

平成18年度
医療機器開発ガイドライン策定事業

事業報告書

平成19年3月

独立行政法人
産業技術総合研究所

平成18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19年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

序

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

新しい医療機器が製品として医療現場で使われていくためには、医療機器の技術シーズ開発だけでなく、医療機器の性能をどのようにして評価するのか、医療機器の耐久性や安全性の評価をどのようにするのかといった客観的な評価法及び指標を確立することが不可欠である。これによって、研究開発の指針と事業の経済見通しを明確化できるとともに、安心して製品を世に送り出すことが可能となる。

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 年度には初めて、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」の合同検討会が開催され、そこでガイドライン検討対象 5 分野が選定されたことは、歴史的事業といっても過言ではない。

(独)産業技術総合研究所では、経済産業省より平成 18 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、分野ごとに課題担当者を定めて、関連の医学系・工学系学会及び関連企業の専門家を中心とした開発ワーキンググループを組織し、医療機器開発における評価指標ガイドライン作成のための問題点の抽出と討議を行った。海外視察を含め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を実施し、評価法実証試験も実施することにより、多くの成果を得ることができた。

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

最後に、これらの成果は、各開発WG委員のご尽力に寄るところが大であり、ここに感謝申し上げます。

平成 19 年 3 月

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

目 次

I. 事業目的	1
II. 事業の背景	3
III. 事業内容	5
IV. 実施体制	7
V. 事業成果（ガイドライン案等）	11
V-1 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）	12
V-2 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）	28
V-3 体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）	45
V-4 再生医療分野（細胞シート）	58
V-5 テーラーメイド医療用診断機器分野（DNAチップ）	72
VI. 事業の評価と今後への課題	92

I. 事業目的

我が国の医療機器産業はここ10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、経済産業省では医療機器開発ガイドライン評価検討委員会を開催し、開発の迅速化に資するため開発ガイドラインを策定することになった。また薬事審査の迅速化に資するため、厚生労働省に設置した次世代医療機器評価指標検討会との合同検討会を開催し、情報交換を進めてきた。

合同検討会の日程及び主たる議題は、以下のとおりである。

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

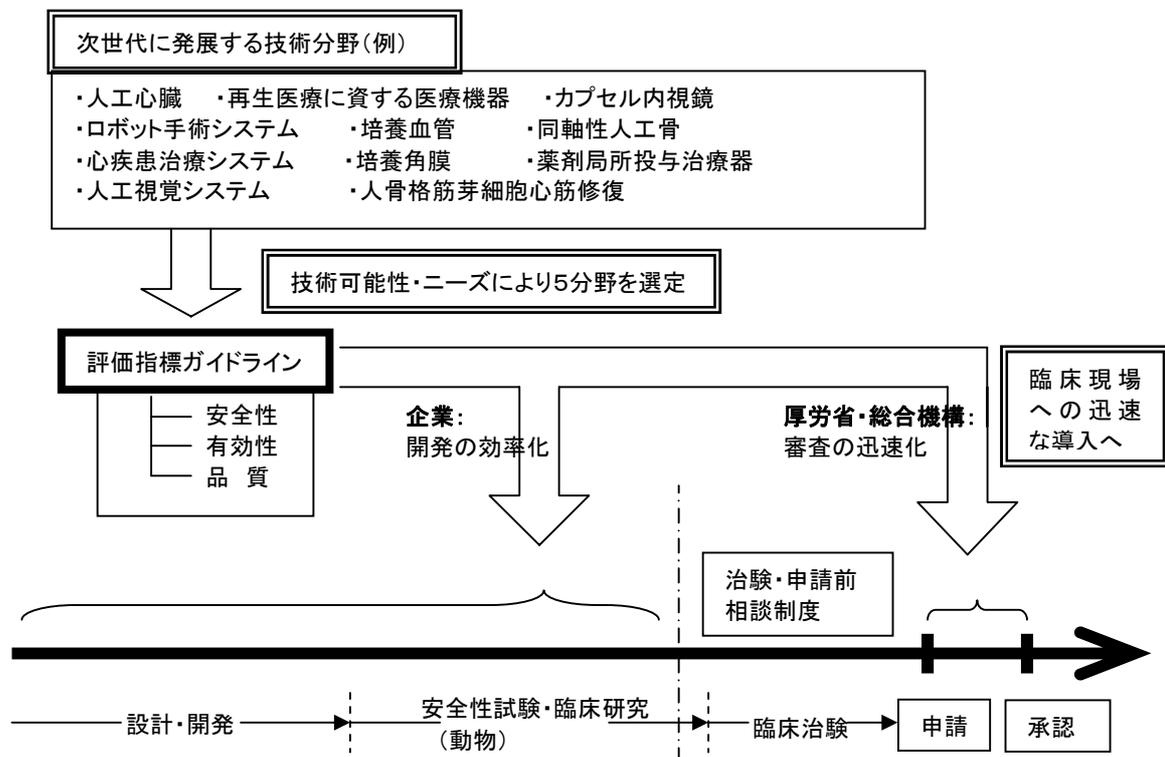
- ・各WGでの検討状況報告について
- ・今後の進め方について

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

- ・ ナビゲーション医療
- ・ 体内埋め込み型材料
- ・ 体内埋め込み型能動型機器
- ・ 再生医療
- ・ テーラーメイド医療用診断機器

を取り上げ、そのための調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援・実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち非臨床試験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



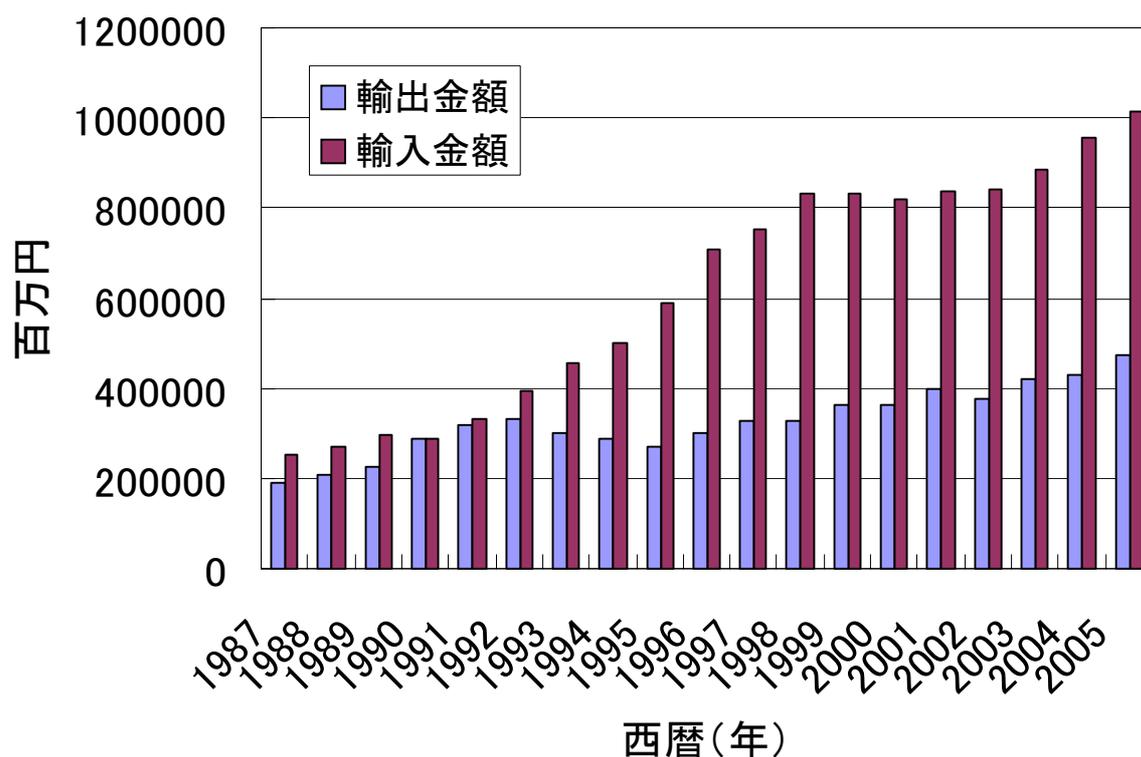
注) 総合機構: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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10年来、輸入超過が続いているが、我が国の極めて高い工業生産技術やIT機器生産技術から見て、その原因は高度医療機器の技術開発力や生産力が低いことではないことは明らかであろう。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から10年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも世代の古いものしか使われておらず新規開発品の導入が遅れている。

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

医療機器の輸出入額
(薬事工業生産動態統計より)



また、我が国での医療機器製品の価値評価（アセスメント）が、研究開発から臨床応用まで一貫して、体系的に行われていないことも一因である。近年、外国製品に押され気味の医療産業の振興策に関わる議論が始まっており、ここで医療機器の適正評価の仕組みの検討を行うことは大きな意義がある。研究開発の中心となる前臨床試験の円滑な推進、及び製品化に関わる支援を目的に、リ

スクとベネフィットの議論などを含め、医療機器の評価プロセスについて、関係者間で共通認識をもつ仕組みを構築することが必要である。本支援事業により、医療機器開発に関わるガイドラインが策定され、それが普及することにより、研究開発から薬事承認に至るプロセスを明確化する一助となれば、供給者のリスク低減や新たなビジネスチャンスの拡大が期待される。

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

Ⅲ. 事業内容

経済産業省に設置された「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と、厚生労働省に設置された「次世代医療機器評価指標検討会」との第4回合同検討会において、評価指標ガイドラインを作成する分野として、下表の5分野が選定された。本事業においては、これら各分野における評価指標ガイドライン作成のための各種調査及び専門家による検討を行い、その成果を報告書にまとめた。

評価指標ガイドライン策定分野

	ガイドライン策定対象分野	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

(1) ワーキンググループ及び実務委員会の設置

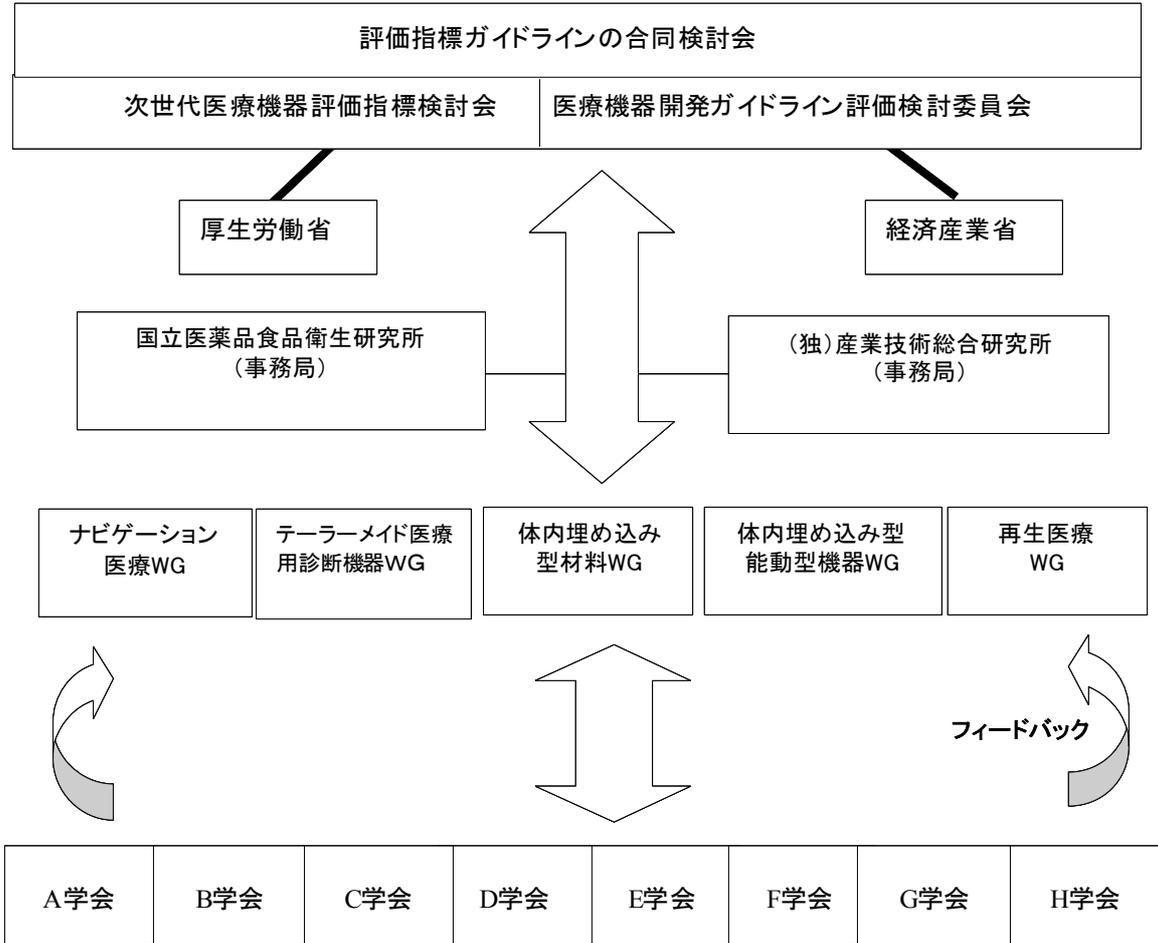
採択された分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、評価指標ガイドライン作成のための問題点の抽出、検討体制の整備を行った。

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、厚生労働省や経済産業省等との調整を行った。

(2) 評価指標ガイドライン検討分野における調査及び実証試験等

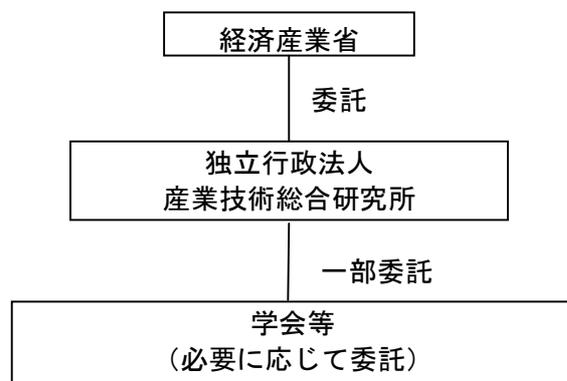
ナビゲーション医療分野及びテーラーメイド医療用診断機器分野等における動向調査を行い、また体内埋め込み型能動型機器分野等における実証試験を実施し、評価指標の議論に反映させた。

医療機器評価指標ガイドライン策定事業の進め方

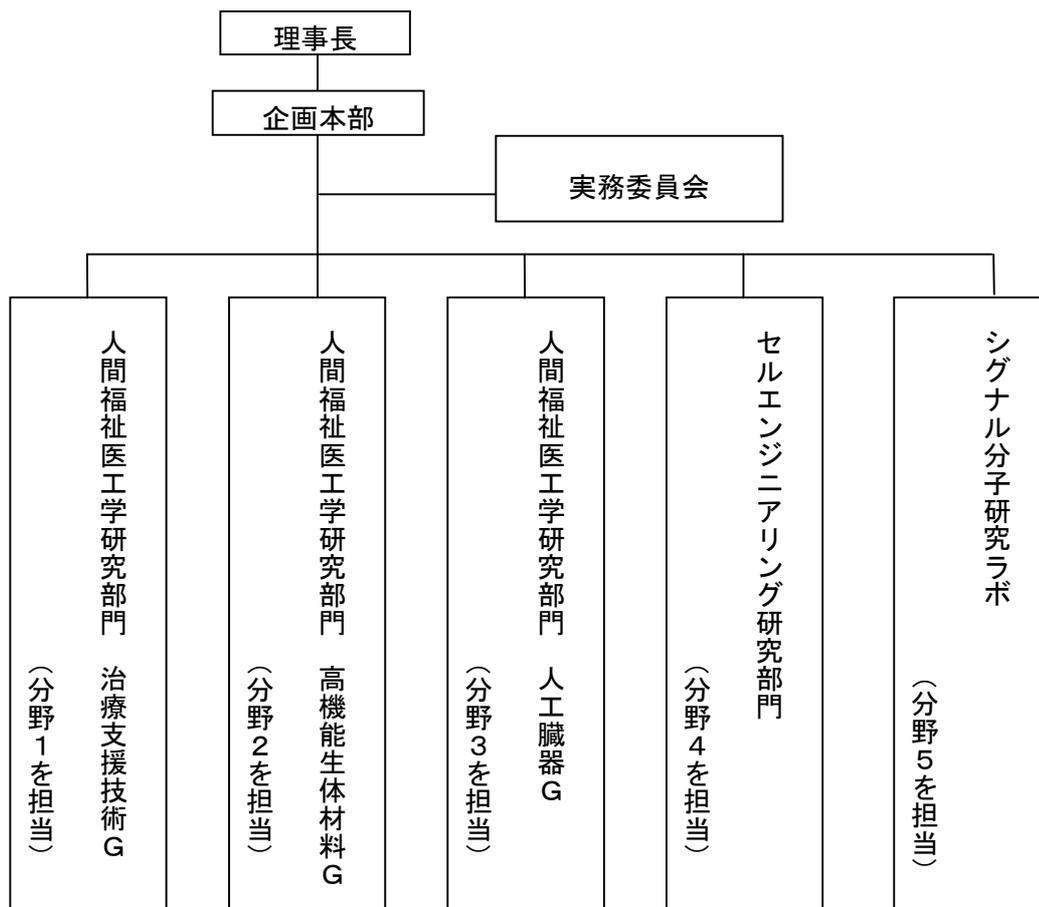


IV. 実施体制

(1) 研究体制スキーム



(2) 法人内体制スキーム



(3) 設置したワーキンググループ (WG)

- 分野1 ナビゲーション医療 (手術ロボット) 開発WG
- 分野2 体内埋め込み型材料 (生体親和性インプラント) 開発WG
- 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) 開発WG
- 分野4 再生医療 (細胞シート) 開発WG
- 分野5 テーラーメイド医療用診断機器 (DNA チップ) 開発WG

(4) 開発WG委員名簿 (※は座長、五十音順、敬称略)

1. ナビゲーション医療 (手術ロボット) 開発WG

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	日本生体医工学会代表
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	日本コンピュータ外科学会代表
菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 助教授	日本整形外科学会代表
勝呂 徹	東邦大学医学部整形外科学教室 教授	日本整形外科学会代表
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	METIS 推薦
※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	日本コンピュータ外科学会代表
友田 幸一	金沢医科大学感覚機能病態学耳鼻咽喉科 教授	日本耳鼻咽喉科学会代表
中澤 東治	THK(株) MRCセンター 所長	
古川 俊治	慶應義塾大学法科大学院 医学部外科 助教授	日本内視鏡外科学会代表
渡辺 英寿	自治医科大学脳神経外科 教授	日本脳神経外科学会代表
渡部 滋	(株)日立メディコ MRI システム本部 システム設計部 部長	

開発WG事務局

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

2. 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント) 開発WG

飯田 寛和	関西医科大学 整形外科学講座主任教授 日本メディカルマテリアル(株)	日本整形外科学会推薦
上野 勝	研究開発統括部研究部長 ナカシマプロペラ(株)	
藏本 孝一	メディカル事業部部長	MITES推薦
高取 吉雄	東京大学 医学部整形外科学助教授 京都大学大学院 医学研究科感覚運動系	日本人工関節学会推薦
※中村 孝志	外科学講座 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 九州大学大学院 工学研究院知能機械シス	日本バイオマテリアル学会推薦
村上 輝夫	テム部門 材料・生体機能学講座教授 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科	日本臨床バイオメカニクス学会推薦
安永 裕司	人工関節・生体材料学講座教授	日本整形外科学会推薦
龍 順之助	日本大学 医学部整形外科学講座主任教授	日本人工関節学会推薦

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

3. 体内埋め込み型能動型機器(高機能人工心臓システム) 開発WG

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

開発WG事務局

山根 隆志 (独) 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 主幹研究員

4. 再生医療（細胞シート）開発WG

明石 満	大阪大学大学院 工学研究科 教授
※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
稲見 雅晴	株式会社ビーシーエス 代表取締役社長 (METIS 推薦)
牛田 多加志	東京大学大学院 医学系研究科 教授
許 俊鋭	埼玉医科大学病院 心臓血管外科 教授
小林 英司	自治医科大学 分子病態治療研究センター 教授
米田 正始	京都大学医学部 心臓血管外科 教授
増田 彰	株式会社セルシード プロジェクト管理部 部長
大和 雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教授

開発WG事務局

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

5. テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）開発WG

油谷 浩幸	東京大学 先端科学技術研究センター 教授
楠岡 英雄	独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 副院長 (生体医工学会推薦)
桑 克彦	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 助教授
源間 信弘	株式会社東芝 研究開発センター 技監
佐藤 幸	第一化学薬品(株) 研究開発統括部国際開発部 企画開発グループ長
※林 慎一	東北大学医学部 保健学科分子検査学分野 教授
山藤 清隆	財団法人かずさDNA研究所 新事業開発委員

開発WG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

V. 事業成果（ガイドライン案等）

開発WG会議開催日

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18年 9月 7日（木）
第2回開発WG会議	平成18年12月20日（水）
第3回開発WG会議	平成19年 1月17日（水）
第4回開発WG会議	平成19年 3月 9日（金）

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18年 6月 6日（火）
第2回開発WG会議	平成18年10月24日（火）
第3回開発WG会議	平成19年 2月26日（月）

3. 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回開発WG会議	平成18年 7月 5日（水）
第2回開発WG会議	平成18年11月 8日（水）
第3回開発WG会議	平成18年12月25日（月）
第4回開発WG会議	平成19年 2月23日（金）

4. 再生医療分野（細胞シート）

第1回開発WG会議	平成18年11月28日（火）
第2回開発WG会議	平成19年 1月30日（火）
第3回開発WG会議	平成19年 2月20日（火）

5. テーラーメイド医療用診断機器分野（DNAチップ）

第1回開発WG会議	平成18年10月30日（月）
第2回開発WG会議	平成18年11月29日（水）
第3回開発WG会議	平成19年 1月18日（木）
第4回開発WG会議	平成19年 2月28日（水）

