

令和2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2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3年3月

国立研究開発法人産業技術総合研究所

目 次

I. 事業目的	1
II. 事業の背景	4
III. 事業内容	6
IV. 実施体制	8
V. 事業成果	15
V-1 開発ガイドライン策定	15
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）	65
V-1-3 経皮的エネルギー伝送システム	86
V-1-4 ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理	159
V-1-5 セルフケアを支える機器・ソフトウェア(プログラム)に関する検討委員会	160
V-2 開発ガイドライン普及啓発活動	185
V-2-1 医療機器ガイドライン活用セミナー	185
V-2-2 その他の普及啓発活動	197
V-3 将来テーマ候補探索のための萌芽的研究	199
VI. 事業の成果と今後への課題	210
1. 成果の概要	210
2. 今後への課題	214
あとながき	215

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2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

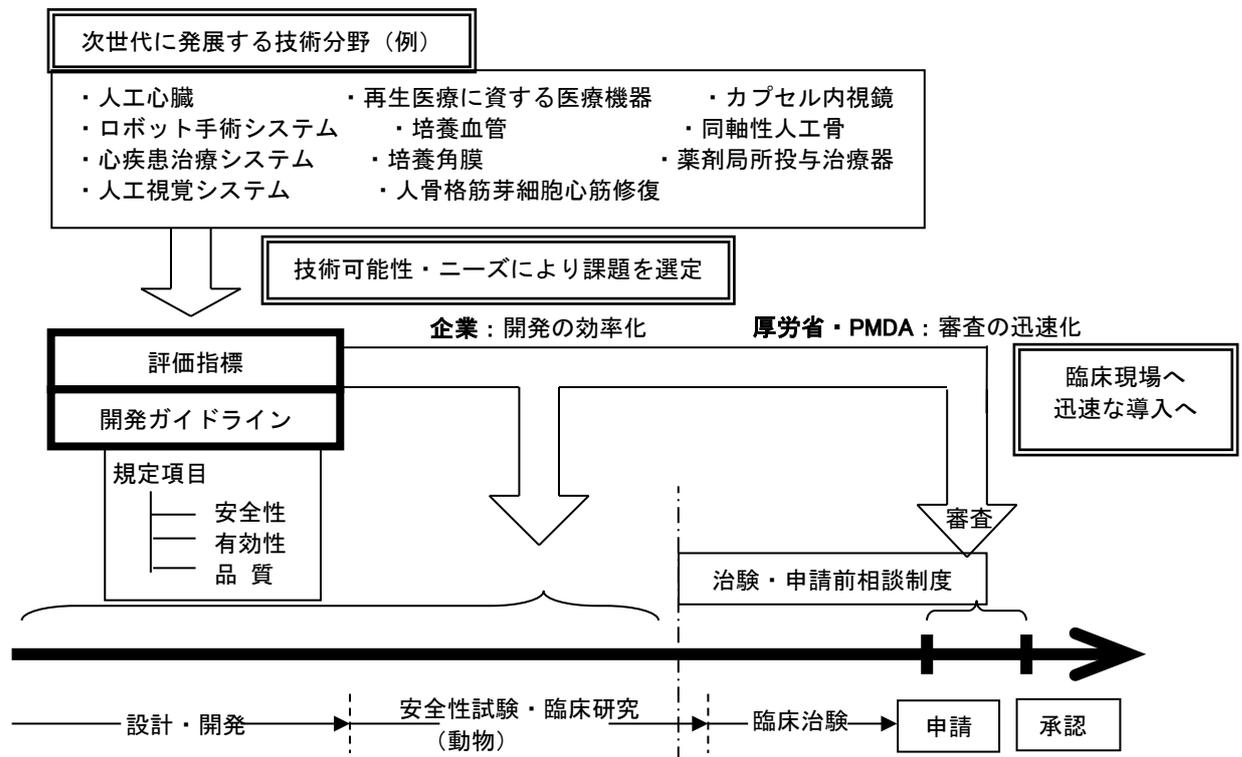
- 厚生労働省：審査の迅速化の観点
- 経済産業省：開発の迅速化の観点

	開催日	議 題
第 1 回	平成 17 年 8 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各検討会の設置趣旨について ・評価指標ガイドラインについて ・評価ガイドライン設定の対象候補について
第 2 回	平成 17 年 9 月 13 日	<ul style="list-style-type: none"> ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について ・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について
第 3 回	平成 18 年 3 月 16 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・次年度の検討事項について
第 4 回	平成 18 年 6 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について ・平成 17 年度 WG 報告書について
第 5 回	平成 18 年 11 月 24 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 6 回	平成 19 年 5 月 21 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 18 年度各 WG での検討結果報告について ・厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について ・平成 19 年度事業の進め方について
第 7 回	平成 20 年 3 月 24 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 8 回	平成 21 年 3 月 17 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 9 回	平成 22 年 3 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 21 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 10 回	平成 23 年 3 月 7 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 22 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 11 回	平成 24 年 3 月 9 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 23 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 12 回	平成 25 年 3 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 24 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 13 回	平成 26 年 3 月 10 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 25 年度各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 14 回	平成 27 年 2 月 19 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 15 回	平成 28 年 3 月 4 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 16 回	平成 29 年 2 月 22 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について
第 17 回	平成 29 年 12 月 15 日	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 30 年度テーマ調査と候補リストに関する報告と意見交換
第 18 回	平成 29 年 2 月 16 日	<ul style="list-style-type: none"> ・各 WG での検討状況報告について ・今後の進め方について

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
第 23 回	令和 2 年 12 月 9 日	・ 2021 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 24 回	令和 3 年 2 月 22 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

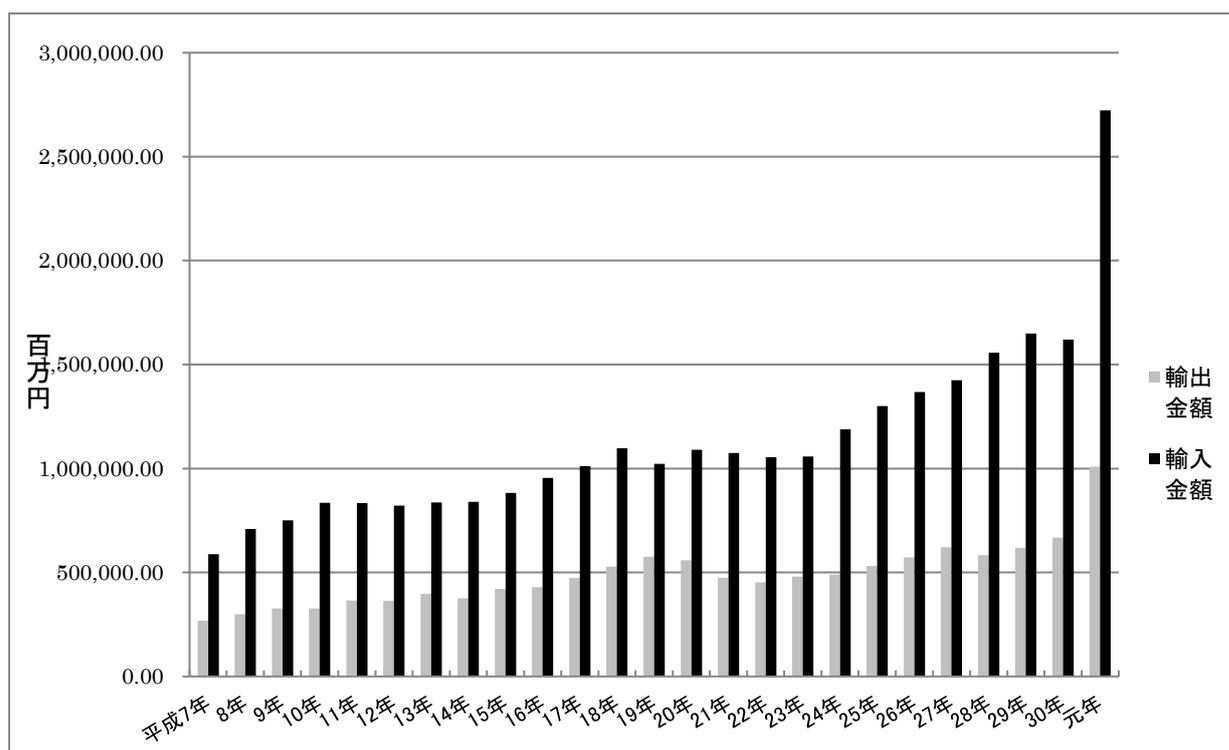


II. 事業の背景

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) 経皮的エネルギー伝送システム
- 4) ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理

課題 1～3 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。課題 4 に関して、関連する開発企業等の調査を行い、それらの企業から課題点につき予備的な調査を実施して、翌年度以降の開発 WG 編成の準備を行なった。また、行動変容プログラム審査 WG の検討課題に対応して、セルフケアを支える機器・ソフトウェア(プログラム)に関する検討委員会を編成した。セルフケア関連のプログラム開発・サービス事業を実施している企業へのヒアリングなどを実施し、セミナー開催及びガイドブック制作、翌年度以降の開発 WG 編成の準備を行なった。

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。

(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

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。

- セルフケアを支える機器・アプリ・サービスの制度・規制を踏まえた開発戦略

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) 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、「セルフケアを支える機器・ソフトウェア開発の基礎知識 令和2年度版」を制作し、令和3年3月に公表した。

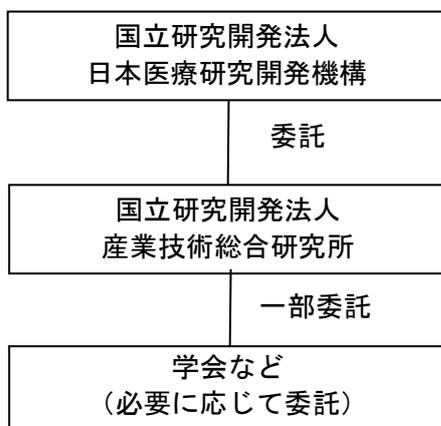
(3) 将来テーマ候補探索のための萌芽的研究

新規テーマ候補を探索するための試作研究として前年度に選定した5課題を継続した。なお、これらについては将来的なテーマ候補として適切なCOI管理を行った上で提案時期等を調整する。

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

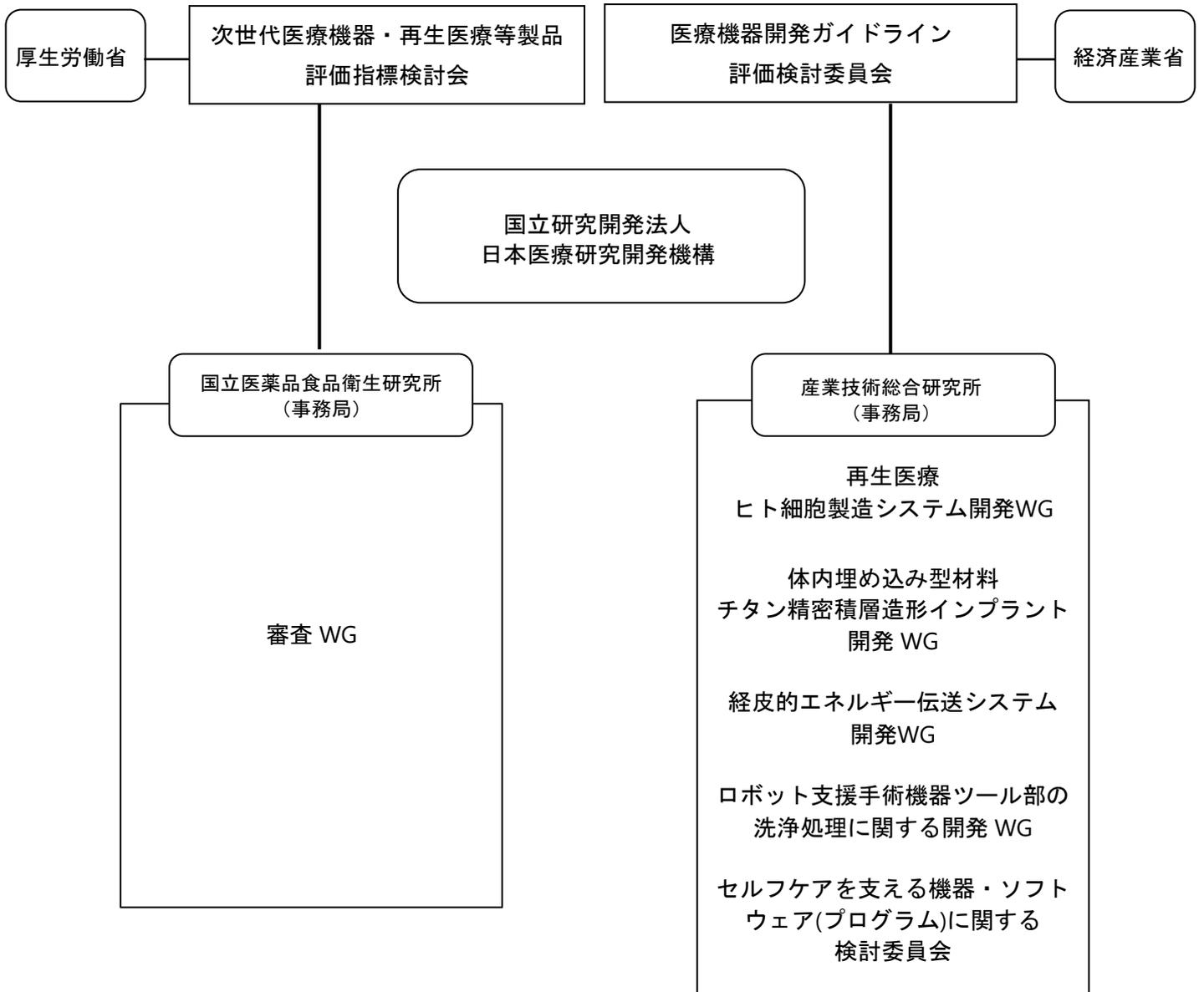
(1) 研究体制スキーム



(2) 設置した開発WG及び検討会

- 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 経皮的エネルギー伝送システム開発WG
- 課題4 ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理に関する開発WG
- 課題5 セルフケアを支える機器・ソフトウェア(プログラム)に関する検討委員会

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

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 技術研究所 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 特任研究員
○ 紀ノ岡 正博	大阪大学大学院工学研究科 生物工学専攻 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
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
風呂光 俊平	味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所 主任研究員
水谷 学	一般社団法人 免疫細胞療法実施研究会 理事
山本 宏	日本エアーテック株式会社 管理本部 企画部 部長
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

坂井 一郎	日立造船株式会社 機械事業本部 システム機械ビジネスユニット 設計部 電子線グループ長
谷本 和仁	澁谷工業株式会社 プラント生産統轄本部 製薬設備技術本部 製薬設備技術Ⅱ部 兼 再生医療システム本部 部長代理

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 健康医工学研究部門 生体材料研究グループ 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 生体情報・機能制御医学専攻 整形外科学 客員教授
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 構造材料評価センター インプラント材料評価グループ 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 |
| 楯野 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 研究・品質保証部門 研究部 研究1G
戦略企画G グループ長 参与 (兼) |
| 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
寄付講座准教授 |
| 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 | 株式会社ジー・キューブ 産学連携室 メディカルセクションリーダー |
| 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 ザムテクノロジーズ 営業部 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
東京医科大学病院 整形外科主任教授 |

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
健康医工学研究部門 生体材料研究グループ 上級主任研究員 |
|-------|--|

3) 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
CS開発部 CS開発課 課長 |
| 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
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
ふくしま医療機器開発支援センター |

- 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／名誉教授
- 電気通信大学 客員教授
- 増澤 徹 茨城大学 工学部 工学部長
- 茨城大学大学院 理工学研究科 研究科長
- 茨城大学 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
- サージ・電磁気現象領域 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
- 健康医工学研究部門 人工臓器研究グループ 研究グループ長

4) セルフケアを支える機器・ソフトウェア(プログラム)に関する検討委員会

- 浅原 弘明 株式会社 MICIN Public Affairs / Legal 弁護士
- 上野 太郎 サスメド株式会社 社長
- 鹿妻 洋之 一般社団法人電子情報技術産業協会
- ヘルスケア IT 研究会 主査
- 加藤 浩晃 デジタルハリウッド大学大学院 特任教授
- アイリス株式会社 取締役副社長 CSO
- 鈴木 孝司 公益財団法人医療機器センター
- 医療機器産業研究所 調査研究室 室長 主任研究員
- 高熊 万之 田辺三菱製薬株式会社
- 創薬本部 創薬基盤研究所 主任研究員

開発 WG 事務局

- 鎮西 清行 産業技術総合研究所 生命工学領域
- 健康医工学研究部門 副部門長
- 西尾 治一 株式会社ドゥリサーチ研究所 代表取締役
- 榎本 桂子 株式会社ドゥリサーチ研究所 主任研究員
- 副島 佳代子 株式会社ドゥリサーチ研究所 研究員

(5) 開発 WG 等委員会開催日

1) 再生医療（ヒト細胞製造システム）

第 1 回開発 WG 委員会	令和 2 年 10 月 30 日（金）
第 2 回開発 WG 委員会	令和 2 年 12 月 18 日（金）
第 3 回開発 WG 委員会	令和 3 年 2 月 5 日（金）
第 1 回 TF 委員会	令和 2 年 12 月 1 日（火）
第 2 回 TF 委員会	令和 2 年 12 月 14 日（月）
TF adhoc 委員会	令和 3 年 1 月 13 日（水）
第 3 回 TF 委員会	令和 3 年 1 月 22 日（金）

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	メールによる書面審議
第 2 回開発 WG 委員会	令和 3 年 1 月 19 日（火）
第 3 回開発 WG 委員会	令和 3 年 2 月 16 日（火）

3) 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 2 年 5 月 18 日（月）
第 2 回開発 WG 委員会	令和 2 年 7 月 14 日（火）
第 3 回開発 WG 委員会	令和 2 年 9 月 15 日（火）
第 4 回開発 WG 委員会	令和 2 年 11 月 10 日（火）
第 5 回開発 WG 委員会	令和 3 年 1 月 19 日（火）
第 6 回開発 WG 委員会	令和 3 年 2 月 9 日（火）

4) セルフケアを支える機器・ソフトウェア(プログラム)に関する検討委員会

第 1 回検討委員会	令和 2 年 10 月 30 日（金）
第 2 回検討委員会	令和 2 年 11 月 18 日（水）
第 3 回検討委員会	令和 2 年 12 月 17 日（火）
第 4 回検討委員会	令和 3 年 1 月 27 日（水）

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 経皮的エネルギー伝送システム
- V-1-4 ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理
- V-1-5 セルフケアを支える機器・ソフトウェア(プログラム)に関する検討委員会

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、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、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、「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）」、「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）」、「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。

チェンジオーバー（細胞製造における工程切り替え）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、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「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、メーカーに対して無菌操作・無菌環境・汚染防止戦略とこれに関わる品質リスクマネジメントの基本的な考え方を示し、今まで作成済みのガイドラインに対して上位のガイドラインの策定が必要と考え、「再生医療等製品製造の設備設計・運用に関する考え方についてのガイドライン（手引き）（案）」の作成を実施した。ユーザー側では、設備を使用した培養加工をイメージし、汚染防止戦略にもとづいた無菌操作や無菌操作環境の運用・維持を行えるように設備に対しての要求をまとめるエンジニアが不足していることが多く、メーカーは自らが設計する設備に対してユーザーのニーズに応えるべく本ガイドラインを有効に活用することが望まれる。

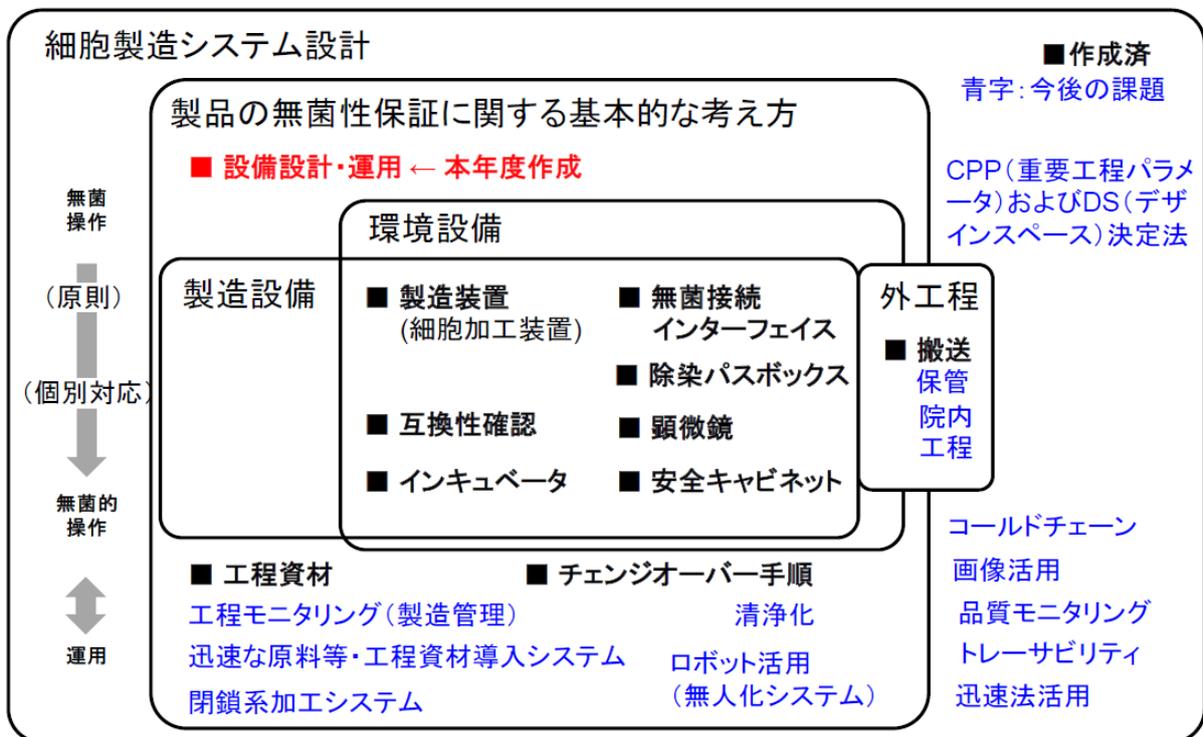


図 1. ヒト細胞製造システム設計におけるこれまで作成したガイドラインの位置づけ

2. ガイドラインの検討過程

令和元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、3 回のタスクフォース（TF）委員会ならびに TF（アドホック）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： 令和 2 年 10 月 30 日（金）15:30 ～ 17:25

(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（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、小久保護、中村浩章、風呂光俊平、水谷学、山本宏、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： 矢野貴久、加藤知彦、北村幸喜

経済産業省： 加藤二子

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美

事務局： 廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 委員名簿

資料 3： 開発 WG 委員会概要（事務局）

資料 4： 「再生医療等製品の製造所における構造設備の設計に関するガイドライン（仮）（手引き）」（案）の作成について（水谷委員）

(5) 議事概要 委員の自己紹介後、座長を委員互選により、大阪大学・紀ノ岡委員とすることで満場一致した。事務局より開発 WG 委員会概要を説明した後、水谷委員から、本年度の活動内容、ガイドライン案の作成スケジュールを説明頂き、委員の承認を得た。

・施設設計ではなく、施設運用に関するメーカー向けのガイドラインとする。

・タイトル案としては、「再生医療等製品製造固有の施設運用に関わる

構造設備の考え方」が適当である。

・執筆担当の役割については、水谷委員より各項目のエッセンスを抜き出して示す。

今後、TF 委員会委員を中心にガイドライン案を作成し、次回 12/18 開催予定の第 2 回 WG 委員会にて議論することとした。

2.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 令和 2 年 12 月 18 日（金）15:30 ～ 17:40

(2) 開催場所： オフィス東京 3 階 T3 会議室

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（座長）、秋枝静香、天野健太郎、牛田多加志、梅澤明弘、小川祐樹、小久保護、中村浩章、風呂光俊平、水谷学、山本宏、谷本和仁（TF 委員）

オブザーバー：

日本医療研究開発機構： 峯田浩司、加藤知彦

国立医薬品食品衛生研究所： 澤田留美

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（事務局）

資料 3： 再生医療等製品製造の設備設計・運用に関する考え方（案）（水谷委員）

(5) 議事概要

第 1 回 WG 委員会議事概要を確認後、ガイドライン素案（再生医療等製品製造の設備設計・運用に関する考え方（仮題））について討議した。

・「1.1 目的」の項に、本ガイドラインと厚生労働省の無菌製造指針との違いならびに本ガイドラインの必要性を追記する。

・「1.2 設備設計の考え方」、「1.3 施設運用の考え方」の記載整備および 3 項に、「原理（Principle）」を追加する。

今後、TF 委員会委員を中心にガイドライン案を作成後、1/21 開催予定の TF 委員会でガイドライン案を検討し、次回 2/5 開催予定の第 3 回 WG 委員会に諮ることとした。

2.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時： 令和 3 年 2 月 5 日（金）15:30 ～ 17:50

(2) 開催場所： WEB 会議（Microsoft Teams）

(3) 出席者

委員： 紀ノ岡正博（座長）、秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、梅澤明弘、
小川祐樹、小久保護、中村浩章、風呂光俊平、水谷学、山本宏、
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： 峯田浩司、加藤知彦、北村幸喜

経済産業省： 高田浩之

事務局： 廣瀬志弘、鎮西清行

(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： 再生医療等製品製造の設備設計・運用に関する考え方（案）

(5) 議事概要 第 2 回 WG 委員会議事概要を確認後、ガイドライン案（再生医療等製

品製造の設備設計・運用に関する考え方（仮題）について討議した。

・「3. 設備設計に関わる基本設計指針」の項に記載されている「細胞製造性」に関する記述は序文に移動した上で、Appendix A-1 を引用する。

・「Appendix A-2」については、公知ではないデータを含むため、全文削除または考え方のみの記述に修正する。取扱いは、座長と TF 委員会に一任する。

・「Appendix A-3」のアイソレータシステムの図について、用語について、既定のガイドラインならびに ISO 文書との整合性を含めて記載整備する。

今後、2/15 目途に座長と TF 委員会委員でガイドライン案を修正後、WG 委員に回覧する。2/19 目途にガイドラインの WG 委員会案を確定する。また、来年度の事業継続を希望することで、WG 委員の総意を得た。

2.4 第 1 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時： 令和 2 年 12 月 1 日（火）13:15～15:00

(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
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11 ）

Microsoft Teams 会議併用

(3) 出席者 (W)：Web（Microsoft Teams）での出席

委員： 秋枝静香（W）、天野健太郎（W）、池松靖人（W）、小川祐樹（W）、
坂井一郎（W）、谷本和仁、中村浩章、風呂光俊平、水谷学、山本宏、
若松猪策無（W）

事務局： 廣瀬志弘（W）

(4) 配布資料

- 資料 1： 議事次第
- 資料 2： TF 委員会 委員名簿
- 資料 3： 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（案）
- 資料 4： 水谷委員 説明資料
- (5) 議事概要 出席者の自己紹介、第 1 回再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会の討議内容の確認後、水谷委員の説明資料をもとに議論した。討議内容を以下に記す。
- ・「再生医療等製品製造固有の施設運用に関わる構造設備の考え方（手引き）（仮題）」を作成する。
 - ・構造設備の製造者（メーカー）向けの文書とし、使用者（ユーザー）にも資する内容とする。
 - ・要求事項は、導入・加工・片付けの作業ごとに設定する。
 - ・現状の再生医療等製品製造への参考とするも、将来（例えば自動培養装置を使用した製造）の布石となるような内容とする。
 - ・文書内容が明確に伝わるように、構造設備、環境設備、製造設備などのキーワードを定義する。
 - ・執筆分担に従ってガイドライン素案の作成を進める。
 - ・次回の TF 委員会は、12/14（月）16 時から日本橋ライフサイエンスビル 912 室（Web 併用）で開催する。

2.5 第 2 回タスクフォース委員会 概要

- (1) 開催日時： 令和 2 年 12 月 14 日（月） 16:00～18:00
- (2) 開催場所： 日本橋ライフサイエンスビルディング 9 階 912 室
（東京都中央区日本橋本町 2-3-11 ）
Microsoft Teams 会議併用
- (3) 出席者 (W)： Web（Microsoft Teams）での出席
- 委員： 秋枝静香（W）、天野健太郎（W）、池松靖人（W）、小川祐樹（W）、坂井一郎（W）、谷本和仁、中村浩章、風呂光俊平（W）、水谷学、山本宏、若松猪策無（W）
- 事務局： 廣瀬志弘（W）
- (4) 配布資料
- 資料 1： 議事次第
- 資料 2： 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 第 1 回 TF 委員会 議事録（案）
- 資料 3： ガイドライン素案
- (5) 議事概要 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 第 1 回 TF 委員

会議事録（案）の確認後、TF 委員で事前に作成したガイドライン素案をもとに議論した。討議内容を以下に記す。

- ・厚生労働省から発出されている「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」に記載がない内容を補足・補完できる内容にできれば良い。
- ・要求事項は、導入・加工・片付けの作業ごとに設定すること、ならびに現状の再生医療等製品製造への参考とするも、将来（例えば自動培養装置を使用した製造）の布石となるような内容とすることを再確認した。
- ・構造設備、環境設備、製造設備は重複する装置・機器があるので、「設備」とすることを WG 委員会に提案する。
- ・上記に伴い、ガイドラインのタイトルを再考する。
- ・本ガイドラインをアンブレラ文書と位置付けた場合の次年度以降のガイドライン作成ロードマップを考える。
- ・現在、ISO/TC 198/WG 9 で改訂中である ISO 13408-1 の内容をガイドラインに取り込む活動を進める。
- ・執筆分担に従ってガイドライン素案の作成を進める。
- ・次回の TF 委員会は、1/22（金）13 時から日本橋ライフサイエンスビル 912 室（Web 併用）で開催する。

2.6 タスクフォース（アドホック）委員会 概要

- (1) 開催日時： 令和 3 年 1 月 13 日（水） 13:00～17:00
- (2) 開催場所： Microsoft Teams 会議
- (3) 出席者
委員： 水谷学、小川祐樹、谷本和仁
事務局： 廣瀬志弘
- (4) 配布資料
資料 1： 議事次第
資料 2： 再生医療等製品製造の設備設計・運用の考え方に関するガイドライン（手引き）（仮題）素案
- (5) 議事概要
 - ・再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 第 2 回委員会での討議内容の確認後、TF 委員で事前に作成したガイドライン素案をもとに議論した。討議内容を以下に記す。
 - ・構造設備、環境設備、製造設備は重複する装置・機器があるので、「設備」とする。
 - ・「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」（厚生労働省発出通知）に記載がない内容を補足・補完できる内容とする。

- ・無菌操作ならびに無菌操作環境の事例を記載するか WG 委員会に諮る。

- ・次回の TF 委員会は、1/22（金）13 時から Microsoft Teams 会議で開催する。

2.7 第 3 回タスクフォース委員会 概要

(1) 開催日時： 令和 3 年 1 月 22 日（金） 13:05～18:00

(2) 開催場所： Microsoft Teams 会議

(3) 出席者

委員： 秋枝静香、天野健太郎、池松靖人、小川祐樹、坂井一郎、谷本和仁、
風呂光俊平、水谷学、山本宏、若松猪策無

事務局： 廣瀬志弘

(4) 配布資料

資料 1： 議事次第

資料 2： 再生医療等製品製造の設備設計・運用の考え方に関するガイドライン（手引き）（仮題）素案

(5) 議事概要 再生医療（ヒト細胞製造システム）開発 WG 委員会 第 2 回委員会ならびに TF（アドホック）委員会での討議内容の確認後、TF 委員で事前に作成したガイドライン素案をもとに議論した。討議内容を以下に記す。

- ・前文の図については、過去の WG 委員会で作成してきたガイドライン群を整理する形で記載整備する。

- ・序文について、無菌操作が外因性汚染防止を共通で必須としている旨に修正する。

- ・序文の細胞製造性に関わる文言を削除する（一部、製造の安定性確保に修正する。

- ・序文の「清浄化と無菌化」を環境維持操作（チェンジオーバーGLの用語）に修正する。あわせて、2.用語の定義に必要な用語を追記する。

- ・4章、図 4.1 について、現在の文章に合わせた文言を追記する。

- ・今後以下のスケジュールを進めることとした。

【TF 委員】 分担箇所を修正して小川委員にメール添付で送付する。

〆切：1 月 28 日（木）正午

【小川委員】 TF 委員へ修正済みのガイドライン案を回覧する。

〆切：1 月 28 日（木）18:00

【TF 委員】 ガイドライン案に対する修正、意見をメールベースで小川

委員へ送付する。

※切：2月1日（月）正午

【事務局（廣瀬）】2月3日（水）に、TF 委員修正済みのガイドライン案を WG 委員へ回覧する。

2月5日（金）に開催される第3回 WG 委員会で WG 委員会案としての承認を得るべく、ガイドライン案を議論する。

3. ガイドラインの検討結果

再生医療等製品製造の設備設計・運用に関する考え方についてのガイドライン（手引き）（案）

序文

近年の再生医療等製品開発が、当初の体細胞・組織原料からの製品製造より、マスターセルバンクを有する無菌原料からの製品製造が増えてきたことを踏まえ、無菌操作による製品の無菌性確保の考え方や、生きた細胞を製品とする製造の安定性確保の考え方などの位置づけを明確にすることで、より適切な製造システムを設計し、構築するためのアプローチ手順が整理できる。これにより、無菌操作環境へ作業者が関わることの影響や、生きた細胞を加工する製造の不安定性を考慮した工程の自動化など、ヒト細胞加工製品の製造装置の効率的な開発が進むことが期待できる。

最終滅菌ができない再生医療等製品は、無菌操作により製造される。製品の無菌性を担保することは、製品の安全性の中で最も重要な項目であり、厚生労働省より「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」（令和元年 11 月 28 日付け事務連絡）が発出されており、無菌医薬品製造における無菌操作法と同等の無菌操作環境の構築と維持管理について要求事項が示されている。

再生医療等製品は、細胞に対して増幅あるいは分化誘導を行う一連の製造工程（培養期間）が、数週間～数ヶ月間と長期間であり、その間培地交換操作や継代操作などの工程操作が実施される。製品は、各工程間にインキュベータ内に静置して細胞の増幅あるいは分化誘導を進行させるため、図 1 のように、主な工程（無菌操作）の実施間隔は製品ごとに固定されている。このとき、無菌操作等区域は、長期間に渡って外因性の汚染を防止し、継続的に無菌操作環境を維持する必要性が生じ、例えば 1 品目で無菌操作等区域を占有した場合、製造設備の稼働率が非常に低くなるなどの課題が生じる。各工程は自動化ができていない手操作が多く、ヒトの介入を前提とした無菌操作のリスク評価と適格性の確認が必要であり、また、取り扱う原料細胞の種類によっては、適切な封じ込めとの両立が要求される。



図 1 容器を開放して無菌操作を行う再生医療等製品製造の運用事例

図1のような製造工程では、無菌操作等区域（あるいは培養容器とその関連機器）は、目的の無菌操作を実施するため、無菌操作法に準じた外因性の微粒子（微生物）による汚染を防止できる手順にて、以下の作業を繰り返し実施することが想定される。一般的には、工程資材や製品種及び原料細胞に依存せず、無菌操作が達成可能な運用管理が構築されてなければならない。

- ① 導入作業：工程に使用する原則無菌の原料等あるいは工程資材を、無菌性を維持したまま適切な環境に持ち込む。
- ② 加工作業：無菌操作の対象物（細胞等）を適切な手順で、適切な環境下のもと、加工を行う。
- ③ 片付け作業：環境維持操作を行う。

これらの作業を複数の製造工程において無菌操作等区域を共有して行う場合、各工程における作業時間はより短い方が無菌操作等区域の占有時間の短縮が期待できる。再生医療等製品の製造では、これらの作業時間を短縮できる技術が導入できることが望ましい。

再生医療等製品の製造では、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）におけるそれぞれの重要品質特性（CQA:Critical Quality Attribute）および工程パラメータの理解と設定（デザインスペース）が製品間で共通ではなく、それに係るデータが十分でない場合も多い。製造工程の途中における CQA の設定と変動が最終製品へ影響することや、製品の多様性（多様な原料細胞、製造手順および最終製品形態）から、生きた細胞を製品とする製造の安定性確保の考え方（A-1 細胞製造性【工程管理】参照）を考慮した対応が要求されるため、製造設備の工程パラメータの設定には、ユーザーとの意思統一が必要である。

また、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GCTP 省令）の無菌操作に関する要求では、表1のような、従来の無菌医薬品製造と同じ無菌操作に加え、自己由来細胞原料等の無菌性が担保できない場合での無菌的操作が考慮されている。いずれも無菌操作環境の構築と維持管理に関わる考え方は同様で、表2に示される手順例（A-C）のように、最終製品が無菌（Sterile 相当）であることを適切に保証できる製造システムの構築が要求されている。

表1 GCTP 省令の無菌操作に関する要求の分類

方法	導入物(内容物)	導入作業(介入)	環境(非作業時)	環境(作業時)
無菌操作	無菌保証できる	外装表面無菌化	グレードA	グレードA
無菌的操作	無菌保証できない	外装表面無菌化	グレードA	グレードAをベースに 対象に応じた微生物管理

表 2 最終製品の無菌性確保を達成するための手順構築例

手順	導入物	工程群(前期)	工程群(後期)	最終製品	備考
A	無菌保証できる	無菌操作	無菌操作	無菌	全工程無菌操作
B	無菌保証できない	無菌的操作	無菌操作	無菌	後期までに無菌確認
C	無菌保証できない	無菌的操作	無菌的操作	無菌	最終製品までに無菌確認

無菌医薬品製造では、無菌操作は処理された空気、材料、装置などの滅菌された構成要素の無菌性を維持するために、アイソレータシステムのような、作業者を製造環境から排除して行われてきた。これは作業者の介入を前提とした再生医療等製品の製造工程が、無菌操作において、必ずしも適切でないことを意味する。適切な無菌操作と先進的なプロセスモニタリングの採用を検討するために、工程途中のプロセスの有効性を実証する代替的アプローチの検討や、リスクにもとづく製造プロセス設計と汚染防止戦略にもとづく継続的なモニタリングが必要となる。

製品の無菌性の保証を含む品質を担保しつつ、上記の特性を考慮して適切な設備を設計する上では、製品ごとに要求される最適な施設運用が実施できるように、ユーザーとメーカーが協力して設計を進めることが望ましい。

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）の無菌操作による製造において、設備設計と運用に関する一般的な考え方について設備の提供業者（以下メーカー）に示すことにより、要求事項を満たし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。

1.2 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）の製造を行う設備設計・運用に対して適用する。

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。

・構造設備 (Buildings and facilities) : 作業所における製造に必要な環境を維持するための建築物並びに設備。作業室や管理室のレイアウトに加え、各作業室の仕様や清浄度維持に必要な空調システムを含んでいる。【再生医療等製品の無菌製造法に関する指針より引用】

・無菌操作 (Aseptic processing) : 微生物および微粒子を許容レベルに制御するために、供給する空気、原料および資材、構造設備並びに作業者を管理した環境下において無菌製品に対する作業を行うこと。(ISO 13408-1 参照)【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より引用】

・無菌的操作 (Processing using aseptic technique) : 外因性の微生物汚染を排除するために、供給する空気、原料および資材、構造設備並びに作業者を管理した環境下において、作業を行うこと。(ISO 18362 参照)【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より引用】

・無菌化 (Aseptization) : 汚染源を消毒又は除染・滅菌により無菌状態(無菌試験に適合する状態)に処理すること。【再生医療等製品の無菌製造法に関する指針より引用・改変】

・アイソレータシステム (Isolator systems) : 製品への汚染を防止する構造設備のバリア形態で、原則として外部に対して開放部がなく、物品の導入出時においても外部との隔絶が維持される、無菌操作等区域を構成する構造設備の方式。【再生医療等製品の無菌製造法に関する指針より引用】

・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【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(確定中)より引用】

・製造設備 (Manufacturing facilities) : 再生医療等製品の製造工程に用いられる設備。

・環境維持操作 (implement measures necessary for maintaining the environment) : 清浄化および除染・消毒【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より引用】

・除染 (decontamination) : 空間や作業室を含む構造設備に生存する微生物を再現性のある方法により予め指定された菌数レベルにまで減少させること。【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より引用】

・消毒 (disinfection) : 対象物又は対象物の局所的な部位に生存する微生物を減少させること。【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より引用】

・無菌操作等区域 (cell processing area) : 作業所のうち、無菌操作により取り扱う必要のある製品等の調製作業を行う場所、滅菌された容器等が作業所内の空気に触れる場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所。【医薬品医療機器等法より引用】

3. 設備設計に関わる基本設計指針

3.1 再生医療等製品の製造に要する設備設計の基本原則

再生医療等製品の製造に使用する設備の設計は、再生医療等製品に関わる製造工程の特徴を理解して行う必要がある。原料細胞の受け入れから、製品製造し出荷までの過程で使用する設備は、対象とする製造プロセスで求められる機能・性能を理解し、運用、設置環境、製造プロセスで生じうるリスクを考慮したうえでユーザー要求を満たすように設計しなければならない。無菌医薬品の製造では、原料等が無菌であり、無菌として管理された製造環境に持ち込んだうえで製造がおこなわれる。再生医療等製品では大きく分けて3つの製品の製造形態がある。無菌の原料細胞より製造される製品、原料細胞自体の無菌性が担保されていないが、製造開始から製品となるまでの過程で無菌性を確認し製品としての無菌性を担保された製品、内在性の汚染リスクを受忍した原料細胞より、投与にあたっては適切な管理を行うことで使用できる製品がある。これらに共通している重要な事項は、外部環境からの汚染リスクに対して高度に管理された無菌操作や無菌操作環境の考え方であり、製品と製造環境の無菌性を維持するための汚染防止戦略の考え方である。汚染防止戦略では外部環境だけでなく、持ち込まれる原料等および工程資材の導入による汚染に対する考慮が必要となる。設備の設計にあたっては、対象とする製品品目ごとに、設備に関連する作業者の操作並びに動線、原料等、工程資材、資材、試薬、廃棄物、製造環境など無菌性の維持と交叉汚染の防止と製造環境に伴う製品品質への影響を理解したうえで製造プロセスの全ての工程とそれに関わる運用に対するリスク評価を実施し、設備設計を行わなければならない。リスク評価にあたっては、リスク受容の限度基準を決めておくことも重要である。

3.2 設備設計にあたって無菌操作の考え方

無菌操作は製品の無菌性を維持するためのたくさんの効果的な活動を組み合わせて行われ、無菌操作を行う区域で製品が密封されるまでの工程群で実施される。再生医療等製品の製造では、無菌操作は原料等が無菌であることを前提に製造プロセスを構築することであり、このとき、無菌性が管理された製品や資材に直接接触する面が開放を伴う環境として無菌操作等区域にて行う。無菌操作等区域で行われる操作は、作業者の直接的な介入を最小限とする、つまりは作業者が無菌操作の主要な汚染源であるとした考え方で行わなければならない。

これに加え、製品によっては、原料細胞の無菌性が担保されない場合があり、無菌的操作を含む運用を考えなければならない。さらには、一定の封じ込めが必要となるケースもある。無菌的操作を伴う運用については ISO 18362 を参照できる。また、無菌操作等区域を作業者の腕が出入りし、直接的に製品を操作する場合は、製品の無菌性の担保が適切に実施できる運用を求めている。メーカーは、無菌操作と無菌的操作、さらには封じ込め対応の有無とその関連を理解し、設備設計を行わなければならない。設備に含まれる付帯機器（インキュベータ、遠心機、冷蔵庫、など）は、製造プロセスと運用管理に応じて、無菌操作等区域または清浄度管理区域に設置される。設置した環境の清浄度レベルを維持できるよう微生物、微粒子、温度、湿度などを考慮した設備仕様とし、その運用が可能なようにしなければならない。原料等および工程資材、製品あるいは中間製品は設備間を移動するので、異なった清浄度レベル間の移動はそれらの形態に応じた対応が必要であり、移動先の清浄度レベルに合わせた運用を考慮しなければならない。

