

平成19年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発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20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かぎり、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との印象である。

新しい医療機器が製品として医療現場で多用されていくためには、医療機器の技術シーズ開発だけでなく、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などに関して客観的な評価法およ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、これらの内容を規定した医療機器開発ガイドラインの策定は医療機器産業振興に対して不可欠な事業と考える。

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。平成17年度、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が、また、厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」が設置され、これらが合同してガイドラインの検討が開始された。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、歴史的事業とって過言ではない。

（独）産業技術総合研究所は経済産業省より平成19年度「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た。また、関連の医学系・工学系学会および関連企業からの専門家を中心としたワーキンググループを組織し、医療機器開発における技術ガイドライン策定のための問題点の抽出と討議を行った。加えて、諸外国における医療機器に関する標準やガイドラインの調査や評価法実証試験を実施してガイドラインに反映させた。これらの結果、ここに6件の開発ガイドラインを提案するに至った。

これらの経緯をまとめた本報告書が、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。

最後に、これらの成果は、各開発WG委員のご尽力によるところが大きく、ここに感謝申し上げます。

平成20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	4
III. 事業内容	6
IV. 実施体制	8
V. 事業成果	
開発ガイドラインの策定	
V-1 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）	16
V-2 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）	69
V-3 再生医療分野（細胞シート）	90
標準化に向けての検討	
V-4 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）	111
V-5 テーラーメイド医療用診断機器分野（DNAチップ）	123
VI. 事業の評価と今後への課題	136

1. 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1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2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3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
- ・次年度の検討事項について

第4回合同検討会：平成18年6月15日

- ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
- ・平成17年度WG報告書について

第5回合同検討会：平成18年11月24日

- ・各WGでの検討状況報告について
- ・今後の進め方について

第6回合同検討会：平成19年5月21日

- ・平成18年度各WGでの検討結果報告について
- ・厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について
- ・平成19年度事業の進め方について

第7回合同検討会：平成20年3月24日

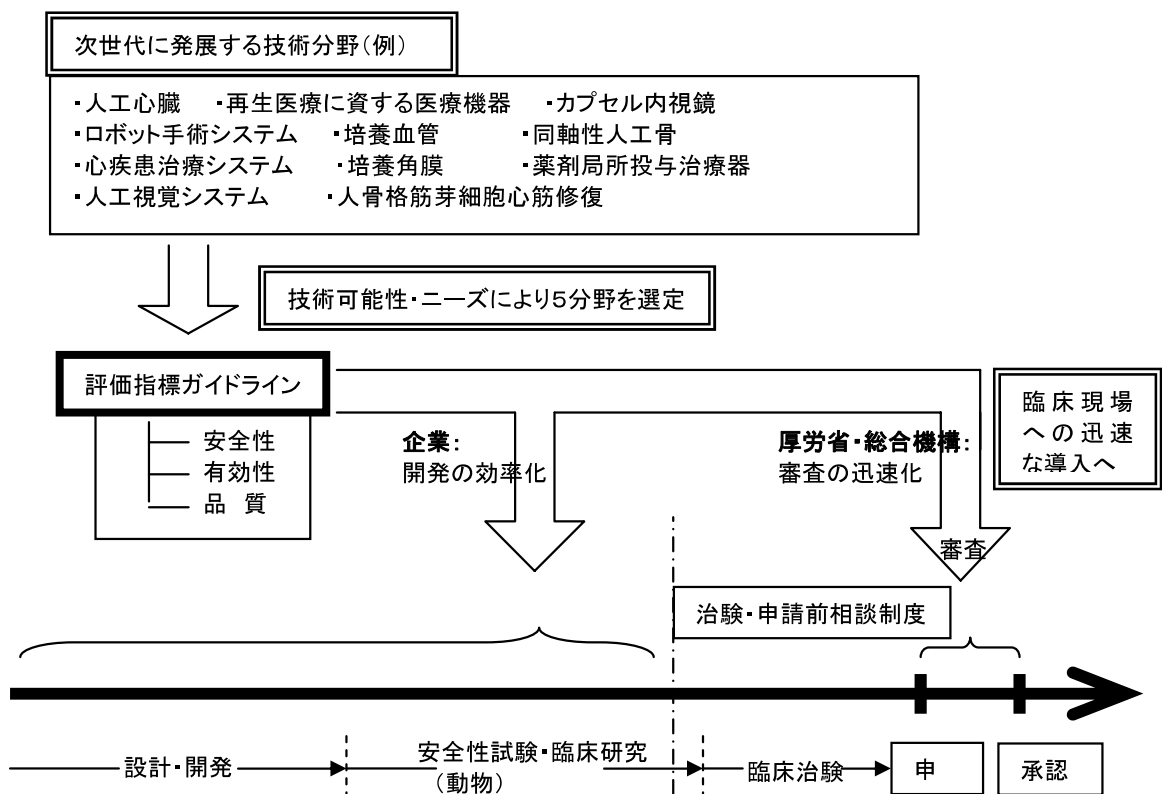
- ・各WGでの検討状況報告について
- ・今後の進め方について

課題としては、次世代技術分野のうちから、下記の5分野を選定した。

	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	細胞シート
分野5	テーラーメイド医療用診断機器	DNAチップ

これらの技術分野に関する調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援・実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち審査までの開発の迅速化について、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



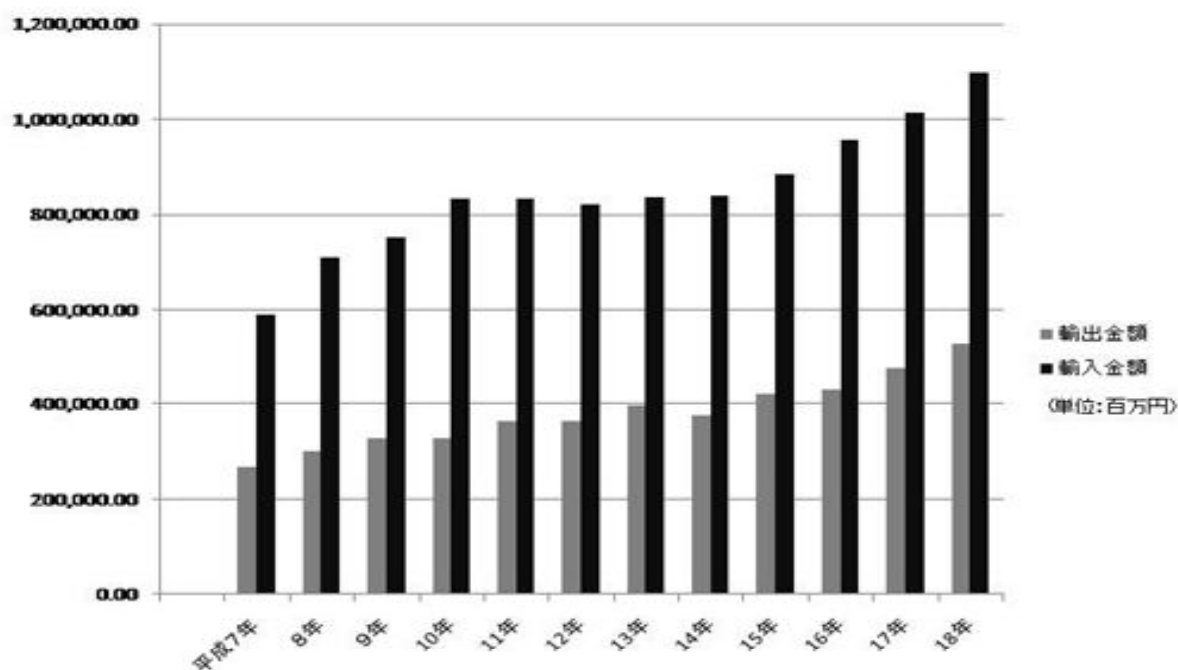
注) 総合機構: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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る。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から10年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも旧式なデバイスしか使われておらず、我が国で新規開発された製品で臨床使用されているものは皆無である。

その原因の一つは、研究施設や開発企業が高度管理医療機器（クラスⅢ、Ⅳ）に分類される医療機器の開発を開始してから、その機器が臨床治験を経て市販製品として市場に提供できるようになるまでに、我が国では所要時間の予測が立たず、長時間を要する場合もあり、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と審査、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ワーキンググループにおける議論、技術調査、実証試験などを行い、その成果を報告書にまとめた。

評価指標ガイドラインの策定

	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4	再生医療	細胞シート

普及活動（標準化に向けての検討）

	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5	テーラーメイド医療用診断機器	DNAチップ

1. 開発ガイドラインの策定

(1) ワーキンググループおよび実務委員会の設置

ナビゲーション医療分野、体内埋め込み型材料分野、再生医療分野はガイドライン検討のために、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。

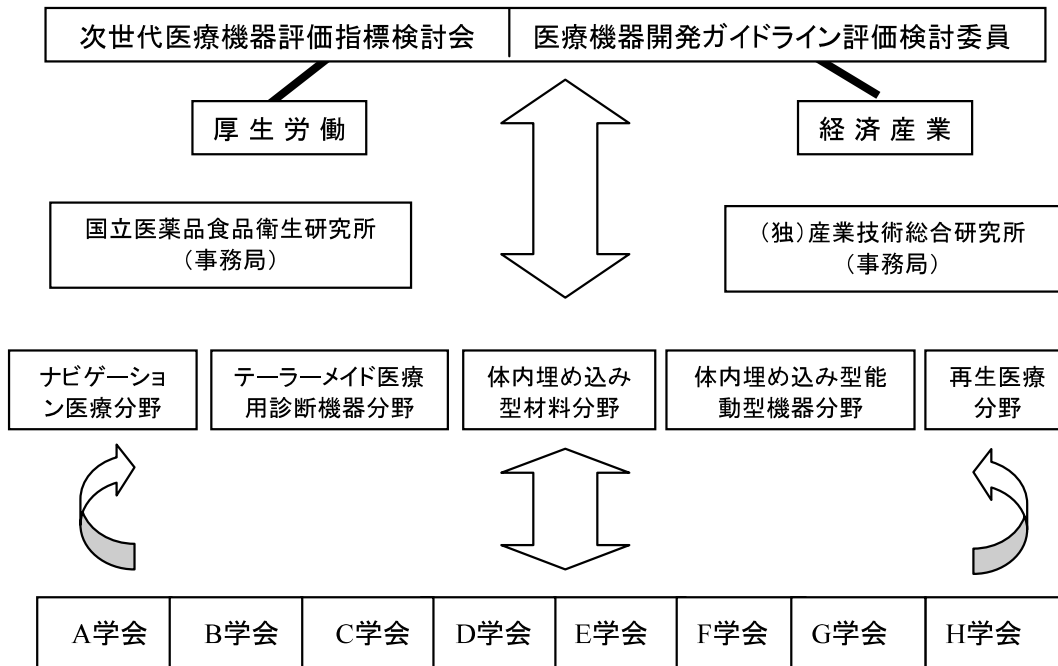
(2) 医療機器ガイドラインにかかわる調査

産業技術総合研究所において、諸外国の実態調査、ガイドラインにかかわる技術調査などを実施した。また、ガイドラインの規定に必要な耐久性試験や強度試験などの実証試験を実施した。

2. 普及活動

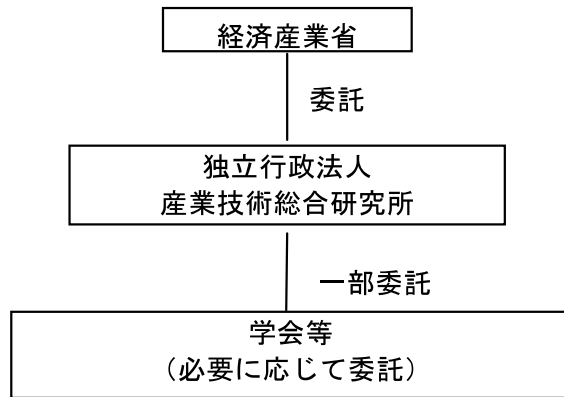
平成18年度において提案した「体内埋め込み型能動型機器」および「テーラーメイド医療用診断機器」に関して、標準化（JIS-TS化）の推進を検討するとともに、学会における講演などを行って普及に努めた。

医療機器評価指標ガイドライン策定事業の進め方

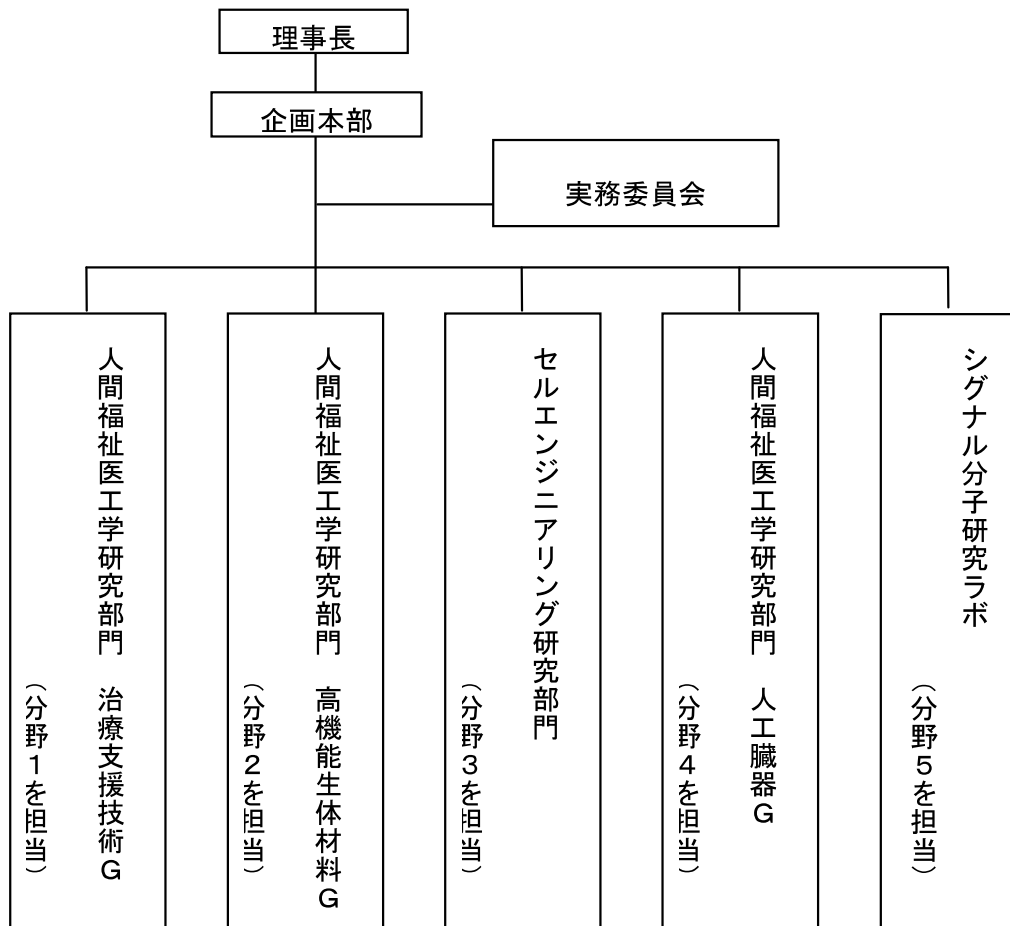


IV. 実施体制

(1) 研究体制スキーム



(2) 法人内体制スキーム



(3) 設置した開発ワーキンググループ (WG)

- 分野1 ナビゲーション医療開発WG (手術ロボット)
- 分野2 体内埋め込み型材料開発WG (生体親和性インプラント)
- 分野4 再生医療開発WG (細胞シート)

(4) ナビゲーション医療

1) 開発WG委員名簿 (※は座長、五十音順、敬称略)

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
石原 謙	愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻生命環境情報解析部門 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 教授
大森 繁	テルモ(株) 研究開発センター
菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 准教授
勝呂 徹	東邦大学医学部整形外科学教室 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
千葉 敏雄	国立成育医療センター病院 特殊診療部 部長
※土肥 健純	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
友田 幸一	金沢医科大学感覚機能病態学耳鼻咽喉科 教授
中澤 東治	THK(株)MRCセンター 所長
森川 康英	慶應義塾大学医学部外科 教授
渡辺 英寿	自治医科大学脳神経外科 教授

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

2) ナビゲーション医療 開発WG T F 1

菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 (整形外科) 准教授
勝呂 徹	東邦大学医学部整形外科学教室 教授
中澤 東治	THK(株) MRCセンター 所長
池田 大作	瑞穂医科工業(株) 開発部 RDプロジェクトグループ マネージャー

3) ナビゲーション医療 開発WG TF2

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 医学研究科 先端生命科学系専攻先端工学外科学分野 教授
千葉 敏雄	国立成育医療センター病院 特殊診療部部長
森川 康英	慶應義塾大学医学部外科学 教授
渡辺 英寿	自治医科大学脳神経外科教授
大森 繁	テルモ(株)研究開発センター メカトログループ 主任研究員
紫雲 俊美	瑞穂医科工業(株) 生産本部・開発部

4) ナビゲーション医療 開発WG TF3

石原 謙	愛媛大学大学院 医学系研究科医学専攻生命環境情報解析部門 教授 (併:医療情報部長)
友田 幸一	金沢医科大学 感覚機能病態学耳鼻咽喉科 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
森川 康英	慶應義塾大学 医学部外科学 教授
浅野 武夫	オリンパス(株) 研究開発センター 研究開発統括室 研究開発企画部 企画2グループ

(5) 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)

開発WG委員

飯田 寛和	関西医科大学	整形外科科学講座	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	准教授
※中村 孝志	京都大学大学院医学研究科	整形外科学	教授
松下 富春	中部大学	生命健康科学研究所	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	教授
安永 裕司	広島大学大学院	医歯薬学総合研究科	教授
龍 順之助	日本大学	医学部整形外科学講座	主任教授
水野 均	オリンパステルモバイオマテリアル(株)		代表取締役社長

1) 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント) T F 1 (人工骨・骨補填材関連)

大槻 主税	名古屋大学大学院工学研究科	結晶材料工学専攻	教授
中島 武彦	ペンタックス(株)	ライフケア事業本部	ニューセラミックス事業部開発部 グループマネージャー
服部 昌晃	日本特殊陶業(株)	総合研究所	主査
井村 浩一	コバレントマテリアル(株)	桑野事業所	事業開発本部バイオ事業推進部 課長
渡辺 一博	オリンパス(株)	研究開発センター	研究開発統括室 課長代理
杉野 篤史	ナカシマプロペラ(株)	ナカシマメディカル事業部	開発グループ

2) 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント) T F 2 (次世代高機能人工股関節関連)

松下 富春	中部大学	生命健康科学研究所	教授
土居 憲司	ナカシマプロペラ(株)	ナカシマメディカル事業部	開発担当部長
住谷 健二	瑞穂医科工業(株)	整形外科・科学製品開発グループ	マネージャー
大森 健一	小林製薬(株)	小林メディカルカンパニー	技術顧問

開発WG事務局

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	主任研究員
-------	--------------	-------------	-------

(6) 再生医療（細胞シート）開発WG委員

※浅野 茂隆 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 東京大学医学部・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
梅沢 明弘 国立成育医療センター 研究所生殖医療研究部 部長
紀ノ岡 正博 大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻化学工学領域 准教授
小寺 良尚 名古屋第一赤十字病院 輸血部 部長
高木 睦 北海道大学大学院 工学研究科 生物機能高分子専攻
生物工学講座 細胞培養工学研究室 教授
菊池 明彦 東京理科大学 基礎工学部 材料工学科 准教授
稲見 雅晴 (株)ビーシーエス 代表取締役社長
水谷 学 (株)セルシード 品質保証部 部長

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

(7) 標準化に向けての検討（準備会）

1) 高機能人工心臓システム標準化検討委員会

※井街 宏 東北大学 先進医工学研究機構 教授
許 俊鋭 埼玉医科大学 名誉教授
東京大学医学部 非常勤講師
福井 康裕 東京電機大学 理工学部電子情報工学科 教授
巽 英介 国立循環器病センター 部長
片倉 健男 テルモ(株)研究開発センター 主席推進役
得能 敏正 (株)サンメディカル技術研究所 顧問(兼務: EVAHEART MEDICAL USA, Inc.)
堀江 政雄 ニプロ(株)総合研究所 人工臓器開発センター 部長

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 主幹研究員

2) DNAチップ開発ガイドラインTS原案作成委員会

源間 信弘	(株)東芝 研究開発センター事業開発室 グループ長
田中 利明	東レ(株) 研究・開発企画部 CR企画室長
住谷 知明	プレジジョンシステムサイエンス(株) 執行役員 営業本部 事業開発部長
久原 哲	九州大学大学院農学研究院 教授
楠岡 英雄	国立病院機構大阪医療センター 院長
桑 克彦	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 臨床医学系 准教授
※林 慎一	東北大学 医学部 保健学科分子検査学分野 教授
油谷 浩幸	東京大学 先端科学技術研究センター 教授
森 康晃	早稲田大学理工学部 教授

事務局

木山 亮一 (独)産業技術総合研究所 シグナル分子研究ラボ 主任研究員

(8) 委員会等の開催日

1) 開発WG会議

1. ナビゲーション医療分野(手術ロボット)

第1回開発WG会議	平成19年 10月 17日(水)
第2回開発WG会議	平成19年 12月 12日(水)
第3回開発WG会議	平成20年 2月 27日(水)

2. 体内埋め込み型材料分野(生体親和性インプラント)

第1回開発WG会議	平成20年 1月 31日(木)
第2回開発WG会議	平成20年 3月 14日(金)

3. 再生医療分野(細胞シート)

第1回開発WG会議	平成19年 11月 27日(火)
第2回開発WG会議	平成20年 1月 29日(火)
第3回開発WG会議	平成20年 2月 19日(火)

2) 標準化推進委員会 (準備会)

1. 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)

第1回会議 平成20年 3月 17日 (月)

2. テーラーメイド医療用診断機器分野 (DNAチップ)

第1回会議 平成20年 2月 8日 (金)

第2回会議 平成20年 3月 6日 (木)

V. 事業成果

開発ガイドラインの策定

V-1 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）	16
V-2 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）	69
V-3 再生医療分野（細胞シート）	90

普及活動（標準化に向けての検討）

V-4 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）	111
V-5 テーラーメイド医療用診断機器分野（DNAチップ）	123

以下に、事業成果を報告する。

V-1 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

1. 当該技術分野の概要

ナビゲーション医療は、「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」と定義され、精密手術用機器は「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」と定義されている。

この定義は、以下の意見を反映する物として考案された。

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システム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。

等が考慮されている。

具体例としては、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的制御を経て、動力を持つ作用部を駆動して患者に力学作用する機械システム、いわゆるロボットがその典型である。その他に手術ナビゲーションを行うシステムも含まれる。後者は、単に患者へのシステムによる力学作用が無いだけで、残りの要素を全て持つ。

この定義は非常に広い定義であり、この中には、手術ロボット、手術マニピュレータ、image-based および image-free 手術ナビゲーションシステム、合焦機能をもつ治療器のうち外科手術で用いるもの（収束超音波(HIFU)、治療用レーザーのスキャナーなど）を含む。術者が手で操作するカテーテルなどは原則的に含まないが、動作状況の位置情報の記録が可能なら含まれる。脳神経外科手術で用いる頭部定位フレームは通常は位置の記録機能を持たないので含まれない。

ナビゲーション医療審査WGの提唱する「ナビゲーションーロボット審査分類マトリクス」の方法に倣い、縦軸に生体情報、横軸に手技をとり表示した。¹（図1、図2）

¹ 図1、2は平成17年度開発WG報告書からの引用であり、その後の審査WGにおける詳細検討の結果と異なることがある。

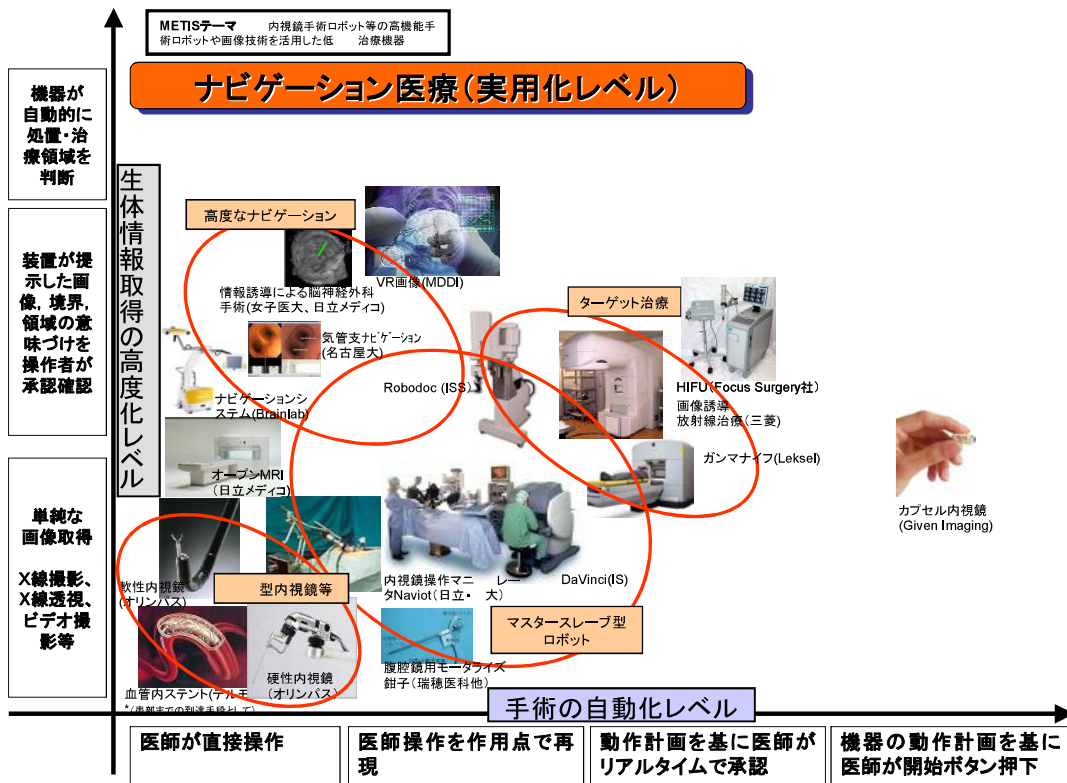


図1 ナビゲーション医療の技術マップ(実用化技術事例)

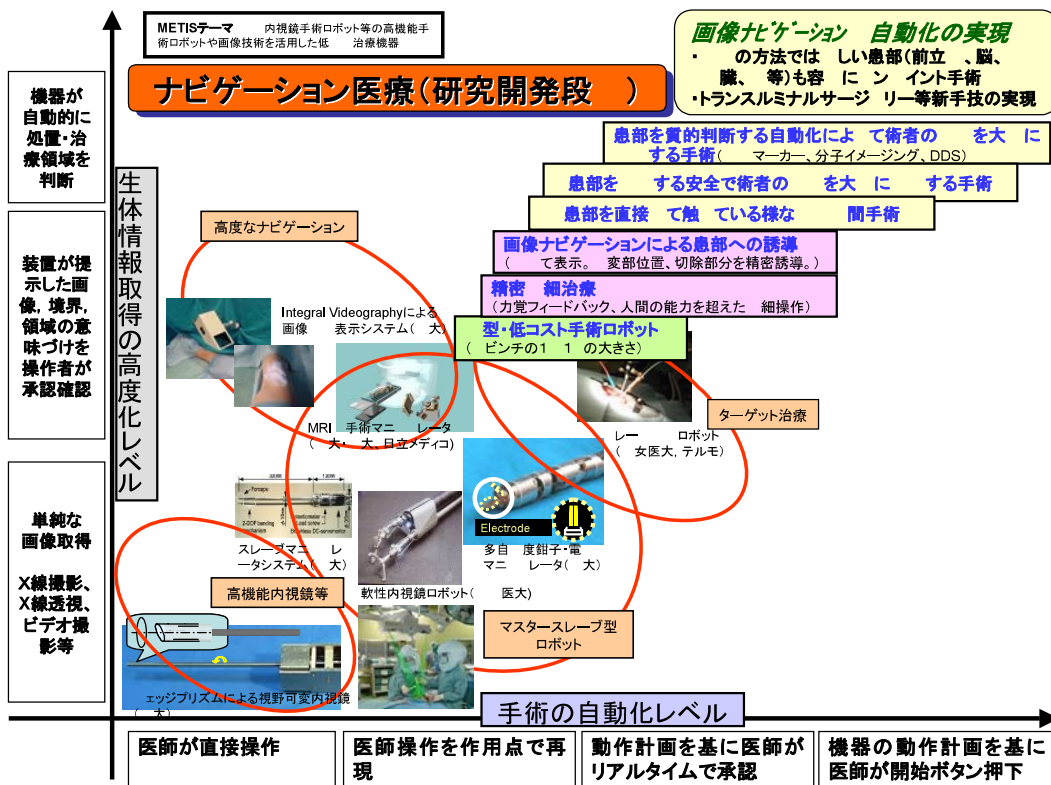


図2 ナビゲーション医療の技術マップ(研究開発事例)

2. 開発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。未だに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、ユーザた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。

ロボット関連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ことは間違いない。さらに、この分野では国際規格が無く、FDA もガイダンス類を持っていない。今努力すれば、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し、またそうならねばならない。

ガイドラインのインパクト

医療機器の特質に合わせ、それぞれが満たすべき基準と評価指標を示すガイドラインが策定されることにより、以下に示すインパクトがあると考えられる。

- (a) 注目すべき重要開発ポイントが明らかになることで医療機器の品質の向上が図れる。より優れた機能を備える革新的な先端医療機器の開発が促進され、国民のみならず、世界の人々の保健医療水準向上に貢献できる。
- (b) 関係者間で共通認識が醸成され製品価値とリスクが明らかになり、投資対効果の分析が、ある程度正確に行えるようになる。そのため、開発側のリスクが軽減できる。
- (c) 薬事法審査が円滑化・迅速化され、研究開発から治験に到るまでの期間が短縮されることで、開発者の人的・経済的負担が減る。
- (d) 上記を通して、新たなビジネスチャンスが拡大し、医療機器開発への投資が行い易くなり、新規の医療機器開発が促進される。また、異業種・ベンチャー企業の参入も促進される。
- (e) 国際規格化の土台となることで、国際整合への貢献と国際競争力の強化につながる。

平成19年度ガイドラインの検討過程

第1回ナビゲーション医療分野開発WG

開催日時：平成19年10月17日（水）

以下について検討した；

- ・今年度の活動方針
- ・審査WGの方針
- ・タスクフォースの業務内容
- ・対象機器の選定（骨折整復システム/焼灼システム）

第2回ナビゲーション医療分野開発WG

開催日時：平成19年12月12日（水）

- ・話題提供 「内視鏡下鼻内手術手技スキルの客観評価指標とトレーニングシステムの開発（仮題）」（産総研 山下樹里）
- ・話題提供 「メディカルプラネックスでのトレーニング（仮題）」（テルモ株式会社メディカルプラネックス副センター長 深水淳一）
- ・話題提供 「次世代ロボットの安全性に関する内外動向（仮題）」
（産総研 山田 陽滋）
- ・タスクフォースの検討状況の報告

第3回ナビゲーション医療分野開発WG

開催日時：平成20年27日（水）

- ・ガイドライン案の内容に関する討議

3. 平成19年度の検討結果

治験・臨床試験・被験者試験

1. 臨床試験および被験者試験は、それぞれ該当する倫理要項・規則・ガイダンスに従って実施する必要がある。
臨床試験全般：
 - ・ヘルシンキ宣言治験：
 - ・H17/3/23 厚生労働省令第36号「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」
 - ・H17/7/20 薬食機発第0720005号「医療機器の臨床試験の実施の基準の運用について」
 - ・H17/7/20 薬食発第0720003号「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」治験以外の臨床試験：
 - ・H16/12/28 厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」臨床試験以外の被験者試験：
 - ・Federated societies of the International Ergonomics Association (IEA); “Code of Conduct for Ergonomists” (2006/07)
2. 下記のいずれかに該当する場合には臨床試験の実施は正当化されない。
 1. 有効性・安全性が明白な場合
 2. 有効性・安全性が臨床試験によらなくてもベンチテストや非臨床試験で示せる場合
 3. 臨床試験をしても科学的な結論を得られない場合
 4. 臨床試験の実施が倫理的に許されない場合
3. 臨床試験を実施するときは、研究計画を臨床研究データベースへの登録や論文発表により、公表に努めること。
4. 臨床試験にあたっては、データマネジメント体制を整備し、臨床データの信頼性を確保すること。

【解説】

臨床研究実施の正当性について

臨床試験は、これを実施する者の自己責任が基本である。臨床試験は、非臨床試験その他の方法では検証不可能な医学的仮説の推論のために行われるべきものであり、他に手段がないときにする最後の手段である。従って、臨床試験の実施判断にあたって考慮すべきは、非臨床試験による推論の可能性がないか否かであり、この点について深く検討することなく軽々に臨床試験を実施したりこれを要求することは、ヘルシンキ宣言の精神に合致しない。医療機器の場合、非臨床試験による推論が可能なことがある。

医療機器の開発や改良のために行う臨床試験は、

- (1) 承認申請のための資料収集を行うための臨床試験（薬事法上の治験）
- (2) 研究活動として行う臨床試験であって、(1)に該当しないもの（広義の臨床研究）

に分類できる。医療機器の開発や改良にあつては、患者を被験者とする臨床試験以外に、患者以外の健常ボランティアを対象に行う医療行為を伴わない被験者試験を行うことがある。被験者試験には、仕様の決定や人間工学的な洗練のために行うものが含まれる。被験者としては、機器を使うユーザとしての医師も含まれる。

治験で行われている評価項目の中に、「医師による使用感」などが含まれていることがあるが、医師を被験者とするドライベンチなどで評価することをまず検討すべきである。

なお、医学研究の指針のリストが、厚生労働省のホームページに掲載されている。

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>

結果の公表について

試験計画と結果の公表については、世界的な流れとなっている。

- (1) ヘルシンキ宣言への結果公表義務の追加（2000年 エジンバラ改訂）

2000年のエジンバラ改訂において、ヘルシンキ宣言には以下の27条が追加され、臨床研究において、ネガティブ結果も含めた結果の公表が求められることとなった。

ヘルシンキ宣言 第27条

著者および発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わりおよび可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

(2) 国際医学雑誌編集者会議 (ICMJE) の声明の発表

ICMJE が 2004 年に声明を発表している。内容は、被験者のエントリー開始前に公的な臨床試験公表データベースへの登録を行っていない研究については、Lancet 等 ICMJE に加盟している 11 の医学雑誌への掲載を認めないというもの。

