

平成17年度戦略的技術開発委託費  
医療機器ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)

事業報告書

平成18年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

## 序

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

新しい医療機器が製品として医療現場で使われていくためには、医療機器の技術シーズ開発だけでなく、並行して医療機器の評価・審査基準の策定が必要である。すなわち、医療機器の性能をどのようにして評価するのか、医療機器の耐久性や安全性の評価をどのようにするのか、といったことを客観的に評価する技術及び指標を確立することが不可欠である。これによって、研究開発の指針と事業の経済見通しを明確化できるとともに、安心して製品を世に送り出すことが可能となる。この意味で、医療機器開発ガイドラインの策定は、いま医療機器産業振興になくてはならない事業である。

平成 15 年 3 月に厚生労働省 医療機器産業ビジョンが策定され、平成 15 年から平成 17 年にかけて改正薬事法が順次施行され、平成 16 年 4 月には、(独) 医薬品医療機器総合機構も発足した。本年、経済産業省による「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」及び厚生労働省による「次世代医療機器評価指標検討会」との合同検討会が開催され、そこでガイドライン検討対象 5 分野が選定されたことは、歴史的事業とあって過言ではない。

(独) 産業技術総合研究所では、経済産業省より医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業を受託し、上記の選定分野に関して、ガイドライン作成のための実務委員会を構成し、分野ごとに事務局担当者を定めて、関連の医学系・工学系学会及び関連企業からの専門家を中心としたワーキンググループ等の運営により、医療機器開発における評価指標ガイドライン作成のための問題点の抽出と討議を行った。また、諸外国における医療機器に関する標準やガイドラインの調査を実施した。

その成果としての本報告書が、医療機器産業の活性化につながる一助になれば幸いである。

平成 18 年 3 月

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



## 目 次

I. 事業目的 .....	1
II. 事業の背景 .....	3
III. 事業内容 .....	5
IV. 実施体制 .....	7
V. 事業成果 .....	9
V-1 ナビゲーション医療分野（手術ロボット） .....	10
V-2 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）.....	25
V-3 体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム） .....	32
V-4 再生医療分野（心筋シート） .....	43
V-5 リポソーム等のデリバリーシステム分野 .....	59
VI. 事業の評価と今後への課題 .....	71
VII. 参考資料 .....	74



## I. 事業目的

我が国の医療機器産業はここ十年来、輸入超過の状態にあり、産業界は新技術開発への機運が乏しい。新規開発する技術が革新的であればあるほど、事業者にとって試験内容や審査期間を事前に予測することが困難となり、産業の発展に歯止めをかけている。これにはさまざまな原因があろうが、高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、開発の迅速化と薬事審査の迅速化と保険収載の迅速化を、バランスよく推進する仕組みが必要である。

このため、経済産業省では、厚生労働省と共同で、次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会を開催し、審査開始前に評価指標や審査基準を定めた技術評価ガイドラインを策定することになった。合同検討会は下記日程及び議事内容で開催された。

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

- 厚生労働省：審査の迅速化の観点
- 経済産業省：開発の迅速化の観点

第一回合同検討会：平成17年8月4日

- ・各検討会の設置趣旨について
- ・評価指標ガイドラインについて
- ・評価ガイドライン設定の対象候補について

第二回合同検討会：平成17年9月13日

- ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
- ・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について

第三回合同検討会：平成18年3月16日

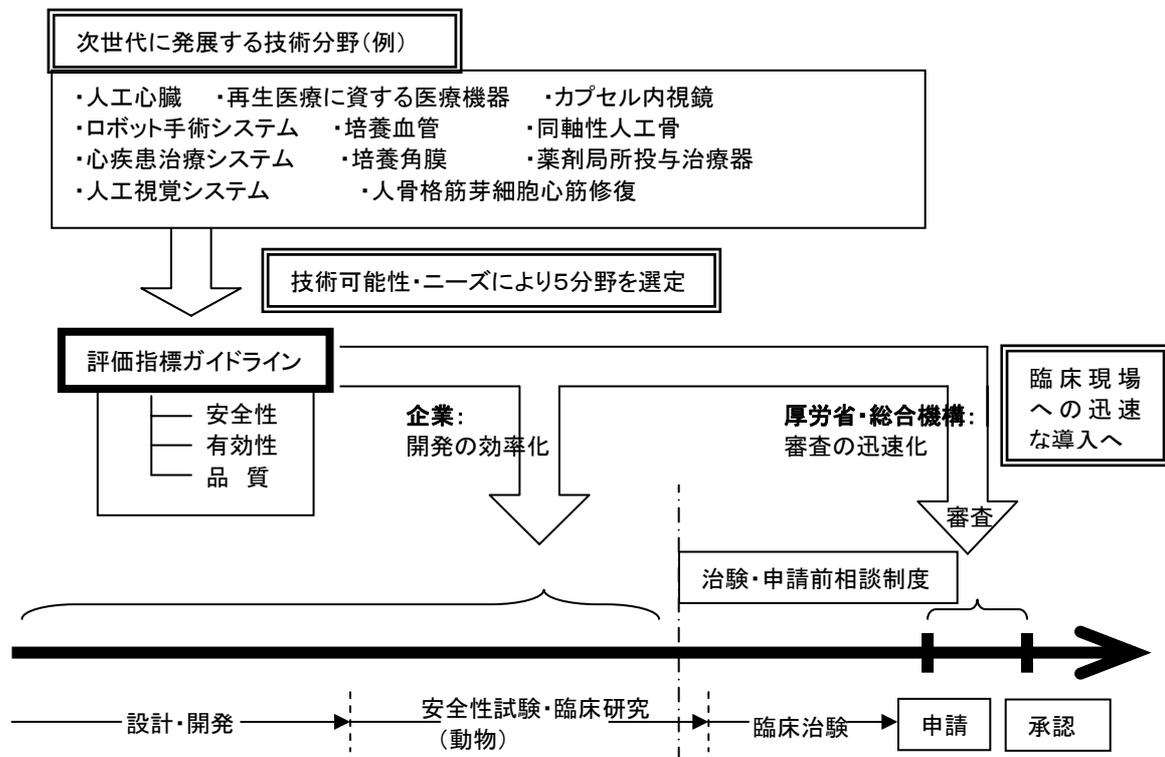
- ・各WGでの検討状況報告について

課題としては、下記のような次世代技術分野のうちから、上記合同検討会で選定された5分野、すなわち

- ・ ナビゲーション医療
- ・ 体内埋め込み型材料
- ・ 体内埋め込み型能動型機器
- ・ 再生医療
- ・ リポソーム等のデリバリーシステム

を取り上げ、そのための調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援・実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち審査までの開発の迅速化について、ガイドラインを検討するものである。

### 次世代医療機器評価指標ガイドラインの整備



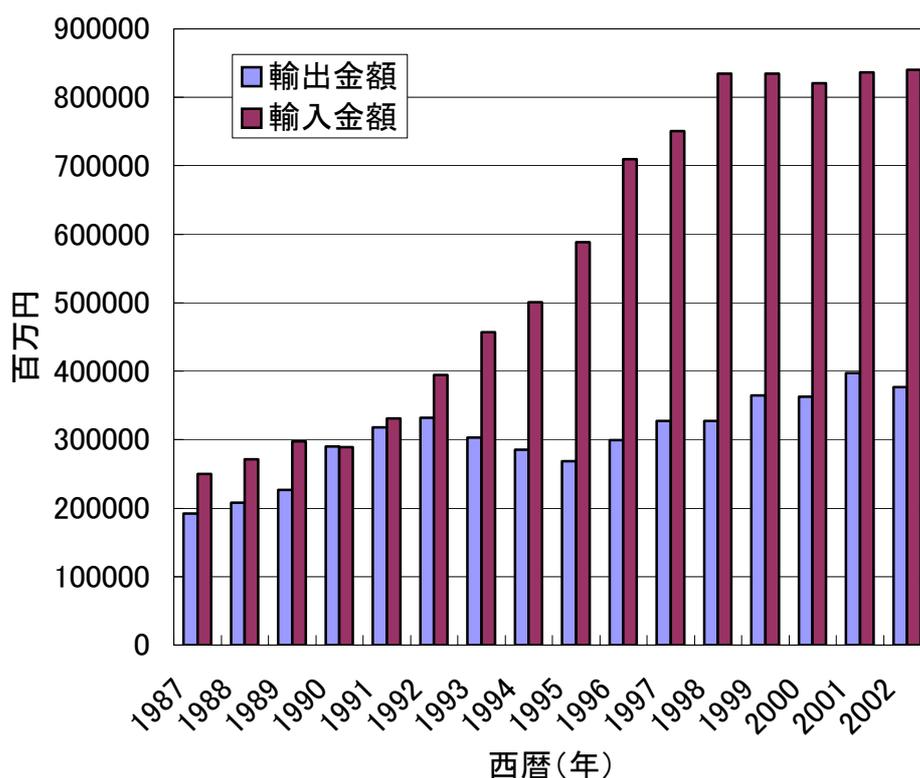
注) 総合機構: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## II. 事業の背景

我が国の医療機器の供給においては、下図のようにここ十年来、輸入超過が続いているが、我が国の極めて高い工業生産技術やIT機器生産技術から見て、その原因は高度医療機器の技術開発力や生産力が低いことではないことは明らかであろう。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から10年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも旧式なデバイスしか使われておらず、我が国で新規開発された製品で臨床使用されているものは皆無である。

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

医療機器の輸出入額  
(薬事工業生産動態統計より)



また、我が国での医療機器製品の価値評価（アセスメント）が、研究開発から臨床応用まで一貫して、体系的に行われていないことも一因である。近年、外国製品に押され気味の医療産業の振興策に関わる議論が始まっており、ここで医療機器の適正評価の仕組みの検討を行うことは大きな意義がある。研究開発の中心となる前臨床試験の円滑な推進、及び製品化に関わる支援を目的に、リスクとベネフィットの議論などを含め、医療機器の評価プロセスについて、関係者間で共通認識をもつ仕組みを構築することが必要である。本支援事業により、医療機器開発に関わるガイドラインが策定され、それが普及することにより、研究開発から薬事承認に至るプロセスが明確化されれば、供給者のリスク低減や新たなビジネスチャンスの拡大が期待される。

高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、適切なアセスメントに基づいて開発の迅速化と審査の迅速化と保険収載の迅速化を、バランスよく推進する必要がある。本事業では、そのうちの開発の迅速化についてガイドラインを検討することにしたものである。

### Ⅲ. 事業内容

経済産業省に設置された「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と、厚生労働省に設置された「次世代医療機器評価指標検討会」との第2回合同検討会において、評価指標ガイドラインを作成する分野として、下表の5分野が選定された。本事業においては、これら各分野における評価指標ガイドライン作成のための各種調査及び意見交換を行い、その成果を報告書にまとめた。

評価指標ガイドライン策定分野

	ガイドライン策定対象分野	検討が予定される具体例
分野1	ナビゲーション医療	手術ロボット
分野2	体内埋め込み型材料	生体親和性インプラント
分野3	体内埋め込み型能動型機器	高機能人工心臓システム
分野4	再生医療	心筋シート
分野5	リポソーム等のデリバリーシステム	—

#### (1) ワーキンググループ及び実務委員会の設置

採択された分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、評価指標ガイドライン作成のための問題点の抽出、検討体制の整備を行った。ただし、分野5については、医薬品とかがわるため調査のみを実施した。

また、各分野の円滑な運営を図るため、産業技術総合研究所内に実務委員会を設置し、分野間における作業調整、進捗管理、厚生労働省・経済産業省等との調整を行った。

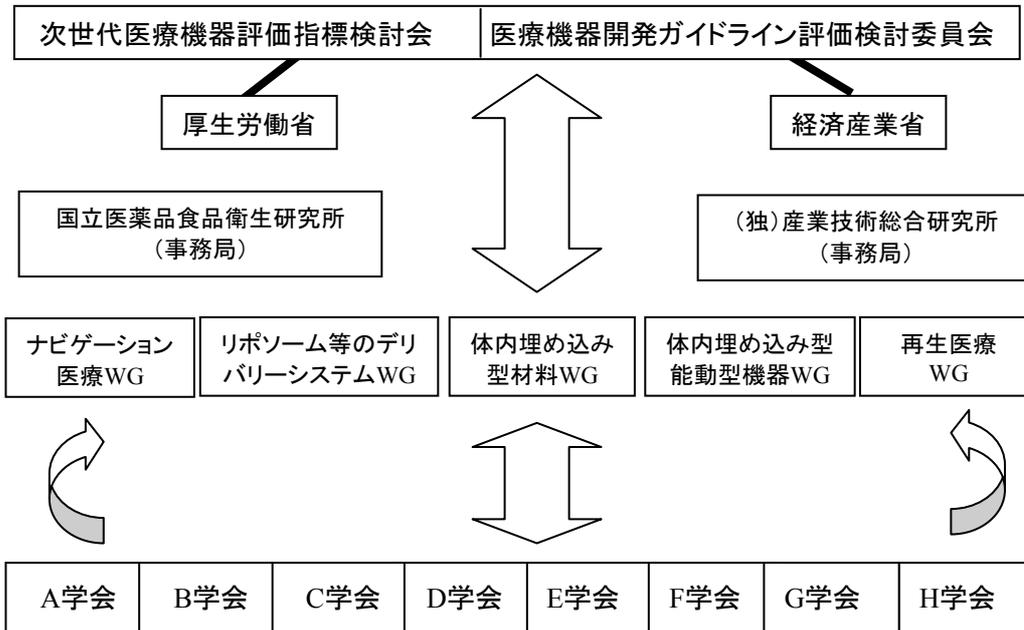
#### (2) 評価指標ガイドライン全般における各種調査

産業技術総合研究所において、諸外国の実態調査、評価指標ガイドライン全般にかかわる文献調査等の事業を実施した。

#### (3) 評価指標ガイドライン作成分野における調査・実証試験等

必要に応じて、評価指標ガイドライン作成分野ごとに、必要となる動向調査・試験を行った。

医療機器評価指標ガイドライン策定事業の進め方

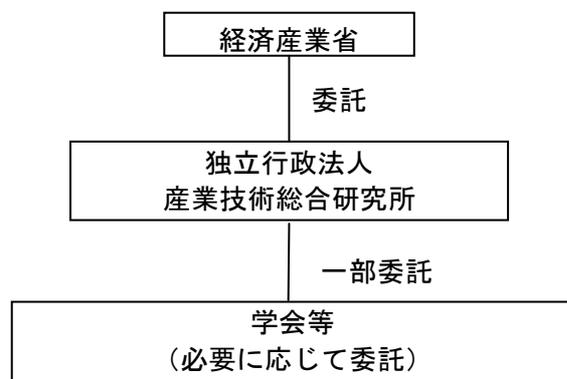


(4) シンポジウムの開催

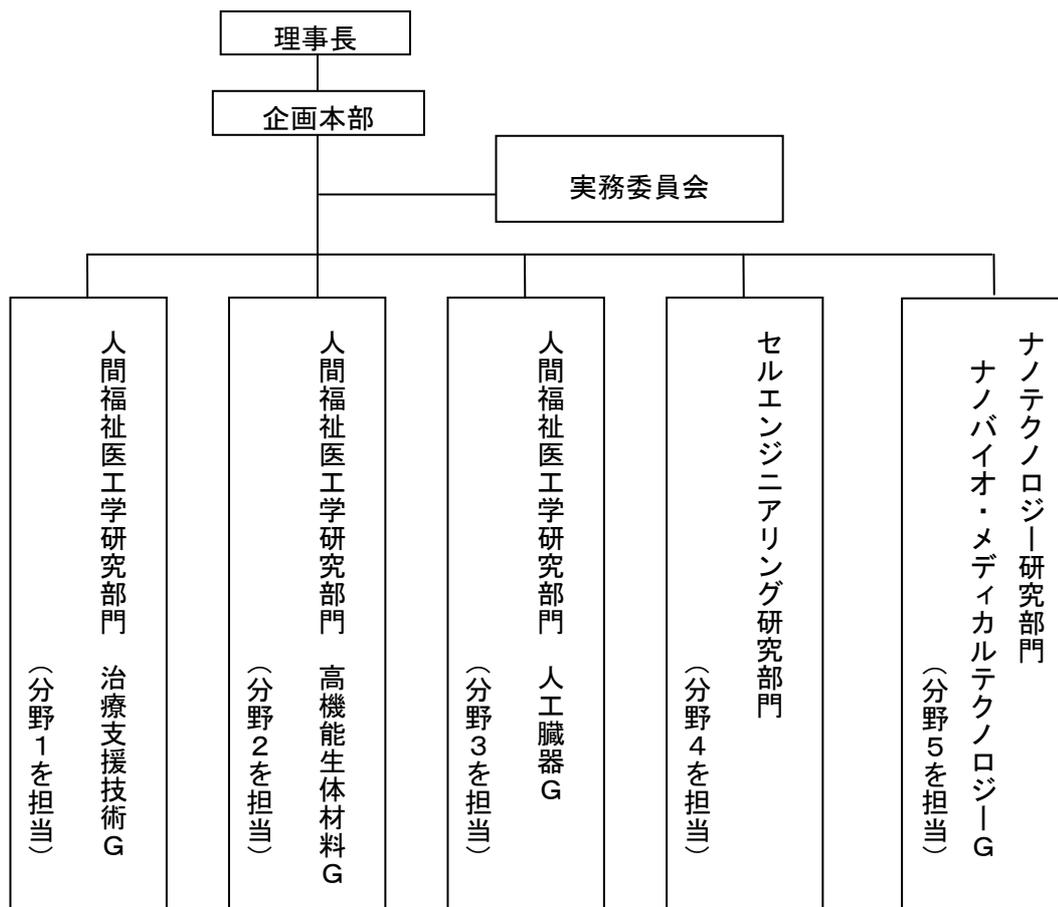
WGにおける活動状況について、幅広い知見を集約するため、平成18年3月6日に公開シンポジウムを開催した。日本人工臓器学会、日本コンピュータ外科学会、日本組織工学会、産業界から講師を招き、それぞれの分野独特の状況や今後への期待などを述べていただき、経済産業省及び産業技術総合研究所から説明を加えた。総数199名の参加者があった。

#### IV. 実施体制

##### (1) 研究体制スキーム



##### (2) 法人内体制スキーム



(3) 設置したワーキンググループ (WG)

分野1 ナビゲーション医療WG (手術ロボット)

分野2 体内埋め込み型材料WG (生体親和性インプラント)

分野3 体内埋め込み型能動型機器WG (高機能人工心臓システム)

分野4 再生医療WG (心筋シート)

分野5 : リポソーム等のデリバリーシステムについては、調査のみを実施

## V. 事業成果

- V-1 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）
- V-2 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）
- V-3 体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）
- V-4 再生医療分野（心筋シート）
- V-5 リポソーム等のデリバリーシステム分野

以上の課題別に成果を報告する。

## V-1 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）成果報告

### 1. 当該技術分野の概要

#### 1.1 「ナビゲーション医療」分野の定義

ナビゲーション医療の定義については詳しく議論された。結論は、ナビゲーション医療とは『日本コンピュータ外科学会が定義する広義の「精密手術用機器」を治療の主要なあるいは重要な手段として用いる治療』を指すものとなった。この定義を採用するに至った議論のポイントを幾つかまとめると、

- 1) 「手術ロボット」という言葉は、ロボットという言葉の持つ知的で自律的に独立して行動する自動機械のイメージが先行してしまう。この誤解は避けなくてはならない。少なくとも想定される範囲の近未来に医師の介在無しに機械が主体的に手術を遂行する状態になることは、技術的にも責任論的にも直近の課題としての検討に値しない。そこで、なるべくロボットという言葉が一人歩きしない配慮が必要である。
- 2) 「手術」の範囲が、低侵襲化の進展とともに曖昧になりつつある。既存の手術ロボット、手術マニピュレータ、手術ナビゲーションといった言葉に縛られることなく、広い範囲をカバーするものとして理解すべきである。そのためには、広い範囲をカバーする新しい名称が必要である。「精密手術用機器」という用語は、それに良く当てはまるものとする。

以下に、日本コンピュータ外科学会の精密手術用機器ガイドラインWGのレポートを引用する。

#### ・精密手術用機器の定義（狭義）

『術者の意図で術者が操作する、電気信号等の間接的信号に基づいて、計算機によるメカトロニクスの制御を経て、動力を持つ作用部を駆動して患者に力学作用する。』

この定義は、手術ロボット、手術マニピュレータを指す。手術ナビゲーションシステム、ロボットアームにより動作する放射線治療器（サイバーナイフ）、ガンマナイフ、術者が手で操作するカテーテルなどは含まない。

#### ・精密手術用機器の定義（広義）

『計測、解釈、情報提示あるいはエネルギー作用を行う処置あるいは治療用システム（あるいはその一部）で、その主要機能が位置及び／または時間情報に関連付けられていることを特徴とし、主要機能を位置／時間情報に関連付けて記録可能で、精密・迅速・高品質の手術支援を行うことを目的とするもの。』

この定義は、手術ナビゲーションシステム、放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフ等）、術者が手で操作するカテーテルでも、動作状況の位置情報の記録が可能なものを含む。

