

令和 4 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 5 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. 調査報告	
(1) 厚労省調査報告書：日米欧生物由来製品の規制概要.....	5
(2) TF 調査報告書：米国における製品調査及び脱細胞化組織特有の評価項目整理	7
(3) 事務局調査報告書：メーカーヒアリング、ASTM 整理資料	13
4. 参考資料	
(1) TF 会議議事概要	23
(2) WG 会議議事概要	49
(3) 合同検討会報告資料.....	59

はしがき

組織・臓器に障害・欠損・不全が認められた場合に、最終的な治療手段として臓器移植に頼らざるをえないケースが未だに多い現状がある。しかしながら、ドナー不足、ウイルス感染などの問題から、臓器移植に代わる治療手段の確立が重要な課題となっている。これらの問題を解決する手段として、ポリマーや金属による人工臓器の開発が注目されてきた。

人工臓器による治療は、安定した製品の供給、ウイルス感染の危険性の低減などの観点から、古くからその完成が熱望されてきた。コンタクトレンズ、人工歯根、人工関節、大口径の人工血管など、人工臓器開発には多くの成功例が存在し、現代の我々の生活になくてはならないものとなっている。

一方、人工材料で作製した人工臓器は生体機能代替性、耐久性、生体適合性などに問題があり、実用化が困難な臓器も多数存在する。生体内の臓器は、血液と直接的な接触、または緻密な毛細血管網と共存する形で間接的な接触を介して機能している。したがって、血液や血管との反応性、すなわち血液適合性に優れた人工臓器の開発が必要不可欠である。このような背景があるにも関わらず、血液適合性に優れた人工材料の開発には限界があり、血栓形成が原因で実用化が難航している人工臓器も多数存在する。材料科学者による最先端の素材開発によって、開発の糸口がみえはじめている臓器もあるが、根治が期待される再生医療技術による臓器の開発が、強く望まれるようになった。

細胞の能力を引き出しながら臓器を再生させる再生医療研究は、1990年代にハーバード大とMITの研究者らによる研究で、広く認知されるようになった。その後、多能性幹細胞の発見や個別の細胞分化・大量培養技術の発展により、細胞の個別のポテンシャルを引き出すことに成功しつつあるが、これらの細胞を出発とする再生医療研究では、3次元的な構造をもちながらも一体化した組織として機能する再生臓器の完成にはまだ多くの基礎研究が必要とされる状況にある。一方で、生体工学分野等においては、動物の生体組織から細胞及び細胞成分を除去する脱細胞化処理を施した材料を利用した医療機器の開発が進められ、当該材料は3次元構造を保持する等の特性を有することから、移植用、再生医療用の足場材料として注目されている。

このような背景のなか、2008年に報告された脱細胞化臓器は、臓器の構造体が一定に保たれた状態で、細胞が入り機能が発揮されれば、臓器としての活動が開始される可能性を有するため、再生臓器モデルとして注目された。特に、欧米や中国では、脱細胞化臓器作製を目指した企業が多数報告されている。日本では創傷被覆材のOASISが承認され、臨床でも使用されるに至っている。

したがって、近い将来に生じると考えられる海外製品や国産製品の審査時に考慮すべき評価項目を記載した“評価指標”を作成する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は、「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」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、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)”が設置された。

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及び安全性の評価指標の作成”を目指している。本指標が、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考える。そして、本WGが取り組む評価指標が、脱細胞化製品に関わる審査を迅速化させ、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する。

脱細胞化組織利用機器審査WG座長
古川克子

令和4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 医用精密工学研究室 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 生体材料工学研究所
医療基盤材料研究部門 金属生体材料学 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 物質医学工学分野 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 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 部長

厚生労働省：

中山智紀 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長
高畑正浩 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 再生医療等製品審査管理室長
村上 まどか 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 プログラム医療機器班長
田中孝仁 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課
飯島 稔 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官

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
小野寺陽一 医療機器調査・基準部 部長
玉置俊輔 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：

雪田嘉穂 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
伴 知晃 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
友安弓子 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 課長代理
新木和孝 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
河野 健 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
大浦 由樹子 日本医療研究開発機構 創薬事業部 規制科学推進課 主幹

厚労省調査報告書

日米欧生物由来製品の規制概要

厚生省調査報告書

日米欧生物由来製品の規制概要

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課

日米欧における生物由来材料を用いた製品の規制の比較

	日本	米国	欧州
ヒト由来	生物由来製品	HCT/P	Directive 2004/23/EC on tissues and cells
	特定生物由来製品	351 HCT/P	今後、Directive 2002/98/EC on blood と合体させて改定される予定。現在パブコメ中。 医療機器に該当するものは医療機器として第三者認証
	特定生物由来製品以外の生物由来製品	361 HCT/P 最低限の処理と同種使用	
個別製品の承認が必要	個別製品の承認が必要	審査はなく、Registration and Listingのみ	
動物由来	生物由来製品 (特定生物由来製品は含まれない)	Guidance document: Medical Devices Containing Materials Derived from Animal Sources (Except for In Vitro Diagnostic Devices)	MDR and EU 722/2012
	個別製品の承認が必要	医療機器としての承認、Clearance必要	医療機器はクラスIIIとして扱われる
		参照規格：ISO 22442	

HCT/P: human cells, tissues, and cellular and tissue-based product, <https://www.fda.gov/media/109176/download>

ヒト由来製品に関するEU Directive改定の記事：<https://www.biosliceblog.com/2022/07/eu-commission-adopts-proposal-for-a-regulation-on-substances-of-human-origin/>

日米欧における医療機器規制の比較

国際分類	Class A	Class B	Class C	Class D
日本	クラスI 届出(自己認証)	クラスII 第三者認証	クラスIII 大臣承認(PMDA審査)	クラスIV
米国	Class 1 登録のみ (Listing & Registration)	Class 2 510(k)(実質的同等性審査) 審査はFDAあるいは第三者機関 最終決定はFDA	Class 3 PMA FDAが審査・承認	
		既存品との同等性が言えないものの、リスクの低いものについては De Novoプロセスによる承認。(PMA未済の審査)		
欧州	Class I 届出(自己認証) 但し、滅菌品等一部製品は第 三者認証	Class IIa	Class IIb 第三者認証	Class III

TF 調査報告書

米国における製品調査及び脱細胞化組織特有の評価項目整理

TF 調査報告書

米国における製品調査

<背景>

当該 WG の対象となる動物由来の脱細胞化組織の製品について、変化せずに組織が残留する機器と、ホスト組織に置き換わる機器の分類調査依頼を受けた。分類は不可能であるが、米国における製品調査を実施した。

<方法>

米国 Food and Drug Administration のホームページから、(decellularized) or (decellularization) or (acellular) or (acellularization)のキーワード検索を行うと共に、プロダクトコードを抽出し、動物由来組織を脱細胞化している製品を調査した。

<参考文献>

岩崎清隆，体内で組織再構築し自己組織化する新しい価値を生む膝前十字靭帯再建治療機器，医用工学ハンドブック（監修：佐久間一郎，秋吉一成，津本浩平），NTS 出版，417-424，2022 年 2 月 21 日

表 1 脱細胞化した動物由来組織の米国における製品例

(-は未記載、EOG:エチレンオキサイドガス滅菌, EDC:カルボジイミド)

製品名	企業名	厚み	滅菌方法	架橋処理	原材料	用途
Zimmer Collagen Repair Patch™	Zimmer, UK	1.5	ガンマ線	有(ジイソシアン酸)	ブタ真皮	腱板の修復
MatriStem®, Acell Vet	Acell Inc.	-	-	無	ブタ膀胱	外科的創傷治療
CuffPatch	BiometSports Medicine/Organogenesis	-	ガンマ線	有(ジイソシアン酸)	ブタ真皮	腱板の修復
Restore™	DePuy Orthopaedics Inc.	-	-	無	ブタ小腸	軟組織の補強
FortaFlex®	Organogenesis Inc.	-	-	無	ブタ小腸	心膜修復・再建
TissueMend®	Stryker Corp.	-	-	有(化学的処理)	ウシ真皮	軟組織の補強
CorMatrix ECM™	Cardiovascular Inc.	-	-	無	ブタ小腸	心膜修復・再建
SurgiMend PRS Meshed	TEI BIOSCIENCES Inc.	1	EOG	無	ウシ真皮	胸壁の再建
Permacol Surgical Implant	Covidien Inc.	-	-	有	ブタ真皮	ヘルニア修復
CollaMend	Davol Inc/Bard	-	ガンマ線	有(EDC)	ブタ真皮	ヘルニア修復
OrthAdapt®, Unite®	Synovis Orthopedic and Woundcare Inc.	0.5	-	有	ウマ心膜	ヘルニア修復
Veritas Collagen matrix	Synovis Orthopedic and Woundcare Inc.	1.6	ガンマ線	無	ウシ心膜	胸壁の再建
Fortiva	RTI Surgical	-	ガンマ線 +Tutoplast process	無	ブタ真皮	ヘルニア修復
TutoPatch	RTI Surgical	-	ガンマ線 +Tutoplast process	無	ウシ心膜	腹壁再建
Tutoplast Pericardium	RTI Surgical	-	ガンマ線 +Tutoplast process	無	ウシ心膜	慢性創傷治療

表 2 脱細胞化した動物由来組織の米国における製品例

(-は未記載、EOG:エチレンオキサイドガス滅菌, EDC:カルボジイミド)

製品名	企業名	厚み	滅菌方法	架橋処理	原材料	用途
Surgisis®	Cook Biotech Inc	0.2-0.42	EOG	無	ブタ小腸	軟組織の修復
Oasis®	Cook Biotech Inc	-	EOG	無	ブタ小腸	軟組織の補強
Stratasis	Cook Medical	0.6	-	無	ブタ小腸	軟組織の補強
Biodesign®	Cook Medical	-	-	無	ブタ小腸	耳体修復
Dura-Guard®	Synovis Surgical Innovation	-	ガンマ線	有	ウシ心膜	硬膜代替
Peri-Guard®	Synovis Surgical Innovation	-	プロピレン オキサイド	有(グルター ルアルデヒ ド)	ウシ心膜	硬膜代替
Vascu-Guard®	Synovis Surgical Innovation	-	ガンマ線	有	ウシ心膜	末梢血管の再建
Permacol™	Medtronic	1-1.2	ガンマ線	有(EDC)	ブタ皮膚	腹壁ヘルニア修 復
BIOPAD™	Euroresearch	-	-	無	ウマ腱のコラ ーゲン	慢性創傷治療

TF 調査報告書

脱細胞化組織特有の評価項目整理

ヒト組織は対象とせず、動物組織を利用し、脱細胞化処理を実施した組織を対象とする。

1) 生物由来原材料基準への適合

目的：生物由来の原料を利用するため、必ず準拠

『生物由来原料基準第 4「動物由来原料総則」』に準拠することが必要である。なお、ロット管理等が困難なブタなどの扱いに関しては PMDA で調査中である。

参考：薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(2)/②/ウ)

2) 組織染色 (Hematoxylin-eosin 染色等) (組織形態：脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後)

目的：脱細胞化処理による組織形態への影響評価

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。ただし、軟骨組織や脳等の組織では、脱細胞化工程を経た後でも HE 染色において細胞の像が観察される場合が多い。一方、細胞残渣による製品への影響に関する共通認識はない。脱細胞化の程度については妥当性を示す。

参考：薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(2)

3) 組織内の DNA 量 (脱細胞化処理前、脱細胞化処理後)

目的：脱細胞化の程度の評価

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である。DNA だけではなく ASTM に記載の項目を指標とすることも可能であるが、いずれにおいても、科学的根拠を説明できる必要があると考える。文献等を参考に妥当性を示す。

参考：薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(2)/③

4) 組織の力学的特性 (破断応力、弾性率など：脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後) 及び組織の熱変性温度 (脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後)

目的：医療機器としての基本的特性の評価

製品の仕様や目的によっては、力学特性が医療機器としての品質特性に関わる。当該機器においては脱細胞化工程が特有の工程であるため、製品の仕様や目的に合わせて、力学特性や熱変性温度の評価が必要となる。

参考：薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(3)/④

5) エンドトキシン試験での基準への適合

目的：医療機器として必要な評価

薬生機審発 0106 第 1 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」を参考に実施する。

6) 動物を用いる使用模擬試験

目的：脱細胞化組織の生体適合性と機能性の面で安全性を評価

製品のコンセプトに即した機能を発揮する試験と併せて評価することもできる。必要に応じて以下も評価する。

- 脱細胞化組織の生体内で一定期間再建後の力学的特性

参考：薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(3)/⑥

7) 生物学的安全性試験

目的：医療機器として必要な評価

薬生機審発 0106 第 1 号に準拠して評価することが必要であるが、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。

8) ウイルスクリアランス試験

目的：生物由来の原料を利用するため、必要な評価

『生物由来原料基準第 4「動物由来原料総則」』に準拠する必要がある。

参考：薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(2)/②/エ)

9) 無菌試験

目的：医療機器として必要な評価

医療機器の生物学的安全性評価 (JIS T 0993-1 及び ISO 10993-1 等) に準拠して評価する。

参考：薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(2)/②/エ)

10) エチレンオキサイドガス滅菌を用いる場合の残留物評価

目的：エチレンオキサイドガス滅菌を利用する場合は必要な評価

残留物について医療機器の生物学的安全性評価 (JIS T 0993-1 及び ISO 10993-1 等) に準

拠して評価する。

参考：薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(2)/㊷/オ)

11) 安定性試験

目的：医療機器として必要な評価

製品を流通し想定した使用期間までの安定性確認は必要である。

参考：機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(3)/㊸

事務局調査報告書

メーカーヒアリング、ASTM 整理資料

事務局調査報告書

ASTM 整理資料

1) 生物由来原材料基準への適合

ISO 22442-1 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives --

Part 1: Application of risk management

ISO 22442-2 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives --

Part 2: Controls on sourcing, collection and handling

2) 組織染色 (Hematoxylin-eosin 染色等) (組織形態：脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後)

◆ DNA (核染色)

最低限 DNAの定量化と核の局在 (染色) を行うことが一般的である。

組織染色法によるDNAの局在化も、脱細胞化の評価に利用することが可能である。DNA含量の半定量的な指標を提供するだけでなく、局在化によってDNAの存続や除去のメカニズムも知ることができる。

◆ 主要なECM構成要素の構造

- ・ (膜) タンパク質やその他の膜分子
- ・ グリコサミノグリカン (GAG) 、ケラチン、コラーゲン、フィブリン、エラスチン
- ・ α Gal : ただし、Gal α 1, 3Gal β 1, 4GlcNAc (α Gal) が宿主の免疫反応にどの程度関係しているかは議論の余地がある。