無菌操作の考え方を事例として示すと、達成すべき製品の無菌性は同等であるが、無菌性、操作性、封じ込めのいずれを優先とするかによって、設備と運用の違いによるリスクレベルに差異が生じることがある。容器の開放を伴う無菌操作を人手で直接行うとした場合、無菌性のリスクを設備によって最小とするのであれば、アイソレータシステム（A-2 アイソレータシステム参照）のように作業者の直接介入を排除した設備が最も適していると考えられる。アイソレータシステムと付帯設備となるインキュベータや遠心機、顕微鏡の間を容器は出入りするが、付帯設備もアイソレータシステムと同等の資材の導入や運用管理を行うことで製造システムとして、最も無菌性のリスクは低いと考えられる。また、容器の開放を伴う無菌操作を人手で直接行うとした場合、設備としてクリーンブースや安全キャビネットを用いるのであれば、人手操作に伴う作業で想定されるリスクは最も低くなると考えられるが、設置環境の運用管理や付帯設備との間の容器移動、作業者による運用と操作に関する考慮事項など、開放型の設備を用いる事項に関してリスク管理を行う必要がある。容器の開放を伴わない無菌操作の場合は、設備や運用による無菌性のリスクはより少なくなるケースがありうる。封じ込めの対応が必要な場合、設備によってリスクを最小とするのであれば、安全キャビネットやアイソレータシステムを使って運用することを考

える。製品を製造するにあたって、何に対するリスクを上位として考慮するかによって、使用する設備とその運用に差異が生じる。

無菌操作等区域の環境は、作業所を構成する建築物並びに機器・設備に依存する。作業所の清浄化が行われ、そこに設置される無菌操作等区域を構成する設備を運転し、その清浄化・無菌化をもって設備導入時の環境構築が行われたこととなる。設備運用時の清浄化・無菌化の維持は、清浄化された作業所に適切な更衣を行った作業者が入り、外部から持ち込まれる原料等、工程資材、試薬の清浄化・無菌化を行い管理することで、作業所の環境が維持されることである。設備はそれ自体の機能によって発塵や微生物汚染リスクを高めるものもあるので、設置される環境の清浄度レベルを理解したうえで設計する必要がある。一般的には、外部から持ち込まれるものをその作業室の清浄度レベルと製造工程の使用する段階に合わせて順次清浄化・無菌化していく必要がある。設備の機能・構成、外部から持ち込む原料等および工程資材の清浄化・無菌化の手法によって、清浄化・無菌化の作業手順、操作のバリデーションの実施、気流の方向、圧力のカスケードなど、遵守すべき項目を検討すべきである。外部からの原料等および工程資材の持ち込みや作業からの汚染防止、さらにはチェンジオーバー時には、外部汚染、内部汚染を考慮した上で適切な無菌操作の環境維持を行うことを考慮しなければならない。

3.3 汚染防止戦略の基本的な考え方

再生医療等製品の製造にあたっては、原料細胞の由来と製造プロセス、設備に応じた無菌操作が必要である。有効で効果的な汚染防止戦略は、作業員、工程資材、原料等、設備やその設置環境など全ての要素の選択と組み合わせ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防止戦略は相互に関連しており、汚染防止戦略に準じた設備設計および環境構築が必要である。汚染防止戦略においては、無菌操作と無菌操作環境のリスクにもとづく重要管理項目を特定しておくことが必要である。汚染防止戦略においては、設備のみでなく、導入手順など運用操作を組み合わせることで、達成すべき製品の無菌性を満たすように適切な設計を行う。

3.4 設備の基本設計として考慮すべき事項

無菌操作と汚染防止戦略の基本的な考え方に準じて設備設計をおこなわなければならないが、以下の事項に注意することが望ましい。

- ① 製品の品質と安定性
- ② ユーザー要求仕様
- ③ 関連するガイドラインと遵守すべき基準や法規
- ④ 品質・作業・封じ込めに関するリスクマネジメント
- ⑤ 原料等の無菌性
- ⑥ 原料等の供給形体

- ⑦ 製品容器、中間製品容器の形体（密閉、開放）
- ⑧ 清掃、除染、滅菌
- ⑨ 製造室のキープラン
- ⑩ 設備・機器を設置する周辺環境
- ⑪ 設備と付帯設備機器の仕様
- ⑫ 作業者の動線操作
- ⑬ 作業者の更衣基準
- ⑭ 作業室間の気流
- ⑮ 封じ込め

4. 設備設計の基本要件

再生医療等製品の製造において、安全性に関わる最も重要な条件は製品の無菌性保証である。製品の無菌性を保証することができる製造システムの構築においては、無菌操作等区域を適切に構成することが重要となる。無菌操作を行う無菌操作等区域の製造環境がグレードAとなるように設備設計を行うことが基本要件となる。また、清浄度レベルを保持するためには、その周辺区域の清浄度レベルを段階的に適切に設定する必要がある。

無菌操作等区域を構成する設備の仕様に基づいて、その周辺を構成する清浄度管理区域の清浄度レベルを適切に設定する。無菌操作等区域を堅牢性の高い設備で構成して物理的に遮蔽し、原料等や工程資材を除染機能のあるパスボックス等によって除染して搬入・搬出を行う場合は、無菌操作等区域の周辺の清浄度管理区域の清浄度レベルをグレードDやグレードCに任意に設定することができる。無菌操作等区域を気流制御によりバリアを構成し、このバリアを経由して原料等や工程資材を除染ではない清拭などの清浄化方法を施して搬入・搬出を行う場合は、その周辺の清浄度管理区域の清浄度レベルはグレードBに設定するなど、無菌操作等区域の無菌操作性を保持できるように適切に設定する必要がある。区域の清浄度レベルを管理するためには、隣接する部屋の室圧に差圧を設けるなど室圧を適切に管理し、風向、換気回数を適切に設計することも考慮する必要がある。無菌性を保証するためには、ヒトや物の動線を一方向にするなど交叉汚染防止や取り違え防止のための仕様も考慮する必要がある。また、ヒトは最大の汚染源であるため、適切な更衣とともに更衣室を適切な場所へ設置することを考慮して設備を設計する必要がある。いずれの場合も想定されるリスクを考慮して適切な清浄度レベルを設定することが重要となる。本章で示した基本要件の凡例は、A-3.設備設計の考え方と凡例に記載している。

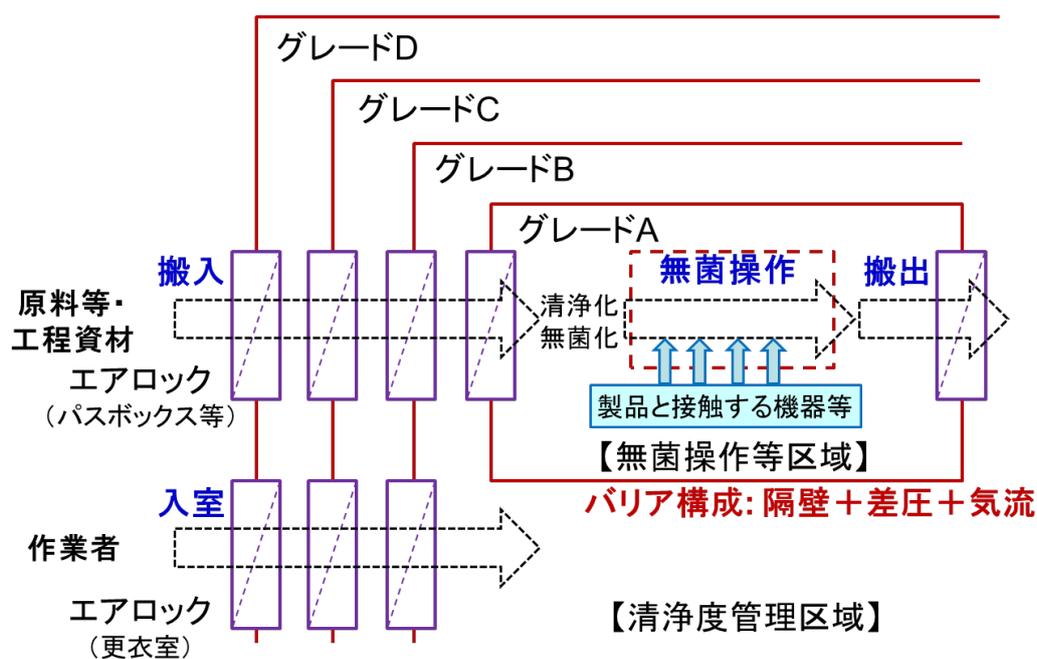


図 4.1 設備設計の基本概念

5. 設備設計の基本的な進め方

再生医療等製品の製造においては、製品の無菌性保証を行うことができる製造システムの構築が要求される。そのような製造システムを支える設備の設計は、ハードとしての設備が、ユーザー要求仕様（UR）や GCTP 省令の準拠という目的に合った機能を有するために、施設を使用する側の条件（ソフト）を十分に理解した上での設計であることが求められる。その意味で、再生医療等製品の製造施設は、メーカーとユーザーの意思疎通が設計の初期段階から十分に行われていることが望ましい。

また、GCTP 省令では、製造業者等に対し、バリデーション等を行うことを要求している。バリデーションは、「製造所の構造設備並びに手順、工程その他製品管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し（又は与えたことを確認し）、これを文書化することをいう」と定義されている。バリデーションはユーザー側が実施するものであるということが基本的な考え方であり、バリデーション活動に基づく各文書は、ユーザーの承認や発行を要する。メーカー側は、ユーザーのバリデーションを支援する立場にあるので、再生医療等製品の設備の設計段階から運用段階においても、バリデーションが重要な作業となることを理解し、かつ実施可能な状態を考慮して設計を行わなければならない。以下に設備設計およびバリデーションの基本的な流れについて解説する。

（1）基本設計段階

新たな設備の構築を行う際には、基本設計の段階から、プロジェクトの特性に応じた実践的な全体計画を定めることが重要となる。

ユーザー要求仕様に準じて、基本計画と基本設計を行い、それに基づいた関連書（基本計画書、基本設計書等）の作成、リスクアセスメントやデザインレビューを行う。

（2）基本設計段階のバリデーション

基本設計段階において、バリデーションの全体計画を行う。大規模なプロジェクトで、多数の設備を同時に製作・構築する場合には、バリデーションの対象範囲が広がるため、バリデーション全体を総括して管理するためのバリデーションマスタープラン（VMP：Validation Master Plan）の必要性について検討し、バリデーションの進め方について方針をまとめることが望ましい。検討すべき内容には、バリデーションの目的、対象項目、実施時期、検証方法、基準、責任体制および実施組織の構築等が含まれる。なお、設備を対象としたバリデーションにおいては、設備機器に必要とされる性能・機能の期待される結果が得られているかを適格性確認（Qualification）として、一般的には、設計時、施工（設備据付・移設）時、試運転時、稼働時の4つのステージにおいて検証し、その結果を文書化する必要がある。

（３）設計段階のバリデーション

基本設計の後、いわゆる詳細設計の段階において、URS で表明された要求事項を反映し、計画・設計の立場から、設備や機器の仕様、清浄度レベルなどの室内環境等を計画、検討し、設計図書・機能仕様書（FS：Functional Specification）を作成する。

詳細設計終了時に設計適格性確認（DQ：Design Qualification）を実施する。DQは、設備や機器もしくはシステムの設計案が、意図した目的に適合していることを立証し、文書化することである。DQの実施にあたって、事前にDQの目的、組織、判定基準、不合格時の処理、記録様式などをまとめたプロトコル（要領書）を作成し、ユーザー側のバリデーション責任者の承認を受ける。この際、URS要求事項やGCTP省令における要件項目を設けたチェックリストも用意することが望ましい。DQを行う際は、設計図書・仕様書、関連図書を準備し、各要求事項が図面または図書上に反映されていることを確認する。確認後、報告書にまとめ、バリデーション責任者の承認を受ける。

（４）施工段階のバリデーション

設備や機器が施工（製作、設置）段階において、据付時適格性確認（IQ：Installation Qualification）を実施する。IQは、設置された設備、機器、システムが、承認された設計内容に合致していることを確認し、その結果を文書化することである。IQの実施にあたって、事前にプロトコル（要領書）を作成し、ユーザー側のバリデーション責任者の承認を受ける。IQの実施項目には、機器等の文書検査、受入検査及び据付検査があり、実施する対象により、その範囲を適切に設定する。受入検査では、DQまたはIQの文書検査で適格性を確認した仕様や図面にに基づき、適切な仕様の設備や機器が納入されているかを、工場検査、試験成績書、製造番号などと照合して確認する。据付検査は、設備や機器の設置位置、設置方法、外傷の有無、配管・ダクトルート、配線工事などの確認評価を、DQまたはIQの文書検査で適格性を確認した仕様や図面、施工要領書との照合の基に実施する。確認後、報告書にまとめ、バリデーション責任者の承認を受ける。

（５）試運転段階のバリデーション

IQ完了後に、設備や機器の試運転調整を経た後、運転適格性確認（OQ：Operation Qualification）を実施する。OQは、設置した設備や機器が、URSや設計図書・FSに従って動作し、設計通りの性能（機能・能力）を発揮しているかを、検査結果や計測データをもって確認し、その結果を文書化することである。OQの実施にあたって、事前にプロトコル（要領書）を作成し、ユーザー側のバリデーション責任者の承認を受ける。OQの実施内容は、対象とする設備や機器ごとに異なるので、実施項目や性能の判定基準をあらかじめ定めておく必要がある。例として、製造所の建設におけるOQは、空調システムに関するOQが主体となり、動作検査、アラーム検査、フィルタリーク検査などを実施した後、室の室圧（または室間差圧）や気流方向が判定基準に適合していることを確認した上で、温度・

湿度・清浄度等の環境が判定基準を満足していることを確認する。確認後、報告書にまとめ、バリデーション責任者の承認を受ける。

(6) 稼働時のバリデーション

性能適格性確認 (PQ : Performance Qualification) は、全ての設備・機器の OQ 完了後に、設置された設備・機器を用いて、製造する再生医療等製品に関する承認された手順に基づき、品質規格を満たし、かつ再現性良く製造できることを確認し、その結果を文書化する。PQ 以降については製品品質の作りこみおよびその検証となる為、基本的にはユーザー側にて実施する。

バリデーション活動において、設備・機器に装備されている計測機器や OQ にて使用するバリデーション用の計測機器が、規程の性能 (精度) を保持しているかを確認する計器の校正 (CAL : Calibration) も必須である。CAL では、対象計測機器に必要とされる精度を考慮し、適切な標準器を用いて、計測機器の示す値と真の値との関係を求め記録する。

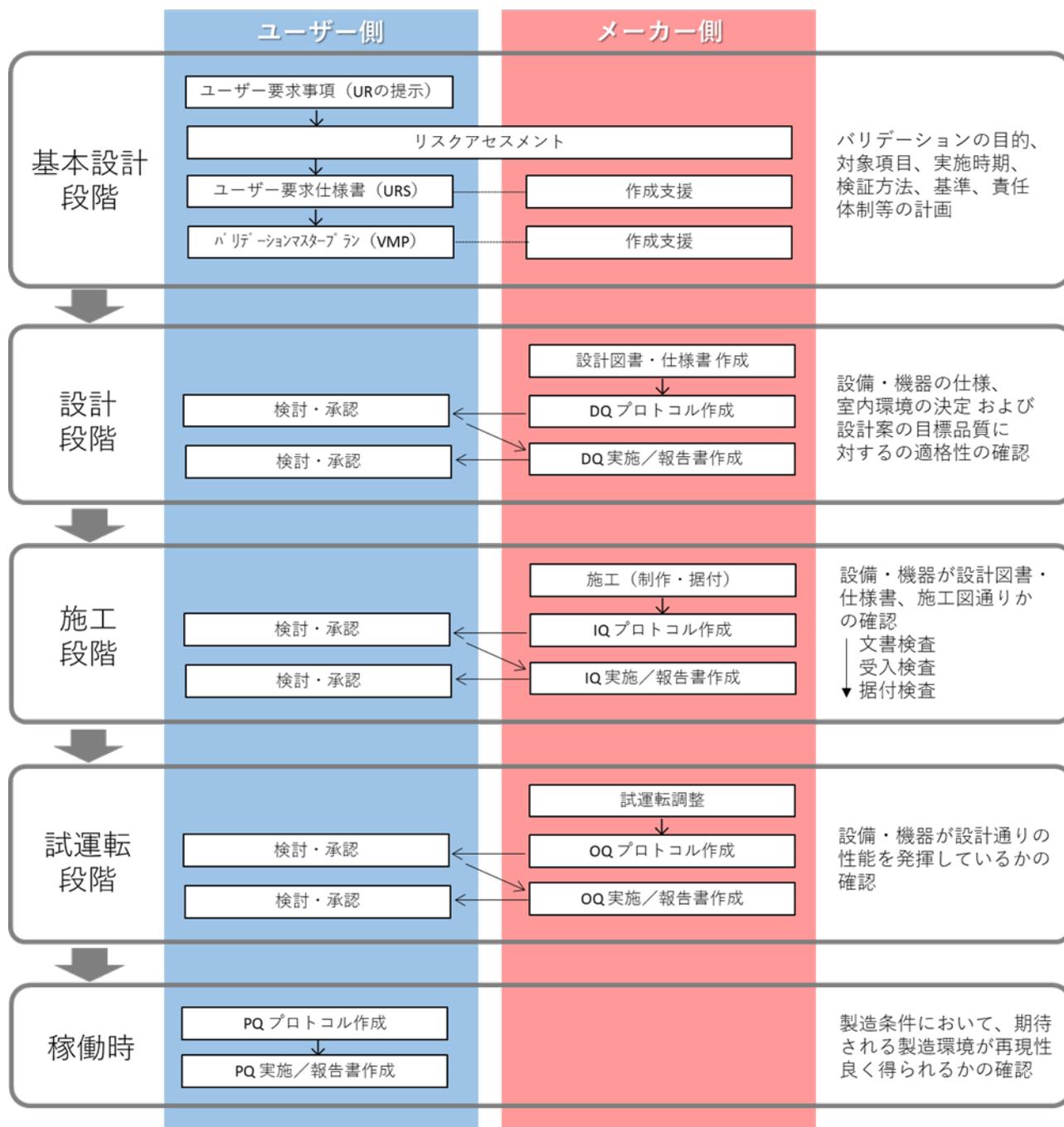


図 5.1 設備設計とバリデーションのフロー

6. 衛生管理手順設計の基本的な考え方

6.1 日常的な管理

製造施設は4章で述べられているように、再生医療等製品の加工および培養に際して無菌的操作を可能にするように設計されている。しかし、設備等のハードのみで適切な製造環境を維持することは困難である。製造環境の維持には日常の監視および環境維持操作が必須であり、設備設計と並行して衛生管理手順設計が行われることが望ましい。衛生管理手順は、運用開始後に適切に管理されることによって無菌操作環境が構築される。

6.1.1 環境モニタリング

製造環境の衛生管理を進めていくうえで環境モニタリングは施設の適格性や運用の妥当性と同等に環境の維持を監視するために必ず行わなくてはならない。

「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」では「環境モニタリングは、再生医療等製品の製造環境の清浄度を維持する上で、無菌操作等区域及び清浄度管理区域において、微生物数及び微粒子数が設定された基準を超えないよう管理すること、環境の悪化を事前に把握し製品の汚染を防ぐこと、及び清浄度維持のための清浄化及び消毒又は除染・滅菌の効果を継続的に評価することにある。」とされている。

本章では衛生管理に特化した環境モニタリングについて記載している。

(1) モニタリング対象

無菌性におけるリスクを想定し、微生物および浮遊微粒子とする。

(2) サンプルングポイント

製品への影響を考慮しリスクベースで設定することが望ましい。

例

・空中微生物（浮遊菌）

無菌操作等区域内、無菌操作等区域に対してクリティカルな場所、扉など運用上隣接区域と通じる動線周囲、排気口周囲、アセスメント等でワーストに相当する場所

※無菌操作等区域内でエアースンプラ等によるサンプルングを実施する場合は、区域内の気流を乱さないための処置を講じる。気流による影響が懸念される場合には落下菌での評価もしくは微生物迅速測定法で実施することが望ましい。

・空中微生物（落下菌）

上記浮遊菌と同様。浮遊菌および落下菌については状況に応じてどちらか一方を選択し実施すればよい。1枚の培地で実施する場合、サンプルングに要する時間は培地の乾燥などを考慮し設定し必要に応じて培地の交換を行い評価する。一般的には培地の性能上1枚当たり最大4時間までとする。

・表面付着菌（コンタクトプレート）

ヒトの介入の有る無菌操作等区域内（グレード A）において製品に対して影響の大きい場所（作業台面、側面、ガラス面など）、清浄度管理区域内においてヒトの動線上であり無菌操作等区域や製品に影響を及ぼしやすい場所（グレード B：作業台面、製造設備の操作盤、ドアノブや各種取手、床面など）、清浄度管理区域のうち無菌操作等区域のバックグラウンドとして定義されていない区域（グレード C およびグレード D）においては汚染の拡散監視としてヒトの手が触れる場所や床面を対象とすることが望ましい。

※コンタクトプレートは培地成分がサンプリング対象個所に残留しやすいため、サンプリング後の処理には十分注意が必要である。またアイソレータシステムなど堅牢性の高い無菌操作等区域でのコンタクトプレートを使用したモニタリングは推奨しない。

- ・ 表面付着菌（手袋）

無菌操作等区域内と清浄度管理区域での作業員で区別して、1つの工程終了時に左右の指を対象に実施することが望ましい。

- ・ 空中浮遊微粒子

モニタリングの目的を明確にし、無菌操作等区域、清浄度管理区域で実施する。常時モニタリングの対象区域以外のサンプリングポイントは空中微生物（浮遊菌）の設定時と同様の考え方で設定することができる。

※クリーンルームの国際規格である ISO14644-1:2015 で規定されている最小サンプリング位置については、設備の清浄度評価に用いるためでありヒトや製造設備が稼働した状態での作業時を対象としたサンプリングではリスクベースにもとづいてポイント数を改めて設定することが望ましい。

（3）モニタリング頻度

再生医療等製品の無菌性保証のため製造工程のトレーサビリティの範囲の中でリスクベースにて設定する。一般的には常時（製造中）、1つの工程終了時、1日の作業終了時、週につき1回、週につき2回、1か月につき1回など製品への影響を考慮し選択する。

※表面付着菌のように物理的に不可能な場合を除いては無菌操作等区域ならびに無菌操作等区域のバックグラウンドとして定義された区域については常時監視が望ましい。

（4）基準値

モニタリングの対象については基準値として警報基準値および処置基準値を設けて運用する。処置基準値の設定については「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」環境微生物の許容基準（表 6.1）を参考にしてもよい。環境微生物の許容基準は製品への汚染の可能性を示すものであり製品の逸脱基準とは別に必要な対策を講じておく必要がある。

警報基準値の設定については稼働性能適格性評価や過去のモニタリング結果を参考に施設ごとオリジナルで設定させることが望まれる。警報基準値は傾向分析や環境維持活動の妥当性の確認に用いることができ、処置基準値の逸脱を避けるための未然防止策に重要な役割を果たす。

表 6.1 環境微生物の許容基準

グレード	空中微生物		表面付着微生物	
	浮遊菌 (CFU/m ³)	落下菌 ^{注)2} (CFU/plate)	コンタクトプレート (CFU/24~30cm ²)	手袋 (CFU/5 指)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	----
D	200	100	50	----

注)1 許容基準は平均値評価とする。

注)2 1枚あたりの測定時間は、最大4時間までとし、作業時間中測定を行う。

6.1.2 清掃（清浄化）

日常（一部定期を含む）の衛生管理における清掃（清浄化）は環境維持操作の一つであり、工程の終了時に作業に起因する飛沫、ヒトや物によって持ち込まれた異物が次の工程に影響を与えないための交叉汚染防止の手段である。清掃方法についてはリスクベースにより以下のような例を鑑み構築する必要がある。

（１）清掃（清浄化）する対象物を明確にする。

- ・ 環境モニタリングにおいて把握された菌叢
- ・ 飛沫として付着しやすい培地成分
- ・ その他目視で確認できる異物など

（２）清掃（清浄化）する対象場所を明確にする。

- ・ 製品が直接触れる場所
- ・ 作業中に触れやすい場所
- ・ ヒトおよび物の動線となる床など

（３）対象物に合った清掃用具および清浄化剤を選定する。

（清掃用具）

- ・ 低発塵性不織布
- ・ モップ
- ・ スクレイパーなど

（清浄化剤）

- ・ 滅菌処理された純水
- ・ 界面活性剤
- ・ 消毒剤
- ・ 殺芽胞剤など

(4) 頻度や実施のタイミングを決定する。

- ・ 作業開始前
- ・ 1つの工程終了後
- ・ 1日の作業終了後
- ・ 連続した工程の終了後
- ・ 1週間に1度など
- ・ 上記を状況によって組み合わせる

(5) (1) ~ (4) を踏まえた手順のバリデーションを実施する。

(6) 評価については環境モニタリングの結果を参考にする。

(7) 年次ごと清掃方法の見直しを行う。

(8) 作業者への教育の実施。

- ・ 清掃手順書の確認
- ・ 作業者によるばらつきを最小限にするための力量評価

※日常の清掃は環境の初期化を目的としたものでは無いため、環境への負荷の大きい清浄化剤の使用や汚染リスクが低いと想定される場所の実施など十分な検討が行われていれば過剰策にする必要は無い。

6.1.3 日常点検

衛生管理における点検は、空調系をはじめとした設備と作業者に分けて実施する。頻度は作業開始前、作業終了後など工程に対するリスクや製品の無菌性を考慮して実施する。

(1) 設備

- ・ 環境モニタリングデータ
- ・ 室間差圧
- ・ 製造設備の異常の有無
- ・ 清浄度管理区域内の目視による異物確認

(2) 作業者

- ・ 着衣および汚染防止装備（マスク、手袋、ゴーグル等）の乱れ
- ・ 健康状況等個人衛生
- ・ 作業者のモニタリング結果
- ・ 手指・機器消毒用アルコールの有無

※日常点検においてはヒトの目や感覚による確認が重要である。環境モニタリングだけでは対象やサンプリング場所が限定されてしまうため環境を網羅的に把握することは困難である。清浄度管理区域内に入室した際の感じる温度、湿度、臭気なども注意しておくことが望ましい。

6.1.4 無菌操作環境継続の評価

無菌操作環境が適切に維持・継続されていることを評価するために環境モニタリングの結果を用いる。無菌操作等区域および無菌操作等区域のバックグラウンドとして定義されている清浄度管理区域では空中微粒子の常時監視が推奨されており、無菌操作環境の継続を迅速的評価が可能となる。しかし微生物については一般的に浮遊菌、落下菌、表面付着菌共に培養法が用いられることが多く評価に数日間を要しているのが現状である。無菌操作環境の継続には可能な限り、微生物のモニタリング結果で評価することが望ましいが培養法による評価では困難な場合には空中微粒子で評価することもやむを得ない。

近年の科学技術の進歩により微生物迅速測定法が開発されており、微生物の迅速的評価が可能となっている。無菌操作環境維持の評価として製品特性に合った適切な方法を検討、選択する必要がある。

6.1.5 有害生物管理

有害生物管理は衛生管理の中でも微生物汚染のリスクとして再認識されている。特に清浄度管理区域内に侵入する昆虫類は食菌性のものが多く体表面には多くの微生物が付着していることが知られている。昆虫類の多くは設備の僅かな隙間を通じ区域外部より侵入するが、運用状況によってはヒトや物と共に持ち込まれることもある。環境モニタリングの結果では侵入の有無については判断することができず、局所的に汚染を広げるリスクがある。従って、「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」A10.有害生物管理にあるように有害生物管理プログラムを構築し適切なモニタリングおよび防除対策を実施しなくてはならない。

(1) 運用時の有害生物リスクアセスメントの実施

- ・ 持ち込み物の確認
- ・ ヒト、物の動線の確認
- ・ 昆虫類の侵入の可能性のある場所（扉、空調系ダクト、施工不備箇所、水回りなど）の把握
- ・ 現状の侵入有無
- ・ 製造設備の特性把握

(2) 有害生物管理プログラムの構築

- ・ モニタリング対象種の明確化

- ・モニタリングポイントの設定
- ・モニタリング頻度の設定
- ・管理基準値の設定
- ・逸脱処置の手順化
- ・定期点検
- ・上記文書化
- ・教育訓練

(3) 防除対策

- ・発生および侵入源の特定
- ・発生源の除去
- ・侵入個所の閉塞
- ・サニテーションによる清浄化
- ・除染などによる初期化

※一般的に昆虫類をはじめとする有害生物は無菌操作等区域および清浄度管理区域外から侵入するため、バリア性を高めることが最も有効な対策となる。殺虫剤等の化学品の使用については製品への影響が無いことが明かではない場合は推奨しない。

※初期化に関わる作業区域の除染実施手順については、A-4 作業室の除染を参照のこと。

6.2 定期的な管理

日常の管理と同様に、無菌操作環境の維持には定期的な衛生管理が求められる。ここでいう定期とは製造期間外に計画的に行うものを指す。定期的な衛生管理には日常には実施することが困難な環境モニタリング機器の校正、設備の年次点検、初期化のためのサニテーションなどが含まれる。それぞれ実施する項目についてはリスクベースにより年次ごとの計画によって運用されなくてはならない。また、その年に発生したインシデントや環境モニタリングの結果を踏まえ年次ごとのレビューを行い計画の見直しを実施する。

6.2.1 年次計画

製造環境を維持していくために必要と判断された項目に対して製造計画を踏まえたうえで校正、点検、サニテーションを年次計画として作成する。校正、点検についてはそれぞれの設備や機器の運用手順に従い設定する。年次計画内で実施する項目については専門性の高い作業が伴うことが多いため専門知識を有すると認められた者の下で実施されることが望まれる。また、自らで実施が困難と判断された場合には専門業者へ委託することを推奨する。

※再施工や是正措置など予期しない時間を要する場合があるため、それぞれの項目には余裕をもった時間を設定することを推奨する。

6.2.2 校正

環境モニタリングに使用する計測機器ならびにサンプリング機器は再生医療等製品の無菌性を保証するために信頼性が求められる機器である。それぞれの機器の性能に応じて決められた期間内で計画的に校正を実施すること。

※校正基準に適合しない機器は環境モニタリングには使用してはならない。また、校正基準を逸脱した場合には前回の校正以降に製造された再生医療等製品の無菌性に影響を及ぼしていた可能性があるため、調査及び評価が必要となる。

6.2.3 定期点検

無菌操作等区域を構築する製造設備ならびに清浄度を維持するための設備においては定期的な適格性評価を実施する必要がある。また、有害生物を対象とした設備点検についても同時期に実施することを推奨する。

6.2.4 定期サニテーション

日常に実施する清掃とは異なり、一般的には初期化を目的とした清浄化および消毒・除染の組み合わせた作業を指す。実施の頻度は製造計画やリスクベースで計画されることが望ましい。拭き上げ・清拭による消毒と消毒剤を空間に蒸散・噴霧する除染においても事前の清浄化を伴わなくてはならない。但し、無菌操作等区域や清浄度管理区域などにおいてドライな環境であり日常および定期的な清浄化によって製造環境が維持されている場合には事前の清浄化を省略することが可能である。定期サニテーションについては以下の項目を考慮して実施する必要がある。

(1) 対象場所の明確化

- ・リスクベースにより判断し日常清掃では行わない場所
- ・日常清掃の際に使用する清掃用具では届かない場所
- ・空調系統など

(2) サニテーション手順の作成

- ・使用薬剤、機材の選定
- ・実施に必要な作業員および時間の確保
- ・作業ごとの順序の確認など

(3) 評価方法・基準の設定

- ・除染の場合、一般的にはバイオロジカルインジケータ（BI）を用いて評価
- ・消毒の場合、一般的には表面付着菌による評価（作業前と作業後の確認や環境モニタリングの基準を参考）

※製造環境においては、いずれの場合も滅菌を保証するものではないため検出ゼロを評価

基準としてはいけない。

(4) 逸脱時の対処

- ・定められた基準値内に収まらなかった場合には、再実施など適切な処置を講じる。
- ・逸脱が頻発する場合にはサニテーション手順の見直しもしくは評価方法・基準の見直しが必要となる。

7. 参考規格等

- ・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）
- ・再生医療等製品の無菌製造法に関する指針（平成 23 年 4 月 20 日厚生労働省事務連絡）
- ・無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成 23 年 11 月 28 日厚生労働省事務連絡）
- ・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
- ・品質リスクマネジメントに関するガイドライン（平成 18 年 9 月 1 日厚生労働省薬食審査発第 0901004 号/薬食監麻発第 0901005 号）
- ・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）（令和元年 12 月）
- ・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）（確定中）

Appendix

A1. 細胞製造性【工程設計】

A1.1 細胞製造性とは

生きた細胞を製品とする再生医療等製品（遺伝子治療用製品を除く）の製造を安定化させるためには、細胞製造性を考慮した製造工程を構築する必要がある。細胞製造性とは、「生物学的見地と工学的見地を理解し橋渡しした工程による、細胞の製造に対する可能性」と定義されている¹⁾。すなわち、細胞製造性を考慮するとは、細胞側が受ける生物学的な反応に対する、操作側が施す工学的なパラメータをそれぞれ理解した上で、それらを結びつけることが重要となる。

A1.2 細胞製造性を考慮した製造工程構築における設備設計

再生医療等製品の製造では、図 A1.1 に示すように、原料細胞を含む原料等を入力として、製造工程を通して、最終製品を出力とした際に、工程および製品の安定性を損なう変動を考慮したシステムを構築する必要がある。適切なシステムを構築するためには、その運用を含む設備設計は、無菌医薬品製造と同様に、製造工程に対する外乱（外因性の汚染）による影響を制御できることが前提となる。この時、製造工程に対する原料等の受け入れおよび導入では、ユーザー側が予め設定した規格を満たすものが受け入れ可能となるようにするとともに、導入時に外因性の汚染が混入しないように留意する必要がある。

製造工程は、原料であり製品である細胞が不確定であり、評価が困難であるため、堅牢かつ再現性が高い手順でなければならない。この時、細胞製造性における重要な点として、内なる乱れを考量する要求が生じる。細胞は、自らが反応に依存する変化を逐次的に引き起こすことで、プロセスに内部的なバラツキを生じさせる。具体的には、時間に依存してその性質を変化させ（時間依存性）、変化時においては、表現型として提示されるまでに反応開始時点から時間がかかること（時間遅発性）があげられる。加えて、作業側視点では、目的細胞が得られたかの判定は、検出開始から結果が出るまでのタイムラグが存在する（時間遅延性）。多くの製造では、製造期間が長期かつ複数の一連の工程群を関連付けて実施する為、内なる乱れが累積することで製品品質の変動によるバラツキが助長すると考えられる。また、工程群はこれらの変動と結びついているために、個別に解析・代替することが難しい。工程手順に関わる設備設計時においては、これらの特性を理解し、変動を最小化することや、変動の互換性を確保することが要求される。

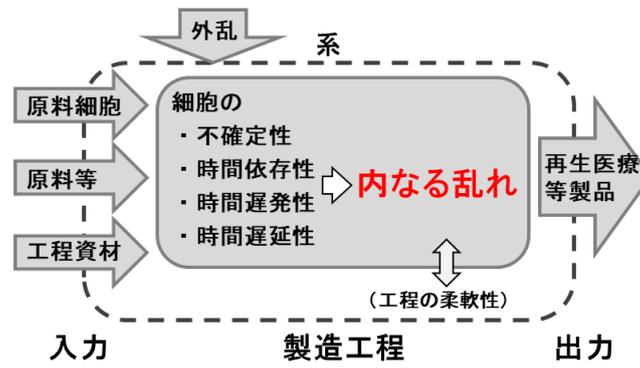


図 A1.1 細胞製造における種々の変動の概念図

A1.3 参考文献

- 1) Kino-oka M., Mizutani M., Medcalf N. Cell manufacturability. Cell Gene Therapyinsights 2019

A2. アイソレータシステム

A2.1 アイソレータの歴史的経緯

ISOLATOR TECHNOLOGY¹⁾によれば、アイソレータ技術は 1957 年に英国の原子力プラントでハザード物質を扱うアイソレータから始まったものとされる。日本では、1994 年頃より無菌製剤の組み立て用として国内製薬に導入され、現在では多くの企業に採用されている。規制当局によるアイソレータのガイドラインとしては、1997 年 EU-GMP²⁾の Annex、2004 年 FDA c-GMP³⁾に記載されている。これらの流れから、各国のガイドラインに収載されるようになり、多くの団体によるアイソレータを含めたバリアシステムに関するカンファレンスが活発に行われるようになった。さて、国際標準では ISO13408-6 は ISO/TC198 WG9 で討議され 2005 年に初版を発行し、途中小規模な改訂を挟み 2020 年に大幅な改訂が行われ、正式発行直前となっている。各国のガイドラインと ISO13408-6 の最も大きな違いは Isolator と Isolator systems を明確に区別していることである。本章では ISO の国際標準の会議で合意された事項を中心にアイソレータシステムについて説明する。ISO13408-6 と各国のガイドラインにおけるアイソレータの定義を記載する。

(1) ISO13408-6 (ISO FDIS 13408-6)⁴⁾

・ isolator

<aseptic processing> enclosure capable of preventing ingress of contaminants by means of physical separation of the interior from the exterior that is capable of being subject to reproducible interior biodecontamination and where operators always remain separated from the interior of the enclosure by means of an absolute physical barrier.

Note 1 to entry: If containment requirements apply (i.e. aseptic processing of hazardous materials) egress also has to be prevented.

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.149]

・ isolator system

isolator (3.4) with transfer system(s), and ancillary isolator equipment (3.1)

[SOURCE: ISO 11139:2018, 3.150]

(2) 無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針

アイソレータ (isolator)：環境及び職員の直接介入から物理的に完全に隔離された無菌操作区域を有する装置であって、除染した後に HEPA フィルター又は ULPA フィルター (ultra low penetration air filter) によりろ過した空気を供給し、外部環境からの汚染の危険性を防ぎながら連続して使用することができる装置をいう。

(3) PIC/S Annex 1 (glossary)

Isolator – A decontaminated unit, with an internal work zone meeting Grade A conditions that provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment (e.g. surrounding cleanroom air and personnel). There are two major types of isolators

- i. Closed isolator systems exclude external contamination of the isolator’s interior by accomplishing material transfer via aseptic connection to auxiliary equipment, rather than use of openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed throughout operations.
- ii. Open isolator systems are designed to allow for the continuous or semi-continuous ingress and/or egress of materials during operations through one or more openings. Openings are engineered (e.g. using continuous overpressure) to exclude the entry of external contaminant into the isolator.

A2.2 国際標準におけるアイソレータシステムの合意

各ガイドラインにおける定義は記載通りであるが、アイソレータとアイソレータシステムを明確に区別しているのは、ISO 文書だけであり、ISO 国際会議での各国のコンセンサスとしては以下の通りとなる。

①アイソレータシステムはアイソレータを含むものであり、アイソレータとそれに付随する周辺装置（例：除染装置や空調装置、その他の補助装置）を組み込むことによって、アイソレータシステムとして機能する。アイソレータシステムにより、アイソレータ内の重要なプロセスゾーンが保護される。

②アイソレータシステムは“open”や“closed”のアイソレータシステムの選択、アイソレータインターフェース、周辺環境などを QRM（Quality risk management）により全ての構成要素について汚染制御と製品に関連したリスクを評価すべきである。

この国際標準における「アイソレータ」の定義は「再現性のある除染を行うことができ、外部から内部を物理的に隔離することで汚染物侵入を防止することができるもので、絶対的な物理的障壁によりオペレータが内部から常に隔離された囲い。」とされ、日本のガイドラインを含めて多くのガイドラインと大差ない記述となった。また、「アイソレータシステム」の定義については、「移送装置やアイソレータの補助装置が付属したアイソレータ」として正式に合意した。

A2.3 国際標準におけるアイソレータシステムの基本原則

形式知または暗黙知として蓋然的に理解されていたアイソレータシステムの主な基本原則として、以下の事項が標準文書として記述された。

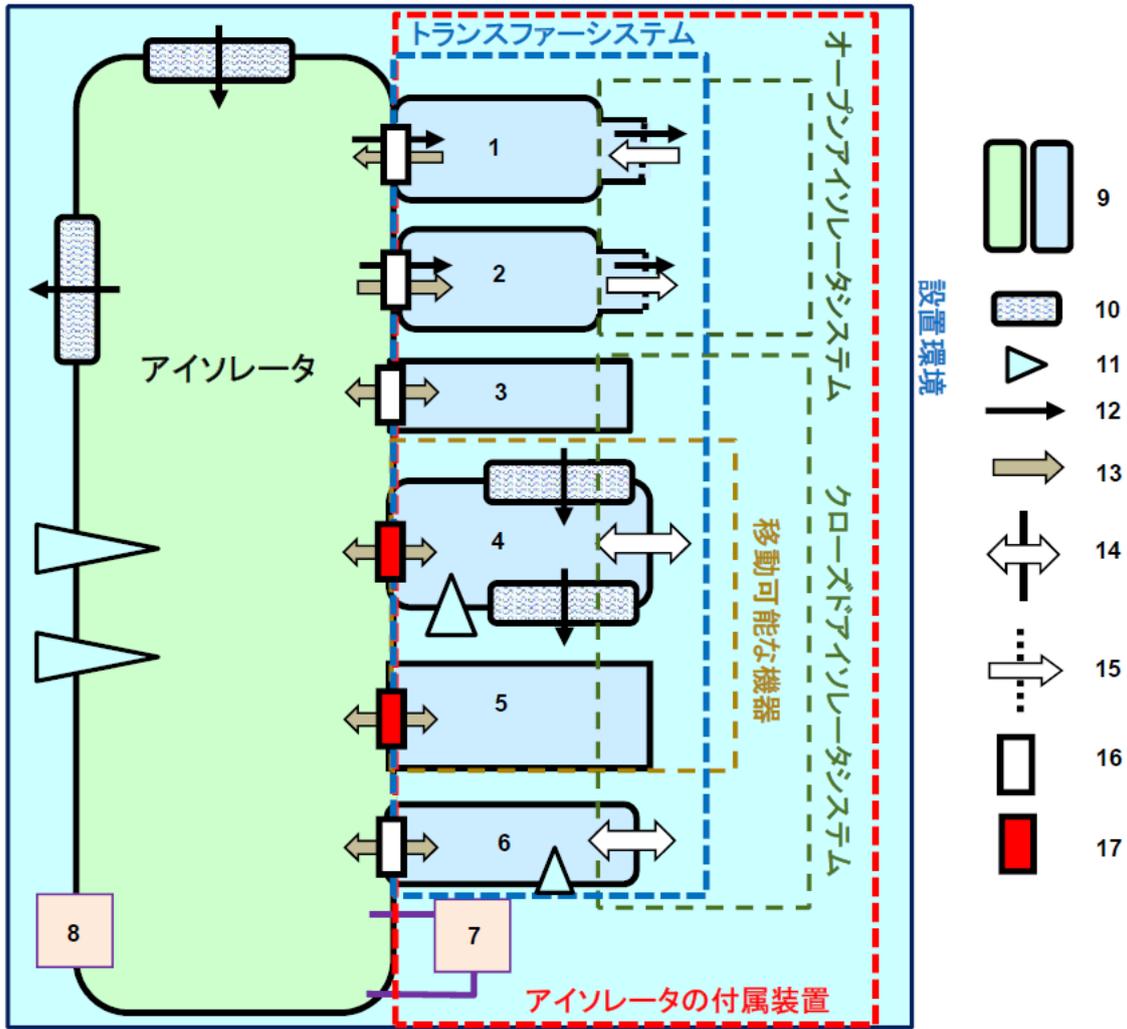
①アイソレータシステムを出入りする物質はアイソレータ内の管理された環境の品質を維

持するうえで主要なリスクであり、アイソレータへの物質の出入りは管理された移送装置を経由して微生物的除染を行う必要がある。

②アイソレータシステムはその構成と運用によりオープンアイソレータシステム / クローズドアイソレータシステムに分類され、オープンアイソレータシステムは気流のバリアにより周辺環境と分離し、クローズドアイソレータシステムは物理的なバリアにより周辺環境と分離する。

③製品への直接接触面は滅菌されていなければならない、オペレータは物理的なバリア（グローブなど）を介してアイソレータ内へアクセスする必要がある。

アイソレータシステムの基本概念図として図 A2.1 を添付する。この基本概念図は日本より提案し、国際合意された、経済産業省支援事業「平成 29 年度戦略的国際標準化加速事業：再生医療製品の製造に対して有効なフレキシブルモジュラープラットフォームの要となる無菌接続インターフェースに関する国際標準化」及び「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発／ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発（心筋・神経・網膜色素上皮・肝細胞）」の成果である。図中の 2 種類のトランスファーポートは、無菌接続インターフェースを国際標準として表したものである。



- | | |
|--------------------|------------------------|
| 1 滅菌トンネル、電子線滅菌システム | 9 制御された環境 |
| 2 マウスホール | 10 HEPA フィルター |
| 3 オートクレーブ、凍結乾燥機 | 11 グローブやスーツ |
| 4 移動式アイソレータ | 12 気流 |
| 5 廃棄コンテナ、インキュベータ | 13 トランスファーポートを經由した物の移動 |
| 6 パスボックス | 14 物理的バリアによる物の移動 |
| 7 除染装置 | 15 気流のバリアによる物の移動 |
| 8 組み込み型除染装置 | 16 トランスファーポート |
| | 17 移動可能な機器のトランスファーポート |

