

平成19年度経済産業省委託事業

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)

医療機器評価指標ガイドライン
高機能人工心臓システム標準化検討委員会
準備会報告書

平成20年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

高機能人工心臓システム標準化検討委員会委員名簿

標準化検討委員

(※は座長、五十音順、敬称略)

※井街 宏	東北大学先進医工学研究機構	教授
片倉 健男	テルモ(株)研究開発センター	主席推進役
許 俊鋭	埼玉医科大学 東京大学医学部	名誉教授 非常勤講師
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人工臓器部	部長
得能 敏正	(株)サンメディカル技術研究所(兼務: EVAHEART MEDICAL USA, Inc.)	顧問
福井 康裕	東京電機大学工学部電子情報工学科	教授, 日本人工臓器 学会理事長
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

経済産業省

小林 秀司	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	技術係長
小倉 悟	経済産業省産業技術環境局環境生活標準化推進室	課長補佐

(財)日本規格協会

森武 春男	(財)日本規格協会 規格開発部	嘱託
-------	-----------------	----

(独)産業技術総合研究所

松田 宏雄	(独)産業技術総合研究所 産学官連携推進部門工業標準部	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
-------	--------------------------	-------

目 次

1. まえがき	1
2. I S O (International Organization for Standardization)の動向	2
3. 米国 NCTI (National Clinical Trial Initiative)の動向	5
4. 開発ガイドライン 2007 にもとづく標準案	6
5. 信頼性評価法に関する比較	9
6. 検討過程	12
7. 検討結果	14

資 料

資料 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）開発ガイドライン 2007

資料 2. ワイブル統計解析論文邦訳（Nelson W: Weibull Analysis of reliability data with few or no failures. Journal of Quality Technology 1985;17:140 –146）.

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。そこで平成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。

ISO/DIS 14708-5 ISO TC 150/SC 6/WG 6 Date: 2007-12-10

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
 - 6.6.3.3.4 Test condition
 - 6.6.3.3.5 Parameters to be measured
 - 6.6.3.3.6 Data analysis
 - 6.6.3.3.7 “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とく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。

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)
ASAIO-STIS	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

以下に、それぞれの標準案や指針案で、対応する文章の比較を示す。

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 counterpulsation devices such as extra or intra-aortic 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、センサー・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			(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。

委員より、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、座長より人工弁の全面見直しの際に検討された例があるはず、とご説明があった。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。座長より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ご指摘もあった。

委員より、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、

まだまだ開発中の技術である。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かとの意見があった。委員より、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。

座長により、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。座長総括を受けて、標準化本委員会の立ち上げは、情勢を見て時期をよく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： 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にガイドライン案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ろう、との座長総括があった。

座長総括を受けて、事務局より、国際情勢を見て標準化本委員会の立ち上げは時期を見定めることとした。

資 料

目 次

- (1) 意図する使用目的
- (2) 想定する使用環境及び人的要因
- (3) ポンプ流体性能
- (4) 発熱特性
- (5) 電氣的安全性
- (6) 電磁環境両立性(EMC: emissions & immunity)
- (7) 機器制御・モニタ
- (8) 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心房カフ
- (9) 素材安全性
- (10) 生体適合性
- (11) 動物実験
- (12) 信頼性（耐久性試験）
- (13) 臨床評価

文 献

- ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足
- ANNEX B 耐久性試験への補足
- ANNEX C 自宅復帰に関する補足

(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) 通常のヒトの体位や体動により、機器及び体内接続部に、不具合を生じないこと。
- 5) 埋込医療機器及びドライライン等がヒトの体型に合致していて、組織、臓器、器官の圧迫、壊死を生じないこと。
- 6) ポンプ及び駆動装置の騒音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で放置した場合に著しい不具合が患者に及ぶ事態となった場合に、アラームで警告する機能を備えること。アラームは不具合の種類、内容を明確に表示し、それに対する最も適切な対応方法がマニュアルに記載されていること。ただし患者がパニックにならないよう、処置できる者が到着するまでの安全性を確保すること。
- 11) その他、アラームについては IEC 60601-1-8 の規定に準じる。

(3) ポンプ流体性能

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

(4) 発熱特性

ISO 14708-1 では、能動埋込医療機器が体内に埋め込まれた状態において、通常運転及び 1 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) 電気的安全性

埋め込み能動機器、及び医用電気機器の電気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、機械的ストップないし電気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)
ASAIO-STC	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。

文 献

(1) 関連規格 (ISO, IEC, ASTM)

- 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

(2) 参考文献 (体内埋め込み型能動型機器)

- 1) FDA: Preparation and contents of application for ventricular assist devices and total artificial hearts, FDA No. F89-33838 (1987)
- 2) NIH: Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)
- 3) ASAIO-STS: Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)
- 4) AAMI: TIR26:2000 心室補助及び心臓置換システム (2000)

