

平成 29 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託事業

平成 29 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)

事業報告書

平成 30 年 3 月

国立研究開発法人産業技術総合研究所

I. 事業目的.....	1
II. 事業の背景	4
III. 事業内容.....	6
(1) 開発ガイドライン案策定	6
(2) 普及啓発活動	6
IV. 実施体制	7
V. 事業成果	18
V-1 開発ガイドライン策定	18
V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）	19
V-1-2 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）	38
V-1-3 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）	46
V-1-4 画像診断（近赤外イメージング検査システム）	52
V-1-5 在宅用医療機器（人工呼吸器）	75
V-1-6 スマート治療室.....	85
V-1-7 人工知能分野	91
V-1-8 ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）	120
V-1-9 マイクロ波乳がん診断装置.....	166
V-2 開発ガイドライン普及啓発活動.....	167
V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー	167
V-2-2 その他の普及啓発活動.....	190
VI. 事業の成果と今後への課題.....	192
1. 成果の概要.....	192

2. 今後への課題.....196

あとがき197

I. 事業目的

我が国の医療機器産業はここ20年来、輸入超過の状態が続き、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考えられるが、高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、開発の迅速化と薬事審査の迅速化と保険収載の迅速化を、バランスよく推進する仕組みが必要である。

これに対応するために経済産業省と厚生労働省が連携して、今後の臨床において有益で産業の育成に寄与すると想定される、次世代医療機器の開発から承認審査までを円滑かつ迅速に推進するための策を検討し、その一環として本事業の主眼である次世代医療機器に対する開発ガイドラインの策定と評価指標の作成を推進することになった。

経済産業省に医療機器開発ガイドライン評価検討委員会を、また、厚生労働省に次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会を設置し、両者が連携して本事業を推進する。両会は常に共同で開催され、情報の共有と同一の議論が成される。前者においては次世代医療機器の円滑な開発と薬事申請に寄与することを目的とした開発ガイドラインの策定を、一方、後者においては迅速な薬事審査に寄与することを目的とした評価指標の作成を主眼とする。

本事業では、医療機器開発ガイドライン評価検討委員会から指示を受け、当該分野に精通する有識者で構成する開発WGを組織し、当該機器および関連技術に関して国内外の開発状況や薬事承認状況の調査分析、適切な試験法の選定、必要な実証試験などを実施し、その結果を背景に、必要不可欠な開発ガイドラインなどを戦略的に策定した。

平成29年度における本事業の全活動を総括報告する。

<略語>

AMED	Japan Agency for Medical Research and Development 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
WG	ワーキンググループ
開発 WG	医療機器開発ガイドラインワーキンググループ
審査 WG	次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会審査ワーキンググループ

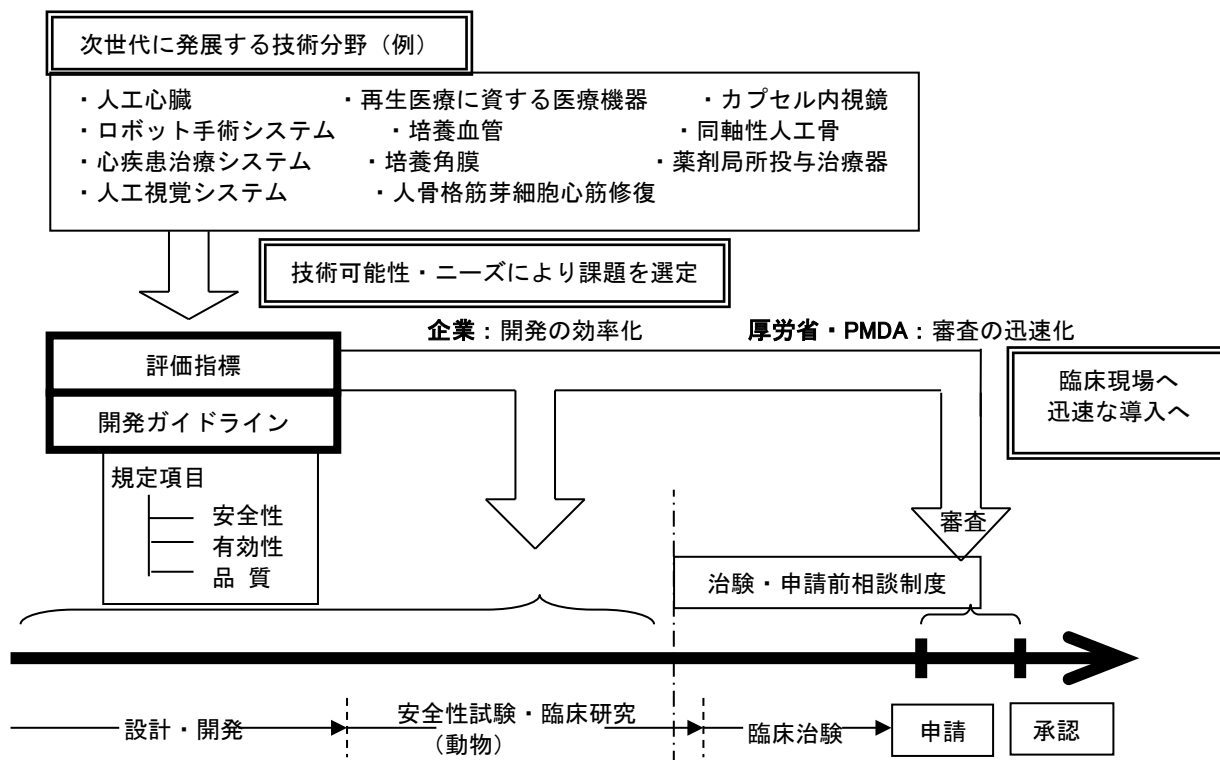
次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会(厚生労働省) /
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省) 合同検討会について

- 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

	開催日	議 題
第 1 回	平成 17 年 8 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・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	平成 17 年 9 月 13 日	<ul style="list-style-type: none"> ・「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	平成 18 年 3 月 16 日	<ul style="list-style-type: none"> ・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	平成 18 年 6 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・「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	平成 18 年 11 月 24 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 6 回	平成 19 年 5 月 21 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 18 年度各 WG での検討結果報告について ・厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について ・平成 19 年度事業の進め方について
第 7 回	平成 20 年 3 月 24 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 8 回	平成 21 年 3 月 17 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 9 回	平成 22 年 3 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 21 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 10 回	平成 23 年 3 月 7 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 22 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 11 回	平成 24 年 3 月 9 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 23 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 12 回	平成 25 年 3 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 24 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 13 回	平成 26 年 3 月 10 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 25 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 14 回	平成 27 年 2 月 19 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 15 回	平成 28 年 3 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 16 回	平成 29 年 2 月 22 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 17 回	平成 29 年 12 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 30 年度テーマ調査と候補リストに関する報告と意見交換
第 18 回	平成 29 年 2 月 16 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について

検討すべき課題は次世代技術分野の中から選定し、これらの技術分野に関する調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援、実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち審査までの開発の効率化についてガイドラインを検討する。

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標及び医療機器開発ガイドラインの整備

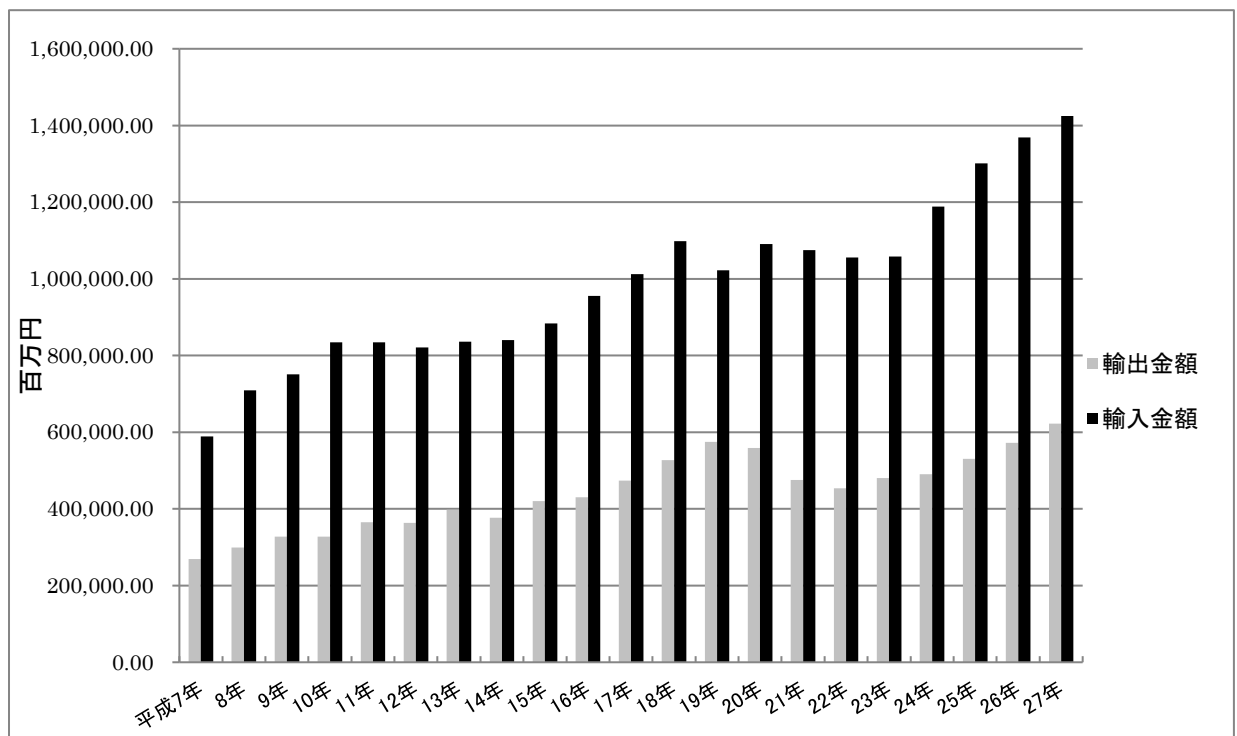


II. 事業の背景

我が国の医療機器の市場においては、20年以上にわたり輸入超過が続いているが、我が国の極めて高い工業生産技術やIT機器生産技術から見て、その原因は高度医療機器の技術開発力や生産力が低いことではないことは明らかである。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から10年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも旧式なデバイスしか使われておらず、我が国で新規開発された製品で臨床使用されているものは皆無である。

その原因の一つは、研究施設や開発企業が高度管理医療機器（クラスⅢ、Ⅳ）に分類される医療機器の開発を開始してから、その機器が臨床治験を経て市販製品として市場に提供できるようになるまでに、我が国では所要時間の予測が立たず、長時間を要する場合もあり、さらに経済的な予測も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、および製品化に関わる支援を目的に、

リスクとベネフィットの議論などを含め、医療機器の評価プロセスについて、関係者間で共通認識をもつ仕組みを構築することが必要である。

本事業により、医療機器開発に関わるガイドラインが策定され、それが普及することにより、研究開発から薬事承認に至るプロセスが明確化されれば、供給者のリスク低減や新たなビジネスチャンスの拡大が期待される。

III. 事業内容

本事業の実施計画に対応して、次の内容を実施した。

- (1) 開発ガイドライン案策定
- (2) 普及啓発活動

(1) 開発ガイドライン案策定

この事業全般の企画・推進を図るため、外部有識者等で組織する「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」を編成した。同委員会と厚生労働省に設置された「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標の作成と開発ガイドラインの策定方針が定められ、下記の課題が本年度の医療機器開発ガイドラインの検討課題として選定された。

- 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）
- 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）
- 画像診断（近赤外イメージング検査システム）
- 在宅用医療機器（人工呼吸器）
- スマート治療室
- 人工知能分野
- ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）
- マイクロ波乳がん診断装置

これらの課題に関して、関連する医学系学会、工学系学会、開発企業等の専門的知見を有する外部有識者で構成される開発 WG を編成・開催した。厚生労働省の事業に基づいて設置された審査 WG と連携して、開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面に関する開発ガイドライン案を検討した。必要に応じて各種評価試験、ヒアリング・調査などを実施した。合同検討会を開催してその成果を報告した。本成果報告書および WG ごとの詳細版の成果報告書を取りまとめた。

(2) 普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、以下を実施した。

1) セミナー開催

既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とする以下のセミナーを開催した。

- 生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン解説
 - ー次世代インプラントの開発を目指してー
- 積層造形医療機器ガイドライン解説
 - ー次世代整形インプラントの開発を目指してー
- 開発ガイドライン・評価指標から国際標準化

2) ウェブページによる開発ガイドラインの情報発信

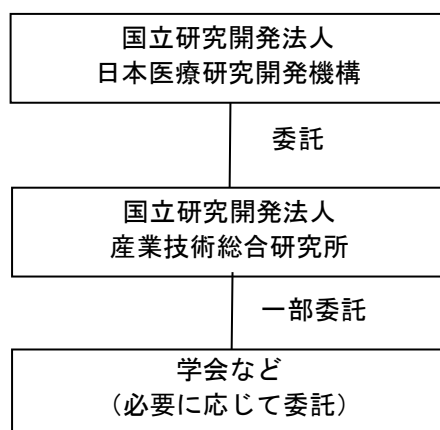
ウェブページ上にて開発ガイドラインに関する情報やセミナー開催情報などの発信を実施した。

3) 開発ガイドラインの英語版作成

公表済みの開発ガイドライン等の中から必要性の高いものについて英語版を作成した。

IV. 実施体制

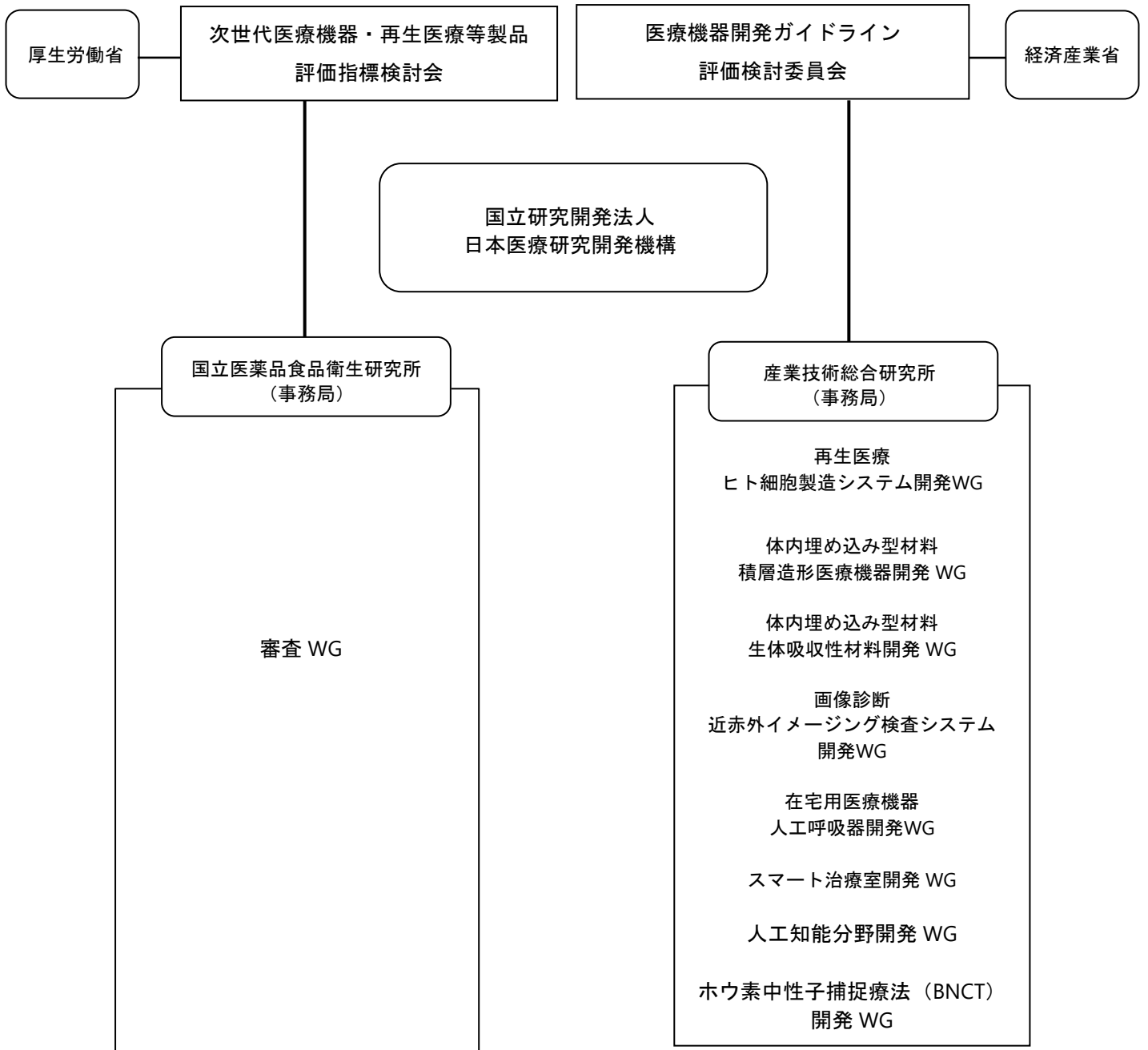
(1) 研究体制スキーム



(2) 設置した開発 WG

- 課題 1 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG
- 課題 2 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）開発 WG
- 課題 3 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）開発 WG
- 課題 4 画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発 WG
- 課題 5 在宅用医療機器（人工呼吸器）開発 WG
- 課題 6 スマート治療室 開発 WG
- 課題 7 人工知能分野 開発 WG
- 課題 8 ホウ素中性子捕捉療法（BNCT） 開発 WG

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成
及び医療機器開発ガイドライン策定事業の進め方



(3) 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討
委員会合同検討会委員名簿 (○印は座長、五十音順、敬称略)

菊地 眞	防衛医科大学校名誉教授
佐久間 一郎	東京大学大学院工学系研究科教授
佐藤 陽治	国立医薬品食品衛生研究所再生・細胞医療製品部部長
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座教授
妙中 義之	国立循環器病研究センター人工臓器部客員研究員
達 吉郎	産業技術総合研究所健康工学研究部門長
薮島 由二	国立医薬品食品衛生研究所医療機器部長
橋爪 誠	九州大学大学院医学研究院教授
平岡 真寛	日本赤十字社和歌山医療センター院長
村垣 善浩	東京女子医科大学先端生命医科学研究所教授
山口 照英	金沢工業大学加齢医工学先端研究所所長
○ 吉田 純	名古屋大学名誉教授

(4) WG 委員名簿

(○印は座長、五十音順、敬称略)

1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG

- 浅野 茂隆 早稲田大学 招聘研究教授
- 秋枝 静香 株式会社サイフューズ 細胞製品開発部 取締役
- 天野 健太郎 株式会社竹中工務店 技術研究所 環境計画部 空気環境グループ長
- 牛田 多加志 東京大学大学院 工学系研究科 機械工学専攻・バイオエンジニアリング専攻
教授
- 梅澤 明弘 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 再生医療センター
センター長
- 紀ノ岡 正博 大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻
生物プロセスシステム工学領域 教授
- 小久保 護 澁谷工業株式会社 再生医療システム本部 参与技監
- 齋藤 充弘 クオリプス株式会社 研究開発部門 部長
- 須賀 康之 清水建設株式会社 エンジニアリング事業本部 プラント事業部
プロジェクト計画部 医薬プラントグループ 主査
- 平井 克也 パナソニック ヘルスケア株式会社 バイオメディカ事業部
新規事業推進部 新規事業販売推進課 課長
- 本郷 孝幸 株式会社アステック 東京営業所 営業部
- 水谷 学 株式会社早稲田大学アカデミックソリューション 客員研究員
- 宮川 功章 ワケンビーテック株式会社 テクニカルセンター 技術本部 統括部長
- 森 由紀夫 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 生産統括本部長
- 山崎 幸登 ローテライフサイエンス株式会社 代表取締役社長
- 山本 宏 日本エアーテック株式会社 設計本部 取締役・設計本部長
- 若松 猪策無 株式会社メディネット 管理本部 サイエンティフィックアドバイザー
- TF 委員
- 谷本 和仁 澁谷工業株式会社 プラント生産統轄本部 プラント技術部
製薬設備技術部 兼 再生医療システム本部 次長
- 幡多 徳彦 ローテライフサイエンス株式会社 アプリケーション開発部 部長
- 開発 WG 事務局
- 廣瀬 志弘 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門
生体材料研究グループ 上級主任研究員
- 伊藤 弓弦 産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門
幹細胞工学研究グループ 研究グループ長

2) 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）開発 WG

天谷 浩一	株式会社松浦機械製作所 常務取締役 営業 & 技術担当
石井 大輔	JFE テクノリサーチ株式会社 構造材料ソリューション本部 インプラント材料評価センター 主査
石坂 春彦	帝人ナカシマメディカル株式会社 取締役
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 准教授
上野 勝	京セラメディカル株式会社 品質保証部 責任者
大河内 均	福田金属箔粉工業株式会社 技術本部 研究開発部 新商品開発室 室長
楯野 良知	金沢大学附属病院医療安全管理部 特任准教授
金安 力	愛知産業株式会社 専務取締役 営業本部長
佐藤 徹	株式会社オーミック 取締役社長
○ 勝呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所 リウマチ治療研究所 所長
鄭 雄一	東京大学大学院 工学系研究科 教授
中村 卓司	東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター長
新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 機械・生体系部門（第2部） 付加製造科学研究室 教授
橋口 宏	日本医科大学千葉北総病院 整形外科 部長
橋爪 康晃 (H29.8 まで)	株式会社 NTT データエンジニアリングシステムズ カスタマー&サービス事業本部 アディティブ・マニュファクチャリング事業部
橋本 淳	独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長
林田 大造	JSR 株式会社 イノベーション推進室 3D チームリーダー
藤林 俊介	京都大学大学院 医学研究科 特定教授
眞島 任史	日本医科大学 整形外科・リウマチ外科 臨床教授
宮崎 美季	株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 CAE 技術グループ Simpleware チーフエンジニア
村瀬 剛	大阪大学大学院 医学系研究科 整形外科 准教授
森 重雄	大阪冶金興業株式会社 粉末加工部 造形・メディカル推進室 課長
山本 謙吾	東京医科大学 医学部医学科 臨床医学系整形外科学分野 主任教授
開発 WG 事務局	
岡崎 義光	産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門 生体材料研究グループ上級主任研究員

3) 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）開発 WG

井上 正士	不二ライトメタル株式会社 執行役員 技術本部長
垣立 浩	オリンパス株式会社 整形機器開発部 グループ長
勝田 真一	一般財団法人 日本食品分析センター 彩都研究所 理事
河村 能人	熊本大学 先進マグネシウム国際研究センター センター長
小樋 誠二	東邦金属株式会社 取締役・技術開発部長
佐藤 雅彦	日本金属株式会社 開発・営業本部 開発部門 新事業開発部 新事業開発課 課長
佐野 博高	仙台市立病院 整形外科 医長
○ 勝呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所 リウマチ治療研究所 所長
鈴木 昌和	グンゼ株式会社 QOL 研究所長 執行役員
高橋 泰	株式会社パイオラックスメディカルデバイス 商品開発部 チームリーダー
田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科外科学専攻 感覚運動機能医学講座整形外科学 教授
富田 哲也	大阪大学大学院医学系研究科 運動器バイオマテリアル学 准教授
西中 一仁	株式会社アート1 開発課 課長
三島 初	筑波大学大学 医学医療系 整形外科 准教授
向井 敏司	神戸大学大学院工学研究科 機械工学専攻 教授
山中 茂	株式会社丸エム製作所 理事

開発 WG 事務局

岡崎 義光	産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門 生体材料研究グループ上級主任研究員
-------	--

4) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発 WG

猪口 康博	住友電気工業株式会社 伝送デバイス研究所 赤外デバイス研究部 部長
一瀬 雅夫	日本消化器病学会理事 日本消化器内視鏡学会理事 帝京大学医学部 特任教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部 部長
北岡 義隆	パナソニック株式会社 コネクティッドソリューションズ社 イノベーションセンター デバイスソリューション開発部 主幹
清水 伸幸	医療法人財団 順和会 山王病院 外科 副院長
濱谷 正人	株式会社ニコン ヘルスケア事業部 執行役員 ヘルスケア事業部長

- 藤城 光弘 東京大学医学部附属病院 光学医療診療部 部長・准教授
- 堀 勝 名古屋大学未来社会創造機構 教授
- 松原 久裕 千葉大学大学院医学研究院 先端応用外科 教授
- 森井 英一 日本病理学会 理事
大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座 教授
大阪大学医学部附属病院 病理部 部長

開発 WG 事務局

- 池原 譲 産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門
バイオセラピューティック研究グループ 上級主任研究員
- 榊田 創 産業技術総合研究所 エレクトロニクス・製造領域 電子光技術研究部門
先進プラズマプロセスグループ 研究グループ長

5) 在宅用医療機器（人工呼吸器）開発 WG

- 黒田 正博 国立研究開発法人 情報通信研究機構
イノベーション推進部門 標準化推進室
- 鈴木 徹也 オリジン医科工業株式会社 代表取締役
- 滝沢 正臣 信州大学医学部附属病院 総合遠隔診療室 特任研究員
- 東福寺 幾夫 高崎健康福祉大学 健康福祉学部 医療情報学科 教授
- 中村 昭則 独立行政法人国立病院機構 まつもと医療センター
中信松本病院 神経内科 神経内科部長・神経難病センター長
- 花岡 正幸 信州大学学術研究院医学系医学部 内科学第一教室 教授
信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科 科長
- 藤森 明 キッセイコムテック株式会社 公共・医療ソリューション事業部
システムソリューション部長 医療第1システムソリューション部 部長
- 松元 恒一郎 日本光電工業株式会社 技術戦略本部 技術生産戦略室 専門副部長
- 吉川 健太郎 地方独立行政法人 長野県立病院機構 長野県立木曾病院 小児科

開発 WG 事務局

- 鎮西 清行 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門 副研究部門長

6) スマート治療室 開発 WG

- 大竹 義人 奈良先端科学技術大学院大学
情報科学研究科 生体医用画像研究室 准教授
- 岡本 淳 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任講師

- | | |
|--------|---|
| 奥田 英樹 | 株式会社デンソー 新事業推進部メディカル事業室 室長 |
| 小黒 貫太 | パイオニア株式会社 研究開発部第三研究部 技術渉外担当 |
| 川村 和也 | 千葉大学 フロンティア医工学センター 助教 |
| 後藤 哲哉 | 信州大学医学部附属病院 脳神経外科 講師 |
| 小峰 豊 | 株式会社 UL Japan
ライフ&ヘルス事業部 HS マーケティング部 マネージャー |
| 齋藤 太一 | 東京女子医科大学 医学部脳神経外科 助教 |
| 神野 誠 | 国土舘大学 理工学部 理工学科 機械工学系 教授 |
| 鈴木 薫之 | 株式会社スリーディー 技術部 医療セクション マネージャー |
| 鈴木 孝司 | 公益財団法人医療機器センター附属 医療機器産業研究所
調査研究室 室長 主任研究員 |
| 清徳 省雄 | 株式会社レキシー 代表取締役 |
| 芳賀 雅司 | 株式会社日立製作所
ヘルスケアソリューション事業部 システム本部医療情報第二部 部長 |
| ○ 正宗 賢 | 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授 |
| 水谷 桂司 | 富士フイルムメディカルITソリューションズ株式会社
第二事業本部 開発部 第二グループ グループマネージャー |

開発 WG 事務局

- | | |
|-------|---|
| 小関 義彦 | 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門
セラノスティックデバイス研究グループ 研究グループ長 |
| 藪仲 潔 | 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門
セラノスティックデバイス研究グループ 主任研究員 |

7) 人工知能分野 開発 WG

- | | |
|--------|--|
| 片倉 由紀子 | 富士フイルム株式会社
メディカルシステム事業部 品証薬事部 スペシャリスト |
| 椎名 毅 | 京都大学大学院 医学研究科人間健康科学系専攻 教授 |
| 清水 昭伸 | 東京農工大学 大学院工学研究院 教授 |
| 縄野 繁 | 国際医療福祉大学 医学部 教授 三田病院 放射線診断センター 画像診断部長 |
| 野波 徹緒 | オリンパス株式会社
医療第3開発本部 医療イメージング技術開発1部 部長 |
| 藤田 広志 | 岐阜大学 工学部 電気電子・情報工学科 教授 |
| 古川 浩 | キヤノンメディカルシステムズ株式会社 経営企画部 参与 |
| 宮崎 靖 | 株式会社日立製作所 ヘルスケア BU
診断システム事業部 ソリューションビジネス本部 本部長付 |
| 森 健策 | 名古屋大学大学院 情報学研究科 知能システム学専攻 教授 |

- 諸岡 直樹 株式会社島津製作所 医用機器事業部 品質保証部 シニアマネージャー
- 横井 英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部 部長 教授

開発 WG 事務局

- 鎮西 清行 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門 副研究部門長
- 坂無 英徳 産業技術総合研究所 情報・人間工学領域 人工知能研究センター
人工知能応用研究チーム 上級主任研究員

8) ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 開発 WG

- 大竹 淑恵 国立研究開発法人理化学研究所 光量子工学研究領域
光量子技術基盤開発グループ 中性子ビーム技術開発チーム チームリーダー
- 片岡 昌治 住友重機械工業株式会社
産業機器事業部 設計部 医療戦略 G グループリーダー 主席技師
- 鬼柳 善明 名古屋大学 大学院 工学研究科
加速器 BNCT 用システム研究講座 特任教授
- 熊田 博明 筑波大学 医学医療系 生命医科学域 准教授
- 櫻井 良憲 京都大学原子炉実験所
放射線生命科学研究部門 放射線医学物理学研究分野 准教授
- 佐藤 岳実 住友重機械工業株式会社
産業機器事業部 設計部 医療戦略 G 治験統括責任者 主席技師
- 鈴木 実 京都大学原子炉実験所
粒子線腫瘍学研究センター 粒子線腫瘍学研究分野 教授
- 田中 憲一 広島大学大学院工学研究科 機械物理工学専攻
エネルギー工学講座 量子エネルギー工学研究室 准教授
- 田中 浩基 京都大学原子炉実験所
放射線生命科学研究部門 放射線医学物理学研究分野 准教授
- 中井 啓 茨城県立医療大学 保健医療学部 准教授
- 中村 浩之 東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 教授
- 林崎 規託 東京工業大学 科学技術創成研究院 先導原子力研究所 教授
- 平田 寛 東芝エネルギーシステムズ株式会社
磯子エンジニアリングセンター 原子力事業部 参事
- 藤井 亮 株式会社 CICS 取締役
- 増永 慎一郎 京都大学原子炉実験所
放射線生命科学研究部門 粒子線生物学研究分野 教授
- 米内 俊祐 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
加速器工学部 照射システム開発チーム チームリーダー

開発 WG 事務局

三澤 雅樹

産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門

セラノスティックデバイス研究グループ 主任研究員

(5) 開発 WG 等委員会開催日

1. 再生医療（ヒト細胞製造システム）

第 1 回開発 WG 委員会	平成 29 年 9 月 27 日（水）
第 2 回開発 WG 委員会	平成 29 年 10 月 20 日（金）
第 3 回開発 WG 委員会	平成 29 年 12 月 14 日（木）
第 4 回開発 WG 委員会	平成 30 年 1 月 22 日（月）
第 5 回開発 WG 委員会	平成 30 年 2 月 21 日（水）
第 1 回 TF 委員会	平成 29 年 9 月 29 日（金）
第 2 回 TF 委員会	平成 29 年 10 月 11 日（水）
第 3 回 TF 委員会	平成 29 年 11 月 15 日（水）
第 4 回 TF 委員会	平成 29 年 11 月 21 日（火）
第 5 回 TF 委員会	平成 29 年 12 月 6 日（水）
第 6 回 TF 委員会	平成 29 年 12 月 13 日（水）
第 7 回 TF 委員会	平成 29 年 12 月 27 日（水）
第 8 回 TF 委員会	平成 30 年 1 月 12 日（金）
第 9 回 TF 委員会	平成 30 年 2 月 9 日（金）

2. 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）

第 1 回開発 WG 委員会	平成 29 年 5 月 26 日（金）
第 2 回開発 WG 委員会	平成 29 年 9 月 26 日（火）
第 3 回開発 WG 委員会	平成 29 年 12 月 8 日（金）
第 4 回開発 WG 委員会	平成 30 年 3 月 2 日（金）

3. 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）

第 1 回開発 WG 委員会	平成 29 年 6 月 20 日（火）
第 2 回開発 WG 委員会	平成 29 年 10 月 24 日（火）
第 3 回開発 WG 委員会	平成 30 年 2 月 20 日（火）

4. 画像診断（近赤外イメージング検査システム）

第 1 回開発 WG 委員会	平成 29 年 8 月 25 日（金）
第 2 回開発 WG 委員会	平成 29 年 11 月 22 日（水）
第 3 回開発 WG 委員会	平成 29 年 12 月 15 日（金）

5. 在宅用医療機器（人工呼吸器）
- | | |
|------------|----------------|
| 第1回開発WG委員会 | 平成29年11月16日（木） |
| 第2回開発WG委員会 | 平成30年3月22日（木） |
6. スマート治療室
- | | |
|-------------|----------------|
| 第1回開発WG委員会 | 平成29年10月17日（火） |
| 第2回開発WG委員会 | 平成30年1月18日（木） |
| 第3回開発WG委員会 | 平成30年2月28日（水） |
| 第1回SubWG委員会 | 平成29年12月26日（火） |
7. 人工知能分野
- | | |
|------------|----------------|
| 第1回開発WG委員会 | 平成29年8月3日（木） |
| 第2回開発WG委員会 | 平成29年9月28日（木） |
| 第3回開発WG委員会 | 平成29年11月17日（金） |
| 第4回開発WG委員会 | 平成29年12月11日（月） |
| 第5回開発WG委員会 | 平成30年1月23日（火） |
| 第6回開発WG委員会 | 平成30年2月19日（月） |
8. ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）
- | | |
|------------|---------------|
| 第1回開発WG委員会 | 平成29年9月25日（月） |
| 第2回開発WG委員会 | 平成29年11月6日（月） |
| 第3回開発WG委員会 | 平成30年1月19日（金） |

V. 事業成果

V-1 開発ガイドライン策定

- V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- V-1-2 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）
- V-1-3 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）
- V-1-4 画像診断（近赤外イメージング検査システム）
- V-1-5 在宅用医療機器（人工呼吸器）
- V-1-6 スマート治療室
- V-1-7 人工知能分野
- V-1-8 ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）
- V-1-9 マイクロ波乳がん診断装置

1 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

再生医療を産業化し、迅速に社会に還元していく政策の一環として、平成26年11月25日に、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療新法）が施行され、「細胞培養の医療機関からの企業委託」が可能となった。また、平成26年11月25日に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）が施行され、医薬品、医療機器に続き、新規に「再生医療等製品」がカテゴリーに加わった。同時に、条件付き期限付き承認が制度化され、さらには、平成26年11月25日に、再生医療等製品の製造管理および品質管理の方法に関する基準である「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（GCTP省令）が施行されたことにより、「より良い再生医療等製品をより迅速に」患者に届ける体制が整備された。再生医療等製品に関しては、2018年3月現在、5品目が製造販売承認を取得した状況であり、再生医療の産業化を促進するためには、再生医療等製品を製造する企業の参画が必須である。再生医療等製品の製造において、クリーンルーム型Cell Processing Facility（CPF）が使用されており、建設・維持・運営費が高額であり、微生物検査、作業人員の人件費なども加えるとコストが莫大になる。さらには、細胞操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの防止等、安全性を担保するために、現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためには、革新的な製造システムの構築が期待されている。

再生医療新法が施行された現在、臨床研究をより迅速に発展させるためには細胞加工機関との連携が必要であり、国民の要望にも合致する。こうした状況を鑑みると、医療機関と細胞加工機関での活用に資するガイドラインを予め策定しておくことは十分に意義のあることである。

また、医薬品医療機器等法下で企業が再生医療等製品を製造する上での実効的なガイドラインを策定しておくことは極めて重要である。しかし、再生医療は、全く新しい治療技術であるため、産業レベルでは未成熟の段階にある。再生医療の健全な発展には、製品製造の各段階を担う医療産業群を育成し、支援するためにも適切なガイドラインの策定が不可欠である。このような再生医療に関する合理的環境構築に資するべく、平成17年度に再生医療分野（細胞シート）開発ワーキンググループ（WG）が設置され、ガイドライン策定を実施してきた。これまでに、図1に示すように「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン」、「除染パスポックス設計ガイドライン」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」、「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」を策定し、再生医療を一連の医療「システム」と位置付けたWGでの活動を加速化してきた。平成24年度からは、本WGの名称を、再生医療分野（細胞シート）開発WGから再生医療（ヒト細胞製造システム）開発WGに変更し、細胞加工の運用に関わる「ヒト細胞培養工程の操作手順変更における互換性確認に関するガイドライン（手引き）」および「自己由来細胞操作のチェンジオーバーに関するガイドライン（手引き）」を策定した。また、近年の細胞加工物の製造では、再生医療新法等が成立した経緯を踏まえ、品質リスクマネジメントに対する考え方が重要視され始め、細胞培養加工施設の一部である、細胞加工装置の開発では、ユーザーが実施する設計管理における、メーカーの関わり方が注目されている。そこで平成26年度は、細胞培養加工装置の設計管理の考え方を考慮した「ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン（改訂版）」

（手引き）」を策定した。さらに併せて、細胞培養加工装置の自動化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（手引き）」を策定した。平成27年度からは、以上の社会基盤整備を踏まえた上で、細胞製造の運用に焦点を当てた一連のガイドライン（手引き）の作成作業を開始した。特に、細胞加工時に必須の器具である接液ピペットなどのシングルユース製品の品質確保、安定供給に関する「細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン（手引き）」ならびに再生医療等製品の製造工程における品質確保に必須の観察装置である顕微鏡に関する「再生医療等製品の製造所における顕微鏡の初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）」を策定した。また、昨年度からは、再生医療等製品の製造における設備・装置・機器の運用に関するガイドライン（手引き）の一環として、「再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成し、本年度は、「再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。

既に、国際標準化機構（ISO）の再生医療関連の専門委員会（TC）であるTC 150（Implants for surgery）、TC 194（Biological and clinical evaluation of medical devices）、TC 198（Sterilization of health care products）およびTC 276（Biotechnology）において、細胞・組織培養加工プロセスや再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。特に、TC 198/WG 9（Aseptic processing）で討議されてきたヘルスケア製品の製造環境に関する規格（ISO 18362）が平成28年2月に発行された。また、アイソレータシステム規格（ISO/WD 13408-6）は、日本がプロジェクトリーダーとして改訂作業を主導している。これら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。

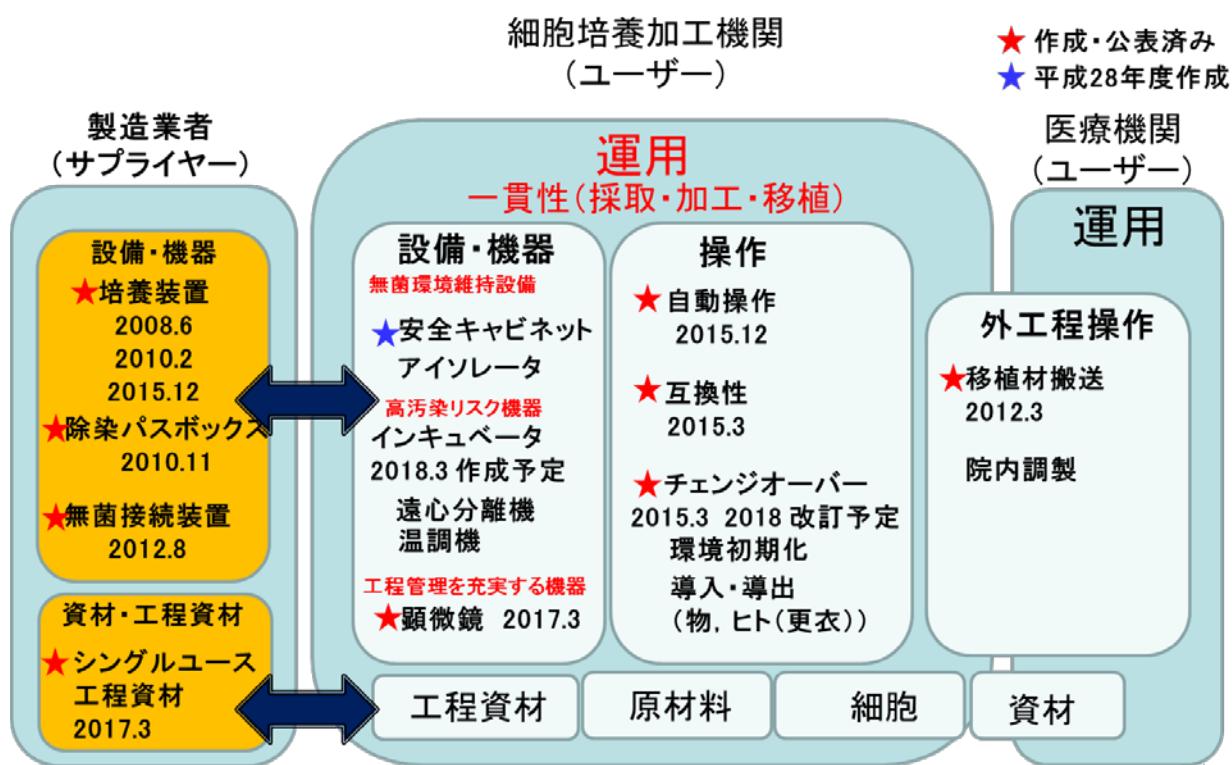


図1. ヒト細胞製造とガイドラインの位置づけ
()内はガイドライン発行年月

2 ガイドラインの検討過程

平成 28 年度の合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（ヒト細胞製造システム）に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討した上で、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、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織し、WG 委員会でガイドライン（手引き）案の討議、作成をおこなった。別途、タスクフォース委員会を組織し、効率的なガイドライン（手引き）案の作成のための活動を実施した。

5 回の開発 WG 委員会ならびに 9 回のタスクフォース委員会を開催し、各委員会では以下の議論が行われた。

2.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 9 月 27 日（水） 16:00～17:52
- (2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）
- (3) 出席者 委員：浅野茂隆、秋枝静香、天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、
紀ノ岡正博、小久保護、平井克也、本郷孝幸、水谷学、
宮川功章、森由紀夫、山崎幸登、山本宏、若松猪策無
オブザーバ
日本医療研究開発機構：浅沼直樹、中島健
経済産業省：中島教順
医薬品医療機器総合機構：松岡厚子
ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 1 回委員会 議事次第
資料 2：平成 29 年度 委員名簿
資料 3：平成 29 年度再生医療開発 WG の概要について（事務局）
資料 4：ガイドライン事業と ISO の関係について（紀ノ岡委員）
資料 5：「再生医療等製品の製造施設におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）」（案）の作成に係る考え方について（水谷委員）
- (5) 会議概要
 - 1) 開会、出席者自己紹介、資料確認
 - 2) 座長選出、座長挨拶（浅野茂隆）
 - 3) 本年度の取り組みについての議論
 - ・事務局より、今年度は、細胞培養加工機関（ユーザー）向けの「インキュベータの運用」に関するガイドライン（手引き）を作成頂く方針であること説明した。
 - ・紀ノ岡委員より、ガイドライン事業と ISO の関係について、特に、2012 年に公表された無菌接続インターフェース設計ガイドラインを例に、ISO/TC198/WG9（無菌操作）での議論

の経緯とプロジェクトリーダーとして、ISO 13408-6: Isolator systems の改訂作業の現状を解説頂いた。また、無菌操作区域と設備について、設備の特徴を考慮した、作業中における系の開放の可否に関する考え方について解説頂いた。

- ・水谷委員より、「再生医療等製品の製造施設におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）」（案）の作成に係る考え方について説明頂いた。市販のインキュベータを対象とし、薬機法下で運用される製造所に向けたガイドラインとすること、インキュベータ利用時の汚染リスクを踏まえた適切な運用のための考え方を示すこと、また、新法下での適用を視野に入れ、無菌的に接続するインキュベータの考え方について、Appendix に示すことが説明された。
- ・ユーザー側委員から、汚染リスク評価の定量化、IQ、OQ と日常点検・定期メンテナンスの関係の明確化ならびに適切な性能を発揮するための施設設置時の留意事項の具体化が要望された。
- ・紀ノ岡委員より、これまで運用に関するガイドラインの一環として、無菌環境維持にかかわる設備（アイソレータ、安全キャビネット）、工程管理を充実する機器（顕微鏡）のガイドラインを作成してきた背景を受け、本年度は、高汚染リスク機器の例として、インキュベータを取り上げでほしいこと、また、日本再生医療学会では、新法対応のガイドラインを考慮しているため、本ガイドライン事業では、薬機法対応のガイドラインを作成してほしいとの意見が出された。
- ・ユーザー側委員より、ガイドラインの作成趣旨を踏まえ、適切なタイトルを考えてほしいとの意見が出された。
- ・効率的なガイドライン作成の手段としてタスクフォース委員会を設置し、WG 委員会の開催スケジュールに合わせて、ガイドライン素案の作成を進めることが了承された。

2.2 第2回開発WG委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 10 月 20 日（金） 16:00～17:25
- (2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）
- (3) 出席者 委員：秋枝静香、天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、
小久保護、須賀康之、平井克也、本郷孝幸、水谷学、
森由紀夫、山崎幸登、山本宏、若松猪策無
オブザーバ
日本医療研究開発機構：浅沼直樹
国立医薬品食品衛生研究所：澤田留美、河野健
澁谷工業株式会社：谷本和仁
ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 2 回委員会 議事次第
資料 2：平成 29 年度 第 1 回委員会 議事録概要

資料 3：平成 29 年度 第 1 回 TF 委員会 議事録概要

資料 4：平成 29 年度 第 2 回 TF 委員会 議事録概要（案）

資料 5：「再生医療用途インキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）」素案作成について（本郷委員）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、資料確認、第 1 回 WG 委員会の議事録概要の確認

2) 本年度の取り組みについての議論

- ・本郷委員より、第 1 回および第 2 回 TF 委員会の議事概要をもとに、TF 委員会での活動状況の報告があった。以下、委員より意見が出された。
- ・ガイドライン（手引き）の対象として、インキュベータが必要な理由を、本文・背景に記載する。
- ・「温度及びガスなどを制御するインキュベータ」との記述では、バイオリアクタが含まれるとの指摘があった。既存の通知などに定義があるか、バイオリアクタが対象機器に入るかを含め、インキュベータを定義することが必要である。
- ・インキュベータは、「製造機器」と位置づける。また、清浄度の呼称は、清浄度管理区域、無菌操作等区域などとし、ISO 5、Grade A などは使用しない。
- ・ガイドラインの内容として、製品実現のため適切に機能を発揮させるべく通常運用時の確認事項や知っておくべきことを中心に記述する、ならびに製造所での汚染高リスク機器、汚染源としての考え方・清浄度への影響を含めた取扱いやリスク評価について、通常運用時の確認事項+αを記述するとの意見が上がった。一般的なインキュベータの運用の考え方に加え、リスクを明確に記載しつつ、どのように管理していくかについて、TF 委員会で検討する。
- ・ガイドライン（手引き）の内容を踏まえ、適切なタイトルを考える。
- ・Appendix 「無菌的に接続するインキュベータ」について、無菌操作をおこなう空間に設置されるインキュベータ（アイソレータ、安キャビなどとの接続の可否は重要ではない）に変更すると良い。
- ・WG 委員会の開催スケジュールに合わせて、ガイドライン素案の作成を進める。

2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 29 年 12 月 14 日（木） 16:00～18:05

(2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者 委員：浅野茂隆、秋枝静香、牛田多加志、紀ノ岡正博、小久保護、
齋藤充弘、須賀康之、平井克也、本郷孝幸、宮川功章、水谷学、
山崎幸登、山本宏、若松猪策無

オブザーバ

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

国立医薬品食品衛生研究所：澤田留美、河野健

医薬品医療機器総合機構：松岡厚子

澁谷工業株式会社：谷本和仁

ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦、永富和行、杉浦由実

(4) 配布資料

資料 1：平成 29 年度 第 3 回委員会 議事次第

資料 2：平成 29 年度 第 2 回委員会 議事録概要

資料 3：再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの運用に関するガイドライン 2017（手引き）（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、資料確認、第 2 回 WG 委員会の議事録概要の確認

2) ガイドライン（手引き）案についての議論

- ・本郷委員より、TF 委員会での活動状況の報告後、ガイドライン（手引き）案の説明があった。以下、委員より意見が出された。
- ・ガイドラインの適用範囲を明確化するため、市販の理化学機器であるインキュベータを対象とし、薬機法に従い「細胞加工物」を扱うことが明確になるように、背景、目的、対象機器ならびに対象範囲の記載を修正すること。
- ・理想的なインキュベータでも、運用がダメだと意味がなく、管理・運用が重要である。
- ・3 章（インキュベータ）は、4 章以降の実運用の流れと繋がらない。「機能が何か」については、4 章以前に記載が必要であるが、「インキュベータとは」は、背景に記載し、3 章全体を Appendix に移動することを含め、インキュベータの機能と試験方法を中心に章立てを再考すること。
- ・WG 委員会の開催スケジュールに合わせて、ガイドライン素案の作成を進める。