以下、分野別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）

V-1-1 当該技術分野の概要

平成 17 年度ナビゲーション医療分野開発 WG 報告書[1]において、ナビゲーション医療を「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」と定義し、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」と定義した。

この定義は、以下の意見を反映するものとして考案された[1]：

- 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いった言葉に縛られることなく、広い範囲をカバーするものとして理解すべきである。

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 及び 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。このうち、既に実用化している KPT（近視補正治療）装置などはガイドライン検討対象としない。

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。

実用化事例技術マップ及び開発事例技術マップの例を、図 1 及び図 2 に示す[1]。

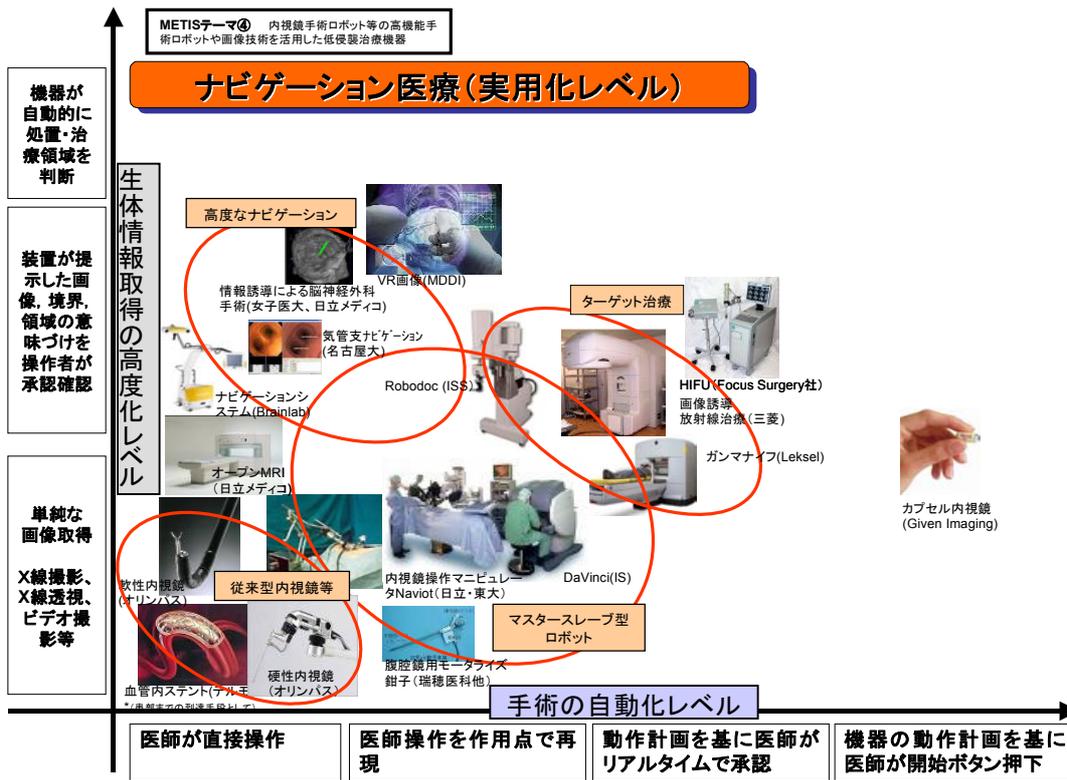


図1 ナビゲーション医療の技術マップ（実用化技術事例）

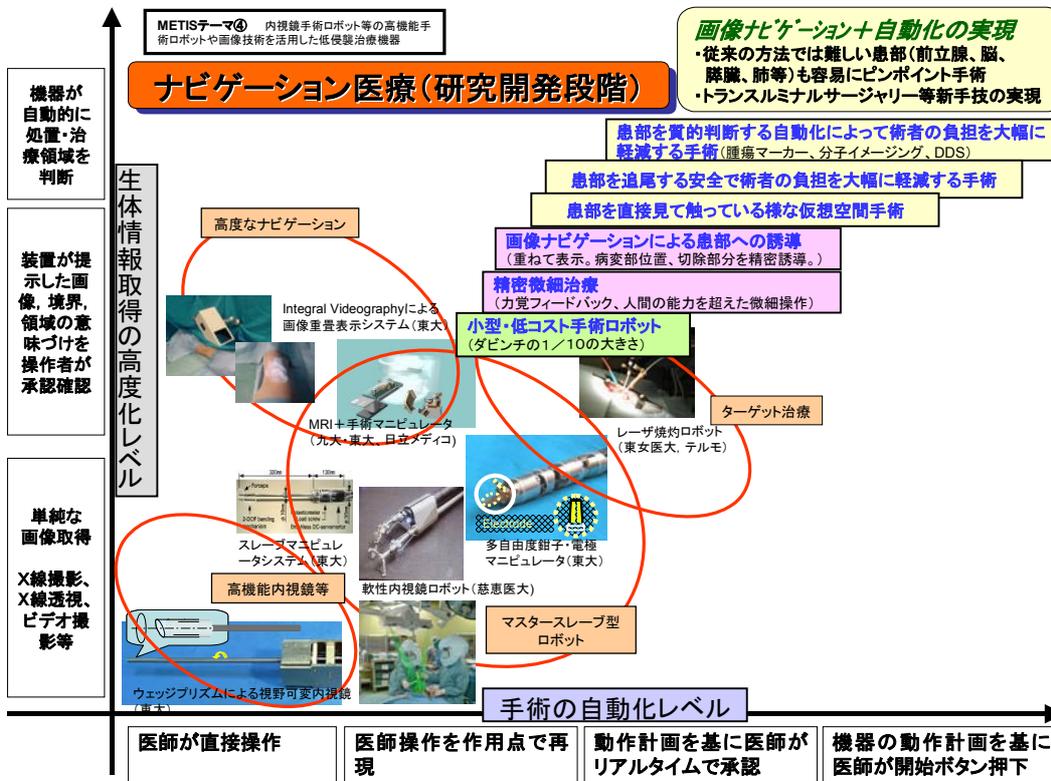


図2 ナビゲーション医療の技術マップ（研究開発事例）

注 図1、2は平成17年度開発WG報告書[1]からの引用であり、ナビゲーションロボット審査分類マトリクスへのマッピングに関しては平成18年度審査WG報告書を参照のこと。

骨折整復支援ロボットシステム

ナビゲーション医療開発 WG では、平成 17 年度より「骨折整復支援ロボットシステム」を題材としてガイドラインの検討を進めてきた。

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。

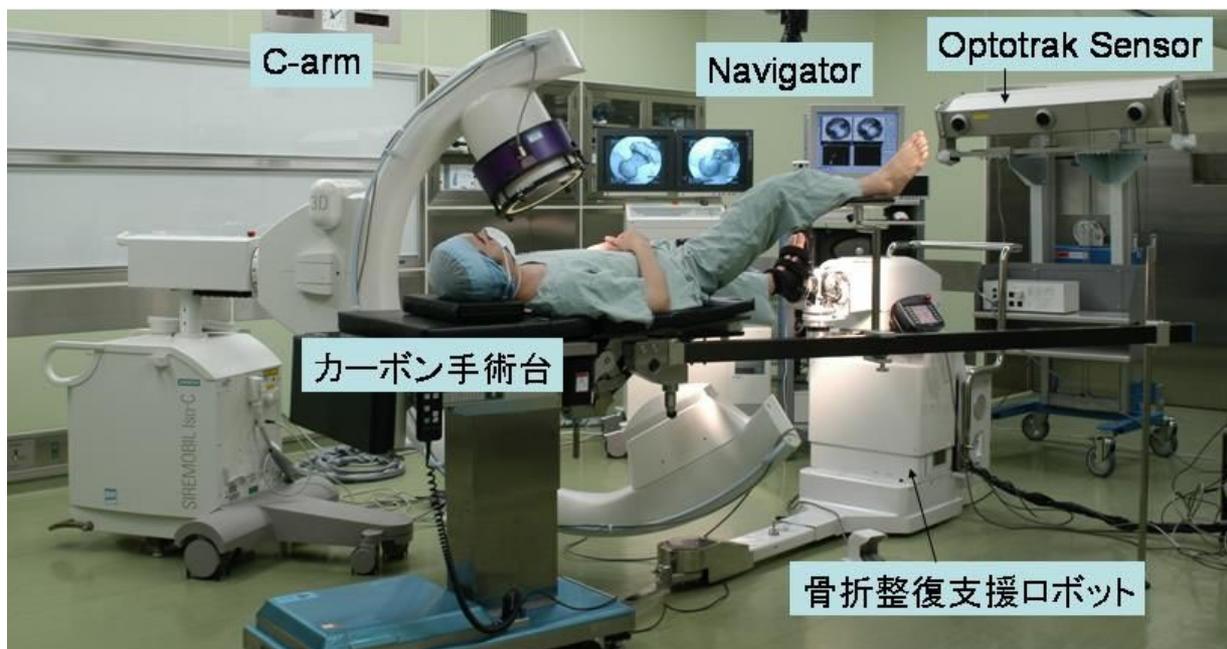


図3 骨折整復支援ロボットシステムの概観。 X 線透過性カーボンファイバー製手術牽引台、画像誘導システム (Navigator)、骨折整復支援ロボットからなる。画像誘導システム部では、術中画像撮影装置 (Siemens 社製 Siremobil Iso-C 3D) の撮影位置／角度を三次元位置計測装置 (Northern Digital 社製 Optotrak) により計測する。Optotrak により手術室内で LED のついた画像撮影装置は常に撮像部位が計測されるため、手術室三次元空間内において術中 X 線画像の位置／角度が位置決めされ、X 線画像に投影された患者の骨格の位置決めが可能になる。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ェア制御に加えてメカニカルな制御による安全機構を備えている。

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システムの開発が考案された。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)である。

骨折整復支援ロボットの安全設計は、それを使用する医療従事者に対するものと患者に対するものに分けて検討されている。

まず、手術室への搬入において、病院のエレベータに乗れる重量とサイズで、基本的にはC-arm型X線透視装置のように一人で移動させることができる条件を設定した。また、病院手術室での床の耐用重量内になるような設置面積を設定した。また、一般的な医療機器の電氣的安全設計を適応した。ロボットの動作速度を小さくして、操作中の医療従事者が予期できない自動動作でも、衝突などで傷害が発生しないようにした。

患者に対する安全設計として、ロボット本体は直接手術野に接しないため滅菌できる機構は必要ないと判断したが、外面は清拭洗浄できるパネルで覆う設計とした。また、術者が触る可能性のある先端部は清潔域とし、使い捨てのドレープで覆う仕様にした。

骨折整復操作において、患者下肢が脱落する事故や過剰な力で患者の下肢に傷害が発生するリスクを評価し、対策を行った。患者の足部との接続は、従来の骨折牽引手術台とまったく同じブーツを使用している。従って、骨折牽引手術台に下肢が保持完了するまでは、従来法と同程度の安全性である。この初期位置に患者下肢を保持移動する間は、医師が患者足部を手で保持して移動させようと力を入れると、ロボットのセンサが感知し、その方向にロボットアーム先端のブーツが医師の手の力加減で移動できる受動移動モードを備えさせた。この受動移動モードは、医師がフットペダル操作で入力中のみ動作が可能で、患者の下肢の自重や動作ではロボットが動かないようになっている。本来、患者は麻酔下で手術を受けるが、自発運動が起こりうることを想定している。

骨折整復操作で、医師のボタン操作による電動手術台式の整復操作の場合でも、自動整復操作の場合でも、カトルクセンサに入る患者下肢からの反力の閾値設定を行い、過大な牽引力や回旋トルクが発生しない制御を行う。ロボットの動作速度が低速であるので、医師が画像や実際の患者の下肢の状況を見ながら、異常時に停止ボタンで操作停止をいつでも行うことができる。また、過剰な牽引力や回旋トルクにより、ロボットアームのソケットがはずれるようになっている(落下はしない構造)。

以上述べたように、ソフトウェア、停止ボタン、メカニカルソケットの3重の安全設計を行っている。

V-1-2 ガイドライン作成の意義

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

期待するガイドライン

このような状況の中、魅力ある医療機器開発環境の実現を目的として、医療機器開発に関わるガイドラインを作成する動きが医療機器業界や関連学会で始まっている。提示されるガイドラインには、基準や評価指標等の最低限必要な事項のマトリクスを明確に示すこと、ガイドラインの修正・変更が容易であることが期待される。特に、医療機器の現場での使われ方や技術の成熟度などを考慮してガイドラインを変更し、現在予見出来ない技術の進歩に対する適応性を留保する必要がある。また、リスク管理については、「その時代に考えうるベストを尽くした上で発生した予見不可能な事象は許容する」といった考え方で、無限責任を回避する方法の考慮が重要である。

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) 注力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) 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。
- (d) 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。

V-1-3 平成 18 年度検討結果「ナビゲーション医療開発ガイドラインの考え方」

(1) 目的

「ナビゲーション医療開発ガイドラインの考え方」（以下、本案）は、ナビゲーション医療分野の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。

【解説】

本案では特に、基本設計段階から行うべきリスク解析及びその対策の基本的な考え方と、被験者試験を行う前に済ませておくべき評価項目の考え方について、段階に応じて記述している。本案に沿って資料収集、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、本案は、現時点で考えられる国際的な整合性も満たしている。

本案は、万能の正解を示すものではなく、原則的な考え方とその応用のやり方、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。本案の対象とする分野は広い工学技術及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及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。

本案は、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。しかし、本案に沿って開発を行えば、被験者試験を行うために必要な倫理審査委員会(IRB)における審査のために必要な評価項目の洗い出しやデータ収集に役に立つものである。

(2) 想定する利用者

本案は、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及び大学専門課程以上の学生、大学や医療機関において被験者試験を行うための審査を行う倫理審査委員会関係者を想定する利用者とする。

【解説】

本案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。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。倫理審査の担当者にとっては、倫理性審査の前提となる技術の水準の判断に、本案を活用されることを期待する。

(3) 適用される医療機器

「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。

(4) 定義

- ・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[1]

- ・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[1、 2]。

注： 本案の適用範囲については、(3) を参照。

(5) ナビゲーション医療分野の基本的考え方

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

遅くとも臨床研究に供する試作機を開発する段階以降において、当該機器のリスクマネジメントを実施することが望ましい。リスクマネジメントには ISO14971:2000 (=JIS T14971:2003)を参考とすることができる。

【解説】

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。

手術用機器に関する製造業者と使用者間の責任分限の基本的な考え方は、以下の通りである。

- A. 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。
- B. 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。
- C. 手術担当医師が適正に使用したかの問題
医療機器企業から、指示・警告が適切になされているにもかかわらず手術担当医師の不適正な使用により有害事象が生じた場合には、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、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るなど、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[1]。

なお、ISO/IEC Guide51 を頂点とする安全性に関する国際規格では、合理的に予見可能な「誤使用」に対処する責任はまず製造業者にあるとする（具体例としては、ISO12100-1:2003（=JIS B9700-1:2004）5.1.5 節）。その上で、Guide63 を頂点とする医療機器に関する安全性に関する考え方と ISO14971:2000（=JIS T14971:2003）による医療機器リスクマネジメントでは、現実的なリスクコントロールが不可能で、かつ医学的効用がリスクを上回ると判断される場合のみ、残留リスクに関連する情報を添付文書などで提供することを条件として認めている。

（6）医師による試作品の臨床試験・被験者試験における要求緩和

・製品と研究段階の相違

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及び注意深く行うべき事項が存在する。

1. 設計管理を行なう。これは、米 IDE の要求でもある。
2. 試作品に短期間の製品寿命を設定すること、ないしは定期的なメンテナンスを設定することで、長期耐久性及び長期安定性に関する評価を免除するか短縮した期間内の試験で評価可能とする。
3. 代替治療法への切り替え（コンバージョン）条件を課し、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。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。

【解説】

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確認する作業である。

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ない。

革新的な精密手術用機器を実用化するには、治験に値する水準の試作機に至る前の段階で臨床現

場にて試用して、そのフィードバックをかけることが、最も効率的で迅速な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、要求緩和をはからない限り、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。

・ 治験・臨床試験・被験者試験

臨床試験、被験者実験を実施するに当たっては、以下の規則あるいはガイダンスを参考にするべきである。

全てに共通：

- 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」
この他にも医薬品、生物由来物質を利用する場合などで遵守すべき規則が存在する。

治験以外の臨床研究

- H16/12/28 厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（研究倫理に関してはこの他の倫理規範も存在する）

被験者実験

- Federated societies of the International Ergonomics Association (IEA)；“Code of Conduct for Ergonomists”（2006/07）

【解説】

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と、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実験を要することがある。臨床試験は医療機器のコンセプト、有効性や安全性を検証するために行うものであり、

- (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つて、(1)に該当しない物

に分類できる。被験者実験には、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。

治験については、薬事法で信頼性、倫理性、科学性の担保のための基準を設けている。治験以外の臨床研究の目的で未承認医療機器を交付することに関しては、現行の薬事法下で適切に取り扱われる必要がある。METIS 医療テクノロジー推進会議の共通課題検討委員会では、この問題を含めて臨床研究の停滞を打開するための方策を提案している[3]。世界的には手術機器の場合にはこのプロセスで素早く改良を行うことで開発サイクルを早くすることで競争力を生み出していることから、我が国でこの方法が採れないことは競争力の減失につながる。患者を被験者としなない試験であれば、医療機関以外の場所で実施可能であるので薬事法の規制を受けないほか、治験の目的をより具体的に絞ることができるので必要な症例数などを減らすことも可能となるので、これを活用することで、迅速に開発を進めることができる。

(7) 個別リスクマネジメント項目

(7.1) 電氣的安全性

精密手術用機器の電氣的安全性に関しては、JIS T0601-1、JIS T0601-1-1、JIS T0601-1-2 に適合する必要がある。

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可能性がないか、検討すること。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。

【解説】

医療機器の電氣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、注意すべきである。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ておくべきである。

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べきである。

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は、IEC 60601-2-46 (Particular requirements for the safety of operating tables) 36.101 項が参考になる。
- 除細動器への耐性の確認方法は、JIS T0601-1-2 の相当する項目が参考になる。

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。

(7.2) 機械的安全性

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) を参考に設計を行うことができる。但し、次に述べる点に留意する必要がある。

ISO10218-1:2006 が最も確実な保護方策とする、「安全防護物 (柵及びセンサなど) 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及び保護方策を検討すること。この保護方策に関係する単一故障が危険側に遷移することは許容できない。

「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り、その発生確率を実証的に検証することが望ましい。

【解説】

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」[3]などが参考になる。

工学的には、ISO10218-1:2006 の要求する安全対策をまず検討すべきである。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（柵及びセンサなど）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は合理的な保護方策とならない。隔離に代わる本質安全設計及び保護方策を検討する。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、非常時にはアクチュエータを緊急停止させること： 「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、緊急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（緊急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？）、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慎重に検討しなければならない。

(7.3) 非常停止

非常停止、保護停止及びこれらの状態からの復帰に関しては、ISO10218-1 と、これが引用する ISO13850、IEC60204 に適合すること。

(7.4) 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、設計段階から検討を行うこと。

【解説】

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。

安定性及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事もありうる。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。

(7.5) 洗浄・滅菌性

開発しようとする精密手術用機器が、滅菌状態の患部に接触する可能性があるかどうか、検討すること。

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。

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。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。

【解説】

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ので、初期段階から設計目標に含めておくべきである。

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ので、現場を知る人にアドバイスをもらう必要がある。

(7.6) 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 “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を推奨する。

【解説】

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の管理に他ならず、米国ではFDA ガイダンスにより規制されている。これらを総合した IEC62304 を開発段階から導入することを推奨する。なお将来的には薬事法上の要求事項となる可能性がある。

V-1-4 ガイドライン検討過程

(1) ナビゲーション医療分野における機械的安全の考え方

機械安全に関しては、主として製品安全、労働安全の考え方から派生した国際 A 規格 ISO12100 にその考え方が示されている。その下の B 規格、C 規格が制定され、このうち産業環境で使われるロボットに関しては、ISO10218-1:2006 が制定されている。

同規格は、産業環境以外で使用されるロボットは対象としていない。現在、ISO/TC184/SC2 において、サービスロボット、医療用のロボット機器を含めて拡張のための議論が行われている。

ISO10218-1:2006 の定める産業環境のロボットでは、

1. ISO12100 の安全体系は、「予見可能なハザードには設計者の責任で対策すること」の発想で構築されている[4]。
2. 安全防護物（柵及びセンサなど）で、作業者とロボットを隔離すること、
3. 異常時・非常時にはアクチュエータを緊急停止させることを、安全確保の前提としている。

このため、緊急時であってもアクチュエータが確実に停止した後でなければ、作業者は安全防護物の内側に入ることができない。

ナビゲーション医療分野では、次の点が産業環境のロボットと大きく異なる：

1. ISO14971 では、予見可能なハザードに対する現実的対策が困難な場合であっても、医学的効用がリスクを上回っていれば認められる。
2. 安全防護物の内部に患者とロボットが共存しなければならない。機器が患者に接触するか、近接することが機器の本質的な使用目的であり、分離は不可能である。
3. 「止まらずに動き続けねばならない」動作モードがありうる。

このため、ISO10218-1 をそのまま適用することはできない。上記 2. 及び 3. の特徴は、医療用のロボット機器以外の、いわゆる人間共存型ロボットにも当てはまる。この点は以前から認識されており、日本ロボット工業会を中心として調査研究が行われている[3、5、6]。これらを集約して、経済産業省では「次世代ロボット安全性確保ガイドライン」を策定する検討委員会を平成 18 年 12 月に発足させている（平成 19 年 4 月公表予定）。なお、同ガイドラインでは医療機器に該当するロボットは対象としない方向で検討されている。