- 5)NEDO: 臨床応用に向けた体内埋め込み型人工心臓システム総合評価実験プロトコール(NEDO プロジェクト)(2001)
- 6)日本人工臓器学会: 重症心不全に対する治療機器の臨床試験ガイドライン(2003)
- 7)ISO-14708-5 (Draft): Implants for surgery – Active implantable medical devices
Part 5: Particular requirements for circulatory support devices (2005)
- 8)L.W. Stevenson, R.L. Kormos, et al.: Mechanical cardiac support 2000: current applications and future trial design: June 15–16, 2000 Bethesda, Maryland, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 37, No. 1, pp.340–370 (2001) (総説)
- 9)Nelson W, Weibull. Analysis of reliability data with few or no failures. J Qual Tech 1985;17:140 –146.(信頼性解析)

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。

以上

資料 2. ワイブル統計解析論文邦訳 (Nelson W: Weibull Analysis of reliability data with few or no failures. Journal of Quality Technology 1985;17:140-146).

故障がほとんどない、または皆無の場合の信頼性データにおけるワイブル分析

ウェイン・ネルソン

ゼネラル・エレクトリック・カンパニー、リサーチアンドデベロップメント、シェネックタディ、ニューヨーク、12345

本解説文では、ワイブル形状パラメータ β が既知の値を持つと推定した場合の、ワイブルパーセント点と信頼度の推定値と信頼限界値について述べる。この方法は故障がほとんどないか、または全くなく、また同様のデータから形状パラメータが得られる場合に特に有効である。

序論

製品の信頼性データにワイブル分布を当てはめるとき、故障が全くない、またはゼロの場合がある。しかし、ワイブルパラメータ、パーセント点、信頼度の推定値および信頼限界値を計算するためには、少なくとも2つの故障が必要である（例えばネルソン Nelson (1982, Chap.8, Sec.3) を参照）。また、データに故障がほとんどない場合、推定値と信頼限界値が実際の応用には不正確すぎるということが多々ある。本稿では、故障の数がゼロを含むどのような値にも該当する、より正確な推定値と信頼限界値について述べる。これらの推定値と信頼限界値はワイブル分布の形状パラメータ β が既知の値であるという推定に基づく。実際には、そのような値は同様のデータや経験から推定することが可能である。例えば、ベアリングの寿命データは形状パラメータ $\beta = 1.5$ のワイブル分布によって十分に説明できる。

推定された形状パラメータを持つワイブル分布は、指数分布よりも有効的にほとんどの製品の寿命を説明できる。実際、よく誤使用される指数分布は、推定形状パラメータ $\beta = 1$ のワイブル分布である。 $\beta = 1$ という推定が妥当な製品はほとんどない。

本稿では、ワイブル分布を記述し、複数打ち切りデータによって示された推定値および信頼限界値を紹介するとともに、その方法の論理的根拠について述べる。

(脚注)

ネルソン博士はパートタイムでゼネラル・エレクトリックの統計学者として勤務する傍ら、プライベートコンサルタントとしても活動している。現在はゼネラル・エレクトリックを休職中で、NY州シェネックタディ市 (Schenectady) にあるユニオン・カレッジ (Union College) の Institute of Administration and Management 客員調査教授。ASQC のフェロー。

ワイブル分布

ワイブル分布が製品寿命によく使用されるのは、故障率の増減を記述することができるからである。これは「最弱リンク」製品に適している。すなわち、多数の同等の寿命分布を持つ部品で成り立ち、最初に故障の出た部品とともに製品が故障するような場合である。例えば、コンデンサーの寿命は最も寿命の短い誘電体によって決まる。多くの寿命データにおいて、ワイブル分布は指数分布、正常分布、または極値分布よりも適している。下記にワイブル不信頼度、信頼度、パーセント点および故障率を示す。

不信頼度

時間 t までに故障する母集団の一部のワイブル累積分布関数は、以下のようになる。

$$F(t) = 1 - \exp[-(t/\alpha)^\beta] \quad \text{for } t \geq 0. \quad (1)$$

形状パラメータ β および尺度パラメータ α は正の値である。 α は常に第 63.2 パーセント点にあるため、特性寿命と呼ばれる。単位は t 同様で、例えば時間、月、サイクルなどである。形状パラメータは単位のない純粋な数である。これは分布の形状を決定し、 α は、これを 2 倍すれば分布が 2 の倍数で広がるというように広がり決定する。 $\beta=1$ の場合、ワイブル分布は指数分布となる。

ベアリングの例：ローラーベアリングの寿命は $\alpha=23.0$ 千時間、 $\beta=1.5$ のワイブル分布である。提案されたサービス寿命の 1.0 千時間内にベアリングが故障する集団部分は $F(1.0) = 1 - \exp[-(1.0/23.0)^{1.5}] = 0.009$ 、または 0.9% となる。

信頼度

時間 t 以降も故障しなかった集団のワイブル信頼度関数は、以下のようになる。

$$R(t) = \exp[-(t/\alpha)^\beta] \quad \text{for } t \geq 0. \quad (2)$$

ベアリングでは、1.0 千時間の母集団信頼度は $R(1.0) = \exp[-(1.0/23.0)^{1.5}] = 0.991$ または 99.1% である。

