

令和 5 年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

脱細胞化組織利用機器
審査 WG 報告書

令和 6 年 3 月

審査 WG 座長 古川 克子
東京大学大学院 工学系研究科

報告書目次

1. はしがき.....	1
2. 委員名簿.....	3
3. 事務局調査報告書：メーカヒアリング資料.....	5
4. 脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する評価指標（案）	9
5. 参考資料	
(1)TF 会議議事概要	17
(2)WG 会議議事概要	31
(3) 合同検討会報告資料.....	37
(4)厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策 研究事業調査報告書	
(5) 関連学会のご意見・ご要望と審査 WG の回答.....	113

はしがき

細胞を用いたアプローチである再生医療研究は、世界中から注目されているにも関わらず、未だに臓器移植に代わる治療手段として捉えられるほどに技術が完成した臓器はない。近年、iPS（人工多能性幹）細胞、ES（胚性幹）細胞や成体幹細胞の分化誘導法に関する目覚ましい成果が報告されているが、複数種類の細胞から構成される凝集塊を分化誘導するオルガノイド研究から3次元構造をもつ臓器/組織形成につながる技術は、乗り越えなければならない多くの課題が山積しており、新しい技術の開発が必要な状況にある。一方、臓器不全・臓器障害・臓器欠損がある場合、古くて新しい治療手段である臓器移植は未だに有望な手段であるが、ドナー不足、免疫反応、免疫抑制剤の接種など、現状の日本において多くの問題があるのも事実である。

そのような背景のなか、生体工学分野等においては、動物の生体組織から細胞および細胞成分を除去する脱細胞化処理を施した生体材料を利用した医療機器の開発がすすめられ、当該材料は移植用、再生医療用の足場材料としての利用と応用が注目されている。2008年に報告された界面活性剤による脱細胞化臓器モデルは、臓器構造が一定に保たれた状態で、そこに細胞が入り、臓器としての機能が発揮される可能性が示された。脱細胞化組織は新しい再生臓器モデルとして注目され、欧米や中国では、脱細胞化組織由来の臓器作製を目指す企業が多数あり、製品数も増え続けている。日本での既承認品はクックメディカルジャパン合同会社のOASIS®細胞外マトリックスのみに限られているものの、今日、脱細胞化組織の研究開発は盛んになってきている。このような背景から、近い将来に來たる脱細胞化組織を利用した医療機器の承認審査時に考慮すべき評価項目を記載した“評価指標”の必要性が高まっている。

平成27、28年度の次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業において、「生体由来材料を利用した新規製品を有する医療機器に関する評価指標」の素案が作成された。当該評価指標は生体由来材料全般を対象としているが、近年、脱細胞化組織利用機器が海外を中心に多く上市されたことから、令和5年度に当該機器に特化した“脱細胞化組織利用機器審査ワーキング（WG）”が設定されるに至った。

本WGは“生細胞を含まないヒト以外の動物種に限定し、脱細胞化組織を利用した医療機器の品質および安全性の評価指標（案）の作成“を目指して2年間の活動を展開した。本指標（案）が、脱細胞化組織の作製者・評価者に製品開発の方向性を示し、幅広い脱細胞化組織開発の基盤となると共に、脱細胞化製品に関わる承認審査を迅速化させ、製造企業と行政審査の双方にとって有益な情報となることを期待している。

脱細胞化組織利用機器審査WG座長
古川克子

令和5年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会(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

脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループ 委員名簿

座 長：古川克子 東京大学 大学院工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻・機械工学専攻 准教授

ワーキンググループ委員（五十音順）：

佐久間 一郎 東京大学 大学院工学系研究科 医療福祉工学開発評価研究センター
教授

寺師浩人 神戸大学 大学院医学研究科 形成外科学 教授

塙 隆夫 東京医科歯科大学 名誉教授

横山詩子 東京医科大学 細胞生理学分野 主任教授

タスクフォース委員（五十音順）：

岩崎清隆 早稲田大学 理工学術院 先進理工学研究科
共同先端生命医科学専攻 教授

岸田晶夫 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
生体機能修復研究部門 物質医工学分野 教授

八木 洋 慶應義塾大学医学部外科学（一般・消化器）専任講師

山岡哲二 公立小松大学保健医療学部臨床工学科 教授

厚生労働省：

中山智紀 医薬局 医療機器審査管理課 課長

井上大輔 医薬局 医療機器審査管理課 再生医療等製品審査管理室長

宮坂知幸 医薬局 医療機器審査管理課 医療機器規制国際調整官

高橋彩来 医薬局 医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官

飯島 稔 医薬局 医療機器審査管理課 プログラム医療機器審査管理室長

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：

矢花直幸 医療機器審査第二部 部長

白土治己 医療機器審査第二部 審査役

岩田理沙 医療機器審査第二部 審査専門員

清川千秋 医療機器審査第二部 審査専門員

小川将仁 医療機器調査・基準部 部長

岡本 はる奈 医療機器調査・基準部 医療機器基準課 基準専門員

国立医薬品食品衛生研究所（審査 WG 事務局）：

山本栄一 医療機器部 部長

野村祐介 医療機器部 第一室 室長

加藤玲子 医療機器部 第二室 主任研究官

福井千恵 医療機器部 第一室 非常勤職員

オブザーバ：

十河 友 経済産業省 商務・サービス G ヘルスケア産業課

医療・福祉機器産業室 室長補佐

泉水優佑 経済産業省 商務・サービス G ヘルスケア産業課

医療・福祉機器産業室 係長

山根 史帆里 経済産業省 商務・サービス G ヘルスケア産業課

医療・福祉機器産業室 係長

浦 綾夏 経済産業省 商務・サービス G ヘルスケア産業課

医療・福祉機器産業室 係員

幸寺玲奈 経済産業省 商務・サービス G 生物化学産業課 課長補佐

芝原摂也 経済産業省 商務・サービス G 生物化学産業課 専門職

西田正浩 産業技術総合研究所 健康医工学研究部門 総括研究主幹

桜井智也 日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部

医療機器研究開発課 主幹

森内将貴 日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部

医療機器研究開発課 主査

多田 稔 日本医療研究開発機構 創薬事業部 規制科学推進課 課長

栗原宏之 日本医療研究開発機構 創薬事業部 規制科学推進課 調査役

堀切陽介 日本医療研究開発機構 創薬事業部 規制科学推進課 主幹

事務局調査報告書

メーカーヒアリング資料
(脱細胞化組織利用審査 WG 提出資料)

事務局調査報告書
OASIS細胞外マトリックスにおける非臨床評価

当該機器は以下の原理に基づく

細胞を取り囲み結合する構造と機能を持つ複合体である。細胞移動および内部成長を促進する足場として機能し、以下の手段により創傷治療を導き調整する。

- 細胞と基質間の動的なシグナル伝達を行う
- 受容体を媒介する結合作用により細胞を活性化（細胞の複製、成長因子の分泌）
- ヘパラン硫酸（一部の成長因子の生理活性に必要なプロテオグリカン）を提供する
- 成長因子の分解を抑制する

以上のように、細胞を提供することなく宿主細胞の代謝、接着、遊走を促進。ブタ小腸粘膜下組織（SIS）を原材料とする。

非臨床試験における安全性、品質の評価項目及び当該項目の試験結果と審査側は以下の通りである。

①非臨床試験における安全性、品質の評価項目

評価項目	試験
物理的、化学的特性	・形状 ・寸法（メッシュ開口部も含む） ・外観 ・無菌性保証水準（SAL）とその担保方法 ・エチレンオキサイド滅菌の残留物 ・物理的、化学的特性（安全性） 機械的応力が加わることがないため、臨床使用における安全性に関して、物理的特性評価は不要である。 全て哺乳類種の天然素材を用いて製造されており、本品の臨床使用における安全性に関して、化学的に関連する懸念事項はない。
生物学的安全性	ISO10993-1：2009医療機器のカテゴリ「表面接触医療機器、損傷表面、長期的接触」で、生物学的リスクアセスメントにおいて対処すべきエンドポイントとされている以下の項目について、評価を実施した。試験を実施した項目については、ISO10993に基づき実施した。

	細胞毒性（Elution Test）、感作性（GPMT）、急性皮内反応（皮内投与）、遺伝毒性（マウスリンフォーマ試験）、エンドトキシン（USP）、亜慢性毒性（ラット皮下埋植4週、18週）
化学的・生物学的検証（機器の性能評価）	製造工程により、身体の治癒反応を支援・促進するとされているSISに内在する天然成分が、除去・破壊されることなく有効期間を通じて維持されることを確認。含有量、活性等を評価。
品質（生物由来原料基準に適合しているか、滅菌が達成されているか、安定性が確認されているか）	EOG滅菌 ・EOG残留物。 安定性試験 ・24カ月室温保存したものを使用。 ・SISに内在する天然成分等の生物学的特性、無菌性、包装の完全性（染料浸透）。 原料の由来に関する情報 ・ISO22442-2に準拠。 ・米国等の認定飼育、処理施設で適切に処理。 ・米国農務省による食用基準適合ブタ。 ・受入日、獣医による検査、バッチ識別情報、小腸処理の記録等を確認。 ウイルス不活化処理工程の情報 ・SIS及び不活化工程の最悪条件モデルでバリデーション評価。 ・ウイルススパイクによって評価（計4種の人畜共通病原体ウイルスでISO 22442-3において要求されるウイルス代表型）。 ・モデルウイルスを用いたPCR法による評価。
コンセプトどおりに組織が再生していることの評価（動物を用いた埋植試験により、機能評価、組織病理学的評価等を行う）	フィージビリティ試験（ブタ） ブタの全層皮膚欠損創へのSIS単独移植試験：比較試験において、肉眼的形態記録、生着、収縮、再上皮化、病理解析、その他で評価。 ブタの全層創傷における分層植皮試験：分層植皮を支持する皮膚代替物としての評価、生着や収縮小を評価。

②当該項目の試験結果と審査側の評価

非臨床試験成績として、生物学的安全性、安定性、性能及び効能に関する試験成績が提出され、特段の問題は認められなかった。物理的、化学的特性は性能試験において評価され、機械的安全性に係る設計検証は本品において省略された。ウイルスクリアランス試験成績が提出され、問題無いと判断されたが、組織内部への浸透を考慮し、追加試験が実施された。生物由来原料に係る部分について特段問題はない。

以上

脱細胞化組織利用機器の品質及び
安全性に関する評価指標(案)

脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する評価指標（案）

1. はじめに

近年、生体組織から細胞を死滅（物理的、化学的处理等）させると共に細胞の構成成分を除去（酵素処理、界面活性剤洗浄等）して得られる脱細胞化組織を用いた革新的な医療機器の開発が進められている。当該機器は、生体組織の細胞外マトリックス（ECM）による微細な組織構造等が保持されている。また、生体適合性、生体機能代替性に優れていると共に、耐久性、成長性等が期待されることから、米国を中心に多くの製品が上市されている。国内においても、産業動物等の脱細胞化組織を利用した医療機器の研究開発が進んでいる。当該機器は、組織の形状を保持した状態、あるいは更なる加工を経て作製され、身体機能回復や組織修復能を有することから、再生医療用の足場材料としても注目されている。本邦では生体由来材料全般に係る「生物由来原料基準」は整備されていると共に、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」（薬生機審発 0523 第 2 号、別紙 2）も通知発出されているが、脱細胞化組織利用機器に特化した評価指標は未整備である。当該機器の性能に係る評価は製品の適用分野毎に設定する必要があるが、脱細胞化組織全般における基本的な品質や安全性の具体的な評価項目は定められていないのが現状である。

このような背景を踏まえ、脱細胞化組織利用機器の品質・安全性を、科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価することを目的とし、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」を基に、当該機器の評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、内在する生細胞を死滅させる工程及び、死滅した細胞の構成成分を除去する脱細胞化プロセスを経て得られた動物由来組織を材料として製造された医療機器全般を対象とする。当該機器は、生体内で分解・吸収され、自己組織に置換され得る特性を有する。

本評価指標の対象となる動物由来脱細胞化組織を利用した医療機器は、以下の 3 例に大別される。

- ◎原料である生体組織等の形態を保持したまま、生細胞を死滅させると共に、細胞の構成成分を除去する工程を経て得られた組織を利用した医療機器
- ◎上記で得られた材料を粉体やゲル状等に加工し、利用した医療機器
- ◎生体内で人工材料等を利用して、目的とする生体組織等を一定の形態に構築した後、生細胞を死滅させると共に、細胞の構成成分を除去する工程を経て得られた組織等を利用した医療機器

ヒト由来組織及びヒト並びに動物細胞を用いて細胞工学技術によって作製した組織は対象としない。また、それらから細胞を死滅または除去した機器は対象としない。しかしながら、ヒト由来組織を材料とする機器や、再生医療等製品の原材料として用いる生体由来材料の評価において本評価指標の適用が可能な場合、その適用を妨げるものではない。本評価指標の対象であるか判断が困難な場合は、必要に応じて医薬品医療機器総合機構（PMDA）の相談制度を利用することが推奨される。

3. 本評価指標の位置付け

本評価指標は、近年技術革新の著しい脱細胞化組織を利用した医療機器を対象とし、その評価にあたり現時点で必要と思われる事項を示したものである。よって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂が必要なものであり、承認申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

脱細胞化組織を利用した医療機器の評価に関しては、個別の製造方法及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って、柔軟に対応することが必要である。また、本評価指標以外に現存する国内外の関連ガイドライン等を参考にすることも考慮すべきである。

個別の製品において必要となる評価項目の選択、検討等や評価に懸念がある際には、必要に応じて PMDA の相談制度を利用することが推奨される。

4. 評価にあたって留意すべき事項

（１）基本的事項

製品毎に製造プロセスが異なるため、そのプロセスに起因した個別に留意すべき項目も存在するが、本項では主としてこれらに共通して評価、留意すべき非臨床試験の品質、安全性に係る項目を列挙する。

① 開発の経緯、品目の仕様、当該品目及び必要に応じ、類似品の国内外での使用状況（販売数量や不具合報告例を含む）、設計開発と原理、目標とされる使用方法等を明確に示すこと。

②製品の概要について、以下の事項を参考として明確にすること。

ア) 使用目的又は効果

適応となる疾患、臨床上の必要性、期待する効果

イ) 形状、構造及び原理

外観形状、構造（構成品の組合せ方法、空隙率、層構造等）、原理、機能等

ウ) 材料の由来（原材料）

「生物由来原料基準」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）を遵守して生

体由来材料を利用することになるが、その際、病原体による感染の可能性及び一定の品質を維持するために以下の点を考慮し、必要な原材料規格を原材料欄に記載すること。

- ・原材料として用いられる組織、ECM 等の起源及び由来（動物由来組織の選択理由）
- ・入手方法及び経路
- ・採取部位及び採取方法の妥当性

原材料を採取するにあたっては、その採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違い防止やクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

- ・採取動物の健康状態等、選択基準及び適格性
ドナースクリーニング（実施した検査項目、検査方法）や適切な規格を利用した感染性評価の有無を示すこと。
- ・トレーサビリティ（記録の整備、保管の具体的方策）

その他、最終製品が脱細胞化組織以外の材料と複合化したものとなる場合は、その材料に関しても上記項目に留意し、それらの知見を明らかにすること。

なお、「生物由来原料基準」の関連通知である「生物由来原料基準の運用について」（平成 26 年 10 月 2 日付薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号）等も参照すること。その他の参考になる通知として、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」（平成 12 年 12 月 26 日付医薬発第 1314 号）の別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」がある。

エ) 製造方法

採取動物（ウシ、ブタ等）・採取部位等、原材料の特性を考慮し、製品が適切な方法で製造されていることを示す。工程の製造条件によって製品の使用目的、性能等が影響を受ける場合においては製造条件を記載すること。現時点で想定される具体的な記載項目例を以下に示すが、製品の特性に応じた記載項目の選択、追加が必要となることに留意すること。

- ・受け入れ検査
 - 各種記録の保管
 - 組織採取の工程の標準作業手順書の適切性
 - 原材料動物の病歴、健康状態の確認方法
- ・ロットの規定、構成、取り違い防止策

- ・製造工程（生細胞の死滅及び細胞の構成成分の除去方法を含む）
- ・製造に使用した薬品・添加剤成分の種類及び配合量等とその残留量及び影響
- ・製造工程における微生物学的モニタリング（細菌、真菌等）
- ・保存方法（滅菌容器、温度、湿度）と保存期間

オ) ウイルスクリアランス

ウイルス等、感染性物質の不活化／除去処理と、当該処理方法に関する妥当性及び評価（組織構造が保持された状態でウイルス不活化／除去処理を行う場合は、組織深部におけるウイルス不活化／除去に関する評価を含む）については以下を参考とする。

- ・ウイルス不活化／除去は2つ以上の工程を実施することが望ましい
- ・不活化／除去工程のワーストケースモデルも考慮したバリデーション評価
- ・組織深部への処理液の浸透や放射線等による組織深部のウイルスの不活化等を評価
- ・ドナー動物の微生物学的特性に応じた、適切なモデルウイルス（人畜共通病原体ウイルスで ISO 22442-3 や ICHQ5A において要求されるウイルス代表型や、内在性レトロウイルス等を数種）を選択し、ウイルススパイクにより評価

カ) 滅菌

無菌性保証水準(SAL)を担保するためのバリデーションを行う場合には、令和4年10月17日付薬生監麻発1017第1号「滅菌バリデーション基準の制定について」等を参考にすること。適用した滅菌処理による最終製品の物理的、化学的特性への影響を評価すること。エチレンオキサイド滅菌を行う品目の場合は、滅菌後に残留するエチレンオキサイド及びエチレンクロロヒドリンに関する試験を実施すること。

- ③ 品質及び安全性に係る特性の判断基準としては「適用部位」、「使用方法」等を考慮し、製品の設計仕様に基づき適切な規格値を設定すること。また、原材料由来のバラツキを考慮した上で臨床上許容可能な規格値を設定することが望ましい。

（2）品質及び安全性に係る試験

製品の品質及び安全性を裏付ける試験等は、従来の医療機器に共通して求められる各種評価項目のほか、本評価指標が対象とする脱細胞化組織を使用した医療機器特有の項目について留意して実施する必要がある。脱細胞化組織を加工して使用する医療機器においては、生体本来の組織構造を兼備しているという、人工的に合成・製造する手法では成し得ないと考えられる特徴を有していることもあるため、その適切な評価は重要で

ある。

以下に、一般的に留意すべき点を示す。

①物理的、化学的特性

脱細胞化プロセスを経た最終製品についてその形状、構造、使用部位、目的に応じた適切な試験を選択してその影響を評価する必要がある。同プロセスによって、細胞の構成成分の除去のみならず、組織構造を構成しているコラーゲン、エラスチン等のECM成分の除去及び組織構造の変化を伴うものが多い。これらの変化が最終製品の物理的、化学的特性に影響を及ぼす場合もあるため、必要な場合には期待される特性を保持しているかについて、評価が必要である。なお、本評価指標の対象は最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収される場合がある。現時点では、生体内での分解挙動を明確に追跡する有効な手段は確立されていないため、可能な限り、分解の有無が製品の物理的特性及び安全性に与える影響について考慮すること。現時点で想定される具体的な評価項目例を以下に示すが、生物学的安全性試験や動物試験の結果によって補完可能な項目もある。

ア) 形状、寸法、外観

イ) 分解特性

②脱細胞化の評価

細胞残渣が安全性に影響を与えることがあると共に、脱細胞化の程度を評価できることから、細胞残渣に関する評価を実施することが望ましい。残渣評価の際には以下の事項が参考となる。

ア) 組織染色 (Hematoxylin-eosin 染色等)

脱細胞化処理が組織に及ぼす影響を評価する。HE 染色によって、脱細胞化の程度を補助的に評価することもできる。

イ) 組織内の DNA 量

脱細胞化処理による組織内の細胞核の除去性能を示す一つの指標となる。

ウ) 生理活性物質

開発機器のコンセプトが脱細胞化組織に残存する生理活性物質を利用した治癒促進等である場合、機器に含まれる生理活性物質が品質に重要な要因となる。開発機器が当該コンセプトを有する場合、脱細胞化プロセスによって、細胞の構成成分の除去のみならず、生理活性物質等が、有効期間を通じて除去・破壊されることなく、一定量維持されていることを確認する必要がある。

エ) その他

必要に応じて DNA だけではなく糖鎖やタンパク質等 ASTM F3354-19「Standard Guide for Evaluating Extracellular Matrix Decellularization Processes」

に記載の項目を指標とすることも可能である。

③製造工程残渣の評価

製造工程に利用した化合物や酵素類等の残渣も安全性に影響を与えることがある。脱細胞化工程における、ウイルス除去、DNA や抗原除去等を利用した化合物や酵素類等については、その残留量を評価すること。また、架橋処理を行っている場合には、架橋度、架橋材等の不純物の残量や生成される副産物の種類や特性等を評価すること。

④ 生物学的安全性

「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方」(令和2年1月6日付け薬食機発 0106 第2号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知 別紙)を参考に、JIS T0993-1 又は ISO 10993-1 に準拠して評価すること。抽出液による評価は脱細胞化組織に関しては不適合である場合が多いため、試験結果を評価する際には十分に考察することが望ましい。

⑤ 力学的特性

対象とする医療機器の形状、構造、使用部位、目的に応じて、ワーストケースも設定し、以下に例示した項目を参考に、その力学的特性等を評価すること。なお、製品の特性に応じて評価項目を選択、追加する必要があることに留意すること。

- ア) 引張強さ
- イ) 圧縮強さ
- ウ) 引裂強さ

⑥ 熱特性

対象とする医療機器の形状が粉体等、力学的特性評価が困難な場合は、材料の熱変性温度等が ECM の構造及び組成の変化の評価も有用となる。

- ア) 示差走査熱量測定
- イ) 熱重量分析
- ウ) 熱機械分析
- エ) デイラトメトリ等

⑦安定性

脱細胞化組織を原材料とする医療機器では、保存期間における組織等の安定性を考慮して以下の点を評価すること。

- ア) 機器として求められる性能を担保できる有効期間を設定するとともに、その期間にあっては性能が維持できること。

イ) 無菌性が担保できること。

ウ) 包装の完全性(染料浸透等)についても有効期間中に性能を維持できること。

(3) 非臨床試験

生体適合性と機能性の面で安全性又はその他の性能等を動物試験等で評価する場合がある。動物を利用する場合は以下の点を参考に選択する。

①試験動物

ア) 動物の種類とヒトへの外挿性(解剖学的、生理学的特徴等)

イ) 動物への手技と臨床における手技との比較考察

②試験プロトコル

ア) 評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者

イ) 比較対象(既存の治療に対する同等性、優位性の評価)

ウ) 計測データ(生理学的及び力学的データ等)

エ) 例数の設定とその妥当性

オ) 解析における統計学的手法の妥当性

③評価にあたって考慮すべき点

ア) 品質、安全性及び有効性に影響を及ぼす細胞浸潤の程度、経過及びその細胞の種類

イ) 組織構造変化

ウ) 一定期間再建後の力学的特性変化

エ) 異物反応や炎症等の程度

オ) 製品の性能に係る設計仕様の充足度

カ) 生体に対する有害事象の程度及び頻度

(4) 臨床試験

脱細胞化組織利用機器は開発機器の臨床的位置づけによって、評価すべき性能が異なるため、機器ごとに評価項目を検討する必要がある。従って、本評価指標では、非臨床試験の品質と安全性を主軸とし、項目を整理している。臨床試験の一般的な項目に関しては、薬生機審発 0523 第 2 号、別紙 2、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」が参考になる。

参考資料(1)

脱細胞化組織利用機器審査 WG
TF 会議議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループ
令和5年度第1回TF会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和5年7月21日

1. 開催日時 2023年6月12日(月) 14:00～17:00

2. 場所 WebEX/現地ハイブリッド開催

3. 出席者（敬称略）

TF委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、岸田 晶夫（東京医科歯科大学）、八木 洋*（慶應義塾大学）、
山岡 哲二（国立循環器病研究センター）

厚生労働省：宮坂 知幸*、高橋 彩来*

総合機構：岩田 理沙*、清川 千秋*、岡本 はる奈*

審査WG事務局：山本 栄一、野村 祐介、加藤 玲子、福井 千恵

オブザーバー（WG座長）：古川 克子*

*Web参加者

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：脱細胞化組織利用機器審査WG委員名簿

資料3：R5年度活動計画案

資料4-1～4-4：国立衛研研究紹介

資料5：OASISの評価項目

資料6：評価指標案たたき台

資料7：評価指標案コメント表

参考資料1：薬生機審発0523第2号、別紙2、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」

参考資料2：ASTMに関して

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

事務局及び厚生労働省の開催挨拶後、今年度新規参加者の自己紹介を行った。配布資料の確認後、事務局より本事業の概要、本WGの令和5年度活動計画及び第1回TF会議のポイントが紹介された。主な内容は以下のとおりである。

(1) 活動計画

今年度の主な作業は、当該機器に対する評価指標案を作成し、報告書の形で厚生労働省に提出

することである。その過程で、連携学会であるバイオマテリアル学会及び人工臓器学会に査読を依頼し、コメント対応して評価指標案を完成させる計画である。その後、R6 年度に厚生労働省から、評価指標案に対するパブリックコメントの募集がかけられ、その対応の後に厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知として発出される。事務局側で、昨年度の報告書の内容や H30 年度に提出された「生体由来材料を利用した新規機能を有する 医療機器に関する評価指標案」などを基に脱細胞化組織に特化した評価指標案のたたき台を作成した。当該案を基に、TF 会議を 3 回、WG 会議を 3 回予定している。問題なく進めることができれば、各 2 回実施を想定している。

(2) 第 1 回 TF 会議のポイント

国立衛生研究所医療機器で実施している脱細胞化組織に関する研究紹介、OASIS 細胞外マトリックスにおける非臨床評価の紹介、事前コメント対応及び評価指標案を作成することである。

5-2. 話題提供

(1) 国立衛研での研究紹介

資料 4-1, 4-2, 4-3 および 4-4 に基づき、R4 年度 AMED 事業および厚労科研（Prism）での研究結果を紹介された。主な内容は以下のとおりである。

- 1) 残留物評価について
- 2) 生物学的安全性試験について
- 3) 分解挙動について
- 4) 一般財団法人日本規格協会に調査依頼し、以下の報告を得ている。
 - 脱細胞化組織に関する知財動向
 - 関連規格リスト
 - 医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査—脱細胞化組織

(2) OASIS 細胞外マトリックスにおける非臨床評価

資料 5 に基づき、Cook Medical Japan が OASIS 細胞外マトリックスの申請時に実施した非臨床試験における安全性、品質の評価項目について公表できる範囲を紹介した。

5-3. 総合討論

(1) 評価指標案の精査

コメント表に寄せさせた意見をもとに TF 全体で討議した。主な討議内容は以下のとおりである。

- 現行の「はじめに」の記載内容が当該評価指標用としては適していないと思われる。
 - ⇒ WG 座長及び事務局でたたき台を作成する。
- 「死滅する」は日本語としておかしい。
 - ⇒ 「医療現場における滅菌保証のガイドライン 2021」で使用されている「死滅させる」に修正する。
- 「2. 本評価指標の対象」についての第一パラグラフの記載を以下のように修文した。
 - 「本評価指標は、内在する生細胞を死滅させる工程及び細胞成分を除去する脱細胞化プロセスを経て得られた動物由来組織を材料として製造された医療機器全般を対象とし、

ヒト由来組織や iPS 等のヒト細胞を細胞工学技術によって作製した組織は対象としない。」

- 2.②項は粉体やゲルを想定して記載していたが、「再構築」という表現が何を意図しているのか理解しづらい。

⇒ ②を「①で得られた材料を加工し、利用した医療機器」と修正した。

- 4./(1)/②項の「ウ) 材料の由来 (原材料)」に記載の「動物組織採取時のドナースクリーニングの内容」の表現は食肉処理場から原料を入手すると想定される日本の現状に不適であることから「採取動物の健康状態」と修正した方が良い。IS022442 (Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives) 作成時もスクリーニングの必要性について討議され、獣医師の管理が必要とされたはずであり、日本国内の食肉処理場では獣医師が病気の動物は出荷しないように管理しているはずである。ただし、IS022442 については再度確認して欲しい。

⇒ 提案に従い修正した。IS022442 については事務局で確認する。

- 同上の項における括弧書きの (ウインドピリオドを設定した上での感染性評価～) は不要ではないか。

⇒ 提案に従い削除した。

- 4/(1)/②項の「エ) 製造方法」に記載の採取対象 (ウシ、ブタ、ダチョウ、ヒツジ等) は (ウシ、ブタ等) でいいのではないか。

⇒ 提案に従い修正した。

- 4/(1)/②項の「エ) 製造方法」の受け入れ検査の記載の部分に「ドナーの病歴」とあるがこれは一般的な表現なのか。

⇒ 「ドナーの病歴」は移植時に利用されるが、今回の評価指標では適切ではないと思われる。「原材料動物の病歴」で同等の意味となるので、こちらに変更してはどうか。

⇒ 提案に従い修正した。

- 4/(1)/②項の「オ) ウイルスクリアランス」に「ウイルス不活化は2つ以上の工程に取り組むことが望ましい」とあるが、2つ以上の根拠を示して欲しい。

⇒ PMDA 内で確認し後日回答することとなった。

- 同上の「取り組む」より「実施する」がより適切な表現と思われる。

⇒ 提案に従い修正した。

- ウイルス不活性化の方法は、熱、pH、界面活性剤の中から2つを選択すればよいのか。

⇒ ウイルス不活性化の方法は複数存在すると思われるが、その中でもウイルスの不活性化が検証されている方法から選択する必要がある。

- 4/(1)/④項に「残存生細胞等の有無を検討すること」の記載は不要ではないか。

⇒ 既に、基本事項に脱細胞化の確認事項が記載されていることから不要と考える。

⇒ 提案に従い削除した。

- 4/(2)項の「また、糖鎖やタンパク質等、生体由来成分の生物学的特性評価も品質に影響するため、特有益な項目となる。」は具体的に何を意図しているのか。

⇒ OASIS 細胞外マトリックスの資料中の表記を参考に記載した。

⇒ すべての脱細胞化組織に当てはまる事項ではないことから、この位置に記載するのは不適切と思われる。

⇒ 4/(2)/②に新たに「カ) 生体由来成分」項を新設し、適切に修文後、追記する。

- 4/(2)/① 「物理的、化学的、生物学的特性」から生物学的特性を削除した方がよい。
 - ⇒ 4/(2)/① 「物理的、化学的特性」と修正した。
- 4/(2)/①のア)～ウ)は『薬生機審発0523第2号、別紙2』を参考にして記載していたが、脱細胞化組織に対して必要と考えられる項目を整理し直し、並び順と記載を以下のように修正した。
 - ⇒ ア) 形状、寸法、外観
 - ⇒ イ) 分解特性
- 4/(2)/①の「エ) 生物学的特性」に記載されている内容は有効性に関わること事項であると思われるが、「オ) 残留物」と同じ括りにしても良いと思われる。
 - ⇒ 4/(2)/② 「脱細胞化の評価」という項目を新たに設定し、原案の「オ) 残留物」の項に列挙されていた事項と並列にして記載することとした。
 - ⇒ その際、原案に記載されている「DNAをはじめとした残留物の定量評価においては、～ことが多い。」の内容はまだ一般化されていない方法である。記載するには時期尚早であることから削除した。
- 新たな4/(2)/② 「脱細胞化の評価」に列挙されている項目の一つである「組織染色」では、脱細胞化処理後も期待される構造を維持できているかの確認が主の目的であり、脱細胞化の程度の評価にも補助的に利用できる旨が記載されていることから、「ただし、～共通認識はない。」までは削除してよいと考える。
 - ⇒ 提案に従い修正した。
- 新たな4/(2)/② 「脱細胞化の評価」に列挙されている項目の一つである「抗原性物質」に記載のある α -Galはヒト以外の哺乳類に存在することから、異種移植の際にヒトの超急性拒絶の原因になると考えられているが、異種組織をそのまま使うのではなく脱細胞化処理と滅菌処理をした組織の特性に関しては現時点では十分な科学的根拠が示されておらず、特出しする必要はないと考える。
 - ⇒ α -Galやブタの内在性レトロウイルスであるPERVは、過去の生体由来材料を利用した機器において重篤な不具合等の報告はない。
 - ⇒ 添付文書として、 α -GalやPERVについて、現時点で証明されることや懸念点について記載してはどうか。
 - ⇒ 岸田委員と山岡委員で調査。
 - ⇒ 生の動物組織の移植であれば、 α -GalやPERVなどについても評価した方が良いと思われるが、脱細胞化処理を施した組織ではこれらの物質は完全でなくとも除去されている。移植組織と脱細胞化組織の違いは切り分けておく必要があると思う。
 - ⇒ 「脱細胞化の評価」項は再考が必要である。
- 「機械的安全性」を新たな4/(2)/④ 「力学特性」と修正した。
- 「熱安定性」を新たな4/(2)/⑤ 「熱特性」と修正した。
- 「安定性及び耐久性」を新たな4/(2)/⑥ 「安定性」と修正した。
 - ⇒ さらに、同項目のア)の書き出しを「力学的、生物学的及び形態学的に求められる条件を適切に規定すると共に、それらを評価して機器として求められる性能を担保」から「機器として求められる性能を担保」と修正した。
- 4/(2)/⑦ 項の「ウ) 免疫学的反応の有無（異物反応や炎症等）」を「異物反応や炎症等」と修正した。

- 4/(2)/⑦ 項の「ウ) 適用部位における腫瘍形成有無」に関しては、細胞を使用しないことから腫瘍形成は危惧される案件ではないと考える。
⇒ 提案に従い削除した。
- 4/(2)/⑦ 項の「ウ) 製品の性能に係る設計仕様の満足度及び改善点」に関しては、満足度という評価はなされない上、改善点を記載する必要はない。むしろ改善して製品化されることから「充足度」としてはどうか。
⇒ 提案に従い「製品の性能に係る設計仕様の充足度」と修正した。
- 4/(2)/⑦ 項の「ウ) 動物実験で確認する項目に関わる機器不具合」は、薬生機審発0523第2号、別紙2に記載があったことから、そのまま踏襲したが意図が分からない。削除してはどうか。
⇒ 削除することとなった。
- 試験デザインの説明文にある、「組織由来の感染症のリスクを考慮して検討すること」を「リスクを検討する」だけにしてはどうか。
⇒ 提案に従い修正した。

(2) 次回会議までの進め方

第1回会議の討議を踏まえて、委員、PMDA、事務局で調査、確認、修正を行う。評価指標案改訂版をメール審議した上で、次回の会議でさらに議論を深めることとなった。以下に各作業内容を記す。

<TF 委員>

岸田委員及び山岡委員：PERV に関する現状調査
次回会議に向けて、たたき台を再確認、コメント募集

<PMDA>

ウイルス不活化工程の回数、方法に関する情報整理

<事務局>

IS022442-1 の確認
座長と「はじめに」及び評価指標案全体の精査

今後の主な流れは以下のとおりである。

- 第2回会議 8月21日(月) 14:00～17:00
 - 第3回会議 11月14日(火) 14:00～17:00
- 場所：オフィス東京 T3 会議室

◎WG

- 第1回会議 10月4日(水) 14:00～17:00
 - 第2回会議 11月29日(水) 14:00～17:00
- 場所：オフィス東京 T3 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループ
令和5年度第2回TF会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和5年9月11日

1. 開催日時 2023年8月21日(月) 14:00～17:00

2. 場所 WebEX/現地ハイブリッド開催

3. 出席者（敬称略）

TF委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、岸田 晶夫（東京医科歯科大学）、八木 洋（慶應義塾大学）、
山岡 哲二（国立循環器病研究センター）

厚生労働省：高橋 彩来*

総合機構：白土 治己*、岩田 理沙*、清川 千秋*、岡本 はる奈*

審査WG事務局：山本 栄一、野村 祐介、加藤 玲子、福井 千恵

オブザーバー（WG座長）：古川 克子*

*Web参加者

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：脱細胞化組織利用機器審査WG委員名簿

資料3：第1回会議議事概要案

資料4：ウイルス不活化工程数に関して

資料5：ISO 22442 抜粋

資料6：評価指標案たたき台

資料7：評価指標案コメント表

参考資料1：薬生機審発0523第2号、別紙2、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」

参考資料2：ASTMに関して

参考資料3：ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価

5. 議事内容

5-1. 配布資料の確認

(1) 前回会議議事概要案の確認

資料3に基づき、第一回会議議事概要案の修正について事務局より説明した。

5-2. 調査報告

(1) ウイルス不活化工程について

PMDA より提供された資料 4 と参考資料 3 に基づき、ウイルス不活化工程数を含めウイルス不活化工程に関する考え方を紹介された。

(2) ISO 22442 について

資料 5 に基づき、生体由来材料のソーシングとウイルスクリアランスの考え方について事務局より紹介された。主な討議内容は以下のとおり。

- 生体由来材料の認証には獣医師による判定が必須である。
- 全頭検査が必要なのか。
 - ⇒ ISO 22442 が作成された当時は、ウシにおいては全頭検査されていたと記憶している。少なくともメディカルグレードの臓器の採取には獣医師の判断が必要とされていたと理解しているが、正確なところはわからない。実際に臓器を採取している芝浦臓器等に確認する必要がある。
 - ⇒ 脱細胞化製品の原材料は生物由来原料基準の対象になることから、PMDA では、飼育場の管理について各国の規制要件や、飼育場の SOP 等に基づいて説明してもらっている。故にドナー動物の飼育管理状況については、それらの要件への対応状況の適切な説明があれば、個体管理まで要求はしていない。

(3) ブタ内在性レトロウイルス PERV について

- PERV には感染性と非感染性のものが存在しており、ヒトの細胞に感染するとの報告はあるが、感染後の動物についての論文は探し出せていない。
- 10 年ほど前の食品協会で、ドイツにおけるブタの飼育関係者のサーベイランスデータが発表された。ブタに噛まれた経験のある人やブタの血液を取り扱う人の中で PERV が検出されることはなかったとの内容であった。当該論文や報告が検索で見つけ出せない。このような裏付けのない状況で PERV の感染性について公に明言するのは、難しいと結論した。
- 10 年前に PERV について調査したが、有害事象の報告はなかった。加えて、脱細胞化組織を利用した医療機器に関しては、ウイルス不活化工程を 2 つ以上実施することが望ましいとされていることから、現状で特定ウイルスについて特段記載する必要はないと考える。

(4) α -Gal について

- 炎症は起こると想定されるが、炎症が製品の安全性や性能に影響するか否かが問題であり、生安性試験で評価できると思われることから、特段記載する必要はないと考える。

(5) 調査について

- PERV 及び α -Gal については、評価指標に特記しないとしても、調査研究として現状を整理して報告書に掲載することは、今後の開発者にとって有益な情報になるのではないかと。
 - ⇒ 開発初期段階での論文では、安全性や有効性の試験の対象が製品ではなく、開発途中の品であると想定され、例えば脱細胞化処理組織の安全性やウイルス不活化/除去工程に関して規格に適合したものを対象として評価されているかどうかは不明である。一方、米国では既に 20 種以上の製品が販売されているが、 α -Gal が悪影響を及ぼしている等の報告は聞いたことがない。厳密に管理され製造される製品については、先の 2 つを特出しして調査する必要は

ないと考える。

⇒現状で整理可能で科学的根拠のある情報が少ないことから、今回は報告書にもあえて掲載しないこととする。

5-3. 総合討論

(1) 事前コメント対応

コメント表に寄せさせた意見をもとに TF 全体で討議した。主な討議内容は以下のとおりである。

- 評価指標案全体を通して日本語表現をより適切に修正した。
- 3. 本評価指標の位置付けの項に「個別の製品において必要となる評価項目の選択、検討等や評価に懸念がある際には、必要に応じて医薬品医療機器総合機構の相談制度を利用することが推奨される。」の一文を追記した。それに従い、4/(4)/⑤の「評価項目の選択、検討にあたっては、必要に応じて医薬品医療機器総合機構の相談制度を利用することが推奨される。」を削除した。
- 4/(1)/②項における採取動物の健康状態等の説明として「ドナースクリーニング（実施した検査項目、検査方法）や適切な規格を利用した感染性評価の有無を示すこと」を追記した。
- 4/(1)/②項の「抗原性、発熱性」は生物学的安全性試験で評価されることから、削除した。
- 4/(1)/②項の「エ）製造方法」の初めの一文を「採取対象（ウシ、ブタ等）・採取部位等、原材料の特性を考慮し、製品の適切な製造方法であることを示すこと。」と修正した。
- 4/(1)/②項の「オ）ウイルスクリアランス」の「不活化工程」を「不活化/除去工程」に修正した。
- 4/(1)/②項の「オ）ウイルスクリアランス」に「ウイルス不活化は2つ以上の工程を実施することが望ましい」とあるが、ICHQ5の記載に準じて「実施する」を「組み合わせること」修正してはどうか。
 - ⇒ 日本語のニュアンスだと二つのプロセスを一つにまとめてやるように解釈される場合がある。誤解を生じさせないように「実施する」のままとした。
- 4/(1)/②項の「オ）ウイルスクリアランス」のウイルススパイクによる評価の表現を「ドナー動物の微生物学的特性に応じた、適切なモデルウイルス（人畜共通病原体ウイルスで ISO 22442-3 や ICHQ5A において要求されるウイルス代表型や、内在性レトロウイルス等を数種）を選択し、ウイルススパイクにより評価」と修正した。
- 4/(1)/②項の「オ）ウイルスクリアランス」に「モデルウイルスゲノム DNA の残留で評価（PCR 等）」と記載されているが、組織深層部の評価には当該評価は推奨されていない。例えば、「組織深部への処理液の浸透や放射線等による組織深部のウイルスの不活化等を評価」としてはどうか。
 - ⇒ 組織にウイルスを打ち込んで滅菌工程を確認するということか。また、膜のように薄い対象にはどのように対応したよいか。
 - ⇒ ウイルスをスパイクできた正確な量が不明である等の問題があることから推奨できないと考える。
 - ⇒ 不活化が深部まで実施されているか、科学的に説明できる方法で評価すれば良いと考える。
- 4/(1)/③項の記載に重複や本 WG では取り扱わない有効性と読み取れる内容があったこと

から、「品質及び安全性に係る特性の判断基準としては「適用部位」、「使用方法」等を考慮し、製品の設計仕様に基づき適切な規格値を設定すること。また、原材料由来のバラツキを考慮した上で臨床上許容可能な規格値を設定することが望ましい。」と修正した。

- 4/(2)項は「非臨床試験」と項立てしてあるが、当該 WG では性能や有効性については取り扱わないので整理が必要である。

⇒ 性能や有効性と切り離せない動物試験とそれ以外の留意すべき点とを分けることとした。

⇒ 4/(2)項「⑦動物試験」以外は、非臨床における品質と安全性評価についての記載であることから、4/(2)項「品質及び安全性に係る試験」と変更した。

⇒ 動物試験でしか評価できない品質と安全性評価もあることを鑑みて、新たに 4/(3)項を「非臨床試験」として追加し、動物等を用いて生体適合性と機能性の面で安全性又はその他の性能等を評価する試験が必要な場合に、修正前の「⑦動物試験」の項に例示した点を参考に選択し実施することとした。

⇒ 「使用模擬試験」は性能や有効性の評価が含まれることから、当該評価指標案では使用しないこととした。

- 4/(2)/② 「脱細胞化の評価」における項目を整理し直し、並び順を変更した。
- 4/(2)/②項の「エ) 抗原性物質」の説明文を「抗原性物質の残留量評価は安全性評価の一つの指標となり得る。」と修正した。
- 4/(2)/②項の「(修正前) カ) 生体由来成分」は広すぎると思われることから「オ) 生理活性物質」とし、説明文にも「開発機器のコンセプトが脱細胞化組織に残存する生理活性物質を利用した治癒促進等である場合」と修正した。
- 4/(2)/②項の「オ) 生理活性物質」に「有効期間を通じて除去・破壊されることなく、維持されていることを確認する必要がある。」との記載があるが、徐々に除去されても有効、安全である場合もあることから、この記載は不適と考える。

⇒ 「有効期間を通じて除去・破壊されることなく、一定量維持されていることを確認する必要がある。」と修正した。
- 4/(2)/⑥項の「安定性」の説明をあえて人工材料と比べて論じる必要がないことから「脱細胞化組織を原材料とする医療機器では、保存期間における組織等の安定性を考慮して以下の点进行评估すること。」に修正した。
- 新たな 4/(3)項の最初の説明文を「動物等を用いて生体適合性と機能性の面で安全性又はその他の性能等を評価する試験が必要な場合には、以下の点を参考に選択する。」とした。
- 同 4/(3)項の「ウ) 評価にあたって考慮すべき点」から「治療状況(治療目標の達成度)」を削除した。さらに「異物反応や炎症等の有無や程度」を「異物反応や炎症等の程度」に修正した。
- 先述したように 4/(3)項が「非臨床試験」と修正されてことから、4/(4)項「非臨床性能評価及び臨床試験」を「臨床試験」とした。それに伴い、齟齬がないように説明文を修正した。

(2) 次回会議までの進め方

第 2 回会議の討議を反映させた評価指標案たたき台を基に第 1 回 WG 会議で討議する。最終案について、連携学会への査読依頼となる。

今後の主な流れは以下のとおりである。

- 第3回会議 11月14日(火) 14:00～17:00

場所：オフィス東京 T3 会議室

◎WG

- 第1回会議 10月4日(水) 14:00～17:00
- 第2回会議 11月29日(水) 14:00～17:00

場所：オフィス東京 T3 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループ
令和5年度第3回TF会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和5年11月14日

1. 開催日時 2023年11月14日(火) 14:00～17:00

2. 場所 WebEX/現地ハイブリッド開催

3. 出席者（敬称略）

TF委員：岩崎 清隆（早稲田大学）、岸田 晶夫（東京医科歯科大学）、八木 洋（慶應義塾大学）、
山岡 哲二*（国立循環器病研究センター）

厚生労働省：宮坂 知幸*

総合機構：白土 治己*、岩田 理沙*、清川 千秋*

審査WG事務局：山本 栄一、野村 祐介、加藤 玲子、福井 千恵

オブザーバー（WG座長）：古川 克子*

*Web参加者

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：脱細胞化組織利用機器審査WG委員名簿

資料3：第2回会議議事概要案

資料4：第1回WG会議議事概要案

資料5：評価指標案たたき台

資料6：評価指標案コメント表

参考資料1：薬生機審発0523第2号、別紙2、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」

5. 議事内容

5-1. 配布資料の確認

(1) 前回会議議事概要案の確認

資料3に基づき、第2回会議議事概要案の修正について事務局より説明した。

5-2. 総合討論

(1) 第1回WG会議紹介

資料3に基づき、第1回WG会議について事務局より説明した。主な内容は以下のとおりである。

- 評価指標案全体を通して日本語表現をより適切に修正した。
- 2 項「本評価指標の対象」を大幅改変し、前半に当該評価指標の対象となる医療機器の 3 区分の例を記し、後半に対象外で且つ特に紛らわしい例について記載した。
- 4/(1)/②項における採取動物の健康状態等の説明として「ドナースクリーニング（実施した検査項目、検査方法）や適切な規格を利用した感染性評価の有無を示すこと」を追記した。
- 4/(2)/①項に最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収される機器については、「可能な限りその分解・吸収挙動等について評価すること」とあるが、細胞外マトリックスは種間で高く保存されていることから区別は難しいため、「現時点では、生体内での分解挙動を明確に追跡する有効な手段は確立されていないため、可能な限り、分解の有無が製品の物理的特性及び安全性に与える影響について考慮すること。」と修文した。

(2) 学会査読コメント対応

日本バイオマテリアル学会および日本人工臓器学会より寄せられた意見をもとに TF 全体で討議した。主な討議内容は以下のとおりである。

- どの評価項目が必須であるか不明瞭であることから、生物学的安全性試験の星取表のような形にしてもらえないか。
 - ⇒ 基本的には必要となる項目を記載している。判断が困難な場合は PMDA へ相談することを勧める。
- 2 項に「除去する脱細胞化プロセスを経て得られた」との記載があるが、完全に除去されていなくても対象となるのか。
 - ⇒ 細胞が死滅することは前提であるが、細胞構成成分の 100%除去を求めているわけではないので、対象となる。ご指摘の文章を「内在する生細胞を死滅させる工程及び、死滅した細胞の構成成分を除去する脱細胞化プロセスを経て得られた」と修正し、それに伴い、指標案中の「細胞成分」を「細胞の構成成分」に修正した。
- 3 項に「当該機器は、自己組織に置換され、生体内で分解・吸収されることを意図した機器、並びに、置換されずに利用される機器のどちらか一方又は両方の特性を有する。」との記載があるが、この記載では何かを限定している訳ではなく「全て」を表していることから、前述の文章は不要ではないか。
 - ⇒ ご指摘を受け、「当該機器は、生体内で分解・吸収され、自己組織に置換され得る特性を有する。」と修正した。
- 4/(2)/②/イ項に「患者に有害な影響を及ぼす可能性がある」との記載があるが、この文章だけ読むと、ネガティブな内容のみが伝わると思われることから、数値的記述をして引用論文を明示したほうが良いのではないか。
 - ⇒ 具体的な数値記載は足枷にもなり得るため、「患者に有害な影響を及ぼす可能性がある」を削除した。また、項目を「二本鎖 DNA 量」と修正した。
- 本文書の随所に「必要に応じて」との記載がみられるが、開発者が必要かどうかを判断して良いということか。不要であることのエビデンスを添えることが要求されるのか。当局が判断するなら、結局、必須事項になると思われる。
 - ⇒ 開発者が判断する内容となるが、不要である根拠が必要となる場合もある。懸念がある際には、PMDA に相談することを勧める。

(3) 評価指標案作成へ向けた討議

➤ 4/ (3) 項「非臨床試験」の内容を以下のように修正した。

生体適合性と機能性の面で安全性又はその他の性能等を評価する試験が必要な場合がある。動物等を利用する場合は以下の点を参考に選択する。」

(4) 今後の進め方

第3回会議の討議を反映させた評価指標案たたき台を基に、第2回WG会議で討議し最終案を作成する。さらに12月末を目処に事務局で報告書素案を作成し、メールで回覧する。

◎WG

・第2回会議 11月29日(水) 14:00～17:00

場所：オフィス東京 T3 会議室

以上

参考資料(2)

脱細胞化組織利用機器審査 WG
WG 会議議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループ
令和5年度第1回WG会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和5年11月6日

1. 開催日時 2023年10月4日（水）14:00～17:00

2. 場所 WebEX/現地ハイブリッド開催

3. 出席者（敬称略）

WG委員：古川 克子（東京大学）、寺師 浩人（神戸大学）、塙 隆夫（東京医科歯科大学）、横山 詩子（東京医科大学）

総合機構：白土 治己*、岩田 理沙*、清川 千秋*、岡本 はる奈*

審査WG事務局：山本 栄一、野村 祐介、加藤 玲子、福井 千恵

オブザーバー：多田 稔*（AMED）、桜井 智也*（AMED）、森内 将貴*（AMED）、十河 友*（経済産業省）、泉水 優佑*（経済産業省）、山根 史帆里*（経済産業省）、幸寺 玲奈*（経済産業省）、西田 正浩（産業技術総合研究所）

*Web 参加者

4. 配付資料

資料 1: 座席表

資料 2: 脱細胞化組織利用機器審査 WG 委員名簿

資料 3: R5 年度活動計画案

資料 4-1～4: 国立衛研研究紹介

資料 5: OASIS の評価項目

資料 6: TF 委員会の進捗説明 資料 7: 評価指標案たたき台 資料 8: 評価指標案コメント表

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

事務局の開催挨拶後、座長、委員、PMDA、オブザーバーの自己紹介を行った。配布資料の確認後、事務局より本事業の概要、本WGの令和5年度活動計画及び第1回WG会議のポイントが紹介された。

5-2. 話題提供

(1) 国立衛研研究での研究紹介

資料4-1, 4-2, 4-3 及び4-4に基づき、R4年度AMED事業及び厚労科研（PRISM）での研究結果を紹介された。主な内容は以下のとおりである。

1) 残留物評価について

- 2) 生物学的安全性試験について
- 3) 分解挙動について
- 4) 一般財団法人日本規格協会に調査依頼し、以下の報告を得ている。
 - 脱細胞化組織に関する知財動向
 - 関連規格リスト
 - 医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査―脱細胞化組織

(2) OASIS 細胞外マトリックスにおける非臨床評価

資料 5 に基づき、Cook Medical Japan が OASIS 細胞外マトリックスの申請時に実施した非臨床試験における安全性、品質の評価項目について公表できる範囲を紹介した。

(3) TF 会議における概要

資料 6 に基づき、第 1, 2 回 TF 会議の概要を紹介した。

5-3. 総合討論

(1) 評価指標案の精査

コメント表に寄せさせた意見をもとに WG 全体で討議した。主な討議内容は以下のとおりである。

- 評価指標案全体を通して日本語表現をより適切に修正した。
- 2 項「本評価指標の対象」に脱細胞化組織に細胞を播種した製品は対象となるのか対象外とするのか明確に記載した方がいいのではないのか。
 - ⇒ 細胞を扱う場合は再生医療等製品とのコンビネーション医療機器となり、脱細胞化組織の部分は本評価指標の対象となるが、それ以外の部分はそれぞれの規制に従うことになる。敢えてコンビネーション医療機器についての特出しをする必要はないと考える。
- 2 項「本評価指標の対象」に当該評価指標（案）の対象外の例示が二つ記載されているが、この項には対象と対象外の例の説明が混在しており、初見では理解しづらい。
 - ⇒ 文章を大幅改変し、前半に当該評価指標の対象となる医療機器の 3 区分の例を記し、後半に対象外で且つ特に紛らわしい例について記載した。
- 2 項に「ヒト由来組織や iPS 細胞等のヒト細胞を細胞工学技術によって作製した組織及び、それらから細胞を死滅または除去した機器は対象としない。」との記載があるが、動物細胞から作製した細胞シート等の脱細胞化組織は対象となるか。
 - ⇒ 動物細胞も含めて、細胞工学技術を介した脱細胞化組織は、動物組織を利用した場合と比べ、審査ポイントが異なる。「ヒト由来組織及びヒト並びに動物細胞を細胞工学技術によって作製した組織は対象としない。また、それらから細胞を死滅または除去した機器は対象としない。」と修文した。一方で、本評価指標を参考可能である記載はある。
- 2 項の当該評価指標の対象となる医療機器の例の 2 つめに記載されている「加工」とはどういうことを意味するのか。
 - ⇒ 「加工」の例示として「粉体・ゲル状」を追記する。
- 4/(2)/①項に最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収される機器については、「可能な限りその分解・吸収挙動等について評価すること」とあるが、細胞外マトリックスは種間

で高く保存されていることから区別は難しいと考えるが、どのように評価すればよいのか。

⇒ 現時点では生体内での動物由来の ECM に特化した分解挙動を追跡できる手段は確立されていないことから、以下のように修文することとなった。

「現時点では、生体内での分解挙動を明確に追跡する有効な手段は確立されていないため、可能な限り、分解の有無が製品の物理的特性及び安全性に与える影響について考慮すること。」

⇒ 審査において、臨床試験で完全に自己組織に置き換わっていることを示すことを積極的には求めている。ある程度のデータを動物試験等で示せばよい。

➤ 4/(2)/④項に記載のある「初期強度」は何を指しているのか。移植前強度なのか、出荷前強度なのかそれ以外なのかわかりづらい。

⇒ そもそも「強度」も不適切な表現である。「力学特性」と修正してはどうか。

⇒ 「力学的特性及びその経時的変化等を」と修正した。

➤ 4/(2)/④項の「引張り強度」、「圧縮強度」や「引き裂き強度」は通称であり、JIS では「引張強さ」、「圧縮強さ」及び「引裂強さ」となっている。JIS の表記に合わせた方が良いと思われる。加えて「引張強さ、剛性等の材料力学的特性」、「圧縮強さ、剛性等の材料力学的特性」の記載は不適切である。引張強さや圧縮強さを求める過程で剛性は生じる性質であることから、より適切な表現に修正した方が良い。

