

令和元年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託事業

令和元年度先進的医療機器・システム等技術開発事業  
(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

令和2年3月

国立研究開発法人産業技術総合研究所



## 目 次

<b>I. 事業目的</b> .....	<b>1</b>
<b>II. 事業の背景</b> .....	<b>4</b>
<b>III. 事業内容</b> .....	<b>6</b>
(1) 開発ガイドライン案策定 .....	6
(2) 普及啓発活動 .....	6
(3) 将来テーマ候補探索のための萌芽的研究 .....	7
<b>IV. 実施体制</b> .....	<b>8</b>
<b>V. 事業成果</b> .....	<b>15</b>
<b>V-1 開発ガイドライン策定</b> .....	<b>15</b>
V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム） .....	16
V-1-2 体内埋め込み型材料（チタン精密積層造形インプラント） .....	52
V-1-3 体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント） .....	80
V-1-4 経皮的エネルギー伝送システム .....	93
<b>V-2 開発ガイドライン普及啓発活動</b> .....	<b>123</b>
V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー .....	123
V-2-2 その他の普及啓発活動 .....	149
<b>V-3 将来テーマ候補探索のための萌芽的研究</b> .....	<b>151</b>
<b>VI. 事業の成果と今後への課題</b> .....	<b>152</b>
1. 成果の概要 .....	152
2. 今後への課題 .....	156
<b>あとがき</b> .....	<b>157</b>

## 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。両会は常に合同で開催され、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。

令和元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
合同検討会	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
開発WG	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

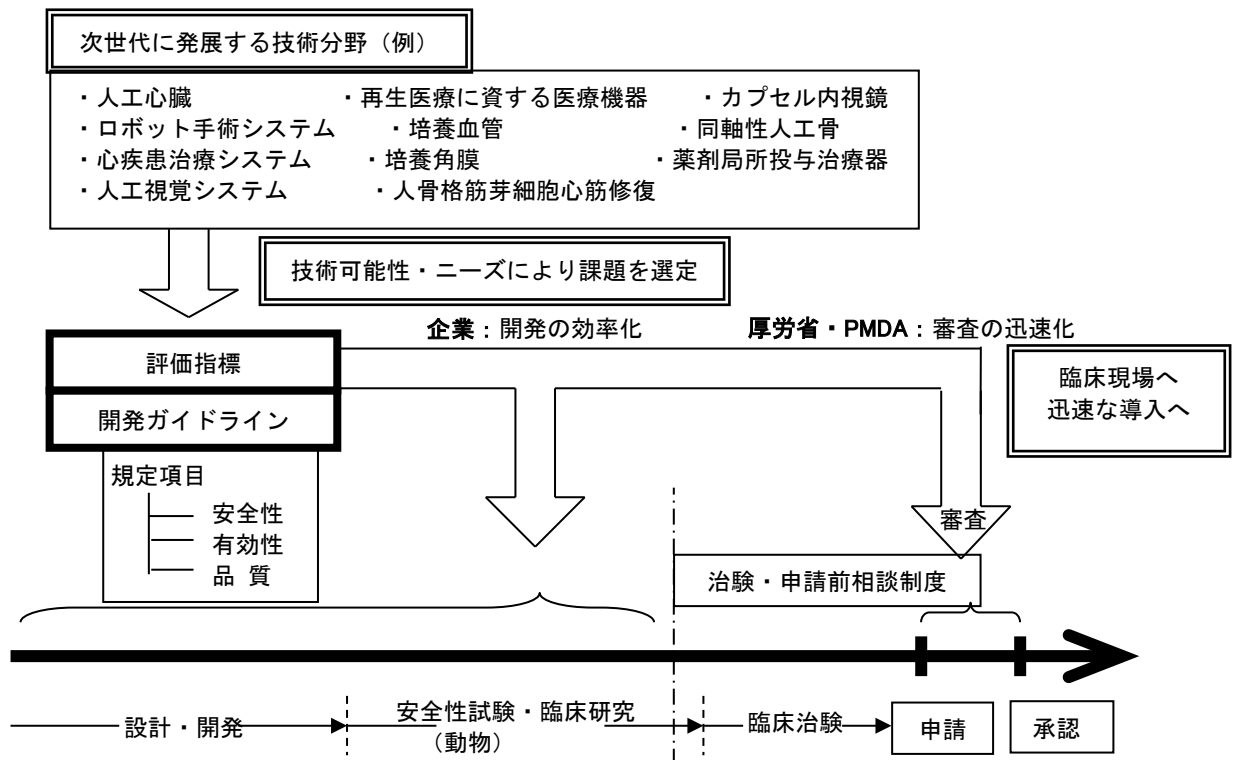
- 厚生労働省：審査の迅速化の観点
- 経済産業省：開発の迅速化の観点

	開催日	議 題
第 1 回	平成 17 年 8 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各検討会の設置趣旨について</li> <li>・評価指標ガイドラインについて</li> <li>・評価ガイドライン設定の対象候補について</li> </ul>
第 2 回	平成 17 年 9 月 13 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について</li> <li>・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について</li> </ul>
第 3 回	平成 18 年 3 月 16 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各 WG での検討状況報告について</li> <li>・次年度の検討事項について</li> </ul>
第 4 回	平成 18 年 6 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について</li> <li>・平成 17 年度 WG 報告書について</li> </ul>
第 5 回	平成 18 年 11 月 24 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 6 回	平成 19 年 5 月 21 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 18 年度各 WG での検討結果報告について</li> <li>・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</li> <li>・平成 19 年度事業の進め方について</li> </ul>
第 7 回	平成 20 年 3 月 24 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 8 回	平成 21 年 3 月 17 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 9 回	平成 22 年 3 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 21 年度各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 10 回	平成 23 年 3 月 7 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 22 年度各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 11 回	平成 24 年 3 月 9 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 23 年度各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 12 回	平成 25 年 3 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 24 年度各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 13 回	平成 26 年 3 月 10 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平成 25 年度各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 14 回	平成 27 年 2 月 19 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 15 回	平成 28 年 3 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 16 回	平成 29 年 2 月 22 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>
第 17 回	平成 29 年 12 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>
第 18 回	平成 29 年 2 月 16 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各 WG での検討状況報告について</li> <li>・今後の進め方について</li> </ul>

第 19 回	平成 30 年 12 月 12 日	・ 2019 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 20 回	平成 31 年 2 月 27 日	・ 各 WG での検討状況報告について ・ 今後の進め方について
第 21 回	令和元年 12 月 9 日	・ 2020 年度テーマ調査と候補リストに関する報告と意見交換 ・ 新たな適応範囲について
第 22 回	令和 2 年 2 月 17 日	・ 各 WG での検討状況報告について ・ 今後の進め方について

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等開発ガイドラインの整備

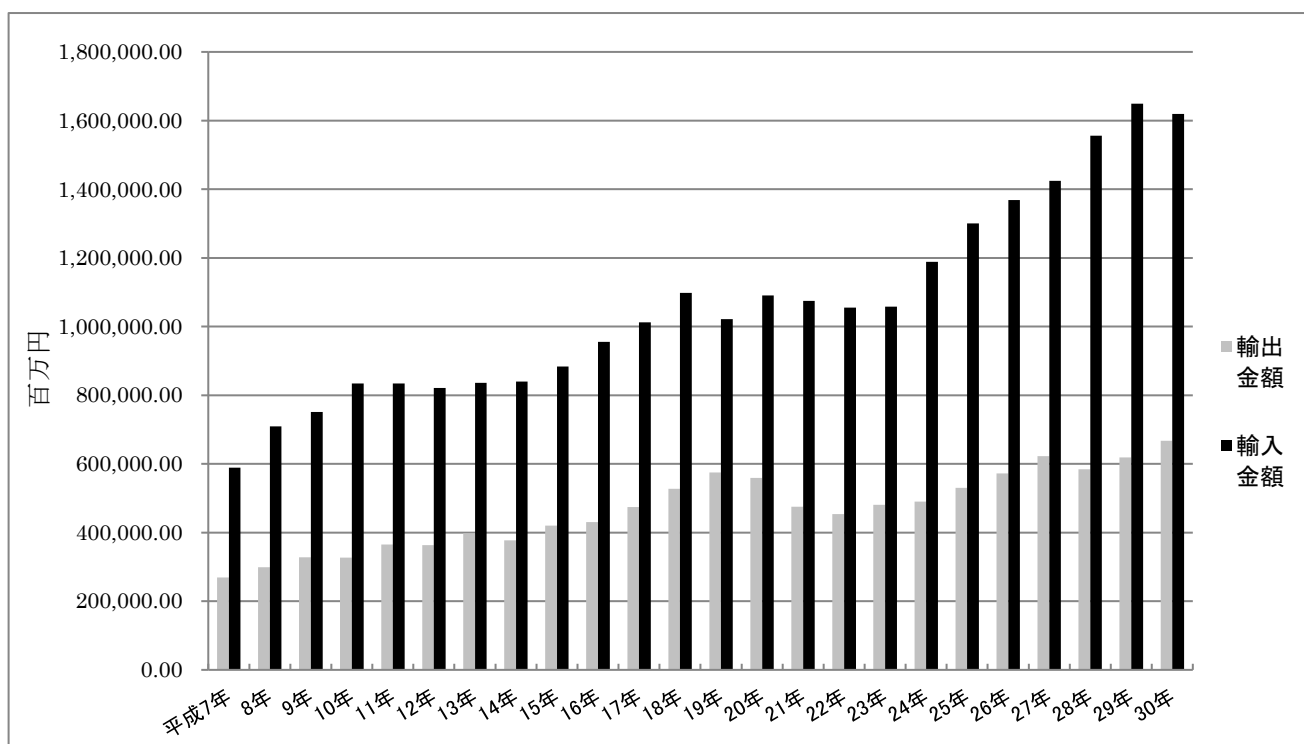


## II. 事業の背景

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）の一層の迅速化、体系化を図る必要がある。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
- (3) 将来テーマ候補探索のための萌芽的研究

#### (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」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等開発ガイドラインの検討課題として選定された。

- 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（チタン精密積層造形インプラント）
- 3) 体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント）
- 4) 経皮的エネルギー伝送システム
- 5) マイクロ波乳がん検査装置
- 6) ロボット麻酔システム
- 7) 在宅医療システム

課題1～4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。合同検討会においてその成果を報告した。本成果報告書および開発WGごとの詳細版の成果報告書を取りまとめた。課題5～7については、企業等における開発段階と開発ガイドラインの必要性のタイミング等を踏まえて本年度はWG設置・開催を見送った。

#### (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

開発ガイドラインの利用を促進するため、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。

- 人と先端技術が共生する未来の医療福祉技術と医療機器等開発ガイドライン
- ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略（東京）
- ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略（大阪）

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。

4) ガイドブック

開発ガイドラインの内容に関連する、より広いトピックをカバーする「ガイドブック」として、「医療・ヘルスケア分野におけるウェアラブル機器開発の基礎知識 令和元年度版」を制作し、令和2年3月に公表した。

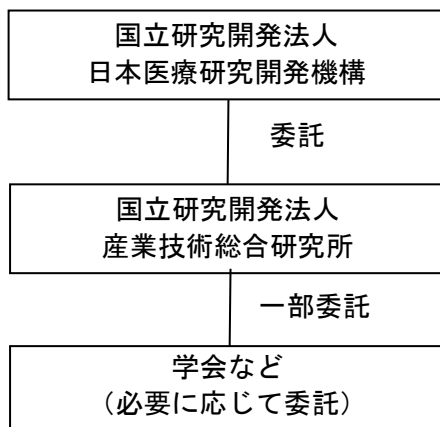
(3) 将来テーマ候補探索のための萌芽的研究

新規テーマ候補を探索するための試作研究として下記5つの課題を選定し、試作等を開始した。

1. 「立体臓器模型」を医療機器の開発・評価・訓練に用いる知識の体系化とガイドライン検討
2. 再生医療等製品原料細胞の単離供給に関するガイドラインに資する要素技術のFS研究
3. 大腸がん病理検体自動切り出し装置のための人工知能の適用範囲と入力データの質についての研究
4. 事象関連電位に基づく非侵襲BMI技術の医療機器応用の可能性の検討
5. 複数メーカー医療機器のネットワーク接続と運用に関する有効性と安全性のガイドライン検討

## IV. 実施体制

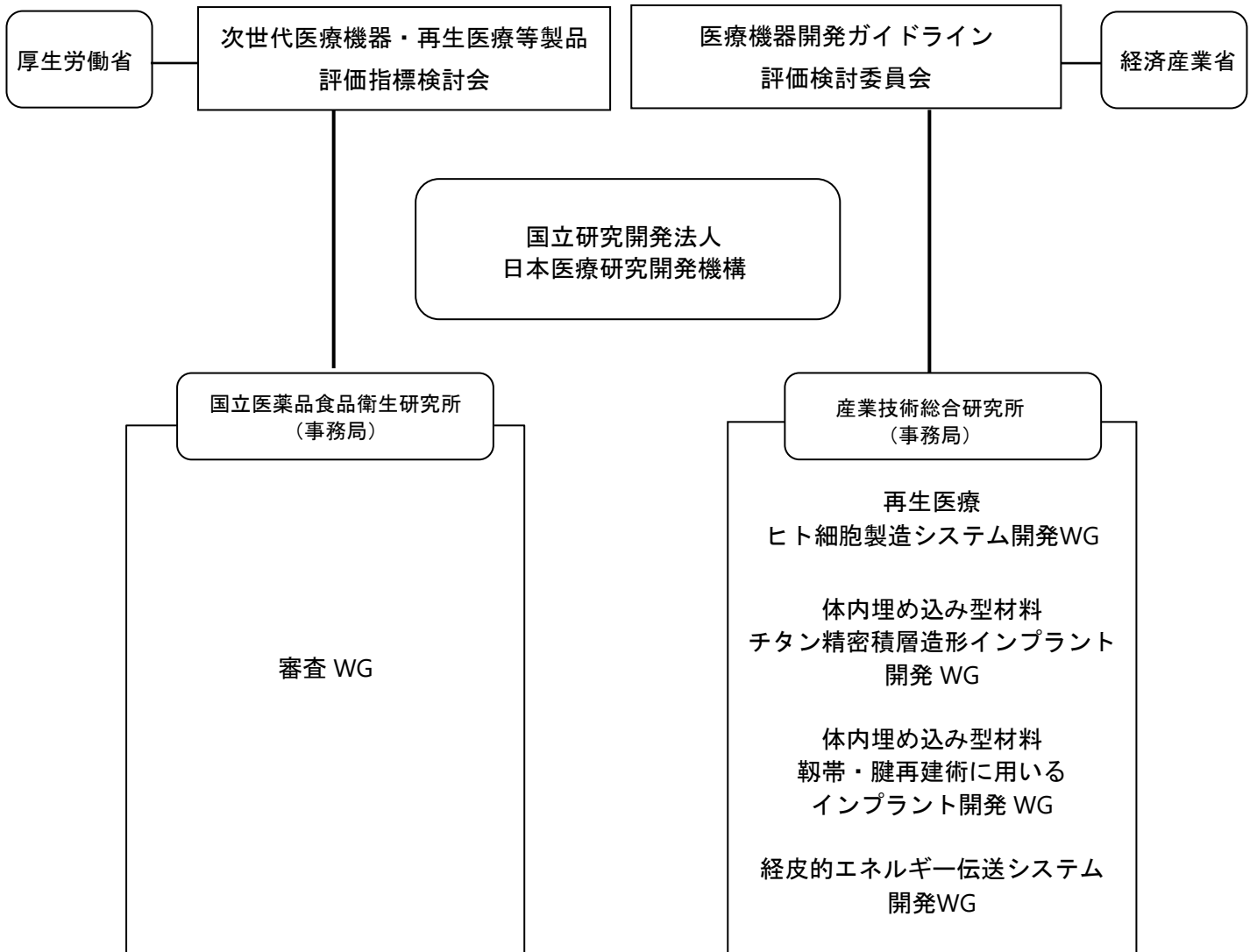
### (1) 研究体制スキーム



### (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（チタン精密積層造形インプラント）開発 WG
- 課題 3 体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント）開発 WG
- 課題 4 経皮的エネルギー伝送システム 開発 WG

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成  
及び医療機器等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)

伊藤 雅昭	国立がん研究センター東病院 大腸外科長
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
清水 昭伸	東京農工大学大学院 工学府 教授
妙中 義之	大阪大学国際医工情報センター 特任教授
達 吉郎	産業技術総合研究所 健康工学研究部門 部門長
薮島 由二	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 部長
○ 橋爪 誠	北九州中央病院 院長 九州大学 名誉教授
平岡 真寛	日本赤十字社和歌山医療センター院長 京都大学 名誉教授
三澤 裕	一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会 専務理事
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 日本薬科大学 客員教授

(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 代表取締役
- 天野 健太郎 株式会社竹中工務店 未来空間研究部 精密環境グループ長
- 池松 靖人 株式会社日立プラントサービス 再生医療協働研究所 所長
- 牛田 多加志 東京大学大学院 工学系研究科 機械工学専攻 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
- 小川 祐樹 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部  
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 特任研究員
- 加藤 竜司 名古屋大学大学院 創薬科学研究科 基盤創薬学専攻  
創薬生物科学講座 細胞分子情報学分野 准教授
- 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
- 小林 豊茂 株式会社日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット  
分析システム事業部 先端医療ソリューションセンター  
再生医療グループ 主任技師
- 齋藤 充弘 大阪大学大学院医学系研究科 未来細胞医療学共同研究講座 特任准教授
- 中村 浩章 アース環境サービス株式会社 開発本部 学術部 課長
- 水谷 学 一般社団法人 免疫細胞療法実施研究会 理事
- 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  
生産技術部 部長 兼 品質管理部 部長 生産統括副本部長
- 山本 宏 日本エアーテック株式会社 企画室 室長
- 若松 猪策無 株式会社メディネット 経営管理部 サイエнти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 再生医療システム本部 次長
- 幡多 徳彦 ローテラライフサイエンス株式会社 研究開発部 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（チタン精密積層造形インプラント）開発 WG

井口 普敬	名古屋市立大学 大学院医学研究科 社会復帰医学講座 関節再建医学分野 寄附講座教授
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
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 教授
植野 高章	大阪医科大学 感覚器機能形態医学講座 口腔外科学教室 教授
上野 勝	京セラ株式会社 メディカル事業部 副事業部長
大内 誠悟	ヤマザキマザック株式会社 技術本部ソリューション事業部 HMT 開発部 1グループ グループリーダー
楫野 良知	金沢大学附属病院医療安全管理部 特任准教授
坂井 孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授
○ 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
高関 二三男	株式会社 J・3D 代表取締役
高橋 広幸	帝人ナカシマメディカル株式会社 R&Dセンター 研究部 研究1G グループ長 課長
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
長嶺 隆二	福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター センター長
中村 順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科学 講師
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
橋本 淳	独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長
松田 秀一	京都大学 大学院医学研究科 感覚運動系外科学講座 整形外科学 教授
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
山内 隆嗣	ヤマウチマテックス株式会社 代表取締役
山野井 康和	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・マニファクチャリング事業部 営業部長 兼 品質管理部長
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（靱帯・腱等再建術に用いるインプラント）開発 WG

- |        |                                           |
|--------|-------------------------------------------|
| 垣立 浩   | オリンパス株式会社 イノベーション推進室 フェロー                 |
| 勝田 真一  | 一般財団法人 日本食品分析センター 千歳研究所 理事                |
| 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             |
| ○ 田中 栄 | 東京大学大学院 医学系研究科外科学専攻<br>感覚運動機能医学講座整形外科学 教授 |
| 山口 将吾  | 日本特殊陶業株式会社 技術開発本部 副主管                     |

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<br>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) 経皮的エネルギー伝送システム開発 WG

- |        |                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------|
| 岡本 英治  | 東海大学 札幌教養教育センター 主任教授                                           |
| 小出 哲雄  | コーセル株式会社 R&D センター<br>US開発部 US開発二課 グループリーダー                     |
| 小林 信治  | 株式会社サンメディカル技術研究所 取締役                                           |
| 柴 建次   | 東京理科大学 基礎工学部電子応用工学科 准教授                                        |
| 巽 英介   | 国立循環器病研究センター<br>オープンイノベーションセンター 副センター長                         |
| 中田 和成  | 一般財団法人 ふくしま医療機器産業推進機構<br>ふくしま医療機器開発支援センター<br>安全性評価部 電気物性試験課 課長 |
| 西村 隆   | 愛媛大学大学院 医学系研究科心臓血管・呼吸器外科学 准教授                                  |
| 藤原 修   | 名古屋工業大学 プロジェクト教授<br>電気通信大学 産学官連携センター／名誉教授 客員教授                 |
| ○ 増澤 徹 | 国立大学法人 茨城大学 工学部 工学部長<br>大学院理工学研究科 研究科長<br>機械システム工学領域 教授        |
| 山崎 健一  | 一般財団法人 電力中央研究所 電力技術研究所<br>サージ・電磁気現象領域リーダー 副研究参事                |

開発 WG 事務局

- |       |                                                 |
|-------|-------------------------------------------------|
| 西田 正浩 | 産業技術総合研究所 生命工学領域<br>健康工学研究部門 人工臓器研究グループ 研究グループ長 |
|-------|-------------------------------------------------|



(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	令和元年 11 月 29 日（金）
第 2 回開発 WG 委員会	令和 2 年 1 月 17 日（金）
第 3 回開発 WG 委員会	令和 2 年 2 月 14 日（金）
第 1 回 TF 委員会	令和元年 11 月 6 日（水）
第 2 回 TF 委員会	令和元年 12 月 17 日（火）
第 3 回 TF 委員会	令和 2 年 1 月 7 日（火）

2) 体内埋め込み型材料（チタン精密積層造形インプラント）

第 1 回開発 WG 委員会	令和元年 9 月 10 日（金）
第 2 回開発 WG 委員会	令和元年 12 月 13 日（金）
第 3 回開発 WG 委員会	令和 2 年 2 月 28 日（金）

3) 体内埋め込み型材料（靱帯・腱等再建術に用いるインプラント）

第 1 回開発 WG 委員会	令和 2 年 3 月 3 日（火）
----------------	-------------------

※社会情勢に伴い、中止した。

4) 経皮的エネルギー伝送システム

第 1 回開発 WG 委員会	令和元年 12 月 26 日（木）
第 2 回開発 WG 委員会	令和 2 年 2 月 10 日（月）

## 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（チタン精密積層造形インプラント）
- V-1-3 体内埋め込み型材料（靭帯・腱等再建術に用いるインプラント）
- V-1-4 経皮的エネルギー伝送システム

## V-1-1 再生医療（ヒト細胞製造システム）

### 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」、「除染パスボ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、平成28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）」ならびに「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）」を作成した。

自己細胞由来の細胞加工物の製造では、製品の特性上、全数検査を品質管理の原則とした製品が多く、無菌製品としての製造および品質管理方法は、ケースバイケースで検討が

進められる。一方で、チェンジオーバーは、自己細胞や同種細胞などの特定の原料に依存せず、無菌操作等区域で行われる全ての工程において不可欠な運用の考え方である。また、細胞培養加工装置などの採用した工程でも、本チェンジオーバーの考え方は重要と考える。そこで昨年度は、再生医療等製品の製造において、培養容器を開放する無菌操作を伴う、全ての工程を対象とした、チェンジオーバーの基本的な考え方を提示する目的で「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2015(手引き)」の改訂を検討して、「再生医療等製品の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン(手引き)」を作成した。

再生医療等製品の製造は、計測・制御技術が発展途上の段階にあることもあり、製品製造の工程に関わる設計における重要品質特性（CQA：Critical Quality Attributes）および重要工程パラメータ（CPP：Critical Process Parameters）の理解と設定に必要なとされるデータが十分ではない場合が多い。このような現状においてより安定してQAの中からCPPでコントロール可能なCQAを決定するには、手作業で行っている操作・作業を装置に置き換えることは有効であると考えられる。

そこで本年度は、再生医療等製品の製造を行う製造装置の製造業者に対して、製造装置の設計および自動化に関する基本的かつ標準的な考え方を示し、要求事項を満たすために役立てることを目的とするガイドライン(手引き)を作成した。

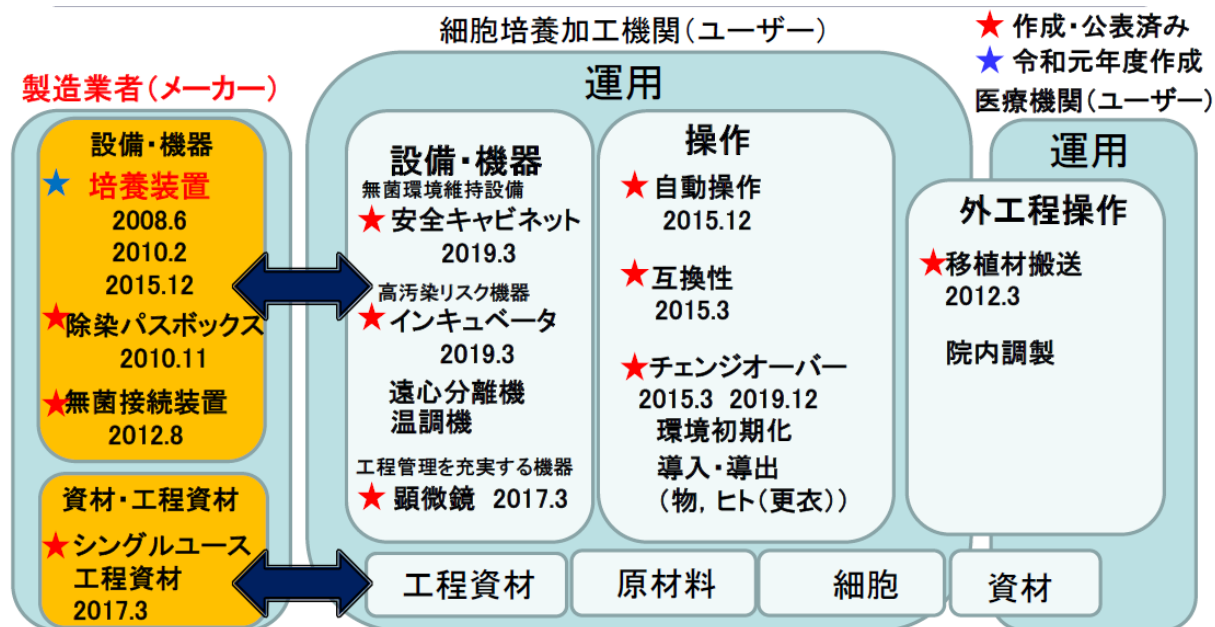


図 1. ヒト細胞製造とガイドラインの位置づけ  
ガイドライン名(略称)と公表年月を示す。

## 2. ガイドラインの検討過程

平成 30 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。

3 回の開発 WG 委員会ならびに 4 回のタスクフォース（TF）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： 2019 年 11 月 29 日（金）16:00 ～ 18:00

(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 浅野茂隆（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、  
牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、加藤竜司、紀ノ岡正博、  
小久保護、小林豊茂、齋藤充弘、中村浩章、水谷学、森由紀夫、  
山本宏

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 交久瀬善隆、北村幸喜

経済産業省： 中尾祐輔、渡邊佳苗

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： 宮本大誠

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦、鎮西清行

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： WG 委員会 委員名簿

資料 3： 再生医療開発 WG 委員会概要

資料 4： 「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン[改訂]（手引き）」（案）の作成について

資料 5： ヒト細胞培養加工装置自動化に向けた考え方の整理

資料 6： ヒト細胞培養加工装置の自動化ニーズと課題

(5) 議事概要

出席者出席者の自己紹介に続き、WG 委員会の座長を浅野委員とすることで委員の総意を得た。その後、事務局より、ガイドライン事業の概要を説明した。続いて、水谷委員から本年度の進め

方、加藤委員ならびに小林委員から培養自動化のニーズと課題についてご説明頂いた。

ガイドライン作成の進め方について、以下の意見があった。

- ・ ガイドラインの利用者を明確化すべきである。
- ・ 具体的な細胞種、具体的な工程を想定した内容にできると良い。
- ・ 動作、操作の設定（CPP）について、細胞培養加工装置ガイドラインの改訂ではなく新規にガイドライン化すると良い。
- ・ 機械化、自動化、自働化に加えて「自律化」について、ISO/TC 127 や ISO/TC 299 などの定義も参考にしながら考え方を示せると良い。

今後、TF 委員会でガイドライン構成案を議論し、その結果を次回 1/17 の第 2 回 WG 委員会にて委員に諮ることとした。

以上

## 2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 2020 年 1 月 17 日（金）16:00 ～ 18:00

(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 浅野茂隆（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、加藤竜司、紀ノ岡正博、小久保護、小林豊茂、齋藤充弘、中村浩章、水谷学、谷本和仁（TF 委員）

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 仲山賢一、交久瀬善隆、久保一介  
国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美、河野健

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 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  
番号なし 「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン [改訂]（手引き）」（案）の作成について TF 進捗報告（水谷委員）

資料 3： 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）  
[改訂]（案）

(5) 議事概要

水谷委員から、12/17 ならびに 1/7 に開催した TF 委員会での議論を踏まえたガイドライン作成の方針とガイドライン案の概要を説明頂いた。その後、加藤委員に第 1 章、谷本委員に第 3 章および第 4 章

の内容を説明頂いた。WG 委員から以下の意見を頂いた。①第 1 章（加藤委員ご担当）について、可能なら細胞製造に特有の内容をハイライトするとともに、ユーザー目線を加えて修正する。②第 3 章、第 4 章は、ほぼ現状で完成と思われる。③第 1 章と第 3 章、第 4 章での論調を整えるとともに、ガイドラインタイトルを再考する。④第 2 章（用語の定義）については、ガイドラインの進捗とともに整備していく。今後、TF 委員会でガイドライン案を議論・整備し、その結果を次回 2/14 の第 3 回 WG 委員会にて委員に諮り、最終案を確定していくこととした。

以上

### 2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 2020 年 2 月 14 日（金）16:00 ～ 17:56

(2) 開催場所： オフィス東京 4 階 L4 会議室

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（座長代理）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、小久保護、齋藤充弘、中村浩章、水谷学、森由紀夫、若松猪策無、谷本和仁（TF 委員）

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 仲山賢一、交久瀬善隆、栗原宏之、北村幸喜、加藤知彦

事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦

(4) 配布資料

資料 1： 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

資料 3： 再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造装置についての設計ガイドライン（手引き）（案）

(5) 議事概要

水谷委員から、2/13 に開催した TF 委員会での議論を踏まえて作成したガイドライン案の内容を説明頂いた後、討議した。決議事項は以下のとおりとなった。

・タイトルを「再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造装置についての設計ガイドライン（手引き）」とする。

・図 1、図 2 を Design Validation に留意して、改変する。

・表 1 を現状に則して記載整備する。

・Appendix 2 を図 1、図 2 と齟齬がないように改訂する。

今後、TF 委員会委員を中心にガイドライン案を修整した後、WG 委員

会委員に回覧し、コメントを募集する。ガイドライン案にコメントを反映させ、ガイドラインの WG 委員会案を確定していくこととした。

以上

#### 2.4 第 1 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 2019 年 11 月 6 日（水）15:00～18:00
- (2) 開催場所： 大阪大学吹田キャンパス 産学共創本部 B 棟 1F 会議室  
(大阪府吹田市山田丘 2-1)
- (3) 出席者
  - 委員： 池松靖人、小川祐樹、小林豊茂、谷本和仁、中村浩章、幡多徳彦、水谷学
  - 事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦
- (4) 配布資料
  - 資料 1： 議事次第
  - 資料 2： WG 委員名簿
  - 資料 3： TF 委員名簿
  - 資料 4： 「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン[改訂]（手引き）」（案）の作成について
- (5) 議事概要

本年度の WG テーマ（ヒト細胞培養加工装置についての設計・運用に関するガイドライン（手引き））、WG 委員会委員、TF 委員会委員を確認後、各 TF 委員に分担頂きたい内容について議論した。「ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン[改訂]2015」をベースに、培養加工装置の自動化に関するニーズ・課題を踏まえて追記・改訂する方針とした。関連用語（機械化、自動化、自働化、製造、動作、操作、工程など）の定義については、ガイドライン案の作成過程で必要に応じて進めていくこととした。ガイドライン案の作成スケジュール otukare ールについて確認し、WG 委員会の開催に合わせて、12 月中旬に第 2 回 TF 委員会、1 月上旬に第 3 回 TF 委員会をそれぞれ開催することとした。第 1 回 WG 委員会では、ヒト細胞培養加工装置における機械化、自動化ならびに自働化のニーズについて、装置メーカーの立場から小林委員、企業と共同研究を進めるアカデミアの立場から加藤委員にそれぞれ発表頂くこととした。

以上

#### 2.5 第 2 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 2019 年 12 月 17 日（火）13:30～15:30



- (2) 開催場所： 日本橋ライフサイエンスビルディング 9階 906室  
(東京都中央区日本橋本町 2-3-11)
- (3) 出席者  
委員： 池松靖人、小川祐樹、小林豊茂、谷本和仁、幡多徳彦、水谷学  
事務局： 廣瀬志弘
- (4) 配布資料  
資料 1： 議事次第  
資料 2： 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  
資料 3： ガイドライン作成スケジュールと TF メンバーの役割分担について
- (5) 議事概要

本年度の WG テーマ（ヒト細胞培養加工装置についての設計・運用に関するガイドライン（手引き））、WG 委員会委員、TF 委員会委員を確認後、各 TF 委員に分担頂きたい内容について議論した。「ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン[改訂]2015」をベースに、培養加工装置の自動化に関するニーズ・課題を踏まえて追記・改訂する方針とした。関連用語（機械化、自動化、自働化、製造、動作、操作、工程など）の定義については、ガイドライン案の作成過程で必要に応じて進めていくこととした。ガイドライン案の作成スケジュールについて確認し、WG 委員会の開催に合わせて、12 月中旬に第 2 回 TF 委員会、1 月上旬に第 3 回 TF 委員会をそれぞれ開催することとした。第 1 回 WG 委員会では、ヒト細胞培養加工装置における機械化、自動化ならびに自働化のニーズについて、装置メーカーの立場から小林委員、企業と共同研究を進めるアカデミアの立場から加藤委員にそれぞれ発表頂くこととした。

以上

## 2.6 第 3 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 2020 年 1 月 7 日（火）14:00～21:00
- (2) 開催場所： 澁谷工業株式会社 本社 営業棟 2F ホール 2  
石川県金沢市大豆田本町甲 58
- (3) 出席者  
委員： 天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、加藤竜司、小林豊茂、  
谷本和仁、中村浩章、幡多徳彦、水谷学  
事務局： 廣瀬志弘、伊藤弓弦
- (4) 配布資料

- 資料 1 : 議事次第  
資料 2 : 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  
資料 3 : 谷本委員作成版: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 2015（手引き）（案）  
資料 4 : 幡多委員作成版：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 2015（手引き）（案）

- (5) 議事概要      アセプティック設備に関連した装置の見学と 11/29 に開催した第 1 回 WG 委員会ならびに 12/17 に開催した第 2 回 TF 委員会での議事内容を確認後、ガイドライン素案の構成と内容について議論した。

本年度は、「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 2015（手引き）」をベースとして、装置製造業者（メーカー）向けのガイドラインとすることを再確認した。

第 1 章について、加藤委員から記述内容の説明後、TF 委員で討議した。自動化の定義を新規に追加し、自律化については考え方を追記することとした。第 2 章、第 3 章について、谷本委員ならびに幡多委員が作成した文書案に関して詳細な読み合わせをおこなった。並行して文書案の追記・修正を実施した。

本 TF 委員会での議論を踏まえたガイドライン案を 1/17 の第 2 回 WG 委員会で諮り、必要に応じて TF 委員会を開催するなどして、ガイドラインの WG 委員会案を取り纏めることとした。

以上

## 2.7 第 4 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時 : 2020 年 2 月 13 日（木） 13:00～18:00  
(2) 開催場所 : 日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 906 打合せ室  
(3) 出席者  
委員 : 天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、小林豊茂、谷本和仁、中村浩章、幡多徳彦、水谷学  
事務局 : 廣瀬志弘  
(4) 配布資料  
資料 1 : 議事次第  
資料 2 : 第 2 回 WG 委員会議事概要  
資料 3 : 再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造装置についての設計ガイドライン（手引き）案  
(5) 議事概要      1 月 17 日に開催した第 2 回 WG 委員会での議事内容を確認後、事前に TF 委員より頂いたコメントを反映したガイドライン案の内容に

ついて議論した。決議事項は以下のとおりである。

- ・タイトルを「再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造装置についての設計ガイドライン（手引き）」とする。

- ・自動化についての内容は、エッセンスと解説に分けて、解説部分を Appendix に移動させる。

現時点での用語の定義を整理し直し、TF 委員会としてのガイドライン案の取り纏めを完了した。本ガイドライン案を 2 月 14 日の第 3 回 WG 委員会にて委員に諮り、ガイドラインの WG 委員会案を完成していくこととした。

以上

### 3. ガイドラインの検討結果

#### 3.1 再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造装置についての設計ガイドライン（案）

##### 1. 総則

##### 1.1 目的

本ガイドラインは、再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造を行う製造装置の設計および自動化に関する基本的かつ標準的な考え方を製造装置の製造業者（以下メーカー）に示すことにより、要求事項を満たすために役立てることを目的とする。さらに、使用者（以下ユーザー）の製造工程管理ならびに再生医療等製品の品質確保の一助となることを望むものである。

本ガイドラインにおいて、「製造装置」とは、再生医療等製品の製造工程の一部又は、全部を支援する装置である。

##### 1.2 製造装置設計の基本的な考え方

ヒト細胞・組織の加工を通じた再生医療等製品の製造は、まだ科学的に解明されていない現象や、課題解決のための計測・制御技術が発展途上の段階にあることもあり、製品製造の工程に関わる設計（製品設計、製造設計、運用設計）（図1）における重要品質特性（CQA：Critical Quality Attributes）および重要工程パラメータ（CPP：Critical Process Parameters）の理解と設定に必要とされるデータが十分ではない場合が多い。特に、製造の途中におけるCQAの決定にあたって、細胞特有の品質特性（QA：Quality Attributes）の多くについて計測する技術や、安定してモニタリングする技術が確立していない面も存在する。このような現状においてより安定してQAの中からCPPでコントロール可能なCQAを決定するには、手作業で行っている操作・作業を装置に置き換えることは有効であり、本分野における特殊性の一面である。

このような現状にある再生医療等製品の製造において、製造工程を担う人を支援するための製造装置を導入するメリットは、コストの削減（経済性・効率化）だけに留まらず、製品品質の恒常的な安定化や、QA・CPPを理解・設定するための一助となる。

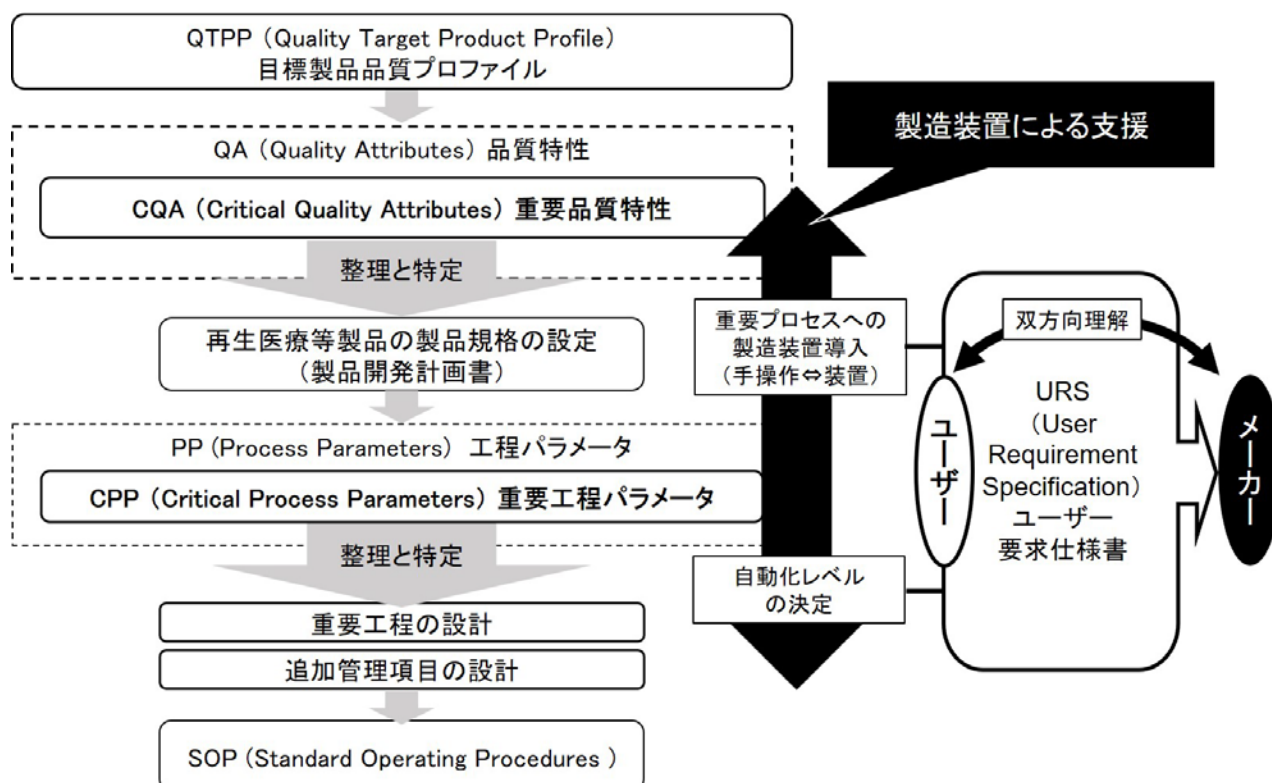


図 1. 再生医療等製品の開発における工程設計

製造装置設計の多くでは、製造装置に求める仕様はユーザーが決定しユーザー要求仕様書（URS：User Requirement Specification）として提示される。具体的には、製造装置を導入したいユーザーは、目的の CQA を達成するため制御可能な CPP とその制御機能を検証・評価し、「どの工程において製造装置を導入するか」「製造装置の自動化のレベルをどう設定するか」などを決定し、URS としてメーカーに提示する。また、再生医療等製品の製造では、ユーザーが製造における工程管理ならびに目的物の品質管理について責任を有しており、製造における工程や手順が、目的とする再生医療等製品の品質を達成するために、開発段階の設計から生産に至るまでを一貫して検証（品質リスクマネジメント）し、バリデーションを実施することが求められる。ユーザーはバリデーション活動の一環として、重要な施設・設備およびその付帯設備に対し、製造装置の設計時に、設計時適格性確認（DQ: Design Qualification）、製造装置を用いた再生医療製品等の製造を始める前に、据付時適格性確認（IQ：Installation Qualification）、運転適格性確認（OQ: Operation Qualification）および性能適格性確認（PQ: Performance Qualification）を実施する（図 2）。

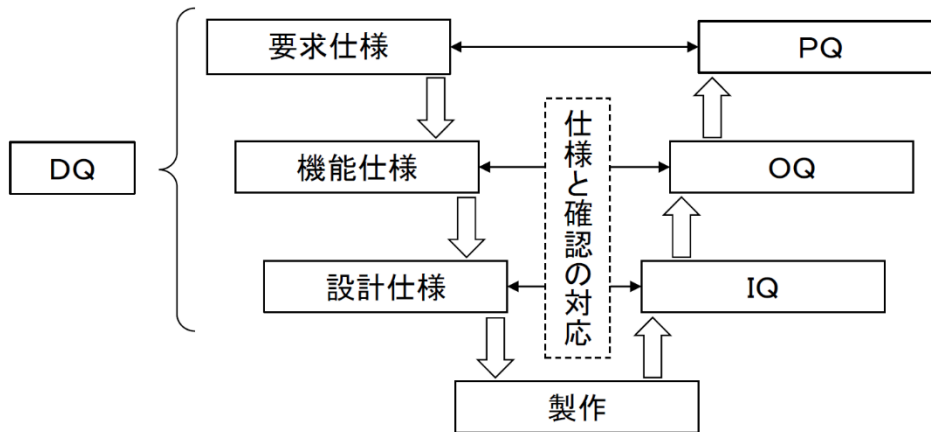


図2. 設計から導入までのバリデーション活動

このため、製造装置の設計および導入に際しては、最適な装置設計に向けて、ユーザーとメーカーが適切に情報交換し、協議することが望ましい。

### 1.3 製造装置における自動化の基本的考え方

製造装置の自動化を考えると、ユーザーとメーカーとの間で、自動化という表現をめぐって設計思想に乖離（表1）が生じることは双方にとって大きなリスクである。ユーザーの自動化に対する期待が多様化してしまう大きな原因には、開発及び製造段階の活動のほとんどが手作業である点が挙げられる。定性的かつ感覚的に行われるこれらの活動では、各操作・作業の定義が曖昧で、装置設計の観点から整理・分析されたことがないためである。

表1：製造装置における「自動化」に対するユーザーとメーカー視点のずれと解決策の例

目的	ユーザーの視点	メーカーの視点	解決策の例
ピペッティング操作による細胞分散を自動化したい	細胞の塊の状況に応じて、ピペッティング強度を自動で調節してくれる装置 (操作の単純な自動化より、高度な判断の自動化を期待している。)	指定された回数・容量・速度で、液操作で繰り返す装置 (細胞塊の状態判断は、別の技術であり、操作の自動化が目標。)	当該操作におけるCPPとCQAの不明点・技術的解決案を両者で整理 ↓ ユーザーは検証を通じて分散工程の「回数」と「液量」について影響の閾値設定