パーセント点

ワイブルの第 P 番目のパーセント点とは、母集団の $P\%$ が故障するのに必要な時間 t_p であり、以下のようになる。

$$t_p = \alpha \{-\ln[1 - (P/100)]\}^{1/\beta} \quad (3)$$

ここで $\ln(\cdot)$ とは自然対数の底 e である。例えば、どんなワイブル分布に対しても、 $t_{53.2} \cong \alpha$ になる。

ベアリングでは、 $t_{53.2} = 23.0 \{-\ln[1 - (63.2/100)]\}^{1/1.5} = 23.0$ 千時間の特性寿命となる。第 1 パーセント点は $t_1 = 23.0 \{-\ln[1 - (1/100)]\}^{1/1.5} = 1.07$ 千時間となる。

故障率

ワイブルハザード関数は時間 t に対する瞬間故障率を示し、以下のようになる。

$$h(t) = (\beta/\alpha)(t/\alpha)^{\beta-1} \quad \text{for } t > 0.$$

時間関数 $h(t)$ は $\beta > 1$ の場合時間 t とともに増加し、 $\beta < 1$ の場合現象する。 $\beta=1$ の場合（指数分布）、故障率は一定となる。故障率が増加または減少する場合、ワイブル分布は柔軟に製品寿命を記述することができる。

ベアリングは、 $\beta=1.5$ である。そのため故障率は時間とともに増加する（疲労現象）。これは、持ち主はあらかじめ古いベアリングの取替えをすることにより、コストのかかるサービスの故障を防ぐことができるということを示している。

推定値と信頼限界値

このセクションでは、ワイブル尺度パラメータ α 、パーセント点 t_p 、時間 t_0 に対する故障確率 $F(t_0)$ 、時間 t_0 までの信頼度 $R(t_0)$ の推定値と信頼限界値について述べる。 α 、 t_p 、 $R(t_0)$ の片側下限信頼限界値は高い確率で母集団の実際値よりも下になる。 $F(t_0)$ の片側上限信頼限界値は高い確率で母集団の実際値よりも上になる。このような信頼限界値は、部品がサービスから外されるべき時を示す安全寿命（検証された寿命）を計算するのに使用できる。このセクションでは、形状パラメータ値の選択についても述べる。

データ

n 個のサンプルにおいて、 $r \geq 0$ の故障数があり、不故障ユニットの経過時間 $n-r$ が T_1 、 T_2 、 \dots 、 T_n であるとする。故障数は故障していないユニットの経過時間と混ぜることもできる。このようなデータは複数打ち切りデータと呼ばれる。正確な故障ユニットの故障数は既知であり、故障していないユニットの経過時間も同様である。

表 1. は $n = 138$ 、 $r = 0$ 故障数のベアリングを示している。すなわち、どのサンプルユニットもデータ収集の際には故障していない。データの単位は千時間で、最も近い百時間に少々切り上げされている。これは推定値と信頼限界値にはほとんど影響しない。

表 1. ベアリング寿命データ

千時間：	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	1.2	1.3	1.7	1.9	2.4	5.1
ユニット数：	24	10	40	27	8	9	10	2	2	2	1	1	1	1

形状パラメータ値 β

以下の推定値と信頼限界値はワイブル形状パラメータ β 推定値に依存する。実際には、ある製品の正確な β 値は分からない。しかし、様々な方法を用いて妥当な値を入手することはできる。

第一に、同様の様々な製品の履歴データとそれに対応する形状パラメータ推定値を使用する。そして、代表的な推定値、またはプールされた推定値を選ぶことができる。特殊な場合として、製品内の原材料見本のテストデータを十分持っている場合も考えられる。その場合、原材料見本の形状パラメータがその原材料によって作られた部分の形状パラメータとして使われることが多い。例えば、タービンディスクに使われる合金の疲労見本が β 値推定に使われ、それがそのディスクの疲労寿命に使われるということがある。

第二に、エンジニアリング理論、または経験に基づいて β 値を導き出すこともできる。例えば、ベアリングはしばしば $\beta = 1.5$ の推定値を持つとされ、多くのベアリングデザインのデータで典型的に用いられている。

第三に、 β 値を単純に推定し使用することもできる。その場合異なる β 値で数多くの分析を行い、推定値と信頼限界値の比較をすることもできる。推定 β 値が大きければ大きいほど、製品はより信頼でき、すなわち、初期の故障を起こすことが少なくなる。例として下記が挙げられる。

推定 β 値は、実際の母集団の、未知の β 値とは常に異なる。そのため下記の信頼限界値はすべての不確実性を反映していない。このことから、そのような信頼限界値は、製品の信頼性を実際以上によく見せうる。

ワイブル尺度パラメータ α

通常の（最尤法）推定ワイブル尺度パラメータ α は以下のように表される。

$$\hat{\alpha} = \left[\sum_{i=1}^n T_i^{\beta} / r \right]^{1/\beta} \quad (4)$$