#### 1.2 ナビゲーション医療分野技術マップ

本WGでは、この分野の代表的な研究開発事例をマトリクス上に分類することを試みた。

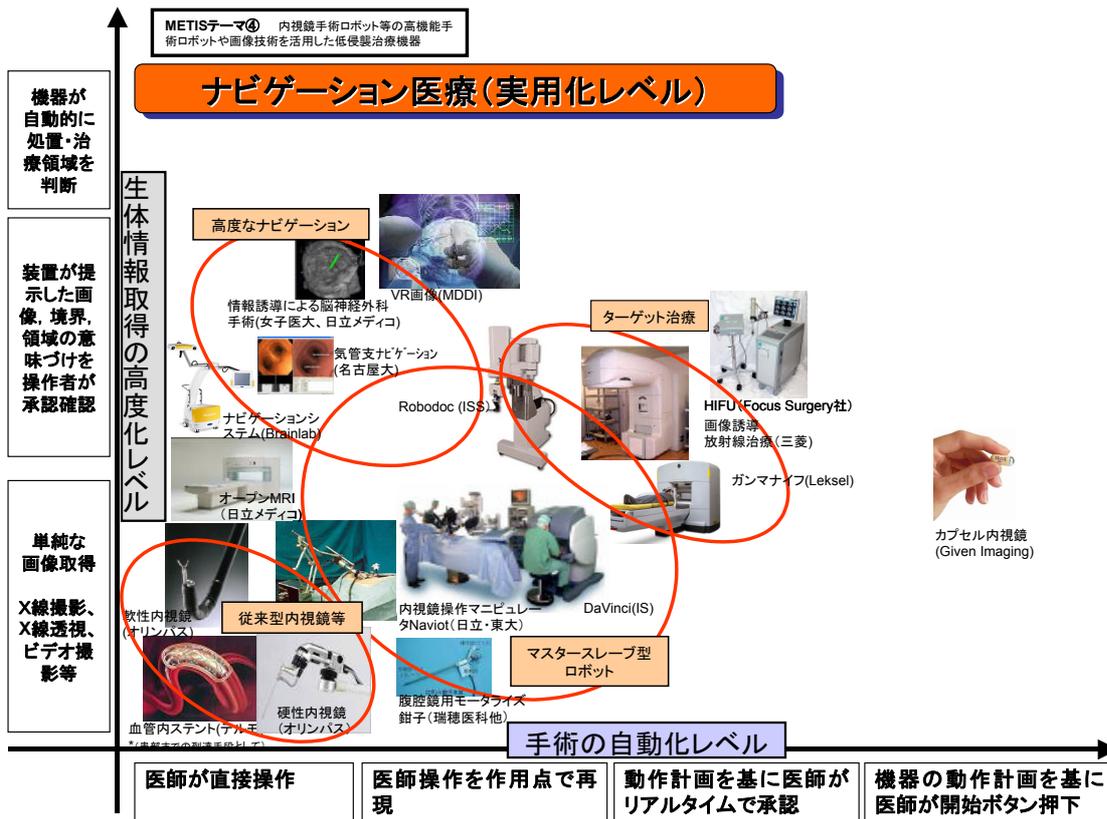


図1 ナビゲーション医療の技術マップ(実用化技術事例)

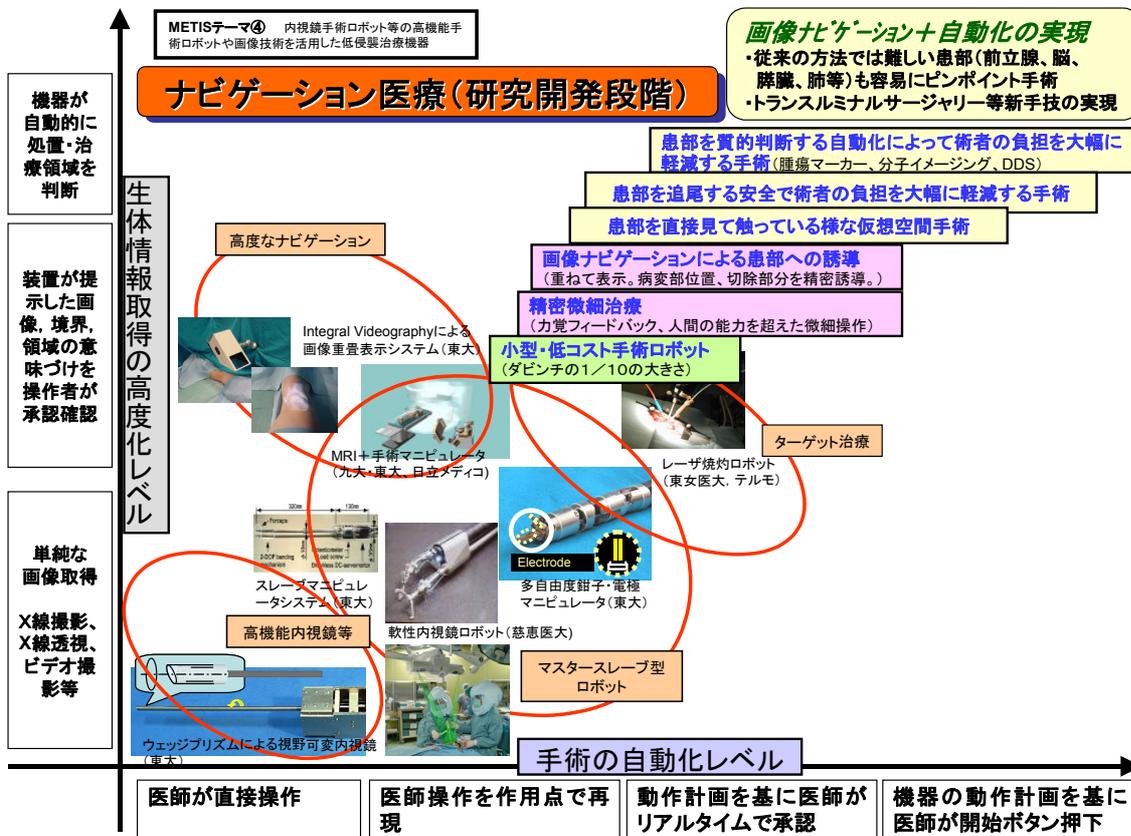


図2 ナビゲーション医療の技術マップ(研究開発事例)

## 2. ガイドライン作成の意義

日本のロボット技術は、産業用と基礎研究分野では世界一の状況にありながら、手術ロボットの製品化に関しては完全に出遅れた。

国産製品化のみならず、未だに海外の製品でも薬事承認品がないことも事実である。特に問題なのは、この出遅れにより臨床研究が進まず、ユーザーである医師や医療機関のノウハウが一向に向上しないことである。

この分野のガイドラインができれば、医療関係者が待ち望んだインパクトのある応用が待っている。さらに、この分野では国際規格が無く、またFDAもガイダンス類を持っていない。日本がこの分野の国際整合性でリードを取ることも可能である。

## 3. ガイドライン検討過程

### ・WG体制

本WGは、これまで手術ロボット、手術ナビゲーションシステムなどのガイドライン化に関して活動してきた日本コンピュータ外科学会を中心に、以下に挙げる関連する工学・医学系学会から、それぞれの学会を代表する委員として選出して頂いた。

- 日本コンピュータ外科学会
- 日本整形外科学会
- 日本生体医工学会
- 日本耳鼻咽喉科学会（オブザーバ参加）
- 日本内視鏡外科学会（オブザーバ参加）
- 日本脳神経外科学会（オブザーバ参加）

全ての学会から理事長あるいはガイドライン担当の委員長による推薦を得た。これに開発企業、医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）など企業からの委員を加えた。臨床系学会としては、日本整形外科学会に参加頂いた他、3学会にオブザーバとして参加頂いた。

### ・議論の出発点

当該分野のガイドライン化に関しては、日本コンピュータ外科学会の「精密手術用機器技術ガイドライン」ワーキンググループの報告書などを議論の出発点とした。

### ・平成17年度の作業の進め方

初年度は、結論を急がず論点と方向性を整理することを主眼に検討した。ナビゲーション医療の範囲が広いので、幾つかのケーススタディを進めながら課題を整理することとした。

## 第1回開発WG会議

コンピュータ外科学会で進めてきた「精密手術用機器ガイドライン」に関して説明を頂いた。

- 「ナビゲーション医療」分野の定義として、コンピュータ外科学会の提案する「精密手術用機器」を中心に、現段階では広い定義とすることとなった。
- 精密手術用機器＝計測、解釈、情報提示あるいはエネルギー作用を行う処置あるいは治療用システム（あるいはその一部）で、その主要機能が位置及び／または時間情報に関連付けられていることを特徴とし、主要機能を位置／時間情報に関連付けて記録可能で、精密・迅速・高品質の手術支援を行うことを目的とするもの。
- ロボット手術といわずに精密手術と呼ぶ。医師が意思をもってやり、情報処理が巧く手助けするべき。ロボットはどうしても自律的なイメージを与えてしまうので避けるべきである。
- 手術の定義は議論されていないが、放射線機器、エネルギー治療器もカバーする。

コンピュータ外科学会で議論された以下の主要論点について議論した。

- 1) 精度の表記、医学的に許容できる誤差、2) 安全原則・非常停止、3) 開発段階でのリスクマネジメント、4) 責任分限、5) トレーニングの必要性

今後の議論の進め方

- 主な対象は、手術ロボットなどの機器であるが、今後はナビゲーションとの組み合わせが重要になる。
- 当面は、学会でのガイドライン検討案に基づく議論とするが、並行して他の論点も抽出する。

## 第2回開発WG会議

- ケーススタディの対象として、阪大、東大、THK などが進めてきた「骨折整復システム」を取り上げ、その目的、特徴、安全機構、評価実験について議論した。
- ケーススタディ機器は、ターゲットは下肢の牽引整復閉鎖性固定を最初の対象としている。これに対して、骨折の手術は手術前に整復することが一番であり、ナビゲーションに従って正しく整復できれば、患者さんのメリットは大きいと予想されると評価された。
- ケーススタディ機器の安全機構は、ソフトウェア、機構的過負荷検出、オーバーランスイッチによる電源断の順番で働く。これに対して、ソフトだけでなく、ハード的に作動する安全機構が必要との意見があり、当該機器はそれを満たすことから妥当と考えられる。
- ケーススタディ機器は、安全装置作動後の復帰はソフト的には可能であるが、その間足を支えていないといけないなど、初期化手順の検討が必要である。
- ケーススタディ機器のトレーニングとしては、ボタン操作法と、モデル骨を使った整復操作等がある。従来術式で整復のできる医師ならば、パッシブモードのトレーニングは不要と考えられる。何点以上できたら合格といった基準をきめるのは難しいし、不必要との意見が出た。

- 精密手術用機器を直接の対象とする規格・基準は存在しない。ロボット機構の精度に関しては JIS B8431「産業用マニピュレーティングロボット」などがある。しかし、精度基準を与えるものでも精度測定法を規定するものでもない。そこで、独自に評価項目を設定した。機械精度は臨床に必要な精度を十分に上回る。
- 受容可能な誤差の定義は方法論が不明とのことで実施されていない。システムの誤差と操作者の応答遅れなどのファクターが関係していると予想される。

### 第3回開発WG会議

- 平成17年度報告書案に関する討議を行った。報告書の構成に関する説明を行い、盛り込むべき内容と執筆担当者について協議した。
- 今後検討すべき点として、国際整合や国際的なリーダーシップを考えるべきである。
- 画像診断機器との連携の要素を何処かに取り入れるべきである。人間がやる以上の正確さ・精密さでやることを次のステップでやるべきである。術前の画像を使う場合と術中のリアルタイム画像を使う場合で、システム自体の精度は変わらなくても全体として精度、正確さが変わってくることは考慮すべきとの意見が出された。

-  
今後は、各事項について担当を決めて議論を進め、学会や業界団体にもフィードバックして多方面の意見を反映させ、調査研究あるいは必要に応じて実証研究を行う、などを活動方針とする。

## 4. 平成 17 年度の検討結果

平成 17 年度は日本コンピュータ外科学会資料などを出発点に、論点整理と幾つかの論点についての議論を行った。主な論点を、以下に述べる。

### 4.1 「ナビゲーション医療」分野の定義

日本コンピュータ外科学会の提唱する「精密手術用機器」の定義を基本に、前述の幅広い定義とする。議論でポイントとなったのは、以下のとおり；

- (1) 「手術ロボット」という言葉は、ロボットという言葉の持つ知能的で自律的に独立して行動する自動機械のイメージが先行してしまう。この誤解は避けなくてはならない。少なくとも想定される範囲の近未来に医師の介在無しに機械が主体的に手術を遂行する状態になることは、技術的にも責任論的にも直近の課題としての検討に値しない。そこで、なるべくロボットという言葉が一人歩きしない配慮が必要である。
- (2) 「手術」の範囲が、低侵襲化の進展とともに曖昧になりつつある。既存の手術ロボット、手術マニピュレータ、手術ナビゲーションと言った言葉に縛られることなく、広い範囲をカバーするものとして理解すべきである。

### 4.2 精度表記と、医学的に受容可能な誤差

#### ・ JIS/ISO に基づく、誤差の定義と評価

本ガイドラインでは、精密手術用機器の位置計測や位置決め、あるいは速度、力など位置から導かれる諸性能（以下、位置的性能）を表記（定義）し、評価する方法について規定する必要があると考え、その議論を行った。

まず、計測、制度、誤差と言った基本的な用語についても論文やカタログ、承認書においてしばしば混乱が見られる。誤差と精度の混用、accuracy と precision の混用が代表的である。（たとえば、「精度が 0.5mm 以下」というのは、0.5mm より良いことなのか、悪いことなのか曖昧な上、これだけでは反復性のことなのか、直線性のことなのか、何を基準としているのか等の説明が不足している。）

計測全般の語句定義は、JIS Z8101-2「統計—用語と記号—第 2 部：統計的品質管理用語」、JIS Z8103「計測用語」（ISO 3534 : Statistics - Vocabulary and symbols)にて詳細な定義とその解説がなされている。マニピュレータなどの位置的性能の評価と表記においては、この規格の諸定義を尊重すべきである。

#### ・ ナビゲーションシステムの精度評価

ナビゲーションシステムの誤差要因は、位置計測器の測定誤差、参照する画像と画像処理に関連する誤差、使用法や使用環境による付帯誤差などが考えられるが、詳細は今後の課題である。

そのうちの一つである、ナビゲーションシステムで用いる位置計測器の測定誤差に関しては、Northern Digital 社の Wiles らが表記法に関して、1) 最大誤差を記載することは統計学的に意味

が無く不適當、2) むしろ誤差の二乗平均平方根 (root mean square、RMS) あるいは実効値と、95% 信頼区間などを示すことが有効、3) 位置計測器の誤差は空間的に複雑な分布を示す上に 1 点においてもセンサの方向などにより不均一の分布になることなどを考慮すべきである、などを述べており、重要な指摘と考える。本ガイドラインで推奨する表記方法については、付帯誤差を含めて表記すべきか、その場合に付帯誤差として何を含めどのように条件を規定するかなどを含めて今後の検討が必要である。

評価法に関しては、ISO 10360-2 (= JIS B 7440-2) 及び ASTM 規格案 (Standard Practice for Measurement of Positional Accuracy of Computer Assisted Orthopaedic Surgical Systems) などが提案されている。前者は汎用位置計測器の評価手順であるが、ナビゲーションシステムに用いられる位置計測器が位置だけでなく方向の情報も出力するため、その評価には用いることができない。後者は前記 ISO との整合性等規格案としての完成度が不十分である。本ガイドラインでは、これらを勘案して実施のしやすさ、臨床現場で簡易的に行う方法も含めて今後の検討が必要である。

#### ・ロボットなどの精度評価

医療用外科手術支援装置、あるいはロボットシステムに関しては、設計・製作上の誤差などの固有誤差、使用法や使用環境による付帯誤差などが考えられるが、詳細は今後の課題である。医療用のロボット機構の誤差の表記法や評価方法について規定した規格類は、工業会や学会制定のものを含めて現時点では存在しない。参考になる規格として、産業用ロボットに関する規格である JIS B8431 (ISO 9946) 「産業用マニピュレーティングロボットー特性の表し方」及び JIS B8432 (ISO 9283) 「産業用マニピュレーティングロボットー性能項目及び試験方法」がある。後者はその測定方法において大変困難であり非現実的な内容で、産業用ロボット分野でもあまり用いられない。産業用ロボットでは反復性が重要なケースが多いことも一因となっている。今後は、1) 術者の意思によってのみ動くパワーサポート的装置、2) ナビゲーションシステムと融合した支援装置、3) 侵襲を伴うか否か、等いくつかの分類のもとに、今後の検討が必要である。

#### ・医学的に受容可能な誤差

議論の中で、「医学的に受容可能な位置的誤差が規定できれば、精密手術用機器の性能がそれを上回ることを示せば良いので評価項目として有用」という意見があった。これについてはケーススタディの中でも検討されたが、「受容可能な位置的誤差を決める手法が判らない」とのことで見送られたという。

委員の意見も、多くの要因が関係することから容易でないということになった。ただし、重要な事項であるので、今後詳細に検討を行うことになった。

### 4.3 精密手術用機器の安全原則

#### ・ISO 12100 機械安全原則への適合

精密手術用機器も ISO 12100 (機械類の安全設計のための一般原則) に準拠する必要がある。平成 17 年度は具体的な議論がなされなかったが、医療機器もこれに準拠することが国際展開のうえで必須になると予想できることから、今後検討すべき重要な課題である。

#### ・非常停止のあり方

精密手術用機器の使用は、熟練した外科医や技術者の立会いを前提にしている。ロボットが自律的に手術するわけではないので、故障時には安全に停止し、不具合時には作動しなければよい。非常停止のための安全装置には、1) ソフトに依存しないハードのみの安全機構があること、2) 安全装置が働いたときに、危険側に遷移しないこと、3) 復帰して続行することを許す場合、復帰動作に原点設定などの手間を要せず、医療を著しく妨げないこと、の3点を備える必要がある、などが議論された。

#### 4.4 精密手術用機器におけるリスクマネジメントの指針

医療機器のリスクマネジメントの基準としては、既に ISO 14971 (JIS T14971) 規格が適用され、これに適合した企業活動が要求されているところから、これを基本とした記述方針とすることが現実的である。ただし、精密手術用機器の研究開発にあたっては、臨床研究の段階において追加考慮すべき点の有無、その内容を検討する必要がある。また、ISO 14971 の附属書 A (特性)、附属書 D (ハザード要因) に精密手術用機器の特性に即して追加考慮すべき点に関して注釈をつける必要があると考えられる。

これらについて、コンピュータ外科学会報告書では、コンバージョン (従来術式への切り替え) が有効なリスク対策となりうると述べており、これに関しても議論された。ただし、委員より万能ではないことなどの指摘があり、今後検討を深めていく必要がある。また報告書では、コンバージョンを行う際に検討すべき事項について検討案を示している。

#### 4.5 手術担当医師と手術用機器の責任分限

自律性や自動制御を含む機器については、責任論を明確にする必要がある。これは医師法、PL 法など広い法分野に及ぶことから、法学の立場から以下の解説を頂いた。

##### 【機器側の責任】

##### ・手術用機器の設計や製造等が、通常有すべき安全性を欠いていないかの問題

機器の設計や製造等が通常有すべき安全性を欠いていたために、医師が適正な使用目的に従い適正に使用したにもかかわらず有害事象が発生した場合には、機器の欠陥による機器側の責任となる。

##### ・機器の適正な使用方法について、医師に適切な指示・警告がなされているかの問題

手術用機器の多くは、適正な使用がなされなければ安全性が確保されないという特性を有するが、適正な使用のためには、添付文書の記載や営業員からの情報提供等による医療機器企業から医師側への適切な指示・警告が必要である。医療機器企業からの、指示・警告に不備があったために適正な使用が行われず有害事象が発生した場合には、機器の欠陥として機器側の責任となる。

##### ・手術担当医師が適正に使用したかの問題

医療機器企業から、指示・警告が適切になされているにもかかわらず手術担当医師の不適正な使用により有害事象が発生した場合には、担当医に注意義務違反や過失が認められ、医師側の責任となる。問題となるのは、手術用機器の添付文書における使用上の注意事項の遵守の問題である。臨床実践においては、少なくない数の医療機器で、添付文書における適用の範囲外の使用や、添付文書上は禁忌とされている使用が行われているが、これらにおいて有害事象が発生した場合には、一般に、医師側の責任となる。こういった添付文書の指示・警告に反する機器使用の中には、必ずしも臨床研究という形式をとらず、既に実地医療として、ある程度慣行化して行われている場合もあり、臨床現場における実践状況と薬事行政面との齟齬が、医師側の責任を重くする可能性があることに、留意する必要があると思われる。

#### 4.6 画像誘導との連携

精密手術用機器の形態のひとつに、術前もしくは術中に得られる患者の医用画像情報とそれに基づくシミュレーション等の情報によって提供される情報を元に駆動するものがある。例えば、脳神経外科手術において、予め計測された脳内腫瘍の位置に対して穿刺針の位置決めする機械や、術前に撮影したX線CT画像の情報を元に、放射線治療計画を立てて放射線を照射する機械などがある。最終的には、術者の情報の拠りどころとなる画像等によって手術の精密性は左右されることとなるため、画像誘導との連携が将来的には不可欠な要素となると考えられる。このような画像誘導との連携について議論となった。