			<p>↓</p> <p>メーカーは設定された閾値回数以下の自動化と、液量チェックの機構を設計</p>
<p>自動画像解析で培養支援をしたい</p>	<p>最新の技術によって、人間より優れた自動判定ができる装置</p> <p>(撮影などの操作の自動化よりも高度な判断機能を期待しており、製造ルール以上の期待である)</p>	<p>画像撮影を無人化し、基準として決めた画像かどうかを簡易判定する装置</p> <p>(製造のルール上、機械が勝手な基準で品質判断はできないため、製造を支援する装置が目標)</p>	<p>当該操作における CPP と CQA の不明点・技術的解決案を両者で整理</p> <p>↓</p> <p>ユーザーは検証を通じて「撮影時期」について影響の閾値設定を行い、「逸脱状態画像」を準備</p> <p>↓</p> <p>メーカーは設定された撮影時期の無人撮影と、逸脱画像への類似度判定およびアラート表示機能を設計</p>
<p>培地交換の自動化をしたい</p>	<p>培地交換量およびタイミングを自動的に調節してくれる装置</p> <p>(人間に近い柔軟な作業性能を期待している)</p>	<p>培地交換量などを細かく全て設定した後、無人で稼働する装置</p> <p>(装置の無人運転が目標)</p>	<p>当該操作における CPP と CQA の不明点・技術的解決案を両者で整理</p> <p>↓</p> <p>ユーザーは検証を通じて「培地交換頻度」について影響の閾値と「培地分析項目」を決定</p> <p>↓</p>

			メーカーは設定された交換頻度での無人稼働能及び設定された項目の培地分析能を設計
--	--	--	-----------------------------------------

このようなユーザーとメーカー間の乖離を減らすために、ユーザー・メーカー間における情報の整理と双方向の理解を行うことが重要である。（Appendix 1 参照）

#### 1.4 適用範囲

本ガイドラインは、再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造を行う製造装置の設計に対して適用する。なお、本ガイドラインは、これらの製造装置を設計する基本的指針であり、医療機器の設計指針ではない。

### 2. 用語の定義

本ガイドラインにおける用語の定義は次に掲げる通りとする。

#### 2.1 加工（Processing）

疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない（薬食発第 0907 第 2 号「ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」参照）

#### 2.2 培養系（Culture space）

細胞の接しうる無菌空間

#### 2.3 培養容器（Culture vessel）

培養系を構成する容器

#### 2.4 自動（Automatic）

人工的なシステムが、一定の条件のもとで人の介在なしに機能し、目的を達成すること



## 2.5 自動化 (Automation)

自動の状態へ切り替えること

## 2.6 製造装置 (Manufacturing system)

再生医療等製品の製造工程の一部又は、全部を支援する装置

## 2.7 容器密閉型製造装置 (Sealed-vessel manufacturing system)

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

## 2.8 筐体密閉型製造装置 (Sealed-chamber manufacturing system)

培養系内に原料を仕込んで閉鎖した後、必要な際に培養容器を開放し、一連の製造工程の一部又は全部を完了する製造装置

## 3. 製造装置の基本設計指針

再生医療等製品の製造装置の基本計画並びに基本設計に当たっては下記の項目を検討すべきである。

### 3.1 汚染制御戦略

再生医療等製品の製造にあたっては無菌(的)操作が必要であり、多くの単位操作の効果的な組み合わせで無菌性が維持される。工程資材、製品容器(中間容器を含む)、原料等、製造装置やその周辺環境を通る全ての要素は汚染防止を考慮しなければならない。製造工程の設計とリスク評価と汚染制御戦略は相互に関連しており、汚染制御戦略には以下の事項を考慮しなければならない。

- 1) 無菌操作環境の構築
- 2) 外因性汚染の防止
- 3) 内在性汚染の拡散防止(交叉汚染の防止)
- 4) バイオハザードの考慮
- 5) 取り違え防止
- 6) 原料等、工程資材、廃棄物管理
- 7) オペレータ管理
- 8) 清浄化手段
- 9) モニタリング
- 10) 品質リスクマネジメント

### 3.2 運用と工程管理

再生医療等製品の製造工程の単位操作の運用では、無菌(的)操作は、製造装置にて行うものと作業者により行うものおよびそれらを融合したものがあり、製造装置による工程管理と作業者による工程管理が混在する。これらの運用と工程管理には以下の事項を考慮しなければならない。

- 1) 指図の正しい実行
- 2) 操作ログの管理と記録
- 3) エラーの検知と表示並びに復旧および逸脱管理
- 4) デザインスペースと製造工程の継続
- 5) 単品ロットの管理
- 6) 工程記録と保管

### 4. 製造装置の設計手順

製造装置の設計に必要な情報はユーザーの作成する URS から得る。ユーザーは自社が開発した再生医療等製品を製造するための製品品質規格や梱包形態までも含めた製造工程の構築を行う。ユーザーは製造工程を実現するため、メーカーへ施設や設備の導入依頼をするにあたって、施設・設備や装置の性能や機能、サービス等について、ユーザーの要求仕様を展開するエンジニアリング活動を行わなければならない。しかし、再生医療分野においては、ユーザーは施設や設備の導入にあたって、リスクに基づく適切なエンジニアリング活動を行うための技能とノウハウが不足していることもあり、ユーザーの求めに応じメーカーがその代わりを行うケースがある。エンジニアリング活動の端緒として、メーカーはユーザーの要求に応じて、以下の事項をユーザーとともに実施することが望ましい。

- 1) 製造装置が再生医療等製品の品質に与える影響評価
- 2) マネジメント（装置の品質・納期・コストを含む）における全体最適評価
- 3) 製造装置に求められる仕様評価

これらの評価を行い、製造装置がユーザーの意図した性能を具備した装置として実現することが求められる。ユーザーは、製造装置の運用とバリデーションの実施が必要である。

エンジニアリング活動を遂行するためには両者の協力が不可欠であり、エンジニアリング活動実施のために必要な製造装置の基本計画から、詳細設計までにおいて必要な事項とユーザーとメーカーの基本的な役割を表 2 に示す。

表 2：エンジニアリング活動実施のための基本的な役割

活動項目	活動内容	活動主体（ ）内は補助 また共同
(製品の製造工程の構築) *	製品の製造工程構築	ユーザー
基本計画	基本計画書	ユーザー（メーカー）
	ユーザー要求仕様書	ユーザー（メーカー）
	見積仕様書	メーカー
	（アセスメント）	ユーザー
基本設計	基本設計書	ユーザー（メーカー）
	見積仕様書	メーカー
	デザインレビュー	ユーザー（メーカー）
詳細設計	詳細設計	メーカー（ユーザー）
	機能仕様書、設計仕様書	メーカー
	デザインレビュー	メーカー（ユーザー）
	アセスメント	メーカー（ユーザー）

\*：製品の製造工程の構築はユーザーの役割であり、エンジニアリング活動とは一線を画す。

ユーザーとメーカーの共同作業の事例を Appendix2 に示す。

基本計画では、装置仕様が製造工程や製品品質に与える影響、マネジメントの影響を評価し、基本計画書や URS を作成する。URS に準じて、メーカーは見積仕様書と見積を作成し、ユーザーは必要に応じてメーカー作成文書のアセスメント（施設・設備構築のビジネス要件での妥当性）を行う。正式な受発注後、基本計画が終わった段階で、ユーザーとメーカーは基本設計書を作成し、デザインレビューを行う。ユーザー要求仕様書と見積仕様書に差異がある場合は差異リストとして文書化する必要がある。詳細設計では、メーカーは詳細設計として、機能仕様書と設計仕様書を作成し、ユーザーによるデザインレビューとアセスメントを行う。

#### 4.1 基本計画

製造工程の構築にあたり、工程の特性に応じた要求事項の明確化と製造装置の設計範囲やメーカーの役務を決定し、エンジニアリング活動全体のマネジメントとスケジューリングを行う。

##### 4.1.1 基本計画書

基本計画に基づき、決定された各要件（製品品質への影響評価、マネジメントの全体最適評価、装置に求められる仕様評価）を文書化する。

#### 4.1.2 ユーザー要求仕様書（URS）

URSとは、ユーザーが開発した再生医療等製品を製造するために、製造装置に必要な要求（仕様）を文書化したものである。URSは、原則としてユーザーが作成するが、必要に応じ、メーカーが協力することも許容される。URSはユーザーの要求に応じて、メーカーが見積を進めることが可能なように、製造装置の設計に必要な諸元やメーカーの行う役務について記載する必要がある。

メーカーはURSにもとづいた詳細設計を行い、機能仕様書および設計仕様書を作成し、ユーザーとメーカーはこれらにもとづいたDQと詳細設計時のアセスメントを行う必要がある。下記はメーカーがユーザーと協力してURSを作成する場合に必要な記載事項を示す。

##### 4.1.2.1 URSの一般的な記載項目

- 1) 適用範囲に関わる事項  
設計・製作する製造装置の範囲や役務を記載する  
設計、製作、検査、据え付け、試運転、適格性評価など
- 2) 準拠する法規に関する事項  
GCTP、GMP、JIS、IEC、労働安全衛生法など
- 3) 納期や検収に関わる事項  
設計・製作スケジュール、納期、検収条件、納入後の保証条件および除外事項など
- 4) 機器類の要求仕様とバリデーション役務に関する事項
- 5) キャリブレーションに関する事項
- 6) URSに記載の無い事項に関する取扱い

##### 4.1.2.2 URSの製造装置に関わる記載事項

- 1) GMPおよびGCTPに関わる要求事項や開示情報  
製造装置の設置環境、並びに環境の清浄度  
バイオハザードなどの防護レベルなど  
製品または中間製品に直接接触する部分に関する仕様  
製品または中間製品に間接的に接触する部分に関する仕様  
製造装置の清掃または除染、滅菌に関する仕様  
その他ユーザー側で指定する規格または基準
- 2) 製品品質に関わる要求事項

- 環境維持に必要な製造装置内部の溶接部品の仕上げ、材質など
- 消毒剤や除染剤への部品耐性
- 製造に必要な試薬や培地に対する樹脂、プラスチックの耐性
- 滅菌対象部品の湿熱または乾熱滅菌の耐性
- 装置内部からの発塵防護
- 装置内部の清掃性
- 装置の動作範囲が管理基準内であることを確認するための計器類と警報、記録機能
- 製品保護に必要な装置動作に関する仕様
- 製品接触面以外の装置カバーなど装置外部の清掃性に関する仕様  
(設置環境の維持に必要な事項)
- 製造装置の洗浄またはクリーニング方法に関する仕様
- アタッチメントなど資材に伴う交換作業が必要な部品の再取り付けに関する仕様
- 製品の品質に関わる可能性のあるリスク開示
- 3) 安全性に関わる要求事項
  - 可動部分や発熱部分に関する作業員保護
  - 停電時の製品および作業員保護
  - 集塵や暴露防止など作業員保護
  - 操作部の角除去など作業員保護
  - 過負荷やメカニカルストッパなど装置保護の要求
  - フェールセイフまたはフルプルーフの安全設計
  - 電気的安全保護回路
  - 回転不良など自己診断機能
  - 防爆、圧力容器
- 4) 再生医療等製品の製造に関する要求または開示情報
  - 使用する工程資材に関する情報（寸法、形状、材質、公差など）
  - 使用する原料等および試薬、培地などの物理化学的な情報
  - 製造装置に期待する装置能力・時間当たりの処理数
  - 工程資材、試薬、培地などの導入方法と廃液、排出方法
  - 製造装置動作に必要な基本フロー
  - 製造装置動作のパラメータ情報（速度、角度、配置）
  - 製造装置動作のパラメータの制御範囲（コントロール範囲、アラート範囲、アクション範囲）
  - ユーティリティの供給条件
- 5) メンテナンスに関する要求

日常的点検項目と周期的点検項目

ユーザーによる点検項目とメーカーによる点検項目

点検部位の構造に関する事項

調整部位の構造に関する事項

#### 4.1.3 見積仕様書

URS にもとづき、メーカーは見積を行い、見積に準じた製造装置仕様と役務の見積仕様書を作成し、URS との違いは差異として記載する。

#### 4.1.4 アセスメント

基本計画時のアセスメントは、計画推進の必要性、URS の妥当性、見積仕様書の妥当性、URS と見積仕様の差異、URS に対するメーカーの実現能力（品質保証、技術レベルなど）について必要に応じて行う。

### 4.2 基本設計

基本計画書および URS に基づき、ユーザーおよびメーカーは基本設計を行う。対象となる装置の適用範囲、責務、スケジュール、達成すべき仕様を明確にする。

#### 4.2.1 基本設計書、見積仕様書

基本設計での成果を文書化したものを基本設計書としてまとめる。基本設計書にもとづき、ユーザーとメーカーは装置設計の基本的な合意を得るものとし、メーカーは見積仕様書を作成する。

#### 4.2.2 デザインレビュー

基本設計書と見積仕様書のデザインレビューを行う。基本設計書が基本計画と URS を反映しているか、URS に記載事項の達成が可能かなどを確認する。

### 4.3 詳細設計

URS をベースとした、基本設計書と見積仕様書に基づき、詳細設計を行う。詳細設計ではエンジニアリング活動のステップが新たに上がることとなり、多くの人員が関与するため、これまで作成した図書類からより具体化した機能仕様書、詳細仕様書を作成し、間違いや後戻りの無いエンジニアリング活動を行うべきである。

#### 4.3.1 機能仕様書

機能仕様書は、URS に記載されたユーザーのニーズを満たす製造装置について、見積仕

様書を基本としてメーカーにより記述され、定義される。機能仕様書はユーザーによるレビューと承認を受けるべきであり、URSに記載された設計上の制約事項(ユーティリティ、環境、速度、動作条件など)は全て文書化する必要がある。機能仕様書はURSから読み取れる以下の情報をカバーすべきであり、必要に応じてユーザーと協議しなければならない。

- 1) 適用範囲と製造装置の主な目的
- 2) 関連する GxP 規則および法規
- 3) 再生医療等製品の品質、パラメータおよび取得データの完全性と影響
- 4) 主要な構成要素
- 5) 製造装置のインターフェース
- 6) 設計条件と制約事項
- 7) URS との不適合事項またはデビエーションリスト

#### 4.3.2 設計仕様書

設計仕様書は、機能仕様書を詳細に技術的に展開したものである。これらは設計・製作する製造装置が機能仕様書で定義された機能をどのような方法で実現するかを記載する。設計仕様書はメーカーが作成し、ユーザーによるレビューと承認を受けるべきである。設計仕様書は機能仕様書から展開される製造装置の要求事項を具現化するものあり、メーカーが行うべき設計から製作、施工、検証、検収までの一連の製造活動の適用範囲を示し、要求があった場合のバリデーション役務の適用範囲示した文書である。

#### 4.3.3 デザインレビュー

設計仕様書のデザインレビューを行う。設計仕様書が URS に記載事項の達成が可能かなどは確認する。デザインレビューの結果、変更が生じた場合はユーザーと協議すべきである。

#### 4.3.4 アセスメント

詳細設計時のアセスメントは、設計仕様書の妥当性について行う。対象とする製造装置のアセスメントは、製造工程への影響、URS の妥当性、設計仕様書の妥当性、URS と設計仕様の差異、URS に対するメーカーの実現能力(品質保証、技術レベルなど)について行う。このアセスメント後、ユーザーの正式承認を経て、メーカーは製造装置の製造に着手することになるので、重要なエンジニアリング活動と考えるべきである。

#### 4.4 バリデーション活動

バリデーション活動はユーザーが主体となって行うべき事項であるが、ユーザーの

要求に応じてメーカーはバリデーション活動を行うケースが多い。DQ、IQ、OQ、PQと、エンジニアリング活動のうち設計以降の活動を含むが、プロトコルの作成において、メーカーの設計が関与する部分が多く、ユーザーと共同して進めることが必要である。

#### 4.4.1 設計時適格性確認 (DQ)

URS を基に、機能仕様書および設計仕様書（ハードウェア、ソフトウェア）を作成するが、設計仕様書に対し、ユーザーとともにリスク評価を実施し、URS から機能仕様書、設計仕様書との一連の文書化の流れの中で、URS の要件に対して各文書のトレーサビリティが保たれ、URS の各項目が満たされていることを検証することで DQ が達成できる。URS との不適合事項については、差異リストなどにより、ユーザーとの合意形成が必要である。

#### 4.4.2 据付時適格性確認 (IQ)

IQ では、メーカーの工場出荷承認を得た製造装置または設備が設計仕様書で定めた仕様であり、また正しく据え付けられていることを現地に確認し、その記録を残す。設計仕様書に IQ として必要な確認要件が全て記載されていないこともあり、メーカーがプロトコルを作成し、実行することが望ましいケースが多い。一般的に、IQ は、電源投入前に確認できる項目を評価対象とすることが多い。設置場所が、電源電圧や設置場所の温湿度、広さなど、製造装置が正常に機能するように準備されていることが前提となる。

IQ の実施は、一般的にメーカーではなくユーザーが責任を持つが、メーカーは、設置環境、付帯設備、大きさ、重量等についての仕様を事前にユーザーに提出し、ユーザーの準備作業が確実かつ円滑に実施できるように支援することが望まれる。また、実際の作業時には立会い確認するケースが多く、ユーザーに対して取扱い説明を実施する場合は、説明内容並びに受講者の記録も作成する。

#### 4.4.3 運転適格性確認 (OQ)

OQ では、正しく設置された製造装置や設備が、機能仕様書で定めたとおりに正常に動作することを確認し、その結果を記録する。OQ として必要な確認事項はメーカーの設計時のパラメータ設定などに関わる要件があり、メーカーがプロトコルの作成段階から関与することが望ましい。また、対象となる装置あるいは施設・設備の全てが、取扱説明書等に従い、適切に校正が行われた後に OQ が実施されるのが原則となる。

OQ の実施も、一般的にユーザーが責任を持つものであるが、メーカーは IQ と同様に、ユーザーの準備作業が確実かつ円滑に実施できるように支援することが望まれる。IQ および OQ を実施する間に、ユーザーからは、PQ を自ら実施できるように、製造装置の稼働方法や調整方法について、トレーニング等の提供を求められることがある。



#### 4.4.4 性能適格性確認 (PQ)

PQでは、原則としてユーザーにより、実原料を用いた製造（運用）時に、製造装置あるいは施設・設備が要求仕様通りであることを確認するとともに、一貫して目的（URS）に適合した性能を維持していることを確認する。具体的には、操作の上限と下限を包含したある条件、あるいは、一連の条件を含めて実施する試験により、予想される全ての操作条件の範囲において、予め定めた結果を満たしている（意図したとおり稼働する）ことを確認することをいう。PQはユーザーが中心となって実施すべき事項であるが、製造工程の運用の中で製造装置のアラート基準による判定が必要な場合もある。この場合、判定基準の確立にメーカーの助言が必要となり、PQの実施にあたってはメーカーが補助する場合がある。

#### 4.5 詳細設計

製造装置のメーカーは設計仕様書に準じて、詳細設計を行わなければならない。詳細設計は、製造工程の実現と装置の能力を決定するうえで、特に重要である。4.1 から 4.4 項に記載した事項を参照しつつ、以下に詳細設計に必要な培養系の考え方並びに留意事項を記述する。

##### 4.5.1 基本的な設計条件

製造装置の設計は、ISO 9001、ISO 13485などを参考にした品質マネジメントを行うことが望ましい。

##### 4.5.2 滅菌および除染、消毒に対する設計

再生医療等製品に直接接触する部位（培養系）は、滅菌を行い、滅菌された状態を維持することにより無菌性を担保することとする。滅菌のバリデーションは、ユーザーの受入基準に合わせる。再生医療等製品に直接接触しないその他の部位は使用する目的と使用方法およびリスク評価の結果に則り、除染や消毒などの適切な微生物除去の手段を採用する必要がある。製造装置の滅菌、除染、消毒を考慮した構造設計の基本的要件は以下のとおりである。

###### 1) 滅菌 (sterilization) を考慮した構造設計

製造装置に対する滅菌について、着脱可能な部品を対象とする場合は、湿熱滅菌または乾熱滅菌を行う。細胞、試薬、培地などと直接接触する部位、ユニットまたは部品が滅菌対象物となる。滅菌を考慮した設計は、熱負荷に耐える材質で、耐腐食性を持っていることとする。滅菌対象部品の着脱を行わない場合は、湿熱滅菌または乾熱滅菌が装置に装着した状態で可能であることとする。他に、構造的に可能であれば、 $\gamma$ 線や電子線による放射線滅菌も活用できる。

###### 2) 除染 (decontamination) を考慮した構造設計

製造装置に対する除染は、製造装置が設置された無菌操作等区域の環境と同時に行われる場合が多い。除染は薬剤を用いて行われる場合が多く、薬剤負荷に耐える材質であることとする。また、除染薬剤の拡散性を担保するために、微小な隙間や穴は避けるべきである。

### 3) 消毒(disinfection)を考慮した構造設計

製造装置に対する消毒はほとんどが清拭で行われる。表面は滑らかで清拭しやすい形状の必要がある。消毒剤に対する薬剤負荷に耐える材質であることとする。

#### 4.5.3 試料および培養液の接する容器、回路に対する設計

専用の容器、回路を準備する場合は、ユーザーの要求の範囲で適宜設計を行い、安全性が確認できたものを使用する。基本的にシングルユースであることが望ましい。シングルユースを用いた場合に、ユーザーは素材からの抽出物(Extractable)や溶出物(Leachable)、微粒子(Particle)、培地成分等の相互作用(Interaction)を考慮し、エンドトキシンや微生物、異物(目視できる異物を含む)の管理をすることが求められるため、これらの素材の選定にあたってはユーザーとの協議が必要である。

#### 4.5.4 電源、電気計装および制御に関する設計

電源、電気計装および制御に関する必要な事項は以下に示すがこれに限るものではない。

- 1) 電源の分離(商用電源と無停電電源)
- 2) センサ類の配線処理
- 3) 駆動機器と同道する電線類
- 4) 制御盤の構造
- 5) 計器類の表示単位
- 6) 装置間インターロック
- 7) 手動操作
- 8) 測定機器の設定値とアラート、アクションレベル
- 9) グラフィックユーザーインターフェース
- 10) 異常停止と復旧動作
- 11) メンテナンス
- 12) オペレータ保護と安全装置
- 13) 測定機器の記録と保管
- 14) CSV
- 15) 制御盤材質、仕上げ、設置場所
- 16) 瞬時停電対応と停電対応
- 17) 制御盤・操作盤の保護等級
- 18) 防爆対応(必要な場合)

- 19) 機器と銘板表示
- 20) 通信仕様
- 21) 絶縁保護
- 22) ソフトウェアのバージョンやライセンスの管理

#### 4.5.5 ユーザーインターフェイスの設計

##### 4.5.5.1 誤操作防止

ユーザーインターフェイス設計においては誤入力、誤接続を防止するための配慮を行うことが望ましい。キーボード等の入力装置を用いる場合には、入力支援機能や予期せぬ接触等による誤入力が生じにくい工夫を行うこと。また装置設定情報、動作管理記録等の重要機能へのアクセスは管理基準に応じたアクセス権限設定等を用いることにより、閲覧、編集を制限することができるシステムであることが望ましい。

##### 4.5.5.2 緊急停止システム

製造装置においても作業者の安全を確保するため、製造装置を緊急に停止させるための非常停止システムを備えることが望ましい。非常停止機能については、JIS/ISO等の規格に基づき設計することが望ましい。

#### 4.5.6 培養系に係る製造装置の環境設計の考え方

再生医療等製品は、製造開始時から移植時まで、一貫して滅菌することができない。特に、自己細胞が原料等である場合は、組織表面のみならず、組織内部や細胞内部が微生物により汚染されている可能性を否定できないまま培養を開始する。そのため、万一の微生物汚染に備え、漏洩防止（封じ込め）対策をしつつ製造を実施する必要がある。これに対応するため、製造は、検体（バッチごと）の独立性を維持しつつ、外因性の汚染を防止することを目的として、全工程を通して、無菌的環境下において実施される必要がある。

従って、製造装置における培養系は、無菌的環境と封じ込めを両立させる構造・機能を有することが求められる。無菌的操作環境と封じ込めの構築要件は、製造環境の設計思想および構造により、ケース・バイ・ケースで異なる。実際の運用においては、リスク評価に基づき、無菌操作環境と封じ込めの機能が維持されていることの確認方法（モニタリング方法、基準、無菌操作手順等）および逸脱の対処方法（原因究明、再発防止措置等）を設定しておくことが求められる。

製造では、製造環境の清浄度評価は微粒子のみではなく、微生物数と合せた基準（グレードA～D）であるため、適宜モニタリングできる構造が望ましい。モニタリング方法として、空中微粒子と空中微生物を常時測定することは可能であるが、必ずしも微生物を含む異物の混入と関連させることはできない。そのため、製造装置の培養系を含む構造は閉鎖系で設計されることが望ましい。閉鎖系の構造では、リスクに応じた工程内の微生物測定

等の環境清浄度評価の考慮は必要であるが、リアルタイムのモニタリングは必要としないと考える。また、チェンジオーバー時を含む、無菌操作等区域での清浄度の確立手順は、可能な限り消毒ではなく、除染であることが望ましい。Appendix3 に、事例として各構造の考え方について示す。

#### 4.5.7 一定の製造環境下に設置された製造装置の構造や動作

##### 4.5.7.1 容器密閉型製造装置

容器密閉型の場合、容器内部の無菌的な完全性が求められる。容器に対して容器外部から直接・間接的に操作を加え、必要な操作を行う。この装置の場合、設計時に構造的に求められるのは、細胞に直接接触する部分の器材に対して、素材からの抽出物（Extractable）や溶出物（Leachable）、微粒子（Particle）、培地成分等の相互作用（Interaction）を考慮すること、エンドトキシンや微生物、異物（目視できる異物を含む）の管理をすること、である。

器材に対して外部から操作する装置は、設置環境に準じた機器材質の選定を行う。一般的にはグレードD環境の場合は、器材の接触部分にはステンレス鋼などの腐食性の素材や樹脂を用い、その他の外装部位は塗装した素材を用いることが望ましい。

##### 4.5.7.2 筐体密閉型またはエア密閉型製造装置

筐体密閉型又はエア密閉型製造装置は、取扱う対象、設置環境に応じて構造の変更が可能である。

###### a. 取り扱う対象：細胞、試薬、培地などと直接接触する部位や無菌操作等区域に設置する場合

無菌性を維持管理できる構造や動作が必要である。この部位は、無菌操作等区域での操作であり、滅菌、除染消毒などの熱負荷や薬剤負荷が加わる部位である。無菌性を維持管理できる構造設計や動作とは以下を考慮すべきであるが、これに限るものではない。

- 1) 耐腐食性の材質（ステンレス鋼、樹脂、またはそれに準じた材質や腐食処理した部品）の使用
- 2) 部位の表面仕上げは滑らかであり、洗浄性が良く、不必要な異物溜りがないこと
- 3) 操作時に異物の発生がないこと
- 4) 熱による滅菌対象部位は、熱負荷に耐えること。
- 5) 薬剤による除染、消毒を行う部位は薬剤負荷に耐えること。
- 6) 開放された細胞や試薬、培地より上部での動作は行わない。動作の上で必要な場合は、リスクを考慮した上で、異物の混入を防ぐ考慮をする。
- 7) 構造上の隙間や穴、発塵や異物混入のリスクについてはユーザーへ開示し、アセスメントを行うこと。

- 8) 無菌操作等区域とそれ以外の区域を貫通する構造物がある場合は、シールをすること。
- 9) 設置環境の気流を乱すような急激な動作は推奨されない。必要である場合はバリデーションまたはベリフィケーションを行うこと。
- 10) 暴露防止や封じ込めが必要な場合は、そのレベルに応じて、WHO GMP の Annex 3 の基準にしたがうこと。
- 11) 間接的に動作を補助する部位は動作の目的に応じた構造や材質とするが、環境への微粒子や微生物の影響がないよう、密閉式のカバーなどで覆うこと。
- 12) 作業安全に配慮した構造であること。

b. 取り扱う対象：動作する部位に対して動作を補助し、無菌操作等区域外に設置する場合

- 1) 設置環境のグレード基準に応じた、構造や動作が必要である。この部位は無菌操作等区域外の動作であり、無菌的操作に関わらない構造設備である。この設備については以下を考慮すべきであるが、これに限るものではない。設置環境またはユーザーの基準に準じた材質、動作であること。
- 2) ユーザーの規定する清浄化手段に適応した材質であること。
- 3) 装置に必要な油脂や給油はカバー内に収めること。
- 4) 作業者の安全に配慮した構造であること。

#### 4.5.8 製造装置の動作

動作管理 URS にもとづいて、製造装置の基本動作を決める。ユーザーからは設定する動作のフローと動作の許容範囲が提示されるべきであるが、提示されない場合にメーカーは動作の速度、範囲、角度、配置などを決定し、その許容範囲をユーザーに開示し相互に合意することが望ましい。

#### 4.5.9 設計図書と変更管理

作成する設計図書

- 1) 仕様書
- 2) バリデーション図書
- 3) ミルシート
- 4) 検査報告
- 5) 取り扱い説明書
- 6) 保証書

設計図書の変更管理、装置のバージョン管理を行うことが望ましい。設計変更を行う場

合の対処として、変更の重要度や目的、内容、再生医療等製品に対するバリデーシヨンの要、不要等を事前に確認し、機能、性能、安全性に与える影響を十分考慮したうえで行う必要がある。設計変更は、設置環境や経年変化など何らかの原因で、本来設計仕様時に目標とした機能や性能が発揮できないことへの対策の場合は、是正処置として速やかに原因究明を実施し、対応を進めることが望ましい。一方で、設計変更が再生医療等製品に対して何らかの影響を与える可能性がある場合は、設計変更による互換性確認を実施することが求められる。

変更に際しては検証（リスク分析）記録、バリデーシヨン（適格性確認）記録を残し、設計変更内容を履歴として残し、管理する必要がある。

#### 4.5.10 具備すべきマニュアル、ドキュメント

取扱・操作マニュアル、設置マニュアル、キャリブレーションマニュアル、メンテナンスマニュアル、交換部品リスト、等があり、設計した製造装置については、製品仕様書、設計変更履歴等の設計ドキュメントや各種検証記録等の品質に関連する文書を作成する。

品質文書の作成に当たっては事前に文書の作成計画を立て、その計画に従いドキュメントを整備することが望ましい。製造装置をユーザーが適切に使用できるように、取扱説明書などのマニュアル類を準備することが必要である。ユーザーが必要とする場合は、教育訓練の手順など、使用者の資格（要件）について考慮することが求められる。

#### 4.5.11 その他

その他装置設計に関わる事項

- 1) 装置の騒音
- 2) 振動
- 3) 排水
- 4) 給排気
- 5) 各自治体の排出規制
- 6) 地震対策
- 7) 輸出管理規制
- 8) 梱包並びに搬入時条件
- 9) ユーザー支給品
- 10) ユーティリティ条件と取り合い範囲
- 11) 予備品

## 5. 参考規格

- ・ 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（平成 26 年 8 月 6 日厚生労働省令第 93 号）
- ・ ISO13408-1 ヘルスケア製品の無菌操作－第 1 部：一般要求事項
- ・ ISO13408-7 ヘルスケア製品の無菌操作－第 7 部：医療機器及び複合製品の代替プロセス
- ・ ISO18362 細胞ベースのヘルスケア製品の製造—操作中の微生物リスクの管理
- ・ JIS T 60601 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
- ・ ICH Q9 品質リスク管理
- ・ ISO 14971 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
- ・ ISO9001 品質マネジメントシステム
- ・ ISO13485 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項
- ・ ISO 15746-1:2015(en): Automation systems and integration — Integration of advanced process control and optimization capabilities for manufacturing systems — Part 1: Framework and functional model
- ・ ISO 16484-2:2004(en): Building automation and control systems (BACS) — Part 2: Hardware
- ・ ISO/IEC 2382:2015(en): Information technology — Vocabulary
- ・ The International Society of Automation (ISA): <https://www.isa.org/>
- ・ ISO 17757:2019(en): Earth-moving machinery and mining — Autonomous and semi-autonomous machine system safety
- ・ ISO 13482:2014(en): Robots and robotic devices — Safety requirements for personal care robots

# Appendix

## A1. 製造装置における自動化の基本的考え方

### A1.1 再生医療等製品製造における製造装置の意義

再生医療等製品の製造工程を支援する製造装置には、「ヒト細胞・組織」の特性と、法令により定められた製造要件との両方を考慮した工程の支援が望まれる。

再生医療等製品製造における製造装置の意義には主に以下の点があげられる。

- ・ 製造工程の再現性
- ・ リスクの低減
- ・ 経済性の追求

再生医療等製品は、製品としての多様性が大きいいため、個別に対応すべき事項や要求仕様も多様化する傾向にある。このため、他の分野における自動化の一般概念を、製造装置の設計に単純に導入することは難しい場合があり、目標とする再生医療等製品の製造工程を熟慮した装置化およびその自動化のレベルについて考えることが必要である。

### A1.2 再生医療等製品製造に特有のユーザー状況の整理

再生医療等製品の製造では、ユーザーは工程設計と運用管理のどちらにも関与している。このため、製造装置を設計するメーカーにとって、導入予定のユーザーにおける細胞製造のステージを理解することが望ましい（図 A1 における Step 1）。ステージによって、製造装置の自動化に対する期待が異なるためである。

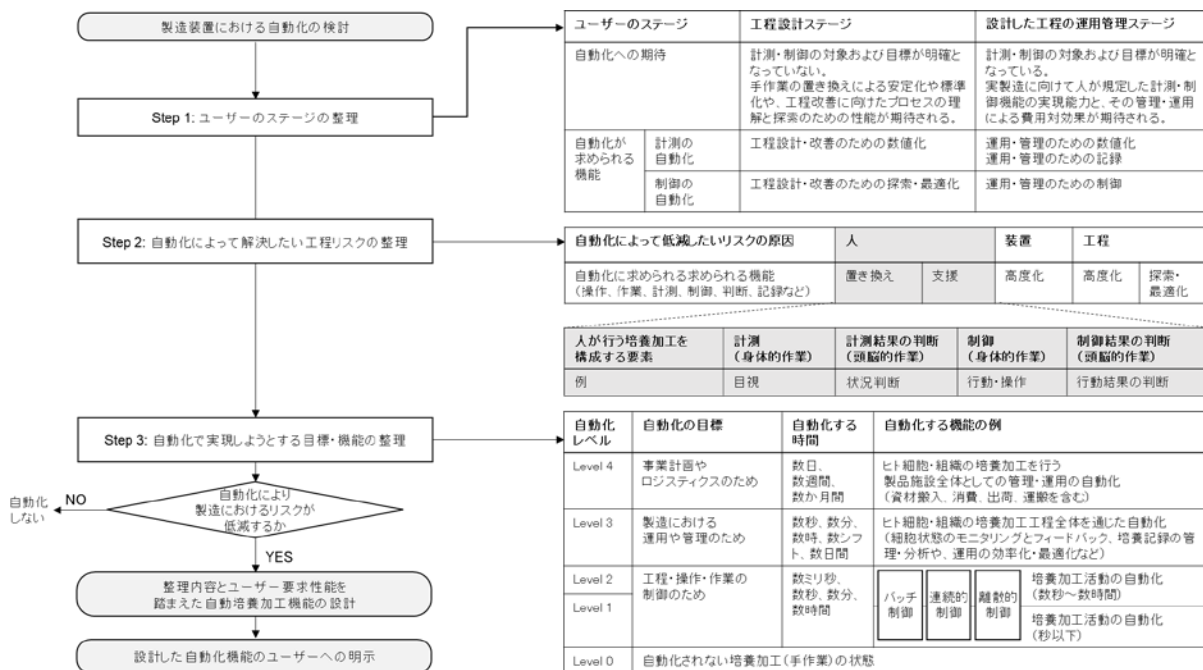


図 A1. 製造装置設計においてメーカーが事項を整理する際のフローチャート



「工程設計のステージ」となる時期は、

- 製品開発
- 製造施設への技術移転
- 製造スケール変化への対応
- 製造時の工程改善対応

などが挙げられる。

このステージにおける製造装置の自動化には、工程改善に向けたプロセスの理解と最適条件探索のための性能が期待される（図 A1）。

ユーザーが工程の「運用管理ステージ」にある場合、実製造工程における計測や制御の対象および目標は明確となっている。結果として、装置の仕様を明確化しやすく、現在、製造装置の自動化機能の多くはこのステージにおける装置に求められることが多い。

どちらのステージでも、自動化したい作業・操作が「計測」か「制御」かを整理することも重要である。人の作業・操作は「計測」と「制御」の連動的組合せで行われているが、多くの場合無意識に行われているため、手技を技術要素に分解して設計に落とし込むことが難しい場合がある。表 1 の例に示したように、操作（ピペッティング、容器搬送、ボトリング、攪拌、遠心）のような制御技術の自動化のように表現される案件でも、実は目視や触感による状況把握という計測技術の自動化までを含めたような期待があるケースがある。さらに近年では、高度な情報処理アルゴリズムに対する過剰な期待によって、人を超えるような未知の状況に対する柔軟な判断能力などが、装置の自動化に当然含まれる機能として期待されてしまうケースもあり、ユーザーとメーカー間での整理が重要である。

### A1.3 再生医療等製品製造に特有のリスクと自動化に期待する効果の整理

ユーザーの状況を把握した後、製造工程において、自動化によって低減したいリスクが何なのかを理解することは有効である。このリスクについての理解をユーザーとメーカーが共同して行うことで、製造装置に求められる自動化対象が明確となり、より最適な装置設計へとつながることが期待できる（図 A1 における Step2）。

多くの場合、細胞製造において自動化が必要とされる最大の理由は、再生医療等製品製造におけるリスクを低減するためである。しかし、人の手作業で大部分が構成される現在の細胞加工において、どの工程がリスクなのか、そのリスクはどのような装置的技術によって置き換えることができるのか、そして、装置による成果をどのように評価すればよいか、についてユーザーが整理することが難しい場合が多い。このとき、リスクについてその原因が「人」、「装置」、「工程」のどこに起因するのかをユーザーとメーカーが共同して整理することは、装置の仕様設計の第一歩となる。さら

に、そのリスクが人に起因する場合、人が行う加工の構成要素を「身体的作業」と「頭脳的作業」というカテゴリに分け、どのステップに最もリスクがあるのかを整理することは、装置設計の仕様を明確化するために有効である。

#### A1.4 製造装置の自動化設計に向けた自動化レベルの整理

自動化によって解決したいリスクを整理した後、次は技術的にどのようなレベルで自動化を実現することを目指すのか、費用対効果のバランスを考えながら整理することは、ユーザーがより深くメーカーの技術を理解し、装置の設計仕様を検証するために有効である（図 A1 における Step3）。このとき、自動化の目標、自動化する時間、自動化する機能について、メーカーの有する技術により達成可能な性能と、ユーザーの求める仕様とをレベル分けしながら整理することは、装置の具体的な設計前に有効である。

#### A1.5 製造装置自動化の意義および最新技術導入についての検証

製造装置による自動化が、再生医療等製品製造におけるリスクにもたらす低減効果を熟慮することは、本分野における製造装置の自動化において極めて重要である。リスク低減の効果が無ければ、自動化はユーザーとメーカーの両者にとって有効な手段ではない。即ち、製造装置を自動化するメーカーは、自動化によってどのような製造のリスクがどの程度低減されるのか、ユーザーニーズの調査とともに実施することが重要である。また最終製品の品質に責任を有するユーザーは、自動化が製造のリスクと製品品質に与える影響を熟慮すべきである。1.2 項のように、製造装置の自動化においても、先端的な技術の導入による自動化がもたらす意義について考える必要がある。

近年の機械的技術と情報処理技術は急速に発展しており、製造装置には「まるで人間のような自律性」の機能が期待される場合も増加することが想定される。しかし、再生医療等製品の製造では、GCTP に則った製造工程が必要とされる。このような工程における製造装置の自律性は、規制との関係および品質管理のために人が規定した条件に従うものでなければならない。即ち、近年の情報処理技術の先端的成果として知られる「人の判断や知識を超える判断」や「新しいルールの自律的発見・発明」という機能は、責任の所在が明確化できる工程において、人が規定する条件範囲や適用用途への限定が行われた中で利用されるべきである。具体的には、人が最終的な責任を負う作業において、作業者を支援するミスチェックや情報の整理や可視化機能、工程設計時における工程理解を支援する高度計測や解析などは有効と考えられるが、人の設定したルール外において製造装置が自律的に稼働することは望ましくない。

## A2. 製造装置設計例

### A2.1 設計方針

生きた細胞を最終製品とする再生医療等製品の製造においては、製造工程において細胞の調製を行う操作の特性が製品品質の再現性に大きく影響する。工程手順を機械操作で実施できる製造装置を作製するための実施例を図 A2.1 に示す。はじめに、工程手順を分析し製造装置の URS を作成する段階において、目的とする再生医療等製品の製造工程の作業分解構造（WBS: work breakdown structure）を基に、機械操作の工程特性を分類し、「機械操作およびその動作に関わる URS」を準備する。並行して、工程中の動作により影響する製品の品質特性（QA: quality attribute）を想定し、リスク分析を行うことで、機械操作が製品の品質（細胞）に及ぼす影響を検討する。これらの結果を用いて、工程が目的とする QA を実現できるかを評価するため、機械操作に割り振られた動作群の工程パラメータ（PP: process parameter）が製品の品質に影響するか否かで分類を行い、品質に影響する PP を有する機械操作に対して細胞製造に関わる工程設計の検証（DV: design validation）を実施し、その結果より機械操作の改善を進める。必要に応じて設備の修正・追加を行い、再度 DV を実施する。これらのサイクルを繰り返し、製造装置が最終製品の CQA を達成可能な PQ を満たすことで装置設計を確立する。

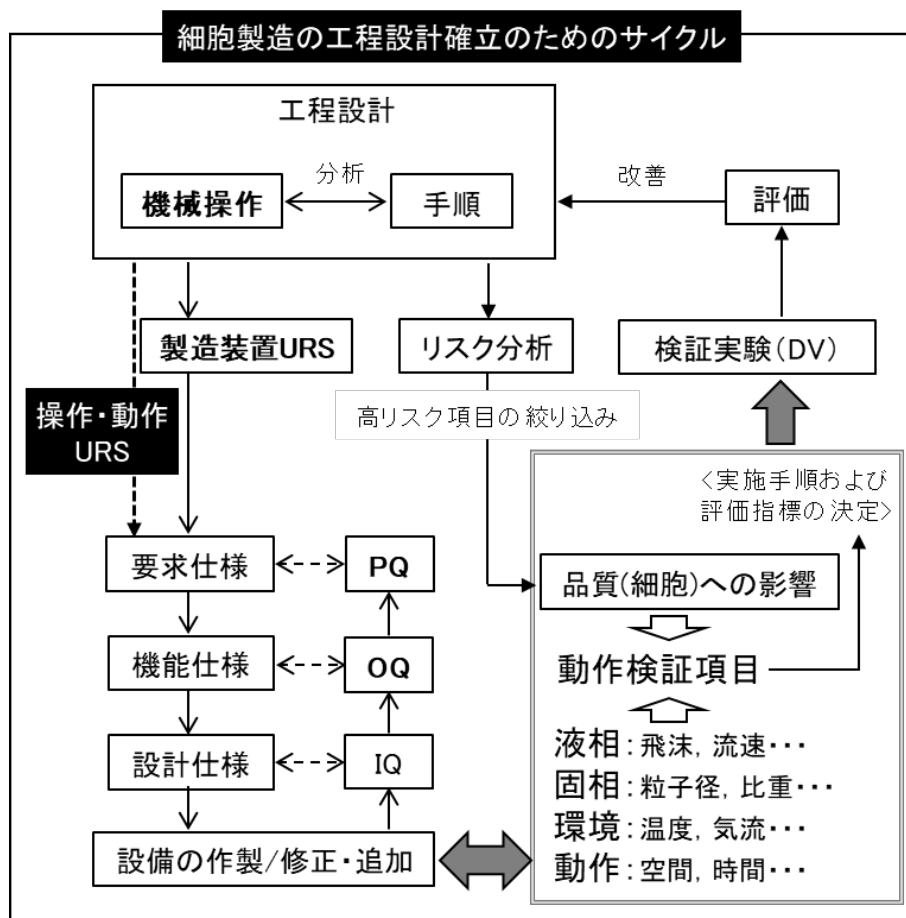


図 A2.1 再生医療等製品の製造装置設計確立に向けた検証フロー例)

本例における DV は、製造の施設・設備を準備する段階で、予め製造装置の設置前から PQ 実施までの間に行うことを想定するが、試作機を作製して予め開発段階で DV を実施することでもよい。

## A2.2 DV 実施に向けた動作検証項目決定手順

DV の実施に向けて、QA と相関する PP を決定するために実施する重要度評価の記載例を図 A2.2 に示す。

工程名	入力	操作群	出力	DVの重要度
解凍・播種 (1 vial)	凍結細胞	解凍 播種	回収細胞数、再 接着比率、播種 ムラ	細胞レベルの確認必要
培地交換1 (2 well)	接着細胞 (分布)	液交換	接着細胞の画像 差分	水運転で代替可 (より高リスクな近似工程あり)
継代1 (2 well)	接着細胞	剥離 単分散処理 播種	回収細胞数、再 接着比率、播種 ムラ	水運転で代替可 (より高リスクな近似工程あり)
培地交換2 (1 dish)	接着細胞 (分布)	液交換	接着細胞の画像 差分	水運転で代替可 (より高リスクな近似工程あり)
継代2 (1 dish)	接着細胞	剥離 単分散処理 播種	回収細胞数、再 接着比率、播種 ムラ	水運転で代替可 (より高リスクな近似工程あり)
培地交換3 (5 dish)	接着細胞 (分布)	液交換	接着細胞の画像 差分	細胞レベルの確認必要
継代3 (5 dish)	接着細胞	剥離 単分散処理 播種 処理時間	回収細胞数、再 接着比率、播種 ムラ	細胞レベルの確認必要
培地交換4 (2 dish)	接着細胞 (分布)	容器搬送 培地交換 処理時間	接着細胞の画像 差分	細胞レベルの確認必要
継代4 分離操作有り (2 dish)	接着細胞	剥離 単分散処理 濾過分離 播種 処理時間	回収細胞数、再 接着比率、播種 ムラ	細胞レベルの確認必要
培地交換5 (2 dish)	接着細胞 (分布)	培地交換	接着細胞の画像 差分	水運転で代替可 (より高リスクな近似工程あり)
継代5 分離操作有り (2 dish)	接着細胞	剥離 単分散処理 濾過分離 播種 処理時間	回収細胞数、再 接着比率、播種 ムラ	細胞レベルの確認必要
培地交換6 (5 dish)	接着細胞 (分布)	培地交換	接着細胞の画像 差分	水運転で代替可 (より高リスクな近似工程あり)
分注・凍結 (5 dish)	接着細胞	剥離 単分散処理 濾過分離 播種 処理時間	回収細胞数、解 凍後再接着比率	細胞レベルの確認必要