図 A2.1 アイソレータシステム 定義と気流や物の流れを示した基本原則図^{5), 6)}

A2.4 参考文献

- 1) Carmen M. Wagner, James E. Akers. ISOLATOR TECHNOLOGY: Applications in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries. Interpharm Press, Inc. 1995
- 2) EU-GMP: EU Guide to Good Manufacturing Practice 1997
- 3) FDA: Sterile Drug Products Produced by Aseptic processing 2004
- 4) ISO: ISO/FDIS 13408-6 Aseptic processing of health care products —Part 6: Isolator systems
- 5) 経済産業省: 無菌接続インターフェース設計ガイドライン 2012
- 6) 経済産業省支援事業「平成 29 年度戦略的国際標準化加速事業：再生医療製品の製造に対して有効なフレキシブルモジュラープラットフォームの要となる無菌接続インターフェースに関する国際標準化」

A3. 設備設計の考え方と凡例

A3.1 設備設計の考え方

「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」¹⁾では構造設備は、作業所における製造に必要な環境を維持するための建築物や設備とされている。再生医療等製品の製造を行うための設備は、外因性の汚染を防止して無菌性を担保し、安全性や品質を確保できるように設計する必要があり、外部からの汚染防止、交叉汚染防止、取り違え防止を実現するために、清浄度区分管理、ヒトと物の動線管理、室圧管理、風向管理、更衣管理、換気回数管理などを考慮し、無菌操作等区域を構成する設備の特性に応じて設計する必要がある。容器を開放して無菌操作を行う筐体密閉型の設備に求められる基本要件は次の通りである。

(1) 清浄度区分管理

GCTP 省令では、清浄度の考え方として定量的な清浄度区分（グレード A～D 等）は設定されておらず、再生医療等製品の製造性を考慮して適用区域（無菌操作等区域、清浄度管理区域）を規定することとなっている。但し、「再生医療等製品の無菌製造法に関する指針」¹⁾には、無菌操作等区域は、微生物及び微粒子を許容レベル以下に制御するために、供給する空気、原料等及び工程資材、設備並びに職員を高度に管理した環境であるため、その清浄度レベルは「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」²⁾で規定されているグレード A にすることが記載されている（表 A3.1）。また、清浄度管理区域は役割に応じた清浄度レベルが要求されるため、作業内容に適したグレード D 以上の清浄度レベルを設定することが記載されている。

表 A3.1 清浄区域の分類(出典：無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針²⁾)

名称		空気の清浄度レベル ^{注1)}	最大許容微粒子数（個/m ² ）			
			非作業時		作業時	
			≥0.5μm	≥5.0μm	≥0.5μm	≥5.0μm
無菌操作区域	重要区域	グレード A(ISO5)	3,520	20	3,520	20
	直接支援区域	グレード B(ISO7)	3,520	29	352,000	2,900
その他の支援区域		グレード C(ISO8)	352,000	2,900	3,520,000	29,000
		グレード D	3,520,000	29,000	作業形態による ^{注2)}	作業形態による ^{注2)}

注 1) 括弧内の ISO クラスは、作業時の微粒子数に対応したものである。

注 2) 最大許容微粒子数を規定しないケースもある。

清浄度管理区域の清浄度レベルは、無菌操作等区域に隣接する区域か隣接しない区域か、また無菌操作等区域に隣接する区域においては、無菌操作等区域を構成する設備の特性に応じて適切に設定する必要がある。無菌操作等区域を構成する設備は、現状の技術レベルにおいて次のような大分類が考えられる。

- ①開放式製造装置（例：安全キャビネット、RABS 等）
- ②閉止式製造装置（例：アイソレータシステム）
- ③閉鎖式製造装置（例：容器密閉型自動培養加工装置）

無菌操作等区域を構成する設備に隣接する清浄度管理区域の清浄度レベルは、設備の仕様に応じて適切に設定する必要がある。また、その周辺の清浄度レベルを段階的に設定することにより、無菌操作等区域の清浄度レベルを担保するように設備を設計する必要がある。今後の技術開発の進展に伴い、無菌操作等区域を構成する新しい設備が提案された場合でも、清浄度レベルを担保する方法に関しては基本的に同様の考え方とすることが望ましい。

（2）ヒトと物の動線管理

交叉汚染防止や取り違え防止のために、ヒトと物の動線は極力一方通行とすることが望ましい。構造的に一方通行とすることが難しい場合は、作業に時間差を設けるなど運用管理により対応する。ヒトと物の動線は分けることが望ましく、搬入出の多い動線は最短になるように配置することが望ましい。

（3）室圧管理

外部から室内への汚染を抑えるために室圧を管理する必要がある。清浄度の高い部屋の室圧を隣接する部屋の室圧より高くすることで清浄度を維持する。封じ込めを行う必要がある場合は、対象の部屋の室圧を隣接する部屋の室圧より低くすると同時に外部汚染を防止できるように室圧調整可能な機器やシステムを設定する。いずれの場合も、室圧に逸脱がないことを確認するためにモニタリングを行う。

（4）風向管理

HEPA フィルターを通った清浄空気は天井から吹き出し、側壁などから吸い込むことで一方向気流を作ることができる。風上側には高い清浄度が求められる製造設備を設置し、風下側にはエアロゾル等を発生しやすい製造設備を設置する。

(5) 更衣管理

更衣室を適切な場所に設置して差圧管理を行う。無菌操作等区域に隣接する清浄度管理区域の室圧を高く設定することで無菌操作等区域の清浄度を保持する。入退出においては、着衣室と脱衣室は別々に設置することが望ましい。

(6) 換気回数管理

ヒトは最大の汚染源であり、無塵衣を着用していても微粒子の放出を防止することは難しい。よって、部屋の空気を1時間当たり適切な回数だけ HEPA フィルターを通過させて清浄化する必要がある。再生医療等製品の無菌製造法に関する指針¹⁾では、グレード B の部屋では 30 回/h、グレード C の部屋では 20 回/h を確保することが望ましいとされている。

A3.2 設備設計の凡例

無菌操作等区域を構成する設備の種類 (A4.1(1)) に応じて作業所を構成する設備の凡例を示す。

① 開放式製造装置 (安全キャビネット、RABS 等)

設備において開放式製造装置は安全キャビネットや RABS 等がある。開放式製造装置 (安全キャビネット) の清浄度区分の凡例を図 A3.1 に示す。安全キャビネットは開放部があり周辺環境の状況に内部の清浄度が影響を受けるため、無菌操作等区域が設置されている清浄度管理区域の清浄度はグレード B とする必要がある。このグレード B の清浄度を維持するために隣接する部屋の清浄度をグレード C としており、さらにその周辺の清浄度をグレード D として段階的に清浄度を設定することで無菌操作等区域のグレード A を担保している。

ヒトの動線の凡例を図 A3.2 に示す。一次更衣室、二次更衣室で更衣を行い、エアールック室を通過して入室し、退出はエアールック室を通過して、脱衣室で脱衣を行って退出することにより一方通行を実現している。物の動線の凡例を図 A3.3 に示す。原料や工程資材等はパスボックスを経由して細胞調製室へ搬入する。再生医療等製品や廃棄物は対面のパスボックスから搬出することで一方通行を実現している。

差圧管理、空気の流れの凡例を図 A3.4 に示す。再生医療等製品の品質を確保するためには、清浄度を管理して外因性の汚染リスクを抑制する必要がある。そのために隣接する部屋の間には差圧を設け空気の流れを一方向に管理する。二次更衣室から細胞調製室への空気の直接的な流入を防ぐためエアールック室 (AL) を設けており、エアールック室の差圧を最も高く設定している。

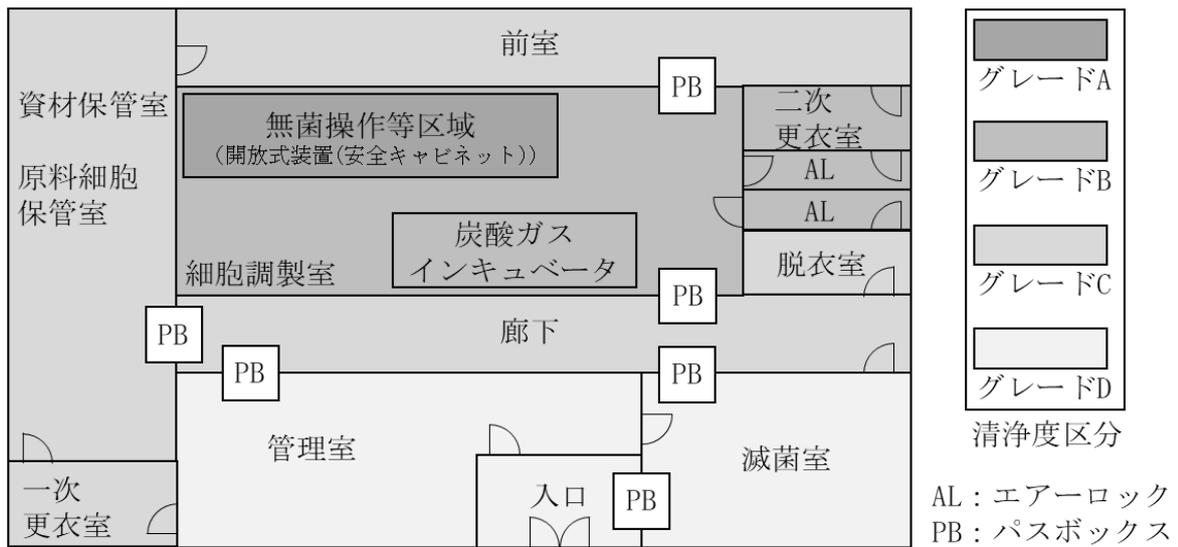


図 A3.1 開放式製造装置（安全キャビネット）（清浄度区分）

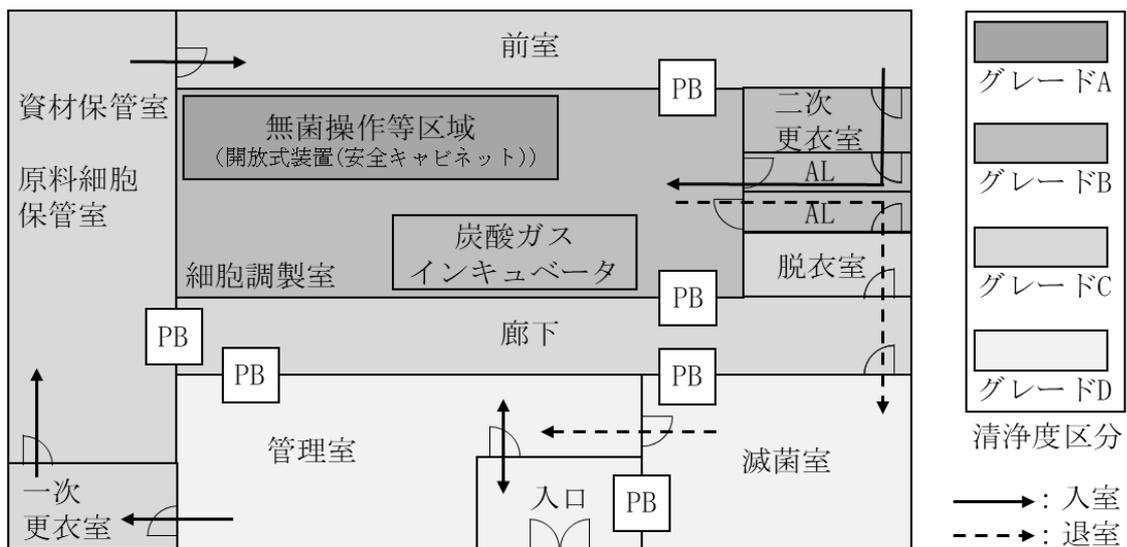


図 A3.2 開放式製造装置（安全キャビネット）（ヒトの動線）

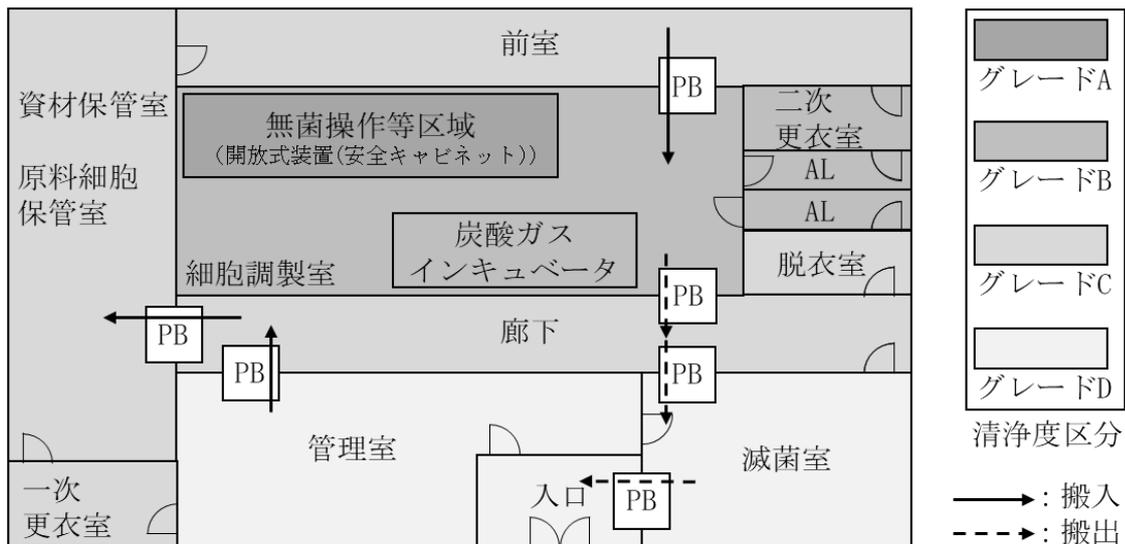


図 A3.3 開放式製造装置（安全キャビネット）（物の動線）

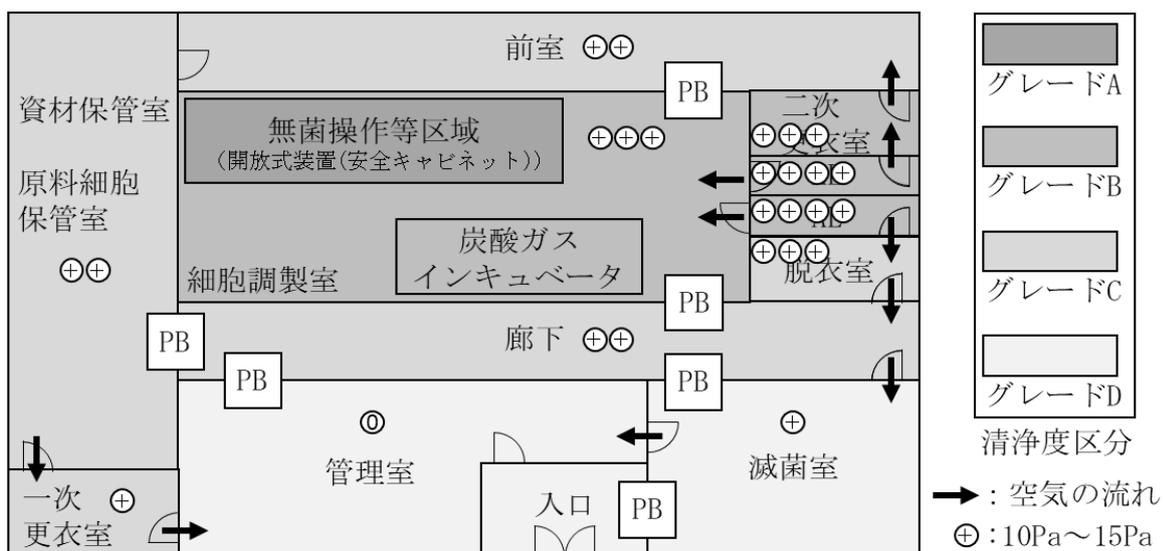


図 A3.4 開放式製造装置（安全キャビネット）（差圧管理、空気の流れ）

②閉止式製造装置（アイソレータシステム）

アイソレータシステムは物理的に隔絶されておりグローブを介して間接的に無菌操作等区域に介入する構造であるため、設置されている清浄度管理区域の清浄度はグレード D 以上を加工作業の仕様に依じて適切に設定する必要がある。炭酸ガスインキュベータ等の製造設備がグレード A 内に設置されている場合は、清浄度管理区域の清浄度はグレード D に設定することができる（図 A3.5）。製造設備がグレード A 内に設置されておらず、培養容器が清浄度管理区域を經由してグレード A と製造設備（炭酸ガスインキュベータ等）の間を往復する場合は、清浄度管理区域の清浄度はグレード C 以上に設定することが望ましい

(図 A3.6)。ヒトの動線、物の動線、差圧管理・空気の流れのそれぞれの凡例は開放式製造装置（安全キャビネット）と同様となる（図 A3.2、図 A3.3、図 A3.4）。

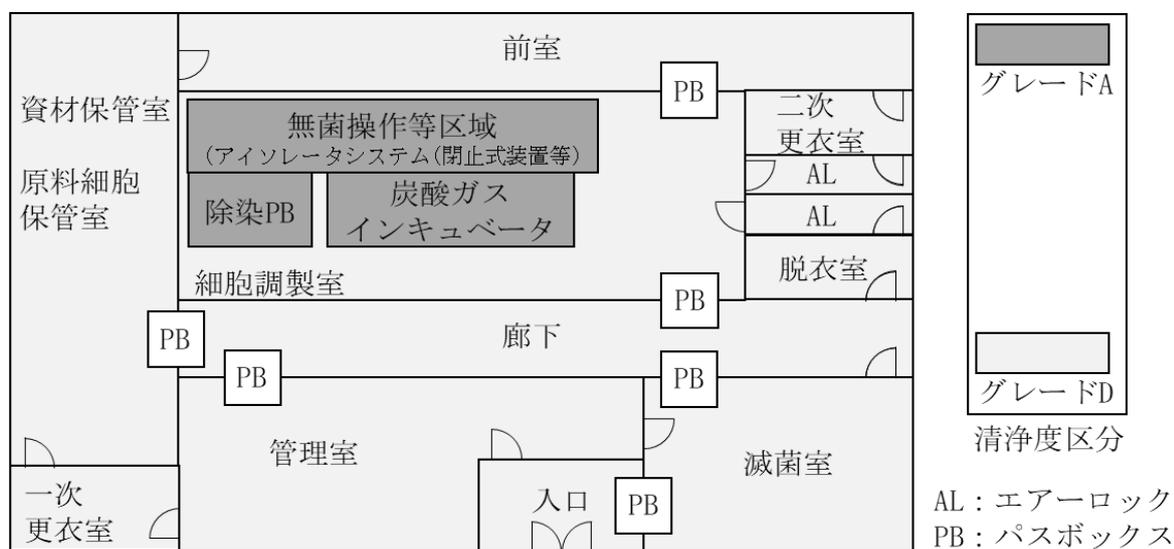


図 A3.5 閉止式製造装置（アイソレータシステム）（清浄度管理区域（グレード D））

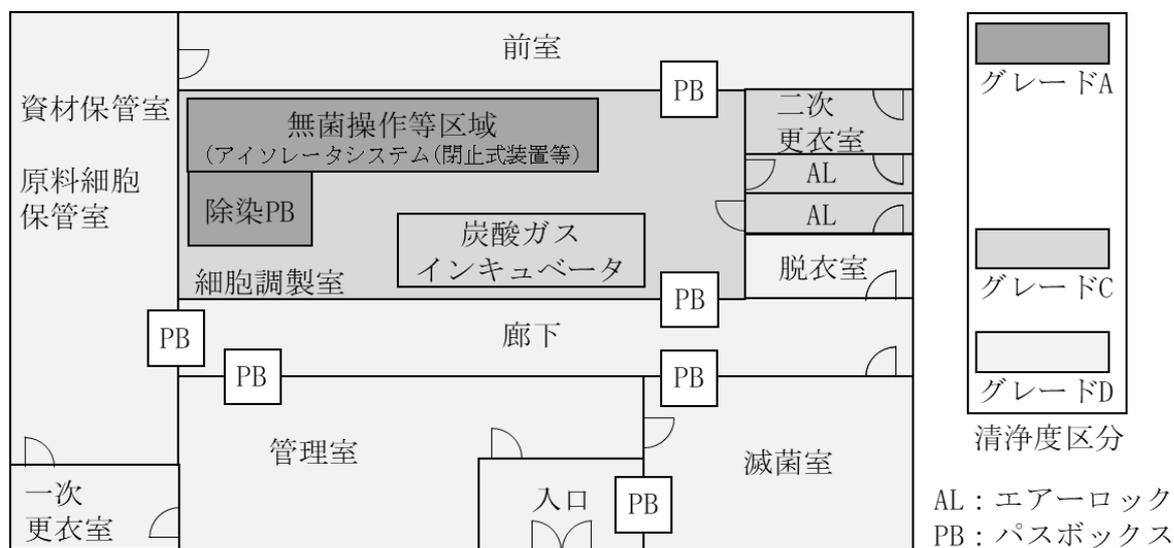


図 A3.6 閉止式製造装置（アイソレータシステム）（清浄度管理区域（グレード C））

② 閉鎖式製造装置（容器密閉型自動培養加工装置）

無菌操作等区域に直接的、間接的にヒトが介入しないバッグやチューブで構成された容器密閉型の自動培養加工装置などの閉鎖式製造装置の場合は、設置されている清浄度管理区域の清浄度はグレード D 以上を適切に設定することができる（図 A3.7）。

ヒトの動線、物の動線、差圧管理・空気の流れのそれぞれの凡例は開放式製造装置（安全キャビネット）と同様となる（図 A3.2、図 A3.3、図 A3.4）。

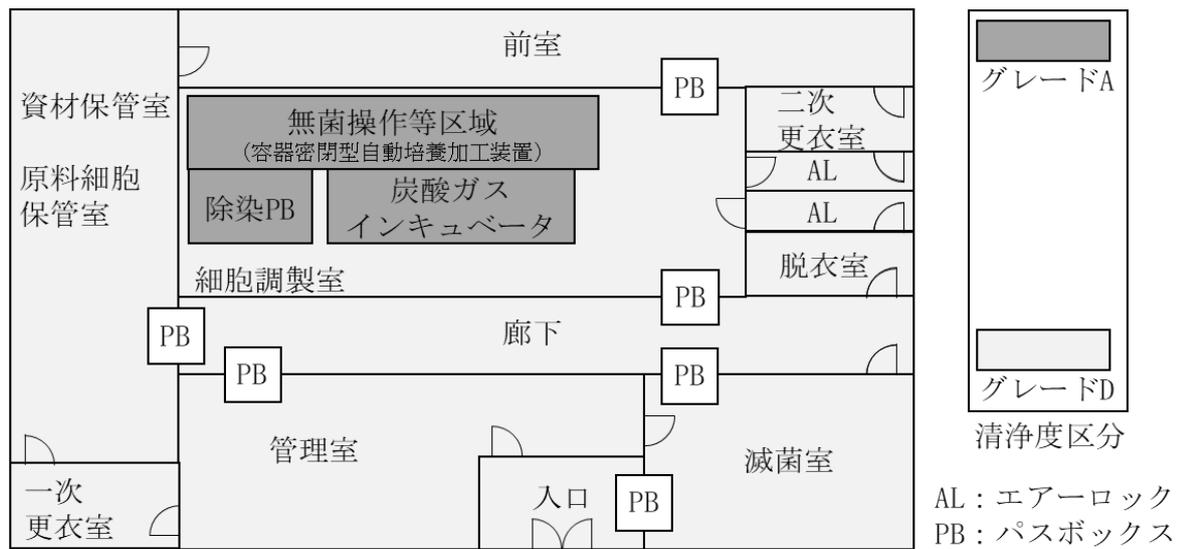


図 A3.7 閉鎖式製造装置（容器密閉型自動培養加工装置）
（清浄度管理区域（グレードD））

A3.3 参考文献

- 1) 再生医療等製品の無菌製造法に関する指針
- 2) 「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について

A4. 作業室の除染

A4.1 一般要件

除染の定義としては「空間や作業室を含む構造設備に生存する微生物をあらかじめ指定された菌数レベルまで減少させる」とされている。アイソレータや RABS(Restricted Access Barrier System)などでは除染が一般的になってきているが、清浄度管理区域を中心としたヒトの介在の有る比較的広い空間においても部屋の除染等として区域の除染が行われるようになってきている。区域の除染は、環境維持操作の一つであり、無菌操作を開始する際の初期化に用いられることもある。従って、空間の広さや構造物の有無にかかわらず微生物の減少には一定の効果を示さなくてはならない。除染は除染剤の性質により空間が広がるほど効果を一定に保つことが難しい。また、効果に注視しすぎるとヒトや物への影響が大きくなる。そのため以下を必ず実施する必要がある。

- ①区域や構造物に応じた効果的な除染システムを確立すること
- ②有効性については定期的に検証すること
- ③ヒトや製品への安全性は常に検証すること

A4.2 除染システム

区域の除染はグレード B、C などの清浄度管理区域を対象として実施される。また、安全キャビネットなどの開放式の無菌操作等区域を設置している場合には同時に実施することもある。比較的大きな空間ならびに構造物が存在している状況下で想定する結果を安定して得るためには、除染剤の性質、発生器の位置や気流など詳細に定め、評価検証により構築しなくてはいけない。除染システム構築までの流れの例を以下に示す。

- ①除染対象の区域（空間体積）を定める。
- ②設備の規格、広さ、構造物の状況を把握する。
- ③除染効果の評価基準を設ける。
- ④除染剤を選定する。
- ⑤1)～4)の条件に合わせ除染剤発生位置を設定する。
- ⑥除染剤を対象範囲全体に拡散させるために送風機の位置を決める。
- ⑦バイオロジカルインジケータ(BI)を複数個所に設置し除染検証を3回以上繰り返す。仕様設計時にはケミカルインジケータ(CI)なども活用することを推奨する。
- ⑧構築した除染プロセスのバリデーションを行う。
- ⑨区域や構造物に追加など変化があった場合には除染プロセスの見直しを行う。
- ⑩除染に関わる作業員には適切な教育を実施する。

※区域の除染は除染剤の特性によりアイソレータなどの空間に比べて非常に複雑である。除染剤によっては温度や湿度条件が僅かに異なっただけで想定した除染が確立できないことも多いため、システム確立には十分な注意を払わなくてはならない。

A4.3 除染剤と除染法

現在汎用的に使用されている除染剤と除染法を以下に示す。これらに使用されている除染剤の多くが強力な酸化力により微生物を死滅させる作用機序を利用している。そのため、設備に使用される材質に対しては事前に適合性の評価が必要となる。ここに示した除染剤・除染法以外でも、その有効性とヒトや製品への安全性が確認された除染剤は使用することができる。除染剤によっては再生医療等製品に対して影響を及ぼす可能性のあるものも存在することから除染剤選定や仕様設計の際には十分な注意を払う必要がある。以下、除染剤の事例を示す。

(1) 過酸化水素

過酸化水素水を加熱することにより蒸発させ拡散し除染を行う。物理的な刺激を受けた過酸化水素が特有の酸化力により微生物を死滅させる方法である。除染後の過酸化水素は速やかに水と酸素に分解されるため安全性が高いとされている。過酸化水素は水に非常に溶け込みやすい性質を有しているため、水気の存在する環境での使用は注意しなくてはならない。また、分解速度も他の除染剤と比較すると早いため大空間や複雑な構造物の存在下では発生器の位置や気流の調整が非常に重要になる。

(2) 過酢酸（過酢酸製剤）

過酢酸水溶液と過酸化水素などの補助剤を混合した製剤をミスト状にして噴霧し拡散させることで除染を行う。過酢酸が揮発化される際に生じる強力な酸化力により微生物を死滅させる方法である。除染後は水と酢酸に分解され安全性が高いとされている。過酢酸だけでは分解が早く広範囲の除染には対応できないが、製剤にすることにより過酸化水素が可逆的な役割を果たし広範囲に酸化力のある状態で拡散することが可能となる。噴霧器により強制的に除染剤を拡散させるため湿度が上がりやすくなる。除染時に結露が発生すると腐食や変色の起こしやすくなるため十分な湿度コントロールが必要となる。

(3) 二酸化塩素

亜塩素酸ナトリウムと塩酸を混合させるなどの化学反応により二酸化塩素ガスを発生させ拡散させることで除染を行う。常温で気体であり二酸化塩素自体の強力な酸化力により微生物を死滅させる方法である。常温で安定したガスの性質から気中拡散性に優れ、大空間、複雑な構造物、HEPA フィルターの透過などでは有効である。しかし、拡散性が良いため設備構造の僅かな隙間からも外部に漏洩するため設備の事前調査は不可欠となる。

※使用する除染剤によっては、気中濃度、温度、湿度（絶対、相対）、気流、接触時間等の条件設定が複雑となるため専門的な知見を有すると認められた者の下、実施することが望まれる。また、自らで実施が困難と判断された場合には除染システムの構築を含め専門家へ委託することを推奨する。

A4.4 評価法

区域の除染の場合、一般的にはバイオロジカルインジケータ（BI）を用いて除染効果の評価を行う。評価基準として日本薬局方参考情報では無菌操作等区域内（アイソレータなど）の場合指標菌である芽胞の 6 Log 以上減少、清浄度管理区域などの作業室では芽胞の 3 Log 以上減少としている。しかし、日常的な清掃や定期的なサニテーションなどにより汚染リスクが低いと判断された場合にはリスクベースで評価基準を自ら設定することができる。バイオロジカルインジケータ（BI）は培養法により、生残菌の有無を確認する方法が一般的である。また、培養法以外に同等以上の評価が可能な方法であれば使用することができる（微生物迅速法など）。バイオロジカルインジケータの評価において 0 Log 以上減少と全数死滅とは意味が異なる。例えば、 10^3 CFU のバイオロジカルインジケータを用いて指標菌の芽胞が 3 Log 以上減少することを実証する場合、除染後のバイオロジカルインジケータを全数死滅させることが要件ではない

1 か所に複数のバイオロジカルインジケータ（BI）を設置することにより統計学的解析手法を用いることも可能である。定期的実施される除染プロセスにおいてバリデーションで想定する結果が常に得られると判断された場合には必要なパラメータの監視を行うことによりバイオロジカルインジケータ（BI）での評価を省略することも可能である。その場合バイオロジカルインジケータ（BI）を用いた定期的な検証は必須である。また、バイオロジカルインジケータ（BI）以外にも同等の評価が可能と判断された高精度のケミカルインジケータ（CI）の採用を検討してもよい。

留意事項

- ①除染は空間に蒸散や噴霧などにより拡散させるため、空気中の微生物を対象としているように思われがちだが、主に空間や設備の表面に存在する微生物を対象としており物理的に拭き上げや清拭による消毒では困難な場所に対して効果的に消毒を行う方法である。
- ②除染を行う際には工程において発生した飛沫や、たんぱく質や油分などの汚れを事前に清浄化することが前提となる。常にドライな環境が維持されており日常の清掃や、定期的なサニテーションにより飛沫や汚れのリスクは低いと判断された場合はその限りではない。
- ③区域除染では除染剤により除染機器が複雑に構築されているものが存在する。除染対象エリアに外部から持ち込む際には現在の状態よりも微生物汚染を拡散させてしまう恐れがあることから適切な処置をとって持ち込む必要がある。

4. 令和 2 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。

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も順次整備してきた。今後は、再生医療等製品の品質確保や製造コスト低減の観点から、自動培養加工装置を使用した製造が増加すると見込まれており、製造工程中でのチェンジオーバーの考え方を整理することは重要な課題である。この認識のもと、次年度は、無菌操作等区域における再生医療等製品の製造工程中での無菌環境維持に資する製造設備の清浄化について、再生医療等製品の製造設備メーカーに向けた「再生医療等製品の製造における製造設備の清浄化に関するガイドライン（手引き）（案）」を検討する予定である。

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。人工関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、欧米人と東洋人では、骨格および骨形状には人種差があるため、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性の一つとして期待されている。

最近の積層造形技術の急速な進歩にともない、患者の股関節の構造等に最適なチタン合金製人工股関節ステムの新製造技術として、チタン合金粉末を用いた積層造形技術の実用化が期待されている。

2. 開発ガイドライン策定の意義

チタン合金製人工股関節ステムの新製造技術の早期実用化を目指して、東洋人は、欧米人に比べて小柄となるため、臨床的な要望が強い患者の骨格構造に最適なセメントレス人工股関節ステムの開発を目的として、セメントレス人工股関節の臨床的な固定域によるステムの分類、人工股関節ステムの耐久性等の力学的安全性評価の考え方を取りまとめることは、超高齢化社会を迎える観点から重要となる。

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、患者の人工股関節の骨格構造等に最適な高生体適合性人工股関節を中心に検討することとした。

- (1) 三次元積層造形によるチタン合金製人工股関節ステムの耐久性評価の考え方(案)をとりまとめた。
- (2) 力学的適合性確認のための実証試験としては、チタン合金積層造形材のミクロ組織の観察、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) 耐久性等の試験環境を維持するための荷重校正の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) 日時：令和 2 年 10 月 22 日（火）

(2) 方法：メールでの書面審議

本年度の具体的な検討内容について、書面審議を行い、下記の内容で進めることが決定された。

欧米人と東洋人の股関節の構造の差異について、坂井先生に、積層造形人工股関節

ステムの臨床的なメリットを含めて取りまとめを依頼した。また、セメントレス人工股関節の臨床的な固定域による分類に関しては、稲葉先生に取りまとめをお願いした。チタン合金積層造形材の力学的安全性データの構築に関しては、事務局において最後の実証試験を実施することとした。積層造形材及び鍛造材の力学試験片加工、試験片固定治具の作成、試験機のメンテナンス、耐久性試験等の力学試験、積層欠陥等ミクロ組織の解析、破面観察、化学分析、溶出試験等を実施することとした。さらに、ねじりを含んだ人工股関節ステムの耐久性試験に関する材料力学解析を事務局で実施することを決定した。

第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：令和3年1月19日（火）16:00～17:44

(2) 開催場所：Web会議（MS-Teams）

(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、
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、橋本淳、森重雄、山内隆嗣、山野井康和、山本謙吾
事務局：岡崎 義光、鎮西清行

(4) 議事概要

以下の内容に関して検討した。

三次元積層造形技術を用いた人工股関節ステムの耐久性評価（参考資料）(案)について議論した。臨床的な必要性に関しては、坂井先生と稲葉先生に説明いただいた。

追加の技術面は、企業の委員の方に意見を出してもらうこととなった。今回の議論の結果を反映し次回の委員会までにリバイスすることとなった。

次回もコロナの影響を考慮しWEBでの会議とした。

令和3年2月16日（火）16:00～17:30 予定

第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：令和3年2月16日（火）16:00～17:30

(2) 開催場所：Web会議（MS-Teams）

(3) 出席者

委員： 勝呂徹（座長）、井口普敬、石井大輔、植野高章、上野勝、大内誠悟、
楫野良知、坂井孝司、高関二三男、高橋広幸、田中栄、富田哲也、中村順一、

新野俊樹、橋本淳、森重雄、山内隆嗣、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： 栗原宏之

経済産業省： 古谷俊介、高田浩之

医薬品医療機器総合機構：遠藤健

事務局： 岡崎 義光、鎮西 清行

(4) 議事概要

以下の内容に関して検討した。

三次元積層造形技術を用いた人工股関節ステムの耐久性評価（参考資料）(案)の資料に基づき、ガイドライン化に向けた検討を行った。本日の議論を踏まえて、事務局で修正を行い、三次元積層造形によるチタン合金製人工股関節ステムの耐久性評価の考え方（案）として取りまとめることとなった。

本委員会の結論としては、参考資料ではなく、ガイドライン化する方向で一致した。今後の取り扱いに関しては、事務局に一任することです承された。本年度で、積層造形に関する委員会が終了となるため、今までの取り組みに関して、関係者全員からコメントを頂き終了した。積層造形技術で日本人に最適な形状の人工股関節ステムを開発できると喜ばしいこととの意見が臨床医の先生から多数あった。

開発ガイドラインの検討結果

資料 2-2

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(チタン精密積層造形インプラント)開発WG 令和2年度報告

WGメンバー: 22名(敬称略・順不同) ※ 座長

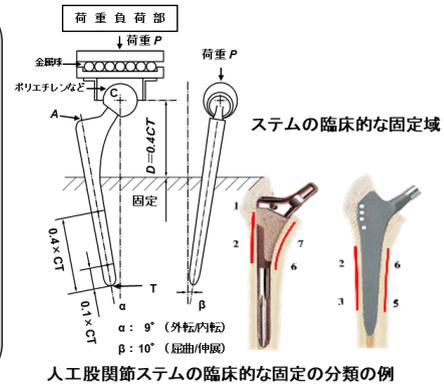
※ 勝呂 徹 一般社団法人日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長	井口 晋敬 名古屋市立大学 大学院医学研究科 整形外科学 客員教授	名古屋 市立大学 大学院医学研究科 整形外科学 客員教授
稲葉 裕 公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 教授	植野 高章 大阪医科大学 感覚器機能形態医学講座 口腔外科学教室 教授	大阪医科大学 感覚器機能形態医学講座 口腔外科学教室 教授
植野 良知 金沢大学附属病院 医療安全管理部 特任准教授	坂井 孝司 山口大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授
田中 栄 東京大学大学院 医学系研究科外科学 教授	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	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	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	(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	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G 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	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・SD 代表取締役	株式会社J・SD 代表取締役
高橋 広幸 帝人ナカシマメディカル(株) 研究部 戦略企画G長 GL参与	森 重雄 (株)ジー・キューブ 産学連携室 メディカルセクションリーダー	(株)ジー・キューブ 産学連携室 メディカルセクションリーダー
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データザムテクノロジーズ営業部 営業部長	(株)NTTデータザムテクノロジーズ営業部 営業部長

1. 本年度の実施内容

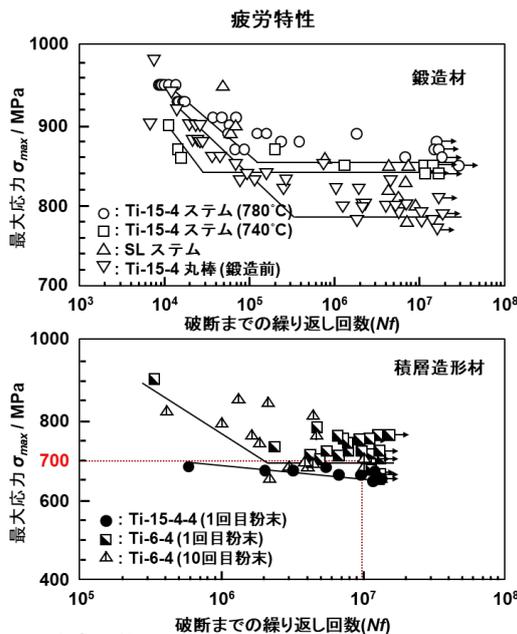
- 3回の委員会の開催: 第1回 10月22日 メールによる書面審議
第2回 1月19日 Teams会議
第3回 2月16日 Teams会議
- 輸入超過の減少が必要な分野
- チタン精密積層造形インプラント 今年度の方向性の検討
- 欧米人と東洋人の股関節の構造の差異について
- セメントレス人工股関節の臨床的な固定域による分類
- チタン合金積層造形材の力学的安全性データの構築
- ねじりを含んだ人工股関節システムの耐久性試験に関する材料力学解析
実験結果と計算結果が一致

2. 本年度の成果

三次元積層造形によるチタン合金製人工股関節システムの耐久性評価の考え方(案)のとりまとめ



力学評価: 積層造形材と鍛造材の力学特性の比較



参考文献

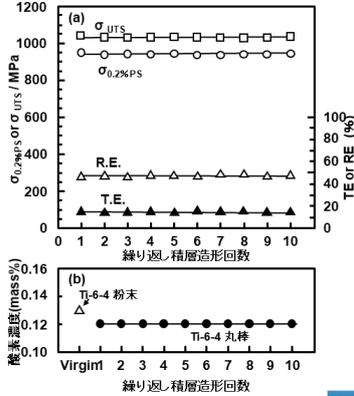
Y. Okazaki, J. Mori, Mechanical performance of artificial hip stems manufactured by hot forging and selective laser melting using biocompatible Ti-15Zr-4Nb alloy, Materials 2021, 14, 732; doi:10.3390/ma14040732.