画像誘導の実質的な技術は、画像の三次元位置・姿勢情報と患者の三次元位置・姿勢情報、精密手術機器の三次元位置・姿勢情報の一致(Registration)の問題を解決することである。そのため、これまでに述べてきた精度・確度を維持することが極めて重要であるが、個々の位置関係を相対的に把握する場合と、絶対的に把握する場合で安全性の考え方やガイドラインとしての取り扱い方が変わること留意すべきことが指摘された。また、医用画像とその画像処理の研究開発で扱われる精度・確度の前提条件が、往々にしてオリジナルの画像を真の状態として出発していることがあることが指摘された。その場合は、画像にあるかも知れない局所的な歪みなどの影響を評価していないことになるので、注意する必要がある。

#### 4.7 ケーススタディ

##### 【ケーススタディ機器の選定方針】

平成17年度の会議においてはケーススタディの選定は、以下の方法で行った。まず、本事業でのテーマ分野の選定は「医療機器産業ビジョン」(厚生労働省、平成15年3月)における「重点分野選定の考え方」などに依っている(以下)。

##### ・重点分野選定の考え方

- 1) 基礎的研究成果を実用化に結びつける段階の研究であること
- 2) 製品の成熟度が低い分野であること
- 3) 今後、ニーズの増大が見込まれる分野であること

その上で、本分野ではケーススタディの目的として以下を考えた。

- 1) ある程度開発が進んでおり、今後の開発事例の手本となるもの
- 2) 典型例となりうる、ある程度の一般性を持つこと
- 3) 実用化することのインパクトが大きいこと

そのほか、研究開発に関する情報が集めやすいことも作業の便宜上必要であることから、国家プロジェクトや国からの研究資金で行われた研究プロジェクトから選定した。

#### ・骨折整復支援ロボットシステム

検討の結果、「骨折整復支援ロボットシステム」を最初のケーススタディのテーマとして選定した。同システムの特徴などは次節で詳しく述べるが、以下の点がケーススタディのテーマとしてふさわしいと判断された。

- パッシブモードとアクティブモード  
→マニピュレータ的要素と NC 装置的要素を併せ持つ
- 位置計測器と画像誘導 →画像誘導制御の要素
- メカニカルセーフティを含む安全設計
- 力制御
- 実用性、有用性  
→骨折は手術前に整復することが一番。正しく整復できれば、患者さんのメリットは大きい。  
→このシステムは一定の位置を保つので、その意味で安全域を広く取って整復できるのは非常に良い。
- 研究の進ちよく状況は、臨床研究実施の寸前である。既に健常者を被験者とする評価を終えている。

一方、同システムの「侵襲度」が議論となった。同システムは医学的には侵襲を伴うものという意見が大勢であったが、侵襲にあたらぬという意見もあった。また、GHTF の定める「侵襲的機器」の定義には該当しないことから、侵襲を伴うとしてもその程度が軽度なものであると考えられる。従って、より侵襲度の高い事例についても今後検討する必要がある。

#### ・システム概要

システム概要について、以下の説明がなされた。

- 大腿骨頸部骨折の今の治療方針の基本は、内固定する整復である。画像誘導下にずれ具合を検知し、ロボットが力を検知しながら補助することで優しく整復することで、全身状態が悪い人でも麻酔を掛けずに痛くなく整復することを狙いとした。対象は下肢の牽引整復閉鎖性固定とした。
- 試作機は形状・仕様などを決める 1 号機と、検証実験用の 2 号機を試作した。
- パッシブモードとは、力センサがあり、ペダルを踏んでいる間に足を持って行きたい方向に押すとロボットが追従して動いていくモードである。手作業で画像を見ながらモーターライズした牽引手術台として利用可能である。
- アクティブモードは、画像誘導下にレジストレーションするナビゲーションをもとに、ずれた距離をインプットすると自動的に動くが、まだ研究段階である。

#### ・骨折整復支援ロボットの安全設計

設計方針について、以下の説明がなされた。

- 骨折整復支援ロボットの安全設計は、それを使用する医療従事者に対するものと患者に対するものに分けて検討した。
- 手術室への搬入において、病院のエレベータに乗れる重量とサイズで、基本的には C-arm 型 X線透視装置のように一人で移動させることができる条件を設定した。また、病院手術室での床の耐用重量内になるような設置面積を設定した。また、一般的な医療機器の電氣的安全設計を適応した。ロボットの動作速度を小さくして、操作中の医療従事者が予期できない自動動作でも、衝突などで傷害が発生しないようにした。
- 患者に対する安全設計として、ロボット本体は直接手術野に接しないため滅菌できる機構は必要ないと判断したが、外面は清拭洗浄できるパネルで覆う設計とした。また、術者が触る可能性のある先端部は清潔域とし、使い捨てのドレープで覆う仕様にした。
- 骨折整復操作において、患者下肢が脱落する事故や過剰な力で患者の下肢に傷害が発生する危険性を予測評価し、対策を検討した。患者の足部との接続は、従来の骨折牽引手術台とまったく同じブーツを使用している。従って、骨折牽引手術台に下肢が保持完了までは、従来法と全く同じレベルの安全性である。この初期位置に患者下肢を保持移動する間は、医師が患者足部を手で保持して移動させようという力を加えると、ロボットのセンサが感知し、その方向にロボットアーム先端のブーツが医師の手の力加減で移動できる受動移動モードを備えさせた。この受動移動モードは、医師がフットペダル操作で入力中のみ動作が可能で、患者の下肢の自重や動作ではロボットが動かないようになっている。本来、患者は麻酔下で手術を受けるが、自発運動が起こりうる想定をした安全設計を行っている。
- 骨折整復操作で、医師のボタン操作による電動手術台式の整復操作の場合でも自動整復操作の場合でも、カトルクセンサに入る患者下肢からの反力の閾値設定を行い、過大な牽引力や回旋トルクが発生しないようにしている。このようなソフトウェアでの安全制御とともに、ロボットの動作速度が前述のようにゆっくりとしたものであるため、医師が画像方法や実際の患者下肢の状況を見ながら、異常時に停止ボタンで操作停止をいつでも行える。また、過剰な牽引力や回旋トルクにより、ロボットアームのソケットがはずれるようになっており(ただし落下はしない構造)、ソフトウェア、停止ボタン、メカニカルソケットの3重の安全設計となっている。

議論では、ソフトウェアだけで安全性を担保することは避けるべきであるとの意見が大勢であった。

#### ・精度検証とその結果

精度検証について、以下の説明がなされた。

- 機械精度は、独自規格を設定して評価した。臨床に必要な精度を十分に上回ると予想される。
- 仕様決定時に特に議論となったのが、足の軸方向への牽引力に対するフェイルセーフ力の設定、設定値に対するフェイルセーフ機構の応答精度、及び捻り軸のフェイルセーフ力の設定とその機構の応答精度であった。

#### ・性能検証試験

性能検証試験について、以下の説明がなされた。

- 実際の臨床で使用する際に、骨折整復を行うために十分な牽引力及び回旋トルク並びに動作範囲を有しており、尚且つ人間に対して安全に使用できる範囲に力・トルクに出力を制限する必要がある。
- 大腿骨骨折患者 5 例(女性 5 例・平均年齢 81 歳)を対象に従来法の骨折整復に必要な牽引力と回旋トルクを計測した。通常のイメージ操作下で、同一の骨折治療経験ある術者により牽引・回旋操作を術者にとって適切な整復と考えられるところまで施行した。その際の牽引力・回旋トルクを牽引手術台の足部固定部に取り付けた 6 軸力センサを用いて測定した。
- 出力の上限設定検証は、下肢外傷歴のない健常者 62 名(男性 30 名、女性 32 名)を対象に測定して決定した。最大計測値は、被験者が下肢に違和感、疼痛を訴える直前の計測値と定義した。骨折整復支援ロボットを麻酔下の患者に対し安全に運用するために、健常者で軟部組織に疼痛を誘発する牽引力及び回旋トルクレベル以下で操作できれば、過剰な負荷力による合併損傷を回避できると考えられる。
- その結果、違和感や疼痛を誘発する最大牽引力は平均 232.9N、最大回旋トルクは平均 7.69 N・m であり、大腿骨頸部骨折で骨折整復の際に必要なカトルクレベルより大きかった。以上より、健常者での下肢牽引及び回旋時の疼痛を誘発する平均レベル、つまり牽引であれば  $200 \pm 50\text{N}$ 、回旋であれば  $4.7 \pm 2\text{N} \cdot \text{m}$  ぐらいの出力設定で整復操作を行えば下肢軟部組織、靭帯、関節包等にあたえる損傷がなく、骨折整復を行うことができると考えられる。被験者の中には、メカニカルソケットの作動閾値の牽引力 300N まで、痛みを感じないものがいたが、回旋については  $16\text{N} \cdot \text{m}$  が最大であったところから、メカニカルソケットの回旋トルクの作動閾値は  $15\text{N} \cdot \text{m}$  に再設定する予定である。

#### 4.8 今後の検討課題

本節では、前章まで述べてきた「ナビゲーション医療」分野開発ガイドラインで今後検討すべき主な課題を整理する。

平成 17 年度は関連学会の代表などからなるワーキンググループを組織し、日本コンピュータ外科学会などから提出された論点案などを元に幾つかの論点を設定し、またケーススタディとなる研究例として骨折整復システムを取り上げ、その研究開発の過程で問題になった点などを報告頂いてそれについて議論した。

以下に、今後精査すべき事項を列挙する。

##### (1) 位置的性能の定義と評価、医学的に受容可能な位置的誤差

ナビゲーションシステムの誤差要因は、位置計測器の測定誤差、参照する画像と画像処理に関連する誤差、使用法や使用環境による付帯誤差などが考えられる。表記方法については、付帯誤差を含めて表記すべきか、その場合に付帯誤差として何を含めどのように条件を規定するかなどを含めて今後検討する。評価方法については、ISO 10360-2 や ASTM で審議中の規格案などを検

討する。

ロボットシステムに関しては、産業用ロボットの規格 JIS B8431 (ISO 9946) シリーズが参考として挙げられた。術者・医師等よりの要求や意見を基に、術者の意思によってのみ動くパワーサポート的装置、ナビゲーションシステムと融合した支援装置、侵襲を伴うか否か等いくつかの分類のもとに検討する。

医学的に受容可能な位置的誤差に関しては、多くの要因が関係することから容易ではないが、重要な事項であるので、1) 位置的な誤差による危害、2) 位置的な誤差による危害を回避するのに必要な余裕、などのファクターを考慮して検討する。

#### (2) ISO 12100 (機械安全原則) に基づく設計指針、非常停止のあり方

ISO 12100 は一般的機械装置に対するものとなっており、医療機器とその規制に対応するものになっていない。今後、これを医療機器に適したものに書き換える作業を要する。非常停止、復帰動作に関連して、次節で述べるコンバージョンへのプロシージャと合わせて検討する必要がある。

#### (3) リスクマネジメントの指針

コンピュータ外科学会では ISO 14971 (JIS T14971) の附属書 A (特性)、附属書 D (ハザード要因) に精密手術用機器の特性に即して追加考慮すべき点を追加することを提案している。その詳細について今後検討する。

また、臨床研究段階におけるリスクコントロールとして、コンバージョンを含めることを提案している。コンバージョンを認める詳細な条件案を提示しているが、その内容については今後検討する。

#### (4) 慣熟トレーニング法と操作者の客観的スキル評価

複雑なソフトウェアにより制御される高度な機器の場合、一定の技量に達するまでのトレーニングが重要である。スキル評価の客観的指標も必要となる。しかし、現在のところ確立した方法論が見あたらないことから、検証的研究の実施も含めて検討する。

#### (5) 画像誘導との連携

精密手術用機器と画像誘導の連携が将来的には不可欠な要素となると考えられる。技術的には、画像、患者、精密手術機器の間の三次元位置・姿勢情報の一致 (Registration) の問題を解決することであるが、個々の位置関係を相対的に把握する場合と、絶対的に把握する場合で安全性の考え方やガイドラインとしての取り扱い方を分けて検討する。

#### (6) ケーススタディで具体的に議論する事項

ケーススタディ機器は現段階では非臨床で健常ボランティアを対象に痛みを感じずに負荷可能な許容値などの検討が済んでおり、臨床研究に向かうための準備段階にある。今後の検討課題は、1) 許容できる位置的誤差の再検討と、誤差と負荷許容値との関係、2) コンバージョン、非常停止からの復帰動作時に誰が患者の足を保持するかなど作業工程の細かい検討、3)

画像誘導的な機能に関する諸事項、4) それらを総合した性能検証、5) 臨床研究前のリスクマネジメント及び妥当性、等である。

(7) その他

この分野は海外でも規格化が進んでいない。国際整合性を確保しつつ適切なタイミングでアピールすることで国際規格化なども視野に入れる。

## 5. 名簿等参考資料

### 5.1 ナビゲーション医療（手術ロボット）開発WG委員名簿（敬称略、五十音順）

生田 幸士	名古屋大学大学院工学研究科 マイクロシステム工学専攻 教授
伊関 洋	東京女子医科大学大学院 先端工学外科学分野 助教授
菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 講師
勝呂 徹	東邦大学医学部 整形外科学教室 教授
土肥 健純（座長）	東京大学大学院情報理工学系研究科 知能機械情報学専攻 教授
高山 修一	オリンパス（株） 研究開発センター 研究開発統括室長
渡部 滋	（株）日立製作所 医療事業統括本部 主管
中澤 東治	THK（株） MRCセンター 所長

#### 開発WG事務局

鎮西 清行（独）産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 治療支援技術グループ長

### 5.2 ナビゲーション医療（手術ロボット）開発WG会議開催日程

#### 第1回開発WG会議

開催日 平成18年1月11日（木）

#### 第2回開発WG会議

開催日 平成18年2月9日（木）

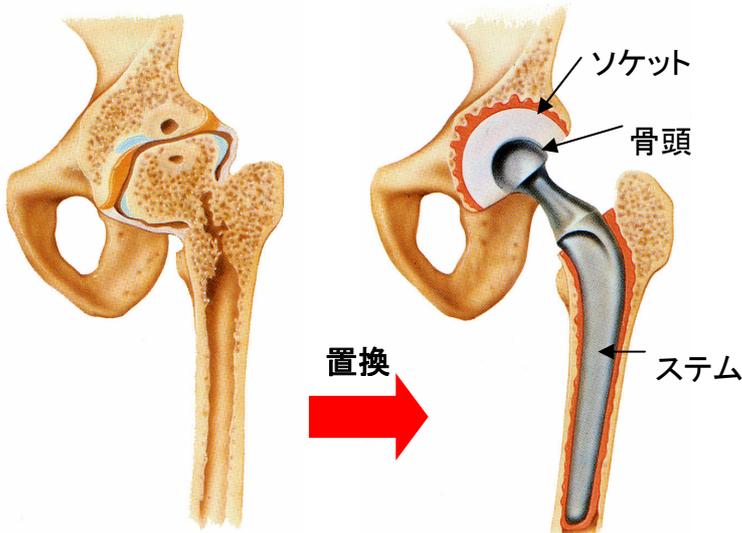
#### 第3回開発WG会議

開催日 平成18年3月8日（水）

1. 当該技術分野の概要

高齢化社会の進行と治療技術の進歩により、インプラント製品（体内埋入治療機器）の使用量が年々増加しているが、インプラント産業全体の特徴として、海外依存度が高く、国産メーカーの育成、国内医療機器産業の振興などの国家施策・戦略が求められる分野でもある。革新的な材料技術と設計製造技術を融合させた整形インプラント製品で、生体との親和性に優れ、長期間体内に埋入して使用されるインプラントを「生体親和性インプラント」と位置づけて、検討を行うこととする。特に、高齢者に多い大腿骨近位部骨折は、今後20年間で患者数が2.5倍に増加することが予測されており、東洋人に合った新規人工関節の開発が急務である。ISO ビジネスプランによると、整形インプラント分野の世界的な市場規模は、9000億円、年率5%以上の持続的成長分野で、ISO/TC150（外科用インプラント）においては、最重点分野に位置づけられている。人工股関節の世界市場規模は、85万件/年の手術件数で、2000億円となっている。当該技術分野の代表である人工股関節置換術の概要及び人工股関節製品のイメージを、以下に例示する。

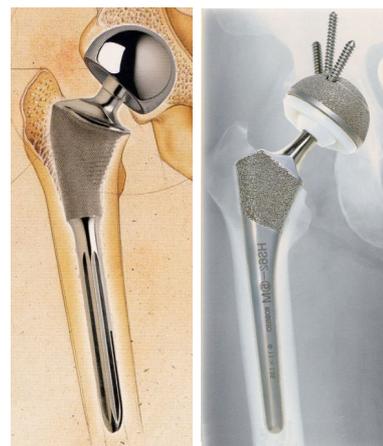
**人工股関節置換術（失われた股関節機能を再生）**



- ・変形性関節症
- ・大腿骨骨折等

・人工股関節

- ・人工関節の魅力
- ・寝たきりの解消
- ・関節の疼痛の消滅（無痛性の獲得）



人工股関節製品のイメージ

## 2. ガイドライン作成の意義

整形インプラント製品では、生物学的安全性以外に力学(構造)的安全性が長期の臨床成績に影響を与えることが多いため、製品のデザインの変更及び使用される材料の材質の改良が、欧米では積極的に行われている。それに対して、我が国では、承認前例のない新製品では、薬事承認申請を出してから製造承認が認可されるまでには、2年程度を要しているため、新製品が認可された時点では、既に時代遅れになってしまうことが懸念されている。また、その間収入も得られないため、企業として積極的に取り組めない面がある。米国において短期間で効率的に製品が実用化できる要因の一つが、膨大な規格・基準、ガイドライン等の蓄積とその効率的な運用によりもたらされていることは確かである。日本の企業が、国際的な生存競争に勝つためには、現在、標準化されている技術を活用して、さらに、それに世界に誇れる先端技術を、いち早く付加した新製品を開発することが重要となる。

リスクの最小化とベネフィットの最大化の概念に基づき、新製品の研究開発から前臨床段階まで必要となる評価の概念及び性能評価試験並びに臨床試験に関する「開発ガイドライン」を作成することは、革新的整形インプラント製品の早期導入及び患者のQOLの向上、製造業者の新製品開発意欲の向上及び開発投資の削減、薬事審査の透明化・効率化、医療機器産業の活性化並びに国際競争力強化の観点から急務である。新規整形インプラント製品の薬事審査の円滑化を目的として、工学的評価基準を中心に体系化し、最終的には、日本整形外科学会等の関連学会からの科学的根拠に基づいた技術ガイドライン案としてまとめることが重要となる。

### 3. ガイドライン検討過程

#### 第1回開発WG会議

ガイドライン案の検討を開始する基礎として、改正薬事法のポイント、薬事申請、人工股関節の臨床的な不具合、新材料開発の動向に関して事務局から説明がなされた。インプラント製品の産業動向、売れ筋製品にみる開発コンセプト、ガイドラインの位置づけ、ガイドラインの製品ターゲット、臨床試験が省略可能な場合の考え方、並びに本年度の進め方に関して、座長の進行のもと議論が行われた。

#### 第2回開発WG会議

第1回WG会議での議論を受け、現状の通知の内容について確認した。その後、ガイドラインの位置づけ及びガイドラインの内容、臨床試験のあり方、臨床試験が省略可能な場合の考え方等について議論した。また、人工関節等の整形インプラントに関連する規格・基準(120件)の整理及び関連論文(100件)を抽出した結果について検討した。

今年度の主な検討内容は、以下の通りである。

国外も含め、国内からの新規製品の申請が非常に少ないことに関して、議論が行われた。新材料に関するアイデアを頂いても、治験や審査にかかる経費を見積もると、患者に対しては役に立つと感じるが、後で見込めるメリットと対比すると採算が合わないため、取り組む気にならない現状がある、との意見が出された。

摺動部の摩耗粉の低減、摩耗粉による骨溶解の減少、脱臼しにくい構造、ストレスシールドリングの減少、長期固定力の増加、及び東洋人の骨格構造に最適な製品開発等が、新技術と考えられ、20年～30年以上(現状の2倍)の長期臨床成績が出てくる製品に対応できるガイドライン案を検討することが確認された。

臨床試験に関しては、例えば2機関、30例で、2年間で見ると基準があるが、どのような場合に臨床試験を省略可能にできるのかを含め、新製品に対する臨床試験はどうあるべきかについて議論が行われた。その際には、過去の臨床経験で問題がないかどうか、文献的な検索を徹底して行う必要性が指摘された。最初に人工股関節を中心に検討し、人工膝関節、脊椎固定具等、他の関節へ適応可能にする必要性が議論され、また、全国の病院(1500施設を目標)等へのアンケート調査、国際動向調査、日本整形外科学会等での議論を加え、より良い内容にブラッシュアップする必要性に関して議論がなされた。

## 4. 平成 17 年度の検討結果

### 4. 1 ガイドラインの位置づけ

審査側では、安全性・有用性に対して不十分な面が多いとの指摘が多い反面、申請者側からは、細部からの指摘が多く、製品開発のコンセプトが伝わっていないのではとの指摘がある。開発側と審査側のやり取りがスムーズに進む内容とするとともに臨床使用上の視点(患者への負担の軽減を目指す)に重点を置き、新材料・新技術を用いた製品を開発・申請する整形インプラント製品の品質の保証、有用性・安全性を判断する内容の位置づけとする。具体的には、前臨床試験に重点を置きつつ、臨床試験を含めて検討し、国内企業の開発意欲が急速に低下する懸念(海外企業との格差の増大)を打開し、開発意欲の向上を目指した内容とする。さらに、ガイドラインの策定に際しては、輸入業者にも利用されることを考慮し、これまでの臨床使用における不具合報告の解析と十分な対策、専門家の意見を反映させ、妥当性を十分に検証する必要がある。