3) 組織内の DNA 量 (脱細胞化処理前、脱細胞化処理後)

◆ 残存物全般

DNAをはじめとした残留物の定量評価においては、試料調製法及び試験法の感度を測定するためのスパイク回収試験を含むべきである代表的な細胞膜成分や細胞内分子の定量と同様に、これらの指標に許容基準を設定することを推奨している。

- ・ DNA
- ・ コラーゲン、エラスチン、グリコサミノグリカン、可溶性タンパク質など、多くのECM成分
- ・ リン脂質
- ・ (膜) タンパク質やその他の膜分子
- ・ α Gal
- ・ 細胞内分子

細胞内分子は、脱細胞化のもう一つの指標として、測定または局在化評価が可能である。 α SMA (α -Smooth Muscle Actin) 、 β -Actin、 Vimentin

- ・ 損傷関連分子パターン分子 (DAMPs)

細胞や組織の損傷に関連する特定の分子が、細胞から放出されたり、細胞膜に表示されたりすると免疫反応を起こし、細胞の壊死のシグナルを再現することが証明されている。 DAMPsとして疑われるのは、DNA、RNA、HMGB1、ATP、アデノシン、低分子ヒアルロン酸、ヘパラン硫酸、S100ファミリータンパク質などである。これらの分子は脱細胞化後もECMに残存している可能性がある。特に脱細胞化材料中のHMGB1のレベルは、異なる脱細胞化プロセスによって異なることが示されている。

- ・ 可溶性タンパク質の総量

可溶性タンパク質の総量は、脱細胞化素材の特定の機能面の指標にはならないが、代わりに脱細胞化プロセスによる影響のおおまかな指標となる。

・ 生体分子放出プロファイリング

dECM製品は、移植や設置時に放出される可溶性生体分子、または移植や設置時に可溶化され、その後放出される生体分子を含み、それによって製品の機能性を支持もしくは損なわせることがある。生体分子放出の評価は、ガイドF3142に記載されており、酵素を使用しなくても実施可能である。

・ 試薬の残留

使用時の毒性を防止し、試薬が製品の性能を妨げないように、脱細胞化製品から十分に除去されなければならない。

4) 組織の力学的特性（破断応力、弾性率など：脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後）及び組織の熱変性温度（脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後）

◆ 物理的及び機能的試験方法

ECMの構造及び組成の変化を機能的に評価する。

◆ 物理的及び機能的試験方法

ECMの構造及び組成の変化を機能的に評価する。

5) エンドトキシン試験での基準への適合

6) 動物を用いる使用模擬試験

◆ 細胞-ECM相互作用（一般的な注意事項）

dECM材料はいくつかの様式で浸潤細胞と相互作用することが予想されるが、そのうちのいくつかは製品の機能にとって重要であると考えられ、脱細胞化の方法によって影響を受ける可能性がある。

7) 生物学的安全性試験

ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices --Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

ISO/TR 10993-33 Biological evaluation of medical devices- Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity -Supplement to ISO 10993-3

8) ウイルスクリアランス試験

9) 無菌試験

10) エチレンオキシドガス滅菌を用いる場合の残留物評価

エチレンオキシド、エチレンクロロヒドリンの残留量

11) 安定性試験

推奨される特性および試験方法

TABLE 1 Recommended Attributes and Testing Methods – Cellularity and Cell Remnants

Recommended Attribute for Characterization	Typical Molecule(s) of Interest	Common Test Methods	Section Reference
DNA quantification	DNA	Hoechst, draq5, Quantifluor, Picogreen	5.1.4
Nuclear localization (staining)	Cell nuclei	Hematoxylin and Eosin, Feulgen (Schiff's), 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI)	5.1.6.1
Quantification of a representative cellular membrane component	Phospholipids	Phosphorus detection, Choline detection	5.1.1
	Membrane Proteins (for example, Major Histocompatibility Molecules (MHC))	ELISA	5.1.2
Quantification of a representative intracellular molecule	α -Smooth Muscle Actin (α SMA), β -Actin, Vimentin	ELISA	5.1.5

TABLE 2 Example Discretionary Attributes and Testing Methods – Cellularity and Cell Remnants

Discretionary Attribute for Characterization	Common Characterization Modes	Common Test Methods	Section Reference
α Gal (quantification recommended when α Gal reduction is intended)	Quantification	ELISA (for example, M86, IB4 isolectin)	5.1.3
	Localization	IHC or IF (for example, M86, IB4 isolectin)	
DNA	Localization	Feulgen (Schiff's), Hoechst, draq5, DAPI, Cyanine	5.1.6
	Fragment length analysis	Agarose gel electrophoresis	
Membrane components	Localization	IHC or IF (for example, MHC I)	
Damage Associated Molecular Pattern Molecules (DAMPs)	Low molecular weight Hyaluronan or Heparan Sulfate quantification	Fluorophore assisted carbohydrate electrophoresis (FACE)	5.1.5.1
	Proteins (for example, High Mobility Group Box 1 (HMGB1), S100) quantification	ELISA	
	Proteins (for example, HMGB1, S100) localization	IHC/IF	

TABLE 3 Recommended Attributes and Testing Methods – ECM Integrity

Recommended Attribute for Characterization	Typical Molecule(s) of Interest	Common Test Methods	Section Reference
Collagen quantification	Total collagen	Hydroxyproline quantification with Chloramine T/dimethylaminobenzaldehyde (20)	5.2.4
Glycosaminoglycan quantification	Total glycosaminoglycans	Uronic acid quantification with meta-hydroxydiphenyl (20)	5.2.6.1
	Sulfated glycosaminoglycans	1,9-dimethylmethylene blue (DMMB), Blyscan	
Quantification of any other Major ECM Components (≥ 50 mg/1 g dry weight)	Dependent on product composition	ELISA, Mass Spectrometry	5.2.1

TABLE 4 Example Discretionary Attributes and Testing Methods – ECM Integrity

Attribute for Characterization	Common Characterization Modes	Common Test Methods	Section Reference
ECM Structure	Multi-color stains	Masson's Trichrome, Movat's Pentachrome	5.2.2
	Micro-structure	MicroCT, Scanning Electron Microscopy (SEM), Transmission Electron Microscopy (TEM)	
Cell-ECM interactions	As appropriate for intended application (for example, migration, adhesion, contractility, metabolism, proliferation, phenotype, morphology, and ECM synthesis, degradation, or reorganization)	Cell-based assays as appropriate for intended application	5.2.3
Collagen	Fiber alignment and diameter	Picrosirius red staining with polarized microscopy	5.2.4.2
	Type-specific quantification	ELISA, Chromatography, Mass Spectrometry	5.2.4.3
	Type-specific localization	IHC/IF, Second harmonic generation, Raman spectroscopy	
Glycosaminoglycan localization	All glycosaminoglycans	Alcian Blue or Movat's Pentachrome staining	5.2.6.2
	Hyaluronan	IHC/IF or Hyaluronan Binding Protein	
Protein content	Total soluble protein quantification	Bicinchoninic Acid assay (BCA), Lowry, Bradford	5.2.7
	Biomolecule release profiling	Guide F3142	5.2.8
Elastin	Quantification	ELISA, Fastin	5.2.5

TABLE 5 Example Attributes and Testing Methods – Physical and Functional

Attribute for Characterization	Common Characterization Modes	Common Test Methods	Standard References
Mechanical properties	Failure limits	Tensile Strength	ISO 7198 Guide F2903 Guide F2150 Test Method D6797
		Compressive Strength	
		Tear Strength	
		Suture Retention Strength	
		Ball Burst Strength	
Thermal analysis	Viscoelastic moduli Denaturation Temperature and Enthalpy Mass loss on Drying/Heating	Creep testing	ASTM F2150
		Differential Scanning Calorimetry (DSC)	
		Thermogravimetric Analysis (TGA)	
Degradation properties	Thermomechanical Properties Mass loss on degradation	Thermomechanical Analysis (TMA)	None identified
		Collagenase Susceptibility	None identified

TABLE 6 Common Testing Methods for Reagent Persistence

Type of Reagent	Common Test Methods
Anionic detergent	Methylene blue assay Liquid Chromatography – Mass Spectrometry
Nucleases (that is, DNase and RNase)	DNA/RNA Zymography Enzyme activity (Kunitz units) Genotoxicity Testing (for example, ISO 10993-33)
Other	Methods may vary as appropriate for reagent measured. Liquid or Gas Chromatography coupled with Mass Spectroscopy (LCMS/GCMS) are commonly used.

TABLE 7 Common Sources of Source ECM and dECM Variability

Donor-derived ECM (Human or Animal)	<i>In Vitro</i> Synthesized ECM
Breed [^]	Cell line passage (age)
Donor Age	ECM Harvest endpoint
Donor Size	Harvested cell line genetic variability
Husbandry, Feed Restrictions, Animal Care Practices [^]	Cell culture and conditioning
Harvest Season/Climate [^]	
Medication/Treatments	
Sex	
Health Indicators	

[^] Animal only.

1) 生物由来原材料基準への適合

2) 組織染色 (Hematoxylin-eosin 染色等) (組織形態：脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後)

DNA (核染色)

最低限 DNAの定量化と核の局在 (染色) を行うことが一般的である。

組織染色法によるDNAの局在化も、脱細胞化の評価に利用することが可能である。DNA含量の半定量的な指標を提供するだけでなく、局在化によってDNAの存続や除去のメカニズムも知ることができる。これらの方法によって、核内DNA、核の残骸、破壊された細胞からの浮遊DNAの両方を局在化させることができます。一般的なDNAヌクレオチド染色には、Feulgen染色 (Schiff試薬)、Hoechst、daq5、DAPI、Cyanine染料が挙げられる。

組織学的核染色により、無傷の細胞核を可視化・局在化を評価できる。核が無傷の領域は、細胞破壊の効果が低下していることを示す。一般的な核の染色方法には、様々な形態のヘマトキシリンがある。USP General Chapter<1285.1>にHematoxylin and Eosin stainingを行う際のガイダンスが掲載されている。

主要なECM構成要素の構造

グリコサミノグリカン (GAG) を染色するAlcian Blue

筋肉/ケラチン、コラーゲン/骨、細胞核を染色するMasson's Trichrome

コラーゲン、GAG、フィブリン、筋肉、エラスチン/細胞核を染色するMovat's Pentachrome
可視化は、IHC、IF、または類似の技術によって達成可能である。

マイクロCTおよび電子顕微鏡 (SEMおよびTEM) は、マイクロおよびナノ構造 (例えば、コラーゲン繊維の配列および周期性) ならびに詳細を評価するのに有用であるが、組織学的手法の分子特異性に欠ける。分子特異性のある表面画像は、様々な形態のラマン分光法によって可能であり、第二高調波発生法 (SHG) は数百ミクロンまでの深さのコラーゲン構造画像を取得可能である。

USP General Chapterは、組織染色と免疫組織化学のための試料調製に関するガイダンスを提供している。

(膜) タンパク質およびその他の膜分子

他の特異的分子と同様に、高い特異性と精度を持つ免疫学的手法である免疫組織化学 (IHC) または免疫蛍光 (IF) を用いる。

α Gal

Gal α 1, 3Gal β 1, 4GlcNAc (α Gal)が宿主の免疫反応にどの程度関係しているかは議論のあるところである。 α Galの低減は、 α Gal特異的な酵素処理を伴うか否かを問わず、脱細胞化処理によって達成できる可能性がある。

原料に α Galが含まれていない場合、 α Galの検査は推奨されない。
半定量的な測定として、IHCまたはIF染色を用いることもできる。

3) 組織内の DNA 量 (脱細胞化処理前、脱細胞化処理後)

残存物全般

DNAをはじめとした残留物の定量評価においては、試料調製法及び試験法の感度を測定するためのスパイク回収試験を含むべきである代表的な細胞膜成分や細胞内分子の定量と同様に、これらの指標に許容基準を設定することを推奨している。

DNA

DNAの測定では、一本鎖ヌクレオチド鎖 (例えば、ssDNA) や二本鎖ヌクレオチド鎖の非常に短い断片は分析対象から除外される場合がある。

Hoechst、draq5、Quantifluor、Picogreenなどの色素試薬は、DNA分子と結合することにより蛍光性を示すものがある。これらの色素を使用したアッセイ法は一般的に使用されているが、使用目的に応じて適切な方法を選択する必要がある。他の定量法と同様に、DNAは適切な技術を用いてECMから抽出または遊離させる必要がある。ほとんどの場合、抽出技術は一般的に細胞溶解、組織ホモジナイズ、酵素分解、超音波処理のうちの1つ以上を利用して適用される。

断片の長さは、一般的にアガロースゲル電気泳動で評価される。脱細胞化のメカニズムが異なると、同じ量のDNAが測定されても、断片の分布が大きく異なることがある。

コラーゲン、エラスチン、グリコサミノグリカン、可溶性タンパク質など、多くのECM成分 生化学的分光光度測定法によって測定することが可能である。

液体クロマトグラフィーが利用可能な場合は、同様に定量分析に用いることができる。定量は一般にELISA法を用いて行われるが、質量分析法やその他のプロテオミクス技術も一般的になってきている。

いずれの手法においても、サンプル調製は測定の感度を維持するために重要である。さらに、スパイク試験を含むメソッドバリデーションにより、脱細胞化プロセスやサンプル調製に使用される試薬からの干渉を試験し、最小限に抑えることが重要である。すべてのECM測定は、原料ECMと脱細胞化ECMの両方に対して適切にバリデートされなければならない。

リン脂質定量法

定量キット

(膜) タンパク質およびその他の膜分子

他の特異的分子と同様に、高い特異性と精度を持つ免疫学的手法（ELISA）を用いる。

α Gal

定量は標準的な酵素免疫測定法（ELISA）で行うことができる。M86抗体と適切な α Gal陽性・陰性対照を用いたアプローチが、中国において業界標準として開発され、発表されている。

細胞内分子

細胞内分子は、脱細胞化のもう一つの指標として、測定または局在化評価が可能である。 α SMA（ α -SmoothMuscle Actin）または β -Actinのようなものは、真核細胞に偏在しており、全体的な細胞内残留物の代表的なマーカーとして機能する可能性がある。その他は、間葉系細胞の細胞骨格に一般的に特異的なVimentinの使用など、細胞サブセットからの残存物を示す可能性がある。