(3) WHO の取り組み

臨床研究の登録に対する呼びかけを実施している。2005 年 11 月開催の WHO の登録プラットフォーム諮問委員会において、次の要件を規定している。結果の公表の在り方については、議論が継続している。

- ・ すべての介入研究を登録することは、科学的、倫理的及びモラルとしての責務である。
 - ・ すべての介入的臨床研究は登録されるべきである
- ※ 米国の法制では、第 I 相や探索試験は登録対象から除くことになっている。
- ・ 最低 20 項目の登録事項について登録し、公表されるべきである。

(4) 国内の臨床試験登録体制について

臨床試験に関して国内では以下の機関において、無料で登録・公開を行っている。すでに厚生労働科学研究費の申請には、臨床試験の登録が要件とされている。

1. UMIN 臨床試験登録システム

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) が運用する臨床試験登録サイトであり、すべての臨床試験を登録対象としている。主に医師が実施する臨床試験が登録されている。

2. JapicCTI

財団法人日本医薬情報センター (JAPIC) が運用する臨床試験登録サイトであり、医薬品に係る臨床試験を登録対象としている。主に企業が実施する治験に係る情報が登録されている。

3. 日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」

社団法人日本医師会治験促進センターが運用する臨床試験登録サイトであり、医師主導治験及び医療機器に係る企業実施の治験を登録対象としている。

臨床研究におけるデータマネジメントについて

臨床試験において信頼性のあるデータを作成するためには、データマネジメントの体制を確保することが必要である。臨床研究の前段階でのデータ作成においても信頼性の確保に留意する。

ここで言うデータマネジメントには 2 つの意味があり、

1. 研究者の自己責任としての研究資料の管理 (研究者の自己管理)
2. 信頼性確保のためのモニタリング (組織体制の活動)

に分けて考えることができる。前者はトラブルが起きたときのために備える性質のもの、後

者は予め決めた事項や約束から逸脱していないことを（大きなトラブルが起こる前に）確認する活動と捉えることができる。

研究における研究資料の扱いについては、日本学術会議、総合科学技術会議などの研究不正を防ぐための規範、指針類でも言及されているが、基本的には各機関の制度整備に委ねられており、各機関での対応が始まったところである。研究者が自主的にこれを行う場合に考慮する一助として、実験ノートの利用とその保管、電子データの取扱いの一例を示す。なお、以下は研究資料の管理項目としてはかなり厳格であるが、近年問題となったデータねつ造などの研究不正事案で問題となった点を踏まえたものである。

- 1) 日本学術会議「科学者の行動規範」（平成18年10月3日）、総合科学技術会議「研究の不正に関する適切な対応について」（平成18年2月28日）を尊重する。
- 2) 実験の生データなどを記録、貼付した実験ノートは、逸失、悪意の部内者による改ざん（実験ノートは、ページの差し替えや抜き取りが簡単に行えるバインダなどは適さない。初めからページ番号が印刷されたノートを使用することを勧める。ページの破り、消去痕などがあると実験ノート全体の信頼性を損なうので注意が必要である。）
- 3) 実験結果などが電子データでのみ保存される場合は、実験日時、実験結果の要旨を含めて実験ノートにもその所在を記載すること。
（電子データのみでは、改ざん困難な仕組みを導入しない限り一般的にデータの意図的な取捨選択、日時操作の可能性を排除できない。）
- 4) 電子データはバックアップを行うこと。
- 5) 実験結果の判定に当たっては、臨床研究の実施責任者あるいはその指名する責任ある立場の者が、可能な限り生データを記載した実験ノートを見ながら検討すること。判定を行った者の氏名、年月日を記録すること。
- 6) 再現実験を行うのに必要な情報を記録すること。そのためには以下も考慮する。
- 7) 実験に用いた試料、用いた測定器や測定系のうち再現実験に際してその試験結果に影響を与える要素であって再構築、再現が困難なものについては、保管を検討する。ただし、保管が困難な大きさ、量の者、保存性が優れないもの、保管に多額のコストがかかるものについてはその限りでない。試薬については、高価な物、保存性の優れない物を除き、同ロットの未開封試薬の保存を検討する。
- 8) 評価の対象にソフトウェアが含まれる場合は、そのソフトウェアの実験当時のバージョンを保存すること。OSやドライバ、BIOS、ファームウェアについても留意する。
ソフトウェアを保存する方法としては、ハードディスク全体を自動的にバックアップするソフトウェアの使用やハードディスクを外して保管するなどの方法がある。ただし、これらの方法ではBIOSやファームウェアなどハードディスクに記録されないソフトウェアの保存が行えない。よって、BIOS等のアップデートまで管理しようとする場合は、その実施記録管理が必要である。

モニタリングは、研究機関内の規定や臨床研究に関する倫理指針などが求める諸事項、事前に決めたプロトコールが規定通り実施されていることを確認するプロセスである。例えば、JCOG プロトコールマニュアルでは、悪性腫瘍を対象とする臨床試験のプロトコールマニュアル[1]を示しており、その中でモニタリングに関して行うべき事項を述べている。JCOG では医薬品の臨床試験を含むため医薬品 GCP 省令を参考にするなど、比較的厳密な規定を実施している。医療機器の探索研究の場合にあてはめるには、その目的にあったモニタリングのルールに変えるべきである。

臨床研究における責任

臨床研究では、設計者は医師に対して、合理的に予見でき対策可能なリスクに対して合理的な対策を取ったことおよび残留リスクに関する説明責任が、医師は患者に対して合理的に取りうる限りの対策を取っているが未知の問題がありうることにに関する説明責任がある。

【解説】

研究とは本質的に未知のことがらに挑戦するものであり、そこに不可避免的に未知のリスクが存在する。特に、医療は本質的に試行錯誤に依る。臨床研究に参加頂く患者の方には、今までない条件でしかも完全に予測できないことも敢えて行うことで医療がここまで進歩してきたことをご理解頂き、その上で研究実施者がこれまでに知られている問題に対しては合理的に可能な限りの対策を取ったことを誓うことで、未知の事象による危害に関しては免責を与えようとするのが国際的な流れである。この考え方を受け入れない限り、臨床研究が実施できないのみならず、医療の向上も不可能になってしまう。

臨床研究にあっては、一般の医療機関よりも高い能力の医療スタッフ、高度な医療体制を備えることで、未知の事象に対しても柔軟かつ適切に対応することで患者などの安全を確保する努力が求められる。

なお、一般的な機器と使用者の責任分限については、以下の考え方がある。

[以下、平成 17 年度医療機器評価指標ガイドライン「ナビゲーション医療分野（手術ロボット）」開発WG 報告書、p. 34、2006 より転載]

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生じた場合には、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、留意が必要と思われる。

精密手術用機器と労働安全

手術ロボットなど精密手術用機器に関しては、医療機器として薬事法の規制の下に置かれることはよく知られており、医療機器ガイドライン事業などで検討されているところである。一方、産業用ロボットに関しては労働安全の観点から労働安全衛生法（安衛法）の規制が行われている。

開発 WG での議論により、一部の手術ロボットとその他の医療機器が安衛法の定義による「産業用ロボット」に該当する可能性があること²、同法の「産業用ロボット」に該当する場合、「柵または囲い等」で作業者の立ち入りを制限するなど安全方策が必要であるが、医療機器の場合、防護柵を導入することは不可能であること、同定義が技術と社会情勢の変化に対応していない旨が指摘された。以下では安衛法における「産業用ロボット」に係る規定類を調査した。

安衛法における「産業用ロボット」の定義とその範囲

安衛法には手術ロボットを想定した項目は存在しない。産業用ロボットに関しては労働安全衛生規則（安衛則）第 36 条三十一で以下のように定義している。

² 骨折整復支援システムについては、パワーアシスト機器として使用する場合、教示モードでの運転に該当すると考えられる。

労働安全衛生規則（安衛則） 第 36 条 三十一（抜粋）

マニプレータ及び記憶装置（可変シーケンス制御装置及び固定シーケンス制御装置を含む。以下この号において同じ。）を有し、記憶装置の情報に基づきマニプレータの伸縮、屈伸、上下移動、左右移動若しくは旋回の動作又はこれらの複合動作を自動的に行うことができる機械（研究開発中のものその他厚生労働大臣が定めるもの*を除く。以下「産業用ロボット」という。）

*上記「その他厚生労働大臣が定めるもの」は、「労働安全衛生規則第三十六条第三十一号の規定に基づき厚生労働大臣が定める機械を定める告示」（平成 12 年 12 月 25 日 労働省告示第 120 号）に定義されている。

1. 定格出力（駆動用原動機を二以上有するものにあつては、それぞれの定格出力のうち最大のもの）が 80W 以下の駆動用原動機を有する機械
2. 固定シーケンス制御装置の情報に基づきマニプレータの伸縮、上下移動、左右移動又は旋回の動作のうちいずれか一つの動作の単調な繰り返しを行う機械
3. 前二号に掲げる機械のほか、当該機械の構造、性能等からみて当該機械に接触することによる労働者の危険が生ずるおそれがないと厚生労働省労働基準局長が認めた機械

マニピュレータ（マニプレータ）は「産業用ロボットの使用等の安全基準に関する技術上の指針」（昭 58.9.1 公示第 13 号）で定義されており、

マニプレータ 人間の四肢に類似した機能を有し、次のいずれかの作業を行うことができるものをいう。

- イ その先端部に当たるメカニカルハンド（人間の手に相当する部分）、吸着器等により物体を把持し、空間的に移動させる作業
- ロ その先端部に取り付けられた塗装用スプレーガン、溶接用トーチ等の工具による塗装、溶接等の作業

関連する書籍として、「労働安全衛生規則の解説 産業用ロボット関係」（労働省安全衛生部安全課編、中央労働災害防止協会出版、1995）があり、ここには

なお、ここ（編注：安衛則 36 条三十一）でいう自動機械とは、人が操作（始動のための操作を除く）をしなくとも各種操作を自動的に行うものであり、したがってマニュアルマニプレータ等の人の操作を借りて作業を行う機械は自動機械には該当しない

とある。同書は労働省担当部署により執筆されたことから事実上の公式見解と考えられる。

「マニピュレータの伸縮、屈伸、上下移動、左右移動若しくは旋回の動作又はこれらの複合動作を自動的に行うことができる機械」で、定格出力 80W 以上のモータを一個以上用い、2

軸以上のモータを用いる機器は、「当該機械の構造、性能等からみて当該機械に接触することによる労働者の危険が生ずるおそれがないと厚生労働省労働基準局長が認める」物以外、産業用ロボットとなり、その使用に当たって事業者（医療機関）は安衛法の規制を受ける。

安衛法の「産業用ロボット」への規制

「産業用ロボット」に対しては、以下の3つの規制がある。

1) 「危険または有害な業務」の「特別教育」

特別教育は安衛法第59条第3項で定められている。

安衛法第59条第3項（特別教育）

事業者は、危険又は有害な業務で、厚生労働省令で定めるものに労働者をつかせるときは、厚生労働省令で定めるところにより、当該業務に関する安全又は衛生のための特別の教育を行わなければならない。

「危険または有害な業務」は安衛則第36条に定められている

労働安全衛生規則（安衛則）第36条（抜粋）

三十一 （産業用ロボットの可動範囲内での教示等）

マニピュレータ及び記憶装置（可変シーケンス制御装置及び固定シーケンス制御装置を含む。以下この号において同じ。）を有し、記憶装置の情報に基づきマニピュレータの伸縮、屈伸、上下移動、左右移動若しくは旋回の動作又はこれらの複合動作を自動的に行うことができる機械（研究開発中のものその他厚生労働大臣が定めるものを除く。以下「産業用ロボット」という。）の可動範囲（記憶装置の情報に基づきマニピュレータその他の産業用ロボットの各部の動くことができる最大の範囲をいう。以下同じ。）内において当該産業用ロボットについて行うマニピュレータの動作の順序、位置若しくは速度の設定、変更若しくは確認（以下「教示等」という。）（産業用ロボットの駆動源を遮断して行うものを除く。以下この号において同じ。）又は産業用ロボットの可動範囲内において当該産業用ロボットについて教示等を行う労働者と共同して当該産業用ロボットの可動範囲外において行う当該教示等に係る機器の操作の業務

三十二 （産業用ロボットの可動範囲内での検査等）

産業用ロボットの可動範囲内において行う当該産業用ロボットの検査、修理若しくは調整（教示等に該当するものを除く。）若しくはこれらの結果の確認（以下この号において「検査等」という。）（産業用ロボットの運転中に行うものに限る。以下この号において同じ。）又は産業用ロボットの可動範囲内において当該産業用ロボットの検査等を行う労働者と共同して当該産業用ロボットの可動範囲外において行う当該検査等に係る機器の操作の業務

2) 機械による危険の防止

安衛則第 150 条の三～五および第 151 条では、「教示等」を行う場合、運転中の危険の防止、「検査等」を行う場合、「点検」を行う場合について具体的に要求している。

特に、安衛則第 150 条の四（運転中の危険の防止）では

安衛則第 150 条の四（運転中の危険の防止）

事業者は、産業用ロボットを運転する場合（教示等のために産業用ロボットを運転する場合及び産業用ロボットの運転中に次条に規定する作業を行わなければならない場合において産業用ロボットを運転するときを除く。）において、当該産業用ロボットに接触することにより労働者に危険が生ずるおそれのあるときは、さく又は囲いを設ける等当該危険を防止するために必要な措置を講じなければならない。

としており、「柵または囲い等当該危険を防止する措置」を講じない限り産業用ロボットは使用できない。

3) 産業用ロボットの使用等の安全基準に関する技術上の指針

安衛法 28 条に基づき、「産業用ロボットの使用等の安全基準に関する技術上の指針」では、

1. 定義
2. 産業用ロボットの構造（安全機能、把持部、操作盤その他）、設置場所の環境条件、表示、取扱説明所の記載事項など機器側の備えるべき条件
3. 設置時の留意事項
4. 接触防止装置（さく又は囲いなど）、可動範囲内における作業に係る措置、自動運転を行うときの措置、など運用時の留意事項
5. 作業開始前点検、定期点検など点検事項
6. 教育（内容、担当者、記録）

などを定めている。

安衛法は労働者たる作業員（医療従事者）の安全を確保するものであり、患者の安全を確保する観点を持たない。精密手術用機器の場合、医療従事者の労働安全を確保しつつ、患者の安全をも確保し、高度で有益な医療を提供しなければならない。

機器の周囲に柵を施すことは、医師が機器の傍にいる患者に近づくことを阻害する。患者容態が急変した際などにこの柵は邪魔になるだけであり、医療機器としては受入れがたい。従って柵などの防護物は合理的な安全方策とならない。

このような事態に至った原因は、安衛法の産業用ロボットに関する定義と規制が、1983 年（昭和 58 年）と古いことにある。工場におけるロボットの使用を想定しているのみであり、「産業用ロボット」の定義が当時としては妥当であったものの現在にあっては広すぎることから、多様なロボットの出現という社会情勢の変化に対応できなくなっている。

この問題については、医療機器に限らずサービスロボットなど産業環境用途以外でのロボットについて広く認識されている問題である。精密手術用機器の場合、その発展と普及を阻害することが国民の生命と生活の質の阻害に直結することから早急な対応が望まれる。

開発WGにおける以上の検討の結果、ナビゲーション医療分野の開発ガイドライン（3件）を提案する。これらのガイドラインには、審査WGにおける検討結果も加味された。

ナビゲーション医療分野 開発ガイドライン（共通部分）

1. 序文

1. 1 目的

ナビゲーション医療分野 開発ガイドライン（以下、本ガイドライン）は、ナビゲーション医療分野における医療機器の開発過程の迅速化を図るための基本的な考え方を示したものである。

1. 2 想定する利用者

本ガイドラインは、精密手術用機器の製品化を企画する企業技術者、その基礎的研究を行う研究者および大学専門課程以上の学生、大学や医療機関において、臨床研究を企画する研究者、臨床研究を行うための審査を行う倫理審査委員を想定する利用者とする。

1. 3 本ガイドラインの適用される医療機器

「2.2 精密手術用機器」に定義する医療機器のうち、革新的なもの。

1. 4 本ガイドラインの適用される開発段階

製品開発から薬事法上の承認申請（治験を要さない場合）若しくは治験を行う前（治験が必要な場合）の段階まで、又は臨床研究を行う前までの開発段階で本ガイドラインを用いることができる。

2. 定義

2. 1 ナビゲーション医療 (navigated surgery)

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。

2. 2 精密手術用機器 (devices for precision surgery)

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および／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[2]

2. 3 試験評価

試験あるいは文献、文書の調査によって、仮説検証すること。

3. ナビゲーション医療分野の基本的考え方

3. 1 精密手術用機器の研究開発者の行うリスクマネジメントに関する基本事項

1. 研究開発者は設計段階から、遅くとも臨床研究に供する試作機を開発する段階において、当該機器のリスクマネジメントを実施すること。リスクマネジメントの体制及び方法は ISO14971:2000 (JIS T14971:2003) [3]を参考とすることができる。
2. リスクマネジメントすべき項目については、次章以降および附録Bを参考として、研究開発者が自ら決定する。

3. 2 臨床研究時の試作品の実現過程における要求緩和

臨床研究時の試作品の実現過程における要求事項は、普及製品の実現過程の要求事項と比較して、緩和することができる事項および注意深く行うべき事項が存在する。

1. 設計管理(design control)を行なうこと。これは、米 IDE[4]の要求でもある。
2. 試作品の試作を行う工場は有効な GMP/QMS[5]への適合が確認されていなくてもよいが、ISO13485[6]あるいは ISO9001 に準じた品質管理体制を運用することができる。
3. 必要な安全性評価試験を行って、臨床研究の実施上問題がないことを確認すること。ただし、ISO や JIS などの認証取得は要さず、GLP[7]への適合を保有する実験施設で実施しなくてもよい。
4. 臨床研究を実施する医師が臨床試験の際に視覚その他の感覚によって気づかないハザード(例：電磁波、温度)、および気づいても有効な回避行動を取ることが困難なハザードによる受容困難なリスクに関しては、安全性評価試験によってリスクコントロールされていることを確認すること。
5. 規格類で定められている試験方法は一般的な使用条件を想定したものであるもので、試作品とそれが試用される環境に限定した、より簡易な試験方法で代えることができる。
6. 安全性試験、性能試験のうち、部品や材料の供給者が医療機器分野などにおいて実績を有し、その部品や材料の特性および品質管理に関して信用できると判断した場合は、その特性等に関する標榜を受け入れて試験評価に代えることができる。
7. 代替治療法への切り替え(コンバージョン)条件を設定して、コンバージョンをリスクコントロールの方法として活用することができる。

具体的な安全性試験項目、性能試験項目等に関しては、5章に述べる。

4. 個別リスクマネジメント項目

前章で示した考え方に基づき、精密手術用機器の設計開発者が実施するリスクマネジメント項目を示す。

4. 1 電氣的安全性

- 1 精密手術用機器の電氣的安全性に関しては、JIS T0601-1:1999[8]およびその副通則[9、10]に適合すること。
- 2 IEC60601-1は2005年に第3版[11]が発効しており、内容が大幅に更新されている。JIS化される見込みであるので、これも参考とすること。
- 3 開発しようとする精密手術用機器が、電気手術器、除細動器など強い電磁氣的雑音を発生する手術用機器と同じ室内で動作可能な状態に置かれる可能性がないか、検討すること。その際、機器の使用目的、使用方法など設計者が想定する状況以外に、医療現場でその様な状況に置かれる（注）可能性がないか、検討すること。
特に、電気手術器の場合は、隣室で使用する電気手術器からの電磁ノイズによる画像機器等への影響があり得ることも知られている。
その上で、開発しようとする精密手術用機器に電気手術器、除細動器などへの耐性を持たせるかどうかを決定すること。

（注）「置かれる」には文字通り、使用を意図しない状態で置かれている状態も含んでいる。

4. 2 生物学的安全性

- 1 使用される材料の生物学的安全性は、ISO10993シリーズ[12]および厚労省の関連通知等[13、14]に従って評価する。
- 2 体液接触部で使われる全ての材料について、材質や組成、またはその出所を明らかにすること。
- 3 使用する材料が、医療用として安定的に供給され続けられるかどうかについて、設計段階で留意する。具体的には以下のような調査をすることができる。
 - （ア）その材料、部品は代替品を容易に見つけることができるか。
 - （イ）その材料、部品を生産・販売している企業は複数社あるか。
 - （ウ）その材料、部品を生産・販売している企業からその材料を医療用途に使用することに同意を得る見込みはありそうか
 - （エ）その企業のその材料、部品につき、既承認の医療機器で同等の接触の性質およびその継続時間の使われ方をしている事例があるか
 - （オ）その企業のその材料、部品につき、「メディカルグレード」など医療分野での使用を想定したグレードが設定されていないか。そのグレードの材料について、生物学的安全性に関する試験結果を提供してもらえるか否か。

4. 3 機械的安全性

- 1 精密手術用機器の機械的安全性に関しては、ISO10218-1:2006（産業環境ロボットの安全規格）[15]およびこの規格の上位規格[16-18]「次世代ロボット安全性確保ガイドライン」[19]を参考に設計を行うことができる。
- 2 ただし、次に述べる点は実施すること。
 - (ア) ISO10218-1:2006 が最も確実な保護方策とする、「安全防護物（柵およびセンサなど）で作業者と動作中のロボットを隔離すること」は実現困難であることから、隔離に代わる本質安全設計および／または保護方策を検討すること。
 - (イ) 「止まらずに動き続けねばならない」動作モードにある場合は、異常状態を発生させないための高い信頼性が必要である。その発生確率は ISO13849-1:2006[20]などに基づいて実証的に検証すること。
- 3 ISO10218-1:2006 5.6 節「減速制御」（250mm/sec 以下の速度で動作させること）の項は適用しなくてもよい。
- 4 ISO10218-1:2006 5.4.2 節「安全関連制御システムの性能に関する要求事項」を満たすこと。そのなかではカテゴリ3 [21]の安全機能を要求しているが、単一故障が重大な危害に至る恐れがある場合、カテゴリ4 [21]の安全性能を実現することを検討することができる。
- 5 IEC/TR 61508-0:2005[22]の「機能安全」による安全方策を導入できる。
- 6 この他に対応すべきハザードとして以下を含めること。
 - (ア) 停電に対するリスクコントロール： 使用する外部電源が途絶した場合に受容できないリスクを呈さないこと（JIS B9700-2:2004 4.11.5）[17]。復電した場合に意図しない動作などの受容できないリスクを呈さないこと（JIS B9700-2:2004 4.11.4 など）[17、23]。また、復電後すみやかに動作復帰できるよう留意する。
 - (イ) IEC60601-1:2005[11]の9.2.5 節「患者の救出」を満たすこと。

4. 3. 1 非常停止

保護停止、非常停止およびそれらの状態からの復帰に関しては、ISO10218-1:2006[15]と、関連するB規格 JIS B9705-1[21]、B9703[24]、B9714[23]、B9960-1[25]に適合すること。またこれらに対応する国際規格の最新版[20、26、27]を参考にすることができる。

4. 4 安定性、耐久性、洗浄・滅菌性

4. 4. 1 安定性・耐久性

精密手術用機器の研究開発では、可動部品や使用ごとに汚損する部位の耐用期限の設定について、設計段階から検討すること。

4. 4. 2 洗浄・滅菌性

洗浄・滅菌性に関しては主として、1) 機器を介して手術野を汚染するハザード、2) 洗浄・滅菌によって機器が損傷するハザード、3) いったん洗浄・滅菌したものが使用までに再汚染されるハザード、4) 洗浄・滅菌の工程残留物によるハザードがある。

1. 開発しようとする精密手術用機器が、滅菌状態の部位に接触する可能性があるかどうか、検討すること。
2. その可能性がある場合は、滅菌を行う部位と、行わない部位の区画を行い、前者を滅菌する方法を決定すること。
3. さらに、滅菌を行う部位を単回使用とするか再利用を許容するかを決定すること。再利用を許容する場合、必要な洗浄方法やオーバーホールの方法、再利用可能かどうかの判定方法と、それらを誰が行うかを決定すること。
4. 洗浄・滅菌の効果については、ISO等の定めるバリデーション方法に従って検証することができる。
5. 洗浄・滅菌による機器の損傷についても留意する。

4. 4. 3 エミッション

1. 精密手術用機器から外部環境に放散する物理化学的影響につき影響評価すること。特に以下のエミッションについては必ず評価すること。
 - (ア) 動作により生じる摩耗粉、潤滑剤
 - (イ) 振動、騒音
2. 術野洗浄等の目的で注入した生理食塩水などの液体が、術野に再流入しうる場合、その液体による術野汚染が起こりうることに留意する。

4. 5 ソフトウェアの品質管理

遅くとも臨床研究に供する試作機を開発する段階以降で IEC62304:2006[28] “Medical device software – Software lifecycle processes” に準拠した開発・品質管理工程を導入することができる。

4. 6 治療目的で放射するエネルギー

そのエネルギーが生体に与える影響の他に、併用される医療機器などとの相互作用、手術場環境での影響についても検討すること。

5. 臨床研究の実施前までに試験評価する項目

臨床研究を実施するに当たっては、倫理審査委員会等からその臨床研究を実施しても差し支えないことを示すための試験評価結果を求められることがある。どの項目につきどのような試験評価が必要であるかについては、個々の精密手術用機器のリスクマネジメントにより決定すべきであるが、本ガイドラインでは一般的な考え方を示す。

試験評価は以下の3つに分類される。

- 1) 安全性試験評価
- 2) 性能試験評価
- 3) 手術室での動作試験

これらにつき、臨床研究までに試験評価して妥当性を確認しておく代表的項目を挙げる。

5. 1 安全性試験評価

臨床研究の際には、認証機関による規格適合調査にかえて、開発者自らあるいは認証機関以外の試験機関で試験評価をおこなうことができる。

5. 1. 1 電気的安全性

- 1) 漏れ電流による電撃に関しては、患者接続部³をもつ場合（生きた⁴部分に偶発的に接触するなどして間接的に電気回路が形成される場合も含む）は試験を実施すること。
- 2) 患者測定電流⁵をもつ場合は試験を実施すること。
- 3) 絶縁抵抗の計測、耐圧試験についても留意する。
- 4) 装着部⁶の温度が許容範囲内であることを確認すること。
- 5) EMC 試験評価は、IEC60601-1-2 の規定する試験に代わり手術室での動作試験で行うことができる。
- 6) 電気手術器からの作用など 4.1 節で述べる「強い電磁氣的雑音」の影響に関して手術室内で試験を実施すること。

5. 1. 2 生物学的安全性

- 1) 体液接触部で使われる全ての材料の材質や組成、あるいはその出所を明らかにすること
- 2) 体液接触部で使われる全ての材料につき、JIS T0993-1[12]に従って試験すること。ただし、必ずしも GLP 省令に準拠しなくてもよい。
- 3) 2) 項において次に挙げるいずれかに該当する場合は、試験を省略することができる。

(ア) メディカルグレードを標榜する材料で、適切な安全性試験結果が添付されていて、

³ 患者接続部： 正常状態又は単一故障状態で、電流が患者と機器との間に流れることができる装着部の各個々の部分 (JIS T0601-1:1999 2.1.23)

⁴ 生きた： その部分に接続が行われたとき、接続した部分に関する許容される漏れ電流を超える電流がその部分から大地又はその部分から同一機器の他の接触可能部分に流れる可能性がある部分の状態 (JIS T0601-1:1999 2.1.10)

⁵ 患者測定電流： 正常な使用時に装着部の部分間に患者を介して流す、生理的な効果の発生を意図しない電流 (JIS T0601-1:1999 2.5.4)

⁶ 装着部： 正常な使用において、次のどれかに該当する機器の部分

- その機能を遂行するために、患者を機器と物理的に接触させる必要がある
- 患者と接触する可能性がある
- 患者が触れる必要がある (JIS T0601-1:1999 2.1.5)

信頼ある業者から納入された場合

(イ) JIS規格に適合する組成のアルミ合金、鉄系合金、チタン合金あるいはセラミックスで、信頼ある業者から納入された場合

(ウ) 既承認の医療機器で、同等の接触の性質およびその継続時間の使われ方をしている材料

4) 1)項において出所が不明の物質は、2)項に従って試験を行うこと。

5. 1. 3 機械的安全性

1) 機械的安全性は、設計時にリスクマネジメントすべき事項(4.3節)である。

2) 非常停止など、設計した機能が意図通りに動作するかを試験すること。動作試験は実験室だけでなく、非患者環境下の手術室内でも実施すること(5.3節)。

5. 1. 4 洗浄・滅菌性

1) 繰り返し使用する部分について、臨床研究を実施する間の使用期間・使用回数を定めること。

2) 定められた使用期間内において、洗浄・滅菌性が担保されるか4.4.2節に従って検証すること。

3) 定められた使用期間内において、洗浄・滅菌による機器の性能への影響を評価すること。

5. 2 性能試験評価

機器の性能試験評価項目は、その機器の目的、特性などに応じて設定すること。

5. 3 手術室での動作試験

実際の患者の存在下で機器の評価を実施する前に、実施しようとする試験項目が、本当に患者存在下でないと有効なデータが得られないかどうか、今一度検討すること。

ここでは、実際に臨床研究を実施する予定の手術室において、患者のいない状態(患者以外の機器が存在する、あるいは患者ダミーを用いてもよい)で評価・確認可能な試験項目について述べる。発見された問題点を解決してから臨床研究に進むこと。

1. 患者のいない状態で以下の項目を実施(ドライラン)すること。

2. 開発した機器を、実際の手術で運用した状況をイメージし、手術工程を見積もる。

3. 医療機関にて滅菌する部位については、その医療機関で用いている滅菌器で滅菌できること(滅菌トレイなどに収まること、など)を確認する。

4. 患者以外の全ての機器、スタッフを実際の手術に沿って術室内に配置して、機能させ、撤去する。動作に必要なスタッフが足りているかを確認する。また、ケーブル類が足を引っ掛けたりしない様に配置できること、非常停止スイッチの配置が適正であるかを確認する。

5. 術室内の他の機器に受容できない影響がないことを確認すること。影響を確認すべき装

置としては例えば、

(ア) 生体計測装置（心電モニタなど）

(イ) 麻酔器

(ウ) 術室内の空気圧、吸引圧を利用する場合は、それらに過大な負荷とならないこと

(エ) 術室内の空調、空気流に大きな影響を与えないこと

6. 術室内の他の機器から受容できない影響を受けないことを確認すること。
7. 術室内にて非常停止、保護停止などの安全機能、復帰動作が設計通りに動作することを確認すること。
8. 性能試験のうち、術場環境の影響を受けることが予想されるものは、性能試験を術室内にて行い、実験室などで行った結果と同等の成績となることを確認することができる。

解説

以下、見出し番号はガイドライン条項に対応する。解説はガイドライン本文ではない。

1. 序文

1. 1 目的

本ガイドラインでは、特に基本設計段階から行うべきリスク解析およびその対策の基本的な考え方や、製品の開発に当たって開発者が検討しておくべき評価項目の考え方について、執筆の段階で考えられる項目ごとに述べている。本ガイドラインに沿って資料収集、検討を重ねることで開発工程における時間的ロスを減らし、適正なりソース配分計画がなされることを期待する。

また本ガイドラインは、現時点で考えられる国際的な整合性も満たしている。

本ガイドラインは万能の正解を示すものではなく、原則的な考え方やその応用のやり方、より詳しい情報の入手の仕方を示すことに重点を置いて作成した。本ガイドラインの対象とする分野は広い工学技術および医学技術にまたがること、また本分野は発展途上であり、諸外国にも類似のガイダンスや規格類が存在しない。そこで本分野に共通する工学的および医学的な原則の明文化に重点を置いた。今後、具体的な適用方法を示す目的で幾つかの機器の事例に当てはめていく。

本ガイドラインは薬事法上の承認基準のように、基準に適合することで承認等を約束するものではない。また、開発した精密手術用機器が本ガイドラインに適合することで、その機器の有効性や安全性を保証するものではない。また、本ガイドラインは臨床研究などの倫理上の指針を示したり、既存の倫理指針類を置き換えるものでもない。しかし、本ガイドラインに沿って開発を行えば、臨床試験を行うために必要な倫理審査委員会(IRB)における審査の参

考や必要な技術的評価項目の洗い出しやデータ収集に役に立つはずである。

なお、薬事法上の承認申請に必要な承認申請資料の収集については、本ガイドラインと平行して検討された次世代医療機器評価指標検討会（審査ガイドライン）で述べられる。

1. 2 想定する利用者

本ガイドラインを理解して実施するには、設計者にとっては、汎用の産業用ロボットの製品設計の経験（高い信頼性、可用性、メンテナンス性の実現と安全対策）、医用電気安全、生物学的安全性、洗浄性・滅菌性に関する医療機器の設計開発の経験があれば有用であろう。基礎研究者にとっては、安全性に関する制限事項を念頭に置きつつ機器と人間（医師）の役割分担を最適化する高いバランス感覚を持つことで優れた機器の創案をリードする役割を期待する。臨床研究の倫理審査⁷の委員にとっては、開発・設計途中の医療機器を対象としたものであり、個々の機器に固有の判断もあることから、本ガイドラインの厳格な適用は困難であるとしても、審査において目標とする技術の水準の参考として、本ガイドラインを活用されることを期待する。

1. 4 本ガイドラインの適用される開発段階

本ガイドラインは、大学又は医療機関の倫理審査委員会が臨床研究の実施の可否を判断する際に、技術の到達目標の参考として用いられることが期待されている。また、学会などにより、中央倫理審査的な機能として Academic review board (ARB)を組織された場合には、そのような場での倫理審査等においても同様に用いられることが期待されている。

2. 定義

2. 1 ナビゲーション医療 (navigated surgery)

精密手術 (precision surgery) と実質的に同義。

2. 3 試験評価

この語を定義したのは、仮説の検証をするためには試験よりも設計書などの文書の確認により行うほうが合理的な場合があるためである。

3. ナビゲーション医療分野の基本的考え方

3. 1 精密手術用機器の研究開発者の行うリスクマネジメントに関する基本事項

ISO14971:2000 は国際整合されており、米国の IDE 制度が要求する design control にも用いることができる。

リスクマネジメントの対象とする検討項目 (=ハザード) の抽出は、基本的には開発する機

⁷ 未承認・適応外医療機器の保険併用のための「高度医療評価制度」への申請でも、「臨床研究に関する倫理指針」に基づく、大学や医療機関等での倫理審査が前提とされている。

器の特性、使用形態を考慮して開発者自らが考える事項であるが、

- 本ガイドラインおよび審査ガイドライン
- 既存の工業規格、規制事項など
- FDAの不具合情報データベース MAUDE に寄せられる、関連する機器の情報を参考とすることができる。