さらに、労働安全衛生法の定義する「産業用ロボット」の定義が広すぎて、文言通りの解釈では多くの医療用のロボット機器がこれに該当する可能性があることが指摘されている。その規制に従うと、ロボットを防護柵などで覆って作業員（医師など医療スタッフ）から隔離しなければ、患者はロボットと共に防護柵の向うに居ることとなり、患者の安全を確保することはできず、この状態は許容することができない。

本案では、患者に最大限のベネフィットをもたらす、かつ作業員の安全を確保するための考え方を示すこととなった。ISO12100、ISO10218-1、ISO14971 をはじめとする ISO 諸規格、薬事法、労働安全衛生法、「次世代ロボット安全性確保ガイドライン」及び日本ロボット工業会の調査研究をはじめとする人間共存ロボットの安全性に関する産官学の取り組みを参考に、ナビゲーション医

療にふさわしい保護方策の考え方を検討した。

(2) 手術ナビゲーションの臨床での使用実態に関するアンケート

ナビゲーション医療の中で既に実用化している手術ナビゲーションシステムがある。手術ナビゲーションシステムに関しては、位置あわせの方法などによりその精度や要する時間が左右されることが知られている反面、これらのノウハウが医療機関の間で必ずしも共有されていないと指摘されてきた。また、普及が進んでいない。

平成 17 年度報告書では、ナビゲーションシステムのもつ本来の性能としての固有誤差と別に、使用方法などに依存する付帯誤差が存在すること、両者を併せて考察しないとナビゲーションの総合的な性能を論じることができないなどが述べられており、平成 18 年度には精度を維持するためのノウハウその他の臨床現場での使用実態、導入に向けての障壁について、日本コンピュータ外科学会に調査を依頼した。

アンケート調査は、耳鼻咽喉科、整形外科、脳神経外科を中心に、過去 5 年間にナビゲーション医療に関する研究発表を行った臨床科を学会誌、学会大会抄録から抽出して、その医局長宛に回答依頼を送付した（従って、同一の施設の複数の医局長宛に送付したケースがある）。合計 390 通を送付し、164 通の回答を得た。

各科の症例別使用実態については解析を継続しているところであるが、全体として以下の知見を得た。

- 回答者のうちナビゲーションシステムを使用した経験を持つ科の 2/3 は 1 種類の機種しか使用していない。
- 回答者の使用経験のあるナビゲーションシステムの約 8 割が光学式の位置計測装置である。
- 回答者のうち、購入とデモ機試用がほぼ同数である。独自開発も約 1 割あった。（サンプル抽出にこの種の研究開発の発表を行っている機関を選んでいる）
- レジストレーションに要する時間は、5 分以内との回答から 30 分を要するとする回答までまんべんなくあった。（レジストレーションの時間として、どの作業を含めているか、不確実な点がある）
- 滅菌再利用するマーカーの再利用を止める判断は、使用回数によるとする回答が約 5 割であるが、汚れ具合、精度低下、認識率低下などによるとする回答もそれぞれ 10~20%存在した。
- ナビゲーションシステム使用時のトラブルとしては精度低下と、マーカーのずれが多く挙げられた（両者に相関関係、因果関係があるかどうかは今後精査する）。トラブルとしてはシステムフリーズやバグなども挙げられている。
- 精度維持の工夫を自由形式で回答して頂いた結果、マーカーのずれを防ぐ工夫を中心に多くが寄せられた。レジストレーションの時間短縮に結びつく物があるかどうか、今後精査する。
- これらのトラブルの結果、その手術でのナビゲーションの使用を中止したケースもあった。
- ナビゲーションを必要と考える回答者は 8 割に達し、導入或いは継続したいと考える回答者は 3/4 に達した。
- ナビゲーションを阻む要因としては、全回答者の半数が「価格が高い」を挙げていた。この他、

「時間がかかる」「手間がかかる」「保険点数が付かない」「症例数が少ない」「精度が低い」などが挙げられている。

(3) ナビゲーション医療に関する学会合同ワークショップ

ナビゲーション医療は多くの診療科に関係しており、ナビゲーション医療分野開発 WG では、3つの臨床系学会、2つの医工連携型学会から委員を選出頂いて議論を進めてきた。現段階では、臨床科ごとにナビゲーション医療の役割、課題などが異なっている。

そこで、学会の立場からみた本ガイドライン事業に対する意見集約と、学会でのコンセンサスへ向けて、「ナビゲーション医療分野医療機器ガイドラインに関する学会合同検討ワークショップ」

(2007年1月26日(金) KKRホテル東京)を開催した。ワークショップは、日本コンピュータ外科学会が主催し、日本耳鼻咽喉科学会、日本整形外科学会、日本生体医工学会、日本内視鏡外科学会、日本脳神経外科学会の協賛、経済産業省、厚生労働省の後援のもとで開催し、88名の参加者があった。

同ワークショップでは、各臨床科を代表する研究者により、それぞれの科でのナビゲーション医療の現状と今後の期待が語られた。明らかになったことは、科によってナビゲーション医療の普及の度合いが異なることである。整形外科ではナビゲーションシステムが有用であることは既に多くの事例により明らかとなっており、今後は Robodoc などの手術支援ロボットが普及できるかどうか焦点となっている分野がある反面、小児外科のようにナビゲーション医療の有用性と大きな社会的インパクトが期待できるにもかかわらず、これまではごく少数の先鋭的な研究に留まっている分野もある。

ガイドラインを産官学の共有財とするためには、今後は各臨床科におけるナビゲーション医療に対するニーズと現状を踏まえた上で、臨床系医学会との連携を深め、学会でのコンセンサスを築く必要がある。

V-1-5 今後の課題

ナビゲーション医療分野では、参考になる包括的な ISO、IEC、FDA ガイダンス類が存在せず、また分野の概念が広いことが特徴である。そこで、これまでは個別機器のためのガイドラインを検討するよりも、分野全体をカバーする上位概念的なガイドラインの策定を行う必要があった。今後は個別機器レベルでのガイドラインを検討していく必要がある。

ナビゲーション医療分野では、研究開発が活発に行われている一方で、製品化はおろか臨床研究や治験に至る事例も国内ではごく少数である。当面は臨床研究及び治験に応用することを目標として、開発ガイドラインの検討を継続する必要がある。

参考文献

- [1] 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(2006)
- [2] 精密手術用機器の動向と分類, 資料 H17-1-5, (日本コンピュータ外科学会), (2006)
- [3] 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, (日本ロボット工業会), (2003)
- [4] 杉本 旭: 機械にまかせる安全確認型システム, (中災防新書), 中央労働災害防止協会, ISBN: 4-8059-0894-7, (2003).
- [5] 人間共存・協調ロボットの安全性策定に関する調査研究, (日本ロボット工業会), (2006)
- [6] サービスロボットの安全性等に関する標準化フェージビリティスタディ, (日本ロボット工業会), (2006)

V-2 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）

V-2-1 当該技術分野の概要

社会の超高齢化が進行し、加齢変性に伴う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股関節（人工大腿骨頭を含む）が使用され、2001年度には6万件の手術が行われ、さらに、年率約8%で増加している。このように、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。こうした「生活の質」は、人工股関節の性能によって規定される部分が多い。しかしながら、現在使用されている人工股関節には、なお問題点が多く、新材料・新技術等を用いたより性能の優れた人工股関節の開発が待望されている。

一方、人工股関節を経済面からみた場合、ISO ビジネスプランによると、人工股関節を含む整形インプラント分野は、年率5%以上の持続的成長分野である。ISO/ TC150(外科用インプラント)でも、最重点分野に位置づけられている。

このように高性能人工股関節の開発は、医療福祉面、経済面の両面で重要性が高い事業であるが、欧米と比較した場合、我が国での高性能人工股関節の開発は活発とは言い難い。

当該技術分野の代表である人工股関節置換術の概要及び人工股関節製品のイメージを以下に例示する。

人工股関節置換術（失われた股関節機能を再生）



- ・変形性関節症
- ・大腿骨骨折等

人工関節の魅力

- ・寝たきりの解消
- ・関節の疼痛の消滅(無痛性の獲得)

人工股関節製品のイメージ

V-2-2 開発ガイドライン作成の意義

整形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早期の臨床使用が必要となる。また、10年以上の長期臨床成績を予測するためには、臨床試験に頼るよりも、耐久性試験をはじめとする前臨床試験の理論構築と体系化が重要である。

下記の「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」は、有効性と安全性を担保しながら高性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。これを参照することで、性能の優れた人工股関節が、より迅速に国民に供給されることを期待するものである。

V-2-3 平成18年度検討結果「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」

1. 開発ガイドラインの適応範囲

このガイドラインは、各製品の開発コンセプトに基づき、製品の品質、性能、有効性、安全性、既承認品との同等性等を資料化する方法の明確化を目的としている。前臨床試験による評価方法の体系的な整理を行い、開発の各段階において推奨する評価項目を例示した。

2. 開発ガイドラインの対象分野

このガイドラインは、新材料技術と新設計・製造技術を融合させた高性能人工股関節を開発することを想定している。開発のコンセプトとしては、摺動部の摩耗粉の低減、脱臼しにくい構造、応力遮蔽(ストレスシールドリング)等によるゆるみの減少、骨進入(ボーンイングロース)等による長期生物学的固定力の増加、オーダメイド化技術及び東洋人の骨格構造に最適な新製品開発等が挙げられる。

3. 想定される高性能人工股関節

高性能人工股関節の開発イメージを以下に例示する。

3-1. 高潤滑・低摩耗人工股関節

既存の超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)とCo-Cr-Mo合金で得られる性能以上を目指した技術を、以下に例示する。

- (1) 高潤滑機構を有する新材料(ジルコニウム合金等の高耐摩耗性金属材料、高耐久性・低摩耗ポリマー材料、高強度・高靱性セラミックス等)の採用。
- (2) 新表面処理(表面性状の改善、MPC処理、次世代クロスリンク処理等)の採用。
- (3) 骨頭とカップの組み合わせ機構(金属-超高分子量ポリエチレン、セラミックス-ポリエチレン、金属-金属、セラミックス-セラミックス等)の改善。
- (4) 高潤滑構造を有するデザインの採用等。

3-2. 骨との固定を長期間維持するタイプの人工股関節

ポーラス構造+HA コーティング技術等で得られる性能以上を目指した技術を、以下に例示する。

- (1) インプラント用に成分設計された新材料の採用。例えば、高生体適合性金属元素を使用したチタン合金等及び複合材料(CFRP/ PEEK ステム等)等の使用。
- (2) 骨との固定力の高い技術の採用、骨形成促進因子を付与する技術の採用、ストレスシールドを低減する構造及びデザインの採用等。
- (3) 東洋人の骨格構造(髓腔の形状)に最適なステムデザインの採用等。
- (4) 骨切除量の少ない表面置換型等の新デザインの採用等。

3-3. 生体親和性に優れた骨セメント、及び骨誘導能に優れた骨補填材の採用等

4. 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ライナー、金属カップ或いはメタルシェル、スクリュウ等)及び大腿骨部品(骨頭及びステム等)から構成され、以下を満足していることが望ましい。ただし、特殊用途の場合においては、以下を満足しない場合もある。

人工股関節の基本的な事項及び一般的な要求事項に関しては、ISO 21534 及び ISO 21535 を参考にすることとする。JIS、ISO 及び ASTM 規格の順に例示しているが、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てもよい。

4-1. 素材自身の評価

新規部材及び各部材に関して、下記を参考に素材評価を実施することが望ましい。

- (1) 原材料の記載に関しては、事務連絡 医療機器審査 No. 19「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」を参考に記載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。溶出物試験等により、既承認の材料に比べ生体適合性が優れていることが十分に立証できる場合には、生物学的試験を一部省略できる場合がある。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 に例示した素材規格及び表 2 に例示した評価項目を参考に、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 に例示した素材規格値以上であることが望ましい。
- (4) UHMWPE 等のポリマー素材では、分子量、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。類似な素材規格としては、ASTM F648 がある。
酸化指数の測定は、ISO 5834-4 に準拠することとし、類似規格として ASTM F 2102 がある。酸化による化学的及び機械的安定性は、ISO 5834-3 或いは類似規格である ASTM F2003 に準じた加速劣化試験により評価することができる。
- (5) セラミックス素材では、かさ密度、化学組成、組織(結晶構造、析出物、平均結晶粒径等)、

不純物の量、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。セラミックス素材の類似規格として、ASTM F603 及び ASTM F1873 がある。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。セラミックスの硬度は、ISO 6507 及び ASTM E384 に準じて測定するとよい。

- (6) 金属材料素材では、化学組成、不純物の量、金属組織(相の状態、析出物及び介在物の存在形態及び平均結晶粒径等)、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 及び ISO 16429 が参考となる。
- (7) 骨頭用素材としては、表 1 に示した Co-Cr-Mo 合金鍛造材、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、人工大腿骨頭用のパ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。パイポーラカップ用素材では、表 1 に示した 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 に示した Ti 合金等の特性以上が望まれる。
- (9) 人工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。
- (10) 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、セメントステム用素材では、ASTM F799 及び ASTM F1586 等に規定された特性以上の高強度・高剛性な材料の使用が多く、セメントレスステム用素材では、表 1 に例示した Ti 合金等の特性以上を有することが望ましい。
セメントレスステム用 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、 10^7 回の疲労強度としては、450 MPa 以上が目安となる。
- (11) リン酸カルシウム系骨補填材では、ハイドロキシアパタイトの素材規格(化学組成、不純物の量、結晶構造、圧縮強度)に関しては、ISO 13779-1 があり、ハイドロキシアパタイト及び β -TCP の化学組成及び結晶学的要求事項に関しては、ASTM F1185 及び ASTM F1088 が参考となる。
- (12) 骨セメントに関しては、ISO 5833 或いは類似規格である ASTM F451 が参考となる。

4-2. 構造及び形状・寸法等のデザイン情報

人工股関節寸法の分類及び名称に関しては、ISO 7206-1 を参考に行い、各構成部品のデザイン情報に関して、以下を参考に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場合がある。カップの形状、寸法及び寸法公差、カップ径(内径及び外径等)、球形度、表面性状(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、球形度の測定方法及び寸法の許容誤差、表面仕上げ

(表面粗度)等に関しては、ISO 7206-2 及び類似規格である ASTM F2033 のいずれかが参考となる。金属製カップと併用する場合には、寸法差及び固定方法が重要となる。

金属-金属及びセラミックス-セラミックスでは、骨頭とのクリアランスが重要となる。

- (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、ポリエチレンライナーとメタルシェル境界との適合性(表面粗さ)等が重要となる。

メタルシェルにおいて、表面改質層(特殊表面処理を含む)を有する場合には、説明図及び顕微鏡写真等による表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状及びサイズ、表面近傍の平均細孔径及び細孔分布、空隙率、体積層の数及び厚さ等)、表面粗度が重要となる。

- (3) 骨頭に関しては、骨頭形状、骨頭径、真円度、骨頭の表面性状(表面粗度)、硬度、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、寸法の許容誤差及び表面性状(表面粗度)に関しては、ISO 7206-2 及び類似規格である ASTM F2033 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断面形状及び寸法、表面加工方法、表面仕上げ(表面粗度)、傾斜角度、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。

セメントステムでは、強度及び剛性が重要となり表面粗度が注目されている。セメントレスステムでは、説明図及び顕微鏡写真等による表面改質層(特殊表面処理を含む)の位置、範囲、深さ、表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状及びサイズ、体積層の数及び厚さ、表面近傍の平均細孔径及び細孔分布、空隙率等)及び表面粗度等が重要となる。

- (5) スクリューに関しては、山径、谷径、ピッチ等が重要となり、ISO 5835、ISO 5836、ISO 9268、及び ISO 9269 が参考となる。

- (6) 参考として、人工股関節の寸法等を図 1、図 2、表 3 及び表 4 に示す。

- (7) ISO 7206-2 以外の股関節寸法の許容誤差に関しては、JIS B0405 による公差等級とする。

- (8) 骨補填材では、形状、質量、体積、密度、気孔率、多孔径、連通度等が重要となる。

- (9) 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。

4-3. 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) モジュラ部品の性能評価に関しては、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(マイクロモーションの可能性)、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が重要となる。

骨頭孔とステムネックテーパ部の嵌合力及び金属カップとポリエチレンライナーの噛み合わせ力の測定に関しては、ISO 7206-10、類似規格である ASTM F2009 或いは ASTM F1820 を参考に評価するとよい。金属-金属及びセラミックス-セラミックスでは、骨頭とのク

リアランスが特に重要となる。

- (2) バイポーラカップと骨頭の噛み合わせ力の測定に関しては、引抜き試験(或いはカンチレバーを用いた脱転試験)により評価することが望ましい。引抜き荷重が 1kN 以上であることが望ましい。
- (3) バイポーラメタルカップの強度評価は、静的圧縮強度試験により評価することが望ましく、製品の横断面の硬度測定により比較してもよい。
- (4) ネック部を含めてステムの耐久性は、ISO 7206-4 を参考に実施することとする。類似規格である ASTM F1612 に準じて行ってもよい。試験周波数は、ISO 7206-4 では最大 30 Hz まで可能であるが、3 Hz~5 Hz 程度が望ましく、応力比(最小/最大荷重)=0.1、最大荷重は、体重の 3 倍以上を目安とし、ISO 7206-8 を参考に 5×10^6 回を目安に試験することが望ましい。

5×10^6 回での破断荷重(最大荷重)に関しては、ISO 7206-8 が目安となるが、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て最適な条件で試験を行うこととする。

- (5) 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 2 つのサイズ以上について、それぞれ 2 本以上の試験を行うことが望ましい。リスク評価に際しては、有限要素解析等を用いた荷重分布解析等を併用するとよい。
- (6) 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、461kN 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、141kN で 10^7 回の疲労試験において、すべてにおいて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、201kN 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、生体内模擬試験溶液(0.9%NaCl 或いはリンゲル液等)に保持し、試験中、湿度を保持にすることが重要となる。
- (7) 股関節の可動域及びステムの回旋の安定性を考慮することが重要となる。
- (8) 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。類似な規格として、ASTM F1714 が参考となる。

線摩耗量が、0.1 mm/年以下であることが望ましいことなどを考慮すると 1 年の使用に相当する 100 万回当りの体積摩耗量は、40 mm³ 以下であることが目安となる。高いクロスリンク処理、金属-金属、セラミックス-セラミックス等では、摩耗粉の粒子サイズ及びその量の影響が検討されている。

- (9) 人工骨頭の摩耗試験では、内側の骨頭摺動面と外側のバイポーラメタルカップ摺動面に動きが分散するため、全置換型人工股関節に比べ摩耗量が少なくなる。また、バイポーラカップを動かした状態での摩耗試験は困難なため、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。
- (10) コーティング等の特殊表面処理(母材に異種材料を接合する技術等、事務連絡 医療機器審査 No. 29 を参照)を有する場合には、説明図及び顕微鏡写真等による特殊表面処理層の

構造(特殊表面処理材の種類、形状及びサイズ、体積層の数及び厚さ、表面近傍の平均細孔径及び細孔分布、空隙率等)、特殊表面処理層の厚さ、溶解性、特殊表面処理材の生物学的安全性(JIS T 0993-1に準拠)を評価することが望ましい。

なお、材料表面への皮膜を生成する技術は、特殊表面処理には含まれない。また、ビーズコート、ファイバーメッシュコート及びアパタイト溶射等は、使用実績が豊富な処理である。

- (11) 特殊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、類似な ASTM F1147 及び ASTM F1044(せん断強度試験)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、密着強度を十分に測定可能な接着剤の開発が期待される。可能な限り、特殊表面処理の疲労特性を ASTM F1659 を参考に評価することが望ましい。
- (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) スクリューの耐久性は、ASTM F1264 A4 に準じた 4 点曲げ疲労試験等により行うことが望ましい。
- (14) 骨補填材の工学的評価に関しては、形状(ブロック、ペースト状及び顆粒状)、多孔度(気孔度)、連通度、溶解性、形状の安定性試験、曲げ強度或いは圧縮強度等が重要となる。生物学的安全性は、JIS T 0993-1 に準じて評価することが望ましい。動物での吸収性試験及び注入可能な骨補填材では、注入試験(圧力試験等)を行うことが望ましい。
- (15) 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。
- (16) 骨セメントに関しては、JIS T 10993-1 に準じた生物学的試験、材料の化学成分、不純物等が重要となる。
- (17) 補強用骨プレートの剛性、強度及び耐久性の評価に関しては、4 点曲げ試験による評価が望ましい。ASTM F382 及び ISO 9585 が参考となる。

4-4. その他の基礎的な事項に関しては、医薬審第 526 号通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取り扱いについて」、事務連絡 医療機器審査 No. 29「整形インプラント製品の承認申請に係る取り扱いに関する Q&A について」、医薬審第 1043 号「医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について」、医食機発第 0216003 号「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」、薬食発第 0331038 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の施行について」、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」、及び事務連絡 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」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. 臨床試験

臨床試験では、下記を参考にされたい。

- (1) 前臨床試験において評価しきれない項目が存在する場合、或いは同等性が立証できない場合には、臨床試験による評価が必要となる。医薬審第 1043 号通知によると、原則臨床試験が必要な新規医療機器として、骨頭以外のセラミックス製用品(医薬審第 526 号通知参照)、生体適合性の向上を目指した特殊表面処理を施した製品、骨補填材、生体骨、骨セメント等がある。
- (2) 臨床試験の実施に際しては、医療機器の GCP を遵守する必要がある。
- (3) 臨床試験の成績に関しては、有効性と安全性の評価が必要である。有効性については、ゆるみの有無、再置換や抜去の有無、股関節機能評価(JOA スコア等)、X 線所見等によって評価できる。また、安全性については、有害事象、臨床・X 線評価、臨床検査等によって評価できる。
- (4) メタルオンメタルでは、尿中及び血液中への金属イオンの溶出量を検討することが望ましい。

