

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

医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化

令和4年度 総括研究年度終了報告書
(22KC5001)

研究代表者 山本 栄一

令和5（2023）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化-----	1
山本栄一	
II. 分担研究報告	
1. マイクロニードルの評価方法に関する研究 -----	13
岡本吉弘	
2. 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関する研究-	17
野村祐介	
3. 脱細胞化組織の急性免疫反応の実験系開発に関する研究 -----	43
岩崎清隆	
4. 脱細胞化組織の滅菌方法に関する研究 -----	46
山岡哲二	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	49

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)
総括研究報告書

医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化（22KC5001）

研究代表者 山本 栄一 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長
研究分担者 野村 祐介 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
研究分担者 岡本 吉弘 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 室長
研究分担者 岩崎 清隆 早稲田大学 理工学術院 教授
研究分担者 山岡 哲二 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター
生体医工学部長

研究要旨：

コロナウイルス等の感染症対策用（ワクチン・診断等）として近い将来の実用化が期待されているマイクロニードルアレイ（MNA）、及び脱細胞化生体組織をはじめとした再生医療の補完機能を果たす医用材料の二つの革新的な医療機器について、安全性・有効性・品質に関する評価方法を開発し、先行主導的に国際標準を獲得するために、以下の研究開発に取り組んだ。

MNA は多数の微細な針を皮膚の表皮に穿刺することにより、薬剤を皮膚内へ投与する技術である。意図する性能を発揮するためには、微細なニードルが目的の長さ皮膚に穿刺される必要があるが、個人の皮膚の硬さ等の違いが穿刺に影響するためその評価は難しい。このため、現状では標準的な評価方法は存在せず、早期開発を阻害する要因となっている。そこで本研究では、マイクロ X 線コンピュータトモグラフィー（X 線 CT）等を用いて、MNA の穿刺性能の評価法を開発した。

脱細胞化生体組織とは、ヒト、ウシ、ブタ等の生体組織・臓器から、化学的・物理的な処理を施して細胞成分を除去した医療機器である。米国等欧米では、既に実用化されている。欧米における再生医療戦略の多くは、人工材料と増殖因子（蛋白質）を組み合わせたものであるが、増殖因子の安定性、材料の生体適合性及び機能性等の課題がある。これらの課題解決を目的として、表面にペプチドコート等の処理を施すことで機能等の向上が図られているが、その特性を踏まえた国際標準評価法は存在せず、日本発製品の上市遅延の要因となっている。そこで、本研究では当該革新的材料の特性や品質の評価法の開発に取り組んだ。併せて、滅菌方法や免疫反応への対応策を検討した。

MNA と脱細胞化組織いずれの取り組みにおいても特許出願に繋がる成果を得た。

A. 研究の目的

コロナウイルス等の感染症対策用(ワクチン・診断等)として、近い将来の実用化に近いマイクロニードル(MNA)及び再生医療の補完機能を果たす医療機器として、本邦での実用化が期待される脱細胞化生体組織等の二つの革新的な医療機器について、安全性・有効性・品質に関する評価方法を開発すること、さらに近い将来の先行主導的な国際標準を獲得に向けて、グローバルな開発状況や特許の状況を調査することを目的とした。

B. 研究方法

B-1. 安全性等の評価方法の開発：マイクロニードルの評価方法に関する研究(担当：岡本吉弘)

穿刺性能に影響すると思われる要因を把握することを目的として、マイクロニードルと対象物である皮膚の物理特性の確認およびマイクロニードルの穿刺状況を確認するための評価法について基礎的検討を実施する。具体的にはマイクロニードルの圧縮特性の評価、穿刺後の穿刺深さを確認する方法、アプリケーション(打ち込み装置)使用時の高速穿刺状況の評価方法、皮膚の粘弾性等の物理特性評価方法等の検討を実施する。

B-2. 安全性等の評価方法の開発：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関する研究

(担当：野村祐介、岩崎清隆、山岡哲二)

脱細胞化生体組織を活用した医療機器について、再生医療補完技術として実用化を図るために、当該医療機器の品質、有効性、安全性評価法を開発すると共に、将来的な国際標準獲得に向けた基礎データを収集する。評価系構築のためのモデル材料を作製し、残留物や材料が組織や細胞に与える影響を評価

すると共に、従来のポリマー、金属、セラミックを対象とした評価法の問題点検証を実施する。

機能性向上させるモデルとしては核酸やペプチド等の高分子を利用し、材料表面上に固定化する。当該材料上の高分子の機能評価においては材料表面での分子間相互作用を表面プラズモン共鳴法によって評価する。足場となる脱細胞化組織等に関しては、その残留物が性能、品質等に大きく影響するため、核酸、糖鎖等の残留物を同定、定量すると共に、細胞等への影響を評価する。また、従来の人工材料に最適化された生物学的安全性評価について、必須となる刺激性試験等を脱細胞化組織等に適用した際の課題を抽出する。免疫反応への対策としては、急性拒絶反応等の原因となる α 1,3ガラクトース抗原が、脱細胞化処理により除去できるかの評価を行う。得られた結果を踏まえ安全性に係る評価項目の拡充について検討する。滅菌方法については、一般的な滅菌方法であるガンマー線滅菌、電子線滅菌に加えて、脱細胞化組織に適切と考えられる超高压印加による滅菌や電解酸性水等による滅菌の効果を検討するとともに、細胞外マトリックスに与える影響と得られた脱細胞化組織の有効性について検討する。

B-3. 特許および開発状況の調査(担当：山本栄一)

革新的な医療機器や技術の特許、標準化および開発状況を外部の調査機関等を使って調査する。国際的に競争優位性のある評価法の開発や国際標準獲得につながる戦略の立案を睨む。

B-4. 国内関係機関との連携の強化・推進(担当：山本栄一)

国際標準獲得を目的として、国内関係機関

との連携強化を図りつつ、コンソーシアムの形成を目指す。コンソーシアム形成後には、国際標準化獲得に向けた計画等を立案し実行する。

C. 研究結果

C-1. 安全性等の評価方法の開発：マイクロニードルの評価方法に関する研究（担当：岡本吉弘）

マイクロニードルの穿刺の評価法に関する検討：走査型触覚顕微鏡による穿刺状態の観察法、マイクロ X 線コンピュータトモグラフィ（X 線 CT）及び超音波画像診断装置によるマイクロニードルの穿刺性能の定量的評価法、穿刺時の皮膚変形、皮膚粘弾性の評価法、刺入方法が皮膚組織に与える荷重負荷の評価法等を開発した（添付資料 1-5）。また、マイクロニードル等の針が生体器官に穿刺された際の物質の移動と皮下組織の粘弾性の影響を評価する方法を開発した（特許出願準備中）。

なお、詳細は研究分担者の分担研究報告書を参照。

C-2. 安全性等の評価方法の開発：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関する研究

（担当：野村祐介、岩崎清隆、山岡哲二）

再生医療の補完機能を果たす医療機器を想定し、脱細胞化生体組織等の表面固定化分子と増殖因子（蛋白質）の相互作用の評価法、脱細胞化生体組織中のアレルギー物質の評価法（添付資料 6）、さらに製造工程での抗原の除去法や脱細胞化生体組織の滅菌法を検討している。また、生体内での組織再生を促進させる核酸アプタマーを含む高分子材料を開発した（特許出願準備中）。

なお、詳細は研究分担者の分担研究報告書を参照。

C-3. 特許および開発状況の調査（担当：山本栄一）

本事業の対象としているマイクロニードル及び脱細胞化組織について、国内外の取組状況、国際標準化の動向、特許等について調査を実施し結果、マイクロニードル及び脱細胞化組織ともに、基本的には製造方法、品質検査関連が多く、性能評価に係る試験・評価法の特許は皆無であった。（添付資料 7-10）

マイクロニードルについては、美容用途で実用化が先行している韓国が主導して低所得国へのマイクロニードルを用いたワクチンの普及促進を目指しており、製造方法や品質試験法のほか、皮膚への穿刺性能評価についても国際標準化が進展する可能性があるが、国内企業等のヒアリングの結果、最も重要な穿刺性能を定量的に評価する方法がなく、動物試験及び臨床試験による薬物動態の評価に頼っていることが判明した。このような背景から、非臨床試験において、穿刺状況および穿刺に影響する要素の定量的な評価法の開発と標準化が強く求められている。

脱細胞化組織においては、各国の規制対応（医薬品、再生医療、医療機器等）が異なるものの、その基本特性に関して ISO や ASTM では国際規格の策定に高い関心がうかがえた。ASTM においては、脱細胞化組織における諸々の問題点が記載されているが、各因子が、どのような影響を及ぼすかの因果関係が不明であることが多く、科学的なエビデンスが少ない領域であることが判明した。FDA の国際標準化調整機関のプログラムにおいては非臨床試験に係る 7 つの課題が挙げられているものの、具体的な要求特性は示されておらず、国際規格においても評価法は未整備であることが判った。

C-4. 国内関係機関との連携の強化・推進（担当：山本栄一）

企業(コスメディ製薬、ジェリクル、花王、資生堂、富士フィルム等)や大学(東北大学、大阪大学、東京医科歯科大学、早稲田大学等)との協働体制を構築し、機関毎に共同研究や情報交換に取り組んだ。なお、事業が単年度であったため、コンソーシアムの結成は見送った。

D. 研究発表

1. 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, 野村祐介, 第8回日本医療研究開発機構レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム, 2022/12/8, 国内, 口頭.
2. 脱細胞化組織を利用した医療機器の評価法に関する研究, 野村祐介、岸田晶夫、山岡哲二、岩崎清隆、中岡竜介、岡本吉弘、加藤玲子、岡本悠佑、福井千恵、迫田秀行、山本栄一, 第61回日本人工

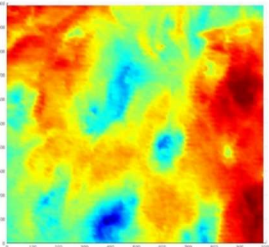
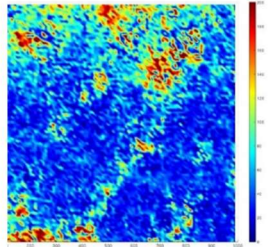
3. 臓器学会大会, 2022/11/4, 国内、口頭
- レギュラトリーサイエンスに基づいた医療機器評価と国際標準化, 中岡竜介, 加藤玲子, 宮島敦子, 野村祐介, 山本栄一, 第4回 OUS フロンティアセミナー, 2023/2/24, 国内.

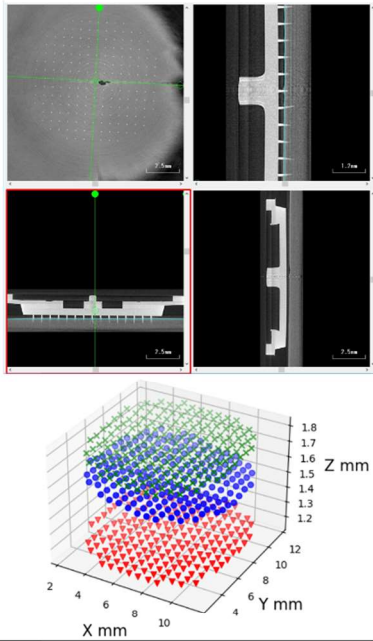
E. 知的財産権の出願・登録状況

マイクロニードルの評価方法及び高分子材料に係る特許(計2件)につき、出願準備中である。



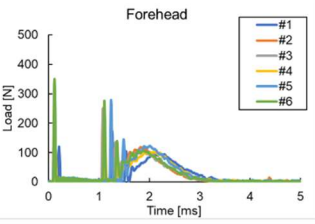
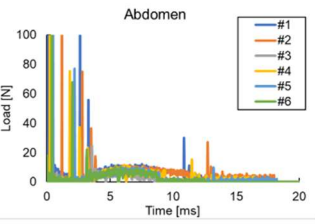
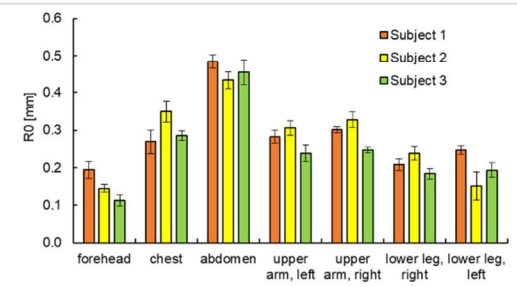
1. 特許取得
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し
3. その他

<p>マイクロニードル（MN）の穿刺性評価 （岡本吉弘、迫田秀行、坪子侑佑、植松美幸） ～ Prism MN 研究の背景・目的・実施事項～</p>
<p>背景： MNが性能を発揮するには、必要量の薬剤が体内に溶出される必要がある。MNからの薬剤放出量はMNの穿刺長、接触面積、体積等の影響を受けるが穿刺長を正確に評価する方法は確立されていない。現状では、簡易的なパラフィルムへの穿刺試験や、間接的に測定する経表皮水分蒸散量、経上皮電気抵抗、メチレンブルー等の組織染色の色素の見え方、OCTや共焦点顕微鏡等の評価方法はあるが、MNアレイの部分的な評価となり、全体的な定量評価には適しておらず、その性能評価は動物試験や治験による薬物動態に頼っている。また、穿刺長へ影響する要素として、対象物である皮膚および皮下組織を含む対象部位の硬さや形状、打込み器具、打込み速度等の刺入方法があるが、これらの要素による穿刺長への影響を定量的に評価する方法はなく、標準化されているものはない。</p>
<p>目的： 穿刺状態の詳細を把握することと、穿刺状態へ影響する要素とその影響度を明らかにし、有用な評価方法の標準化を目指す</p>
<p>実施事項</p> <p>1.MNの穿刺状態（穿刺長、穿刺部分の表面積と体積）の定量的な評価</p> <p>①X線CT装置を用いたMNアレイの穿刺長等穿刺状態の詳細評価方法の開発</p> <p>2.穿刺時の皮膚変形と破断挙動および皮膚粘弾性特性の評価</p> <p>②皮膚の粘弾性特性の部位および個体差に関する評価（キュートメータ）</p> <p>③触覚顕微鏡を用いた皮膚表面形状と硬さ評価と穿刺までの皮膚変形・破断状況の観察評価方法の開発</p> <p>3.対象部位の硬さや形状、刺入方法が皮膚組織への荷重負荷に与える影響の評価</p> <p>④MN打込み時の組織変形を評価する装置の開発</p> <p>⑤打込み装置（アプリケーション）による皮膚への打込み時の皮膚への経時的な荷重負荷評価</p>

触覚顕微鏡によるMNの穿刺性評価 (岡本吉弘、迫田秀行、坪子侑佑)	
背景: MNの穿刺対象となる皮膚の形状および硬さは穿刺性に影響する特性であるが、対象となる微小領域における評価方法は確立されていない。また、MNの穿刺時の皮膚も含めた変形過程を評価する方法は確立されていない。	
目標 今期: 触覚顕微鏡(SHM)を用いて、皮膚表面形状および弾性率の評価、また穿刺時の皮膚変形～穿刺の過程について観察可能な評価系構築の可能性について基礎的検討を実施する。 中・長期: MNの穿刺性能へ影響する項目を明確にし、その影響度を評価することが可能な評価系を構築し、評価方法の標準化を目指す	
検討内容・結果・成果	データ(図表等)
検討内容 1. ラット皮膚表面の形状および硬さ分布特性評価 穿刺前後の皮膚計上と硬さ変化(広範囲1mm×1mmの評価含む) 針先端径の違いの穿刺後形状への影響 2. ラット皮膚への穿刺性評価(マイクロスコープ+ハイスピードカメラによる観察) 穿刺スピードの影響 針先端径の影響	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> 形状  </div> <div style="text-align: center;"> 硬さ(周波数変化率)  </div> </div> <p style="text-align: center; background-color: #fff9c4; padding: 5px;">皮膚形状と硬さの測定結果(1mm×1mm) 毛穴と思われる凹凸形状が取得された</p>
結果 ・SHMにて、MNの影響評価に必要な面積における、皮膚表面形状および硬さ特性を同時に測定することが可能なことを確認した。 ・ハイスピードカメラ+マイクロスコープにて、ニードルの穿刺過程を記録可能な基礎的な評価系を構築した。 ・皮膚表面の毛穴、毛等は形状および硬さへ影響があり、穿刺状況へも影響があると考えらる ・針先端形状は穿刺するまでの押込み深さに影響するとともに、引き抜き時の抵抗へも影響し、引き抜き後形状の違いが観察された。 ・穿刺スピードの影響評価として、φ20とφ40μmの針にて、0.4 mm/secと4 mm/secにて1mmの押込み評価を実施したが、穿刺までの押込み量に速度の影響は確認されなかった。	<div style="text-align: center;">令和5年度以降の予定</div> <ul style="list-style-type: none"> ・カメラ、レンズ、固定台、照明等の評価系改良とその設定条件の検討。←ピント追従による変形過程の全ての領域の撮影 ・先端形状をマイクロニードル形状と一致させる(現状では丸まっている)。また、先端形状を鋭角や中空タイプにする等形状の影響の評価 ・針の材質の影響の評価 ・硬さ特性を弾性率として示すための校正の実施 ・針本数を増やして、アレイ化する影響の評価 ・皮膚の厚み、剃毛状態、測定前の生食浸漬状況の違いの影響評価 ・皮膚テンションの影響評価
考察 ・今回検討した評価系は、皮膚性状および穿刺状況の評価に有用と考えられた。 ・触覚顕微鏡での取得像とカメラで取得する実体像をあわせて撮ると穿刺箇所の判別や比較が容易になる。 ・倍率、動画のフレームレート、被写界深度、振動の影響とも考慮した撮像条件の最適化は必要 ・押込み速度が皮膚の変形に対する追従性を超え、かつ針の先端形状が十分に小さい場合(今回は20μmの場合)に穿刺が成功したと考えられる。 ・穿刺スピードについては、今回の範囲では確認されなかったが、皮膚の粘弾性特性へは少なからず影響があると推察される。	
成果 SHMを用いて、基本的な条件にて、MNの穿刺性へ影響すると思われる皮膚表面形状と硬さの同時計測が可能であることと、穿刺時の皮膚変形状況、穿刺深さ等の評価が可能であることを確認した。	

マイクロCTを用いたマイクロニードルの刺入形態評価 (坪子 侑佑、植松 美幸、迫田 秀行、岡本 吉弘)	
背景: (ISO等の情報を含める) マイクロニードル(MN)が性能を発揮するには、必要量の薬剤が体内に溶出される必要があり、MNからの薬剤放出量はMNの穿刺長、接触面積、体積等の影響を受けるが、穿刺長を正確に評価する方法は確立されていない。	
目標 今期: マイクロCTでのMNの刺入形態計測の適切な撮像条件および、穿刺性能を規定しうる形態的評価パラメータの検討 中・長期: MNの設計仕様(中空、薬剤溶出、可溶性、etc.)に合わせた力学的安全性評価として、穿刺時の折れ・曲がり抵抗性の試験法の提案を検討	
検討内容・結果・成果	データ(図表等)
検討内容 押し込み方法(用手的押し込み、アプリケーターを用いた打ち込みなど)、適用部位、加齢等による皮膚の状態から複合的に決定される、マイクロニードルアレイ(MNA)の穿刺性能の生体外定量評価試験系および試験法の構築を目的として、マイクロフォーカスX線CT装置(μ CT)によるMNおよび皮膚の三次元表面形態計測実験を実施した。 簡便に作製可能かつ先行研究で使用されたパラフィルムの8枚積層シートをモデル皮膚として、試作したアプリケーターおよび手指でのマイクロニードル押し込みを実施し、 μ CTにて刺入形態の計測と解析を行った。その後、取得したCT像に対してMATLAB Toolboxでの刺入形態解析を実施し、MNAを構成する各針の刺入度の算出を試みた。	
結果・考察 まず、アプリケーターにて押し込みを実施した条件では、取得したCT像の肉眼観察から全193針に折損を認めずパラフィルムの3層目程度まで刺入が得られた。一方、用手的押し込みにおいては、MNIに折損が生じており、概ね2層目までしか到達していなかった。 次に、アプリケーター押し込み条件のMNAに対して、MATLAB Toolboxによる画像解析から各針の基部、刺入部位、先端の座標が抽出できた。誤差5%以内で画像から針長および刺入率を計測できることが明らかになった。 穿刺形態が異なることで、同一のCT撮像条件でも計測結果のコントラストが損なわれる場合もあることから、MATLABでの解析前の画像の前処理が重要である知見が得られた。また、針が直進し刺入された場合、画像解析上で基部、刺入部位、先端がほぼ直線上に並ぶため解析が容易であったが、折れ・曲がりが生じた場合には針の中心線の補足のため、追加の解析手順が必要となる。	令和5年度以降の予定
成果 MNAの刺入性能の評価手法として、 μ CTを用いた形態計測と、CT像からの画像解析を実施し、画像上の各針の検出から、各針の刺入長の算出が可能であった。解析手法の改良により、刺入長のみでなく、曲がり、折損の検出・定量し得る。今後、MNの設計仕様(中空、薬剤溶出、可溶性、etc.)に合わせた力学的安全性の評価基準として、穿刺時の折れ・曲がり抵抗性の項目を用いることができる可能性が示された。	・マイクロCTでのMNの刺入形態計測の適切な撮像条件の検討 ・折れ・曲がりを含む針の大変形に追従できる解析手法の提案 ・穿刺性能を規定しうる形態的評価パラメータの検討

超音波画像診断装置を用いたマイクロニードルの穿刺性能評価 (坪子 侑佑、迫田 秀行、岡本 吉弘)	
<p>背景: (ISO等の情報を含める) 穿刺長へ影響する要素として、対象物である皮膚および皮下組織を含む対象部位の硬さや形状、打込み器具、打込み速度等の刺入方法があるが、これらの要素による穿刺長への影響を定量的に評価する方法はなく、標準化されているものはない。</p> <p>目標 今期: 皮膚モデルの改良および、マルチカメラ動画、超音波画像の三次元解析からのMNAの刺入性能比較 中・長期: 開発する試験系の性能評価試験法としての有用性の検討</p>	
検 討 内 容 ・ 結 果 ・ 成 果	デ ー タ (図 表 等)
<p>検討内容 押し込み方法(用手的押し込み、アプリケーターを用いた打ち込みなど)、適用部位、加齢等による皮膚の状態から複合的に決定される、マイクロニードルの穿刺性能の生体外定量評価試験系および試験法の構築を目的として、マルチカメラと超音波画像診断装置を用いた皮膚三次元表面形態情報の取得実験を実施した。 アプリケーターを試作し、また、小型カメラの同期制御によって、3台のビデオカメラで対象表面の三次元形状変化を計測可能な試験系を構築した。アプリケーターによるマイクロニードルの打ち込みの際の皮膚モデルの変形を皮膚モデル裏側から取得し、動画像から三次元構築することとした。また、打ち込みの前後の皮膚モデルの三次元形状を簡便に取得するための手法として、超音波画像診断装置での形態取得を試行し、その後マイクロCTにて刺入部形態の計測を行った。</p> <p>結果・考察 まず、試験的にシリコンとポリエステルフィルム、三次元画像構築を行うためのドットパターンを転写したePTFEシートからなる皮膚(表皮・真皮)モデルを作製し、皮下組織の弾性を模擬するコンプライアンスチャンパーと観察部、動画撮影部から構成される生体外試験系を新たに開発できた。アプリケーターでのマイクロニードルの打ち込みをマルチカメラにて動画撮影し、その前後での皮膚モデル表皮・真皮部の変形を超音波断層画像を取得できた。現在、マルチカメラ動画画像の三次元構築および解析を東北大学加齢医学研究所で、超音波断層画像の解析を国衛研医療機器部にて実施中した。 なお、開発した試験系は東北大学加齢医学研究所と共同で特許出願中である。</p> <p>成果 MNAの実使用時に想定されるアプリケーター等の押し込み手法を実施でき、皮膚モデルの構造的変形を三次元で取得、ならびに解析できる新たな生体外実験系を構築できた。 今後、任意の物性・構造を模擬可能な皮膚モデルの作製法を検討し、MNAの設計仕様とその刺入性能と皮膚側の力学的応答性を定量評価できる試験法の開発に展開する予定である。</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">令和4年度以降の予定</p> <ul style="list-style-type: none"> • シリコンやPVA、アガロースゲル等の複合材料から構成される、生体皮膚の物性・構造を模擬可能な皮膚モデルの開発 • 開発する試験系のMNAの性能評価試験法としての有用性検討

アプリケーションを用いたマイクロニードル打ち込みの穿刺性評価 (迫田 秀行、坪子 侑佑、岡本 吉弘)	
<p>背景: マイクロニードルは、皮膚を介し無痛で多様な薬剤を投与可能な新規技術として注目されるが、医療分野での実用化例は少ない。医療分野では、薬剤投与量を制御する必要があり、確実な刺入性が求められるが、その評価方法が確立していないことが原因の一つと考えられる。本研究では、刺入性評価法の確立と標準化、及び、皮膚の刺入性を再現するモデル皮膚の開発と標準化を目指し、基礎的な検討を行った。</p> <p>目標 今期: アプリケーター試験機と荷重計測システムの構築と体表各部における荷重の計測、キュートメーターを用いた体表各部の力学特性の計測 中・長期: アプリケーターを用いてマイクロニードルを打ち込んだ際の荷重に影響する因子の検討、in vitroモデルの開発</p>	
検 討 内 容 ・ 結 果 ・ 成 果	
<p>検討内容</p> <p>ばねの力を用いてマイクロニードルを皮膚に打ち付けるアプリケーションを模擬した、アプリケーション試験機を開発した。また、皮膚に打ち付けた際の瞬間的な荷重を高速で計測する計測システムを構築した。皮膚の力学特性評価法として汎用的に使用されているキュートメーターを用いて、体表各部の力学特性を評価した。</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div> <p style="text-align: center;">開発したアプリケーション試験機(中央)と荷重計測システム</p> <p style="text-align: center;">皮膚粘弾性測定装置(キュートメーター DUAL MPA580)</p>
<p>結果・考察</p> <p>ばね定数、打ち込み速度、打ち込み後の荷重などが可変であるアプリケーション試験機と、瞬間的な荷重を100 kHzで計測可能な、計測システムを開発した。初めに、実験台及びゴム板上に打ち込んだ際の荷重を計測し、最大荷重約1000 N、継続時間0.31 msという瞬間的な荷重を計測可能なこと、力学特性の差を検出可能なこと、再現性が高いことを確認した。体表各部にて同様の計測を行い、アプリケーション試験機による打ち込みの再現性が極めて高いこと、部位により、最大荷重と荷重の継続時間が大きく異なることが確認された。キュートメーターを用いて体表各部の皮膚の力学特性を計測した。計測手技によるばらつきがあり、計測者の習熟が必要であることがわかった。また、皮膚の力学特性には、個体差はあるものの、それ以上に体表各部で大きな差異があることがわかった。</p>	<p style="text-align: center;">データ (図表等)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p style="text-align: center;">アプリケーション試験機による前頭部と腹部の計測結果。</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">3名の被験者を対象としたキュートメーターを用いた計測の結果。</p> </div>
<p>成果</p> <p>アプリケーションを用いた際に発生する短時間の荷重を計測するシステムが構築できた。キュートメーターを用いた計測の結果、体表各部の力学特性は大きく異なることがわかった。従って、適部位により、マイクロニードルアレイの刺入性は大きく変動すると考えられる。今後、アプリケーションによる打ち込み時に発生する荷重を体表各部で計測する共に、荷重と皮膚の力学特性との関係について解析を進める予定である。</p>	<p style="text-align: center;">令和4年度以降の予定</p> <p>被験者数を増やし、個体差や年齢による影響を検討する。瞬間的に発生する荷重に影響する因子を抽出すると共に、荷重とマイクロニードルの刺入性との関係を明らかにする。さらに、様々な部位や年齢を想定したモデル皮膚の構築を目指す。</p>

医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化 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関する研究	
<p>背景：再生医療戦略の多くは、人工材料と増殖因子（蛋白質）を組み合わせたものであるが、増殖因子の安定性、材料の生体適合性及び機能性の向上等の課題がある。これらの課題解決を目指し、表面にペプチドコート等の処理を施し機能性等を向上させた脱細胞化組織や新規ゲル等の開発が促進されているが、その特性を踏まえた国際標準評価法が存在していないため、日本発製品の上市遅延の要因となっている。また、国際規格としては、まだまだ未整備であるが、中国から残留DNA評価法が提案されている。</p> <p>目標：革新的材料の特性や品質を的確に評価する試験法構築 今期：モデル材料を利用した試験法の検証 中・長期：試験法の再現性評価と国際標準化</p>	
検 討 内 容 ・ 結 果 ・ 成 果	
<p>検討内容</p> <p>・機能性評価 ・残留物評価 ・分解挙動</p> <p>分子間相互作用等の評価法構築 ウイルス除去液、糖鎖等の評価法構築 miRNAの機能解析、DNA評価法の検証 生体内分解挙動評価法構築</p>	<p>データ（図表等）</p> <p>イメージングMSによる、脱細胞化組織の薬剤浸透評価（左）並びに、分解挙動評価に関する検証結果（左下、右下）</p> <p>m/z 233</p> <p>m/z 255</p> <p>Octetを利用した、血清共存下での材料表面評価</p> <p>α-ガラクトシダーゼで切り出される組織表面のガラクトース検出</p>
<p>結果・考察</p> <p><機能性評価> BIAcoreによる評価及びOctetを利用した血清共存下評価結果から材料表面上での機能性を評価可能であることが判明したと共に、当該評価はin vivoでの挙動を示していることが判明した。</p> <p><残留物評価> αGalの残留を評価する試験系並びに、LC-MS/MSによるステロイド等の高感度検出法を構築したと共に、ウイルス不活化工程を評価可能なイメージングMSを利用した試験の有用性を示した。ISOに中国が提案している手法の問題となり得る課題を抽出した。また、現行の生物学的安全性評価において、材料吸着の影響で抽出できない刺激性物質が多く存在していることが判明した。</p> <p><分解挙動> 動物実験における材料の分解挙動を評価可能なイメージングMS等の有用性を示した。</p>	<p>令和4年度以降の予定</p> <p>引き続き、各試験法の有用性を検証すると共に、論文化等を進めることで、広く周知していく。 将来的には再現性について評価すると共に、ISOへの提案を進める。</p>
<p>成果</p> <p><国際標準> ガイダンス改定につながる現状の生安全性試験の問題点を抽出したと共に、中国提案の手法の課題を抽出した。</p> <p><論文></p> <p>1. An RNA aptamer coated biomaterials induce the bone regeneration（準備中）</p> <p><特許></p> <p>1. 発明名称：核酸アプタマーを含む高分子材料（出願準備中）</p> <p><学会></p> <p>1. 脱細胞化組織を利用した医療機器の評価法に関する研究、第60回日本人工臓器学会大会 2. IgGに結合するアプタマーへの化学修飾の影響、日本生物物理学会</p>	

厚生労働行政推進事業補助金
(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)
分担研究報告書

医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化（22KC5001）

マイクロニードルの評価方法に関する研究の進捗状況

研究分担者	岡本吉弘	国立医薬品食品衛生研究所医療機器部性能評価室	室長
研究協力者	迫田秀行	国立医薬品食品衛生研究所医療機器部	主任研究官
研究協力者	坪子侑佑	国立医薬品食品衛生研究所医療機器部	主任研究官
研究協力者	植松美幸	国立医薬品食品衛生研究所医療機器部	主任研究官
研究協力者	白石泰之	東北大学加齢医学研究所	准教授

研究要旨：

マイクロニードル（以下、MN）が性能を発揮するためには、微細な針が目的の長さ皮膚に穿刺される必要があるが、個人の皮膚の硬さ等の違いが穿刺長に影響する上に、各ニードルの皮膚への穿刺長を定量的に把握することが難しく、その穿刺状態を定量的に評価する方法は確立されていない。

そこで本研究では、穿刺状態の詳細を把握することと、穿刺長へ影響する要素とその影響度を明らかにするために有用な評価方法を確立し、標準化を目指すことを目的とした。穿刺長に影響すると思われる要因を把握するために、以下の評価方法について基礎的な検討を実施した。

1.MNの穿刺状態として全てのMNの穿刺長を定量的に評価する方法として、X線CT装置を用いたMNアレイの穿刺長等穿刺状態の詳細評価方法を検討し、模擬皮膚への全てのMNの穿刺長を定量的に評価することが可能な評価系を構築した。

2.穿刺時の皮膚変形と破断挙動および皮膚粘弾性特性の評価方法として、皮膚粘弾性測定装置を用いて皮膚の部位および個体差の違いを確認、部位による違いと個人差による違いがあることを明らかにした。また、触覚顕微鏡を用いた皮膚表面形状と硬さ評価と穿刺までの皮膚変形・破断状況の観察評価方法を検討し、詳細な皮膚表面形状と硬さが同時に計測可能であることを確認し、ニードル穿刺時の皮膚の変形・破断状況を経時的に観察が可能な評価システムの構築に成功した。

3.皮膚の硬さや形状、刺入方法が皮膚組織への荷重負荷に与える影響の評価として、MN打込み時の組織変形を評価する装置の開発を進め、皮膚モデルの構造的変形を三次元で取得し解析可能であることを確認した。また、打込み装置（アプリケーション）による打込み時の皮膚への瞬間的な荷重負荷を経時的に評価する装置を検討し、瞬間的な荷重を100kHzで評価が可能な評価系を構築した。

上記の通り、MNの性能評価に有用な、穿刺状態の把握と穿刺長への影響する要素についての様々な評価方法の開発を進め、関連特許1件を出願した。

研究協力者

神山文男 コスメディ製薬株式会社
取締役会長

権 英淑 コスメディ製薬株式会社
代表取締役社長

A. 研究の背景・目的

MN は微細な針を皮膚の表皮に穿刺することにより、薬剤を皮膚内へ投与する技術である。微細な針の先端部に薬剤塗布、または針に薬剤を含有させ穿刺する。針の長さは1 mm以下であるため、穿刺時の痛みが少ない。また、常温での流通・保管、自己投与等が期待できるため、コロナウイルス等の感染症対策（ワクチン・診断等）での研究開発が進められている。

MN が性能を発揮するには、必要量の薬剤が体内に溶出される必要がある。MN からの薬剤放出量はMN の穿刺長、接触面積、体積等の影響を受けるが穿刺長等の穿刺状況を正確に評価する方法は確立されていない。現状では、簡易的なパラフィルムへの穿刺試験や、間接的に測定する経表皮水分蒸散量、経上皮電気抵抗、メチレンブルー等の組織染色の色素の見え方、OCT や共焦点顕微鏡等の評価方法はあるが、MN アレイの部分的な評価となり、全体的な定量評価には適しておらず、その実質的な性能評価は動物試験や治験による薬物動態に頼っている。また、穿刺長へ影響する要素として、対象物である皮膚および皮下組織を含む対象部位の硬さや形状、アプリケーションの打込み速度等の刺入方法による影響が考えられるが、これらの要素による穿刺長への影響を定量的に評価する方法はなく、標準化されているものはない。

そこで本研究では、穿刺状態の詳細を把握することと、穿刺長へ影響する要素とその影響度を明らかにするための評価方法を開発し、有用な評価方法の標準化を目指すための基礎的な検討を実施した。

B. 研究方法

B-1. MN の穿刺状態の定量的な評価方法の検討

MN アレイの穿刺長等、穿刺性能の生体外定量評価試験系および試験法の構築を目的として、マイクロフォーカス X 線 CT 装置 (μ CT) による MN および皮膚の三次元表面形態計測評価を実施した。

簡便に作製可能かつ先行研究で使用されたパラフィルムの 8 枚積層シートをモデル皮膚として、試作したアプリケーションおよび手指でのマイクロニードル打込みを実施し、 μ CT にて刺入形態の計測と解析を行った。その後、取得した CT 像に対して数値解析ソフトでの刺入形態解析を実施し、MNA を構成する全ての針の刺入長の算出を試みた。

まず、アプリケーションにて打込みを実施した場合は、取得した CT 像の肉眼観察から全ての針に折損を認めずパラフィルムの 3 層目程度まで刺入が得られた。一方、用手的打込みを実施した場合は、MN に折損が生じており、概ね 2 層目までしか到達していなかった。

次に、アプリケーション打込みを実施した場合の MN アレイに対して、数値解析ソフトによる画像解析から各針の基部、刺入部位、先端の座標の抽出が可能であった。誤差 5%以内で画像から針長および刺入率を計測できることが明らかになった。

穿刺形態が異なることで、同一の CT 撮像条件でも計測結果のコントラストが損なわれる場合もあることから、数値解析ソフトでの解析前の画像の前処理が重要である知見が得られた。また、針が直進し刺入された場合、画像解析上で基部、刺入部位、先端がほぼ直線上に並ぶため解析が容易であったが、折れ・曲がりが生じた場合には針の中心線の補正のため、追加の解析手順が必要であり、現在その解析方法を検討中である。

B-2. 穿刺時の皮膚変形と破断挙動および皮膚粘弾性特性の評価方法の検討

皮膚の粘弾性特性の部位および個体差に関する検討として、皮膚の力学特性評価法として汎用的に使用されている皮膚粘弾性測定装置を用いて、体表各部の力学特性について基礎的検討を実施した。計測した結果、計測手技によるばらつきがあり、計測者の習熟が必要であることがわかった。また、皮膚の力学特性には、個体差はあるものの、それ以上に体表各部で大きな差異があることがわかった。従って、適用部位により、NNアレイの刺入性は大きく変動すると考えられた。

触覚顕微鏡を用いた皮膚表面形状、硬さ評価と穿刺までの皮膚変形・破断状況の観察評価方法の検討では、皮膚表面の形状および硬さ分布の評価を実施した他、穿刺前後の皮膚形状と硬さ変化評価を実施した。また、穿刺性評価として、穿刺スピードの影響と針先端形状の影響について基礎的検討を実施した。

検討した結果、MNの評価に必要な面積において、皮膚表面形状および硬さ特性を同時に測定することが可能なことを確認した。また、ニードルの穿刺過程を動画にて記録可能な評価系を構築した。針先端形状は穿刺するまでの押し込み深さ量に影響するとともに、引き抜き時の抵抗へも影響し、引き抜き後形状の違いが観察された。穿刺スピードの影響の評価では今回実験した条件(1~4 mm/sec.)での影響は確認されなかった。

B-3. 皮膚の硬さや形状、刺入方法が皮膚組織への荷重負荷に与える影響の評価

MN 打込み時の組織変形を評価する装置の開発においては、MNの穿刺性能の生体外定量評価試験系および試験法の構築を目的として、マルチカメラと超音波画像診断装置を用いた皮膚三次元表面形態情報の取得可能な評価装置の開発を目指し、基礎的な検討

を実施した。方法としては、アプリケーターによる MN の打込みの際の皮膚モデルの変形を皮膚モデル裏側から取得し、動画像から形状を三次元構築することとした。また、打込みの前後の皮膚モデルの三次元形状を簡便に取得するための手法として、超音波画像診断装置での形態取得を試行し、MNの実使用時に想定されるアプリケーター等の打ち込み手法の実施、皮膚モデルの構造的変形の三次元での取得、ならびに解析等基本的な評価が可能であることを確認した。

アプリケーターによる打込み時の皮膚への経時的な荷重負荷評価方法の検討においては、ばねの力を用いて MN を皮膚に打ち付けるアプリケーターを模擬した、アプリケーター試験機を開発した。また、皮膚に打ち付けた際の瞬間的な荷重を高速で計測する計測システムを構築し、ばね定数、打込み速度、打込み後の荷重などが可変であるアプリケーター試験機と、瞬間的な荷重を 100 kHz で計測可能な、計測システムを開発した。この装置を用いて体表各部にて計測を行い、アプリケーター試験機による打込みの再現性が極めて高いこと、部位により、最大荷重と荷重の継続時間が大きく異なることが確認された。

C. 研究発表 なし

D. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許出願 1 件

特願 2023- 59219

発明の名称：評価装置

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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)
分担研究報告書

医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化（22KC5001）

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関する研究

研究分担者	野村祐介	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	室長
研究協力者	加藤玲子	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	主任研究官
研究協力者	岡本悠佑	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	研究員
研究協力者	福井千恵	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部	期間業務職員
研究協力者	岸田晶夫	東京医科歯科大学	生体材料工学研究所	教授
研究協力者	酒井崇匡	東京大学大学院	工学系研究科	教授
研究協力者	鄭 雄一	東京大学大学院	工学系研究科	教授
研究協力者	藤澤彩乃	東京大学大学院	工学系研究科	特任助教
研究協力者	増井公祐	ジェリクル株式会社		代表取締役 CEO
研究協力者	鎌田宏幸	ジェリクル株式会社		CTO

研究要旨：

現在、日本では再生医療への期待が高まっているが、その実用化までには課題が存在する。欧米における再生医療戦略の多くは、医用材料と増殖因子（タンパク質）を組み合わせたものであるが、増殖因子の安定性、材料の生体適合性及び機能性の向上等の課題がある。これらの課題解決を目指し、表面に機能性分子コート等の処理を施し機能性等を向上させた脱細胞化組織やゲル素材等の開発が促進されているが、その特性を踏まえた国際標準としての評価法が存在していないため、日本発製品の上市遅延の要因となっている。また、従来の人工材料（合成高分子、金属、セラミック等）を対象として開発・整備されてきた現在の評価法では生体由来材料である脱細胞化組織に適していない場合があるため、適切な評価法の開発が求められている。

本研究では当該革新的材料の特性や品質を的確に評価する試験法構築を目指した。機能性付与モデル分子としては核酸を利用し、材料表面上に固定化した。当該材料上の高分子の機能評価を目指し、材料表面での分子間相互作用について表面プラズモン共鳴法等を利用した評価法を構築した。足場となる脱細胞化組織等に関しては、その残留物が性能、品質等に大きく影響するため、核酸、糖鎖等の残留物を同定、定量する評価法を開発したと共に、細胞への影響を評価した。また、従来の人工材料に最適化された生物学的安全性評価について、必須となる刺激性試験等を脱細胞化組織等に適用した際の課題を抽出した。

A. 研究の背景・目的

日本では iPS をはじめとした細胞を利用した再生医療への期待が高まっているが、その実用化までには課題が存在する。欧米における再生医療戦略の多くは、人工材料と増殖因子（タンパク質）を組み合わせたものであるが、増殖因子の安定性、材料の生体適合性及び機能性の向上等の課題がある。これらの課題解決を目指し、表面にペプチドコート等の処理を施し機能性等を向上させた脱細胞化組織やゲル素材等の開発が促進されているが、その特性を踏まえた国際標準としての評価法が存在していないため、日本発製品の上市遅延の要因となっている。また、人工材料を対象とした従来の生物学的安全性（生安性）試験は脱細胞化組織に不適であることが確認されており、適切な評価法の開発が求められている。各種評価法を開発し国際標準化を推進することは、日本発の脱細胞化組織機器の世界展開を促進する上で重要な施策となる。また、当該製品は再生医療を目的とした細胞との併用も有用であり、国際的に再生医療の主軸となりうることから、本評価法開発は、再生医療分野における国際的な優位性獲得にも役立つ。

本研究では当該革新的材料の特性や品質を的確に評価する試験法開発を目的とした。

B. 研究方法

B-1. 脱細胞化組織の調製

[試験方法]

1. 試薬・試液及び検体試料

1.1 試薬

- 塩化ナトリウム：特級（富士フィルム和光純薬株式会社製）
- 水酸化ナトリウム：和光特級（富士フィルム和光純薬株式会社製）
- DNase：DNase I, Grade II, bovine pancreas 由来（Roche 社製）
- RNase：bovine pancreas 由来（Roche 社

製）

- 塩化マグネシウム六水和物：和光一級（富士フィルム和光純薬株式会社製）
 - ペニシリン/ストレプトマイシン混合溶液：10,000 U/mL（Thermo Fisher Scientific 社製）
 - ゲンタマイシン：（Biomedal Life Science 社製）
 - トリス塩基：（シグマ・アルドリッチ社製）
 - トリス塩酸：1M Tris-HCl (pH7.5)（ニッポン・ジーン社製）
 - EDTA・2Na：（同仁化学研究所製）
 - 寒天：特級（富士フィルム和光純薬株式会社製）
 - ウシ血清アルブミン（BSA）：（シグマ・アルドリッチ社製）
 - トリプシン：porcine pancreas 由来（Thermo Fisher Scientific 社製）
 - クエン酸：和光特級（富士フィルム和光純薬株式会社製）
 - クエン酸ナトリウム三ナトリウム二水和物：アミノ酸自動分析用（富士フィルム和光純薬株式会社製）
 - エタノール：JIS special grade, 純度 $\geq 99.5\%$ （シグマ・アルドリッチ社製）
 - 生理食塩水：日本薬局方生理食塩液（光製薬株式会社製）
 - PBS:Phosphate Buffered Salts Tablets（タカラバイオ社製）
 - イソジン液：10 w/v%ポピドンヨード溶液（塩野義製薬株式会社製）
 - ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）：生化学用（富士フィルム和光純薬株式会社製）
 - デオキシコール酸ナトリウム（SDC）：生化学用（富士フィルム和光純薬株式会社製）
- #### 1.2 試液
- DNase 及び塩化マグネシウム含有生理食

- 塩水：塩化マグネシウム六水和物 10.16 g を生理食塩水 900mL で溶解し，DNase 200mg，ペニシリン/ストレプトマイシン混合溶液を 10 mL 加え，生理食塩水で 1L に定容した．0.22 μ m フィルターで濾過をし，調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
- 80 vol%エタノール含有生理食塩水：生理食塩水 200mL にエタノール 800 mL を加え，0.22 μ m フィルター濾過した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - ペニシリン/ストレプトマイシン含有クエン酸緩衝液：クエン酸三ナトリウム二水和物 14.7 g 及び塩化ナトリウム 9.0 g をそれぞれ秤量し，超純水 800 mL に溶解した．0.1 M クエン酸溶液を加え，pH 7.4 に調製した．ペニシリン/ストレプトマイシン混合溶液を 10 mL 加え，超純水を加えて 1 L に定容した後，0.22 μ m フィルター濾過した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - ペニシリン/ストレプトマイシン含有生理食塩水：クリーンベンチ内で生理食塩水 990mL にペニシリン/ストレプトマイシン混合溶液 10mL を加えた．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - 0.5 w/v% SDS 及び 0.5 w/v% SDC 混液：SDS 5.0 g 及び SDC 5.0 g をそれぞれ秤量し，超純水で 1 L に定容した後，0.22 μ m フィルター濾過した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - ペニシリン/ストレプトマイシン含有 PBS 溶液：PBS 10 錠を超純水 990 mL に溶解した後，121℃で 20 分間オートクレーブ滅菌した．滅菌後，ペニシリン/ストレプトマイシン混合溶液を 10 mL 加えた．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - 1 w/v% ゲンタマイシン含有生理食塩水：ゲンタマイシン 5.0 g を秤量し，生理食塩水 500 mL に溶解した後，0.22 μ m フィルター濾過した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - EDTA 含有トリス緩衝液：EDTA \cdot 2Na 1.3 g 及びトリス塩基 1.57 g をそれぞれ秤量し，超純水 1.3L に定容した後，0.22 μ m フィルター濾過した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - EDTA 含有 PBS 溶液：EDTA \cdot 2Na 100 g を秤量し，超純水 800 mL に溶解した．攪拌後，1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え，pH 8.0 に調製した．この溶液に超純水を加えて 1 L に定容した後，0.22 μ m フィルター濾過した．超純水 900mL に濾過後の 10 w/v% EDTA 溶液 100 mL，PBS 10 錠を加え，121℃で 20 分間オートクレーブ滅菌した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - 寒天及びトリプシン混液：寒天 5.0 g を秤量し，超純水 1L に加えた後，121℃で 20 分間オートクレーブ滅菌した．攪拌しながら室温まで降温した後，トリプシン 1.25 g を溶解した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - SDS 及び EDTA 含有トリス緩衝液：SDS 10 g，EDTA 1.0 g 及びトリス塩基 1.21 g をそれぞれ秤量し，超純水で溶解し 1 L に定容した後，0.22 μ m フィルター濾過した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．
 - DNase 及び RNase 含有トリス塩酸緩衝液：1 M トリス塩酸 50 mL，塩化マグネシウム六水和物 2.03 g，BSA 50 g，DNase 50,000 Units 及び RNase 1000 Units をそれぞれ秤量し，超純水で溶解し 1 L に定容した後，0.22 μ m フィルター濾過した．調製液は使用時まで冷蔵保存（4℃以下）した．

1.3 検体試料

- 豚の血管：東京芝浦臓器株式会社より購入した大動脈組織を脱細胞化处理後、凍結乾燥した。

2. 装置

高圧処理装置：Dr. Chef（KOBELCO 社製）

3. 脱細胞化組織の調製

3.1 調製方法の概要

3.1.1 高静水圧処理（HHP 法）

豚大動脈より可能な限り脂肪を除いて得られた組織を気密パック内で生理食塩水に浸漬させ、このパックを生理食塩水で満たしたパック内に入れた後、高圧印加（10,000 atm, 30℃, 昇圧 15 分, 維持 10 分, 減圧 15 分）した。処理後、DNase 及び塩化マグネシウム含有生理食塩水を加えて、4℃で振盪しながら 7 日間洗浄（隔日ごとに洗浄液を交換）を行った。更に、80 vol%エタノール含有生理食塩水により 3 日間 4℃で振盪した後、ペニシリン/ストレプトマイシン含有クエン酸緩衝液に置換して 3 日間 4℃で振盪した（1 日ごとに洗浄液を交換）。洗浄後、ペニシリン/ストレプトマイシン含有生理食塩水に浸漬した。

3.1.2 界面活性剤処理（SDS 法）

豚大動脈より可能な限り脂肪を除いた。得られた組織をイソジン液に浸漬し 4℃で 10 分間振盪した。生理食塩水に置換して 4℃で 10 分間振盪を 3 回繰り返した後、1 w/v% ゲンタマイシン含有生理食塩水に置換し 4℃で 16 時間振盪した（各洗浄工程の洗浄液はデキャンタで除去）。更に EDTA 含有トリス緩衝液に置換し、4℃で 24 時間振盪した。その後、EDTA 含有 PBS 溶液に置換し、37℃で 30 分振盪し、組織をアガロース及びトリプシン混液に浸漬し 37℃で 4 時間振盪した。再度 EDTA 含有 PBS 溶液に置換して 37℃で 30 分振盪

後、SDS 及び EDTA 含有トリス緩衝液に置換し 4℃で 24 時間振盪した。ペニシリン/ストレプトマイシン含有 PBS 溶液に置換後、4℃で 16 時間振盪した後、37℃で 30 分振盪して温めた後、DNase 及び RNase 含有トリス塩酸緩衝液に置換し 37℃で 4 時間振盪した。振盪後、EDTA 含有 PBS 溶液に置換し、37℃で 3 日間振盪した（1 日ごとに洗浄液を交換）。

3.1.3 界面活性剤及び脂肪融解処理（SDSSDC 法）

豚大動脈より可能な限り脂肪を除いた。得られた組織をイソジン原液に浸漬し 4℃で 10 分間振盪した。生理食塩水で 3 回洗浄した後、0.5 w/v% SDS 及び 0.5 w/v% SDC 混液を加え、4℃で 24 時間振盪した。振盪後、ペニシリン/ストレプトマイシン含有 PBS に置換し 12 時間間隔で 6 回洗浄した。

[結果及び考察]

調製した検体は、試験に十分な量を準備することができた。高圧処理検体においては細胞残渣も除去できていることが、病理解析より明らかとなった。

B-2. 超急性拒絶反応の原因となる残留 α Gal 評価

- 1) 中性糖分析
- 2) α -ガラクトシダーゼを用いた非還元末端ガラクトースの検出

[試験方法]

1. 試薬・試液及び検体試料

1.1 試薬

- α -L(+)-ラムノース (Rha) 一水和物：和光特級（富士フイルム和光純薬株式会社製）
- D(+)-マンノース (Man)：和光特級（富士フイルム和光純薬株式会社製）
- D(+)-フコース (Fuc)：生化学用（富士フ

- イルム和光純薬株式会社製)
- D(+)-ガラクトース (Gal) : 和光特級 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
 - D(+)-キシロース (Xyl) : 和光特級 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
 - D(+)-グルコース (Glc) : 和光特級 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
 - D(-)-リボース (Rib) : 和光特級 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
 - メリビオース (Mel) : 生化学用 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
 - α -ガラクトシダーゼ : コーヒー豆由来, > 9 units/mg protein (シグマ・アルドリッチ社製)
- トリフルオロ酢酸 : 和光特級 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
- ホウ酸 : 和光特級 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
 - 水酸化ナトリウム : 和光特級 (富士フィルム和光純薬株式会社製)

1.2 試液

- 混合標準溶液 : Rha, Man, Fuc, Gal, Xyl, Glc, Mel 及び Rib をそれぞれ 10 mg 精秤し, 水で溶解して 1.0 mg/mL の濃度の溶液を調製した. 各標準溶液を混合した後, 水により段階希釈し, 5 μ g/mL 及び 10 μ g/mL の濃度を調製したものを混合標準溶液とした.
- マッキルベインクエン酸リン酸緩衝液 (pH5.0) : 0.2M リン酸水素二ナトリウム水溶液 10.3 mL 及び 0.1M クエン酸水溶液 9.7 mL を混合し緩衝液を調製した.

1.3 検体試料

- 豚の血管 : 大動脈組織より可能な限り脂肪を除き, 凍結乾燥後, ビーズ破砕機を用いて細切均質化した.

2. 測定条件

LC システム : Nexera 還元糖分析システム (SHIMADZU 社製)

分離モード : ホウ酸錯体陰イオン交換 (Isocratic)

検出 : ポストカラム蛍光検出 (Ex:331 nm, Em:383 nm)

カラム : TSKgel Sugar AXI (4.6 mmI.D. \times 150 mm, 東ソー株式会社製)

カラム温度 : 70°C

溶離液 : A, 0.5M ホウ酸-水酸化ナトリウム水溶液 (pH 8.5)

反応液 : B, 0.5 w/v% 2-シアノアセタミド水溶液

C, 1.0M NaOH 水溶液

移動相流速 : (A) 0.4 mL/min, (B, C) 各 0.2 mL/min

反応温度 : 120°C

3. 試験溶液の調製

3.1 調製方法の概要

3.1.1 脱脂

凍結乾燥した試料 10 mg にアセトン 5 mL を加えて 5 分間超音波破碎した後, 毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離した. 上澄液を除去し, 得られた沈殿物に窒素ガスを吹き付けて乾固させた.

3.1.2 化学的酸加水分解

脱脂操作後の残留物に 2.5 M トリフルオロ酢酸を 400 μ L 加えて, 窒素ガス置換後 100°C で 6 時間加水分解させた. 室温で冷却後, 40°C の水浴中で窒素ガスを吹き付けて乾固させた.

3.1.3 酵素分解処理

脱脂操作後の残留物にマッキルベインクエン酸リン酸緩衝液 (pH5.0) 190 μ L に溶解し, 10 mU/ μ L α -ガラクトシダーゼ溶液を 37°C, 2 時間反応させた.

3.1.4 抽出

化学的酸加水分解操作で得られた残留物又は酵素分解操作で得られた反応液を水及びエタノールを加え、70 vol%エタノール溶液を調製した。調製した溶液を 12,000 rpm で5分間遠心分離した後上清を回収した。得られた上清を濃縮乾固した後、水 200 μ L 加えたもの試験溶液とした。

[結果及び考察]

脱細胞化組織における免疫拒絶反応を抑制するための処理工程の一つとして α -ガラクトシダーゼ処理による α -Gal 抗原 (Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-) の除去が知られている。 α -ガラクトシダーゼの主な対象基質として糖タンパク質 (N-グリカン, Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R) があげられるが、脱細胞化組織に用いられる生物種及び組織部位によっては非還元末端ガラクトース構造を有するグロボトリアオシルセラミド (GL-3, Gal α 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer) や血液型 B 型糖鎖等の糖脂質も α -ガラクトシダーゼの基質対象となりうる。従って、1) 血液・細胞成分の残留、2) 宿主体内及び処理工程における α -ガラクトシダーゼ活性低下は上記糖鎖による宿主へのリスクが懸念される。そこで、本研究では新規評価手法の候補として、 α -ガラクトシダーゼ処理によって遊離する非還元末端ガラクトースの検出法の開発を検討した。

非還元末端ガラクトースの検出のため、エキソ型 α -ガラクトシダーゼ (コーヒー豆由来) の測定系への影響を調べた (図 1)。最小基質単位である二糖類のメリビオース (Gal α 1-6Glc) に本酵素を処理したところガラクトース及びグルコースに分解され各々対応するピークが検出された。また、 α -ガラクトシダーゼ処理 (ブランク操作) において測定を妨害する夾雑ピークは認められなかった。次に未処理及び脱細胞化処理を行

ったブタ血管組織に対し、非特異的な化学的酸加水分解及び特異的な酵素分解を行った。化学的酸加水分解により糖鎖内のグリコシド結合を切断し構成糖 (中性糖) を調べた結果、哺乳類の主要な構成糖であるマンノース、フコース、ガラクトース、キシロース、グルコースのピークが検出された (図 2A)。一方、 α -ガラクトシダーゼによる酵素分解では還元末端ガラクトースと示唆されるピークが検出された (図 2B)。また、未処理及び脱細胞化処理の比較において顕著に減少する未知ピークが確認されたが、ラムノース及びマンノースの保持時間の間に検出されたため、五炭糖であるリボース由来のピークであると推察された (図 2A, C)。リボースは核酸の生合成に必須の糖類であり、細胞除去効率の指標として残留 DNA が広く評価されていることから、リボース量も同除去効率評価に有用であることが示唆された。

脱細胞化組織の国際標準化動向調査において、超急性拒絶反応の原因となる α Gal は今後の課題として注目されている。評価法として代表的な手法は ELISA であるが、特異性、親和性に優れた抗体が必要となり、現状では感度等の問題がある。本研究で開発した評価法は、ELISA に比べて高感度で α Gal 抗原を検出できる可能性を有する。今後は定量分析に向けて精製操作、グラジエント溶出による測定時間の短縮及びピーク分離等の改善を行い、また脱細胞化処理に関連する糖類の探索及び特異的な検出法の開発を推進する。

B-3. 脱細胞化組織残留ステロイドホルモンの評価

1) プログステロンの定量分析

[分析対象化合物の構造及び物理化学的性質]

名称 : Progesterone, P4 (CAS No. 57-83-0)

化学式 : $C_{21}H_{30}O_2$

分子量 : 314.46

蒸気圧 (計算値)^{a)} : 3.44×10^{-8} Torr (25 ° C)

1-オクタノール/水分配係数 (log Pow, 計算値)^{a)} : 3.827 ± 0.282 (25 ° C)^{a)}

SciFinderⁿ

[試験方法]

1. 試薬・試液及び検体試料

1.1. 標準品

- P4 標準品 : 純度 99.6 % (シグマ・アルドリッチ製)
- P4-¹³C₃ 標準品 : 純度 99.9 % (林純薬工業株式会社製)

1.2. 試薬

- アセトニトリル : 残留農薬試験・PCB 試験用 (300 倍濃縮検定品) (関東化学株式会社製) LC-MS 用 (関東化学株式会社製)
- n-ヘキサン : 残留農薬試験・PCB 試験用 (300 倍濃縮検定品) (関東化学株式会社製)
- アセトン : 残留農薬試験・PCB 試験用 (300 倍濃縮検定品) (関東化学株式会社製)
- 酢酸エチル : 残留農薬試験・PCB 試験用 (300 倍濃縮検定品) (関東化学株式会社製)
- エタノール : LC 用 (関東化学株式会社製)

- 蒸留水 : LC 用 (関東化学株式会社製)
- 塩化ナトリウム : 残留農薬・PCB 試験用 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
- ギ酸 : LC-MS 用 (富士フィルム和光純薬株式会社製)
- オクタデシルシリル化シリカゲル (ODS) ミニカラム : InertSep C18 (1 g/6 mL), InertSep C18FF (1 g/6 mL) (ジーエルサイエンス社製)
- エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) ミニカラム : Bond Elut PSA (1 g/6 mL) (アジレント社製)

1.3. 試液

- 標準原液 : P4, P4-¹³C₃ 標準原液 : P4, P4-¹³C₃ 標準品をそれぞれ 10 mg 精秤し, アセトニトリルで溶解して 1.0 mg/mL の濃度の溶液を調製した.
- 検量線作成用標準溶液 : 各標準原液を 0.1 vol%ギ酸-アセトニトリル及び水混合溶液 (1 : 1) で希釈・混合し, 0.1 - 0.01 ng/mL の濃度の溶液を調製した.
- 回収率確認用安定同位体標準溶液 : P4-¹³C₃ 標準品をアセトンで希釈・混合し, 1 ng/mL の濃度の溶液を調製した.

1.4. 検体試料

- 豚の血管 : 大動脈組織より可能な限り脂肪を除き, 凍結乾燥後, ビーズ破砕機を用いて細切均質化した.

2. 装置

LC-MS ①

MS 装置 : X500 QTOF (SCIEX 社製)

LC 装置 : Nexera Prominence UPLC Series (SHIMADZU 社製)

データ処理 (ソフトウェア) : SCIEX OS (SCIEX 社製)

LC-MS ②

MS 装置 : Xevo TQ-S micro (Waters 社製)

LC 装置 : ACQUITY H class UPLC Series (Water
社

製)

データ処理 (ソフトウェア) : MassLynx (Waters 社
製)

3. 測定条件

3.1 LC-MS/MS 条件

LC 条件

カラム : ACQUITY UPLC BEH C18 (内径 2.1
mm, 長さ 50 mm, 粒子径 1.7 μ m, Waters 社
製)

移動相流速 : 0.4 mL/min

注入量 : 10 μ L

カラム温度 : 40°C

移動相 A 液 : 0.1 vol%ギ酸

B 液 : 0.1 vol%ギ酸アセトニトリル

溶液

グラジエント条件 :

時間 (分) A 液 (%) B 液 (%)

0.0 80 20

5.0 70 30

15.0 30 70

20.0 1 99

20.1 80 20

25 80 20

MS 条件 ① (X500 QTOF)

測定モード : MRM

イオン化モード : ESI (+)

イオンスプレー電圧 : 5500 V

イオンソース温度 : 600°C

イオンソースガス : 60 psi

カーテンガス : 30 psi

CAD ガス : 7

モニターイオン :

P4 315 \rightarrow 97

[DP 電圧 (V) : 30, コリジョンエネルギー
(V) : 30]

P4-¹³C₃ 318 \rightarrow 112

[DP 電圧 (V) : 30, コリジョンエネルギー
(V) : 30]

MS 条件 ② (Xevo TQ-S micro)

測定モード : MRM

イオン化モード : ESI (+)

キャピラリー電圧 : 3500 V

脱溶媒温度 : 600°C

脱溶媒ガス流量 : 1000 L/hr

コーンガス流量 : 50 L/hr

イオンソース温度 : 150°C

モニターイオン :

P4 315 \rightarrow 97

[コーン電圧 (V) : 40, コリジョンエネルギー
(V) : 25]

P4-¹³C₃ 318 \rightarrow 112

[コーン電圧 (V) : 40, コリジョンエネルギー
(V) : 30]

4. 検出限界・定量限界の算出

分析機器の検出限界 (IDL, instrumental
detection limit) 及び定量限界 (IQL,
instrumental quantification limit) は検
量線法に基づき, 下式を用いて算出した。

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (y_j - y_{jp})^2}{n-2}}$$

RMSE : 二乗平均誤差, root mean square
error; n : 検量点;

y : 各検量点濃度における実測値 (面積
値); y_p : 各検量点濃度における予測値
(面積値)

$$Y_{IDL} = i + (3 \times RMSE)$$

$$Y_{IQL} = i + (10 \times RMSE)$$

$$IDL = (Y_{IDL} - i) / m$$

$$IQL = (Y_{IQL} - i) / m$$

Y_{IDL} : IDL における予測値; Y_{IQL} : IQL における予測値; i : 検量線の切片; m : 検量線の傾き

5. 定量

検量線作成用標準溶液 10 μ L を LC-MS/MS に注入して、得られたピーク面積を用いて検量線を作成した。試験溶液 10 μ L を LC-MS/MS に注入し、検量線から絶対検量線法により P4 の含量を算出した。なお、試験溶液の測定で得られた P4 のピーク面積値が検量線作成用標準溶液の最大濃度の測定で得られたピーク面積値を超過した場合には、試験溶液を 0.1 vol%ギ酸-アセトニトリル及び水混合液 (1 : 1) で適宜希釈して再測定を行い、算出された分析値に希釈倍率を乗じて含量を求めた。なお、安定同位体標識標準品については、試験溶液調製の際に添加した量の回収率を求めた。

6. 試験溶液の調製

6.1 調製方法の概要

6.1.1 抽出

試料 0.1 g を量り採り、回収率確認用安定同位体標準溶液 0.1 mL を添加した。これにアセトン 5 mL を加えて 5 分間超音波破碎した後、毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離した。上澄液を採り、残留物にアセトン 5 mL を加えて超音波破碎した後、毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離した。上澄液を採り、先の上澄液と合わせた。この溶液をロータリーエバポレーターを用いて 40°C で約 1 mL まで、濃縮した後、窒素ガスを吹き付けて溶媒を除去した。残留物に 10 w/v%塩化ナトリウム溶液 10 mL を加え、酢酸エチル 10 mL ずつで 2 回振とう抽出した。酢酸エチル層を合わせ、ロータリーエバポレーターを用いて 40°C で約 1 mL まで濃縮した後、窒素ガスを吹き付けて溶媒を除去し

た。得られた残留物をアセトニトリル及び水 (4 : 1) 混液 1 mL に溶解した。

6.1.2 精製

あらかじめアセトニトリル 5 mL, アセトニトリル及び水 (4 : 1) 混液 5 mL を順次注入して洗浄した ODS ミニカラムに「6.1.1 抽出」で得られた溶液を注入した後、アセトニトリル及び水 (4 : 1) 混液 10 mL を注入し、負荷液を含む全溶出液を回収した。溶出液をロータリーエバポレーターを用いて 40°C で約 1 mL まで濃縮した後、窒素ガスを吹き付けて溶媒を除去した。なお、効率的に濃縮を行うため、適宜エタノールを溶出液に添加した。得られた残留物をアセトン及び *n*-ヘキサン混合液 (3 : 1) 1 mL に溶解した。

次いで、エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) ミニカラム [Bond Elut PSA (1 g/6 mL)] にアセトン及び *n*-ヘキサン混合液 (3 : 1) 5 mL を注入し、流出液は捨てた。このカラムに、上記で得られた溶液を注入した後、アセトン及び *n*-ヘキサン混合液 (3 : 1) 10 mL を注入し、負荷液を含む全溶出液を回収した。溶出液をロータリーエバポレーターを用いて 40°C で約 1 mL まで濃縮した後、窒素ガスを吹き付けて溶媒を除去した。得られた残留物に 0.1 vol%ギ酸-アセトニトリル及び水混合液

(1 : 1) 1 mL を加えて溶解したものを試験溶液とした。

[結果及び考察]

1. 検出限界及び定量限界

臨床検査における血中 P4 値は、黄体機能不全等の診断補助に使用され、化学発光免疫測定法 (CLIA, chemiluminescence immunoassay) 等を用いて測定される。CLIA 法では、血中 P4 は正常な男性及び女性において 0.1~100 ng/mL の濃度範囲で検出され

る。一方、脱細胞化組織を用いた医療機器の埋植における P4 の毒性は不明瞭であり、pg/mL (pg/g) オーダーで測定することが望ましいと考えられたため、本研究では液体クロマトグラフ質量分析計による定量分析法を検討した。また、医療機器分野における検出限界及び定量限界は、測定装置の進歩（ノイズカットによる S/N 比の上昇等）のみならず、医療機器基材の夾雑物（ポリマーや生体組織由来物質）の影響により変動するため、その推定方法は多岐にわたる。本研究では、測定日ごとに用いた検量線より測定装置の定量限界を算出する方法を採用した。

P4 等のステロイドホルモンは生体内に自然に存在する物質であり、試料の不均質性や抽出・精製過程における損失によりブランク試料中の内在性物質の回収率を担保できない場合、添加回収試験並びに含有量実態調査の実施が困難である。そこで、P4 に加えて安定同位体標識標準品 P4-¹³C を用いて、定性・定量分析用質量分析計 2 種（四重極飛行時間型質量分析計 (QTOF-MS) 及びタンデム四重極型質量分析計 (Tq-MS)）の性能を評価した。その結果、標準溶液濃度 0.01 及び 0.1 ng/mL において P4 及び P4-¹³C 共に良好なピーク形状が得られた（図 3）。また、測定機器における IQL は、1) QTOF-MS : 0.32 ng/mL (P4), 0.42 ng/mL (P4-¹³C), 2) Tq-MS : 0.0027 ng/mL (P4), 0.0036 ng/mL (P4-¹³C) となり、各々の用途（定性：QTOF-MS, 定量：Tq-MS）に応じた良好な感度が示唆された。なお、以降の P4 含有量測定は Tq-MS を用いて得られた定量値を示した。

2. 脱細胞化ブタ血管中 P4 含有量測定

現状、脱細胞化組織調製法として物理処理（超音波、加圧、凍結融解等）、化学処理（界面活性剤等）、酵素処理（トリプシン、DNase, α -ガラクトシダーゼ等）が用いられるが、操作手順について統一的・普遍的な見解はな

いとされる。そこで、本研究では表 1 に示す酵素処理による核酸・タンパク質除去を追加した SDS 法（方法 1）及び 2 種の界面活性剤を用いた SDSSDC 法（方法 2）により脱細胞化ブタ血管を調製し、処理前後における P4 含有量の変化量を調査した。各脱細胞化処理方法における重量変化及び P4 含有量の比較を表 2 に示した。脱細胞処理前後による重量変化 (Δ) は方法 1 において平均 33 mg/g (RSD%=16) の減少、方法 2 において平均 7 mg/g (RSD%=130) の減少が認められた。方法 1 では検体ごとのばらつきが認められるものの、全ての検体において処理後の重量減少が認められ、核酸及びタンパク質の除去に起因することが示唆された。一方、方法 2 は検体により重量増加が認められ、ばらつきも顕著であった。この原因としてトリミング工程時の脂肪除去効率又はデオキシコール酸ナトリウムの残留が考えられた。P4 含有量測定において、添加した安定同位体標識標準品 P4-¹³C の回収率は両方法及び処理前後で 70-90%の範囲内 (RSD% < 10%) を満たした。また、処理前の検体群において 98 ± 24 pg/g（方法 1）及び 112 ± 49 pg/g（方法 2）の個体差を示唆する P4 含有量及びばらつきが認められた。一方、両方法とも処理工程後において、全ての検体で P4 含有量は定量下限値未満となった。P4 及びデオキシコール酸ナトリウムは共にステロイド骨格を有した化合物であり、脂肪組織に分布しやすいため、脂肪除去工程の影響を調査したが、本操作の有無によらず脱細胞処理により P4 含有量は減少傾向を示した。しかしながら、ステロイドホルモン等の生体由来（内因性）物質の残留は個体差（種差・性差）及び対象組織により大きな変動が予想されるため、データ拡充を踏まえた更なる調査研究が必要であると示唆された。

3. 残留ステロイドホルモン評価法と国際標

準

医療機器関連の ISO の動向を見る限り、化学分析を利用した生安性評価は国際標準になりつつある。材料メーカーが全情報を開示しないことから、医用材料に含まれる化合物の網羅的な同定、定量は事実上不可能であり、毒性学的懸念の閾値 (TTC) の概念を導入した分析が検討されている。脱細胞化組織も全組成の評価は非常に困難であることから、TTC の概念は将来的に利用される可能性が高い。TTC の概念は、まず除外規定化合物である、N-ニトロソ化合物、アゾキシ化合物、ステロイド類、アフラトキシン類、ダイオキシン類を検出することが前提である。当該化合物の検出法は、当部でも開発が進められているが、合成高分子等の従来材料を対象としていることから、混入の恐れのないステロイドホルモンについては評価法を構築していなかった。脱細胞化組織などの生体由来材料において、ステロイドホルモンは必ず存在するため、代表的なステロイドホルモンに関しては検出、評価する手法が必要となる。現時点では、新規性の高い材料であることから、化学分析を利用した評価を実施するには時期尚早であるが、将来的には動物実験削減につながる分析による評価が基本となる可能性もあることから、引き続きデータを収集し、その必要性についても議論を進めて行く必要がある。

B-4. 新規イメージング技術を利用した残留物及び分解、置換特性評価法

- 1) 残留試薬 (ローダミン) の評価
- 2) 宿主組織との置換評価

[試験方法]

1. 試薬及び検体試料

1.1 試薬

- 酢酸アンモニウム : MS 用 (シグマ・アルドリッチ製)

- メタノール : HPLC 用 (シグマ・アルドリッチ製)
- ローダミン B : 特級 (東京化成工業株式会社製)

1.2 検体試料

- ラットの皮膚 : ラットにローダミン B を皮内投与後、凍結組織作製し組織標本を調製した。
- 異種移植血管 : 東京医科歯科大学で実施し、研究終了後の検体提供を受けた (日本心臓血管外科学会雑誌、49 巻 2 号、2020)。脱細胞化ウシ血管をブタに移植した後、回収しパラフィン包埋した組織切片を脱パラフィン化した。

2. 装置

MS 装置 : Synapt-XS (Waters 社製)

データ処理 (ソフトウェア) : MassLynx (Waters 社製)

画像処理 (ソフトウェア) : High Definition Imaging (Waters 社製)

3. 測定条件

3.1 DESI-MSI 条件

シリンジポンプ送液条件

流速 : 1.0 μ L/min

送液 : 10 mM 酢酸アンモニウム含有 95 vol% メタノール水溶液

MS 条件 (Synapt-XS)

測定モード : Mass Spectrometry Imaging (MSI)

スキャンモード : Sensitivity

スキャン時間 : 1 second

イオン化モード : DESI (+) 及び (-)

スプレー電圧 : 1000 V

コーン電圧 : 10 V, -40 V

イオンソース温度 : 120°C

ソースオフセット : 30 V, -80 V

MS 範囲 : 100–1000 m/z

ピクセルサイズ : 50 μm \times 100 μm

[結果及び考察]

異種組織移植におけるドナー組織の生物種の同定において DNA 解析が強力なツールの一つであるが、脱細胞化組織において細胞成分の除去効率に比例し核酸抽出が困難となる。一方、宿主及びドナー組織間の境界又は宿主組織の置換効率を評価する上で、イメージング技術の利用は有効であると考えられる。また、質量分析計を組み合わせたイメージング (MSI) は、脱細胞化組織において核酸を含め様々な残留物質の検出・状態分布の可視化が期待される。そこで、本研究ではモデル薬剤としてローダミン B をラットの皮膚組織に投与し、その残留を MSI により評価した。組織切片においてローダミン B の残留は赤色色素として視認が可能であった (図 4 左)。これに対し、MSI においてローダミン B の検出を行った結果、視認領域と類似した分布が確認された (図 4 右)。次に、脱細胞化組織を用いた異種移植血管における MSI 測定を検討した (図 5)。油脂や脂質等の構成成分であるパルミチン酸 (m/z : 255.23) の測定結果では、宿主及びドナーの両組織において同様に検出された (図 5)。一方、 m/z : 250.14 の MSI 結果では、化合物がブタ血管組織に局在する傾向が見られた。定性分析においてはより詳細な検討を要するが、MSI 測定により検出された化合物がブタ特有である場合、本化合物が組織置換又は脱細胞化の指標になりうることが示唆された。本研究では、脱細胞化組織の評価手法及び評価物質の探索として、DESI-MSI によるアプローチを検討した。定性分析においてはより詳細な解析を要するが、本手法により多種の化合物群のイメージングが可能であることが示唆された。

脱細胞化組織は埋植後に宿主の組織と置

換されることから、小児利用等、広い分野での適用が期待されている。一方で、宿主組織と置換している科学的根拠は得られておらず、国際的にも議論となっている。本研究で開発した DESI-MSI によるアプローチは、脱細胞化組織の分解挙動を評価できる可能性を有する。また、残留化合物を評価できると共に、製造工程における組織内部への処理液浸透評価にも利用可能であることから、引き続き、実用化に向けて検討を行う。

B-5. 脱細胞化組織の DNA 残量評価法

1) 残留 DNA 量の評価

[試験方法]

1. 試験検体

本試験では未処理ブタ大動脈を利用した。凍結乾燥後、ビーズ破砕機を用いて細切均質化した。比較対象として生の状態の血管も試験に供した。

2. 試薬

- プロテイナーゼ K (AmBion #AM2546)
- コラゲナーゼ P (Roche #11213857001)
- NucleoSpin Tissue (MACHERY-NAGEL#740952.250)
- Quant-iT™ PicoGreen™ dsDNA Assay Kits and dsDNA Reagents (Invitrogen #P11495)

3. 装置

- NanoDrop2000c (Thermo Scientific)

4. 試験

残留 DNA の評価はプロテアーゼ溶解液又は未処理検体について NucleoSpin Tissue を用いて、マニュアルに従い処理、DNA を回収した。NucleoSpin Tissue にはプロテアーゼが付属されており、当該試薬を利用

してさらなる消化反応を実施した溶液についても DNA 回収を実施した。回収液は NanoDrop を利用し、260nm の波長 (UV₂₆₀) を用いて溶液に含まれる全核酸を定量したと共に、Quant-iT™ PicoGreen™ dsDNA Assay Kits and dsDNA Reagents を利用して、二重鎖 DNA (dsDNA) のみを特異的に定量した。

[結果及び考察]

脱細胞化組織の製造手法は多岐にわたり、開発者毎に異なるが、医療機器として承認申請する以上は、生細胞は確実に存在しないことが必要であると共に、細胞残渣についても除去することも重要である。脱細胞化の規格は現時点では整備されていないが、残留する dsDNA 量がコンセンサスの得られている評価項目として挙げられている。ASTM においても、dsDNA を中心に多くの評価項目が記載されているが、dsDNA 及び α Gal 以外の項目に関しては、まだ研究の域を脱していない。ISO においては中国から dsDNA 定量方法が提案されている状況である。当該提案では DNA 回収にあたり、組織をプロテアーゼで完全に消化したのちに、各定量方法に従って評価することとなっている。そこで、本研究では脱細胞化していないブタ血管を利用し、プロテアーゼ処理条件による DNA 回収量の変化を調査した。

各検体の DNA 量を表 3, 4 に示す。いずれの検体においてもプロテアーゼ処理を実施することで DNA 回収量が顕著に向上していることが判明した。また、PicoGreen™ dsDNA Assay Kits による dsDNA 量よりも UV₂₆₀ で評価した核酸量の方が多いたことが判明した。これは、一本鎖 DNA (ssDNA) や miRNA 等も含まれていることを示している。

DNA 回収法に関して中国から ISO への提案手法は一つの参考となる。本研究で同様の試験を実施したところ、提案通りに組織の酵素

消化は重要なステップであることは判明した。一方で、処理時間によっては回収に問題が生じる可能性が示唆された。現在、当該提案は議論中であることから、今後、より多くのデータを収集し、検証する必要がある。

B-6. 革新的医用材料の機能性評価

- 1) 核酸の固定化量評価
- 2) 核酸の機能性評価

[試験方法]

1. 材料

- RNAApt
- tRNA (検量線用スタンダード)

2. 機能性評価

2.1 固定化評価

- PEG ゲルをジェリクルより入手し、末端修飾した RNAApt はジーンデザインに委託合成した。これらを混ぜ合わせ RNAApt ゲルを作製した。得られたゲルを蛍光染色し、イメージアナライザを利用して評価した。

2.2. 標的分子捕捉能評価

- BIAcore 及び Octet を利用した、RNAApt と標的分子の分子間相互作用解析から、材料の機能を評価した。対象試験として同一配列を有する DNAApt を利用した。

[結果及び考察]

1. 固定化評価

革新的な医用材料において、機能性を付与することは非常に重要かつ有用である。機能性付与のために、核酸やペプチドを固定化する試みは多く行われているが、固定化量は微量であると共に、具体的な評価法は整備されていない。本研究では、イメージアナライザを利用し、材料上に目的物質が固定化されて

いることを明らかにした(図6)。当該評価法は、核酸やペプチドのみならずポリマー等、様々な物質の固定化評価に利用可能である。ただし、イメージアナライザを利用する場合においては、バックグラウンドを低減できるプローブ等を選定する必要がある。また、足場材料の影響が大きいため、評価する対象に合わせて、手法を選択すると共に、その他の手法を選定する必要もある。どのような手法をもって固定化量を示すのかは開発者が検討し、科学的エビデンスをもって説明できることが重要である。本研究ではその一つの可能性を示すことができた。

2. 機能性評価

革新的な医用材料の機能評価は *in vivo* 試験が有用ではあるが、革新的医用材料は複合的な作用により、有効性を示すことが多いため、動物実験だけでは詳細な機構が不明である。本研究では BIAcore 及び Octet を利用した、分子間相互作用解析を実施した。BIAcore を利用した試験の結果、RNA Apt では標的分子に強い結合能を示したが、DNA Apt では結合能を示さなかった。BIAcore を利用した試験系では、固定化した Apt と流路に標的分子が存在するのみであるため、特定の分子間の相互作用のみを評価することが可能であり、同一配列の DNA では機能を発揮せず、RNA の構造そのものが機能に重要であることが判明した(図7)。Octet を利用した試験系では、流路を用いない装置であるため、クールドなサンプルを利用することができる。本試験では、実使用を模した条件である、標的分子を含む、血清溶液を用いた評価を実施した。その結果、血清タンパク質共存下においても RNA Apt は意図した機能を有することが判明した(図8)。Octet は BIAcore に比べると感度には劣る部分もあるが、実使用条件を模倣できることから、両者を合わせて利用した評価は非常に有用であることが判明した。両試

験を実施することで、詳細な情報を取得でき、動物実験や臨床試験の削減につながる可能性を示した。

3. 国際標準化への課題

本研究では、革新的な材料の機能性評価法開発を目指し、各種データを収集した。本研究と平行して、脱細胞化組織を利用した機器の特許、標準化の調査を実施している(山本研究代表の報告書参照)。当該調査において、本研究で実施した非臨床での機能性評価法は皆無であった。動物実験で総合的な判断は可能であるが、近年の国際的な動向から、動物実験の削減のためにも非臨床試験での評価法開発の重要性は、今後も増すことと思われる。今後はより多くの検証データを収集し、評価法の必要性、再現性、頑健性を評価すると共に、標準化を視野にいたした活動が必要となる。

B-7. 脱細胞化組織における生物学的安全性評価の課題抽出

1) 残留 SDS の細胞への影響評価

[試験方法]

1. 材料

芝浦臓器よりブタ大動脈を購入し、以下の検体を作製した。

1) 未処理組織

2) SDS 処理脱細胞化組織

検体は未処理大動脈も含めて、凍結乾燥後、ビーズ破砕機を用いて細切均質化した。

2. 試薬

- SDS (富士フイルム和光純薬株式会社 #191-07145)
- SDS 定量キット (integrable #SR-5010)

- プロテイナーゼ K (AmBion #AM2546)

3. 調製及び抽出

本研究では未処理組織を利用した添加回収試験を実施した。10 mg の乾燥粉体組織を秤量し、2%SDS 水溶液を 5 uL 添加した後に、風乾し、添加回収検体としたと共に、SDS 未添加脱細胞化組織や脱細胞化組織を含まない SDS 添加群 (チューブ内で風乾) を対照検体とした。また、プロテイナーゼ K 消化の有無で回収量を評価した。SDS の定量はキットのマニュアルに従い実施した。検量線用標準品は 0.01-1.0% で調製した。水抽出群は純水で 37°C, 24 時間の抽出液, プロテイナーゼ K 消化群は 56°C, 3 時間の反応液を試験溶液とした。

[結果及び考察]

水抽出群及びプロテイナーゼ K 消化群の結果を表 5 及び 6 に示す。脱細胞化組織を含まず、SDS をスパイクした試験では、いずれの場合 (#2, 12, 14) もほぼ 100% の回収率となった。一方で、脱細胞化組織を含め、酵素消化未実施の場合 (#4, 6) 検出下限以下で回収率 0% となった。さらに、脱細胞化組織を酵素処理した場合 (#18) は回収率が 82% となった。当該結果から、脱細胞化組織への吸着が非常に強固であり、通常抽出では吸着化合物を評価することができないと共に、酵素処理で組織を溶解することで、SDS 回収量が著しく向上することが判明した。

身体に接触する医療機器において、皮膚刺激性試験は必須の項目であり、近年は reconstructed human epidermis (RhE) モデルを利用した in vitro 試験法が利用可能となっている。RhE モデルの代表的な LabCyte, SkinEthic を利用した評価において、0.1%SDS 溶液は刺激性が陽性と判断されている (Toxicology in Vitro, Oct;68:104919, 2020)。脱細胞化組織のような医療材料の抽

出は 0.2 g/mL で実施する必要がある、本試験の結果と同量の SDS が含まれていた場合、回収率は 0% なので、刺激性試験としては陰性を示す。しかし、組織を酵素分解したのちに評価した場合、0.2% 程度の SDS が検出されることとなるため、強陽性を示すことが示唆された。

本研究では、脱細胞化工程に使用する代表的な化合物である SDS をモデル化合物として、残留物の定量と生安性試験への評価を検証した。従来の生安性試験は合成高分子や金属などの医用材料を対象として、試験系が構築されている。脱細胞化組織のような生体由来材料において、生安性試験をそのまま適用した場合には偽陰性と判定されてしまうことが本研究から判明した。SDS は組織に強固に結合する物質ではあるが、B-5 項の残留 DNA の評価においても酵素処理が重要であることが判明している。したがって、脱細胞化組織をはじめとした生体由来材料を生安性試験で評価する際や化学的特性評価を実施する際には、添加回収試験を実施し、抽出条件が適しているか科学的根拠を示す必要がある。国際的にも、TTC の概念を利用した化学分析による安全性評価が推進されているが、脱細胞化組織は埋植機器が多いことから、ハザード評価が重要となるため、酵素処理等を適用した全含量抽出による評価を実施する必要があると考えられる。今後はより多くのデータを収集し、生安性ガイダンス改定を目指す。

(倫理面への配慮)

動物実験は動物愛護に関する法律、基準、指針を遵守し、国立医薬品食品衛生研究所の審査を得て規程に則して実施(承認番号 859)。

C. 結論

本研究では脱細胞化組織をはじめとした革新的材料の特性や品質を的確に評価する

試験法構築を目指し、「超急性拒絶反応の原因となる残留 α Gal 評価」, 「脱細胞化組織残留ステロイドホルモンの評価」, 「材料表面上での機能性評価」, 「新規イメージング技術を利用した残留物及び分解, 置換特性評価法」, 「脱細胞化組織の DNA 残量評価法」, 「革新的医用材料の機能性評価」の評価法を開発したと共に, 「脱細胞化組織における生物学的安全性評価の課題抽出」を実施した. 当該材料は, 再生医療にも利用可能であり, 今後, ますます国際競争が激しくなると考えられる. 先行している米国, 中国の製品においては, 残留物等の詳細な評価は実施されていないと考えられていることから, 日本発の当該医療機器開発と国際展開を促進するためには, 品質, 安全性を評価する手法の開発と国際標準化が重要となってくる. 国際標準獲得には評価法の再現性, 妥当性評価及び査読を受けた論文が必須となると共に, 標準化までの期間に技術を確保するための特許出願も戦略として重要である. 今後は, 国内の大学, メーカー関係者と議論・情報共有し, 評価法開発を加速化させると共に, 開発した評価法等の妥当性評価, 特許取得, 論文発表等を進める. さらに, 分野を超えた連携による再生医療も含めた新規医用技術の研究開発も推進する.