### 4. 2 開発ガイドラインの内容及び製品ターゲット

人工股関節の解決すべき点としては、摺動部の摩耗粉の低減、摩耗粉による骨溶解の減少、脱臼しにくい構造、ストレスシールドの減少、ボーンイングロース等による長期生物学的固定力の増加、及び東洋人の骨格構造に最適な新製品開発等がある。新材料+新技術で、20年~30年以上(現状の2倍)の長期臨床使用を目指し、今後の5年間を目安に製造承認申請可能な技術開発イメージを、以下に例示する。

#### (1) 高潤滑・低摩耗人工股関節

クロスリンクポリエチレンと Co-Cr-Mo 合金で得られる性能以上を目指す。

- ・高潤滑機構を有する表面処理(表面性状、MPC 処理等)
- ・高耐久性ポリエチレンの製造技術
- ・潤滑機能を有するデザイン等
- ・傾斜機能材料の応用等

#### (2) 長期固定を維持するタイプの人工股関節

ポーラス構造+HA 等コーティング技術で得られる性能以上を目指す。

- ・インプラント用に成分設計された材料の適用
- ・東洋人の骨格構造(髓腔の形状)に最適で、回旋力に対して抵抗力を持つデザイン
- ・表面ポーラス化手法に関して、一部の脱落が生じない機構の採用
- ・新しい界面構造技術の採用
- ・より優れた骨セメントの適応、骨補強材、骨補填材の採用等

人工関節の歴史においては、良いと思った新製品において長期臨床成績が悪かったという歴史を繰り返している面がある。それらを1年、2年である程度判断できるガイドラインが有用となる。20年以上の長期成績が出てくる製品に関して、新規人工関節を開発・申請する際の評価項目を示し、従来品より非劣性であることを立証できるような推奨項目を記載する。

クロスリンクに関しては、第1世代から第2世代の製品が出てくる可能性がある。表面処理に関しては、さらに進化することが考えられ、界面だけではなく、デザインそのものが変わった製品が出てくる可能性がある。感染のことを考えると、抗生剤入りや生体活性化型の骨セメント、骨セメントの物理的性質、有機成分の溶解性を調査に加えることは意義深い。骨形成因子(BMP)を人工関節表面にコーティングする技術は、後1、2年が出てくる可能性がある。さらに、再置換を考慮すると補強材及び充填材を含めて検討することとする。

臨床試験に関しては、例えば2機関、30例で、2年間で見る基準がある。どのような場合に臨床不要にできるのかを含め、意味のある内容の治験とし、臨床治験がどうあるべきか詳細に検討する。その際には、過去の臨床経験で問題がないかどうか、文献的な検索を徹底しておかなければならない。Ti-6Al-4V合金と同じ製造プロセスで同じマイクロ組織を持つチタン合金では、臨床不要で問題はないが、Co-Cr合金の臨床経験では影響する場合もある。例えば、工学的には、カーボン量を少なくすると伸びが向上するため、カーボン量を少なくしたが臨床的には不具合を経験している。

#### 4. 3 臨床試験が省略可能な場合の取り扱いについて

安全性を十分に確保しつつ、臨床試験が省略可能な場合について、部品毎に詳細に検討する。

##### (1) 寸法とデザインに関する項目

###### (a) モデュラー部品のサイズ変更

- ・ 骨頭径
- ・ ネック長
- ・ オフセット長
- ・ ステムサイズ

###### (b) モデュラー部品の細部デザインの変更

- ・ 寛骨臼コンポーネントの表面加工範囲

##### (2) ポリエチレン

新しい製造プロセスの場合には、密度、強度、耐久性が同等以上。

##### (3) インプラント用に成分設計された材料の適応

(a) 高生体適合性元素(例えば、Ti、Zr、Nb、Ta等)で成分設計。

(b) 既承認合金と同様な製造(溶解、鍛造、熱処理プロセス等)。

なお、特殊技術がある場合には、製品の品質に対して十分な保障を立証すること。

(c) 既承認合金より、高耐食性(溶出量が少なく、アノード分極特性が優れる)

(d) 細胞適合性評価試験及びラット等の埋植試験で既承認合金と同等以上で、感作性が無く、遺伝毒性が陰性。

(e) 既承認合金の材料規格値を全て満足。

(f) 素材の $10^8$ 回疲労強度が既承認合金より高い。

例えば、これらの(a)~(f)の全てを満足し、長期インプラント用チタン合金として開発され、JIS T 7401-4に規格化されているTi-15Zr-4Nb-4Ta合金がある。

##### (4) 新規セラミックス

基本的には臨床試験が必要

#### 4. 4 部品毎に必要な評価項目の抽出及び実証試験

ガイドライン作成の基礎として、整形インプラントに関連する通知の詳細に関して内容を確認し、革新的な人工股関節を開発する際に必要となる評価項目を検討した。また、新規人工関節の評価に有用な規格基準に関して調査を実施し、摺動部とステム部に関して、合計 100 件の規格・基準を抽出し、体系的に整理した。さらに、関連深い臨床論文に関して調査を実施し、約 100 件の論文を抽出した。摺動部とステム部に分かれ、関連する規格・基準及び文献等から、新規人工股関節の開発において必要となる評価項目、試験方法、推奨事項、特記事項に関して構成部品毎に詳細に検討した。100 件の規格・基準の内容に関して詳細な検討を行い、新製品に適応する場合の問題点を明確化しつつ、新製品開発に有用な評価方法を抽出・整理した。さらに、EU 指令、ヨーロッパ及び米国の薬局方に関する情報から、インプラントに関連する記述を抽出した。これらの検討結果を総合的に判断して、構成部品毎に新規人工股関節の開発に必要な評価項目、試験方法、推奨事項、特記事項に関して検討し、体系的に整理するとともに革新的な人工関節を開発する際に必要な試験項目のフローチャートを今後作成する。また、実証試験として、国際的な人気製品 3 社の人工股関節に関して、実製品を用いた評価法を検討し、人工股関節ステムボーンイングロース部の密着性に関して強度評価を実施した。得られた実証試験結果と臨床成績で報告されている結果を総合的に判断し、密着強度等の推奨値について検討している。部品毎の評価項目の詳細な検討結果及びフローチャートに基づき、革新的な人工股関節を開発する際に必要な開発ガイドラインの文章化を行う予定である。

#### 4. 5 今後の調査項目と役割分担

最初に人工股関節を例とし、人工膝関節、脊椎固定具等の他の関節へ適応できる必要性が要望された。臨床報告の徹底した検索を行い、過去の失敗例を含め、情報を収集する。臨床報告から教訓を引き出し、推奨する前臨床試験項目を下記のグループに分けて検討する要望が出された。また、手術し易さ及び正確に手術ができる器具も、手術機械も臨床成績を出すうえで大事な要素となるため、調査対象に含めることが要望された。日本整形外科学会等での議論を加え、さらにより良い内容に改良すること、また新たに文献検索等に熟知し社会学に精通する方を委員に加え、さらに、全国大学医学部や市中大病院の関係部所にアンケート調査を行い、広く意見を求めることなどが課題として挙げられた。

##### (1) 摺動部グループ

- ・臨床での摩耗量についての調査

臨床成績での平均線摩耗量の調査 → 体積摩耗率への換算 → シミュレータでの摩耗量の評価との相関性に関する調査

- ・デザインに関する調査

##### (2) ステム部グループ

- ・固定性に関する有用な評価方法に関する調査
- ・デザインに関する調査
- ・チタン合金のノッチ感受性評価及び骨との長期固定性の評価

以上を踏まえて、推奨項目及び特記事項を検討し、関連する通知、規格・基準を参考にし、ガイドライン案を取りまとめる。

## 5. 名簿等参考資料

### 5.1 内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発WG委員名簿

(委員：敬称略、五十音順)

飯田 寛和 (副座長)	関西医科大学 整形外科学講座 主任教授
上野 勝	日本メディカルマテリアル(株) 研究開発統括部 研究部長
藏本 孝一	ナカシマプロペラ(株) ナカシマメディカル事業部 部長
高取 吉雄	東京大学大学院 医学系研究科 整形外科学 助教授
中村 孝志 (座長)	京都大学大学院 医学研究科 感覚運動系外科学講座 整形外科学 教授
村上 輝夫	九州大学大学院 工学研究院 知能機械システム部門 材料・生体機能学講座 教授
安永 裕司	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 人工関節・生体材料学講座 教授
龍 順之助	日本大学 医学部 整形外科学講座 主任教授

#### 開発WG事務局

多屋 秀人、岡崎 義光 (独) 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

### 5.2 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発WG会議開催日程

#### 第1回開発WG会議

開催日 平成18年2月17日(金)

#### 第2回開発WG会議

開催日 平成18年3月7日(火)

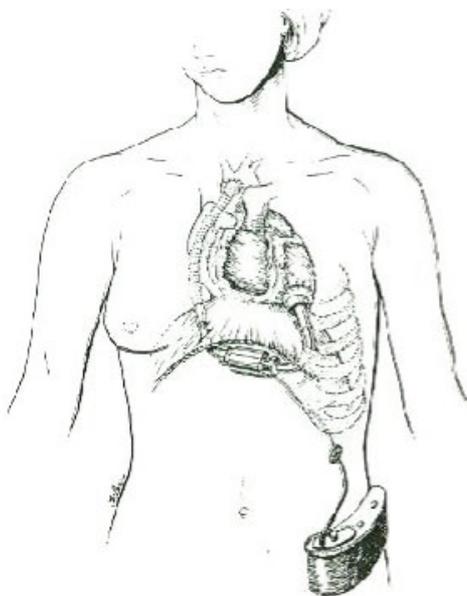
## V-3 体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）成果報告

### 1. 当該技術分野の概要

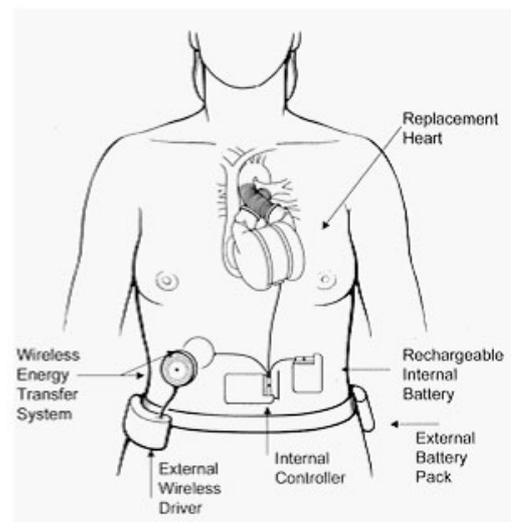
不可逆性重症心不全患者に対する第一選択の治療法は心臓移植であるが、世界的にドナーの不足がその症例数を制限しているのが現状である。米国では心臓移植施行数は年間約 2,000 例強、欧州でも年間 1,000 例強で推移しており、また我が国では平成 9 年 10 月の臓器移植法施行後 8 年間の国内心臓移植症例数は 28 例に留まっている。

一方、近年再生医療に関する研究の進展に伴い、かかる手法の心不全治療への応用が新たな治療手段として期待されつつある。しかしながら、心臓に関する再生医療的治療法の進展と臨床応用の普及には今後さらに相当の期間を要することや、重症心不全患者死亡例の多くを占める急性症例において再生医療的治療では迅速な循環補助効果が得られないことなどにより、近い将来に心臓移植を補完または代替する治療法になることまでは期待できない。また、豚心等を利用した異種心臓移植の研究も進められつつあるが、未だ免疫学的問題や未知のウィルス感染の危険性、倫理上の問題等の多くの障害が存在し、やはり広く臨床応用されるまでには相当の期間を要するものと考えられる。

以上のような状況により、現時点では世界的に、長期間ないし恒久使用を目的とした人工心臓が重症心不全における心臓移植治療を補完または代替する手段として最も有力な選択肢と考えられている。下図のように、心臓を残したまま装着する人工心臓を補助人工心臓 (VAS) と呼び、心臓を切除して装着する人工心臓を全置換人工心臓 (TAH) と呼ぶ。



補助人工心臓 (VAS)



全置換人工心臓 (TAH)

米国 National Heart、Lung、and Blood Institute (NHLBI) の 1991 年の報告によれば、Minnesota 州 Olmsted 郡を全米の平均的モデルとしてみなして行われた 5 年間の review study では、全心疾患死亡患者のうち 14% が心臓置換が必要でかつそれを受けられる状況にあったと推定され、これを全米にあてはめた場合、年間 6 万～7 万人の患者が心臓移植または人工心臓の半永久的使用の絶対的適用対象になり得るといふ。また、これらの患者のうち両心補助あるいは完全心臓置換を必要とするものは 1 万～2 万人と考えられている。これらの無条件で機械的補助を必要とする患者群に加え、適用対象予備軍となる患者の数は最大 20 万人と推定される。以上より、2020 年までに米国内で最高 27 万人の患者が機械的循環補助または機械的心臓置換の対象となる可能性がある。

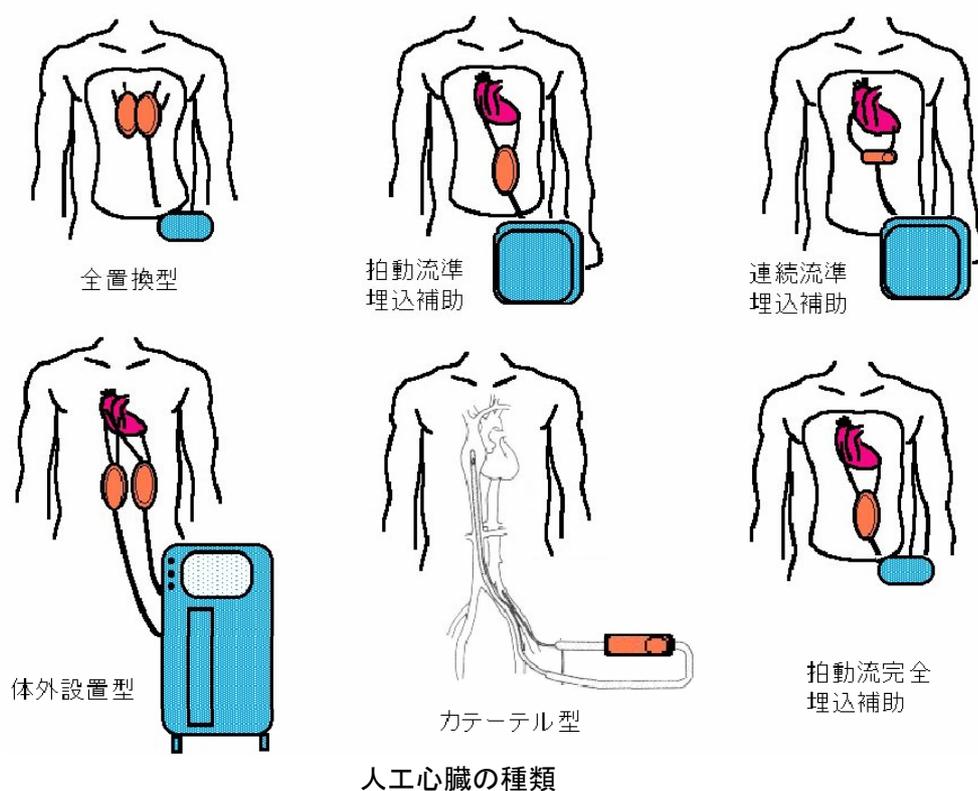
我が国では、人工心臓必要患者に関する同様の推計調査は行われていないが、IOM のデータにもとづいて我が国の状況を推察してみると、心疾患死亡数を米国の 20～25%（全人口を米国の 40～45% とすると死亡率は米国の 45～60%）と仮定した場合、心臓移植または人工心臓の半永久的使用の絶対適応対象となり得る患者数は 55 歳以下に限っても 2 千～4 千人程度は存在するものと思われる。

## 2. ガイドライン作成の意義

我が国における重症心不全の治療法としては、短期循環補助の場合、体外設置式の空気駆動 VAD が使用され、慢性疾患の場合は拍動流準埋込式の補助人工心臓が移植へのブリッジとして使用されるが、国内で臨床使用そして保険収載が認められているのは、2つの拍動流補助人工心臓（東洋紡社製、Novacor 社製 VAD）のみである。このうち 1980 年代に開発された国産補助人工心臓では、臨床治験に 5 年間、保険収載にさらに 4 年間かかった例がある。

一方、平成 17 年から治験が開始されたのが連続流人工心臓である。連続流ポンプは、拍動流ポンプと比較して、小型軽量、構造が簡単、人工弁不要、高効率、長期耐久性、優れた抗血栓性や耐感染性などの利点を有する。国産の補助人工心臓には、テルモ社の DuraHeart とサンメディカル技術研究所の EVAHEART があり、前者は磁気浮上、完全非接触式遠心血液ポンプであり、後者はページ機構により回転子の軸受部を冷却還流するシステムである。テルモ社は、既に欧州 CE マークで臨床試験 22 例、サンメディカル技術研究所は国内パイロットスタディで 3 例の臨床試験を完了している状況にある。

これら新規開発の補助人工心臓のうち、既に輸入品が一部、薬事承認を受けており、国産品も薬事申請する日が近いが、いずれもできるだけ早く患者の待つ臨床現場に、これらのデバイスを提供することが、患者も医師も総意を持って希求するところである。本ガイドラインは、重症心不全に対する次世代体内埋め込み型人工心臓の開発の迅速化を目的として作成されるもので、開発された製品が速やかに臨床治験（審査）に進むことができるよう、我が国の社会状況にも特段の配慮を払って検討を行うものである。



### 3. ガイドライン検討過程

#### 3.1 第1回開発WG会議

##### (1) 論 点

- 1) 埋込型人工心臓の治療目的は、(50%生存率で) 1年オーダの延命及び自宅復帰ではないのか。
- 2) Bridge to Transplantation、 Bridge to Recovery、 Destination Therapy は、目的というより結果ではないのか。

##### (2) 検討方針

- 1) 対象機器としては、既に臨床段階に到達している補助人工心臓に焦点をあて、国内臨床例のない完全置換型の検討は補足的に行う。
- 2) 開発WGは非臨床試験を中心に検討を進める。
- 3) 国際競争力の観点から国際ハーモナイゼーションが重要である。
- 4) in vivo 評価（動物実験）は、欧米で最も厳しい条件に合せば世界に通用する。
- 5) 信頼性評価（耐久試験）には Reliability、 Confidence level を評価するワイブル統計理論を導入する。
- 6) 人工心臓の臨床統計の作成：当該医療機器ガイドラインの重要性を示すため、患者の臨床統計及び新技術の臨床導入状況の統計の資料作成を行う。

##### (3) 能動型埋込医療機器のガイドライン関連文献の抽出

1987年から今日まで、世界で、政府や学会が作成してきた指針を漏れなく抽出した。

#### 3.2 第2回開発WG会議

- (1) ガイドライン方針：人工心臓の非臨床試験を中心に検討し、下記の評価項目を抽出し、AAMI-TIR26、ISO-14708、人工臓器学会 GL との整合を図り、Rationale を記述する方針とした。

下記項目について各委員が分担執筆した。

##### 1) 物理化学的性能

1. ポンプ流体性能
2. 発熱特性
3. 電磁環境両立性
4. 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフ

##### 2) 生物学的安全性

5. 素材安全性
6. 生体適合

7. in vivo 評価（システム動物実験）

3) 信頼性ほか

8. 信頼性評価（in vitro 耐久試験）

9. 人的要因（human factors）

（2）非臨床試験、臨床試験に関連した既存の規格の抽出

### 3.3 第3回開発WG会議

（1）信頼性評価（耐久試験）の論点

- ・システムの信頼性は、統計学に立脚し、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な耐久試験台数で表す方針とする。Mission life 6ヶ月以上。耐久性試験環境（拍動等）は生理学的条件にできるだけ合致させる。

（2）in vivo 評価（動物実験）の論点

- ・世界的に見て、異なる動物実験数量が指定された例がある。（6頭60日か、8頭90日か？）
- ・国際ハーモナイゼーションの観点は重視すべき（FDA、CEmark）
- ・VAS、TAHでは？ BTT、BTR、DTでは？ いずれも除外せず検討する方針。
- ・現実的問題点：人工心臓が GLP 除外品に扱われても、世界に通用する GLP 基準の動物実験施設が国内に無いことは事実。

（3）体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発WG報告書案を提示した。

（4）今後の課題：

- ・全置換型人工心臓等の議論が残っているので、臨床動向を見てガイドラインの追加検討が必要。
- ・今回定めるガイドラインは今後定期的に見直しを行うことが肝要である。

#### 4. 平成 17 年度の検討結果

補助人工心臓の非臨床試験を中心に検討し、人工臓器学会 GL との整合を図り、下記の評価項目を抽出した。

- ・物理化学的性能項目
  - 1) ポンプ流体性能：拍動流型及び連続流型
  - 2) 発熱特性：組織への影響で定める
  - 3) 電磁環境両立性：機器が受ける/与える障害
  - 4) 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフ
- ・生物学的安全性項目
  - 5) 素材安全性：既存の素材試験及び規格の尊重
  - 6) 生体適合性：既存の in vitro 試験及び規格の尊重
  - 7) in vivo 評価（システム動物実験）：統計学に立脚
- ・信頼性ほか項目
  - 8) 信頼性評価（in vitro 耐久試験）：統計学に立脚
  - 9) 人的要因（human factors）：使用環境の抽出と警報