損傷関連分子パターン分子（DAMPs）

細胞や組織の損傷に関連する特定の分子が、細胞から放出されたり、細胞膜に表示されたりすると免疫反応を起し、細胞の壊死のシグナルを再現することが証明されている。DAMPsとして疑われるのは、DNA、RNA、HMGB1、ATP、アデノシン、低分子ヒアルロン酸、ヘパラン硫酸、S100ファミリータンパク質などである。これらの分子は脱細胞化後もECMに残存している可能性がある。特に脱細胞化材料中のHMGB1のレベルは、異なる脱細胞化プロセスによって異なることが示されている。

可溶性タンパク質の総量

可溶性タンパク質の総量は、脱細胞化素材の特定の機能面の指標にはならないが、代わりに脱細胞化プロセスによる影響のおおまかな指標となる。

総可溶性タンパク質を部分的に特異的に定量する方法は数多く存在する(26)。その中でも、BCA (bicinchoninic acid) 法、Lowry 法、Bradford法が広く用いられている。

生体分子放出プロファイリング

dECM製品は、移植または設置時に放出される可溶性生体分子、または移植または設置時に可溶化され、その後放出される生体分子を含み、それによって製品の機能性を支持または損なわれることがある。生体分子放出の評価は、ガイドF3142に記載されており、酵素を使用してもしなくても実施可能である。

試薬の残留

使用時の毒性を防止し、試薬が製品の性能を妨げないように、脱細胞化製品から十分に除去されなければならない。特に陰イオン性洗剤であるドデシル硫酸ナトリウム (SDS) は、比較的高い濃度で残留した場合、望ましくない細胞への影響を引き起こすことが観察されているが、適切な除去に関するコンセンサスは確立されていない。

試薬が脱細胞化に使用される濃度において許容できる毒性リスクをもたらさない限り、あらゆる試薬についてバリデートされた検出方法を開発しなければならない。残留試薬が最終製品の意図された性能を阻害する場合にも、検出方法を検討する。多くの陰イオン性洗剤は、メチレンブルーベースの洗剤アッセイによって検出・測定可能である。残留するDNaseやRNase酵素を検出しDNA/RNA Zymographyを用いて測定可能である。DNase を機能的に評価するには、Ames 試験や ISO10993-33の変異原性パネルにある他の試験が適切である。

4) 組織の力学的特性（破断応力、弾性率など：脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後）及び組織の熱変性温度（脱細胞化処理前、脱細胞化および滅菌後）

◆ 物理的及び機能的試験方法

物理的試験には、機械的測定（引張および／または圧縮弾性率、引張強度、粘度、クリープ、応力緩和、破壊時のひずみなど）等がある。これらの材料特性を試験することにより、ECMの構造及び組成の変化を機能的に測定することが可能である。

◆ 物理的及び機能的試験方法

熱分析（示差走査熱量測定、熱重量分析、熱機械分析、ディラトメトリなど）

劣化試験（劣化時の質量損失）

これらの材料特性を試験することにより、ECMの構造及び組成の変化を機能的に測定することが可能である。

5) エンドトキシン試験での基準への適合

6) 動物を用いる使用模擬試験

◆ 細胞-ECM相互作用（一般的な注意事項）

移動、接着、収縮、代謝、増殖、表現型、形態、ECM合成、分解、再編成など、多くの細胞応答を特徴づけるために、必要に応じて機能的in vitroアッセイを検討する。

7) 生物学的安全性試験

8) ウイルスクリアランス試験

9) 無菌試験

10) エチレンオキサイドガス滅菌を用いる場合の残留物評価

11) 安定性試験

個別評価等

D6797

織物の破裂強度の試験方法定寸延伸（CRE）ボールバーストテスト

F2150

組織工学的医療製品に使用される生体足場の特性評価および試験のためのガイド

F2212

組織工学的医療製品（TEMP）用の外科用インプラント及び基材の出発材料としての I 型コラーゲンの特性評価ガイド

F2903

腱および靭帯の外科的修復の補強のための組織工学医療製品（TEMPs）のためのガイド

F3142

TEMP 用生体材料足場からの生体分子の *in vitro* 放出評価のための指針

事務局調査報告書

ゲンゼ社製ペルナックの評価項目（脱細胞化組織利用審査 WG 提出資料）

「ペルナック」の①非臨床試験における安全性、品質の評価項目及び②当該項目の試験結果と審査側の評価について、以下に記載する。

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	以下の物理的、化学的特性試験を実施した。 <ul style="list-style-type: none">・形状・寸法・外観・重量・黄変度・酵素分解性・溶出グルタルアルデヒド・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・総ドレーンスリット長・ポアサイズ
生物学的安全性	ISO10993-1：2018 附属書 A の表 A.1 の医療機器のカテゴリ「表面接触医療機器、裂けた又は傷ついた表面、B-中期的（24 時間超で 30 日以下）」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。 <ul style="list-style-type: none">・化学的情報・細胞毒性・感作性・皮内反応・発熱性・急性全身毒性・亜急全身毒性

	・埋植
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）	滅菌バリデーション 安定性試験 原料の由来に関する情報 ウイルス不活化処理工程の情報
原材料特性（吸収分解される場合、強度変化、分解物の確認など）	ラットの全層皮膚欠損層への移植実験 モルモットの全層皮膚欠損層への移植実験
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）	ラットの全層皮膚欠損層への移植実験 モルモットの全層皮膚欠損層への移植実験
製造工程に係る品質	安定性試験

②当該項目の試験結果と審査側の評価

物理的、化学的特性

物理的、化学的特性試験を実施し、規格基準値に適合していることを確認した。

生物学的安全性

ISO10993 に基づき、化学的情報、細胞毒性、感作性、皮内反応、発熱性、急性全身毒性、亜急全身毒性、埋植に関する評価を行った結果、生物学的安全性は担保されていると判断した。

組織再生に関する評価

モルモットの全層皮膚欠損層への移植実験を行った結果、移植3週間後には良好な肉芽組織が形成され、真皮様組織が再生していることを確認した。

以上

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4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4年8月16日

1. 開催日時 2022年8月2日(金) 13:00～16:00

2. 場所 WebEX 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：中山智紀、高畑正浩、村上まどか、田中孝仁、飯島 稔

総合機構：矢花直幸、白土治己、岩田理沙、清川千秋、小野寺 陽一、玉置俊輔

審査WG事務局：山本栄一、野村祐介、加藤玲子

4. 配付資料

資料1：脱細胞化組織利用機器審査WG委員名簿

資料2：脱細胞化組織利用機器審査WG活動計画案の概要説明

資料3：講演資料「医療機器審査の承認審査について」

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：生物由来原料基準H30改訂

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、全出席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4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

本WGでは、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。本WGは、当該分野の最先端で実用化を目指し研究を推進するTF委員と医療機器の規制に精通する委員を含むWG委員から構成されており、活動期間は2年を予定している。初年度は、予備日を含め5回のTF会議開催を予定しており、評価指標（案）の作成に向けて、各項目の根拠となる調査研究を行うと共に、調査内容を報告書として取りまとめる。次年度は、初年度に取りまとめた調査内容に基づいて、「脱細胞化組織利用機器に関する評価指標（案）」を作成す

る。評価指標（案）はパブリックコメント対応後、最終的に医療機器審査管理課長通知として発出される予定である。

5-2. 話題提供（講演）

(1) 医療機器の承認申請について

資料3に基づき、PMDAより「医療機器審査の承認審査」について概説された。また、PMDAがイメージする脱細胞化組織製品の概念的な要求事項（例）を実製品の非臨床及び臨床について概念的な要求事項と提出された資料を紹介された。主な内容は以下のとおりである。

1) 薬機法と医療機器

- 医療機器の定義は薬機法に定められ、リスクに応じてクラスⅠからⅣに分類されている。生物由来機器では、動物またはヒトの細胞/組織/その由来物から製造またはこれを含有する機器の場合はクラスⅢまたはⅣに分類され、吸収されるように意図された機器の場合はクラスⅣに分類される。

2) 医療機器の承認審査

- 医療機器の審査とは承認の拒否要件に該当しないか審査することである。
- 最終的には、有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを考慮した上で判断を下す。
- 申請時には添付資料の提出が求められ、脱細胞化組織利用機器の非臨床試験では、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能及び使用方法の情報が必要と考えられている。
- 製造方法に関する情報としては、滅菌方法に加えて、原材料の起源に関する情報及びウイルスなどの病原体の不活化・除去のバリデーション試験結果が必要となる。（生物由来原料基準 各種通知への適合性確認が必要）
- 性能等を裏付ける試験も必要となるが、基準や規格がない試験が多いため、製品の特製に応じた試験・評価が必要となる。

3) 審査における考え方

- 承認申請される医療機器の特性を踏まえ、必要な評価項目をイメージする必要がある。
 - ⇒ 概念的な要求事項（開発コンセプト、開発の経緯、対象患者・対象疾患、使用方法及び対象疾患に対する現在の治療方法など）
- 脱細胞化組織製品に対するPMDAがイメージする概念的な要求事項例としては以下の通りである。
 - 非臨床：物理化学的特性、生物学的安全性、品質、原材料特性及びコンセプト通りに組織が再生していることの評価
 - 臨床：コンセプト通りに組織が再生し、臨床的な有効性を得られていることの評価、臨床的な安全性の評価
- ナーブブリッジ（一般的名称：コラーゲン使用吸収性神経再生誘導チューブ）における審査内容について、PMDAがイメージする概念的な要求事項と提出された資料の対比説明がなされた。

4) 今後の課題

- 組織内に残存する細胞をどのように評価するか（試験方法、規格値の設定方法等）
- 前臨床試験として、どこまで動物モデルで評価すべきか（動物種、埋植部位、埋植期間、評価項目等）
- 動物試験実施の際、材料を得た動物種と異なる動物種で試験する必要があるか否か（臨床使用を見据えた場合、同種でやるのか異種でやるのかどちらがより望ましい試験条件になるのか）
- 臨床試験については、試験デザイン、症例数、評価期間、有効性評価、安全性評価等について、当該 TF 委員の先生方の経験上、工夫が必要であった点等を参考に、議論を深めたい。

5-3. 総合討論

(1) 話題提供講演を含め全体を通しての討議

PMDA からの講演「医療機器審査の承認審査」に対する質疑応答も含め、脱細胞化組織利用機器の現状把握、課題抽出、各 TF 委員が直面している課題及び TF の今後の進め方等について TF 全体で討議した。主な討議内容は以下のとおりである。

< 「医療機器審査の承認審査」に対する質疑応答 >

- ナーブブリッジの非臨床試験において、利用した結果としての機能向上や改善ではなく、神経伝達レベルでの機能改善（微細構造レベルでの機能改善のメカニズム）を示すことが要求されていたのか。再生医療等製品と同様な項目に対する評価を求められるように感じているが、PMDA 側としてどう考えているか教えて欲しい。

⇒ 非臨床での評価において検討できる項目に制限があることは理解している。PMDA としては、製品の品目や対象とする疾患や適用部位にもよるが、コンセプトとして目指しているゴールを達成できているかを非臨床で確認して欲しいと考えている。

⇒ 脱細胞化組織利用機器の効果は複合的であり、単一メカニズムでは示せないこともある。組織切片を評価すればよいというのであれば、簡単だが、PMDA から要求される評価はそれ以上のことであった。微細構造レベルでの機能改善のメカニズムをすべて示されなければ、承認されないのであれば、実施するしかないと思っている。

⇒ 微細構造を全て見せる必要はない。確かに上流から下流につながって機能の改善がみられることを順序立てて示すことができればスマートな説明になるが、例えば、動物試験において、結果的に本製品が働くことで機能が改善していることを上手く説明できればそれで良い場合もある。

- 当該製品の医療機器としてのカテゴリーがクラス IV であることの理由を教えて欲しい。

⇒ クラス分類ルールに従って判断される。植え込み型でかつ吸収分解される製品はすべてクラス IV になる。動物や人の組織を利用する場合はクラス III かクラス IV に分類されることから、使用部位により最終的にカテゴリーが決定されることになる。

⇒ FDA では脱細胞化組織利用既存製品のクラス分類は II である。なぜ、日本ではより高いカテゴリーに分類するのか知りたい。

⇒ 国際整合という観点からは、米国より日本の方がより整合が取れている。欧州がどのような状況であるかは、厚労省側で確認する。海外製品を示してほしい。

⇒ 岸田委員より一覧表が提供されることとなった。

- 再生医療等製品と医療機器とが混同されているように見受けられるが、本 TF では医療機器が

対象と考えて間違い無いか。

⇒ 同理解で間違いなく医療機器が対象である。

- ▶ 「殺細胞」という用語は山岡委員が提案・使用されている用語であり、世界的にも一般的ではないことから、当該表現は注意が必要である。

⇒ 本 TF の中で適切な用語を提案できればと考えている。

⇒ 元々、医療機器と再生医療等製品とを分ける際に、生きている細胞が含まれているか否かで判定されていると理解している。脱細胞処理をした際、脱細胞性の評価をすることが必要なのか疑問に思っている。従来医療機器と同様に、医療機器の生物学的安全性評価を実施して安全性が担保されれば問題はないと考えている。

- ▶ 科学的根拠に基づいてというよりは、脱細胞組織だから留意した方がよいという項目をすべてクリアしなければならない流れになっている懸念がある。評価指標を作成する際、必須である項目と、場合によっては必要になる項目等を明確にすることが重要ではないか。

- ▶ 審査の際に要求される事項と策定事業等での討議の間にズレがあると感じている。本日の講演の中でも機器に含まれるすべての物質の化学構造を示すように要求されていたが、脱細胞化組織ですべての物質の化学構造を示すことは極めて困難である。例えば、効果を発揮するのに必要な物質や逆に有害物質について絞って示すことは可能であると考えている。

- ▶ 海外では既に脱細胞化組織を利用した製品が複数販売されているが、規制レベルで海外との調和を取る必要はないのか。

⇒ 調和できるところは調和した方がよいと思うが、欧米にない指標が必要であれば日本独自の指標として取り入れるのは問題ない。海外規格を参考にするのは問題ない。

⇒ 海外の審査資料を入手できないか。

⇒ PMDA も FDA に提出された資料を直接得ることはできない。HP などに公開されている簡略版等の情報を入手するしかない。

⇒ ASTM など事務局で調査してみる。

- ▶ 本 TF では安全性（リスク）についてのみ議論すれば良いのか。有効性（ベネフィット）については討議しなくてよいのか。

⇒ 可能であれば有効性も含めたいとは考えているが、有効性やニーズ等は製品毎の案件となるので、保留とする。

- ▶ 脱細胞化組織を利用した医療機器は再生医療等製品とは異なっていることを、評価指標で明確に示した方がよいと思われる。脱細胞化組織を利用した医療機器の審査の際、再生医療等製品の審査官も参加されているが、当該製品に再生医療等製品と同等の評価を求められるのはハードルが高すぎる。当該医療機器の目的とする機能は、いわゆる再生医療等製品が目的としている再生とは違っている。