⇒ 4/(2)/④項の「力学的特性」の全記載について TF 委員に記載意図を確認し、より明確に読み取れるように修文することとした。

(2) 次回会議までの進め方

第 1 回 WG 会議の討議を踏まえて、事務局で修正を行う。評価指標案改訂版を TF 委員メール審議した上で、確定版を作成し WG 委員で確認し確定版とする。それを元に連携学会（日本人工臓器学会及び日本バイオマテリアル学会）に査読を依頼する。

今後の主な流れは以下のとおりである。

・第 2 回会議 11 月 29 日(水) 14:00～17:00

場所：オフィス東京 T3 会議室

◎TF

・第 3 回会議 11 月 14 日(火) 14:00～17:00

場所：オフィス東京 T3 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループ
令和5年度第2回WG会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和5年12月27日

1. 開催日時 2023年11月29日(水) 14:00～17:00

2. 場所 WebEX/現地ハイブリッド開催

3. 出席者（敬称略）

WG委員：古川 克子（東京大学）、佐久間 一郎*、寺師 浩人（神戸大学）、塙 隆夫（東京医科歯科大学）、横山 詩子（東京医科大学）

総合機構：白土 治己*、清川 千秋*、岡本 はる奈*

審査WG事務局：山本 栄一、野村 祐介、加藤 玲子、福井 千恵*

オブザーバー：多田 稔*（AMED）、堀切 陽介*（AMED）、栗原 宏之*（AMED）、十河 友*（経済産業省）、泉水 優佑*（経済産業省）、山根 史帆里*（経済産業省）、浦 綾夏*（経済産業省）、幸寺 玲奈*（経済産業省）、芝原 摂也*（経済産業省）、西田 正浩（産業技術総合研究所）

*Web 参加者

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：脱細胞化組織利用機器審査WG委員名簿

資料3：第1回会議議事概要案

資料4：第3回TF会議議事概要案

資料5：評価指標案

資料6：評価指標案コメント表

5. 議事内容

5-1. 配布資料の確認

(1) 前回会議議事概要案の確認

資料3に基づき、第1回会議議事概要案の修正について事務局より説明した。

(2) 話題提供学会コメント及びTF会議における概要

資料4、5に基づき、学会コメント及びそれに伴うTF会議での対応（修正）について事務局より説明した。

5-2. 総合討論

(1) コメント対応案の討議

第3回TF会議での討議で対応されたコメント表（資料5）もとにWG全体で討議した。主な討

議内容は以下のとおりである。

- 2項「本評価指標の対象」に「当該機器は、自己組織に置換され、生体内で分解・吸収されることを意図した機器、並びに、置換されずに利用される機器のどちらか一方又は両方の特性を有する。」との記載があるが、この記載では何かを限定している訳ではなく「全て」を表していることから、前述の文章は不要ではないか。

⇒ TF 対応案として全く分解されない機器ではないため「当該機器は、生体内で分解・吸収され、自己組織に置換され得る特性を有する。」と修正されていたが、原案に戻した方が理解し易いと思われる。

- 4/（2）/②/イ項に「患者に有害な影響を及ぼす可能性がある」との記載があるが、この文章だけ読むと、ネガティブな内容のみが伝わると思われることから、数値的記述をして引用論文を明示したほうが良いのではないか。

⇒ TF 対応案として、具体的な数値記載は足枷になりかねないため数値は記載せず、「患者に有害な影響を及ぼす可能性がある」が削除された。また、当該項目のタイトルを「組織内の DNA 量」から「二本鎖 DNA 量」と修正されていたが、DNA 検出法の精度の限界などを考慮すると二本鎖に限定せず、当初のように「組織内の DNA 量」に戻すことを提案する。

いずれの修正案も WG 委員の意見として TF 委員に提出し、再検討を促す。

(2) 評価指標案作成へ向けた討議

評価指標案全体について、WG で討議した。主な議論内容は以下のとおりである。

- 当該文書全体の形式、語句および通知の表記が揃っていない箇所がある。
 - ⇒ 文書の形式、用語および通知の表記を事務局で統一する。ただし、ISO 文書に関しては、常に最新の情報を参考とすることから敢えて年号は記載しないこととした。
- 4/（2）/②項「脱細胞化の評価」のア）～カ）の記載に統一性がない。前文に「安全性に影響を及ぼすことがある」との記載があることから、各項目にそれぞれ「安全性の評価指標になり得る」と記載する必要はないと考える。以下のように対応することを提案する。

イ) 細胞内の DNA 量

⇒ 説明文を「脱細胞化処理による組織内の細胞核の除去性能を示す一つの指標となる。」と修正する。

ウ) 製造工程に利用した化合物や酵素類等

⇒ 4/（2）/③項「製造工程残渣の評価」を新たに追記し、そちらに移動させる。

エ) 抗原性物質

⇒ もともとは α -Gal の残存を念頭に記載された項目であるが、カ) その他に移動させてよいと思われる。

⇒ 文書に記載が残っていれば、記載される箇所は特に問題ないとする。

カ) その他

⇒ α -Gal は糖鎖であることから、原文を「必要に応じて DNA だけではなく糖鎖やタンパク質等と・・・」と修正することを提案する。

⇒ 製品として、抗原性や問題となる炎症反応がどの程度かということに着目して審査されるため、抗原性物質という言葉が文書に残ってなくても問題はな

い。

いずれの修正案も WG 委員の意見として TF 委員に提出し、再検討を促す。

(3) 今後の進め方

第 2 回 WG 会議で討議し修正した案を WG 委員および TF 委員で共有し、再度全文を見直し、修正点があればメールベースで審議する。さらに 12 月末を目処に事務局で報告書素案を作成し、メールで回覧する。最終的な修正後、2 月末を目処に製本を完了させ、厚生労働省に提出する。その後、WG と TF 合同で報告会を開催する。

以上

参考資料(3)

合同検討会報告資料

委員構成

座長 古川 克子（東京大学）

WG委員

佐久間 一郎（東京大学）

寺師 浩人（神戸大学）

堀 隆夫（東京医科歯科大学）

横山 詩子（東京医科大学）

TF委員

岩崎 清隆（早稲田大学）

岸田 晶夫（東京医科歯科大学）

八木 洋（慶應義塾大学）

山岡 哲二（公立小松大学）

厚生労働省

中山智紀，井上大輔，宮坂知幸，

高橋彩来，飯島 稔

(独)医薬品医療機器総合機構

矢花直幸，白土治己，岩田理沙，清

川千秋，小川将仁，岡本 はる奈

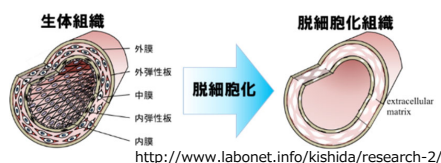
事務局（国立衛研）

山本栄一，野村祐介，

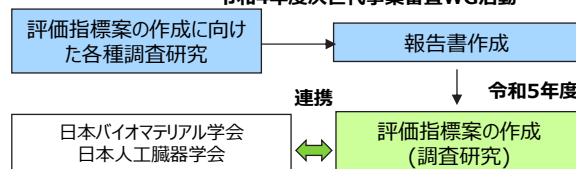
加藤玲子，福井千恵

- 本邦においては、膝十字靱帯、血管等、生体を原料組織とし、脱細胞化処理と滅菌処理により、生体適合性と強度を兼ね備え、再建後に体内で自己細胞が侵入する生体由来脱細胞化組織の開発が進められている。
- 膝前十字靱帯再建術においては、自己半腱様筋腱を採取・移植するが、膝を深く曲げる力（膝屈曲力）が低下することが問題である。そこで、治療においては、生体親和性が高く、強度を有する人工靱帯の開発が望まれている。
- 小口径の人工血管においては、開存性が問題であり、開存性の高い人工血管の開発が望まれている。

⇒脱細胞化組織利用機器を巡る国内外の研究開発・利用動向及び関連規格等を調査すると共に、その品質と性能を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案の作成を目指す。



令和4年度次世代事業審査WG活動



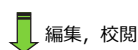
活動計画の概要



令和5年度活動内容の要約

会議（TF:6/12、8/21）

評価指標案に関する討議



編集，校閲

会議（WG：10/4）

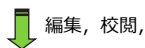
評価指標案に関する討議



編集，校閲，
連携学会査読及び修正

会議（TF:11/14，WG：11/29）

評価指標案のブラッシュアップ



編集，校閲，

令和6年2月

令和5年度報告書提出



令和6年度

パブコメ募集、通知発出

【第1回会議のポイント】

1. 今年度の計画
2. 情報提供
国立衛研研究紹介
OASIS評価項目
TF会議概要
3. 事前コメント対応
4. 評価指標案作成へ向けた討議
・非臨床試験/品質・安全性評価方法

・関連学会と連携し、評価指標案を作成

最終目標

・脱細胞化組織利用機器に関する評価指標案



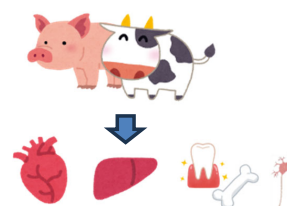
脱細胞化組織利用機器
審査 WG 事務局

主な討議内容

＜本評価指標の対象＞

内在する生細胞を死滅させる工程及び細胞成分を除去する脱細胞化プロセスを経て得られた動物由来組織を材料として製造された医療機器全般を対象

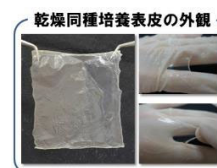
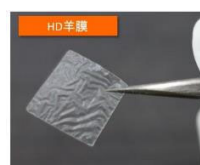
- 原料である生体組織等の形態を保持したまま、生細胞を死滅させると共に、細胞成分を除去する工程を経て得られた組織を利用した医療機器
- 上記で得られた材料を粉体やゲル状等に加工し、利用した医療機器
- 生体内で人工材料等を利用して、目的とする生体組織等を一定の形態に構築した後、生細胞を死滅させると共に、細胞成分を除去する工程を経て得られた組織等を利用した医療機器



＜対象外＞

- ヒト組織を利用した機器
- iPS細胞等から作られる細胞シート等から細胞を除去した機器
- 培養が製造工程に含まれる場合は動物由来細胞も対象外

その他生体由来材料や再生医療等の評価において
本評価指標の適用が可能な場合、その適用を妨げるものではない。



<https://www.med-device.jp/developmentorg/03-119/>
<https://www.med-device.jp/developmentorg/28-020/>

＜基本的事項＞

- ウイルス不活化／除去は2つ以上の工程を実施することが望ましい
- 不活化／除去工程のワーストケースモデルも考慮したバリデーション評価
- 組織深部への処理液の浸透や放射線等による組織深部のウイルスの不活化等を評価
- ドナー動物の微生物学的特性に応じた、適切なモデルウイルス（人畜共通病原体ウイルスでISO 22442-3 や ICHQ5Aにおいて要求されるウイルス代表型や、内在性レトロウイルス等を数種）を選択し、ウイルススパイクにより評価

評価指標案の構成と今後の計画

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 本評価指標の位置付け
4. 評価にあたって留意すべき点について
 - (1) 基本的事項
 - (2) 品質及び安全性に係る試験
 - ① 物理的、化学的特性
 - ② 脱細胞化の評価
 - ③ 製造工程残渣の評価
 - ④ 生物学的安全性
 - ⑤ 力学的特性
 - ⑥ 熱特性
 - ⑦ 安定性
 - (3) 非臨床試験
 - (4) 臨床試験

下線項目は脱細胞化組織に特有な内容が多い
一例を示す。

(2) 品質及び安全性に係る試験

- ② 脱細胞化の評価
細胞残渣が安全性に影響を与えることがある。
ア) 組織染色 (Hematoxylin-eosin 染色等)
イ) 組織内のDNA 量
ウ) 生理活性物質
開発機器のコンセプトが脱細胞化組織に残存する生理活性物質を利用した治療促進等である場合
- ③ 製造工程残渣の評価
製造工程に利用した化合物や酵素類等の残渣も安全性に影響を与えることがある。その残留量を評価すること。
- ④ 生物学的安全性
抽出液による評価は脱細胞化組織に関しては不適合である場合が多いため、試験結果を評価する際には十分に考察することが望ましい。

(3) 非臨床試験

- ① 試験動物
 - ・ ヒトへの外挿性(解剖学的、生理学的特徴等)
- ③ 評価にあたって考慮すべき点
 - ・ 品質、安全性及び有効性に影響を及ぼす細胞浸潤の程度、経過及びその細胞の種類
 - ・ 一定期間再建後の力学的特性変化

今後の予定

- ・ 評価指標（案）の行政修文
- ・ パブコメ募集/通知発出
- ・ 必要に応じて英訳版作成

参考資料(4)

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
調査報告書
(脱細胞化組織利用審査 WG 提出資料)



脱細胞化組織に関する知財動向

2022年3月24日

一般財団法人日本規格協会

総 論

◆脱細胞化組織について 【全世界3,256ファミリーの特許を対象に、マクロ及びミクロ(マニュアル)分析を実施】

- ・ 出願人別ランキングは、1位上海人民病院(上海交通大学医学院)、2位Cormatrix Cardiovascular、3位浙江大学の順で、以下、米国と中国の出願人が上位を占めている。
- ・ Cook Biotech、Cook Medical Technologiesは2000年代の早い時期から特許出願しているが、近年はほとんど出願が見られず、当該分野から撤退している可能性がある。
- ・ 技術分野としては、「補綴の材料」に関するものが圧倒的に多く、当該技術は特許上、補綴のカテゴリーに属している可能性が高い。
尚、同領域で、2015年以降、動物細胞、生物学的活性、機能、多孔性等構造などに特徴がある材料出願が増加している。
- ・ 脱細胞化組織自体の品質等試験・評価に関する特許出願211ファミリーをマニュアルで確認したが、発見されなかった。
- ・ 調査を通じ、重要と思われる出願を抽出し、本件報告に含めた。

脱細胞化組織に関する知財動向

	ページ番号
1. 本特許調査の目的	4ページ
2. 調査対象技術に関連する技術の確認	5ページ
3. 特許調査結果	6ページ
4. まとめ	44ページ

※本調査は、日本規格協会から特許事務所へ調査委託を行った。



© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved.

1. 特許調査の目的

- ◆ 調査の目的
「脱細胞化組織」に関する技術について、ユニバーサルに特許出願動向を把握する。
- ◆ 調査対象技術（調査対象：ユニバーサル）
「脱細胞化組織」に関する技術
- ◆ 調査対象技術に関連する特許
 - 特になし



2. 調査対象技術の確認：脱細胞化組織

国・地域別の状況														
米国	□ 脱細胞化組織関連企業の動向(1/5)													
	参考：細胞外マトリックス市場は2028年には5272万ドルに達すると予測 (2022年2月、The Insight Partners調べ) (原材料は、牛、豚、その他。用途は、軟組織修復、硬膜修復、創傷治癒、心臓修復、心膜修復、血管修復・再建を想定)													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>企業名(所在等)</th><th>事業概要</th><th>製品の治療適応部位</th><th>備考(直近の動向など)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edward Lifesciences (カリフォルニア州、1958年設立)</td><td>人工心臓弁の開発・販売、患者のモニタリングシステムなどのソリューションの提供など。 </td><td>心臓弁</td><td>【人工心臓弁で高いシェア】 2021年度の売上高は52億ドル。人工心臓弁の分野で世界的に高いシェアを誇る。経カテーテル大動脈弁置換術をはじめ、業界標準とされる多くの製品のバイオニア。製品は世界約100カ国で販売されている。北米、欧州、シンガポール、カリブ海地域に製造拠点をもち、世界中に16,000人の従業員を擁している。 【FDA承認】 PASCAL Precision経カテーテル弁修復システムが、器質性僧帽弁閉鎖不全症治療に対しFDAの承認を取得(2022年9月)PASCAL Precision経カテーテル僧帽弁および三尖弁修復システムがCEマークを取得(2022年8月)僧帽弁置換術用生体弁「マイトリスRESILIA生体弁」がFDAの承認を取得(2022年3月)</td></tr> <tr> <td>CryoLife (ジョージア州、1984年設立)</td><td>医療機器の開発・販売。 </td><td>心臓・血管用人体組織</td><td>【人体組織、機械式人工心臓弁】 2021年度の売上高は3億ドル。心臓や血管の移植用に低温保存された人体組織、人工心臓弁、医療用接着剤など。売り上げは、人体組織、医療用接着剤、2016年に買収した機械式人工心臓弁On-X、それぞれ3分の1を占める。2022年にArtivionに名称変更。</td></tr> </tbody> </table>	企業名(所在等)	事業概要	製品の治療適応部位	備考(直近の動向など)	Edward Lifesciences (カリフォルニア州、1958年設立)	人工心臓弁の開発・販売、患者のモニタリングシステムなどのソリューションの提供など。 	心臓弁	【人工心臓弁で高いシェア】 2021年度の売上高は52億ドル。人工心臓弁の分野で世界的に高いシェアを誇る。経カテーテル大動脈弁置換術をはじめ、業界標準とされる多くの製品のバイオニア。製品は世界約100カ国で販売されている。北米、欧州、シンガポール、カリブ海地域に製造拠点をもち、世界中に16,000人の従業員を擁している。 【FDA承認】 PASCAL Precision経カテーテル弁修復システムが、器質性僧帽弁閉鎖不全症治療に対しFDAの承認を取得(2022年9月)PASCAL Precision経カテーテル僧帽弁および三尖弁修復システムがCEマークを取得(2022年8月)僧帽弁置換術用生体弁「マイトリスRESILIA生体弁」がFDAの承認を取得(2022年3月)	CryoLife (ジョージア州、1984年設立)	医療機器の開発・販売。 	心臓・血管用人体組織	【人体組織、機械式人工心臓弁】 2021年度の売上高は3億ドル。心臓や血管の移植用に低温保存された人体組織、人工心臓弁、医療用接着剤など。売り上げは、人体組織、医療用接着剤、2016年に買収した機械式人工心臓弁On-X、それぞれ3分の1を占める。2022年にArtivionに名称変更。	
企業名(所在等)	事業概要	製品の治療適応部位	備考(直近の動向など)											
Edward Lifesciences (カリフォルニア州、1958年設立)	人工心臓弁の開発・販売、患者のモニタリングシステムなどのソリューションの提供など。 	心臓弁	【人工心臓弁で高いシェア】 2021年度の売上高は52億ドル。人工心臓弁の分野で世界的に高いシェアを誇る。経カテーテル大動脈弁置換術をはじめ、業界標準とされる多くの製品のバイオニア。製品は世界約100カ国で販売されている。北米、欧州、シンガポール、カリブ海地域に製造拠点をもち、世界中に16,000人の従業員を擁している。 【FDA承認】 PASCAL Precision経カテーテル弁修復システムが、器質性僧帽弁閉鎖不全症治療に対しFDAの承認を取得(2022年9月)PASCAL Precision経カテーテル僧帽弁および三尖弁修復システムがCEマークを取得(2022年8月)僧帽弁置換術用生体弁「マイトリスRESILIA生体弁」がFDAの承認を取得(2022年3月)											
CryoLife (ジョージア州、1984年設立)	医療機器の開発・販売。 	心臓・血管用人体組織	【人体組織、機械式人工心臓弁】 2021年度の売上高は3億ドル。心臓や血管の移植用に低温保存された人体組織、人工心臓弁、医療用接着剤など。売り上げは、人体組織、医療用接着剤、2016年に買収した機械式人工心臓弁On-X、それぞれ3分の1を占める。2022年にArtivionに名称変更。											

3. 特許調査結果

検索式

観点. 脱細胞化組織に関する技術。

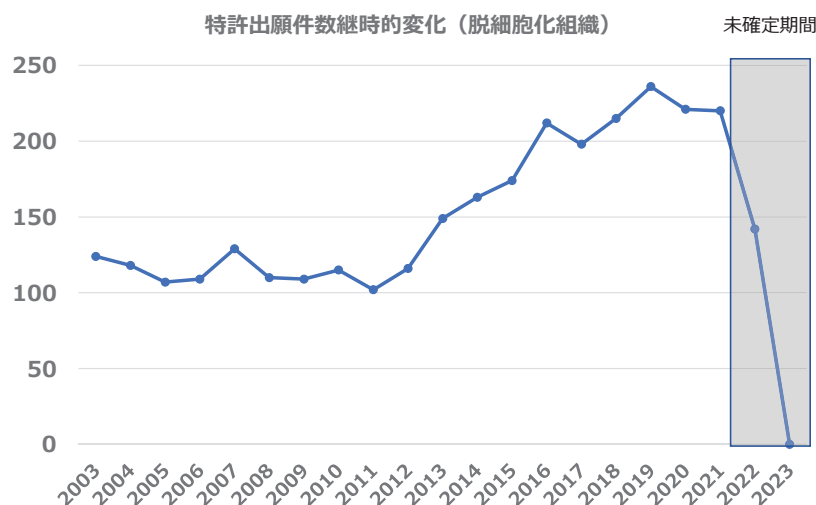
検索式 = $1 \times (2 + (3 \times 4) + 5) = 3256$ ファミリ

- ①出願日 : 2003年1月1日以降
- ②要請名KW : (decellularized tissue) or 脱細胞化組織
- ③要請名KW: (extracellular matrix) or 細胞外マトリックス or 細胞外マトリクス
- ④要請名KW : biological or 生体
- ⑤要請名KW : (biological scaffold) or 生物学的足場

注1) 論理記号 (スペース), + : 論理和 (OR)、x : 論理積(AND)、
 注2) 使用データベース Orbit intelligence (Questel)
 注3) 検索日 : 2023年3月10日

3. 特許調査結果

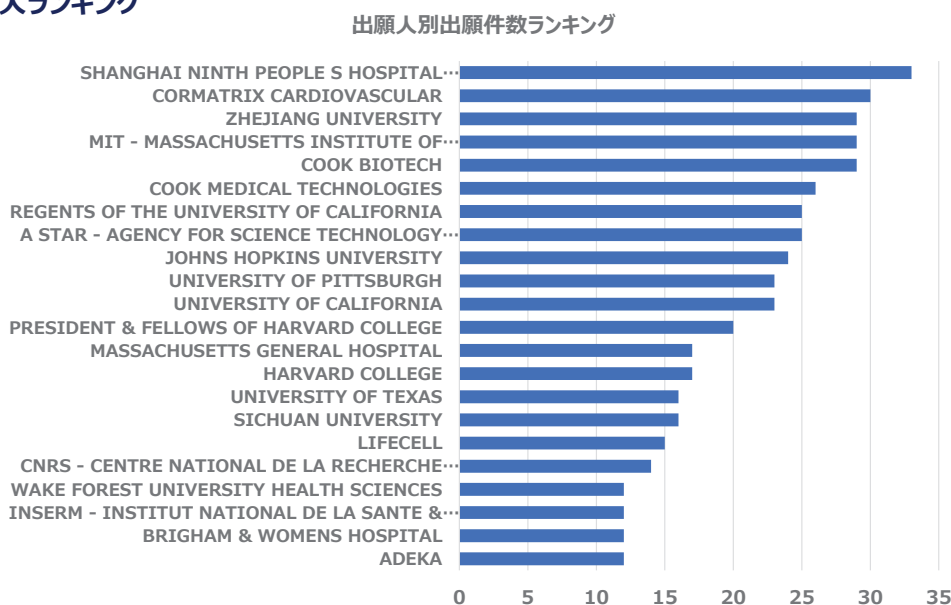
特許出願件数の経時的変化



脱細胞化組織に関する特許出願件数は、2013年以降増加傾向を示し、近年まで継続的に年々増加傾向を示している。近年のトレンドとなっている技術の一つと考えられる。

3. 特許調査結果

出願人ランキング



出願件数の1位に上海交通大学医学院、2位にCormatrix Cardiovascular、3位に浙江大学で以下、米国と中国の出願人で上位が占められていた。

3. 特許調査結果

※ Cormatrix cardiovascular Inc.

CorMatrixは心血管再生の世界的リーダーであり、心臓弁膜症、構造的な心臓障害、心筋梗塞などの心血管疾患の最大の課題に取り組んでいる。

成人および小児被験者の三尖弁疾患および機能障害の外科的管理のためのCorTricuspid ECM®バルブを開発している。

同社はまた、FDA認可のCorPatch®心外膜修復製品を使用して心外膜修復プログラムを拡大している。CorPatch®は、心筋梗塞後の心臓の弱った領域をサポートおよび修復するための心外膜留置用に設計された第2世代の細胞外マトリックスデバイス。



3. 特許調査結果

※ COOK Biotech

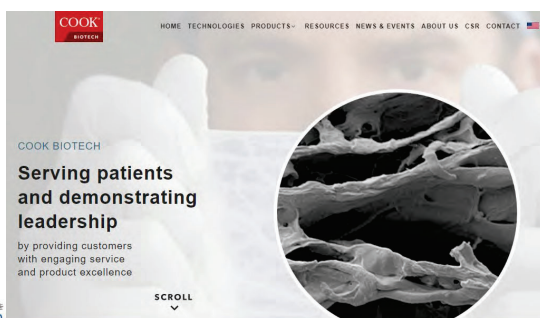
1995年、クックグループ社はパデュー研究財団から技術をライセンス供与し、新しい生体材料の開発と商業化のためにクックバイオテック社を設立した。

クックバイオテックは、硬膜修復から糖尿病性足潰瘍、歯科修復からヘルニア修復に至るまで、臨床用途向けの製品を開発および製造しており、現在までに、パートナーとディストリビューターのグローバルネットワークを通じて6万を超える製品を製造販売している。

クックバイオテックは、天然に存在する細胞外マトリックス(ECM)を含む生体材料から高度な組織修復製品を開発している。

組織修復におけるECMの役割

ECMは、ほぼすべての体組織の細胞を取り囲む構造的および機能的な材料である。これは、細胞が他の細胞や信号に反応して配向および移動する支持構造として機能し、組織の維持と修復に必要な健康的な環境を提供する。1組織修復プロセスは、ECM内に存在する細胞の協調的な活動を通じて発生する。ECMは組織のメンテナンスに必要であるため、組織の修復にも大きな役割を果たす。1機能的なECMがなければ、体はもはや正常な細胞プロセスをサポートできず、組織修復は進行しない。ECMのさまざまなコンポーネントは、細胞機能をサポートする上で重要な役割を果たす。ECMの組成は組織によって異なるが、一般的に4つのグループのコンポーネントがある。



ECM COMPONENTS	EXAMPLES	MAJOR ROLE IN THE ECM ³
Structural proteins	Collagen, elastin	Facilitate cell guidance and migration; provide mechanical structure and support
Glycoproteins	Fibronectin	Facilitate cell binding and migration
Glycosaminoglycans	Heparin, hyaluronic acid	Bind growth factors; mediate cell adhesion and proliferation
Proteoglycans	Heparan sulfate proteoglycan	Moisture control

3. 特許調査結果

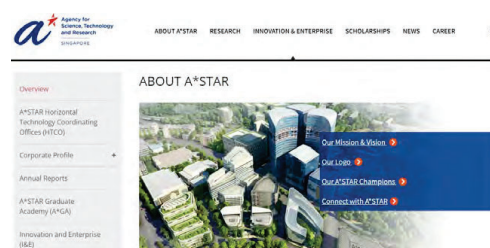
※ A STAR - AGENCY FOR SCIENCE TECHNOLOGY & RESEARCH

シンガポール科学技術研究庁（- Agency for Science, Technology and Research, A*STAR、中国語：新加坡科技研究局）は、シンガポールにおける科学技術研究の監督・支援を行う法定機関で、2002年に設立された。

シンガポールではバイオテクノロジー、情報通信、エレクトロニクスなど特定の分野に集中した研究開発政策を進めており、A*STAR は人材育成、研究開発の強化、国際的な人材交流や共同研究の促進、知的財産管理と技術移転システムの確立などのための活動を行っている。

以下の組織から構成。

- ・ Biomedical Research Council (BMRC、生物医学研究会議) - 公的セクターのバイオメディカル関連の研究開発を監督・支援
- ・ Science and Engineering Research Council (SERC、科学工学研究会議) - 公的セクターの科学と工学の研究開発を監督・支援
- ・ Joint Council Office (JCO) - BMRC と SERC 間の学際研究プログラムを支援
- ・ A*STAR Graduate Academy (A*GA) - 科学関連の奨学金や各種人材育成プログラムを運営
- ・ Exploit Technologies Private Ltd. (ETPL、エクスプロイトテクノロジーズ社) - A*STAR の研究開発の商業化を目的とした技術移転機関
- ・ Corporate Group (政策・管理部門) - 組織の予算、人的資源などを管理



3. 特許調査結果

※ LIFECELL

LifeCell はAllerganに買収され、そのAllerganはAbbvieに買収された。

従って、現在、再生組織マトリックス製剤である「AlloDerm」は、Abbvie（再生医療分野はAllerganのブランド）から製造販売されている。

Allergan Successfully Completes LifeCell Acquisition

- Acquisition Creates World-Class Aesthetic and Regenerative Medicine Business in Plastic Surgery -
- Adds Immediately Accretive Revenues from Leading Accellular Dermal Matrix and Fat Grafting Products -
- Allergan to Provide Full-Year 2017 Guidance, Including LifeCell, as part of Q4/ FY 2016 Earnings Results on February 8, 2017 -



NEWS PROVIDED BY
Allergan plc →
Feb 01, 2017, 07:00 ET

SHARE THIS ARTICLE



ALLODERM™ Regenerative Tissue Matrix ("ALLODERMTM RTM") is donated allograft human dermis, aseptically processed to remove cells and freeze-dried to remove moisture while preserving biologic components and structure of the dermal matrix.

3. 特許調査結果

出願人の経時的出願件数

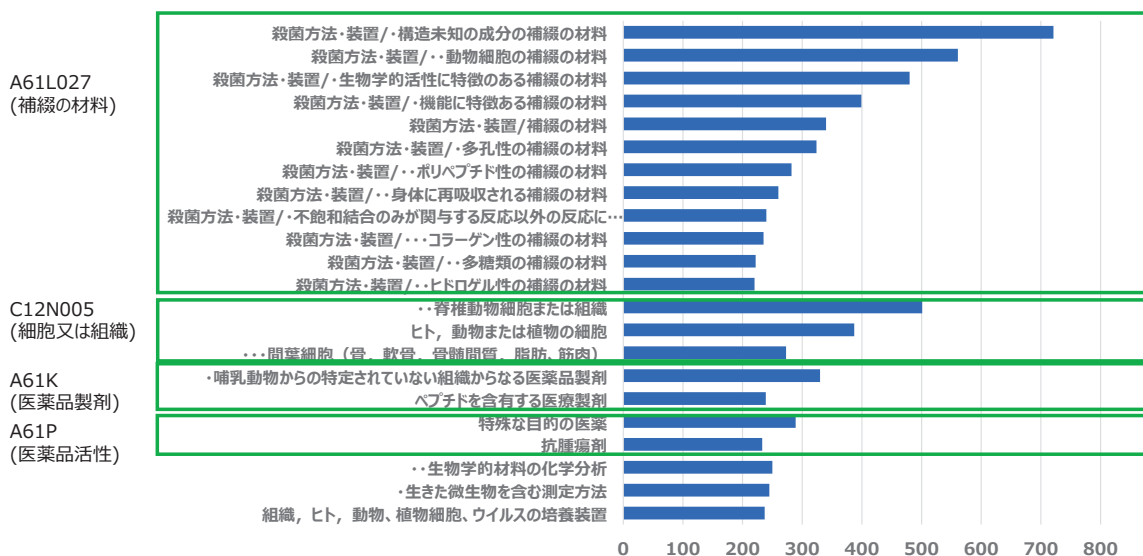
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
SHANGHAI NINTH PEOPLE S HOSPITAL AFFILIATED TO SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE	0	0	0	0	3	0	0	0	1	1	1	2	3	1	0	1	8	6	2	4	0
CORMATRIX CARDIOVASCULAR	0	0	1	0	2	0	0	1	1	3	5	9	3	0	1	3	1	0	0	0	0
COOK BIOTECH	0	2	1	7	1	2	3	1	2	1	2	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
MIT - MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY	0	2	3	2	2	2	1	1	1	3	2	0	0	0	2	0	1	2	2	1	0
ZHEJIANG UNIVERSITY	0	0	0	0	2	2	3	0	0	0	1	3	1	3	1	2	3	1	6	1	0
COOK MEDICAL TECHNOLOGIES	1	3	7	2	1	1	2	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
A STAR - AGENCY FOR SCIENCE TECHNOLOGY & RESEARCH	0	2	0	3	2	2	1	3	2	1	0	6	1	1	0	0	0	0	0	1	0
REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA	0	0	0	1	0	2	2	2	4	1	1	0	2	1	2	0	1	3	1	0	0
JOHNS HOPKINS UNIVERSITY	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	2	2	4	2	3	3	1	1	1	0
UNIVERSITY OF CALIFORNIA	2	0	0	2	3	0	1	2	1	4	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0
UNIVERSITY OF PITTSBURGH	0	1	0	0	2	0	1	1	3	1	1	1	4	2	2	0	2	2	0	0	0
PRESIDENT & FELLOWS OF HARVARD COLLEGE	0	0	0	0	2	0	0	1	0	1	1	3	2	4	3	0	1	2	0	0	0
HARVARD COLLEGE	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	1	2	0	3	0	3	1	1	1	0	0
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL	1	2	0	0	0	1	0	1	1	0	3	1	0	0	1	0	0	2	1	0	0
SICHUAN UNIVERSITY	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	0	4	2	3	2	0	0
UNIVERSITY OF TEXAS	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	0	1	2	0	0	1	0
LIFECCELL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6	1	0	1	3	0	1	1	0	0	0
CNRS - CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE	0	0	0	3	0	0	0	1	1	2	1	0	1	0	0	1	1	2	0	1	0
ADEKA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0	4	0	1	0	0	1	0	0
BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL	0	0	0	1	0	2	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0
INSERM - INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ & DE LA RECHERCHE MÉDICALE	0	1	0	1	0	0	0	0	2	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0
WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES	0	1	0	3	1	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0

COOK Biotech、COOK Medical Technologiewは、2000年代の早い時期から特許出願を行っていたが近年はほとんど出願されていない。

3. 特許調査結果

IPCランキング

全IPCランキング



技術分野としては、A61L027（補綴の材料）が付された出願が非常に多かった。
その他、C12N005（細胞または組織）、A61K（医薬品製剤）、A61P（医薬品活性）等も発見された。

3. 特許調査結果

IPCの経時的出願件数

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
A61L-027/36 殺菌方法・装置／構造未知の成分の補綴材料	9	10	12	14	14	13	26	12	16	24	42	40	62	64	63	65	63	69	58	26	0
A61L-027/38 殺菌方法・装置／動物細胞の補綴材料	18	18	11	19	21	16	21	14	20	18	27	35	37	41	39	44	41	42	31	13	0
C12N-005/071 脊椎動物細胞または組織	12	16	16	14	18	23	26	27	24	17	24	29	29	23	31	40	30	32	33	10	0
A61L-027/54 殺菌方法・装置／生物学的活性に特徴のある補綴材料	8	6	11	10	18	12	10	8	17	21	18	29	34	40	45	39	40	41	32	26	0
A61L-027/50 殺菌方法・装置／機能に特徴ある補綴材料	7	1	5	3	7	3	9	3	6	11	13	24	27	39	42	48	44	37	38	26	0
C12N-005/00 ヒト、動物または植物の細胞	18	20	19	20	21	14	17	19	20	15	8	19	12	20	21	11	24	21	11	10	0
A61L-027/00 殺菌方法・装置／補綴材料	31	34	25	35	23	20	22	11	16	15	15	11	3	7	6	4	1	3	3	0	0
A61K-035/12 哺乳動物からの特定されていない組織からなる医薬品製剤	22	17	22	12	13	15	26	27	18	6	13	15	7	13	5	6	15	12	9	2	0
A61L-027/56 殺菌方法・装置／多孔性の補綴材料	2	4	5	6	8	10	11	10	9	9	12	11	20	38	41	28	38	19	23	16	0
A61P-043/00 特殊な目的の医薬	20	21	14	15	14	11	14	22	13	8	9	16	7	19	8	9	15	8	2	0	0
A61L-027/22 殺菌方法・装置／ポリペプチド性の補綴材料	3	3	3	4	8	5	8	10	9	10	10	10	21	25	17	24	26	32	32	15	0
C12N-005/077 間葉細胞（骨、軟骨、骨髄間質、脂肪、筋肉）	12	8	13	10	13	10	8	8	11	11	13	9	12	13	18	13	18	27	13	13	0
A61L-027/58 殺菌方法・装置／身体に再吸収される補綴材料	2	5	7	7	11	3	5	3	6	6	5	17	22	26	30	25	22	23	16	11	0
G01N-033/50 生物学的材料の化学分析	16	11	8	8	6	4	12	14	18	13	9	15	12	13	13	18	13	10	6	4	0
C12Q-001/02 生きた微生物を含む測定方法	18	15	11	8	13	8	15	14	14	11	8	14	11	11	6	13	11	10	2	3	0
A61L-027/18 殺菌方法・装置／不飽和結合のみが関与する反応以外の反応による補綴材料	2	4	5	1	10	2	7	5	5	8	11	11	19	25	24	18	27	15	19	17	0
A61K-038/00 ペプチドを含有する医薬製剤	22	20	24	14	18	6	11	12	10	6	9	14	2	5	5	0	3	7	1	1	0
C12M-003/00 組織、ヒト、動物、植物細胞、ウイルスの培養装置	8	6	9	14	13	5	10	4	10	8	9	16	7	18	18	14	12	23	11	6	0
A61L-027/24 殺菌方法・装置／コラーゲン性の補綴材料	3	5	3	1	6	2	8	8	12	7	10	9	21	28	19	15	19	25	20	3	0
A61P-035/00 抗腫瘍剤	17	14	9	10	10	9	11	6	10	8	15	7	11	10	12	8	13	12	3	2	0

単純な材料(A61L27/00)に関しては2000年代に出願されていたが、近年(2015年以降)は、動物細胞(A61L27/38)、生物学的活性(A61L27/54)、機能(A61L27/50)、多孔性等構造(A61L27/56)に特徴ある材料などに関する出願が増加していた。

15

3. 特許調査結果

出願人IPCマトリクス

	A61L027:補綴材料										C12N005:ヒト、動物、植物の細胞			A61K:医薬品の製剤		A61P:医薬の治療活性				
	A61L-027/36	A61L-027/38	A61L-027/54	A61L-027/50	A61L-027/00	A61L-027/56	A61L-027/22	A61L-027/58	A61L-027/18	A61L-027/24	C12N-005/71	C12N-005/00	C12N-005/77	A61K-035/12	A61K-038/00	A61P-043/00	A61P-035/00	G01N-033/50	C12Q-001/02	C12M-003/00
SHANGHAI NINTH PEOPLE S HOSPITAL	5	4	12	5	0	2	5	3	4	2	1	0	2	1	0	0	0	0	1	4
CORMATRIX CARDIOVASCULAR	23	13	20	12	4	1	4	12	7	3	2	2	0	12	7	1	0	0	0	0
COOK BIOTECH	20	6	3	7	9	4	1	4	0	7	2	4	1	2	2	1	1	0	0	1
MIT - MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TEC	1	4	1	1	5	2	2	1	2	0	3	8	2	5	8	4	3	5	2	2
ZHEJIANG UNIVERSITY	9	8	7	12	0	6	5	7	5	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
COOK MEDICAL TECHNOLOGIES	4	1	3	1	5	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
A STAR - AGENCY FOR SCI TECH & RES	2	3	4	1	2	4	3	2	0	3	6	4	3	9	4	3	3	2	6	3
UNIVERSITY OF CALIFORNIA	3	5	3	1	0	2	0	1	1	1	8	7	4	5	1	2	1	5	5	5
JOHNS HOPKINS UNIVERSITY	7	7	8	1	3	9	3	5	6	6	1	0	2	2	1	2	3	2	2	1
UNIVERSITY OF CALIFORNIA	0	4	3	1	5	1	1	0	1	1	4	6	3	6	2	2	3	4	5	0
UNIVERSITY OF PITTSBURGH	15	10	7	2	0	4	1	4	4	0	2	1	2	3	2	2	2	1	0	0
HARVARD COLLEGE	0	3	0	1	1	2	0	0	1	0	4	5	1	1	0	1	0	3	2	3
HARVARD COLLEGE	4	6	3	4	2	1	2	0	1	0	10	3	3	1	2	3	2	4	5	2
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL	2	3	1	0	0	1	0	0	0	0	3	2	0	0	2	5	3	1	0	2
SICHUAN UNIVERSITY	2	2	4	6	0	2	1	2	3	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
UNIVERSITY OF TEXAS	2	4	1	0	1	0	1	1	0	0	4	2	0	2	3	7	5	2	2	0
LIFECCELL	12	4	4	4	2	3	2	2	2	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
CNRS -	0	1	1	2	1	2	2	0	0	1	2	3	1	1	0	1	2	2	3	1
ADEKA	9	0	2	2	5	0	2	1	0	0	3	3	0	4	0	1	0	1	0	0
BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL	0	2	1	0	3	1	0	0	0	1	4	1	0	0	2	1	1	1	0	2

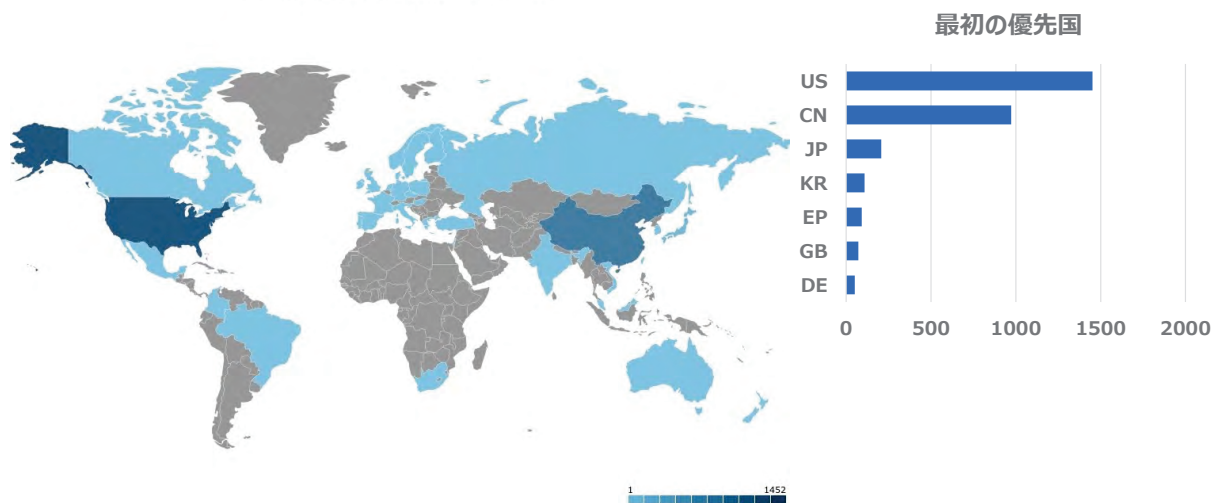
ランキング上位のプレーヤーは主にA61L27(補綴材料)に関する出願が多かった。

16

3. 特許調査結果

最初の優先国による世界地図

最初の優先国による特許ファミリー (EP と WO を除く)

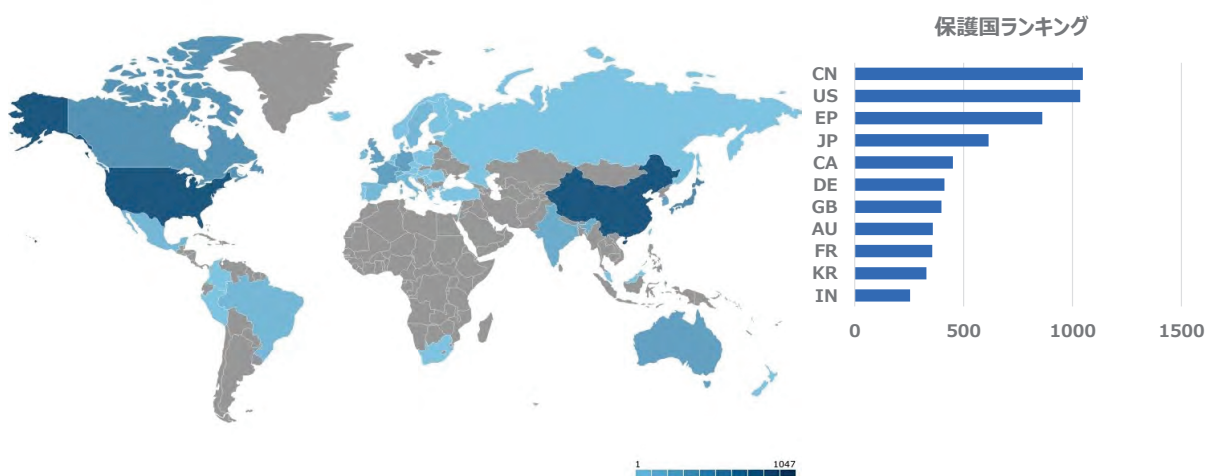


最初の優先国は、出願人の国籍を反映すると考えられる。
最初の優先国ランキングは、米国、中国、日本、韓国、欧州、英国、ドイツの順であった。

3. 特許調査結果

保護国の世界地図

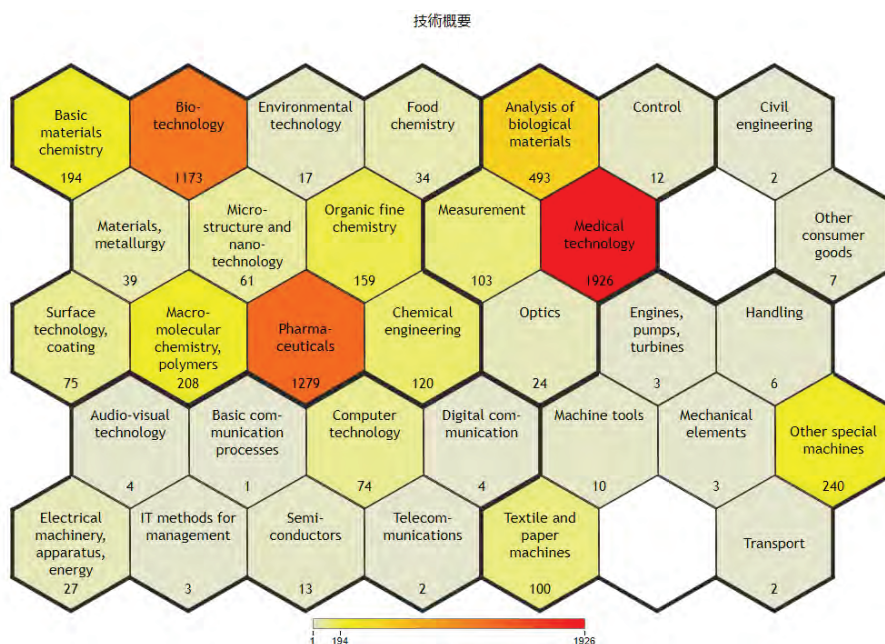
保護国による特許ファミリー



保護国は特許が生きている国であり、どの国をマーケットと認識しているかを反映する。
中国、米国、欧州、日本、カナダ、ドイツ、英国の順であった。

3. 特許調査結果

技術概要



脱細胞化組織に関する出願の技術概要としては、「Medical Technology」、「Pharmaceuticals」、「Biotechnology」、及び「Analysis of biological materials」などに関するものが多かった。

3. 特許調査結果

検索式 (Medical Technologyに技術領域を絞ったもの)

観点. Medical用脱細胞化組織に関する技術。

検索式 = $1 \times (2 + (3 \times 4) + 5) = 1936$ ファミリ

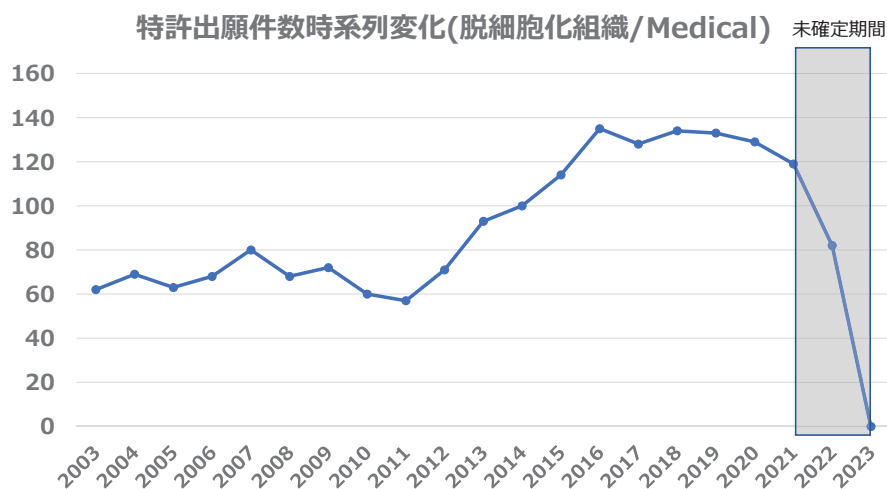
- ①出願日 : 2003年1月1日以降
- ②要請名KW : (decellularized tissue) or 脱細胞化組織
- ③要請名KW: (extracellular matrix) or 細胞外マトリックス or 細胞外マトリクス
- ④要請名KW : biological or 生体
- ⑤要請名KW : (biological scaffold) or 生物学的足場
- ⑥技術領域 : (Medical Technology)

注1) 論理記号 _ (スペース), + : 論理和 (OR)、x : 論理積(AND)、
注2) 使用データベース Orbit intelligence (Questel)
注3) 検索日 : 2023年3月10日

脱細胞化組織については、皮膚などにおいて、美容分野に特化した出願も考えられるため、医療分野の動向を検討するために、技術分野を「Medical Technology」に絞り込んで再分析を行った。

3. 特許調査結果

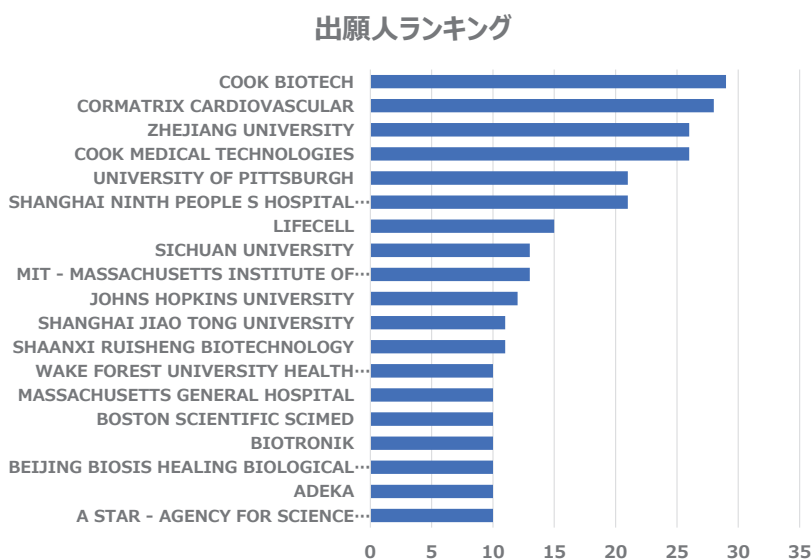
特許出願件数の経時的変化



脱細胞化組織に関する特許出願件数は、2013年以降増加傾向を示し、近年まで継続的に年々増加傾向を示している。近年のトレンドとなっている技術の一つと考えられた。

3. 特許調査結果

出願人ランキング



出願件数の1位にCOOK Biotech、2位にCormatrix Cardiovascular、3位に浙江大学で以下、米国と中国の出願人で上位の多くが占められていた。

3. 特許調査結果

出願人の経時的出願件数

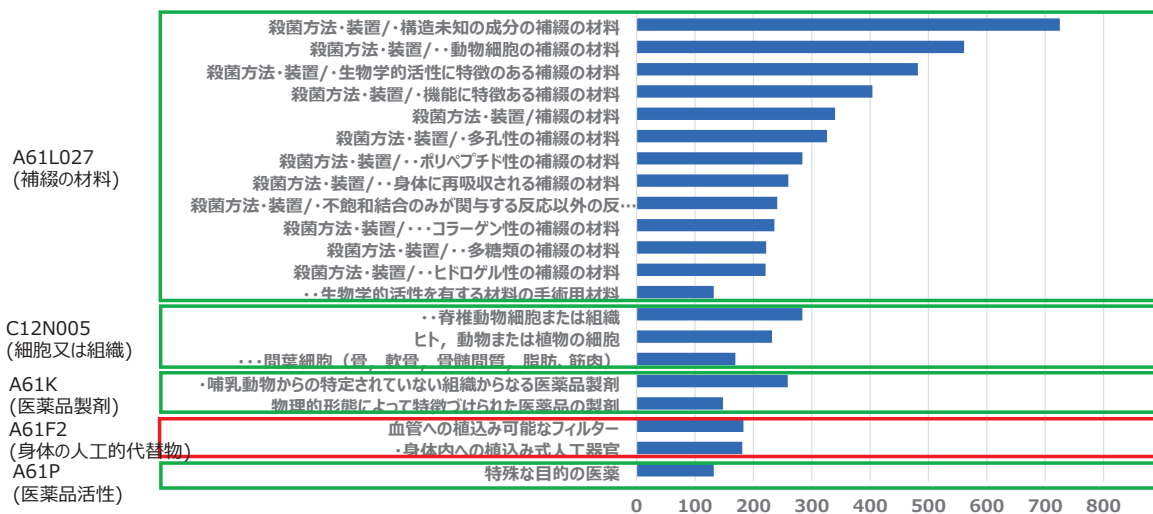
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
COOK BIOTECH	0	2	1	7	1	2	3	1	2	1	2	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
CORMATRIX CARDIOVASCULAR	0	0	1	0	2	0	0	1	1	3	4	8	3	0	1	3	1	0	0	0	0
COOK MEDICAL TECHNOLOGIES	1	3	7	2	1	1	2	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
ZHEJIANG UNIVERSITY	0	0	0	0	2	2	3	0	0	0	1	3	1	3	1	2	2	1	5	0	0
SHANGHAI NINTH PEOPLE S HOSPITAL	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	1	1	2	1	0	1	3	3	2	3	0
UNIVERSITY OF PITTSBURGH	0	1	0	0	1	0	1	0	3	1	1	1	4	2	2	0	2	2	0	0	0
LIFECCELL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6	1	0	1	3	0	1	1	0	0	0
MIT - MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY	0	1	2	2	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SICHUAN UNIVERSITY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	4	2	3	2	0	0
JOHNS HOPKINS UNIVERSITY	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	3	2	0	1	0	0
SHAANXI RUI SHENG BIOTECHNOLOGY	0	0	0	0	0	4	0	0	0	1	2	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1	0	3	2	0
A STAR - AGENCY FOR SCIENCE TECHNOLOGY & RESEARCH	0	2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0
ADEKA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0	3	0	1	0	0	0	0	0
BEIJING BIOSIS HEALING BIOLOGICAL TECHNOLOGY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4	0	1	0	1	0	0
BIOTRONIK	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	3	2	0	0	0	0	2	0	0
BOSTON SCIENTIFIC SCIMED	1	3	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0
WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES	0	1	0	3	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0