以下のガイドライン提案では、AAMI-TIR26（5～8章）及び ISO 14708（6章）との整合性を考慮した。

「特定の能動埋め込み医療機器（人工心臓）への要求事項」は、以下のとおりである：

##### （1）意図する使用目的と効果示唆

個別の機器について標記を記述する。総論としては、本体が完全に体内に埋め込まれた、拍動流型あるいは連続流型の補助人工心臓を対象とし、心臓移植ないし回復までのブリッジ使用、あるいは半永久的使用が考慮される数年以上の長期使用に耐えるものを対象とする。なお完全置換型人工心臓も近い将来には対象となるであろうことから、本提案では補足として扱う。

##### （2）人的要因（human factors）

- 1) 車、自動車などの乗り物の振動、転倒による機械的な衝撃、運動に伴う回転などによって機器に不具合を生じないこと。
- 2) 航空機などの気圧の変化、環境の温湿度変化によって機器に不具合を生じないこと。
- 3) 放射線 CT の施行で、機器に不具合を生じないこと。（本件は「医学的処置に起因する変化からの能動埋込医療機器の保護」の項目に記述しても良い。）
- 4) 通常のヒトの体位や体動により、機器及び体内接続部に、不具合を生じないこと。
- 5) 埋込医療機器及びドライブライン等がヒトの体型に合致していて、組織、臓器、器官の圧迫、壊死を生じないこと。

- 6) ポンプ及び駆動装置の騒音・振動が受忍限界内であること。
- 7) 体外携帯のコントローラが、負担無く持ち運べる大きさ及び重量であること。
- 8) バッテリー交換の操作が簡便であること。
- 9) ドライブライン等がある場合には、その接続に誤操作が生じない機構であること。
- 10) アラーム（緊急時対応）：補助人工心臓をそのままの状態に放置した場合に著しい不具合が患者に及ぶ事態となった場合に、アラームで警告する機能を備えること。アラームは不具合の種類、内容を明確に表示し、それに対する最も適切な対応方法がマニュアルに記載されていること。ただし、患者がパニックにならないよう、処置できる者が到着するまでの安全性を確保すること。
- 11) その他、アラームについては IEC 60601-1-8 の規定に準じる。

### (3) ポンプ流体性能

- 1) 連続流ポンプ性能について； ISO 5198, Centrifugal、 mixed flow and axial flow pumps – Code for hydraulic performance tests – Precision grade に準じる。
- 2) 拍動流ポンプ性能について； ISO 4409, Hydraulic fluid power – Positive displacement pumps, motors and integral transmissions – Determination of steady-state performance に準じる。
- 3) 付帯事項（数値流体解析と可視化実験）：患者の日常使用状態ばかりでなく、動物や患者で試験できない状態に対する、血液適合性評価やキャビテーション評価などを目的として、数値流体解析または流れ可視化実験を用いて血流パターンの検討を行うことができる。

### (4) 発熱特性

ISO 14708-1 では、能動埋込医療機器が体内に埋め込まれた状態において、通常運転及び1箇所の故障が発生した状態で、機器の表面温度が体温（37℃）から温度上昇2℃以内とされているが、人工心臓においては以下の通りとする。

人工心臓が埋め込まれた状態において、発熱が周囲組織に障害を及ぼさないこと。特に埋め込まれた部位における隣接組織への影響を考慮し、機器表面でのホットスポットによる局所的な組織傷害が発生しないこと。

### (5) 電氣的安全性

埋め込み能動機器、及び医用電気機器の電氣的安全性規格を遵守すること

- ・ ISO 14708-1, Implants for surgery – Active Implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
  - ・ IEC 60601-1, Medical electrical equipment – Part 1: General requirements for safety and essential performance
- に準じる。

### (6) 電磁環境両立性(EMC: emissions & immunity)

機器が受ける障害と与える障害、及びその試験条件に関して定める。

- ・ IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for safety – Collateral standard
- ・ IEC CISPR-11 (ed.3.1): Industrial, scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment – Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement

に準じる。

#### (7) 機器制御

本項目は「リスク分析」の中に記述されていてもよい。

- 1) それぞれの機器で想定した補助流量を安定に維持できること。
- 2) 機器が安全限界に至る前に、機械的ストッパないし電気的リミッタにより動作範囲をできる機構を有すること。

#### (8) 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフ

- 1) 液流入出コンデュイットは、ISO 7198 (Cardiovascular implants. Tubular vascular prostheses)に従った評価がなされること。
- 2) 液流入出コンデュイット・人工血管・心臓カフは、想定し得る陰圧によって流路に有意な狭窄または閉塞が生じたり空気を吸い込んだりすることがないこと。十分な性能を有することを示すためには、予想される最大陰圧を超えた条件で試験すること。
- 3) 血液ポンプ及び生体の血流路との全ての接合部は、引張り力、ねじれ、振動、折れ曲がり及びシールの維持の特性についての評価がなされること。
- 4) 全ての接続面は、合併症を起こし得る血栓形成に結びつくような流路間隙や段差がないこと。
- 5) 装置内の人工弁は、本ガイドラインの耐久性・信頼性に関する試験の一部として試験され最終形態の装置を用いて評価されること。ただし、人工弁を最終形態の装置で評価できなければ、その弁をシステムとは独立した状態で ISO 5840 (Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses)に従って評価し、その評価の正当性を示すことでもよい。

#### (9) 素材安全性

医療機器の生物学的評価については ISO 10993-1 (JIS T 0993) に規定されており、人工心臓は、血液接触の体内埋め込み機器と分類されている。したがって、この ISO に準拠すると、下記試験項目を行うことが必要とされる。

##### 1) 検討すべき主要評価試験

- ・ 細胞毒性
- ・ 感作性
- ・ 刺激性又は皮内反応
- ・ 全身（急性）毒性

- ・ 亜急性及び亜慢性毒性
  - ・ 遺伝毒性
  - ・ 埋植
  - ・ 血液適合性
- 2) 検討すべき補足的評価試験
- ・ 慢性毒性
  - ・ 発がん性
- 3) 既に埋め込み材料として使用実績のある材料、あるいは埋め込み材料としての ISO, JIS 等の規格における生物学的安全性試験を満たしている材料については、実績のある試験項目について省略することが可能である。

(10) 生体適合性 (主に in vitro 試験)

- 1) 生体適合性評価については、ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing に準じる。
- 2) とくに、血液適合性評価については ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood に準じる。
- 3) とくに、溶血特性評価については ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps に準じる。

(11) in vivo 評価 (システム動物実験)

- 1) システムの使用目的と患者の安全性を十分に考慮したプロトコール、生データ、観察記録、及び結果の解釈・考案を記載すること。
- 2) 装置に起因すると考えられる高度の血栓塞栓症があってはならない。「高度の」とは、動物の生命を脅かしたり状態悪化を引き起こすような事象を含むものと定義される。高度の血栓塞栓症は、通常の臨床及び検査所見において、上で定義されたような臨床的に許容不可能なレベルの腎又は肝機能障害を引き起こすこと、鎮痛剤投与や他の鎮痛処置によっても制御できない痛み、動物の状態を悪化させ介助を必要とするような体動不能、などによって確認される。
- 3) 動物実験数量は最低 6 頭 60 日以上が必要であると考えられるが、国際ハーモナイゼーションの観点も尊重し、8 頭 90 日以上の実験が必要でないか検討を行うことを推奨する。

(12) 信頼性 (耐久性)

- 1) システムの信頼性は、決められた仕様 (期間、環境) において、目的とするシステムとしての機能を遂行するために必要な台数で表す。即ち、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な台数で表す。
- 2) 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability, 60% confidence level で 6 ヶ月の試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、80% reliability, 80% confidence level で 6 ヶ月以上の試験について検討することを推奨する。なお、試験はそのまま継続して、2 年間以上実施することが望ましい。機器の特性を

考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。

- 3) 耐久性試験環境は、圧力、流量、拍動性、pH、温度、電解質などの生理学的条件や生活パターンを勘案して決定することを推奨する。

・(参考) 80% reliability, 80% confidence level での試験台数

想定故障台数	Reliability	Confidence level	試験台数
1 台の故障も許さない場合	80%	80%	8 台
1 台の故障を許した場合	80%	80%	14 台
2 台の故障を許した場合	80%	80%	21 台

・(参考) 異なる confidence level での試験台数

推奨者	Reliability	Confidence level	試験台数(1 台故障可)
ASAI0-ST5	80%	60%	9 台
検討案	80%	70%	11 台
検討案	80%	80%	14 台
検討案	80%	90%	18 台

### (13) 臨床評価

臨床研究プロトコールは ISO 14155-1, ISO 14155-2 に準じる。

今回、次世代型医療機器の開発と審査の迅速化の観点から、合同検討会において、体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）が取り上げられたことは、両省の慧眼であり正に国民の要求に答えるものであると考えられる。多くの難治性心不全患者さんが心臓移植待機中にどんどん亡くなっている現状を改善するためのキーワードは「心臓移植の推進」と迅速な「次世代人工心臓の開発・臨床導入」であろう。特に、後者は我が国の優れた研究者の開発努力と産業技術を産官学の協力で組織化することで達成することはそれほど困難なことではないばかりではなく、日本の国益にも結びつくものである。このガイドラインが次世代人工心臓の開発・臨床導入の起爆剤となることを願ってやまない。

平成 17 年度は、体内埋め込み型能動型機器のひとつとして、補助人工心臓の非臨床試験を中心にガイドラインをまとめ、invitro 評価や invivo 評価に統計学的手法を導入する方針を示した。来年度以降、更に重要な全置換型人工心臓や両心補助人工心臓について検討する必要がある。また、今回のガイドライン検討の中で議論された「世界に通用する GLP 基準の動物実験施設の必要性」は次世代人工心臓開発のみならず、世界に通用することを目的とした、あらゆる医療機器開発に通じるものである。今後、広く意見を求め議論を重ねるべき事項と考えられる。

## 5. 名簿等参考資料

### 5.1 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発WG委員名簿

（五十音順、敬称略）

阿部 裕輔	東京大学大学院医学系研究科 助教授
片倉 健男	テルモ（株）研究開発センター 主席推進役
許 俊鋭（座長）	埼玉医科大学病院心臓血管外科 教授
高谷 節雄	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授
巽 英介	国立循環器病センター研究所先進医工学センター 研究評価室室長
田林 暁一	東北大学大学院医学研究科 教授
得能 敏正	（株）サンメディカル技術研究所 顧問
増澤 徹	茨城大学工学部 教授

#### 開発WG事務局

山根 隆志 （独）産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 副研究部門長

### 5.2 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発WG会議開催日程

#### 第1回開発WG会議

開催日 平成17年12月24日（土）

#### 第2回開発WG会議

開催日 平成18年1月31日（火）

#### 第3回開発WG会議

開催日 平成18年2月25日（土）

## V-4 再生医療分野（心筋シート）成果報告

### 1. 当該技術分野の概要

再生医療は、不可逆的臓器不全や欠損に対する完全治癒を目指す。この目的を達成するためには、採取された自己または非自己細胞を *in vitro* で標的である臓器に適応させるように組織化する技術の開発が必要である。その基本技術の一つと目されるのが、我が国で開発された温度感受性高分子を利用した細胞シート作製技術である。この技術は、既に角膜再生において臨床的に有用であることが自己細胞を用いて確認されている。最近はこの技術はさらに進歩して、重層した細胞シートも作製できるようになっている。これによって、細胞シート作製技術の適用は拡大することが期待されるようになった。その適用疾患の一つとして研究指導者によって挙げられているのが、自己骨格筋筋芽細胞を利用する重症心疾患である。これに関しては、既に動物実験が行なわれており、その結果から、臨床的有用性が得られる可能性が示唆されている。

具体的には、自己由来の培養骨格筋筋芽細胞シートの治療効果を動物モデル実験で立証した実験結果は、以下の論文として公刊されている。

- ・冠動脈結紮ラット心筋梗塞モデルに対する自己培養骨格筋筋芽細胞シート移植

Memon IA, et al. (2005) Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 130:1333-1341.

注射による培養骨格筋筋芽細胞移植よりも高い左室駆出率及び左室径短縮率の回復  
梗塞により薄弱化した左室壁の改善  
心筋組織壊死後のリモデリングを原因とする線維化の抑制  
心筋への造血幹細胞様細胞のリクルート  
心筋での各サイトカイン(SDF-1, HGF, VEGF) 遺伝子発現量の増加

- ・ハムスター拡張型心筋症モデルに対する自己培養骨格筋筋芽細胞シート移植

Kondoh H, et al. (2006) Longer preservation of cardiac performance by sheet-shaped myoblast implantation in dilated cardiomyopathic hamsters. *Cardiovasc Res.* 69:466-475.

注射による培養骨格筋筋芽細胞移植よりも長い心機能維持作用（左室径短縮率で評価）  
生着した筋芽細胞シートは筋肉様組織に分化し、血管密度の増加も認められた  
心筋組織壊死後のリモデリングが原因となる線維化の抑制  
ジストロフィン結合蛋白質である $\alpha$ 及び $\beta$ サルコグリカンの発現回復  
拡張型心筋症の発症後における生存率の向上（延命効果大）

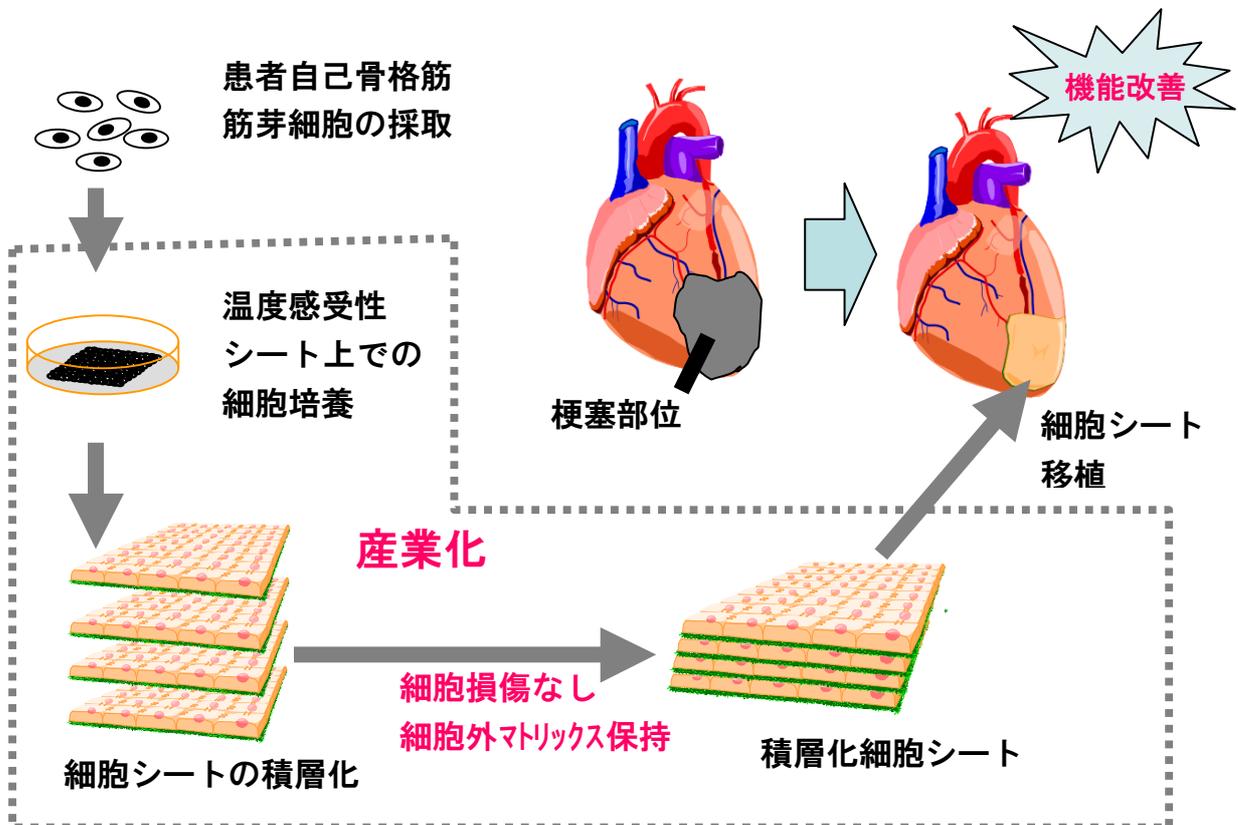
このように、培養骨格筋筋芽細胞シート（いわゆる心筋シート）を用いた重症心疾患治療の有効性を示唆する科学的根拠が得られはじめています。これらの知見をもとに、心筋シートの製品化ガイ

ドラインを策定することは、再生医療の発展、それに関連した産業群の育成の加速につながる事が期待されている。

- ・重症心疾患を対象とする細胞シート技術の臨床展開の前提として確認しておくべき事項：

重層細胞シート技術に関しては、それが有効性をもたらず機序などについては科学的には必ずしも明確には説明されていない部分がある。それらには、骨格筋筋芽細胞を選択する理由あるいは骨格筋筋芽細胞が心筋機能回復に影響を与える機序、移植した細胞がシートとして生存する必要があることの実証（生体内で細胞シートが維持生存している確率）、必要と考える細胞シートの重層度とその理由、などが含まれる。また、重層細胞シート移植法が既存治療法に優るという事実をさらに様々な動物実験モデルにおいて分子細胞組織学的検査により証明していくことが望まれる。これら疑問に対しては、既に得られていく結果があればそれらを分かり易く解説しなければならないし、また、さらに検討する必要があると考えるなら、人細胞を用いた *in vitro* 基礎実験や動物を用いた *ex vivo* 基礎的実験を積み重ねるなどして臨床研究への移行の妥当性を非専門家にも納得させる努力は必要と思われる。このような基礎的なデータは被験者も強く要求するところであろう。

## 再生医療（骨格筋筋芽細胞シートを用いた重症心疾患治療技術）



## 2. ガイドライン作成の意義

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、器官を修復し完全に治す先端的根治治療技術である。組織を再生するためには、細胞を調製し患者へ戻すプロセスが必要になるが、全く新しい治療技術であるため、各段階で安全に有効な効果を生み出し、それを支える医療産業群を育成するために適切なガイドラインの設定が望まれている。しかしながら、再生医療においては、対象臓器、対象疾患、細胞ソース（自己か非自己か）、培養方法、組織化技術、使用医療材料などの条件ごとにガイドラインを設定する必要があり、再生医療一般のガイドラインに加え、最終製品の開発の観点を加味したものを策定する必要がある。

既に我が国では、皮膚、角膜、軟骨、骨などでは、組織工学技術を活用した再生医療のヒト臨床が開始され、大きな注目と期待を集めている。さらに、皮膚や角膜などでは、臨床研究の枠組みを超えて、産業化の段階に入ってきている。この角膜技術には、我が国の独創的技術である細胞シート技術が活用されている。この技術は、他の再生医療への応用も期待されており、その中でも国民の期待の大きい重症心疾患への適用も視野に入ってきた。さらに、この細胞シートを製品として供給する企業も生まれてきており、これらの動きを加速するためには、適切な専用のガイドラインが必要になっている。

本開発ワーキンググループでは、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」を基本とし、さらに社会情勢等を勘案して、広く妥当であると認められる中立かつ公平なガイドライン案を作り、これを公共の財産として活用させることで、安全性が十分に確保された再生医療の実用化・産業化を早期に実現させることを目的としている。平成17年度では、重症心疾患に対する再生医療をモデルケースに取り上げ、議論を行った。細胞ソースや活用する組織工学技術など多数の選択肢がある中、委員会での討議の結果、自己骨格筋由来筋芽細胞を細胞ソースとした培養骨格筋筋芽細胞シートを用いた移植医療技術に限定してガイドラインを検討することとした。

再生医療はテーラーメイド医療の典型であり、個人ごとに対応する新しい医療技術である。この医療においては、細胞あるいは細胞で構成した組織を臨床医療現場で用いるため、これらが医療に関わる製品としての位置づけを有し、これらの生産を受け持つ産業群がある。先端医療分野として確立するまでには技術開発や臨床研究など多額な投資が必要とされるが、完全に直すことのできる新しい根治技術であることを考えると、重篤な患者を救うという意義のある効果に加えて、医療経済的にも有効な開発である。初期の投資を効率的に行う観点からも、きちんとしたガイドラインの制定とそのための基盤的データや基準を満たした生産施設を提供する公的支援システムの整備が必要になる。

今回想定されている細胞シート移植法臨床研究は、非自己細胞を用いずに自己細胞を用いるものであることから、倫理上の課題が他者に拡がる余地が極めて少ないという点で、行なわれ易い。この場合の臨床研究遂行の妥当性の根拠は、主として、対象が他に根治療法がない重篤な疾患患者であること、動物実験結果が必ずしも人における結果として外挿できないこと、また、自己決定権に基づいて臨床研究に参加を強く望む被験者がいることに求めることができよう。しかし、基礎実験データの詳細な解析結果が可能な範囲で得られており、かつ、上述の妥当性根拠を認めるとしても、被験者保護の観点から、それまでの研究段階で得られた知見を最大限に生かしたガイドラインを作