2.4 第 4 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 30 年 1 月 22 日（月） 16:00～17:53

(2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者 委員：天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、須賀康之、本郷孝幸、宮川功章、水谷学、森由紀夫、山崎幸登、山本宏、若松猪策無

オブザーバ

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

経済産業省：中島教順

医薬品医療機器総合機構：松岡厚子

澁谷工業株式会社：谷本和仁

ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一、幡多徳彦

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1：平成 29 年度 第 4 回委員会 議事次第

資料 2：平成 29 年度 第 3 回委員会 議事録概要

資料 3：再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの運用に関するガイドライン 2017（手引き）（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、資料確認、第 3 回 WG 委員会の議事録概要の確認

2) ガイドライン（手引き）案についての議論

- ・本郷委員より、TF 委員会での活動状況の報告後、ガイドライン（手引き）案の説明があった。以下、委員より意見が出された。
- ・インキュベータについて、理化学機器であろうとなかろうと、目的の細胞がきちんと培養できることが重要である。細胞が安定して培養できることを、ユーザー要求（UR）に追記すること。
- ・本文について、ハード側からの UR に関する内容に偏った印象を受ける。ユーザーがどのようにガイドラインを使うか。どういうインキュベータを使うかなどに関する内容を UR の項目に追記することが必要である。
- ・インキュベータの運用について、その範囲と定義を明確化し、「1.2 目的」を修正すること。タイトルについて、例えば「初期設置と維持管理」などガイドラインの内容を反映した記述に修正すること。
- ・WG 委員会の開催スケジュールに合わせて、TF 委員会にてガイドライン素案の作成を進めることとした。

2.5 第 5 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時 平成 30 年 2 月 21 日（水） 16:00～17:44

(2) 開催場所 オフィス東京 3 階 T3 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者 委員：浅野茂隆、秋枝静香、天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、
紀ノ岡正博、小久保護、齋藤充弘、須賀康之、平井克也、本郷孝幸、
宮川功章、水谷学、森由紀夫、山崎幸登、山本宏、若松猪策無
オブザーバ

日本医療研究開発機構：中島健

国立医薬品食品衛生研究所：澤田留美

医薬品医療機器総合機構：松岡厚子

澁谷工業株式会社：谷本和仁

ローツェライフサイエンス株式会社：長谷川嘉一

事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1：平成 29 年度 第 5 回委員会 議事次第

資料 2 : 平成 29 年度 第 4 回委員会 議事録概要

資料 3 : 再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン 2017 (手引き) (案)

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、資料確認、第 4 回 WG 委員会の議事録概要の確認

2) ガイドライン (手引き) 案についての議論

- ・本郷委員より、TF 委員会での活動状況の報告後、ガイドライン (手引き) 案の説明があった。以下、委員より意見が出された。
- ・今後、多様な再生医療等製品が開発されるに伴い、インキュベータの使用方法も多様化する趣旨の内容を「1.1 背景」に追記すると良い。
- ・インキュベータを多段積みで使用する際の留意事項について、「3. インキュベータの設置」の項など、適切な場所に追記する。
- ・読み手を配慮して、できるだけ専門用語の略語を避けること (例えば、適格性確認に関する DQ、IQ、OQ、PQ など)。
- ・ガイドライン (手引き) の WG 委員会案の確定作業を以下のスケジュールで進める。
 - 3/7 までにメールベースで意見を頂く。
 - 頂いた意見を検討し、ガイドライン (手引き) の WG 委員会案を作成後、WG 委員に最終確認後、3/20 目処にガイドライン (手引き) の WG 委員会案を確定する。

2.6 第 1 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時 平成 29 年 9 月 29 日 (金) 10:00~12:15

(2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ブランチ 912 会議室
(東京都中央区日本橋本町 2-3-11)

(3) 出席者 委員 : 本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、須賀康之、谷本和仁、
幡多徳彦、平井克也、宮川功章

オブザーバ : 山崎幸登

事務局 : 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1 : 平成 29 年度 第 1 回タスクフォース委員会 議事次第

資料 2 : タスクフォース委員会 平成 29 年度委員名簿

資料 3 : 平成 29 年度 第 1 回再生医療 (ヒト細胞製造システム) 開発 WG 委員会 議事録概要

資料 4 : 「再生医療等製品の製造施設におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン (手引き)」(案) の作成に係る考え方

資料 5 : 再生医療用途 CO2 インキュベータの運用に関するガイドライン (手引き) 素案作成について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介

2) 開発 WG 概要及びタスクフォース委員会の趣旨説明

- ・事務局より、今年度は、細胞培養加工機関（ユーザー）向けの「インキュベータの運用」に関するガイドライン（手引き）を作成する旨説明があった。

3) 再生医療等製品の製造施設におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）の作成に係る考え方について

- ・水谷委員より資料の説明があった。
- ・ガイドラインの章立ては過去のものとは合せる方針で進める。
- ・WG の森委員より汚染リスクの定量化だけでなく、IQ、OQ と日常点検・定期メンテナンスの関係の明確化ならびに適切な性能を発揮するための施設設置時の留意事項を具体化して欲しいとの意見があった。
- ・WG の紀ノ岡委員より、アイソレータ接続型のインキュベータもガイドラインの対象とするのであれば、無菌操作の観点も十分考慮するよう指摘があった。

4) 再生医療用途 CO2 インキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）」素案作成について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・ガイドラインの対象機器として、「バイオリアクター」まで含めるか否かを議論したが、結論として序論もしくは Appendix で概要を記載する方針となった。
インキュベータのタイプは機能や用途の違いにより多岐にわたるので、次回の TF 委員会にて対象の絞り込みを行う。また、タイプの違いに関しては、仮の章立ての 3 章（CO2 インキュベータ）にて詳細を記載することで検討する。
- ・本ガイドラインでは、インキュベータを「製造機器」の位置づけで扱う。また、清浄度の呼称については、「ISO5」や「Grade A」等の記載を用いると無菌医薬品と同等のレベルで認識される恐れがあるので、「無菌操作等区域」等の呼称を用いる。
- ・対象範囲は、インキュベータのライフサイクル（導入～設置～運用～廃棄）のどこを対象とするかを次回の TF 委員会にて検討する。ただ、PQ に関しては、検証項目がユーザー、製品に依存する割合が高いので対象としない。
- ・品質リスクアセスメントは CPF の導入・運用に必要なツールである為、本ガイドラインにも盛り込む方針とする。
- ・適用法規は薬機法をターゲットとする。
- ・章立ての大枠を本郷委員にて検討し、次回 TF 委員会にて詳細の検討および役割分担を決定する予定。

5) 今後の予定

- ・水谷委員よりガイドラインのマスタースケジュールの説明があり、2018 年 2 月に WG の承認が得られるよう計画的に進めることとなった。

2.7 第2回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 10 月 11 日 (水) 17:30~19:00
- (2) 開催場所 ヨコハマグランドインターコンチネンタルホテル 3 階 アドリア
(神奈川県横浜市西区みなとみらい 1-1-1)
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、須賀康之、谷本和仁、
幡多徳彦、平井克也、宮川功章
事務局：伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 2 回タスクフォース委員会 議事次第
資料 2：第 1 回ガイドライン素案検討タスクフォース (TF) 委員会 議事録概要
資料 3：ガイドラインの目的・適用範囲について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・WG 委員会からの意見に関して、一部、修正を行う (森委員からのご意見の部分)。

2) ガイドラインの目的・適用範囲について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・今後の用語の表記として、カタカナ調音記号は、JIS 規格に従い「その言葉が 3 音以上の場合には、語尾に長音符号を付けない。」こととする。よって、「インキュベーター」ではなく、「インキュベータ」と表現し、「メーカー」や「ユーザー」についてはこのままとする。
- ・「目的」の「・・・特殊性に配慮している。」の文章は、現状削除する。
- ・「対象機器」のインキュベータに関する文章は、「再生医療等製品の製造所にて、清浄度管理区域内または無菌操作等区域で、再生医療等製品の製造に使用される温度およびガス等を制御するインキュベータとする。」にまとめる。
- ・「対象機器」の「平成 25 年法律第 85 号・・・参考とされることが望ましい。」の文章は、「対象範囲」の節に移す。
- ・「目的」「対象範囲」に記載されるガイドラインの適用範囲は、「設置 (移設・再設置含む)、使用方法、定期検査・点検、教育等」の表現に統一する。
- ・「対象範囲」の「ユーザー企業」は「ユーザー」とする。

3) 目次案と執筆担当について

- ・資料にある執筆担当案で作業を進めることとする。2 章の「用語の定義」は、原稿が一通り揃った後、説明が必要な用語をピックアップし、執筆担当を中心に文書を作成することとし、取り纏めを宮川委員にお願いする。
- ・4 章の設置に関しては、メーカーからの注意事項を参考にしたいため、設置マニュアル等の情報をご提供いただくこととする。
- ・5 章は、無菌製造を行うためにインキュベータを使用する際の「作業」についてまとめる。
- ・6 章は「定期検査」、「点検」についてまとめる。
- ・例えば、培養容器を取り扱いながらの使用上の注意等は「作業」にあたり、加湿用の水の確

認等は「点検」にあたる。実際の現場での言葉の使い方や作業担当者などについては、WG委員のユーザーサイドのメンバーに確認を取ることとする。

- ・6章と7章のタイトルは、「培養容器」を「インキュベータ」へ修正する。
 - ・執筆担当者ごとに書式がまちまちにならぬように、フォーマットを統一して作業を行う。テンプレートは本郷委員から案内する。
- 4) ガイドラインのタイトルについて
- ・「再生医療用途インキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）」を案とする。
- 5) 今後の予定
- ・次回以降の年内数回の日程調整をスケジュールで行うので、案内が来たら各位の予定を記入すること。

2.8 第3回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成29年11月15日（水） 15:00～18:00
- (2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 912 会議室
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、須賀康之、谷本和仁、
幡多徳彦、平井克也、宮川功章
オブザーバ：山崎幸登
事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料1：平成29年度 第3回タスクフォース委員会 議事次第

資料2：第2回再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 議事録概要

資料3：第2回ガイドライン素案検討タスクフォース（TF）委員会 議事録概要

資料4：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・5章：インキュベータの使い方と6章：インキュベータの定期点検を中心に内容を確認した。
- ・5章：インキュベータの使い方では、使用上の注意点として、運用と機器に関する内容を分けて記載することとし、具体例は、Appendix に記入することとした。また、衛生管理（日常清掃、定期清掃）を5章に記載することとした。
- ・6章：インキュベータの定期点検については、各メーカーの機器要領書を参考に記載していくこととした。
- ・WG委員のユーザー委員の意見を取り入れ、ユーザーが使い易い内容にしていくことでTF

委員の合意を得た。

3) 今後の予定

- ・3章：インキュベータとは、4章：インキュベータの設置ならびに9章：リスク評価の内容を確認することを目的に、11/21に第4回タスクフォース委員会を開催することとした。

2.9 第4回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成29年11月21日(火) 15:00~18:00
- (2) 開催場所 株式会社アステック 東京営業所 会議室
(東京都千代田区外神田5-3-1 秋葉原 OSビル2F)
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、谷本和仁、幡多徳彦、
平井克也、宮川功章
オブザーバ:小久保護
事務局：伊藤弓弦、廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料1：平成29年度 第4回タスクフォース委員会 議事次第

資料2：第3回ガイドライン素案検討タスクフォース(TF)委員会 議事録概要

資料3：再生医療用途インキュベータの運用に関するガイドライン2017素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・9章：リスクマネジメントを中心に内容を確認した。
- ・9.1 リスクアセスメントの項目について、最小限の要件かつユーザーへの啓発を兼ねた内容を記述することとした。
- ・9.4 リスクコントロールの事例については、ユーザーが想定する細胞製造に合致する組み合わせを選択できる構成とすることでTF委員の合意を得た。

3) 今後の予定

- ・3章：インキュベータとは、4章：インキュベータの設置ならびに第2章：用語の定義の内容を確認することを目的に、12/6に第5回タスクフォース委員会を開催することとした。

2.10 第5回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成29年12月6日(水) 9:00~12:00
- (2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 912 会議室
(東京都中央区日本橋本町2-3-11)
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、須賀康之、谷本和仁、幡多徳彦、

平井克也、宮川功章
オブザーバ：小久保護
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

- 資料 1：平成 29 年度 第 5 回タスクフォース委員会 議事次第
- 資料 2：第 4 回ガイドライン素案検討タスクフォース（TF）委員会 議事録概要
- 資料 3：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

- 1) 前回議事録の確認
 - ・本郷委員より議事概要の説明があった。
- 2) ガイドライン素案について
 - ・本郷委員より資料の説明があった。
 - ・1 章：総則、2 章：用語の定義ならびに 4 章：インキュベータの設置を中心に内容を確認した。
 - ・1.1 背景の項目について、インキュベータが制御するのは、温度とガス濃度であり、湿度は制御しないこと、および「環境」と「環境制御」を分けて定義することとした。
 - ・インキュベータの設置環境については、清浄度管理区域内とし、無菌操作等区域は削除することとした。
 - ・4.2 新規導入インキュベータの設置については、メーカーが入手する情報とユーザーが提供する情報を整理し、初期化から適格性確認に至る手順を示すことを確認した。
- 3) 今後の予定
 - ・素案全体を確認し、12/14 の第 3 回 WG 委員会での討議用資料を作成することを目的に、12/13 に第 6 回タスクフォース委員会を開催することとした。

2.11 第 6 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 29 年 12 月 13 日（水） 15:00～18:00
- (2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ランチ 912 会議室
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、須賀康之、谷本和仁、幡多徳彦、
平井克也、宮川功章
事務局：廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

- 資料 1：平成 29 年度 第 6 回タスクフォース委員会 議事次第
- 資料 2：第 5 回ガイドライン素案検討タスクフォース（TF）委員会 議事録概要
- 資料 3：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・4章：インキュベータの設置、5章：インキュベータの使い方および6章：インキュベータの定期検査・点検を中心に内容を確認した。
- ・5.1 使用上の確認事項については、インキュベータ本体について、5.2 使用上の注意事項については、操作について、それぞれ記述することとした。
- ・ガイドライン（手引き）のタイトルとして、薬機法下での使用を鑑み「再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの運用に関するガイドライン 2017（手引き）」とすることを確認した。
- ・12/14の第3回WG委員会で、主にユーザー委員の意見を取り入れ、更にガイドライン素案をブラッシュアップすることとした。

2.12 第7回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時 平成29年12月27日（水） 14:00～17:00

(2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ブランチ 打ち合わせ会議室
（東京都中央区日本橋本町2-3-11）

(3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、谷本和仁、幡多徳彦、平井克也
事務局：廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料1：平成29年度 第7回タスクフォース委員会 議事次第

資料2：ガイドライン素案について

(5) 会議概要

1) 前回議事録の確認

- ・本郷委員より議事概要の説明があった。

2) ガイドライン素案について

- ・本郷委員より資料の説明があった。
- ・「3章：インキュベータについて」および「4章：インキュベータの設置について」を中心に内容を確認した。
- ・清浄度管理区域に設置するインキュベータの機能と試験方法を追記し、3章全体 Appendix に移動することとした。
- ・インキュベータの設置については、設置に向けた手順を追記することとした。
- ・Appendix の項目を精査し、本文の参照にならない事項については、参考情報として纏めることとすることで、TF委員の合意を得た。

3) 今後の予定

- ・素案全体を確認し、1/22の第4回WG委員会での討議用資料を作成することを目的に、

1/12 に第 8 回タスクフォース委員会を開催することとした。

2.13 第 8 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 30 年 1 月 12 日（金） 15:00～18:40
- (2) 開催場所 大阪大学 医学・工学研究科 東京ブランチ 912 会議室
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、谷本和仁、須賀康之、幡多徳彦、
平井克也、宮川功章
事務局：廣瀬志弘
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 8 回タスクフォース委員会 議事次第
資料 2：ガイドライン素案について
- (5) 会議概要
 - 1) 前回議事録の確認
 - ・本郷委員より議事概要の説明があった。
 - 2) ガイドライン素案について
 - ・全般（総則から Appendix まで）を確認し、追記・修正した。
特に、背景に関して、第 3 回 WG 委員会で指摘を受けた、理化学機器としてのインキュベータを再生医療等製品の製造に活用するための運用ガイドラインの内容に繋がる記述となるように修正した。
 - ・修正したガイドライン素案について、1/22 の第 4 回 WG 委員会での議論を効率的にするため、WG 委員に回覧し、確認頂くことにした。

2.14 第 9 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 平成 30 年 2 月 9 日（金） 14:00～17:00
- (2) 開催場所 株式会社アステック 東京営業所 会議室
（東京都千代田区外神田 5-3-1 秋葉原 OS ビル 2F）
- (3) 出席者 委員：本郷孝幸、水谷学、天野健太郎、須賀康之、谷本和仁、
幡多徳彦、平井克也
事務局：伊藤弓弦
- (4) 配布資料
資料 1：平成 29 年度 第 9 回タスクフォース委員会 開催案内
資料 2：ガイドライン素案について再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの運用に関するガイドライン 2017（手引き）案

(5) 会議概要

1) 第4回 WG 委員会における討議内容の確認

- ・ WG 委員会からの意見に関して、本郷委員の記録を確認した。
- ・ 森委員による修正案を確認した。

2) 再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）素案作成

- ・ 文書全体に関して、内容の再確認修正を行った。
- ・ 今後の用語の定義の再確認、表記の統一をはかった。
- ・ 計画書／報告書の作成者を GCTP 省令に準拠した内容とした。
- ・ 各種図表、Appendix の番号を整理した。
- ・ 定期検査、日常点検に関して混乱を招く「頻度の情報」は削除した。
- ・ PMDA 松岡先生からのコメントに従い、規格文書の記載方法を統一化した。
- ・ リスクマネジメントと参考文献の章立てを変更した。

3) 今後の予定

- ・ メールベースで第5回 WG での審議に向けて文書の完成を目指す。

3 ガイドラインの検討結果

3.1 再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。

下記 URL をご参照ください。

http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html

4 平成 29 年度の総括と今後の展望

再生医療等製品の性質を考慮した規制の適正化・合理化の一環として、平成 26 年 11 月 25 日に、再生医療新法が施行され、「細胞培養加工の医療機関からの企業委託」が可能となった。また、平成 26 年 11 月 25 日に、医薬品医療機器等法が施行され、医薬品、医療機器とは別に、「再生医療等製品」が新たに分類されるに至った。平成 26 年度は、これらの社会基盤整備の動きに合わせて、再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 活動の根幹である「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン 2009」の国内法規制や国際標準化活動との連携を考慮した改訂作業を実施し、ガイドライン改訂版を公表した。本ガイドラインは、培養加工装置メーカーと培養加工装置ユーザー（再生医療等製品製造者）との開発初期（設計段階）からの共同、特に培養加工装置メーカーの培養加工装置ユーザーへの関与を骨子としており、培養加工装置導入後の培養加工装置ユーザーの適格性確認を円滑に実施することにより、再生医療等製品の品質確保に資する目的で策定された経緯がある。今後、本 WG には、新規法規制に準拠したヒト細胞自動培養加工装置を利用して製造される再生医療等製品の品質確保に資するガイドライン群、例えば、細胞培養加工に最適化された周辺器具や培養加工工程での細胞・組織の品質評価に資するデバイスに関する開発ガイドラインの策定が益々求められると考えられる。そこで、平成 27 年度は、具体的なメーカーとユーザーの連携を想定した上で、細胞加工時に必須の器具であるシングルユース製品の品質確保、安定供給に関する「細胞加工に特化した工程資材の要求事項に関するガイドライン（手引き）」ならびに再生医療等製品の製造工程における品質確保に必須の観察装置である顕微鏡に関する「再生医療等製品の製造施設における顕微鏡の初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）」を策定し、昨年度は、再生医療等製品の製造に必須の設備・機器であるクリーンエアデバイスの運用に焦点と製造環境の清浄度維持と封じ込めを両立させた細胞操作に資する「再生医療等製品の製造所における安全キャビネットの設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。本年度は、再生医療等製品の製造に必須の機器であるインキュベータの運用に焦点を当て、実際に再生医療等製品を商業ベースで製造している企業の意見を踏まえた上で、「再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの初期設置と維持管理に関するガイドライン（手引き）（案）」を作成した。

再生医療等製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞・組織の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれているが、培養加工技術の進歩と相まって、機械化・自動化による大量培養、大量生産が期待されている。これらの社会的要請に応えるため、再生医療等製品のサプライチェーン、バリューチェーンに関与する、再生医療等製品の製造施設における設備・装置・機器の運用に関するガイドラインを順次整備していくことが必須である。また、図2に示すように、本分野の健全な発展と我が国の産業競争力確保のため、本WGで策定されたガイドライン群を適切なタイミングで英訳し、適宜ISOなどのルールづくりの場で活用することも極めて重要である。

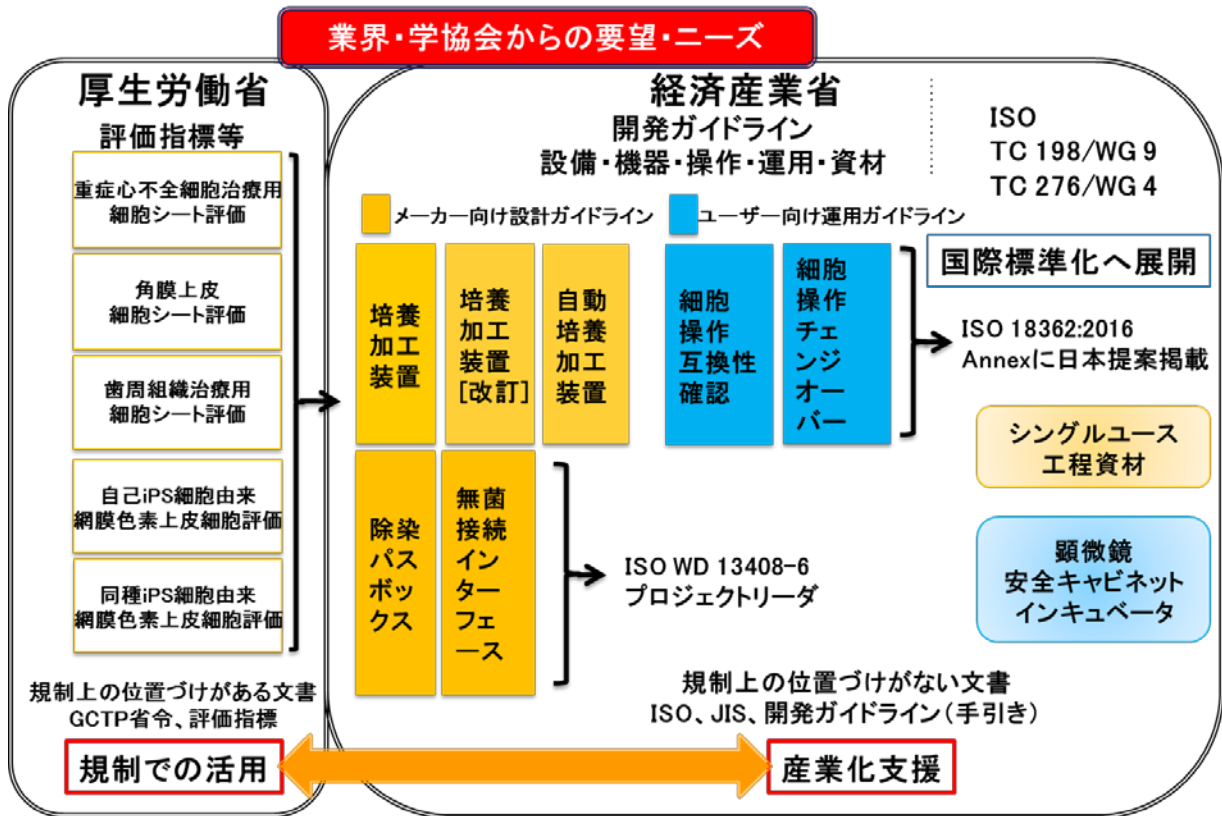
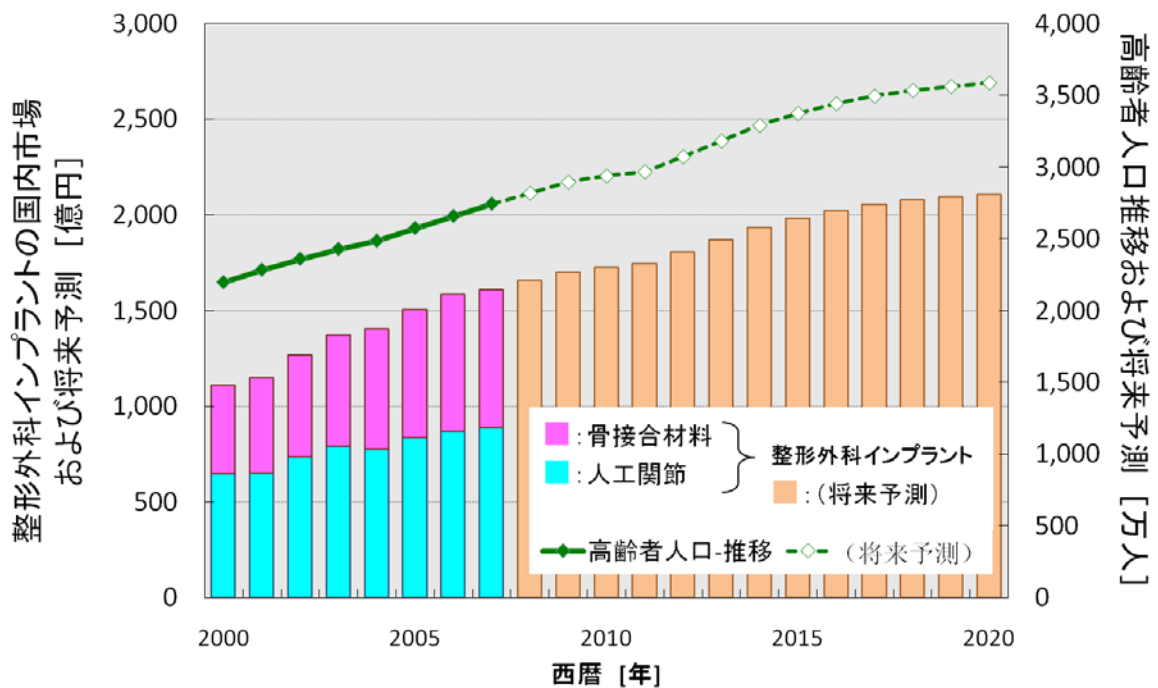


図 2. 開発ガイドラインの国際標準化への展開

V-1-2 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある（図1）。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などから個人の情報に基づく個別化医療の実現がされつつある。人工関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、三次元積層造形技術等の活用により、患者の骨格構造および症状等に可能な限り適合化した製品の開発が新たな治療技術開発の方向の一つとして期待されている。これらの製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



日本の将来推計人口（2006年12月推計）／国立保障・人口問題研究所 および
 メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析（2008年版）／矢野経済研究所

図1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、患者参加型の個別化医療の実現を目指すことで、医療自給率の向上および国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期

臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが求められている。

3. 開発ガイドラインの検討概要

4 回の開発 WG 委員会を開催し、三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスを中心に検討することとした。主な検討内容は、以下の通りである。

- (1) レーザー積層造形技術等の応用例として、積層造形に関する参事官通知等を参考に、三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン（手引き）(案)策定に向け検討することとした。
- (2) 安全性確認のための実証試験としては、ミクロ組織の観察、析出物の解析、溶出試験、鍛造材、鋳造材及び積層造形材の力学特性の比較、異方性評価、積層造形品と比較のため人工股関節ステムの型鍛造試験等を行った。
- (3) 試験環境を維持するための油圧源作動油、荷重校正、フィルター類の交換、チャック歯等の交換、耐久性等の力学試験機用消耗品の交換、ステム固定治具の作製、力学試験機のメンテナンス等を実施した。

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時：平成 29 年 5 月 26 日(金) 16:00 ~ 18:00

(2) 開催場所：東京八重洲ホール ホール（地下 2 階）

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、楫野 良知、中村 卓司、新野 俊樹、橋本 淳、藤林 俊介、
村瀬 剛、山本 謙吾、石井 大輔、石坂 春彦、大河内 均、金安 力、
佐藤 徹、橋爪 康晃、林田 大造、森 重雄

オブザーバー：

国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹

経済産業省：尾畑 英格

独立行政法人医薬品医療機器総合機構：藤井 道子、宮本 大誠

JSR 株式会社：中村 和洋

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

平成 29 年度第 1 回 WG 会議開催にあたり、座長選出、座長挨拶、委員の自己紹介を行った。昨年度のまとめ（親委員会への報告内容等）およびガイドライン最終案の内容について事務局より説明がなされた。

その後、積層造形技術の開発ガイドラインの今年度の方向性に関して検討を行い、チタン材料、高分子材料（PEEK、PEKK 等）を用いた脊椎分野のガイドライン化の検討、次年度の本格検討に向けて人工股関節への応用分野の可能性の検討することとした。

力学的安全性データの構築に関しては、積層造形による丸棒試料等（縦置き：直径 9mm、長さ：50mm）の試作、積層造形材及び鍛造材の試験片加工、装置のメンテナンス、荷重校正、耐久性試験の実施（疲労試験および積層造形品の耐久性試験）、ミクロ組織の観察、析出物の分析、特に、熱処理の影響についてのデータ構築等を可能な範囲で実施する方向とした。

次回に向けての情報提供等の役割分担を委員各位へお願いした。

4.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時：平成 29 年 9 月 26 日(火) 16:00 ~ 18:05

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 9 階 901 会議室

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、楫野 良知、新野 俊樹、橋口 宏、橋本 淳、藤林 俊介、村瀬 剛、山本 謙吾、上野 勝、佐藤 徹、林田 大造、森 重雄、高橋 梨辺香（石井委員代理）

オブザーバー：

国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹

独立行政法人医薬品医療機器総合機構：藤井 道子、宮本 大誠

JSR 株式会社：中村 和洋

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

当ガイドライン解説セミナーの説明及び先日行われた生体吸収性のガイドライン

解説セミナーの報告を行った。

その後、各委員より前回お願いしていた「役割分担に関する各委員からの報告」として藤林委員（脊椎ケージについて）、森委員（工業用純チタンの現状）、林田委員（高分子材料の積層造形の現状）、高橋様（石井委員：代理）（ケージ等の力学的評価方法について）の報告をいただいた。次回は、ガイドラインの内容について検討することとし、次回に向けての情報提供等を委員各位へお願いした。

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成29年12月8日（金）16:00—18:06

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 議室 9階 901会議室

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、稲葉 裕、楫野 良知、新野 俊樹、橋口 宏、橋本 淳、藤林 俊介、
眞島 任史、村瀬 剛、石井 大輔、石坂 春彦、大河内 均、金安 力、林田 大造、
森 重雄、緑川 哲史（天谷委員代理）

講演者：株式会社NTTデータエンジニアリングシステムズ：竹内 典子

オブザーバー：

独立行政法人医薬品医療機器総合機構：藤井 道子

JSR株式会社：中村 和洋

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

前々回の委員会での役割分担に基づき、積層造形の動向に関する報告を行った。その後、ガイドライン案の骨子および内容に関して事務局案に基づき検討した。また、事務局案に基づき、タイトル、臨床的イメージ、附属書等に関して、臨床の先生、企業でそれぞれ分担を行った。次回の委員会でガイドライン案をまとめることとした。

4.4 第4回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成30年3月2日（金）16:00—18:57

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 議室 9階 901会議室

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、楫野 良知、新野 俊樹、中村 卓司、橋口 宏、橋本 淳、藤林 俊介、

眞島 任史、村瀬 剛、石井 大輔、石坂 春彦、上野 勝、大河内 均、金安 力、
林田 大造、佐藤 徹、森 重雄、市村 誠（天谷委員代理）

オブザーバー：

国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹

独立行政法人医薬品医療機器総合機構：藤井 道子、宮本 大誠

JSR 株式会社：中村 和洋

株式会社NTTデータエンジニアリングシステムズ：山野井 康和

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン（手引き）
（案）の最終審議を行った。開発ガイドライン案については、今回の議論を踏まえて、事
務局と座長で修正して最終案とすることとした。さらに、今後の対応は、座長及び事務
局に一任することとし、本委員会は、本年度で終了とすることとした。

5. 開発ガイドラインの検討結果

積層造形医療機器を開発する際の基本的な考え方を以下の通りとりまとめた。

5.1 積層造形医療機器の開発ガイドライン策定に向けた検討

4 回の開発 WG 委員会を開催し、以下を検討し取りまとめた。特に、三次元積層造形技術
を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン（手引き）（案）についてとりまとめた。ま
た、実証試験結果は、評価の例としてガイドラインに示した。

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会
体内埋め込み型材料(積層造形医療機器)開発WG 平成29年度報告

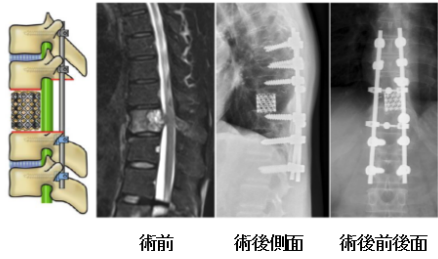
資料3-2

WGメンバー：23名 ※ 座長

※ 勝呂 徹	一般社団法人日本人工関節研究所/リウマチ治療研究所 所長	稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 准教授
楨野 良知	金沢大学附属病院 医療安全管理部 特任准教授	中村 卓司	東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター長
鄭 雄一	東京大学大学院 工学系研究科 教授	橋本 淳	(独)国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長
新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 生産技術研究所 付加製造科学研究室 教授	橋口 宏	日本医科大学千葉北総病院 整形外科 部長
藤林 俊介	京都大学大学院 医学研究科 特定教授	真島 任史	日本医科大学整形外科/リウマチ科 臨床教授
村瀬 剛	大阪大学大学院 医学系研究科 整形外科 准教授	山本 謙吾	東京医科大学 医学部医学科臨床医学系整形外科分野 主任教授
天谷 浩一	(株)松浦機械製作所 常務取締役	石坂 春彦	ナカシマメディカル(株) 取締役
上野 勝	京セラメディカル(株) メディカル事業部 品質保証部 責任者	大河内 均	福田金属箔粉工業(株) 技術本部 研究開発部 新商品開発室 室長
金安 力	愛知産業(株) 専務取締役 営業本部長	佐藤 徹	(株)オーミック 取締役社長
森 重雄	大阪冶金興業(株) 粉末加工部 造形・メディカル推進室 課長	宮崎 美季	(株)JSOL エンジン・アソシエーツ 事業部 CAE技術G Simpleware_CFE
石井 大輔	JFEテクノリサーチ(株) インプラント 材料評価センター 室長	林田 大造	JSR(株) イノベーション推進室 3Dチームリーダー
橋爪 康晃	(株)株式会社NTT データエンジニアリングシステムズ 事業部長		

敬称略・順不同

- 平成29年度の実施内容
 - 本技術の位置づけ: 医療機器産業重点5分野の「2. 人工組織・臓器:人工関節」
 - 目標: 異業種参入の加速によるインプラント分野の輸入超過の減少
 - 日本整形外科学会を中心に幅広い関連学会の重鎮が委員となり、業界の要望を反映
 - 4回の委員会の開催: 5月26日、9月26日、12月8日、3月2日
 - 評価指標の具体的な活用を目指して、工業用純チタン、高分子材料(PEEK、PEKK)等を活用し、積層造形技術の人工椎体、椎体間スパーサー(椎椎ケージ)等への応用に関する開発ガイドラインの検討
 - 積層造形丸棒試料等の試作、積層造形材の試験片加工、積層造形材の異方性評価方法等の検討、装置のメンテナンス後、試作材の耐久試験の実施
 - 普及活動: 医療機器ガイドライン活用セミナー#16の開催
 - 国際標準化: 関連する委員を通じて情報の提供
- 次年度以降へのお願い
 - チタン合金を用いた人工関節部材の開発ガイドライン化を要望
 - チタン合金の積層造形による応力集中の影響の評価方法の検討、摺動部への適応の可能性の検討
 - その後、顎顔面用インプラントの開発ガイドラインの検討のお願い
 - IoT及びAI技術を活用した設計・製造技術に関する検討のお願い



三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン(手引き)(案)

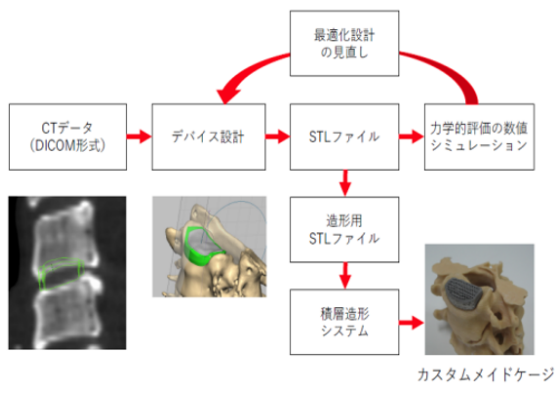
- 序文

三次元積層造形技術は、製造技術の急速な進展に伴い、従来の鋳造技術に代わる新たな製造技術及び患者の骨格構造に最適な製品の製造技術として期待されている。「三次元積層造形技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標」、「患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標」等が策定されており、医療機器製造販売申請が可能となる状況にある。

本ガイドラインは、製造技術が漸く、三次元積層造形技術に関する基礎データが不足していることを考慮して、新規性の高い製品開発に参考となる力学的安全性データの取得方法等を一例として示し、患者の脊椎の構造に最適な椎体間固定デバイスの開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。
- 適用範囲

人工椎体及び椎体間デバイス(ケージ及びスパーサー)の臨床的な使用のイメージを図1に示す。三次元積層造形技術を用いて、患者の脊椎の構造に最適な高生体適合性椎体間デバイスの開発・製造の迅速化・効率化を目指して、力学的安全性評価を中心に例示する。

なお、本開発ガイドラインは、製品開発の迅速化・効率化を目的としており、本ガイドラインを基に実施予定の試験方法等について、医療機器製造販売承認申請に利用する場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言等を通じて、その妥当性を確認することが推奨される。
- 積層造形プロセス
- 積層造形材の安全性評価の一例
- 関連する開発ガイドライン等
- 附属書A 脊椎ケージのASTMでの力学的安全性評価の例

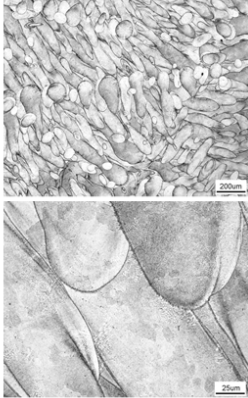


基礎とした通知等

- ◆ 三次元積層造形技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標(平成26年9月12日付け薬食機参発0912第2号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙3
- ◆ 患者の画像データを用いた三次元積層造形によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標(平成27年9月25日付け薬食機参発0925第1号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙3

実証実験の例: 異方性等の評価方法の検討

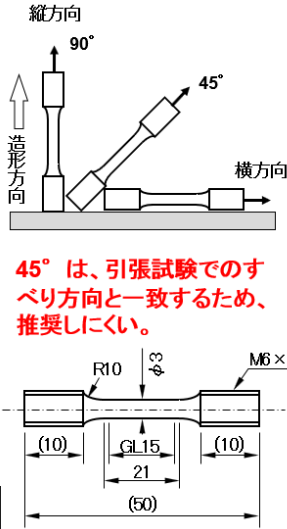
積層造形 (Co-Cr-Mo合金)
顕微鏡組織



コバルトクロム合金積層造形材の耐食性

溶出量 (μg / cm ² / 7d)	
積層造形材 (初回粉末使用)	積層造形材 (20回使用粉末)
0.20	0.18

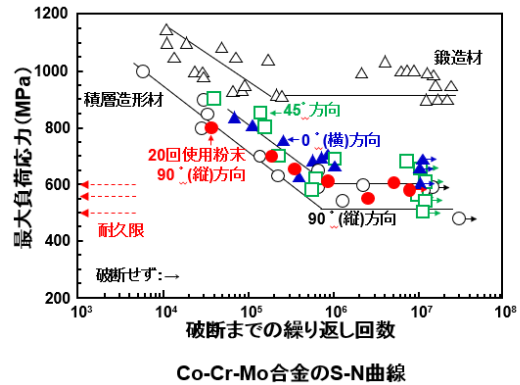
- ◆ 金属組織異方性評価の実施
- ◆ 溶出試験 (pH:2.3, 0.1 mol/L乳酸/0.1 mol/L塩化ナトリウム溶液)
- ◆ 人工股関節ステムへの応用を目指した型鍛造試験、耐久性試験を実施



45° は、引張試験でのすべり方向と一致するため、推奨しにくい。

異方性: 縦方向と横方向で機械的性質等が異なること (金属術語辞典より)

$$\text{積層造形材の異方性} = \frac{0.2\% \text{耐力(縦方向)}}{0.2\% \text{耐力(横方向)}}$$



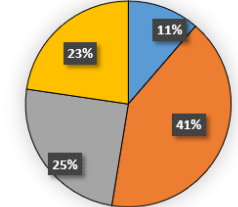
室温引張試験結果

Co-Cr-Mo合金	0.2%耐力	引張強さ	伸び	絞り
初回粉末 90° (縦)方向造形材	520 ± 5	1164 ± 6	24.9 ± 0.9	20.7 ± 0.6
初回粉末 0° (横)方向造形材	793 ± 6	1310 ± 13	12.8 ± 1.7	13.2 ± 2.4
初回粉末 45° 向造形材	805 ± 5	1309 ± 3	14.6 ± 0.5	15.3 ± 1.6
20回使用粉末 90° (縦)方向造形材	508 ± 10	1159 ± 11	26.6 ± 1.6	23.2 ± 1.7

積層造形医療機器ガイドライン解説
アンケート結果

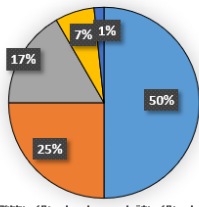
99名回答 / 参加者105名

【ガイドラインについて】



■ 利用したことがある ■ 読んだことがある
■ 存在は知っていた ■ 初めて知った

【ガイドラインの有益】



■ 研究開発等に役に立った ■ 申請に役に立った
■ 経営判断等に役に立った ■ その他に役に立った
■ 役に立たなかった

【検討が有用と考えられる医療機器の分類及びクラス】

分類	回答数	クラス分類	回答数
新医療機器	42	クラス分類 I	11
後発医療機器	42	クラス分類 II	35
改良医療機器	59	クラス分類 III	73
		クラス分類 IV	38

【検討が有用と考えられる時期】

時期	回答数
産業化が近いテーマ(5年以内)	73
近未来のテーマ(10年程度)	47
未来の開発に役立つテーマ(20年先)	16

【今後、積層造形が期待される製品】

製品	回答数	製品	回答数
チタン材料	69	頭蓋骨骨折用プレート	29
コバルトクロム合金	31	口腔外科・顎顔面・インプラント	41
ステンレス鋼	11	人工関節	50
PEEK・PEKK材料	47	骨接合材料	28
セラミックス材料	28	骨補填材	26

【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	32
新医療機器	4
改良医療機器	20
後発医療機器	8

【検討が有用と考えられる項目】

製品イメージ	回答数
迅速・効率的な製品開発のイメージの例示	41
革新的製造技術の活用方法の例示	34
力学的安全性評価方法等の例示	46
力学的安全性データ等の構築	34
優れたものづくり技術のインプラント分野等への活用方法の例示	29
異業種分野からのインプラント分野等への参入の手引き	24
骨格データ等の製品開発への活用の手引き	32
インプラント分野へのA技術導入の方向性・可能性	24

三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン（手引き）（案）
R&D guidelines for intervertebral body fusion devices fabricated using 3-dimensional (3D)
layer manufacturing technologies

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。

下記 URL をご参照ください。

http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html

V-1-3 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）

1 当該技術分野の概要

近年、欧米を中心にマグネシウム合金は、生体吸収効果や骨誘導能効果等により、整形インプラント分野等への応用を目指した研究が進んでいる。ポリ乳酸等の生体吸収性材料に関する臨床経験では、完全に吸収されず骨内に残存する懸念、マグネシウム合金では、生体内での分解過程で生成する水素の骨内での残存に対する懸念等の新たな課題が生じている。

2 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、医療自給率の向上、国民に高度な医療を提供することにある。

3 開発ガイドラインの検討概要

3回の開発WG委員会を開催し、マグネシウム合金を用いて、スーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラント開発の促進を目的とし作成した。特に、マグネシウム合金の表面処理方法、分解過程及び分解生成物評価、力学的安全性評価等を中心に例示する。

4 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成29年6月20日（火）16:00～18:10

(2) 開催場所：東京八重洲ホール ホール901会議室（9階）

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、河村 能人、佐野 博高、富田 哲也、三島 初、井上 正士、垣立 浩、
勝田 真一、小樋 誠二、佐藤 雅彦、鈴木 昌和、高橋 泰、西中 一仁、山中 茂
オブザーバー：

経済産業省：中島 教順

国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹

国立医薬品食品衛生研究所：宮島 敦子

医薬品医療機器総合機構：松岡 厚子

産業技術総合研究所：花田 幸太郎、北川 全

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

平成29年度第1回WG会議開催にあたり、座長選出、座長挨拶、委員の自己紹介を行った。昨年度のまとめ（親委員会への報告内容等）およびガイドライン最終案の内容について事務局より説明がなされた。

整形外科インプラントの応用分野の製品の可能性について検討し、その後、井上委員よりマグネシウム合金の特性について、西中委員よりマグネシウムの陽極酸化処理について、河

村委員よりマグネシウム合金材料の開発について、山中委員よりマグネシウム合金のねじ等の加工性について、佐野委員より臨床の立場から必要なもの等について、勝田委員よりマグネシウム合金の分解過程の評価方法についての解説がなされた。

次回に向けての情報提供等の役割分担を委員各位へ（勝田委員に生物安全について、佐野委員に臨床的な立場から市場などを、井上委員には表面処理についての文献等）お願いした。最後に9月1日に開催されるガイドラインセミナーの案内を周知して終了した。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成29年10月24日（火）16：00～17：50

(2) 開催場所：東京八重洲ホール ホール901会議室（9階）

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、河村 能人、佐野 博高、富田 哲也、三島 初、井上 正士、垣立 浩、
小樋 誠二、佐藤 雅彦、鈴木 昌和、高橋 泰、山中 茂

オブザーバー：

国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹

医薬品医療機器総合機構：松岡 厚子

産業技術総合研究所：花田 幸太郎、北川 全

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

- ・現状のマグネシウム材料の特徴についての各委員からの報告
- ・9月1日のガイドラインセミナーでの勝呂先生と佐野先生の講演及びアンケート結果について
- ・「マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドライン」案についての審議

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：30年2月20日（火）16：00～17：33

(2) 開催場所：東京八重洲ホール ホール（地下2階）

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、佐野 博高、田中 栄、富田 哲也、三島 初、井上 正士、垣立 浩、
勝田 真一、佐藤 雅彦、鈴木 昌和、高橋 泰、西中 一仁、山中 茂

オブザーバー：

国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹

国立医薬品食品衛生研究所：迫田 秀行

産業技術総合研究所：花田 幸太郎、北川 全

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

- ・ 生体吸収性材料開発ガイドライン(案)の最終審議
- ・ 「マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドライン」案については、今回の議論を踏まえて、事務局と座長で修正して最終案とすることとした。
- ・ 今後の対応は、座長及び事務局に一任することとし、本委員会は、本年度で終了とすることとした。

5 開発ガイドラインの検討結果

5.1 インプラント用マグネシウム合金の開発ガイドライン策定に向けた検討

3 回の開発 WG 委員会を開催しマグネシウム合金の表面処理方法、分解過程及び分解生成物評価、力学的安全性評価等を中心に開発ガイドライン案をとりまとめた。

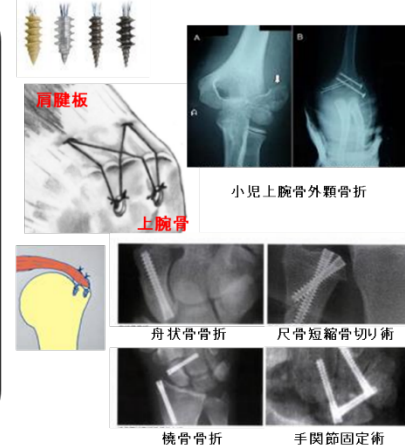
次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会 体内埋め込み型材料(生体吸収性材料)開発WG 平成29年度報告

資料3-3

WGメンバー：16名 ※座長		敬称略・50音順
※ 勝呂 徹	一般社団法人日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長	鈴木 昌和
井上 正士	不二ライオン(株) 執行役員 技術本部長	高橋 泰
垣立 浩	オリンパス(株) 整形機器開発部 グループ長	田中 栄
勝田 真一	(一財)日本食品分析センター 彩都研究所 理事	雷田 哲也
河村 能人	熊本大学 先進マグネシウム国際研究センター センター長	西中 一仁
小種 誠二	東邦金属(株) 取締役・技術開発部長	三島 初
佐藤 雅彦	日本金属(株) 開発部門新事業開発部 新事業開発課 課長	向井 敬司
佐野 博高	仙台市立病院 整形外科 医長	山中 茂
		(株)丸エム製作所 理事