時間 T_i の β 乗の合計は、ネルソン他による STATPAC (1983) などのコンピュータプログラムで計算するのが最良である。故障がない場合（例、ベアリングデータ）、 $r=0$ 、 $\hat{\alpha}=\infty$ となる。この非現実的な推定値は、実際の α がサンプルの経過時間合計よりもかなり大きいであろうことを示しているに過ぎない。 $r=0$ の時、人によっては 50% の信頼限界値 (5) を推定値として使うことがある。この合理的な「推定値」は低い（保守的な）ことが多く、論理的な実績は検証されていない。しかし、明らかに高すぎる無限の推定値よりも、受け入れやすいという側面もあるだろう。

ワイブル尺度パラメータ α の下限 $C\%$ 信頼限界値は以下の通りである。

$$\begin{aligned} \alpha &= \hat{\alpha} \{2r / \chi^2(C; 2r + 2)\}^{1/\beta} && \text{for } r \geq 1 \\ &= \{2 \sum_{i=1}^n T_i^{\beta} / \chi^2(C; 2r + 2)\}^{1/\beta} && \text{for } r \geq 0 \end{aligned} \quad (5)$$

ただし $\chi^2(C; 2r + 2)$ は自由度 $(2r + 2)$ を持つカイ二乗分布の第 C パーセント点である。これらのパーセント点はほとんどの統計本に表記されている。数式 2 行目は $r=0$ の場合にも当てはまるが、1 行目は $r \geq 1$ の場合に限定されることに注意されたい。このような下限 $C\%$ 信頼限界値とは、 $C\%$ の確率でそれに対応する母集団の値よりも低くなるランダム量を指し、この確率には通常は 90、95、または 99% が選ばれる。このため、信頼限界値に基づいての決定は、 $C\%$ の確率で安全である。信頼性を測る際、通常は両側よりも片側信頼区間を使う。少ない故障（たとえ 5 個あったとしても）に基づく信頼限界値はかなり広く、推定値がかなりの不確実さを持っていることを示している。しかしながら、これは有効な警告として捉えることができる。

ベアリングデータの場合、下限 90% 信頼限界値は $\alpha = \{2(55.02002) / \chi^2(90; 2)\}^{1/1.5} = 8.30$ 千時間となる。故障がない場合、そのような信頼限界値は（保守的に）低くなりがちである。50% の信頼「推定値」は $\alpha = \{2(55.02002) / \chi^2(50; 2)\}^{1/1.5} = 23.0$ 千時間となる。90% 信頼限界値とこの「推定値」は、ネルソン (1982, Chap. 3) とネルソン、トンプソン (1971) によって記述されたワイブル確率紙である図 1 上の矢印として示されている。

ワイブル第 P パーセント点 t_p

通常の（最尤法）ワイブル母集団第 P パーセント点 t_p の推定値は以下の通りである。

$$\hat{t}_p = \hat{\alpha} \{-\ln[1 - (P/100)]\}^{1/\beta}$$

ただし $\hat{\alpha}$ は (4) によって得られる。ベアリングの場合、 $r=0$ 、 $\hat{\alpha}=\infty$ 、 $\hat{t}_p=\infty$ となる。このような無限の推定値は現実的でなく、推定値を計算するためには合計累積時間が短す

ぎるということを示している。I=0 の場合、人によっては 50%信頼限界値 (6) を推定値として使うことがある。この合理的な「推定値」は保守的に低くなりがちであり、論理的な実績は検証されていない。t_{53.2} = α の尺度パラメータという特殊ケースの場合は、上記では別々に扱われていることに留意されたい。

ワイブル第Pパーセント点t_pの下限C%信頼限界値は以下のようになる。

$$\begin{aligned} \hat{t}_P &= \alpha \{-\ln[1 - (P/100)]\}^{1/\beta} \\ &= \{-2 \ln[1 - (P/100)] \sum_{i=1}^n T_i^{\beta} / \chi^2(C; 2r + 2)\}^{1/\beta} \quad (6) \end{aligned}$$

ただし α は (5) によって得られる。

ベアリングデータの場合、第1パーセント点の下限90%信頼限界値は

$$\begin{aligned} \hat{t}_1 &= 8.30 \{-\ln[1 - (1/100)]\}^{1/1.5} \\ &= 0.39 \text{ 千時間となる。} \end{aligned}$$

つまりベアリングが最高1%の故障率で安全に390時間稼動する確率が90%ある。故障が全くないので、50%信頼「推定値」は

$$\hat{t}_1 = 23.0 \{-\ln[0.99]\}^{1/1.5} = 1.07 \text{ 千時間となる。}$$

図1の線は、これと他のパーセント点について、下限90%信頼限界値と50%信頼推定値を示している。βが提示された場合、これらの信頼限界値はワイブル紙上並行する直線で表される。故障がある場合、故障はワイブル紙上にネルソン(1982、Chap. 4)が記述した通りに表示することができる。

ワイブル故障部分および不故障部分 (信頼度)