成し、開発研究者には作製されたガイドラインに従って臨床研究を行なうことで、有効性や有用性（リスク・ベネフィット比）を示唆するにたる定量的科学的データを蓄積するように求められることは、他の新規治療法の開発研究と同様に要求される。また、このようなガイドラインは、同時に、研究者の自己満足だけで終わるのではなく、医療費抑制のための医療の効率化へ貢献するもの、かつ医療産業活性化の視点から企業が積極的かつ継続的にサポートできるものに繋げていくものがある必要がある。これらの必要性は、重層細胞シート作製技術の重症心疾患への適応という過去に類似した研究が行なわれたことのないために、リスクが予測困難な臨床研究の展開である以上、研究者にはとくに強く求められるであろう。

### 3. ガイドライン検討過程

合同検討委員会での決定を受け、再生医療（心筋シート）に関わる開発WGの運営方針を産業技術総合研究所で検討し、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、心臓外科医師や医療材料研究者を中心にした委員の選定を行った。幅広い関連学会関係者からの意見聴取を目的としたため、以下の学会と関係のある委員を選出した。日本組織工学会、日本バイオマテリアル学会、日本再生医療学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本人工臓器学会の6つである。

開発ワーキンググループ会議は3回開催し、以下の検討・議論を行った。第1回会議で、検討の進め方として、日本組織工学会における検討を踏まえつつ、委員会で議論することになった。また、その検討においては、以下の観点に留意することを基本方針とすることになった。

- ・ 論議の主題は、主として医療上の必要性、安全性の確保、医療産業化の可能性についてである。
- ・ 可能な限りヒトでの初期臨床研究を迅速に開始できるようにすることが目的である。
- ・ 作業手順は、オーソライズされた関連学術団体が呈示する（案）について迅速に内容のブラッシュアップ作業を行なうこととする。
- ・ 委員会が考慮しなければならない初期臨床研究開始の条件は、医療上の必要性についての十分に予測、*in vivo* 及び動物実験による科学的論拠を明確化、具体的なリスクとベネフィット、リスク最小化、リスク・ベネフィット比の考慮である。
- ・ その他、予測できない危害発生に対する研究実施者の結果責任の取り方、国の財政的支援やそれに伴うセイフティネットの形成の必要性についても意見をまとめる。

これらの課程を経て報告書が作成されたが、その中で示されているガイドラインは(案)であり、基本的考え方については、委員会でコンセンサスが得られているが、細かな数値の設定等については科学的根拠にもとづく判断や臨床現場の要請をふまえた考え方が必要であり、今後の検討課題となった。

#### 3.1 第1回開発WG会議（平成18年1月20日）

##### (1) 心筋シート材料に関する話題提供

世界をリードする細胞シート技術であり、心筋、肺、食道、角膜等への応用が進んでいる状の情報を共有した。

##### (2) 心筋シート臨床応用に関する話題提供

重篤な心疾患モデル動物での細胞シートの治療効果が認められていることを理解した。

##### (3) ガイドラインの考え方に関する話題提供

医療機器ガイドラインの考え方について理解した。

#### (4) ガイドライン検討項目についての議論

今後の方針について以下のように整理した。

進め方：素案を日本組織工学会で作成し当該開発WGで議論。

考え方：細胞シート技術の早期実用化・商品化に向けたガイドラインを議論  
リスク&ベネフィット・バランスを考えた指針が重要。

対象：現状認識から、骨格筋由来筋芽細胞を用いた細胞シートの心疾患患者への応用に関わるガイドラインを検討。

### 3.2 第2回開発WG会議（平成18年2月28日）

#### (1) 日本組織工学会での検討項目案の説明

基本的な考え方：

安全性に十分配慮しながら、細胞シート技術の実用化・産業化を迅速に進めるためのベネフィットに関する評価項目を検討。

3つの大項目：

##### (A) 細胞シートの有効性の推定

形態、生存率、生理活性物質、純度、分化度、増殖特性、  
電気生理学的検査、血清、機械的強度、不純物検査、無菌検査、  
感染症検査

##### (B) 前臨床試験での有効性の判断

モデル動物、移植法、観察期間、有効性評価

##### (C) ベネフィットを明確にできるような比較試験のデザイン

薬物治療、補助人工心臓装着、浮遊細胞移植、合成心筋パッチ

#### (2) 同案についての議論のまとめ

ミニマム・リクワイアメントの明確化（安全性、有効性）

コントロール・スタディ（必要性、差別化）

動物実験における病理組織所見も必要。

### 3.3 第3回開発WG会議（平成18年3月22日）

#### (1) 3月16日の合同検討会の報告

WGの基本方針を以下のように説明したことを報告。

- ・ 論議の主題は、医療上の必要性、安全性の確保、医療産業化の可能性の3点。
- ・ これらについて十分に合理的な説明ができるようなガイドライン素案を議論。
- ・ 可能な限り迅速にヒトでの初期臨床研究を開始できるようにすることが目的。
- ・ 関連学術団体が提示する案をもとに内容のブラッシュアップをすることが、本WGの

作業。

- ・ 医療上の必要性についての十分な予測、in vivo 及び動物実験による科学的論拠の明確化、具体的なリスクとベネフィットのリストアップとリスクの最小化とリスク・ベネフィット比の最適化について考慮する点を確認。

(2) 最終ガイドライン素案の説明、並びにアンケート調査結果の経過報告

(3) 素案についての議論

- ・ 内容は完成とはいきれないが、その構成についてWG委員のコンセンサスあり。
- ・ 自己骨格筋筋芽細胞の細胞シートを重症心不全に適用することの特殊性に起因する問題点などについて考え方の議論。
- ・ 細胞シート開発の現状やそれを示す科学的データを明確にしてからガイドライン細部の記述を検討することを確認。
- ・ 細胞シートの品質保証についてカットオフ値を設定することの是非について議論。
- ・ 細胞シートから産生する物質についてのカットオフ値の考え方について議論。
- ・ ガイドラインは医療技術やバイオ技術の進展にともなってその数値基準も変化することから2年程度ごとに見直すべきとの意見あり。
- ・ 対象患者の考え方について、臨床現場の現状や動物実験の結果について十分に精査して検討する必要があるとの意見あり。

#### 4. 平成17年度のガイドライン検討結果

検討の結果、重症心不全に対する培養自己筋芽細胞シート移植のガイドライン素案として、以下の点を考慮することとなった。

##### 4. 1 自己由来培養筋芽細胞シートの再生医療における安全性・信頼性を保証するための(品質管理)試験項目

###### (1)各種感染症の否定試験：

特に、B型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病、パルボウイルスB19感染症などに代表される各種感染症に関しては、骨格筋組織採取時にドナー(患者本人)に対する検査により安全性を確認すること。さらに、必要に応じて継代培養工程、最終製品である筋芽細胞シートについても否定試験を実施すること。

###### (2)無菌試験及びマイコプラズマ否定試験：

最終製品である筋芽細胞シートに関して、移植に適用する前に無菌性(一般細菌、真菌否定)を試験により示すこと。さらに、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。また、必要細胞数確保のための継代培養工程が長期に及ぶ場合には定期的に無菌試験を行うことが望ましい。数日以上維持された培養についてはマイコプラズマを検査すること。

###### (3)エンドトキシン試験：

エンドトキシンによる汚染のないことを適切な試験法により示すこと。また、原料となる筋芽細胞や最終製品である筋芽細胞シートで試験を行うことの他に、製造工程内でも数回の管理試験を実施することが望ましい。

###### (4)生存率：

骨格筋組織より筋芽細胞を分離した直後、その後の継代培養工程、最終製品である筋芽細胞シートの各段階で定期的に測定すること。

(コメント：この部分は定量的表現をどのようにしたらよいかという点について多くの議論があり、結論が得られていない。何らかの数値的表現があった方がよいという点については委員間にコンセンサスが得られたが、どの程度の数値にするかでは意見の一致はまだない。上記の(1)(2)(3)項目については、カットオフのための数値設定に異論はなかった。(4)については、自己細胞を用いた細胞培養の場合は細胞シートの性質は個人の細胞の性質に依存し工業製品のような画一的品質保証がなじまないこと、必ずしも生存率と細胞シートとしての効果に相関がないことが予想されること、患者の状況に応じてリスクとベネフィットを考える必要があること、などの理由から、ひとつのカットオフ値にすることは異論が多く出された。これに対応するため、生存率をいくつかのランク分けにして規定する案なども出されたがコンセンサスを得るには至らなかった。患者に必要以上の不利益がおよぶことを避けるために、カットオフ

値としては最低限の値にすべきとの意見も出た。このような議論であったため、この生存率の考え方については、今後の検討課題とすることになる。いずれにせよ、in vivo 実験や動物実験の結果を精査し、それらから推定される科学的根拠にもとづく値をもとに議論すべきである点は、委員共通の意見である。）

(5) 培養筋芽細胞シート由来の生理活性物質に関する考慮：

筋芽細胞から分泌される特定の生理活性物質の分泌が最終製品である筋芽細胞シートの効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定し、各々の分泌量を測定すること。

また、細胞由来の各種目的外生理活性物質については、必要に応じて適切な許容量限度試験を実施すること。

(培養工程中に産出された下記に代表される生理活性物質としては、血管新生及び線維の抑制に関与する HGF (肝細胞増殖因子)、血管新生に関与する VEGF (血管内皮増殖因子)、造血幹細胞のリクルートに関与する SDF-1 (stromal derived factor-1) が挙げられる。目的外のものとして、IL-1 $\beta$  や IL-6 などの炎症惹起性サイトカインが考えられる。これらの有効濃度に関して動物実験等で確認した後に、本ガイドラインで基準値を規定する必要性については、目的外の炎症惹起性サイトカインについてはカットオフ値の設定が可能であるが、有効成分としての因子についてはカットオフ値になじまない旨の意見がでた。確認することの意義は認められるが、どのようにそれを測定・評価するかについては特段の提案はまだ出なかった。)

(6) 筋芽細胞の純度試験：

骨格筋組織より筋芽細胞を回収した直後、継代培養工程、最終製品である筋芽細胞シートにおいて、筋芽細胞以外の混入細胞の有無について試験項目、試験方法、判断基準を示すこと。

(評価の意義は認められたが、混入細胞の割合や試験方法については今後の検討課題となった。)

(7) 分化度：

骨格筋組織より筋芽細胞を回収した直後、継代培養工程、最終製品である筋芽細胞シートにおいて、筋芽細胞の分化状態判定に関する試験項目、試験方法、判定基準を示すこと。また、筋芽細胞の分化度合と効能との関連性を判定する試験項目及び試験方法も示すこと。

(8) 増殖特性：

継代培養工程及び最終製品である筋芽細胞シートにおいて、造腫瘍性の獲得能否定試験を実施し、安全性を確認すること。さらに、必要に応じて染色体数、転座、切断を解析し、染色体異常を否定すること。

(9) 使用血清の種類及び濃度：

本移植ケースの場合は自己由来血清を使用することが望ましい。しかし、継代培養工程での細胞増殖性の著しい低下が認められる場合は安全性が確認されたウシ血清の使用を選択する。使用濃度に関しては、低栄養状態による筋芽細胞の分化誘導が知られているため、筋管形成率と細胞増殖率を考慮しながら使用濃度を決定すること。

(10) 形態学的特徴：

最終製品である筋芽細胞シートの厚さに関しては、試験項目、試験方法、判定基準を示すこと。また、筋芽細胞シートの厚さと効能との関連性を判定する試験項目及び試験方法も示すこと。

(11) 筋芽細胞シート製造工程由来不純物試験：

原材料に存在するか、又は製造過程で混入、残留、新たに生成又は添加される物質、分解物等、製品中に存在する可能性があるもので、かつ品質、安全性面からみて望ましくない物質等については、適切な純度試験を設定し、その存在を否定するか、又は存在許容量を規定すること。

(12) 電気生理学的試験：

最終製品である筋芽細胞シートが移植後において不整脈誘発の危険性が低いことを示す試験項目、試験方法、判定基準を規定すること。

(13) 力学的適合性試験：

最終製品である筋芽細胞シートは、移植過程及び移植後において一定の力学的強度を必要とするため適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認すること。

(以上の培養自己筋芽細胞シートの安全性・信頼性との関連の科学的根拠を提出するための各項目に関して、具体的数値や測定方法等は今後の検討課題となった。)

#### 4.2 前臨床試験における安全性・有効性・科学性を評価するための試験項目

(1) 前臨床試験に用いる対象動物種としては、イヌまたはブタの大型動物を使用すること。具体的疾患モデルとして、例えば、

- ・ 左冠動脈前下降枝の結紮による心筋梗塞モデル
- ・ 遺伝子改変による拡張型心筋症モデル
- ・ 持続的高速ペーシングによる拡張型心筋症モデル
- ・ 補助人工心臓装着モデル

などが考えられるが、選択に関しては今後の検討課題となった。

(2) 治療の有効性を示すために、治療効果や危険因子さらに医療経済学的な観点も合わせた比較

対象試験を設定・実施すること。また、比較対象試験では、特に科学性を明らかにするとともに、治療効果の有効性は統計学的な有意性で示すこと。

(具体的な比較対象試験項目例として以下のものが考えらるが、ガイドラインにおいて記載すべきかどうか、また記載した場合はどのモデルが妥当かについては、今後の検討課題となった。)

- (例) ・利尿剤、強心剤、降圧剤などの用いた薬物治療モデル  
・骨髄細胞及び骨格筋筋芽細胞の浮遊液注入移植治療モデル  
・生体分解性材料から成る合成心筋パッチ移植治療モデル  
・補助人工心臓装着モデル  
・薬物投与と補助人工心臓の装着を併用した治療モデル)
- (3) 筋芽細胞シートの移植に関しては、用いる筋芽細胞シートの積層枚数や移植箇所に関する基準を明確化すること。また、筋芽細胞シート移植支援治具を使用する場合は、その品質及び安全性に関する知見、並びに当該原材料と細胞との相互作用等が細胞に及ぼす影響について明らかにすること。なお、生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。
- (4) 治療の有効性を判断するために、観察期間及び目標症例数を示すこと。

(実用化・産業化の遅延を伴わないような適切な日数(移植後の犠牲死までの飼育期間の設定)及び症例数の具体的な数値を規定すべきかどうか、規定する場合の具体的な数値については、今後の検討課題となった。)

- (5) 適切に設計された疾患モデル動物を用いた試験により、最終製品である筋芽細胞シートの移植後における機能発現や作用持続性を評価すること。さらに、品質、安定性、安全性及び予想される有効性や機能の面から臨床試験を行うことの妥当性を明らかにすること。特に、次の項目について詳細に比較・検討を実施すること。

(筋芽細胞シート移植後の有効性評価の判断基準としては、実際は数値設定を行わず、移植前後における各項目値で有意差が認められれば有効性があるものと評価する。)

- (ア) 動脈血ガス検査
- (イ) ホルター心電図
- (ウ) 加算平均心電図  
：心室遅延電位の検出を行い、重症心室不整脈を予測すること。
- (エ) 心臓超音波検査  
：左室駆出率または左室径短縮率を測定し改善状態を判断すること。
- (オ) 心筋シンチグラフィ

: 虚血部位の有無を評価すること。

(カ) カテーテル検査による心内圧測定診断

(キ) カテーテル検査による冠動脈造影診断

: 側副血行路の有無を判断すること。

(ク) 組織学的・形態学的所見

: 移植後の筋芽細胞シートにおけるシート内細胞の生存数ないしは残存数を明確化すること。

組織片の状態を長期的に観察し、生存あるいは癌化の有無を判断すること。

(ケ) 血中 BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) 量の測定

#### 4.3 臨床プロトコール案

##### 対象患者

本再生医療モデルの適応症例は、当面は補助人工心臓装着を要する末期的虚血性心筋症患者を対象とする。将来的には、慢性的な重症心不全症例へと移行する。

##### 選択基準

- 1) 虚血性心筋症により、高度心不全状態が持続し、最大限の内科的薬物療法や外科手術によっても効果が得られない NYHA 4 度の心臓移植適応となる症例
- 2) 年齢 18 歳以上 70 歳未満であること
- 3) 対象患者本人が本研究の意義を十分に理解し、また家族の支援が得られること
- 4) 文書によるインフォームドコンセントが本人より得られていること

##### 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者

- 1) 骨格筋疾患の患者
- 2) 感染症 (HIV、HBV、HCV、HTLV-1、梅毒 (RPR 定性陽性)) に罹患している患者
- 3) 過去 6 ヶ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者
- 4) ホルター心電図で持続性心室頻拍を認める患者
- 5) 慢性心房細動の患者
- 6) 脳梗塞発症後 6 ヶ月未満の患者
- 7) 冠動脈形成術施行後 6 ヶ月未満あるいは冠動脈バイパス術施行後 3 ヶ月未満の患者
- 8) 心エコー図検査で左室内血栓を指摘された患者
- 9) 悪性腫瘍を合併している患者
- 10) 糖尿病性増殖性網膜症 (新福田分類 B I から B V) を合併している患者
- 11) 慢性関節リウマチの患者

- 12) G-CSF 製剤及びアフェレーシスに対する重篤な過敏症、副作用の既往を有する患者
- 13) 血液疾患(白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群)を合併している患者
- 14) 間質性肺炎を合併している、あるいはその既往のある患者
- 15) 頭部 MRA 検査で脳動脈瘤を指摘された患者
- 16) 腹部 CT またはエコー検査で脾腫を指摘された患者
- 17) 肝硬変の患者
- 18) ワルファリンを服用中の場合、その中断が不可能な患者
- 19) 白血球 4000/ $\mu$ l 未満または 10000/ $\mu$ l を超える患者
- 20) 血小板 10 万/ $\mu$ l 未満の患者
- 21) ヘモグロビン 10g/dl 未満の患者
- 22) AST (GOT) が 100IU/l 以上または ALT (GPT) 100IU/l 以上の患者
- 23) 心臓MRI 及び左室造影の両検査がともに施行できない患者
- 24) 虚血性心疾患以外の原因(重症下肢虚血、脊椎管狭窄症、関節疾患、中枢神経疾患、血管炎など)のため歩行に障害があり、トレッドミル負荷心電図検査による運動耐容能の評価が困難な患者
- 25) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、治療期終了時までには妊娠を計画している女性患者
- 26) その他、臨床試験責任医師または分担医師が本研究の対象として不相当と判断した患者

#### 中止基準

- 1) 筋芽細胞培養中に細菌やウイルス感染をおこしたとき
- 2) 筋芽細胞培養において、細胞移植時に目標細胞数にまで達しなかったとき
- 3) 骨髄単核球細胞を単離する前に、採取した骨髄液をサンプリングし細胞数を計算する。  
このとき、予定細胞数に達しておらず、かつ追加採取できないとき
- 4) 被験者が心移植を受けたとき
- 5) 補助人工心臓装着後、何らかの理由で補助人工心臓の機種を変更したとき
- 6) 被験者が臨床研究の中止を希望する場合
- 7) 上記以外で、医師が臨床研究の継続が困難と判断したとき

#### 評価基準

自己由来の培養筋芽細胞シート移植における臨床研究の実施にあたっては、用いられる筋芽細胞シートの安全性に十分に注意し、被験者の安全の確保に努めること。さらに、安全性と有効性の評価判定方法については事前に十分な検討を行った上で、実施計画書で明確化するとともに倫理審査委員会の承認を得ること。また、安全性と有効性に関しては、最低でも追跡調査を含めた2年間は定期的な観察と評価を実践すること。次に、具体的な評価項目を記す。

##### ① 臨床症状の観察

- ・ バイタルサイン：血圧（収縮期、拡張期）、脈拍、体重、体温

- ・ 臨床症状：NYHA 分類
  - ・ 臨床症状-自覚症状：安静時息苦しさ、労作時息切れ、睡眠時息苦しさ、動悸、倦怠感・易疲労感
  - ・ 身体所見：湿性ラ音、浮腫、過剰心音  
(検査時期)：手術前、手術直後、手術後1週、2週後、1ヵ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後。
- ② 血液検査・尿検査
- ・ 血液学的検査：赤血球、ヘモグロビン値、白血球数、血小板数、白血球分画
  - ・ 生化学的検査：血清電解質 (Na, K, Cl)、BUN、クレアチニン、血糖、尿酸、総蛋白、アルブミン、カリウム、リン酸、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、LDH、CPK、CRP、BNP
  - ・ 尿検査：尿蛋白、尿糖 (定性)、潜血、ケトン、PH、沈査  
(検査時期)：手術前、手術直後、手術後1週、2週後、1ヵ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後。
- ③ 動脈血ガス検査：PO<sub>2</sub>、PCO<sub>2</sub>、BE、PH、HCO<sub>3</sub>  
(検査時期)：手術前、手術直後、手術後1週、2週後。
- ④ 十二誘導心電図  
(検査時期)：手術前、手術直後、手術後1週、2週後、1ヵ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後。
- ⑤ ホルター心電図：時間当りの持続性心室頻拍数で不整脈の症度を診断  
(検査時期)：手術前、手術直後、手術後1週、1ヵ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後。
- ⑥ 加算平均心電図：心室遅延電位の検出による重症心室不整脈の予測
- ⑦ 運動負荷心電図：安静時には認められない心筋虚血や不整脈の誘発の診断
- ⑧ 心臓超音波検査：左室駆出率及び左室拡張末期径  
(検査時期)：手術前、手術直後、手術後1週、2週後、1ヵ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後。
- ⑨ 胸部レントゲン2方向：心胸郭比  
(検査時期)：手術前、手術直後、手術後1週、2週後、1ヵ月後、2ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、2年後。
- ⑩ 心筋シンチグラフィ：移植部位の血流の定量し、虚血部位の同定  
(検査時期)：手術前 (可能であれば)、手術後3ヶ月、1年後、2年後