⇒ 製品が組織再生ではなく、機能的な目的を達していることが重要である。脱細胞化組織を利用したからといって特別な評価が必要になる訳ではない。基本的には、既存の医療機器と同じ扱いであるが、機器の特性に応じた評価は必要となる。

- ▶ 組織に残存している細胞を評価するための指標の一つに、二重鎖 DNA の残存量（50 ng/mg（乾燥組織））があげられていたが、現在、世界的にはどう評価されているのか。

⇒ アメリカの多くの製品では、二重鎖 DNA の残存量で評価されている。論文などに参考データとしての数値はある。

⇒ ISO でも DNA の残存量を指標に用いる案は出てきているが、DNA の残存量が 50 ng/mg

以下であれば安全であるという指標にならないと考えている。それより、既存の生物学的安全性評価で安全性が評価できれば良いと思う。

(2) TF 調査研究依頼について

- ▶ H27 年度の生体由来材料分野審査 WG の報告書の記載項目を参考にして、各委員の開発品について各項目についての調査を実施して欲しい。報告書へ掲載できる情報と報告書へは掲載できないが TF 及び WG で共有資料として開示できる情報があれば分けて作成して欲しい。
 - ⇒ 各項目に対する考えのすり合わせ無しに、個別の案件について記載しても、それぞれの委員で考え方が異なっていると考えられることから発散してしまう恐れがあるのではないか。意見のすり合わせを先に行う必要があるのではないか。
 - ⇒ 今回の議論を WG に上げて議論すると共に、WG で骨子を作成してもらい、それに対して TF で議論していく方がよいのではないか。
 - ⇒ 脱細胞化組織の分解性に対する懸念や異種組織由来の脱細胞化組織の場合は、異種のために生じる懸念について指摘をうけるが、何をどこまでやれば安全といえるのかの基準はない。生体由来材料分野審査 WG の際は、個別に PMDA へ相談することということで回避した記憶があるが、同懸念への認識を一致させる必要があると考えている。個別項目について整理するより、同様な問題となりそうな事案について、討議して意見を合わせる方が先にやるべきだと思う。
- ▶ 安全性評価における動物の種差について議論できるか。
 - ⇒ 安全かどうかを判定するのは難しいが、注意すべき点などをあげることは可能であると考え。
- ▶ 品質に対してどういうポイントを評価すべきなどを、現時点で整理することは可能か。
 - ⇒ 難しいが必要な項目である。
 - ⇒ 品質はある程度製品を限定しないと議論しづらいと思われる。
 - ⇒ 脱細胞化組織の大きな枠と各個別製品の二段階に分けて議論し考え方を提示する。
- ▶ 有効性は個別案件になることから、まずは、安全性と品質に焦点をおいて、脱細胞化組織として必須の項目と個別製品に対する項目で整理する。

(3) 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、厚労省、事務局の三者でそれぞれに調査をし、次回の会議でそれを元に議論を深めることとなった。以下に各調査内容を記す。

<TF 委員>

脱細胞化組織の安全性、品質（滅菌、保存等も含む）の評価項目について、製品全体としての重要な項目と先生方の開発品毎の項目を整理。

上記について可能な範囲で記載する。

<厚労省>

岸田先生の資料を基に海外製品のクラス分け分類について調査。

<事務局>

Cook Japan (OASIS) とゲンゼ (ペルナック) に、安全性、品質評価項目に関するヒアリングを実施する。可能であれば ASTM 等の脱細胞化組織に関する調査も実施する。

- いずれも議論に使う資料であることから、詳細までは不要だが、最低でも項立を整理し、8/23までに事務局に報告する。
- 各調査結果を基に、第2回会議で討議し、意見のすり合わせを行う。

今後の主な流れは以下のとおりである。

- 第2回会議 8月29日(月) 13:00~16:00
- 第3回会議 10月17日(月) 14:00~17:00
- 第4回会議 12月2日(金) 14:00~17:00
- 第5回会議 1月16日(月) 14:00~17:00 (予備)

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4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4年10月7日

1. 開催日時 2022年8月29日(月) 13:00～15:30

2. 場所 オフィス東京 2階 L2 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋
WebEX 併用

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：村上まどか、田中孝仁

総合機構：矢花直幸*、白土治己、岩田理沙*、清川千秋*、玉置俊輔*

審査WG事務局：山本栄一、野村祐介、加藤玲子

*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：ASTM、企業ヒアリングに関して

資料5：評価項目に関して（岩崎委員）

資料6：評価項目に関して（岸田委員）

資料7：評価項目に関して（八木委員）

資料8：評価項目に関して（山岡委員）

参考資料1：ASTM_F3354-19（要破棄）

参考資料2：ASTM_F3354-19_機械翻訳（要破棄）

参考資料3：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. 開会にあたり

開催挨拶後、事務局より配布資料の確認がなされた。なお、事前配布した第1回会議議事概要案（資料3）は第2回会議終了時をもって承認することとした。

5-2. 調査報告

(1) 企業ヒアリング、ASTM に関して

資料 4 に基づき、事務局より「企業ヒアリングと ASTM」について概説された。主な内容は以下のとおりである。

1) 企業ヒアリング

グンゼ株式会社及びクックメディカルジャパン合同会社の 2 社に接触し、ペルナック及び OASIS、それぞれの承認申請時に確認した安全性や品質に関する評価項目等及びそれに対する PMDA からコメントやその対応について、公開できる情報を開示できないか打診した。どちらの会社の製品も承認されてから月日が経っていることから（ペルナック：1993 年、OASIS：2014 年）、現在承認されるためには不足している評価項目もある懸念が否めないが、前向きに検討するとの回答があった。各社、社内で再度検討し公表できる情報を提供いただくことになっている。情報が入手でき次第、本 TF 委員へ開示する。

2) ASTM について

F3353-19: Standard Guide for Evaluating Extracellular Matrix Decellularization Processes」を入手した。当該規格の対象はウシやブタといった動物だけでなくヒトも含まれている。主に品質及び安全性に関する項目や試験方法が列挙されていることから、当該 WG が目指している評価指標（案）のたたき台の参考にできる。一例は以下の通りである。

- 細胞数・細胞残存量の評価（推奨）：DNA の定量や核の局在
- 細胞数・細胞残存量の評価（任意）： α Gal の定量や局在
- ECM が完全であるかの評価（推奨）：コラーゲンやグルコサミングリカンの定量
- ECM が完全であるかの評価（任意）：タンパク質やエラスチンの定量
- 物理的・機械的評価：機械的特性や分解特性
- 試薬の残存量の評価：界面活性剤の定量やヌクレアーゼ活性

ただし、合意が取れているわけではないので、日本の状況や環境に鑑みて評価項目としての必要性や、各項目に対する適切な試験方法などについては討議の余地はある。評価指標に記載された項目は全てを実施する必要はないことから、そのことがはっきりとわかるような記載をする必要がある。

(2) 評価項目に関して

1) 岩崎委員

資料 5 に基づき、脱細胞化組織の安全性評価、品質の評価項目に関して概説された。主な内容は以下のとおりである。

- 人に使用することから「生物由来原材料基準への適合」の確認は必須である。
- 「脱細胞化」を示すことは必要である。脱細胞化処理の前後及び滅菌後の細胞核と核以外の組織染色（Hematoxylin-eosin 染色等）が挙げられる。

- 「DNA の残存量の測定」は脱細胞化処理の前後に実施。
- 「組織の力学的特性」に関しては、対象物により要求される強度は異なってくる。
- 「組織の熱変性温度」に関しては、コラーゲン変性評価が適していることから実施することを推奨する。
- 「エンドトキシン試験での基準への適合」の確認は必須である。
- 「動物試験」は、生体適合性と機能性の面で安全性を評価できる試験である。脱細胞化組織は生体内でホストの組織と入れ替わると考えられていることから、ある一定期間観察して、状態を確認する必要がある。ただし、観察の期間をどう設定するのかは、使用部位や目的に応じて異なってくると思われる。
- 「生物学的安全性試験」及び「無菌試験」は、医療機器全般に要求されていることから必須である。
- 「ウイルスクリアランス試験」は、生物由来の原料から作製される医療機器の場合は必須である。
- 滅菌工程でエチレンオキシドガス（EOG）を用いる場合には「EOG 及びエチレンクロロヒドリンの残留量」を確認することが必須である。
- 「安定性試験」は、製品として販売されるのであれば必須である。安定性を示す期間は申請者が決めれば良いと思う。

2) 岸田委員

資料 6 に基づき、開発者の立場から脱細胞化組織の安全性、品質（滅菌、保存等も含む）の評価における問題点などについて概説された。主な内容は以下のとおりである。

<安全性について>

- 脱細胞化組織全体において、慢性毒性についての試験法が不明確であると共に、生分解性材料の観察期間の設定が難しい。
- 開発品 I（脱細胞化透明ブタ角膜）については、中国において、角膜をヒトへ埋植すると 2 年後に問題が生じたとの報告がある一方で、動物試験の場合は特に問題がなかったとの報告もある。2 年以上観察し続ける必要があるのか検討の余地がある。

<品質について>

- 脱細胞化組織全体において、形状、サイズ、DNA 残量や生細胞の混入率などが工業製品と比較してばらつきが大きくなる可能性が高い。どの程度の範囲まで許容できるのか知りたい。
- 滅菌におけるウイルスの不活化を論ずる場合のウイルスの種類をどう考えるのかコンセンサスを得たい。
- 保存条件としては性能を安定して維持できる期間や温度を製品の特性に応じて設定する。
- 炎症性を α Gal の残存量で評価する必要があるのか知りたい。
- 開発品 I（脱細胞化透明ブタ角膜）においては透明性や屈折率・屈折力の値が重要となる。
- 開発品 II（心臓手術用癒着防止膜（人工心臓））については、臨床応用した場合の安全性の担保法については PMDA と相談中である。
- 動物実験でどこまで臨床での性能を外挿可能であるかは、安全性に直結する問題である

ことから慎重に検討する必要がある。

3) 八木委員

資料 7 に基づき、開発者の立場から脱細胞化組織の安全性、品質（滅菌、保存等も含む）の評価における問題点などについて概説された。主な内容は以下のとおりである。

- 最終製品の非臨床安全性試験項目を ISO10993-1 で定められた試験項目に則って示すことが大前提であるとする。
- 成分や組成の全公開を要求されるが、すべてを分析して示すことは不可能に近く現実的ではない。製品ごとに有効性に関わる成分と安全性に関わる毒性成分を *in vitro* 試験、*in vivo* 試験や文献的エビデンス等を元に最小限の項目を設定し、基準値範囲内外を判定するのが妥当ではないか。
- 生分解性のある医療機器の溶出試験の実施方法を示す必要がある。
- 細胞浸潤性、生体親和性が新規医療機器としての有効性に直結する脱細胞化製品の評価に際して、複数のメカニズムの関与が想定される中で、有効性の評価として組織再生の厳密さを特に追求する必要があるのか知りたい。
- 物理的特性は、品質に大きく関わることから製品ごとに、必要な物理的特性の基準値範囲内外を判定するのが妥当と考える。
- 脱細胞化医療機器の消失と自己組織化をどのように評価していくのか。肉眼所見や組織染色レベルで良いのか、同位体ラベルして追跡する必要があるのか等。
- 動物試験は小動物で炎症反応の有無を確認し、必要に応じて大動物で実施すれば良いと考える。
- 脱細胞化試薬である界面活性剤の残存については判定する必要がある。
- 無菌性保証（滅菌）は他の医療機器と同様に基本的に ISO 規格に準拠する。
- 脱細胞化組織利用機器は再生医療等製品とは期待される機能が異なることから、区別した指標が必要と考える。

4) 山岡委員

資料 8 に基づき、開発者の立場から脱細胞化組織の安全性、品質（滅菌、保存等も含む）の評価における問題点などについて概説された。主な内容は以下のとおりである。

- 必要と考えられる項目を列挙しており、必須項目をあげている訳ではない。
- 原材料採取包装手順書：製品の機能に影響することから、試行錯誤して作成した。
- 製品仕様（サイズ、力学強度、コンプライアンス、耐圧試験、水透過性、キック抵抗性、無菌性、エンドトキシン）：水透過性、キック抵抗性は評価する必要があるのか不明である。
- 生物学的安全性試験（細胞毒性・遺伝毒性・亜慢性全身毒性・溶血試験・感作性・急性全身毒性・発熱性・皮内反応・亜急性全身毒性）：偽陽性や陽性と判定された試験もあるが、PMDA との相談で他の医療機器と同様に有効性とのバランスを勘案することで落ち着いている。
- 滅菌方法：製品仕様や有効性に影響することから、試行錯誤して決定した。

- パッケージング：まだ策定完了していない。
- 有効期間：まだ設定できていないが、半年から1年を念頭においている。

(3) 海外製品クラス分類について（厚労省）

未配布資料に基づき、脱細胞化組織に限らず、生物由来材料を用いた製品に対する国内外の規制や米国及び欧州の医療機器の検索方法について概説された。主な内容は以下のとおりである。

1) 生物由来材料を用いた製品に対する規制

(ア) ヒト由来

日本：特定生物由来製品とそれ以外の生物由来製品に分類され、いずれも個別製品の承認が必要となる。

米国：Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P)と分類され、最低限の処理と同種使用製品に対しては361 HCT/Pとそれより複雑な加工工程を経ている製品に対しては351 HCT/Pが適用される。361 HCT/Pでは審査はなく、Registration and Listingのみであるのに対して351 HCT/Pは個別製品の承認が必要となる。

欧州：Directive 2004/23/EC on tissues and cellsの対象と分類されると思われるが、今後、Directive 2002/98/EC on bloodと合体させて改定される予定である。医療機器に該当するものは医療機器として第三者認証される。

(イ) 動物由来

日本：特定生物由来製品以外の生物由来製品に分類され、個別製品の承認が必要となる。

米国：動物から得られた組織を利用した医療機器に対するガイダンス（Guidance document: Medical Devices Containing Materials Derived from Animal Sources）に従って作製された上で、医療機器としての承認、Clearance必要となる。

欧州：Medical Device Regulation (MDR)とDirective EU 722/2012に従って製造、評価することになっている。基本的にはクラス III(日本のクラス IV)として扱われる。