COOK Biotech、COOK Medical Technologiewは、2000年代の早い時期から特許出願を行っていたが、近年はあまり出願されていない。

3. 特許調査結果

IPCランキング

IPC別ランキング



Medical Technologyに絞ることにより、A61F2（身体的人工的代替物）の技術が上位に現れることになった。

3. 特許調査結果

IPCの経時的出願件数

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
A61L-027/36	9	10	12	14	14	13	26	12	16	24	42	40	63	64	63	65	63	69	58	29	0
A61L-027/38	18	18	11	19	21	16	21	14	20	18	27	35	37	41	39	44	41	42	31	13	0
A61L-027/54	8	6	11	10	18	12	10	8	17	21	18	29	34	40	45	39	40	41	32	28	0
A61L-027/50	7	1	5	3	7	3	9	3	6	11	13	24	28	39	42	48	44	37	39	29	0
A61L-027/00	31	34	25	35	23	20	22	11	16	15	15	11	3	7	6	4	1	3	3	0	0
A61L-027/56	2	4	5	6	8	10	11	10	9	9	12	11	20	38	41	28	38	19	24	17	0
A61L-027/22	3	3	3	4	8	5	8	10	9	10	10	10	21	25	17	24	26	32	32	17	0
A61L-027/58	2	5	7	7	11	3	5	3	6	6	5	17	22	26	30	25	22	23	16	11	0
A61L-027/18	2	4	5	1	10	2	7	5	5	8	11	11	19	25	24	18	27	15	19	18	0
A61L-027/24	3	5	3	1	6	2	8	8	12	7	10	9	21	28	19	15	19	25	21	3	0
A61L-027/20	2	2	1	2	4	6	5	7	6	8	8	12	19	24	17	20	25	20	21	9	0
A61L-027/52	4	1	4	4	3	4	3	3	2	10	9	11	21	22	19	19	25	23	19	12	0
C12N-005/071	8	12	10	10	14	13	16	16	19	8	15	17	12	13	17	19	20	15	5	3	0
C12N-005/00	13	13	10	15	13	8	11	11	14	9	6	12	4	11	10	8	13	14	1	2	0
C12N-005/077	10	8	8	9	10	5	6	6	10	7	5	5	7	8	12	9	8	13	5	3	0
A61K-035/12	15	14	19	12	9	9	25	17	14	6	13	11	5	10	4	6	11	10	6	1	0
A61K-009/00	8	3	6	9	9	6	12	10	9	4	4	7	7	7	9	4	6	5	4	1	0
A61F-002/00	13	12	20	6	13	10	12	7	5	9	5	11	1	4	5	4	7	7	4	1	0
A61F-002/02	13	14	9	10	14	10	12	7	5	12	8	7	6	7	7	4	4	6	0	0	0
A61L-031/16	9	6	6	4	10	9	6	4	3	5	7	6	1	11	8	7	3	6	2	5	0

Medicalに絞ることにより新たに上位に出現したA61F2（身体の人工的代替物）は、2000年代は継続的に出願がされていたが近年は減少傾向を示していた。

3. 特許調査結果

出願人IPCマトリクス

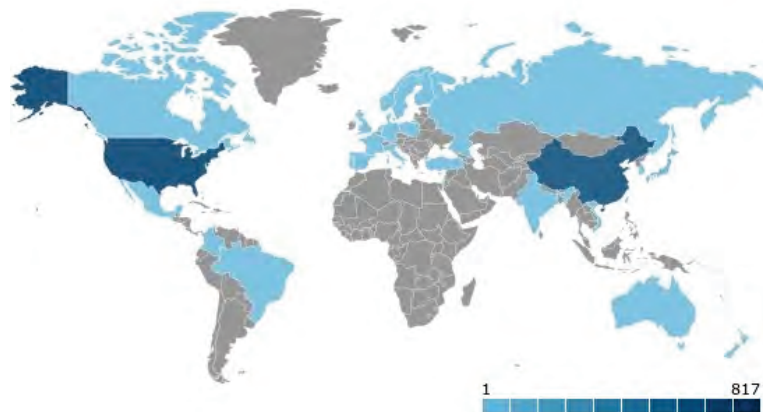
	A61L027:補綴材料												動物、植物の細胞			品の製剤			人工的代替物		
	A61L-027/36	A61L-027/38	A61L-027/54	A61L-027/50	A61L-027/00	A61L-027/56	A61L-027/22	A61L-027/58	A61L-027/18	A61L-027/24	A61L-027/20	A61L-027/52	C12N-005/07	C12N-005/00	C12N-005/077	A61K-035/12	A61K-009/00	A61F-002/00	A61F-002/02	A61L-031/16	
COOK BIOTECH	20	6	3	7	9	4	1	4	0	7	1	0	2	4	1	2	2	5	8	1	
CORMATRIX CARDIOVASCULAR	23	13	20	12	4	1	4	12	7	3	1	1	2	2	0	11	4	10	8	3	
COOK MEDICAL TECHNOLOGIES	4	1	3	1	5	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	1	8	5	6	
ZHEJIANG UNIVERSITY	9	8	7	12	0	6	5	7	5	3	3	2	0	0	0	0	0	3	0	0	
SHANGHAI NINTH PEOPLE S HOSPITAL	5	4	12	5	0	2	5	3	4	2	4	4	0	0	1	1	0	0	0	1	
UNIVERSITY OF PITTSBURGH	15	10	7	2	0	4	1	4	4	0	0	5	2	1	2	3	2	2	2	1	
LIFECCELL	12	4	4	4	2	3	2	2	2	1	2	3	0	0	0	3	1	1	3	1	
MIT - MASSACHUSETTS INSTITUTE TECHNOLOGY	1	4	1	1	5	2	2	1	2	0	0	1	1	6	1	4	3	4	4	0	
SICHUAN UNIVERSITY	2	2	4	6	0	2	1	2	3	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
JOHNS HOPKINS UNIVERSITY	7	7	8	1	3	9	3	5	6	6	6	7	1	0	1	1	2	2	2	2	
SHAANXI RUISENG BIOTECHNOLOGY	2	4	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	1	
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY	3	2	6	5	0	2	4	3	5	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
A STAR - AGENCY FOR SCIENCE TECH. & RES.	3	3	4	1	2	4	3	2	0	3	3	2	3	2	1	3	1	2	0	0	
ADEKA	9	0	2	2	5	0	2	1	0	0	0	1	2	3	0	4	0	0	0	0	
BEIJING BIOSIS HEALING BIOLOGICAL TECHNOLOGY	8	0	2	0	0	5	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
BIOTRONIK	9	0	1	4	1	1	0	1	0	2	0	0	2	0	1	0	0	1	0	1	
BOSTON SCIENTIFIC SCIMED	2	2	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	1	3	0	4	
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL	2	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	1	0	0	0	
WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCI	7	10	3	3	1	4	2	2	1	1	1	2	2	3	5	2	2	1	0	0	

ランキング上位のプレーヤーは、A61L27(補綴材料)に関する出願を多く行っていた。

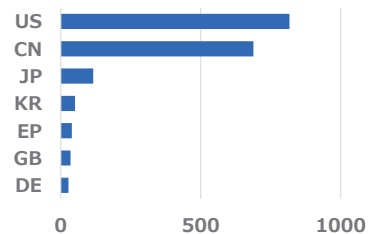
3. 特許調査結果

最初の優先国による世界地図

最初の優先国による特許ファミリー (EP と WO を除く)



最初の優先国

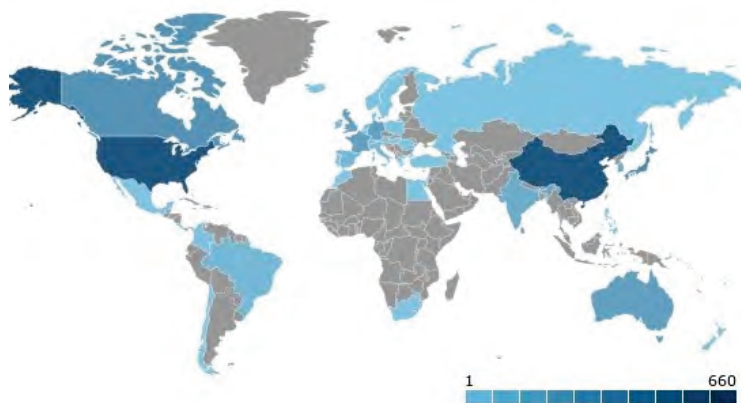


最初の優先国は、出願人の国籍を反映すると考えられる。
Medicalに関する最初の優先国は、米国、中国でほぼ占められており、Medicalに絞り込む前と同じ傾向を示した。

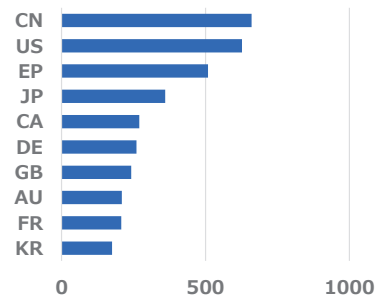
3. 特許調査結果

保護国の世界地図

保護国による特許ファミリー



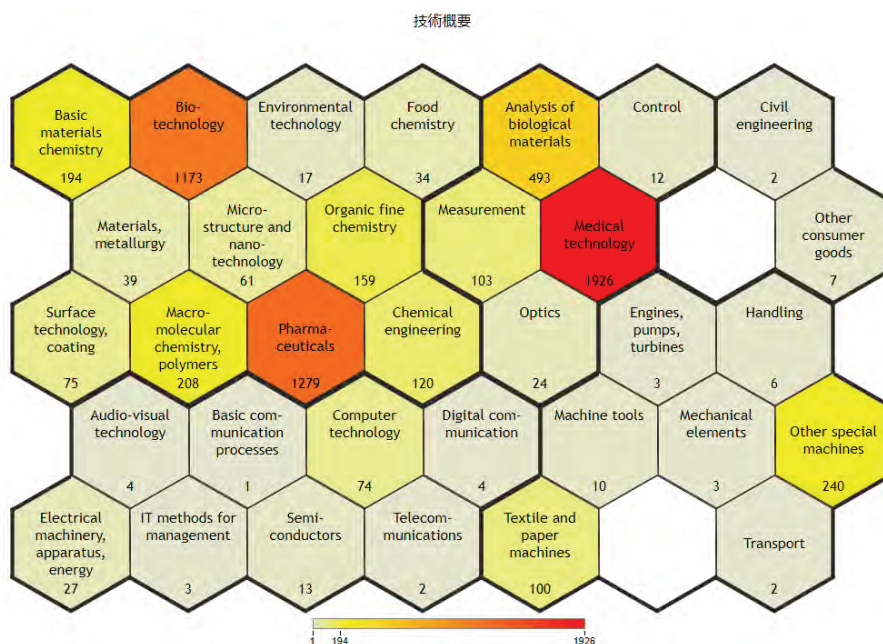
保護国



保護国は特許が生きている国であり、どの国をマーケットと認識しているかを反映する。
中国、米国、欧州、日本、カナダ、ドイツ、英国の順であった。

3. 特許調査結果

技術概要



脱細胞化組織に関する出願の技術概要としては、「Medical Technology」、「Pharmaceuticals」、「Biotechnology」、及び「Analysis of biological materials」などに関するものが多かった。

3. 特許調査結果

検索式 (Medical 用脱細胞組織の試験・評価等)

観点. Medical用脱細胞化組織 x 試験・評価等に関する技術。

検索式 = $1 \times (2 + (3 \times 4) + 5) \times 6 \times 7 = 211$ ファミリ

- ①出願日 : 2003年1月1日以降
- ②要請名KW : (decellularized tissue) or 脱細胞化組織
- ③要請名KW: (extracellular matrix) or 細胞外マトリックス or 細胞外マトリクス
- ④要請名KW : biological or 生体
- ⑤要請名KW : (biological scaffold) or 生物学的足場
- ⑥技術領域 : (Medical Technology)
- ⑦要請名KW : 評価 or 試験 or テスト or 検査 or 品質 or Evaluat+ or Test or Inspect+ or Quality

注1) 論理記号 (スペース), + : 論理和 (OR)、x : 論理積(AND)、
注2) 使用データベース Orbit intelligence (Questel)
注3) 検索日 : 2023年3月10日

さらに、脱細胞化組織に関して、その品質の試験や評価に関する出願が存在するかを調べるために、上記キーワードを用いて、母集団内を再検討したところ、タイトル、要約、請求項のいずれかに上記キーワードを含むものが211件発見された。

3. 特許調査結果

最初の優先国による世界地図

最初の優先国による特許ファミリー (EP と WO を除く)

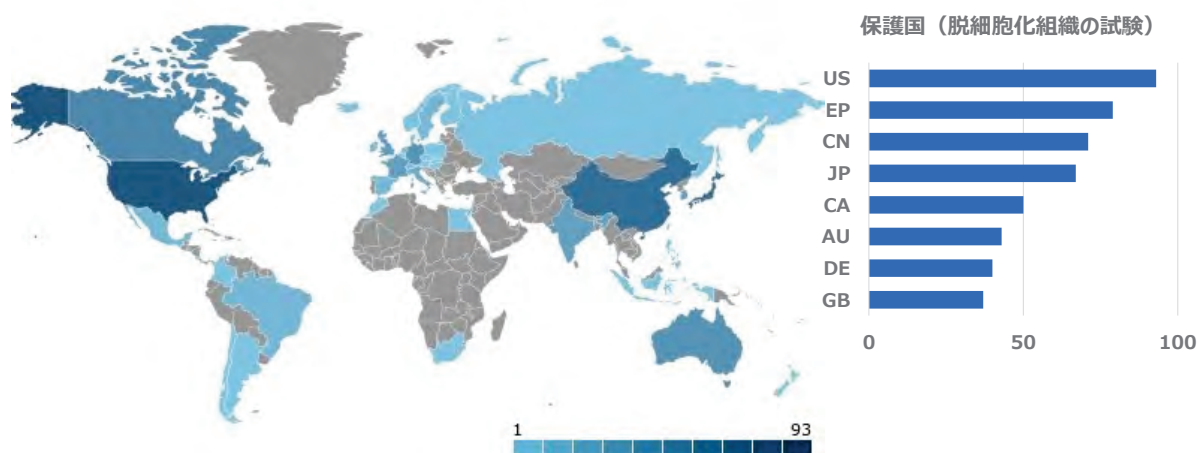


最初の優先国は、出願人の国籍を反映すると考えられる。脱細胞化組織の試験に係る最初の優先国は、ほぼ、米国、中国で占められていた。

3. 特許調査結果

保護国の世界地図

保護国による特許ファミリー



保護国は特許が生きている国であり、どの国をマーケットと認識しているかを反映する。米国、欧州、中国、日本、カナダ、オーストラリア、ドイツの順であった。

3. 特許調査結果

LifeCell

書誌事項		請求項
特許権者	ライフセル コーポレーション	【請求項 1】 患者に移植された場合に細胞内殖及び組織再生を支持することができるコラーゲン含有マトリックスを含む第 1 の成分； 3 次元構造を含む第 2 の成分 を含む組織製品であって、ここでは、前記第 1 の成分が前記第 2 の成分の格子骨格中に包埋され、前記第 2 の成分が前記第 1 の成分の圧縮係数より大きい圧縮係数を有する、前記組織製品。 【請求項 2】 前記第 1 の成分が脂肪細胞外組織マトリックスを含む、請求項 1 に記載の組織製品。 【請求項 3】 前記第 1 の成分が真皮無細胞組織マトリックスを含む、請求項 1 に記載の組織製品。 【請求項 4】 前記第 2 の成分が前記細胞外マトリックスに由来しないポリマーを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組織製品。 【請求項 5】 前記ポリマーが、ポリウレタン、分解性ポリエステル、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリトリメチレンカーボネート及びコポリマー、ポリ酸無水物、ポリカーボネート、ポリエステルアミド、ポリホスファゼン、ポリオレフィン、非分解性ポリエステル、ナイロン、ポリアクリレート、シリコン、チロシンベースポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、キチンまたはキトサンの少なくとも 1 つから選択される、請求項 4 に記載の組織製品。 【請求項 6】 前記第 1 の成分及び前記第 2 の成分がそれぞれコラーゲンマトリックスを含み、前記第 2 の成分が、所望の圧縮係数をもたらすように架橋されている、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の組織製品。 【請求項 7】 前記第 1 の成分及び前記第 2 の成分がそれぞれコラーゲンマトリックスを含み、前記第 2 の成分が前記第 1 の成分よりも高い密度のコラーゲン線維を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の組織製品。 【請求項 8】 前記第 2 の成分が、より高密度のコラーゲン線維を生成するように選択される領域で圧縮されている、請求項 7 に記載の組織製品。 【請求項 9】 前記第 1 の成分及び前記第 2 の成分のそれぞれがコラーゲンマトリックスを含み、前記第 2 の成分がより高密度のコラーゲン線維を有し、前記第 1 の成分が微粉化コラーゲンを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の組織製品。 【請求項 10】 前記第 1 の成分が非ミネラル化コラーゲンマトリックスを含み、前記第 2 の成分がミネラル化コラーゲンを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の組織製品。
発明の名称	制御された多孔性または機械的特性を有する組織マトリックス	
出願番号	特願2017-537895	
公開番号	特表2018-504206	
出願日	2016/1/20	
権利状況	拒絶査定不服審判	

概要

本開示は、細胞外組織マトリックスから製造される組織製品を提供する。組織製品は、細胞増殖及び組織再生を支持する能力を維持しながら、選択された領域のマトリックスの圧縮係数を増大させるように選択領域で処理された無細胞の細胞外マトリックスを含むことができる。さらに、組織製品は、コラーゲン性またはポリマー性材料の骨格とともに組織の内殖を支持するコラーゲン含有材料を含むことができ、その結果、この組み合わせが、細胞増殖及び組織再生を支持する能力を維持しながら、所望の圧縮係数もしくは張力係数及び/または強度を有する。

【技術分野】

【0002】 本開示は組織製品に関し、より詳細には、細胞内殖及び組織再生を可能にしながら、所望の係数（圧縮性もしくは張力）または他の制御された機械的特性を提供するために、他の材料で改変されたまたは他の材料と組み合わせられた組織マトリックスに関する。本開示は、線維密度が改変された（例えば、増大した）及び/または機械的特性が改変された 1 つまたは複数の領域を含む組織治療製品ならびにそのような製品の作製方法も含む。

・特徴：コラーゲン性またはポリマー性材料の骨格とともにコラーゲン含有材料を含むことにより、組織再生を支持する能力を維持しつつ、張力や強度を有する。

3. 特許調査結果

LifeCell

書誌事項		請求項
特許権者	LifeCell Corporation (US)	1. A flowable tissue matrix composition, comprising a first component of small pieces of partially or completely decellularized tissue, wherein a majority of the small pieces of partially or completely decellularized tissue have a length, a width, and a height ranging from about 1.0 mm to 5.0 mm and a surface area to volume ratio of less than about 6 mm²/mm³, and wherein the small pieces of partially or completely decellularized tissue are suspended in a second component comprising less than about 20% of the composition on a volume/volume (v/v) basis. 2. The composition of claim 1, wherein the small pieces of partially or completely decellularized tissue in the composition have an increased resistance to degradation or resorption as measured using a type I collagenase digestion assay, as compared to a homogenized acellular tissue, while also retaining the ability to flow into and mold to the shape of an implant site. 3. The composition of claim 1, wherein the majority of the length, width, and height of the small pieces of partially or completely decellularized tissue ranges from about 2.0 mm to 4.0 mm. 4. The composition of claim 1, wherein a majority of the small pieces of partially or completely decellularized tissue in the composition have a surface area to volume ratio of greater than about 1.5 mm²/mm³ and less than about 6 mm²/mm³. 5. The composition of claim 1, wherein a majority of the small pieces of partially or completely decellularized tissue in the composition have a surface area to volume ratio of less than about 4.5 mm²/mm³ and greater than about 2.0 mm²/mm³. 6. The composition of claim 1, wherein the second component is a gelatin gel. 7. The composition of claim 6, wherein the gelatin gel is crosslinked. 8. The composition of claim 1, wherein the flowable tissue matrix composition lacks alpha-galactose moieties. 9. The composition of claim 1, further comprising one or more viable cells.
発明の名称	FLOWABLE TISSUE MATRICES	
出願番号	16/409120	
公開番号	2019/0262394	
出願日	2019/5/10	
権利状況	公開/国際公開	

概要

本明細書に開示されるのは、部分的または完全に脱細胞化された組織または合成ゼラチンを含むゼラチン化組織またはゼラチンゲル中に懸濁された部分的または完全に脱細胞化された組織の小片を含む流動性組織マトリックス組成物である。流動性組織マトリックス組成物は、被験体への移植後の天然細胞の移動、増殖、および/または血管再生を促進または増強する因子を含むことができる。また、流動性組織基質組成物を製造および使用する方法も開示される。組成物は、修復、再生、治癒、治療、および/または改変を必要とする組織に移植することができ、天然細胞の移動、増殖、および/または血管再生を促進または増強することができる。

・特徴：ゼラチン化組織、又はゼラチンゲル中に脱細胞化された組織の小片を含む流動性組織マトリックス組成物。移植後の天然細胞へ作用する因子を含むことができる。

3. 特許調査結果

LifeCell

書誌事項		請求項
特許権者	LifeCell Corporation (US)	1. A tissue-based drain manifold, comprising partially or completely decellularized dermal tissue that has been formed into a sheet, tube, or column and either a. micro-machined to contain grooves, channels, or holes; and crosslinked; or b. micronized, reformed into thin strips, rolled to form tubes, and crosslinked; and a biocompatible or bioresorbable synthetic component in the form of an inner conduit surrounded by the partially or completely decellularized dermal tissue in the manifold and an exterior conduit surrounding at least a portion of the partially or completely decellularized dermal tissue in the manifold. 2. The manifold of claim 1, wherein the grooves, channels, or holes are prepared using laser micro-machining. 3. The manifold of claim 1, wherein the partially or completely decellularized dermal tissue in the manifold has a grid-pattern surface texture. 4. The manifold of claim 1, wherein the manifold comprises multiple rolled tubes linked together with strips of decellularized tissue. 5. The manifold of claim 1, wherein the partially or completely decellularized dermal tissue in the manifold is cross-linked using e-beam radiation. 6. The manifold of claim 5, wherein the manifold is exposed to a dose of about 5-50 kGy of e-beam radiation. 7. The manifold of claim 1, wherein an initial structural strength of the manifold is provided by irradiating the manifold and controlling a dose of radiation or a moisture content of the manifold prior to irradiation. 8. The manifold of claim 1, further comprising at least one additional factor selected from an anti-inflammatory agent, an analgesic, a cell growth factor, an angiogenic factor, a differentiation factor, a cytokine, a hormone, and a chemokine. 9. The manifold of claim 8, wherein the at least one additional factor is encoded by a nucleic acid sequence in an expression vector that is contained within one or more viable cells.
発明の名称	Tissue-based drain manifolds	
出願番号	14/410199	
公開番号	10363343	
出願日	2013/7/1	
権利状況	登録公報	
概要		
本明細書に開示されるのは、部分的または完全に脱細胞化された組織を含み、チューブ、カラム、シート、または他の形状を形成するように処理され、液体の排出および/またはインプラントでの陰圧の管理に有用な、組織ベースの排出マニホールドである。患者のサイト。マニホールドは、患者に移植することができ、周囲の組織からの天然細胞が移動および増殖できる自然の足場を提供し、それによってドレナージが完了した後に移植されたマニホールドを除去する必要性を回避する。 創傷治療中または外科的介入後の体液の管理は、医療専門家が一般的に取り組む問題である。 手術用ドレーンは、現在、漿液腫および血腫の管理を補助し、手術部位で液体を排出するために使用されている。これらのドレーンは通常合成高分子材料でできており、ドレーンが不要になったときに取り外さなければならない。ドレーンの除去は、患者に重大な刺激および/または不快感を引き起こす可能性があり、特にドレーンが患者の軟部組織に深く埋め込まれている場合は、新しい傷や瘢痕の増加を引き起こす可能性がある。 本明細書に開示されるのは、細胞外組織マトリックスの少なくとも一部を含む、脱細胞化された組織ベースの排出マニホールドである。マニホールドは、液体の排出を可能にする微細加工技術を使用して準備される。マニホールドは、移植時の崩壊を防ぐのに十分な初期剛性を有し、その後、インプラント周囲の組織からの天然細胞がマニホールドの細胞外組織マトリックス内で移動および増殖するにつれて、時間の経過とともに軟化する。 ・特徴：外科的介入後の体液管理のための組織ベースの排出マニホールド		

35

3. 特許調査結果

LifeCell

書誌事項		請求項
特許権者	LifeCell Corporation (US)	1. A method of approximating separated tissue, the method comprising implanting into a space between two or more separated tissue planes an acellular tissue matrix, wherein the acellular tissue matrix comprises the extracellular matrix of a decellularized tissue. 2. The method of claim 1, wherein the implanted acellular tissue matrix comprises particulate acellular tissue fragments, or a foam, film, or other porous material capable of supporting migration and proliferation of cells from surrounding tissue following implantation. 3. The method of claim 1, wherein implanting the acellular tissue matrix prevents formation of a seroma or hematoma within the space between the separated tissue planes. 4. The method of claim 1, wherein implanting the acellular tissue matrix promotes faster approximation of the separated tissue planes, as compared to tissue approximation in the absence of an implanted acellular tissue matrix. 5. The method of claim 1, wherein the implanted acellular tissue matrix further comprises at least one biological or non-biological mesh. 6. The method of claim 5, wherein the extracellular matrix of the decellularized tissue overlays at least a portion of one surface of the mesh. 7. The method of claim 5, wherein the mesh overlays at least a portion of one surface of the extracellular matrix of the decellularized tissue. 8. The method of claim 1, wherein the implanted acellular tissue matrix further comprises one or more viable cells that are histocompatible with the patient in which they are being implanted. 9. The method of claim 8, wherein the histocompatible cells are mammalian cells. 10. The method of claim 8, wherein the one or more viable cells are stem cells.
発明の名称	METHOD FOR ELIMINATION OF SPACE THROUGH TISSUE APPROXIMATION	
出願番号	13/671729	
公開番号	2013/0121970	
出願日	2012/11/1	
権利状況	公開/国際公開 (放棄)	
概要		
組織近似に使用するための無細胞組織マトリックス組成物が提供される。また、組成物を作製および使用して組織を近似する方法も提供される。 生産方法 無細胞組織マトリックスは、脱細胞化およびその後の組織近似のための移植に適した任意の組織から調製することができる。肺、肝臓、膀胱、筋肉、脂肪、または真皮などの臓器を含むコンパクトな三次元形状を有する臓器は、脱細胞化後に海綿状の無細胞マトリックスを提供するため、使用することができる。特定の例示的な実施形態において、無細胞組織マトリックスは、それぞれ無細胞ヒト皮膚およびブタ皮膚製品であり、LifeCell Corporation (Branchburg, NJ) から入手可能なALLODERM (登録商標) またはSTRATTICE (商標) を含む。 組織を脱細胞化する、および/または脱細胞化組織を断片化して粒子状無細胞組織を生成するための例示的な方法は、米国特許第5,111,112号に開示されている。米国特許第6,933,326号および米国特許出願第201010272782号に記載されており、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。粒子状の無細胞組織は、約5000ミクロン未満の最長寸法を有する、一般に球状または不規則な形状の組織断片を包含する。 請求項1：分離された組織を接近させる方法であって、2つ以上の分離された組織面の間の空間に無細胞組織マトリックスを移植することを含み、無細胞組織マトリックスは脱細胞化組織の細胞外マトリックスを含む方法。 ・特徴：組織に近似する無細胞組織マトリックス組成物、及びその作成方法		

36

3. 特許調査結果

LifeCell

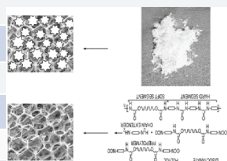
書誌事項	
特許権者	LifeCell Corporation (US)
発明の名称	Injectable Polyurethanes and Applications Thereof
出願番号	15/850872
公開番号	2018/0193520
出願日	2017/12/21
権利状況	公開/国際公開

概要

組織の治療および／または増強、ならびに細胞内殖および組織統合を促進する生物学的足場として作用するのに有用なポリウレタンベースの組織充填剤が、そのような組織充填剤の迅速硬化注射可能な前駆体として開示される。そのような組織充填剤は、一般に、(1) ポリウレタンおよび (2) 粒子状無細胞組織マトリックスを含む。また、そのような組織充填剤を使用して組織、特に肛門瘻またはヘルニアなどのヒト組織の空隙を治療および／または増強する方法も開示される。

ファイバー材料は、硬組織または軟組織の空隙に係る複雑な肛門瘻の修復などの組織の治療に使用でき、インビボでそのような空隙の不規則なまたは未知の形状に適合し、それに適合することができる。

上記のファイバー材料とは対照的に、ポリウレタンは生理学的条件での化学的安定性により生体適合性が高く、したがって、組織の治療に一般的に使用されている（たとえば、創傷被覆材および接着剤として）。しかしなお、ポリウレタンへの暴露は、特定の患者で炎症反応を誘発することが知られている。さらに、ポリウレタンは、組織空隙治療に必要な細胞内殖および組織再生の程度を促進する能力を欠いている。したがって、臨床上に安全でありながら、細胞内殖および組織再生を促進する改善された注射可能な充填材料の必要性が存在する。



請求項

1. A composition comprising (1) a polyurethane precursor and (2) a particulate acellular tissue matrix.
2. The composition of claim 1, wherein the polyurethane precursor comprises at least one polyol.
3. The composition of claim 2, wherein the composition further comprises at least one catalyst.
4. The composition of claim 2, wherein the composition further comprises one or more crosslinking agents, chain extending agents, blowing agents, surfactants, water-miscible solvents, water-binding compounds, or any combination thereof.
5. The composition of claim 4, wherein the composition further comprises water.
6. The composition of claim 1, wherein the polyurethane precursor comprises at least one polyamine.
7. The composition of claim 6, wherein the composition further comprises at least one catalyst.
8. The composition of claim 6, wherein the composition further comprises one or more crosslinking agents, chain extending agents, blowing agents, surfactants, water-miscible solvents, water-binding compounds, or any combination thereof.
9. The composition of claim 8, wherein the composition further comprises a poly(methylhydrosiloxane).
10. The composition of claim 2, wherein the composition further comprises at least one polyisocyanate.
11. The composition of claim 10, wherein the at least one polyisocyanate is a diisocyanate selected from the group consisting of toluene diisocyanate (TDI), methylene diphenyl diisocyanate (MDI), 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI), 1-isocyanato-3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethyl-cyclohexane (isophorone diisocyanate, IPDI), 4,4'-diisocyanato dicyclohexylmethane (H12MDI), or combinations thereof.
12. The composition of claim 10, wherein the at least one polyisocyanate is a polyisocyanate prepolymer.

37

3. 特許調査結果

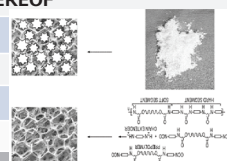
LifeCell

書誌事項	
特許権者	LifeCell Corporation (US)
発明の名称	INJECTABLE HYDROGELS AND APPLICATIONS THEREOF
出願番号	15/846804
公開番号	2018/0193522
出願日	2017/12/19
権利状況	公開/国際公開

概要

組織の修復、再生、および／または増大、ならびに細胞内殖および組織統合を促進する生物学的足場として作用するのに有用な架橋組成物が開示されており、そのような架橋組成物の急速硬化注射可能な前駆体も開示されている。このような架橋組成物は、一般に、(1) 架橋チラミン置換ヒアルロン酸および (2) 無細胞組織マトリックスを含む。また、そのような架橋組成物を使用して組織、特に肛門瘻などのヒト組織の空隙を修復、再生、および／または増強する方法も開示される。

実施例 1—本発明による架橋ヒドロゲルの調製
[0070] チラミン置換ヒアルロン酸 (tyrHA) は、4% (w/v) ヒアルロン酸 (HA) を MES バッファーに溶解し、EDC を使用して tyr と HA カルボキシル基のモル比が 1:1 のチラミン (tyr) で官能基化することにより調製した。/NHSカップリング。tyrHA を沈殿または透析によって精製し、次いで凍結乾燥し、PBS 緩衝液に再溶解して、2.5 mg/mL 濃度の溶液を得た。次いで、5 U/mL の西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) を tyrHA/PBS 溶液に添加した。19%の固形分を有する無細胞真皮マトリックススラリー (ADMS) を tyrHA/HRP/PBS 溶液と 5:1 ADMS:tyrHA の湿重量比 (27:1 ADMS:tyrHA の乾燥重量比に相当) で完全に混合した。注射可能な前駆体を生成します。続いて、注射可能な前駆体を 0.01% の過酸化水素 (120 μL の H₂O) と接触させた。1 mL 当たり 2 個の tyrHA) を用いて、本発明による架橋ヒドロゲルを得る。



請求項

1. A composition comprising (1) a tyramine-substituted hyaluronic acid and (2) an acellular tissue matrix.
2. The composition of claim 1, wherein the composition further comprises a peroxidase.
3. The composition of claim 2, wherein the peroxidase is horseradish peroxidase.
4. The composition of claim 1, wherein the tyramine-substituted hyaluronic acid is derived from a hyaluronic acid having a molecular weight in the range of about 1.5 MDa to about 1.8 MDa.
5. The composition of claim 1, wherein the tyramine-substituted hyaluronic acid is derived from a hyaluronic acid selected from a group consisting of human-derived hyaluronic acid, porcine-derived hyaluronic acid, bovine-derived hyaluronic acid, bacteria recombinant hyaluronic acid, rooster comb hyaluronic acid, or any combination thereof.
6. The composition of claim 1, wherein the acellular tissue matrix is derived from dermal tissue, adipose tissue, muscle tissue, bone tissue, cartilage tissue, or any combination thereof.
7. The composition of claim 1, wherein the acellular tissue matrix used to form the composition is in the form of a slurry, diced tissue particles, a cryomilled dry powder, micronized dry particles, or freeze dried porous sponge particles.
8. The composition of claim 1, wherein the tyramine-substituted hyaluronic acid is present in the composition in a concentration of up to 25 mg/mL, based on the total volume of the composition.
9. The composition of claim 1, wherein the units of activity per volume of the horseradish peroxidase in the composition is in the range of from 0.5 U/mL to 50 U/mL, based on the total volume of the composition.
10. The composition of claim 1, wherein the dry weight ratio of tyramine-substituted hyaluronic acid to acellular tissue matrix in the composition is in the range of from 1.0:1.0 to 1.0:100.0.
11. The composition of claim 2, wherein the composition is in the form of a liquid.

38

3. 特許調査結果

LifeCell

書誌事項		請求項
特許権者	LifeCell Corporation (US)	1. A method of making a tissue treatment product, comprising: selecting a tissue; decellularizing the tissue fully or partially to produce an acellular tissue matrix; and further processing the acellular tissue matrix to form a collection of loosely arranged elongated elements, each elongated element having a length dimension, a width dimension, and a height dimension, and wherein each elongated element has an aspect ratio greater than 50:1. 2. The method of claim 1, wherein each elongated element is in the form of a cylinder. 3. The method of claim 2, wherein each cylinder is frozen, freeze-dried, desiccated, or partially crosslinked to preserve a cylindrical shape. 4. The method of claim 2, wherein processing the acellular tissue matrix to form a collection of loosely arranged elongated elements, comprises forming a rolled cylinder and slicing the rolled cylinder across a circular face or along a long axis of the cylinder to produce the elongated elements. 5. The method of claim 1, wherein at least one of a human, a nonhuman primate, a pig, a cow, a horse, a goat, a sheep, a dog, a cat, a rabbit, a guinea pig, a gerbil, a hamster, a rat, or a mouse tissue is used to prepare the partially or fully decellularized tissue matrix. 6. The method of claim 1, wherein the tissue is porcine tissue. 7. The method of claim 1, wherein the tissue is dermal tissue. 8. The method of claim 1, further comprising removing alpha-galactose moieties from the tissue treatment product. 9. The method of claim 1, wherein a tissue source for the tissue does not express alpha-galactose epitopes. 10. The method of claim 1, wherein the collection of loosely arranged elongated elements are configured to be implanted into an anatomical site such that the tissue matrix is in direct contact with surrounding native tissue thereby allowing cellular ingrowth and tissue integration.
発明の名称	Elongated Tissue Matrices	
出願番号	16/406163	
公開番号	2019/0262121	
出願日	2019/5/8	
権利状況	公開/国際公開	
概要		
本開示は、一般に、細長い組織マトリックスを作成および使用する方法に関し、より具体的には、高アスペクト比を有する組織マトリックスを作成および使用する方法に関する。 ユカタン島のミニブタ乳腺に移植してから4週間後の特定の組織治療製品について計算された超音波体積（立方センチメートルで測定）を示す。		

3. 特許調査結果

LifeCell

書誌事項		(続き)
特許権者	LifeCell Corporation (US)	
発明の名称	Elongated Tissue Matrices	
出願番号	16/406163	
公開番号	2019/0262121	
出願日	2019/5/8	
権利状況	公開/国際公開	
実施例 1a 組織処理製品の調製 [0087] 約 500 g のブタ無細胞真皮組織 (PADM) シートをすすぎ、洗浄した後、PRTM Freeze 溶液で 5:1 の溶液と組織の比率で 6 時間から 36 時間処理しました。次いで、無細胞ブタ皮膚組織シートを円柱に丸め、-80℃で一晩置いた。デリ スライサーはクリーン ルーム内で組み立てられ、Spor-Klenz と 70% IPA を使用して完全に洗浄された。 [0088] シャープでクリーンなデリ スライサーを使用して、凍結した PADM をスライスした。デリ スライサーを低温に保つために、デリ スライサーの切断刃の後ろに液体窒素ガスを流した。無細胞組織の凍結シリンダーは、切断時の取り扱いを助けるために容器内に置かれ、デリ スライサーでスライスされて、例えば「麺」に似た形状の高アスペクト比を有する組織処理製品を製造した。凍結組織の丸められた円柱の円形面は平らに保たれ、円柱はスライサーの切断刃に対して垂直に保たれた。この方法で生成された高アスペクト比の組織の厚さは、デリ スライサーの設定を変更することによって変えることができる。デリ スライサーを直径 1.5 mm の深さに設定し、組織の丸めた円柱を個別にスライスするか、丸めた円柱の束を一緒にスライスした。 [0089] スライスした後、麺の半分を防腐剤溶液で洗浄し、残りの半分を PBS で洗浄しました。めんを各溶液で 2 回、2 時間洗浄した。各洗浄は、溶液と組織の比率が 5:1 で、100 rpm で攪拌されました。洗った麺は4℃で保存。 [0090] 水和麺を秤量し、注射器内に無菌包装した。バイオバーデン試験では、注射器の内容物の半分を滅菌バッグに押し出し、残りの半分を注射器に保持し、滅菌と移植のために保存しました。滅菌のために注射器をホイル対ホイルのパウチに入れ、15.9 ~ 21.5 kGy で電子ビームを照射した。		

例 1b

組織処理製品の調製

[0091] STRATTICE (商標) (LifeCell Corp.) は、手作業で2インチ×2インチのサンプルに切断することによって前調整した。サンプルを、5/16 インチのカッター設定で卓上肉挽き器に通し、次に 3/16 インチの設定でもう一度挽き肉に通した。組織は、0.35 および 0.9 mm のカット設定を使用してさらにマイクロカットするために、Sympak Group (イリノイ州マンデライン) に送られた。最終的にカットされたティッシュは、一緒に丸めるときに凝集し、より長い「繊維」を形成する傾向があった。

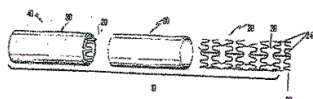
3. 特許調査結果

Cook Medical Technologies

書誌事項		請求項
特許権者	クック メディカル テクノロジーズ エルエルシー	【請求項 1】 ステンレス鋼、コバルト-クロム合金及びニッケル-チタン合金の群から選択されたコア材料及び該コア材料を少なくとも部分的に囲む生体吸収性合金を含む支持フレームと、 グラフト材料とを備え、 前記支持フレームがグラフト材料に取り付けられて管状のルーメンを画定し、 前記グラフト材料が細胞外マトリックス材料を含み、該細胞外マトリックス材料が、細胞浸潤及び脈管再生を生じる再構築可能な材料とされている、身体脈管内に移植される医療器具。 【請求項 2】 前記生体吸収性合金が、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ニオブ、タンタル、亜鉛およびケイ素からなる第 1 の群から選択される材料を含む、請求項 1 に記載の医療器具。 【請求項 3】 前記生体吸収性合金が、マグネシウムおよび 1 種類以上の金属を含む、請求項 1 に記載の医療器具。 【請求項 4】 前記生体吸収性合金が、マグネシウム、チタン、ジルコニウム、ニオブ、タンタル、亜鉛、およびケイ素からなる第 1 の群から選択される第 1 の金属と、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、鉄、およびマンガンからなる群から選択される第 2 の金属とを含む、請求項 3 に記載の医療器具。 【請求項 5】 前記生体吸収性合金が、リチウム-マグネシウム、ナトリウム-マグネシウム、および亜鉛-チタンからなる群から選択される、請求項 3 に記載の医療器具。 【請求項 6】 前記生体吸収性合金が金を更に含む、請求項 3 に記載の医療器具。 【請求項 7】 前記生体吸収性合金がマグネシウムを少なくとも 90% 含む、請求項 1 に記載の医療器具。 【請求項 8】 前記生体吸収性合金が更に、イットリウムを約 3.7%〜5.5% 含む、請求項 7 に記載の医療器具。 【請求項 9】 前記生体吸収性合金が更に、希土類材料を約 1.5%〜4.4% 含む、請求項 8 に記載の医療器具。 【請求項 10】 前記生体吸収性合金が、イットリウム 0.7〜4.3%、希土類金属 2.4〜4.4%、ジルコニウムおよびマグネシウムが少なくとも 0.4% からなり、前記希土類金属がネオジム 2.0〜2.5% を含む、請求項 1 に記載の医療器具。 【請求項 11】 前記支持フレームが径方向に圧縮された形状から径方向に拡張された形状に可動であり、前記医療器具の前記径方向に拡張された状態の直径が少なくとも約 4 mm である、請求項 1 に記載の医療器具
発明の名称	生体吸収性支持フレームを有するグラフト	
出願番号	特願2008-532332	
公開番号	特許第5114801号	
出願日	2006/9/19	
権利状況	登録	
概要		
【技術分野】【0001】 本発明は、身体脈管に移植される医療器具に関する。より詳細には、本発明は、生体吸収性材料を含む移植可能な医療器具フレームに関する。 【0014】 抗血栓性を有する生体吸収性材料を含む支持フレームと再構築可能なグラフト材料を有する医療器具が必要とされている。好ましくは、医療器具は、細胞外マトリックス材料に取り付けられた生体吸収性金属フレームを有する移植可能なステントグラフトとして構成される。特に、所望の期間後に身体脈管内で完全に生体吸収され得る、脈管内移植可能なステントグラフトは、PVD 又は CLI などの症状の治療に特に望ましい。 図 1A は、管状支持フレーム 20 と、支持フレーム 20 の外側に取り付けられたグラフト材料 30 とを備える第 1 の医療器具 40 の組立分解図 10 である。直線状の接続部材 24 と屈曲した接続部材 26 とを具備する一連の長手方向接続部材で長手方向に接続された複数のシノイド状フープ部材 22 で支持フレーム 20 を形成することができる。長手方向の接続部材 24、26 は、支持フレーム 20 の長軸に実質的に平行に配置された直線状又は弓形の部材を含む任意の好適な形状を有することができる。		

Figure 1A

Figure 1A



41

3. 特許調査結果

Cook Medical Technologies

書誌事項	
特許権者	クック メディカル テクノロジーズ エルエルシー
発明の名称	生体吸収性支持フレームを有するグラフト
出願番号	特願2008-532332
公開番号	特許第5114801号
出願日	2006/9/19
権利状況	登録

(続き)

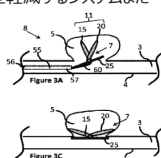
【0093】 様々な方法で生物組織から E C M 材料を単離することができる。一般に、腸のセグメントから E C M 材料を得ることができるが、まず長手方向の摺動を使用してそれをアブレーションし、外層（特に漿膜および筋層）と内層（粘膜の管腔部分）の両方を除去する。典型的には、S I S は食塩水で洗浄され、後述のように使用時まで任意に含水又は脱水状態で貯蔵される。得られる粘膜下組織は、典型的には、約 100〜200 マイクロメートルの厚さを有し、主に（98% 超）、無細胞好酸性染色性（H & E 染色）E C M 材料からなり得る。
【0094】 好ましくは、1997 年 8 月 22 日に出版され、2001 年 3 月 27 日にクック（Cook）らに発行された（特許文献 7）、および 2004 年 3 月 26 日に出版され、2004 年 9 月 16 日に公開され、参照によりその内容全体が本明細書に援用される（特許文献 75）（クック（Cook）ら）に開示されている調製を使用して、再構築可能な材料の供給源組織を剥離前に殺菌する。最も好ましくは、ブタ小腸の粘膜下層（tunica submucosa）をこのようにして処理し、E C M 材料を得る。特に剥離プロセスが滅菌状態で行われる場合、この方法は粘膜下組織層の無菌状態を実質的に維持すると考えられる。具体的には、粘膜下組織供給源を殺菌し、続いて、例えば、筋層および粘膜から粘膜下組織を剥離することによって、粘膜下組織を含む精製されたマトリックスを取り出すと、粘膜下組織が細菌や他の汚染物質に曝されるのが最小限になる。また、これによって、単離される粘膜下組織マトリックスが殺菌剤又は滅菌剤（所望される場合）に曝されることを最小限にすることができ、このようにして粘膜下組織の本来の生化学および粘膜下組織の有益な作用の多くが実質的に維持される。
【0095】 E C M 材料の好ましい単離方法の代替は、例えば、（特許文献 83）に開示されるように、剥離された生物組織を食塩水中で洗浄し、抗微生物剤中にそれを浸漬することを含む。粘膜下組織から E C M 材料を単離するためにこのような方法を任意に実施することができるが、好ましいプロセスは、グラフト材料マトリックスの生化学に影響を与え得るだけでなく、患者の組織中に不所望に導入され得るように抗微生物剤等を使用することを回避する。E C M の単離方法の他の開示は、（特許文献 70）に記載されている腸粘膜下組織の調製を含み、その開示内容は参照により本明細書に援用される。膀胱粘膜下組織およびその調製が（特許文献 71）に記載されており、その開示内容は参照により本明細書に援用される。また、例えば、「胃粘膜下組織由来組織グラフト（STOMACH SUBMUCOSA DERIVED TISSUE GRAFT）」と題され、1996 年 12 月 10 日に出版された（特許文献 84）に記載されているような類似の組織処理方法を使用して胃粘膜下組織を得、特徴付けたが、この特許出願もその内容全体が参照により本明細書に援用される。
【0096】 例えば、組織の侵入および再構築を促進するために、グラフト材料中に生理活性材料を組み込むために、又はグラフト材料を通して生理活性材料を放出するために、グラフト材料を穿孔することができる。一実施形態では、グラフト材料は、医療器具の壁を通して流体が移動することを可能にする穿孔を具備する。グラフト材料中の穿孔を所望の用途に合うようなサイズおよび形状に作ることができる。例えば、穿孔は直径が約 10 ミクロン〜約 100 ミクロンの間、好ましくは約 10 ミクロン〜60 ミクロンの間であってもよい。穿孔の分布は、グラフト材料の任意の好適な部分にわたって、しかし好ましくはグラフト材料表面の少なくとも約半分にわたって少なくとも約 30〜60 ミクロンの間隔などの均一な間隔であってもよい。機械的又はレーザー方法を含む任意の好適な手段でグラフト材料中に穿孔を形成してもよく、又は、多孔質のグラフト材料を使用してよい。生理活性材料は多孔質グラフト材料内又は多孔質グラフト材料上に配置してもよい。或いは、生理活性材料は、多孔質グラフト材料を通して支持フレーム又は下にあるグラフト材料から溶解することができる。生理活性材料が多量にグラフト材料を通過する速度は、孔のサイズおよび数、並びに、生理活性材料分子のサイズ、電荷、および極性を含む幾つかの要因によって決定される。

42

3. 特許調査結果

Cook Medical Technologies

書誌事項		請求項
特許権者	クック・メディカル・テクノロジーズ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー	【請求項1】 患者の血管内の動脈瘤を治療するための動脈瘤閉塞クリップであって、近位側および遠位側を有する自己拡張型フレームであって、前記近位側および前記遠位側が送達のために圧縮される折り畳み状態と、前記フレームが前記血管に係合するように拡張する拡張状態との間で移動するように構成されたフレームを具備し、前記遠位側が少なくとも2つの翼状要素を含み、各翼状要素が、前記閉塞クリップを前記動脈瘤に近接して固定するために、血管の内壁と相互作用するように適合されており、前記近位側がシール要素およびガイドバーを含み、前記シール要素が、前記血管の残りの部分から前記動脈瘤を分離し、かつ前記動脈瘤に近接する前記血管の前記壁にかけられる圧力を軽減するように適合され、前記ガイドバーが、前記閉塞クリップの前記動脈瘤への送達中にガイドワイヤと連通するように構成されている、閉塞クリップ。 【請求項2】 前記フレームが、ステンレス鋼および超弾性材料の群から選択された一つから構成されている、請求項1に記載の閉塞クリップ。 【請求項3】 前記フレームが閉鎖した周縁部を有する、請求項1に記載の閉塞クリップ。 【請求項4】 前記フレームが、少なくとも1つのコイルから構成され、1本または複数本のワイヤがコイルのオリフィスを通っており、前記ワイヤの両端部が、前記コイルが前記翼状要素および前記シール要素を形成するように互いに相互作用する、請求項3に記載の閉塞クリップ。 【請求項5】 前記フレームが、治療剤の表面処理またはコーティングを含む、請求項1に記載の閉塞クリップ。 【請求項6】 前記シール要素が、細胞外マトリックス（ECM）を含む材料層を有する、請求項1に記載の閉塞クリップ。 【請求項7】 前記細胞外マトリックスが小腸粘膜下組織（SIS）から構成されている、請求項6に記載の閉塞クリップ。 【請求項8】 前記翼状要素のうちの少なくとも1つが材料層をさらに備え、前記材料層が細胞外マトリックス（ECM）である、請求項1に記載の閉塞クリップ。 【請求項9】 前記細胞外マトリックスが、小腸粘膜下組織（SIS）から構成されている、請求項8に記載の閉塞クリップ。 【請求項10】 前記フレームが、前記フレームを前記血管に係留させる1つまたは複数のかかりと、前記閉塞クリップを前記血管内に配置するのに役立つ放射線不透過性またはエコーを発生するマーカーバンドとの群から選択された少なくとも1つをさらに備える、請求項1に記載の閉塞クリップ。
発明の名称	動脈瘤閉塞クリップ	
出願番号	特願2014-528586	
公開番号	特表2014-529470	
出願日	2012/8/30	
権利状況	拒査審（拒絶確定）	
概要		
【0002】 本発明は、概して、血管異常の塞栓に使用される方法および装置の分野に関する。より詳細には、本発明は、動脈瘤の治療に使用される閉塞クリップに関する。 【発明が解決しようとする課題】 【0005】 血管内治療中、塞栓コイルは、通常、カテーテル処置を使用して、患者の血管または血管系内に存在する動脈瘤の位置まで送達される。この処置において、カテーテルは、血管内に挿入され、動脈瘤の近位になるように位置決めされる。そして、コイルが、カテーテルの内腔内に装填され、カテーテルの遠位端に達しそこから出るまでカテーテル内を進められる。この治療の目的は、動脈瘤が拡大し続け最終的に破裂するのを防止するために、動脈瘤の位置において血管壁に対する圧力を軽減することである。不都合なことに、この技法には、血流によって動脈瘤の開口部内に配置されたコイルに対して圧力がかけられるため、動脈瘤が拡大し続ける可能性がある。したがって、血液の流れをさえぎるか、または動脈瘤の位置において血管の壁にかけられる圧力を軽減するシステムまたは機構を開発し提供することが引き続き望まれている。		
【図3A】 図2Aの動脈瘤閉塞クリップが動脈瘤に送達されている血管の部分概略断面図である。 【図3C】 動脈瘤閉塞クリップが動脈瘤の開口部内に送達され配置された図3Bの血管の別の部分概略断面図である。		



43

4. まとめ

- ・ 脱細胞化組織に関する技術について、3256件からなる特許の母集団を作成し、その出願動向を検討した。
- ・ 脱細胞化組織に関する特許出願は、2000年代当初から一定の出願件数は維持されていたが、特に2013年以降増加傾向を示し、近年のトレンドとなっている技術の一つと考えられた。
- ・ 出願人別出願件数ランキングを検討すると、1位に上海人民病院（上海交通大学医学院）、2位にCormatrix Cardiovascular、3位に浙江大学で以下、米国と中国の出願人で上位が占められていた。
- ・ 各出願人ごとの経時的出願を検討したところ、Cook Biotech、Cook Medical Technologiesは2000年代の早い時期から出願されているが、近年はほとんど出願されておらず、当該分野から撤退している可能性も考えられた。
- ・ 技術分野としては、A61L027(補綴の材料)が付されているものが多く、当該技術は特許上、このカテゴリーに属している可能性が考えられた。
- ・ IPCごとの経時的変化を検討したところ、近年（2015年以降）、補綴の材料に関して、動物細胞、生物学的活性、機能、多孔性等構造などに特徴ある材料に関する出願が増加していた。
- ・ 最初の優先国は、出願人の国籍を反映すると考えられるが、脱細胞化組織に関する最初の優先国は、ほとんど米国と中国で占められており、この両国が中心になって開発が進められている状況と考えられた。
- ・ マーケットとしては、特許が成立している国である保護国がその指標になると考えられる。保護国としては、中国、米国、欧州、日本の順であった。
- ・ 脱細胞化組織について、皮膚等で美容分野に特化した出願も考えられたため、技術領域を「Medical Technology」に絞って、再分析した。
- ・ Medical領域に絞ることで、出願人のランキングに多少変動は生じたものの、メンバーとしてはあまり大きく変化はなかった。また、技術分野を示すIPCでは、新たにA61F2(身体的人工的代替物)の技術が上位に現れた。しかし、経時的な出願件数を検討したところ、A61F2は2000年代は継続的に出願が認められていたものの、2012年以降は減少傾向を示しており、最近のトレンドとは考えられなかった。
- ・ さらに、Medical用脱細胞化組織について、タイトル、要約、請求項のいずれかに試験・評価の概念を示すキーワードを含むものを抽出したところ、211件が抽出された。ただ、読み込みにより、内容を確認したところ、脱細胞化組織自体の品質等に係る試験・評価に関する特許出願は発見されなかった。
- ・ 出願例として、主要プレーヤーであるLIFE CELL、及びCook Medical technologiesから、マトリックスの構造や製造方法に関する記載のあるものを抽出して紹介した。