- 平成29年度の実施内容
 - 本技術の位置づけ：医療機器産業重点5分野の2.人工組織・臓器：人工関節
 - 目標：異業種参入の加速によるインプラント分野の輸入超過の減少
 - マグネシウム協会等の協力を得て業界の要望を反映
 - 3回の委員会開催：6月20日、10月24日、2月20日
 - マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドラインについて検討することとした。
 - マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の製品イメージ
 - 臨床的に期待されるマグネシウム合金のイメージ
 - 分解生成物の評価
 - 力学的安全性評価
 - 普及活動：医療機器ガイドライン活用セミナー#15の開催
- 次年度へのお願
 - 高齢者の骨折患者の急増に伴い、従来の骨折と異なり、関節周囲の骨折が増加している。それに伴い、臨床的に必要性が増加している人工腱・靭帯に関する開発ガイドラインの検討を希望(生体由来材料の評価指標が先行しており、開発側に対応)

腱板修復用スーチャーアンカー



マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドライン(手引き)(案)

1. 序文

近年、欧米を中心にマグネシウム合金は、生体吸収効果や骨誘導効果等により、インプラント分野等への応用を目指した研究が進んでいる。本ガイドラインは、マグネシウム合金を用いて、スーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントの開発の促進を目的としている。

2. 適用範囲

生体内で分解吸収され最終的に生体組織と一体化することを期待して製品開発を目指す等の生体吸収性の効果を活用する場合のクラス分類は、クラスIV(高度管理医療機器、最も高いクラス)となる。スーチャーアンカー及び骨接合材料等への開発の促進を目的として、マグネシウム合金の表面処理方法、分解過程及び分解生成物評価、力学的安全性評価等を中心に例示する。

なお、本ガイドラインを基に実施予定の評価項目、方法について、医療機器製造販売承認申請に利用する場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言等を通じて、その妥当性を確認することが推奨される。

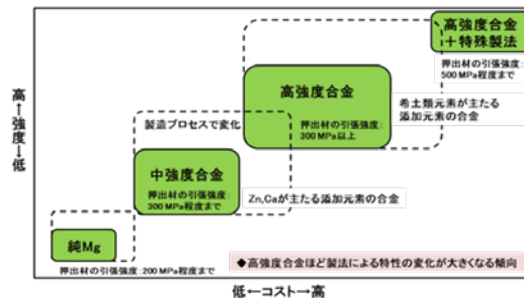
3. スーチャーアンカー及び骨接合材料等の製品イメージ

スーチャーアンカー及び骨接合材料等の製品イメージを図1に示す。スーチャーアンカーとは、縫合糸付きの骨内埋め込み型インプラントで、腱板断裂等の修復手術等においてアンカー効果を利用して、腱や靭帯等の軟部組織を骨に固定するために用いられる。骨接合材料としては、負荷荷重が比較的小さい非荷重領域を中心に、上腕骨(近位及び遠位)骨折、前腕骨(尺骨及び桡骨)骨折、手根骨(舟状骨等)骨折、手指骨骨折、足指骨骨折、脳外科用及び顎顔面用ミニプレート及びビスクリュー等がある。

- マグネシウム合金のイメージ
- マグネシウム合金の表面処理方法
- 分解生成物の評価
- 力学的安全性等の安全性評価
- 附属書 力学試験用模擬骨の特性

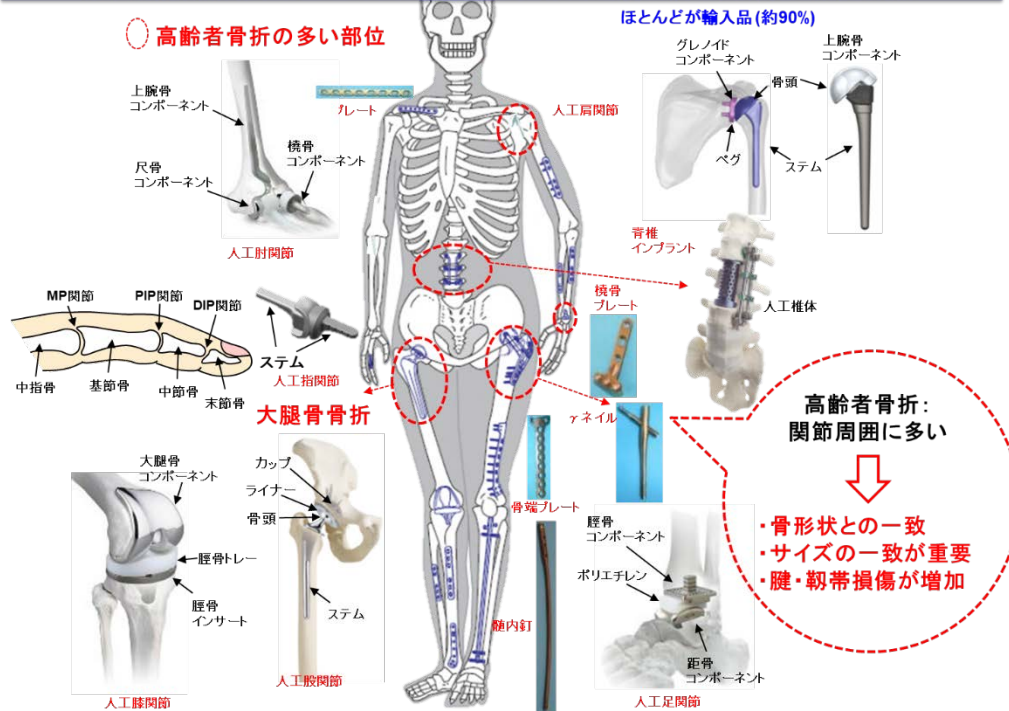
合金組成だけでなく、その製法によっても特性が変化
高強度の合金になるにつれて塑性加工性が低下するため、コストが向上

合金組成と強度-コストに関するイメージ



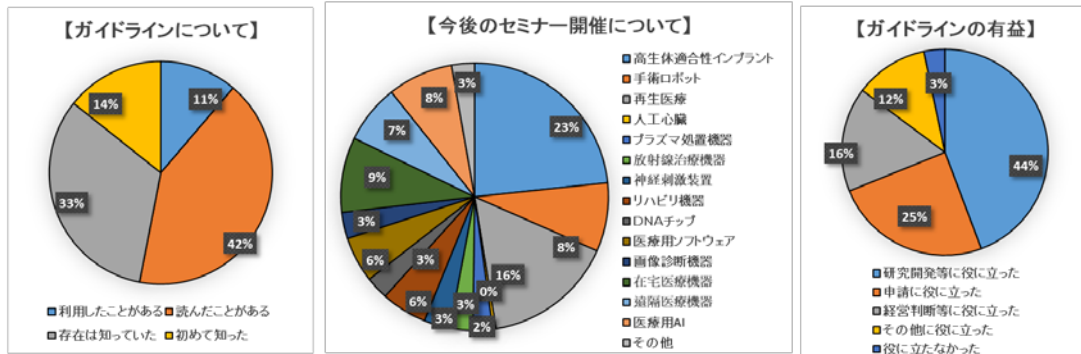
参考とした通知等：生体吸収性血管ステントに関する評価指標(平成28年6月30日薬生機審発0630第1号)

高齢化社会に伴い必要となる人工骨・関節：骨折の状況が大きく変化



生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン解説アンケート結果

98名回答／参加者105名



【生体吸収性材料に関して、今後、開発が期待される製品】

製品イメージ	回答数
頭蓋骨骨折用プレート	21
口腔外科・顎顔面・インプラント	30
小児用インプラント	28
手指等の骨折用ミニプレート	21
骨折用プレート	48
脊椎インプラント	22
冠動脈ステント	25
抹消血管用ステント	19
骨補填材	31

生体由来材料	回答数
人工腱・じん帯	51
人工皮膚	24
足場材料	47

【業事申請の予定】

業事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	21
新医療機器	12
改良医療機器	7
後発医療機器	2

【開発ガイドラインにおいて、今後、検討が有用と考えられる項目】

製品イメージ	回答数
迅速・効率的な製品開発のイメージの例示	40
革新的製造技術の活用方法の例示	26
力学的安全性評価方法等の例示	56
力学的安全性データ等の構築	42
優れたものづくり技術のインプラント分野等への活用方法の例示	23
異業種分野からのインプラント分野等への参入の手引き	33
骨格データ等の製品開発への活用の手引き	23
インプラント分野へのAI技術導入の方向性・可能性	17

マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する
開発ガイドライン（手引き）

R&D guidelines for magnesium alloy for orthopedic implant (suture anchors and bone plates)
application

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。

下記 URL をご参照ください。

http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html

V-1-4 画像診断（近赤外イメージング検査システム）

1 平成 29 年度の実施内容について

平成29年6月9日に閣議決定された未来投資戦略2017において、AIやIOTを導入し、医療をはじめ社会システムを優先的に効率化し、整備・高度化の推進を行う提言がなされた。医学領域では特に「質の飛躍的向上、医師・患者の負担軽減」を目標に、産学連携による実践的教育に対する重点支援や集中投資の効果が最大に発揮されるよう、AI 開発・実用化への促進、画像診断支援等の重点6領域が指定されたところである。一方、平成28年4月25日「医療分野研究開発推進計画」の実行状況についての報告資料（内閣官房健康・医療戦略室、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）では、オールジャパンでの医療機器開発「2. 革新的な医療機器開発」において、患部を俯瞰しながら直感的に操作可能な内視鏡システムとして「近赤外光域と可視光とを同時撮像可能とすることが実現される」など、画像診断における近赤外検査システムの開発実用化の実現が推進されているところである。

平成29年度は上記状況を鑑み、28年度にスタートした画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発WGの活動を継続した。開発WG幹事委員会は引き続き、外科学会理事・松原久裕（千葉大学・先端応用外科教授）、日本病理学会理事・森井英一（大阪大学・病態病理学教授）、そして消化器内視鏡学会ならびに消化器病学会理事・一瀬雅夫（帝京大学・特任教授）と、清水信幸（山王病院 副院長・外科部長）として委員の人選、委員会の活動方針を明確にするなど、ガイドライン作成を先導した。池原譲（産業技術総合研究所）は事務局として、医療現場のニーズ調査と国内企業の活動情報の収集、画像診断用機器に関する国際標準の活動（IEC/SC62）調査を行ってWG委員会の活動開始に備えた。なお、画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発WG委員会のメンバーは、度に引き続き継続しており、大きな変化はない。

開発WG委員会は、画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発ガイドラインを検討するため、蛍光物質等の造影を必要としないイメージング検査システムが、診療に想定される主な使用状況を共有することから開始した。想定される状況において、装置が備えるべき要件とこれに基づく基本性能、安全性を、開発のガイドラインとしてまとめた。

グローバルには、光通信の光電変換そしてとして使用されてきた非シリコン半導体技術を転用したイメージング技術の開発が進む状況にあることから、これを意識した目次案とした。さらに、現在の医療用照明に関する国際規格が、近赤外イメージングで使用する医療用照明の基本性能と安全性をカバーしていないことを明確にしたことで、当WGの作成するガイドラインは、各国の医療機器認証の基準として取り入れられる国際規格となることを想定した活動を行うことが不可欠であるとの判断に至った。そしてこのことをふまえて、29年度版の草案を完成させた状況である。

2 ガイドラインの検討過程

2.1 開発 WG 委員会概要

第 1 回開発 WG 委員会

- (1) 開催日時 平成 29 年 8 月 25 日(金) 15:40 ~ 16:50
- (2) 開催場所 一般社団法人日本外科学会 会議室
〒105-6108 東京都港区浜松町 2-4-1 世界貿易センタービル 8 階
- (3) 出席者
委員：清水 伸幸、濱谷 正人、藤城 光弘、松原 久裕、森井 英一、北岡 義隆
オブザーバー
国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹
経済産業省：中島 教順
医療品医療機器総合機構：遠藤 健、宮本 大誠
事務局：池原 譲、榊田 創、鎮西 清行
- (4) 配布資料
資料 1 議事次第
資料 2 委員名簿
資料 3 2016 年度報告書
資料 4 NIR ガイドライン草案 2017 Aug. Version
資料 5 関連する医療用電子機器の国際標準
資料 6 清水委員追加資料
資料 7 小川委員追加資料
資料 8 参考資料（2016 年度 第 3 回配布資料）
資料 9 第 9 回プラズマ医療健康産業シンポジウム案内
- (5) 会議概要
 - (1) 第 1 回開発 WG 委員会開催の挨拶
 - (2) 配布資料の確認
 - (3) 委員紹介
委員長は、松原外科学会理事に決定。委員は昨年度に引き続き、消化器内視鏡学会・理事一瀬先生、国際医療福祉大学・臨床医学研究センター清水先生、日本病理学会理事・森井先生、日本外科学会理事・松原先生による推薦で決定したことを説明。
 - (4) 住友電工（柳川様から猪口様へ）委員交代を案内。オブザーバー参加者を紹介。
 - (5) 平成 28 年度報告書の内容について、委員会で決めた内容と相違ないことを確認。

- (6) 平成 29 年度までの作業内容を「NIR ガイドライン草案 2017 Aug. Version、2016 年度 第 3 回配布資料」において確認し、ガイドライン草案作成作業を再開した。
- (7) 今後のスケジュールの確認

第 2 回開発 WG 委員会

- (1) 開催日時 平成 29 年 11 月 22 日(金) 17:00 ~ 18:40
- (2) 開催場所 AP 品川 10 階 E 会議室
〒108-0074 東京都港区高輪 3-25-23 京急第 2 ビル
- (3) 出席者
委員：北岡 義隆、清水 伸幸、濱谷 正人、藤城 光弘、松原 久裕、森井 英一
オブザーバー：
国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹
経済産業省：尾畑 英格
医療品医療機器総合機構：宮本 大誠、遠藤 健
株式会社ニコン：岩崎 豊
事務局：池原 譲

(4) 配布資料

- 資料 1 議事次第
- 資料 2 NIR ガイドライン草案 2017 Version10.31.
- 資料 3 第 9 回プラズマ医療健康産業シンポジウムプログラム
- 資料 4 第 9 回プラズマ医療健康産業シンポジウムポスター
- 資料 5 ニコン様資料

(5) 会議概要

- (1) 第 2 回 開発WG 委員会開催の挨拶
- (2) 配布資料の確認を行い、内容についての質疑応答を行った
- (3) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発ガイドライン項目と記載内容
確定作業を行った。
- (4) 第 3 回開発WG 委員会を案内した：12/15(金)18 時～
- (5) 第 9 回プラズマ医療健康産業シンポジウム（12/21 開催）を案内した

第 3 回開発 WG 委員会

- (1) 開催日時 平成 29 年 12 月 15 日（金）18:00～20:05
- (2) 開催場所 AP 品川 10 階 E 会議室
〒108-0074 東京都港区高輪 3-25-23 京急第 2 ビル

(3) 出席者

委員：猪口 康博、一瀬 雅夫、北岡 義隆、清水 伸幸、松原 久裕、
森井 英一、藤城 光弘

オブザーバー

国立研究開発法人日本医療研究開発機構：浅沼 直樹

国立研究開発法人日本医療研究機構：扇谷 悟

医療品医療機器総合機構：宮本 大誠、遠藤 健

株式会社ニコン：岩崎 豊

事務局：池原 譲、榊田 創

(4) 配布資料

資料 1 議事次第

資料 2 NIR ガイドライン草案 2017 年 12 月会議 ver 2

資料 3 ニコン様資料（第二回配布資料）

資料 4 第二回議事録

資料 5 第 9 回プラズマ医療健康産業シンポジウム関連資料

(5) 会議概要

(1) 第 3 回 開発WG委員会開催の挨拶

(2) 配布資料の確認

(3) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発ガイドライン項目と記載内容
について検討を実施した。

(4) 内容を確定できたことから、第 4 回開発WG委員会についての開催は行わないこ
ととした。

(5) 第 9 回プラズマ医療健康産業シンポジウム（12/21 開催）について、現在行われ
ている国際標準化の取り組みについての情報収集を行う場として設定した。

2.2 その他

開発 WG 委員会委員による第 9 回 プラズマ医療・健康産業シンポジウム開催

(1) 開催日時 平成 29 年 12 月 21 日（木）13:00～18:00

(2) 開催場所 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 臨海副都心センター 別館 11 階

(3) 参加者：78 名

(4) 開催概要

- 医療におけるイメージング・画像診断の重要性と開発展開をテーマに特別講演を企画し、松原委員長が座長をつとめて、関西医科大学 海堀 昌樹准教授「蛍光手術イメージングの臨床における現状と課題」、株式会社島津製作所 北村 圭司様「MRI 装置との融合を目指した可搬型 PET 装置の開発」の講演をいただいた。
- 日本病理学会理事で大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学講座 教授の森井 英一

先生と、千葉大学大学院医学研究院 医療機器国際基準認証学 客員教授 榊田 創先生の司会により「医療機器国際基準認証学の教育と未来」と題します講演プログラムを実施。

- 日本消化器病学会理事・日本消化器内視鏡学会理事/帝京大学医学部 教授の一瀬 雅夫先生、大阪大学アトミックデザイン研究センター 教授の浜口 智志先生の司会により、「プラズマ技術が拓く新しい診断・治療、創薬の未来」についての講演プログラムを実施。

3 平成 29 年度の検討結果

3.1 近赤外イメージング検査システムに関する開発ガイドライン案 29 年度版

第 1 部：画像診断(近赤外イメージング検査システム)開発ガイドライン(共通部分)

1 序文

1.1 目的

画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発ガイドライン（以下、本ガイドライン）は、画像診断分野における医療機器の開発過程の迅速化を図るための基本的な考え方を示したものである。

【解説】

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

本ガイドラインは万能の正解を示すものではなく、原則的な考え方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。本ガイドラインの対象とする分野は広い工学技術および医学技術にまたがるうえ、本分野は発展途上であり、諸外国にも類似のガイドラインや規格類が存在しない。そこで本分野に共通する工学的および医学的な原則の明文化に重点を置いた。今後、具体的な適用方法を示す目的で幾つかの機器の事例に当てはめていく。

本ガイドラインは薬事法上の承認基準のように、基準に適合することで承認等を約束するものでない。また、開発した近赤外イメージング検査システムが本ガイドラインに適合することで、その機器の有効性や安全性を保証するものではない。また、本ガイドラインは臨床研究などの倫理上の指針を示したり、既存の倫理指針類を置き換えたりするものでもない。しかし、本ガイドラインに沿って開発を行えば、臨床試験を行うために必要な倫理審査委員会（IRB）における審査の参考や必要な技術的評価項目の洗い出しやデータ収集に役立つはずである。

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

1.2 想定する利用者

本ガイドラインは、近赤外イメージング検査システムの製品化を企画する企業技術者、その基礎的研究を行う研究者および大学専門課程以上の学生、大学や医療機関において、臨床研究を企画する研究者、臨床研究を行うための審査を行う倫理審査委員を想定する利用者とする。

【解説】

本ガイドラインを理解して実施するには、設計者にとっては、汎用のイメージング機器の製品設計の経験（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緯があれば有用であろう。基礎研究者にとっては、安全性に関する制限事項を念頭に置きつつ機器と人間（医師）の役割分担を最適化する高いバランス感覚を持つことで優れた機器の創案をリードする役割を期待する。臨床研究の倫理審査¹の委員にとっては、開発・設計途中の医療機器を対象としたものであり、個々の機器に固有の判断もあることから、本ガイドラインの厳格な適用は困難であるとしても、審査において目標とする技術の水準の参考として、本ガイドラインを活用されることを期待する。

1.3 本ガイドラインの適用される医療機器

本ガイドラインはRigid videoscopes を対象とする。

1.4 本ガイドラインの適用される開発段階

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

【解説】

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

2 定義

2.1 画像検査・画像診断

患者の身体内情報を種々の方法を用いて画像としてとらえることを画像検査、医師判断が加味されたものを画像診断と定義する。

【解説】

¹ 未承認・適応外医療機器の保険併用のための「高度医療評価制度」への申請でも、「臨床研究に関する倫理指針」に基づく、大学や医療機関等での倫理審査が前提とされている。

従来からの電離放射線を用いた診断技術（X線写真やシンチグラムなど）に加え、1970年代前半にX線CTが出現した時期から超音波診断法あるいは最近では磁気共鳴画像などを含めた診断方法を総称して画像診断と称されてきた。この場合にあっては、医師による判断をとる場合を画像診断、取得までを画像検査に該当する。近赤外画像診断においても同様の混乱を生じることが予想されることから、言葉の意味するところを定義した。

2.2 近赤外イメージング検査

専ら 1000nm-1800nm の近赤外波長域光において、量子化型素子を用いて画像を提供できるイメージングセンサーと光源との組み合わせで達成される画像情報取得装置を用いる検査。

2.3 近赤外イメージング検査システム

近赤外イメージング検査を可能にする画像取得装置と、同装置によって取得された画像を加工、整理、保管することのできる付属機器の組合せ。

2.4 試験評価

試験あるいは文献、文書の調査によって、仮説検証すること。

【解説】

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

3 近赤外イメージング検査システムの基本的考え方

3.1 診療に用いる近赤外イメージング検査機器を対象に、研究開発者が行うリスクマネジメント についての基本事項

1. 研究開発者は設計段階から、遅くとも臨床研究に供する試作機を開発する段階において、当該機器のリスクマネジメントを実施すること。リスクマネジメントの体制及び方法は ISO14971:2007 (JIS T 14971:2012) [1]を参考とすることができる。
2. リスクマネジメントすべき項目については、次章以降および附録 B を参考として、研究開発者が自ら決定する。

【解説】

ISO14971:2009 は国際整合されており、米国の IDE 制度が要求する design control にも用いる

ことができる。

リスクマネジメントの対象とする検討項目(=ハザード)の抽出は、基本的には開発する機器の特性、使用形態を考慮して開発者自らが考える事項であるが、

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

を参考とすることができる。

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

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

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

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

の2点を示す必要がある。例えば、本ガイドラインにおける残留リスクは、以下を想定する。

既知リスク

- 消化管より経壁使用される場合の感染リスク
 1. Natural orifice transluminal endoscopic surgery T. H. Baron *British Journal of Surgery* 2007; 94: 1-2
 2. The next surgical revolution? Editorial. *International journal of surgery* 6 (2008) 27 3: 276

未知リスク

- エチレンオキサイドガスの使用が不可となった状況において、代替手段におけるエビデンス
 1. Evaluation of the Inhalation Carcinogenicity of Ethylene Oxide
 2. EXECUTIVE SUMMARY In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) EPA/635/R-16/350Fc December 2016

3.2 臨床研究時の試作品の実現過程における要求緩和

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

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

【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(単回使用)でない機器の場合、その製品寿命の間は標榜する性能を維持することを保証しなければならないし、必要ならばメンテナンス方法とその妥当性を保証しなければならない。薬事承認審査はこれらを含めた医療機器の有効性、安全性及び品質を確認する作業である。一方、臨床研究ではその様な幅広い利用者層、使用環境、製品寿命、使用形態を仮定すべきケースはまれである。

近赤外イメージング検査機器の臨床研究における試作品の使用は、普及製品の使用とは以下の点で異なる。

- トップクラスの高い技術を持つ少数の医師と、同様に高い医療水準を持つ少数の医療機関における医療を仮定できる。
- 少数の試作品を製造するので、量産体制を必要とせず、量産体制の品質管理手法を適用することが適当でない。

- 設計が確立しておらず、設計変更を繰り返すことが前提である。設計プロセス管理、試作機の品質管理が重要である。
- 繰り返し使用を行う試作品であっても、長期間（数年以上）の製品寿命を仮定する必要が（普通は）ない。

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

そのための要求緩和と効率化をはからない限り、研究を行う者のインセンティブを生み出し、投資を行う者の投資リスクを適正化することができない。一方で被験者となる患者および医療スタッフの安全の確保が前提となることは言うまでもない。

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

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

4 個別リスクマネジメント事項

前章で示した考え方に基づき、近赤外イメージング検査機器の設計開発者が実施するリスクマネジメント項目を示す。

4.1 電気的安全性

- (1) 近赤外イメージング検査システムの電気安全性に関しては、JIS T0601-1-2: 2014[第四版][6]に適合すること。
- (2) IEC60601-1-2 は 2017 年に第 4 版[Ed4.0][7]が発効しており、内容が大幅に更新されている。JIS 化される見込みであるので、これも参考とすること。
- (3) 開発しようとする近赤外イメージング検査システムが、電気手術器、除細動器など強い電磁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。特に、電気手術器の場合は、隣室で使用する電気手術器からの電磁ノイズによる画像機器等への影響があり得ることも知られている。その上で、開発しようとする近赤外イメージング検査システムに電気手術器などへの耐性を持たせるかどうかを決定すること。

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

【解説】

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

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

4.2 生物学的安全性

- (1) 使用される材料の生物学的安全性は、IS010993 シリーズ[8]および厚労省の関連通知等[9, 10]に従って評価する。
- (2) 体液接触部で使われる全ての材料について、材質や組成、またはその出所を明らかにすること。
- (3) 使用する材料が、医療用として安定的に供給され続けられるかどうかについて、設計段階で留意する。具体的には以下のような調査をすることができる。
 - (ア) その材料、部品は代替品を容易に見つけることができるか。
 - (イ) その材料、部品を生産・販売している企業は複数社あるか。
 - (ウ) その材料、部品を生産・販売している企業からその材料を医療用途に使用することに同意を得る見込みはありそうか。
 - (エ) その企業のその材料、部品につき、既承認の医療機器で同等の接触の性質およびその継続時間の使われ方をしている事例があるか。
 - (オ) その企業のその材料、部品につき、「メディカルグレード」など医療分野での使用を想定したグレードが設定されていないか。そのグレードの材料について、生物学的安全性に関する試験結果を提供してもらえるか否か。

【解説】

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

また、材料を医療機器に使用することを拒否する素材メーカーも存在することから、機能上重要な材料については安定供給を受けられるかどうか確認を取ることに留意する。

4.3 機械的安全性

- (1) 近赤外イメージング検査システムの機械的安全性に関しては、ISO10218-1:2011 (JIS B8433-1:2015) 及び ISO20218-2:2011 (JIS B8433-2:2015) (産業用ロボットのための安全要求事項) [11, 12] およびこの規格の上位規格 ISO12100 を参考に設計を行うことができる。
- (2) IEC/TR 61508-0:2015[13]の「機能安全」による安全方策を導入できる。
- (3) この他に対応すべきハザードとして以下を含めること。
停電に対するリスクコントロール：使用する外部電源が途絶した場合に受容できないリスクを呈さないこと (JIS B9700:2013 6.2.11.5) [14]。復電した場合に意図しない動作などの受容できないリスクを呈さないこと (JIS B9700:2013 6.2.11.5 など) [15]。また、復電後すみやかに動作復帰できるよう留意する。

5.1.1 緊急時に想定される保護停止等のリスクマネジメント

保護停止に関しては、ISO10218-1:2006 と、関連する B 規格 JIS B9705-1, B9703, B9714, B9960-1 に適合すること。またこれらに対する国際規格の最新版を参考にすることができる。

4.4 安定性, 耐久性, 洗浄・滅菌性

5.1.2 安定性・再現性・耐久性

近赤外イメージング検査システムの研究開発では、可動部品や使用ごとに汚損する部位の耐用期限の設定について、設計段階から検討すること。また、近赤外イメージング検査システムを使用して得られる画像の明るさ・視野について、その再現性を担保するファントムを用いて評価することが望ましい。

【解説】

従来型の Videoscope の明るさ、視野については以下の ISO8600 内に規定されている・

ISO8600-1 内視鏡－医用内視鏡及び内視鏡治療装置－第 1 部：一般要求事項

ISO8600-2 内視鏡－医用内視鏡及び内視鏡治療装置－第 2 部：剛性気管支鏡の特定要求事項

ISO8600-3 光学及び光学機器－医用内視鏡及び附属品－第 3 部：光学系を有する内視鏡の視野角及び視線方向の測定

ISO8600-4 内視鏡－医用内視鏡及び内視鏡治療機器－第 4 部：挿入部の最大径の測定

ISO8600-5 光学及びフォトンクス－医用内視鏡及び内視治療装置－第 5 部：レンズ付き剛性内視鏡の光学分割の測定

ISO8600-6 光学及びフォトンクス－医用内視鏡及び内視治療装置－第 6 部：用語

ISO8600-7 内視鏡—医用内視鏡及び内視鏡治療装置—第7部：耐水形医用内視鏡の基本要求事項

近赤外線イメージ検査システムにおける明るさの下限は、検査に必要な最小の階調分解能を確保できるものであり、上限は測定データが飽和しないことおよび照明照射量が生体の安全基準を満たすものとする。本ガイドラインが対象とするシステムは、人間が直視しないものであるため、照射量の生体安全基準については、4.4.3項「エミッション」にて言及する。

近赤外イメージング検査システムで用いられるファントムは、測定波長の全波長域において水:脂質の比率=0:10~10:0の全組成の任意の組成を再現できることが望ましい。また、連続的な水や脂質の組成変化を反映するデータ変化が得られるべきものである。

近赤外光の光反応性は紫外光、可視光に較べて低いため、レンズ硝材、コーティング、樹脂製接着剤等の光劣化の影響は小さく、各構成要素が保証する耐久性を考慮して設計することで特段の配慮は必要としない。

波長と物質の反応性の議論は例えば[16,17]を参考にする。

光の波長とエネルギー

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad E[\text{kJmol}^{-1}] = \frac{1.20 \times 10^5}{\lambda[\text{nm}]}$$

波長550 nmの緑色光のエネルギー = 218 kJ mol⁻¹

波長700 nmの赤色光のエネルギー = 171 kJ mol⁻¹

波長1000 nmの赤色光のエネルギー = 120 kJ mol⁻¹

CH₃ - CH₃の結合エネルギー = 366 kJmol⁻¹

5.1.3 洗浄・滅菌性

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

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

【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ことに留意する。

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

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

JIS T0601-1 医用電気安全規格の44項「あふれ、こぼれ、漏れ、湿気、液体の浸入、清掃、滅菌、消毒および適合性」において清掃、滅菌、消毒が取り扱われているが、それが扱うハザードは、機器が破損するハザードのみである。なお、JIS T060601-1:1999では試験方法として洗浄や滅菌の反復回数を具体的に20回と定めているが、新しいIEC60601-1:2005では洗浄条件などはリスクマネジメントによって個別の事情を勘案して決定すべきであるとしている。

滅菌の妥当性検証(バリデーション)に関しては、ISO11134などで述べられている。残留エチレンオキサイドガスの濃度に関しては、ISO10993-7に試験方法が述べられているほか、厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知「エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて」に許容される残留値が指定されている。医療機器の滅菌と滅菌バリデーションに関しては、附録の参考書[18-23]も参考にできる。今後、エチレンオキサイドガスを医療現場において使用できなくなる状況が生じる可能性もあるため(EPA/635/R-16/350Fc)、軟性内視鏡等の滅菌法を参考に適切な方法の提示が望まれる。

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

5.1.4 エミッション

1. 近赤外イメージング検査システムから外部環境に放散する物理化学的影響を評価すること。特に以下のエミッションについては必ず評価すること。

(ア)発熱量

(イ)照明強度

【解説】

システムの発熱量は、環境負荷および安全面から考慮されるべきものであり、JIS T0601-1:2014[6] 11.1.2.2を援用しシステム外装の表面温度は43℃以下とする。また、LEDの照明強度の安全性については以下の考え方を参考・援用する。

本ガイドラインで対象とする波長1,000-1,800nm近赤外光は、紫外、可視光に較べて生体に対する光反応性が小さく光傷害の可能性は低い。また、中赤外、遠赤外光に較べて水に対する吸収係

数が小さく、熱傷害の可能性は小さい。このため近赤外イメージング装置による傷害の可能性は総じて大きくないが、装置としては照明機器による以下の安全規定として JIS C7550:2014 [24] 4.2 リスク, リスク評価試験項目 を参考として、一般のほとんどの人が、繰り返し露光しても健康に影響がないと考えられる条件を計測により求めるものとする。

一般照明機器における安全性の規定

IEC62471 「LED 放射の安全に対する IEC 要求」

JIS C 7550 2014 ランプ及びランプシステムの光生物学的安全性

手術診断用照明に関する要求

IEC 60601-2-41:2009

MEDICAL ELECTRICAL EQUIPMENT – PART 2-41: PARTICULAR REQUIREMENTS FOR THE SAFETY OF SURGICAL LUMINAIRES AND LUMINAIRES FOR DIAGNOSIS

JIS C 7550 2014 (ランプ及びランプシステムの光生物学的安全性)に規定					
	対象波長範囲 (nm)	露光許容時間 t_{max} (sec)			
		免除グループ	リスクグループ1	リスクグループ2	リスクグループ3
目及び皮膚に対する紫外放射傷害	200-400	3×10^4 以上	10^4 以上 3×10^4 未満	10^3 以上 10^4 未満	10^3 未満
目に対する近紫外放射傷害	315-400	10^3 以上	3×10^2 以上 10^3 未満	10^2 以上 3×10^2 未満	10^2 未満
青色光による網膜傷害	300-700	10^4 以上	10^2 以上 10^3 未満	0.25以上 10^2 未満	0.25未満
小形光源の青色光による網膜傷害	300-700	10^2 以上		0.25以上 10^2 未満	0.25未満
網膜の熱傷害	380-1400	10		0.25以上10未満	0.25未満
網膜の低可視光熱傷害	780-1400	10^3 以上	10^2 以上 10^3 未満	10以上 10^2 未満	10未満
目の赤外放射傷害	780-2500*	10^3 以上	10^2 以上 10^3 未満	10以上 10^2 未満	10未満

IEC 62471:2006 Photobiological safety of lamps and lamp systems を踏襲している
 *IECでは780-3000nm
 IECでは皮膚熱傷害を規定しているがJISではリスク評価試験項目に含まれていない

5.1 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ができる。

【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と維持工程の管理(ライフサイクル管理)に他ならず、米国では FDA ガイダンスにより規制されていることに留意する。これらを総合した IEC62304 を開発段階から導入することができる。

なお、大学などの研究機関でソフトウェアのライフサイクル管理を同規格通りに実行することは、リスクマネジメントを規格通りに実行すること以上に多大な労力を必要として、現実的には実現困難であることが予想される。また、発展途上のソフトウェアでは、仕様などが開発の進展によって変わっていくのが普通であるだけでなく、仕様などを明文化して常に更新していくことが困

難である。しかし、IEC62304 および FDA ガイダンスは、そのような開発形態（いわゆるエクストリームプログラミング）と相容れない物ではなく、自動ドキュメント生成システム、バージョン管理システム、試験プロセスの自動化、バグトラッキングシステムなどの活用により、ルーチン化、省力化できるとされる。

6 臨床研究の実施前までに試験評価すべき項目

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

試験評価は以下の2つに分類される。

- (1) 安全性試験評価
- (2) 性能試験評価

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

6.1 安全性試験評価

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

【解説】

安全性試験については、JISなど規格によって試験法が定められている項目が多い。さらに、GLPのように試験実施の基準を求められるものもある。本ガイドラインでは、3.2「臨床研究における要求緩和」の原則に従って、JIS等の認証取得、規格の定めるとおりの試験法、その試験に必要な実施の基準の適用を必須としないこととした。

5.1.5 電気的安全性

- (1) 漏れ電流による電撃に関しては、患者接続部²をもつ場合（生きた³部分に偶発的に接触するなどして間接的に電気回路が形成される場合も含む）は試験を実施すること。
- (2) 患者測定電流⁴をもつ場合は試験を実施すること。

² 患者接続部：正常状態又は単一故障状態で、電流が患者との間に流れることができる装着部の各個々の部分（JIS T0601-1:1999 2.1.23）

³ 生きた：その部分に接続が行われたとき、接続した部分に関する許容される漏れ電流を超える電流がその部分から大地又はその部分から同一機器の他の接触可能部分に流れる可能性がある部分の状態（JIS T0601-1:1999 2.1.10）

⁴ 患者測定電流：正常な使用時に装着部の部分間に患者を介して流す、生理的な効果の発生を意図しない電流（JIS T0601-1:1999 2.5.4）

- (3) 絶縁抵抗の計測，耐圧試験についても留意する。
- (4) 装着部⁵の温度が許容範囲内であることを確認すること。
- (5) EMC 試験評価は，IEC60601-1-2 の規定する試験に代わり手術室での動作試験で行うことができる。
- (6) 電気手術器からの作用など，4.1 節で述べる「強い電磁氣的雑音」の影響に関して手術室内で試験を実施すること。

【解説】

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

5.1.6 生物学的安全性

- (1) 体液接触部で使われる全ての材料の材質や組成，あるいはその出所を明らかにすること。
- (2) 体液接触部で使われる全ての材料につき，JIS T0993-1[25]に従って試験すること。ただし，必ずしも GLP 省令に準拠しなくてもよい。
- (3) (2) 項において次に挙げるいずれかに該当する場合は，試験を省略することができる。
 - (ア) メディカルグレードを標榜する材料で，適切な安全性試験結果が添付されていて，信頼ある業者から納入された場合
 - (イ) JIS 規格に適合する組成のアルミ合金，鉄系合金，チタン合金あるいはセラミックスで，信頼ある業者から納入された場合
 - (ウ) 既承認の医療機器で，同等の接触の性質およびその継続時間の使われ方をしている材料
- (4) (1) 項において出所が不明の物質は，(2) 項に従って試験を行うこと。

⁵ 装着部：正常な使用において，次のどれかに該当する機器の部分

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

【解説】

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

しかし、材料の生物学的安全性試験は初期の研究開発段階では大きなコストと長い評価時間を要することから対策が必要である。－

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

5.1.7 機械的安全性

- (1) 機械的安全性は、設計時にリスクマネジメントすべき事項(4.3節)である。
- (2) 設計した機能が意図通りに動作するかを試験すること。動作試験は実験室だけでなく、非患者環境下の手術室内でも実施することが望ましい。

5.1.8 洗浄・滅菌性

- (1) 繰り返し使用する部分について、臨床研究を実施する間の使用期間・使用回数を定めること。
- (2) 定められた使用期間内において、洗浄・滅菌性が担保されるか 4.4.2 節に従って検証すること。
- (3) 定められた使用期間内において、洗浄・滅菌による機器の性能への影響を評価すること。

6.2 性能試験評価

機器の性能試験評価項目は、その機器の目的、特性などに応じて設定すること。

【解説】

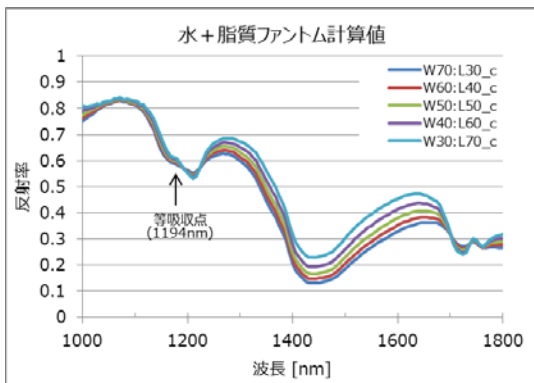
近赤外イメージング検査システムの多くに共通して検討される試験評価項目として、センサのノイズ、諧調、LEDの照明強度が挙げられる。

近赤外イメージング検査システムは近赤外での水、脂質の反射率の違いを可視化するものであり、本システムにおけるセンサのノイズ、諧調は以下の考えに基づいて決定する。

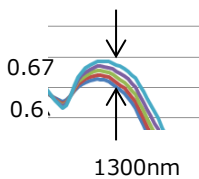
- 1) 検査対象において観察対象組織を判別できる最小の水・脂質比率(組成分解能)を決定する。
- 2) ファントムによって得られた正規化反射率グラフを用いて、システムが使用する波長における組成分解能に相当する反射率分解能を求める。
- 3) 測定に必要な階調数を反射率1に対する反射率分解能の比で規定する
- 4) システムで使用するセンサのダイナミックレンジは、検査に用いる開口時間において、固定ノイズおよび変動ノイズを考慮した上で上記測定のダイナミックレンジを確保できるもの

とする。

- 5) システムに求められる明るさの下限は、検査に用いる開口時間において、上記センサの出力において最小デジットが反射率分解能を下回らないことである。
- 6) システムに求められる明るさの上限は、検査に用いる開口時間において上記センサの出力において測定データが飽和しないことおよび照明照射量が生体の安全基準未満であるものとする。
- 7) システムに求められる許容最小視野は検査に必要な領域で規定され、許容最大視野は検査が可能となる照度を確保する視野で規定される。



反射率分解能 0.0018 の時、測定に必要な階調数は、 $1/0.0018 = 556$ 階調 となる



測定波長が 1300nm の場合、同波長における水・脂質比率 40%の変化(水比率 70%→30%)に相当する反射率変化は 0.07(0.67→0.6)。組成分解能が 1%の場合、反射率分解能は $0.07/40=0.0018$ となる

5.1.9 附録：関連規格及び文献一覧

- [1] IS014971:2007 (JIS T 14971:2012) 医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用
- [2] Device Advice: Investigational Device Exemption (IDE)
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/default.htm>
- [3] 厚生労働省令第 169 号, 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理基準に関する省令. 2004/12/17
- [4] ISO 13485:2016 Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes
- [5] 厚生労働省令第 37 号, 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令. 2005/3/23
- [6] JIS T0601-1-2: 2014[第四版] 医用電気機器-第 1-2 部:安全に関する一般的要求事項-電磁両立性-要求事項及び試験
- [7] IEC60601-1-2:2017 第 4 版[Ed4.0] Medical electrical equipment General requirements for basic safety and essential performance - Collateral Standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests
- [8] IS010993 医療機器の生物学的評価
- [9] 医薬審第 0213001 号、医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について 2003/2/13;
- [10] 事務連絡 医療機器審査 No. 36, 生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について 2003/3/19
- [11] IS010218-1:2011 JIS B 8433-1:2015 ロボット及びロボティックデバイス- 産業用ロボットのための安全要求事項- 第 1 部 : ロボット
- [12] JIS010218-1:2011 IS B 8433-2:2015 ロボット及びロボティックデバイス- 産業用ロボットのための安全要求事項- 第 2 部 : ロボットシステム及びインテグレーション
- [13] IEC/TR 61508 Functional safety of electrical/electronic/programmable electronic safety-related systems
- [14] JIS B9700:2013 6.2.11.4 動力中断後の再起動
- [15] JIS B9700:2013 6.2.11.5 動力供給の中断
- [16] 鳥飼 章子「高分子の光分解に対する波長効果」 高分子加工 45(4), 172-176, (1996)
- [17] 田中紀之, 「光と化学」 体験 '身近な科学', 71-81(2001)
- [18] 医療器材の洗浄・滅菌と環境整備の要点, 大久保憲, 日本臨床微生物学雑誌 Vol. 24 No. 1 2014
- [19] 手術機器の滅菌法手術機器の滅菌法 S72-80, 手術医療の実践ガイドライン (改訂版). 日本手術医学会 2013
- [20] 医療施設における院内感染(病院感染)の防止について」分担研究者 大久保 憲 所属 NTT 西日本東海病院外科部長. 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)国、自治体

を含めた院内感染対策全体の制度設計に関する緊急特別研究（平成15年度）

[21] RECOMMENDATIONS FOR DISINFECTION AND STERILIZATION IN HEALTHCARE FACILITIES P83-93,

4. Selection and Use of Low-Level Disinfectants for Noncritical Patient-Care Devices (P84), 5. Cleaning and Disinfecting Environmental Surfaces in Healthcare Facilities

[22] 鋼製小物の洗浄ガイドライン 2004 日本医科器械学会（病院サプライ Vol. 9, No. 1 別刷） II. 乾燥した使用済み鋼製小物の有効な汚染除去方法 p5-11

[23] 医療現場における滅菌保障ガイドライン 2015ver3. 4章. 内視鏡洗浄消毒装置（automated endoscope reprocessor :AER）のバリデーションおよび日常管理 P52-65 一般社団法人日本医療機器学会 2015年5月25日

[24] JIS C7550:2014 ランプ及びランプシステムの光生物学的安全性

[25] JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価 リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験

4 平成 29 年度の総括と今後の展望

平成 29 年度、「画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発ガイドライン」に関して、800nm 以上の近赤外波長域を利用する近赤外イメージング検査のうち、非シリコン半導体の利用で実現される 1000nm 以上の近赤外イメージング検査システムを想定して、ガイドライン案の作成を行うとともに、記載内容の確定をすすめた。

記載内容の確定作業において明確になったことは、「既存の医療用照明の規格（IEC 60601-2-41:2009「Medical electrical equipment - Part 2-41: Particular requirements for the basic safety and essential performance of surgical luminaires and luminaires for diagnosis」）が、視認を前提とした照度単位 lx の使用で構成される規格であることから、近赤外波長域を利用する近赤外イメージング検査にあてはめると、使用する医療用照明は新たな国際規格を必要とすることである。重要なことは、当ガイドラインが、医療機器の認証基準として国際的な規格に引用される状況を鑑みて完成されるべきことであると考えて、30 年度における完成を目指すことである。

近赤外波長域画像は、診療において判断根拠となる情報を可視化し、使用者による判断をおのずから支援することになる。30 年度は、照明と画像化の制御ソフトウェアに関する内容を審議して委員会としての結論を出し、画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発ガイドラインを完成させて、関係省庁に回覧できる状況を実現したいと考えている。

V-1-5 在宅用医療機器（人工呼吸器）

1. 序文

在宅用医療機器（人工呼吸器）開発ワーキンググループ（以下、開発 WG）では、平成 28 年度から日本遠隔医療学会(JTTA)「在宅生体モニタリング機器情報遠隔伝達のためのガイドライン策定分科会」（以下、JTTA ガイドラインおよび JTTA 分科会）と連携して在宅医療で用いられる機器の分散型インテリジェントアラームシステムの設計指針となる開発ガイドラインの策定を進めている。

在宅医療機器は、医療機器促進法に基づく基本計画（平成 28 年 5 月 31 日閣議決定）においても、「先進的な医療機器の研究開発の促進」における重点 5 分野にも挙げられてきた。平成 26 年度厚労省科学研究費医療機器開発推進研究事業（平成 27 年度より AMED に移行）にて在宅人工呼吸器アラーム通報システムの開発が進められており[1]、その成果の迅速円滑な実用化をはかるためにも、開発ガイドラインの策定が必要と判断された。

平成 28 年度には、開発 WG の設置、JTTA 分科会との連携体制の構築、JTTA ガイドラインと開発ガイドラインの分掌体制の合意の上、在宅人工呼吸療法(HMV)において用いる人工呼吸器、パルスオキシメータ、酸素発生器などの医療機器のアラーム管理に関する問題[1]の洗い出し、それに対応する開発ガイドライン策定の主な方向性として以下の成果を得た。

- 開発 WG では、在宅人工呼吸療法に代表される、在宅医療で用いられる機器の分散型インテリジェントアラームシステムの設計指針となる開発ガイドラインを策定する。
- 開発 WG は JTTA 分科会と連携した一体的な運用をはかる。
- そのため、JTTA 分科会座長が開発 WG 座長を兼務し、JTTA 分科会の委員の多くが開発 WG 委員を兼ねる構成とした。
- 開発ガイドラインは、JTTA ガイドラインのベースとする。
- そのため、人工呼吸器に限定されない一定の汎用性と、今後の在宅医療機器の国際展開を踏まえた国際整合性を確保する。
- 開発ガイドラインは製造業者などの開発者を主な対象者とする。
- 具体的な項目、すなわち人工呼吸器アラームに必要な情報項目、システムを構築・運用する責任部門が準拠すべき事項については、JTTA ガイドラインに委ねることとした。
- 平成 28 年度は開発 WG としての基本方針を確立し、関連事項の調査を行い、平成 29 年度にガイドライン案をまとめることとなった。
- 関連する医用電気機器の安全性規格、IT ネットワーク応用医療機器・ヘルスケア機器に関する相互運用性規格について調査した。その結果、IT ネットワーク上での運用を前提とする、分散型・インテリジェントアラームシステムに関しては既存の規格類では十分カバーされていないことが判明した。これについて、翌年度にガイドライン策定のための検討を行う。

未検討の事項としては、以下が指摘された。

- IT ネットワーク上での運用を前提とする、分散型・インテリジェントアラームシステムを有効に活用するには、機器を提供する製造業者の側での対応のみでは不十分で、システムを構築・運用する責任部門の取り組みも必要と考えられる。特に、在宅医療環境では専門教育を受けていない家族が一部の役割を担わねばならない。製品安全だけでなく、運用側の役割とそのため準備などについて、JTTA 分科会と連携の上、最適点を探す必要がある。