表 1 人工股関節用素材規格

評価項目	参考規格	推奨事項
<ul style="list-style-type: none"> ・ UHMW-PE (粉体及び成形体) ・ Co-Cr-Mo 合金 (カップ、骨頭、ステム) ・ Co-Cr-Mo 合金 (カップ、骨頭、ステム) ・ ステンレス鋼 (カップ、骨頭、ステム) ・ ステンレス鋼 (カップ、骨頭、ステム) ・ アルミナセラミックス (骨頭) ・ ジルコニアセラミックス (骨頭) ・ Zr 合金 (骨頭) ・ 工業用純 Ti (メタルシェル、スクリュー) ・ Ti 合金 (メタルシェル、ステム、スクリュー) ・ Ta 合金 (メタルシェル) ・ 骨セメント ・ リン酸カルシウム系素材 <ul style="list-style-type: none"> β-TCP (骨補填材) ハイドロキシアパタイト (骨補填材) 	<ul style="list-style-type: none"> ISO 5834-1, ISO 5834-2 ASTM F648 JIS T 7402-1~7402-4 等 ASTM F799 JIS T 7403-1~7403-2 等 ASTM F1586 ISO 6474 等 ISO 13356 等 ASTM F2384 JIS T 7401-1 等 JIS T 7401-2~7401-6 等 ISO ISO 5833 ASTM F 1088 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 生物学的安全性試験 ・ 超高分子量ポリエチレンの加速劣化試験 ・ 破壊靱性(セラミックス) ・ 溶出試験(金属材料) ・ 不動態皮膜の安定性(金属材料) ・ 不動態皮膜の構造解析(金属材料) ・ 異種金属間接触腐食(金属材料) ・ 孔食電位測定(金属材料) ・ 摩耗特性(ピンオンディスクタイプ) 	<p>JIS T 0993-1</p> <p>ISO 5834-4</p> <p>JIS R 1607 等</p> <p>JIS T 0304</p> <p>JIS T 0302</p> <p>JIS T 0306</p> <p>JIS T 0305</p> <p>JIS G 0577</p> <p>JIS T 0303</p>	<p>推奨腐食液： ISO 16428 及び ISO 16429</p> <p>多方向滑り機構 の推奨</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・ 骨セメントの疲労強度 ・ 疲労特性(金属材料) ・ 切り欠き感受性 ・ 密着強度 ・ せん断強度 ・ 引張試験 ・ 硬さ測定 	<p>ASTM F2118</p> <p>ASTM F1801</p> <p>ISO 13779 等</p> <p>ASTM F1044 等</p> <p>JIS Z 2241, JIS K 7113</p> <p>JIS Z 2244</p>	

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。

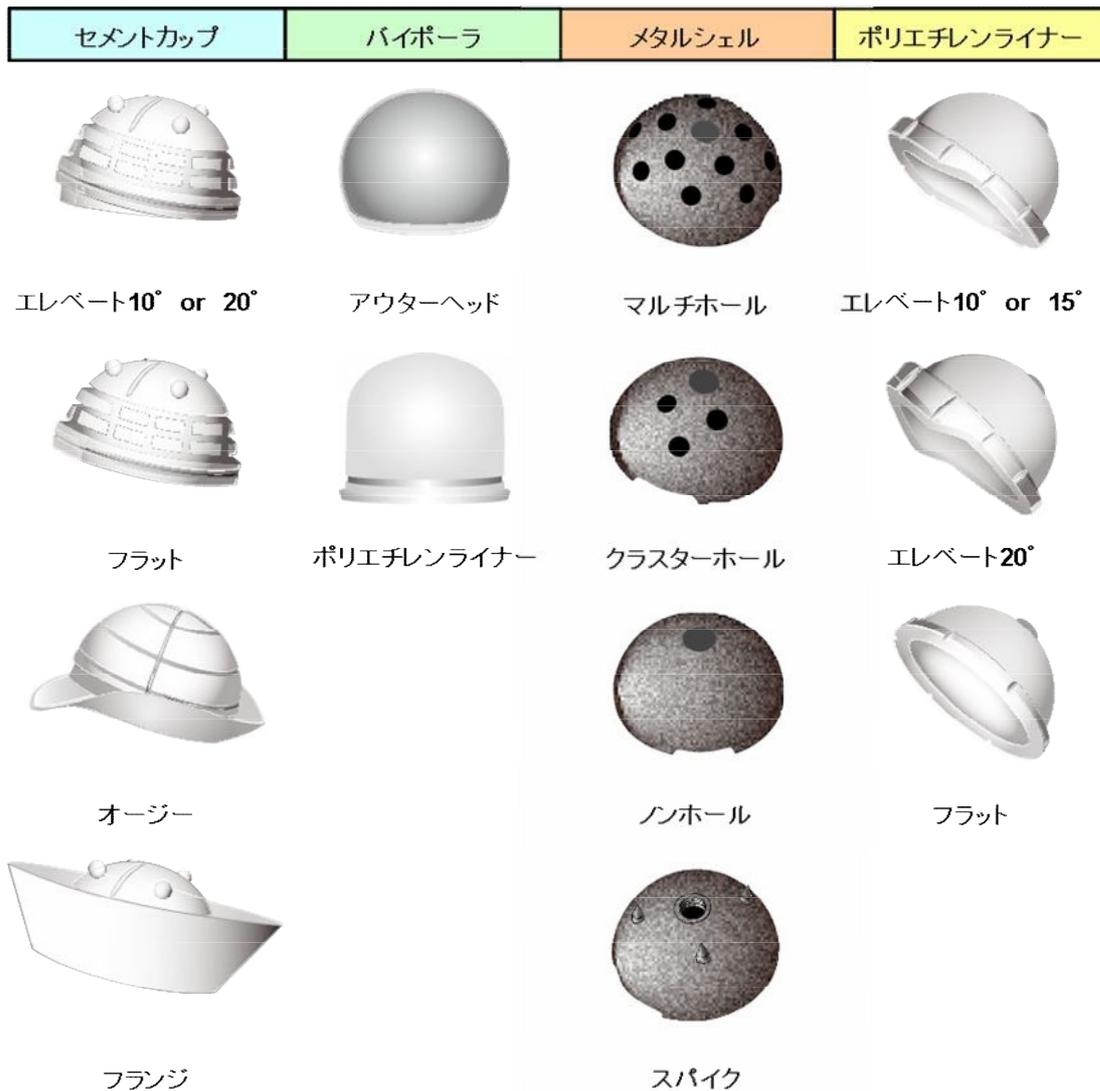


図1 人工股関節のカップデザインの例

1. セメントカップ：骨セメントで固定。エレベート 10° が最も多く使用され、オージーやフランジの使用量は減少傾向にある。
2. バイポーラ：人工骨頭に分類され、外側のメタルカップと内側のポリエチレンライナーからなる。
3. メタルシェル：全置換型人工股関節に分類されポリエチレンライナーと組み合わせて使用される。マルチホールの使用量が多く、ノンホールやスパイクの使用量は減少傾向にある。
4. ポリエチレンライナー：全置換型人工股関節に分類されメタルシェルと組み合わせて使用される。エレベート 10° が最も多く使用されている。

表3 カップデザイン情報の例

		サイズ
セメントカップの 外径 2~3 mm間隔	エレベート 10°	内径 22 mm 外径 38~61 mm 内径 26 mm 外径 42~61 mm 内径 28 mm 外径 40~61 mm
	エレベート 20°	内径 22 mm 外径 40~61 mm 内径 28 mm 外径 46~61 mm
	フラット	内径 22 mm 外径 40~61 mm 内径 26 mm 外径 45~61 mm 内径 28 mm 外径 47~61 mm
	オージー	内径 22・26・28 mm 外径 40~53 mm
	フランジ	内径 22 mm 外径 40~61 mm 内径 26 mm 外径 45~61 mm 内径 28 mm 外径 40~61 mm
金属シェル の外径 2 mm間隔	マルチホール (8~12 ホール)	外径 36~70 mm
	クラスターホ ール (3~9 ホール)	外径 40~70 mm
	ノンホール	外径 40~70 mm
	スパイク	外径 38~70 mm
ポリエチレン ライナーの 外径 2 mm間隔	エレベート 10°	内径 22 mm 外径 36~70 mm 内径 26 mm 外径 42~70 mm 内径 28 mm 外径 44~70 mm 内径 32 mm 外径 48~70 mm
	エレベート 15°	内径 22 mm 外径 46~66 mm 内径 26 mm 外径 46~66 mm 内径 28 mm 外径 46~66 mm
	エレベート 20°	内径 22 mm 外径 36~70 mm 内径 26 mm 外径 42~70 mm 内径 28 mm 外径 44~70 mm 内径 32 mm 外径 48~70 mm
	フラット	内径 22 mm 外径 36~70 mm 内径 26 mm 外径 42~70 mm 内径 28 mm 外径 44~70 mm 内径 32 mm 外径 48~70 mm
バイポーラ カップの 外径 1 mm間隔		内径 22 mm 外径 38~60 mm 内径 26 mm 外径 38~55、57、58、59、60、62、64、66、 68、70、72 mm 内径 28 mm 外径 42~58、60、62、64、66、68、70、72 mm 内径 32 mm 外径 47~55、57、58、60、62、64、66、68、 70、72 mm
スクリューの 長さ 5 mm間隔		外径 3.5 mm 長さ 25~45 mm 外径 4.5 mm 長さ 15~40、50、60 mm 外径 5.0 mm 長さ 25~55 mm 外径 6.5 mm 長さ 15~60 mm

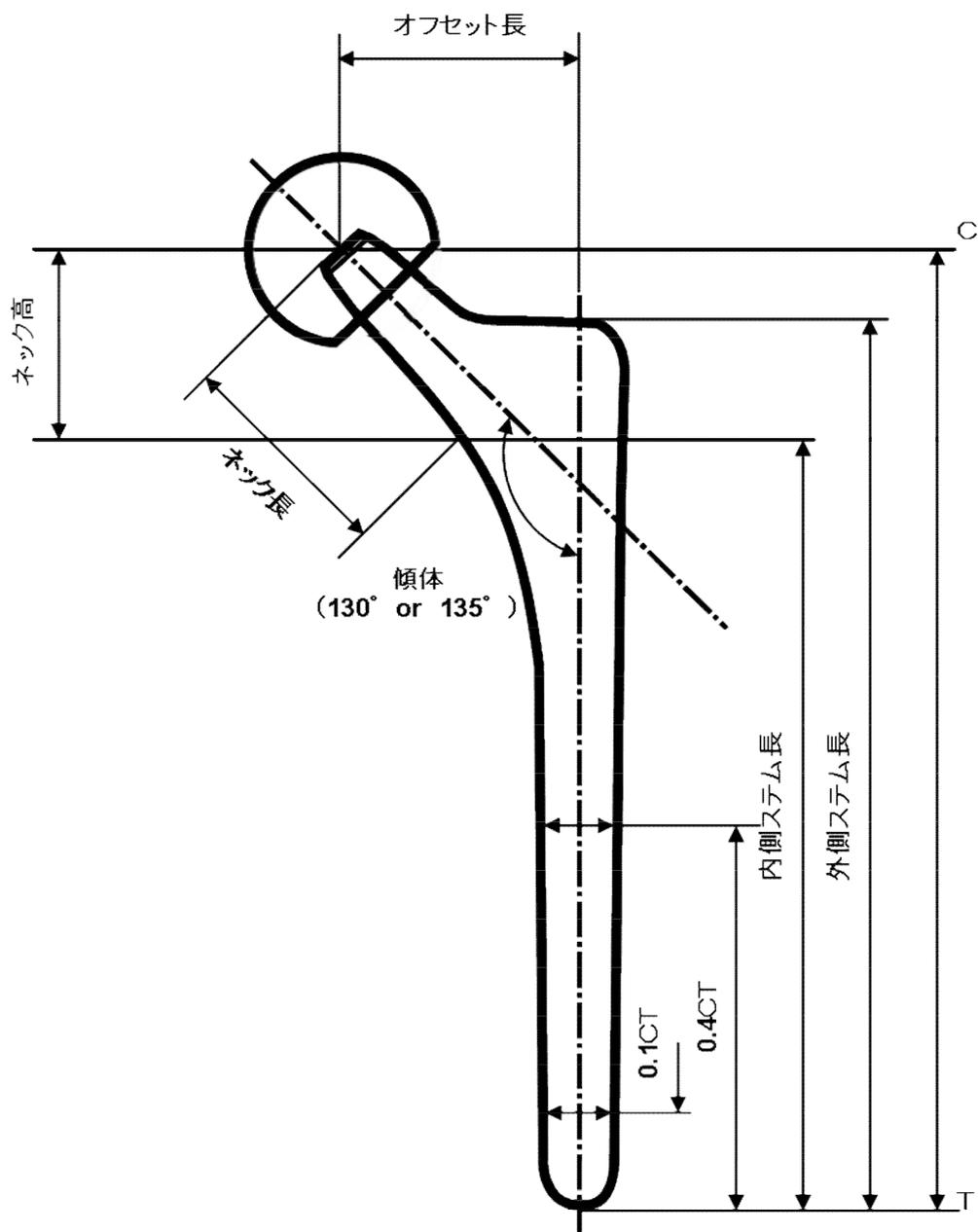


図2 人工股関節のステムデザインの例
 ネック長、ネック高、内側ステム長は、製品の種類により異なる。

表4 ステムデザイン情報の例

	サイズ	
ヘッド (ネック長)	外径 22 mm (-3、-2、0、+0.5、+1.5、+2、+2.7、+3、+3.5、+4、+5.7、+6、+7、+8、+11) 外径 26 mm (-5、-3.5、-3、0、+3、+3.5、+4、+5、+7、+8、+10.5、+12) 外径 28 mm (-5、-3.5、-3、0、+3、+3.5、+4、+5、+6、+7、+8、+10.5) 外径 32 mm (-3.5、0、+3.5、+7、+10.5)	
	セメントレスタイプ	セメントタイプ
ステム長	内側 100~160 mm 5 mm、10 mm間隔 外側 123、132、140、147、154、162、169、180 mm	内側 100~145 mm 5 mm、10 mm間隔
オフセット長	-3 (38) +0 (25、28、30、31、33、36、39、40、42) +3 (42) +3.5 (27、30、33、36、39、42、45) +6 (44) +7 (30、33、35、36、38、41、44、47) +10.5 (32、35、38、41、44、47、50) 29、33、35、39、41、45	-3.5 (30、33、36、39) +0 (31、33、34、36、39、42) +3.5 (33、35、36、38、39、41、42、44、45) +7 (36、38、39、41、44、47) +10.5 (38、40、41、43、44、46、47、49、50) 29、33、35、39、41、45、46、51
ステム径	近位径 12~22 mm 遠位径 6~17 mm	遠位径 8~14 mm

関連通知

- (1) 事務連絡 医療機器審査 No. 19「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) 医薬審第 526 号通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取り扱いについて」
- (3) 事務連絡 医療機器審査 No. 29「整形インプラント製品の承認申請に係る取り扱いに関する Q&A について」
- (4) 医薬審第 1043 号「医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について」
- (5) 医食機発第 0216003 号「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) 薬食発第 0331038 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の施行について」
- (7) 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」
- (8) 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」

V-2-4 ガイドライン検討過程

開発ガイドラインの適応範囲、対象分野、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価に関して、事務局が中心となり実施してきた実証試験及び調査結果も参考にしながら、開発ガイドライン案の詳細な論議が行われた。短期臨床試験で評価できないような部分を前臨床試験で評価できるような開発ガイドラインを目指して、各部品の評価項目及び推奨事項、ステム等の強度評価、耐久性評価、臨床での摩耗量とシミュレータでの摩耗量の関係、サイズが異なる場合の取り扱い等について議論が行われた。

医師の立場としては、粗悪な製品が出ないようにすべき側面が重要となり、開発側の立場としては、新規参入企業でも参加できるような側面が重要となり、これらの両面に対してできるだけ配慮した。十分に前臨床試験をされた高性能な人工股関節が、1年の臨床試験が必要になるのか議論が行われ、市販後のフォローアップの充実が、より重要となるのではとの意見がだされた。

平成18年度の成果として、「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」をとりまとめた。骨温存タイプである表面置換型人工股関節の工学的評価項目、新しいタイプである摺動部から生成する超微細粒子の評価方法及び広範囲な臨床調査等に関しては、今後の検討課題とした。最初に高性能人工股関節を中心に検討し、高性能人工膝関節等、他の関節へ適応可能にする必要性が議論され、また標準化に向けたより良い内容にブラッシュアップする必要性に関して議論がなされた。

部品毎に必要な評価項目の抽出及び実証試験

ガイドライン作成の基礎として、高性能人工関節の評価に有用な規格基準に関して調査を実施し、摺動部とステム部に関して、規格・基準を抽出し、体系的に整理した。さらに、関連深い臨床論文に関して調査・収集及び解析を実施し、約130件の論文を抽出した。さらに、EU指令、ヨーロッパ及び米国の薬局方に関する情報から、インプラントに関連する記述を抽出した。これらの広範囲な検討結果を総合的に判断して、構成部品毎に高性能人工股関節の開発に必要な評価項目、試験方法、推奨事項に関して検討し、高性能人工関節を開発する際に必要な工学的な評価項目を抽出した。また、実証試験として、国際的な人気製品4社の人工股関節に関して、実製品を用いた評価法を検討し、ボーンイングロース部の密着性に関して強度評価、摺動部の耐久性評価及び室温強度特性評価を実施した。

(1) 第1回体内埋め込み型材料開発WG会議

昨年度の成果の概要を確認した後、ヨーロッパ及びUS薬局方の調査、デザイン調査、ISO及びASTM規格からの評価項目の抽出結果に基づき、人工股関節の力学的評価試験項目及び推奨事項に関しての議論が行われた。優れた製品がきちっと評価され、臨床的に使用されてゆくために、どのような開発側のガイドラインが必要となるのかを中心に論議が行われた。特に、新しい製品が開発し易くなる環境を整備することが重要であるとの意見が出された。

ポリエチレンライナーの酸化度及び結晶化度の取り扱いをどうするのか、議論が必要との意見がだされた。クロスリンクの摩耗特性が優れるから厚さの薄いポリエチレンライナーにした際に、製品全体で見たときに悪い成績が出た経験もあるので、そのような製品が出ないような基準をまとめ

ることは、臨床サイドから見ると重要となる。

1年間の臨床治験では、長期成績を予測するのは難しく、シミュレータのようなもので不具合等を見る基準があれば非常に有用となる。

医師の立場としては、粗悪な製品が出ないようにすべきとの側面と開発側の立場としては、ベンチャー企業でも参加できるような側面が必要となることへの配慮が重要となるとの意見がだされた。

十分に前臨床試験をされた高性能人工股関節について、1年の短期臨床試験が必要になるのか議論する必要があり、市販後のフォローアップの充実がより重要となるのではとの意見がだされた。

(2) 第2回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

前回の議事の概要を確認した後、高性能人工股関節の力学的評価試験項目及び推奨事項に関しての詳細な検討が行われた。ISO、ASTM 規格調査に基づき、社会的背景、開発ガイドラインの意義、開発ガイドラインの適応範囲、開発ガイドラインの対象分野、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価に関して、事務局から提示した案に基づき論議が行われた。同等性の解釈、患者が自己責任で優れた製品を選択できる仕組みの必要性、短期臨床試験で評価できないような部分を前臨床試験で評価できるようなガイドラインが有用であること、サイズが異なる場合の取り扱い等について詳細な議論が行われた。

(3) 第3回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

高性能人工股関節を開発する際に必要となる工学的評価試験項目及び推奨事項に関して詳細な検討が行われた。前回までの議論に加え、今年度行った実証試験結果、文献調査、ヒアリング調査、FDA 510k 調査結果を新たに加え、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価試験等を中心に、事務局が提示した開発ガイドラインの案に基づき詳細な論議が行われた。特に、各部位の評価項目及び推奨事項、ステム等の強度評価及び耐久性評価、臨床での摩耗量とシミュレータでの摩耗量の関係、サイズが異なる場合の取り扱い、部品の交換可能な設計、部品交換に対する保障等について議論が行われ、平成18年度の成果として、「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」をとりまとめた。

骨温存タイプである表面置換型人工股関節の工学的評価項目、新しいタイプである摺動部から生成する微細粒子の評価方法及び広範囲な臨床調査等に関しては、今後の検討課題とした。最初に高性能人工股関節を中心に検討し、高性能人工膝関節、脊椎固定具等、他の関節へ適応可能にする必要性が議論され、また、標準化に向けより良い内容にブラッシュアップする必要性に関して議論がなされた。

V-2-5 今後の課題

開発ガイドラインの意義、開発ガイドラインの適応範囲、開発ガイドラインの対象分野、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価に関して、実証試験及び調査結果、事務局が中心となり取りまとめた開発ガイドライン案に基づき詳細な論議が行われ、「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」をとりまとめた。

しかし、骨温存タイプである表面置換型人工股関節の工学的評価項目、デザイン、新しいタイプである摺動部から生成する超微細粒子の評価方法及び広範囲な臨床調査等に関しては、今後の検討課題とした。最初に高性能人工股関節を中心に検討したが、高性能人工膝関節等他の関節へ適応可能にする議論を行い、また標準化に向けたより良い内容にブラッシュアップすることが今後の課題である。

V-3 体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）

V-3-1 当該技術分野の概要とガイドライン作成の意義

重症心不全治療にとって心臓移植と人工心臓治療は車の両輪と言われてきた。しかし、近年ドナー心の提供は減少傾向にあり世界的に見てドナー心不足は著しい。一方この10年間、人工心臓は軸流ポンプや遠心ポンプなどの定常流ポンプによる埋込み型補助人工心臓や完全埋込み完全置換型人工心臓などの開発が急速に進み、臨床導入が促進されるとともに心臓移植へのブリッジ治療からより幅広い臨床応用が検討されてきた。我が国でも複数の遠心式埋込み型補助人工心臓が開発され、国内外で臨床試験が進められ極めて優れた初期臨床成績を挙げている。本ガイドラインはこうした次世代型的人工心臓の開発・臨床導入促進のために、マーケット開発や新しい臨床適応である、社会復帰に向けた長期人工心臓治療（Destination Therapy）の我が国への臨床導入をも視野に入れた総合的な開発・審査のガイドラインとなるよう検討を加えた。