2) 日米欧における医療機器規制の比較

国際分類においては、人体への影響は小さい方からClass A, Class B, Class C及びClass Dの4つに分類されている。日本(Class I(届出)、Class II(第三者認証)、Class III及びClass IV(大臣承認))と欧州(Class I(届出)、Class IIa, Class IIb及びClass III(第三者認証))はそれぞれ国際分類に呼応するように4つに分類されている。一方、米国はClass 1(登録のみ)、Class 2(510K)及びClass 3(市販前承認)の3つに分類され、Class 2の中に日本のClass IIとClass IIIが、Class 3に日本のClass IIIとClass IVに相当するものが分類されている。

3) 米国及び欧州での医療機器の検索方法

実際のHPでの情報を示しながら、検索方法について説明がなされた。

5-3. 総合討論

(1) 調査報告を含め全体を通しての討議

各 TF 委員が直面している課題及び TF の今後の進め方等について TF 全体で討議した。主な討議内容は以下のとおりである。

- ▶ 規格値というのはそれぞれの機器で決まることであるから、新規機器を評価する際の項立てがあれば十分と思われる。
- ▶ 厚労省作成の米国の「脱細胞化組織製品の例」を見ると使用部位に応じてどのように評価するか異なっているように思える。対象機器が明確になれば、評価項目について議論しやすくなるが、今回参加している 4 人の TF 委員はすべて異なった対象を開発していることから、同じ土俵で議論していくことは難しいと考える。例えば、今後開発されると考えられる脱細胞化組織利用医療機器を「血液に接触する」、「強度が重要」や「命に直結する」などで分類して、それぞれに必要なと思われる項目をまとめていくのはどうか。
 - ⇒ そうなると有効性に踏み入ることになると思われる。第一回会議で有効性は一旦、置いておき、安全性に特化して議論していくことになったはずである。安全性の上に有効性を上乗せしていくと理解していた。
 - ⇒ 生物学的安全性試験のガイダンスも、どこに接触するのかなどで実施する必要のある項目分けがなされている。脱細胞化組織を利用して今後作製されると想定される医療機器を「侵襲性」などいくつかのリスクになって場合分けをし、それぞれの場合における必要性を整理しながら討議するのは、実施する理由も明確になり良いと思われる。
- ▶ 米国や欧州での規制では、細胞の生死は考慮されているのか。
 - ⇒ 微細には確認できないが、生細胞が含まれているとバイオリジクス、含まれていないとメディカルデバイスとして取り扱うことになっていたと思う。
 - ⇒ 海外は我々が作成しようとしている評価項目をすべてクリアしているような印象は無く、より低いハードルで承認されている印象があるのだが、その辺りはどのように受け止めているのか。
 - ⇒ 個別の審査資料を確認できないので正確なことは言えないが、細胞外マトリクスの脱細胞化プロセスの評価に関する ASTM など、個別の細かい参照規格に準拠して評価されていると理解している。
 - ⇒ すべてを準拠しているようには思えないが、例えば ASTM の翻訳版のようなものを作成すればよいと思われる。
 - ⇒ 当該 ASTM は項立としては参考にできると思われるが、日本の現状に合わせて加筆修正する必要があると思われる。
- ▶ 例えば、動物への埋植試験の期間やウイルスクリアランスについてはどの程度まで示せばよいのかなど、安全性試験において避けて通れないような項目の指標ができればありがたいと思う。
- ▶ 10 年間観察できるかと言えば難しい。対象製品を使用することで半年あるいは一年でもメリットがあることを示し、それをクリアするデータを出すことで、絶対に安全と言える期間での当該製品の有用性を示す戦略をとってきている。
- ▶ 研究者は、開発製品の有効性をアピールすることで、自分たちのハードルをあげてきているように思う。
- ▶ 炎症性については、一番強く炎症反応が出る時期から落ちていくまでは確認している。

- ▶ 自己組織に置き換わる最中や置き換わり後といった強度の経時的測定については難しい。最終的に強度が落ちる場合も想定される。そうなると製品の機能性や有効性に直結することにもなる。逆に安全性だけ着目した評価項目にすると脱細胞に特化したものなくなる可能性もある。
- ▶ 新規参入する申請者が利用できるような分類表のようなものが作成できると良いと思う。
- ▶ 当該 TF は WG で議論するための資料を提出するのが目的であると考えているが、以前の生体由来材料審査 WG で作成した評価指標を改善するのか、全く新しい評価指標をつくるのか。
 - ⇒ 生体由来材料審査 WG で評価指標をベースに、ASTM を参考にしながら、現時点での新しいデータも踏まえて脱細胞化組織に特化した評価指標を作成いただきたい。
- ▶ ヒト由来も含めるのか。海外製品だとヒト由来も存在していると思われる。
 - ⇒ 今回はヒト由来は含めない方針になっている。ただ、ヒト由来であろうと動物由来であろうと、基本的考え方に関しては大きな違いはない。むしろヒト由来の方がウイルスの感染リスクが高まることから厳しくなる部分もあると思われる。
- ▶ ヒト細胞を使用して in vitro で作製された血管や皮膚が脱細胞化された製品が出てきた場合どうするのか。
 - ⇒ ヒト細胞を使用する場合は、恐らくマスターセルバンク由来の細胞を利用することになると思われる。マスターセルバンクでは安全性を検証された細胞しか取り扱わないことで安全性を担保していくので、その考え方に従うことになると思う。ただし、それを利用して作製された組織を脱細胞化したものに対して規制をどこまで緩和できるかは議論すべきである。一方で、細胞を培養する際のウシ血清の問題が浮上してくると思われる。現在 iPS 細胞でそちらの議論はなされているので、ある程度明確化されていると思うが、その観点からの注意は必要である。
 - ⇒ ヒト細胞から構築した脱細胞化組織は本評価指標に入れる必要はないと思う。米国ではバンクが存在していることから、そのような製品が入ってくる場合は PMDA と相談すればいい。国内ではバンクの整備もなされていないことから、近々には実用化されるとは思えない。
 - ⇒ 大阪大学ではヒト由来の心臓弁を海外に持ち出して脱細胞化する動きもあることを考えるとヒト由来は入れなくていいという話でもないように思うが。
 - ⇒ ヒト由来心臓弁は臨床研究であって製品化を目指しているのではないと思う。法整備もなされていない現状では、臨床研究と業は異なるので切り分けて考える必要があると思う。
 - ⇒ 例えばヒト iPS 細胞由来の皮膚などを脱細胞化して使用しようとしている研究はどういう方向になるのか。
 - ⇒ iPS 細胞を利用して組織を作製するまでは、別の規制が関わると思う。作製された組織を脱細胞化する際には、現在作成を目指している評価指標は参考になると思われる。
- ▶ TF 委員会の位置づけについては、現場の声を吸い上げたいというのがあって召集されたと思っている。実際、それぞれ申請にあたり苦労されていると思う。現時点での審査上の問題点などを出し合って、その中でより一般化できるものに対して項立てできるもの、あるいは指標として落とし込めるものを示していく役割があると思っている。
 - ⇒ 開発者の意見を取り入れたいことから今回のメンバーを TF 委員とした。機能まで入り込むのは厳しいと思うが、安全性、品質の点で既存の生体由来材料の評価指標ではカバーできていない部分を当該 TF で組み上げて、WG に提案できれば良いと考えている。

- ▶ 細胞外マトリクスの脱細胞化プロセスの評価に関する ASTM を参考にしつつ、開発者側の経験を元に必要と考えられる項目があれば追加していきながら素案を作成するのも一案と思う。
- ▶ 承認申請時にはパッケージングの問題も重要になるので、検討項目となると考える。
- ▶ 岩崎委員の資料はバランスよく評価項目が列挙されていると思われる。この資料をたたき台として、製品化に近い委員の観点からの意見も取り込んでいくと、脱細胞化組織を利用した製品に対してどのような項目を評価していけばよいかわかる指標が作成できると考える。さらに、評価に苦労した項目については、最低限評価しておかなければならないことと評価の限界について問題提起という形でまとめるとよいと思う。
- ▶ 対象製品の特性に鑑みて、それぞれの特性に対する評価ポイントを例示しまとめるとわかりやすくなると思われる。
- ▶ 製造工程の品質管理に関わることだが、工程のどのタイミングでサンプリングして試験を実施する必要があるのか知りたい。
 - ⇒ 製造工程の品質管理は、目的が最終製品を一定の品質に保ために検査することであるから、可能であれば全工程で試験するのが望ましいが、そうすると生産効率がさがると問題が出てくる。最終製品の品質と原材料からのばらつきを一定の幅で落とし込んでいくのに必要な段階で検査をするという考え方で良いと思う
- ▶ 力学的特性に関しては、一般的に強ければよいと考えることが多いが、製品によっては、強くなり過ぎると逆に困るといったものもある。
 - ⇒ 力学的特性は強くなるからいいという訳ではなくて、組織再生に影響することから、その点について評価するということである。
 - ⇒ 品目毎に違いはあるが脱細胞化組織は自己組織と置き換わっていくものであり、安全性の観点からすれば、埋植してすぐに破綻することは避けたいことから、最低そのようなことが起こらない強度は持っていて欲しい。ただし、必要な強度は品目毎に異なることから、それぞれに適切な強度を有するかの評価は必要になる。
 - ⇒ 品目毎に必要な強度はある程度設定しておく必要があると思われる。
 - ⇒ 評価指標には数値の設定はしないが、評価項目としては必要である。
- ▶ 生物学的安全性試験に関して多くの評価項目があることから先に整理した方がよいと思う。
 - ⇒ 生物学的安全性試験に関して試験方法や評価期間の決め方などについて疑問があれば提起してもらい、それを関係者で討議して改善していけば良いと思う。
- ▶ 当該 TF/WG では脱細胞化組織に特化する。細胞を死滅させただけの組織は除外する。
- ▶ 岩崎委員作成の資料中の評価項目を基本的な要求事項と、品目ごとに評価の仕方が変わる項目など、重要度の違いをつけた分類にしてもよいと考える。

(2) 次回会議までの進め方

<評価指標素案の方向性>

- 岩崎委員の資料を基に肉付けしていく。
- 対象は動物由来（ウシ、ブタ、ダチョウなど）でヒト由来は除く。
- 腱や血管などの分類毎の評価ポイントを例示として整理する。
- 評価すべきことだけでなく評価の限界についても提起する。
- 現時点で評価項目に挙がっていないが、品目ごとに重要と思われる項目を記載する。
- 可能な範囲で評価方法や重要度も記載する。

<TF 委員の課題>

岩崎委員の資料を基に情報（各委員が開発・申請にあたり苦労した点、重要な点等）を追記する。

<事務局の課題>

細胞外マトリクスの脱細胞化プロセスの評価に関する ASTM を整理して、岩崎先生の資料に落とし込んでいく。

10/3 を目処に事務局に報告する。各調査結果を基に、第 3 回会議で討議し、意見のすり合わせを行う。

今後の主なスケジュールは以下のとおりである。

- 第 3 回会議 10 月 17 日(月) 14:00～17:00
- 第 4 回会議 12 月 2 日(金) 14:00～17:00
- 第 5 回会議 1 月 16 日(月) 14:00～17:00（予備）

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4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4年11月28日

1. 開催日時 2022年10月17日(月) 14:00～17:00

2. 場所 オフィス東京 2階 L2 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋
WebEX 併用

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：村上まどか、田中孝仁

総合機構：矢花直幸、白土治己、岩田理沙*、清川千秋*、玉置俊輔*

審査WG事務局：山本栄一、野村祐介、加藤玲子

WG座長：古川克子（東京大学）

*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：ASTMに関して

資料5-1：ペルナックの評価

資料6-1：評価項目に関して（岩崎委員）

資料6-2：評価項目に関して（岸田委員）

資料6-3：評価項目に関して（八木委員）

資料6-4：評価項目に関して（山岡委員）

資料6-5：評価項目に関して（統合）

参考資料3：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. 開会にあたり

開催挨拶後、事務局より配布資料の確認がなされた。なお、事前配布した第2回会議議事概要案（資料3）は10月21日を目処に最終版とする。

5-2. 調査報告

(1) ASTM に関して

資料 4 に基づき、事務局より ASTM F3354-19「Standard Guide for Evaluating Extracellular Matrix Decellularization Processes」について概説された。主な内容は以下のとおりである。

前回提出された岩崎委員の『脱細胞化組織の安全性評価、品質の評価項目』の各項目に ASTM の記載で対応すると考えられる部分を落としこんだ。

1. 生物由来原材料基準への適合：ISO 22442-1 及び ISO 22442-2
2. 組織染色：核染色、主要な ECM 構成要素
3. 組織内の DNA 量：DNA だけでなく残存物全般の測定
4. 組織の力学的特性：物理的及び機能的試験で ECM の構造及び組成の変化を機能的に評価
5. 組織の熱変性温度：ECM の構造及び組成の変化を機能的に評価
6. エンドトキシン試験での基準への適合：特に記載なし
7. 動物実験において、脱細胞化組織が生体適合性と機能性の面で安全性を示せる期間までの評価：細胞浸潤の有無・程度、炎症反応の有無・程度、脱細胞化組織の生体内で一定期間再建後の力学的特性
8. 生物学的安全性試験：ISO 10993-1 及び ISO/TR 10993-33
9. ウイルスクリアランス試験：特に記載なし
10. 無菌試験：特に記載なし
11. エチレンオキサイドガス滅菌を用いる場合：エチレンオキサイド、エチレンクロロヒドリンの残留量
12. 安定性試験：特に記載なし

ASTM に記載されていた各測定方法や有効性に関わる個別評価についても整理した。

(2) 企業ヒヤリング

1) グンゼ

資料 5-1 に基づき、『ペルナック：コラーゲン使用人工皮膚（ブタ腱由来）』の非臨床試験における、安全性・品質評価項目と当該項目の試験結果と審査側の評価について事務局より紹介された。主な内容は以下のとおりである。

- ① 非臨床試験における安全性、品質の評価項目
 - 物理的、化学的特性：形状、寸法、外観、重量、黄変度、酵素分解性、溶出グルタルアルデヒド、無菌性保証水準とその担保方法、エチレンオキサイド滅菌の残留物、総ドレーンスリット長、ポアサイズ
 - 生物学的安全性：ISO 10993-1 に基づき試験を実施（化学的情報、細胞毒性、感作性、皮内反応、発熱性、急性全身毒性、亜急性全身毒性、埋植）
 - 品質：滅菌バリデーション、安定性試験、原料の由来に関する情報、ウイルス不活化処理工程の情報
 - 原材料特性：ラットの全層皮膚欠損層への移植実験、モルモットの全層皮膚欠損層への