なお、ISO14971 に適合するリスクマネジメントを実施、運用することはリスクアセスメントなどに大きな労力を要する。リスクマネジメントは一度リスクアセスメントを行ってそれで終わりではない。機器の改良や使用を予定する環境の変化などに応じて定期的な点検を行うなど、継続的な運用の努力が大事である。特に、開発途上の機器であれば、改良によってリスクアセスメントの結果もどんどん変化する。従って、大学などの研究機関でリスクマネジメントを行う際は、規格の遵守にこだわってリスクアセスメントで力尽きることがないように、独自の簡素化を工夫することも留意する。

残留リスクと未知リスクは混同されやすい。残留リスクとは、本質安全設計および防護手段が合理的なリスク対策として用いることができないハザードによる既知のリスクを指す。その様なリスクは、そのリスクが効用を下回っていると判断されたときのみ許される。一方、未知リスクとはこれまで世に知られていないリスクのことで、予め対策を準備することはできない（別の既知のリスクへの対策として準備した対策が偶然有効に作用することはあり得る）。

残留リスクに対しては、設計者が使用者（医師など）に対して、注意喚起を行うことで対応を依頼する。このとき、注意喚起により危害を回避することが合理的であると受け入れられるものでなければならない。すなわち、残留リスクを受け入れるには、

1. そのリスクに対する本質安全設計および防護手段が、合理的に実施可能なものでないこと
2. そのリスクについて使用者の注意喚起により対応することが、使用者の技術水準、医療の水準や慣行に照らして合理的であること

の2点を示す必要がある。例えば、本ガイドラインでは、手動の手術用顕微鏡に取り付けた精密手術用機器が手術用顕微鏡の高さを下げすぎることによって患者の開頭部に衝突するリスクは、これを回避するための技術的防護手段が合理的に実施可能なものを超える一方、医師の注意義務により回避することが、従来の臨床手技の水準や慣行と照らし合わせて十分合理的なも

の⁸として、注意喚起で受容可能なものとしている。

なお、受容可能か否かの基準は、時代の要請の変化や新技術の登場により変わっていく。ISO14971 のステップ 13 では製造後の情報によるリスクマネジメントの継続的实施を求めている。

3. 2 臨床研究時の試作品の実現過程における要求緩和

保険診療体制下で使用される医療機器は、広く一般に普及することを前提に、それを使用するユーザ（医療従事者）の持つ技術、それが使用される医療環境などを勘案した要求を満たさねばならない。また、使い捨て（単回使用）でない機器の場合、その製品寿命の間は標榜する性能を維持することを保証しなければならないし、必要ならばメンテナンス方法とその妥当性を保証しなければならない。薬事承認審査はこれらを含めた医療機器の有効性、安全性及び品質を確認する作業である。

一方、臨床研究ではその様な幅広い利用者層、使用環境、製品寿命、使用形態を仮定すべきケースはまれである。

精密手術用機器の臨床研究における試作品の使用は、普及製品の使用とは以下の点で異なる。

- ・ トップクラスの高い技術を持つ少数の医師と、同様に高い医療水準を持つ少数の医療機関における医療を仮定できる。
- ・ 少数の試作品を製造するので、量産体制を必要とせず、量産体制の品質管理手法を適用することが適当でない。
- ・ 設計が確立しておらず、設計変更を繰り返すことが前提である、設計プロセス管理、試作機の品質管理が重要である。
- ・ 繰り返し使用を行う試作品であっても、長期間（数年以上）の製品寿命を仮定する必要が（普通は）ない。

革新的な精密手術用機器を実用化するには、臨床現場にて試用してそのフィードバックをかけてよりよい物としていくことが最も効率的で迅速で、倫理的にも受容できる方法として行われてきた。また世界的にもこの方法が採られ、関連する科学の研究開発の促進を併せて実現してきた。

そのための要求緩和と効率化をはからない限り、研究を行う者のインセンティブを生みだし、投資を行う者の投資リスクを適正化することができない。一方で被験者となる患者および医

⁸ 手動の顕微鏡を操作する際に、顕微鏡とこれに固定された突起物が患部にぶつからないようにするのは、顕微鏡の粗動（大まかに患者に対し定位置あわせすること）に必要な配慮である。顕微鏡を覗いて作業している時は、通常の顕微鏡の焦点距離が 30～60cm であるので、突起物と開頭部の距離に対して十分な余裕があることから衝突は起こらない。

粗動の際に衝突が起こらないようにセンサでこれを見張ることは不可能ではないが、現状の技術では誤検出や検出漏れ、単一故障による危険側誤動作を無くすには大がかりで受容困難に高価なセンサ及びブレーキシステムを要する。粗動の際に開頭部に顕微鏡を近づけすぎないようにすることは脳神経外科医であれば普通に実行する注意事項であるので、この残留リスクは注意喚起による対策で正当であると判断した。

ただし、顕微鏡の視野外にある突起物と開頭部の関係を把握することは困難なので、顕微鏡の焦点距離が突起物と患者の距離に対して十分余裕があることが前提条件である。

療スタッフの安全の確保が前提となることは言うまでもない。

3.2.5の例としてEMC試験が挙げられる。EMC試験では一般的な医療環境を想定した試験方法、基準値を設定しているため、電波暗室内で漏洩電界強度を測定することで試験評価するが、臨床研究を行う特定の手術室で特定の周辺機器に対する影響だけを評価する目的であれば、それらの機器を実際に動作させて影響がないことを確認すれば十分である。

コンバージョン条件の考え方は、平成17年度ナビゲーション医療開発WG報告書4.3.2節に述べられている。条件の具体内容は関係学会での議論を待って今後検討する。

4. 個別リスクマネジメント項目

4.1 電気的安全性

医療機器の電気的安全性に関しては、医療機器特有の技術要求があるので、注意すること。センサ、アクチュエータなどの電気安全は、それらの機能と設置位置に直結することから、初期段階から設計目標に含めること。

またEMC適合性調査は、試験そのものに数百万円の費用を要する上に、対策は経験に依るところが大きい点に留意する。

電気手術器、除細動器に対する耐性を持たせる場合は、以下を参考に試験を行い確認することができる。

- ・ 電気手術器への耐性の確認方法の一例を附録Aに掲載する。
- ・ 除細動器への耐性の確認方法は、JIS T0601-1-2[10]の相当する項目を参考とすることができる。除細動を要する状況では、精密手術用機器の操作手順のことを考えている余裕など無いことも想定すること。

なお、精密手術用機器と併用が想定される強い電磁氣的雑音を発する医療機器として、MRI装置がある。MRI装置の発するRFパルスは、共鳴周波数の高周波で数キロワットのパルス状の電磁波であることから、センサその他の電気回路に影響を与えることが予想される。しかし、RFパルスに対する耐性の確認方法は参考になる方法が存在しない。今後の検討課題である。

4.2 生物学的安全性

使用する材料の選択は、医療機器の機能に大きな影響を与える。特に機能性の材料であれば、その材料が使用できない場合は設計の初期段階からやり直しになりかねない。材料の生物学的安全性（細胞毒性など）については、設計における材料の選択段階から留意する。

また、材料を医療機器に使用することを拒否する素材メーカーも存在することから、機能

上重要な材料については安定供給を受けられるかどうか確認を取ることを留意する。

4. 3 機械的安全性

基本の考え方は日本ロボット工業会「高齢者等福祉用ロボットの標準化に関する調査研究報告書（2004.3）」、経済産業省の「次世代ロボット安全性確保ガイドライン（2007.4）」などを参考にすることができる。

工学的には、ISO10218-1:2006[15]の要求する安全対策を検討することができる。ただし、産業分野での安全対策は医療用途では必ずしも常に有効に機能するものでないので、独自の安全対策を盛り込む必要がある。すなわち、ISO10218-1:2006の中で適用困難な場合を生じうるのは以下の点である。

- ・ 安全防護物（柵およびセンサなど）で作業者とロボットを隔離すること：人間共存ロボットでは隔離（安全防護）は合理的な保護方策とならない。なぜなら、隔離は「機械の使いやすさを損なわず、かつ機械の意図する使用する目的を妨げないことが重要である」（ISO12100-1:2003（JIS B9700-1:2004）5.1.5項[16]）に反するためである。隔離に代わる本質安全設計および／または保護方策を検討すること。トルクリミッタなどを用いて作用力の上限を設けて、傷害に至る過大な負荷を加えない、衝突回避の余裕を与えるなどが考えられる。
- ・ 異常時にアクチュエータを非常停止させること：「止まらずに動き続けねばならない」動作モードにある場合は、非常停止はリスク低減策として採用できない。この動作モードにある場合には、高い信頼性を持たせることでハザードが発生することを極力回避するほかに対策は存在しない。設計者は、本当にこのようなモードに依存しないと想定する治療法が実現できないのか（非常停止しても良い実現手段、手動等の代替手段が存在しないか？ 非常停止すると姿勢を維持できない機械は、姿勢を保持するように設計できないか？）、そのリスクを負ってもそれを上回るベネフィットがその治療法に存在するのかを検討すること。

3)：ISO10218-1:2006[15] 5.6節「減速制御」で定める、250mm/secという速度は、健常な工場作業者が産業用ロボットのエンドエフェクタが自分に向かって運動している際に回避可能な速度を実験的に求めるなどして決定している。精密手術用機器に対してこの仮定をそのまま適用することはできない。

6)：IEC60601-1:2005[11] 9.2.5節「患者の救出」では、「故障又は停電、保護手段の動作又は非常停止時に、患者を迅速かつ安全に救出する手段を備える」としている。

なお、機械安全関連の国際規格は非常に数が多く、また関連規格体系全体に機能安全の考え方を導入するための改訂作業が進行中である。未だ翻訳 JIS として発効していないものも多

いが、それら改訂された規格を入手して対応をはかることが望ましい。邦文の参考書[29-31]も出版されている。

4. 3. 1 非常停止

ISO10218-1:2006[15]では、「保護停止」という概念を導入して、非常停止と区別している。

非常停止(emergency stop)

次のことを意図する機能

- － 人に対する危険源を又は機械類若しくは工程中のワークへの損害を避けるか又は低減する。
- － 人間の単一の動作によって停止指令を出す(JIS B9700-1:2004[16] 3.37 節)

保護停止(protective stop)

安全防護のために動作を整然と中断でき、再始動を容易にするプログラムロジックを含む運転中断の種類(ISO10218-1:2006[15] 3.17 節)

非常停止は真の意味の危険時の使用を目的とする、稀に使用されるものであることを想定している。非常停止および非常停止後の復帰(再起動)に関しては、ISO13850[24、26]およびISO14118[23]に規定されている。産業機械などの分野では非常停止後の復帰(再起動)に起因する事故事例が多いことから、これらの規格では再起動の手順などを規定している。

例：

- ・ 動作復帰する場合は、IEC60204[25、27]の停止カテゴリ0あるいは1(非常停止状態)から一旦停止カテゴリ2(サーボ制御により静止した状態)を経てから動作開始しなければならない。(JIS B9714:2006[23] 6.3.2 節)
- ・ 非常停止の解除は、これを作動させた非常用スイッチを解除することなしに行われてはならない。(JIS B9714:2006[23] 6.3.2 節)

これに対し、ISO10218-1:2006では、「保護停止」を規定している。保護停止は場合によっては使用の都度発動されることも想定している。本来は、作業者が作業空間内の一定の距離に近づいた際にシステムを停止させるものである。すなわち、システムが正常動作している時にシステム以外の環境要因により発生するハザードを防ぐためのものである。精密手術用機器の安全方策として保護停止を利用する場合は、保護停止を発動させる条件につき検討すべきである。

ISO10218-1:2006 では、安全関連制御システム、非常停止機能につき、以下を求めている。

5.4.2 性能に関する要求事項

安全関連制御システムが必要な場合には、安全関連部品は以下の事項に適合するように設計すること。

- a) 部品のいずれかで発生した単一故障が安全機能の喪失につながらない。
- b) 合理的に可能な限り、次の要求が安全機能に対してなされたとき、あるいはそれ以前に単一故障が検出されること。
- c) 単一故障が発生しても安全機能が常時作動し、検出された故障が是正されるまで安全状態が維持されること。
- d) 合理的に予測できる故障は全て検出されること。

この要求事項は、ISO 13849-1:1999 に規定されたカテゴリ 3 とみなされる。

注 1) この単一故障検出の要求事項は、全ての故障が検出されることを意味するものではない。そのため、検出されない故障が重なると、意図しない出力が発生したり、マシンが危険な状態になったりする恐れがある。故障検出のための代表的な現実策として、リレー接点の連結動作や冗長な電気出力の監視等がある。適切な故障モード解析を行って、合理的に予測できる故障が全て考慮されていることを確認すべきである。

5.5.2 非常停止機能

ロボット動作を開始できる、あるいは危険な状態を引き起こす可能性のある全コントロールステーションに、以下の事項に適合するマニュアルで開始できる非常停止機能を持たせること。

- a) 5.4 および IEC 60204-1:2005 の 9.2.5.4.2 の要求事項に適合する。
- b) 他の全てのロボット制御に優先する。
- c) 全ハザードを止めることができる。
- d) ロボットアクチュエータからの駆動源を除去する。
- e) ロボットにより制御される他の全ハザードを除去する。
- f) リセットされるまでアクティブな状態に保持される。
- g) リセット後の再始動の要因とならないマニュアル操作によってのみリセットされるが、再始動の発生は許容する。

当該機能でカテゴリ 0 とカテゴリ 1 の停止のいずれを選択するかは、IEC 60204-1:2005 の 9.2.2 に従ったリスクアセスメントにより決定すること。

非常停止出力信号を提供する場合には、

- ロボットへの動力供給が停止されても当該出力が機能し続けること。
- ロボットへの動力供給が停止されると当該出力信号が機能し続けることができない場合には、非常停止信号を発生すること。

非常停止装置は IEC 60204-1:2005 の 10.7 および ISO 13850 に準拠したものであること。

4. 4 安定性、耐久性、洗浄・滅菌性

4. 4. 1 安定性・耐久性

耐久性は、メンテナンス性などに関連するので、設計段階からメンテナンスの際の交換部分へのアクセス、誰がそれを行うか、どれくらいの頻度で行うかについて留意する。

安定性とは、薬学に由来する概念であり、化学物質の経時変化に対する変化の無さを指す。精密手術用機器の場合、滅菌済みで出荷される部品の滅菌度やシールの維持などに関して安定性が問題となりうることに留意する。

安定性および耐久性の評価には経時変化など長い期間を要することから、設計開発段階の適切な時期に開始しないと、全体の開発工程を遅延させることもありうることに留意する。また、これらを加速試験で行うことは、加速の方法の妥当性の説明が求められることに留意する。

なお、動作に伴い摩耗粉などが発生する場合については、4.4.3節にて扱っている。

4. 4. 2 洗浄・滅菌性

洗浄・滅菌性のために設計変更するのは大きな時間のロスとなりうることに留意する。

鋭角の角を持つめくら穴や狭い隙間は洗浄しにくい。洗浄のしやすさについては、規格など成文化された規範がないが、現場を知る人にアドバイスをもらうことができる。

機器を介して手術野を汚染するハザードを検討する際は、機器の清潔領域以外の部分からの飛散物（エミッション）や、そこを伝って流れてくる液体（洗浄用の生理食塩水など）による汚染も考慮すべきである。

JIS T0601-1 医用電気安全規格の44項「あふれ、こぼれ、漏れ、湿気、液体の浸入、清掃、滅菌、消毒および適合性」において清掃、滅菌、消毒が取り扱われているが、それが扱うハザードは、機器が破損するハザードのみである。なお、JIS T0601-1:1999[8]では試験方法として洗浄や滅菌の反復回数を具体的に20回と定めているが、新しいIEC60601-1:2005[11]では洗浄条件などはリスクマネジメントによって個別の事情を勘案して決定すべきであるとしている。

滅菌の妥当性検証（バリデーション）に関しては、ISO11334[32-34]などで述べられている。残留エチレンオキサイドガスの濃度に関しては、ISO10993-7[35]に試験方法が述べられているほか、平成10年3月31日付け医薬審第353号厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知「エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて」[36]に許容される残留値が指定されている。医療機器の滅菌と滅菌バリデーションに関しては、附録の参

考書[37-42]も参考にできる。

洗浄・滅菌が困難なものに対しては、滅菌ドレープによって覆う方法がある。ただし、この方法はドレープの端部分からの汚染物の術野への流入、ドレープの破損（ロボットなどの可動部に挟まって破損しうる）、不透明のドレープで覆うと内側が観察困難となること、ドレープが大きな感染性医療廃棄物となることに留意する。

4. 4. 3 エミッション

精密手術用機器から外部環境に放散する物理化学的影響としては、粉塵、摩耗粉その他機器から放出される物質、振動、騒音、電磁波や放射線がある。騒音に関しては、JIS T0601-1[8]および JIS B9700-1[16]で言及されている。電磁気的エミッションについては、電気安全性の項目でカバーされている。

エミッションによるハザードの対象は、患者の他に術者もなりうる。騒音、振動などは術場のアラーム音などを遮蔽して潜在的な危険源となるほか、手術スタッフの労働安全上の保護が必要となる。また、患者体液などの飛散物により手術スタッフが感染するハザードがあり、これが疑われる例が報告されている。

動作により生じる摩耗粉、潤滑剤に関しては、術場環境の汚染、粉塵による毒性などのハザードがある。どれくらいの量の摩耗粉までなら許容できるという基準を一律に定めることは困難である。

ワイヤ伝達機構部などでは、以下に留意する；

- ・ 発生した摩耗粉が機械内部などに蓄積して、一度に放出される可能性（溜まりやすい構造は避ける）
- ・ 生理食塩水などが流れて摩耗粉が術野に達する可能性

また、流体圧アクチュエータの伝達物質が漏れ出して術野を汚染するハザードにも留意する。生理食塩水を用いることは、その食塩水の清潔性が保証されない限り、汚染防止の根本的な対策とならず、また貯留した液体の清潔性を保ちこれを保証することは簡単ではないことに留意する。

4. 5 ソフトウェアの品質管理

医療機器ソフトウェアは、医療機器の安全性に直結する重要な要素である。ソフトウェアの品質はその開発工程と維持工程の管理（ライフサイクル管理）に他ならず、米国ではFDA ガイダンスにより規制されていることに留意する。これらを総合した IEC62304 を開発段階から導入することができる。

なお、大学などの研究機関でソフトウェアのライフサイクル管理を同規格通りに実行することは、リスクマネジメントを規格通りに実行すること以上に多大な労力を必要として、現実的には実現困難であることが予想される。また、開発途上のソフトウェアでは、仕様などが開発の進展によって変わっていくのが普通であるだけでなく、仕様などを明文化して常に更新していくことが困難である。しかし、IEC62304 および FDA ガイダンスは、そのような開発形態（いわゆるエクストリームプログラミング）と相容れない物ではなく、自動ドキュメント生成システム、バージョン管理システム、試験プロセスの自動化、バグトラッキングシステムなどの活用により、ルーチン化、省力化できるとされる。

4. 6 治療目的で放射するエネルギー

「治療目的で放射するエネルギー」には、力学、電流、電磁波、超音波、レーザーなどが含まれる。

5. 臨床研究の実施前までに試験評価する項目

5. 1 安全性試験評価

安全性試験については、JIS など規格によって試験法が定められている項目が多い。さらに、GLP のように試験実施の基準を求められるものもある。本ガイドラインでは、3. 2 「臨床研究時の試作品の実現過程における要求緩和」の原則に従って、JIS 等の認証取得、規格の定めるとおりの試験法、その試験に必要な実施の基準の適用を必須としないこととした。

5. 1. 1 電氣的安全性

- 1)、2) 漏れ電流による電撃、患者測定電流を持つ場合のリスクは、視覚その他の感覚によってその危険性を認知できない上、ハザードが発生した場合に危害を回避する余裕がないので試験を実施することを基本とする。ただし、リスク評価の結果、構造的に患者接続部をもたず、患者に電流が流れることが起こらないと判断された場合はこれらの試験を省略することができる。
- 3) 絶縁抵抗計測、耐圧試験は測定器があれば簡単に実施することができる。
- 4) 接触部が急激に温度上昇すると、これを医師が目視などで発見することができない可能性がある。温度の許容値はリスクマネジメントにより定める。JIS T0601 では接触部の温度の許容値を具体的に定めているので、参考にすることができる。測定方法は部位や目的により適切に定める。危害を及ぼす温度に対する余裕が確認できることが重要である。
- 5) EMC 試験は試験に要するコストが大きいこと、臨床研究の場合は特定の使用環境（手術室）における特定の周辺装置との相互干渉が無いことが確認できれば十分であることから、手術室での動作試験の際に実施することで代えることができる。

- 6) 試験方法は附録 A を参考にすることができる。附録 A では 400W の定格出力を持つ電気手術器を使用するように述べているが、その出力を持つ電気手術器は一般的でない 5) の考え方に沿って、臨床研究を実施する手術室で用いられている電気手術器の最大出力を用いて試験を行えば十分である。

5. 1. 2 生物学的安全性

生物学的安全性は臨床研究であることを理由に要求緩和することが一般的には容易でない。これは、物質が体内に拡散すると、回収が困難であること（医薬品と同様の性質）、それが危害を生じうるか否かはその毒性等を定量的に評価しないと判断困難であることによる。

しかし、材料の生物学的安全性試験は初期の研究開発段階では大きなコストと長い評価時間を要することから対策が必要である。また手術機器の場合、長くても数時間の使用であること、手術器具に利用される材料には生体への影響がないことが知られている実績のある物もある。すなわち、精密手術用機器の場合、JIS T0993-1 [12] 4章の「医療機器のカテゴリ」は、身体への接触として「組織／骨／歯質」への「一時的接触」（24時間以内）になるものが多い。その様な接触形態を仮定して、さらに手術器具で多用される合金、セラミックスで規格により組成を同定できる場合は、リスクは受容できる。

また、メディカルグレードを標榜する材料の場合は、その材料の身体接触の性質およびその継続時間に関して必要な試験項目に相当する安全性試験結果が添付されている場合は同じ試験を繰り返す必要はない。

5. 2 性能試験評価

精密手術用機器の多くに共通して検討される試験評価項目として、位置精度、時間遅れ、外乱要因が挙げられる。

5. 3 手術室での動作試験

1. 術室内でのドライランにより、設計上の不備などを洗い出して、適切な対策を講ずることは非常に重要である。そのためには、ドライランをいかにして実際の手術に近づけるかが重要で、麻酔医、看護師などを含むチームとして取り組むことが望ましい。

実際の手術に近づけるために動物実験を実施することもできる。ただし動物愛護法の規定するところに沿って実施すること。動物実験は、ファントム実験、仮想現実感を用いたシステム、各種計算機シミュレーションなどで代替可能となる場合もあることに留意する。大型動物を用いた実験は、多額の費用を要することにも留意する。

5. 術室内の他の機器との相互作用の確認は、実際の術場環境で計測することで、患者さんのいる手術で問題にぶつからないための確認をすることができる。また、医用画像計測

装置（特に MRI など）など据え付けられていて実験室に持ち出して実験することが困難なもの、放射線源や X 線装置のように法規制により実験室に持ち出して試験することが容易でないものについては術室内で試験評価を行うことができる。

6. 術場環境の影響を受けることが予想されるものの例としては、ナビゲーションで用いる位置計測器があり、光学式の位置計測器では手術照明の影響や、レイアウトの影響、磁気式の位置計測器では手術台、手術器具など周囲の磁性体の影響について留意する。なお、影響因子とその対象が明らかである場合（手術照明の光学式位置計測器への影響など）は、その因子と対象のみについて試験を行えばよいことに留意する。
7. 術室内の機器機具類と組み合わせて性能を発揮する機器については、実験室で性能評価した結果が術場環境だと異なる可能性のある場合は、性能について再評価する必要が生じることに留意する。

附録

附録 A： 電気手術器に対する電磁両立性の試験方法

本試験に使用する電気手術器は、以下の仕様を満たすこと。

1. IEC60601-2-2 に適合し、
2. 定格出力 400W の出力モードを有し、
3. ピークトゥピーク電圧 10000V 以上のスプレーモード出力を有し、
4. 搬送波周波数は 400kHz から 1MHz である。

なお、2. と 3. については、異なる 2 台の電気手術器であっても良い。

放電電極およびそのコードは、それぞれその精密手術用機器と電気手術器の想定される使用条件に沿って配置させる。コードが精密手術用機器に接触若しくは接近する可能性のある場合は、その様に配置する。

精密手術用機器は、静止状態および動作中のそれぞれにつき、以下の条件で精密手術用機器が意図しない動作をしないことを確認すること。

1. 出力設定： 400W 出力、および最大出力のスプレー出力モード
2. 動作状況： 以下の場合につき試験する
3. 電気手術器を開いた回路に対して動作させた場合
4. 電気手術器の両電極を短絡させた状態で動作させた場合
5. 精密手術用機器が患者身体および電気手術器を経由する閉回路を構成する可能性の

ある露出金属部分を有する場合は、その露出金属部分に一方の電極を接触させて電気手術器を動作させた場合。

併用される周囲の他の機器（把持している硬性内視鏡、機器の固定されている手術台など）などを介して閉回路を構成する可能性も検討すること。

6. 記録項目： 試験結果の他、電極およびコードの配置の様子、負荷抵抗（使用した場合）についても記録する。

なお、短絡保護機能を持つ電気手術器を用いる場合は、人体組織を模した負荷抵抗を導通させることで実施する。

【解説】

精密手術用機器は電気手術器と併用した際にハザードを呈してはならない。電気手術器との併用を想定しない精密手術用機器であっても、少し離れた場所（隣の手術室など）で電気手術器を出力させたことにより誤動作する可能性、および開発者の想定しない状況で併用された際の誤動作の可能性を排除する必要がある。

電気手術器が発生させる電磁ノイズに対する耐性試験を含む規格として、IEC 60601-2-46:1998[43]（手術台の電気安全の個別要求事項）がある。しかし、そのまま精密手術用機器に適用可能ではない。手術台は、手術室内で使用する大型のメカトロニクス製品として、精密手術用機器に近い特性をもつ機器である。上記の実験条件はそこで同規格 36.101 項を参考に定めた。

ロボティック機器の場合は、各種センサへの偽信号の混入による誤動作も予想される。この場合、電力とともに、誘導する電圧も問題となりうる。従って、スプレーモードのように高電圧を出すモードについても対策が必要である。ただし、スプレーモードでの出力電圧や波形については上限や規格が存在しない。2007年12月現在、国内で製造販売されている電気手術器のスプレーモードのピーク/ピーク電圧の最大値が10000Vであったことから、この電圧値を目安とした。これよりも高い電圧値の電気手術器が入手できる場合、その使用を勧める。

なお、スプレーモードの影響に関しては、精密手術用機器に限らずいまだ十分な検討がなされているとはいえないので、継続的に調査する必要がある。

附録B： リスクコントロールすべきハザードを抽出する際に参考となる規格類

IS014971 (JIS T14971)「医療機器のリスクマネジメント」附属書A、D

ISO14121 (JIS B9702) 「機械類の安全性ーリスクマネジメントの原則」 附属書 A

ISO10218-1:2006 「産業環境用ロボットー安全要求事項」 本文及び附属書 A

経済産業省 「次世代ロボット安全性確保ガイドライン」 (2007)

GHTF 文書 「医療機器の基本要件」 (“Essential Principles of Safety & Performance of Medical Devices” SG1-N41R9:2005) 又は 「薬事法第四十一条第三項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準」 (平成 17 年 3 月 29 日付け厚生労働省告示第 122 号) ※

IEC60601-1:2005 「医用電気機器ー基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項」

FDA MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) データベース

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.cfm>

対策すべきハザードは、ここに挙げた規格類の述べるものに限定されない。最終的には個々の開発事例毎に開発者が関連する情報を幅広く収集して、予防的な観点からハザードを列挙していく努力が必要である。

※ 後者は前者を翻訳して告示としたものなので、両者の内容は同一である。

附録 C 関連規格、文献集

- [1] 日本臨床主要研究グループ(JCOG)、 JCOG プロトコールマニュアル ver1.11. 2005; 2008/3/10
- [2] 日本コンピュータ外科学会、 定義および有効性・安全性の基本的考え方. 2006, 2006/12/20
- [3] JIS T14971:2003 医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用 (ISO 14971:2000)
- [4] CDRH USFDA, Device Advice/ IDE Overview. 2003; <http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/ide/index.shtml>
- [5] 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. 2004/12/17;
- [6] ISO 13485:2003 Medical devices－Quality management systems－Requirements for regulatory purposes
- [7] 厚生労働省令第 37 号, 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令. 2005/3//23;
- [8] JIS T0601-1:1999 医用電気機器－第一部：安全に関する一般的要求事項 (IEC 60601-1:1995)
- [9] JIS T0601-1-1:2003 医用電気機器－第一部：安全に関する一般要求事項－第 1 節：副通則－医用電気システムの安全要求事項 (IEC 60601-1-1:2000)
- [10] JIS T0601-1-2:2002 医用電気機器－第一部：安全に関する一般的要求事項－第二節：副通則－電磁両立性－要求事項及び試験 (IEC 60601-1-2:1993)
- [11] IEC 60601-1:2005 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
- [12] JIS T0993-1:2005 医療機器の生物学的評価－第 1 部：評価及び試験 (ISO 10993-1:2003)
- [13] 医薬審発第 0213001 号, 医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について. 2003/2/13;
- [14] 事務連絡 医療機器審査 No.36, 生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について. 2003/3/19;
- [15] ISO 10218-1:2006 Robots for industrial environments - Safety requirements - Part 1: Robot
- [16] JIS B9700-1:2004 機械類の安全性－設計のための基本概念, 一般原則－第 1 部:基本用語, 方法論 (ISO 12100-1:2003)
- [17] JIS B9700-2:2004 機械類の安全性－設計のための基本概念, 一般原則－第 2 部:技術原則 (ISO 12100-2:2003)
- [18] JIS B9702:2000 機械類の安全性－リスクアセスメントの原則 (ISO 14121:1999)
- [19] 経済産業省 産業機械課, 次世代ロボット安全性確保ガイドライン. 2007/7/9; http://www.meti.go.jp/press/20070709003/02_guideline.pdf
- [20] ISO 13849-1:2006 Safety of machinery - Safety-related parts of control systems - Part 1: General principles for design

- [21] JIS B9705-1:2000 機械類の安全性－制御システムの安全関連部－第 1 部：設計のための一般原則 (ISO 13849-1:1999)
- [22] IEC/TR 61508-0:2005 Functional safety of electrical/electronic/programmable electronic safety-related systems - Part 0: Functional safety and IEC 61508
- [23] JIS B9714:2006 機械類の安全性－予期しない起動の防止 (ISO 14118:2000)
- [24] JIS B9703:2000 機械類の安全性－非常停止－設計原則 (ISO 13850:1996)
- [25] JIS B9960-1:1999 機械類の安全性－機械の電気装置－ (IEC 60204-1:1997)
- [26] ISO 13850:2006 Safety of machinery - Emergency stop - Principles for design
- [27] IEC 60204:2005 Safety of machinery - Electrical equipment of machines - Part1: General requirements
- [28] IEC 62304:2006 Medical device software - Software lifecycle processes
- [29] 向殿 政男, 安全の国際規格 / 安全設計の基本概念. 2007; ISBN 978-4-542-40405-2, 日本規格協会
- [30] 向殿 政男, 安全の国際規格 / 機械安全. 2007; ISBN 978-4-542-40406-9, 日本規格協会
- [31] 向殿 政男, 安全の国際規格 / 制御システムの安全. 2007; ISBN 978-4-542-40407-6, 日本規格協会
- [32] ISO 11134:1994 Sterilization of health care products－Requirements for validation and routine control－Industrial moist heat sterilization
- [33] ISO 11135-1:2007 Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [34] ISO 11137-1:2006 Sterilization of health care products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [35] ISO 10993-7:1995 Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
- [36] 医薬審第 353 号, エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて. 1998/3/31;
- [37] 小林 寛伊, 手術室で働く人のための手術医学テキスト. 1997; ISBN 4-7532-1656-X, 医薬ジャーナル社
- [38] 新谷 英晴, 医薬品, 医療用具製造の滅菌バリデーション. 1998; ISBN 4-8407-2323-0, 薬事時報社
- [39] 長谷川 良人, 特集 滅菌・消毒. The Japanese journal of Infection Control, 1993; 2(1)
- [40] 小林 寛伊, 細渕 和成, 医療廃棄物・誤刺による感染防止対策. 1992; ISBN 4-567-28040-7, 廣川書店
- [41] 小林 寛伊, 消毒と滅菌のガイドライン. 1999; ISBN 4-89269-333-2, へるす出版
- [42] 四病院団体協議会医療安全管理者養成委員会, 医療安全管理テキスト. 2005; ISBN

4-542-30632-1, 日本規格協会

- [43] IEC 60601-2-46:1998 Medical electrical equipment—Part 2-46:Particular requirements for the safety of operating tables

骨折整復支援システム 開発ガイドライン

1. 序文

「骨折整復支援システム 開発ガイドライン」（以下、本ガイドライン）は、「ナビゲーション医療分野 開発ガイドライン（共通部分）」に以下の変更を加えて適用する。

1. 1 本ガイドラインの適用される医療機器

脚部の骨折整復を行う骨折整復支援システム（受動的モードのみ）であり、X線透視下に医師によって操作されるもの詳細は附録A「システム概要」を参照。

本ガイドラインでは附録Aに述べるシステムを前提としており、異なるシステムでは本ガイドラインの内容をそのまま適用できないこともあり得ることに留意する。

4. 個別リスクマネジメント項目

4. 1 電氣的安全性

- 1) 電気手術器に対する耐性は確認すること。
- 2) 除細動器に対する耐性を有しなくてもよい。

4. 2 生物学的安全性

患者の固定具（足部固定ブーツ）の健常皮膚への接触に留意する。

4. 3 機械的安全性

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

4. 3. 1 非常停止

過剰な外力、急激な外力に対する保護停止の実装を検討する

4. 4 安定性、耐久性、洗浄・滅菌性

4. 4. 1 安定性・耐久性

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

4. 4. 2 洗浄・滅菌性

本体の清拭により必要な清潔さを維持できる構造となっていること。

4. 4. 3 エミッション

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

4. 5 ソフトウェアの品質管理

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

4. 6 治療目的で放射するエネルギー

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

5. 臨床研究の実施前までに試験評価すべき項目

5. 1 安全性試験評価

5. 1. 1 電氣的安全性

- 1) 骨折整復支援システムと患者の間に患者接続部が存在しない場合は、漏れ電流による電撃、患者測定電流、接触部の温度に関する試験は省略してもよい。
- 2) 絶縁抵抗の計測、耐圧試験を行うことを検討する。
- 3) 電気手術器に対する耐性は試験を実施すること。