医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査一脱細胞化組織

2022年3月24日

一般財団法人日本規格協会

脱細胞化組織に係る 規格類の調査 報告書 目次

1. 表紙	Slide 1		
2. 脱細胞化組織 スライド目次	2		
3. 結論	3~ 7		
4. 脱細胞化組織 論文、規格類の発行と調査方法	8~13		
4-1. 調査内容、脱細胞化組織のおかれている状況	8~ 9		
4-2. 脱細胞化組織に係る標準化活動の現状	10		
4-3. ISOにおける関係TCの相関関係	11		
4-4. 脱細胞化組織に係る製造プロセスと標準化が可能なポイント	12		
4-5. 標準化・基準化における前提、研究等の状況 - ASTM F3354-19	13		
5. 生体由来脱細胞化組織の備えるべき要件	14~23		
5-1. 4国の引用規制	14		
5-2. 米国	15~17		
5-3. EU	18~19		
5-4. 中国	20~22		
5-5. 日本	23		
6. 各国の規制の違いによる標準化動向の違い	24~25		
7. 脱細胞化組織に関する規格	26~35		
7-1. リスク管理の方針、手順に係る規格	26		
7-2. 安全性(毒性等)の評価ガイダンス規格	27		
7-3. 脱細胞化作業のプロセス管理のガイドライン- ASTM F3354-19	28		
7-4. 様々な脱細胞化プロセス・脱細胞化組織の課題	29~30		
7-5. 脱細胞化組織の足場材を評価するための規格	31		
7-6. 脱細胞化組織関係の既存規格の相関関係図	32		
7-7. 脱細胞化組織関係の規格制定動向の概念図	33		
7-8. 滅菌方法の規格	34		
7-9. 移植後に脱細胞化組織を評価できるとされる規格	35		
8. 標準化の必要と思われる分野における標準化活動 SCB	36~44		
8-1. SCBにおいて標準化開発が急務と思われる分野	36		
8-2. 今後の方向性 SCB vs 論文	37		
8-3. SCBが掲げた標準化が必要な7つの分野	38~44		
①前臨床試験・研究のための動物モデルの代替法	38		
②In Vivoの研究のための生物学的評価	39		
③バイオプリンティングの仕様	40		
④足場材料の特性評価	41		
⑤組織工学製品の脱細胞化測定と臨床成績の相関性	42		
⑥製品の効力と機能性測定方法	43		
⑦組織工学的特性評価と組織細胞の定量化	44		
9. 規格の互換性	45		
10. シンポジウム・専門家のヒアリング	46~48		
11. 各国の状況	49~58		
11-1. 米国	49~50		
11-2. EU、英国	51~54		
11-3. 中国	55~58		
12. 中国の標準化動向 ISO/TCごとの状況	59~77		
12-1. ISO/TC150	59~60		
12-2. ISO/TC194	61~63		
12-3. ISO/TC198	64~67		
12-4. ISO/TC212	68~71		
12-5. ISO/TC276	72~77		
13. 製品と事例の紹介 米国、英国、中国	78~82		
14. 脱細胞化組織を使った製品 米国、英国、ドイツ、ブラジル、韓国、中国、台湾、日本	83~88		
15. 関連機関図	89		
巻末参考スライド:脱細胞化組織 関連規格	90		
=添付資料=			

資料 左マークのついているスライドには詳細資料あり

「脱細胞化生体組織を活用して再生医療の補完機能を果たす医療機器に係る 国際標準化動向等の調査」

結論

- ・ ISO, ASTM等の調査をした結果、約25規格の脱細胞化組織の関係規格が抽出できた。
- ・ 各国の規制の関係で、その研究の方向性や、標準化の方向性が変わることが、明らかになった。
- ・ 具体的には、米国では、再生医療製品として脱細胞化組織も一括りとなるが、我が国は、脱細胞化組織は医療機器の扱いである。欧州は医薬品として扱われ、中国では、全てが医療機器とされる。標準化は米国中心に進んでいるので、相互に齟齬が生じることもある。
- ・ 脱細胞化組織は、至近の皮膚移植（火傷）、心臓弁、他の臓器移植、血管の移植等での要望が高くなってきている。実態として、ドナーがその需要に追いつかないということがあり、免疫反応がない、比較的安全な脱細胞化組織の可能性が大きくなっている。そのために、比較的脱細胞化組織の研究論文の提出数も急激に増えている様相が見られる。
- ・ 脱細胞化組織の標準化は上述のように、米国を中心に行われていて、その為、再生医療の括りで、標準化が行われている。標準化はISO、ANSI傘下の関係団体とともに行われていて、中心には、FDAのプログラムの一つであるSCBがある。SCBにおいて認定された規格（コンセンサスベース）は、FDAの認証基準の明確な目安となり、認証の基準の明確化（適宜見直し）、早期化に貢献するものである。
- ・ 生体由来組織（今回のテーマは生体由来に限定）の脱細胞化作業をして、滅菌をして、この脱細胞化組織の評価をして、保管等のあと移植というプロセスを経る中で、ほぼ、プロセスに沿った規格が策定されてきている。

・ 脱細胞化組織の関係の規格の殆どは、脱細胞化組織の安全性（無菌性、毒性除去等）、有効性（エビデンスがあり、確証がある）を規定しようと試みているものである。脱細胞化組織の加工プロセス、最適な手特性、移植後の最高の成果を得るための管理すべき項目等が未だに科学的に解明されていない。そのために明確な要求事項を盛り込んだ規格でなく、多くはガイダンス規格であった。

・ 生体由来の原料としての要件は、各国とも違っており、その違いを明確化した。医療関係全般に適用される、リスク管理の規格、ルールが適用されることが分かった。脱細胞化組織作成の為の組織の処理方法、滅菌法（種々あり、従来法が採用されている）、脱細胞化組織の評価、移植後の評価等の関係規格があった。

・ 抽出した、関係規格の大まかな関係を図にまとめた。

・ SCBの分析によれば、脱細胞化組織の関係で、なるべく早く検討、標準化すべきテーマが7つある。

・ ASTM F3354-19には、解説的に脱細胞化組織における諸々の問題点が記載されていて、これをまとめた。どのような因子があって、どのようにそれが効果を出すかということの因果関係が不明であることが多く、ガイドライン規格が作られている。

・ 原料が生体由来の物であるという限定された中では、各国の法制が違っている。また完成された、脱細胞化組織の取り扱いが違ふことは上述のとおりである。

・ 米国では、510K、De Novo等の制度があり、認可・許諾が得やすく、迅速な製品化が図れるため、基準、目安となる規格の要請が強いことが分かった（SCBのHPより）。

・ リスクマネジメントの規格は、他の医療関係の事項と同じく、ICH Q9が、ISO13485、ISO14971とともに、基本的な規格とされている。

・脱細胞化組織とそれが含んでいる物質、安全性（毒性等）有効性の評価の規格は多く見つかったが、脱細胞化組織の評価を詳細に規定している規格はなかった。

・脱細胞化組織の関係規格を抽出した規格類の相関関係を図にまとめた。

・脱細胞化組織に関係する滅菌関係の規格を表にまとめた。（一般的な滅菌規格である）

・再生医療との重複があるが、脱細胞化組織を移植後の評価を行うのに役立つ規格をまとめた。

・今後の脱細胞化組織の標準化動向をSCBがまとめている。標準化が必要な分野として7つのテーマが提案されている。

・SCBの7つのテーマと比較すると、論文と多くの点で共通している。（スライド37参照）
しかし、SCBに比して国内の専門家の中でバイオバンキングの可能性についての議論があったが、SCBでは特に前臨床試験、すなわちマイクロフィジオロジーシステム（MPS）などの非動物モデルやin vivo研究で動物実験等を補うことを目指している点が、際立った違いであることが分かった。

・SCBの近い将来における標準化テーマでは、脱細胞化組織の均質化等を目指して、機能を定量的に表す方法、組織の評価の定量化についての標準化、足場材量特性評価、脱細胞評価と臨床成績の相関の標準化などに加えて、AM（Additive Manufacturing）による、3Dバイオプリンティングがテーマとされている。

・各国の当該分野の標準化について調査をした。米国は上述のように、SCBを中心とした米国や各国関係者を挙げての標準化活動が進み、欧州では脱細胞化組織は再生医療製品を含めて医薬品に分類されており、EUの規制によるルールが優先されている背景がある為か、当該分野の標準化の活動は盛んでないことが判明した。また、中国では総体的には、ISO規格やASTM規格を取り込んでいるケースが多く見られた。各国各地域におけるISOの該当TCの各国の審議体制を一覧にまとめた。

・各国各地域の医療関係の規制体制も比較のためにまとめたものを掲載した。

・中国ではSACの元で、ISO等の国際標準化活動が行われている。以下に、関係TCの活動状況を示す。

・ISO TC150SC7関連では、ISO規格の7件中3件を中国規格に取り込み、他の規格については積極的に活動しISO規格制定までこぎつけている。またASTM規格15件を中国規格に取り込んでいる。中国がこの分野で研究開発を進めていることがうかがえる。

・ISO TC194関連では、医療機器の生物学的評価に関するISO 10993シリーズの規格を取り込んだ、GB/T 16886シリーズの標準を開発。また、動物由来の医療機器の標準であるISO 22442シリーズを中国規格YY/T 0771シリーズとして取り込んでいる。

・ISO TC198関連では、ヘルスケア製品の滅菌-生物学的指標に関するISO 11138シリーズ、ヘルスケア製品の滅菌-化学的指標に関するISO 11140シリーズ、ヘルスケア製品の滅菌微生物学的方法に関するISO 11737シリーズ、ヘルスケア製品の無菌処理に関するISO 13408シリーズ、それぞれ中国規格に取り込んでいる。

・ISO TC212関連では、生物学的由来の試料中の量の測定に関するISO 15193、ISO 15194を中国規格に取り込んでいる。

・ISO TC276関連では、ISO規格を中国規格に取り込んだ例は3件しか見つからなかった。

・総じて、中国は、ISOやASTMの規格を数多く中国規格として取り込んでおり、国際規格の策定に高い関心を持っていることがうかがえる。

・脱細胞化組織で上市されている製品について調査をした。調査の結果、細胞外マトリックス市場は2028年には5,272万ドルに達すると予測されていること（2022年2月、The Insight Partners調べ）上市されている製品の原材料は、ウシ、ブタ他であり、用途は、軟組織修復、硬膜修復、創傷治癒、心臓修復、心膜修復、血管修復・再建を意図したものであることが分かった。

・脱細胞化組織を使った製品の製造国は、米国と中国がほとんどであり、由来は、ヒト、ウシ、ブタの使用割合はほとんど1/3ずつの等分であり治療部位は、多くは軟組織補強であった。

・国内のセミナーの聴講をした。その結果を別紙にまとめた。

・国内の当該分野の研究の第一人者にヒヤリングを行った。以下のような結果を得た。

- ① 各国の研究者において、共通して脱細胞化組織を得るための脱細胞化方法について普遍的な手法は見出されていない。脱細胞化組織を適用する部位にも、諸要素は大きく変動をする。
- ② 研究者へのヒヤリングでは、αGalが残置することは、脱細胞化組織の再細胞化では致命的であるという認識が強い。ただし、αGalの脱細胞化組織からの除去は非常に容易である。
- ③ 脱細胞化の手法、手順・プロセスに加えて、各研究者（会社）のノウハウに当たる部分を加えて、プロトコルとしている例が多いが、正に多岐多様にわたっている。そのような環境下で、一定の方法を定める規格は作ることができないということが関係者の認識である。
- ④ 上記のような認識で策定された規格がASTM F3354-19である。補足的に、米国と欧州の間で、狂牛病に關しての利害関係からISO 22442-1～-4が制定されたが、畜産業界等の背景から定められたものである。

・他の事業者から、米国はFDAからの認証・承諾を取るのが容易で、ビジネスライクである、食用の動物をドナーとしているが、実務上、難しい認証を必要とする動物を使う必要性は感じていない。コストの上昇を回避したい。また、現在は無理に脱細胞化組織に関する事項を標準化することが、事業者にとっては、不利なことが多く、当面は必要はないと考えるというような、ヒヤリング結果が得られた。

●脱細胞化組織に係る国際標準化動向等を調査の目的

脱細胞化組織を利用する医療機器の安全性・有効性・品質に関する評価方法の研究開発に取り組む上で脱細胞化組織を活用して再生医療の補完機能を果たす医療機器にかかる国際標準化動向等を調査する。なお、本調査は生体由来の脱細胞化組織を対象とするものである。

●脱細胞化組織の学問的な研究のおかれている状況（概況）

脱細胞化組織は、既に20年以上前から実際の医療に活用されており実用化がされた後本格化した。研究論文は2000年当時で数件/年の提出という状態であった¹という。

脱細胞化組織は、下記の概念図に示すように、再生医療の一分野に属しているが、他の再生医療とは違い、生きている細胞を扱わない。生体由来の組織から細胞を排除した細胞外マトリックス（d EMC）であって、生体由来のものに限った脱細胞化組織に係る標準、規格について、上項の趣旨に従った調査を行う。

1. 専門家へのヒヤリングより

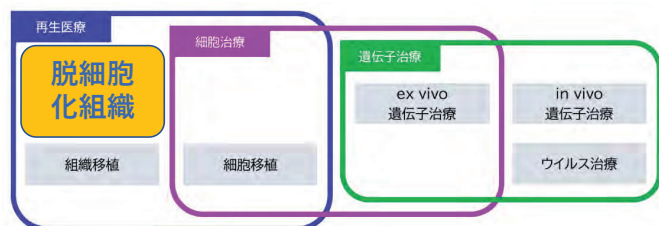


図 1. 脱細胞化組織と再生医療、細胞治療、遺伝子治療との区分を表す概念図（日立製作所のパンフレットから）

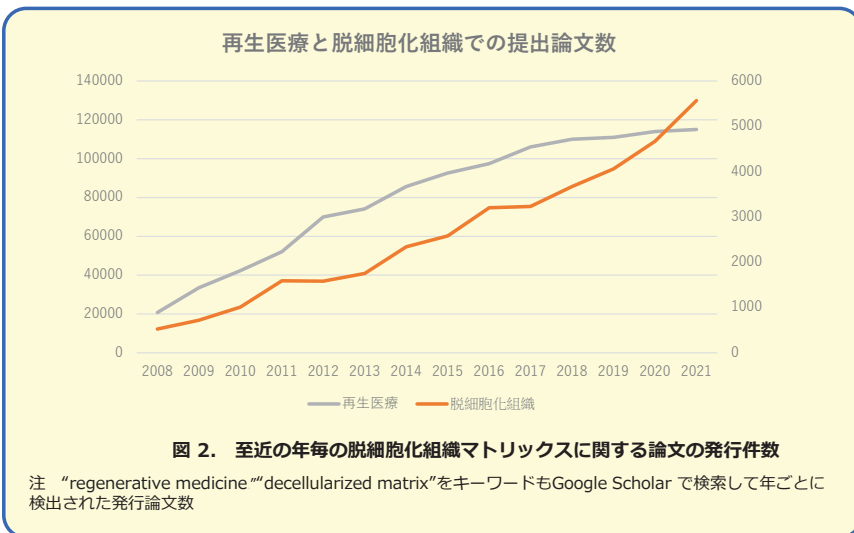
●脱細胞化組織を活用した再生医療については組織工学の一分野としての位置づけに置かれている。

●特に米国では、医療機器としてのFDA（米国連邦政府食品薬品局）からの認可の括りが同じ再生医療の中にあるので、脱細胞化組織の標準化は、再生医療の標準化の中の一分野として進められてきた、経緯がある。

脱細胞化組織に係る論文数の調査結果（概況）と実用化の状況について

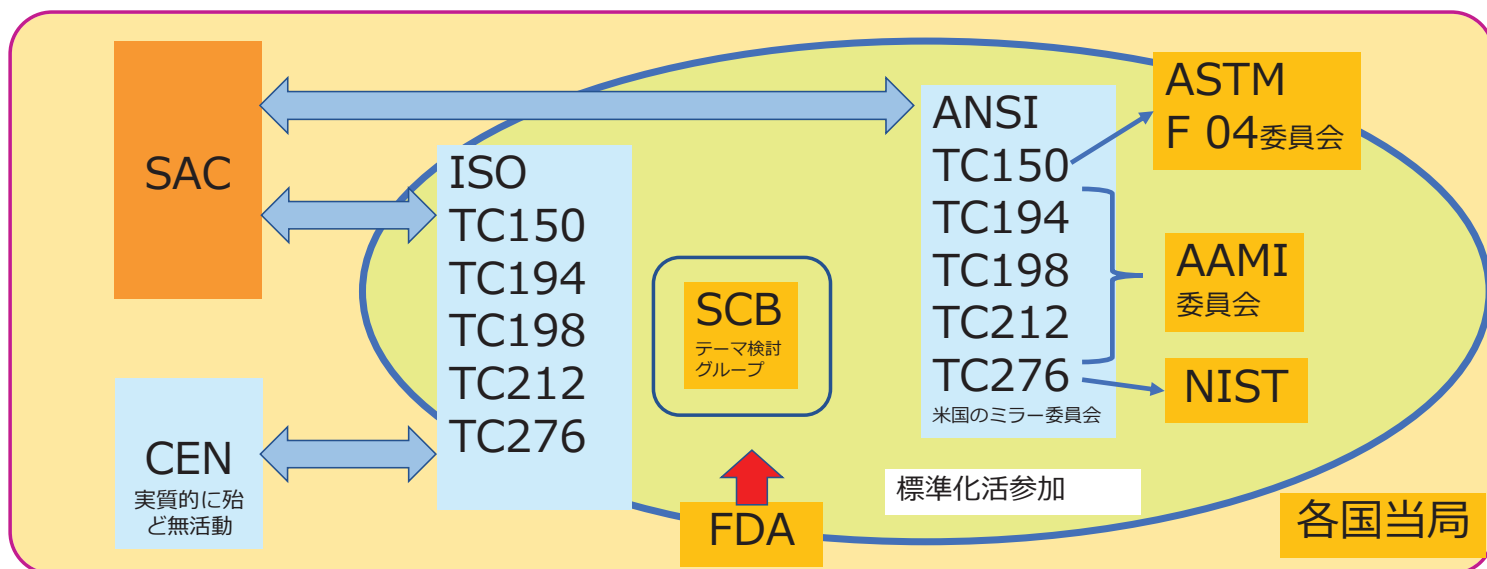
●右下図にグラフは2008年から2021年にかけての、再生医療と脱細胞化組織の両分野の論文提出数の変遷を示している。論文数が研究の盛衰を表すインデックスであると考えると、再生医療と脱細胞化組織の論文提出数には、20倍ほどの差があるが、傾向としては再生医療の提出論文数が飽和状態の様になり、台形状になっているのに対して、脱細胞化組織の論文数はまだまだ、増加の傾向にある。

●再生医療において、他家細胞の移植には免疫的に大きな壁があり、IPS細胞に関しては費用的など未だ実用化には大きな壁がある。これに対して、脱細胞化組織は、拒絶反応はなく、比較的安価であり、その有利点により、研究が盛んになっている★。脱細胞化組織は、ブタ等の動物からの生体由来物であるので火傷、外科手術の頻発する需要にも応えられる利点もあり、多くの製品が上市されている（添付参照）。●むしろ、製品の上市が科学的な研究に先んじて行われていた経緯から、標準化は、遅れていたというのが実情である★。



脱細胞化組織に係る標準化活動の現況

- 脱細胞化組織の標準化活動は、米国におけるFDAの取り扱いから（再生医療、脱細胞化組織を共に再生医療に括る）、標準化も下記のような、標準化機関が国際標準化調整機関SCB(Standards Coordinating Body)を中心に関係者の議論が行われて、また標準化の各標準化機関への役割が割り振りされている。
- 脱細胞化組織の標準化はSCBでは再生医療と同じ括りで行われており、再生医療の標準化の中の一分野である。
- 脱細胞化組織の標準化は下図のようにSCBの統制の元に、ANSI、ISO等が役割を分担して推進している様子。



ISOにおける関係TCの相関関係

■ 脱細胞化組織の主幹ISO/TC

TC150/SC7

組織工学的医療製品

脱細胞化組織の評価法・有効性の提案

- a) 再生軟骨有効性評価技術 (ISO13019)
- b) コラーゲンの定量化液体クロマトグラフィー質量分析法 (ISO/AWI6631)
- c) ECM材料に含まれる残存DNAの定量方法 (ISO/AWI7614)
- d) 多孔質材料における細胞移動の測定方法 (ISO19090)

TC212

臨床検査薬及び体外診断用検査システム

医療機器の審査・医療機器に関する評価指標

- a) 有効性・安全性
- b) 品質(市販後に製造、出荷製品の均一性、安全性)
- c) 製品・原材料の規格、特性
- d) 非臨床・臨床試験での評価項目

TC194/SC1

医療機器の生物学的・臨床的評価

生物学的評価 - 安全評価、リスクマネジメントプロセス評価 (ISO10993)

- a) 研究のエコシステム 原料・ソース動物・実験環境
- b) 酸化エチレン滅菌処理残留物
- c) 試料の調製及び標準物質
- d) 毒性、凍結保存

TC198

製品の製造プロセス ヘルスケア製品の滅菌

- a) 滅菌バリデーション基準 (ISO11135)
- b) 生物(動物)由来原料のドナー動物に関わる基準の合意
- c) ヘルスケア製品の滅菌 - 生物学的指標 (ISO 11138)
- d) ヘルスケア製品の滅菌 - 微生物学的指標 (ISO11137)
- e) 末端滅菌医療機器用包装 (ISO11607)

TC276

バイオテクノロジー

- a) ライフサイエンスにおけるデータフォーマットと記述の要件 (ISO20691)
- b) バイオバンキングの一般的要件 (ISO20387)
- c) バイオバンキング 動物性生物試料に対する要求事項 (ISO20388)
- d) 細胞製造の補助材料 (ISO20399)
- e) 分析法 バイオプロセスにおける迅速な微生物検出のためのメソッド選択とバリデーションのためのリスクに基づいたアプローチ (ISO24190)
- f) 治療用細胞の輸送に関する一般要求事項 (ISO21973)

脱細胞化組織に係る製造プロセスと標準化が可能なポイント

●ヒト、動物等生体由来の組織を脱細胞化した組織の生体から脱細胞化組織を得て、移植までの大まかなプロセスを右図に示す。

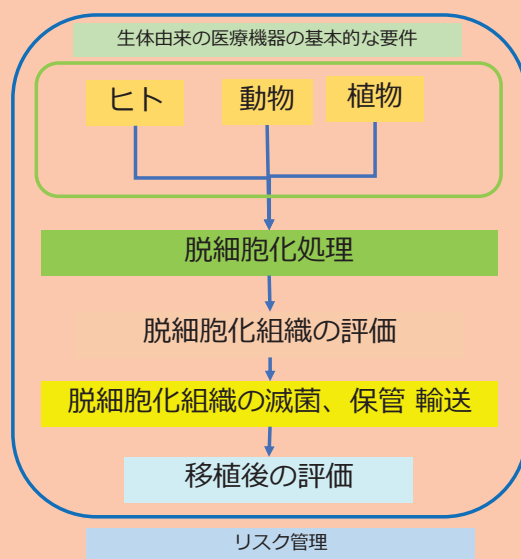
右図のプロセスを参考に標準化がされる可能性が高い、標準化のポイントを考えていくと、下記のようになる。

○生体由来の原料、特に昨今、ブタ・ウシ等の組織を原料とする場合は各国、各地域により、個別にルールがあり、この点の考慮は十分にされなければいけない。

●標準化のポイント

- ①生体由来の医療機器の基本的な要件。
- ②リスク管理の方針、手順に係る規格。
- ③脱細胞化組織の処理方法、管理項目(候補)の規格。
- ④脱細胞化組織の滅菌、輸送方法に関する規格。
- ⑤脱細胞化組織の評価に関する規格。
- ⑥脱細胞化組織を移植後の評価をする規格

図3. 脱細胞化組織の関係手順による簡単な標準化の分類の概念図



脱細胞化組織に関する標準類の調査と既存規格の整理

●脱細胞化組織の標準化・基準化における前提、脱細胞化組織の研究等の現況（ASTM F3354-19等の記述から）

①現状の脱細胞化組織の研究において、良好な脱細胞化組織は何かという、学問的・普遍的な見解は得られていない。むしろ適用部位等による脱細胞化組織に要求される要件が違わしいということがわかっている。

②脱細胞化方法等の手順についても統一的・普遍的な方法はないとされていて、これが標準化・規格化を妨げている。（各事業者、各研究者も詳細は開示しない）しかし、このような環境下でも、明確になっている範囲での必要な手順・事項をガイドとしての標準化を行う活動が行われてきている。明確な条件がわからないので、各種試験方法の候補を挙げて、その試験方法が使える可能性を示すガイドラインとなっている。

③脱細胞化組織のマトリックスから供給される何らかの化学物質が、その後の細胞の定着を促進する等のことが研究等から示唆されるが、そのメカニズムはわからない。

④上記のような因子と、治療における効果の相関関係が解明されていないので「どのようにすることが」「どのような効果を生む」のかが分からず、規格としての要求事項を定めがたいという状況がある。

⑤ISO、ASTM等では、医療関係のリスクマネジメントの適用に関する基準・規格が策定されているが、厳密には現在の脱細胞化組織のリスクは何かかわからない。

⑥規制の違いにより、脱細胞化組織の取り扱いが違って、標準化の活動の形も違っている。当該分野の標準化は米国を中心に進められている。再生医療の標準化の一分野としての位置付けの観点で標準化がされている。

生体由来脱細胞化組織の備えるべき要件（以下9頁が関係資料）

各国の引用規制 生体由来原料に関する細かいルールが違っているので注意が必要である。

=日本=

厚生労働省告示 第310号、375号

- ヒト由来原料総則
ヒト細胞組織原料基準
- 動物由来原料総則
反芻動物由来原料基準
動物細胞組織原料基準
動物由来原料基準

=米国=

FDA 21CFR 食品と医薬品

◇ Parts610 一般的な生物製剤の規格
リリース要件

各ロットに要求されるリリース前のテスト
サンプル及びプロトコルの要求正式なリリース
医療順次機器

◇ Parts1270 ヒト組織(移植を意図したもの)
一般規定
ドナーのスクリーニング及び検査
手続きと記録
組織事務所の検査

◇ Parts1271

一般規定
登録・上場の手続き
寄贈者資格
HCT/Pを輸入提供
保管、回収、製造中止の命令

=中国=

国家薬品监督管理局例 第15号
医療機器の分類規則

- 医療機器の定義
- 医療機器の分類の決定
- 医療機器を決定するための根拠
医療機器の構造的特性
医療機器の使用形態
- 医療機器の分類を決定するための原則の実施

=EU=

欧州議会および理事会の指令 2001/83/EC
ヒトに使用する医薬品に関する共同体規約について

欧州薬局方 9.0

5.2.12. 細胞・遺伝子治療用医薬品の製造に用いる生物由来原料

21CFR 610 一般的な生物学的製剤の規格

610.1 : 出荷前の試験	当該製品に適用される規格への適合性試験が完了する前に、製造業者によってリリースされてはならない。 実施したすべての試験結果は、試験目的に合格しているかどうかを判断する際に考慮する。
610.2: 物質及びプロトコルの要求	CBERが規制する認可された生物学的製剤、CDERによって規制される認可生物学的製剤は、生物製剤評価研究センター長から通知があった場合、製造業者は、生物製剤評価研究センター長からロットが公表されるまで製品のロットを流通させてはならない。
610.12: 無菌性	生物製剤の製造業者は、該当製品の生物製剤許可申請書または添付文書で承認されたとおり、各生物製剤の最終容器材料または、その他の材料の各ロットについて無菌性試験を実施しなければならない。 試験要件:手順書の作製、無菌性試験法、試験される成形品の数、量及び大きさを含むサンプリングの方法、試料、検証、反復試験手順、記録(211.167、211.194)を指定している
610.18 : 培養物	製品の製造に使用される培養物は、安全で生物の初期特性を保持し、汚染及び劣化のないことを保証する温度及び方法で保管されるものとする。 生物学的製剤の製造に使用される細胞株 – 生物学的一般的な要件 製品の安全性、純度及び結合を保証するために必要な試験は、生物製剤評価研究センター長医薬品または評価センター長により要求されることがある。
610.42: 医療機器のさらなる製造のための使用制限	FDAは医療機器に含まれるヒト血液または血液成分の反応性が、医療機器の使用を通じて重大な健康リスクをもたらさないという証拠に基づいて警告文の例外または代替を承認することができる
610.50: 生物学的製剤の製造年月日	製造年月日の開始時期は、記載された製造年月日から開始しなければならない。2つ以上の製品の組み合わせの場合の起源は、期限が最も短いコンポーネントの期限より長くはならない。

出典：<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-610>

ENHANCED CONTENT - TABLE OF CONTENTS	
▼ Part 610 General Biological Products Standards	610.1 – 610.68
▼ Subpart A Release Requirements	610.1 – 610.2
§ 610.1 Tests prior to release required for each lot.	
§ 610.2 Requests for samples and protocols; official release.	
▼ Subpart B General Provisions	610.9 – 610.18
§ 610.9 Equivalent methods and processes.	
§ 610.10 Potency.	
§ 610.11-610.11a [Reserved]	
§ 610.12 Sterility.	
§ 610.13 Purity.	
§ 610.14 Identity.	
§ 610.15 Constituent materials.	
§ 610.16 Total solids in serums.	
§ 610.17 Permissible combinations.	
§ 610.18 Cultures.	
Subparts C - D [Reserved]	
▼ Subpart E Testing Requirements for Relevant Transfusion-Transmitted Infections	610.39 – 610.48
§ 610.39 Definitions.	
§ 610.40 Test requirements.	
§ 610.41 Donor deferral.	
§ 610.42 Restrictions on use for further manufacture of medical devices.	
§ 610.44 Use of reference panels by manufacturers of test kits.	
§ 610.46 Human immunodeficiency virus (HIV) "lookback" requirements.	
§ 610.47 Hepatitis C virus (HCV) "lookback" requirements.	
§ 610.48 [Reserved]	
▼ Subpart F Dating Period Limitations	610.50 – 610.53
§ 610.50 Date of manufacture for biological products.	
§ 610.53 Dating periods for Whole Blood and blood components.	
▼ Subpart G Labeling Standards	610.60 – 610.68
§ 610.60 Container label.	
§ 610.61 Package label.	
§ 610.62 Proper name; package label; legible type.	
§ 610.63 Divided manufacturing responsibility to be shown.	
§ 610.64 Name and address of distributor.	
§ 610.65 Products for export.	
§ 610.67 Bar code label requirements.	
§ 610.68 Exceptions or alternatives to labeling requirements for biological products held by the Strategic National Stockpile.	

21CFR 1270 ヒト組織(移植を意図したもの)

1270.1~1270.3 一般規定	
1270.3:定義	ドナー: 移植のための供給源である、生きてるか死んでいるかを問わない人間を意味する 処理: ヒト組織の品質及び/または無菌性を保証するための準備、保管のための保存、及び/または保管からの除去を含む。組織の回収以外の組織に対して行われる活動を意味する処理には、偶発的な病原体を不活性化及び除去する手順が含まれる。 責任者: 訓練を受け資格をえて、指定された機能を実行する権限を与えられた人を意味する 保存: 組織を保持することを意味する 記録の概要: 必要な検査及びスクリーニング記録の要約版を意味し、検査機関の識別情報、必要なすべての感染症検査のリストと解釈、及び関連する医療検査の一部としてレビューされた文書のリストを含む。
1270.21:移植を目的とした、ドナーのスクリーニング及び検査	ドナー検体は、FDA認可のドナースクリーニング検査を製造元の指示に従って使用して、伝染性ウイルスについて検査される。
1270.42:輸入のために提供されるヒト組織	ヒト組織が入国のために提供された場合、組織が輸入され、または入国のために提供された入港地を管轄する食品医薬品局地区長、または、その代理をするために指定する当該地区の役員に通知しなければならない。 感染症検査は、1988年の臨床検査室改善修正条項(CLIA)に基づいて認定された検査室によって実施される。
1270.43: ヒト組織の保持、回収及び破壊	FDAの担当者は、ヒト組織が現在の規制を制限する可能性があると判断された場合、組織の安全性が確保されるまで組織を保持するように進んで受け入れる。

出典：<https://www.law.cornell.edu/cfr/text/21/part-1270>

21CFR 1271 ヒトの細胞、組織および細胞・組織ベースの製品 2023/2/9に最終改訂された	
1271.1~1270.3 一般規定	
1271.1: 目的・範囲	ヒト細胞・組織及び細胞・組織ベースの製品(HCT/P)を製造する施設向けの電子登録及びリストシステムを構築し、HCT/Pによる伝染病の導入、感染及び伝播を防止するためのドナー資格、現在の適正組織規範及びその他の手続きを確立することである。
1271.3: 用語の定義	相同的使用とは、レシピエントの細胞または組織を、ドナーにおけるのと同じ基本的機能をレシピエントにおいて果たすHCT/Pで修復、再建、置換または補充することを意味する。 ヒト細胞・組織、または細胞・組織ベースの製品(HCT/Ps)とは、ヒト受容者への移植、注入、または移植を意図したヒト細胞または組織を含む。またはそれらからなる成形品を意味する。HCT/Psの例としては、骨、靱帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、末梢血や靱帯血由来の造血幹/前駆細胞、操作された自己の軟骨細胞、合成マトリックス上の上皮細胞、精液や他の生殖組織などがあるが、それだけに限定されるわけではない。
1271.440: 保管、回収、破壊、製造中止の命令	HCT/Pが本編の規制に違反して製造され、従ってHCT/Pの製造条件が伝染病伝播のリスクに対する適切な保護を提供しないため、違反HCT/Pであると信じるにたる合理的根拠があると機関が認めた場合。または施設が本編の規制に違反しており、従って感染症伝播のリスクに対する適切な保護を提供していない場合、食品医薬品局(FDA)は措置をとる。

▼ タイトル21 食品・医薬品	部品/セクション
▼ 第一章 米国保健社会福祉省 食品医薬品局	1 - 1299
▼ 第1章 食品医薬品局 (FDA) が管理する特定の他の法律に基づく規制	1210 - 1299
▼ 第1271回 ヒト細胞・組織および細胞・組織加工品	1271.1 - 1271.440
▼ サブパートA 一般規定	1271.1 - 1271.20
§ 1271.1 このパートの目的、範囲は？	
§ 1271.3 FDAは、このパートの重要な用語をどのように定義していますか？	
§ 1271.10 私のHCT/Pは、PHS法361条と本編の規制のみによって規制されているのか、もしそうなら私は何をしなければならないのか。	
§ 1271.15 このパートの要求事項の例外はありますか？	
§ 1271.20 私のHCT/Pが§1271.10の基準を満たさず、また、§1271.15の例外にも該当しない場合、どのような規制が適用されますか？	
▼ サブパートB 登録・上場の手続き	1271.21 - 1271.37
§ 1271.21 登録、HCT/PLISTの提出、アップデートの提出はいつ行うのですか？	
§ 1271.22 HCT/PLISTの登録・提出はどのようにすればよいですか？	
§ 1271.23 電子フォーマットの要件からの免除は、どのように申請するのですか？	
§ 1271.25 事業所登録やHCT/P掲載に必要な情報は？	
§ 1271.26 事業所登録の訂正はいつまでに行えばよいですか？	
§ 1271.27 FDAは登録番号を付与してくれますか？	
§ 1271.37 事業所登録やHCT/PLISTの閲覧は可能か、また登録やリストに関する資料請求はどのようにすればよいのか？	
▶ サブパートC 寄贈者資格	1271.45 - 1271.90
▶ サブパートD 現在のグッドティッシュプラクティス	1271.145 - 1271.320
▼ サブパートE 1271.10に記載されている事業所に対する追加要求事項	1271.330 - 1271.370
§ 1271.330 適用範囲です。	
§ 1271.350 報告すること。	
§ 1271.370 ラベルを貼る。	
▼ サブパートF 1271.10条に規定される施設に対する検査と強制執行	1271.390 - 1271.440
§ 1271.390 適用範囲です。	
§ 1271.400 点検を行う。	
§ 1271.420 HCT/Pを輸入提供。	
§ 1271.440 保管、回収、破壊、製造中止の命令。	

出典：<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-L/part-1271?toc=1>
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?CFRPart=1271&showFR=1>

5.2.12 細胞・遺伝子治療用医薬品の製造に用いる生物由来原料	
【規定】下記に示す要求事項に従って原料を的確にする。原材料が特定の用途に適した品質であることを確認するのは、原料の製造者の責任である。しかし、用途に適した品質であることを確認するのは、最終的には、原料の使用者の責任である	
リスクアセスメント	・原料の生物学的起源とトレーサビリティ、それに適用される製造工程、及び薬剤の能力。最終医薬品から原料を制御または除去するために、製品の製造工程で使用される。 ・いかなるリスク要因も細胞治療または遺伝子治療医薬品の臨床的な有益性/危険性との関連で評価されなければならない。 ・原材料が最終製品にもたらすリスクを評価する場合、有害な影響を及ぼす可能性のある原材料の残留量に臨床的な有益性/リスクとの関係で考慮する必要がある。
要求事項	
1. 原産地	・原材料の生産に使用されるあらゆる生物学的物質を知らなければならない。 ・原材料の生産に使用される物質の調達に関するリスクには特別な注意をはらわなければならない。 ・原材料の供給元とその生産に使用される物質により、3つのカテゴリーに分類する 1)人または動物由来の原材料 2)人または動物由来の物質を用いて製造された原材料 3)人体または動物由来の物質を含まない原材料を使用していること すべての原材料のトレーサビリティが必要であり、特に安全性の懸念が内在する原材料には注意が必要である。 可能な限りヒトまたは動物由来の原材料の使用を最小限にすることが推奨される。 ・動物由来の原材料を使用する場合、これらの動物は特定の健康要件を満たし、該当する場合は、人間の食用に適した、管理された条件下で飼育されるべきである。また、調達時の地理的な位置も考慮すべきである。 ・5.1.7章 ヒトまたは動物由来のすべての原材料、または、ヒトまたは動物由来の物質を使用して製造された原材料についての要求事項に従ってウィルスリスク評価を実施する。ウィルスの安全性の程度は、初期リスクアセスメントの結果に依存する。 ・5.2.8章 リスクを最小化する。動物海綿状脳症の病原体が伝播するリスクを最小限化する
2. プロダクション	・すべての原材料は、適切な品質管理体制と生産設備の中で生産されている。 生産工程が管理され、定められた品質の原材料を一貫して生産することを保証するために、適切な工程内管理が行われている。 ・原材料の品質特性：同一性、純度、生活活性が含まれる。これらは適切で確かな管理方法を用いて実証されなければならない。また、同一性、純度/不純物プロファイル、アッセイなどの関連するスペックが確立されていなければならない。 ・製造工程：最適化し、原料の品質を維持する。

出典：European Pharmacopoeia 9.0 5.2.12 Raw material for production of cell-based /gene therapy products

第15号 医療機器の分類規制

第6条	医療機器の分類を決定するための原則の実施 医療機器の分類の実施は、分類判定表により定める。意図された使用目的と機能に基づき決定される。分類は次の原則と組み合わせて実施する必要がある。
	(1)同じ医療機器に2つ以上の分類が適用される場合は、最もリスクの高い分類を採用する必要がある。パッケージ内のリスクが最も高い医療機器と一致していること。
	(2)付属品として使用できる医療機器の分類では付属品が指示する主要な医療機器の安全と有効性に与える影響を包括的に考慮する必要がある。付属品が指示する主要な医療機器に重要な影響を与える場合、付属品の分類は、指示本体の分類よりも低くしてはならない。
	(3)医療機器の主要な機能を監視または影響する医療機器の分類は、監視対象及び影響を受ける医療機器の分類と一致していなければならない。
	(4)医療機器を主たる機能とする医薬品・機器複合製品は、クラスIII医療機器として管理すること。
	(5)人体に吸収される医療機器は、クラスIII医療機器として管理すること。
	(6)人体に積極的に接触し、医療効果に著しい影響を与える機器はクラスIII医療機器として管理する。
	(7)医療用包帯は、組織や臓器の癒着を防止する機能が期待されるもの、人工皮膚として使用されるもの、損傷した深部真皮やその下の組織と傷が接触するものなど、次のいずれかに該当する場合は、クラスIII医療機器として管理する必要がある。それは、慢性的な傷に使用されるか、または体に完全にまたは部分的に吸収される可能性がある。
	(8)無菌状態で提供される医療機器の分類は、クラスIIより低くないこと。
	(9)引っ張る、伸ばす、ひねる、押す、曲げる等により、人体に積極的に永続的に力を加え、四肢の固定位置を動的に調整する整形外科用器具(固定及び支持のみの機能を有する医療器具を除く。また、手術中の一時的な整形外科用医療機器、手術後またはその他の治療後の四肢整形外科用医療機器も含まれず、その分類は第2カテゴリーよりも低くなくてはならない
	(10)計測・検査機能を有する医療機器の分類は、第二類以上であること
	(11)医療機器の使用目的が特定の疾患の治療に特に使用される場合、その分類は第2カテゴリーより低くなくてはならない
	(12)組織の切断、内視鏡下の意思の除去などの外科手術を完了するために使用される受動的な再使用可能な手術器具は、クラスII医療機器として管理されるものとする

出典：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/seibutsuyurai/index.html

第15号 医療機器の分類規制

第7条	体外診断用試薬は、関連法規に基づいて分類しなければならない
第8条	国家食品薬品监督管理局は、医療機器の製造、運用、使用に応じて、適時に医療機器のリスクの変化を分析および評価し、医療機器の分類カタログを調整するものとする
第9条	国家食品薬品监督管理局は、医療機器分類専門家委員会を組織して、医療機器分類目録を作成し、調整することができる
第10条	この規則は2016年1月1日から施行される。

出典：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/seibutsuyurai/index.html

ヒト由来原料総則	
ヒト細胞組織原料基準	①原料採取時に、病原微生物その他疾病の原因となるものによる汚染を防止するために必要な措置が講じられていること
	②感染症防止のための適切な検査が行われ、病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されていないこと
	③ドナー利用の目的において、問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染が否定されること。検査項目、検査方法などに応じた再検査が適切な時期に行われており、ドナーとしての適格性があると判断されていること
動物由来原料総則	
反芻動物由来原料基準	①医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもので用いてはならない部位が18ある
	②反芻動物由来原料の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国であること。
	③反芻動物由来原料等についての品質及び安全性の確保に必要な情報が確認できるよう指定事項を書面に記載し、それを保存する。
動物細胞組織原料基準	①医薬品等を構成する原料等として用いる動物に由来する細胞及び組織(動物細胞組織原料)については、採取にあたり、必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。
	②動物細胞組織原料等の採取にあたっては、採取の過程における病原微生物その他疾病の原因となるものの汚染を防ぐために必要な措置を講じる。
	③動物細胞組織原料等のドナー動物は、原料を提供するに十分な適格性を有することが確認されていること
	④ウイルス感染リスクの検証そのほかの必要な事項が行われていることを確認すること
	⑤品質及び安全性確保に必要な情報が確認できる様に規定項目に従って記録、保存する。
動物由来原料基準	①医薬品等の原料として用いる動物に由来するものについては、健康な動物に由来する場合を除いて、無菌担保、ウイルス感染のリスクの検証、その他を確認すること
	②動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行う。生きた動物全体を出発基材として生産される製品については動物細胞組織原料基準の規定を準用する。
	③動物由来原料について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化または除去する処理を行うこと
	④品質及び安全性確保に必要な情報が確認できるよう、規定事項を記録し、保存する。

出典：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/seibutsuyurai/index.html

各地域の標準化動向

各国の規制の違いによる、標準化動向の違い。
米国FDAが事業者 zu 有利な制度を構築。

【脱細胞化組織の規制上の位置づけと申請工程】

出典：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8330463/>

規制当局の主な目的は、より安全な医薬品を臨床試験や販売目的で使用するよう zu、異なる規制の枠組みに従って法律や規則を作成することである。世界的 zu 組織由来製品（TEMP）は、規制当局の認可のための分類条件に基づいて、異なる形で識別されています。同様に、TEMPはEUでは医薬品、日本では医療機器、米国では生物学的製剤/複合製剤として規制/指示されており、さらに非臨床試験および臨床試験による品質、安全性および有効性の評価により承認経路が決定されている^{3,12,64}。

	米国	EU	日本	中国
脱細胞化組織の分類	再生医療製品 生物学製剤/複合製剤	先端医療医薬品	医療機器	医療機器
規制当局基準	FDAまたは、 医薬品評価研究センター(CDER) 生物製剤評価研究センター(CBER) 特別プロトコル評価(SPA)ガイダンス を提供	欧州医薬品庁(EMA) ATMP関連 EC No.1394/2007 NO.1394/2007 Directive 2001/83/EC	規制:独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が安全性、再生医療等に関する法律(RM法)及び医薬品医療機器法等(PMD法)を通じて規制管理・監督:厚生労働省(MHLW)	中国食品医薬品監督管理局(CFDA) 医療機器標準管理法 医療機器分類規則 (MDCR, CFDA Order NO.15)の分類 クラスIII
工程	FDAへの申請予定の通知 表記:REQUEST FOR SPECIAL PROTOCOL ASSESSMENTと記載(カバレーター含む)	・指令 2001/83/EC ・欧州医局品庁(EMA)による規制手順 指令 2004/23/EC 指令 2001/20/EC 規則 EC NO. 726/2004 指令 2005/28/EC,2003/94/EC ・包装 製造販売承認、 製造パッチ番号 2004/23/EC 有効期限、使用方法	構成労働省告示第375号 ヒト由来原料総則 動物由来原料総則	規制のアプローチは、主に医療ニーズの治療における最終製品の有用性に焦点を当てており、原料は加工方法には主に依存しない

米国では、脱細胞化組織製品のみも増殖因子が複合された製品でも再生医療製品として扱える一方、日本では、脱細胞化組織製品のみは医療機器で、細胞増殖の複合製品では、再生医療等製品扱いとなる。したがって、従来とは異なる規制プロトコルの確立が必要となる。日本では、ISOそのままでは網羅できず、上乘せ規制が存在する。EUでは医薬品扱いで、複数の指令で規制。

各地域の標準化動向

	再生医療	脱細胞化組織
我が国	再生医療製品	医療機器
米国	再生医療製品	
EU	医薬品	
中国	医療機器	

調査方法

- ① 既存の規格については、国際標準化団体、準国際標準化団体の関係委員会から、当該委員会が検討・発行している規格を検索して、脱細胞化組織に関係する、規格・基準類を抽出した。（上図参照）
- ② また、脱細胞化組織に関する記述がある報告書から、関係する規格・基準類を抽出した。
- ③ また、抽出した規格類が準用・引用している規格類についても内容を確認して、脱細胞化組織に関係する規格であれば、関係規格・基準としてリスト化した。

②リスク管理の方針、手順に係る規格。

医療機器の品質管理規格ISO13485と医療機器のリスクマネジメント規格 ISO14971は前提として採用されるが、以下のようなリスクマネジメントを中心とした関係規格がある。
リスクマネジメントが適用されるプロセス、対象物によって、特殊な事情を汲んだ規格が作られている。

規格番号	規格名称	備考
ICH guideline Q9 on quality risk management(2006)	Quality Risk Management	原薬、医薬品、生物学的及びバイオテクノロジー製品の品質リスクマネジメントライフサイクルに関するガイドライン。(医薬品、生物学的及びバイオテクノロジー製品の原材料、溶媒、賦形剤、包装及び表示材料の使用を含む)
ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system	Pharmaceutical quality system	この文書は、製薬産業における効果的な品質管理システムのモデルを記述した新しいICH三者構成ガイドラインを確立するものである。 この文書は、製薬業界のための効果的な品質管理システム（Pharmaceutical Quality System）のモデルを記述する新しいICH三者間ガイドラインを確立するものである。
ISO 10993-1:2018	Biological evaluation of medical devices - Evaluation and testing within a risk management process	本書は、能動型、非能動型、埋め込み型、非埋め込み型の医療機器を含むすべてのタイプの医療機器の生物学的評価に適用される。また、本書は、以下のようなリスクから生じる生物学的危害の評価に関する指針を示す。 - 総合的な生物学的安全性評価の一環として、医療機器の経時変化などのリスク。 - 医療機器または医療機器部品の破損により、体内組織が新規または新素材にさらされること。
ISO/TR 15499:2016	Biological evaluation of medical devices — Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process	ISO/TR 15499:2016 は、ISO 10993-1 の要求事項に従った医療機器の生物学的評価の実施に適用される。ISO 10993-1 の要求事項を追加したり、変更したりするものではない。本書は、規制当局の検査または認証評価活動の基礎として使用される要求事項を含むものではない。
ISO 22442-1:2020	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Part 1: Application of risk management	この文書は、ISO 14971 と共に、このような機器に関連するハザード及び危険な状況を特定し、その結果生じるリスクを推定及び評価し、これらのリスクを管理し、その管理の有効性をモニターする手順を規定している。さらに、ISO 14971 で定義された残留リスクと、利用可能な代替品と比較して期待される医療益のバランスを考慮した、残留リスク許容度の決定プロセスを概説
ISO/TS 23565:2021	Biotechnology — Bioprocessing — General requirements and considerations for equipment systems used in the manufacturing of cells for therapeutic use	この文書は、治療用細胞の製造に使用されるハードウェア、ソフトウェア、消耗品からなる機器に関する最小限の要求事項と一般的な考慮事項を規定するものである。
IEC 31010:2019	Risk management — Risk assessment techniques	IEC 31010:2019 は、ISO とのダブルロゴ規格として発行され、幅広い状況におけるリスク評価のための技法の選択と適用に関するガイダンスを提供している。技法は、不確実性がある場合の意思決定を支援するため、特定のリスクに関する情報を提供するため、及びリスク管理のプロセスの一部として使用される。本書は、様々な手法の要約を提供し、その手法がより詳細に記述されている他の文書を参照することができる。
CLSI EP23-A	Laboratory Quality Control Based on Risk Management, 1st Edition	本書は、検査施設が測定システム、検査室環境、検査の臨床応用の特定の組み合わせに合わせた品質管理計画を作成するために、リスクマネジメントに基づくガイダンスを提供するものである。リスクマネジメントに基づく個別品質管理計画（IQCP）の作成に、EP23を活用できる。

③脱細胞化組織の管理項目（候補）の規格。

脱細胞化組織が含んでいる物質、安全性（毒性等）の評価のガイダンス規格

規格番号	規格名称	備考
ASTM F3354-19	Standard Guide for Evaluating Extracellular Matrix Decellularization Processes	プロセスを広範にわたり、管理要素を提案。しかし、これはガイドライン規格で、具体数値的な規定、要求事項はない。
ASTM F2150-19	Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Regenerative Medicine and Tissue-Engineered Medical Products	あらゆる材料に関する足場材を適用範囲に置いて、コラーゲン等も含まれる。
ASTM F2212-20	Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	I 型コラーゲンの特性評価におけるガイダンスを提供することである。本ガイドには、コラーゲンの機能に直接関連する物理的及び化学的パラメータのリストが含まれている。
ASTM F3142-16	Standard Guide for Evaluation of in vitro Release of Biomolecules from Biomaterials Scaffolds for TEMPs	TEMP用生体材料スキヤフォールドからの生体分子放出を評価するためのin vitroアッセイを開発及び／又は使用する際の一般原則を文献からの例を挙げて説明
ASTM F2027-16	Standard Guide for Characterization and Testing of Raw or Starting Materials for Tissue-Engineered Medical Products	細胞や生体分子の増殖、支持、運搬のための組織工学的足場材に使用することを意図した原材料や出発材料の材料仕様書を作成するためのガイダンスを提供。このガイドの目的は、医療用製品の中で既に一般的に使用されている材料について、関連する既存の規格及び試験方法の概要を提供し、規格が存在しない原材料の暫定的な使用に関する特性評価のガイダンスを提供すること
ISO 22442- 1:2020	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management	この文書は、動物組織又はその派生物を利用して製造された医療機器に典型的な以下のようなハザードに関するリスクマネジメントの要求事項及びガイダンスを提供することを意図している。 a) 細菌、カビ又は酵母による汚染。 b) ウィルスによる汚染。 c) 伝達性海綿状脳症（TSE）の原因となる物質による汚染。 d) 望ましくない発熱、免疫学的または毒物学的反応の原因となる物質。 寄生虫及び分類されていない他の病原体についても、同様の原則が適用され得る。
ISO/AWI 7614	Tissue-engineered medical products — The method for quantification of remnant DNA in decellularized ECM scaffolds	本標準は、ヒト由来材料に加え、動物由来材料などの生物由来材料である脱細胞化細胞外マトリックス（ECM）材料に含まれる残存 DNA の定量方法を提供するものである。本標準は、細胞外マトリックス材料からなる組織工学的医療製品（TEMPs）の足場材、および最終製品、半製品に使用することを意図している。
ISO 10993-3:2014	Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity	医療機器への曝露の結果生じる以下の不可逆的な生物学的影響の可能性に関して、リスク推定、ハザード特定試験の選択、リスク管理のための戦略を規定。
ISO/TR 10993-33:2015	Biological evaluation of medical devices — Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity — Supplement to ISO 10993-3	遺伝毒性試験については、規制機関により見解の相違がある。このISO/TR 10993-33の目的は、試験の選択と試験の実施に関するガイダンスを促進するための背景情報を提供することである。

③-2脱細胞化組織の管理項目について

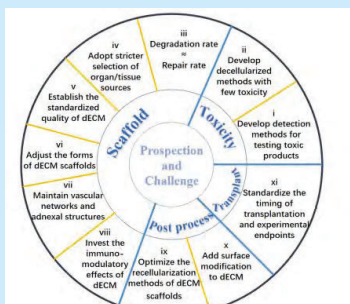
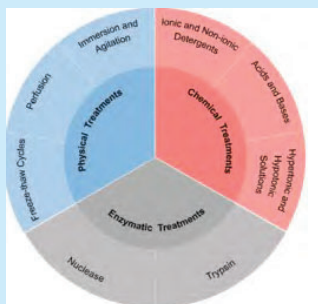
現在、脱細胞化作業等のプロセス管理の大方の作業を包含するASTM F3354-19がガイドラインとして存在する。

規格番号	規格名称	規定内容（推奨内容）；推奨属性	測定推奨項目
ASTM F 3354-19	Standard Guide for Evaluating Extracellular Matrix Decellularization Processes	細胞性及び細胞残存物	DNA定量化
			核局在（染色）細胞核
			代表的な細胞膜成分の定量化
			代表的な細胞内分子の定量
			細胞内分子
		細胞性及び細胞残存物の例とその試験方法	α Gal (α Gal低減を目的とする場合、定量を推奨)
			DNA局在化
			損傷関連分子パターン（DAMPs）
		ECMの完全性	コラーゲン定量法 総コラーゲン量
			グリコサミノグリカン定量法
			その他の主要なECM成分の定量（≧50mg/1g乾燥重量）
		ECMの完全性について任意属性と試験方法の例	ECMの構造
			細胞-ECM 相互作用
			コラーゲン
			グリコサミノグリカンの局在化
			ヒアルロン酸
			タンパク質含量
			エラスチン
		物理的及び機能的特性	機械的特性
			熱分析
			劣化特性
	試験の残留性に関する一般的な試験方法試験の種類		陰イオン性洗剤
			ヌクレアーゼ(即ちDNase およびRNase)

③-3脱細胞化組織の管理項目について

下記(2頁分) は将来の脱細胞化組織の課題として引用の多い論文から抽出している。何れも脱細胞化組織の各種プロセスと評価指標定量化の必要性を説いている。

■ 様々な脱細胞化プロセス(プロトコルの開発) ■ 脱細胞化組織(dECM)の課題と展望



➤ Toxicity (毒性)

- i: 試料の毒性除去方法の開発
- ii: 毒性を持つ脱細胞化組織の開発

➤ Scaffold(足場)

- iii: 劣化率 & 修復率
- iv: 臓器/組織ソースの選定をより厳格にする
- v: 脱細胞化組織の標準的な品質を確立する
- vi: 脱細胞化組織の足場の形状を調整する
- vii: 血管網や付属器官を維持する
- viii: 脱細胞化組織の免疫調節効果を調べる

➤ Post process(事後処理)

- ix: 脱細胞化組織の再細胞化方法の最適化
- x: 脱細胞化組織に表面改質処理を加える

➤ Transplant(移植)