図 A2.2 DV における動作検証項目決定に向けた PP の重要度評価の例

### A3. 培養系に係る製造装置の環境設計の考え方の例

#### 事例 A 容器密閉型製造装置の構造

容器密閉型とは、シングルユース回路を用いた製造システムである。細胞および細胞に直接接触れる試薬・培地が器材内部に收容され、無菌操作等区域を含む外部環境に対して開放されることのない培養時の閉鎖系のシステムを示す。器材内部の閉鎖系への原料等の出入に関して、無菌的接続手段を介する製造装置の場合は、完全密閉式培養装置であり、原料等の出入り、および、再生医療等製品の回収から梱包までの操作の完全性を保証することで、ISO クラス 8 の環境下でも、無菌操作環境と封じ込めが担保できると考える。一般的には、器材が閉鎖系のため、内部の環境モニタリングは必要としない。

#### 事例 B 筐体密閉型製造装置の構造

筐体密閉型とは、アイソレータを用いた製造システムである。市販の培養皿のように、細胞および細胞に直接接触れる試薬・培地・工程資材が無菌操作等区域で開放され、無菌操作等区域が外部環境から隔絶されることにより、それらが外部に開放されることのない閉鎖系のシステムを示す。除染機能を有するパスボックスや無菌接続機構または、製造環境を損なうことなくバリデードされた方法により、無菌的に原材料や器材を無菌操作等区域へ搬入を行うことができる構造であれば、環境密閉式製造装置であり、限られた体積の筐体（無菌的操作環境）が、外部環境に対し閉じた形で維持されるため、原料等や資材類の搬入時における汚染リスクを考慮することで、環境微粒子および環境微生物の汚染リスクは最小限に抑えられる。

#### 事例 C エア密閉型製造装置の構造

エア密閉型とは、安全キャビネットを用いた製造システムである。市販の培養皿のように、細胞および細胞に直接接触れる試薬・培地・工程資材が無菌操作等区域で開放され、無菌操作等区域が外部環境からエアバリアにより隔絶されることにより、それらが外部に開放されることのないシステムを示す。原料等や工程資材を無菌操作等区域へ搬入前に外装を消毒する。エアバリアによる環境密閉式製造装置であり、限られた体積の筐体の内部の限られたエリアが無菌操作環境として機能する。無菌操作等区域に対して、操作時に作業者の腕が出入りするため、周辺環境のグレード制御が必要であり、原料等や資材類の搬入時における汚染リスクの考慮、安全キャビネットの適切な使用、運用面での作業者の配慮をするなど十分な運用とリスクアセスメントを行うことで、環境微粒子および環境微生物の汚染リスクは抑えられる。

#### 4. 令和元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年度以降は、これらの社会基盤整備の動きに合わせて、新規法規制に準拠したヒト細胞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を作成してきた。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、平成28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）」を作成した。平成29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）」を作成した。

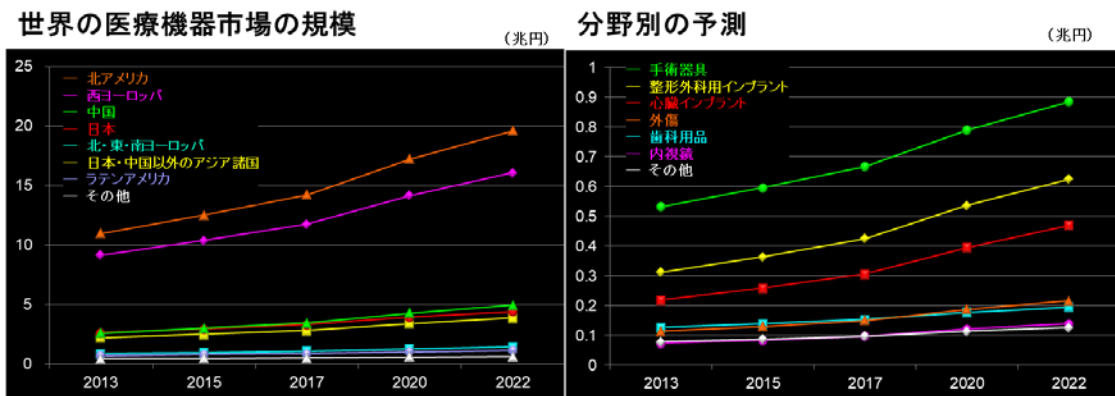
再生医療等製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞・組織の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれているが、培養加工技術の進歩と相まって、機械化・自動化による大量培養、大量生産が期待されている。これらの社会的要請に応えるため、再生医療等製品のサプライチェーン、バリューチェーンに関与する、再生医療等製品の製造施設における設備・装置・機器の運用に関するガイドラインを順次整備していくことが必須である。そこで本年度作成した再生医療等製品の製造装置メーカー向けのガイドライン案を踏まえて、次年度は、細胞培養加工機関での製造装置ユーザー向けの運用に資するガイドライン（案）を検討していく予定である。また、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。

## V-1-2 体内埋め込み型材料（チタン精密積層造形インプラント）

### 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。

三次元積層造形技術は、製造技術の急速な進展に伴い、純チタンでは、鍛練(鍛造)材と同等な力学特性を有することが明らかとなり、新たな付加製造技術として期待されている。本ガイドラインは、力学的安全性データの取得方法等を一例として示しつつ、患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントの開発・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。



出展: 2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report  
1\$ = 100円 換算

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

上顎骨、前頭骨、頬骨、下顎骨は、顔面を形成する顎顔面骨であり、咀嚼・嚥下・発音機能等を有している。腫瘍や外傷、先天奇形などにより顎顔面骨の連続性が失われた場合には、顎顔面骨の再建術が必要となる。患者の年齢や全身の状態により腓骨や肩甲骨などを用いた血管柄付遊離骨移植や金属プレート等を用いた再建が行われる。金属プレートを用いた再建では、直線的なプレートを患者の顎顔面骨形態に適合するように曲げ加工するが、顎顔面骨は三次元的に複雑な形態を有しているため、術中の曲げ加工による過屈曲や応力の集中に伴うプレートの破損が生じる

場合がある。

このため患者個々のCT画像データから顎顔面形態に適合する再建プレート（高生体適合性インプラント）の開発が求められる。特に、近年の積層造形技術の急速な進歩に伴い、チタン積層造形技術を用いた高生体適合性インプラントの開発が期待されている。

### 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、患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントを中心に検討することとした。三次元積層造形技術は、製造技術の急速な進展に伴い、純チタンでは、鍛練(鍛造)材と同等な力学特性を有することが明らかとなり、新たな付加製造技術として期待されている。主な検討内容は、以下の通りである。

- (1) 精密積層造形技術を用いた患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラント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、チタン積層造形材の積層造形、ミクロ組織の観察、析出物の解析、耐久性試験、鍛造材及び積層造形材の力学特性の比較、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

#### 第1回開発WG委員会 概要

(1) 2019年9月6日（金） 16:00～17:40

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 901会議室（9階）

#### (3) 出席者

委員：勝呂 徹（座長）、石井 大輔、稲葉 裕、植野 高章、上野 勝、大内 誠悟、  
坂井 孝司、高関 二三男、高橋 広幸、富田 哲也、中村 順一、森 重雄、  
山内 隆嗣、山野井 康和

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：仲山 賢一、矢野 貴久、交久瀬 善隆

医薬品医療機器総合機構：遠藤 健

事務局：岡崎 義光

#### (4) 議事概要

本年度初回なので座長選出・座長挨拶、委員自己紹介、事務局紹介を行い、昨年度のまとめ



(親委員会への報告内容等)および昨年度のガイドライン案のポイントの紹介し、三次元積層造形技術の開発ガイドラインの今年度の方向性を検討した。

次回委員会に向けての役割分担及び、実証試験等の内容について検討した。

本日のまとめおよび今後について検討し次回以降の委員会開催日の程調整し終了した。

## 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：2019年12月13日(金) 16:00~18:00

(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(座長)、石井 大輔、稲葉 裕、植野 高章、大内 誠悟、楫野 良知、  
坂井 孝司、高関 二三男、高橋 広幸、富田 哲也、長嶺 隆二、中村 順一、  
新野 俊樹、橋本 淳、森 重雄、山野井 康和、山本 謙吾

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：仲山 賢一

事務局：岡崎 義光

(4) 議事概要

以下の内容に関して検討した。

- (1) 積層造形人工股関節ステムの臨床的なメリット、欧米人と日本人の骨格構造の差を解剖学的特徴等の報告(坂井先生、稲葉先生等)
- (2) カスタムメイド顎顔面インプラントの臨床的なメリット、フルカスタム化をイメージしての報告(植野先生等)
- (3) コバルトクロム合金積層造形の到達点の検討(事務局)
- (4) 積層造形技術の開発ガイドラインの今年度のまとめ方に関して検討した。

## 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：2020年2月28日(金) 16:00 ~ 17:10

(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(座長)、井口 普敬、石井 大輔、植野 高章、楫野 良知、  
坂井 孝司、高関 二三男、高橋 広幸、富田 哲也、長嶺 隆二、新野 俊樹、  
橋本 淳、森 重雄、山内 隆嗣、山野井 康和

オブザーバー：

日本医療研究開発機構：矢野 貴久、交久瀬 善隆、栗原 宏之

大阪医科大学附属病院：井上 和也

事務局：岡崎 義光、鎮西 清行

(4) 議事概要

患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラント案の検討及び本年度のまとめおよび今後について検討し、本年度の委員会は終了とした。今後の取り扱いは、事務局に一任することとした。

## 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。

### 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

3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、精密積層造形技術を用いた三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン(手引き)(案)についてとりまとめた。

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 体内部埋込み型材料(チタン精密積層造形インプラント)開発WG 令和元年度報告			
WGメンバー:22名(敬称略・順不同) ※ 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	井口 晋敬	名古屋市立大学 大学院医学研究科 寄附講座教授
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 教授	植野 高章	大阪医科大学 感覚器機能形態医学講座 口腔外科学教室 教授
楢野 良知	金沢大学附属病院 医療安全管理部 特任准教授	坂井 孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授
田中 崇	東京大学大学院 医学系研究科外科学 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
長嶺 陸二	福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター センター長	中村 順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科学 講師
新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 付加製造科学研究室 教授	橋本 淳	(独)国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長
松田 秀一	京都大学 大学院医学研究科 整形外科学 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学分野 主任教授
石井 大輔	JFEテクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター 主査	上野 勝	京セラメディカル(株) メディカル事業部 副事業部長
大内 誠悟	ヤマザキマザック株式会社 技術本部 ソリューション事業部 GL	高岡 二三男	株式会社J・3D 代表取締役
高橋 広幸	帯人ナカシマメディカル(株)R&Dセンター 研究部 研究1G長 課長	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
山内 隆嗣	ヤマウチマテックス株式会社 代表取締役	山野井 康和	(株)NTTデータエンジニアリングシステムズ 営業兼品管部長

資料2-2

#### 1. 本年度の実施内容

- 3回の委員会の開催 : 9月6日、12月13日、2月28日
- 従来から技術的に困難とされてきた、チタン材料の精密積層造形技術の検討
- チタン材料の要望の多い人工関節ステム、顎顔面インプラントの臨床的必要性の検討
- チタン精密積層造形技術の開発動向調査: 積層造形条件の最適化、積層構造のトポロジー最適化技術等の検討
- 純チタンの積層造形材は、鍛錬材と同等の素材特性であるため、顎顔面インプラントの開発ガイドライン案を検討

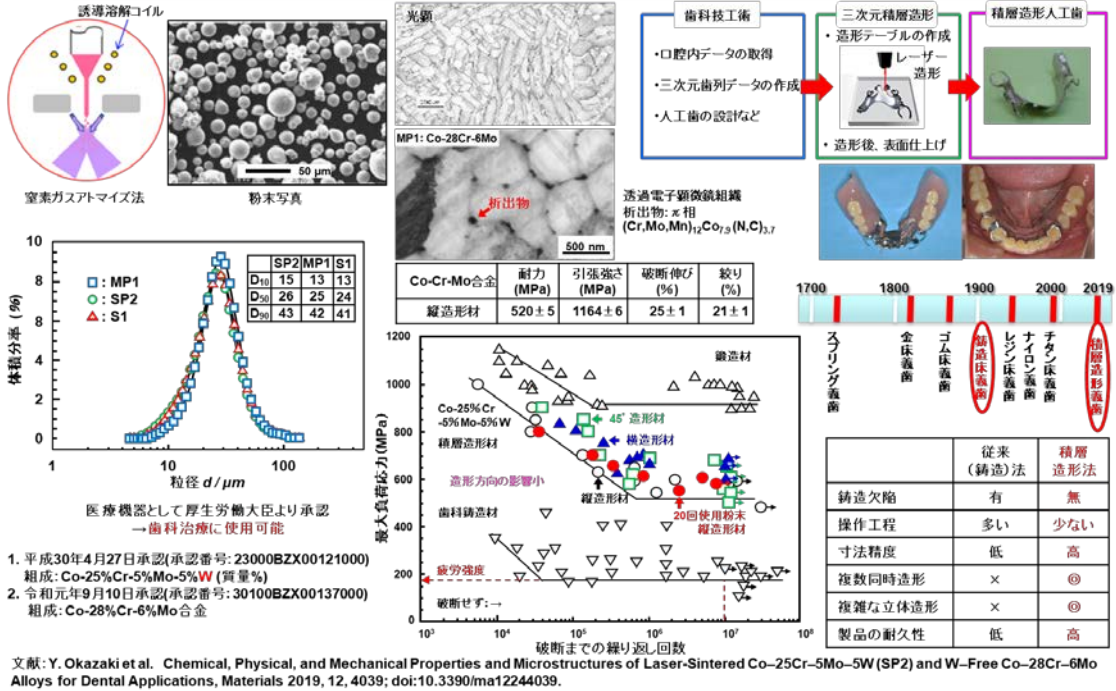
#### 2. 次年度以降へのお願い

チタン合金の積層造形技術の荷重部である人工関節ステムへの適応を目指して、開発ガイドラインを検討し、終了としたい。

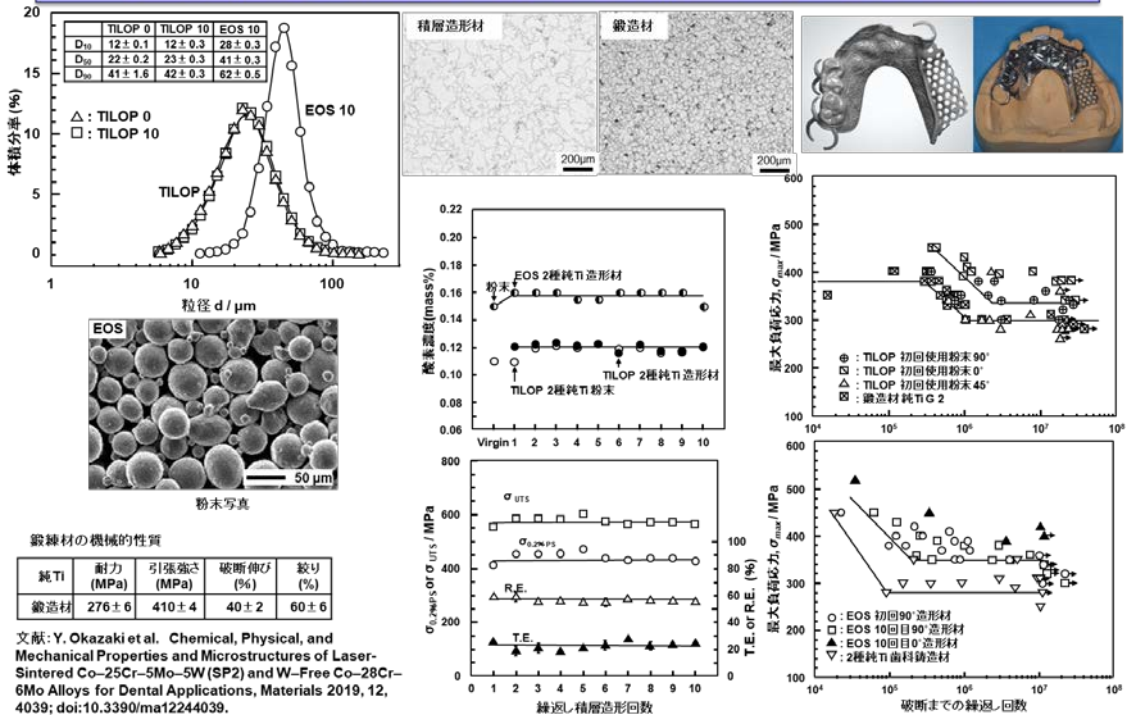


積層造形顎顔面インプラント

# Co-Cr-Mo合金積層造形技術：鑄造技術の代替



# 工業用純Ti積層造形材：鍛練材と同等な特性



## 三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン(手引き)(案)

### 1. 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、純チタンでは、鍛練(鍛造)材と同等な力学特性を有することが明らかとなり、新たな付加製造技術として期待されている。

本ガイドラインは、力学的安全性データの取得方法等を一例として示しつつ、患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントの開発・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。

### 2. 適用範囲

顎顔面インプラント向けの三次元積層造形用材料としては、強度と延性のバランスに優れた純チタン材料が期待されている。顎顔面インプラントの臨床的な必要性を図1に示す。図2に高生体適合性インプラントの必要性を示す。三次元積層造形技術を用いて、患者の顎顔面の構造に最適な高生体適合性インプラントの開発・製造の迅速化・効率化を目的として、力学的安全性評価等を中心に例示する。

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。

### 3. 三次元積層造形プロセス

#### 4. 力学的安全性等の評価の一例

#### 5. 関連する次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等

## 6. 三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン（手引き）（案） R&D guidelines for maxillofacial implants fabricated using 3-dimensional (3D) layer manufacturing technologies

### 1. 序 文

上顎骨、前頭骨、頬骨、下顎骨は、顔面を形成する顎顔面骨であり、咀嚼・嚥下・発音機能等を有している。腫瘍や外傷、先天奇形などにより顎顔面骨の連続性が失われた場合には、顎顔面骨の再建術が必要となる。患者の年齢や全身の状態により腓骨や肩甲骨などを用いた血管柄付遊離骨移植や金属プレート等を用いた再建が行われる。金属プレートを用いた再建では、直線的なプレートを患者の顎顔面骨形態に適合するように曲げ加工するが、顎顔面骨は三次元的に複雑な形態を有しているため、術中の曲げ加工による過屈曲や応力の集中に伴うプレートの破損が生じる場合がある。

このため患者個々のCT画像データから顎顔面形態に適合する再建プレート（高生体適合性インプラント）の開発が求められる。近年の積層造形技術の急速な進歩に伴い、チタン積層造形技術を用いた高生体適合性インプラントの開発が期待されている。

三次元積層造形技術は、製造技術の急速な進展に伴い、純チタンでは、鍛練(鍛造)材と同等な力学特性を有することが明らかとなり、新たな付加製造技術として期待されている。本ガイドラインは、力学的安全性データの取得方法等を一例として示しつつ、患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントの開発・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。

### 2. 適用範囲

顎顔面インプラント向けの三次元積層造形用材料としては、強度と延性のバランスに優れた純チタン材料が期待されている。顎顔面インプラントの臨床的な必要性（顎顔面区域切除術）を図1に示す。腫瘍や外傷、先天奇形などにより顎顔面の連続性が失われた場合、直線的な再建プレートを患者の顎顔面形態に適合するように曲げ加工し再建を行う。しかし、過屈曲によるプレートの破損及び下顎下縁形態の再現が困難であることから整容面での改善が困難となることが臨床的な課題としてあげられる。このことからチタン精密積層造形技術を活用した患者適合型再建プレート術が臨床的な解決策として期待されている。患者の顎顔面の構造に最適な高生体適合性インプラントの開発・製造の迅速化・効率化を目的として、力学的安全性評価等を中心に例示する。

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。

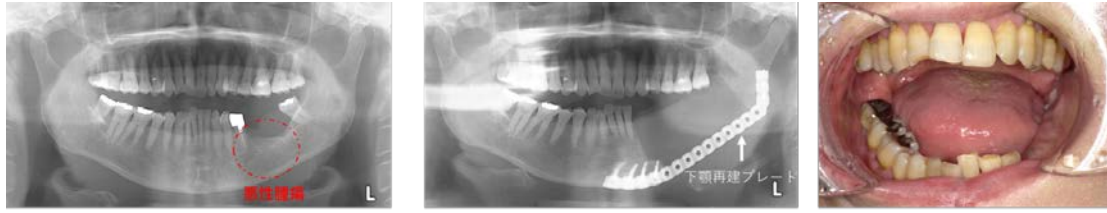


図 1 顎顔面インプラントの臨床的必要性（顎顔面区域切除術）

### 3. 三次元積層造形プロセス

#### 3.1 顎顔面再建の臨床的問題点に対する解決策

例えば、顎顔面再建後にプレートが破損する症例が散見される（図 2）。これはプレートを複数回曲げ加工することに起因する応力集中と金属疲労による。



図 2 顎顔面骨再建後のプレートの破損

#### 3.2 積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの製造

積層造形技術により、患者の CT 画像データから顎顔面インプラントを設計することで患者の顎顔面の構造に最適な形態を付与することが可能となる。具体的には患者の骨欠損に適合するように CT 画像データから顎顔面インプラントを作製し、臨床使用する。

上顎高生体適合性顎顔面インプラントの製造プロセスを図 3 に示す。患者 CT 画像データより骨欠損の状態を確認し、CAD ソフトを使用し手術シミュレーションを行い顎顔面インプラントのデザインを行う。設計された顎顔面インプラント形状データを CAM ソフトで読み込み、積層造形の為のサポートの設定および造形テーブルのレイアウトを設定する。積層造形機にて造形を行い表面研磨等の仕上げ処理後に滅菌処理を施す。

顎顔面での使用例を図 4 に示す。腫瘍の切除を目的に顎顔面区域切除術を行うと、顎顔面の連続性が喪失する。同骨欠損に対し患者の顎欠損に適合するように CT 画像データより患者の顎顔面形状に適合する顎顔面再建高生体適合性顎顔面インプラントを設計・作製し臨床使用する。

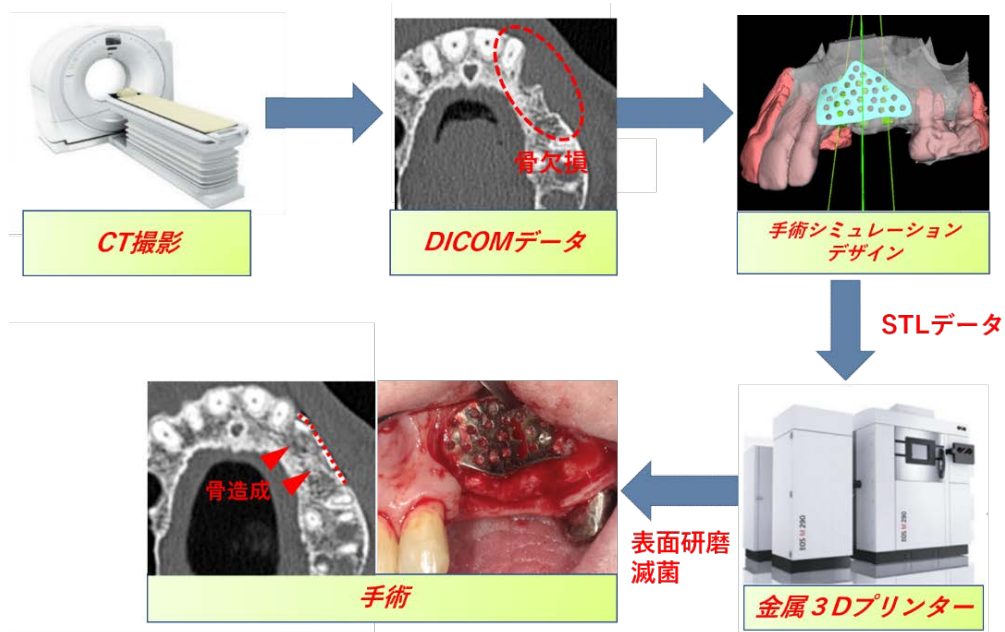


図3 高生体適合性顎顔面インプラントの製造プロセス

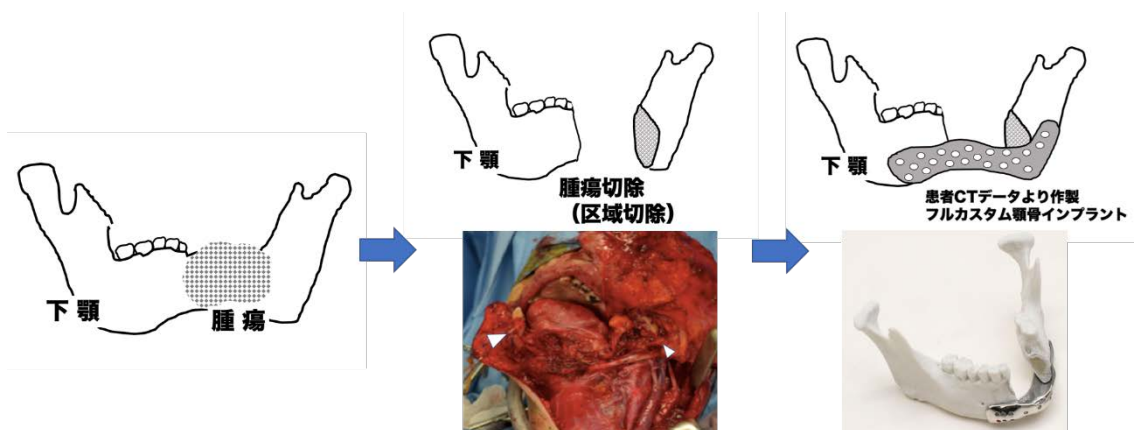


図4 顎顔面への高生体適合性顎顔面インプラントの使用イメージ

### 3.3 患者データの取得から積層造形プロセスにおいて考慮すべき項目

患者の画像データを用いた三次元積層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(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)、及び三次元積層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等を参考とした場合の、患者データの取得から積層造形プロセスまでにおいて、考慮すべき項目を表1に示す。



表 1 患者データの取得から積層造形までの造形プロセスにおいて考慮すべき項目

考慮すべき項目		
1)患者画像データの取得		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CT, MRI 等を用いた撮影</li> </ul>		
ア) CT の場合		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 撮影機器 ・ 管電圧 ・ 管電流 ・ スキャンスライス厚 ・ ビームピッチ</li> <li>・ スキャン時間 ・ 撮像視野 (SFOV: Scan field of view)</li> <li>・ 再構成スライス厚 ・ 再構成スライス間隔 ・ 再構成関数</li> <li>・ アーチファクト対策</li> </ul>		
イ) MRI の場合		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 撮影機器 ・ 使用コイル ・ シーケンス脂肪抑制の有無、有であればその種類</li> <li>・ スキャン断面エコー時間繰り返し時間 (もしあれば) 反転時間</li> <li>・ (gradient echo 法の場合) フリップ角 ・ スキャンスライス厚</li> <li>・ マトリックス撮像視野 (FOV: Field of view)</li> <li>・ 繰り返し回数 (Number of excitation) ・ バンド幅 ・ センスファクター あるいは類似パラメーター ・ 撮影時間 ・ 再構成スライス厚 ・ 再構成スライス間隔 ・ 再構成方向 ・ アーチファクト対策</li> <li>・ 骨モデルの作製 ・ 術前計画 ・ STL ファイル形式に変換</li> </ul>		
2)三次元データを積層造形に最適な形状に設計		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CAD ソフトを使用し、患者データに適合したコンポーネントの形状データを作製</li> <li>・ 形状及び構造の最適化 ・ パラメーターの設定</li> </ul>		
3)CAM データの作製		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CAD の STL データを CAM ソフトで読み込み、積層造形のためのサポートの設定及び造形テーブルのレイアウト</li> </ul>		
4)積層造形機にて造形		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 造形パラメーター <ul style="list-style-type: none"> <li>a)製造方法(機器、型番)</li> <li>b)出力又は電流/電圧</li> <li>c)スポット径</li> <li>d)走査速度(造形速度)</li> <li>e)積層間隔</li> <li>f)走査間隔</li> <li>g)造形雰囲気</li> <li>h)エネルギー密度</li> </ul> </li> </ul>		
5)表面研磨等の仕上げ処理		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ショットピーニング等により残留粉末の除去</li> <li>・ サポートの除去 ・ 必要に応じて熱処理等の実施</li> <li>・ 適合性の確認及び最終仕上げ加工</li> </ul>		

### 3.4 積層造形材の安全性評価のポイント

三次元積層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)を参考とした場合の顎顔面インプラントに対する安全性評価のポイントを表 2 に示す。具体的な試験項目を表 2 のポイント(A+B)に示す。

表 2 顎顔面インプラントの安全性評価のポイント

A: 薬食機発 0912 第 2 号 別紙 3 の項目	B: JIS 等での 項目	ポイント(A+B)
1)原材料 ・ 粒径と粒度分布 ・ 粉末の化学成分  ・ 造形材の組成変動 ・ 再利用回数(バリデーシ ョンの実施)		原材料 ・ 粒径と粒度分布(JIS Z 8825 等) ・ 粉末の化学成分 ・ 粉末の融点(示差熱分析: JIS K 0129 等) ・ 造形材の組成変動 ・ 再利用回数(バリデーシ ョンの実施)
2)不純物の混合の有無		不純物の混合の有無
3)残留粉末除去		残留粉末除去の方法
4)物理的・化学的特性 ・ 化学成分  ・ 金属組織  ・ 機械的性質  ・ 疲労特性 ・ 溶出特性(耐食性) ・ 表面粗さ ・ 適合性(設計と造形品の 寸法誤差の範囲)	・ チタン:JIS T 7401-1 等	・ 化学成分 JIS T 7401-1 等  ・ 金属組織 ・ 密度 (JIS Z 8807 等) ・ 機械的性質 JIS T 7401-1 等 ・ 疲労特性(1000 万回) ・ 一週間当たりの溶出量 ・ 表面粗さ ・ 適合性(設計と造形品の寸法誤 差の範囲)
5)生物学的安全性	JIS T 0993-1	JIS T 0993-1
6)機械的安全性 ・ 残留応力の力学的強度 への影響の評価 ・ 最も弱い最終製品での 評価		力学的安全性評価 ・ 残留応力の力学的強度への影 響の評価 ・ 最も弱い最終製品での評価 (JIS T 0312 等に準じた評価)

#### 4. 力学的安全性等の評価の一例

製品開発等の促進のため、力学的安全性評価等に関する考え方を中心に示す。現状の技術水準での結果を例示したもので、積層造形技術の急速な進歩により特性は向上する。特性が向上するメカニズムの詳細は、文献(1)が参考となる。

##### (1) 積層造形用粉末

チタン材料等の金属粉末粒子は、造形装置等によって異なるが、レーザー積層造形の場合の球形粉末粒子径では、100  $\mu\text{m}$  以下が主に用いられている。レーザー積層造形用チタン粉末粒度径分布の測定例を図 5 に示す。d10, d50, d90 の代表値表記が基本となる。ある粒子径よりも小さい粒子径の存在割合の分布を示したものが累積分布量で、累積分布量が 50% の粒子径を平均粒子径と呼び d50 で表記される。d10、d90 は同様に累積分布量が 10%、90% の粒子径である。プラズマアトマイズ法によって製造した EOS 製 2 種チタン (C.P. Ti G 2) 粉末、アルゴンアトマイズ法により製造した TILLOP 2 種チタン粉末の粒度分布は、異なっているが、どちらの粉末を用いても同等な力学特性を持つ純チタン積層造形材となる。

積層造形技術及び粉末製造技術の進歩により、平均粒度を増加させ、微細部の粉末をカットした粒度分布の粉末を使用する傾向にある。図 6 に示したように、新しい粉末を加えないで、同じ粉末を 10 回まで繰り返し造形した場合でも酸素濃度の増加はほとんどみられない。同様に d10, d50, d90 の変化も、ほとんど見られない。

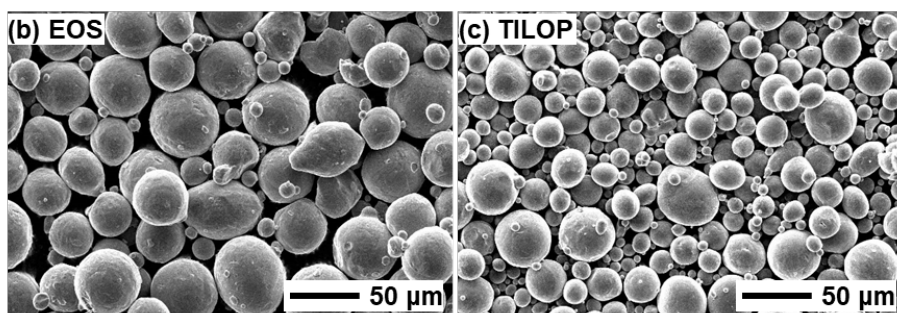
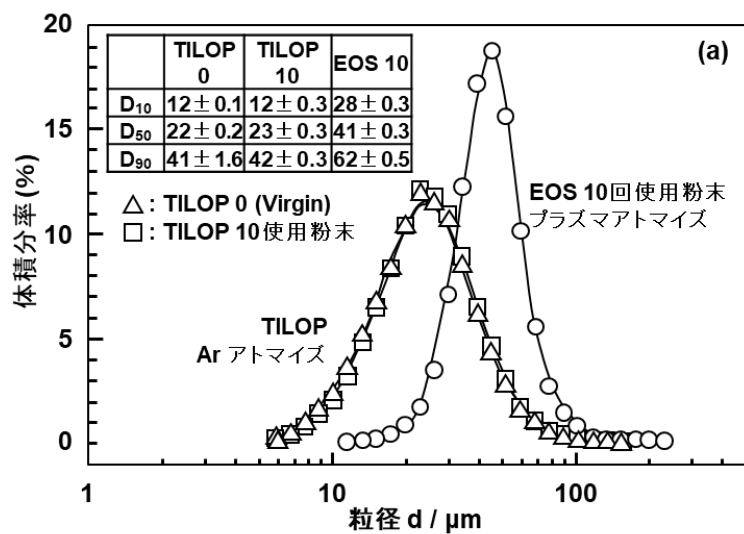


図5 レーザ積層造形用純チタン粉末の粒度分布及び走査電子顕微鏡(scanning electron microscopy, SEM)組織

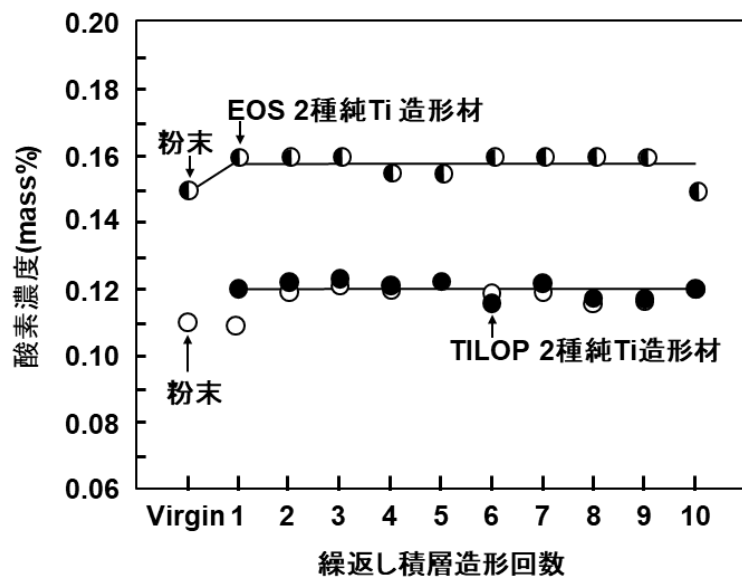


図6 繰返し積層造形した2種純チタン材中の酸素濃度の変化

## (2) 純チタン材料の化学成分

JIS T 7401-1 では、鍛錬材の純チタンの化学組成が示され、積層造形材でも同等の化学成分であることが期待される。表 3 に JIS T 7401-1 に規定された純チタンの化学成分を示す。純チタンでは、酸素及び鉄濃度の増加により、力学特性（室温引張り特性及び疲労特性）が向上するため、1 種[グレード(G) 1]から 4 種(G 4)まで酸素と鉄濃度の高い純チタンが規格化されている。純チタンの鍛錬過程でのビレットの割れを考慮して、鍛錬チタン材の酸素(O)の上限値は、0.4%以下となっている。積層造形材では、ビレット角(冷却部)からの鍛造割れの懸念は生じないため、0.4%以上の酸素濃度の含有が可能となる。

ここで、チタン合金に用いられる Al 等量= $[\%Al]+10[\%O]$ を用いて、積層造形チタン材料で許容できる酸素濃度の上限を検討する。Ti-6Al-4V 合金では、酸素濃度の上限が 0.2%と規定されており、Al 等量は、8 となる。純チタンでは、アルミニウム(Al)を含まないため、この Al 等量と等しくなる O 濃度は、0.8%と算出され、この値の半分の 0.4%までの酸素を含む純チタン粉末を用いることで、力学特性の向上が期待される。

表 3 純チタンの化学成分

種類	化学成分 質量%					
	H	O	N	Fe	C	Ti
1 種 ELI	0.0125 以下	0.10 以下	0.012 以下	0.10 以下	0.03 以下	残部
1 種		0.18 以下	0.03 以下	0.20 以下	0.10 以下	
2 種		0.25 以下	0.03 以下	0.30 以下		
3 種		0.35 以下	0.05 以下	0.30 以下		
4 種		0.40 以下	0.05 以下	0.50 以下		

ELI は、Extra low interstitial の略を表す。

## (3) ミクロ構造

積層造形材の金属組織は、造形後の状態(as-built)では急冷凝固組織で溶接と類似した組織となる。チタン材料では、鍛造後、鍛造による鍛造歪みの影響を除去するため、焼鈍熱処理が一般的に行われる。積層造形後、700℃で 2 時間保持後、空冷した焼鈍熱処理材では、鍛錬後同じ温度で焼鈍した組織と同等な金属組織となる。造形方向の影響（異方性）は、鍛錬材と同じく許容範囲にあり、積層造形方向の影響は無視できるレベルである。ベースプレートに対して 90°(縦)方向に造形した材料が基本となる。

横断面及び縦断面では、同等な金属組織となるため鍛錬材同じ横断面での金属組織が基本となる。純チタン積層造形後の焼鈍材の光学顕微鏡組織(400 倍)を図 7 に一例として示す。図 7 には、横断面と縦断面が比較して示されているが、類似の組織であり横断面の組織が基本となる。

純チタン積層造形材の透過電子顕微鏡観察(transmission electron microscopy, TEM)を図8に示す。純チタン積層造形材では、体心立方構造(body-centered-cubic structure, bcc)を有する $\beta$ 相が結晶粒界に析出し、母相は稠密六方構造(hexagonal closed-packed structure, hcp)で、この $\beta$ 相が微細分散した組織は、鍛錬組織では見られない金属組織で、力学特性の向上に寄与している。

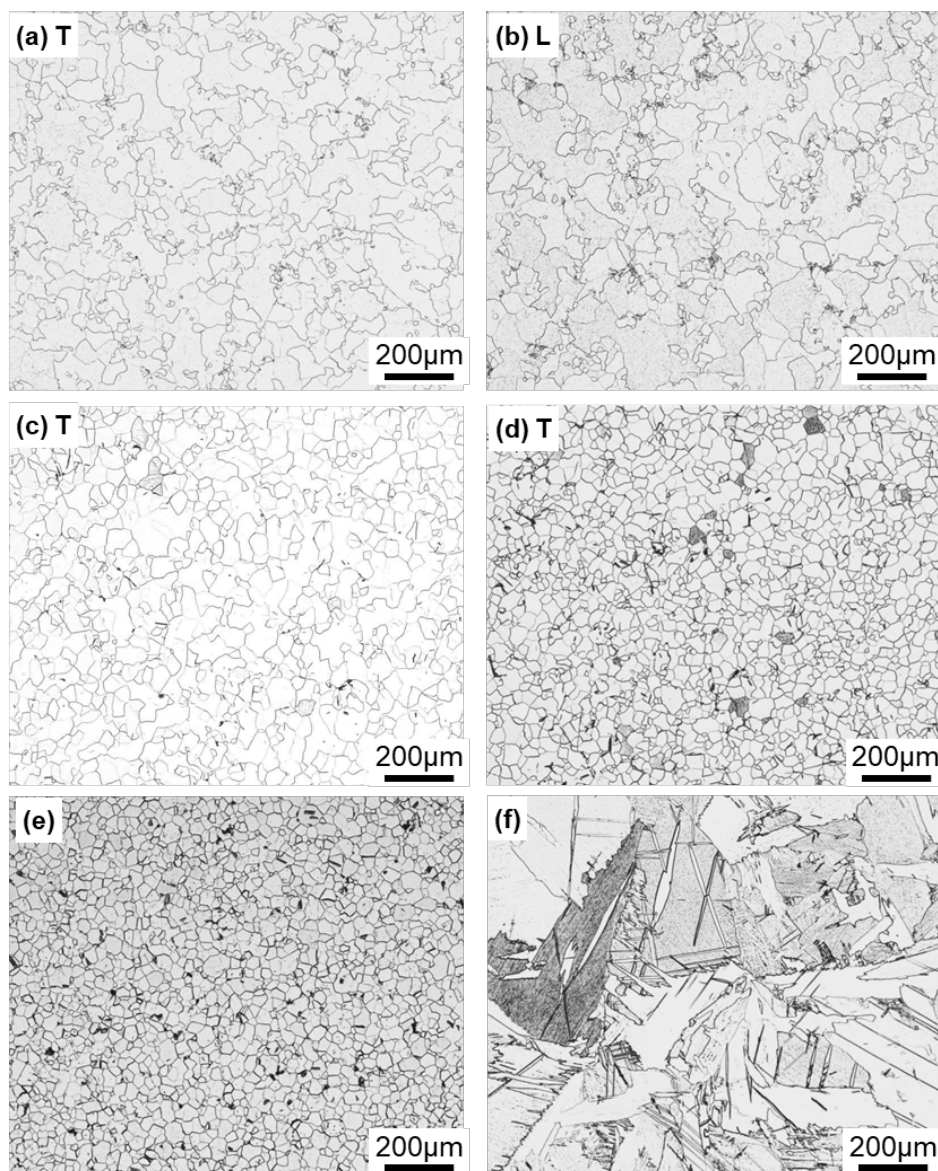


図7 積層造形材(a)~(d)、鍛錬材(e)及び歯科鑄造材(f)の光学顕微鏡組織  
(a,b): EOS10 回目 90°造形材の横断面(T)及び縦断面(L), (c): TILOP 初回 90°造形材の横断面(T)及び TILOP 初回 0°造形材の横断面(T)、(e): 鍛錬材の横断面、(f): 歯科鑄造材の横断面の組織

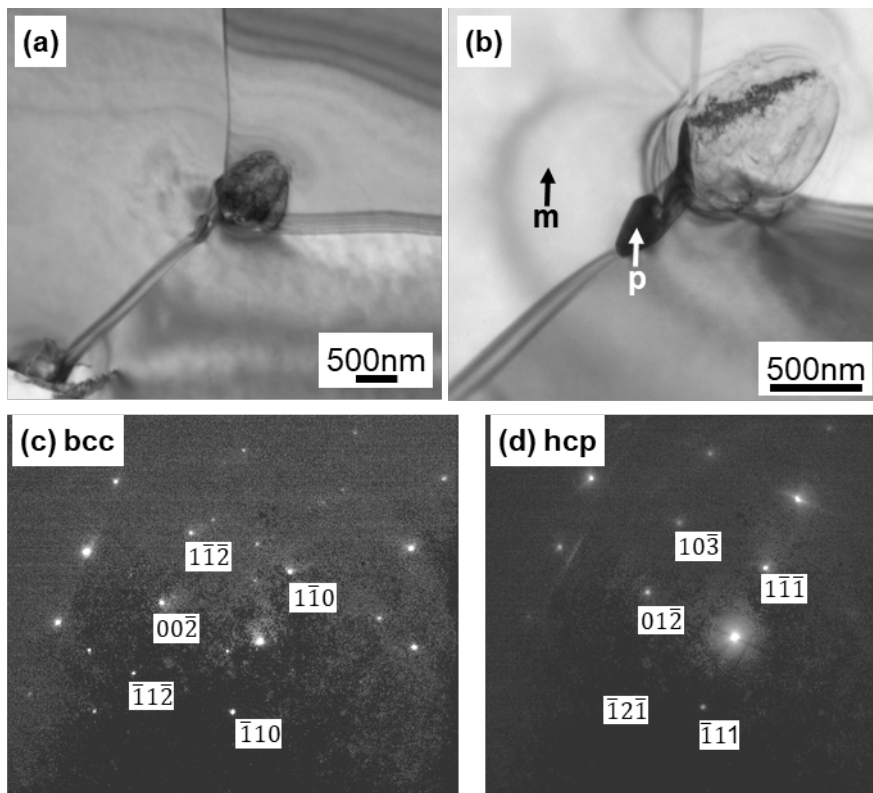


図8 TiLOP 2種純チタン 90°造形材横断面の透過電子顕微鏡(TEM)組織  
(c): (b)に示した析出物 p の電子線回折結果(bcc)、(d): 母相 m の電子線回折結果(hcp)

#### (4) 積層造形チタン材料の融点及び密度

チタン積層造形材の融点は、示差熱分析(differential thermal analysis, DTA)による測定が一般的となるが、チタン材料の融点は高く、示差熱分析装置の上限に近くなる。固相線温度での評価が、一般的で、積層造形 2 種純チタンでは、 $1661 \pm 2^\circ\text{C}$  となり、2 種純チタン鍛造材で、 $1663 \pm 1^\circ\text{C}$ 、4 種純チタン鍛造材で、 $1665 \pm 3^\circ\text{C}$  となり、鍛錬材と積層造形材で同じ温度になる。チタン材料の文献(2)が参考となる。