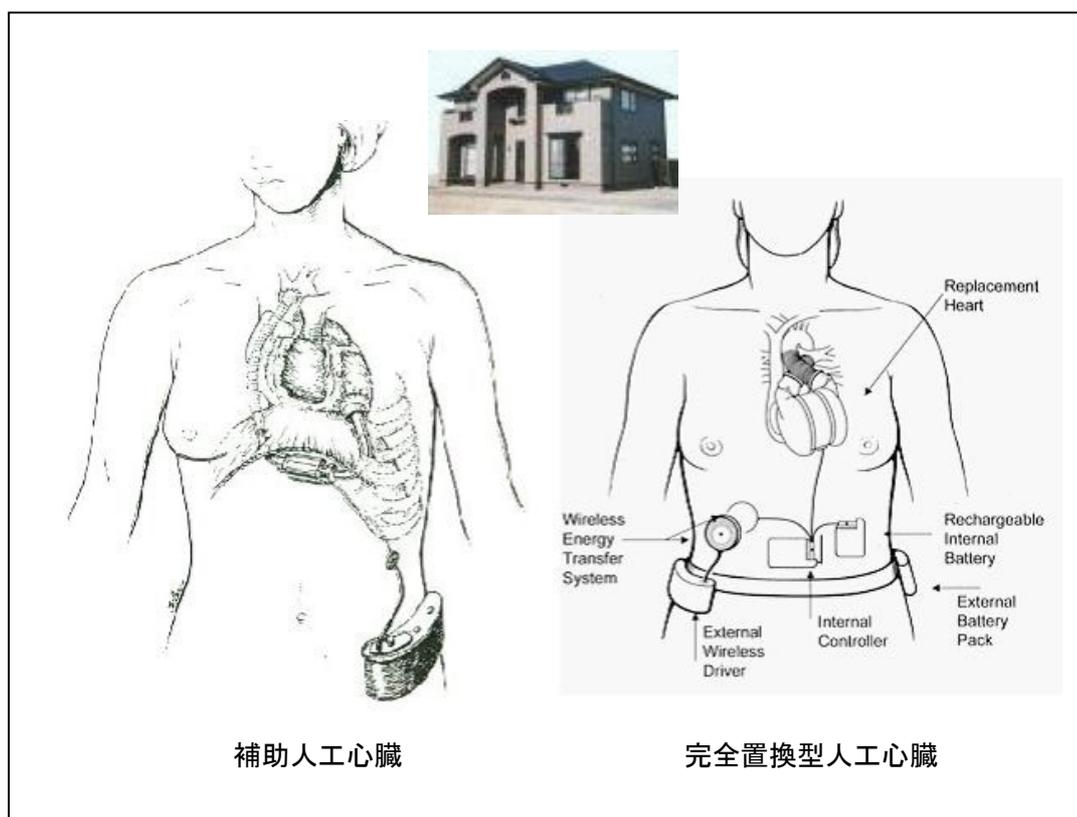
平成17年度は、世界的に臨床応用が進みつつある左心補助人工心臓に関する非臨床試験のうち、物理化学的特性評価、生物学的安全性評価、信頼性評価についての検討を行った。とくに信頼性評価（耐久性試験）の試験数に対して統計学根拠を導入し、試験期間は臨床目的との整合性を図った。in vivo評価（動物実験）についても試験数と試験期間について、FDA, NIH, ASAI0, AAMI, ISOなどとの国際的整合性も勘案して検討を行った。

平成18年度は、まず未抽出の次世代型補助人工心臓に関する開発ガイドライン検討項目として、①埋め込み型人工心臓として、既に我が国でも退院患者が出ているが在宅プログラムについてのコンセンサスがない、②人工心臓評価の国際動向として米国で専門委員会が設置されるなど、耐久性試験の重要度が増しており細部の検討も必要、③完全置換型人工心臓をも含めた総合的な開発ガイドラインはできていない、などの問題点を抽出した。これらの抽出項目に対して海外視察をも含めて、

- 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。平成17年度ガイドラインでは、開発WGでは非臨床試験ガイドラインを担当した。しかし、平成18年度開発ガイドラインでは、デバイスを装着した状態での在宅治療、さらには社会復帰をめざす次世代型人工心臓の普及には、単にデバイスの開発のみではなく、在宅治療をサポートする人的資源開発並びに社会基盤整備も必要と考えられるため、当該機器を用いた在宅治療に関係する臨床的課題全体を総合的に取り扱うようにした。それ故、在宅治療の臨床に関係した部分では、審査ガイドラインとの関係も勘案しながら検討を進めた。

1.2 概念説明



人工心臓の適用方法を整理すると、上図のように

1. 生体心臓を残して装着するものは、補助人工心臓 (VAD: Ventricular Assist Device) と呼ばれ、
左心補助 (LVAD)、右心補助 (RVAD)、両心補助 (BVAD ないし BiVAD) に分かれる。
2. 生体心臓を切除して装着するものは、完全置換型人工心臓 (TAH: Total Artificial Heart) と呼ばれる。

また、人工心臓の使用目的を整理すると

1. ブリッジ治療
 - ・ 心臓移植までのつなぎ (Bridge to Transplantation: BTT)
 - ・ 長期人工心臓までのつなぎ (Bridge to Bridge)
 - ・ 薬物治療など別の治療までのつなぎ (Bridge to Therapy)
2. 社会復帰に向けた長期人工心臓治療 (Destination Therapy: DT)
 - ・ 在宅治療は病院外での使用であり、この一部にあたる。

など色々な概念がある。

なお、当該分野の概要を知る上で役に立つ、心疾患の臨床統計、人工心臓の臨床統計、及び人工心臓の技術動向については、平成 17 年度開発 WG 報告書に、詳細が記述されているので参照されたい。

V-3-2 平成18年度検討結果

体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007

（1）意図する使用目的

- 1) 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を対象とし、心臓移植ないし回復までのブリッジ使用、あるいは半永久的の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。ここにいう人工心臓とは、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指す。
- 2) 機器の動作原理、設計根拠、システム構成を記述すること。解剖学的適合性、機器停止リスクの回避などについて考慮した点があれば含めること。

（2）想定する使用環境及び人的要因

- 1) 自動車などの乗り物の振動、転倒による機械的な衝撃、運動に伴う回転などによって機器に不具合を生じないこと。
- 2) 航空機などの気圧の変化、環境の温湿度変化によって機器に不具合を生じないこと。
- 3) 放射線 CT の施行で、機器に不具合を生じないこと。（本件は、医学的処置に起因する変化からの能動埋込医療機器の保護として記述しても良い）
- 4) 通常の人々の体位や体動により、機器及び体内接続部に、不具合を生じないこと。
- 5) 埋込医療機器及びドライライン等が人の体型に合致して、組織、臓器、器官の圧迫、壊死を生じないこと。
- 6) ポンプ及び駆動装置の騒音及び振動が受忍限界内であること。
- 7) 体外携帯のコントローラが、負担無く持ち運べる大きさ及び重量であること。
- 8) バッテリー交換の操作が簡便であること。
- 9) ドライライン等がある場合には、その接続に誤操作が生じない機構であること。
- 10) アラーム（緊急時対応）：人工心臓をそのままの状態に放置した場合に著しい不具合が患者に及ぶ事態となった場合に、アラームで警告する機能を備えること。アラームは不具合の種類、内容を明確に表示し、それに対する最も適切な対応方法がマニュアルに記載されていること。ただし患者がパニックにならないよう、処置できる者が到着するまでの安全を確保すること。
- 11) その他、アラームについては IEC 60601-1-8 の規定に準じる。

（3）ポンプ流体性能

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

(4) 発熱特性

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

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

(5) 電氣的安全性

埋め込み能動機器、及び医用電気機器の電氣的安全性規格を遵守すること。下記に準じる。

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

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

機器が受ける障害と与える障害、及びその試験条件に関して定める。下記に準じる。

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

(7) 機器制御・モニタ

本項目は「リスク分析」の中に記述されていてもよい。

- 1) それぞれの機器で想定した流量を安定に維持でき、それぞれの機器の特徴、使用条件、適用対象などを十分に考慮した駆動制御が行えること。
- 2) 機器が安全限界に至る前に、機械的ストッパないし電氣的リミッタにより動作範囲を限定できる機構を有すること。
- 3) 機器モニタには、消費電力、電池残量、血流量、脈拍、体温等のうちから必要と思われる計測項目が表示されていること。

(8) 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心房カフ

- 1) 流入出コンデュイットは、ISO 7198 (CardioVADcular implants. Tubular VADcular prostheses)に従った評価がなされること。
- 2) 流入コンデュイット・流入側人工血管・心房カフは、吸引に伴う陰圧によって流路に有意な狭窄または閉塞が生じたり空気を吸い込んだりすることがないこと。
- 3) 血液ポンプとの接合部は、引張力、ねじれ、振動、折れ曲がり、シールの維持等の特性につ

いての評価がなされること。

- 4) 接続面は、合併症を起こし得る血栓形成に結びつくような流路間隙や段差がないこと。
- 5) 装置内の人工弁は、本ガイドラインの耐久性・信頼性に関する試験の一部として試験され、最終形態の装置を用いて評価されること。ただし人工弁を最終形態の装置で評価できなければ、その弁をシステムとは独立した状態で、ISO 5840 (CardioVADcular implants – Cardiac valve prostheses)に従って評価し、その妥当性を示すことでもよい。

(9) 素材安全性

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

1) 検討すべき主要評価試験

- ・ 細胞毒性
- ・ 感作性
- ・ 刺激性又は皮内反応
- ・ 全身（急性）毒性
- ・ 亜急性及び亜慢性毒性
- ・ 遺伝毒性
- ・ 埋植
- ・ 血液適合性

2) 検討すべき補足的評価試験

- ・ 慢性毒性
- ・ 発がん性

- 3) 既に埋め込み材料として使用実績のある材料あるいは、埋め込み材料としての ISO, JIS 等の規格における生物学的安全性試験を満たしている材料については、実績のある試験項目について省略することが可能である。

(10) 生体適合性

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

(11) 動物実験

- 1) システムの使用目的と患者の安全性を十分に考慮したプロトコール、生データ、観察記録、及び結果の解釈・考案を記載すること。
- 2) 装置に起因すると考えられる高度の血栓塞栓症があってはならない。「高度の」とは、動物の

生命を脅かしたり状態悪化を引き起こすような事象を含むものと定義される。高度の血栓塞栓症は、通常の臨床及び検査所見において、上で定義されたような臨床的に許容不可能なレベルの腎又は肝機能障害を引き起こすこと、鎮痛剤投与や他の鎮痛処置によっても制御できない痛み、動物の状態を悪化させ介助を必要とするような体動不能、などによって確認される。

- 3) 国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の数量及び期間は特に指定しない。ただし使用目的に応じて、6頭60日以上ないし8頭90日以上動物実験を行い、これをもって臨床試験に移行しても良いという十分な根拠を示せることが望ましい。

(12) 信頼性 (耐久性試験)

- 1) 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。いかなる患者を対象にするかは、申請者が使用目的に述べた条件による。全てのイベントを記録し報告することが基本である。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。
- 2) 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、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な試験台数を設定する。
- 3) 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability, 60% confidence level で6ヶ月の試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、80% reliability, 80% confidence level で6ヶ月以上の試験について検討することを推奨する。なお試験はそのまま継続して、2年間以上実施することが望ましい。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。
- 4) 耐久性試験環境は、圧力、流量、拍動性、pH、温度、電解質などの生理学的条件や生活パターンを勘案して決定することを推奨する。

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

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

・ (参考) 異なる confidence level での試験台数

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

(13) 臨床評価

臨床評価プロトコールは ISO 14155-1, ISO 14155-2 に準じ、体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）審査ガイドライン 2007、及び国際ハーモナイゼーション・タスクフォース GHTF SG5(PD) N1R7 及び N2R7 を指針とする。

ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足

- 1) 本ガイドラインでは補助人工心臓（VAD: Ventricular Assist System）と完全置換型人工心臓（TAH: Total Artificial Heart）の両者を取り扱うこととした。
- 2) 適用目的が共通している限り、VAD と TAH を区別する必要はなく、共通する一般原則について指針を示した。ただし、個々の機器の特徴に合わせた評価は、別途行わなければならない。
- 3) ガイドラインに特記していないが、評価基準設定に影響する VAD と TAH の差異としては、以下のような項目がある。
 - 3-1 心房カフは TAH 特有の構成部品である。逆に、VAD の場合は、送脱血コンデュイット、心尖カフ、脱血管チップなどが特有の構成部品といえる。
 - 3-2 VAD は BTT、BTR、DT 全てへの使用機会があるが、TAH には BTR への使用可能性はない。
 - 3-3 TAH 及び BVAD では左右流量バランスが重要であり、それぞれの機器の特徴、使用条件、適用対象などを十分に考慮した駆動制御が行える必要がある。
 - 3-4 解剖学的適合性は、VAD 及び TAH ともに必要であるが、TAH ではより厳しく問われるであろう。これについては、「意図する使用目的」に含めて記述しても良い。
 - 3-5 機器停止に対する対策は、VAD 及び TAH ともに必要であるが、TAH ではより厳しく問われるであろう。「意図する使用目的」に含めて記述しても良い。

ANNEX B 耐久性試験への補足

1. 耐久性試験にいう「生理学的条件や生活パターン」とは
 - 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。なおセンサには試験期間これに対応できるものが必要。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：申請者が機器の使用目的で述べ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。申請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。

- 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。

2. 耐久性試験にいう「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」ことの例は

耐久性試験システムは、被験デバイス、流体回路、センサ・記録系からなると考えると、

- 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、試験続行。

ANNEX C 自宅復帰に関する補足

次世代型の人工心臓では、病院外で良好な QOL（療養生活の質）を保つことが望まれる。そのためには、臨床試験を行う人工心臓に応じた自宅復帰プログラムが必須となる。これまでの補助人工心臓装着例における自宅復帰プログラムに関して国内アンケート調査を行ったが、その結果もふまえ、下記の要件を含む自宅復帰プログラムを作成することを推奨する。

- 1) 人工心臓を扱う病院医療チームを整える。
- 2) 患者及び介護者のトレーニングシステムを整える。
- 3) 住宅条件を含めた退院許可基準を定める。
- 4) 在宅時における緊急時の患者、介護者及び病院の対応方法を明らかにするとともに、必要な地域（消防署等）への協力要請も検討すること。
- 5) 在宅時の患者及び機器のモニタリング方法を整える。
- 6) 機器の保守点検法を整える。

V-3-3 ガイドライン検討過程

1. 耐久性評価

1.1 耐久性試験の基本方針

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。いかなる患者を対象にするかは、申請者が使用目的に述べた条件による。全てのイベントを記録し報告することが基本である。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。

1.2 耐久性試験で設定する環境条件

ガイドラインにいう生体の条件（生理学的条件、生活パターン）とは

- 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。
注. センサは試験期間これに対応できるものが必要。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：申請者が機器の使用目的で述べ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。申請者によって無拍動流の設定もありえるが、説明を加える。
- 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。

1.3 イベント発生時の対応（例）

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。

- 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、試験続行。

2. 人工心臓による自宅復帰

既に我が国でも臨床に到達した人工心臓の適用目標として、臨床医の多くは、病院からの外出だけでは不十分であり、外泊、自宅復帰まで目指すのが適当で、さらに社会復帰まで目指しても決して不自然ではないと、認識している。人工心臓を装着した患者の自宅復帰の実現に向けて、下記の人員・設備体制及び機器製造・保守体制及び医療費支援体制を整えることが望ましい。

(人員・設備体制)

1) 人工心臓を扱う病院治療人員体制を整える。外科医、内科医、コーディネータ、看護師、技師等からなるチーム医療体制作りが肝要である。

2) 基本的に患者と同居する介護者を含めて、退院後人員体制を整え、通院条件を定める。我が国では在宅介護と通院が基本となると考えられる。

3) 自宅復帰トレーニングの手順を定め、トレーニングコースを設定する。外出、外泊、自宅復帰といった段階的手順を参考にしてもよい。

4) 住宅条件を含めた退院許可条件を定める（通院時間、緊急車両アクセス、寝室電源等）。日常の使用時にも緊急時にも適した住宅構造であることを確認する。

5) 緊急時対応を定め、消防等自治体、地域等へ必要な協力要請を行う。

(機器製造・保守体制)

6) 患者及び機器のモニタリング項目を定める。機器モニタには、消費電力、電池残量、血流量、脈拍、体温等のうちから必要な計測項目が表示されていること。

7) 機器保守・修理の条件と手順を定める。機器信頼性については先に述べた耐久性試験等を満足させ、警報を含む人的要因の項目等も勘案すること。

(医療費支援体制)

8) 上記に述べたような、退院後の機器維持費、治療用消耗品費、人件費・指導料、住宅改造費など在宅治療に対する十分な保険制度を整備することが望まれる。

3. 完全置換型人工心臓 (TAH)

1) 本ガイドラインではVADとTAHの両者を取り扱うこととする。

2) 適用目的が共通している限り、VADとTAHを区別する必要はなく、共通する一般原則について指針を示した。ただし、個々の機器の特徴に合わせた評価は、別途行わなければならない。VAD及びTAHそれぞれに特異的な留意事項については、必要に応じて言及対象のデバイスを明記した上で記載する（ISO/CDV14708-5のdraftでは、TAH・VAD共通の記載を大原則としつつ、一部にVADに関する特記事項の形態をとる記載がみられる）。

3) 評価基準設定に影響する VAD と TAH の差異の特徴は、以下のような項目がある。これらを特記事項または補足としてガイドラインに記述すべきかどうかはさらに検討を要する。

3-1 Atrial cuff は TAH 特有の構成部品である。逆に、VAD の場合は、送脱血コンデュイット、心尖カフ、脱血管チップなどが特有の構成部品といえる。

3-2 Mock circuit の構成は、ISO/CDV14708-5 にも記載されているが、デバイスによって差異がある。TAH と VAD では、まず native heart に相当するパーツや pulsatility の付与の必要性に差がある。また、送脱血コンデュイットと心房カフで、管路抵抗が大きく異なることについて試験時に配慮する必要がある。

3-3 1987 年の FDA ガイドラインでは、VAD の場合には in vitro 試験で Vf 時の駆動特性を模擬する必要性が記載されている。TAH にはもちろん必要ない。一方、VAD において in vitro 試験で Vf の模擬をガイドラインとして要求することが必要かどうかは検討を要する。

3-4 VAD は BTT、BTR、DT の全ての使用機会あり、TAH には BTR の可能性はない。本ガイドライン案の(4)対象には、このことをとくに意識しない表現となっているが、とくに大きな問題はないと思われる。

3-5 TAH は 100% の循環補助能力が必要であるが、VAD は（個々のデバイスの目的にもよるが）必ずしもそうではない。当然、in vitro 試験、in vivo 試験で条件に差異が生じ得るが、使用目的・使用環境を定義してそれに沿った合理的な試験を行えばよいのであって、TAH・VAD それぞれで特異的な記載をする必要はないと思われる。

3-6 TAH の左右流量バランスについては、BVAD とともに制御上の重要な課題であり、デバイスを規定した上で記載するべきであると思われる。

ガイドライン案の in vitro 試験に、「TAH 及び BVAD においては、左心系及び右心系の流量に配慮した安全なバランス制御が行えること。」あるいは「それぞれの機器の特徴、使用条件、適用対象などを十分に考慮した駆動制御が行えること」を追加する。

3-7 TAH の解剖学的適合性は VAD よりも厳しいのは当然なのであるが、体内埋め込み機器において解剖学的適合性を考慮するのは共通して求められる事項なのであり、敢えて TAH においてのみ記載する必要はないと考える。

（意見）解剖学的適合性に関して、体格にマッチしたサイズ、流路の方向性などにより、拍出量に大きな影響を与える可能性があるため、VAD 及び TAH とともに必要事項であると思われる。

（意見）ガイドラインへの記述方法について：

- ・ AAMI では設計説明の一部であり、試験項目ではない。
- ・ ISO では anatomic fit は設計説明の一部であり、試験項目ではない。
- ・ ASAIO では anatomical という評価項目は存在しない。

3-8 同様の理由で、TAH の拍出量の auto-regulation についても敢えて記載する必要はないと考える。デバイスの拍出特性として in vitro 試験で示される内容に含まれるものと思われる。

3-9 fail-safe の深刻さの程度にも TAH と VAD で差があるという議論もあるが、device failure において患者の病態が悪化するという点では共通の事項であり、failure の事態に対する

対応を機器の機能に組み込むことも TAH のみに要求されるべき性質の事項ではない。従って、これについても敢えて記載する必要はないと考える。

(意見) TAH の故障は、即患者の死を意味するが、VAD においては、自己心が動いている以上、状態の悪化、血栓塞栓症のおそれはあっても、死にいたることは少ない。TAH の fail-safe, back-up そして、故障時の応急処置方法に関しては、重要な課題であると考えられる。特に、耐久性はこの点を考慮して考える必要がある。

V-3-4 まとめと今後の課題

体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドラインとして、平成17年度は世界的に臨床応用が進みつつある補助人工心臓（VAD）に関する非臨床試験についての検討を行った。平成18年度は次世代型人工心臓に関して範囲を広げ、

- （１） 実証試験に基づく耐久性評価（継続）
- （２） 米国視察を含む海外調査及びアンケートを含む国内調査に基づいた在宅治療システム開発（新規）
- （３） 完全置換型人工心臓（TAH）の非臨床ガイドライン（新規）

を重点的に検討した。

人工心臓の在宅治療に関しては、単にデバイスの開発のみではなく在宅治療をサポートする人的資源開発並びに社会基盤整備も必要と考えられるので、問題全体を総合的に取り扱った。アンケート結果から、臨床医の多くは病院から外出できるだけでは不十分であり、外泊、自宅復帰までめざすのが適当で、さらに社会復帰までめざしても決して不自然ではないと認識していることがわかった。海外調査からは、外科医、内科医、コーディネータ、看護師、技師等からなるチーム医療体制作りと同時に、在宅治療に対する十分な保険制度の整備が肝要であることがわかった。