D. 研究発表

1. 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, 野村祐介, 第 8 回日本医療研究開発機構レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム, 2022/12/8, 国内, 口頭.
2. 脱細胞化組織を利用した医療機器の評価法に関する研究, 野村祐介, 岸田晶夫, 山岡哲二, 岩崎清隆, 中岡竜介, 岡本吉弘, 加藤玲子, 岡本悠佑, 福井千恵, 迫田秀行, 山本栄一, 第 61 回日本人工臓器学会大会, 2022/11/4, 国内, 口頭.

3. レギュラトリーサイエンスに基づいた医療機器評価と国際標準化, 中岡竜介, 加藤玲子, 宮島敦子, 野村祐介, 山本栄一, 第 4 回 OUS フロンティアセミナー, 2023/2/24, 国内.
4. 岸田晶夫. 生体由来材料の現状と未来. 第 8 回日本医療研究開発機構 レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム 2022. 12. 08 東京
5. 小林真子, 石田直樹, 橋本良秀, 根岸淳, 嵯峨秀樹, 佐々木善浩, 秋吉一成. 山本雅哉, 木村剛, 岸田晶夫. 種々の脱細胞化組織由来マトリクス結合型ナノベシクル (MBV) の神経再生への効果. 第 12 回 DDS 再生医療研究会・第 14 回多血小板血漿 (PRP) 療法研究会 2022. 12. 10 兵庫
6. Wen-Jin Ho, Mako Kobayashi, Kozue Murata, Yoshihide Hashimoto, Kenji Izumi, Tsuyoshi Kimura, Hideo Kanemitsu, Kazuhiro Yamazaki, Tadashi Ikeda, Kenji Minatoya, Akio Kishida, Hidetoshi Masumoto. A novel approach for the endothelialization of xenogeneic decellularized vascular tissues by human cells utilizing surface modification and dynamic culture. Scientific Reports. 2022. 12; 12(1); 22294

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得
高分子材料に係る特許出願準備中である.
2. 実用新案登録
3. その他

【分析法フローチャート（中性糖分析①及び非還元末端ガラクトースの検出②）】

試験溶液の調製

試料 0.01 g

↓← アセトン 5 mL

↓ 遠心分離 (3,000 rpm, 5 min)

沈殿物

↓ N₂ パージ

① 化学的酸加水分解 又は ② 酵素分解処理

① 化学的酸加水分解

↓← 2.5M トリフルオロ酢酸 400 μL

↓ 加熱 (100°C, 6 h)

↓ 濃縮乾固

残留物

② 酵素分解処理

↓← マッキルベイン クエン酸-リン酸緩衝液 (pH 5.0) 190 μL

↓← 10 mU/μL α-ガラクトシダーゼ溶液 10 μL

↓ 酵素反応 (37°C, 2 h)

反応液

残留物又は反応液

↓← 水：エタノール=3：7になるように調製

↓ 遠心分離 (12,000 rpm, 5 min)

上清

↓ 濃縮乾固

↓← 水 200 μL

試験溶液 (試料 0.01 g 相当)

↓

HPLC 5 μL

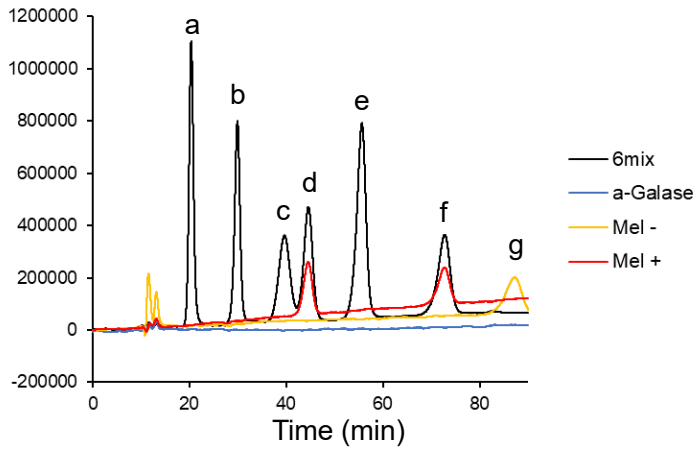


図1. α -ガラクトシダーゼによるメリビオースの分解

a: ラムノース, Rha b: マンノース, Man c: フコース, Fuc d: ガラクトース, Gal e: キシロース, Xyl f: グルコース, Glc g: メリビオース, Mel

6mix: 中性糖 (単糖) 6種混合標準液 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 μL (各 50 ng)

a-Galase: α -ガラクトシダーゼ (コーヒー豆由来, 100 mU) 処理操作のみ

Mel -: Mel 50 ng 相当量, α -ガラクトシダーゼ未処理

Mel +: Mel 50 ng 相当量, α -ガラクトシダーゼ処理

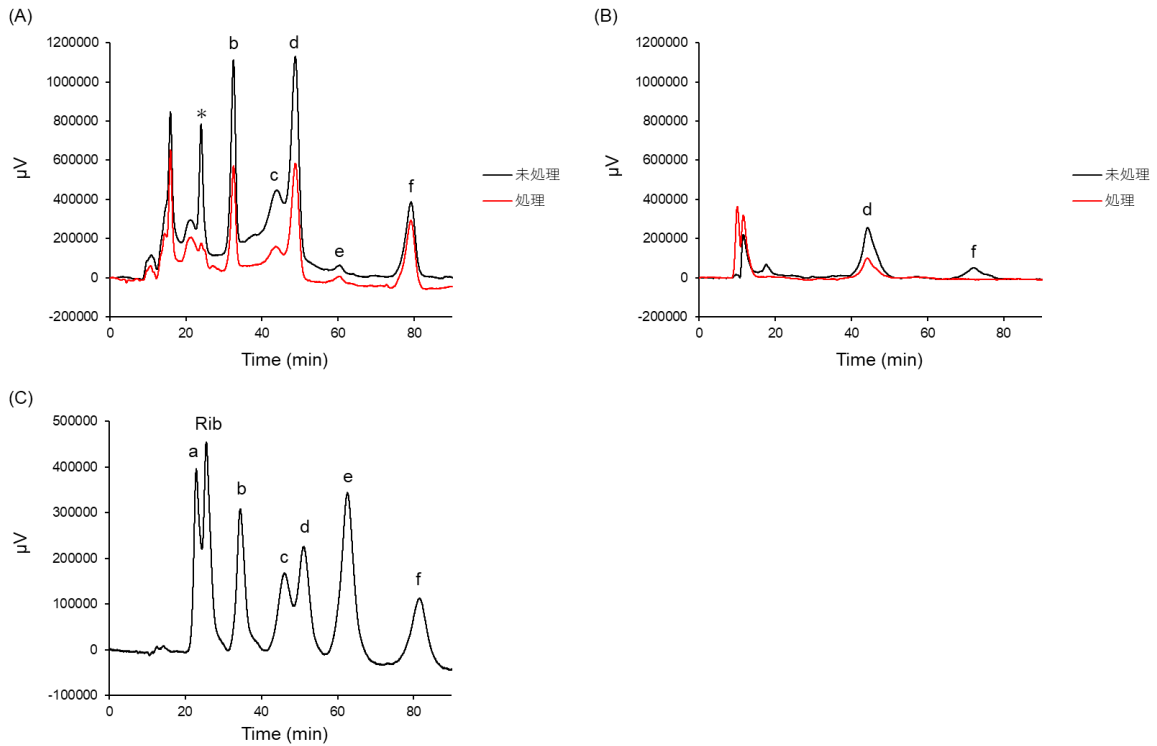


図2. 脱細胞化ブタ血管の中性糖分析及び非還元末端ガラクトースの検出

(A) 化学的酸加水分解, (B) 酵素分解, (C) 単糖 (6種+リボース) 混合標準液 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 μL (各 25 ng)

未処理: 脱細胞化処理(-), 組織 250 μg 相当量

処理: 脱細胞化処理(+), 組織 250 μg 相当量

a: ラムノース, Rha b: マンノース, Man c: フコース, Fuc d: ガラクトース, Gal e: キシロース, Xyl f: グルコース, Glc

Rib: リボース *: 未知ピーク

【分析法フローチャート (P4)】

抽出

試料 0.1 g

- ↓ ← 1 ng/mL 安定同位体標準溶液 0.1 mL
- ↓ ← アセトン 5 mL
- ↓ 超音波破碎 5 min
- ↓ 遠心分離 3,000 rpm, 5 min, 4°C → 上清①

沈殿物

- ↓ ← アセトン 5 mL
- ↓ 超音波破碎 5 min
- ↓ 遠心分離 3,000 rpm, 5 min, 4°C → 上清②

上清 (①+②)

- ↓ 濃縮乾固 (evapo. & N₂パージ)

残留物

- ↓ ← 10 w/v% 塩化ナトリウム水溶液 10 mL
- ↓ ← 酢酸エチル 10 mL × 2回 振盪抽出

酢酸エチル層 (上層)

- ↓ 濃縮乾固 (evapo. & N₂パージ)
- ↓ ← アセトニトリル及び水 (4 : 1) 混合溶液 1 mL

溶液①

精製

[InertSep C18 (1 g/6 mL)]

- ↓ ← アセトニトリル 5 mL, アセトニトリル及び水 (4 : 1) 混合溶液 5 mL (コンディショニング)
- ↓ ← 溶液① 1 mL 注入
- ↓ ← アセトニトリル及び水 (4 : 1) 混合溶液 10 mL

溶出液

- ↓ 濃縮乾固 (evapo. & N₂パージ) ※EtOH を使用しながら水を飛ばす
- ↓ ← アセトン及び *n*-ヘキサン (3 : 1) 混合溶液 1 mL

溶液②

[Bond Elut PSA (1 g/6 mL)]

- ↓ ← アセトン及び *n*-ヘキサン (3 : 1) 混合溶液 5 mL (コンディショニング)
- ↓ ← 溶液② 1 mL 注入
- ↓ ← アセトン及び *n*-ヘキサン (3 : 1) 混合溶液 10 mL

溶出液

- ↓ 濃縮乾固 (evapo. & N₂パージ)
- ↓ ← 0.1 vol%ギ酸-アセトニトリル及び水 (1 : 1) 混合溶液 1 mL

試験溶液 (試料 0.1 g 相当)

↓

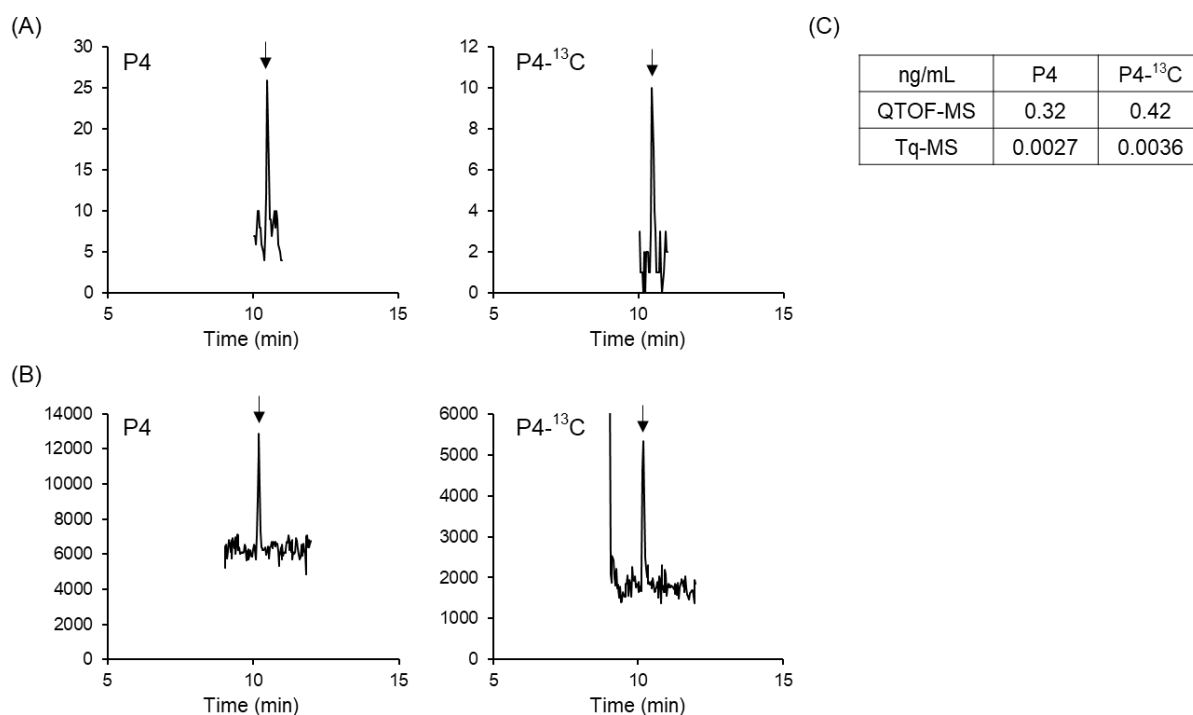


図 3. P4, P4-¹³C のクロマトグラム及び装置の定量限界

(A) 四重極飛行時間型質量分析計 (QTOF-MS) におけるクロマトグラム (標準溶液濃度 : 0.1 ng/mL, MS 条件①)

(B) タンデム四重極型質量分析計 (Tq-MS) におけるクロマトグラム (標準溶液濃度 : 0.01 ng/mL, MS 条件②)

(C) 分析装置の定量限界 (IQL)

表 1. 脱細胞化処理項目

処理項目	未処理群	脱細胞化処理群	
		方法 1	方法 2
抗菌薬	-	+	+
界面活性剤	-	+	+
トリプシン消化	-	+	-
核酸分解	-	+	-

表 2. 各脱細胞化処理方法における重量変化及び P4 含有量の比較

Decellularization	Sample No.	Dry weight (dry/wet, mg/g)			P4- ¹³ C recovery (%)		P4 contents (pg/g dry sample)			IQL (IDL) (pg/g)	
		-	+	Δ	-	+	-	+	Δ	-	+
Method 1	Blank				87	80	N.D.	N.D.	0		
	#1	283	254	-29	87	80	112	(44)	-68	48 (14)	51 (15)
	#2	278	237	-41	82	70	64	(32)	-32		
	#3	265	235	-30	83	82	117	(31)	-86		
	Mean ± SD	275 ± 8	242 ± 9	-33 ± 5	84 ± 2	77 ± 5	98 ± 24	36 ± 6	-62 ± 22		
	RSD%	2.7	3.5	16	2.6	6.6	24	17	36		
Method 2	Blank				90	75	N.D.	N.D.	0		
	#1	261	241	-20	82	80	54	(25)	-29	41 (12)	55 (17)
	#2	264	258	-5	87	79	107	N.D.	-107		
	#3	266	269	3	85	80	173	(45)	-128		
	Mean ± SD	264 ± 2	256 ± 12	-7 ± 10	84 ± 2	80 ± 1	112 ± 49	24 ± 19	-88 ± 43		
	RSD%	0.7	4.5	130	2.6	0.6	44	79	49		

Dry weight: 湿潤試料 1 g あたりの乾燥重量 (mg), -: 未処理群, +: 脱細胞化処理群, Δ: 差分 (脱細胞化処理群 - 未処理群)

P4 含有量において, 括弧内の数値は IDL 以上 IQL 未満の算出値を表記し, N.D. は 0 として差分を算出した.

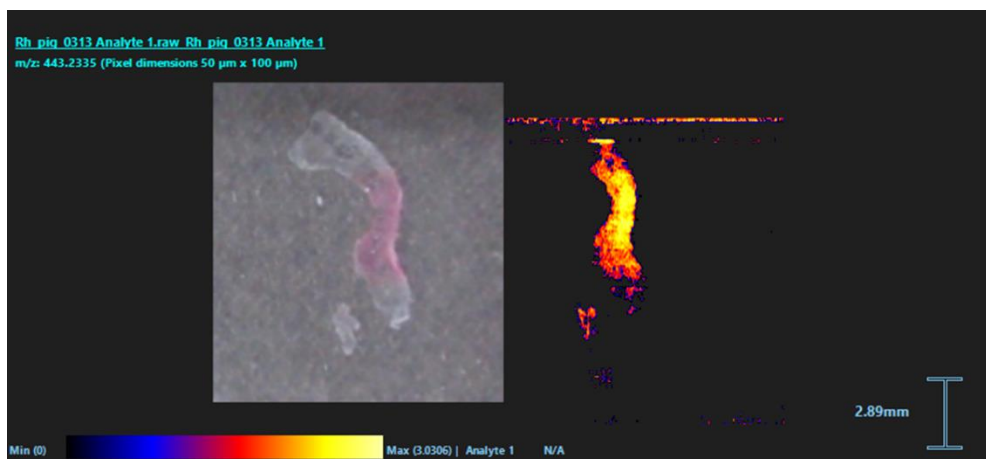


図 4. MS イメージングを用いた組織中残留物の評価

イオン化モード: DESI (+)

m/z: 443.2335 (ローダミン B) における MS イメージング

ラット皮膚組織切片写真 (図左), MS イメージング (図右)

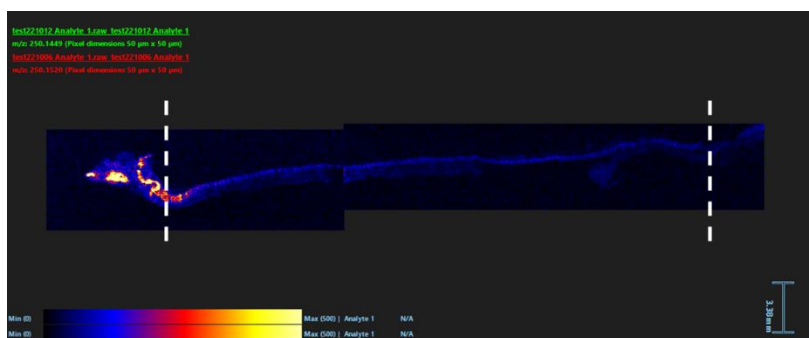
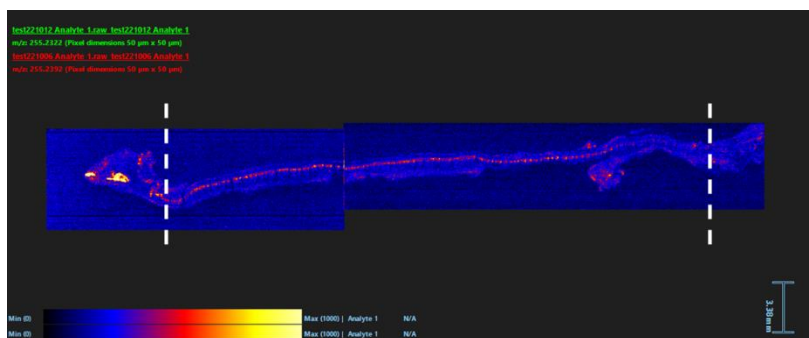


図 5. 脱細胞化組織移植における MS イメージング

イオン化モード：DESI (-)，白点線内：脱細胞化ウシ血管，白点線外：ブタ血管

上図：m/z：255.2322

下図：m/z：250.1449

表 3. 凍結乾燥組織の DNA 回収結果

	(ProteinaseK&CollagenaseP)(37°C)	Kit添付消化(56°C)	Nanodrop(ng/ul)	Picogreen(ug/ml)	消化残り
# 1	×	3H	307.0	214.78	有(少)
# 2	×	overnight	251.5	181.52	無
# 3	○	Bufferのみ 3h	4.0	1.45	無
# 4	○	3H	34.9	22.66	無
# 5	○	overnight	7.7	2.42	有(少)
# 6	Bufferのみ	Bufferのみ 3h	38.0	30.81	有

表 4. 生組織の DNA 回収結果

	(ProteinaseK&CollagenaseP)(37°C)	Kit添付消化(56°C)	Nanodrop(ng/ul)	Picogreen(ug/ml)	消化残り
# 7	×	3H	280.3	216.51	無
# 8	×	overnight	262.5	208.85	無
# 9	×	Bufferのみ	64.8	45.61	有

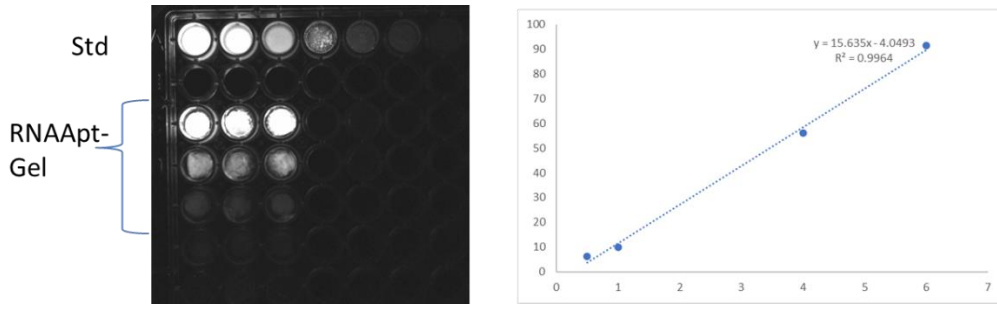


図 6. イメージアナライザを利用した機能性分子固定化評価

左：スタンダードとゲルの画像解析

右：スタンダードの解析結果

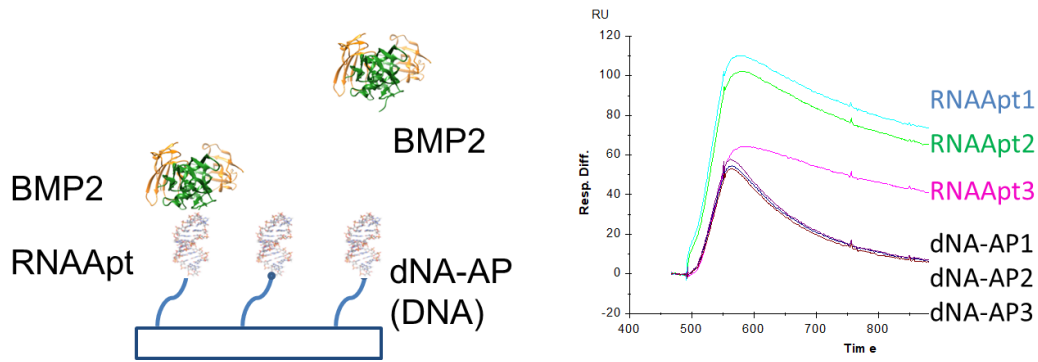


図 7. BIAcore を利用した DNA と RNA におけるアプタマーの結合挙動評価

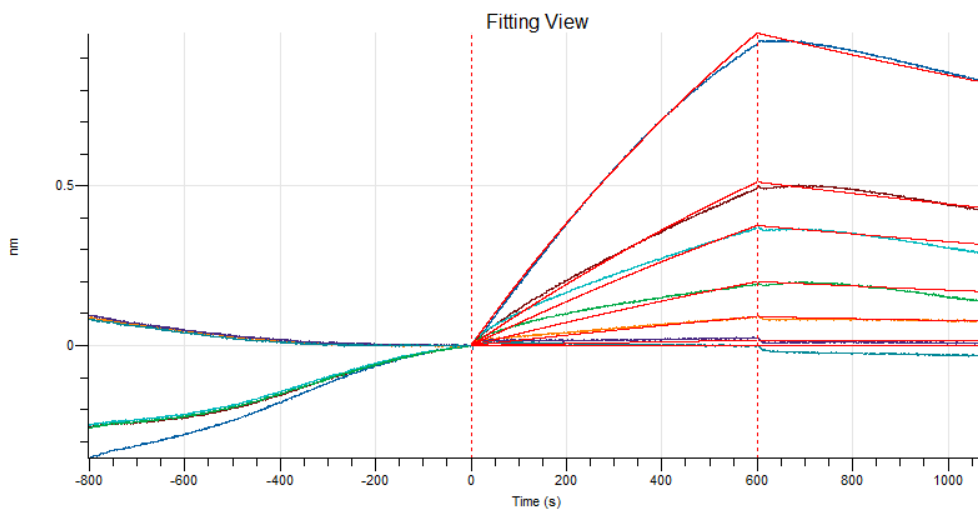


図 8. Octet を利用した血清存在下でのアプタマーの機能評価

表 5. 水抽出群の添加回収試験結果

	脱細胞組織	スパイク	SDS (%)	添加回収率 (%)
#1	×	×	N. D.	
#2	×	○	0.125	125
#3	○	×	N. D.	-
#4	○	○	N. D.	0

表 6. プロテイナーゼ K 消化群の添加回収試験結果

	脱細胞組織	酵素	スパイク	SDS (%)	添加回収率 (%)
#11	×	×	×	N. D.	
#12	×	×	○	0.106	106
#13	×	○	×	N. D.	
#14	×	○	○	0.108	108
#15	○	×	×	N. D.	-
#16	○	×	○	N. D.	0
#17	○	○	×	N. D.	-
#18	○	○	○	0.082	82

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)
分担研究報告書

医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化（22KC5001）

研究分担者 岩崎清隆 早稲田大学理工学術院 教授

研究要旨：

動物組織を原材料とし、拒絶反応の原因となる細胞成分を除去した脱細胞化組織を用いた新医療機器の研究開発が盛んになっている。再建治療後に体内で患者自身の細胞が入り、自己組織が体内で形成され、自己組織に置き換わることが期待される革新的治療機器である。

動物由来組織を原材料とする脱細胞化組織においては、免疫反応に係る安全性評価は不可欠であり、中でもブタ・ウシ等の哺乳類からヒト等の霊長類への移植によって超急性免疫反応を引き起こす要因である Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R(α -ガラクトースエピトープ)の除去は極めて重要である。 α -ガラクトースエピトープは、生物の細胞膜上に存在する糖鎖であるが、霊長類は進化の過程でフレームシフト変異が起こり、偽遺伝子になっており、このエピトープを保持していない。そのため、ウシやブタの組織をそのままヒトやヒビに移植すると超急性免疫反応を引き起こす。したがって、脱細胞化組織における α -ガラクトースエピトープ抗原の残存量を評価することは、超急性免疫反応を予測する上で重要となる。 α -ガラクトースエピトープ抗原による免疫反応を克服するため、 α -ガラクトース抗原を特異的に除去する方法、脱細胞化処理、架橋処理等が存在するが、組織の厚みや組織構成成分に応じた α -ガラクトースエピトープを除去するための適切な処理が必要と考えられる。

そこで本研究では、径 10 mm、長さ 20 cm 以上のウシ腱の様な主としてコラーゲンから成る厚い組織を対象とし、安全性評価の観点から、脱細胞化処理による α -ガラクトースエピトープの残留量を評価した。具体的には、脱細胞化処理後に、組織内 DNA および α -ガラクトースエピトープの量を測定して未処理のウシ腱組織に存在する量と比較し、厚みのある組織に対する脱細胞化処理の安全性を評価した。

その結果、脱細胞化処理後の DNA 残留量は、 $4.4\pm 2.7\text{ng/mg(dry weight)}$ となり、脱細胞化組織の安全性の観点から閾値として認識されている 50ng/mg より顕著に DNA 残留量が少ない組織を作製できた。 α -ガラクトースエピトープの残留量は、未処理ウシ腱の吸光強度が、 5.14 ± 0.33 であったのに対し、脱細胞化ウシ腱の吸光度は、検出限界(0.015)を下回った。したがって、本研究で用いた脱細胞化処理は、ウシ腱の様な厚い組織においても α -ガラクトースエピトープを除去できることが明らかとなった。

今後は試験サンプル数を増やし、脱細胞化処理が α -ガラクトースエピトープ残留量に及ぼす影響を評価していく。

A. 研究の背景・目的

動物組織を原材料とし、拒絶反応の原因となる細胞成分を除去した脱細胞化組織を用いた新医療機器の研究開発が盛んになっている。再建治療後に体内で患者自身の細胞が入り、自己組織が体内で形成され、自己組織に置き換わることが期待される革新的治療機器である。人工材料を用いた治療機器では長期の生体適合性に限界があるが、脱細胞化組織利用医療機器は再治療のリスクを低減でき、人工材料を用いた医療機器では成し得ない画期的な価値を生む可能性がある。

動物由来組織を原材料とする脱細胞化組織においては、免疫反応に係る安全性評価は不可欠であり、中でもブタ・ウシ等の哺乳類からヒト等の霊長類への移植によって超急性免疫反応を引き起こす要因である Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R(α -ガラクトースエピトープ)の除去は極めて重要である。

α -ガラクトースエピトープは、生物の細胞膜上に存在する糖鎖であるが、霊長類は進化の過程でフレームシフト変異が起こり、偽遺伝子になっており、このエピトープを保持していない。そのため、ウシやブタの組織をそのままヒトやヒビに移植すると超急性免疫反応を引き起こす。したがって、脱細胞化組織における α -ガラクトースエピトープ抗原の残存量を評価することは、超急性免疫反応を予測する上で重要となる。 α -ガラクトースエピトープ抗原による免疫反応を克服するため、 α -ガラクトース抗原を特異的に除去する方法、脱細胞化処理、架橋処理等が存在するが、組織の厚みや組織構成成分に応じた α -ガラクトースエピトープを除去するための適切な処理が必要と考えられる。

そこで本研究では、径 10 mm、長さ 20 cm 以上のウシ腱の様な主としてコラーゲンから成る厚い組織を対象とし、安全性評価の観点から、脱細胞化処理による α -ガラクトースエピトープの残留量を評価した。具体的には、

脱細胞化処理後に、組織内 DNA および α -ガラクトースエピトープの量を測定した。比較対象として、未処理のウシ腱組織に存在する α -ガラクトースエピトープの量を測定し、厚みのある組織に対する脱細胞化処理の安全性を評価した。

B. 研究方法

B-1. 組織内 DNA 残留量の定量試験

直径 10 mm 長さ 20 cm のウシ腱を対象として脱細胞化処理を行った。1 サンプルあたり 30 ± 1 mg の組織を切り出し、Quant-iT™ PicoGreen™ dsDNA Assay Kits を用いて、脱細胞化処理後の組織における DNA 残留量を定量評価した。未処理ウシ腱 (n=4)、脱細胞化ウシ腱(n=4)を試験対象とし、蛍光強度測定を行った。

B-2. α -Galactose epitope の定量試験

直径 10 mm 長さ 20 cm のウシ腱を対象として脱細胞化処理を行った。1 サンプルあたり 30 ± 1 mg として組織をホモジナイズした。

高結合型 ELISA プレートに Carbonate Buffer で $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ に希釈した Gal α 1-3Gal β 1-4Glc-BSA(DLL-NGP0330、Dextra Laboratories)をピペットし、 37°C で 2 時間インキュベートした。その後、 4°C で 1 晩インキュベートし、 α -ガラクトース抗体をコーティングした。リン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate Buffered Saline) にて各ウェルを 2 回洗浄した後、ブロッキング剤をピペットし、60 分間室温でインキュベートすることで、非特異的結合をブロックし、TPBS(0.05% Tween 20+PBS) にて 3 回洗浄した。次に、サンプルと M86 抗体を 37°C で 2 時間、 4°C で 1 晩インキュベートした。上澄みの M86 活性を固相抗原としてマイクロプレートにピペットし、 37°C にて 1 時間インキュベートすることで、サンプル抗原を

マイクロプレート壁面に付着させた。最後に、過酸化水素である西洋わさびペルオキシターゼ(HRP)を 50 μ l ピペットし、60 分間インキュベートしたのち、基質として 3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)にて酵素反応にて発色させ、TMB 停止剤にて発色の停止処理を行い、450nm の波長にて吸光度測定を行った。未処理ウシ腱 (n=4)、脱細胞化ウシ腱(n=4)を試験対象とし切り分けた。

C. 研究成果

C-1. 組織内 DNA 残留量の定量試験

未処理ウシ腱の DNA 残留量は 278.9 \pm 56.0 ng/mg(dry weight)であったのに対し、脱細胞化処理によって、DNA 残留量は 4.4 \pm 2.7 ng/mg (dry weight)となり、脱細胞化組織の安全性の観点から閾値として認識されている 50 ng/mg より顕著に DNA 残留量が少なく安全性の高い組織を作製できた。

C-2. α -Galactose epitope の定量試験

未処理ウシ腱の吸光強度は、5.14 \pm 0.33 であったのに対し、脱細胞化ウシ腱の吸光度は、ブランクと比較して検出限界(0.015)を下回った。したがって、本研究で用いた脱細胞化処理は、ウシ腱の様な厚い組織においても α -ガラクトースエピトープを除去できることが明らかとなった。

今後は試験サンプル数を増やし、脱細胞化処理が α -ガラクトースエピトープ残留量に及ぼす影響を評価していく。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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)
分担研究報告書

医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化（22KC5001）

研究分担者 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

研究要旨：

滅菌処理の選択は生体由来材料医療機器・医薬品の実用化や製造コストを決定する重要な要因である。金属、セラミックス、高分子材料からなる製品に対して適応されてきた、高圧蒸気法やガンマ線照射や電子線照射は、そのままでは生体組織由来材料に適応できないことが多い。熱によるタンパク質変性、あるいは、放射線による結合断裂や発生ラジカルが誘導するタンパクの変性などは、生体組織由来材料に期待される優れた機能性の消失にも繋がる可能性がある。そこで、マイルドかつ効果的な生体組織由来材料に対する滅菌法の確立を目指して高静水圧処理の条件検討を行なった。今回、加温を伴わない 36 度条件での圧印加処理の滅菌効果を、芽胞形成菌（セレウス菌、ウェルシュ菌）を指標菌として検証した。1,000 MPa を単回圧印加した条件では芽胞形成菌の滅菌は困難であった。一方で、抗生物質を添加した圧媒中で繰り返し圧印加を行うと菌の殺滅効果は亢進し、処理後の芽胞形成菌の増殖を 100 日にわたり抑制した。

A. 研究の背景・目的

脱細胞化組織を利用する革新的な医療機器をいち早く実用化し、世界標準を早期に獲得するために、品質及び安全性等に係る課題を解決する必要がある。今日、特に脱細胞化組織の（滅菌処理／ヒトの免疫反応の課題）への対処が求められていることから、脱細胞化組織の（滅菌方法／急性免疫反応の有無の評価法）の開発に取り組んでいる。

脱細胞化組織などの生体由来医用材料や抗体医薬などのバイオ医薬品の製造において、滅菌工程が必要不可欠である。タンパクの変性を伴うオートクレーブなどの加熱滅菌は不適である。現在、放射線滅菌、過酢酸などの薬剤滅菌、エチレンオキシド滅菌が採用されるが、放射線や薬剤は、架橋形成やマトリックス分子鎖の破壊により材料物性が変容する可能性がある。エチレンオキシドに

についても生体毒性や環境汚染が懸念される。

一方、食品加工の分野では、賞味期限を延ばすための殺菌方法の一つとして高圧印加処理が開発されてきた。加熱を伴わない高圧印加は、タンパク変性を最小限に留めることで食材の風味や栄養素を損なわない性質がある。一方で高圧印加は、上皮表皮常在菌などに含まれる芽胞形成菌の殺滅が困難であり、医療機器が求める滅菌としては採用されていない。

本研究は、ガンマー線滅菌、電子線滅菌に加えて、脱細胞化組織に適切と考えられる超高圧印加による滅菌や電解酸性水等による滅菌の効果を検討するとともに、細胞外マトリックスに与える影響と得られた脱細胞化組織の有効性について検討する。芽胞形成菌（セレウス菌、ウェルシュ菌）を指標菌として、高圧印加による滅菌効果を検証し、生体由来材料の新たな滅菌処理法としての活用可能性を模索する。また高圧印加により生体由来材料の物性に与える影響を評価することで、生体由来材料の医療品等の品質を損なわない滅菌処理を見出す。

B. 研究方法

B-1. 圧媒の影響

超高圧印加の際に用いる圧媒にエタノールなど添加し滅菌効果を検証した。圧媒に芽胞形成菌（セレウス菌、ウェルシュ菌）を懸濁し 1,000 MPa で圧印加したが、滅菌効果が認められなかった。一方で、電解酸性水を圧媒に用いた条件では圧印加の有無にかかわらず菌の減少が認められた。

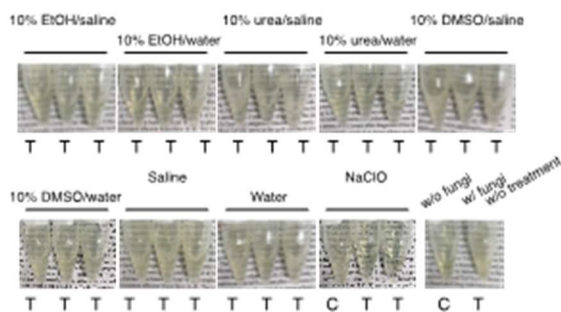


図1 様々な圧媒で圧印加したセレウス菌を2日間培養した様子。培地が透明なものをC、濁っているものをTで表記。

B-2. 圧印加条件の検討

圧印加を繰り返した際の生存菌数への影響を検証した。1,000 MPa の圧印加を1回実施した条件では菌数の減少は認められなかったのに対して、6回実施した条件では、菌数は対数減少値が-0.48 (*Bacillus atrophaeus*), -

2.17 (*Geobacillus stearothermophilus*) まで減少した。

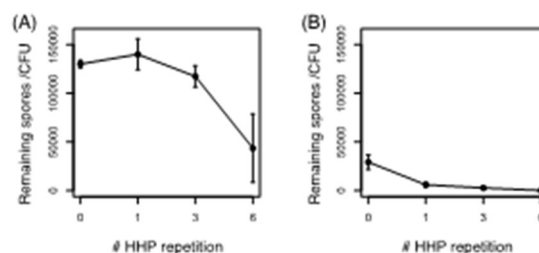


図2 加圧処理回数がセレウス菌 (A) およびウェルシュ菌 (B) の生存率に与える影響。

B-3. 抗生物質添加の影響

ペニシリンとストレプトマイシンを添加した圧媒を用いた場合の滅菌効果を検証した。初期菌数 1×10^6 の条件で、抗生物質添加圧媒中で6回圧印加した。処理後の芽胞形成菌を

液体培地中で培養したところ、100日間の培養でも菌の再増殖が認められなかった。

を行った。組織染色の結果より、組織構造は加圧処理前から変化はなかった。

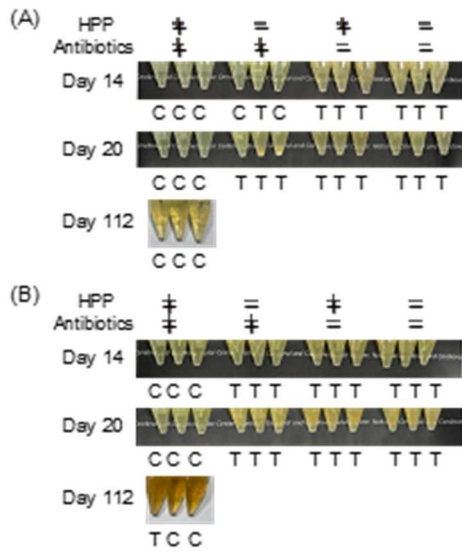


図3 抗生物質を添加した圧媒で圧印加したセレウス菌 (A) およびウェルシュ菌 (B)。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究発表

該当なし

D. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

B-4. 生体組織の圧印加処理

ブタ気管を 1,000 MPa で 6 回繰り返し圧印加

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業

2. 研究課題名 医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化

3. 研究者名（所属部署・職名） 医療機器部・部長

（氏名・フリガナ） 山本栄一・ヤマモトエイイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業
2. 研究課題名 医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医療機器部性能評価室・室長
(氏名・フリガナ) 岡本 吉弘 ・ オカモト ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業

2. 研究課題名 医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化

3. 研究者名（所属部署・職名） 医療機器部第一室・室長

（氏名・フリガナ） 野村祐介・ノムラユウスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立医薬品食品衛生研究所 御中



医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査ーマイクロニードル

2022年3月24日

一般財団法人日本規格協会

医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査

	ページ番号
1. マイクロニードルの取組概況	3ページ
2. 国内外の取組状況と事例/トピックス 日本	14ページ
国内外の取組状況と事例/トピックス 海外	40ページ
3. 国際標準化の動向	130ページ
4. 医療用マイクロニードルの今後の展望と課題	135ページ
補遺 マイクロニードル関連の米国特許例(ウェブサイトからの抜粋) 米国NIHの資金により発行された文献リスト (microneedle-NIH-grants-22.11.25.xlsx)	139ページ

医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査

1. マイクロニードルの取組概況

2. 国内外の取組状況と事例/トピックス

日本

海外

3. 国際標準化の動向

4. 医療用マイクロニードルの今後の展望と課題

補遺

マイクロニードル関連の米国特許例(ウェブサイトからの抜粋)

米国NIHの資金により発行された文献リスト

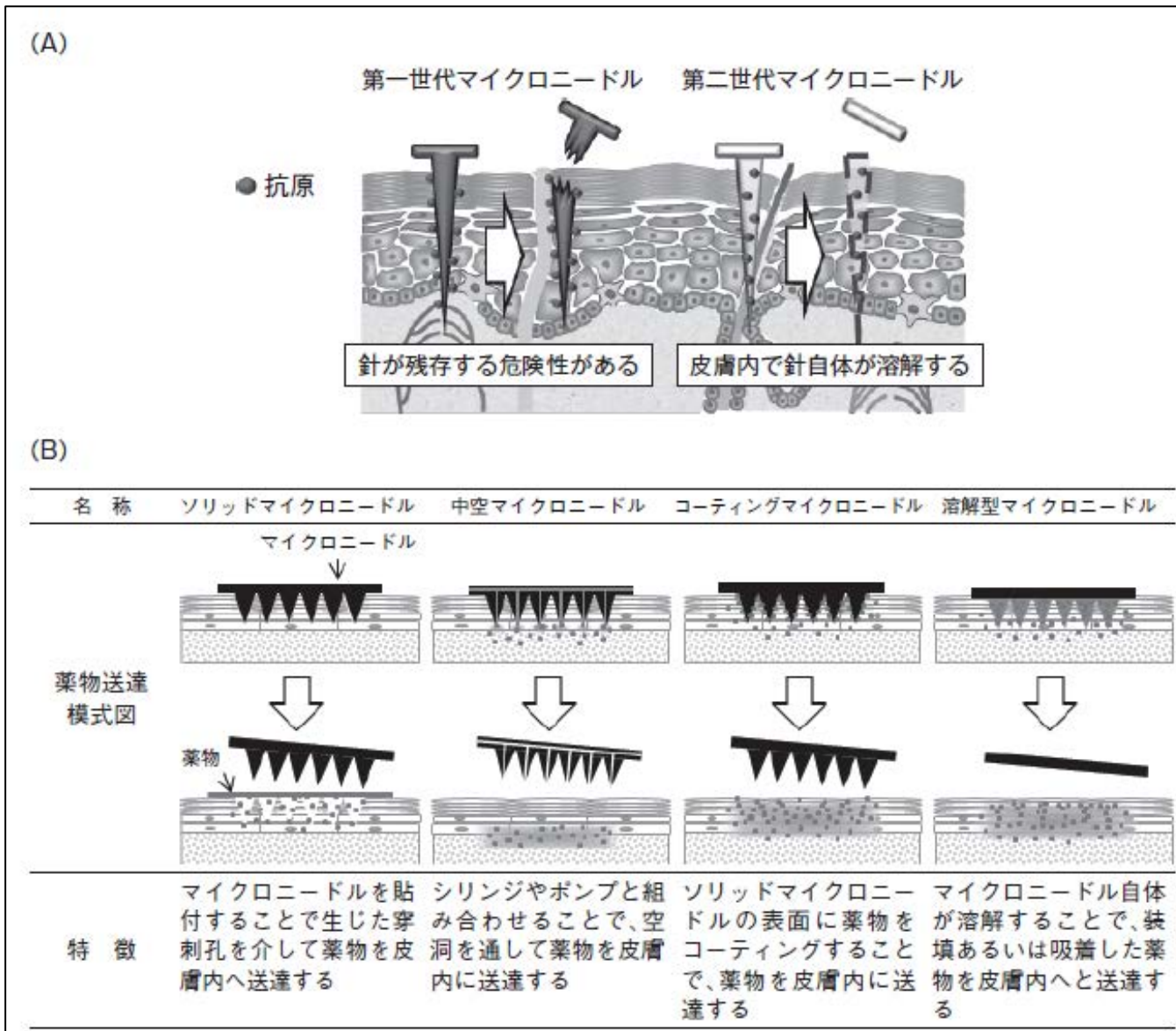
(microneedle-NIH-grants-22.11.25.xlsx)

□ マイクロニードルの分類－マイクロニードルを用いた経皮薬物送達技術

マイクロニードル(Microneedle, MN)

- ◆ 長さ1mm以下の微小針、神経終末が存在する真皮の深部にまで針が到達しないことから痛みを伴うことなく、皮膚内への確実な薬物送達を可能にする
- ◆ MNの概念は1976年にGerstelとPlaceらによって初めて報告※されて以降、製造技術が困難なことから、費用対効果の面が問題となり開発研究は停滞
- ◆ 1990年代に電子工業の発展で微細加工技術が容易になり、現在多様なMNの開発が進展
- ◆ 第二世代MN針は生分解性/溶解性素材で作製されるため、第一世代MNが抱える安全面の問題を克服できると考えられ、臨床応用・実用化が期待される

※ Gerstel M.S., Place V.A., Drug delivery device. US Patent, 3, 482(1976)



出典: 廣部祥子(大阪大学)他「マイクロニードルを用いた皮膚疾患治療」, Drug Delivery System 33-4, 2018

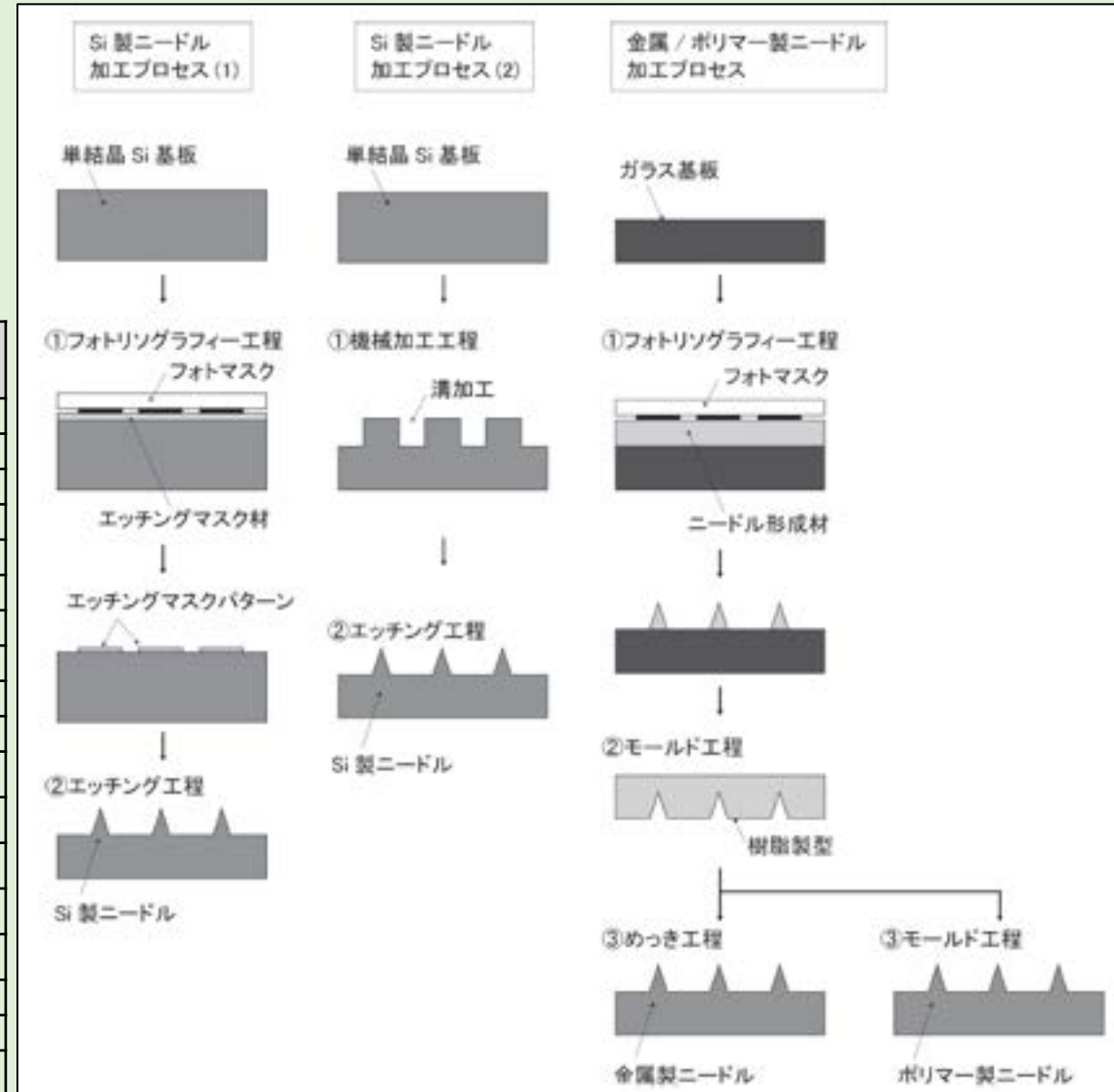
□ MEMS(Micro Electromechanical Systems)技術※を用いた医療用マイクロニードル

※ MEMS: 微細な三次元構造体(機械構造体)を実現するために半導体加工技術を応用展開した技術の総称
一つのチップ上にセンサ、アクチュエータ、電子回路を統合、数mm~数μmの微細構造体を作製可能

MEMSの医療用マイクロニードルへの応用の歴史

- 神経用インターフェイスとして応用(1980年代半ば頃~)
- 経皮剤、採血用として研究開発(1990年代後半~)
- 細胞ヘインジェクションを行う中空ニードルなどをMEMSプロセスで作製した例は多数(下表)

素材	加工工程			応用先	研究機関
	形状入力	型形成	ニードル化		
Si	フォトリソグラフィ 機械加工	モールド	ウエットエッチング	神経インターフェイス	U. Michigan
				経皮剤	Nagoya U.
				採血	Kansai U.
		ドライエッチング	ウエットエッチング	経皮剤	Georgia Inst. Tech.
				経皮剤	Royal Inst. Tech.
				採血	U. Freiburg
機械加工	ウエットエッチング	採血	U. Twente		
		採血	Seoul National U.		
		神経インターフェイス	U. Utah		
金属	フォトリソグラフィ	モールド	めっき	神経インターフェイス	National Tsing-Hua U.
				経皮剤	Georgia Inst. Tech.
	機械加工	めっき	経皮剤	Georgia Inst. Tech.	
ポリマー	フォトリソグラフィ	モールド	ドライエッチング	経皮剤	Georgia Inst. Tech.
				神経インターフェイス	U. Tokyo
		ウエットエッチング	モールド	経皮剤	Georgia Inst. Tech.
			モールド	採血	Nagoya U.
		モールド	採血	Kansai U.	



出典: 式田光宏(広島市立大学)「MEMS微細加工を用いたマイクロニードル作製法」, Drug Delivery System 27-3, 2012

□ マイクロニードル(MN)の開発動向

- MNを開発している主要な国・地域は日本、米国、欧州、アイルランド、豪州、韓国、中国、インド、東南アジアなど広範囲
- 欧米、日本は、他地域に比べ技術開発・商用化ともに先行しているも、MNに関する規制の整備では日本は海外に遅れ
- アジアにおいては、
 - ・ 韓国がMAP(Microneedle Array Patch)規制の策定を主導、また、ソウルに拠点を置く国際ワクチン研究所(IVI)の主導により、安全で効果的かつ手頃な価格のワクチン開発・提供や、低・中所得国への普及を狙うとともに、MN製品の業界向けガイドライン策定等、戦略的な活動を推進
 - ・ 中国は、技術開発・知財では欧米に遅れを取っているも、「マイクロニードル治療の運用仕様書」の作成等を進めるとともに、自国伝統医療の観点からの国際標準化(含MN)を主導
- 豪州では、高密度マイクロアレイ パッチ(HD-MAP)技術プラットフォームや自己滅菌MN、産学連携によるMNワクチンなどの研究開発を推進
- その他地域(東南アジア)では、タイにおいてカスタマイズ可能なMNパッチの大量生産を行うプラットフォーム「マイクロスパイク」を構築、シンガポールは国家プラットフォーム(NAMIC)の支援の元でプロジェクトを推進、インド、インドネシア、マレーシアでは、大学を中心とした先端研究を推進

□ マイクロニードルのグローバルな普及に向けた動向(1/2)

動 向	本報告書で取り上げた代表事例(詳細は該当スライド参照) [本報告書には下記以外にも取り組事例を記載]	
	国	機関名称
受託製造・カスタム設計、プラットフォーム、パートナーシップ形成等によるMNの市場拡大	日本	富士フィルム(株)、日東電工(株)、NISSHA(株)、栃木精工(株)
	米国	Kindeva Drug Deliver、VaxSynaInc.、Corium, Inc.、Radius Health, Inc.
	カナダ	Microdermics Inc.
	英国	Innoture Medical Technology Ltd.、Nemauro Pharma Ltd.
	アイルランド	Latch Medical Ltd.、University College Cork、Tyndall National Institute
	ドイツ	Vetter Pharma International GmbH、LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
	イスラエル	NanoPass Technologies Ltd.
	オーストラリア	Vaxxas Pty. Ltd.
	韓国	IVI(International Vaccine Institute)、GVL(The Global Vaccine Leading Technology Center)、QuadMedicine、Endoderma Ltd.
	中国	中科微针(北京)科技有限公司、优微(珠海)生物科技有限公司、深圳青澜生物技术有限公司、广州新济薇娜生物科技有限公司、南微医学科技股份有限公司
	インド	インド工科大学
	タイ	NSTDA(Thailand National Science and Technology Development Agency)
	シンガポール	NAMIC(National Additive Manufacturing Innovation Cluster)、NUSMETICS.PTE.LTD.
	グローバル	RWI/PATH(Regulatory Working Group/Program for Appropriate Technology in Health)

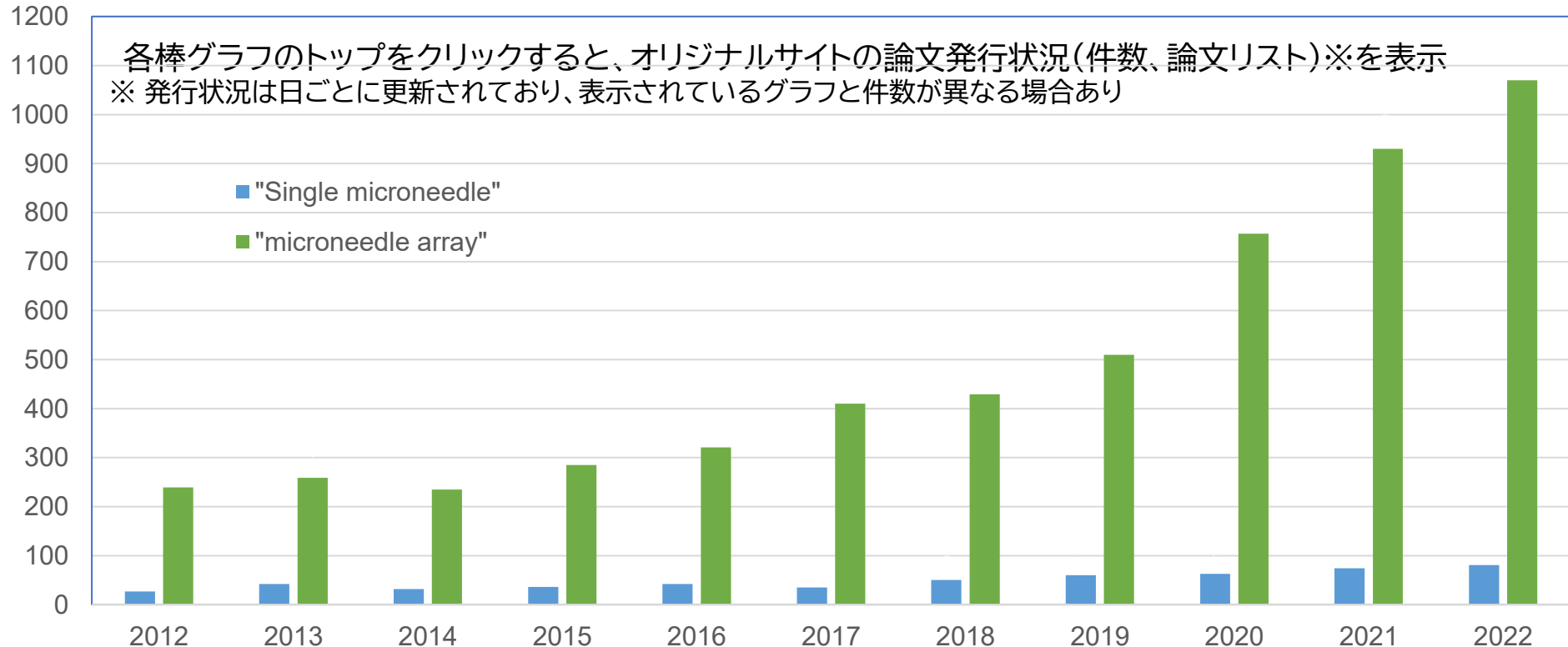
□ マイクロニードルのグローバルな普及に向けた動向(2/2)

動 向	本報告書で取り上げた代表事例(詳細は該当スライド参照) [本報告書には下記以外にも取り組事例を記載]	
	国	機関名称
産学連携や国際機関間連携によるMN開発加速・人材育成	日本	栃木精工(株): ・ 革新的生体親和性材料「MPCポリマー」を開発する東工大・東大発ベンチャーのインテリジェント・サーフェス(株)と注射針開発で事業提携を発表(2022年1月)
	韓国	IVI(International Vaccine Institute): ・ QuadMedicine社(製薬会社の要請に応じて医療用マイクロニードルプラットフォームを提示)と、マイクロニードルベースのワクチン開発協力の覚書を締結(2019年6月17日) ・ 韓国のグローバルワクチンリーディングテクノロジーセンター(GVL)と、ワクチン開発協力の覚書を締結(2022年11月21日) ・ バイオ製造に関する入門トレーニングプログラム 世界保健機関(WHO)と韓国保健福祉省(MHOW): バイオ製造のための「グローバルトレーニングハブ(GTH-B)」を設立(2022年2月)
	中国	南微医学科技股份有限公司: ・ 大学や科学研究機関との共同研究を通じて、革新的な研究開発人材を育成し、企業の革新力を高めている。同社は「江蘇省非血管ステント工学研究センター」や、東南大学と共同で「江蘇省マイクロ・ナノ生物医学装置の設計と製造の重点実験室」を設立
	タイ	NVI(National Vaccine Institute): ・ 韓国の国際ワクチン研究所(IVI)と両組織間の協力関係を強化するための最終合意に署名(2022年1月24日)
MNの低所得国への普及促進	韓国主導	RWG(規制作業グループ)/PATH): ・ マイクロニードル アレイ パッチ(MAP)のセンター オブ エクセレンスを構築(2019年2月)
		・ IVIのワクチン開発と発展途上国へのワクチン提供支援

□ 論文発行状況－マイクロニードル

マイクロニードルアレイの論文がシングルニードルの件数を遥かに上回り、その差は年とともに急増

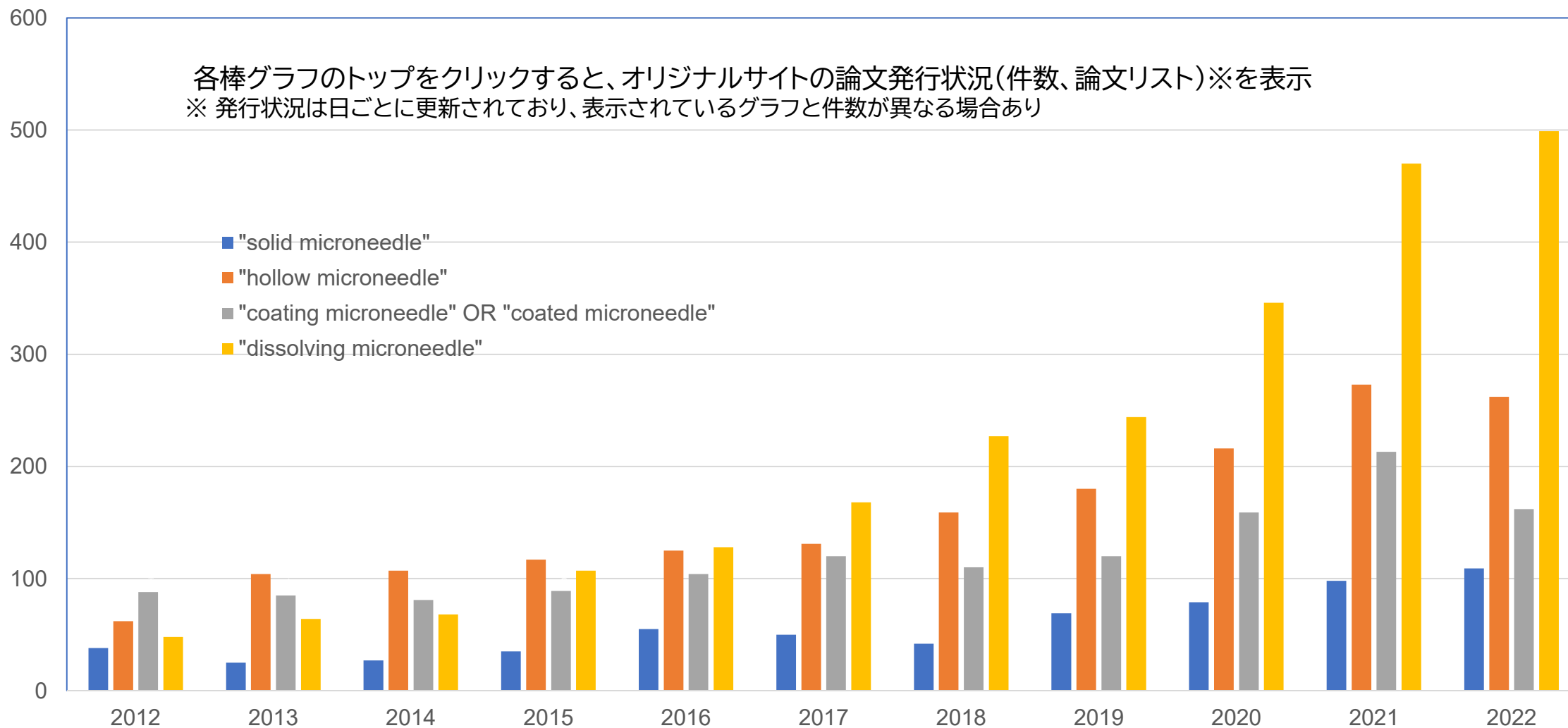
シングルニードル/マイクロニードルアレイ別論文件数の推移



出典:Google Scholarによる検索結果を元に日本規格協会作成

□ 論文発行状況－マイクロニードル

研究の主体は2015年以降、溶解型ニードルがコーティング及び中空型ニードルを上回り急増、開発の主流に
マイクロニードルアレイの型別論文発行件数の推移

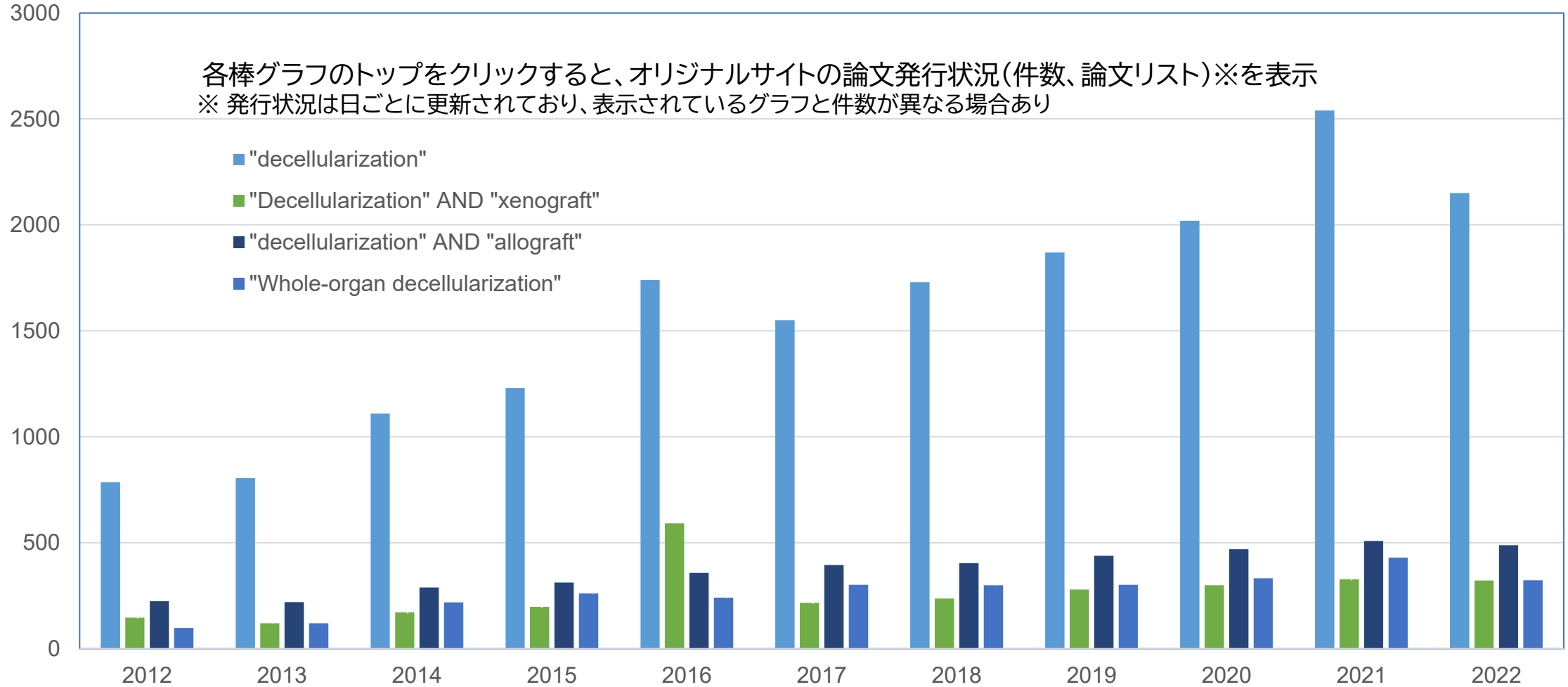


出典:Google Scholarによる検索結果を元に日本規格協会作成

[参考] 論文発行状況－脱細胞関連

同種移植、異種移植、臓器脱細胞化とも、発行件数は漸増

脱細胞に関する論文発行件数の推移



出典:Google Scholarによる検索結果を元に日本規格協会作成

□ 国際標準化の動向(詳細は別紙スライド参照)

- IEC:TC 47/SC 47F(MEMS、幹事国:日本、議長国:韓国)にて、医療用MN関連規格(MEMSベース)を主導、主要SDOは日本提案のIEC国際規格を国家規格に採用
 - ・ IEC 62047-26-2016
- ISO TC 249(伝統中国医療、中国が議長及び幹事国)にて、中国が主導
 - ・ ISO 23958-1:2022、ISO 23958-2:2022
 - ・ その他、国家標準
- 法・規制に関する活動:
 - ・ 規制作業部会(RWG):MAP delivery systemの定義に関する議論が進行中
 - ・ 米国:医療機器としてマイクロニードル製品を審査し、法的に承認、MN製品に関する規制上の留意点を公開[2020年11月]
 - ・ 中国:MN治療の運用仕様書[2021年8月]
 - ・ 韓国:MN製品の品質への配慮(業界向けガイドライン)[2021年2月]

□ MN国際標準化の今後の方向性

今後主流になることが見込まれる溶解性MN(MAP)について、韓国が主導しているRWG、IVIの動向等を踏まえ、以下の国際標準化が進展する可能性あり。RWG, IVIの動向監視とともに、日本による標準化の先行推進が必要

- ・ 製造方法(素材・形状、プロセス)、品質試験法(溶解性)、安全性評価(無菌性と要件、素材の安全性)
- ・ MNシステムとしての機能要件、計測方法・性能評価(皮膚への侵襲性、皮膚の状態に依存しない貼付安定性)
- ・ 適用薬物(薬物量・薬液量、物理化学的性質と安定性)
- ・ 溶解性MNと組合せたスクリーニング(検査装置、周辺デバイス(ニードルポンプ、センサ等))
- ・ 薬剤送達システムの定義

□ 医療用MNの今後の展望

製薬企業にとっては新たな事業展開の可能性、医療従事者や患者にとっても、痛みの少ない簡便な治療方法・投与方法としての新たな選択肢が増える

● 発展途上国への普及

- 注射に代わる経皮ワクチンは、打ち手の医療従事者を必要としない
- コールドチェーンを必要としない「貼るワクチン製剤」が実現すれば、注射剤を届けにくい世界中の子どもたちにワクチンを届けられる

● 治療から予防への応用拡大

- MNは今後、薬液の体内への注入(治療)から、生体物質の吸収による予防医学への活用に応用範囲が拡大



出典：東大 金範俊教授資料

□ 医療用MNの課題

- 生分解性MN先端部の先鋭化
- MNの皮膚への侵襲性評価(MNの刺さり易さの計測方法・技術)の確立
- 患者や部位にかかわらず病変部皮膚に確実に貼付するための改良・工夫
- 投与量や投与スケジュールの最適化
- 皮膚刺入後の注入量/速度の適正な制御
- マイクロニードルの品質や承認に関するガイドラインの策定

医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査

1. マイクロニードルの取組概況

2. 国内外の取組状況と事例/トピックス

日本

海外

3. 国際標準化の動向

4. 医療用マイクロニードルの今後の展望と課題

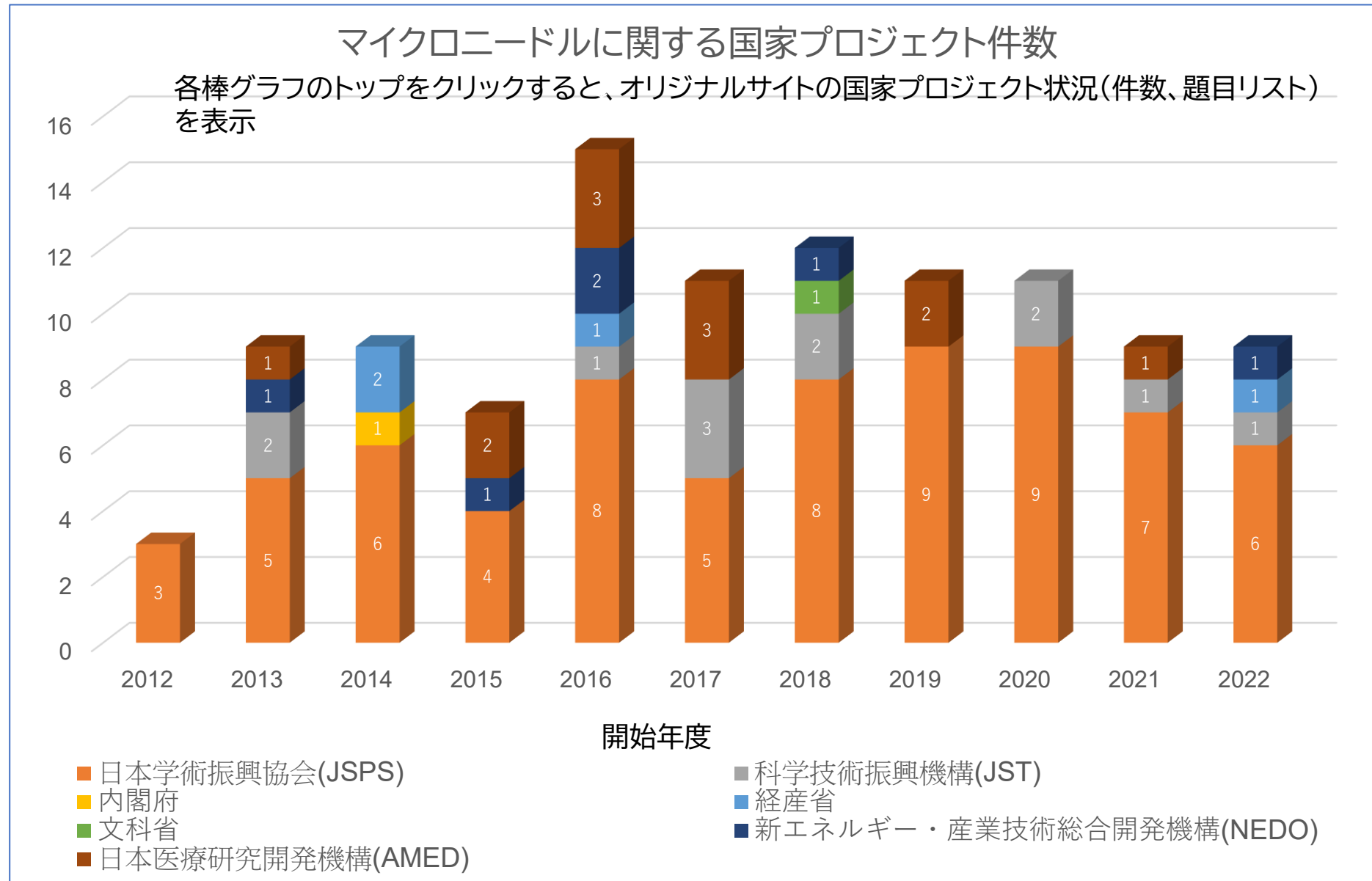
補遺

マイクロニードル関連の米国特許例(ウェブサイトからの抜粋)

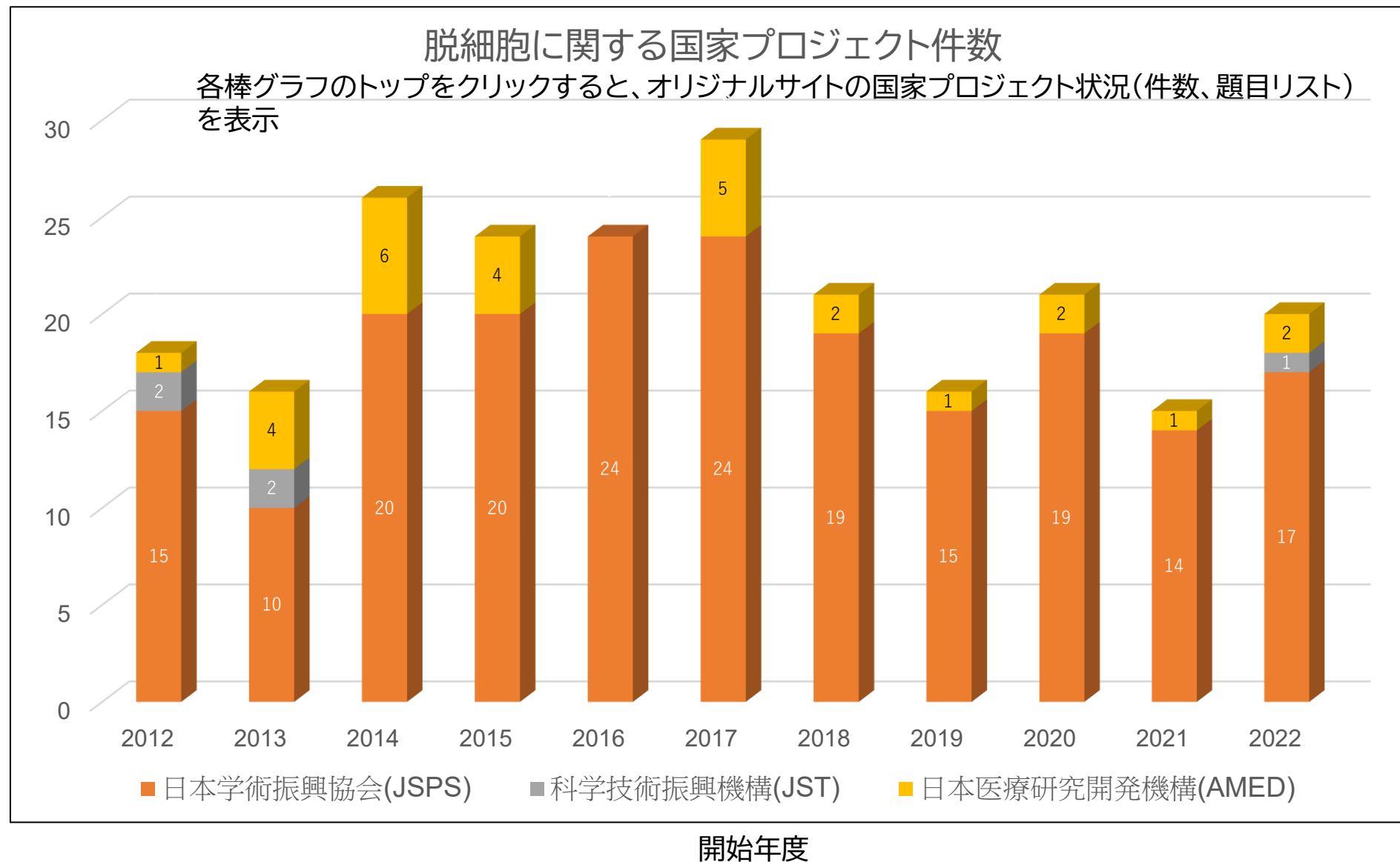
米国NIHの資金により発行された文献リスト

(microneedle-NIH-grants-22.11.25.xlsx)