積層造形チタン材の密度は、 $4.5 \text{ g/cm}^3$  と鍛錬材の密度と同等となる。

#### (5) チタン材料等の耐食性

加速試験溶液を用いた評価が推奨され、下記に示した金属材料の溶出(静的浸漬)試験が推奨される。

溶出(静的浸漬)試験は、JIS T 0304 等により規格化され、生体内の模擬環境下で、金属材料から溶出する金属イオンの定量的なデータを提供することを目的とした試験である。苛酷抽出条件の一例を以下に示す。



- ・ 試験溶液 : 1 mol/L 塩酸+0.9%塩化ナトリウム(pH=2.0)
- ・ 試料の数 : 3枚以上
- ・ 環境及び期間 : 37±1 °C等、7日間±1h
- ・ 浸漬溶液量 : 例えば、試験片(幅 : 2 cm、長さ : 4 cm、厚さ : 0.1 cm)1枚当たり 50 mL
- ・ 元素分析 : 化学組成が1質量%以上の元素の定量分析
- ・ 溶出イオン量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/7\text{d}$ )の測定

#### (6) 積層造形材の機械的性質

チタン材料では、JIS T 7402-1 に適合することが推奨される。図 9 に示した形状の力学試験片が推奨され、積層造形方向は、縦方向が基本となる(図 10 参照)。造形方向を変化させた積層造形後の焼鈍材での室温引張り試験結果及び JIS T 7402-1 の規格値を表 4 に示す。機械的性質に及ぼす積層造形の繰り返し回数の影響を図 11 に示す。同じ粉末を用いて、10 回までの繰り返し造形の影響は、ほとんど見られない。

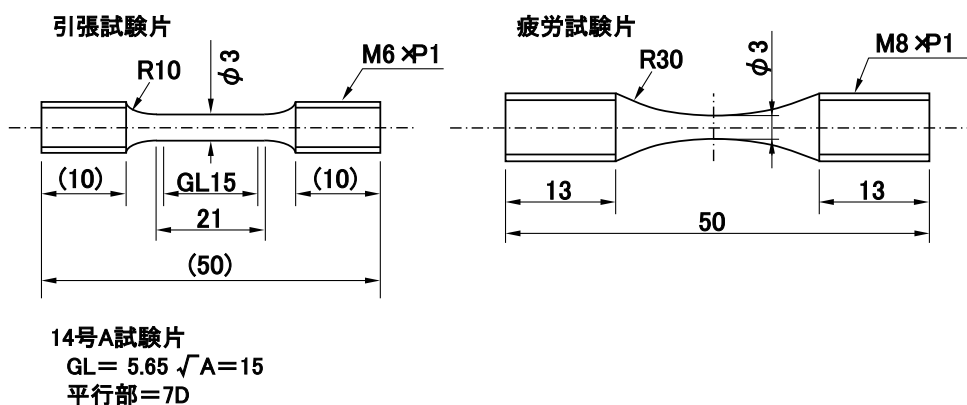


図 9 力学試験片の形状

試験速度 : 0.2%耐力測定まで、0.5 %/min (ひずみ制御)  
 以降破損まで、3 mm/min (ストローク制御)

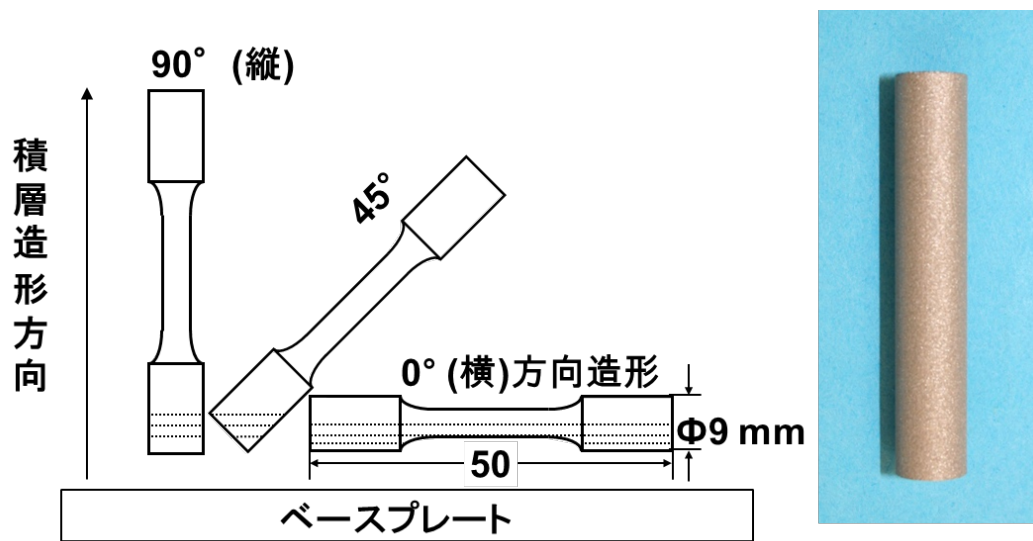


図 10 積層造形の方向

表 4 室温引張試験結果(n=3~5)

チタン材料	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %	$\sigma_{FS}$ / MPa	$\sigma_{FS}$ / $\sigma_{UTS}$
EOS 2 種純 Ti						
初回 90°造形材	412±2	553±3	26±1	59±1	320	0.58
10 回目 0°造形材	437±2	576±1	28±2	55±1	365	0.63
10 回目 90°造形材	426±1	565±1	25±1	56±1	320	0.57
TILOP 2 種 純 Ti						
初回 90°造形材	445±2	578±3	27±5	36±10	330	0.57
初回 0°造形材	432±6	576±5	26±3	50±1	380	0.66
初回 45°造形材	419±4	557±3	22±5	47±6	290	0.52
10 回目 90°造形材	371±4	481±6	22±8	41±14	340	0.71
2 種純 Ti 歯科鑄造材	351±2.2	466±3	30±6	68±5	290	0.62
2 種純 Ti 鍛練材	276±6	410±4	40±2	60±6	280	0.68
JIS T 7401-1 2 種純 Ti	345 以上	275 以上	20 以上	—	—	—
JIS T 7401-1 4 種純 Ti	550 以上	483 以上	15 以上	—	—	—

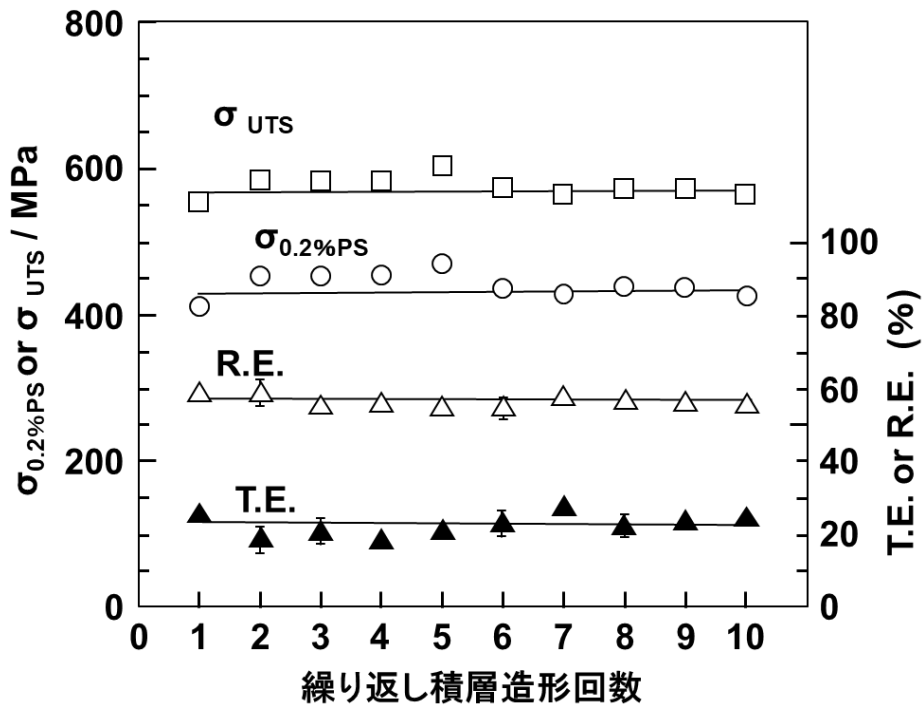


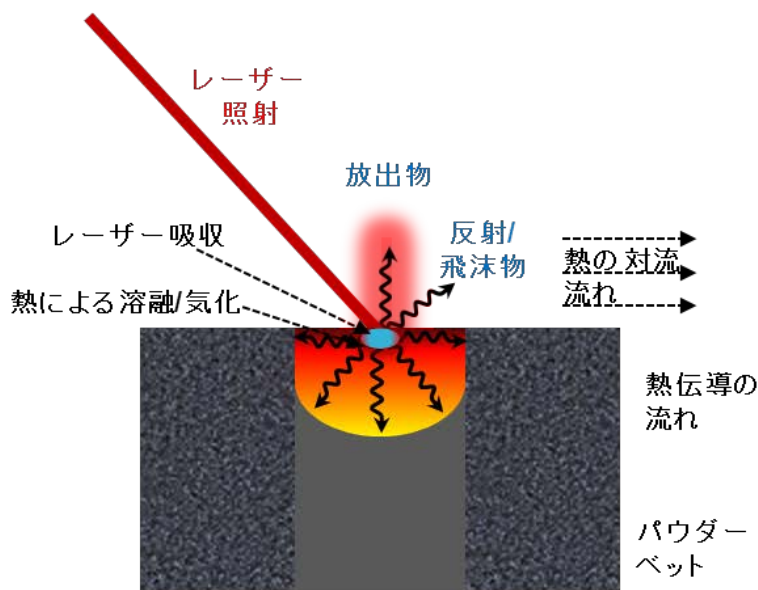
図 11 機械的性質に及ぼす積層造形回数の影響

(7) 積層条件の影響

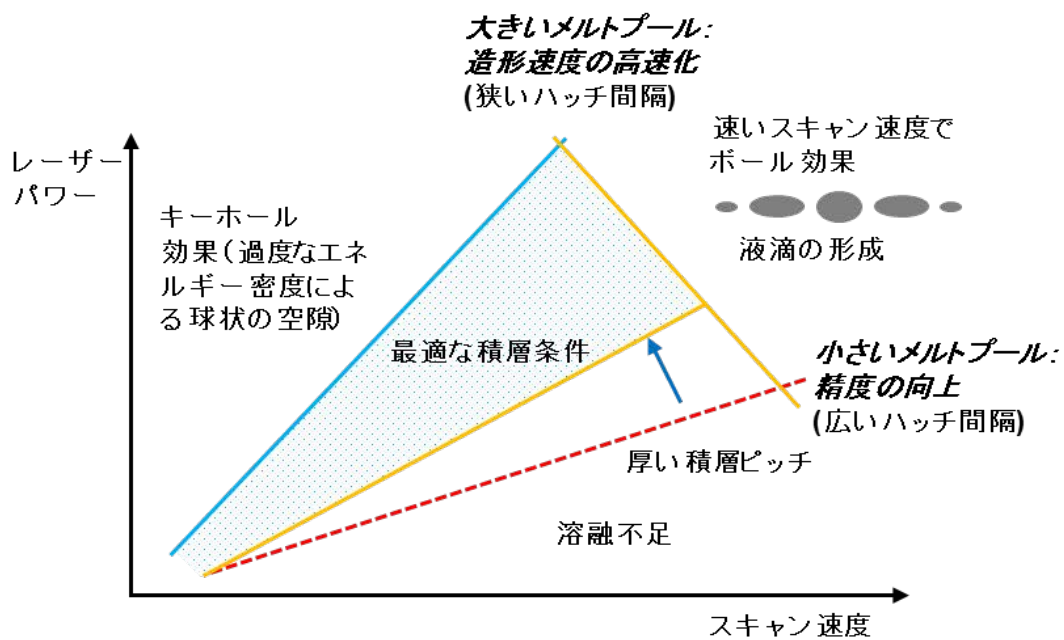
三次元積層造形材の特性は、粉末が溶解する際の溶解プールの制御により変化する。溶解プールの模式図を図 12 に示す溶解プールが適切となるようなエネルギー密度で三次元方向に積層造形することで、機械的性質を向上ができる。三次元積層造形材のエネルギー密度は、次式となる。

$$\text{単位体積当たりのエネルギー密度 } E(\text{J}/\text{mm}^3) = \text{出力}(W) / \{ \text{スキャン速度}(\text{mm}/\text{s}) \times X\text{-}Y \text{ 方向の走査間隔}(\text{mm}) \times Z \text{ 軸方向の積層間隔}(\text{mm}) \}$$

また、積層造形材の異方性は、(縦方向造形材の 0.2%耐力) / (横方向造形材の 0.2%耐力) の値で評価できる。



**メルトプール現象**  
 (温度と形状、下の層への浸透が重要)



キーホール: 下の層への深い浸透、急速な固化による残留ガスの生成

図 12 積層造形に及ぼす溶解プールの影響

#### (8) 積層造形材の疲労特性

内部応力の集中、微細な内部欠陥等が含まれるため、疲労特性の把握が推奨される。大気中での疲労試験により得られた、チタン材料の積層造形材及び鍛造材の S-N 曲線(縦軸に最大負荷応力(S)を等間隔目盛で、横軸に破損までの繰返し数(N)を対数目盛で表示した曲線)の比較を図 13 に示す。S-N 曲線において、疲労強度は、横軸に水平となる場合の最大負荷応力の値か、或いは  $10^7$  回の繰返し数における最大負荷応力となる。JIS T 7401-1 に準じたインプラント用チタン材料鍛錬材の結果を示している。純チタン積層造形材では、鍛錬材の疲労特性より、積層造形材の疲労特性が優れることがわかる。表 4 に  $10^7$  回の疲労強度 ( $\sigma_{FS}$ )及び疲労強度／引張り強度の比が示されている。疲労強度／引張り強度の比は、鍛錬材に近い値となっている。

積層造形材は、直径 9 mm、長さ 50 mm の丸棒試料を縦方向に造形し、図 9 に示した形状の引張及び疲労試験片を作製した。疲労試験の条件は、JIS T 0309 に準じ、大気雰囲気中、サイン波を用いて、負荷応力(最小/最大)比=0.1、周波数 10~15 Hz の条件とした。

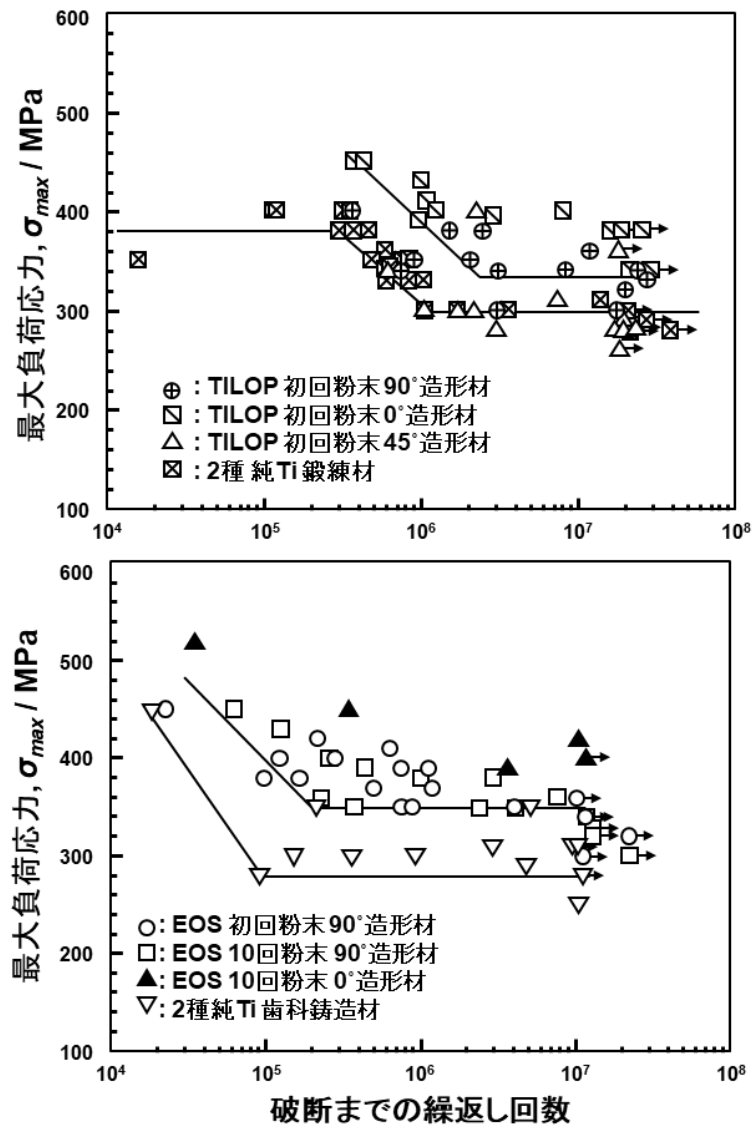


図 13 チタン材料の疲労特性(S-N 曲線)の比較

(9) 表面仕上げ処理

チタン積層造形材の表面仕上げは、樹脂メディアを用いたイオン交換による電解研磨技術 (First dry electropolishing system, DLyte) 等により可能となる。

(10) 顎顔面インプラントの力学的安全性評価

JIS T 0312 に規定されている骨プレートの力学的安全性評価方法に準じ行うことができる。多くの骨接合材料を用いて、製品の 4 点曲げ特性と耐久性をまとめた結果が参考となる。4 点曲げ試験及び圧縮試験による骨接合材料の耐久性は、骨接合材料の静的強度の 7 割

となることが明らかとなっている。文献(3)が参考となる。

#### (11) 生物学的安全性評価

整形インプラント分野の生物学的安全性の評価試験において、考慮すべき評価項目を表 5 に示す。(5)に示した金属イオンの溶出量(耐食性)の評価等により、既承認品に比べて、溶出量(耐食性)が同等以上で、化学成分が JIS T 7401-1 等の規格値を満足する場合は、既承認品に比べて非劣性を示すことはなく、生物学的安全性は、許容範囲内にあると考えられる。

表5 生物学的安全性試験において考慮すべき評価項目

医療機器の分類	接触期間	生物学的試験								
接触部位	A：一時的接触 (24時間以内) B：短・中期的接触 (24時間を超え30日以内) C：長期的接触 (30日を超える)	細胞毒性	感作性	刺激性/皮内反応	急性全身毒性	亜急性毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植	血液適合性
非接触機器										
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○					
	粘膜	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○		○	○		
	損傷表面	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○		○	○		
体内と体外を連結する機器	血液流路 間接的	A	○	○	○	○			○	○
		B	○	○	○	○			○	○
		C	○	○		○	○	○	○	○
	組織/骨/歯質	A	○	○	○					
		B	○	○	○	○	○	○		○
		C	○	○	○	○	○	○		○
	循環血液	A	○	○	○	○			○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○
体内埋込み機器	組織/骨	A	○	○	○					
		B	○	○	○	○	○	○		○
		C	○	○	○	○	○	○		○
	血液	A	○	○	○	○	○		○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○

○：考慮すべき評価項目



## 5. 関連する次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等

参考となる次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等を下記に示す。

- (1) 整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標(平成 22 年 12 月 15 日付け薬食機発 1215 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)別添 3
- (2) 三次元積層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
- (3) 患者の画像データを用いた三次元積層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(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
- (4) 高生体適合性(カスタムメイド)骨接合材料の開発ガイドライン 2010、平成 22 年 11 月公表

### 参考規格

- (1) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料—第 1 部：チタン
- (2) JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法
- (3) JIS T 0312 金属製骨接合材料の曲げ試験方法
- (4) JIS T 0309 金属系生体材料の疲労試験方法
- (5) JIS Z 8825 粒子径解析-レーザ回折・散乱法
- (6) JIS K 0129 熱分析通則
- (7) JIS Z 8807 固体の密度及び比重の測定方法
- (8) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (9) ISO 5832-2 Implants for surgery - Metallic materials - Part 2: Unalloyed titanium
- (10) ISO 1183 Plastics—Methods for determining the density of non-cellular plastics— Part 1: immersion method, liquid pycnometer method and titration method

### 参考文献

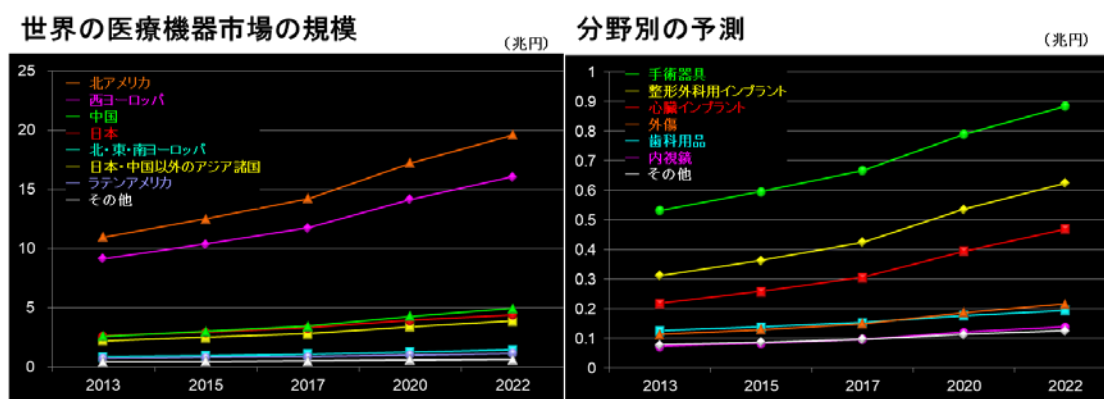
- (1) Y. Okazaki, A. Ishino: Microstructures and Mechanical Properties of Laser-Sintered Commercially Pure Ti and Ti-6Al-4V Alloy for Dental Applications, Materials 2020, 13, 609; doi:10.3390/ma13030609.
- (2) Y. Okazaki, Development of low-cost manufacturing process and effects of adding small amounts of Ta, O, and N on the physical and mechanical properties of highly

- biocompatible Ti alloys. *Mater. Trans.* 2019, 60, 1769–1778.
- (3) Y. Okazaki, E. Gotoh, J. Mori, Strength–Durability correlation of osteosynthesis devices made by 3D layer manufacturing, *Materials* 2019, 12(3), 436; doi:10.3390/ma12030436.

## V-1-3 体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント）

### 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インプラント製品を埋入する手術が増加傾向にある（図 1）。高齢者の骨折の特徴として、関節周囲の骨折が増え、従来のインプラントでは対応が不十分な人工腱・靱帯損傷に関する臨床的な要望が増大している。



出展：2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report  
1 \$ = 100円 換算

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、靱帯・腱等再建術に用いる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、新材料を含めた生体適合性に優れたインプラントの開発が求められている。

### 3. 開発ガイドラインの検討概要

開発 WG 委員会は開催しなかったが、この分野への新規参入を促すため、靱帯・腱等再建術に用いるインプラントに関する最新動向をまとめた。

### 4. 人工腱・靱帯の開発の歴史及び開発が期待される材料

#### 1. 緒言

人工靱帯は、前十字靱帯の再建に 1980~1990 年代に広く臨床的に採用された。自家移植片や同種移植片の使用においては、ドナー部位の痛みや同種移植片からの疾患伝播が一定数見

られたのに対し、人工靭帯ではこれらの有害事象が見られない<sup>1)</sup>という明らかな利点があり、さらに、短期臨床成績は非常に良好であり、合併症の発生率が低く、術後の回復が良好であった<sup>2)-5)</sup>。このため、デザインや織り方、材質において様々な種類の人工靭帯が開発され、臨床使用された。しかしながら、長期臨床成績が出始めると、これらの人工靭帯のほとんどは、高い合併症と失敗率のために使用されなくなった<sup>6)-10)</sup>。それでも、LARS 人工靭帯(LARS)や、Leeds-Keio 人工靭帯(Xiros、Neoligament)などの一部の人工靭帯は生き残っており<sup>11)-12)</sup>、近年、金属材料や再生医療技術の応用など、新しいタイプの人工靭帯も開発されている。

## 2. 人工靭帯の歴史<sup>64)</sup>

1914年に、Cornerらは銀糸から成る人工靭帯を使用し、初めて前十字靭帯を再建する試みを行った。その後、1918年にSmithらは絹糸から成る人工靭帯を使用して前十字靭帯の再建を試みたが、良好な結果は得られなかった<sup>13)</sup>。以降、化学や生体材料などの関連分野の進歩により、医療利用に適した材料が提供されるようになり、1980年代から人工靭帯の開発が盛んになった。米国では、1986年にGore-Tex人工靭帯(Gore)、1987年にKennedy LAD人工靭帯(3M)、1988年にDacron人工靭帯(Stryker)が上市され<sup>14)</sup>、ヨーロッパとアジアでは、Leeds-Keio人工靭帯(Xiros、後にNeoligament)とLARS人工靭帯(LARS)が普及した<sup>15)-19)</sup>。

ただし、1990年代以降、長期の追跡調査において、滑膜炎や緩み、断裂などの不具合が頻繁に報告されるようになり、初期の研究では高い治療効果を発揮した製品であっても、そのほとんどは最終的には市場から撤退した。Guidoinらによる研究において、過去の人工靭帯において発生した不具合は、主に(1)骨表面に対する繊維の耐摩耗性が不十分、(2)曲げや回転に対する繊維の疲労強度が不十分、(3)移植後の組織浸潤による繊維構造の完全性の喪失、の3つの要因によることが示唆されている<sup>20)</sup>。また、Liら<sup>51)</sup>、Amis、Kempsonら<sup>52)</sup>は、人工靭帯設置のための骨孔の位置不良が、人工靭帯の破断などの不具合発生に影響すると報告している。

2000年台以降、一部の人工靭帯のみが臨床的に使用され続けた。LARS人工靭帯は、その機械的特性、生体適合性、および独自の製織方法により、術後の不具合発生率が低く、良好な臨床成績を示している。また、Leeds-Keio人工靭帯は、細胞付着性が改良され、安全で有効性が高い人工靭帯として使用されている。

## 3. 人工靭帯の分類

過去に使用された人工靭帯は、設計思想と材料から、次の様に分類される。第一世代：合成高分子で構成された人工靭帯(Gore-Tex、Kennedy LAD)、第二世代：細胞の生着などスキャホールド機能を持った人工靭帯(Dacron、Leeds-Keio)、第三世代：表面処理や繊維構造などで生着機能が強化された人工靭帯(LARS、Leeds-Keio II)。近年、これに加え、第四世代として、再生医療技術を活用した新しいタイプの人工靭帯の開発が盛んに行われている。

### 3.1 第一世代の製品

Gore-Tex 人工靭帯は、ポリテトラフルオロエチレンを主成分とする Gore 製の人工靭帯であり、初期の臨床成績は比較的良好<sup>7)</sup>であったものの、中長期的には破損、滲出液、感染などの不具合発生率が年々増加し続け<sup>22)</sup>、臨床的に使われなくなった。Kennedy LAD 人工靭帯は、ポリプロピレンからなる 3M 製の人工靭帯であり、自家移植片による前十字靭帯再建において、移植片が十分な強度を発現するまでの約 1 年の間、人工靭帯により脆弱な移植片を保護するという設計思想の元に開発され、初期の臨床成績は良好だったものの、中長期になるとやはり免疫反応、緩み、破断などの不具合が頻発し、2000 年に最終的に市場から撤退した<sup>9)</sup>。

### 3.2 第二世代の製品

Dacron 人工靭帯は、ポリエチレンテレフタレートを主成分とする Stryker 製の人工靭帯だが、移植後の初期段階で重度の滑膜炎などの不具合が頻発し、早期に使われなくなった<sup>10),21)</sup>。Leeds-Keio 人工靭帯は、ポリエチレンテレフタレートを主成分とする Xilos 製の人工靭帯であり、リーズ大学と慶應義塾大学によって開発された。チューブ状の構造で、短期的には人工靭帯そのものに靭帯機能を期待し、長期的には人工靭帯周囲に誘導した自家組織に靭帯としての機能を期待する設計思想であり、初期の臨床成績は良好であり医師からの評価が非常に高かったものの、中長期以降では、破断、摩耗粒子による滑膜炎、機能回復の低下などの有害事象が頻りに報告された<sup>23-27)</sup>。Schroven ら<sup>24)</sup>、杉原ら<sup>36)</sup>によると、破断した製品標本の観察結果から、コラーゲン化と組織内殖が不十分であることが証明された。

### 3.3 第三世代の製品

Leeds-Keio 人工靭帯における不十分な組織内殖とコラーゲン形成の欠陥を踏まえ、グロー放電処理により組織誘導および成熟性を改善した Leeds-Keio II 人工靭帯が開発され、前十字靭帯再建における自己腱との併用にて安定した臨床成績を示しており<sup>28)-36)</sup>、さらに、回旋腱板断裂<sup>35)</sup>、膝伸筋機構障害<sup>7)</sup>、アキレス腱断裂<sup>37)</sup>、腸骨大腿靭帯欠損<sup>33)</sup>、足首外側靭帯断裂<sup>30)</sup>など、さまざまな症例に対して広く採用されている。LARS 人工靭帯は、仏ベンチャー LARS 社が開発したポリエチレンテレフタレート製の人工靭帯である。骨内部分と関節内部分の 2 つの部分で構成されており、骨内部分は、横編み構造によって互いに結合された縦繊維で構成され、関節内部分は、90°C であらかじめ燃らされた縦繊維のみで構成されている<sup>13)</sup>。これは、耐摩耗性の欠如が滑膜炎を引き起こすことが知られていることから<sup>38)</sup>、関節内の開いた繊維によりねじり疲労と摩耗に対して耐性を確保する共に、周囲組織の内部成長を誘発することを設計思想としている<sup>12)</sup>。Lavoie らにより<sup>39)</sup>、LARS 人工靭帯が前十字靭帯再建に有効である可能性があることが初めて示され、それ以来、安定した臨床成績を示し、今まで 20 年で 10 万本以上の実績がある。

## 4. 人工靭帯の臨床実績

### 4.1 前十字靭帯断裂

Chen ら<sup>40)</sup>は、自己由来の 4 本鎖ハムストリング腱と LARS 人工靭帯を使用した前十字靭帯再建の初期臨床結果を比較し、LARS 人工靭帯を使用している患者は、手術で自家ハムストリング腱を採用した患者よりも膝の機能が良好で、早期回復の傾向があったと報告している。Nau ら<sup>41)</sup>は、骨膝蓋腱骨 (BTB) 自家移植群と LARS 人工靭帯群の臨床結果と患者満足度を比較し、Chen ら<sup>40)</sup>は、早期の機能改善に関して、LARS 人工靭帯が自家移植よりも有効であったことを報告した。さらに、Fremerey ら<sup>42)</sup>は、BTB 自家移植における強度回復は術後 3~6 か月かかり、移植片採取部位の欠損は残存すると報告しており、BTB 使用患者の早期活動復帰の危険性を示唆した。従って、LARS 人工靭帯は、スポーツやレクリエーション活動への早期復帰に関してより有効であるとしている。

Gao ら<sup>12)</sup>は、前十字靭帯の断端が保存されている患者にとって、LARS 人工靭帯が組織の内殖を誘導し新しい靭帯組織の形成を促進する機能を有することから、理想的な選択肢であると報告した。Leeds-Keio II 人工靭帯に対しても、同じ結果が Zaffagnini ら<sup>43)</sup>によっても報告されている。Leeds-Keio II 人工靭帯に生着したコラーゲン線維は、正常な前十字靭帯と非常に近い構造であった。これは、これら 2 つの人工靭帯が、ポリエチレンテレフタレート製であり、線維芽細胞の移動と天然組織の再生を誘導することができる共通の機能を有するためである<sup>44)</sup>。

#### 4.2 後十字靭帯断裂

後十字靭帯の損傷は、スポーツよりも交通事故によって起こることが多い。LARS 人工靭帯は、前十字靭帯再建における不具合報告の少なさから、後十字靭帯再建でも用いられている。Huang ら<sup>45)</sup>によると、関節鏡検査下での前十字靭帯及び後十字靭帯の複合再建に LARS 人工靭帯を使用し、良好な短期成績が得られることを報告している。Shen ら<sup>46)</sup>は、LARS 人工靭帯を使用した後十字靭帯の関節鏡視下再建の有効性、良好な膝の安定性を報告している。Smith ら<sup>47)</sup>は、LARS 人工靭帯を使用した後十字靭帯再建の系統的レビューを発表し、短期および中期のフォローアップから有効性を示唆したが、長期的な有効性はまだ明確ではないと報告している。

#### 4.3 肩鎖関節の脱臼

肩鎖関節 (ロックウッド型) の IV-V および VI 型脱臼の外科的治療に対し、早期運動の必要性和、それに伴う不安定性、遅発性関節症、鎖骨の骨溶解などの不具合発生率の向上が報告されている<sup>48)</sup>。Fraschini ら<sup>49)</sup>は、LARS 人工靭帯を用いた肩鎖関節の再建は良好な機能改善と低い合併症率を示し、Dacron 人工靭帯よりも有効であると報告した。Giannotti ら<sup>48)</sup>、Lu ら<sup>50)</sup>は、肩鎖関節の IV-V および VI 型脱臼におけるコノイド靭帯および台形靭帯の再建に対し、LARS 人工靭帯は安全で効果的であると報告した。

### 5. 開発動向

人工靭帯に使用される材料には、高い引張強度、耐摩耗性、および免疫反応がないことが要求される。さらに、周囲組織が人工靭帯内部に生着することにより、本来の機能の回復が期待さ

れる。しかしながら、これらを完全に満足する人工靭帯はまだ開発されておらず、様々なアプローチで研究開発が行われている。

### 5.1 表面処理による機能向上

人工靭帯を骨孔内で確実に固定することが必要とされるが、多くの合成高分子は、その疎水性と化学的性質により周囲骨と馴染みにくい。近年、この課題を表面処理により解決しようとする様々な研究が行われている。

Li ら<sup>54-56)</sup>は、ポリエチレンテレフタレート人工靭帯をバイオガラス及びハイドロキシアパタイトにて複合コーティングすることにより、骨孔内で骨固定性が強化されることを報告した。また、ポリエチレンテレフタレート繊維へのヒアルロン酸-キトサンコーティングにより、繊維間へのコラーゲン誘導が促進されることを示唆した。Lessim ら<sup>57)</sup>は、LARS 人工靭帯をポリスチレンスルホン酸ナトリウムにて処理することにより、線維芽細胞の組織化、コラーゲンおよびデコリンの沈着を促進することを報告した。Yang ら<sup>58)</sup>は、ヒドロキシプロピルセルロースで表面処理することにより、骨孔内の人工靭帯周囲の骨形成を促進する効果を報告した。

### 5.2 組織工学の適用

組織工学は、組織を再生し、障害のある構造を交換し、最終的に正常な機能を回復することを目的とする<sup>53)</sup>。人工靭帯に対しては、吸収性材料(生体由来材料、合成高分子)を足場として利用することが検討されている<sup>59)</sup>。足場材料においては、生体適合性と機械的強度、さらに、適切な生分解速度が重要となる<sup>60,61)</sup>。

生体由来材料では、Dunn ら<sup>65)</sup>はコラーゲン繊維、Cristo ら<sup>66)</sup>はヒアルロン酸、Shao ら<sup>67)</sup>はキトサン、Yamane ら<sup>68)</sup>はアルギン酸ゲルを足場として利用し、いずれも優れた組織置換性を示したが、課題として機械的強度不足を挙げている。一方で、Chen ら<sup>69)</sup>は、絹糸を足場材料として検討しており、良好な引張強度を示しているものの、細胞親和性、免疫原性に課題があるとしている。合成高分子では、Jame ら<sup>70)</sup>、Lin ら<sup>71)</sup>、Lu ら<sup>72)</sup>がポリ乳酸及びポリグリコール酸系材料について報告しており、生分解性がコントロールできる一方、疎水性であることと、移植後の強度保持に課題があるとしている。この強度保持の課題に対し、米国 Soft Tissue Regeneration 社は、ポリ乳酸繊維を独自の三次元編構造とすることにより、移植後の固定性を改善した人工靭帯 L-C ligament を開発中である。また、米国 Biorez 社は、生体組織と置き換わるポリ乳酸と、強度を担保するポリエチレンテレフタレートを複合化した材料を開発している<sup>73)</sup>。このように、近年、人工靭帯を適用とした足場材料の研究は大きく前進している<sup>62,63)</sup>。

### 5.3 金属材料

イスラエルの Tavor 社は、編紐構造の超弾性 Ni-Ti 合金繊維(ニチノールストランド)を用いて、人工靭帯に必要な機械的強度と同時に、膝の主要な動作モードである屈曲やねじれにも耐える人工靭帯を開発している<sup>74)</sup>。

#### 5.4 動物由来材料

早稲田大学及び東京女子医科大学では、ウシから採取した腱を無細胞化し、免疫反応を抑制したうえで人工靭帯として使用する研究を行っている<sup>75)</sup>。作製した無細胞化ウシ腱は、ヒト前十字靭帯と同等以上の機械的強度を有しているとのこと。

#### 5.5 再生医療

慶応大発ベンチャーである(株)再生医療 iPS Gateway Center では、既存人工靭帯と患者の MSC や iPS 細胞から誘導した靭帯組織を組み合わせることで、低侵襲で治療期間を短縮でき、さらに優れた耐久性を持ち合わせた新規コンポジット人工靭帯の開発に取り組んでいる<sup>76)</sup>。

### 6. 開発課題

人工靭帯の開発課題として、主に(1)強度・耐久性、(2)生体組織への適合・置き換え、(3)固定方法の3つがあると考ええる。

#### 6.1 強度・耐久性

初期の Leeds-Keio 人工靭帯が十分な引張強度(ヒト前十字靭帯の 1730N に対し 2200N)を有していたにも関わらず、術後数年で断裂が頻発したことを考えると、様々なモーメントに対する強度不足と、炎症反応による強度低下が関係していると考えられる。従い、前十字靭帯の動きを模倣し、様々なモーメントに対する耐久性を評価できる評価装置と、生体内/長期間の評価を模倣し、生体内での耐久性を評価できる加速評価手法の確立が必要と考える。

#### 6.2 生体組織への適合・置き換え

断裂や不具合に繋がる炎症反応の対策として、材料の生体適合性は非常に重要であり、さらに、使用環境で発生する摩耗粉にも考慮が必要となる。ただし、長期使用による摩耗や脆弱化を材料面で根本的に解決することは困難であり、移植した人工靭帯が徐々に生体靭帯に置き換わる scaffold 型が理想的と考える。初期の Leeds-Keio 人工靭帯は scaffold 型を謳っていたが、移植後に本来の靭帯のように機能することはなかったとの報告があり、再生医療技術の応用なども考慮する必要がある。

#### 6.3 骨との固定方法

大腿骨及び脛骨に作製した骨孔に人工靭帯に確実に固定することが要求され、不十分な固定は緩みや強度不足の原因となるが、手術は一般的に関節鏡下で行われており、複雑な術中操作は好ましくない。簡単かつ短時間で固定できる固定方法が望ましく、また、移植後に骨孔拡大や緩みが起こりにくいように、人工靭帯と骨を固定する部位の設計に工夫が必要である。



## 7. まとめ

靱帯再建に使用される自家移植片または同種移植片と比較して、人工靱帯は、ドナー部位の罹患率がない、早期の回復、疾患伝播のリスクがないなどの利点がある。過去 20 年間に多くの人工靱帯が開発されたが、感染や移植片の破断などの術後の不具合が頻発し、LARS 人工靱帯や Leeds-Keio II 人工靱帯などの一部を除き、ほとんどの人工靱帯は使用されなくなった。ただし、生き残ったこれらの人工靱帯は、長期に渡り、同種移植または自家移植と比較しても遜色ない臨床成績を示している。従って、生き残った製品の特徴を把握し、撤退した製品が示した課題を克服することで、将来的により良い人工靱帯が開発出来る可能性があると考えられる。

## 参考文献

1. Ao Y, Wang Y, Qv M, Tian D, Yu C, Hu Y. Reconstruction of the anterior cruciate ligament using autogenous patellar tendon graft (middle third) augmented with Leeds-Keio artificial ligament. *Chin J Sports Med.* 2005;6:42-45.
2. Fujikawa K. Clinical study on anterior cruciate ligament reconstruction with the scaffold type artificial ligament (Leeds-Keio). *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1989;63:774-788.
3. Fujikawa K, Iseki F, Seedhom BB. Arthroscopy after anterior cruciate reconstruction with the Leeds-Keio ligament. *J Bone Joint Surg Br.* 1989 Aug;71:566-570.
4. Jenkins DH, McKibbin B. The role of flexible carbon-fibre implants as tendon and ligament substitutes in clinical practice. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Br.* 1980;62:497-499.
5. Glousman R, Shields Jr C, Kerlan R, et al. Gore-Tex prosthetic ligament in anterior cruciate deficient knees. *Am J Sports Med.* 1988;16:321-326.
6. Rushton N, Dandy DJ, Naylor CP. The clinical, arthroscopic and histological findings after replacement of the anterior cruciate ligament with carbon-fibre. *J Bone Joint Surg Br.* 1983;65:308-309.
7. Paulos LE, Rosenberg TD, Grewe SR, Tarse DS, Beck CL. The GORETEX anterior cruciate ligament prosthesis. A long-term followup. *Am J Sports Med.* 1992;20:246-252.
8. Woods GA, Indelicato PA, Prevot TJ. The Gore-Tex anterior cruciate ligament prosthesis. Two versus three year results. *Am J Sports Med.* 1991;19:48-55.
9. Muren O, Dahlstedt L, Dalen N. Reconstruction of acute anterior cruciate ligament injuries: a prospective, randomised study of 40 patients with 7-year follow-up. No advantage of synthetic augmentation compared to a traditional patellar tendon graft. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;123:144-147.
10. Maletius W, Gillquist J. Long-term results of anterior cruciate ligament reconstruction with a Dacron prosthesis. The frequency of osteoarthritis after seven to eleven years. *Am J Sports Med.* 1997;25:288-293.
11. Kobayashi M, Nakagawa Y, Suzuki T, Okudaira S, Nakamura T. A retrospective review of

- bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring tendons fixed with a metal round cannulated interference screw in the femur. *Arthroscopy*. 2006;22:1093-1099.
12. Gao K, Chen S, Wang L, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with LARS artificial ligament: a multicenter study with 3- to 5-year follow-up. *Arthroscopy*. 2010;26:515-523.
  13. Parchi PD, Gianluca C, Dolfi L, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with LARS™ artificial ligament results at a mean followup of eight years. *Int Orthop*. 2013;37:1567-1574.
  14. US FDA. US FDA guidance document for the preparation of investigational device exemptions and premarket approval applications for intra-articular prosthetic knee ligament devices.
  15. Wredmark T, Engstrom B. Five-year results of anterior cruciate ligament reconstruction with the Stryker Dacron high-strength ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1993;1:71-75.
  16. Fukubayashi T, Ikeda K. Follow-up study of Gore-Tex artificial ligaments special emphasis on tunnel osteolysis. *J Long Term Eff Med Implants*. 2000;10:267-277.
  17. Miller MD, Peters CL, Allen B. Early aseptic loosening of a total knee arthroplasty due to Gore-Tex particle-induced osteolysis. *J Arthroplasty*. 2006;21:765-770.
  18. Hehl G, Kinzl L, Reichel R. Kohlefaserimplantate zur Kniebandrekonstruktion 10-Jahres-Ergebnisse. *Der Chirurg*. 1997 Nov;68:1119-1125 [In German].
  19. Debnath UK, Fairclough JA, Williams RL. Long-term local effects of carbon fibre in the knee. *Knee*. 2004;11:259-264.
  20. Guidoin MF, Marois Y, Bejui J, Poddevin N, King MW, Guidoin R. Analysis of retrieved polymer fiber based replacements for the ACL. *Biomaterials*. 2000;21:2461-2474.
  21. Barrett GR, Line LJ, Shelton WR, Manning JO, Phelps R. The Dacron ligament prosthesis in anterior cruciate ligament reconstruction. A four year review. *Am J Sports Med*. 1993;21:367-373.
  22. Ghalayini SRA, Helm AT, Bonshahi AY, Lavender A, Johnson DS, Smith RB. Arthroscopic anterior cruciate ligament surgery: results of autogenous patellar tendon graft versus the Leeds-Keio synthetic graft. *Knee*. 2010;17:334-339.
  23. Macnicol MF, Penny ID, Sheppard L. Early results of the Leeds-Keio anterior cruciate ligament replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1991;73:377-380.
  24. Schroven IT, Geens S, Beckers L, Lagrange W, Fabry G. Experience with the Leeds-Keio artificial ligament for anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1994;2:214-218.
  25. Rading J, Peterson L. Clinical experience with the Leeds-Keio artificial ligament in anterior

- cruciate ligament reconstruction. A prospective twoyear follow-up study. *Am J Sports Med.* 1995;23:316-319.
26. Denti M, Bigoni M, Dodaro G, Monteleone M, Arosio A. Long-term results of the LeedseKeio anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1995;3:75-77.
  27. Murray AW, Macnicol MF. 10-16 year results of Leeds-Keio anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee.* 2004;11:9-14.
  28. McLoughlin SJ, Smith RB. The LeedseKeio prosthesis in chronic anterior cruciate deficiency. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;283:215-222.
  29. Matsumoto H, Toyoda T, Kawakubo M, Otani T, Suda Y, Fujikawa K. Anterior cruciate ligament reconstruction and physiological joint laxity: earliest changes in joint stability and stiffness after reconstruction. *J Orthop Sci.* 1999;4:191-196.
  30. Usami N, Inokuchi S, Hiraishi E, Miyanaga M, Waseda A. Clinical application of artificial ligament for ankle instability/long-term followup. *J Long Term Eff Med Implants.* 2000;10:239-250.
  31. Nomura E, Horiuchi Y, Kihara M. A mid-term follow-up of medial patellofemoral ligament reconstruction using an artificial ligament for recurrent patellar dislocation. *Knee.* 2000;7:211-215.
  32. Toms AD, Smith A, White SH. Analysis of the Leeds-Keio ligament for extensor mechanism repair: favourable mechanical and functional outcome. *Knee.* 2003;10:131-134.
  33. Fujishiro T, Nishikawa T, Takikawa S, Saegusa Y, Yoshiya S, Kurosaka M. Reconstruction of the iliofemoral ligament with an artificial ligament for recurrent anterior dislocation of total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003;18:524-527.
  34. Nomura E, Inoue M, Sugiura H. Histological evaluation of medial patellofemoral ligament reconstructed using the LeedseKeio ligament prosthesis. *Biomaterials.* 2005;26:2663-2670.
  35. Tanaka N, Sakahashi H, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Augmented subscapularis muscle transposition for rotator cuff repair during shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2006;15:2-6.
  36. Sugihara A, Fujikawa K, Watanabe H, et al. Anterior cruciate reconstruction with bioactive Leeds-Keio ligament (LKII): preliminary report. *J Long Term Eff Med Implants.* 2006;16:41-49.
  37. Akali AU, Niranjana NS. Management of bilateral Achilles tendon rupture associated with ciprofloxacin: a review and case presentation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:830-834.
  38. Olson EJ, Kang JD, Fu FH, Georgescu HI, Mason GC, Evans CH. The biochemical and

- histological effects of artificial ligament wear particles: in vitro and in vivo studies. *Am J Sports Med.* 1988;16:558-570.
39. Lavoie P, Fletcher J, Duval N. Patient satisfaction needs as related to knee stability and objective findings after ACL reconstruction using the LARS artificial ligament. *Knee.* 2000;7:157-163.
  40. Chen SY, Hong GW, Chen JW, Hua YH, Li YX, Zhai WT. Comparison of early clinical outcome of ACL reconstruction using the LARS artificial ligament and the autologous hamstring tendon. *Chin J Sports Med.* 2007;05:530-533.
  41. Nau T, Lavoie P, Duval N. A new generation of artificial ligaments in reconstruction of the anterior cruciate ligament. Two-year follow-up of a randomised trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:356-360.
  42. Fremerey R, Lobenhoffer P, Skutek M, Gerich T, Bosch U. Proprioception in anterior cruciate ligament reconstruction. Endoscopic versus open two-tunnel technique. A prospective study. *Int J Sports Med.* 2001;22:144-148.
  43. Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Chatrath V, et al. Histological and ultrastructural evaluation of LeedseKeio ligament 20 years after implant: a case report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16:1026-1029.
  44. Li H, Chen S. Biomedical coatings on polyethylene terephthalate artificial ligaments. *J Biomed Mater Res A.* 2015;103:839-845.
  45. Huang JM, Wang Q, Shen F, Wang ZM, Kang YF. Cruciate ligament reconstruction using LARS artificial ligament under arthroscopy: 81 cases report. *Chin Med J.* 2010;123:160-164.
  46. Shen G, Xu Y, Dong Q, Zhou H, Yu C. Arthroscopic posterior cruciate ligament reconstruction using LARS artificial ligament: a retrospective study. *J Surg Res.* 2012;173:75-82.
  47. Smith C, Ajuied A, Wong F, Norris M, Back D, Davies A. The use of the ligament augmentation and reconstruction system (LARS) for posterior cruciate reconstruction. *Arthroscopy.* 2014;30:111-120.
  48. Giannotti S, Dell Oso G, Bugelli G, Cazzella N, Guido G. Surgical treatment of acromioclavicular dislocation with LARS artificial ligament. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013;23:873-876.
  49. Fraschini G, Ciampi P, Scotti C, Ballis R, Peretti GM. Surgical treatment of chronic acromioclavicular dislocation: comparison between two surgical procedures for anatomic reconstruction. *Injury.* 2010;41:1103-1106.
  50. Lu N, Zhu L, Ye T, et al. Evaluation of the coracoclavicular reconstruction using LARS artificial ligament in acute acromioclavicular joint dislocation. *Knee Surg Sports Traumatol*

- Arthrosc. 2014;22:2223-2227.
51. Li H, Yao Z, Jiang J, et al. Biologic failure of a ligament advanced reinforcement system artificial ligament in anterior cruciate ligament reconstruction: a report of serious knee synovitis. *Arthroscopy*. 2012;28:583-586.
  52. Amis AA, Kempson SA. Failure mechanisms of polyester fiber anterior cruciate ligament implants: a human retrieval and laboratory study. *J Biomed Mater Res*. 1999;48:534-539.
  53. Leong NL, Petrigliano FA, McAllister DR. Current tissue engineering strategies in anterior cruciate ligament reconstruction. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102:1614-1624.
  54. Li H, Ge Y, Wu Y, et al. Hydroxyapatite coating enhances polyethylene terephthalate artificial ligament graft osseointegration in the bone tunnel. *Int Orthop*. 2011;35:1561-1567.
  55. Li H, Chen S, Wu Y, et al. Enhancement of the osseointegration of a polyethylene terephthalate artificial ligament graft in a bone tunnel using 58S bioglass. *Int Orthop*. 2012;36:191-197.
  56. Li H, Jiang J, Ge Y, et al. Layer-by-layer hyaluronic acid-chitosan coating promoted new collagen ingrowth into a poly(ethylene terephthalate) artificial ligament in a rabbit medical collateral ligament (MCL) reconstruction model. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2013;24:431-446.
  57. Lessim S, Migonney V, Thoreux P, Lutowski D, Changotade S. Poly-NaSS bioactivation of LARS artificial ligament promotes human ligament fibroblast colonisation in vitro. *Biomed Mater Eng*. 2013;23:289-297.
  58. Yang J, Jiang J, Li Y, et al. A new strategy to enhance artificial ligament graft osseointegration in the bone tunnel using hydroxypropylcellulose. *Int Orthop*. 2013;37:515-521.
  59. Fetto JF, Marshall JL. The natural history and diagnosis of anterior cruciate ligament insufficiency. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;147:29-38.
  60. Xu HH, Simon Jr CG. Fast setting calcium phosphate-chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials*. 2005;26:1337-1348.
  61. Freed LE, Marquis JC, Nohria A, Emmanuel J, Mikos AG, Langer R. Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. *J Biomed Mater Res*. 1993;27:11-23.
  62. Lutolf MP, Hubbell JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat Biotechnol*. 2005;23:47-55.
  63. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. 2005;26:5474-5491.