5. 1. 2 生物学的安全性

患者への装着部が健常皮膚への接触のみであること、その部分に特殊な新規材料を用いていないことを前提として、試験を省略できる

5. 1. 3 機械的安全性

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

5. 1. 4 洗浄性・滅菌性

滅菌を要する部位を持たず、また体液汚染する部位を持たない場合は、滅菌バリデーション、洗浄に関する試験を省略できる。

5. 2 性能試験評価

本機器を臨床使用するまでに確認すべき性能として、以下を試験評価すること。

1. ヒトに対して安全に使用できる動作範囲であること
2. 骨折整復を行うために十分な牽引力及び回旋トルクを有していること
3. 操作者の動作に追従して十分な応答時間内に動作すること
4. ヒト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していること

具体的には、以下の方法により試験評価することができる

1. 本機器の可動範囲が設計通りであることを試験によって確認する。
2. 患者下肢の質量に相当する負荷を加えた状態で、本機器の発生出力・トルクが設計通りであることを確認する。

3. 本機器の制御目標値（位置、速度、加速度など）に対する過渡応答を記録して、目標値と計測値の偏差が設定範囲内に収まるまでの時間が許容範囲内であることを確認する。
4. ソフトウェアリミッタ、メカニカルソケットの作動閾値の荷重を与えて、それぞれその作動値にて設計通りの挙動をすることを確認する。

これらの計測に当たっては、以下の点に留意する。

1. 本機器自身が持つセンサを性能試験に用いることは、勧められない。やむを得ずそのセンサを用いるときは、そのセンサが性能試験に十分な精度を持つことを別途試験評価する。
2. 動作範囲が本機器の特異点の近傍である場合は、その近傍点近くで試験を行う
3. その他、荷重条件、負荷条件などが最も厳しくなる点で試験を行う

また、これらに関する許容値、閾値を設定するため、以下を健常被験者実験等により実施することができる。

1. 従来の骨折整復術での患者下肢を動作させる範囲を調査により決定する
2. 従来の骨折整復術で患者下肢に加えている牽引力、回旋トルクをセンサを用いて計測する（予備的な臨床研究）
3. 設定した応答時間で操作者が受忍不可能な不快感を感じないかどうか確認する
4. 健常者に対して本機器を用いて下肢への牽引・回旋動作などの整復動作を加えて、違和感や疼痛を感じる牽引力および回旋トルクを計測して、作動閾値を決定する

なお、整復に必要な牽引力・回旋トルク、最大の牽引力・回旋トルクを決定する際は、被験者の体格、性別、年齢による違いにも留意する。

5. 3 手術室での動作試験

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

解説

以下、見出し番号はガイドライン条項に対応する。解説はガイドライン本文ではない。

1. 序文

1. 1 本ガイドラインの適用される医療機器

骨折整復支援システムは、骨折整復支援ロボット、X線透過性カーボンファイバー製手術牽引台、術中画像撮影装置からなる。画像撮影装置は不特定の既存の製品を組み合わせて使用することができる。また、X線透過性カーボンファイバー製手術牽引台はX線透過性を除いて汎用の手術牽引台と同等であり、またX線透過性については技術的に確立されておりガイドラインでは扱わない。すなわち、システムのうちガイドラインで取り上げるのは骨折整復支援ロボットである。手術牽引台に横たえた患者脚部を医師が手動的に動かしていた作業を力補助（パワーアシスト）するものである。

整復支援ロボット機構は、上下、左右、前後の直進3軸、屈曲伸展、内転外転、内旋外旋の回転3軸の合計6軸の自由度のある整復動作が可能となっている。足部固定ブーツとロボット機構は力センサを介しているため、過度の力がかからないように設計され、非常停止やロック解除などソフトウェア制御に加えてメカニカルクラッチによる安全機構を備えている。

なお、最適な整復位置を呈示する機能を持つ、半自律動作が可能なシステムが研究されているが、本ガイドラインではその機能はカバーしない。

4. 個別リスクマネジメント項目

4. 1 電氣的安全性

本機器を使用する際は、電気手術器をその治療で併用することはごく少ないと考えられる。しかし、本機器が複数の手術室を持つ医療機関で使用される場合は、隣室で使用する電気手術器の影響を受けないことを確認する必要がある。

除細動器の影響は、除細動器と併用される可能性は高くないこと、本機器が患者接続部を持たないことを勘案して、不必要である。

4. 3. 1 非常停止

ソフトウェア的な保護停止の実装を検討する。

4. 4. 3 エミッション

摩耗と耐久性、本体からのエミッションが問題となる機器ではなく、また滅菌を要する機器でもないことから、バリデーションなどを必要としない。

4. 5 ソフトウェアの品質管理

IEC62304:2006 に準拠した開発・品質管理工程を導入することができる。カフィードバックはソフトウェア的な機能により実現されるため、ソフトウェアの品質管理は重要である。

4. 6 治療目的で放射するエネルギー

併用される医療機器などとの相互作用、手術場環境での影響について検討すべき特別な特性はない。

5. 臨床研究の実施前までに試験評価すべき項目

5. 1 電氣的安全性

患者への装着部は、足部固定ブーツおよびカーボンファイバー製手術牽引台である。いずれも絶縁体であり生きた部分を持たない。したがって骨折整復支援システムと患者の間には患者接続部が存在しない。その場合は、電撃および患者測定電流の試験は省略しても構わない。

また骨折整復支援システムの所与の目的のためだけであれば、外装部まで高温になることは考えにくい。よって定性的に高温にならないことを確認することで試験に代えることができる。

絶縁抵抗、耐圧計測は、操作する術者を保護するために行うことが望ましい。

電気手術器に関しては整復中に利用することはないが、隣接する手術室での使用が想定できるので、試験により耐性を確認する。除細動器に関しては整復中に利用されず、また別室での使用の影響はごく小さいと予想されるので、臨床研究段階では省略できる。

5. 2 性能試験評価

これらの試験項目の設定にあたっては、ナビゲーション医療開発 WG 平成 17 年度報告書を参考にした。

附録 A. システム概要「骨折整復支援システム」

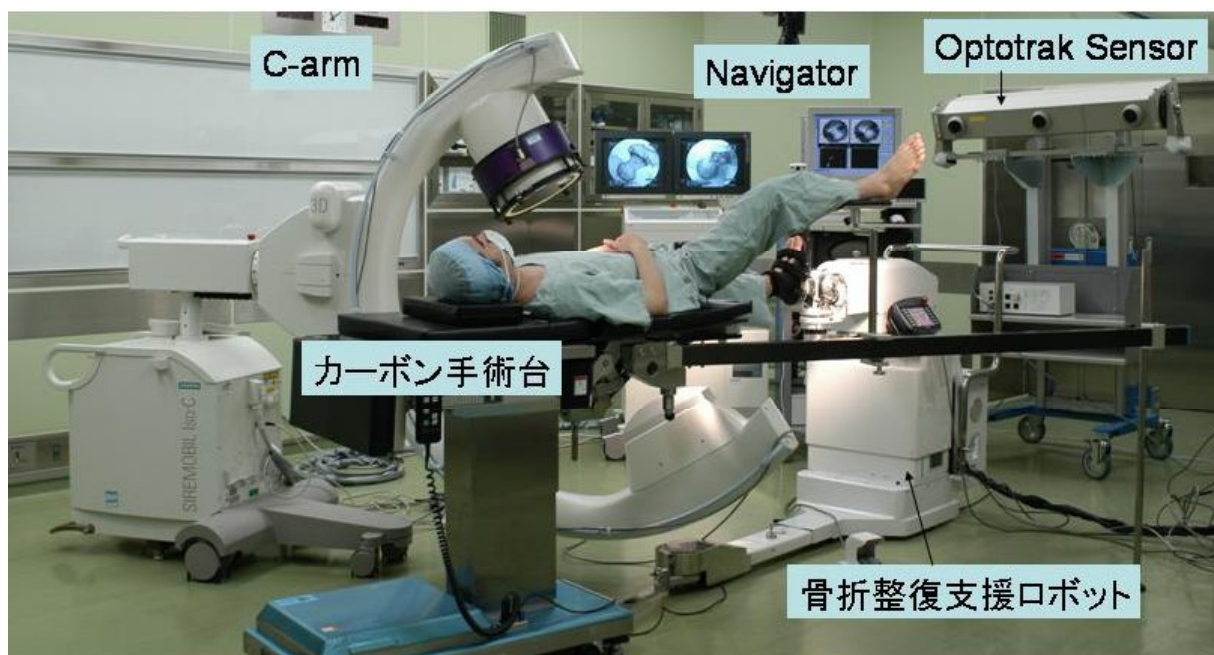
高齢化により増加している大腿骨近位部骨折などの下肢の骨折は、自立性を喪失しうる重要な外傷で、低侵襲で正確に治療することが求められている。下肢骨折の治療において、低侵襲に金属固定材料で強固に固定できれば早期離床が可能で、合併症を防ぎ自立性を維持でき医療経済的にも財源を大いに節減できる。しかしながら、内固定材も骨折整復が不完全であれば決して固定力は十分でなく、三次元的に正確な骨折部の整復が治療成功の基本である。

そこで、少人数の医療チームでも下肢骨折の整復が画像誘導下に正確に行うことを支援する骨折整復支援ロボットシステムが提案された。骨折した2つの骨片をもとの位置に復元するには、適切な方向に適切な力を骨片に加えることが必要である。また、通常の二次元X線画像からだけでは復元位置に関する正確な情報を得ることが難しい場合があり、また患者にも外科医にも相当なX線被曝を伴うことがある。

これらの問題を解決するために、力と正確さを兼ね備えたロボットによる骨折整復支援システムの開発が考案された[1、2]。ロボットは大きな力で正確に動作することが可能であるが、このとき重要となるのが、ロボット動作のプログラミング(手術計画)、及びプログラムされた手術計画の物理空間への正確な写像(手術計画座標系と物理空間座標系の正確な位置あわせ)[3]である。実際のシステム設計のために、最も頻度の高い大腿骨近位部骨折を治療対象に設定した。従来手術法で骨折牽引台のブーツを介して足にかかる力を計測することで、ロボットに搭載する力センサ及びモータ出力のスケールを決定した。骨折患者のデータから下肢の解剖学的計測と手術位置の高さなどの条件を計測した。

骨折整復操作をロボットで誘導するための動作プログラムは、骨折部位の転位の状態から整復位までのマトリックスにより作成することにした。従って、骨折部位の三次元的形状把握を前提として、画像誘導下に骨折整復できるナビゲーションシステムを構築した。三次元画像データとしては、術中に3D画像を撮像する方法(未来型)と術前にCTを撮像しておく方法(現在型)をデザインした。術中の3D画像を撮像する方法は、コストや時間の点で優れているが、手術計画を手術室で準備するため様々な計算の高速化を要するため未来型とした。本ガイドラインでは現在型のみを対象としている。

本システムの概観を図(次ページ)に示す。従来下肢骨折の手術において用いられる牽引手術台と基本的には同じ構成で、従来法の足部ブーツを機械的に牽引したり、徒手的に回旋力をかけて整復する機構部分にセンサ及びモータをつけて同様の整復操作をロボットで行う。



骨折整復支援ロボットシステムの概観。骨折整復支援ロボット、X線透過性カーボンファイバー製手術牽引台（現在型）、画像誘導システム（Navigator）（未来型；本ガイドラインではこれを含まない）からなる。

整復支援ロボット機構は、上下、左右、前後の直進3軸、屈曲伸展、内転外転、内旋外旋の回転3軸の合計6軸の自由度のある整復動作が可能となっている。足部固定ブーツとロボット機構は力センサを介しているため、過度の力がかからないように設計され、非常停止やロック解除などソフトウエア制御に加えてメカニカルクラッチによる安全機構を備えている。

患者への装着部は、足部固定ブーツとカーボンファイバー製手術牽引台のテーブル部分である。いずれも、絶縁体で構成されていて電氣的に生きた部分、高温になる部分はない。また、いずれもカーボンファイバー強化樹脂など汎用的な樹脂を用いており、健常皮膚への接触のみとなっている

脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム 開発ガイドライン

1. 序文

「脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム 開発ガイドライン」(以下、本ガイドライン)は、「ナビゲーション医療分野 開発ガイドライン (共通部分)」に以下の変更を加えて適用する。

1. 1 本ガイドラインの適用される医療機器

脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム (レーザ部を除く) であり、医師によって操作されるもの。詳細は附録A「システム概要」を参照。

本ガイドラインでは、附録Aに述べるシステムを前提としており、異なるシステムでは本ガイドラインの内容をそのまま適用できないこともあり得ることに留意する。

4. 個別リスクマネジメント項目

4. 1 電氣的安全性

- 1) 電気手術器に対する耐性は確認すること。
- 2) 除細動器に対する耐性を有しなくてもよい。

4. 2 生物学的安全性

患者と接触する部分を有さないことを前提に、省略することができる。

4. 3 機械的安全性

特記事項なし (共通部分の記載をそのまま適用する)

4. 4 安定性、耐久性、洗浄・滅菌性

4. 4. 1 安定性・耐久性

特記事項なし (共通部分の記載をそのまま適用する)

4. 4. 2 洗浄・滅菌性

1. 本体の清拭により必要な清潔さを維持できる構造となっていること。
2. レンズおよびレーザヘッドが清拭により必要な清潔さを維持できる構造であること。

4. 4. 3 エミッション

特記事項なし (共通部分の記載をそのまま適用する)

4. 5 ソフトウェアの品質管理

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

4. 6 治療目的で放射するエネルギー

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

5. 臨床研究の実施前までに試験評価すべき項目

5. 1 安全性試験評価

5. 1. 1 電氣的安全性

- 1) 患者接続部を持たない場合は、漏れ電流による電撃、患者測定電流、接触部の温度に関する試験は省略できる。
- 2) 絶縁抵抗の計測、耐圧試験を行うことを検討する。
- 3) 電気手術器に対する耐性は試験を実施する。

5. 1. 2 生物学的安全性

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

5. 1. 3 機械的安全性

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

5. 1. 4 洗浄性・滅菌性

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

5. 2 性能試験評価

本機器を臨床使用するまでに確認すべき性能として、以下を試験評価する。

1. レーザ焼灼を実施するに十分な位置決め精度を有すること
2. 位置決め、オートフォーカスの時間遅れが許容範囲内であること
3. 外乱要因（レーザーヘッドへの体液付着）による影響を確認すること

具体的には、以下の方法により試験評価することができる。

1. 位置精度

駆動軸の位置決め精度について、2次元閉曲線駆動実験により確認する

オートフォーカス(AF)精度については、後述の時間遅れ（応答性）と統合して評価する

2. 時間遅れ

レーザー装置との通信遅れについては、RS-232Cの通信遅れなどから推定する。

レーザーのオートフォーカスの応答性については、摘出組織（あるいはファントム）を用

いて、組織の上下運動に対する応答性を評価する。制御目標値に対する過渡応答を記録して、両者の偏差が許容範囲内であるか確認する。

3. 外乱要因

レーザヘッドに体液が付着した場合に、オートフォーカス性能が担保されるかどうかを、実際にヘッドに体液を付着させて確認する。

5. 3 手術室での動作試験

特記事項なし（共通部分の記載をそのまま適用する）

解説

以下、見出し番号はガイドライン条項に対応する。解説はガイドライン本文ではない。

1. 序文

1. 1 本ガイドラインの適用される医療機器

脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステムは、(1)治療用レーザヘッド、(2)観察用カメラ、(3)AF(オートフォーカス)ユニット、(4)XY駆動ステージ、(5)制御用PCからなる。

本システムでは(1)～(4)を対象術野上に設置するが、手術用顕微鏡にマウントされるので、患部組織には接触しない。したがって電気的な患者接続部も存在しない。また、治療領域の指定、およびレーザ照射は医師の判断と入力によるものであり、自動・半自動を意図しない。将来においては、患者と接触する部分を有するシステムや、治療領域を自動で決定するシステムが開発される可能性があるが、本ガイドライン(差分部分)ではその機能はカバーしない。本ガイドラインではレーザの位置駆動について考察したものである。レーザスキャンシステム全体としてはレーザの安全性・性能を含めた評価が必要となるが、医療用レーザそのものの開発上の要点は既に確立されていることと、本ガイドラインの適用される医療機器で用いられているレーザが特段の留意点がない手術用レーザ(波長 $2.8\mu\text{m}$ 、最大出力 0.6W)ことから、レーザ部については本ガイドライン(差分部分)では扱わない。

4. 個別リスクマネジメント項目

4. 1 電気的安全性

本機器を使用する際は、電気手術器をその治療で併用するので、電気手術器の影響を受けないことを確認する必要がある。

除細動器の影響は、本機器が患者接続部を持たないことを前提に、不必要である。

4. 4. 2 洗浄・滅菌性

本機器は患者と接触する部分は有しないが、滅菌状態の部位(術者を含む)に接触する可能性があるため、ドレーピングなど代替手段を確認する必要がある。

洗浄については、レーザの性能(オートフォーカスを含む)を担保するために、レンズおよびレーザヘッドをクリーニングできる構造とする。分解できる構造であればベストであるが、そうでない場合、目視できない場所も洗浄できる設計が必要である。

洗浄性のバリデーション方法としてはタンパク質定量法があげられる。

4. 4. 3 エミッション

摩耗と耐久性、本体からのエミッションが問題となる機器ではなく、また滅菌を要する機器

でもないことから、バリデーションなどを必要としない。

4. 6 治療目的で放射するエネルギー

レーザーについては、併用される医療機器などとの相互作用、手術場環境での影響について検討すべき特別な特性はない。

5. 臨床研究の実施前までに試験評価すべき項目

5. 1. 1 電氣的安全性

患者接続部を持たない場合は、電撃および患者測定電流の試験は要さない。絶縁抵抗、耐圧計測は、操作する術者を保護するために行うことが望ましい。

5. 2 性能試験評価

本機器の性能・安全性への時間遅れの影響であるが、オートフォーカスが遅延した場合、焼灼が不十分になる可能性があるが、過剰焼灼にはならず、安全側に作用する。

附録 A. システム概要

術中 MRI の導入により、悪性脳腫瘍および周辺の構造、特に錐体路(運動神経束)などの機能情報を含む神経線維の位置関係を明確に可視化し、ナビゲーションすることにより、悪性脳腫瘍の摘出の際に永年脳外科医を悩ませてきた脳の移動(ブレインシフト)問題も解決され、機能領域を温存することによる合併症の低減と摘出率の最大化が可能となった。悪性脳腫瘍の切除率を平均 93%まで向上させ、全摘出率を 46%(全日本脳腫瘍統計では 8%)まで高めた。しかし、残存腫瘍を低侵襲で正確に摘出する精密治療の実現には、コンピュータを使った迅速な医療情報処理と可視化技術にもとづいて手術戦略を構築する低侵襲手術治療を推進し、外科医の技能の限界を超える微細操作・狹隘空間操作のための手術器具が不可欠である。画像誘導下手術は、機能領野を把握しながらの集学的手術で、悪性脳腫瘍の体積摘出率を 95%程度に高めることに成功している。悪性脳腫瘍の 5 年生存率は 95%除去時に 22%程度である一方、100%除去時には 40%超と倍増することから、残り 5%の除去が重要である。ところが、残存腫瘍は切除部断面に薄く散在する形でごく少量の組織が残るのみである。浸潤性の悪性脳腫瘍の場合、術中に通常利用可能な観察手段、計測手段で腫瘍と正常組織を弁別することは困難であり、その位置の把握が難しい。術中 MRI が利用可能であっても、検出の可否は腫瘍の体積に依存するため困難である。さらに位置が把握できた場合も、機能領野の損傷を防ぎつつ用手的にこれを除去するのは、安定した治療成績を挙げることが難しい作業である。

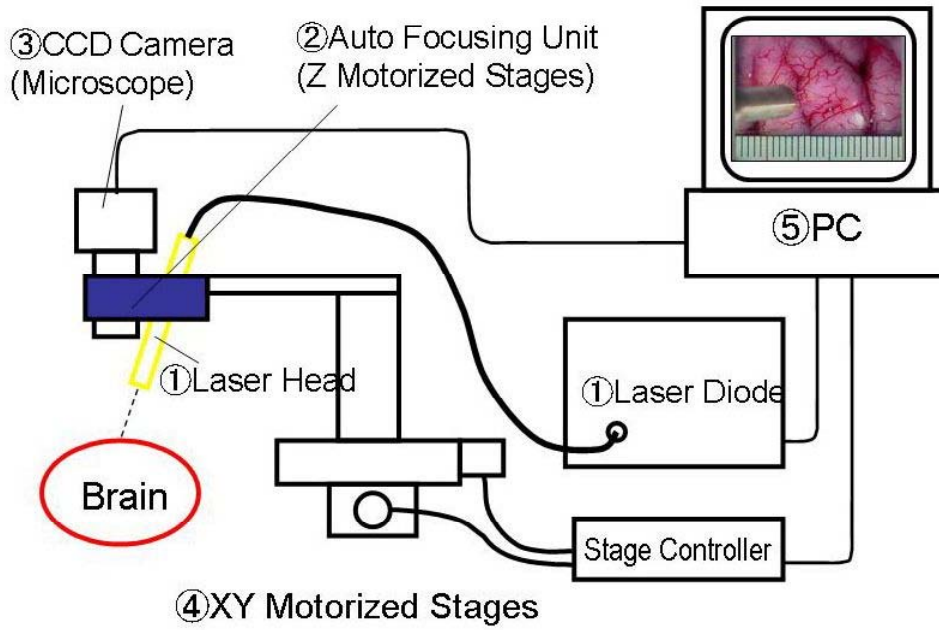
これらの問題を解決するために、残存腫瘍をレーザスキャンにより蒸散させるシステムを開発した。

本システムの外観を図に示す。脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステムは、(1)治療用レーザヘッド、(2)観察用カメラ、(3)AF(オートフォーカス)ユニット、(4)XY 駆動ステージ、(5)制御用 PC からなる。

(1)治療用レーザヘッドと(2)観察用カメラは、(3)AF ユニット上に設置され、AF ユニットの上下動(Z 方向)により治療用レーザの焦点はつねに治療対象組織の表面上に位置される。(1)(2)(3)の 3 要素は(4)XY 駆動ステージ上に設置され、2次元平面駆動が可能である。(5)制御用 PC 画面には(2)観察用カメラにて取得した顕微鏡的術野映像が表示される。

本システムの使用にあたっては、まずシステム((1)~(4))を対象術野上に設置する。次に(5)制御用 PC の術野映像上に、マウス等入力装置を用いて、意図する治療領域の描画を行う。治療領域を確認した上で治療を開始すると、XY ステージ駆動によりレーザヘッド(+AF カメラ)が入力領域(面)上をラスタスキャン駆動する。このとき治療用レーザを照射し、治療領域の組織表面を蒸散する。

機器の定義(システム構成)



V-2 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）

1. 当該技術分野の概要

社会の超高齢化が進行し、加齢変性によって股関節に障害を持つ患者数及び骨粗しょう症に伴う大腿骨近位部骨折の受傷者数は、急速に増加している。これらの患者の治療には、体内埋め込み材料である人工骨・骨補填材及び人工股関節(人工大腿骨頭を含む)が使用され、2001年度には7万件以上の手術が行われている。人工股関節においては、その使用量が年率約8%で増加しており、人工股関節を体内に埋入して日常的に生活している国民の数は急速に増加している。

人工骨・骨補填材及び次世代人工股関節の開発においては、前臨床試験の役割は大きく、安全性・有効性に関する材料学的な評価基準の策定が不可欠となる。わが国では、先進的な材料技術を保有しており、様々な機能を付与した人工骨・骨補填材及び人工関節等を開発する技術的ポテンシャルは、世界のトップレベルにある。

現在、臨床に使用されている人工骨・骨補填材の多くは、生体活性・生体適合性・骨伝導性を有する。また、ヒト由来成分を含まない合成材料であるため、感染のリスクがなく、供給量に制限がない。しかし、自家骨に比べて骨誘導性等に欠ける特徴がある。このため、構造体としての人工骨とBMP(Bone Morphogenetic Protein)等の成長因子或いは薬理作用のある物質(抗生物質等)とを組み合わせたハイブリッド人工骨・骨補填材は、次世代型人工骨として開発の推進が望まれている。

また、低侵襲性で骨を可能な限り温存しつつ部分的に置換し、20年以上の長期にわたり使用できるタイプの人工関節は、次世代型人工関節として開発が切望されている。

このように、ハイブリッド型人工骨・骨補填材及び次世代(高機能)人工股関節の開発は、医療福祉、経済の両面で重要性が高い事業であり、前臨床試験項目を体系化することが重要となる。

当該技術分野の代表である、人工骨・骨補填材及び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。



2. 開発ガイドライン作成の意義

インプラント分野は輸入依存傾向が強く、国際競争に勝つためには、優れた先端技術を導入した新製品を開発するとともに、承認を得るまでにかかる時間の短縮が必要となる。本開発ガイドライン策定の目的は、わが国におけるこの分野の研究開発を活性化し、早期に多品目の製品を実用化することで、国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実及び体系的な整理が重要となる。

ハイブリッド人工骨・骨補填材の例として、BMP、ペプチド、b-FGF(塩基性線維芽細胞増殖因子; basic-Fibroblast Growth Factor)及び VEGF(血管内皮細胞増殖因子; Vascular Endothelial Growth Factor)などの骨形成促進作用が期待できる物質と組み合わせたもの、或いは抗生物質と組み合わせたものなどが想定される。人工骨・骨補填材そのものの機能を発揮すると同時に、組み合わせた物質による補助作用によって種々の機能が促進されるハイブリッド人工骨・骨補填材を開発するための評価項目を示すことが、ガイドラインの目的である。

次世代(高機能)人工股関節の例として、新材料技術と新設計・製造技術を融合させ、低侵襲性で骨を可能な限り温存し、より部分的に置換するタイプの製品イメージを以下に示す。

(1) 高潤滑・低摩耗タイプ

高潤滑機構を有する新材料(高強度・高靱性セラミックス等)及び形状、新表面処理(MPC処理等)及び新摺動機構(金属-金属、セラミックス-セラミックス、金属-セラミックス等の材料及び形状)の採用。

(2) 骨を温存し、骨と早期に固定し長期間維持するタイプ

骨と早期に固定し、高い固定力を長期間維持する表面処理技術、骨形成促進因子を付与する新技術の採用等及び骨切除量の小さい新デザインの採用等。

本「開発ガイドライン報告書」は、有効性と安全性を担保しながら、ハイブリッド型人工骨・骨補填材及び次世代(高機能)人工股関節を開発するための指標を取りまとめたものである。これらを参照することで、性能の優れた人工骨・骨補填材及び人工股関節が、より迅速に国民に供給されることを期待する。

3. 平成 19 年度ガイドラインの検討過程

第 1 回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

開催日時：平成 20 年 1 月 31 日（木）

今年度の経緯に関して、事務局から説明がなされた。TF1(人工骨・骨補填材関連)及びTF2(次世代(高機能)人工股関節関連)で作成したハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン素案及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案に関して審議した。欧米の開発動向の調査、ISO 及び ASTM 規格からの試験項目の抽出結果に基づき、力学的試験項目及び推奨事項に関して、議論が行われた。優れた製品が正しく評価され、臨床で使用されるためには、どのようなガイドラインが必要となるかを中心に論議が行われた。特に、新しい製品を開発しやすい環境を整備することが重要であるとの意見が出された。

第 2 回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

開催日時：平成 20 年 3 月 14 日（木）

ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案、次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案及びカスタムメイドインプラントの開発に関する基本的考え方等に関して、タスクフォースでの審議経過の説明、ガイドライン案の全体内容に関して、詳細に審議した。

ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案の審議では、生体活性の分類に、複合材料を加えることとした。硬化特性の評価は、硬度の時間変化曲線により測定することが明確になるような記述に修正し、大気中か水中測定か等の測定雰囲気に記載することとした。

次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案に関しては、モジュラー部品を組み合わせ部に修正することとした。新規摺動部の組み合わせでは、摩耗粉の形態観察を走査電子顕微鏡で行うことを加えることとした。

カスタムメイドインプラントの開発に関しては、コスト及び時間的にも製造を可能とする技術があり、ガイドラインとしては、今後更なる検討が必要である。

本日の WG 委員会で議論した点を踏まえ、ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドラインの 2 件を、体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発 WG 委員会の総意として、合同検討会へ提出することが了承された。

次年度の検討テーマとして、カスタムメイドインプラントの開発ガイドラインは、必要性が高いテーマであるとの意見が出され、継続審議をお願いすることとした。ナノ表面構造を有するインプラントは、人工骨、人工関節でも製品化の可能性が十分あり、ナノ表面構造の効果の臨床調査を含めて検討することが重要である。人工骨・骨補填材、次世代(高機能)人工股関節は、今後多くのタイプが製品化される可能性があるが、同様に次世代人工膝関節が開発段階にあるため、次世代(高機能)人工膝関節の開発ガイドラインを検討することが重要であり、今後検討することとした。

TF1(人工骨・骨補填材関連)会議開催状況

第1回 TF1 会議

開催日 平成19年12月11日(火)

検討概要 人工骨・骨補填材の欧米市場動向及び試験項目の検討

第2回 TF1 会議

開催日 平成20年1月11日(金)

検討概要 背景、適応範囲、性能評価試験項目の検討

第3回 TF1 会議

開催日 平成20年1月24日(木)

検討概要 ガイドライン素案の内容の検討

第4回 TF1 会議

開催日 平成20年3月5日(水)

検討概要 ガイドライン素案の内容の検討

TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)会議開催状況

第1回 TF2 会議

開催日 平成19年12月21日(金)

検討概要 素材及び製品での試験内容の検討、カスタムメイドインプラント動向調査結果の検討

第2回 TF2 会議

開催日 平成20年1月16日(水)

検討概要 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案の検討及びカスタムメイドインプラントの試験項目及び症例の検討

第3回 TF2 会議

開催日 平成20年2月8日(金)

検討概要 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案の検討及びカスタムメイドインプラントの考え方の検討

4. 平成 19 年度の検討結果

TF1 及び TF2 で取りまとめてきた開発ガイドライン案、調査結果及び実証試験に基づき、詳細な論議が行われた。

平成 19 年度の成果として、ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドラインの 2 件の案を取りまとめた。

4.1 平成 19 年度の検討概要

タスクフォース(TF)制を導入し、TF1(人工骨・骨補填材関連)及び TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)の 2 つの TF で検討した内容に基づき、開発 WG 委員会を 2 回開催し(1 月 31 日、3 月 14 日)、詳細に検討した。TF での技術的な検討結果に基づき、現状の試験方法の問題点及び推奨試験項目を検討し、さらに推奨値を検討するため耐久性試験などを実施し、ハイブリッド型人工骨・骨補填材(人工骨+骨形成促進物質等の補助作用の組み合わせ)の開発ガイドライン案及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案を取りまとめた。

TF1 に関しては、委員会を 4 回開催し、欧米での人工骨・骨補填材の開発動向を調査し、ガイドラインの序文、適応範囲、母材を含めた力学的試験項目等を検討した。

TF2 に関しては、委員会を 3 回開催し、低侵襲性で骨を温存しつつ部分的に置換し、20 年以上の長期にわたり使用できるタイプの次世代(高機能)人工股関節の力学的試験項目に関して、各構成品の素材の試験項目及び製品での性能試験項目、デザインの記述等について検討した。カスタムメイドインプラントのガイドラインに関しては、実現可能な技術の内容、実際に臨床で要求される内容、製造可能な施設等の条件等について、人工股関節を例に、考え方を検討した。

4.2 力学的試験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、人工骨・骨補填材及び人工股関節の評価に有用な規格・基準に関して調査を実施し、体系的に整理した。さらに、関連する臨床論文について調査、収集及び解析を実施し、約 140 件の論文を抽出した。これらの広範囲な調査結果を総合的に分析して、人工骨・骨補填材の試験項目、構成部品毎に、次世代(高機能)人工股関節の開発に必要な試験項目、試験方法、推奨事項を検討した。また、実証試験として、国際的に評価の高い製品(2 社)の人工股関節で、実製品を用いた種々の強度試験及び摺動部の耐久性試験を行い、その結果を試験項目及び推奨項目に反映させた。特に、ハード・ハードの組み合わせでは、骨頭径及びカップ径の大きさにより、摩耗特性が著しく変化することが見いだされた。

4.3 今後の実施内容

カスタムメイドインプラントの開発ガイドラインは、必要性が高いテーマであるとの意見が多く出され、継続審議をお願いすることとした。ナノ表面構造を有するインプラントは、

人工骨、人工関節でも製品化の可能性が十分にあり、ナノ表面構造の効果の臨床調査を含めて検討することが重要であり、次年度への継続課題候補として提案することとした。

さらに、次世代人工膝関節が開発段階であるため、次世代(高機能)高機能人工膝関節の開発ガイドラインを検討することが重要であるとの意見があった。

5. 参考資料

5.1 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

第1回開発 WG 会議 開催日 平成 20 年 1 月 31 日 (木)

第2回開発 WG 会議 開催日 平成 20 年 3 月 14 日 (金)

5.2 TF1(人工骨・骨補填材関連)会議開催

第1回 TF1 会議 開催日 平成 19 年 12 月 11 日 (火)

第2回 TF1 会議 開催日 平成 20 年 1 月 11 日 (金)

第3回 TF1 会議 開催日 平成 20 年 1 月 24 日 (木)

第4回 TF1 会議 開催日 平成 20 年 3 月 5 日 (水)

5.3 TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)会議開催

第1回 TF2 会議 開催日 平成 19 年 12 月 21 日 (金)

第2回 TF2 会議 開催日 平成 20 年 1 月 16 日 (水)

第3回 TF2 会議 開催日 平成 20 年 2 月 8 日 (金)

ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン

1. 序文

人工骨・骨補填材の開発において、前臨床試験の役割は大きく、安全性・有効性に関する材料学的な評価基準の策定が不可欠となる。わが国では、先進的な材料技術を保有しており、様々な機能を付与した人工骨・骨補填材を開発する技術的ポテンシャルは、世界のトップレベルにある。現在、臨床に使用されている人工骨・骨補填材の多くは、生体活性・生体適合性・骨伝導性を有する。また、ヒト由来成分を含まない合成材料であるため、感染のリスクがなく、供給量に制限がない。しかし、自家骨に比べて骨誘導性等に欠ける特徴がある。このため、構造体としての人工骨と BMP (Bone Morphogenetic Protein) 等の成長因子或いは薬理作用のある物質 (抗生物質等) とを組み合わせたハイブリッド人工骨・骨補填材は、次世代型人工骨として開発の推進が望まれている。