平成 29 年度の開発 WG では、これら未検討の事項につきさらに検討するとともに、開発ガイドライン（手引き）案を策定した。

5.2 開発 WG の活動目的

開発 WG では、JTTA 分科会と連携して、在宅人工呼吸療法に代表される、在宅医療で用いられる機器の分散型インテリジェントアラームシステムの設計指針となる開発ガイドラインを策定する。この開発ガイドラインは、JTTA ガイドラインのベースとなるように一定の汎用性と、今後の在宅医療機器の国際展開を踏まえた国際整合性を確保することを目指す。平成 29 年度は前年度に継続して活動し、開発ガイドライン（手引き）案を策定する。

5.3 開発 WG の検討方針

開発 WG の設置前に JTTA 分科会が設置され活動を開始していたことから、JTTA 分科会と連携した一体的な運用をはかることを基本とする委員会設置を行った。その結果、開発 WG 座長として JTTA 分科会の分科会長である中村信州大学教授を選任し、JTTA 分科会の委員の多くが開発 WG 委員を兼ねることとなった。その上で関係する国際標準を所掌する IEC/TC 62/SC 62A/JWG 7 のエキスパートにも参加いただくこととなった。

開発ガイドラインの検討にあたっては、JTTA ガイドラインのベースとなる一定の汎用性と、今後の在宅医療機器の国際展開を踏まえた国際整合性を確保することとなった。開発ガイドラインでは製造業者などの開発者を主な対象者として想定し、在宅医療機器のシステムを構築、運用する責任部門が準拠すべき事項については、JTTA ガイドラインに委ねることとした。

5.4 対象とする機器

開発 WG では、人工呼吸器を中心に、在宅人工呼吸療法に用いる機器を対象とする。対象となる人工呼吸器の一般的名称は、「汎用人工呼吸器」「成人用人工呼吸器」「可搬型人工呼吸器」「家庭治療用人工呼吸器」などとなっている。いずれも高度管理医療機器（クラスⅢ）である。

在宅人工呼吸療法に用いることが連想される「家庭治療用人工呼吸器」に該当する品目は調査⁶の限り存在しない。汎用人工呼吸器等の中に使用目的として在宅での使用を含む品目が存在し、実態としてこれらが在宅人工呼吸療法に広く用いられている。

⁶ PMDA の添付文書データベースにて一般的名称を検索した。

5.5 在宅人工呼吸療法(HMV)

在宅人工呼吸療法 (HMV)は、換気補助が必要な療養者に在宅で人工呼吸による補助を行う治療法とされる。診療報酬の中では、次のように定義されている（平成 28 年度診療報酬点数より）

C107 在宅人工呼吸指導管理料 2800 点

在宅人工呼吸を行っている入院中の患者以外の患者に対して、在宅人工呼吸に関する指導管理を行った場合に算定する。

- (1) 在宅人工呼吸とは、長期にわたり持続的に人工呼吸に依存せざるを得ず、かつ、安定した病状にあるものについて、在宅において実施する人工呼吸療法をいう。
- (2) 次のいずれも満たす場合に、当該指導管理料を算定する。
 - ア 患者が使用する装置の保守・管理を十分に行うこと（委託の場合を含む。）
 - イ 装置に必要な保守・管理の内容を患者に説明すること。
 - ウ 夜間・緊急時の対応等を患者に説明すること。
 - エ その他、療養上必要な指導管理を行うこと。
- (3) 対象となる患者は、病状が安定し、在宅での人工呼吸療法を行うことが適当と医師が認めた者とする。なお、睡眠時無呼吸症候群の患者（Adaptive Servo Ventilation (ASV) を使用する者を含む。）は対象とならない。
- (4) 在宅人工呼吸療法を実施する保険医療機関又は緊急時に入院するための施設は、次の機械及び器具を備えなければならない。
 - ア 酸素吸入設備
 - イ 気管内挿管又は気管切開の器具
 - ウ レスピレーター
 - エ 気道内分泌物吸引装置
 - オ 動脈血ガス分析装置（常時実施できる状態であるもの）
 - カ 胸部エックス線撮影装置（常時実施できる状態であるもの）
- (5) （以下略）

C164 人工呼吸器加算

1) 陽圧式人工呼吸器 7,480 点

【注】気管切開口を介した陽圧式人工呼吸器を使用した場合に算定する。

2) 人工呼吸器 6,480 点

【注】鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器を使用した場合に算定する。

6. WG 調査検討過程

6.1 第1回開発WG・JTTA分科会 拡大WG 議事概要

日時：平成29年4月27日 14:00～16:00

場所：信州大学病院総合遠隔診療室

出席者（敬称略）

委員：黒田正博、鈴木徹也、滝沢正臣、中村座長、藤森明、吉川健太郎

事務局：鎮西清行

【内容】

- (1) AMED 開発事業による試作機器の開発状況につき報告された。
 - 人工呼吸器のナースコール用スイッチコネクタを経由してネットワーク接続するマイクロサーバは、当面は外付けのアクセサリとする。その後、OEM 供給のアダプタとする。
- (2) 開発WGの本年度の活動について
 - 昨年度の課題として明らかになった通り、ローカルでの対応につき機器の製造業者と医療機関等の責任部署の分掌について詳細を検討する必要がある。
 - IEC TR 80001-2-5 で受け入れ側の役割についても言及しているので、これについて次回紹介する。
- (3) その他
 - 10月のITU-T/SG 16 (e-Health and standardization)での活動。
SG 16は本邦からラポータ等を出しており、連携を取りやすい。奇書提出を視野に10月のSG 16会議（マカオ）での発表を予定している。
 - JTTA 年次大会（9/30-10/1 宇都宮）での分科会活動について発表する。

6.2 第2回開発WG・JTТА分科会 拡大WG 議事概要

日時 平成29年11月16日 14:00～16:00

場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア Room2

出席者（敬称略）

委員：黒田正博、鈴木徹也、滝沢正臣、中村座長、古屋靖哲、
藤原 尚、松元恒一郎、吉川健太郎

オブザーバ

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

国立医薬品食品衛生研究所：植松美幸

医薬品医療機器総合機構：小西明英、今川邦樹

事務局：鎮西清行

【内容】

(1) IEC 60601-1-8 Ed2.2 の主な改正点について（松元委員）

- 開発WGではIEC TR 80001-2-5の内容に着目してきたが、このTRの内容の一部がIEC 60601-1-8 Ed2.2に必須事項として盛り込まれる。
- 分散アラームシステムに関する定義語の追加（DAS、CDAS、DIS、SRC、INT、COM等）（分散アラームシステムに関する要求の追加はなし）
- アラーム履歴が操作者用と責任部門向けに分けられた
- アラーム疲労に関する定義語の追加(alarm fatigue alarm flood, nuisance alarm signal)
- IEC 60601-1-8 は主として製造業者に対する強制規格であるため、責任部門の行うべき事項を要求事項に含めても実効性に乏しい。このため、IEC TR 80001-2-5 が言及している分散アラームシステムの導入等における責任部門の役割については盛り込んでいない。

(2) ITU-T/SG 16 マカオ会議報告（吉川委員）

- 好評をもって受け入れられた。

(3) 開発ガイドライン構成案（事務局）

- 目次案が示された。
- IEC 60601-1-8 Ed2.2 を前提とするガイドラインにする必要はないとの認識で一致した。
- 通信技術に関する記載を検討する
- タイトルは今後検討

(4) 今後の議論の進め方

- 医療機関における導入、運用のあり方に関してもガイドラインでカバーすることが有効だろう。
- ナースコールを用いるシステムは、アラーム状態に関する情報を含まないため、院内システムに用いる。

6.3 第3回開発WG・JTТА分科会 拡大WG 議事概要

日時 平成30年3月22日 14:00～16:00

場所 信州地域技術メディカル展開センター105号室

出席者（敬称略）

委員：黒田正博、鈴木徹也、滝沢正臣、中村座長、花岡正幸、藤原 尚、吉川健太郎

オブザーバ

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

事務局：鎮西清行

【内容】

(1) 開発ガイドライン原案（事務局）

- 全文に渡って読み合わせ、語句修正のほか、内容につき確認した。
- タイトルは、JTТАガイドラインとの整合性をとり、「在宅生体モニタリング機器におけるアラーム遠隔伝送に関する開発ガイドライン（手引き）」とした。
- 定義語、用語は JIS T60601-1-8 の定義語および IEC TR 80001-2-5 の定義語の独自和訳を用いた。製造業者（薬機法では製造販売業者）、責任部門（JIS T60601-1 の用語）など国内の読者が馴染みの薄い用語もあることから、これらを引用して注釈することとした。
- 使用前チェック機能を機器本体、ネットワークで分ける。
- ネットワークのチェックは watchdog など常時行う必要がある。
- INT に関する事項を追加する。
- AMED プロジェクトの成果を、ユースケース（事例）として Appendix に記載する。
- インテリジェントアラームシステムに関する事項を盛り込めなかった。機器による判断など AI 機能の導入といったタイムリーな話題とも重なる。将来事項とする。

(2) 今後の進め方

- 指摘事項を踏まえた修正と、Appendix へのユースケースの追加を行い、WG のガイドライン最終案とする。
- その後、合同検討会委員の了解を得て、経済産業省ウェブサイトにて公表する。

(3) その他

- AMED プロジェクト終了後も、吉川委員を代表者として総務省戦略的情報通信研究開発推進事業(SCOPE)「在宅人工呼吸器装着患児の安全性向上を目指したスマートアラームシステムの開発」。が継続されることから、この中で開発が継続される。

7. 検討結果

別添として、開発ガイドライン原案を添付する。

8. まとめ

本開発 WG では、平成 28 年度に JTТА 分科会との連携体制の構築、JTТА ガイドラインと開発ガイドラインの分掌体制の合意、そして既存の規格類などの調査を行なった。平成 29 年度にはそれに基づいて以下の特徴を持つ、在宅人工呼吸療法に代表される在宅医療で用いられる機器の分散型インテリジェントアラームシステムの設計指針となる開発ガイドライン案を策定した。

その特徴は、

- 開発ガイドラインは、安全性、国際整合性に関する原則を示し、JTТА ガイドラインの基礎となる。
- JTТА ガイドラインは運用ガイドラインを含む具体事項を定める。
- 開発ガイドラインは、JTТА ガイドラインの基盤として関連する国際規格等を踏まえて製造業者、責任部門が行うべき開発から運用までの留意点をまとめた。
- 在宅環境を含む医療 IT ネットワークは、ネットワーク不通の場合も含めて想定する。
- 製造業者が行う機器のリスクマネジメントだけでなく、責任部門が行う運用体制の構築維持が不可欠である。
- IEC TR 80001-2-5 の分散アラームシステムに関する内容を IEC 60601-1-8 の要求事項に格上げする改定が検討されており、これに対応する。
- ネットワークプロトコル、インターオペラビリティに関しては、IHE 等のフォーラム規格が先行しており、開発ガイドラインでは扱わない（学会ガイドラインで扱い、ITU への提案を検討）。

将来の活動事項として以下がある。

- 分散型・インテリジェントアラームシステムに関する記載の充実。アラーム疲労への対策として、アラーム信号を発すべき状況であるかの判断を行う機能、アラーム信号を発する COM を選択する機能が必要である。将来的には、非医療者である在宅医療環境での使用者を想定した、よりインテリジェントなアラームシステムの開発が期待される。それには、人工知能技術の活用が想定されるが、関連する開発ガイドライン、評価指標の整備を待つて将来再検討する。
- また、開発ガイドラインと連携する JTТА ガイドラインの完成を図る必要がある。医療機関でのアラームシステム導入、運用に関するガイドラインを国内の事情に合わせて具体化する必要がある。

9. 参考文献

1. 中村, 在宅人工呼吸器の遠隔アラーム通報, 監視システムの開発, 信州医誌, 64(4):201-3, 2016
2. みずほ情報総研株式会社, 厚生労働省在宅医療推進のための医療機器承認促進事業 在宅医療における医療機器等ニーズ調査報告書
3. 中村他, 信州大学医学部附属病院難病診療センターによる長野県神経難病患者の在宅療養支援の現状と課題, 信州医誌, 61(6):397-403, 2013
4. 滝沢他, 人工呼吸器在宅利用に関する国内調査, 第 20 回日本遠隔医療学会学術大会, 2016
5. 中村他, 人工呼吸器のアラーム伝送の試み (第 3 報), 第 20 回日本遠隔医療学会学術大会, 2016
6. 吉川他, 現用人工呼吸器のアラーム外部伝送の試み, 第 20 回日本遠隔医療学会学術大会, 2016
7. 鈴木他, ガイドラインに沿った在宅用人工呼吸器 (Phase II) の開発, 第 20 回日本遠隔医療学会学術大会, 2016
8. 日本遠隔医療学会遠隔医療ガイドライン策定ワーキンググループ, 在宅等への遠隔診療を実施するにあたっての指針(2011 年度版), 平成 23 年 3 月 31 日
9. IEC 60601-1-8: Medical electrical equipment – Part 1-8: General requirements for basic safety and essential performance – Collateral standard: General requirements, tests and guidance for alarm systems in medical electrical equipment and medical electrical systems
JIS T60601-1-8:2012 (IEC 60601-1-8:2006) 医用電気機器-第 1-8 部 : 基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項-副通則 : 医用電気機器及び医用電気システムのアラームシステムに関する一般要求事項, 試験方法及び適用指針
10. IEC 60601-1-11:2015: Medical electrical equipment – Part 1-11: General requirements for basic safety and essential performance – Collateral standard: Requirements for medical electrical equipment and medical electrical systems used in the home healthcare environment
11. IEC TR 80001-2-5:2014 Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices – Part 2-5: Application guidance – Guidance on distributed alarm systems
12. IEC/DTR 60601-4-4 Medical electrical equipment – Guidance for writers of particular standards – Creating alarm system-related requirements
13. ISO 80601-2-72:2015 Medical electrical equipment – Part 2-72: Particular requirements for basic safety and essential performance of home healthcare environment ventilators for ventilator-dependent patients

14. IEC 80601-2-74:2017 Medical electrical equipment – Part 2-74: Particular requirements for basic safety and essential performance of respiratory humidifying equipment
15. ISO 80601-2-67:2014 Medical electrical equipment – Part 2-67: Particular requirements for basic safety and essential performance of oxygen-conserving equipment
16. ISO 80601-2-69:2014 Medical electrical equipment – Part 2-69: Particular requirements for basic safety and essential performance of oxygen concentrator equipment
17. ISO 80601-2-70:2015 Medical electrical equipment – Part 2-70: Particular requirements for basic safety and essential performance of sleep apnoea breathing therapy equipment
18. ISO CD 80601-2-79 Medical electrical equipment – Part 2-79: Particular requirements for basic safety and essential performance of ventilatory support equipment for ventilatory impairment
19. ISO CD 80601-2-80 Medical electrical equipment – Part 2-80: Particular requirements for basic safety and essential performance of ventilatory support equipment for ventilator insufficiency
20. 柏木, 健康機器向け通信プロトコルとその標準化動向, 情報処理 50(12):1215-21, 2009
21. Personal Connected Health Alliance, H.810 Interoperability design guidelines for personal connected health systems, Version 2016, August 4, 2016
22. IHE PCD Technical Committee, IHE Patient Care Device Technical Framework Supplement, Alarm Communication Management (ACM) Trial Implementation, rev.1.3, August 16, 2012

別添：開発ガイドライン原案

(確定作業中のため本文の掲載は省略)

V-1-6 スマート治療室

1. 実施内容について

前年度に実施されたフィージビリティスタディにおいて、スマート治療室は多くの波及効果のある大規模なシステムであるため、様々な側面を持った規格やガイドラインの重要性が指摘された。平成 29 年度では、このなかからスマート治療室のシステム構成と運用についての開発ガイドライン案を検討した。スマート治療室のように様々な当事者が関与し様々な要素から構成されるシステムにおいては、システム全体の構成や運用について考えを示すことが、スマート治療室の研究や開発への参加を促し、その発展や普及に貢献すると考えられたからである。本ガイドラインでは、スマート治療室システムの各要素が満たすべき事項とスマート治療室システムの各当事者が行うべき事項を列挙した。

2. ガイドライン検討過程

2.1. 第 1 回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時：平成 29 年 10 月 17 日（火曜日）15:00～17:00
- 2) 開催場所：東京女子医科大学 先端生命医学研究所 TWIns 2F イノベーション推進室
（東京都新宿区河田町 8 番 1 号）
- 3) 出席者（順不同、敬称略）
委員：正宗 賢、岡本 淳、奥田 秀樹、小黑 貫太、川村 和也、後藤 哲哉
神野 誠、鈴木 薫之、鈴木 孝司、清徳 省雄、芳賀 雅司、水谷 桂司
オブザーバー：
日本医療研究開発機構：浅沼 直樹、関口 満
国立医薬品食品衛生研究所：植松 美幸
医薬品医療機器総合機構：遠藤 健、宮本 大誠
日本光電工業株式会社：松元 恒一郎
事務局：小関 義彦、葭仲 潔、鎮西 清行
- 4) 配布資料
資料 1 議事次第
資料 2 委員名簿
資料 3 今後の検討の進め方について
参考資料 1 平成 28 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業（医療機器等に関する開発ガイドライン（手引き）策定事業）事業報告書 抜粋
参考資料 2 平成 28 年度スマート治療室開発 WG 報告書
- 5) 議事
 - (1) 第 1 回開発 WG 委員会開催の挨拶、配布資料の確認、委員紹介、座長選出、座長挨拶
 - (2) 昨年度検討状況の説明
岡本委員からスマート治療室プロジェクトの概要について説明された。また事務局から昨年度の検討状況について説明された。

(3) 開発ガイドラインの検討

(ア) ガイドラインの方向性・検討の進め方・検討の留意点など

ガイドラインの方向性と検討の進め方、検討の留意点について座長と事務局から提案された。そのうえで以下が議論された。

- ・ 議論の進め方について
各当事者の先生から各システム要素の要求事項を列挙して頂き、これらを集計してガイドラインのたたき台とする。
- ・ 侵襲性のあるデバイスについて
今年度は医療機器の侵襲的なパラメータはミドルウェアを介しては変更されないことを想定して議論する。今の段階ですべてを含めると、リスクマネジメントで考えるべきことが多くなりすぎることが懸念されるため。医療機器本体のインターフェースで変更するのは大丈夫。ミドルウェアを介して侵襲的なパラメータを変更してはいけないというガイドラインを作るのではない。
- ・ 電子カルテとの連携
情報の二次利用は今回の検討の範囲としない。電子カルテからはデータをもらうのみ。
- ・ システム全体
要素は各委員が見るが、全体はどのように調整していくのか。要素の相互作用（特に空間）によって生じるリスクは誰が見るのか。←ミドルウェア、アプリケーション、ユーザーが協力して行うことになると考えられる。本WGの本質的問題である。
- ・ 情報の二次利用について
二次利用のガイドラインも将来的に必要と思われるが、今のところ二次利用を検討の対象としない。二次利用と一時利用は手術に影響のある（一次利用）か、ない（二次利用）かで区別する。二次利用を妨げるものではない。
- ・ 国際標準化とのすみわけ
安全性については国際標準化でも議論されているが、本ガイドラインと国際標準化のすみわけはできているか。←本ガイドラインが先行して検討することで国際標準化を後押しする。
- ・ 導入者について
導入者とは何か。システムインテグレータか責任機関か。←ユーザーも企業も入る可能性もあるので導入者とした。
- ・ 責任分担について
どの要求事項を誰が責任を取るかは本ガイドラインでは議論しない。責任を取ることと利益を得ることは密接に関連するため、そのようなビジネス形態にかかることを本ガイドラインで検討するのは適切でないと考えている。

(4) 今後について

集計は担当委員と事務局で行い、2回目以降に足りないものなどを議論することが決められた。メンバーの追加・サブミーティングについては必要があれば個別に対応することとなった。

2.2. 第1回開発WG集計サブWG委員会 概要

- 1) 開催日時：平成29年12月26日（火曜日）15：00～17：00
- 2) 開催場所：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 TWIns 2F イノベーション推進室
（東京都新宿区河田町8番1号）
- 3) 出席者（順不同、敬称略）：
委員：正宗 賢、岡本 淳、奥田 秀樹、川村 和也、小峰 豊、水谷 桂司
事務局：小関 義彦、葭仲 潔
- 4) 配布資料
資料1. 議事次第
資料2. 要求事項各委員まとめ
資料3. 要求事項事務局まとめ
- 5) 議事
 - (1) 配布資料の確認
 - (2) スマート治療室ガイドラインの検討
 - ① 事務局より本集計サブWGのゴールと要求事項をまとめた資料2と3について説明された。
ゴールとしては以下のように設定された。
 - ・ スマート治療室ガイドラインの集計サブWG版をまとめる。
 - ・ 第2回委員会での検討事項を確定する。
 - ② 議論の結果、確定した第2回委員会での主な検討事項を以下に示す。
 - ・ 独自フォーマット
 - ・ 手術情報
 - ・ リソースの制御
 - ・ ユーザーインターフェース
 - ・ テストモード
 - ・ 標準化や適合性検証方法、安全情報共有の仕組み
 - ・ アラーム
 - ・ 時刻の基準
 - ・ 侵襲性のあるパラメータ
 - ・ 導入者と使用者

2.3. 第2回開発WG委員会 概要

- 1) 開催日時：1月18日（木曜日）15：00～17：43
- 2) 開催場所：オフィス東京3階 T3会議室
（東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋ビル）
- 3) 出席者（順不同、敬称略）：
委員：正宗 賢、岡本 淳、奥田 秀樹、小黒 貫太、小峰 豊、神野 誠、
鈴木 薫之、鈴木孝司、清徳 省雄、芳賀 雅司、水谷 桂司
オブザーバー：
日本医療研究開発機構：浅沼 直樹

医薬品医療機器総合機構：遠藤 健

日本光電工業株式会社：松元 恒一郎

事務局：小関 義彦、葭仲 潔

4) 配布資料

資料 1. 議事次第

資料 2. 委員名簿

資料 3. 要求事項各委員まとめ

資料 4. 要求事項集計サブワーキンググループまとめ

5) 議事

(1) 資料確認

(2) 開発ガイドラインに関する討議

① 本日の検討の進め方について

第 3 回 WG 前に要求事項は確定させる。要求事項のリストに必要・不要・変更点があれば本 WG で議論する。第 3 回 WG ではスコープと位置づけについて議論する。

② 要求事項サブ WG 版の説明

③ 主な検討事項

- ・ 独自フォーマット：予め定義されていない汎用性のあるフォーマットを用意すべき。
- ・ 手術情報：どのように使われるかによって異なるので、本ガイドラインでは議論しない。
- ・ リソースの制御：ミドルウェアと使用者が優先度を決める。
- ・ ユーザーインターフェース：国際的に受け入れられている規格を参照するべき。
- ・ テストモード：テスト方法についてだけ述べればよい。導入者はシナリオを作ってリスク分析し、テスト方法を定義しテストするべき。
- ・ 標準化や適合性検証方法、安全情報共有の運営：一つのガイドラインになるような大きな課題なので、このガイドラインの対象としない。
- ・ アラーム：デバイスやアプリのアラームは医療機器の規格に従う。
- ・ 時刻の基準：時計に関する提供できる機能と必要な機能を開示しておくこと。それらを考慮して導入者が総合的にリスクマネジメントする。
- ・ 侵襲性のあるパラメータについて：侵襲性のあるパラメータも対象とする。
- ・ 導入者と使用者（病院等）との関係：導入者は導入記録を残すべきである。しかし、導入記録は導入者のノウハウであるため、それを使用者に渡すかは契約次第である。

(3) その他

- ・ 第 3 回 WG ではスコープや位置づけについて主に議論する。

2.4 第 3 回開発 WG 委員会 概要

1) 開催日時：2 月 28 日（水曜日）15：00～17：00

2) 開催場所：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 TWIns 2F イノベーション推進室
（東京都新宿区河田町 8 番 1 号）

3) 出席者（順不同、敬称略）：

委員：正宗 賢、岡本 淳、奥田 英樹、小黑 貫太、後藤 哲哉、小峰 豊、齋藤 太一、

神野 誠、鈴木 薫之、鈴木 孝司、清徳 省雄、芳賀 雅司、水谷 桂司

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：浅沼 直樹、関口 満

経済産業省：中島 教順

医薬品食品衛生研究所：植松 美幸

医薬品医療機器総合機構：遠藤 健、宮本 大誠

日本光電工業株式会社：松元 恒一郎

株式会社デンソー：椋本 豪

事務局：小関 義彦、葭仲 潔

4) 配布資料

資料 1. 議事次第

資料 2. 委員名簿

資料 3. スマート治療室開発ガイドライン 2017(案)

5) 議事

(1) 資料確認

(2) 開発ガイドラインに関する討議

(ア)背景について

- ・ 昨年度のフィージビリティスタディの報告書の背景と一貫させている。

(イ)適用範囲について

- ・ 「要求事項」や「規定」の言葉について、全体的に強制力の少ない表現に統一する。
- ・ 薬機法等の考えを示したものではないことを強調する。同様に薬機法的な用語を避ける。
- ・ 治療室に手術室の他にカテーテル室等が含まれる。手術とは限らない。
- ・ ミドルウェア、デバイス、アプリケーション、導入者を図示する。
- ・ 副題を付ける。「システム構成と運用」など。

3. 検討結果

3.1 スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドライン（手引き）（案）

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。

下記 URL をご参照ください。

http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryuu_fukushi.html

1. 当該技術分野の概要および現状

深層学習(Deep learning)と呼ばれる多層ニューラルネットワーク、とりわけ、畳み込みニューラルネットワーク (Convolutional Neural Network; CNN) の発展によって、画像自体を直接ニューラルネットワークに入力することで画像のクラス分類を行う手法の開発が急速に発展してきた。また、Fully Convolutional Network (FCN)など、入力、出力ともに画像となるニューラルネットワークも開発され、医用画像処理の分野では数多く利用されている。

畳み込みニューラルネットワーク (CNN) は、その起源を福島らによる Neocognitron とするものであるが、AlexNet など ImageNet データベースを対象とした認識で、それまでの認識性能を大きく上回るニューラルネットワークシステムが開発されてきた。VGG16、ResNet、DenseNet、YOLO9000 など数多くの畳み込みレイヤーを持つニューラルネットワークが開発されてきている。

また、FCN 型での end-to-end (入力データに対する前処理などを行わずに、入出力の関係を単一のモデルで直接的に学習および認識すること) のニューラルネットワークとしては、U-net や V-net などのようなニューラルネットワークが開発されてきており、画像のセマンティックセグメンテーションなどに利用されている。

もちろんコンピュータ支援画像診断の分野においても、ニューラルネットワークなどの機械学習を用いた手法は数多く利用されるに至っている。その目的としては、(1) 入力される画像を正常、あるいは、異常に分類する画像分類、(2) 画像から異常が疑われる部位を検出する異常部位検出、(3) 画像において肝臓、心臓、膵臓などといった臓器領域を抽出する画像セグメンテーション、などがあげられる。

これらの目的を達成するためには、従来型の機械学習を用いた方法、あるいは、最近急速に広まっている多層ニューラルネットワークを用いた方法が用いられる。

前者の方法は、比較的古くから行われており、画像から何らかの方法で特徴量を抽出し、その特徴量を3層ニューラルネットワーク (第1層は単なる入力なので、2層ニューラルネットワークと書かれる場合もある) あるいは、サポートベクタマシン(Support Vector Machine)などの分類器によって分類するものである。ここでは、画像全体から特徴量を抽出することもあれば、フィルタ処理などによって得られた異常部位候補領域から得られる平均濃度値、濃度値の分散、面積、体積、直径などの特徴量を抽出する場合もある。例えば、Mori らは超拡大内視鏡画像から Local Binary Pattern 特徴を抽出し、その特徴量をサポートベクタマシンで、大腸ポリープの類型判別を行っている。また、CT 画像から抽出された血管領域の各枝から特徴量を算出し、それを条件付き確率場と呼ばれる機械学習の方法で、解剖学的名称を付与する研究などもある。

後者の方法によるものとしては、Itoh らは、前出の超拡大内視鏡画像の分類において、CNN を用いた画像分類を導入している。また、腫大リンパ節検出など異常部位の検出においても、CNN が利用されている。医用画像からの臓器セグメンテーションにおいて、FCN を用いているもの、FCN

の形態に Skip Connection を導入した 3D U-net を用いるものなどが利用されている。

医用画像処理分野におけるトップカンファレンスである MICCAI (Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention) 2017 においては、その約半数が深層学習に関連するものである。また、放射線分野を代表する国際会議 RSNA (Radiological Society of North America) 2017 においては、Subspecialty 分野として Machine Learning が設定されている。このように、医用画像認識とそれを利用する CAD の分野では、急速に機械学習の利用が進んでいる。このような背景から、AI、とりわけ、機械学習を利用した CAD システムに関するガイドラインの策定は急務であると考えられる。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

既に 2 回 (2012,2015 年度版) の発行がなされているコンピュータ診断支援装置 (Computer Aided Diagnosis/Detection; CAD) の開発に関するガイドラインに於いて、次の作業として挙げたのが、人工知能 (Artificial Intelligence; AI) 技術を用いた医療機器の開発に関するガイドライン策定であった。我々は、前述の CAD の開発ガイドラインの執筆グループに、AI を用いて開発を行っている研究者や企業を加えて、本ガイドラインの策定を開始した。

初年度、議論の中で最も多くの時間を割いたのは、医療機関が個別に AI を事後学習させ、メーカーの関与がない状態で、これの性能向上もしくは特定の疾患への特化を行うような利用の仕方であった。この利用方法は、これまでの医療機器を提供するメーカーが性能を確定した状態で出荷し、また必要に応じてバージョンアップするなどの作業を通して、その性能をメーカーが管理している状況下で運用する利用方法とは一線を画するものである。

AI は学習の仕方を誤れば、その性能を大きく損なう可能性がある。仮に事後学習を医療機関が独自に行う場合、行う者は AI の特性や学習データの信頼性などに知識を持っている必要があり、その意味では、当該医療機器のユーザーも、本ガイドラインの対象と考える必要がある。

また、AI の計算過程はブラックボックス的であるため、その性能はテストデータにより確認する方法が有力であり、頻回のテストが実施される可能性も考慮しなくてはならない。議論の中では頻回のテストに用いることによってテストデータが学習の対象になってしまう危険性なども指摘され、これを防ぐためには大量のテストデータの存在が必要であるという意見が出された (そのテストデータでよい成績を出した機器でなければ、テストに合格しないことで、当該テストデータ自体が学習結果に反映された形になってしまう)。

ガイドライン作成事業の初年度に於いて、我々は AI を用いて CAD を開発するときの手法について議論した。CAD が最も普及している放射線のみならず、動画像を主とする内視鏡、超音波等についても議論を行い、新たな医療機器の開発に際しても、開発者が開発戦略を立てやすいようなガイドラインをまとめようと試みた。このような形で準備したガイドラインが、今後の CAD 開発の一助になることを望むところである。

3. ガイドラインの検討過程

3.1. ガイドラインの位置付けや作り方について

近年、各分野で開発が進む人工知能分野について、早期に我が国での医療機器での活用が課題となっている。人工知能分野での装置を開発するために必要なガイドライン策定を検討することを目的に、開発ガイドライン策定ワーキンググループ（以下、開発 WG）委員会を設置し、本年度は、下記に示すとおり 6 回の会合を開催した。人工知能分野は様々な臨床応用も考えられるため、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 人工知能分野 審査ワーキンググループ（以下、審査 WG）との合同会議も開催し、現状での企業の人工知能分野における開発動向をヒアリングし、CAD 装置として市場でも実績があり、評価指標および開発ガイドラインの作成実績のある画像診断分野で先行し、評価指標およびガイドラインの検討を進めることとなった。

3.1.1. 人工知能分野 開発 WG 委員会概要

(1) 第 1 回開発 WG 委員会

- 開催日時：平成 29 年 8 月 3 日(木) 16:00～18:00
- 出席者：
 - 委員：横井英人、片倉由紀子、椎名毅、清水昭伸、縄野繁、野波徹緒、古川浩、宮崎靖、諸岡直樹
 - オブザーバー：
 - 日本医療研究開発機構：浅沼直樹、関口満
 - 経済産業省：中島教順
 - 国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介、加藤玲子
 - 医薬品医療機器総合機構：中里俊章、宮本大誠
 - 日本画像医療システム工業会：田中弘
 - オリンパス株式会社：吉田真司
 - 事務局：鎮西清行、坂無英徳
- 配布資料：
 - 資料 1: 委員名簿
 - 資料 2: 医療機器開発ガイドラインについて
 - 資料 3: CAD における評価指針・開発ガイドラインの制定経過とその課題
 - 資料 4: コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理 開発ガイドライン 2012
 - 資料 5: コンピュータ診断支援装置の性能評価 開発ガイドライン 2015（手引き）
 - 資料 6: 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の概要と人工知能分野 審査 WG 活動計画書
 - 資料 7: 計算機支援診断の研究・開発動向

- 資料 8: AI 技術を利用した画像診断のこれまでの取り組みや動向について
- 資料 9: AI 関連技術の医療機器への応用例と課題
- 資料 10-1: 「保健医療分野における AI 活用推進懇談会」の関連資料
- 資料 10-2: 「PMDA 科学委員会 AI 専門部会」の関連資料
- 資料 11: 総務省 AI ネットワーク社会推進会議 報告書 2017 の概要
- 資料 12: 想定される論点の案
- 資料 13: 今後の開催日程案およびメーリングリストについて

- 議事概要

1. 開発ガイドライン事業について
2. 話題提供
 - CAD 開発ガイドラインについて
 - 審査 WG について
 - 画像診断支援の研究動向について
 - 医療用 AI に対する産業界の取り組みについて
 - 医療用 AI に関する政府の検討状況について
3. 開発ガイドラインに関する検討の進め方および役割分担
4. その他
 - 今後の開催日程案について
 - メーリングリストについて

(2) 第 1 回審査・開発 WG 合同委員会

- 開催日時：平成 29 年 9 月 28 日(木) 14:00～16:00
- 出席者：

〈審査 WG〉

委員：橋爪誠（座長／九州大学）、佐々木毅（東京大学）、清水昭伸（東京農工大学）、
田中聖人（京都第二赤十字病院）、中田典生（東京慈恵会医科大学）、
藤田広志（岐阜大学）、待鳥詔洋（国立国際医療研究センター国府台病院）、
横井英人（香川大学）

厚生労働省：青柳ゆみ子、他同行者 3 名

内閣官房 健康・医療戦略室：岡本利久、他同行者 2 名

医薬品医療機器総合機構：岡崎譲、加藤健太郎、古森亜矢、谷城博幸、宮崎生子、今
川邦樹、江原輝喜、若尾りか

事務局：葩島由二、中岡竜介、加藤玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

〈開発 WG〉

委員：横井英人※、片倉由紀子、椎名毅、清水昭伸※、縄野繁、野波徹緒、

藤田広志※、古川浩、宮崎靖、諸岡直樹、森健策（Skypeによる遠隔参加）

（※：審査WG委員兼任）

オブザーバー：

経済産業省：中島教順

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

医薬品医療機器総合機構：宮本大誠

日本画像医療システム工業会：田中弘

オリンパス株式会社：吉田眞司

事務局：鎮西清行、坂無英徳

● 配布資料：

資料1：議事次第（案）

資料2：出席者名簿（審査WG）

資料3：出席者名簿（開発WG）

資料4：講演資料1「個人情報保護法の概要」

資料5：講演資料2「医療分野の研究開発に資するための特許加工医療情報に関する法律について」

資料6：人工知能を利用した画像診断機器に関する評価指標案たたき台

● 議事概要

1. 話題提供

- 医療関連分野ガイダンス等について
- 次世代医療基盤法について

2. 全体討議

- 進捗状況確認及び評価指標案たたき台に関する討議
- 進捗状況、今後の方向性確認及び審査WGとの作業調整討議

(3) 第2回開発WG委員会

- 開催日時：平成29年9月28日(木) 16:30～17:00

● 出席者：

委員：横井英人、片倉由紀子、椎名毅、清水昭伸、縄野繁、野波徹緒、

藤田広志、古川浩、宮崎靖、諸岡直樹、森健策（Skypeによる遠隔参加）

オブザーバー

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

国立医薬品食品衛生研究所：齋島由二、中岡竜介、加藤玲子

医薬品医療機器総合機構：宮本大誠

日本画像医療システム工業会：田中弘

オリンパス株式会社：吉田眞司

事務局：鎮西清行、坂無英徳

● 配布資料：

資料 1: 平成 29 年度 医療機器開発ガイドライン事業 人工知能分野 開発 WG 第 2 回会議 議事概要（案）

資料 2: 放射線診断の現状とデータベースについて

資料 3: Artificial Intelligence in Medical Image Processing

資料 4: 今年度の活動に関する事務局案

● 議事概要

1. 話題提供「診断支援技術や医療用 AI に対する期待」
2. 話題提供「内視鏡診断支援システムに関する研究紹介」
3. 今後の方向性に関して

(4) 第 3 回開発 WG 委員会

- 開催日時：平成 29 年 11 月 17 日(金) 10:00～12:18

● 出席者：

委員：横井英人、片倉由紀子、椎名毅、野波徹緒、藤田広志、古川浩、
宮崎靖、諸岡直樹

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：岩田倫明、関口満

経済産業省：中島教順

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介、加藤玲子

医薬品医療機器総合機構：宮本大誠、中里俊章

日本画像医療システム工業会：田中弘

オリンパス株式会社：吉田眞司

事務局：鎮西清行、坂無英徳

● 配布資料：

資料 1. 議事次第案

資料 2. 第 2 回 開発 WG 会議 議事概要（案）

資料 3. 第 1 回 合同会議 議事概要（案）

資料 4. 審査 WG からの評価指標たたき台に対するコメント

資料 5. 評価指標たたき台に対するコメント

資料 6. AI 開発ガイドラインでの検討項目について

資料 7. 審査 WG 評価指標案へのコメント

資料 8. 開発ガイドラインの纏め方に関して

資料 9. 開発ガイドラインにおいて明確化すべきと思われる事項

資料 10. 人工知能分野におけるデータの扱い方

参考資料 1. 人工知能を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標案
(10/27 版)

参考資料 2. 開発 WG からのコメントに関する評価指標案 (10/27 版) での対応状況
表

● 議事概要

1. 報告書に関する討議
2. 開発ガイドラインに関する討議
3. 今後の開催日程案について

(5) 第 2 回審査・開発 WG 合同委員会

- 開催日時：平成 29 年 12 月 11 日（月）17:13 -18:04

- 出席者：

〈審査 WG〉

委員：橋爪誠（座長/九州大学）、佐々木毅（東京大学）、清水昭伸（東京農工大学）、田
中聖人（京都第二赤十字病院）、中田典生（東京慈恵会医科大学）、
藤田広志（岐阜大学）、待鳥詔洋（国立国際医療研究センター国府台病院）、横井
英人（香川大学）

厚生労働省：青柳ゆみ子

医薬品医療機器総合機構：岡崎譲、菅原明彦、加藤健太郎、桐山瑤子、
古森亜矢、宮崎生子、今川邦樹

事務局：齋島由二、中岡竜介、加藤玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

〈開発 WG〉

委員：横井英人※、片倉由紀子、清水昭伸※、野波徹緒、藤田広志※、古川浩、
宮崎靖、森健策（Skype にて遠隔参加）、諸岡直樹（※：審査 WG 委員兼任）

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：扇谷悟、浅沼直樹、岩田倫明

経済産業省：尾畑英格

医薬品医療機器総合機構：中里俊章、宮本大誠

日本画像医療システム工業会：田中弘

オリンパス株式会社：吉田真司

事務局：鎮西清行、坂無英徳

- 配布資料：

資料 1：議事次第（案）

資料 2 : 出席者名簿 (審査 WG)

資料 3 : 出席者名簿 (開発 WG)

資料 4 : 人工知能技術を利用した画像診断支援システム等に関する評価指標修正案

資料 5 : 開発 WG における検討状況

- 議事概要

1. 審査 WG 評価指標案に関する確認・討議
2. ガイドライン案の進捗状況に関する報告・討議
3. その他 (今後の予定等)

(6) 第 4 回開発 WG 委員会

- 開催日時 : 平成 29 年 12 月 11 日(月) 18:08~18:45

- 出席者

委員 : 横井英人、片倉由紀子、清水昭伸、野波徹緒、
藤田広志、古川浩、宮崎靖、諸岡直樹

オブザーバー :

橋爪誠 (九州大学、審査 WG 座長)

日本医療研究開発機構 : 扇谷悟、浅沼直樹、岩田倫明

経済産業省 : 尾畑英格

国立医薬品食品衛生研究所 : 薮島由二、中岡竜介、加藤玲子

医薬品医療機器総合機構 : 中里俊章、宮本大誠

日本画像医療システム工業会 : 田中弘

オリンパス株式会社 : 吉田眞司

事務局 : 鎮西清行、坂無英徳

- 配布資料 :

資料 1. 議事次第 (案)

資料 2. 平成 29 年度 医療機器開発ガイドライン事業 人工知能分野 開発 WG
第 3 回会議 議事概要 (案)

資料 3. 医療機器等に関する開発ガイドライン (手引き) 策定事業 平成 29 年度
人工知能分野 開発ワーキンググループ 活動報告書 目次案

資料 4. 開発ガイドライン目次 事務局案

資料 5. CAD 設計開発ガイドライン/CAD 性能評価ガイドライン目次 JIRA 案

- 議事概要

1. 報告書に関する討議
2. 開発ガイドラインに関する討議
3. 今後の開催日程案について

(7) 第 5 回開発 WG 委員会

- 開催日時：平成 30 年 1 月 23 日(火) 16:00～18:20

- 出席者

委員：横井英人、片倉由紀子、清水昭伸、縄野繁、野波徹緒、
藤田広志、古川浩、宮崎靖、諸岡直樹

オブザーバー

日本医療研究開発機構：関口満、浅沼直樹、岩田倫明

経済産業省：中島教順

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介、加藤玲子

日本画像医療システム工業会：田中弘

オリンパス株式会社：吉田眞司

事務局：鎮西清行、坂無英徳

- 配布資料：

資料 1. 議事次第案

資料 2. 第 4 回 開発 WG 会議 議事概要（案）

資料 3. 活動報告書 骨子案

資料 4. 開発ガイドライン目次案（2017/12/24 版）

参考資料 1. 人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標
（案）（2018/1/19 版）

- 議事概要

1. 活動報告書に関する討議
2. 開発ガイドラインに関する討議
3. 今後の開催日程案について

(8) 第 6 回開発 WG 委員会

- 開催日時：平成 30 年 2 月 19 日(月) 16:00～18:45

- 出席者

委員：横井英人、片倉由紀子、清水昭伸、縄野繁、野波徹緒、

藤田広志、古川浩、宮崎靖、諸岡直樹、森健策（Skype にて遠隔参加）

オブザーバー

日本医療研究開発機構：浅沼直樹、岩田倫明

国立医薬品食品衛生研究所：加藤玲子

日本画像医療システム工業会：田中弘

オリンパス株式会社：吉田眞司

事務局：鎮西清行、坂無英徳

● 配布資料：

- 資料 1. 議事次第案
- 資料 2. 第 5 回 開発 WG 会議 議事概要（案）
- 資料 3. 活動報告書案
- 資料 4. 開発ガイドライン 事務局案
- 参考資料 1. 審査指標案（2018/2/16 版）

● 議事概要

1. 活動報告書に関する討議
2. 開発ガイドラインに関する討議
3. 来年度の活動内容について

3.1.2. ガイドライン作成方針の検討

CAD においては、厚生労働省から「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標（以下、CAD 評価指標）」、経済産業省から「コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン」と「コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理」が発行されている。「コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン」は、CADx（コンピュータ診断支援装置）を対象としている。当初、これに先行し、CADe（コンピュータ検出支援装置）の性能評価開発ガイドラインの発行が企画されていた。「コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン」の発行後、内容を修正し、CADe の性能評価開発ガイドラインが発行される予定であったが、最終的には発行には至っていない。但し、CAD 評価指標においては、元々 CADx、CADe の区別はなく、開発ガイドラインとして、CADx を念頭においた「コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン」の考え方は、CADe においても適用可能なものである。

開発 WG としては、人工知能分野の開発のあり方について議論を重ねた。WG での議論を最終的にガイドラインとしてまとめるにあたり、ガイドラインの作成方針の検討を行った。画像診断分野の場合、既存の CAD ガイドラインが 2 つ出されているので、AI を導入することにより変わることで、また近年の新規格の引用などの検討を行った。たとえば、設計および開発プロセスの適用のところで、IEC62304 の適用の考え方を整理し、IEC82304 への言及を追加が必要であるとの意見があった。また、CAD の性能評価ガイドラインの APPENDIX の 4 番において、AI における教師なし／教師ありデータと、CAD のゴールド・スタンダードの関連性を整理する必要があるとの意見があった。また、先日の北米放射線学会（RSNA）などでの顕著な動向として、AI を活用した CAD に関する新興企業の増加が著しい。日本でも同様のスタートアップ企業はふえているので、全部統合した方がわかりやすいのではないかとの意見も多かった。日本医療研究開発機構（AMED）及び経済産業省としても編纂方針については異論なく、委員会で意向に従うとの裁可となり、委員会としては、今年度、既存の CAD 開発ガイドラインをアップデートする形で、人工知能技術を利用した医用画像診

断支援システム開発ガイドライン案（以下、AI+CAD 開発ガイドライン案）を作成する方針となった。

CAD に AI が加わることによって変わること

診断支援という大きな使用目的は変わらないが、学習によって性能が変化する特徴から、①性能の定義、②学習データの扱い、③性能変化に対する評価、④市販後の性能管理等においての考慮が必要となる。医療機器として考慮すべき評価指標は主に以下の通りとなる。

主な観点	従来の CAD	AI 導入後の CAD
性能	CAD 評価指標	CAD 評価指標 + AI+CAD 評価指標 ^(注)
学習データ	n/a	AI+CAD 評価指標
市販前の性能評価	CAD 評価指標	同左
市販後の性能変化に対する評価	n/a	AI+CAD 評価指標
市販後の性能変化に対するリスクマネジメント	n/a	AI+CAD 評価指標

(注) AI+CAD 評価指標 : 人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標、平成 30 年 3 月末日発行

3.1.3. 単体プログラムとしての適用

CAD の開発ガイドラインは、単体プログラムが医療機器化された平成 26 年 11 月 25 日改正施行以前に作成されているが、発行時期から、単体プログラムへの適用はある程度考慮されており、平成 26 年 11 月 25 日発行の薬食機参発 1125 第 6 号「医療機器プログラムの製造販売認証申請における取扱いについて」に従って、薬事申請書及び添付資料を対応させることで、基本的には対応可能である。なお、詳細な情報は、「単体プログラムの取扱いに関する厚生労働科学研究班；医療機器に関する単体プログラムの薬事規制のあり方に関する研究（研究代表者：公益財団法人医療機器センター理事長 菊地眞）」および「AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業：医療機器に関する単体プログラムの薬事規制のあり方に関する研究（研究開発代表者：公益財団法人医療機器センター専務理事 中野壮陸）」により検討が行われており、公益財団法人医療機器センターの Web サイトに情報がまとめられているので、参考にされたい（参照 URL: <http://www.jaame.or.jp/mdsi/program.html>）。

また、単体プログラムに対しては、近年 IEC82304-1「ヘルスソフトウェア第 1 部：製品安全に関する一般要求事項」が制定され、JIS 化が進んでいる。この規格では、製品の要求事項及びその検証、製品のバリデーション⁷、識別及び付属文書、市販後活動等が定められており、当ガイドライ

⁷ 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検

ンが発行する頃には、JIS 制定が見込まれている。このため、このガイドラインには、人工知能分野の製品の開発を進めるにあたっては、IEC82304-1 の適用を推奨している。

3.2. AMED「ICT 技術や人工知能（AI）等による利活用を見据えた、診療画像等データベース基盤構築に関する研究」について

CAD の研究開発には、学習および性能確認⁸、テストのそれぞれの段階で大量のデータが必要である場合が多い。研究者および開発者は、公的ならびに準公的な既存のデータベースなどを使用するか、自ら新たにデータを収集するなどして、これらのデータを準備しなくてはならない。

現在、日本医療研究開発機構（AMED）委託研究として行われているデータベース構築研究に於いて、医療情報にかかる課題についての議論が行われている。

AI 開発を目して、複数の学会により AMED 研究が行われているが、データ収集方法はそれぞれ異なっている。改正個人情報保護法・次世代医療基盤法での運用方法の不確定部分があるため、医療機関からのデータ収集方法や匿名化方法、またその後のデータ保存や利活用方法について、統一的な議論ができないことはやむを得ないところではある。しかし、データ収集に協力する個々の医療機関は、それぞれの方法に応じて個別にシステム接続の対応をせざるを得ず、それらを統合的に管理することが難しいことが問題点として挙げられている。

現在、文字およびコード情報を主とする検体検査結果や病名、処方などの臨床情報は厚生労働省が推奨する標準的なデータ記録方法等により、その収集、運用について徐々に統一的な運用が成立しつつある。しかし、諸外国に比べ、個々の医療機関の規模が大きい日本に於いては、多くの数の医療機関からデータを収集しなくてはならず、ビッグデータの収集方法統一は喫緊の課題である。

CAD の開発および研究に際して、それぞれの画像の特性や研究の方向性に依じたデータの収集方法や運用方法があることを否定するところではないが、当分野が早期に、より高度な発展をするために、データ収集や運用方法に統一的な方針を早い段階で見いだす必要がある。いわゆるビッグデータ基盤に関与する関係者は、より「横断的」な運用方針の確立に対する議論を行うべきであろう。また、それぞれの研究者には、個別にデータを収集する場合でも、そのような方針に注意を払い、これへの追従を念頭に置く必要があると考える。本事項は、医療機器の性能に直接関与する内容ではないが、情報処理や管理コストの適正化のためにも考慮すべき事項であろう。

3.3. 適応対象や使われ方について

従来のコンピュータ診断支援システムでは、静止画像を主な解析対象とし、放射線画像診断にお

証し、これを文書とすること（「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」（平成 16 年 12 月 24 日、厚生労働省令第 179 号））。

⁸ 学習によってパラメータが変更されたモデルについて、テストデータではなく、validation（確認用）データを用いて性能を推定する処理。英語で Validation と表される処理について、GMP 省令における「バリデーション」との混同を避けるため、本報告書では「性能確認」を用いる。

いて、病変と想定される部位の抽出（CADE の場合）や、異常部位の良悪性の鑑別（CADx の場合）を行った結果を「第 2 の意見」として提供する事による医師の診断支援を想定していた。現時点では、CAD の結果を一次スクリーニング時の参考にする等の使い方の拡張が検討されている。さらに、画像解析技術の進歩により、内視鏡や超音波などの動画をその場で解析する事が可能になり、患者の診察中にその場で何らかの異常可能性がある部分にその場で情報提示するような使い方も想定されるようになった（元の画像と AI の結果を一緒に見ながら、その場で医師が判断する同時読影（Concurrent）な使い方）。内視鏡や超音波などの動画では画像が操作者のレベルに依存する点も考慮が必要であり、静止画とは違った考え方が必要となる。

病理診断への人工知能の適用も報告されているが、病理診断への人工知能の実用化にはまだ時間がかかると想定される為、今回の開発ガイドラインでは対象外とした。

2018 年 2 月に AI アルゴリズムを利用して画像を解析し、医療関係者へのアラートを表示して医療関係者の意思決定を支援するソフトウェア（Clinical Decision Support Software。コンピュータが医療関係者のトリアージ業務をサポートするデバイス）が FDA に認可された。アラート表示だけの場合には、病変の検出や鑑別を目的としてはいないので、今回評価指標が策定された医用画像診断支援システム（CAD）に該当するとはいえず、今回の開発ガイドラインでは対象外とした。2012 年に発行された FDA の CAD の 510k 申請に関するガイドライン⁹においても、「CAD のうち、Computer Aided Triage（CAD のうち、医師ほか医療従事者の作業低減または省略を目的として、正常判断されたデータに対しては医師による読影を要さないもの）を目的とするものを除く」との記載がされている。FDA は 2017 年 12 月に Clinical and Patient Decision Support Software に関するドラフトガイダンスを発行しており、今後は、順番を決める等のトリアージ業務など、コンピュータが医師の意思決定をサポート（最終判断は医療関係者）するシステムがトレンドとなっていく事が想定される。今後このようなソフトウェアの扱いも決めていく事が望ましい。

開発ガイドラインの中で CADE と CADx をどう扱うべきかについて議論があった。前述のような適用範囲拡大や使われ方の多様化が想定され、CADx に関する検討事項が CADE について検討すべき事項を網羅しているとは現時点では言い難い。CADE と CADx は技術的には検出対象か否かの 2 値分類と、良性あるいは悪性、その他などの多値分類の違いとなり、分類の内容によっては明確な区別が難しいケースも想定される。また、市販後の性能変化という新たな観点の追加は CADE か CADx かに依らない要件である。これからの議論から、CADE と CADx を区別する必然性もなく、CAD として一律に扱うべきとなった。

事後学習においてユーザーが主体的に性能変化に関与することが可能な診断支援システムを対象にするかについて、性能変化に伴う品質管理をメーカーが行うことが難しいことから、審査 WG において AI+CAD 評価指標の対象外の扱いとなり、別添にて考え方を纏めることになった。並行し

⁹ US FDA: Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Notification [510(k)] Submissions - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, Available at <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ucm187249.htm>, Issued on: July 3, 2012.