通常の(最尤法)時間t₀までに故障する母集団部分F(t₀)は以下のように表される。

$$\hat{F}(t_0) = 1 - \exp\{-(t_0/\hat{\alpha})^{\beta}\} = 1 - \exp\{-t_0^{\beta} r / \sum_{i=1}^n T_i^{\beta}\}.$$

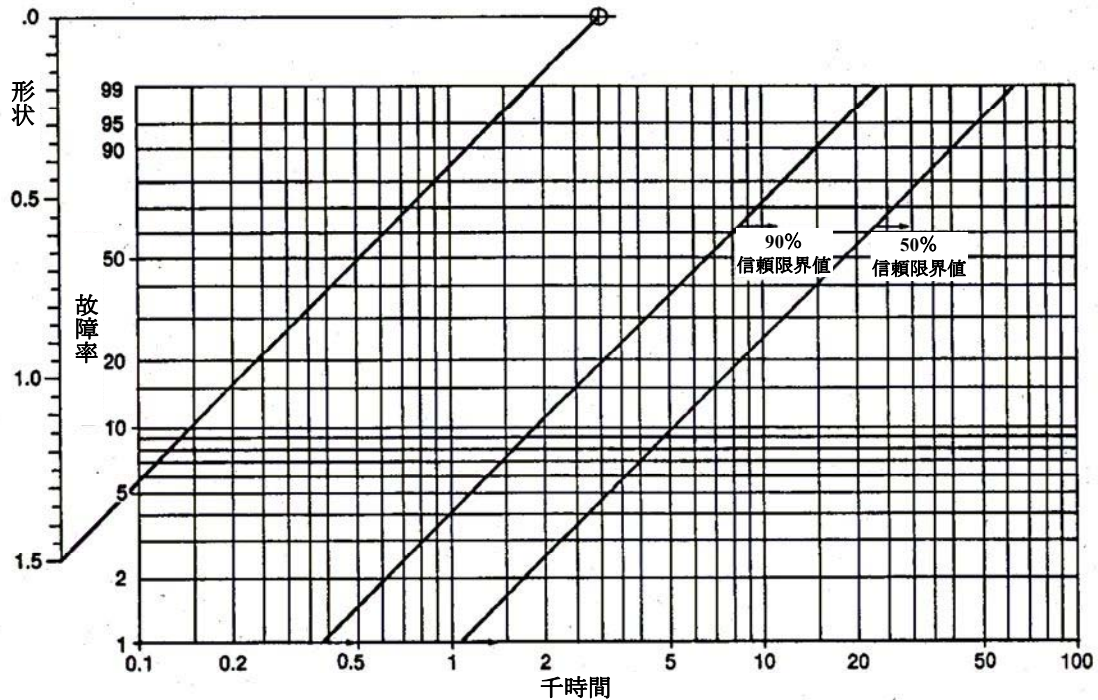


図 1. 50%「推定値」と 90%信頼限界値

時間 t_0 まで不故障の部分の信頼度 $R(t_0)$ の通常推測値は、以下で示される。

$$\hat{R}(t_0) = 1 - \hat{F}(t_0) = \exp\{-(t_0/\hat{\alpha})^p\} = \exp\{-t_0^p r / \sum_{i=1}^n T_i^p\}.$$

故障が全くない場合 ($r=0$)、 $\hat{F}(t_0)=0$ で $\hat{R}(t_0)=1$ となる。これらはベアリングデータにおける推定値である。このような推定値は現実的ではなく、分布の広がりに対して合計の経過時間が短すぎることを示しているに過ぎない。 $r=0$ の場合、人によっては 50% の信頼限界値 (7) または (8) を推定値として用いることがある。そのような「推定値」は合理的だが、論理的な実績は検証されておらず、悲観的になりがちである。しかし、 $\hat{F}(t_0)=0$ で $\hat{R}(t_0)=1$ の場合よりも現実的である。

$F(t_0)$ の上限 $C\%$ 信頼限界値は以下となる。

$$\begin{aligned} \tilde{F}(t_0) &= 1 - \exp\{-(t_0/\alpha)^p\} \\ &= 1 - \exp\{-t_0^p 2r / \chi^2(C; 2r + 2)\}. \end{aligned} \quad (7)$$

$R(t_0)$ の下限 $C\%$ 信頼限界値は以下となる。

$$\begin{aligned} \tilde{R}(t_0) &= 1 - \tilde{F}(t_0) = \exp\{-(t_0/\alpha)^p\} \\ &= \exp\{-t_0^p 2r / \chi^2(C; 2r + 2)\}. \end{aligned} \quad (8)$$

ベアリングデータの場合、時間 $t_0=1.0$ 千時間までに故障する集団部分の上限 90% 信頼限界値は $\tilde{F}(1.0) = 1 - \exp\{-(1.0/8.30)^{1.5}\} = 0.041$ である。対応する下限 90% 信頼限界値は