- ⑪ カテーテル検査による心内圧測定診断  
(検査時期)：手術前、手術後3ヶ月
- ⑫ カテーテル検査による冠動脈造影診断

#### 4.4 今後への提言

臨床研究ガイドライン作成に当たっての基本的な考えを述べる。

細胞からなる各種生物製剤の開発研究において一般的に言えることは、不注意に基づく細胞操作過程での病原菌などに汚染は絶対にあってはならないことであり、また信頼できるデータを得るために、細胞操作を通じて起こる細胞機能変化を極力回避する工夫や移植された細胞が生体内の標的とされる場所に効率よく定着させる工夫が必要であることである。さらには、移植された細胞が生体にとって不都合な場所に定着しないようにする工夫も必要となることも少なくない。しかし、倫理面や安全面、とくに安全面で考慮しなければならないこととその要求の程度は、用いる細胞がヒト由来か非ヒト由来か、どの組織由来の細胞か、幹細胞かそうでないか、それが自己由来か非自己由来か、細胞治療剤作製に当たって培養操作が必要か不要か、細胞を加工した上で用いるのかそうでないのか、その加工の程度はどの程度なのか、スキャフォールドを用いたハイブリッドなのか否か、などによって大きく異なっている。したがって、ガイドライン作成のためには臨床研究を、これらに沿ってある程度納得いくようにカテゴリズすることが、その作成上は必要となろう。臨床研究ガイドライン作成に当たっては、高度の専門的な科学的知識並びに俯瞰的な観点からの検討が必要である。また、ガイドラインは研究の進展によって進化すべきものであることから、それに迅速に対応できる仕組みづくりも必要である。

以下に、提言を述べる。

- (1) 流動性のあるガイドラインとしてその現状における最新の研究成果や知見をかんがみ、その上で2年に1回の割合でガイドラインの更新を行う。それに伴い、管理体制と組織体系の枠組みを構築する。
- (2) GLPに準拠した国立試験施設の設置を国へ要望する。
- (3) GLPに準拠した実験で取得された知見をパブリックデータとして公表し、産学官で共有することにより基準値設定の促進を計る。
- (4) 本再生医療を特別医療費として法的に容認させ、将来的にこれらのケースを混合診療で行えるように公に働きかける。

以上の案については、全体構成についての異論はほとんどなかったが、細部の項目の立て方や数値目標の是非あるいは目標値については、議論が十分とはいえないため、これはあくまで素案である。動向も見据えた今後の検討により、より完成されたガイドラインとすべきものである。

## 5. 名簿等参考資料

### 5.1 再生医療（心筋シート）開発WG委員名簿 （五十音順、敬称略）

明石 満	大阪大学大学院 工学研究科 応用化学専攻 分子創成化学コース (兼) 臨床医工学融合研究教育センター 教授
浅野 茂隆 (座長)	早稲田大学理工学術院 化学科生命理工専攻 教授
牛田 多加志	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 医療材料・機器工学部門 教授
許 俊鋭	埼玉医科大学病院 心臓血管外科 教授
米田 正始	京都大学医学部 心臓血管外科 教授
小林 英司 (副座長)	自治医科大学 教授
大和 雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教授
四津 良平	慶応義塾大学 外科 (心臓血管) 教授
稲見 雅晴	(株) ビーシーエス 代表取締役社長
坂井 秀昭	(株) セルシード 知財管理室 室長

#### 開発WG事務局

田口 隆久 (独) 産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 副研究部門長

### 5.2 再生医療（心筋シート）開発WG会議開催日程

#### 第1回開発WG会議

開催日 平成18年1月20日 (金)

#### 第2回開発WG会議

開催日 平成18年2月28日 (火)

#### 第3回開発WG会議

開催日 平成18年3月22日 (水)

## V-5 リポソーム等のデリバリーシステム分野成果報告

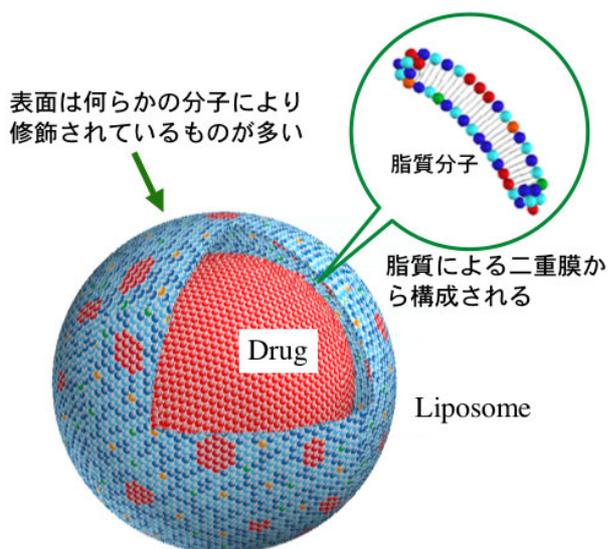
### 1. 当該技術分野の概要

Drug Delivery System (DDS)の基本的な目的は、“適切な薬物を適切な時期に適切な部位で作用させること”である。これは具体的には副作用が少なく、より有効な薬剤を意味しており、従来の薬物療法においても理想とされる概念である。DDSでは、高分子化学から薬理学、医学に及ぶ広範囲な知識を融合的に活用して、この目的を達成しようとするものである。つまり、DDS技術とは、従来の薬物剤型学にとらわれることなく、あらゆる手段を使って理想的薬剤を作ることでもある。このことは、DDS技術が融合的研究になる所以で、実際に多種多様な技術が開発されており、薬物の剤型という概念だけではDDS製剤を理解することが困難になる理由でもある。

リポソームは、このDDS技術の中で代表的なものの一つである。リポソーム技術は癌に対する化学療法では、抗癌剤の副作用を抑え、かつ既存抗癌剤より有効な薬剤を可能にすることが期待され、欧米では一部のリポソーム製剤が既に上市されている。そして、リポソームは遺伝子療法、サイトカイン療法そして人工酵素運搬体などの先端医療の場でも大きく期待されているのである。現在の状況からみてリポソームを含むDDS技術は、近未来の医療において重要なポジションを占めると思われ、他の先進国でリポソーム製剤の上市が先行していることを考えれば、我が国でも製品化を促進させる何らかのガイドラインが必要であると思われる。

リポソーム製剤は、殻としてのリポソーム部分と、中身としての薬剤とから構成されるが、本ガイドラインは多様性を持つリポソームの部分を実験用材料としての的確に把握し、それによってリポソーム製剤の評価を迅速化して、製剤の審査も射程に入れながら、製品開発を加速するという概念のもとに作成されている。

### リポソームの基本的構造



DDS用のLiposomeはナノサイズの粒子で、更に機能性を持たせるため粒子表面に特定の分子を修飾しているものが多い。これはナノサイズの構造物と言っても過言ではない。

## 2. ガイドライン作成の意義

現在、製薬分野ではリポソームを含む Drug Delivery System (DDS) 技術が注目を集めており、ベンチャー企業が主体となって、これら DDS 技術を開発している（表 1）。

**表 1 期待される DDS 技術**

製剤技術		標的化製剤	
ナノシステム社/エラン社 ブラッドフォードPD社 カルジナルヘルス社 サイデックス社	ナノクリスタル 超臨界流体/ナノスフェア 自己乳化型製剤SEEDS SBE7βCD	シェアワーター社 アブジェニクス社 メダレックス社	PEG化 完全ヒト型モノクローナル抗体 完全ヒト型モノクローナル抗体
粘膜投与製剤		遺伝子治療	
ネクターセラピューチックス社 アラディム社 パウダージェットテクノロジー社 エミスフェアテクノロジー社 アルテアセラピューチックス社	粉末経肺投与剤 溶液経肺投与剤 無針経皮投与器 経口吸収促進 エレクトロポレーション	アイシスファーマシューティカル社 アリアドファーマシューティカル社 セルジェネシス社	アンチセンス薬 hGH/時間制御発現 癌特異的増殖Adv
放出制御製剤			
アルザ社 アルザ社 エラン社	1年間徐放埋め込み「デュロス」 時間治療製剤 貼付型注入器		

日経バイオビジネス2003.10. P135より一部引用

上記のように、主に欧米のベンチャー企業が主体になり、種々のコンセプトで様々な DDS 技術を開発している。コンセプトにより DDS の形態は多様である。

そして、製薬企業がこれらベンチャー企業の技術を、自社の医薬品に応用して製剤を開発しているのである。これらベンチャー企業のほとんどは欧米の企業である。これは既に報告されているように、DDS に関する日本の研究は、欧米と比較して遜色ないが、その製品化においては大きく遅れていることの実証であると思われる。例えば、リポソーム製剤に関して、昨年までに上市された製品の全てが欧米を中心とする企業の製品であり、しかも我が国での申請は大分遅れていることも分かる（表 2）。従って、DDS 技術の製品化という点では迅速に改善される必要がある、と言えるであろう。

表2 世界で上市されたリポソーム医薬品 (2005年5月現在)

商品名	開発販売会社	薬剤	世界での上市時期	日本での状況	備考
AmBisome	Vestar/NeXstar/Gilead	Amphotericin B	1990年	申請中	世界初のリポソーム製剤 世界45カ国以上で上市
AMPHOTEC/ AMPHOCIL	LTI/Sequus/ALZA, J&J/ Zeneca	Amphotericin B	1993年	—	世界20カ国以上で上市
ABELECT	TLC/Elan/Enzon	Amphotericin B	1995年	—	世界26カ国以上で上市
DaunoXome	Vestar/NeXstar/Gilead	Daunorubicin	1995年	—	世界34カ国以上で上市
DOXIL/ CAELYX	LTI/Sequus/ALZA J&J/ Ortho, Schering-Plough	Doxorubicin	1995年	臨床 試験中	世界16カ国以上で上市
Myocet	TLC/Elan	Doxorubicin	2001年	—	欧州主要国で上市
Visudyne	Novartis	Verteporfin	2001年	2004年 上市	世界70カ国で上市 日本初のリポソーム製剤

リポソーム応用の新展開、秋吉一成/辻井薫監修、NTS社、p637より引用

このように、多くのリポソーム製剤は90年代後半から2000年初めまでに上市され、世界各国で使用されている。我が国では、平成16年に上市されたビスサインが初めての製品である。

製品化に対して、DDSに関する研究について再考してみる。

DDSに関して Medline 上に発表されている論文の数を国別に評価してみると、key words: (drug delivery system) x (USA)で7487報、(drug delivery system) x (UK)で1646報、(drug delivery system) x (Germany)で127報、(drug delivery system) x (Japan)で102報、(drug delivery system) x (France)で80報、(drug delivery system) x (India)で48報、(drug delivery system) x (China)で41報、(drug delivery system) x (Taiwan)で9報、(drug delivery system) x (Singapore)で8報であった。これらの論文を全て個別に確認したわけではないが、これらの数はそれぞれの国の研究水準の一面を示していると思われる。論文数からみた国別の順位は、biomedical engineering 部門に投入されている予算の規模順位をそのまま反映しているように思われ、我が国は、研究では欧州主要国と同じ水準にあるように見える。しかし、我が国よりも論文数が少ないと思われる国もあるが、インドなどは米国企業と密接な関係のもとに研究開発を行っているようである。中国は、米国の大学へ多数の post doctor を送り込んでおり、米国大学の biomedical engineering 関係の実験室の約3割程度の post doctor が中国人であるという私見もある。つまり、米国の DDS 論文の数千報の内の約3割近くは中国人の post doctor によるデータで出来ていると言っても過言ではないと思われる。台湾は、論文数は多くないが、特許の網がかからないこともあり、リポソーム製剤が既に数個市販されている。これら市販されているリポソーム製剤の臨床データを目当てに、米国企業が台湾の研究所へ研究費を投入しているという話もある。また、シンガポールは米国有名大学と契約し、自国の国立研究所に米国大学のブランチラボを築いている。実際に年3

～4回米国の大学教授が数週間単位で招へいされ、指導している。以上のような国際情勢、特にアジアの各国が米国と密接な関係を築いて研究開発を行なっている状況を考えると、「日本の研究が欧州主要国と同じ水準」という話は、将来的には懐疑的である。おそらく我が国の現状が5年、10年と続けば、研究の面においても他のアジア諸国の後塵を拝する可能性もあると思われる。上記のような現状を打破する方法の一つとして、ガイドラインによる開発・審査の促進、そして製品の上市の加速がある。このような製品化の促進は、研究者、開発企業のモチベーションを高揚するであろうし、また製品の社会的、経済的成功は研究開発にも良いフィードバックを与えるであろうことは容易に想像できる。

DDSの代表的技術の一つであるリポソームの評価に関して検討してみると、リポソームは非常に応用範囲の広い技術であり、現在健康食品、化粧品そして医療製剤等に使用されている。このように、リポソームが広い応用範囲を持ち多彩なコンセプトによって製作される製品において応用出来るという事は、リポソームと定義されるものが一言では言い表す事ができないほど多種多様であることも意味する。このようなリポソームの多様性は、リポソーム製剤の製剤としての評価を一見難しいものとする可能性がある。

また、リポソーム製剤と従来の製剤を比較した場合、大きな相違点がある。従来の製剤は添加物等の補足はあるものの、基本的には製剤の主体となる化合物が、薬効、副作用、吸収性そして体内動態等の薬物として重要な項目をほぼ決定している。これに対してリポソーム製剤では、上記重要項目が製剤の主体化合物だけではなく、リポソームによって大きく変更されている事である。この事は、製剤におけるリポソームが単なる添加物ではなく、製剤の準主役を担う医療材料であることを意味している。リポソームの多様性、また製剤におけるその重要性を考えると、リポソーム製剤のリポソーム部分の正確な把握、そして的確な評価を可能にするガイドラインは必要不可欠であると思われる。この文章が誤解されることのないように再度述べさせてもらうが、このガイドラインは薬物を保持したリポソーム製剤のリポソームだけを完全（物理的に）に分離して（または薬物を保持しない空のリポソームを作製して）評価しようとするものではなく、最終的製品であるリポソーム製剤の評価において、リポソームの部分把握、評価するためのガイドラインについて述べているのである。

すなわち、本ガイドラインに求められる機能は、リポソーム製剤のリポソーム部分を正確、的確に表すことのできる項目、指標を示すことでリポソーム製剤の評価を促進することである。リポソーム製剤の最終的な薬効、副作用そして体内動態等は、従来の審査方法で評価できるかもしれないが、保持されている薬品単剤とリポソーム製剤を比して、なぜ薬効、副作用そして体内動態等が異なるのかを知るためには、リポソーム部分の組成、構造を正確に把握する必要があるということである。これらの指標は具体的な数値は伴っていない。なぜならば、指標の数値は、リポソーム製剤がどのようなコンセプトを持って開発されたかによって異なるからである。

リポソームは、上記に述べたように多様性のある技術であり、例えばリポソームがその製剤の開発において標的性のために使用されたのか、または体内動態改善のために使用されたのかによって、指標の数値は変化すると思われるからである。

本調査では、上記のコンセプトによるガイドラインが作成可能であるか否か、また可能であればどのような項目の選択が適切であるか、を検討することにした。その調査及び結果に関して以下に記する。

### 3. ガイドライン検討過程

意見の集約には、開発WG事務局で作成したアンケートを用いてアンケート調査を行なった。アンケート作成のコンセプトは、「薬物を保持したリポソーム製剤のリポソームの部分を医療用材料としての的確に把握できる項目には、何の項目が適切であるか。」である。

実際にアンケートで列挙された項目は、リポソーム製剤の実際の調製過程に添って列挙していったものであり、作製されるリポソーム製剤の性格を決める可能性のあるものを全て取り上げるようにした。また、アンケートではAとして構成材料の段階、Bとして調製方法の段階、Cとして完成品としての段階、そしてDとして安定性等について、の4つに分けてある。また、AからDの段階で、委員の先生方にそれぞれ意見を書き込んでいただいている。これは追加すべき項目や具体的提言を拾い上げるためである。アンケート委員は4名で、幅広い専門分野より参加していただいている。

#### 4. 平成 17 年度の検討結果

##### 4. 1 評価指標項目

アンケートは 4 名に配布し、4 名の方から解答をいただいた。アンケートでは項目は通番号で # 1 から # 4 0 まで及び、回収されたアンケートをまとめると、委員からの意見も通番号で 1) から 2 1) までであった。一部重複する意見は一つにまとめさせていただいた。また、委員の意見の中には質問も含まれるため、事務局として答えられるものは、「事務局より：」として基本的考えを記載させていただいた。

以下に、回収されたアンケートの内容、及び委員からの意見を記載する。各項目番号の前の分数 (m/n) は委員 4 名のうち、必要と認めた委員の数である。すなわち、この数は項目としての重要性を、ある程度反映していると思われる。

A: リポソームを構成する材料、調製途中で使用される材料 (溶媒も含め) についての項目

- 4/4, 1: 材料の調整方法 (由来も含め)
- 4/4, 2: 材料の製品としての純度
- 4/4, 3: 毒性 (生体反応なども含め)
- 3/4, 4: 体内動態
- 2/4, 5: 排泄経路
- 3/4, 6: 脂質の電荷数
- 2/4, 7: 脂質の相転移温度
- 4/4, 8: 上記材料に関する情報は公開され共有されるべきである。  
または共有される情報を用いてもよい。

・リポソーム構成材料について、委員からのご意見；

- 1) 脂質の体内動態、排泄経路を決定するのは簡単ではない。この点は # 3 の毒性の評価が補えるのではないか。
- 2) リポソームの生体での安全性は段階を追って検証されるべきである。従って新規構成成分の場合は、2 種類以上の添加を避けるべきではないか。
- 3) 医療用であるため、原材料と最終生成物の品質保証 (純度を含む) は最低限必要である。# 1 がその概念を包括している場合はそれで良いが、「原材料の品質」等の項目があるべきである。
- 4) # 7 では、単独の脂質と脂質混合物では必ずしも、データが一定ではない場合があることから、あまり役に立たないのではないかとと思われる。
- 5) # 2-5 は最終生成物において必要な項目と思われるが？

(事務局より：# 2-5 と同様の項目は最終生成物つまりリポソーム製剤においても必要な項目で、これらは薬事審査においてなされるものと思われます。本評価指標の # 2-5 は原材料に関しての項目で意見 3) の原材料の品質を保証するものとして項目に加えました。)

## B: リポソームの調整方法についての項目

- 4/4, 9: 材料の配合比率
- 4/4, 10: 調整方法 (薬物保持方法も含め)
- 4/4, 11: 溶媒の組成 (pH も含めて)

有機溶媒が使用される場合

- 4/4, 12: 有機溶媒の種類
- 4/4, 13: 調整過程におけるその除去方法
- 4/4, 14: 最終産物における残存率
  
- 4/4, 15: 調整における薬物の保持効率
- 4/4, 16: リポソームに保持されなかった薬物の除去方法
- 2/4, 17: 保持容積

・ リポソーム調整方法について、委員からのご意見；

- 6) 物の入っていないリポソームについての情報は意味がないと思われる。薬物を保持した完成品としてのリポソームのキャラクタリゼーションが重要である。  
(事務局より：その通りと思われます。本評価指標では薬物の保持されていないリポソームは当初よりまったく評価対象としておりません。あくまで薬物を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を評価するための評価指標であります。)
- 7) 保持効率をどのように定義するかの一見解が必要である。内包型リポソームの場合は問題ないが、静電気型リポソームのように中空リポソームと医薬品のアフィニティーで表面に保持させる場合、どのように定義すれば良いのか？
- 8) リポソームの多くは、生物学的製剤に近く、その規格には一定の幅が必ず生じるとされます。従って、保持容積は目安として捉える程度でよいのではないかとされます。
- 9) 調製方法に関しては、特許、ノウハウに関する部分であり、全ての情報公開を求めるかどうかは議論が必要であると思われる。

## C: 薬物を保持した完成品としてのリポソームについての項目

- 4/4, 18: リポソームの形態的観察 (膜が重層か単層かも含めて)
- 4/4, 19: リポソームの濃度
- 4/4, 20: 粒径 (分布も含め)
- 4/4, 21: 表面電荷
- 3/4, 22: 液体の場合における粘度
- 3/4, 23: 液体の場合における分散性

リポソームの表面修飾について

- 4/4, 24: 修飾されている物質の種類

- 4/4, 25:修飾方法
- 4/4, 26:修飾の目的
- 4/4, 27:未反応で残る修飾物質の除去方法
- 4/4, 28:上記材料と同様の修飾物質についての情報
  