2. 開発ガイドライン策定の目的

本開発ガイドライン策定の目的は、わが国におけるこの分野の研究開発を活性化し、早期に多品目の製品を実用化することで、国民に高度な医療を提供することにある。

ハイブリッド人工骨・骨補填材の応用例として、BMP、ペプチド、b-FGF (塩基性線維芽細胞増殖因子; basic-Fibroblast Growth Factor) 及び VEGF (血管内皮細胞増殖因子; Vascular Endothelial Growth Factor) などの骨形成促進作用が期待できる物質と組み合わせたもの、或いは抗生物質と組み合わせたものなどが想定される。人工骨・骨補填材そのものの機能を発揮すると同時に、組み合わせた物質による補助作用によって、種々の機能が促進されるハイブリッド人工骨・骨補填材を開発するための評価項目を示すことが、本ガイドラインの目的である。

3. 人工骨・骨補填材の位置付け

骨関節領域における生体材料の用途別の分類は、以下のとおりである。

(1) 人工骨・骨補填材: 骨の空隙部の補填又は骨の増量に用いる。

金属、バイオイナートセラミックス、バイオアクティブセラミックス、複合材料、骨セメントなど

(2) 骨折治療材料: 骨折部の骨接合に使用する。

髄内釘、プレート、ねじなど

(3) 人工関節: 関節の再建に使用する。

(4) 関節治療材: 関節疾患の治療に使用する材料で、人工関節以外のもの。

人工靭帯、人工椎間板など

4. 人工骨・骨補填材の分類

人工骨・骨補填材は、骨の欠損部・空隙部や骨の連続性のない部分を補填する用途で用いられる。これらに求められる性能は、使用場所によって異なり、使用目的に応じた評価が重要となる。

4.1 使用目的からの分類

- (1) 骨内の骨欠損部の補填：良性骨腫瘍の治療等
- (2) 外形が骨形状を持つ骨欠損部の補填：広範囲の切除を要する腫瘍の治療等
- (3) 人工骨による骨同士の連結：椎体間補填、椎弓形成等
- (4) 自家骨や同種骨移植の際に不足する骨量の補助(主に顆粒の場合)
- (5) 内固定材により荷重を支えた状態で、骨折部もしくは骨折部に生じた欠損部の補填
- (6) 人工骨による骨の造成：上顎洞挙上等

4.2 使用部位による分類

- (1) 荷重がほとんど加わらない部分：大腿骨海綿骨の補填、脊椎椎体内海綿骨の補填、腸骨に生じた骨欠損（自家骨採骨部を含む）の補填、頭蓋骨に生じた骨欠損部の補填、手指骨内部の海綿骨の補填等
- (2) 荷重が加わる部分：椎体間、長管状骨の皮質骨の欠損補填等

4.3 形状からの分類

- (a) 緻密体ブロック (b) 多孔体ブロック (c) 顆粒状 (d) ペースト状

4.4 生体活性からの分類

- (1) 骨と化学的に結合しない材料：金属、アルミナ、ジルコニアセラミックス等
- (2) 骨と化学的に結合する材料：ハイドロキシアパタイト、生体活性ガラス等
- (3) 骨と置換される材料： β 型リン酸三カルシウム(β -TCP)等
- (4) 生体に吸収される材料：ポリ乳酸、コラーゲン等
- (5) 複合化材料：(1)～(4)を組み合わせた複合材料
- (6) 薬理物質（骨形成因子、抗生物質等）を含有する材料：人工骨＋Bone Morphogenetic Protein(BMP)、人工骨＋生体活性ペプチド、人工骨＋抗生物質等

5. 前臨床試験項目

人工骨・骨補填材の分類に応じて、次ページの表1の項目に関して評価することが推奨される。ただし、荷重部と非荷重部によって力学特性が異なる。

5.1 原材料

原材料の記載に関しては、平成16年11月15日付け医療機器審査No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」を参考とする。

5.2 原材料の生物学的安全性試験

JIS T 0993-1 に準拠することとする。

5.3 母材の性能評価試験

表1 母材の性能評価試験項目

	構成成分 (最終)	気孔率 ・細孔径 分布	組織又は 形態観察	圧縮又は 曲げ強度	硬化特性	動物試験 骨との適合性 又は吸収性評価
緻密体ブロック	○	○	○	○		○
多孔体ブロック	○	○	○	○		○
顆粒状	○		○			○
ペースト状	○				○	○

これらは、ハイブリッド型に限らず人工骨・骨補填材単体でも行える試験項目である。

- (1) 構成成分：最終製品で構成元素の量と不純物量を同定
不純物量の例：Pb \leq 30 ppm Hg \leq 5 ppm Cd \leq 5 ppm As \leq 3 ppm
(ASTM F 1185 及び ASTM F 1088 に準拠)
- (2) 気孔率：体積、重量と密度測定等により計測
細孔径分布：水銀圧入法等により計測
緻密体の場合は、気孔率の代わりに、相対密度をアルキメデス法等で計測する。
- (3) 組織又は形態観察：走査電子顕微鏡等を用いて観察
気孔の連通性を求める材料では、走査電子顕微鏡等で観察する。
- (4) 圧縮強度評価試験
多孔体での寸法の例：10 mm \times 10 mm \times 10 mm
- (5) 曲げ強度評価試験
3点曲げ試験を基本とし、適切な寸法の試験片を用い、荷重-変位曲線から曲げ強度を計測する。
緻密体セラミックスの寸法例：3 mm \times 3 mm、支点間距離：30 mm
例：3 mm \times 4 mm、支点間距離：30 mm
例： ϕ 5 mm、支点間距離：25 mm
多孔体セラミックスの寸法例：8 mm \times 8 mm、支点間距離：20 mm
例：10 mm \times 10 mm、支点間距離：25 mm
例：7 mm \times 6 mm、支点間距離：30 mm
クロスヘッドスピードは、0.5 mm/min を基本とする。
試料数：3 以上
- (6) 硬化特性は、硬化曲線(硬度の時間変化)及び硬化後の圧縮強度特性を基本に測定する。
その際、測定雰囲気は、適切に選択する。
- (7) 動物実験
 - ・主にラット及びウサギを用いる。
 - ・試験片形状及び埋植場所に関しては、期待される性能に応じて適切に選択する。
 - ・試料の数：埋植期間当り 3 以上

- ・ 観察期間は、4 週、12 週、24 週を目安とする。
- ・ 観察項目：インプラント材料と骨界面の形態観察、線維性組織の有無の観察。

6. ハイブリッド人工骨の前臨床試験項目

人工骨の構造体としての機能に加え、ハイブリッド物質(薬理物質等)の補助作用によって、機能が促進される。なお、感染に対する徐放作用等のハイブリッド材料自身に対する評価項目は、適宜選択することとする。

(1) ハイブリッドによる化学的な評価

- ・ 第 3 成分の生成がないことを確認：X 線回折、IR 吸収、液体クロマトグラフなどを用いて確認する。ただし、骨組織内または肝臓での通常の代謝過程で生成する薬理物質等の代謝中間物は、当該第 3 成分には含まれない。

判定基準：〈例えば〉それぞれ単体で測定したスペクトルで帰属が分かっているピーク以外のピークがないことを確認する。

- ・ 放出性の評価：0.9%NaCl 中に浸漬して、液体クロマトグラフ等で液中の放出濃度を計測する。

(2) ハイブリッドによる物理的な評価

ハイブリッドによって、5.3 項 表 1 に示した評価項目に照らして実用上問題がないことを確認する。

(3) ハイブリッドによる有効性の評価

有効性の評価は、5.3 項 表 1 に示した動物試験項目に対して、比較評価を行うこととする。

7. その他の基礎的な事項

平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて」、平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No. 29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関する Q&A について」、平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」、平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」、平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」、平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」、及び平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」等を参考に行うこととする。

8. 関連通知

- (1) 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
- (2) 平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「整形インプラ

ント製品の承認申請に係る取扱いについて」

- (3) 平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No. 29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関する Q&A について」
- (4) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
- (5) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
- (6) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
- (7) 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
- (8) 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」

次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン

1. 序文

我が国では、先進的な材料技術を保有しており、様々な機能を付与した高機能人工股関節を開発する技術的ポテンシャルは、世界のトップレベルにある。例えば、低侵襲性で骨を可能な限り温存しつつ部分的に置換し、20年以上の長期にわたり使用できるタイプの人工股関節は、次世代型人工股関節として開発の推進が望まれている。次世代(高機能)人工股関節の開発は、医療福祉、経済の両面で重要性が高い事業であり、その長期臨床成績を予測するためには、耐久性試験をはじめとする前臨床試験項目を体系化することが重要となる。

本「次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン」は、製品の品質、性能、既承認品との同等性等を検証する方法の明確化を目的として、取りまとめたものである。

2. 開発ガイドラインの適応範囲

新材料技術と新設計・製造技術を融合させ、低侵襲性で骨を可能な限り温存し、より部分的に置換する製品の開発のイメージを以下に示す。

(1) 高潤滑・低摩耗タイプ

高潤滑機構を有する新材料(高強度・高靱性セラミックス等)及び形状、新表面処理(MPC処理等)及び新摺動機構(金属-金属、セラミックス-セラミックス、金属-セラミックス等の材料及び形状)の採用。

(2) 骨を温存し、骨と早期に固定し長期間維持するタイプ

骨と早期に固定し、高い固定力を長期間維持する表面処理技術、骨形成促進因子を付与する新技術の採用等及び骨切除量の小さい新デザインの採用等。

3. 前臨床試験項目

人工股関節は、主として寛骨臼部品(超高分子量ポリエチレン及び金属ライナー等、金属カップ或いはメタルシェル、ねじ等)及び大腿骨部品(骨頭及びステム等)で構成される。

開発コンセプトに応じて、JIS、ISO及びASTM規格等の中から最適な試験方法を適宜選択して試験を実施することとし、類似規格が存在する場合には、その中から最適なものを選択し同様に用いることとする。

3.1 素材自身の評価

新規部材を含む各部材に関して、以下を参考に素材評価を実施することとする。

- (1) 原材料の記載に関しては、平成16年11月15日付け医療機器審査No.19厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」を参考にすることが望ましい。
- (2) 生物学的安全性試験に関しては、JIS T 0993-1(ISO 10993-1)に準拠することが望ましい。金属材料の表面仕上げに関しては、JIS T 0301が参考となる。
- (3) 素材の工学的評価試験に関しては、表1に示す素材規格及び表2に示す評価項目を参考に、必要となる試験を適宜選択して行う。人工股関節を構成する各部材に対して、表1に示す素

材規格値以上であることが望ましい。

- (4) UHMW-PE 等の新規ポリマー素材では、密度、組織写真、不純物の量、酸化指数、溶出物試験、機械的性質(降伏強度、引張強さ、伸び)を評価することが望ましい。
- (5) セラミックス新素材では、かさ密度、化学組成、組織(結晶構造、析出物等)、硬度、曲げ強度に加え、破壊靱性(或いは衝撃値)を評価することが望ましい。破壊靱性の評価方法としては、JIS R 1607、ISO 15732、ISO 18756 及び ISO 24370 が参考となる。
- (6) 金属材料新素材では、化学組成、金属組織、機械的性質(0.2%耐力、引張強さ、破断伸び、絞り)、耐食性(例えば、溶出量等)及び必要に応じて、弾性率、硬さを測定することが望ましい。金属材料の耐食性評価用の腐食溶液及び加速試験溶液の選定には、ISO 16428 が参考となる。
人工股関節ステム用素材等で疲労特性の優れた金属材料を用いる場合には、金属組織、機械的性質及び疲労特性の関係を把握することが重要となる。素材の疲労試験においては、例えば、応力(最小/最大)比=0.1 で、周波数を 10 Hz まで加速でき、 10^7 回以上での疲労強度を目安に比較することが望ましい。Ti 合金素材では、等軸の α (hcp) 相と粒間 β (bcc) 相或いは針状の α 相と β 相から成る 2 相構造を有する合金が多く、丸棒を用いた 10^7 回の疲労強度としては、400 MPa 以上が目安となる。
- (7) 骨頭用素材としては、表 1 に示す Co-Cr-Mo 合金材、ジルコニウム合金或いはセラミックス材料以上の特性が望ましい。
- (8) 金属カップには、人工大腿骨頭用のバイポーラカップ及び全置換型人工股関節用のメタルシェルがある。バイポーラカップ用素材では、表 1 に示す Co-Cr-Mo 合金鑄造材以上の特性が、メタルシェルでは、例えば、表 1 に示す Ti 合金等の特性以上が望まれる。
- (9) 人工股関節ステムには、セメントタイプ及びセメントレスタイプがあり、いずれも表 1 に示す Ti 合金等の特性以上を有することが望ましい。

3.2 構造及び形状・寸法等のデザイン情報

各構成部品のデザイン情報に関して、以下を参考に記載することが望ましい。

- (1) ポリエチレンカップに関しては、骨セメントを使用して固定するタイプと、外側に金属製のカップを用いるタイプとがある。カップの形状、寸法、真円度、表面粗度、ポリエチレンの最小厚み、固定方法及び骨頭がスムーズに動くクリアランス等が重要となる。
最小厚みに関しては ISO 21535 が、真円度の測定方法及び表面仕上げ等に関しては、ISO 7206-2 が参考となる。セメントレスの場合には、固定方法が重要となる。
金属-金属、金属-セラミックス及びセラミックス-セラミックスでは、真球度、骨頭とのクリアランス(半径差)が重要となる。
- (2) 金属カップには、人工大腿骨頭用のバイポーラカップ及び全置換型人工股関節用のメタルシェルがあり、形状及び構造、厚み、ポリエチレンライナーとのクリアランス、ポリエチレンライナーの固定方法等が重要となる。
メタルシェルで表面改質層を有する場合には、表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状及びサイズ、表面近傍の組織写真、堆積層の厚さ等)が重要となる。
- (3) 骨頭に関しては、骨頭形状、骨頭径、真円度、骨頭の表面粗度、嵌合部の大きさ(径、深さ及びテーパ角)等が重要となり、骨頭径の測定方法及び表面粗度に関しては、ISO 7206-2 が

参考となる。

- (4) ステムに関しては、ステム形状、ネック部の形状及び寸法、近位部及び遠位部の寸法、表面処理方法、頸体角、ステム長(外側及び内側ステム長)、ネック長、オフセット長、ネック高さ、ステム径(近位径、遠位径)等が重要となる。

セメントレスステムでは、表面処理方法、表面改質層を有する場合には、表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状及びサイズ、表面近傍の組織写真、堆積層の厚さ等)が重要となる。

- (5) ねじに関しては、全長、山径、谷径、ピッチ等が重要となる。
- (6) ISO 7206-2 以外の股関節寸法の許容誤差に関しては、JIS B 0405 による公差等級とする。
- (7) 必要時に、骨をできるだけ破損することなく特定の部品を取り出して交換できることへの配慮及び部品交換等への保証が考慮されることが望ましい。

3.3 製品の性能評価

以下を参考に、性能評価を行うことが望ましい。

- (1) 組み合わせ部の性能評価に関しては、嵌合部分及び組み立て部に対して結合力を評価する。
例えば、骨頭孔とステムネックテーパ部の嵌合力、金属カップ接合面とポリエチレンライナーの適合性、金属カップとポリエチレンライナーの噛み合わせ力、ステムネック部のポリエチレンライナーとのインピンジメントの可能性等を説明する。
- (2) バイポーラカップと骨頭との噛み合わせを説明する。
- (3) ネック部を含めて、ステムの耐久性試験は、ISO 7206-4 を参考に実施することとする。試験周波数は、3 Hz~5 Hz 程度が望ましく、応力比(最小/最大荷重)=0.1、 5×10^6 回を目安に試験することが望ましい。ただし、再置換用のロングステム或いは小型の特殊用途のステムに関しては、ISO 7206-8 は適応できないので、使用状態を考慮した条件で試験を行うこととする。
- (4) 複数のステムサイズを製造・販売する場合には、破壊のリスクが最も高いと考えられるサイズについて、2 本以上の試験を行うことが望ましい。
- (5) セラミックス製骨頭の圧縮試験等に関しては、ISO 7206-10 を参考に行うことが望ましい。5 個以上の骨頭の平均破壊強度は、46 kN を越え、20 kN 未満で破壊しないことが望ましい。また、最低 3 個以上の骨頭を用い、14 kN で 10^7 回の疲労試験において、そのすべてにひびや亀裂がみられず、疲労試験後の静的圧縮試験において、20 kN 以下で圧縮破壊しないことが望ましい。その際、溶液の影響を調べるため、37°C で 4 週間、試験中、湿度を保持しながら生体内模擬試験溶液(0.9%NaCl 或いはリンゲル液等)に浸漬することが重要となる。
- (6) 股関節の可動域を考慮することが重要となる。
- (7) 摺動部の耐久性の評価は、ISO 14242-1 を参考に行うことが望ましい。骨頭とポリエチレンライナーのクリアランスが製品と同じになるように、試験機に設置して試験することが望ましい。摩耗量の計測は、ISO 14242-2 を参考に行うとよい。
新規摺動機構では、摩耗粉の形態を走査電子顕微鏡等で観察することが望ましい。
- (8) バイポーラカップの摩耗試験は、摺動面の材料が同じ組み合わせである全置換型人工股関節での結果を用いてよい。
- (9) コーティング等の表面改質層を有する場合には、表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状

及びサイズ、表面近傍の組織写真、堆積層の厚さ等)を評価することが望ましい。ただし、5年間以上の販売・臨床使用実績が既にある表面処理方法で、それに起因する特段の不具合が報告されていない場合、同じ工程で製造する限り、新規の評価は必要としない。

なお、材料表面への皮膜を生成する技術及び凹凸処理は、特殊表面処理には含まれない。

- (10) 骨形成促進因子等を表面に付与する場合には、ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドラインが参考となる。
- (11) 表面処理部の母材との接合強度(密着強度及びせん断強度)は、ISO 13779-4 を参考に行うこととする。引張強度及びせん断強度は、20 MPa 以上であることが望ましい。ただし、十分に密着強度を測定できる接着剤の開発が期待される。
- (12) 骨との密着強度の評価は、ウサギ以上の動物でのプッシュアウト試験(引抜き試験)及び骨形成の観察により行う。ウサギでの埋植部位としては、大腿骨髓腔内、脛骨等が考えられる。
- (13) ねじの耐久性は、4点曲げ疲労試験等により行うことが望ましい。
- (14) ポリエチレンライナーの滅菌による安定性は、ISO 5834-3、ISO 5834-4 が参考となるが、滅菌は、金属材料の劣化には殆んど影響を与えない。

4. その他の基礎的な事項

平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて」、平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No. 29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関する Q&A について」、平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」、平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」、平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」、平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」、及び平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」等を参考に行うこととする。

さらに、例示した関連規格(JIS、ISO、ASTM)及び米国 FDA510k ガイダンスが参考となるが、複数の類似規格が存在する場合には、最適な規格を選択して行うこととする。

5. 関連通知など

5.1 関連通知

- (1) 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
- (2) 平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて」
- (3) 平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No. 29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関する Q&A について」

- (4) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
- (5) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
- (6) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
- (7) 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
- (8) 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」

表 1 人工股関節用素材規格

評価項目	参考規格
・ UHMW-PE(粉体及び成形体)	ISO 5834-1、ISO 5834-2 ASTM F648
・ Co-Cr-Mo 合金(カップ、骨頭、ステム)	JIS T 7402-1~7402-4 等
・ Co-Cr-Mo 合金(カップ、骨頭、ステム)	ASTM F799
・ ステンレス鋼(カップ、骨頭、ステム)	JIS T 7403-1~7403-2 等
・ ステンレス鋼(カップ、骨頭、ステム)	ASTM F1586
・ アルミナセラミックス(骨頭)	ISO 6474 等
・ ジルコニアセラミックス(骨頭)	ISO 13356 等
・ Zr 合金(骨頭)	ASTM F2384
・ 工業用純 Ti(メタルシェル、ねじ)	JIS T 7401-1 等
・ Ti 合金(メタルシェル、ステム、ねじ)	JIS T 7401-2~7401-6 等
・ リン酸カルシウム系素材 β-TCP(骨補填材)	ASTM F 1088
・ ハイドロキシアパタイト(骨補填材)	ISO 13779-1、ASTM F1185

JIS 或いは ISO を優先的に示しているが、類似な ASTM 規格を用いてもよい。

表 2 素材の評価法

評価項目	参考規格	推奨事項
・ 生物学的安全性試験	JIS T 0993-1	
・ 超高分子量ポリエチレンの加速劣化試験	ISO 5834-4	
・ 破壊靱性(セラミックス)	JIS R 1607 等	
・ 溶出試験(金属材料)	JIS T 0304	
・ 不動態皮膜の安定性(金属材料)	JIS T 0302	推奨腐食液: ISO
・ 不動態皮膜の構造解析(金属材料)	JIS T 0306	16428 及び ISO
・ 異種金属間接触腐食(金属材料)	JIS T 0305	16429
・ 孔食電位測定(金属材料)	JIS G 0577	
・ 摩耗特性(ピンオンディスクタイプ)	JIS T 0303	多方向滑り機構 の推奨
・ 疲労試験方法(金属材料)		JIS 化予定
・ 切欠き効果及び疲労き裂進展特性試験方法		JIS 化予定
・ 密着強度	ISO 13779 等	
・ せん断強度	ASTM F1044 等	
・ 引張試験	JIS Z 2241、JIS K 7113	
・ 硬さ測定	JIS Z 2244	

JIS 或いは ISO を優先的に示しているが、類似な ASTM 規格を用いてもよい。

5.2 関連 JIS

- (1) JIS T 0301:2000 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
- (2) JIS T 0302:2000 金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
- (3) JIS T 0303:2000 人工関節用材料のピンオンディスク法による摩耗試験方法
- (4) JIS T 0304:2002 金属系生体材料の溶出試験方法
- (5) JIS T 0305:2002 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法
- (6) JIS T 0306:2002 金属系生体材料の不動態皮膜の X線光電子分光法(XPS)による状態分析
- (7) JIS T 0993-1:2005 医療機器の生物学的評価—第 1 部: 評価及び試験
- (8) JIS T 7401-1:2002 外科インプラント用チタン材料・第 1 部:チタン
- (9) JIS T 7401-2:2002 外科インプラント用チタン材料・第 2 部:Ti-6Al-4V 合金展伸材
- (10) JIS T 7401-3:2002 外科インプラント用チタン材料・第 3 部:Ti-6Al-2Nb-1Ta 合金展伸材
- (11) JIS T 7401-4:2002 外科インプラント用チタン材料・第 4 部:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材
- (12) JIS T 7401-5:2002 外科インプラント用チタン材料・第 5 部:Ti-6Al-7Nb 合金展伸材
- (13) JIS T 7401-6:2002 外科インプラント用チタン材料・第 6 部:Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金展伸材
- (14) JIS T 7402-1:2005 外科インプラント用コバルト基合金・第 1 部:コバルト・クロム・モリブデン合金鑄造材
- (15) JIS T 7402-2:2005 外科インプラント用コバルト基合金・第 2 部:コバルト・クロム・モリブデン合金展伸材
- (16) JIS T 7402-3:2005 外科インプラント用コバルト基合金・第 3 部:コバルト・クロム・タングステン・ニッケル合金展伸材
- (17) JIS T 7402-4:2005 外科インプラント用コバルト基合金・第 4 部:コバルト・クロム・ニッケル・モリブデン・鉄合金展伸材
- (18) JIS T 7403-1:2005 外科インプラント用鉄基合金・第 1 部:ステンレス鋼
- (19) JIS T 7403-2:2005 外科インプラント用鉄基合金・第 2 部:高窒素ステンレス鋼
- (20) JIS G 0577:2005 ステンレス鋼の孔食電位測定方法
- (21) JIS R 1607:1995 ファインセラミックスの破壊靱性試験方法
- (22) JIS Z 2241:1998 金属材料引張試験方法
- (23) JIS Z 2244:2003 ビッカース硬さ試験・試験方法
- (24) JIS K 7113:1995 プラスチックの引張試験法
- (25) JIS B 0405:1991 普通公差—第 1 部:個々に公差の指示がない長さ寸法及び角度寸法に対する公差

5.3 関連 ISO 及び ASTM

- (1) ISO 5834-1 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 1: Powder form
- (2) ISO 5834-2 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 2: Moulded forms
- (3) ISO 5834-3 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 3:

Accelerated ageing methods

- (4) ISO 5834-4 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 4: Oxidation index measurement method
- (5) ISO 6474 Implants for surgery -- Ceramic materials based on high purity alumina
- (6) ISO 7206-2 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 2: Articulating surfaces made of metallic, ceramic and plastics materials
- (7) ISO 7206-4 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 4: Determination of endurance properties of stemmed femoral components
- (8) ISO 7206-8 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 8: Endurance performance of stemmed femoral components with application of torsion
- (9) ISO 7206-10 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 10: Determination of resistance to static load of modular femoral heads
- (10) ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing
- (11) ISO 13356 Implants for surgery -- Ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y-TZP)
- (12) ISO 13779-1 Implants for surgery -- Hydroxyapatite -- Part 1: Ceramic hydroxyapatite
- (13) ISO 13779-4 Implants for surgery -- Hydroxyapatite—Part 4: Determination of coating adhesion strength
- (14) ISO 14242-1 Implants for surgery -- Wear of total hip-joint prostheses -- Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines and corresponding environmental conditions for test
- (15) ISO 14242-2 Implants for surgery -- Wear of total hip-joint prostheses -- Part 2: Methods of measurement
- (16) ISO 15732 Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) -- Test method for fracture toughness of monolithic ceramics at room temperature by single edge precracked beam (SEPB) method
- (17) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (18) ISO 16429 Implants for surgery -- Measurements of open-circuit potential to assess corrosion behavior of metallic implantable materials and medical devices over extended time periods
- (19) ISO 18756 Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) -- Determination of fracture toughness of monolithic ceramics at room temperature by the surface crack in flexure (SCF) method
- (20) ISO 21535 Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Specific requirements for hip-joint replacement implants
- (21) ISO 24370 Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) -- Test method for fracture toughness of monolithic ceramics at room temperature by chevron notched beam (CNB) method

- (22) ASTM F603-00 Standard specification for high-purity dense aluminum oxide for medical application
- (23) ASTM F648-07 Standard specification for ultra-high-molecular weight polyethylene powder and fabricated form for surgical implants
- (24) ASTM F799-06 Standard specification for cobalt-28chromium-6molybdenum alloy forgings for surgical implants (UNS R31537, R31538, R31539)
- (25) ASTM F981-04 Standard practice for assessment of compatibility of biomaterials for surgical implants with respect to effect of materials on muscle and bone
- (26) ASTM F1044-05 Standard test method for shear testing of calcium phosphate coatings and metallic coatings
- (27) ASTM F1088-04a Standard specification for beta-tricalcium phosphate for surgical implantation
- (28) ASTM F1147-05 Standard test method for tension testing of calcium phosphate and metallic coatings
- (29) ASTM F1185-03 Standard specification for composition of hydroxylapatite for surgical implants
- (30) ASTM F1586-02 Standard specification for wrought nitrogen strengthened 21 chromium-10 nickel-3 manganese-2.5 molybdenum stainless steel alloy bar for surgical implants (UNS S 31675)
- (31) ASTM F1609-03 Standard specification for calcium phosphate coatings for implantable materials
- (32) ASTM F1612-95 Standard practice for cyclic fatigue testing of metallic stemmed hip arthroplasty femoral components with torsion
- (33) ASTM F1714-96 Standard guide for gravimetric wear assessment of prosthetic hip-designs in simulator devices
- (34) ASTM F1801-97 Standard practice for corrosion fatigue testing of metallic implant materials
- (35) ASTM F1820-97 Standard test method for determining the axial disassembly force of a modular acetabular device (reapproved 2003)
- (36) ASTM F1978-00 Standard test method for measuring abrasion resistance of metallic thermal spray coatings by using the taber abraser
- (37) ASTM F2003-02 Standard practice for accelerated aging of ultra-high molecular weight polyethylene after gamma irradiation in air
- (38) ASTM F2009-00 Standard test method for determining the axial disassembly force of taper connections of modular prostheses
- (39) ASTM F2033-05 Standard specification for total hip joint prosthesis and hip endoprosthesis bearing surfaces made of metallic, ceramic, and polymeric materials
- (40) ASTM F2102-06 Standard guide for evaluating the extent of oxidation in ultra-high-molecular-weight polyethylene fabricated forms intended for surgical

implants

- (41) ASTM F2131-02 Standard test method for *In vitro* biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) using the w-20 mouse stromal cell line
- (42) ASTM F2384-05 Standard specification for wrought zirconium-2.5niobium alloy for surgical implant applications (UNS R 60901)

5.4 FDA 510k ガイダンス関連

- (1) Class □ Special Controls Guidance Document: Hip Joint Metal/Polymer Constrained Cemented or Uncemented Prosthesis; Guidance for Industry and FDA
- (2) Guidance Document for the Preparation of Premarket Notifications for Ceramic Ball Hip Systems
- (3) Guidance for Industry on the Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Postmarket Surveillance Requirements
- (4) Guidance Document for Testing Non-Articulating, “Mechanically Locked”, Modular Implant Components
- (5) Guidance Document for Testing Orthopedic Implants with Modified Metallic Surfaces Apposing Bone or Bone Cement

V-3 再生医療分野（細胞シート）

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テーラーメイド医療を提供し、生物学的な機能再建を目指す先端医療である。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合する形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が細胞シート化技術であり、特に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は、その独創性、実用性で大きな比較優位を有している。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おり、また、最近、心臓疾患の治療にも有効であることが自己骨格筋細胞シートを用いた臨床研究で示された。肺手術や食道手術に組み合わせて用いることにより、従来法にくらべ術後の状態が大幅に改善される可能性が高いとの報告もある。この技術はさらに進歩して、重層した細胞シートも作製可能になり、重層した細胞に毛細血管を誘導する技術の研究も進んでいる。

前年度の活動により、この分野の一層の発展のためには、細胞培養加工の過程を臨床医療実施機関内のみで調製するのではなく、外部機関での調製を可能にし分業体制にすることが重要であることが指摘され、そのための考え方を報告した。この考え方をさらに進めるためには、安全性、倫理性、性能の確保のみならず、細胞構造体（例えば細胞シート）のコストや製品品質の安定性も重要な要因になる。これを達成するには、製造プロセスの機械化・自動化が必須であり、すでにそれに資する機器開発がいくつかの企業で進められている。このような機器開発のポテンシャルは世界の中でも我が国産業界が抜きん出しており、これを有効に製品化にむすびつけるためには機器開発のプラットフォームの確立が重要である。そのためには、企業が個々別々に製品を開発するのではなく、開発ガイドラインに基づいた共通認識の上で性能を競い合うような製品開発環境が不可欠である。このことが製品の安全性や信頼性を増し、関係する産業分野の発展に寄与するものと考えられる。

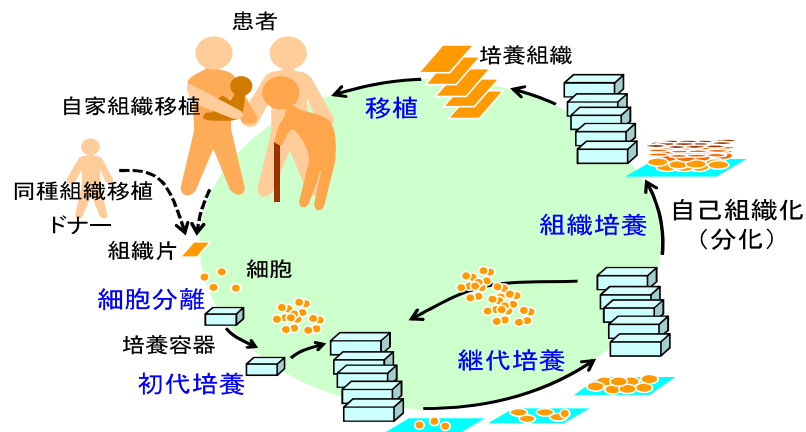
今年度は、このような考え方に基づいて、ヒト細胞の培養加工装置の一般的な開発指針に関わる課題について検討を行った。

2. ガイドライン作成の意義

2. 1 背景

種々の疾患や傷害に対し、従来の薬剤投与や人工素材を用いた機能代替による対症療法に代わって、細胞の増殖・分化・代謝などの潜在能力を利用し、細胞を増殖・分化・組織化させて移植する再生医療が急速に普及しつつある。下図に示すように、培養細胞・組織を対象とした生産においては、細胞採取、細胞増殖、継代培養、さらには分化誘導など、培養を基本とした細胞加工（セルプロセッシング）が不可欠となる。これを実施する場合には、細胞を安全に操作して品質を確保するための施設であるセルプロセッシングセンター（GPC）を整備し、熟練オペレータが煩雑な一連の作業を遂行している。この場合、操作の安定性、多大な労力（人件費コスト）やクロスコンタミネーション・作業ミス予防など、安全を担保するために様々な課題がある。したがって、細胞加工を基本とした再生医療をより普及させるには、培養操作の簡略化や自動化がキーテクノロジーである。

このような状況に鑑み、移植に供する細胞・組織の培養に使用する培養加工装置設計に関する基本的要求事項をガイドラインとして明確にすることは、先端的な医療を提供・享受する医師および患者に対して作業の品質保証と信頼性向上を保証することになるとともに、我が国がリードする新たな産業分野の創出にも直結する。今年度検討した細胞培養加工装置の設計に関するガイドラインを作成するにあたり、再生医療への将来的な要求ならびに機器開発技術の進歩を考慮し、長期的に有効な提言となるように留意した。



セルプロセッシングの手順

2. 2 培養細胞・組織の製造工程の特徴

前ページの図に示すように、培養細胞・組織の生産では、それぞれ、必要最小量の細胞または組織片を採取し、CPC 内にて目的とする細胞を分離する。得られた細胞を培養容器に播種し、初代培養を行う。足場依存性細胞においては、培養容器内で、接着、増殖、分化などの細胞挙動が起こる。浮遊系細胞においても、接着を除いた同様の挙動が認められる。足場依存性細胞は、容器内において単層状態で増殖し、容器内で局所細胞密度上昇が起こり、接触阻害による増殖低下が生じる。細胞が培養器底面をほぼ全面を覆った時点で培養面から細胞を剥離して再懸濁し、他の複数の培養容器に再播種する。細胞は再び培養面に接着し単層状で増殖するが、この一連の継代培養においては細胞寿命や脱分化のような細胞特性劣化による継代の限界が存在する。適切な回数の継代培養の後、必要に応じ三次元組織培養を行う。組織培養においては、コラーゲンスポンジなどのスキャフォールド（足場）に細胞を播種し、自己組織化（分化）を誘導し組織再構築をさせることが多い。目的の培養組織に応じて、力学的あるいは生理的な機能の発現を確認し、患部に移植して治癒を目指す。