$R(1.0) = 1 - 0.041 = 0.959$ である。50%信頼推定値は $\tilde{F}(1.0) = 1 - \exp\{-(1.0/23.0)^{1.5}\} = 0.009$ で、 $R(1.0) = 1 - 0.009 = 0.991$ となる。

その他の指定された形状パラメータ値

実際には形状パラメータの母集団値は分からない。変わりにある値を選ぶことになるが、それは不正確である。この不正確さの効果を調べるために、他の形状パラメータ値を使うと推定値と信頼限界値がどれくらい変化するかを見るため、計算を繰り返すことが必要である。データによって導かれた結論が形状パラメータに著しく依存しないことが望ましい。もし結論がその値に依存する場合、データの情報は限られており、結果的に結論も不確かになる。

ベアリングデータの場合、推定値と信頼限界値は表 2.において $\beta = 1.3$ と $\beta = 1.7$ を使って再計算された。

表 2. 他の β 値の効果

	$\beta = 1.3$	$\beta = 1.5$	$\beta = 1.7$
$\hat{\alpha}$ 50%	29.2	23.0	13.2
$\hat{\alpha}$ 90%	11.61	8.30	6.52
\hat{t}_i 50%	0.85	1.07	0.88
\hat{t}_i 90%	0.34	0.39	0.44
$\tilde{F}(1.0)$ 50%	0.012	0.009	0.012
$\tilde{F}(1.0)$ 90%	0.040	0.041	0.040
$R(1.0)$ 50%	0.988	0.991	0.988
$R(1.0)$ 90%	0.960	0.959	0.960

低い β 値は高い β 値よりも初期の故障（分布の低い方の端において確率が高い）に対応している。推定値と信頼限界値の変化は β が未知なことによる付加的な不確かさを示している。90%と 50%の信頼限界値は図 2 と図 3 のワイブル紙に示されており、これは情報を提示する簡易で有効な方法である。

検分データ

故障データの中には、製品の検分、例えばタービン部品の中のひびを探すなどの検分、を繰り返し行うことによって得られる。この時正確な故障（ひび割れ）時間は不明である。検分の際いつひびが発覚したかと、前回の検分がいつだったかは分かっている。ここからひびの入った期間を知ることができる。そのような期間（検分）データはネルソン（1982、Chap. 9）で記述されているように正しく分析する必要がある。しかし、多くの場合以下の 3 つの分析で十分である。故障していないユニットに関しては、前回の検分時間を経過時間として扱う。

- 1) 各々の故障時間を期間中の検分時間の低い方と同じだと考える。この方法では、故障した部品の合計累積時間のとり得る最小値が得られる。対応する推定値と信頼限界値を計算すると、悲観的な値になる。
- 2) 各々の故障時間を期間中の検分時間の高い方と同じだと考える、この方法では、故障した部品の合計累積時間のとり得る最大値が得られる。対応する推定値と信頼限界値を計算すると、楽観的な値になる。

- 3) 期間の中間地点を故障時間だと考える。この方法では、故障した部品の合計累積時間の妥協値が得られる。対応する妥協の推定値と信頼限界値を計算すると、合理的な近似値となる。