耐久性評価に関しては、耐久性試験の目的が、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であると明確化されたほか、耐久性試験法のノウハウが数多く蓄積された。

完全置換型人工心臓の扱いに関しては、VAD と TAH について個々の機器の特徴に合わせた合理的な評価を行うことは当然必要であるが、適用目的が共通している限り VAD と TAH を区別する必要はなく、共通する一般的指針を定めることとした。

今後検討すべき課題としては、

1. 社会復帰をめざす長期使用人工心臓の普及実現のために、在宅治療用人工心臓の社会基盤整備、すなわち社会の受け入れ体制整備をしなければならない。
2. 本ガイドラインの対象機器と承認品の間に位置するような、新型機器にも検討範囲を広げる必要がある。

以上、社会復帰をめざす長期使用人工心臓の普及をめざして、機器開発のための非臨床試験に関するガイドラインを補助人工心臓から完全置換型人工心臓まで拡大して検討し、在宅治療の実現に必要な人的資源や社会基盤整備まで考慮にいれた総合的な検討結果を報告した。人工心臓を装着しての自宅復帰は既に現実のものとなり、社会復帰に向けた高機能人工心臓システムの開発ガイドラインが、実際に臨床試験に適用される日も遠くないと考えられる。

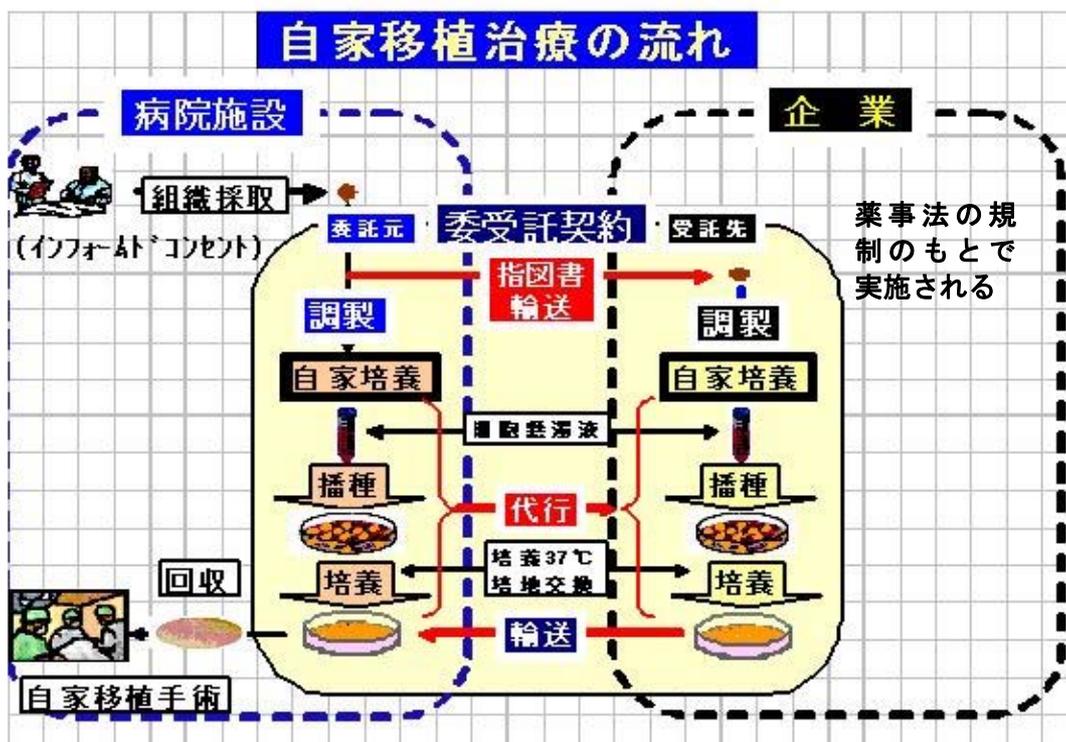
V-4 再生医療分野（細胞シート）

V-4-1 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応させるように組織化する技術の開発が必要である。その基本技術の一つ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いる。また、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との報告もある。最近では、この技術はさらに進歩して、重層した細胞シートも作製可能になり、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。これによって、細胞シート作製技術の適用は大いに拡大することが期待されるようになった。その適用疾患の一つとして検討が進んでいる疾患に、自己骨格筋芽細胞を利用した重症心疾患がある。これに関しては既に動物実験が行なわれており、その結果から臨床的有用性が得られる可能性が示唆されている。

平成 17 年度の調査により、上記課題に関する研究開発の状況が把握できた。現状においては、この分野は基礎研究の段階からトランスレーショナルリサーチへの段階へと移行していく過程にある。この段階では、ヒト細胞、特に自己細胞を用いた臨床研究の実施が重要な課題になる。軌を一にして、平成 18 年 7 月に厚生労働省より、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が発表された。細胞シート（正確には、培養骨格筋筋芽細胞シート）を用いた重症心疾患治療の有効性をトランスレーショナルリサーチで実証するには、この指針に準拠する必要が生じてきた。重症心疾患は患者数も多く、国民の関心の高い疾患であり、できるだけ早く実用技術を確立する必要がある。平成 17 年度は、細胞シートによる再生医療実現のための生物学的要求、材料学的要求等についてのガイドライン案を検討し、案を提示した。今年度は、この上記指針に則り、より円滑に実用化が進むための要点を整理し、開発WGとして扱うことが適当な課題について検討した。

細胞シートについての現状や近未来における発展を考慮すると、まず、自己細胞を用いた自家移植の治療体系が確立し、そこでの知見の集積が、同種移植（他家移植）などの医療技術の発展を加速することが予想される。この発展には、医療機関、大学・研究機関はもとより、民間企業の参画による産業化の視点も重要である。医療行為自身は医師の責任において実施されるものであるが、工程の一部は適切な規制のもとで、外部委託する可能性もあり、それにより実用化に向けてがより一層進展することが期待される。本年度はこの観点からの検討を行うことにより、再生医療の迅速な発展に資する検討を行うこととなった。



V-4-2 ガイドライン作成の意義

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

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

平成17年度の活動においては、本開発ワーキンググループでは、「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」を基本とし、安全性が十分に確保された再生医療の実用化・産業化を早期に実現させることを目的とした。特に、重症心疾患に対する再生医療をモデ

ルケースとして取り上げ、議論を行った。細胞ソースや活用する組織工学技術など多数の選択肢がある中、委員会での討議の結果、自己骨格筋由来筋芽細胞を細胞ソースとした培養骨格筋筋芽細胞シートを用いた移植医療技術に限定してガイドラインを検討した。

想定されている細胞シート移植を伴う臨床研究は、非自己細胞ではなく自己細胞を用いるものであることから、倫理上の課題が他者に拡がる可能性は低いが、臨床研究遂行の妥当性の根拠は明確に示される必要がある。他に適当な治療のない重篤な疾患患者が対象であること、動物実験結果が必ずしも人における結果として外挿できないことなどのリスクの説明、また、自己決定権に基づいて臨床研究に参加を強く望む被験者が対象になる、などの観点が重要である。また、新しい治療法は、医療費抑制のための医療の効率化へ貢献するとともに、医療産業活性化の視点から企業が積極的かつ継続的にサポートできるものにする必要がある。今年度は、この観点から、細胞及び細胞シート等を用いた「自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方」について検討を進めることとなった。

V-4-3 平成 18 年度検討結果

「自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方」

細胞シートの臨床研究推進における産業化のガイドライン案を検討してきた、種々の検討の結果出来上がった案は、必ずしも細胞シートにのみ有効な考え方ではなく、自己細胞を用いた再生医療の臨床研究全体に一般化することのできる内容となったため、第3回開発WGの委員会において、検討している案のタイトルを、「自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方」とした。以下、その案の内容を示す。

第1章 総則

第1 目的

重篤な疾患の治療においては、臓器移植や人工臓器活用に加え、再生医療による機能回復という新しい医療技術の開発・応用が待望されている。特に、自己細胞を用いた細胞シート化技術の発展にはめざましいものがあり、皮膚や角膜では実用化レベルに迫っており、また重篤な心疾患治療、消化器・呼吸器の治療に関しても、細胞培養技術開発や動物実験を用いた研究の著しい進展が認められる。このような世界に通用する技術の実用化は、患者のQOL (Quality of Life) 向上に大いに貢献するものと期待されている。したがって、迅速な事業化と患者、医師、産業界のリスク軽減を可能にするための新しい仕組みを産・学・官で整備することが求められている。

一般的には、先進的な基礎研究で得られた知見に基づいて新しい医療法が開発され患者の治療に使われるようになるには2つの段階を経る必要がある。第一段階が臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）であり、第二段階が臨床治験である。

第一段階では、基礎研究の成果を元に新しい治療法が考案され、その安全性や有効性が科学的合理性をもって説明可能なレベルに達していることを確認し、被験者である患者への十分な説明と了解のもとで臨床研究が実施される。この段階で得られた結果により、この新しい治療法の有効性が実証され、臨床化、市場化への道が開かれる。臨床研究の前に説明可能なベネフィットが存在しなければならないが、この段階ではまだ十分には実証されておらず、当然リスクも伴う。このリスク最小化の努力と同時に、被験者を守る十分な公的セーフティネットの整備も必須である。

第二段階では、前段の成果を踏まえ、臨床化すべき根拠が明確になりリスクとベネフィットの比が明らかになってきた治療法についての臨床治験を実施する。最終的には国の承認を得て一般化した治療法が確立し、製品化が進む。

この2つの段階を迅速にすすめる体制を整えることが行政側に求められた重要な課題である。自己細胞を用いた再生医療の場合は、第一段階（臨床研究：トランスレーショナルリサーチ）にある技術が多いが、この段階に関しては、厚生労働省より平成18年7月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が発表されており、医師と被験者の合意の元、この指針に従って実施すること

が可能になっている。自己細胞を用いた細胞や細胞シートによる重篤な疾患治療法開発においては、細胞の培養やシート化を安全かつ確実にを行う体制の整備が不可欠である。この工程を医療機関内で実施することはもちろん可能であるが、臨床研究をより迅速に発展させるためには、薬事法のもとの外部機関との連携も視野に入れることが必要であり、国民の要望にも合致する。

こうした状況を鑑みると、自己細胞シートの臨床研究開発に、企業等の外部機関が科学的知見に基づいた安全性を確保した上で参画するための留意事項を整理することは十分に意義のあることである。

これについては、医薬発第 906 号、医薬発第 1314 号、厚生労働省令第 169 号、及び薬食監麻発第 0330001 号等が既に発表されており、これらの内容に従って考え方を整理した。この考え方に沿った開発が進められることにより、新しい自己細胞利用型再生医療が、適正かつ迅速に実施・推進され、国民からの一層の理解を得、広く社会に貢献することが期待されている。

第 2 用語の定義

この指針において、次に掲げる用語の意義は、それぞれ次に定めるところによる。

1. 調製：ヒト組織の受入から自己細胞シートの出荷までの作業全般をいい、細胞を増殖させ、シート状等に調製することをその主作業とする。品質検査、施設維持管理等を含む
2. 細胞シート：自己から採取された同所性幹細胞、間葉系幹細胞などを調製(培養)して作製された治療用自己細胞シートをいう。
3. 調製者：ヒト組織の受入から自家細胞シートの出荷までの作業を実施する者をいう。ただし、調製責任者を除く。
4. 調製責任者：企業において、調製者に必要な指示を行うほか、細胞シート作製に係る業務を統括する者をいう。
5. 調製機関：自家移植に用いられる自己細胞シートを受託調製する企業等をいう。
6. 調製施設：自己細胞シートの調製を行う施設(CPC)をいう。
7. 最終調製物：被験者に移植又は投与する出荷試験に合格した自己細胞シートをいう。
8. 被験者：組織の提供及び自家移植の対象者をいう。
9. 研究機関：臨床研究を実施する医療機関
10. 委受託契約：研究機関(委託元)と企業(受託先)が臨床研究品の調製に関して結ぶ契約のこと
11. CPC Cell Processing Center (細胞調製施設)
12. GCP Good Clinical Practice (臨床研究実施に関する基準)
13. GLP Good Laboratory Practice (医薬品等の安全性試験実施基準)
14. GMP Good Manufacturing Practice (医薬品等の製造管理及び品質管理基準)
15. OOS Out of Spec (規格外試験結果)
16. QMS Quality Management System (品質管理システム)
17. SOP Standard Operating Procedures (標準操作手順書)

第3 基本原則

1. 本指針の関与する臨床研究

被験者と医療機関との間で合意が文書として記録されている医療行為に関わるものに限る。

2. 工程の有効性及び安全性の確保

細胞シートの調製は、十分な科学的知見に基づき、有効性及び安全性が予測されるものに限る。

3. 品質等の確認

ヒトに用いる自己細胞シートは、少なくとも動物実験において、その品質、有効性及び安全性が確認されているものに限る。

4. 公衆衛生上の安全の配慮

自己細胞シートの調製は、公衆衛生上の安全に十分配慮して実施されなければならない。

5. 委受託契約

企業が自己細胞シートの調製を受託し、医師主導治験として実施される場合には、研究機関(委託元)と企業(受託先)の委受託契約に従って実施されるものとする。

第4 適用範囲

1. 対象治療：自己細胞シートによる自家移植治療に限定する。

2. 臨床段階：医療機関における医師主導の治験段階での参加に限定する。

3. 企業関与：組織(細胞)の輸送及び受入から、自己細胞や自己細胞シートの出荷・輸送までの調製に限定する。

第2章 調製段階での原則 (安全対策等)

第1 前提事項

調製段階における標準操作手順書、原材料となるヒト細胞の受入れ、試薬等の受入試験検査、ヒト細胞の試験検査、運搬方法等、調製工程に関する記録、最新技術の反映等については「ヒトまたは動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(平成12年12月26日付け医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知)の規定するところによるものとする。

第2 品質管理システム (QMS)

1. 調製機関は、自己細胞シートの調製に当たり、その細胞を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。
2. 調製者等は、調製工程において、混合・交差汚染及び取違え防止又は細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けるため、複数の被験者の組織・細胞を同時に同一区域内で直接扱ってはならない。

第3 細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除

調製責任者は、調製する自己細胞の特性に応じて、次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

1. 原料となる自己幹細胞の受入時における被験者のスクリーニング記録の確認
2. 調製工程における汚染防止
3. 調製の各段階での試験及び検査
4. 使用済み廃棄物の処理
5. 動物由来の原材料の取扱に関する記載

第3章 医師主導治験における委受託体制等

第1 委受託契約書の要件

1. 契約の範囲
契約の範囲を明記すること(技術移転、指図書、原材料、調製法、試験、輸送など)
2. 責任の分担
役務分担と責任の分担を明記すること
 - 1) GMP 文書の作成(研究品標準書、工程フロー、SOP、検査、指図記録書など)
 - 2) 調製施設のレベル、設備機器、資材備品等の整備及び維持管理など
 - 3) 研究品の調製における運用管理(原材料、試薬・資材、中間品、製品など)
 - 4) 逸脱・異常・OOS 発生時の連絡・対応・対策など
3. GMP 要件
 - 1) 遵守すべき GMP/QMS レベルを明記すること(具体的に記載)
 - * 交叉・混合汚染対策及び製造記録類の保持に特別配慮する
 - * 製造記録と試験記録は受託者が保管する
 - 2) 委託元(医療機関)による受託先(企業)の調製に関する GMP 評価と GMP 監査及び査察を実施することを明記すること

- 3) 受託先は、委託元の GMP 監査・査察の受入れの許可と、その結果処置を記録することを明記すること
- 4) 調製に関する変更は医療機関の承認後に実施することを明記すること
 - * 工程、設備、試験、規格の変更及び契約上の要件の変更
4. 記録保管
 - 調製記録・QC 記録・環境モニター記録等を研究品毎に委託元へ開示すること、及びその記録を保管することを明記すること
5. 調製環境
 - 混合・交叉汚染の排除・対策について明記すること(ヒトとモノの動線確保、廃棄物の処理など)
6. 事前連絡
 - 変更事項、第三者活用(委譲は原則禁止)等は事前連絡が必要であることを明記すること
7. 不測対処
 - 対象外、範囲外の出来事の対処方法と相互の対処責任者を明記すること
8. 調製に対する対価について、明記すること

第2 受託先企業の要件

関連法規：厚生労働省令第169号 第4章生物由来医療機器等製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(73～79条)に従うこと

1. 構造設備
 - 1) GMP 省令第4章(73条)に適合した調製施設・設備・機器等が整っていること
 - 2) 調製施設・設備・機器等の維持管理のための基準・手順書が整備されていること
 - 3) 調製環境の維持管理のためのバリデーション、モニタリング等が実施記録されていること
2. 調製技術
 - 1) 研究機関での製品と同等な製品を調製可能にする製品標準書(74条)、工程管理(75条)、試験検査(76条)等の手順書が完備されていること
 - 2) 工程管理基準書(標準書)に従った標準操作手順書(SOP)が整備されていること
 - 3) 試験検査基準書(標準書)に従った標準操作手順書(SOP)が整備されていること
3. 組織体制
 - 1) 製造管理責任者と品質管理責任者を独立させた組織であること
 - 2) 調製者等の教育訓練(77条)が制度化されていること
 - 3) 文書及び記録の管理(78条)と記録の保管(79条)責任者をおいていること

第3 委託元研究機関の責務

1. 被験者との合意書の写しを受託先に提供すること
2. 臨床研究に関するプロトコールの作成及び受託先へ開示すること
3. 非臨床試験時での成績の概要を受託先に開示すること
4. 臨床研究品の標準書、調製に関する基準書・標準書の作成及び受託先へ開示すること
(工程フローチャート、材料規格・仕様基準、手順書(SOP)、指図・記録書等)
5. 受託先への技術移管及び委受託契約の締結をすること
6. 受託先の GMP 適合評価・監査及び査察を実施すること
(薬食監麻発第 0330001 号別添 4 の「Ⅲ. 生物由来医療機器等製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理(第 4 章関係)」 69～75 参照)
7. 臨床研究の被験者毎に、調製指図書を作成し、受託先に提供すること
8. 臨床研究成績の生データの確保と報告書の作成及び受託先へ開示すること
9. 被験者へのインフォームドコンセントの説明書に、外部での調製であることを明記すること

第4 受託先企業の責務

1. 臨床研究の倫理性(合意書)を確認すること(情報管理者が管理)
2. 臨床研究の目的、意義の認識を統一すること
3. 非臨床試験成績から、調製法、細胞シート等の要点を熟知すること
4. 委託元の基準書、標準書及び手順書をトレースし、同様なものを作成すること及び詳細操作マニュアルを作成すること
5. 委託元からの技術移管及び委受託契約を締結すること
6. 委託元の GMP 適合評価、監査及び査察を受けること、及びその結果対応を文書で回答すること
7. 委託元の指図書に従って調製し、調製経過を定期的に委託元に報告すること
また、異常事態が発生した場合は、速やかに委託元に連絡し、指示を仰ぐこと
8. 調製に関する操作、試験及び環境等に関する記録を製品の出荷時に添付すること
(使用原材料の成績書、工程管理記録書、品質検査成績書及び施設・設備・機器等の記録の提供)

第5 事前確認

委託元製品と受託先製品の同等性を維持するために、情報交換の場を設けること

1. 委託元から受託先へ
 - 1) 開発経緯に関する資料を提供し、説明すること
 - 2) 臨床研究(プロトコール、I.C 合意書)に関する資料を提供し、説明すること

- 3) 臨床研究品標準書(製品標準書)及び調製に関する基準書を提供し、説明すること
- 4) その他の資料を提供し、説明すること。(関連文献、関係法令対応の資料)

2. 受託先から委託元へ

- 1) 調製に関する組織・体制について説明すること
- 2) 調製施設・設備・機器等(ハード)について説明すること
- 3) 調製施設・設備・機器等の維持・管理(ソフト)について説明すること
- 4) 調製に関する標準操作手順書について説明すること
- 5) 標準操作手順書に従った詳細マニュアルを作成し、委託元の監修を受けること
- 6) 受託先のプロセスバリデーションに委託元が立ち会うこと

V-4-4 ガイドライン検討過程

合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる開発WGの運営方針を明確にし、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、心臓外科医師や医療材料研究者を中心にした委員の選定を行った。一部委員の交代があったが、基本的には平成17年度の委員に継続して担当して頂いた。今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題をあらかじめ調査し、その点も考慮に入れたガイドラインの事務局案を作成し、委員会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委員会を開催し、各委員会では以下の点の検討、議論を行った。

1. 第1回再生医療開発WG委員会

本年度の検討方針の説明

これまでの経緯説明

前年度の課題と今年度の重点課題

自家移植再生医療における基本的考え方の説明（座長総括）

- ・ 自家移植による細胞シートを用いた再生医療における産業化に関わるガイドライン案の提示を主目的とする
- ・ 細胞シート自家移植にかかわる医療は、医師と患者の同意にもとづく医療行為と考える（自己細胞を用いた細胞シートは患者に所有権がある）
- ・ この医療にかかわる原則は厚生労働省のヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針にもとづく
- ・ 患者より採取された細胞を増殖し、シートにする工程に関し、医療機関以外の団体・法人等が薬事法のもとで関わることは可能。この場合は、医師主導治験として実施される。
- ・ この関与に関わるガイドライン案を検討し、重篤な心疾患の治療に有効性のある細胞シートを用いた医療技術の早期展開を支援・促進する