現状の培養細胞・組織の生産法のほとんどは熟練オペレータによる手作業であり、その操作基準はオペレータの経験に大きく依存している。また、生産工程の特徴として下の表に示すように、原料は、その品質が個々に異なり、供給量も少量である。そのため以下のような特徴がある；(1)細胞の活性や寿命にバラツキがある、すなわち採取した細胞集団（原料）は不均質である（細胞集団における不均質性）、(2)培養容器内では細胞の局在化が見られ、細胞増殖の抑制（接触阻害）が見られる（培養器内における不均一性）、(3)細胞の剥離、接着、伸展増殖、多層化などの操作を含み、これらは細胞の状態を把握しながら実施される（再現性に乏しい複数回の継代操作の必須性）、(4)評価のために原料である細胞あるいは培養後の細胞を消費することは、生産原理および原料の希少性から避ける必要がある（サンプル採取、センシングに対する制約）、(5)患部の大きさが個々で変わるため、個々の患者に対応した生産スケジュールを立てる必要がある（生産スケール（生産量と生産時間）の変動）、(6)全ての工程でクロスコンタミネーションや取り違えなどのヒューマンエラーは許されない（コンタミネーション、ヒューマンエラーの絶対回避）、(7)通常の医薬品や医療機器のように滅菌することが難しい。これらの特徴は、微生物培養とは多くの点で異なったテーラード的な生産工程であり、培養中の細胞に対する非破壊的、非侵襲的な定量的評価に基づく情報（指標パラメータ）による安定した工程設計が望まれる。

細胞／組織培養において考慮すべき特徴

-
- (1) 細胞集団における不均質性
 - (2) 培養容器内における不均一性
 - (3) 再現性に乏しい繰り返し培養
 - (4) サンプル採取, センシングに対する制約
 - (5) 生産スケールの変動
 - (6) コンタミネーション, ヒューマンエラー
 - (7) 原料, 製品の滅菌性
-

培養細胞・組織の生産工程と化学品、医薬品等の生産工程の手順とを比較すると、下図のようになる。基本工程、コモンケミカル同様、反応工程を伴うスケールアップと生成物の精製工程を伴う単位操作から成り立つ。さらに、医薬品原料を含むファインケミカルの工程では、反応工程の前に原料の選別工程を設けることで反応における選択性を高めることが一般的である。一方、培養細胞・組織の製造工程では、生成物自身が製品となる場合が多く、細胞の精製工程を経ることが困難であり、製品の品質向上を伴った反応（培養）工程を構築する必要がある。同種細胞の細胞・組織の製造工程では事前にドナー由来の原料細胞の選別工程が許されるが、品質保証を考慮した培養工程は自家培養細胞・組織の製造と同様に不可欠である。

製剤生産の場合には、規格を満たした原料を用いて製造ロット毎に同一の手順で工程管理ならびに品質管理を実施することにより、安全性・有効性を担保できる品質（力価、純度など）が確保・保証される。医師や患者は品質が保証されたこのような製剤を使用することにより効果が得られる。あらかじめ定められた規格に恒常的に適合する製造プロセスで生産された製品は、安定して顧客へ供給され、さらには品質が一定であるため投与量の増減により安全な投薬管理ができる。この考え方は、生産規模の大きなロットを可能とする工程において適用でき、製剤の工程に類似した同種細胞・組織培養製品の生産の製造管理・品質管理に応用可能と考えられる。

一方、自家培養細胞・組織製品の生産では、原料となる患者から採取した細胞の質（年齢、部位、疾患等）や量が一定・均質ではなく、原料側の変動に伴う製品側での変動を許容しなければならない。また、顧客と原料提供者が一致するなどの特徴を有する。このような製品の生産概念については、現時点において世界で統一された指針は無く、日本では製剤生産と同様の基準を元に自家培養細胞・組織製品毎の製造工程（原料採取から製品製造、移植までの流れ）の特異性を配慮した指針が出されている。特に、特性の異なる原料を用いて、個々の患者の移植日に合わせた製造工程での調整（培養日数管理など）を行うためには、製造工程における規格の設定を一定の幅の範囲内では



あるが柔軟に設定せざるを得ない。その際、製品の安全性に関する品質評価に対しては、製剤と同様に一般的な固定された基準により評価されるべきであり、有効性に関しては、患者背景や治療手技を踏まえた幅を持たせた基準（柔軟な基準）で医師により評価されることが望ましいと考えられる。有効性に関する品質評価には、採取細胞（原料）や培養細胞・組織（製品）に対する指標の探索・設定、指標測定ツールの開発、解析手法の構築なども必要となり、実際の製造時においてそれらの機能を組み込んだ培養装置は、今後有用となるであろう。

また、無菌製剤製造における GPC 設計では、下表に示すような種々の管理区分を設定し、無菌性を担保している。自家細胞・組織生産では、コンタミネーションリスクの高い自己細胞採取による原料調製、ヒューマンエラーを引き起こしやすい手作業に依存した工程、プロダクションスケールが小さく患部サイズにより製品サイズが変動する、などの理由から、製剤生産での大型ロット製造で採用されるクリーンルームスケールで GPC（クリーンルーム型 GPC）での一貫管理とは異なり、重要な部分のみ無菌環境を実現し、作業者が無菌環境内に立ち入る必要がなく外部からの作業あるいはロボットによる作業のみで完了するボックススケールでの GPC（アイソレータ型 GPC）による個別管理が、設備投資および管理コストの低減につながる。

2. 3 培養加工装置の役割と期待

培養工学的観点から見ると、現状のセルプロセッシングは手技および観察力に長けた熟練オペレータの手作業による工程が多く、産業規模での生産を実現するには課題が多い。培養加工装置は作業者が装置外部から培養工程を実施するもので、次ページ上段の図に示すように、容器密閉型培養加工装置と筐体密閉型培養加工装置、および両者の統合型に類別できる。

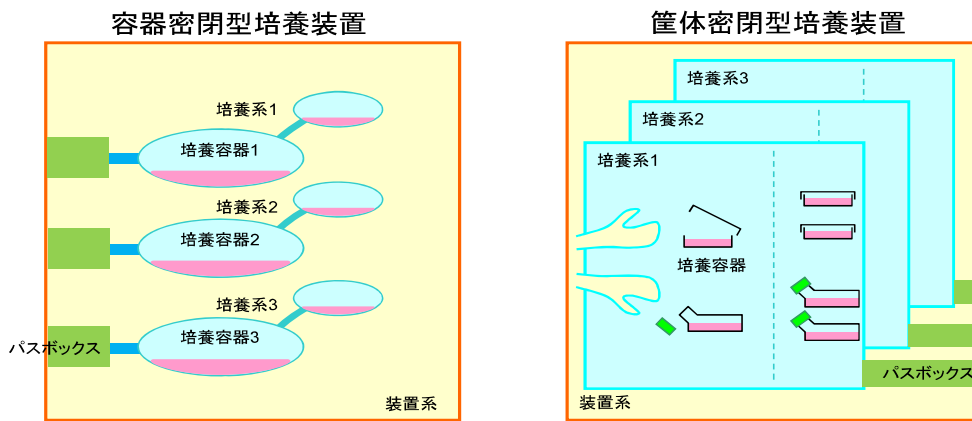
装置の役目は、次ページ図下段に示すように、培養工程におけるボックススケールでの培養環境の無菌化および調整・操作の自動化、情報の取得である。また、人手ではできない操作（周期的加圧など）が実現する。本操作により人体に近い培養環境を実現することができ、より質の高い培養細胞・組織を生み出す可能性を有する。さらに、種々の先端的な細胞評価技術および予測・規格化技術と統合したハード・ソフト両面からのシステム構築は、オペレータによる観察および予測する能力を含む洞察力を代替あるいは補助することを意味する。その結果、アウトプットとして操作の

清浄区域の分類

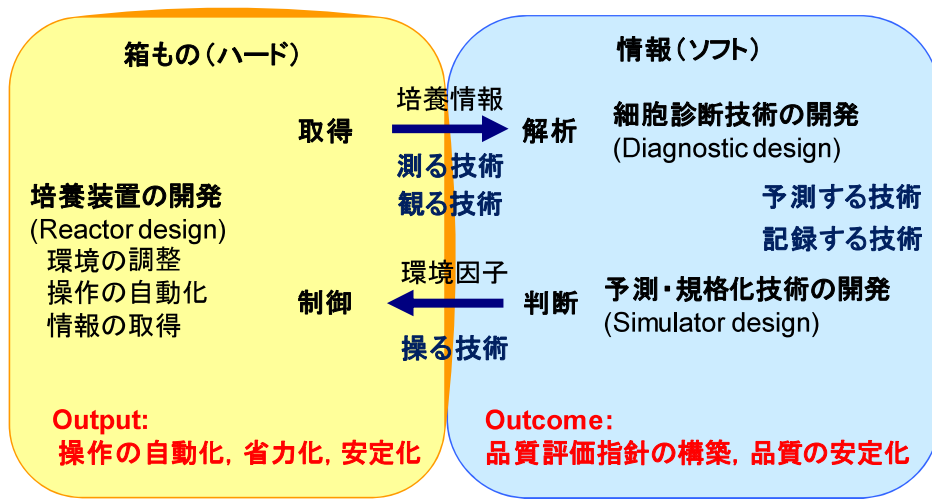
ゾーン区分	清浄度 (0.5 μm)		備考
	ISO	慣習呼称	
無菌管理区域 グレード A	クラス 5	クラス 100	クリーンベンチ、セーフティーキャビネット、クリーンブースなど
直接支援区域 グレード B	クラス 7	クラス 10,000	非作業時でクラス 100 の清浄度 作業時でクラス 10,000 の清浄度
その他の支援区域 グレード C	クラス 8	クラス 100,000	非作業時でクラス 10,000 の清浄度 作業時でクラス 100,000 の清浄度
その他の支援区域 グレード D		クラス 100,000	非作業時でクラス 100,000 の清浄度

自動化、省力化・安定化を導くだけでなく、品質評価系の構築や品質の安定化などのアウトカムが得られ、手工業的に生産している培養細胞・組織製品の高品質かつ計画的生産を可能にするものである。

クリーンルーム型CPC内における培養装置に対する要求事項は、無菌性、小型化、機械化、解析機能、連続性、自律化、保証機能が挙げられ、雑菌汚染に対するリスク軽減およびコストの観点から、容器や送液ラインなどのディスポーザブル化や無菌操作簡略化が要求されてきた。これらの要求を踏まえた培養装置開発には、温調、ガス調、滅菌、送液、ハンドリング、観察、モニタリング、情報解析、制御、工程管理などの技術の統合が必要となる。さらに、今後、培養加工装置自体がア



培養加工装置の分類

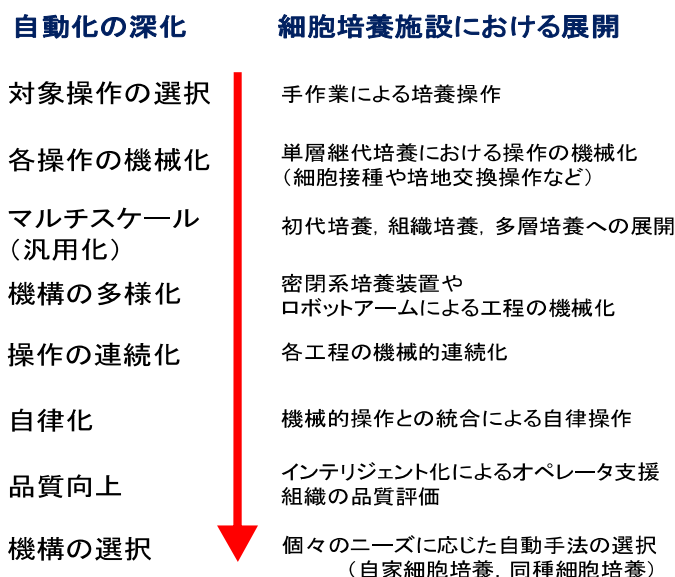


組織工学製品の品質向上を目指した培養加工装置の設計

イソレータ型CPCとして設計されると、製造における設営コストや工程管理コストの圧縮に貢献できる。ここで培養加工装置に望まれる技術は、CPC外部から内部に物資が移送される際の供給方法組織工学製品の品質向上を目指した培養加工装置の設計ならびに移送時の無菌性の担保に関わるものである。この技術は、培養加工装置運転時における容器間や送液チューブ間のジョイント接

続にも適用でき、培養により製造される製品の品質担保に重要な技術となる。

一般的に工程の自動化は、下図に示すように品質向上および効率化を目的とし、対象操作の選択、各操作の機械化、マルチスケール化、機構の多様化、連続化、自律化という順で達成される。自動的に培養操作を実施できる制御培養加工装置は、培養操作の環境を実現するアイソレータ型CPCなどの周辺技術とともに種々提案されてきた。特に、国内においては、細胞播種や培地交換等の操作について機械的自動化がなされ、培養スケールも多岐にわたっている（自動培養加工装置の構築）。また、足場依存性細胞を用いた自家細胞培養移植を対象とする場合、接触阻害等の細胞特性より1回の継代培養において適度な播種密度と到達密度が要求され、細胞増幅には容器を移し替えながら複数回の継代培養が不可欠となる。この制約条件（細胞播種密度と到達密度）の設定は、操作を安定化させ再現性を維持するために不可欠であるが、原料となる細胞の挙動が患者ごとや継代培養を経るごとに異なることが想定される。したがって、培養状態情報を取得することは不可欠であり、侵襲的で経時的な培養細胞の観察手法は有用な手段であると考えられている。すでに、本機能を付加した装置も開発され、継代培養の連続化および自律化が達成できる制御培養加工装置が開発されている。一方、培養細胞・組織の品質を評価するための手法は、一般的には、侵襲的、破壊的な手法に依存している。培養細胞・組織製品の生産工程においては、品質評価のために原料となる細胞を大量に消費することは生産原理および原料の希少性から避ける必要がある。したがって、培養中細胞接触することなく検査を行うような培養装置と連動した細胞評価システムの開発が進められている。



自動化の深化過程

3. ガイドライン検討過程

合同検討委員会での提言を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる方針を開発WGにおいて検討し、また、審査WGとの分担を前年度以上に明確にし、体制を整備した。また、前年度の細胞シートや心筋シートに特化した検討とはことなり、培養加工装置ガイドラインの検討である点を考慮し、この分野に造詣の深い関係者を委員として加えた。今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題を調査し、委員会（開発ワーキンググループ、WG）に諮る形で検討を進めた。

3回の開発ワーキンググループを開催し、各会議では、以下の点の検討および議論を行った。

3. 1 第1回委員会概要

(1)開催日時 平成19年11月27日（火）18:00～20:00

(2)開催場所 オフィス東京会議室（東京都中央区京橋）

(3)参加者 委員：浅野茂隆（座長）、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小寺良尚、高木睦、菊池明彦、稲見雅晴、水谷学
経済産業省：竹廣克、根岸喜代春、島真一郎
審査WG：加藤玲子 事務局：田口隆久

(4)内容

- ・細胞・組織バンクの世界の現状について議論した。
- ・本年度の検討方針の確認と細胞培養装置ガイドライン骨子に関して議論した。
- ・細胞シート作製に寄与する装置が主眼であるが、細胞培養全般に使える装置のガイドラインを作製していくことを確認した。
- ・今後の広範な展開を見据え、包含的なガイドラインを作っておくことが重要である。
- ・有効な再生医療を早期に展開するためには、安全性、有効性、倫理性についても加味することが大切である。
- ・再生医療における移植を前提とした細胞・組織を培養する装置のガイドラインを検討する。
- ・すでに提案された指針や基準は必要に応じて引用する。
- ・活用する培養装置に求められる事柄について検討する。
- ・バリデーションを簡単に行える機械であることも重要である。
- ・機械化、自動化することによる安全性の向上を視点とする。

3. 2 第2回委員会概要

(1)開催日時 平成20年1月29日（火）18:00～20:00

(2)開催場所 オフィス東京会議室（東京都中央区京橋）

(3)参加者 委員：浅野茂隆（座長）、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小寺良尚、高木睦、菊池明彦、稲見雅晴、水谷学
経済産業省：根岸喜代春、島真一郎
審査WG：加藤玲子 事務局：田口隆久、廣瀬志弘

(4) 内容

- ・本年度の検討方針の確認と細胞培養装置ガイドライン素案に関して議論した。
- ・無菌保障については、原料の無菌性には触れず、工程の無菌性に重点をおくこととする。
- ・検討機器では自家と同種との両方を扱う。
- ・厚生労働省から1314号の新しい通達が出る予定なので、それを参考にする。
- ・設置場所、設置基準を考慮する。
- ・パスボックスの滅菌についての考え方、外部への汚染防止、またメンテナンスについても言及すべきである。
- ・輸送、容器の部分も重要であり、今後の検討課題とする。
- ・医療現場との連携をとりつつ産業化を進めることが重要であり、そのための各プロセスや細胞の種類などに応じたミニマムリクワイアメントを整理しておくことが重要である。

3. 3 第3回委員会概要

(1)開催日時 平成20年2月19日(火) 18:00~20:00

(2)開催場所 オフィス東京会議室(東京都中央区京橋)

(3)参加者 委員:浅野茂隆(座長)、梅澤明弘、菊池明彦、紀ノ岡正博、小寺良尚、
稲見雅晴、水谷学
経済産業省:清丸勝正、長町英彦、根岸喜代春、島真一郎
審査WG:土屋利江、事務局:田口隆久、廣瀬志弘

(4) 内容

- ・細胞培養加工装置ガイドライン案について議論した。
- ・分化培養と増殖培養の違い、材料等については、今後検討課題とする。
- ・アイソレーター、CPC等の用語の定義、指示範囲等について検討した。
- ・培養加工装置の現場のニーズ、細胞組織バンクの制度整備について検討した。

4. 平成19年度のガイドライン検討結果

心筋シート（細胞シート）を含む細胞を用いた再生医療の産業化推進にあたっては、細胞を含む構造体（細胞シートなど）の製造過程を効率化する機器の開発が重要であるとの結論に至り、本年度は、その製造過程の自動化に資する「ヒト細胞培養加工装置」の開発に関わるガイドラインを検討した。特に、将来いろいろな機能を盛り込んだ培養加工機器開発のガイドライン策定の基礎となる、ヒト細胞培養加工装置全般に要求される諸条件についてガイドラインをまとめた。

ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン

1. 序文

1.1 目的

本ガイドラインは、細胞・組織培養加工装置の製造業者に、ヒト細胞・組織の培養を支援する装置の設計に関する基本的かつ標準的な考え方を示すことにより、培養装置の品質を確保することを目的とする。さらに、使用者の培養工程管理ならびに目的物であるヒト培養細胞・組織の品質管理の一助となることを望むものである。

本ガイドラインで、「培養加工装置」とは、細胞・組織を培養し、必要に応じてその中で加工する装置と定義付ける。

本ガイドラインの要件は、細胞・組織の種類によらず適用できるものであり、また、原則としてヒト細胞・組織の培養を含む加工を対象として記述したものであるが、他の培養を支援する加工装置にも適用できる多くの共通事項を含んでいる。特に、「2. 設計指針」については、製品としてのヒト培養細胞・組織の安全性を確保するための根幹をなす要件を取り上げている。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは、ヒト細胞・組織を培養し必要に応じて加工する装置の設計に対して適用する。なお、本ガイドラインは、これらの培養加工装置を製造する基本的指針であり、医療機器の設計指針ではない。

2. 設計指針

培養加工装置の設計に当たっては、下記の項目に配慮することが肝要である。

2.1 コンタミネーションの防止

雑菌の侵入防止に留意すべきで、培養系は、密封構造(クローズドな培養系)が維持できるなどの配慮が望ましい。

異なるドナー由来の細胞同士のクロスコンタミネーションにも十分な配慮が必要で、細胞の接する部分は、ディスポーザブルが望ましい。繰り返し使用するものは、洗浄によって、清浄度が保たれる構造とすべきである。さらに、1台の装置で複数のドナー由来の細胞を取り扱う場合には、細胞を含む培養系ごとに独立した密封構造を講ずるか、滅菌操作などを組み合わせて培養系ごとに経時的に独立した構造となること。

細胞の播種、あるいは三次元組織および担体を装置に組み込む際、コンタミネーションがしにくいように配慮すること。

2.2 無菌保証

培養系内は、無菌性を担保すること。また、培養容器を開放する際、その環境は、表1に示す無菌管理区域(グレードA)とすること。

例えば、培養系への物資の導入の際、その境界にて、除染処理を施す必要がありパスボックスを設置すること。ここで、物資とは、培養容器、培地入り容器などを指し、パスボックスとは、無菌管理区域（グレード A）を実現する除染パスボックスやクリーンベンチなどを指す。なお、除染機能を有しないパスボックスを使用する際は、本パスボックスの周辺環境を直接支援区域（グレード B）とすることが望ましい。

培養加工装置の設置環境については、「4. 培養加工装置の設置」を参照のこと。

2.3 外部への汚染防止

装置に使用する材料、部品、基材は、周囲を汚染しない配慮がされていることが望ましい。

ウイルス感染細胞を取り扱う可能性がある場合、作業者の安全確保、培養系間の相互汚染防止の観点から、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知（平成14年3月29日付け医薬発第0329004号により改正））を参考にして、バイオハザード・レベルを考慮し設計することが望ましい。

培養容器の破損・損傷などにより培養液等が装置に飛散した場合、洗浄等が容易に行なえる構造が望ましい。

2.4 培養系取り違い防止（患者の細胞の取り違い防止）

培養系取り違い防止を目指し、培養系を開放する際には、作業者への確認を行うための処置を施すことが望ましい。

容器密閉型培養加工装置の場合は、培養容器の空間は培養系と一致するが、筐体密閉型培養加工装置の場合は、培養系は培養容器を包含した空間となる。ここで、処置とは、作業者が保管する標準業務手順書に記載された情報（バーコード、電子タグなど）と装置側の培養系に記載された情報の照合操作など意味する。

表1 清浄区域の分類

ゾーン区分	清浄度 (0.5 μm)		備 考
	ISO	慣習呼称	
無菌管理区域 グレード A	クラス 5	クラス 100	クリーンベンチ、セーフティーキャビネット、クリーンブースなど
直接支援区域 グレード B	クラス 7	クラス 10,000	非作業時でクラス 100 の清浄度 作業時でクラス 10,000 の清浄度
その他の支援区域 グレード C	クラス 8	クラス 100,000	非作業時でクラス 10,000 の清浄度 作業時でクラス 100,000 の清浄度
その他の支援区域 グレード D		クラス 100,000	非作業時でクラス 100,000 の清浄度

2.5 操作間違い防止

操作間違い防止を目指し、操作を指示する際には、作業への確認を行うための処置を施すことが望ましい。

例えば、処置とは、作業者が保管する標準業務手順書に記載された情報（バーコードなど）と装置側の培養系に記載された情報の照合操作など意味する。

2.6 培養工程管理

培養工程の把握・管理を目指し、細胞特性評価が無菌的にかつ非破壊的、非侵襲的に実施できる付帯設備を導入し、作業への工程判断を支援することが望ましい。ここで細胞特性評価とは、観察装置による細胞数解析や細胞・組織形態解析、培地分析装置による培地組成解析などを指す。

細胞・組織の培養工程に関する情報を管理するシステムにより、細胞・組織のロット管理による品質保証が行えることが望ましい。

記録形式は、常に指図に対して逸脱がないことを確認できる記録で、品質管理システム（quality management system）に対応した形が望ましい。

2.7 操作ログ管理

培養工程実施時の指示項目や機械的操作項目は実施ごとに、リアルタイム制御項目は必要な時間ごとに、ログを内部に記録保存するか、外部に出力できること。

例えば、種々のログを内部に記録保存する際は、ログデータは、改ざん防止の処置がなされていること。外部へは、アナログ出力が可能で、データロガーに接続できることが望ましい。指示項目とは、作業による操作指示を示し、温度設定、培地交換指示などが挙げられる。機械的操作項目とは、機械的に動作する操作を示し、培地交換時のポンプ作動、バルブ開閉などが挙げられる。また、リアルタイム制御項目とは、常時制御する環境物性を示し、調温湿時の温度や湿度が挙げられる。さらに、突発的停電に対するログ管理を配慮することが望ましい。

2.8 異常の報知と集中管理への配慮

装置は、音、光、電話回線、LAN などを通じて、警報を発する手段を備えることが望ましい。また、リアルタイムで培養状態を監視する手段を備えることが望ましい。

培養状態の監視とは、培養環境・操作等の作業にかかわることや細胞挙動などの細胞にかかわることを指す。

2.9 フェールセーフ

万一の異常動作が生じた時に、安全側に安定するように配慮されていること。コンピューターを使用しているものは、ウォッチドッグ回路（暴走監視用タイマー）または相当の安全策を施すこと。万一、異常動作が生じた場合、警報装置を備え早期に対応できるように配慮することが望ましい。

2.10 安全装置の作動、警報、その確認手段

操作者への傷害や他設備への障害の伝播等を防止することを考慮する。

危険可能性のある部位は、適切な表示で操作者への喚起を促すこと。

培養工程異常や誤操作を検出する機構を有することが望ましく、検出した場合は警報等を発信し、作業者または管理者に連絡を行なう機能を有すること。

2.11 装置に対するバリデーション

装置については、自己が保有するセンサー等の機能部品の評価ができること。また、この評価結果は、保存ができることが望ましい。

2.12 材質の選定

培養液や細胞、組織が接する部位の材料は、成分溶出の少ない、細胞に影響を与えない十分に実績がある材料を選定すること。また、滅菌方法に応じた材料の選定も必要で、滅菌後の変質や細胞に影響を与えないものを選定すること。

2.13 装置のメンテナンス

培養装置は清浄度を必要グレードに維持できるよう、メンテナンスを行いやすい機構を備えることが望ましい。

3. 要求事項

3.1 製造条件

培養装置の製造は、ISO9001を参考にした製造管理を行うことが望ましい。

3.2 滅菌

試料及び培養液の接する可能性のある部位（培養系）は、滅菌により無菌性を担保すること。

3.3 材質、材料、構造

材料の材質、構造は、定期的な清掃及び万一の汚染時の清掃・消毒を考慮すること。液体、ガス等の流体に接続する配管及び配管構成物の内面は、当該流体に腐食されにくい材料を選定すること。

3.4 細胞・培養液の接する容器、回路

ディスプレイであることが望ましい。プラスチック製品である場合、「プラスチック製医薬品容器」（日局参考情報）を参考することが望ましい。

3.5 電源

「電気用品の技術上の基準を定める省令」（通産省令第85号）の絶縁抵抗試験、絶縁耐力試験を満足し、操作者の感電防止に配慮すること。

3.6 包装

要求される場合、保管の期間中、包装は必要な清浄度または無菌性の維持を提供可能であること。

3.7 誤操作防止

間違えにくい表示を採用すること。

3.8 密閉性、耐圧性

無菌性を維持するために閉鎖された空間は密閉性を持つこと。密閉性は環境条件等から想定される圧力に対して十分な安全率を持って設計し、試験検査されること。

3.9 汚染、清浄度

試料及び培養液の接する可能性のある部位（培養系）は、無菌性が維持できる構造とすること。例えば、筐体密閉型培養装置においては、培養系を無菌管理区域相当で設計すること。培養系外の空間は、装置設置空間と同等の清浄度を保つことができるように設計すること。

3.10 シーケンス動作

操作手順を自動的に遂行するためのシーケンスプログラムは、適切に検証されるとともに、改訂等を管理すること。

3.11 設計変更

設計変更の管理、装置のバージョン管理を行うこと。

3.12 具備すべきマニュアル、ドキュメント

取扱・操作マニュアル、設置マニュアル、キャリブレーションマニュアル、メンテナンスマニュアル、交換部品リスト等

4. 培養加工装置の設置

培養加工装置の設置は、Cell processing chamber (CPC)の仕様を参考に、培養系の無菌を担保し、下記に従って設置することが望ましい。

4.1 完全密閉式培養加工装置の設置

ヒト細胞・組織の分離及び加工作業中、培養系を開けることのない完全密閉式の培養加工装置、もしくは、培養系へ、または培養系からの物質移送の際必ずグレードAの除染機能の付いたパスボックスを介する場合（図1の3例）は、完全密閉式培養加工装置と定義され、表1に示すグレードCまたはDのその他の支援環境区域に設置できる。

4.2 開放操作がある場合の培養加工装置の設置

ヒト細胞・組織の分離及び加工作業において、グレードAの除染機能を有するパスボックスを付帯しない培養加工装置において培養系の開放操作がある場合（図2の4例）には、グレードBの直

接支援区域に設置した安全キャビネット又はクリーンベンチ内の無菌管理区域（グレードA）で培養系の開放作業を行うこと。例えば、培養容器の開放時の作業場所として、クリーンベンチを使用し、培養系側のパスボックス（培養系から導出されたチューブジョイント等を含む）や培養容器本体をクリーンベンチ内へ導入し、本パスボックスを介して、対象を導入（接続）する。

上記の直接支援区域（グレードB）のヒト細胞・組織の加工作業場所とその他の支援区域（グレードC）である周囲の環境とは、エアロック室等を用いて、外部の空気が流入しない構造を有しなければならない。さらに、各清浄度への入室には適切な更衣を行うこと。

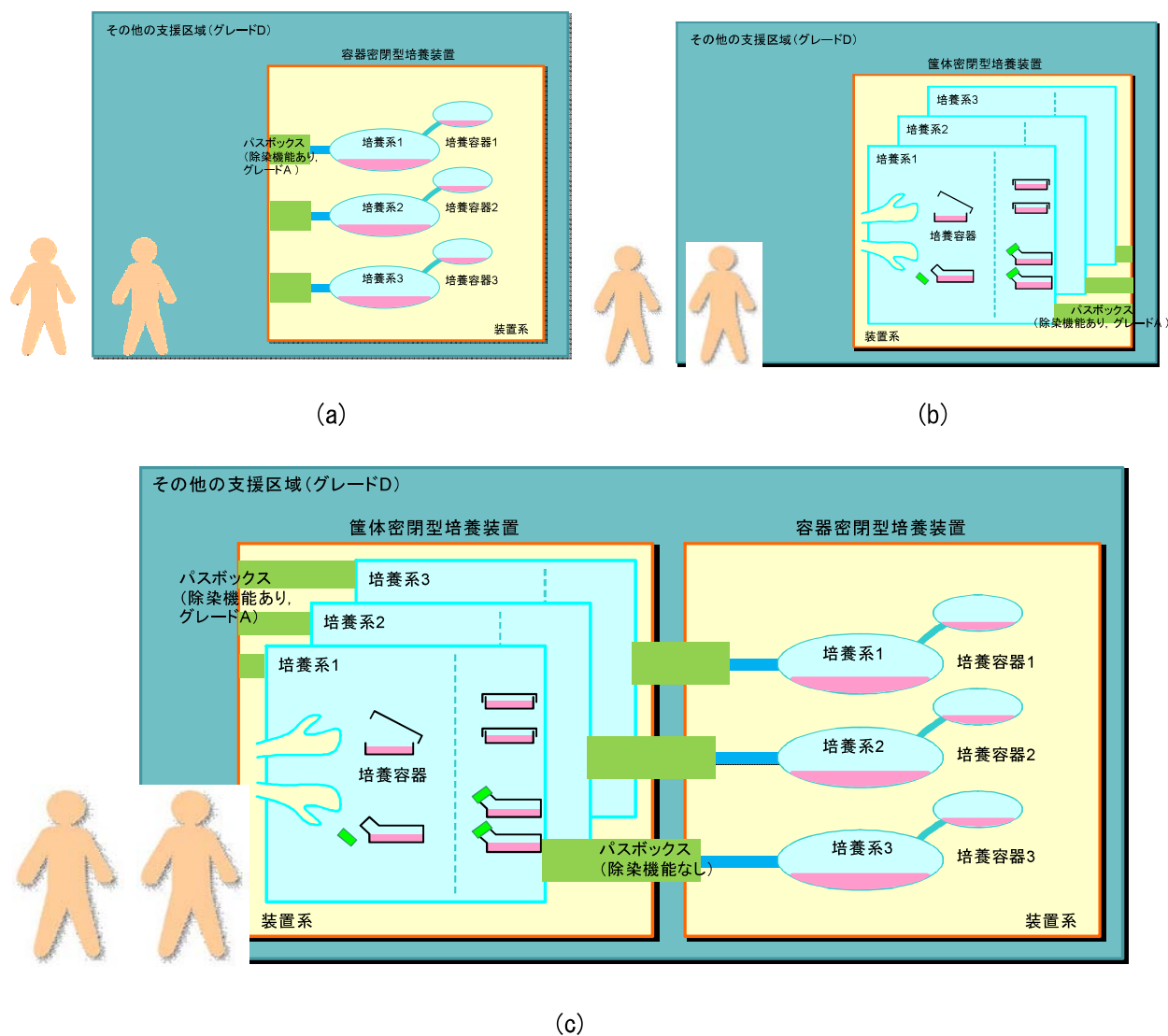
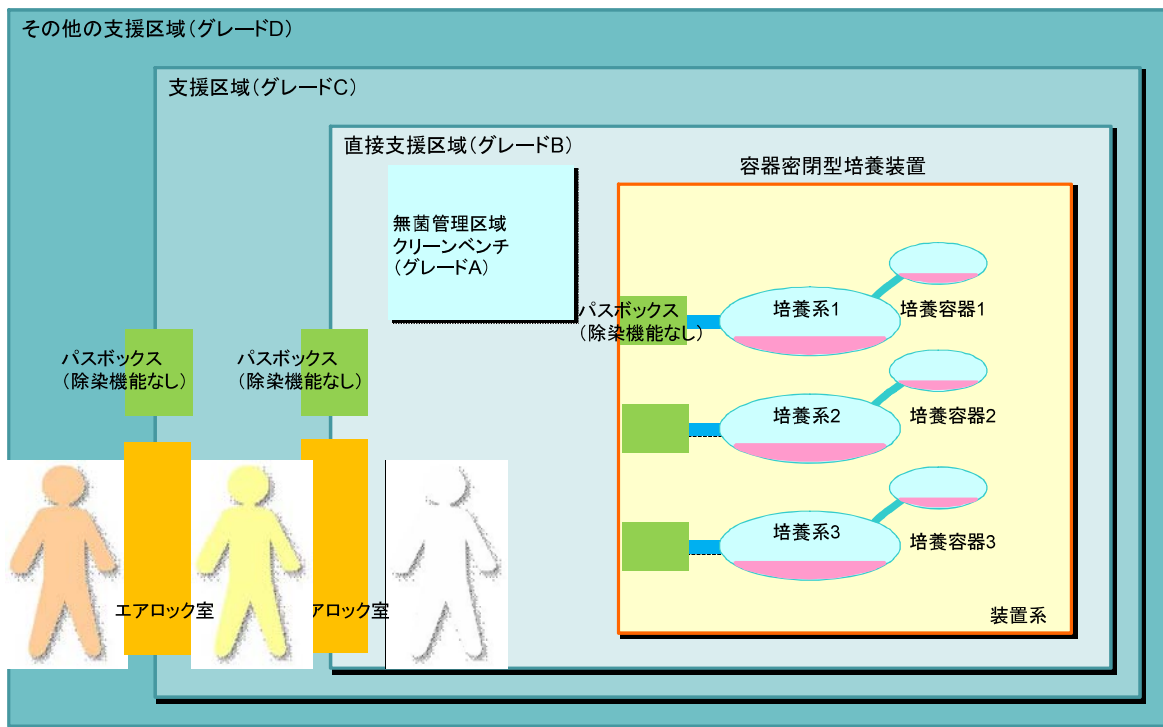
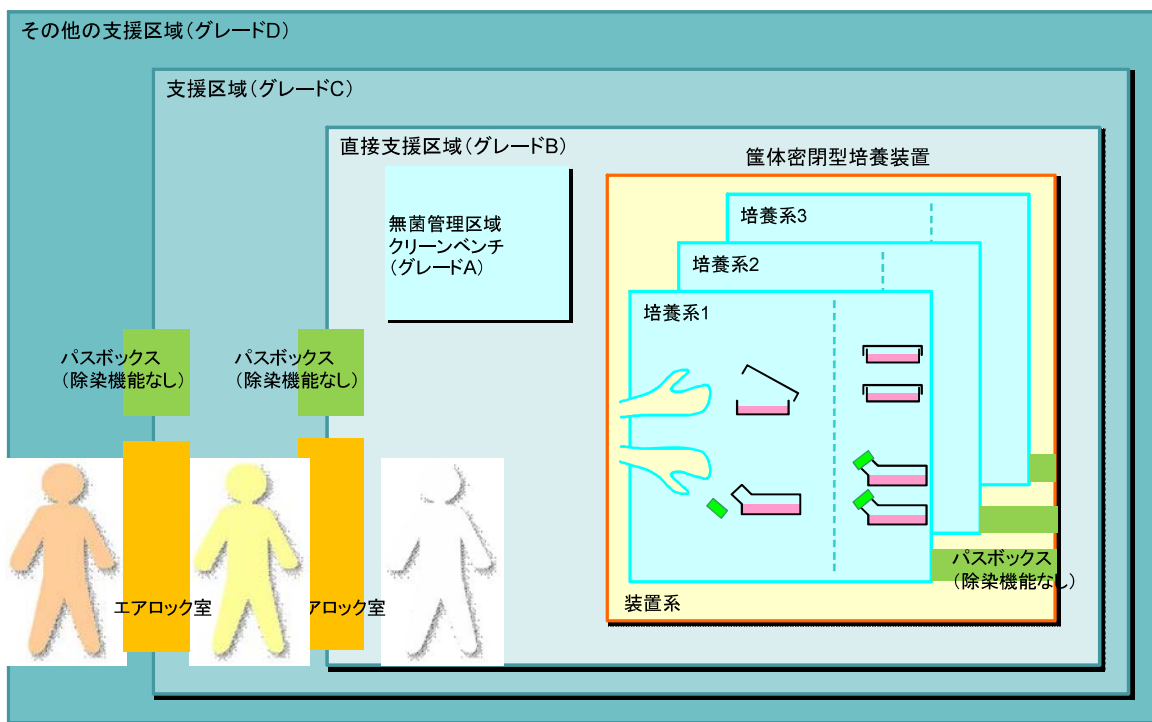