機械的性質(室温強度)

チタン合金	$\sigma_{0.2\%PS}$ / MPa	σ_{UTS} / MPa	TE. (%)	RA. (%)	σ_{FS} / MPa	σ_{FS} / σ_{UTS}
熱間鍛造材						
Ti-15-4 丸棒 (鍛造前)	887±5	942±2	20±1	60±1	785±17	0.83
780°C Ti-15-4 鍛造システム	919±10	983±9	21±1	58±2	855±14	0.86
740°C 鍛造システム Ti-15-4 システム	912±6	979±7	19±2	55±5	840±5	0.85
SL システム (Ti-6-7)	949±23	1034±23	16±1	54±1	805±26	0.78
レーザー丸棒						
1回目粉末 0° Ti-15-4	880±2	1032±1	14±1	31±2		
1回目粉末 90° Ti-15-4	860±3	1022±2	16±1	36±7	640±11	0.63
1回目粉末 90° Ti-6-4	949±3	1041±2	15±1	46±2	680±37	0.65
10回目粉末 90° Ti-6-4	946±2	1036±2	15±1	47±1	660±14	0.64

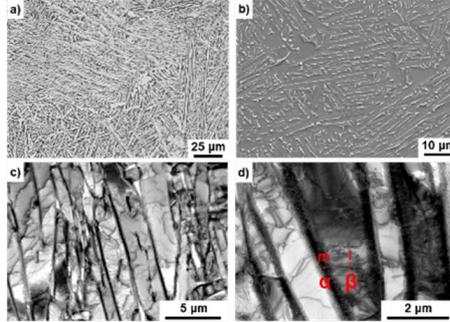
力学評価: ステムの耐久性の力学解析

室温強度の繰り返し造形による変化



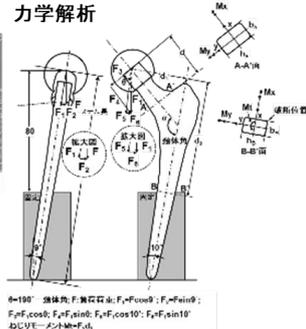
- 繰り返し造形しても強度変化は無し
- 酸素濃度の増加無し

積層造形材 (Ti-6Al-4V) のマイクロ組織

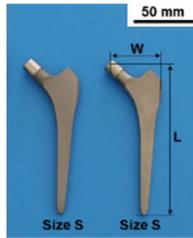


微細な針状組織

力学解析



応力バランス

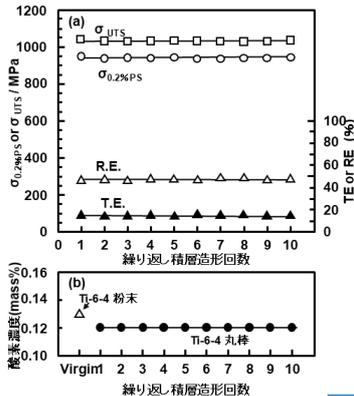


積層造形ステム

断面形	断面1次モーメント(Q)	断面2次モーメント(I)
円	$Q_x = \frac{1}{12}(d^3 - 4y^3)$ $Q_y = \frac{1}{12}(d^3 - 4x^3)$ $txx = -\frac{QyF_z}{Iyd}$ $txy = \frac{QxF_z}{Ixd}$	$I_x = \frac{\pi}{32}d^4$ $I_y = \frac{\pi}{32}d^4$
サークル	$Q_x = \frac{h}{2} \int_{-b}^b \frac{h^2 - y^2}{2} dy$ $Q_y = (b^2 - 4x^2) \left[\frac{h}{8} + \frac{1}{3}(b^2 - 4x^2)^{\frac{3}{2}} \right]$ $txx = -\frac{QyF_z}{Iyd}$ $txy = \frac{QxF_z}{Ixd}$	$I_x = \frac{b}{2} [0.055b^3 + 0.7854b(0.1001b^2 + 0.8494hb + h^2) + \frac{h^3}{3}]$ $I_y = \frac{b^3(16h + 3\pi b)}{192}$
楕円	$Q_x = \frac{2b}{3a}(a^3 - y^3)$ $Q_y = \frac{2a}{3b}(b^3 - x^3)$ $txx = -\frac{QyF_z}{Iyd}$ $txy = \frac{QxF_z}{Ixd}$	断面積 $A = \pi ab$ $I_x = \frac{\pi ba^3}{4}$ $I_y = \frac{\pi ab^3}{4}$

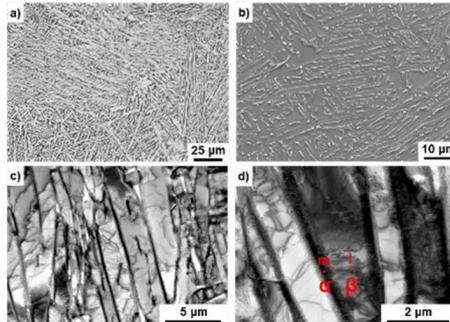
力学評価: ステムの耐久性の力学解析

室温強度の繰り返し造形による変化



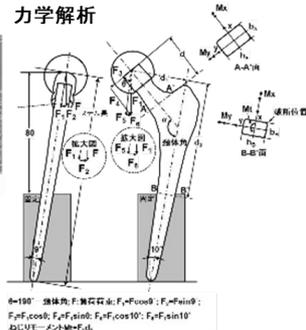
- 繰り返し造形しても強度変化は無し
- 酸素濃度の増加無し

積層造形材 (Ti-6Al-4V) のマイクロ組織

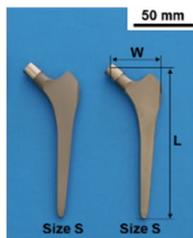


微細な針状組織

力学解析



応力バランス



積層造形ステム

断面形	断面1次モーメント(Q)	断面2次モーメント(I)
円	$Q_x = \frac{1}{12}(d^3 - 4y^3)$ $Q_y = \frac{1}{12}(d^3 - 4x^3)$ $txx = -\frac{QyF_z}{Iyd}$ $txy = \frac{QxF_z}{Ixd}$	$I_x = \frac{\pi}{32}d^4$ $I_y = \frac{\pi}{32}d^4$
サークル	$Q_x = \frac{h}{2} \int_{-b}^b \frac{h^2 - y^2}{2} dy$ $Q_y = (b^2 - 4x^2) \left[\frac{h}{8} + \frac{1}{3}(b^2 - 4x^2)^{\frac{3}{2}} \right]$ $txx = -\frac{QyF_z}{Iyd}$ $txy = \frac{QxF_z}{Ixd}$	$I_x = \frac{b}{2} [0.055b^3 + 0.7854b(0.1001b^2 + 0.8494hb + h^2) + \frac{h^3}{3}]$ $I_y = \frac{b^3(16h + 3\pi b)}{192}$
楕円	$Q_x = \frac{2b}{3a}(a^3 - y^3)$ $Q_y = \frac{2a}{3b}(b^3 - x^3)$ $txx = -\frac{QyF_z}{Iyd}$ $txy = \frac{QxF_z}{Ixd}$	断面積 $A = \pi ab$ $I_x = \frac{\pi ba^3}{4}$ $I_y = \frac{\pi ab^3}{4}$

三次元積層造形によるチタン合金製人工股関節ステムの耐久性評価の考え方 (案)

Evaluation for mechanical performance of artificial hip stem fabricated using 3-dimensional (3D) layer manufacturing technologies

1. 序 文

近年の積層造形技術の急速な進歩に伴い、チタン合金の積層造形技術を用いた高生体適合性人工股関節ステム等の開発が期待されている。患者の股関節の構造等に最適な人工股関節ステムの開発・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

チタン合金の積層造形技術を活用し、患者の骨格構造に最適なセメントレス人工股関節ステムの開発を目的として、セメントレス人工股関節の臨床的な特徴、耐久性等の力学的安全性評価の考え方を記述する。

3. 人工股関節全置換術の臨床的な状況

3.1 日本における人工股関節全置換術の現状

附属書 A に示したように、欧米と比較して日本人の患者では、股関節疾患の内容が異なり、また、大腿骨の解剖学的形状に差異があり、選択する大腿骨コンポーネントの適合性が必ずしも良好とはいえない場合がある。同じ股関節疾患であっても体格に差があるため、大腿骨の長さや太さが異なり、欧米に比べて小さいサイズが多く臨床使用される傾向にある。

3.2 セメントレス人工股関節の骨との固定域

セメントレス人工股関節ステムの臨床的な固定域の例を図 1 に示す。図 1 示した赤ラインが自家骨によるステムの固定域である。セメントレス人工股関節ステムでは、ステムのデザインに応じて近位部から遠位部にわたり、自家骨の固定力で固定されている。セメントレス人工股関節ステムの耐久性評価においても、臨床的な固定域の考慮が重要となる。



図 1 セメントレス人工股関節ステムの固定域の例

3.3 人工股関節システムの耐久性試験の力学解析

ISO 7206-4 人工股関節システムの耐久性試験方法に示されている固定方法での材料力学解析を附属書 B に示す。附属書 B に示した方法で計算される相当応力(σ_{eq})は、素材の疲労強度(σ_{FS})と比較ができる。

4. 力学特性評価の一例

レーザー積層造形を一例として示すが、電子ビーム積層造形においても同様な特性となる。EOS 製造装置(EOS M290, M270, M100)を用い、製造業者により推奨される粉末及び積層条件下で造形されたもので、例えば、レーザーの出力:280~300 W、スポット径:100 μm 、走査速度:1200~1300 mm/min、Z 方向の積層造形間隔: 30 μm 、X-Y 方向の走査間隔:120~140 μm 、単位体積当たりのエネルギー密度: 55~75 J/mm³ の積層条件下で、直径 9 mm、長さ 50 mm の丸棒試料を縦方向に造形した試料での測定例を示している。

(1) 積層造形 Ti 合金の化学成分の例

Ti-15Zr-4Nb-4Ta(Ti-15-4-4)及び Ti-6Al-4V(Ti-6-4)合金積層造形材の化学成分の例を表 1 に示す。比較のため、Ti-15Zr-4Nb(Ti-15-4)合金熱間鍛造ステムの化学成分が示されている。

表1 積層造形材の化学組成の例

Alloy	Zr	Nb	Ta	Pd	Fe	O	N	H	C	Ti
熱間鍛造										
Ti-15-4 合金ステム	16.10	3.90	0.17	<0.01	0.026	0.254	0.080	0.001	0.010	Bal.
Ti-15-4-4 合金粉末	16.6	3.97	3.12	<0.01	0.04	0.322	0.09	0.002	0.01	Bal.
レーザー積層造形										
Ti-15-4-4 合金ステム	16.9	3.92	3.11	<0.01	0.04	0.34	0.096	0.003	0.009	Bal.
	Al	V	Fe	O	N	H	C	Ti		
Ti-6-4 合金粉末	6.05	3.89	0.21	0.11	0.003	0.002	0.006	Bal.		
レーザー積層造形										
Ti-6-4 合金ステム	6.25	3.98	0.19	0.089	0.02	0.0015	0.012	Bal.		

(2) 積層造形 Ti 合金のマイクロ構造

Ti 合金積層造形材の金属組織は、急凝固の繰り返しとなるため針状組織となる。積層造形後の焼鈍材の光学顕微鏡組織(400倍)及び透過電子顕微鏡組織を図2に一例として示す。図2(d)のlとmに示した位置での電子線回折結果を図2(e)および図2(f)にそれぞれ示す。lで示したようにマトリックスは、 α (hcp 構造)相で、mで示したように粒界に β (bcc 構造)相がわずかにみられる。図2(a)および図2(b)にみられる針状組織を鍛造材でみられるような α (hcp)相と β (bcc)相の2相組織に変える熱処理等の開発が今後の課題となる。

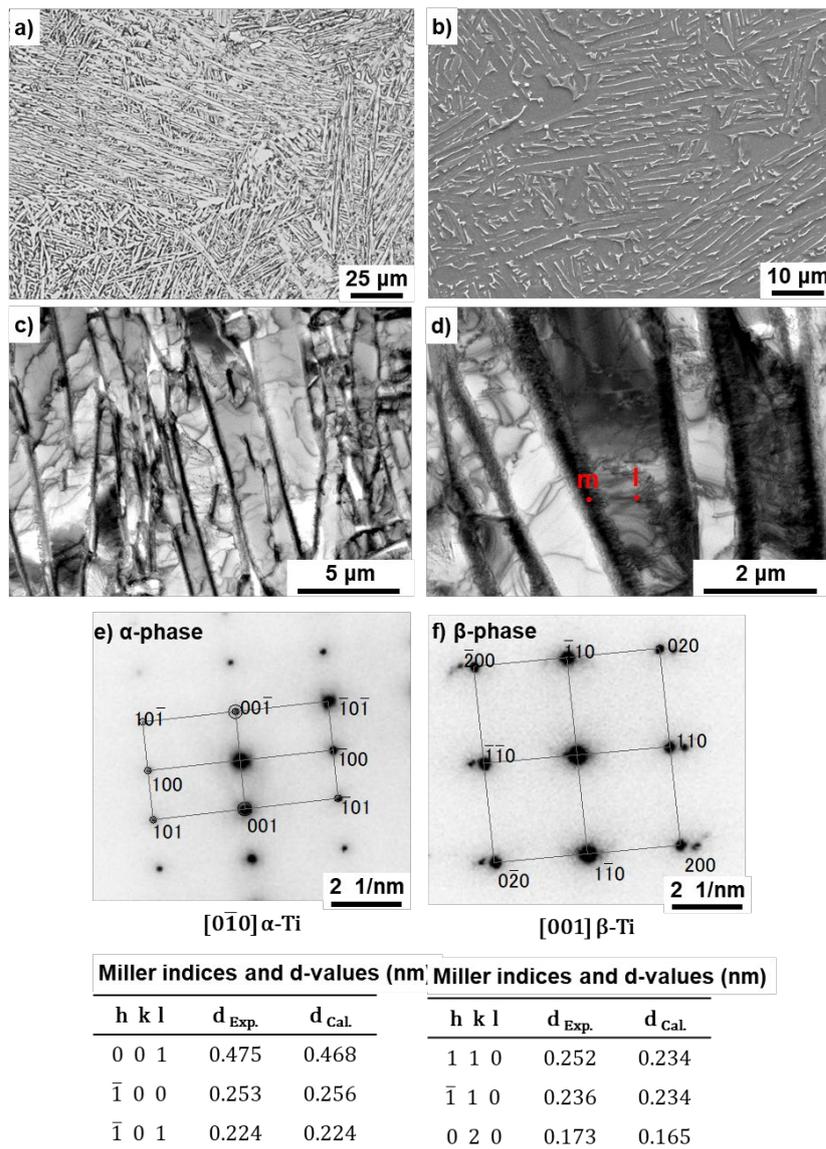


図2 Ti-6Al-4V 合金積層造形材の光学顕微鏡及び透過電子顕微鏡組織の例

(3) 積層造形材の室温引張り特性

積層造形方向は、縦方向が基本となる。機械的性質(強度と延性)に及ぼす積層造形の繰り返し回数の影響を図 3 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。

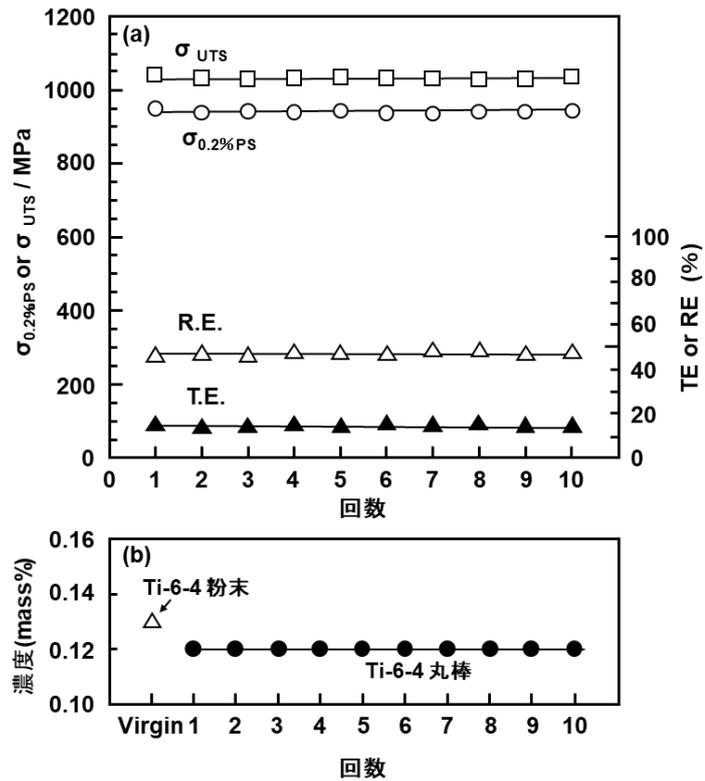


図 3 機械的性質に及ぼす積層造形回数の影響

(4) Ti 合金積層造形材の疲労特性

Ti 合金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 4 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。表 2 には、積層造形材の室温引張り特性、 10^7 回の疲労強度(σ_{FS})及び疲労強度／引張り強度の比(σ_{FS}/σ_{UTS})が示されている。積層造形材の疲労強度／引張り強度の比は、鍛錬材に近い値となっている。

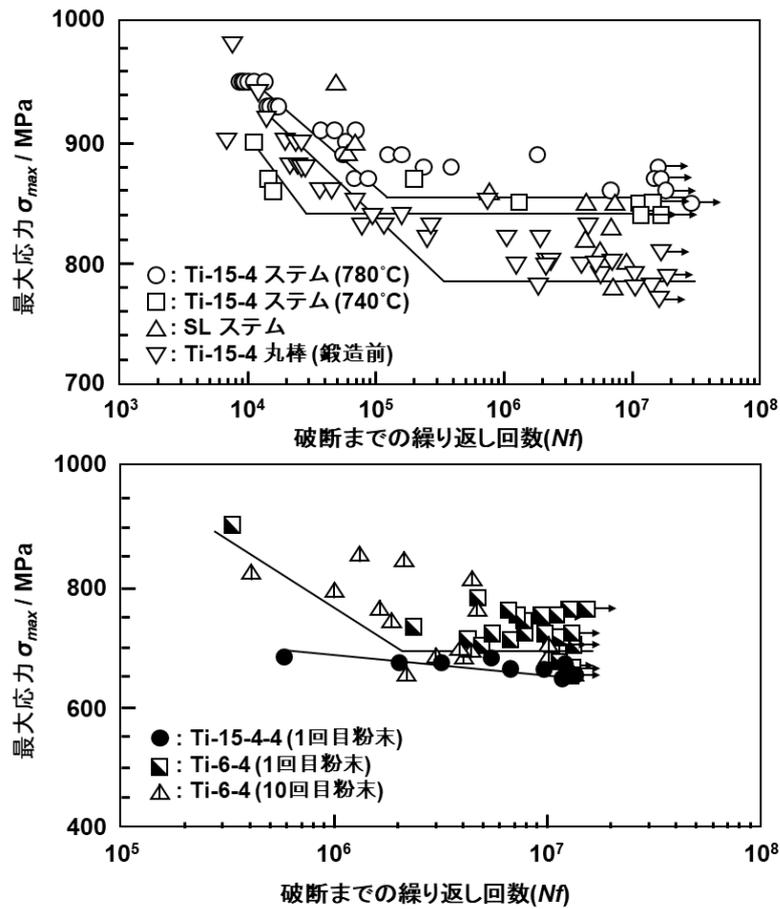


図 4 Ti 合金鍛造材及び積層造形材の疲労特性(S-N 曲線)の比較

(5) 耐久性の力学解析結果

型鍛造成型(左)及び積層造形(右)した人工股関節ステムの例を図5に示す。また、附属書Bに示した力学解析方法で計算した結果を表2及び図6に示す。表2に示した型鍛造ステムでの相当応力(σ_{eq})は、 σ_{eq}/σ_{FS} の値が1に近く、型鍛造材で得られた 10^7 回の疲労強度(σ_{FS})に近い値である。また、図6には、ステムの力学解析結果から得られた相当応力(σ_{eq})の負荷荷重による変化が示されている。ISO 7206-4 第3版に示されている $D=80$ mmの固定では、負荷荷重の増大による相当応力の増加割合が大きく、耐久限2300 Nを達成するための相当応力(σ_{eq})は、約600 MPaとなる。丸棒試料の積層造形材でもこの値を超えるレベルにある。また、図6に示した $D=0.6 \times CT$ での計算結果は、ISO 7206-4 第2版で示された固定位置での計算である。CTは、ステム先端から骨頭中心までの距離である。さらに、今回のステムの形状では、相当応力(σ_{eq})が小さく、ネック部からの破断は生じないことがわかる。詳細は、文献が参考となる。



図5 型鍛造成型(左)及び積層造形(右)したステムの例

表 2 室温引張特性と 7206-4 に準じた耐久限から計算した相当応力(σ_{eq})との比較

Ti 合金	$\sigma_{0.2\%PS}$ / MPa	σ_{UTS} / MPa	T.E. (%)	R.A. (%)	σ_{FS} / MPa	σ_{FS} / σ_{UTS}
型鍛造ステム						
Ti-15-4 鍛造ステム	919±10	983±9	21±1	58±2	855±14	0.86
アロクラシック SL ス テム (Ti-6Al-7Nb 合 金)	949±23	1034±23	16±1	54±1	805±26	0.78
レーザー積層造形材						
1 回目粉末 90°造形 Ti-15-4-4 合金	860±3	1022±2	16±1	36±7	640±11	0.63
1 回目粉末 90°造形 Ti-6-4 合金	949±3	1041±2	15±1	46±2	680±37	0.65

附属書 B に示した力学解析の計算結果

種類	σ_{eq} / MPa	x, y / mm	σ_{FS} / MPa	$\sigma_{eq} / \sigma_{FS}$
熱間型鍛造 Ti-15-4 ス テム	871	(3.6, -5.5)	855	1.02
アロクラシック SL	791	(3.6, -5.5)	805	0.98

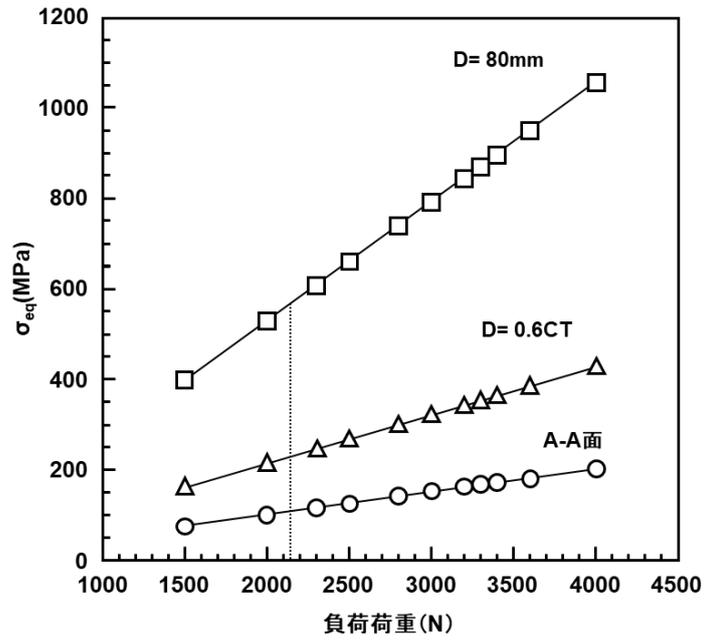


図 6 ステムの力学解析結果から得られた相当応力(σ_{eq})の負荷荷重による変化

5. 今後の課題

今後の課題としては、ステムの積層造形の条件の確立が急務となる。また、熱処理や HIP (Hot Isostatic Pressing)処理等の活用による耐久性の向上が期待される。

参考文献

- (1) Y. Okazaki, J. Mori, Mechanical performance of artificial hip stems manufactured by hot forging and selective laser melting using biocompatible Ti-15Zr-4Nb alloy, Materials 2021, 14, 732.

附属書 A 人工股関節全置換術の臨床的な状況

1. 日本における人工股関節全置換術の現状

変形性股関節症に代表される股関節疾患に対して、病期が進行すると人工股関節全置換術 (total hip arthroplasty) が適応となり、日本でも年間約6万件の手術が施行され、経年的に増加傾向である。現在我が国で使用されている股関節インプラントは、欧米で使用されているものが導入される場合が多く、日本で開発されたインプラントが使用される割合は少ない。骨セメントを使用しない大腿骨コンポーネントに関しても、欧米製品が多く使用されており、欧米と比較して日本人の患者では、a) 股関節疾患の内訳が異なり大腿骨の解剖学的形状に差異があり、選択する大腿骨コンポーネントの適合性が必ずしも良好とはいえない場合がある、また、b) 同じ股関節疾患であっても体格に差があるため大腿骨の長さや太さが異なり、小さいサイズが多く使用される傾向にある。

2. 日本における大腿骨の解剖学的特徴

日本における股関節疾患患者における大腿骨形状として、以下の特徴がみられる (表 A-1 参照)。

- 1.1 欧米人では解剖学的に特に異常のない一次性変形性股関節症が多くみられるのに対し、日本人では寛骨臼(臼蓋)形成不全(DDH)に続発する二次性変形性股関節症が多い。DDHにおける大腿骨の形態では、
- 1) 大腿骨前捻のバリエーションが大きい形態をとり平均では前捻が大きい。
 - 2) 大腿オフセットは大腿骨前捻が大きくなる分、一次性と比較して小さくなる。
 - 3) 亜脱臼(Crowe 分類 Group 3)や完全脱臼(Crowe 分類 Group 4)では、1)及び2)の傾向が強くなり、また、大腿骨髄腔も細く一般の大腿骨コンポーネントを使用しにくいことがある。

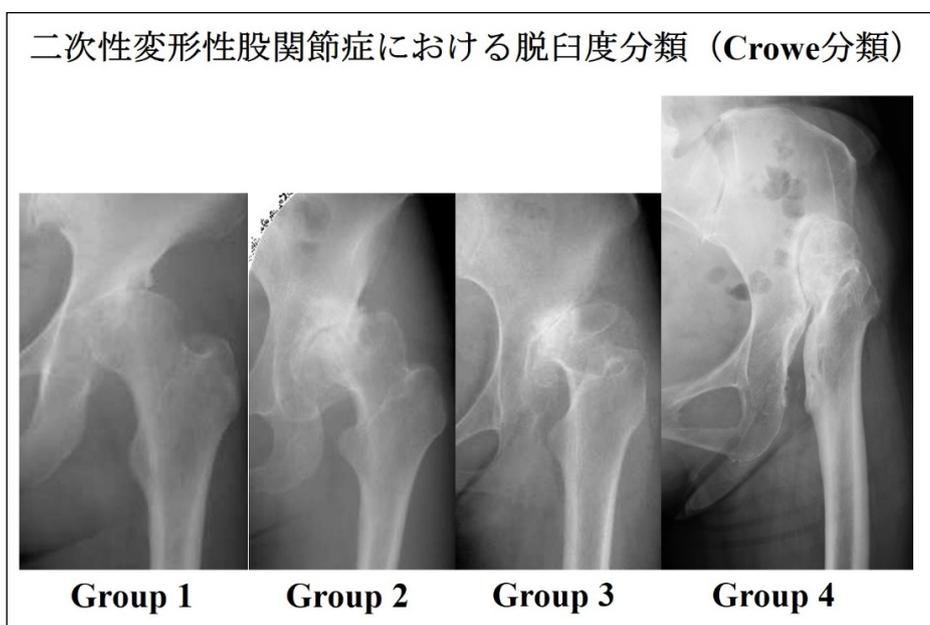


表 A-1 日本と欧米における大腿骨形状の比較

	日本 非 DDH ¹	日本 DDH ¹	米 非 DDH ²	仏 非 DDH ³	仏 非 DDH ⁴	米 DDH ⁵	米 ⁶
股関節節数	53	154	80	32	200	50	96
女性(関節)	53	154	40	19	131	45	66
大腿骨全長 (mm)				444±22	442±30		
大腿骨頭径 (mm)	42.8±2.5	44.2±5.1	45.9±2.2	43.4±2.6	45.6±4.2	46±3	
neck-shaft angle (度)	124.3±6.8	124.5±10.1	125.4±5.5	122.9±7.6	123.1±8.2	136±5	134±6.1
大腿骨前捻 (度)	35.6±13.7	42.3±16.0				19±12	
大腿オフセット (内外、 mm)	38.7±4.7	35.9±4.9	43.5±5.3	47.0±7.2	41.0±6.2	37±4	
大腿オフセット (前後、 mm)	2.5±2.9	1.1±3.4	11.0±4.5				
大腿骨骨幹部外径 (内外、 mm)	24.8±1.8	23.7±1.7	26.9±2.6	26.7±1.8	27.6±3.0		33.8±3.7
大腿骨髄腔径 (内外、 mm)							
近位(小転子+20mm)				43.1±5.0	44.1±6.0		46.9±6.2
近位(小転子+骨頭長 35%)	41.7±3.6	39.7±4.9	45.4±5.1				
近位(小転子)	27.5±3.6	27.2±4.5	29.7±3.7	27.9±3.6	26.5±3.6		31.4±5.6
遠位(小転子-20mm)				21.0±2.7	19.6±2.9		
遠位(小転子-骨頭長 35%)	20.2±3.8	20.0±3.9	21.0±3.0				
遠位(狭部)	12.7±2.4	12.4±1.9	12.1±2.0	13.1±2.1	12.4±2.3		14.9±3.0
Cortical Index	0.49±0.09	0.48±0.07			0.44±0.04		0.44±0.1
Canal Flare Index (近位/遠位髄腔径)	3.39±0.61	3.26±0.55		3.36±0.75	3.6±0.8		3.21±0.5

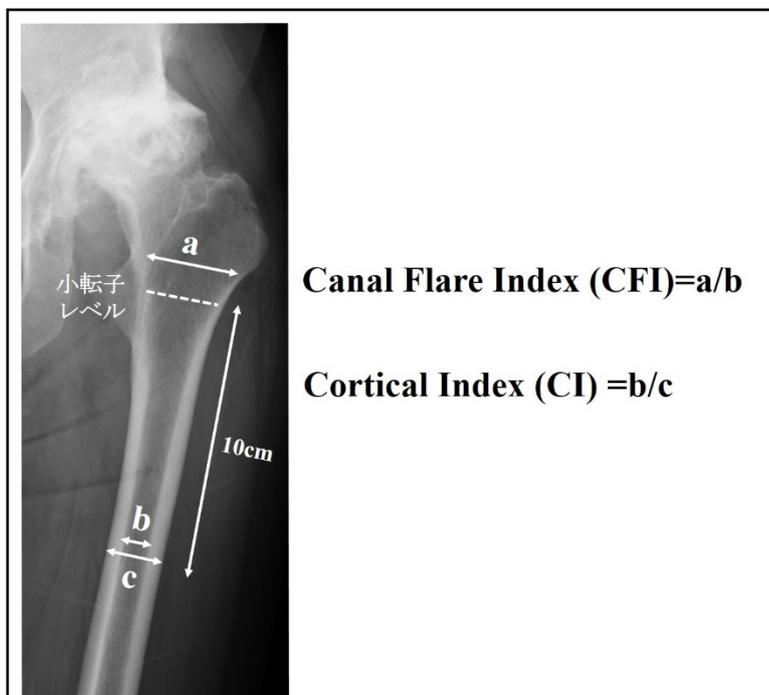
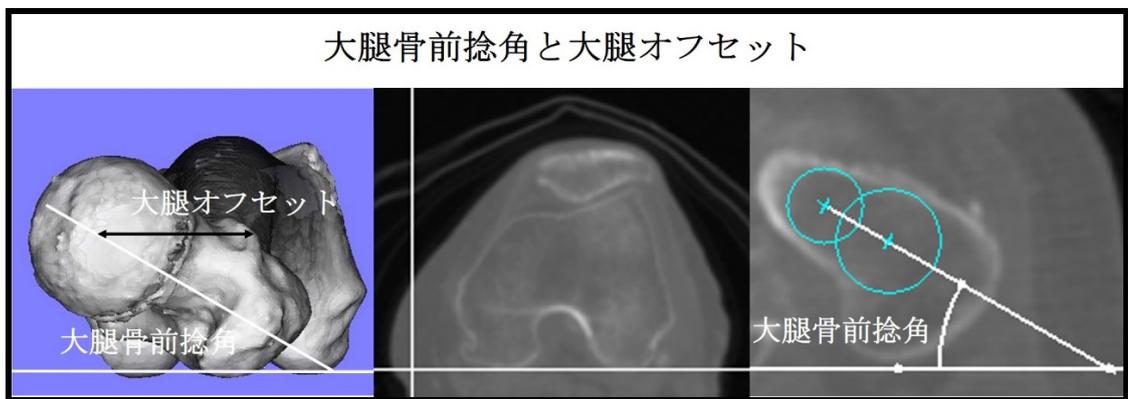
1. P. C. Noble et al. The three-dimensional shape of the dysplastic femur. Implications for THR. Clin Orthop Relat Res 2003; 417: 27-40.
2. P. C. Noble et al. The effect of aging on the shape of the proximal femur. Clin Orthop Relat Res 1995; 316: 31-44.
3. P. J. Rubin et al. The morphology of the proximal femur. A three-dimensional radiographic analysis. J Bone Joint Surg Br 1992; 74-B: 28-32.
4. P. Massin et al. The anatomic basis for the concept of lateralized femoral stems. J Arthroplasty 2000; 15: 93-101.
5. J. Wells et al. Femoral morphology in the dysplastic hip: three-dimensional

characterizations with CT. Clin Orthop Relat Res 2017; 475: 1045-1054.

6. K. C. Bigart et al. Does femoral morphology predict the risk of periprosthetic fracture after cementless total hip arthroplasty. 2020; 35: S359-363.

1.2 非 DDH 例において、日本と欧米との大腿骨では種々のサイズ差が見られる。

- 1) 大腿骨頭径や大腿骨長、大腿オフセット、大腿骨外径といった大腿骨の外形状が、日本人では小さい。
- 2) 大腿骨髄腔径が近位、遠位とも小さい。



3. 日本における人工股関節全置換術の課題と展望

上記のように日本人では、解剖学的に一次性とは異なった形状を有する DDH 由来の二次性的大腿骨が多く、また、使用する大腿骨コンポーネントは、欧米とサイズ差を生じている。2000 年初頭まで日本人にとって小さな大腿骨コンポーネントサイズのラインナップが不足し、長すぎたり太すぎたりする大腿骨インプラントを無理に使用する状況が長らく存在した。2000 年代から、日本人の大腿骨形態に合わせた種々のコンセプトの大腿骨コンポーネントが開発されてきているが、設置した際に大腿骨髄腔形状に近位・遠位とも良好な適合がえられない症例もあり、また前捻・オフセット・脚長の調整など、すべての指標において良好な再建が実現できているわけではない。

こうした現状を改善し理想的な再建を実現するためには、種々の大腿骨コンポーネントがその理論的コンセプトどおりに患者個々の大腿骨髄腔形状に適合し、また患者個々の前捻・オフセット・脚長の調整が可能なインプラントを作製して再建することが理想的である。

積層造形法による大腿骨コンポーネントでは、患者個々の大腿骨髄腔形状に合わせた任意の形状デザインのコンポーネントを作製可能である。また、患者個々の前捻・オフセットを再現する形状デザインも作製する。さらに、積層造形法では大腿骨コンポーネントの長さや太さを含めた外形状デザインのカスタマイズだけでなく、内部構造のカスタマイズや表面加工範囲のカスタマイズも可能であり、有用なオプションと考えられる。

附属書 B 人工股関節システムの耐久性試験の力学解析

ISO 7206-4 人工股関節システムの耐久性試験方法に示されている固定方法での材料力学解析を図 B-1 に示す。

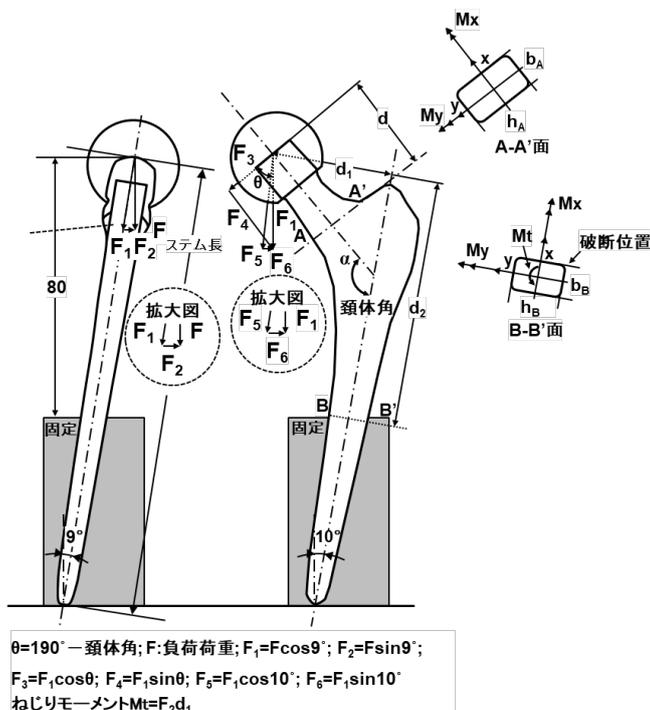


図 B-1 ISO 7206-4 に準じた耐久性試験の材料力学解析

ねじり力を負荷するため、垂直方向に対して、それぞれ 9° および 10° 傾斜して固定する。ステムネック部(A-A'面)およびステム固定部(B-B'面)での耐久性を計算する方法を説明する。ステムネック部(A-A'面)での計算結果は、ISO 7206-6 に規定されたステムネック部の耐久性評価にも活用できる。

A-A'面での材料力学解析から説明する。負荷荷重 F は、垂直方向から 9° 傾斜しているため、 $F_1 = F \times \cos 9^\circ$ および $F_2 = F \times \sin 9^\circ$ の二つの分力に分解できる。ステムの頸体角を α (例えば、 131°) とすると、分力 F_1 は、さらに、 $F_3 = F_1 \times \cos(180^\circ - \alpha + 10^\circ) = F_1 \times \cos(190^\circ - \alpha)$ と $F_4 = F_1 \times \sin(190^\circ - \alpha)$ の2つに分解できる。ここで、A-A'面での x と y 座標の方向および x 軸方向の曲げモーメント(M_x) および y 軸方向の曲げモーメント(M_y) を図 B-1 A-A'面に示す方向と定義する。A-A'面に垂直な方向を Z 方向とする。荷重負荷により、A-A'面上で発生する曲げモーメントは、 $M_x = F_3 \times d$ 、 $M_y = F_2 \times d$ となる。圧縮応力を正(引張応力を負)とすると、曲げモーメントにより A-A'面の位置(x, y)で生じる軸力 σ_z は、次式で表される。実際(x, y)には、破断位置の座標(x, y)を用いる。

$$\sigma_z = \frac{F_4}{\text{断面積}} + \frac{M_x}{I_x} y - \frac{M_y}{I_y} x$$

断面形状に図 B-1 に示した長方形断面を例に計算方法を説明する。断面積は、 $h_A \times h_B$ で、

$I_x = b_A \times h_A^3 / 12$ 、 $I_y = h_A \times b_A^3 / 12$ となり、曲げモーメントによって、 x と y 方向に生じるせん断応力(τ_{zx} および τ_{zy})は、次式で計算できる。せん断応力は、材料表面ではゼロとなるため、表面近傍の破断では無視できる。せん断応力の符号は、せん断方向を示すもので、計算では絶対値を用いる。

$$\tau_{zx} = -\frac{QyF_2}{b_A I_y} \quad \tau_{zy} = \frac{QxF_3}{h_A I_x}$$

$$Q_x = \frac{b_A}{2} \left(\frac{h_A^2}{4} - y^2 \right) \quad Q_y = \frac{h_A}{2} \left(\frac{b_A^2}{4} - x^2 \right)$$

ステム疲労破壊に係る相当応力(σ_{eq})は、ミーゼスの降伏条件を用いると、次式となる。

$$\sigma_{eq} = [\sigma_z^2 + 3(\tau_{zx}^2 + \tau_{zy}^2)]^{\frac{1}{2}}$$

相当応力(σ_{eq})は、A-A'面上の(x 、 y)位置での破壊応力となり、素材の疲労強度との直接比較が可能となる。

次に、ISO 7206-4 で規定された固定域 B-B'面上での疲労破壊について計算する。ステムの疲労破壊でねじりを考慮した最も重要な計算となる。 F_1 は、 $F_5 = F_1 \times \cos 10^\circ$ および $F_6 = F_1 \times \sin 10^\circ$ の2つの分力に分解できる。

また、モーメントに関しては、 $M_x = F_5 \times d_1$ 、 $M_x = F_6 \times d_2$ および $M_y = F_2 \times d_2$ となる。圧縮(内向き)応力を正(引張応力: 負)とした場合の B-B'面上の位置(x 、 y)で生じる軸力 σ_z は、次式となる。

$$\sigma_z = \frac{F_5}{b_B h_B} + \frac{F_5 d_1 - F_6 d_2}{I_x} y - \frac{F_2 d_2}{I_y} x$$

ここで、 $I_x = b_B \times h_B^3 / 12$ 、 $I_y = h_B \times b_B^3 / 12$ となり、

$$\tau_{zx} = -\frac{QyF_2}{b_B I_y} \quad \tau_{zy} = \frac{QxF_6}{h_B I_x}$$

$$Q_x = \frac{b_B}{2} \left(\frac{h_B^2}{4} - y^2 \right) \quad Q_y = \frac{h_B}{2} \left(\frac{b_B^2}{4} - x^2 \right)$$

傾斜させることによって生じるトルク力(T)は、 $T = F_2 \times d_1$ となる。トルク力によって生じるせん断力は、次式となる。

$$\tau_{zx} = -\frac{T}{2I_x} y \quad \tau_{zy} = \frac{T}{2I_y} x$$

なお、断面形状が変わった場合は、断面形状に応じた I_x および I_y を算出する。

曲げモーメントとトルク力によって生じるせん断力の絶対値をそれぞれ加えて、 τ_{zx} および τ_{zy} を計算した後、相当応力(σ_{eq})は、A-A'面と同じ次式に代入して計算できる。

$$\sigma_{eq} = [\sigma_z^2 + 3(\tau_{zx}^2 + \tau_{zy}^2)]^{\frac{1}{2}}$$

相当応力(σ_{eq})は、素材の疲労強度と直接比較できる。ステムを細くするなど小柄な人工股関節製品の開発やワーストケースの選定、耐久性試験結果の解析に有効となる。ステム形状が変化した場合の計算に必要な断面 1 次モーメント、せん断応力の計算方法および断面 2 次モーメントの計算方法を図 B-2 に示す。図 B-2 に示したサークル形状の Q_x の計算は、破断位置の y 座標から $(h+b)/2$ までの数値積分(例えば、台形形状での数値計算)で計算できる。さらに、人工股関節ス

テムの耐久性試験の力学解析では、有限要素解析も有用となる。

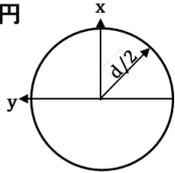
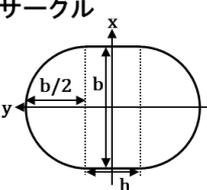
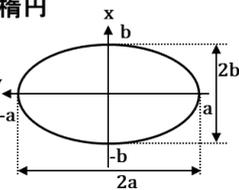
断面形	断面1次モーメント(Q)	断面2次モーメント(I)
円 	$Q_x = \frac{1}{12}(d^2 - 4y^2)^{\frac{3}{2}}$ $Q_y = \frac{1}{12}(d^2 - 4x^2)^{\frac{3}{2}}$ $\tau_{zx} = -\frac{Q_y F_2}{I_y d} \quad \tau_{zy} = \frac{Q_x F_3}{I_x d}$	$I_x = \frac{\pi}{32} d^3$ $I_y = \frac{\pi}{32} d^3$
サークル 	$y > \frac{h}{2}$ $Q_x = \int_y^{\frac{h+b}{2}} 2 \sqrt{\left(\frac{b}{2}\right)^2 - \left(y - \frac{h}{2}\right)^2} y dy \text{ (数値積分)}$ $Q_y = (b^2 - 4x^2) \left[\frac{h}{8} + \frac{1}{3}(b^2 - 4x^2)^{\frac{1}{2}} \right]$ $\tau_{zx} = -\frac{Q_y F_2}{b I_y} \quad \tau_{zy} = \frac{Q_x F_6}{(b+h) I_x}$	$I_x = \frac{b}{4} [0.055b^3 + 0.7854b(0.1801b^2 + 0.849bh + h^2) + \frac{h^3}{3}]$ $I_y = \frac{b^3(16h + 3\pi b)}{192}$
楕円 	$Q_x = \frac{2b}{3a}(a^2 - y^2)^{\frac{3}{2}}$ $Q_y = \frac{2a}{3b}(b^2 - x^2)^{\frac{3}{2}}$ $\tau_{zx} = -\frac{Q_y F_2}{2b I_y} \quad \tau_{zy} = \frac{Q_x F_6}{2a I_x}$	断面積 $A = \pi ab$ $I_x = \frac{\pi b a^3}{4}$ $I_y = \frac{\pi a b^3}{4}$

図 B-2 断面 1 次モーメント、断面 2 次モーメント及びせん断応力の計算方法

V-1-3 経皮的エネルギー伝送システム

1. 当該技術分野の概要、および本 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。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（TETS: Transcutaneous Energy Transmission System）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（International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection : ICNIRP）によりばく露限度値等が定められているが、一般公衆へのばく露や職業的なばく露を想定したものであり、生体に影響を及ぼすと考えられる値のしきい値から、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、現行の評価ガイドライン）が公表された。現行の評価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、現行の評価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公衆ばく露値に対する参考レベルに依っているため、現在、国内外で開発されている補助人工心臓用の TETS の発生電磁界に関して適用するのは困難である。そこで、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として、最大 20W の電力伝送を目的とした TETS の開発ガイドラインを示すことを目的として本 WG の活動を行った。

2. 経皮的エネルギー伝送システムガイドライン（素案）

（1）はじめに

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。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（TETS: Transcutaneous Energy Transmission System）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（International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection : ICNIRP）によりばく露限度値等が定められているが、一般公衆へのばく露や職業的なばく露を想定したものであり、生体に影響を及ぼすと考えられる値のしきい値から、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」[1]（以下、現行の評価ガイドライン）が公表された。現行の評価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、現行の評価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公衆ばく露値に対する参考レベルに依っているため、現在、国内外で開発されている補助人工心臓用のTETSの発生電磁界に関して適用するのは困難である。そこで、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として、最大20Wの電力伝送を目的としたTETSのガイドラインを示す。

（2）適用範囲

- 1) 電力20W程度の伝送電力を行うTETSを対象とする。
- 2) TETSとしては体内植え込みエネルギー受電コイル、体内植え込みAC-DC変換器および

制御回路、体外設置エネルギー送電コイル、体外設置 DC-AC 変換器および制御回路、体外設置バッテリーで構成されるものとする。場合によっては体内植え込みバッテリー（蓄電機構）も含む。

- 3) エネルギー伝送方式としては電磁誘導方式、磁界共鳴方式とする。
- 4) 電磁誘導方式は、結合係数 k が大きい近距離のコイル間を、高効率で伝送する方式とする。
- 5) 磁界共鳴方式は、結合係数 k が小さい離れたコイル間で、コイルの質または共振の鋭さを表す Q 値を大きくし伝送する方式とする。
- 6) 電磁誘導方式と磁界共鳴方式では、結合係数 k と Q 値の積 kQ 値が等しければ、両者のコイル間伝送効率（AC-AC 効率）は等しい。
- 7) 伝送周波数帯域は電磁誘導方式、磁界共鳴方式双方を考慮し、60kHz~15MHz とする。

(3) 用語及び定義

経皮的エネルギー伝送システム：交流磁界を用いて数 W から数十 W の電力を、皮膚を介して植え込み型医療機器へ非接触で伝送する給電システム

(4) 熱作用

TETS の熱作用は、組織放散電力許容しきい値と局所平均 SAR 値から判断し、以下のとおり評価する。

- 1) 回路システムの電力損失に起因する発熱特性は、米国 Cleveland Clinic Foundation の熱影響に関する実験研究で見出された体内機器表面での組織放散電力許容しきい値 (0.04W/)^[2]を考慮し、「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」^[3]に準拠すること。
- 2) インバータ、経皮トランスから発生する高調波を含めた交流磁界による熱発生は、2020 年版 ICNIRP ガイドライン^[4]における局所ばく露に伴う上昇温度の運用しきい値(2℃)を遵守し、職業環境下における局所ばく露の基本制限 (10g 組織あたり 10W/kg) を満たすこと。

(5) 刺激作用

TETS の刺激作用は、誘導電界値から判断し、以下のとおり評価する。

- 1) インバータ、経皮トランスから発生する高調波を含めた交流磁界は、ICNIRP 低周波ガイドライン^[5]における、職業環境下における基本制限 (3kHz~10MHz において、 $2.7 \times 10^{-4} \times f$ (V/m)、 f は周波数(Hz)) を満たすこと。