て本 WG でも多くの議論が行われた。

事後学習により性能向上した場合、医師はより信頼性の高い診断支援を受けられるようになり、その結果患者はより高度な医療を享受できるようになる。しかし、劣性（システムの性能が、事後学習前の性能や、科学的合理性に基づいて承認時に設定した下限を下回ること。§ 3.4.1 を参照）となる可能性があることから性能管理の徹底が条件となる。学習を含む性能管理の主体は、現時点ではメーカーが望ましく、特に深層学習の様にブラックボックスで、システムの入出力関係が高度に非線形なシステムの場合には、学習過程の性能評価と管理が重要となるため、システムの内容を理解している技術者が学習データの内容をよく理解したうえで実施するのが適当だと考えられる。

近年、オープンソースソフトウェア（OSS）やクラウド型計算資源の提供サービスなどの開発環境が整備され、工学系研究者のみならず最終利用者である医師等の医療従事者が独自の人工知能技術を備えたシステムを構築することが想定される。このようなケースではユーザーが主体的に学習や性能管理を実施することになるが、医療従事者や AI 自身が安全に再学習を実施できるようになるための技術的進化が必要と考えられる。

本 WG 会合では、再学習によって変化する性能の管理を徹底するという条件下で事後学習を認めるという意見があった。再学習による性能向上によって、医師はより信頼性の高い診断支援を受けられるようになり、その結果患者は、より高度な医療を享受できる為である。また、ネットワーク構造の本質的ではない点の変更（たとえば、一部のパラメータの最適化）についても、再学習の際に変更を認めるという案である。

人工知能を利用した支援システムにおいては、①どこで誰が学習させるか、②誰がどのような使い方をするかによって、誰がどの範囲に責任¹⁰を持つかという事も変わる事が想定される。

（例）性能変化に対する責任の所在

事後学習のさせ方	性能変化に対する責任の所在
メーカーが社内で学習	性能変化はメーカー責任
ユーザーが医療機関で学習	現時点では以下のような議論がなされた ①メーカーは性能変化が承認された規定範囲内である事を検証する手段の提供に責任を負う。 ②ユーザーはメーカーから提供された手段を使って性能を検証し、規定範囲内で利用する事に責任を負う。 詳細については、AI+CAD 評価指標を参照のこと。

適用範囲や使われ方が変わる場合、ユーザーと CAD の責任範囲も変わる事が想定される。メー

¹⁰ ここでは主に道義的責任について述べており、法的な責任については本 WG では議論をしていない。

カーの責任範囲は、意図する用途やリスクによって変わる為、装置毎に明確にすることが必要である。例えば、検診等で1次読影(First Reader)で利用する場合には、医師は装置の性能を理解した上でCAD結果を参考にして検診を行い、診断結果に責任を負う等が考えられる。いずれの場合も、CADの結果を利用した診断に関しては医師の責任となる。“評価指標(案)5.支援システム等で想定される主な課題と解決の方向性(3)責任の所在”も確認の上明確にしておくこと。

3.4. システムの性能管理について

3.4.1. 検討の観点

機械学習における性能管理の概要

「学習」は、設計した学習アルゴリズムを実行する「学習プログラム」で学習用データと教師情報¹¹からその特徴を学習し、「学習済みモデル」を得る工程である。学習済みモデル(以下、単にモデルと称す。深層学習を想定した場合、ネットワーク構造とパラメータを含む)は診断アルゴリズムとして医療機器に実装される。ここで言う性能管理は、学習済みモデル(診断アルゴリズム)の規定される診断支援性能(事後学習するシステムでは変化後の性能含む)、および支援システム等としての品質、安全性、有効性を保証・維持するために必要な事項と定義される。具体的には学習工程、性能評価工程、評価後の対応等の下記に例示した各工程に渡る管理が必要となる。

- 学習工程：申請時に性能を規定する処理部(診断アルゴリズム)を開発する工程。そのために必要な学習プログラム、学習データセット、モデル、およびそれらを用いて実施した一連の学習履歴等が管理対象に含まれる。事後学習を行うシステムでは、追加するデータセット、事後学習後のモデルや学習を実施するタイミング、学習履歴等が管理対象に含まれる。学習過程では、学習データとは別に用意した性能確認データセットを用いてパラメータ等のチューニングが行われる。学習履歴は、例えば外部導入した学習済みモデルを用いて自己の管理するデータセットで追加学習を実施した等の一連の情報管理を指す。
- 性能評価工程：モデルの性能を評価および検証する工程。評価対象のモデル、評価に用いるテストデータセット、評価結果等が管理対象に含まれる。事後学習を行うシステムでは、事後学習後のモデルとその評価結果が管理対象に加わり、申請時に規定した性能に対する事後学習後モデルの性能変化を評価する。
- 性能評価後の対応：性能評価の結果を受けて必要な対応を実施する工程。学習履歴と紐づけたモデルの性能情報管理、診断アルゴリズムとしてのシステムへの登録、登録履歴等が管理対象に含まれる。事後学習を行うシステムでは、最終的に診断に用いるモデルの登録、登録履歴管理等が対象に含まれる。特に、事後学習後のモデルが劣性となった場

¹¹ 教師データなしの学習アルゴリズムも存在するが、教師に相当する情報あるいは仮定が全くないものは登場していないと考えられる。

合は、診断アルゴリズムとして登録せずにさらに追加学習する、学習以前のモデルに戻す、あるいは事後学習前のモデルを併存して結果を出力する（劣性となっている事実についてユーザーへの強い注意喚起が必要）、などの対応が想定されるため、システムの仕様に応じた管理が必要となる。

ユーザーが性能管理を主体的に実施するシステムにおいては、上記に示した管理を実施するための支援機能（例えば管理ツール）等をメーカーが提供することが必要となる。

原理および機能に関する観点

原理的には、診断アルゴリズムの性能を実現した解析アルゴリズムを明確化する。ネットワーク構造や学習工程の概要説明（アーキテクチャ上の特徴、採用した学習方法や使用したデータなど）、事後学習を実施するシステムでは学習のタイミングなどが必要となる。また、システムを利用する上でのリスク、再事後学習等によって変化するもの（性能、ネットワークパラメータ等）などの観点が必要となる。

機能としては、最終責任者である医師に対して提供する、診断支援の機能仕様を明確にすると共に、システムが介在することによって自動化される処理範囲や機能的な制限事項等を明示する。

性能範囲の規定と維持

事後の性能変化を意図したシステムでは、申請時の性能範囲の規定、および市販後の性能の管理と維持によって、診断支援システムの性能に基づく安全性や品質は担保される。

規定した性能はその性能指標値の妥当性、テストデータを含む性能検証方法の妥当性を示す。

市販後の性能変化は以下の場合があり、いずれの場合もメーカーが品質管理を実施し性能を維持することが望ましい。

- ① バージョンアップ毎の段階的に性能変化する場合（バージョンアップについてはAI+CAD 評価指標を参照のこと）
- ② 事後学習により高頻度で性能変化する場合

システムの性能が、科学的合理性に基づいて承認時に設定した下限を下回らないようにすることが重要である。ここで科学的合理性に基づく設定とは、例えば、統計数理的や医学的な視点から設定することを指す。前者の場合は、標本データから求めた性能指標の統計的ばらつきの範囲を推定し、それに基づいて下限を設定する。後者の場合には、医学的観点から意味のある性能変化の範囲を合理的に決定し、それに基づいて下限を設定する。なお、性能は、承認時のテストデータのみならず、さらに多くのデータを用いてテストすることも想定される。初回の承認時と同じテストデータ¹²を用いてテストを行い、承認時に設定した下限を下回らないようにする事が最低限必要である。

¹²承認時のデータ：承認を受ける際に当該システムの性能を評価したテスト用データ。学習データとは（深層学習の場合には性能検査データとも）区別して管理され、システムの学習や設計にはまったく用いられていないことが必須。何らかの理由でこの条件を満たさなくなった場合には、代替となるデータを用意して評価する方法が考

また、下回った場合には、システムの停止、関係者への速やかな連絡、性能復帰などの対策が必須となる。

一方、性能が有意に向上した場合には、支援システムとユーザーとの間の関係に質的変化が生じる可能性がある。例えば、システムの出力を過度に信頼し、結果として重要なケースの見落としや最終的な診断精度の低下に結び付く可能性がある。そのため、性能が統計的、あるいは、医学的な観点から有意に向上した場合には、ユーザーにその旨を知らせ、不適切な使用法につながらないように注意喚起をすることが重要である。

なお、システムの入出力の特徴や想定される問題点などをユーザーに対して事前に伝えることや、問題発生時の危機管理についてシミュレーションなどを通じてユーザーが事前に体験することは、システムの安全な運用のためには有効な手段である。企業や関連学会が、想定されるユーザーに対して教育やトレーニングを実施することを推奨する。

システムの特質に応じた性能管理

システムとしては、ユーザーサイトに設置された装置上で提供される（オンプレミス型¹³）か、ネットワーク等を介して提供される（クラウド型¹⁴）などの形態が想定される。クラウド型の場合には、集中管理可能であり性能向上を全体で利用できるメリットがあるが、性能低下も全体に影響するので全体展開を考慮した性能管理が必要となる。オンプレミス型の場合には、サイト毎の管理が必要になり、性能変化の範囲は各サイトに限定されるので、各サイトの利用に合わせた性能変化が可能になる。性能管理も、各サイトの利用における許容範囲で管理ができれば良い。

また、ネットワークから切り離された状態で提供される場合は、メーカーがユーザーサイトへ定期的に訪問するなどの対応の他、性能変化をユーザーが把握するための通知機能などが重要となってくる。特に自律的な学習を意図したシステムでは、データ収集サイクルや学習タイミング等の観点、システムが備えている①学習に用いるデータの妥当性を確認する手段、②性能検証方法、③性

えられるが、承認時のデータを用いた評価と代替データベースによる評価が同等であることを科学的合理性に基づいて示す必要がある。

テストデータは、学習や設計にまったく用いられないことが肝要である。例えば、同一時期に条件（学習データやモデル）を変えて10通りの事後学習を行い、事後学習後の10通りのシステムをテストデータを用いて評価し、その中から下限を上回るシステムを選択したり、もっとも性能が良いシステムを事後学習後のシステムとして選択して運用することは絶対に実施してはならない。なぜなら、システムの選択にテストデータを利用している（＝学習や設計にテストデータを利用している）ことになるためである。したがって、テストデータの管理と性能評価は、システム開発者とユーザーが担当することは難しく、理想的には第三者機関が実施し、システム開発者やユーザーには基準を満たしたか否かだけが分かるようにし、その結果を性能管理に利用することが望ましい（注：同等レベルのことが可能であれば、実施形態は上記の限りではない。例えばテストデータの暗号化を徹底し、使用履歴も完全に残し、開発者は処理結果の詳細を見られないように工夫できれば、開発者の下で適切に管理することも可能かもしれない）。また、性能評価は、原則として一度に一つのモデルのみを対象とすることが望ましい。

¹³ 自身が管理する設備内に情報システムを設置・運用する形態（総務省「クラウドサービス提供における情報セキュリティ対策ガイドライン」）

¹⁴ クラウドサービス：従来は利用者が手元のコンピュータで利用していたデータやソフトウェアを、ネットワーク経由で、サービスとして利用者に提供するもの。

(http://www.soumu.go.jp/main_sosiki/joho_tsusin/security/basic/service/13.html)

能が劣性となった場合の動作、④対応方法の観点が必要となってくる。

一方で、ユーザーが主体となって学習することを意図したシステムも想定される。メーカーは学習機能以外に、性能管理機能も合わせてユーザーに提供する必要がある。具体的には、顧客の要望に対応するカスタマイズ機能などが想定される。

データ利活用の観点

学習データ、性能確認データ、テストデータ、それぞれ利用目的に応じた管理が必要である。特に、深層学習ではアルゴリズムがブラックボックス化されてしまう為、学習工程の説明だけで妥当性を示すのは困難であり、性能検証により妥当性を証明することになる。したがって、学習データ以上に性能検証用であるテストデータは質の担保が重要となる。さらに学習データとテストデータのコンタミネーションへも配慮が必要である。

また、転移学習や強化学習など深層学習の領域で研究が進められている学習方法を採用した医療機器の登場も今後想定される。診断アルゴリズムの中に様々なデータを用いた学習結果が混在する可能性もあり、学習結果の統合プロセスを明らかにすることが必要である。

3.4.2. 学習方法

深層学習など内部動作説明が難しいアルゴリズムの場合は診断用ネットワーク構造や学習工程の概要説明が求められる。ネットワーク構造は考慮している次元等の設計意図を示す（たとえば、2次元/3次元畳み込みニューラルネット、時間軸他）。学習工程は転移学習などの学習手法や導入したモデルなど、性能を実現したポイントを示す（たとえば、転移学習を用いた場合、どのような出自の学習済みモデル適応させたか、など）。学習と性能確認に利用したデータの説明（質、量、加工方法、データオーギュメンテーション方法など）も求められる。

学習するタイミングは、学習の主体者であるメーカーが設計意図に基づき予め設定するか、再学習のためのデータの収集状況等、設定された条件のもと判断されると想定される。自律的に事後学習するプログラムを利用したシステムの場合も、基本的にはシステムで設定された再学習条件に基づいた学習および評価タイミングとなる。また、自律的事後学習の場合は性能変化に対応するための性能監視機能等が診断支援システムに組み込まれていることが基本となる。性能監視機能等により非劣性と判定された場合のみ学習結果がシステムに反映されるなどの対応が必要となる。

ユーザーが主体的に事後学習させるシステムの場合、学習のタイミングはユーザーの任意となるが、システムの特성에応じた推奨条件等はメーカー側が提供することが望ましい。

3.4.3. 性能評価のタイミング×主体者×方法

以下のマトリクスに示される関係性が考えられる。

性能評価実施の主体者	性能変化のタイミング	性能評価のタイミング
メーカー	バージョンアップごとの段階的な性能変化（バージョンアップについては AI+CAD 評価指標を参照のこと）	メーカーでの学習後、リリース前に評価
	臨床使用に伴った事後学習により連続的又は相当程度高い頻度でのバージョンアップ	学習後かつ更新前
ユーザー（注） （メーカーは性能評価用のデータおよび手段（プログラム）を提供する形で性能評価実施の役割も担う）	バージョンアップごとの段階的な性能変化	バージョンアップ前
	臨床使用に伴った事後学習により連続的又は相当程度高い頻度でのバージョンアップ	学習後かつ更新前

（注）ユーザーが性能変化に関与可能なシステムは AI+CAD 評価指標の範囲外となった。この場合に性能評価において解決すべき課題としては以下のような項目が挙げられた。

- メーカーによる性能評価手段の提供。
- メーカーによる性能監視の方法とタイミング（リモートメンテナンスによる監視などが想定。）
- 性能評価における責任範囲。メーカーは意図した範囲に性能変化が限定される事に責任を負うべきという議論があった。メーカーが用意した評価手段をどのような実施するかはユーザーである医療機関側の責任となり、ユーザー側での品質管理体制の構築が必要であるという議論もあった。

3.4.4. 学習によって性能が低下した場合の対応

事後学習によりユーザーが性能変化に関与可能なシステムは、AI+CAD 評価指標の範囲外となったため、現時点で想定される性能変化はメーカーによる学習の場合だけとなる。①バージョンアップ毎の段階的な性能変化を意図するシステムの場合、メーカーはバージョンアップ前に性能低下が無い事を確認して上市する事が前提となるため、あきらかな性能変化が起きる可能性は低い。一方、②臨床使用に伴った事後学習により連続的又は相当高い頻度でのバージョンアップを意図する場合は、データが直ちに実装される事で性能が連続的または相当高い頻度で変化することに対する対策を設定しておく事が求められる（評価指標 6.評価に際して留意すべき事項(4)リスクマネジメント 2) 対策について”を参照の事）。

市販時の状態に初期化または変化直前の状態へと復元する機能や、手順などが想定されている。

これらの手段は実現するためのソフトウェアを提供してもよいし、サービスエンジニアが現地で確認して再インストールなどを行う方法も考えられる。

事後学習データが直ちに実装される事で性能が連続的または相当高い頻度で変化する支援システムの場合は、性能変化におけるリスクを軽減する為に、定期的に性能評価を行い、その時点での性能をエンドユーザーに示す、等の対応を行うこと。

性能低下に関しては以下のような議論があった。

- (1) メーカーが用意したテストデータでは性能範囲内であった場合でも、病院の該当症例で性能の低下とを感じる可能性もある。(該当病院で難しい症例が集まるような場合など)。このような場合は原因に応じた対応を個別に相談することが望ましい。
- (2) 診断支援システムにおいて不具合(性能低下)の定義は非常に重要である。最終的な確定診断では違う症例となった場合でも、画像診断上では診断支援システムの出力した診断結果となる可能性があったのであれば、必ずしも不具合(性能低下)とはいえない。また、医師が見ても見落とすようなケースの場合には、CADの見落としを必ずしも不具合とは言えない。という議論があった。
- (3) 適用外使用(トレーニングを受けていないユーザーによる使用等)により、ユーザーが想定外の挙動に気付かない可能性が増大する事が考えられる為、適用外使用を防ぐ方法も講じること(AI+CAD 評価指標 12 ページ(4)リスクマネジメント参照)。
- (4) ユーザーが性能変化に関与可能なシステムはAI+CAD 評価指標の範囲外となったが、自己の医療施設で得た画像データで事後学習を行う場合には、特に性能維持に関する配慮が必要。特定の病態(まれな症例など)で偏りのあるデータで事後学習を繰り返すと一見性能が向上したように見えても、平均的な病態に対しては診断精度が低下する可能性がある。メーカーが性能評価の手段を提供し、所定の性能が得られる範囲を正常とする等の方法を予め確認しておく事。("3.4.3 性能評価のタイミング×主体者×方法"を参照の事)

3.4.5. 学習機能の実行環境とシステムの運用環境とが異なる場合の検証方法

大量のデータを用いた学習過程は大規模な演算量となるため、学習演算および性能評価はクラウドで提供され、学習済みモデルの実行(運用)環境はオンプレミスで提供される等が想定される。性能検証は実運用環境で実施するのが望ましいが、例示のケースのように異なる環境(クラウド)で性能検証を実施する場合は妥当性(同等性)の説明が必要になる。

3.5. 医療機器等法に対する考え方について

- (1) AI を利用したシステムの場合も医薬品医療機器法に基づく製造販売承認事項一部変更申請(一変申請)、軽微変更届の範囲に関する基本的な考え方は他の医療機器と共通である。学習による性能変化があった場合も影響が軽微であり製品の同一性が損なわれないことが明らかな場合には、軽微変更手続きが想定される。但し、変更による影響は製品の性質

にも依存するので、製品の承認審査時点で事前に審査機関と確認すること。

逆に製品の同一性が明らかでない場合、例えばメーカーが標榜する使用範囲（対象部位など）や性能を変更する場合には、一変申請または新規申請が必要となる。一変手続きでリリース可能か、新規申請が必要かは、対象となる診断支援装置の用途やリスクによって異なるので事前に審査機関に相談すること。

- (2) 事後学習の対象には、深層学習の場合は、ネットワークの結線（結合）の重み以外に、ネットワークのハイパーパラメータ（層数、特徴マップ数、畳み込みのフィルタサイズ、ユニット数等）も考えられる。ハイパーパラメータ変更はあらかじめ想定され、製品の同一性を損なわない場合もあるが、変更の程度によっては、軽微な変更ではなく支援システム自身の変更と判断される可能性があるため、当該変更の実施については、事前に医薬品医療機器総合機構と相談することを推奨する。

3.6. データについて

3.6.1. データの品質管理について

CAD のシステム開発及び性能検証の際には、妥当な性質ならびに数量の臨床画像、シミュレーションやファントム使用による画像データを使用する。これらの画像に対し、適当な臨床データ（病変の存在、位置やサイズを示す情報、診断結果等）を紐付けし、開発、検証用のデータとして使用する。CAD の開発（学習、性能確認（ハイパーパラメータ調整等）など）に用いるデータと性能検証に用いるテストデータとは厳密に区別する。両者を混在させてはならない。

主に学習により機能構築を行う CAD においては、その性能は学習に使用するデータと学習方法に依るところが大きく、アルゴリズムに相当する部分がブラックボックス化し、学習後のネットワーク構造などの解析は現時点では困難である（特に深層学習ではこの傾向は顕著となる）。このため、テストとそれに用いるデータの品質管理を厳密に行う必要がある。

CAD の開発及び性能評価に用いるデータについては、その出所と質を明示する。データの品質管理項目としては「人工知能を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標」6.（2）2）学習 の項の記載を参考に、必要な項目を確認し、記載する。

シミュレーションやファントム使用による画像データ用いる際は、その使用目的に相応するレベルで、画像が具備する性質が臨床画像と同質であることを科学的ならびに論理的に説明する必要がある。

事後学習、あるいは、常時学習による更新が技術的に可能となってきた。これらの機能を採用するシステムの場合、学習データの妥当性確認と、適切なテストデータに基づく性能確認を、オンサイトまたはクラウド等で行えるようにする必要がある。

ワーキンググループからはデータに対する要件は、以下に例示するように、意図する使い方、目的により異なるとの意見があったが結論に至っていない。

使い方（例）	テストデータ（例）	学習データ
2次読影 (Second Reader) 従来型 CAD	複数読影医の合意や病理診断により確定したデータを、ゴールド・スタンダードとして利用。	以下のようなデータが想定される。従来型 CAD の場合は教師付データを学習データとして用いる場合が多いと思われるが、性能は評価用データで担保する為、学習用データは教師付きデータに限定するものではない。 ① 複数読影医や病理診断判定から確定診断したゴールド・スタンダード ② 一人の読影医による診断結果（※1） ③ 機械的に異常可能性を検出したデータ。 ④ 人工画像 ⑤ 転移学習用自然画像 など
1次読影 (First Reader) (検診等での利用を想定。)	必ずしも確定診断済みである事は必須では無い。WG の議論では、陽性の見逃し防止に重点化する場合は、擬陽性のデータを付加した人工画像等を用いる事も想定されたとの意見もあった。利用の妥当性については別途説明が必要。	
コンカレント (動画での注意喚起等)	同上	

学習データ

学習データに対しては、必要な品質管理項目を確認し、当該学習データが、開発しようとする CAD 機器の要求事項、目的、学習方法等の技術的手段に対し妥当なものであることを示す。学習データとしては、臨床情報の信頼性の低いデータ（Weak label データ）を活用する方法、対象の臨床画像以外の、人工生成画像（シミュレーションやファントム使用による画像データ）を用いる方法、転移学習等一般画像を用いる方法などが考案されている。さらに、教師データ無しで学習を行う方法も検討研究されており、それらの CAD 用学習方法としての適否を単純に決定付けることはできない。採用する学習方法と学習データが想定する診断支援の目的に対し妥当であることを示す必要がある。

事後学習に用いられる画像については、システム機能、あるいは、運用により、学習データとしての妥当性を確保することが求められる。

ワーキンググループにおける議論としては、CAD システムの性能はテストデータにより担保されることから、学習データに関する品質管理項目の記載、妥当性の提示については緩くても良いとの意見があった。一方、学習データと学習プロセスについて、一定の正当性を示せるレベルの記載は必要との意見があった。

性能確認データ

性能確認データは、識別器のハイパーパラメータの調整に用いる。学習用データと同様の品質管

理対象であるが、テストデータ同等の信頼性、学習データに対する独立性が確保されていることが望ましい。

テストデータ

テストデータは申請時に規定する性能のエビデンス、およびその後の性能変化の判定基準となるものである。開発しようとする CAD 機器の要求事項、目的に対し妥当なテストデータセットであることを示す。

開発過程においては、原則として学習データや性能確認データとは厳密に区別して管理し、独立性を確保する。テスト結果に基づく設計結果の選択等、開発設計への反映が行われぬよう配慮する必要がある。薬事承認を前提とした場合、テストデータは治験に相当する信頼性をもつことが求められる。

シミュレーションやファントム使用による画像データをテストデータとして用いる場合は、学習データとして用いる場合より厳密に臨床画像との同等性を示さねばならない。

事後学習を採用する場合は、テストデータは性能変化が申請範囲内であることの評価用としても用いる。適切な質と量のデータを用いて性能変化の検証を行えるようにすることが特に重要である。

ワーキンググループでは、深層学習の様にブラックボックスで、かつ、入出力の関係が高度に非線形なシステムの場合、当面は治験並みの検証が適切である。ただし、条件付きで後ろ向きの試験（たとえば、過去のデータを用いるが、読影は前向きに実施する）も可とするなど、試験の信頼性が確保できる範囲内で、可能な限り速やかに認証審査が実施できるようにするための工夫は積極的に導入すべき、との意見があった。

3.6.2. データの撮像条件の記録

診断アルゴリズムの適応範囲は基本的に学習範囲に依存すると考えられるため、開発に用いた学習データと性能確認データの網羅範囲の記録が必要である。また、性能が担保される範囲はテストデータの網羅範囲に依存するため、記録するとともに明示が必要である。

適応範囲、性能の規定にかかわる項目

- 撮像パラメータ等：撮像機器の方式、機種、撮影／撮像プロトコル、画質条件、画像処理のパラメータ等
- 画質条件、画像処理のパラメータ等

また、使用時の性能に影響を与える条件や、学習データとしての利用に不適な因子に関してもリスクに応じた対応が必要である。

- 制約条件、制限事項：パラメータの組合せ等で使用上の制約となる条件等
- 人為的な使い方、設定等に依存する事項：解析対象の視野はみ出し等
- 学習に不適な性能阻害因子：ノイズ、アーチファクトなど、性能劣化を誘引する事項

内視鏡等は、撮像機器の性能、光源の特性、観察モード、画像処理のパラメータ、入力データの

規格等による性能への影響が予想される。開発する CAD システムの接続対象とする撮像機器、観察モード等を示し、目的とする CAD 性能に影響のあるパラメータ等について必要のあるものを明示する。

加えて内視鏡等では、視野における対象の捉え方、距離、大きさ、拡大観察、染色法の適用、動画に対する CAD 適用場面等、画像取得条件や検査中の機器操作による性能への影響も想定される。適切な使用場面、方法を規定する必要がある場合は明記する。

3.6.3. データの品質を評価する方法

画像特性として、画像の S/N に関連する撮像条件、空間(x, y, z)及び濃度、時間方向の分解能等、学習データの条件を満たしていることを確認する。

臨床特性として、部位、視野、対象病変（あるいは正常例）としての妥当性確認、病態や病変の描出状態（造影および非造影含む）やアーチファクトの有無を確認する。

3.6.4. 学習データ作成機能をシステムが有する場合の対応

CAD の開発や性能強化で使用するデータには、学習データや性能確認データ、製品申請や性能評価のためのテストデータ（以下テストデータ）に分けられる。テストデータを学習データや性能確認データに転用した場合はその価値を失うので注意が必要であり、新たに取得する必要がある（AI+CAD 評価指標案ではテストデータを学習のプロセスから完全に切り離して管理するための方策をとるように求めている）。ただし、当 WG 委員からは、あまり厳しくしなくとも良いのではないかという意見があった。

学習データ作成機能をシステムが有する場合とは、検査に用いられたデータを引き続き開発や性能強化に使用する事を指し、メーカーがクラウドシステム上で追加する場合とオンプレミスで追加する場合が想定される。どちらの場合にも、その検査後データを上記のどのデータとして取り扱うかを明確にする必要がある。

新たに追加するデータについては、以下の観点で品質の評価を行うことを推奨する。

- (1) データに含まれる疾患範囲が意図する性能に対して適切であること。
- (2) 収集方法が適切である事（収集プロトコルの明示）。
- (3) 当初の開発にあたって使用したデータと同じ性質の画像を用いること。たとえば、単独の医師が確定したゴールド・スタンダード、複数読影医の合議の上で得られたゴールド・スタンダード、病理診断判定から確定診断したゴールド・スタンダードなどがあるが、追加データでもその基準を変えないこと。
- (4) テストデータには不適切なバイアスが無いこと。
- (5) テストデータとしては、文書による患者同意のあるデータを使用するか入手元及び妥当性のあるデータを使用すること。次世代医療基盤法のもとに集められたデータもテストデータとして使用出来ると想定されるが、確認が必要と思われる。

(6) オンプレミスで登録する場合には、登録する画像の質や撮影条件などチェックする項目を明示し、医師が妥当性をチェックするシステムが必要であり、登録医師と症例登録者は記録される必要がある。

(7) 非典型的な画像や非常にまれな所見を呈する画像を新たに登録するかどうかは、その CAD システムの趣旨にあっているかどうかを吟味すること。

AI を利用した CAD が臨床で使用されると、実際に診断で使用された画像が AI の学習のためのデータとして利用されると予想される。この場合、CAD を開発した企業が各病院からデータを収集して使用する場合や自施設で取り込んで活用する場合が想定される。

臨床では治療経過や手術、死後の病理解剖で診断が訂正されることが有るが、匿名加工済みのデータにおける該当事例の特定は困難である。そこで、メーカーが事後学習で性能変化を行うシステムの場合は、診断の訂正の可能性が少ないデータや、データの妥当性が医師により確認済みのデータを用いることで、事後学習による性能確保を達成する事が望ましい。この場合、医師が CAD 用データベースとしてふさわしくないと判断した画像を事前に除外するか又は利用前に妥当性をチェックできるようにすべきである。一方、ユーザーが性能変化に関与可能なシステムの場合は、登録する画像の質や撮影条件などチェックする項目を明示し、医師が妥当性をチェックするシステムが必要であり、症例登録者は記録されるべきである。

ユーザーである医師がデータの妥当性をチェックする例を下記に示す。

1. 病理診断で悪性が示された画像のみを異常としたデータベースの場合、病理診断が無く、医師が悪性と判断した画像は加えることができないようにする。
2. データベースの異常症例が典型症例のみで構成されている場合は、まれな所見を示した症例は登録できないようにする。
3. 珍しい症例がティーチングファイルの代用として登録され、性能に悪影響を及ぼさないか。
4. 読影結果の正当性に裏付けのないデータが登録されようとしていないか。

各施設で収集した画像を AI の学習データとして使用する場合、事前に被験者の同意を書面で得ておく必要があるかどうか、包括同意が良いのかは審査側と協議する必要がある（詳細については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「臨床研究法」、「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（通称、次世代医療基盤法）」などを参照のこと）。

3.6.5. データの保管期限

(1) テストデータ：

少なくとも他の評価エビデンスと同等期間の保管が必要¹⁵。さらに性能変化後の再評価が

¹⁵ 文書、記録／資料の保管期間については、QMS 省令、GLP 省令、GCP 省令、認証基準告示（平成 17 年厚生労働省告示第 112 号）等、の医療機器に要求される法令のうち、対象の法令に従って保管する事。

必要になる事を想定すると、少なくとも評価対象の当該バージョンが市場で利用されている期間の間は保管すること。

(2) 事後学習用の学習および性能確認データ：

A) メーカーが性能を変化させるための事後学習を行う場合：どのような素性のデータで学習を行ったかという記録は必ず残す事が必要。但し、性能はテストデータで担保されるので、下記の理由により、学習および性能確認データ全てを学習時の状態で維持する事は必須では無い。

① ビッグデータの利用等を想定すると学習および性能確認データを学習時の状況で長期保管することは非現実的。

② 医療機関や海外で学習済みのコンポーネント等を利用する場合を想定すると、医療機関や海外で学習したデータの提供を受け、長期保管することは難しい。

B) 医療機関が追加学習を行う場合：学習用データについては、医療機関側の責任で必要に応じて保管すること（学習データが残っていない場合は、メーカー側での解析が出来ない）。学習に関する履歴の記録をログとして残す等の対応が検討課題となる。

初期出荷時の学習データについては、今回の人工知能の定義を考えると性能変化の為のデータでは無く、初期の性能を実現する為の材料と考えられる。この性能は初回申請時のテストデータによって担保される。

3.6.6. データの収集と流通について

個人情報の保護に関する法律（施行 H29 年、改正施行、以下：個人情報保護法）は、その組織が、民間や私立大学の場合に適用され、独立行政機関の場合は、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律が、国立の研究機関の場合には、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律が、また、公立の研究機関の場合には、個人情報保護条例が適用されるため留意すること。なお、適用される法律は異なるが、基本的には同等である。

個人情報保護法において、診療情報は要配慮個人情報とされ、取り扱いに注意することが求められているとともに、その情報の診療以外への取り扱いに対し、オプトアウトで扱うことはできず、患者の同意を得て扱うことが必要となる。医療機関における学術研究の場合は、個人情報保護法の 76 条の適用除外条項により、個人の同意を得なくても診療情報を研究に用いることができるが、製品開発等の場合には同条は適用されないことに注意する。

このため、製品開発等のための画像情報等を収集するためには、医療機関において匿名化の処理を行い、個人情報に該当しない情報として提供を受け用いるか、患者から利用に関する同意を得た要配慮個人情報として提供を受ける必要がある。提供を受けた企業等では、個人情報に該当しない場合であっても情報の適切な管理体制の下で用いる必要がある。なお、同意が後から撤回された場合、適切に匿名化されていれば当該患者のデータを遡って削除する必要はない。

なお、承認申請に用いる評価に用いる診療情報については、研究と開発のみではなく、承認申請

に用いることを含めた患者同意を得ておく必要があることに留意すること。学術研究に用いる情報であっても、製品開発に使用する可能性もある場合においては、あらかじめ、研究のほか、匿名化した情報として製品開発や承認申請等にも用いることの患者の同意を得ておくことが望ましい。治験に相当する試験が必要な場合は、試験の為のデータ収集はGCP省令に従うこと。

深層学習において、学習済みモデルは、学習の結果得られたニューラルネットの重み係数とネットワーク構造であるが、重み係数は統計処理した結果であるので個人情報には該当しない。ネットワーク構造も同様に処理のアウトプットであり、患者情報は含まないのでこちらも個人情報には該当しない。また、研究時点で、患者の同意が学術研究目的のみであった場合も、学術研究の結果として実現された成果物であるコンポーネントに患者データ（画像）が含まれない場合はコンポーネントの製品利用自体は可能である。学術研究の成果は個人情報には該当しないものであり、特段の配慮等は不要であるが、学術研究のために用いた要配慮個人情報は、他への流用はできないことに留意すべきである。このため、前項に述べたように、医療機関において匿名化された情報（個人情報に該当しないもの）として提供する必要がある。

なお、医療ビッグデータの利活用の重要性が認識されるなか、企業など第三者が診療情報を入手する手続きが厳格になったこと、医療機関が匿名加工を行うことが現実的でないこと、診療情報の匿名加工はその情報の性質によって様々な形態が考えられその判断には高度な専門性を要すると考えられることなどから、認定匿名加工業者による匿名加工等を導入した次世代医療基盤法が制定され、平成30年5月には施行の予定である。

製品における留意点

1) 動作環境について

- ア) 医療機関内にて処理をする場合、要配慮個人情報が外部へ持ち出すことがないため、特段の対応は不要である。
- イ) 医療機関外で処理を行う場合は、要配慮個人情報が外部へ送付されるため注意が必要である。医療行為の一環として、処理を委託しているものとしての扱うことが可能であるが、処理を行う施設（外部のクラウド等）においては、医療機関の監督下で適切に管理できる体制が必要となる。なお、処理施設が国外となる場合については、個人情報保護法にて認定された国に該当しない場合は（現時点で認定された国はないが）、その個別施設ごとに適切に情報が保護されていることを確認することが必要となるため注意すること。この場合は、処理を外部（他の国）で行う旨の患者同意を得ることを検討することが望ましい。

2) データの保管等

処理した画像を用いて、学習のため利用する場合について、性能確認等のために、その情報を保管する場合については注意が必要である。扱いが当該医療機関内に限定される場合は良いが、医療機関外となる場合においては、開発に用いる情報と同様に、医療機関に

において匿名化された情報とするか、患者の同意を得る必要がある。

参考資料

- IEC 82304-1:2016, Health software -- Part 1: General requirements for product safety
- JIS C 6950-1:2012 「情報技術機器—安全性—第 1 部：一般要求事項」
- JIS T 0601-1:2014 「医用電気機器—第 1 部：基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項」
- JIS T 2304:2012 「医療機器ソフトウェア—ソフトウェアライフサイクルプロセス」
- JIS Q 13485:2005 「医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項」
- JIS T 14971:2012 「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」
- IEC 62304, Medical device software - Software life cycle processes (医療機器ソフトウェア —ソフトウェアライフサイクルプロセス)
- IEC/TR80002-1 (Medical device software - Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software; 医療機器ソフトウェア—第 1 部：医療機器ソフトウェアへの ISO14971 の適用の手引き)
- GVP 省令：「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後の安全管理の基準に関する省令」(平成 16 年 9 月 22 日厚生労働省令第 135 号)
- コンピュータ診断支援装置に関する評価指標 (平成 23 年 12 月 7 日薬食機発 1207 第 1 号別添 3)
- 画像診断ワークステーションのウイルス対策ソフトに関するガイドライン (技術資料 No.JESRA TR-0035-2010 制定 2010 年 6 月 25 日)

APPENDIX: 用語について

AI 技術に関してはいくつかの似た用語が用いられている。本報告書では以下の意味で用いられている。

- 事後学習：臨床で使用を開始した後、追加データにより学習させること。
- オンサイト学習：医師等が医療機関で得られたデータにより学習させること。

よって、下記のようなケースが想定される。

- 1) 事後学習かつオンサイト学習
- 2) 事後学習ではないが、オンサイト学習
- 3) 事後学習だがオンサイト学習ではない

事後学習における「性能変化」は下記のように分けられる。

- A) 施設ごとに別々の性能変化が可能なもの、
- B) 施設ごとに別々の性能変化をしないもの (すなわち、全体で共通の性能変化をするもの)。

事後学習における「性能変化」には下記のタイプが含まれる

- ① その性能変化について都度一部変更申請を行い承認されたもの（段階的変化）
- ② それ以外（逐次変化）

また、本ガイドラインでは以下の用語も登場する。

- オンプレミス型：従来のな（AI 技術を用いない）CAD の多くが該当する。
- クラウド型：画像データをクラウド上に置くプロセスが加わる。

V-1-8 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)

1. 序文

1.1. 開発ガイドラインの目的と位置づけ

我が国の医療機器市場は年間 2.8 兆円とされるが、治療機器については大幅な輸入超過であるのみならず、新たなアイデアが製品として実現しにくいと言われてきた。ホウ素中性子捕捉療法(BNCT; Boron Neutron Capture Therapy)は日本発の治療機器として期待が高いものであり、2017 年 2 月には厚生労働省の「先駆け審査指定制度」に基づく医療機器 3 品目の一つに選定されている¹。この開発ガイドライン(手引き)は、BNCT 用治療装置の開発に際して参考とするためのものである。その適用範囲は、BNCT 用治療装置とその関連品目、設備・施設の中でも、特に加速器型中性子発生源を用いるものの設計から製造、運用までに際して製造業者が検討すべき事項を扱う。ただし、医療機器製造販売承認申請のための具体的な評価項目、方法について定める際は「加速器型中性子発生源を用いたホウ素中性子捕捉療法用治療装置に関する評価指標」(仮題)を参考にすることを勧める。また、独立行政法人医薬医療機器総合機構(PMDA)の対面助言等を通じてその妥当性を確認することが推奨される。

この開発ガイドライン(手引き)で想定する読者は、BNCT 用治療装置の製品化に従事する企業、大学等の技術者および研究者、意思決定を行う規制当局関係者、臨床研究を行う研究者と関係者、倫理審査委員会の委員と関係者、臨床ガイドライン等を制定する関連学会の関係者を想定した。放射線治療と放射線治療機器・設備、放射線医学と放射線物理学、放射線障害の防止に関する技術と諸法令、国際標準に関する知識を有していることを前提としているので、この開発ガイドライン(手引き)はこれらに関する基礎知識の解説は省略している。

1.2. BNCT 開発ガイドライン骨子案の策定方針

本 BNCT 開発 WG では、有効性、安全性、品質を担保しつつ、機器開発の効率的かつ迅速な遂行を支援するため、別途並行して策定される評価指標に対応し、開発者の立場から見た評価指標の捉え方と検証の具体例を示すガイドライン作成を目指した。「2.1 BNCT の国内外関連動向」に示すように、前提とする加速器ベースの BNCT は、異なる標的材と加速器の組み合わせからなるシステムが提案されている。「2.2 評価指標(案)の捉え方と試験方法」では、これらに共通する特徴を抽出し、既存の放射線治療との差分から生じる開発上および薬事上の論点に関し、H29 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 BNCT 審査 WG と、H29 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 BNCT 開発 WG

¹厚生労働省 平成 29 年 2 月 28 日付プレスリリース、「先駆け審査指定制度」に基づき、医療機器(3 品目)、体外診断用医薬品(1 品目)及び再生医療等製品(3 品目)を指定。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000153128.html>

の双方で議題に挙げられた中から、特に議論された 8 項目を選択し、評価指標（案）との対応付けを行った（表 1. 1）。

表 1. 1 BNCT 開発 WG の論点と評価指標（案）の対応

No.	BNCT 開発 WG の論点	対応する評価指標（案）
1	治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲	(3) 臨床試験（治験）に関する事項 2) 中性子線の照射精度
2	設計の異なる装置の中性子特性に対する規定	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 （荷電粒子線、中性子ビームの安定性と再現性等）
3	中性子発生の間接的モニタリング	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ③ 標的材の健全性
4	ビーム口外からの被ばくの許容範囲	(2)非臨床試験に関する事項 1) 装置の安全性に関する評価 ⑤ビーム口外からの漏洩放射線による被曝に対する安全性
5	治療計画システム	(2)非臨床試験に関する事項 2) 装置の性能に関する評価 ⑧ 中性子ビーム及び生体内の線量効果を評価する際に用いる計算解析手法
6	細胞実験による生物学的効果の確認方法	(2)非臨床試験に関する事項 3) 生物学的効果
7	動物試験計画と達成基準	(2)非臨床試験に関する事項 4) 動物試験
8	BNCT 臨床試験プロトコル	(3) 臨床試験（治験）に関する事項 1) 治療プロトコル

開発 WG の議論では、これらをさらに具体化した質問を設定し、それに委員専門家が回答する形式をとった。この作業を通して、試験・評価方法に対して徐々に専門家のコンセンサスを形成したいという期待もあった。また、合わせて根拠となる物理学および生物学的試験方法、参照すべき規格、学術文献を紹介した。

BNCT の専門家ではない研究者や技術者が、BNCT 装置開発に興味を持ち、この分野に参入しようとする場合、評価指標を満たすために具体的に何をすればよいのか迷う場面もあ

ると想定される。そのような状況で、本開発ガイドライン（手引き）を読むことで、求められている評価技術の背景と、開発の方向性が掴めれば幸いである。

最後に、新規参入を促進し、BNCT 開発を今後より発展させるために、今後 5~10 年のうちに開発が望まれる技術テーマを提示した。

2. 検討事項

2.1. BNCT の国内外関連動向

(1) ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)

悪性脳腫瘍や頭頸部がんなどの難治性がんや再発がんなど、未だに治療法が確立できていないがんに対する治療法として、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) が注目されている。BNCT は、がん細胞に集積したホウ素 10 と中性子との核反応によって放出される 2 つの粒子： α 線とリチウム原子核によってがん細胞を選択的に破壊する放射線治療である。

治療に中性子を用いる BNCT は、これまで研究用原子炉を利用して臨床研究が実施されてきた。国内では、京都大学原子炉実験所の KUR をはじめ、日本原子力研究開発機構の JRR-3、JRR-2、JRR-4、武蔵工業大学（現・東京都市大学）の MuITR などに BNCT 用照射設備が整備され、悪性脳腫瘍や頭頸部癌、悪性黒色腫などに対して多くの臨床研究が実施されてきた[1]-[4]。特に 1990 年代には熱外中性子ビームを発生できる照射設備が KUR と JRR-4 に整備され、さらに BPA の病巣部への集積を PET で事前診断できるようになるなどの技術的確認があった。これにより悪性脳腫瘍に対しては非開頭照射が可能となり、さらに頭頸部がんや体幹部のがんへの適用拡大が行われ、BNCT は飛躍的に進歩した。しかし原子炉ベースの治療では、治療装置である原子炉を薬事登録することができないため、臨床研究から進展することができず、医療として確立することができなかった。さらに 2011 年の東日本大震災により JRR-4 は廃炉となってしまった。2018 年初頭現在、原子炉ベースの BNCT 施設は、国内では KUR のみとなった。

(2) 加速器ベース BNCT

前節で述べた通り BNCT は、原子炉を用いた臨床研究で高い治療効果を実証されているにもかかわらず、原子炉ベースの治療では、医療として確立、普及することができなかった。この状況に対して、近年の加速器技術の進展により、病院にも併設可能な小型の加速器を使って BNCT に要求される大強度中性子を発生させることが可能となり、この加速器中性子源を用いて治療を行う“加速器ベース BNCT”が現実的となってきた。この加速器ベース BNCT が実現となれば、①病院内に治療装置を設置して BNCT を院内で実施することが可能となる。また、②治療装置を医療機器として薬事承認申請することができ、BNCT を臨床研究の段階から先進医療化の段階にステップアップすることが可能となる。これにより難治性がん、再発がんに対する有力な治療法の 1 つとして確立することが期待されている。さらには、

③日本の BNCT 研究は、世界をけん引していることから、このがん治療技術、装置は国外にも輸出することができ（アウトバウンド）、日本の医療産業の再建に貢献するものである。また、1回照射で治療が完結する利点を活かし、④国外のがん患者を日本の BNCT 施設に導いて治療を行うインバウンドも拡大できると期待されている。

(3) 国内外の加速器ベース BNCT 治療装置の開発動向

現在、国内外で新しい BNCT 用中性子源の開発研究が行われている。主な方式は、粒子線加速器を用いて平均電流：数mA～数十mA の荷電粒子（主に陽子）を数 MeV～30MeV 程度まで加速し、これをベリリウムなどの標的材に照射して 2 次的に中性子線を発生する方式である。BNCT 用加速器中性子源の標的材としては、ベリリウム、リチウム、及び、タンタルが想定される。ここで融点が比較的低いリチウム（約 180℃）を用いる場合は、固体リチウムではなく液体リチウムを用いる方式も研究されている。

BNCT 用に提案されている加速器の形式としては大別するとサイクロトロン方式と直線型加速器があり、さらに直線型加速器は、リニアック（RFQ 単独、もしくは、RFQ と DTL を組み合わせたもの）と静電型加速器が用いられている。静電型加速器は加速できるエネルギーが数 MeV である一方で、大電流（平均電流：数十mA）を加速できるため、主に標的材にリチウムを用いて“2.5MeV 前後×大電流×リチウム”の方式の装置に採用されている。サイクロトロン方式は、小型で容易に大エネルギー（～数十 MeV）まで加速できる一方で、加速できる平均電流値が 2 mA 程度までであることから、標的材にベリリウムを用い、“高エネルギー×小電流×ベリリウム”の方式で中性子線を発生する装置に用いられている。リニアック方式は、リチウムもしくはベリリウムの両方に採用されており、大電流化が可能であるが、高エネルギー化する場合は、加速管が大きくなってしまふ。これらの方式に加えて、標的材に照射する粒子として陽子ではなく重陽子（d）を加速してベリリウムに照射して中性子線を発生させる方式も研究されている。さらに中性子線を発生させる方式として（d,d）反応、（d,t）反応の核融合反応を用いる方式も検討されている。表 2. 1 は、2018 年 3 月時点の国内外で研究開発されている加速器ベース BNCT 装置（核融合反応は除く）を示す。

表 2. 1 国内外で研究開発されている加速器ベース BNCT 治療装置（2018 年 3 月現在）

施設	加速器型式	標的材	荷電粒子、発生中性子エネルギー（MeV）	目標電流値（mA）	中性子発生時現状電流値（mA）	製造メーカー	状況
京都大学原子炉実験所	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	住友重機	臨床試験
南東北 BNCT 研究センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	住友重機	臨床試験
筑波大学	線形加速器	Be	P: 8, N: < 6	5	<2	加速管は MHIMS	物理測定
国立がん研究センター	線形加速器	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	12	CICS	物理測定

関西 BNCT 医療センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	NA	住友重機	建設中
江戸川病院 BNCT センター	線形加速器	固体 Li	P: 2.5, N: < 1	20	NA	CICS	建設中
名古屋大学	静電加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	NA	八神製作所	開発中
大阪大学	—	液体 Li	—	—	—	—	計画中
京都府立医科大学	—	—	—	—	—	—	計画中
沖縄科学技術大学院大学	線形加速器	Be	—	—	—	—	計画中
岡山大学	静電加速器	固体 Li	P: 2.8, N: < 1	15	NA	—	計画中
Budker Institute (ロシア)	静電加速器	固体 Li	P:2.0, N: < 1	10	2	—	開発中
Neutron Therapeutics Inc. (米国)	静電加速器	固体 Li	P:2.6, N: < 1	30	20	NTI	開発中
Birmingham Univ. (英国)	静電加速器	固体 Li	P:2.8, N: < 1	20	1-2	加速器は IBA	開発中
SARAF (イスラエル)	線形加速器	液体 Li	P<4, N: < 1	20 (?)	1-2	—	開発中
CNEA (アルゼンチン)	静電加速器	Be xP,xd	P: 1.4, N: < 6	30	<1	—	開発中
Legnaro INFN (イタリア)	線形加速器	Be	P<4, N: < 2	30	NA	—	開発中

製造メーカー略称： 住友重機：住友重機械工業、MHIMS：三菱重エメカトロニクス、
NTI： Neutron Therapeutics Inc.