検討の方向性・項目の議論

- ・ 細胞シートを用いた医療は、補助心臓、心臓移植等を用いた医療現場からも患者の治療を進める技術として期待が大きい
- ・ このようなガイドラインの存在は、企業側からも望ましい
- ・ 自己細胞を用いる場合、細胞シートの性能の規程が難しく、あまり数値でしぼるべきではない
- ・ シートとしての性能の表現を工夫する必要があるのではないか
- ・ 本ガイドラインの主目的は、患者の同意のもとに医師より提供された細胞を安全に増殖、シート化し、医師の元に輸送する際に留意すべき点の整理にあり、性能に関わる部分は医師から細胞増殖に携わる法人等への処方箋により指示されることになるため、本ガイドラインの中では規程しない方針
- ・ 対価の考え方も整理する必要があるのではないか
- ・ 自己細胞を用いる場合、均質な「製品」の概念を持ち込むことは困難であり、個々

の細胞シートで性能が異なることが想定される。培養・加工に関わる部分は十分な安全性の確保の観点から相応の基準が必要であり、その部分をガイドラインに盛り込む必要がある

- ・ 安全性、透明性、公開性に留意した医療行為を支援できるようなガイドラインにすることが重要
- ・ このような先進的医療技術の発展のためには、事故に備えたセーフティネットを公的に整備しておく必要がある
- ・ 同種移植への展開も促進するようなガイドラインであるべき

2. 第2回再生医療開発WG委員会

講演 「心筋細胞シートを用いた再生医療」

自己細胞を用いた重症心疾患治療研究の最新の成果について説明を受けた。また、心筋細胞シートを用いた動物実験での最新の成果についても紹介があった。

発表内容について質疑応答が交わされた。委員からは、近い将来のヒトへの応用が大きいと期待できる成果であるとのコメントがあった。

本年度の検討方針の確認とガイドライン案の説明と質疑

- ・ 事務局が提示した案について、特にその骨格についての議論を行った。
- ・ このような産業化に関わるガイドラインの必要性については共通認識が得られた。
- ・ 輸送における責任についての質問があったが、輸送方法の指示については委託元の責任であるが、契約内容に沿った輸送業務は委託先の責任であるとの返答があった。
- ・ 生物学的要求性などの数値に関わるガイドラインの必要性について質問があったが、これについては審査ガイドラインが参考になる旨返答があった。
- ・ 契約で指示される内容に合致するかどうかで判断が分かれる場合があるがどうかとの質問があった。契約で定められた方法や数値については判断が可能であるが、中間的な状況や想定外の出来ごとに対する記述は不十分であるが、基本的には指示書を書いた医師側に責任があるとの考え方であるとの返答があった。ただし、調製の過程においても常に委託元と委託先において状況に関する情報交換があり、委託元の判断を仰ぐことになるものと思われるとの説明もあった。

今後の検討課題について

- ・ 事務局より自家移植による細胞シート活用に関するガイドラインの検討はこの指針の完成で区切りとしたい旨説明があり、さらに次年度以降に再生医療のガイドラインで考えられる課題について質疑が交わされた。
- ・ 検討すべき課題としては、同種移植（他家移植）について早めに検討をはじめべき、との意見が複数であった。

3. 第3回再生医療開発WG委員会

本年度の検討方針の確認と「産業化のための考え方」の説明と質疑

- ・ 事務局が提示した修正案について、特にそのタイトル、内容の変更について行った。
- ・ 事務局から、細胞シートに特化した案を作成したが、出来上がったものにこの材料に特化した部分はほとんどないため、より一般性のあるタイトルとし汎用性のある内容とした、との説明があった。
- ・ 示された「考え方」の内容については、異論は出されなかった。このような考え方が明確に示されることにより外部機関の活用が進み、その結果再生医療の臨床研究が進むとの認識が委員に共有された。
- ・ この「考え方」と他の指針との関係について議論があった。
- ・ 上記議論に関しては、指針自体の可否については議論をせず、既に存在する指針に沿った「考え方」とするが、指針の中の外部機関での調製についての詳細な考え方を示すことで、指針の補強（あるいは修正）となる提言となっているとの説明があった。
- ・ 上記の点については、臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）と臨床治験（医師主導治験を含む）の2つの段階があり、基本的は、前者はヒト幹細胞指針、後者は薬事法に従って進められるものであり、ここで提示された「考え方」は前者及び医師主導治験の加速に資するものである点が確認された。
- ・ ヒト幹細胞指針自体についても意見が出されたが、「考え方」の議論とは分離された。

今後の方向性についての議論

- ・ 前委員会での議論を踏まえ、自己細胞活用再生医療のつぎには同種（他家）移植に関わるガイドラインが重要であるが、その場合に重要になるポイントは、細胞バンクのあり方と免疫の問題であるとの論点整理が出された。
- ・ この2点が重要であることについては異論がなかった。
- ・ これらの点を早期に検討を開始する必要がある点についてもコンセンサスが得られた。
- ・ 海外の取り組みが進んでいるので、我が国が後手に回る危険性についてのコメントがあった。
- ・ 細胞バンクは公的なもので有る必要がある旨の意見がでた。
- ・ 細胞の帰属については明確な手続きが必要であるが現状では存在しない旨発言があった。
- ・ 同種（他家）の議論は、包括的に議論しても意味がなく、細胞毎、治療法ごとに可能なもの、実用化に近いものから個別にきちんと議論してゆく必要があるとの意見がでた。
- ・ 免疫についても、現在研究が進行しておりその結果を勘案する必要がある旨発言があった。
- ・ 免疫については、細胞の種類でもかなり状況が異なるため、この点からも個別対応が重要である旨発言があった。

- ・ 免疫の観点からも、いきなり一般的なバンクを整備するより、ファミリーバンクをまず整備し、細胞医療、再生医療を進めるという方針が重要であるとの発言があった。

V-4-5 まとめと今後の課題

本年度は、細胞及び細胞シート等を用いた「自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方」を整理して提示した。前年度の臨床研究実施に当たってのガイドラインと合わせて、この分野の臨床研究の推進に資する指針が整備されたことになる。自己細胞を用いた医療、あるいは臨床研究は、基本的には医師と患者との間の契約にもとづく個別の医療行為であるが、その過程で細胞の増殖や加工を伴う業務が介在する場合には、薬事法のもとで外部委託も取り入れて実施した方が、より安全で効率のよい医療を提供することができるようになると考えられる。特に、自己細胞と用いた再生医療の場合は細胞の所有権は患者にあり、商品にはなり得ない。また、細胞の性質は、個人個人で異なることが多く、同様の疾患に対する臨床研究であっても単一のプロトコールで細胞培養や加工ができることはなく、個々の患者に合わせた医師の指示のもとで外部機関（民間企業等）が業務を委託される形になる。受託した機関側は、医療成績自体には責任を持つ必要はないが、医師の指示の通りに安全な細胞を提供するという契約上の義務が生じる。このプロセスについての考え方を整理した案が今回の提案である。

この「産業化のための考え方」をもとに自己細胞を用いた再生医療の臨床研究が進展し、臨床治験のプロセスで必要になる重要な知見が迅速に集積されることが期待されている。自己細胞を用いた移植の次には、同種（他家）細胞を用いた再生医療の展開を円滑にする環境を整備する必要がある。ここでは、細胞バンクのあり方、免疫拒絶反応の回避・軽減技術などが大きな課題となる。細胞の種類によって考え方や国民の許容範囲も大きく異なることが予想される。より一層のきめ細かな対応が求められている。

V-5 テーラーメイド医療用診断機器分野（DNAチップ）

V-5-1 当該技術分野の概要

テーラーメイド医療用診断機器として最も開発が進んでいる機器のひとつとして DNA チップがあげられる。2004 年にはロッシュモレキュラーダイアグノスティックス（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、今年まで体外診断薬（遺伝子診断キット）としては新しい DNA チップの認可はされていなかったが、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は、DNA チップデータ数は急速に伸びている（NATURE BIOTECHNOLOGY, Vol. 24, No. 9, 2006, 1105-1107）。このため、DNA チップデータの信頼性を検討する必要が急速に高まり、米国では FDA の陣頭指揮のもと 51 の大学・企業などにより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、1300 枚以上の DNA チップを用いたデータ取得とその解析により DNA チップの標準化が進められている。また、市場規模は 2005 年では全世界で 14 億ドルにも達しており、今後、さらに伸びると予想されている（「2007 年版ワールドワイド・バイオチップ&装置市場の動向と展望」；Fuji-Keizai USA）。このような点から、本事業では「テーラーメイド医療用診断機器」として診断用 DNA チップをとりあげて、ガイドラインを策定する。

V-5-2 ガイドライン作成の意義

本事業は、ヒトゲノム計画の終了とともにポストゲノムの研究開発課題として大きな分野を形成しつつある「テーラーメイド医療用診断機器」分野において、今後ますます重要になる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）を支援するために開発される医療機器に関する開発ガイドラインを作成することを目的とする。本事業分野では、各学会、企業、大学や公的研究機関などに所属する合計 7 名の開発 WG 委員を委嘱し、開発の迅速化を図るために開発の段階から利用できるガイドラインの策定を進めた。

1. 概要

1.1 遺伝子型検定用 DNA チップとは

DNA マイクロアレイチップとは、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。これによってゲノムレベル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。遺伝子型検定用 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 塩基ぐらいの短いオリゴプローブを重合、もしくは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レーザー光や電気化学的手法などによって検出する。

1.2 本ガイドラインの目的と範囲

近年、技術的進歩の著しい、DNA マイクロアレイチップ及びその装置は、あらゆる疾患の検査や診断用、あるいは治療法開発用の次世代医療機器として大きく期待されている。一方現在、本法は研究用として急速に普及しつつあるものの、そのデータの信頼性、再現性、標準化など、臨床応用にはまだ問題が多い。そこで医療機器としての DNA チップの開発意欲の向上、機器開発の促進・活性化を目的として、その指標となるようにガイドラインを策定する。

また、DNA チップは最終的な診断装置（臨床試験のエビデンスも踏まえたもの）としてのガイドラインは早計と認識し、臨床検査装置としてガイドラインの策定を行う。

臨床検査や診断目的で遺伝子型判定 DNA マイクロアレイを用いるにはデータの再現性や高い精度が重要であり、判定ミスや曖昧さを極力排除しなければならない。また、臨床使用上の視点、患者の負担やリスクの軽減なども十分考慮しなければならない。高性能な測定装置の開発だけでなく、データの互換性や分解能、精度の向上のためには標準化が不可欠と考えられ、また評価方法についても指針が必要と思われる。そこで、本ガイドラインは、測定装置、評価法、標準化と大きく3つの項目に分けて策定した。

1.3 検査対象と想定されるリスク

検査対象は、遺伝子型検査を希望する一般健常人及び患者であり、疾患の罹患リスクの判定、疾患の診断、治療法の選択等の参考になるデータを供給するものである。

正しい遺伝子型検査が行われなければ、個々人に応じた的確な診断、治療が行われな可能性が高まり、誤診断や再発、副作用の増大等に繋がる。一方、遺伝子型検査のみに判断を頼るのは危険であり、他の既存の各種臨床検査結果と医師による観察、診察の情報とを併せて判断すべきである。現時点ではあくまで意思決定のための参考であり、補完資料と捉えるべきである。また、遺伝子型検査結果は重要な個人情報であり、その取り扱いには十分な注意を要する。

2. 測定装置(チップと装置)

2.1 国内外の開発と普及の現状

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など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。Affymetrix 社や Agilent 社の DNA チップが、アメリカのみならず日本でも市場シェアの多くを占めている。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 (GYP2C19、2D6) 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。国内の DNA チップメーカーも、種々の方式のチップを開発し、様々な用途への展開を目指しているのが現状である。

2.2 原理と構造

(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などの出力信号を生み出す機構について技術的に検討する。

(2) チップと装置の構造

DNA チップについては、基板や DNA プローブなどチップを構成する主要素の仕様や形状・サイズなどについても検討する。

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、機能の概略などについて検討する。

2.3 方法

(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。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。

(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、機械動作機構などは、各機構の動作、性能、役割を技術的に評価することが望まれる。

2.4 特異性、感度、ダイナミックレンジ、再現性

(1) 特異性

他の手法の解析により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。検査するサンプルは、可能な限り、対象となる全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。

なお、対照となる実験として、「3. 評価法」に詳しく述べられているように、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。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。

(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べきである。

(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。

- ・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
- ・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
- ・検査するサンプルを用いて、有意義な再現性を統計学的に判断できるよう検査を実施すべき
- ・複数の作業員で、3 箇所以上の施設で実施されること。
- ・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
- ・複数の製品ロット、複数の器具を使用すること

(4) 検査の品質管理

適切な陽性コントロール、陰性コントロールを設け、各種コントロールの意義、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べきである。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べきである。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。

(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。

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。

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べきである。

2.5 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存等、試薬について

(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。

(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。

(3) サンプルの保存法

検体、精製 DNA、増幅 DNA、後処理後 DNA、といったすべての段階のサンプルについて、保管法及び輸送法を検討すること。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。

(4) 試薬

DNA の抽出・検査など各工程で使用される試薬について、その種類・濃度など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。

(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。

2.6 ソフトウェア

(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、分けて記述すると分かりやすい。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べきである。

(2) ゲノム型判定アルゴリズムの原理と概要

ゲノム型判定アルゴリズムについて検討すること。その際、ゲノム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。

2.7 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、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。

2.8 品質管理

(1) DNA チップ

保存方法、保存期間、安定性など、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 (ISO13485) などの製造管理/品質管理体制に関しても検討ことが望ましい。

(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、交換部品など、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 (ISO13485) などの製造管理/品質管理体制に関して、検討することが望ましい。

3. 評価法

3.1 評価項目

当該 DNA チップの評価法としては、以下の項目を含むべきであると考えられる。

- ①塩基配列決定法との比較
- ②データ解析、解析ソフトについて
- ③有意性の検定
- ④比較試験・臨床評価試験
- ⑤臨床的実効性
- ⑥データの管理について
- ⑦安全性について

3.2 塩基配列決定法との比較

・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。

塩基配列決定法との比較については、原則として目的遺伝子を PCR 法により増幅し、PCR 増幅産物から直接サイクルシーケンス法により塩基配列を決定する方法（ダイレクトシーケンス）により行う。

その他の方法として TaqMan 法 (ABI)、Invader 法 (Third Wave)、SnaPshot 法 (ABI)、MassARRAY 法 (Sequenom)、Pyrosequencing 法 (Biotage) 等を用いることができる。

- ・両者の一致率を遺伝子型毎に検討することが望ましい。
- ・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）

3.3 データ解析、解析ソフトについて

- ・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。

データ処理、解析ソフトについては、詳細を記したソフトウェア説明書を作成する。

- ・失敗事例（遺伝子型の判定不能、器具の故障、試薬の不具合などによるもの）に関しても分析することが望ましい。
- ・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。

3.4 有意性の検定

・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（注 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、「3.5 比較試験・臨床評価試験」と同様に、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こと。

3.5 比較試験・臨床評価試験

本項目については平成 18 年度「DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標」を参照のこと（参考文献 7）。

3.6 臨床的実効性

本項目については平成 18 年度「DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標」を参照のこと（参考文献 7）。

3.7 データの管理について

・測定の生データは、基本的にはイメージファイルで保存する。また、データベースとしては、リレーショナルデータベースを導入する。なお、信号の検出・分析、データ保存については、プライバシーとセキュリティを十分に確保する。

3.8 安全性について

・遺伝子型の同定に失敗した場合、あるいは遺伝子型同定結果の解釈に失敗した場合のリスクを評価し、その際に用いたリスク分析手法についても検討すべきである。

・この種の検査によってもたらされる情報は、医師による日常的な監視と併せて、診療上の意思決定を補完する目的においてのみ利用されるべきである。

・検体からの感染などの危険性に対する対策を講じる。

・検体からのコンタミネーションを回避するための対策を講じる。

3.9 その他

・本機器は使用目的が限定されている一方、臨床試験等での早期の利用が要望されていることな

どを鑑み、承認審査にあたっては、薬剤におけるオーファン・ドラッグの取扱いのように、優先的な取扱いが望まれる。

4. 標準物質

4.1 目的

遺伝子型決定用DNAアレイ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。

4.2 外部参照物質に求められる要件

DNAアレイ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。

4.2.1 外部参照物質の選定

(1) 一次標準品の選定

該開発品が検出対象とするSNPの両アレルのホモ型・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サンプルを使用することを推奨する。但し、出現頻度が稀なアレルのホモ型については必ずしも準備しなくてもよい。

(2) 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。全配列長など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、制限酵素など、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。

4.2.2 外部参照物質の管理

(1) 品質管理

一次標準品は選定時にDNAシーケンシングなどの方法により配列を確認する。一次標準品を細胞培養などにより複製する場合は、複製ロット毎に遺伝子配列の確認を行うことにより相同性を担保する。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。

(2) 純度

DNAの合成については、ホスホロアミダイト法など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、電気泳動法により確認する。

(3) 濃度単位

外部参照物質を感度試験に用いる場合には、核酸定量法により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。尚、核酸定量は吸光度法（OD260）により実施する。

4.2.3 外部参照物質の入手

CDC の Genetic Testing Reference Material Coordination Program において reference material として確立された細胞株を、国内公的機関、例えば産業技術総合研究所が 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。尚、ヒトゲノム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。

（参考； 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。（参考文献 5））

5. 参考文献

- 1) Guidance for Industry and FDA Staff, Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing Enzyme Genotyping System. U.S. Food and Drug Administration.
- 2) 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査（NAT）の実施に関するガイドラインについて：平成 16 年 8 月 3 日 薬食発第 0803002.
- 3) The First Genetic Testing Quality Control Materials Program (GTQC) Expert Panel Meeting, November 29, 2005, Turnhout, Belgium.
- 4) PCR プライマーの合成と精製：1997 年 6 月 15 日, 共立出版.
- 5) Genetic Testing Quality Control Materials Program-Development of verified QC materials for genetic testing, April 5, 2005.
- 6) The Condensed Protocols, 467.
- 7) 平成 18 年度テーラーメイド医療用診断機器審査ワーキンググループ検討報告書「DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標」.

V-5-4 開発ガイドラインに対する補足

V-5-4-1 DNA チップ開発の国内外動向に関する調査結果

基礎研究用ではなく、診断もしくは治療薬の研究開発に関する DNA チップ/装置開発、及び DNA チップを用いた診断薬などのコンテンツを開発している国内メーカー、試薬などの DNA チップの周辺技術開発を行っている企業に対して、診断用 DNA チップの市場性や認識している課題について、聞き取り調査を行った。その結果、診断に向けて DNA チップを産業応用するにあたって、特に運用における標準化の必要性が挙げられた。なお、本調査は、株式会社メディビックに委託し、得られた調査結果をまとめたものである。

(1) 国内 DNA チップメーカーに関する調査

- ・ 診断に向けた DNA チップ開発、及び周辺技術開発を行っている国内メーカーに聞き取り調査を行い、市場動向、特許動向、開発の問題点、標準化が必要な技術内容などについて課題を把握する。

- ・ 聞き取り調査実施期間：平成 18 年 11 月～平成 19 年 2 月

- ・ 聞き取り調査対象企業

 - DNA チップ/装置開発メーカー 3 社

 - DNA チップを用いたコンテンツ開発メーカー 3 社

 - DNA チップ周辺技術開発メーカー 1 社

- ・ 調査結果

 - (市場動向について)

 - ・ 処理に高度な統計ロジックを用いたりするようなブラックボックス的な DNA チップは、診断には向かないと考えている。

 - ・ 研究では疾患組織などに対する DNA チップ解析でバイオマーカ候補分子を探索し、臨床では血液中のタンパク質を抗体で測定する方法が主流になるのではないかと。

 - ・ DNA はともかく、RNA は不安定であり、診断する対象としてタンパク質の安定性には適わない。

 - ・ 診断のために疾患組織を採取できるケースは限られており、血液や尿などで診断できる必要がある。

 - ・ 診断で検出すべき遺伝子数は、それほど多くならないのではないかと。DNA チップは研究用として、治療薬の臨床試験の申請に用いられるような基準作りを行い、薬物動態試験や毒性試験などの前臨床試験での利用を目指すべきなのではないかと。

 - (特許動向)

 - ・ 大学や医療機関などでも疾患患者サンプルを解析し、バイオマーカ候補となるような遺伝子を探索し、特許申請することが多くなってきており、遺伝子に関する特許を調査することに多大な労力を要するようになってきている。

 - ・ 遺伝子の利用希望企業には特許調査、及び特許のライセンスを行うような遺伝子特許に関する集約的な管理団体を組織して欲しい。

 - ・ スポットタイプの DNA チップを製造、販売する場合は、英国 Oxford Gene Technology 社に、オリゴレイの基本特許に対するロイヤリティを支払う必要があるが、かなり良心的なライセンス

契約となっており、それほどコスト要因とはなっていない。特許はライセンスすることで問題はない。

(開発の問題点)

- ・FDA のガイドラインでは、DNA チップに搭載されるひとつ一つの遺伝子について臨床試験を行い、申請、承認される必要があるため、非常にコストが掛かる。一つの遺伝子について試験を通したら、他の遺伝子についても差分だけの試験及び申請ですむようにしてもらいたい。
- ・これまでの DNA チップは定性的であったが、診断用は定量性があるものになると考えている。測定強度の定量性があればいいが、まずは閾値などを固定値で定められるような技術開発を行っている。
- ・主に利用されている Cy3, Cy5 の蛍光色素試薬は、数が流通しない前提の研究用価格設定がなされており、数が多くなると予想される診断用に安価な価格設定となっておらず、コストダウンできない最も大きな要因である。蛍光色素試薬だけで、1 試験当たり数千円以上のコストになっている。
- ・蛍光色素が高価であることは問題視しているが、測定精度とのトレードオフもあるので慎重に見極めている。
- ・国内は基準が不明確で面倒も多いため、まずは FDA にて申請承認を行い、それから国内で臨床試験を行うことも考えられる。
- ・FDA のガイドラインでは、マイナーアレルについては合成遺伝子で代用測定してよいこととされているが、実際に極めてマイナーなアレルの場合、該当するサンプルが十分な数だけ得られるまで臨床試験を行うとしたら、コストが掛かり過ぎる。

(標準化が必要な技術など)