(6) 漏れ電流

- 1) 商用周波数の漏れ電流試験については、IEC60601-1^[6]に定められている方法を用いて

測定する。MD (Measurement device) を用いて測定し、10 μ A(CF 機器相当)を越えないことが求められる。

2) TETS からは、患者の体に流れる患者漏れ電流 (高周波患者漏れ電流) が存在する[7,8]。人体と等価インピーダンスを持つ無誘導抵抗を介して接地に向かって流れる漏れ電流を測定し、測定値が 10mA 以下になるようにする。ただし、熱作用や刺激作用を起こさないことが十分に確かめられた場合は、10mA を越える患者漏れ電流も許容することもある。人体等価抵抗に用いる抵抗値は、状況に応じて測定や数値解析して決めることが望ましいが、それができない場合は、200 Ω または 200 Ω 以下の抵抗が適する[9-11]。

3) TETS の高周波患者漏れ電流測定を行う際の測定器は、TETS の伝送周波数の 20 倍程度まで、測定器が対応しているかを確認すること[7,8]。

(7) イミュニティ

TETS の実用化にあたり、TETS が電磁的干渉を他の機器から受けることを最小限にすることが必要で、電磁的干渉の評価を行うことが求められる。実際に使用される環境では様々な周波数や強度の電磁波にさらされており、干渉を評価する適切な試験レベルや基準の選定は難しいのが現状である。参考となる規格として、能動植え込み型医療機器に対する ISO14708 シリーズや ISO14117 があるが、多くの医用電気機器が採用している EMC 規格である IEC60601-1-2 の適用が妥当と考える。

(8) エミッション

1) TETS の放射妨害波は、原則的には CISPR11[12] (Group 2、Class B) を満たすことが望ましい。具体的には、下記の 2 つを満足する必要がある。

- ・周波数 0.15~30MHz においては、磁界により限度値が定められており、測定距離 3m の位置の磁界 (準せん頭値) が、39~3dB μ A/m (周波数の対数に従って、次の値まで線形で減少) を満たすことが求められている。

- ・周波数 0.03~1GHz においては、電界により限度値が定められており、測定距離 10m の位置の電界 (準せん頭値) が、30~50dB μ V/m(詳細は CISPR11 規格[12]参照) を満たすことが求められる。

ただし、TETS は磁界エネルギーで伝送を行っているため、磁界においては、上記の限度値を満たすことは容易ではない。よって、限度値緩和も並行して検討していく。

なお、(2)、(4)~(8)に対する詳細な内容を、ANNEX A~G に示す。

ANNEX A 基本性能（周波数・結合係数等）について

今日までに開発されている TETS には、電磁誘導方式と磁界共鳴方式がある。電磁誘導方式の TETS はすでに完全人工心臓や補助人工心臓で臨床試験されている。磁界共鳴方式は、2006 年に MIT の研究グループが提案し、電気自動車搭載蓄電池の非接触充電などに期待されている方式で、2019 年度報告書にあるようにワシントン州立大学と MIT の共同研究グループや Thoratec 社などが人工心臓用 TETS 用に研究開発を進めている。

今後の TETS の発展と実用化を考え、電磁誘導方式と磁界共鳴方式の両方式の TETS に対応し、伝送周波数や結合係数、伝送効率などの基本性能を統一的に扱うことを検討した。

両者は二つのコイル間に生じる誘導起電力により電力伝送を行うものであるが、その主たる違いはエネルギー伝送距離にあり、誘導方式はコイル間距離最大 10cm 程度で電力伝送するのに対し、磁界共鳴方式は数 m 程度のコイル間距離で電力伝送を行う。電磁誘導方式と磁界共鳴方式のエネルギー伝送部の主たるハードウェアに違いなく、両者の違いはエネルギー伝送に関わるコイル間の結合係数 k と電力伝送周波数 f にある。

理論的に電磁誘導方式と磁界共鳴方式の電力伝送では、結合係数 k と共振の大きさ Q 値の積 kQ 値が同じであれば、コイル間伝送効率は等しい。

図 1 に TETS の等価電気回路を示す。電磁誘導方式も磁界共鳴方式も電気的等価回路は同じである。ここで電力伝送角周波数 ω 、一次側コイルの自己インダクタンス L_1 とその内部抵抗 R_1 、二次側コイルの自己インダクタンス L_2 とその内部抵抗 R_2 、相互インダクタンス M 、負荷抵抗 R_L とする。

一次側 Q 値を Q_1 、二次側の Q 値を Q_2 とすると、

$$Q_1 = \frac{\omega L_1}{R_1} \quad Q_2 = \frac{\omega L_2}{R_2} \quad k^2 = \frac{M^2}{L_1 L_2}$$

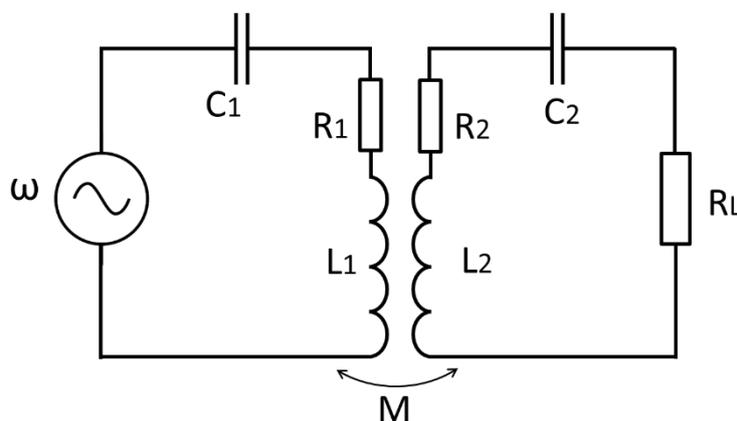


図 1 エネルギー伝送系の等価回路

であり、 $f_m = k\sqrt{Q_1 Q_2}$ と定義すると、最大伝送効率 η_{\max} は、

$$\eta_{\max} = \frac{f_m^2}{(1 + \sqrt{1 + f_m^2})^2}$$

となる[13]。ここで、モデルを簡単化し、TETSの一次側コイルと二次側コイルの自己インダクタンスをL、相互インダクタンスM、コイル間結合係数k、それぞれのコイルの内部抵抗をRとすると、

$$Q = \frac{\omega L}{R}, \quad k = \frac{M}{L}, \quad kQ = \frac{\omega M}{R}$$

となり、最大伝送効率 η_{\max} は、

$$\eta_{\max} = \frac{k^2 Q^2}{(1 + \sqrt{1 + k^2 Q^2})^2}$$

となる。結合係数kをパラメータにQと最大伝送効率 η_{\max} の関係をグラフ化すると図2となる。

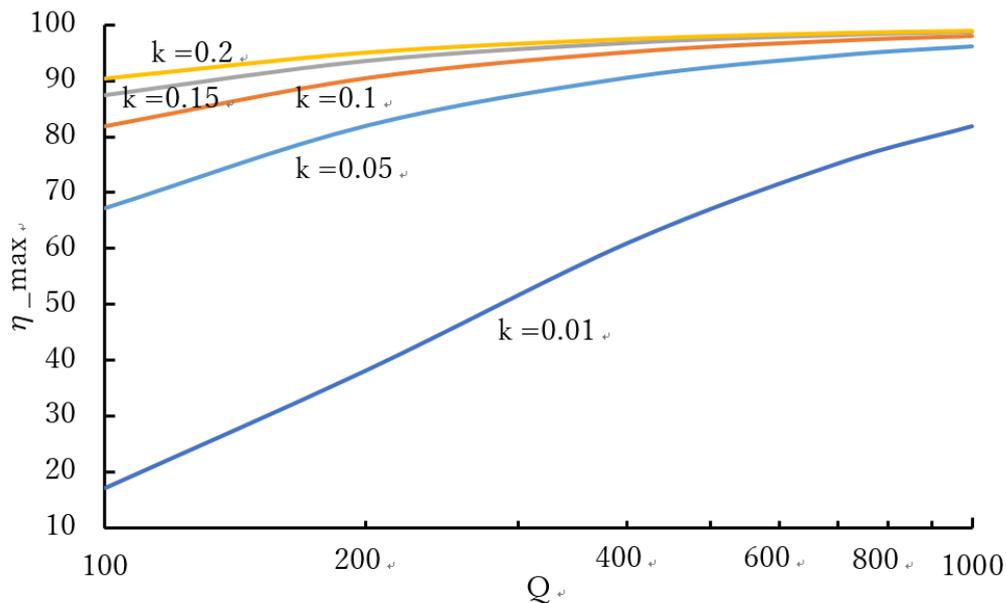


図2 結合係数kと共振の強さQとコイル間伝送効率の関係

結合係数kが0.1以上は概ね電磁誘導方式によるエネルギー伝送システムであるのに対し、結合係数kが0.1以下が磁界共鳴方式によるエネルギー伝送システムである。

結合係数kが0.1以上の電磁誘導方式の場合、Q値が変わっても、すなわち伝送周波数が変わっても伝送効率は大きく変化しない。一方、結合係数kが小さい磁界共鳴方式の場合、伝送効率はQ値、すなわち伝送周波数に依存し、伝送周波数を高くすることで効率的にエネルギーを送ることができる。

以上より、TETSの基本性能を、電気回路の理論面より、以下のように整理する。

1)電磁誘導方式と磁界共鳴方式

エネルギー伝送には、電磁誘導方式と磁界共鳴方式があるが、ハードウェアの構成は共通であり、基本原理は同じと考え、TETS を対象に以下のように整理できる。

電磁誘導方式 → 結合係数 k を主眼においた電力伝送
(伝送距離：数センチ程度以内)

磁界共鳴方式 → 結合係数 k が低い距離で Q を大きくすることで伝送
(伝送距離：10cm から 1m 程度)

2)エネルギー伝送周波数

・コイル間の結合係数が大きい状態でエネルギー伝送する場合、周波数は低くても伝送可能である（電磁誘導方式）。実際、Baxter Novacor 社や Leviticus Cardio 社のベルト型コイル方式 TETS はコイル間結合係数が大きいためエネルギー伝送周波数は 100kHz 程度である（2019 年度報告書参照）。

・コイル間距離が離れ、コイル間結合係数 k が小さくとも MHz オーダーまで周波数を上げれば必要電力を高効率に伝送可能である（磁界共鳴方式）。Washington 大学の Free-D システムでは、伝送周波数を 10MHz とし、コイル間距離 10cm で 73%、1m で 55%の伝送効率で、最大 40W のエネルギー伝送を行うことができる。

・Leviticus Cardio 社のベルト型コイル方式 TETS は、コイル間距離の変化に伴う結合係数の変化に追従し最適な伝送周波数に自動的に同調させるオートチューニング機構を内蔵している。特に磁界共鳴方式で、コイル間距離が大きく変化する場合、オートチューニング機構を搭載するほうが好ましいと考える。

・エネルギー伝送周波数はオートチューニング機構による周波数の振れ幅も考慮し設定するのが望ましく、現状を鑑みると、TETS に使用するエネルギー伝送周波数は 60kHz~15MHz 程度とするのが妥当と考えられる。

3)AC-AC 伝送効率（コイル間伝送効率）

・コイル間伝送効率（AC-AC）の指標は、電磁誘導方式と磁界共鳴方式を統一的に扱うのであれば、 kQ 積とするのが最近の潮流に合致している。また、体外、体内の両方のコイルが皮膚に近接する電磁誘導方式と、体内側コイルは皮膚に近接するが体外側コイルは必ずしも皮膚に近接しない磁界共鳴方式では、求められる AC—AC 効率は異なると考えられ、一つの数字をもって要求仕様を定めることは難しい。

・電磁誘導方式の場合、体外、体内の両方のコイルが皮膚に直接に触れるため、火傷を生じないように発熱を抑える意味で、伝送コイルでのエネルギー損失の最小化が必要で、AC-AC 間伝送効率は 90%以上が望ましい。

・磁界共鳴方式の場合、損失の多くは体外のエネルギー送信コイルで生じる。そのエネルギー

一送信コイルを衣服の上など皮膚から離れた場所に設置でき、直接的な火傷を回避できるのであれば、ある程度の損失は許容可能と考えられる。

4) DC-DC 伝送効率

・DC-DC 伝送効率は、送信側回路、受信側回路の消費電力を含めた効率で、システム全体のエネルギー伝送効率を表すもので、経皮的エネルギーシステムとしての性能評価指標となる。

・電磁誘導方式では、現在に開発されている TETS の多くで、80%以上を達成している。

・磁界共鳴方式の場合、火傷などが生じない限り、携帯する体外電池の容量がある程度に大きくなるかもしれないが、利便性とのバランスでメリットがあれば、Washington 大学の Free-D システムのように DC-DC 伝送効率が 40~50%程度であっても許容されると考える。

ANNEX B 熱作用

現行の評価ガイドラインに基づき、機器開発に必要な「経皮的エネルギー伝送システム開発ガイドライン（案）」の工学的側面から「熱作用」について、以下に示す。

- 1) TETS は、交流磁界を用いて数 W から数十 W（最大 20W）の電力を、皮膚を介して植え込み型医療機器（人工心臓）へ非接触で伝送する給電システムであり、直流電源、インバータ、送受信コイル（経皮トランス）、整流平滑等回路、コントローラ、人工心臓からなる。
- 2) TETS の主な発熱源は、インバータ、経皮トランスの発する交流磁界が体表、体内組織に誘起する渦電流のジュール損と体内の整流平滑回路、コントローラ、人工心臓（以下、回路システム）の電力損失である。これらによる発生熱は、体表面組織の低温火傷や周囲組織の熱障害を起こさず、体内の機器表面に接する組織に重篤な損傷を与えないことが要求される。
- 3) TETS の発熱特性は、現行の評価ガイドラインでは ISO14708-1[14]に基づき、「埋め込み医療機器の表面温度は体温（37℃）から温度上昇 2℃以内の 39℃以下」としているが、米国 Cleveland Clinic Foundation の実験報告によれば、体内機器との組織接触面での熱放散電力密度が 0.04W/cm² 以下で機器表面での温度上昇が 4℃を超えなければ、組織の壊死は起こらないという[2]。
- 4) 最大 20W の電力を伝送する TETS の熱発生に対しては、ISO14708-1 の適用は実用化の観点から厳しく、それゆえに発熱特性は、「体内埋め込み型能動型機器分野（高性能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007[3]（以下、人工心臓システム開発ガイドライン）」に準拠し、「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、機器表面での局所的な組織障害が発生しないこと」が望ましい。
- 5) TETS のインバータと経皮トランスからの交流磁界は、体表、体内組織に渦電流を誘起し、ジュール損による発熱を引き起こす。この発熱特性について、以下に述べる。
- 6) 一般に、ヒトが電磁波（遠方界）や電磁界（近傍界）にばく露されると体内に侵入電界による電流が流れ、これが周波数に応じて異なった生体作用を引き起こす。体内の誘起電流は、10MHz 以下の周波数では筋肉や末梢神経、中枢神経を直接刺激するが、100kHz 以上ではジュール損による熱発生を伴い、組織温度を上昇させ、熱ストレスを与える。前者は電流の「刺激作用」、後者は電流の「熱作用」とよばれる。以下、後者について述べる。
- 7) 電磁波や電磁界のばく露でもたらされる熱作用は、比吸収率(SAR: specific absorption rate、以下、SAR)を尺度として評価される。生体組織の電磁界ばく露で生ずる誘起電界(実効値)を E [V/m]、導電率を s [S/m]、密度を r [kg/m³]とすれば、 $SAR[W/kg]=sE^2/r$ とあらわされる。ICNIRP のガイドライン[15]においては、電磁波（遠方界）ばく露で生ずる全吸収電力を体重で除した「全身平均 SAR」（注 1）(0.4W/kg) と電磁界（近傍界）ばく露による 10g 組織あたりの吸収電力を平均した「局所平均 SAR」（注 2）(10W/kg)を「基本制限」とよび、基

本制限を引き起こすばく露電磁界は「参考レベル」としている。これらの「基本制限」と「参考レベル」は、「職業ばく露」の安全性評価の尺度に用いられ、「公衆ばく露」には安全係数（今日では低減係数とよばれ、基本制限は5倍、参考レベルでは√5倍）を設けて規制している。なお、ばく露電磁界が参考レベルを満たせば、基本制限は満たされるとしている。2020年版 ICNIRP[4]の基本制限を下表に示す。

表 1 2020 ICNIRP Guidelines
Basic restrictions for electromagnetic field exposure from 100 kHz to 300 GHz,
for averaging intervals ≥ 6 min.

Exposure scenario	Frequency range	Whole-body average SAR ($W\ kg^{-1}$)	Local Head/Torso SAR ($W\ kg^{-1}$)	Local Limb SAR ($W\ kg^{-1}$)	Local S_{ab} ($W\ m^{-2}$)
Occupational	100 kHz to 6 GHz	0.4	10	20	NA
	>6 to 300 GHz	0.4	NA	NA	100
General public	100 kHz to 6 GHz	0.08	2	4	NA
	>6 to 300 GHz	0.08	NA	NA	20

Note:

1. "NA" signifies "not applicable" and does not need to be taken into account when determining compliance.

2. Whole-body average SAR is to be averaged over 30 min.

3. Local SAR and S_{ab} exposures are to be averaged over 6 min.

4. Local SAR is to be averaged over a 10-g cubic mass.

5. Local S_{ab} is to be averaged over a square 4-cm² surface area of the body. Above 30 GHz, an additional constraint is imposed, such that exposure averaged over a square 1-cm² surface area of the body is restricted to two times that of the 4-cm² restriction.

8) ICNIRP ガイドラインは、健常者の電磁波や電磁界ばく露からの防護を目的とした指針であり、医療機器類を植え込んだ患者ばく露には適用外であるが、現行の評価ガイドラインでは、数 W 以下の伝送電力の小さい非接触給電装置を対象とし、電磁界のばく露環境下での患者への影響を最小限にとどめるために、ICNIRP ガイドラインの公衆ばく露制限内でのエネルギー伝送を主眼としている。最大 20W の電力を伝送する TETS においては、公衆ばく露制限内での実用化は難しく、それゆえに職業ばく露制限内のエネルギー伝送を対象とする。

9) TETS のインバータと経皮トランスが発する交流磁界のばく露形態は、いわゆる全身の電磁波（遠方界）ばく露ではなく、波源が体表面に近く局所的な電磁界（近傍界）ばく露に相当する。TETS の伝送電力は数 W から数十 W（最大 20W）と現行の評価ガイドラインの対象機器の伝送電力に比して比較的高いが、距離減衰の大きい近傍磁界の局所ばく露で生ずる全身平均 SAR は ICNIRP の基本制限（職業環境：0.4W/kg）を超えることはない（小児に対しては、必要な伝送電力は成人に比して小さく、したがって、磁界レベルが低下するため、

体重が軽くても局所ばく露による全身平均 SAR は基本制限を下回る)。TETS を植え込んだ患者の長期間使用を考慮すれば、局所ばく露の発熱による周囲組織や内部組織の重篤な障害を避けることが必須であり、それゆえに熱作用は、ICNIRP ガイドラインの職業ばく露に対する局所平均 SAR で評価することが妥当である。

10) 局所平均 SAR は、動物実験に基づく全身平均 SAR とは異なり、生物学的な根拠はないが、2020 年版 ICNIRP ガイドライン[4]では、組織温度上昇の観点から科学的根拠を与えている。このガイドラインによれば、過度な局所ばく露は痛みと熱傷を引き起こすが、42°C以下では、それらは起きないことから、電磁界ばく露の 2020 年版ガイドラインでは、41°C以上の局所温度は潜在的に有害としている。

11) 数分から 30 分の電磁波や電磁界ばく露で生ずる生体組織の正常温度からの温度上昇が 33–36°Cの組織（上腕、前腕、太腿、脚、...：タイプ 1 と定義、四肢に相当）では 5°Cを、38.5°C以下の組織（頭部、眼部、腹部、背中、胸部、...：タイプ 2 と定義、四肢以外の組織）では 2°Cをそれぞれ局所ばく露の運用しきい値(operational threshold)とよんでいる。

12) 100kHz から 6GHz の電磁界に対しては、局所ばく露で運用しきい値の上昇温度を引き起こす局所平均 SAR（6 分間の時間平均値）を 10g 組織あたり 20W/kg とし、基本制限としては、職業ばく露では低減係数を 2 倍とした 10W/kg、一般公衆ばく露では低減係数を 10 倍とした 2W/kg が用いられる（1998 年版 ICNIRP ガイドライン[15]と同じ）。

13) TETS の交流電磁界による熱作用は、2020 年版 ICNIRP 職業ばく露の基本制限 10W/kg で評価すれば、TETS が植え込まれるタイプ 2 組織内の温度上昇は 2°Cを下回るので、回路システムの電力損による組織温度の上昇を相加しても、体表面からの熱放散や体内の血流効果で組織損傷を受けることはない。なお、局所ばく露の 20W/kg で熱作用を評価するときは、タイプ 2 組織の最大の温度上昇は運用しきい値(2°C)に達するが、体表面でポーラスの配備や能動的な冷却を施せば、植え込み機器からの発熱を加算しても、体内組織に重篤な障害を与える可能性は小さいと考える。

注1) 電磁波曝露で生ずる生体影響は、全身平均 SAR が一定レベル（閾値）を超えると現れ、閾値以下では曝露の蓄積効果はないとされる。この考えは、電離放射線に対する急性効果（非確率的影響）のそれに類似し、微弱電磁波の人体に及ぼす晩発効果（確率的影響）はないという仮説に基づく[16,17]。げっ歯類の小動物を用いた電波曝露実験によれば、4~8W/kg の全身平均 SAR は可逆的な行動変容を起こすことが確認され、最小値の 4W/kg が電磁界曝露の生体閾値とされた[18]。この閾値に基づき、世界に先駆けて、米国規格協会(ANSI: American National Standards Institute)は電波の安全基準[19]を公表した。総務省電波防護指針[20,21]や IEEE 安全基準[22]においても、安全係数を 10 倍とした 0.4W/kg、安全係数を 50 倍とした 0.08W/kg がそれぞれ職業環境、一般公衆環境の基本制限として使用されている。なお、1-2W/kg の全身平均 SAR は、人体の基礎代謝を考慮すれば、深部組織に 1°Cの温度上昇を引

き起こし、 0.4W/kg では $0.2\text{-}0.4^\circ\text{C}$ と推定される[20]。

注2) そもそも局所平均 SAR 値には生物学的な根拠がない。人体モデルを用いた全身平均 SAR の理論解析や数値計算に関する膨大な研究論文が精査され、人体モデル内の最大 SAR 値は全身平均 SAR 値の 20 倍を超えないと判断された[16]。したがって、当時は、職業環境の局所平均 SAR は 1g 組織あたり 8W/kg 、一般公衆環境では 1g 組織あたり 1.6W/kg とされたが、1998 年版 ICNIRP[15]では職業環境では 10g 組織あたり 10W/kg 、一般公衆環境では 2W/kg を採用した。なお、 10g 組織局所平均 SAR は、IEEE/ICES (International Committee on Electromagnetic Safety)、総務省電波防護指針で採用されているも、米国連邦通信委員会 (FCC: Federal Communications Commission) の電波防護規制 FCC92-326 では、局所平均 SAR 値として、職業環境の局所平均 SAR は 1g 組織あたり 8W/kg 、一般公衆環境では 1g 組織あたり 1.6W/kg を依然として使用し続けている。

ANNEX C 熱作用（医学的な問題点）

TETS が植え込まれて電力電送が行われた際に、TETS からの発熱が周囲組織に様々な影響を与えることとなる。TETS の臨床使用にあたっては、生体の修復力によって修復できない程度以上の重大な障害を引き起こさないことが極めて重要な点となる。その検討においては、熱放散量の最大値と平均値、植え込まれる体内位置と周辺組織の状況、表面温度の値と経時的変化、血管新生や線維組織被覆化等の周辺組織の経時的変化など様々な要因によって影響を受けることが予想されるため、各々の要因について考慮する必要がある。そのため、植え込み型人工心臓や TETS の体内植込を念頭に置いて、その際に想定される発熱の影響についていくつかの生理学的な検討が行われてきた。それらのうち、代表的な研究報告には以下のようなものがあるので、これらの知見を参考にしつつ、開発を進めていく必要がある。

1) 熱源植え込みによる発熱量と体温変化の関係、またその経時的変化について[23]

11 頭の牛を用いて、 $0.04\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $0.06\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $0.08\text{W}/\text{cm}^2$ の発熱円盤を肺および筋肉近傍に 7 週間植え込んだ。体温からの上昇温度は、最初は 0.08 、 0.06 、 $0.04\text{W}/\text{cm}^2$ でそれぞれ $6.4\pm 0.6^\circ\text{C}$ 、 $4.5\pm 0.2^\circ\text{C}$ 、 $1.8\pm 0.5^\circ\text{C}$ であったが、2 週間後にはそれぞれ $5.5\pm 0.6^\circ\text{C}$ 、 $3.4\pm 0.2^\circ\text{C}$ 、 $1.8\pm 0.2^\circ\text{C}$ に、7 週間後には $3.7\pm 1.2^\circ\text{C}$ 、 $2.8\pm 0.1^\circ\text{C}$ 、 0.8°C に低下した。また、3 例の完全植え込み型人工心臓の装着動物では、 $11.1\pm 0.5\text{W}$ の放熱量に対して 15 日間で 1°C のコンスタントな表面温度の低下を認め、これは熱放散実験の $0.08\text{W}/\text{cm}^2$ 放熱時と類似する結果であった。

本検討によって、生体が許容できる植え込み発熱体の発熱量に関する知見が蓄積されたと共に、周辺組織の変化によってその温度変化は可逆的であることも明らかにされた。

2) 熱源植え込みによる体温変化の安全限界とその部位による違い、またその機序について [24]

25 頭の牛に、 $0.04\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $0.06\text{W}/\text{cm}^2$ 、 $0.08\text{W}/\text{cm}^2$ の発熱円盤を肺および筋肉近傍に最長 7 週間植え込み、発熱体から 1、3、7mm の部位の温度を継続的に計測した。その結果、組織学的に安全な上限温度は 43°C または体温 $+4^\circ\text{C}$ と判断された。肺と筋肉では顕著な温度差があり、肺のほうが熱放散は良好であった。 $0.08\text{W}/\text{cm}^2$ の発熱で、肺では表面の初期温度は $45.3\pm 0.9^\circ\text{C}$ で組織障害や壊死像を示さなかったのに対して、筋肉では表面の初期温度は $42.8\pm 2.2^\circ\text{C}$ で、2 週間では表面からの距離 18.1mm で、また 4 週間では 3.0mm で壊死像を認めた。しかしながら、7 週間後にはこの壊死像はなくなり、完全に繊維組織で置き換えられていた。表面温度の漸減と新生血管の増加は、慢性加熱に対する血流増加による組織の適応を示唆していた。また、組織修復細胞におけるヒートショック蛋白の発現は、細胞レベルでの加熱への適応を示唆していた。

つまり、体温変化の安全限界は周辺組織の熱放散によって違うことが明らかとなった。さら

に、一度壊死に陥った組織も血流増加によって熱放散能を変化させて組織学的適応を示すことも明らかとなった。

3) 熱源植え込みによる安全限界に関する組織学的検討と、それによって導かれる血管新生と血管内皮生存の温度しきい値について[25]

発熱円盤を植え込んで初期温度 40~46°C で加熱。初期温度 $45.3 \pm 2.2^\circ\text{C}$ では隣接組織の壊死像を認めたが、7 週間後には壊死像は消失し、温度も $41.8 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に低下した。 $0.08\text{W}/\text{cm}^2$ の発熱部位の隣接筋肉組織を 2、4、7 週間後に切り出して観察したところ、2、4 週間では壊死像が見られたが、7 週間後までには高度の新生毛細血管を伴う繊維組織によってカプセル化された。毛細血管の最前線の温度は $41.7 \pm 0.9^\circ\text{C}$ であり、これが血管新生と血管内皮生存のしきい値であると考えられた。

4) 補助人工心臓を植え込んだ場合に発生する発熱量を、生体は受け入れ得るかについて[26]

モータ駆動補助人工心臓の体内埋め込み時の発熱について、ヒッジを用いた急性動物実験で検討した。皮下脂肪中に埋め込み、アクチュエータの損失 5.2W の時、アクチュエータ表面温度 41°C 、アクチュエータに近接した脂肪組織で 39.5°C で、また皮下脂肪と皮膚を剥離して作った空間に埋め込んだ場合には、アクチュエータの損失 5.4W に対し最高 40.5°C に至ったものの 39.2°C で平衡し、生体に対し安全領域内の温度にとどまった。

5) TAH を植え込んだ場合に発生する発熱量を、生体は受け入れ得るかについて[27]

Electrohydraulic Totally Implantable Artificial Heart のモック回路での熱拡散実験では、20W の入力中 10W が血流中に、残りの 10W がデバイスから周囲に放散された。仔牛 62kg を用いた 10 日間の動物実験では、入力 $18 \pm 2\text{W}$ 、心拍出量 6~7L/min で、エネルギーコンバーター（アクチュエータ）の表面温度は $42 \sim 44^\circ\text{C}$ 、被覆外部では $39 \sim 41^\circ\text{C}$ であった。デバイスに接触する組織観察では、壁側胸膜 1mm、臓側胸膜 2~3mm の肥厚が見られたが、慢性炎症像は見られるものの壊死像は見られなかった。

6) TETS による人工心臓駆動時に発生する発熱が生体に及ぼす影響について[2]

Electrohydraulic Totally Implantable Artificial Heart のアーチ型 TETS について、成山羊を用いて 124 日間のエネルギー伝送実験を行った。その結果、体内コイル表面温度、アーチ部皮膚温度とも、Electrohydraulic Totally Implantable Artificial Heart 駆動時、20W 伝送時、40W 伝送時を通じて常時体温 $+4^\circ\text{C}$ の範囲にあり、生体にとって十分許容範囲であった。

ANNEX D 刺激作用

現行の評価ガイドラインに基づき、機器開発に必要な「経皮的エネルギー伝送システム開発ガイドライン（案）」の工学的側面から「刺激作用」について、以下に示す。

- 1) TETS は、交流磁界を用いて数 W から数十 W（最大 20W）の電力を、皮膚を介して植え込み型医療機器（人工心臓）へ非接触で伝送する給電システムであり、直流電源、インバータ、送受信コイル（経皮トランス）、整流平滑等回路、コントローラ、人工心臓からなる。
- 2) TETS では、特に経皮トランスからの交流磁界により、体内組織に誘導される電界が、組織の刺激作用を生じさせないことが要求される。
- 3) TETS の刺激作用に基づく電磁界については、装着者ならびに周囲の健常者に対しては、ICNIRP[5]が定める一般公衆の磁界の参考レベル以内とすることを現行の評価ガイドラインでは推奨されている。
- 4) 以下に、TETS の経皮トランスからの交流磁界により、体内組織に誘導される電界について述べる。
- 5) 一般に、ヒトが変動磁界にばく露されると、電磁誘導作用により体内に電界（誘導電界）が生じる。これが周波数に応じて異なった生体作用を引き起こすが、10MHz 以下の周波数では筋肉や末梢神経、中枢神経を直接刺激する。これは、「刺激作用」とよばれる。
- 6) 磁界のばく露でもたらされる刺激作用は、体内誘導電界を尺度として評価される。ICNIRP の低周波ガイドライン[5]においては、体内誘導電界で表された限度値を「基本制限」とよび、基本制限を引き起こすばく露磁界（一様磁界ばく露を仮定）は「参考レベル」としている。これらの「基本制限」と「参考レベル」は、「職業ばく露」の安全性評価の尺度に用いられ、「公衆ばく露」には安全係数（今日では低減係数とよばれ、1kHz 以上の周波数に対し、基本制限では 2）を設けている。なお、ばく露磁界が参考レベルを満たせば、基本制限は満たされるとしている。ICNIRP 低周波ガイドライン[5]の基本制限を下表に示す。
- 7) ICNIRP ガイドラインは、健常者の電磁界ばく露からの防護を目的とした指針であり、医療機器類を植え込んだ患者ばく露には適用外であるが、現行の評価ガイドラインでは、数 W 以下の伝送電力の小さい非接触給電装置を対象とし、電磁界のばく露環境下での患者への影響を最小限にとどめるために、ICNIRP ガイドラインの公衆ばく露制限内でのエネルギー伝送を主眼としている。最大 20W の電力を伝送する TETS においては、公衆ばく露制限内での実用化は難しく、それゆえに職業ばく露制限内のエネルギー伝送を対象とする。
- 8) TETS のインバータと経皮トランスが発する交流磁界のばく露形態は、発生源が体表面に近く、局所的な磁界ばく露に相当する。ICNIPR は、このようなばく露に対し、体内誘導電界の計算を行い基本制限と比較することが現実的な手法との見解を示している[5]。TETS の伝送電力は数 W から数十 W（最大 20W）と現行の評価ガイドラインの対象機器の伝送電力に比して比較的高いが、距離減衰の大きい近傍磁界の局所ばく露で生ずる誘導電界は

ICNIRP の基本制限（職業環境：3kHz～10MHzにおいて、 $2.7 \times 10^{-4} \times f$ (V/m)、 f は周波数(Hz)) 以下となることが報告されている[28]。TETS を植え込んだ患者の、局所ばく露による神経刺激を回避することが必須であり、それゆえに刺激作用は、ICNIRP ガイドラインの職業ばく露に対する誘導電界で評価することが妥当である。

1. 表 2 Basic restrictions in ICNIRP guidelines for low frequencies [5]

Exposure characteristic		Frequency range	Internal electric field (V/m)
Occupational exposure	CNS tissue of the head	1 Hz -10Hz	$0.5/f$
		10 Hz -25 Hz	0.05
		25 Hz -400 Hz	$2 \times 10^{-3}f$
		400 Hz -3 kHz	0.8
		3 kHz -10 MHz	$2.7 \times 10^{-4}f$
All tissues of head and body	1 Hz -3 kHz	0.8	
	3 kHz -10 MHz	$2.7 \times 10^{-4}f$	
General public exposure	CNS tissue of the head	1 Hz -10Hz	$0.1/f$
		10 Hz -25 Hz	0.01
		25 Hz -1000 Hz	$0.4 \times 10^{-3}f$
		1000 Hz -3 kHz	0.4
		3 kHz -10 MHz	$1.35 \times 10^{-4}f$
All tissues of head and body	1 Hz -3 kHz	0.4	
	3 kHz -10 MHz	$1.35 \times 10^{-4}f$	

- f is the frequency in Hz.
- All values are rms.
- In the frequency range above 100 kHz, RF specific basic restrictions need to be considered additionally.

ANNEX E 漏れ電流

IEC60601-1[6]において、医療機器の漏れ電流の測定方法および規制値が示されている。TETS も医療機器であるためこの規格に従うことになる。しかしながら、IEC60601-1において、患者漏れ電流は、体外に置かれた医療機器に患者や医療関係者が触れた場合や、医療機器と患者が測定用電線などで電氣的に接続される場合などに生じる場合の記載が中心であり、体内に埋め込まれる医療機器で、かつ、体外のコンセントから電源を取るような機器を対象とした漏れ電流規格はいままでにないと考えられる。

- 1) IEC60601-1 の患者漏れ電流の記載は、商用周波数（50/60Hz）が中心であり、TETS で用いる 60k~15MHz の周波数を用いる機器については、あまり書かれていない。
- 2) TETS の場合は、一般的に 1MHz 以上の高調波を多く含むため、1MHz 以下で使うことが求められる「MD（Measurement device）」を使った測定は適さない。IEC60601-1 によると、1MHz 以上の周波数を含み、正弦波以外の波形も混ざった場合は、「（人体等価インピーダンス）を 1k Ω の抵抗で代用して、漏れ電流を測定し、測定値を 10mA 以下にすること」という規制が該当するため、これを用いるほうが適している。ただし、1MHz 以上に高調波が全くない場合は、MD を使った測定も可能と考えられる。
- 3) 1MHz の高調波を含む測定を行う際には、測定器が 1MHz 以上の周波数測定に対応しているかを十分に確かめてから測定を行うこと。
- 4) IEC60601-1 においては、人体等価インピーダンスは 1k Ω の抵抗としているが、上述したように流れる電流の周波数が 50/60Hz であり、電流が流れる経路も、手から足を基本としているため人体等価インピーダンスが高すぎる。TETS の場合は、周波数が 60k~15MHz で、かつ、装着部が胸部や腹部から接地部位（接地が足なら足裏まで、接地箇所が臀部と足なら臀部と足裏の並列接続）となるため、人体等価インピーダンスが一般的に 1k Ω よりも低くなる。よって、人体等価インピーダンスは、状況に応じて測定や数値解析することが望ましい。
- 5) 電気メスは、使用周波数が 300k-5MHz であり、人体表面および臓器にメスを接触させて電流を流している。しかしながら、切断するためのメインの電流以外に、割合は小さいが患者漏れ電流が存在してしまう。電気メスの場合の患者漏れ電流の測定は、IEC60601-2-2[29] に準じて行うが、人体等価インピーダンスとして 200 Ω が用いられる。TETS の場合と周波数や接触部位に近い状況であることから、TETS の場合も、人体等価インピーダンスとして 200 Ω または 200 Ω 以下の抵抗を用いるのが適していると考えている。周波数が高くなるとインピーダンスは低下するため[9,10,29]、伝送周波数が高い場合ほど、低いインピーダンスを用いるほうが実際に近い状態を模擬できる。

ANNEX F イミュニティ

IEC60601-1-2 は 2014 年版の Ed.4 に 2020 年 9 月に発行された Amendment 1 を合わせたものが現在の最新版であり、Amendment 1 にて近接磁界試験が新たに追加されている。この試験は数 cm の至近距離での影響を模擬するもので、IEC60601-1-2 を審議している国際委員会 (SC62A/MT23) の要求により、新たに 2017 年に発行された IEC61000-4-39 が試験規格である。対象周波数範囲は 9kHz~13.56MHz で、IH 調理器や RFID 機器、EAS (電子商品監視)、スポンジ検出システム (Sponge detector) などに近接する影響評価が目的であり、TETS においても確認しておくべき項目と考える。TETS は病院などの専門的医療施設環境だけでなく在宅医療環境でも使用されるものなので、在宅医療環境向けに設定された試験レベルへの適用が望ましい。

イミュニティ判定基準およびその確認手段、動作モードなどはリスクマネジメントに基づいて決めなければならない。TETS は誤作動を起こすと装着者の生命に影響を与えてしまう装置なので、十分な検討を期待する。

IEC60601-1-2 Ed.4 および Amendment 1 の試験レベルは下表の通り。詳細は規格書を参照[30]。

表3 イミュニティの試験レベル

試験項目	試験レベル
静電気放電 IEC61000-4-2	接触放電：±8kV 気中放電：±2、±4、±8、±15kV
放射電磁界 IEC61000-4-3	80-2700MHz 専門的医療施設環境：3V/m、在宅医療環境：10V/m 80%AM 変調（変調周波数 1kHz 又はリスクマネジメントで規定）
無線通信機器からの近接電磁界 IEC61000-4-3	385MHz：パルス 18Hz、27V/m 450MHz：FM±5kHz、deviation 1kHz、sine、28V/m 710MHz/745MHz/780MHz：パルス 217Hz、9V/m 810MHz/870MHz/930MHz：パルス 18Hz、28V/m 1720MHz/1845MHz/1970MHz：パルス 217Hz、28V/m 2450MHz：パルス 217Hz、28V/m 5240MHz/5500MHz/5785MHz：パルス 217Hz、9V/m
近接電磁界 IEC61000-4-39	134.2kHz：パルス 2.1kHz、65A/m 13.56MHz：パルス 50kHz、7.5A/m 30kHz：連続波、8A/m（在宅医療環境のみ）
パースト波 IEC61000-4-4	±2kV（AC 及び DC 電源）、繰り返し周波数 100kHz ±1kV（3m 以上の信号線）、繰り返し周波数 100kHz
電圧サージ IEC61000-4-5	ライン-ライン間：±0.5、±1kV（AC および DC 電源） ライン-アース間：±0.5、±1、±2kV（AC および電源） SPD を持たない機器は最大電圧のみ 屋外ケーブルと接続する出力信号ケーブル：±1kV
伝導性 R F IEC61000-4-6	0.15-80MHz、3V ISM 周波数帯：6V アマチュア無線周波数帯：6V（在宅医療環境のみ） 80%AM 変調（変調周波数 1kHz 又はリスクマネジメントで規定）
商用磁界 IEC61000-4-8	30A/m（50Hz or 60Hz）
電源瞬停 IEC61000-4-11	0%V：0.5 サイクル（0、45、90、135、180、225、270、315°） 0%V：1 サイクル 70%V：25/30 サイクル 0%V：250/300 サイクル
電源線に沿った電氣的過渡伝導 ISO7637-2	在宅医療環境のみ 乗用自動車、商用車（救急車含む）の DC12V/24V 電源に接続する 医用電気機器に適用

ANNEX G エミッション

(1) 放射妨害波

- 1) TETS は、交流磁界を用いて数 W から数十 W（最大 20W）の電力を、皮膚を介して植え込み型医療機器（人工心臓）へ非接触で伝送する給電システムであり、直流電源（AC/DC コンバータ）、インバータ、送受信コイル（経皮トランス）、整流平滑等回路、コントローラ、補助人工心臓からなる。
- 2) TETS の中でも、特に経皮トランスは磁界を用いて電力伝送を行うため、周囲に伝送周波数およびその高調波の磁界が放射される、この磁界が周辺の機器に誤動作を及ぼさないことが要求される。
- 3) TETS の場合は、伝送周波数として、数 100kHz を使うことが多く、磁界の発生が大きくなる傾向にあるため、磁界のほうが問題になることが多いが、電界の規制値も満たす必要がある。
- 4) 電気自動車用のワイヤレス電力伝送は 85kHz を伝送周波数用いており、電波法において放射妨害波の制限値が大幅に緩和された[31]。85kHz においては、72.5dB（測定距離 10m）まで許容されている、しかしながら、これは電波法に限定された緩和であり、国際規格 CISPR11 において緩和は行われていない。TETS の場合は、国際的に利用できるようにする必要があり、国際規格に準ずるべきである。
- 5) 図 1 に、電気自動車用ワイヤレス電力伝送の場合の放射磁界強度の規制値を示す[31]。TETS の放射磁界値を、電気自動車用ワイヤレス電力伝送の場合と同じ測定距離（10m）に換算して比較している。85kHz においては、従来の CISPR11 規制値から 50dB 以上の緩和を受けていることがわかる。一方、TETS の場合の測定結果は、10m に換算すると約 28dB μ A/m に相当し、20dB 近い緩和を行うだけで、規格を満足できることがわかる。
- 6) TETS の経皮トランスから放射される放射磁界（最大値）の測定例を示す[32-33]と、15W（出力電圧 24V、伝送周波数約 400kHz）を負荷が受電した場合において、59.21dB μ A/m（測定距離 3m）であった。400kHz の規制値である 32.3dB μ A/m に達するには、95.5%減少させる必要があることがわかる。次に、磁界を打ち消すために、2 つの経皮トランスを用いて半分ずつ電力を送り、片方の経皮トランスの位相を逆相にし、磁界を低減させる方法を検討した。その結果、磁界は 44.91dB μ A/m まで低下したが、規制値に対する減少割合は 76.6%であり、規制値を満足しなかった。CISPR11 の規制値を満たすためには大幅な磁界低減が見込まれる画期的な低減対策が求められる。
- 7) 電気自動車と同じように、電波法に対して放射磁界の緩和を得るのであれば、使用する地域において通信妨害などを起こさないことも考慮する必要がある。

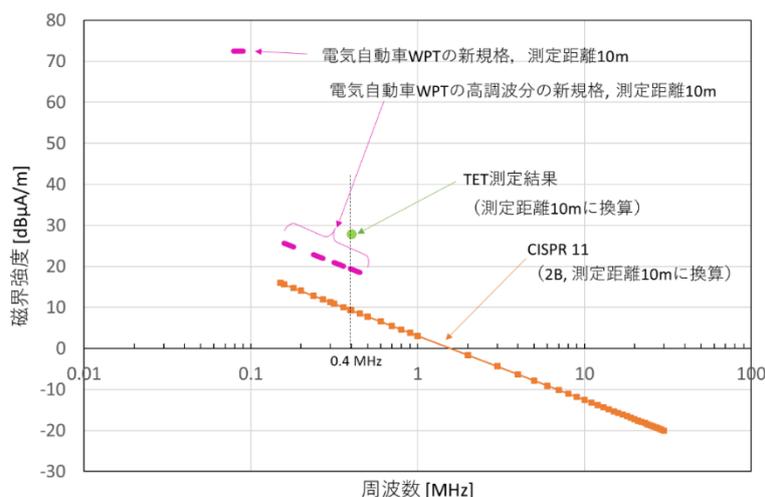


図1 電気自動車用ワイヤレス電力伝送の放射磁界強度の規制値

(2) 伝導妨害波

- 1) TETS は、体外バッテリーから電力供給する場合以外に、コンセントから電力を得る場合がある。直流電源（AC/DC コンバータ）を介して、直流に変換したのちに、インバータ回路、送受信コイル（経皮トランス）、整流平滑回路、コントローラ、人工心臓の順に電力伝送が行われる。
- 2) TETS のインバータ回路は 60k~15MHz のスイッチングを行っている。この周波数を基本波とする伝導性妨害波がコンセントを介して電源側に伝わり、他の電子機器に誤動作を及ぼす可能性がある。
- 3) 放射妨害波同様、IEC60601-1-2 において、CISPR11 を満たすことが求められている。TETS は家庭環境で用いる医療機器であるため、伝導妨害波（Group 2、Class B）規格を満たす必要がある。
- 4) 伝導性妨害波の対策を講じる場合、接地漏れ電流の限度値は国際規格 IEC60601-1 に準ずるべきである。