□ 国家プロジェクト取組み状況



□ 国家プロジェクト取組み状況[参考]



出典:日本の研究.com、AMEDによる検索結果を元に、日本規格協会集計・作成

□ AMEDにおける国家プロジェクト取組み状況－マイクロニードル関連

No.	題 目	代表研究機関	期間(年度)
1	マイクロニードルアレイ医薬品の合理的開発に向けた品質評価試験法に関する研究※	国立医薬品食品衛生研究所	2021-2023
2	開発途上国のニーズに合わせた樹脂製簡単ワクチン投与デバイスの開発	株式会社ライトニックス	2019-2021
3	新興・再興エンテロウイルス感染症の検査・診断・治療・予防法の開発に向けた研究	国立感染症研究所	2019-2021
4	次世代医療機器-注射代用低侵襲マイクロニードルの事業化・海外展開	コスメディ製薬株式会社	2017-2018
5	難治性遺伝性視神経症に対するヒト多能性幹細胞由来視神経細胞を用いた神経保護薬の創薬	国立研究開発法人国立成育医療研究センター	2017-2019
6	創薬基盤の融合による戦略的イノベーション創出(化合物ライブラリー整備と支援・高度化による創薬研究の推進)	国立大学法人大阪大学	2017-2021
7	筋萎縮の病態に迫るミトコンドリアのメカノバイオロジー	国立大学法人東北大学	2016-2021
8	マイクロニードル技術を活用した「貼るワクチン製剤」の実用化推進研究	国立大学法人大阪大学	2016-2018
9	新興・再興エンテロウイルス感染症の検査・診断・治療・予防法の開発に向けた研究	国立感染症研究所	2016-2018
10	細胞核のマイクロメカニクスと機械受容メカニズムの解明	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所	2015-2018
11	次世代型の人工膵臓による革新的な糖尿病治療機器の開発	国立大学法人東京医科歯科大学	2015-2018
12	1細胞分子診断システム	国立研究開発法人理化学研究所	2013-2017

出典: AMED(https://amedfind.amed.go.jp/amed/search/task_search_list.html)及び日本の研究.comを用いた検索結果を元に、日本規格協会作成

※ 研究概要 (c.f. マイクロニードル開発の業界向けガイドライン(韓国)、マイクロニードル治療の運用仕様書(中国)は既に発行済み)
 マイクロニードルアレイ(MNA)医薬品・ワクチンの適切な開発に品質面から寄与することを目的として、構造や製造技術、有効成分、適用方法、海外における規制状況等の情報を整理し、各領域の分担者による評価法の検討とともに指針案の作成を進める。当年度は課題点の明確化と、先行する製品の開発・審査における活用を考慮して現行技術を整理して総説等とする。また指針案の作成に向けて、皮膚適用製剤やコンビネーション製品(プレフィルドシリンジ製剤等)に関する規定を参考に、各種の構造を持つMNA医薬品についてレギュレーション上の位置の案を示す。さらに溶解型のMNA製剤について、ヒアルロン酸を中心とした高分子基剤と低分子および高分子の主薬の濃厚溶液および乾燥時における混合状態と結晶性の評価法を検討するとともに、低分子添加剤や製造工程の温度制御による制御による製剤設計の高度化手段として活用する。

出典:「令和3年度公募要領-医薬品等規制調和・評価研究事業」, 日本医療研究開発機構

□ AMEDにおける国家プロジェクト取組み状況[参考]－脱細胞関連(1/2)

No.	題 目	代表研究機関	期間(年度)
1	透明脱細胞化ブタ角膜からなる角膜実質疾患治療材料に関する研究開発	国立大学法人東京医科歯科大学	2022-2023
2	脱細胞化組織を利用した医療機器の品質及び安全性評価法の開発に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	2022-2024
3	高静水圧処理により脱細胞化した長期保存可能なブタ由来角膜実質再建足場開発	国立大学法人東京医科歯科大学	2021-2021
4	iPSオルガノイドと臓器骨格の融合による再生部分肝臓の開発	学校法人慶應義塾	2020-2022
5	がんゲノム医療の限界を克服する患者由来「希少がん」モデルを用いた研究	国立研究開発法人国立がん研究センター	2020-2022
6	腎臓の構造的・機能的修復を可能にする生体コラーゲン材料を用いた新しい注入用ゲル剤の開発	学校法人慶應義塾	2019-2022
7	膝前十字靭帯再建に用いる脱細胞化組織由来の医療機器の開発・海外展開	CoreTissueBioEngineering株式会社	2018-2021
8	ヒトiPS細胞と生体臓器骨格の融合による新たな再生臓器移植療法の開発	学校法人慶應義塾	2018-2020
9	薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞/組織の基準作成	国立医薬品食品衛生研究所	2017-2021
10	神経筋接合部・骨格筋の興奮伝達障害に対する新規治療法開発	国立大学法人名古屋大学	2017-2019
11	新規医療技術の持続的創出を実現するオープンアクセス型拠点形成	国立大学法人北海道大学	2017-2021
12	オープンイノベーションの推進により世界のつくばから医療の未来を加速開拓する事業	国立大学法人筑波大学	2017-2021
13	先天性巨大色素性母斑を母地とした悪性黒色腫に対する予防的低侵襲治療方法の開発～First-in-man臨床研究から先進医療へ	国立大学法人京都大学	2017-2019
14	子宮の生理的機能に関わる脂肪酸代謝産物の同定と機能の解析	国立大学法人東京大学	2015-2018

出典:AMED(https://amedfind.amed.go.jp/amed/search/task_search_list.html)及び日本の研究.comを用いた検索結果を元に、日本規格協会作成

□ AMEDにおける国家プロジェクト取組み状況[参考]－脱細胞関連(2/2)

No.	題目	代表研究機関	期間(年度)
15	幹細胞を標的にした子宮内膜症と新しい薬剤評価システム・治療薬の開発	学校法人慶應義塾	2015-2017
16	自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究	公益財団法人日本心臓血管研究振興会	2015-2017
17	脳/心血管領域におけるアンメットニーズに対応する創薬研究	国立大学法人大阪大学	2015-2015
18	先天性巨大色素性母斑を母地とした悪性黒色腫に対する予防的低侵襲治療方法の開発	学校法人関西医科大学	2014-2016
19	立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発	学校法人早稲田大学	2014-2018
20	ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発(網膜色素上皮・肝細胞)	国立大学法人名古屋大学	2014-2018
21	ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発	学校法人東海大学	2014-2016
22	ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システム の開発(心筋・神経・網膜色素上皮・肝細胞)	幹細胞評価基盤技術研究組合	2014-2018
23	ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発(心筋・神経・網膜色素上皮・肝細胞)	国立大学法人大阪大学	2014-2018
24	肝細胞移植に向けたヒトiPS細胞由来肝幹前駆細胞の維持・増殖技術の開発	国立大学法人大阪大学	2013-2017
25	再生医療のための細胞システム制御遺伝子発現リソースの構築	国立研究開発法人産業技術総合研究所	2013-2017
26	幹細胞パッケージングを用いた臓器再生技術と新規移植医療の開発	学校法人慶應義塾	2013-2017
27	iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点	公立大学法人横浜市立大学	2013-2022
28	細胞の三次元配置技術に基づいた小口径脱細胞血管等組織再生材料の創成	国立研究開発法人国立循環器病研究センター	2012-2021

出典:AMED(https://amedfind.amed.go.jp/amed/search/task_search_list.html)及び日本の研究.comを用いた検索結果を元に、日本規格協会作成

日本

□ 国内マイクロニードル関連企業の動向(1/5) (以下、マイクロニードルをMNと略記)

企業名(所在、代表)	業種	上場(資本金)	備考(MNの特徴、直近の動向など)
<p>コスメディ製薬(株) 京都市、権 英淑 (2001年 設立)</p>	<p>医薬品・化粧品・医療機器 の研究開発および製造・ 販売</p> 	<p>未上場 (30百万円)</p>	<p>【大阪大学、京都薬科大学とともにMNの技術を応用した医薬品の共同開発を実施】 C型肝炎や糖尿病治療薬を経皮吸収させる「投薬シート」や、インフルエンザワクチンを接種できるワクチンパッチ「貼るワクチン」を開発。注射や点滴と比べ接種が簡単で、輸送や保管のコスト削減、自己投与が可能になるなど、様々なメリットがある。独自技術で開発された溶解型MNは、安全性や簡便性からも、注射に代わる剤型として、医薬分野だけでなく美容分野でも注目されている」</p> <p>【2017年に「桂第二工場」、2020年に「吉祥第三工場」が稼働】 国際規格ISO22716(化粧品GMP)に準拠したクリーンルームで製造し、医薬品製造レベルの厳しい品質管理のもと、製造から包装までの高品質な製品生産と安定供給を確保。本社工場、桂工場、吉祥工場の3拠点による供給体制の強化を実現 (以上、同社サイト/マイクロニードル、研究開発・生産体制より)</p>
<p>シンクランド(株) 川崎市、宮地 邦男 (2014年 設立)</p>	<p>光学・電気技術を用いた 医療機器および検査測定 機器等の製造および販売</p> 	<p>未上場 (1.4億円)</p>	<p>【微小中空型MNの実用化に取り組む】 従来のMNでは、直径100μm程度の微小な針に貫通孔を形成することが困難だったが、同社は、特殊なレーザ加工技術を導入して、貫通孔形成技術を確立。このMNにより、美容液や薬液の所望の量を経皮投与することが可能になるほか適用範囲も広がる (同社サイト/マイクロニードル事業についてより)</p> <p>【中空型マイクロニードルを用いた皮内投与の有用性を証明】 「開発した中空型MNによる皮内投与が、ワクチン等の投与に関して極めて有用な手段であることをラットを用いた動物実験で明らかにした。MNを使用することにより、皮内投与が簡便になることに加え、投与液量を少なく出来る結果、投与液による物理的な痛みや、皮下への漏れを防ぐことができる可能性を示しており、患者の自宅での自己投与の実現を期待させるもの」(2022/10/13付け同社サイト/お知らせより)</p>

日本

□ 国内マイクロニードル関連企業の動向(2/5)



企業名(所在、代表)	業種	上場(資本金)	備考(MNの特徴、直近の動向など)
(株)メドレックス 香川県、松村 米浩 (2002年 設立)	独自の製剤技術 ITLS,NCTSなどの独自の 医薬品製剤技術により、 新たな付加価値を有する 医薬品の開発を目指す  アプリケータ(挿入器具)と 指で押すだけで確実な投与 ディスポーザブル	東証グロース (78億円)	【同社グループのビジネスモデル】 同社の製剤技術により新たに開発した医薬品候補製剤の、臨床試験、非臨床試験をする過程で、製薬会社等との間で開発・販売・製造に関する適切な提携関係を築いて、それらの先からマイルストーンフィーやロイヤルティの形で収入を得る (同社の第20期 有価証券報告書/事業の内容より) 【VaxSynaInc.(米国)とMN技術を用いた子宮頸がんワクチン共同研究契約を締結】 VaxSyna社はワクチンプラットフォームの創製に取り組む企業。両社の技術を組み合わせることで、低コストで高い効果を得られる便利で革新的な子宮頸がんワクチンの創出を目指して、共同研究に取り組む(2022/10/7付け同社ニュースリリースより) 【その他のFeasibility Study公表事案】 ◆ ファンペップとの抗体誘導ペプチドMN製剤 ◆ コロンビア大学との乳がん治療MN製剤 (同社サイト/MNアレイ/当社の現況より)
(株)キーエンス 大阪府、中田 有 (1974年 設立)	センサ、測定器、画像処理 機器、制御・計測機器、研 究・開発用 解析機器、ビ ジネス情報機器 	東証プライム (306億円)	【マイクロニードルやその金型の傾斜観察・3D測定事例】 金型を使った成形はMNの代表的な製造方法の1つ。多数配列する極小針1本1本を不具合や不良なく製造するためには、金型の管理が重要となる。同社の超高精細4Kデジタルマイクロスコープ「VHXシリーズ」の高い性能と多彩な機能により、立体形状を持つMNの金型に対して、高精細な4K画像での傾斜観察が簡単かつスピーディに実現。また取得した高精度な3D情報から3次元寸法測定を実行することができるほか、画面を見ながらマウスを操作して任意の断面を選択するだけでプロファイル測定が可能となり、微小かつデリケートなMNの極小針に対して、非破壊・非接触で3次元寸法や断面形状、凹凸の測定値をサブミクロンオーダーで取得することができる (同社サイト/マイクロスコープ拡大解析事例/MNやその金型の傾斜観察・3D測定より)

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

日本

□ 国内マイクロニードル関連企業の動向(3/5)



企業名(所在、代表)	業種	上場(資本金)	備考(MNの特徴、直近の動向など)
久光製薬(株) 佐賀県、東京都 中富 一榮 (1944年 設立)	医薬品、医薬部外品、医療機器等の製造、販売および輸出入 	東証プライム 名証プレミア 福証 (84億円)	【TDDSに集中した研究・開発】 貼って皮膚から薬を送りこむ経皮薬物送達システム(TDDS:Transdermal Drug Delivery System)に基づく商品開発に注力。剣山型MN技術、シート型MN技術などの基礎技術で、従来の貼付剤では実現できない“未来”の経皮吸収製剤を創造する(同社サイト/TDDS、第7期中期経営方針(~HX2025~、2021/9/17付)より)
ニプロ(株) 大阪府、佐野 嘉彦 (1954年 設立)	医療機器事業、医薬事業、ファーマパッケージ事業	東証プライム (843億円)	【外用剤の開発】 薄さ、軽さ、粘着性、伸縮性等に優れたテープ剤、パップ剤について、海外への上市も念頭に開発を推進するとともに、「皮膚に貼る注射剤」という新しい概念の経皮吸収製剤であるMN製剤の開発にも取り組む 2022年度新たな治験薬製造ラインを立ち上げ(同社サイト/企業情報/研究紹介、NIPRO Annual Report2022より)
富士フイルム(株) 東京都、後藤 禎一 (1934年 設立) 	ヘルスケア、マテリアルズ、イメージングに関わる製品・サービスの提供	東証プライム (400億円)	【微細加工品 受託製造サービス】 同社の「微細加工品 受託製造サービス」は、微細な3Dパターンニングを高精細なグレースケールで実現し、マスクレスでのレーザー直接描画による原盤製作から、Ni電鍍金型・射出成形、ナノインプリントでの試作/量産の受託製造を行うサービスであり、医療機器(マイクロ流路、MNアレイ(MNA)、他)分野での利用を呼び掛ける(同社サイト/ビジネスのお客様/微細加工品 受託製造サービスより)
凸版印刷(株) 東京都、麿 秀晴 (1900年 創業)	印刷テクノロジーを核に、情報コミュニケーション事業分野、生活・産業事業分野およびエレクトロニクス事業分野の3分野で事業展開	東証プライム (1,049億円)	【マイクロニードル関連技術 特許総合ランキング 1位】 (株)パテント・リザルトが、MN関連技術全般について、個別特許の注目度を得点化する「パテントスコア」をベースに、特許の質と量から総合的に見た評価を実施したところ、1位 凸版印刷、2位 久光製薬、3位 富士フイルムの結果になったと発表。1位の凸版印刷について、「突起部の先端に気泡が含まれることを抑制できるMN」や「MNの型式と薬剤の組み合わせの確認を容易にするMNユニット」に関する技術などを、注目度の高い特許として挙げている(2020年4月17日付DreemNews、(株)パテント・リザルト発表の調査結果より)

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

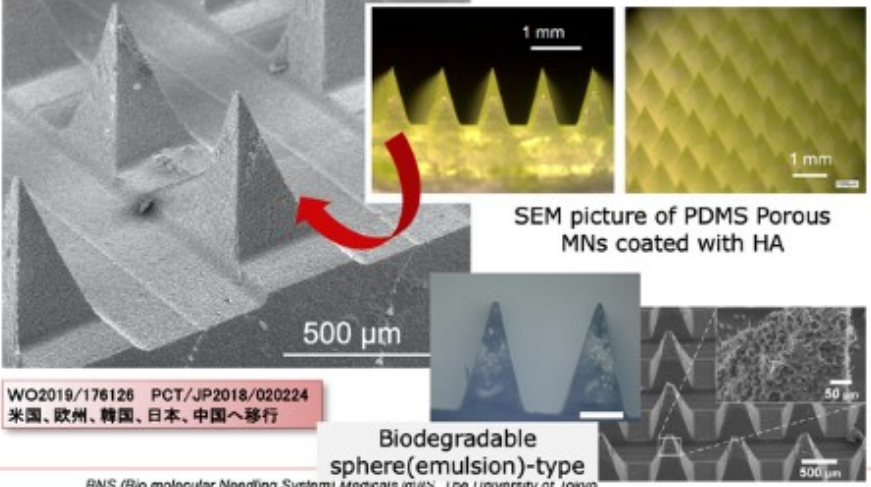
日本

□ 国内マイクロニードル関連企業の動向(4/5)

企業名(所在、代表)	業種	上場(資本金)	備考(MNの特徴、直近の動向など)
<p>日東電工(株) 大阪府、高崎 秀雄 (1918年 創業)</p>  <p>Innovation for Customers</p>	<p>包装材料・半導体関連材 料・光学フィルム等製造</p>	<p>東証プライム (267億円)</p>	<p>【マイクロポレーションによるDDSの開発】 創薬維新ファンド※と提携、経皮投与システム「PassPortSystem」の事業化を加速 「医薬品製造材料から創薬、核酸医薬の製造受託、医薬品DDSに関連する技術をコア にライフサイエンス領域における新しい価値の創造の一環で、医薬品の次世代DDS技 術である「PassPort System」について、創薬維新ファンドと提携し「PassPort System」の研究開発、事業化を目的として設立されたPassPort Technologies, Inc.(本社:米国)と協力して事業化を加速させる」 (※)国内の独立系投資運用会社ウィズ・パートナーズがジェネラルパートナーを務め、武田薬 品工業と協働で組成されたファンド(2019/7/19付け同社ニュースリリースより)</p> <p>補足</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ マイクロポレーションは針を使わず熱で直接肌に穴を開けることで従来のマイクロ ニードルの欠点をカバーする技術。2012年、日東電工が米国のベンチャー企業、ア ルティアセラピューティクスが持つマイクロポレーション関連の技術資産を買収 ・ 「PassPort System」は皮膚表面に微細な孔を開けるマイクロポレーション技術と、 粘着テープに薬物を加えて皮膚に貼付する技術を組み合わせた新しい経皮投与技術
<p>NISSHA(株) 京都府、鈴木 順也 (1946年 設立)</p> 	<p>産業資材・デバイス・メ ディカルテクノロジーの 各事業およびその他の事 業、新事業の開発推進</p>	<p>東証プライム (121億円)</p>	<p>【DDSベースのフィルム状製剤を受託開発】 Drug Delivery System(薬物送達システム)に着目し、フィルム状の製剤(口腔内 フィルム製剤、経皮吸収型製剤)の開発を進めている。同社は口腔内フィルム製剤の受 託開発を行っており、今後ゾンネボード製薬(株*)での受託製造を予定している。 (*)医療用医薬品と医薬部外品の製造および製造販売、化粧品の製造販売を行う子会社(製造工場)</p> <p>また同社は、化粧品メーカー向けにMNパッチの受託製造サービス(OEM・ODM)を展 開するとともに、自社ブランド製品を製造・販売 (同社サイト/製品・サービス/フィルム製剤(受託開発・製造)より)</p>

日本

□ 国内マイクロニードル関連企業の動向(5/5)

企業名(所在、代表)	業種	上場(資本金)	備考(MNの特徴、直近の動向など)
<p>(株)BNS Medicals 東京都、竹内 海 2020年設立</p> <p>※創業者の金 範俊氏 (Kim Beomjoon) は、東京大学生産技術 研究所教授でもある</p>  <p>WO2019/176126 PCT/JP2018/020224 米国、欧州、韓国、日本、中国へ移行</p> <p>Biodegradable sphere(emulsion)-type</p> <p>BNS (Bio molecular Needling System) Medicals @iis, The University of Tokyo</p> <p>出典:同社サイト/製品情報/innovation;Bio sensor patchi</p>	<p>診断用デバイス マイクロ ニードルパッチの開発</p> <p>東京大学発ベンチャー 同大学で研究開発したマ イクロニードルに関する技 術を医療機器分野で事業 化する</p>	<p>未上場 (NA)</p>	<p>【製品の優位性】 同社のマイクロニードルパッチは、耐久性、精度(均一なマイクロニードルの面積が大きく、処理時間が短い)、生分解性に優れているだけでなく、その表面が多孔質となっているため、ドラッグデリバリーだけでなく、センシングにも応用できるのが強み</p> <p>【同社創業者／審判・アドバイザーの金範俊氏の存在】 <金範俊氏の経歴></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ソウル大学校機械設計・生産化学工学科卒業(1993年) ・東京大学大学院工学系研究科精密工学専攻修士課程・博士課程修了(1995年～1998年) ・東京大学助教授(2000年～2013年) ・CIRMM/CNRSパリ事務所共同ディレクター(2001年～2003年) ・東京大学 IIS LIMMS/CNRS-IIS UMI 2820 ディレクター ・東京大学生産技術研究所教授(現在) <p>(以上、同社サイト/製品情報、チーム紹介より)</p> <p>※金氏は、2015年にハワイで開催された「IEEE-NANOMED 2015(国際会議)で、ワークショップ(WS2)「新しい経皮吸収剤のためのマイクロニードル」の議長を務めている。(以上、IEEE- NANOMED2015 会議資料より)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IEEEは、通信、情報技術、サービス等の規格を制定する米国の標準化機関

- 日本 □ 東京大学－生体溶解型マイクロニードルの開発(東京大学生産技術研究所 金範俊教授、株式会社BNS Medicals技術顧問)

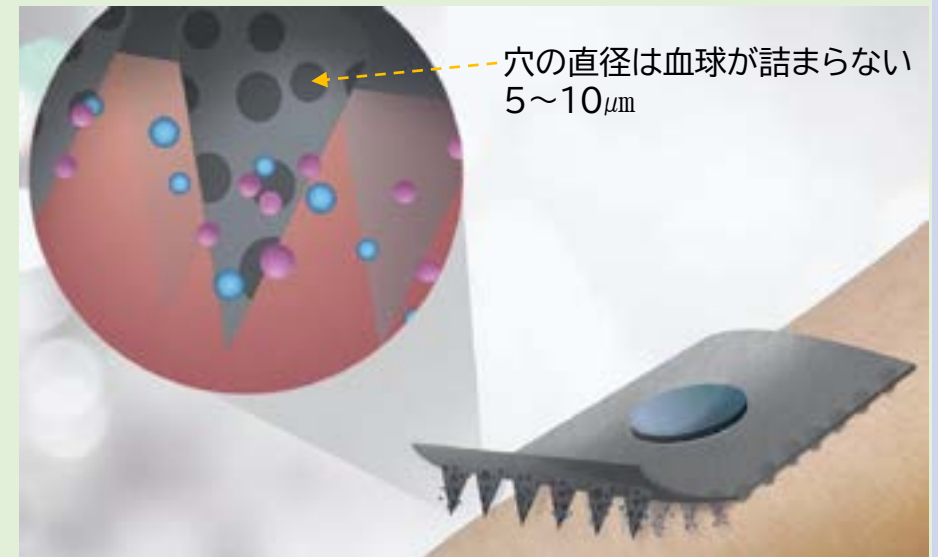
多孔質マイクロニードルによる血糖値測定

◆ 開発したマイクロニードルの仕組み

- 針の尖端の直径 $50\mu\text{m}$ と従来の針の3分の1以下、長さ 0.8mm パッチの基板の片面にマイクロニードルを並べ、もう片面には血糖値のセンサーを配置して、互いに接続
- 多孔質生体材料として、骨再生の足場材料に用いられている生体分解性のPLGA(ポリ乳酸-グリコール酸共重合体)を使用
- マイクロニードル自体はスポンジのような穴が開いており、毛細管力で微量の細胞間質液を皮下から採取
- 細胞間質液は微小流路を通じて、紙基盤の反対側にあるセンサーに届けられ、血糖値が測れる

◆ 特徴

- 無痛でセルフチェックが可能
- 使い捨てで高精度
- 朝食後、就寝時などに簡単に自分でチェックし、異常値が続いた場合、病院の診察を受け早めに治療を開始することが可能



血糖値センサーには、グルコースオキシダーゼとグルコースペルオキシダーゼという2種類の酵素と染料色素(テトラメチルベンジジン)を組み合わせ、発色の明度の変化を指標に血糖値の高低を、肉眼で簡単にわかるようにした

出典: <https://minsaku.com/articles/post809/>

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

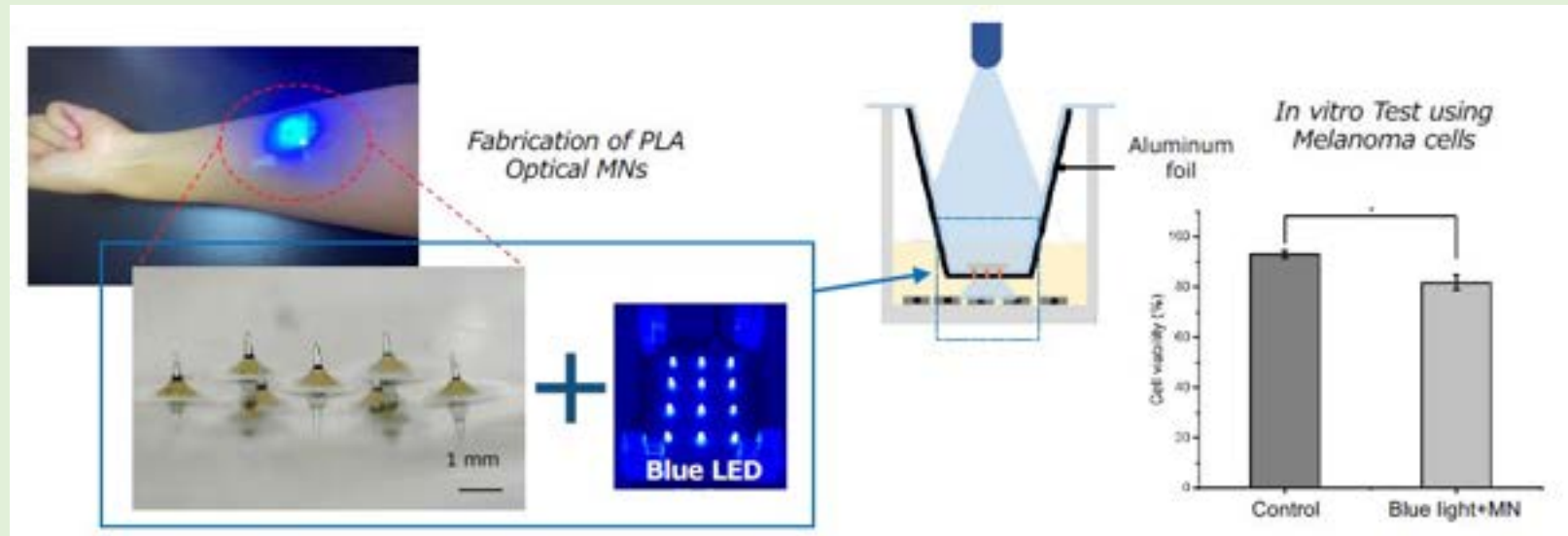
- 日本
- 東京大学－生体溶解型マイクロニードルの開発(東京大学生産技術研究所 金範俊教授、株式会社BNS Medicals技術顧問)

光治療のための光学マイクロニードル

- 皮下浸透用導光体として透明な光マイクロニードルアレイを開発
 - 皮膚疾患やメラノーマの治療のため、青色光による光MNアレイを提案し、本研究で無痛のISF(Interstitial fluid:間質液)抽出を検証
- >> 無痛・低侵襲な光治療のための新規光MNデバイスを確立

メラノーマ細胞を用いたin vitro評価

青色光は、光MNによって細胞に伝達され、アポトーシスを誘導することに成功

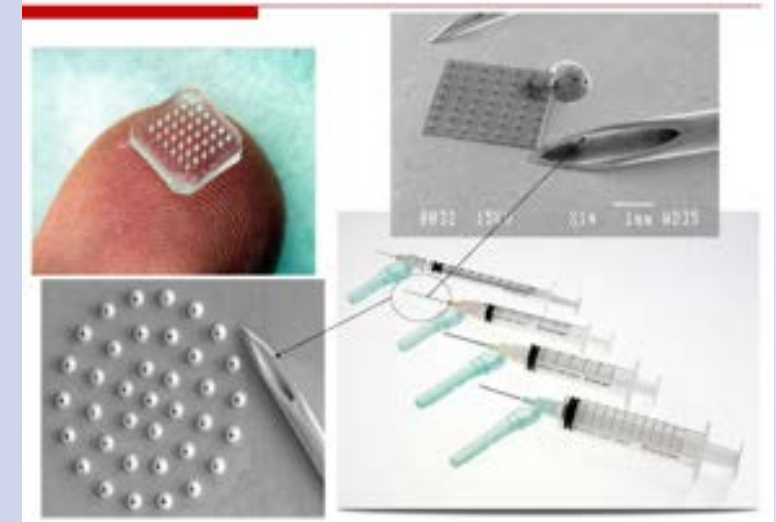


出典:「Biomolecular Needling System for Medicals」、東京大学生産技術研究所金範俊教授 を元に、日本規格協会作成

日本 □ 生体溶解型マイクロニードルに関する専門家インタビュー (2022年12月23日、日本規格協会実施)

1. マイクロニードル(MN)発展の経緯

- 人の皮膚の上皮から神経に触れるまでの距離は $750\mu\text{m}$ 以上、痛点感覚は $300\mu\text{m}$ 程度のため、MNの針の長さは $500\mu\text{m}$ 及びそれ以下、先端の直径を $20\mu\text{m}$ 程度以下に抑える必要あり
- MNは1970年代から概念としての特許が存在しているが、製造コストが高く、実用化は困難だった。1990年代よりMEMSによる微細加工技術が進展し、製造が可能に
- MNには、①ソリッド(solid)型、②ソリッド型のコーティング型、③中孔(hollow)型、④生体溶解(bio-dissolvable)型の4種類があるが、安全性、定量の薬剤送達の点で生体溶解型が近年、医療分野における主流になっている
- 溶解型MNの99%はワクチンパッチとして応用されている
- 薬品市場の約70%がワクチンで、Cold-chainによる冷凍輸送が必要だが、東南アジアなど適用が困難な地域での死亡者が多く、冷凍不要なMNへの需要が高まっている。MNはタンパク質でワクチンを固め乾燥させることで、冷凍せずに腐敗防止可能
- ワクチン投与の他、生体内物質のセンシング・計測にも応用可能、例えばMNとセンサーを組み合わせた血糖値の測定で、誰もがいつでも手軽にチェックすることで、発症前の予防効果が期待できる



出典:ヒアリング者ご提供資料

2. 生体溶解性マイクロニードル — DAB※(韓国RAPHAS社が開発)製造プロセスにより、低コスト・大量生産が可能に

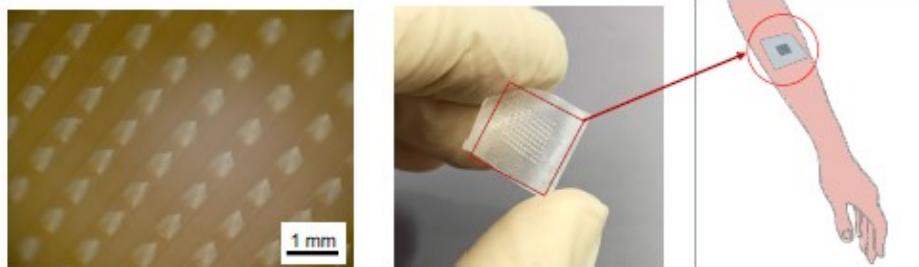
- 製造工程時間が数十分以内と短く、加熱しないで常温、送風で乾燥させるため、熱や紫外線に弱い薬物を扱うことができる
- 血管や神経を傷つけない針を用いた低侵襲(無痛)で簡便な使用方法により、痛みや出血を伴わずに生体内にアクセス可能
- 皮膚に刺すと人体の水分で溶けて吸収されるため、医療廃棄物が出ない
- 医療従事者を必要とせず、Cold-chain輸送も不要

※ Droplet-born Air Blowing(製造プロセスは6/6補足参照)

日本

3-1. ご紹介いただいた主なトピックス(詳細はスライド、別紙資料を参照)

- 生体溶解性マイクロニードルを用いた新しいドラッグデリバリーシステム
医薬品有効成分(API)を非侵襲的かつ効果的に皮膚へ送達、従来の注射による薬物送達をMNs技術で代替



実際のマイクロニードルパッチ

- 生体適合性材料できているマイクロ針のアレイ
 - > 低侵襲(無痛)で簡便な使用方法
 - > 医療従事者を要しない
 - > Cold-chain輸送が不要



身近な医療デバイスとして、人の健康と福祉を支える

① 薬物送達及び皮膚疾患治療

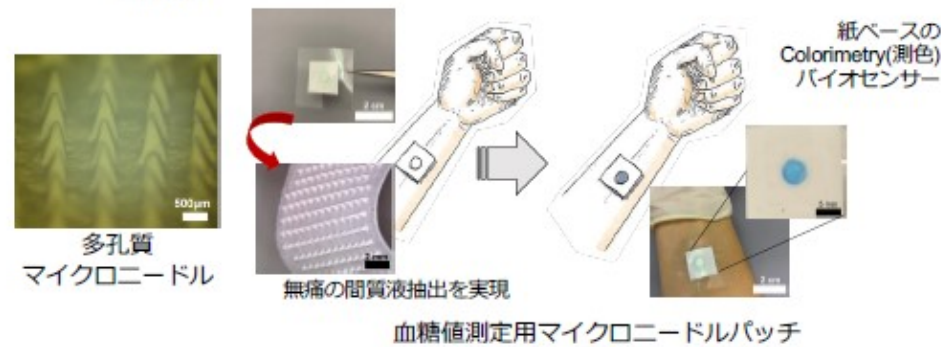
- 新型コロナウイルス感染症のワクチンパッチ
- 徐放性薬物送達用マイクロニードルパッチ
- FDM技術を用いた様々な形のニードルパッチ
- 皮膚疾患治療用光学マイクロニードル



液滴込みニードル コーティッドニードル 光セラピー用マイクロニードル

② 多孔質構造を用いたバイオセンサーパッチ

- 新型コロナウイルス感染症の抗体検査用パッチ
- 糖尿病予備軍に対する血糖値測定用マイクロニードルパッチ



日本

3-2. ご紹介いただいた主なトピックス(詳細はスライド、別紙資料を参照)

- 多孔質マイクロニードル – 毛細管力によって細胞間質液(interstitial fluid (ISF))※を吸収採取
皮下穿刺に耐えうる強度を持つ多孔質マイクロニードルの製作

材料:

生体分解性のPLGA(ポリ乳酸-グリコール酸共重合体)を利用、穴の直径は、血球が詰まらないよう、5~10 μ m

「ソルトリーチング法」:

高分子のPLGA(ポリ乳酸-グリコール酸共重合体)と塩を適切な割合で混ぜて固め、水につけてNaCl粒子が溶出することで穴を構築。穴の直径や空隙率を制御し、体液吸収率の最適化と、基盤となる紙シートのセンサー層との一体化を実現

- 多孔質マイクロニードルによる血糖値センサー
血糖値センサー:

2種類の酵素(グルコースオキシダーゼとグルコースペルオキシダーゼ)と染料色素(テトラメチルベンジジン)を組み合わせ、発色の明度の変化を指標に血糖値の高低を肉眼で判別

メリット:

マイクロニードルパッチは使い捨てで高精度。朝食後、就寝時など自分でチェックし、異常値が続いた場合、病院の診察を受け、早期治療の開始が可能

※ ISFは血液の中にある血漿とグルコースを含むさまざまな物質が細胞と血管を移動する際に通過する間質液。細胞間質液の95%は血漿成分と同じため、間質液のグルコース濃度を測定することで、ほぼ正確に血糖値を測定することができる

The slide, titled "Our Solution", features a photograph of a hand with a microneedle patch applied to the skin. To the right is a detailed diagram of the sensor's operation. The diagram shows a cross-section of human skin with a "Paper-based colorimetric biosensor" on the surface. The sensor consists of "PLA porous MNs" (microneedles) that penetrate the "Stratum corneum & epidermis" and "Dermis" layers. These needles collect "Biomarker (e.g. glucose, cholesterol, cortisol)" from the "Human skin". The collected biomarkers are then analyzed using "Colorimetric analysis", which results in a color change: blue for "Healthy", yellow for "Caution", and red for "Go to hospital".

Our Solution

We make self-monitoring sensors for everyone.

Paper-based colorimetric biosensor

PLA porous MNs

Biomarker (e.g. glucose, cholesterol, cortisol)

Human skin

Stratum corneum & epidermis

Dermis

Cholesterol

Cortisol

Glucose

Colorimetric analysis

Healthy Caution Go to hospital

BNS MEDICALS

BNS (Bio molecular Needling System) Medicals @ B.J. Kim Lab., IIS, The University of Tokyo

日本

4. マイクロニードルに関する規制動向

□ 規制作業部会(Regulatory Working Group: RWG)

RWGの目的:

開発者と規制機関の間で明確かつ効果的なコミュニケーションを確保するために、利害関係者のコミュニティとして、適切な命名法と剤形の定義に関するコンセンサスを確立すること

取組状況:

RWGメンバーからのインプット、広範な議論により、配信システムのワーキングドラフトの名前と定義が繰り返し作成され、現在、協議の準備段階

MAP delivery systemの定義の例として使用された国際ガイドライン/ガイダンス:

- [経皮パッチの品質に関するEMAガイドライン、2014年](#)
- [Microneedlingデバイスに関する規制上の考慮事項、FDAドラフトガイダンス、2017年](#)

協議用ワーキングドラフト

[ROUTE OF ADMINISTRATION]	[DOSAGE FORM part 1.1]	[DOSAGE FORM part 1.2]	[DOSAGE FORM part 2]
Intradermal / Transdermal	Microneedle	Array	Patch / Delivery System
<i>Intradermal would be used when the intention is local targeting e.g. intradermal vaccine candidates</i> <i>Transdermal would be used when the intention is systemic delivery</i>	<i>Microarray is synonymous with “DNA microarrays” and so “microneedle array” provides a distinction. For a single needle the term array may be omitted.</i>		<i>This term is dictated by the requirements of the regulatory body in that territory e.g. “Patch” is used by the EMA and “Delivery System” is used by the FDA. Another term may be appropriate if the product has variations from the dosage form, as defined.</i>

出典:<https://www.microneedleregulatory.org/defining-the-delivery-system.html>

日本

5. マイクロニードルの標準化動向

- MNに関する全般的な国際標準化はまだ行われていない模様
- MNは今後、薬液の体内への注入から、生体物質の吸収による予防医学への活用に応用範囲が拡大すると思われる。そのため、pre-screeningテスト(診断用途の医療機器ではない)としてのMNと連携したセンサー(ポリマー、スポンジタイプ)に関する標準化を進め、まずは規制の観点から日本主導でリードしていきたい

- センサーと組み合わせたMNは東大が最先端を走っており、特許を日本、韓国、中国、欧州、米国に出願・登録済み
報告者見解:

RWGにおいて、MAPに関する以下の検討を行っており、MNの国際標準化に関わる事項として今後動向注視が必要

(1)送達システムの定義、(2)重要な品質属性を特定、(3)MAPの試験方法の開発、(4)MAP製品の無菌要件の評価

6. 金教授が考えるマイクロニードルの今後の展望

- Cold-chainが不要な「貼るワクチン製剤」が実現すれば、注射剤を届けにくい地域にもワクチンを届けることが可能になる
- MNとセンサーを組み合わせ、多孔質のMN針を用いることで、従来の薬物送達だけでなく、生体物質(ISF等)を吸収し、病気の予兆など、検査を誰もが容易にできるようになる
- インフルエンザやポリオなどのワクチンへの適用を目指す。そのためには医薬品分野では新型コロナが蔓延している中、最も求められているのがワクチンのDDS(Drug Delivery System)への応用。そのためには医薬品、医療機器と両分野の製品認可、国際標準の確立も必要

補足 DAB方式によるMN製造プロセス

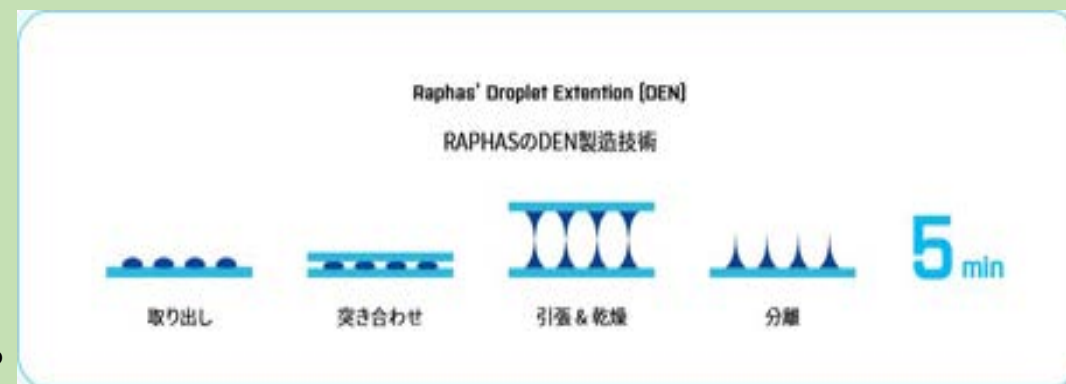
インクジェット技術を使って、薬を混ぜた溶解性物質のDroplet(液滴)を基板上に等間隔に付着

↓

その後、もう1枚、別の基板を重ねてから2枚の基板をゆっくり引き離す

↓

溶解性物質はハチミツのように粘土が高く、Dropletは引き延ばされる。そこに冷風をあてるとすぐに固まり、上下真ん中で切れる



日本

Q. (医療)センサーとしてのマイクロニードルは金先生の研究が世界をリードしているのか？

A. そのとおりである。特許は日本、韓国、中国、欧州、アメリカで、PCTを4年前に出して、登録されている。レギュレーション(標準)を先んじて取ればさらに優位になると考えている

Q. 医療センサーとしての規格ができるとすれば、DDSとしてのマイクロニードルとは別の規格になるのか？

A. そのとおりである。用途が違う。DDSは薬が入るので、単なる機器ではなく、医薬品との組み合わせ製品である。ここはアメリカが先行するのではないか。日本は遅れている。もちろん、日本で承認を受ければ世界のマーケットにアクセスできるが、20年の時間がかかるので、皆アメリカなどでとってしまう。日本の優れた医療機器は海外で承認などを取って、逆輸入されるパターン。レーシックなども日本の技術だが、海外に技術流出してしまった。(特許はアメリカで認可された。)センサー用途としてのマイクロニードルは医療機器である

Q. MEMSに関する国際規格IEC 62047-26 Ed. 1.0:2016(半導体素子－超小型電気機械素子－第26部:超小型トレンチ及びニードル構造物の概要及び測定方法)は医療用マイクロニードルに応用されている規格と考えてよいか？

A. 当該国際規格については把握していないので詳細は不明だが、我々はシリコン製の神経電極をマイクロニードルと称しており、名称は同じでもMEMS系のMNとは技術領域が異なる。実際、RWG/PATHではMAP(Micro needle Array Patch)を用語として用いてMEMS系と区別している。その意味で、当該規格は我々のDDS、センサーパッチ用MNと直接の関係はない

Q. MN製造企業としては、ワクチン製薬企業のニーズに合ったMNプラットフォームを提供することがビジネス勝敗を決めるキーとなるのか？

A. そのとおり。

日本

Q. 韓国ソウルに本部を置くIVI(国際ワクチン研究所)は、民間企業と連携して低・中所得国(LMICs)におけるバイオ製造能力を構築し、専門能力を有する人材育成(教育プログラム等)も強化しているが、人材育成を通じて、多くの人々がMNを活用したワクチン開発に携われば、主導した韓国などの企業がビジネスで優位になる、一方で、そのような活動は日本ではなされていない、との理解で正しいか？

A. そのとおり。韓国企業がMNの普及啓発に向け、積極的にPATHに参加し活動している。ただ、日本の企業の参加がないのは不思議である。ワクチン製造企業としては、利益の源となる技術を社外に見せたくないというのが本音らしい

Q. MAPの規制を韓国が主導しているPATHについて、経緯をどのように捉えたらよいか？

A. MAPについては、元々米国ジョージアテック大学でMAPを学んでいた韓国の大学出身者4人がMAP規制の策定を主導した。私(金氏)自身も韓国人であり、韓国企業のRAPHAS社とも交流していたこともあり、多くの情報が入ってきた。そのため日本はコアメンバにはならなかった。産業界を動かすには、国ごとの規制を設け、ビジネスメリットを付与するようなインセンティブを与えるしかない

Q. タイではNSTDA(タイ国立科学技術開発庁)がカスタマイズ可能なマイクロニードルパッチの大量生産を行うプラットフォーム「マイクロスパイク」を開発し、2020年10月にIVIに加盟したと聞いているが、関連する情報などあれば教えていただきたい

A. 関連情報を持っていないが、この活動に関連するPaisan Khanchaitit博士の論文は読んだことがある。それによれば、毒蛇の牙が通常のピラミッド形状の針に比べて毒液を瞬時に攻撃対象に注入するのに好都合な形状をしている。マイクロスパイクはこの原理を応用した。ただ、ソリッドタイプであり、これをプラットフォームと称するには無理があるのではないか。

日本

参考：経皮パッチの品質に関するEMAガイドライン

欧州医薬品庁(EMA)は欧州連合(EU)の分散型機関であり、EUにおける医薬品の科学的評価、監督、および安全性監視を担当



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014年10月23日
EMA/CHMP/QWP/608924/2014
ヒト用医薬品委員会 (CHMP)

経皮吸収型テープ製剤の品質に関するガイドライン

QWPで合意された草案	2012年5月
CHMPによる採択、協議のための公開	2012年7月19日
パブリックコンサルテーション開始	2012年9月15日
協議終了（意見募集締切）	2013年3月15日
QWPで合意	2014年9月
CHMPで採択された	2014年10月23日（木）
発効日	2015年6月17日（木）

本ガイドラインは、「放出制御型製剤の品質に関するガイドライン」とともに、「放出制御型製剤に関するガイドライン」に代わるものです。A：経口投与製剤 B：経皮投与製剤 に代わるものである。パート I（品質）」（CPMP/QWP/604/96）を置き換えるものである。

キーワード	経皮吸収型テープ製剤、粘着剤、溶解性、皮膚透過性
-------	--------------------------

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555
Send question via our website www.ema.europa.eu/contact

© European Medicines Agency, 2014. 出版を許諾することと条件に、複製を許可する。

経皮吸収型テープ製剤の品質に関するガイドライン

目次

エグゼクティブサマリー 3

1. イントロダクション（背景） 3

2. 範囲 4

3. 法的根拠 4

4. 新規アプリケーション 5

4.1. 医薬品の内容・組成 5

4.2. 医薬品開発 6

4.3. 製造 15

4.4. 層とライナーを含む賦形剤の管理 16

4.5. 医薬品の仕様 16

4.6. 制御戦略 17

5. ジェネリックまたは簡略化されたアプリケーションをサポートするための要件 17

5.1. 総論 17

5.2. 開発薬理学 17

5.3. 比較品質と臨床データ要件 18

6. バリエーションアプリケーション 18

定義 20

参考文献 22

附属書1（*in vitro*透過性試験） 23

日本 □ MEMSによるマイクロニードルに関する専門家インタビュー (2023年1月25日、日本規格協会実施)

1. MEMSによるマイクロニードル(MN)発展の経緯

応用範囲の拡大ーエレクトロニクスから医療分野へ

- 日本は、財団法人マイクロマシンセンターを中心に世界に先駆けてMEMSの機械的な材料評価(シリコンの強度等)とその材料特性の計測方法とその評価試験の標準化を推進してきた。IEC規格に記載されている半導体のトレンチとマイクロニードルは各々、穴及び突起の形状を示す
- 1990年より前から、半導体プロセスで微細な立体構造物を作成する動きが出始めた。その一つが角錐型の突起構造。当時、この構造を利用してブラウン管の奥行を狭めて平面化するべく、電子線放射の針先として複数をアレイ状にするマルチビーム方式を検討していたが、構想段階で終了した。角錐構造の針が実用化されたのは原子間力顕微鏡
- 半導体プロセスで製造した針が初めて使用されたのは、脳の活動電位に関わる領域。ミシガン大学やユタ大学では各々、活動電位計測、ブレイン-マシン インターフェースに微細な針を活用している
- 90年代後半から、MEMSベースの針に薬剤を含めるアイデア(MNの構想)が検討され始めた。ジョージア工科大学がその先駆けとなり、様々な形状の針が製造された。その影響を受け、日本でもMEMSによるMNの針を作る動きが盛んになった。その頃、被インタビュー者が医薬品メーカーからの依頼でMNの針を作るようになった
- 当初、針は設計精度(先鋭度)の高いシリコンで作られ、針の表面に薬液を塗布して皮膚に刺す方法が考えられたが、折れやすいという欠点があった。シリコン以外の金属針でも塑性変形後に破断する。また、薬液量が足りないため、針をアレイ状の並べることとなったがそれでも足りないということで、2000年頃、下火になった
- その頃に一方で、穴のある針が出始め、血液採取への応用(蚊の針のように無痛で血液を採取する発想)が検討され始めた。これについて、日本では関西大学の青柳教授が先行して研究を進めていた

日本

1. MEMSによるマイクロニードル(MN)発展の経緯(続)

針自体を薬剤で作る—より安全で手軽なMNを目指して

- 2010年頃に、コスメディ製薬がコラーゲン・ヒアルロン酸で溶解性のMN針を製造し始めた。この頃、MNが再び脚光を浴びるようになった。これに伴い、製造方法も従来のMEMSから、薬剤を型に流し込んで溶解性針を作る方法に変わっていった
- それ以降、現在に至るまで、MNの普及拡大等の大きな進展がみられないが、国内外の大学等で様々な研究開発が進められてきている

2. MNにおけるMEMS技術

MNの要求仕様で製造方法をすみ分け

- 溶解性のMNでは、針先の型(モールド)を作り、そこに溶解性の薬剤を流し込んで作るのが一般的。MEMSは型作りの選択肢の一つ
- ガス、薬液を用いるかで針の形状が異なる(前者は円錐、後者は角錐)。いずれも数nm程度の針先が作成できるが、半導体製造設備等のコストがかかる
- 低コスト化のため、金属を素材に精密機械で針を加工する方法がある。針の高さや密度を自由に調整することができるが、先鋭度は数10nmとMEMSよりも劣る。そのため、針の先鋭度に対する要求仕様で両方式のすみ分けがなされる
- 一方、モールド(針と反対の型)に薬剤を流し込む際、先端まで完全に満たすことは不可能
- MEMSはまた、他の型製造方式に比べて針形状の均一性が高い

素材	加工プロセス	ニードル仕様			コスト	安全性
		先鋭度	高アスペクト比	高密度		
Si 製ニードル	フォトリソグラフィ ドライエッチング	○	○	○	×	不明
	機械加工 ウェットエッチング	○	○	○	○	不明
金属製ニードル	フォトリソグラフィ モールド, めっき	△	○	○	○	△
ポリマー製ニードル	フォトリソグラフィ モールド	△	○	○	○	○

日本

Q&A

Q. MNの針の先鋭度により、薬液投与の効果が異なると思うが、実用化の際、どの程度の先鋭度が必要なのか？

A. MNが市場拡大しない最大の理由は、「刺さりにくい」こと。針がどの程度とがれば皮膚の角質層に入り易いかの評価が必要だが、現状はできていない。どの位の力をかければどの程度刺さるかの計測手段が必要であり、これが課題となっている。一つの方法として、眼科で実用化されているOCT(Optical Coherence Tomography)があり、対象物内部の状態を立体的に見ることができる。ただし、観測のための調整が複雑なためあまり普及していない

規格として検討する場合は、MN針の測定方法、ある固さの対象物に入れた際の刺さり具合を記載する等のガイドラインが想定されるが、現状は存在していない

また、ヒトにMNを適用する際、年齢や性別によって皮膚の状態が異なるため、針の刺さり具合も変わる。そのため、評価にあたっては膨大なサンプルが必要になる

針に加えて、針を刺す道具(アプリケータ)も重要なキー技術になる

医療用MNの実用化には、上記の技術的なハードルを越え、かつこれらを一連のシステムとして開発することが求められる。

Q. MEMSに関する国際規格IEC 62047-26 Ed. 1.0:2016(半導体素子—超小型電気機械素子—第26部:超小型トレンチ及びニードル構造物の概要及び測定方法)は医療用マイクロニードルに応用されている規格と考えてよいか？

A. 本規格は、MNへの応用が一つの選択肢と考えられるが、実際に適用されているか、今後使われる可能性があるかは不明である。尚、特許については、関連企業が独自のMNの寸法範囲や構造、適応薬剤の成分等を記載しているケースが多い

Q. 医薬品としての生分解性MNと、従来の注射器のどちらが今後の主流になるとお考えか？

A. 錠剤にできない高付加価値薬剤(ワクチンやバイオ製剤、抗がん剤等)は海外が進んでいる。錠剤にできない薬剤は注射が主流になるが、資格が必要なことや使用済み注射針の産業廃棄物処理の問題がある。MNであれば医療従事者なしで痛みも伴わずに自分で投与できる。ただ、MNの実用化には技術的なハードルがあるため、薬品メーカーは、どこかの企業が商品化すれば市場が一気に広がることを想定して常にMNの開発動向を見ている

日本

Q. MNについて、国際標準化(ルール形成)する上で日本の強みはあるか？

A. MNを最初に開発したのは米国だが、商品化されていないようである。むしろ韓国が国としてMNの実用化を精力的に進めている。韓国からの留学生はジョージアテックでMEMSベースのMN開発を進めていた。彼らが自国に戻って開発の背中を押している。韓国でMNの適用が普及している美顔器をみると、医療用にも拡張して開発に取り組むことが考えられる※。その他、イスラエルでは、採血用のMNが商品化されたと聞いたことがある。日本では、糖尿病患者の血糖値検出用の痛みを伴わない小針を使った検査デバイスを関西の企業が開発している。このような技術が普及、改良されることで、対象薬剤も広がるビジネスモデルになっていくのではないか

Q. 現状ではまだ、MNを医療目的に大量に使用する傾向にはなっていないとの理解でよいか

A. 量産されているのは化粧品用途。医療用ではワクチン投与が誰でも簡単にできることが望まれており、その点からはMNが普及するのは医療従事者の少ない開発途上国ではないか

Q. 昨今、コロナ感染症が流行したが、これがMNを用いたワクチン投与普及のトリガになっていくのか？

A. コロナによって開発が促進される方向に状況が変わったようには見えない。国内の医薬品メーカーは一般に、開発の短期間での味見的な試行を行い、見通しの有無で見切りをつけることが多い

Q. MN製造のコストについてはどうか？

A. 開発目標に対し、形状、固さ、素材、製法からコストが決まる。韓国はコストの低い製造方法を取っている(DABによる製法は製造器具が安価で済む)※



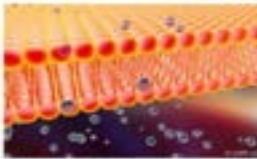
Q. MN針の刺さり具合等の測定評価法の難しさについて

A. 日本の計測技術は優れており、特にMEMSセンサー(圧力、流量、加速度計測等)技術はが世界のトップクラス。自動車にエアバッグ設置の義務化でMEMSによる加速度センサーが爆発的に普及した。この例のように、ある技術を立ち上げる上で手っ取り早いのは規制。MNについても評価する基盤技術は日本にある。それを生かせるかは、後押しするもの(政策等)があるかどうかによる

※ 東京大学インタビューを参照

日本

□ 低侵襲注射針(マイクロインジェクションニードル)関連企業の動向(1/1)

企業名(所在、代表)	業種	上場(資本金)	備考(MNの特徴、直近の動向など)
(株) ユニシス 東京都、齋藤英也 (1978年 設立)	生検針や血管造影針などの使い捨て医療用針の製造・販売に特化した専門メーカーで、注射針の設計・製造・販売を一貫して行う	未上場 (23百万円)	<ul style="list-style-type: none"> ・国内生産にこだわり、'04年埼玉工場、'09年物流/滅菌センターを設立 ・製品・特徴: ディスポーザブル低侵襲マイクロ注射針 <p> <三本針> 施術者のスキルによるバラつきを防ぎ、安全な穿刺が可能 <一本針> 用途に合わせて針の太さ、長さの選択が可能 ※上記の製品は、自社だけでなく、レーザーなどの医療機器の輸入販売を行う(株)エムエムアンドニーク(東京、医療機器商社)も販売している (自社、エムエムアンドニークのサイトより) </p> 
栃木精工(株) 栃木都、川島大樹 (1948年 設立)	国内シェア約5割を誇る歯科用麻酔針をはじめとする注射針、カテーテルや、医療用コネクタ等、多くの医療製品群の製造を行う	未上場 (1億円)	<ul style="list-style-type: none"> ・2022年1月、革新的生体親和性材料「MPCポリマー」を開発する東工大・東大発ベンチャーのインテリジェント・サーフェス(株)と注射針開発で事業提携を発表 <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>栃木精工株式会社 歯科用麻酔針の国内シェア約5割を占める医療機器メーカー</p>  <p>医療用注射針製造技術</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>インテリジェント・サーフェス株式会社 革新的生体親和性材料「MPCポリマー」を開発する東京工業大学・東京大学発ベンチャー</p>  <p>生体親和性材料「MPCポリマー」 ※リン脂質増粘性を有するポリマー</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>スタートアップ技術を活用した新製品開発に向けた連携を開始</p> <p>注射針端面及び端面内部へのコーティング</p> <p>MPCポリマーのコーティングにより非物理的吸着、かつシリコーンオイルフリーで針先端面及び内部のコーティングがされることで、針のリスクを削減すると共に、安定した品質と注射針を介して投与される希少薬液の漏れ防止注射針が実現できます。</p> </div> </div> <p> 地域サポート機関 栃木県 地域企業とのネットワークを駆使し両者連携の機会を創出 </p> <p>(関東経済産業局サイト、「中堅・中小企業とスタートアップの連携事例」より)</p>

医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査

1. マイクロニードルの取組概況

2. 国内外の取組状況と事例/トピックス

日本

海外

3. 国際標準化の動向

4. 医療用マイクロニードルの今後の展望と課題

補遺

マイクロニードル関連の米国特許例(ウェブサイトからの抜粋)

米国NIHの資金により発行された文献リスト

(microneedle-NIH-grants-22.11.25.xlsx)

影響力のあるステークホルダー動向分析

規制作業グループ

□ 規制作業部会(Regulatory Working Group: RWG)

◆ 活動の目的:

マイクロニードル アレイ パッチ(MAP)の重要な品質属性(CQA)に関する独立した科学的意見と推奨事項、および適切な標準化されたテストを通じてそれらを実証する方法を提供すること

◆ 活動内容:

(1)送達システムの定義、(2)重要な品質属性を特定、(3)MAPの試験方法の開発、(4)MAP製品の無菌要件の評価

□ PATHは、MAP技術の「センター オブ エクセレンス」を設立(2019年2月)

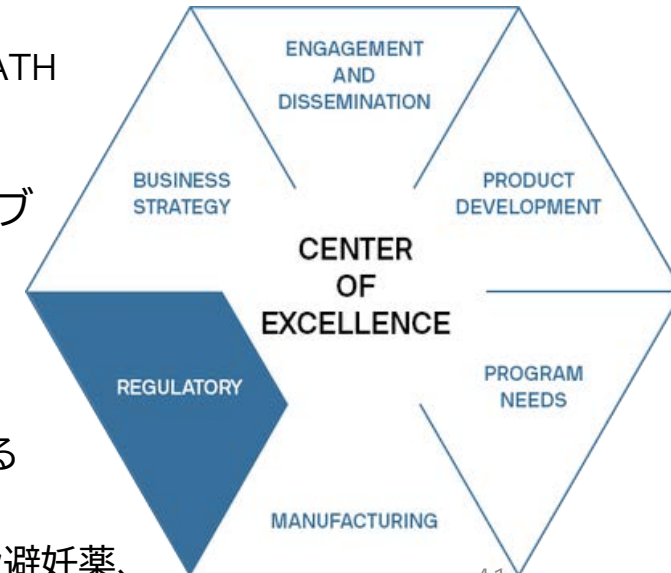
◆ PATH※:

すべての人々とコミュニティの健康の公平性を促進するために取り組んでいるイノベーターのグローバルチーム。公的機関、企業、草の根団体、投資家に助言・提携し、世界で最も差し迫った健康問題を解決

※ PATHは1980年から2014年まで、Program for Appropriate Technology in Healthの略。現在は単にPATH

◆ センター オブ エクセレンス:

- 低中所得国における優先度の高いニーズ(ワクチンと必須医薬品)のための技術プラットフォームとしてMAPの開発を加速するための4年間のイニシアチブ
- MAPプラットフォームの幅広いサポート
 - MAP技術の規制パスウェイを定義
 - スケーラブルな製造方法の検討
 - ヒューマンファクター工学とユーザビリティ分析の実施
 - 低資源環境におけるユーザーと医療プログラムのニーズを評価、製品開発の指針にする
- MAPアプリケーションの特定
 - 麻疹・風疹ワクチン、乳児用B型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン、HPVワクチン、ホルモン避妊薬、HIV治療のための長時間作用型抗レトロウイルス薬

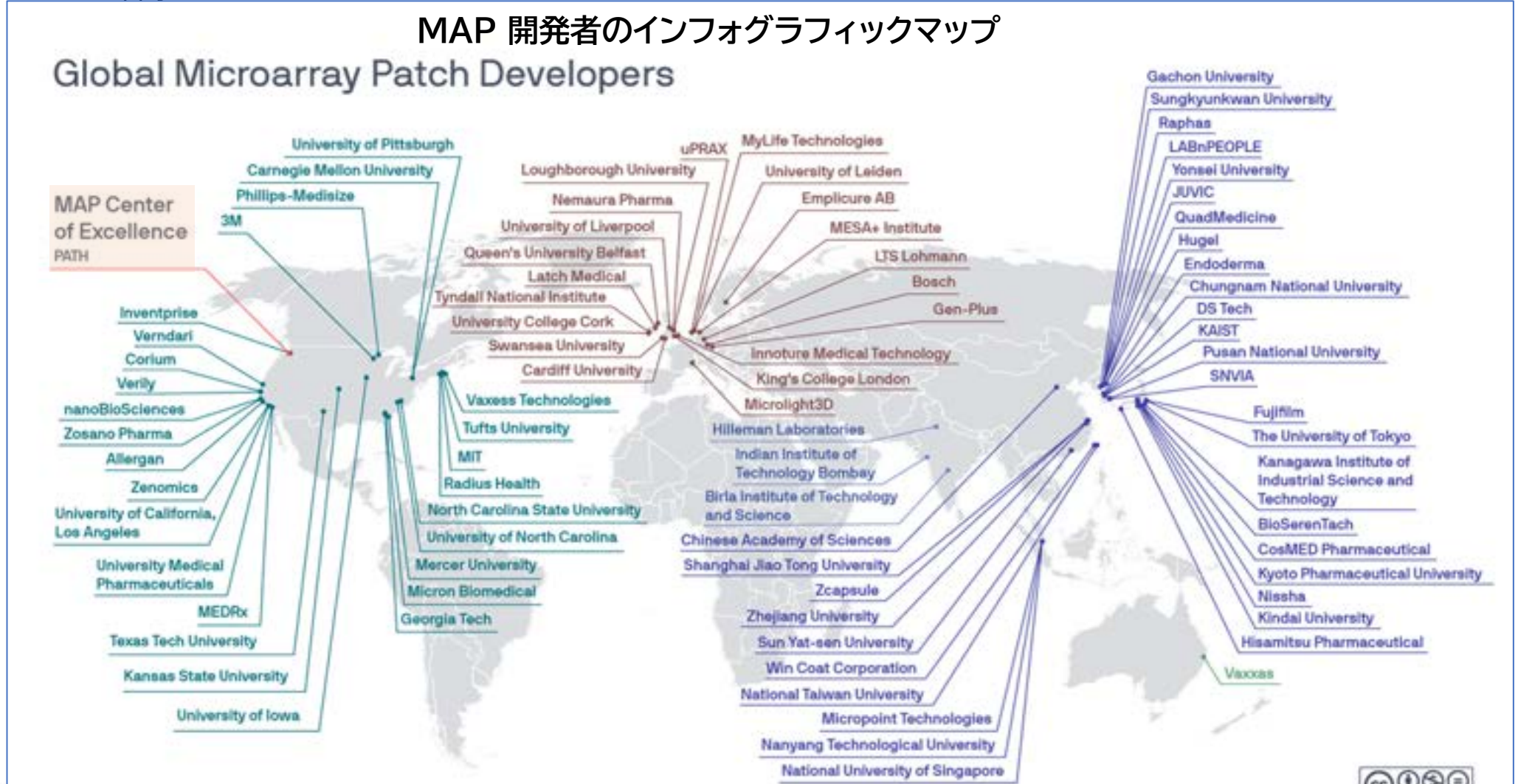


影響力のあるステークホルダー動向分析

PATH

□ PATH – MAP テクノロジーのセンター オブ エクセレンス※を形成

※ 低中所得国における優先度の高いニーズ(ワクチンと必須医薬品)のための技術プラットフォームとして MAP の開発を加速するための4年間のイニシアチブ



出典: <https://www.microneedleregulatory.org/what-is-a-map.html>

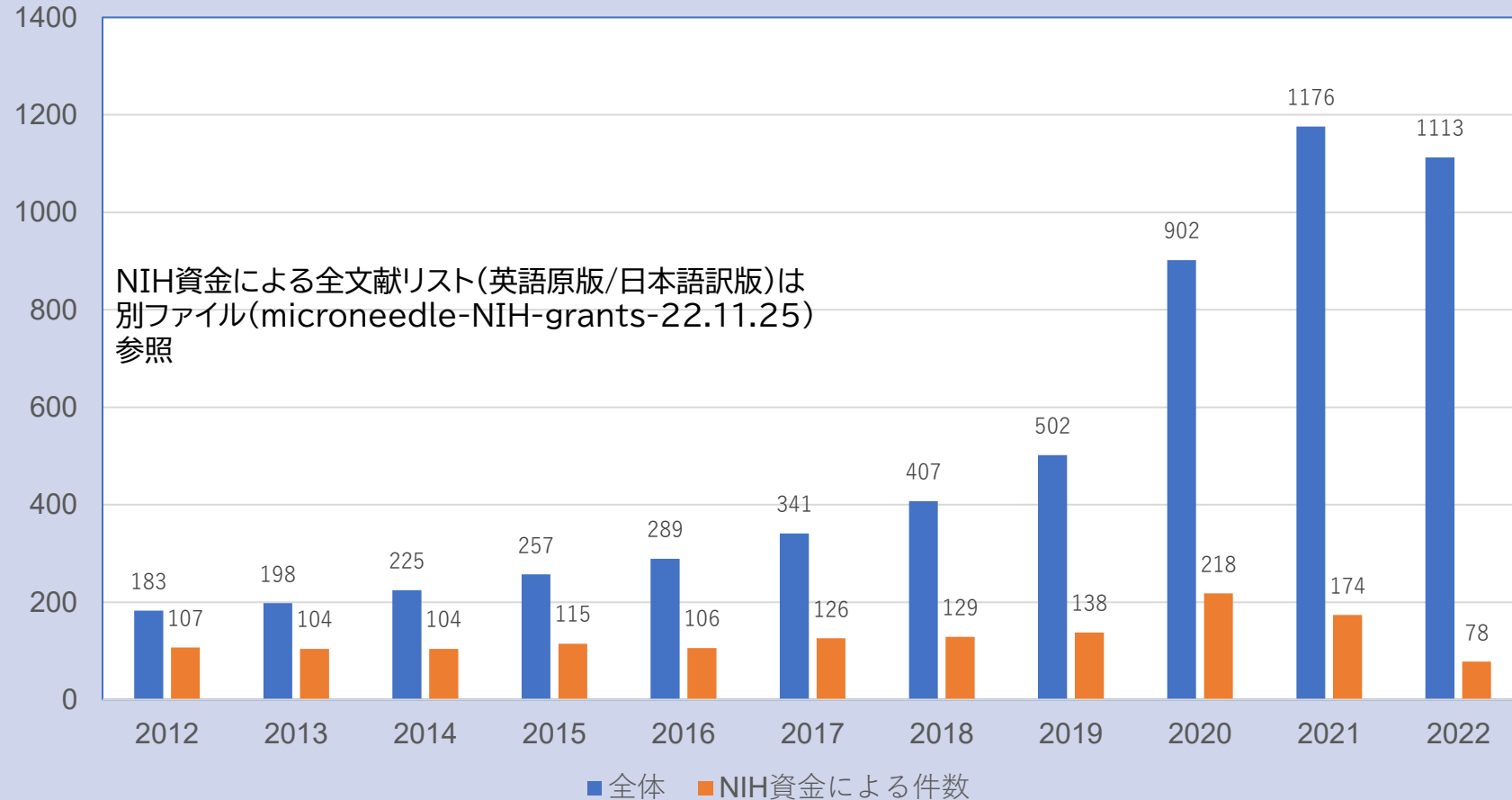
May 2020



国・地域別の状況

米国 □ マイクロニードル関連文献の発行件数(全体及びNIH(National Institutes of Health))

マイクロニードル関連文献(NIH/NCBI/PMC※)



※ PubMed Central®(PMC)は、米国国立衛生研究所(NIH/NLM)の生物医学・生命科学系雑誌文献の無料フルテキストアーカイブ

出典：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=microneedle>における検索結果を元に、日本規格協会作成

© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved.