図1 除染ボックスが附帯されている培養加工装置の設置

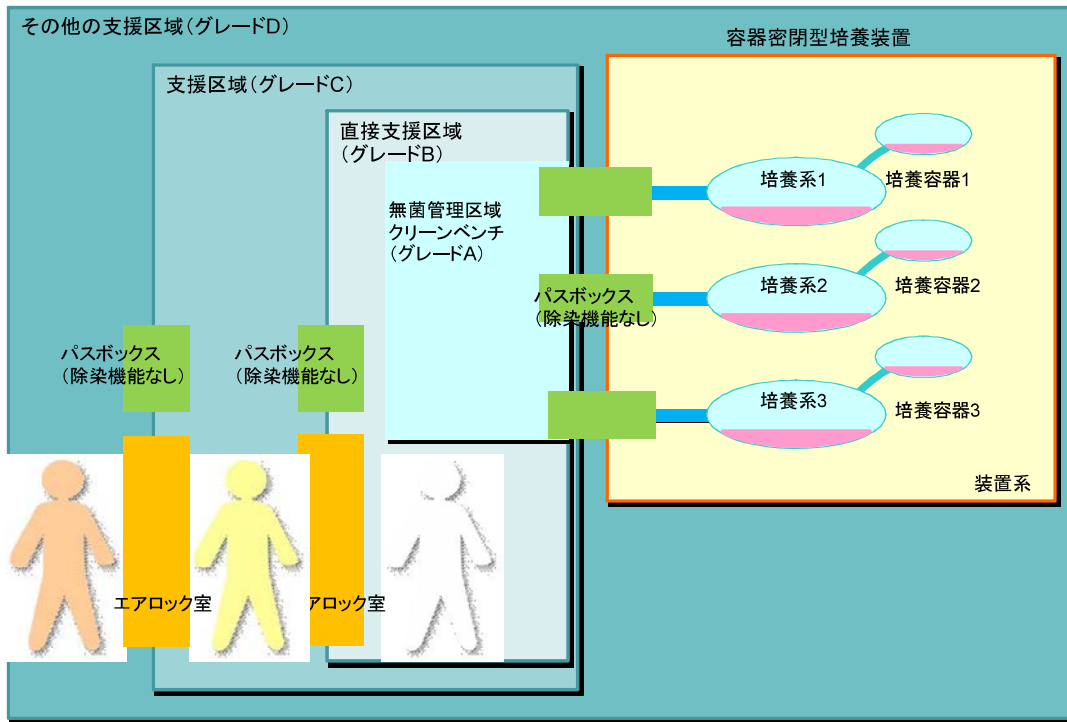


(a)

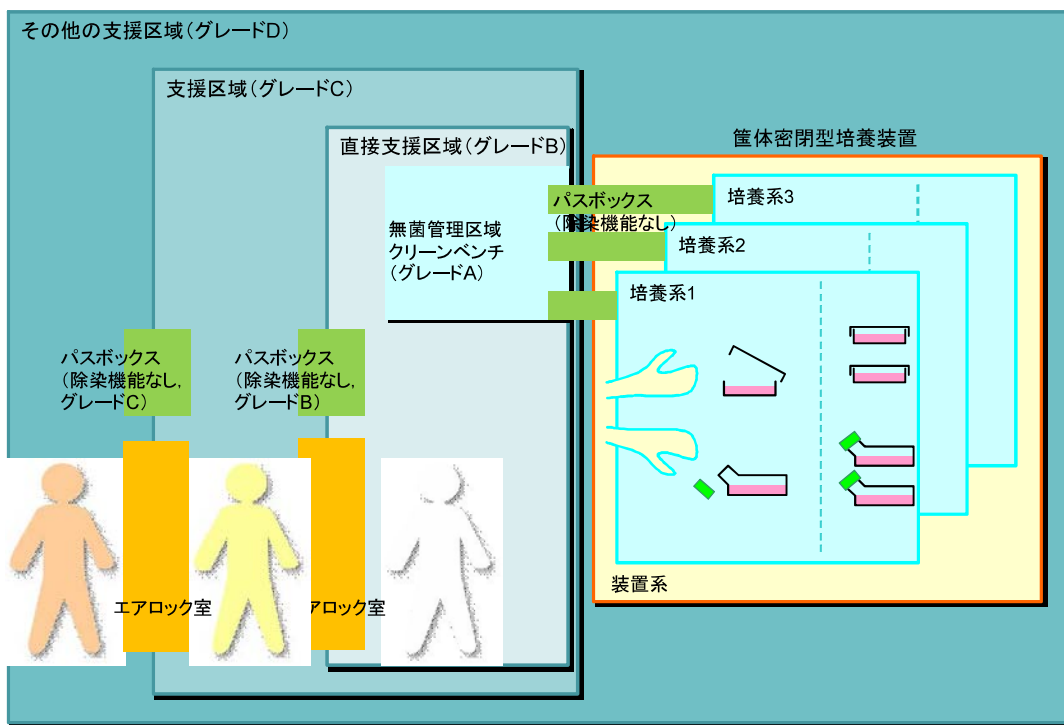


(b)

図2 培養系を開放する操作が必要であり、除染ボックスが附帯されていない培養装置の設置



(C)



(d)

図2 培養系を開放する操作が必要であり、除染ボックスが附帯されていない培養装置の設置

5. 参考規格

5.1 設計・検査基準

電気用品安全法電気安全保安法：理科学機器等、汎用電気機器に適用される基準（比較的類似の機器として、「電気ふ卵器」及び「電気冷蔵庫」の技術基準に準拠する）。

5.2 製造基準

- ・ ISO9001 製造管理基準
- ・ JIS 規格（医療機器安全評価関連 T-60601 等）

5.3 輸出対応基準

- ・ EC 指令（欧州指令、CE マーキング）
- ・ 機械指令（98/37/EC に統合）：1998-08-11
- ・ EMC 指令（89/336/EEC, 92/31/EEC）：1996-01-01
- ・ 低電圧指令（73/23/EEC）：1997-01-01
- ・ RoHS 基準
- ・ UL 規格（米国向け規格）

6. 用語解説

本ガイドラインにおける用語の定義は次に掲げる通りとする

6.1 培養加工（Culture）

ヒト細胞・組織の人為的な増殖、細胞・組織の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞・組織成分との組み合わせ、遺伝子工学的改変等を施すことをいう。

6.2 培養工程（Culture process）

下記の一連の処理において培養処理を含む工程。

前処理：容器の洗浄、滅菌、解凍、細胞分離、遺伝子処理など

培養処理：培養容器への接種や容器内での細胞維持（初代・継代・組織培養）。

ここで、付随する操作としては、環境（温度、湿度、ガス）維持、刺激付加、培地成分供給、工程・品質管理（培地成分分析や細胞観察）などが挙げられる。

後処理：細胞回収、品質評価（出荷検査）など

6.3 培養系（Culture space）

細胞の接しうる無菌空間

6.4 培養容器（Culture vessel）

培養系を構成する容器

6.5 除染パスボックス (pass box with decontamination)

滅菌および粒子除去を施すことのできるパスボックス

6.6 密閉性 (sealing)

HEPA フィルターなどを介した気相の移動を除き、液相、固相の移動がない状態

6.7 培養加工装置 (Culture system)

ヒト細胞・組織の加工に対し、培養系内にて培養工程の一部又は、全部を支援する装置

6.8 容器密閉型培養加工装置 (Sealed-vessel culture system)

培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、培養容器を開放することなしに、一連の培養工程の一部又は全部を完了する培養加工装置

6.9 筐体(きょうたい)密閉型培養加工装置 (Sealed-chamber culture system)

培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、必要な際に培養容器を開放し、一連の培養過程の一部又は全部を完了する培養加工装置

6.10 クリーンルーム型 CPC (Clean-room-type cell processing center)

清浄度の異なるクリーンルームを配置することで無菌性を担保するセルプロセッシングセンタ

6.11 アイソレータ型 CPC (Isolator-type cell processing center (chamber))

無菌性を担保できるアイソレータ(無菌操作ボックス)を基本構成とし、クリーンルームのレイアウトを簡略にしたセルプロセッシングセンタ

7. 今後の展望

本年度は、再生医療の発展の鍵を握る細胞や組織の培養・加工の自動化につながる培養加工装置開発のガイドライン案を提示した。前年度は、再生医療の臨床研究実施にあたって、実施機関の外部での細胞調製の考え方を示したが、今年度はさらに、そこでの機械化・自動化への道を整備した。細胞の培養や加工の機械化に必要とされる産業ポテンシャルは我が国では非常に高く、事実、いくつかの企業ではすでに培養加工機器の試作が進められている。この分野を大きく発展させるためには、個々の企業の努力に加えて、この分野の発展基盤となる環境を整備することが重要である。

再生医療の発展やそれに関連する産業分野の振興には、全体を俯瞰した統一性のある見識やそれにもとづく戦略が不可欠である。今回ここで提案したガイドラインは、再生医療の発展に不可欠な自動化、機械化に資するものであるが、これだけでは不十分である。

今回のガイドラインは細胞培養加工機器に求められる必要な要件をまとめたものであり、個別のニーズに対応したものではない。あらゆる装置の開発に要求される条件を精査し提示したことには大きな意味があるが、これを基盤として、臨床現場のニーズ・要求に合わせた機器開発を進めることがさらに重要である。今後は、医療現場の要望等を十分に調査し、それに合わせたより詳細なガイドラインの作成や関連企業の組織化が求められる。

細胞培養加工装置が有効に機能するためには、細胞の供給体制が整備される必要がある。もちろん、厚生労働省の指針や学術会議等での検討結果もあるが、細胞を使った再生医療に役立つような細胞バンクの整備が十分に進んでいるとは言い難い。この点に関しても、単なるバンクの問題ではなく、細胞を用いた再生医療のトータルでのあり方をきちんと確立し、その中で最も有効に機能しうる姿を検討する必要がある。このようなバンクの確立は、細胞培養加工機器製造に関わる産業界の振興にも密接に関連している。

本委員会では、ガイドラインの細部にわたる議論が中心ではあったが、上記のような、再生医療を取り巻く様々な論点について行われた。これらの議論を発展させ、いろいろな枠組みや考え方の整合性をとりながら、産業化による再生医療の発展に資する考え方を発信して行くことが、今後の開発WGの活動に求められている。

普及活動

平成 18 年度において提案した「体内埋め込み型能動型機器」および「テーラーメイド医療用診断機器」に関して、標準化（JIS-TS化）の推進を検討するとともに、学会における講演などを行って普及に努めた結果を以下に記載する。

V-4 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）

1. まえがき

（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、そのうち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）については下記のような作業を実施してきた。

平成17年度は、開発ガイドラインワーキンググループ（WG）を組織し、世界的に臨床応用が進みつつある補助人工心臓に関する非臨床試験のうち、物理化学的特性評価、生物学的安全性評価、信頼性評価についての検討を行った。特に、信頼性評価（耐久性試験）の試験数に対して統計学根拠を導入し、試験期間は臨床目的との整合性を図った。in vivo評価（動物実験）についても試験数と試験期間について、国際的整合性も勘案して検討を行った。

平成 18 年度は、同じく開発ガイドライン WG を組織し、①海外動向調査と国内アンケート調査に基づく在宅治療システム開発に関するガイドライン、②実証試験に基づく耐久性評価に関するガイドライン、③完全置換型人工心臓(TAH)及び補助型人工心臓(VAD)の非臨床ガイドライン、の検討を行った。

その結果、平成 19 年 5 月、経済産業省としての「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）開発ガイドライン 2007」制定の運びとなった。

平成 19 年度は、制定された開発ガイドラインを踏まえた標準化検討委員会を組織し、医療機器の承認審査に標準を活用して審査作業を迅速に進めてもらえるよう、ガイドラインの標準化を検討することとした。

2. ISO(International Organization for Standardization)の動向

ISO TC 150/SC 6/WG 6 の 2007 年 9 月の会議（中国天津）に日本提案が提出され記載された。2008 年の会議（ベルリン）で日本提案が審議され、2009 年の会議（日本）で議決されるのではないかと予想される。本年はまだドラフトであるため、以下には検討項目のみを示し、5 節に個別の文章の比較を掲載する。なおワイブル信頼性解析法として、ここに引用されている論文邦訳(W.Nelson 1985)を資料として添付する。

Implants for surgery — Active implantable medical devices — Part 5: Circulatory support devices

6 Requirements for particular active implantable medical devices

6.1 Intended clinical use/indications

6.2 System description

- 6.2.1 Principle of operation
- 6.2.2 Design consideration
- 6.2.3 System configuration
- 6.2.4 System performance and operating limits

6.3 Design analysis

6.4 Risk analysis (see ISO 14971)

6.5 Human factors

6.6 In Vitro design evaluation and system performance testing

- 6.6.1 Objective
- 6.6.2 Initial design evaluation of the pump system
 - 6.6.2.1 Pump performance test
 - 6.6.2.2 Fluid dynamic analysis
 - 6.6.2.3 Vibration measurement
 - 6.6.2.4 Cavitation observation
- 6.6.3 System characterization
 - 6.6.3.1 Test set-up
 - 6.6.3.2 Test articles
 - 6.6.3.2.1 Substitution of device components
 - 6.6.3.3 Test equipment
 - 6.6.3.3.1 Mock circulatory loop
 - 6.6.3.3.1.1 Physiologic limits
 - 6.6.3.3.2 Blood analog fluid
 - 6.6.3.3.3 Test measurement equipment
 - 6.6.3.3.3.1 Transducers
 - 6.6.3.3.3.2 Use of the device system as test measurement equipment
 - 6.6.3.3.3.3 Data handling
 - 6.6.3.4 Test condition
 - 6.6.3.5 Parameters to be measured
 - 6.6.3.6 Data analysis
 - 6.6.3.7 "Worst case" operating conditions
- 6.6.4 System component testing
 - 6.6.4.1 Control and drive units
 - 6.6.4.1.1 External units
 - 6.6.4.1.2 Implantable controllers and drivers
 - 6.6.4.2 Programming and monitoring units
 - 6.6.4.4 Batteries
 - 6.6.4.5 Connections and connectors
 - 6.6.4.5.1 Electrical connection
 - 6.6.4.5.2 Pneumatic/gas lines
 - 6.6.4.5.3 Vascular grafts, cannulae, blood conduits, atrial and apical cuffs
 - 6.6.4.6 Artificial/prosthetic valves
 - 6.6.4.7 Transcutaneous energy transmission systems

6.7 Electromagnetic compatibility

6.8 Materials qualification

6.9 Biocompatibility

6.10 Environmental testing

6.11 In vivo evaluation

6.11.1 Objective

6.11.1.1 Safety

6.11.1.2 Performance

6.11.2 Definition of success or failure

6.11.3 Test articles

6.11.4 Test system

6.11.4.1 Test animals

6.11.4.1.1 Choice of animal model

6.11.4.1.2 Sample size and implant duration

6.11.4.2 Control

6.11.5 Test equipment

6.11.6 Preoperative animal care

6.11.7 Implant procedure

6.11.8 Special instructions for early termination

6.11.9 Post operative care

6.11.10 Anticoagulation

6.11.11 Adverse events

6.11.12 System performance

6.11.13 Measurement of physiologic parameters

6.11.14 Blood measurements

6.11.14.1 Timing

6.11.14.2 Blood parameters

6.11.15 Necropsy and device retrieval

6.11.16 Macroscopic examination

6.11.17 Histological examination

6.11.18 Explanted device analysis

6.11.19 Data analysis

6.12 Reliability .

a) Integrated system in a test

b) Components

c) Sterilization

d) Physiological environment

e) Reliability specifications

f) Number of systems

g) Risk analyses

h) Definitions of failure events

i) Cases of incipient failure

j) Test parameters

k) Failure analyses

l) Failure classification

m) Test documentation

n) Parallel life test

o) Design changes

p) Wear-out failures

q) Main power supply or batteries

r) Test conditions

s) Cycling of VAD operating conditions

6.13 Clinical evaluation

Annex A (informative) Rationale

Annex B (informative) *In Vitro* Test

B.1 Flow visualization

B.2 Example of the test conditions used to characterize the system

B.3 Example of measurements for volume displacement and rotary devices

Annex C (informative) References

3. 米国 NCTI (National Clinical Trial Initiative) の動向

米国の産学官連合組織である National Clinical Trial Initiative では、人工心臓評価法のうち特に信頼性評価に関する Recommendation の検討が行われており、詳細部分に言及しているため動向観察が必要である。本年はまだドラフト段階であるので、以下に関連箇所の見出しのみを示し、5 節に個別の文章の比較を掲載する。

Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation by the National Clinical Trial Initiative Subcommittee (Revised 7-16-2007)

PART A. RELIABILITY TEST DESIGN METHODOLOGY

PART B. RELIABILITY RECOMMENDATIONS

1. General Requirements

1.1 Definition of a Long-Term, Mechanical Circulatory Support System

1.2 Definition of System Failure

1.3 Sample Size and Reliability Mathematics

1.3.1 Sample Size

1.3.2 Weibull Distribution

1.4 Conduct of the reliability study

1.5 Reliability Goal

2. System Reliability Demonstration Test

2.1 In Vitro Test Environment

2.1.1 Mock Circulatory Loop

2.1.2 Test Fluids

2.1.3 Temperature

3. The role of animal testing in reliability assessment

4. Subsystem Reliability

5. Guidelines for Qualifying Design Changes

6. System Reliability Information for Surgeons and Prospective Patients

7. References

4. 開発ガイドライン2007 にもとづく標準案

体内埋め込み型人工心臓の信頼性試験法（案）

Reliability test method for implantable artificial hearts

1) 適用範囲

この規格は、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人工心臓の耐久性試験法について規定する。使用目的として、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。形態としては、心臓を残存させる片心補助人工心臓及び両心補助人工心臓、心臓を切除する完全置換型人工心臓のすべてを含める。

リスク解析等に基づいて、人工心臓の日常の使用において信頼性に関わるとされる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、耐久性試験の目的とする。

2) 引用規格

次に掲げる規格は、この規格に引用されることによって、この規格の規定の一部を構成する。これらの引用規格は、その最新版（追補を含む）を適用する。

- 1) ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps
- 2) IEC 60300-3-2, Dependability management — Part 3-2: Application guide — Collection of dependability data from the field
- 3) IEC 60601-1, Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for safety and essential performance
- 4) IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment — Part 1-2: General requirements for safety — Collateral standard: Electromagnetic compatibility — Requirements and tests
- 5) IEC 60601-1-6, Medical electrical equipment — Part 1-6: General requirements for safety — Collateral standard: Usability
- 6) IEC 60601-1-8, Medical electrical equipment — Part 1-8: General requirements for safety — Collateral standard: Alarms
- 7) IEC - CISPR-11, Industrial, scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment — Electromagnetic disturbance characteristics — Limits and methods of measurement
- 8) IEC/TR 60878, Graphical symbols for electrical equipment in medical practice
- 9) IEC 62304, Medical device software — Software life-cycle processes
- 10) ISO 5198, Centrifugal, mixed flow and axial flow pumps — Code for hydraulic performance tests — Precision grade
- 11) ISO 4409, Hydraulic fluid power — Positive displacement pumps, motors and integral transmissions — Determination of steady-state performance
- 12) ISO 5840, CardioVADcular implants — Cardiac valve prostheses
- 13) ISO 7198, CardioVADcular implants — Tubular VADcular prostheses
- 14) ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing
- 15) ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood
- 16) ISO 13485, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes
- 17) ISO 14155-1, Clinical investigation of medical devices for human subjects — Part 1: General requirements

- 18) ISO 14155-2, Clinical investigation of medical devices for human subjects — Part 2: Clinical investigation plans
- 19) 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
- 20) ISO 14971, Medical Devices — Application of risk Management to medical devices

3) 定義

この規格で用いる主な用語の定義は次による。

- ・ 耐久性試験 システムの物理的あるいは化学的な寿命の確認を行う試験。
- ・ 拍動流型人工心臓 拍動型ポンプを使って間歇的に血流を送る人工心臓
- ・ 連続流型人工心臓 回転型ポンプを使って流量変動の有無に関わらず連続的に血流を送る人工心臓
- ・ 補助人工心臓 心臓を残存させて右または左または両心の心室機能を補助する装置
- ・ 両心補助人工心臓 心臓を残存させて左・右両心室の機能を補助する装置
- ・ 完全置換型人工心臓 心臓を切除して左・右両心室の機能を代行する装置

4) 試験装置

耐久性試験システムは、被験デバイス、流体回路、センサ・記録系からなる。

5) 被験デバイス

機構の点からは拍動流型あるいは連続流型を含む。形態の点からは、心臓を残存させる片心補助人工心臓及び両心補助人工心臓、心臓を切除する完全置換型人工心臓に分類される。いかなる患者を対象にするかは、利用者が設定した使用目的による。

6) 試験方法

6. 1 耐久性試験環境

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。生理学的条件や生活パターンとして、以下のような設定を行う。

- (1) 流体には生理食塩水 (0.9wt% NaCl) またはグリセリン食塩水溶液 (粘度調整) を用いる。その他の流体を使用する場合は説明を加える。蒸発に対しては蒸留水添加で補う。
- (2) 温度はデバイス内外とも、摂氏 37 度±3 度に維持する。
- (3) 拍動流の設定方法：利用者が機器の使用目的に設定した心機能条件に合わせ、不全心をどのように設定したかを圧力波形・流量波形等で示すのが適当である。利用者によって無拍動流での設定もありえるが、説明を加えること。
- (4) 流量設定：申請者により生活パターンを、流量変化 (弁開閉) として盛り込むことができる。

6. 2 試験の続行と停止

イベントが生じた場合に、試験を打ち切るか、続行するかを事前に決めておく。全てのイベント

を記録し報告することが基本である。

- (1) 被験デバイス自身のイベント： 原則的に試験を停止して詳細検査。
- (2) 被験デバイスの電流異常・停電： 上記のうち製造過程によらない原因明瞭な電源遮断（停電、落雷、操作ミス）は、ロスタイム記録を残した上で修理して続行。また、被験デバイスの摩耗等の原因で当然予想される電流増加については試験続行。
- (3) 流体回路・拍動機構のイベント： 水漏れ等が生じた場合、出来る限りデバイス動作を維持したまま修理して試験続行。デバイスを停止させた場合は、ロスタイムを記録して再開。回路流体の再調整、洗浄の場合もこれに含まれる。
- (4) センサ・記録系のイベント： 出来る限り修理して、あるいはバックアップに切り替えて、試験を続行する。

7) 評価方法

7. 1 システムの信頼性は、申請者が決めた仕様（期間、環境）において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、信頼性 (Reliability) と確度 (Confidence Level) を達成するために必要な試験台数を設定する。

7. 2 耐久性試験の試験条件と期間については、信頼性80%、確度60% で6ヶ月の試験が最低限必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、信頼性80%、確度80% で6ヶ月以上の試験が適当である。試験はそのまま継続して、2年間以上実施する。機器の特性を考慮し、下表を参考として試験条件の設定を行う。

(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

5. 信頼性評価法に関する比較

世界の動向として、医療機器の信頼性を、信頼度(%)、確度(%)、評価期間(年)で表現するという方向性は揃っている。しかし、その数値については、ISO では数値を限定せず、米国 NCTI では信頼度 80%、確度 60%、評価期間 1 年間としているのに対し、開発ガイドラインでは最低限信頼度 80%、確度 60%、評価期間 6 ヶ月継続して 2 年間と定めており、統一がとれていない実態がわかる。また故障の 4 分類については、ISO と NCTI は合致しているが、開発ガイドラインでは視点が異なることもわかる。試験回路の拍動流条件や使用液などの記述もそれぞれ異なっている。

	開発ガイドライン 2007	ISO14708-5 DRAFT 2007-12	US National Clinical Test Initiative DRAFT 2006
目的	リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、耐久性試験の目的とする。	This part of ISO 14708 specifies requirements for safety and performance of active implantable circulatory support devices. Excluded from this scope are extracorporeal perfusion devices, cardiomyoplasty, heart restraint devices, and counter pulsation balloon pumps. This standard specifies type tests, animal studies and clinical evaluation requirements that are to be carried out to show compliance with this standard. (信頼性試験の目的でなく、標準全体が目的とするデバイス)	(Introduction)The fundamental goals of these efforts are to advance the technology of long term mechanical circulatory support devices by continuing to increase the safe and effective application of these technologies to patient care and to encourage the development of new technologies. This recommendation has been organized into two parts: (Part A) reliability test methodology and (Part B) reliability recommendations. (安全性と有効性を高め、新技術開発を振興することにより、技術を発展させる) (1.5)The study protocol should prospectively define the reliability goal for the different stages of clinical introduction of the device (i.e. IDE and PMA in the United States). An initial goal is stated for the start of a clinical trial (pre-clinical goal for IDE application) and another goal is stated for the introduction of the device as an approved product (goal for PMA application). It is recommended that the study includes a long term phase that is a failure terminated study, the study is not ended until a certain number of failures have been accumulated. Without having measured failures, the actual reliability of the device is not known and the study only demonstrates that the device does not possess an unacceptably low reliability.(最初の臨床試験までが第一目標だが、故障データが蓄積するまで検討は終わらない。)

信頼性指標	システムの信頼性は、申請者が決めた仕様(期間、環境)において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。	System reliability is defined as the probability of a system to perform its function for a specified period of time under stated conditions. For example, the demonstrated reliability of the VAD system shall be X with at least Y confidence for a Z year mission life. (f)The number of systems to be tested under controlled in vitro conditions shall be statistically justified to demonstrate that the stated reliability specifications are met. Statistical methods to be employed in the analysis of the reliability test results shall be described. An example of such a statistical justification is a Weibull calculation. (信頼性とは所定期間に所定条件で機能を維持する確率である。信頼性と確度に応じた試験台数を統計学的に決めること)	(1.5)The reliability goal is dependant upon the intended use of the MCS device being tested. The goal is normally given as a reliability, R, for a given mission duration, t, and a given confidence, c.(目標は定めた確度、使用期間での信頼性)
信頼度・確度・試験期間(数値)	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。	none	For some devices, the intended use duration may be relatively short and so the mission duration should be appropriate for the intended use. For an intended use such as a MCS device used for “destination therapy,” a goal of R= 0.8 for a mission duration of 1 year, with a confidence of 60% has been considered appropriate for the start of a clinical trial (IDE). (短期使用機器は短期でよいが、長期使用機器では最初の臨床試験までに、1年使用、確度 60%で信頼性 80%が目標)
試験条件	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。	(d)All implanted components shall be tested in a physiological environment (such as a pH buffered, temperature controlled, saline filled tank) and operated within a pulsatile mock circulatory loop. If a pulsatile mock loop is not to be used, a scientific justification shall be provided that lack of pulsatility will not invalidate the test. (r)The reliability test conditions should be designed to replicate the effects of physiological conditions on the tested device; however, exceptions can be made if a justification can be provided. For example, a more rigorous test of blood immersed contact bearings should be performed using a low viscosity fluid. (拍動流、液粘度)	(2.1)Test loop: (Approach 1) a test loop (a set of components) itself does not need to emulate the physiologic system. (Approach 2) a test loop (a set of components) emulates the physiologic system. The immersion fluid should be normal saline (0.9% NaCl). Saline can be used to evaluate corrosion. Historically, the effect of viscosity on reliability was determined to be negligible with pulsatile pumps and testing with saline has been justified. However, hydrodynamic based designs may have issues that are affected by viscosity. To determine whether a viscous solution should be used, acute characterization testing that compares the effect of a viscous blood analog to saline should be conducted. If viscosity is determined to be important, saline will not adequately represent the viscosity and a glycerin solution may be used to simulate the viscosity of blood. Temperature: 37°C+-3°C.