- xi: 生体材料移植のタイミングと実験エンドポイントを標準化する必要がある

理想的な脱細胞化は、本来のECMの構造、機械的特性を維持したまま、細胞成分を完全に除去することが要求されるが、ソース組織の複数の要因に大きく依存する。

物理、化学、酵素的処理及びアプローチの組み合わせなどから、多様な脱細胞化プロトコルを開発している。

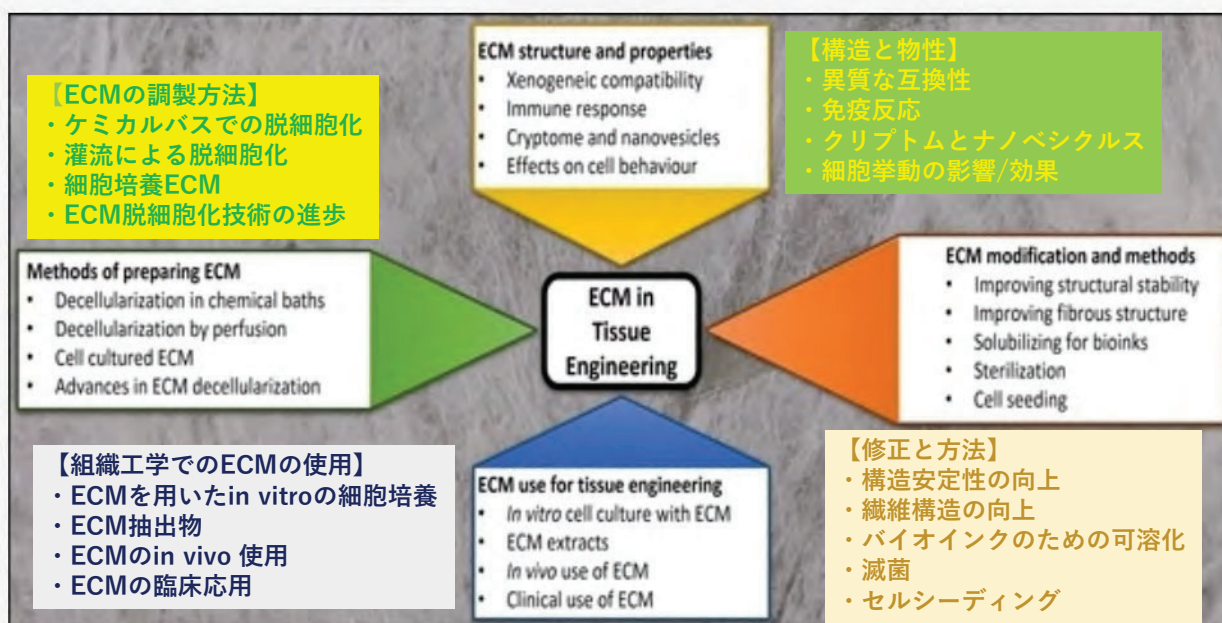
出典: バイオアクトマター2022年4月。10:15-31。

2021年9月23日オンライン公開 doi: [10.1016/j.bioactmat.2021.09.01](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.01)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8637010/>

③-4脱細胞化組織の管理項目について

■ dECMの修正、加工技術・改良 — 組織工学的手法の開発と応用: 組織工学での脱細胞化の今後



出典: バイオアクトマター2022年4月。10:15-31。

2021年9月23日オンライン公開 doi: [10.1016/j.bioactmat.2021.09.01](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.01)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8637010/>

脱細胞化組織の足場材の種々の特性を評価するための規格

ASTM F2150-19	Standard Guide For Characterization And Testing Of Raw Or Starting Materials For Tissue-Engineered Medical Products	再生医療および組織工学的医療製品に使用される生体材料足場の特性評価および試験のための標準ガイド 組織工学的医療製品（TEMP）の開発及び製造に用いられる生体材料スキャフォールドの組成及び構造的側面の特性評価について、現在利用可能な試験方法の資料。
ASTM F2212-20	Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	外科用インプラントおよび組織工学的医療製品（TEMP）用基材の出発材料としてのI型コラーゲンの特性評価に関する標準ガイド 外科用インプラントと組織工学的医療製品（TEMPs）の基材の出発材料となるI型コラーゲンの特性評価におけるガイダンスを提供する。
ASTM F2103-18	Standard Guide for Characterization and Testing of Chitosan Salts as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue-Engineered Medical Product Applications	バイオメディカルおよび組織工学的医療製品用途での使用を意図した出発材料としてのキトサン塩の特性評価および試験に関する標準ガイド キトサンの機能性に直接関連する特性評価パラメータを一覧にしている。特定の用途に適したキトサンまたはキトサン塩の選択と特性評価を支援することができる。
ISO/AWI 6631	Tissue-engineered medical products — Quantification of type I collagen from bovine: Liquid chromatography- mass spectrometry	本規格は、ウシの組織（皮膚、腱、骨など）から抽出I型コラーゲンを液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MS）で定量する方法を規定したものである。本標準規格は、組織工学的医療製品（TEMP）を構築するために使用されるコラーゲンベース足場、および組織の再生・再建やドレーシングに使用されるコラーゲンベース生体材料に使用することを意図している。

a) 脱細胞化組織に関係する規格は従来多くは組織工学の一環として、また再生医療の中の一手法としての位置づけで実務が行われてきたので、脱細胞組織の為だけの規格は少なく、かつてはASTM F2383-11のみが存在していたが、これも組織工学製品(TEMPs)の体系の中のものである。

b) その中でASTM F33654-19及びISO22442sが、前者は、脱細胞化組織が備えるべきであろう要件項目とその大まかな測定方法をガイドラインとして記述していて、また後者のISO22442sはTESを含む毒性について規定している。しかし、これも一部の毒性の規定をしているに過ぎない。

c) その意味で脱細胞化組織そのものの詳細な規格体系は、未だ策定がされていない。

⑤脱細胞化組織関係の既存規格の相關関係図

ASTM F2383 (廃止)
潜在的な感染性不定愁訴による汚染からの安全性（以下を除く）不含ヒト由来細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス、エンドトキシン、伝達性海綿状脳症（TSE）、寄生虫が含まれる。このガイドでは、生きた動物の細胞、組織、臓器、または幹細胞を含むヒト細胞を、動物のフィーダー細胞で培養したTEMP

ISO 10993-3, -33 毒性評価

ASTM F2027
足場材の出発・原料物理的・科学的（天然or人工）or 組合せ
【表面処理】
ヒト動物植物由来の天然物中のウイルス及び伝達物質の不活性化

ISO 22442-1, -2, -3の手法
a) 細菌、カビ又は酵母による汚染。
b) ウィルスによる汚染
c) 伝達性海綿状脳症（TSE）の原因となる物質による汚染。
d) 望ましくない発熱、免疫学的または毒性学的反応の原因となる物質。

USP
Scaffold Human Amniotic Membrane Allograft

ASTM WK70143
無菌性保証のためのサンプリング方法

減菌

出発原料
F2212 コラーゲン I TEMPs用
F2103 キトサン塩の特性評価

ASTM F3354-19
脱細胞化ECMの材料を試験することによる脱細胞化プロセスの物性評価の実施

選択された属性、方法及び許容基準を用いて脱細胞化ECM材料を試験することによる脱細胞化プロセスの特性評価等の実施等。

F2150
あらゆる種類の足場材の評価
生理活性物質や生物活性に言及
生体適合性
含人工足場材

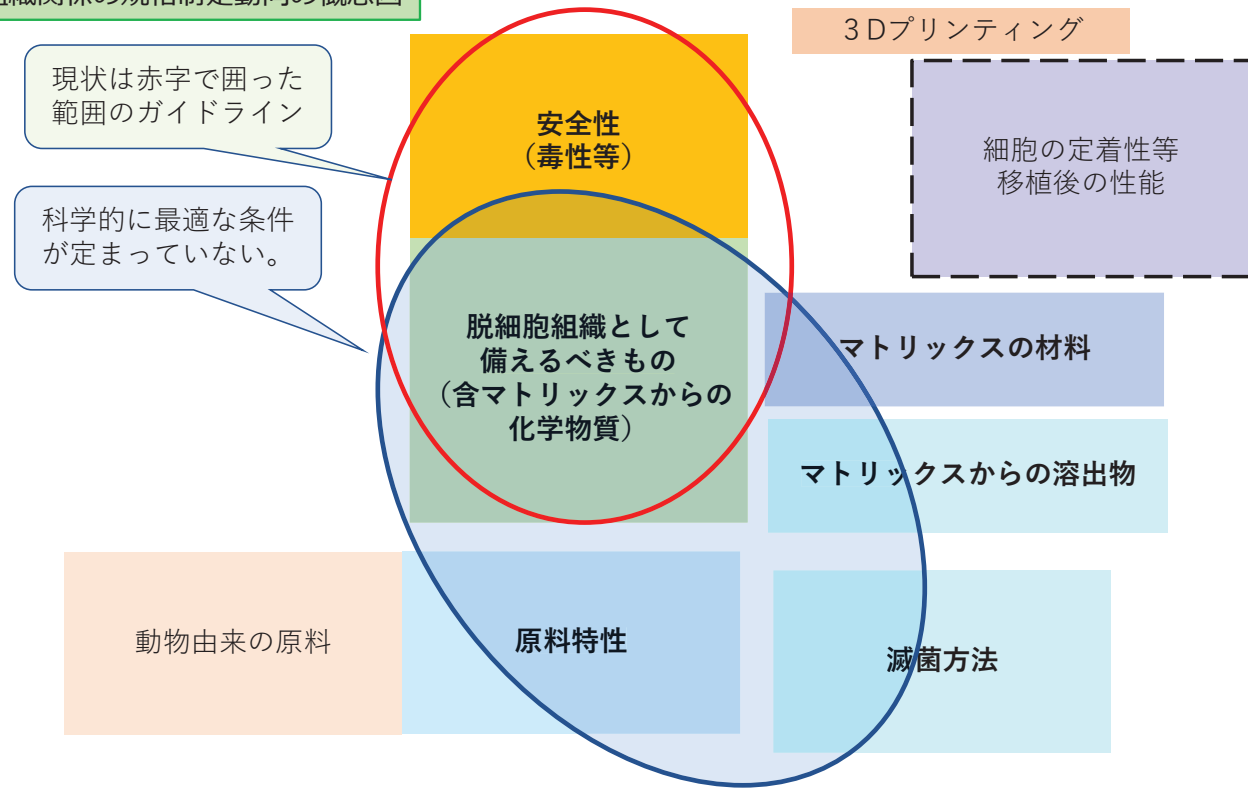
人工足場材
F2883
ISO19090

生体適合性
ISO10993-1

3D バイオインク
ASTM WK74668
ASTM WK72274
関係規格
F2900 ハイドロゲル
F2347 ヒアルロン酸
WK80957 微粒子の清浄度

脱細胞化組織で必要な項目
①脱細胞化組織に必要なと思われる性状。脱細胞化プロセスが所期の目標に達しているかどうか。
②一般的に、安全性とその有効性を収束しているかどうか。
③評価項目の基準については、一定の物は現在のところない。
⇒ ガイドライン

⑤脱細胞化組織関係の規格制定動向の概念図



⑥脱細胞化組織の滅菌方法の規格。

脱細胞化組織の脱細胞化作業の中で滅菌工程があるが、企業、研究者によって多岐にわたる方法が採られている。

規格番号	規格名称	備考
EN 556-1:2001	Sterilization of medical devices - Requirements for medical devices to be designated "STERILE" - Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices	生物製剤及び組織ベースの製品に適用することができる。この欧州規格は、最終滅菌された医療機器が「STERILE」と指定されるための要求事項を規定。医療機器の滅菌工程のバリデーションと日常管理の要件は、EN 550、EN 552、EN 554、EN ISO 14160、EN ISO 14937 に規定されています。
ANSI/AAMI ST67:2019	Sterilization Of Health Care Products - Requirements And Guidance For Selecting A Sterility Assurance Level (SAL) For Products Labeled "Sterile"	この規格は、無菌性を保証するための許容可能な方法を特定し、SAL値10 ⁻⁶ を達成するために最終滅菌できない医療機器について、代替SALまたは無菌処理を選択するための要件、指針、リスクの枠組みを確立するもの
ISO 22442-2:2020	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling	この文書は、体外診断用医療機器以外の動物由来材料を使用する医療機器の製造のための動物及び組織の調達、収集及び取扱（保管及び輸送を含む）に関する管理のための要求事項を規定するものである。ISO22442-1に記載されたリスクマネジメントプロセスで要求される場合に適用される。
ISO 11135:2014	Sterilization of health-care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices	産業施設と医療施設の両方の環境における医療機器の酸化エチレン滅菌プロセスの開発、バリデーションおよび日常管理のための要件を規定
ISO/TS 22456:2014	Sterilization of healthcare products — Microbiological methods— Guidance on conducting bioburden determinations and tests of sterility for biologics and tissue-based products	この文書は、生物製剤及び組織由来製品のバイオバーデン試験及び無菌性試験（この試験が製品の滅菌と関連する場合）のガイダンスを提供する。この文書は、ISO 11737-1 及び ISO 11737-2 と共に使用されることを意図。
ISO13408-3:2006	Aseptic processing of health care products — Part 3: Lyophilization	無菌プロセスとしての凍結乾燥の管理及びバリデーションのための装置、プロセス、プログラム及び手順に対する要求事項を規定しガイダンスを提供
ISO 11137-2:2017	Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose	無菌性に関する特定の要件を達成するために必要な最小線量を決定する方法と、無菌保証レベルSAL10 ⁻⁶ を達成するための滅菌線量として25kGyまたは15kGyの使用を実証する方法について規定。

⑥脱細胞化組織を移植後の評価をする規格

移植後の脱細胞化組織を評価できると思われる規格

規格番号	規格名称	備考
ASTM F3224-17	Standard Test Method for Evaluating Growth of Engineered Cartilage Tissue using Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴イメージングを用いた人工軟骨組織の成長評価に関する標準試験方法 MRIを用いた人工軟骨組織増殖評価のための標準的な試験方法として策定されたものである。 膝関節、股関節、肩関節などの軟骨損傷に対する組織工学的再生医療製品の開発に使用することを目的としている。
ASTM F3225-17(2022)	Standard Guide for Characterization and Assessment of Vascular Graft Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	1.1 本ガイドは、血管の外科的修復、置換、シャント及び／又はバイパスに使用することを目的とした組織工学医療製品（TEMP）の開発、製造、供給、規制に携わる個人及び組織向けの資料として作成されたものである。このガイドは、TEMP人工血管のin vitro評価に関連する使用を意図している。In vitro 細胞特性評価及び in vivo 試験は、この標準ガイドの適用範囲外である。 1.2 本標準は、その使用に関連する安全上の懸念事項（もしあれば）をすべて扱うことを意図したものではない。使用に先立ち、適切な安全、健康および環境対策を確立し、規制上の制限の適用性を判断することは、本標準の使用上の責任である。 1.3 この国際規格は、世界貿易機関の貿易の技術的障害（TBT）委員会が発行した「国際規格、ガイド及び勧告の開発のための原則に関する決定」で定められた国際的に認められた標準化に関する原則に従って開発されたものである。
ASTM F3088-22	Standard Practice for Use of a Centrifugation Method to Quantify/Study Cell-Material Adhesive Interactions	細胞-材料間接着剤相互作用の定量化／研究のための遠心分離法の使用に関する標準的な実施事項 継代や処理による細胞の接着特性の変化を検出するために使用できる、遠心分離による細胞接着アッセイについて説明するもの。 細胞を基質から剥離するのに必要な力を測定する。
ASTM F2451-05	Standard Guide for in vivo Assessment of Implantable Devices Intended to Repair or Regenerate Articular Cartilage	関節軟骨の修復または再生を意図した移植デバイスのin vivo評価のための標準ガイド 関節軟骨の修復又は再生を目的とした移植用具のin vivo評価に関する一般的なガイドラインを示すものである。 2019年廃止
ASTM F3368-19	Standard Guide for Cell Potency Assays for Cell Therapy and Tissue Engineered Products	細胞治療および組織工学製品ののための細胞力測定法の標準ガイド 遺伝子組換え細胞、組織工学的医療製品（TEMPs）、細胞活性が最終製品の機能的構成要素である複合製品を含む細胞治療製品（CTPs）の開発、製造、送達、規制に携わる個人および組織のためのリソースとして作成されたもの。
ASTM F2998-14	Guide For Using Fluorescence Microscopy To Quantify The Spread Area Of Fixed Cells	蛍光顕微鏡を用いた固定細胞の拡散面積の定量化のためのガイド 固定された細胞の拡散面積を定量化する際に生じるいくつかの測定上・技術上の問題を説明し、細胞が表面で拡散する面積を確実に測定する方法を開発するためのガイドとなることを意図している。

脱細胞化組織の機能・性能・特性等の評価を行う統一的な規格（群）は、既設の規格にはない。

系統的に、脱細胞化組織を評価できる規格を策定する必要がある。

⑦ 至近の標準化動向 現在 標準化の必要と思われる分野における標準化活動

SCB(Standards Coordination Body)において脱細胞化組織に関連して標準化開発が急務と思われる分野には下記のような分野が指定され、標準化を重点的に推進している。

番号	標準化が必要な分野
1	前臨床試験・研究のための動物モデルの代替法
2	In Vivo研究のための組織工学で使用する組織および細胞外マトリックスの生物学的評価
3	バイオプリンティングの仕様
4	スキャフォールド材料の特性評価
5	組織工学製品の脱細胞化測定と臨床結果の相関性
6	製品の効力と機能性の測定方法
7	組織工学による組織細胞の特性評価と定量化

上記の各事項は、基本的には、脱細胞組織の役目と、治療における脱細胞化組織の各因子と効果の相関を明確に測定して、標準化を進めようとする試みである。

⑦ 至近の標準化動向vs「組織工学用脱細胞化細胞外マトリックスの調製とその利用 今後の方向性」

SCB(Standards Coordination Body)において脱細胞化組織に関連して標準化開発が急務と思われる分野には下記のような分野が指定され、標準化を重点的に推進している。

「組織工学用脱細胞化細胞外マトリックスの調製とその利用 今後の方向性」より

番号	標準化が必要な分野
1	前臨床試験・研究のための動物モデルの代替法
2	In Vivo研究のための組織工学で使用する組織および細胞外マトリックスの生物学的評価
3	バイオプリンティングの仕様
4	スキャフォールド材料の特性評価
5	組織工学製品の脱細胞化測定と臨床結果の相関性
6	製品の効力と機能性の測定方法
7	組織工学による組織細胞の特性評価と定量化

番号	標準化が必要な分野
1	バイオバンク
2	脱細胞化後の特性評価（免疫反応誘発防止）
3	ヒト由来から植物由来への移行
4	dECMを足場として細胞や生理活性物質と組み合わせる 1) 脱細胞化の最適化 2) dECMの安定化 3) カスタム足場の製作（3Dバイオプリンティング） 4) 再細胞化（バイオリクターシステムの開発） 5) ECMのベースの生体材料のメカニズム 6) dECMの再生医療への臨床利用

出典：<https://www.mdpi.com/2079-4983/13/4/240>

⑦-1 至近の標準化動向：前臨床試験・研究のための動物モデルの代替法

概要

脱細胞化組織だけでなく、むしろ再生医療で、動物実験の数を大幅に減らして、人工的に人間の臓器等の動作を再現、実現するモデルを作って研究の成果を上げようとするものである。このようなモデルをオルガノイドや多臓器技術を含む**マイクロフィジオロジーシステム（MPS）などの非動物モデル**と言い、特定の組織、臓器または臓器系の機能特性を模倣するように設計された多細胞のin vitroシステムである。

課題

MPSは本質的に複雑であり、その特性評価、構築、検証において多くの課題を抱えている。さらに、共通の用語がなく、MPSの規格を定義する必要がある。モデルとしての価値を確立するために、研究者はMPSのどの属性が機能的なシステムを定義するか、これらの属性を測定する適切な方法、およびこれらの属性のパラメータの許容範囲を決定する必要がある。

規格の目的

MPSの機能を評価するためのガイドラインを確立し、その使用と組み立てを標準化し、動物モデルの代替としてのMPSの実行可能性を向上させること。

標準化の可能性のある分野

特定のシステムタイプ（例：肝臓MPS、心臓MPS、多臓器MPS）のMPSについて。

- 使用状況（COU）の定義 - 重要な機能指標 - MPSの特性評価とバリデーションのための測定技術 - MPSで使用する細胞株や試薬の選択 - 再現性試験 - データ解析

関連する取り組み

ASTM F3570-22「マイクロフィジオロジー・システムに関する標準用語」（SCBコーディネートプロジェクト）

ASTM WK77165「心臓マイクロフィジオロジーシステム用新ガイド」（SCBコーディネートプロジェクト）

ASTM Standard for Materials for Microphysiological Systems（マイクロフィジオロジー・システム用材料に関する開発中の規格）（SCBコーディネートプロジェクト）

ATCCオルガノイド培養ガイド

全米アカデミーの2021年マイクロフィジオロジー・システムに関するワークショップ

FDAにおける代替法の推進

FDA 新薬のための革新的科学技術アプローチ(ISTAND)パイロットプログラム

EU資金によるOrgan on Chip in Developmentイニシアティブ

ピッツバーグ大学マイクロフィジオロジー・システム・データベース

IQコンソーシアムMPS原稿

⑦-2 至近の標準化動向 : In Vivo研究のための組織工学で使用される組織および細胞外マトリックスの生物学的評価

概要

組織の細胞成分を支える高分子のネットワークである細胞外マトリックス（ECM）由来のタンパク質は、合成生体材料よりも天然組織由来の材料の方が移植時に宿主組織とうまく融合するという仮説に基づき、再生医療研究者の関心が高まっている。

課題

組織工学における天然由来のECMタンパク質の利点は、**大部分が仮説に過ぎない。その理由の大部分は、これらの材料と移植後の性能を評価するための標準的なアプローチがないこと**である。現在の分析方法は、特定の用途に基づいて範囲が限定されており、異なる組織工学製品の比較評価を妨げている。

標準化の目的

組織工学材料とその生体内での性能を評価するための標準的な方法を確立すること。

標準化の可能性のある分野

ECM組成の定義・宿主組織との統合の成功の評価基準・前臨床in vivoモデル・ECMの供給源と特性に基づく適切な特性評価方法

関連する取り組み

細胞外マトリックスベースのバイオマテリアルスキュフォールドと宿主反応

細胞由来細胞外マトリックス。整形外科組織工学における基本的性質と現在の応用

細胞外マトリックスの組成と機能に関する手引き

ECMのin vitro生成のための方法を要約した研究

この分野のニーズに対する標準に関するSCBフィージビリティレポート

各組織/ECM製品サブタイプの主要な検討事項に関する標準を開発するためのSCB協調ワーキンググループ

細胞-細胞外マトリックスメカノバイオロジー。基礎およびトランスレーショナルリサーチのための強力なツールと新たなニーズ

MatrisomeDB: ECMタンパク質知識データベース

細胞外マトリックスハイドロゲル治療法。In vivoでの応用と開発

組織工学および生物医学的応用のための細胞外マトリックス脱細胞化における最近の進歩

米国マトリックス生物学会

⑦-3 至近の標準化動向 : バイオプリンティングの仕様

概要

バイオプリンティング（3Dプリント技術を使って生体組織を合成する方法）は、再生医療の中で急速に拡大している分野で、さまざまな病気を治療できる新しいバイオ医薬品の試験スケジュールを早める可能性を秘めています。バイオプリンティングでは、細胞を支える細胞外マトリックスを3次元で模倣するためにバイオインクが使用されます。

課題

多くのメーカーや学術研究者が独自に製品開発する新興分野であるバイオプリンティング分野では現在製品の一貫性を確保するための手段が不足。例えば、バイオインクの特性が一定でないため、試験結果の再現や製品の品質管理が困難です。バイオインクには、印刷適性などの特性や、ノズルから印刷領域までの距離などの印刷パラメータに関する規格がない。

標準化の目的

バイオインクの特性や印刷パラメータなど、バイオプリンティングに関する共通のベストプラクティスを確立し、製品開発者がより容易に製品の特性を把握し、試験結果を再現して製品の品質を管理できるようにする。

標準化の可能性のある分野

材料特性（印刷適性、粘性、引張強度など）・バイオプリンターの変数（例：機械、装置の仕様）・プリンターの電気部品（例：電圧）・印刷物に関連する患者情報のデータ管理・バイオインクの評価に関するガイドライン・細胞の有無にかかわらず、バイオインクの滅菌方法・バイオプリント時の原材料の汚染低減方法・印刷の安定性に関するガイドライン・カスタマイズされた3Dプリントインプラント仕様（例プリント特性およびパラメータの管理製品の特性評価および品質管理など）

関連する取り組み

バイオインクの望ましい特性に関する規格（ASTM WK72274）を開発するためのSCB協調プロジェクト

バイオプリンティングのハードウェア、バイオプリンターのソフトウェア、データ管理に関する規格について、ASMEおよびIEEEと連携したSCBの取り組み。・ASTM WK72274・ISO/ASTM 52921 (2013): バイオプリンティングに関連する用語を含む、アディティブマニュファクチャリングの標準用語ガイド・ASMEバイオプリンター標準化委員会・バイオプリンティングプロセスパラメータの影響に関する研究・低粘度バイオインクに最適なバイオプリンティングパラメータを決定するための方法論研究・ASTM WK74668・IEEE SA P2864、組織工学医療製品（TEMPs）の3次元（3D）バイオプリンティングのためのソフトウェア変更管理システムのガイド（SCBコーディネーション・プロジェクト）・バイオプリンティング性。3Dバイオプリンティングプロセスのための材料の物理機械的および生物学的要求事項

⑦-5 至近の標準化動向：足場材料の特性評価

概要

足場は天然の細胞外マトリックスを模倣して、組織工学製品における細胞の増殖に必要な支持体、構造、鑄型を提供する。足場は細胞を播種してin vitroで培養し、患者に移植する組織を生成することも、足場そのものを患者に直接移植してin vivoで組織を生成することもできる。足場は、コラーゲン、セラミック、ポリマー、繊維など様々な材料から作ることができる。[その他のキーワード]繊維足場, 繊維足場の特性評価, バッチ間変動, 測定バリデーション, 医療機器

課題

足場材料と細胞の相互作用は複雑であり、足場特性を評価するための最も適切な測定法や最適な測定技術に関するコンセンサスは今のところ得られていない。同様に重要なこととして、外来DNA残基を含むスキャフォールドは、患者に有害な身体反応を引き起こす可能性がある。組織工学治療を必要とする多くの患者のために、新しい足場を正確に測定し、同じ特性を持つ足場を確実に再現する能力は不可欠である。

標準化された目的

足場の構造的、機械的、生物学的特性の一貫性を確保するために、測定技術と測定すべき主要特性を確立し、組織工学製品の品質を向上させる。

標準化の可能性のある分野

スキャフォールドの特性評価・測定技術・材料選択基準・超音波トモグラフィ(PAT)の導入・測定すべき主な特性と特徴・アプリケーション特有の考慮点・スキャフォールドの表面特性が細胞反応に与える影響を評価するためのガイドライン

関連する取り組み

SCBがコーディネートしたプロジェクトで、繊維をベースにしたスキャフォールドの規格（ASTM F3510-21）を開発し、参照規格の可能性に関する議論をリード。

ASTM F3510 - 21

足場材の規格と測定の必要性に関するASTMワークショップ・接着性組織工学スキャフォールドの用途とメカニズムに関する検討・臓器チップシステムのための生体材料とスキャフォールド製造のレビュー・薬物曝露に対する植物と非植物のスキャフォールドの反応の比較

ASTM F2952-22・ASTM F3504-21・ASTM F3515-21・ASTM F2739-19・ASTM F3274-21

⑦-4 至近の標準化動向：組織工学製品の脱細胞化測定と臨床成績の相関性

概要

研究者は、治療法の有効性を理解し、品質や安全性のリスクを特定するために、細胞の健康状態や様々な刺激に対する反応を測定できる必要がある。

課題

研究者にとって、ある治療法や細胞種の中で細胞の生存率を評価するために最も適切な方法（アッセイなど）を特定することは困難である。さらに、試験方法で何を測定し、測定したパラメーターが細胞生存率とどのように相関しているのかが理解されていないため、試験方法の解釈が難しい場合がある。

標準化の目的

研究者が正確で精密な細胞生存率の結果を提供するコスト効率の良いアッセイを設計し使用できるようにすること。

標準化の可能性のある分野

アッセイで測定されるデータの種類（例：生細胞数/死細胞数）・アッセイパラメーター（例：インキュベーション時間）ストック培養と試験環境・必要な消耗品/機器・メソッド選択基準（どのアッセイをいつ使用するかなど）・プロセス中の試料採取の時期・データ収集と文書化・患者のばらつきの影響の評価・実現可能性及び有効性試験のための期間延長のためのガイドライン

関連する取り組み

ASTM F2739-19

ISCT間葉系ストローマ細胞（MSC）委員会

研究に適したセルベースアッセイの選択

この分野のニーズに対応した標準に関するSCBフィージビリティレポート

細胞生存率の決定と解釈のためのSCB協調標準開発プロジェクト

主要な制御された細胞死経路の検出と区別、及び異なる細胞死アッセイの比較に関する体系的なガイダンスを提供するレビュー

細胞生存率測定法のためのガイドライン

生存率測定法の詳細な説明と経済協力開発機構（OECD）のケーススタディ

ISO/AWI 8934 (バイオテクノロジー — 細胞生存率分析方法に関する一般的な考慮事項と要件 — パート 1: 哺乳動物細胞

⑦-6 至近の標準化動向：製品の効力と機能性の測定方法

概要

ポテンシーとは、**患者において望ましい治療結果を得るための製品の能力を定量的に示すものである**。同一性、純度、細胞含有量、健康状態、組織工学的構築物における機能、治療用構成細胞の安定性など、すべてが製品のポテンシーに寄与する。

課題

再生医療製品の作用機序は複雑かつ多様であるため、研究者は製品の効力を測定するための一貫した効果的な方法を特定・開発することに苦勞しており、効果的な投与方法についての不確実性をもたらす。また、組織工学的コンストラクトの複雑な機能判定をサポートするための標準規格も必要。現在、効力評価に関する具体的な規制ガイダンスもなく、効力試験結果の共有も限定的である。

標準化の目的

複雑な再生医療製品における力価の測定方法に関する理解を深め、異なる製品に対して適切な力価測定法を開発するためのガイダンスを提供すること。

標準化の可能性のある分野

力価測定法の用語の統一・力価測定のための指標・モデル系における力価測定方法・治療製品ごとに異なる力価の検討
参考資料・ポテンシーアッセイのバリデーション・細胞含量の間接的測定のための基準・細胞の健康状態の評価のための基準・組織工学的コンストラクトの機能評価のためのガイドライン・製品リリースに使用される機能アッセイの選択基準
研究用セルベースアッセイを臨床用アッセイに移行するためのガイドライン

関連する取り組み

FDAは細胞及び遺伝子治療製品の力価試験に関するガイダンスを発行。（2011年）

欧州医薬品庁（EMA）は、がん治療を目的とした細胞ベースの免疫療法医薬品の力価試験に関するガイダンスを発表。

国際細胞・遺伝子治療学会（ISCT）の研究論文。（細胞治療製品のポテンシーアッセイ開発のための考慮点）

カナダ保健省（カナダの規制機関）細胞治療製品のポテンシー試験の課題に関するプレゼンテーション。（2016年）

ASTM F3368、細胞治療および組織工学製品のポテンシーアッセイのための標準ガイド。

心臓再生・修復医療における細胞ベースの治療法のためのポテンシーアッセイの課題に関する研究。

この分野のニーズに対する標準に関するSCBのフィージビリティレポート。

SCBがコーディネートしたワーキンググループによる、力価および機能性に関するバリデーションマトリックス手法の論文作成。

⑦-7 至近の標準化動向：組織工学的特性評価と組織細胞の定量化

概要

組織工学医療製品（TEMP）の生物学的特性評価は、その安全性と機能性を保証するために必要であり、**足場全体の細胞の安定性、生存率、増殖などの重要な品質属性（CQA）の評価が含まれる**。また、TEMP内の特定の細胞サブタイプの定量化は、細胞サブタイプの不均質性を理解し、製品が望ましい特性を有することを保証するために重要。

課題

再生医療分野では、TEMP内の細胞の特性評価と定量化のためのアッセイと方法論が一貫して適用されていないため、測定結果の比較が困難。標準的なアッセイ方法と評価基準を開発することで、メーカー間やバッチ間の整合性を高めることが可能。

標準化の目的

TEMPのCQAを定義し、一貫して測定・評価するためのガイドラインを確立し、製品が目的に適合していることを確認する。

標準化の可能性のある分野

TEMP中の細胞の特性評価及び定量化のための用語法

用途に応じた適切なCQAを決定するための方法

製品固有の特性に合わせた目的に適った測定設計手法

製品タイプに基づく最小限の特性評価要件

組織細胞の細胞サブタイプの不均一性の変化を定量化し測定する方法

関連する取り組み

組織工学的に加工された腱及び靱帯の生物学的特性評価技術

ASTM F2739-19

ASTM F3223-17

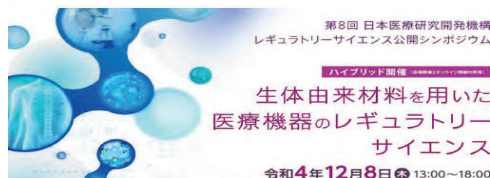
ASTM F3225-17

⑧至近の標準化動向：ISOの関係TCと各国の組織

概要	ISO/TC	CEN	中国 SAC/TC GB/T, YY/T	米国 ASTM/AAMI/ NIST
手術用インプラント	ISO/TC 150	CEN/TC 285, 316	SAC/TC 110	ASTM F04.93 (一部) AAMI MC, PC, RD, VI, VP
組織工学的医療製品	ISO/TC 150/SC7	Non *1)	SAC/TC 110/SC3 YY/T 0606.25	ASTM F04.41 - F04.44
医療機器の生物学的及び臨床的評価	ISO/TC 194	CEN/TC 206, 316	SAC/TC 248	AAMI BE
再生医療製品の安全性	ISO TC 194 SC1 (すでに解散)	CEN/TC 206, 316	SAC TC248 SC1	AAMI TS
ヘルスケア製品	ISO/TC 198	CEN/TC 204	SAC/TC 200	AAMI ST
臨床検査及び体外診断検査システム	ISO/TC 212	CEN/TC140	SAC/TC 136	AAMI QM, SM, CN
バイオテクノロジー	ISO/TC 276	Non *2)	SAC/TC 559 SAC/TC 387	NIST U.S. TAG for ISO TC/276

- *1) CEN では「組織工学医療製品」に関する特定規格NO.はない。
組織工学医療製品は、欧州医療機器指令 (93/42/EEC)および医療機器規則 (EU) 2017/745により、医療機器として規制されている。
これは、組織工学医療製品の安全性と性能を確保するための要件である
- *2) CEN/233は「バイオテクノロジー」について存在するが、ISO/TC276に内容の互換性はない。

シンポジウム



講演	プレゼンター
生体由来材料の現状と未来	岸田先生
生体由来材料を用いた医療機器の審査	矢花先生
脱細胞化組織を利用した新治療機器の研究開発 ー 骨格筋系組織及び循環器への適用 ー	岩崎先生
脱細胞化組織を利用した医療機器 ー 臓器への適用 ー	八木先生
異種移植医療の最前線	佐原先生
脱細胞化組織を利用した医療機器の品質・安全性評価法に関する研究	野村先生
生物由来原料基準の運用における課題	佐藤先生
パネルディスカッション テーマ：生体由来材料を用いた医療機器のレギュラトリーサイエンス 【生体由来材料(脱細胞化生体組織)の課題】 ①生体機能発現メカニズムが不明 ②医療用ドナー動物飼育の問題 ③広範な基礎研究、レギュラトリーサイエンスが必要	パネリスト： 上記6名 (岸田先生除く)

まとめ

- PMDAでの新医療機器の審査においては、臨床試験、非臨床試験、生物学的安全性、品質について評価される。
- 生体由来材料を用いた医療機器の審査においては、これに加え生物由来原料基準への適合も確認される。また生体組織を用いた医療機器の特性に応じた品質管理も重要。
- 開発に際しては、製品の開発コンセプト、開発戦略に基づき、臨床試験のデザインや非臨床試験の内容を考えることが重要である。また承認申請までに取得すべきデータ、市販後の課題となるデータを考慮することも重要である。
- 開発の初期段階から産官学が議論を行い、お互いの知恵を絞り、開発の方向性、適切な評価方法等を模索することが開発促進の近道である。
- 脱細胞化生体組織は次世代の医療デバイスとなりうる
 - ・永久埋植が可能、成長性がある、患者組織と一体化、抗感染性など
- 国内外で研究が行われているが、実用化のスピードは海外が勝る
 - ・脱細胞化生体組織研究のエコシステム(ソース動物、実験環境など)の問題
- 中国の台頭が著しい
 - ・世界輸出を目指した高グレードな開発を進めている(らしい)
- 再生医療用足場材料としての応用が進む

ヒアリング

脱細胞化方法について 専門家ヒアリング

- ①各国の研究者において、現時点では、共通して脱細胞化組織を得るための脱細胞化方法は見出されていない。臨床試験では、手法、手順、プロセス、ノウハウにあたる部分はそれぞれ多岐多様に渡るため、一定の方法を定める規格を作ることはできないということが関係者の認識である。
- ②脱細胞化を適用する部位によって、必要な仕様は変動する。
- ③安全性面では、毒性の完全除去は必須であり、 α -Galの除去は容易に可能であり、すでに規格化されている。その他、安全性につながるファクターが何なのか判明されていない。
- ④ASTM F3354-19は、上記のような認識で策定された規格であり、必要最低限の測定評価項目、測定方法、測定値を明確に定めずガイドラインとして紹介している。

医療機器 膝前十字靱帯の開発、評価方法について 専門家ヒアリング

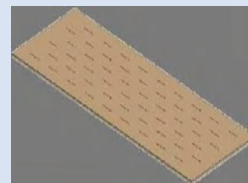
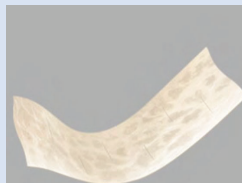
- ＝生体(ウシ)由来で腱を原組織として、脱細胞化処理、滅菌処理を行い、生体適合性と強度を兼ね備えた医療機器＝
- ①脱細胞化法は一定の方法を定めることはできない。ただし、埋め込みは規格ISO10993-1に準拠している。一方で、米国への申請は2020年4月に行っており、米国の規制では510Kの下にDeNovoという中間承認クラスが存在している。先行品があると、承認済み製品と同等であれば、申請が通るシステムになっている。日本より、米国はビジネスにつなげることが容易である。
 - ②この製品は、国内では、部位はIVクラスに属し、新製品扱いになるが、申請が困難と予測される。一方で、米国への申請は2020年4月に行っており、米国の規制では510Kの下にDeNovoという中間承認クラスが存在している。先行品があると、承認済み製品と同等であれば、申請が通るシステムになっている。日本より、米国はビジネスにつなげることが容易である。
 - ③腱は皮膚や整形プロセスとは違い、力学的、機械的な仕様値が必要になるため、汎用化することはできない。しかし、医療機器としての既存規格を使用するため、上乗せ規格が必要である。
 - ④原材料に免疫症状が出ることを防ぐために、分解溶剤を3種ぐらい使用している。
 - ⑤滅菌工程 EOG滅菌では、滅菌バリデーション
 - ⑥ドナーの選択では、食用ドナーでも問題なく、あえて統一したドナーを必要としない。ビジネス観点から、コストアップにつながるデメリット要因になる。

ヒアリング

Oasis国内販売されている中、標準化についてのご意見 専門家ヒアリング

- ①アメリカの大学の臨床試験の1課題として始まった研究がOASIS®細胞外マトリックス*として上市され、国内でいくつかの用途に展開されている。
- ②これまで、脱細胞化組織に関連して、標準化されていないことで困ったこと、問題点はなかった。また、標準化を進めたいと希望する案件もない。
- ③今後技術の発展とともに標準化が進むであろうと思われるが、標準化は単なる参考情報であって、規定にはつながらないし規定にしないほしい。その理由は、規定が技術を頭打ちにし、発展を妨げるのではないかという懸念にある。メーカー側は標準を欲していない。

- * OASIS細胞外マトリックス
慢性潰瘍(静脈うつ滞性潰瘍、糖尿病性足潰瘍など)、腱や骨が一部露出下創傷、熱省、外傷などの創傷治療に使用

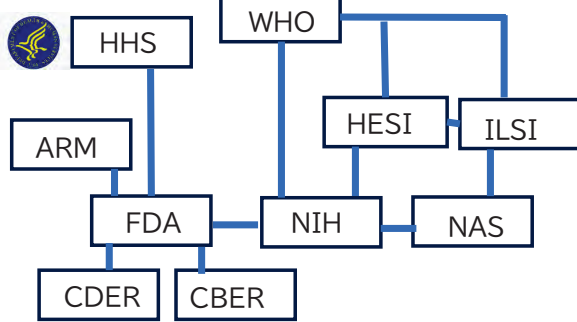


ヒアリング 結論

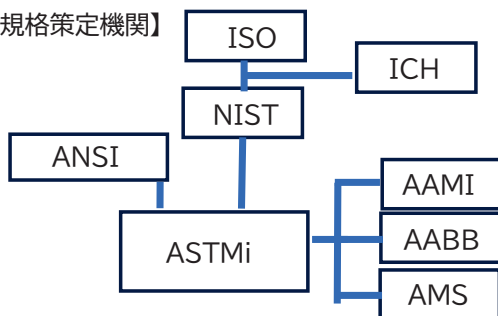
1. 現在、一定の脱細胞化方法は見出されておらず、今後も一定の方法を定める規格を作成することはできない
2. 製造者側では、技術発展の妨げになることを懸念して、標準化を欲していない
3. ドナーの選択では、研究側と製造者側では見解が異なり、製造者側では飼育管理が統一したドナーをコスト面からあえて使用していない。ドナーは、牛・豚が主流となっているが、オーストラリアやニュージーランドではドナー材料のビジネスとして専用牧場で羊が飼育されている。

米国の状況 公的機関、規格策定機関 動向

【公的機関】



【規格策定機関】



■FDAによる規制

- アメリカ合衆国保険福祉省(HHS)が監督官庁の傘下に、組織及び組織製品は21CFR1271に基づいてFDAが規制している。
- 組織工学医療製品も様々な国で独自に制定された法律に基づいて規制されている。
- 動物由来材料を含む医療機器(体外診断用機器を除く)の手引き(FDA-2013-0-1574)では、感染症を繰り返すリスクについてISO22442-2, 22442-3を使用して、産業界及び食品医薬品局職員にFDAへの申請を支援している

■ISO規格

- 脱細胞化組織は、保存された組織と同じ規則の対象ではない。そのプロセスは、多くの場合、生物学的医療機器のISO規格(ISO10993-1: リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験)に準拠する。ISO10993は医療器具の生物学的評価について33の項目から構成されており、脱細胞組織化に関連する項目は1以外に、5:細胞毒性試験、7:滅菌処理残留物、18:リスクマネジメントプロセスにおける医療機器材料の化学的キャラクタリゼーションが適応する。

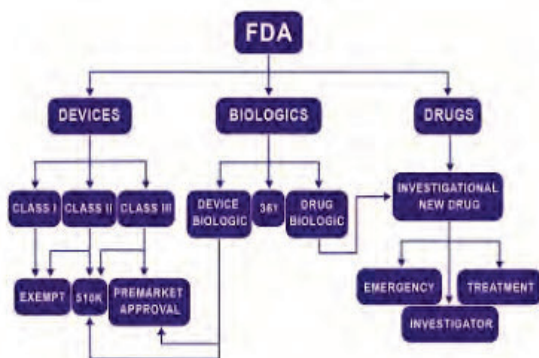
■医療機器で使用される脱細胞化組織は、下記のISO, ASTMに準拠する必要がある。

- ①残存DNAの定量化に関する ISO/AWI7614
- ②品質管理システムに関する ISO-13485:2016
- ③生体適合性に関するISO 10993-1
- ④細胞外マトリックス足場を評価するための標準ガイド ASTM F3354-19, ASTM D1708-13

出典：<https://www.perplexity.ai/?s=u&uuid=d4176787-2f50-4209-8a83-9cbc0ba0f409>

米国の状況 公的機関、規格策定機関動向

【FDA医薬品分類】



<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2019.00095/full>

- 2022年1月ICHの管理委員会・総会・各作業部会が開催「原薬及び製剤の連続生産」「安全性データ収集の最適化」「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの補遺の3つのガイドラインが整備された。
- 米国における脱細胞化を使用した医療機器の標準化状況はほとんど非標準である。(別表参照:脱細胞化のための規格リスト)
 - ・脱細胞化システム・装置最先端技術(NIH 2020.07)
 - 実験プロセスに関連する技術は装置は、ほとんど標準化されていない。脱細胞化組織とdECMの品質と機能性を分析するための標準化されたプロトコルが不足している
- 細胞外マトリックス製品には、ASTM F3354-19細胞及び/または細胞の内容を破壊し除去することにより、「有害な宿主免疫反応及び免疫拒絶のリスクを低減して」動物由来のECM製品を医療に使用できる認知された複合プロセスである。しかし現在施工されているISOガイドラインは、このような脱細胞化デバイスの免疫学を及び炎症誘発性の側面を適切に考慮していない。
- 細胞を提供されたヒト皮膚に由来する同種移植ADM製品の評価については、脱細胞化の方法、脱細胞化スキャフォールドの滅菌と保存法など、いくつかの規格が存在する。ただし、標準ガイドラインを示したものである。(別表参照)
- 組織工学の分野では、細胞除去のDNAの定量化及び定性評価は、脱細胞化の有効性を評価するための一般的な手法となっている。(ISO/AWI7614)

■心臓弁の脱細胞化

グルタルアルデヒド(GLU, 組織の生体適合性、機械的強度の増加、滅菌及びBHVの安全な保管を確保するための標準方法と考えられている)による処理は、抗原と患者の循環抗体とのin vivoでの相互作用は、強力なプロカルシウム効果を発揮することが示された。さらに、GLUは残存するアルデヒド、酸及びシッフ塩基の存在により、それ自体がカルシウム結合部位となる可能性がある。

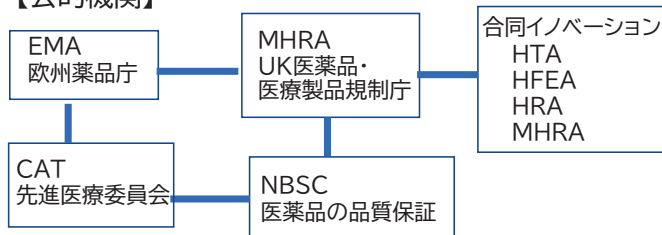
- 移植前の皮膚デバイスの再細胞化は、すぐに使える組織の製造が可能になるはずであるが、ほかの臓器と同様に、適切な種類の細胞を組織内に均一かつ迅速に分布させ、細胞の生存を最良にするために十分な栄養と酸素の供給を可能にする方法を最適化する必要がある

出典：<https://www.perplexity.ai/?s=u&uuid=f59def48-926c-4210-aece-5f03221fc4c2>

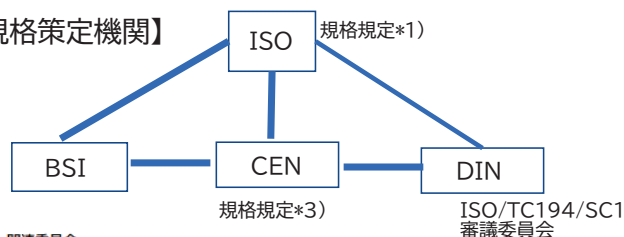
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.830899/full> <https://www.perplexity.ai/?s=u&uuid=dfdf9ed0-ffd7-47f8-b75a-fe458b65613b>

EUの状況 公的機関、規格策定機関

【公的機関】



【規格策定機関】



- *1): 関連委員会
 ・ISO/TC150/SC7: Tissue-engineered medical products
 ・ISO/TC194/SC1/SC7: Tissue product safety
 ・ISO/TC198/WG9: Aseptic processing
 ・ISO/TC276/WG3: Analytical methods
 ・ISO/TC276/WG4: Bioprocessing

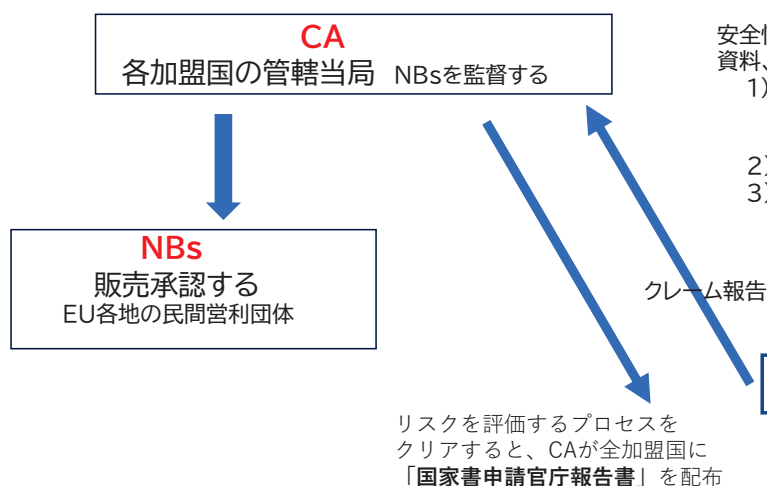
- *3): 関連委員会
 ・CEN/TC102: Sterilizers and Associated equipment for processing of medical devices
 ・CEN/TC204: Sterilization of medical devices
 ・CEN/TC206: Biological and clinical evaluation of medical devices
 ・CEN/TC285: Non-active surgical implants
 ・CEN/TC316: Medical products utilizing cells, tissues and/or their derivatives

- EUでは、脱細胞化組織を用いた医療機器は、組織工学製品に関する規則(EC)1394/2007に加え、先進医療の分類に関する科学的勧告、品質及び特性評価に準拠しなければならない。人工組織の倫理的な状況は、各国独自の法律に基づいて規制されている。
- EUは、先進医療用薬品(ATMP)、組織工学医療製品(TEMPs)は、医療機器ではなく、医薬品として扱われている。
- ISO10993-1(医療機器における組織特異的脱細胞化方法とその使用根拠)において組織工学医療製品(TEMPs)の一般要件を定めている。先進医療用薬品は、規制当局の承認条件により、異なる分類がなされている。欧州医薬品庁は、2019年3月以降、ATMPに分類されるか否かを評価・推奨している医薬品リストを提供し、細胞マトリックスの脱細胞化プロセスを評価する標準は、ASTM F3354-19に準拠している。
- 脱細胞化組織を用いた医療機器の生体適合性規格を制定し、これらの基準には、細胞外マトリックススペースの生体材料スキャフォールドの組成を評価し、移植可能な医療機器としての使用を検証すること、脱細胞化したヒト組織から得られた生体工学スキャフォールドが元の組織の特性に告示していることを保証する。適合性の概念は「害を与えない(無毒、非抗原、非変異原性など)」という使命から「よいこと」につながって肯定的な治療反応を起こすという使命へと移行しつつある。

出典：「再生医療に関する標準化動向調査」報告書_三菱総合研究所

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8330463/>

EUの状況 販売承認までの規制と管理部門



安全性、有効性、品質を評価するために、先進医療及び医薬品(ATMP:細胞資料、遺伝子治療、組織工学医薬品含む)に関する規則

- 1) 2008(EC) No. 1394/2007 制定・改訂
化学的・技術的要件:切断、成形、円品分離、滅菌処理、凍結保存、凍結乾燥など
- 2) 操作されたとみなされる指令 2001/83/EC
- 3) 欧州医薬品庁(EMA)による販売許可の要件、規制手順に準じている
 - ・指令 2004/23/EC
 - ・指令 2001/20/EC
 - ・規則 (EC)No. 726/224
 - ・指令 2005/28/EC
 - ・指令 2003/94/EC

企業 は申請する際に、下記の既定の項目を提出する。

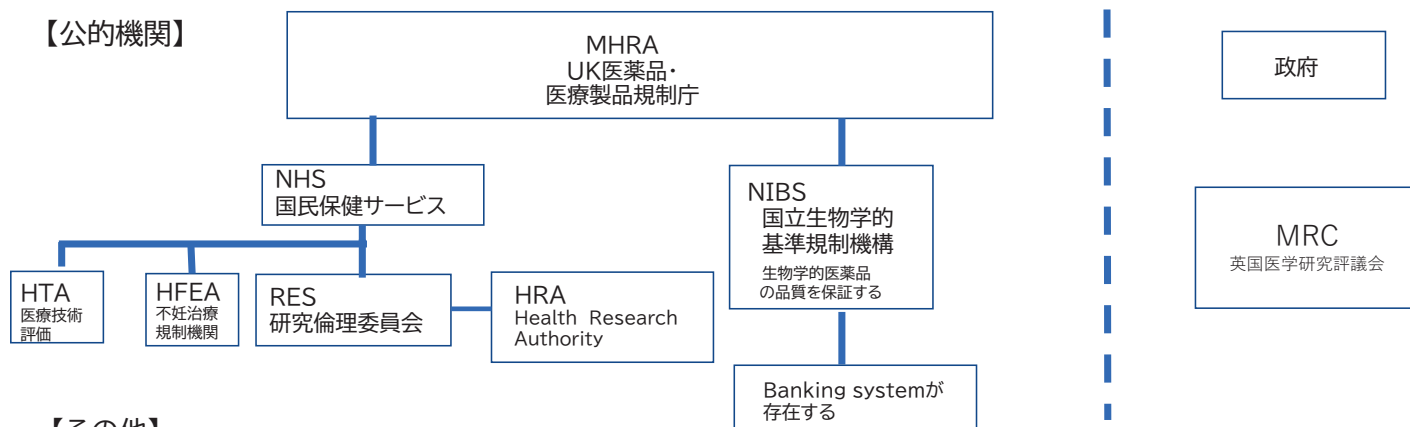
- 包装 製造販売承認、製造バッチ番号2004/23/EC、有効期限、使用方法、特別な警告など記載
- 別途条件付き承認の場合
EUの枠組みとは異なる。下記に準じる。
- ①規則(EC)N507/2006
 - ②パスウェイ いくつかの種類がある。

製造業者及び規制当局は指令に基づき、市販された医薬品の有害事象は安全性上の問題を管理する義務を負っている。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8330463/>

英国の状況 公的機関、規格策定機関

【公的機関】



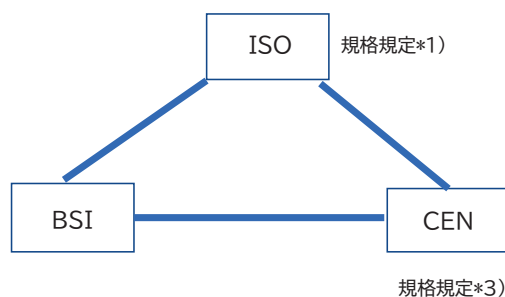
【その他】

分類	機関名	役割
その他 (学会等)	SC4SM 幹細胞で安全な医薬品	・幹細胞研究を促進させることを目的としている。官民パートナーシップ ・民間KK業のコンソーシアムとして運営 ・ヒトiPS細胞への応用や3次元培養技術の開発について検討
	CATAPULT 細胞・遺伝子治療を進化	・英国が細胞および遺伝子治療分野で世界をリードすることを目指す。 ・再生医療分野において、臨床試験と製品開発の橋渡し役 ・非臨床データベースと臨床試験データベース美「2つのデータベースを構築し、公開している
	英国遺伝子・細胞治療学会	・専門家と一般市民の両方に対し、遺伝子治療と細胞治療の提供を促進する ・学生に対する研究支援も行っている。
	英国再生医療プラットフォーム	・BBSRC, EPSRC, MRCによって設立された ・再生医療分野において、臨床試験へのトランスレーションにおける技術課題を克服すべく、投資 を行っており、英国内5つの研究ハブを有している。