国・地域別の状況

米国

□ NIHにおけるマイクロニードル研究関連記事例

記事タイトル	発行年月日	ポイント
マイクロニードルパッチがマウスの脂肪組織を縮小	2017.10.3	<ul style="list-style-type: none"> 白色脂肪をカロリー消費の高い褐色脂肪に変えることができる薬剤を送達する皮膚パッチを作成 マウスを使ったこの概念実証の研究は、肥満や糖尿病の新しい治療法につながる可能性
インフルエンザワクチン用マイクロニードルパッチ	2017.07.25	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザワクチンを人々に投与するために、溶解性マイクロニードルを用いた皮膚パッチは、通常のインフルエンザ予防接種と同様に機能 この結果を確認するためには、より多くの人を対象とした研究が必要
マイクロニードル型コロナウイルスワクチンがマウスで免疫反応を誘発	2000.04.14	<ul style="list-style-type: none"> マイクロニードルを用いてマウスに投与したところ、COVID-19の実験用ワクチンは2週間で病気に対する抗体を産生 動物実験の長期的な結果は未定だが、ヒトでの臨床試験の許可を得るための手続きを開始
注射剤を経口投与するためのデバイス「管腔展開型マイクロニードル インジェクター (LUMI)」を設計	2019.10.29	<ul style="list-style-type: none"> カプセル(直径9mm、長さ30mm)を口から摂取すると、バネ仕掛けの3つのアームが伸び、長さ1mmのマイクロニードルのクラスターを小腸の組織壁に押し込み、小腸に薬物を送達できるカプセルを設計 さらに開発が進めば、インスリンのような薬物の注射に代わるデバイスになる可能性あり

※ 出典: <https://search.usa.gov/search?affiliate=nih-research-matters&commit=Go&page=1&query=microneedle>

国・地域別の状況

米国

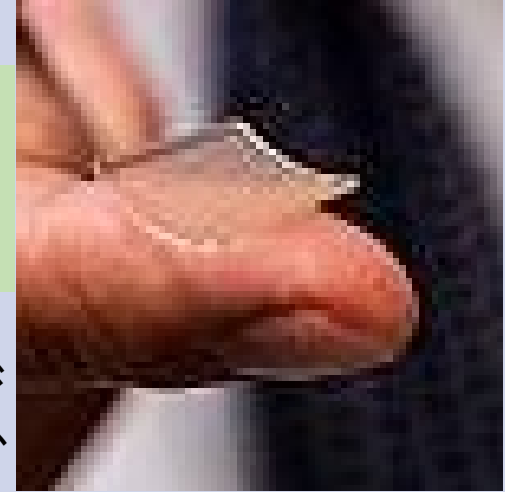
□ NIH－SARS-CoV-2のスパイクタンパク質を標的とするマイクロニードル ワクチンを作成 標準的な皮下注射よりも迅速かつ強力な免疫反応が得られる可能性

この研究は、NIH(National Institutes of Health)の国立アレルギー感染症研究所(NIAID)、国立関節炎及び筋骨格及び皮膚疾患研究所(NIAMS)、国立がん研究所(NCI)が資金提供

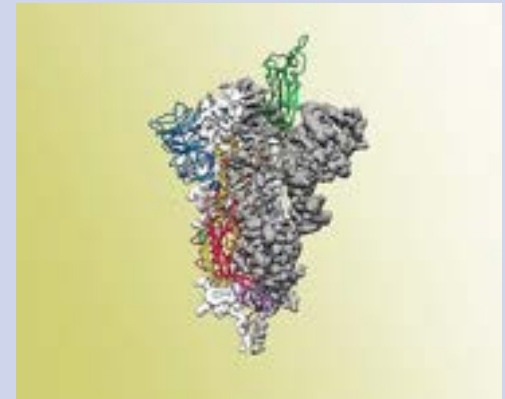
医学雑誌LancetジャーナルのEBioMedicineにオンライン掲載(2020年4月1)

- ピッツバーグ大学において、マイクロニードルパッチを使用して中東呼吸器系(MERS)ワクチンをマウスに送達する方法を開発。針は皮膚に刺して溶解し、ワクチンを放出
⇒ マイクロニードルパッチを接種したマウスでは、55週間、抗体レベルが時間の経過とともに増加
- 上記の知識を基に、SARS-CoV-2スパイクタンパク質を標的とする同様のマイクロニードル ワクチンを作成
⇒ ワクチンは、2週間以内にマウスで強力な抗体を産生
- 患者でのテストには通常、少なくとも1年以上の期間が必要

※ 出典:<https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/microneedle-coronavirus-vaccine-triggers-immune-response-mice>



マイクロニードル パッチ※



SARS-CoV-2 スパイクタンパク質※
UT オースティン、マクレラン研究室

国・地域別の状況

米国

□ NIH－注射剤を経口投与するためのデバイス「管腔展開型マイクロニードル インジェクター (LUMI)」を設計

- マサチューセッツ工科大学 (MIT)において、摂取可能なカプセルを開発し、「管腔展開型マイクロニードル インジェクター(LUMI)と命名。このデバイスは、直径9mm(.35インチ)、長さ30mm(1.2インチ)のペンキャップとほぼ同じサイズ
- カプセルは、胃を通過する酸の移動中にLUMIを保護し、LUMI が小腸に到達すると排出。バネ仕掛けの3つのアームが伸び、長さ1mmのマイクロニードルのクラスターを小腸の組織壁に押し込む。これらのマイクロニードルが溶解し、薬が放出される。その後、薬は血流に運ばれる
- 薬物を送達後にデバイスが粉々に壊れ、体から安全に排泄されたことを確認
- LUMI デバイスが効果的にインスリンを送達できるかどうかをテスト。ブタを使用し、針注射とLUMIによるインスリン投与を比較。彼らは、デバイスを使用してかなりの量のインスリンを体内に送達でき、注射よりも早くインスリンのピーク濃度に到達できることを確認

※ 出典: 写真を含め、<https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/scientists-design-device-oral-delivery-injections>



上から: カプセル化された LUMI。アームが拡張する前(左)と後(右)の腸内の薬物送達カプセルを示すX線画像。展開されたLUMIの頭上と側面の画像。エイブラムソンら、*Nature Medicine*

米国

4Dプリントによるマイクロニードルアレイ

Rutgers大学は、4D印刷によって組織接着性を強化するマイクロニードルアレイの製造方法を開発

マイクロニードルを使用した長期薬物送達/バイオセンシングの主な課題: 生体組織への癒着性の低さ

組織への接合性が高い自然界の複雑な微視的構造(ミツバチの返しをついた逆刺状の針、ヤマアラシの針毛など)を持つマイクロニードルの作製は、従来の製造方法では困難

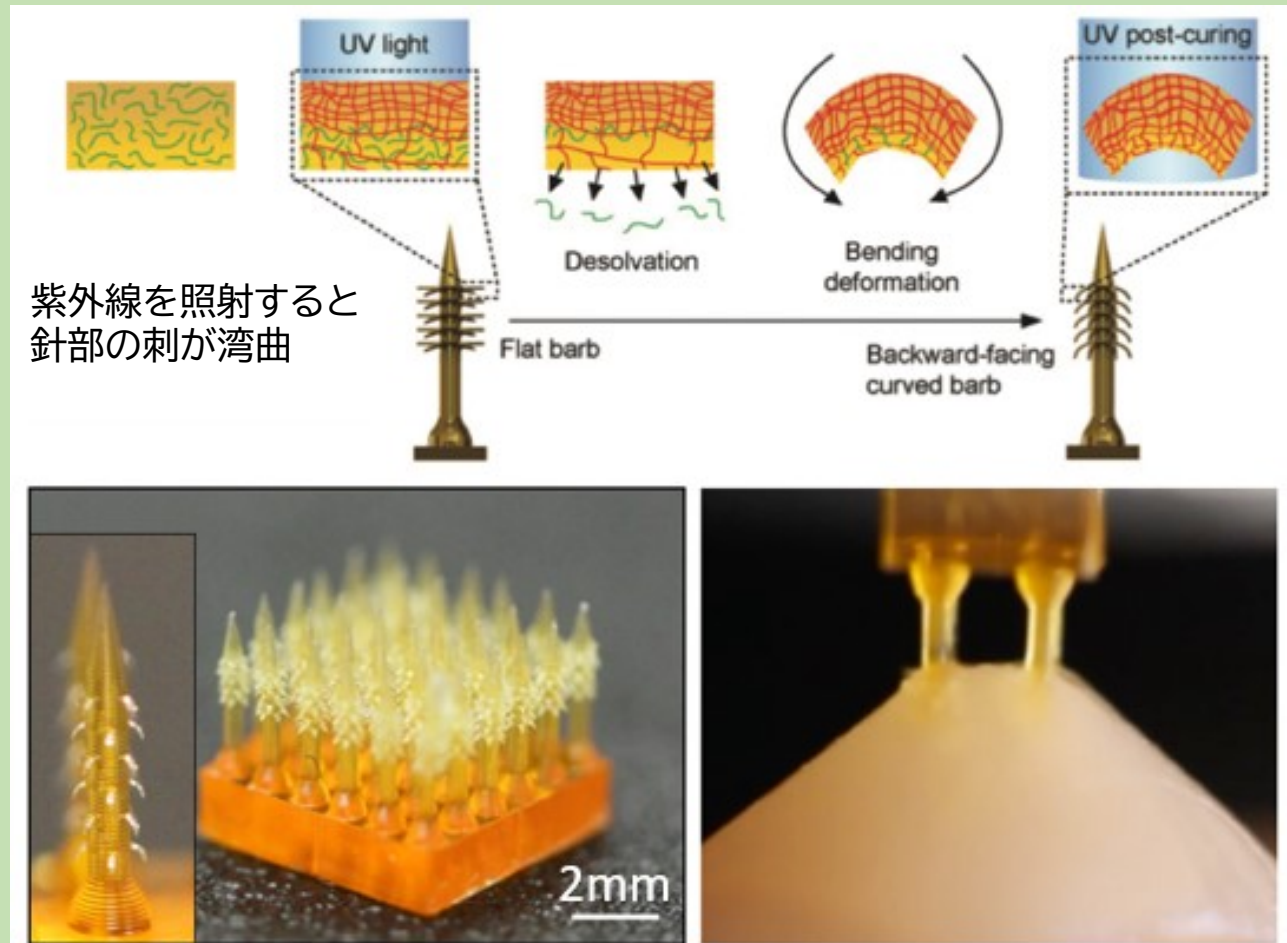


組織と噛み合って接着を強化するマイクロニードルを作成

4D印刷では、印刷後に形状が変化するようにプログラムされた材料(光硬化性ポリマー)を使用

【効果の検証】

開発されたマイクロニードルは、従来のマイクロニードルよりも接着性能が18倍高いことを確認



出典: <https://engineer.fabcross.jp/archive/200608-4d-printing-of-microneedle-array-for-enhanced-tissue-adhesion.html>

他各種ウェブサイトを元に、日本規格協会作成

[補足] 3D/4Dプリンティング技術によるマイクロニードルの製造

◆ 製造方法及び得失

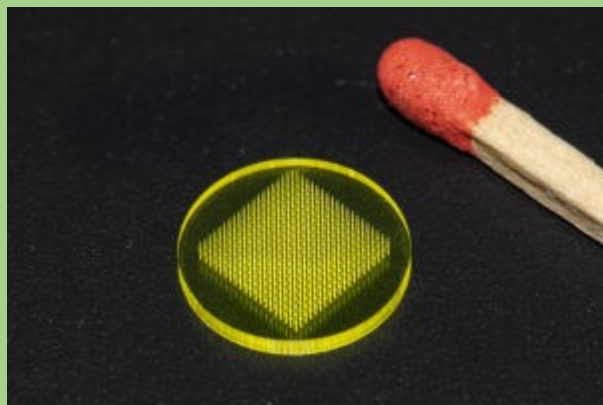
マイクロモールディング	<ul style="list-style-type: none"> • 殆どのマイクロニードルパッチはこの方法で製造され、半導体加工式金型を使って作られるため、量産可能 • 成形方法は汎用性が低く、複製時に針の鋭さが低下
3D/4Dプリント※	<ul style="list-style-type: none"> • 鋳型や金型を必要としないため設計の自由度が高く、性能とコストの観点からも最適 • 大量生産には向かない

※ 4Dプリントは3Dプリンターに「時間によって変化する」という概念を取り入れた成型技術
 ex. 水分や圧力、磁力、時間経過など何らかの外部環境の変化に対応して変化する「知能材料」
 生体に吸収される医療器具

◆ 3D/4Dプリントマイクロニードルの例



コスメディ製薬による
 3Dプリントマイクロニードル
 (公開特許番号 2015-57072
 3Dプリンターによるマイクロニードルの製造)

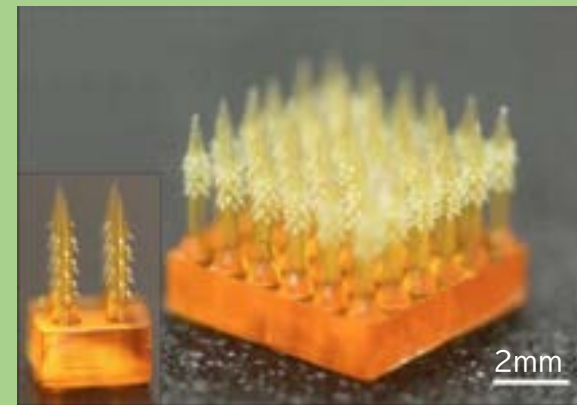


BMF (Boston Micro Fabrication社)
 による3Dプリントマイクロニードル



スタンフォード大学とノースカロライナ大学
 による3Dプリントされたマイクロニードル
 ワクチンパッチ

(<https://www.bmf3d.co.jp/news/blog/12180.html>)



ラトガーズ大学による
 4Dプリントマイクロニードル

影響力のあるステークホルダー動向分析

米国

FDA(U.S. Food & Drug Administration): 体の特定の領域で使用するための医療機器として、特定のマイクロニードル製品を審査し、法的に承認(2020年11月9日)

<p>マイクロニードル装置とは?</p>	<ul style="list-style-type: none"> マイクロニードルは、表面に多数の小さな針、先端、ピンなどの技術的特徴を備え、皮膚に繰り返し挿入および除去される器具 マイクロニードル装置は、皮膚上を繰り返し移動することにより、皮膚に多数の小さな穿刺穴を作成
<p>合法的に販売されているマイクロニードル器具の使用</p>	<ul style="list-style-type: none"> 22歳以上の患者の顔面のニキビ跡、顔のしわ、および腹部の傷跡の外観を改善するマイクロニードルデバイスを法的に認可 <ul style="list-style-type: none"> 付与されたDe Novoデータベースまたは承認された510(k)データベースの要約文書は、FDAのWebサイトで公開 顔と体の特定の領域での特定の用途向けの限られた数の医療機器の販売承認のみを付与 マイクロニードル製品が医療機器の定義を満たしているか、及び規制情報は、FDAガイダンス「マイクロニードル製品の規制に関する留意点」(概要は次スライド参照)を参照のこと
<p>マイクロニードル器具使用のリスク</p>	<ul style="list-style-type: none"> 一般的なリスク:乾燥、肌荒れ、気密性、発赤、かゆみ、ピーリング、不快感、燃焼、あざ、出血、クラスティング あまり一般的でないリスク:色素沈着の変化(色素の増加(色素沈着過剰)または色素の喪失(色素沈着低下))、顔のライン、ヘルペスの再活性化、腫れたリンパ節、感染、化粧品をつけた時のヒリヒリ感やかゆみ
<p>マイクロニードル装置に関する患者向け情報</p>	<ul style="list-style-type: none"> 治療に関連して予想される利益とリスクについて、医療提供者に相談のこと マイクロニードル処置の訓練を受けた医療提供者を選択のこと マイクロニードル デバイスは、化粧品、外用薬(クリーム、軟膏、ジェルなど)、ビタミン溶液、医薬品、または血液製剤(多血小板血漿(PRP)など)を皮膚に送達することは承認されていない 望ましい美的改善を得るには、複数の手順が必要になる場合があることに注意のこと 医療提供者に、患者間でデバイスをごどのように洗浄するかを確認のこと カートリッジが洗浄されたとしても、針カートリッジの再使用は安全ではなく、FDAの審査および承認と一致しない FDA 認可のマイクロニードル装置で利用できる患者のラベリングを依頼のこと
<p>医療提供者向けのマイクロニードル装置に関する情報</p>	<ul style="list-style-type: none"> FDA 認可のマイクロニードル器具のみを使用し、購入したマイクロニードルデバイスが FDA のDe Novoデータベースまたは510(k)Premarket Notificationデータベースに記載されているか確認のこと 合法的に販売されていないいくつかのマイクロニードルデバイスはFDAによって審査されていない 適切な訓練を受けていない、または経験がない場合は、マイクロニードルデバイスを使用しないこと マイクロニードル デバイスの洗浄と消毒に関するすべての指示に従うこと マイクロニードル カートリッジを再利用したり、複数の患者にマイクロニードル カートリッジを使用したりしないこと 感染、相互汚染、デバイスの誤動作など、マイクロニードルデバイスの使用に関連する重大な有害事象に気付いた場合は、FDA および製造元に報告のこと <p>等</p>

米国 □ 米国食品医薬品局(FDA(U.S.FOOD & DRUG ADMINISTRATION))

- 2020年11月、FDA他(※)は「マイクロニードル製品(以下「MN製品」と表示)に関する規制上の留意点」(産業界およびFDAスタッフのためのガイダンス)を公表し、MN製品についての機器(デバイス)に関する判断基準を示した

(※)米国保健社会福祉省(HHS)、医療機器・放射線保健センター(CDRH)

I. はじめに

- MN製品は、連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C法)第201条(h)で定義される機器である
- 本ガイダンスは、FD&C法に基づく機器の要件に対する業界の理解促進を目的とするもの

II. MN製品の対象範囲について

- 本ガイダンスの対象となるMN製品の外観・構造特性・総称・用途・使用態様
- MN製品と「(局所適用物質との)併用製品」、「皮膚隔離装置」(両者は本ガイダンスの対象外)との相違点など

III. 用語の定義

IV. 機器であるMNの要件について

A. 機器の(FD&C法 第201条に基づく)定義

B. MN製品が機器であるかどうかの判定根拠

(1) MN製品を製造する会社の主張、(2) 製品設計と技術特性・特徴

V. 機器ではないMN製品について

VI. 特定のMN製品の分類について(美容用途のMN製品の分類)

VII. Q&A集

(以下出典:米国FDA・HHS・CDRH「マイクロニードル製品に関する規制上の留意点/産業界およびFDAスタッフのためのガイダンス」)

米国

<マイクロニードル製品に関する規制上の留意点 1/7> (以下、マイクロニードルをMNと略記)

項目	主な記載内容	補足
I. はじめに (本ガイダンスの目的)	<ul style="list-style-type: none"> マイクロニードル製品は、連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C法)第201条(h)(合衆国法典第21編第321条(h))に定義される機器であり、本書はFD&C法およびその施行規則に基づく機器の要件に該当する場合の業界の理解を助ける 美容用途のMN製品の上市に向けた規制プロセスに関する情報も提供する 	
II. MN製品の対象範囲	<ul style="list-style-type: none"> 本ガイダンスの「MN製品」とは、マイクロプロトリエーションチップ、またはピンを含む共通の技術的特徴を有する器具の総称であり、チップやピンの形状は様々 針は、圧延またはスタンピング器具に組み込まれているものを対象とする 針挿入方法については、①皮膚を転がるシリンダー取り付け、②「スタンピング」方式、③ペン型器具の先端配置(アレイ状)のいずれでもよい 皮膚への針の装着方法は、①手動でも②電動式いずれでもよい 用途が、皮膚の剥離の促進や皮膚の外観の改善から、傷跡、しわ、その他の皮膚状態(例えば、にきび)の治療であるもの 単一または複数使用者用のものであり、洗浄液、追加の針カートリッジ、および/または追加のチップを含み、または別々に利用可能であるもの 薬剤、血液製剤などの局所適用物質と一緒に包装されるか、または併用方法が示されており、別々に入手できるような製品は、連邦規則集21 CFR3.2(e)に基づく「併用製品(※1)」であり、本ガイダンスの範囲外。 鍼、皮下注射針やその他の注射針、タトゥーマシンの針、針プローブ(例:高周波、レーザー、超音波)、皮膚剥離装置(※2)もこのガイダンスの範囲外 21CFR878.4430に基づき、クラスII機器に分類される美容用途のMN機器は、本ガイダンスの規制対象 	<p>(※1) 「併用製品」は以下機関の規制対象となる可能性がある 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) 機器・放射線保健センター(CDRH) また、その製造者は、併用製品の規制に関する追加情報につき、併用製品部(OCP)への確認が必要</p> <p>(※2) CDRHの1999年ガイダンス文書で、「皮膚剥離、傷跡修正、にきび跡修正、刺青除去の適応を持つ装置」と定義される皮膚剥離装置は、クラスI装置に分類され、市販前届出(510(k))が免除される。FD&C Act, 21 U.S.C. 510(k)条に基づく市販前届出(510(k))手続きも免除される</p>

米国

<マイクロニードル製品に関する規制上の留意点 2/7>

項目	主な記載内容		補足
Ⅲ. 用語の定義	用語	定義	(本ガイダンスで使用される用語の定義)
	角質層	角質層は、表皮の表層または外側の層で、平坦で角化した、生存していない、剥離した細胞が何層にも重なってできている。角質層は、皮膚の生きている層とは対照的に、死んだ細胞の層	
	皮膚の生きている層	表皮、真皮、皮下にある、生きた細胞とその周辺組織(結合組織など)の層で、毛包や腺構造も含まれる。皮膚の生体層は、角質層を除く	
	エクスフォリエーション	剥離とは、表皮、すなわち角質層の表層の死んだ細胞が剥がれ落ちること	
	ダーマブレーション	研磨剤によるせん断力によって皮膚を削り取ることであり、ブラシ、ラズ、コランダム、バリなどの研磨基材を使用する	

米国

<マイクロニードル製品に関する規制上の留意点 3/7>

項目	主な記載内容	補足
IV. 機器であるMN製品		
A. 機器の法定定義	<ul style="list-style-type: none"> FD&C法第201条(h)に基づき、機器とは、器具、装置、機械、インプラント、体外試薬、その他関連する物品であり、コンポーネント、部品、付属品を含む <ol style="list-style-type: none"> 米国薬局方(National Formulary)、米国医薬品集(United States Pharmacopeia)、またはその補足文書で認識されているもの 人または他の動物の疾病またはその他の状態の診断、または疾病の治療、緩和、治療、もしくは予防に使用することを目的としたもの 人または動物の身体の構造または機能に影響を及ぼすことを意図したもの 	
B. MN製品が機器か否かの判定	<ul style="list-style-type: none"> FDAは、MN製品がFD&C法に基づく機器かどうかの判断で以下を考慮 <ol style="list-style-type: none"> 会社の主張と発言(※1) <ul style="list-style-type: none"> 企業によるMN品のラベル、広告、プロモーション書面または口頭での主張または記述を考慮 FDAが機器の定義に合致すると考えるMN製品に関連する主張・記述 「傷跡の治療(例:にきび跡、萎縮性瘢痕、肥厚性瘢痕、火傷跡など)」 「コラーゲンの生成を促進する/血管新生を促進する」等 製品設計と技術的な特性・特徴 <ul style="list-style-type: none"> FDAは、MN製品がFD&C法に基づく機器であるかどうかを判断する際、MN製品の設計および技術的な特性を考慮する上で以下を評価する 「針の長さや配置/針の生体層への刺入仕様」等 設計・技術上の特性に関する情報は、製品の仕様書や使用説明書など、さまざまな場所に記載されているものを見る 	(※1) FDAは、皮膚の角質層を超えた生活層への浸透、または角質層の除去に関する何らかの効果を示す主張または記述を、身体の構造または機能に影響を及ぼすという企業の意図の証拠と見なす場合がある

米国

<マイクロニードル製品に関する規制上の留意点 4/7>

項目	主な記載内容	補足
V. 機器ではないMN製品	<ul style="list-style-type: none"> 病気やその他の状態の診断、治療、緩和、処置、予防に使用することを意図しておらず、身体の構造や機能に影響を与えることを意図していないMN製品は、FD&C法第201条(h)項に基づく機器ではない(※1) 生体皮膚(例えば、皮膚の表皮層および真皮層)に浸透せず、以下のことのみを主張するMN製品は、機器ではない 「はがれやすくする／美肌にする／肌になめらかさまたは明るさを与える」 	(※1) このようなMN製品は機器ではないが、FD&C法や他の連邦機関により管理される法令または規制の対象となる可能性がある
VI. 特定のMN機器の分類	<ul style="list-style-type: none"> 美容目的のマイクロニードル製品は、21 CFR 878.4430に基づくクラスIIデバイスに分類、市販前通知(510(k))と分類規則に概説の「特別管理(※2)」の対象となる(21 CFR 878.4430(b)(1)-(10)を参照) 21 CFR 878.4430では、美容用途のMN機器は、美容用途で皮膚組織を機械的に穿刺して傷つけるための1本以上の針を使用する機器と特定され、化粧品、医薬品、生物製剤などの局所製品を経皮的に送達することを目的とした装置は含まれない。 	(※2) 特別管理では、針の特性を明確にすることや機器の機能性・無菌性・生体適合性などをデータによって実証する必要がある

米国

<マイクロニードル製品に関する規制上の留意点 5/7>

質問項目	主な回答内容
<p>VII. Q&A集</p> <p>(1) 機器となるMN製品の例としては、どのようなものがあるのか教えてほしい</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MN製品は、FD&C法第201条(h)の定義に従って、疾病またはその他の状態の診断、治療、緩和、治療または疾病予防、あるいは身体の構造または機能に影響を与えることを意図する場合、機器として規制される。以下は、FDAが一般に機器として規制されると考えるMN製品の例 <ul style="list-style-type: none"> (a) 短い鈍い針がついた手動のMN製品で、角質除去、肌に輝きを与える、コラーゲン生成を促す、シワを治療するなどの効果があるとされている製品 • この例では、剥離と「肌に輝きを与える」という主張だけでなく、会社は、MN製品がコラーゲン生成を刺激してしわを治療する(すなわち、皮膚の構造または機能に影響を与える)ことを意図していると主張。したがって、この製品は機器としてFDA規制の対象となる。 <ul style="list-style-type: none"> (b) 皮膚の生体層に浸透する鋭い針を備えた電動MN製品で、治療反応と新しい組織の形成を刺激するために皮膚に浸透し、より滑らかにすることを意図すると会社が主張している場合 • この例では、FDAが、MN製品の設計と技術的特性を、企業による主張と結びつけて、その製品が機器であるかどうかを判断する方法を示す。MN製品が、肌をより滑らかにすることは、必ずしも身体の構造や機能に影響を与えることを必要としないかもしれないが、例えば角質層の除去または破壊を目的としていることから、同社は、本製品が皮膚の生体層に浸透することを意図しており、この効果を達成するために製品を設計したと主張。従って、このMN製品は機器としてFDAの規制を受けることになる

米国

<マイクロニードル製品に関する規制上の留意点 6/7>

質問項目	主な記載内容
<p>VII. Q&A集 (2) 機器にならないMN製品の例を教えてください</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 病気やその他の状態の診断、または病気の治癒、緩和、治療、予防を目的とせず、身体の構造や機能に影響を与えることを意図しないMN製品は、FD&C法のセクション201(h)で定義されているとおり機器ではない。以下は、FDAが一般に機器ではないと考えるMN製品の例 <ul style="list-style-type: none"> (a) 皮膚の生体層を貫通しない短い鈍い針または「マイクロプロトリエーション」チップを持つMN製品で、その製品が皮膚の剥離を促進することを意図していると会社が主張しているもの (b) 皮膚の生きた層に浸透するように設計されていない、短い針が密集しているMN製品で、その製品は肌に滑らかな外観と感触を与えることを意図していると会社が主張するもの • 両方の例において、製品は機器ではないと思われる。これらの例では、MN製品は、皮膚の剥離を促進し、皮膚に滑らかな外観と感触を与えるために使用されることを意図するも、一方でこの製品は、針の長さや先端の構造より、皮膚の生きている層を貫通しないように設計されているため
<p>(3) マイクロニードル製品がCDRHの規制対象となる機器であると判断したら、次のステップは何か</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 美容用途のMN製品は、DeNovo分類要求(DEN160029)の元で、21 CFR 878.44306、クラスII機器として分類されている。美容用途にMN製品を販売する製造者は、市販前届出(510(k))、合法的に販売されているMN製品と実質的に同等であること、および21 CFR 8.0に規定されている特別な管理に準拠していることを証明しなければならない。

米国

<マイクロニードル製品に関する規制上の留意点 7/7>

質問項目	主な回答内容
<p>VII. Q&A集 (3)マイクロニードル製品がCDRHの規制対象となる機器であると判断したら、次のステップは何か (解説の続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 21 CFR 878.4430(b)(1)-(10)に記載された特別管理は、血管を含む基礎組織への損傷などの美容用MN装置による健康へのリスクを軽減 • 510(k)申請書では、新しいMN装置の比較対象となる先行装置を特定、比較して新しいまたは異なる技術的特性を持つMN機器については、実質的な同等性を判断するために、FDAは必要に応じて非臨床試験に加え、臨床性能データを要求することができる。実質的な同等性を証明するために臨床データが必要な申請については、臨床試験を計画する際に以下のことを考慮する <ul style="list-style-type: none"> i) 臨床試験では、一般に、登録された被験者が、対象装置を使用しての治療を意図している臨床集団を代表するものであることを保証し、そのことを臨床試験のために作成された包含基準及び除外基準に反映する ii) 安全性に関するデータは、一般的に、装置の安全な使用をサポートするために収集されるべき。このようなデータは、感染症、神経や血管の損傷、瘢痕形成、色素沈着、皮膚の炎症、アレルギー反応、皮膚刺激、および装置の使用に関連するその他の有害事象のリスクを特徴づけるものでなければならない iii) 提案されている有効性の主要評価項目は、一般に、提案されている機器の使用適応症と一致するように作成されるべき。有効性は主観性やバイアスを最小限に抑える方法を用いて測定されるべきであり、FDAは、機器の有効性を評価するために、有効な、検証された測定ツールの使用を推奨する iv) フォロアアップ期間においては、上記の安全性と有効性に関連する、機器の短期及び長期の性能の合理的な評価を保証する必要がある • 臨床試験を設計するための参考資料として、FDAはガイダンス文書「Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices」を検討すること

米国
韓国

<マイクロニードル製品に関する米国ガイダンスと韓国ガイドラインの比較表> (以下、マイクロニードルをMNと略記)





比較項目	米国/MN製品に関する規制上の留意点(2020年11月)	韓国/MN製品の品質への配慮(2021年2月)
発行当局	米国食品医薬品局(FDA)、米国保健社会福祉省(HHS)他	韓国食品医薬品安全省(MFDS)
発行の目的	・MN製品におけるFD&C法に基づく「機器」要件に関する理解の促進 ・美容用途のMN製品の上市に向けた規制プロセス情報も提供	・MN製品(製造)承認・届出時の品質評価に関する考慮事項の提示 ・MFDSの審査基準を示すことによる、MN製品規制環境の醸成
法的拘束力	なし	なし
主要な論点	MN製品がFD&C法201(h)に基づく(医療)機器かどうかを、製品の技術的な特性を踏まえつつ、①疾病等の治癒、緩和、治療、予防に使用することを意図したものであるか、②身体の構造または機能に影響を及ぼすことを意図したものであるかを製造者の主張などから判断する	MN製品を「医薬品」と「医療機器」の境界線上の製品と位置づけ、本文書では、①医薬品と②医薬品・医療機器の組み合わせ製品とに分類し、①医薬品の品質に関する考察を主とする。MN製品ごとの技術的特性や薬効を考慮し、製品タイプごとに品質管理方法及び基準を設定することを製造者に求めるとともに、医薬品開発・製造・管理に関する当局への申請書・報告書等における、具体的な必要記載事項及び情報提供事項を示す
主な文書構成	I. はじめに II. MN製品の対象範囲 III. 本文書における用語定義 IV. 「機器」であるMN製品 A. 機器の法定定義 B. MN製品の判定根拠/(1)製造者の主張・(2)製品設計と技術的特性 V. 「機器」ではないMN製品 VI. 美容目的のMN製品 VII. Q&A集	I. はじめに II. MN製品の概要(類型) III. 溶解型MN製品の品質に関する留意点 1. 説明と構成 2. 医薬品開発/薬物物質・賦形剤・製剤開発 3. 製造 4. 医薬品の管理/A.外観・B.物理的特性・C.コンテンツと統一性・D.溶解と分解・E.残留薬剤・滅菌と無菌性 5. 医薬品の安定性 IV. おわりに
参照法令等	・連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C法) ・連邦規則集(CFR)	・医薬品の承認、届出および審査に関する規則(MFDS通知) ・MN製品に関する規制上の留意点(米国FDA)

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

米国

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(1/4) (以下、マイクロニードルをMNと略記)



企業名(所在地ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>BD Medical - Pharmaceutical Systems (ニュージャージー州、1897年設立)</p> 	<p>世界最大のグローバル医療技術企業の1つであり、医学的発見、診断、およびケアの提供を改善することで、健康の世界を前進させる</p>	<p>【信頼性と効率性を考慮して設計された次世代のプレフィル可能ワクチン注射器を発売】</p> <p>医療技術企業であるBD (ベクトン ディッキンソン アンド カンパニー) は、次世代のガラス製プレフィル可能シリンジ (PFS) を発表。新しい BD Effivax™ Glass Prefillable Syringe は、大手製薬会社と協力して設計され、ワクチン製造の複雑で進化するニーズに対応するもの。バイオ医薬品企業がワクチンパイプラインを急速に拡大し続けているため、PFS の需要は世界中で加速している。今回の新製品は、充填/仕上げと容器の信頼性に重点を置いた設計の強化を通じて、顧客が今日のワクチン製造の厳しい要求を満たすのにさらに役立つ。</p> <p>(同社サイト/ニュースとイベント/2022/9/13 付けニュースより)</p>  <p>マイクロインジェクション</p>
<p>Corium, Inc. (ミネソタ州、1995年設立)</p> 	<p>重要な治療オプションを提供する中枢神経系のヘルスケア療法の開発と商業化を主導するバイオ医薬品会社</p> <p>世界の製薬会社や消費財メーカーと協力して、製品のコンセプトから開発、製造、最終的な商品化まで、豊富な経験と実績を有す</p>	<p>【同社の MicroCor システムの特徴と開発状況について】</p> <p>同社の MicroCor システムは、溶解する微細構造(マイクロニードル)を利用して、生物学的製剤を皮膚全体に針を使用せずに送達するもの。同社のMicroCor ドラッグインチップ技術では、活性治療薬を独自のポリマーと賦形剤を組み合わせ、固体生分解性微細構造のアレイを作成。これらのアレイは、局所的または全身的な治療薬または予防薬の送達を最適化するように特別に設計されており、MicroCor アレイは皮膚の表層に浸透し、塗布すると溶解または生分解する。同社が開発中の製品候補MicroCor PTH(1-34)はフェーズ2aの臨床評価を完了(同社サイト/"独自のプラットフォーム"より)</p> 

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

米国

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(2/4)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Kindeva Drug Deliver (ミネソタ州、1946年設立)</p> <p>※2020年に3M Companyよりドラッグデリバリー事業部門を引継</p> 	<p>開発製造受託(CDMO)、MNプラットフォーム開発 プロジェクト管理、厳格な品質プロセス、製造の優位性、により、クライアントのサプライチェーンをサポート</p>	<p>【フィージビリティから製品登録、臨床供給から商業規模の製造までエンドツーエンドのCDMO】 処方→製品開発→スケールアップ製造→商業生産</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬物送達の実現可能性の評価 ・吸入薬物、経皮、皮内各送達システムの開発・改良 ・アプリケーションの開発と規制当局への登録 ・顧客が希望する規模での製造プロセスの開発 ・進化し続ける規制基準への継続的準拠を保証 ・API、コンポーネントの調達、サプライチェーンの管理 (同社サイト/機能/商業生産より) <p>【米国ソフトウェア開発大手のSynopsys社との協業】 Synopsys社との協業により、Simplewareの画像処理技術と機械学習ベースの人工知能(AI)技術を活用し、Kindeva社のMTS(Microstructured Transdermal Systems)アレイの高速かつ正確な測定が可能になる。カスタマイズされたソフトウェアにより、Kindeva社はコンピュータ断層撮影(CT)画像を従来よりも効率的に解析することができるようになるため、アレイとコーティングの複雑な相関を測定するプロセスを短縮することが可能になる (同社サイト/2022/6/14日付けニュースより)</p>
<p>AdminMed / nanoBiosciences LLC (カリフォルニア州、2014年設立)</p>	<p>治療レベルの医薬品や化粧品を苦痛なく簡便に皮膚から送達する、マイクロニードルアレイベースのペン型注射器(「ADMINPEN」)を開発する医薬品送達会社</p>	<p>【マイクロニードルアレイを用いた液体注入装置AdminPen について】</p> <p>同社は、マイクロニードルを柔軟な皮膚に確実に挿入するために必要な凸型マイクロニードルアレイを製造し、承認済みのワクチンと医薬品を提供できる唯一の企業。特許取得済みのAdminPenデバイスは、粒子ベースのワクチン、DNAワクチン、液剤、または注射可能な化粧品を含むすべてのワクチンを皮膚の1cm²の領域に均一に効果的に送達できる独自の優れたデバイスであり、大量生産、安価な製造が可能。510(k) 規制にも準拠(同社サイト/技術紹介より)</p>  <p>「AdminPen」マイクロニードル液剤注入装置</p>





影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

米国

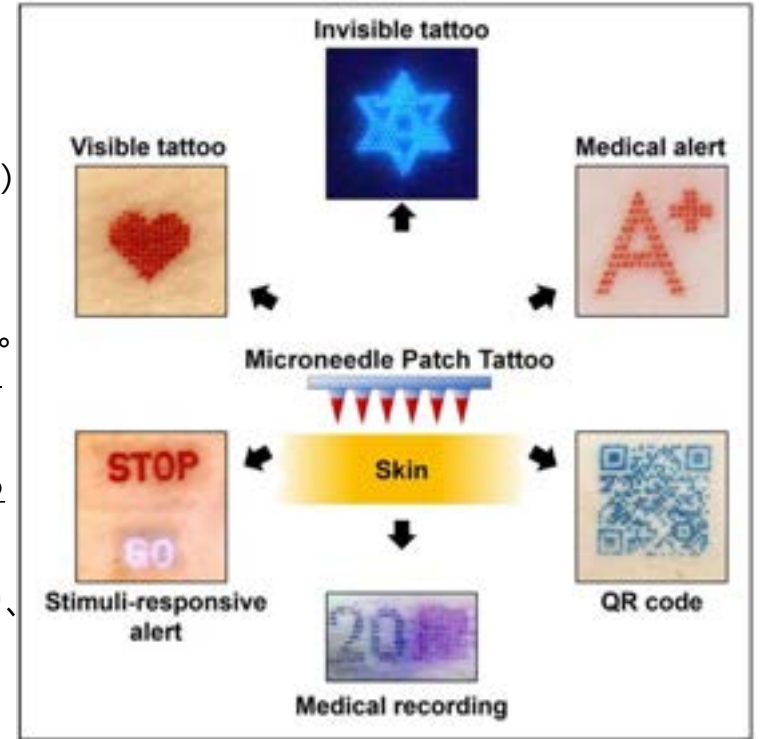
□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(3/4)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Micron Biomedical.com (ジョージア州、2014年 設立)</p> 	<p>独自のマイクロパッチニードル技術に基づき、ワクチンや独自の医薬品の有効性の向上、優れた患者管理、投与・流通・保管物流の簡素化などを実現する医薬品を開発</p>	<p>【マイクロアレイパッチ(MAP)技術の商業化に向け資金調達】 資金調達(14百万ドル)は、現在進行中の開発を支援し、同社と製薬技術の大手であるドイツのLTSローマンとのパートナーシップを確立するもの。同社のMAP技術は、医薬品やワクチンの有効性を高める、シャープスフリーの廃棄物、熱安定性、小型であることなどが利点として挙げられる (同社サイト/2022年11月25日付けニュースより)</p> <p>【米国疾病管理予防センター(以下、CDC)から、将来の臨床評価のためのIRVマイクロニードルパッチの製造に関する新たな研究契約を受注】同社とCDCは、数年前からIRVマイクロニードルパッチの開発で協働。CDCが開発したIRVワクチンを同社の溶解性MNパッチ技術を用いて投与した前臨床試験では、動物において免疫原性と安全性があることが示されている。今回の契約では、同社は以前の資金提供で行われた作業を活用し、cGMP条件でIRVマイクロニードルパッチを製造する (同社サイト/2020年11月12日付けニュースより)</p>
<p>Radius Health, Inc. (マサチューセッツ州、2003年 設立)</p>	<p>骨の健康分野におけるアンメットメディカルニーズへの対応に取り組むグローバルバイオ製薬企業</p> <p>同社のポートフォリオは、中期から後期の医薬品候補を含む商業開発および臨床開発資産で構成される</p>	<p>【骨粗鬆症性骨折のような骨量減少に悩む世界の患者のための薬物療法開発】 同社は2011年に、骨粗鬆症の経皮治療のためのBA058マイクロニードルパッチ(経皮吸収型製剤)※1の第1b相臨床試験を成功させて以降、2017年には、骨折リスクの高い閉経後女性骨粗鬆症の治療薬として米国で初の市販薬TYMLOS®※2(アバロパラチド注射剤)を発売。また、2021年には、アバロパラチドSC(皮下注射剤)、アバロパラチドTD(経皮吸収システム)などの薬剤で、第3相臨床試験のトプライン結果を発表している</p> <p>(※1) BA058は、骨粗鬆症の治療のための同社の新規アナボリック(骨形成)薬 BA058マイクロニードルパッチは、3M ドラッグデリバリーシステムの固体微細構造経皮システム(sMTS)マイクロニードル技術プラットフォームに基づいた、Radiusの短い装着時間の経皮吸収型</p> <p>(※2) TYMLOS(ティムロス): (骨粗鬆症)閉経後の女性の脊椎やその他の骨の骨折の可能性を減らし、骨折のリスクが高い閉経後の女性の骨粗鬆症を治療する目的で使用される処方薬 なお、TYMLOS®は、2022年12月、骨粗鬆症男性用の骨密度を高める治療薬としても米国FDAの承認を取得 (同社サイト/会社概要/ニュース&メディア、製品情報)</p> 

米国

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(4/4)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>ジョージア工科大学</p>	<p>・化学および生体分子工学部 ・ジョージア州アトランタに本部を置くUSAの州立大学 ・1885年に設立</p>	<p>【マイクロニードルパッチタトゥーの研究】 2022年9月14日(iScience 記事)</p> <p>目的: バイオハザードの鋭利な廃棄物無しで、シンプル、迅速、無痛、無血の方法で皮膚に入れ墨を堆積させるための使い捨てマイクロニードル(MN)パッチの開発する。</p> <p>成果:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MN パッチ タトゥーは、<u>数字、文字、記号、環境対応インク、QR コード</u>を使用してデザインされた。 ・色付きの入れ墨、およびプライバシーを強化するために紫外線照明でのみ見える入れ墨が開発され、少なくとも1年間皮膚に保持された。 ・MN パッチは、<u>痛みや出血をほとんどまたはまったく引き起こさず</u>、生物学的に危険な鋭利な廃棄物を生成せず、<u>短いトレーニングのみで投与できる低侵襲の薬物送達</u>について広く研究されており、<u>使い捨ての無菌デバイスとして低コストで製造</u>できる。 <p>MNパッチによるタトゥーへの応用:</p> <ol style="list-style-type: none"> ①シンボルタトゥー ②医療用タトゥー ③ワクチン接種および医療記録用の2成分MNパッチ ④感光性MNパッチと感熱性MNパッチによるレスポンスタトゥー ⑤MNパッチによるQR コードタトゥー <p style="text-align: right;">※本研究はラットとブタの皮膚でテストを実施</p> <p>出典:https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(22)01286-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS258900422201286X%3Fshowall%3Dtrue%20</p>



米国
WPI
[1/2]

WPI:
プロジェクトベースの学習を通じてプロの科学者とエンジニアを養成するため、1985年に米国に設立された私立の工科大学

□ MNを脱細胞に適用した組織再生の事例(WPI: Worcester Polytechnic Institute) Microneedle Reservoir System for Delivery of Cells to Thick Tissue Scaffolds※ 脱細胞組織に細胞懸濁液を効率的に供給するMNシステムを開発し、基本性能を実験で検証

システムの要件:

- 細胞、細胞培地、圧力を受け取り、深さ1~5cmの脱細胞化組織パッチに再増殖させなければならない
- 再増殖されたパッチは、少なくとも80%の細胞生存率を有していなければならない

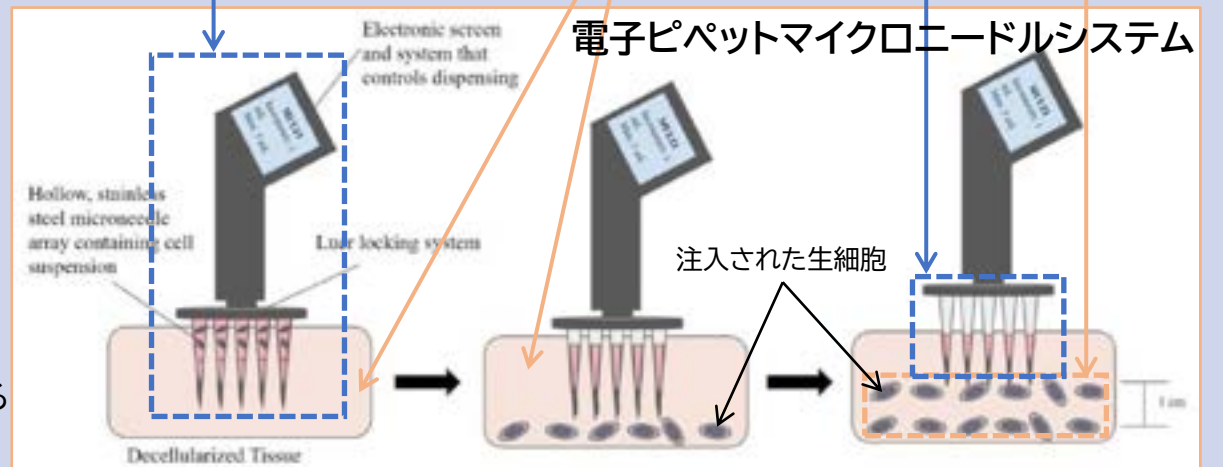
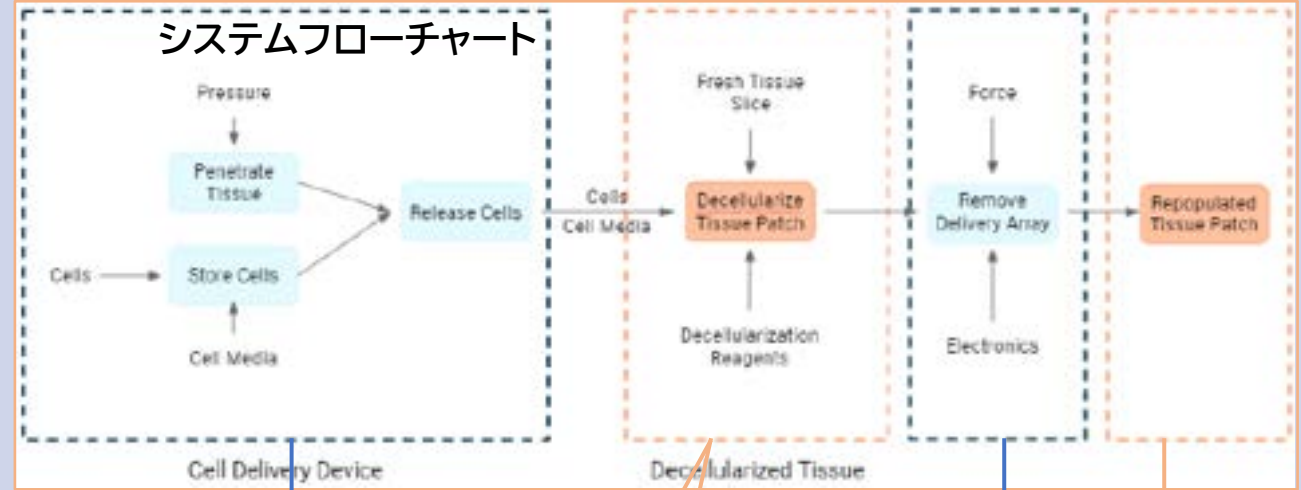
機能試験の検証結果:

- 製作したマイクロニードルと細胞リザーバーシステムは、厚さ1cmの脱細胞組織足場に生細胞を供給可能
- 0.6mL/minの最適な流速で、本装置を用いて脱細胞化組織足場に細胞を注入したところ、90%の細胞保持率と再細胞化が確認された

今後の課題:

- 効果的な組織再生に必要な最小限の細胞供給数と増殖細胞の割合を決定するための、性能仕様策定
- 注入時の漏れを最小限に抑えながら、足場への細胞付着と増殖を促進するための、注入媒体の粘性最適化
- 足場への十分な細胞接着を可能にするために、培地に適した細胞外マトリックスタンパク質を決定するための研究
- 本装置の改良と汎用化

※本レポートは、WPIの学部生が学位取得の要件を満たしたことを証明するために提出したもの。WPIでは、編集や査読なしにウェブ上で定期的に発表



米国
WPI
[2/2]

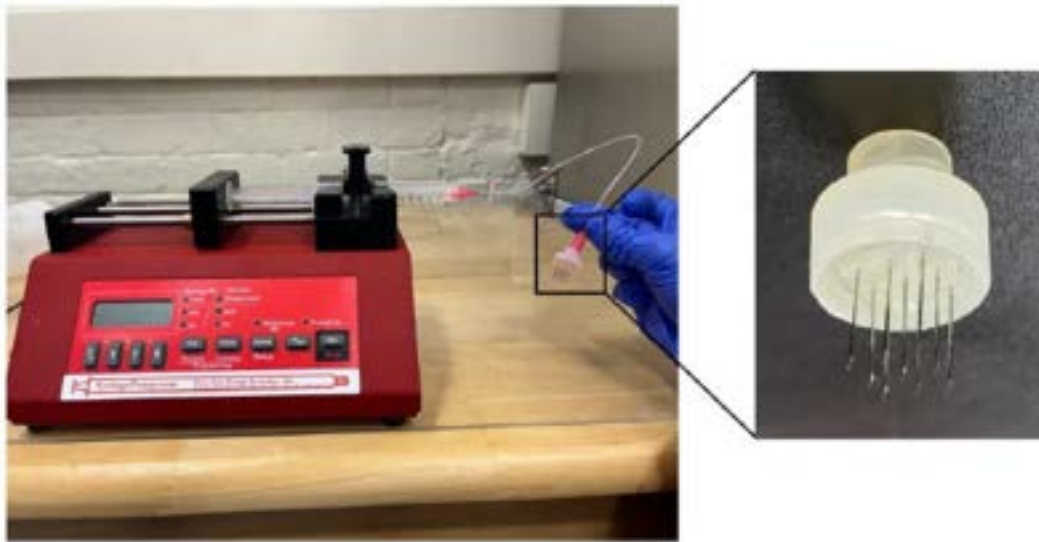
□ MNを脱細胞に適用した組織再生の事例(WPI: Worcester Polytechnic Institute)

脱細胞組織に細胞懸濁液を効率的に供給するMNシステムを開発し、基本性能を実験で検証

補足

デバイスのセットアップ装置:

シリンジポンプ、シリンジ、25gニードル、ポリエチレンチューブ、及びマイクロニードルリザーバーから構成される



フローレートとセルデリバリーテスト:

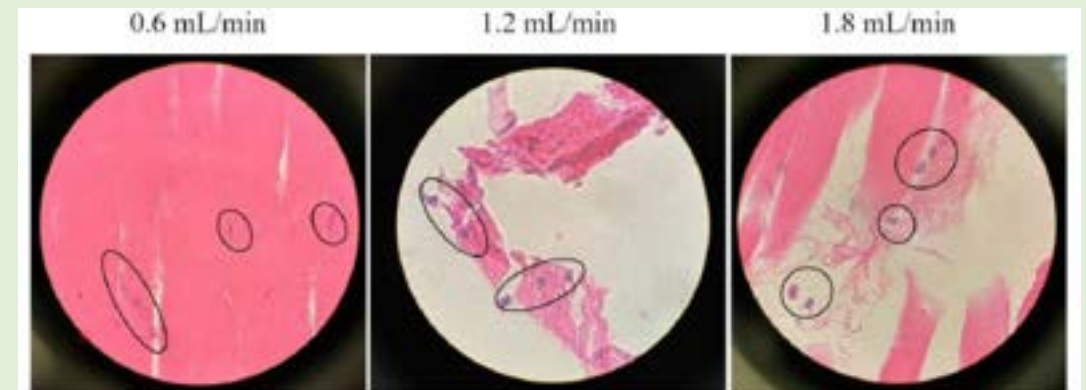
100万個の細胞/mLを1mLの容積で脱細胞組織足場に供給した直後の結果(下表)より、0.6mL/minの流速が最も多くの細胞を保持

Flow Rate	Volume leaked	Cell count	% of Cells Leaked	% of Cells Retained
0.6 mL/min	1 mL	12,500 cells	1.25%	98.75%
1.2 mL/min	1 mL	107,500 cells	10.75%	89.25%
1.8 mL/min	1.2 mL	177,000 cells	17.70%	82.30%

細胞を導入した脱細胞化組織スキャフォールドのH&E染色:

厚さ1cmの組織スキャフォールドに細胞が存在することを確認

0.6 mL/min の流速で注入したスキャフォールドは、1.2 mL/min 及び 1.8 mL/minの流速と比較して、より一貫している





機能仕様	性能仕様
<ul style="list-style-type: none"> 脱細胞化された組織の様々な深さに細胞を送り込む 	<ul style="list-style-type: none"> 脱細胞化された組織の深部1~2cmに浸透 80-90%の細胞生存率を達成
<ul style="list-style-type: none"> 適度なマイクロニードル幅 セルを一時的に保持し、保管 	<ul style="list-style-type: none"> 最大マイクロニードル幅350μm 25~37°Cの適切な温度で細胞の生存率に必要な細胞量と培地を収容

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

カナダ □ マイクロニードル関連企業の動向 (以下、マイクロニードルをMNと略記)

イスラエル

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
Microdermics Inc. (カナダ、2014年設立) 	バンクーバーに本拠を置く医療機器会社 バイオセンシングと薬物送達における画期的な用途向けの新しい中空金属マイクロニードル送達プラットフォームの商品化に注力	<p>【同社は、マイクロニードル薬物送達およびバイオセンシング技術の商業化を目指す】 同社は、同社のマイクロニードルプラットフォームについて、製薬、化粧品、およびバイオテクノロジー企業との戦略的 M&A または技術的ライセンス供与の機会を模索している。ライフ サイエンス アドバイザリー企業であるカナダのNovateur Venturesとの間で、戦略的なアドバイザリーサポートと取引プロセス主導の提供を受ける契約を締結 (Novateurサイト/2020/6/2付けニュースより)</p> <p>【ドイツのVetter社 と同社が革新的MNドラッグデリバリー システム開発のための戦略的契約を締結】 プレフィルド・ドラッグデリバリーシステムを提供するVetter社と医療機器メーカーの同社が、マイクロニードル・ドラッグデリバリーシステムの開発に関する戦略的協力協定を締結したと発表。これにより、顧客に新しい皮内送達システムによる差別化方法と製品のライフサイクルの延長を提供する (PharmaCeuticalインサイト+/2017/6/2付けニュースより)</p>
NanoPass Technologies Ltd. (イスラエル、2000年設立) 	ワクチンや医薬品の実質的に無痛の皮内送達ソリューションの開発におけるパイオニア企業 広範な臨床データと主要市場での規制当局の承認に支えられており、製薬会社やディストリビューターと提携することで、その可用性を拡大	<p>【同社のマイクロニードルデバイスの特徴】 同社のマイクロニードル デバイスは、MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 技術に基づいており、純粋なシリコン結晶できている。シリコン結晶は、堅牢性と生体適合性で知られる純粋な化学元素の 1 つ。同社の中空マイクロニードル設計は、通常の針よりも鋭く堅牢で、厚肉で特許保護されたピラミッド設計を採用しており、前例のない機械的安定性と構造精度を備えた精巧な小型デバイスの作成を可能にするもの。また同社のMicronJet®600 は FDA 510k をクリアし、CE マークを取得しており、ロシア、ブラジル、韓国、中国などで規制当局の承認を受けている。また、同社の知的財産および技術プラットフォームは、生産プロセス、デザイン、および商標をカバーするグローバル IP ポートフォリオによって世界中で保護されている。(同社サイト/製品プラットフォームより)</p> <p>【皮内注射プラットフォームは、投与量の 15 分の 1 を使用して COVID-19 ワクチン抗体を維持することが中国医学生物学研究所により証明されている】(同社サイト/2022/2/7付けニュースより)</p> <p>【NanoPass と 韓国M2N が戦略的開発およびファウンドリ契約を締結】半導体ウェーハ テスト用の MEMS プローブカードやMEMS センサーなどを開発するM2Nが、戦略的研究開発パートナーとしてナノパスの新しいビジネスアプリケーション開発をサポートするもの (同社サイト/2021/12/22付けニュースより)</p>

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

欧州

□ マイクロニードル関連研究プロジェクト(1/8)

EU委員会 CORDIS※(<https://cordis.europa.eu/about/en>)からの検索結果を元に、日本規格強化作成

研究題目	期 間	予算(k€)	
		資金提供	金 額
バナナ病原体監視のための革新的な診断	2022-2024	EXCELLENT SCIENCE	219
心臓発作監視パッチ (HAMP)	2022-2024	MSCA	—
ゲムシタビンの経皮送達のためのマイクロニードルへのレーザー誘起順転写印刷	2022.11.15	—	—
心臓発作診断用ワイヤレス ウェアラブル	2022-2024	MSCA	—
皮膚感染症に対するハイブリッド薬物負荷プラズモニック光熱マイクロニードルパッチ	2021-2023	EXCELLENT SCIENCE	—
皮膚感染症に対するハイブリッド薬物負荷プラズモニック光熱マイクロニードルパッチ	2021-2023	EXCELLENT SCIENCE	—
疾患の進行を予測し、COVID-19 を超えた感染症及び心血管疾患への早期介入の必要性を予測するために、エッジ AI を導入したデジタル ツイン	2021-2024	H2020-EU.1.2 H2020-EU.1.2.2	5978
末梢神経系の光遺伝学的制御のための液相発光デバイス	2021-2023	EXCELLENT SCIENCE	163
浸透を改善するためのマイクロニードルパッチのエンジニアリング:分析、皮膚モデル、及び針の挿入に影響する要因	2021.3.16	—	—

※ CORDIS(The Community Research and Development Information Service、欧州共同体研究開発情報サービス)は、FP1から Horizon Europeまで、EUの研究・イノベーションのための枠組みプログラムに資金提供されたプロジェクトの結果を纏めた、欧州委員会の主要な情報源

国・地域別の状況

欧州

□ マイクロニードル関連研究プロジェクト(2/8)

EU委員会 CORDIS(<https://cordis.europa.eu/about/en>)からの検索結果を元に、日本規格強化作成

研究題目	期 間	予算(k€)	
		資金提供	金 額
不眠症の治療のためのシルク フィブロイン マイクロニードル パッチ	2021.12.20	—	—
レーザー微細加工とマイクロ射出成形を組み合わせた熱可塑性マイクロニードル製造のための費用対効果の高いプロセス チェーン	2021年1月	—	—
抗原負荷溶解マイクロニードルアレイの製造のための自動ナノ液滴分配システムのエンジニアリング	2021.5.1	—	—
皮膚感染症に対するハイブリッド薬物負荷プラズモニック光熱マイクロニードルパッチ	2021-2023	EXCELLENT SCIENCE	—
次世代の糖尿病管理のための蠕動マルチステージ マイクロメカニカル ポンプ	2021-2022	EXCELLENT SCIENCE	—
院内皮膚感染対策用マイクロニードル	2021-2023	EXCELLENT SCIENCE	—
直接多光子リソグラフィーによる機能的かつ動的な3Dナノマイクロデバイス	2020-2025	EXCELLENT SCIENCE	3584
心筋梗塞損傷(MiNeMi)の発生時の炎症反応の免疫調節のためのマイクロニードル支援ナノベクター皮膚パッチ	2020-2022	EXCELLENT SCIENCE	191
リスクのある患者の個別化された患者ケアのための炎症追跡用のウェアラブル診断	2020-2023	H2020-EU.2.3 H2020-EU.3 H2020-EU.2.1	2510

国・地域別の状況

欧州

□ マイクロニードル関連研究プロジェクト(3/8)

EU委員会 CORDIS(<https://cordis.europa.eu/about/en>)からの検索結果を元に、日本規格強化作成

研究題目	期 間	予算(k€)	
		資金提供	金 額
低侵襲の深部皮膚温熱療法のためのプラズモニック光熱マイクロニードルアレイと単一針	2020.6.3	—	—
LUCERO - 生物学的サンプルのスマート光流体マイクロマニピュレーション	2020-2022	EXCELLENT SCIENCE	—
インスリン送達用複合シルク フィブロイン マイクロニードル	2020.4.22	—	—
KWatch Glucose: ウェアラブルで痛みのない継続的な血糖モニタリング スマートウォッチ	2020-2023	H2020-EU.2.3 H2020-EU.3 H2020-EU.2.1	3271
ヘルスケアと福祉のための分子バイオマーカーのワイヤレスモニタリング用電子スマートパッチシステム	2019-2023	H2020-EU.2.1.1	3977
迅速な製剤スクリーニングにより、数日以内にパーソナライズされたリポソーム癌ワクチン	2019-2021	H2020-EU.1.3 H2020-EU.1.3.2	163
ヘルスケアと福祉のための分子バイオマーカーのワイヤレスモニタリング用電子スマートパッチシステム	2019-2023	INDUSTRIAL LEADERSHIP	3977
スポーツトレーニングのリアルタイムモニタリングと最適化のための初のウェアラブルセンサー	2019(9月-12月)	INDUSTRIAL LEADERSHIP	71
ナノ粒子結合 DNA ワクチンのエレクトロポレーションは、ブタへのマイクロニードルパッチによる送達と比較して、より高い炎症と免疫を誘導	2019. 8.28	—	—

国・地域別の状況

欧州

□ マイクロニードル関連研究プロジェクト(4/8)

EU委員会 CORDIS(<https://cordis.europa.eu/about/en>)からの検索結果を元に、日本規格強化作成

研究題目	期 間	予算(k€)	
		資金提供	金 額
低コストの 3D 印刷を使用して高アスペクト比のマイクロニードル金型を製造するためのシンプルでカスタマイズ可能な方法	2019.9.9	—	—
マイクロニードルによる免疫療法の投与	2019-2021	EXCELLENT SCIENCE	163
迅速な製剤スクリーニングにより、数日以内にパーソナライズされたリポソーム癌ワクチン	2019-2021	EXCELLENT SCIENCE	163
抗菌医療機器の火炎ナノエンジニアリング	2018-2023	EXCELLENT SCIENCE	1813
LYMPHIT: リンパ浮腫の早期発見のための革新的で使いやすく費用対効果の高い診断用マイクロニードル パッチ	2018-2019	INDUSTRIAL LEADERSHIP	71
LYMPHIT: リンパ浮腫の早期発見のための革新的で使いやすく費用対効果の高い診断用マイクロニードル パッチ	2018-2019	INDUSTRIAL LEADERSHIP	71
ARM-B 皮膚アレルギー診断パッチは、コンパクトで貼りやすく、低コストのアレルギー検査製品	2018(6月-8月)	H2020-EU.2.3	71
中空 Si マイクロニードル アレイによる非侵襲性インスリン マイクロインジェクションの in vivo 実験的研究	2018.1.20	—	—
相互接続された多孔性を持つ金属製マイクロニードル: バイオセンシングと薬物送達のためのスケーラブルなプラットフォーム	2018.10.15	—	—
壊れやすい治療化合物の経皮送達を可能にし、痛みを伴う疾患のより良い管理を可能にする、革新的で非侵襲的でリスクのないシステム	2017(2月-5月)	H2020-EU.3.1 H2020-EU.3.1.3	71

国・地域別の状況

欧州

□ マイクロニードル関連研究プロジェクト(5/8)

EU委員会 CORDIS(<https://cordis.europa.eu/about/en>)からの検索結果を元に、日本規格強化作成

研究題目	期 間	予算(k€)	
		資金提供	金 額
抗菌、セルフクリーニング、傷防止、きしみ防止、美的機能を備えた 3D 及び/または大きな微細構造表面の大量生産のためのインパクトの強い射出成形プラットフォーム	2017-2021	INDUSTRIAL LEADERSHIP	4680
3i ナレッジ パートナーシップを通じてパイオニアの博士研究員をサポート	2017-2022	EXCELLENT SCIENCE	3139
医療機器の研究開発におけるキャリア開発及びモビリティ フェローシップ: CÚRAM 産学研修イニシアチブ	2016-2021	EXCELLENT SCIENCE	4390
次世代の治療送達のための微多孔性デバイス	2015-2017	H2020-EU.1.3	189
SAPHIR 免疫応答による動物の生産と健康の強化	2015-2019	SOCIETAL CHALLENGES	10549
膜融合を介した皮膚アレルギー免疫療法	2015-2016	EXCELLENT SCIENCE	150
in vitro スクリーニング技術としての 3D 疾患がんモデルの最先端研究	2015-2021	ERA Chairs	2778
「欠陥ゼロのネットシェイプ MICROMANufacturing のためのプロセス フィンガープリント」に関する欧州トレーニング ネットワーク	2015-2019	EXCELLENT SCIENCE	3446
閉ループ脳深部刺激のための神経筋系のマルチスケール モデリング	2015-2021	EXCELLENT SCIENCE	1999
獣医ワクチン接種のための DNA 搭載溶解マイクロニードル プラットフォームの開発	2015-2019	H2020-EU.3.2	10549

国・地域別の状況

欧州

□ マイクロニードル関連研究プロジェクト(6/8)

EU委員会 CORDIS(<https://cordis.europa.eu/about/en>)からの検索結果を元に、日本規格強化作成

研究題目	期 間	予算(k€)	
		資金提供	金 額
ブタにおける異なるToll様受容体アゴニストで補助されたマイクロニードルパッチの溶解:肉眼的及び組織学的評価による局所免疫応答	2015-2019	H2020-EU.3.2	10549
動物用 DNA ワクチンを送達するための溶解性マイクロニードル パッチの開発	2015-2019	H2020-EU.3.2	10549
ブタへのマイクロニードルパッチの溶解による異なるToll様受容体アゴニストのワクチン接種	2015-2019	H2020-EU.3.2	10549
熱可塑性マイクロニードル アレイのマイクロインジェクション成形のプロセス及び製品フィンガープリントの概念	2015-2019	H2020-EU.1.3 H2020-EU.1.3.1	3446
超音波マイクロインジェクション成形を使用した熱可塑性マイクロニードル アレイの最適化された生産のためのプロセス フィンガープリンティング	2015-2019	H2020-EU.1.3 H2020-EU.1.3.1	3446
刺激応答性薬物送達のための生体機能性マイクロニードルに向けて	2015.5.28	—	—
NET-GENESIS: 新興テクノロジーにおけるネットワーク マイクロダイナミクス	2014-2016	FP7-PEOPLE	197
埋め込み型医療システム向けのマイクロテクノロジーと異種の高度なプラットフォーム	2014-2019	FP7-アイデア-ERC	2453
CO2 回収のためのエネルギー効率の高い MOF ベースの混合マトリックス膜	2014-2017	FP7-ENERGY	10498
磁氣的に強化制御された軸索再生	2014-2016	FP7-PEOPLE	309

国・地域別の状況

欧州

□ マイクロニードル関連研究プロジェクト(7/8)

EU委員会 CORDIS(<https://cordis.europa.eu/about/en>)からの検索結果を元に、日本規格強化作成

研究題目	期 間	予算(k€)	
		資金提供	金 額
バイオメディカル マイクロデバイスの製造と機能化	2013-2016	FP7-NMP	3010
関節リウマチ治療薬TA-101の臨床開発	2013-2015	FP7-SME	1716
バイオメディカル マイクロデバイスの製造と機能化	2013-2016	FP7-NMP	4134
関節リウマチ治療薬TA-101の臨床開発	2013-2015	FP7-SME	1716
ユニバーサルインフルエンザワクチン	2013-2018	FP7-PEOPLE	4117
材料加工のためのレーザー技術におけるエイメンの研究の可能性	2013-2016	FP7-レポート	1794
細胞接着を媒介するメカノトランスダクション - 細胞にインスパイアされた適応材料に向けて	2013-2018	FP7-アイデア-ERC	1467
1型糖尿病における抗原特異的免疫療法によるベータ細胞の保存:強化された表皮抗原送達システム	2012-2017	FP7-ヘルス	7809
RNAベースの薬物の局所遺伝子送達のための新しい熱応答性有機ナノゲル	2012-2014	FP7-PEOPLE	209
HIPODERM (High Potency Dermatologicals)	2011-2015	FP7-PEOPLE	838

国・地域別の状況

欧州

□ マイクロニードル関連研究プロジェクト(8/8)



EU委員会 CORDIS(<https://cordis.europa.eu/about/en>)からの検索結果を元に、日本規格強化作成

研究題目	期 間	予算(k€)	
		資金提供	金 額
高効能皮膚科	2011-2015	FP7-PEOPLE	838
炎症とがん転移におけるリンパ管	2011-2016	FP7-アイデア-ERC	2493
マルチスケール表面構造用の柔軟な圧縮射出成形プラットフォーム	2010-2013	FP7-NMP	7038
TRANSVAC(欧州ワクチン開発研究ネットワーク)	2009-2013	FP7-インフラ	11871
皮膚病の治療のための非ウイルス遺伝子治療の原理の証明としての抗血管新生因子をコードするプラスミドの DNA エレクトロトランスファー	2005-2009	FP6-LIFESCIHEALTH	4488
カフとふるい電極からの ENG 神経信号の記録と特徴付け	2002-2005	FP5-IST	2511
生体内ヒト遺伝子治療用マイクロシステムの開発	2001-2004	FP5-IST	1643
マイクロマニピュレーション用小型ロボット	1997(6月-11月)	FP4-ESPRIT 4	100
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌皮膚感染症に対するバンコマイシン負荷マイクロニードルアレイ	—	—	—
バイオインスパイアされたマイクロニードル パッチ: バイオミメティック デザイン、製作、生物医学的応用	—	—	—

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

ドイツ □ マイクロニードル関連企業の動向（以下、マイクロニードルをMNと略記）



企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG (ドイツ、1984年設立)	製薬業界向けの経皮パッチ(「TTS」)や口腔薄膜(「OTF」)などの革新的な薬物送達システムを開発および製造する製薬技術の大手企業	【同社マイクロアレイパッチ製品MAP/先駆的なマイクロニードル技術】 マイクロニードルパッチ技術を使用して、薬物の経皮/皮内送達を改善し、従来の剤形のさまざまな問題を克服する。同社のマイクロアレイパッチ(MAP)プラットフォームは、カスタム設計に多くの利点がある。経皮、経口および局所製剤の幅広いポートフォリオを開発しており、短期間で概念実証研究を実施することが可能に(同社サイト/テクノロジーより)  【米国のPharmaTher社が、LTS社とケタミンマイクロニードルパッチのプロセス開発契約を締結】 この契約に基づき、PharmaTherは、PharmaTherはLTSと協力して、ケタミンマイクロニードルパッチ製品を使用した臨床試験の計画と実行を担当。LTS社は、米国のFDAへのPharmaTher社の治験用新薬(IND)の提出と、EUのEMAへの治験用医薬品ドシエ(IMPD)の提出をサポートする(Bio Spaceニュース/2021/12/20付け表題ニュースより)
Vetter Pharma International GmbH (ドイツ、1950年設立) 	注射剤のバイアル・シリンジ・カートリッジへの無菌充填や2次パッケージングを専門とするグローバルな医薬品製造開発受託企業(CDMO) ドイツ、米国、オーストリアに最先端の製造拠点を有し、アジアでもプレゼンスを拡大	【医薬品製造開発受託企業(CDMO)としての同社の強み】 世界各国の規制当局に対する豊富な実績、バイオ医薬品や複雑なコンパウンドの製造実績、厳格な品質基準で、治験薬製造から商業生産まで、製剤のライフサイクル全般にわたり、顧客をサポートする <ul style="list-style-type: none"> ・モノクローナル抗体、核酸医薬などの複雑なコンパウンドの豊富な取扱実績 ・FDA、EMA、PMDAなどのグローバルな規制基準に対する豊富な実績 等々 【医薬品開発におけるCDMOの役割の進化】以下の事が今後一層、CDMOに求められる <ul style="list-style-type: none"> ・複雑化する製造要件、プロセス開発、臨床試験スケジュール、規制の承認化への対応 ・希少疾患では、バッチサイズを小さくする生産の最適化と柔軟な製造ソリューションの提供 ・工業生産と情報技術の融合である「Pharma 4.0」への移行をサポートすること 顧客の課題に対し、同社は豊富な経験、カルチャーフィット、企業の安定、長期資源で対応する(以上、同社サイト/実績のあるグローバルな専門性、および2020/10/30付けCDMOインサイトより) 【カナダのMicrodermics Inc.とマイクロニードルドラッグデリバリーシステム開発のための戦略的契約を締結】(→本件の詳細は次項、カナダのMicrodermics Inc.の紹介記事に記載)

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

英国


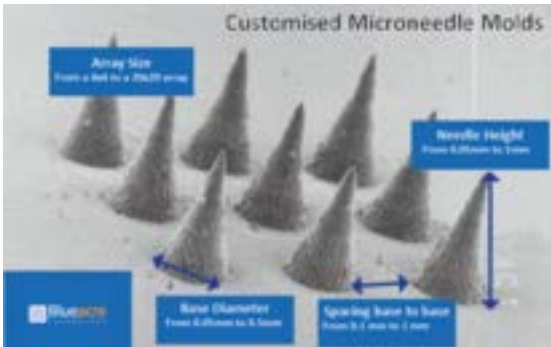
□ マイクロニードル関連企業の動向（以下、マイクロニードルをMNと略記）

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Innoture Medical Technology Limited</p> <p>(英国、2011年設立)</p> 	<p>同社のプラットフォーム技術となるマイクロ皮膚ニードルパッチを用いて、医薬品やワクチン、美容成分をからだに取り入れることで、さまざまな分野の治療を強化することに取り組む</p> <p>マイクロニードルパッチは、3D精密印刷によりカスタマイズして設計・製造する</p>	<p>【同社マイクロニードルプラットフォームの優位性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・さまざまな治療分野向けに、幅広い医薬品有効成分（API）およびワクチンとの組み合わせが可能 ・ターゲット製品のプロファイルに応じて、高用量、即時または徐放のオプションが可能 ・製品のニーズと患者の希望に合わせて、マイクロニードルのサイズ、パッチの形状、デザインを調整可能 ・主要な製造品質基準を満たす全自動生産ライン（同社サイト/プラットフォームの可能性より） <p>【英国スウォンジー大学とのパートナーシップによる新しいマイクロニードルアプリケーションの開発】</p> <p>スウォンジー大学と同社は長年にわたり良好な関係を築いており、スウォンジー大学のヘルスケアテクノロジーセンターは、マイクロニードル製品のアプリケーションを標準化するための研究を支援（スウォンジー大学サイト/加速するヘルスケアテクノロジーセンターより）</p>
<p>Nemaura Pharma Ltd</p> <p>(英国、2005年設立)</p>	<p>精密で使いやすく、低侵襲な皮膚からの薬物送達技術を提供する製薬会社</p> 	<p>【豊富な開発パイプラインと技術・ライセンス(同社の特徴)】</p> <p>皮膚パッチから低侵襲のマイクロニードルシステム、革新的な皮膚挿入プラットフォームまで、また既存薬から新薬まで、当社は様々な臨床開発段階にある厳選された医薬品候補の重要かつ強固なパイプラインを保有している。複数の技術プラットフォームをカバーする80件以上の特許を世界中に保有する（同社サイト/パイプライン、サービス内容より）</p> <p>【複雑な注射剤に関して、多国籍製薬会社と提携を発表】</p> <p>数年にわたり開発してきた複数の複雑な注射剤の開発を進めるため、多国籍製薬会社と協力関係を締結したことを発表。本契約に基づき両社は、Nemaura社が開発する複合型注射剤の製造スケールアップ、展示用バッチの製造、および無菌製造による商業供給を実施する。Nemaura社のCEOである Faz Chowdhury 博士は、「製品開発および商業規模での製造に関する当社の能力を補完する理想的なパートナーシップであり、これらの医薬品を世界の主要地域で登録・販売できるようになる」とコメント（同社サイト/ 2022年5月17日ニュースより）</p>

国・地域別の状況

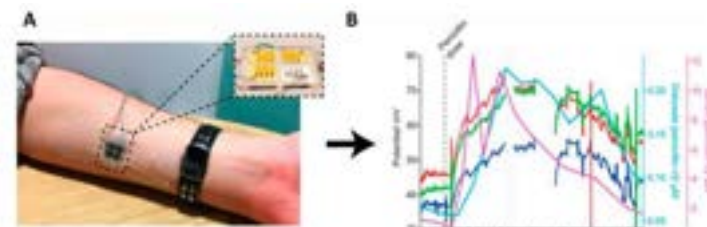
ア
イ
ル
ラ
ン
ド

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(1/3) (以下、マイクロニードルをMNと略記)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Latch Medical Ltd. (アイルランド、2019年設立)</p> 	<p>「ファーマラッチ」医薬品およびワクチン送達プラットフォームの開発に注力するベンチャー企業</p>	<p>【同社の製品ファーマラッチの利点】 同社の製品ファーマラッチコーティングMNは、固体MNアレイにドライフォーム化合物のコーティングを施したものである。これらは、皮膚の水分にさらされると溶解し、ペイロードを皮内に放出する。また、製品ファーマラッチフォローは、複数のマイクロスケールの突起からなり、中空ルーメンにより液体製剤を通過させることにより、皮内への直接投与が容易になる。(同社サイト/ファーマラッチ より)</p> <p>【アイルランド政府主導の新イノベーション(破壊的技術革新)基金(※)より資金交付が決定】 同社が手掛けるMN薬物送達プラットフォームプロジェクトへの、新イノベーション基金(※)からの資金提供が決定。同プロジェクトには、同社のほか、Blueacre Technologies(後述)、TheraDep、University College Dublinも参画 (TechCentral.ieサイト/2019/12/10付けニュースより)</p> <p>(※)アイルランド政府の「Future Jobs Ireland」イニシアティブに基づき、投資戦略「Project Ireland 2040」の一環として設立された基金。将来に向けて有望な技術を開発する企業の輩出を目的とし、2018年から2027年にかけて革新的な技術に5億ユーロを提供する予定。対象となるプロジェクトは、ライフサイエンス、医療機器、ICT、人工知能、ブロックチェーン、製造業、環境持続可能性分野などで、この時は16プロジェクトで6500万ユーロを分配</p>
<p>Blueacre Technology Ltd. (アイルランド、2006年設立)</p>	<p>主に医療用機器業界向けに高度なレーザー微細加工技術を提供する企業</p>	<p>【同社の標準マイクロニードル金型】 レーザー加工技術を利用して、PDMS(シリコンの一種)製の完全カスタマイズ可能なマイクロニードル成形型を製造。この金型は、色々な生態分解性材料で、さまざまな形やサイズのMNアレイの製造を可能とするもの。同社の金型は、世界中の研究機関での科学的研究に使用されており、耐久性が高く、鋭いMNアレイの製造ができる。また、金型のオンライン注文も可能 (同社サイト/マイクロニードル、2021/5/6付ニュースより)</p> 

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(2/3)

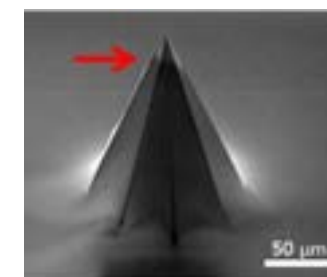
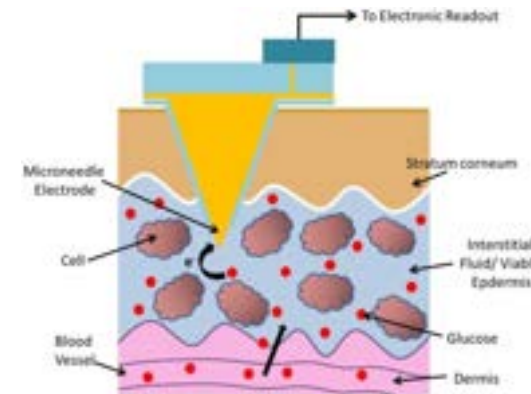
企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>University College Cork (ユニバーシティ・カレッジ・コーク:略称はUCC)</p>	<p>・薬学部 ・1845年設立 ・所在地:アイルランド コーク県コーク ・アイルランド国立大学を構成する大学であるため、アイルランド国立大学コーク校とも称される</p>	<p>【マイクロニードル型電気化学デバイスを用いた真皮間質液のバイオセンシング:紹介記事】 2020年05月25日 (Sensing and Bio-Sensing Research)</p> <p>概要: ・マイクロニードル・プラットフォームで製造された電気化学センサーに焦点を当て、特に真皮ISF(間質液)に存在する様々な生理的標的のバイオケミカル測定を行うために製作されたマイクロニードル技術について、レビューする。</p> <p>開発状況: ・電気化学センサーのための中空マイクロニードル: ①実際のISF環境下で電気化学的検出を行う数少ない例として、緩衝液、人工ISF、生体外皮膚の測定が行われてきた。 ・電気化学センサーのための固体マイクロニードル: ①最近の例では、ヒト血清中のグルコースを無線で検出することが実証された。 ②センサーは、電気化学測定用の小型ポテンシオスタット、アナログ/デジタル変換器モジュールで構成されている。 ③議論された研究の大部分と同様に、ヒトの皮膚間質におけるテストは行われなかった。</p> <p>課題: ・マイクロニードルセンサーのウェアラブルパッチへの応用には、低消費電力に適した測定アルゴリズム、バッテリー技術の進歩、低消費電力の電子部品の使用、低消費電力の無線通信プロトコルが必要である。 ・これらのデバイスの多くが未熟な開発段階にあるため、電気化学センサープラットフォームと必要な電子機器を統合するために必要な研究努力に焦点を当てた論文はほとんどない。</p> <p>結論: ・多くのデバイスがヒトを対象とした予備的な臨床評価試験でテストされている。 ・マイクロニードルセンサーと小型ポテンシオスタット、通信モジュール、電源が統合されたデバイスは、個人および患者の健康管理のためのウェアラブルな分子モニタリングの未来に大きな可能性を示す。</p> <p>出典:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214180420300064</p>



A: 3本の金と1本(写真右下)の銀でコーティングされた4組の金属化マイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを装着した個人の画像
B: 健康なボランティアに適用した3つのβラクタマーゼバイオセンサの生体内応答(赤、緑、濃紺のトレース)前腕皮下に挿入したマイクロダイアリスプロブから15分毎にサンプル採取した際のペニシリン-Vの透析液レベル(青のトレース)15-30分ごとに採取した血液サンプルから測定したペニシリン-Vの血清レベル(ピンクのトレース)

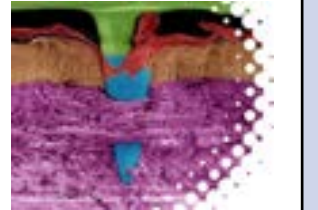
□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(3/3)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Tyndall National Institute (ティンダル国立研究所)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・1982年設立 ・所在地:アイルランド コーク県コーク ・アイルランド政府と UCC の間の独自の契約に基づいて運営されている。 ・統合 ICT (情報通信技術) ハードウェアおよびシステムに関するヨーロッパの研究センターであり、産業界および学界と協力して研究を製品に変換している。 	<p>【マイクロニードルベースの診断プラットフォーム:紹介記事】 引用先:Tyndall National InsitituteのHP</p> <p>背景:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経皮薬物およびワクチン送達での使用を目的としていたが、MN技術は診断用途でも大きな可能性を秘めている。<u>皮膚の最外層に存在する細胞内液である間質液(ISF)には、グルコース、乳酸、コルチゾールなどのバイオマーカーが豊富に含まれており、ISF サンプルングを使用して、痛みを伴う採血手順に頼ることなく身体の生理学的状態を監視できる。</u> <p>動向と成果:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・潜在的な「mhealth」(ウェアラブル技術と通信デバイスを使用したヘルスケア サービスの提供) 市場は大きく、例えば、国際糖尿病連合 (IDF) は、糖尿病に苦しむ世界中の人々の数が2035年までに5 億 9,200 万人に増加すると予想している。 <ul style="list-style-type: none"> →低侵襲診断、特に患者のコンプライアンスの改善と、MicroTIPなどの洗練されたクローズドループのセラノスティック プラットフォームの最終的な開発に関して、大きな可能性を秘めている。 ・Tyndall の研究者は、マイクロニードル診断の新しい概念を開拓している。 <ul style="list-style-type: none"> →これらの中には、マイクロ成形されたポリマー針アレイの超先端に配置された電気化学センサーに基づく <u>低コストのグルコースセンサー</u>がある。 ・最初の <u>in vitro</u> テストでは、これらのアレイが生理学的に関連する濃度でグルコースを検出できることが示されている。(右上図) ・生理液中のイオン種を感知できるオルガノゲルで満たされた中空シリコンマイクロニードルのアレイに <u>基づくセンサー</u>を開発した。(右下図) <p>総括:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Tyndall マイクロニードルは、痛み、不快感、持続的な皮膚損傷なしに挿入し、目立たないように装着できることが、数多くの臨床試験ですでに示されている。 ・埋め込みマイクロセンサー (圧力、温度、インピーダンス、ECG) を使用して <u>パッチの正しい適用と摩耗を監視し、高品質のデータが常にエンドユーザーに返されるようにする方法を調査している。</u> <p>出典: https://www.tyndall.ie/diagnostics/</p>



□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(1/4)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Vaxxas Pty. Ltd. (ヴァクサス社)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・2011年に設立 ・所在地:クイーンズランド州ブリスベン(開発事業) ・商品化事業を担当する Vaxxas, Inc.が米国 マサチューセッツ州に拠点をおく ・資金調達額:9,990万ドル ・非上場企業 ・無針ワクチン接種技術に焦点を当てたバイオテクノロジー企業 	<p>【既存および次世代のワクチンの性能を劇的に向上させる新しいワクチン接種技術を商品化する。Vaxxas社のテクノロジープラットフォーム:紹介記事】 2021年 Vaxxas社 HP(©VAXAS 2021)</p> <p>1. ニードルフリー技術</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コア技術は、高密度マイクロアレイパッチ(HD-MAP)であり、HD-MAPは、射出成形によって容易に製造され、それぞれ数千の非常に短い(~0.25 mm)の微小突起を持つ小さなパッチを生成することである。 ・無菌条件下でマイクロプロジェクションの先端にワクチンを適用できるようにする新しい技術を開発した。 ・HD-MAPは、皮膚の表面直下にある高密度の免疫細胞集団に効率的にワクチンをマイクロプロジェクションで送達する。微小突起はまた、ワクチン成分がリンパ節に急速に輸送される原因となる自然な免疫細胞アラームを引き起こし、強力な免疫応答を誘発する。 <p>2. 統合された使い捨てアプリケーション</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ワクチンでコーティングされた Vaxxas の HD-MAP は、使い捨てのアプリケーションに組み込まれており、すぐにワクチン接種が可能であり、製品は、工業規模の製造および商業物流の要件を満たしながら、効果的で使いやすいように設計されている。 <p>【製品用途】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染症と腫瘍学の4つの異なる商業セグメントでの最初のアプリケーションをターゲットにする。 ①パンデミックへの対応(COVID-19、インフルエンザ、等) ②HD-MAPプラットフォームを世界の大手製薬会社にライセンス供与 ③世界的なワクチンの拡大 ④ワクチンのライセンス供与 <p>出典:https://www.vaxxas.com/technology-platform/</p>





影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

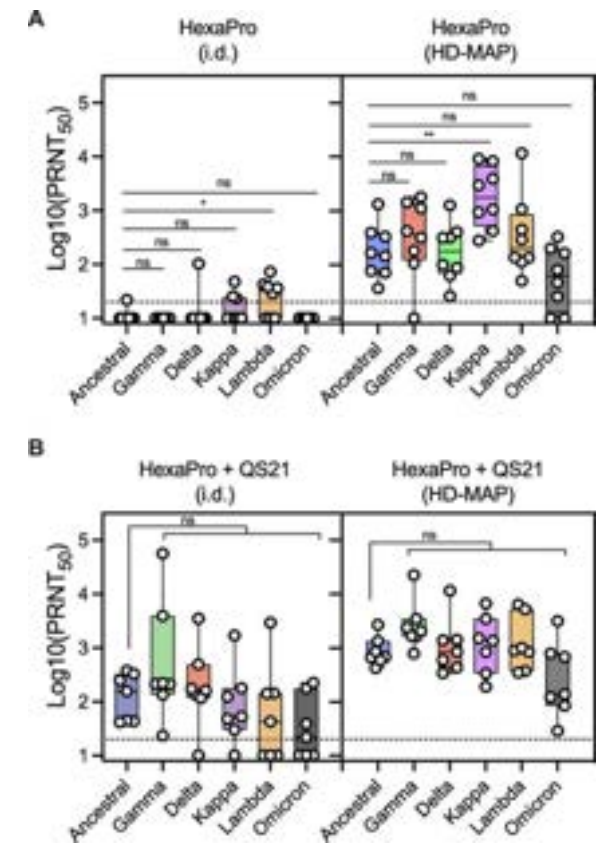
オーストラリア

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(2/4) (以下、マイクロニードルをMNと略記)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>[前スライドの続き]</p> <p>Vaxxas Pty Ltd. (オーストラリア、2011年設立)</p> 	<p>独自の高密度マイクロアレイパッチ (HD-MAP) を使用して既存および次世代のワクチンの性能を強化することに重点を置き、感染症および腫瘍学における最初のアプリケーション利用をターゲットとする</p>	<p>【同社のHD-MAP テクノロジーについて】 独自のHD-MAP 技術プラットフォームは、人間の肉眼では見えない超高密度の投影アレイを利用して、小さなアプリケーション デバイス内にあるパッチとして皮膚に適用される。HD-MAPは、射出成形によって製造され、それぞれ数千の非常に短い(~0.25mm)の微小突起※を持つ小さなパッチを生成 また、独自のドライコーティング技術を使用して、活性のある安定したワクチンを突起に塗布。これにより、冷蔵された「コールド チェーン」を維持するためのリソースと物流の負担が軽減され、自己管理が可能に ※ 同社は、上記サイズの微小突起を有するHD-MAPを無針(needle-free)技術と位置づけ (https://www.vaxxas.com/technology-platform/)</p> <p>【HD-MAPを使用した初の無針 COVID-19ワクチン (HexaPro) の第 I 相臨床試験を開始】 第 I 相臨床試験では、承認された COVID-19 ワクチンを3回接種した18 歳から50歳までの 44 人の健康な成人を対象に、COVID-19ワクチン候補の安全性と忍容性、および免疫原性を評価する。試験は、パッチ送達ワクチン候補の投与に対する抗体および T 細胞応答に関連するシグナルを収集するように設計されている (自社サイトニュース(businesswire)/2022/11/8付けニュースより)</p>
<p>Dermapen World.com(オーストラリア、2011年設立)</p>  <p>ダーマペン 4 MN マイクロニードルペン</p>	<p>独自のMNデバイスである「ダーマペンマイクロニードル」を開発 世界各国のディストリビューターを通じ、約70か国で販売</p>	<p>【同社製品の第4世代マイクロニードルデバイス「ダーマペン4」の特徴】 人間工学デザイン、瘢痕治療設定(最大深さ3mm)、16 本針カートリッジ、Bluetooth接続など (同社サイト/業務用マイクロ/ニードル用ペンより)</p> <p>【次世代の局所スキンケア製品を生み出す米国のバイオテクノロジー企業、ELEVAI LABS, INCとの間でグローバルな販売提携を発表】 ELEVAI社の共同創設者兼最高医療責任者であるTim Sayed MD は、「両社の強みを組み合わせることで、スキンケアの専門家に最新のマイクロニードルと幹細胞エキソソーム技術を提供できるようになる」とコメント。また、ELEVAI社の Graydon Bensler CFOは「この販売提携は、ELEVAI にとっても重要なマイルストーンであり、当社の長期的な商業化計画にも相応しいもの」とコメントした (※)ELEVAI社について:幹細胞エキソソーム技術の活用に焦点を当て、医師が処方する最先端の局所美容スキンケア製品を開発するバイオテクノロジー企業 (以上、PRNewswireの2022/1/21付けニュースより)</p>