- ・多くの DNA チップ製品が合成物質で測定して精度を求めているが、臨床に即して血液などの患者サンプルを用いて精度、再現性を出していくように標準化していく必要があるのではないか。
- ・RNA を測定する場合、解析精度などデバイスの問題よりも、むしろサンプリングや RNA の安定化、サンプル輸送などの運用面での問題のほうが大きい。サンプリングから解析までのプロトコール標準化が必須である。
- ・遺伝子抽出においては、人為的ミスを減らすため抽出機器の導入を検討したほうが良い。
- ・産業化イコール標準化との認識があり、標準化は是非必要となるが、様々な標準化団体が走っており、どこに付けば良いか分からない。
- ・複数の遺伝子（マルチマーカ）を DNA チップに搭載し、それらの予測式から判定することを目指しているが、マルチマーカで判定を行うための標準作りが必要となる。
- ・遺伝子増幅のような個別技術の標準化を行うとすると、有利、不利な企業が出てくる。個別技術の標準化は行わずに、アウトプットの基準、もしくは運用プロトコールを標準化するような議論、取り組みが必要となる。
- ・特定の技術や製品に限定されるような標準化は行うべきではない。

(2) 蛍光色素の開発動向調査

- ・ 特定色素が市場独占している DNA チップ用の蛍光色素の動向調査をする。
- ・ DNA チップにて従来利用されている蛍光色素
 - 2 色法 DNA チップの測定には、通常、Cy3（緑）、Cy5（赤）の蛍光色素が用いられている。現在、Cy3、Cy5 の蛍光色素ラベリング試薬は、各社から 1 サンプルにつき Cy3、Cy5 それぞれ 7000 円～8000 円程度で販売されている。
- ・ DNA チップにて利用可能な新規蛍光色素
 - ①アイエスティー社製蛍光色素
 - ②Alexa Fluor 色素 (Molecular Probe 社)
- ・ DNA チップでの利用
 - サンプルを Alexa Fluor 546 色素で標識した場合、Cy3 色素で標識するよりも 3 倍も高い蛍光強度が得られている。Alexa Fluor シリーズの色素の方が Cy 色素に比べ、特に高いレベルでラベリングができ、消光によるアーティファクトがはるかに少ないことも認められた。さらに、Alexa Fluor 色素を用いた dye-swap（色素交換）実験では、同様なスペクトルの Cy 色素を用いた場合よりもシグナルに相関性が高いことが認められた。
- ・ DNA チップのハイブリダイゼーションシグナルの相関

(3) 疾患関連遺伝子に関する調査

- ・ DNA チップにて評価できる疾患に関して、遺伝子数や遺伝子の内容などに関して調査する。米国 FDA から認められている Genomics Biomarker はすべて、DNA チップにて評価できる疾患、もしくは生体现象であるため、調査対象とした。実用化されている疾患や生体现象の評価目的の遺伝子診断技術についても調査した。米国 FDA が認めている Genomics Biomarker のリスト（現在 18 種類）をもとに調査を行った。
- ・ 実用化されている主な遺伝子診断キットを、ジェノタイピングと遺伝子発現プロファイリングに分けてまとめた（“New-wave diagnostics” Nature Biotechnology Volume 24 Number 8, August 2006）。

表 1 診断キット(ジェノタイピング)

検査キット名	企業名	目的	技術	価格
AmpliChip CYP450	Roche Diagnostics	薬物代謝の速さをチトクローム P450 遺伝子多型で検査	DNA チップでジェノタイピング	\$ 500
BRAC Analysis	Myriad Genetics	癌の家族歴を有する患者の乳がんと卵巣癌を発症するリスクを評価	DNA から BRCA1 と BRCA2 遺伝子変異を解析	\$2,975 最も広範なバージョン
Familion	Clinical Data	家族性 QT 延長症候群 (5 つの遺伝子を見る KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2)	血清から 5 つの心性イオンチャネル遺伝子をシーケンス	\$5,400 最も広範なバージョン
PreGen-Plus	Exact Sciences	薬物検査室 LabCorp が販売、大腸癌検査	採便で次の DNA を解析;3 遺伝子の突然変異、マイクロサテライト不安定性、アポトーシスの兆候	\$500

表 2 診断キット(遺伝子発現プロファイリング)

検査キット名	企業名	目的	技術	価格
AlloMap	XDx	心臓移植による拒否反応を予測	血清から 20 の遺伝子発現を解析	\$2,950
ChemoFx	Precision Therapeutics	各患者の抗癌剤に対する薬物応答性を定量化	培養した腫瘍細胞に薬剤を投与し IHC で評価	\$450 各薬剤ごと
MammaPrint	Agendia	術後リンパ節転移陰性の乳癌患者における再発リスクを予測	DNA チップで凍結細胞の 70 の遺伝子発現を解析	>\$3,000
Oncotype DX	Genomic Health	ホルモン感受性乳癌リンパ節転移陰性の術後患者における再発リスクを予測	RT-PCR で腫瘍サンプルの 21 の遺伝子発現を解析	\$3,460
Phenosense GT	Monogram Biosciences	HIV 患者に最も有効的な HIV 治療薬を特定	主要な HIV 遺伝子を使ってベクターを作成し、薬剤感受性をみる	\$1,460

V-5-4-3 技術開発の要点：蛍光色素の評価試験法に関する検討

(1) aRNA 作成法の検討

一回の実験で数千種類の遺伝子の発現レベルを同時に測定できる DNA チップを用いた発現プロファイリングは、ゲノムワイドスケールでの遺伝子発現の評価のために最も広く行われている方法である。このテクノロジーを用いる際に最初に問題になるのが、アレイのハイブリダイゼーションに多量の RNA が必要となることである。これは mRNA の少ない細胞や組織、初代培養細胞、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション (LCM) などのサンプル量に制限がある検体では特に問題になる。そこで、ナノグラム単位の微量な total RNA 抽出サンプルからマイクログラム単位 (DNA チップを用いた発現解析に必要な量) のアンチセンス RNA (aRNA) を増幅するため、現在、様々な増幅キットが市販されている。

多くのキットでは、逆転写による第一鎖 cDNA の合成、第二鎖 cDNA の合成、cDNA の精製、インビトロ転写と aRNA 精製の各過程を経て、RNA を増幅させる過程をとっている。このため、逆転写酵素や精製カラムなどの違いによって、増幅効率が影響される。また、超微量な RNA の増幅のために至適化したキットを使用する際に、用いる total RNA 量が多い場合は増幅効率が低下することがあるため、用いる total RNA 量でキットを使い分ける必要がある。

(2) ラベリング方法の検討

DNA チップ実験における“サンプル RNA の標識 (ラベリング)”方法として、直接標識法と間接標識法がある。“サンプル RNA の標識”とは、サンプル RNA と蛍光色素を用い、逆転写酵素反応によって、蛍光標識された cDNA を合成することである)。従来から行われている直接標識法では、Cy Dye でラベルされたヌクレオチドを逆転写反応によって、直接 cDNA に取り込ませる。しかし、逆転写酵素反応の基質として用いられる Cy Dye-ヌクレオチドは、dNTP よりも分子量が大きいため、逆転写酵素の cDNA 合成効率が低下する。従って、cDNA 合成効率を最大限に利用することが困難である。それに、標識効率が Cy Dye-ヌクレオチド取り込み効率に大きく左右されるため、同じ遺伝子由来の mRNA から合成した cDNA 分子でも、それぞれの分子の標識パターンが異なることになる。

これらの問題は間接標識法で解決できる。間接標識法では、先ず cDNA 合成時にアミノアリル-dUTP を取り込ませる。次に、合成 cDNA に取り込まれたアミノ官能基と N-ヒドロキシサクシニミドで活性化されている蛍光色素とを結合反応させることによって、cDNA を蛍光標識する。即ち、この方法で逆転写酵素の反応効率を低下させずに、最終的に均一で発色レベルの高い標識 cDNA を作製することができる。

(3) 蛍光色素の比較

調査を行った蛍光色素は蛍光を示す色素をベースに、生体分子内のアミノ基と反応する活性エステル基を導入したものである。Cy3とCy5は現在広く使われている色素であるが、価格が他に比べてやや高いため、実験のコストが上がる。Alexa系列の蛍光色素はCy dyeよりも蛍光強度が高いといわれるが、Cy dyeと同様に、価格の高さが問題になる。Fluolidは、IST社により開発された新しい蛍光色素であり、120-140 nmの励起波長と蛍光波長の差を示すので、高感度な測定が可能である。それに、ターゲットに対してほぼ定量的に標識することが可能で、しかも、チップ基盤上で乾燥し

た状態でも安定した蛍光を得ることが可能である。ただし、多くの蛍光スキャナーには対応できないフィルターセットがないため、蛍光強度の評価はまだ課題として残る。

(4) 蛍光色素に関する実証実験

1) 実験目的

蛍光色素の違いを実験結果で比較することにより、感度や使用上の問題点を明らかにする。

2) 実験方法

方法1：Clontech社あるいはStratagene社の蛍光ラベリングキットを使用して、間接蛍光標識法によりcDNAを標識した。標識されたcDNAを精製した後、6.5 μ lのTEバッファに溶解した。その中から0.5 μ l (Fluolid Orangeの場合5 μ l) の溶液を取り、2%のアガロースゲルに流した後、FluorImager595 (Molecular Dynamics) で蛍光を検出した。

方法2：上記の方法1の標識法で取られた標識cDNAをマクロアレイに載せて、65°Cで一晩ハイブリダイゼーションさせた後、蛍光スキャナーFLA-8000 (FujiFilm) を用いて各スポットの蛍光強度を測定した。

3) 実験結果

Cy3、Alexa 555及びFluolid Orangeを用いて、蛍光色素によるcDNAの標識実験を行った。Alexa 555で標識したcDNAはCy3標識したものより高い蛍光強度を示した。また、Cy3あるいはAlexa 555で標識したcDNAと比べて、Fluolid Orangeで標識したcDNAの蛍光強度が低いことが観察された。一方、Cy3で標識したcDNAサンプルをチップ上にハイブリダイゼーションさせた場合は、バックグラウンドが低く、蛍光強度の高いスポットが観察された。一方、Fluolid Orangeの場合は、Cy3標識したサンプルと比べて、蛍光強度の低いスポットより多く観察され、また、バックグラウンドが高いことが観察された。

4) 考察

Clontech社のラベリングキットを用いた場合、いずれの蛍光色素においても、良好な標識結果が得られた。一方、Fluolid Orangeで標識したcDNAは蛍光強度が比較的弱いことが判った。原因の一つとしては、励起と検出フィルターが本来の色素の波長に合わないと考えられる。至適な検出フィルターを使うことによって、さらに良い結果が得られることが期待できる。

(5) ハイブリダイゼーションの自動化の検討

現在市販されている自動ハイブリダイゼーション装置を調査した。自動ハイブリダイゼーション装置を用いて、チップのハイブリダイゼーションを行うには、いくつかのメリットとデメリットがある。

以下にまとめる。

(メリット)

- ・ミキシング機能により、溶液が均一に広がり、低いバックグラウンドと高いS/N (シグナル/ノイズ) 比を得られるため、高感度の検出を実現できる。
- ・自動的に操作を行うため、スライド間や技術者によるバラツキが大幅に低減できる。
- ・ターゲットRNAが微量の場合でも高い感度で検出できる。
- ・ハイブリダイゼーション所用時間の短縮が可能になる。

(デメリット)

- ・機種によっては消耗品にコストが掛かる。
- ・ミキシングの方法によって、スッポトした DNA が剥がれたり、ハイブリダイゼーション液が多量に必要としたりするため、ハイブリダイゼーションの効率に影響する可能性がある。
- ・装置が高価である。

V-5-5 ガイドライン検討過程

テラーメイド医療用診断機器分野開発 WG は、4 回の委員会を開催した。以下に概要を示す。

(1) 第 1 回 DNA チップ合同 WG 会議

- ・医療機器ガイドライン事業及びテラーメイド医療用診断機器ガイドライン事業の概要説明。
- ・FDA ガイダンスの現状と米国における承認状況。

FDA 資料「薬剤代謝酵素遺伝子型同定システム」と「薬理遺伝学的検査及び遺伝的マーカー向け遺伝子検査」について説明。体外診断用医薬品のカテゴリーと承認制度、薬事法における資料の必要性に関する医薬食品局長通知、医療機器審査管理室長通知に関する説明と討論を行った。

- ・DNA チップの技術的問題点に関する討議。
- ・株式会社東芝による企業開発の現状に関するプレゼンテーション。
- ・ガイドライン検討項目に関する討論。

(2) 第 1 回 DNA チップ開発 WG 会議

- ・合同会議内容確認（開発WG分担内容の検討）

「体外診断薬承認基準」について説明：医薬品医療機器総合機構において薬事審査が行われる。その薬事基準（承認基準）を参考にして、DNA チップに関して試験法、測定方法、統計処理、基本要件（リスクマネジメント、性能、製品の寿命、性能評価の内容、有効性など）に関してその薬事基準作成に役立つガイドラインの作成を行う。

- ・調査分担内容の確認。
- ・報告書作成における内容と分担の確認。

(3) 第 2 回 DNA チップ開発 WG 会議

- ・DNA チップ開発事例紹介（開発企業）：「遺伝子検査の臨床応用に向けて」
- ・国内外の開発動向についての調査の中間報告：

「2007 年版ワールドワイド・バイオチップ&装置市場の動向と展望」（抜粋）の説明
（バイオチップの製品一覧、Affymetrix 社などの開発ロードマップなどについて説明）

- ・診断 DNA チップ開発ガイドライン検討項目の決定。

FDA 資料「クラス II 特別規制ガイダンス文書：薬剤代謝酵素遺伝子型同定システム」概要の説

明のあと、ガイドライン検討項目を検討した。検討項目は①装置及び方法、②標準実験法及び標準物質、③評価（医療経済も含めて）の3つに分けて作業を行うこととした。

・ガイドライン策定のためのサブWGの設置。

①装置及び方法

②標準実験法及び標準物質

③評価

・マイクロアレイ品質管理コンソーシアム設立に関する議論。

（意見）アメリカではDNAチップの薬事申請データとしての申請数が急増しているが、FDAではその信頼性を担保する必要があり、MAQCコンソーシアムを作った。このような問題は日本でも近未来に起こることが予想されるので、我が国でもこのようなコンソーシアムを作る必要があるのではないか。委託調査でもヒアリングした企業からそのような意見が出ている。

(4) 第3回DNAチップ開発WG会議

・診断用DNAチップ標準化に対する取り組みの紹介（財団法人バイオインダストリー協会）：

「遺伝子発現検査の標準化（核酸標準物質の整備及び実験プロトコルの標準化）に向けての取り組み」。

・診断DNAチップ開発ガイドラインサブWG別項目検討。

・国内外の開発動向についての調査の中間報告。

（概要）調査会社に企業側の開発動向についての委託調査を依頼した。国内DNAチップメーカーに関する調査、蛍光色素の開発動向調査、DNAチップに使う疾患関連遺伝子に関する調査をまとめた。メーカーに対する調査は、基礎研究用だけではなく、診断、もしくは治療薬の研究開発に関するDNAチップ開発に携わっている国内メーカー、もしくは計測装置や試薬などのDNAチップの周辺の技術、検査などのサービスを行っている企業を中心に、診断用DNAチップの市場性を認識している課題について、聞き取り調査を行った。

・マイクロアレイ品質管理コンソーシアム設立に関して討議を行った。

(5) 第4回DNAチップ開発WG会議

・調査報告（調査会社）：「診断用DNAチップ開発メーカーの課題と標準化への要望」

・診断用DNAチップ開発ガイドライン案の内容の検討。

・今後の検討課題。

（意見1）コンソーシアムを設立するために委員会を設置する。企業21社が集まっている。経産省の協力も期待できる。企業の活性化にもコンソーシアム設立は重要。

（意見2）プロファイリング用DNAチップについては今年度は取り上げなかったが、非常に大きい問題であり、今後ますます重要になる。MammaPrintがでてきたので日本でも何らかのガイドラインが必要になる。今後もこのWGでフォローして行きたい。

V-5-6 まとめと今後の課題

本事業では、4回の開発WG委員会を開催しガイドライン案についての意見交換を行うとともに、企業ヒアリングの実施、内外開発動向の調査、実験による検証などを行い、標準化コンソーシアムの設立に対しても支援を行った。

今年度は、国内外の企業により開発が進んでいるジェノタイピング用のDNAチップについて検討を行い、診断を目的とする遺伝子発現プロファイリング用のDNAチップに関しては除外した。遺伝子発現プロファイリング用のDNAチップについては、当初、開発にはまだ時間がかかると予想されていたが、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 IVDMA（In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay）として初めて承認された。これにより、我が国でも遺伝子発現プロファイリングを基礎とした診断用DNAチップの承認申請がなされる可能性が高まった。したがって、今後、遺伝子発現プロファイリングによる診断のためのDNAチップのガイドラインが必要になることは十分予想される。このような世界的な動向を受けて、我が国でもバイオインダストリー協会などにおいてDNAチップの標準化が進められてきた。しかし、医療・健康分野におけるDNAチップ及び関連する遺伝子情報解析ツールの標準化は特に緊急の対応を要する案件であることから、本事業においてヒアリングを行った企業を中心に「バイオチップコンソーシアム（仮称）」を設立するに至った。平成19年3月には設立準備検討会が開かれ、20社以上が集まり今後の活動について議論が行われた。このような動きは、本事業の成果のひとつであり、策定したガイドラインが企業に活用されるための重要な道筋のひとつになると期待される。

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、評価指標ガイドライン作成対象分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループを設置し、あるいは調査を実施し、評価指標ガイドライン作成のための問題点の抽出、検討体制の整備を行った。また、一部の対象医療機器について実証試験を実施し、ガイドライン策定のためのデータ取得に努めた。

ガイドライン策定対象各分野の成果を総括すると、以下のようになる。

1. ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

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出遅れている。本 WG では、患者に最大限のベネフィットをもたらす、かつ作業者の安全を確保する検討を行った。ISO 諸規格、薬事法、労働安全衛生法、「次世代ロボット安全性確保ガイドライン」及び日本ロボット工業会の調査研究をはじめとする人間共存ロボットの安全性に関する産官学の取り組みを参考に、ナビゲーション医療にふさわしい機械的安全性の考え方を示した。また、臨床現場での使用実態、導入に向けての障壁についてのアンケート調査を行ったほか、「ナビゲーション医療分野医療機器ガイドラインに関する学会合同検討ワークショップ」を開催して、学会の立場から見たガイドラインへの意見集約とコンセンサス形成を図った。

2. 体内埋め込み型材料分野（生体親和性インプラント）

ガイドライン作成の基礎として、高性能人工関節の評価に有用な規格基準に関して調査を実施し、摺動部とステム部に関して、規格・基準を抽出し、体系的に整理した。さらに、関連深い臨床論文に関して調査・収集及び解析を実施し、約 130 件の論文を抽出した。さらに、EU 指令、ヨーロッパ及び米国の薬局方に関する情報から、インプラントに関連する記述を抽出した。これらの広範囲な調査結果を総合的に判断して、構成部品毎に高性能人工股関節の開発に必要な評価項目、試験方法、推奨事項に関して検討し、高性能人工関節を開発する際に必要な工学的な評価項目を抽出した。また、実証試験として、国際的な人気製品 4 社の人工股関節に関して、実製品を用いた評価法を検討し、ボーンイングロース部の密着性に関して強度評価、摺動部の耐久性評価及び室温強度特性評価を実施した。

3. 体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）

社会復帰をめざす長期使用人工心臓の普及をめざして、機器開発のための非臨床試験に関するガイドラインを補助人工心臓から完全置換型人工心臓まで拡大して検討し、在宅治療の実現に必要な人的資源や社会基盤整備まで考慮にいたれた総合的な検討を行った。在宅治療に関しては、我が国の臨床医の多くは自宅復帰までめざすのが適当と認識し、さらに社会復帰まで考えていることがわかった。海外調査からは、外科医、内科医、コーディネータ、看護師、技師等からなるチーム医療体

制作りと同時に、在宅治療に対する十分な環境の整備が肝要であることがわかった。耐久性評価に関しては、試験目的が、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であると明確化されたほか、耐久性試験法のノウハウが蓄積された。完全置換型人工心臓の扱いに関しては、VAD と TAH について個々の機器の特徴に合わせた評価は当然だが、適用目的が共通している限り VAD と TAH を区別する必要はなく、共通する一般的指針を定めることとした。

4. 再生医療分野（細胞シート）

細胞及び細胞シート等を用いた「自己細胞利用型再生医療における産業化のための考え方」を整理して提示した。自己細胞を用いた医療、あるいは臨床研究は、基本的には医師と患者との間の契約にもとづく個別の医療行為であるが、その過程で細胞の増殖や加工を伴う業務が介在する場合には、薬事法のもとで外部委託も取り入れて実施した方がより安全で効率のよい医療を提供することができるようになると考えられる。受託した機関側は、医療成績自体には責任を持つ必要はないが、医師の指示の通りに安全な細胞を提供するという契約上の義務が生じる。本提案は、このプロセスについての考え方を整理したものである。

5. テーラーメイド医療用診断機器分野（DNAチップ）

国内外の企業によるジェノタイピング用の DNA チップは承認申請が近々に予想されており、まず最初に検討対象とした。一方、遺伝子発現プロファイリング用の DNA チップについては、当初、開発にはまだ時間がかかると予想して検討から除外したが、平成 19 年 2 月に米国 FDA により乳癌転移リスク評価のための DNA チップが初めて承認された。したがって、今後は、遺伝子発現プロファイリングによる診断のための DNA チップのガイドラインが必要になることは十分予想される。医療・健康分野における DNA チップ及び関連する遺伝子情報解析ツールの標準化は、特に緊急の対応を要する案件であることから、本WGがヒアリングを行った企業を中心に「バイオチップコンソーシアム（仮称）」の設立準備検討会を開催するまでこぎつけることができた。このような動きは、本事業の成果のひとつであり、策定したガイドラインが企業に活用される素地が形成されたといえよう。

この報告書は、平成18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18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