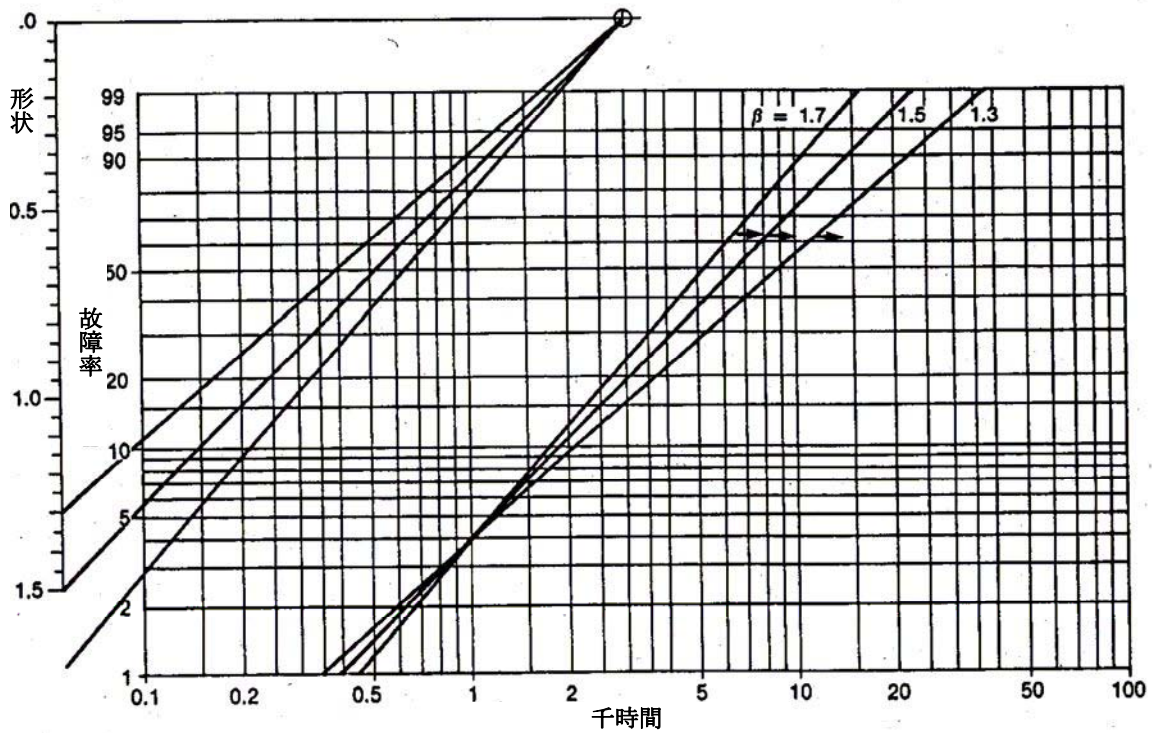


図 2. β 値に対する 90% 信頼直線

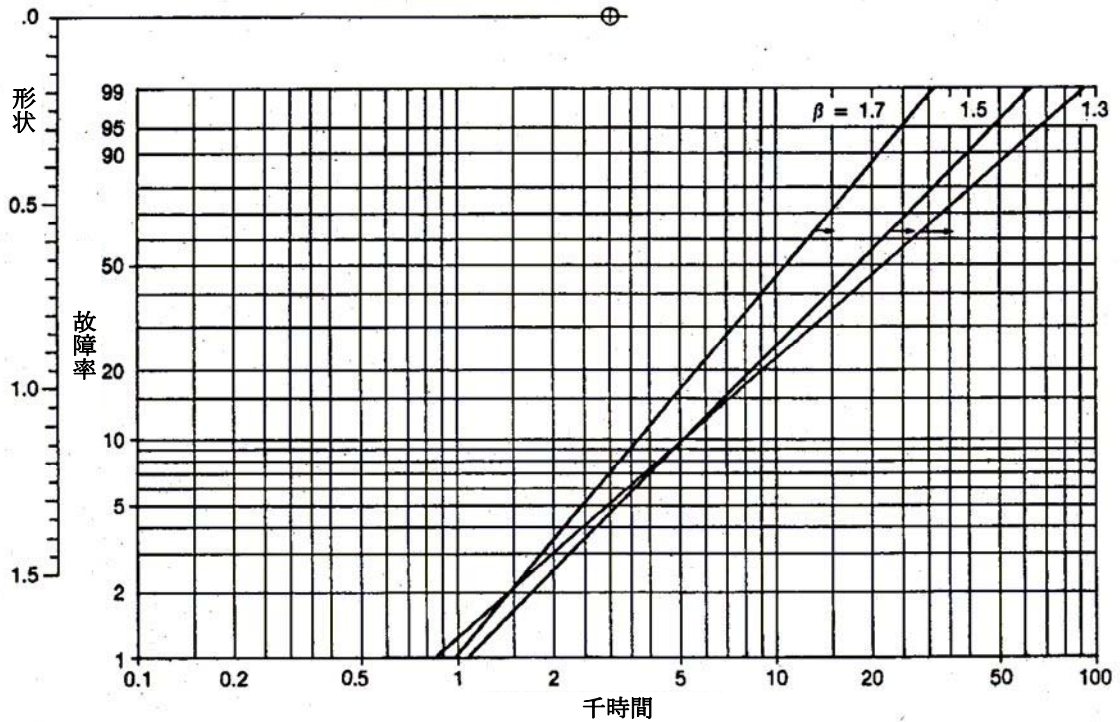


図 3. β 値に対する 50%信頼直線

3つの推定値と信頼限界値を見て、それらの値がある推定値と対応する信頼限界値の差と比較して、お互いから大きくかけ離れているかを調べる。違いが大きい場合、3) の妥協的分析でさえ粗雑である可能性がある。

ベアリングデータはやや（最も近い百時間に）切り上げされている。この切り上げ（期間データ）は以前は無視されていた。上記の3つの分析によって、表 3.のように $\beta=1.5$ に対して悲観的、妥協的、楽観的な値を得た。悲観的（妥協的）分析においては、各時間は 100（50）時間まで減少された。ほとんどの検分データにおいて、期間は異なる長さを持つが、ここに示されているよりも寿命分布に対してかなり長い。図 4.は3つの分析の 90%信頼線と楽観的分析の 50%「推定」線を示している。これら3つの分析の線の違いは、分布の散らばり、および 90%線と 50%線の間との相違と比べると小さい。よってデータを小期間に切り上げたことによる効果はほとんどないと言える。

表 3. 期間データ分析結果

	悲観的	妥協的	(オリジナルデータ)
			楽観的
$\hat{\alpha}$ 50%	15.8	17.1	23.0
$\hat{\alpha}$ 90%	7.08	7.67	8.30
\hat{t}_1 50%	0.73	0.80	1.07
\hat{t}_1 90%	0.33	0.36	0.39
$\hat{F}(1.0)$ 50%	0.018	0.014	0.009
$\hat{F}(1.0)$ 90%	0.052	0.046	0.041
$\hat{R}(1.0)$ 50%	0.984	0.986	0.991
$\hat{R}(1.0)$ 90%	0.948	0.954	0.959