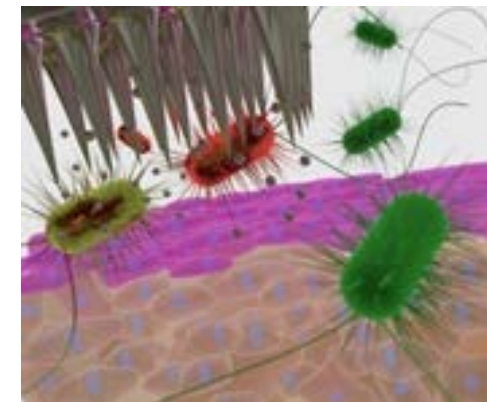
□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(3/4)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>The University of Queensland (クイーンズランド大学)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・化学および分子生物学部 ・1909年に設立されたクイーンズランド州最古の大学 ・オーストラリアを代表する大学連合 "Group of Eight" の1校で、国際的な大学連合 "Universitas 21" 研究機構のメンバー ・所在地:クイーンズランド州 ブリスベン ・ブリスベンのバイオテクノロジー企業である Vaxxas社 と提携してワクチン研究を実施 	<p>【皮膚パッチで送達されたサブユニット ワクチンは、懸念される SARS-CoV-2 変異種に対する広範な中和抗体を誘導します】 2022年08月11日 (Vaccine Volume 40, Issue 34)</p> <p>研究背景:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マウスモデルにおいて、高密度マイクロアレイパッチ(HD-MAP)を介して皮膚に送達されたSARS-CoV-2 スパイクワクチン(HexaPro)の有効性は、実証されていた。 ・ワクチンを接種したマウスの血清も、αおよびβウイルス変異体を中和することができた。 ・その後、主要なDelta株やOmicron株を含む、他のウイルス変異種が出現したことから、これらの変異種に対する中和活性について、前回の研究での血清を分析した。 <p>結果:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・皮下(id)注射による HexaPro ワクチンの送達は、どの変異種に対しても中和活性をほとんど誘発しなかった。 ・Delta, Kappa, Lambda変異種に対するサンプルでは限られた中和応答しか見られず、Omicron変異種に対しては活性は観察されなかった。(上図A左) ・HD-MAPを介して送達された HexaPro は、全ての変異種に対して強力な中和抗体応答を誘導した。(上図A右) ・サポニンベースの*Adjuvant QS21 を含めると、両手法共に誘導される中和活性が増強されるが、id注射で送達されたワクチンも全ての変異種に対する中和活性を誘導したが、中和力価は低く、個々の免疫応答間の変動性が大きくなった。(下図B左) ・HD-MAP を介して QS21 を含む HexaPro を投与されたグループでは、すべての動物の血清が変異種を強力に中和し、祖先株と比較して有意な減少は無かった。(下図B右) <p>※Adjuvantとは、ワクチンと一緒に投与して、その効果を高めるために使用する物質・成分の総称 出典:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X2200888X</p>



□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(4/4)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>University of South Australia (南オーストラリア大学)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・未来産業研究所 ・1991年設立 ・所在地:南オーストラリア州アデレードに本部を置く公立大学 	<p>【より安全なワクチン接種のためにオーストラリアで開発中の自己滅菌マイクロニードル:紹介記事】 2019年02月27日(南オーストラリア大学 HP)</p> <p>目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>抗菌特性を備えたマイクロニードルパッチを開発し、従来の針や他のマイクロニードルよりもはるかに安全にワクチンを接種できるようにする。</u> <p>成果:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>一般的な皮膚感染症(黄金ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌)に関連する細菌に対する銀装填マイクロニードルの抗菌効果をテストし、銀装填マイクロニードルパッチが24時間無菌ゾーンを作り出すことを発見した。</u> ・<u>銀を埋め込んだマイクロニードルは、長さがそれぞれ700ミクロンの15 x 15の針の配列で構成されており、下にある神経に到達することなく皮膚の最上層のみを貫通するため、100%痛みがない。</u> ・<u>マイクロニードルは、安全で生体適合性があり、水溶性の高いポリマーでできており、適用後1分以内に完全に溶解し、鋭利な廃棄物を残さない。</u> <p>総括:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・WHOは、<u>同じ注射器や針を複数の人に使って注射をすることが、世界中で致命的な感染症の蔓延を招いている</u>とし、これにより毎年最大で170万人がB型肝炎に、31万5000人がC型肝炎に、3万3800人がHIVに感染していると推計している。 →Krasimir Vasilev 教授は、以下のように述べている。 「安全でない注射による感染は世界中で発生しています。<u>銀を装填したマイクロニードルは溶解可能であるため、再使用のリスクがなく、感染の最大の原因の一つを取り除くことができます。</u>そして、<u>抗菌性のある銀ナノ粒子を溶解可能なマイクロニードルに組み込むことで、世界中で安全にワクチンや薬剤を投与するための非常に有望な手段を生み出しました。</u>」 <p>出典:https://www.unisa.edu.au/Media-Centre/Releases/2019/a-silver-lining-like-no-other-self-sterilising-microneedles-revolutionising--vaccination-and-drug-delivery/</p>



影響力のあるステークホルダー動向分析

韓国
IVI

国際ワクチン研究所(International Vaccine Institute, IVI)

□ 概要

- 1997年設立(本部:ソウル)、39か国が加盟しWHOに加盟する韓国が主催
- 世界の健康のためにワクチンと予防接種に専念している非営利の国際機関
- ミッション:安全で効果的かつ手頃な価格のワクチンの開発・提供



□ 活動動向ーマイクロニードルを含む自国開発ワクチンのグローバルな普及に向けた戦略を展開

<p>マイクロニードルのプラットフォーム事業展開とワクチン開発ハブの確立</p>	<p>韓国を拠点とする中核機関との連携強化</p> <ul style="list-style-type: none"> ● QuadMedicine社(製薬会社の要請に応じて医療用マイクロニードルプラットフォームを提示)と、マイクロニードルベースのワクチン開発協力の覚書を締結(2019年6月17日) ● 韓国のグローバルワクチンリーディングテクノロジーセンター(GVL)と、ワクチン開発協力の覚書を締結(2022年11月21日)。 <p>GVLは2022年1月に韓国厚生省の支援を受けて発足、新型感染症や変異型感染症の危機に迅速に対応し、国内ワクチン産業を世界市場に導くフルサイクルワクチン開発ハブの確立を目指す</p>
<p>低・中所得国(LMICs)におけるバイオ製造能力の構築</p>	<p>IVIのワクチン開発と発展途上国へのワクチン提供支援</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 韓国のバイオ医薬品会社が、韓国IVI支援委員会(KSC)を通じて売上の一部を使用する「Giving Vaccine」キャンペーンを実施(2015年～) <p>バイオ製造のための教育訓練施設の設立</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 世界保健機関(WHO)と韓国保健福祉省(MHOW)は、バイオ製造のための「グローバルトレーニングハブ(GTH-B)」を設立(2022年2月) <p>バイオ製造に関する入門トレーニングプログラムの開催</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IVI主催、33のLMICsからの約100人の参加者を対象(2022年7月) <p>標準実践入門講座(GX-Pコース)の開催</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 韓国政府主催、LMICsからの200人の参加者を対象(2022年10月) ● GX-Pコースのカリキュラム:実践理論と基準、臨床・認証試験、ケーススタディ、韓国のワクチン及びバイオ医薬品企業とのビジネスコンベンション、生産施設へのフィールドトリップ

韓国 □ 国際ワクチン研究所(InterNatal Vaccine Institute、以下IVI)の概要

- ・国連開発計画 (UNDP) のイニシアチブとして1997年に設立された非営利の国際機関
- ・世界の健康のためにワクチンと予防接種に専念している世界でも数少ない組織の1つ
- ・使命は、安全で効果的かつ手頃な価格のワクチンを発見、開発、提供すること
- ・39か国が加盟しWHOに加盟する韓国が主催、ソウルに本部を置く



□ グローバルトレーニングハブ(GTH-B)と標準実践入門講座 (GxPコース)について

- ・【背景】低・中所得国 (LMICs) は、ワクチンやその他の生物製剤へのアクセスに関して重大な不公平に直面している。その地域で二国間の技術移転または現地の研究開発努力を通じて、ギャップ対処のために製造能力を確立することは、バイオ製造の訓練を受けた労働力の不足によりしばしば妨げられる
- ・LMICs でバイオ製造能力を構築するために、世界保健機関 (WHO) と韓国保健福祉省 (MHOW) は、この種のものとしては初となるバイオ製造のための「グローバルトレーニングハブ(GTH-B)」の設立に取り組んでいる
- ・2022年7月、IVIは、33の低中所得国からの 約100 人の参加者を対象に、バイオ製造に関する 2 週間の入門トレーニング プログラムを開催。このコースを補完するために、MHOWは WHO と合意して、2022年10月に LMICs からの200 人の参加者を対象に、バイオ製造における「標準実践入門講座 (GxPコース)」を開催
- ・GxPコースは、実践理論と基準、臨床試験認証試験、グループごとのケーススタディ、韓国のワクチン及びバイオ医薬品企業とのビジネスコンベンション、生産施設へのフィールドトリップで構成されており、GxP研修を通じて、研修生は、ワクチン及びバイオ医薬品生産のための設備、原材料、製造、包装など、生産プロセス全体で認証基準の詳細を学ぶ
- ・医薬品とワクチンの開発、製造、承認に関するこれらの基準は、医薬品とワクチンの有効性を確保し、潜在的な副作用を最小限に抑えるために不可欠な要件であり、主に米国食品医薬品局(FDA)や韓国食品医薬品安全省(MFDS)など、各国の規制機関によって管理されている

出典:InterNatal Vaccine Instituteサイト/ニュース/標準実践入門講座(GxPコース)より

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

韓国

- 国際ワクチン研究所 (IVI) と韓国の政府系機関、民間企業(マイクロニードル関連) とのアライアンスについて
 - 2022年11月21日に、韓国のグローバルワクチンリーディングテクノロジーセンター (※GVL) と国際ワクチン研究所 (IVI) は、ワクチン開発で協力する覚書 (MOU) に署名した。MOU の下で、GVL と IVI は、次世代ワクチンの開発と配布を通じて世界の健康に貢献することに合意した
※GVLは2022年1月に韓国厚生省の支援を受けて発足し、新型感染症や変異型感染症の危機に迅速に対応し、国内のワクチン産業を世界市場に導くフルサイクルワクチン開発ハブを確立することを目的としている
 - 2022年4月1日、国際ワクチン研究所 (IVI) と韓国の保健福祉省 (MHOW) は、ワクチンとバイオ製造労働力の開発と提供を促進するための協力を強化することに合意した。クォン・ドクチョル保健相は、「低中所得国にワクチンを開発して提供するというIVIの使命は、韓国政府のワクチンハブ戦略と共通の目標を共有しており、MOHW と IVI が力を合わせることで、より大きな影響を生み出すことができる」とコメント
 - 2015年より IVI の寄付者である韓国のバイオ医薬品会社は、韓国IVI支援委員会(KSC)を通じて IVI への寄付を増やすために売上の一部を使用する「Giving Vaccine」キャンペーンを実施しており、溶解微細構造を使用した化粧品、ドラッグデリバリーシステムを開発するRaphas社が、IVIのワクチン開発と発展途上国の子供たちへのワクチン提供を支援するというコミットメントを新たに実施。2019年7月25日、IVIとKSCはRaphas社とともに寄付式を行った
 - 2019年6月17日に、IVI は、韓国を拠点とするバイオテクノロジー企業のQuadMedicine社と、マイクロニードルベースのワクチン開発で協力する覚書を交わした。同社はマイクロニードル研究の専門知識を持つIVI の重要なパートナーであり、ワクチン接種方法を変革し、ワクチンをより入手しやすく手頃な価格にするという IVI の使命を共有する。この契約に基づき、IVIは、Quad社がIVI用に開発するマイクロニードルベースのワクチンの安定性評価を実施する。革新的で低コストの製造プロセスを確立することにより、同社は安全で効果的で安価なワクチンの開発を目指す

韓国 □ 食品医薬品安全省(MFDS(Ministry of Food and Drug Safety))

- 安全な食品及び医薬品体系の構築・運営を通じて、関連産業の競争力向上の為に設立された、韓国の国家行政機関
- MFDSは2021年2月、高度な技術を有するマイクロニードル製品(以下、「MN」と表示)の開発を支援するため、「マイクロニードル製品の品質への配慮(業界向けガイドライン)」を発表<以下はMFDSガイドラインの構成と主な内容>
- 本ガイドラインでは、マイクロニードル製品を、医薬品と医薬品・医療機器組合せ製品として分類

I. はじめに

- 本ガイドラインは、MNの(製造)承認および届出のための品質評価に関する考慮事項を記載
- 本ガイドラインの目的は、MFDSの審査基準を示すことで、MNの規制環境を醸成すること
- MNは、医薬品と医薬品・医療機器組合せ製品に分類されるが、本ガイドラインでは医薬品品質に関する考察を提供

II. MNの概要

- MNを、素材や製造方法、薬物送達システムなどの違いにより、以下の5種類に分類(Type)
- (1)(Solid)、(2) Coated、(3)Dissolving、(4)Hollow、(5)Hydrogel forming

III. 溶解型MN製品の品質に関する留意点

- MNの製造工程や薬理特性は、その種類や材料によって非常に多様
- 近年、韓国では生体親和性の高い生分解性素材を用いた溶解型マイクロニードルが広く開発されている
- 生物学的製剤ではなく、低分子を含む溶解型マイクロニードルについて、品質評価における留意事項を記述

IV. おわりに(クロージング)

- MNは、従来のドラッグデリバリーシステムを用いた医薬品とは、製造工程や一般的な試験方法等において、多くの相違点があるため、MNの薬効を十分に理解し、製品タイプごとに品質管理方法及び基準を設定する必要あり
- 本ガイドラインに記載されている以外の評価方法も科学的根拠に基づき適用可能であり、正当な理由があれば、得られたデータを承認申請に使用することができる。また、個々の医薬品の有用性を示すために、必要に応じて品質管理上の属性を追加することができる

国・地域別の状況

韓国

<Ⅲ. 溶解型マイクロニードル製品の品質に関する留意点(1/5)> (以下、マイクロニードルをMNと略記)

項目	承認申請書等への記載必要事項または情報提供必要事項	補 足
1. 説明と構成	<ul style="list-style-type: none"> 剤形の説明、組成(剤形の全成分、単位当たりの量、適切な場合は超過分)、成分の機能、およびその仕様 製剤塗布のための補助具・容器閉鎖システムの種類等 	必要に応じて、製剤を塗布するための補助具(アプリケーションター等)、他の種類の医療機器情報を含める
2. 医薬品開発	<ul style="list-style-type: none"> 製造工程の開発、開発の各段階における変更、及び最終的に選択された製造工程に関する情報 バッチ再現性、製品性能及び医薬品の品質に影響を及ぼし得る重要な工程属性の特定 特定の研究及び公表文献からの裏付けとなるデータ及び結果(医薬品開発セクションに含めるか、添付)※ 	最終的に選択された剤形の適合性を裏付けるような記述を行う ※その他の裏付けとなるデータは、申請書の関連する非臨床または臨床のセクションで参照
A. 薬物物質	製剤の性能に影響を及ぼす可能性のある原薬の物理化学的特性(分子量、溶解性、多形性、粒子径)に関する議論	溶解性MNについては、分子量、溶解性、多形性、粒子径が製剤の性能に影響を与える可能性を考慮
B. 賦形剤	<ul style="list-style-type: none"> 賦形剤の選択、その量、医薬品の性能に影響を与えるその特性に関し、根拠と国内外での使用例 MNに初めて使用される賦形剤については、賦形剤に関する安全性評価データ(毒性学的結果)の裏付け 動物由来の賦形剤については、その出所、使用部位、製造工程、仕様、ウイルス安全性に関する詳細情報 	

韓国

<Ⅲ. 溶解型マイクロニードル製品の品質に関する留意点(2/5)>

項目	承認申請書等への記載必要事項または情報提供必要事項	補 足
C. 製剤開発	<ul style="list-style-type: none"> • 与経路や使用方法を考慮した製剤開発の説明 • 解型MNに用いる賦形剤を含む原薬の選択とその量の根拠を示唆するための皮膚における残効性 • 復投与後の免疫反応、長期安全性プロフィール情報 • MNの皮膚への透過性に影響を与える様々な要因(針の太さや直径、針の刺入深度、針先間距離、配列パターン等)の開発試験結果について、合理的なソースデータと、製造工程の選択の根拠の添付 • 製造工程フローチャート、各製造工程における重要工程パラメータの特定基準とCPP設定の正当性、製造工程選択の根拠、医薬品の品質との関係等 • 臨床製剤と市販製剤の間に差異がある場合は、in vitroの溶出試験等の比較試験または生物学的同等性試験の結果、およびその根拠となる変動 • 容器の材質や仕様、容器閉鎖システムの適合性 • 医薬品の品質を保証するために選択された容器閉鎖システムの重要な特性 • 別の塗布装置(アプリケータ等)がある場合の模擬試験において、使用する医薬品と塗布装置の適合性に関する裏付データ 	<p>開発の過程で製造規模が変化した場合には、重要工程パラメータや製造工程を含めた製造工程の最適化を検討</p> <p>想定される使用条件下での目標量の送達の再現性を検証するため</p>

韓国

<Ⅲ. 溶解型マイクロニードル製品の品質に関する留意点(3/5)>

項目	承認申請書等への記載必要事項または情報提供必要事項	補足
C. 製剤開発 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> ・無菌製品/滅菌方法とその正当な理由 ・非滅菌製品/微生物限度試験の実施または不実施の根拠 ・無菌製剤/微生物汚染防止の容器閉鎖システムの完全性 	対象組織、患者、投薬機関を考慮
3. 製造	<ul style="list-style-type: none"> ・製造サイトおよび試験サイトの名称、住所、担当 ・バッチ処方、処方の全成分のリスト、バッチごとの量、該当する場合は裏付けデータ付きの超過分、および仕様 ・製造工程フローチャート 製造手順および工程管理に関する ・データの一部として、重要な製造工程および工程管理、完成品の中間試験または品質管理段階を示す製造工程フローチャート ・包装を含む製造工程の説明で、実施される工程の順序と生産規模を表すもの ・各製造工程で使用される機器のリスト、各名称、生産能力 ・製品の品質に直接影響を与える重要な工程について、これらの工程管理に関する仕様、受入基準の設定の正当性、試験項目および試験結果 ・中間体の品質管理方法、保存条件(該当する場合) 	製造工程に請負業者が関与する場合は、各製造工程の製造場所または施設も記載

韓国

<Ⅲ. 溶解型マイクロニードル製品の品質に関する留意点(4/5)>

項目	承認申請書等への記載必要事項または情報提供必要事項	補足
4. 医薬品の管理	<ul style="list-style-type: none"> 仕様書や分析手順書の詳細な記述 各試験のバリデーション データ(必要に応じて) 医薬品の規格については、同定試験、含量試験に加え、外観、純度試験等、医薬品の特性に応じて実施すべき試験を提示 医薬品の有用性を示すために、関連する剤形に基づいて追加の一般試験を選択 溶解型MN製品については、投与部位やマイクロニードルの刺入深度を考慮し、製品ごとに検討 	経皮吸収型製剤と同様の規格が適用できるMN製品ものもある
A. 外観	<ul style="list-style-type: none"> 上部の直径、各針の全長、針と針の間のスペース、パターンの配置等外観の仕様(光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡等) 	MNの形状の安定性が、製品の安全性をや有効性に影響
B. 物理的特性	<ul style="list-style-type: none"> MNの物理的・機械的特性(折れない強度・皮膚表面に密着する柔軟性)を評価する試験の確立 	皮膚に刺入時、折れない強度と皮膚表面に密着する柔軟性が必要
C. コンテンツとコンテンツ統一性	<ul style="list-style-type: none"> 投与単位当り平均含有量、製品間の含有量の均一性評価 MN間及びMN内の含量均一性評価、結果を仕様に反映 	
D. 純度	以下を仕様に記載 <ul style="list-style-type: none"> 製造、精製、保管時に発生する既知および潜在的な不純物 不純物の種類(有機物、無機物、残留溶媒、エンドトキシン) 	賦形剤に生分解性高分子材料を使用する場合は、賦形剤の分解物についても考慮
E. 溶解と分解	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質の均一性保証、臨床的安全性と有効性確保のためのin vitro/in vivo溶出試験規格(フランツセル等)を設定 	

韓国

<Ⅲ. 溶解型マイクロニードル製品の品質に関する留意点(5/5)>

項目	承認申請書等への記載必要事項または情報提供必要事項	補足
E. 溶解と分解 (つづき)	<ul style="list-style-type: none"> 原薬の溶解性に加えて、in vitroでの薬物放出性、薬物の可溶化性と投与後のin vivoでの作用機構を検討 原薬及び賦形剤の物理化学的性質に加え、製品特性を考慮し、必要に応じて崩壊試験を規格に追加することもあり 	薬物の吸収は、生理的条件下での薬物の溶解または生分解性ポリマーの間質液による可溶化に影響される分析手順については、韓国薬局方(一般試験:崩壊試験法)参照
F. 残留薬剤	<ul style="list-style-type: none"> 溶解性MNについては、使用目的に応じて貼付後にベースペースト上の薬剤残存量を調査、薬剤残存量の規格を設定 	
G. 滅菌と無菌性	<ul style="list-style-type: none"> 無菌製品は、無菌試験の仕様が定められていること 非無菌製品は、微生物限度試験の実施、実施しない場合は根拠を提示 	
H. 粘着性	<ul style="list-style-type: none"> 適用方法、適用期間などを考慮し、必要に応じて仕様を設定 	
5. 医薬品の安定性	<ul style="list-style-type: none"> 保管条件と保存期間を検証できる安定性データ MNの安定性評価基準は、一般的な医薬品と同様。ただし、溶解性MNは、提案された保存期間中は安定性試験の一環として、仕様書および分析手順に記載されたすべての試験を実施 	製品発売後の保管・輸送条件により外観や物理的特性が変化する可能性があるため

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況



韓国

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(1/3) (以下、マイクロニードルをMNと略記)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Raphas Co. Ltd. (ソウル市、2006年設立)</p>	<p>独自の製剤化技術により、独創的な製造工程や徹底した品質管理を通じて製薬会社に革新的技術を提供</p>	<p>【マイクロニードル採用による改良新薬の迅速な商用展開】 同社のマイクロニードル製造技術「DEN(Droplet Extension)」を基盤としてダーマコスメ市場にて認知度を高めるとともに、医療機器・専門医薬品・ワクチンの商品化を進めている。従来の薬物の剤形を取り替えて生物学的同等性を証明。新薬開発に必要な第2相試験、第3相試験を省略することで大量生産を実現し、商業化を速める</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="402 499 1414 821"> </div> <div data-bbox="1421 492 2466 821"> </div> </div> <p>(同社自社サイト/DEN製造技術、R&D/研究開発戦略より)</p>
<p>QuadMedicine (京畿道城南市、2016年設立)</p>	<p>製薬会社の要請に応じて医療用マイクロニードルプラットフォームを提供する医薬品受託製造(CDMO)企業</p>	<p>【治療薬のプラットフォームに事業フォーカス】 設備や治工具の設計能力をもとに、独自の高度なマイクロニードル製造技術を構築。また、薬物の損失を最小限に抑える製剤技術や薬物コーティング技術に特化し、製造時や保管時の薬物の安定性や有効性を高める。特に、適正製造基準(GMP)準拠の施設において、無菌プロセスで医薬品マイクロニードルを開発・製造。(2022年6月16日、米国ボストンで開催の「BIO国際大会」サイトより)</p> <p>【国際ワクチン研究所(IVI)とマイクロニードルベースのワクチン開発に関する協力の覚書を締結】 この契約に基づき、IVIは、Quad社がIVI用に開発するマイクロニードルベースのワクチンの安定性評価を実施する。革新的で低コストの製造プロセスを確立することにより、同社は安全で効果的で安価なワクチンの開発を目指す (IVIサイト/2019年6月17日付けニュースより)</p> <div data-bbox="1974 1163 2356 1370"> </div>

韓国

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(2/3)

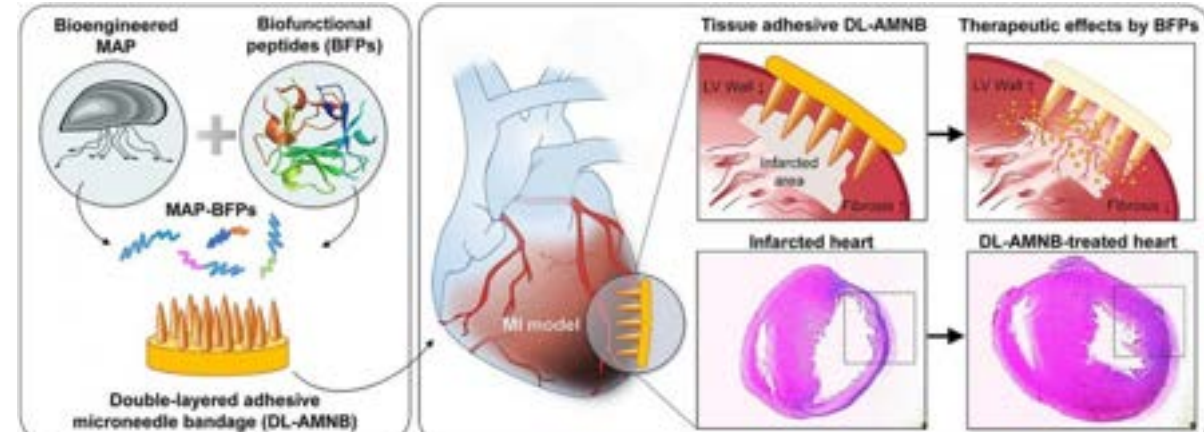
企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
Endoderma Ltd. (京畿道城南市、2015年設立)	マイクロニードル技術を用いた機能性化粧品のリーディングカンパニーであり、経皮吸収型製剤(TDDS)に特化。革新的なTDDSをベースに、皮膚科学のプラットフォームを提供	<p>【3D Vision検査システムによる 品質管理と品質保証システム】 同社のマイクロニードルは、製品の高品質を実現するために、品質と衛生管理に重点を置いた全自動システムによって製造されている。2D/3D ビジョン検査システムの最新技術で、マイクロニードルの微細構造の高さ、配列、位置、汚染物質混入の可能性などをチェックする</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">     </div> <p style="text-align: center;">(同社サイト/研究開発/マイクロニードルより)</p>
Small Lab Co.Ltd. (大田広域市、2008年設立)	マイクロニードルの生産に特化した自動化クリーンルーム生産システムを保有 ODM/OEMニーズに応える	<p>【生体適合性高分子を用いた溶解性マイクロニードルの開発】 同社は生体適合性ベースの生分解性高分子類を用いた溶解性(Dissolving)マイクロニードル製造の基盤技術を保有しており、これをもとに製作したマイクロニードル製品は製造後、滅菌工程を経た使い捨て製品であるため、既存製品の再利用による問題点を解決する。また、現在生物学的治療剤などの薬物を配合した様々なタイプのマイクロニードルを研究開発している</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p style="text-align: center;">(同社サイト/R&D/TDDS・溶解性マイクロニードルより)</p>

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

韓国

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(3/3)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>浦項科学技術大学 (POSTECH)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・英称: Pohang University of Science and Technology ・大韓民国慶尚北道浦項市に本部を置く大韓民国の私立大学 ・1986年に設置された。 ・大学の略称はPOSTECH (ポステク) 	<p>【心臓組織再生用マイクロニードル包帯を開発】 2021年11月24日(POSTECH記事)</p> <p>目的:心筋梗塞の患者に対する注射の痛み負担を軽減する。</p> <p>成果:心臓組織に取り付け可能なムール貝接着タンパク質または MAP ベースのマイクロニードル包帯を使用して、心筋梗塞の治療法を開発した。(※心筋梗塞の動物にてテスト実施)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MAP は、体内の成長因子または細胞外マトリックスに由来する生体機能性ペプチドを組み込む。 ・成長因子は細胞の成長と分化に関与するタンパク質であり、細胞外マトリックスは細胞を除く組織の残りの部分を指す。 ・生体機能性ペプチドを損傷した心筋組織に効果的に送達するために、心臓組織に取り付けられるパッチタイプの注射であるマイクロニードルを構築した。 ・優れた機械的強度を示すシルク フィブロイン タンパク質は、動物モデルの心筋組織の表面への浸透を促進および加速するために、マイクロニードルの先端に追加された。 <p>総括:Hyung Joon Cha 教授は、韓国で生産された生体材料であるムール貝接着タンパク質を使用して、生体機能性ペプチドが心筋梗塞の動物に効率的に送達されました。これは、同様の設定での組織再生療法のために、新しく開発された心筋梗塞治療法の可能性を確認しただけでなく、その適用性を示しています。」と述べた。 出典:https://ce.postech.ac.kr/bbs/board.php?bo_table=sub3_1&wr_id=233&sca=%EB%B0%94%EC%9D%B4%EC%98%A4%28Biotechnology%29%3Fshowall%3Dtrue#%20</p> 

中国 □ 中国マイクロニードル市場の動向

- ・欧米の国・地域はマイクロニードル技術をバイオ医薬品や医療機器に応用する傾向が強く、日本や韓国はこの技術を医療美容分野に応用する傾向が強い。
- ・中国のマイクロニードル産業は比較的遅く始まった。現在の発展の方向性は、日本や韓国の市場の方向性と似ており、光医療美容に焦点を当てている。
- ・光医療美容市場もますます盛んになり、2020年、中国の光医療美容市場の規模は545億元で、2021年には市場規模が798億元に拡大すると予想されている。
- ・年間を通じて光電医療美容プロジェクトの大きな割合を維持している高周波金マイクロニードルは、優れた治療効果、高いコストパフォーマンスなどの利点により、皮膚美容の分野で実用的な技術の1つになっている
- ・マイクロニードル産業の市場規模も年々拡大しており、不完全な統計によると、2020年のマイクロニードル市場規模は約1億2800万元であり、わが国のマイクロニードル市場規模は約1億2800万元と予想され、マイクロニードル市場は2022年に2億元を超える見込みである

出典：2022年中国マイクロニードル産業分析レポート-産業パノラマ評価と投資計画分析(Guanyan Report.com)
<https://www.chinabaogao.com/baogao/202201/567768.html>

国・地域別の状況

中国 □ 2017-2022年中国マイクロニードル市場規模の予測



出典：2022年中国マイクロニードル産業分析レポート-産業パノラマ評価と投資計画分析(Guanyan Report.com)
<https://www.chinabaogao.com/baogao/202201/567768.html>

中国

□ NMPA登録制度

- ・中国国家薬品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)
- ・中国で販売する医療機器、医薬品、化粧品¹の審査認可を行う政府機関
- ・2018年、CFDA(China Food and Drug Administration)国家食品薬品监督管理局は、国家食品监督管理局と国家薬品监督管理局となり、名称変更
- ・中国で流通する医療機器の強制登録制度(医療機器強制的国家標準)であり、中国市場に医療機器を輸出する場合、必須となるNMPA登録を行い、販売許可を得る必要有り

□ マイクロニードル治療の標準化

- ・【背景】マイクロニードル治療の利点:適用範囲が広く、安全性が高く、コストパフォーマンスが高い普及・応用において大きな発展の可能性を秘める
- ・【問題点】マイクロニードル治療の操作に関する問題点:
 - ・マイクロニードル治療の実践者に対する標準化されたトレーニングの期間が比較的短い
 - ・統一された治療操作標準監督システムが欠如

⇒ ほとんどの操作と治療は操作者の基礎と経験に依存
ほとんどの開業医は、自分の学習と治療の経験に基づいて運営



業界の開業医のレベルは不均一であり、マイクロニードル治療の不均一なレベルにつながり、業界の正常で整然とした健全な発展に影響を与える

出典: 2022年中国マイクロニードル産業分析レポート-産業パノラマ評価と投資計画分析(Guanyan Report.com)
<https://www.chinabaogao.com/baogao/202201/567768.html>

中国

□ マイクロニードル治療の標準化

・【目的】

「マイクロニードル治療の操作仕様」は、マイクロニードル治療操作の安全性と有効性を向上させ、美肌の分野におけるマイクロニードル技術の科学的、合理的、専門的な臨床応用を促進することを目的とする

・【策定】

2020年12月から、26人の国家専門家がマイクロニードルの「マイクロニードル治療の運用仕様書」を策定するのに10 か月かかった

・中国形成外科協会、四川大学西中国病院、広州元祥生物科技有限公司の支援と指導により、業界の権威ある専門家とともに、マイクロニードルグループの基準の起草、策定、リリースを共同で完了した。

・2021年8月、「マイクロニードル治療の運用仕様書」が正式に発表され、保健委員会の健康とウェルネスの基準がオンラインで公開され、正式に公開され、9月1日に業界で実施および適用開始となった

・グループ基準の起草者の一人であり、中国形成外科学会の副会長であるヤン・ロンヤ教授は、会議で、グループ基準の策定は、中国におけるマイクロニードル治療に関する規範的規制の欠如のギャップを埋めることができると紹介した

⇒・マイクロニードル治療操作の安全性と有効性を効果的に改善し、常勤の開業医に健全な競争環境を確保し、新しい医療に対する消費者の信頼を高めることができる。

・化粧品、臨床医、特に民間機関に大きな指導的役割を果たす。

出典：2022年中国マイクロニードル産業分析レポート-産業パノラマ評価と投資計画分析(Guanyan Report.com)
<https://www.chinabaogao.com/baogao/202201/567768.html>

中国 □ マイクロニードル治療の運用仕様書

序文

前書き

マイクロニードル治療操作仕様

1 スコープ

2 規範文書

3 用語と定義

3.1

3.2 マイクロニードル療法

3.3 ローラー マイクロニードル

3.4 高周波マイクロニードル

3.5 単結晶シリコンナノニードル

4 マイクロニードル デバイスの紹介

4.1 一般的に使用されるマイクロニードル

デバイスの紹介

4.2 マイクロニードル材料の紹介

5 臨床応用適応症

6 臨床応用の禁忌

7 治療前の準備

8 ローラーマイクロニードル手順

9 高周波マイクロニードル手順

10 単結晶シリコンナノマイクロニードル処理

11 マイクロニードル処置で使用される製品

12 注意事項

13 合併症と治療

14 医療機関の要件

15 指導医・操作者の資格

参考文献

出典: 2022年中国マイクロニードル産業分析レポート-産業パノラマ評価と投資計画分析(Guanyan Report.com)
<https://www.chinabaogao.com/baogao/202201/567768.html>

中国美容外科学会 標準化委員会
国家認証認可監督管理委員会
(CNCA)発行(2021) 6号



中国 □ 中国のマイクロニードル産業への参入障壁

障壁	状況
技術的障壁	マイクロニードル産業は、医学、材料科学、機械工学、電子工学、免疫学、細胞学などの分野が融合しており、従来の産業よりも技術的な内容が充実している。コアテクノロジーの多くは特許または非特許の独自技術であるため、市場から直接入手したり借りたりすることは難しく、関連する能力や技術は長い間の市場実践と自らの蓄積を経て、徐々に習得していくしかない。
資格の障壁	マイクロニードルは医療機器であり、生命や健康に密接に関係するため、非常に厳しい規制がある。医療機器製造・販売業者の人材資格、工場環境、機器・設備、事業所、保管状況などについては、関連法令により高い要求事項が定められている。
市場チャネルの障壁	マイクロニードルの販売は、地域が広く、専門性が高いため、業界各社は流通モデルを用いて顧客に販売する傾向がある。販売代理店には、マイクロニードル事業ライセンスの取得に加え、顧客に専門的なサービスを提供するための一定の資金力およびマーケティング能力が求められる。通常、新規参入者が短期間に適切な販売代理店を見つけることはより困難です。また、一般的に新規参入者は短期間でより大きなマーケティングネットワークを開拓することができないため、一定のチャネルバリアが存在する。
才能の障壁	マイクロニードル業界は複合的なハイテク産業であり、医学、電気工学、機械工学などの総合的な知識を持ち、同業界での実務経験がある研究開発、販売、管理の人材が必要で、そのような人材は通常、強い財務力、優れた業績、市場の評判の良い企業を選ぶため、新規参入者は通常、短期間に複合的な専門家を集めることが困難であると言われている。

出典： 观研报告网(INSIGHT AND INFO) <https://www.chinabaogao.com/free/202201/567772.html>

中国 □ 中国におけるマイクロニードル関連の代表的な企業の状況(1/6)

1. 溶解性マイクロニードル

会社名	基本情報	利点
中科微针（北京）科技有限公司 ：中科マイクロニードル・テクノロジー社	2018年5月に設立され、中国科学院物理化学技術研究所の科学研究成果の転換基地であり、主にマイクロニードル経皮薬物送達技術に基づく医薬品、医療機器、化粧品および関連研究・生産設備の研究・開発・生産を行う。現在、マイクロニードル製品を水平展開し、シミ取りパッチ、シワ取りパッチ、ダイエットパッチ、発毛パッチなどを開発している。	<ul style="list-style-type: none"> ・第1回目の資金調達（2,000万ドル）を完了した。 ・自社開発の<u>新世代高分子マイクロニードル薬物送達技術プラットフォーム</u>が、<u>医療・美容業界や製薬業界を中心に、正式に市場投入された。</u> ・重慶にマイクロニードル薬物送達基地（年間生産能力2億錠）を建設するため、重慶に全額出資の子会社を設立し、4000万人民元を投じて4つの生産ラインを建設している。 ・同社はすでに年間数千万錠の完全自動生産能力を達成し、世界最大のマイクロニードル薬物送達プラントを建設しており、免疫反応と接種率を向上させるワクチン、標的の改良が必要な免疫療法薬、複数回の注射が必要な生物学的製剤、小児用薬剤、皮膚関連薬剤などに応用されている。

出典： 观研报告网(INSIGHT AND INFO) 2022.01.14 <https://www.chinabaogao.com/free/202201/567772.html>

中国 □ 中国におけるマイクロニードル関連の代表的な企業の状況(2/6)

1. 溶解性マイクロニードル

会社名	基本情報	利点
优微（珠海） 生物科技有限 公司： Unimicro (Zhuhai) Biotechnolo gy Co., Ltd.	2017年に設立された同社は、10年 以上経皮吸収型ドラッグデリバ リーの分野で活躍してきた帰国子 女の医師3人が共同設立した会社 である。可溶性マイクロニードル プロセスを独自に開発し、工業化 した中国初の革新的技術企業であ る。マイクロニードルは、健康や 美容のための製品に使用されてい る。	<ul style="list-style-type: none"> ・同社は独自の革新的なプロセスに基づく完全な可溶性マイクロニードル経皮薬物送達技術変換プラットフォームと、カスタマイズされたニーズに対応できる可溶性マイクロニードル無痛経皮薬物送達パッチの全自動生産ラインを構築し、革新的な経皮薬物送達剤形や高分子用経皮薬物送達ソリューションに関するCROサービス、健康・美容分野における革新的製品の開発・技術サポート・生産などを顧客に提供できるようにしている。 ・年間数千万枚の生産能力を持つ全自動生産ライン1本で、製薬会社や美容製品ブランドへの完全なサービスを提供することができる。

出典： 观研报告网(INSIGHT AND INFO) 2022.01.14 <https://www.chinabaogao.com/free/202201/567772.html>

中国 □ 中国におけるマイクロニードル関連の代表的な企業の状況(3/6)

1. 溶解性マイクロニードル

会社名	基本情報	利点
深圳青澜生物技术有限公 司： Shenzhen Qinglan Biotechnolo gy Co.,Ltd.	2020年設立、バイオ医薬品の薬物送達経路のプラットフォームの技術開発と産業化に注力する企業。発売した製品は、溶解性マイクロニードルによるシミ・シワ取りパッチを中心に、溶解性マイクロニードルによるダイエットパッチ、溶解性マイクロニードルによる育毛パッチも量産を実現し、美容室などの化粧品販売チャンネルに広く進出しています。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 10,000レベルの精製GMP生産工場と物理・化学微生物研究所を建設し、専門的な医薬品研究開発機器と生産設備を備えている。 ・ 深圳には3つの完全自動化生産ラインが建設され、単一ラインでの生産量は400万錠/月、<u>マイクロニードル薬物送達パッチの年間生産能力は約1億5000万枚</u>で、市場の需要に応じて生産ラインと製品ラインを迅速に拡張することが可能である。 ・ <u>現在、いくつかのバイオ製薬会社と接触し、ワクチン分野でのマイクロニードルの研究を展開している。</u>

出典： 观研报告网(INSIGHT AND INFO) 2022.01.14 <https://www.chinabaogao.com/free/202201/567772.html>

中国 □ 中国におけるマイクロニードル関連の代表的な企業の状況(4/6)

1. 溶解性マイクロニードル

会社名	基本情報	利点
广州新济薇娜 生物科技有限 公司： Guangzhou Xinji Pharmaceuti cal Technology Co., Ltd.	2007年に設立され、医薬品製剤の研究開発サービス、ハイエンド医薬品製剤の研究開発および成果移転などを主な事業としている。 <u>経皮吸収型マイクロニードル製剤技術・工業化技術プラットフォーム</u> は、同社のコア製剤技術プラットフォームの1つですが、まだ製品は発売されていない。	<ul style="list-style-type: none"> ・同社の中核となる研究開発スタッフは、<u>医学、薬学、化学のバックグラウンドを持つ医師と修士で構成されており、修士比率は35%を超え、研究開発スタッフの80%は国内外の大手製薬会社出身者である。</u> ・同社の可溶性マイクロニードル技術プラットフォームは、<u>マイクロニードル技術、検査機器、生産設備という独自の知的財産権を有し、多くの可溶性マイクロニードル・チップ製品を開発している。</u>

出典： 观研报告网(INSIGHT AND INFO) 2022.01.14 <https://www.chinabaogao.com/free/202201/567772.html>

中国 □ 中国におけるマイクロニードル関連の代表的な企業の状況(5/6) 2. 固体マイクロニードル

会社名	基本情報	利点
苏州纳通生物 纳米技术有限公司： Suzhou Naton Bio- Nano Technology Co., Ltd.	2007年に設立された中国のマイクロニードル産業のパイオニアであり、主な製品タイプはナノ精製ウェハで、対応する用途はインスリン、ワクチンなどの高分子ドラッグデリバリーと医療美容スキンケアなどである。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同社は、<u>非侵襲性ナノ誘導デバイスおよび製品の研究開発、生産、販売、サービスを中心に、基礎医療、メディカルエステティック、ライフスタイルエステティック、デイリーケミカルの製品ラインをカバーしている。</u> ・ <u>主力製品であるナノチップは、高純度単結晶シリコンをナノを介して、針先の直径を80nm以下にすることで、世界で初めてナノチップ技術を肌の管理、ケア、さらには治療の分野に持ち込むブランドを確立した。</u> ・ <u>すでに10万以上の美容専門機関、300以上の専門メーカー、多くの世界的なスキンケアブランド企業と提携し、製品はイギリス、フランス、アメリカ、韓国、日本、東南アジアなど20以上の国と地域に輸出され、年間売上高は1億以上、シリーズA融資も完了している。</u>

出典： 观研报告网(INSIGHT AND INFO) 2022.01.14 <https://www.chinabaogao.com/free/202201/567772.html>

中国 □ 中国におけるマイクロニードル関連の代表的な企業の状況(6/6) 2. 固体マイクロニードル

会社名	基本情報	利点
无锡元旭生物技术有限公司： Shandong Yuanxu Biotechnology Co., Ltd. (Yuanxu Biotechnology)	2016年設立、山東省に設立、主な製品タイプは医療用スキンケア用途のナノシリコンマイクロニードル、ナノポリマーマイクロニードル（アイパッチ、ナノ浸透促進剤など）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 清華大学をはじめ、国内外の有名大学の博士号取得者やエリートが集結し、<u>国家特許も多数取得</u>している。 ・ 自社開発の<u>マイクロ・ナノ加工技術</u>により、<u>99.999%の高純度シリコン製マイクロニードル</u>や<u>ナノポリマー製マイクロニードル</u>など、<u>数多くの美容・スキンケア製品を開発</u>している。

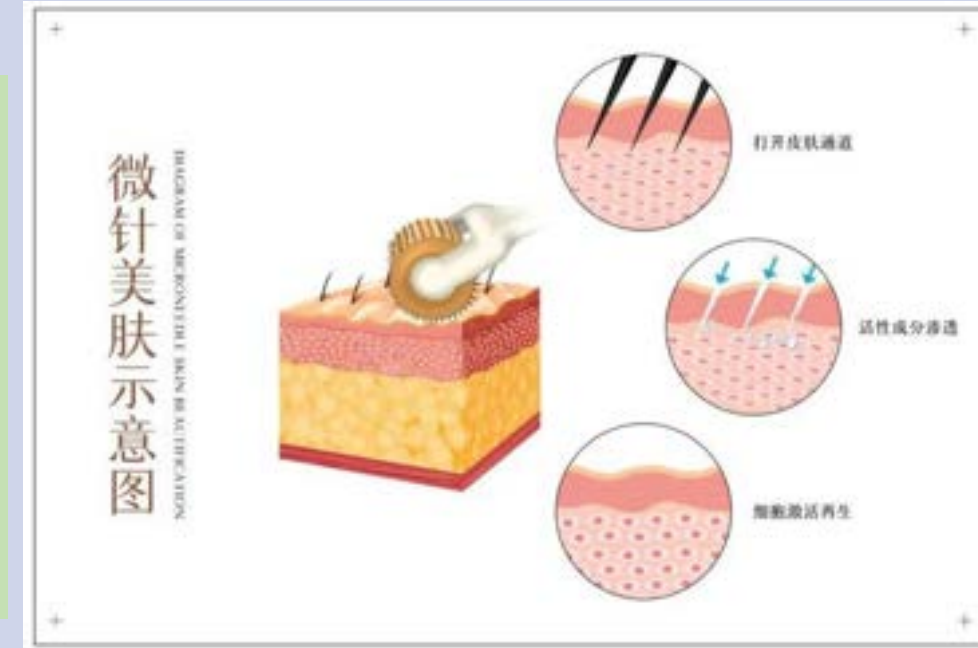
出典： 观研报告网(INSIGHT AND INFO) 2022.01.14 <https://www.chinabaogao.com/free/202201/567772.html>

中国

□ 金マイクロニードル

・ゴールドマイクロニードルの治療原理は、機械的刺激と高周波による生物学的効果を利用して皮膚の自己修復能力を刺激し、代謝を促進し、微小循環を改善し、治療目的を達成することである。

・金のマイクロニードルの浸透により、肌的高速吸収チャンネルが開き、美容成分が肌に浸透しやすくなり、。さらに、金のマイクロニードル治療後、コラーゲンの再生を開始し、美容を求める人自身の抗炎症修復システムを活性化することができる。



- 正式名称はゴールド無線周波数マイクロニードルで、マイクロニードルの本体が金膜の層でコーティングされているため、ゴールドマイクロニードルとも呼ばれる。
- ローリングニードルとも呼ばれるマイクロニードルは、小さな針を特殊なローラーに固定し、治療する皮膚に押し付けて転がす手動操作である。
 - ⇒ 皮膚の新陳代謝を促進し、鍼治療によって生成される機械的刺激によって微小循環を改善し、美白、抗炎症、および皮膚への栄養素の注入に有益な皮膚チャンネルを開くこともできる。

※ 出典: INTER HEALTH EXPO <http://www.ihe-china.com/cn/IndustryNews/2022/08.08.html>

中国

□ マイクロニードル強化法

・マイクロニードル強化法は、北京中医薬大学東直門病院鍼灸科第二区の主任医師である呂健が、「素文」と「靈書」の「源傑点」の記録に基づいて開発したもので、30年以上の漢方臨床経験を基に、特定の経穴の選択と漢方の症候群鑑別と治療思考を有機的に結合させた特徴的な鍼灸症候群の鑑別法である。

・この治療法は、特に痛みや脳卒中の患者に対して、明確な理論、マスターしやすい、迅速な治療効果という特徴がある。

- マイクロニードル法は、特殊な鍼灸器具や特殊な診療環境、特殊な手技を必要としないため、広く普及させることが可能である。
- 伝統的な鍼灸治療の発展形である微鍼法は、その有効性から業界や患者さんから好評を得ている。
- 2015年、日本中医学会総会に招かれた呂健院長は、難病に苦しむ患者が中国と日本の多くの医師による治療を受けても効果がなかったという鍼灸のデモンストレーションを実施した。
 - ⇒ ・1マイクロニードル集中法は2017年に包括的な収穫をもたらした。
 - ・1年以内に、北京市中医薬局によって、北京の繁体字中国語に適した技術の「ブランド」建設プロジェクトとして選ばれた。

※ 出典: INTER HEALTH EXPO <http://www.ihe-china.com/cn/IndustryNews/2022/08.08.html>

中国

□ マイクロニードル育毛ステッカー

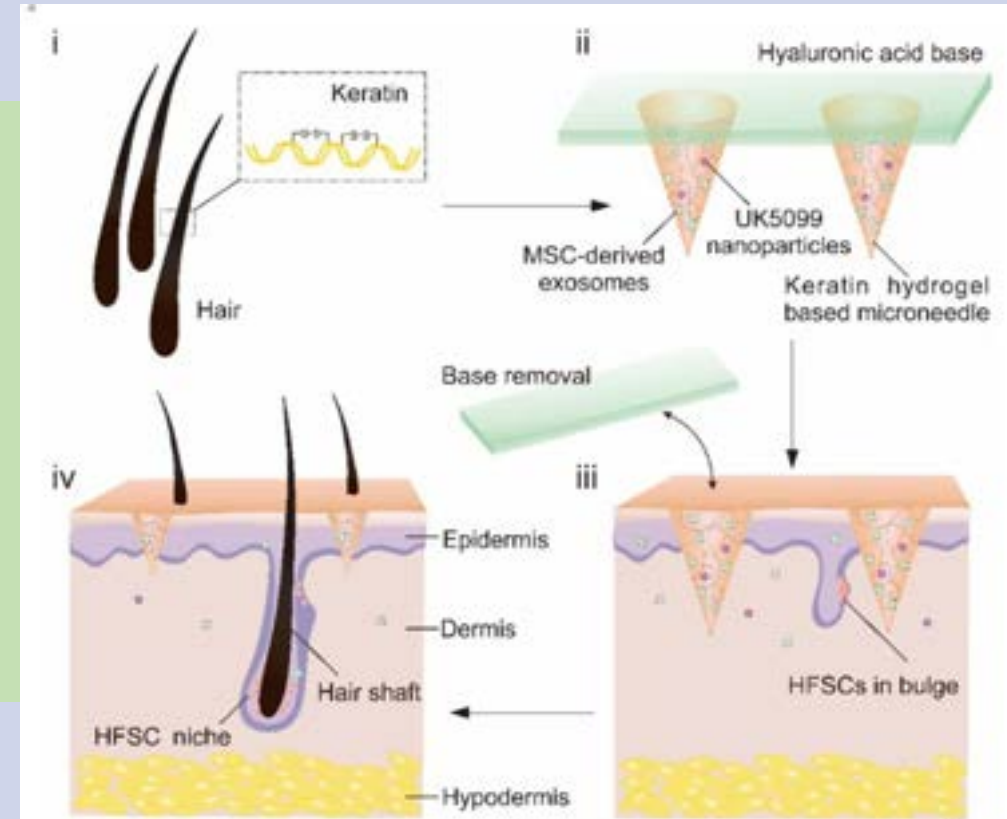
2019-04-04 (China Polymer Network)

・東華大学の Yang Guang 准教授、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の Gu Zhen 教授、上海栄養健康研究所の Zhang Liang 研究員 (中国)科学アカデミーは、毛包活性化薬をマイクロニードルパッチにロードされた間葉系幹細胞(MSC)由来のエキソソームと同時投与し、この薬物送達戦略を動物モデルで検証して、毛髪の成長を効果的に促進した。

・特筆すべきは、マイクロニードルの原料が毛髪から抽出されるケラチンタンパク質の一種であり、「毛髪からとって髪に使う」という可能性である。

- 研究者らは、動物薬実験を通じて、このマイクロニードルパッチが発毛を促進する効果を検証した。
- 研究の結果、毛を剃った C57BL/6J マウスにそれぞれ 1 日目と 5 日目に 2 つのパッチ治療を施したところ、わずか 6 日で発毛が明らかになった。

出典: <http://www.polymer.cn/sci/kjxw15384.html>



中国

□ 低侵襲注射針(マイクロインジェクションニードル)関連企業の動向(1/2)

・基本情報

企業名(業種)	主な製品(低侵襲注射針関連)	これまでの主な沿革など
<p>南微医学科技股份有限公司 (Nanmicro Medical Technology Co, Ltd.)</p> <p>中国における非血管ステントおよび使い捨て生検鉗子のメーカー。ステント、使い捨て生検鉗子などの主要製品は中国で50%以上の市場シェアを有す</p>	<p>インジェクションニードル <特徴></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ディスプレイザブル ・感染リスクを低減 ・スムーズな注入をサポート ・エルゴノミックハンドルデザイン <p>※日本では、三菱商事グループの医療機器販売会社エム・シー・メディカル(株)が同製品を販売</p>	<p>2000 会社設立 国家薬品监督管理局より食道用ステント、胆道用ステントの登録証を取得</p> <p>2003 非血管用ステントシリーズがCE認証を取得し、初めて欧州に輸出 ISO13485品質マネジメントシステム認証に合格し、非血管ステントシリーズ製品のCE認証を取得 使い捨て生検鉗子の開発に成功し、製品登録証明書とCE証明書を取得</p> <p>2007 欧州における自社ブランド製品の販売を目的とした欧州合併会社(MTE)を設立</p> <p>2015 自社ブランド製品を販売する米国子会社(MTU)を設立 中国におけるマイクロ波焼灼術のリーディングカンパニーである康友医療(Kang You Medical)の株式51%を取得</p> <p>2018 低侵襲内視鏡超音波治療システムの確立と応用」プロジェクトが、国家科学技術進歩賞の2等賞を受賞</p>

・研究開発

- ・同社は設立以来、ハイテク企業として継続的に発展。内視鏡による診断と治療、腫瘍アブレーション、光コヒーレンストモグラフィー(OCT)の3つの技術プラットフォームを確立し、業界をリードする。それらの技術力を背景に、中国の低侵襲診断および治療機器の分野で主要な企業となっている。
- ・同社は、設立以来、14件の国と省の科学研究と人材プロジェクトを継続的に実施しており、36件の発明特許を含む98件の国内外特許を取得
- ・大学や科学研究機関との連携にも注力。共同研究を通じて、革新的な研究開発人材を育成し、企業の革新力を高めている。同社は「江蘇省非血管ステント工学研究センター」や、東南大学と共同で「江蘇省マイクロ・ナノ生物医学装置の設計と製造の重点実験室」を設立

(以上、南微医学の自社サイト/会社概要・研究開発より)



中国

□ 低侵襲注射針(マイクロインジェクションニードル)関連企業の動向(2/2)

企業名(所在、代表)	業種	上場(資本金)	備考(MNの特徴、直近の動向など)
マイクロ・テック (南微医学科技股份有限公司) 中国、1999年設立	中国における非血管ステントおよび使い捨て生検鉗子のメーカー。ステント、使い捨て生検鉗子などの主要製品は中国で50%以上の市場シェアを有す	上海取引所 上場	<ul style="list-style-type: none"> ・約10年前から、低侵襲手術の分野で革新的な器具の開発に取り組む ・製品:インジェクションニードル <li style="padding-left: 20px;"><特徴>・ディスプレイで感染リスクを低減 <li style="padding-left: 40px;">・スムーズな注入をサポート <li style="padding-left: 40px;">・エルゴノミックハンドルデザイン <p>※三菱商事グループの医療機器販売会社エム・シー・メディカル(株)が同製品を販売 (自社、エム・シー・メディカルのサイトより)</p>

インド

□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(1/6)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
A. Lakhanpal Trading Co. Pvt. Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> ・2011年に設立 ・整形外科および美容外科製品の広範な配列を提供する、最も重要な輸出業者、製造業者、トレーダー、および輸入業者の1つ。非公開会社(有限責任会社) ・年間売上高:2~5億ルピー 	<p>【RFマイクロニードルシステム(製品タイプ:スキンケアマシン)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・正確な深さまで均等な*RFCエネルギーを適用することで優れた効果を発揮する皮膚再生に最適な機器 ・提供される製品は、表皮層への熱損傷が少ないため、*PHIのような副作用がなく、ダウンタイムが大幅に短縮され、回復が速いため、さまざまな肌タイプに適用可能 ・主な仕様 波長:650nm, 電力:80W, 周波数:1MHz, 電圧:220V ・価格:80,000円 *RFC : Radio Frequency Choke coil (高周波用モールドコイル) *PHI : Penetrating Head Injury (貫通性頭部外傷) <p>出典:https://www.indiamart.com/proddetail/rf-micro-needle-7521413748.html</p>
Modern Aesthetic	<ul style="list-style-type: none"> ・2015年に設立 ・メーカー、トレーダー、輸出業者、輸入業者、ダーマペン、PRP遠心分離機、ダーマブレーションマシン、ハイドラフェイシャルマシン、米国FDA承認のダイオードレーザー、FDAクリアピコ秒 ndyagのプレミアム品質の配列に従事する著名な組織 ・年間売上高:2~5億ルピー 	<p>【ポータブル マイクロニードル無線周波数 Mnrf マシン、プロ用】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シークレット マイクロニードル フラクショナル RF システムは、低侵襲のマイクロニードルを利用して制御された RF エネルギーを皮膚のさまざまな深さに直接送達することにより、皮膚のリフティング、引き締め、若返りのための理想的な技術 ・副作用やPIHのリスクが非常に低く、すべての肌タイプに優れた成功を収め、光学ベースの治療(IPLおよびレーザー)と比較した場合の重要な違い ・主な仕様 RF周波数:2MHz, RFパワー:10~200W, 針の太さ:0.3mm, 針の深さ:0.2~3.5mm(0.1ステップ)、治療期間:0.1~0.6秒 ・価格:2,240,000円 <p>出典:https://www.indiamart.com/proddetail/portable-microneedling-radio-frequency-mnrf-machine-20416277830.html</p>



影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

インド

□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(2/6)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
インド工科大学 (IIT) Kharagpur (所在地:カラグ プール)	<ul style="list-style-type: none"> 電子工学および電気通信工学の研究者 インド工科大学カラグプールが担当するプロジェクトは、中央政府から資金提供を受けている。 	<p>【感光性ポリマーからマイクロニードルを開発】 2019年1月5日(THE HINDU 記事)</p> <p>目的: 広く使用されている感光性ポリマー (SU-8) を利用したマイクロニードルの開発</p> <p>成果: 針は十分に硬く生体適合性がなかったため、極端な加熱または熱分解の簡単なプロセスを使用して修正した。これにより、元の針よりもほぼ <u>300 倍強力なグラッシー カーボン針が製造された。カーボン製なので生体適合性もあった。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 加熱によりポリマー中の窒素と酸素のほとんどが除去され、針は炭素だけでできていた。針は、マウスモデルでテストした場合、毒性を示さなかった。 針はパッチ(10 X 10)に配置され、薬物送達のためにテストされた。パッチは5mlのシリンジに取り付けられ、流量が調査された。Bidhan Pramanick 教授は、流量が入口圧力に対応していることを発見し、圧力を管理することによって薬物送達を制御できることを示唆した。 圧縮および曲げ試験を使用して、力が加えられたときに針が壊れたり曲がったりしないことを発見し、パッチはマウスモデルでテストされ、<u>15回の挿入後でもパッチと針は無傷のままであった。</u> <p>出典: https://www.thehindu.com/sci-tech/science/carbon-microneedles-low-cost-painless-injections/article25920342.ece</p>
インド工科大学 (所在地:カラグプ ール)	<ul style="list-style-type: none"> 電子工学および電気通信工学の研究者 インド工科大学カラグプールが担当するプロジェクトは、中央政府から資金提供を受けている。 	<p>【経皮薬物送達システムに供給するためのマイクロポンプとマイクロニードルを開発】 2020年8月28日(Hindustan Times 記事)</p> <p>目的: 人間の髪の毛よりも細いマイクロニードルと患者に無痛で薬を注射するためのマイクロポンプ開発</p> <p>成果:</p> <ul style="list-style-type: none"> マイクロニードルは、加圧および制御されたマイクロポンプによって作動し、<u>皮膚を通して薬物を送達する。マイクロポンプは、マイクロニードルアレイを介してリザーバー内の薬剤を押し出す。</u> マイクロニードルは小さすぎて皮膚の神経に触れず、痛みを伴う反応を誘発しないため、<u>痛みはない。</u> <p>総括:</p> <p>ニードルとポンプを開発した電子および電気通信工学部門のタルン・カンティ・バツチャリヤ教授は、「私たちは、皮膚の抵抗力に耐えることができる高強度のグラッシー カーボン マイクロニードルを製造しました。マイクロポンプは、制御された正確な方法で薬物分子の流量を増加させるのに役立ちます。このマイクロニードルとマイクロポンプをさらに統合して、制御された薬物送達を実現しました」と述べた。</p> <p>出典: https://www.hindustantimes.com/india-news/iit-kharagpur-develops-micro-needle-thinner-than-a-human-hair-to-deliver-drug-painlessly/story-7QVxgmk1FctyrveMzVnjcP.html</p>

インド

□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(3/6)

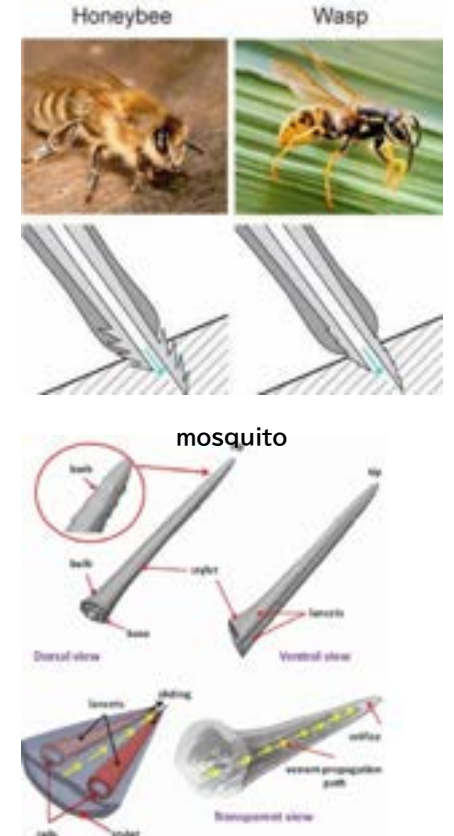
企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>ビルラ工科大学 (BITS)ピラニ</p>	<p>・ハイデラバード キャンパス ・BITS ピラニの 4 つの物理的キャンパスの中で最も新しいハイデラバード キャンパスは、2008 年 8 月 29 日に機能を開始 ・5,500 人以上の学生と 500 人の教職員を擁する ・200 エーカーの険しい岩の多い地形の特徴に収容されている。 ・地域の教育、研究、課外活動に必要な最先端のインフラが整っている。</p>	<p>【生体高分子ゼインを使用した薬物送達用のマイクロニードル パッチの開発】 2018年5月28日(Down To Earth 記事)</p> <p>目的:注射針とは異なり、皮膚への侵襲を最小限に抑える必要がある損傷をあまり引き起こさないマイクロニードルの開発する。</p> <p>成果:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BITS Pilaniのハイデラバード校の科学者たちは、<u>バイオポリマーである*ゼインを用いて、薬物送達用のマイクロニードルパッチを開発した。</u>(*ゼインはトウモロコシに含まれるタンパク質で、生分解性プラスチック、繊維、接着剤、コーティング剤、化粧品、チューインガムなどの製造に使用されており、医薬用途としては安全だと考えられている。) ・研究チームによると、この新しいデバイスは、<u>ゼインマイクロニードルにコーティングされた後の抗原の安定性を向上させることができるという。</u> ・研究チームは、<u>マイクロモールディング(微細構造の複製に用いられる製造技術)を用いて、円錐形のゼインマイクロニードルを鋳造した。</u>マイクロニードルは、注射針とは異なり、皮膚への侵襲を最小限に抑えることができるため、傷害を与えることはあまりない。 ・ワクチンは通常、不活性または弱毒化された抗原で、感染を引き起こすことはできないが、抗体を産生することで免疫反応を誘導する。そこで、<u>モデル抗原であるオバルブミンをゼインマイクロニードルに搭載し、マウスの皮膚に挿入して免疫した。</u>その後、組織標本を採取して調べたところ、この抗原に対して顕著な抗体反応が見られた。 <p>総括:チームリーダーであるVenkata Vamsi Krishna氏はIndia Science Wireに、「私たちは、ワクチン製品の冷蔵保存の必要性を回避できるかどうかを確認するためにさらなる研究を計画しており、同時に、痛みを伴うワクチン注射に対する人々の認識を大幅に改善することができます」と語っている。</p> <p>出典:https://www.downtoearth.org.in/news/science-technology/microneedle-based-system-can-take-pain-away-from-vaccinations-60673</p>



インド

□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(4/6)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>インド工科大学 (IIT) Kharagpur (所在地:カラグプール)</p>	<p>・Dr. Navin Kumar及び Bharat Bhushan :インド工科大学 機械工学科</p>	<p>【蚊やミツバチに刺されたことをヒントに提案されたマイクロニードルの設計】 2018年11月2日(THE HINDU businessline & India Science Wire 記事)</p> <p>目的:昆虫がどのように針を皮膚に突き刺すかを理解することで、無痛で損傷のない注射針システムを開発する。</p> <p>成果:インド工科大学 (IIT)-Ropar とオハイオ州立大学で働く科学者グループは、ハチ、ミツバチ、蚊の針を共同で研究した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ミツバチとスズメバチの針の特徴には、刺す部分を構成する勾配物質の存在、獲物の皮膚に入れられる麻痺剤の分泌物または毒液、刺す器官の先端のノコギリ状または歯状のデザイン、および刺す部分の特徴的な動きが含まれる。 ・ミツバチとスズメバチでは、獲物に刺されている間、互いにスライドして前後に移動する一対のとげのあるスタイレットを使用する。 ・ミツバチとスズメバチでは、スタイレット ペアの絶え間ないスライド動作によって陰圧が発生し、スライドするスタイレットを介して毒液が皮膚に自動的に沈着する。 ・蚊の刺し傷は、振動挿入と鋸歯状の吸引部分の設計により、繊維束としても知られ、麻痺剤の分泌により痛みがない。 ・蚊の針は、上に低い圧力を作り出すことによって、非常に簡単にそしていつの間にか血液を吸うことができ、血液はポンプ作用なしに吸い込まれる。 <p>総括: Navin Kumar 氏は「蚊の吸引メカニズムに着想を得たデザインは、痛みを引き起こすことなく患者の静脈から血液サンプルを採取するために使用できる痛みのない注射針システムを作成するのに役立ちます。ハチとスズメバチに刺されるメカニズムは、痛みのない薬物送達システムで使用できる注射針システムの開発に役立つ可能性があります」と語っている。</p> <p>出典:https://www.thehindubusinessline.com/news/science/insect-stings-inspire-syringe-needle-designs/article25402572.ece https://vigyanprasar.gov.in/isw/insect-stings-inspire-syringe-needle-designs-story.html</p>



影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

インド

□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(5/6)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>インド工科大学 ボンベイ校</p>	<p>・ナノ医療研究所、生物学・生物工学部 ・Abhinanda Kar, 他5名 ・ムンバイ、マハラシュトラ州、インド</p>	<p>【薬物送達のためのウェアラブルおよび埋め込み型デバイス: アプリケーションと課題】 2022年4月の評論(April 2022Biomaterials 283(8):121435 & Research Gate記事)</p> <p>概要: Abhinanda Kar, 等が薬物送達WDおよび ID に関する過去 10 年間の研究の進歩を包括的にまとめたレビューである。</p> <p>内容:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウェアラブル デバイス(WD) は外部に装着するように設計されているため、薬物送達のための非侵襲的または低侵襲的な技術を提供する。 ・薬物送達で調査されたWDのいくつかの顕著な例: 薬物溶出コンタクトレンズ、ポリマー眼挿入物、薬物送達マウスガード、医薬品ジュエリー、MNニードルパッチ、傷テープ、薬物含有テキスタイル、等 ・埋め込み型デバイス (ID) は比較的古い技術であり、材料化学と生物医学工学が並行して進歩した。 ・薬物送達への埋め込み型デバイス (ID) の研究例: 薬物溶出性冠動脈ステント、薬物溶出性眼球マイクロステント、薬物/細胞入りハイドロゲルデポ、薬物タンク付マグネットポンプ、子宮内避妊具、注射用ヒドロゲル型薬物デポ、等 <p>まとめと展望: WD と ID は、患者にやさしく、長時間作用し、自己投与可能で、手頃な価格のドラッグデリバリー プラットフォームを提供することで、ヘルスケア テクノロジーに新たな機会を生み出した。このようなデバイスの新たな概念は、反復投与、非選択的ターゲティング、制御されていない薬物の生体内分布、オフターゲット毒性など、従来の薬物送達アプローチに関連する多くの課題に対処するのに役立つ、その持続的な薬物放出作用により、そのようなデバイスは有望である。</p>



インド

□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(6/6)

企業名(所在州ほか)

インド工科大学
ボンバイ校

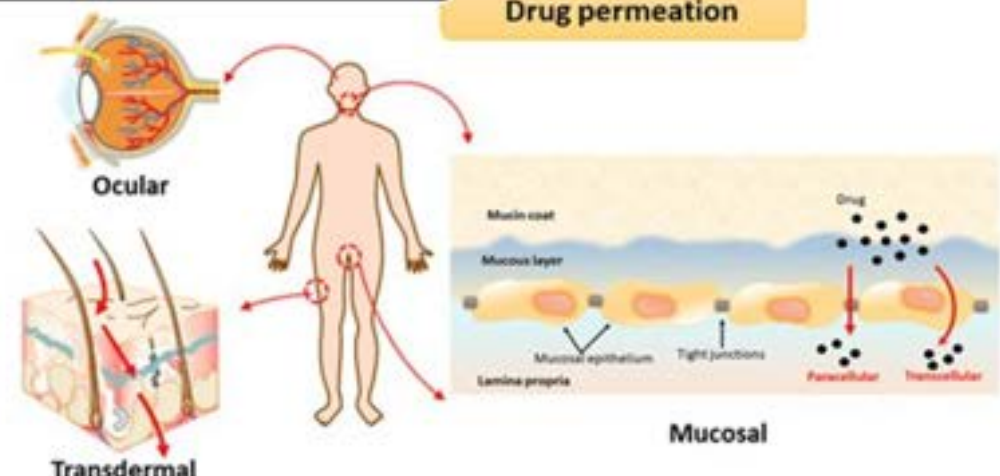
・(前頁つづき)

薬物送達のための
ウェアラブルおよび
埋め込み型デバイス:
アプリケーションと
課題

Wearable devices for drug delivery

Characteristics

- **Wearing**
 - Self-administrable
 - Skin surface
 - Mucosal surface
- **Device design**
 - Skin patches/films/bandages
 - Drug-eluting contact lenses
 - Mouth guards/oral patches
 - Intra-vaginal rings
 - Pharmaceutical jewelry
 - Drug-eluting self-care textiles
 - Coupled with wirelessly controlled modules
- **Material**
 - Biocompatible
 - Biodegradable/non-biodegradable
 - High drug loading capacity
 - Tunable drug release kinetics
 - Stimuli-responsive drug release
- **Application**
 - Poor adherence to strict dosing schedule
 - Minimize repeated dosing/injectables
 - Diseases needing long-term medical attention
 - Prolonged therapeutic dosing (days to months)
 - High patient compliance



Drug permeation

Examples

- ✓ **Diabetes** (e.g. Microneedle (MN) patch, polymeric films, electrothermal patch, MN-assisted feedback therapy, wirelessly controlled smart patches, etc.)
- ✓ **Ocular** (e.g. drug-eluting contact lenses, ocular rings, ocular films, MN-based contact eye patches, etc.)
- ✓ **Cancer** (e.g. drug-eluting films, anticancer bandages, drug-eluting self-care textiles, MN-patch, etc.)
- ✓ **Wound healing** (e.g. MN-patches, fibrous textiles, adhesive membranous patch, smart bandages, etc.)
- ✓ **Contraception** (e.g. Intra-vaginal rings, transdermal MN patch, pharmaceutical jewelry, etc.)