(3) その他

1) 放射妨害波によるシステム自身の自己障害

TETS を便宜上、体外システム、経皮トランス、体内システムと3つに分けて考えた場合において経皮トランスから放射される妨害波が体内システムを誤動作させると安全性に対して直接の問題となる。また経皮トランスから放射される妨害波が体外システムを誤動作させたり、体内外のシステム間の通信が障害されると運転情報が得られなかったり、運転条件の変更ができない等トータルのシステムとして成立しない。さらに体外システムの誤動作により運転条件が書き換わったりする場合は、直接の安全性に影響することも考えられる。

IEC60601-1-2 ではそれぞれの機器が定められたエミッションとイミュニティを満たせば相互機器間の動作が障害されないという事を担保する事を企図しているが、それらは前提条件を想定しており、例えば携帯電話では距離 30cm の近接妨害波であり、RFID では距離はゼロだが周波数は固定となっている磁界イミュニティ等である。これらの前提条件は TETS システムと残念ながら一致しない。

以上から TETS において 3 つのサブシステム間の干渉により障害が発生しない事を担保するためには、放射妨害波とイミュニティの規格適合だけでは十分とは言えず実際に使用する環境を模擬し体内外システムの誤動作と通信障害が起きないことを確認する必要がある。この時、考え得る最悪の条件で実施することが求められている。例えばコイルの中心を意図的に外したり、入浴時にコイルを取り外すことを模擬したりするなどして漏えい磁界が大きくなるような条件を選択する事等である。以上の内容を、現物を使用して確認することは最低必要になるが、望ましくは妨害波の強度を意図的に大きくするようなシミュレーションテストを実施したほうがより安全な確認となる。しかしながら現時点でそのような試験規格は存在しない。

以上の内容を植え込み型人工心臓に当てはめて考えると以下の事に配慮する必要がある。

- ・血液ポンプが止まらずに動作している事。
- ・血液ポンプが設定どおりの回転数で動作している事。
- ・通信が正常で血液ポンプの回転数や電力が正しくモニタリング出来る事
- ・体外システム及び通信が正常で血液ポンプの回転数変更が正しく実施できる事
- ・体外システムが正常で正しく電力伝送出来ている事

2) 放射妨害波による不整脈デバイスの障害

TETS の主要なアプリケーションである植え込み型人工心臓では、しばしばペースメーカーや ICD 等の不整脈デバイスと併用されることが想定され、これらを誤動作させないことが必要となる。

不整脈デバイスでは電磁波に対する耐性の確認は ISO14117 に適合させることを求められており、その規格の範囲の入力であれば影響を受けないということは確認されている。ここで一般的な医療機器が適合を求められている IEC60601-1-2 については適合を求められておらず、ISO14117 の規格適合をもって不整脈デバイスが障害されないことを担保できる水準にはない。試験規格は不整脈デバイスに一定の入力をした場合の反応で確認しているので、距離によって入力が変わる装置同士を一律の試験で担保するのは難しい。実機での確認や、机上で検討しファントムを使ってどのぐらいの距離や位置ならば入力強度がいくらになるのかを把握して、植え込み時にその要件を充足させるような配置とする事が望ましい。現実問題としては不整脈デバイスの障害を起こさない様に他のデバイスを出来るだけ離して配置すると言う事が臨床現場では行われている。

3. WG 検討過程

3.1. 第1回開発WG委員会 概要

- 1) 開催日時： 2020年5月18日（月）13:30～16:30
- 2) 開催場所： Skype会議
- 3) 出席者
委員： 増澤徹（座長）、岡本英治、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：

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： 開発WG委員名簿
- 資料2： 令和元年度検討状況報告についての報告メモ
- 資料3： 令和元年度開発WG報告書（2020/5/18版）
- 資料4： 本年度の開発WGの方針説明
- 資料5： TETS開発ガイドライン目次（案）
- 資料6： 評価項目と関係する規格一覧（案）

5) 議事概要

5)-1 開会にあたり

事務局挨拶、座長挨拶の後、配布資料の確認依頼があった。

5)-2 事務局からの報告

令和元年度検討状況報告、令和元年度報告書、本年度の開発WGの方針説明についての報告があった。

- ・ 合同検討委員会（2/17）において、補助人工心臓用の経皮的エネルギー伝送システムが検討されているが、例えば消化管に入る内視鏡の先端に電界を与えるための伝送システムなども視野に入れてほしい、というコメントがあった。本委員会に盛り込むのか？広い意味では補助人工心臓と共通だが、分野が違うのでは？補助人工心臓の話に限定されないだろうという思いでコメントされた。内視鏡用経皮的エネルギー伝送システムの開発ガイドラインを作るかどうかは、開発する会社が出てくれば別途検討する。
- ・ 学会との連携につき、報告書の委員名簿に学会推薦を記述することについて承認された。
- ・ 本年度の開発WGの開催予定は6回。委員に変更はなく登録済。本年度は、①開発ガイドライン案の討議修正、②評価項目と関係する規格の討議修正、③評価項目と必要実験についての討議を行う。

1. 質問応答・意見：

- ・ 本年度で開発ガイドラインをまとめる予定ではなかったか？当初は2年でまとめる予定だったが、実験をやろうとすると2年では終わらないということになった。実験がなくても済むのであれば本年度で開発ガイドラインを完成して欲しい。また、実験が必要であるかどうかを見極めることが大事になる。

5)-3 TETS 開発ガイドライン目次

増澤座長より TETS 開発ガイドライン目次案について説明頂いた。主な内容は以下の通り。

- ・ 補助人工心臓開発ガイドラインに沿った形とする。
- ・ Usability をどのように含めるか検討する。安全性と生体適合性は一緒に考える。有効性をどこに入れるか悩ましい。機器制御のモニタについてどこまで踏み込むか意見を伺いたい。耐久性についてはトランジスタなどの電子部品の耐久性とする。
- ・ 信頼性については、バックアップ二次電池があるかないかで相当変わってくる。重篤な事故を引き起こす可能性があるため、このフェイルセーフ機構を付け加えるかどうかを検討したい。
- ・ 動物実験については、TETS は付帯的なもので直接患者に作用している機器ではないので、無しにしたい。
- ・ 電波法、国際対応について考えなければならない。

質問応答・意見：

- ・ コンデンサや半導体が経年劣化で故障することは考えにくい。コンデンサは5万時間を超える。問題となるのは、経年劣化ではなく偶発故障である。電子部品の場合、FIT 数（1000 時間当たりの故障率）が部品ごとに決められているので、何 FIT 以下で設計するというケースが考えられる。実験で証明するのは困難で莫大な費用がかかる。また、バスタブ曲線の平らな部分である底の故障率が決められている。故障率のデータを引きやすいペースメーカーの書き方に準じるのはどうか？ケミコン、発光・受光デバイスとパワーエレクトロニクスについては、寿命データが数値で出ている。DC-DC コンバータに引きずられるのではないかな？
- ・ 二重化回路は検討するのか？小型化と部品点数削減のため、二重化は止める方向で動いている。高性能のものを使って回避することは 60601 で認められているので、そういう設計にもっていくほうがよい。
- ・ ペースメーカーは2次電池を使っておらず、信頼性を考えて1次電池を交換する（2年毎？）。皮下埋込みのユニットは、予防交換するほうがよいかもしれない。2次電池が必須と書くと、実現できない開発ガイドラインになるのでは？2次電池には、①外れた時のバックアップ、②負荷が変わったときの過大電圧故障を回避するためのフェイルセーフ、の2つの機能がある。バックアップ時間についても、5分、30分、1時間の要求によって仕様が変わる。

- ・ TETS システムを何年持たせるかを決めてしまえば、信頼性や耐久性はメーカーが考えることになる。2次電池についても、こういうときにちゃんと動くという条件を出すだけで開発ガイドラインとしては良いのでは？開発ガイドラインにはいろいろと併記して問題はない。
- ・ 全体的な展開として、元々EMCの問題が発端なので、問題となっているところだけを合意できるような開発ガイドラインを作成するつもりであった。本構成案だと、全体をカバーする製品に移行するための開発ガイドラインになる。TETS技術のみの開発ガイドラインで良いのでは？もちろん CISPR や ICNIRP の規格との整合性を取るという話がメインである。
- ・ Usability については設計と別である。厚労省は安全重視であり、総務省は電磁環境と電波環境への影響を気にするが、人工心臓用の伝送システムとしては力不足だと本末転倒なので、実用的なスペックを見つけ出すことがこの開発ガイドラインのポイントではないか？スペシフィックなポイントを見つけることは難しいので、多分例記になる。例えば、この周波数帯を使うと CISPR の指定から外れるが認めてもらいたいという書き方になる。そうすると足りない実験があれば必要になる。
- ・ 電波法を緩和してほしいという話になるとハードルが高く、総務省の方を呼んで議論することも必要になる。CISPR や ICNIRP に準拠するものができなかったときに、どうすればよいのか？
- ・ ICNIRP と総務省はほぼ整合している（周波数の切り分けのみ異なる）ので、総務省の防護指針に従えばよい。ただし、総務省の防護指針は、健康な人に対するものであり、例えばペースメーカー患者に対しては適用外である。TETS に対しても適応外と思われる。この場合、供給される側の安全性については問題ない。漏洩のフィールドが他人に及ぼす影響が問題となる。人と機器（特に無線障害）に影響があると具合が悪い。TETS は、AD コンバータを体につけて動き回るので、スイッチングノイズをまき散らすことになる。そのため、測定にはファントムが必要になり、エミッションの測定を検討しなければならない。イミュニティについてはパワーが大きいので深刻に考える必要はない。また、例えば、照明器具は CISPR15 であるが、無電極放電ランプは 150kHz 以下のところで磁界が強くてリミットを超えてしまうので、日本の工業会がスペクトルの煙突を認めてほしいという風になったし、このような例がいくつかある。ただし、これに関しては測定してみないとわからない。また、人がいる場合といない場合でエミッション特性ががらりと変わる。
- ・ 電気自動車の充電装置の放射が、放送に影響がないようにという CISPR のリミット値があったが、まず国内でこの周波数でここまで許容するという変更が最終的に総務省でなされ、現在 CISPR への提案活動がなされている。

- ・ CISPR のところに煙突を立てなければいけないと思っているが、今年度は、少なくとも問題点・課題点を、それが本当に必要なのか、それにするにはどのような実験・データが必要で、周波数をどうするのかというところを明確にしたい。その話に絞ってよいと思うし、今年度前半はそこに重点を置いてほしい。

5)-4 評価項目と関係する規格一覧

柴委員より、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。主な内容は以下の通り。

- ・ 伝送周波数の規格は電波法であり、不要な電磁波が漏れてはいけない。
- ・ 通信がない場合、50W 以下は申請しなくてよい。通信がある場合、設備規則第 59～61 条の電界強度を守らなければならない。10W 以下で申請しなければならない。医療系の通信や体内と体外の通信は 402MHz を使う国際的な決まりがあるが、他の周波数では ISM 周波数帯をある程度多く出しても大丈夫なので、この周波数とそういう周波数帯を使って通信しなければならない。TETS のようなワイヤレス電力伝送系は、2 次側の情報を 1 次側にフィードバックしないと出力電圧を一定にできないが、それは通信でないと扱っており、通信設備に入るのかどうかがあやふやである。
- ・ CISPR11 では、10m 離れたところで放射磁界を測定し、規制値を超えてしまうと基本的には使えなくなってしまう。周波数が高くなると、インバータ回路や整流回路が中に入っているため、スイッチング損失、ダイオード損失、コイルの熱損失および銅損が増えてくるので伝送効率が低下し、300kHz を超えるとハードであり、450kHz 以上は発熱し過ぎる。一方、周波数が 300kHz より低いと、刺激作用の影響が強く、医学的な安全上の問題が生じるので避けたほうがよい。

質問応答・意見：

- ・ CISPR11 で磁界の規制が超えてしまうかもしれないというのは、シミュレーションや実験結果で得たものか？電波暗室で、導電率を合わせたゼラチンファントム（筋の 0.5S/m くらい）で、1 次と 2 次のコイルの離隔距離を 8mm として測ったデータである。
- ・ コイル間で電流を流して磁界が発生すると強いレベルが加圧されるが、損失平面内に近づけると出なくなる。トムソンモデルだとすると、皮膚すなわち損失平面内に接してくるので離隔距離が短く、エネルギー伝送時の磁界はそれほど高くない。
- ・ 伝送周波数が 600kHz の結果であるが、400kHz ではどうか？また、空間で実験するときと損失媒体があるときでは状況ががらりと違うがいかか？フェライト板を載せたり困ったりした。空間の場合、フェライトは線状にクランプして電流を

弱めるが、空間立体的なものであるので趣旨が違う。ファントムを入れ、また電界も結構出るので漏れがなく覆って、確認するほうがよいと思う。

- ・ TETS を装着している患者がいるのか？世界に 1~2 人いるだけである。その方の漏えい磁界を測りたい。
- ・ 動物実験であれば、大動物に埋め込んで測定することはできる。ただし、動物実験室の中で行うことが原則である。
- ・ 現実的には、患者に即した人体ファントムに埋め込んで実験をすれば、確度の高いデータが得られる。塩水の中に漬けるイルニツヒモデルは、デファクトスタンダードではあるが規格ではない。今はいろいろな材料があり、携帯電話などでファントムモデルが開発されている。例えば、マイクロ波帯では、NICT の電磁環境研究室で作っている。低い周波数も作れると思う。
- ・ 体外側と体内側でやりとりするコイルから空中に飛び出す量が支配的だと思われるが、インバータや発生系電子回路、ケーブルからの輻射はどれくらいか？例えば、コイルなしで直結してどれくらい出るかが、まずはファントムなしでも見られるのでは？
- ・ 柴委員の実験はシステムを空中で組み上げて電波暗室で測った。コイルの部分だけをファントムに入れ、まずは発生源を見るために近磁界プローブを用いて 30 センチくらいのところでインバータや整流回路から発生する磁界を測った。それから CISPR 認定のアンテナで 10 メートル法により全体の総和を測った。ファントムのありなしの両方で実験した。
- ・ マイクロ波単位の周波数だと変わるが、ファントムのありなしでレベルが全然違うのでは？導電率が高い鉄の塊があれば変わったが、400kHz 程度の周波数であるためか、0.5S/m くらいの導電率が低い筋のファントムではあまり変わらなかった。
- ・ コンピュータシミュレーションをしたのか？コンピュータシミュレーションでも CISPR の規格をオーバーした。
- ・ 柴委員がデータをお持ちなので、藤原委員から提案があったファントムを検討して再実験し、皆で共有して分析するのがよいのでは？以前実験したデータを集めてみる。
- ・ 以前のシステムは、体外結合型だったため、フィードバックなしで安定した。今のシステムは、1 次コイルと 2 次コイルを 2cm 離して結合係数 0.15 だとフィードバックなしでは安定しない。実験するときは、結合係数を考慮しなければならない。結合係数以外の部分が電波として出る。
- ・ 埋め込み型医療機器の非接触給電システムに関する評価ガイドラインでは、周波数帯域は 3kHz~3MHz としているが、これまでの話では、周波数帯域は 300kHz から 500~600kHz であるがどうするか？上の周波数は使用者が決めればよいが、下の周波数は刺激作用の面から 300kHz 以上にしたい。

- ・ 平成元年度報告書の通り、Leviticus Cardio 社のシステムは 90kHz~115kHz である。
- ・ 総務省の電波利用環境委員会（CISPR と生体が合わさったもの）のワイヤレス電力伝送のチームが 6MHz 帯と 400kHz 帯を煙突形に使える周波数にしようという試みをしている。医療機器は対象外だが。
- ・ 人工心臓装着者に外部から電磁界でエネルギーを伝送するときに、発生する電磁界がその方の筋に電磁界が侵入する。そのときに、100kHz 以上だと総務省の防護指針や ICNIRP では SAR の規定がある。その当人は SAR や内部電界の開発ガイドラインを守る必要があるのか？人工心臓がなければ生存が難しいという方に対して、電磁界でエネルギーを供給するときに電磁界が体に侵入してそれが開発ガイドラインを超えているから駄目だという論法はないのでは？それは適応外で、やけどを起こさないという範囲内であれば開発ガイドラインの職業環境下のレベル（6 分平均であり、このレベルを満たしていれば永久に浴びても大丈夫というもの）を超えたとしても問題はないと直感する。今の開発ガイドラインで、例えば倍を超える環境であったとしても、しきい値までには 10 倍の安全率があるので、健康に影響を及ぼすことは考えにくい。
- ・ 全身平均 SAR は、餌付けを訓練した齧歯類で動物実験をして全身平均 SAR が 4 ないし 8W/kg で行動が変容し、そのしきい値が 4W/kg であった。その 10 分の 1 の 0.4W/kg を全身平均 SAR のしきい値にした。その 10 倍は 4W/kg で、基本的な考え方は、その SAR を引き起こす電波を浴びると、深部温度が 1°C 上がるという考え方である。
- ・ 局所 SAR には科学的根拠がない。局所 SAR=2W/kg の基は、1 点の瞬時値 1.6W/kg であると思われる。それがいつの間にか 1g 平均になって 10g 平均と変わった。これには根拠がなく、平面波を浴びたときに全身平均 SAR=0.4W/kg の場合にコンピュータシミュレーションで局所的なピーク値を探すと、それが 8W/kg 以下であった。1 点で 8W/kg は全身平均 SAR=0.4W/kg のことであり、8W/kg の 5 分の 1 が 1.6W/kg になる。これを基に ICNIRP は局所 SAR を 2W/kg、10g 平均にした。一方、アメリカの連邦通信委員会（FCC）はいまだに 1.6W/kg、1g 平均であり、2020 年にこれは変えないと宣言した。この 2W/kg も温度に直すとそれほど上がるわけではない。5G という技術が出てきて、2W/kg は平均化の面積を広げたりして随分と緩和された。最高温度上昇が皮膚温度で 5°C であり、それほど高くなった。以上の通り、国際ガイドラインや総務省の防護指針の SAR や内部電界を守らなければいけないというのは、人工心臓装着者に対しては適応外でよいと直感している。
- ・ しきい値を超えるが人体への影響が非常に低いことを、根拠をもって示さないと厚労省は OK しない。上記の話をうまくまとめ、開発ガイドラインに入れられればよい。適切なデータを添えれば説得力がある。実際の安全率は 100 分の 1 くらいであるから、10 分の 1 くらいに規制値を超えても大丈夫という言い方になる。

- ・ 全身平均 SAR のしきい値の実験結果は多く書かれているが、局所平均についてはあまり書かれていない。実験も難しい。
- ・ 局所 SAR は全身平均 SAR と比べて生物学的な根拠はない。マイクロ波において局所 SAR がしきい値内でがんを誘発しないという実験を医学部薬理の先生方と一緒にやった。その結果、現行の 2W/kg を守れば問題ないという認識である。
- ・ 人工心臓装着者の方にとって決め手は局所 SAR による温度にある。300~400kHz だとどの程度温度が上がるかによる。組織が変容したり蛋白質が変性したりすると駄目なのでそこがしきい値になる。SAR を入れて 39°C ぐらいまでに抑えられるという話であるとリーズナブルである。
- ・ 局所 SAR の W/kg はどのように計算するのか？W/kg は、1 点における吸収密度として計算される。その場の一部分の大きさが問題になっている。
- ・ デバイスから発生された熱が如何に効率的に放散されるかということで、Cleveland の実験で 0.08W/cm² の上限と 0.04 以下の安全域が示されたので、体内埋め込み型の能動機器の ISO 規格である ISO14708-1 は 37°C から 2°C 以内の上昇としているが、人工心臓の開発ガイドラインには 2°C 以内を規定するのが難しく「発熱が周囲組織に障害を及ぼさない」と書き込んだ。そのためどれぐらいの熱量が許容されるかは熱発生と放散の状態によって決まる。ヒトのエネルギーは 1 日に 100W (≒ 2,000kcal) くらいでそのうちで 7~8 割が汗として出ていく。そのため、数百 kcal くらいであれば人間の体には体温を恒常に保つ機能があるのであとは汗や尿で出ていき、その限界が全身 SAR からの 20W と合致していると考ええる。局所で熱がどれぐらい上がるかは別問題で、胸の中の発熱性のある機器の場合は分けて考える必要がある。局所 SAR と全身 SAR の議論は、体の熱放散の面からいくとそういう見解になる。
- ・ 全身平均 SAR は基礎代謝から計算されており、ヒトの基礎代謝は、赤ん坊から大人まで 1~2W/kg 辺りであり、37°C の体温を維持する (ホメオスタシス) ための必要なエネルギーである。横軸に体重、縦軸に基礎代謝を両対数で取ると、いろいろな動物は直線に乗る。しかし、小さな動物ほど体重が小さく基礎代謝が高くなる。齧歯動物の場合をプロットすると、大体 4W/kg 以上になる。実験にはその動物を使う。
- ・ 基礎代謝程度の電波エネルギーをその動物にぶつけたときに、動物の行動はどう変容するかという実験が、50 年以上前に盛んに行われ、4W/kg というしきい値が決められた。そのとき議論があって、人間の場合は 1~2W/kg だから 1W/kg にすべきという議論があった。しかし、結局は 4W/kg が今日に残った。
- ・ 全身平均 SAR は、深部温度に関わる話であり、これを超える電波レベルはずっと長く浴びると健康に影響が出てくるので、全身平均 SAR をまず守ることは必要である。局所 SAR については、やけどをすると困るので、そのレベル以下であるならば、

開発ガイドラインを超えても問題ないという認識であった。

- ・ SAR に関しては、従来の値と局所的に組織に障害を与えないレベルの整合性をどうするかがポイントになる。
- ・ 全身平均 SAR のしきい値は 4W/kg であるが、そのしきい値を使うのか、安全係数をみて 0.4 にするのか？実験の場合、全身平均 SAR は小さいので、0.4 以下にならないか？50kg の人は 20W である。TETS が送る全エネルギーは 20W 程度だから 0.4 以下になる。
- ・ 哺乳類（イヌ）の大動脈に発熱体を入れて、何 W まで入れたら体温が上がるかという実験をされた方がおり、その結果、40W 以上を入れると体温が上がり始めたと報告された。50kg の人は 20W 以下と同程度の数値である。
- ・ 体温が 2°C 上がるのに 400kcal くらいかかるので、それを 24 時間続けると 20W になる。
- ・ 電磁生体影響の制限値の、熱作用の ICNIRP の 1998 年というのが引用されていたが、最近改定されて 2020 年が最新版である。表の 3 行目の刺激作用の一番右の欄で、ICNIRP などの規制は 6 分間平均とあるが、熱作用のときは 6 分間平均でよいが、刺激作用のときは瞬時値に適応となる。2020 年の ICNIRP では、日本では全身平均 SAR は 6 分だったが、30 分に延ばされている。少しずつ違うので、2020 年の内容を入れるほうがよい。

5)-5 その他

- ・ 動物実験を実施するとお金がかかるができるのか？どんな動物で何回行うかによって異なる。電波暗室に動物を持ち込むことも大変であるので調べる必要がある。ブタであれば実験できるが、慎重にプランを立てる必要があり、段取りに時間がかかる。ファントムにしてもすぐにできるものではないので、今年度中に来年度のいつやるかというある程度のプランを出すほうがよい。今年の予算は取れなかったが来年がどうなるかは分からない。動物実験は大変なので必要ならば早めに考えたい。ファントムも、やるのであれば今年度中に作ることを考えなければいけないので、次回、次々回の委員会くらいまでに実験をするかどうかを決めたい。
- ・ 親ガイドラインに比べて、人工心臓に適していないところだけを取り上げてやるというスコープは了解であるが、動物実験と臨床評価のところは、細かい内容は書かなくても、どこを対象にするとか親ガイドラインを見なさいとかというガイドがあってもよいと思う。項目を丸々取らなくてもよいのでは？今後検討するが、書いて突っ込まれたらどうするかということも考えなければいけない。全く完全にスルーするわけにはいかないのでは？何らかの方向性を持って示す必要がある。

3.2. 第 2 回開発 WG 委員会 概要

- 1) 開催日時： 2020 年 7 月 14 日（火）9:00 ~ 12:00

2) 開催場所： Teams 会議

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：

日本医療研究開発機構： 中村亮介

経済産業省： 加藤二子、高田浩之

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： 伝送周波数と熱作用に関するまとめ

資料 2： 検討評価項目と関係規格一覧

参考資料 1： TETS 刺激作用に関する論文(1)

参考資料 2： TETS 刺激作用に関する論文(2)

参考資料 3： TETS 刺激作用に関する論文(3)

参考資料 4： 放射磁界エミッションに関する論文

5) 議事概要

5)-1 開会にあたり

座長挨拶の後、配布資料の確認依頼があった。

5)-2 伝送周波数と熱作用に関するまとめ

増澤座長より伝送周波数と熱作用のまとめについて説明頂いた。主な内容、質問および意見は以下の通り。

「伝送周波数」

- ・ 電磁誘導方式の場合、効率が最優先と思われるが刺激作用と熱作用が強調されている。周波数についてのみ述べられており、パワーについて述べられていない。
- ・ 10kHz～10MHz は刺激作用と熱作用の両方から考えた帯域であり、10～100kHz は刺激作用の帯域、100kHz～10MHz は熱作用の帯域である。以前の ICNIRP では、110MHz (FM 帯) までを対象としていたが、現在は 100MHz 帯まで刺激があるという科学的根拠が不十分であるため 10MHz までになった。生体には応用されていないが、今後 ISM 周波数帯の 13.56MHz でも伝送できるため、開発ガイドラインでは～15MHz とするほうがよいかもしれない。ただし、熱作用の問題をクリアする必要があるため、同じ ISM 周波数帯の 6MHz と 13.56MHz で電磁波損失がどれぐらい異なるかをシミュレーションで検討してからとする。今後、生体電磁刺激に関連して、10kHz についても調整したい。
- ・ 結合係数 k は幾何学配置から決まり、皮膚と皮下組織が挟まると 2cm くらい開き（←医学的に決まる）、体外コイル径 7cm、体内コイル径 4cm とした場合の結合係

数 (=0.1488) が 0.15 である。

- ・ 結合係数を、効率の観点から求められないか？コイル間の効率は、結合係数と巻き線抵抗と共振方式の補償回路（コンデンサなど）の損失によって決まる。
- ・ 結合係数を、体外、体内コイルのサイズと離隔距離とコイルの損失から求められないか？コイル巻き線抵抗がファクターに入っていないが、ノイマンの式で計算できる。経験式の形にならないか？自己インダクタンスと相互インダクタンスを計算して、コイル間の幾何学的関係を積分することになるが、今後の宿題とする。
- ・ 効率は、体に触れるところのみを考えるべきであり、体に触れないところは発熱してもよい。コイルのずれや短絡に対処できるものは、素晴らしいシステムであるが効率は低い。
- ・ TETS の効率はコイル間効率で定義すればよいのでは？配線の銅損のほうがコイルの銅損より大きい。また、配線の銅損は、体内側を考えるべきで体外側は考えなくてもよい。
- ・ コイルとコイルの間に生体が挟まるが、組織の違いによる影響はないか？生体のリアクタンスはこの周波数帯ではほぼ磁界であるため空気と同じである。人体は非磁性体と考えられる。
- ・ 磁界共鳴方式の TETS（Thoratec、EVAHEART）は考えないのか？まず電磁誘導方式を検討した。

「熱作用」

- ・ 熱作用は、全身平均 SAR と組織エネルギー許容しきい値で判断するしかないが、エネルギー伝送の入力値が 20W を超えなければ、それは許容範囲内であり、考えなくてもよいのではないか？
- ・ $\phi 100\text{mm}$ を $\phi 70\text{mm}$ にして、コイル間距離を 10mm から 20mm にすると元に戻る。
- ・ 熱作用は、20W のとき $0.04\text{W}/\text{cm}^3$ を超えなければ安全であろう。
- ・ Cleveland Clinic の報告における単位は W/cm^3 ではなく、表面からの熱放散の W/cm^2 である。このあたりの言葉は考え直さなければいけない（熱放散電力許容値など）。SAR とは別に考えなければならない。熱作用は cm^2 に換え、後で検証を入れる。
- ・ 局所 SAR のしきい値に生物学的な根拠はないが、温度上昇の観点から研究が進んでいるので、局所 SAR を考慮した温度上昇が算出でき、熱伝達係数（熱放散面積）が指標になり、コンピュータでシミュレーションできる。
- ・ 入るほうを問題にしているが、出ていくほうが問題である。拡散だけではなく血流によるトランスファーもある。コイルの直下が一番熱くて、コイルの真ん中ぐらいいろんなのかという話はあるが、電磁界解析で分かる。
- ・ 空芯ではないプリント基板のようなコイルはどうか？効率が悪く発熱が大き過ぎる。内側は面積が小さいのでインダクタンスが稼げない。重ねるほうが効率は上がる。

- ・ イスラエルのメーカーのような体の外側から巻いてしまう腹巻き型はどうか？参考資料 2 は、2009 年頃に研究された腹巻きコイルに関する資料である。

5)-3 評価項目と関係する規格一覧

柴委員より、検討評価項目と関係規格一覧（案）が提案された。今回、主に電磁生体影響の刺激作用とエミッションのブラッシュアップの説明を頂いた。主な内容、質問および意見は以下の通り。

「刺激作用」

- ・ 刺激作用の引用規格は ICNIRP2010 であり、職業的ばく露で体幹の部分の体内電界が $2.7 \times 10^{-4} \times f$ （周波数）V/m であり、しきい値は $2.7 \times 10^{-4} \times f$ の 5 倍（＝低減係数）である。
- ・ 工学的な問題点は、300kHz 以下は ICNIRP（CISPR ではない）の職業的ばく露の規制値を超えられることと、400kHz 程度でも条件によっては ICNIRP の規制値を超えてしまう可能性があることである。
- ・ この根拠は、一つは空芯型径皮トランスを人体に付けたときの刺激作用の ICNIRP の規格に基づいた計算結果による（参考資料 1 の図 4）。コイルサイズは 9cm と 6cm、コイル厚さは 8mm、伝送電力 15W のモデルである。300kHz 以下の体内電界を想像すると、職業的ばく露値を超えてしまう。
- ・ もう一つはカプセル内視鏡の腹巻き状に巻いたコイルのエネルギー伝送についての計算結果による（参考論文 2 の図 6）。体内電界ではなく電流密度で評価している。50、300、600kHz とあるが、どれも同じ 100mW の電力を受け取っている。結合係数が小さいので送っている電力は人工心臓くらい大きい。50kHz は 1 をオーバーする一方、600kHz は刺激作用が小さい。
- ・ 参考論文 3 は、TETS システムを人体に付けた場合にどこにどのくらい吸収されるかという内容であり、参考程度につけた。少なくとも低い周波数は結構ビリビリくる。中枢、末梢の神経に対して刺激作用を及ぼすということが ICNIRP に書かれており、実際に計算するとそうなるので、低い周波数をどう考えるのかが重要である。
- ・ 医療を目的とする場合の体内電界の制限値は決まっていない。ICNIRP の値は医療を目的とするものではないのでどう考えたらよいか？ICNIRP などの規制は時間平均されない瞬間的な値ということで、永久的に使用することをどう考えたらよいか問題点になる。
- ・ ICNIRP では 100 μ s の実効値を用いる。「瞬間的な値」と書くと誤解を招くので「100 μ s の実効値」と書くほうがよい。これは、生体が 100 μ s より速いものには反応せず、また、それなりに測定に時間がかかるためである。
- ・ 「医療を目的とする場合の体内電界の制限値は決まっていない」は、医療にはこの開発ガイドラインを適用しないというスタンスである。ICNIRP は関係ないと言

ってよいか？ベースの科学的な現象は共通であるため、使えるところは使うほうがよいが、最終的な判断は違うところでしてくださいというスタンスである。

- ・ Lion Heart の TETS が 200kHz、イスラエルの TETS が 100kHz であり、刺激作用に問題あったという報告が一つもないが、それとの整合性は？ヤギで 100kHz で実験したときには、漏れ電流かもしれないが伝送するとブルツとなった。
- ・ コイルの形に依存するか？15W で結合係数 0.15 くらいであれば、コイルの形ではあまり変わらず、電流値と巻き数のかけ算になる。
- ・ 伝送周波数のところに「300kHz 以下は安全上問題が生じる可能性が高い」と書いてあるが、これまでの臨床報告と乖離しているのでは？TETS の臨床はなかなかないが、ICNIRP はこの結果を動物実験から出している。
- ・ 一般公衆ばく露と職業的ばく露があるが、職業的ばく露のほうが 5 倍くらい値が大きく、エクセル上では職業的ばく露の話をしている。職業的ばく露は、時間が長く、監視できる。TETS の場合は、それと同じような状況なので、一般公衆ばく露ではなく、職業的ばく露の値以下が良いか？
- ・ TETS は ICNIRP でも総務省防護指針でも適用外でよいが、どちらも刺激に関しては中枢神経系あるいは末梢神経系の応答から出されたものである。強いフィールドが誘導されるので、組織に損傷を与えない程度ならば問題ないが、例えば熱傷だとある程度の科学的データがある。問題は、熱傷ではなくて、10MHz 以下の場合ほどの程度まで誘導電界（電流密度）が許容できるのか、磁界により渦電流が流れて電流密度が強くなると、高い周波数だと組織が過熱し、低い周波数だと神経系が刺激されるならば、どこまで許容できるかという話になる。
- ・ 1998 年の ICNIRP では電流密度は周波数 \times 100mA/m²であるが、1kHz の末梢神経で何 mA/m² があってそこから延長したのが根拠になっている。末梢神経が興奮するしきい値に低減係数をかけてガイドライン値を決めるが、しきい値の辺りで電流が流れ続けたときに神経系にダメージを与えるかどうかのデータがあればよい。
- ・ 1998 年の ICNIRP の根拠は 100kHz までで、神経系について多く論文が出ているが、報告があるというだけでガイドラインに取り込んではいない。
- ・ 最低、しきい値（＝職業ばく露の 5 倍）を守るというのでは駄目か？ヨーロッパの規格では、職業ばく露よりも緩めたものが示されている。TETS は普通の健康な方を対象としないので、ガイドラインをそのまま持ってくるべきではないが、世の中にあると触れざるを得ず、最低、しきい値は守るということになる。参考文献 1 の Fig.4 の職業的ばく露値は、しきい値の 1/5 の値である。ICNIRP のしきい値は、職業的ばく露値の 5 倍以下である。神経に与えてもよいしきい値を、職業的ばく露値の 5 倍という形で決めている。2010 年の ICNIRP では、「末梢および中枢の有髄神経刺激を回避するために」と書いてある。4V/m に対して低減係数 5 であ

り、これがしきい値の話であり、そこから周波数を延ばしていった。結論として、末梢と中枢を両方考えているということが書いてある。

「刺激作用」

- ・ CISPR11 が規格値になる。ほとんどが磁界の方になり、その規制は 150kHz～30MHz である。大きな電圧がかかっているので電界も出ており、伝送周波数付近が最大であるが、高いところで規制されており、その規制は 30MHz～1GHz である。磁界は、実際に測ってみると CISPR 値を超える。TETS から発生する電界、磁界によって AED、ICD (Implantable の AED)、あるいはペースメーカーが壊れないか試験する必要がある。伝送周波数付近に割り当てられている通信機器を調べ、その通信への影響を実機を用いて試験する必要がある。この周波数帯は、航空無線が使われている周波数帯であることも問題である。
- ・ 参考論文 4 は、体外結合型というトランスの生体ファントムでのエミッションとイミュニティの 3m 法による実験結果である。エミッションは、Fig.6 のように 3m 離れたところでループアンテナを入れて測定する。この論文ではなく最近測定した尖頭値の結果であるが、伝送周波数のところだけリミットラインを超える。
- ・ 電波法では 50W 以下は対象外であるが、電気自動車用の非接触電力伝送装置では、利用周波数が 79～90kHz、電力が 7.7kW 以下で、150kHz～4MHz で 10m 法での準尖頭値が 14.5～17dB μ A/m である。一方、CISPR では 20dB μ A/m である (3m 法で 30dB μ A/m であるから 10dB 引く) ので電波法のほうが厳しい。ただし、電気自動車用非接触電力伝送装置の枠組みの中の磁界の規制値であり、適応できるかどうかはわからない。
- ・ 電気自動車で 7.7kW も出しているのに 20W の TETS よりも低い放射磁界なのか？ TETS は 20dB ぐらい出るといえるが、この放射磁界の原因は何か？電波を飛ばすのも充電するのもエネルギーが違うからか？電界だと簡単であるが、磁界はコントロールしにくい。世の中のモータもでていますが、筐体などで対策をしている。コアがないからか？コアを閉じ込めてしまえばぎりぎりまで減る。ポット型コアだったら、どれだけ減るか興味がある。
- ・ NICT の方に相談すると、TETS が ICNIRP や電波防護指針では適用外であったとしても、人に付けたバッテリーからノイズが出て、いろいろな機器に近寄ることがあり得るので、CISPR11 は守らなければならないという意見であった。
- ・ TETS の装着時に、体外からシールド材でコイルを覆い、磁界をシールドできないか？あまり効果はない。コイルから出ているのか、配線から出ているのか？最も大きく出ているのは送電コイルと共振用のコンデンサからである。

「開発ガイドラインの目的の確認」

- ・ 開発ガイドラインを作るにあたって、この周波数からこの周波数までの間から選んでくださいというように制限をかけるのがコンテンツなのか？それとも、いろ

いろな事実を並べて、長所、短所、課題を意識した上で、それぞれのメーカーが適切な周波数を選んでくださいという情報提供にとどまるのか？

- ・ 一般論として、ガイドラインの目的は、制限をかけるものではなく、考慮しなければならない題材や気をつけるべき項目を挙げることになる。ただし、今回の開発ガイドラインの発端が、すでにあるガイダンス文書が厳し過ぎて現実的ではないので、どうすれば緩和できるかを示すものである。今ある基準等がこういう考え方でできていて、それを 15W ぐらいの生命維持の装置に頼らざるを得ない患者に適用するのであれば、こういうところは緩和してもよいのではということを書いていくわけであるが、やはり何らかの条件が出てくる。こういう条件下でないとその緩和はできないという可能性があるので、設計に対する requirement という側面がどうしても出てくる。「こう考えます、ただ、その前提条件、仮定としてこういうがあるので、ここを超えないようにしないといけない」を確認しないといけない。思いとしては、仕様や設計に対して条件を付けたいが、既存の数字や国際標準がある程度、「こういう考え方でいけばクリアできるのではないのでしょうか」と言う以上、どうしても必要な前提や仮定が出てくる可能性があるので、そこを我々はわかった上で、最後にどういう形で書くかをもっと後のほうで議論をいただくことになる。
- ・ 例えば、しきい値を守っていれば大丈夫としたときに、その部分の実験や検証が必要になる。我々がやる実験と過去の論文の、どちらが信憑性が高いのかという点で、論文をかき集めて「こうしました」と言うほうがよいのかと思いながら、やはり幾つかは比較実験なり検証なりするほうがよいと思う。

5)-4 その他

- ・ 電池の安全性を考えたい。準備として専門家を呼び、どの程度のものができており、できれば生体に応用するものはどうなっているのかなど、講演頂きたい。
- ・ 患者が体内に他のインプラントを持っていたり胸のそばにスマホを入れたりすると磁界分布が変わってくる可能性がある。メーカーが作るときには考えると思うので、それらの影響をどう考えるかについてどこかに盛り込めればよい。

3.3. 第3回開発WG委員会 概要

1) 開催日時： 2020年9月15日(火) 9:00 ~ 12:00

2) 開催場所： Teams 会議

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： 三宅正人、矢野貴久、峯田浩司

経済産業省： 古谷俊介
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 2 回 WG 委員会議事録（案）
資料 2： 伝送周波数、熱作用、刺激作用およびエミッションに関するまとめ
資料 3： 検討評価項目と関係規格一覧（2020 年 9 月 15 日案）
参考資料 1： イミュニティに関する資料(1)
参考資料 2： イミュニティに関する資料(2)
参考資料 3： イミュニティに関する資料(3)
参考資料 4： イミュニティに関する資料(4)
参考資料 5： イミュニティに関する資料(5)
参考資料 6： 電気自動車用ワイヤレス電力伝送システムの許容値(資料)
参考資料 7： 電気自動車用ワイヤレス電力伝送システムの許容値(論文)

5) 議事概要

5)-1 開会にあたり

座長挨拶の後、配布資料の確認依頼があった。

5)-2 伝送周波数と熱作用と刺激作用とエミッションに関するまとめ

増澤座長より伝送周波数と熱作用と刺激作用とエミッションのまとめについて説明頂いた。主な内容、質問および意見は以下の通り。

「伝送周波数」

- ・ 20W 程度の電力伝送とする。電磁誘導方式の場合、10kHz~15MHz の帯域とする。植込みコイル (φ40)、体外コイル (φ70)、コイル間距離 (20mm) と明示する。磁界共鳴方式については今後の検討項目とする。
- ・ 磁界共鳴方式は、電磁誘導方式の一部であり、10MHz の周波数帯で回路との共振をうまく使っているが原理は同じという考え方がある。MIT が磁界共鳴を作ったときに音叉のモデルを出したので、別なものという固定観念が植え付けられた。しかし、電磁誘導方式は、共鳴を考えて周波数やサイズを決めておらず、実際にやっている方から両者は違うと聞く。
- ・ 人工心臓以外にも適用してほしいので一般化したときのサイズ、距離、結合係数がどうなるか説明できないか？電力が 20W 程度のとき、大きさ、結合係数、体に対する影響が決まるので、人工心臓だけではなく電力 20W 程度の TETS に関して等しく一般的なことである、と説明する。なお、コイル間距離は 20mm より短くできない。
- ・ イスラエルの Leviticus はサイズが大きく、この範疇に入らないのでは？体外設置型の対向型コイル方式の場合であり、他の方式は別途考える。イスラエルのベルト型コイル方式については計算し直す必要がある。計算したことがあるので結合係数が

変わるか確認する。

「熱作用」

- ・ 50kg の患者に対して安全率を 10 倍とっているが、50kg 以下の患者に対する使用が制限されないか？例えば、安全率が 3 倍でもよいのであれば、体重 15kg 以上の子どもが使用でき、開発もしやすくなる。ICNIRP の全身平均 SAR のしきい値 4~8W/kg は、げっ歯類に電波を当てたときに可逆的な行動異変が起こるといふ動物実験の結果による。この値は、哺乳動物が体温を維持するための基礎代謝エネルギーに近く、動物だと 4~8W/kg なので最低限の 4W/kg が採択された。人間の基礎代謝は 1~2W/kg 程度であるので、1W/kg にすべきという議論もあった。その後、基礎代謝の解釈として、深部温度上昇が 1°C未満であることが、ICNIRP2020 年のガイドラインに使われ、この分野の合意の値になっている。子どもは、大人よりもサイズが小さく放散効果が大きいの、大人よりも安全側に転ぶ。なお、現在は、「安全率」ではなく「低減率 (reduction factor)」が使われる。
- ・ Cleveland Clinic Foundation は単位面積当たりの放散電力 (W/cm²) で評価している。電波を当てたときの生体の温度上昇は、マクスウェルの方程式と熱伝導方程式の組み合わせで計算される。ここで、熱伝達係数 (W/m²) は、気候変動、温度、相対湿度、体表からの放散、汗などのいろいろなファクターにより変わるので、この値によってシミュレーション結果が大きく変わることが問題である。
- ・ 局所平均 SAR=2W/kg (10g 平均) には生物学的な根拠がない。動物実験などの結果から、2W/kg を数倍超えても、全身平均 SAR=0.08W/kg 以下であれば問題ない。ただし、最近では、5G などのウェアラブル機器を皮膚につけると、電波による全身平均 SAR=0.08W/kg は超えないが、局所平均 SAR=2W/kg を超える可能性が出て、局所的な温度上昇の観点からの 2W/kg の妥当性が示されている。局所平均 SAR は 10g の組織に吸収される電力の平均値であるため、2W/kg は 20mW であり、総務省では、無線 LAN のアンテナの放射電力が 20mW 以下であれば、ガイドラインを適用する必要はないとしている。局所的なやけどを起こさなければ、2W/kg を気にする必要はない。研究論文では、2W/kg を超えても深部温度は 1°Cも上昇しなかった。ハイパーサーミアではやけどを起こすが、局所平均 SAR=20~30W/kg である。ここでも熱伝達係数により温度上昇はがらりと変わる。また、ポーラス材を配備すれば、組織放散電力許容しきい値が変わり、局所的にエネルギーが集中してもやけどは起こらない。
- ・ ICNIRP により規定される全身平均 SAR=0.4W/kg は、職業的ばく露値であり、一般公衆ばく露値ではない。後半、局所平均 SAR=2W/kg は一般公衆ばく露値であるので、職業的ばく露値にそろえると 10W/kg になる。