移植実験

- コンセプトどおり組織が再生していることの評価：ラットの全層皮膚欠損層への移植実験、モルモットの全層皮膚欠損層への移植実験
- 製造工程に係る品質：安定性試験

② 当該項目の試験結果と審査側の評価

- いずれの評価項目も規格基準に適合、安全性の担保、コンセプトどおりの組織再生の確認がなされていると判断されている。

2) クックジャパン

回答待ち。

5-3. 総合討論

(1) 評価項目に関する討議

前回の岩崎委員作成の評価項目に対応すると考えられる各委員の情報を追記した資料 6-5 を基に TF 全体で討議した。主な討議内容は以下のとおりである。

1) 生物由来原材料基準への適合

- 基本的には委員全員必須と考えている。
- 生物由来原料基準第 4「動物由来原料総則」の 2（動物細胞組織原料基準）及び 3（動物由来原料基準）については、脱細胞化組織製品がいずれの基準にかかるものであるかを明示する必要がある。
- 動物の個体管理は必須なのか。国内において牛は全頭個別管理されているが、ブタは個体管理ではなく群管理がほとんどである。
 - ⇒ ISO22442(動物組織及び動物由来品を用いた医療機器)が作成された経緯として、ウシでの BSE 問題が生じたことを発端に、様々な感染源を断てるように原材料の起源を明示できる流れが確立されたと考えている。ブタについても未知の感染が発生することは否定できず、今後の課題になると思われる。なお、アメリカや中国では既にブタの個体管理システムが導入されているところもある。日本はそこまで対応できるのか。
 - ⇒ ダチョウは個体管理されているが、ヒツジの管理は全くない。
 - ⇒ ある程度、動物をトレースでき、生育環境や感染管理が一定の条件をクリアしていることが前提になると思うが、個体管理に拘らず、群管理といった管理でも許可できるという議論はできると考える。当該案件は PMDA 再生部が担当していることから、担当部と相談し次回までに回答する。
- 本 WG で作成する評価指標の対象はあくまでも「動物組織由来」の脱細胞化組織であることが再確認された。

2) 組織染色

- 脳や軟骨組織は脱細胞化処理による細胞残渣除去が困難であるため、細胞残存と評価されてしまうことがある。
- 組織染色の目的は何であるのか。製品の特性（品質）を示すには重要な指標だと思うが、細胞

が抜けていることを示すための評価としては、軟骨組織のように難しい場合がある。

⇒ 脱細胞化組織製品に対して、細胞の残渣除去の完全性を要求する必要があるかどうかの議論になると思われる。

⇒ DNA の残存等細胞残渣で懸念される問題は主に炎症反応が起きることであると考えられることから、製品の安全性は、細胞残渣量ではなく、生物学的安全性評価で担保されると良いと考える。

➤ 組織染色は、全数検査ではなく抜き取り検査で問題はないか。申請時には必要な情報になると考えるが、品質管理として必須となるのは現実的ではない。

⇒ 製品の特性として組織染色の情報は必要だが、品質管理の項目としては現実的でないのであれば、一定品質の機器として性能を担保できる評価項目を掲げればよい。

➤ 生物由来組織であることから工業製品と異なりばらつきが大きくなることが想定されるが、こちらも全製品で検査を実施することは現実的ではないことから、ばらつきの許容範囲を設定する等が必要になると考える。

⇒ 動物組織を原料とする以上、動物レベルでのばらつきが生じることは否めない。ばらつきを抑えるために留意しなければならない点を整理する必要がある。原材料の時点でのばらつきをどのくらいの幅におさめておけば一定品質の製品を作製できるのかを踏まえた上で、原材料の採取条件を設計すれば、代表検体をもって同製品の評価とすることが可能になると考える。

3) 組織内の DNA 量

➤ DNA 量を指標とした優越性評価は不要だが、文献を根拠に脱細胞化の妥当性を明示するのは一つの手段としては良いと思われる。

4) 組織の力学的特性

➤ 臨床的位置付けに適した評価法、測定法を規定する必要があると考えられる。

➤ 血管の場合、生体組織と同様な特性を目指す方針で PMDA とも討議している。加えて、ゴアテックスやダクロンの人工血管との比較データを出しているが意味があるとは思えない。

➤ 原案には脱細胞化処理前、処理後及び滅菌後に評価するように記載されているが、QMS としては必要であるが、作製するごとに全ての工程で試験する必要があるのか。一番重要なのは滅菌後の最終製品における機械的強度であると考えられる。

5) 組織の熱変性温度

➤ 変性温度から何がわかるのか。

⇒ 製品の特性を示すことができる。

➤ 使用想定範囲の温度で組織に変化が見られないことを示すことができれば良いのではないかと。

➤ 変性した製品が不適とはならない。製品の性能や標榜する効能によって要求の可否が決まると考えられる。

➤ マトリックスは可能な限り原型を留めていた方がよいという根強い発想があるが、場合によっては、性能向上のために架橋や変性することもある。組織の変性については、情報提供として程度等を示せば良いと考える。

⇒ 現時点では必須項目ではないと思われるが、新技術を利用した医療機器となることか

ら、評価指標には参考となる情報は盛り込んで良いと考える。対象機器の性能を担保するために何をどう評価するかが重要である。

- ▶ 対象機器により重要となる評価項目が異なることが想定されることから、生物学的安全性のように、すべての医療機器に重要なものは必須評価項目とする一方で、性能や使用部位によって評価の必要性が変わる項目については、副次評価項目とする等の工夫が必要と考える。場合によっては評価できない試験項目もある。
- ▶ 力学特性評価が実施困難な機器において、熱変性評価は代替評価となり得る。4と5はまとめた項目にしたほうが良い。

6) エンドトキシン試験での基準への適合

- ▶ 医療機器としては必須の項目である。
 - ▶ 炎症という観点から α -Galを評価する必要があるか。
 - ⇒ α -Gal残存量検証の重要性は科学的根拠が薄いことから、現時点では必須事項にはならないと考えられる。

7) 動物実験において脱細胞化組織が生体適合性と機能性の面で安全性を示せる期間までの評価

- ▶ 生体適合性と安全性が評価できる期間を開発者が品目とコンセプトに合わせて規定すればよい。
- ▶ 慢性炎症に関しては、生物学的安全性評価で必要項目となることから、そちらで担保できれば良いと考える。
- ▶ (1)「細胞浸潤の有無、程度」と(2)「炎症反応の有無、程度」をまとめて「組織観察により製品の意図に即して機能していることを確認すること」等に変更してはどうか。
 - ⇒ まとめることに異論はないが、永久埋植機器の場合は長期の観察も重要である。機器のコンセプトによるが、消失してはいけない機器が消失してしまうと安全上かなり問題があることから、長期的な評価をして安全性に問題がないことを示すことは必要である。
 - ⇒ 吸収分解の有無、細胞浸潤及び炎症の程度、適用部位等の製品特性に鑑みて、観察期間は製品毎に適切な期間を設定すれば良い。
 - ⇒ 製品開発の際、適用部位や現在の技術に合わせた製品の使用期間を設定する戦略であれば、それに応じた評価期間が必然的に決定される場合もある。一方、製品のコンセプトが達成される間、製品の破綻がないことを推測できるデータを提示するために必要な評価期間を設定する場合もあると考えられる。
 - ⇒ 従来の製品の審査状況からすると、基本的に非臨床試験における評価期間は、最長で一年である。そのまま長期フォローを実施する場合もあるが、数年単位を評価期間の必須にすることはないと考えられる。
 - ⇒ 実施可能であれば、必要に応じて、生体内で一定期間再建後の製品において、力学特性評価を実施する。

8) 生物学的安全性試験

- ▶ 従来の抽出液による試験は、金属・セラミックやポリマー等に最適された試験法であり、脱細胞化組織利用機器には適切ではない可能性を示す報告も散見されることから、『抽出液による評価は脱細胞化組織には不適合である場合がある』の一文を記載してはどうか。

- ⇒ 抽出可能な材料であれば、従来通り抽出試験を実施し、抽出できない場合は本体を溶かす等の方法で試験に適応させるという考えで良いのか。
- ⇒ 抽出試験が一般的ではあるが、製品の特性に応じてやり方は異なってくると思われる。
- ⇒ 例えば、ゲル状の製品の場合、体内では一週間程で消失するが、粘度があるため、従来の抽出工程では残渣が生じてしまう。このような場合どう対応すればよいか。
- ⇒ 原則的にゲル状製品の場合、抽出液で急性毒性を評価し、残渣に関しては使用模擬試験等で埋植し、遠隔期の状態を評価することで、製品全体を評価することが可能と思われる。詳しくは審査担当者に確認すると良い。
- 全身毒性評価の急性の考え方は理解できるが、慢性、亜慢性や亜急性に関しては、どういった場合を想定して設定するのか教えて欲しい。
 - ⇒ 医療機器の慢性毒性試験実施に関してはケースバイケースであるが、例えば、埋植試験を実施する際、慢性毒性評価を合わせて行うことで対応される場合が多い。
- 異種動物への埋植試験の際、大動物に限定されると難しい場合がある。
 - ⇒ 生物学的安全性評価に関しては、使用模擬試験による評価とは異なり、あくまでも安全性を評価することから、齧歯類等で試験して良い。

9) ウイルスクリアランス試験

- ウイルス不活化工程は、これを実施すればよいという方法は明示されていないが、混入する可能性のあるウイルスを不活化可能なことを科学的に示すことができれば、方法は問わないと思われる。

10) 無菌試験

- 基本的には ISO に準拠すれば良いと思われるが、ガンマ線や EOG 滅菌は蛋白質の変性に大きな影響を与えることが多い。そのため、ISO で規程される強さよりも弱い出力で処理する場合、多数の例で無菌処理の均一性の担保を要求される。規定される方法以外で無菌性担保のための試験方法の例を記載するのはどうか。
 - ⇒ 例示するのは難しい。ただし、要求されるのはあくまでも無菌性の担保であって、方法に拘りは無い。無菌性の基準はマイナス 6 乗を担保することで変わらない。
 - ⇒ ISO に準拠し、薬生機審発 0523 第 2 号_別紙 2 の 4/(2)/㉔/エ) を参考にするとする。

11) エチレンオキサイドガス滅菌を用いる場合

- エチレンオキサイドガス (EOG) 残留物の評価は、滅菌に EOG を利用する場合に従えばよいので、原案通りとする。

12) 安定性試験

- 安定性試験の具体的な期間はどれくらいになるのか。
 - ⇒ 一般的に製品を流通させるために必要な期間となる。基準はないが、安全性や品質を保持して患者に使用可能なことが示されている期間とする。通常は徐々に延長していくことが多いように見受けられる。
- 不均質な再生医療等製品については、有効性が推定されたと共に、安全性が認められた場合、

特例として、条件及び期限を付して早期に製造販売承認を与えることを可能とする制度が導入されている。脱細胞化組織も不均質な動物由来組織を利用することから、早期承認制度等は導入される可能性はあるか。

⇒ 脱細胞化組織利用機器では早期承認制度等が導入されることは難しい。既に人工生体弁といった生体由来の医療機器が品質をコントロールされた上で承認されている。脱細胞化組織利用機器の不均一性が人工生体弁より大きく、品質コントロールが困難であることを科学的に示されない限り、ある幅の中に収まる不均一性であれば、品質を担保できることを示すことが重要になると考えられる。

(2) ASTM F3354-19 の情報を落とし込んだ資料 4 について

- 2 項「組織染色」について、組織染色の意図は組織形態の確認であることから、ECM 構造等については「必要に応じて評価する」が良いのではないかと。過剰表現に思う。
 - ⇒ ASTM でも必須にはなっていない。例として評価指標の別紙にするのも一案である。
 - ⇒ ISO の文書でも、例示は本文ではなく Annex として示してある。
 - ⇒ 資料 4 自体を Annex 的な扱いにして良いと思う。
 - ⇒ 項目の書き振りを再考し整理する。

(3) 今後の予定

<評価指標素案の方向性>

- WG 会議で今回までの議論を基に作成した各種資料を確認し、過不足がないかを含め意見出しをする。
- それを受けて第 4 回 TF 会議で討議・整理する。

今後の主なスケジュールは以下のとおりである。

- 第 4 回会議 12 月 2 日(金) 14:00~17:00
- 第 5 回会議 1 月 16 日(月) 14:00~17:00 (予備)

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4年度第4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4年12月23日

1. 開催日時 2022年12月2日(金) 14:00～17:00

2. 場所 オフィス東京 2階 L2 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋
WebEX 併用

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：村上まどか、田中孝仁*

総合機構：矢花直幸、白土治己、岩田理沙、清川千秋、玉置俊輔*

審査WG事務局：山本栄一、野村祐介、加藤玲子

WG座長：古川克子（東京大学）*

*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3回会議議事概要案

資料4：第1回審査WG会議議事概要案

資料5：評価項目に関して__更新

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：脱細胞化製品表（岸田委員提供）

参考資料3：ASTM_F3354-19（要破棄）

参考資料4：ASTM_F3354-19_機械翻訳（要破棄）

参考資料5：ASTM_F2150-19（要破棄）

参考資料6：ASTM_F2150-19_機械翻訳（要破棄）

参考資料7：ASTM_F2212-19（要破棄）

参考資料8：ASTM_F2212-19_機械翻訳（要破棄）

参考資料9：ASTM_F3142-19（要破棄）

参考資料10：ASTM_F3142-19_機械翻訳（要破棄）

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

開催挨拶後、事務局より配布資料の確認がなされた。なお、事前配布した第3回会議議事概要案（資料3）は委員の確認後、必要に応じて修正し、最終版とする。

5-2. 話題提供

審査WGの概要について

事務局より第1回審査WG会議議事概要案（資料4）を用いて概説された。

5-3. 総合討論

(1) 審査WGからの作業依頼

第1回WG委員会での討議からの確認事項、依頼等に関して資料5に基づき討議された。主な討議内容は以下のとおりである。

- ▶ 脱細胞化組織の変化を求めず組織そのものとして使用する場合と、ホストの組織と置き換わる場合などに大別可能か。
 - ⇒ 脱細胞化組織はホストの組織と置き換わる可能性はあるが、区別は現状では不可能である。区別したとしても評価すべき項目は変わらない。
- ▶ 海外市販品の分類調査をお願いしたい。
 - ⇒ 既に岸田委員作成の該当資料をアップデートして提出してはどうか。
 - ⇒ 岩崎委員よりFDA情報を基に脱細胞化組織についてのまとめた資料を提供してもらう。この中には架橋の有無情報も含まれている。
- ▶ 各項目の目的や意義についての解析があると良い。
 - ⇒ 各項目について目的や意義などを加筆した。以下に要約を記す。
 - 1) 生物由来原材料基準への適合：生物由来の原料を利用するため、必ず準拠する。
 - 2) 組織染色：脱細胞化処理による組織形態への影響評価。
補助的に脱細胞化の程度の評価も可能である。
 - 3) 組織内のDNA量：脱細胞化の程度を評価。
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である。DNAだけではなくASTMに記載の項目を指標とすることも可能であるが、いずれにおいても、科学的根拠を説明できる必要があると考える。
 - 4) 組織の力学的特性及び組織の熱変性温度：医療機器としての基本的特性の評価。
製品の仕様や目的によっては、力学特性が医療機器としての品質特性に関わる。力学特性評価が困難な粉体やゲル状の場合、熱変性温度が品質特性に関わる。当該機器においては脱細胞化工程が特有の工程であるため、製品の仕様や目的に合わせて、力学特性や熱的特性の評価が必要となる。
 - 5) エンドトキシン試験での基準への適合：医療機器として必要な評価。
 - 6) 動物実験において、脱細胞化組織が生体適合性と機能性の面で安全性を示せる期間までの評価：脱細胞化組織の生体適合性と機能性の面で安全性を評価すること
項目を『動物を用いる使用模擬試験』と変更。製品のコンセプトに即した機能を