64. T. Chen et al. *Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology* 2 (2015) 15-26
65. Dunn MG, Liesch JB, Tiku ML, Zawadsky JP. Development of fibroblast-seeded ligament analogs for ACL reconstruction. *J Biomed Mater Res.* 1995;29:1363-1371.
66. Cristino S, Grassi F, Toneguzzi S, et al. Analysis of mesenchymal stem cells grown on a three-dimensional HYAFF 11-based prototype ligament scaffold. *J Biomed Mater Res A.* 2005;73:275-283.
67. Shao HJ, Lee YT, Chen CS, Wang JH, Young TH. Modulation of gene expression and collagen production of anterior cruciate ligament cells through cell shape changes on polycaprolactone/chitosan blends. *Biomaterials.* 2010;31:4695-4705.
68. Yamane S, Iwasaki N, Majima T, et al. Feasibility of chitosan-based hyaluronic acid hybrid biomaterial for a novel scaffold in cartilage tissue engineering. *Biomaterials.* 2005;26:611-619.
69. Chen J, Altman GH, Karageorgiou V, Horan R, Collette A, Volloch V. Human bone marrow stromal cell and ligament fibroblast responses on RGD-modified silk fibers. *J Biomed Mater Res A.* 2003;67:559-570.
70. 115. James R, Toti US, Laurencin CT, Kumbar SG. Electrospun nanofibrous scaffolds for engineering soft connective tissues. *Methods Mol Biol.* 2011;726:243-258.
71. Lin VS, Lee MC, O'Neal S, McKean J, Sung KL. Ligament tissue engineering using synthetic biodegradable fiber scaffolds. *Tissue Eng.* 1999;5:443-452.
72. Lu HH, Cooper Jr JA, Manuel S, et al. Anterior cruciate ligament regeneration using braided biodegradable scaffolds: in vitro optimization studies. *Biomaterials.* 2005;26:4805-4816.
73. US patent: 2013/0096679
74. <https://www.israel21c.org/new-israeli-tendon-helps-athletes-spring-back-into-action/>
75. <http://www.umezu.mech.waseda.ac.jp/harp/ja/node/97>
76. <https://www.rmic.co.jp/project/regenerativemedicine>

## 5. 開発ガイドラインの検討結果

本年度の検討結果として、靭帯・腱等再建術に用いるインプラントを開発する際の基本的な考え方を以下の通りにとりまとめた。

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(靭帯・腱等再建術に用いるインプラント)開発WG 2019年度報告**

資料2-3

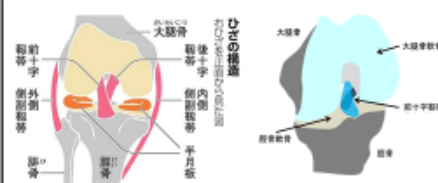
WGメンバー：6名(敬称略・順不同) ※ 座長

※ 田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科外科学 教授	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
佐野 博高	仙台市立病院 整形外科 医長	勝田 真一	一般財団法人 日本食品分析センター 千歳研究所 理事
垣立 浩	オリンパス株式会社 イノベーション推進室 フェロー	山口 将吾	日本特殊陶業株式会社 技術開発本部 副主管

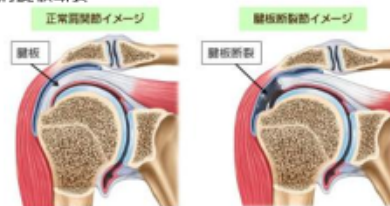
### 1. 本年度の実施内容

- 委員会の開催：2020年3月3日(コロナウイルスによる影響のため中止)
- 前十字靭帯損傷の治療を例に必要な製品開発イメージ、評価の項目を検討(新素材、革新的な製造技術の導入、力学特性の改善)
- 臨床的な必要性を検討
- 国内複数企業にオリジナル技術で製品化を打診
- 2020年1月、外資系企業において十字靭帯再建用人工靭帯が承認
- 国産技術による新素材の活用を含めて、ガイドライン化に向けて詳細に検討してきたが、ガイドライン化までは、現状、困難と判断し、一旦、**本年度で終了**することとした

前十字靭帯損傷



肩腱板断裂



### 靭帯・腱等再建術に用いるインプラントの開発ガイドライン策定に向けた検討

## V-1-4 経皮的エネルギー伝送システム

### 1. 背景と本 WG の目的

半導体技術の発展とともに急速にコンピュータ、携帯電話などの電気電子機器技術が発達し、性能の向上のみならず、機器の小型化、電力効率化に関しても目覚ましい技術的進歩が見られる。それに伴い、医療機器に関してもペースメーカーや体内植え込み型補助人工心臓などの体内植え込み機器等の研究開発、実用化が進んできた。体内植え込み機器の主なエネルギー源は電力であり、体内に長期間植え込み可能で定期的に充放電が行えるエネルギー密度の高い二次電池の開発も並行して行われている。そのような技術開発の背景の中、ペースメーカーでは微弱電気信号を発生させることから一次電池を体内植え込み部分に包含することで数年～10 数年の体内稼働が可能となっている。しかし、駆動に数 W～数十 W の電力が必要な補助人工心臓などの体内植え込み機器においては未だに患者皮膚を貫通する電力伝送ラインによる有線電力伝送に頼っている。有線電力伝送は皮膚貫通部での感染症防止が医学的に重要な課題となっており、対象患者の QOL の向上や再入院・治療費軽減の観点からも電力伝送無線化（非接触給電化）が望まれており、経皮的エネルギー伝送システムの研究が進められているとともに、海外では臨床実験も始まっている。一方、無線電力伝送では交流電磁界を介して電力を伝送するが、電磁界の生体への影響、安全対策に関しては未だ研究中、検討中である。体外に設置または存在する携帯電話や IH 調理器のような機器を対象に郵政省の電波防護指針や国際非電離放射線防護委員会 (the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: ICNIRP) により職業ばく露値等が定められているが、一般工業機器（特に、RF タグ、携帯電話、スマホなど）の急速な発展に併せて誕生したガイドラインであるため、生体に影響を及ぼすと考えられる値の閾値から、職業ばく露では 10 倍、公衆ばく露では 50 倍の安全係数（低減係数）を含んでいるものとなっている。

このような背景のもと、平成 29 年 8 月 9 日に厚生労働省医薬・生活衛生局より薬生機審発 0809 第 7 号「植え込み型医療機器への非接触給電システムに関する評価ガイドライン」（以下、現行ガイドライン）が公表された。現行ガイドラインは体内に植え込まれた医療機器に対する非接触給電装置の開発に関する指標を提示するとともに、安全性を確保するための評価指標を作成することを目的としたもので、小電力の体内植え込み医療機器開発に関しては良く適合する評価ガイドラインである。しかし、現行ガイドラインでは非接触給電可能な磁界強度範囲を ICNIRP の定めるガイドラインの参考レベル（公衆ばく露値）に依っているため、現在、国内外で開発されている補助人工心臓用の経皮的エネルギー伝送システムの発生電磁界に関してはとても過剰な制約を設けるものとなる可能性が強く、その実用化の大きな足かせとなることが危惧されている。そこで、本経皮的エネルギー伝送システム開発 WG 委員会では数 W～数十 W の電力伝送を目的とした経皮的エネルギー伝送システムの実用化のために、患者に安全かつ実際的な電磁界制限の条件を明確にすることで、現在の



技術レベルにて想定される最大電力体内植え込み医療機器の実際的な機能と安全性を確保するための指針を現行ガイドラインの補完として規定することを目的とする。

## 2. 経皮的エネルギー伝送システムの基礎

### 2.1. 経皮的エネルギー伝送システムの定義

経皮的エネルギー伝送システムは、体内に植え込んだ医療機器に皮膚を傷つけず無線的に体内に電力を供給する装置である。その動作原理は、体外に携帯あるいは設置する直流電源の電力を、インバータにより交流に変換し、体表上あるいは体表近傍に設置するエネルギー送信用コイルにより、電気エネルギーを磁気エネルギーに変換し、磁気エネルギーの形で皮膚を介し体内に伝送する。体内のエネルギー受信コイルで磁気エネルギーを再び電気エネルギーに変換し交流-直流変換後に体内に植え込まれた人工心臓にエネルギーを供給するとともに、体内に設置された二次電池システムを充電する(図 1)。

この磁気結合を応用した経皮的エネルギー伝送システムには、電磁誘導方式と磁界共振方式がある。電界結合を応用した方式も研究されているが、実用化には相当の時間を要するため、ここでは取り扱わない。

電磁誘導方式は、ファラデーの電磁誘導の法則によるもので、送信コイルで起こす磁束の変化により受信コイルに誘導起電力を発生させ電力を伝送する方式である。磁界共振方式は、送信コイルと受信コイルに加え、受信側と送信側に LC 共振器を配置し電力を伝送するもので、電磁誘導方式より長い距離で電気エネルギーを伝送することができる。

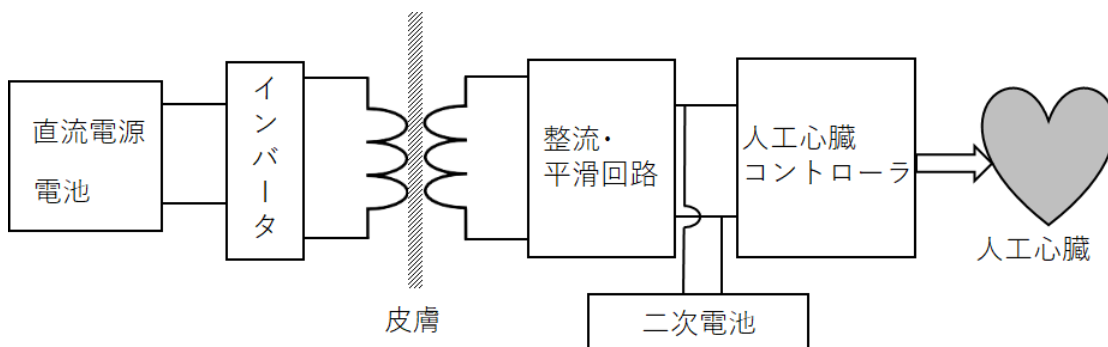


図 1 経皮的エネルギー伝送システムの構成

### 2.2. 経皮的エネルギー伝送システムを必要としている機器

診断、治療、機能代替の分野で、経皮的エネルギー伝送システムを必要とする医療機器を示す。

診断分野では、カプセル内視鏡や、血糖値測定などの長期生体内植え込みセンサ、体内植え込み医療データ伝送装置などがある。

治療分野では、筋や深部脳、脊髄などの植え込み型電気刺激装置や植え込み型輸液ポンプなど

がある。機能代替分野では、人工視覚や人工内耳などの感覚系人工臓器、心臓ペースメーカや人工心臓などの循環系人工臓器、人工膵臓などの消化器系人工臓器がある。

上記のデバイスへの経皮的エネルギー伝送で、最も伝送電力が大きく、エネルギー伝送による生体への発熱作用や電磁作用、周囲への電磁障害などに最も配慮を要するのが人工心臓に用いる経皮的エネルギー伝送システムである。実際、人工内耳で 10mW 程度、心臓ペースメーカの電池充電で 0.4W 程度の伝送電力を要するのに対し、補助人工心臓では 10W 程度、完全人工心臓では 20W 程度の伝送電力を要する。

### 2.3. 人工心臓用経皮的エネルギー伝送システムの研究開発動向

#### 1) 人工心臓用経皮的エネルギー伝送システムの種類とその性能

経皮的エネルギー伝送システムの研究・開発は、1961 年の Schuder らにより電磁誘導を応用し 2 つのコイルを胸壁を挟み対向させ、10W の電力伝送を実現したことに端を発する<sup>1)</sup>。その後、後述する体外結合型コイル方式<sup>2)</sup>やフェライトコアを用いる方式<sup>3)</sup>など磁氣的結合度を高めた経皮的エネルギー伝送システムをはじめ、様々に研究開発が行われた<sup>4)</sup>。

一方、1960 年代後半から 1970 年代にかけ、Plutonium-238 を人工心臓用体内植込みエネルギー源として用いる研究が進められ<sup>5)</sup>、Plutonium-238 を用いた心臓ペースメーカが 164 名の患者に使用された<sup>6)</sup>。一方、1979 年のスリーマイル島原子力発電所事故をきっかけに、人工心臓を含め体内植込み医療機器への Plutonium-238 の使用について、アメリカ国民の社会的理解を得ることが難しくなり、1980 年代より人工心臓のエネルギー源は電気エネルギーに絞られ、経皮的エネルギー伝送システムの研究が盛んに行われるようになった<sup>7)</sup>。

人工心臓のエネルギー源として Plutonium-238 の使用を再び期待する声もあるが<sup>8)</sup>、現在の技術レベルであっても、熱エネルギー—電気エネルギー変換効率が 10%以下であり、補助人工心臓の稼働に要する 5W 程度のエネルギーを得るには Plutonium-238 の出力が 60W 程度となり、その損失エネルギーの大部分が生体に放出されることや、熱エネルギー—電気エネルギー変換機構が bulky であるなど課題が多い<sup>9)</sup>。その一方、リチウムイオン電池の著しい進歩を考えると、体内にリチウムイオン電池を植込み、間欠的に経皮的エネルギー伝送システムで充電し人工心臓を稼働することが今日の現実的な選択である。

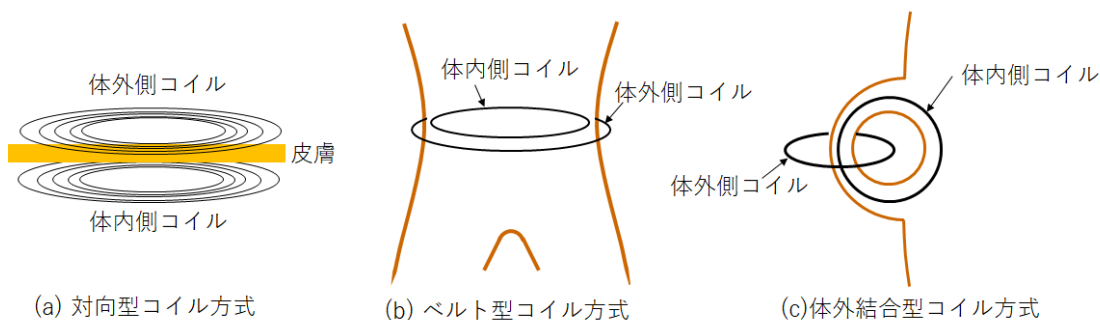


図 2 電磁誘導方式による経皮的エネルギー伝送システムの分類

電磁誘導方式による経皮的エネルギー伝送システムは、エネルギー伝送コイルの形状により、1)対向型コイル方式、2)ベルト型コイル方式、3)体外結合型コイル方式に分類される(図2)。

対向型コイル方式は、Schuderらにより最初に開発された経皮的エネルギー伝送システムに用いた方法<sup>1)</sup>で、1981年に米国・Thermo Electron社(Thermedics社)が後のHeartMate XVEとなる体内植込み拍動型補助人工心臓用の経皮的エネルギー伝送システムの開発を開始すると同時に<sup>7)</sup>、同社は1980年代中頃にCleveland Clinic/Nimbus社<sup>10)</sup>とペンシルバニア州立大学/3M社<sup>11)</sup>にもこれを提供した。ペンシルバニア州立大学は、この経皮的エネルギー伝送システムを彼らが独自に開発する体内植込み拍動型補助人工心臓用へと改良・発展させ、1999年～2005年にArrow社の完全植込み型補助人工心臓システムLionHeartとして臨床応用された<sup>12)</sup>。これが世界初の経皮的エネルギー伝送システムを用いた完全植込み型補助人工心臓の臨床例となった。このLionHeartの経皮的エネルギー伝送システムは、ベンチャー企業Minnetronix社へと引き継がれ、現在もペンシルバニア州立大学と共同で研究開発が進められている。

米国のAbiomed社も2001年～2006年に、対向型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムを用い完全植込み完全置換型人工心臓システムAbiocorを臨床で使用した<sup>13)</sup>。このAbiocorに使用された経皮的エネルギー伝送システムに関する技術的な詳細情報は公開されていない。

ニュージーランドのMillar社もオークランド生体医工学研究所と共同で、人工心臓用に対向型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムを開発している<sup>14)</sup>。

ベルト型コイル方式は、米国のAndros社(後にBaxter Novacor社)により開発された経皮的エネルギー伝送システムで、電磁石駆動式補助人工心臓Novacorの駆動を目的としたもので、腹部のベルト状に体外側コイルが配置し、その皮下に体内側コイルを同心円状に埋め込む<sup>15)</sup>。ベルト型コイル方式は、1990年代以降、開発が途絶えていたが、2013年にイスラエルのLeviticus Cardio社が肺に体内コイルを巻く形でかぶせ体表上胸部にベルト型コイルを設置する新しいベルト型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムを開発した<sup>16)</sup>。2019年にカザフスタンで2人の心不全患者に、この経皮的エネルギー伝送システムに軸流型補助人工心臓Jarvik2000を組み合わせた完全植込み型補助人工心臓システムの臨床試験が行われている<sup>17)</sup>。

体外結合型コイル方式は、前述の通りAndrenらが開発した方式<sup>2)</sup>で、人工心臓駆動用としては、これ以降、海外での開発例はない。

我が国では、人工心臓駆動に対象を絞ると、東京理科大学と国立循環器病センターのチームが、体外結合型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムの開発を行っている<sup>18)</sup>。一方、東北大学は対向型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムの開発を行っている<sup>19)</sup>、東海大学・(株)ミワテック・米国ベイラー医科大学は体外側に通常のコイル、体内側にフェライトコアを用いた改良型の対向型コイル式の経皮的エネルギー伝送システムの開発を行

っている<sup>20)</sup>。

図 3 に示す磁界共鳴方式の経皮的エネルギー伝送システムには、ワシントン州立大学を中心に開発する“Free-D” System と呼ばれる経皮的エネルギー伝送システムがある<sup>21)</sup>。HeartMate2 や HeartMate3 を手がける Thoratec 社は、2000 年代中頃まで Thermedics 社の電磁誘導方式の経皮的エネルギー伝送システムを引き継ぎ開発してきたが<sup>22)</sup>、2011 年に電気自動車の非接触給電を手がける WiTricity 社と共同で磁界共鳴方式による経皮的エネルギー伝送システムの開発に着手している<sup>23)</sup>。また米国の Ever Heart 社も磁界共鳴方式による経皮的エネルギー伝送システムを開発している<sup>24)</sup>。

6. HeartAssist 5 を手がける RelianHearts 社は、2015 年に Dualis MedTech 社と経皮的エネルギー伝送システムの開発に着手する旨の発表を行ったが<sup>25)</sup>、その後の詳細は不明である。

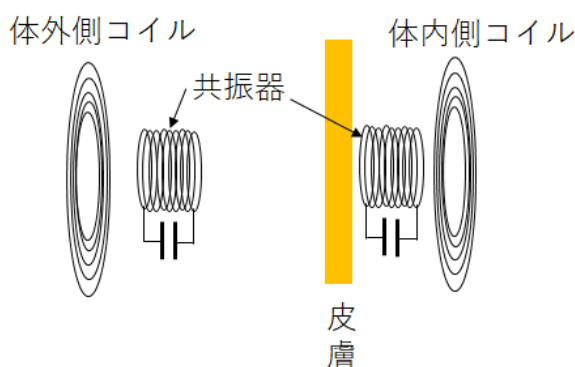


図 3 磁界共鳴方式による経皮的エネルギー伝送システム

表 1 に対向型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムの性能比較を示す。電力伝送に用いる搬送周波数帯は 150kHz~200kHz であるが、Minnetronix 社は 500kHz を用いている。大学研究室レベルでは伝送周波数 800kHz で 95%(DC-DC) を越える経皮的エネルギー伝送システムが登場している<sup>26)</sup>。半導体デバイスの高性能化に伴い、搬送波周波数 500kHz 以上の周波数帯でも効率の高いエネルギー伝送が可能で、搬送波周波数を上げることでコイルを小型化できるメリットがあり、今後も 500kHz 以上の搬送波周波数を用いた経皮的エネルギー伝送システムが登場するものと思われる。伝送効率は、対向型コイル方式で伝送効率(DC-DC)で 90%程度が標準的になっている。

表 2 にベルト型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムの特性を示す。1 次側コイルと 2 次側コイルの距離が近く磁氣的結合が密な対向型コイル方式と比較し、ベルト型コイル方式は磁氣的結合が疎のため伝送効率は低下するが、30 年近い隔たりがある両システムとも 80%以上の伝送効率を実現している。Novacor Baxter 社の経皮的エネルギー伝送システムの搬送波周波数は不明であるが、Leviticus Cardio 社の経皮的エネルギー伝送システムは、100kHz 周辺の比較的低い周波数帯を用いている。

表 3 に体外結合式の経皮的エネルギー伝送システムの性能を示す。Johns Hopkins 大学の

システムは 1968 年のもので、現在の半導体素子と当時では性能が異なり、また伝送効率が両コイル間の AC-AC の伝送効率か、全ての回路系損失を含む DC-DC の伝送効率を示すのか不明である。東京理科大学の体外結合式の経皮的エネルギー伝送システムは、DC-DC の伝送効率は 84%と報告されているが、コイル間伝送効率は磁氣的結合が密のため 98% (AC-AC) と極めて高い。企業が取り組み製品化すれば、対向型コイル式経皮的エネルギー伝送システムと同程度かそれ以上の DC-DC 伝送効率を期待できる。

表 4 には磁界共鳴方式の経皮的エネルギー伝送システムの性能比較を示す。このうちシステムの性能が詳細に報告されているものは Washington 大学の Free-D System しかない。磁界共鳴方式の Free-D system は搬送波周波数 10MHz と、電磁誘導方式の経皮的エネルギー伝送システムより一桁以上高い周波数を用いている。Thoratec 社や Ever Heart 社の経皮的エネルギー伝送システムも同様に、電磁誘導方式より高い搬送波周波数を採用しているものと思われるが、詳細は明らかになっていない。また Free-D System で幅広い伝送距離で共振現象を維持するため、伝送距離に応じ搬送波周波数を可変する自動同調機能を組み込んでいるのも磁界共鳴方式の特徴である。電磁誘導方式でエネルギー伝送可能な距離範囲では、磁界共鳴方式も同等の伝送効率でのエネルギー伝送であるが、伝送距離 5cm 以上では磁界共鳴方式は優位な性能を発揮している。

表 1 対向型コイル式経皮的エネルギー伝送システムの性能<sup>14), 20), 27)~29)</sup>

	Arrow 社	Minnetronix 社	Millar 社	東海大学 & (株) ミワテック
伝送周波数	158kHz (Original) 200kHz (LionHeart)	550kHz	178kHz	163kHz
最大効率(DC-DC)	78% (62W 伝送時)	84% (16.5W 伝送時)	78%	88%
最大伝送電力	80W	50W	24W	60W
バッテリー	Ni-Cd 電池 (600mAh)	Lithium ion 電池		Lithium ion 電池

表 2 ベルト型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムの性能<sup>15), 16), 30), 31)</sup>

	Baxter Novacor 社	Leviticus Cardio 社
伝送周波数	100kHz	90kHz~115kHz
最大効率(DC-DC)	84%	82%
最大伝送電力	18W	30W
バッテリー		Lithium ion 電池

表 3 体外結合型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムの性能<sup>2), 18)</sup>

	Johns Hopkins 大学	東京理科大学
伝送周波数	17kHz	200kHz
最大効率(DC-DC)	88% (AC-AC か DC-DC か不明)	84%
最大伝送電力	57W	42W
バッテリー		リチウムイオン電池

表 4 磁界共鳴方式の経皮的エネルギー伝送システムの性能<sup>24), 32), 33)</sup>

	Washington 大学 (Free-D)	Thoratec 社	Ever Heart system 社
伝送周波数	10MHz (中心周波数)		
最大効率(DC-DC)	73% (コイル間距離 10cm)	91.5% (コイル間距離 5cm)	60% (5cm)
	55% (コイル間距離 1m)	87.5% (コイル間距離 10cm)	30% (50cm)
最大伝送電力	40W		
バッテリー	Lithium Polymer 電池		

## 2) 経皮的エネルギー伝送システムの臨床効果

1999 年～2005 年に米国 Arrow 社の完全植込み型補助人工心臓システム Lion Heart が世界初の経皮的エネルギー伝送システムの臨床応用である。用いられた経皮的エネルギー伝送システムは対向型コイル式で、European LionHeart clinical utility baseline study で行われた 23 例の destination therapy では、経皮的エネルギー伝送システムを用いることで、37% の感染症の減少と 26% の感染症による死亡の減少となった<sup>34)</sup>。

次の臨床応用例は、2001 年～2006 年の米国 Abiomed 社による対向型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムを用いた完全植込み完全置換型人工心臓システム Abiocor である。14 例の植込み患者に対し、最長 512 日間の患者生存を得た。これら 14 例について、感染症が起きていない<sup>34)</sup>。

2019 年にイスラエルの Leviticus Cardio 社が、2 例の患者に対し、ベルト型コイル方式の経皮的エネルギー伝送システムと軸流型補助人工心臓 Jarvik2000 を組み合わせた完全植込み型補助人工心臓システムの臨床試験をカザフスタンで行っている。この臨床試験では、経皮的エネルギー伝送システムの故障に備え、耳介後部コネクタを設置し、有線による電力供給ラインも確保している。体内側コイルを肺に巻き付ける方式であり、肺機能の維持は心移植後の健康上で重要なため、X 線 CT と胸部 X 線撮影で確認をしているが問題は起きてお

らず、また、感染も起きていない<sup>17)</sup>。臨床試験中の経皮的エネルギー伝送システムは、伝送効率 60%程度で動作し、6.5 時間の充電で、体内のリチウムイオン電池で最大 8.5 時間、体内の Jarvik2000 は稼働できている。体内に植え込まれているリチウムイオン電池のサイクル寿命について、3 年ごとに体内のリチウムイオン電池を、この電池を内蔵するコントローラごと交換することで対応するつもりである。

#### 2.4. 電磁界の人体への影響(熱作用・刺激作用・その他の作用)

経皮トランスから発生する電磁界が、生体組織に及ぼす影響として、熱作用・刺激作用・その他の作用があることが知られている。

熱作用とはジュール熱により生体組織の体温を上昇させる作用であり、全身加熱、局所加熱が知られている。その熱作用の指標には比吸収率 (SAR: Specific Absorption Rate) [W/kg] が用いられ、次のような式で定義される。 $\sigma$ [S/m]を導電率、 $E$ [V/m]を電界強度(実効値)、 $\rho$ [kg/m<sup>3</sup>]を生体組織の密度とすると、

$$\text{SAR} = \frac{\sigma E^2}{\rho} \quad (1)$$

で表される。また、指針値には、国際非電離放射線防護委員会 (ICNIRP) の定めるガイドラインが最もよく使われている<sup>35), 36)</sup>。ICNIRP の基本制限値を表 5 に示す。

職業的ばく露は通常は既知の条件下でばく露を受けており、また潜在的リスクに注意を払いかつ、適切な予防措置をとるための訓練を受けている成人から成り立っている。公衆的ばく露はあらゆる年齢層、健康状態の人から成り立っている。

刺激作用とは主に低周波において電磁界にさらされることにより体内に誘導電流が発生し、それを刺激として感じる作用である。刺激作用は物理的な量として体内の電界強度の大きさで定義できる。体内電界強度は、 $J$ [A/m<sup>2</sup>]を電流密度とすると次のような式で定義できる。

$$E = \frac{J}{\sigma} \quad (2)$$

また、ICNIRP が定める体内電界強度のガイドラインの基本制限値を表 6 に示す。 $f$ [Hz]は周波数であり、電界強度の数値はすべて実効値である。

その他の作用は、熱作用と刺激作用以外の非熱作用のことを示す。細胞等へ引き起こすミクロな作用については、試験管内で明らかになっていても、動物やヒトへの影響については明らかになっていないものがほとんどであり、現在のところ明らかにはされていない。

表 5 ICNIRP 高周波ガイドライン（1998）における SAR で表された基本制限値

Exposure scenario	Frequency range	Whole-body average SAR [W kg <sup>-1</sup> ]	Local Head/Torso SAR [W kg <sup>-1</sup> ]
Occupational	100 kHz to 6 GHz	0.4	10
	>6 to 300 GHz	0.4	NA
General public	100 kHz to 6 GHz	0.08	2
	>6 to 300 GHz	0.08	NA

表 6 ICNIRP 低周波ガイドライン（2010）の体内電界で表された基本制限値

Exposure characteristics	Frequency range	Internal electric field [V/m]
Occupational exposure	1 kHz~3 kHz	0.8
	3 kHz~10 MHz	$2.7 \times 10^{-4} f$ [Hz]
General public exposure	1 kHz~10GHz	0.4
	100kHz~10GHz	$1.35 \times 10^{-4} f$ [Hz]



### 3. 経皮的エネルギー伝送システム(TETS)の臨床的意義

重症（末期）心不全になると、軽度の日常動作（トイレへの歩行など）でも息切れがし、体を横（水平）にすると息苦しくなり、肺や腎臓、肝臓の機能が障害され、死に至る可能性もある。日本では約 20 万人を超える患者がおり、年間約 7 万人以上の方が死亡している。日本心不全学会・日本循環器学会の心不全治療のガイドラインでは、心不全の治療目標はその進展ステージによって異なるとされている。ステージ C においては内科的治療が有効であるが、ステージ D になると内科的治療では難治性になる。このステージ D の重症心不全に対する内科的治療は、薬物治療と非薬物治療に分類される。また、これに対する外科的治療としては、心臓移植と補助人工心臓治療があげられる。

本邦においては、現在 793 名の患者が心臓移植を待機している。心臓移植に到達できた方は、20 年生存率が 77.7%であり、極めて良い生命予後が得られている。しかし、これら心臓移植希望症例の待機状況は、例えば 5 年以上待機されている患者数は 93 名もいるのが現状である。近年の心臓移植の平均待機期間は 3 年を超えており、今後新規に登録される患者は 5～7 年の待機期間が必要と予測されている。

このように長期間にわたる心臓移植に向けてのブリッジを安全に乗り越えるために使われるのが、現在の植込型補助人工心臓の役割である。本領域で世界で初めて実施された randomized trial である REMATCH study では、2 年生存率が適切な内科的治療では 15%であったのに対して、補助人工心臓治療では 30%以上であり、この結果から補助人工心臓が心臓移植に向けたブリッジとして使われるようになった。付け加えるとこの生存率は、連続流型の補助人工心臓になると一層成績が上がっている。

連続流型の基本構造を説明すると、軸で支えられた羽根車が高速回転して血液を全身に送り出すものであるが、この回転をさせるモータのエネルギーは、ドライブラインから供給されている。また、羽根車を電磁石で血中に浮上させて回転させる方式もあるが、この浮上させるエネルギーもドライブラインから供給されている。

HeartMate II という製品は、全世界で 27,000 人の患者に植込まれており、10 年以上生存している患者は 129 人もいる。本製品は日本では 639 人の患者に植込まれており、最長では 2247 日駆動している。植込型補助人工心臓(VAD)は、日本では、EVAHEART、DuraHeart、HeartMate II、Jarvik2000、HVAD、HeartMate III の 6 種類が使用されている。これらの植込型 VAD 装着症例の退院後は、ハイキングしたり、職場復帰したりして、高い質の生活ができています。また、航空機等の交通機関での移動や、デパート等の人ごみの中での移動もできています。

しかし、VAD 治療にはさまざまな合併症がある。死亡を来す合併症として、最も多いのは中枢神経系の合併症である。第 2 位は感染で全体の 22%もある。一方、VAD を植込んだ患者の再入院率は 1 年間で 64%であるが、その原因で最も多いのが感染である。死亡にまでは至らない場合を含めると、何らかの感染の発生率は、1 年間で 4 割以上、2 年間で半数

以上である。軽症の場合、3~4日の入院で治癒することもあるが、これらの感染は適切に処置が行われないと、ポンプポケット感染に進展して縦郭炎が発症すると、長期間の治療を要し、最終的には死亡する場合もある。これらの治療過程では、ドライライン皮膚貫通部の感染に対して外科的に患部から膿を出す処置を繰り返す場合も多く、患者にとっては苦痛を伴う。また、くり返す感染によって敗血症となり、感染性脳動脈瘤の破裂に至る場合もある。さらには、中枢神経系の合併症を来す血栓の原因の一つとして、抗凝固療法が不十分になる場合が挙げられるが、その理由としてドライライン皮膚貫通部関連の出血制御がある。これらの中枢神経系合併症の発生頻度はTETSを使用することによって防ぐことが出来るかもしれない。

このドライライン皮膚貫通部の感染を克服するためにいろいろな工夫がなされている。一つの例としては、Jarvik2000が用いている耳の後ろ（post-auricular）に電線の入口をつくる方法が挙げられる。貫通部周囲の血流が豊富であり、頭蓋骨に固定するため安定して動かないため、感染が起こる確率を減らすことが出来る。人工内耳で確立した技術を応用した方法であるが、骨の厚さなどの個人差で合併症が起こる場合もあり、適応できる症例が限られている。

かつてLionHeart LVADという製品において経皮的エネルギー伝送システム(TETS)が用いられたことがある。この方法は電線が皮膚を貫通せずに、皮膚を介して電磁誘導によってエネルギーを伝えるため、感染が起こりにくいという画期的なシステムであった、しかし、多くの部品を埋め込む必要があったため、外科的操作が煩雑となり、治療成績の向上が得られなかったため、現在は使われていない。ABIOCORという完全植込型全人工心臓もTETSを臨床使用したデバイスである。近年では、Leviticus FiVADというイスラエルで開発されたTETSシステムが開発され、臨床使用が開始されその使用成績が注目されている。

TETSに対するニーズを整理すると、以下のものが挙げられる。

- ・ドライライン皮膚貫通部の感染症を制御できる。
- ・慢性期における再入院率の低下、QOLの向上が期待できる
- ・感染症関連の血液凝固系の異常を低減できる
- ・最終的に臨床成績の向上に寄与する。

一方、TETSのリスクとしては、以下のものが考えられる。

- ・植込み手技が煩雑になり、手術侵襲が大きくなる。
- ・TETS不調時のback upとしてのバッテリー技術の確立が必要。
- ・TETSの伝送効率は充分か確認できていない。
- ・植込み部品の故障時の交換が困難な可能性がある。

#### 4. 試験方法の考え方の策定に向けた論点の抽出

本開発ガイドライン策定に当たり、現行ガイドラインの課題を抽出した。

##### 1. 埋め込み機器からの高周波漏れ電流に触れていない

経皮的エネルギー伝送は他の医療機器と異なり、高周波の患者漏れ電流や、高周波の接地漏れ電流が大きくなりやすく IEC60601 の基準値をオーバーする可能性があるため基準値の再検討が必要となる<sup>35), 36)</sup>。

##### 2. 伝送周波数の使用範囲が書かれていない

電波法との整合が必要で重要であり、電磁生体安全の観点からも、調節が必要となる。

##### 3. 放射妨害波・伝導妨害波の制限に触れていない

医療機器なので ISM 機器に属し、家庭内で利用する本装置は、クラス B グループ 2 に属すると考えられる（補助人工心臓もクラス B グループ 2 に属する）。CISPR 11 のクラス B グループ 2 の値をそのまま使うかどうかは重要な検討項目である。特に磁界は基準値をオーバーする可能性が極めて高いため、対応策の検討が必要となる。

##### 4. イミュニティ試験

IEC 61000 シリーズのイミュニティ試験法の規格をそのまま適用するのか検討が必要となる。IEC 61000 シリーズの各イミュニティ試験で不具合が出なくても、RFID 機器、EAS（電子商品監視）、金属探知機、携帯電話、IH 調理器、スマートキー、ETC、無線 LAN、X 線 CT、MRI などに対しては個別に対応し、問題が生じないか試験が必要となると思われる。

##### 5. 温度上昇の制限値

現行ガイドラインでは、「ISO14708-2 にある 2°C を制限値とする」とあるが、15W もの電力を伝送する経皮的エネルギー伝送システムに対しては、厳しすぎる可能性がある。既に利用されている体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007<sup>37)</sup>における記述「人工心臓が埋め込まれた状態において、発熱が周囲組織に障害を及ぼさないこと。特に埋め込まれた 部位における隣接組織への影響を考慮し、機器表面でのホットスポットによる局所的な組織傷害が発生しないこと。」と同じにするなど検討が必要と考えられる。

##### 6. TET が故障した場合の電源バックアップ対策が必要

体内 2 次電池が電源のバックアップとして考えられるが、電池も放電してしまった

後や、故障したりする場合も考えられる。本ガイドラインの記載に含めるか検討が必要である。

7. 経皮トランスの仕様決定が、ICNIRP の公衆ばく露に対する参考レベルに基づいて行われていること  
ICNIRP のガイドラインは医療応用を前提としたものではないため、検討が必要である。
8. 電磁生体影響の制限値に、ICNIRP の公衆ばく露に対する磁束密度の参考レベル（厳しい値）のみが使われていること
9. コイルから発生する磁束密度の式や、コイル直径とコイル間距離の関係式などに、近似計算式が用いられており、正確さが必要な部分にもかかわらず大まかな計算になっていること

7-9 については、コイル中心の磁界を使ってすべての見積もりが行われているが、コイルの中心と端では大きさが数倍異なるため、正確な磁界計算が必要となる。現在は電磁界解析技術も発展し、コンピュータで容易に正確な磁界強度を計算できるため、その値から行うべきであると考えられる。

また、ここで示してあるコイル直径とコイル間距離の関係式を作る必要性についても（例えば、このコイル形状（ $d=2g$  など））、設計を行う上での参考程度に留める場合は問題がないと思われるが、規格として明記する必要性はないと思われる。これにより、コイル層数、伝送距離、伝送周波数(3k-3MHz)、磁性体の有無などの設計範囲を狭い範囲に限定してしまう可能性がある。さらに、電磁生体影響のガイドライン(ICNIRP)の公衆ばく露に対する参考レベルを守る前提で、経皮トランスの設計を行っており、使用条件に厳しい制限をかけてしまっている。これにより、革新的な新しい経皮トランスの設計・開発を阻害する可能性がある。

以上の問題点があるため、本 WG 委員会では経皮的エネルギー伝送システムにおける以下の7点について検討を行う予定である。

- ① 伝送周波数
- ② 電磁生体影響の制限値（熱作用）
- ③ 電磁生体影響の制限値（刺激作用）
- ④ 高周波の漏れ電流
- ⑤ イミュニティ試験

⑥ エミッション測定

⑦ その他

具体的には、はじめに、①～⑦について、関係する最新の国際規格、国内規格をそれぞれ調査し、現行ガイドラインに対応する基準が適当であるかどうかを再検討する。最新の国際規格、国内規格を用いる場合は、工業的な問題点と医学上の問題点を挙げ、経皮的エネルギー伝送を実用化する上で基準を準拠することが可能かを検討する。必要に応じて、従来規格の修正・緩和や新しい規格の策定の必要性を検討する。

例えば、④の高周波の漏れ電流においては、国内規格の JIS T0601-1 において、漏れ電流の基準が設定されている。しかしながら、この規格は病院内や手術室において医師か看護師が用いる医療機器の規格であり、50/60Hz の漏れ電流を中心に規定している。一方、経皮的エネルギー伝送は、100kHz 以上の周波数の大きな電力を、連続的に長期間利用する機器であり、また、一部は患者の体内に埋め込まれる。このような医療機器は今までになく、近いもので電気メスがあるが、電気メスの「短時間の利用」かつ「装置本体は体外にある」ことに対して、経皮的エネルギー伝送の場合は、「連続的長期間利用」かつ「一部は体内に埋め込まれる」ことが大きな相違である。特に、体内に埋め込まれる機器は、静電容量を介して電気的に生体組織とつながり易くなるため、患者への漏れ電流を考慮する必要がある。

現在存在している医療機器規格には、長期間利用する体内埋め込み機器の漏れ電流については触れているものはなく、規格策定のために新たに実験や解析を行う必要があると思われる。

また、⑥のエミッション測定において最も問題となっているのが、放射妨害波の磁界の基準である。家庭内で使う医療機器の基準値は、CISPR 11 クラス B グループ 2 によって定められているが、経皮的エネルギー伝送の場合は磁界エネルギーで電力を送っているため、空間中に漏れる磁界は極めて大きくなる。シールドによって放射電磁界を小さくする方法も考えられるが、患者の体全体を厚い導電板などで覆わない限りは放射磁界の減衰効果は小さく<sup>38)</sup>、実用的に基準値以下にすることは大変難しい。そのため、CISPR 11 の基準自体を見直す必要性が考えられる。