出典：「再生医療に関する標準化動向調査」報告書_三菱総合研究所

英国の状況 公的機関、規格策定機関

【規格策定機関】



*1): 関連委員会
 ・ISO/TC150/SC7: Tissue-engineered medical products
 ・ISO/TC194/SC1/SC7: Tissue product safety
 ・ISO/TC198/WG9: Aseptic processing
 ・ISO/TC276/WG3: Analytical methods
 ・ISO/TC276/WG4: Bioprocessing

*3): 関連委員会
 ・CEN/TC102: Sterilizers and Associated equipment for processing of medical devices
 ・CEN/TC204: Sterilization of medical devices
 ・CEN/TC206: Biological and clinical evaluation of medical devices
 ・CEN/TC285: Non-active surgical implants
 ・CEN/TC316: Medical products utilizing cells, tissues and/or their derivatives

- 脱細胞生体組織、再生医療の活動は、団体や協会での研究、開発が活発に行われており、官民パートナーシップの役割も果たし、政府と連携している。
- 英国で適用される法律：
医療機器は2002年医療機器規則（SI2002 No. 618）（UKMDR2002）に基づき規制されている。
- 脱細胞化関連課題：3次元培養技術の開発
しかし、従来の医薬品とは異なり、新たなプロトコルを必要とする。
- BSIでは、ほぼISOに準拠したBSI EN ISOを確立している

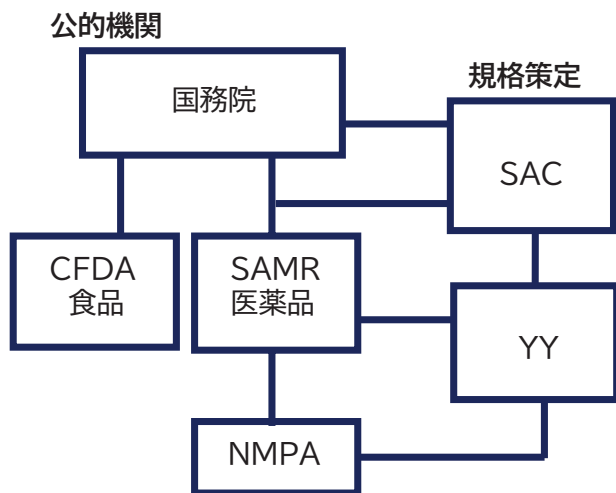
UK規格	概要
BS EN ISO 13485	医療機器産業に特化した品質マネジメントシステムに関する規制目的のための要求事項
BS EN ISO 11137	ヘルスケア製品の滅菌、放射線、医療機器の滅菌プロセスの開発、検証、ルーチン制御の要件

EU離脱後は、

- ・BSIオランダ(2797)により、欧州指令及び規制への適合を保証している
- ・BSI UK(0086)UKCAスキームに基づき適合性評価を提供している。

出典：「再生医療に関する標準化動向調査」報告書_三菱総合研究所
http://www.cncamda.org/news_show.asp?classid=75&id=2482
<https://www.gov.uk/guidance/regulating-medical-devices-in-the-uk>

中国の状況 公的機関、標準化機関



CFDAは、2018年に組織変更し、2分類された

1.「国家食品安徳管理局」CFDA (旧SFDA)

2.「国家薬品监督管理局」NMPA

医薬品は、特別な製品として食品と分ける「医薬品监督管理局」を設立
「中国市場監督管理総局」SAMRの傘下に「医薬品监督管理局」が位置する

<https://www.perplexity.ai/?s=u&uuid=27f0f306-5b79-4572-982f-c846186cde53>

- 中国国务院は2021年に第739号「医療機器監督管理条例」の改訂を發布。医療機器の分類規則はカタログを定めるとともに、製造、運用、使用に伴うリスクの分析、評価を行っている。
- 国家食品薬品监督管理局は、毎年約100の医療機器標準の策定と改訂を組織しており、主要な基本標準、一般標準、高リスク製品標準、及び関連分野の標準の確立を優先している。
- 2021年、国家薬品监督管理局(NMPA)は、緊急規制とイノベーションの分野で標準化技術組織の脱細胞化組織の確立を促進するためにリソースを結合した。これには、医療機器臨床評価と医療用ハイスループットシーケンスの2つの標準化技術ユニットの承認が含まれていた。その中には、臨床評価やハイスループットシーケンスなどの分野での標準化を推進するために設立された国家医療機器標準化技術機構も含まれている。
- NMPAは医療機器を安全性に応じて3つのクラスに分類し、政府によって監視されている。クラスIIIでは人体への危険性があり、安全性と有効性を厳格に政府が管理規制する。脱細胞化組織を用いた医療機器は、クラスIIIの扱いとなる。
- 脱細胞化組織を用いた医療機器の試験に関する基準を制定している。下記のプロトコルが含まれる。
 - ・免疫反応を誘発するための脱細胞化細胞がマトリックス(ECM)の調製と使用に関するプロトコル
 - ・筋骨格系組織工学における可溶性脱細胞化ECMの可能性をテストするためのプロトコル
- 脱細胞化マトリックスは、その優れた生体適合性と強い内因性組織誘導能力から、人工臓器や医療機器への応用が検討されている。

中国の状況 公的機関、標準化機関 の動向

■ 中国の規格は、ISO規格、ASTM規格にほぼ準拠して制定されている。(参照：ISOとGB規格の互換表)

ISO,ASTM規格などを中国規格として多数取り込んで、中国の国家規格GB、業界規格YYを制定している。2022年7月、ISO/TS24560-1:2022「組織工学医療製品の再生間接軟骨の臨床的d GEMRIC及びT2マッピング磁気共鳴画像評価」が発行された(SAC/TC110/SC3が主導した)

■ 脱細胞化組織に関連する規格は米国主導で進んでおり、ISOと同様にASTM Internationalは、医療機器の製造と試験に用いられる重要なASTM規格を公開している。また、医療機器・インプラント規格は、数多くの生物以外<材料、道具、機器>の設計と性能に関する要求事故を規定し、評価するのに役立っている。中国はその流れに沿ってISO及びASTMiに準拠した中国規格を増やしている。

■ 生体適合に関する規格

- 組織細胞を用いた医療機器の生体適合性に関する中国規格は、YY/T1775.1-2021「再吸収性医療機器の生物学的評価第1部：再吸収性インプラントのためのガイドラインである。試験医療機器と同様の組成と吸収率を持つ市販の吸収性材料の使用を推奨している。
- In vitro細胞毒性試験：国内外の生物学的評価基準の重要な一部であり、溶出試験、直接接触試験、細胞培養試験などの実験方法が推奨されている。
- 生物学的適合性試験：感作性、刺激性、全身毒性(急性毒性)、亜急性毒性、遺伝毒性、移植、慢性毒性、発がん性、生殖・発生毒性がある。同種移植片の生体適合性に関する研究は、ISO10993規格に準じて行われている。
- 生体適合性試験の参照基準は、ISO10993とGB/T16886であり、2つの基準の内容は、基本的に同じであり、主な試験項目はGB/T16886.1~7, 9~15, 17~18

■ 安全性：人体への危険性は最も重視すべき課題であり、脱細胞化では安全性が使用される滅菌・消毒方法に大きく依存する。

これらの方法は、有害な免疫反応を引き起こす可能性のある細胞がマトリックス(ECM)から抗原性成分を除去するために必要である。さらに組織の不完全な脱細胞化には、疾患伝播や免疫学的拒絶のリスクがあるECMは組織的工学再生医療への応用のため、他の材料との組み合わせで使用することも可能である。

■ ICH(医薬品規制調和国際会議)に、中国は2017年6月にICHに参加し、全66のガイドラインを採用、実施している。

<https://www.perplexity.ai/?s=u&uuid=1e931daf-26a0-40a7-b31c-c30cb363700f>

中国の状況 公的機関、標準化機関 の動向

■中国医療機器標準管理年次報告書（2021年）

- 中国政府は、脱細胞化組織を用いた医療機器の規制に関する多くの基準を規制している。その中には、脱細胞化足場材料に残存するDNAの定量化に関する基準や、医療機器の分類とリスク評価に関する規則も含まれている。
- 人工臓器や医療機器の研究は、脱細胞化組織に基づいて行われており、現代の材料科学の重要な一分野となっている。
- 2021年3月26日、国家食品薬品监督管理局（CFDA）と国家標準委員会（SAC）は共同で「医療機器標準化の高品質な開発をさらに促進することに関する意見」を発表した。「意見」は、2025年までに医療機器の完全なライフサイクル管理のニーズを満たすために、中国の特徴と高度な科学を備えた医療機器標準システムが基本的に確立された。
 - 安全性と品質開発の高いラインを促進し、中国の特徴と科学的に先進的な国際基準に沿って、基準の品質を全面的に改善し基準の品質を全面的に改善し、基準の供給をより高品質にする。標準化における国際的は交流と協力はより深く、より効果的になる。
 - 「第14次5か年計画」標準システムの開発計画及び規制の現実と合わせて「意見」に合ったタスク区分が発行され、医療機器標準システム機構及び標準化作業の質の高い展開が計画されている。
 - 医療臨床検査及び体外診断システムの国家標準化技術委員会（SAC/TC136）及び医療機器生物学的評価の国家標準化技術委員会（SAC/TC248）の国家標準化技術委員会は、国家標準化による国家専門標準化技術を次々と組織、実施した。

■中国医療機器標準管理年次報告書（2022年）

- 緊急の規制ニーズと技術革新の分野における標準化組織の設立を積極的に推進する。2022年には、他の業界当局と協働で申請する最初の国家医療機器業界及びアプリケーション標準化ワーキンググループの設立が正式に承認され、**技術集中ユニット**の設立が正式に承認された。医療機器標準組織のギャップを埋め、標準化組織の構造とレイアウトを最適化した。
- 国家標準化機構の標準改訂作業会議を合計50回組織し、積極的に参加し、国際標準化機構の登録専門家を10名追加した。
- 2020年には、117件の医療機器の国際規格変更申請が提出され、国際規格との整合性は引き続き向上した。

出典：<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/ylqx/ylqxigdt/20220218145010154.html>
<https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxigdt/20230207102437178.html>

中国の状況 当該分野の標準化体制

- 中国の国家市場監督管理総局傘下の国家標準化管理委員会（SAC）は、ISO TC会合への対処を検討する国内委員会の事務局を務め、国家標準GB、業界標準YYの管理を行っている。
- ISO TC150SC7関連では、ISO規格のうち、ISO/AWI 6631、ISO/AWI 7614、ISO/TR 16379を中国規格に取り込み、他の規格については積極的に活動しISO規格制定までこぎつけている。またASTM規格15件を中国規格に取り込んでいる。中国がこの分野で研究開発を進めていることがうかがえる。
- ISO TC194関連では、医療機器の生物学的評価に関するISO 10993シリーズの規格を取り込んだ、GB/T 16886シリーズの標準を開発。また、動物由来の医療機器の標準であるISO 22442シリーズを中国規格YY/T 0771シリーズとして取り込んでいる。
- ISO TC198関連では、ヘルスケア製品の滅菌 生物学的指標に関するISO 11138シリーズ、ヘルスケア製品の滅菌 化学的指標に関するISO 11140シリーズ、ヘルスケア製品の滅菌微生物学的方法に関するISO 11737シリーズ、ヘルスケア製品の無菌処理に関するISO 13408シリーズ、それぞれ中国規格に取り込んでいる。
- ISO TC212関連では、生物学的由来の試料中の量の測定に関するISO 15193、ISO 15194を中国規格に取り込んでいる。
- ISO TC276関連では、ISO規格を中国規格に取り込んだ例は3件しか見つからなかった。
- 総じて、中国はISOやASTMの規格を数多く中国規格として取り込んでおり、国際規格の策定に高い関心を持っていることがうかがえる。

中国の標準化動向 ISO/TC150 SC7関連(1/2)

- 「手術用インプラント及び整形外科用具の標準化のための国家技術委員会」の傘下の「組織工学医療機器製品小委員会(SAC TC110 SC3)」は、ISO TC150 SC7の中国国内審議団体である。
- ISO/TS 21560:2020「組織工学的医療製品の一般的要求事項」、ISO/TS 24560-1:2022「再生医療製品 - 軟骨のMRI評価 - Part 1:遅延ガドリニウム強化軟骨MRI (dGEMRIC)とT2マッピングを用いた再生膝関節軟骨の臨床評価」の策定においては原稿案の作成や推敲などで積極的にかかわった。
- ISO TC150 SC7の規格7つのうち3つについて中国規格にしている。
- 上記の情報をもとにすると、残り4つについては、中国規格策定よりもISO規格の成立を優先したようにうかがえる。

ISO 13019:2018
ISO 19090:2018
ISO/TS 21560:2020
ISO/TS 24560-1:2022

ISO国際規格と、関連がある中国規格

ISO規格	中国規格	タイトル
ISO/AWI 6631	YY/T 1805.3-2022	組織工学的医療機器製品 コラーゲン 第3部:特性ペプチドアッセイに基づくコラーゲン含有量の測定 - 液体クロマトグラフィ質量分析法
ISO/AWI 7614	YY/T 0606.25-2014	組織工学医療製品 - 第 25 部:動物由来の生体材料中のDNA 残基の測定:蛍光染色
ISO/TR 16379:2014	YY/T 1636-2018	組織工学的医療機器製品 再生膝関節軟骨の生体内磁気共鳴評価法
ISO 13019:2018		再生医療製品 - 硫酸化グリコサミノグリカン(sGAG)の定量化による軟骨形成の評価
ISO 19090:2018		組織工学的医療製品 - 生体活性セラミックス - 多孔質材料における細胞移動の測定方法
ISO/TS 21560:2020		組織工学的医療製品の一般的要求事項
ISO/TS 24560-1:2022		再生医療製品 - 軟骨のMRI評価 - Part 1:遅延ガドリニウム強化軟骨MRI(dGEMRIC)とT2マッピングを用いた再生膝関節軟骨の臨床評価

出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」

© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved. [GB NAVI](#)
[Antpedia](#) | 中国が主導する2つの国際ISO規格の起草・開発が順調に進む |

中国の標準化動向 ISO/TC150 SC7関連(2/2)

- これまでに、YY規格50件を策定しており、そのうち15件をASTM規格から中国規格にしている。
- 中国独自規格と考えられるものが22件。これらは、ASTM規格にすでにある規格を分割しているようである。その規格名のいくつかを以下に示す。
 - マトリックスおよび足場の免疫応答を評価するための試験方法(ELISA 法、リンパ球増殖アッセイ、細胞遊走アッセイ)
 - 製品用生体材料スキャフォールドの細胞活性試験に関するガイドライン
 - アルギン酸塩ゲルの固定またはマイクロカプセル化に関するガイドライン
 - 高分子スキャフォールドの微細構造評価のためのガイドライン
 - セラミックおよび鋳物の足場材の特性評価
 - バイオ活性セラミックス多孔質材料における細胞移動の測定
 - I型コラーゲン特性評価法
 - 動物由来の組織再生医療用足場材におけるα-Gal抗原残存の検出
 - 同種修復材料(ティッシュバンクの基本要件、深冷凍結骨と凍結乾燥骨、脱灰骨)
 - 同種修復材のin vivo骨形成誘導能の評価 脱灰骨材料
 - 骨形成活性の評価に関するガイドライン 補修・置換用骨組織インプラント
 - 脊椎固定用外科インプラントの骨修復または再生試験の評価のためのガイドライン
 - 臨界サイズ骨欠損の生体内における前臨床評価のためのガイドライン
 - I型コラーゲンの分子量・ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動法

出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」
GB NAVI

国際規格と、関連がある中国規格

中国規格	規格名	ISO、ASTM
YY/T 0606.3-2007	組織工学医療用製品 第 3 部:一般分類	ASTM F2211-13(2021)
YY/T 0606.4-2007	組織工学医療製品 第4部:代用皮膚(物)の用語と分類	ASTM F2311-08
YY/T 0606.5-2007	組織工学医療製品 パート 5: マトリックスと足場の性能と試験	ASTM F2027-16
YY/T 0606.7-2008	組織工学医療製品 パート 7: キトサン	ASTM F2103-18
YY/T 0606.8-2008	組織工学医療製品 パート 8: アルギン酸ナトリウム	ASTM F3274-21
YY/T 0606.9-2007	組織工学医療製品 パート 9: ヒアルロン酸ナトリウム	ASTM F2347-15
YY/T 0606.10-2008	組織工学医療製品-パート 10: 関節軟骨の修復または再生のためのインプラントの in vivo 評価に関するガイドライン	ASTM F2451-05(2010)
YY/T 0606.12-2007	組織工学医療製品 パート 12: 細胞、組織、臓器の処理に関するガイドライン	ASTM F2210-02(2010)
YY/T 0606.13-2008	組織工学医療製品-第13部:自動細胞計数法	ASTM F2149-01
YY/T 1445-2016	組織工学的医療機器製品 用語の説明	ASTM F2312-11
YY/T 1570-2017	組織工学的医療機器製品 皮膚代替物の用語と分類	ASTM F2311-08
YY/T 1616-2018	組織工学的医療機器製品 生体材料スキャフォールドの性能と試験に関する手引き	ASTM F2150-19
YY/T 1571-2017	組織工学医療機器製品向けヒアルロン酸ナトリウム	ASTM F2347-15
YY/T 1654-2019	組織工学 医療機器製品 アルギン酸ナトリウム	ASTM F3274-21
YY/T 1699-2020	組織工学的医療機器製品 キトサン	ASTM F2103-18
中国規格	規格名	
YY/T 0606.14-2014	組織工学医療製品-パート 14: マトリックスおよび足場の免疫応答を評価するための試験方法: ELISA 法	
YY/T 0606.15-2014	組織工学医療製品-パート 15: マトリックスおよび足場の免疫応答を評価するための試験方法: リンパ球増殖アッセイ	
YY/T 0606.20-2014	組織工学医療製品 - パート 20: マトリックスおよび足場の免疫応答を評価するための試験方法: 細胞遊走アッセイ	
YY/T 1435-2016	組織工学的医療機器製品用ハイドロゲルの特性評価に関するガイドライン	
YY/T 1562-2017	組織工学医療機器製品用生体材料スキャフォールドの細胞活性試験に関するガイドライン	
YY/T 1576-2017	組織工学的医療機器製品 吸収性材料埋込試験	
YY/T 1574-2017	組織工学医療機器製品 アルギン酸塩ゲルの固定またはマイクロカプセル化に関するガイドライン	
YY/T 1577-2017	組織工学的医療機器製品用高分子スキャフォールドの微細構造評価のためのガイドライン	
YY/T 1716-2020	組織工学的医療機器製品 セラミックおよび鋳物の足場材の特性評価	
YY/T 1744-2020	組織工学的医療機器製品 バイオ活性セラミックス 多孔質材料における細胞移動の測定	
YY/T 1453-2016	組織工学的医療機器製品 I 型コラーゲン特性評価法	
YY/T 1561-2017	動物由来の組織再生医療用足場材におけるα-Gal抗原残存の検出	
YY/T 0513.1-2019	同種修復材料 第1部: ティッシュバンクの基本要件	
YY/T 0513.2-2020	同種骨修復材料 その2 深冷凍結骨と凍結乾燥骨	
YY/T 0513.3-2020	同種修復材料 その3 脱灰骨	
YY/T 1680-2020	同種修復材のin vivo骨形成誘導能の評価 脱灰骨材料	
YY/T 1575-2017	組織工学医療機器製品における骨形成活性の評価に関するガイドライン 補修・置換用骨組織インプラント	
YY/T 1598-2018	組織工学的医療機器製品 骨 脊椎固定用外科インプラントの骨修復または再生試験の評価のためのガイドライン	
YY/T 1679-2021	組織工学的医療機器製品 骨 臨界サイズ骨欠損の生体内における前臨床評価のためのガイドライン	
YY/T 0953-2020	医療用カルボキシメチルキトサン	
YY/T 1805.2-2021	再生医療機器製品 コラーゲン その2 I 型コラーゲンの分子量・ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動法	
YY/T 1849.2-2022	I型コナンビトコラーゲン	

中国の標準化動向

ISO/TC194関連(1/3)

- 医療機器生体評価国家技術委員会 (SAC/TC248)は、中国における医療機器の生体評価に関する国家標準および業界標準の策定と改訂を担当し、対応する国際標準化機関であるISO TC 194の標準化作業において中国代表として規格の開発・改訂に積極的に参加活動している。
- GB/T 16886シリーズの医療機器の生物学的評価標準は、ISO 10993シリーズの規格に準じて策定されている。(右表)
- ISO 22442シリーズ「動物由来の医療機器」に準拠して中国規格YY/T 0771シリーズが存在している。(右表)

出典： [医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」](#)
[国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」](#)
[GB NAVI](#)
[山東省薬物規制「権威あるリリース」](#) | [医療機器の生物学的評価の標準化にブレークスルーをもたらす](#)

中国の標準化動向 ISO/TC194関連(2/3)

- ISO TC194の規格46件のうち33件について中国規格にしている。
- 関連する中国規格が見つからなかったISO規格の題名は以下のとおり。
 - 医療機器の生物学的評価-第23部:刺激性の試験
 - 医療機器の生物学的評価-第55部:細胞毒性に関する試験室間試験
 - 医療機器の生物学的評価-医療機器の皮膚感作性評価のためのバリデートされたin vitro法の適用性を実証するための実験室間研究の要求事項
 - 人間を対象とした医療機器の臨床試験 - Good clinical practice
 - 医療機器の臨床評価
 - パイロジェン性 - 医療機器のパイロジェン試験の原理と方法
 - 医療機器の生物学的評価-医療機器構成成分の生体適合性評価における毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用について
 - 医療機器の心血管系生物学的評価-吸収性インプラントのガイダンス
 - 吸収性医療機器の生物学的評価 - 第1部:一般要求事項
 - 医療機器の清浄度 - 工程設計と試験方法

ISO国際規格と関連がある中国規格

中国規格	ISO 規格	題名
GB/T 16886.1-2022	ISO 10993-1:2018	医療機器の生物学的評価-第1部:リスクマネジメントプロセスにおける評価と試験
GB/T 16886.2-2011	ISO 10993-2:2022	医療機器の生物学的評価-第2部:動物福祉要件
GB/T 16886.3-2008	ISO 10993-3:2014	医療機器の生物学的評価-第3部:遺伝毒性、発がん性、生殖毒性に関する試験
GB/T 16886.4-2022	ISO 10993-4:2017	医療機器の生物学的評価-第4部:血液との相互作用に関する試験の選択
GB/T 16886.5-2017	ISO 10993-5:2009	医療機器の生物学的評価-第5部:試験管内細胞毒性試験
GB/T 16886.6-2022	ISO 10993-6:2016	医療機器の生物学的評価-第6部:埋込後の局所的影響に関する試験
GB/T 16886.7-2015	ISO 10993-7:2008	医療機器の生物学的評価-第7部:酸化的エチレン滅菌残渣
GB/T 16886.9-2022	ISO 10993-9:2019	医療機器の生物学的評価-第9部:潜在的な分解生成物の同定と定量化のためのフレームワーク
GB/T 16886.10-2017	ISO 10993-10:2021	医療機器の生物学的評価-第10部:皮膚感作性試験
GB/T 16886.11-2021	ISO 10993-11:2017	医療機器の生物学的評価-第11部:全身毒性に関する試験
GB/T 16886.12-2017	ISO 10993-12:2021	医療機器の生物学的評価-第12部: 試料調製と標準物質
GB/T 16886.13-2017	ISO 10993-13:2010	医療機器の生物学的評価-第13部:高分子医療機器からの分解生成物の同定および定量化
GB/T 16886.14-2003	ISO 10993-14:2001	医療機器の生物学的評価-第14部:セラミックスからの分解生成物の同定および定量化
GB/T 16886.15-2022	ISO 10993-15:2019	医療機器の生物学的評価-第15部:金属および合金からの劣化生成物の同定および定量化
GB/T 16886.16-2021	ISO 10993-16:2017	医療機器の生物学的評価-第16部:分解生成物および溶出物に関するトキシコキネティクス試験設計
GB/T 16886.17-2005	ISO 10993-17:2002	医療機器の生物学的評価-第17部:溶出性物質の許容限界値の設定
GB/T 16886.17-2005	ISO/FDIS 10993-17	医療機器の生物学的評価-第17部:医療機器構成成分の毒性リスク評価
GB/T 16886.18-2022	ISO 10993-18:2020	医療機器の生物学的評価-第18部:リスクマネジメントプロセスにおける医療機器材料の化学的特性評価
GB/T 16886.19-2011	ISO/TS 10993-19:2020	医療機器の生物学的評価-第19部:材料の物理化学的、形態学的および表面的特性評価
GB/T 16886.20-2015	ISO/TS 10993-20:2006	医療機器の生物学的評価-第20部:医療機器の免疫毒性試験の原則と方法
GB/Z 16886.22-2022	ISO/TR 10993-22:2017	医療機器の生物学的評価-第22部:ナノ材料に関するガイダンス
ISO 規格	中国規格	題名
ISO 22442-1:2020	YY/T 0771.1-2020	動物組織およびその誘導体を利用した医療機器 - Part 1:リスクマネジメントの適用
ISO 22442-2:2020	YY/T 0771.2-2020	動物組織及びその派生物を利用する医療機器 - パート2:調達、収集及び取扱いに関する管理
ISO 22442-3:2007	YY/T 0771.3-2009	動物組織及びその派生物を利用する医療機器-第3部:ウイルス及び伝達性海綿状脳症(TSE)病原体の除去及び/又は不活性化のバリデーション
ISO/TR 22442-4:2010	YY/T 0771.4-2015	動物組織及びその派生物を利用する医療機器-第4部:伝達性海綿状脳症(TSE)病原体の除去及び/又は不活性化のための原則並びにそれらのプロセスのためのバリデーションアッセイ

資料

資料

関連がある中国規格が見つからなかったISO国際規格

ISO規格	題名
ISO 10993-23:2021	医療機器の生物学的評価-第23部:刺激性の試験
ISO/TR 10993-55	医療機器の生物学的評価-第55部:細胞毒性に関する試験室間試験
ISO/DTS 11796	医療機器の生物学的評価-医療機器の皮膚感作性評価のためのバリデートされたin vitro法の適用性を実証するための実験室間研究の要求事項
ISO 14155:2020	人間を対象とした医療機器の臨床試験 - Good clinical practice
ISO/AWI 18969	医療機器の臨床評価
ISO/TR 21582:2021	パイロジェン性 - 医療機器のパイロジェン試験の原理と方法
ISO/TS 21726:2019	医療機器の生物学的評価-医療機器構成成分の生体適合性評価における毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用について
ISO/TR 37137:2014	医療機器の心血管系生物学的評価-吸収性インプラントのガイダンス
ISO/TS 37137-1:2021	吸収性医療機器の生物学的評価 - 第1部:一般要求事項
ISO/WD 8250.2	医療機器の清浄度 - 工程設計と試験方法

出典： [医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」](#)
[国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」](#)
[GB NAVI](#)

中国の標準化動向 ISO/TC194関連(3/3)

- これまでに、GB規格 44件 YY規格 50件を策定しており、そのうち6件をASTM規格などから中国規格にしている。(右表)
- 中国独自規格と考えられるものが34件。その規格名を以下に示す。これらの規格は、既存の国際規格を分割して作成されているようである。
 - ・ 医療機器の遺伝毒性試験(哺乳類骨髄赤血球小核試験、哺乳類骨髄染色体異常試験、in vitro 哺乳類細胞小核試験)
 - ・ 医療機器の生殖・発生毒性試験(スクリーニング試験、胚発生毒性試験、世代別生殖毒性試験、二世代生殖毒性試験)
 - ・ 医療機器の補体活性化試験(血清バイパス経路による補体活性化試験、補体活性化産物(C3a、SC5b-9)の測定について)
 - ・ 医療機器感作性試験(マウス局所リンパ節測定法(LLNA) BrdU-ELISA)
 - ・ 医療機器の免疫原性評価方法(in vitro T-リンパ球形質転換試験、血清中の免疫グロブリン及び補体成分の測定法 ELISA法、空腔形成細胞法 寒天固相法、マウス腹腔マクロファージによるニフトリ赤血球の貪食(セミンビボ)法、M86抗体を用いた動物由来医療機器のα-Ga(抗原クリアランス)の測定法、フローサイトメトリーによる動物の脾臓リンパ球サブポピュレーションの測定法)
 - ・ 医療機器の免疫原性評価方法(フロースルー液相マルチプレックスタンパク質定量法)
 - ・ 多孔質バイオセラミックスの生体内分解性および骨形成能の評価試験方法
 - ・ 再吸収性医療機器の生物学的評価(再吸収性インプラントのためのガイドライン)
 - ・ 生体材料のin vitro分解性評価法(分解性ポリエステル、ムール貝ムチン)
 - ・ 医療機器の前臨床動物試験(一般規定、糖尿病ラットの皮膚障害誘発モデル)
 - ・ 医療機器に関する臨床調査
 - ・ 無菌・医療機器の表示に関する要求事項(医療機器の最終滅菌に関する要求事項、無菌加工医療機器に関する要求事項)
 - ・ 医療機器の細菌性エンドトキシン試験法の定期的なモニタリングとパッチスキッピング
 - ・ 医療機器バイोजェン試験 単球活性化試験 ヒト全血 ELISA法
 - ・ 医療機器における血小板相互作用試験(in vitro血小板計数法、血小板活性化産物(β-TG、PF4、TxB2)のin vitro測定法)
 - ・ 医療機器の溶血試験 医療機器の神経毒性評価
 - ・ 医療機器の血栓症試験
 - ・ 医療機器に対するin vitro皮膚刺激性試験

出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」 GB NAVI

国際規格と関連がある中国規格(抜粋)

規格番号	規格名	ISO、ASTM
YY/T 0870.1-2013	医療機器の遺伝毒性試験 第1部:細菌復帰突然変異試験	OECD Test No. 471
YY/T 0870.2-2013	医療機器の遺伝毒性試験 第2部:in vitro 哺乳類細胞染色体異常試験	OECD TEST No.473 (1997)
YY/T 0870.3-2013	医療機器の遺伝毒性試験 第3部:マウスリンパ腫細胞を用いたin vitro 哺乳類細胞遺伝子変異試験	OECD Test No.476 (1997)
YY/T 0878.1-2013	医療機器における補体活性化試験 第1部:血清中全補体活性化試験	ASTM F1984-1999
YY/T 0879.1-2013	医療機器感作性試験 第1部:マウス局所リンパ節試験(LLNA)放射性同位元素ドーピング法	ASTM F2148-2007
YY/T 0618-2007	細菌性エンドトキシン試験法 定期的なモニタリングとスキップパッチテスト	ANSI/AAMI ST72:2002
規格番号	規格名	
YY/T 0870.4-2014	医療機器の遺伝毒性試験 第4部:哺乳類骨髄赤血球小核試験	
YY/T 0870.5-2014	医療機器の遺伝毒性試験 第5部:哺乳類骨髄染色体異常試験	
YY/T 0870.6-2019	医療機器の遺伝毒性試験 第6部:in vitro 哺乳類細胞小核試験	
YY/T 1292.1-2015	医療機器の生殖・発生毒性試験 第1部:スクリーニング試験	
YY/T 1292.2-2015	医療機器の生殖・発生毒性試験 第2部:胚発生毒性試験	
YY/T 1292.3-2016	医療機器の生殖・発生毒性試験 第3部:世代別生殖毒性試験	
YY/T 1292.4-2017	医療機器の生殖・発生毒性試験 第4部:二世代生殖毒性試験	
YY/T 0878.2-2015	医療機器における補体活性化試験 第2部:血清バイパス経路による補体活性化試験	
YY/T 0878.3-2019	医療機器の補体活性化試験 第3部:補体活性化産物(C3a、SC5b-9)の測定について	
YY/T 0879.2-2015	医療機器感作性試験その2:マウス局所リンパ節測定法(LLNA) BrdU-ELISA	
YY/T 1465.1-2016	医療機器の免疫原性評価方法 第1部:in vitro T-リンパ球形質転換試験	
YY/T 1465.2-2016	医療機器の免疫原性評価方法 第2部:血清中の免疫グロブリン及び補体成分の測定法 ELISA法	
YY/T 1465.3-2016	医療機器の免疫原性評価方法 第3部:空腔形成細胞法 寒天固相法	
YY/T 1465.4-2017	医療機器の免疫原性評価方法 第4部:マウス腹腔マクロファージによるニフトリ赤血球の貪食(セミンビボ)法	
YY/T 1465.5-2016	医療機器の免疫原性評価方法 第5部:M86抗体を用いた動物由来医療機器のα-Ga(抗原クリアランス)の測定法	
YY/T 1465.6-2019	医療機器の免疫原性評価方法 第6部:フローサイトメトリーによる動物の脾臓リンパ球サブポピュレーションの測定法	
YY/T 1465.7-2021	医療機器の免疫原性評価方法 第7部:フロースルー液相マルチプレックスタンパク質定量法	
YY/T 0511-2009	多孔質バイオセラミックスの生体内分解性および骨形成能の評価試験方法	
YY/T 1775.1-2021	再吸収性医療機器の生物学的評価 第1部:再吸収性インプラントのためのガイドライン	
YY/T 1806.1-2021	生体材料の試験管内分解性評価法 第1部 分解性ポリエステル	
YY/T 1806.2-2021	生体材料のin vitro劣化評価法 その2:ムール貝ムチン	
YY/T 1754.1-2020	医療機器に関する前臨床動物試験 第1部:一般規定	
YY/T 1754.2-2020	医療機器の前臨床動物試験 第2部:糖尿病ラットの皮膚障害誘発モデル	
YY/T 0297-1997	医療機器に関する臨床調査	
YY/T 0615.1-2007	無菌医療機器の表示に関する要求事項 第1部:医療機器の最終滅菌に関する要求事項	
YY/T 0615.2-2007	無菌医療機器の表示に関する要求事項 第2部:無菌加工医療機器に関する要求事項	
YY/T 0618-2017	医療機器の細菌性エンドトキシン試験法の定期的なモニタリングとパッチスキッピング	
YY/T 1500-2016	医療機器バイोजェン試験 単球活性化試験 ヒト全血 ELISA法	
YY/TA 1649.1-2019	医療機器における血小板相互作用試験 Part 1:試験管内血小板計数法	
YY/T 1649.2-2019	医療機器における血小板相互作用試験 第2部:血小板活性化産物(β-TG、PF4、TxB2)のin vitro測定法	
YY/TA 1651.1-2019	医療機器の溶血試験 第1部:材料を介した溶血試験	
YY/T 1670.1-2019	医療機器の神経毒性評価 第1部:潜在的な神経毒性を評価するための試験の選択に関するガイダンス	
YY/T 1770.1-2021	医療機器の血栓症試験 その1:イヌを対象とした生体内血栓症試験	
YY/T 1808-2021	医療機器に対するin vitro皮膚刺激性試験	

中国の標準化動向 ISO/TC198関連(1/4)

- 消毒技術・機器標準化国内技術委員会(SAC/TC200)は、中国におけるヘルスクエア製品の滅菌技術・機器に関する国家標準および業界標準の策定と改訂を担当し、対応する国際標準化機関であるISO TC198の標準化作業において中国代表として活動している。
- ISO TC198の規格95件のうち72件について中国規格にしている。

ISO国際規格と関連がある中国規格

ISO規格	中国規格	タイトル
ISO 11138-1:2017	GB 18281.1-2015	ヘルスクエア製品の滅菌 生物学的指標 第1部:一般規則
ISO 11138-2:2017	GB 18281.2-2015	ヘルスクエア製品の滅菌 生物学的指標 第2部 酸化エチレン滅菌の生物学的指標
ISO 11138-3:2017	GB 18281.3-2015	ヘルスクエア製品の滅菌 生物学的指標 第3部:湿熱滅菌用生物学的指標
ISO 11140-1:2014	GB 18282.1-2015	ヘルスクエア製品の滅菌 化学的指標 第1部:一般規則
ISO 11140-3:2007	GB 18282.3-2009	ヘルスクエア製品の滅菌 化学的指標 第3部:クラス BD 蒸気透過試験用クラス II インジケータシステム
ISO 11140-4:2007	GB 18282.4-2009	ヘルスクエア製品の滅菌 化学的指標 第4部:クラス BD 蒸気透過試験の代替となるクラス II 指標
ISO 11140-5:2007	GB 18282.5-2015	ヘルスクエア製品の滅菌 化学的指標 第5部:クラス BD 空気排除試験用クラス II インジケータ
ISO 11737-1:2018	GB/T 19973.1-2015	医療機器の滅菌方法 微生物学的方法 第1部:製品に付着した微生物の総数の推定法
ISO 11737-2:2019	GB/T 19973.2-2018	医療機器の滅菌 微生物学的方法 第2部:滅菌プロセスの定義、バリデーション及び維持のための無菌性試験
ISO 13408-1:2008	YY/T 0567.1-2013	ヘルスクエア製品の無菌処理 第1部:一般要求事項
ISO 13408-3:2006	YY/T 0567.3-2011	ヘルスクエア製品の無菌処理 第3部:凍結乾燥
ISO 13408-4:2005	YY/T 0567.4-2011	ヘルスクエア製品の無菌処理 第4部:インライン洗浄技術
ISO 13408-5:2006	YY/T 0567.5-2011	ヘルスクエア製品の無菌処理 第5部:インライン滅菌
ISO 13408-6:2021	YY/T 0567.6-2011	ヘルスクエア製品の無菌処理 第6部:アイソレータシステム
ISO 13408-7:2012	YY/T 0567.7-2016	ヘルスクエア製品の無菌処理 第7部:医療機器及び組合せ型製品の代替処理

出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」 GB NAVI

・ 関連する中国規格が見つからなかったISO規格の題名は以下のとおり。

- ヘルスケア製品の滅菌 - 生物学的指標 - 第8部:生物学的指標における培養時間短縮の検証方法
- ヘルスケア製品の滅菌 - 化学的指標 - 第6部:小型蒸気滅菌器の性能試験に使用するタイプ2インジケータとプロセスチャレンジ装置
- ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 選択された滅菌線量の実証。方法 V DmaxSD
- ヘルスケア製品の無菌処理 - Part 2: 滅菌ろ過
- ヘルスケア製品の滅菌-動物組織及びその誘導体を利用する使い捨て医療機器用の液体化学滅菌剤-医療機器の滅菌プロセスの特性評価、開発、バリデーション及び日常管理のための要求事項。
- ヘルスケア製品の滅菌 - 化学的指標 - 選択、使用、結果の解釈のためのガイダンス
- 洗浄消毒器-第5部:洗浄効果を示すための性能要件及び試験方法基準
- ヘルスケア製品の加工 - 医療機器製造業者が医療機器の加工のために提供すべき情報 - Part 1:クリティカル及びセミクリティカルな医療機器
- ヘルスケア製品の加工-医療機器製造業者が医療機器の加工のために提供すべき情報-第2部:非重要医療機器
- 細胞由来のヘルスケア製品の製造 - 加工時の微生物リスクの管理
- 細胞由来のヘルスケア製品の製造 - 加工中の微生物リスクの管理 - 修正1版
- ヘルスケア製品の滅菌 - 生物学的指標 - 第6部:過酸化水素滅菌プロセスの生物学的指標
- ヘルスケア製品の滅菌 - 湿熱 - 医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理のための要求事項
- ヘルスケア製品の滅菌 - 微生物学的方法 - 第 3 部:細菌性エンドトキシン試験
- ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第4部:工程管理に関するガイダンス
- 最終滅菌医療機器の包装 - ISO 11607-1 及び ISO 11607-2 の適用に関するガイダンス
- ヘルスケア製品の滅菌-湿熱-第2部:ISO17665-1の適用に関するガイダンス
- 最大で10-6の無菌保証レベルを達成するための処理に耐えられない最終滅菌された使い捨て医療製品の無菌保証のためのリスクに基づくアプローチの側面に関するガイダンス
- 医療機器の滅菌 - パラメトリックリリースを用いた酸化エチレン滅菌プロセスのバリデーションとルーチン処理に関する要求事項のガイダンス
- ヘルスケア製品の滅菌 - ヘルスケア施設における医療機器の末端滅菌用滅菌器の共通要求事項
- ヘルスケア製品の滅菌 - 微生物学的手法- 生物学的製剤および組織由来製品のバイオバーデン決定および無菌性試験の実施に関するガイダンス
- ヘルスケア製品の滅菌器、殺菌器、洗浄消毒器の水質に関するガイダンス

関連がある中国規格が見つからなかったISO国際規格

ISO規格	題名
ISO 11138-8:2021	ヘルスケア製品の滅菌 - 生物学的指標 - 第 8 部:生物学的指標における培養時間短縮の検証方法
ISO 11140-6:2022	ヘルスケア製品の滅菌 - 化学的指標 - 第 6 部:小型蒸気滅菌器の性能試験に使用するタイプ2インジケータとプロセスチャレンジ装置
ISO 13004:2022	ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 選択された滅菌線量の実証。方法VDmaxSD
ISO 13408-2:2018	ヘルスケア製品の無菌処理 - Part 2: 滅菌ろ過
ISO 14160:2020	ヘルスケア製品の滅菌-動物組織及びその誘導体を利用する使い捨て医療機器用の液体化学滅菌剤-医療機器の滅菌プロセスの特性評価、開発、バリデーション及び日常管理のための要求事項。
ISO 15882:2008	ヘルスケア製品の滅菌 - 化学的指標 - 選択、使用、結果の解釈のためのガイダンス
ISO 15883-5:2021	洗浄消毒器-第5部:洗浄効果を示すための性能要件及び試験方法基準
ISO 17664-1:2021	ヘルスケア製品の加工 - 医療機器製造業者が医療機器の加工のために提供すべき情報 - Part 1:クリティカル及びセミクリティカルな医療機器
ISO 17664-2:2021	ヘルスケア製品の加工-医療機器製造業者が医療機器の加工のために提供すべき情報-第2部:非重要医療機器
ISO 18362:2016	細胞由来のヘルスケア製品の製造 - 加工時の微生物リスクの管理
ISO 18362:2016/Amd 1:2022	細胞由来のヘルスケア製品の製造 - 加工中の微生物リスクの管理 - 修正1版
ISO/AWI 11138-6	ヘルスケア製品の滅菌 - 生物学的指標 - 第6部:過酸化水素滅菌プロセスの生物学的指標
ISO/DIS 17665	ヘルスケア製品の滅菌 - 湿熱 - 医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理のための要求事項
ISO/FDIS 11737-3	ヘルスケア製品の滅菌 - 微生物学的方法 - 第 3 部:細菌性エンドトキシン試験
ISO/TS 11137-4:2020	ヘルスケア製品の滅菌 - 放射線 - 第4部:工程管理に関するガイダンス
ISO/TS 16775:2021	最終滅菌医療機器の包装 - ISO 11607-1 及び ISO 11607-2 の適用に関するガイダンス
ISO/TS 17665-2:2009	ヘルスケア製品の滅菌-湿熱-第2部:ISO17665-1の適用に関するガイダンス
ISO/TS 19930:2017	最大で10-6の無菌保証レベルを達成するための処理に耐えられない最終滅菌された使い捨て医療製品の無菌保証のためのリスクに基づくアプローチの側面に関するガイダンス
ISO/TS 21387:2020	医療機器の滅菌 - パラメトリックリリースを用いた酸化エチレン滅菌プロセスのバリデーションとルーチン処理に関する要求事項のガイダンス
ISO/TS 22421:2021	ヘルスケア製品の滅菌-ヘルスケア施設における医療機器の末端滅菌用滅菌器の共通要求事項
ISO/TS 22456:2021	ヘルスケア製品の滅菌 - 微生物学的手法- 生物学的製剤および組織由来製品のバイオバーデン決定および無菌性試験の実施に関するガイダンス
ISO/TS 5111:2022	ヘルスケア製品の滅菌器、殺菌器、洗浄消毒器の水質に関するガイダンス

2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved. 出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」
GB NAVI

・ これまでに、GB規格65件 YY規格75件を策定しており、そのうち10件をASTM規格などから中国規格にしている。

中国規格	標準中国語名	ISO, ASTM
GB 4793.4-2019	測定、制御及び実験用電気機器の安全要求事項 第 4 部:医療材料処理用滅菌器及び洗浄器に対する特別要求事項	IEC 61010-2-040:2005
GB 4793.8-2008	測定、制御及び試験所用の電気機器に関する安全要求事項 第2-042部:圧力滅菌器及び毒性ガスによる医療材料の処理用並びに試験所での使用に対する特別要求事項	IEC 61010-2-042:1997
GB 8599-1988	自動制御圧力蒸気滅菌器の技術的条件	ANSI/AAMI ST8:1982
GB 8600-1988	加圧蒸気滅菌器の滅菌効果試験方法	ANSI/AAMI ST8:1982
GB 8599-2008	大型蒸気滅菌器の技術要件 自動制御型	EN 285:2006

中国規格	規格名	ISO等
YY 0602-2007	医療材料の処理のための熱風又は高温不活性ガスの安全使用のための特別要件及び測定、制御及び試験室用電気機器における実験室用乾熱滅菌器のための特別要件	IEC 61010-2-043:1997
YY 1275-2016	熱風式乾熱滅菌器	ANSI/AAMI ST50:2004
YY 0646-2008	小型蒸気滅菌器 自動制御型	EN 13060:2004
YY 0679-2008	医療用低温蒸気ホルムアルデヒド滅菌器	EN 14180:2003
YY/T 0679-2016	医療用低温蒸気ホルムアルデヒド滅菌器	EN 14180:2003+A2:2009

中国の標準化動向 ISO/TC198関連(4/4)

中国独自規格と考えられるものが49件。これらは、既存の国際規格を分割しているようである。

- 再利用可能な医療機器の滅菌に関するトレーサビリティ情報
 - 再利用可能な医療機器の滅菌プロセスの有効性に関する試験方法
 - 医療機器におけるバイオペーデン管理レベルの分析方法
 - 放射線滅菌に適した医療用保護具の材料評価
 - 乾熱滅菌に適した医療器具の材料評価
 - オゾン滅菌に適した医療機器の材料評価
 - 医療用具の湿熱滅菌に適した材料評価
 - 酸化エチレン滅菌に適した医療器具の材料評価
 - 酸化エチレン滅菌の製品添加と工程同等性
 - 酸化エチレン滅菌に関する物理的及び微生物学的性能要件 Part 1: 物理的要件
 - 酸化エチレン滅菌に関する物理的及び微生物学的性能要件 第 2 部: 微生物学的要件
 - 医療機器における蒸気滅菌工程チャレンジ装置の適合性試験方法
 - 酸化エチレン外装滅菌の要求事項
 - 医療機器の滅菌確認 微生物チャレンジと汚染された場所の選択のためのガイドライン
 - 酸化エチレン滅菌の安全性と有効性に関する基本的な保証要求事項
 - 医療機器の放射線滅菌 線量設定方法
 - 医療機器の放射線滅菌 バリデーション線量実験および滅菌線量監査のためのサンプリング方法
 - 医療用滅菌蒸気の品質に関する試験方法
 - 医療機器の照射滅菌のためのプロセス特性と管理要求事項
 - 医療機器の放射線滅菌照射 照射装置の線量分布試験ガイド
 - メンブレンフィルターの無菌性試験方法
 - 内視鏡洗浄ワークステーション
 - 加圧蒸気滅菌装置用スプリング式安全弁
 - ポータブル高圧蒸気滅菌器
 - 大型蒸気滅菌器 手動操作式
 - 縦型高圧蒸気滅菌器
 - 縦型蒸気滅菌器
 - 蒸気滅菌器 バイオペーフティ性能要件
 - 酸化エチレン滅菌器
 - 医療用蒸気発生器
 - 丸型高圧蒸気滅菌器 主要加圧部材の強度計算とその関連規定
 - 加圧蒸気滅菌装置用スプリング式ペーパーリリスバルブ
 - 加圧蒸気滅菌装置用シーリングガasket
 - 加圧蒸気滅菌装置用トラップ
 - カセット式蒸気滅菌器
- 出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカテゴリと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」
GB NAVI

中国規格	規格名
YY/T 1478-2016	再利用可能な医療機器の滅菌に関するトレーサビリティ情報
YY/T 1623-2018	再利用可能な医療機器の滅菌プロセスの有効性に関する試験方法
YY/T 1737-2020	医療機器におけるバイオペーデン管理レベルの分析方法
YY/T 0884-2013	放射線滅菌に適した医療用保護具の材料評価
YY/T 1263-2015	乾熱滅菌に適した医療器具の材料評価
YY/T 1264-2015	オゾン滅菌に適した医療機器の材料評価
YY/T 1265-2015	医療用具の湿熱滅菌に適した材料評価
YY/T 1267-2015	酸化エチレン滅菌に適した医療器具の材料評価
YY/T 1268-2015	酸化エチレン滅菌の製品添加と工程同等性
YY/T 1302.1-2015	酸化エチレン滅菌に関する物理的及び微生物学的性能要件 Part 1: 物理的要件
YY/T 1302.2-2015	酸化エチレン滅菌に関する物理的及び微生物学的性能要件 第 2 部: 微生物学的要件
YY/T 1402-2016	医療機器における蒸気滅菌工程チャレンジ装置の適合性試験方法
YY/T 1403-2017	酸化エチレン外装滅菌の要求事項
YY/T 1463-2016	医療機器の滅菌確認 微生物チャレンジと汚染された場所の選択のためのガイドライン
YY/T 1544-2017	酸化エチレン滅菌の安全性と有効性に関する基本的な保証要求事項
YY/T 1607-2018	医療機器の放射線滅菌 線量設定方法
YY/T 1608-2018	医療機器の放射線滅菌 バリデーション線量実験および滅菌線量監査のためのサンプリング方法
YY/T 1612-2018	医療用滅菌蒸気の品質に関する試験方法
YY/T 1613-2018	医療機器の照射滅菌のためのプロセス特性と管理要求事項
YY/T 1733-2020	医療機器の放射線滅菌照射 照射装置の線量分布試験ガイド
YY/T 1479-2016	メンブレンフィルターの無菌性試験方法
YY 0992-2016	内視鏡洗浄ワークステーション
YY 0154-2005	加圧蒸気滅菌装置用スプリング式安全弁
YY 0154-2013	加圧蒸気滅菌装置用スプリングロード式安全弁
YY 0504-2005	ポータブル高圧蒸気滅菌器
YY 0504-2016	ポータブル高圧蒸気滅菌器
YY 0731-2009	大型蒸気滅菌器 手動操作式
YY 1007-2005	縦型高圧蒸気滅菌器
YY 1007-2010	縦型蒸気滅菌器
YY/T 1007-2018	縦型蒸気滅菌器
YY 1277-2016	蒸気滅菌器 バイオペーフティ性能要件
YY 0503-2005	酸化エチレン滅菌器
YY 0503-2016	酸化エチレン滅菌器
YY 0791-2010	医療用蒸気発生器
YY/T 0791-2018	医療用蒸気発生器
YY/T 0084.1-2009	丸型高圧蒸気滅菌器 主要加圧部材の強度計算とその関連規定
YY/T 0084.2-2009	角型加圧蒸気滅菌器 主要加圧部材の強度計算とその関連規定
YY/T 0157-2005	加圧蒸気滅菌装置用スプリング式ペーパーリリスバルブ
YY/T 0157-2013	加圧蒸気滅菌装置用スプリング式ペーパーリリスバルブ
YY/T 0158-2005	加圧蒸気滅菌装置用シーリングガasket
YY/T 0158-2013	加圧蒸気滅菌装置用シーリングガasket
YY/T 0159-2005	加圧蒸気滅菌装置用トラップ
YY/T 1609-2018	カセット式蒸気滅菌器
YY/T 0215-2016	医療用オゾン殺菌装置
YY/T 1309-2016	洗浄消毒器 超音波洗浄の要件とテスト
YY/T 1687-2019	密着消毒器
YY/T 0822-2011	滅菌用酸化エチレン液化ガス
YY/T 0883-2013	蒸気透過試験用プロセスチャレンジ装置およびインジケータシステムに関する技術的要求事項
YY/T 1495-2016	洗浄・消毒効果の微生物学的検証方法

資料

中国の標準化動向 ISO/TC212関連(1/4)

- ISO規格に準拠した中国規格(右表)
- 医療用臨床検査機器及び体外診断用医薬品の標準化に関する国家委員会 (SAC/TC136)は、中国における体外診断用医療機器製品に関する国家標準および業界標準の策定と改訂を担当し、対応する国際標準化機関であるISO TC212の標準化作業において中国代表として活動している。
- 脱細胞化組織関連では、ISO 15193、ISO 15194「生物学的由来の試料中の量の測定」を中国規格に取り込んでいる。
- ISO TC212の規格62件のうち29件について中国規格を策定している。

出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカテゴリと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」
GB NAVI
中国医薬報「医療用臨床検査機器及び体外診断用医薬品の標準化に関する国家委員会」