(4) 評価指標の対象範囲

(3)の加速器ベース BNCT 装置の開発動向を踏まえて、評価指標の対象範囲は表 2. 2 に示す範囲とする。

表 2. 2 本活動で審査対象とする BNCT 用中性子源の範囲

中性子源	加速器ベース中性子源を対象とする。原子炉は対象としない。
加速する粒子	主に陽子を用いる。ただし陽子だけでなく重陽子を用いる研究も実施されており、これも範疇に入ると考える。また、核融合反応も対象に入れておくべきと考える。したがって、加速器で加速する粒子の記載は、“荷電粒子”と記載することとする。
標的材	ベリリウム、リチウム（固体、及び、液体）、タンタル、重水素（D）、三重水素（T）
ホウ素薬剤	組み合わせるホウ素薬剤は、将来、新しい薬剤が開発されることも想定し、BPA だけには限定しない。ホウ素以外の元素（ガドリニウムなど）を組み合わせた化合物は対象としない。
周辺装置	評価の対象範囲は中性子発生装置のみとする。治療計画システムや中性子線モニターなど、周辺装置は本検討の対象外とする。

(5) 現状の加速器ベース BNCT の限界と制限

BNCT は中性子線とホウ素薬剤を用いることから、治療の手技・手法、手順等が通常の放射線治療とは大きく異なる部分がある。これに起因して BNCT には、通常の放射線治療では“当たり前”となっていることが、原理的もしくは技術的に対応できないことが多数ある。以下に現状の BNCT の限界と制限を示す。

- 1) 中性子場を乱さずに正確、かつ、リアルタイムで中性子線を計測できる技術は、論文等での報告はされているが、安定的に供給できる体制には至っておらず、また、医療用機器として使用できるモニターは整備できていない。特に治療用に発生させる熱外中性子（IAEA-TECDOC-1223 参照）を高精度に計測評価できる技術は確立できていない。
- 2) 混入する γ 線中性子線と弁別して安定的にリアルタイムで計測評価することは困難である。
- 3) 照射中の標的材の状態をリアルタイムで的確にモニターする技術は開発途上であるが、標的材の冷却水の温度モニター、荷電粒子ビーム輸送系の真空度モニターなど（いずれもリアルタイム計測が可能）を用いて代替的、間接的な標的材健全性モニタリングは可能である。ただし万が一照射中に標的材が破損等の大幅な状態変化が起きたとしても、装置の構造上、標的材の下流側には中性子エネルギーを減速するためのモデレータなどが配置されるため、荷電粒子が患者に直接照射されることはない。また、標的材の状態が変化した場合、入射する荷電粒子の電荷量に対して標的材から発生する中性子線の強度は減少傾向になると考えられる。したがって標的材の異常時に患者に対して過照射になることはなく、安全側に働くものと想定される。ただし、減速材の破損、標的材破損に対しての安全対策プロトコル整備、QA/QC での装置健全性等の確認が前提である。
- 4) 治療中に患者に照射される中性子フラックスをリアルタイムで計測評価する技術は開発途上である。
- 5) ビーム口外からの漏洩放射線、及び、残留 γ 線をリアルタイムで計測評価することは困難である。また、これら副次的放射線による医療従事者等の被ばく線量は放射線障害防止法で規定されているが、患者被ばく線量の制限に関する明確な指標はない。
- 6) 照射時間が長いため、照射開始時の線量設定条件が照射中に変化する恐れがある。また、照射中の患者の位置変動、呼吸性移動を精度よくモニターすることは困難である。もし照射中の条件変化をモニター出来ても、これに起因する線量変化に対応し、リアルタイムに照射条件を補正する技術は確立できていない。
- 7) 照射中のホウ素濃度変化を治療照射中に計測評価することは困難である。
- 8) 薬事承認された BNCT 用の治療計画システムは未だ存在しない。
- 9) 将来的には、照射中の中性子量、患者位置変化、ホウ素濃度変化等を逐次計測し、その結果に基づいて患者に付与される線量の再評価を実施して、照射制御（時間）できる技術の確立が求められる。

2.2. 評価指標（案）の捉え方と試験方法

(Q1) 治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲

【対応する評価指標】

<p>(3) 臨床試験（治験）に関する事項</p> <p>2) 中性子線の照射精度</p> <p>① 照射精度の評価</p> <p>② 照射中性子フルエンスの検証</p>

<p>Q1.1</p>	<p>中性子付与線量変動幅は、計画線量の何%程度か？その変動は治療の許容範囲内か？</p>	<p>1) 一般的な放射線治療では、治療計画時の計画線量に対して照射で病巣及び周辺の正常組織に付与された線量で±5%が許容範囲と考えられている。一方、BNCTの中性子付与線量変動幅は、中性子源からのビームフラックス変動、腫瘍内のホウ素蓄積による線量変動、生物学的効果比によって変化する。変動幅の許容範囲は、治療目的によって臨床的に判断されており、妥当性評価は未だ研究段階である。</p> <p>2) 一方、原子炉中性子源の熱外中性子束測定に関しては測定精度が±5%程度の変動幅で測定が行われており、この精度は経験的に許容できる範囲と考えられる。</p>
<p>Q1.2</p>	<p>中性子付与線量変動を抑制するための対策として、どのような方法が考えられるか？</p>	<p>1) 中性子照射に起因する変動要因と抑制方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非臨床試験および治療前のQAにて、加速器運転条件、標的の劣化消耗等による中性子束の変動を把握する（個々の機器設計、施設内設置条件、運転等によって変わるため）。 ・ 治療計画と患者セッティング時のずれを高精度に補正する。 ・ 照射中、患者体位変化を抑制するため、固定マスク等を使用する。 ・ 無理な照射体位を避けて、適切な照射方向を選定する。 ・ 将来的には、中性子強度増強による照射時間短縮

		<p>を図る。</p> <p>2) ホウ素濃度に起因する変動要因と抑制方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ホウ素を照射中持続的に投与することで、血中ホウ素濃度および腫瘍内ホウ素濃度をほぼ一定に保つ。ただし、腫瘍内のホウ素蓄積は、対象臓器、生理状態、個人差により変わり得る。 ・ 照射前および照射中の投与量を変える減速投与を行うなどの方法で、約 1 時間の照射時間内でホウ素濃度を一定に維持する。 ・ 細胞内のホウ素濃度分布に起因する生物学的効果比（CBE : Compound Biological Effectiveness）は各施設で共通の値を使用することが望ましいが、最終的には臨床的判断に委ねられる。現在、各施設で臨床データを蓄積中である。
<p>Q1.3</p>	<p>現時点で投与された線量を評価する必要があるか？</p>	<p>1) 他の放射線治療でも事後評価は求められていないため、BNCTでも事後評価を要求することはない。しかし、他の放射線治療成績との比較において腫瘍への投与線量は重要となるため、事後評価を行うことは望ましい。評価方法としては、放射化箔設置による患部表面の線量（熱中性子、γ線）測定や、治療用ポートとは別に測定用ポートを設置する方法が考えられる。</p>

(Q2) 設計の異なる装置の中性子特性に対する規定

【対応する評価指標】

(2)非臨床試験に関する事項	
2) 装置の性能に関する評価	
①	加速器で発生・加速する荷電粒子線のエネルギー及び電流値の安定性、再現性
②	荷電粒子線の電荷量モニターの動作安定性
④	ビーム口から放出される中性子ビームの特性の安定性、再現性
⑤	中性子ビームに混入する γ 線の特性の安定性、再現性

<p>Q2.1</p>	<p>標的材に入射する荷電粒子特性の再現性、安定性を示す指標は何か？その値は？</p>	<p>1) 加速器から標的に入射する荷電粒子特性の再現性は、ビームエネルギー (MeV)、ビーム電流 (mA)、ビームサイズ (プロファイル) で評価される。加速器運転条件と荷電粒子特性の関係は、通常装置仕様として把握されており、再現性は一般的に高い。</p> <p>2) 荷電粒子エネルギーは、輸送路のマグネットの磁場強度の安定性、幾何学的条件によって変動し得る。ビームエネルギーと電流は、ビーム輸送系の励磁電流、スリット電流計等で監視することができる。発生するビーム電流 (荷電粒子数) の安定性は高く、現状、大きな変動要因にはなりにくい。</p> <p>3) 再現性、安定性の許容範囲は、エネルギー幅、線量分布、線量設定に対する変動幅に依存する。安定性を示す指標としては、治療照射中のビーム特性の他、加速器の安定稼働実績を示す方法等が考えられる。</p> <p>例： 1日、1か月の連続稼働時間、日数等</p>
<p>Q2.2</p>	<p>同じ特性の荷電粒子が入射した時、中性子強度、スペクトルの再現性はどの程度か？</p>	<p>1) 装置設計 (入射荷電粒子特性、標的材等) ごとに、得られる中性子特性 (スペクトル、強度、高エネルギー中性子混入率、γ線混入率、方向成分) は異なる。そのため、再現性、安定性については、個別の装置ごとに評価する必要がある。</p>

		<p>2) 標的材から発生する中性子特性は、標的材の状態が同じであれば、荷電粒子の入射条件で一意に決まり、再現性は高い。標的材が同じ状態の時の中性子変動（ストラグリング）についても、情報は少ないものの一般に再現性は高いと考えられる。</p> <p>3) 標的材の状態（標的材厚さ、減速体厚さ、材質、組成等）で中性子特性が変わるため、標的材の状態を監視できる、直接または間接的なモニタリング方法が必要である。間接的なモニタリング方法としては、加速器荷電粒子ビームパワー、標的材の冷却水温度などの監視が考えられる。</p>
<p>Q2.3</p>	<p>治療に求められる中性子出力、スペクトル、混入γ線率を規定することは可能か？</p>	<p>1) 治療で求められる中性子特性は、投与線量を決定する治療計画に依存し、かつ投与線量は個人ごとの照射条件やホウ素濃度分布で変わるため、一律に規定することは難しい。仮に中性子スペクトル分布、混入γ線率を定義しても、それを実現することは現実的に困難である。</p> <p>2) しかし、標準的な治療プロトコルを想定した場合の中性子出力、スペクトル、混入γ線率は開発時の参考になりうる。IAEA-TECDOC1223（2001年5月）には、中性子出力、スペクトル、混入γ線率の参考値が記載されているが、これ以外にも治療可能なビーム特性を持つ装置は多く存在する。</p> <p>3) 治療用中性子特性に規定値を設けなくても、中性子特性の監視と評価は必要である。入射荷電粒子特性と中性子出力の関係を把握したうえでの荷電粒子常時モニタリング値、装置運転実績評価値等を提示する方法が考えられる。</p> <p>例： 電流値およびエネルギーの1日の経時変化 荷電粒子電流値：○mA±▽mA 荷電粒子エネルギー：○MeV±▽MeV</p>

		<p>(1日8時間稼働平均値)</p> <p>4) 装置から発生する中性子の物理的特性を規定するのではなく、非臨床試験において水ファントム内の深部線量分布（ホウ素、中性子、γ線）を測定し、装置特性として記載する方法も考えられる。または、皮膚（表面）線量、Advantage Depth¹、Advantage Depth Dose Rate²等で規定する方法も考えられる。</p> <p>5) 中性子ビーム特性は、入射荷電粒子特性、減速材反射材設計、ターゲット寿命、ターゲット冷却条件、ターゲット照射位置周り遮蔽設計等の装置設計および仕様によって異なる。混入γ線は、標的材、冷却水、減速材反射材、遮蔽体により発生する一次、二次以上のγ線を考慮したモンテカルロ計算（PHITS, MCNP, GEANT4等）で評価することができる。</p>
--	--	--

◀Column 1▶ BNCTに関する国際規格文書

IAEA-TECDOC-1223 Current status of neutron capture therapy (May 2001)

2001年発行のIAEA文書で、おそらくBNCTに関する唯一の国際規格関連文書である。当時の開発状況に照らして、望ましいビーム特性が提示されている。上記にあるように、これを満たすことが必須とされてはいないが、開発初期の参考となる。以下、その一部を抜粋した。

1. DESIRED NEUTRON BEAM PARAMETERS

1.1.	General beam properties 一般的なビーム特性	epithermal beams best, while for target volumes near the surface, thermal beams will suffice. 熱外中性子が最適, 表層には熱中性子
1.2.	Epithermal beam intensity	a desirable minimum beam intensity would be

¹ Advantage Depth : 正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ

² Advantage Depth Dose Rate : 正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さでの線量率

	熱外中性子強度	10 ⁹ epithermal neutrons cm ⁻² s ⁻¹ 10 ⁹ n/cm ² /s が望ましい
1.3.1.	The fast neutron component 高速中性子混入率	A target number should be 2x10 ⁻¹³ Gy cm ² per epithermal neutron 目標値は熱外中性子束あたり, 2x10 ⁻¹³ Gy
1.3.2.	The gamma ray component ガンマ線混入率	a target number for this should be 2x10 ⁻¹³ Gy cm ² per epithermal neutron. 目標値は熱外中性子束あたり, 2x10 ⁻¹³ Gy
1.3.3.	The ratio between the thermal flux and the epithermal flux 熱中性子混入率	A target number for the ratio of thermal flux to epithermal flux should be 0.05. 熱中性子束／熱外中性子束 は 0.05
1.3.4.	The ratio between the total neutron current and the total neutron flux 前方方向成分の中性子束／全中性子束	A target number for this ratio should be greater than 0.7. 前方方向成分の中性子束／全中性子束 0.7
1.4.	Beam size ビーム径	Circular apertures of 12 to 14 cm diameter are being used in the present clinical trials. 現状の臨床では直径 12-14cm の円形

+

(Q3) 中性子発生の間接的モニタリング

【対応する評価指標】

(2)非臨床試験に関する事項
2) 装置の性能に関する評価
③ 標的材の健全性（冷却システム、温度モニタリング等）
(ア) 標的材に照射するビームを能動的に広げている場合は、異常時に局所的に照射することへの安全対策が講じてあること。
(イ) ブリスタリングへの対策が講じてあること。
(ウ) 標的材の冷却が停止、あるいは冷却水が漏えい（真空側も含む）した場合を考慮した安全対策が講じてあること。

Q3.1	標的材が原因の異常停止は起こったことがあるか？あるとすれば、その頻度は？	1) 標的材損傷の頻度は、装置設計、使用条件、動作環境等によって異なる。 2) 標的材の損傷が原因で、医療システムの異常停止につながった報告例は未だないものの、標的材自体または冷却設備等の付属設備が要因となる標的材損傷が起こり得ることを想定した対策（監視装置、非常停止設備等）が望ましい。 3) 非臨床試験における標的材寿命の把握、中性子強度評価、照射前の標的健全性チェックなどは必須である。
Q3.2	中性子強度を直接監視できない場合、代わりに何を監視すればよいか？	1) 治療ビーム発生中の中性子強度をリアルタイムで直接測定できる監視技術が最も望ましいが、現状、その技術は十分確立していない。 2) 中性子発生源の間接的な監視方法として、標的材冷却水温度測定、ビーム輸送系の真空度測定、ビーム電流測定、標的材温度測定、患者から発生する即発γ線量測定等が考えられる。 3) 治療室内に設置された中性子線量計、γ線スペクトル計でも、中性子強度の大まかな変化は検知できるが、患者の照射体位設定や動きによって観測

		<p>される中性子線量が大きく変動することを承知しておく必要がある。</p>
Q3.3	<p>間接的に監視するパラメータと中性子出力は相関しているか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 間接的な監視パラメータとなる標的材冷却水温度、標的材温度、およびビーム輸送系の真空度変化等と中性子出力との相関に関する公表データは、現状ほとんどない。したがって、中性子出力を間接的に監視する場合は、非臨床試験において監視パラメータと中性子出力の相関を確認することが望ましい。 2) 標的材が健全という前提のもとで、ビーム電流と中性子出力は高い相関が予想される。また、患者が大きく動かなければ、即発γ線量と中性子出力の間には良い相関がある。ただし、即発γ線等のスペクトル測定は蓄積時間の分だけ、イベントとのタイムラグが出ることを認識すべきである。
Q3.4	<p>標的材の異常発生から中性子出力に影響がでるまでに時間差はあるか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 標的材に異常が発生した場合は、速やかに患者の安全確保の措置を取る必要があるため、標的材の異常発生から監視パラメータによる検知までの時間差を見積もっておくことが望ましい。 2) 治療中の急激な中性子出力の変化と、経年劣化消耗による緩徐な変化を区別して考える。後者では、作業員の被ばくを考慮して、廃棄、保管の手順を定めが必要である。また、標的材の一部破損や緩徐な劣化は、荷電粒子ビーム電流からは推定できないことを認識しておく。 3) 仮に標的材損傷が起きると、短時間で冷却水温度が上昇する。通常、標的材異常から中性子出力に影響が現れるまでの時間は、治療時間より十分短いため、インターロックやアラームの設置が求められる。

		4) 通常、標的材損傷時は中性子出力が低下するため、過少照射となる場合がほとんどであるが、物理化学的な損傷のリスクに対する対策は必要である。
--	--	--

(Q4) ビーム口外からの被ばくの許容範囲

【対応する評価指標】

<p>(2)非臨床試験に関する事項</p> <p>1) 装置の安全性に関する評価</p> <p>⑤ ビーム口外からの漏洩放射線による被曝に対する安全性</p> <p>大強度の中性子線を発生させて治療に用いることから、ビーム口外の装置、壁面からも放射線（中性子線、γ線及び残留γ線）が漏出する可能性があるため、可能な範囲でJIS T0601-2-64を参照の上、以下の事項等に留意すること。</p> <p>(ア) 漏出する放射線の特性（線質、線量率、γ線混入率等）を把握すること。残留γ線については10年程度の運用履歴を仮定すること。</p> <p>(イ) 治療部位以外の被曝による患者への不利益が、治療による利益に比較して十分小さいこと。</p>

<p>Q4.1</p>	<p>ビーム口外からの漏えい中性子線量、残留γ線線量をどのように考慮すべきか？</p>	<p>1) 中性子に指向性がないためコリメートすることが難しく、ビーム口外からも中性子および残留γ線が漏出する。この漏えい線量は、治療線量よりかなり低いものの、被ばく要因として考慮する必要がある。</p> <p>2) 漏えい線量は、臓器の位置、照射方向、装置、建屋の構造などによって変化し、装置毎に異なるため、装置毎の評価が必要となる。治療部位以外の臓器、組織での確定的影響は、治療計画時に常に検討されるため、この検討に必要な漏洩線量に関する情報は、医療機関に提供されるべきである。</p>
<p>Q4.2</p>	<p>全身被ばくも考慮に入れて治療計画をたてる必要があるか？</p>	<p>1) 治療計画策定時に、全身被ばく線量を評価することは他の放射線治療でも実施されていない。BNCTではビーム口外の一部の漏洩線も標的の線量に寄与すると考えることもできる。しかし、患者ごとに全身被ばく線量評価を実施することは、治療計画装置の計算負荷が過大になるなどの理由から、現状困難である。</p>

		2) コミッショニングや臨床試験時等において、モンテカルロ計算やファントム実験等で漏洩線量の事前評価を行うことは必須である。
Q4.3	設備からの残留放射線も考慮に入れて治療計画をたてる必要性はあるか？	1) BNCT では、施設設備の放射化も起きるため、残留放射線があることの認識は必要であるが、必ずしも治療計画で考慮する必要はないと考えられる。照射後の空間線量評価は、むしろ医療従事者の被ばく評価として必要となる。
Q4.4	治療ビーム以外の被ばくを低減する方法はあるか？	1) 散乱線の低減： 治療線以外の被ばくは、照射室サイズを十分大きくとることや、治療室の工夫によって低減できる可能性がある。 2) 漏洩線の低減： ビーム口から外部に放出される放射線の低減については、研究段階ではあるが、患者セッティング後に照射部位とビーム口との隙間に埋められるような遮蔽材の開発も行われつつある。ただし、付加した遮蔽材の治療線量に及ぼす影響の評価は必要となる。一方、ビーム口外の装置壁面から漏出する放射線の低減については、装置がより大出力化し、発生する中性子強度を高くできれば装置の遮蔽をより厚くすることが可能となるため、ビーム口外からの漏洩放射線は低減できる可能性がある。 3) 不要な直接線の低減： 前述の漏洩線の低減と同様に、将来的に装置がより大出力化できて標的材から発生する中性子強度をより増加できれば、現状よりも大型のモデレータ、遮蔽体、及び、厚めの γ 線フィルターを組み合わせることが可能となり、治療ビームに混入する高エネルギー中性子や γ 線の混入率を低減することは可能である。
Q4.5	粒子線治療装置相当の漏洩線量低下は望ましいが必須でないという	1) 電荷をもたない中性子は減速材通過時に散乱するため、ビーム口外の漏洩線量を粒子線治療装置のレベルに低減することは困難である。非臨床試験

	理解でよいか？	<p>の段階で、ファントム試験やモンテカルロ計算で線量評価を行うことは必須と考えられるが、漏洩線量を JIS T0601-2-64 で求められるような粒子線装置のレベルに低下させることは必須ではないと考えられる。</p> <p>2) 実測や計算による線量評価のエビデンスを提示できない場合は、漏洩ビームの治療への寄与を示すなど医学的根拠を示すことが必要となる。</p>
--	---------	--

≪Column 2≫ 粒子線治療装置の照射野外の副次的放射線に対する要求

日本工業規格 JIS T0601-2-64 : 2016 (IEC 60601-2-64 : 2014)

医用電気機器-第 2-64 部：粒子線治療装置の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項

Medical electrical equipment-Part 2-64:Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment

一般的名称「粒子線治療装置」(中性子線も含む)の適合規格の一つに JIS T0601-2-64 : 2016 がある。BNCT と他の放射線治療では特性が異なるため、BNCT でこの規定に適合することはできないが、他の放射線治療では引用されている規格として参照し、治療部位以外の被曝による患者への不利益が、治療による利益に比較して十分小さいことを説明すべきである。

201.10.2.101.4.3	放射線照射野の投影の外側の副次的放射線	150 mm < L < 500 mm I.C.の 5/1000 以下
		500 mm < L < 2000 mm I.C.の 1/1000 以下
201.10.2.101.4.4	放射線照射野の投影の外側の中性子副次的放射線	150 mm < L < 2000 mm I.C.の 8/10000 以下

I.C. = Iso-Center

(Q5) 治療計画について

【対応する評価指標】

(2)非臨床試験に関する事項
2) 装置の性能に関する評価
⑧ 中性子ビーム及び生体内の線量効果を評価する際に用いる計算解析手法 中性子線に関連する線量評価、生体内の線量分布評価をモンテカルロ法等による計算解析を用いる場合は、その計算手法（計算コード、輸送計算に用いる核データ、線量換算係数等）を示すこと。

Q5.1	線量計算はどのように行われるか？	1) モンテカルロ計算では、水ファントム内の熱中性子束分布、 γ 線量分布の実測値を規格化ファクターとして中性子線、 γ 線源を形成した後、実測したファントム中の熱中性子束、熱外中性子束、高速中性子束、ガンマ線線量率と比較して計算結果を検証する。なお、計算結果は使用する核データ、計算アルゴリズム等に依存するため、計算結果に影響を与えるライブラリの種類や計算条件を明記する。 計算に基づいて治療の線量評価に用いる等価線量を求める方法は、まず、モンテカルロ計算によって中性子束、及び、光子束を算出する。この算出した中性子束に各元素の KERMA 係数をエネルギー毎にかけて吸収線量を求める。BNCT の場合は、治療効果を与えるホウ素 ^{10}B と、生体を構成する元素のうち大きな線量となる窒素と水素に関して吸収線量を評価する。 γ 線量は、光子束に光子の線量換算係数をエネルギー毎に掛け合わせて求める。なおモンテカルロ計算では、それぞれの KERMA 係数は、計算コード内に組み込まれているため、中性子束、光子束の計算と同時に吸収線量も算出される。なお、 ^{10}B と中性子との反応に起因する“ホウ素線量”を算出する際には、一般的に ^{10}B 濃度：1ppm 当たりのホウ素線量を算出する。 算出した各吸収線量に対応する RBE (Relative Biological Effect) および CBE (Compound
------	------------------	--

		<p>Biological Effectiveness)、を掛け合わせる。さらにホウ素の等価線量を評価するためには、各組織、及び、腫瘍に集積するホウ素濃度を掛け合わせて求める。RBE 値は、特に高速中性子領域で装置ごとに異なるため、各装置において生物実験等で評価する。また、熱中性子、ガンマ線は統一した RBE 値を使用することが望ましい。CBE 値は、同じ化合物（例：BPA）であれば、統一した CBE を使うことが望ましい。これらの換算係数は使用する施設間で標準化されることが望ましい。</p>
<p>Q5.2</p>	<p>線量計算に使われる入力データは何か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) モンテカルロ計算による治療計画では、入力データとして、標的材での中性子生成反応核データ、装置・施設のジオメトリデータ、中性子および γ 線の線源データが入力される。計算コードは PHITS、MCNPX、GEANT4 等のモンテカルロ計算コード、検証済みの核データライブラリが使用される。 2) ジオメトリデータと線源データは、非臨床試験で装置や施設ごとに作成される。中性子と γ 線源データは、荷電粒子と標的材の中性子生成反応、減速材透過後の中性子および γ 線スペクトルと角度分布をもとに作成される。 3) 治療に BPA 薬剤を用いる場合、正常部位に対しては一定値のホウ素濃度（例：25ppm）を入力し、腫瘍部位に対しては、事前の ^{18}F-BPA-PET 検査（可能な場合）で求めた T/N 比を掛けて算出する。治療当日は、照射前後の患者血中ホウ素濃度の平均値で事後評価を行う。なお、H30 年 4 月現在、^{18}F-BPA-PET 検査は医薬品医療機器等法未承認の臨床研究であるため、H30 年 4 月 1 日施行の臨床研究法を遵守することが必須である。一方、PET 検査ができない場合は、臨床的判

		断に基づいて T/N 比、もしくは、腫瘍部位のホウ素濃度を決定する。
Q5.3	線量計算の再現性に影響を与える要因は何か？	1) 中性子、ガンマ線量は、適切に設定されたジオメトリデータのもと、検証ずみの核データ、中性子線源、 γ 線源が構築されていれば、再現性の高い線量計算が可能である。ただし、RBE、CBE の選択によって、計算結果は変わりうる。ホウ素線量は、血中ホウ素濃度、腫瘍内ホウ素濃度、T/N 比等が患者の状態および腫瘍臓器ごとに異なるので、治療計画時の投与線量と同じにならない場合があり得る。
Q5.4	腫瘍内と正常組織のホウ素線量はどのように求められるか？	1) 治療計画時は、血中、及び、正常組織、皮膚、腫瘍などの各部位に集積するホウ素の濃度を仮定して線量計算を行う。日本では一般的に血中濃度：25ppm を設定して評価を行っている。血中濃度に対する各組織の濃度比は、これまでの原子炉での臨床研究などに用いられている値、文献値などを用いることが多い。腫瘍内のホウ素濃度の絶対値測定は、現状では困難である。したがって腫瘍部位の濃度比は、 ^{18}F -BPA-PET 検査を実施できている場合は、その検査時のデータを活用する。 ^{18}F -BPA-PET 検査を実施できていない場合は、臨床的判断に基づいて腫瘍／血中比を設定する。 実際の治療時のホウ素濃度は、照射直前の血液サンプル中のホウ素濃度を ICP または PGA（即発 γ 線分析法）などで求め、治療計画時の仮定値：25ppm と置き換えて各部位の線量を評価する。
Q5.5	治療中の体位変動による投与線量の過不足を、計算に取り入れることは可能か？	1) 現状、照射中の体位変動を正確に測定する技術がなく、モンテカルロ計算も数十分かかるので、治療中の線量補正は困難である。そのため、非臨床試験時に線量変動幅の検討を実施すべきで

		<p>ある。また、事前に取り得る体位を考慮にいれて計算結果を切り替えて積算する方法も考えられる。今後、治療中の体位変動をモニターするデバイスが開発されれば、事後評価は可能になると考えられる。</p>
--	--	---

(Q6) 細胞実験による生物学的効果の確認方法

【対応する評価指標】

(2)非臨床試験に関する事項

3) 生物学的効果

BNCT の試験としては、BNCT 用ホウ素薬剤等の曝露後に中性子線を照射することによる生物学的効果が発揮されることを確認すること。この試験系については、in vitro における殺細胞効果試験、in vivo における腫瘍増殖抑制作用試験が文献等により報告されているため、これら報告例を参考にして構築すること。なお、中性子のみの照射による生物学的効果（有害事象）も評価すること。

Q6.1	原子炉 BNCT の in vitro 試験結果を加速器 BNCT に外挿できるか？	<p>1) 原子炉 BNCT と加速器 BNCT では、中性子特性、γ 線混入率等が異なるので、生物学的効果を外挿することは困難である。しかし、同一の物理線量で比較し、細胞増殖抑制試験等で非劣性を示すなどの基礎的検討は可能と考えられる。</p> <p>2) 薬事申請等ヒトに対する効果検証が求められる場合においては、ビーム特性の違いが治療にどのような影響を与えるか推定することが困難であるため、異なる装置のデータを他に外挿することはできない。</p>
Q6.2	BNCT 特有の in vitro 試験方法や評価項目はあるか？	<p>1) BNCT も放射線治療のモダリティの一つであるため、BNCT 特有のエンドポイントというものはなく、一般の放射線治療と同じエンドポイントを設定できる。また、同一のエンドポイントを使用することで、他の治療との生物学的効果を比較することも可能である。例として、BNCT で実施される in vitro 試験には、以下のようなものがある。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 線量依存的な BNCT 抗腫瘍効果の検証試験・ 細胞内ホウ素集積試験（細胞内ホウ素濃度 25ppm 相当）・ 細胞内ホウ素製剤局在評価・ 細胞の BPA 感受性試験（LAT-1 発現量測定）・ ホウ素製剤投与法の検証試験・ ホウ素製剤の細胞毒性試験・ 照射野外線量（漏洩線量）の検出試験

		<p>(=細胞小核発現率(遺伝毒性試験の1つ))</p> <p>2) 2018年現在、国内の複数の加速器 BNCT 施設については治験が進行中である。病院併設型の施設では生物実験環境も最小限となるため、学術研究を目的とした生物基礎実験の機会は限られている。また、細胞実験、動物実験設備ともに管理区域内に設置され、生物を含めた放射化物と計測機器の持ち出しは、放射線障害防止法(新:放射性同位元素等規制法)の規制をうけるため、実験を行う際には、施設担当者と事前の打ち合わせが必要であることに留意すべきである。</p>
Q6.3	BNCTの抗腫瘍効果は、in vitro 実験でどのように示されるか?	<p>1) コロニー形成法による細胞生存率(細胞生存率が10%に低下する線量比較)、Initial response としての染色体異常の出現頻度、γ線との細胞生存率比較などが考えられる。</p>
Q6.4	加速器 BNCT の公表された in vitro 実験の論文はあるか?	<p>1) 国内で臨床目的の加速器 BNCT 施設は稼働しているが、基礎試験可能な施設は限られているため、公表された学術論文は少ない[8]-[10]。海外に関しては、装置構成は本邦のものと異なるが、ロシア、中国、イタリアで、研究ベースで加速器 BNCT の生物基礎実験が行われている。</p> <p>2) すでに原子炉 BNCT をベースとした論文が多数報告されている。装置や線質が異なるため直接の比較はできないが、基礎的な生物学的効果や実験手法に関しては、報告済みの原子炉 BNCT の論文を参照できる。 [11]-[14]。</p>

「Column 3」 原子炉 BNCT と加速器 BNCT の生物学的影響について

(京都大学原子炉実験所 増永慎一郎教授)

Q 中性子特性の違いが細胞実験や動物実験に与える影響は?

中性子スペクトル:

熱、熱外、高速の各中性子線、ガンマ線の RBE 値が異なるので、各放射線の混

合比率によって生物効果(=殺細胞効果)は変化する。

ガンマ線混入率：

同じく、ガンマ線の混入率が変化すると、熱、熱外、高速の各中性子線の比率も変化するので、上記と同じ理由で、殺細胞効果が変化し、細胞生存率、抗腫瘍効果も変化する。

線量率：

低 LET 放射線であるガンマ線は線量率低下に従い、殺細胞効果は低下する。高 LET 放射線の熱、熱外、高速の各中性子線の外部からの照射による殺細胞効果は、線量率依存は小さいとされるが、 ^{10}B 原子と熱中性子の捕捉反応によって生じる α 線とリチウム原子核による殺細胞効果は、熱中性子線の線量率低下に従い、殺細胞効果は低下することが報告されている[15]。ただし、この原因に関しては未だ不明だが、やはり、治療標的腫瘍内における ^{10}B 原子の不均一分布がその一因と考えられる。

Q 原子炉 BNCT データを、加速器 BNCT に外挿できるだろうか？

放射線の供給装置がどのようなものであっても、基本的には、生物反応は同じように起こり得る。放射線供給装置からの放射線ビームの構成成分の比率によって生物効果が変化し得る。

仮に、構成する各放射線成分の生物効果を別々に個々に評価が可能であるならば、外挿は可能となるだろう。しかしながら、これまでに報告された原子炉 BNCT データでも、構成する各放射線成分の生物効果を別々に個々に評価した報告は極めて少ない[16]-[18]。原子炉から発生した放射線ビームを照射した際の全体の効果のみを見たデータだけでは、加速器 BNCT データに外挿することは基本的には不可能である。

^{10}B 原子の CBE factor の意味を明確に意識した際に初めて、原子炉から発生した放射線ビームを構成する各放射線成分の生物効果を別々に個々に評価する必要性がでてくるので、少なくとも CBE factor を明確に取り扱った報告でない限り、加速器 BNCT データへの外挿は不可能であろう。

(Q7) 動物試験計画と達成基準

【対応する評価指標】

<p>(2)非臨床試験に関する事項</p> <p>4) 動物試験</p> <p>動物試験は、下記の事項に留意して適切な評価を行う。</p> <p>① 試験動物</p> <p>(ア) 動物の種類とヒトへの外挿可能性（解剖学的、生理学的特徴、放射線への感受性等）</p> <p>(イ) 動物への手技と臨床における手技との比較考察及びヒトへの外挿可能性</p> <p>② 試験プロトコル</p> <p>(ア) 評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者</p> <p>(イ) 計測データ（生理学的、機械的及び電気的データ、放射線強度等）</p> <p>(ウ) 例数の設定</p> <p>③ 評価にあたって考慮すべき点</p> <p>(ア) 処置の達成状況（処置領域の肉眼病理観察や組織病理評価等）</p> <p>(イ) 治療状況（治療目標の達成度）</p> <p>(ウ) 生体に対する有害事象の程度及び頻度</p> <p>(エ) 動物試験で確認する項目に関わる機器不具合</p> <p>(オ) 動物試験で得られる結果とシミュレーションとの差異</p>	
---	--

Q7.1	原子炉 BNCT の in vivo 試験結果を加速器 BNCT に外挿できるか？	1) 原子炉由来の中性子特性（中性子スペクトル、ガンマ線混入比率等）は、加速器 BNCT のものと異なるため、仮にホウ素濃度分布が同じであったとしても、生物学的効果の定量的な外挿はできない（Column 3 参照）。しかし、原子炉 BNCT で蓄積された in vivo 試験結果は、定性的な生物学的効果の推定やエンドポイント設定において有益であることは間違いない。
Q7.2	BNCT 特有の in vivo 試験方法や評価項目はあるか？	1) BNCT は中性子および γ 線の体外照射と、ホウ素薬剤からのアルファ線やリチウム原子核の体内照射を併用する放射線治療であるため、そのエンドポイントは他の放射線治療と同様に設定される。また、試験方法も他の放射線治療と同様の手法が採用される。ただし、ホウ素薬剤の体内分布や腫瘍臓器の取り込みと中性子照射が密接に関連して試験

		<p>結果に影響を与えるため、実験条件の設定や試験結果の解析においては、薬剤の動態と放射線特性双方からの検討が必要となる。</p> <p>2) 非臨床の動物実験では、ホウ素薬剤の体内分布、腫瘍臓器内のホウ素濃度等を測定できるので、臨床において重要となる血中ホウ素濃度と腫瘍臓器および正常組織内のホウ素蓄積量の違いを検証できるメリットがある。しかし、2018年現在、加速器BNCT装置は普及段階にあり、動物実験が実施できる施設はかなり限られる。また、照射野が限定されているため、1回に実験できる動物数が限られることなどに留意すべきである。</p>
Q7.3	BNCT の抗腫瘍効果は、in vivo 実験でどのように示されるか？	<p>1) 抗腫瘍効果を容易に確認できる例として、皮下移植モデルでの経時的な腫瘍サイズ測定が行われている。また、必要に応じ TCD50 アッセイ¹が行われる。照射後 2 週間または 1 か月等の観察で、腫瘍径が有意に抑制できれば、抗腫瘍効果ありと判定する。なお、in vitro, in vivo 試験ともに急性期の応答を見るものであって、晩期の影響は予測できない。</p>
Q7.4	中型動物実験は必要か？げっ歯類の試験結果をヒトへ外挿可能か？	<p>1) 代謝、解剖、薬物動態がよりヒトに近い中型動物での正常組織反応を見る試験を実施することは望ましいが、臨床用施設の制約、管理区域内での動物飼育、体位保持の困難さなどの問題から、実施には入念な準備が必要となる。そのため、原子炉 BNCT の臨床実績を勘案したうえで、げっ歯類の試験結果からヒトへの有効性、安全性を推定することも行われている。また、抗腫瘍効果の判定に関しては、</p>

¹ TCD50 assay

同一サイズの腫瘍に異なる線量を照射し、局所制御や再発を調べる。腫瘍サイズの増大を見るより適切な方法であるが、動物数が多くなり、長期間の観察が必要となるため、コストも増える。TCD50 は、腫瘍体積が 50%以下となるとき線の量。

		腫瘍内の生物学的な不均一性を考慮にいたした分析が必要である。
Q7.5	加速器 BNCT の公表された in vivo 実験の論文はあるか？	1) 基礎試験可能な加速器 BNCT 施設は限られているため、国内外ともに公表された学術論文は少ない。一方、原子炉 BNCT を使った動物実験に関する論文は多数報告されている [11][13][19]。

(Q8) BNCT 臨床試験プロトコルについて

【対応する評価指標】

<p>(3) 臨床試験（治験）に関する事項</p> <p>1) 治療プロトコル</p> <p>② エンドポイントの設定</p> <p>非臨床試験で検証されたホウ素薬剤の腫瘍内分布の結果を踏まえて、適応疾患・部位に応じた適切なエンドポイント（生存率、腫瘍縮小率、緩和効果等）を設定すること。</p> <p>また、非臨床試験で検証された正常組織におけるホウ素薬剤の微視的分布、血管内外の分布比等の結果を踏まえて、正常組織に対する有害事象の評価項目を適切に設定すること。</p> <p>③ ホウ素薬剤の投与方法、照射タイミング、照射中性子フルエンスの決定根拠</p> <p>非臨床試験における腫瘍及び正常組織のホウ素薬剤の微視的分布、細胞内外及び血管内外の分布比等による殺細胞効果、正常組織に対する有害事象のデータを踏まえて、ホウ素薬剤の投与方法、照射タイミング、並びに照射中性子フルエンスを決定すること。なお、それらの設定根拠についても説明すること。</p> <p>④ 設定した中性子フルエンスの根拠</p> <p>患者に照射する中性子フルエンスは、ホウ素薬剤、対象疾患、照射部位によって異なることが予想されるため、非臨床試験結果や従来の放射線治療の知見に基づき、設定根拠を科学的に説明すること。</p>
--

<p>Q8.1</p>	<p>処方する線量をどのように決定するか？正常組織への影響をどう考慮するか？</p>	<p>1) BNCT 以外の放射線治療では、処方する線量は腫瘍線量で規定されるが、BNCT では正常組織に対する耐容線量によって処方する線量の上限が規定される。したがって、放射線治療の中でも、Radiosurgery (1 回照射)と同様の注意が必要となる。</p> <p>2) BNCT の線量は、外部照射による非ホウ素線量（窒素、水素、γ 線量）と、ホウ素濃度分布に依存するホウ素線量からなる。しかし、腫瘍内のホウ素濃度を正確に測定する方法は確立されていないため、治療前後の血中ホウ素濃度と、^{18}F-BPA-PET 診断で得られた T/N 比から腫瘍内ホウ素濃度を推定し、腫瘍線量を求める方法がとられている。ただし、腫瘍内ホウ素分布の不均一性までを考慮した測定ではないので、腫瘍内ホウ素濃度を厳密に予測するものではない点に注意が必要である。</p>
--------------------	---	---

		<p>3) 現状、BNCT の対象患者は、他に有効な治療手段がない患者で、正常組織に対する急性期の有害事象がないことが前提であるが、治療技術の発展により、適用範囲が拡大する可能性がある。また、臨床経験から、投与できるホウ素濃度に上限がある。ホウ素投与量は、標準的には 500mg/kg だが、過去には 900mg/kg の症例もある。</p>																													
<p>Q8.2</p>	<p>使用する CBE 値および RBE 値のコンセンサスはあるか？</p>	<p>1) 治療計画や事後評価で用いられている CBE 値と RBE 値は、臓器、薬剤ごとに論文等で報告されているが、すべての施設で共通の値が使用されているわけではない。現場の医師の判断により、患者や症例に応じて適切と判断された値が使用されている。</p> <p>2) RBE 値（特に高速中性子）については、装置ごとに異なるので、それぞれの装置で生物実験等により評価したものをを用いるべきである。一方、熱中性子やガンマ線については装置の違いは少ないので、ほぼ同じ RBE 値を用いることができる。なお、CBE 値については、同じ化合物であれば、装置に関係なく同じ CBE を使うべきである。しかし、投与線量の決定で重要となる CBE 値については、これまで使用されてきた動物実験由来の値に代わる、ヒトでの最適な CBE 値の探索が現在も続けられている[26]</p> <p>3) 現在、臨床的に使用されている RBE 値と CBE 値の例を、出典とともに以下の表に示す。</p> <p>RBE 値[28]</p> <table border="1" data-bbox="563 1509 1329 1709"> <thead> <tr> <th></th> <th>組織</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>水素線量</td> <td>2.5~3.0</td> </tr> <tr> <td>窒素線量</td> <td>2.5~3.0</td> </tr> <tr> <td>ガンマ線量</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>CBE 値[25]</p> <table border="1" data-bbox="563 1756 1351 1951"> <thead> <tr> <th></th> <th>脳</th> <th>皮膚</th> <th>粘膜</th> <th>肺</th> <th>肝臓</th> <th>腫瘍細胞</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA</td> <td>1.35[20]</td> <td>2.5[22]</td> <td>4.9[24]</td> <td>2.3[26]</td> <td>4.25[27]</td> <td>3.8[28]</td> </tr> <tr> <td>BSH</td> <td>0.37[21]</td> <td>0.8[23]</td> <td>0.3[25]</td> <td>—</td> <td>0.94[27]</td> <td>2.5[28]</td> </tr> </tbody> </table>		組織	水素線量	2.5~3.0	窒素線量	2.5~3.0	ガンマ線量	1.0		脳	皮膚	粘膜	肺	肝臓	腫瘍細胞	BPA	1.35[20]	2.5[22]	4.9[24]	2.3[26]	4.25[27]	3.8[28]	BSH	0.37[21]	0.8[23]	0.3[25]	—	0.94[27]	2.5[28]
	組織																														
水素線量	2.5~3.0																														
窒素線量	2.5~3.0																														
ガンマ線量	1.0																														
	脳	皮膚	粘膜	肺	肝臓	腫瘍細胞																									
BPA	1.35[20]	2.5[22]	4.9[24]	2.3[26]	4.25[27]	3.8[28]																									
BSH	0.37[21]	0.8[23]	0.3[25]	—	0.94[27]	2.5[28]																									