現在、同じ仕組みで電力伝送を行っている電気自動車用のワイヤレス電力伝送においても、規格としては経皮的エネルギー伝送と同じ CISPR 11 が適応されるが、伝送周波数の 85 kHz 付近とその第 5 高調波までの範囲においては大幅な緩和を行うことが平成 27 年に総務省によって認められている<sup>39)</sup>。工業用のワイヤレス電力伝送において、次々と法改正が行われているのが現状であり、経皮的エネルギー伝送についても基準の改定や法改正を行うかどうかの検討を行うべきと思われる。よって、経皮的エネルギー伝送においても、磁界抑制のための対策（シールド対策）による限界値を示し、CISPR11 の基準値自体の修正が必要か明らかにする必要がある。実用化に近い経皮的エネルギー伝送システムの実機が手に入る場合は、CISPR に準じた正確な磁界測定も行い、CISPR 11 の緩和の必要性を実験的にも明

らかにしたい。

①の伝送周波数においては、次に挙げる様々な観点から検討する必要がある。

- ・ 伝送性能（伝送効率、発熱、安定性）
- ・ 電磁生体影響
- ・ サイズ（周波数が高い程、小型軽量化が容易）
- ・ 電波法

電磁生体影響の検討においては、すでに一部の経皮トランスにおいて行われており、300 kHz を下回ると刺激作用の影響が現れる可能性があることが報告されている<sup>40)</sup>。また、伝送性能は、周波数が高くなるほど回路素子の損失が大きくなること、安定性も無くなり技術的に設計が難しくなることが知られている。伝送周波数はデバイスの設計のみならずサイズにも効いてくるため、医学サイドから意見を取り入れつつ、早期に伝送周波数の検討を行いたい。しかし、伝送周波数の策定は電波法の絡みで総務省との連携も必要となるため、慎重に検討していく。

⑦のその他については、体内埋め込み機器の温度上昇の上限値をどのように考えるか、TET が故障した場合の電源バックアップ対策などを検討する。温度上昇の上限値については、生体内に一定エネルギー放出の発熱体を埋め込み実際に検証する動物実験が必要な否かも検討する。また TETS 回路の安定性やエネルギー伝送破綻時の安全性を確保するためには体内二次電池の利用が有効であるが、二次電池はエネルギー密度が大きいためハードウェアの安全性や体内埋め込み実現性とのトレードオフ問題となる。本点についても今後の社会の情勢を鑑みつつ検討していきたい。

## 5. WG 検討過程

### 5.1. 第 1 回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時： 2019 年 12 月 26 日（木）14:00 ～ 16:19
- 2) 開催場所： オフィス東京 4 階 L4 会議室
- 3) 出席者  
委員： 増澤 徹（座長）、岡本 英治、小出 哲雄、小林 信治、柴 建次、巽 英介、  
中田 和成、藤原 修、山崎 健一  
オブザーバー：  
経済産業省： 竹下 大輔  
医薬品医療機器総合機構： 宮本 大誠  
事務局： 西田 正浩、鎮西 清行
- 4) 配布資料  
資料 1： 経皮的エネルギー伝送システム開発 WG 委員名簿  
資料 2： 医療機器等開発ガイドライン事業の概要  
資料 3： 経皮的エネルギー伝送システム開発 WG 活動計画案の概要  
資料 4： 講演資料「人工心臓と経皮エネルギー伝送システム（TETS）」  
資料 5： 講演資料「「植え込み型医療機器への非接触給電システムに関する評価ガイドライン」において見直した方がよい点」  
参考資料 1： 体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007  
参考資料 2： 植え込み型医療機器への非接触給電システムに関する評価ガイドライン（薬生機審発 0809 第 7 号）

### 5) 議事概要

#### 5)-1 開会にあたり

座長として増澤委員が選出され、座長就任の挨拶を頂いた。

事務局が医療機器等に関する開発ガイドライン（手引き）策定事業の目的について概説した。続いて本 WG の活動計画及び第 1 回会議のポイントが以下のように紹介された。

- ・ 活動期間は 2 年を予定する。
- ・ 1 年目は、評価方法と規定値案の策定に向けた各種調査を行い、報告書を作成する。
- ・ 報告書の内容を基に、評価方法と規定値案の策定案のたたき台を作成する。
- ・ 2 年目は、評価方法と規定値案の策定に向けての精査を行うとともに、報告書を作成する。

#### 修正点・意見：

- ・ WG 終了の翌年度では、ガイドライン案に関して、パブコメ募集は行わない。合同検討委員会での査読後、関係省庁のチェックが行われる。

- ・ 目標の対象は、全置換型人工心臓ではなく、植込み型人工心臓にすべきである。
- ・ 学会への協力依頼に関しては、委員の皆様へ頂くことになる。しかしながら、日本人工臓器学会については、提案学会であることもあり、学会からの委員推薦を頂いたが、電気学会と日本生体医工学会については学会からの委員推薦を頂いていない。正式に、学会から委員の先生方の推薦を頂くことを検討すべきである。
- ・ 現行ガイドラインは厚生労働省から通知の形で出されているが、開発ガイドラインは通知の形を取らない。通知などもう少し上のクラス公表の仕方がありうるが、事務局では判断できないので両省の担当と相談して決めたい。
- ・ 企業としては、使い勝手としては同じだが、通知などの方が安心感がある。

#### 5)-2 講演：「人工心臓と経皮エネルギー伝送システム(TETS)」

増澤座長より、経皮的エネルギー伝送システムの現状、構成、考慮すべき電磁界の人体への影響及び必要とされる電力等について概説頂いた。主な内容は以下の通りである。

- ・ TETS は人工心臓に必要とされている。
- ・ TETS は複数機関において開発されているが、商品化には至っていない。
- ・ 代表的な TETS の構成は、インバータ回路、高周波絶縁トランス、経皮トランス（送電コイル、受電コイル）、整流平滑回路、DC-DC コンバータからなる。
- ・ TETS からは電磁界エネルギーが発せられ、刺激作用と熱作用が人体に影響する。
- ・ TETS からは放射性妨害が発せられる。
- ・ 補助人工心臓に必要な電力は、心臓の仕事を 1~2W とすると、体内血液ポンプ+モータには 5~10W の入力が必要であり、そのためには、体内モータドライバ+内蔵二次電池には 10~20W の入力が必要であり、体内 TETS には 11~22W の電力が必要である。

質疑応答・意見：

- ・ 企業が製品化しようとしている TETS とこのガイドラインの関係は？
- ・ 評価指標や開発ガイドラインはどちらも強制ではなく、たとえ評価指標に従わなくても PMDA が拒絶することはない。開発ガイドラインは手引き文書である。
- ・ 評価指標については、学会からの意見を求め、パブコメを経ている。

#### 5)-3 講演：「「植え込み型医療機器への非接触給電システムに関する評価ガイドライン」において見直した方がよい点」

続いて柴委員より、植え込み型医療機器への非接触給電システムに関する現行ガイドラインにおいて見直した方がよい点について講演頂いた。主な内容は以下の通りである。

- ・ TETS から放射される磁界エネルギーの害よりも、患者のドライライン感染の害の方が深刻である。
- ・ 現行ガイドラインの問題点は、①埋め込み機器からの高周波漏れ電流に触れていない、②伝送周波数の使用範囲が書かれていない、③放射妨害波・伝導妨害波の制限に触れていない、④イミュニティ試験について IEC61000 規格をそのまま適用するのか検討が必要、⑤温度上昇の制限値について ISO14708-2 規格では厳しすぎる可能性がある、⑥TETS が故障



した場合の電源バックアップ対策が必要、⑦経皮トランスの仕様決定、電磁生体影響の制限値が ICNIRP の公衆ばく露に対する参考レベルに基づいて行われている。⑧コイルから発生する磁束密度の式や、コイル直径とコイル間距離の関係式に近似計算式が用いられている。

- ・ 刺激作用の制限値は、電磁生体影響の制限値（ICNIRP の公衆ばく露に対する参考レベル）ではなく、閾値と基本制限の間ぐらいにする方が良いと思われる。

質疑応答・意見：

- ・ TETS には、お皿型、ベルト型、体外結合型、磁気共鳴型がある。
- ・ 電気学会電磁環境技術委員会傘下の調査専門委員会の生体関係のばく露評価委員会で、柴先生に TETS の講演を頂いた。
- ・ ICNIRP のガイドラインや電波防護指針は、健康な方を対象にしており、心臓ペースメーカを持っている方は適用外である。例えば、ハイパーサーミアは癌の部位の温度を電波で 5℃ くらい上げるが、明らかに ICNIRP や IEEE の安全指針の適用外である。また、電流密度は 1998 年のガイドラインであり、今は改訂されて電流密度ではなく内部電界であるが、これも非常に厳しいところで設計された。心臓をアシストするモータをつけた患者に対してこのガイドラインを適用する必要はなく、適用外で良い。ICNIRP や IEEE/ICES のガイドラインに基づいて設計するのは厳しすぎる。
- ・ EMC に関する CISPR は、通信や放送に妨害を与えないことが一番の目的であって、そういう点は関係ない。IEC はまた別であるが、このシステムで一番重要なのは wireless power 伝送であり、エミッション（ノイズ）が出るが、恐らく配線構造で出てしまう。使用周波数が 1MHz 以下であると、放射というよりむしろ伝導妨害の方であり、これを CISPR のレベルで云々というのは少し厳しいと思われる。
- ・ 20W 以下の給電で渦電流が流れて周辺組織が加熱されるとき、磁界により 2℃ も温度が上がるわけではなく、コイルの銅損による熱が伝導で伝わり温度が上がる。伝送の過程で電流が組織に流れて温度が上がるわけではないので、かなり厳しい試算になっている。

5)-4 次回に向けて

主な内容は以下の通りである。

- ・ 次回の委員会では、本年度の報告書をまとめる必要があり、その項目をどうするかについて議論したい。
- ・ TETS 検証実験が必要であれば、それを立ち上げることができる。
- ・ 前述の 4 種類に対して検証すべきであり、最も EMC の影響が大きいのはお皿型であろう。
- ・ どの場合にどの規格を適用すべきかということが現行ガイドラインに載っていないので、それが開発ガイドラインに出てくると有用であろう。在宅使用の場合、あれこれ考える必要があるが、院内使用の場合は最低限の安全性だけ考えることで済む。
- ・ 現実的には、在宅使用の方を考えるべきである。

- ・ 何を決めなくてはならなくて、何を決めなくて良いかを、本委員会ではっきりさせるべきである。決めなくて良いことは、そのポリシーと根拠をはっきりさせれば良い。
- ・ 本委員会で決めるのは、既にあるものや近未来に製品化されるものだけが対象か？新しいイノベーションで出てくるものは対象外である。
- ・ 何をターゲットにしているかを明確にして、その中で横断的に言えることをきちんと決めればよい。本来、ガイドラインは毎年変えても良いくらいであり、合致しない例が出たときはまた集まって決めるのが現実的である。
- ・ 具体的なターゲットは人工心臓しか考えられず、あまり幅を広げない方が良い。
- ・ パターン分けが必要かどうかはもう少し検討してからでよい。パターン分けをした場合、この規格はやらなければならない、この規格は別の考え方で良いということが示せて、その考え方の指針が示されると非常に便利になる。
- ・ 報告書をまとめるに当たって、言葉の定義も統一する必要がある。エネルギーの「伝送」について、「電送」と書くグループもある。
- ・ 総務省関係の方を委員にしたい。藤原委員は、総務省の生体電離環境推進委員である。本日の話を聞かれて、次年度より新しい委員が必要と思われたのであれば、ご推薦いただきたい。

## 5.2. 第2回開発WG委員会 概要

1) 開催日時： 2020年2月10日（月）13:00～16:00

2) 開催場所： オフィス東京 4階 L4会議室

3) 出席者

委員： 増澤 徹（座長）、岡本 英治、小出 哲雄、小林 信治、柴 建次、巽 英介、

中田 和成、西村 隆、藤原 修、山崎 健一

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 矢野 貴久

経済産業省： 竹下 大輔

国立医薬品食品衛生研究所： 岡本 吉弘

事務局： 西田正浩、鎮西清行

4) 配布資料

資料1： 第1回WG委員会議事録（案）

資料2： 講演資料「経皮的エネルギー伝送システム（TETS）の臨床的意義」

資料3： 令和元年度検討状況報告（2/17合同検討会資料）（1/27提出済案）

資料4： 令和元年度報告書の委員報告の項目と役割分担（案）

資料5： 検討すべき評価項目と関係する規格一覧（素案）

5) 議事概要

#### 5)-1 開会にあたり

#### 5)-2 講演：「経皮的エネルギー伝送システム(TETS)の臨床的意義」

西村委員より TETS の人工心臓治療における使用および意義について講演頂いた。主な内容は以下の通り。

- ・ 難治性の重症心不全には、心臓移植や補助人工心臓などの外科的治療がなされる。
- ・ 心臓移植の平均待機期間が3年を超えるため、補助人工心臓がブリッジとして用いられる。
- ・ 感染は、補助人工心臓治療での死亡原因の第2位であり、再入院原因の第1位である。
- ・ 補助人工心臓のモータのエネルギーはドライラインから供給されるが、ドライライン感染は2年間で4割以上の患者に起こる。
- ・ ドライライン感染を克服する工夫には、Jarvik2000の耳の後ろに電線の入口をつくる方法や、経皮的エネルギー伝送システム(TETS)がある。
- ・ TETSは、LionHeart、ABIOPCOR、LeviticusのFiVADで用いられている。LionHeartのTETSは胸壁につける。
- ・ TETSに対するニーズは、ドライライン皮膚貫通部の感染症の制御、慢性期における再入院率の低下、QOLの向上、感染症関連の血液凝固系異常の低減であり、臨床成績の向上への寄与が望まれる。
- ・ リスクは、植込み手技が煩雑になり手術侵襲が大きくなる、TETS不調時のback upとしてのバッテリー技術の確立、伝送効率、植込み部品の故障時の交換の困難である。

質問応答・意見：

- ・ 手術時の侵襲が大きいのでTETSのコンパクト化が鍵である。回路のみが小型化できる。
- ・ ドライライン感染による入院期間は軽度だと3~4日であるが、縦郭炎になると死亡する可能性がある。
- ・ TETSが実現すると、ドライライン感染を理由とした抗凝固療法不可が解消され、中枢神経系による死亡原因である血栓の問題も軽減される。
- ・ 補助人工心臓はTETSで動き、内部バッテリー(体内二次電池)も充電する。内部バッテリーはパッシブに動く。
- ・ 補助人工心臓には、センサーレスのACモータが用いられているが、今後DCモータが用いられる可能性もある。
- ・ 使用周波数は100~200kHzが多いが、大学では400kHz、工業用には6MHzなどもある。総務省の関係と安全性を考える必要がある。

#### 5)-3 令和元年度検討状況報告(2/17合同検討会資料)について

事務局より令和元年度検討状況報告(案)が提案された。内容は、本開発WGのメンバー、目標(全人工心臓→植込み型補助人工心臓に変更)、本年度の活動、委員会開催数、本年度の検討内容、経皮的エネルギー伝送システムとは何か、本年度の検討内容、今後の活動計画案(“評価方法や規定値などを決める”→“試験方法の考え方を策定する”に変更)である。

質疑応答・意見（総合討論含む）：

- ・ TETS 外への影響と TETS 外からの影響を定量評価する。評価値を規定するものではなく、考慮すべき評価項目が挙げられればよい。SAR、電磁干渉などの個々の試験方法を検討するのか？全体像に手をつける方がよい。製品化するときには押さえておくべきところを書く。試験方法に限定する必要はなく、考え方が示せればよい。現行ガイドラインで評価すると実用化が難しいので、抜け道の指南書になる。本来の目的が患者のためなので、外への電磁波干渉も大きな問題ではあるが、患者への影響が最小限であることが大事。
- ・ 今後出てくる臨床デバイスの評価して認可するためのものか？ 開発ガイドラインに合った評価ガイドラインが必要かは後で検討。現行ガイドラインとの関係については、来年度に話し合う。本 WG の議論の中で検討を要することがわかれば、ピックアップされる可能性はある。注意すべきは企業が 2 つの通知で迷うかもしれないので整理が必要。物がどこまで進んでいるかというタイミングにも絡む。評価まで落とし込むのか問題点を抽出するだけなのか？ガイドラインを見て開発できるレベルにしたい。
- ・ 熱と刺激の評価は効率で決まりガイドラインがある。漏れ電流については科学データがあまりない。エミッションは CISPR 規格がある。イミュニティは、直流モータの電流変動に依存する。モータの回転むらはあるのか？人工心臓では自己心拍の影響で  $1800 \pm 100$  rpm くらい。バッテリーがキャパシタの代わりをする。モータドライバで PWM 制御を組み、電圧変動を補正するので、大きく影響しない。
- ・ 電力伝送だけならイミュニティはほとんど問題にならない。通信系を考えるなら有効なコマンドが来て初めてノイズになる。通信が途絶えれば動き続けなさいとなるので運転障害は起きにくい。
- ・ 通信経路はどうやって確立するのか？ペースメーカーにはイルニツヒの人体モデルがある。機能に不具合が出るとパワーとの関係で離隔距離を決める。TETS も同様になる。
- ・ 「体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007」に記したような項目についてまとめるのが良い。使用目的、想定する使用環境及び人的要因、性能、発熱特性、電気的安全性、電磁環境両立性、機器制御・モニタ、付属するもの（バッテリーなど）、素材の安全性、生体適合性、動物実験、信頼性と臨床評価、これらを項目別に挙げてまとめれば、開発ガイドラインになる。
- ・ 「今年度の検討内容」の「伝送周波数」や「生体影響」は、「電気的安全性」、「電磁環境両立性」に該当する。「使用目的」は、TETS は体内に埋め込まれる機器に使うという話。「想定する使用環境及び人的要因」は、体内に埋め込むとか、転倒したときとか、リアモーターカーに乗るとかの話。「性能」は、少なくとも 20W を伝送したいとか。「安全性」については、disconnect したときに少なくとも 1 分間はエネルギー供給できるバックアップシステムを持っているとか、「発熱特性」はガイドライン 2007 のままで良い。人工心臓のほうで  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  以内とされているが、実際には医療用に使われるので、埋め込まれた状態で周辺組織に障害を及ぼさないことと規定。「電気的安全性」、「電磁環境両

立性」は少し細かく見る。「機器制御・モニタ」は、通信の話があったが、必ず電力を送るためにはフィードバックが必要だとか、バックアップシステムが必要であれば仕様を書く。「素材安全性」「生体適合性」に関しては、普通の埋込型医療機器に対するものと同じものを規定。「動物実験」は現行ガイドラインだけではなく、開発ガイドラインにも入れる。

- ・ PMDA の相談の中で治験の症例数は個別に決めている。統計学的な根拠がなかったので評判が悪かった。動物実験や耐久性試験の数や成功率が信頼性工学に基づいて示されることが開発時に大事だったので数字を示した。動物実験は、治験に近くてケースバイケース。例えば 10W のエネルギーを 1 か月以上、外から中に入れるような動物試験をして下さいということは言えるのでは？臨床を見据えた非臨床試験のデザインであればよい。頭数については一般論で留める方が良く、統計モデルを与えられた状況で専門家や PMDA と相談しながら決めるのが妥当である。
- ・ 補助人工心臓では、ASAIO-STS、海外の人工臓器関係の学会、胸部外科学会と連携してたたき台を出し、それに基づいて国際整合性を決めしたが、本 WG では一から考えていく必要がある。
- ・ 現行ガイドラインは 1~11 頁が背景であり、11 頁の「リスクマネジメント及び患者保護に関わる要綱」が実際のところである。人工心臓開発ガイドラインのほうが流れが分かりやすいので、この形に落とし込んでいく。論点は、現行ガイドラインの参考 B であり、人体に対する安全性が書かれている。
- ・ 前回の問題点を挙げて、TETS に関わる場所だけを付加すればいいのではないのか？最初に細かい所に目がいってしまうが、医療機器がどのような使用目的でどのような所で使用されどのような人的要因があるのかということは必ず付加しなければならない。
- ・ 電氣的安全性や電磁環境両立性をどこまで話すが一番の問題であり、現行ガイドラインは今ある規格を満たす中での話なので、基本的に遵守したほうがいい、ただし、20W ぐらい伝送する TETS ではクリアできないだろうから、患者に障害を与えないことを確認して使ってもいい、というイメージのガイドラインになる。
- ・ 出た当時の電気メスは結構 Noisy だったが、効能・効果のために個別機械の規格で緩めてしまった。すると、一緒に使うオペ室の機械がその影響を受けてしまった経緯がある。気を付けながら進めなければならない。
- ・ 他の機械と使用するときは注意して下さいというのが一目瞭然となる開発ガイドラインにしたい。例えば、この周波数帯のノイズが出るので注意して下さい。他の医療機関に行くときは注意して下さいの形を目指したい。飛行機に乗れるとか、デパートの中で使えるとか、今は周りの電波環境は進んでいるので、そこにもウォッチしながら進めていかなければならない。
- ・ 使う側として、全てパーフェクトなものしか使わないという意識はない。ここまでは安全だという所まで作ってもらえれば、その範囲内での使用を考える。この所には近寄らない

とか、この所では使えませんという制限の中でも、多くの患者さんを救うことができるデバイスには仕上がる。経験の中でだんだんと使用範囲が広がっていく。生命に関わり、ニーズが高い医療機器にはそういった部分も必要。

- ・ 患者さんがどの環境でどこまで行っていいのかを製造販売業者が制限として決めるが、何らかの形でそこへ行っていいという感じで、例えば病院の中だけでコンファインするとしたら何を考えなければいけないのか、どこへ行ってもいいですと言った場合に何を考えなければいけないのかを早めに議論しなければならず、一度決めたら余り動かさない覚悟で進めるべき。「想定する医療患者使用環境及び人的要因」の部分である。
- ・ 携帯電話はどうやって使うか、IHシステムとどう関わっていくかということが一切書かれていない。でも、書き込んだら使えなくなってしまうことは分かっていた。だから、この中で文書に書ける範囲をよく考えて踏み込まなければならず、開発したが使えないものになってしまうと一番怖い。我々が規定できるものとできないものを頭の中で整理した上で始めるべき。このWGはバランスのWGだと思う。こちらを立てたらこちらが立たずで、如何に製品ができる形に収めるかというところが大切である。
- ・ 人工心臓のガイドラインのときは、開発企業からこれは足かせになって開発が進まないという意見が述べられた。本WGでは、この点にも留意する。

#### 5)-3 令和元年度報告書の委員報告の項目と役割分担について

事務局より令和元年度報告書の委員報告の項目と役割分担（案）が提案された。

#### 5)-4 検討すべき評価項目と関係する規格に関する検討について

柴委員より、Excel表：検討すべき評価項目と関係する規格に関する検討（素案）が提案された。伝送周波数、電磁生体影響の熱作用と刺激作用、漏れ電流（人体に漏れていく周波数が高い電流がある。電源に戻ってくるものはIECで規定されている）、イミュニティ、エミッションについて説明頂いた。

説明・質疑応答：

- ・ 「伝送周波数」は、100~200kHzを使っている所が多いが、刺激作用が強い。生体的な影響を考えると、300kHz~3.3MHzである。3.3MHzを超えると熱作用が大きくなる。しかし、この周波数帯の中にISM周波数（総務省で決めるたくさん電波を出していい周波数帯、一番近いもので、6.78~13.56MHz）が入っていない。電波法では、通信を含まず50W以下なので許されるが、その周波数から電磁妨害波や高調波が多く出てしまう。周波数の決定はエミッション測定でも重要になる。
- ・ 高調波は何次まで考えればいいのか？車のワイヤレス電力伝送は第10高調波ぐらいまで。CISPRでは、第1、第2、第3など全部許されるようになっている。周波数は、生体安全性、電磁妨害波、電波法から考えなければならない。
- ・ 「熱作用」は、電磁波により生体が加熱されることからSARで評価する。局所的な温度上昇か全身の平均かを考えなければいけない。
- ・ 「刺激作用」は、昔は電流密度だったが、今は体の中の電界強度をみる。導電率の情報が

曖昧だったので、一番元となる内部電界を指標にする。TETS の場合、皮膚や皮膚下などで導電率が難しい。

- ・ 「漏れ電流」は、IEC 60601-1 で規定されている。CF 型機器の場合は  $10\mu\text{A}$  である。
- ・ 周波数は上がってくるのでは？周波数が高い所は減衰器を入れて測定する。コンセント、接地側に戻っていく電流も、医療機器だと IEC 60601-1 で規定される。フィルタがある接地に電流を落とすことによって、伝導妨害波を減らすようにしている。伝導妨害波は、エミッションを通すためにフィルタを入れる。しかし、フィルタのコンデンサが制限される。医療機器の場合、漏れ電流を小さくしなければいけないので、ほとんど入らなくなるからこれを通すのが難しくなる。コンセントから、ポータブルバッテリーから、体内バッテリーからエネルギー伝送するのもあり、コンセントに戻って逆流していくのもある。
- ・ 「イミュニティ」は IEC 61000 の規格である。実際の使用環境を考えると、RF タグ、EAS、金属探知器、X 線 CT、ETC のイミュニティもやるべき。IEC61000 だけではなく、フィールド調査もしなければならない。雷試験などもある。
- ・ モータはノイズの大ききで規定できるが、イミュニティは AC/DC 変換をかけたときの DC で規定するのか？不具合については、メーカーはリスクマネジメントで決めるので、そこまで突っ込まなくてもいい。
- ・ X 線でペースメーカーのペーシングがおかしくなることは実際にある。その対策は、本体に当たる方向にスライスをするなどというもの。かけ終わると戻るのでその場を乗り切れれば何とかかなという認識。補助人工心臓ではおかしくなっていない。大きな電力を扱っているので、あの程度の X 線で影響が出るとは思わない。あるとすれば集積回路。Jarvik はコントローラが中に入っているので X 線に掛かる。シリコンの FA・TA の閾値がどんどん下がってきている。電池のコントローラが弱いかもしれない。コンピュータチップの入っている所が一番弱い。
- ・ 「エミッション」には、放射妨害波と伝導妨害波がある。放射性は空間中に漏れていくほうで、電界と磁界に分かれる。電界の周波数は  $30\text{MHz}\sim 1\text{GHz}$ 、磁界は  $150\text{kHz}\sim 30\text{MHz}$ 。これらの規格は CISPR 11 である。
- ・ 一方で、TETS を付けたもので、イルニツヒモデルを作る必要がある。長方形の箱に塩水を入れて、ペースメーカーを配置し、携帯電話で不具合を見るという試験方法である。新しいファントムをどうするか？
- ・ TETS の場合漏れ電磁界が問題。人工心臓を入れてペースメーカーが止まったことはある。ただし、最近は余りなくペースメーカーの年代にもよる。TETS を付けている人はペースメーカーを入れられませんかと言ってしまえばそれはそれで適応が変わる。センシングが一番影響する。ペースメーカーは心房から拾うところに変なノイズが乗って誤動作する。
- ・ 人工心臓は J-MACS で全て PMDA のほうにデータが上がってくる。そこでいろいろな事例を集めたときに分かってくる。
- ・ AED は併用するのか？ICD は併用するが AED は使ってはいけないとは言っていない。ICD と

ADE では、エネルギー量が違うので回路が壊れるかもしれない。動物実験の最中で使うときがある。電線を伝っていく補助人工心臓では動かしたまま焼け焦げるまでやっているが、止まったことはない。電池があれば一瞬止まっても電力はある。CPU が飛んだときに持続タイマーでリブートして回転数を覚えていて復帰する動作が動くかどうかということである。ICD 自身に電流が流れたときに破損しないか？ コンデンサや配線が両断する可能性がある。電気機器はパッケージされているので電流が電気回路の中に流れるほどではない。静電シールドがどこまで効果があるかということである。内部コイルに誘起電流が流れるが保護回路が入っている。AED 試験をしようか。ペースメーカーを付けている人に AED も使うから壊れないが、壊れないように対策する技術があるだろう。TETS にそれが組み込まれているかどうかは全然分からない。ペースメーカーの場合は、回路の中に刺激性のアンテナを入れてあるので電子回路は守られる。ペースメーカーの場合は低い周波数だけ見ていけばいいから高周波はカットすればいい。しかし 400kHz だとそれなりに高い。医療機器の安全規格 60601 や IEC をやってエラーが出ればメーカーは絶対何かする。そこはメーカーに委ねてもいい。低周波治療器や温熱治療器を一緒に使うほうが、CT よりも影響が出るのでは？ EMS の周波数は 1kHz ぐらい。

- ・ 「その他」には、例えばバッテリーのバックアップ対策、温度上昇、材料などがある。
- ・ 低温火傷のような皮膚への影響はどこに入れるのか？ 熱作用に入れれば良い。ただし、植込みデバイスの熱は  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$  までで組織に影響を与えない範囲というところが入ってくる。 $2^{\circ}\text{C}$  は低温火傷である。SAR は熱とリンクしているので、局所 SAR イコール温度上昇である。60601 は外から触れるもので、温度の話は時間によって許容される温度が異なる。生体は血流があるので、SAR が変わっても血流で運び去られるから、温度はそんなに上がらない。ガイドラインが思っているより上がらない。コイルの熱は 1W ぐらいしか出ない。DC-DC コンバータの所が 5W 位出るかもしれない。最大はモータである。90% で計算しても 15W。 $50^{\circ}\text{C}$  ぐらいになってしまう。人工心臓に行ったときに、人工心臓のモータのドライバで 10~20% ぐらい出て、モータの機械的な仕事で 5~10W ぐらいの損失になる。

その他質疑応答・意見：

- ・ 電磁生体影響で出る発熱は、400kHz だとそれほどないが、3~6MHz になったら違ってくる。生体組織の渦電流の所が中心になる。周波数 400kHz は、電気メスの周波数 500kHz と結構近いが？ 生体影響から考えると 300kHz 以上で、インバータや制御回路の効率を考えると低ければ低いほど効率が上がるので 400kHz にした。数値的な例として、周波数帯域を決めたところで、発熱はこれぐらいに抑えるという話にするのか？ 周波数が空いているかわからないので、総務省の話にもかかわる。
- ・ 数値を決めるとなると既存のものを入れるのか？ 数値の決め方はそれを無視するデータが国内に入らないようにするがいいのか？ 許容できる範囲内でできるだけ記録を取っていくのか？ それともある程度推奨できるようにするのか？ 既にある TETS システムで、周波数



とか電力がどう選んであるかという情報があれば載せたい。

#### 5)-5 その他討論

- ・ ガイドラインに書く大部分は話し合えば書けるが、周波数、生体への影響をどうするかという個別な話には時間をかけなければならない。WGの予定期間は2年であるが、来年度は実験を要さない部分に関して総論的な文書を出し、実験を必要とする追加部分に関しては、更にもう1年延ばしていくやり方もある。再来年度に実験をやるつもりならば、次年度からやるぐらいの覚悟のほうがいいが、取りあえずあと2回ぐらいは話し合いをしたい。周波数、熱・刺激作用、高周波の漏れ電流、イミュニティ、エミッションは、2回位は、集中して話し合いたい。既存の文書で全部済めば、実験をしなくても済むが、恐らくそうはならない。既存のものだと厳し過ぎる、現実的でないことが出てきたら、自分たちで実験して考えなければならない。表が完成するには、あと2回の委員会は必要。既存の文書では足りないところが分かってきたら、実験を計画すればいい。
- ・ 電波法があるので、周波数を使っていいかどうかという話を総務省と交渉することになる。先に意見を聞くほうが、それありきで実験やノイズなども考えていけるが、そこから話は長くなる。電波法の縛りでいくと、10kHz以上かつ50W以上は届出が必要である。ミリワット単位でも、提供すれば届けは必要である。電磁ノイズが出るので、放射妨害波が出てしまうのでCISPRで引っ掛かってしまう。内容によっては、電波法を改正が必要。PLC（Power Line Communication）のために電波法を改正した。電波法を改正してから実験をして、それから実用化という動きをする。
- ・ 電波法は、世界標準ではどうか？国によってばらばらである。アメリカの電波法はどうなっているのか？国が違うので、ヨーロッパのほうが面倒くさいかもしれない。誰が使うかという観点において、非常に重要。出来たものを日本に持ってくるのか、このガイドラインを見て開発に着手するのかというところで変わる。世界共通の周波数の整合や帯域はある程度はそろえている。自動車の85kHzは全部の国で集まって決めた。本当は全部集まって決めるべき。13.56MHzや2.45GHzなど、必ず世界共通のところがあると思う。
- ・ 今回の開発ガイドラインでは、例えばTETSのシステムを海外に持っていったときのことを考えてあるとか、国際対応という視点を入れるかどうかというのも検討いただきたい。人工心臓の場合、輸出対応まで考えるかどうかという意味になる。日本製のものを付けた人が海外に行ったとき、電波法に違反にならないことも考えなければいけない。それがないと国内では売れないとするのか、それを限定した中で今は認可するが、将来発展させるように出口を作っておくかという話である。今海外で使えることも保障しないと、日本で認可しませんという形にはする必要はない。少なくともアメリカはカバーしておかなければならない。まず、日本製のものが外に持っていけるように考えてあげないといけない。
- ・ 基本的に表を作るときに出てくる規格は国際規格である。また、国内規格といってもアメリカの規格を引いている限りは大きな問題はない。それぞれの国については、調べ切れないような気がする。理想論で言うと、検討した結果を国際標準に持ち上げる。戦略的にこ

の方式を国際規格に上げれば、各国はそれを取り込んでの法規制になる。

5)-6 学会連携について

- ・ 本 WG は生体医工学会，電気学会電磁環境技術委員会との連携をはかっている。

5)-7 総務省との連携について

- ・ 現行ガイドラインのときには、革新事業の中で東北大が作ったものを通知化した。開発ガイドラインが従来にない考え方を出すようなら、総務省とも連携が必要。大変な世界なので覚悟が必要。

## 6. 参考文献

- 1) Schuder JC, Stephenson HE, Townsend JF, High level electro-magnetic energy transfer through a closed chest wall. IRE Int Conv Rec 9:119-126, 1961
- 2) Andren CF, Fadali MA, Gott VL, Topaz SR, The skin tunnel transformer: A new system that permits both high efficiency transfer of power and telemetry of data through the intact skin. IEEE Trans. Bio-Medical Engineering 15(4):278-280,1968
- 3) Myers GH, Reed GE, Thumin A, Fascher S, Cortes L, A transcutaneous power transformer. Trans. ASAIO 14(1):210-214,19687
- 4) Schuder JC, Powering an artificial heart: Birth of the inductively coupled-radio frequency system in 1960. Artificial Organs 26(11):909-915,2002
- 5) Standberg GW, Huffman FN, Norman JC, Implantable nuclear power sources for artificial organs: Physiologic monitoring and parathologic effects. Trans. ASAIO 16(1):172-179,1970
- 6) Parsonnet V, Driller J, Cook D, Rizvi S, Thirty-one years of clinical experience with "Nuclear-powered" pacemaker. Pacing Clin. Electrophysiology 29(2):195-200,2006
- 7) Sherman C, Clay W, Dasse K, Daly B, Energy transmission across intact skin for powering artificial internal organs. Trans. ASAIO 27:137-141,1981
- 8) Tchantchaleishvili V, Bush BS, Swartz MF, Day SW, Massey HT, Plutonium-238: An ideal power source for intracorporeal ventricular assist devices? ASAIO J 58(6):550-552,2012
- 9) Poirer V, Will we see nuclear-powered ventricular assist devices? ASAIO J. 58(6):546-547,2012
- 10) Institute of Medicine (US) Committee to Evaluate the Artificial Heart Program of the NHLBI, Nimbus/Cleveland Clinic system, in The artificial heart: prototypes, policies, and patients:222-223,1991
- 11) Geselowitz DB, Engineering studies of the Penn State artificial heart, in Artificial heart 2:283-293, 1988
- 12) Snyder A, Pae W, Boehmer J, Rosenberg G, Weiss W, Piece W, Tompson J, Lewis J, Frank D, Zintak H, Scholl S, Korfer R, El-Banayosy A, Arusoglu L, Fey O, Morshuis M, First clinical trials of a totally implantable destination therapy ventricular assist system. J. Congestive Heart Failure and Circulatory Support 1(4):185-192,2001
- 13) Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, Entwistle J, Couper G, Vlahakes J, Frazier OH, The AbioCor implantable replacement heart. Ann Thorac Surg 2003;75(6 Suppl):S93-9
- 14) Dissanayake T, Budgett DM, Hu P, Bennet L, Pyner S, Booth Lindsea, Amirapu S, Wu Y, Malpas SC, A novel low temperature transcutaneous energy transfer system suitable for high power implantable medical devices: performance and validation in sheep. Artif. Organs

34(5):160-167,2010

15) Portner PM, Oyer PE, Jassawalla JS, Chen H, Miller PJ, Laforge DH, Green GF, Shumway NE, A totally implantable assist device for end-stage heart disease. in Assisted circulation 2:115-141,1984

16) Kassif Y, Zibershlag M, Levi M, Plokin A, Schueler S, A new universal wireless transcutaneous energy transfer(TET) system for implantable LVADs – Preliminary in vitro and in vivo results, J. Heart and Lung Transplantation 32(4S):S140-141,2013

17) Pya Y, Maly J, Bekbossynova M, Salov R, Schueler S, Meyns B, Kassif Y, Massetti M, Zilbershlag M, Netuka I, First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled with a continuous-flow left ventricular assist device. J. Heart Lung Transplant 38(4):339-343,2019

18) 柴建次、補助人工心臓用体外結合型経皮エネルギー伝送システム-漏れインダクタンスとコンデンサの共振による放射妨害波低減-. 日本 AEM 学会誌 25(4):395-402,2017

19) Arai S, Miura H, Sato F, Matsuki H, Sato T, Examination of circuit parameters for stable high efficiency TETS for Artificial Hearts. IEEE Trans. on Magnetics 41(10):4170-4172,2005

20) Okamoto E, Yamamoto Y, Akasaka Y, Motomura T, Mitamura Y, Nose Y. A New Transcutaneous Energy Transmission System Having Hybrid Energy Coils for Driving an Implantable BVAD. Artificial Organs 33(8):622-626,2009

21) Waters BH, Park J, Bouwmeester JC, Valdovinos J, Gersson A, Sample AP, Smith JR, Bonde P, Electrical power to run ventricular assist devices using free-range resonant electrical energy delivery (Free-D) system. J. Heart Lung Transplant 37(12):1467-1474,2018

22) Rintoul T, Dolgin A, Thoratec transcutaneous energy transformer system: a review and update. ASAIO J. 50(4):397-400,2004

23) Thoratec Corporation Announces Development Agreement With WiTricity for Proprietary Energy Transfer Technology (<https://www.biospace.com/article/releases/thoratec-corporation-announces-development-agreement-with-b-witricity-b-for-proprietary-energy-transfer-technology-/>) 2020年2月アクセス

24) Aber G, Glover EG, Wireless power system for fully implantable device. Artificial Organs 42(10):A1-A2,2018

25) Dualis MedTech, ReliantHeart Partner For the HeartAssist5 LVAD ([https://www.mpo-mag.com/contents/view\\_breaking-news/0000-00-00/dualis-medtech-reliantheart-partner-for-the-heartassist5-lvad](https://www.mpo-mag.com/contents/view_breaking-news/0000-00-00/dualis-medtech-reliantheart-partner-for-the-heartassist5-lvad)) 2020年2月アクセス

26) Knecht O, Bosshard R, Kolar JW, High-efficiency transcutaneous energy transfer for implantable mechanical heart support system, IEEE Trans. Power Electronics 30(11):6221-6236,2015

27) Renberg G, et al., In vitro testing of a clinical-size totally implantable artificial heart, in assisted circulation4: 236-248

- 28) Weiss WJ et al, A Retrospective Study of Transcutaneous Energy Transmission in the LionHeart LVAD with Application to Future Wireless Circulatory Support Devices, *J. Heart & Lung transplantation* 31(4):S251,2012
- 29) Bluvshstein V, et al. Wireless power transmission for ventricular assist devices, *Proceeding of ASAIO 69th annual meeting*:35,2013
- 30) Brugler JS, et al., Transcutaneous power transmission and electronic control of a ventricular assist system, *Proc. IEEE 8th annual conference of the engineering in medicine and biology society*:73-76,1986
- 31) Leviticus Cardio Ltd. US Patent 9,642,958 Coplanar wireless energy transfer(2017)
- 32) Waters BH, Smith JR, Bonde P, Innovative free-range resonant electrical energy delivery system (Free-D system) for a ventricular assist device using wireless power. *ASAIO J.*:p31-37,2014
- 33) Farrar D, Thoratec: Heartmate 3, fully implanted LVAD, and percutaneous heart pump (59th annual conference of ASAIO 6/15/2013)
- 34) Wang JX, Smith JR, Bonde P, Energy transmission and power sources for mechanical circulatory support devices to achieve total implantability, *Ann. Thorac. Surg.* 97(4):1467-1474,2014
- 35) ICNIRP, Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 kHz–100 kHz). *Health Phys.* 2010;99:818–36.
- 36) ICNIRP, Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys.* 1998;74:494–522.
- 37) 経済産業省、体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007、平成 19 年 5 月.
- 38) 田口峻平、柴建次：人工心臓用経皮エネルギー伝送システム -扁平形経皮トランスの放射磁界評価-, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2011(ABML 2011), pp.1-4, 2011.
- 39) 総務省、国際無線障害特別委員会（CISPR）の諸規格に関する情報通信審議会からの一部答申—電気自動車用ワイヤレス電力伝送システムに関する技術的条件—、平成 27 年 7 月 17 日. [https://www.soumu.go.jp/menu\\_news/s-news/01kiban16\\_02000100.html](https://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/01kiban16_02000100.html)
- 40) Kenji Shiba, Nur Elina Binti Zulkifli, Yuji Ishioka: Analysis of Specific Absorption Rate and Internal Electric Field in Human Biological Tissues Surrounding an Air-core Coil-type Transcutaneous Energy Transmission Transformer, *Journal of Artificial Organs*, 20(2), pp.103-109, 2017.