出典: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961222000746?via%3Dihub>
<https://www.researchgate.net/publication/358888255> Wearable and implantable devices for drug delivery Applications and challenges

□ マイクロニードル関連企業の動向(1/2)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>IPB University</p>	<p>・数学・自然科学部 (FMIPA)物理学科 所在地: ジャラン メランティ ウィン グ S レベル 5 キャンパス IPB ドラマガ ポ ゴール ジャワ バラット 16680</p>	<p>【IPB大学物理学科、薬物送達の有望なアプローチとしてマイクロニードルシステムに関するディスカッションを開催】</p> <p style="text-align: right;">2022年2月4日(IPB University のHPニュースより引用)</p> <p>主な講演内容:</p> <p>・ハサヌディン大学薬学部の講師であるAndi Dian Permana博士は、Physics Talk Series 22のテーマ「薬物の全身および局所送達を改善するための有望なアプローチとしてのマイクロニードル送達システム」で、「<u>マイクロニードルは小さなマイクロサイズの針の形状をしており、侵襲性が低く、角質構造を通過できるので、皮内や経皮の薬剤送達に適しています</u>」(27/1)と述べた。</p> <p>・Andi Dian Permana博士は、「<u>マイクロニードル薬物送達システムは、海外では広く開発されていますが、インドネシアではまだほとんど研究されていません。</u>」と説明した。また、「<u>濃度は高いが、経口投与した薬剤は数時間で体外に排出される。一方、マイクロニードルを使用した場合、薬物はより安定的に体内に留まり、3日程度持続することが証明されています。</u>そうはいつても、私たちが普段飲んでいる薬は、たいてい大量に服用するものです。<u>大量に薬剤を装填できるマイクロニードルシステムには、さらなる研究が必要です</u>」と語った。</p> <p>・ディスカッションでは、IPB大学物理学科生物物理学部長であるAkhiruddin Maddu教授が、「<u>マイクロニードル技術を使えば、薬物投与は面倒なことではなく、絆創膏を貼るだけでよい</u>」と述べた。また、「<u>私たちは、講演者に感謝するとともに、教育や研究という形でマイクロニードルの開発に協力していきたいと考えています。マイクロニードル技術は、特に生物物理学と生物医学の分野における科学的発展に非常に有用です</u>」と述べた。</p> <p>⇒ <u>現状では、インドネシアでは、マイクロニードルの標準化の動きは見られていない。</u></p> <p>出典:https://ipb.ac.id/news/index/2022/2/physics-department-of-ipb-university-holds-microneedle-system-discussion-as-a-promising-approach-for-drug-delivery/d4812c762a7772ef117fb9e661d1a390</p>

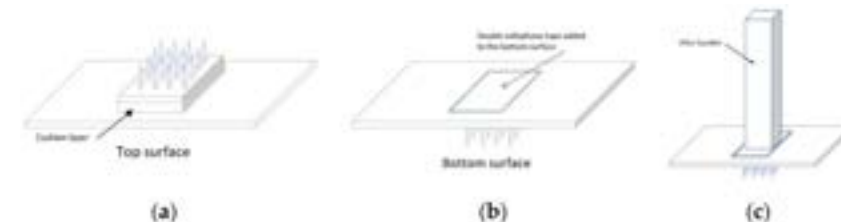
□ マイクロニードル関連企業の動向(2/2)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Padjajaran University(UNPAD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・パジャジャラン大学 薬学部 ・1957年設立 ・所在地:インドネシア西ジャワ州バンドン市 ・世界大学ランキングの651-700位の範囲に入っており、国内で4位 	<p>【マイクロニードルパッチ 肺炎球菌結合ワクチン】 2022年02月18日 (Pharmaceutical Magazine, 7 (1) 2022, 73-82)</p> <p>目的:筋肉内または皮下への注射針によるワクチン送達では子供に痛みや外傷を引き起こす可能性があるため、カルボキシメチルセルロースナトリウムから肺炎球菌結合ワクチンマイクロニードルパッチを処方し、評価する。</p> <p>実験方法:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・使用ツール:カートリッジマイクロニードル、ウォーターバス、遠心分離機、層流(Biobase)、マイクロピペット、マイクロチップ、および分析天秤。 ・使用材料:シリコーンゴムRTV48、カルボキシメチルセルロースナトリウム・CMCNa、プレブナー13、ジメチルスルホキシド・DMSO、PVA(CCP)、アルブミン、トレハロース、Hanzaplast Aqua Protect、脱イオン水。 ・方法:①マイクロニードル金型製作(シリコーンゴム製の型)→②8% PVAの製造→③ワクチン混合物の調製→④マイクロニードルパッチの作成→⑤マイクロニードルパッチの評価(走査型電子顕微鏡にて実施) <p>結果:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マイクロニードルの微細構造は長さ 706 μm、幅 152 μm ・PCV-13 ワクチン0.5 mL、20% PVA350 μL、8% CMC Na2 mL、10%トレハロース100 μL、10%アルブミン100 μL、DMSO250 μL の組成で生成されるマイクロニードル針は尖った円錐形をし、マイクロニードルは表皮まで浸透でき、痛みを引き起こさない。 <p>結論:</p> <p>・ペクチンは、自然界に豊富に存在する多糖類であり、医薬品分野での用途が有望である。ペクチンは他のポリマーと相互作用して、制御された薬物送達マトリックスとして使用できるペクチン複合体を生成し、特に酸性条件に耐える能力について結腸を標的にできる。開発および報告された送達システムは、フィルム、ヒドロゲル、微粒子システム、および錠剤である。そのため、この記事に要約されている情報は、さまざまな薬物送達システムにおけるペクチン複合体の使用に関するさらなる研究の機会を提供できる。</p> <p>出典:https://majalah-farmasetika-com.translate.goog/microneedle-patch-pneumococcal-conjugated-vaccine-sebagai-upaya-vaksinasi-tanpa-jarum-suntik-formulasi-dan-evaluasi-morfologi/? x tr sl=id& x tr tl=ja& x tr hl=ja& x tr pto=sc</p>




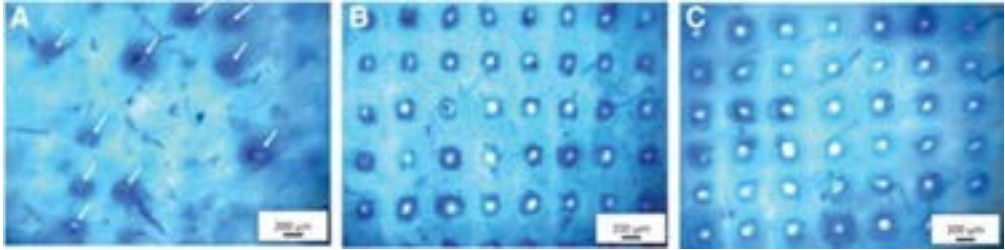
□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(1/3)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM) マレーシア国立大学</p>	<p>・マレーシア医療センター UKM医学分子生物学研究所 ・1970 設立 ・所在地:セランゴール州フルランガット地区バンダルバルバンギ ・UKM には、Jalan Raja Muda Abdul Aziz のクアランプールキャンパスと Cheras の UKM Medical Center の 2 つの医療キャンパスがある</p>	<p>【輸血を受ける小児サラセミア患者の静脈内カニューレ挿入前の局所麻酔薬を強化するための補助剤としての経皮マルトースベースのマイクロニードルパッチ:無作為化対照試験プロトコル】 2022年09月08日 (MDPI)</p> <p>目的: マルトースベースのマイクロニードルを使用することで、頻りに静脈内カニューレ挿入や輸血を必要とする小児サラセミア患者の表皮層に外用局所麻酔剤 (EMLA®) を適用する際に必要な投与量と作用発現時間を短縮できると仮説を立て、6歳から18歳までの輸血を必要とする合計26人のサラセミア小児患者を対象に、来院中に静脈カニューレ挿入時の VAS スコア(痛みの評価スケール)と皮膚コンダクタンスアルジメーター(皮膚電気伝導率疼痛計) 指数の無作為化対照試験を行う。</p> <p>試験方法: (1) 次の 4 つの治療介入を受けた個人の VAS 疼痛スコアを比較する。 (a) 1フィンガーチップユニット(FTU) EMLA® クリームを30分間適用したマイクロニードルを使用 (b) 0.5 FTU EMLA ® を30分間適用したマイクロニードルを使用 (c) 1 FTU EMLA ® を15分間塗布したマイクロニードル (d) 1 FTU EMLA ® クリームのみ(MN なし)を30分間塗布(対照)を4回連続して無作為に実施 (2) 上記の介入を受けている個人の皮膚コンダクタンスアルジメーター指数を比較する。 (3) VAS 疼痛スコアと皮膚コンダクタンスアルジメーターインデックスとの一致を判断する。</p> <p>総括: この研究が、頻りに静脈内カニューレ挿入または輸血を必要とする小児患者のケアにおいて、改善された局所鎮痛方法を提供することを期待する。(試験は 2021年8月に開始され、2022年 8月までに終了する予定である。)</p> <p>出典: https://www.mdpi.com/2077-0383/11/18/5291</p>



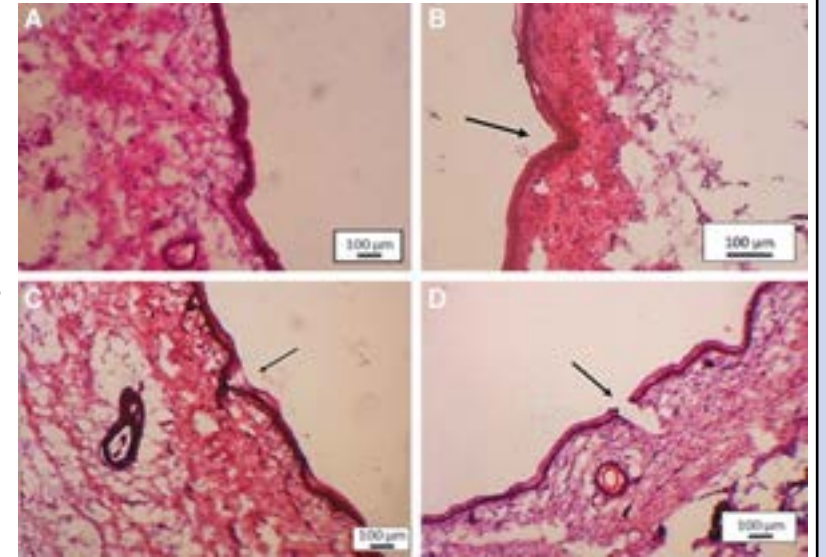
マイクロニードル プロトタイプの様式図。
(a) マイクロニードルパッチの上面。
(b) マイクロニードルパッチの底面。
(c) 溶解性マルトースベースのマイクロニードルパッチの最終設計。

□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(2/3)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Universiti Putra Malaysia (UPM) プトラマレーシア大学</p>	<p>・医学健康科学部 病理学教室 血液内科 ・1931年に農業学校として設立 ・セランゴール州に位置する公立大学(国立大学)</p>	<p>【カフェインの経皮送達のためのハイドロゲル マイクロニードルの調査と最適化】 2022年10月17日 (Tissue Engineering Part C)</p> <p>目的: カフェインは、無呼吸症候群、セルライト形成、疼痛管理などの治療に有効であり、パーキンソン病やアルツハイマー病の様々なモデルにおいて、神経保護作用や抗酸化作用を示すが、カフェインは親水性であるため、皮下組織への浸透は困難であることから、膨潤性ポリマーから製造されるハイドロゲル マイクロニードル (MN) を浸透促進剤として用いることにより、カフェインの経皮投与法を実証する。</p> <p>成果: ・カフェインの経皮送達用に最適化されたハイドロゲルMNシステムが開発された。 ・マイクロニードルの塗布方法としては、押し付けや衝撃を加える方法が一般的で、押し付け力によるMNの塗布は、親指またはアプリケーターを使用して手動で行われた。</p> <p>条件:(A)親指での塗布:15~20 NでMNを30秒間押す。 (b)アプリケーターでの塗布:1.6 N の衝撃力と 2 m/s の速度で皮膚に向かって伸び、MN の浸透を促進する。 (c)(b)の条件後に、指で30秒間押す。</p> <p>結果:アプリケーターを MN アプリケーションに使用した場合、親指の圧力と比較して、より大きな皮膚穿孔が記録された。</p> <p>さらに、アプリケーターと親指の圧力の両方を組み合わせて使用した場合、より大きな直径のマイクロポレーションが観察された。</p> <div style="text-align: right;">  <p>ばね式アプリケーター (Micropoint Technologies社製)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>親指圧(A)、衝撃アプリケーター(B)、アプリケーターと親指圧の組み合わせ(C)を使用した MN 挿入方法の比較 (矢印は、形成された微細孔を示している)</p> </div>

□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(3/3)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Universiti Putra Malaysia (UPM) プトラマレーシア大学</p> <p>前頁の続き</p>	<p>・医学健康科学部 病理学教室 血液内科 ・1931年に農業学校として設立 ・セランゴール州に位置する公立大学(国立大学)</p>	<p>成果:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ハイドロゲルマイクロニードルの浸透に対するMNの数の影響を調査し、MN 数/配列が減少するにつれて、浸透深度が増加した。 ↓ 225(15x15) MNs/アレイのアレイでは、表皮層の貫通は観察されず、皮膚の単なる屈曲が観察された(B)。169 (13x13)MNs/array では、角質層が破壊されたが、表皮層には浸透していない(C)。一方、100(10x10) MNs/array では、表皮層の完全な浸透が観察された(D)。 →・MN数/アレイを下げることによって、より高い浸透深度が達成されることを示している。 ・針の間隔と加えられる力は一定であるが、力は針間に分散される。MN 数が小さいほど、各 MN に分散される力が増加するため、貫通深度が大きくなる。 ・同様の結果は、“bed of needle effect,”と呼ばれ、MN密度が高く、針間距離が短いと、MNの浸透能力が低下するというものである。 ・PMVE/MA共重合体の高分子量化とNaHCO₃濃度の相乗効果により、ハイドロゲルの膨潤と機械的強度が向上することが明らかになった。 <p>今後の展望:将来的には、より大きなサイズのMNパッチに今回の最適化手法を取り入れることで、経皮的に薬物送達量をさらに増加させることが期待できる。</p> <p>出典:https://www.mdpi.com/2077-0383/11/18/5291</p>



(A) MN 治療なしの新生児ブタ皮膚の表皮層、(B)225 本の針/アレイ、(c)169 本の針/アレイ、(D)100 本の針/アレイ) を含む、MN 挿入前(A)後(B-D)の凍結切断された新生児ブタ皮膚の観察。矢印は、MN 浸透のサイトを示す。

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

タイ
NST
DA

【スタートアップ企業の新規設立】

NSTDA: Thailand National Science and Technology Development Agency、タイ国立科学技術開発庁

タイ王国 内閣科学技術省監督下の独立研究所。1991年12月30日設立
タイ王国における科学全般の研究開発、技術移転、人材育成を担っている

- 2018年「**NSTDAスピンオフプログラム**」を設立、NSTDAの研究者が戦略的パートナーと協力して、研究に基づくイノベーションを商業化するためのスタートアップ企業の創出を支援する。7つの新しいスタートアップが設立され、更に2つのパイプラインがあり、ライフサイエンス、ウェルネス、デジタル技術など、さまざまな業界のディープテックを代表している
- 2022年6月22日、新しい知識や技術を市場に出す方針の下、**NSTDAスタートアップ企業の新規設立**を発表



新興企業名称	概要
Spike Architectonics Company	革新的な「Microspike技術」により、有効成分を経皮投与するためのカスタマイズされたマイクロニードルを製造。同社の業務は、マイクロニードルパッチに関するコンサルテーションから、スポットパッチ・目元パッチ・フェイシャルマスクなど幅広い製品の製造
Biotech Global Innovation Company	バイオテクノロジーとライフサイエンスビジネスをサポートする統合 バイオビジネスプラットフォーム を提供
AI9 Company	AIを活用した音声転写サービスを提供するタイ初の企業
DarwinTec Solutions Company	学校向けの子供の栄養と健康管理プラットフォームの開発企業
BIGGO Analytics Company Limited	意思決定支援システムとしてビッグデータとデータ分析サービスを手頃な価格で顧客に提供
BrainiFit Company	認知リハビリテーションのために設計されたゲームベースのニューロフィードバックシステムを商品化
Quantum Biotech Company	バイオリファイナー技術により、農業廃棄物を価値の高い化学物質に変換
ReLife Project	組織工学的な角膜を製造する会社の設立を推進中
Kantrus Project	医療や化粧品に使用されるGEFなどのバイオ製品を製造する会社の設立を推進中

出典: <https://www.bcg.in.th/eng/nstda-startup-companies-unveiled-bringing-innovative-solutions-to-market/>

タイ
NSTDA

【技術】

- タイ国立科学技術開発庁(NSTDA)は、パイサン・カンチャイティット(Paisan Khanchaitit)博士率いるタイ国家ナノテクノロジーセンター(NANOTEC-NSTDA)ナノニードル研究チームが、カスタマイズ可能なマイクロニードルパッチの製造を可能にする最新技術、「マイクロスパイク」を開発したと発表。
 - マイクロスパイクは迅速かつ正確に、カスタマイズ可能なマイクロニードルパッチの大量生産を行うプラットフォーム
 - 柔軟性があり幅広い有効成分に対応できる技術により、用途と有効成分に合わせてマイクロニードルの形状・長さ・密度を調整でき、経皮的薬物伝達を向上させ、美容及び健康治療の可能性が広がる
 - マイクロスパイクは、2,000平方センチメートルのマイクロニードルパッチを製造することが可能。これは、従来の製造工程の25倍の生産能力になる
 - ジュネーブ国際発明展2022では金賞を受賞

Instant production of microneedle on fabrics with customizable features S P I K E

THE MICROSPIKE TECHNOLOGY

A Game Changer :

- disrupts the traditional slow process
- high degree of controllability
- flexible/capable for limitless design

Real world pathways
Microspike skin pathways

6 Customizable features
12 IPs

Microspike on fabric

No microneedle
Microspike

Instant Diffusion

A PERFECTED METHOD WITH 6 CUSTOMIZABLE FEATURES S P I K E

PROFILE
The endless possible design for the profile and shape of microneedle

DIMENSION
Precise control of dimensions and aspect ratio with resolution ranging from 100 to 2,000 microns

AREA DENSITY
up to 2,500 needles/cm² can be accurately controlled on variety of fabrics or substrates

PATTERN & TOPOGRAPHY
Customizable pattern of the microneedles array on fabric with area up to 450 cm²

COATING
Microneedle surface can be modified to allow coating number of materials e.g. active ingredients, precious metal and biomolecules

MATERIALS
Variety of materials and recipes for various functions such as drug delivery, lightguide and smart sensor

タイ

【国際連携】

- タイ政府は2022年10月、発展途上国の脆弱な人々にワクチンを提供するための活動を行っているIVI (InterNational Vaccine Institute)に加盟した。
タイ政府は、アストラゼネカのワクチン生産拠点に選ばれた際、生産したワクチンを必要としている地域の国々に配布することを約束。また、アストラゼネカ社のワクチン生産拠点に選ばれた際、生産したワクチンを必要としている地域国々に配布し、そのニーズを満たした後、まだ供給を必要としている他の発展途上国に提供することを約束した。
このアプローチは、インターナショナル・ワクチン研究所のミッションに合致。Anutin Charnvirakul公衆衛生大臣は、韓国のソウルにて、研究所のメンバー国のひとつとなるための協定に調印した。調印は、研究所と世界保健機関(WHO)が主催する「ワールド・バイオ・サミット2022(10/25-26)」で行われた。
「タイの目標は、深刻な病気に対するワクチンを公共サービスとして利用できるようにすること。韓国を拠点とする研究所との協力は、その野望を実現するのに役立つだろう。」とアニューティン氏は語った。

【国際連携】

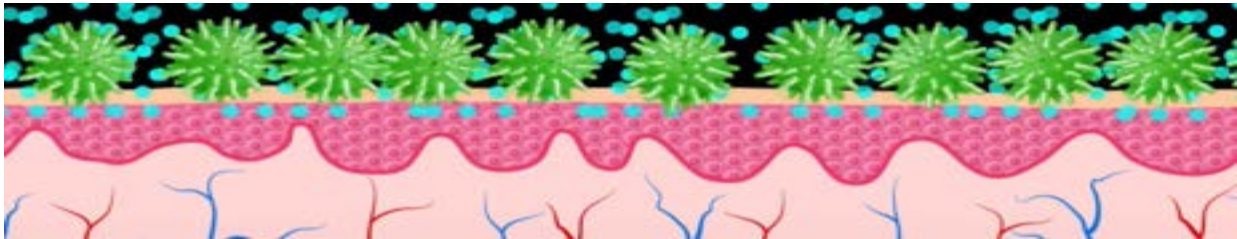
- タイの国立ワクチン研究所(NVI)と韓国の国際ワクチン研究所(IVI)は2022年1月24日、両組織間の協力関係を強化するための最終合意に署名。この契約は、2018年のNVIの設立以来、NVIとIVIが享受してきた協力関係を強化するもの。IVIは、2002年以来、HPV単回投与研究、肺炎球菌結合ワクチン(PCV)の国別投資事例など、タイでいくつかのワクチンR&Dプログラムに取り組んできた。
2022年現在、IVIはチクングニアワクチンの第II/III相臨床試験、SKバイオサイエンスCOVID-19ワクチン試験、マヒドン大学とのジョンソン&ジョンソンCOVID-19ワクチン臨床試験など、タイのCDC、公衆衛生省、NVIなど、タイの現地パートナーと協力して実施されている。
2002年から2019年まで、70人を超えるタイの科学者と医師が、韓国のソウルで開催されたIVIの年次国際ワクチン学コースでトレーニングを受けた。2021年、NVIはオンラインで開催されたIVIの第20国際ワクチン学コースを支援し、182人の登録者がタイから参加した。

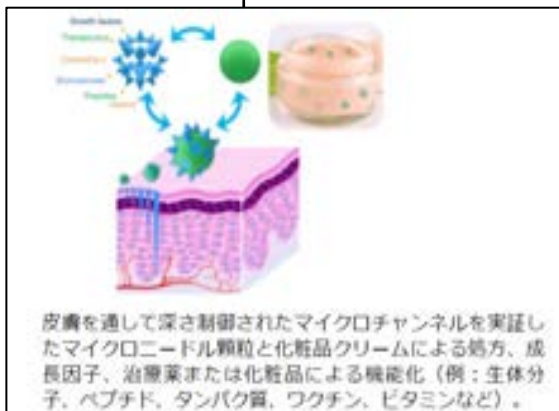
影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

シンガポール

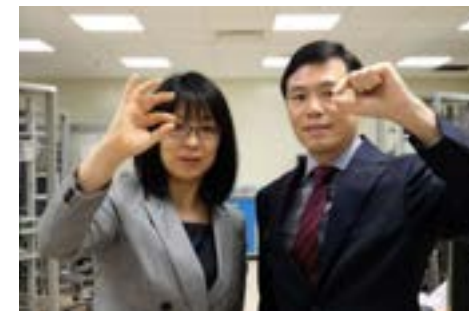
□ マイクロニードル関連企業・大学等の動向(1/3)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>NUSMETICS. PTE.LTD.</p> <p>(シンガポール、2019年設立)</p>	<p>皮膚とヘルスケアソリューションのための先端材料、新しいデリバリーシステム、革新的な診断プラットフォームの開発に特化した企業。化粧品や医薬品の製剤プロセスを簡素化し、高い有効性、安全性、使いやすさを実現する優れたデリバリー・プラットフォームを化粧品業界と医薬品業界に提供する</p>	<p>【同社の薬剤デリバリープラットフォーム、マイクロビーの特徴について】 同社の製品マイクロビーは、深さとサイズの調整されたスパイクを持ち、皮膚表面をころがることで瞬間的に送達チャンネルを開き、有効成分が送達できるように設計されているマイクロニードル粒子。その主な特徴は、①複雑な製法が不要、②製剤と混ぜて使うだけ、③製剤処方少量ですむ などがある</p>  <p>(NUSMETICS社サイト>化粧品>技術提供より)</p> <p>【シンガポール国家プラットフォームであるNAMIC(※)の支援の元でプロジェクトを開始】 同社の事業は、もともとシンガポール国家プラットフォームNAMIC(※)の支援の下で、「あらゆる皮膚表面に安全かつ容易に使用でき、化粧品や治療薬と一緒に処方してワンステップで使用できる3Dプリントマイクロニードルデバイスや新しいデリバリープラットフォームを開発すること」を目的とするプロジェクトとしてスタート。1件の特許出願とスピンオフ企業である同社(NUSMETICS)の設立に結実</p> <p>(※)NAMIC: National Additive Manufacturing Innovation Cluster、シンガポールの製造・経済2030年ビジョンに基づき、ハイブリッドおよびデジタル積層造形技術の開発を促進することを目的として科学技術研究庁(A・STAR)が主導し、2015年10月に発足した国家プラットフォーム。首相府と貿易産業省管轄の国立研究財団が支援し、エンタープライズ・シンガポールとシンガポール経済開発庁が協力する。NAMICは、持続可能な資源を活用したオンデマンド製造によるイノベーションと高付加価値の製造に向けて産業の変革を支援する</p> <p>(NAMICサイト>ABOUT NAMIC、PROJECT HIGHLIGHTSより)</p>



□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(2/3)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>Nanyang Technological University (略称はNTU) (南洋理工大学)</p>	<p>・1991年設立の国立大学 ・所在地:Nanyang Avenue, Singapore ・QS世界大学ランキング2022年版では世界12位と評価され、シンガポール国立大学とともにシンガポールで双璧をなす名門大学</p>	<p>【コンタクトレンズパッチは目の病気を治療します(NTU の発明は、眼に薬を送達するための無痛で低侵襲の方法です)】 2019年6月18日 引用先:National Dental Centre SingaporeのHP</p> <p>背景: ・緑内障や黄斑変性症などの眼疾患は、目薬や軟膏がすぐに流れてしまうことや、眼球に直接注射をすると痛みを伴い、感染や眼の損傷を引き起こす可能性があることから、治療が困難な疾患として知られている。</p> <p>概要: ・NTU Lee Kong Chian School of MedicineのWang Xiaomeng准教授らは、<u>皮膚疾患の治療に用いられる薬剤含有マイクロニードルパッチにヒントを得て、コンタクトレンズ状のアイパッチという新しい技術の開発に成功した。</u></p> <p>研究内容: ・マウスを使った概念実証研究は、以下の通りである。 薬物を含むマイクロニードル付アイパッチを目に軽く押し当てる → パッチは簡単に外れる → マイクロニードルはゆっくりと溶解する → 薬剤が角膜に徐々に放出される ・角膜に血管ができたマウスを使った実験では、<u>10倍の薬物を含む目薬を1回点眼するよりも、1回の貼付で90%以上の症状緩和効果があったことが示された。</u></p> <p>総括: ・無痛で侵襲性が最小限のこのパッチは、患者のコンプライアンスが良好で、局所的で持続性のある眼科治療薬という満たされない医療ニーズを実現する可能性がある。</p> <p>出典:https://www.ntu.edu.sg/research/research-hub/news/detail/contact-lens-patch-treats-eye-disease</p>


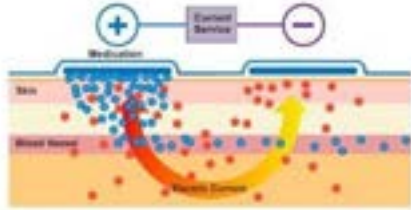


マイクロニードル付きアイパッチの試作品を手にする王曉萌准教授と陳鵬教授



NTUのマイクロニードル付きアイパッチ

□ マイクロニードル関連企業企業・大学等の動向(3/3)

企業名(所在州ほか)	主な事業概要(MN関連)	備考(マイクロニードル関連製品の特徴、直近の開発動向など)
<p>National Dental Centre Singapore (ナショナル デンタル センター シンガポール)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・1997年設立 ・所在地: 5 Second Hospital Avenue, Singapore 168938のシンガポール総合病院キャンパス内 ・複雑な歯科症例に対して学際的で専門的なケアを提供するために設立。 	<p>【無痛局所麻酔用マイクロニードル: 紹介記事】 2020年2月6日 引用先: National Dental Centre SingaporeのHP</p> <p>目的と背景:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シンガポール オロフェイシャル イニシアチブ (SOFI) の下でのプロジェクトであるこの技術は、<u>歯科において非侵襲的で無痛かつ効率的な局所麻酔薬の提供を目的とする。</u> ・マイクロニードルの使用は、<u>歯科麻酔の提供に対する患者の恐怖症を解消することが期待される。</u> <p>→①研究チームは、<u>タイムリーな歯科治療を求める患者が増え、最終的には国の口腔疾患の負担が軽減されることを期待する。</u></p> <p>②臨床医は、<u>針や痛みに対する不安や恐怖症を抱える患者を管理する時間を節約し、効率を向上させることができる。</u></p> <p>研究内容:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>麻酔薬のリザーバーを含むマイクロニードル(MN)パッチを開発し、それを患者の口腔粘膜の表面から下にある顎骨に送達する。</u> ・<u>麻酔プロセスは、パッチに低電圧電流を流すこと(イオンフォレシスとしても知られている)によって促進される。</u> <p>→<u>歯に感覚を与える神経への薬物浸透を促進する原動力として機能する。</u></p> <p>総括:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>第1世代のMNパッチは、イオンフォレシスと組み合わせて使用した予備データから、従来の長い針を使った方法と同等の歯科麻酔の導入効果があることが示された。</u> ・<u>第2世代のMNパッチは、設計の改良を取り入れ、麻酔薬を投与するタイミングを5分間に短縮することが期待されている。</u> ・<u>研究チームは、従来の注射針で麻酔をかける方法に比べ、より少ない量の薬剤で麻酔をかけることができると推測している。</u> <p>出典: https://www.ndcs.com.sg/about-us/newsroom/word-of-mouth/issue-1-february-2020/pages/microneedles-for-painless-local-anaesthesia.aspx</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>CONDUCTIVE MICRONEEDLES</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>+ IONTOPHORESIS (ITP)</p>  </div> </div>

影響力のあるステークホルダー動向分析

国・地域別の状況

その他

□ 海外企業のマイクロニードル製品開発動向

企業名	製品名	概要	承認された適応症
Sanofi Pasteur Inc.	Fluzone	ワクチン皮内投与用マイクロインジェクションシステム	インフルエンザウイルスワクチン (USFDA)
Sanofi Pasteur Europe	Intanza	針の長さが1.5mm、プレフィルドシリンジのマイクロインジェクションシステムで、使用後に針を覆う針遮蔽システムが提供されている	スプリットビリオン、不活化インフルエンザワクチン (商業的な問題により製造中止)
The Dermaroller※ Series by Anastassakis K (※ダーマローラー: 医療用のステンレスでできた細かい針がついたローラーで、ハリやカサつき、くすみ等、肌の悩みを改善するアイテム。細かい針が数百本ほどついたローラーを肌の上で転がして、肌のコンディションを整える)	C-8 (Cosmetic type)	針の長さは0.13mm、外用剤の浸透性を高める	化粧品用
	C-8HE (Hair-bearing surface)	針の長さは0.2mm、痛みの閾値以下の長さなので、無痛分娩が可能	化粧品用
	CIT-8 (Collagen Induction Therapy)	針の長さは0.5mm、コラーゲン導入や皮膚リモデリング療法に使用	メディカルタイプ
	MF-8	針の長さは1.5mm、深く刺すことで瘢痕コラーゲンの束を破壊することを目的とする	表皮に深いマイクロチャネルを形成
	MS-4	針は長さ1.5mm、4つの円形アレイを備えている。より高い精度と深い位置への浸透が必要な場合に使用することが望ましい	顔のにきび跡

出典: Review “Recent Advancements in Microneedle Technology for Multifaceted Biomedical Applications,”
 Pharmaceutics 2022, 14, 1097 (<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051097>) を元に、日本規格協会作成

医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査

1. マイクロニードルの取組概況

2. 国内外の取組状況と事例/トピックス

日本

海外

3. 国際標準化の動向

4. 医療用マイクロニードルの今後の展望と課題

補遺

マイクロニードル関連の米国特許例(ウェブサイトからの抜粋)

米国NIHの資金により発行された文献リスト

(microneedle-NIH-grants-22.11.25.xlsx)

影響力のあるステークホルダー動向分析

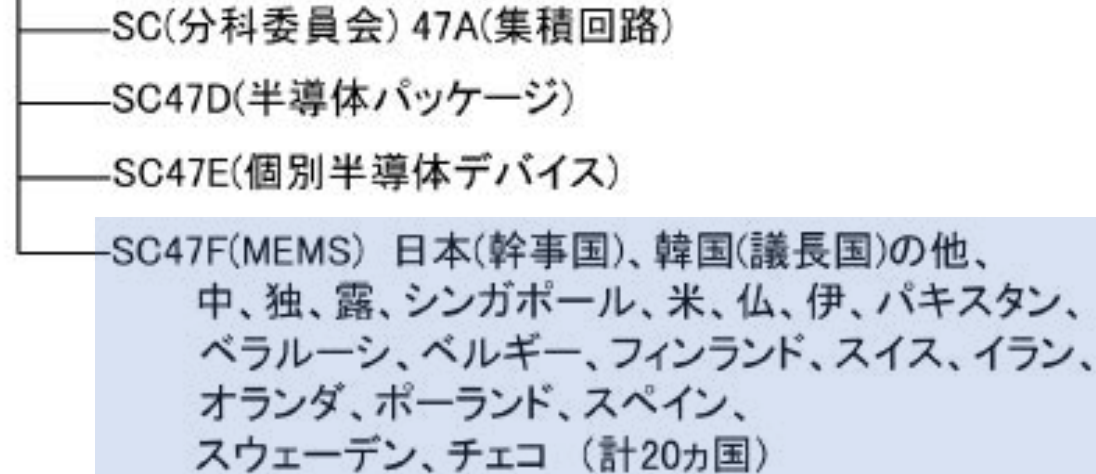
日本

MEMSの国際標準化活動－日本主導で推進

MEMS分野の国際標準化はIEC TC 47/SC 47F(幹事国:日本、議長国:韓国)で推進
一般財団法人マイクロマシンセンター(Micromachine Center, MMC)は国内審議団体と国際幹事を担当

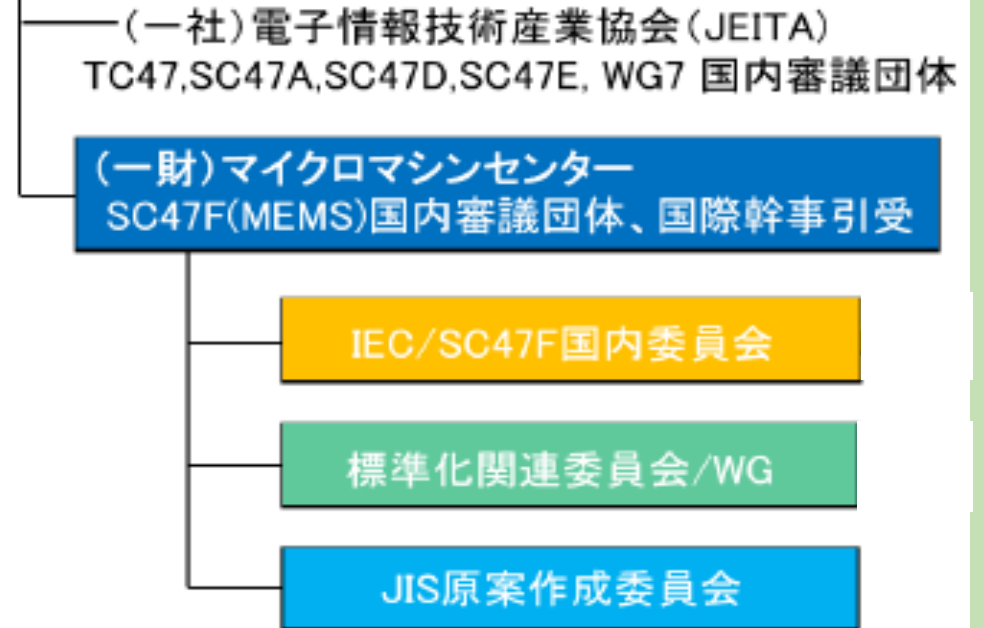
■国際標準化組織

IEC(国際電気標準化会議)/TC(専門委員会) 47(半導体デバイス)



■国内標準化組織

日本工業標準調査会(JISC)



出典:<https://www.mmc.or.jp/standard/scheme/index.html>

影響力のあるステークホルダー動向分析

日本

MEMSの国際標準化活動－日本主導で推進

MEMS関連の日本提案IEC規格案一覧

IEC/TC47(半導体デバイス)/SC47F(MEMS)の体制

国際議長: 韓・ソウル科学技術大 S.H.Chae教授
 国際幹事: 日・マイクロマシンセンター 三原主幹研究員

・WG1(Terminologies and generic specification for micro-electromechanical systems)
 主査: 韓・S.H.Chae議長兼任、日・首都大 諸貴教授

・WG2(Characterizations and testing methods of materials and structures for microelectromechanical systems)
 主査: 韓・機械研究所KIMM H.J.Lee氏、独・インフィニオンSinger氏

・WG3(Micro-electromechanical devices and packaging)
 主査: 日・次世代センサ協議会 大和田専務理事、中・北京大Wei Zhang教授

・MT1(Maintenance team for the published international standards under WG2)
 主査: 韓・電子部品研究院KETI J.S.Park氏、日・熊本大 高島前副学長

提案年	提案内容	IEC	JIS
2002	MEMS用語集	IEC 62047-1:2005	JIS C5630-1:2008
2003	薄膜材料引張試験法	IEC 62047-2:2006	JIS C5630-2:2009
2003	引張試験用標準試験片	IEC 62047-3:2006	JIS C5630-3:2009
2006	薄膜材料軸加重疲労試験法	IEC 62047-6:2009	JIS C5630-6:2011
2009	共振振動疲労試験法	IEC 62047-12:2011	JIS C5630-12:2014
2009	構造体接着強度試験法	IEC 62047-13:2012	JIS C5630-13:2014
2010	薄膜曲げ試験法	IEC 62047-18:2013	JIS C5630-18:2014
2011	電子コンパス	IEC 62047-19:2013	JIS C5630-19:2014
2011	小型ジャイロ	IEC 62047-20:2014	JIS C5630-20:2015
2013	形状計測法 ※	IEC 62047-26:2016	JIS C5630-26:2017
2013	MEMS用語改正	IEC 62047-1:2016	JIS C5630-1:2016
2014	MEMSエレクトレット振動発電デバイス	IEC 62047-28:2017	JIS審議中
2015	MEMS圧電薄膜の特性測定法	IEC 62047-30:2017	JIS審議中
2016	圧電MEMSデバイスのアクチュエータ特性信頼性(耐湿熱性/耐電圧性)試験方法	IEC 62047-36:2019	
2017	フレキシブルMEMSデバイスの曲げ強度信頼性試験	IEC 62047-35:2019	
2018	圧電MEMSデバイスのセンサ特性信頼性試験方法	審議中(FDIS:最終国際規格案)	

※ マイクロニードルに関わるIEC国際規格
 IEC 62047-26-2016(2016年1月17日発行)

Semiconductor devices –
 Micro-electromechanical devices - Part 26:
 Description and measurement methods for
 micro trench and needle structures
 (詳細は次スライド参照)

注記: 本規格は、MNへの応用が一つの選択肢と考えられるが、実際に適用されているかは不明(式田光宏 広島市立大学教授へのヒアリングから)。そのため、本報告書では、今後医療用にも活用される可能性のある候補として記載している。

出典:「MEMS・IoTスマートセンサ・振動発電関連の国際標準化取組み状況」, マイクロマシンセンター, 2020年1月

影響力のあるステークホルダー動向分析

日本 □ 医療用マイクロニードル関連規格(MEMSベース) – 主要SDOは日本提案のIEC国際規格を国家規格に採用

IEC	IEC 62047-26:2016	Semiconductor devices - Micro-electromechanical devices - Part 26: Description and measurement methods for micro trench and needle structures [Edition 2016-01]
DIN (ドイツ)	DIN EN 62047-26	Semiconductor devices - Micro-electromechanical devices - Part 26: Description and measurement methods for micro trench and needle structures (IEC 62047-26:2016); German version EN 62047-26:2016 [Edition 2016-12]
BSI (イギリス)	BS EN 62047-26:2016	Semiconductor devices. Micro-electromechanical devices - Description and measurement methods for micro trench and needle structures [Edition 2016-05]
AFNOR (フランス)	NF EN 62047-26	Semiconductor devices - Micro-electromechanical devices - Part 26 : description and measurement methods for micro trench and needle structures [Edition 2016-06]
UNE (スペイン)	UNE-EN 62047-26	Semiconductor devices - Micro-electromechanical devices - Part 26: Description and measurement methods for micro trench and needle structures (Endorsed by AENOR in June of 2016.) [Edition 2016-06]
JIS(日本)	JIS C 5630-26:2017	マイクロマシン及びMEMS—第26部:マイクロトレンチ構造及びマイクロニードル構造の寸法, 形状表示及び計測法

JIS C 5630-26:2017(2017年10月20日発行) マイクロマシン及び MEMS – 第 26 部:マイクロトレンチ構造 適用範囲(IEC 62047-26:2016 ABSTRACTの和訳版) 及び マイクロニードル構造の寸法, 形状表示 及び計測法

この規格は, マイクロメートルサイズのトレンチ構造(以下, マイクロトレンチ構造という。)及びニードル構造(以下, マイクロニードル構造という。)の寸法, 形状表示及び計測法を規定する。この規格は, 両構造の形状寸法計測例も規定する。トレンチ構造は, 深さが $1\mu\text{m}$ ~ $100\mu\text{m}$, ウォール部及びトレンチ部の幅がそれぞれ $5\mu\text{m}$ ~ $150\mu\text{m}$, アスペクト比が 0.0067 ~ 20 の範囲内にある構造を対象としている。ニードル構造は, 3面又は4面で形成され, その高さ, 上面図における水平方向幅及び上下幅が $2\mu\text{m}$ 以上の大きさをもち, かつ, 1辺 $100\mu\text{m}$ の立方体に内包される寸法範囲の構造を対象としている。

この規格はMEMSデバイス(Micro-electromechanical devices)構造設計及び同デバイス構造の加工評価に適用される。

注記 この規格の対応国際規格及びその対応の程度を表す記号を, 次に示す。

IEC 62047-26:2016, Semiconductor devices – Micro-electromechanical devices – Part 26: Description and measurement methods for micro trench and needle structures (IDT)

なお, 対応の程度を表す記号“IDT”は, ISO/IEC Guide 21-1に基づき, “一致している”ことを示す。

影響力のあるステークホルダー動向分析

中国 □ 医療用マイクロニードル関連規格 — ISO TC 249 (伝統中国医療、中国が議長及び幹事国)にて、中国が主導

ISO 23958-1:2022(5月17日発行)

Traditional Chinese medicine — Dermal needles for single use — Part 1: Tapping-type

適用範囲

この規格は、単回使用のタッピングタイプの皮膚用注射針の基本的安全性と基本性能に関する特別な要求事項を規定する。この文書は、皮膚を貫通する能力を有するタッピングタイプの皮膚針に適用される。

この規格は、タッピング皮膚用針の構造、寸法、材料、および外観と清潔さ、耐腐食性、無菌性、包装と識別、輸送と保管に関する要求事項を規定したものである。

ローラータイプの皮膚針、再使用可能なタッピングタイプの皮膚針、および取り外し可能なタッピングヘッドを組み込んだデバイスには適用されない。

ISO 23958-2:2022(5月25日発行)

Traditional Chinese medicine — Dermal needles for single use — Part 2: Roller-type

適用範囲

この規格は、単回使用のタッピングタイプの皮膚用注射針の基本的安全性と基本性能に関する特別な要求事項を規定する。この文書は、皮膚を貫通する能力を有するタッピングタイプの皮膚針に適用される。

この規格は、タッピング皮膚用針の構造、寸法、材料、および外観と清潔さ、耐腐食性、無菌性、包装と識別、輸送と保管に関する要求事項を規定したものである。

タッピングタイプの皮膚針や再利用可能なローラータイプの皮膚針には適用されない。

用語定義(ISO規格からの抜粋)

tapping-type dermal needle (Part 1)

dermal needle with a tapping head

Note 1 to entry: The tapping head is used to tap the skin.

Note 2 to entry: Plum-blossom needles and seven-star needles are

typical tapping-type dermal needles.

dermal needle (Part 1, 2)

device composed of several short needles used for stimulating the meridian or skin

roller-type dermal needle (Part 2)

dermal needle composed of a handle and a roller, which has

[evenly spaced micro needles](#)

出典:<https://www.iso.org/obp/ui/#search>他各種ウェブサイトを元に、日本規格協会作成

医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査

1. マイクロニードルの取組概況

2. 国内外の取組状況と事例/トピックス

日本

海外

3. 国際標準化の動向

4. 医療用マイクロニードルの今後の展望と課題

補遺

マイクロニードル関連の米国特許例(ウェブサイトからの抜粋)

米国NIHの資金により発行された文献リスト

(microneedle-NIH-grants-22.11.25.xlsx)

□ 医療用MNの今後の展望

製薬企業にとっては新たな事業展開の可能性、医療従事者や患者にとっても、痛みの少ない簡便な治療方法・投与方法としての新たな選択肢が増える

● 発展途上国への普及

- ・ 注射に代わる経皮ワクチンは、打ち手の医療従事者を必要としない
- ・ コールドチェーンを必要としない「貼るワクチン製剤」が実現すれば、注射剤を届けにくい世界中の子どもたちにワクチンを届けられる

● 治療から予防への応用拡大

- ・ MNは今後、薬液の体内への注入(治療)から、生体物質の吸収による予防医学への活用に応用範囲が拡大



出典：東大 金範俊教授資料

□ MN国際標準化の今後の方向性

今後主流になることが見込まれる溶解性MN(MAP)について、韓国が主導しているRWG、IVIの動向等を踏まえ、以下の国際標準化が進展する可能性あり。RWG, IVIの動向監視とともに、日本による標準化の先行推進が必要

- 製造方法(素材・形状、プロセス)、品質試験法(溶解性)、安全性評価(無菌性と要件、素材の安全性)
- MNシステムとしての機能要件、計測方法・性能評価(皮膚への侵襲性、皮膚の状態に依存しない貼付安定性)
- 適用薬物(薬物量・薬液量、物理化学的性質と安定性)
- 溶解性MNと組合せたスクリーニング(検査装置、周辺デバイス(ニードルポンプ、センサ等))
- 薬剤送達システムの定義

各種ウェブサイト及び有識者ヒアリングからの情報を元に日本規格協会作成

© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved.

□ 医療用MNの課題

<p>生分解性MN先端部の先鋭化</p>	<ul style="list-style-type: none"> 生分解性ポリマーを材料とするMNは安全性が高く、主流になりつつあるも、エッチングで作製するSi製ニードルと比べ、使用薬液の表面張力の影響等によりモールド工程による生分解性MN先端部の先鋭化が困難
<p>MNの皮膚への侵襲性評価(MNの刺さり易さの計測方法・技術)の確立</p>	<ul style="list-style-type: none"> MN先端部のとがり具合(寸法)と皮膚へのささり易さとの関係を明確化する手段がない 候補技術: OCT(Optical Coherence Tomography)の活用による皮膚内部のMN針の状態観測等
<p>患者や部位にかかわらず病変部皮膚に確実に貼付するための改良・工夫</p>	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚の弾力や厚みが患者や部位によって異なると針が刺さらなかったり、刺さった後に押し返されたりする可能性 候補技術: <ul style="list-style-type: none"> - MNを皮膚のどの部位にも安定して貼付するためのアプリケータの開発 - 4D印刷による、組織と噛み合って接着を強化するマイクロニードル
<p>投与量や投与スケジュールの最適化</p>	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤及びMN製品仕様の組合せごとの最適化データの明確化(動物実験・臨床試験等)
<p>皮膚刺入後の注入量/速度の適正な制御</p>	<ul style="list-style-type: none"> 注射器のように圧力で押し出す(吸い込む)方法は、完全に密封された接続を必要とし、マイクロニードルに組み合わせるのが困難 候補技術: 電気で発生・制御が可能な「電気浸透流(EOF, Electro Osmotic Flow)」による使い捨て型ニードルポンプパッチの開発が進められている(東北大学)
<p>マイクロニードルの品質や承認に関するガイドラインの策定</p>	<ul style="list-style-type: none"> 海外ではマイクロニードルに関する規制・ガイドライン等が策定されている - マイクロニードル製品に関する規制上の留意点(米国)、マイクロニードル開発の業界向けガイドライン(韓国)、マイクロニードル治療の運用仕様書(中国) 産官学連携による、製剤製造法や品質試験法の確立等が必要 <p>⇒ 国立医薬品食品衛生研究所にて、AMEDの「マイクロニードルアレイ医薬品の合理的開発に向けた品質評価試験に関する研究」を推進中</p>

□ 参考 組合せ製品(医薬品とバイオデバイス等)に関するドキュメント

◆ WK72293 - 組合せ製品(医薬品/デバイス/生物学的製剤)の定義のための標準ガイドの新規作成(ASTM、2020年3月16日開始、2022年1月、5月に投票(Ballot)終了)

- ASTM E55(医薬品およびバイオ医薬品の製造に関する委員会)において作業項目の検討が進展中
- 同WKはスコープが広く、MNが対象に含まれるかを含め、確認及び今後の規制動向等注視が必要

◆ 「医薬品とバイオデバイスの組合せ製品の橋渡し - 業界向けガイダンス案(FDA、2019年12月)」

概要:

以下を含む医薬品機器および生物学的機器の単一エンティティまたは共同パッケージ化された組合せ製品の新薬申請(NDA)または生物製剤ライセンス申請(BLA)におけるブリッジングへのアプローチ方法について、業界およびFDAスタッフに推奨事項を提供

- 提案された組合せ製品と同じ薬物構成部分を持つ異なるデバイス構成部分を使用する組合せ製品に関連する情報の橋渡し
- 提案された組合せ製品と同じデバイス構成部分を持つ異なる薬物構成部分を使用する組合せ製品に関連する情報の橋渡し

同ガイダンスのコア: ブリッジングに必要な情報のギャップを特定するための分析的フレームワークを開発

例. 下表は申請者がFDA承認の薬物-装置(送達システム)組合せ製品Aから提案された組合せ製品Bへの橋渡しをしようとする場合

ステップ1	配合剤Aと配合剤Bのすべての相違点を明らかにし、配合剤Bの安全性及び有効性プロファイルに及ぼす個別的及び総合的な相違点の潜在的影響を検討 例: 以下のような装置、製剤、投与経路の変更により発生しうる薬物のバイオアベイラビリティ及び/又はその代謝プロファイルの変化 - 針の深さ、組織面、又は注入速度の変化 - 同じ装置を用いて薬剤を投与した場合でも、肺への沈着量に差が生じるような薬剤の製剤の変更
ステップ2	配合剤Bに関する既存の情報(すなわち、提案された配合剤自体の試験及び評価を通じて収集又は生成された情報)を特定し、承認に必要な安全性及び有効性の提出要件と比較
ステップ3	ステップ1での検討事項及びステップ2で収集した情報を考慮し、配合剤Aの既存情報を配合剤Bの承認支援に橋渡しし活用できる方法及び理由を特定し、説明
ステップ4	ステップ2及び3で残された情報格差に焦点を当て、以下のステップ5で説明するように、提案された規制経路の下で、配合剤A又はBについて直接収集した情報以外の他の既存情報を見直し、これらの格差に対処するために使用できるか否かを検討
ステップ5	ステップ2~4の結果を比較し、製品申請において対処する必要のある残りの情報のギャップを特定

医療機器に関する標準化の活動状況・動向調査

1. マイクロニードルの取組概況

2. 国内外の取組状況と事例/トピックス

日本

海外

3. 国際標準化の動向

4. 医療用マイクロニードルの今後の展望と課題

補遺

マイクロニードル関連の米国特許例(ウェブサイトからの抜粋)

米国NIHの資金により発行された文献リスト
(microneedle-NIH-grants.xlsx)

国・地域別の状況

□ マイクロニードル(MN)関連企業の海外(米国)特許(2/2)

特許番号	タイトル	目的	概要
US 10,898,703 B2	MNs template and MNs prepared using the same	MNsテンプレートの作製;MNsの作製、作製したテンプレートを用いたMNsの作製	MNsテンプレートは、少なくとも1つのMNs形状が投影された基板を含み、MNs表面には少なくとも1つのダイヤモンド層が形成される
US 2021/0008360 A1	Adhesion membrane and MNs patch	MNsアレイを搭載した、皮膚への柔軟性に優れた新規貼付剤を提供	MNは皮膚への穿刺性に優れ、かつ皮膚上に留まる。皮膚の弾力性により穿刺性にばらつきあり
US 2021/0030975 A1	Application for applying an MNs device to the skin	アプリケーター、MNsデバイスの皮膚への塗布方法	MNsデバイスを皮膚に塗布することで、アプリケーターやメソッドを用いて治療のための有効成分を供給
US 10,946,180 B2	Applicators for MNs	MNsアプリケーション用マイクロプロジェクションアレイの説明	MNを塗布して処理するアプリケーター及び方法
US 10,973,757 B2	Biodegradable MNs device	皮膚への薬物投与が可能な生分解性MNを1つ以上提供	本デバイスは、皮膚に適用するためのMNsの形態で具現化されている。MN突起は、保存された幹細胞因子の高分子ブレンドにより形成される
US 2021/0046299A1	Composite MNs array including nanostructures thereon	複合MNsアレイは、フィルム(その上に作製された複数のナノサイズ構造体からなる)を、MNsで重ね合わせる	MNsアレイ、MNs集合体及びフィルムは、ドラッグデリバリー用途に作製された複数のナノサイズ構造体から構成される

出典:Review “Recent Advancements in Microneedle Technology for Multifaceted Biomedical Applications,”
Pharmaceutics 2022, 14, 1097(<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051097>)を元に、日本規格協会作成

国・地域別の状況

参考 □ マイクロニードル(MN)関連企業の海外(米国)特許(2/2)

い特許番号	タイトル	目的	概要
US 2021/0106520 A1	Conductive polymer MNs arrays for electronically controlled drug release	MNsアレイを備える、治療薬を送達する方法は、導電性コーティング処理を含む、複数のMNsもまた含む	神経細胞アレイを用いた導電性コーティングによる治療薬放出制御を、被験者の硬膜から中枢神経系へ移植する
US 10,987,503 B2	Dissolvable MNs for skin treatment	皮膚治療には、MNsを皮膚に塗布し、角質層まで浸透させることが含まれる	皮膚治療デバイスとしての高分子MNとその方法
US 10,994,111 B2	Drug holding MNs array and manufacturing method thereof	MNsの先端の領域に薬剤を塗布して保持し、投与容量の保持と挿入時の薬剤の流出を防止する薬剤保持型MNsアレイを提供する	MNへのステップ形成による薬物保持と定量投与技術
US 2021/0106259 A1	The electrically functional polymer MN array	センサ(バイオセンサ)デバイスは、MNを形成するように構造化されたポリ基板物質から構成される	電極を有するデバイス、関連デバイス、装置及び製造方法、ならびにデバイスの使用
US 8708966B2	MNs devices and methods of manufacture and use thereof	生物学的バリアを越えて活性剤を送達するための方法	MNを用いたデバイスは、組織障壁を越えて化合物を輸送したり、マイクロフレームホルダーとして機能することが可能



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事案をもとに適切な専門家にご相談ください。



マイクロニードルに関する知財動向

2022年3月24日

一般財団法人日本規格協会

総論

◆マイクロニードルについて【全世界8,431ファミリーの特許を対象に、マクロ及びマイクロ(マニュアル)分析を実施】

- 出願人別ランキングは、凸版印刷、久光製薬、富士フィルムなど日本国内のプレーヤーが上位であった。
- 凸版印刷、久光製薬、ベクトンディッキンソンは、2000年代の比較的早期から特許出願が認められ、
- 早い時期から当該分野に参入していたと考えられる。
- 技術分野としては、「物理的形態に特徴のある医薬品製剤」、「シートに関する医薬品製剤」や、「不活性成分に関する技術」に関するものが多く、2015年以降、出願件数が増加している。
～モダリティや製剤としてのマイクロニードルの開発が盛んであると考えられる
- 出願人の国籍は、中国、米国、韓国、日本の順であった。韓国は美容関係のものが多いことが想定される。
- 技術領域をMedical Technologyに絞り動向を再再確認したが、Medical用以外を含む全体のと大きな差異はなかった。
日本は、用途発明が認められているが、米国では用途発明が認められず、発明として構成のみで判断される。そのため、出願国として多くを占めている米国出願に絞り込みの影響がなかったためと思われる
- マイクロニードル自体の評価をクレームする特許出願340ファミリーをマニュアルで確認した結果、
- マイクロニードル撮像の画像データに基づいて評価する方法に関する特許が複数発見されたため、本件報告に含めた。

マイクロニードルに関する知財動向

	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	7ページ
4. まとめ	31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。

1. 特許調査の目的

◆調査の目的

「マイクロニードル」に関する特許出願について、その品質検査・試験に関する特許出願があるかどうかを検討する。

◆調査対象技術（調査対象：ユニバーサル）

「マイクロニードル（医療用）」に関する技術

◆調査対象技術に関連する特許

- 特になし

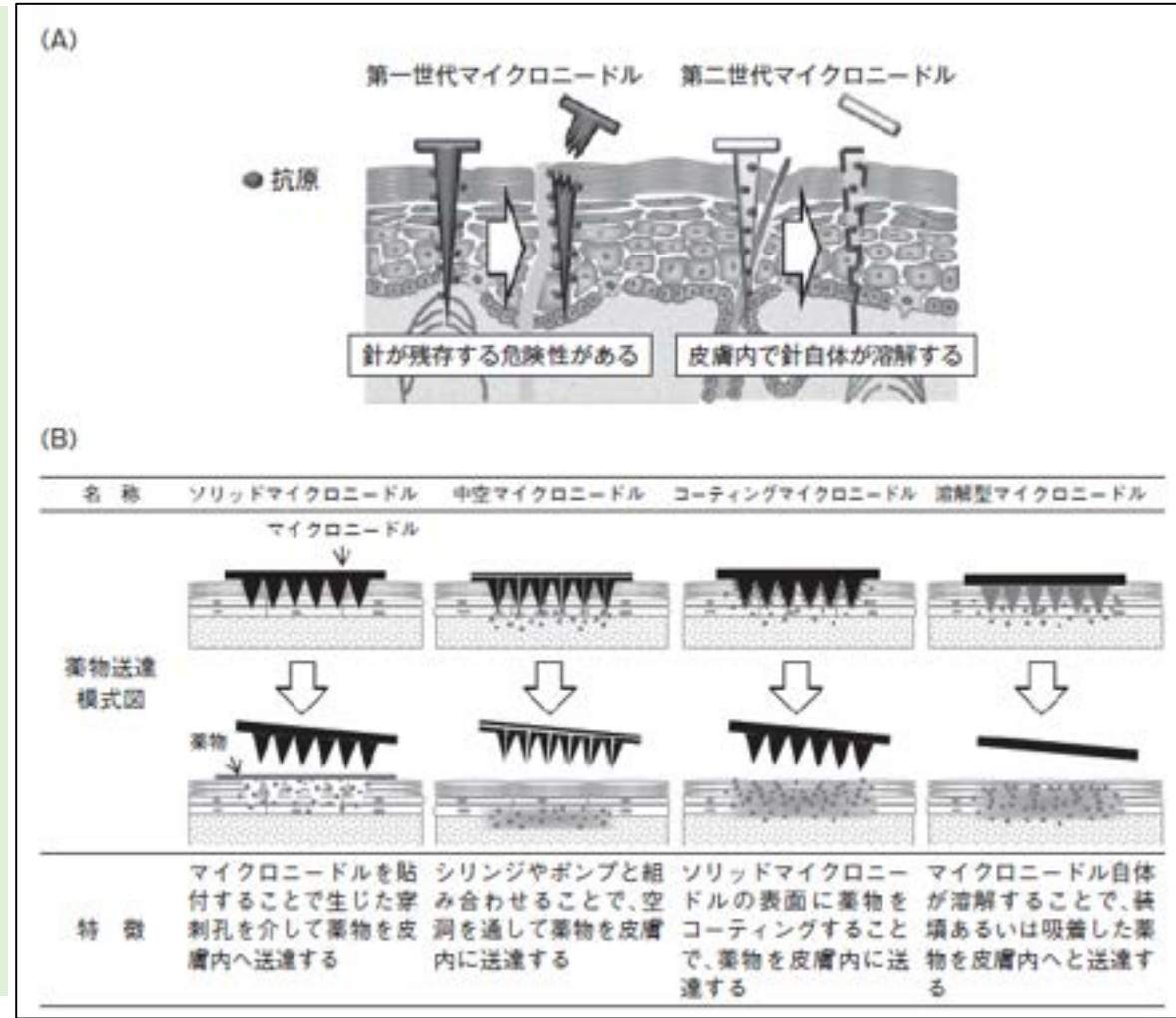
2. 調査対象技術の確認：マイクロニードル

□ マイクロニードルの分類－マイクロニードルを用いた経皮薬物送達技術

マイクロニードル(Microneedle, MN)

- ◆ 長さ1mm以下の微小針、神経終末が存在する真皮の深部にまで針が到達しないことから痛みを伴うことなく、皮膚内への確実な薬物送達を可能にする
- ◆ MNの概念は1976年にGerstelとPlaceらによって初めて報告※されて以降、製造技術が困難なことから、費用対効果の面が問題となり開発研究は停滞
- ◆ 1990年代に電子工業の発展で微細加工技術が容易になり、現在多様なMNの開発が進展
- ◆ 第二世代MN針は生分解性/溶解性素材で作製されるため、第一世代MNが抱える安全面の問題を克服できると考えられ、臨床応用・実用化が期待される

※ Gerstel M.S., Place V.A., Drug delivery device. US Patent , 3, 482(1976)



出典：廣部祥子(大阪大学)他「マイクロニードルを用いた皮膚疾患治療」, Drug Delivery System 33—4, 2018

2. 調査対象技術の確認：マイクロニードル

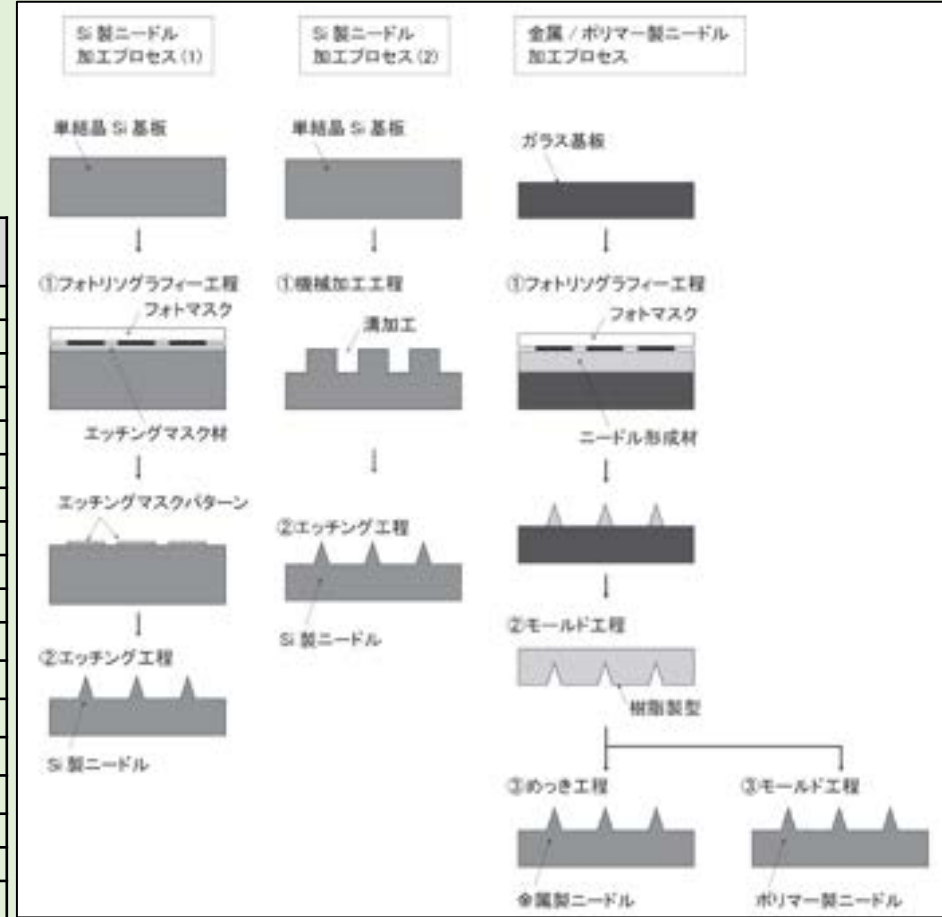
□ MEMS(Micro Electromechanical Systems)技術※を用いた医療用マイクロニードル

※ MEMS: 微細な三次元構造体(機械構造体)を実現するために半導体加工技術を応用展開した技術の総称
一つのチップ上にセンサ、アクチュエータ、電子回路を統合、数mm~数 μ mの微細構造体を作製可能

MEMSの医療用マイクロニードルへの応用の歴史

- 神経用インターフェイスとして応用(1980年代半ば頃~)
- 経皮剤、採血用として研究開発(1990年代後半~)
- 細胞ハインジェクションを行う中空ニードルなどをMEMSプロセスで作製した例は多数(下表)

素材	加工工程			応用先	研究機関
	形状入力	型形成	ニードル化		
Si	フォトリソグラフィ 機械加工		ウエットエッチング	神経インタフェース	U. Michigan
				経皮剤	Nagoya U.
				採血	Kansai U.
			ドライエッチング	経皮剤	Georgia Inst. Tech.
				経皮剤	Royal Inst. Tech.
				採血	U. Freiburg
	機械加工		ウエットエッチング	採血	U. Twente
				神経インタフェース	U. Utah
金属	フォトリソグラフィ	モールド	めっき	神経インタフェース	National Tsing-Hua U.
	機械加工			経皮剤	Georgia Inst. Tech.
				経皮剤	Georgia Inst. Tech.
ポリマー	フォトリソグラフィ		ドライエッチング	経皮剤	Georgia Inst. Tech.
				神経インタフェース	U. Tokyo
		モールド	モールド	経皮剤	Georgia Inst. Tech.
				経皮剤	Nagoya U.
ウエットエッチング	モールド	採血	Kansai U.		



出典: 式田光宏(広島市立大学)「MEMS微細加工を用いたマイクロニードル作製法」, Drug Delivery System 27-3, 2012

3. 特許調査結果

検索式

観点. マイクロニードルに関する技術

検索式 = $1 \times (2 + (3 + 5) \times 4) = 8431$ ファミリ

- ① 出願日 : 2003年1月1日以降
- ② 要請名KW : マイクロニードル or microneedle
- ③ 要請名KW: (drug delivery system) or DDS
- ④ 要請名KW : needle or patch
- ⑤ 要請名KW : (micro electro mechanical system+) or MEMS

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

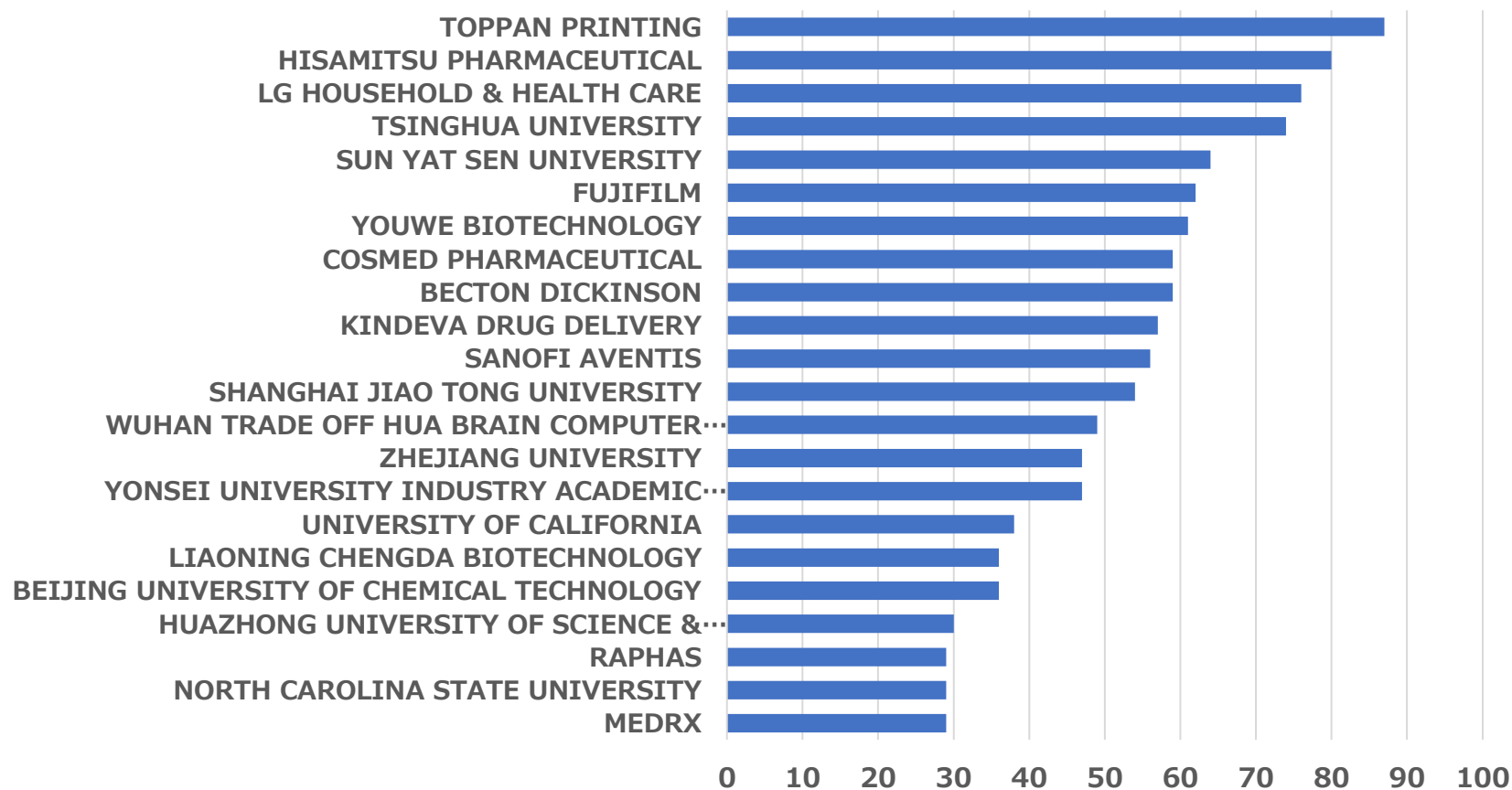


マイクロニードルに関する特許出願件数は、2014年以降増加傾向を示し、近年まで継続的に年々増加している。近年のトレンドとなっている技術の一つと考えられる。

3. 特許調査結果

出願人ランキング

出願人別出願件数ランキング



出願件数の1位に凸版印刷・2位に久光製薬・5位に富士フィルムなど、日本の出願人が上位に発見された。ヘルスケア、大学、製薬企業などが上位に認められた。

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
TOPPAN PRINTING	0	0	0	6	11	4	2	2	2	6	6	9	13	9	7	7	3	0	0	0	0
HISAMITSU PHARMACEUTICAL	0	0	1	1	7	6	4	4	5	6	8	12	8	3	5	4	3	2	0	1	0
LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	44	18	4	0	1	0	2	0	0
TSINGHUA UNIVERSITY	1	0	1	3	1	2	3	3	1	0	2	3	2	0	9	13	4	19	3	3	0
SUN YAT SEN UNIVERSITY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	5	3	5	4	14	4	4	11	9	0
FUJIFILM	0	0	0	2	1	4	1	0	1	1	1	2	8	5	8	3	18	5	1	1	0
YOUWE BIOTECHNOLOGY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	11	4	11	11	19	0
BECTON DICKINSON	6	3	3	0	0	0	6	3	1	2	2	2	0	0	5	5	0	1	3	2	0
COSMED PHARMACEUTICAL	0	0	0	0	1	2	1	4	5	8	6	2	5	3	6	5	3	2	3	3	0
KINDEVA DRUG DELIVERY	0	0	6	6	1	0	0	3	1	12	5	8	3	4	0	3	3	2	0	0	0
SANOFI AVENTIS	2	0	0	0	0	1	1	13	27	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY	1	0	0	2	0	3	4	6	5	5	2	8	2	3	2	1	1	4	1	4	0
WUHAN TRADE OFF HUA BRAIN COMPUTER FUSION SCIENCE & TECHNOLOGY DEVELOPMENT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	42	0
YONSEI UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION	0	0	0	1	0	1	1	0	3	4	0	3	4	2	2	5	8	10	1	2	0
ZHEJIANG UNIVERSITY	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	3	4	19	14	0
UNIVERSITY OF CALIFORNIA	0	2	1	1	0	0	1	2	0	2	2	0	0	4	2	1	1	4	9	5	0
BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	10	5	0	5	7	0	2	4	0
LIAONING CHENGDA BIOTECHNOLOGY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	8	16	1	0	0
HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	8	3	7	3	4	0
MEDRX	0	0	0	0	2	3	2	6	6	0	2	1	2	1	1	0	1	0	2	0	0
NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	7	8	6	0	4	0	0
RAPHAS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	6	2	2	4	2	6	2	0

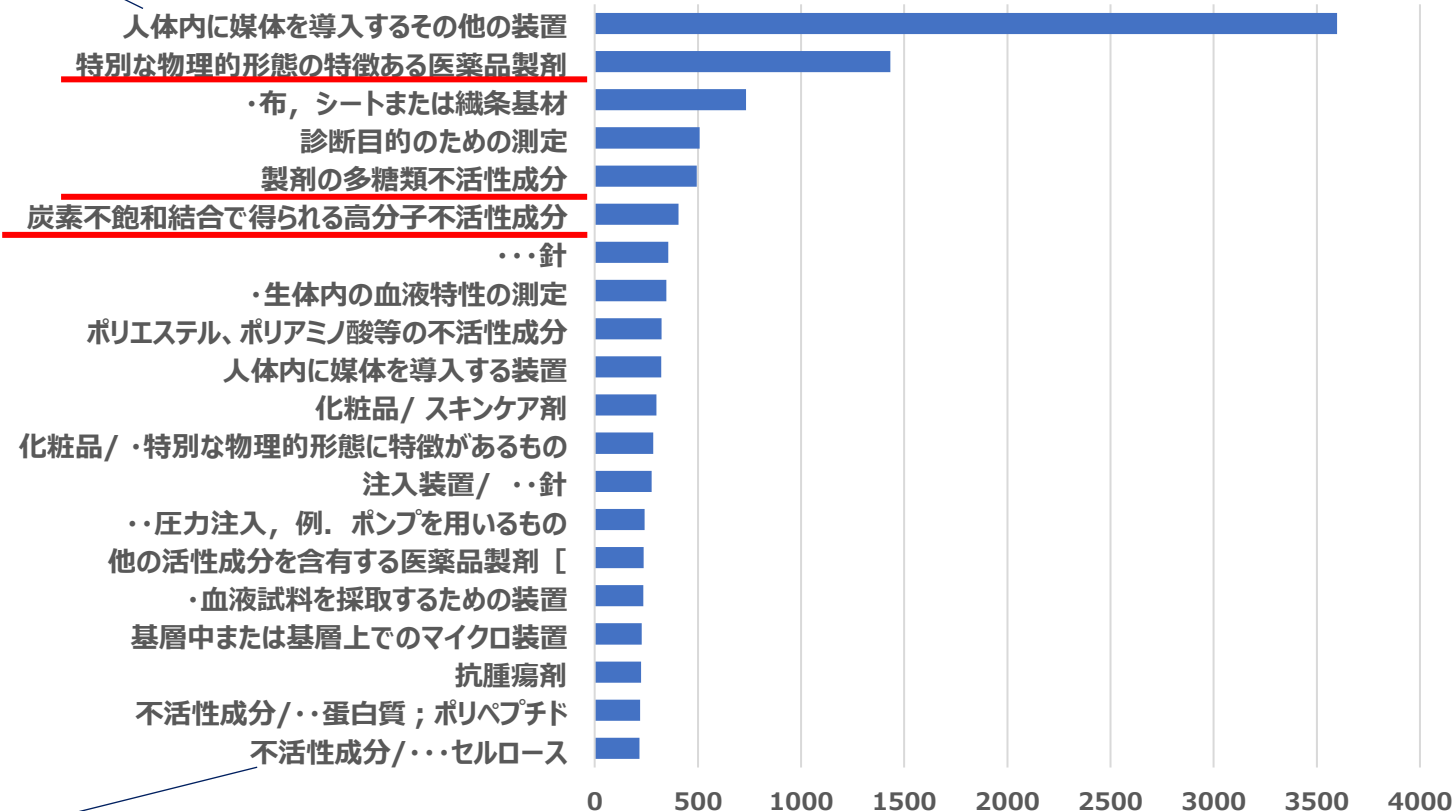
ランキング上位のプレイヤーは、2014年以降に出願件数を伸ばしているものが多い。
一方、凸版印刷・久光製薬・ベクトンディキンソンなどは、比較的早期から特許出願が認められ、早い時期から当該技術分野に参入していたと考えられる。

3. 特許調査結果

IPCランキング

- A61M-037/00
- A61K-009/00
- A61K-009/70
- A61B-005/00
- A61K-047/36
- A61K-047/32
- A61M-005/32
- A61B-005/145
- A61K-047/34
- A61M-005/00
- A61Q-019/00
- A61K-008/02
- A61M-005/158
- A61M-005/142
- A61K-045/00
- A61B-005/15
- B81C-001/00
- A61P-035/00
- A61K-047/42
- A61K-047/38

IPC別出願件数ランキング



IPCを指標として、発明にかかる技術分野を検討した。物理的形態に特徴のある医薬品製剤が2位に、また不活性成分に関する技術も上位にあり、モダリティ・製剤としての針の技術も示唆される。

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
A61M-037/00	人体内に媒体を導入する他の装置	26	25	27	63	67	75	79	96	100	102	111	158	222	255	254	328	347	394	493	309	0
A61K-009/00	物理的形態に特徴ある医薬品製剤	18	16	15	26	23	32	18	27	35	29	28	57	98	106	129	133	138	133	187	162	0
A61K-009/70	・布、シート又は織条基材の医薬品製剤	7	9	14	16	11	18	18	19	22	25	24	34	77	75	47	47	64	69	76	36	0
A61B-005/00	診断目的のための測定	13	9	9	17	16	7	11	19	15	14	16	31	20	33	38	39	44	53	47	31	0
A61K-047/36	多糖類の不活性成分	5	3	4	4	3	7	5	7	6	11	7	17	32	39	36	52	43	54	82	73	0
A61K-047/32	不飽和結合のみ関与する高分子化合物の不活性成分	3	7	3	5	3	10	3	8	4	8	8	12	15	29	22	36	39	40	74	70	0
A61M-005/32	針の細部	9	8	5	19	17	17	18	32	28	16	11	14	11	16	20	26	20	23	13	6	0
A61B-005/145	・生体内の血液特性の測定	7	4	3	10	6	3	9	16	7	9	10	18	10	17	31	28	35	39	36	31	0
A61K-047/34	不飽和結合のみ以外が関与する高分子化合物の不活性成分	6	7	9	10	6	8	8	11	6	18	9	12	11	24	16	27	20	34	42	34	0
A61M-005/00	皮下等から人体内に媒体を導入する装置	17	6	10	18	20	20	29	33	34	14	12	8	12	4	12	10	10	10	16	3	0
A61Q-019/00	スキンケア剤	2	2	2	1	2	3	7	5	6	8	6	7	12	23	26	38	35	30	52	29	0
A61K-008/02	物理的形態に特徴ある化粧品製剤	1	0	0	2	3	2	1	2	2	2	5	10	31	28	25	33	34	33	44	23	0
A61M-005/158	人体への注入装置の針	5	4	8	10	13	15	24	12	34	22	25	13	7	6	15	9	8	16	10	8	0
A61M-005/142	圧力注入装置	7	5	3	2	5	9	10	10	16	6	14	8	11	20	30	19	8	25	13	9	0
A61K-045/00	他の活性成分を有する医薬品製剤	7	7	6	5	7	8	6	6	5	12	8	11	11	13	15	17	22	20	23	20	0
A61B-005/15	・血液試料を採取するための装置	9	9	5	11	5	2	6	9	8	8	13	17	6	13	16	19	13	12	19	10	0
B81C-001/00	基層中、又は基層上でのマイクロ構造装置	2	4	1	12	9	8	10	15	9	17	8	15	11	6	7	18	17	14	20	15	0
A61P-035/00	抗腫瘍剤	3	8	5	8	7	8	13	11	4	3	13	9	6	13	13	14	14	24	18	25	0
A61K-047/42	タンパク質、ポリペプチド等の不活性成分	2	1	3	3	3	3	3	6	3	6	6	3	15	14	15	15	13	12	50	41	0
A61K-047/38	セルロースの不活性成分	2	4	1	1	0	3	1	3	4	7	8	7	28	19	15	22	15	17	30	26	0

2015年以降、マイクロニードルについて、医薬品製剤やシート、あるいは不活性成分としての出願件数が増加している。

3. 特許調査結果

IPC*出願人マトリクス

人体の中に挿入する装置

医薬品等の製剤

診断

化粧品

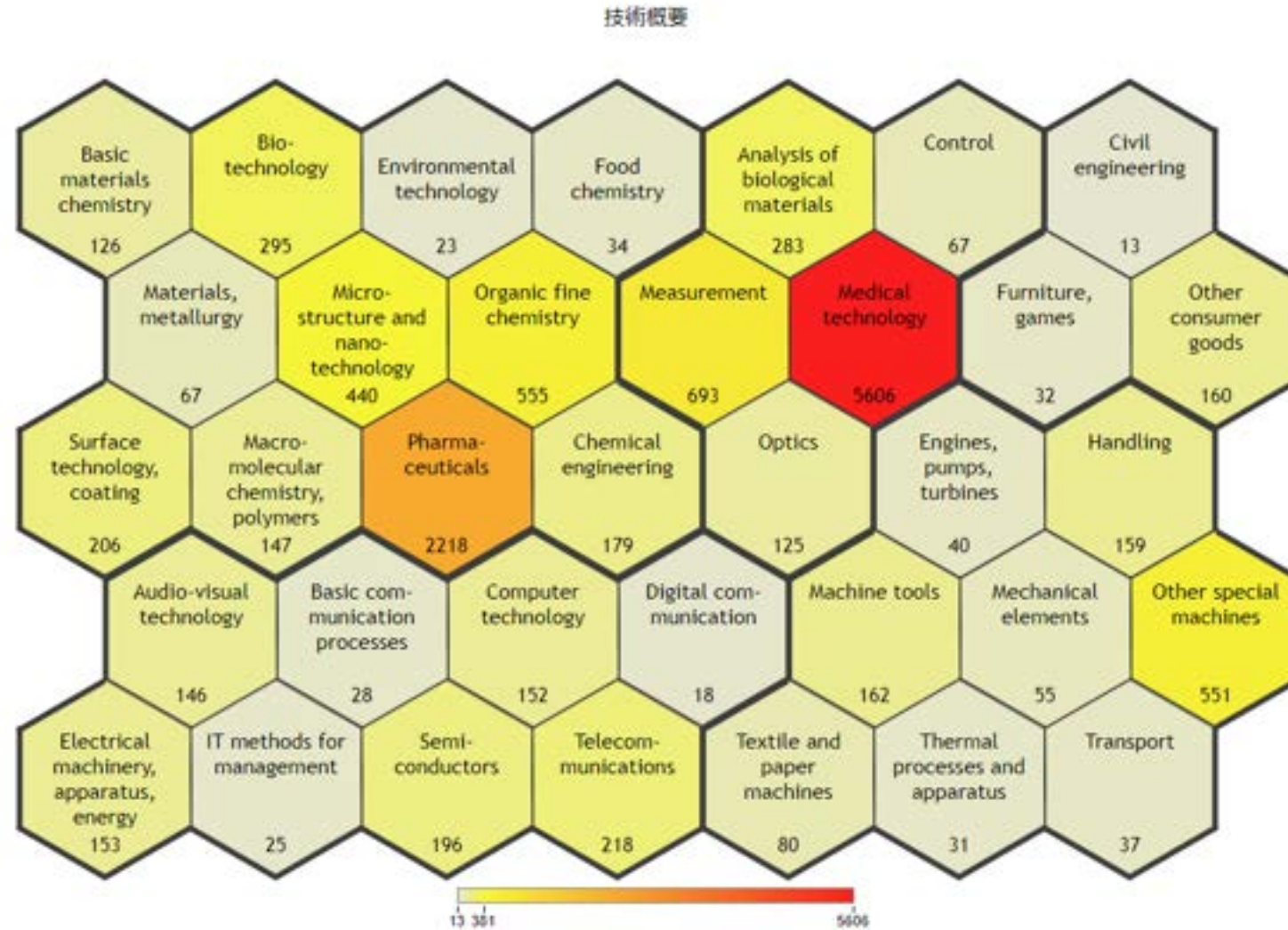
マイクロ装置の製造

	A61M-037/00	A61M-005/32	A61M-005/00	A61M-005/158	A61M-005/142	A61K-009/00	A61K-009/70	A61K-047/36	A61K-047/32	A61K-047/34	A61K-008/02	A61K-045/00	A61K-047/42	A61K-047/38	A61B-005/00	A61B-005/145	A61B-005/15	A61Q-019/00	B81C-001/00	A61P-035/00
TOPPAN PRINTING	85	9	3	1	2	2	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	7	0
HISAMITSU PHARMACEUTICAL	77	5	11	6	0	31	30	11	4	12	0	2	1	3	1	0	3	0	3	0
LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE	67	0	0	3	0	59	58	17	7	3	35	1	0	23	0	0	0	5	0	0
TSINGHUA UNIVERSITY	20	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	0	5	0
SUN YAT SEN UNIVERSITY	34	0	0	0	0	12	2	8	2	3	1	1	1	2	5	8	2	1	1	2
FUJIFILM	57	1	2	0	0	14	5	13	4	6	0	0	1	4	0	0	0	0	3	0
YOUWE BIOTECHNOLOGY	48	0	0	0	0	6	1	5	2	2	5	1	3	2	0	0	0	7	0	0
BECTON DICKINSON	28	22	16	17	25	4	1	3	0	0	0	2	0	0	2	2	3	0	1	0
COSMED PHARMACEUTICAL	59	2	3	1	0	19	9	12	9	6	6	2	3	6	0	0	1	6	1	0
KINDEVA DRUG DELIVERY	52	5	7	6	4	13	7	3	3	1	0	0	0	3	4	3	6	0	1	0
SANOVI AVENTIS	6	33	21	1	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	5	0	0	0
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY	19	1	1	1	0	5	0	5	5	1	0	0	0	3	1	0	1	0	7	3
YONSEI UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION	34	1	0	7	0	12	6	2	2	1	3	0	1	0	1	1	0	2	2	0
ZHEJIANG UNIVERSITY	16	0	1	1	0	13	6	7	10	7	1	0	3	3	0	1	1	0	0	3
UNIVERSITY OF CALIFORNIA	10	2	2	3	0	10	3	0	0	0	0	3	1	0	9	3	1	0	1	1
BEIJING UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY	29	0	0	0	0	10	2	5	7	7	1	1	3	2	0	0	0	2	0	0
LIAONING CHENGDA BIOTECHNOLOGY	10	0	0	0	0	15	3	9	8	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY	16	0	0	0	0	13	3	10	6	5	2	5	3	3	0	0	0	2	1	7
MEDRX	28	2	3	1	0	6	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0
NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY	15	0	1	3	0	20	11	6	6	3	1	4	5	1	4	1	3	0	0	2
RAPHAS	19	0	0	2	0	11	5	4	1	0	4	0	0	0	4	1	4	3	2	0
MIT - MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY	9	4	5	7	2	7	4	1	2	2	1	0	2	0	6	3	1	0	4	1

各出願人とも、A61M（人体の中に挿入する装置）、およびA61K（医薬品等の製剤）に関する技術について多く出願されていた。

3. 特許調査結果

技術概要

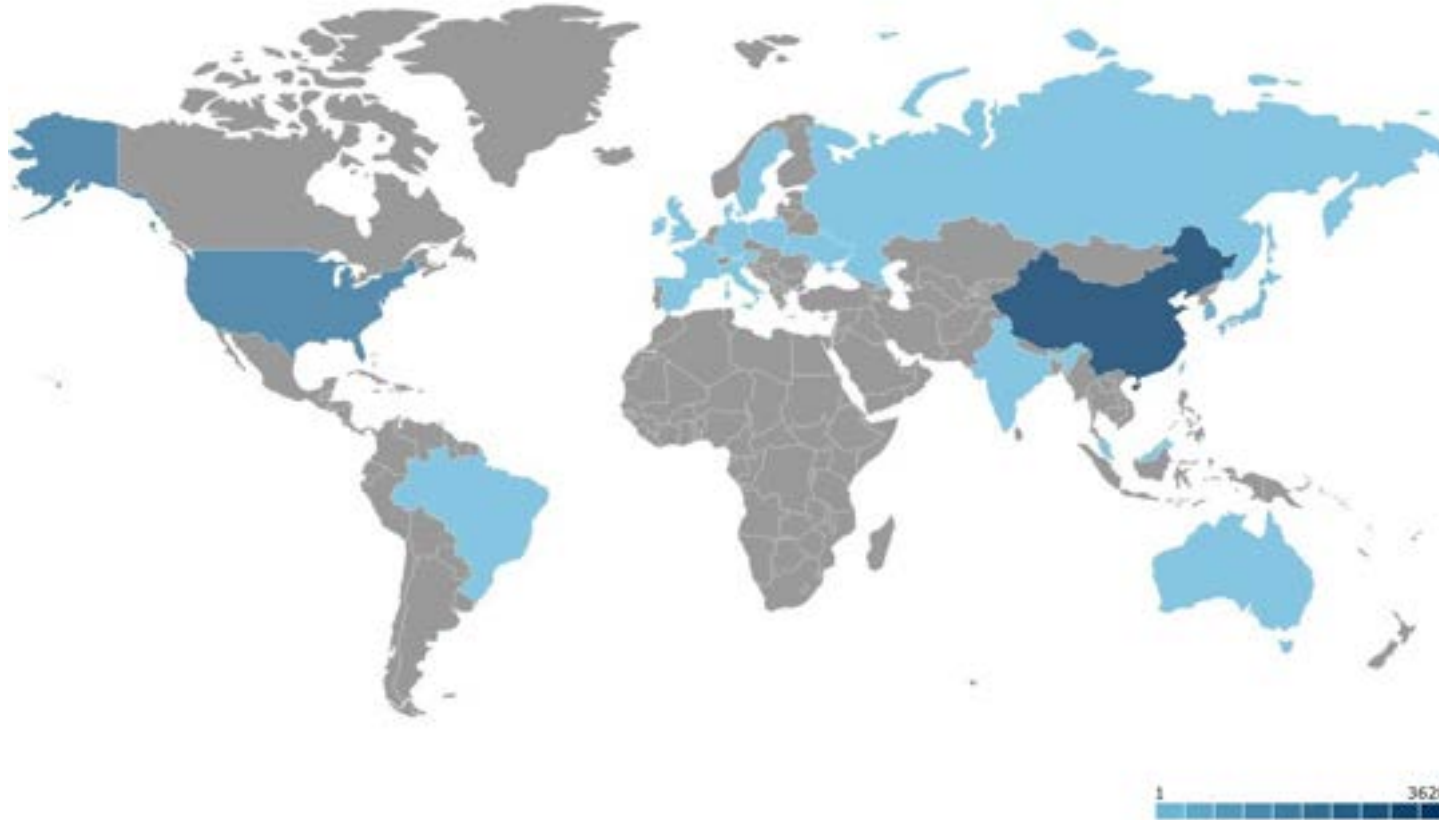


マイクロニードルに関する出願の技術概要としては「Medical Technology」、および「Pharmaceuticals」に関するものが多かった。

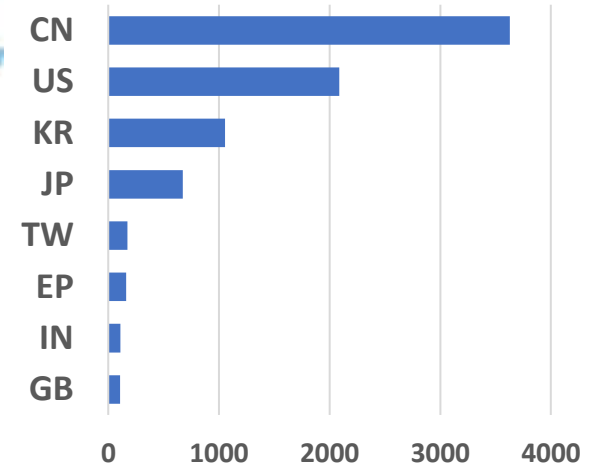
3. 特許調査結果

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)