<p>Q8.3</p>	<p>治療中の体位変化で付与線量はどれくらい変動するか？</p>	<p>1) 治療に寄与する熱および熱外中性子成分は、空気中での減衰が無視できないため、患部をできるだけビーム口に近接させる必要がある。そのため、基本的には体位変化が起きないセッティングを考慮すべきだが、約1時間の治療中に変化しうる。最近の報告では[31]、頭頸部病変の仰臥位に対する疑似治療体位での変位量は、最大 51.2 mm、最小 5.7 mm、変位量が 10 mm以上となる体表面上の点が 17 点であった。治療中の変位量と変位時間が測定できれば、照射された線量の変動量も推定できると予想される。これをもとに、患者セットアップ前後の変位を事前に予測し補正するモデルの構築も試みられている。</p>
<p>Q8.4</p>	<p>治療効果をどのように判定しているか？</p>	<p>1) 治療効果の判定は、他の放射線治療と同様、対象疾患ごとに医師の判断によって適切に判定される。評価項目としては、長期生存率を含め、2年、3年、5年生存率等をカプランマイヤー法で求めるなどの方法がある。</p> <p>2) 最近の事例では、再発悪性神経膠腫症例に対し、ベバシズマブを併用し、放射線脳壊死の発生予防または遅延の可能性を検討した[28]。この事例では、主要評価項目として有害事象の発生、放射線脳壊死の発生、全生存期間（OS）、副次評価項目として、無増悪生存期間を設定した。また、再発頭頸部癌、頭頸部粘膜悪性黒色腫に BNCT を施行し、奏効率、5年以内の再発率にて評価した臨床研究例もある[33]。</p>
<p>Q8.5</p>	<p>BNCT 特有の留意すべき有害事象があるとすれば何か？</p>	<p>1) BNCT では、正常組織の耐用線量を上限としているが、1回線量が高いため、正常組織の浮腫は起こりうる。また、この他、BNCT 特有ではなく、放射線治療一般にみられる有害事象は起こりうる。過去の報告では、対象症例にもよるが、BNCT 施行後に見られた有害事象[34]は、以下の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 放射線照射に関連する有害事象：皮膚反応（発赤（Grade I）、浮腫）、脱毛、一過性眼窩腫脹による複視（Grade II）、痙攣後の脳腫脹（Grade IV） ・ 薬剤に関連する有害事象：重篤なものではなく、軽度発熱、血管収縮、掻痒、BSH 点滴による血管痛、BPA

		<p>投与量が多い場合に乏尿、腎障害など。</p> <p>なお、有害事象出現後は適宜加療するとともに、治療後、定期的に採決を行い、肝機能、腎機能チェック、正常能に対する安全性評価として、1-2 か月ごとに神経学的評価が行われた。</p>
--	--	--

《Column 4》 BNCT 診療の流れ

(京都大学原子炉実験所 櫻井良憲准教授)

BNCT 治療は、ホウ素薬剤を腫瘍に集積させ、外部から中性子ビームを照射して標的とする腫瘍の局所的な線量を高める新しい放射線治療である。BNCT 治療は 2018 年 3 月現在、本邦の薬事法上、承認されていない。そのため、これまでいくつかの施設で行われてきた BNCT 治療は臨床研究として行われており、保険医療と異なる申請や審査が必要となる[35]。

1. 治療計画の事前審査

病院の臨床研究倫理委員会にて BNCT 実施計画書の承認を取得後、臨床研究を申請して医療部会で事前審査をうける。

・ 選択基準

年齢、生活上の自立度、病理組織学的判断、初発か再発か、腫瘍の局在、腫瘍の大きさや深さ、期待できる生命予後、全身状態の評価など

・ 除外基準

全身合併症の評価、腫瘍の大きさ・深さの規定、腎機能評価など

・ 事前評価における照射条件決定

線量評価システムで腫瘍部、腫瘍辺縁部、正常組織、皮膚・粘膜線量などの事前評価を行い、目標線量¹と規定線量²を設定する。

・ ホウ素化合物の種類と使用量、投与方法

ホウ素化合物の投与量、投与方法、投与後の血中ホウ素濃度の測定方法、測定間隔、測定時期を決める。CT や MRI で GTV と CTV を定義し、これらの最低線量を設定する。安全性評価として皮膚や重要臓器などの正常組織に対する最大線量を定める。

2. 該当症例の個別審査

選択基準、除外基準を満たし、かつ、線量評価から目標線量と規定線量の基準を満たした場合、BNCT 治療の適応ありと判断し、症例審査申請を行う。また、患者に対し

¹目標線量： 腫瘍本体ならびに腫瘍辺縁部に対しての線量

²規定線量： 皮膚・粘膜などの正常組織に対しての線量

て臨床試験参加の同意を得る。その後、医療部会に BNCT 治療申請を行い、承認された後に BNCT 治療が可能となる。

3. 医療照射の流れ

術後の CT/MRI 画像を使い、BNCT 専用線量評価システムで事前評価し、腫瘍中心部、辺縁部、皮膚・粘膜などの正常組織の線量を計算する。

- 1) 正常部位で通常 25ppm を設定し、経験的に体位推定し、線量計画シミュレーションを行う。¹⁸F-BPA-PET (H30 年 4 月現在、未承認) が可能な場合は、T/N 比を乗じて腫瘍部位のホウ素濃度を推定する。
- 2) 治療当日は、照射開始後 10 分後の患部表面に入射する熱外中性子束を測定する。また、照射直前に採取した血中ホウ素濃度を即発ガンマ線分析または ICP-AES によって測定し、シミュレーション結果を再規格化して、照射時間を決定する。照射全時間中にも、放射化箔を患部に留置して、全照射時間中の熱外中性子束を測定する。
- 3) 照射時間は GTV または CTV の最低目標線量から算出する。ただし、この照射時間で正常脳組織・皮膚・粘膜・重要臓器に対する線量が、規定線量以下でなければならない。
- 4) 通常、BSH は 100 mg/kg、BPA は 250–500 mg/kg を末梢静脈から投与する。BSH は照射開始 10-12 時間前、BPA は照射開始直前に点滴投与を開始する。
- 5) 照射中は照射室外に設置されたモニターを観察し、血圧、心電図、患部と照射孔の位置に変化が無いを観察する。規定していた照射時間終了後、速やかに患者を照射室から退出させる。
- 6) 照射当日の照射前後に採血した患者の血中ホウ素濃度測定値を用いて事後評価を行う。

4. 治療後のフォロー

安全性確認のため、定期的に採血を行い、肝機能、腎機能などのチェックを行う。照射部位の皮膚反応として、発赤、腫脹などの急性期障害が出ていないか確認する。脳腫瘍の場合は、1-2 か月ごとに、神経学的評価および MRI による治療効果検証と正常脳の安全性評価を行う。

なお、平成 30 年 4 月 1 日の臨床研究法¹施行によって、現在の臨床研究プロトコルも大きく変わる可能性がある点に留意すべきである。

¹ 臨床研究法：平成 29 年 4 月 14 日公布、平成 30 年 4 月 1 日より施行。臨床研究法は、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資

2.3. 望まれる技術開発

現在の加速器 BNCT 治療をさらに効果的、効率的に実施するために、今後 5~10 年にわたって開発されることが期待されている技術を、開発 WG 委員会の議論から抜粋して取りまとめたものを、以下の表に示す。

No.	技術項目	内容
1	ホウ素濃度モニター	照射中のホウ素濃度を逐次計測できる技術が望まれている。これには、血中ホウ素濃度を質量分析計で測定する方法と、476keV の即発 γ 線を使う方法がある。加速器 BNCT では ICP-AES、ICP-MS 等が用いられている。一方、PGA 法や PG-SPECT 法などの即発 γ 線計測は主として原子炉 BNCT で用いられており、発生源（腫瘍）から 1~2m 離れた場所で 476keV のみの γ 線を検出する。そのため機器として超高感度（エネルギー分解能、空間分解能ともに）の γ 線検出器（半導体またはシンチレータ）が必要となる。また耐放射線性、高中性子線（ $\sim 10^9$ [n/cm ² /s]）環境での動作保証、511keV ガンマ線とエネルギー弁別能が求められる。
2	患者照射用中性子モニター	現状、荷電粒子の電流値から、中性子フラックスを推定している。中性子束を直接測定する中性子モニター（特に熱外中性子を高精度に測定できるモニター）の開発が求められる。中性子場を乱さず、極端に劣化せず、ガンマ線が弁別可能、高い中性子フラックス（ $\sim 10^9$ [n/cm ² /s]）への対応

金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めている。そのため、これまで臨床研究を実施してきた研究機関、医療施設及び研究者においても、施行後は、厚生労働省が整備するデータベース（JRCT:Japan Registry of Clinical Trials）への登録や疾病等報告、治験と同等の実施基準順守、実施計画届け出の義務化と認定委員会での審査、製薬企業の資金提供公表義務付けなどにおいて、必要に応じた見直しが求められる。

		が求められる。
3	患者姿勢・位置モニター	患者の位置合わせに従来の X 線透視などを持ち る場合、耐放射線性、高中性子線環境での動作保 証が求められるので、照射室内での実際の照射位 置への位置合わせに通常の X 線治療や粒子線治 療モニターが使えない。照射中の患者の位置変 動、姿勢変化をモニタリングする技術の開発が望 まれる。呼吸性移動が問題となる体幹部など新規 適応部位では、呼吸性移動に応じた線量評価、照 射制御が必要となる。
4	モンテカルロ計算の高速化	中性子輸送計算に時間を要する。現状、100CPU 並 列計算で 20 分程度が実現している。今後、他の 放射線治療の計画システムと同程度(数分以内)を 目指す。
5	装置発生中性子モニター	体系内、体系近くで周辺状況が一定な場所に中 性子検出器を設置する。実績のある ^3He を PE&PB 付きの容器に入れることも可能と考えられる。
6	輸送計算用核データ開発	より正確なシミュレーションのためには、中性子 断面積ライブラリの開発、 γ 線生成断面積の高精 度化が望ましい。
7	遮蔽材	患者セッティング後に照射口とのすき間に埋め られるような遮蔽材の開発が望まれる。
8	体位変動測定技術	照射中の体位変動を正確に計測する技術の確立 が必要。
9	体位変動を取り入れた線量計画	治療中の体位変動の監視・取得システム開発、シ ミュレーション計算コードの高速化、処理デー タ量の大容量化等が望ましい。
10	治療計画装置	全身被ばく線量評価が可能な装置

11	患者位置合わせ、患者位置モニター技術	大線量でも安定して動作可能な、より高精度な患者位置合わせ装置、照射中の患者位置変動をモニターし、照射制御にフィードバックする装置、呼吸性移動モニター技術の開発
12	投与された線量の評価手法開発	投与された線量の評価手法の研究開発が望まれる。
13	共通ファントムによる線量評価の標準化	各施設で共通の線量評価ファントムを使用することで、線質や線量の標準的な測定プロトコルが確立し、装置間での比較も可能となる。このようなファントムを学会等が管理し、貸し出すことで、治療技術の均質化が図られる。

3. WG 検討過程

3.1. 第1回開発WG委員会 概要

- (1) 開催日時： 平成29年9月25日(月) 14:00 ~ 16:10
(2) 開催場所： オフィス東京 2階 L2会議室
(東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋ビル)

出席者（敬称略）

委員：大竹淑恵、片岡昌治、鬼柳善明、熊田博明、鈴木実、佐藤岳実、田中憲一、
田中浩基、中井啓、中村浩之、林崎規託、平田寛、藤井亮、米内俊佑

日本医療研究開発機構：浅沼直樹、田光公康

経産省：中島教順

医薬品食品衛生研究所：植松美幸、薮島由二、野村祐介

医薬品医療機器総合機構：今川邦樹

開発WG事務局：三澤雅樹、鎮西清行

(3) 配布資料

議事次第

- 資料1 【座席表】H29-第1回 BNCT
資料2 委員名簿
資料3 医療機器開発ガイドラインについて
資料4 加速器ベース BNCT 用治療装置の薬事承認に求められる非臨床試験
資料5 BNCT 学会のガイドライン(診療指針)策定活動状況について
資料6 審査WG評価指標案
資料7 BNCT 開発WG目標および活動計画
資料8 基本要件適合性対応状況（加速器システムとの比較）
資料9 H29 BNCT 開発ガイドライン骨子（案）

参考資料1 陽子線治療システム審査報告書

参考資料2 粒子線治療装置（炭素イオン／陽子タイプ）添付文書

参考資料3 加速器システム承認基準の制定について

参考資料4 IEC_SC62C publications generated on 2017-09-22

参考資料5 コンピュータ診断支援装置に関する評価指標

参考資料6 コンピュータ診断支援装置の性能評価開発ガイドライン 2015

参考資料7 IAEA-TECDOC-1223 BNCT part 1

(4) 議事録

- ・事務局挨拶・座長挨拶・委員紹介後、配布資料を確認。
- ・事務局より審査WGと開発WGの違いについて説明。
- ・事務局より開発WG方針と進め方の説明が行われた。

- ・ ガイドラインでは医療機器開発を効率的かつ迅速に進めることを支援するために、工学的な試験方法、その試験の根拠となる規格基準を明示する。
- ・ ガイドライン策定のための調査や、既存の粒子線治療装置との差分、BNCT という放射線治療を見たときの違い、それが医療機器としてどのように認められるべきかについて議論をしていく。
- ・ 厚労省作成の評価指標の案について、具体的にどう試験して示していくか等、平成 29 年度を目標として、開発ガイドラインの骨子案をまとめる。
- ・ 筑波大 熊田委員より求められるべき BNCT 非臨床試験について説明があった。
- ・ 中性子線を使用することと薬を扱うということで測定などが非常に難しい部分がある。
- ・ BNCT は 1 回の照射で行われる。普通の放射線治療が数分で終わるのに対して、30 分～1 時間程度と非常に長い。
- ・ BNCT の場合は患者さんと装置が干渉するので、安全性の問題が出てくる。
- ・ 長時間照射のために照射の条件が変化するおそれがある。
- ・ BNCT は、打ちっ放しが現状で行われる。
- ・ 中性子線を使用しスペクトルが単一エネルギーではなく、連続エネルギーである。様々な中性子を打つのが可能なため、装置ごとに特性が異なる場合があるので注意が必要である。
- ・ 中性子の特徴で当たっている場所によりスペクトルが違う。
- ・ ターゲットに何を使うかによりメーカーごと、装置ごとに特性が変わる可能性がある。
- ・ 治療計画システムが薬機法の改正によって薬事承認申請の対象になっているが、BNCT 専用のものが現時点でまだ存在していない。
- ・ 中性子のモニターやホウ素濃度の測定、患者の位置合わせなどの周辺装置が、薬事的に対応可能なものがまだ十分に開発、整備できていない。現状の限られた中でいかにして治療可能な装置を組み立てていくか。
- ・ 京大炉 田中委員より BNCT 学会の活動状況について説明があった。
- ・ 総合討論 審査 WG での評価指標（案）に対する試験・評価方法について
- ・ 開発ガイドラインの骨子案に相当する部分である以下の質問について各委員の専門により事務局で分担を決め、回答を依頼することとなった。質問内容は以下の通り。
 - 1) 治療中の照射安定性、再現性と許容範囲
 - 2) 設計の異なる装置の中性子特性に対する規定
 - 3) 中性子強度の間接的モニタリングの妥当性
 - 4) ビーム口外からの被ばくの許容範囲
 - 5) 治療計画の妥当性
 - 6) 非臨床生物学的効果の確認方法

- 7) 動物試験計画と達成基準
- 8) BNCT 臨床試験プロトコルの具体例
- ・ 本日の議論において入れるべき項目、追加で議論してほしい項目があれば、次回のミーティングまでに提示してもらうこと。

3.2. 第2回開発WG委員会 概要

- (1) 開催日時： 平成29年11月6日(月曜日) 14:00~17:00
- (2) 開催場所： オフィス東京 4階 L4会議室
(東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋ビル)

- (3) 出席者(敬称略)

委員：大竹淑恵、片岡昌治、熊田博明、鬼柳善明、佐藤岳実、鈴木実、田中憲一、
田中浩基、中井啓、中村浩之、林崎規託、平田寛、藤井亮、米内俊佑

日本医療研究開発機構：浅沼直樹、扇谷悟

経産省：尾畑英格

医薬品食品衛生研究所：野村祐介

開発WG事務局：三澤雅樹、鎮西清行

- (4) 配布資料

議事次第

- 資料1 【座席表】H29-第2回 BNCT
- 資料2 委員名簿
- 資料3 BNCT 開発WG 目標および活動計画
- 資料4 BNCT 論点整理の質問
- 資料5 BNCT 論点整理回答_まとめ
- 資料6 BNCT 審査WG 評価指標(案)
- 資料7 H29 第1回 BNCT 開発WG 議事録

- (5) 議事録

- ・ 配布資料を確認後、資料5を中心として進行し、以下のコメントと議論があった。
- ・ 治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲」について

正常組織線量で+5%までが許容範囲。通常の放射線治療の計画に対しての精度は5%という指標があると思うが、BNCTはこれを掲げるのは難しいのではないかと。水ファントムを使用した中性子分布の測定とγ線に対する測定の誤差を書ければよい。CTV、CTVの設定は、治療計画の装置とも関係してくるため、ここで照射の範囲などを決めるのは難しい。

- ・ 正常部位でのホウ素濃度25ppmで治療計画を立てるという数値について。

全部の患者に25ppmを仮定するという事ではない。数値を入れなくても、あるホウ素濃度や血中の濃度を仮定するレベルでいいのではないかと。

- ・ 正常組織のホウ素濃度や、腫瘍組織のホウ素濃度について

血中濃度は薬剤の剤形により異なる。例えばリポソーム製剤のように、何かに包まれている薬剤だと、血中濃度の正常組織に与える影響は全く異なってくるため、値を入れるのは好ましくない。
- ・ 現時点で投与された線量を評価する必要があるか。事後評価は必要か？可能か？

事後評価も可能であれば、ホウ素薬剤の評価も含めた上での事後評価は必要。線量の出し方には、ホウ素濃度をリアルタイムに測る、中性子をリアルタイムに測る必要がある。事後評価するには、事後に血液採取し、その間の平均値を使えば出せないことはない。また、照射中にずっと張っておいた金箔で、総照射量がどれぐらいかは出せるが、そこまで厳密にやるのは厳しい。少々ずれたときに「何パーセントの誤差を含んだ事後結果」という評価はできるかもしれない。
- ・ 「Q2 設計の異なる装置の中性子特性に対する規定」について

IAEA TECDOC に指標は出ているがそれだけでは決められない。トータルの線量、中性子も結局、治療側にも寄与していることになるので、照射時間を1時間以内にするのは1つの指標になり得る。その際、発生する熱外中性子の強度、若しくは生体内で熱中性子の強度は出せるがそれ以外の指標はかなり難しいのではないか。
- ・ 粒子線に求められるビームの特性は規定できるものがあるのか

レンジがどのぐらい臨床的に欲しいかで決めている。線量率に関しては、ビームが狭くても広くても余り関係ない。むしろ狭くしてサイズを小さくし、ペナブラを小さくしたい。規定の意味が、それぞれ皆で違ったり、場合によって変わったりするため、それらを包含して最低のものを決めていくか、治療時間をここまでにしたら、この辺のものは必要というレベルでは決められると思う。
- ・ 治療時間について

BPA 蓄積は、治療部位によりばらつきが出る。構成物が変われば変化するので、どこまで書き込むのかは非常に疑問。あえて照射時間を決める必要があるか疑問。
- ・ この開発ガイドラインで想定する5年の間に新しい薬が出てくる可能性があるのか

既に臨床に入っていないと5年は難しいので、可能性はなさそう。学会のガイドラインでも、BPA、BNCT でガイドラインを作成しており、薬剤ごとにかかなり変わってくる。
- ・ Advantage Depth はどういう考え方が、規定する指標になり得るか

正常組織線量が腫瘍線量を超える体表からの深さ。Advantage Depth より深いと、正常組織線量が大きくなり、治療が成立しない。深さは各々部位により異なるので、具体的な数字は言えないが、このような評価をなささいということはいいのではないかと思う。また、多門照射が入ってきた場合は、Depth が変わるおそれがある。またイントロオペラティブな治療を行った場合、深部線量の考え方が変わるかもしれない。
- ・ 治療計画の中では、残留 γ 線の影響を考慮した上で治療計画を立てるのか？

患者の被ばくは治療計画に入れないでよいと思うが、従事者の被ばく量の評価は必要と思われる。現状は、減速体系が非常に大きいこと、壁が離れているので、影響は小さい。建物の影響は水ファントムで確認して、体の中の熱中性子の分布がビームだけで合うことを確認している。壁からの反射は、全身のファントムをおいて各部位がどれぐらいの線量になるのか、別途評価している。反射の影響は、水ファントム中の分布が治療計画どおりであることから、線量精度が担保できている。

- ・ 中性子強度の間接的なリアルタイムモニタリングについて。

ターゲット側でモニターするよりも中性子側を間接的に測る方法のほうが、技術的に楽であるが、実用的な測定方法は確立していない。現状は、 ^3He の中性子検出器を照射位置ではない所に置いて、リアルタイムで全部モニターして、データを全部セーブしている。もちろんこの場合、患者や、照射部位などの条件が変わると、その中で大きく変わる。最初の位置設定を決めてしまえば、そこからの変化という形で治療中の異常をモニターできるのではないか。

- ・ 間接的モニターで異常な数字が出たら、治療を止めることはあるか。

ターゲットが損傷したということを示すことがあれば止めなければならない。J-PARC では電流モードで測ったが、 ^3He ではやったことがない。患者への線量をダイレクトに測るのはかなり大変だが、離れた所であれば測定可能だろう。

- ・ 標的材に損傷が起きた場合、中性子ビームが止まる以外に考えられる被害はあるか。

温度異常のときには即座に加速器が止まる。中性子強度が緩慢に変化したときの検出が問題である。将来、プロトンの電荷量から中性子のモニタリングに移行できれば望ましい。

- ・ 同じ患者で一度照射した人は、もう一度計画を立て直して行うことはあり得るか。

臨床的にはあり得るが、線量設定が難しい。通常使用では、薬の一回投与が基本なので、後で再投与して照射するという選択肢はない。

- ・ ビーム口外からの線量評価は装置ごとに必要か

京大の先生方が BNCT 学会で発表している。今は承認の中には入っていないが、PMDA からは事前評価を求められている。学会のオープンな場で審議していくということで進んでいる状況。今後他社についても同じようなことが必要になるとと思われる。

- ・ 粒子線装置相当の漏洩線量低下は望ましいが必須でないという理解でよいか

粒子線ではビームで照射野を決めるので、照射野から外に出たものは完全に副次的と考えて不要なものになる。しかし、BNCT では、照射野外のコリメータからの中性子も線量に寄与すると考えることもできる。漏洩線量まで治療計画に入れていくのであれば、線量として評価し、シーベルトではなくグレイで評価するのがよいかと思う。回り込んできたビームが治療に寄与するかどうかは、治療計画での線量評価で確認する。もしその確認ができなければ、別の医学的理由が要る。

・治療計画に使うパラメータの値にコンセンサスがあるか

CBE や RBE の出典を明記し、ビーム線量は各装置毎に計算することが必要。京大と南東北病院は、同じ値を使っている。RBE は装置毎に変わるが、CBE はホウ素薬剤に起因するので、使う場合は値を規定することができる。治療計画に一番影響するのは計算アルゴリズムではなく、線源とジオメトリのインプットが正確かということ。ファントム実験で同じ計算値が再現できるかを検証する必要がある。

治療計画を提出しないと BNCT も成立しないので、治療計画装置を独自に開発している。今後治療計画装置は単独で承認を取る予定である。

・原子炉 BNCT の in vitro 試験結果を加速器 BNCT に外挿できるか？

ビーム特性の評価は必ず装置ごとにやらなければならない。腫瘍線量は付与線量がホウ素に強く依存するため、加速器でも原子炉でも違いは少ないと思う。ホウ素を入れない in vivo、in vitro 試験は、線質依存が大きいので代用はできない。BNCT の抗腫瘍効果を見る場合には、定性的には同じではないか。しかし、正常細胞に対する副作用など、細かい部分はビーム特性が違っていると、結果も異なるだろう。

KUR はスペクトルを変えられるので、加速器ベースのスペクトルに近付けられるが、重水でやっている限り限界がある。

・ほかにこの場で専門的議論が必要な事項はあるか

人体標準ファントムを保管したりレンタルすることはできないか。ファントム自体は放射化しないのか。基準となるファントムをレンタルできれば相互比較が可能となる。まだ、標準の水ファントムはない。ホールボディカウンターという内部被ばくを測ったときの線源モデルを使用できる。それを標準化の1つとして貸与することも可能だろう。ポナー球など測定系の標準化も将来的に役立つ。それは学会などで所有し管理して貸出ができると有効かもしれない。

3.3. 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時： 平成30年1月19日(金) 14:00 ~ 17:00

(2) 開催場所： オフィス東京 4階 L4会議室
(東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋ビル)

(3) 出席者(敬称略)

委員：片岡昌治、熊田博明、鬼柳善明、櫻井良憲、佐藤岳実、鈴木実、田中憲一、
田中浩基、中井啓、中村浩之、林崎規託、平田寛、藤井亮、米内俊佑

日本医療研究開発機構：浅沼直樹

医薬品食品衛生研究所：葩島由二、野村祐介

開発WG事務局：三澤雅樹

(4) 配布資料

議事次第

- 資料 1 【座席表】 H29-第 3 回 BNCT
- 資料 2 委員名簿
- 資料 3 H29 第 2 回 BNCT 開発 WG 議事概要 (案)
- 資料 4 BNCT 開発 WG 目標および活動計画
- 資料 5 評価指標案_第 4 回会議修正_確定版
- 資料 6 H29 BNCT 開発ガイドライン骨子 (案)
- 資料 7 評価指標の捉え方と試験方法 (案)

(5) 議事録

- ・ 配布資料確認後、H29 活動計画と H30 の予定について事務局より説明された。
- ・ 開発ガイドラインの最終形態は、経産省の開発ガイドライン策定事業と厚労省の評価指標策定事業があり、それぞれガイドラインと評価指標を作成する。合同検討委員会で議論されるテーマのひとつに BNCT も入っており、テーマごとに委員会を開き、活動報告をまとめたものを関係機関に送る。ガイドラインがまとまり、了承されれば、2018 年の後半には経産省の Web に掲載される予定。
- ・ 中性子医療応用の性能・安全・品質に関する国際規格、国内規格が存在しない。学会主導で作成されることを期待する。
- ・ 皆が共通認識の下で使用できるように BNCT 用語の統一と JIS 規格への登録を期待する。
- ・ 評価指標 (案) の確認が事務局よりなされ、以下のコメントがあった。
- ・ 報告書は 3 月末までに厚生労働省に出す必要がある。報告書の中に入れる評価指標は、本日配った暫定版であるが、平成 31 年 3 月に最終的な評価指標を報告書に盛り込む。
- ・ H29 BNCT 開発ガイドライン骨子 (案) について以下のようにコメントと議論があった。
- ・ 事務局で文献や規格を探し、できるだけ最新のものをまとめている。各委員には適切な文献か確認すると同時に、より良い文献があればコメントを頂きたい。
- ・ 3 項と 4 項の内容が重複している。Q & A でまとめることが可能ではないか。13485 の品質マネジメントの規格も追記したほうがよい。
- ・ 評価指標の捉え方と試験方法 (案) について以下のようにコメントと議論があった。
- ・ Q1 治療の付与線量安定性、再現性と許容範囲について Q1-1 計画線量±5%の変動幅を記載してもよいか。
- ・ BNCT ではボロンの影響があるので、ここは線源として中性子束の変動幅であることを記述したほうがよい。また、時間を掛けたフルエンスで書いたほうがよい。
- ・ Q1-3 事後評価されているのか。

原子炉 BNCT では事後評価を行っている。

- Q2 「設計の異なる装置の中性子特性に対する規定」について
- Q2-1「ビーム特性は、ベンディングマグネットの磁場強度の安定性、輸送路の幾何学的条件によって変動し得る」と書いてあるが、エネルギー自体は変わらないのではないか。
- Q2-3 IAEA-TECDOC1223 の要求事項は、今の技術と照らし合わせて適切と言えるか。

Advantage Depth などのほうが、臨床に近く指標としてはよい。日本でも改訂版を考えおり、今の高速中性子の混入率や γ の混入率、基準が 2×10^{-13} と出ている値を守らなければならないわけではないので、今後は改訂されていくべきだ。実際とかけ離れているので推奨値とする捉え方がよい。あくまで参考として、この資料が存在することとする。

- Q2-2 は荷電粒子に対して、治療に使う中性子が安定しているかというような質問のほうが良いのではないか。
- Q3 「中性子強度の間接的モニタリング」について、中性子強度は現状モニタリングしているか。

リアルタイムではしていない。冷却水温度、真空度、ビーム電流は測定可能なので、ビーム電流と中性子のフラックスは1対1の関係であることを、QAで確認するのが前提になる。照射中では、ターゲットの状態は分からないので、中性子のモニターが欲しいところ。

- リアルタイムの線量モニターはあるか。
開発中で研究段階では使用しているが、線量をきちんと測れるモニターはない。即発 γ 線を測るときは、現状のもので測れるが、それを治療に使うのは難しい。

- Q4 「ビーム口外からの被ばくの許容範囲」について
BNCTの場合は、コリメーター=照射野なのか、離れた所のビームの広がった所が照射野なのかが定義できていない。用語の定義も含めて、学会で適切な表現を作ることを期待する。また、Q4-1 に、確率的影響も考慮することを追記する。

- Q5 「治療計画について」において、RBE・CBEは共通で使われている値か。
代表的な値はあるが、実際使うときは出典を明記する。CBE値はエンドポイントで変わる。メーカーごとに調べた値であり、ロジックがある。RBE値は施設ごとにそれぞれ求めて、その値を使用する。CBE値に関しては、数字を出し、出典を明記することとする。CBEは、出典の実験状況と患者の状態が合っているかどうか等、適正に評価できる人がいない限り、それをそのまま使うのはとてもリスクが高い。特に新しい放射性薬剤を使ったときなどは、大変な問題が起こりうる。容易に扱える数字ではない。治療のときの臨床研究のプロトコルの評価が大変重要となる。

- BPA-PET 検査は現在、臨床的に必ず行われているのか。

基本的には行う。BPA そのものは承認を取れていないので、治験の中では PET を使うことは一切書かない。核医学会からは、BPA-PET のガイドラインは出来つつある。申請に向けた動きもある。

- Q6 「細胞実験による生物学的効果の確認方法」について
普通の外照射は、外照射している放射線そのものの安全性と治療効果だと思う。ボロンを使ってボロンを入れたときと、中性子の安全性を評価するとか。項目を少し増やしたほうがよいと思う。細胞内のホウ素集積試験などは、外照射だけの実験項目にはない。薬剤の特徴にあった試験が必要である。
- Q8 「BNCT 臨床試験プロトコルについて」
コラム 2 について BNCT は局所療法であるなどの概要を入れておいたほうがよい。また、4 月に施行される臨床研究法も加味したほうがよい。
- 「今後 5~10 年で望まれる開発課題」について
中性子モニターの高度化も追加しておく。
- その他（事務連絡、学会等 WG 進捗報告等）
現在、学会WGのたたき台が集まったところである。3 月いっぱい内容をブラッシュアップしていく。審査報告書のあとに学会から出す予定。審査 WG の評価指標案は、3 月に本省へ提出、4 月にホームページにアップする予定。パブリックコメントや学会の意見などで評価指標が大きく変わることはないだろう。

4. 検討結果と今後の展望

本開発 WG 委員会では、加速器 BNCT を医療機器として開発し、運用するにあたって求められる法規制、薬事承認申請、臨床上の要求事項を総合的に議論した。そのため、委員として、放射線物理、医学物理、放射線生物学、薬学、臨床を専門とする、BNCT の専門家にご参加いただいた。これに加えて、現在装置開発に取り組んでいる産業界の方々にもご参加いただき、開発現場の視点からみた指標のあり方や、現実的で対応可能なガイドラインづくりにご協力いただいた。

会議運営では、先行する審査 WG の議論をフィードバックし、評価指標（案）に対応した論点を抽出して専門家の意見を集約した。審査 WG でも争点となった論点については、開発 WG でも慎重に検討し、科学的根拠に基づいたガイドライン骨子案の策定に努めた。

本年度は、まず、国内外の加速器 BNCT 開発動向を調査し、既存の放射線治療と BNCT 治療の違いを明らかにした後、評価指標（案）の背景にある技術的限界や法規制から来る制約、臨床上の要求等を委員会で共有しながら、開発ガイドラインとして提示すべき事項に検討を加えた。その過程で、現在の BNCT 装置開発をさらに迅速化、効率化するための、医療用中性子源に対する規格基準策定、共通ファントムによる放射線計測標準化、患者体位変化のモニタリングシステム開発、治療計画システムの高性能化などの開発課題も明らかになってきた。これらの要素技術開発は今後数年にわたって解決策が検討され、新規参入の呼び水となることを期待している。

H29 年度は、審査 WG および開発 WG 委員会活動のほかに、日本中性子捕捉療法学会が中心となって WG を立ち上げ、学会としてのガイドライン作りが始まっている。また、鈴木 実京都大学教授を議長とする AllJapan 体制 BNCT 戦略会議も発足し、治療環境の整備に向けた動きが加速しつつある。本開発ガイドラインも、これらの動きと同期しながら、より効果的で効率的な BNCT 技術開発に寄与することを目指し、H30 年度の開発ガイドライン発行に向けて検討結果を収斂させていく予定である。

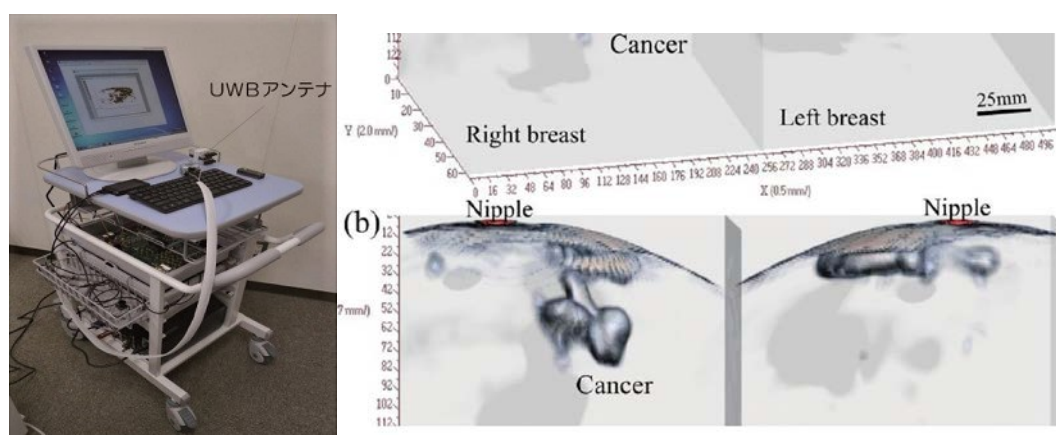
V-1-9 マイクロ波乳がん診断装置

マイクロ波乳がん診断技術は、AMED 医療分野研究成果展開事業 先端計測分析技術・機器開発プログラム「次世代乳癌スクリーニングのためのマイクロ波散乱場断層イメージングシステムの開発」（実施機関：国立大学法人神戸大学・Integral Geometry Instruments 合同会社）の研究開発成果である。AMED 研究開発事業の成果の迅速円滑な実用化をはかるため、開発ガイドラインの策定が必要と判断された。

同技術は、10GHz 台の極めて微弱な μ 波を人体に照射して誘電率の三次元分布計測・解析を行う技術であり、脂肪組織と水分の多いがん組織の誘電率の差を可視化する。現在基準となっている X 線マンモグラフィの場合、乳腺組織の性状によっては腫瘍組織と正常組織が区別が困難な dense breast と呼ばれる状態になり、診断が困難となる問題が知られている。dense breast はアジア人の 3 割を占めるとされており、わが国でも臨床上の課題となっている。dense breast の問題のないモダリティとして超音波画像診断も利用されているが、脂肪組織の減衰に影響され、操作者の技量差による再現性の課題を有している。

マイクロ波乳がん診断技術は、それらの課題を解決しうるスクリーニング又は画像診断モダリティとして期待されている。これまでに臨床研究にて 150 名の被験者に実施、乳管内進展癌において 90%以上の癌検出率との成果を得ており、AMED プロジェクトに参加中の企業による薬事申請・製品化が検討されている。これらの成果を受けて平成 29 年第 1 回日本医療研究開発大賞の日本医療研究開発機構（AMED）理事長賞を受賞した。

本年度は、予備的な調査として開発ガイドライン検討項目の洗い出しを行なった。その結果、アルゴリズムに新規性がある一方、その性能を引き出すハードウェアの条件が重要であることからその技術要件を定める必要があること、位置計測が画像再構築に与える影響の評価試験方法などにつき次年度以降検討を行うこととなった。



(出典：ICT イノベーションフォーラム 2016 予稿集・AMED 発表資料)

V-2 開発ガイドライン普及啓発活動

V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー

既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを3回開催した。聴講者は延べ315名であった。

セミナー開催に当たっては、厚生労働省および国立医薬品食品衛生研究所の共催および関連する諸学会の後援を得て、開発ガイドラインの内容だけでなく、関連する次世代医療機器・再生医療等製品評価指標や関連分野の医学および技術の動向、医薬品医療機器等法などの最新動向の情報提供につとめた。

(1) 生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン解説

一次世代インプラントの開発を目指してー

日時：平成29年9月1日（金） 13:00-17:00

会場：AP 東京八重洲通り 11F（K）

〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目10番7号

聴講者：105名

プログラム

- ・ 開催挨拶 扇谷 悟(日本医療研究開発機構)
- ・ 経済産業省の医療機器産業政策と開発ガイドライン策定事業について 中島 教順(経済産業省)
- ・ 臨床的立場からの新規生体吸収材料開発への期待 スーチャーアンカーを中心に 佐野 博高(仙台市立病院)
- ・ 新素材を用いた靱帯再腱術等への応用と開発 勝呂 徹(一般社団法人 日本人工関節研究所)
- ・ 生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン(評価指標等)解説 中岡 竜介(国立医薬品食品衛生研究所)
- ・ 整形インプラント開発ガイドラインの活用ポイント 岡崎 義光(産業技術総合研究所)
- ・ 総合討論・質疑応答

(2) 積層造形医療機器ガイドライン解説

一次世代整形インプラントの開発を目指してー

日時：平成29年10月13日（金） 13:00-17:00

会場：ベルサール八重洲 Room2+3

〒103-0028 東京都中央区八重洲 1-3-7

聴講者：105名

プログラム

- ・ 開催挨拶 扇谷 悟(日本医療研究開発機構)
- ・ 経済産業省の医療機器産業政策と開発ガイドライン策定事業について 尾畑 英格(経済産業省)
- ・ 次世代整形インプラント開発への臨床的視点からの展望 田中 栄(東京大学医学部付属病院)
- ・ 新技術を用いた整形インプラント開発への期待 勝呂 徹(一般社団法人 日本人工関節研究所)
- ・ 積層造形技術に関する次世代医療機器評価指標の活用のポイント 岡本 吉弘(国立医薬品食品衛生研究所)
- ・ 整形インプラント開発ガイドラインの活用ポイント 岡崎 義光(産業技術総合研究所)
- ・ 三次元積層造形技術の歯科補綴分野への応用 樋口 鎮央(和田精密歯研株式会社)
- ・ 総合討論・質疑応答

(3) 開発ガイドライン・評価指標から国際標準化

ー日本発の次世代医療機器・再生医療等製品の開発・事業化の国際戦略ー

日時：平成30年2月21日（水） 13:30-17:00

会場：フクラシア東京ステーション5F 会議室K

〒100-0004 東京都千代田区大手町 2-6-1

聴講者：105名

プログラム

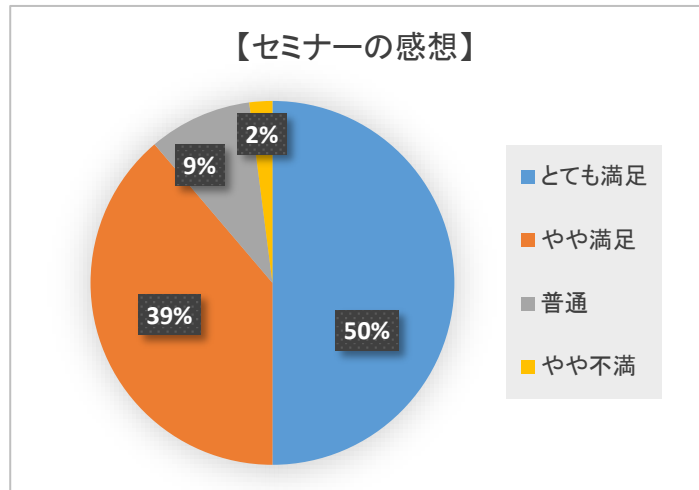
- ・ 開催挨拶 扇谷 悟（日本医療研究開発機構）
- ・ ビデオメッセージ：日本発の医療技術の開発・事業化に向けて、国際標準化・開発ガイドライン／評価指標への期待 菊地 眞（（公財）医療機器センター理事長）
- ・ 経済産業省の医療機器産業政策と開発ガイドライン策定事業について 中島 教順（経済産業省）
- ・ 国際標準化戦略について 藤代 尚武（経済産業省産業技術環境局国際標準課）
- ・ 薬事行政における国際化・国際標準化戦略ー我が国発の医療機器創生に向けてー 中井 清人（厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課）
- ・ スマート手術室 IEC/SC 62 村垣 善浩（東京女子医科大学）
- ・ 再生医療（ヒト細胞製造システム）分野 ISO/TC 198/WG 9, ISO/TC 276/WG 4 廣瀬 志弘（産業技術総合研究所）
- ・ インプラント分野 ISO/TC 150 中岡 竜介（国立医薬品食品衛生研究所）
- ・ 外科手術用、及び内視鏡下手術低侵襲プラズマ止血装置開発ガイドラインと国際標準化展開 IEC/SC 62D/WG 34 榊田 創（産業技術総合研究所）
- ・ 医療ロボット ISO/TC 299/JWG 5, IEC/SC 62D/JWG 35 & 36 鎮西 清行（産業技術総合研究所）
- ・ 総合討論・質疑応答

セミナーの聴講者アンケート結果

(1) 生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン解説（H29/9/1） 回答数 98 名／参加者 105 名

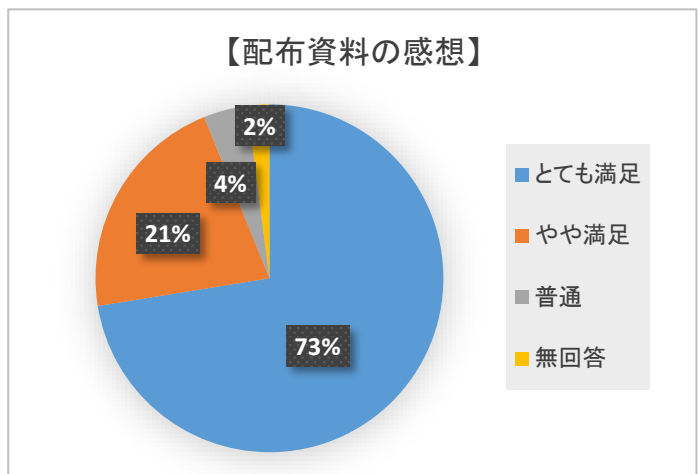
【セミナーの感想について】

感想	回答数(名)
とても満足	49
やや満足	38
普通	9
やや不満	2
不満	0
合計	98



【配布資料について】

感想	回答数(名)
とても満足	71
やや満足	21
普通	4
やや不満	0
不満	0
無回答	2
合計	98

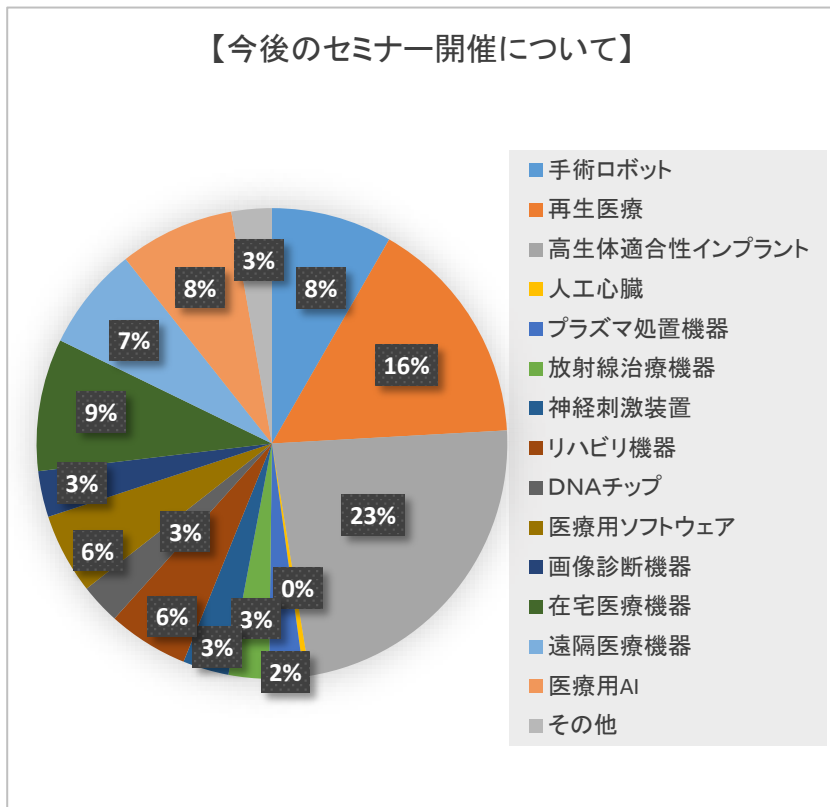


【今後のセミナー開催について】

分野	回答数(名)
手術ロボット	21
再生医療	40
高生体適合性インプラント	59
人工心臓	1
プラズマ処置機器	6
放射線治療機器	7
神経刺激装置	8
リハビリ機器	14

DNAチップ	7
医療用ソフトウェア	14
画像診断機器	8
在宅医療機器	23
遠隔医療機器	18
医療用AI	20
その他	7
合計	253

(複数回答可:回答者総数 95 名)

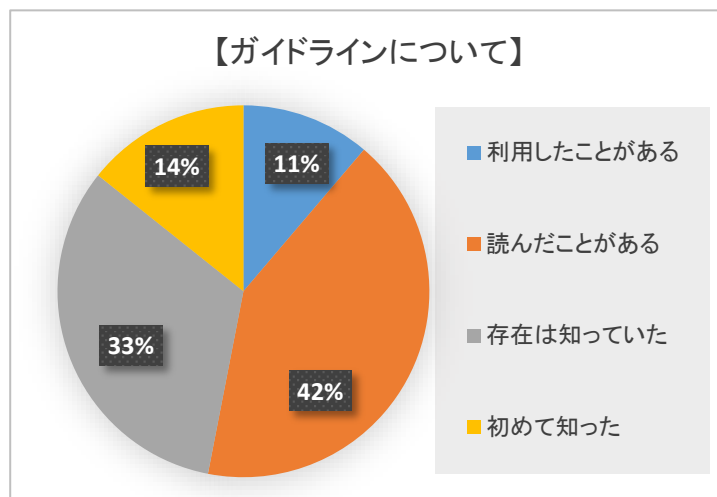


【その他回答】

- ・Mg 合金系インプラントの評価について、分解、安全性、力学評価指標を中心に
- ・コンビネーション製品
- ・医療用高分子材料の評価方法
- ・吸収性ステント等インターベーション領域
- ・治療用医療機器
- ・人工弁、人工ステント
- ・生体由来材料を利用した医療機器
- ・積層造形

【医療機器ガイドライン等について】

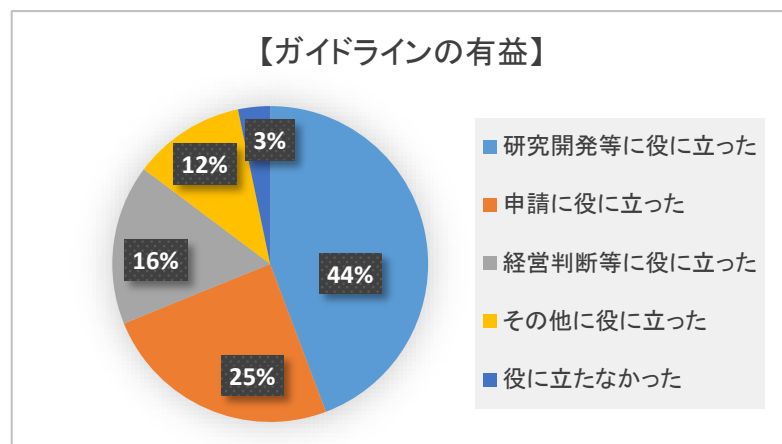
感想	回答数 (名)
利用したことがある	11
読んだことがある	41
存在は知っていた	32
初めて知った	14
合計	98



【医療機器ガイドライン等は有益か】

感想	回答数(名)
研究開発等に役に立った	27
申請に役に立った	15
経営判断等に役に立った	10
その他に役に立った	7
役に立たなかった	2
合計	61

(複数回答可回答者総数 54 名)

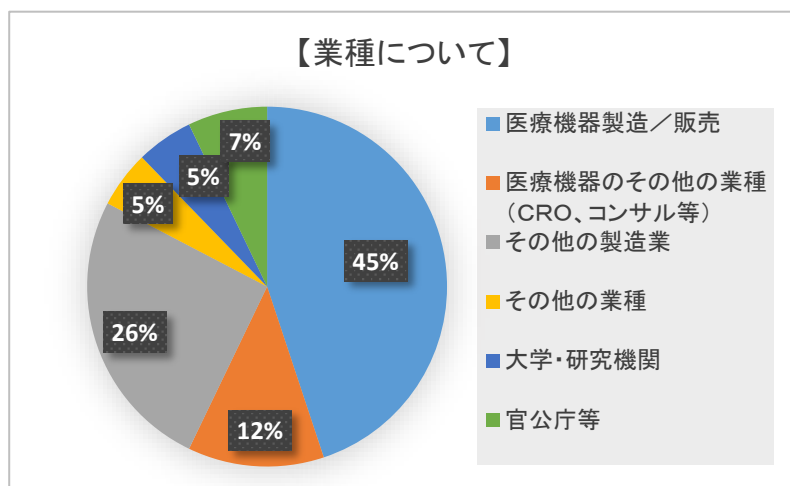


【その他回答】

- ・コンサルに役立った
- ・開発会議(キックオフ・スタート)時
- ・企業支援に参考になった
- ・社内での情報提供
- ・他者への情報提供
- ・知識の補充に役立った
- ・勉強になった