## 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

開発ガイドラインの利用を促進するために、医療機器・再生医療等製品やその関連分野への参入、新しい医療機器・再生医療等製品の研究開発・承認取得を目指す企業・大学・研究機関の方々向けを対象とするセミナーを3回開催した。聴講者は延べ324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) 人と先端技術が共生する未来の医療福祉技術と医療機器等開発ガイドライン

日時：令和元年12月3日（火） 13:30-17:00

会場：ベルサール八重洲 Room2+3

東京都中央区八重洲 1-3-7 八重洲ファーストフィナンシャルビル3階

聴講者：103名

##### プログラム

- ・ 開催挨拶 仲山 賢一(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／  
未来イノベーションWGからのメッセージ 葭仲 潔(経済産業省)
- ・ 在宅医療と開発ガイドライン・評価指標 佐久間 一郎(東京大学)
- ・ In silico 医療機器開発・評価を用いた次世代型開発手法の国内外情勢 荒船 龍彦(東京電機大学)
- ・ AI-CAD 開発ガイドラインについて 鎮西 清行(産業技術総合研究所)
- ・ スマート治療室開発ガイドラインについて 正宗 賢(東京女子医科大学 先端生命医科学研究所)
- ・ 「GHS 開発ガイドラインと適合宣言制度の概要」～優良なヘルスソフトウェア製品の提供を目指して～
- ・ 武者 義則(GHS協議会)
- ・ 機能回復ロボットの開発ガイドラインとIEC 80601-2-78 鍋島 厚太(Octa Robotics)
- ・ 総合討論・質疑応答

#### (2) ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略

日時：令和2年2月5日（水） 13:00-17:00

会場：コンgresクエア日本橋（ホールC・D）

東京都中央区日本橋 1-3-13 東京建物日本橋ビル3階

聴講者：136名

##### プログラム

- ・ 開催挨拶 竹上 嗣郎(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 門川 員浩(経済産業省)
- ・ ヘルスケア・ウェアラブルを巡る最近の動きと考えるべきこと 鹿妻 洋之(一般社団法人電子情報技術産業協会)
- ・ ウェアラブル機器の特徴を踏まえた開発戦略 鎮西 清行(産業技術総合研究所)
- ・ ヘルスケア系ウェアラブルの事業性とリスクファクター 加藤 浩晃(アイリス株式会社)
- ・ ウェアラブル生体電極「hitoe」の研究開発と医療・スポーツ・安全分野の生体モニタリング

～基礎研究から異業種連携による社会実装へ～ 塚田 信吾(日本電信電話株式会社 NTT 物性科学基礎研究所)

- ・ ウェアラブルを用いたライフコース・ヘルスケアデータの測定・活用の現状と課題 本田 由佳(慶應義塾大学 SFC 研究所健康情報コンソーシアム)
- ・ 診断の参考情報となり得る生理学的パラメータを測定する診断機器に関する承認審査の新しい考え方
- ・ 石井 健介(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
- ・ 総合討論・質疑応答

(3) ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略

日時：令和2年2月12日(水) 13:30-17:00

会場：ナレッジキャピタルカンファレンスルーム(タワーC RoomC 01+02)

大阪市北区大深町3番1号 グランフロント大阪北館タワーC8階

聴講者：85名

プログラム

- ・ 開催挨拶 仲山 賢一(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 門川 員浩(経済産業省)
- ・ ヘルスケア・ウェアラブルを巡る最近の動きと考えるべきこと 鹿妻 洋之(一般社団法人電子情報技術産業協会)
- ・ ウェアラブル機器の特徴を踏まえた開発戦略 鎮西 清行(産業技術総合研究所)
- ・ ウェアラブル生体電極「hitoe」の研究開発と医療・スポーツ・安全分野の生体モニタリング
- ・ ～基礎研究から異業種連携による社会実装へ～ 塚田 信吾(日本電信電話株式会社 NTT 物性科学基礎研究所)
- ・ ウェアラブルを用いたライフコース・ヘルスケアデータの測定・活用の現状と課題 本田 由佳(慶應義塾大学 SFC 研究所健康情報コンソーシアム)
- ・ 診断の参考情報となり得る生理学的パラメータを測定する診断機器に関する承認審査の新しい考え方 石井 健介(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
- ・ 総合討論・質疑応答

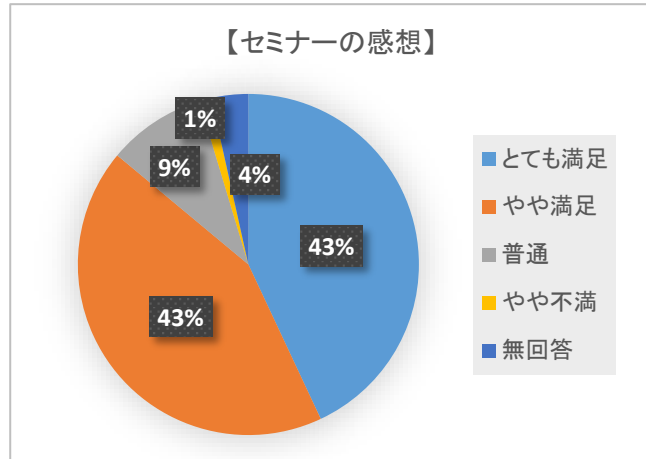
セミナーの聴講者アンケート結果

(1) 人と先端技術が共生する未来の医療福祉技術と医療機器等開発ガイドライン (R1/12/3)

回答数 86 名 / 参加者 103 名

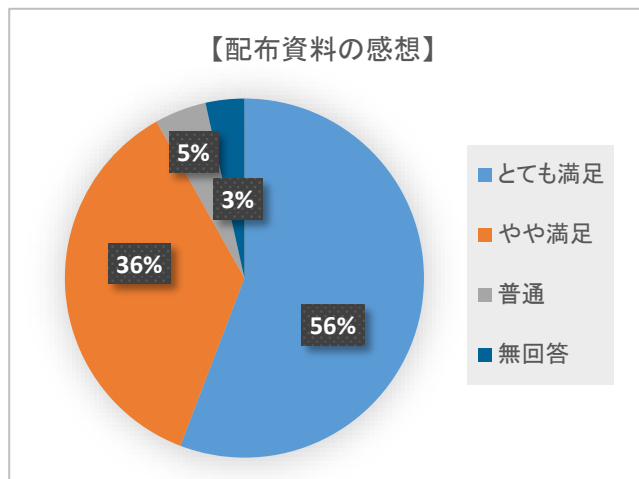
【セミナーの感想について】

感想	回答数
とても満足	37
やや満足	37
普通	8
やや不満	1
無回答	3
合計	86



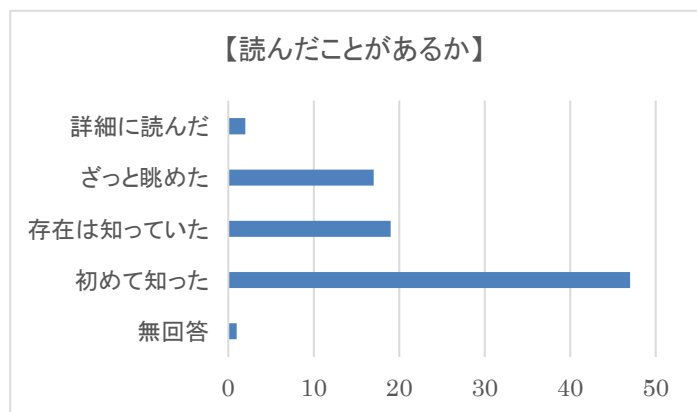
【配布資料について】

感想	回答数
とても満足	48
やや満足	31
普通	4
無回答	3
合計	86



【経済産業省・厚生労働省の「未来イノベーションワーキンググループ」(以下、未来イノベWG)の中間とりまとめについて読んだことがあるか】

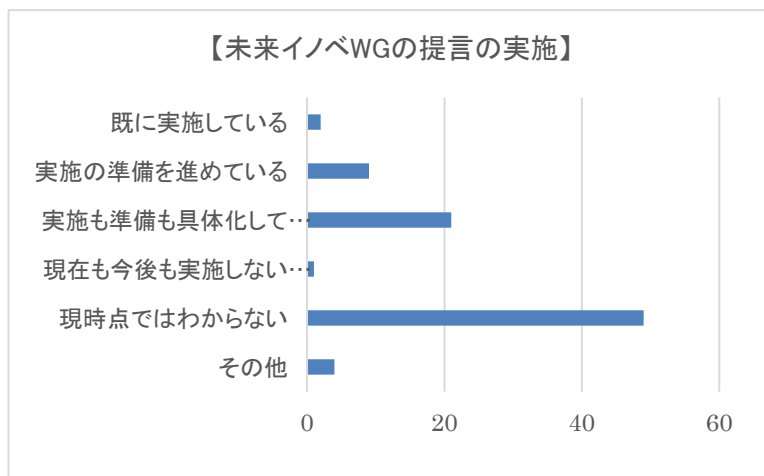
感想	回答数
詳細に読んだ	2
ざっと眺めた	17
存在は知っていた	19
初めて知った	47
無回答	1
合計	86





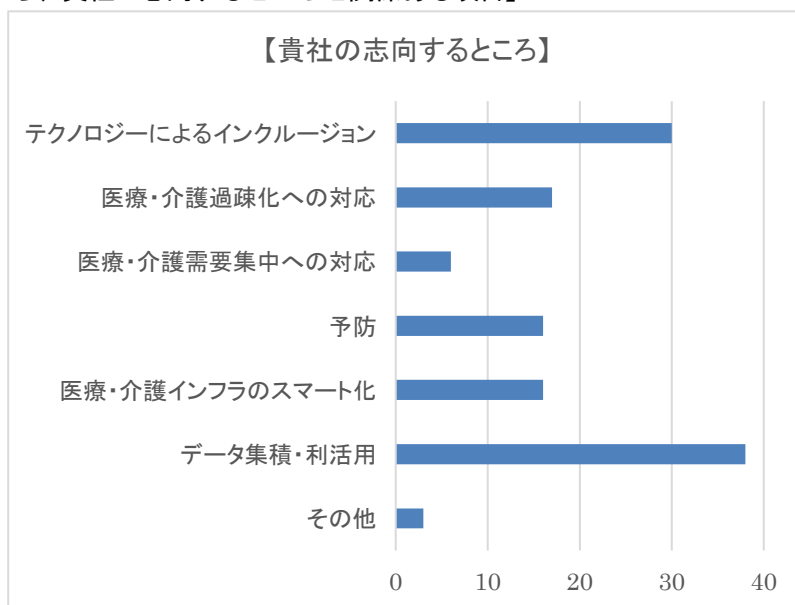
【未来イノベWGの提言の実施について】

感想	回答数
既に実施している	2
実施の準備を進めている	9
実施も準備も具体化していませんが、今後検討する	21
現在も今後も実施しないだろう	1
現時点ではわからない	49
その他	4
合計	86



【未来イノベWGの打ち出した方向性のうち、貴社の志向するところと関係ある項目】

感想	回答数
テクノロジーによるインクルージョン	30
医療・介護過疎化への対応	17
医療・介護需要集中への対応	6
予防	16
医療・介護インフラのスマート化	16
データ集積・利活用	38
その他	3
合計	126



(複数回答可:回答者総数 79 名)

【今後のセミナー開催について】

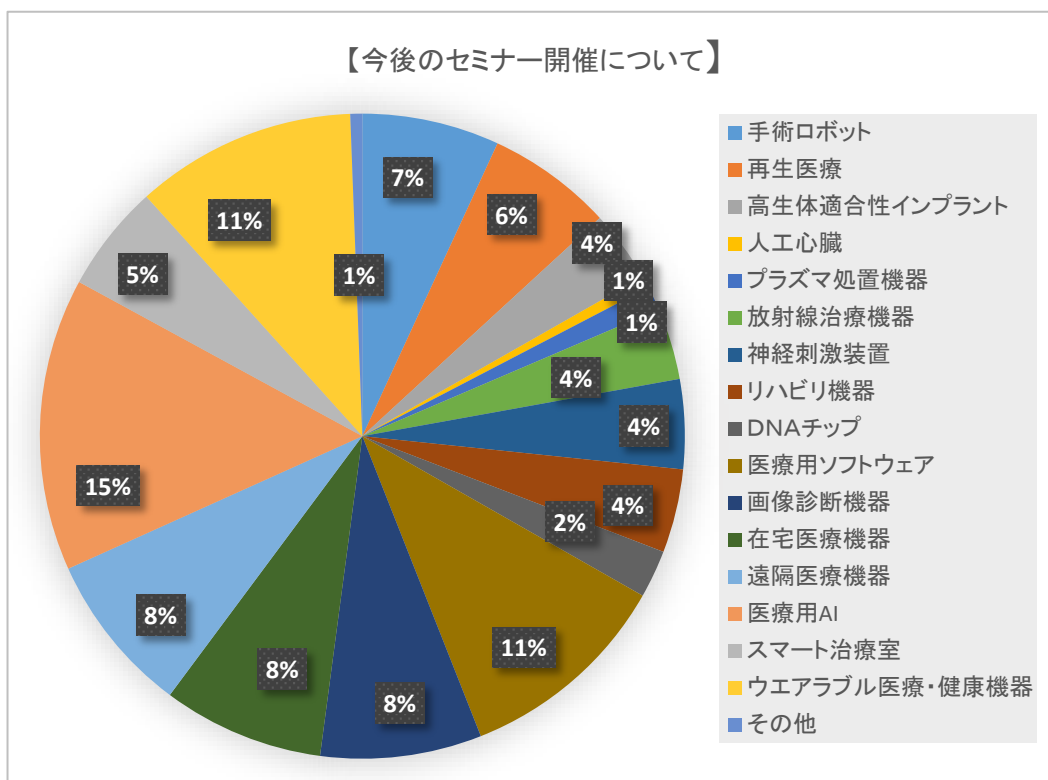
分野	回答数
手術ロボット	23
再生医療	21
高生体適合性インプラント	12
人工心臓	2
プラズマ処置機器	4
放射線治療機器	12
神経刺激装置	15

リハビリ機器	14
DNAチップ	8
医療用ソフトウェア	36
画像診断機器	27
在宅医療機器	27
遠隔医療機器	27
医療用AI	49
スマート治療室	18
ウェアラブル医療・健康機器	37
その他	2
合計	334

【その他回答】

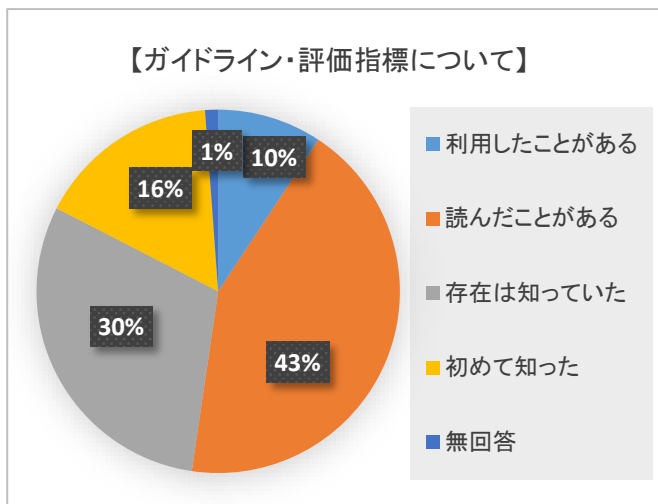
- ・デジタルセラピー
- ・医療用データベースシステム

(複数回答可: 回答者総数 84 名)



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標について】

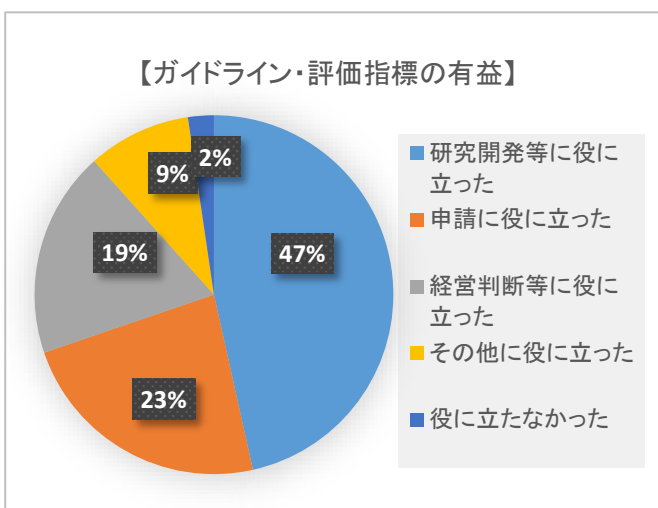
感想	回答数
利用したことがある	8
読んだことがある	37
存在は知っていた	26
初めて知った	14
無回答	1
合計	86



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の有益】

感想	回答数
研究開発等に役に立った	20
申請に役に立った	10
経営判断等に役に立った	8
その他に役に立った	4
役に立たなかった	1
合計	43

(複数回答可: 回答者総数 39 名)

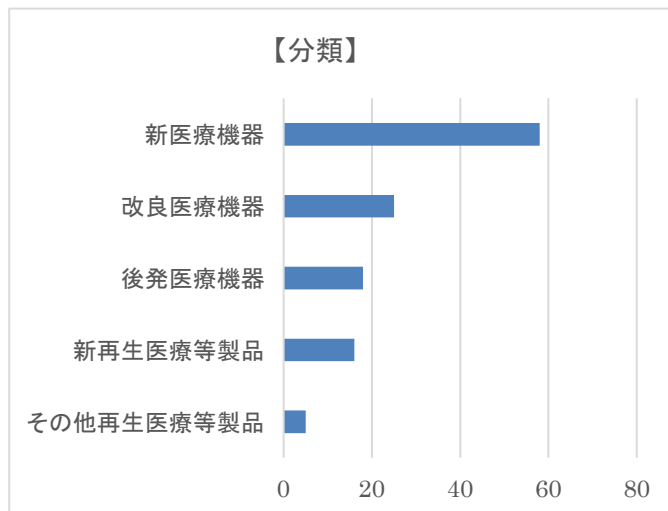


【今後、策定すべき開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標のテーマ】

1. 分類

分類	回答数
新医療機器	58
改良医療機器	25
後発医療機器	18
新再生医療等製品	16
その他再生医療等製品	5
合計	122

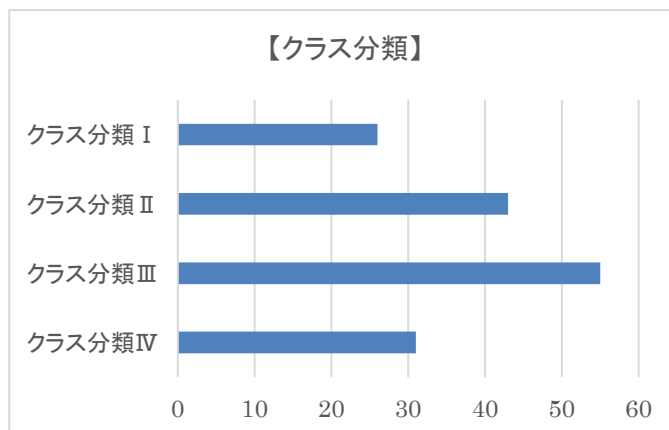
(複数回答可: 回答者総数 79 名)



## 2. 医療機器の場合、クラス

クラス分類	回答数
クラス分類Ⅰ	26
クラス分類Ⅱ	43
クラス分類Ⅲ	55
クラス分類Ⅳ	31
合計	155

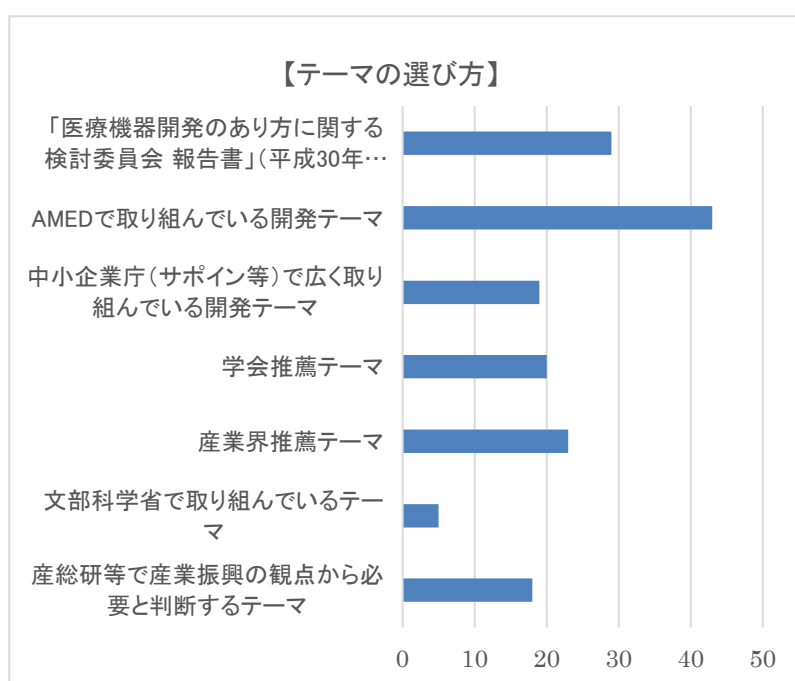
(複数回答可:回答者総数 72 名)



## 3. テーマの選び方

テーマ	回答数
「医療機器開発のあり方に関する検討委員会 報告書」(平成30年AMED)の注目領域	29
AMED で取り組んでいる開発テーマ	43
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	19
学会推薦テーマ	20
産業界推薦テーマ	23
文部科学省で取り組んでいるテーマ	5
産総研等で産業振興の観点から必要と判断するテーマ	18
合計	157

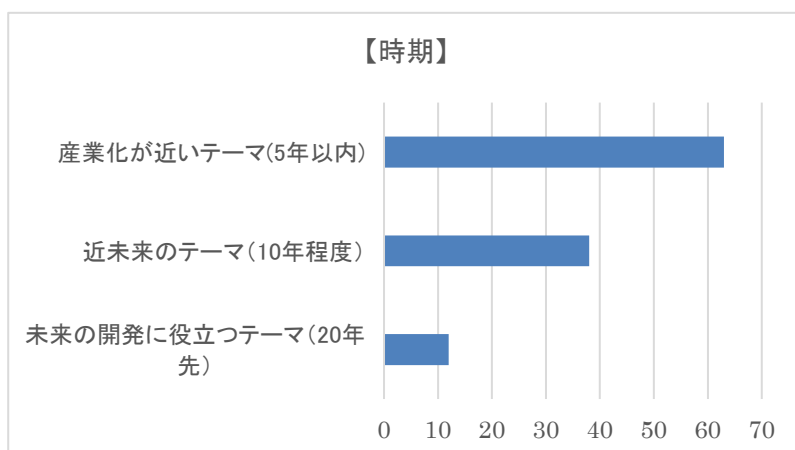
(複数回答可:回答者総数 77 名)



## 4. 時期

時期	回答数
産業化が近いテーマ(5年以内)	63
近未来のテーマ(10年程度)	38
未来の開発に役立つテーマ(20年先)	12
合計	0

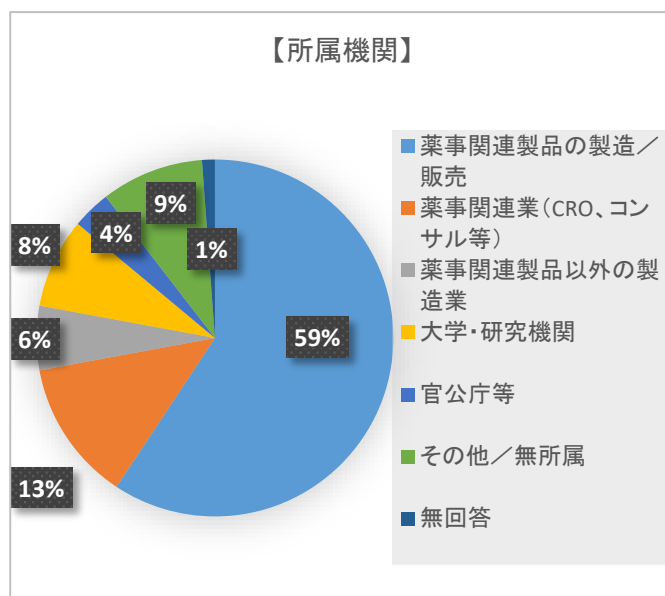
(複数回答可:回答者総数 78 名)



【回答者の業種について】

1. 所属機関

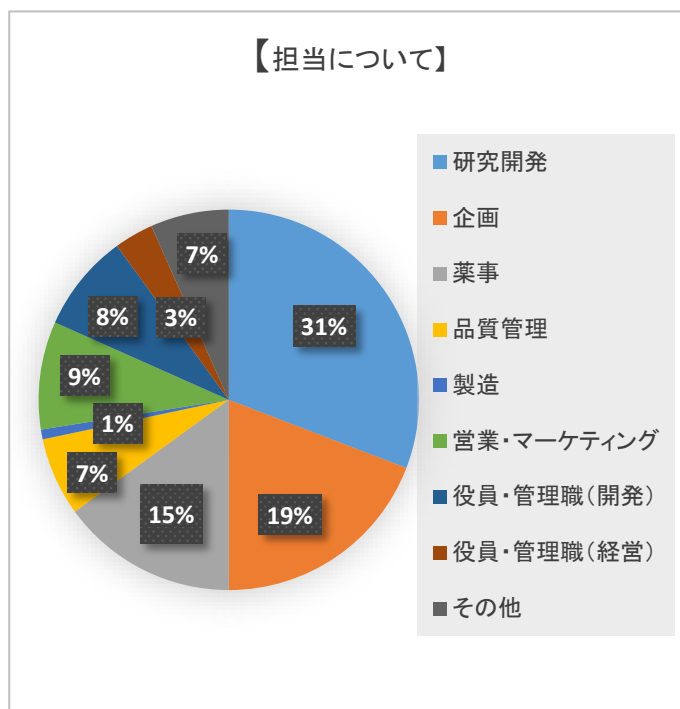
所属		回答数
薬事関連製品の製造／販売		51
製品カテゴリー (複数回答可)	医薬品	(3)
	医療機器	(51)
	再生医療等製品	(1)
薬事関連業(CRO、コンサル等)		11
薬事関連製品以外の製造業		5
医療機関(大学病院以外)		0
大学・研究機関		7
官公庁等		3
その他／無所属		8
無回答		1
合計		86



2. ご担当

所属	回答数
研究開発	37
企画	23
薬事	18
品質管理	8
製造	1
営業・マーケティング	11
役員・管理職(開発)	10
役員・管理職(経営)	4
その他	8
合計	120

(複数回答可:回答者総数 86名)



【その他回答】

コーディネーター

プロマネ

工業会

政策調査研究

【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	15
新医療機器	7
改良医療機器	6
後発医療機器	3

申請の時期について	回答数
3か月以内	1
6か月以内	3
12か月以内	3
2年以内	1
3年以内	1
未定・不明	4

【感想】

セミナー全般について

- ありがとうございます。大変有意義なセミナーでした。
- 発表資料が変更になっている点があり、追加電子ファイル（PDF）の配布をお願いしたい。
- 継続してください。
- 未来イノベ WG の議事がかわいい。あまり興味のない人たちも考えるきっかけになりそうです。
- 大変参考になりました。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

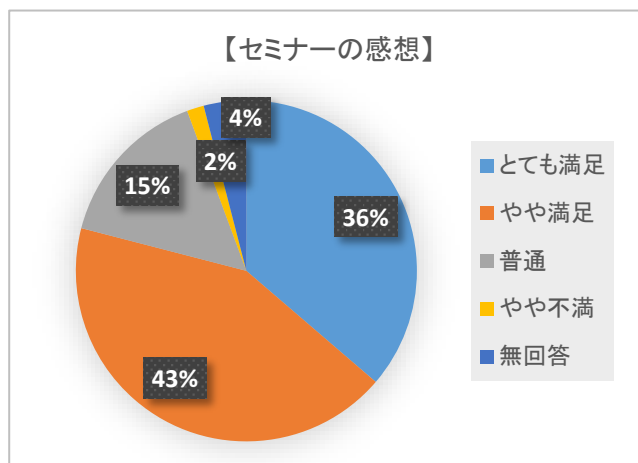
- 様々な観点で導入障壁が高いと感じました。それらを軽減できるような仕組みや示唆を取り入れてもらえたらと思います。
- 在宅医療機器：多くの人を使うであろうもの。家庭用の医療製品などはセルフケア社会に重要だと思います。
- 現場が困っていてそのに対応しようとしているようなテーマ。現場・患者さんオリエンテッドがあってもいいのかもしれない。それが AMED に提案されていくのでしょうか。

(2) ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略

(R2/2/5) 回答数 124 名／参加者 136 名

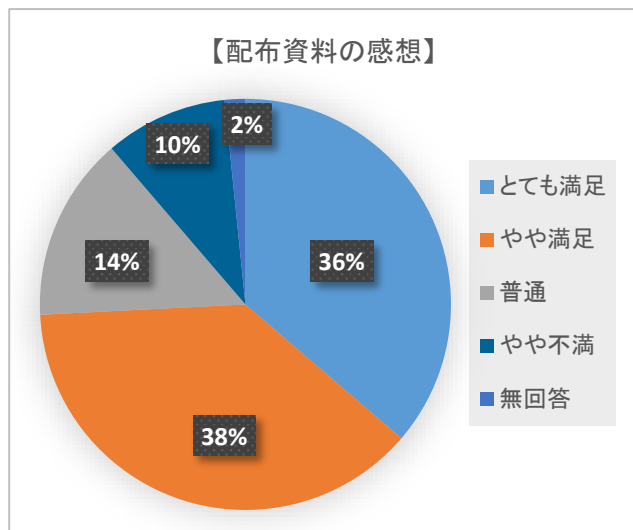
【セミナーの感想について】

感想	回答数
とても満足	45
やや満足	53
普通	19
やや不満	2
無回答	5
合計	124



【配布資料について】

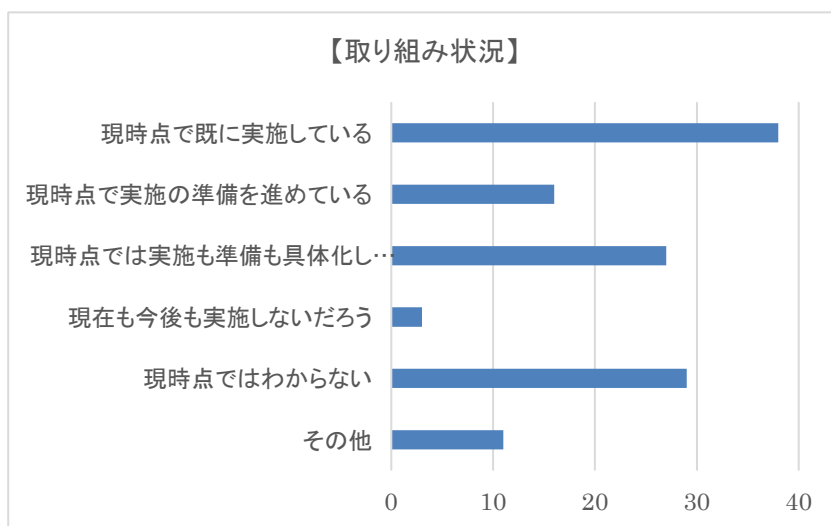
感想	回答数
とても満足	45
やや満足	47
普通	18
やや不満	12
無回答	2
合計	124



【ウェアラブル機器, IT・モバイル機器等を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスについて】

1. 貴社の取り組みについて

感想	回答数
現時点で既に実施している	38
現時点で実施の準備を進めている	16
現時点では実施も準備も具体化していないが、今後検討する	27
現在も今後も実施しないだろう	3
現時点ではわからない	29
その他	11
合計	124



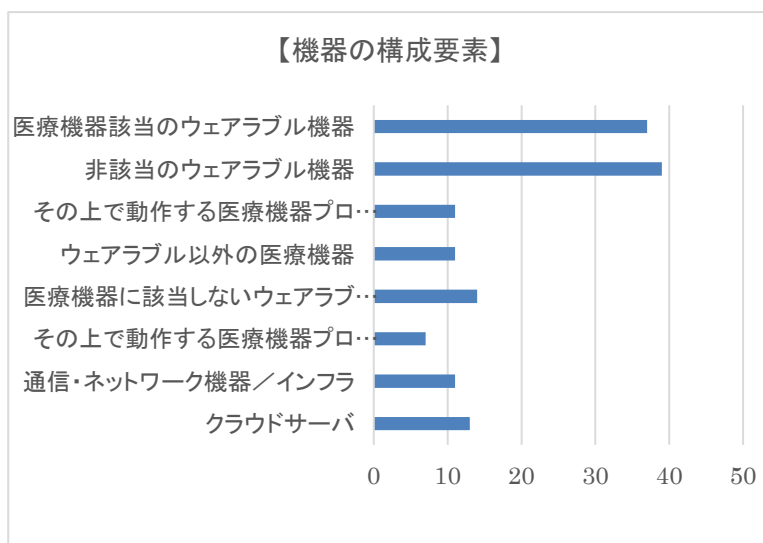
【その他回答】

- ・一部実施してはいるが継続性は不明
- ・中小企業診断士（支援する立場です）
- ・機器を開発している会社ではありません
- ・開発サポート
- ・検討中だが実施は未定
- ・研究機関より技術相談を受けている
- ・試作開発済

## 2. 機器の構成要素

感想	回答数
医療機器該当のウェアラブル機器	37
非該当のウェアラブル機器	39
その上で動作する医療機器プログラム	11
ウェアラブル以外の医療機器	11
医療機器に該当しないウェアラブル以外の機器	14
その上で動作する医療機器プログラム	7
通信・ネットワーク機器／インフラ	11
クラウドサーバ	13
合計	143

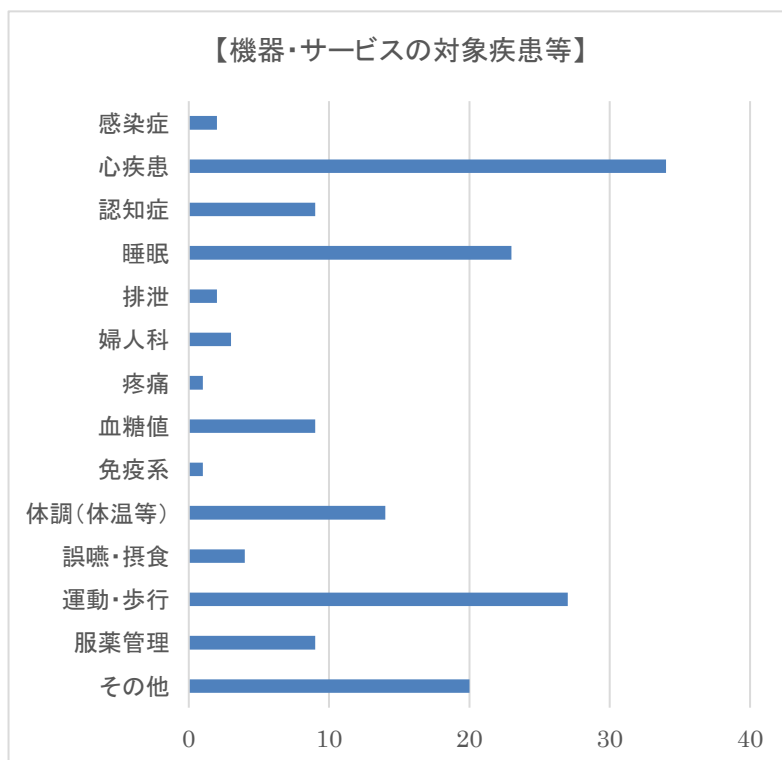
(複数回答可:回答者総数 90名)



クラス分類	1	2	3	4
医療機器該当のウェアラブル機器	3	19	0	0
ウェアラブル以外の医療機器	0	4	1	0

## 3. 機器・サービスの対象疾患等

感想	回答数
感染症	2
心疾患	34
認知症	9
睡眠	23
排泄	2
婦人科	3
疼痛	1
血糖値	9
免疫系	1
体調(体温等)	14
誤嚥・摂食	4
運動・歩行	27





服薬管理	9
その他	20
合計	158

(複数回答可:回答者総数 89名)

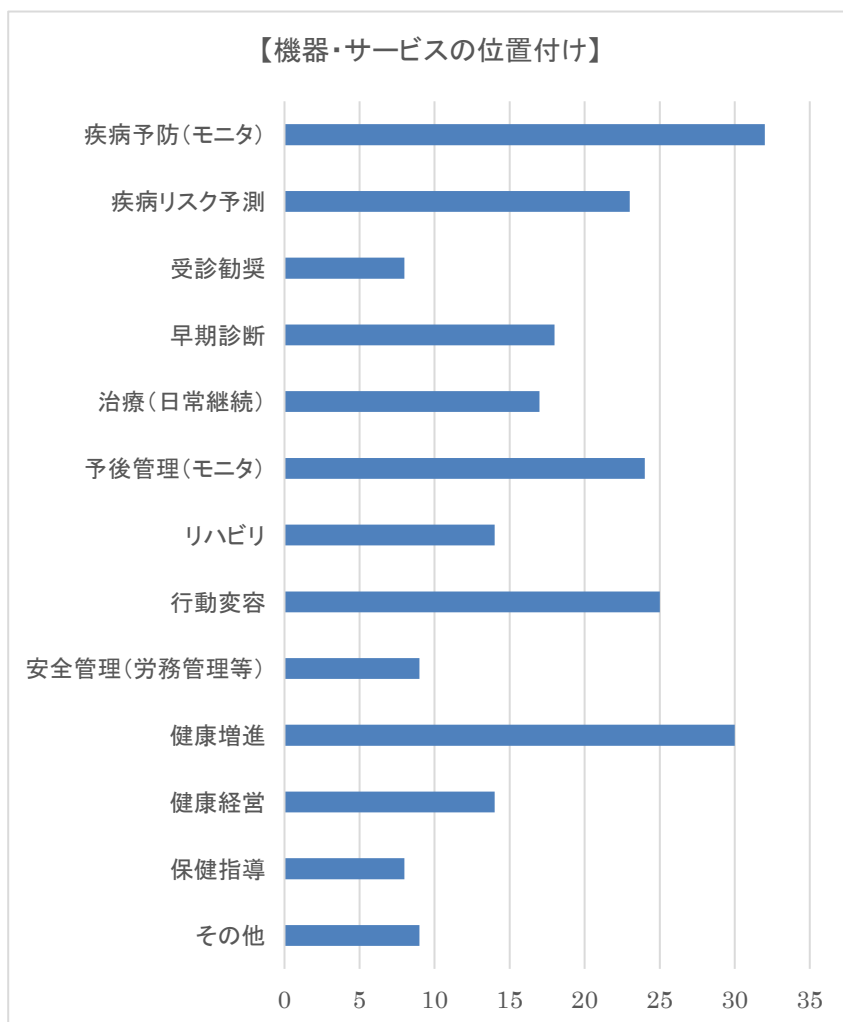
【その他回答】

- ・呼吸系
- ・環境管理
- ・ブラキシズム
- ・血圧
- ・がん医療
- ・バイタルサイン全般
- ・月経周期管理
- ・独居高齢者見守りサービス（生活行動リズム、生活歩行速度）
- ・ウェアラブルによる感情認識サービス

4. 機器・サービスの位置付け

感想	回答数
疾病予防(モニタ)	32
疾病リスク予測	23
受診勧奨	8
早期診断	18
治療(日常継続)	17
予後管理(モニタ)	24
リハビリ	14
行動変容	25
安全管理(労務管理等)	9
健康増進	30
健康経営	14
保健指導	8
その他	9
合計	231

(複数回答可:回答者総数 91名)



【その他回答】

- ・環境モニタリング
- ・病院内での機器
- ・計測プログラム
- ・自覚のない早期の下肢筋力低下の傾向検知

【今後のセミナー開催について】

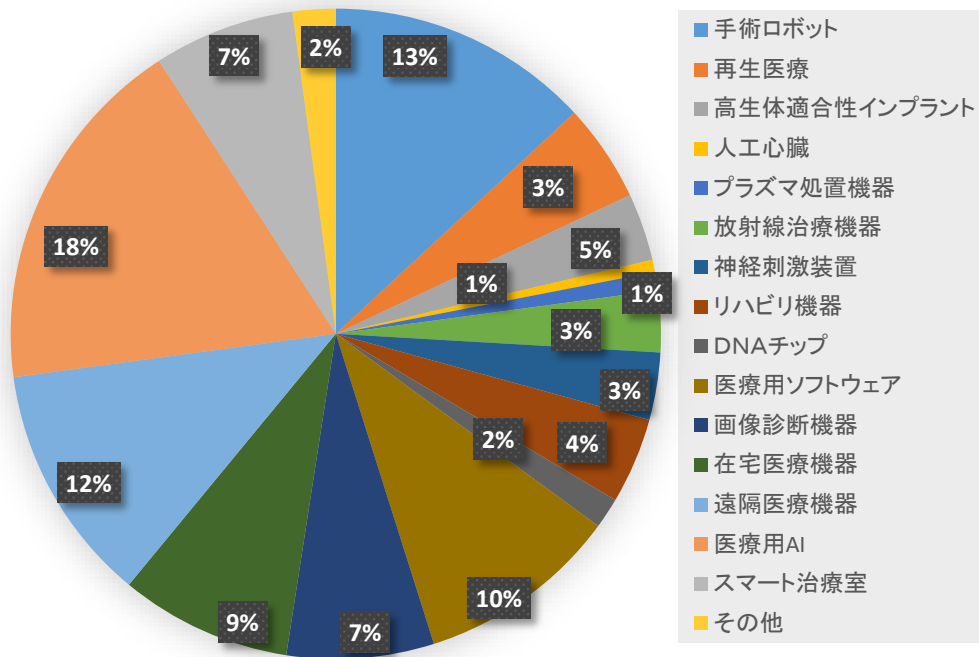
分野	回答数
手術ロボット	22
再生医療	17
高生体適合性インプラント	12
人工心臓	6
プラズマ処置機器	3
放射線治療機器	8
神経刺激装置	10
リハビリ機器	15
DNA チップ	8
医療用ソフトウェア	47
画像診断機器	15
在宅医療機器	36
遠隔医療機器	47
医療用 AI	55
スマート治療室	15
ウェアラブル医療・健康機器	49
その他	10
合計	375

(複数回答可:回答者総数 119 名)

【その他回答】

- ・海外動向 米中英
- ・生分解・生体吸収性機器
- ・カスタムメイド MD
- ・認知症関連機器
- ・ペースメーカーのバッテリー、取り換え不要、体外からでも充電可などクラウドデータ収集におけるセキュリティ対策(申請時点でどの程度の強度が必要?)
- ・医療・保険データ管理(長期保管や、相関説明について)
- ・医療機器プログラム
- ・AI ホスピタル
- ・ソフトウェア

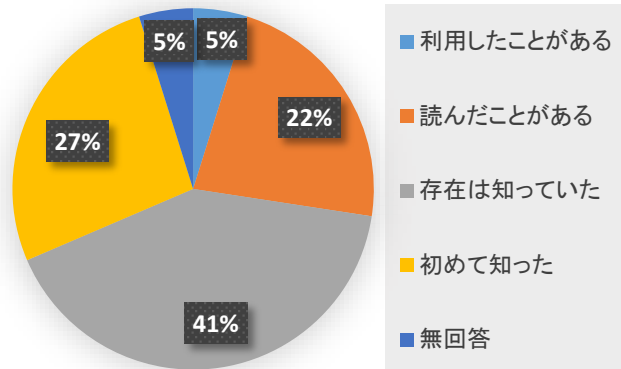
【今後のセミナー開催について】



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標について】

感想	回答数
利用したことがある	6
読んだことがある	28
存在は知っていた	51
初めて知った	33
無回答	6
合計	124

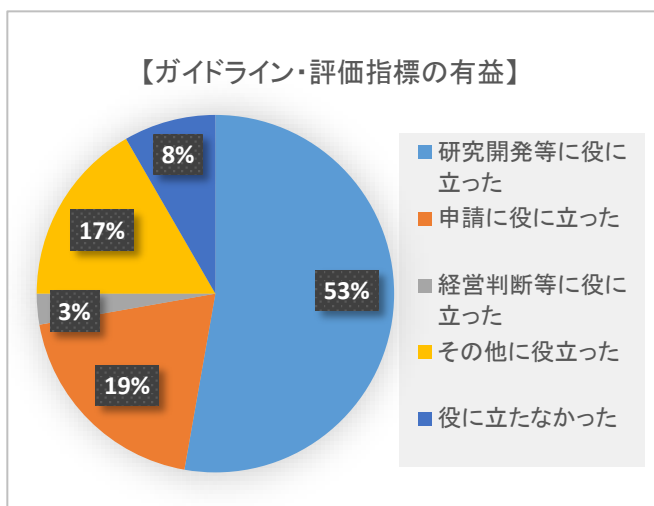
【ガイドライン・評価指標について】



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の有益】

感想	回答数
研究開発等に役に立った	19
申請に役に立った	7
経営判断等に役に立った	1
その他に役立った	6
役に立たなかった	3
合計	36

(複数回答可:回答者総数 34名)

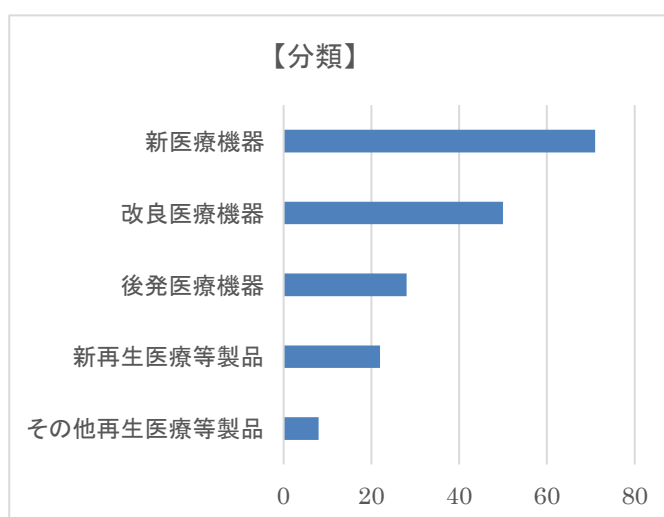


【今後、策定すべき開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標のテーマ】

1. 分類

分類	回答数
新医療機器	71
改良医療機器	50
後発医療機器	28
新再生医療等製品	22
その他再生医療等製品	8
合計	179

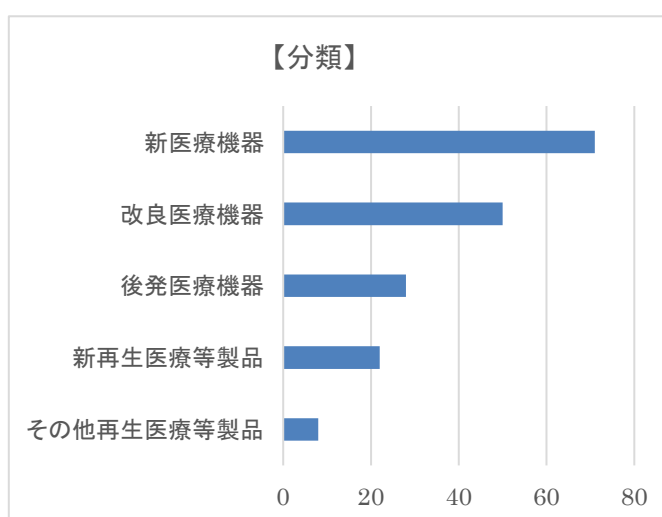
(複数回答可:回答者総数 100名)



2. 医療機器の場合、クラス

クラス分類	回答数
クラス分類Ⅰ	33
クラス分類Ⅱ	54
クラス分類Ⅲ	52
クラス分類Ⅳ	35
合計	174

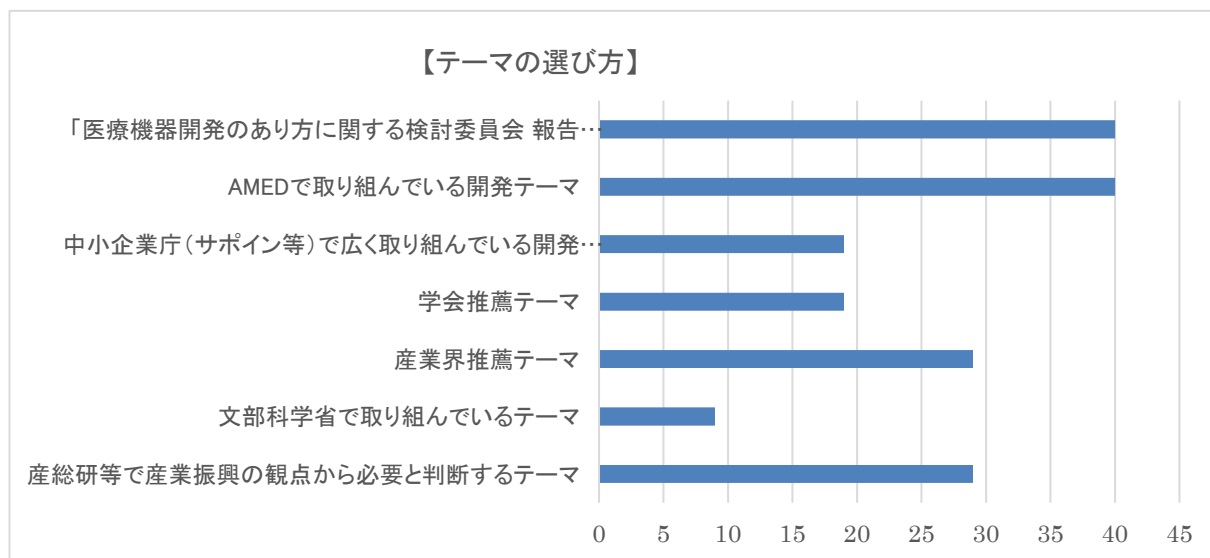
(複数回答可:回答者総数 91名)



### 3. テーマの選び方

テーマ	回答数
「医療機器開発のあり方に関する検討委員会 報告書」(平成 30 年 AMED)の注目領域	40
AMED で取り組んでいる開発テーマ	40
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	19
学会推薦テーマ	19
産業界推薦テーマ	29
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	29
合 計	185