最初の優先国ランキング

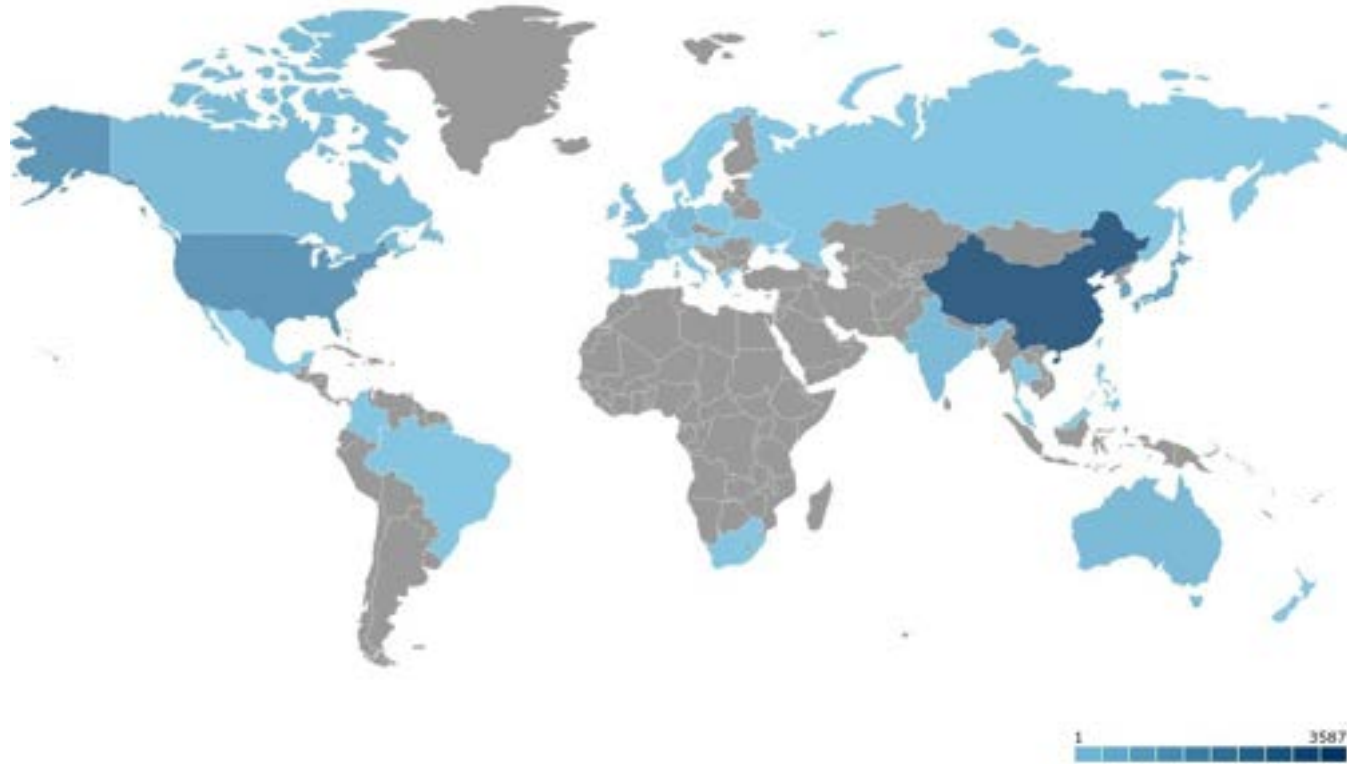


最初の優先国は、出願人の国籍を反映すると考えられる。
最初の優先国ランキングは、中国、米国、韓国、日本の順であった。

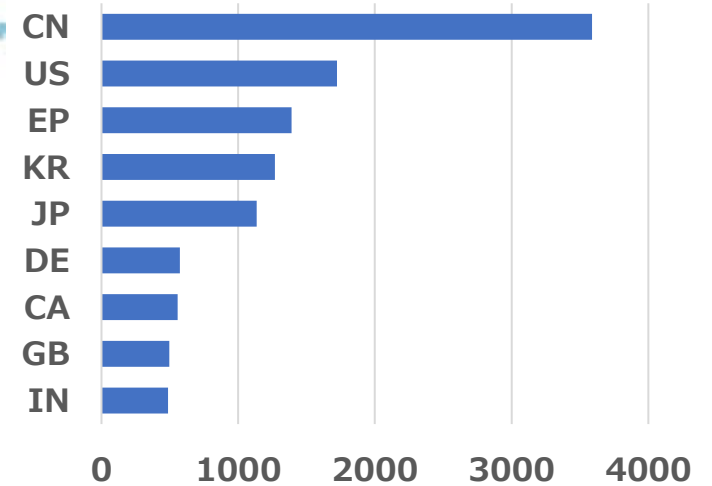
3. 特許調査結果

保護国の世界地図

保護国による特許ファミリー



保護国ランキング



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。
中国が抜きん出て1位で、以下、米国・欧州・韓国、日本、ドイツの順であった。
韓国は美容領域でのニーズが多いと考えられる。

3. 特許調査結果

検索式 (Medical Technologyに属するもの)

観点. Medical用マイクロニードルに関する技術

検索式 = $1 \times (2 + (3 + 5) \times 4) \times 6 = 5652$ ファミリ

- ① 出願日 : 2003年1月1日以降
- ② 要請名KW : マイクロニードル or microneedle
- ③ 要請名KW: (drug delivery system) or DDS
- ④ 要請名KW : needle or patch
- ⑤ 要請名KW : (micro electro mechanical system+) or MEMS
- 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

3. 特許調査結果

検索式 (Medical用マイクロニードルの試験・評価等に関するもの)

観点. Medical用マイクロニードル x 試験・評価等に関する技術

検索式 = $1 \times (2 + (3 + 5) \times 4) \times 6 = 340$ ファミリ

- ①出願日 : 2003年1月1日以降
- ②要請名KW : マイクロニードル or microneedle
- ③要請名KW: (drug delivery system) or DDS
- ④要請名KW : needle or patch
- ⑤要請名KW : (micro electro mechanical system+) or MEMS
- 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)、

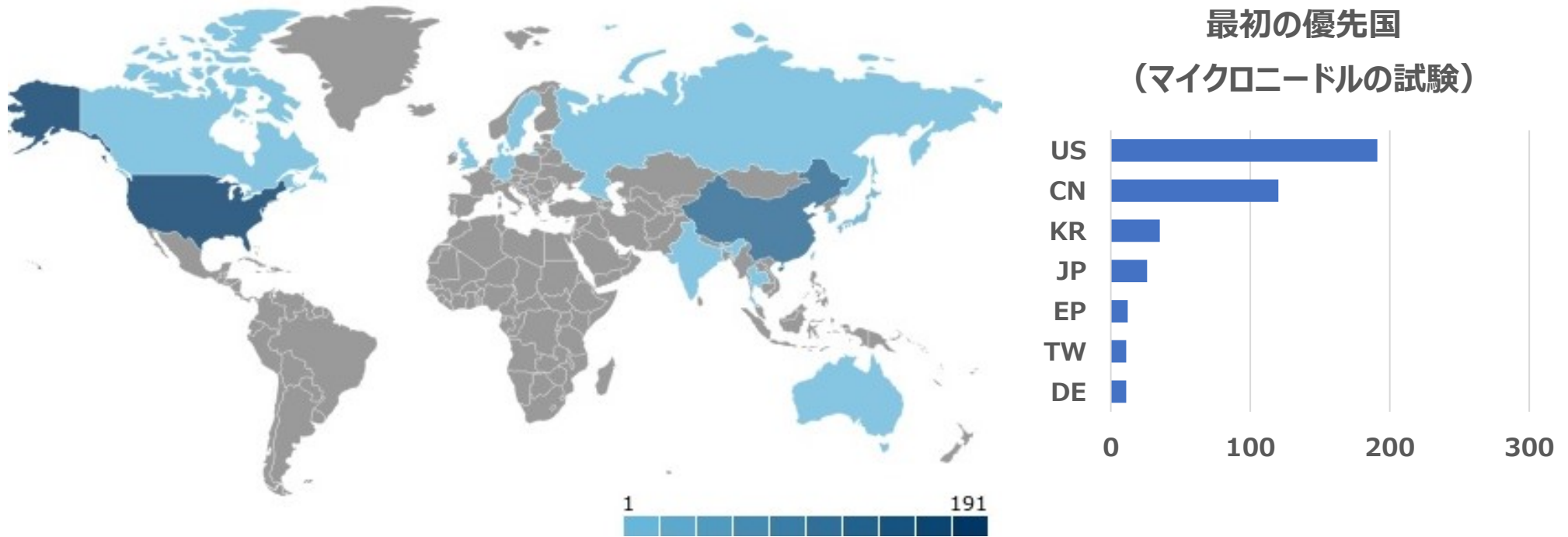
注2) 使用データベース Orbit intelligence (Questel)

注3) 検索日 : 2023年3月10日

3. 特許調査結果

最初の優先国による世界地図(Medical用マイクロニードルの試験・検査)

最初の優先国による特許ファミリー (EP と WO を除く)

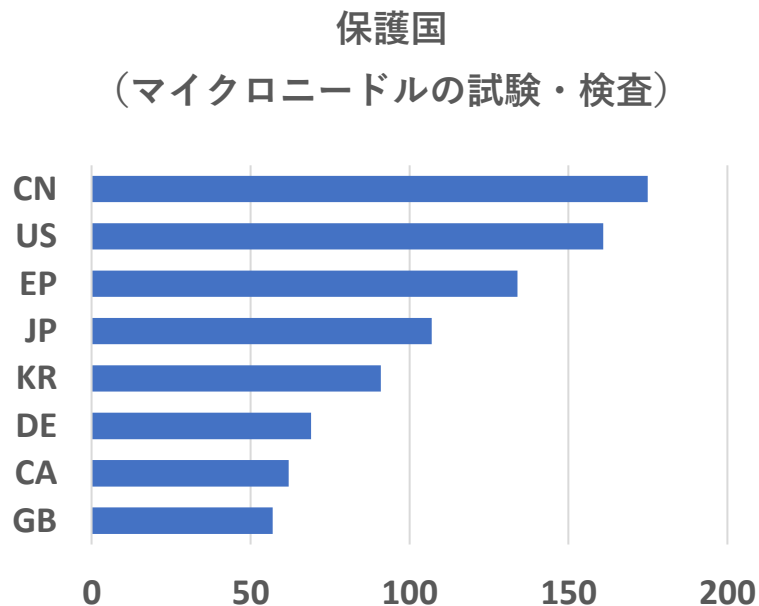
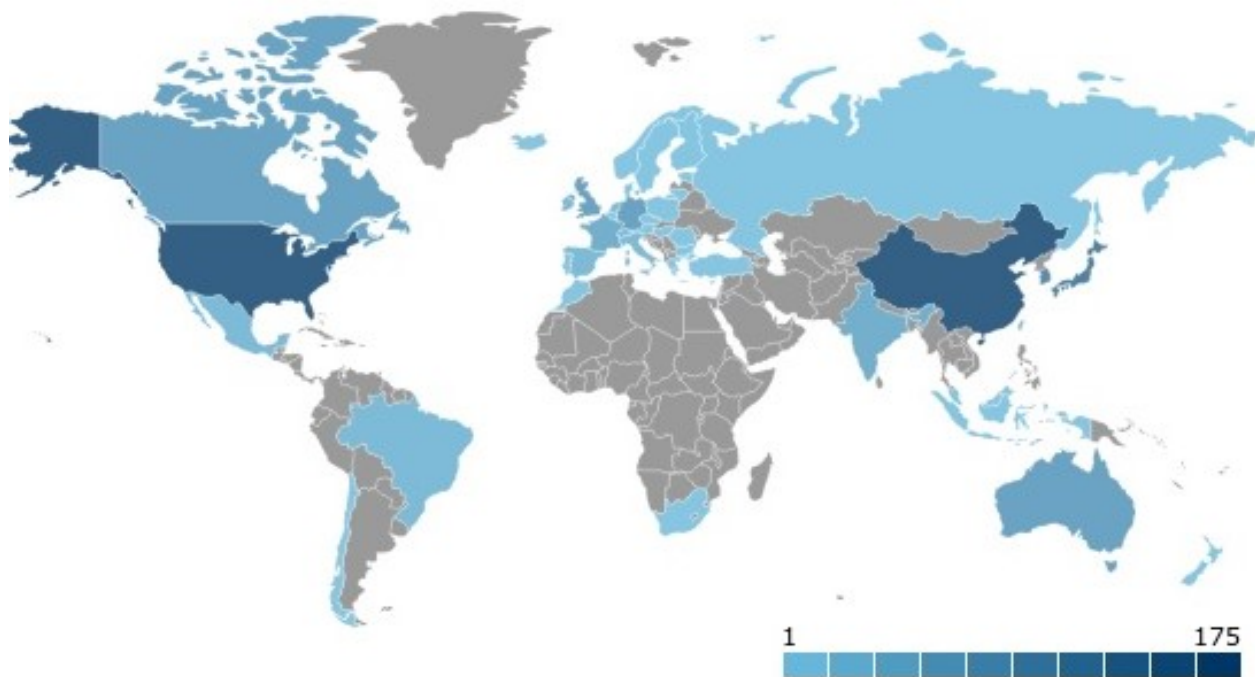


最初の優先国は、出願人の国籍を反映すると考えられる。
Medical用マイクロニードルの試験・検査に係る最初の優先国ランキングは、米国が1位で以下、中国、韓国、日本の順であった。

3. 特許調査結果

保護国の世界地図(Medical用マイクロニードルの試験・検査)

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。マイクロニードルの試験に係る保護国は、中国、米国、欧州、日本、韓国、ドイツの順であった。中国の保護国と最初の出願国の件数の差は、海外からの移行を反映しており、中国が市場として注目されていることが示唆される。

3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	富士フイルム株式会社
発明の名称	マイクロニードルの検査方法
出願番号	特願2015-45989
特許番号	特許第6268114号
出願日	2015/3/9
権利状況	登録
概要	



【技術分野】

【0001】本発明は、マイクロニードルの検査方法に係り、特に**マイクロニードルを撮像し、得られた画像に基づいてマイクロニードルを検査**するマイクロニードルの検査方法に関する。

【背景技術】

【0002】近年、新しいドラッグデリバリー手段として、マイクロニードルアレイが注目されている。マイクロニードルアレイは、マイクロニードルと呼ばれる100～2000μmの長さの微細な錐状の突起がシート上に多数規則的に配列された構造を有し、皮膚表面に貼ることで、マイクロニードルから薬剤が皮膚に浸透し、薬剤が体内に届けられる。マイクロニードルアレイは、患部に効率よく薬剤を届けられることから、薬剤投与の新しい手段と期待されている。

【0003】特許文献1には、このようなマイクロニードルアレイにおけるマイクロニードルの検査方法として、いわゆる暗視野照明下でマイクロニードルを撮像し、得られた画像に基づいてマイクロニードルを検査する方法が提案されている。

【発明が解決しようとする課題】

【0005】しかしながら、透明又は半透明のマイクロニードルの特許文献1の方法で検査すると、得られる**画像のコントラストが不十分**となり、高精度な検査ができないという欠点がある。

【0006】本発明は、このような事情に鑑みてなされたものであり、**透明又は半透明なマイクロニードルを高精度に検査できるマイクロニードルの検査方法**を提供することを目的とする。

請求項

【請求項1】透明又は半透明のシート上に配置された透明又は半透明のマイクロニードルを、前記マイクロニードルが配置された面に対して斜めの方向からカメラで撮像し、得られた**画像に基づいて**前記マイクロニードルを検査するマイクロニードルの検査方法であって、前記マイクロニードルが配置された前記シートの面をシート第1面、前記シート第1面と**反対側の前記シートの面をシート第2面**とした場合に、前記シート第2面に照明光を斜めから入射して、前記**マイクロニードルの先端部分が暗く、根元部分が明るい状態**を作り出し、前記マイクロニードルを撮像する、マイクロニードルの検査方法。

【請求項2】前記シート第2面に前記照明光を斜めから入射して、前記マイクロニードルの**先端部分と根元部分とのコントラストが最大となる状態**を作り出す、

請求項1に記載のマイクロニードルの検査方法。

【請求項3】拡散体を透過させた前記照明光を前記シート第2面に入射する、請求項1又は2に記載のマイクロニードルの検査方法。

【請求項4】前記シート第2面側に反射面を配置し、前記シート第1面に斜めから前記照明光を入射し、前記シートを透過して前記反射面で反射した前記照明光を前記シート第2面に入射する、請求項1又は2に記載のマイクロニードルの検査方法。

【請求項5】前記シート第2面側に拡散面を配置し、前記シート第1面に斜めから前記照明光を入射し、前記シートを透過して前記拡散面で反射した前記照明光を前記シート第2面に入射する、請求項1又は2に記載のマイクロニードルの検査方法。

【請求項6】前記拡散面を前記シート第2面に対して50°以上傾けて配置する、請求項5に記載のマイクロニードルの検査方法。

【請求項7】前記拡散面を前記シート第2面に対して垂直に配置する、請求項6に記載のマイクロニードルの検査方法。

【請求項8】前記カメラと同軸で前記照明光を照射する、請求項4から7のいずれか1項に記載のマイクロニードルの検査方法。

【請求項9】偏光フィルタを介して撮像する、請求項4から8のいずれか1項に記載のマイクロニードルの検査方法。

【請求項10】テレセントリック光学系を介して前記マイクロニードルを撮像する、請求項1から9のいずれか1項に記載のマイクロニードルの検査方法。

- ・特徴：マイクロニードルを撮像した画像に基づくマイクロニードル検査法
- ・効果：透明または半透明なマイクロニードルを高精度に検査できる

3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	富士フイルム株式会社
発明の名称	マイクロニードルアレイ撮像方法及びマイクロニードルアレイ検査方法
出願番号	特願2016-173484
特許番号	特許第6700144号
出願日	2016/9/6
権利状況	登録
概要	

【技術分野】

【0001】本発明は、マイクロニードルがシート上に複数配置されたマイクロニードルアレイを撮像し、得られた画像に基づいて**マイクロニードルアレイを検査するマイクロニードルアレイ撮像方法及びマイクロニードルアレイ検査方法**に関する。

【発明が解決しようとする課題】

【0005】しかしながら、透明又は半透明のマイクロニードルアレイを特許文献1の方法で撮像すると、得られる画像のコントラストが不十分となり、高精度な検査ができないという欠点がある。

【0006】本発明は、このような事情に鑑みてなされたものであり、得られた画像に基づいてマイクロニードルアレイを高精度に検査できるマイクロニードルアレイ撮像方法及びマイクロニードルアレイ検査方法を提供することを目的とする。

- 【図1】 マイクロニードルアレイの一例を示す斜視図
- 【図2】 マイクロニードルアレイの一部の断面図
- 【図3】 マイクロニードルアレイ撮像装置の概略構成図
- 【図4】 照明部及び撮像部の設定の概念図
- 【図5】 照明部及び撮像部を適切に設定した場合に得られる画像のイメージ図
- 【図6】 マイクロニードルアレイ検査装置の概略構成を示すブロック図
- 【図7】 マイクロニードルアレイ撮像装置の第2の実施の形態の概略構成図
- 【図8】 基準マイクロニードルの設定の概念図

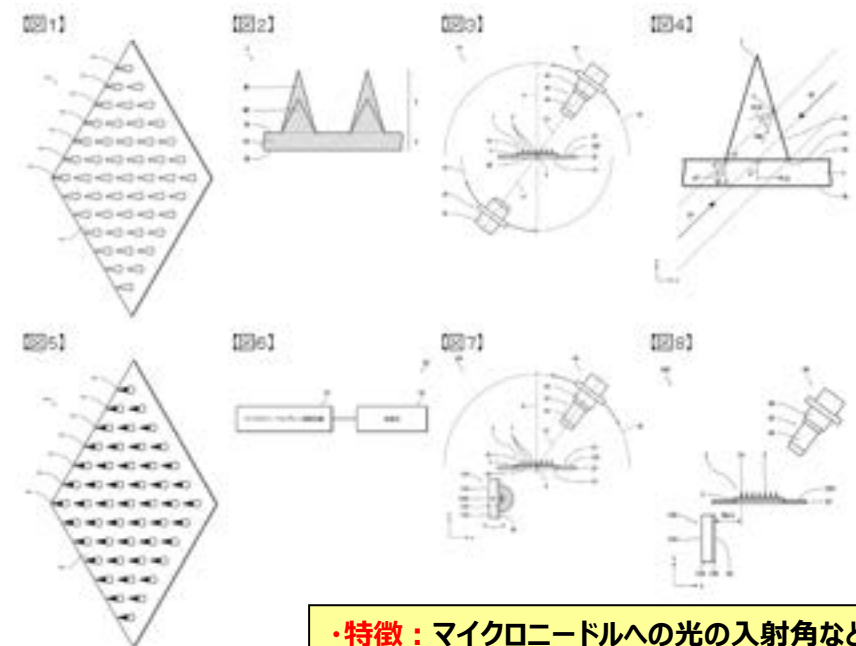
請求項

【請求項1】

底面に対する側面の傾斜角度が θ 度である透明又は半透明なマイクロニードルが、透明又は半透明なシート的一方側の面の上に複数配置されたマイクロニードルアレイを前記マイクロニードルが配置された面の側から撮像するマイクロニードルアレイ撮像方法であって、**前記マイクロニードルの底面への光の入射角が $90 - \theta$ 度以上、かつ、前記マイクロニードルの側面への光の入射角が臨界角未満となる条件**で前記マイクロニードルが配置された面と**反対側の面に平行光を斜めに照射することにより、前記マイクロニードルの先端部分のみが暗くなる状態を作り出して、前記マイクロニードルアレイを前記シートに対して斜めから撮像する、マイクロニードルアレイ撮像方法。**

【請求項2】

請求項1に記載のマイクロニードルアレイ撮像方法で撮像された**画像**を取得し、**得られた画像を解析して、前記マイクロニードルアレイを検査する、マイクロニードルアレイ検査方法。**



・特徴：マイクロニードルへの光の入射角などを規定することにより、高精度の検査を可能とする。

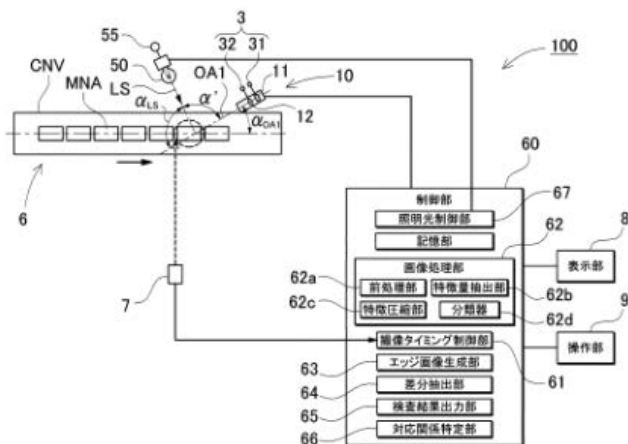
3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	株式会社 メドレックス
発明の名称	外観検査装置、外観検査方法、外観検査プログラム及びコンピュータで読み取り可能な記憶媒体並びに記録した機器
出願番号	特願2016-49035
特許番号	特許第6731570号
出願日	2016/3/11
権利状況	登録

概要

【技術分野】

【0001】本発明は、検査対象物の外観を光学的に撮像して検査するための外観検査装置、外観検査方法、外観検査プログラム及びコンピュータで読み取り可能な記憶媒体並びに記録した機器に関し、例えばマイクロニードルの検査装置及び検査方法に関する。



請求項

【請求項 1】 先端を円錐状とするマイクロニードルを X 軸及びこれと角度 β ($0 < \beta \leq 90^\circ$) で交差する Y 軸で規定される X Y 平面上に複数列に配置してなるマイクロニードルアレイの少なくとも各マイクロニードルの先端部分を含む検査対象領域を撮像して外観検査を行うための外観検査装置であって、
 薬剤塗布前のマイクロニードルアレイの状態を示す第一光学画像と、薬剤塗布後のマイクロニードルアレイの状態を示す第二光学画像を撮像するための第一撮像素子と、
 マイクロニードルアレイを撮像する前記第一撮像素子の第一光軸上に配置された第一結像レンズと、
 前記第一光軸を、平面視においてマイクロニードルアレイの列方向に対して傾斜させた第一光軸水平傾斜角 α_{OA1} ($0 < \alpha_{OA1} < 90^\circ$) と、側面視において検査対象領域の平面に対して傾斜させた第一光軸垂直傾斜角 θ_{OA1} ($0 < \theta_{OA1} < 90^\circ$) とを調整するための第一光軸傾斜機構と、
 前記第一光学画像及び第二光学画像に対して、差分を抽出する差分抽出部を備え、
 前記第一撮像素子で撮像された前記第一光学画像及び第二光学画像に対して、画像処理を行い、異常の有無を判別するための画像処理部と、
 前記画像処理部で判別された結果が送出される検査結果出力部とを備え、
 複数のマイクロニードルの、X 軸方向におけるマイクロニードル同士の平均間隔を L_x 、Y 軸方向における平均間隔を L_y 、各マイクロニードルの高さ方向の内、外観検査の対象となる検査対象領域の最大高さを H 、各マイクロニードルの最大太さを W とするとき、前記第一光軸傾斜機構をもって第一光軸水平傾斜角 α_{OA1} を

$$-W < m \cdot L_x \cdot \sin \beta \cos \alpha_{OA1} - n \cdot L_y < W$$
 (条件式 1 : m, n は任意の整数)
 を満たす範囲に設定したとき、前記第一光軸傾斜機構をもって第一光軸垂直傾斜角 θ_{OA1} を

$$\tan \theta_{OA1} > \frac{H}{\sqrt{m^2 L_x^2 \sin^2 \beta + (m L_x \cos \beta + n L_y)^2} - \frac{W}{2}}$$

(条件式 2)

を満たす範囲に設定し、なる外観検査装置。

・特徴：マイクロニードルの外観を撮像した画像に基づくマイクロニードル検査法

3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	キンデーバ ドラッグ デリバリー リミテッド パートナーシップ
発明の名称	マイクロニードルアレイを検査するための方法及び装置
出願番号	特願2020-570558
公開番号	特表2021-528155
出願日	2019/6/13
権利状況	審査請求

概要

マイクロニードルアレイを製造する方法であって、所望される形状の複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイを提供すること、少なくとも1つのマイクロニードルを備えた前記マイクロニードルアレイの少なくとも一部分に光を照射すること、光学デバイスを用いて前記少なくとも1つのマイクロニードルの観察画像を取得すること、前記観察画像を電子的に処理して、前記少なくとも1つのマイクロニードルに対する少なくとも1つの形状パラメータを特定すること、前記少なくとも1つの形状パラメータが許容範囲内である場合に、前記マイクロニードルアレイを承認し、それによって、既知の形状の複数のマイクロニードルを備えたマイクロニードルアレイを提供すること、を含む。

【技術分野】

【0001】

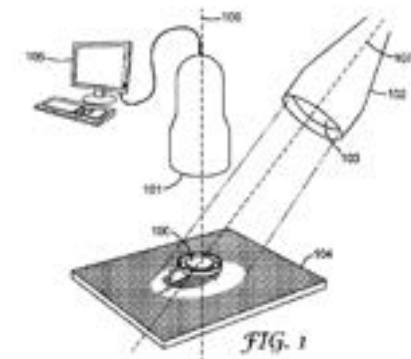
本開示は、皮膚の領域を治療するために、及び／又は活性剤を患者へ送達するために用いられるマイクロニードルアレイ全般に関し、より詳細には、そのようなマイクロニードルアレイを製造する設備及び方法に関する。

ファミリ：US15/734013 = US11460411

請求項

- 【請求項1】 **マイクロニードルアレイを製造する方法**であって：
 所望される形状の複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイを提供すること；
 少なくとも1つのマイクロニードルを備えた前記**マイクロニードルアレイの少なくとも一部分に光を照射**すること；
 光学デバイスを用いて前記少なくとも1つの**マイクロニードルの観察画像を取得**すること；
 前記**観察画像を電子的に処理**して、前記少なくとも1つのマイクロニードルに対する少なくとも1つの**形状パラメータを特定**すること；
 前記少なくとも1つの**形状パラメータが許容される範囲内である場合に、前記マイクロニードルアレイを承認**し、それによって、既知の形状の前記複数のマイクロニードルを備えたマイクロニードルアレイを提供すること、
 を含む、方法。
- 【請求項2】 前記少なくとも1つのマイクロニードルが、物質でコーティングされている、請求項1に記載の方法。
- 【請求項3】 前記少なくとも1つのマイクロニードル上の物質の量を特定することをさらに含む、請求項2に記載の方法。
- 【請求項4】 光を照射する前記工程が、**有向光源を用いて光を照射**することをさらに含む、請求項1～3の何れか一項に記載の方法。
- 【請求項5】 前記光源が、前記**マイクロニードルアレイの面に対して約10°～75°の鋭角**で、前記マイクロニードルアレイを通して光を投射する、請求項4に記載の方法。
- 【請求項6】 前記観察画像が、前記少なくとも1つのマイクロニードルから前記マイクロニードルアレイの面上に投影された少なくとも1つの影である、請求項1～5の何れか一項に記載の方法。
- 【請求項7】 前記少なくとも1つのマイクロニードルからの前記影が、近隣のマイクロニードルに投影されない、請求項6に記載の方法。

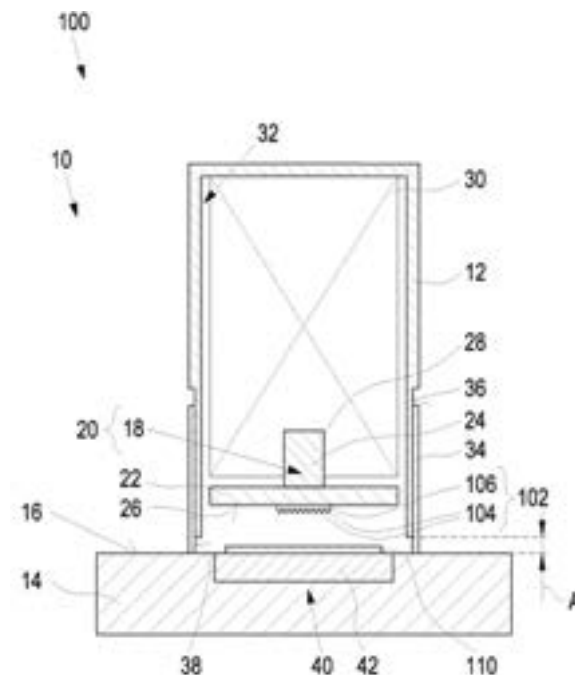
・特徴：光を照射したマイクロニードルの外観を撮像した画像に基づき、マイクロニードルの形状パラメータが許容範囲にあるかどうかを検査する方法。



3. 特許調査結果

書誌事項		請求項
特許権者	LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME AG (DE)	<p>1. Test device (10) for Micron aristocracy systems (102), in particular for Mikroarray Patches, with a Micron aristocracy admission to the receiving one Micron aristocracy system (102), which can be tested, preferably a skin model (110) exhibiting or to the receiving of a skin model (110) implemented, applying device (14), and, a stamp (18) exhibiting, moving apparatus (20) to applying-end movement the one which can be tested to one of the Micron aristocracy system (102), into the applying device (14).</p> <p>2. Test device (10) according to claim 1, by the fact characterized that the Micron aristocracy admission with the stamp (18), in particular one piece, connected is.</p> <p>3. Test device (10) according to claim 1 or 2, by the fact characterized that the stamp (18) is implemented changeable or one piece with the moving apparatus (20).</p>
発明の名称	TEST EQUIPMENT FOR MICRONEEDLE SYSTEMS, AND A TEST SYSTEM AND A METHOD FOR TESTING A MICRONEEDLE APPLICATION	
出願番号	WO2022EP050930W	
公開番号	WO2022152923A1	
出願日	2022/1/18	
権利状況	公開/国際公開	
概要		

試験されるマイクロニードルシステム（102）を受容するためのマイクロニードルレセプタクル、アプリケーションデバイス（14）、およびパンチ（18）を含む移動デバイス（20）を有する**マイクロニードルシステム（102）用の試験デバイス（10）**が記載される。マイクロニードルシステム（102）の運動中の適用がアプリケーション装置（14）で試験される。この種の試験装置（10）を有する試験システム（100）も記載されている。最後に、マイクロニードルのアプリケーションをテストする方法についても説明する。



・特徴：マイクロニードルシステムの試験用デバイス

3. 特許調査結果

書誌事項		請求項
特許権者	ラファス カンパニー リミテッド	<p>【請求項1】 マイクロニードル製造方法であって、粘弾性測定装置を使用した粘性率／弾性率の各せん断速度別測定値がすべて事前に設けられた上限値と下限値の間に属するマイクロニードル材料が選択されて提供される段階と；前記段階で選択されて提供された前記マイクロニードル材料を用いて引張方式でマイクロニードルが製造される段階と、を含む、マイクロニードル製造方法。</p> <p>【請求項4】 マイクロニードル材料の適合性試験方法であって、粘弾性測定装置を使ってマイクロニードル材料の粘性率／弾性率が各せん断速度別に測定される段階と；前記せん断速度別に測定された値が全て事前に設けられた上限値と下限値の間に属するかが検討される段階と；前記検討結果が肯定である場合、前記マイクロニードル材料が引張方式によるマイクロニードルの成形に適合なものと判断される段階と、を含む、マイクロニードル材料の適合性試験方法。</p> <p>【請求項5】 マイクロニードル材料の適合性試験方法であって、粘弾性測定装置を使ってマイクロニードル材料の粘性率／弾性率が各せん断速度別に測定される段階と；前記せん断速度別に測定された値が全て事前に設けられた上限値と下限値の間に属するかが検討される段階と；前記測定された粘性率／弾性率値がせん断速度が増加するにつれて持続的に減少するかが検討される段階と、前記検討結果がすべて肯定である場合、前記マイクロニードル材料が引張方式によるマイクロニードルの成形に適合なものと判断される段階と、を含む、マイクロニードル材料の適合性試験方法。</p> <p>【請求項6】 前記粘性率／弾性率の各せん断速度別事前に設けられた上限値と下限値は、せん断速度が0.03 (1/s) であるとき、上限値47.17、下限値6.67、せん断速度が0.04 (1/s) であるとき、上限値35.07、下限値4.86、せん断速度が0.06 (1/s) であるとき、上限値25.37、下限値3.77、せん断速度が0.10 (1/s) であるとき、上限値18.40、下限値3.06、せん断速度が0.16 (1/s) であるとき、上限値13.47、下限値2.56、せん断速度が0.25 (1/s) であるとき、上限値10.06、下限値2.18、せん断速度が0.40 (1/s) であるとき、上限値7.71、下限値1.88、せん断速度が0.63 (1/s) であるとき、上限値5.99、下限値1.65、せん断速度が1.01 (1/s) であるとき、上限値4.71、下限値1.46、せん断速度が1.62 (1/s) 日るとき、上限値は4.08、下限値1.32、せん断速度が2.59 (1/s) であるとき、上限値2.89、下限値1.09である、請求項4または請求項5に記載のマイクロニードル材料の適合性試験方法。</p>
発明の名称	引張工程で製造するのに最適なマイクロニードル材料の適合性試験方法およびこれを含むマイクロニードル製造方法	
出願番号	特願2021-555147	
公開番号	特表2022-510516	
出願日	2019/6/20	
権利状況	拒絶査定 (進歩性違反:特開2016-93325)	

概要

本発明の一実施形態に係るマイクロニードル製造方法は、粘弾性測定装置を使用した粘性率／弾性率の各せん断速度別測定値がすべて事前に設けられた上限値と下限値の間に属するマイクロニードル材料が選択されて提供される段階と；前記段階で選択されて提供された前記マイクロニードル材料を用いて引張方式でマイクロニードルが製造される段階を含む。

【技術分野】

【0001】 本発明は引張工程で製造するのに最適なマイクロニードル材料の適合性試験方法およびこれを含むマイクロニードル製造方法に関する。

【発明が解決しようとする課題】

【0023】 本発明は引張工程で製造するのに最適なマイクロニードル材料、このような材料を利用したマイクロニードル製造方法、マイクロニードル材料の適合性試験方法およびこれを含むマイクロニードル製造方法を提供することを目的とする。

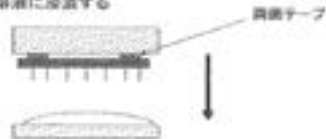
- ・特徴：マイクロニードル最良の粘性率／弾性率が各せん断速度別に測定し、すべてが上限値とか現地の間に属するときマイクロニードルの成形に適合と判断されるマイクロニードル材料の適合性試験方法
- ・効果：引張工程で製造するのに最適なマイクロニードル材料、このような材料を利用したマイクロニードル製造方法、マイクロニードル材料の適合性試験方法およびこれを含むマイクロニードル製造方法が提供され得る。

3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	株式会社 メドレックス
発明の名称	薬液担持用治具とそれを用いたマイクロニードルへの薬剤塗布方法
出願番号	特願2011-510237
特許番号	特許第5514807号
出願日	2010/4/24
権利状況	登録
概要	

マイクロニードルに薬液を均一に塗布するための治具とそれを用いるマイクロニードルの薬剤塗布方法を提供すること。平板状の治具又はロール状の治具の表面に、マイクロニードルの微小針の列の数に対応する溝を切り、この溝に薬液を充填・保持させる。狭い溝に保持された薬液の表面に微小針を挿入し、浸漬することによって、薬液をマイクロニードルに塗布することが出来る。これにより、マイクロニードルの中央部と周辺部での薬液塗布に偏りがなく、マイクロニードルの微小針が薬液で均一に塗布された品質の良好なマイクロニードルが容易に作製できるようになった。

デジタルマイクロスコープで観察しながらマイクロポジショナーで針を下げ、肌原溶液に浸漬する



- ・特徴：治具の表面に、マイクロニードルの微小針の列の数に対応する溝を切り、この溝に薬液を充填・保持させて狭い溝に保持された薬液の表面に微小針を挿入し、浸漬する。
- ・効果：中央部と周辺部での薬液塗布に偏りがなく、均一に塗布された品質の良好なマイクロニードルが作製できる。

請求項
<p>【請求項1】 脂肪族ポリエステル製のマイクロニードルの微小針に薬液を担持させるために使用されるロール状の胴体を持った薬液担持用治具であって、該ロール状の胴体の表面には、複数の薬液保持溝が、該胴体を周方向に取り巻いて形成されており、</p> <p>(a) 溝のピッチ間隔が300～1000μmであり、</p> <p>(b) 溝の幅が100～700μmであり、</p> <p>(c) 溝の深さが100～700μmである、ことを特徴とする、前記薬液担持用治具。</p> <p>【請求項2】 当該薬液担持用治具の表面が疎水性材料でコーティングされている、請求項1記載の薬液担持用治具。</p> <p>【請求項3】 上記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸・ポリグリコール酸の共重合体から選択されるものである、請求項1または2に記載の薬液担持用治具。</p> <p>【請求項4】 上記マイクロニードルが、下記の微小針が9～500本設置されている剣山状のプレートである、請求項1～3のいずれか1項に記載の薬液担持用治具。</p> <p>(a) 微小針の高さが150μm～1mmであり、</p> <p>(b) 微小針の基底部の最大径が50μm～500μmであり、</p> <p>(c) 微小針の間隔（ピッチ）は、300μm～1mmであり、</p> <p>(d) 微小針が縦3列～30列、横3列～30列で並んでいる。</p> <p>【請求項5】 微小針の高さが200μm～1mmである、請求項1～3のいずれか1項に記載の薬液担持用治具。</p> <p>【請求項6】 請求項1～5のいずれか1項に記載の薬液担持用治具を用いて、マイクロニードルの微小針に薬液を担持させる方法であって、前記薬液担持用治具のロール状の胴体を、その回転軸を水平に保ち、該ロール状の胴体の下部が薬液槽に浸漬するように回転させ、該ロール状の胴体の表面に付着する薬液を板状の器具で拭き取ることによって、該薬液を薬液保持溝内のみ担持させ、マイクロニードルの微小針が該ロール状の胴体の上部において、薬液保持溝内の薬液に浸漬できるように該マイクロニードルを設定し、該マイクロニードルの微小針が該ロール状の胴体の上部において、薬液保持溝内の薬液の中を通過できるようにし、微小針を該薬液保持溝内の薬液の中を通過させることによって、微小針の表面のみに薬液を付着させることを特徴とする、前記方法。</p> <p>【請求項7】 上記微小針に対する薬液の塗布を複数回行い、所定の薬剂量をマイクロニードルに付与することを特徴とする、請求項6に記載の方法。</p> <p>【請求項8】 上記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸・ポリグリコール酸の共重合体から選択されるものである、請求項6または7に記載の方法。</p>

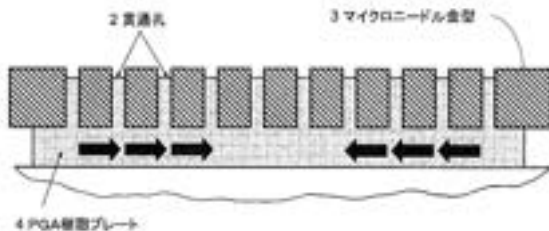
3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	国立大学法人 香川大学
発明の名称	マイクロニードルおよびその製造方法と金型
出願番号	特願2010-69725
特許番号	特許第4779084号
出願日	2010/3/25
権利状況	抹消（年金不納）

概要

【技術分野】【0001】本発明はマイクロニードルの製造方法に関するものである。特に生体内分解性の材料で構築され、**基板（または基盤）の主面上にアレイ（行列）状に突起するように形成された多数の針状突起を作製するプレス製造方法**に関するものである。特に本発明はプレス法に特有の**針状突起のひずみを克服する製造方法**に関するものであり、またその製造方法に使用する金型に関するものである。

【課題】ポリアミドやポリエステルなど樹脂によって形成されたマイクロニードルを詳細に観察したところ、該マイクロニードルの基板の主面の外周の末端に近い領域に形成された針状突起の根元部分が、樹脂の冷却収縮に起因するせん断応力の作用によって変形していることがわかった。



当該代表図面は、従来のマイクロニードルの製造方法における成形金型内のような模式的に示した断面図である。同図では、遮蔽板のない金型を材料にプレスした場合に、PGA樹脂が冷却されて固化する際に、該樹脂が基板に沿って中心に向かって収縮する様子を示している。PGA樹脂プレート（PGA樹脂からなる基板）の内部に描かれた太い矢印は、収縮の方向を示している。

請求項

【請求項1】樹脂製の基板の主面に針状突起が一体的に形成された構造を有するマイクロニードルの製造方法であって、**金型を加熱して、樹脂に圧着する工程と、上記樹脂を冷却し、成形された樹脂を離型する工程とを有し、前記金型は、製造すべきマイクロニードルの基板の主面を形成するための主面を有し、該金型の主面には、針状突起を形成するための貫通孔と、該金型の主面から稜線状に突起する遮蔽板とが設けられており、該遮蔽板は、樹脂を冷却する時にマイクロニードルの基板内に生じる横方向の収縮を抑制し得るように設けられている、前記製造方法。**

【請求項2】金型の主面における遮蔽板の形状が、金型の主面の中央の領域を分割する形状、金型の主面の中央の領域を囲む形状、金型の主面の外周を囲む形状、または、前記形状のうちの2以上の形状を組み合わせた形状を有する、請求項1記載の製造方法。

【請求項3】金型の主面における遮蔽板の形状が、該金型の主面の中央の領域を分割する十字形、金型の主面の中央の領域を囲む円形、金型の主面の外周を囲む円形、または、これらの形状を重ね合わせた形状であり、遮蔽板の断面形状が、楔形、正方形、長方形、または、台形であり、貫通孔が、円柱状、または、円錐状の孔であり、金型の主面における貫通孔の開口部には、テーパ状の面取りが設けられており、各貫通孔の中心軸同士の間隔が、0.4mm～1mmであり、貫通孔の数が、50～500である、請求項1または2記載の製造方法。

【請求項4】遮蔽板が、貫通孔のある領域を2以上に分割する形状を有している、請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項5】樹脂が、生体内分解性の樹脂である、請求項1～4のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項6】生体内分解性の樹脂が、ポリグリコール酸を主体とする樹脂である、請求項5に記載の製造方法。

【請求項7】金型の加熱温度が、樹脂の融点の温度を中心として-10度～+30度の範囲内の温度である、請求項1～6のいずれか1項に記載の製造方法。

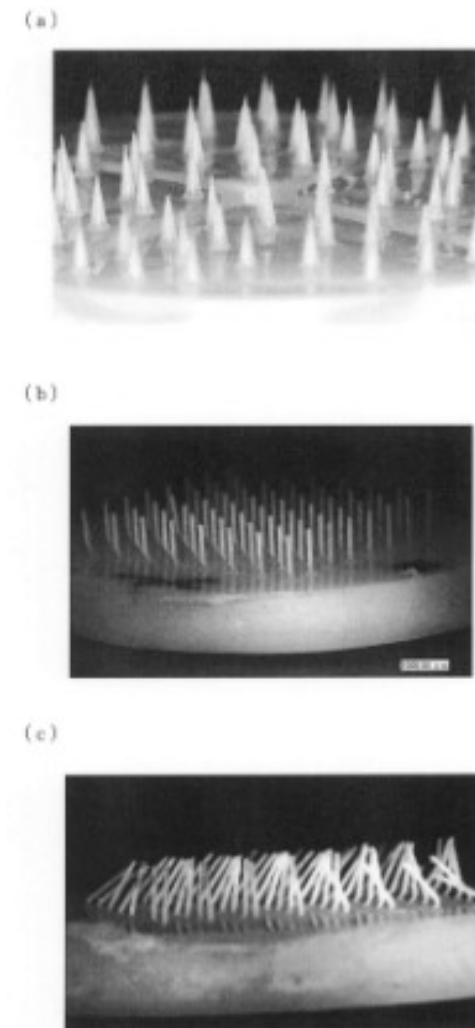
- ・特徴：金型を加熱して樹脂に圧着する工程と、樹脂を冷却し成形された樹脂を離型する工程を有し、金型に貫通孔と遮蔽板があり、遮蔽板には牙稜井横方向の収縮を抑制しうる、マイクロニードルの製造方法
- ・効果：プレス法特有の針状突起のひずみを解消する。

3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	国立大学法人 香川大学
発明の名称	マイクロニードルおよびその製造方法と金型
出願番号	特願2010-69725
特許番号	特許第4779084号
出願日	2010/3/25
権利状況	登録

(香川大学の続き)

図 1 5



【実施例】

【0041】 穿刺性確認実験の手順は次のとおりである。

実験に使用したマイクロニードルは、図 1 5 (a) に示すとおり、**十字形の遮蔽板に起因する十字形の溝**が、中央の主面に形成されたものである。穿刺前の針状突起には、いずれにも、成形による変形は生じていなかった。

まず、マイクロニードルを、上下方向に移動するよう制御可能なレオメータ (SHIMADZU EZTest) の先端に取り付ける。そして、針状突起の先が皮膚モデルに接触した高さから、さらに 1 2 mm 降下するまで、マイクロニードルを皮膚モデルに押しつける。その後、マイクロニードルを皮膚モデルから取り除き、その皮膚モデルに、針状突起が刺さった箇所のみ染色することが可能な薬品を塗布し、約 1 分間染色する。

尚、針状突起が刺さったかどうかの判断が穿刺後の染色だけでは難しい場合には、穿刺実験を行う直前に、針状突起に染色液を塗布して穿刺実験し、実験後の皮膚およびマイクロニードルを確認してもよい。

穿刺実験後の皮膚モデルの表面を確認したところ、マイクロニードルの針状突起の約 8 割程度が穿刺されていることが確認できた。

また、穿刺実験後のマイクロニードルの針状突起を確認したところ、先端だけが曲がった針状突起が存在したが、全ての針状突起が根元で屈曲することなく残存していることがわかった。

これにより、本発明によって得られたマイクロニードルは、針状突起が皮膚に対して十分な穿刺性を有し、強度的にも問題がないことが確認できた。

【産業上の利用可能性】

【0043】 本発明の製造方法と金型を使用することにより、冷却時収縮性の強い生体内分解性樹脂 (例えば P G A) を使用しても、マイクロニードルの外周部末端の針状突起において、針の根元部分での湾曲が見られない高品質なマイクロニードルを製造出来るようになった。

これにより、マイクロニードルとして皮膚への穿刺性が優れるが、熱膨張性が高く周辺部分の針状突起が根元で曲がり易いものであった P G A 樹脂が使用できるようになり、品質の良好な P G A 製マイクロニードルを提供出来るようになった。

3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	DUOGAN TECH SHANGHAI CO LTD
発明の名称	Micro-needle drug delivery detection device, micro-needle drug delivery system and micro-needle drug delivery detection method
出願番号	CN202010187572A
公開番号	CN111408034A
出願日	2020/3/17
権利状況	抹消（年金不納）

概要

本発明は、**マイクロニードル薬物送達検出装置、マイクロニードル薬物送達システムおよびマイクロニードル薬物送達検出方法**に関する。マイクロニードル薬物送達検出装置は、静電容量センサー、制御モジュール、および電源モジュールを含む。静電容量センサは、アレイに分散された複数の静電容量感知ユニットと、静電容量感知ユニットの上部極板に接続された読み出し回路とを備える。各静電容量感知ユニットは、反対側に配置された1枚の上極板と下極板を含む。各下部極板は、マイクロニードル薬物送達プロセスで皮膚との寄生容量を形成するために使用されます。読み出し回路は、静電容量感知ユニットによって出力された電気信号を取得し、処理を実行し、静電容量感知ユニットおよび寄生容量の静電容量値に対応する感知信号を出力するために使用される。制御モジュールは、**各静電容量センサーの読み出し回路に接続され、読み出し回路によって出力された検出信号に従って、マイクロニードルアレイと皮膚との間の接触パラメータの検出データ**を取得するために使用される。電源モジュールは、静電容量センサーと制御モジュールに電力を供給するために使用されます。マイクロニードル薬物送達検出装置は、**マイクロニードル薬物送達プロセスの正確な検出を実現することができる。**

- ・特徴：マイクロニードル薬物送達検出装置、マイクロニードル薬物送達システムおよびマイクロニードル薬物送達検出方法
- ・効果：マイクロニードルアレイと皮膚との接触検出データの取得を含む。

請求項

1. A microneedle delivery test device comprising: the micro-needle micro-; **the control module** is connected with a reading circuit of the capacitance sensor and used for obtaining **detection data of contact parameters between the microneedle array and the skin** according to the sensing signals output by the reading circuit; and **the power supply module** is used for providing power supply for the capacitive sensor and the control module.
2. A microneedle dosing detection device as claimed in claim 1, comprising: the circuit board is provided with a connecting circuit and is connected to the control module and the reading circuit, and the control module is connected with the reading circuit through the connecting circuit.
3. A microneedle delivery testing device as claimed in claim 2, wherein said circuit board has opposite front and back sides, said connection circuit being formed on the front side of said flexible circuit board; the power module is arranged on the back of the circuit board, and the circuit board is folded more than once, so that part of the circuit board is positioned above the power module and the front of the circuit board faces outwards.
4. A microneedle delivery testing device as claimed in claim 3, wherein said circuit board is a flexible circuit board; or the circuit board comprises at least two hard proton circuit boards and a flexible circuit board, the at least two hard proton circuit boards are connected through the flexible circuit board, and the flexible circuit board is located at the folding position of the circuit board.
5. A microneedle delivery testing device as claimed in claim 2, wherein the control module is disposed on the front surface of the circuit board above the power module and connected to the connection circuit.

4. まとめ

- マイクロニードルに関する技術について、特許の母集団を作成し、その出願動向を検討した。
- 各年の経時的な出願件数を検討したところ、2014年以降現在まで出願件数の継続的な増加が認められ、近年のトレンドとなっている技術の一つと考えられた。
- 出願人別ランキングを見ると、凸版印刷、久光製薬、富士フィルムなど日本国内のプレーヤーが上位に認められた。その他、プレーヤーとしては、ヘルスケア、大学、製薬企業などが上位に認められた。
- 出願人の経時的出願件数を検討したところ、上位プレーヤーの多くは、2014年以降に参入したか、または出願件数を伸ばしているところが多い一方で、凸版印刷、久光製薬、ベクトンディッキンソンなどは、2000年代の比較的早期から特許出願が認められ、早い時期から当該分野に参入していたと考えられた。
- IPC(国際特許分類)を指標として技術分野を検討したところ、「物理的形態に特徴のある医薬品製剤(A61K9/00)」、「シートに関する医薬品製剤(A61K009/70)」や、「不活性成分に関する技術(A61K47)」に関するものが上位に認められ、モダリティや製剤としてのマイクロニードルの開発が盛んであることが示唆された。
- これらの技術分野については、特に2015年以降、出願件数が増加していることも確認された。
- 各出願人とも、A61M(人体の中に挿入する装置)、及びA61K(医薬品等の製剤)に関する出願が多かった。また、医薬品の製剤以外の用途としては、モニタリングのための装置などの用途が考えられる。
- 出願人の国籍は、中国、米国、韓国、日本の順であった。韓国については美容関係のものが多いたことが想定される。
- 技術領域をMedical Technologyに絞ると、約8500件中5600件が該当した。
- その中で、タイトル、要約、請求項のいずれかに、「評価」、「試験」等のキーワードを含むものは340件であった。
- Medical用マイクロニードルで、試験・検査等の用語を含むものの出願人の国籍は、米国、中国、韓国、日本の順であった。日本では、用途発明が認められているが、例えば米国では発明特定事項として、構成に係る要件のみが認められており、用途発明は認められない。従って、出願国として多くを占めている米国出願についてはMedicalか否かに関わらず、構造のみが考慮されていると考えられ、Medical用途で絞り込みをかけることにより、データベース上では特に日本や欧州などの出願で絞り込みが行われた可能性が考えられた。
- これらの特許文献の中から、読み込みにより、マイクロニードル自体の評価に関するものや抽出したところ、国内国外に関わらず、マイクロニードルに光を当てるか否かの差異はあるが、マイクロニードル撮像の画像データに基づいて評価するものが複数発見された。またそれ以外に、マイクロニードルの粘性率/弾性率から評価するもの、マイクロニードル用試験デバイス、マイクロニードルの課題である製造時に発生する突起のひずみを克服する製造方法、マイクロニードルに薬液塗布に偏りなく均一な品質の良好なマイクロニードルの作成方法などに関する文献が発見された。
- 前述したようにMedical用マイクロニードルについては、中空の針から薬液を投与するタイプのものや、薬剤自体を針状に構成してそのままニードルごと製剤として皮膚に投与するタイプのものなど、幅広く開発されていると考えられた。品質の検査については、画像データによるケースが多いことが考えられた。



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事案をもとに適切な専門家にご相談ください。



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

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思われる規格			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. 製品と実例の紹介 米国、英国、中国			78~82	
14. 脱細胞化組織を使った製品			83~88	
米国、英国、ドイツ、ブラジル、韓国、中国、台湾、日本				
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うことは上述でのとおりである。
- ・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、足場材量の特性評価、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、狂牛病に関するの利害関係から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（dECM）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★。

再生医療と脱細胞化組織での提出論文数

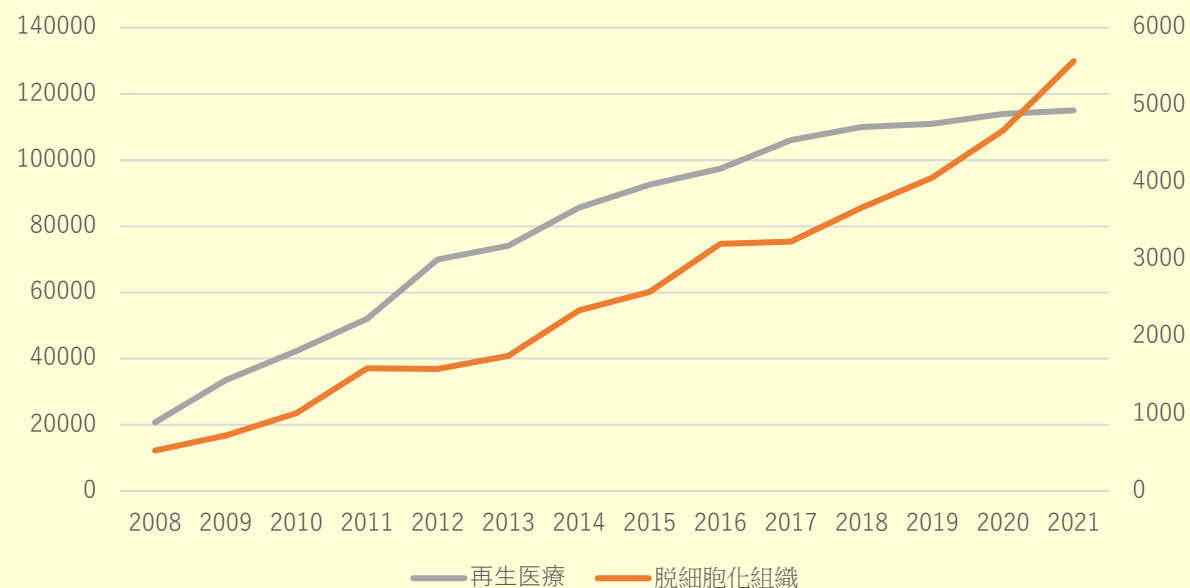
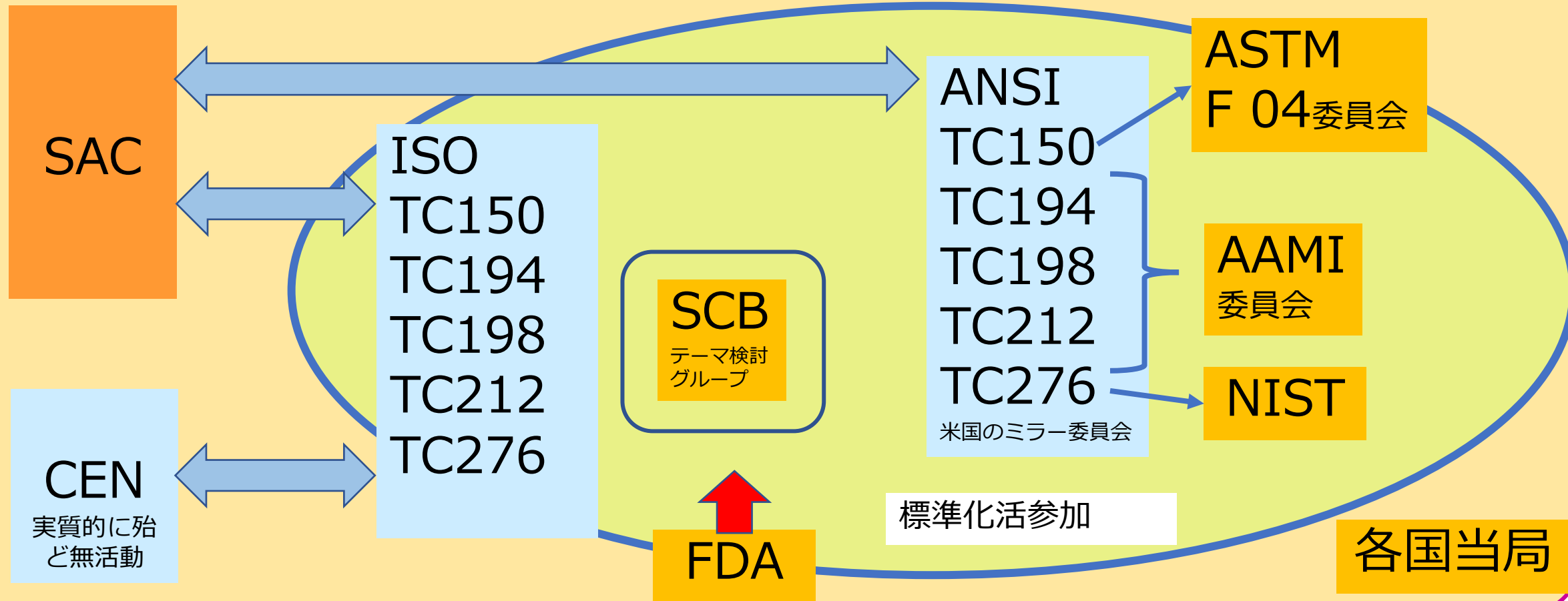


図 2. 至近の年毎の脱細胞化組織マトリックスに関する論文の発行件数

注 “regenerative medicine” “decellularized matrix” をキーワードも Google Scholar で検索して年ごとに検出された発行論文数

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。

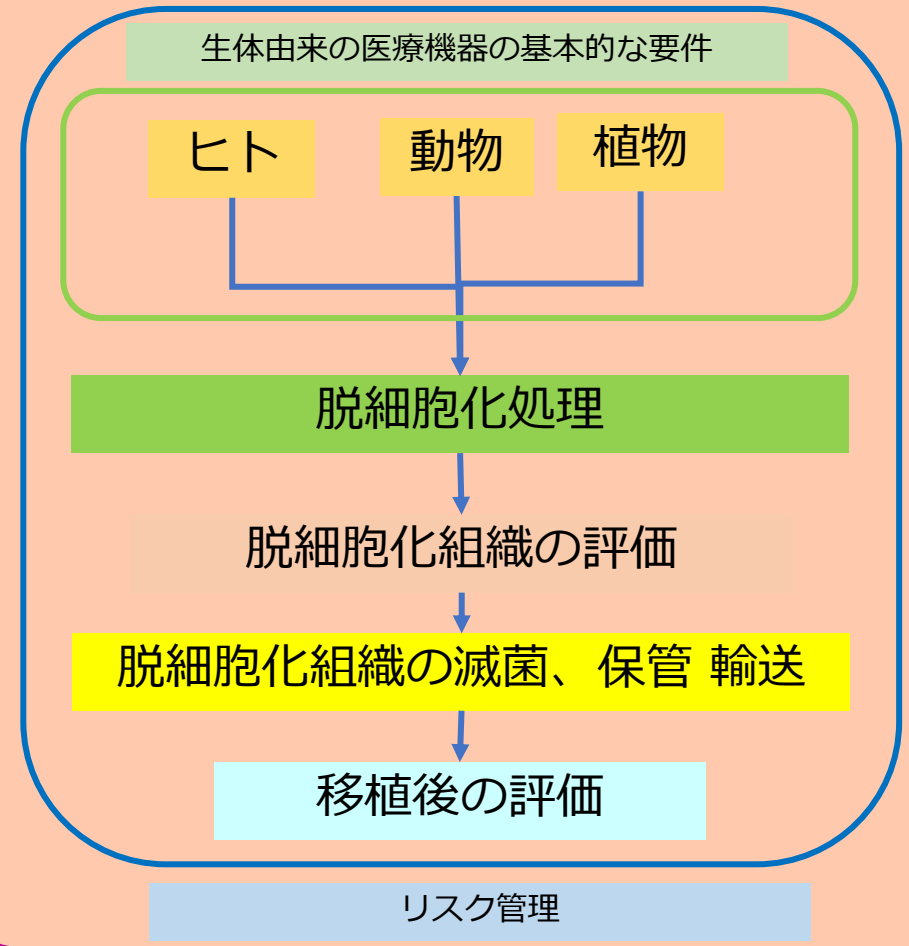
右図のプロセスを参考に標準化がされる可能性が高い、標準化のポイントを考えていくと、下記の様になる。

○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うら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がわからない。
- 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してはならない。

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	<p>ドナー: 移植のための供給源である、生きていますか死んでいるかを問わない人間を意味する</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>保存: 組織を保持することを意味する</p> <p>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。</p>
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して判断された場合、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。

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、感染及び伝搬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の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、靭帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、末梢血や靭帯血由来の造血幹/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搬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、従って感染症伝搬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L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/Pリストの提出、アップデートの提出はいつ行うのですか？
§ 1271.22	HCT/Pリストの登録・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何ですか？
§ 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/Pリストの閲覧は可能か、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。

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

<p>リスクアセスメント</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。
<p>要求事項</p>	
<p>1. 原産地</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 人または動物由来の原材料 人または動物由来の物質を用いて製造された原材料 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
<p>2. プロダクション</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。これらは適切で的確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/不純物プロフィール、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。

2. プロダクション	<ul style="list-style-type: none">・製造工程:最適化し、原材料の品質を維持する。<ul style="list-style-type: none">- 可能であれば、ガンマ線滅菌やクロマトグラフィー中の低pHなど、有効な不活性化/除去手順を用いる- 不純物や有害な不純物を最小化、除去、不活性化する製造工程の能力を示すもの- 不純物や有害な不純物の検査。原材料は無菌であり、無菌条件下で製造され、かつ/または、最終滅菌に供される
3. 一般的な品質要求事項	<p>原材料は、同一性、純度、生物学的活性など、あらかじめ定めた品質要件を満たしていなければならない。 原材料の機能を保証するため、適切に認証された方法を用いて試験を行う。</p> <p>外観: 液体または再構成された凍結乾燥原材料は、不透明度及び着色度について、特定の原材料について定義された限界に適合している</p> <p>溶解性: 凍結乾燥された原材料は、特定の原材料について定義されたように、指定された時間内に指定された温度で所定の容量の再構成液に完全に溶ける</p> <p>浸透圧: 特定の原材料について定められた限界値以内であること</p> <p>pH: 特定の原材料について定められた範囲内であること</p> <p>元素不純物: 各原材料で定められた範囲内</p> <p>総タンパク質: 特定の原材料について定められた範囲内</p> <p>微生物的な管理: 当該の原材料によっては、ウィルス汚染度を判定する</p> <p>ウィルス汚染物質: 原材料の種類によって、ウィルス汚染度を判定する</p> <p>細菌性エンドトキシン: 特定の原材料に対して定められた限度値以下</p> <p>水: 凍結乾燥された原材料は、その原材料で規定された制限に従う</p> <p>含有量: 原材料の含有量/組成は、適切な品質管理された方法で測定される</p> <p>生物学的活性: 関連する場合、生物学的活性は、適切なアッセイによって決定される</p>

第15号 医療機器の分類規制

第2条	医療機器とは、人体に対して単独または組み合わせて使用される器具、装置、材料、そのほかの物品(必要なソフトウェア含む)をいう
第3条	<p>この規定は、医療機器分類カタログの作製及び新規製品登録区分の決定に使用する。</p> <p>この規則における関連する用語の意味：</p> <p>(16)計測機能と検査機能を備えた医療機器は、生理学的、病理学的、解剖学的パラメータを測定するため、または人体に出入りするエネルギーや物質を定量的に測定するために使用される。結果は、患者の健康と安全に大きな影響を与える。</p> <p>(17)慢性創傷、静脈性潰瘍、動脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、外傷性潰瘍など様々な原因で形成された長期の非治癒性創傷</p>
第4条	<p>医療機器の分類の決定は、医療機器の構造的特性、医療域の使用形態及び医療域使用の3つの側面から総合的に判断するものとする。</p> <p>医療機器は、危険度の低いものから高いものの順に、クラスI, クラスII, クラスIIIに分けられ、管理区分が定められている。</p> <p>医療機器の危険度は、医療機器の使用目的に基づき、構造上の特徴、使用形態、使用状況、人体への接触の有無などを総合的に判断する必要がある。</p>
第5条	<p>医療機器の分類を決定するための根拠</p> <p>(i)医療機器の構造的特性：アクティブメディカルデバイスとパッシブメディカルデバイスに分類</p> <p>(ii)医療機器の使用形態：①受動素子関連 ②能動機器関連</p> <p>医療機器の危険度に影響を与える要因に応じて、医療機器は次の状況に分けることができる</p> <ul style="list-style-type: none"> ・人体に触れるか否かにより、人体接触機器と非人体接触機器に分けられる ・様々な構造的特徴及び人体との接触の有無に応じて、医療機器の使用形態には以下が含まれる <ul style="list-style-type: none"> デバイス、再利用可能な外科用デバイス、埋め込み型デバイス、避妊及び家族計画デバイス、およびその他の受動的な人体デバイス、パッシブ非接触人体デバイス、看護デバイス、医療機器の洗浄及び消毒デバイス、およびその他のパッシブ非接触人体デバイス

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カテゴリーよりも低くならない
- (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

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。

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搬のリスクが無視できる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上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上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上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。

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が事業者にも有利な制度を構築。

【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できるように、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。世界的に組織由来製品（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)	中国食品医薬品监督管理局(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(カバーレター含む)	・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、 製造バッチ番号 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している、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用生体材料スキャ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用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		
試薬の残留性に関する一般的な試験方法試薬の種類	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。

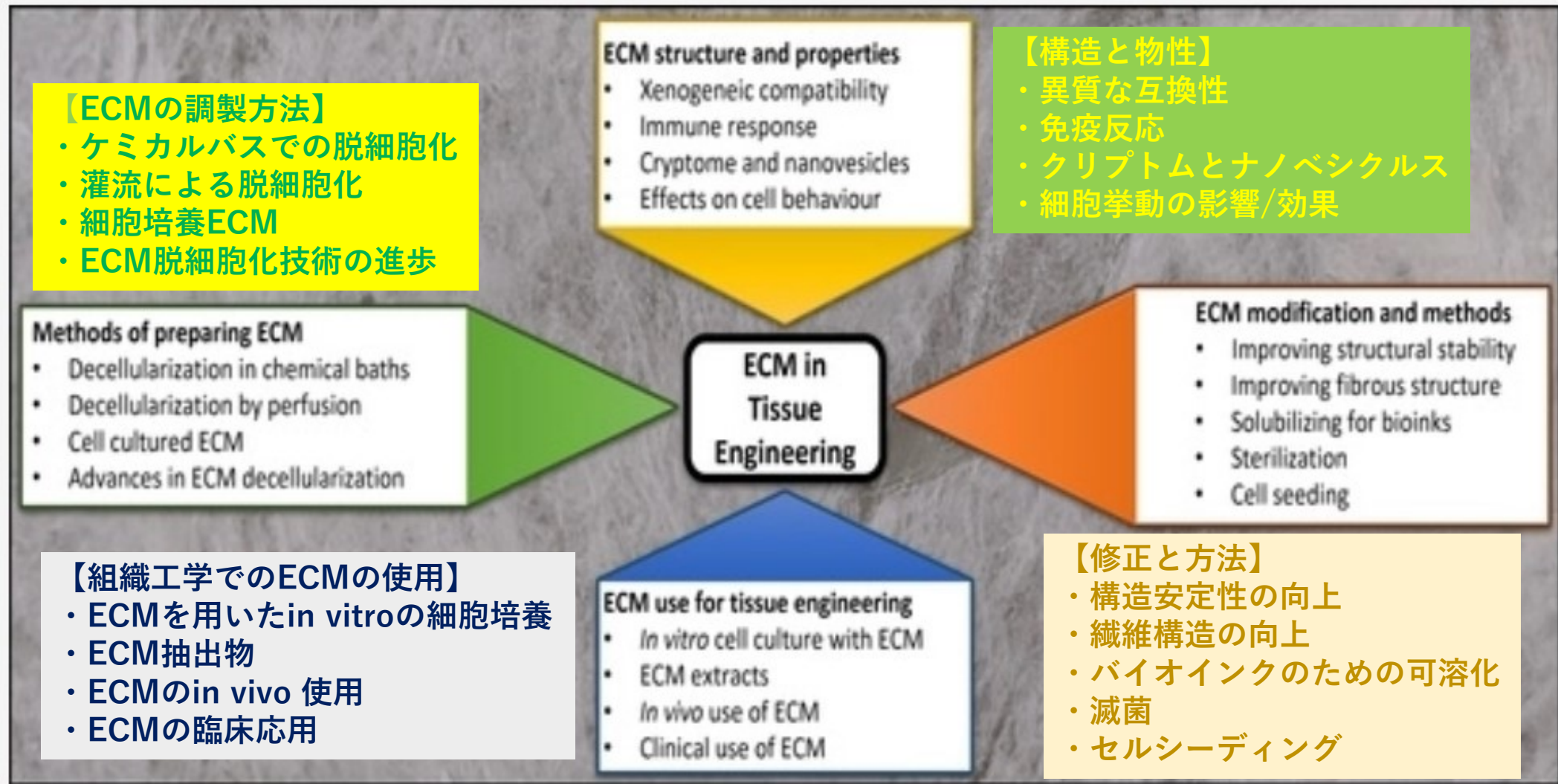
出典 [バイオアクトマター](#)2022年4月。10:15-31。

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： [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/>

Standards Association. All Rights Reserved.