ISO規格	題名	中国規格
ISO 15189:2022	医療検査室 - 品質と能力に関する要求事項	GB/T 22576-2008
ISO 15193:2009	体外診断用医療機器- 生体由来試料中の量の測定 - 基準測定手順の内容及び表示に関する要求事項	GB/T 19702-2021
ISO/AWI 15193	体外診断用医療機器- 生体由来試料中の量の測定 - 基準測定手順の内容及び表示に関する要求事項	GB/T 19702-2021
ISO 15194:2009	体外診断用医療機器- 生体由来試料中の量の測定 - 認証標準物質に対する要求事項及び添付文書の内容	GB/T 19703-2020
ISO/AWI 15194	体外診断用医療機器- 生体由来試料中の量の測定 - 認証標準物質に対する要求事項及び添付文書の内容	GB/T 19703-2020
ISO 15195:2018	臨床検査医学 - 基準測定手順書を使用する校正試験所の能力に関する要求事項	GB/T 21919-2022
ISO 15197:2013	体外診断用検査システム- 糖尿病管理における自己検査用血糖値モニタリングシステムに対する要求事項	GB/T 19634-2021
ISO 15198:2004	臨床検査医学- 体外診断用医療機器- 製造業者によるユーザーの品質管理手順の妥当性確認	GB/T 42218-2022
ISO/TS 16782:2016	臨床検査薬- 抗菌薬感受性試験用脱水Mueller-Hinton寒天培地およびプロセスの許可ロットに関する基準	GB/T 40672-2021
ISO 17511:2020	体外診断用医療機器- 校正物質、真正対照物質およびヒト試料に割り当てられた値の計量トレーサビリティを確立するための要求事項	GB/T 21415-2008
ISO 17593:2022	臨床検査及び体外医療機器- 経口抗凝固療法での自己検査のための体外モニタリングシステムに対する要求事項	YY/T 0690-2008
ISO 17822:2020	体外診断用検査システム- 微生物病原体の検出および同定のための核酸増幅に基づく検査手順- 実験室品質管理指針	GB/T 39367.1-2020
ISO 18113.1:2022	体外診断用医療機器- 製造者が提供する情報(ラベリング)- 第1部: 用語、定義及び一般要件	GB/T 29791.1-2013
ISO 18113.2:2022	体外診断用医療機器- 製造者が提供する情報(ラベリング)- 第2部: 業務用体外診断用試薬	GB/T 29791.2-2013
ISO 18113.3:2022	体外診断用医療機器- 製造者が提供する情報(ラベリング)- 第3部: 業務用体外診断用機器	GB/T 29791.3-2013
ISO 18113.4:2022	体外診断用医療機器- 製造者提供情報(ラベリング)- 第4部: 自己診断用体外診断用医薬品	GB/T 29791.4-2013
ISO 18113.5:2022	体外診断用医療機器- 製造者が提供する情報(ラベリング)- 第5部: 自己診断用体外診断用医療機器	GB/T 29791.5-2013
ISO 18153:2003	体外診断用医療機器 - 生体試料中の量の測定 - 校正物質及び対照物質を割り当てられた酵素の触媒濃度値の計量トレーサビリティ	YY/T 0638-2008
ISO 19001:2013	体外診断用医療機器 - 生物学における染色用の体外診断用試薬でメーカーが提供する情報	YY/T 0639-2008
ISO 20166-1:2018	分子生物学的体外診断用医薬品試験-ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織の検査前処理に関する規格- 第1部: 単離RNA	GB/T 42216.1-2022
ISO 20166-2:2018	分子生物学的体外診断用医薬品試験-ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織の検査前処理に関する規格- 第2部: 単離タンパク質	GB/T 42216.2-2022
ISO 20166-3:2018	分子生物学的体外診断用医薬品試験-ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織の検査前処理に関する規格- 第3部: 単離DNA	GB/T 42216.3-2022
ISO 20184-1:2018	分子生物学的体外診断用医薬品試験-凍結組織の検査前処理に関する規格- 第1部: 単離RNA	GB/T 42080.1-2022
ISO 20184-2:2018	分子生物学的体外診断用医薬品試験-凍結組織の検査前処理に関する規格- 第2部: 単離タンパク質	GB/T 42080.2-2022
ISO/FDIS 20658	医療検査用試料の採取と輸送に関する要求事項	GB/T 42060-2022
ISO/TS 20658:2017	医療検査室- 試料の採取、輸送、受領、取り扱いに関する要求事項	GB/T 42060-2022
ISO 20776-1:2019	感染症病原体の感受性試験および抗菌薬感受性試験装置の性能評価- 第1部: 感染症に関する急速に増殖する好気性細菌に対する抗菌薬のin vitro 活性を試験するためのプロセス微量希釈基準方法	YY/T 0688.1-2008
ISO 20776-2:2021	臨床検査及び体外診断用医薬品試験システム- 感染症病原体の感受性試験及び抗菌薬感受性試験の性能評価- 第2部: 基準プロセス微量液体希釈法に対する抗菌薬感受性試験の性能評価	YY/T 0688.2-2010
ISO 23640:2011	体外診断用医療機器- 体外診断用試薬の安定性評価	YY/T 1579-2018

資料

- ・ 関連する中国規格が見つからなかったISO規格の題名は以下のとおり。
 - ・ バイオリスクマネジメントアドバイザーの力量
 - ・ 体外診断用医療機器の設計・開発・製造・使用に関するコンセプトとスペック
 - ・ 体外診断用医薬品検査システム-核酸増幅法による重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)の検出に関する要件と推奨事項
 - ・ メディカルラボラトリー - 安全性に関する要求事項
 - ・ 臨床検査及び体外診断用医薬品試験システム-感染症に關する酵母菌に対する抗菌剤のin vitro活性を試験するためのプロセス微量希釈標準法
 - ・ 公衆衛生上の危機における体外診断用医療機器に關する製造者の考慮事項
 - ・ 医療検査室-生体材料染色用試薬-使用者向けガイダンス
 - ・ 臨床検査及び体外診断用医薬品試験システム-感染病原体の感受性試験及び抗菌薬感受性試験装置の性能評価-第3部:感染症に關する急速に増殖する好気性細菌に対する抗菌薬の体外活性を試験するためのディスク-拡散寒天基準法

- ・ これまでに、GB規格45件 YY規格273件を策定しており、そのうち2件をIECから中国規格にしている。(右表)

ISO規格	題名
ISO 4307:2021	分子生物学的体外診断用医薬品試験-唾液の前処理に関する規格-単離されたヒトDNA
ISO/AWI TS 5441	バイオリスクマネジメントアドバイザーの力量
ISO/CD 5649	体外診断用医療機器(ラボ開発テスト)の設計・開発・製造・使用に関するコンセプトとスペック
ISO 15190:2020	メディカルラボラトリー - 安全性に関する要求事項
ISO/TS 20914:2019	医療検査室-測定の不確かさの推定のための実践的ガイダンス
ISO 20916:2019	体外診断用医療機器-ヒト被験者の検体を用いた臨床性能試験-適正試験実施要領
ISO 21151:2020	体外診断用医療機器-抗生物質及びヒト試料に割り当てられた値の計量トレーサビリティを確立するための国際調和プロトコルの要求事項
ISO 22367:2020	医療検査室-リスクマネジメントの医療検査室への適用
ISO/TS 22583:2019	ポイントオブケア検査(POCT)機器の監督者・操作者のためのガイダンス
ISO 23118:2021	体外診断用医薬品分子検査-尿、静脈血漿および血清のメタボローム検査前処理仕様書
ISO 23162:2021	基本的な精液検査 - 仕様および試験方法
ISO/CD TS 23824	解剖病理学分野におけるISO15189の適用に関するガイダンス
ISO 35001:2019	研究所および関連組織のためのバイオリスクマネジメント

中国規格	規格名	IEC
YY 0648-2008	測定、制御及び実験用電気機器の安全要求事項 第 2-101 部:体外診断用(IVD)医療機器に対する特別要求事項	IEC 61010-2-101:2002
YY/T 0590.1-2005	医用電気機器 デジタルラジオグラフィデバイスの特性 Part1 量子検出効率の測定方法	IEC 62220-1:2003

- ・ 中国独自規格(GB, YY)と考えられるものの規格名を示す。これらはISO規格に相当していない。

規格番号	規格名
GB/T 22576.2-2021	品質と能力に関する医学検査室の要求事項 第2部:臨床血液学的検査分野における要求事項
GB/T 22576.3-2021	医療検査室への要求事項 品質と能力 第3部:尿検査分野での要求事項
GB/T 22576.4-2021	医療検査室に対する要求事項 品質と能力 第 4 部:臨床化学検査分野における要求事項
GB/T 22576.5-2021	医療検査室に対する要求事項 品質と能力 第 5 部:臨床免疫学的検査分野における要求事項
GB/T 22576.6-2021	医療検査室に対する要求事項 品質と能力 第6部:臨床微生物学的検査分野における要求事項
GB/T 22576.7-2021	臨床検査技師の要件 品質と能力 第7部:輸血医学分野における要件
GB/T 26124-2011	臨床化学体外診断用試薬(キット)
GB/T 18990-2008	黄体形成ホルモン測定用試験紙(コロイド金イムノクロマト法)(Luteinizing hormone test strips (colloidal gold immunochromatographic assay))
GB/T 40966-2021	新規コロナウイルス抗原検査キットの品質評価要求事項
GB/T 40982-2021	新規コロナウイルス核酸測定キットの品質評価要求事項
GB/T 40983-2021	新規コロナウイルスIgG抗体検査キットの品質評価要件について
GB/T 40984-2021	新規コロナウイルスIgM抗体検査キットの品質評価要件について
GB/T 40999-2021	新規コロナウイルス抗体検査キットの品質評価要件について
GB 19082-2003	医療用使い捨て防護服の技術的要求事項
GB 19083-2003	医療用防護マスクの技術的要求事項

規格番号	規格名
YY/T 1172-2010	医学検査品質管理用語
YY/T 1455-2016	酵素触媒活性濃度の値の割り当てと、基準測定手順の適用によるその不確かさの評価に関する手引き
YY/T 0692-2008	バイオチップの基本用語
YY/T 1152-2009	バイオチップ用アルデヒド基材
YY/T 1244-2014	体外診断用医薬品用精製水
YY/T 1441-2016	体外診断用医療機器の性能評価に関する一般要求事項
YY/T 1454-2016	自己診断用体外診断用医療機器に関する基本要件
YY/T 1652-2019	体外診断用医薬品の品質管理機関に関する一般的な技術的要求事項
YY/T 1709-2020	体外診断用試薬の校正物質の測定不確かさ評価
YY/T 1789.1-2021	体外診断用医薬品試験システム 性能評価方法 第1部:精度
YY/T 1789.2-2021	体外診断用医薬品試験法 性能評価方法 第2部:正しさ
YY 1621-2018	医療用CO2インキュベーター
YY/T 0086-2020	医療用冷蔵庫
YY/T 0657-2008	医療用遠心分離機
YY/T 0657-2017	医療用遠心分離機
YY/T 1641-2018	医療用生化学インキュベーター
YY/T 0014-2005	半自動生化学分析装置
YY/T 0032-2004	ヘモグロビン測定器
YY/T 0087-2004	電気泳動装置
YY/T 0475-2011	ドライケミストリー尿分析装置
YY/T 0588-2017	フローサイトメトリー
YY/T 0589-2016	電解質分析装置
YY/T 0653-2017	血液分析装置
YY/T 0654-2017	全自動生化学分析装置
YY/T 0655-2008	ドライケミストリーアナライザー
YY/T 1154-2009	レーザーコンフォーカルスキャナー
YY/T 1155-2019	全自動発光免疫測定装置
YY/T 1173-2010	ポリマーゼ連鎖反応解析装置
YY/T 1174-2010	半自動化学発光免疫測定装置
YY/T 1245-2014	自動血液型分析装置
YY/T 1246-2014	化学発光免疫測定装置
YY/T 1251-2014	赤血球浸透圧測定装置
YY/T 1304.1-2015	時分割蛍光免疫測定装置 第1部:半自動時分割蛍光免疫測定装置
YY/T 1452-2016	ドライセルアナライザー(遠心分離法)
YY/T 1529-2017	酵素免疫測定装置
YY/T 1531-2017	細菌生化学的同定システム
YY/T 1533-2017	全自動時分割蛍光免疫測定装置
YY/T 1582-2018	コロイド金イムノクロマト分析装置
YY/T 1723-2020	ハイスループット遺伝子シークエンシング
YY/T 1740.1-2021	医療用質量分析装置 第1部:液体クロマトグラフィー質量分析計カブラー
YY/T 1740.2-2021	医療用質量分析計 第2部:マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計
YY/T 1745-2021	自動検便装置
YY/T 1784-2021	血液ガス分析装置
YY/T 1792-2021	蛍光イムノクロマト分析装置
YY/T 1795-2021	精子品質分析装置
YY/T 1159-2009	フィブリノーゲン検査(キット)
YY 1741-2021	アンチトロンビンIIIアッセイキット

- 中国独自規格(YY)と考えられるものの規格名を示す。これらはISO規格に相当していない。

規格番号	規格名
YY/T 1255-2015	免疫比濁法(キット)(透過法)
YY/T 1549-2017	生化学分析用キャリブレーター
YY/T 1662-2019	生化学装置用QC
YY/T 0478-2004	ドライケミカル尿検査用ストリップの一般的な技術条件
YY/T 1198-2013	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼアッセイキット(IFCC法)
YY/T 1199-2013	トリグリセリドアッセイキット(酵素アッセイ)
YY/T 1200-2013	グルコースアッセイキット(酵素法)
YY/T 1201-2013	尿酸アッセイキット(酵素結合モニタリング法)
YY/T 1202-2013	カリウムアッセイキット(酵素法)
YY/T 1203-2013	ナトリウムアッセイキット(酵素アッセイ)
YY/T 1204-2013	総胆汁酸測定キット(エンザイムサイクル法)
YY/T 1205-2013	総ビリルビン測定キット(パナジン酸酸化法)
YY/T 1183-2010	酵素結合免疫吸着測定法(キット)
YY/T 1304.2-2015	時間分解蛍光免疫測定システム 第2部:時間分解蛍光免疫測定定量試薬(キット)
YY/T 1713-2020	コロイダルゴールド イムノクロマトアッセイキット
YY/T 1235-2014	風疹ウイルスIgG/IgM抗体検査(キット)
YY/T 1236-2014	サイトメガロウイルスIgG/IgM抗体検査(キット)
YY/T 1482-2016	単純ヘルペスウイルスIgG抗体測定用(キット)
YY/T 1483-2016	単純ヘルペスウイルスIgM抗体測定用(キット)
YY/T 1645-2019	ヒトマイクログウイルスB19 IgG抗体測定キット
YY/T 1237-2014	トキソプラズマ・コンディIgG抗体検査(キット)(ELISA法)
YY/T 1225-2014	肺炎マイコプラズマ抗体検査キット
YY/T 1667-2020	肺炎クラミジアIgG抗体測定キット(ELISA法)

© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved. 出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」
GB NAVI

中国の標準化動向 ISO/TC276関連

- 生物試料標準化全国技術委員会(SAC/TC559)は、生物試料の採取、処理、保管、管理、流通、応用に関する技術、方法、製品に関して、中国における国家標準および業界標準の策定と改訂を担当している。
- ISO TC276の規格41件のうち1件について中国規格にしている。これまでに、GB規格14件を策定している。
- 中国規格に相当しなかったISO規格の表（右表）
- 中国独自規格と考えられるものの規格名を示す。(下表)

中国規格	タイトル(中国語より)
GB/T 40364-2021	ヒト生物資源保管施設の基本的な用語の説明
GB/T 40352.1-2021	ヒト組織試料の採取と処理 その1:外科的に切除された組織
GB/T 39767-2021	ヒト生物試料の管理に関する実施規範
GB/T 39766-2021	ヒト生物資源保管施設の管理に関する実務要領(Code of Practice for the Management of Human Biospecimen Bank) ヒト生物資源保管施設の管理に関する実務要領。
GB/T 39768-2021	ヒト生体試料の分類とコード化
GB/T 38736-2020	ヒト生物試料の保存に関する倫理的要求事項

出典：医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」
GB NAVI
「上海で生物試料バンクの品質と能力に関する国家標準の一般要求が開始される」
Japanese Standards Association. All Rights Reserved.

ISO国際規格と関連がある中国規格

ISO規格	中国規格	Title
ISO 20387:2018	GB/T 37864-2019	バイオバンキングの品質と能力に関する一般的要件

ISO規格	題名
ISO/TR 3985:2021	バイオテクノロジー - データ公開 - 予備的考察と概念
ISO 5058-1:2021	バイオテクノロジー - ゲノム編集 - その1:用語解説
ISO 5058-1:2021/Amd 1:2022	バイオテクノロジー - ゲノム編集 - Part 1:用語解説 - 修正1
ISO/CD 8472-1	バイオテクノロジー - 幹細胞データの相互運用性 - Part 1:フレームワーク
ISO/AWI 8934	バイオテクノロジー - 細胞生存率分析法に関する一般的な考慮事項と要求事項 - Part 1:哺乳類細胞
ISO/DTS 9491-1	バイオテクノロジー - 個別化医療研究における予測型計算モデルの推奨と要件 - Part 1:モデルの構築、検証、妥当性確認のためのガイドライン
ISO/TS 20388:2021	バイオテクノロジー - バイオバンキング - 動物性生物試料に対する要求事項
ISO 20391-1:2018	バイオテクノロジー - 細胞計数 - Part 1:細胞計数法に関する一般的なガイダンス
ISO 20391-2:2019	バイオテクノロジー - 細胞計測 - Part 2: 計数法性能の定量化のための実験デザインと統計解析
ISO 20397-1:2022	バイオテクノロジー - 超並列シーケンサー - Part 1: 核酸とライブラリーの準備
ISO 20397-2:2021	バイオテクノロジー - 超並列シーケンサー - Part 2:シーケンスデータの品質評価
ISO/AWI 20397-3	バイオテクノロジー - 超並列シーケンシング - ード3:メタゲノムに関する一般的要件とガイダンス
ISO 20399:2022	バイオテクノロジー - 細胞治療製品および遺伝子治療製品の製造時に存在する補助材料
ISO 20691:2022	バイオテクノロジー - ライフサイエンスにおけるデータフォーマットと記述の要件
ISO 21710:2020	バイオテクノロジー - 微生物資源センターにおけるデータ管理および公開に関する仕様書
ISO 21899:2020	バイオテクノロジー - バイオバンキング - バイオバンクにおける生物試料の処理方法のバリデーションと検証のための一般要求事項
ISO/TR 22758:2020	バイオテクノロジー - バイオバンキング -ISO 20387のための実装ガイド
ISO/TS 22859:2022	バイオテクノロジー - バイオバンキング - 脐帯組織由来ヒト間葉系幹細胞に関する要求事項
ISO 23033:2021	バイオテクノロジー - 分析法 - 細胞治療製品の試験と特性評価に関する一般的要件と考慮事項
ISO/TS 23105:2021	バイオテクノロジー - バイオバンキング - 研究開発のための植物性生物材料のバイオバンキングのための要件
ISO/DTS 23494-1	バイオテクノロジー - 生物試料とデータのための証明情報モデル - Part 1:設計コンセプト及び一般要件
ISO/DTS 23511	バイオテクノロジー - 細胞株の認証に関する一般的要件と留意点
ISO/DIS 24421	バイオテクノロジー - 生体試料の光度測定法における光信号測定の最小要件
ISO 24603:2022	バイオテクノロジー - バイオバンキング・ヒト・マウス多能性幹細胞に関する要求事項

中国の標準化動向 ISO/TC276関連その②-1

- ・ 生化学的検査の標準化のための国内技術委員会(SAC TC387) は、生化学的測定における国家規格の策定と改訂を担当している。
- ・ ISO TC276の規格41件のうち2件について中国規格にしている。これまでに、GB規格 65件を策定している。
- ・ 脱細胞化組織に直接に関係する規格はない。

N	規格番号	規格の中国語名	国際規格
1	GB/T 42077-2022	バイオテクノロジー 核酸標的配列の定量化方法の性能評価要件 qPCR法及びdPCR法	ISO 20395:2019
2	GB/T 42076.1-2022	バイオテクノロジー 細胞計数法 第1部:細胞計数法に関する一般規則	ISO 20391-1:2018
3	GB/T 41895-2022	細胞内のDNAウイルス判定 MNP標識法	
4	GB/T 41812-2022	自動分注装置の性能試験に関する一般的なガイドライン	
5	GB/T 40980-2021	生化学製品中の還元糖の定量 カラム前誘導体化を伴う高速液体クロマトグラフィー	
6	GB/T 40348-2021	植物由来製品中のカプサイシノイドの液体クロマトグラフィー質量分析法/質量分析法による定量評価	
7	GB/T 40365-2021	細胞の無菌性判定に関する一般的なガイドライン	
8	GB/T 40369-2021	イムノクロマトテストストリップ	
9	GB/T 40368-2021	植物代謝物中のトリプシン阻害因子測定 酵素結合免疫吸着測定法	
10	GB/T 40223-2021	植物代謝物フリー綿花フェノール定量法ELISA	
11	GB/T 40220-2021	植物代謝物ダイズアグルチニン測定法	
12	GB/T 40226-2021	環境微生物マクロゲノムアッセイ ハイスループット シーケンス	
13	GB/T 40225-2021	アクチン抗体測定法 イムノブロット測定法	
14	GB/T 40268-2021	免疫磁性材料性能評価試験	
15	GB/T 40265-2021	酵素免疫測定法抗体測定法総則	
16	GB/T 40267-2021	植物由来製品中のレボドバの定量 高速液体クロマトグラフ法	
17	GB/T 40173-2021	水溶性キトサン中の還元性テロメア糖の定量 分光光度法	
18	GB/T 40170-2021	プラスミドサンプリングアッセイに関する一般的なガイドライン	
19	GB/T 40172-2021	哺乳類細胞のクロスコンタミネーション検出のための一般的なガイドライン	
20	GB/T 40179-2021	植物中の有機酸の定量 液体クロマトグラフィー質量分析法/質量分析法	
21	GB/T 40176-2021	植物由来製品中のキシロ二糖の定量 親水性保持クロマトグラフィー	

出典：
[医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」](#)
[国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」](#)
[GB NAVI](#)
[「上海で生物試料バンクの品質と能力に関する国家標準の一般要求が開始される」](#)

中国の標準化動向 ISO/TC276関連その②-2

No	規格番号	規格の中国語名	国際規格
22	GB/T 40171-2021	磁気ビーズによるDNA抽出・精製キットの判定に関する一般的なガイドラインについて	
23	GB/T 39995-2021	ステロール類の測定	
24	GB/T 39512-2020	リン酸化標識核酸	
25	GB/T 39101-2020	ペプチドの抗菌性測定 バクテリオスタティックサークル法	
26	GB/T 39100-2020	ペプチドの抗酸化作用の測定 DPPH法およびABTS法	
27	GB/T 30987-2020	植物中の遊離アミノ酸の定量	
28	GB/T 38505-2020	遺伝子組換え製品に関する一般的な試験方法	
29	GB/T 38506-2020	動物細胞培養における生化学的パラメータの決定方法について	
30	GB/T 38086-2019	生体試料中のメタロチオネイン含量の測定	
31	GB/T 38133-2019	トランスジェニックアルファルファのリアルタイム蛍光PCRアッセイ	
32	GB/T 38163-2019	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法による一般的なアレルギー性タンパク質の定量化	
33	GB/T 38164-2019	家畜・家禽中の共通動物由来成分の定量 リアルタイム蛍光PCR法	
34	GB/T 38165-2019	ヒト末梢血中の循環遊離DNA濃度の測定 Alu配列に基づくリアルタイム蛍光PCR法	
35	GB/T 38132-2019	デジタルPCRによるトランスジェニック植物株の定量的検出	
36	GB/T 35918-2018	畜産物中の動物由来を検出するための遺伝子バーコーディング技術 サンガーシーケンス法	
37	GB/T 35890-2018	ハイスループット・シーケンス・データ・シーケンス・フォーマット仕様	
38	GB/T 19495.9-2017	植物由来遺伝子組換え製品検出用液相チップアッセイ装置	
39	GB/T 35536-2017	酵母浸出粉体測定法	
40	GB/T 35535-2017	ダイズおよびナタネにおける外来遺伝子成分の決定 膜マイクロアレイ法	
41	GB/T 35537-2017	ハイスループット遺伝子シーケンス結果に対する評価要件	
42	GB/T 35534-2017	トリプトンアッセイ	
43	GB/T 34796-2017	水溶液中の核酸の濃度と純度 紫外線分光光度法	
44	GB/T 34798-2017	核酸データベース配列フォーマット仕様	
45	GB/T 34799-2017	キチナーゼ活性アッセイ	

出典：
[医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」](#)
[国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」](#)
[GB NAVI](#)
[「上海で生物試料バンクの品質と能力に関する国家標準の一般要求が開始される」](#)

中国の標準化動向 ISO/TC276関連その②-3

No	規格番号	規格の中国語名	国際規格
46	GB/T 34777-2017	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞発現産物残存DNAアッセイ 蛍光定量PCR法	
47	GB/T 34794-2017	アガロースゲル回収キットアッセイ総則	
48	GB/T 34795-2017	グルタミン・トランスアミナーゼ活性測定法	
49	GB/T 34797-2017	核酸プライマー・プローブ品質技術要件	
50	GB/T 34265-2017	サンガーメソッドシーケンステクニカルガイドライン	
51	GB/T 33681.1-2017	ハイスループット遺伝子シーケンス試料前処理法 その1:動物組織試料前処理法	
52	GB/T 33682-2017	微生物同定のためのマトリックス支援レーザー分解イオン化飛行時間型質量分析法に関する一般的ガイドライン	
53	GB/T 33526-2017	トランスジェニック植物産物のデジタルPCRアッセイ	
54	GB/T 33411-2016	酵素結合免疫測定キットに関する一般的な指針	
55	GB/T 33409-2016	β -ガラクトシダーゼ活性の測定方法 分光光度法	
56	GB/T 33410-2016	生化学試薬に含まれるプロテイナーゼK活性の測定方法について	
57	GB/T 33412-2016	生物学的製剤中のヒドロキシクエン酸の定量 高速液体クロマトグラフ法	
58	GB/T 32226-2015	フルクトースニリン酸ナトリウム(FDP)含有量測定用固体複合酵素(ALD, TIM, GDH)試薬	
59	GB/T 32132-2015	動物素材(ウール、カシミア、ダックダウン、グースダウン)の特性を考慮したDNA鑑定法 リアルタイム蛍光PCR法	
60	GB/T 32131-2015	ホースラディッシュペルオキシダーゼ活性測定法 比色法	
61	GB/T 30990-2014	リゾチーム活性アッセイ	
62	GB/T 30986-2014	生化学製品中のグルコース、スクロースおよびマルトースの定量 微分屈折を伴う液体クロマトグラフ法	
63	GB/T 30987-2014	植物中の遊離アミノ酸の定量	
64	GB/T 30988-2014	ポリフェノール植物ゲノムDNAの抽出・精製と検査方法	
65	GB/T 30989-2014	ハイスループット遺伝子配列決定プロトコール	

出典：
[医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」](#)
[国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」](#)
[GB NAVI](#)
[「上海で生物試料バンクの品質と能力に関する国家標準の一般要求が開始される」](#)

中国の標準化動向 ISO/TC276関連その③

- 国家ツール酵素標準化技術作業部会(酵素を手段として利用(SAC SWG11))は、生化学的測定における国家規格の策定と改訂を担当している。
- ISO等の他の標準化機関では、酵素を使う諸々の事項も標準化の対象であるが、中国では専門の小委員会(ワーキンググループ)を組織して活動をしている。委員会は22人で構成されているが、大学の研究者と事業者が半分ずつの構成になっている。
- 脱細胞化組織に直接に関係する規格はない。

No	規格番号	規格の中国語名	国際規格
1	GB/T 41712-2022	デオキシリボヌクレアーゼ I 酵素活性および不純物の測定方法	
2	GB/T 41906-2022	スーパーオキシドジスムターゼ活性の測定方法	
3	GB/T 41907-2022	エンテロキナーゼ活性の測定方法	
4	GB/T 41799-2022	制限エンドヌクレアーゼの不純物の測定方法	
5	GB/T 40174-2021	ツール酵素の純度測定法	
6	GB/T 36755-2018	BST DNA ポリメラーゼ	
7	GB/T 36760-2018	ツール酵素の用語と分類	
8	GB/T 36757-2018	M-MLV 逆転写酵素	
9	GB/T 36756-2018	ツール酵素活性の測定に関する一般的な要求事項	
10	GB/T 36389-2018	T4 DNAリガーゼ	
11	GB/T 36390-2018	ツール酵素 リゾチーム	
12	GB/T 35542-2017	Taq DNA ポリメラーゼ	
13	GB/T 35540-2017	制限トロンピン	
14	GB/T 35543-2017	リボヌクレアーゼA	
15	GB/T 35539-2017	制限エンドヌクレアーゼ BamH I	
16	GB/T 35541-2017	pfu DNA ポリメラーゼ	
17	GB/T 34776-2017	T4 DNA リガーゼ 酵素活性および不純物検出法	

出典：
[医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」](#)
[国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」](#)
[GB NAVI](#)
[「上海で生物試料バンクの品質と能力に関する国家標準の一般要求が開始される」](#)

中国の標準化動向 ISO/TC276関連その④

出典：
医療機器標準管理センター「中国医療機器規格のカタログと適用範囲」
国家標準化管理委員会「標準情報国家公共サービス」
GB NAVI
「上海で生物試料バンクの品質と能力に関する国家標準の一般要求が開始される」

No	規格番号	規格の中国語名	国際規格
1	GB/T 41521-2022	マルチインディケーター核酸恒温増幅アッセイ用マイクロ流体マイクロアレイの一般的技術要求事項	
2	GB/T 41522-2022	イヌウイルスGeneChipアッセイ3種類	
3	GB/T 41407-2022	マイクロ流体チップ核酸恒温増幅装置の技術的要件	
4	GB/T 37908-2019	光エリブソメトリーに基づくラベルフリータンパク質マイクロアレイの一般的ガイドライン	
5	GB/T 36136-2018	結核菌薬剤耐性遺伝子マイクロアレイの基本要件	
6	GB/T 35024-2018	液相マイクロアレイ法による家畜・家禽共通動物成分検出法	
7	GB/T 35029-2018	マイクロアレイを用いた遺伝性難聴の遺伝子検出法	
8	GB/T 35891-2018	マイクロアレイバイオチップクリーナー技術要件	
9	GB/T 35895-2018	マイクロアレイ・バイオチップ・リアクターの技術要件	
10	GB/T 35533-2017	染色体異常検出用遺伝子チップの一般的な技術要求事項	
11	GB/T 34324-2017	マイクロアレイ・バイオチップ・スポッターの技術要件	
12	GB/T 33807-2017	トウモロコシの遺伝子組換え成分の判定 GeneChip法	
13	GB/T 33806-2017	フェイスフィールド蛍光イメージング用マイクロアレイ・マイクロチップ・スキャナーの技術要件	
14	GB/T 33805-2017	レーザー共焦点バイオチップスキャナーの技術要件	
15	GB/T 33752-2017	マイクロアレイチップ用アルデヒド基材	
16	GB/T 29889-2013	ヒト疾患感受性DNA多型検出用GeneChip。	
17	GB/T 29888-2013	ピフドバクテリウム種同定のための遺伝子マイクロアレイ検査の基本要件	
18	GB/T 28639-2012	DNAマイクロアレイの一般的な技術要件	
19	GB/T 28641-2012	プロテインマイクロアレイの一般的な技術条件	
20	GB/T 27990-2011	バイオチップの基本用語	

- ・ バイオチップ標準化国内技術委員会(SAC TC421)は、生化学的測定における国家規格の策定と改訂を担当している。国際規格整合のものはない。
- ・ 欧州において以前より研究開発、標準化が進められてきたバイオチップ、Organ-on-Chip と呼称されるものは、チップ上で臓器等の生体内の環境を再現して、各種の試験を行うことで、動物実験等を経ずに確性試験を行っていかうとするもので、欧州では CEN-CENELECにFocus Group が設置されて精力的な活動がされている。(CEN-CENELEC Organ-on-Chip Focus Group Creation 2021年12月15日 <https://euroocs.eu/cen-cenelec-organ-on-chip-focus-group-creation/>)
- ・ また、米国でもFDA/SCBにおいても同様の研究・標準化が進められている。中国は、これらの動向を反映したものと思われる本委員会の設置を2022年12月28日にしている。

製品と事例の紹介

国・地域別の状況

米国

□ 脱細胞化組織関連企業の動向(1/5)

参考:細胞外マトリックス市場は2028年には5,272万ドルに達すると予測(2022年2月、The Insight Partners調べ)があるか、各種の市場予想があり、この他にも800億円/年から1兆円/年の幅での予想がある。
(原材料は、牛、豚、その他。用途は、軟組織修復、硬膜修復、創傷治療、心臓修復、心膜修復、血管修復・再建を想定)

企業名(所在等)	事業概要	製品の治療適応部位	備考(直近の動向など)
Edward Lifesciences (カリフォルニア州、1958年設立)	人工心臓弁の開発・販売、患者のモニタリングシステムなどのソリューションの提供など。 	心臓弁	【人工心臓弁で高いシェア】 2021年度の売上高は52億ドル。人工心臓弁の分野で世界的に高いシェアを誇る。経カテーテル大動脈弁置換術をはじめ、業界標準とされる多くの製品のパイオニア。製品は世界約100カ国で販売されている。北米、欧州、シンガポール、カリブ海地域に製造拠点をもち、世界中に16,000人の従業員を擁している。 【FDA承認】 PASCAL Precision経カテーテル弁修復システムが、器質性僧帽弁閉鎖不全症治療に対しFDAの承認を取得(2022年9月)PASCAL Precision経カテーテル僧帽弁および三尖弁修復システムがCEマークを取得(2022年8月)僧帽弁置換術用生体弁「マイトリスRESILIA生体弁」がFDAの承認を取得(2022年3月)
CryoLife (ジョージア州、1984年設立)	医療機器の開発・販売。 	心臓・血管用人体組織	【人体組織、機械式人工心臓弁】 2021年度の売上高は3億ドル。心臓や血管の移植用に低温保存された人体組織、人工心臓弁、医療用接着剤など。売り上げは、人体組織、医療用接着剤、2016年に買収した機械式人工心臓弁On-X、それぞれ3分の1を占める。2022年にArtivionに名称変更。

製品と事例の紹介

国・地域別の状況

米国

□ 脱細胞化組織関連企業の動向(2/5)

企業名(所在等)	事業概要	製品の治療 適応部位	備考(直近の動向など)
Lifecell (ニュージャージー州、 1984年設立)	医薬品の製造販売。 	皮膚	【業界の老舗】 移植術や移植に関連するさまざまな外科手術に使用されるヒト組織を原材料とする組織修復製品を開発・販売。歯周病治療、泌尿器科および婦人科治療、形成外科、一般外科、火傷の用途に使用されている。製品ラインナップは、AlloDerm、Cymetra、Repliform、GraftJacket、AloCraft、など。主力のAlloDermは1994年に発売、これまでに75万件以上の症例で使用された。 2017年にLifecellがAllerganに買収。2019年にAllerganがAbbVieに買収。
MTF Biologics (ニュージャージー州、 1987年設立)	医薬品の製造販売 	皮膚	【骨や皮膚の治療用機器の開発・販売】 非営利企業。人工骨関連商品が主力だが、軟組織補強用製品も。脱細胞化組織関連製品としては、AlloPatch HD、FlexHD Structural、FlexHD Pliableなど。整形外科、創傷治療、形成外科、再建外科などで利用されている。 【研究支援プログラム】 同種移植片の研究を支援する学外研究助成プログラムを通じて、2021年は全米の9人の研究者に100万ドルを超える資金を授与。
Integra LifeSciences (ニュージャージー州、 1989年設立)	医療機器の開発・販売   	皮膚	【人工皮膚の開発、買収により多角化】 2021年度の売上高は15億ドル。人工皮膚「インテグラ」など、損傷した組織や病気の組織を再生させる技術を提供。脳神経外科用ソリューション、再生技術、手術器具なども手掛ける。脳腫瘍、脳卒中、神経疾患などの治療に使用される製品とソリューションを幅広く提供。軟組織、末梢神経、腱の修復に対応した再生組織技術製品をラインナップ。2014年、メトロニックの器具ラインを買収。2015年、TEI BiosciencesとTEI Medicalを買収。 2021年、ACell社を買収。MatriStem、PriMatrix、SurgiMendなど。

79

製品と事例の紹介

国・地域別の状況

米国

□ 脱細胞化組織関連企業の動向(3/5)

企業名(所在等)	事業概要	製品の治療 適応部位	備考(直近の動向など)
Cook Biotech (インディアナ州、 1995年設立)	医療機器の開発・販売 	皮膚	【学術機関と医療機器メーカーの支援の下で設立】 2021年度の売上高は2200万ドル。親会社のCook Medicalは米国インディアナ州で1963年設立、カテーテルとガイドワイヤの販売が主力。1995年にパデュー大学の財団からの支援を受けてCook Biotechを設立。創傷、褥瘡、静脈性潰瘍の治療用の人工皮膚の開発・販売を行う。日本代理店はクックメディカルジャパン合同会社で、Cook MedicalとCook Biotechの両方の製品を扱っている。 【研究機関と連携した製品開発】 小腸粘膜下(SIS)心臓弁を強化した心臓弁の開発に成功(2023年1月)
Xylyx Bio (ニューヨーク州、 2016年設立)	試薬の開発・販売	-	【医薬品試験機器とサービスの提供】 2021年度の売上高は640万ドル。細胞培養のための動物由来の細胞外マトリックス製品の開発と販売、医薬品のテストサービスの提供を行う。全世界で販売しており、日本では富士フイルム和光純薬が販売代理店。 Inventia Life Science社がXylyx Bio社と提携し3Dバイオプリント肝臓組織モデルを開発(2022年8月)

英国/ 米国

企業名(所在等)	事業概要	製品の治療 適応部位	備考(直近の動向など)
Tissue Regenix (英国'リーズ、2006 年設立)	医療機器の製造販売 	皮膚、靱 帯、骨、 歯	【骨と皮膚の再生材料が主力】 2021年度の売り上げは1970万ドル。独自のdCELL技術を活用した体組織再生用の脱細胞化再建組織マトリックスである、DermaPure、SurgePure XD、骨誘導性骨質である、ConCelltrateやMatrixCollect DBMなどを製造販売。英国、米国、ドイツに拠点を持つ。 【中国への事業展開】 靱帯再建用の OrthoPure XT の中国での販売契約を獲得(2023年1月) ドイツにおける独占販売契約を締結(2022年11月)

製品と実例の紹介

国・地域別の状況

中国

□ 脱細胞化組織関連企業の動向(4/5)

企業名(所在等)	事業概要	製品の治療適応部位	備考(直近の動向など)
启明医疗器械(株) Venus Medtech (杭州市、2009年設立)	医療機器および関連製品、および関連サポートサービスの提供、商品または技術の輸出入 	心臓弁	【中国での高いシェア】 2021年度の売上高は4億元で前年比50.6%増。中国のTAVR(経カテーテル大動脈弁置換術)市場において70%でシェアトップ。主力の心臓弁Venus P-Valveは、2021年に欧州MDR(医療機器規則)の承認、2022年に米国FDAから2つの人道的ユースケースについての使用の承認をとっており、米国や英国で既に利用されている。 【従来品に対する優位性】 既存品では手術後に右室流出路と肺動脈に拡張が出て心臓機能に影響が出る場合があるが、Venus P-Valveでは、比較的大きな肺動脈弁を持つ患者の85%以上への利用実績がある。 【付属機器メーカーの買収】 2021年、心臓弁の交換のための遠隔制御用機器のメーカーであるイスラエルCardiovalveを買収。
微创医疗科学 MicroPort Scientific (上海市、1998年設立)	医療製品の製造・販売。主力は心血管拡張医療機器。心臓弁事業は全体の4%。 	心臓弁	【着実に成長中、海外展開も】 2021年度の会社全体の売上高は49億元。整形外科用医療機器部門、心血管インターベンション治療製品部門、大動脈・末梢血管インターベンション治療製品部門、電気生理医療機器部門、ニューロインターベンション関連製品部門、外科用医療機器部門、糖尿病・内分泌関連医療機器部門からなる。 VitaFlowなどの心臓弁事業の売上高は3,100万元で前年比ほぼ2倍の成長。中国初の国際競争力のある電動回収式TAVI製品。国内では約160の病院で採用。欧州のCE認証を申請中。アルゼンチンでは、いくつかの手術が成功しており、販売承認が下りている。

81

製品と実例の紹介

国・地域別の状況

中国

□ 脱細胞化組織関連企業の動向(5/5)

企業名(所在等)	事業概要	製品の治療適応部位	備考(直近の動向など)
鑫康辰医学科技发展 XKC (北京市、2002年設立)	医療機器製造、商品の輸出入、技術の輸出入、代理店の輸出入 	軟組織(HADM)	【主力は骨材料】 2021年度の売上高は1億元。骨材料、コラーゲンスポンジなどの製造販売。北京、河北、江西に加えて、米国テキサス州に工場を持つ。中国の3ヶ所で遺骨任意提供のプラットフォームを構築。2017年には米国からドナーアクセス資格の輸入を認められた唯一の企業に。2018年に米国テキサス州に工業化組織バンクを設立。
大清西格科技 Datsing (北京市、1999年設立)	歯科用デジタル製品の開発、設計、製造 	骨(BIO-GENE)	【デンタルインプラントが主力】 売上高は非公表。デンタルインプラント(金属)とインプラント植入手術支援ソフトの開発、製造販売を行っている。
领博生物 LEADBIO TECH (杭州市、2019年設立)	医療機器の研究開発 	血管など	【人工血管専門】 売上高は非公表。バイオベースの人工血管製品を中国で初めて販売。

82

脱細胞化組織を使った製品

資料

概要	脱細胞化組織を使った主な製品 ・製造国は、米国と中国がほとんど ・由来は、ヒト、ウシ、ブタで三分 ・治療部位は、軟組織補強が多い
----	---

米国	□ 脱細胞化組織を使った主な製品(米国製、軟組織補強用)1/2				
	商品名	メーカー	製造国	由来	治療適応部位
	AlloDerm	LifeCell Corp.	米国	ヒト真皮	軟組織補綴
	AlloPatch HD	ConMed, MTF Biologics	米国	ヒト真皮	腱
	ArthroFlex	Arthrex, LifeNet Health Inc.	米国	ヒト真皮	軟組織補綴
	Cortiva	RTI Surgical	米国	ヒト真皮	軟組織補綴
	FlexHD Structural	MTF Biologics	米国	ヒト真皮	軟組織補綴
	GraftJacket, GraftJacket Xpress	LifeCell Corp., KCI	米国	ヒト真皮	軟組織補綴
	Matrix HD Allograft Dermis	RTI Surgical	米国	ヒト真皮	軟組織補綴
	Fortiva	RTI Surgical	米国	ブタ真皮	軟組織補綴
	Medeor Matrix	DSM	米国	ブタ真皮	軟組織補綴
	Permacol Surgical Implant	Medtronic Inc.	米国	ブタ真皮	軟組織補綴
	Strattice	LifeCell Corp.	米国	ブタ真皮	軟組織補綴
	Zimmer Collagen Repair Patch	Zimmer Inc.	米国	ブタ真皮	軟組織補綴
	Meso BioMatrixTM	MTF Biologics	米国	ブタ中皮	軟組織補綴

© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved.

83

脱細胞化組織を使った製品

資料

米国	□ 脱細胞化組織を使った主な製品(米国製、軟組織補強用)2/2				
	商品名	メーカー	製造国	由来	治療適応部位
	PriMatrix	TEI Biosciences, TEI Medical (2015年にIntegra LifeSciencesに買収)	米国	ウシ胎仔真皮	軟組織補綴
	SurgiMend	TEI Biosciences (2015年にIntegra LifeSciencesに買収)	米国	ウシ真皮	軟組織補綴
	TissueMend	TEI Biosciences, Stryker Corp.	米国	ウシ真皮	軟組織, 腱
	Axis, Suspend	Coloplast	米国	ヒト大腿筋膜	軟組織補綴
	Acell Vet	Acell Inc. (2021年にIntegra LifeSciencesに買収)	米国	ブタ膀胱	(動物の)軟組織補綴
	MatriStem	Acell Inc. (2021年にIntegra LifeSciencesに買収)	米国	ブタ膀胱	軟組織補綴
	Oasis, Surgisis	Cook Biotech Inc.	米国	ブタ小腸	軟組織補綴
	Tutopatch	RTI Surgical	米国	ウシ心膜	軟組織補綴
	Veritas	Baxter	米国	ウシ心膜	軟組織補綴
	Avance nerve graft	Axogen	米国	ヒト細胞	神経
	Strattice	LifeCell Corp.	米国	ブタ真皮	軟組織補綴

© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved.

84

脱細胞化組織を使った製品

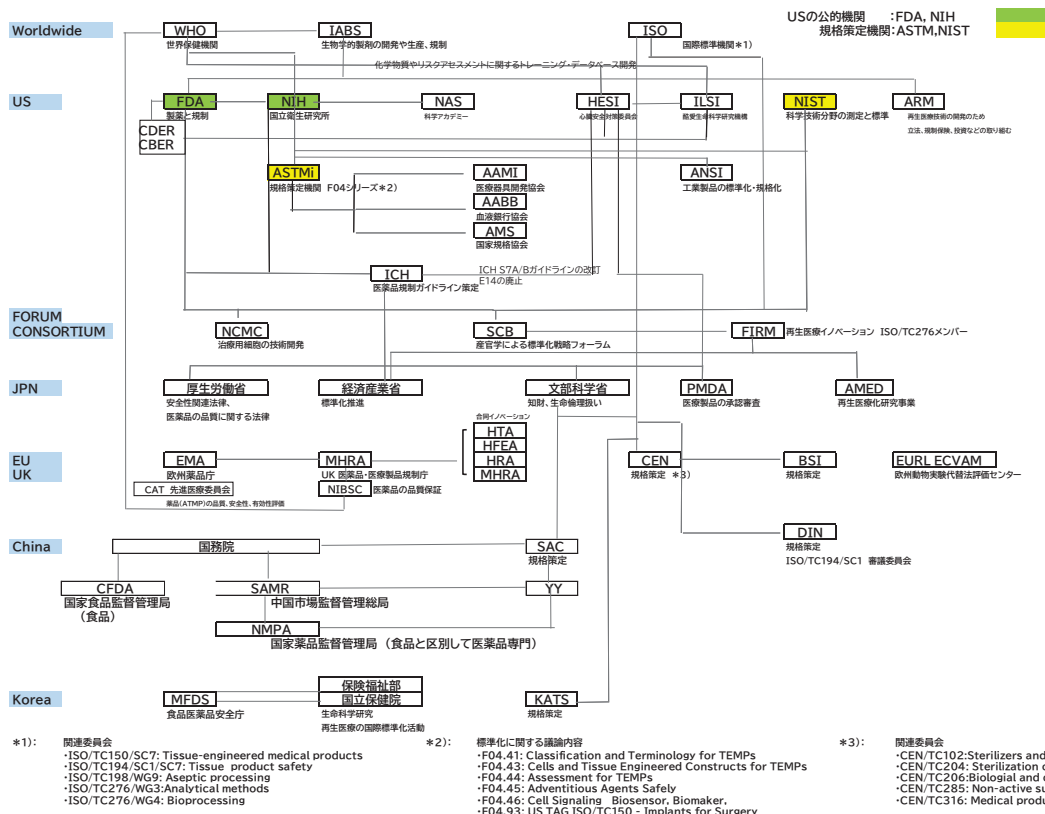
米国	□ 脱細胞化組織を使った主な製品(米国製、臓器)				
	商品名	メーカー	製造国	由来	治療適応部位
	FlexHD Pliable	MTF Biologics	米国	ヒト真皮	乳房
	Oracell	LifeNet Health Inc.	米国	ヒト真皮	歯科領域
	CorMatrix ECM	CorMatrix, Inc.	米国	ブタ小腸	心膜
	IOPatch	IOP Inc.	米国	ヒト心膜	眼科領域
	CopiOs	Zimmer Dental Inc.	米国	ウシ心膜	歯科領域
	Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Mitral Ease valve	Edwards Lifesciences LLC	米国	ウシ心膜	心臓弁
	CryoValve SG	CryoLife Inc.	米国	ヒト心臓弁	心臓弁
	CryoPatch SG	CryoLife Inc.	米国	ヒト大動脈	心臓
	CryoGraft	CryoLife Inc.	米国	ヒト肺動脈	肺動脈
	Epic, SJM Biocor, Trifecta	St. Jude Medical(2017年にAbottが買収)	米国	ブタ心臓弁	心臓弁
	Chondrofix Osteochondral Allograft	Zimmer Bionet	米国	ヒト骨・軟骨	膝関節
	AlloWedge	RTI Surgical	米国	ヒト骨	骨
	Biofoot	Surgalign Spine Technologies (RTI Surgical)	米国	ヒト骨	骨
	Elemex PLIF Allograft	Surgalign Spine Technologies (RTI Surgical)	米国	ヒト骨	骨
	BioAdapt	Surgalign Spine Technologies (RTI Surgical)	米国	ヒト骨	骨
	CardioCel	LeMaitre	米国	ウシ心膜	心臓
	mirokidoney	Miromatrix	米国	ヒト腎臓	腎臓
	miroliver	Miromatrix	米国	ヒト肝臓	肝臓

脱細胞化組織を使った製品

英国 ドイツ ブラジル 韓国	□ 脱細胞化組織を使った主な製品(米国と中国以外)				
	商品名	メーカー	製造国	由来	治療適応部位
	SureDerm	HansBioMed (Biowel Sciences)	韓国 (パキスタン)	ヒト真皮	軟組織補綴
	Lyoplast	B. Braun Melsungen AG	ドイツ	ウシ心膜	硬膜
	Hancock II, Mosaic, Freestyle	Medtronic Inc.	アイルランド/ 米国	ブタ心臓弁	心臓弁
	Acornea	中國再生醫學	香港	ブタ角膜	眼科領域
	Perigraft	Labocor	ブラジル	ウシ血管	血管外科
	Corograft	Labocor	ブラジル	ウシ血管	血管外科
	Babygraft	Labocor	ブラジル	ウシ血管	血管外科
	DermaPure	Tissue Regenix	英国	ヒト真皮	軟組織補綴
	SurgiPure XD	Tissue Regenix	英国	ブタ真皮	軟組織補綴
	OrthoPure XT	Tissue Regenix	英国	ブタ腱	靱帯
	Matrix IQ Dermis	Tissue Regenix	英国	ヒト真皮	軟組織補綴

中国	□ 脱細胞化組織を使った主な製品(中国製)				
	商品名	メーカー	製造国	由来	治療適応部位
	优得清生物角膜	优得清 (YOUVISION)	中国	ブタ角膜	眼科領域
	VenusP Valve	杭州启明医疗器械股份 Venus Medtech	中国	不明	心臓弁
	VitaFlow Valve	上海微创医療科技 MicroPort Scientific	中国	ウシ心膜弁	心臓弁
	J Valve	苏州杰成医疗科技 JC Medical	中国	不明	心臓弁
	mADM、真皮、pADM	江苏优创生物医学科技	中国	ブタ真皮	軟組織補綴
	脱細胞異体真皮基底 HADM	北京鑫康辰医学科技发展 XKC	中国	不明	軟組織補綴
	拜欧金 同種異体骨修復材料 BIO-GENE	北京大清西格科技 Datsing	中国	ヒト骨	骨
米国 台湾 日本	人工血管	领博生物 LEADBIO TECH	中国	不明	血管
	□ 脱細胞化組織を使った主な製品(細胞培養用途のもの)				
	商品名	メーカー	製造国	由来	治療適応部位
	コラーゲンスポンジハニカム	高研	日本	ウシのコラーゲン	細胞培養
	メドジェル II (PET繊維補強コラーゲンスポンジ)	メドジェル	日本	不明	細胞培養
	Geltex Matrix	Thermo Fischer Scientific	米国	マウスのガン細胞	細胞培養
	SpherTantrix	Tantti	台湾	不明	細胞培養
	Tissue-Specific ECMs (Bone ECMなど)	Xylyx Bio	米国	ブタ肝臓	細胞培養

米国 日本 韓国	□ 主な製品(足場を使用、日本では再生医療等製品に相当)				
	商品名	メーカー	製造国	由来	治療適応部位
	Omnigraft	Integra LifeSciences	米国	自分のヒト細胞	皮膚
	RECELL, ReNovaCell	Avita Medical	米国	自分のヒト細胞	皮膚
	RMS Ossron	CELLONTECH	韓国	自分の骨髓	骨
	INFUSE bone graft	Medtronic Inc.	米国	遺伝子組換えヒト骨	骨
	MACI	Vericel Corporation	米国	ブタコラーゲン+自分の細胞	軟骨
	Ortho-ACI	ortho-cell	オーストラリア	自分のヒト細胞	軟骨
	Spherox	CO.DON AG	ドイツ	自分のヒト細胞	軟骨
	JACE(ジェイス)	J-TEC(株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング)	日本	自分のヒト細胞	表皮
	JACO(ジャック)	J-TEC(株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング)	日本	自分のヒト細胞	軟骨
	Nepic(ネピック)	J-TEC(株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング)	日本	自分のヒト細胞	角膜炎表皮
	Ocural(オキュラル)	J-TEC(株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング)	日本	自分のヒト細胞	口腔粘膜表皮
	Novocart 3D	AESCULAP BIOLOGICS	ドイツ	自分のヒト細胞	軟骨
	HeartSheet	テルモ	日本	自分のヒト細胞	心臓
	Neurotube	Synovis Micro Companies Alliance Inc.	米国	不明	神経
	テムセルHS注	JCRファーマ	日本	自分の骨髓液	表皮
	ステミラック注	ニプロ	日本	自分の骨髓液	脊髄
	ダルバドストロセル(アロフィセル注)	武田薬品工業	日本	ヒト皮下脂肪	腸
	ベベルミノゲンベルプラスミド(コラテシエン 筋注用 4mg)	アンジェス/田辺三菱製薬	日本	ヒト肝細胞	血管
	Tisagenlecleucel チサゲンレクルユーセル(キムリア点滴静注)	ノバルティス	米国	ヒトT細胞	白血病治療
	Onasemnogene.abeparvovec オナセムノゲンアベパルボベク(ゾルゲンスマ点滴静注)	ノバルティス	米国	ヒトタンパク質	脊髄
	axicabtagene ciloleucel アキシカブタゲンシロルユーセル YESCARTA イエスカルタ点滴静注	Kite Pharma / 第一三共	米国	ヒトT細胞	白血病治療
	lisocabtagene maraleucel リソカブタゲンマルルユーセル BREYANZI ブレヤンジ静注	Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company	米国	ヒトT細胞	がん治療
	teserapaturev テセルバツレブ Delytact デリタクト注	第一三共	日本	ウイルス	がん治療
	Epicel	Vericel	米国	ヒト細胞	皮膚
	Holoderm	Teco Science	韓国	ヒト細胞	皮膚
	Autocell	Modern Tissue Technologies	韓国	ヒト細胞	皮膚
	Laserskin	Fidia Advanced Biopolymer	イタリア	ヒト細胞	皮膚
	Myskin	Tissue & Cell Technologies	英国	ヒト細胞	皮膚
	Toelna, OPX-212	Opexa Therapeutics (Acer Therapeutics)	韓国	ヒト細胞	皮膚



本資料は皆様への情報提供として各国標準化機関・政府機関や関連業界団体のウェブサイト、プレスリリースなどの各種公開情報を基に日本規格協会グループにて整理を行った一般的な情報を掲載するのみであり、その性質上、特定の個人や事業体に具体的に適用される個別の事情に対応するものではありません。また、本資料の作成または発行後に、関連する制度その他の適用の前提となる状況について、変動を生じる可能性もあります。個別の事案に適用するためには、当該時点で有効とされる内容により結論等を異にする可能性があることをご留意いただき、本資料の記載のみに依拠して意思決定・行動をされることなく、適用に関する具体的な事案をもとに適切な専門家にご相談ください。