「エミッション」

- ・ なぜ自動車の 7.7kW 伝送で放射磁界を満足できるのに、TETS の 20W 伝送で自動車

より大きな放射磁界が発生するのか？資料7に電気自動車用ワイヤレス電力伝送の放射電磁界強度のリミットが出ており、グラフを拡大したものが、資料6の平成27年度情報通信審議会分科会資料4ページ目の電気自動車のワイヤレス電力伝送の放射電磁界の規格である。電気自動車は79~90kHzを使うので、7.7kWクラスで72.5dB μ A/m(10m法)と決まった。高調波が出るので150kHz~の4つの周波数範囲だけ増やすことになった。家庭環境で使われるCISPR11Bの規格(3m法)が青色の線で示されるが、10m法に換算すると、CISPRでは距離の2.2乗で計算するので、オレンジ色の線で示される。電気自動車はピンク色の線で示される。メインで使っている基本波の80kHz近辺で60dBプラスされ、高調波で10dBプラスされる。TETSは400kHzで使っているので、10m法に換算すると、約20dB近く基準値からオーバーするが、電気自動車と比べれば十分に低い。

- ・ プラス60dBになっている理由は、総務省に登録した、場所指定で許可を得る高周波利用設備だからである。型式指定と型式認定があり、型式指定で場所を指定するほうであり、総務大臣の認可を得て使える。スペクトルの煙突は国内では総務省が決めている。日本が先駆けたので電波法では成立したが、日本の電波法はCISPRに準拠しなければならない。無電極放電ランプが135kHzでCISPRをオーバーするので、日本の業界がCISPRに煙突を認めてもらった経緯があり、オランダのフィリップスも同じ照明器で同様の対応をしている。同じ考え方で電気自動車の充電器の漏洩磁界がCISPRをオーバーして対策やコストが非常にかかってしまえば、利便性を考えて、スペクトルの煙突を認めるように働きかける。しかし、電気自動車の充電器の漏洩磁界はCISPRに持っていったがうまくいっていないらしい。
- ・ 電波法では出力50W以下は対象外である。CISPRでは対象外ではないので、TETSの煙突を立てるべきという話になるがそう簡単ではない。電気自動車の充電器の場合、電波法で設備に特化した場所指定であるが、TETSは場所指定できない。先月ある新しいデバイスが認可され場所を指定しないほうで申請したが、電波出力が大きく妨害波として問題があると判断され最終的に総務省から場所指定でないと認可できないと通告された。煙突を立てるとしても、かなり電波を小さくしておかないと認められない。場所を指定しない認定のためには相当計画していかなければならない。自動車の充電に限らず、電力の大きなものが使える周波数を空けてもらうためには、団体に総務省に働きかけ、会議体を立ち上げて、電波法を変えてもらう活動がなされる。
- ・ 最終的に渡す電力が20Wで、電波法の50Wは問題ないか？体外コイルから中に行くまでの間の損失は5~10W程度であり、20W+5Wでも25Wである。1次コイルの前にはいろいろな制御回路があるが、十分50W以下である。

5)-3 エミッション(続き)とイミュニティに関するまとめ

柴委員よりエミッション(続き)とイミュニティのまとめについて説明頂いた。主

な内容、質問および意見は以下の通り。

「エミッション（続き）」

- ・ エミッションは 3m 法で測る。人工心臓は Group 2、Class B の適用である。放射磁界はシールドしても 3dB 減るぐらいで、150kHz~30MHz で CISPR の限界値を超える。一方、電界は規定が 30MHz~なので問題ない。伝導性妨害波はバッテリー駆動のときには問題ないが、コンセント駆動のとき、コンセントに刺さる全てのものに 9kHz~30MHz の電磁ノイズの反射が伝播することが問題であるが、電源設計による低減によりクリアできる。
- ・ TETS から放射される電界・磁界によって、ペースメーカーや ICD などの小電力のものが誤動作しないか試験する必要があるが、CISPR にはこの試験が入っていない。ペースメーカーの規格ではイルニツヒモデルで試験することが決められている。
- ・ 最新の J-MACS のデータでは、植え込み型補助人工心臓を primary で付けた人で、ICD や CRT などの植え込み型デバイスをつけている人の割合は約 60%である。心不全の内科的治療の一環としてペースメーカー、CRT もしくは ICD 等と植えて頑張ったが持たなくなり、補助人工心臓になることが一定の比率ある。
- ・ TETS の影響が心配なのは、隣の人のものよりも本人のものである。コイルから出る方向を外すようにすれば大丈夫か？磁束ではなく電圧や電界であるため指向性はない。
- ・ TETS からの漏洩磁界が CISPR のレベルを超えるため、ペースメーカー装着者に対して影響がないことを示さなければならない。ペースメーカー装着者には、万引き防止装置の通過には立ち止まらないで下さい、というガイドラインがあり、いろいろと実験されている。しかし、TETS にはデータがなく、400kHz で 10m 法の換算値で 48dB?であり、近接するとレベルは高くなるので実験あるいはシミュレーションで確認する必要がある。
- ・ 植え込み型人工心臓患者には、最新のペースメーカーでは問題ないが、古いペースメーカーだと誤作動はしないが体外からのコミュニケーションができなくなる事象が発生している。
- ・ ペースメーカーの電磁影響に関してはペースメーカーの工業会とコミュニケーションを取るべきであり、開発ガイドラインを出す前に MTJAPAN などに確認を取り合うほうがよい。業界ぐるみで電波法を変えてもらうときも MTJAPAN をお願いすることになる。
- ・ ペースメーカーを取り外すとき、通常リード線は抜去するが、癒着により抜去自体にリスクがあるときには残す。残ったリード線に誘導される電磁的な影響は、400kHz での放射は考えにくいですが、高周波電流が流れるのでコイルからの磁界と配線がどの程度影響するか分からない。ペースメーカーがくっついていればペースメーカーが低インピーダンス負荷になって誘導電流が多少出ていても問題ないが、ペースメーカーを

取ると高インピーダンスになって誘導電流が出る可能性がある。リードは心臓の中にあるので変に刺激するのはよくない。長さが数十 cm であり、ループアンテナになっていけば高い周波数となりハイインピーダンスとなり低周波数でも関係するが、開放端であればダイポールアンテナで4分の1波長になり周波数帯はずれる。ペースメーカーの線と TETS の線は絶縁されているので、TETS の配線が配向しても電波は大丈夫である。ペースメーカーの高周波源での誤作動について通常配慮してあるはずなので、調べるか、MTJAPAN に聞く。

- ・ 伝導性妨害波を防ぐためにコモンモードやノーマルモードのフィルタを付けるが、漏れ電流の制限があり、コンセントから電源を取るときに TETS のインバータから発生するノイズを AC/DC コンバータの手前のフィルタで抑えられるのか？400kHz であれば 100kHz 以上の減衰フィルタが一般的である。コモンモードの L 成分での減衰フィルタにはいろいろのものがあ、L 値が大きくても 20W 程度では損失の問題はない。体外結合型るとき雑音端子電圧により基本波 100kHz の高調波ノイズが生じ、またプッシュプル方式のインバータでは FET など 5MHz くらいの共振ノイズが出る。インバータをうまく製作すれば減るが、空芯型の平板型にすると基本波 400kHz のほうも出るのか？市販のコモンモードとノーマルモードが両方入っているフィルタを電源手前に入れており、漏れ電流は結構流れていたとしてもコンデンサの容量を付けられなければインダクタンスに頼るかコンバータ側のスイッチングスピードを遅くすればよく、伝導性のノイズに関しては抑え込めないことはない。

「イミュニティ」

- ・ イミュニティですべきことは規格で決まっており、雷 (IEC61000-4-5)、静電気(4-2)、高周波の電波(4-3)、電源周波数(4-8)などを全部クリアしないと認められない。最近 4-39 という RFID の規格ができて、それが入れれば 9kHz~数 GHz まで網羅されることになるが、盗難防止装置 EAS、携帯電話、IH 調理器、ETC、無線 LAN などの抜けがあるのでフィールド調査する必要がある。
- ・ 資料 1 の総務省のホームページの電波の安全基準及び制度の中に、植え込み型医療機器等へ及ぼす影響を防止するための指針、電波の安全性に関する評価技術研究、電波の医療機器への影響の調査研究が書かれている。資料 2 には、植え込み医療機器と植え込み外医療機器について、例えば、盗難防止装置のそばを通るときどうすればよいか、無線 LAN から何センチ離せばよいか、などの指針が書かれている。資料 3 は指針のための調査研究が書かれており、平成 12 年度にはペースメーカー、平成 26 年度には人工心臓に与える影響がある。資料 4 には電波が人工心臓に与える影響が書かれており、11~15 頁にはファントムモデル、NaCl 水溶液を用いて、アンテナから 3GHz までの高周波を放射してペースメーカーや人工心臓が誤作動しないか、ISO14708 に則った試験方法が書かれている。資料 5 の 87 頁には各医療機器の

実施状況が書かれており、TETS システムもこの表の中で実施し測定装置を用いてきちんと規格化すればよい。

- ・ 総務省のイミュニティ試験のガイドラインは、北海道大学の野島先生と日景先生が中心になって取りまとめられたが、さまざまな事故が起こるので、それに即した調査はできれば製品化する前に実施するほうがよいが、時間がかかるので販売してから実施するところも多い。
- ・ ガイドライン的な立ち位置なのか、事故が起こったときにチェックするためのものか？携帯電話により病院内のシリンジポンプや輸液ポンプが止まったりペースメーカーのペーシングに異常をきたしたりした干渉問題が発端であり、医療機器と電波の無線機器、無線 LAN その他との干渉実験を行ってどれくらい耐えられるかを確認した。その後さまざまな医療機器が出てきて、電波のジェネレーションも上がるので、総務省が音頭を取り実際には EMCC が動き干渉をみている。これを基に厚労省が病院にどれくらい離れたほうがよいという通知を出し、医療側が参考にしている。強制ではないがいずれやるほうが安心という立ち位置である。TETS の開発ガイドラインでは、イミュニティに関しては問題が起きたら参考にする程度でよい。
- ・ EMC のイミュニティ規格を満足していれば適合している。その後問題が出てきたら、その都度対応することになる。
- ・ RTCA (Radio Technical Commission for Aeronautics : 航空当局・航空産業で用いられる技術的なガイダンス、基準等の作成を目的とする米国の民間非営利団体) で、航空機向けの電波を発信しているアンテナの近所では露されるイミュニティ試験がある。エミッションのほうはあまり影響はない。
- ・ イミュニティのまとめとして、IEC61000 の 4-2 から 4-39 までをクリアすることと、それ以外に問題が生じた場合は総務省の調査研究を参考にするということになる。
- ・ IEC61000-4-39 が検討されている IEC60601-1-2 の Amendment 1 は 9 月 1 日に発行されたので、これを基に国内での JIS 化が始まると、国内でも Amendment の適用化が始まると思われる。
- ・ 電波法以上に重要なのが薬機法であり、もし薬機の認証を取るための基本要件に IEC60601-1-2 などの規格が書かれれば、電波法で 50W 以下が対象外というのは薬機には適用されない。例えば、CISPR11 などが適用されとなれば、CISPR の規格に適合させなくてはならない。50W 以下だから緩和される電波法ありきで薬機法に入っていくとつまずく。すでに薬機を取るための要求事項が決まっていると、それにひも付いた規格が出て、それに CISPR11 がひも付いてくると、CISPR11 を満足するエビデンスがないと通らない。
- ・ 人工心臓の場合、PMDA の承認事項になり、例えば IEC60601-1-2 が引用されるが、基本要件の中で CISPR 等をどう扱っているかを確認する必要がある。さらに IEC60601 そのものが、リスクマネジメントをして許容されると判断されたらオーバ

ーライドしてもよいという作りになっており、CISPR に抵触したその段階でアウトにはならない。CISPR は超えるが、患者のニーズや開発ガイドラインがあり、開発ガイドラインでこの考え方であれば超える部分を許容できると書いてあり、ロジックとエビデンスを積んだ上で本人や周囲が危なくなき、周りの機械に迷惑を掛けず、ベネフィットがリスクを上回る結論に達すれば、PMDA は審査を通す。開発ガイドラインの中で安全性の担保が散りばめられていれば、薬機を考えるとユーザーが使いやすいものになる。申請書類の書き方としてデバイスに適用すべき規格としてどの規格を選んだかを説明させられるのでロジックが大事である。それをしないとデフォルトで IEC60601 シリーズをやらなければならなくなり、そこで適合していないと厄介である。全体としては IEC60601 シリーズに従っているが、1-2 のこの部分の CISPR は適用しなかったという感じになる。

- ・ エミッションは、規格緩和が認めてもらえなければ、シールドにより下げるしかない。シールドは難しいので検討項目に入るかもしれない。

「その他」

- ・ 高周波の漏れ電流については、電気メスや、1MHz までしか規定されていないが IEC60601-1 の規定を参考にできる。詳しくは次回の委員会で述べる。
- ・ うまく考えて作らないと簡単に高周波の漏れ電流が出て、現実的な問題になる。100 倍ぐらい低減された量が実際に漏れ、基本波よりも高調波のほうが引っ掛かる。また、5~10MHz の高調波を考えなければならないが、1MHz を超えると、規格や漏れ電流計 (MD) が働いていないところが問題である。超えたときに IEC60601 の Annex や collateral または particular standard を探して、問題なければ OK か？電気メスがそうであり、IEC 規格で 5MHz、100mA までで OK で問題にならないが、瞬時にしか使われないので TETS に適用できるかわからない。
- ・ 専門家からバッテリーの話、ペースメーカー、CRT、ICD のイミュニティの話を知りたい。バッテリーに関しては、TC21 (Secondary cells and batteries、国内では電池工業会が審議団体) や TC113 (Nanotechnology for electrotechnical products and systems) が関係ありそうである。規格や規格要求の構造の情報について、スポットで講演参加して頂きたい。民生品の考え方さらに医療用としての適用／不適用なども含めて情報を得たい。日本では販売されていないがアメリカに医療用バッテリーの 1 社がある。ペースメーカーのイミュニティについては MTJAPAN や TC150 に聞く。
- ・ 実験には段取りや費用の調整が出てくるので、実験が必要かどうか検討するほうがよい。ペースメーカーや ICD に対しての影響について実験できないか？工業会の協力を得たり、ペースメーカーのリードのメーカーに入ってもらえたりしないとできない。TETS 自体がないが、TETS からの漏れ磁界や放射磁界のデータはあるのか？もう一度全体を見直して、実験については早めに考えたい。

3.4. 第4回開発WG委員会 概要

- 1) 開催日時： 2020年11月10日（火）9:00～12:00
- 2) 開催場所： Teams会議
- 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
講演者 掛水竜司（日本光電工業株式会社）
オブザーバー：
日本医療研究開発機構： 峯田浩司
事務局： 西田正浩、鎮西清行
- 4) 配布資料
資料1： 第3回WG委員会議事録（案）
資料2： 伝送周波数、熱作用、刺激作用、エミッションおよびイミュニティに関するまとめ
資料3： 講演資料「ペースメーカー等能動埋め込み機器のEMCについて」
資料4： 検討評価項目と関係規格一覧（2020年11月10日案）
資料5： 令和2年度報告書の項目（案）と役割分担
資料6： 磁界共鳴方式を取り込む上での整理

5) 議事概要

5)-1 開会にあたり

座長挨拶の後、配布資料の確認依頼があった。

5)-2 伝送周波数と熱作用と刺激作用とエミッションに関するまとめ

増澤座長より伝送周波数、熱作用、刺激作用、エミッションおよびイミュニティのまとめについて説明頂いた。主な内容、質問および意見は以下の通り。

「熱作用」

- ・ 全身に吸収される電力を体重で割った職業環境の全身平均 SAR を 0.4W/kg とすると 50kg の大人用は 20W、10kg の小児用は 4W となるが、小児用は 8W くらいなので低減率で調整しなければならない。
- ・ 通常 5W、全置換型人工心臓 6～7W の伝送であるため低減率 2～4 であり、体重 60kg では低減率 1.2 であり、小動物の行動変容が起きる 4W/kg の低減率 10 で 0.4 であるため、全体で $10 \times 1.2 \times 4 \div 50$ の低減率がかかっており、この値で調整するほうがわかりやすい。
- ・ 可逆的な行動変容で決められた全身平均 SAR=4W/kg は、全身への電波に対するものであり、電力 20W を局所的に送り込むときのワーストケースを考えてしまっている。つまり電波のばく露による電力吸収ではなく、装置から局所的に送り

込む電力を職業ばく露の全身平均 SAR に体重を掛けた 20W と決めようとしている。4W/kg の電波を浴びると深部温度が 1°C 以上上がり長時間で健康に影響が出てくるが、TETS で同じ電力を局所的に送ったときにどうなるという議論ではない。

- ・ 安全率はとりあえず決めた値である。動物実験を人間に適用するときの安全率は、種によるばらつき 10、動物から人間に適用するときのばらつき 10 として、 $10 \times 10 = 100$ を考える。電波の場合、種によるばらつき 10、小動物から人間に割り当てるときの 5 で 50 とされるが、エビデンスが証明されないまま今日に至っている。
- ・ 同じ強さの電波でも体重が重いほど吸収電力は大きい。よって、全身平均 SAR の値が、体重の重い人と軽い人でどちらが厳しいかの判断は難しく、低減係数で調整するのが落としどころである。resonance が起きると大人より子どものほうが高い吸収を示すが、子どものほうが体重と表面積の関係で決まる放散効果が大きいので、大人と子どもは同列に扱っている。
- ・ 重篤な組織熱上昇が惹起されない温度である 2°C は、Cleveland Clinic の動物実験において、実際に熱源を体の中に埋め込んで組織の石灰化の変化の程度を見て決めた。41~42°C でタンパク質変性が起こるが、補助人工心臓開発ガイドライン等では 39°C 以上は上がらないようにとしている。体からの熱放散や測定部位の影響が出ていたかもしれないが、Cleveland Clinic では 0.08 W/cm² という結果を得た。
- ・ ハイパーサーミア治療では、電波を深部がん組織に照射して温度を上げ、ポータス、空冷または液冷で組織にダメージを与えないようにしている。皮膚の近くは媒介の条件で大きく変わるため、空冷をすれば少し上げられる。
- ・ 体外デバイスが TETS で一番発熱するが、体内デバイスでは DC/DC コンバータであり、体表に近いところ、血流に近いところなど置き場所が検討されている。全身平均 SAR が大事な理由は、血流によって温度が平準化されるからである。局所の場合、電波が当たる組織の温度は上がるが、血流による冷却効果で安全側に転ぶ。動物の体内に発熱体を入れると、数週間でその周りに血管網が形成され、生体のラジエータにより温度が下がり、熱放散が変わる。
- ・ 熱作用については、全身 SAR の電波ばく露、局所的な熱放散能 W/cm² および局所組織の温度上昇「局所的な温度上昇は 2°C ぐらいに収める」という内容で話を進めたい。
- ・ IEC60601 が 8 月に改訂され、41°C 以下のものは熱の供給を意図しなければ justification は要らず、41~43°C のものは justification の方法が細くなった。ISO14708 でも同じような数字が引用しており、これを変更しようとする根拠が必要になる。血流がなくて 41°C であれば、血流があればそれより下がるので合

格となる。ハイパーサーミアではどのようなケアでやるかで医師がある程度大丈夫と言われたところで決まった。

- ・ 41~42°Cの物をずっと体に押しつけると低温やけどをするので、39~41°Cぐらいが現実的である。TETSの内部コイルと同じ大きさの物を局所に入れて、どれぐらいのワット数で温度上昇するかという実験をお願いしている。小領域では数Wで41°Cに上がってしまうので20Wと整合性を取ることが問題である。20W入れても効率が高ければバッテリーと仕事量にほとんど変えられて熱放散は数Wである。
- ・ IEC60601では空気中すなわち壁に絶縁の効果を持たせて温度を測定する。つまり皮膚に触れた放熱の結果41°Cではなく発熱する物自体が41°C以下でなければならぬ。ISO14708は違うかもしれないが、体表に置くコイルはISO14708ではなくIEC60601を適用してもよいと思う。外置きの装置は水冷または空冷のラジエータが付いていれば41°Cを超えてもよく、中は水冷または組織冷を考慮しないと苦しい。
- ・ この議論は熱伝達係数によるものであり、熱伝導方程式を立てて境界条件により解ける。熱伝達係数は空気中の熱伝達係数、組織内の熱伝達係数および血流等が入ってくると変わる。
- ・ 発熱体の中に入れて表面温度を測る動物実験で熱伝達係数を測ることができるが、おなか、皮下、胸腔内など部位によって変わる。空冷効果のある皮下に入れる動物実験ならば、国立循環器病研究センターのご協力によりできそうである。
- ・ 血管造成や calcification などの組織変化により温度が変わる。一方、短時間で高温だと壊死が起こる。TETSの動物実験は、どの組織でどれぐらいの熱エネルギーであれば急性期にネクラズ乗り越えて慢性期に放散できるかを見極めることが本質であり、熱による組織変性がどうなるのかという生理学的なものではない。一定の熱量が皮膚に接すると、急激のときは組織がネクロシス、マイルドのときは低温やけどになるが、発熱体を組織に埋め込むと空冷、皮膚と組織、血冷の効果を同じにはできないので、それを見極める実験であるという認識も必要である。
- ・ 限定された条件下であれば、このワット数ならば全部熱になるので大丈夫と言えるか？機器の実用化を果たすためにはしきい値を求めることが重要である。入力18Wの電気駆動式全置換型人工心臓では、2Wが血液の駆出力、残り16Wが熱になり、その半分は熱発生と血流に残り半分の8Wが周辺への熱放散であった。組織的な変性やネクロシスが起こらなかったため、生体内での許容量は議論値よりは大きいと感じており、それを確かめることになる。経験的に0.026であるが、かなり大きい値でも大丈夫であろう。
- ・ 本開発ガイドラインではしきい値を決めるのか？まず、考慮すべき基本的な検討

項目を議論し、次に、その値の導き方を出し、最後に、値の議論をしてほしい。最後の値の議論にジャンプしている。開発ガイドラインでまず何を決めればよいかというところでは、どの程度の書き方にするか、制限を示すか、開発ガイドラインと審査ガイドラインでは話が変わるので、開発ガイドラインではここは必ず確認・考慮してください、と示すほうがよい。これまでの議論から、なぜこういう話になっているかを説明して、例えば、SARは0.4W/kgで、全体にすると20Wなので、0.08W/cm²はこのように計算してこれを超えなければよいというふうに分かりやすく提示したい。開発企業は制約事項の数字だけをピックアップし、それ以外は参考程度にしか読んでくれない。報告書では制約事項とそれ以外を明確にする。平成19年の人工心臓開発ガイドラインのように、本文にポリシー、何をどうやって調べるか、何について検討するかを書き、ANNEXに具体的な値を書くようにまとめたい。

「刺激作用」

- ・ ICNIRPでは医療には適用外となっているが、前回と同じく2010で規定されているしきい値（末梢神経、中枢神経の職業的値の5倍）でよい。

「エミッション」

- ・ IEC60601のエミッション規格であるCISPR11と絡めて書かなければならない。CISPRをクリアするのは難しいが、これをどう切り抜けるかがこの開発ガイドラインの肝である。そのためには、誰がどのように決めたのかというところにまで遡り、どのような論法でいくべきかを決めなければならない。医療機器は基本的にCISPRを守っている。PMDAとも併せて検討しなければならない。
- ・ CISPR11をひっくり返すのは大変である。無線や公共電波の有益性の更新と考えるので他に大きく影響が及ぶ。TETSのためにこの帯域を上げるとなるとどのような影響があるのかを問われ、いろいろと検証しなければならず、かなりの時間がかかる。
- ・ シールドという意見があったがシールドだけではうまくいかず、ある特定の搬送周波数のところだけ超えてしまうのが現状である。
- ・ 電気メスの個別規格では電源を切ったときに大きなノイズが出るが、その状態ではなく電源オンの状態だけしか測らない。
- ・ 例えば、明日イスラエルなどの海外からTETSシステムを輸入した患者に対してどうなるのか？厚労省の医療機器の輸入になるので薬機と同じように輸入申請があるが、通常だとすぐには承認が下りない。
- ・ 医者個人輸入で何とかならないか？輸入できるかもしれないが電源をオンにはできない。医師主導で患者に使うなら構わないか？放射線治療では患者は放射線管理区域から出ないため個人輸入の物が使われることがあるが、TETSは患者が自由に動けるようにするために使う。

- ・ 海外（イスラエル）にある TETS を患者が使えるようになったとき、電波法が原因で国内では使えないとなると問題外であるので、総務省と話を進めておかなければならない。本委員会だけではなく、PMDA と一緒に検討しなければならない。
- ・ 高周波利用設備に該当するのは 50W 以上で、20W の TETS は該当しないであろう。
- ・ 前回委員会の総務省の調査研究は、問題が起きたら参考にするというスタンスである。

5)-3 磁界共鳴方式を取り込む上での整理

岡本委員に「磁気共鳴方式を取り込む上での整理」について説明頂いた。主な内容、質問および意見は以下の通り。

- ・ 結合係数が小さいことは、損失エネルギーが大きいことではなく電気が通りにくいだけである。エネルギー伝送の性能面で結合係数のみを指標とするのは難しい。磁界共鳴は、結合係数 k を小さく Q 値（振幅増大係数）を大きくして伝送する方法である。 Q 値を大きくすると離れた距離に電気を送れる理由は、1 次側を共振させ Q 値を大きくすることで電圧を高くして狭い通路に送り込むイメージである。
- ・ 磁界共鳴では、伝送効率の指標としてコイルの結合係数 k と Q 値の積である kQ 積を用いる。図のような等価回路を考えると、 Q_1 、 Q_2 、 k は式のように定義されて、 f_m を $k\sqrt{Q_1Q_2}$ にすると伝送効率が式ようになる。分かりやすくするため、 L_1 と L_2 、 R_1 と R_2 を同じにすると効率はこの式になる。伝送効率を、横軸を Q 値、縦軸を最大効率、結合係数 k をパラメータにすると図のようなグラフになる。磁界共鳴方式も電磁誘導方式も全く同じ回路構成であるので、電磁誘導方式の特殊な形が磁界共鳴方式と考えるほうがよい。結合係数 0.1~0.01 を使うのが磁界共鳴方式、結合係数 0.1~ を使うのが電磁誘導方式と、結合係数 0.1 ぐらいを境界として区別するのがよい。電磁誘導方式は結合係数 k を主眼に置いた電力伝送方式で数 cm がターゲット、磁界共鳴方式は周波数を上げて Q 値を大きくすると 10cm~1m くらい送れるようになる。
- ・ 伝送周波数に関して、2 次側の開放電圧はこの式になる。コイル間の結合係数が大きいと周波数が低くても同じ電力を送れる。例えばイスラエルのベルト式はコイル間の結合係数が大きいので 100kHz で所定の電力が送れてしまう。一方、結合係数が小さくても、MHz オーダーまで周波数を上げれば電力伝送は可能であり、これが磁界共鳴方式である。
- ・ 伝送効率に対する考え方では、細かい数字よりも損失エネルギーの大きさ、発熱とその部位で評価すればよい。AC-DC 間の効率は、電磁誘導方式のとき直接皮膚に装着するためやけどに関わってくる。一方、磁界共鳴方式のとき、損失エネルギーの多くは送信コイルで発生するので衣服の上だとある程度効率が悪くても

許容されるかもしれない。DC-DC 間の効率は回路損失を含めた全体システムとしての性能評価になる。電磁誘導方式のとき、80%以上が達成されている。一方、磁界共鳴方式のとき、電池容量が少々大きくなってもやけどが生じなければ 50%程度でもよいかもしれない。

- ・ 磁界共鳴方式では、コイルの経年劣化でパラメータが変化したりコイル間の伝送距離が変化したりすると効率は急激に落ちる。距離が増えて伝送効率が下がると、1次側のコイルの損失が増え放射電力が増えるかもしれない。
- ・ 体内コイルの発熱は数値で示せるが、体外コイルの発熱は装着状態すなわち皮膚に直接装着するか衣服の上に置くかあるいはベッドサイドに置くかで変わる。体外のほうは IEC60601 の扱いになるので大丈夫であろう。
- ・ 磁界共鳴方式はエミッションが大きく、また距離が離れるほど大きくなる。通常の電磁誘導方式でもエミッションをどうしようかと言っているのだから、ベッドサイドとか家の中を少し自由に動けるようにするとか、離れても 1m 程度であるが室内だけに使うならいけるかもしれない。屋外ではあまり使われないうらう。
- ・ フェライトを使い空芯にして良いリード線で巻き数を大きくすると、Q 値が高くなって 100kHz~1MHz でも磁界共鳴方式に近くなり、コイル間の端子電圧が極めて高くなって共振が鋭くなり、低い周波数でも遠くまで飛ぶ。同時に、共振を合わせづらくなるためオートチューニングを組み込む。
- ・ 磁界共鳴で最も多い用途は電気自動車の充電である。距離が固定されてやりやすいからである。人工心臓では 1 次側にフィードバックをかけてオートチューニングさせる磁界共鳴が多い。一般的な磁界共鳴は $Q=600, 800, 1000$ くらいであり、結合係数=0.01 でも 50~60%で送れる。残り 40%の熱損失があっても 1 次側で起きるため問題ない。
- ・ 伝送周波数を狭い範囲に決めるべきではない。磁界共鳴方式を許容すれば、結合係数すなわち伝送周波数の範囲を広く許容することになる。
- ・ 伝送周波数は 10kHz~15MHz でよいか？人工心臓では 100kHz くらいが一番低く、MIT が 10MHz である。人工心臓でない大きなコイルで 20~40kHz くらいで実験されている。10k、20k が許容されるかわからないが、コイルを大きくすれば周波数を下げられる。低くすると電磁障害の問題が出てくるのであれば、そちらで制限するのも一つの方法である。

5)-4 ペースメーカー等能動埋め込み機器の EMC について

日本光電工業株式会社の掛水竜司様より「ペースメーカー等能動埋め込み機器の EMC について」について講演頂いた。主な内容は以下の通り。

- ・ 不整脈デバイスには、ペースメーカー、CRT-P、ICD、CRT-D、S-ICD、リードレスペースメーカーの 6 種類くらいある。使用するリードは 1~3 本くらいである。基本的な構造はジェネレータとリードであり、ジェネレータの中のリードスイッチの

動作により、電池残量の把握、除細動出力の抑制ができる。デバイスの入力部で心内電位を検出し、心房側の感度設定が 0.1~2mV 程度、心室は 0.5mV~十数 mV 程度であり、ある程度の感度設定で外来ノイズの回避も含めて設計をするが、心内電位としてノイズを検出してしまうところが一番難しく、インプットにフィルタが付いており、十数 Hz~100Hz 程度のあたりがバンドパスになっている。電磁環境・電磁波防護製品評価協会の『ペースメーカー・ICD 等の電磁干渉に関する基礎知識』には、このぐらいの入力があると 1mV でジェネレータに検出されるという値が載っている。電磁妨害を受けた際の患者への影響の度合いは心拍維持に対するデバイスへの依存度によって変わる。

- ・ 電磁干渉存在下でのデバイスの挙動は、心電図に近い周波数のとき、誤検出による出力抑制、心房だけがノイズを検出して心室側が検出しないと検出したノイズを心房波と間違えて同期して心室をペーシングするための高頻度刺激、ICD/CRT-D で不整脈が起きたと誤解して誤ってショックを出してしまう一般的な挙動がある。また、十数 Hz 以上の周波数のとき、電磁干渉モードに移行すると固定レート刺激、不整脈を検出するタイプで入力妨害されると不整脈が起きたときに検出できない挙動がある。
- ・ そうなるとペーシングの抑制が働く。デバイスはある一定のパターンで挙動するが、その患者の状態によって電磁干渉の影響の出方が全く違ってくる。電磁干渉によって起こった事象の事例には、X 線 CT で CMOS 回路のある部分に X 線が当たり光電効果で電位が発生して起きたプログラムリセット、何らかの動作不良が発生し移行したバックアップモードへの移行などがある。
- ・ 「EMI ガイドラインと電磁環境調査方法」に、影響の度合いの、ペースメーカーや ICD のレベリングがしてあり、レベル 2 以上の影響が出ると、PMDA に報告している。レベル 4、5 になると直ちに病状を悪化させる可能性がある。
- ・ 電磁障害による発生が予想されるものとして、プログラマーによるプログラミング（通信方式としては電磁結合による通信が一般的であるので、デバイスと競合する可能性がある）、ホームモニタリングシステム（電磁障害によって通信が阻害されるとサーバにデータが送れなくなる）、ペースメーカーに乗せる Bluetooth（直接治療機能には影響ないが影響を与えてはいけない）などがある。
- ・ エネルギーに対する耐性等では、静磁界（1mT で反応するリードスイッチが入っているからだが、かなり局所的に磁界をかけないと反応しない）、誘導電流／発熱（金属外装あるいはリードの誘導電流が発生する恐れがあるので、ISO14708 の 16 項／17 項である。14708-2 や 6 でも、デバイス表面の温度が 39°C を超えない、あるいは周辺の組織に 2°C 以上の温度上昇を与えないことが 17 項で示されており、検証方法はメーカーに任せる形になっている）に対する注意が必要である。
- ・ RFID について、携帯電話の影響は、1995~1996 年を最初に、その後、毎年新し

い機種と新しい電波方式で総務省で試験している。当初は最大 15cm で影響が見られ、電磁波の減衰で 2 分の 1 になる距離 $15\text{cm} \times 1.4 = 22\text{cm}$ というガイドラインが設けられていたが、最近では 15cm になった。

- 盗難防止ゲートには磁気共鳴と電波の方式といろいろ種類があるが、電波で入ってくるノイズよりもアンテナ周辺で発生する磁界の影響のほうが強い。ゲートの真ん中では影響が出ないが、ゲートの前後でノイズが乗るので、直ちに通過しなければならない。ペースメーカーは X 線 CT や Flat Panel Detector でも抑制を受ける。乗用車のスマートキーシステムには、車載型のアンテナから発せられるキー検出用の電磁波がノイズとして混入してくるので、車のアンテナ付近に寄り掛かると影響が出る。総務省で離れたところから検出する試験をしているが、ハンディ型 RFID でレベル 4 の影響が出た。
- Qi 規格では、一部のワイヤレス充電システム方式の影響について、ブロードバンドワイヤレスフォーラム、北大、JADIA の 3 者で検証を行っている。ただし、ずっと体の傍には置かず一時的に近づくものなので、一般的には注意喚起でカバーされる。
- 体内での同時使用が予想される植え込み機器として、DBS と呼ばれる神経刺激装置、てんかんの発作を抑制する迷走神経刺激装置、尿失禁・便失禁の治療用の仙骨神経刺激装置があり、添付文書の中で「ペースメーカーとの干渉については、近くに置くとプログラミングするときに干渉することがあるため、できるだけデバイスは離れた場所に入れてください」という注意書きがある。
- バックアップモードに入っていることが外部から分かるのか？ホームモニタリング使用の患者の場合、情報がサーバに飛んで、医師が検出できる。
- 他の植え込み機器との併用に関する注意を示されたが、開発においてイミュニティ試験をしているのか？植え込み機器双方での試験はせず、机上検討で予想される影響からのリスクマネジメントで対応している。ペースメーカーを持ってきて、植え込み機器のエミッションがどの程度まで許容されるという実験はしないのか？実機での実験はあまり見ず、ISO14117 規格で他のデバイスの範囲を見て、影響度合いを想定している。
- リード線の電磁誘導には周波数依存性があるが、1mV のノイズが観測される変動磁界は商用周波数 50Hz/60Hz の場合か？それぞれの周波数帯で概ねであるが、フィルタがかかっているので十数~100Hz の周波数が敏感に反応する。WPT（非接触電力伝送）では数十 kHz であるので影響は出ないか？大きな影響は確認されていない。単極リードはなくなる方向か？単極モードを使うことはあるが、単極リードは絶滅種である。
- Qi システムで影響が出ているのか？真上に乗せないと影響は出ないが、机の下に埋め込んで上に置いて大電力を送る Qi システムではない充電システムでは、

机の上に座ってかがみ込む距離で影響が出るものがある。Qi システムは上の物を載せて結合しないと電力を送らないので、Qi システムをペースメーカーの上に載せても影響はない。

- ・ 実機で影響を調べているのか？北海道大学の協力により試験した。影響が発生した事例の一覧を PMDA に報告し、添付文書の改訂により情報を開示した。「電波の医療機器等への影響に関する調査研究報告書」（総務省）か？公開されたものは、総務省の報告書と、例えばスマートキーや X 線 CT の調査をして PMDA からの添付文書の記載通知の安全性情報である。
- ・ 車のキーやワイヤレス充電システムをテストするとき、どこが決めてどのようにテストが進むのか？ワイヤレス充電はブロードバンドワイヤレスフォーラムから EMC 分科会に話を頂いた。携帯電話は不要電波問題対策協議会が最初に始めた。X 線 CT は実際に影響が出た事例が確認され、被害報告として PMDA に報告され、業界団体に対して調査の指示があり大々的に調査した。
- ・ 1mV のノイズで誤作動する変動磁場 70mT は 50Hz のときと思うが、磁界が大きくなり過ぎると、高い周波数にかかるフィルタが機能しなくなったりフィルタが壊れたりしないのか？一般の電磁場では壊れない。最近のデバイスは 3T レベルの MRI 環境下に対応しており、そうそう壊れない。しかし、かなり絞った X 線ビームをピンポイントに当てると挙動に影響する。最近のペースメーカーには運動量を検出してハートレートを上げるためのカソードセンサがあるが、その PS 素子が X 線の影響を受けてレートが変動した。
- ・ 医療機器からのエミッションがイミュニティの許容限界を超えることがあるのか？ペースメーカーのハイインピーダンスなリードへの電磁干渉が厳しいが、このストイックなヒエラルキーはシミュレーションテストによって担保されないのか？その場合、実機での影響を見なければならぬが、その辺の考え方について教えて頂きたい。ペースメーカーや ICD などの植え込みデバイスの EMC は、国内では ISO14708-2 や 6 のセクション 27 の電磁干渉の項目をパスしていれば、基本的に薬事が通る。米国では IEC60601-1-2 をプラスで評価しなければならないという要求になる。それらは規格に基づく試験によって確認されるが、ISO14708 ベースで見たときに、植え込みデバイスのエミッションはほとんど考慮されていない。今のデバイスには電波を出す部分があるが、逆に電波の部分は、例えば IEC60601-1-2 の中でも通信で電波を使う部分についてその通信搬送周波数の部分は、試験をする必要がないと規定している。ICD ではショックに大きな電力を使うが定常的に大きな電力でノイズを出す部分がないのでエミッションは考慮されていない。IEC60601-1-2 についても、植え込みデバイスは外部の人が触れることができないのでかなりの部分が省略され、ごく一部のイミュニティが確認されているだけである。

- TETS はエミッションが大きく、ペースメーカーはイミュニティにセンシティブであり、それら複数の医療機器が組み合わされた場合、それぞれのエミッションがそれぞれのイミュニティに対して担保していれば異常動作は起こらないというヒエラルキーが成立しないのか？1人の患者に複数のデバイスを入れてもある程度距離を離してお互いがプログラムや通信ができれば問題ない。昔は除細動器とペースメーカーを併用する際、感度や出力を調整して互いに干渉しない設定を検出して併用した。ペーシングや刺激を出すところ自体は治療機能であり避けられないので、一般的にはリスクマネジメント上の低減措置「植え込み型デバイスと他のデバイスを併用するとき、他のデバイスの注意事項として距離を離して植え込みなさい」で回避している。ただし、電磁波に対する耐性の確認が ISO14117 にあり、その範囲の入力であれば影響を受けないということは確認するしかない。ただし、ペースメーカーに一定の入力をしたときの反応で試験規格を確認しているので、距離によって入力が変わる装置同士を一律の試験で担保するのは難しい。実機での確認や、机上で検討しファントムを使ってどのぐらいの距離ならばどのぐらいの影響になるかというところからマネジメントするしかない。
- リードがアンテナの機能を果たして影響しているのか？デバイス間の距離とはペースメーカー本体との距離かそれともリードも含めたシステム全体の距離か？システム全体との距離である。イルニツヒモデルの中でデバイスとリードを接続した状態で確認している。ただし、リードはアンテナにはなっておらず、リードとジェネレータの接続部に対する電磁的な影響が最も強い。携帯電話は「ペースメーカーの植え込み部位から 22~15cm 離してください」となっているが、デバイス周辺がやはり一番弱いアンテナのイメージはない。一方、心腔内でのリード周辺に体外から除細動をかけると、インピーダンスの境界面に電流が集中し、接触部位が熱傷を負う。外部エネルギーがどのような影響を与えるかについては、机上で検討してリスクマネジメントするしかない。
- 臨床ではペースメーカーに CT のビームが当たらないようにしているが、どのようなエネルギーだったら駄目という情報がない。エネルギー量か周波数か？エネルギー量は分からないが、回路に X 線 CT のビームが当たったときの光電効果によるノイズであり、単発であれば 1~2 拍抜ける程度である。ただし、患者によってその 1~2 拍の影響が大きく異なるので、できるだけ当てないでくださいという注意書きになる。中島先生の独自の測定によれば、X 線量がある程度まで増えると影響が出やすくなり、それを超えると影響が変わらないことが確認されている。どのような絵を撮りたいかであり、デバイスへの影響からの線量の加減はできないので、基本的には添付文書の注意事項に基づいて使って頂ければよい。
- ペースメーカーの抜去後に残るリードに対して何か悪さをする可能性はないか？

例えば MRI 対応のペースメーカを抜去した後の注意事項はあるか？リードのみの残留によって MRI 撮像できないものがある。ジェネレータだけ残ることはあり得ないが、システムとして検証されているのでどちらか単体では撮像できないものもある。

- ・ ペースメーカのテレメトリー用の通信周波数は？数十～数百 kHz である。充電エネルギー伝送とテレメトリーの周波数が重なると問題が起きるか？レベルによるが、どちらも電磁誘導で通信するので阻害する可能性はある。エネルギーを送るときその周波数は避けるべきか？メーカーによって違いがあり、できれば全部避けるほうがよい。あとは距離でコントロールするしかない。その通信は規格化されていないのか？ジェネレータとプログラマーの間の通信は規格化されておらず、各メーカーがフリーに使っている。他メーカーのジェネレータと下手に通信できてしまうのはまずいので大体独自でやっている。ホームモニタリングシステムの RF 通信も規格化・共通化はされていない。例外として Bluetooth 部分はスマートフォンと通信する関係上、一般の規格を使っている。電磁誘導であれば同様な周波数になるのか？その通りだが、ずっと通信しているわけではなく、人工内耳のように充電する間だけ使うので、充電とプログラミングを同時にしなければ干渉することはない。アンテナが近くにあっても干渉することがない限り干渉しない。そのような想定での使い方を考えないと縛りが強くなり過ぎて思うように作れなくなる。大きなエネルギーなので通信しなくても電磁誘導でペースメーカ側の通信部分が壊れないか？手元にデータがない。

5)-5 来年度に必要な実験について

- ・ 来年度延長の方向で話を進めている。予算が 2 月に話し合われるので委員方々に実験をお願いするとなると、産総研経由の再委託になり、手続きが 1 カ月ぐらいなので 2 月一杯までかかる。1 月 19 日に誰がどのような実験を行うかを確定できれば間に合う。
- ・ 国立循環器病研究センターと話をしている最中だが、体内に植え込んだときの発熱がどうなるかという基礎的な動物実験の実施を考える。
- ・ エミッションについては、CISPR の規定をおそらく外れてしまい、柴委員のデータがあるので、それ以上実験する必要がありますか、といったところである。
- ・ TETS を模擬する装置があれば、ファントムの中にペースメーカを入れてどこに置いても問題がないという実験はできるが、やる必要があるかである。
- ・ TETS の構造上、イミュニティについては心配する必要がない。
- ・ ペースメーカへのエミッションはやるべきであるが、準備が大変であり費用がかかる。ペースメーカやプログラマーや医療企業とつながらないと難しい。ブロードバンドフォーラムのようなグループと集団行動を取らないと無理である。後から入ってくる TETS がエミッションに関する責任を取らなければならな