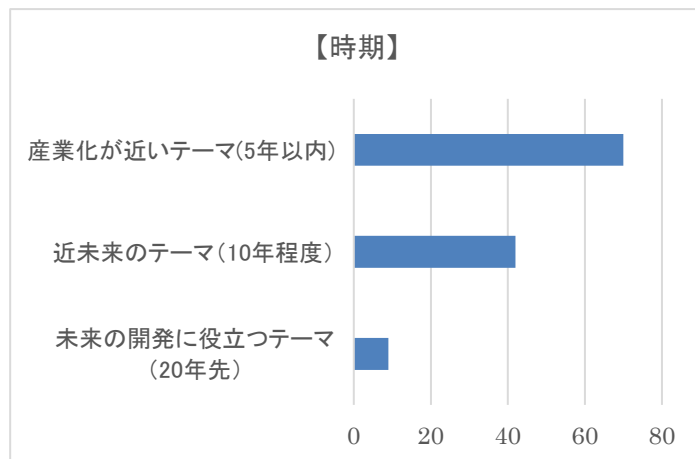
(複数回答可:回答者総数 97 名)



### 4. 時期

時期	回答数
産業化に近いテーマ(5年以内)	70
近未来のテーマ(10年程度)	42
未来の開発に役立つテーマ(20年先)	9
合 計	121

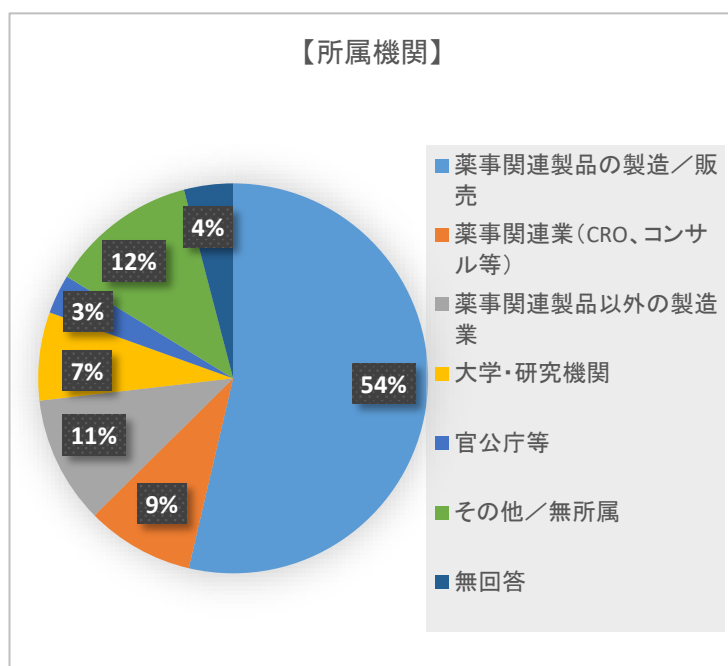
(複数回答可:回答者総数 97 名)



【回答者の業種について】

1. 所属機関

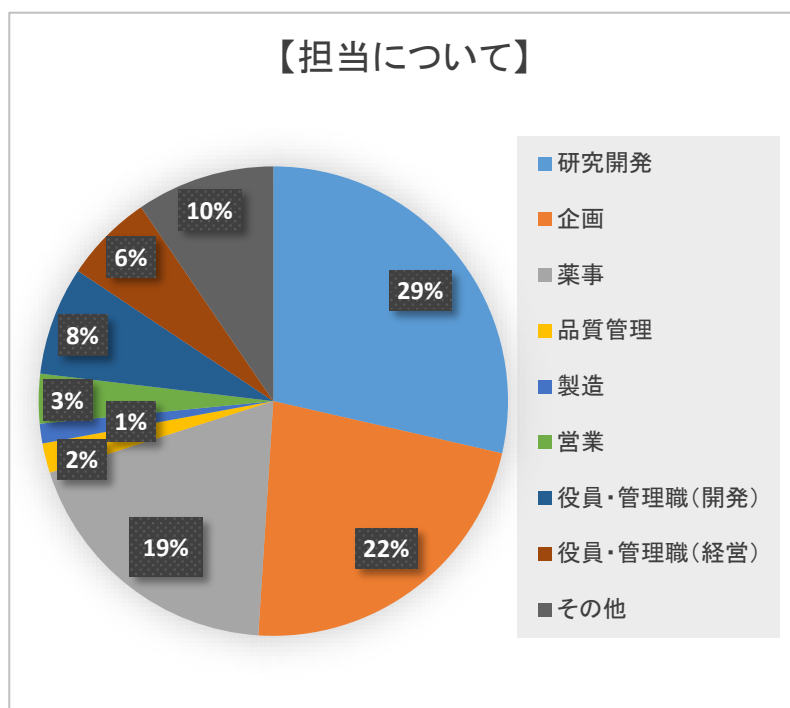
所属		回答数
薬事関連製品の製造／販売		66
製品カテゴリー (複数回答可)	医薬品	(7)
	医療機器	(62)
	再生医療等製品	(2)
薬事関連業(CRO、コンサル等)		11
薬事関連製品以外の製造業		13
医療機関(大学病院以外)		0
大学・研究機関		9
官公庁等		4
その他／無所属		15
無回答		5
合計		123



2. ご担当

所属	回答数
研究開発	42
企画	33
薬事	28
品質管理	3
製造	2
営業	5
役員・管理職(開発)	11
役員・管理職(経営)	9
その他	14
合計	147

(複数回答可:回答者総数 120名)



### 【その他回答】

- ・新規事業
- ・顧問
- ・コーディネーター
- ・教育
- ・調査・研究
- ・渉外

### 【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	10
新医療機器	2
改良医療機器	3
後発医療機器	2
新再生医療等製品	0

申請の時期について	回答数
3か月以内	
6か月以内	3
12か月以内	3
24か月以内	
36か月以内	
未定・不明	

### 【感想】

#### セミナー全般について

- 本田先生の（P.56）でグーグルコンタクトレンズを紹介されましたが、これはおとし開発中止されています。（ご参考）
- 非医療機器と医療機器の線引き 海外のガイドラインの説明をして欲しいです。（P21の黄色3つ）
- パソコンのタイピングを禁じて欲しい。（うるさいので集中できません）
- 薬事規制に関してより詳細・最新の話を楽しんでいました。
- セミナーについて。ウェアラブルの内容が少ないように感じられたのが、期待と違い、残念でした。（ヘルスケア中心と感じました）
- 発表と相違あり（資料についての不満）
- 出来るだけ資料を提供して欲しい。
- できるかぎりスライドと資料を合わせておいて欲しい。
- 説明のスライドはできるだけ資料として提示して欲しい。
- ガイドラインが欲しかった。
- 認知症対応医療機器等、販路開拓の伴走支援、・適用疾患のオープンデータベース化
- IoT, AI ソフトウェアの分野で、引き続きセミナーを開いて欲しいと思います。
- ありがとうございました。

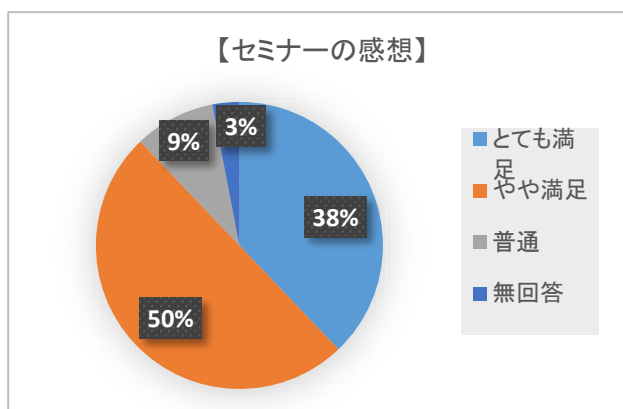
#### 開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- 資料のPDF データ等をDLできるURLを用意して欲しい。

(3) ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略  
 (R21/2/12) 回答数 66 名／参加者 85 名

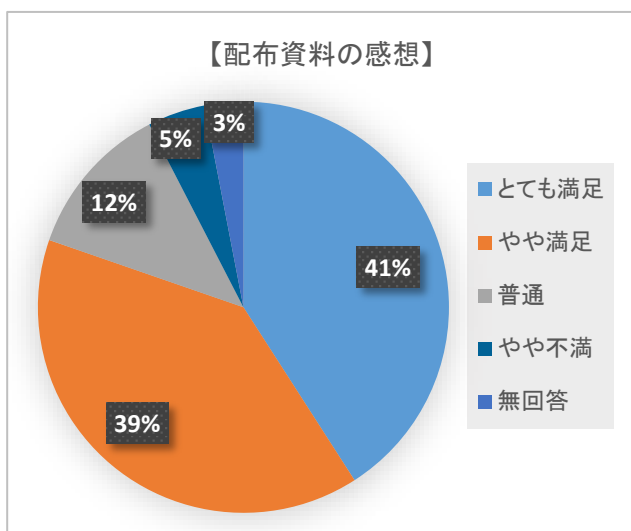
【セミナーの感想について】

感想	回答数
とても満足	25
やや満足	33
普通	6
やや不満	0
無回答	2
合計	66



【配布資料について】

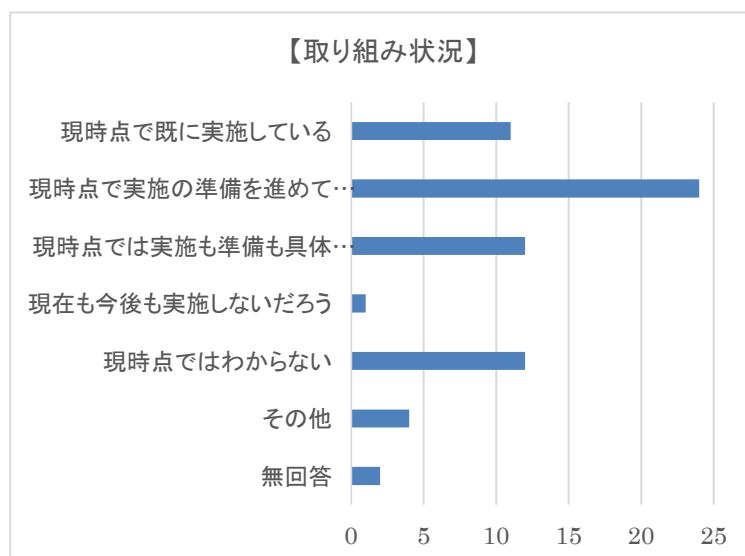
感想	回答数
とても満足	27
やや満足	26
普通	8
やや不満	3
無回答	2
合計	66



【ウェアラブル機器、IT・モバイル機器等を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスについて】

1. 貴社の取り組みについて

感想	回答数
現時点で既に実施している	11
現時点で実施の準備を進めている	24
現時点では実施も準備も具体化していないが、今後検討する	12
現在も今後も実施しないだろう	1
現時点ではわからない	12
その他	4
無回答	2
合計	66



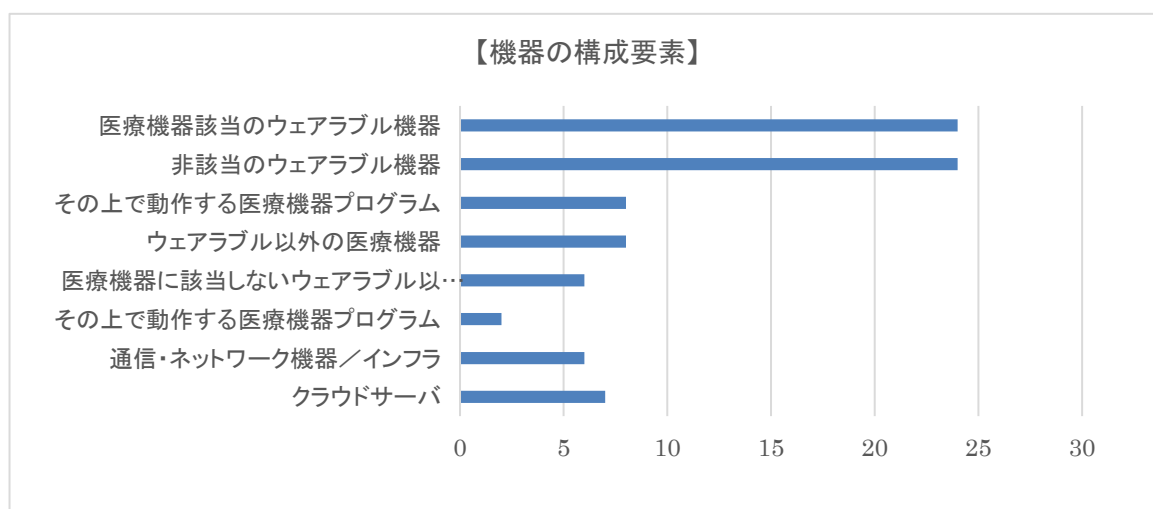


【その他回答】

- ・技術コンサルタント
- ・研究中(試作済み)
- ・現行のサービスの基盤固めが先
- ・プレスが出ているレベル。今後ビジネスモデルなどがあれば。

2. 機器の構成要素

感想	回答数
医療機器該当のウェアラブル機器	24
非該当のウェアラブル機器	24
その上で動作する医療機器プログラム	8
ウェアラブル以外の医療機器	8
医療機器に該当しないウェアラブル以外の機器	6
その上で動作する医療機器プログラム	2
通信・ネットワーク機器／インフラ	6
クラウドサーバ	7
合計	85

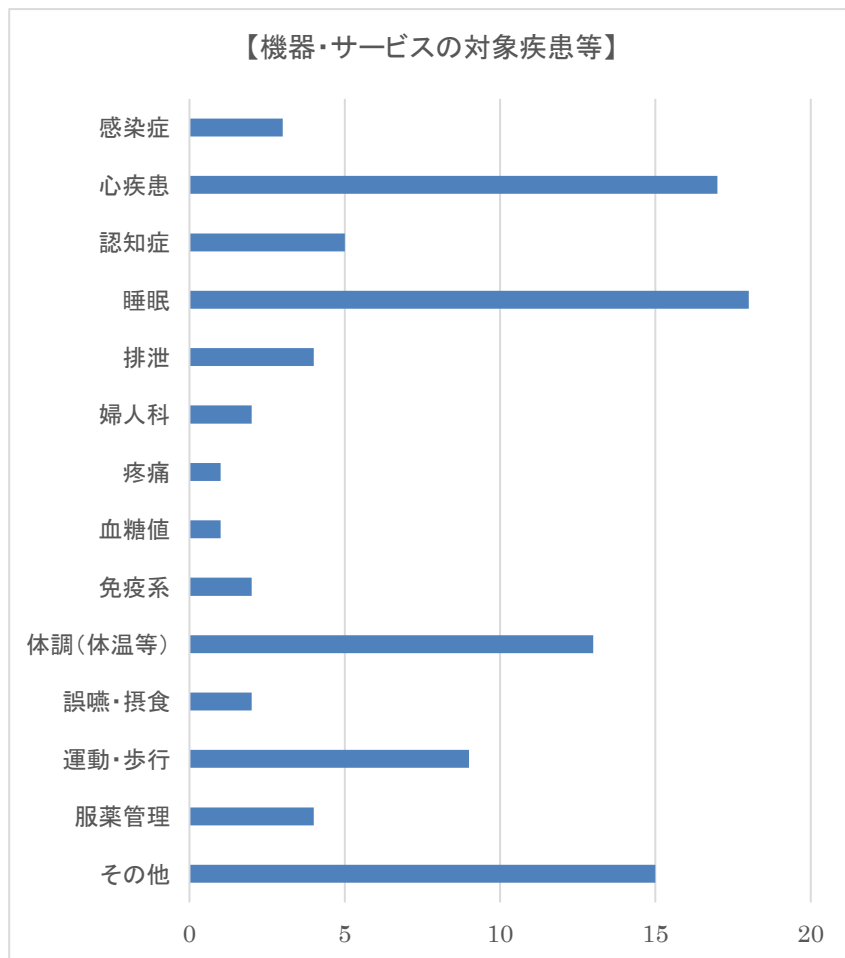


クラス分類	1	2	3	4
医療機器該当のウェアラブル機器	2	10	1	0
ウェアラブル以外の医療機器	1	2	1	1

### 3. 機器・サービスの対象疾患等

感想	回答数
感染症	3
心疾患	17
認知症	5
睡眠	18
排泄	4
婦人科	2
疼痛	1
血糖値	1
免疫系	2
体調(体温等)	13
誤嚥・摂食	2
運動・歩行	9
服薬管理	4
その他	15
合計	96

(複数回答可: 回答者総数 51名)



#### 【その他回答】

- ・在宅医療
- ・医療機器メンテ
- ・神経疾患
- ・血圧
- ・PHR 健康状態をICFで表現
- ・生活習慣・ストレスに起因する諸症状の改善、予防、リアルタイムモニター
- ・手術ロボット
- ・ガン

### 4. 機器・サービスの位置付け

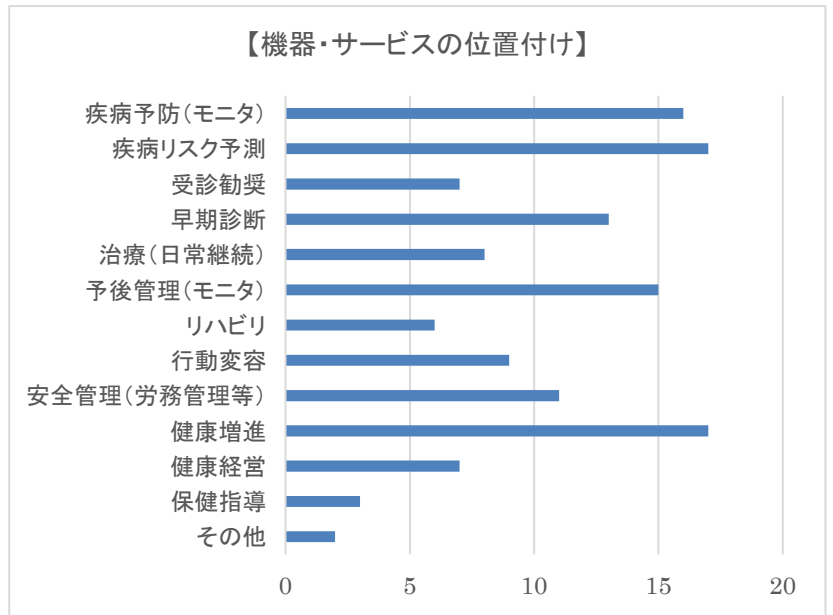
感想	回答数
疾病予防(モニタ)	16
疾病リスク予測	17
受診勧奨	7
早期診断	13
治療(日常継続)	8
予後管理(モニタ)	15
リハビリ	6

行動変容	9
安全管理(労務管理等)	11
健康増進	17
健康経営	7
保健指導	3
その他	2
合計	131

(複数回答可:回答者総数 51名)

【その他回答】

早期診断サポート

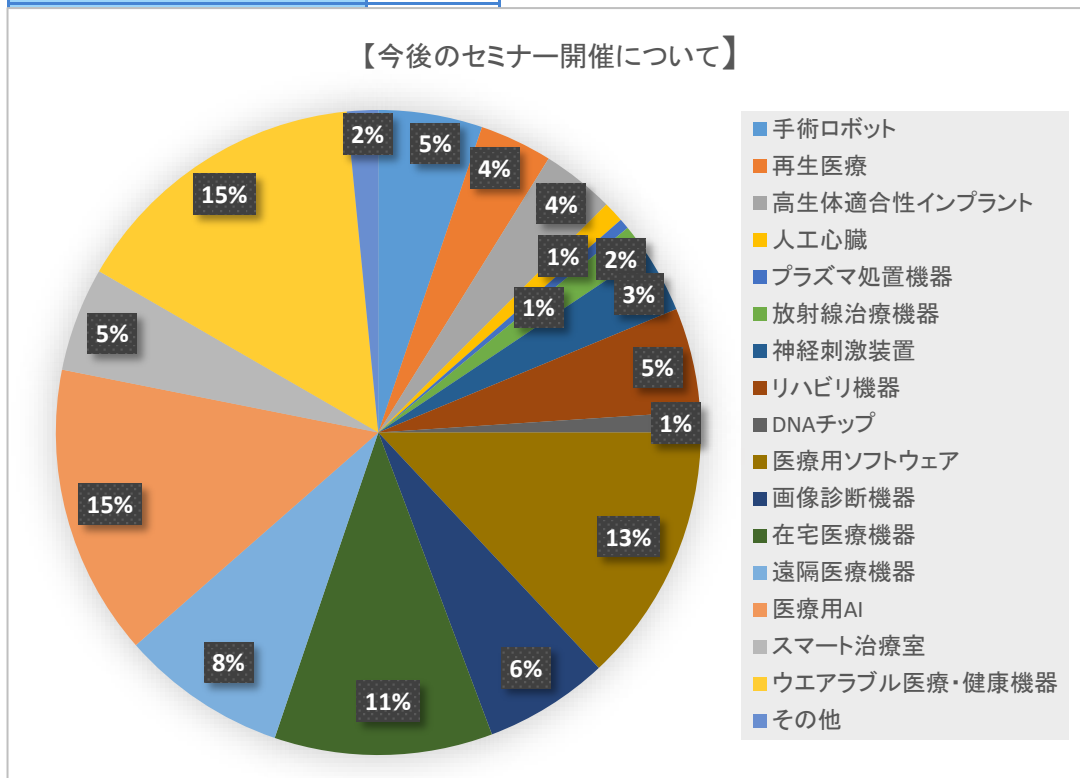


【今後のセミナー開催について】

分野	回答数
手術ロボット	10
再生医療	7
高生体適合性インプラント	7
人工心臓	2

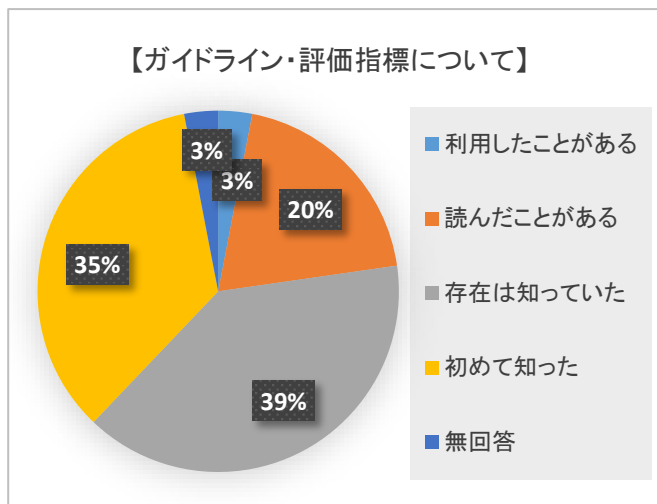
【その他】

バーチャル試験  
デバイスドラッグに関する日本での可能性  
検索モード



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標について】

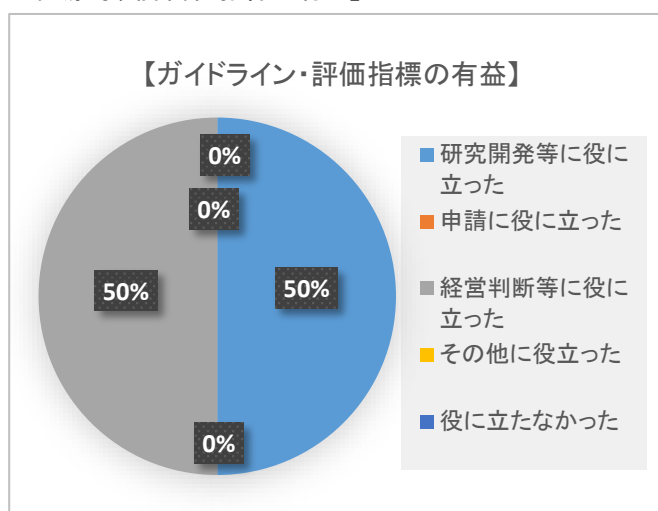
感想	回答数
利用したことがある	2
読んだことがある	13
存在は知っていた	26
初めて知った	23
無回答	2
合計	66



【開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の有益】

感想	回答数
研究開発等に役に立った	7
申請に役に立った	0
経営判断等に役に立った	7
その他に役立った	0
役に立たなかった	0
合計	14

(複数回答可:回答者総数 14名)

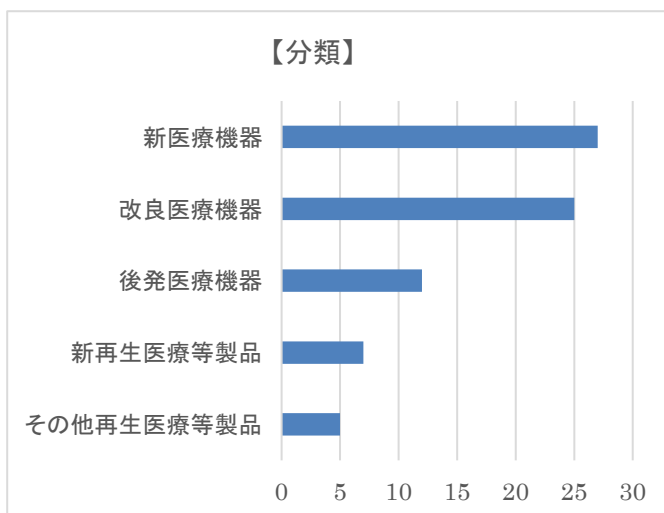


【今後、策定すべき開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標のテーマ】

1. 分類

分類	回答数
新医療機器	27
改良医療機器	25
後発医療機器	12
新再生医療等製品	7
その他再生医療等製品	5
合計	76

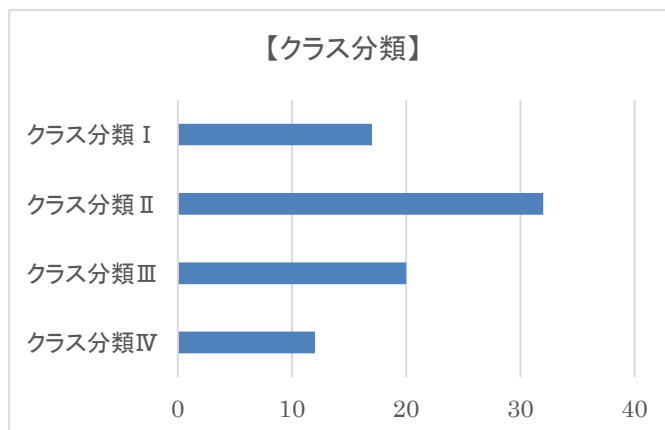
(複数回答可:回答者総数 52名)



## 2. 医療機器の場合、クラス

クラス分類	回答数
クラス分類Ⅰ	17
クラス分類Ⅱ	32
クラス分類Ⅲ	20
クラス分類Ⅳ	12
合計	81

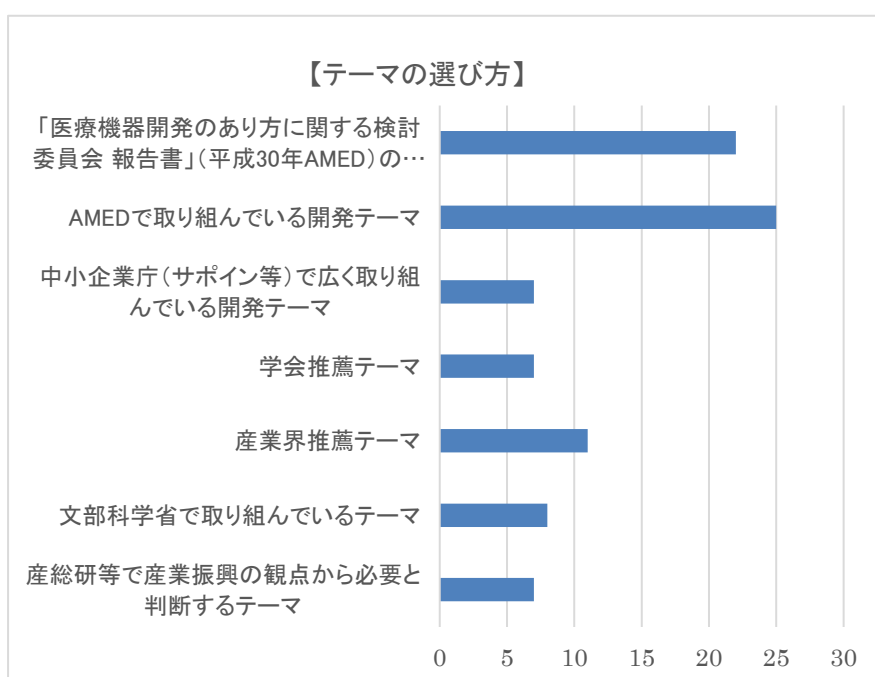
(複数回答可:回答者総数 48名)



## 3. テーマの選び方

テーマ	回答数
「医療機器開発のあり方に関する検討委員会 報告書」(平成30年AMED)の注目領域	22
AMEDで取り組んでいる開発テーマ	25
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	7
学会推薦テーマ	7
産業界推薦テーマ	11
文部科学省で取り組んでいるテーマ	8
産総研等で産業振興の観点から必要と判断するテーマ	7
合計	87

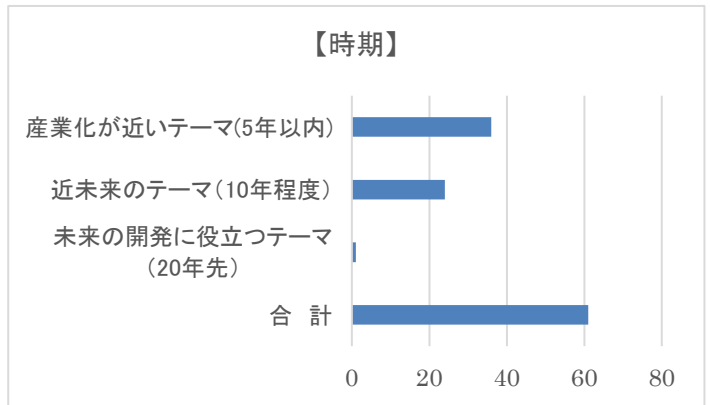
(複数回答可:回答者総数 45名)



#### 4. 時期

時期	回答数
産業化に近いテーマ(5年以内)	36
近未来のテーマ(10年程度)	24
未来の開発に役立つテーマ(20年先)	1
合計	61

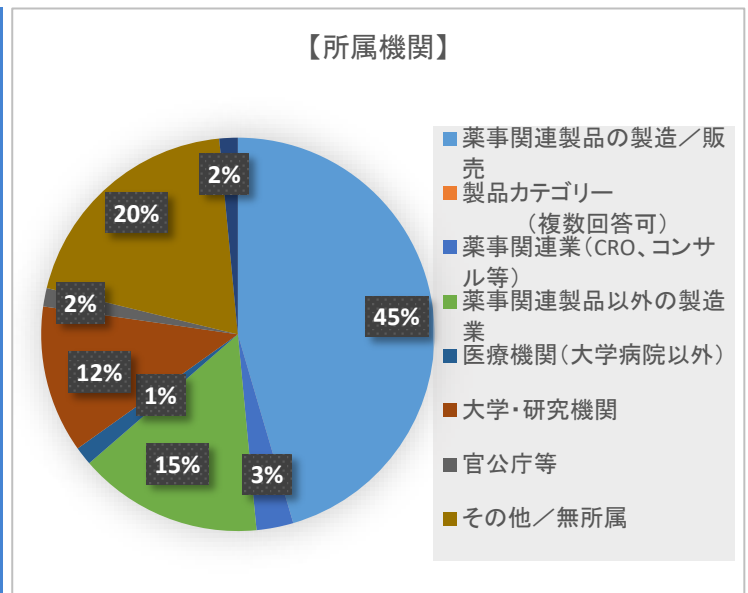
(複数回答可:回答者総数 48名)



#### 【業種について】

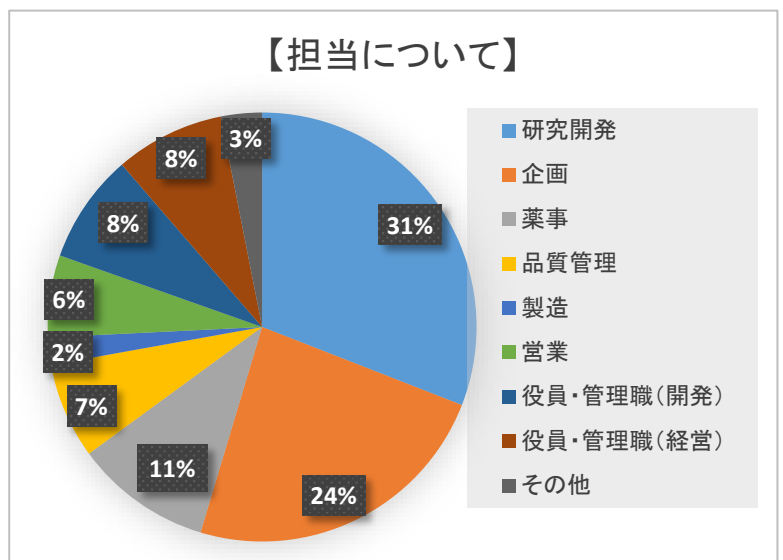
##### 1. 所属機関

所属	回答数	
薬事関連製品の製造/販売	30	
製品カテゴリー (複数回答可)	医薬品	(2)
	医療機器	(31)
	再生医療等製品	(0)
薬事関連業(CRO、コンサル等)	2	
薬事関連製品以外の製造業	10	
医療機関(大学病院以外)	1	
大学・研究機関	8	
官公庁等	1	
その他/無所属	13	
無回答	1	
合計	66	



##### 2. ご担当

所属	回答数
研究開発	30
企画	23
薬事	10
品質管理	7
製造	2
営業	6
役員・管理職(開発)	8



役員・管理職(経営)	8
その他	3
合計	97

(複数回答可:回答者総数 66名)

#### 【その他回答】

- ・コンサルタント
- ・臨床医

#### 【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	8
新医療機器	2
改良医療機器	1
後発医療機器	3
新再生医療等製品	0

申請の時期について	回答数
3か月以内	
6か月以内	
12か月以内	4
24か月以内	1
36か月以内	1
未定・不明	1

#### 【感想】

##### セミナー全般について

- セミナー開催ありがとうございました。
- 「データ」は誰のものか？ 集めた事業者のものか？「違う、Public Domain である」というコンセンサスを築いていければよいのですが。真のSDGsの世の中になっていくために

##### 開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- 公的機関発表の資料に関しては url を表示していただきかった。

## 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、以下を実施した。

### 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等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・意見の収集などを行った

医療機器等開発ガイドライン HP (<http://md-guidelines.pj.aist.go.jp>)

## 医療機器等開発ガイドライン

医療機器等開発ガイドラインは、新しい医療機器・再生医療等製品、その関連製品の迅速・効率的な開発のための「道しるべ」となる文書です。

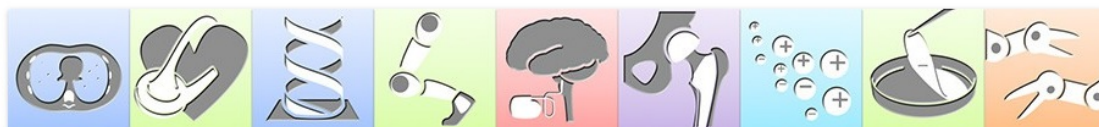
[策定した開発ガイドライン](#)

[セミナー](#)

[医療機器等開発ガイドライン策定事業とは](#)

[アンケートご協力をお願い](#)

[お問い合わせ先](#)



### 医療機器等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・再生医療等製品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・再生医療等製品とその関連分野の活性化・国際競争力の強化を図り、迅速・円滑な開発・審査を実現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・再生医療等製品とその関連分野の開発の迅速化・効率化に資する開発ガイドラインおよび医療機器・再生医療等製品の薬事承認審査の迅速化・円滑化に活用できる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「医療機器等開発ガイドライン策定事業」を受託し、医療機器・再生医療等製品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、「医療機器等開発ガイドライン評価検討委員会」に答申しています。

#### 最近の投稿

[【開発ガイドラインの公表について】](#)

終了【セミナー】

[スマート治療室ガイドライン解説 in 大阪](#)

終了【セミナー】

[スマート治療室ガイドライン解説](#)

終了【セミナー】

[積層造形医療機器ガイドライン解説](#)

[アンケートご協力をお願い](#)



## 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（遺伝子治療用製品を除く）の製造におけるチェンジオーバーに関するガイドライン 2019（手引き）	R&D Guidelines for Changeover in Manufacturing Regenerative Medical Products (Excluding Gene Therapy Products) 2019
医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む） 開発ガイドライン 2019（手引き）	R&D Guidelines for Computer Assisted Diagnosis Systems (Including Application of Artificial Intelligence Technology) 2019
ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）照射システム 開発ガイドライン 2019（手引き）	R&D Guidelines for Born Neutron Capture Therapy (BNCT) Irradiation Device 2019

## 3) ガイドブック

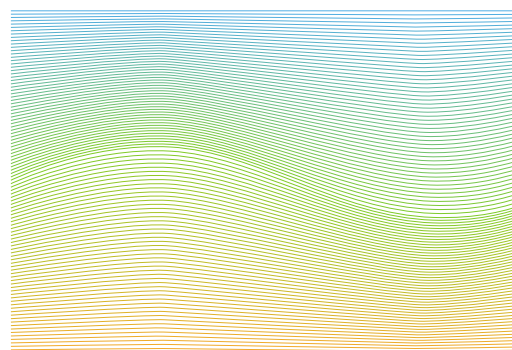
開発ガイドラインの内容に関連する、より広いトピックをカバーする「ガイドブック」として、「医療・ヘルスケア分野におけるウェアラブル機器開発の基礎知識 令和元年度版」を制作し、令和2年3月に公表した。医療機器等開発ガイドラインHP (<https://md-guidelines.pj.aist.go.jp>) からダウンロード可能である。

スマートウォッチ、活動量計を含むウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の事業への参入が増加している。その際に課題となる、法規制上の医療機器に該当する場合としない場合での規制・制度の相違部分又は同じ部分（医療機器該当性、広告規制等の規制事項、保険制度）の解説、診断の参考情報を提供する機器の考え方などを紹介した。全20ページからなる。規制・制度の解説であるが、承認申請の書類作成の参考書ではなく、制度の基本の考え方をわかりやすく理解できるようにした。

医療機器等開発ガイドラインBOOKS #1

### 医療・ヘルスケア分野における ウェアラブル機器開発の基礎知識

令和元年度版



### V-3 将来テーマ候補探索のための萌芽的研究

新規テーマ候補を探索するための試作研究として所内公募を行った。外部委員を含む審査委員の評点に基づき、下記5つの課題を選定、実施した。

1. 「立体臓器模型」を医療機器の開発・評価・訓練に用いる知識の体系化とガイドライン検討
2. 再生医療等製品原料細胞の単離供給に関するガイドラインに資する要素技術のFS研究
3. 大腸がん病理検体自動切り出し装置のための人工知能の適用範囲と入力データの質についての研究
4. 事象関連電位に基づく非侵襲BMI技術の医療機器応用の可能性の検討
5. 複数メーカー医療機器のネットワーク接続と運用に関する有効性と安全性のガイドライン検討

課題選定にあたっては、外部有識者を委員長とする選定委員会をおき、委員6名（外部有識者2名を含む）による採点を集計した。結果の単純和の上位5課題を選定した。

従来、開発ガイドラインの課題選定には学術（学会）、産業（業界）、行政の意見を元に合同検討会において選定を行ってきた。しかし、前年度までの合同検討会にて指摘された課題として、開発ガイドラインの設定上、ガイドラインが必要となるのは開発の初期であること、このため産業上の必要性が知られるようになる時期とガイドラインが必要になる時期が必ずしも一致しないこと、産業上の必要性を積極的に引き出すことが重要であるが、企業秘密への配慮が必要であること、等の意見をいただいていた。

そこで、a) 開発の早期段階から課題抽出すること、b) 企業の情報提供だけに依存しないことを目的として、開発ガイドラインの課題候補探索と基礎研究を並行して進めて、研究の中から数年後の開発ガイドラインの課題候補を見出す試みとして、これらの課題を選定、開始した。

## 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
- (3)将来テーマ候補探索のための萌芽的研究

#### (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等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（チタン精密積層造形インプラント）
- 3) 体内埋め込み型材料（靭帯・腱再建術に用いるインプラント）
- 4) 経皮的エネルギー伝送システム
- 5) マイクロ波乳がん検査装置
- 6) ロボット麻酔システム
- 7) 在宅医療システム

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。合同検討会におい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（チタン精密積層造形インプラント）の検討課題において2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、3 回の WG 委員会と 4 回の TF 委員会を開催した。装置製造業者（メーカー）に役立てることを目的とした、細胞加工製品の自動培養加工装置の設計に関する基本的かつ標準的な考え方、および培養加工の要求事項をまとめた「細胞加工製品の製造装置についての設計ガイドライン（手引き）（案）」を WG 案として確定させた。また、ISO/TC198/WG9 および ISO/TC276/WG4 活動に参画し、考え方の整理と提案文書作成の討議に関与した。

#### 2) 体内埋め込み型材料（チタン精密積層造形インプラント）

体内埋め込み型材料（チタン精密積層造形インプラント）開発 WG では、3 回の WG 委員会を開催した。従来から技術的に困難とされてきた、チタン材料の精密積層造形技術の検討を行い、チタン材料使用の要望の多い人工関節ステム、顎顔面インプラントの臨床的必要性を検討し、「三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン（手引き）（案）」を WG 案として確定させた。

#### 3) 体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント）

体内埋め込み型材料（靱帯・腱再建術に用いるインプラント）開発 WG では、国産技術による新素材活用、ガイドライン化に向けて検討したが、ガイドライン化までは、現状、困難と判断し、一旦、本年度で終了することとした。

#### 4) 経皮的エネルギー伝送システム

経皮的エネルギー伝送システム開発 WG では、新規テーマの初年度として 2 回の WG 委員会を開催した。「植え込み型医療機器への非接触給電システムのガイドライン」（H29）および関連国際規格の内容を踏まえ、植込み型補助人工心臓を対象に具体的かつ実地的な評価方法と規定値の策定を目指して、経皮的エネルギー伝送システムの臨床的意義、技術開発動向、国際規格等を調査し、試験方法の考え方、ガイドライン案作成の進め方について検討した。来年度には開発ガイドライン（手引き）（案）の策定を目指す。

課題 5～7 については、企業等における開発段階と開発ガイドラインの必要性のタイミング等を踏まえて本年度は WG 設置・開催を見送った。

## (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

開発ガイドラインの利用を促進するため、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。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。

「人と先端技術が共生する未来の医療福祉技術と医療機器等開発ガイドライン」、  
「ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略」について、セミナーを3回開催し、合計324名の受講者を集めた。

開催日	セミナータイトル	受講者数
令和元年 12月 3日	人と先端技術が共生する未来の医療福祉技術と医療機器等開発ガイドライン	103名
令和2年 2月 5日	ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略について（東京）	136名
令和2年 2月 12日	ウェアラブル機器を応用した医療・ヘルスケア分野の機器・サービスへの規制を踏まえた開発戦略について（大阪）	85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を継続実施している。

(<https://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3件の英語版を作成した。

### 4) ガイドブック

「医療・ヘルスケア分野におけるウェアラブル機器開発の基礎知識 令和元年度版」を制作・公表した(<https://md-guidelines.pj.aist.go.jp/?p=114563>)。

(3) 将来テーマ候補に関する萌芽的研究

新規テーマ候補を探索するための試作研究として下記5つの課題を選定し、試作等を実施した。

1. 「立体臓器模型」を医療機器の開発・評価・訓練に用いる知識の体系化とガイドライン検討
2. 再生医療等製品原料細胞の単離供給に関するガイドラインに資する要素技術のFS研究
3. 大腸がん病理検体自動切り出し装置のための人工知能の適用範囲と入力データの質についての研究
4. 事象関連電位に基づく非侵襲BMI技術の医療機器応用の可能性の検討
5. 複数メーカー医療機器のネットワーク接続と運用に関する有効性と安全性のガイドライン検討

これらについては、次年度をめどに研究成果を取りまとめるとともに、その実施を通して数年後の開発ガイドラインの課題候補を抽出することとする。

## 2. 今後への課題

本年度からの3年間の事業として開始した。前年度までの反省を受けて、産業戦略の観点からの開発ガイドラインの課題候補を選定する試みを2つ開始した。

一つは、課題候補探索のための萌芽的研究である。これは、開発ガイドラインが必要な開発初期に間に合うようにガイドラインを提供すること、また、企業からは開発初期の情報が得にくいことへの対応として開始した。ただし、基礎研究と産業化の間には相当の時期的ギャップがあること、また基礎研究（シーズ）が臨床ニーズを先行することに対しては多くの批判が存在する。ここでは開発ガイドラインの課題候補の探索との観点で実施するが、その効果が判定できるのは数年先である。現在実施している研究へのフィードバック、特に批判的なフィードバックを別途リアルタイムに行う必要がある。

もう一つの試みは、ガイドブックの公表である。これは、平成30年度のAMEDでの医療機器重点化分野でウェアラブル機器、デジタル医療などが重視されながら、開発ガイドラインの課題としてこれらへのシフト（デジタルシフト）が十分に行えていなかったことに対応している。本年度はウェアラブル（＝ハードウェア）にフォーカスした。次年度以降は、医療機器アプリ（プログラム）の振興と普及にフォーカスしていく必要がある。

## あとがき

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（医機連）、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）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ました。各位のご支援無しでは本事業の遂行は不可能でした。実務委員会を代表して心から感謝申し上げます。

令和 2 年 1 月以降世界的な大問題となっている COVID-19 のパンデミックに関連して、医療とこれを支える医薬品・医療機器の産業の総力戦、真価を問われる事態となっています。医療機器等開発ガイドラインからも、テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ等）開発ガイドラインが適用可能です。しかし、感染症対策のジャンルでは、これに限らず広い分野の医療機器技術が必要であり、また有益と考えられます。見渡してみると、開発ガイドラインがない分野が多いことを痛感します。本事業もお役に立てるように努力するとともに、この報告書をまとめている間にも医療現場で必死に戦っている医療従事者の皆様に深く感謝申し上げます。

令和 2 年 3 月  
医療機器等開発ガイドライン事業実務委員会  
鎮西 清行



この報告書は、令和元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 —

令和元年度先進的医療機器・システム等技術開発事業  
(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 : <https://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  
医療機器等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](mailto:md-guidelines@aist.go.jp)