- 4/4, 29:リポソーム内部における保持薬物の状態
- 4/4, 30:その他リポソームの構造に関する情報

・完成品であるリポソームについて、委員からのご意見；

- 1 0) リポソームの表面修飾について、をこの項目にならべるのはおかしいのではないか？B と C の分け方が明確ではないような気がする。
- 1 1) 薬物を保持した形の凍結乾燥品が望ましいが、これでは同じリポソームで保持する薬物毎に医薬品としての承認を取る必要が生じる。凍結乾燥した中空リポソームが1つの剤型として承認されれば、非常に応用範囲が広がると考えられる。その場合には乾燥した中空リポソームに使用時に薬物を加えて溶液とすることになり、その剤型は問わないことになる。  
(事務局より：本評価指標は薬物を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を医療材料的に明確化し、この情報を添付することにより、従来の製剤評価システムをサポートするというコンセプトを想定しております。上記のように中空リポソームを一つの剤型と捉えて審査するという事は、本評価指標のコンセプトとは異なるものと思われれます。しかしこの考えは問題も出てくる可能性もありますが、非常に興味ある内容で、将来可能になれば非常に広い応用範囲を持つ可能性があると思われれます。)
- 1 2) リポソームの生物学的活性の評価項目が必要と思われれます。  
(事務局より：リポソーム製剤のリポソーム部分が生物学的活性を持つことは十分予測されますが、このような活性はリポソーム製剤としての活性に含まれ、リポソーム製剤全体での薬効等で評価されると思われれます。本評価指標では医薬品評価の領域には踏み込まないことを前提としました。)
- 1 3) リポソームの濃度の項目では、定義が曖昧と思われる。脂質濃度を基準に表記するか、保持された薬物等の濃度で表記するのか。両者が必要であるかもしれない。また同様に分散性も定義が曖昧と思われる。
- 1 4) 表面修飾の方法が、化学反応に由来する場合には、製品としての純度がロットによって大きく変化する可能性がある。その変化が最小限に留まるといったことを保証する項目が必要と思われる。
- 1 5) 修飾物質の品質の保証は当然と思われるが、その項目も入れるべきではないか。  
(事務局より：# 2 8 の項目によって# 1-8 の項目に関する情報が表示されます。これが修飾物質の品質を表示する情報になると思われれます。)
- 1 6) # 2 5 の修飾方法、# 2 7 の未反応で残る修飾物質の除去方法は特許、ノウハウに関わる部分でどこまで公開されるべきか議論が必要と思われる。

D: リポソーム製剤の安定性、純度についての項目

リポソーム製剤は目的とされる期間、推奨される状態で、物理的、化学的な安定性を示す必要がある。(生体内での安定性は含まない。)

4/4, 31: リポソームの粒径

4/4, 32: 薬物保持効率

4/4, 33: 構成材料の酸化などによる構造変化

凍結乾燥されて保存される場合、再水和後のリポソームについて

4/4, 34: リポソームの粒径

4/4, 35: 薬物保持効率

4/4, 36: 構造変化

リポソーム製剤の安定性維持のために添加物を使用する場合には、

4/4, 37: 添加物の種類

4/4, 38: 上記材料と同様の添加物についての情報

4/4, 39: 完成品の無菌性

3/4, 40: 完成品の無発熱性

・ リポソーム製剤の安定性、純度についての委員からのご意見

17) 安定性は目的によって異なると考えて良いのか。

(事務局より：リポソーム製剤のコンセプトによって異なると思われます。)

18) 純度は高いに越したことはないが、絶対基準を設ける場合の根拠が難しいと思われる。

19) 有効期間や保存方法に関する項目が必要と思われる。その際、脂質の分解が多くの場合避けられないが、どの程度まで許容されるのかという議論が必要と思われる。例えば、生物学的活性が維持され、毒性が無ければ良いといった判断基準を示すことが出来れば良いと思われる。

20) 凍結乾燥品に関しては、再分散性を何らかの指標で規定すべきと思われる。

・ その他、全般について委員からのご意見；

21) リポソームの調製に注目して評価指標の項目を整理すると以下のような項目も入れるべきではないか。

A：調製を行なうための施設基準、作業環境基準、衛生管理基準等

B：製造管理、1；原材料の品質、2；作業工程

C：品質管理

D：バリデーション

E：機器バリデーション

以上の項目を、リポソーム製剤のリポソーム部分を医用材料として表す指標の候補として選ばせていただいた。さらに、細胞、生体に対する反応性などもありますが、これらはリポソーム製剤の副作用などに関与してくる可能性が高く、医薬品としての評価範疇に入る可能性があるため、今回のアンケートからは除外させていただいた。

また、番号1～38の項目では求められるべき数値等は含まれていない。これらの数値等は、実際に作製されるリポソーム製剤のコンセプトが存在して、初めて想定されるべき物であるからである。実際問題としてリポソーム製剤におけるリポソームの役割は多岐にわたり、リポソーム製剤の応用対象も非常に広いと思われるので、全てのリポソームを網羅できる数値等はないと思われる。今回の評価指標では、リポソーム製剤のリポソーム部分を正確に把握するために公表（審査時添付）されるべき情報（項目）を選定することを目標として考えた。

#### 4. 2 調査結果のまとめ

(1) 薬剤を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を把握するための評価指標の項目は選定可能と思われる。

(2) 各委員からの意見にもあるように、この評価指標の項目には、さらに検討を加え完成度を上げる必要があると思われる。

#### 4. 3 考 察

現在までの調査では、リポソーム製剤のリポソーム部分を医療材料として捉え、種々の項目の情報を示すことによりリポソーム部分を把握することは可能と思われる。従って、最初に述べたようにリポソーム製剤のリポソーム部分の把握によってリポソーム製剤の評価を促進させることも可能かと思われる。

しかし、本評価指標項目の作成だけで開発・審査が促進されるわけではない。つまり、このような評価指標項目が既存の評価システムとどのように整合性を取って利用されるかが問題でもある。他にガイドラインの作成が検討されている医療機器分野を観てみると、これら分野は先進技術による先進医療の分野でもあり、このような先進医療の分野は融合的研究によって開発が行なわれることが多いのである。リポソームの研究領域も化学、薬理学そして医学に及んでいる。従って、その評価においても融合的な側面は必要であると思われる。これは、リポソーム製剤のリポソーム部分を、必ずしも医療機器として扱うことを意味するものではない。もし、医療機器としての審査を行なえば、保持する薬剤の医薬品審査と並行しての二重審査となり、評価の促進ではなくなってしまう恐れがある。リポソーム製剤が最終的には医薬品審査を受ける必要があることを考えると、リポソーム製剤のリポソーム部分の評価は医薬品審査に組み込まれるか、または医療材料レベルでの評価もあるとすればそれは簡便なものであるべきであろう。以上のことは今後の課題であると思われる。

また、リポソーム製剤は従来通りの医薬品として捉えるのみで十分であり、リポソーム部分の医

療材料的理解は不必要と考える研究者もいるが、リポソーム製剤の開発・審査の促進という観点から再考が必要であろうと思われる。

融合的、複合的産物を理解する例えとして自動車を上げてみよう。自動車の社会的意義は移動交通手段であることであるが、自動車のみでは移動交通手段としては機能しない。運転手が必要なのである。個別の自動車を観た時運転手のレベルによって移動交通手段としての機能は変化するし、また自動車の種類によってもその移動交通手段としての機能は変化する。これは、リポソームと薬剤のそれぞれが最終的なリポソーム製剤の性能に深く関与しているという点で似ている。自動車は現在の日本では一般的であるので、移動交通手段としての自動車を認識する時、我々は無意識のうちに自動車の種類もイメージでき、移動交通手段としての機能も推測できてしまうのである。しかし、多彩なりポソーム製剤のリポソーム部分を直ちにイメージできる人はどの程度いるであろうか。我々の提唱する評価指標は、まさにこの部分を補うために作成されるべきなのである。自動車が性能表に車体の大きさ、エンジンの大きさ、何人乗れるのか、そして荷物は？といった項目を並べ、数値を示すことにより、その自動車の性能が示されるように、リポソーム製剤のリポソーム部分に関しても評価指標項目を挙げて、その項目ごとの数値を示し、的確にリポソーム部分の性能を理解できるようにすること、これが我々が目指した評価指標である。自動車が移動交通手段として社会的に評価されることは当然であるが、自動車部品の個別性能リストも評価に必要なのである。

リポソーム製剤において評価システムが重複して、開発・審査の促進の障害になるようでは困るが、やはりリポソーム製剤の医療材料的側面を把握するための評価指標は必要であり、何らかの基準が作成されるべきであると思われる。

#### 4. 4 結 語

(1) 薬剤を保持しないリポソームの殻のみを評価するガイドライン作成は、リポソーム製剤にとって十分では無いと思われる。しかし薬剤を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を把握するための評価指標項目の選定は可能と思われる。

(2) 本調査で挙げられた評価指標項目は、薬剤を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分、すなわち医療材料的側面を評価するもとして、更なる検討が必要である。

(3) 評価指標項目の運用にあたって、既存の評価システムとの整合性が問題であると思われる。すなわちリポソーム製剤を法律上、医療機器と医薬品の複合体として理解するのか、複合体ではなく医薬品として理解するのかは個々の製品において、よく検討する必要がある。

## 5. 名簿等参考資料

アンケート委員の氏名及び所属は、以下の通りである。

(五十音順、敬称略)

秋吉 一成	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 有機材料分野 教授
緒方 嘉貴	テルモ（株）研究開発センター ナノカプセルグループ
金田 安史	大阪大学大学院 医学系研究科 病態制御医学専攻 遺伝子治療学 教授
水野 正明	名古屋大学大学院 医学系研究科 細胞情報医学専攻 脳神経医病態制御学講座 遺伝子治療学分野 助教授

## VI. 事業の評価と今後への課題

本委託事業では、産業技術総合研究所内部に「医療機器開発ガイドライン実務委員会（委員長：赤松幹之 人間福祉医工学研究部門長）」を設置し、経済産業省「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」及び厚生労働省「次世代医療機器評価指標検討会」合同検討会において決定された、評価指標ガイドライン作成対象分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループを設置し、あるいは調査を実施し、評価指標ガイドライン作成のための問題点の抽出、検討体制の整備を行った。また、一部の対象医療機器について実証試験を実施し、ガイドライン策定のためのデータ取得に努めた。

さらに、関連する学会や医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）の協力の下に、シンポジウム「医療機器開発促進のためのガイドライン構築に向けて」を開催し、医療機器の開発迅速化及び審査迅速化を目指したガイドライン策定に向けた取り組みに関して、199名にのぼる医療機器関連企業、学会、大学の研究者、技術者等の参加を得て、熱い討論と意見交換が行われ、本事業への期待の高さが示された。

ガイドライン策定対象各分野の議論を総括すると、以下のようになる。

### 1. ナビゲーション医療分野

日本コンピュータ外科学会を中心に、関連する工学系学会や医学系学会からの推薦を受けた委員に、開発企業やMETISなどの企業委員も加えた開発WGを構成した。

まず、「ナビゲーション医療」分野に関する用語の定義を行い、精密手術用機器を中心に議論を進めた。コンピュータ外科学会のガイドライン検討案に基づき、1) 精度の表記、医学的に許容できる誤差、2) 安全原則・非常停止、3) 開発段階でのリスクマネジメント、4) 責任分担、5) トレーニングの必要性、に関して論点をリストアップした。

さらに、当該分野の中で対象となる「手術ロボット」のケーススタディとして、インパクトの高い骨折整復ナビゲーションシステムについて課題を抽出した。

### 2. 体内埋め込み型材料分野

日本整形外科学会を中心に、関連する臨床医学系学会や工学系学会からの推薦を受けた委員に、開発企業やMETISなどの企業委員も加えた開発WGを構成した。

革新的な材料技術と設計製造技術を融合させたインプラント製品で、20年以上の長期間体内に埋入して使用できる親和性に優れたインプラントを「生体親和性インプラント」と位置づけ、検討を行った。整形外科インプラントを中心に、技術開発や経済性の観点から医療機器開発ガイドラインの論点を整理した。また、関連が深い国際規格、基準、研究論文の収集を行った。ガイドライン検討順序として、まず人工股関節を最初の目標に設定し、次に人工膝関節、脊椎固定具などに展開させ、全体をカバーする方向とした。

実証試験として、3社の人工股関節製品を対象に、実製品を用いた評価法を検討した。ボーンイングロース部の密着性に関して強度データを収集・評価した。得られた実証試験結果は、報告されている臨床成績を総合的に判断し、密着強度等の推奨値の提案に活用する。

### 3. 体内埋め込み型能動型機器分野

日本人工臓器学会及び日本胸部外科学会から推薦を受けた委員に、開発企業やMETISなど企業委員も加えた開発WGを構成した。

まず、論点を明確にするため、「体内埋め込み型能動型機器」分野の高機能人工心臓システムの対象機器として、既に臨床段階に到達している補助人工心臓に焦点をあて、国内臨床例のない完全置換型の検討は補足的に行うこととした。特に、開発WGでは非臨床試験を中心に検討を進めるとともに、国際競争力の観点から国際ハーモナイゼーションの重要性を認識して論議した。

開発ガイドライン策定の方針としては、AAMI、ISO、人工臓器学会案との整合を図り、物理化学的性能、生物学的安全性及び信頼性について項目を抽出した。特に、耐久試験による *in vitro* 評価、及び動物実験による *in vivo* 評価における論点整理を行った。

### 4. 再生医療分野

日本組織工学会を中心に、医学系学会や工学系学会において活躍している臨床現場の医師や生体材料の専門家、及び細胞材料の開発企業関係者を委員として迎え開発WGを構成した。

本WGでは、再生医療分野において具体的な課題として心筋シートを対象に、開発段階で確認しておくべき安全性や有効性の考え方についての整理に取り組んだ。審議においては、外部から材料開発の第一人者や臨床応用に向けた研究開発の第一線の研究者を招き、心筋シートの開発状況、その性能、さらに臨床応用・展開について説明を求め、現状について理解を深めた。重篤な患者数の多い心臓疾患に対する技術である点に十分配慮し、リスク・ベネフィットバランスに配慮しつつ、科学的考え方に基づきガイドラインを策定する基本方針を確認した。

また、当該WGでは、心筋シートという全く新しい治療技術に関わる検討であることから、基本的なガイドラインの素案の作成を、最も技術的に関連の深い日本組織工学会に依頼し、その素案の方針についてはWGにおいてコンセンサスが得られた。その中で、自己骨格筋芽細胞の細胞シートを重症心不全に適用することの特殊性に起因する問題点、細胞シートの品質保証についてカットオフ値設定の是非について議論があった。また、ガイドラインは医療技術やバイオ技術の進展にともなって、その数値基準も変化することから、定期的に見直すべきとの意見が出た。

### 5. リポソーム等のデリバリーシステム分野

高分子化学から薬理学、医学に及ぶ広範囲な知識を融合的に活用した新しいドラッグデリバリーシステム技術について、先端医療技術への迅速な展開を進める上で医用材料としてのリポソームの基本的評価項目についてアンケート調査を行った。

アンケートでは、材料開発の観点からリポソーム開発に取り組み研究者、遺伝子治療の観点から医学者、実用化の観点から関連企業の開発者を対象に、リポソームの構成材料や調製方法、薬物を保持したときに完成品としてのリポソーム及びリポソーム製剤の安定性と純度等の重要性について回答をお願いした。調査結果からは、薬物を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を把握するための評価項目は選定可能と思われる。さらに、回答者から、リポソーム製剤の医療材料的側面を把握するためのガイドラインは期待されており、今後ともガイドライン

指標として検討を加え完成度を上げる必要があるとの意見が寄せられた。

検討した5分野の産業成熟度には大きな差があり、高機能人工心臓や親和性インプラントなどは、既存の規格との整合性の議論まで行われたが、手術ロボット、心筋シートなどは未検討課題が多く、今後のガイドライン検討の継続が必要と認識された。

## Ⅶ. 参考資料

### 平成 17 年度経済産業省委託事業シンポジウム報告 「医療機器開発促進のためのガイドライン構築に向けて」

日 時： 平成 18 年 3 月 6 日（月） 14：00－17：00

会 場： 東海大学校友会館 阿蘇の間  
(東京都千代田区霞が関 3-2-5 霞が関ビル 33 階)

主 催： (独) 産業技術総合研究所

協 賛： 医療技術産業戦略コンソーシアム (METIS)、技術研究組合医療福祉機器研究所、  
(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構、日本医療機器産業連合会、  
日本胸部外科学会、日本コンピュータ外科学会、日本人工臓器学会、  
日本生体医工学会、日本組織工学会、日本バイオマテリアル学会 (五十音順)

#### 開催趣旨

医療機器の開発迅速化及び審査迅速化を目的として、経済産業省及び厚生労働省が共同で、平成 17 年度より機器の安全性や有効性を評価するガイドライン策定支援事業を実施することになったことは、歴史的なできごととあって過言ではない。両省合同の次世代医療機器評価指標作成検討会で選定された医療機器分野について、関係学会及び業界の協力を得て検討を進めている状況と今後の指針について論じる。

#### プログラム

1. 開会の辞：(独) 産業技術総合研究所 副理事長 小玉 喜三郎
2. 「経済産業省の取り組み」：経済産業省 医療・福祉機器産業室長 堀口 光
3. 「産業技術総合研究所の取り組み」：(独) 産業技術総合研究所部門長 赤松 幹之
4. 「医療機器におけるガイドラインの位置づけ」：IBM ビジネスコンサルティング 田倉 智之
5. 「人工臓器における役割と期待」：厚生労働省国立循環器病センター 妙中 義之
6. 「コンピュータ外科における役割と期待」：東京女子医科大学 伊関 洋
7. 「組織工学における役割と期待」：東京女子医科大学 大和雅之
8. 「医機連・METISとガイドライン」：日本医療機器産業連合会 斎藤清人
9. 「ベンチャー企業からの期待」：(株) ビーシーエス 稲見 雅晴
10. 閉会の辞：(独) 産業技術総合研究所副部門長 山根 隆志

新聞紹介記事 読売新聞 平成 18 年 3 月 1 日情報 BOX  
「次世代の医療機器開発のあり方を探る」

出席者数 199 名

## シンポジウム講演概要

### 1. 開会の辞

(独)産業技術総合研究所 副理事長 小玉 喜三郎

平成17年度より経済産業省及び厚生労働省が共同で、医療機器の開発迅速化及び審査迅速化を目的として、ガイドライン策定支援事業を実施することになった。(独)産業技術総合研究所と国立医薬品食品衛生研究所が事務局となって、学会や企業の代表を集めたワーキンググループを組織し、ガイドライン作りに向けた提言をまとめている。

### 2. 「経済産業省の取り組み」

経済産業省 商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室長 堀口 光

厚生労働省は審査の迅速化の観点から、経済産業省は開発の迅速化の観点から事業を推進。次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会において、評価指標ガイドラインを作成する分野について、同じく作成体制及び方向性について、審議を行った。

### 3. 「産業技術総合研究所の取り組み」

(独)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門長 赤松 幹之

産総研がめざす本格研究のなかで、第1種基礎研究と第2種基礎研究の狭間に位置する暗黒時代を短縮するための事業として、今回のガイドライン策定支援事業を進めている。合同検討会で選定された、ナビゲーション医療、体内埋め込み型材料、体内埋め込み型能動型機器、再生医療、リポソーム等のデリバリーシステム、の5分野について検討を進めている。

### 4. 「医療機器におけるガイドラインの位置づけ」

IBM ビジネスコンサルティングサービス(株) 田倉 智之

説明能力を有した研究開発、ユーザーベースの研究開発のためには、価値評価、品質担保のためのガイドラインが必要。上位概念として医療系プロダクト全般に通じる評価の概念の打ち出し、中位概念として専門分野ごとの特異性に配慮した評価項目・評価レベルの整理、下位概念として個別製品ごとの状況にそった評価手法・評価基準の検討が必要である。

### 5. 「人工臓器における役割と期待」

厚生労働省国立循環器病センター 研究所 人工臓器部長 妙中 義之

今回のガイドライン策定支援事業の特徴は関連学会の主体的な参画であり、学会は専門家集団としての協力を行うべきである。これまで蓄積してきた人工臓器関連のレジストリー等が活用され、ガイドラインが投資指標となるような効果を期待している。

### 6. 「コンピュータ外科における役割と期待」

東京女子医科大学 大学院医学研究科 伊関 洋

ロボット関連ガイドラインの必要性の根拠は、産業用と基礎研究では世界一ながら、手術

ロボット製品の出遅れ、臨床研究遅滞による医師・医療機関ノウハウの停滞といった課題を抱えていることであり、医療関係者が待ち望んだインパクトのある応用の迅速な実現するガイドラインが期待されている。医療ロボットでは、医師技量の相違と術中機器選択ができるという条件下での、臨床リスクの特殊性を考慮しなければならない。

#### 7. 「組織工学における役割と期待」

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 大和 雅之

再生医療は、治療先行型の基礎研究であり早く臨床試験に移行したいが、ガイドライン作り、審査にはまず科学的知見の蓄積が戦略的に必要となる。

#### 8. 「医機連・METISとガイドライン」

日本医療機器産業連合会 産業戦略委員長 斎藤 清人

METIS では医療機器の重点7分野を選定し、そのうち5分野が今回の検討対象になっている。ガイドライン策定には産学官の協力が必須である。

#### 9. 「ベンチャー企業からの期待」

(株) ビーシーエス 代表取締役 稲見 雅晴

組織工学製品は、審査分類としては医療機器として扱われそうであるが、細胞利用機器のカテゴリーの新設が求められる。

#### 10. 閉会の辞

(独)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門副部門長 山根 隆志

ガイドライン合同検討のための二省・産学連携の実現には多くの方々の尽力があった。本日参加頂いた方々にもお礼申し上げます。

この報告書は、平成17年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成17年度 戦略的技術開発委託費  
医療機器ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)  
事業報告書

連絡先

〒100-8901  
東京都千代田区霞が関1-3-1  
経済産業省商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室  
TEL : 03-3501-1562  
FAX : 03-3501-6613  
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566  
茨城県つくば市東1-1-1  
独立行政法人 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門  
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会  
TEL : 029-861-7014  
FAX : 029-861-7848  
E-Mail : [human-ws@m.aist.go.jp](mailto:human-ws@m.aist.go.jp)