【回答者の業種について】

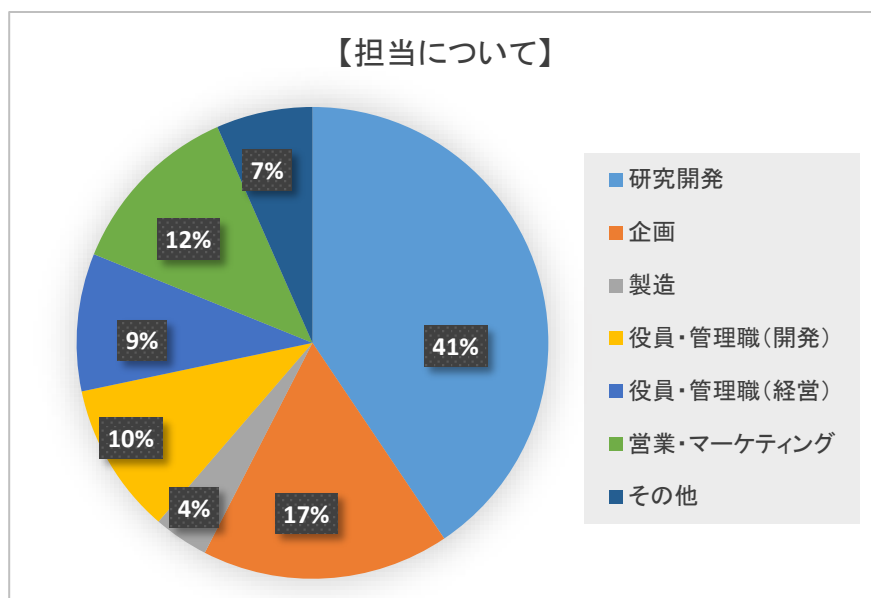
所 属	参加者(名)
医療機器製造／販売	44
医療機器のその他の業種 (CRO、コンサル等)	12
その他の製造業	25
その他の業種	5
大学・研究機関	5
官公庁等	7
合 計	98



【回答者の担当について】

所 属	参加者 (名)
研究開発	43
企画	18
製造	4
役員・管理職(開発)	11
役員・管理職(経営)	10
営業・マーケティング	13
その他	7
合 計	106

(複数回答可:回答者総数 91 名)



【その他回答】

- ・企業支援
- ・渉外
- ・品証
- ・薬事

【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	21
新医療機器	12
改良医療機器	7

後発医療機器	2
申請の時期について	
5年以内	1
4年以内	1
3年以内	3
12か月以内	1
6か月以内	2
1か月以内	1
対面相談を始めた	1
未定・不明	11

【生体吸収性材料に関して、今後、開発が期待される製品】

製品イメージ	回答数
頭蓋骨骨折用プレート	21
口腔外科・顎顔面・インプラント	30
小児用インプラント	28
手指等の骨折用ミニプレート	21
骨折用プレート	48
脊椎インプラント	22
冠動脈ステント	25
抹消血管用ステント	19
骨補填材	31

(複数回答可:回答者総数 85名)

【その他回答】

- ・Hipjoint の新方式デバイスと人工関節
- ・Mg 可視能力機能付き MRI
- ・インジェクタブルゲル、生体接着剤、整形分野以外内視鏡、消化器内科
- ・ステントに代わるもの
- ・細胞成長因子とのコンビネーション
- ・人工腱
- ・成長期の子供向け
- ・組織非特異性のある機器等(癒着防止剤や止血材等)

【生体由来材料等に関して、今後、開発が期待される製品】

製品イメージ	回答数
頭蓋骨骨折用プレート	21
口腔外科・顎顔面・インプラント	30
小児用インプラント	28
手指等の骨折用ミニプレート	21
骨折用プレート	48
脊椎インプラント	22
冠動脈ステント	25
抹消血管用ステント	19
骨補填材	31

(複数回答可:回答者総数 85 名)

【その他回答】

- ・乾燥羊膜
- ・血管
- ・子宮
- ・人工直腸肛門など排泄機能
- ・人工椎間板(spine)
- ・人工軟骨、再生医療
- ・接着剤
- ・軟骨再生基材

【開発ガイドライン(手引き)において、今後、検討が有用と考えられる項目】

製品イメージ	回答数
迅速・効率的な製品開発のイメージの例示	40
革新的製造技術の活用方法の例示	26
力学的安全性評価方法等の例示	56
力学的安全性データ等の構築	42
優れたものづくり技術のインプラント分野等への活用方法の例示	23
異業種分野からのインプラント分野等への参入の手引き	33
骨格データ等の製品開発への活用の手引き	23
インプラント分野への AI 技術導入の方向性・可能性	17

(複数回答可:回答者総数 94 名)

【その他回答】

- ・マネジメント(BP)及び QC 体系用・工程表をふまえ
- ・レギュレーションが大変。コストがかかることをはっきりとわからせる本音テキスト。PL 法とかも
- ・積層造形技術

【感想】

セミナー全般について

- ”生体吸収性材料ガイドライン解説”という題ながら、それ以外の話が多かった気がします。今後、案が内容がもっと固まってからの解説があればよいかと思いました。
- ISO などの国際整合への流れと、FDA など先行している海外のガイドラインとの比較などがあると助かり

ます。

- 臨床家の先生から現場で求められるデバイスの要求水準についてご説明いただいて勉強になりました。
- 臨床現場の Dr.の話は大変参考になりました。今後も機会多く設けていただければと思います。

開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- カスタムメイド医療機器ガイドライン
- スtent、人工弁
- 介護用具（電動以外）
- 骨折用プレートの開発ガイドライン策定を希望します。
- 吸収性の材料・素材を応用していくものに関すること。分解とかの詳細。

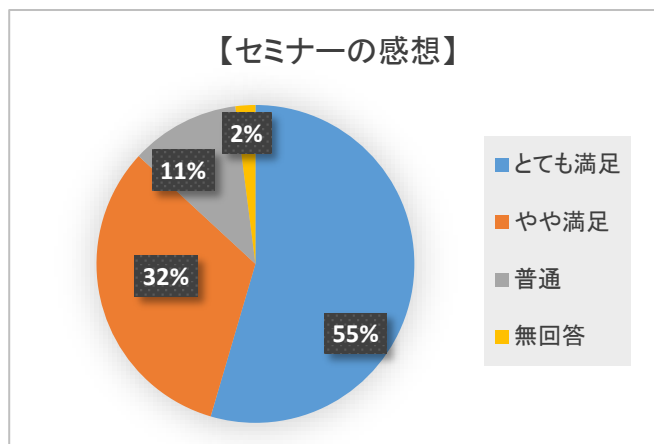
その他ご意見

- 産総研のガイドライン事業に期待する

(2) 積層造形医療機器ガイドライン解説（H29/10/13） 回答数 99 名／参加者 105 名

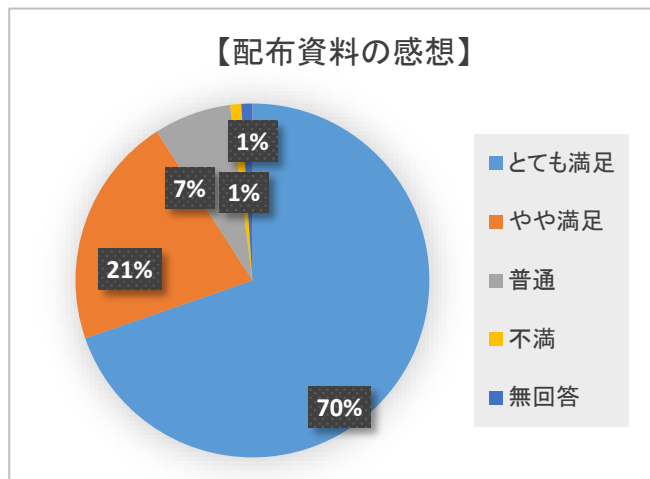
【セミナーの感想について】

感想	回答数(名)
とても満足	54
やや満足	32
普通	11
無回答	2
合計	99



【配布資料について】

感想	回答数(名)
とても満足	69
やや満足	21
普通	7
不満	1
無回答	1
合計	99



【今後のセミナー開催について】

分野	回答数(名)
手術ロボット	14
再生医療	25
高生体適合性インプラント	62
人工心臓	5
プラズマ処置機器	6
放射線治療機器	10
神経刺激装置	5
リハビリ機器	8
DNAチップ	6
医療用ソフトウェア	24
画像診断機器	15
在宅医療機器	14
遠隔医療機器	10
医療用AI	26
その他	6
合計	236

(複数回答可:回答者総数 93 名)

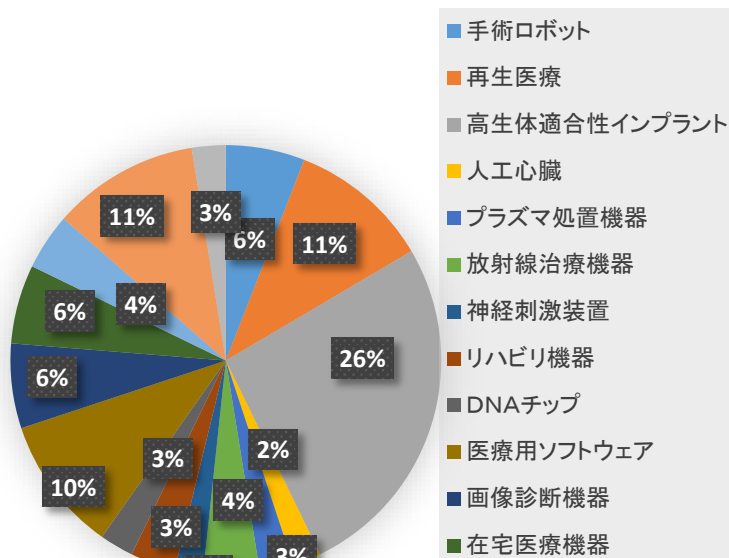
【その他回答】

- ・3D printer 材料
- ・3D プリンター関連
- ・SUD
- ・抗菌材料とライフ(医療)機器
- ・生体材料
- ・積層造形インプラント

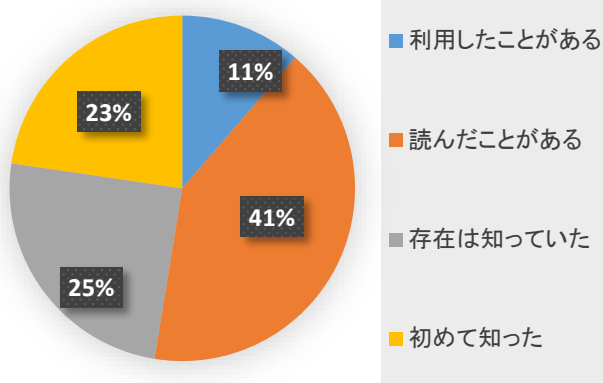
【医療機器開発ガイドライン等について】

感想	回答数(名)
利用したことがある	11
読んだことがある	40
存在は知っていた	24
初めて知った	22
合計	97

【今後のセミナー開催について】



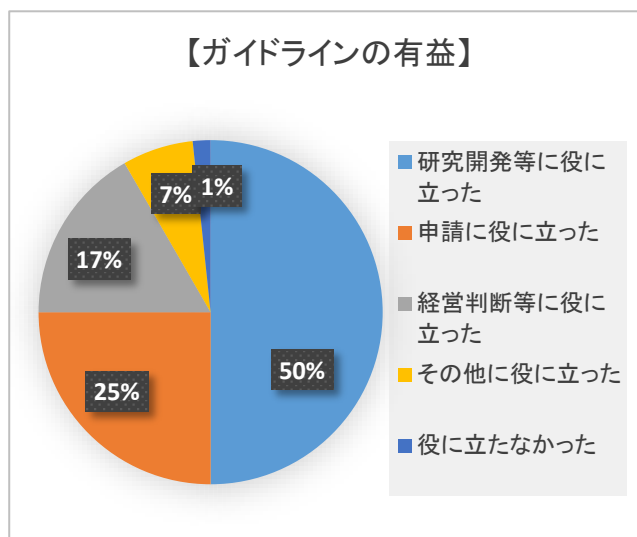
【ガイドラインについて】



【医療機器開発ガイドライン等は有益か】

感想	回答数(名)
研究開発等に役に立った	30
申請に役に立った	15
経営判断等に役に立った	10
その他に役に立った	4
役に立たなかった	1
合計	60

(複数回答可:回答者総数 57名)

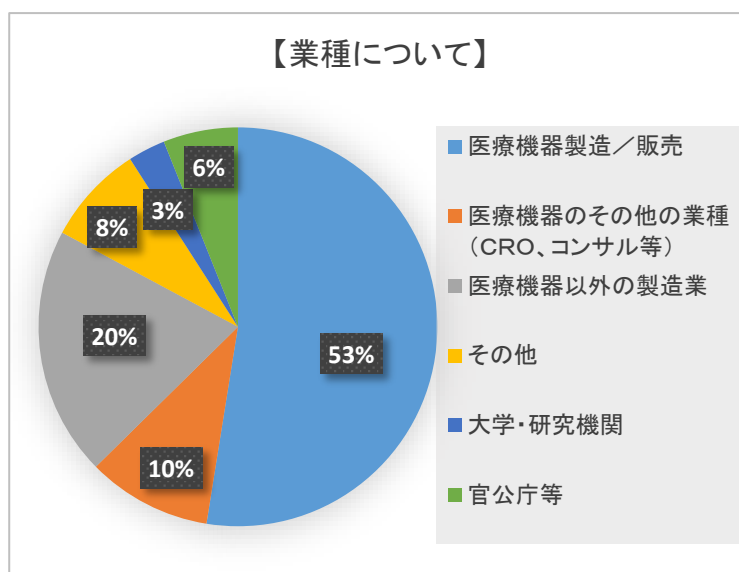


【その他回答】

- ・海外にある開発元へのインプット
- ・開発に向けて
- ・臨床に有用な技術の理解

【回答者の業種について】

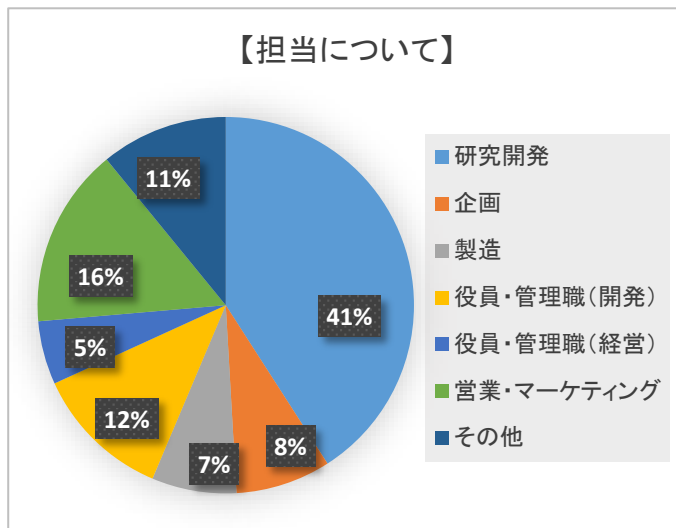
所属	参加者(名)
医療機器製造／販売	52
医療機器のその他の業種 (CRO、コンサル等)	10
医療機器以外の製造業	20
その他	8
大学・研究機関	3
官公庁等	6
合計	99



【回答者の担当について】

所 属	参加者(名)
研究開発	45
企画	9
製造	8
役員・管理職(開発)	13
役員・管理職(経営)	6
営業・マーケティング	17
その他	12
合 計	110

(複数回答可:回答者総数 95 名)



【その他回答】

- ・歯科技工
- ・渉外
- ・大学教育
- ・薬事

【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	32
新医療機器	4
改良医療機器	20
後発医療機器	8
申請の時期について	
3年以内	2
2年以内	4
12か月以内	4
6か月以内	4
3か月以内	3
2か月以内	1
申請中	1
未定・不明	2

【三次元積層造形技術を用いて、今後、積層造形が期待される製品】

製品	回答数
チタン材料	69
コバルトクロム合金	31
ステンレス鋼	11
PEEK・PEKK 材料	47
セラミックス材料	28

(複数回答可:回答者総数 90 名)

【その他回答】

- ・Cu 等貴金属
- ・コンポジット複合材
- ・デンタル用レジン
- ・マグネシウムなどの生体吸収材
- ・レジン
- ・貴金属合金、耐熱材料
- ・工業用
- ・合成高分子、生体材料
- ・歯科用レジン
- ・樹脂
- ・純 Ti、64 に続く Ti 合金
- ・生体吸収性素材
- ・生体細胞
- ・複合粉末(メッキ)

【三次元積層造形技術に関して、今後、開発が期待される製品】

製品	回答数
頭蓋骨骨折用プレート	29
口腔外科・顎顔面・インプラント	41
人工関節	50
骨接合材料	28
骨補填材	26

(複数回答可:回答者総数 88 名)

【その他回答】

- ・個別患者用手術器械
- ・歯科補綴材料
- ・歯科補綴装置
- ・脊椎インプラント
- ・脊椎インプラント(ケージなど)

【開発ガイドライン(手引き)において】

1. 検討が有用と考えられる医療機器のクラス分類

クラス分類	回答数
クラス分類Ⅰ	11
クラス分類Ⅱ	35
クラス分類Ⅲ	73
クラス分類Ⅳ	38

(複数回答可:回答者総数 93 名)

2. 検討が有用と考えられる医療機器の分類

分類	回答数
新医療機器	42
後発医療機器	42
改良医療機器	59

(複数回答可:回答者総数 90 名)

3. 検討が有用と考えられる開発テーマ

テーマ	回答数
経済省産業重点政策 5 分野	39
AMED で取り組んでいる開発テーマ	36
中小企業庁(サポイン等)で広く取り組んでいる開発テーマ	28
学会推薦テーマ	10
産業界推薦テーマ	27
文部科学省で取り組んでいるテーマ	3
産総研等で産業振興の観点から必要と判断するテーマ	31

(複数回答可:回答者総数 89 名)

4. 検討が有用と考えられる時期

時期	回答数
産業化に近いテーマ(5 年以内)	73
近未来のテーマ(10 年程度)	47
未来の開発に役立つテーマ(20 年先)	16

(複数回答可:回答者総数 97 名)

5. 検討が有用と考えられる項目

製品イメージ	回答数
迅速・効率的な製品開発のイメージの例示	41
革新的製造技術の活用方法の例示	34
力学的安全性評価方法等の例示	46
力学的安全性データ等の構築	34
優れたものづくり技術のインプラント分野等への活用方法の例示	29
異業種分野からのインプラント分野等への参入の手引き	24
骨格データ等の製品開発への活用の手引き	32
インプラント分野への AI 技術導入の方向性・可能性	24

(複数回答可:回答者総数 94 名)

【その他回答】

- ・AI の分類と分類に応じたクラス分類、医療機器としての適用性と不適用性
- ・インキュベーション機能(医療機器のダーウインの対応)
- ・空間 6 自由度の力学評価 JIS 化、ISO 化への技術面での支援
- ・臨床評価(治験等の有効性評価)方法の例示

【感想】

セミナー全般について

- 最新の積層造形で作られた医療機器（人工関節と歯科）を知ることができ有効活用できると思います。
- 掲示の解説が分かりやすく、利用できました。（患者画像データについて）
- インプラントに対する積層造形の情報がよくわかりました。
- 医療機器の評価項目について話を伺え、有用でした。
- 今回もお世話になりありがとうございました。
- 今回も貴重なお話をお聞きできました。どうもありがとうございました。
- 今後も継続して行って欲しい。
- 実際の開発例なども発表して頂いたらいかがでしょうか。毎年楽しみにしています。
- 積層造形装置を販売している立場ですので、回答できる項目が少なく申し訳ありません。大変参考になりました。ありがとうございました。
- 他分野の知見を伺うことができ有益でした。
- 大変参考になりました。

開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- 再生医療等製品（コンビ品含む）の非臨床試験の進め方、具体的な評価方法
- 整形外科分野における生体材料の活用の応用
- インプラント、体内留置可能な材料についてある程度リスト化（難しいと思いますが具体的なメーカー名、製品名）を進めていただけると、材料選定のステップが楽になり助かります。
- 行政文書開示請求で承認申請書（STED）を入手できない品目（クラスⅠ、Ⅱ）に対し、ガイドライン策定を進めて欲しい（後発、改良を開発する上で）（クラスⅡは認証基準があるものはガイドラインは不要）
- ガイドラインだけでなく、ガイドラインに規定されている項目を設定するに至った考え方や設定値の運用等、全般的な解説もあると有難いです。
- クラスⅠ、Ⅱについても開発ガイドラインが必要だと考えております。理由は、医療機器の開発に参入しようと考えている企業は、まずはクラスⅠ、Ⅱから入っていくためです。ここでつまずくとその先のクラスⅢ、Ⅳにもつながりません。よって、クラスⅠ、Ⅱの開発がスムーズに進む為にこのガイドラインも重要になってくると思います。
- 承認申請の事例（記載例）の紹介
- 製品の品質保証方法（非破壊検査）のガイドラインを追加してほしい。

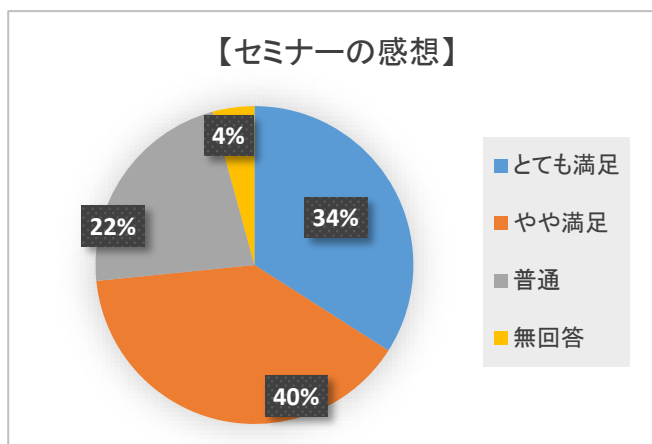
その他ご意見

- 保険点数について既存技術の手技料と新技術の手技料がかわらないことが問題と考えています。先進医療とされていた3Dプリンタを応用した実物大骨モデルの手術シミュレーションした骨モデルを開発してしましたら、先進医療の後には保険点数がつかない結果でした。安全で正確な手術を行うための加算点数が少なすぎるため、開発を積極的に行う動きが出にくいのが現状です。ナビ加算、画像加算の手技料を下げて、新技術を上げることで原資を維持しながら差別化を計ることができると思います。

(3) 開発ガイドライン・評価指標から国際標準化 (H30/2/21) 回答数 94 名 / 参加者 105 名

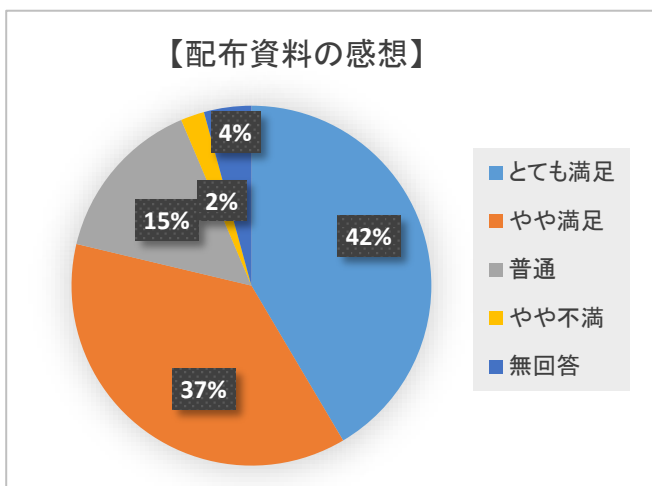
【セミナーの感想について】

感想	回答数(名)
とても満足	32
やや満足	37
普通	21
無回答	4
合計	94



【配布資料について】

感想	回答数(名)
とても満足	39
やや満足	35
普通	14
やや不満	2
無回答	4
合計	94



【今後のセミナー開催について】

分野	回答数(名)
手術ロボット	31
再生医療	21
高生体適合性インプラント	27
人工心臓	5
プラズマ処置機器	8
放射線治療機器	8
神経刺激装置	13
リハビリ機器	11
DNAチップ	7

医療用ソフトウェア	36
画像診断機器	24
在宅医療機器	28
遠隔医療機器	30
医療用AI	44
その他	6
合計	299

(複数回答可:回答者総数 93 名)

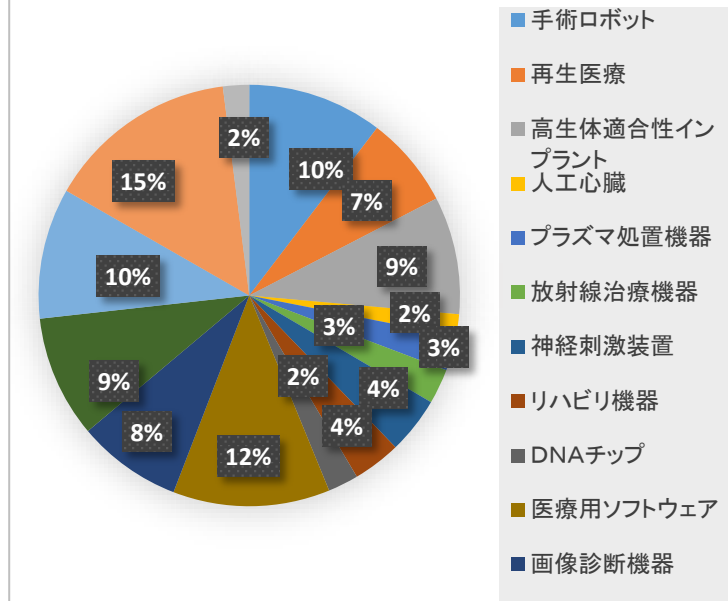
【その他回答】

- ・Cyber Ope 室
- ・SUD 関係
- ・テーラーメイド医療機器
- ・医療 IoT
- ・医療関連サービス品(非薬事品)
- ・医療機器のサイバーセキュリティ対策
- ・積層造形
- ・腸内細菌叢の評価

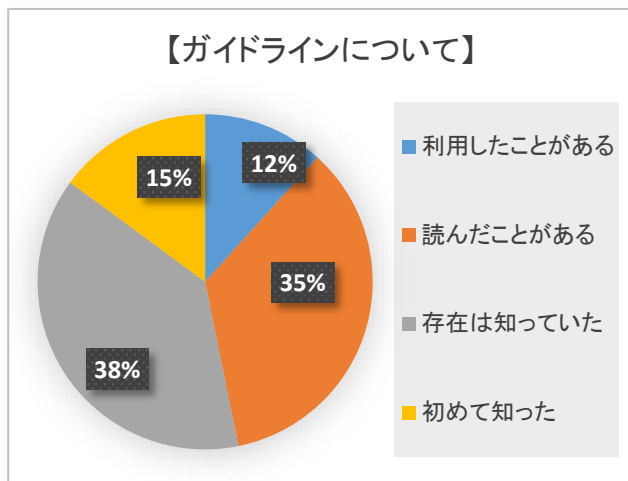
【医療機器等開発ガイドラインについて】

感想	回答数(名)
利用したことがある	11
読んだことがある	33
存在は知っていた	36
初めて知った	14
合計	94

【今後のセミナー開催について】



【ガイドラインについて】

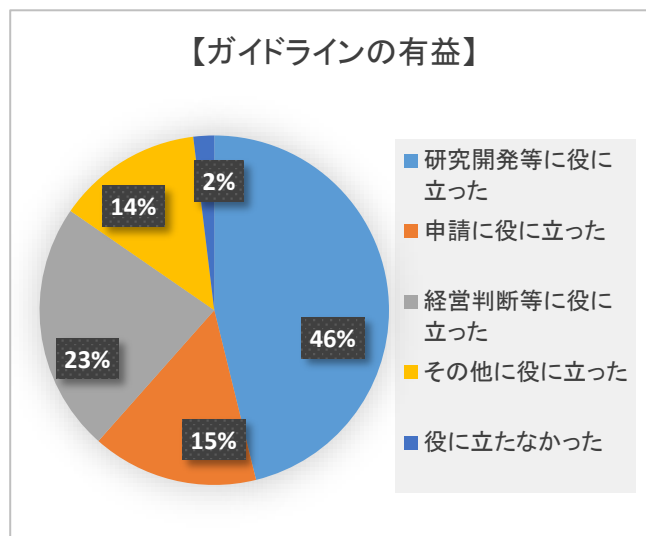


【医療機器開発ガイドライン等の有益】

感想	回答数(名)
研究開発等に役に立った	24
申請に役に立った	8
経営判断等に役に立った	12
その他に役に立った	7
役に立たなかった	1
合計	52

(複数回答可:回答者総数 44 名)

【ガイドラインの有益】



【その他回答】

学生教育に有用

参考に読んだ

情報入手

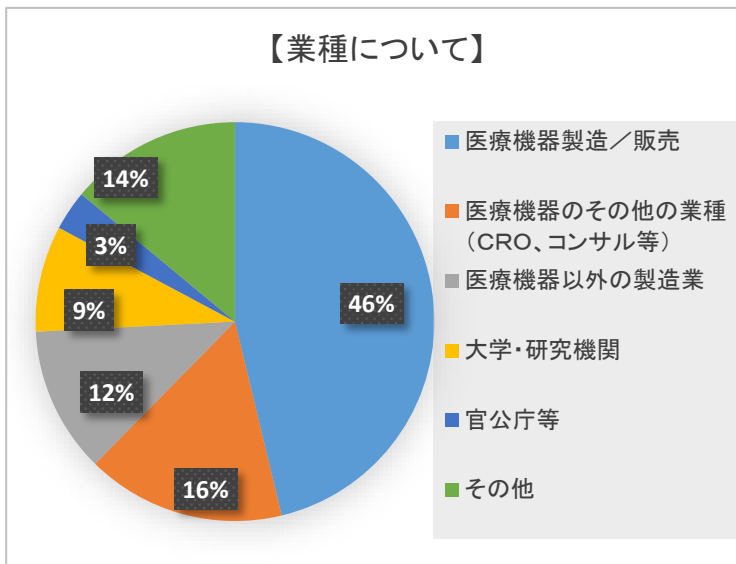
通常の業務の確認になった。

評価方法の参考になった

【回答者の業種について】

所属	参加者(名)
医療機器製造／販売	43
医療機器のその他の業種 (CRO、コンサル等)	15
医療機器以外の製造業	11
大学・研究機関	8
官公庁等	3
その他	13
合計	93

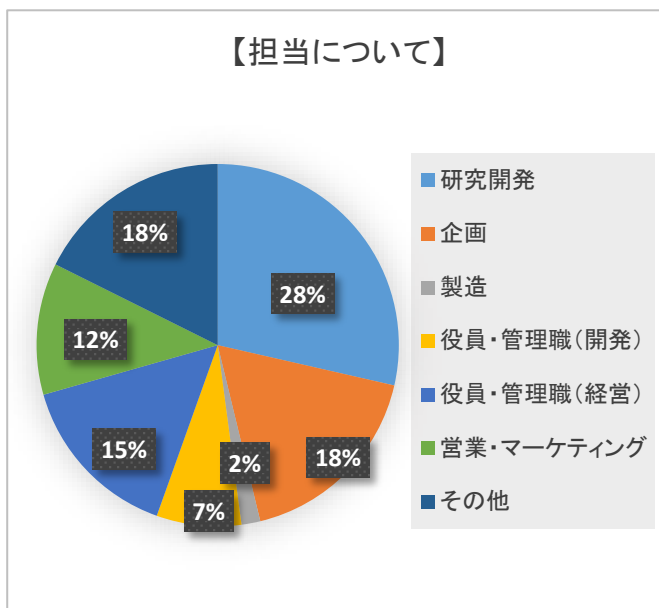
【業種について】



【回答者の担当について】

所 属	参加者(名)
研究開発	34
企画	21
製造	2
役員・管理職(開発)	9
役員・管理職(経営)	18
営業・マーケティング	14
その他	21
合 計	119

(複数回答可:回答者総数 92 名)



【その他回答】

- ・CRA 薬事
- ・QA・RA
- ・コンサル
- ・レギュラトリー
- ・管理職(コンサルタント)
- ・管理本部、薬事、品質管理
- ・規格対応
- ・業界活動全般
- ・工業会事務
- ・渉外
- ・調査
- ・品質、マネージメント管理
- ・編集者
- ・法規

【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がある	12
新医療機器	3
改良医療機器	5
後発医療機器	5
申請の時期について	
2年以内	1
12か月以内	3
10か月以内	1
1か月以内	1
継続的に活動中	1
未定	2

【医療機器・再生医療等製品・関連技術と国際標準化について】

1. 国際標準化活動の強化につき、優先度が高いと考えるもの

	回答数
個別規格提案とエビデンス構築	33
B規格等の横断的規格提案	31
日本主導のWG設置	39
日本主導のTC/SC設置	33
社内のサポート体制強化(Chief Standardization Officer設置、人材育成など)	33

(3つまで回答可:回答者総数87名)

2. 貴社での国際標準化活動について、当てはまるもの

	回答数
専門職が設置されている	8
他の業務のものが兼務している	31
薬事や開発ガイドライン等の担当者が兼務	19
若手を育成している	3
5年以上継続して従事している	9
国等の財政支援が前提である	5
深夜早朝の電話会議のための対策を取っている(特例措置など)	0
Chief Standardization Officer (CSO)が設置されている	0

(複数回答可:回答者総数58名)

3. 医療機器・再生医療等製品の分野の国際標準化に資するもの

	回答数
ガイドライン事業との連携	39
薬事や開発担当者の参画	28
専任担当者に集中	7
学術(大学・研究機関)専門家の強化	28
業界団体の活動能力の強化	33

(3つまで回答可:回答者総数72名)

【その他回答】

- ・国際標準担当者の社内評価向上
- ・規格協会などによる公的な支援強化
- ・企業経営者の理解とバックアップ

【開発ガイドライン(手引き)において】

1. 検討が有用と考えられる医療機器のクラス分類

クラス分類	回答数
クラス分類Ⅰ	12
クラス分類Ⅱ	27
クラス分類Ⅲ	57
クラス分類Ⅳ	50

(複数回答可:回答者総数 79 名)

2. 検討が有用と考えられる医療機器の分類

分類	回答数
新医療機器	63
後発医療機器	18
改良医療機器	34

(複数回答可:回答者総数 80 名)

3. 検討が有用と考えられる開発テーマ

テーマ	回答数
経済省産業重点政策 5 分野	35
AMED で取り組んでいる開発テーマ	50
中小企業庁(サポイン等)で広く取り組んでいる開発テーマ	18
学会推薦テーマ	17
産業界推薦テーマ	17
文部科学省で取り組んでいるテーマ	9
産総研等で産業振興の観点から必要と判断するテーマ	15

(複数回答可:回答者総数 78 名)

4. 検討が有用と考えられる時期

時期	回答数
産業化が近いテーマ(5 年以内)	53
近未来のテーマ(10 年程度)	43
未来の開発に役立つテーマ(20 年先)	10

(複数回答可:回答者総数 81 名)

【感想】

セミナー全般について

- 企画・開発を担当していますが、基本的に上司の前に営業に負けます。ただし、国プロでチームを組むと
いうと技術畑の上司が応援してくれることがあります。そういった意味で今日のお話は大変ありがたいお
話でした。本当にありがとうございました。

- 配布資料は、カラーかつスライドが大きく見やすくよかったです。
- 講師に新しい人材を。毎回同じような人が話している。
- ありがとうございました。

開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- 医療用接着剤など
- 細胞診に関するガイドラインはあるのでしょうか。
- 歯科：抗う蝕性を有する医療機器（材料）（う蝕予防材料）

その他ご意見

- 外資系メーカの立ち位置はどうあるべきなのか。日本人としてどう参加したら医療の為に国民の利益につながるのか。
- 各企業の経営層の国際標準化の重要性を理解し、バックアップすること。
- Chief Standardization Officer (CSO)の設置を METI など行政が強く後押ししていただきたい。
- おっしゃる通り企業の中で規格策定を継続的に活動していくのは難しいです。官学でそういう活動のできるポジションに企業から人が移っていけるような機会が増えればよいと思います。
- 企画標準活動のインセンティブについて、メーカーの中での評価以外として、ガイドライン作成メンバーとしてのオブザーバー登録などで実績を表せるとありがたいです。
- 産官学の中で産は医療機器メーカーが中心となっているようですが、医療機器を開発するのに必要なハードウェア(CPU 等)やソフトウェア(OS 等)のベンダーからも意見を聞いてより良いものにしていければと思います。
- 情報セキュリティとしての CIA を考慮した標準化も考慮してほしい。
- 新医療機器の審査報告書がガイドライン・評価指標になるルートがあつてよいと思います。その中でも普及が見込まれるものが選定されるとよいと思います。その先に ISO/IEC があればと思います。
- 認知度の向上。非常に有益な情報であるのに特に研究開発や学術の分野での認知度がまだ十分でない。
- サポート人材の育成とサポート業務の既得権益者による囲い込みをなくして開放する事。

V-2-2 その他の普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、以下も実施した。

1) ウェブページによる開発ガイドラインの情報発信

下記のような医療機器開発ガイドライン事業専用のウェブページ上にて、本事業での成果である開発ガイドラインに関する情報や前述のセミナー開催情報の発信、アンケートを通じて要望・意見の収集、および今後実施すべき開発ガイドラインの検討テーマについて一般公募活動を継続実施している。

<http://md-guidelines.pj.aist.go.jp>

医療機器開発ガイドライン

医療機器開発ガイドラインは、新しい医療機器の迅速な開発のための「道しるべ」となる文書です。医療機器分野の活性化・国際競争力の強化に貢献します。

策定した開発ガイドライン セミナー **医療機器開発ガイドライン策定事業とは** ガイドラインテーマ候補の募集 お問い合わせ先



医療機器開発ガイドライン策定事業とは

高齢社会を迎えたわが国において、「国民の長寿」と「質の高い生活」を実現するためには、新しい医療機器の開発と医療現場への円滑な導入が不可欠です。このためには、今後の医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図り、迅速な開発と迅速な審査を実現し、また、産業の育成の観点から、医療機器に関連する研究開発の指針と本事業による経済見通しを明確化することが必要と考えます。

これらの目的のために、平成17年度から経済産業省に「[医療機器開発ガイドライン評価検討委員会](#)」と厚生労働省に「[次世代医療機器評価指標検討会](#)」が設置されました[PDF: 87KB]。

以降、これらの検討会が連携（合同検討会）して新しい医療機器の開発促進および迅速な事業承認審査に活用できる開発ガイドラインおよび評価指標を策定しています。

国立研究開発法人産業技術総合研究所では、日本医療研究開発機構(AMED)より「医療機器開発ガイドライン策定事業」を受託し、医療機器に関連する技術分野ごとに医学系学会、工学系学会および関連企業からの専門家によって構成する開発ワーキンググループを組織して、開発ガイドライン原案を策定し、「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」に答申しています。

あわせて、医療機器開発ガイドライン等の広報普及のためのセミナーを開催しています。

最近の投稿

- [\[セミナー終了\]手術ロボットガイドライン解説 \(大阪\)](#)
- [\[セミナー終了\]整形インプラントガイドライン解説 Ⅲ](#)
- [\[セミナー終了\]手術ロボットガイドライン解説](#)
- [\[セミナー終了\]ヘルスソフトウェア カンファレンス](#)
- [\[セミナー終了\]医療機器開発ガイドライン総合解説セミナー](#)

2) 開発ガイドラインの英語版作成

公表済みの開発ガイドライン等の中から必要性の高いものから英語版を作成しており、今年度は、下記開発ガイドラインの英語版を作成した。

開発ガイドライン名	英語版
再生医療等製品の製造所における顕微鏡の初期設置と維持管理に関するガイドライン 2017 (手引き)	Guideline 2017 (Guidance) For the Installation and Preventive Maintenance of Microscopes in the Manufacturing Facilities of Regenerative Medical Products

VI. 事業の成果と今後への課題

1. 成果の概要

本事業の実施計画に対応して、次の内容を実施した。

- (1)開発ガイドライン案策定
- (2)普及啓発活動

(1) 開発ガイドライン案策定

この事業全般の企画・推進を図るため、外部有識者等で組織する「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」を編成した。同委員会と厚生労働省に設置された「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標の作成と開発ガイドラインの策定方針が定められ、下記の課題が本年度の医療機器開発ガイドラインの検討課題として選定された。

< 検討課題 >

- 1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）
- 2) 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）
- 3) 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）
- 4) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）
- 5) 在宅用医療機器（人工呼吸器）
- 6) スマート治療室
- 7) 人工知能分野
- 8) ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）
- 9) マイクロ波乳がん検査装置

上記の課題に関して、関連する医学系学会、工学系学会、開発企業等の専門的知見を有する外部有識者で構成される開発WGを編成・開催した。厚生労働省の事業に基づいて設置された審査WGと連携して、開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面に関する開発ガイドライン案を検討した。必要に応じて各種評価試験、ヒアリング・調査などを実施した。合同検討会を開催してその成果を報告した。成果報告書およびWGごとの詳細版の成果報告書を取りまとめた。

また、再生医療（ヒト細胞製造システム）、体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）、体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）、在宅用医療機器（人工呼吸器）、スマート治療室の検討課題において5件の開発ガイドライン（案）を取りまとめた。

1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）

再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG では、5 回の WG 委員会と 9 回の TF（Task Force）委員会を開催した。国内再生医療等製品製造メーカーでの稼働実態を把握し、インキュベータのメーカーとユーザーとの連携を骨子としたユーザーを対象とした運用ガイドラインを取りまとめ、「再生医療等製品製造の作業所におけるインキュベータの運用に関するガイドライン（手引き）案」をまとめた。また ISO（TC198/WG9）文書提案用に「再生医療等製品の製造所における顕微鏡の設置と維持管理に関するガイドライン 2017（手引き）」の英訳版を作成した。

2) 体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）

体内埋め込み型材料（積層造形医療機器）開発 WG では、4 回の WG 委員会を開催した。評価指標の具体的な活用を目指して、工業用純チタン、高分子材料（PEEK、PEKK）等を活用したレーザ積層造形技術の人工椎体、椎体間スペーサー（脊椎ケージ）等への応用に関する開発ガイドラインの検討を行い、積層造形丸棒試料等の試作、積層造形材の試験片加工、積層造形材の異方性評価方法等の検討、装置のメンテナンス後、試作材の耐久性試験の実施し、「三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン（手引き）案」をまとめた。普及活動として『医療機器ガイドライン活用セミナー#16 積層造形医療機器ガイドライン解説』を開催した。

3) 体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）

体内埋め込み型材料（生体吸収性材料）開発 WG では、3 回の WG 委員会を開催した。マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドラインについて検討し、マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカーおよび骨接合材料等の製品イメージおよび臨床的に期待されるマグネシウム合金のイメージを検討、分解生成物の評価、力学的安全性評価を行い、「マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドライン（手引き）案」をまとめた。普及活動として『医療機器ガイドライン活用セミナー#15 生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン解説』を開催した。

4) 画像診断（近赤外イメージング検査システム）

画像診断（近赤外イメージング検査システム）開発 WG では、3 回の WG 委員会を開催した。化合物半導体ハイブリッドイメージングセンサーの規格化、医用照明規格の近赤外波長域への適応可否を検討し、近赤外イメージング（1000-1800nm）に特化した工程・資材の要求事項に関するガイドライン（手引き）案を検討した。

5) 在宅用医療機器（人工呼吸器）

在宅用医療機器（人工呼吸器）開発 WG では、日本遠隔医療学会(JTTA)と連携して活

動し、WG・学会分科会拡大委員会を2回、学会大会での分科会セッションを2回開催した。在宅で使用する人工呼吸器のアラーム情報を公衆回線等を経由して関係機関で共有、対応する技術に関して検討を行い、IEC 60601-1-8の改定の動向、IEC TR 80001-2-5などを踏まえて、医療機器等の製造業者の考慮すべき事項だけでなく、医療ITネットワークの運用についてもカバーする「在宅生体モニタリング機器情報遠隔伝送に関する開発ガイドライン（手引き）案」をまとめた。

6) スマート治療室

スマート治療室開発WGでは、3回のWG委員会および1回のサブWG委員会を開催した。スマート治療室がシステム全体として安全で効果的に機能するために、ミドルウェア開発者、デバイス開発者、アプリケーション開発者、導入者が分担する要求事項を「スマート治療室のシステム構成・運用に関する開発ガイドライン（手引き）案」としてまとめた。

7) 人工知能分野

人工知能分野開発WGでは、6回のWG委員会を開催、そのうち2回を審査WGと合同開催した。画像診断支援技術の利用範囲の拡大（放射線→内視鏡や超音波、動画・コンテンツ対応）、上市後に性能が変化するシステムの性能評価方法（性能の定義、オンサイト学習を可能とする運用方法）、データの品質管理及び収集、利用、流通、個人情報保護について検討を行い、「人工知能技術を利用した医用画像診断支援システム開発ガイドライン（手引き）案」について検討した。

8) ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）開発WGでは、3回のWG委員会を開催した。審査WGと連携して、5～10年先の技術動向を含め、安全性、有効性、品質管理の観点で粒子線治療装置との差分を評価し、課題を整理、薬事申請の基本要件適合性に沿って論点を抽出し、評価指標に対する工学試験方法と評価基準を提示した。これらをもとに、BNCT開発ガイドラインの骨子案を作成し、「ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に関するガイドライン（手引き）案」について検討した。

9) マイクロ波乳がん検査装置

マイクロ波乳がん検査装置につき、開発WG構築の準備検討を行い、翌年度以降に開発ガイドライン（手引き）案の検討を開始することとした。

(2) 普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、以下を実施した。

1) セミナー開催

既刊の開発ガイドラインにつき、医療機器関連の開発者等を対象とするセミナーを開催した。セミナー開催に当たっては、厚生労働省および国立医薬品食品衛生研究所の共催および関連する諸学会の後援を得て、開発ガイドラインの内容だけでなく、関連する次世代医療機器・再生医療等製品評価指標や関連分野の医学および技術の動向、医薬品医療機器等法などの最新動向の情報提供につとめた。

体内埋め込み型材料、国際標準化について、セミナーを3回開催し、合計315名の受講者を集めた。

開催日	セミナータイトル	受講者数
平成29年9月1日	生体吸収性・生体由来材料に関するガイドライン解説	105名
平成29年10月13日	積層造形医療機器ガイドライン解説	105名
平成30年2月21日	開発ガイドライン・評価指標から国際標準化	105名

2) ウェブページによる開発ガイドラインの情報発信

下記ウェブページ上にて、本事業での成果である開発ガイドラインに関する情報の発信および今後実施すべき開発ガイドラインの検討テーマについて一般公募を継続実施している。<http://md-guidelines.pj.aist.go.jp>

3) 開発ガイドラインの英語版作成

公表済みの開発ガイドライン等の中から1件の英語版を作成した。

2. 今後への課題

平成 29 年度は 2 回の合同検討会を開催し、開発ガイドライン等のテーマ選定の方法につき議論を深めた。これにあたって関連する医学会等へのアンケートを国立医薬品食品衛生研究所を中心に実施した。今後、業界団体に対するアンケートも実施して行く。業界団体に所属する企業間では企業秘密に当たる事項の開示は困難であり、「すでに公知のトレンド」しか集められない可能性がある。企業にとって対応しやすい情報提供のあり方については引き続き検討する。

あしがき

本事業の実施にあたり、合同検討会委員各位、開発 WG 委員各位はもとより、関連する審査 WG 委員、経済産業省、厚生労働省の関係各位、日本医療機器産業連合会はじめ関連する工業会および関連する学会の関係者の皆様からは多大なご支援とご助言、情報提供などを頂き、これら無しでは本事業の遂行は不可能だった。さらに、本事業は複数年の事業期間に渡って実施中であり本年度がその 2 年目であった。これにより、前年度からのワーキンググループの活動の継続性を高めることができた。平成 27 年以前は、単年度契約のため活動の中断が生じていた。ここに至るまでに関係機関の間で多くの折衝が必要であった。実務委員会を代表して心から感謝申し上げたい。

平成 30 年 3 月
医療機器ガイドライン事業実務委員会
鎮西 清行

この報告書は、平成 29 年度に国立研究開発法人産業技術総合研究所が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構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 29 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)
事業報告書

連絡先

〒100-0004
東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 23 階
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
産学連携部 医療機器研究課
TEL : 03-6870-2213
FAX : 03-6870-2242
URL : <http://www.amed.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市並木 1-2-1
国立研究開発法人産業技術総合研究所 健康工学研究部門
医療機器開発ガイドライン事業実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : md-guidelines@aist.go.jp