			(2.2)The device operation should be cycled to simulate periods of normal activity, exercise and rest, as appropriate. (回路構成2種、使用液、温度、運転パターン)
イベント対応	イベントが生じた場合に、試験を打ち切るか、続行するかを事前に決めておく必要がある。	Definitions of failure events should be based on the termination of the ability of any implanted item to perform a required function or the inability of the implanted components to meet minimum performance specifications. Cases of incipient failure such as breach of hermetic seals, production of significant particulate debris or ongoing corrosion which would ultimately lead to implanted component failure shall be reported.	A failure is defined as the termination of the ability of an item to perform a required function.(故障とはデバイス機能の停止をさす。)
イベント分類	耐久性試験システムは、被験デバイス、流体回路、センサ・記録系からなるので 1. 試験を停止して検査する場合、 2. ロスタイムを記録した上で復旧続行する場合、 3. 機器動作を維持したまま続行する場合。	All failures shall be classified (Pantalos, 1998, as follows:) 1.Catastrophic failure, 2.critical failure(to perform safely), 3.marginal failure(backup or fail-safe state), 4.minor failure	1.Catastrophic failure, 2.critical failure(to perform safely), 3.marginal failure(backup or fail-safe state), 4.minor failure
動物実験との相違	記載なし	none	(3)Animal testing provides a reasonable simulation of some aspects of the clinical application, enabling preclinical characterization of system performance in an in vivo environment. Although the purpose of the animal testing is to provide initial safety data, it may also provide additional insight regarding system reliability. However, the statistical analysis that is needed for the device reliability assessment cannot use this data because of obvious differences in the test duration and conditions. It may be most appropriate to use in vivo test data to assess load-strength margin, for example. Any failures that occur during animal testing need to be carefully evaluated for the possible need to implement a device design or operation change or to indicate the need to change the reliability demonstration test protocol.(試験期間と試験条件の違いのため、統計的に動物実験データを耐久試験に繰り込むことはできない。)

TBD = to be determined

6. 検討過程

(1) 委員会名称 平成19年度高機能人工心臓システム標準化検討委員会（準備会）

(2) 開催日時 2008年3月17日（月）

(3) 議事内容

1) 開発ガイドライン2007とJIS-TS仮案

事務局より、高機能人工心臓システム開発ガイドライン2007を受けて、情勢を踏まえ、いつどのような標準を定めるべきかご討議頂きたいと趣旨説明を行った。開発ガイドラインのうち、評価法標準化に結びつくのは、素材安全性、デバイス生体適合性、動物実験、耐久性試験であるが、耐久性試験の標準化が課題との説明を行った。

2) ISOの動向

座長より、ISO 14708-5はカナダのDr Mussivandの提唱によって始まり、2007年天津で日本提案が取り入れられ、2008年ベルリンで全体討議が行われ、2009年日本で最終合意がなされる予定との説明があった。

3) 米国NCTIの動向

米国 National Clinical Trial Initiative のドラフトが委員より提供された。同 Subcommitteeに参加している委員より、これは2年半前のGordon Conferenceで補助人工心臓の耐久性の見直しが提案されて始まった学会に近い組織で、日米欧の企業が加わってFDAのコメントも加えながら進めているとの説明があった。現在、事実上ISOの事務局となっているAAMIとの連携を強めているので、ISOとの統合が進むのではないかと意見があった。

同資料の詳細内容については、事務局が解説し、第1部は耐久性試験方法、第2部は信頼性推奨事項からなり、故障の4分類法、信頼性統計解析法、使用液・温度を含む試験回路の構成法などについての詳細規定が文章化されていると述べた。これに対し、委員より1年間・確度60%で信頼性80%という基準が承認されると、開発ガイドラインの記述も修正が必要になるかもしれない、とのコメントが出された。

4) 総合討論

事務局より、日本、ISO、米国NCTIの検討内容比較表に基づいて相違の説明を行った。とくに信頼性の数値として、開発ガイドラインでは80%-60%-6か月、ISOでは数値呈示無し、米国NCTIでは80%-60%-1年間という相違があり、試験回路の拍動流や使用液などの記述もそれぞれ異なることを指摘した。

人工心臓関連でJIS化された前例があるのか、ISOが定められるのならば、そのまま翻訳しなければならないのではないかと、との質問に対し、人工弁の全面見直しの際に検討された例があるはず、との説明があった。また、規格関連委員より補足があり、JISには製品規格、試験検査方法、安全基準があるとの説明。ガイドラインはすぐに修正できるが、JISでは修正に時間がかかる傾向にあるのではないかと指摘もあった。

体内埋め込み型人工心臓は、世界で約27機種、日本では5機種しか製品化されておら

ず、開発中の技術であり、公表されたガイドラインをすでに審査書類に反映させている企業も多いので、今はガイドラインを活用し、JISは後続機種から適用すればよいのではないかとの意見があった。むしろ今は、製品化も進んだ体外設置型補助人工心臓のJIS化を検討してもよいのではないのかとの意見があった。また、日本人工臓器学会としても、人工心臓の標準化はどんどん進めてもらいたいとのコメントがあった。

委員会準備会としては、ISOや米国 NCTI Recommendation がどう決まるか動向を把握してからJIS化を進めるべきであり、今はガイドラインを尊重すべきであるとの認識である、との総括があった。これを受けて、標準化に向けての本委員会の立ち上げは、情勢を見て検討することになった。

7. 検討結果

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）開発ガイドライン 2007 の制定を踏まえ、医療機器の承認審査に標準を活用して審査作業を迅速に進められるよう、ガイドラインの標準化を検討することとした。

「高機能人工心臓システム標準化検討委員会」（準備会）における審議結果は、以下の通りであった。

- (1) ガイドラインの活用状況： 体内埋め込み型人工心臓は世界で約27機種、日本で5機種しか製品化されておらず、まだ開発中の技術といえる。現在は国内の治験申請に、策定したガイドラインが活用されているので、産業界で不都合は生じていない。
- (2) 標準化すべき内容： 策定された開発ガイドラインはISOと検討範囲が近い。開発ガイドラインのうち、評価法標準化に結びつくのは、素材安全性、デバイス生体適合性、動物実験、耐久性試験であるが、既存の標準が存在しない信頼性（耐久性）評価試験法が、国際的な争点でもあり、JIS化にふさわしいと考えられる。
- (3) 標準化の三極化： 現在、国際的には人工心臓について、ISOの能動的埋込機器のドラフトおよび米国臨床試験学会連合(NCTI)のReliability Recommendationのドラフトが執筆されている段階であり、二極化しているところへ、さらにJIS-TS案が出ると（例として耐久試験期間などで）、企業に混乱を招く恐れがある。
- (4) 標準化委員会の設置適正時期： 委員会としては、まずISOにガイドラインを反映させる努力を行い、そのISOと米国NCTI Recommendationとの話し合いは行われるのか、動向を把握してからJIS化を進めるべきであり、今は策定した開発ガイドラインを尊重すべきである。以上の結果、標準化に向けての本委員会の立ち上げは国際情勢を見て時期を見定めることとした。

V-5 テーラーメイド医療用診断機器分野（DNAチップ）

1.1 当該技術分野の概要

「テーラーメイド医療用診断機器」とは、ゲノムや遺伝子をもとにした個人識別、個体差、あるいは病歴や体質など個人のゲノム／遺伝子情報をもとにした診断や治療（テーラーメイド医療）を支援する医療機器である。DNAチップはテーラーメイド医療用診断機器として最も開発が進んでいる機器のひとつであり、その市場は、全世界で14億ドル（2005年）にも達しており、今後、さらに伸びると予想されている。そのなかでも、診断用DNAチップの開発は加速化されるであろう。2004年に、ロッシュモレキュラーダイアグノスティクス（ロッシュ）社が遺伝子多型判定をもとにした薬剤代謝能を診断するDNAチップ（AmpliChip CYP450）について米国FDA（アメリカ食品医薬品局）の承認を得た。その後、2007年（平成19）年2月に米国FDAにより Agendia社の乳癌転移リスク評価のためのDNAチップ（商品名：MammaPrint）がIVDMIA（In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay）として初めて承認された。我が国においても、同時期にロッシュ社が厚生労働省にAmpliChip CYP450の承認申請を行ない、さらに国内企業もそれに続いた。このように、国内外における診断用DNAチップの開発と薬事申請が加速化している。さらに、米国では薬事申請の際のボランティアサブミッションデータとしてDNAチップデータの提出数がかここ数年の間に急速に伸びており、DNAチップの技術や装置、ソフトウェアなどを標準化する必要性が高まった。このため、米国では51の大学・企業などからなるマイクロアレイ品質管理（MAQC）コンソーシアムが2005年に設立され、2006年9月にフェーズⅠの報告がNature biotechnology誌に掲載された。このような背景のもと、我が国でも診断用DNAチップに関する標準化の必要性が高まった。

1.2 ガイドライン作成の意義

本「テーラーメイド医療用診断機器」事業は、第4回医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）と次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）において新たな検討分野として追加され、平成18年度より事業を開始した。

本事業の目的は以下のように要約できる。

- （1）迅速な審査を可能とする審査ガイドライン（ガイダンスなども含む）に対して、技術情報、評価方法、評価物質などを提供する。
- （2）円滑な開発や承認申請を可能とする手引き（手引き書、解説書）を提示し、必要に応じてJIS提案、基準物質や試験方法を提案して手引き書に加味する。
- （3）企業における開発の指針になるような開発ガイドラインを策定する。

平成18年度には、各学会、企業、大学や公的研究機関などに所属する合計7名に開発WG専門委員を委嘱し、開発ガイドラインの策定を行ない、平成19年5月に「テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）開発ガイドライン2007-遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップに関して-」として公表した。

平成19年度は、開発ガイドラインをさらに企業にとって利用しやすくするために、標準仕様書（TS）原案の作成を検討した（「1.2 JIS-TSについて」参照）。大学、国立研究機関、企業並びに経済産業省関連部署及び標準関連団体から診断用DNAチップの開発、研究、あるいは行政

にかかわる専門家の参加により、DNAチップの現状を再確認し、将来の展開を見据えた標準化を進めるために、委員会を開いて標準仕様書の検討と作成を行った。その検討結果を以下にまとめた（「2. テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）標準仕様書（TS）素案」参照）。

1.2 JIS-TSについて

TS（標準仕様書）は、JISの1つ前の段階の技術書で、正確には、JISは規格であるが、TSは規格ではない。Technical Specificationで、標準仕様書と訳す。特に技術革新の早い分野とか、非常に新しい分野をJIS化する場合、技術的なコンセンサスがなかなか取れないケースが多い。このため、JISにはできない。その場合、新技術が発生しても評価方法等がなくて、せっかく新しいマーケットが育とうとしても評価方法がない。特にコンセンサスが得られなくても、技術書として世の中に公表することがTSの趣旨である。JISとは異なりコンセンサスが得ていないケースもある。

・ TSの種類

JIS規格としてのコンセンサスが取れていないというものは、タイプⅠの形で分類する。技術的に足りないものがタイプⅡの形に分類される。TSは3年経つと延長か廃止かを選択する。

・ TSはどうやって作るか

TS原案作成は産総研の事務局が担当する。様式的には自由だが、多くの場合、JISの様式に準拠して作る。規格協会などにJISのテンプレートがある。

・ TS原案の電子申請

TS原案は日本工業標準調査会に電子申請する。

・ 担当課での諸手続き

申請後は、関係部署において手続きを進める。

2. テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）標準仕様書（TS）素案

目次

まえがき

序文

1. 適用範囲
2. 引用規格
3. 用語及び定義
4. 評価方法
 - 4.1 塩基配列決定法との比較による評価
 - 4.2 データ解析及び解析ソフトに関する評価
 - 4.3 有意性の検定に関する評価
 - 4.4 データの管理に関する評価
 - 4.5 安全性に関する評価

附属書 A（規定） DNAチップを用いた医療診断装置の原理、構造等序文

附属書 B（規定）標準物質序文

まえがき

この文書は、工業標準化法第3条の規定に基づいて、日本工業標準調査会の審議を経て、厚生労働大臣及び経済産業大臣が公表した標準仕様書（TS）である。

この標準仕様書（TS）は、著作権法で保護対象となっている著作物である。

この標準仕様書（TS）の一部が、技術的性質をもつ特許権、出願公開後の特許出願、実用新案権、又は出願公開後の実用新案登録出願に抵触する可能性があることに注意を喚起する。厚生労働大臣、経済産業大臣及び日本工業標準調査会は、このような技術的性質をもつ特許権、出願公開後の特許出願、実用新案権、又は出願公開後の実用新案登録出願にかかわる確認について、責任をもたない。

標準仕様書（TS）（案）

DNAチップを用いた医療用診断装置の評価法に関する指針

英文名：A guidance for evaluation of medical diagnostic devices equipped with DNA microarrays

序文

この仕様書は、平成19年5月に経済産業省から公表された「テーラーメイド医療診断機器（DNAチップ）開発ガイドライン2007-遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップに関して-」に基づき、医療用診断装置としてのDNAチップの評価を可能にする評価項目、評価法に関する指針を規定する。DNAチップの技術的進歩は近年著しく、各種疾患の検査や診断、または新規診断法開発のための次世代医療機器として期待が大きい。中でも遺伝子型判定用DNAチップはより近い実用化が推察される。そこで、本仕様書はDNAチップを組み込んだ装置の医療への応用を目的とした場合の性能や安全性を評価する指標を規定し、その実用化の促進に資することを目的

とする。

1. 適用範囲

この仕様書は、DNAチップを用いた医療診断装置のうち遺伝子型を判定するもの（以下“DNAチップを用いた医療診断装置”という。）の評価方法について規定する。

2. 引用規格

次に掲げる日本工業規格及び国際規格は、この仕様書に引用されることによって、この仕様書の規定の一部を構成する。これらの引用規格のうちで、西暦年を付記してあるものは、記載の年の版を適用し、その後の改訂版（追補を含む。）には適用しない。西暦年の付記がない引用規格類は、その最新版（追補を含む。）を適用する。

JIS Q 13485 医療機器-品質マネジメントシステム-規制目的のための要求事項

ISO 17511:2003 対外診断用医薬品・医療機器-生物試料の定量測定-校正物質と管理物質の表示値の計量学的トレーサビリティ

3. 用語及び定義

この仕様書で用いる主な用語及び定義は、JIS Q 13485 及び ISO 17511:2003 によるほか、次による。

3.1 遺伝子型判定用DNAチップ

DNAチップとは、基板上に多数のDNAの部分配列を高密度に配置、固定したもので、ある。これによってSNPsの網羅的解析や特定のグループに属する多数の遺伝子を一度に解析することが可能となる。遺伝子型判定用DNAチップとは、その中でも特にゲノムDNAを検討対象として遺伝子の多型や変異などを解析・判定するものをいう。具体的には、各種素材の基板上に、ゲノムDNA配列をコードする20塩基前後から50～60塩基程度のオリゴデオキシヌクレオチドプローブを基盤上で重合、もしくは重合したプローブを基盤に貼り付けたもの等がある。これらを微小なビーズ上に固定したものなどもあり得る。これらのプローブと検体標品とのハイブリダイゼーションあるいはさらに伸長反応させた結果を蛍光測定や電気化学的手法などによって検出する。

3.2 SNP

Single Nucleotide Polymorphism（一塩基多型）の略語。DNA塩基配列の違いによる多型のことを指す。

4. 評価方法

DNAチップを用いた医療用診断機器の評価方法は、次による。また、DNAチップを用いた医療診断装置の原理、構造等を附属書Aに示す。

4.1 塩基配列決定法との比較による評価

a) 塩基配列決定法との比較は、原則として目的遺伝子をPCR法によって増幅し、PCR増幅産物から直接サイクルシーケンス法によって塩基配列を決定する方法（ダイレクトシーケンス）で

行う。また、比較に用いた手法とその試験結果について検討することが望ましい。

備考：塩基配列決定法以外の比較方法として TaqMan 法、Invader 法、SnaPshot 法、MassARRAY 法、Pyrosequencing 法等を用いることができる

- b) 両者の一致率を遺伝子型毎に検討することが望ましい。
- c) 比較に用いた試料に関して、以下の記録を残すことが望ましい。

－試料の種類、試料の調整あるいは起源、試料数、試料の目的（特異性など）

4.2 データ解析及び解析ソフトに関する評価

- a) データの解析法、解析評価に用いたソフトウェア及び統計分析に関して検討することが望ましい。また、データ処理及び解析ソフトは、詳細を記したソフトウェア説明書を作成することが望ましい。
- b) 失敗事例（遺伝子型の判定不能、器具の故障、試薬の不具合等によるもの）に関しても分析することが望ましい。
- c) 一致率の基準としては、他の診断薬での正答率を一応の目安とする。

4.3 有意性の検定に関する評価

分析内及び分析間の再現性を特徴付けられるような試験を設計し、その結果を検討することが望ましい。その際に、以下の点に留意することが望ましい。

－実用での濃度に近い、複数の DNA 濃度における適切な試料 1) を使用すること。

注 1) アレル頻度が非常に小さく、対照試料として必要な量の確保が困難な場合は、合成試料を用いた検定試験を行っても良い。

－検査現場で実際に用いられる試料（全血、口腔内採取等）から処理すること。

－複数の操作者がいる、3 箇所以上の現場を含むこと。

－その他、一般的な臨床生化学検査での再現性試験に準じること。

－測定サンプル組成及び DNA 濃度に近い陽性対照及び陰性対照を用いて調べる。また、標準物質については附属書 B による。

4.4 データの管理に関する評価

測定の実データは、原則としてイメージファイルで保存すること。また、データベースは、リレーショナルデータベースを導入すること。また、データはデータベース化すること。

なお、信号の検出・分析、データ保存には、プライバシーとセキュリティを十分に確保すること。

4.5 安全性に関する評価

検体からの感染等の危険性に対する対策を十分に講じること。

附属書 A（規定） DNAチップを用いた医療診断装置の原理、構造等

序文

この附属書は、DNAチップを用いた医療診断装置の原理、構造等について規定する。

A.1 一般

DNAチップでは、DNAの検出に、蛍光方式、電気化学検出方式、質量分析方式、表面プラズモン共鳴方式等様々な方式が用いられている。普及という意味で先行しているのは、蛍光検出方式である。蛍光方式のDNAチップは、従来、主に研究用途で用いられてきたが、代謝酵素（CYP2C19、CYP2D6）のSNPsを判定するDNAチップがFDAで承認され、本格的に診断で用いられる可能性が高まりつつある。

SNPs判定には大きく分けてミスマッチ法と塩基伸長法の2種類の方法が使用されているが、これらは測定原理が大きく異なり、精度に与える影響も異なっている。この附属書では、SNPs判定方法毎（ミスマッチ法、塩基伸長法及びその他の方法）に原理、構造等を規定する。

A.2 原理と構造

A.2.1 DNAの検出原理

DNAの検出方式、装置で検出する蛍光信号や電気化学信号等の出力信号を生み出す機構について技術的に検討する。

A.2.1.1 ミスマッチ法

複数のプローブに対して、塩基配列が一致する多型がハイブリする。そのスポット位置を検出（蛍光や電気化学信号）、あるいはハイブリ後にさらに増幅を掛けることで判定する方法。

A.2.1.2 塩基伸長法

変異手前までの共通プローブをハイブリさせた後に、異なった標識をおこなった変異部位の相補塩基を伸長させることにより、多型に応じた信号を検出し判定する方法。

A.2.1.3 その他の方法

ミスマッチプローブを用いた塩基伸長法。

A.2.2 チップと装置の構造

DNAチップについては、基板やDNAプローブ等チップを構成する主要素の仕様や形状・サイズ等についても検討する。また、装置に関しては、装置本体の構成、装置を構成する各構成要素の仕様、機能の概略等について検討する。

A.3 方法

A.3.1 検出の概要

プロトコール、即ち検体サンプルの準備から、検出・判定に至る全工程の流れ、特に、チップ・装置に導入する前の工程である、DNA抽出、DNA増幅、サンプルDNAのチップ・装置へのセッティング、装置での処理手順、信号から型判定を導く工程について技術的に検討することが必要である。検出方法ごとに必要な各種前処理方法が存在するため、これらについて記述することが必要である。装置での処理は、マニュアル操作と自動操作の区別も明記し、操作におけるリスクについても検討することが望ましい。

A.3.2 装置の機能

検出特性に影響を与える可能性の高い、温度制御機構、試薬送液機構、測定系、機械動作機構等は、各機構の動作、性能及び役割を技術的に評価することが望まれる。

A.4 特異性、感度、ダイナミックレンジ及び再現性

A.4.1 特異性

特異性は、塩基の判定確度と同時に、ホモ／ヘテロの判別精度も要求される。アルゴリズムにより判定する場合と、シグナルの差で直接判別する場合が存在する。それぞれの場合での特異性の検出特異性の基準が必要である。

他の手法の解析によって配列が既知の試料を用い、型判定を実施し一致率を表記すること。検査するサンプルは、可能な限り、対象となるすべての対立遺伝子を含むこと。稀な遺伝子型のサンプルを取得できない場合は、ゲノムDNAの混合物、またクローン混合物を使用しても良いが、これらのサンプルの組成は、可能な限り実際の臨床サンプルのタンパク質及びDNAの質や量と類似となるよう設定するべきである。また、交差反応を示す相同遺伝子配列に対する解析特異性に関しては、評価結果から遺伝子型判定に関する安定性について検討することが望ましい。

対照となる実験として、本体の規定の4.に規定されている双方向のDNAシーケンシングの結果を利用することが望ましい。もし、不一致があった場合、その結果を説明することが望ましい。

なお、対照実験は双方向のDNAシーケンシングに限定するものではなく、各変異に対して論文等で一般的に知られている適切な方法でもよい。

A.4.2 感度・ダイナミックレンジ

様々な濃度のゲノムDNAについて試験を行い、検出限界濃度を判定することが望ましい。遺伝子型判定が所定の精度で行われるような、ゲノムDNAの濃度は明記することが望ましい。また、このゲノムDNAを確保するために必要な臨床サンプルの量を概算すること。この場合のDNA濃度は、抽出時のDNA濃度、検出時又は増幅後のDNA濃度のいずれかを明確に記述する必要がある。

A.4.3 再現性

DNAチップ、及びその検査システムの再現性は十分に検証すべきである。再現性試験は、以下の

ような項目について行うことが望ましい。

- a) アッセイ内、アッセイ間、双方の再現性について検証すること。
- b) 適切なサンプルを使用し、複数の濃度のサンプルを使用すること。
- c) 検査するサンプルを用いて、有意な再現性を統計学的に判断できること。
- d) 複数の作業員で、3箇所以上の施設で実施すること。
- e) 再現性試験で使用される手順が、添付文書に記載される予定の手順と同様であること。
- f) 複数の製品ロット及び複数の器具を使用すること。

A.4.4 検査の品質管理

適切な陽性コントロール及び陰性コントロールを設け、各種コントロールの意義やそれらの結果がもたらす管理項目について技術的に検討すること。また、検査機器の設定条件に対するモニタリング方法及びフィードバック方法を検討し、所定の条件で検査が実施されていることをどのように管理されているか説明すること。各コントロール、モニタリング、フィードバックにより得られる情報から、異常データとその管理方法を想定することが望まれる。

A.4.5 その他、性能特性に影響する要因

DNAチップを含む検査機器に対する交差汚染には、別検体の混入・増幅産物の混入の二者があり得るが、それぞれの予防に対してとるべき操作環境・設備・手順について技術的に検討し、また、交差汚染を評価するための試験を実施しその結果を残すことが望ましい。また、サンプルに含まれる潜在的な干渉物質は、必ずしもサンプル調製によって除去できるとは限らず、またサンプル調製、またはDNAチップでの検出に干渉する場合もある。したがって干渉物質がアッセイの性能に及ぼす影響について特性評価をすることが望ましい。さらに、検査中の各種条件について、その設定根拠、特に型判定に対する安定性について検討すること。

A.5 必要とする検体・サンプル、サンプルの前処理・保存、試薬等

A.5.1 検体・サンプル

DNAを得る検体の種類（例えば血液、口腔粘膜）及びその採取方法、採取量について検討すること。

A.5.2 サンプルの前処理

検体からDNAを抽出・精製する方法について検討すること。サンプルDNAをなんらかの増幅法で増幅した上で用いる場合には、その増幅法と使用する試薬について検討すること。増幅したDNAをさらに後処理（例えば一本鎖化や断片化）した上で、後段の反応に使用する場合には、その後処理法と使用する試薬について検討すること。

A.5.3 サンプルの保存

検体、精製DNA、増幅DNA、後処理後DNA等すべての段階のサンプルについて、保管方法及び輸送方法を検討すること。すなわち、保管・輸送に適した温度と性能を維持できる期間について検討する必要がある。

A.5.4 試薬

DNAの抽出・検査等各工程で使用される試薬について、その種類・濃度等に関して検討することが望ましい。試薬をDNAチップと共に提供する場合、再現性、精度等に対する試薬の影響について、プロセスの各段階で検証した結果を残すことが望ましい。試薬をDNAチップと共に提供しない場合には、DNAチップ使用者が適切な試薬を選択できるよう、必要な試薬の仕様及び検査用DNAの質を評価するための方法・仕様を技術的に検討する。

A.5.5 試薬の保存性・安全性

各工程の反応に使用される試薬の保管法・輸送法についても検討する必要がある。また各工程で使用される試薬の安全性、及び安全な取り扱いに必要な注意事項を検討することが望まれる。

A.6 ソフトウェア

A.6.1 装置を構成するソフトウェアの概要

装置のソフトウェア構成、その機能、関係性について技術的に検討する。その際、ユーザが直接操作する部分、機器を制御する部分、データの解析を行う部分、データの管理を行う部分等について、わかりやすく解説すること。また、更には、ユーザが操作ミスをした場合の動作、機器に異常が発生した場合の動作、停電発生時・停電復帰時の動作等、正規の操作・動作以外の状況発生時の対応についても検討すること。

A.6.2 遺伝子型判定アルゴリズムの原理と概要

遺伝子型判定アルゴリズムは検出方法（ミスマッチ法、1塩基伸長法、その他）によって大きく異なる。そのため、各々の検出方法に合わせたアルゴリズムの設定が必要であり、以下の内容もそれぞれ分けて考える必要がある。

遺伝子型判定アルゴリズムについて検討する際、遺伝子型判定を行うに当たって設定しているDNAプローブの種類、各プローブに割り当てているデータ数、型判定に用いる測定データの定義、各プローブの測定データから型判定を行うアルゴリズム、判定に必要な基準値の定義とその設定における統計学的根拠、最終的な判定結果とその信頼度を検討することが望ましい。

A.7 データ処理

本装置を用いて取得したデータは、トレーサビリティの観点から、検査日時、検体ID、DNAチップ及び試薬ロット、検査プロトコル並びに測定装置の対応が付けられるよう、データ管理されていることが好ましい。

A.8 品質管理

A.8.1 DNAチップ

保存方法、保存期間、安定性等、DNAチップの品質に関わる基本情報、チップに固定するDNAプローブの品質管理について検討すべきである。また、DNAチップの品質管理に関連し、GMP/QMS（JIS Q 13485）等の製造管理や品質マネジメントシステムにしたがって運営することも検討する

ことが望ましい。

A.8.2 検査装置

装置の校正方法、校正（検査）頻度、校正に用いる標準物質、合格規格、交換部品等、検査装置の品質に関わる基本情報、検査装置の品質管理に関連した GMP/QMS（JIS Q 13485）等の製造管理や品質マネジメントシステムにしたがって運営することを検討することが望ましい。

附属書 B（規定）標準物質

序文

この附属書は、仕様書における有意性の検定に関する評価に用いる標準物質について規定する。

B.1 目的

遺伝子型判定用 DNA チップ開発の各フェーズに応じて外部参照物質に求められる要件を示し、該開発品を用いた SNP 解析データの信頼性を向上させることを目的とする。

B.2 外部参照物質に求められる要件

DNA チップ開発に用いられる外部参照物質には、特性の異なる様々なアレイ技術の精密性評価・正確性評価・結果表示のためのアルゴリズム検討や（一次標準品）、該開発品製造時のトレーサビリティの確認やルーチン検査における精度管理（二次標準物質）にも適用可能な性能が求められる。従って外部参照物質の選定に当たっては以下の方法論的課題を考慮すべきである。

B.2.1 外部参照物質の選定

a) 一次標準品の選定

当該開発品が検出対象とする SNP の両対立遺伝子のホモ型・ヘテロ型を網羅するサンプルによる評価が求められるため、一次標準品には対象 SNP を含む複数のヒトゲノム DNA サンプルを使用することを推奨する。ただし、出現頻度が稀な対立遺伝子のホモ型については必ずしも準備しなくてもよい。

b) 二次標準物質の選定

解析対象の SNP を検出できることが一次標準品を用いた開発の過程で確かめられている該開発品を市販のために製造する場合、トレーサビリティを確認するために二次標準物質を使用する。二次標準物質には対象遺伝子のうち、ヒト染色体遺伝子よりも安定性に優れ、増産が可能であるプラスミド DNA や増幅産物が適用され、該開発品の性能評価が可能な部分の遺伝子配列が含まれていれば良い。全配列長等の仕様は被評価対象開発品の特性に合わせて開発者により決定されて差し支えないが、統一された測定条件（細胞溶解用緩衝液、プロテアーゼ、制限酵素等、抽出試薬に関する品質管理方法及び DNA の標準処理手順マニュアル）が設定されるべきである。

B.2.2 外部参照物質の管理

a) 品質管理

一次標準品は選定時に DNA シークエンシング等の方法によって配列を確認する。一次標準品を細胞培養等によって複製する場合は、複製ロット毎に遺伝子配列の確認を行うことによって相同性を担保する。二次標準物質は大腸菌や遺伝子増幅法による複製を経て使用されるが、複製を行う場合には適切な頻度で遺伝子配列が確認されなければならない。

b) 純度

DNA の合成については、ホスホロアミダイト法等の一般的な方法を行い、目的とした遺伝子配列が合成されていることを質量分析（TOF-MS）や HPLC、電気泳動法によって確認する。

c) 濃度単位

外部参照物質を感度試験に用いる場合には、核酸定量法によって求められた既知濃度（理論値）の標準物質を用いて希釈検体を作製し、検出感度の検定を行う。なお、核酸定量は吸光度法（OD260）によって実施する。

B.2.3 外部参照物質の入手

CDC の Genetic Testing Reference Material Coordination Program（注1）において reference material として確立された細胞株を、国内公的機関、例えば独立行政法人 産業総合研究所が Coriell 医学研究所を通じて入手し、保存及び管理を行い、該開発品の機能評価を受託業務として実施する。なお、ヒトゲノムDNAサンプルの保存中又は培養による後天的変異を監視するための定期的な検査も管理業務に含めるものとする。

（注1） Genetic Testing Reference Material Coordination Program (GeT-RM)は、遺伝子検査における QC、研究、検定試験や測定データの検証に適した参照物質を研究者が利用できるよう、CDC 主導の基に設立された綱領である。

4. まとめと今後の課題

本事業では、合計2回のTS原案作成委員会を開催し、診断用DNAチップの標準化について意見交換を行うとともに、国内外の開発動向に関する情報交換と関連団体の活動の紹介を行ない、バイオチップコンソーシアム（JMAC）を始めとして、バイオインダストリー協会（JBA）、化学技術戦略推進機構（JCII）、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）などの活動状況に関して最新の情報を得た。さらに、これらの情報をもとに、標準化を進める最初のステップとして、標準仕様書（TS）原案の作成を進めた。実質半年間の活動でこれだけの成果を得ることができたのは、年度末の多忙な時期にも関わらずTS原案の作成に多大な時間を割いていただいたTS原案作成委員会委員のお陰である。また、単なる助言にとどまらず、詳細な訂正や形式・前例について指導をいただいた日本規格協会と産総研工業標準部の貢献も大きい。加えて、本事業の事務局スタッフの支援無しには本事業は達成できなかった。ここに謝意を表する。

今後、診断用DNAチップの標準化に関して検討が必要な項目を、以下にあげる。

- (1) 標準プロセスの確立：遺伝子抽出後からDNAチップから生データが出力されるまでの標準プロセスを確立する。データ解析では、ノーマライズ手法などの概念を固める。
- (2) 標準プロセス評価方法の確立：臨床サンプルのサンプリング、血液や組織から遺伝子抽出のプロセスの全プロセスをカバーする評価法を確立する。そのためには、データ解析、および臨床現場での判定レポートを出すためのソフトウェアなどの開発が必要になる。
- (3) 薬事申請までのシミュレーションに基づく標準化プロセスの検討：実用的な遺伝子診断キットを想定し、疾患患者を対象にした臨床研究に使用でき、体外診断薬としてDNAチップを薬事審査まで持っていく過程をシミュレートする。

以上の項目について、関連企業団体などと連携して国際規格案を作成し、TC212（臨床検査及び体外診断検査システム）へ提案できる内容を詰めることが次の段階として必要である。

また、昨年度の報告書にあるように、遺伝子型判定用DNAチップに関連する動きはガイドラインや薬事申請などの面で先行しているが、遺伝子発現プロファイリングを基礎としたDNAチップについても、すでに米国では認可されており、診断用DNAチップも新しい段階へと進みつつある。FDAはすでにDNAチップ（及びRT-PCR）を利用した乳癌の転移リスク判定法に関してガイダンスを発表しており、今後、このタイプのDNAチップについてガイドラインの策定と標準化が必要になると考えられる。

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医療機器ガイドライン策定対象分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループを設置し、技術調査の実施、ガイドライン策定のための問題点の抽出、ガイドラインにおいて規定すべき内容の実証試験などを実施した。

1. ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

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。「ナビゲーション医療（手術ロボット）」に関する定義を行い、同医療分野における共通事項として、機械、電気および生物学的な安全性や安定性、耐久性、洗浄・滅菌、EMC、ソフトウェアの品質管理、性能試験などに関して前臨床研究までの範囲で評価項目を検討した。他方、具体的な課題として、「骨折整復支援システム」と「脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム」に関してガイドラインを提案した。

2. 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）

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。また、企業委員を中心に2つのタスクフォース（TF）を設置した。

人工骨・骨補填材及び人工股関節の評価に有用な規格・基準に関して調査を実施し、体系的に整理した。さらに、関連する臨床論文について調査、収集及び解析を実施し、約140件の論文を抽出した。これらの広範囲な調査結果を総合的に判断して、人工骨・骨補填材の試験項目、構成部品毎に、次世代（高機能）人工股関節の開発で必要な試験項目、試験方法、推奨事項を検討した。

また、提案するガイドラインにおいて規定すべき人工股関節の強度試験、摺動部の耐久性試験を実施し、試験項目及び推奨項目に反映させた。

以上の結果、「ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン」および「次世代（高機能）人工股関節開発ガイドライン」の2件を提案した。

3. 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・細胞培養システムの専門家、及び細胞材料の開発企業関係者を委員とする開発WGを設置した。再生医療を推進するためには、細胞組織を清澄な環境で自動培養する機器が重要であるとの認識で一致し、ヒト細胞培養加工機器に求められる共通の要件やこの機器を取り巻く環境（例えば、細胞供給や医療現場からの要求）について議論を深めた。この結果、ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドラインを提案した。

4. 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）の標準化

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）開発ガイドライン 2007 の制定を踏まえ、医療機器の開発および承認審査に活用できるガイドラインの標準化の方針を検討した。その結果、評価法標準化のために、素材安全性、デバイス生体適合性、動物実験、耐久性試験であるが、既存の標準が存在しない信頼性（耐久性）評価試験法が、国際的な争点でもあり、J I S 化にふさわしいと考えられるとの結論を得た。

他方、現在、国際的には人工心臓について、I S O の能動的埋込機器のドラフトおよび米国臨床試験学会連合(NCTI)の Recommendation のドラフトが執筆されている段階であり、二極化しているところへ、さらにJ I S-T S 案が出ると矛盾が生じないとも限らず（耐久試験期間など）、企業に混乱を招く恐れがあることから、I S O にガイドライン案を反映させる努力を行い、そのI S O や部分詳細板としての米国 NCTI Recommendation の動向を把握してからJ I S 化を推進する方針とした。

5. テーラーメイド医療用診断機器分野（DNAチップ）の標準化

本年度は、診断用DNAチップの標準化に向けて検討した。

本委員会の委員には、昨年度のDNAチップ開発ガイドラインワーキンググループにバイオチップコンソーシアム（J M A C）を始めとして、バイオインダストリー協会（J B A）、化学技術戦略推進機構（J C I I）、日本臨床検査標準協議会（J C C L S）を加えた。

本委員会において、J I S-T S（標準仕様書）に関して議論し、標準化の必要性和規定すべき内容に関して指針としてまとめ、今後においてJ I S などの標準化を推進すべきであることを提言した。

あとがき

医療機器の臨床導入のためには、円滑な機器の開発、迅速な薬事審査、市販後の安全維持の3者を総括的に検討すべきである。これにより、関連する産業の発展、国際競争力の強化、安心・安全な機器の利用、国民のQOLの向上に大きく寄与する。円滑な機器の開発と迅速な薬事審査などのためには医療機器ガイドラインが有益である、これを策定することが求められ、本事業が開始された。

平成19年度は3課題(ナビゲーション医療、体内埋め込み型材料、再生医療)に関して開発WG(ワーキンググループ)を設置し、審査WGと連携して開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面から検討した。この結果、6件の開発ガイドライン(「ナビゲーション医療分野(ナビゲーション医療分野共通部分)」、「ナビゲーション医療分野(骨折整復支援システム)」、「ナビゲーション医療分野(脳腫瘍焼灼レーザーシステム)」、「体内埋め込み型材料分野(次世代(高機能)人工股関節)」、「体内埋め込み型材料分野(ハイブリッド型人工骨・骨補填材)」、「再生医療分野(ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン)」を提案するに至った。

他方、薬事審査の過程では機器の性能、安全性、製造プロセスなどが評価される。これらにおいて有益となる標準化に関しても議論を展開した。今年度は平成18年度にガイドラインを提案した人工心臓とDNAチップを対象とし、委員会を構成して適切な評価方法や評価のための標準物質などに関して議論した。この結果、「普及活動(標準化に向けての検討)」として提言した。

合同検討会委員および開発WG委員はもとより、審査WG委員、経済産業省および厚生労働省の関係各位、日本規格協会、関連する工業会および学会の関係者の方々には多くのご支援と情報提供、有益な助言を頂いた。実務委員会を代表して心から感謝申し上げます。

平成20年3月31日

医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
本間 一弘

この報告書は、平成19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19年度 戦略的技術開発委託費
医療機器開発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