脱細胞化組織 関係規格

団体・組織	規格番号、名称	状態	摘要
ASTM国際標準化機構	ASTM F3354-19 Standard Guide for Evaluating Extracellular Matrix Decellularization Processes	2019年発行	細胞外マトリックスの脱細胞化プロセスの評価に関する標準ガイド 身体に直接又は間接的に接触する医療製品として使用される脱細胞化細胞外マトリックス(dECM)材料の製造に用いられる脱細胞化プロセスの特性評価に関するガイダンスを提供するものである。
ASTM国際標準化機構	ASTM WK70143 New Guide for Sampling Methods of Tissue Engineered Medical Products (TEMPs) for Sterility Assurance	開発中 2019年10月開始	組織工学医療製品(TEMP)の無菌性保証のためのサンプリング方法に関する新しい手引き 生物学的足場、細胞足場、および関連するTEMPにおいて、その後の無菌性保証試験のためのサンプリング方法に関する一般的なガイドライン。
ASTM国際標準化機構	ASTM F2150-19 Standard Guide For Characterization And Testing Of Raw Or Starting Materials For Tissue-Engineered Medical Products	2019年発行	再生医療および組織工学的医療製品に使用される生体材料足場の特性評価および試験のための標準ガイド 組織工学的医療製品(TEMP)の開発及び製造に用いられる生体材料スキャフォールドの組成及び構造的側面の特性評価について、現在利用可能な試験方法の資料。
ASTM国際標準化機構	ASTM F2212-20 Standard Guide for Characterization of Type I Collagen as Starting Material for Surgical Implants and Substrates for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	2020年発行	外科用インプラントおよび組織工学医療製品(TEMP)用基材の出発材料としてのタイプIコラーゲンの特性評価に関する標準ガイド 外科用インプラントや組織工学的医療製品(TEMPs)の基材の出発材料となるI型コラーゲンの特性評価におけるガイダンスを提供する。
ASTM国際標準化機構	ASTM WK74668 New Guide for Bioinks and Biomaterial Inks Used in Bioprinting Tissue-Engineered Medical Products	開発中 2020年11月開始	組織工学的医療製品のバイオプリントに使用されるバイオインクとバイオマテリアルインクに関する新しいガイドを 発表 組織再生や薬剤試験のための生体構築物を作成するためのバイオフアブリケーション技術で使用されるバイオインクとバイオマテリアルインクについて説明している。
ISO 国際標準化機構	ISO 22442-1:2020 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Part 1: Application of risk management	2020年改訂	この文書は、動物由来の材料を用いて製造された体外診断用医療機器以外の医療機器であって、生産不可能なもの、または産生不可能な状態にされたものに適用される。この文書は、ISO 14971と共に、このような機器に関連するハザード及び危険な状況を特定し、その結果生じるリスクを推定及び評価し、これらのリスクを管理し、その管理の有効性を監視する手順を規定するものである。さらに、ISO 14971 で定義された残留リスクと、利用可能な代替品と比較して期待される医療益のバランスを考慮した、残留リスク許容度の決定プロセスを概説している。この文書は、動物組織又はその派生物を利用して製造された医療機器に典型的に見られるハザードに関するリスクマネジメントの要求事項及びガイダンスを提供することを意図している。動物組織又はその派生物を利用して製造された医療機器に典型的に見られる以下のようなハザードに関するリスクマネジメントの要求事項及びガイダンスを提供することを目的とする。 a) 細菌、カビ又は酵母による汚染。 b) ウィルスによる汚染 c) 伝達性海綿状脳症(TSE)の原因となる物質による汚染。 d) 望ましくない発熱、免疫学的または毒性学的反応の原因となる物質。 寄生虫及び分類されていない他の病原体についても、同様の原則が適用され得る。附属書 C は、獣脂、獣炭、牛乳および牛乳派生物、羊毛派生物、アミノ酸のTSE リスク許容度について規定しています。本文書は、医療機器の製造の全段階を管理するための品質管理システムを規定するものではありません。本文書は、医療機器における人体組織の利用を対象とするものではない。 注1:製造時の完全な品質管理システムを持つことは、この文書の要件ではない。しかし、医療機器の製造又は再加工作のすべての段階を管理する品質管理システム の国際規格(ISO 13485 参照)に注意を喚起する。 注記 2 この文書の適用に関するガイダンスについては、附属書 A を参照すること。
ISO 国際標準化機構	ISO/AWI 6631 Tissue-engineered medical products — Quantification of type I collagen from bovine: Liquid chromatography-mass spectrometry	開発中	本規格は、牛の組織(皮膚、腱、骨など)から抽出した I 型コラーゲンを液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS)で定量する方法を規定したものである。本標準規格は、組織工学的医療製品(TEMP)を構築するために使用されるコラーゲンベース足場、および組織の再生・再建やドレッシングに使用されるコラーゲンベース生体材料に使用することを意図している。
ISO 国際標準化機構	ISO/TS 21560:2020 General requirements of tissue-engineered medical products	2020年発行	本書は、再生医療に用いられる組織工学的医療製品(TEMP)に関する一般的な要求事項を規定したものである。安全性に関しては、材料、製造、品質管理及び TEMP が誘発する非意図的な生物学的影響に関する要件を概説している。なお、臨床試験及び有効性に関する要求事項は記載していない。本文書は、診断、生体外試験、患者の体外治療(TEMP成分を用いた透析など)に用いられる組織工学製品には適用されない。生育可能な異種細胞、遺伝子組換え細胞、異常な細胞や組織(例えば、癌組織)に由来する細胞を含むTEMPも適用範囲から除外される。合成及び／又は天然由来(例えば、動物由来)の材料からなる足場を除き、TEMPと医療機器との組み合わせも範囲から除外される。も適用範囲から除外される。
ISO 国際標準化機構	ISO/AWI 7614 Tissue-engineered medical products — The method for quantification of remnant DNA in decellularized ECM scaffolds	開発中	脱細胞化ECM足場中の残存DNAの定量法 本標準は、ヒト由来材料に加え、動物由来材料などの生物由来材料である脱細胞化細胞外マトリックス (ECM) 材料に含まれる残存 DNA の定量方法を提供するものである。本標準は、細胞外マトリックス材料からなる組織工学的医療製品(TEMPs)の足場材、および最終製品、半製品に使用することを意図している。
ISO 国際標準化機構	ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process		この文書は、以下を規定する。 - リスク管理プロセスにおける医療機器の生物学的評価を規定する一般原則。 - 身体との接触の性質と期間に基づく医療機器の一般的な分類。 - あらゆる情報源からの既存の関連データの評価 - リスク分析に基づく、利用可能なデータセットにおけるギャップの特定。 - 医療機器の生物学的安全性を分析するために必要な追加のデータセットの特定。 - 医療機器の生物学的安全性を評価すること。 この文書は、意図された使用中に患者の身体と直接または間接的に接触することが予想される材料及び医療機器の評価に適用される。 - 意図された使用中に患者の身体に接触すること。 - 医療機器が保護を目的としている場合、使用者の身体(手術用手袋、マスクなど)。 本書は、能動型、非能動型、埋め込み型、非埋め込み型の医療機器を含むすべてのタイプの医療機器の生物学的評価に適用される。 また、本書は、以下のようなリスクから生じる生物学的危害の評価に関する指針を示す。 - 総合的な生物学的安全性評価の一環として、医療機器の経時的変化などのリスク。 - 医療機器または医療機器コンポーネントの破損により、体組織が新規または新規の材料にさらされること。 ISO 10993の他の部分は、生物学的評価と関連する試験の特定の側面を扱っています。機器固有の規格または製品規格は、機械的試験を扱っています。 この文書では、細菌、カビ、酵母、ウイルス、伝達性海綿状脳症(TSE)病原体、その他の病原体に関するハザードを除外しています。
ISO 国際標準化機構	ISO/WD 10993-1 Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process	改定 開発中	同上
ASTM国際標準化機構	ASTM F2605-16 Standard Test Method For Determining The Molar Mass Of Sodium Alginate By Size Exclusion Chromatography With Multi-Angle Light Scattering Detection (SEC-MALS)	2016年発行	多角度光散乱検出器付きサイズ排除クロマトグラフィー(SEC-MALS)によるアルギン酸ナトリウムのモル質量測定 の標準試験方法 多角度光散乱検出器付きサイズ排除クロマトグラフィー(SEC-MALS)を使用して、生物学および医薬品アプリケーション、ならびに組織工学医療製品(TEMP)での使用を目的としたアルギン酸ナトリウムのモル質量(通常はグラム/モルで表示)を測定する標準メソッドを提供するもの。
ASTM国際標準化機構	ASTM F2064-17 Standard Test Method for Microbial Ingress Testing on Single-Use Systems	2017年発行	バイオメディカルおよび組織工学医療製品用途での使用を意図した出発材料としてのアルギン酸塩の特性評価 および試験のための標準ガイド アルギン酸の機能性に直接関連する特性評価パラメータのリストが含まれる。特定の用途に適したアルギン酸塩の選択と特性評価を支援することができる。本ガイドで扱うアルギン酸は、生体適合性や物理試験データに基づいて適切と判断される場合には、組織工学的医療製品(TEMP)や移植用薬物送達デバイスに使用するためにゲル化、押出成形、その他の方法でバイオメディカル機器に配合することが可能である。
United States Pharmacopeia (USP) 米国薬局方	Scaffold Human Amniotic Membrane Allograft	Published; Currently Official USP41-NF36 2S; 2019	このモノグラフは、コラーゲンとエラスチンを主成分とするヒト組織である足場ヒト羊膜移植片の調達、分離、滅菌、および試験について説明しています。

ASTM国際標準	ASTM F3142-16 Standard Guide For Evaluation Of In Vitro Release Of Biomolecules From Biomaterials Scaffolds For TEMPs	2016年発行	TEMP用生体材料足場からの生体分子のin vitro放出評価のための標準ガイド 生体分子を担持した生体材料足場について実施された公表されたin vitro放出試験の概要を表にしている。 TEMP用生体材料足場からの生体分子放出を評価するためのin vitroアッセイの開発及び／又は使用に関する一般原則を、文献からの例とともに記述している。
ASTM国際標準	ASTM F2883-11 Standard Guide for Characterization of Ceramic and Mineral Based Scaffolds used for Tissue-Engineered Medical Products (TEMPs) and as Device for Surgical Implant Applications (Withdrawn 2020)	2020年1月 廃止	組織工学的医療製品(TEMPs)および外科インプラント用途のデバイスとして使用されるセラミックおよび鋳物ベースのスキヤフォールドの特性評価に関する標準ガイド 組織工学的医療製品(TEMP)の製造に使用される生体適合性のある鋳物およびセラミックベースの足場に関する化学的、物理的、生物学的、および機械的的特性評価要件について説明しています。
ASTM国際標準	ASTM F3259-17 Standard Guide For Micro-Computed Tomography Of Tissue Engineered Scaffolds	2017年発行	組織工学的足場のマイクロコンピュータ断層撮影のための標準ガイド 組織工学アプリケーションのための多孔質スキヤフォールドのマイクロCTイメージングおよび解析を行うための資料です。サンプルの準備、画像取得パラメータの選択、ポスト処理、データの解釈について説明しています。
ASTM国際標準	ASTM F2952-22 Standard Guide For Determining The Mean Darcy Permeability Coefficient For A Porous Tissue Scaffold	2022年発行	多孔質組織スカフォールドの平均ダルシー透水係数の決定に関する標準的なガイド 多孔質組織足場の平均ダルシー透水係数を求めるのに適した試験方法を説明する。
ASTM国際標準	ASTM F3274-21 Standard Guide for Testing and Characterization of Alginate Foam Scaffolds Used in Tissue-Engineered Medical Products (TEMPs)	2021年発行	組織工学的医療製品(TEMP)に使用されるアルギン酸塩発泡足場の試験および特性評価に関する標準ガイド アルギン酸塩発泡体足場の機械的特性、水和特性、細孔構造、足場劣化などの物理的試験に関する情報を提供するもの。また、元素不純物、バクテリアバイオバーデン、バクテリアエンドトキシン、無菌性、生体適合性などの生物学的特性に関する問題についても概説している。
ASTM国際標準	ASTM F2602-18 Standard Test Method for Determining the Molar Mass of Chitosan and Chitosan Salts by Size Exclusion Chromatography with Multi-angle Light Scattering Detection (SEC-MALS)	2018年発行	多角度光散乱検出器付きサイズ排除クロマトグラフィー(SEC-MALS)によるキトサンおよびキトサン塩のモル質量測定のための標準試験方法 多角度光散乱検出器付きサイズ排除クロマトグラフィー(SEC-MALS)による、バイオメディカルおよび医薬品アプリケーション、ならびに組織工学的医療製品(TEMP)での使用を目的としたキトサンおよびキトサン塩のモル質量測定について説明しています。
ASTM国際標準	ASTM WK70830 (ASTM F1983-14 改定 Standard Practice for Assessment of Selected Tissue Effects of Absorbable Biomaterials for Implant Applications)	開発中 2019年11月開始	F1983-2014「インプラント用吸収性生体材料の選択的組織効果の評価に関する実施基準」の改訂について インプラント用途の吸収性生体材料に対する組織反応の生物学的検定について定めたもの。
ASTM国際標準	ASTM E1531-00(2006) Standard Practice For Detection Of Mycoplasma Contamination Of Cell Cultures By Growth On Agarose Medium	2014年8月 廃止	アガロース培地上的での増殖による細胞培養物のマイコプラズマ汚染検出の標準的実施法 直接微生物培養によってマイコプラズマ汚染を検出するために使用される手順を概説している。
ASTM国際標準	ASTM E3251-20 Standard Test Method for Microbial Ingress Testing on Single-Use Systems	2020年発行	単回使用システムに対する微生物侵入試験のための標準試験方法 製品または製造工程への漏洩の潜在的リスクに基づき、組立品の供給者または組立品のエンドユーザーのいずれかによる完全性試験を必要とするシングルユースシステムまたはその個々の部品の微生物浸入リスク評価に適用される、微生物試験方法。
ASTM国際標準	ASTM E3336-22 Standard Test Method for Physical Integrity Testing of Single-Use Systems	2022年発行	単回使用システムの物理的完全性試験のための標準試験方法 試験装置、操作手順、環境要件について説明し、シングルユースシステムの試験に関する具体的な課題、および試験方法の堅牢なバリデーションの実行方法を示している。
ASTM国際標準	ASTM F2103-18 Standard Guide for Characterization and Testing of Chitosan Salts as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue-Engineered Medical Product Applications	2018年発行	バイオメディカルおよび組織工学的医療製品用途での使用を意図した出発材料としてのキトサン塩の特性評価および試験に関する標準ガイド キトサンの機能性に直接関連する特性評価パラメータを一覧にしている。特定の用途に適したキトサンまたはキトサン塩の選択と特性評価を支援することができる。
ASTM国際標準	ASTM F2210-02(2010) Standard Guide For Processing Cells, Tissues, And Organs For Use In Tissue Engineered Medical Products	2015年廃止	組織工学医療製品に使用するための細胞、組織、臓器の処理に関する標準ガイド 組織工学的医療製品(TEMPs)に用いられる細胞、組織、臓器の処理、特性評価、製造、品質保証について記述している。
ASTM国際標準	ASTM E1565-00(2019) Standard Guide For Inventory Control And Handling Of Biological Material Maintained At Low Temperatures	2019年発行	低温で管理された生物材料の在庫管理および取扱いの標準ガイド 機械式冷凍庫や液体窒素冷凍庫で低温保管される物質の取り扱いについて推奨される手順を説明する。
ASTM国際標準	ASTM E2097-00(2014) Standard Guide for Determining the Impact of Extractables from Non-Metallic Materials on the Safety of Biotechnology Products (Withdrawn 2022)	2022年廃止	非金属材料からの抽出物がバイオテクノロジー製品の安全性に及ぼす影響を判断するための標準ガイド バイオプロセス溶液と接触して使用される非金属プロセスコンポーネントからの抽出物の安全性への影響を評価する、エンドユーザーによるプロセスコンポーネントの適格性確認のための手順と試験方法を取り扱っている。
ASTM国際標準	ASTM E2500-20 Standard Guide For Specification, Design, And Verification Of Pharmaceutical And Biopharmaceutical Manufacturing Systems And Equipment	2020年発行	医薬品・バイオ医薬品製造システムおよび機器の仕様、設計、検証のための標準ガイド 製薬及びバイオ医薬品の製造システムにおいて、製品の品質及び患者の安全性に影響を及ぼす可能性のあるすべての要素(施設設備、プロセス設備、支援ユーティリティ、関連プロセスの監視及び制御システム、並びに自動化システム等)に適用される標準のガイド。
ASTM国際標準	ASTM E3230-20 Standard Practice for Extraction of Particulate Matter from the Surfaces of Single-Use Components and Assemblies Designed for Use in Biopharmaceutical Manufacturing	2020年発行	バイオ医薬品製造に使用するために設計された単一使用コンポーネント及びアセンブリの表面から粒子状物質を抽出するための標準的な実施事項 バイオ医薬品製造工程で使用するために設計された使い捨て部品及び組立品の表面から粒子状物質を効果的に液体抽出するための手順の開発、適格性、及び日常的な適用のための要件を記述している。
ASTM国際標準	ASTM F2259-10(2012) Standard Test Method for Determining the Chemical Composition and Sequence in Alginate by Proton Nuclear Magnetic Resonance (1H NMR) Spectroscopy	2021年7月 廃止	プロトン核磁気共鳴(1H NMR)分光法によるアルギン酸中の化学成分および配列の決定のための標準試験方法 生物医学および医薬用途ならびに組織工学的医療製品(TEMP)に使用することを意図したアルギン酸の組成およびモノマー配列を決定するための高分解能プロトン核磁気共鳴(1H NMR)を用いた試験方法を示すものである。

ASTM国際標準化機構	ASTM F2260-18 Standard Test Method for Determining Degree of Deacetylation in Chitosan Salts by Proton Nuclear Magnetic Resonance (1H NMR) Spectroscopy	2018年発行	ブロトン核磁気共鳴(1H NMR)分光法によるキトサン塩の脱アセチル化度測定のための標準試験方法 生物学および医薬用途、ならびに組織工学的医療製品(TEMP)に使用することを目的としたキトサンおよびキトサン塩の脱アセチル化度(DA)を測定する、高解像度ブロトン核磁気共鳴(1H NMR)を用いた簡易・迅速試験方法を示すものである。
ASTM国際標準化機構	ASTM F2529-13 Standard Guide for in vivo Evaluation of Osteoinductive Potential for Materials Containing Demineralized Bone (DBM)	2021年発行	脱灰骨(DBM)含有材料の生体内骨伝導能評価のための標準ガイド 骨誘導能を有する材料・物質であるか否かを判定するための動物移植法および摘出された DBM 含有材料の分析法について記述している(例:骨格筋移植部位の異所性骨形成能)。
ASTM国際標準化機構	ASTM F2903-11 Standard Guide For Tissue Engineered Medical Products (TEMPs) For Reinforcement Of Tendon And Ligament Surgical Repair	2020年1月廃止	腱および靱帯の外科的修復の補強のための組織工学的医療製品(TEMPs)の標準ガイド 腱や靱帯の外科的修復を機械的に(機能的に)補強することを目的とした組織工学的医療製品(TEMP)の開発、製造、提供に携わる個人および組織向けの資料として作成されたものである。
ASTM国際標準化機構	ASTM F2383-11 Standard Guide For Assessment Of Adventitious Agents In Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	2020年1月廃止	組織工学医療製品(TEMPs)に含まれる不純物の評価に関する標準的な指針 組織工学的医療製品(TEMPs)の製造、供給および規制に携わる個人および組織 のためのリソースとして作成されたもの。不定形生物やその副産物に関する安全性リスクの評価方法について解説している。
ASTM国際標準化機構	ASTM WK64460	開発中 2018年6月開始	筋肉再生に使用される材料の前臨床試験に関する考察のための新しいガイド 科学的根拠に基づいた筋移植に関する情報を提供し、有効性を実証するために使用される動物モデルの長所と短所の紹介。
ASTM国際標準化機構	ASTM WK80957 New Guide for Template for Environmental Monitoring (EM) Trend Report	開発中 2022年2月開始	製薬プロセスにおける粒子状物質に関する清浄度の報告および分類のための新実施事項 粒子状物質に関する製薬工程の清浄度の報告及び分類を規定する規格(現在は規格が存在しない)。
ISO国際標準化機構	ISO/FDIS 24190 Biotechnology — Analytical Methods — Risk-based approach for method selection and validation for rapid microbial detection in bioprocesses	開発中、 2019年開始	バイオテクノロジー - 分析方法-バイオプロセスにおける迅速な微生物検出のためのメソッドの設計とバリデーションのためのリスクベースアプローチ 迅速な微生物試験(RMTM)のバリデーションを行うための柔軟でリスクベースの枠組みを提供する。西郷治療製造における迅速な微生物検出法の設計、バリデーションおよび使用のための定義この文書は、迅速な微生物検出細胞治療製品製造のための方法の設計、選択及びバリデーションに関する 定義、ガイドライン、フレームワーク及びリスクに応じたアプローチを提供するものである。 本書は、細胞医薬品の製造に関連する一般的な要求事項及びリスクを含み、個々の細胞 医薬品に固有の製造工程の違いに対応する柔軟性を備えている。この文書は主に細胞治療製品製造における無菌性試験について述べている。この文書は他の細胞由来の治療用製品の製造に適用することができる。本書はインプロセス及び最終製品試験の両方で使用される迅速微生物試験法(RMTMs)に焦点を当てる。 細胞治療製品の製造におけるウイルス検査はこの文書に含まれていない。、ガイドライン、フレームワークおぼ日リスクベースのアプローチを提供する。
ISO国際標準化機構	ISO 22442-2:2020 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Part 2: Controls on sourcing, collection and handling	2020年改訂	この文書は、体外診断用医療機器以外の動物由来材料を使用する医療機器の製造のための動物 及び組織の調達、収集及び取扱い(保管及び輸送を含む)についての管理に関する要求事項を 規定している。ISO22442-1に記載されたリスクマネジメントプロセスで要求される場合に適用される。 注:選択的調達は伝達性海綿状脳症(TSE)のリスク管理、すなわち、ウシ、ヒツジ、ヒツジ科の動物、シカ、ヘラジカ、ミンク、ネコ由来の動物組織及び／又はその派生物を利用する場合に特に重要である。本文書は、医療機器におけるヒト組織の利用を対象としない。この文書は、医療機器の製造の全段階を管理するための品質管理システムを規定するものではありません。
ISO国際標準化機構	ISO 22442-3:2007 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives -- Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents	2007年発行	ISO 22442 の本編は、動物組織又は動物組織由来の製品を利用する医療機器(体外診断用医療機 器を除く)の製造過程における、ウイルス及び TSE 関連物質の除去及び／又は不活性化のバリデーションに に関する要求事項を規定するもので、非生存又は生存不能となった動物の組織又は製品を利用する。ISO 22442-1に記載されたリスクマネジメントプロセスで要求される場合に適用される。その他の伝達性及び非伝達性の物質には適用されない。 注1 リスクの分析及び管理は、ISO 22442-1に記載されている。滅菌に使用される従来のプロセスは、医療機器用の動物組織の処理に使用する場合、伝達性海綿状脳症の原因物質を完全に不活性化する効果があることは示されていない。選択的な調達が極めて重要である(ISO 22442-1、ISO 22442-2 参照)。 注2 ISO 11135、ISO 11137、ISO 11737-1、ISO 13408、ISO 14160、ISO 14937 およびISO 17665は、細菌、カビおよび酵母に関連する場合がある(文書を参照)。ISO 22442 のこの部分は、医療機器における人体組織の利用を対象としていない。ISO 22442 のこの部分は、医療機器の製造の全段階を管理するための品質管理システムを規定するものでない。 注3)ISO22442-2のこの部分は、製造中の完全な品質マネジメントシステムを持つことは要求事項ではないが、品質マネジメントシステムのいくつかの要素に対する要求事項を規定している。医療機器の製造又は再加工の全段階を管理する品質マネジメントシステムの規格(ISO 13485 を参照)に注意を喚起している。ISO22442 の本編で要求される品質マネジメントシステムの要素は、ISO13485 に適合する品質マネジメントシステムの一部を構成することができる。 ISO22442 のこの部分は、除去及び／又は不活性化の方法が医療機器の適合性に及ぼす影響 を考慮しない。医療機器の意図された使用に対する適合性に及ぼす除去及び／又は不活性化の方法の影響に ついては考慮しない。
PMDA 独立政法人 医薬品医療機器総合機構	厚生労働省令 第169号 (医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令)	2014年改訂	医療機器および体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準 製造販売業者に適用される規格であり、ISO13485:2003の4～8項と同一の基本的な西欧管理および品質管理に関する要求事項が記載されている。ISO13485:2003の4～8項に相当する品質マネジメント(QMS)の要求事項を規定したもので、顧客および適用される規格に適合下医療機器および関連サービスを一貫して提供する能力を組織が証明しなければならないものである。
PDA 非経口医薬品協会	TR57-2	2015年発行	バイオテクノロジー製品の分析法開発及び適格性評価 公式の規格ではないが、バイオテクノロジー製品の分析法ライフサイクルの開発および適格性確認部分について実用的リスクに基づいたガイダンスを提供する。
PDA 非経口医薬品協会	TR57	2012年発行	バイオテクノロジー製品の分析法バリデーションと移管 公式な規格ではないが、リスクベースの適切な分析法バリデーション(AMV)試験を設計し、適切なプロトコルの受け入れ基準を設定するために関係者が過去のデータと知識を効率的に使用できるよう、実用的かつ戦略的なガイダンスを提供する
ISO国際標準化機構	ISO 15193:2009 In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for content and presentation of reference measurement procedures		体外診断用医療機器-生体由来試料中の量の測定-基準測定手順の内容及び表示に関する要求事項 ISO 15193:2009 は、体外診断用医療機器及び医療検査室における基準測定手順の内容に関する要求事項を規定している。 ISO 15193:2009 は、微量量又は有理量の値を提供する基準測定手順に適用する。附属書 A は、公称特性及び順序量に関する情報を提供する。 ISO 15193:2009 は、基準測定手順として機能する文書を作成することを意図する検査医学の様々な分野の一つ に関与するあらゆる個人、団体又は機関にとって有効である。
ISO国際標準化機構	ISO 15194:2009 In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation		体外診断用医療機ISO 15194:2009 は、ISO 17511 に従って高次の計量標準とみなされるための認証 標準物質及びその補足文書の内容に対する要求事項を規定しています。この規格は、一次測定標準、二次測定標準及び国際標準器として分類される認証標準物質に適用され、校正物質又は真度校正物質として機能します。ISO 15194:2009 は、値決定のためのデータ収集方法、割り当てられた値及びその測定の不確かさを提示する方法に関する要求事項についても規定しています。 ISO 15194:2009 は、微量量または有理量の割り当て値を持つ認証標準物質に適用されます。附属書 A は、公称特性及び順序量に関する情報を提供します。 ISO 15194:2009 は体外診断用測定システムの一部である標準物質には適用されませんが、多くの要素が参考になる可能性があります。器-生体由来試料中の量の測定-認証標準物質に対する要求事項及び添付文書の内容
ICH 医薬品登録技術基準の調和に関する国際会議	ICH Q8 (R2): Pharmaceutical development	2009年発行	共通技術文書(ICH ガイドライン M4)のモジュール 3 の範囲で定義される医薬品について、3.2.P.2 節(医薬品開発)の内容に関するガイダンスを提供することを意図している。医薬品開発の項では、製品及びその製造工程の開発に科学的アプローチ及び品質リスクマネジメントを適用することによって得られた知見を提示する機会を提供するものである。
BSI 英国規格協会	PAS 84:2012 Cell therapy and regenerative medicine. Glossary	2012年発行	細胞治療と再生医療用語集 再生医療分野で一般的に使用される用語を定義し、現在英国で産業界、規制当局、政府、学会で使用されている用語の意味について明確なガイダンス
EDQM 欧州医薬品品質理事会	EP2.6.34: Host-cell protein assays	2017年発行	宿主細胞タンパク質アッセイ 組換えDNA技術で得られた製品に宿主細胞タンパク質が許容レベルまで残存しているかどうかを試験するために用いる試験法の開発及びバリデーションに関するガイダンスを提供する。正確性、特異性、精度、範囲、堅牢性、定量限界、検出限界、直線性を決定するための試験法選択基準及びバリデーション方法について説明。
ICH 医薬品登録技術基準の調和に関する国際会議	ICH Q5A(R1): Guideline for viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin quality of biotechnological products	1997年発行	ヒトまたは動物由来(すなわち、哺乳類、鳥類、昆虫)の特徴づけられた細胞株から得られるバイオテクノロジー製品のウイルス安全性の試験と評価に関するもので、販売申請/登録/パッケージで提出されるべきデータの概要を示している。この文書の目的は、ウイルス試験、ウイルスクリアランスの評価のための実験、およびウイルス試験とウイルスクリアランス試験の設計のための推奨されるアプローチのための一般的なフレームワークを提供することである。

ICH 医薬品登録技術基準の調和に関する国際会議	ICH Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process		原薬または製剤の製造工程に変更が加えられる前と後のバイオテクノロジー／生物学的製 品の比較可能性を評価するための原則を提供するものである。したがって、本ガイドラインは、製造工程の変更が医薬品の品質、安全性及び有効性に悪影響を与えないことの証拠となる関連技術情報の収集を支援することを意図している。 医薬品有効成分に関する訂正製造規範ガイド 適切な品質管理体制のもとで医薬品原薬(API)を製造するための適正製造規範(GMP)に関するガイダンスを提供する。また、原薬お品質および純度が、原薬の意図する、または原薬が有すると表現されている特性を確実に満たすための一助となることを意図している。 製造という用語は、原薬の受入、製造、包装、再包装、表示、再表示、品質管理、放出、保管、および配布のすべての業務を含むものと定義され、また、原薬の製造に関連するすべての業務も含まれる。
ICH 医薬品登録技術基準の調和に関する国際会議	ICH Q7: Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients	2000年発行	適切な品質管理体制のもとで医薬品原薬を製造するための適正製造規範(GMP) に関するガイダンスを提供することを目的とするものである。また、原薬に求められる品質及び純度を確保するための一助となることを意図している。本ガイダンスでは、製造という用語は、原薬の受入、製造、包装、再包装、表示、再表示、品質管理、放出、保管、及び分配の全ての作業とそれに関連する管理を含むと定義されている。本ガイダンスでは、「現行のGMP」と「GMP」という用語は同等に扱われている。
ISO 国際標準化機構	ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation	2016年発行	医療用生体材料の移植後の局所的影響を評価するための試験方法を規定する。 ISO 10993のこの部分は、以下の材料に適用される。 - 固形で非吸収性のも - 非固体(多孔質材料、液体、ゲル、ペースト、微粒子など)、および - 分解性および/または吸収性で、固体または非固体である可能性があります。 試験試料は、材料の生物学的安全性の評価に適した部位及び動物種に移植される。 材料の生物学的安全性の評価に適した部位および動物種に移植される。これらの移植テストは、試験サンプルの生物学的安全性の観点からの性能を評価または決定することを意図したものではありません。 これらの移植試験は、機械的あるいは機能的な負荷の観点から試験サンプルの性能を評価あるいは決定することを意図していない。また、以下のような臨床適応症で局所的に使用されることを意図した医療機器にも適用されます。この部分は、局所的な組織反応を評価するために、表面または裏面が破壊された可能性のある臨床適応症で局所的に使用することを意図した医療機器にも適用できます。 局所的な影響は、試験サンプルによる組織反応と、医療機器に使用されている対照物質による組織反応とを比較することで評価されます。臨床的な許容性と生体適合性の特性が確立されている医療機器に使用されているコントロール材料によるものとの比較によって評価される。試験方法の目的は、インプラント後の組織反応の履歴と変化を特徴付けることである。特に分解性/吸収性材料については、材料の分解特性とその結果としての組織反応を明らかにする必要がある。全身毒性、発癌性、催奇形性、変異原性については扱っていない。 しかし、局所的な生物学的効果の評価を目的とした長期的な埋込み試験により、これらの特性のいくつかを知ることができるかもしれない。移植により実施される全身毒性試験 は、ISO 10993 の本編の要求事項を満たす可能性がある。局所影響と全身毒性の複合試験を実施する場合 局所的影響と全身的影響を評価するための複合的な試験を実施する場合、両規格の要求事項を満たす必要がある。
ISO 国際標準化機構	ISO/WD 10993-6 Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation	改定 開発中	医療用生体材料の移植後の局所的影響を評価するための試験方法を規定する。 ISO 10993のこの部分は、以下の材料に適用される。 - 固形で非吸収性のも - 非固体(多孔質材料、液体、ゲル、ペースト、微粒子など)、および - 分解性および/または吸収性で、固体または非固体である可能性があります。 試験試料は、材料の生物学的安全性の評価に適した部位及び動物種に移植される。
ISO 国際標準化機構	ISO10993-9:2019 Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products	2019年改訂	この文書は、in vitro 劣化試験の計画及び実施を通じて、医療機器の潜在的な劣化及び観察された劣化を系統的に評価するための一般原則を示すものである。 これらの試験から得られた情報は、ISO 10993 シリーズに記載されている生物学的評価で使うことができる。この文書は、体内で分解するように設計された材料と、分解することを意図していない材料の両方に適用される。 本文書は以下の用途には適用されない。 a) 純粋に機械的なプロセスによって生じる劣化の評価。 この種の分解生成物の製造方法は、特定の製品規格に記載されている場合、その規格に記載されている。このタイプの劣化生成物の生成方法は、利用可能な場合、特定の製品規格に記載されている。 b) 分解生成物ではない、溶出可能な成分。 c) 患者の身体に直接または間接的に接触しない医療機器またはコンポーネント。
ISO 国際標準化機構	ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for skin sensitization	2010年発行	医療機器の生物学的評価-第10部:刺激性及び皮膚感作性のための試験 医療機器とその構成材料について、刺激性と皮膚感作性を商事させる可能性についての評価手順を刺激性についてはin silicoおよびin vitroの経皮曝露法を含む試験前の検討事項、刺激性および感作性、試験手順の詳細、および医療機器の評価における重要な要素について記載
ISO 国際標準化機構	ISO 10993-12:2012 Biological evaluation of medical devices -- Part 12: Sample preparation and reference materials	2012年発行	医療機器の生物学的評価-第12部:試料調整と標準物質 ISO 10993の1つ以上の部分にしたがって、生体系における医療機器試験のための試料の準備と標準物質の選択の手順に関する要求事項を聞いて医師、ガイダンスを提供する。本文書は以下の事項を取り扱う。 - 試験用試料の選択 - 医療機器から代表的な部分を選択すること。 - 試験サンプルの調製 - 実験的コントロール - 標準物質の選択と要件。 - 抽出物の調製 この文書は生細胞には適用されないが、生細胞を含む組合せ製品の材料または医療機器に関連することがある。
ISO 国際標準化機構	ISO/TR 10993-33:2015 Biological evaluation of medical devices -- Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity -- Supplement to ISO 10993-3	2015年発行	医療機器の生物学的評価－第33部:遺伝毒性を評価するための試験に関するガイダンスーISO10993－3への追補 遺伝毒性試験に関する規制機関間の見解の相違を記述したもの。試験の選択と試験の実施に関するガイダンスを容易にするための背景情報を提供。遺伝毒性を検出するためのin vitro試験など様々な試験方法について情報を記載 遺伝毒性試験については、各規制機関の見解に違いがある。本テクニカルレポートの目的は、試験の選択を容易にするための背景情報を提供することである。および試験の実施に関するガイダンスを提供することである。
ISO 国際標準化機構	ISO13019:2018 Tissue-engineered medical products -- Quantification of sulfated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis	2018年発行	組織再生医療製品－軟骨形成評価のための硫酸化グリコサミノグリカン(sGAG)の定量化 間接軟骨、半月板、弾性軟骨、および組織工学軟骨コンストラクトの主要な細胞外マトリックス成分の1つである硝酸化グリコサミノグリカン(sGAG)の定量試験方法を規定するものである。
ISO 国際標準化機構	ISO 13485:2016 Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes	2016年発行	医療機器-品質マネジメントシステム－規制目的での要求事項 組織が顧客および適用される規制要件を一貫して満たす医療機器および関連サービスを提供する能力を実証する必要がある場合の品質マネジメントシステムの要求事項を規定するもの
ISO 国際標準化機構	ISO 14155:2020 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice	2020年改訂	人間を対象とした医療機器の臨床試験－適正臨床規範 規制目的で医療機器の安全性または性能を評価するために、ヒトを対象として実施される臨床試験の計画、実施、記録および報告に関する優れた臨床実践について述べる。 ISO 14155:2011は、被験者の権利、安全および福利を保護し、臨床試験の科学的実施および結果の信頼性を確保し、依頼者および治験責任者の責任を定義し、規制当局を支援することを意図した一般的な要件を規定している
ISO 国際標準化機構	ISO/TR 16379:2014 Tissue-engineered medical products -- Evaluation of anisotropic structure of articular cartilage using DT (Diffusion Tensor)-MR Imaging	2014年発行	本テクニカルレポートは、関節軟骨疾患の治療法評価のために作成され、生体内の軟部組織の形態を非侵襲的に観察できるMRI応用技術である拡散テンソル画像による膝関節軟骨の構造評価結果についてまとめたものである。本テクニカルレポートは、膝関節軟骨疾患の再生医療等への応用を想定しています。再生治療として軟骨細胞や組織を生体内に移植した後、関節軟骨としての再生を評価するために経時的な診断が必要であるが、主にこの目的で使用される関節鏡は侵襲性が高く、また単純な表面性状の観察では構造を評価することができない。また、X線撮影やCTは関節軟骨を描出することができず、被爆の問題もある。関節軟骨の主成分であるコラーゲン繊維は、関節面の潤滑機能を果たするために関節面に平行な表面層、荷重を分散させるランダム構造を持つ中間層、荷重を支えるために垂直方向に配向した深層がある。この3層構造の異方性は、ヒアルロン酸軟骨の構造の特徴であり、関節軟骨の潤滑機能を示すメカニズムである。そこで、コラーゲンの異方性を評価することで、関節軟骨を評価できないかと考えています。MRI技術は、生体内の軟部組織の形態や機能を非侵襲的に可視化することができ、DT-MRIは水分子の運動方向を伝えることができる。繊維組織では、水分子の運動方向が繊維の配向方向に制限されるため、水分子の運動方向は繊維の配向方向と一致する。したがって、DT-MRIを用いることで、関節軟骨のコラーゲン繊維の配向と異方性を評価することができる。このように、DT-MRIは関節軟骨の異方性データを観察するために用いられ、再生治療として関節軟骨を移植した後の経時的診断における標準的データとして使用される。
ISO 国際標準化機構	ISO 20387:2018 Biotechnology -- Biobanking -- General requirements for biobanking	2018年発行	バイオテクノロジー－バイオバンキングーバイオバンキングに関する一般要求事項 バイオバンクの能力、公平性、一貫下運用のための一般的な品質管理要件を規定したもので、生物試料やデータ収集が適切な品質であることを保証するための品質管理要件も含まれる。この文書は、研究開発のためのヒト、動物、植物、原生生物、多細胞生物および微生物材料のバイオバンキングを含む、バイオバンキング活動を行うすべての組織に適用される。
ISO 国際標準化機構	ISO/TR 22758:2020 Biotechnology -- Biobanking -- Implementation guide for ISO 20387	2020年発行	バイオバンキングーISO20387のための実施ガイド ISO 20387に含まれる能力および品質に関する要求事項を満たす方法について、バイオバンクにガイダンスを提供するものである。これらの要求事項をバイオバンクの品質管理システムび導入するために使用できる明確化、説明、例、および除外事項を提供する。この文書はヒトのバイオバンクを含む、バイオバンキングを行うすべての組織が使用することができる。

ISO 国際標準化機構	ISO/TS 24560-1:2022 Tissue-engineered medical products — MRI evaluation of cartilage — Part 1: Clinical evaluation of regenerative knee articular cartilage using delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) and T2 mapping	2022年発行	本書は、ヒトのdGEMRICおよびT2-mapping MRIによる関節軟骨の組成と構造を評価するためのパラメータ設定と操作方法を、その代表的な例を挙げて決定するための原則を示すものである。 本書で紹介する方法は、膝関節に使用される組織工学的軟骨やその他の軟骨再生製品の臨床効果評価に適用することを目的としており、パラメータの変更は必要であるが、他の関節の再生軟骨の評価にも適用可能である。本書では、1,5 Tまたは3,0 T磁気共鳴画像装置でdGEMRICおよびT2-mapping法を用いて再生軟骨の水分量、グリコサミノグリカン(GAG)濃度、コラーゲン繊維の濃度および配向性を経時的に評価する方法を説明する。
PMDA 独立政法人 医薬品医療機器総合機構	厚生労働省告示 第210号	2004年発行	生物由来材料に関する基準 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、およびその製造工程で使用されるヒトやほかの生物(植物を除く)由来の成分や材料(添加物、培地など)を対象とするものである。体外診断用医薬品党、人体に直接使用されない製品や血液製剤に使用される原材料も含まれる。なお、原料やワクチン等の製造に使用される微生物やウイルスについては、本標準医薬品の品質、有効性、安全性を確保する。
PMDA 独立政法人 医薬品医療機器総合機構	厚生労働省の届出： 自家用第0208003号 同種異系第0912006号	発行済	加工製品に由来する品質と安全性の確保に関するガイドライン細胞・組織 遺伝子治療を目的として加工され、しようされる予定のヒトまたは動物の細胞の品質と安全性を確保するためのガイドラインが含まれる。これらの細胞は、身体構造の再構築、復元、形成あるいは治療または病気を予防する
PMDA 独立政法人 医薬品医療機器総合機構	厚生労働省 第1314号 平成12年12月26日付け 医薬発第1314号	発行済	ヒト幹細胞を加工下製品に係る品質および安全性の確保に関する指針 細胞・組織を原料とする医薬品の品質と安全性を確保するために、細胞・組織の取り扱いに関する基本的な要件を示したもの。その目的は、科学的・倫理的な有効性を高めること
ASTM国際	ASTM F2902-16 Standard Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implants	2016年発行	本ガイドは、移植可能な合成高分子吸収性デバイスの化学的、物理的、機械的、生体適合性、前臨床評価に関する一般的なガイドラインを記載するものである。また、本ガイドは、吸収性インプラントまたはインプラントコンポーネントを評価する際に有用であり、考慮すべき評価方法について記載している。
ISO 国際標準化機構	ISO/CD 10993-3 Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive and developmental toxicity	改定 開発中	(改定前の概要) ISO 10993のこの部分は、医療機器での使用を意図した生体材料の移植後の局所的な影響を評価する ための試験方法を規定するものである。 ISO 10993のこの部分は、以下の材料に適用される。 - 固形で非吸収性のもの - 非固体(多孔質材料、液体、ゲル、ペースト、微粒子など)、および - 分解性および/または吸収性で、固体または非固体である可能性があります。 試験サンプルは、材料の生物学的安全性の評価に適した部位および動物種に移植される。これらの移植試験は、機械的または機能的な負荷の観点から試験サンプルの性能を評価または判定することを意図していない。ISO 10993のこの部分は ISO 10993のこの部分は、局所的な組織反応を評価するために、表面または裏面に破壊された可能性のある臨床適応症で局所的に使用することを意図した医療機器にも適用することができます。 局所的な影響は、臨床的な許容性と生体適合性の特性が確立されている医療機器に使用されているコントロール材料による組織反応と試験サンプルによる組織反応を比較することで評価されます。試験方法の目的は、インプラント後の組織反応の履歴と変化を特徴付けることである。 試験方法の目的は、医療機器/生体材料の移植後の組織反応の履歴と進展(材料の最終的な統合または吸収/分解を含む)を特徴付けることである。 特に分解性/吸収性材料については、材料の分解特性及びその結果としての組織反応を決定する必要がある。 ISO 10993 のこの部分は、全身毒性、発がん性、催奇形性、変異原性については扱っていない。しかし、局所的な生物学的影響の評価を目的とした長期的な移植試験により、これらの特性の一部を把握することができるかもしれない。移植による全身毒性試験は、ISO 10993 の本編の要求事項を満たす可能性がある。局所影響と全身影響の複合試験を実施する場合は、両規格の要求事項を満たす必要がある。
ISO 国際標準化機構	ISO/AWI 10993-7 Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals	改定 開発中	ISO 10993-7:2008 は、個々の EO 滅菌医療機器における残留エチレンオキシド (EO) およびエチレン クロロヒドリン (ECH) の許容限度、EO および ECH の測定手順、機器を出荷するための準拠性判定方法について規定し ています。また、ガイダンスや規格の適用方法を示すフローチャートなど、その他の背景も情報提供のための付属文書に含まれています。 患者との接触がない EO 滅菌機器(例:体外診断用機器)は、ISO 10993-7:2008 の対象ではありません。
ASTM国際	ASTM F3225-17(2022) Standard Guide for Characterization and Assessment of Vascular Graft Tissue Engineered Medical Products (TEMPs)	2022年確認	1.1 本ガイドは、血管の外科的修復、置換、シャント、及び／又はバイパスに使用することを目的とした組織工学医療製品(TEMP)の開発、製造、供給、規制に携わる個人及び組織向けの資料として作成されたものである。このガイドは、TEMP人工血管のin vitro評価に関連する使用を意図している。In vitro 細胞特性評価及び in vivo 試験は、この標準ガイドの適用範囲外である。 1.2 本標準は、その使用に関連する安全上の懸念事項(もしあれば)をすべて扱うことを意図したものではありません。使用に先立ち、適切な安全、健康、および環境対策を確立し、規制上の制限の適用性を判断す ることは、本標準の使用者の責任である。 1.3 この国際規格は、世界貿易機関の貿易の技術的障害(TBT)委員会が発行した「国際規格、ガイド及び勧告の開発のための原則に関する決定」で定められた国際的に認められた標準化に関する原則に従って開発 されたものである。
ISBER 国際生物・環境リポジトリ学会	ISBER Best Practices for Repositories (Fourth Edition) ISBR リポジトリのためのベストプラクティス	2018年発行	生物試料および環境試料の収集・保管に関する最も効果的な実施方法についてのガイダンスを提供するもの。これは規格ではないが、標本の収集、長期保存、検索、配布に関するエビデンスに基づく、また、コンセンサスに基づく実務が含まれる。
ASTM国際	ASTM F2739-19 Standard Guide For Quantifying Cell Viability And Related Attributes Within Biomaterial Scaffolds	2019年発行	1.1 このガイドは組織工学的医療製品(TEMP)に用いられるような多孔質及び無孔質、硬質又は軟質の生体材料足場内の生細胞及び非生細胞の数及び分布を評価するために用いることができる細胞生存率試験法の資料である。 1.2 このガイドでは、利用可能な技術の概要を提供するだけでなく、正確な細胞生存率分析の妨げとなる可能性のある材料固有の細胞アッセイとの相互作用について説明し、足場材料と細胞生存率アッセイの相互作用を回避または考慮する方法、あるいはその両方に関するガイダンスを含んでいる。 1.3 これらの方法はin vitroで培養された細胞を含む三次元足場や、生 体内移植後に回収された足場/細胞コンストラクトに使用す ることができる。体材料スキャフォールド(足場)内の細胞生存率および関連属性の定量化のための標準ガイド 組織工学的医療製品(TEMP)に用いられるような、多孔質及び無孔質、硬質又は軟質の生体材料足場内の生細胞及び非生細胞の数と分布を評価するために用いることができる細胞生存率試験方法の資料である。
ASTM国際	ASTM F2791-15 Standard Guide For Assessment Of Surface Texture Of Non-Porous Biomaterials In Two Dimensions	2015年発行	非多孔性生体材料の表面テクスチャーの2次元評価に関する標準ガイド 非多孔性生体材料の表面形状を2次元で評価するための標準ガイド 1.1 このガイドでは、表面の地形的特徴を測定するために利用できるよう一般的な方法をいくつか説明し、それらを定量化するために使用されるパラメータの概要を提供します。生体材料表面のテクスチャを表す一連のパラメータを確実に導き出すことができることは、in situで有害な生体反応を引き起こす可能性のある安全かつ効果的な埋め込み型医療機器を製造する上で重要な点である。 1.2 本ガイドは、平均孔径が約50nm(0.05 μm)を超える多孔質構造への適用を意図していない。 1.3 SI単位で記載された値は、標準とみなされる。この規格には、他の測定単位は含まれない。 1.4 この規格は、その使用に関連する安全上の懸念事項(もしあれば)をすべて取り扱うことを意図したものではありません。この規格の使用者は、使用前に適切な安全衛生習慣を確立し、規制上の制限の適用性を判断する責任 を負う。
ASTM国際	ASTM F2664-19 Standard Guide For Assessing The Attachment Of Cells To Biomaterial Surfaces By Physical Methods	2019年発行	物理的手法による生体材料表面への細胞接着の評価のための標準ガイド 細胞と表面との間に形成される接着結合の強さと、基材に接着した細胞を剥離するのに必要な力を測定するために使用できるプロトコルを記述したもの。
ASTM国際	ASTM F3088-22 Standard Practice for Use of a Centrifugation Method to Quantify/Study Cell-Material Adhesive Interactions	2022年発行	細胞-材料間接着剤相互作用の定量化/研究のための遠心分離法の使用に関する標準的な実施事項 継代や処理による細胞の接着特性の変化を検出するために使用できる、遠心分離による細胞接着アッセイについて説明するもの。細胞を基質から剥離するのに必要な力を測定する。
IEC 国際電気標準会議	IEC 31010:2019 Risk management - Risk assessment techniques	2019年改訂	リスクアセスメント- リスクアセスメント技法 リスクアセスメントのための体系的な手法の選択と適用に関するガイダンスを提供。特に安全性を取り扱っておらず、一般的なリスクマネジメントの規格であり、安全性に関する言及は純粋に情報提供の性格をもつものである。
ISO 国際標準化機構	ISO/DIS 24421 Biotechnology — Minimum requirements for optical signal measurements in photometric methods for biological samples	開発中、 2020年 6月開始予定	バイオテクノロジー-バイオテクノロジー- 生体試料の光測定法における光信号測定の最小要件 本書は、生体試料の定性的あるいは定量的な特性評価に用いられる光計測法において、光信号の正確な計測を支援するための最小限の要求事項を規定したものである。 本書では、例えば、生物発光、化学発光、蛍光によって生成される光信号や、吸収による光の変化として検出される光信号が含まれる。 本書は、生体試料の測定のための光計測法において使用される光信号測定器の検証について、光リファレンスの使用に関する考察を含めて述べている。 本文書は生体試料測定ワークフローに関する分野別または用途別の性能基準を提供するものではない。該当する場合、ユーザーは既存の分野別または用途別の規格、あるいはその両方を参照すること もできる。
PDA 非経口医薬品協会	TR 67 Exclusion of Objectionable Microorganisms from Nonsterile Pharmaceuticals, Medical Devices, and Cosmetics	2014年発行	非滅菌医薬品、医療機器および化粧品からの分離可能な微生物の除去について 非滅菌製品の製造業界に対して、製造および保管に伴う微生物リスクをどのように管理するか、また、非滅菌製品中のどの分離株が好ましくない微生物とみなされるかをどのように判断するかについての指針を提供する。

United States Pharmacopeia (USP) 米国薬局方	USP <1046> 細胞を利用した先端治療と組織培養製品	2020年11月発行	この情報の章では、細胞や組織を基にした製品の開発における考慮事項の包括的な概観を提供する。この章では、細胞や組織を基にした製品の安全性と有効性を確保するための製造、成分調達、特性評価に関する問題を含んでいる。
PDA 非経口医薬品協会	TR 75 Technical Report No. 75 (TR 75) Consensus Method for Rating 0.1μm Mycoplasma Reduction Filters (single user digital version)	2016年発行	0.1マイクロミクロンマイコプラズマ・レスキューフィルターの評価に関するコンセンサス方法 正式な規格ではないが、ユーザーとフィルターメーカーにマイコプラズマ低減フィルターのベストプラクティスについて教育し、メーカーが主張するマイコプラズマ低減を立証するための特定のろ過試験方法と要請対象の実施を提案するもの
CLSI 米国臨床検査標準協会	EP23-A リスクアセスメントに基づく検査室品質管理:承認されたガイドライン	2011年発行	検査施設が測定システム、検査施設の環境、検査の臨床応用の特定の組み合わせ多品質管理計画を作成するのに役立つ、リスク管理に関するガイダンスを提供する。 リスクマネジメント。
ISO 国際標準化機構	ISO 10993-4:2017 Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood	2017年発行	医療機器の生物学的評価―第4部 :血液との相互作用のための試験の選択 医療機器と血液との相互作用を評価するための一般的要件を規定する a)ISO10993-1で定義された使用奥的および接触時間に基づく血液と接触する医療機器の分類 b) 血液と機器の相互作用の評価を支配する基本原則 c) 特定のカテゴリリーに従った試験の構造的選択の根拠、原則と結合している
AABB Association for the Advancement of Blood & Biotherapies 血液・バイオ治療推進協会	Standards for Relationship Testing Laboratories (14th Edition)	2020	これらの文書は、従業員の資格、偽造された可能性のある文書の施設監視、および非保管用件の識別を含む分野における関係検査機関の要件を概説するものである。この規格は、検査室職員の安全な作業環境と同様に、許容できる結果に寄与する方針、プロセス、手順の開発および維持において、重要な助けとなることを意図している。
ISO 国際標準化機構	ISO 20399:2022 Biotechnology — Ancillary materials present during the production of cellular therapeutic products and gene therapy products	2022年発行	バイオテクノロジー細胞治療製品の製造時に存在する補助材料 ヒト用細胞医薬品の製造に使用される生物由来および化学物質由来の補助材料の一貫性と品質を向上させるために、補助材料の供給者と使用者にガイダンスを提供する。補助材料のユーザー、開発者、供給者が補助材料の品質が安全で有効な最終製品につながることを確信できるようにすることを目的としている
ASHI 米国組織適合性免疫学会	N/A;Standards for Accredited Laboratories	2019年発行	認定試験所に関する基準 米国組織適合性免疫学会がヒト検体に関する検査を実施するために、検査施設が満たすべき条件を規定するもの。この規格には、熟練度試験、検査施設の品質管理に関する要求事項が含まれている。

参考資料(5)

関連学会のご意見・ご要望と審査 WG の回答

関連学会のご意見・ご要望と審査 WG の回答

脱細胞化組織利用機器審査 WG 事務局

脱細胞化組織利用機器審査 WG は、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の成果に対するご意見・ご質問、本審査 WG へのご要望等を広く収集することを目的とし、連携学会（日本バイオマテリアル学会及び日本人工臓器学会）を対象として、評価指標案を事前公開いたしました（意見募集期間：令和 5 年 10 月 16 日～令和 5 年 11 月 2 日）。これを受け、学会メンバーの方々より別添に示したご意見・ご要望を頂きましたので、審査 WG の回答と併せてご紹介致します。

学会名	項	コメント or 修正	ご意見等の該当箇所等	ご意見等の内容	審査 WG 回答
バイオマテリアル 学会	全体	コメント		各項目で、必須なのか、対応しなくても良いのか、生物安全性試験の様に、必須事項を、見やすい星取表のようにならないものですか。	コメントいただきありがとうございます。3項にありますように、基本的には必要と思われる項目となっています。判断が困難な場合は PMDA にご相談いただけますと幸いです。
バイオマテリアル 学会	2.	コメント	「除去する脱細胞化プロセスを経て得られた」	除去されきつてなくても対象となるということでしょうか。	コメントいただきありがとうございます。細胞の構成成分について 100%除去を目指すものではありませんので対象となります。従って、「内在する生細胞を死滅させる工程及び、 <u>死滅した細胞の構成成分を除去する脱細胞化プロセスを経て得られた</u> 」と修正いたしました。修正に伴い、文章中の「細胞成分」を「細胞の構成成分」に修正いたしました。
バイオマテリアル 学会	3.	コメント	当該機器は、自己組織に置換され、生体内で分解・吸収されることを意図した機器、並びに、置換されずに利用される機器のどちらか一方又は両方の特性を有する。	何も限定されておらず、「全て」ということでしょうか。不要ではないでしょうか。何かを排除されていますか？	除去率に関しては、リスクベネフィットバランスや、開発のコンセプトにより判断することとなります。なお、生細胞が残っている場合は医療機器の対象外となります。
バイオマテリアル 学会	(2) ②イ	コメント	患者に有害な影響を及ぼす可能性がある	数値的記述をして引用論文を明示したほうが良い。この文章だけ読むと、ネガティブな内容のみが伝わると思われます。	コメントいただきありがとうございます。全く置換されずに利用される機器は対象外なので、「当該機器は、生体内で分解・吸収され、自己組織に置換され得る特性を有する。」に修正いたしました。
バイオマテリアル 学会	全体	コメント	「必要に応じて」	これは、開発者が必要かどうかを判断して良いということでしょうか。不要であることのエビデンスを添えることが要求されますか。当局が判断するならば、結局、必須事項のようになってまいります。	コメントいただきありがとうございます。ご理解の通り、開発者が判断する内容となりますが、不要である根拠が必要となる場合もあります。懸念がある際には、PMDA にご相談いただければと存じます。

学会名	項	コメント or 修正	ご意見等の該当箇所等	ご意見等の内容	審査 WG 回答
人工臓器学会	全体	コメント		本学会から3名委員がでて十分に議論が されており、このまままで問題ない。	コメントいただきありがとうございます。 コメントいただきありがとうございます。