発揮する試験と併せて評価することも可能である。長くても一年、一般的に安全性の観点から長期埋植した場合に、安定して状態が推測できる期間を観察期間とする。

- 7) 生物学的安全性試験：医療機器として必要な評価。
- 8) ウイルスクリアランス試験：生物由来の原料を利用するため、評価する必要がある。
- 9) 無菌試験：医療機器として必要な評価。
- 10) エチレンオキサイドガス滅菌を用いる場合、エチレンオキサイド、エチレンクロロヒドリンの残留量：エチレンオキサイドガス滅菌を利用する場合は必須である。
- 11) 安定性試験：医療機器として必要な評価。

製品を流通し想定した使用期間までの安定性確認は必要である。

(2) 審査 WG からの確認依頼

- ▶ ASTM には DNA 量の測定以外にも ECM 構成分子や α Gal の定量などが評価項目の選択肢として記載されているが、資料 7 に含まれていない項目に関してはそれで良いのか。
 - ⇒ DNA 量評価に関しては合理的で世界的にも広く使われている。 α Gal に関しては副次評価項目等として記載するのも一案かと思う。それ以外の ASTM に記載のある ECM 構成分子等はコンセンサスの得られていない項目が多く、研究の域である。評価指標は代表的な評価項目を整理した資料である。品質や安全性を担保するための評価項目、手法の選定は開発者が検討することとなるので、その他の項目選択を否定するものではない。一方で、生物学的安全性試験等、医療機器の承認に必要な評価は脱細胞化組織であっても必要となる。
- ▶ 力学特性にも残存蛋白質の量と相互作用が影響してくると考えられるが、関与すると考えられる分子の測定を（裏付けデータ）を求めていることに違和感を感じた。（このままでよいのか TF に確認して欲しい。）
 - ⇒ 評価指標は代表的な評価項目を整理した資料で、評価項目、手法の選定は開発者が検討することとなる。従って、残存蛋白質量で力学特性を示すことが可能であれば、それも選択肢にはなるが、現状ではほぼ不可能で、力学特性試験を実施すればそれに係る因子の同定までは求められない。一方で、増殖因子等の性能に係る因子や、蛋白質量等から科学的に説明できる項目があれば、評価することは否定されない。
- ▶ 脱細胞化組織の作製過程で界面活性剤などの試薬を使用する場合、そのような試薬の残存についての評価が資料 7 に記載されていないが、必要ないのか。明記していた方が良いと思う。
 - ⇒ 脱細胞化で用いた試薬等がその製造過程にて可能な限り除去されているのであれば、残留物の安全性は生物学的安全性試験で評価可能である。

(3) 生物由来原材料基準における群管理の解釈について、

- ⇒ 群のサイズにもよると思われるが現在、再生部に文言を整理してもらっている。

(4) 今後の予定

今年度の TF は今回で終了とする。第 2 回 WG に TF の回答について討議していただく。追加の要望などあれば、Web 会議もしくはメール審議することとする。

- TF 会議の議事概要を報告書に掲載しても良いか。
 - ⇒ 要約版を作成し、TF 委員で確認し最終版とする。
- 当該 WG での対象や定義を明確にする。
- 第 5 回会議 1 月 16 日(月) 14 : 00 ~ 17 : 00 は中止とし、必要に応じてメールで討議する。

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4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4年11月25日

1. 開催日時 2022年11月11日(金) 14:00～17:00

2. 場所 オフィス東京 3階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋
WebEX 併用

3. 出席者（敬称略）

WG 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）、埴 隆夫（東京医科歯科大学）、横山
詩子*（東京医科大学）

厚生労働省：高畑正浩、村上まどか、田中孝仁

総合機構：矢花直幸、白土治己*、岩田理沙*、清川千秋*、玉置俊輔*

審査WG事務局：山本栄一*、野村祐介、加藤玲子

*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：脱細胞化組織利用機器審査WG活動計画案の概要説明

資料4：講演資料「医療機器審査の承認審査について」

資料5：TF委員会の進捗説明

資料6：評価項目に関する事務局調査（ASTM及び企業ヒアリング）

資料7：TF委員による評価項目整理

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：生物由来原料基準H30改訂

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、全出席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4年度活動計画が紹介された。主な内容は以下のとおりである。

(1) 活動計画

本WGでは、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。本 WG は、当該分野の最先端で実用化を目指し研究を推進する TF 委員と医療機器の規制に精通する委員を含む WG 委員から構成されており、活動期間は 2 年を予定している。初年度は、予備日を含め 3 回の WG 会議開催を予定しており、TF から上がってきた評価指標（案）の作成に向けた各評価項目及びその根拠となる調査内容を基に議論し報告書として取りまとめる。次年度は、初年度に取りまとめた調査内容に基づいて、「脱細胞化組織利用機器に関する評価指標（案）」を作成する。評価指標（案）はパブリックコメント対応後、最終的に医療機器審査管理課長通知として発出される予定である。

5-2. 話題提供

(1) 医療機器の承認申請について（講演）

資料 4 に基づき、PMDA より「医療機器審査の承認審査」について概説された。また、実製品を例に、PMDA がイメージする脱細胞化組織製品の概念的な要求事項（例）について紹介された。主な内容は以下のとおりである。

1) 薬機法と医療機器

- 医療機器の定義は薬機法に定められ、リスクに応じてクラス I から IV に分類されている。動物またはヒトの細胞/組織/その由来物から製造またはこれを含む機器の場合はクラス III または IV に分類され、分解吸収される機器の場合はクラス IV に分類される。

2) 医療機器の承認審査

- 医療機器の審査とは承認の拒否要件に該当しないか審査することである。
- 最終的には、有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを考慮した上で判断を下す。
- 申請時には添付資料の提出が求められ、脱細胞化組織利用機器の非臨床試験では、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能及び使用方法の情報が必要と考えられている。
- 製造方法に関する情報としては、滅菌方法に加えて、原材料の起源に関する情報及びウイルス等の病原体の不活化・除去のバリデーション試験結果が必要となる。（生物由来原料基準 各種通知への適合性確認が必要）
- 性能等を裏付ける試験も必要となるが、基準や規格がない試験が多いため、製品の特性に応じた試験・評価が必要となる。

3) 審査における考え方

- 承認申請される医療機器の特性を踏まえ、必要な評価項目をイメージする必要がある。
 - ⇒ 概念的な要求事項（開発コンセプト、開発の経緯、対象患者・対象疾患、使用方法及び対象疾患に対する現在の治療方法等）
- 脱細胞化組織製品に対する PMDA がイメージする概念的な要求事項例としては以下の通りである。
 - 非臨床：物理化学的特性、生物学的安全性、品質、原材料特性及びコンセプト通りに組織が再生していることの評価
 - 臨床：コンセプト通りに組織が再生し、臨床的な有効性を得られていることの評価、臨

床的な安全性の評価

- ナーブリッジ（一般的名称：コラーゲン使用吸収性神経再生誘導チューブ）における審査内容について、PMDA がイメージする概念的な要求事項と提出された資料の対比説明がなされた。

(2) TF 会議における概要

資料 5 に基づき、事務局より「TF 委員会会議内容」について概説された。

(3) 評価項目（メーカーヒアリング等事務局調査結果）

資料 6 に基づき、事務局より「メーカーヒアリング等事務局調査結果」について概説された

(4) 評価項目（TF 委員整理結果）

資料 7 に基づき、事務局より「TF 委員整理結果」について概説された。

5-3. 総合討論

(1) 話題提供講演を含め全体を通しての討議

主な討議内容は以下のとおりである。

- 既承認の生体由来材料を利用した機器として、OASIS（ブタ小腸粘膜由来）と EpiFix（ヒト羊膜由来）が存在している。当該評価指標の対象になると思われるが、EpiFix はヒト由来であることから対象外となると、承認を受けた後に評価指標の対象から外れることになる。
 - ⇒ 現在作成中の評価指標は、これから開発される製品の承認時に参考にされる情報であって、既に承認済みの製品について遡って評価指標に適合させる必要はない。
- 脱細胞化組織の用途によって、脱細胞化組織の変化を求めず組織そのものとして使用する場合と、再生してホストの組織と置き換わる機器等に大別して分類しておく指標が分かりやすくなるのではないかと。この点について TF で議論して欲しい。
- 材料となる全ての組織に対応可能な評価指標作成も重要であると思うが、適用部位毎に少し細分化した方がいいのかもしれないという印象を持った。
 - ⇒ 適用部位毎の評価指標を作成すると、項目が全く異なることから、利用者が限定される。今回は広く脱細胞組織であれば基本的におさえる必要がある品質・安全性について取りまとめている。
- 既に市販されている海外製品における、部位、動物種等の分類を TF で整理してもらっていいのではないかと。それを基に分けることができる部分があれば、分類分けしても良いかと思う。
 - ⇒ TF 委員で討議する。
- 海外製品も今回の評価指標で審査されるのか、もしくは、国内審査なしで市販できるのか。
 - ⇒ 海外で承認を受けた製品であったとしても、薬機法に従った審査が必要となる。その際、当該評価指標が役立つと考えている。
- 今回は動物のみを対象としているが、ヒトについては別に議論されるということか。
 - ⇒ 今後要望があれば、次世代の項目として取り上げられる。
- ヒトと動物でどれくらいリスクが異なるのか。この中でヒトに適用できる部分はあるのか。力学特性に差はないと思うが、生物学的なところが全く異なっているということか。

⇒ ヒトと動物では抗原性が異なると考えられている。今回作成される動物対象の評価指標もヒトに適用できる項目については参考にできると考えている。

- 最終的な組織別の機能については当該評価指標に盛り込む必要はないのか。

⇒ 機能については臨床評価が必要になってくる。今回は、非臨床で評価可能な範囲での脱細胞化材料の品質、安全性に特化する。

(2) 資料7のTF委員から提案された評価項目に対する質疑応答

- 2)組織染色、3)細胞内のDNA量とあるが、マトリックスとDNA量の評価を形態学的観察と定量的なことで解析するということであると思うが、論点が分かりにくいように思われる。資料6にはマトリックスの定量も評価項目としてあるようだが、資料7に含まれていない理由があるのか。

⇒ 脱細胞化組織内に残存する細胞量を評価するには様々な項目、方法があるが、全項目を評価するのは困難である。最もコンセンサスが得られている合理的な方法としてDNA量測定が特出しされたと記憶している。本件に関してはTF委員に確認する必要がある。

- 4) 力学特性は、残存している蛋白質量と、その相互作用で決まってくると思われることから、その裏付けになるデータがない事に違和感がある。本件についてもTF委員に確認して欲しい。
- 資料7で示されている項目は、単に測定値を提示すれば良い項目と基準値をクリアしていることを示す項目があるという理解で良いのか。

⇒ 基準値が定められるのは無菌試験等で、多くの項目は試験結果を目的等に応じて評価することで最終的に有効性・安全性を示すことになる。この評価指標で基準値を示すことは行わない。

- 各項目に対して試験をした後のリスクベネフィットの考え方を上手く評価指標の中で表現できればよいと考える。
- 脱細胞化組織に特有な各試験項目について目的や意義の丁寧な説明があれば、ユーザーが理解しやすくなると思われる。
 - ⇒ 通知化するには難しい記載かもしれないが、報告書に各項目の重要性等について解説がついてると良いと思われる。
 - ⇒ TF委員に可能な限り説明文を作成するように依頼する。

- 脱細胞化組織の構造体評価、例えば気孔率等を示す指標は必要ないのか。

⇒ 対象製品を特定する上で基本的な事項として、構造体としての仕様の記載が要求される。参考資料の薬生機審発0523第2号_別紙2の4/(2)/(2)/イ)項が該当する。今回の評価指標でも脱細胞化組織に必要な事項は落とし込んでいくことになる。

- 細胞をソースとしTissue engineering技術を利用して作製した脱細胞化組織に関しては、時期尚早であることから今回は対象外とする。
- 動物の体内で作製した瘢痕を脱細胞化した組織は今回の評価対象に含まれる。
- 脱細胞化組織の作製過程で界面活性剤等の試薬を使用する場合、そのような試薬の残存についての評価が資料7に記載されていないが、必要ないのか。

⇒ 化学的特性評価を実施する場合には必要になってくると思う。TF委員に確認する。

- 現在提案されている脱細胞化技術以外の新技術が出てきた場合、今回の指標に合致しないようなことがある場合どのように対応するのか。

⇒ 脱細胞化という観点からすれば、今回の指標で対応できると考えるが、新規技術で作製された脱細胞化組織特有に評価しなければならぬ事項が生じれば、それに対応する要求評価項目が出てくると思われる。

(3) 脱細胞の定義について

- 脱細胞化とは、細胞を殺した後に細胞残渣を取り除く工程のことをさしていると考えている。
- TF では脱細胞化製品は脱細胞化工程を経たものであるということで落ち着いていた。
- ASTM では、「細胞外マトリックス材料の主要な構造的・複合的特性を維持したまま、生体材料から細胞および細胞成分を破壊および／または除去するために使用されるプロセス」のことを脱細胞化と定義されている。これを参考にしていけば良いと考える。
- WG で新たな意見は出されなかった。

(4) 次回会議までの進め方

第1回会議の討議を踏まえて、TF 委員へ確認・依頼事項を提示しその回答を元に、次回の会議で議論を深めることとなった。

今後の主なスケジュール以下のとおりである。

- ・ 第2回会議 1月13日(金) 14:00～17:00
 - ・ 第3回会議 2月8日(金) 14:00～17:00 (予備)
- 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4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1月26日