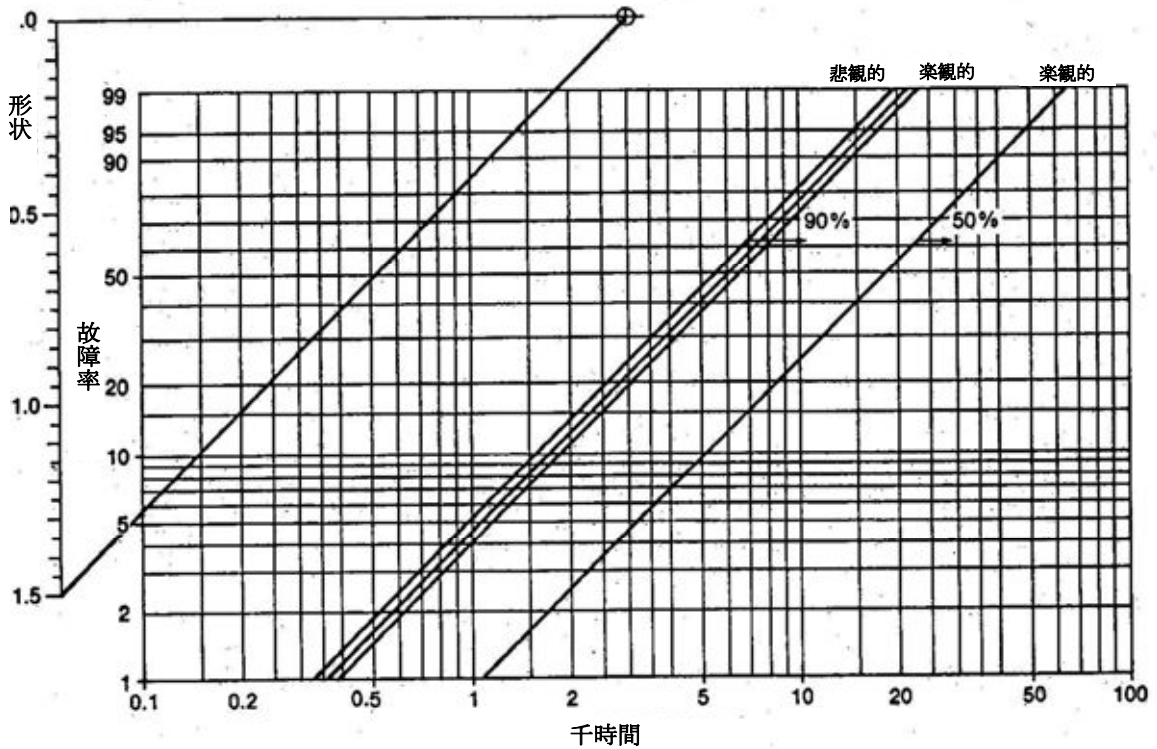


図4. 期間データにおける信頼直線

推定値と信頼限界値の根拠

推定値と信頼限界値は以下の指数分布とワイブル分布のよく知られた関係に基づいている。いま製品の故障までの時間 T が形状パラメータ β と尺度パラメータ α を持つワイブル分布で表されるとする。すると $Y=T^\beta$ 、製品寿命の β 乗は、以下の平均を持つ指数分布となる。

$$\theta = \alpha^\beta. \quad (9)$$

この関係により、複数打ち切りデータに対し、指数分布を用いてワイブル分布の推定値と信頼限界値を得るための標準的な方法を用いることができる。これらの方法についてはネルソン（1982、Chap. 8; 1993）によって説明されており、下記に示す通りである。

今 n 個のサンプルが r 故障数と $n-r$ （不故障の）経過時間を持つワイブル時間 T_1 、 T_2 、 \dots 、 T_n を累積したとする。対応する指数関数の平均は以下の（最尤法）推定値を持つ。

$$\hat{\theta} = \sum_{i=1}^n T_i^\beta / r. \quad (10)$$

真の θ について対応するポワソン下限 $C\%$ 信頼限界値は以下になる。

$$\theta = 2r\hat{\theta} / \chi^2(C; 2r+2) = 2 \sum_{i=1}^n T_i^\beta / \chi^2(C; 2r+2). \quad (11)$$

推定値 (10) と信頼限界値 (11) は、ワイブル尺度パラメータを (9) から、時間 t_0 までに故障した部分 $F(t)$ を (1) から、信頼度 $R(t)$ または時間 t_0 まで不故障の部分を (2) から、そして第 P パーセント点 t_p を (3) から得るのに使われている。

謝辞

本稿は Transactions of the Asia-Pacific Congress on Quality Control – IMECCA – Mexico 1983 に掲載された記事にやや加筆修正を加えたものである。

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)
高機能人工心臓システム標準化検討報告書

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