④脱細胞化組織の足場材の評価をする規格

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 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。

③～⑤結論

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)の体系の中の物である。

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関関係図

ASTM WK70143

無菌性保証のためのサンプリング方法

滅菌

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

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

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

生体材料スカフォールドからの生体分子の放出量
ASTM F3142

生体適合性

ISO10993-1

脱細胞化組織に必要な項目

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。

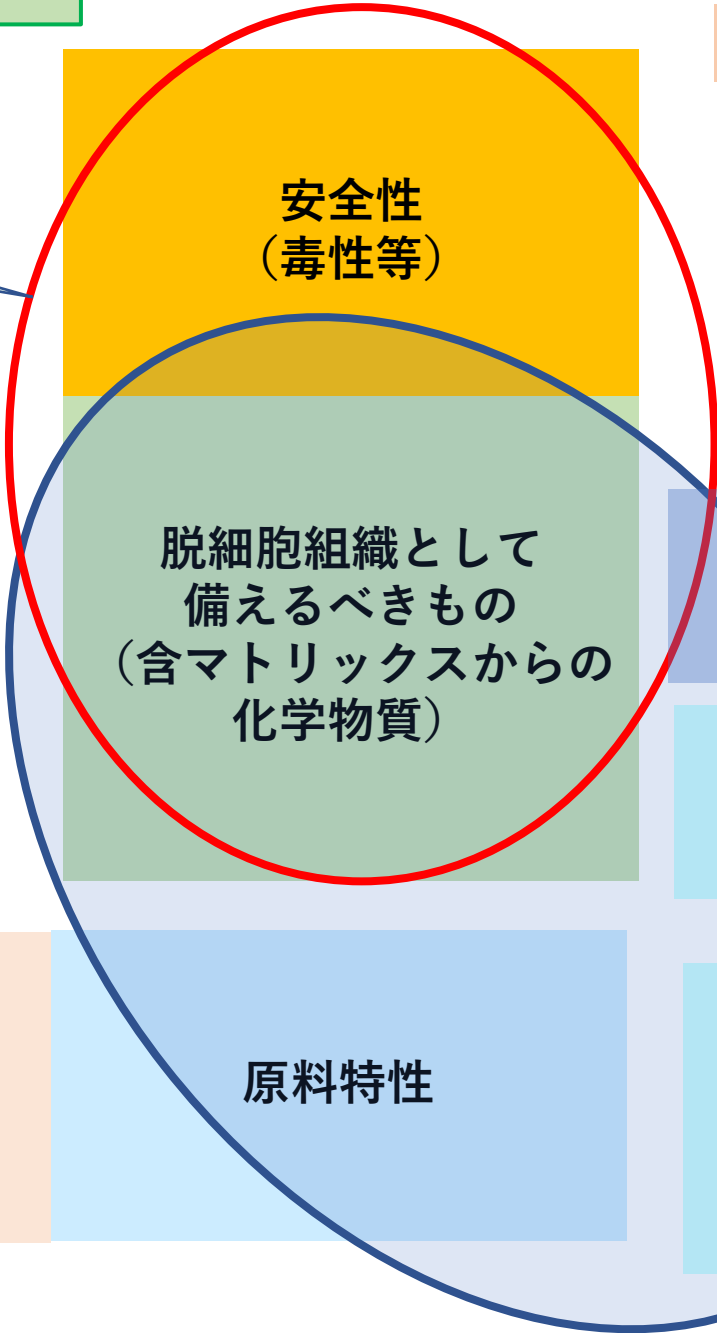
②一般的に、安全性とその有効性を収束しているかどうか。

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

現状は赤字で囲った範囲のガイドライン

科学的に最適な条件が定まっていない。



3Dプリンティング

細胞の定着性等
移植後の性能

マトリックスの材料

マトリックスからの溶出物

滅菌方法

動物由来の原料

原料特性

安全性
(毒性等)

脱細胞組織として
備えるべきもの
(含マトリックスからの
化学物質)

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、収集及び取扱い（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 22456:22456	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。
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され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。

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

「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	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 (バイオリア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ャ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

概要 ⑦-3 至近の標準化動向：バイオプリンティングの仕様

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、バイオインクの特徴が一定でないため、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

バイオインクの特徴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徴を把握し、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。

標準化の可能性がある分野

スキャフォールドの特性評価・測定技術・材料選択基準・光音響トモグラフィ(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靭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。



まとめ

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 － 骨格筋系組織及び循環器への適用 －	岩崎先生
脱細胞化組織を利用した医療機器 － 臓器への適用 －	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)

- 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慮す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**

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 膝前十字靭帯の開発、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、脱細胞化处理、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＝

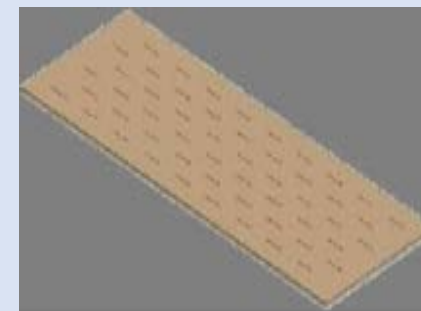
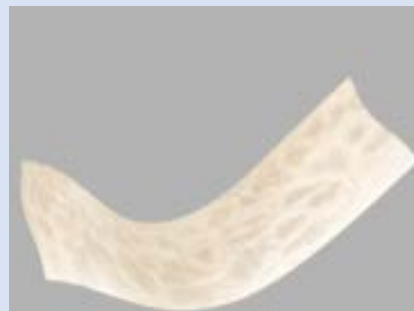
- ①脱細胞化法は一定の方法を定めることはできない。ただし、埋め込みは規格ISO10993-1に準拠している。一方で、米国への申請は2020年4月に行っており、米国の規制では510Kの下にDeNovoという中間承認クラスが存在している。先行品があると、承認済み製品と同等であれば、申請が通るシステムになっている。日本より、米国はビジネスにつなげることが容易である。
- ②この製品は、国内では、部位はIVクラスに属し、新製品扱いになるが、申請が困難と予測される。一方で、米国への申請は2020年4月に行っており、米国の規制では510Kの下にDeNovoという中間承認クラスが存在している。先行品があると、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、上乘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してほしい。
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。

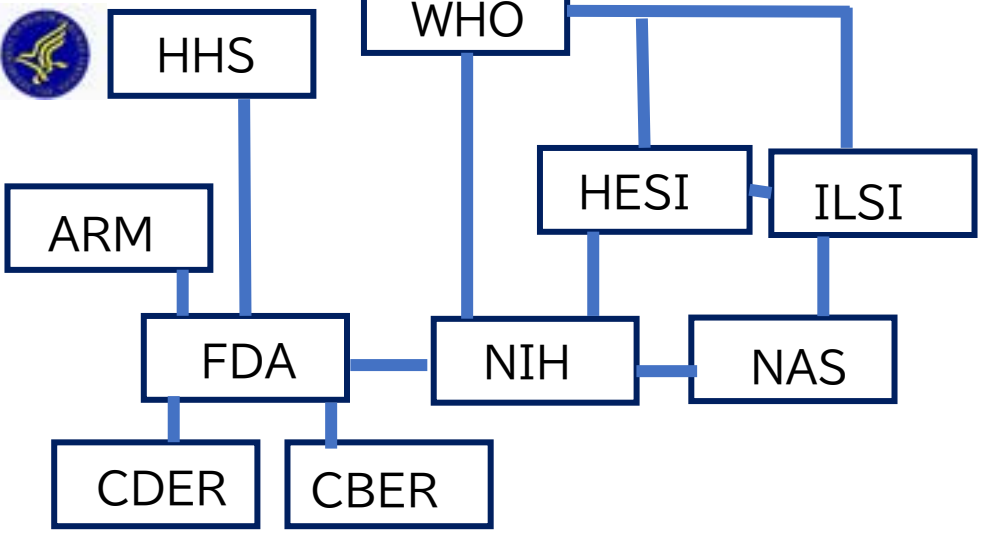
* OASIS細胞外マトリックス
慢性潰瘍(静脈うつ滞性潰瘍、糖尿病性足潰瘍など)、腱や骨が一部露出下創傷、熱省、外傷などの創傷治療に使用



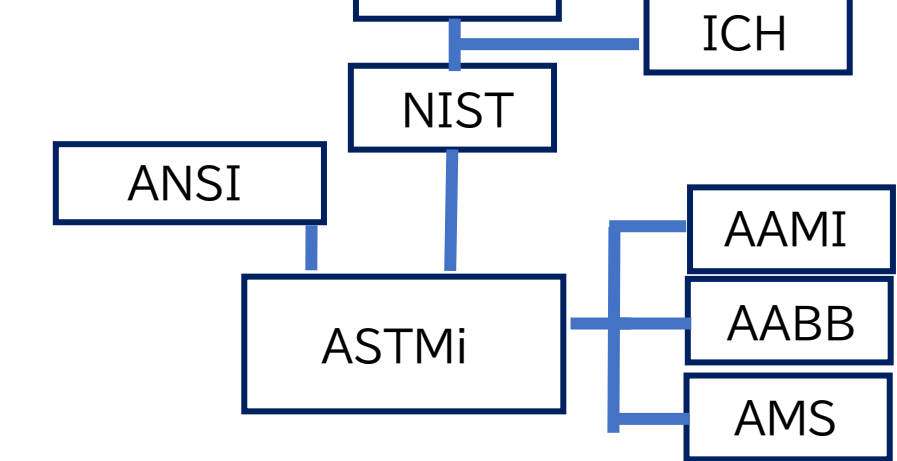
ヒアリング 結論

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。

【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

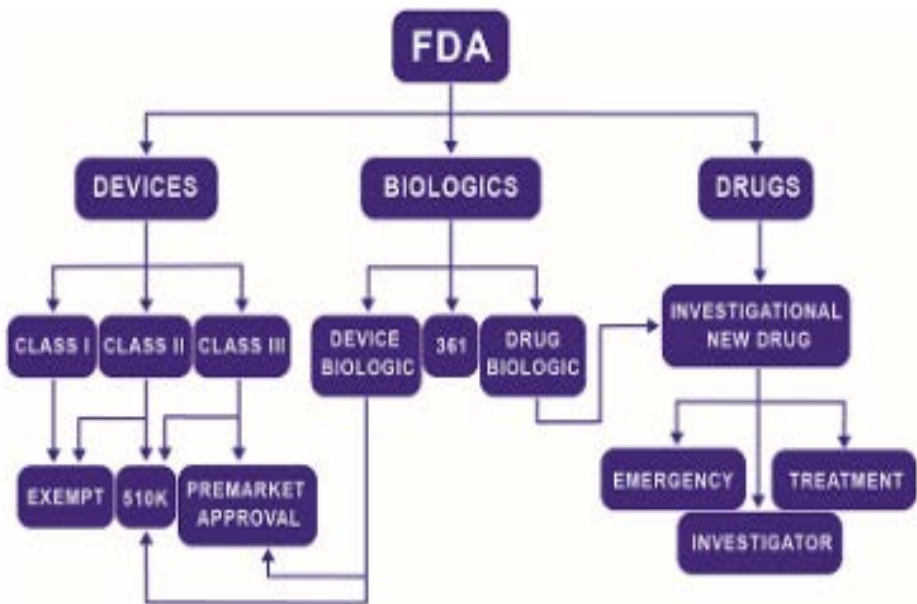
■ISO規格

- 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は医療器息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

【FDA医薬品分類】



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

■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

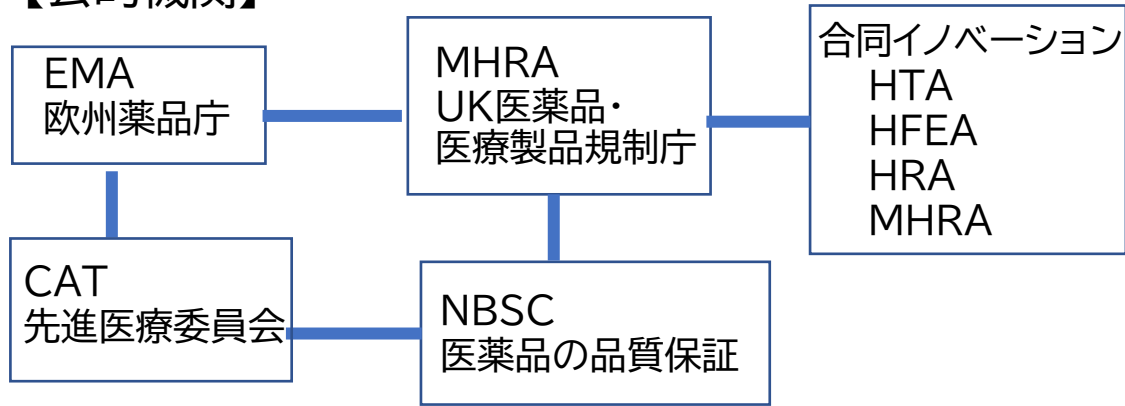
- 2022年1月ICHの管理委員会・総会・各作業部会が開催「原薬及び製剤の連続生産」「安全性データ収集の最適化」「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの補遺の3つのガイドラインが整備された。
- 米国における脱細胞化を使用した医療機器の標準化状況はほとんど非標準である。(別表参照:脱細胞化のための規格リスト)
 - ・脱細胞化システム・装置最先端技術(NIH 2020.07)
 - 実験プロセスに関連する技術は装置は、ほとんど標準化されていない。脱細胞化組織とdECMの品質と機能性を分析するための標準化されたプロトコルが不足している
- 細胞外マトリックス製品には、ASTM F3354-19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)

出典：<https://www.perplexity.ai/?s=u&uuid=f59def48-926c-4210-ae4e-5f03221fc4c2>

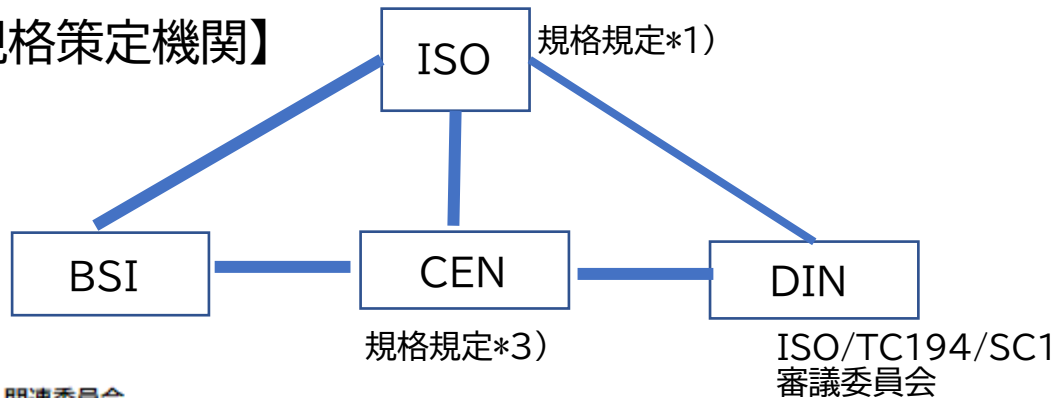
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.830899/full> <https://www.perplexity.ai/?s=u&uuid=dfdf9ed0-ffd7-47f8-b75a-fe458b65613b>

EUの状況 公的機関、規格策定機関

【公的機関】



【規格策定機関】

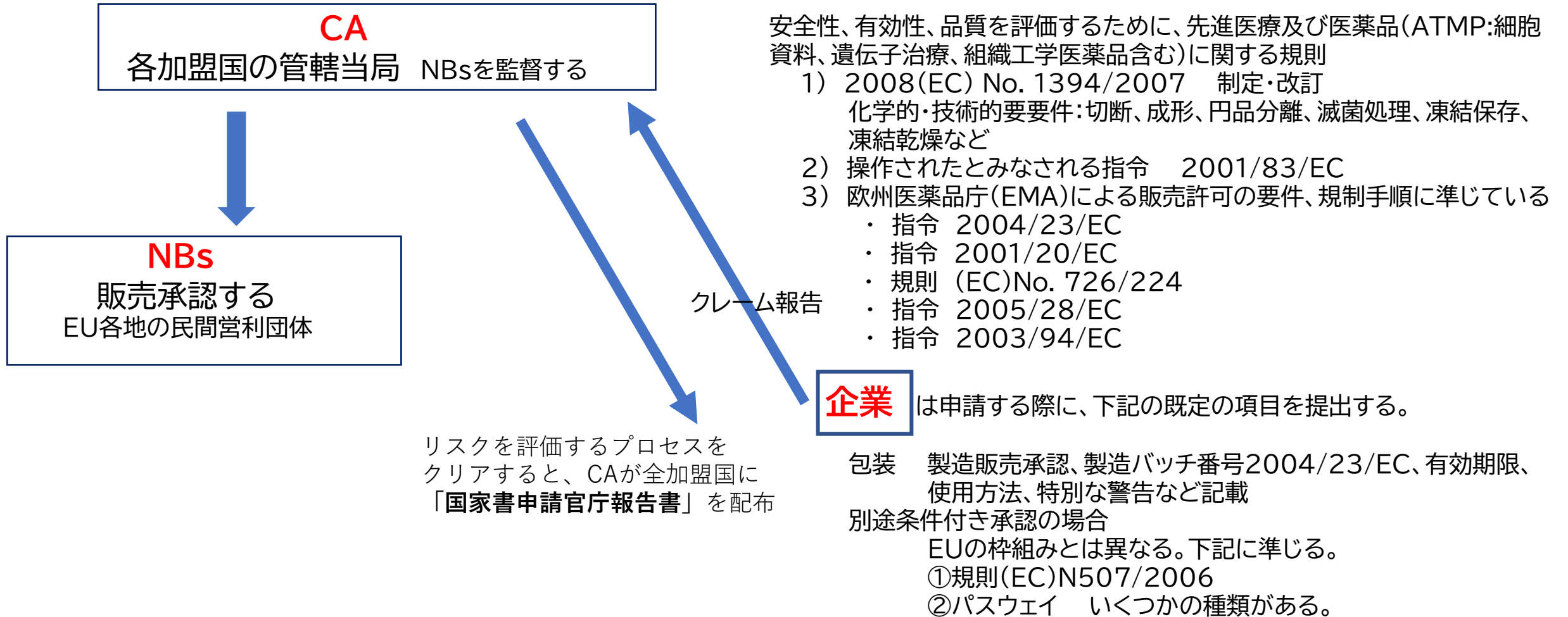


- *1): 関連委員会
- ISO/TC150/SC7: Tissue-engineered medical products
 - ISO/TC194/SC1/SC7: Tissue product safety
 - ISO/TC198/WG9: Aseptic processing
 - ISO/TC276/WG3: Analytical methods
 - ISO/TC276/WG4: Bioprocessing

- *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ベ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。

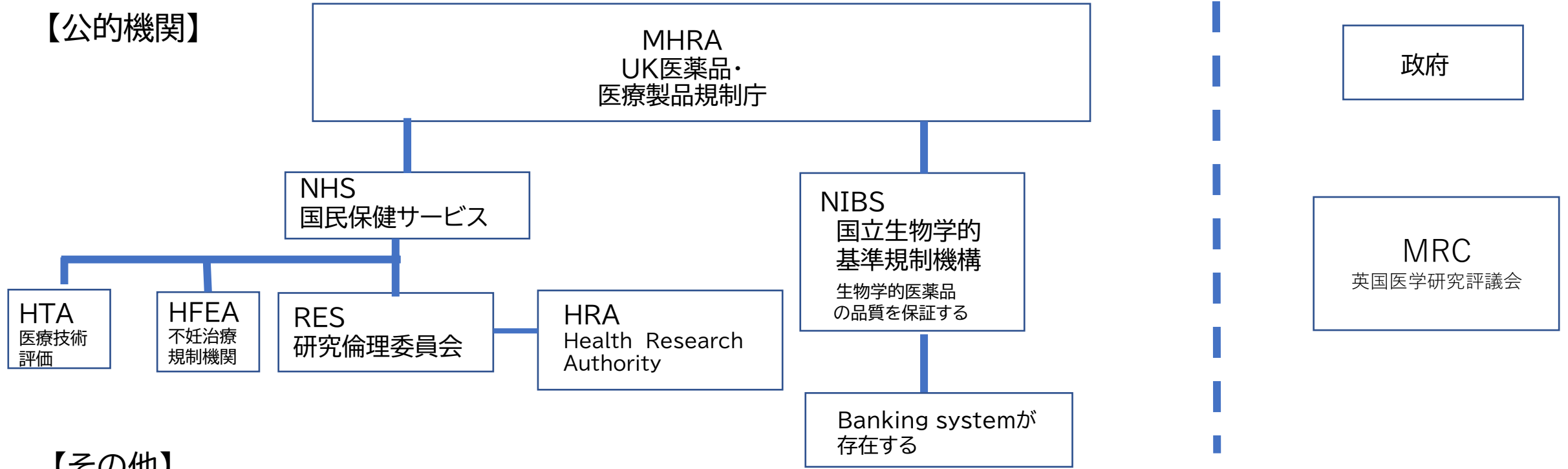
EUの状況 販売承認までの規制と管理部門



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。

英国の状況 公的機関、規格策定機関

【公的機関】

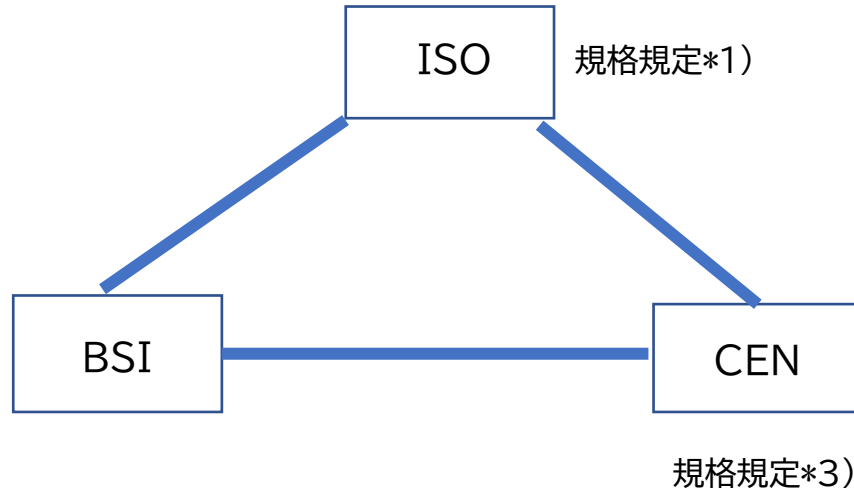


【その他】

分類	機関名	役割
その他 (学会等)	SC4SM 幹細胞で安全な医薬品	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。

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

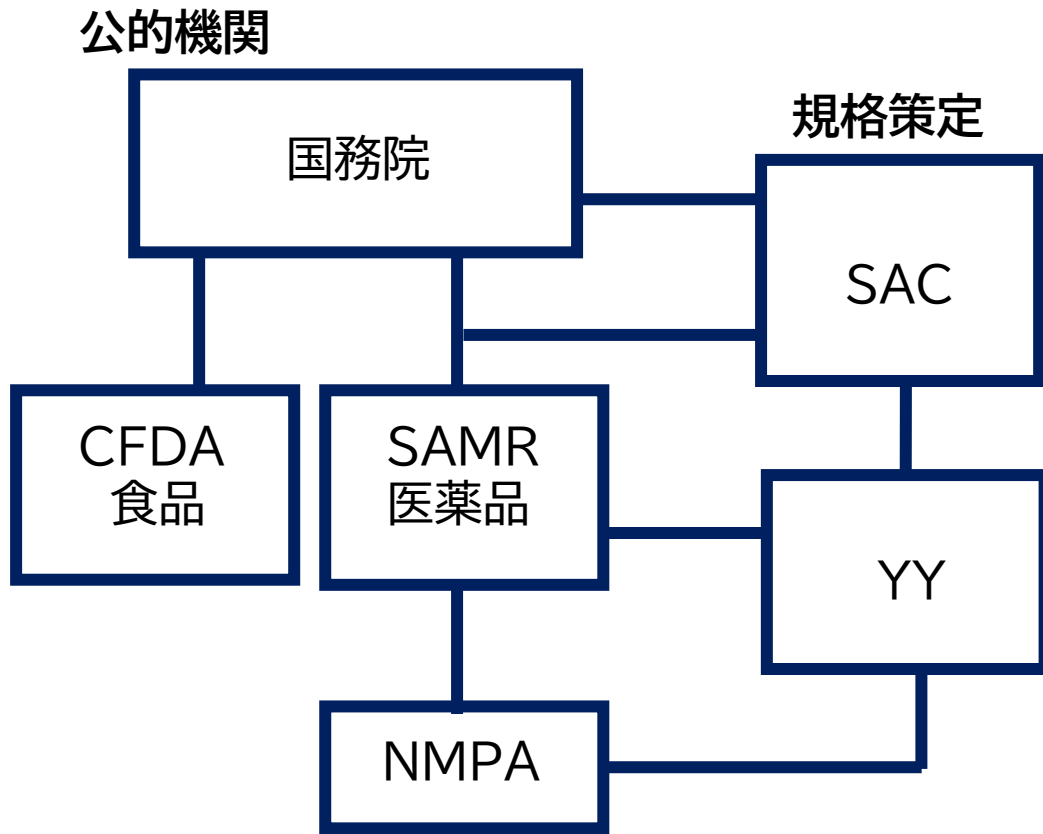
- *3): 関連委員会
- CEN/TC102: Sterilizers and Associated equipment for processing of medical devices
 - CEN/TC204: Sterilization of medical devices
 - CEN/TC206: Biological and clinical evaluation of medical devices
 - CEN/TC285: Non-active surgical implants
 - CEN/TC316: Medical products utilizing cells,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

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&uid=27f0f306-5b79-4572-982f-c846186cde53>

- 中国国務院は2021年に第739号「医療機器監督管理条例」の改訂を発布。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項を規定し、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。

■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。

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ー質量分析法
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」](#)

GB.NAVI

© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved.

[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

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 1849-2022	リコンビナントコラーゲン

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)

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

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」](#)

- 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

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

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、空胞形成細胞法 寒天固相法、マウス腹腔マクロファージによるニワトリ赤血球の貪食(セミンビボ)法、M86抗体を用いた動物由来医療機器の α -Gal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バッチスキッピング
 - 医療機器パイロジェン試験 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

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バッチテスト	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:空胞形成細胞法 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ワトリ赤血球の貪食(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回:M86抗体を用いた動物由来医療機器の α -Gal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回: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	生体用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バッチスキッピング
YY/T 1500-2016	医療機器パイロジェン試験 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ケア製品の滅菌技術・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	ヘルスケア製品の滅菌 生物学的指標 第1部:一般規則
ISO 11138-2:2017	GB 18281.2-2015	ヘルスケア製品の滅菌 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	ヘルスケア製品の滅菌 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	ヘルスケア製品の滅菌 化学的指標 第1部:一般規則
ISO 11140-3:2007	GB 18282.3-2009	ヘルスケア製品の滅菌 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	ヘルスケア製品の滅菌 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	ヘルスケア製品の滅菌 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	ヘルスケア製品の無菌処理 第1部:一般要求事項
ISO 13408-3:2006	YY/T 0567.3-2011	ヘルスケア製品の無菌処理 第3部:凍結乾燥
ISO 13408-4:2005	YY/T 0567.4-2011	ヘルスケア製品の無菌処理 第4部:インライン洗浄技術
ISO 13408-5:2006	YY/T 0567.5-2011	ヘルスケア製品の無菌処理 第5部:インライン滅菌
ISO 13408-6:2021	YY/T 0567.6-2011	ヘルスケア製品の無菌処理 第6部:アイソレータシステム
ISO 13408-7:2012	YY/T 0567.7-2016	ヘルスケア製品の無菌処理 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](#)

© 2023 Japanese Standards Association. All Rights Reserved.

[「消毒技術・機器標準化及び業界標準の検証に関する国家技術委員会の2019年度年次総会が開催」](#)

• 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 VDmaxSD
- 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

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

- 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バ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 バイオセーフティ性能要件
- 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ベーパーリリースバルブ
- 加圧蒸気滅菌装置用シーリングガスケット
- 加圧蒸気滅菌装置用トラップ
- カセット式蒸気滅菌器
- 蒸気透過試験用プロセスチャレンジ装置及びインジケータシステムに関する技術的要求事項
- 医療用オゾン殺菌装置
- 洗浄消毒器 超音波洗浄の要件とテスト
- 煮沸消毒器
- 滅菌用参加エチレン液化ガス
- 洗浄・消毒効果の微生物学的検証方法

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」](#)、[Japanese Standards Institute「Japanese Standards Information System」](#)、[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バ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 バイオセーフティ性能要件
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ベーパーリリースバルブ
YY/T 0157-2013	加圧蒸気滅菌装置用スプリング式ベーパーリリースバルブ
YY/T 0158-2005	加圧蒸気滅菌装置用シーリングガスケット
YY/T 0158-2013	加圧蒸気滅菌装置用シーリングガスケット
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	煮沸消毒器
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

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。

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ー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寒天培地およびブロスの許容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)組織の試験前処理に関する規格-第1部:単離RNA	GB/T 42216.1-2022
ISO 20166-2:2018	体外診断用医薬品分子検査-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	体外診断用医薬品分子検査-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	体外診断用医薬品分子検査-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:感染症に与え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ブロ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器の性能評価-第2部:基準ブロス微量希釈法に対する抗菌薬感受性試験器の性能評価	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

- 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-感染症に与える酵母菌に対する抗菌剤のin vitro活性を試験するためのブロス微量希釈標準法
- 公衆衛生上の危機における体外診断用医療機器に関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-感染症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:感染症に与え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

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

- 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)

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物質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	糖化ヘモグロビン分析装置
YY/T 1251-2014	赤血球沈降速度測定装置
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ケンサー
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プラー
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	アンチトロンピン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	トリグリセライドアッセイキット(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	尿素アッセイキット(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(バナジン酸酸化法)
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	ヒトマイクログビルスB19 IgG抗体測定キット
YY/T 1237-2014	トキソプラズマ・ゴンディ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)

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な要求事項

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	バイオバンク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:シーケンシングデータの品質評価
ISO/AWI 20397-3	バイオテクノロジー - 超並列シーケンシング - ート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 - 臍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

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発される」](#)

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パの定量 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	サンガーマソッドシークエ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、カシミヤ、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	光エリプ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・スポットターの技術要件	
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	ビフィ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きこうとするもので、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。



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。




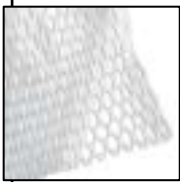
(原材料は、牛、豚、その他。用途は、軟組織修復、硬膜修復、創傷治癒、心臓修復、心膜修復、血管修復・再建を想定)

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。

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、手術用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、メド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。

製品と実例の紹介


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、日本では富士フィ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、靭帯、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、骨誘導性骨基質である、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】 靭帯再建用の 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)

国・地域別の状況

中国



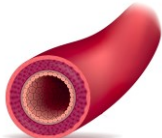
□ 脱細胞化組織関連企業の動向(4/5)

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	<p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p>
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	<p>【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。</p> <p>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。</p>

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支援ソフトの開発、製造販売を行っている。
領博生物 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。

脱細胞化組織を使った製品

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

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、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
Stractive	LifeCell Corp.	米国	ブタ真皮	軟組織補綴

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
Elemax 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
Lyoplant	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	靭帯
Matrix IQ Dermis	Tissue Regenix	英国	ヒト真皮	軟組織補綴

脱細胞化組織を使った製品

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、真質、pADM	江苏优创生物医学科技	中国	ブタ真皮	軟組織補綴
脱細胞異体真皮基质 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
人工血管	領博生物 LEADBIO TECH	中国	不明	血管

 米国
台湾
日本

□ 脱細胞化組織を使った主な製品(細胞培養用途のもの)

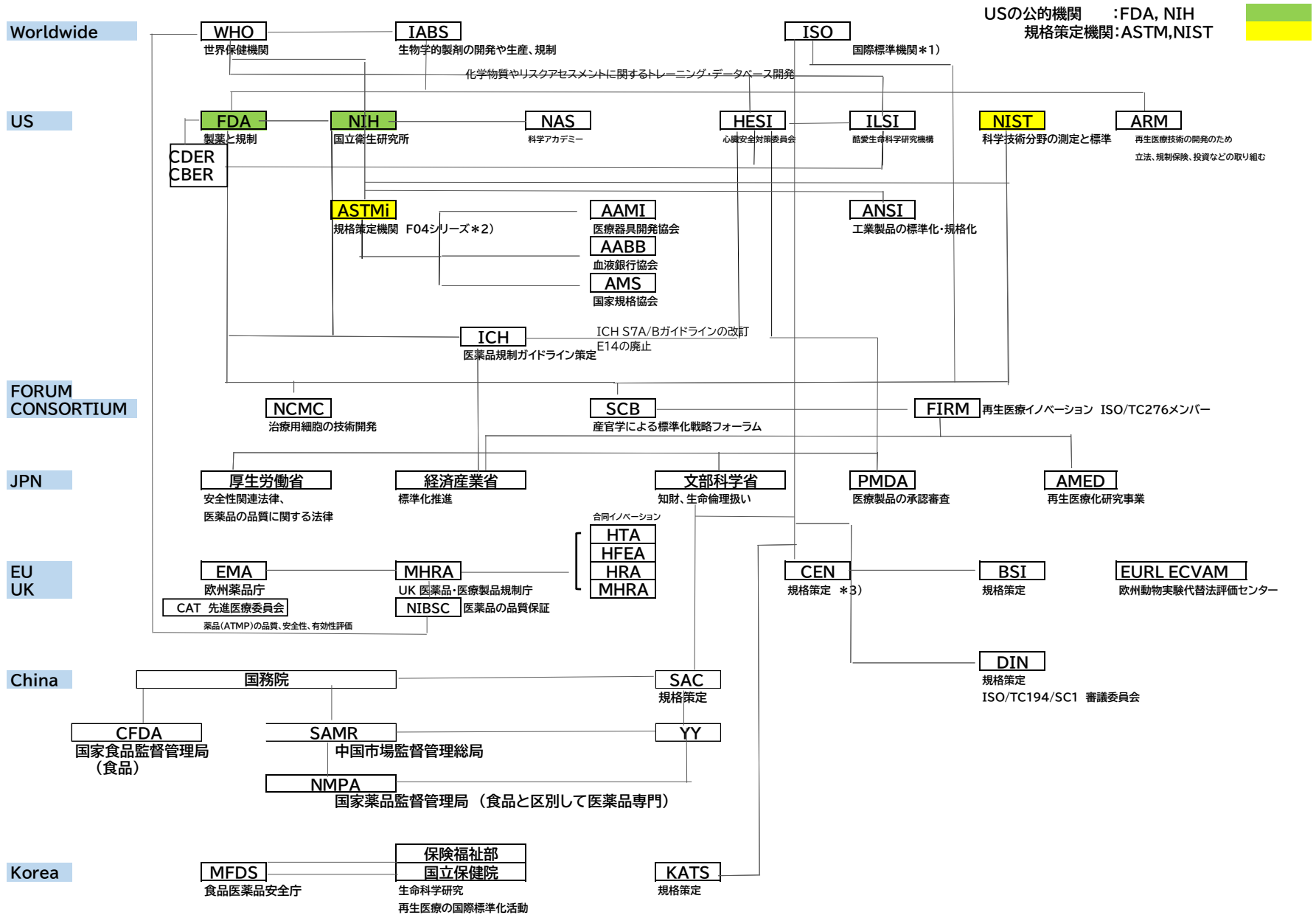
商品名	メーカー	製造国	由来	治療適応部位
コラーゲンスポンジハニカム	高研	日本	ウシのコラーゲン	細胞培養
メドジェル II (PET繊維補強コラーゲンスポンジ)	メドジェル	日本	不明	細胞培養
Geltex Matrix	Thermo Fischer Scientific	米国	マウスのガン細胞	細胞培養
SpherTantrix	Tantti	台湾	不明	細胞培養
Tissue-Specific ECMs (Bone ECMなど)	Xylyx Bio	米国	ブタ肝臓	細胞培養

脱細胞化組織を使った製品

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	自分の骨髄	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
JACC(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	AESULAP 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	自分の骨髄液	表皮
ステミラック注	ニプロ	日本	自分の骨髄液	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
ベペルミノゲンペルプラスミド(コラテジェン 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_abepravovec 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 リソカブタゲンマラルユーセル 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
teserpaturev テセルパツレブ 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
Tcelna, OPX-212	Opexa Therapeutics (Acer Therapeutics)	韓国	ヒト細胞	皮膚



*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

*2): 標準化に関する議論内容
 ・F04.41: Classification and Terminology for TEMPs
 ・F04.43: Cells and Tissue Engineered Constructs for TEMPs
 ・F04.44: Assessment for TEMPs
 ・F04.45: Adventitious Agents Safely
 ・F04.46: Cell Signaling Biosensor, Biomaker,
 ・F04.93: US TAG ISO/TC150 - Implants for Surgery

*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

巻末参考スライド：脱細胞化組織 関連規格

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ィ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、または生産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、ウィルス、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鉱物ベースのスカ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鉱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カ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	プロトン核磁気共鳴(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、高解像度プロトン核磁気共鳴(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	腱および靭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 腱や靭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、フレームワークおよび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绵状脳症(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に、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及び表示に関する要求事項を規定している。 ISO 15193:2009 は、微量又は有量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		体外診断用医療機器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、微量または有量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、原薬の品質および純度が、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およ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参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用することができる。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-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、依頼者および試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-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-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に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 独立行政法人 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。体外診断用医薬品等、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 独立行政法人 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 独立行政法人 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である。その目的は、科学的・倫理的な有効性を高めること
ASTM国際標準化機構	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 - 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とも考えられる。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標準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国際標準化機構	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・環境リポトリ学会	ISBER Best Practices for Repositories (Fourth Edition) ISBR リポ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国際標準化機構	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。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法の資料である。
ASTM国際標準化機構	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り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ー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(0.05µm)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国際標準化機構	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である。
ASTM国際標準化機構	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マイクロメートルマイコプラズマ・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) 特定のカテゴリに合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。



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事案をもとに適切な専門家にご相談ください。

2023年3月28日

理工学術院
岩崎 清隆 殿

早稲田大学利益相反マネジメント委員会委員長

2022年度厚生労働科学研究に関する利益相反審査結果通知書

貴殿から報告がありました厚生労働科学研究に関する利益相反について、本委員会における審査の結果を下記のとおり通知いたします。

記

1. 研究課題名（研究者区分）

「医療機器（安全性と宇の評価法）に関する国際標準化」（研究分担者）

2. 審査結果

問題なし。

3. 理由

「産学官連携活動等に伴う受入れなし」、「研究関連企業等との経済的利益関係なし」との報告書提出による。

4. 留意事項

- ・2022年度中に新たに上記研究課題に係る産学官連携活動等（＝共同研究、受託研究ほか）を行う場合で、一つの企業・団体から年額200万円を超える受入れが生じたとき、または、研究関連企業等からの経済的利益関係（一企業・一団体で年間100万円超の報酬の受入れ、株式の保有、融資・保証の受入れ等）が生じたときは、速やかに本委員会事務局へご報告ください。
- ・他に上記研究課題に係る利益相反について懸念される事項があるときは、本委員会事務局へご相談ください。

以上

※利益相反マネジメント委員会事務局（研究推進部研究マネジメント課内）

Email:riekisouhan@list.waseda.jp Tel 03-5272-4652（内線 79-2105）

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大津 欣也

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業

2. 研究課題名 医療機器（安全性等の評価方法）に関する国際標準化

3. 研究者名（所属部署・職名） 生体医工学部・部長

（氏名・フリガナ） 山岡 哲二・ヤマオカ テツジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



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。

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)

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 = 1x(2+(3x4)+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

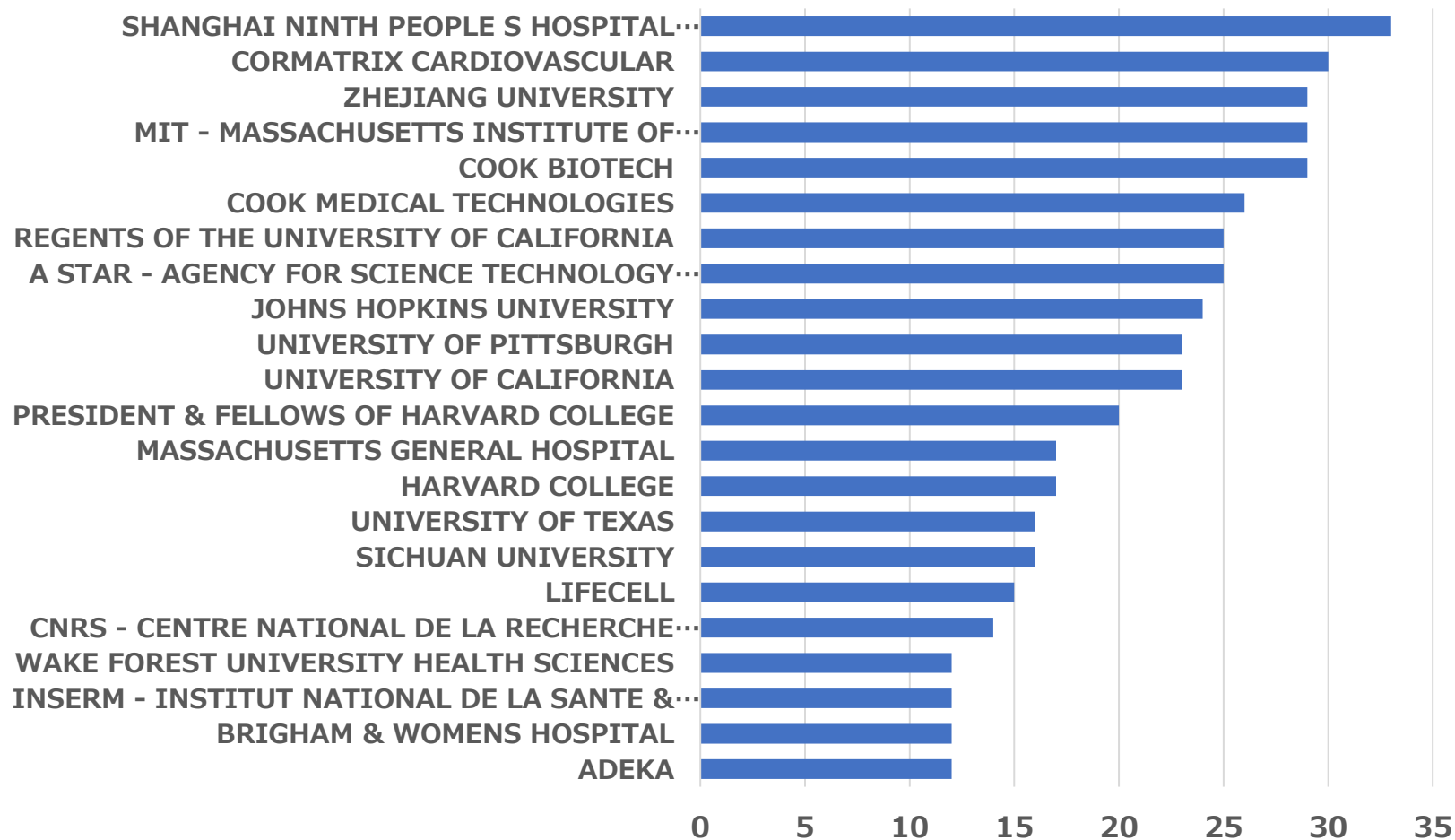


脱細胞化組織に関する特許出願件数は、2013年以降増加傾向を示し、近年まで継続的に年々増加傾向を示している。近年のトレンドとなっている技術の一つと考えられる。

3. 特許調査結果

出願人ランキング

出願人別出願件数ランキング



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応答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 ³⁻¹⁰
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

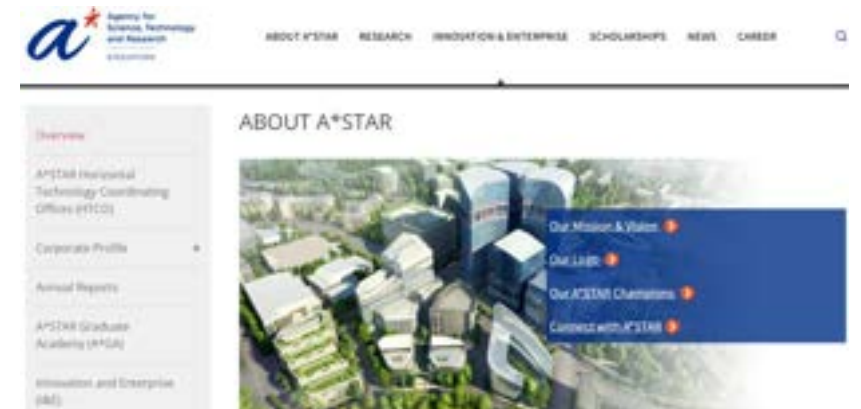
※ A STAR - AGENCY FOR SCIENCE TECHNOLOGY & RESEARCH

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

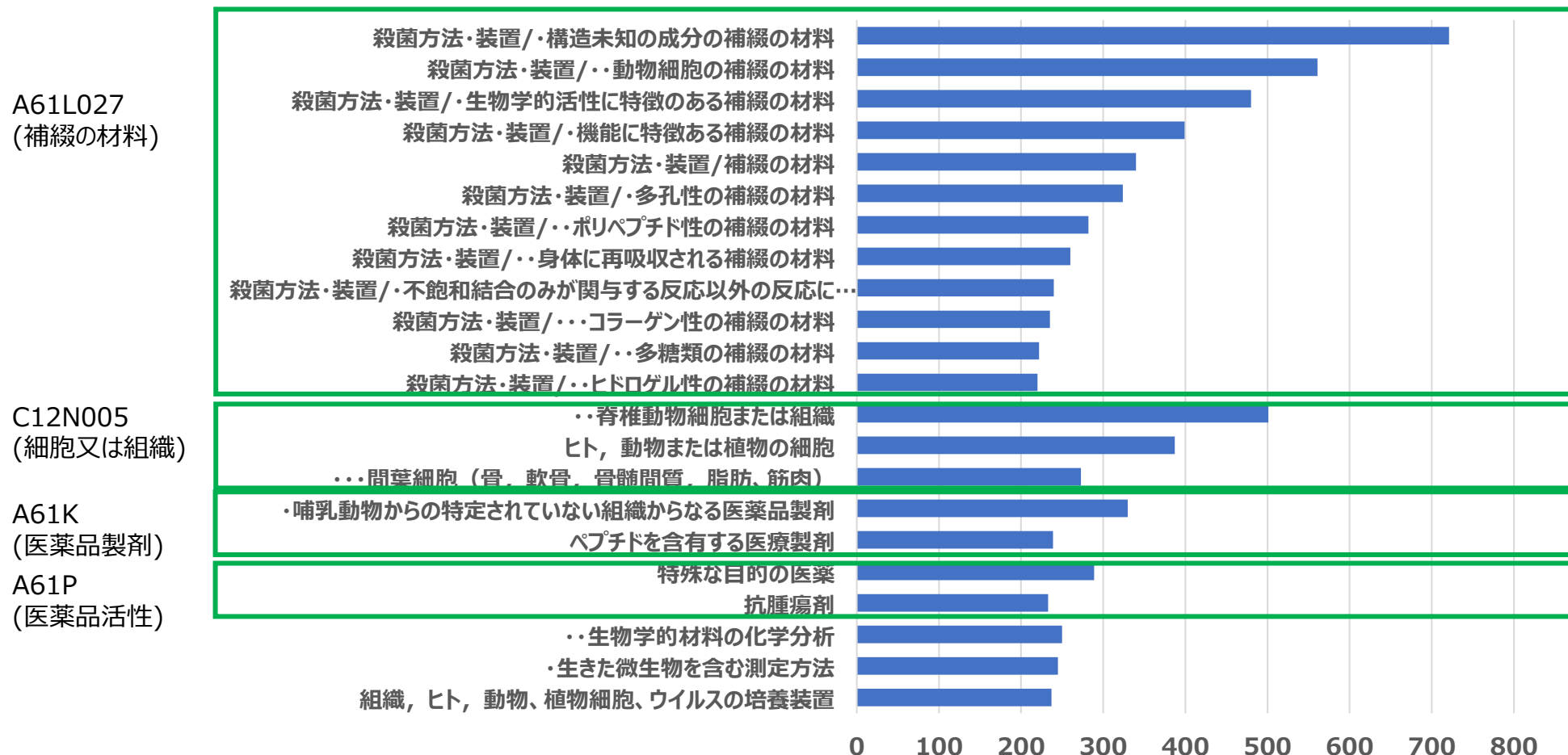
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
SHANGHAI NINTH PEOPLE S HOSPITAL AFFILIATED TO SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE	0	0	0	0	3	0	0	0	1	1	1	2	3	1	0	1	8	6	2	4	0
CORMATRIX CARDIOVASCULAR	0	0	1	0	2	0	0	1	1	3	5	9	3	0	1	3	1	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 SANTE & DE LA RECHERCHE MEDICALE	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（医薬製剤）、A61P（医薬活性）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の材料	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/・動物細胞の補綴の材料	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の材料	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の材料	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/補綴の材料	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/・多孔性の補綴の材料	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の材料	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の材料	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の材料	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療製剤	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の材料	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。

3. 特許調査結果

出願人IPCマトリクス

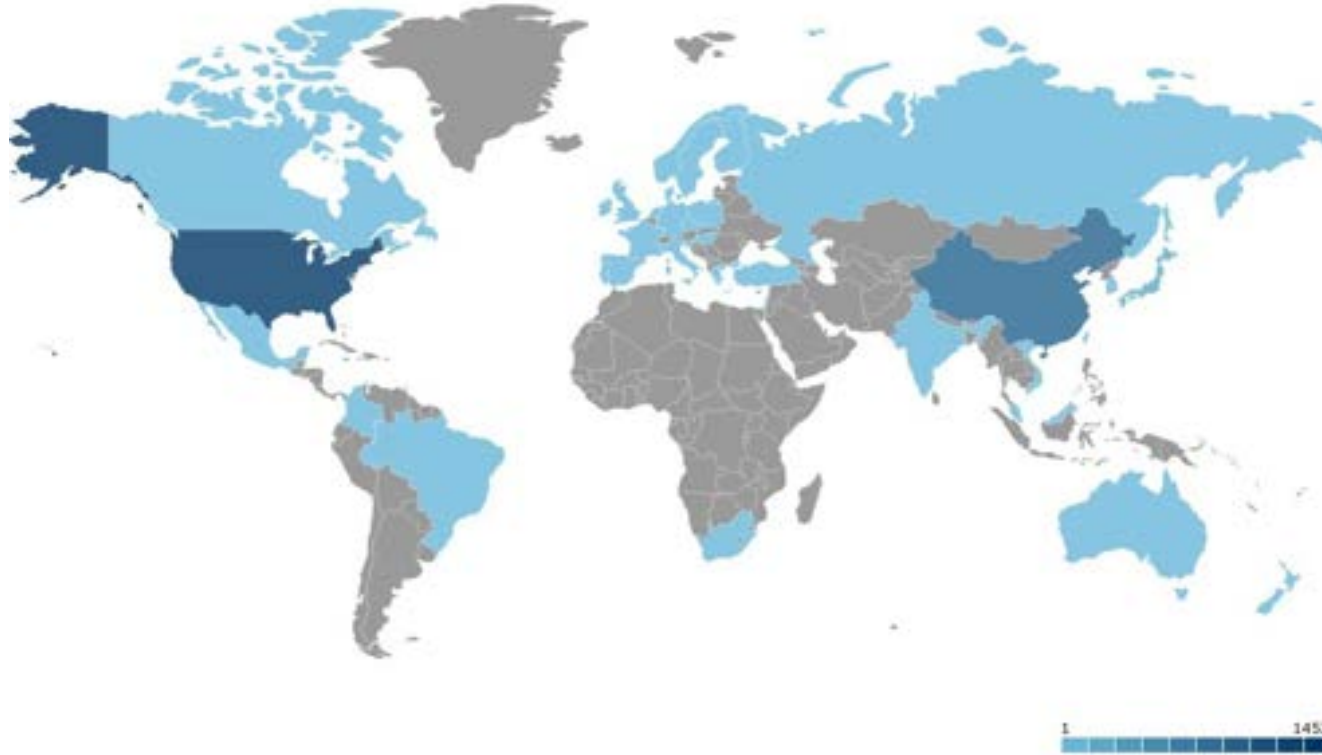
	A61L027:補綴材料										C12N005:ヒト、動物、植物の細胞			A61K:医薬品の製剤		A61P:医薬品の治療活性		G01N-033/50	C12Q-001/02	C12M-003/00
	A61L-027/36	A61L-027/38	A61L-027/54	A61L-027/50	A61L-027/00	A61L-027/56	A61L-027/22	A61L-027/58	A61L-027/18	A61L-027/24	C12N-005/71	C12N-005/00	C12N-005/77	A61K-035/12	A61K-038/00	A61P-043/00	A61P-035/00			
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イヤーは主にA61L27(補綴材料)に関する出願が多かった。

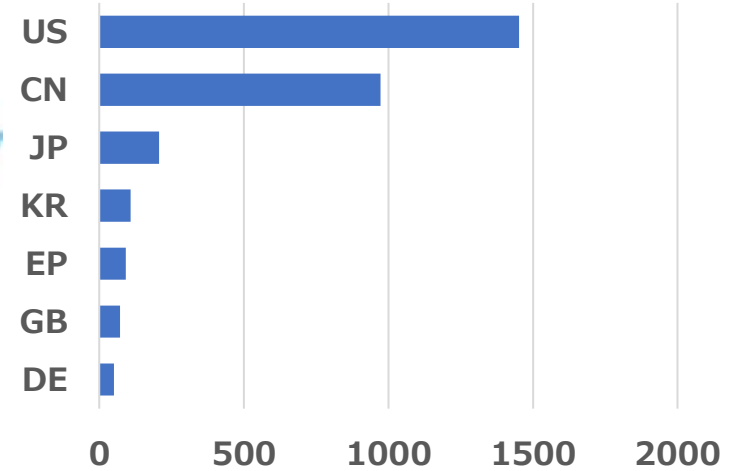
3. 特許調査結果

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)



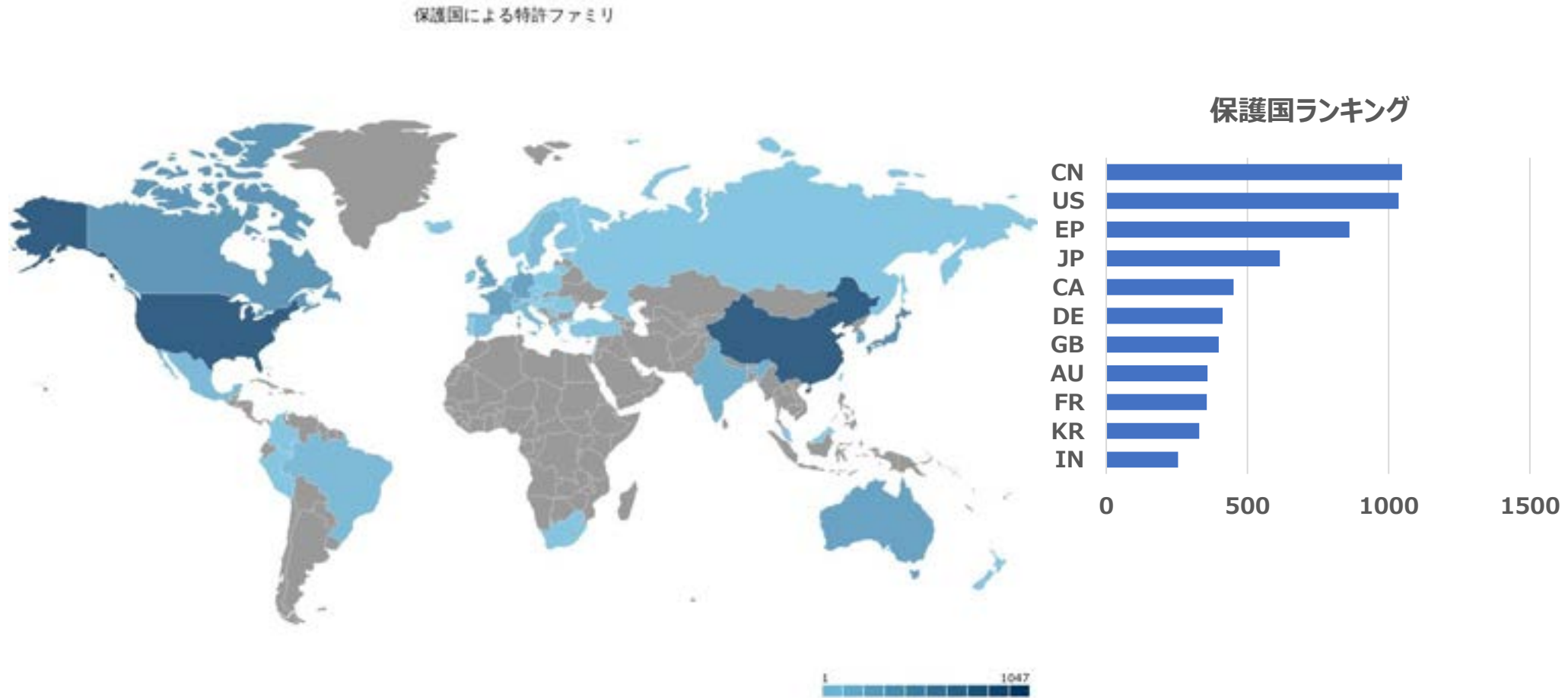
最初の優先国



最初の優先国は、出願人の国籍を反映すると考えられる。
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

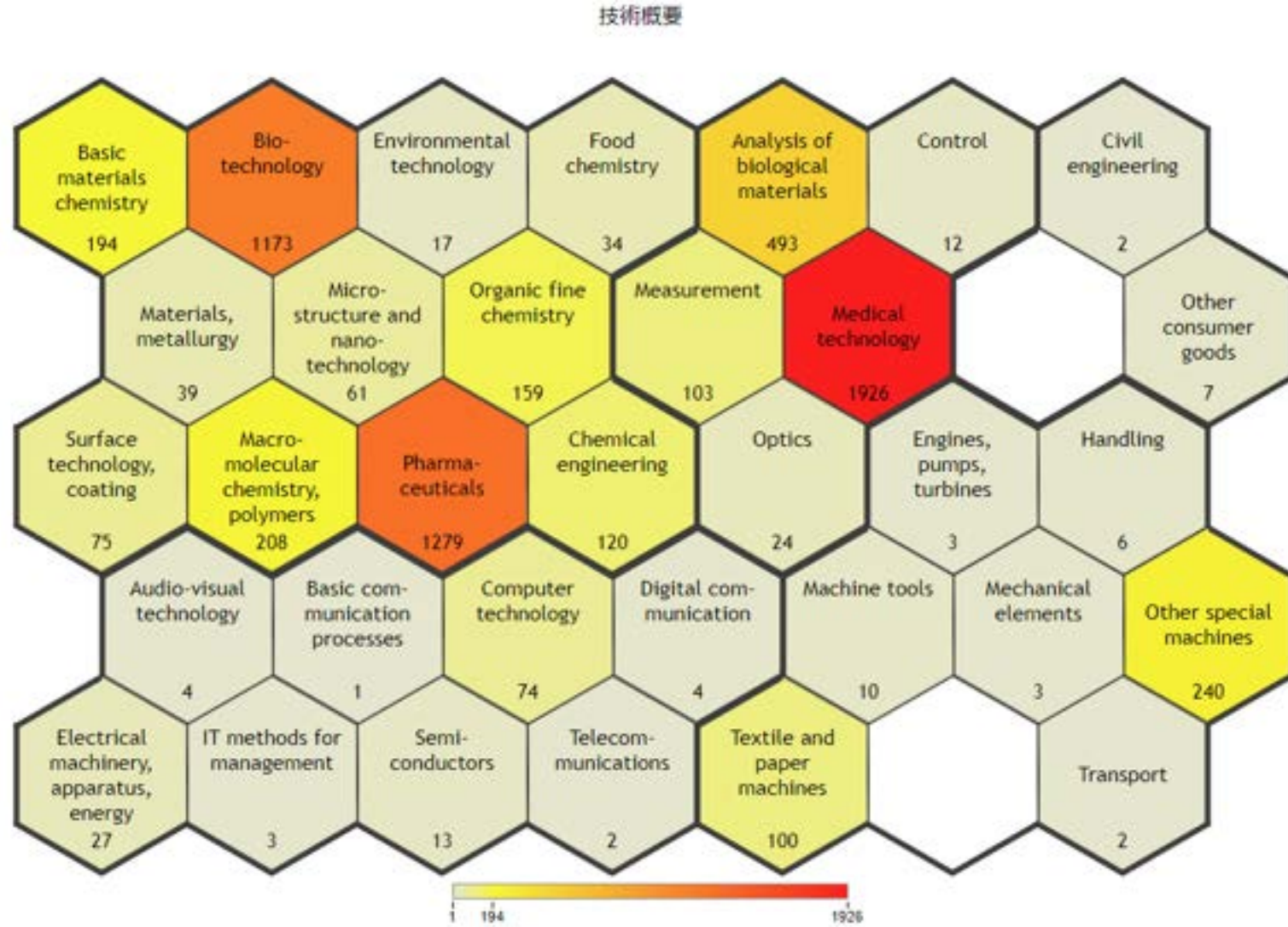
保護国の世界地図



保護国は特許が活着ている国であり、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)、

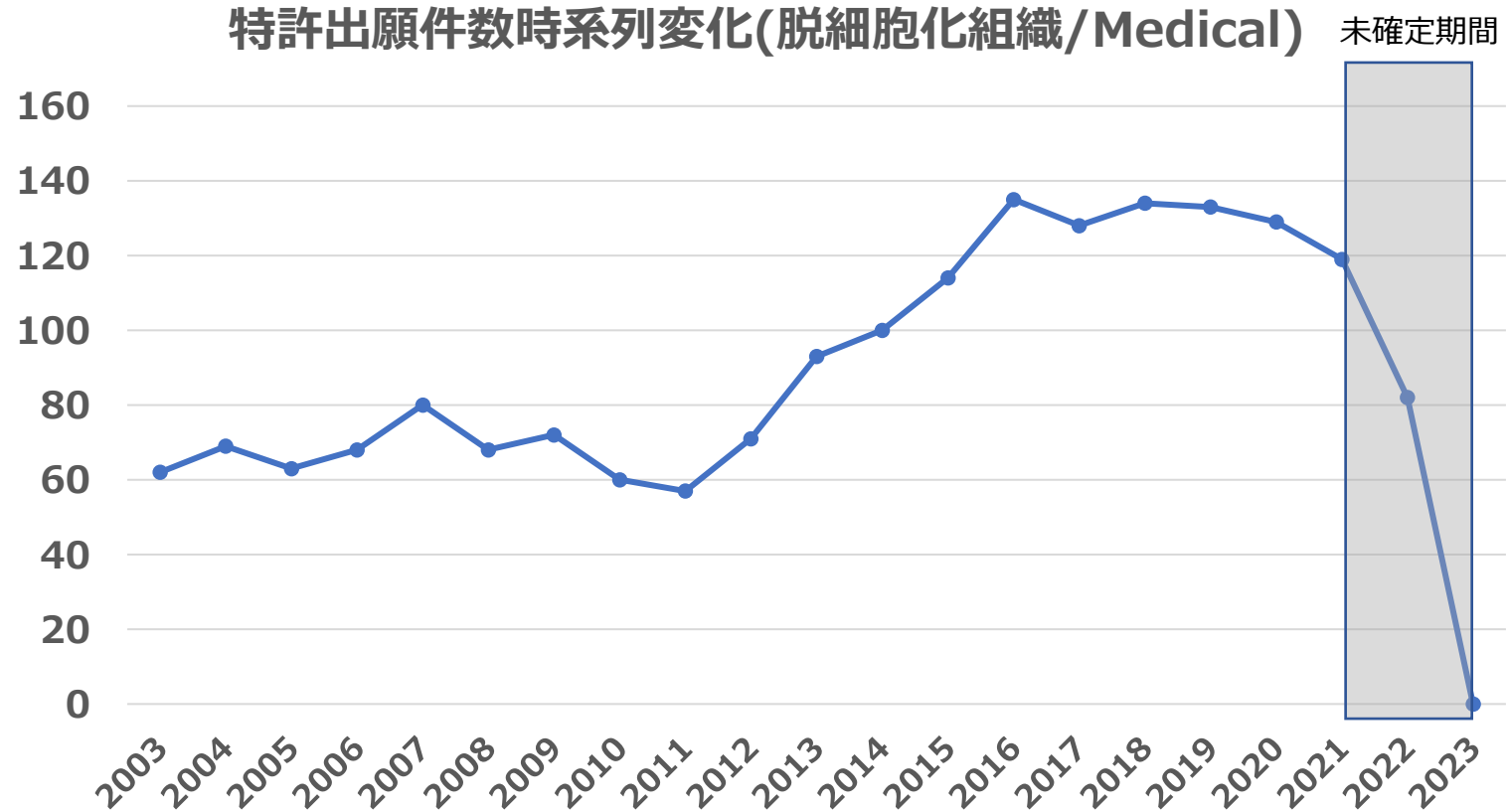
注2) 使用データベース Orbit intelligence (Questel)

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

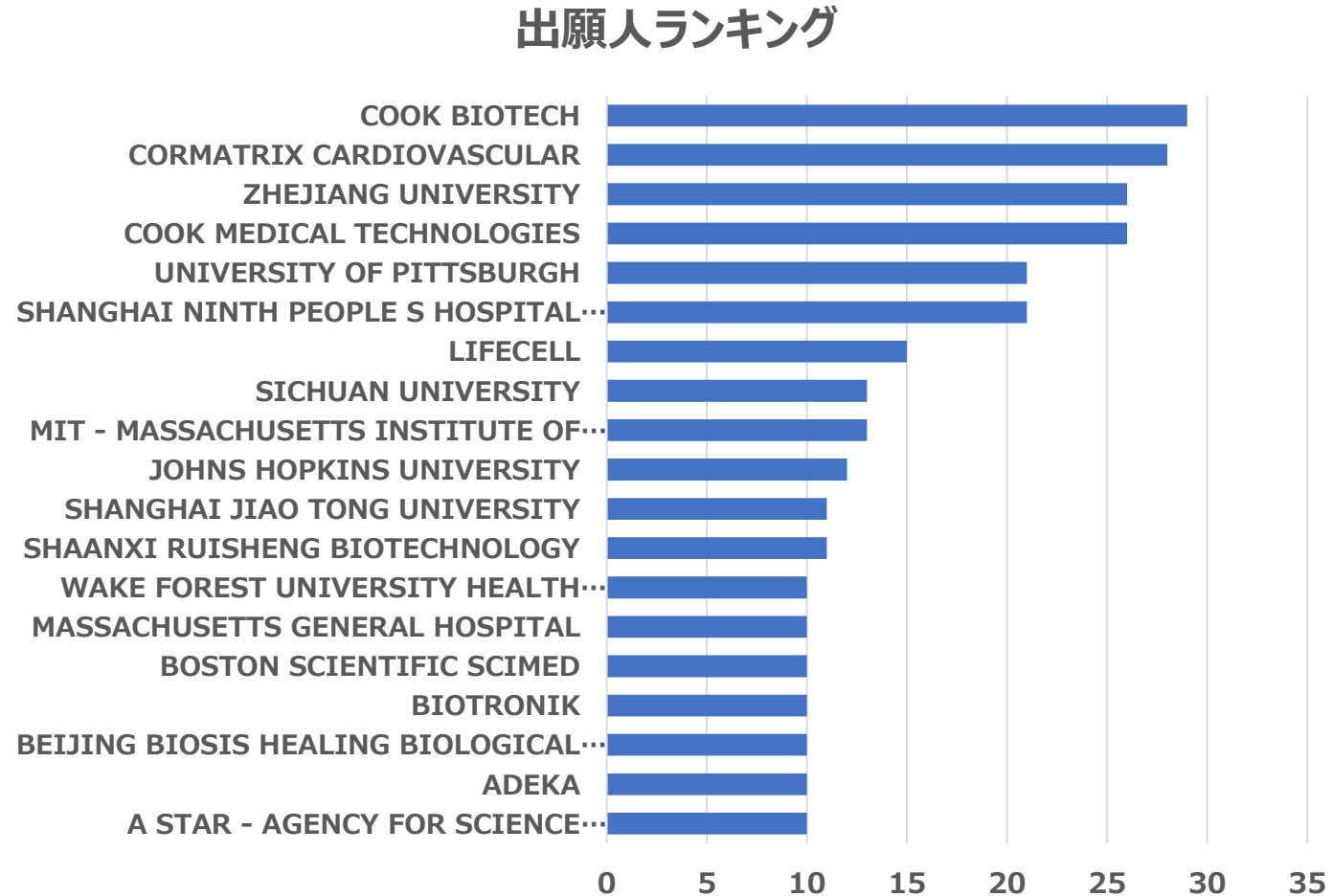
特許出願件数の経時的変化



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

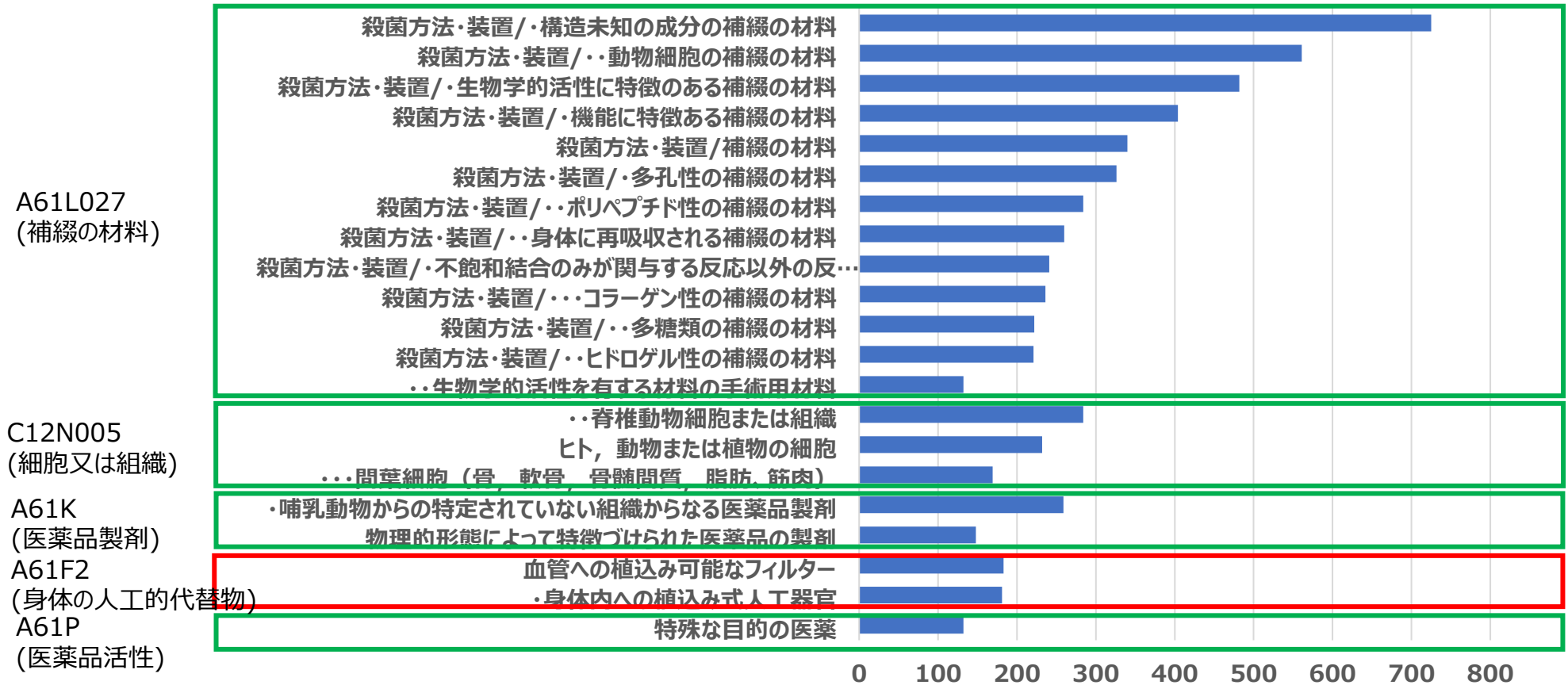
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
COOK BIOTECH	0	2	1	7	1	2	3	1	2	1	2	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
CORMATRIX CARDIOVASCULAR	0	0	1	0	2	0	0	1	1	3	4	8	3	0	1	3	1	0	0	0	0
COOK MEDICAL TECHNOLOGIES	1	3	7	2	1	1	2	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
ZHEJIANG 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 RUISENG 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

C12N005:ヒト、動物、植物の細胞

A61K:医薬品の製剤

A61F:身体的人工的代替物

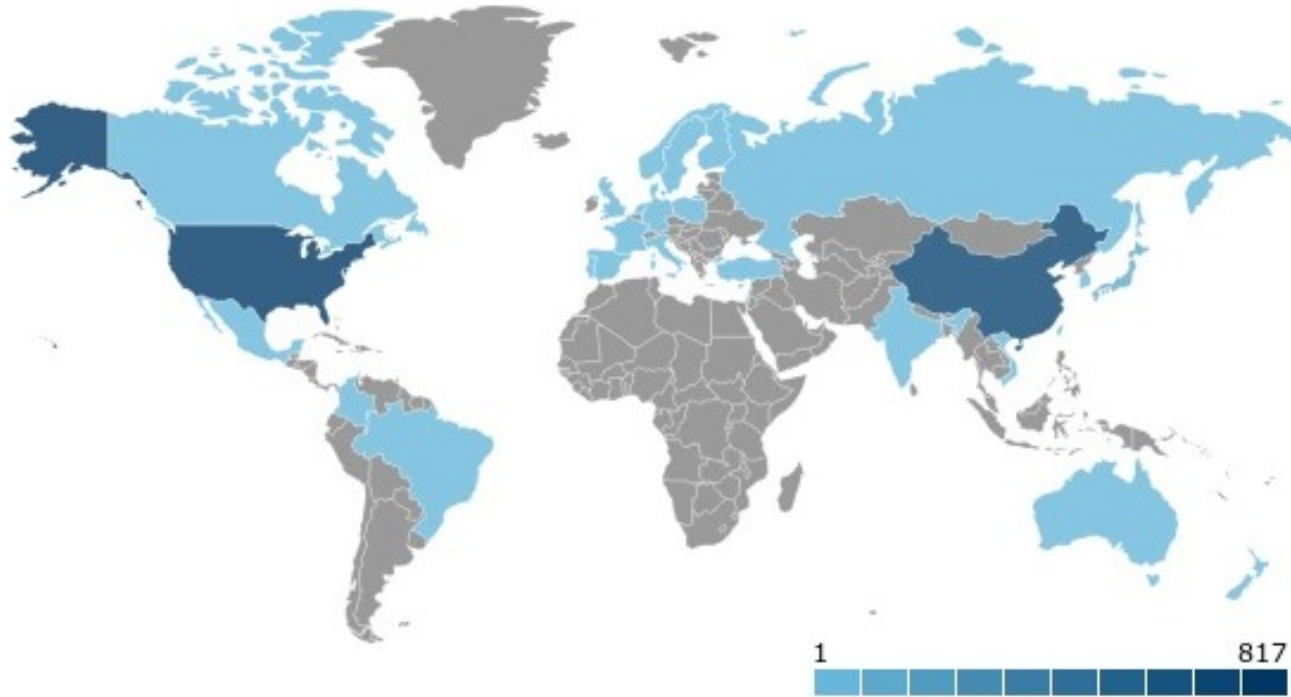
	A61L-027/36	A61L-027/38	A61L-027/54	A61L-027/50	A61L-027/00	A61L-027/56	A61L-027/22	A61L-027/58	A61L-027/18	A61L-027/24	A61L-027/20	A61L-027/52	C12N-005/07	C12N-005/00	C12N-005/07	A61K-035/12	A61K-009/00	A61F-002/00	A61F-002/02	A61L-031/16
COOK BIOTECH	20	6	3	7	9	4	1	4	0	7	1	0	2	4	1	2	2	5	8	1
CORMATRIX 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 PEOPLES 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 RUI SHENG 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イヤーは、A61L27(補綴材料)に関する出願を多く行っていた。

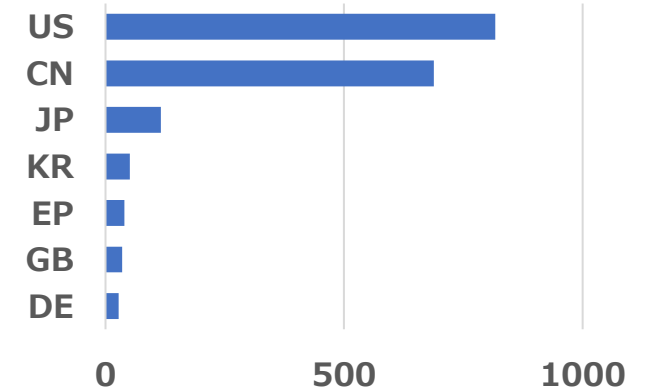
3. 特許調査結果

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)



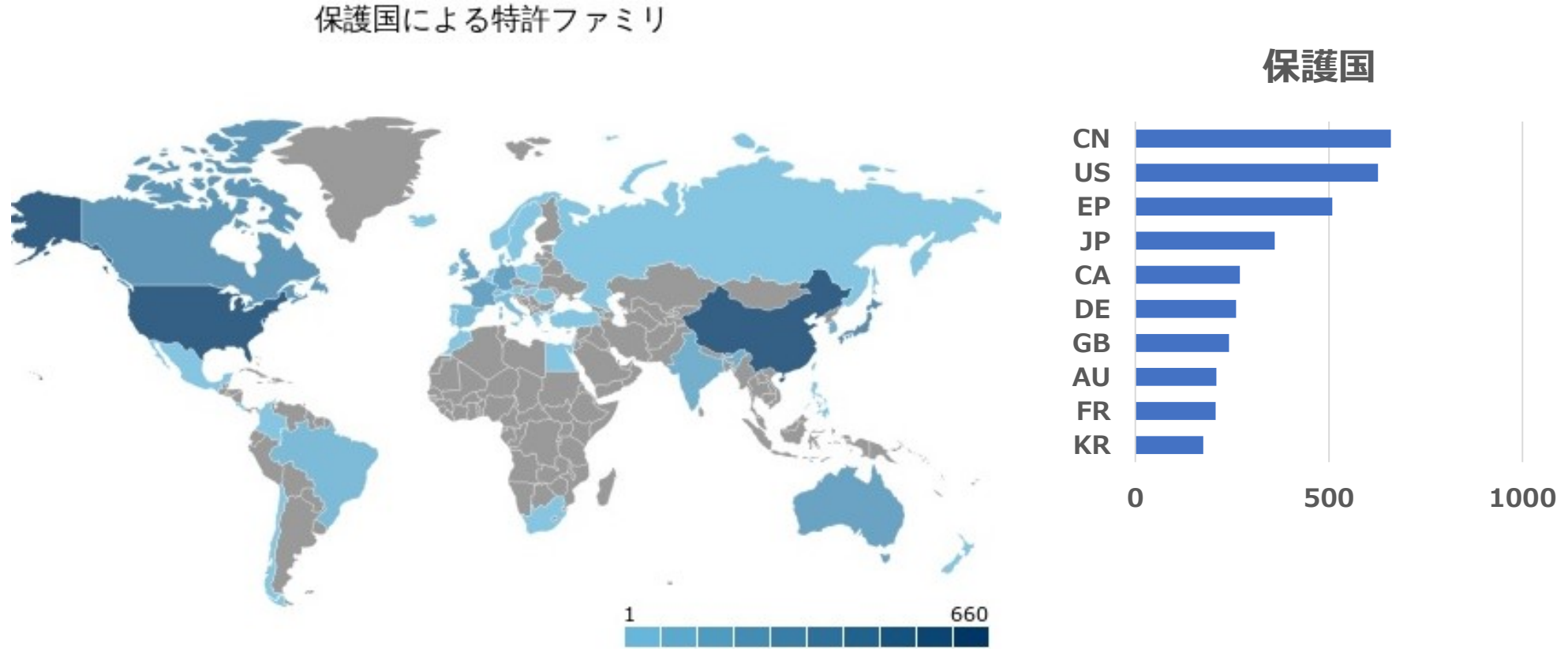
最初の優先国



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

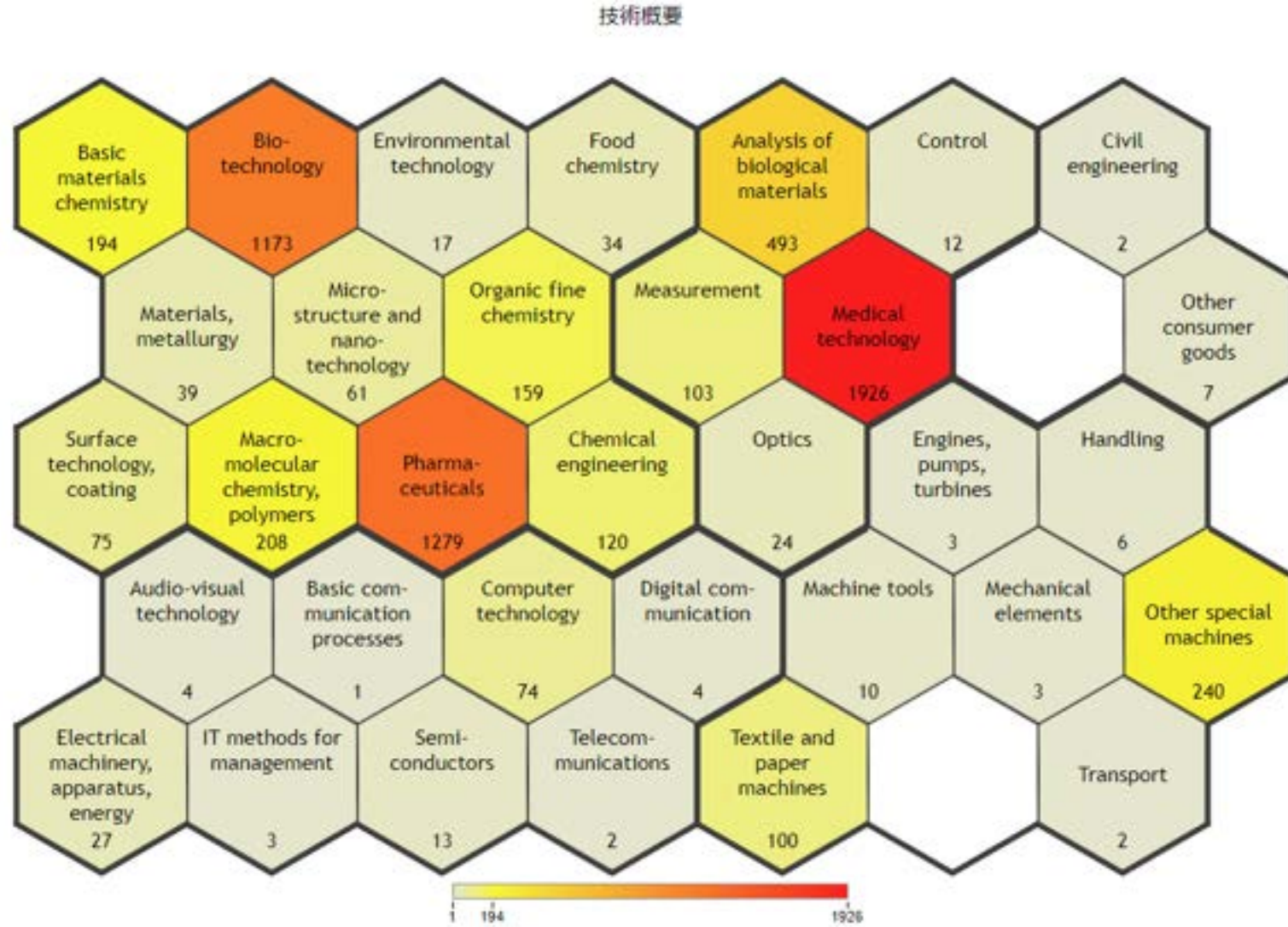
保護国の世界地図



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)

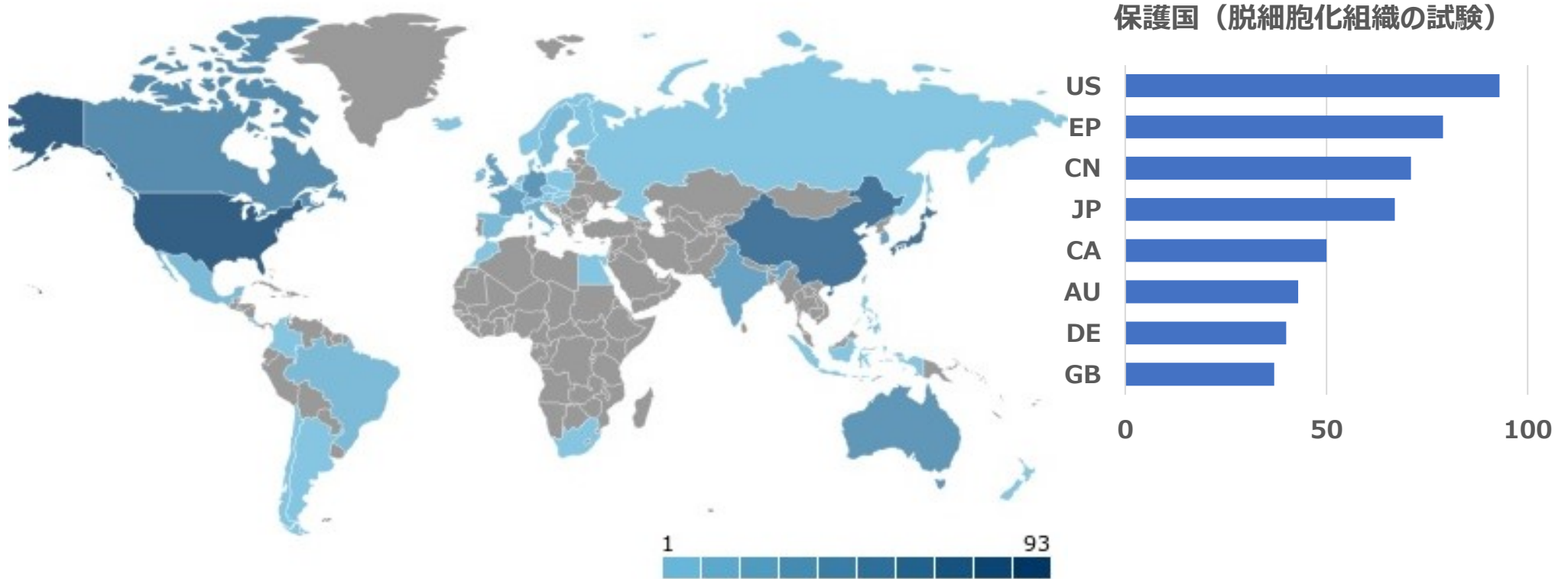


最初の優先国は、出願人の国籍を反映すると考えられる。脱細胞化組織の試験に係る最初の優先国は、ほぼ、米国、中国で占められていた。

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



保護国は特許が活着している国であり、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。

書誌事項	
特許権者	ライフセル コーポレーション
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。

請求項
<p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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有する、請求項1～3のいずれかに記載の組織製品。</p> <p>【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有する、請求項1～3のいずれかに記載の組織製品。</p>

書誌事項	
特許権者	LifeCell Corporation (US)
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薄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薄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。

請求項

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.

3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	LifeCell Corporation (US)
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

請求項

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.

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

3. 特許調査結果

書誌事項	
特許権者	LifeCell Corporation (US)
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。

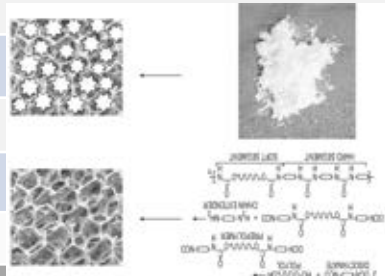
請求項1：分離された組織を接近させる方法であって、2つ以上の分離された組織面の間の空間に無細胞組織マトリックスを移植することを含み、無細胞組織マトリックスは脱細胞化組織の細胞外マトリックスを含む方法。

請求項

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.

・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

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。

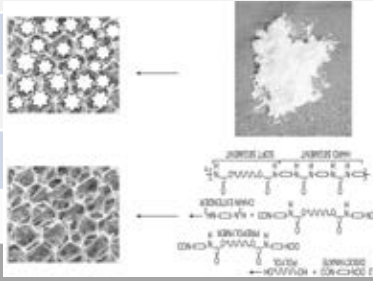
ファイラー材料は、硬組織または軟組織の空隙に係る複雑な肛門瘻の修復などの組織の治療に使用でき、インビボでそのような空隙の不規則なまたは未知の形状に適合し、それに適合することができる。

上記のファイラ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、臨床的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.

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ました。/NHSカップリング。t y r H A を沈殿または透析によって精製し、次いで凍結乾燥し、P B S 緩衝液に再溶解して、2 5 m g / m L 濃度の溶液を得た。次いで、5 U / m L の西洋ワサビペルオキシダーゼ (H R P) を t y r H A / P B S 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. 0 1 %の過酸化水素 (1 2 0 μ L の H 2 O) と接触させた。1 m L 当たり 2 個の t y r H A) 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.

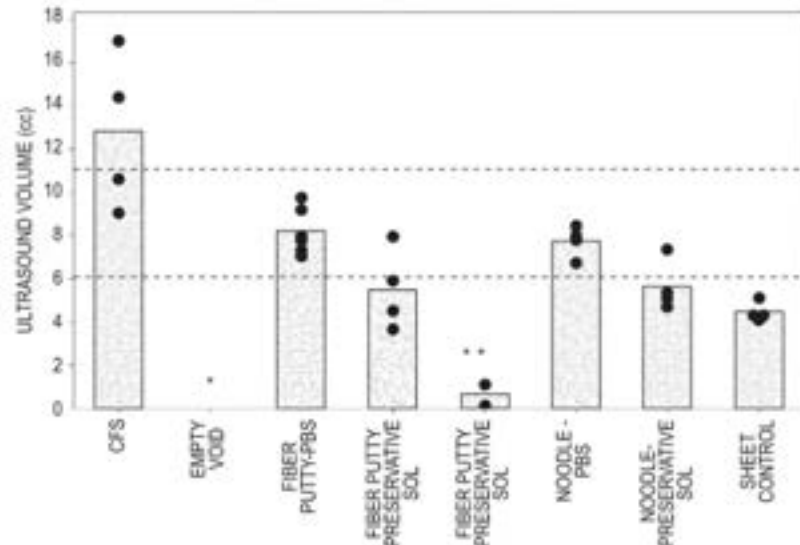
3. 特許調査結果

書誌事項	
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

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。



請求項

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.

書誌事項	
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

(続き)

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、一緒に丸めたときに凝集し、より長い「繊維」を形成する傾向があった。

3. 特許調査結果

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

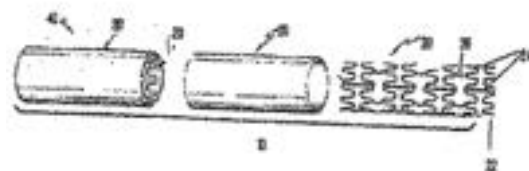
概要

【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マソイド状フープ部材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



請求項

- 【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4mmである、請求項1に記載の医療器具

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ECM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ECM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、SIS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）ECM材料からなり得る。

【0094】 好ましくは、1997年8月22日に提出され、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日に提出され、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、ECM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】 ECM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ECM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。ECM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日に提出された（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もできる。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あたる少なくとも約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もよい。生理活性材料を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離することができる。生理活性材料が多孔質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。

3. 特許調査結果

書誌事項	
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
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	

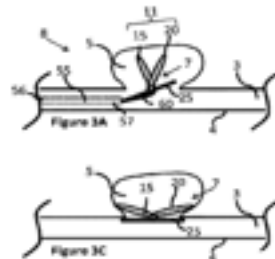
【0002】本発明は、概して、**血管異常の塞栓に使用される方法および装置**の分野に関する。より詳細には、本発明は、**動脈瘤の治療に使用される閉塞クリップ**に関する。

【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。



請求項

【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畳み状態**と、前記フレームが前記血管と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一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一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バンドとの群から選択された少なくとも一つをさらに備える、請求項1に記載の閉塞クリップ。

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(身体の人工的代替物)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、主要プレイヤーである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。