1. 開催日時 2023年1月13日（金）14:00～17:00

2. 場所 オフィス東京 3階 T3 会議室
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋
WebEX 併用

3. 出席者（敬称略）

WG 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）、埴 隆夫（東京医科歯科大学）、横山
詩子（東京医科大学）

厚生労働省：村上まどか*、田中孝仁

総合機構：白土治己*、岩田理沙*、清川千秋*、玉置俊輔*

審査WG事務局：山本栄一*、野村祐介、加藤玲子

オブザーバー：新木和孝*（AMED）、栗原宏之*（AMED）、堀切陽介*（AMED）、大浦 由樹子*
（AMED）、伴 知晃*（経済産業省）、雪田嘉穂*（経済産業省）

*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4回TF委員会会議議事概要案

資料5：TF委員による委員回答整理

資料6：脱細胞化組織製品表（TF調査結果）

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：生物由来原料基準H30改訂

参考資料3：ASTM_F3354-19（要破棄）

参考資料4：ASTM_F3354-19_機械翻訳（要破棄）

参考資料5：ASTM_F2150-19（要破棄）

参考資料6：ASTM_F2150-19_機械翻訳（要破棄）

参考資料7：ASTM_F2212-19（要破棄）

参考資料8：ASTM_F2212-19_機械翻訳（要破棄）

参考資料9：ASTM_F3142-19（要破棄）

参考資料10：ASTM_F3142-19_機械翻訳（要破棄）

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長より開会の挨拶の後、事務局より配布資料の確認、第1回会議議事概要案（資料3）について概説し、一週間を目処に委員の確認後、必要に応じて修正し最終版とすることとなった。また、新規委員が自己紹介を行った。

5-2. 話題提供

(1) 第4回TF会議の概要

事務局より第4回審査TF会議議事概要案（資料4）を用いて概説された。

(2) 評価項目（TF委員回答整理）の概要

事務局より評価項目項（TF委員回答整理）（資料5、6）を用いて、WGからの作業依頼及び確認依頼に対するTF委員回答について概説された。

5-3. 総合討論

(1) 話題提供を含め全体を通しての討議

主な討議内容は以下のとおりである。

確認依頼の回答に対する討議

- ▶ ASTMで取り上げられているDNA量の評価以外の評価に関しては科学的根拠に乏しくコンセンサスがとれていないということで評価項目から除外されているようであるが、除外することで安全性の面等から懸念される事案はないということか。

⇒ 脱細胞化の程度は組織内のDNA量で評価できると考えられる。安全性の面からは、例えば人に対して抗原性の高い α Gal 残存量が副次的な評価項目として利用できると考える。ASTMに記載されている他の項目についても評価指標の別紙に記載することで評価項目として参考にできるように整えることも考えている。また、安全性に関しては、埋植試験等を含む生物学的安全性試験で担保されると思われる。

- ▶ DNA以外の項目を指標とする場合は『科学的根拠を説明できる必要があると考える。』との記載があるが、この文言は必要なのか。

⇒ ASTMに記載があるから評価したというのではなく、脱細胞化との関連を示す何らかの根拠があった上で評価項目として使用すればよいと考えている。本WGで取り扱っている対象は生きた細胞は含まない医療機器に分類される製品になることから、生きた細胞が存在しないことが最低限の条件になる。一方、過剰な洗浄により目的とする性能が十分に発揮できなくなる可能性もあることから、死んだ細胞がすべて抜け出ている必要があるかどうかは開発側のコンセプトによるところが大きい。PMDAと相談しながら、開発目的にあった落とし所を探っていく必要がある。

⇒ 新規参入の企業には、そのあたりの加減がわかりづらいように思われる。

⇒ 閾値の記載があると、開発側の足かせになる場合もあるため、評価指標では明記しない方針である。

- ▶ 組織の力学的特性及び組織の熱変性温度の項に熱的特性との記載があるが、これが熱変性温

度のことを指すのであれば、表記を統一した方がよい。

⇒ 熱変性温度で表記を統一する。

- ▶ 組織の力学的特性及び組織の熱変性温度を同じ項にまとめた経緯としては、基本的に脱細胞化組織を利用した医療機器はシート状や血管といった形状を有するものが多いと考えられるが、ゲル状の医療機器の開発も実施されており、力学的特性評価が難しいことから、コラーゲンの変性等を評価することで担保できであろうとの考えが元になっている。

⇒ ゲル状の素材でも力学特性は測ることが可能である。先述の考え方には違和感がある。

⇒ 科学的には測定可能であったとしても、血管や腱とは評価する目的が異なっている。例えば内臓の修復に使用する場合、目的の場所に止まる程度の特性は必要になるが、引張強度等の評価は困難であると共に、必要性が高くないと考えられる。

⇒ 熱変性特性は、力学特性や安全性と次元が異なるものが横並びになっているようで違和感がある。結局、強度的な安全性を調べることになるのか。

⇒ 熱変性温度で製品の特性を示すことが可能である。例えば体温と同程度の温度での変性度合を示すことはできる。

⇒ ASTM にも熱変性温度の記載はあるのか。

⇒ 記載されている。

- ▶ 組織との接着機能を評価と考えるとその現象が機能の力学特性の一部になるようなイメージで認識して良いのか。

⇒ 力学特性評価が可能であればそれで良い。「動物を用いる使用模擬試験」の項に「脱細胞化組織の生体内で一定期間再建後の力学特性」を評価することを促す一文があることから、組織との接着程度は使用模擬試験の中で評価可能になると考えられる。

- ▶ TF 委員による委員回答整理（資料 5）と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（参考資料 1）の関係性を教えて欲しい。

⇒ 本 WG では生体由来材料の中でも脱細胞化組織に特化した評価指標を作成することが最終目的である。よって参考資料 1 をベースとして、脱細胞化組織に特化した項目の追加や、脱細胞化組織により適合した評価項目になるように修正することになる。

- ▶ 細胞を殺し洗浄して作製された脱細胞化組織の場合、残存する蛋白質が良い効果をもたらす場合と逆に炎症等悪影響を及ぼす場合が含まれる可能性があるが、そのリスクアンドベネフィットのバランスが従来の生体由来材料とは異なっているという考え方でよいか。そうであれば、そのレベル設定を開発者側でどのように決定するかを誘導できるような指標を作成する必要があると思うがその理解で間違いないか。

⇒ ご理解のとおりである。科学技術の進歩によってエクソソーム等も組織形成に良い影響を与えることがわかってきているが、エクソソーム測定を評価項目にいれてしまうと、足かせになる可能性もある。開発者が製品のコンセプトに沿って適切な対象を評価する必要はあると考えられる。

⇒ 工業製品と異なり生体由来であるために、残留量等にばらつきがあることが想定されるが、どの範囲までであれば許容できるかを開発者側が決めて申請することになると思われる。

- ▶ 脱細胞化組織製品表（資料 6）の項目に記載されている様々な製品の用途や原材料にかかわ

らず統一した評価項目を作成するという認識で間違いないか。

⇒ ご理解のとおりである。今回作成される評価指標は動物由来で脱細胞化工程を経た製品の品質と安全性を評価するための項目例を列挙していくことになる。申請の際の参考にはなるが、すべてを必ず準拠しなければならない訳ではない。科学的根拠に基づいて品質や安全性が担保できるのであれば他の評価を利用して説明しても差し支えない。有効性については製品毎にことなることが想定されるので、臨床で検証していくことになると思われる。

- ▶ 脱細胞化組織製品表（資料 6）に架橋の有無や方法が記載されているが、これから作成する評価指標にも架橋処理に関連する項目を入れる必要があるのか。架橋の方法の違いで安全性に懸念がでることがあるのか知りたい。

⇒ 架橋に関する評価項目は必要と考えている。架橋に利用した化合物等の残留物評価も必要になると考えられる。

- ▶ 開発者が脱細胞化組織を利用したと認識がない医療機器の場合も今回作成している脱細胞化組織を利用した医療機器の評価指標に沿って申請しなければならないのか。

⇒ 今回作成する評価指標は、脱細胞化工程を経て作製された医療機器の場合に評価の一案として参考にできるという位置づけと考えている。

(2) 今後の進め方

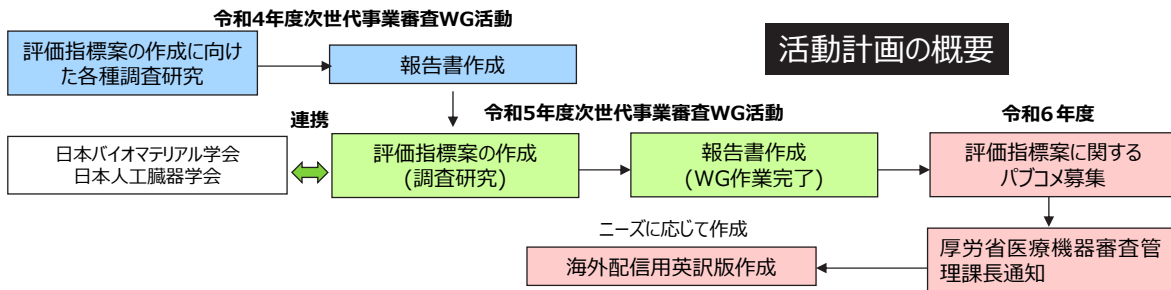
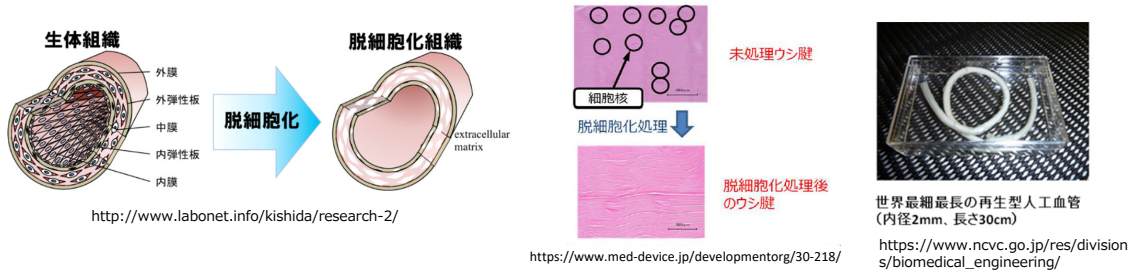
第 3 回会議（2023 年 2 月 8 日）は流会とする。一月末を目処に事務局側で報告書素案を作成し、メール回覧し加筆修正後、連携学会に意見募集を依頼する。各学会からの意見は来年度の会議内で討議する。

以上

参考資料(3)

合同検討会報告資料

- 本邦においては、膝十字靭帯、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。
 - 膝前十字靭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、強度を有する人工靭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。



脱細胞化組織利用機器審査WG名簿

審査WG 座長(◎)、委員(五十音順)

氏名	所属	役職	備考
◎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	
佐久間 一郎	東京大学大学院工学研究科 医用精密工学研究室	教授	合同検討会委員・WG委員経験者
寺師 浩人	神戸大学大学院医学研究科 形成外科学	教授	WG委員経験者
埴 陸夫	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 医療基盤材料研究部門 金属生体材料学	教授	WG委員経験者
横山 詩子	東京医科大学 細胞生理学分野	主任教授	

TF委員(五十音順)

氏名	所属	役職	備考
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	WG委員経験者
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 物質医学工学分野	教授	WG委員経験者
八木 洋	慶應義塾大学医学部外科学(一般・消化器) 外科研究室 胆肝臓・移植班	専任講師	WG委員経験者
山岡 哲二	国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部	部長	WG委員経験者

<厚生労働省>

中山智紀, 高畑正浩, 村上まどか, 田中孝仁, 飯島 稔

<審査WG事務局>

山本栄一, 野村祐介, 加藤玲子, 福井千恵

<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
小野寺 陽一, 玉置俊輔

令和4年度活動内容の要約

TF会議 (8/2, 8/29, 10/17)

現状把握、課題抽出、方向性の決定
調査研究及び討議

第1回会議 (11/11)

TF報告書に関する討議

TF会議 (12/2)

WGからの依頼に関する討議

第2回会議 (1/13)

TF報告に関する討議

3月末

編集, 校閲,
連携学会査読及び修正

令和4年度報告書提出

令和5年度

評価指標案の作成に関する討議



脱細胞化組織利用機器
審査 WG 事務局

【脱細胞化組織特有のポイント】

- 1) 生物由来原材料基準への適合
- 2) 組織染色 (Hematoxylin-eosin 染色等)
- 3) 組織内の DNA 量
- 4) 組織の力学的特性及び組織の熱変性温度
- 5) エンドトキシン試験での基準への適合
- 6) 動物を用いる使用模擬試験
- 7) 生物学的安全性試験
- 8) ウイルスクリアランス試験
- 9) 無菌試験
- 10) エチレンオキサイドガス滅菌を用いる場合の残留物評価
- 11) 安定性試験

会議のポイント例

- ・対象機器の定義 (生物種、処理)
- ・評価項目 (品質、安全性)
- ・海外規制状況
- ・脱細胞化等の指標
- ・原材料となる動物管理
- ・再生医療等製品との違い

令和4年度報告書の構成と今後の計画

令和4年度報告書 (調査研究)

1. はしがき
2. 委員名簿
3. 調査報告
 - (1) 厚労省調査報告書
日米欧生物由来製品の規制概要
 - (2) TF調査報告書
米国における製品調査及び脱細胞化組織特有の評価項目整理
 - (3) 事務局調査報告書
メーカヒアリング、ASTM整理資料
4. 参考資料
 - (1) TF会議議事概要
 - (2) WG会議議事概要
 - (3) 合同検討会報告資料

令和5年度報告書 (構成案)

脱細胞化組織利用機器に関する評価指標案

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 評価指標の位置づけ
4. 評価に対して留意すべき事項
 - (1) 基本的事項
開発経緯、製品概要等
 - (2) 非臨床試験
 - ① 物理的、化学的特性
 - ② 生物学的安全性
 - ③ 機械的安全性
 - ④ 安定性及び耐久性
 - ⑤ 動物試験

内容の一例

- iPS由来組織も含め、ヒト組織は対象としない。
- 脱細胞化処理を施した動物組織を対象とする。
- 性能評価は製品毎に異なることから、品質、安全性評価を主軸とする。
- 日本の環境に合わせて検討する。

令和5年度活動予定

- ・関連学会と連携し、評価指標案を作成
- ・第1回会議において事務局たたき台を提案
- ・関連企業との意見交換を実施
- ・遅くとも7月に第1回会議を開催
- ・3回程度の会議を開催