いが、全てのペースメーカーに対してか？机上のリスクマネジメントで開発しているの、何かしらの指標が書ければよい。ISO14117のEMCをクリアするように他の機械は作られているので、それを破らない仕様であればよい。

- ・ ペースメーカーが出たときは「携帯電話の電源を切ってください」という消極的な対策しかできなかった。TETSもペースメーカーも人に装着されて動くため近寄るケースが考えられるが、レアなケースであるし、警告または注意書きを発して回避するやり方も取れる。多くのスイッチングノイズのデバイスが世の中にあるが、ペースメーカーに対してノイズが影響するかどうか全てはやっていない。TETSからスイッチングノイズやCISPRを超える磁界が出るが、ペースメーカーに対する影響を検証するとなると大変である。「一緒に植えるときは距離を離すこと」の警告にすればよい。
- ・ 補助人工心臓とペースメーカーが同時に入っている人が少なくないかもしれないが、まずこの開発ガイドラインではできるところまでやりましたとする。どういう方法で解決すべきかを実験で示さなければならないという結論を出すのか、それとも何とかなると言うのか、いずれ何かしらが欲しい。我々が実験を行って何かを検証したとしても、デバイススペシフィックになってしまい、あまり意味をなさない。あるいはデバイススペシフィックなので一切手を抜かずに全てやるという答えになる。

5)-6 報告書の項目と役割分担

- ・ 報告書のスケジュールは、締め切り1月12日で、第5回目の1月19日（火）でドラフトを作り上げ、最終回の2月9日（火）でフィックスしたい。
- ・ 分担は以下の通り。
 - 「概要と開発ガイドラインの意義」－増澤座長
 - 「検討過程」－事務局
 - 「はじめに」－増澤座長、西村委員、巽委員：TETSとはそもそも何ですかという話が出てくるので、その中で医学的な話に触れる。
 - 「適用範囲」－増澤座長：開発ガイドラインの適用範囲、電力が何Wか、対象は何か？
 - 「使用目的、効能又は効果」：TETSには単体での「使用目的、効能又は効果」がなく、「はじめに」でTETSとは何かを書けばよいため、ここは削除。
 - 「伝送周波数」－岡本委員：共鳴についても書き、後で全体のバランスを見て、適用範囲に移動するか、ANNEXにするかを考える。
 - 「熱作用」－藤原委員：医学的な組織放散電力は、巽委員、西村委員が書く。
 - 「刺激作用」－山崎委員、柴委員
 - 「漏れ電流」－柴委員
 - 「イミュニティ」－中田委員：エミッション、イミュニティの全体の話を書い

てもらおう。まとめて EMC あるいは電磁波〇〇という大括りでもよい。「このところは TETS では気にしなくてよい」ということを書いて頂きたい。

「エミッション」—小出委員、小林委員、柴委員：実際のエミッションというより、CISPR の話や、商品化する際に気をつけなければならないことを入れて頂きたい。「ノイズが多い」という話になるが、TETS といわれると、まず「エミッションをどうするのか」という話になるため、一番のポイントである。

「総括」—増澤座長

- ・ ひな型やテンプレートはあるのか？本文は簡素なほうがよく、数字を載せるよりも、考え方の筋道と「詳細は何を読めばいいのか」がわかればよく、記載するほうがよい細かい事項すなわち引用では済まない事項に関しては、ANNEX に追記する。考え方を示し、「この規格、あの規格がある、でもその規格は条件がああだからそのまま適用してはいけない、実際にはこういう条件も考えるべきである」というふうを書く。図には著作権の承認が必要である。論文の場合、学会に許可を得なければならないが大抵認めてもらえる。事務局から報告書に関する依頼メールを差し上げる。
- ・ 次回委員会の前に報告書案の〆切が来るが、どのように進めたらよいか？セクションの中で連絡を取り合って進めてほしい。

3.5. 第 5 回開発 WG 委員会 概要

1) 開催日時： 2021 年 1 月 19 日（火）9:00 ～ 12:00

2) 開催場所： Teams 会議

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、
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

事務局： 西田正浩、鎮西清行

4) 配布資料

資料 1： 第 4 回 WG 委員会議事録（案）

資料 2： 検討評価項目と関係規格一覧（2020 年 11 月 10 日案）（再掲）

資料 3： 令和 2 年度報告書（素案）

5) 議事概要

5)-1 開会にあたり

座長挨拶の後、配布資料の確認依頼があった。

5)-2 令和 2 年度報告書（素案）について

令和 2 年度報告書（素案）の第 3 章「開発ガイドラインの検討結果」の項目について、

執筆された委員に説明頂いた。主な内容、質問および意見は以下の通り。

「適用範囲」

- ・ 案文の後に、電磁誘導方式と磁界共鳴方式を3~4行で定義していただき、岡本委員の詳しい執筆内容は ANNEX に回す。
- ・ 伝送周波数 10kHz は低すぎる。ベルト型が最も低く、イスラエルの TETS は、中心周波数 100kHz、下限 80~90kHz くらいである。電気自動車は 85kHz、下限 75kHz である。
- ・ 「体外設置 DC-AC 変換器」のところは、コンセントから取る場合、AC-DC にしてから DC-AC という2段階変換になる。

「熱作用」

- ・ 結論は 14) であり、(1)組織放散電力許容しきい値、すなわち電気機器のロスによって機器自体の温度が上がる点と、(2)局所平均 SAR 値、すなわち発する磁界によって組織に渦電流が流れて組織の温度が上がる点を考える。
- ・ 14) (2) は磁界が組織に流した電流で温度が上がるのをどこまで容認するかという話であるが、局所平均 SAR には生物学的根拠がない。ICNIRP では 10g 平均当たりの職業環境が 10W/kg であり、TETS の場合はこの基本制限を満たせばよい。2020 年度版の ICNIRP では局所ばく露で生じる上昇温度の運用しきい値が 2°C と決められている。これがあると、コンピュータシミュレーションで 2°C を順守すれば、これをベースに基本制限が定義できる。
- ・ 14) (2) に但し書きがあり、100kHz~10MHz は発熱と刺激の両方を考えなければならない。したがって、局所平均 SAR の 10g 組織当たり 10W/kg を満たすだけでなく、職業環境下の誘導電界に対する基本制限も超えないことの両方を満たさなければならない。基本制限を満たせばオートマティックに職業環境下の誘導電界に対する基本制限が満たされるかどうか、あるいは職業環境下の誘導電界に対する基本制限を満たせば 10g 組織当たり 10W/kg 以下になるかはクエスチョンである。したがって両方併記した。
- ・ 熱作用に関しては熱作用だけを書き、刺激作用に関しては刺激作用に譲るほうがよい。熱作用は 6 分間平均であり神経刺激は瞬時であるが、大丈夫か？
- ・ TETS で 20W 送ると、送電用のコイルと受電用のコイルの間に 20W の電磁界が発生するのでは？発生する電磁界は回路構造とか回路方式によって変わる。20W のエネルギーが通ると 20W として換算されるのか？それとも 95% の効率だったら 5% の 1W だけを問題にするのか？回路内の電力損失がほとんどであり、空間に逃げる電磁界は無視できる。機器に与える電力と組織に吸収される SAR の関係は議論しない。昔の携帯電話はアンテナ出力が 700mW くらいあったが、表面の温度上昇は 0.1~0.2°C と小さく、機器のロスによる発熱が 1°C 近くになり大きかった。電子回路の発熱はほとんどないが、バッテリーが熱くなり、電磁界による温度上昇

は無視できた。TETS でもロスと送った電力の効率があり、ロス＝発熱と思われるが、SAR に関してその考えはなじまない。例えば、コイルに電流を流すとジュール損で巻線は発熱するが、そこから発生する磁界のエネルギーは議論しない。空間に出る電磁界のロスは回路のロスに比べて無視できる。ところが、回路のロスで温度が上がり、それが生体の組織と接するところで伝導する。これを防ぐために 14) を考えなければならない。

- ・ 今の TETS は局所ばく露の基本制限を満たしているか？回路の銅損が大きく、2°C を満たすのが難しい。送電コイルは、距離が離れば離れるほどたくさん電流を流し、間に入れるコンデンサ、共振のさせ方でも電流量が変わるので、たくさん磁界が発生するが、それを 2°C 以下にするのはやってみないと分からない。一方、電磁界解析で見ると SAR は大丈夫である。400kHz だと 20W 送ってもかなり低い。

- ・ 1) ~13) までを ANNEX にするとシンプルになる。

「熱作用（医学的な問題点）」

- ・ 案文で、「VAD や TAH では 2°C を超えている。TETS の話ではないが、2°C はつらいデータが多い。+4°C でも大丈夫」と紹介頂いたので +4°C くらいであれば楽であるが、ICNIRP では 2°C を超えると駄目なので、どう整合性を取るか？
- ・ ベンチレーションでは空冷や液冷、ハイパーサーミアではポーラスを使うので、TETS の場合、皮膚に接する機器回りに空冷を施せばよい。体内は、血液温度を変えればよい。DC-DC コンバータや昇圧部分の損失が一番大きく、2°C を超える可能性が高い。血管網が発達して熱を取る作用も見なければならないが、悩ましい。
- ・ 補助人工心臓の開発ガイドラインでも同じように「2°C を超えないこと」と書いてある。それをそのまま踏襲しても難しそうなどころもあり得る。本委員会の提言として、ISO14708-5 を適用すると言い切ってしまうとよい。埋め込み型医療機器である人工心臓で適用するとすれば、ISO14708-5 で 2°C を超えないことであり、2°C でどのくらいまでいけるのかを見なければならない。
- ・ 7 週間後に 2°C 以下に落ちるので、「最初は 4°C くらいあっても大丈夫」と言ってよいか？ ISO14708-5 では 2°C 厳守になる。同じ発熱量でも小柄な人、浅い場所、いわゆる熱放散が悪い部位、そういう入れ方によって全く違う温度結果になり、熱伝達係数の話になる。7 週間たつとこうなるから、このくらいまでだったら OK と示せるとよい。2°C を超えない生体の熱伝達係数のレンジを明確にするとよい。
- ・ Cleveland Clinic の $0.04\text{W}/\text{cm}^2$ は 20 年以上前に 1 機関でやっていることなので信用できない。もう一度、実際に動物実験でチェックする必要がある。
- ・ 設計段階での比較として熱伝導係数を用いた目標値を立てている。実際の駆動状態で動かして、生体が発熱量をどんな形で受け止めるかをチェックし、最終的に生体が受け止められる部位を評価して認可していくという形しかない。

- ・ 5) はトータルであるからエネルギーロスが大きく、20W を人工心臓に伝送しており、今対象としている 2~3 倍のスケールの話である。実際にやったら表面温度も低くなる可能性が高い。
- ・ 人体に対する温度制限や体内で何°Cまで大丈夫か、というのは過去にもいろいろ実験がされてきて、何°C以下に収めたほうがよい、というのがすでにあり、それに基づいたものが ISO や IEC60601 の安全規格で決まっている。機器を開発する場合は、その辺のばらつきは考慮せずに、規格で何°C以下に収めなさい、と言っているから空中放置で熱電対をつけて測る。内視鏡や埋込み式人工心臓などの体内に入れるものに対して、同じように温度の規制はあり、変えられない。
- ・ ISO14708-1 では 2°Cである。一方、体外 TETS のコイルに関しては IEC60601-1 も適用可能であり、そちらは applied parts なので 41°Cを超えないことであり、4°Cである。室温は規定されているのか？IEC60601 の試験は特に書かれていないときは 25°Cである。空冷なしだと 41°Cは難しいかもしれない。皮膚に触れることを鑑みて、低温やけどのところを 41°Cと言っている。ただし、それが影響しているかどうかについてリスクマネジメントプロセスで判断することになる。取りあえずは、体内に入れたときに 2°Cが足かせなので、これで許容できるかを調べるべきである。

「刺激作用」

- ・ 結論として書かれている 9) が開発ガイドライン本文で、その前に書いてある状態を勘案したということが ANNEX で書かれていればよい。本文はシンプルでよく、本文がなぜそうなっているのかの解説が ANNEX に付いていればよい。
- ・ 委員会では、職業的ばく露値の $2.7 \times 10^{-4} \times f(V/m)$ について、もう少し高い周波数に本当のしきい値があるので、そこまでいらないという話が結論になっていた。しかし、ICNIRP にはしきい値の 5 倍が書かれておらず、低いところは 1kHz ぐらいであるので、最初の委員会ではその 5 倍をリミット値にしたが、また元に戻って職業的ばく露値にしようということになった。
- ・ 職業的ばく露が適切であり、400kHz の TETS だとうまくいくが、世界の TETS は 100kHz が多くなかなか満たすのはないという厳しい規格になる。輸入するとき困るのでは？外から TETS が入ってこられなくなる。
- ・ 100kHz だとビリビリするのは確かなので、職業的ばく露は最低限必要だと思う。論文を読む限りは何も問題ないと書いてある。イスラエルのチームではビリビリするとか書いていない。多分しきい値まで行っていないからである。低い周波数のしきい値は、おそらく 5 倍くらいのところにしきい値がある。本当はそこまで達していればビリビリするが、その 5 倍くらいの安全率を見積もっているので、イスラエルのほうも低い周波数でもビリビリしていないとぎりぎりまでやっていると思う。何 Hz かわからないが、1 年以上前の国際学会でベンチャー企業が出し

ていた人工心臓用の TETS の送電コイルと受信コイルの間に手を入れたらビリビリした。距離は 5 cm くらいであった。

- ・ この開発ガイドラインは輸入品にも適用されるのか？適用されない。そもそも開発ガイドラインや評価指標に強制力はない。ただし、PMDA の審査員が、われわれの開発ガイドラインを見て、メーカーの輸入元に対して理由づけを求めるということは起こり得る。
- ・ 「100kHz あたりのものは満足しない可能性が高い」と注意書きを入れてほしい。海外で開発されている多くのものは 100kHz 程度であって、満足できない可能性が高い。

「漏れ電流」

- ・ 漏れ電流は、医療機器を手で触ったときに体のほうに流れていく電流であり、JIS および IEC60601 規格にある。主にコンセントから流れてくるので 50~60Hz が中心であるが、TETS の場合は埋め込むものもあるので考えないといけない。
- ・ TETS の周波数は 10MHz くらいまでが対象となるので、そういう場合の漏れ電流がどうなるかを考えないといけない。周波数が高くなるほど人体と結合しやすいので、TETS の漏れ電流がすごく大きくなるのが分かっている。
- ・ 高調波は 1MHz 以上で多く出ているため、案文には「1MHz 以上も含み」と書いたが、規格は 1MHz 以下しか対象としておらず、1MHz 以上は規格になっていない。
- ・ 1MHz まで、「1k Ω の抵抗で代用して漏れ電流を測定し、測定値を 10mA 以下にすること」が書かれており、1k Ω の抵抗を使って測定する方法と MD を人体の抵抗にして測定する方法の 2 種類がある。
- ・ MD は、回路を作ってこの両端に発生する電圧を測るための減衰特性が入っているものであり、1MHz 以上の高調波がない TETS の場合に使ってもよい。1k Ω の抵抗のほうも本当は 1MHz までであるが、10mA までという規格であり、これで測定する。
- ・ 磁界共鳴で周波数が 10MHz の場合に、人体の抵抗が 1k Ω なのかというともっと低くなる。
- ・ 参考になるのが電気メスの規格であり、同じような漏れ電流の試験をしなければならぬ。周波数が 300kHz~5MHz なので TETS と周波数が近く、規格は IEC60601-2-2 に書いてあり、200 Ω を使って試験をなさいと書いてある。電気メスの場合は、150mA くらいまで許されるが、TETS の場合は短い時間ではないので、同じく 200 Ω かそれ以下くらいであると思う。200kHz の TETS で測定すると、W 数が上がると簡単に 20~30mA という電流が流れてしまい、IEC60601 の規格は 10mA であるので難しい。
- ・ 患者への漏れ電流はマイクロショックを気にしているが、人工心臓をつけているか

ら多少のマイクロショックを起こしてもよいのではないか？また、熱的な影響は電気メスと同じ考え方でいけて電気メスで大丈夫なことはこの機器だったら問題がないという言い方ができるのでは？補助人工心臓は自己心に頼ることが多いのでマイクロショックは考えるほうがよい。

- ・ IEC60601 を見ても 1MHz から先は議論がないので分からない。IEC60601 に出てくる電流の許容値を決めた実験として 20 世紀のはじめにアメリカの先生が学生を相手に人体実験をやったというのが今でもデータとして使われており、信頼できるエビデンスを集めるのは大変である。
- ・ ここで考えるべきことは、全体としての熱的な影響、それから筋とか神経系への刺激、1 例としてマイクロショックになるので、それらについてどう考えるかが記されていけばよい。
- ・ 質の良いコンデンサだと周波数とともに電圧が下がっていくだけである。もう 1 つは過渡的な場合と定常な場合があり、TETS は定常であるので電流が集中することはない。
- ・ 今の測定条件だと入力抵抗が $1\text{M}\Omega$ なので、1MHz から先は無理ではないのか？入力抵抗がもっと高い $10\text{M}\Omega$ とか FET プローブを付けるなど測定の限界で決まっているのではないのか？30MHz くらいまで測れる特殊な電流プローブを使わない限り、インピーダンスが変化してしまう。インピーダンスが変化しないように含めないといけないから、規格は 1MHz で止まっていると思われる。
- ・ 10mA は、昔の論文で 10mA 以上流れると熱作用が生じると書いてあったからであり、上限を 10mA にするかどうかというところから考えなければならない。学生に鉄の棒を握らせて電流を流して痛くて耐えられないという実験だった。そのまま規格を使うのであれば 10mA を使うのがよい。
- ・ 周波数帯域 15MHz までと規定したが、1MHz 以上は分からないということか？この規格の方法だとできない方法が書いてあるので、改造していかなければならない。きちんと規格になるまで、いろいろ機械を揃えればできる。
- ・ ICNIRP ガイドラインで接触電流の参考レベルが示されており、10MHz までであるが一般公衆で 20mA、職業ばく露で 40mA である。
- ・ 接触電流として考え 40mA を使ってよいのであれば TETS 開発は楽になるが、送電コイルを相当分厚い絶縁体でくるまないと、体のほうに電流が流れてしまう。
- ・ 10mA というのは 1MHz の値か？各周波数帯域全域においてである。ロシアの論文を読むと、熱作用でこの 10mA が決まったと書いてある。
- ・ 人工心臓は、心臓に直接取り付けるので患者漏れ電流は $10\mu\text{A}$ である。AC アダプタ 100~200V まで使えるものでやろうと思ったら 200V が通過せず、日本とアメリカ専用にした。交流なので浮遊容量で結合して漏れ電流になってしまっている。漏れ電流は 2 種類あり、接地漏れ電流と患者漏れ電流である。多分その $10\mu\text{A}$

は、100 μ A で心室細動が起こるので、その 10 分の 1 である。

- ・ 接触電流の 40mA をそのまま採用しても大丈夫か？40mA は医療機器規格ではないので根拠と説明が必要である。
- ・ 電流がどの経路を使って流れるかである。電位差を生んでいるところは体外コイルの両端である。これが体に触れるので 500~1000V くらいの高い電圧に昇圧し、地面は 0V なのでここから体を通して地面に流れるという電流がある。コイルの回りに金属を覆うわけにいかないので厚い絶縁物を作るしかなく 1 cm くらい必要になり、何mmだとヒトの体と結合してしまう。周波数を上げれば上げるほど結合していくのが一番の問題である。絶縁物が入るので 3~4 cm というコイル間距離を伝送しなければならない。
- ・ 漏れ電流が最終的に一番問題になると思う。共振の強さに依存する。漏れ電流をどう解釈するかについては、少し覚悟を決めて IEC60601 に挑戦するつもりでないと実用的にならないような気がする。例えば、絶縁とかほかの方法でカバーするとか。1 cm の絶縁体をヒトの体に付けるのはおかしい。
- ・ 実験系としては何をクリアにすればよいか？どのくらいまで実際に流れるのかというのは計測することはできる。同じような実験系を使ってインシュレーションがどのくらい必要なのかを見る。先ほどの 1 cm は結構アバウトなのできちんと実験し直さないといけない。技術的な問題があることは理解した。
- ・ 2 月 22 日の合同検討会で説明する。そのときに「この開発ガイドラインは今年度でまとめるといった話であったが実験すべき項目がいくつかある。1 つが漏れ電流、もう 1 つが熱関係、もう 1 つが CISPR をどうするかという話も残っているので、それらを含め、実験で解決しなければならないことがあるので、来年度も続けさせてください」と提案したい。
- ・ 漏れ電流については同じシステムを作って実験すればよい。漏れ電流とどのくらいの絶縁が必要かをクリアにしなければならない。電気的安全性 IEC60601 をそのまま適用すると大変である。高調波が 5MHz くらいまで出ているのでいろいろとやらなければならない。ほぼ EMC である。
- ・ この開発ガイドラインの中身をどこまで作るのか？漏れ電流のしきい値も、人体への影響と安全性の担保からすると 10 μ A という値を出してもよいのか？それを実現できるできないは今後開発するメーカーがクリアしていくもので、委員会でその技術まで作って開発ガイドラインに載せるのか？作るのではなく、10 μ A でいけるかどうかを見る観点である。ここで 10 μ A と言うと 10 μ A にしなければならない、製品化のバリアが高くなると困るので、そのバリアがどの程度かをみるために実際の数値をみなければならない。
- ・ いろいろやってみて結局は 10 μ A をクリアできなかったとしても、開発ガイドラインには 10 μ A と書くべきである。装着する人の安全性を考えるとやはり 10 μ A は外

せない。この装置は命が危うい方々がつけるので、その方々に 10 μ A という規制だからそのデバイス全部にその規制を付けましょうというのはちょっと違う。もちろん CISPR をオーバーしてはいけないが、これがないと生きられない方々のために緩和すべきである。普通の産業機器と同じように一律に規制値を設けることは考えていない。今の技術で実現可能性があるところで決めないと、その方々の命も救えないし製品化もできない。すでに決まっていることをおろそかにするわけではないが、難しいところは避けられないかなと思う。

- ・ ミクロショックを起こしうる電流のしきい値が 100 μ A くらいであり、それに対する安全率をどれくらい見込むかである。一方、できるかどうか分からないが、そういう危険状態に陥る確率のほうを下げていることで、そういう状態については考えなくてもよいというリスクマネジメントの方法もある。その意味で、10 μ A を何としてもクリアすべきなのか、あるいは他の手段で回避すべきなのかと書き、例えばどっちに行くのが良さそうだと書いておくのは開発ガイドラインとしてありうる。ただし、ミクロショックを起こせば患者さんは亡くなるので、メディカル・ベネフィットではなかなか正当化されないのでは、そのあたりは慎重に書くほうがよい。
- ・ いろいろとバランスを取ってやらなければならない。バランスを取るためにデータを取りたい。

5)-3 次年度に必要な実験について

- ・ 漏れ電流のほうは、バランスをとる実験をやってみて、どのようなものかを明らかにしたい。
- ・ 発熱のほうは、Cleveland Clinic の 1 施設がやった 1 論文だけで 0.04W/cm² と決めるのは危ない。しかも 1.8 \pm 0.5 $^{\circ}$ C ということで、2 $^{\circ}$ C は SD で超えている。また 0.04W ではなく、0.05、0.06W くらいであると開発が楽になるので、動物実験を含めて、2 $^{\circ}$ C という発熱の条件をクリアするエネルギーの生体での熱伝達係数がどの程度なのかというデータを取りたい。
- ・ エミッションとイミュニティは、第 4 回委員会のペースメーカーの話が参考になるので、ペースメーカーに準拠した形である程度いける。エミッションの実験を何か考えるほうがよいか？国際規格を守らなければならないので、柴委員のシミュレーションで CISPR11 を超えていることが引っかかる。煙突は難しいのでできるだけエミッションを下げる。できなければ、しかるべきところに訴えて TETS の煙突を認めてもらうという手はあるが、敷居は高い。CISPR をできるだけ満足するように煙突をどんどん下げる実験ができるかどうか？結局シールドの問題である。シールド材でカバーできれば一番良い。
- ・ 特定の環境（例えば、屋内あるいは許可を受けたところ）で使うのは OK というのはできるか？それは可能性がある。患者が行けるところが制限される、外へ出ているときは充電で 2 時間以内に帰ってこなければならぬとか。

- ・ 次回の委員会で、シールドについては相談したらこうだったという報告でよいか？ 柴委員の実験でシールドはうまくいかなかったのでは？材料による。半分くらいには減るが、95.5%減らなければならない。2層にした場合でも75%までは減るが、シールドまではいかない。電波暗室でやらないといけない。電波暗室で実験するのはお金がかかり、順番待ちが大変と聞く。中田委員の所はそのような設備を持っているが、要するに周りに物がある状態だと実験できない。
- ・ CISPRの煙突については問題であるので、継続的に議論したい。
- ・ 漏れ電流および発熱の評価実験を実施することが委員会から表明された。予算措置についてはAMEDを通してお願いし、令和3年度の実施内容の中に含めていくことになる。

5)-3 事務連絡

- ・ 次回は報告書（案）と実験内容に関する議論を引き続きお願いしたい。報告書素案の続きのイミュニティとエミッションについて、来年度の実験については漏れ電流と熱関係とCISPRをどのようにするかについて議論する。
- ・ 実験について、2月22日に合同委員会があるので、9日に決めて間に合うのか？今日の段階で、来年度に行いたい、かつ実験を必要としているという話であるので、AMEDと採択等に関して準備を進めておけばよい。来年度どういう予算の配分をしますかという話は、3月の終わりにいきなり言っても動かないので、今から話をしておけば十分回る。
- ・ 実験内容の確定は9日でも間に合うか？9日の段階でがちがちに固める必要はない。あくまでも予算配分の準備を事務的にやっておけばよく、細かい話は要らない。
- ・ どこがポイントか分からないので、今日の開発ガイドラインのために書いてもらった原稿を事務局で清書してほしい。文言を変えなくても結構であるが、今日の結論のところだけを抜き出して、ほかのところはANNEXにする作業をお願いする。
- ・ 次回が今年度の最後となったとき、報告書のレビューと来年度の実験はこういうのがよいという話になるが、その続きは次年度の委員会になる。今年度は、最初に委員の承諾などで、公式には5月くらいまでできなかった。2月の次は、5月あたりか？次回がラストチャンスになるのであれば、まとめの精度、度合いおよび深さを、そのくらいのつもりで見なければならぬと思った。契約は4月1日で動き出す予定であり、委員委嘱等を早めに進める。報告書に関しては、多分メール審議になる。

3.6. 第6回開発WG委員会 概要

- 1) 開催日時： 2021年2月9日（火）9:00～11:20
- 2) 開催場所： Teams会議
- 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： 峯田浩司

経済産業省： 加藤二子

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 5 回 WG 委員会議事録（案）

資料 2： 令和 2 年度検討状況報告について

資料 3： 令和 2 年度報告書（案）

資料 4： 令和 2 年度報告書（素案）（再掲）

5) 議事概要

5)-1 開会にあたり

座長挨拶、事務局連絡の後、配布資料の確認依頼があった。事務局連絡は以下の通り。

- ・ 開発ガイドライン案を含めた報告書案の審議、来年度の熱と漏れ電流に関する実験タスクおよび現状では守れない CISPR11 への対応の整理を本日より、2月22日の合同委員会で説明する。報告書の〆切は3月20日位。
- ・ 補助人工心臓開発ガイドラインの温度 2℃は組織に障害がないまでは認めようというものであるが、それに則ってよいか明らかにしてほしい。実験結果によっては補助人工心臓と同じように書いて頂くかもしれないが、補助人工心臓よりも表層に埋め込む。どの程度の漏れ電流があり許容できるかを検討してほしい。
- ・ 補助人工心臓からの熱や漏れ電流を対象とするか？対象は TETS だけとする。別件で、人工心臓システムの評価指標、開発ガイドラインの改訂作業を行うかもしれない。

5)-2 令和 2 年度検討状況報告について

事務局より、2月22日の合同検討委員会での検討状況報告の事務局案を提示した。主な意見は以下の通り。

- ・ イスラエルの TETS の臨床 2 例がカザフスタンで行われ、患者に使用される時代が近づいている。平成 29 年の現行の評価ガイドラインは小電力用であるため、20W 程度の大電力を送る開発ガイドラインを早急に揃えなければならない。熱作用、漏れ電流、イミュニティ、エミッションが、小電力の機器と比べてどのように変わるかを検討している。ペースメーカーなど他の体内埋め込み機器へのエミッションや電池についても検討したい。カザフスタンの例は磁界共鳴方式であるため、伝送周波数を再検討している。

- ・ 前回のガイドラインには人体に対する安全性の熱作用の記載がなく、今回具体的に数値化する。温度 2°C が克服できず、補助人工心臓のように、組織に影響がなければ良しとするかもしれない。数値の絶対的な根拠まで至らないかもしれないが実験データや論文のレビューをつける。発熱物質を体内に埋め込んで組織を見た実験が Cleveland 以外になく、発熱についてどのように考えればよいかをまとめた。
- ・ 肉を使った模擬実験で漏れ電流を測る。測定方法を決め、分厚い絶縁シートを要するかもしれないが、しきい値内に収められるか見当をつける。
- ・ 来年度までを含めた活動の途中という位置付けか？今年度、開発ガイドライン案を含む報告書を提出頂き、来年度、漏れ電流や熱の実験を反映してリバイスしたものを提出頂く。
- ・ 開発 WG の目標には、平成 29 年の評価ガイドラインとの違い、「実用化に向けていろいろな項目を日本の開発ガイドラインとして検証する」と書くほうがよい。

5)-3 令和 2 年度報告書（案）について

令和 2 年度報告書（案）の第 3 章「開発ガイドラインの検討結果」の項目について、執筆された委員に説明頂いた。主な内容、質問および意見は以下の通り。

前回の委員会での指摘事項を反映させた委員から原稿案を掲載した。イミュニティとエミッションを除き説明頂いている。本文を短くし、それ以外を ANNEX とした。開発ガイドライン（案 1）の再修正は 2 月 19 日くらいまでに頂き、案 2 を 2 月末くらいまでに委員に送り、直しがあれば 3 月 20 日までにフィックスする。

「イミュニティ」

- ・ イミュニティは IEC60601-1-2 に準拠する。報告書案 17 頁の第 1 段落に、ISO14708 や ISO14117 の人工心臓や植え込み型の規格を引用したが、IEC60601 規格に包含できると書いた。第 2 段落には 2020 年 9 月に Amendment 1 が出たのでその内容を加えた。最後の 1 行に「試験レベルは下表の通り」と書き、表を載せた。18 頁の表は IEC60601-1-2 の Amendment の表か？ 2014 年の 4 版の表に Amendment 1 で追加された項目を入れたものである。
- ・ 雷サージの表を載せているが、商用電源（壁）につなぐことを想定しているのか？体外システムを商用電源につなぎ、体外バッテリーがあれば伝送しながらチャージする。自宅で隣の部屋に行ったり風呂に入ったりするときは、商用電源を抜いて体外バッテリーで給電する。雷サージは体外システムで考えなければならない。TETS では AC/DC の電源部分に要求される事項がほとんどになってくるか？逆に、商用規格に全部合わせてしまう手がある。医療機器だからこそ AC/DC も何か違う規格があるのか？IEC60601-1-2 が技術要件になっており、その安全性を満たすのがベースである。商用電源からコントローラに電力を供給してダイレクトにポンプにつなぐシステムもある。この開発ガイドラインで TETS に特化した新たな

な内容が必要か？補助人工心臓の電源は IEC60601-1-2 を満足しているので、そのまま TETS に使って問題ない。

- ・ イミュニティは、コイルの先の人工心臓は対象外なのでサージ電流によって磁界が飛ぶか、伝送できるか、コイルが破損しないか、伝送部分だけを確認する評価になる。例えば、サージなりバーストなりの飛び込みがあれば、コイルを介さずとも体外回路のエミッションによってポンプが誤動作する可能性はあるのか？ TETS が特定の周波数で共振してしまう可能性はあり、TETS のイミュニティ、人工心臓のイミュニティ、組み合わせたときのイミュニティは最終的には必要だが、その段階ではなく、また対象となる人工心臓デバイスは複数あるので、まずは TETS 単体のイミュニティを確認する。
- ・ リスクマネジメントの話を書いた。医療機器は性能よりも安全面で判断するので、どういう状態なら○か×かを製造業者が決めなければならない。例えば TETS にノイズをかけたとき、動いているかどうかの判断が何かということを決めないと評価できず、実際にやる人にとって一番難しいところである。イミュニティの判断基準も、例えば 20W から 18W まで落ちたら止まる・15W までは止まらないので許容するとか、400kHz から 380kHz になったら動く・動かないとか、発熱や伝送効率で問題が出てくるとか、それらには触れず、製造業者で決めて頂くほうがよい。「何が安全な範囲であるかというリスクマネジメントは各社でやっていただく」と書くほうがよい。「決めなければならない」よりも「決めることが望ましい」くらいの書き方で良い。補助人工心臓の場合、「正常な動作と思われる許容範囲を明確に定義し、それを基にリスクマネジメントして、そのイミュニティより安全サイドになるよう検討下さい」という書き方である。規格に準拠といった時点で必須になるので「決めなければならない」という表現が正しいが、ガイドラインでは薬機申請のときの引っ張り方によって変わるので、「望ましい」という表現にする。
- ・ 体内側回路が壊れる要因は、瞬時の高電圧が二次側に誘導されて素子の耐圧を超えてしまうからであるので、保護回路さえ入れておけば壊れない。そのため「外部から三次電流等が入ったときのために保護回路を必ず設けること」という一文を入れて頂く。

「エミッション」

(1) 放射妨害波

- ・ 規格に出すところは 3)4)5)であり、あとは ANNEX になる。3)は、IEC60601-1-2 で CISPR11 を満たすことが求められる。TETS は、家庭環境で用いる医療機器であるため、放射妨害波 (Group 2、Class B) の規格を満たす必要がある。4)の放射妨害波規格の磁界について、測定距離 3m の位置の磁界 (準せん頭値) が 0.15~30MHz において、39~3dB μ A/m (周波数の対数にしたがって次の値まで線形で減

少)を満たすことが求められ、規格そのままの表現である。5)の放射性妨害波について、測定距離 10m の位置の電界が 30~1GHz において 30~50dB μ V/m を満たすことが求められる。後は、「例えば電気自動車のほうはこうですよ」とか、本質的ではないが委員会で話したことを書いた。5)の電界については委員会では話していないが規格はある。TETS からは遠いが周波数 30MHz からである。ただし、電界の場合だとこの辺の高調波も観測され、TETS をオンすると出るので測らなければならない。7)8)は参考程度である。

- ・ 2)を書き、「以下の放射妨害波の規格を満たす必要がある」と書き、3)4)5)をまとめて、放射妨害波の規格を 1 字下げて書けばよい。
- ・ エミッションで 4)が満たせないがどうするのか?9)に TETS は難しいことを書いた。ANNEX には書いてよいが、規定すると無理になる。CISPR を満たさないと製品化できないことは承知しているが「満たすべき」と書いてしまうと何もできなくなってしまうので、煙突を立てざるを得ないと書くのか考えなければならない。7)以降は ANNEX のほうがよい。
- ・ CISPR についてどう考えているかをイスラエルの会社 (Leviticus Cardio 社) やニュージーランドの会社 (Millar 社) に問い合わせてはどうか?CISPR をどうするのかと聞くのではなく、抑えるためのシールドの方法をどうしているのかと聞くほうがよい。
- ・ 4)が磁界の規格、5)が電界の規格という書き方ではなく、0.15~30MHz では磁界を測定し、30MHz~1GHz では電界を測定するというように、周波数が先に来る。
- ・ 5)の 25~45dB μ V/m は QP だと違うのではないか?通常は QP を使い、平均はある一部の装置に限って使う。
- ・ 「今基準を変えて下さい」と言うとき「誰かがその技術仕様での製品化の予定があったの話か」と返され、予定がないのに基準を曲げてくれというのは門前払いになる。来年度いろいろなことで聞いてから、「この規定があるから、今、日本のメーカーは誰も手を出さない。どういうことであればこの規制を変えられるか」という言い方になる。開発ガイドラインに書くのは難しく、「まず何だったらできるか」というところを始めるまでの作業が必要である。例えば特定の周波数を決めるというアプローチになるが、本開発ガイドラインでは幅広い範囲の搬送周波数を認めてしまっている。「CISPR でこのような規定を満たすことが求められている。ただし、TETS では、その使用周波数において規定を満たすことが非常に難しく、今後検討が必要である」という書き方になる。4)は「使用周波数においては、そこの規定を満たせない事例も多い」という形にし、今後何とかする。海外での実際例がある事実は重く、アメリカが良いと言うと良くなる可能性もある。
- ・ 規格を変える流れになったとして、本開発ガイドラインが令和 3 年度に指針を出し、すぐに動き出したとしても、CISPR を変えるのは早くも 5~6 年はかかる。こ

の先 7~8 年も製品が世の中に出せなくなるので、良い開発ガイドラインができて乗っかる製造業者は出てこれないのではないか？この問題を動かそうと思ったら、規格からまず腹を決めて、この周波数で煙突を立ててよいかと言わなければならない。イスラエルや海外の国と一緒にあって、CISPR に煙突を立てる活動が必要になる。グローバルに活動しなければならないという時点で国際的に共有すれば考え方や開発ガイドラインが普及する。いくつかの開発ガイドラインについては英訳版を作っている。来年度まだ完成していないかもしれないが、業者翻訳にかけて、それを叩いて直す作業を並行して進めてもよい。American Society for Artificial Internal Organs や European Society for Artificial Organs で「明確なバリアがある」と話す機会はいくらでもつくれる。論文やエビデンスが揃わないと CISPR で押しにくいので、アカデミックな部分が必要である。

(2) 伝導妨害波

- ・ 3) の IEC60601 で CISPR を満たすことがベースであり、TETS だからといって伝導妨害波に対して特別に気をつけることはない。
- ・ 4) に漏れ電流を書いたが蛇足か？この漏れ電流は接地漏れ電流ではなく何か？フィルタを介して生じる漏れ電流である。磁束によって誘起される電流がコイルとコイルの間を流れるのが気になっているのか？患者の体を経由して大地に逃げていく電流であれば、患者漏れ電流になる。ただし、コイルとコイルの間で電流が流れてしまうとすれば、IEC60601 では扱っていない。患者漏れ電流には、体内に入ってから漏れる成分と、体外コイルから皮膚に行って地面に漏れる成分がある。そのうちの 98% ぐらいが後者であり、電圧が高いので IEC に合致する。そのため、IEC は基本的には 1MHz 未満であるが、1MHz 以上の患者漏れ電流がメインになる。4) は、一次側のほうの入力部の周波数 50~60Hz という商用周波数レベルの話であり、IEC60601 を適用すれば済む。
- ・ 低周波の漏れ電流といっても、規格では雑音端子電圧が 150kHz~30MHz であり、TETS は 50Hz と 400kHz が入るので抑えるのは大変であり、ものすごいフィルタをつけなければならない。
- ・ 伝導妨害波も、規格の 150kHz~30MHz の周波数範囲を書いておくほうがよい。また、デシベルの値までは書かなくても、「Class B、Group 2」を書いておくほうがよい。
- ・ 3) と 4) はつながっており、3) を満たすためには、ものすごいフィルターすなわちコンデンサを入れるが、コンデンサを入れると漏れ電流が増えてしまうので、4) に引っ掛かってしまい、両方満たすのが難しい。4) が厳しくなってきたので、ポータブルに持ち歩けるようにするのが難しい。ただし作る人の技術によるかもしれない。
- ・ 結局 CISPR を見ておかないと危ないが、患者さんに対する影響はわれわれで対応

できる。リスクとして残るがマネジメント可能と言えればよい。CISPR は他所に対する影響なのでわれわれが判断できない。

(3) その他

1) 放射妨害波によるシステム自身の自己障害

- ・ 体外一体内システム間の通信ラインや体外システムに何らかの障害が及べば、運転情報が得られない、運転条件の変更ができないでシステムが成立しなくなる。体外システムの誤動作によって運転条件が書き換わると安全性に影響が及ぶ。
- ・ IEC60601-1-2 は電磁両立性の考え方であり、エミッションとイミュニティの規格をそれぞれ満たせば相互機器間の動作が干渉されないことを企図しているが、磁界イミュニティのように追加される状況が続いている。また、例えば携帯電話では距離 30cm の近接妨害波の周波数が 30MHz よりも上であるが、磁界イミュニティの周波数は固定となっており、それぞれを満足していれば大丈夫かという足りない。
- ・ 規格試験を満足するだけでは安全に使用できるとは言い切れず、実際のシステムで最悪の条件を想定してコイルの中心を意図的にずらしたりコイルの付け外しのときに特別な誘導電流が流れることもあるので漏えい磁界条件を大きくしたりして試験する。全部想定したシミュレーションテストをやるべきだが、現在そのような規格試験はなく現物を使ってなるべく厳しい条件を想定して試験するしかない。補助人工心臓の場合、ポンプが停止せずに動く・設定通りのポンプ回転数で動く・通信が正常で回転数や電力を正しくモニタリングできる・体外システムおよび通信が正常で回転数の変更が正しく実施できる・体外システムが正常で正しく電力伝送ができる、という規格試験以外の試験が必要である。
- ・ 上記は、違う項目、例えば、「TETS を補助人工心臓と合わせて組み上げるときの注意事項」として書くほうがよい。開発ガイドラインに合致するかわからないが、至極真っ当なことなので、エミッションではないところで活かせるかどうか考えるほうがよい。

2) 不整脈用デバイス

- ・ TETS の主なアプリケーションである植え込み型人工心臓で、しばしばペースメーカや ICD などの不整脈デバイスと併用されるので、これらを誤動作させないことが必要である。不整脈用デバイスは ISO14117 への適合が求められるが、IEC60601-1-2 への適合は求められていないので、TETS が IEC60601-1-2 のエミッションを満足しても不整脈デバイスが障害を受けないことが担保されない。そのため試験規格として一定の入力をしたときの不整脈デバイスの反応を確認するが、距離によって入力が変わる装置同士を一律の試験で担保するのは難しいので、実機で確認する必要がある、机上でファントムを使って距離や位置の要件を充足させる。数字を出すことは難しいが「このような評価法でこのような内容を

確認すべきである」という表現になる。その注意喚起を書いた。

- ・ 他所のデバイスを邪魔しないことは設計の段階で考えなければならないので、開発ガイドラインがカバーすべきである。「こういうことをして不適切な誤動作が起きないことを確認してください」という書き方になる。
- ・ 2)の文章は「配置とすることが望ましい」であるが、「配置を検討しなければならない」という書き方に変えてほしい。
- ・ この話は、イミュニティのリスクマネジメントにおける「どこで有害事象が発生したのか」の話とリンクする。エッセンシャルパフォーマンスを規定して不可逆的な故障と可逆的な誤動作をきちんと区別しなければならない。

5)-4 今後の予定について

- ・ 新年度の最初の委員会では、開発ガイドラインで再検討しなければならない部分の議論、実験およびプロトコルを紹介し、委員から意見を承る。1回目の委員会で実験ができそうか状況判断し、実験の準備をしてその結果が出れば、夏以降に1回集まって頂き、夏、秋、冬と、年4~5回のスケジュールを組ませて頂く。

4. 参考文献

- [1] 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(案)」平成29年8月9日
- [2] 角田幸秀, 妙中義之, 巽英介, 上所邦広, 中村真人, 増澤徹, 柴建次, 越地耕二:「完全埋込み型人工心臓用経皮エネルギー伝送システムの慢性動物実験による評価」、人工臓器 29(1),31-35(2000)
- [3] 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
- [4] International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP): "GUIDELINES FOR LIMITING EXPOSURE TO ELECTROMAGNETIC FIELDS (100 KHZ TO 300 GHZ)," HEALTH PHYS 118(5): 483-524; 2020
- [5] International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP): "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz)." Health Phys 99(6): 818-836 (2010)
- [6] IEC 60601-1, International standard, "Medical electrical equipment, Part 1: General requirements for basic safety and essential performance", Ed.3.1 (2012).
- [7] 高橋俊介, 柴建次, 高周波絶縁トランスを用いた空心型経皮エネルギー伝送システムにおける患者漏れ電流の測定 —生体組織との寄生的結合を考慮した回路解析の提案—, ライフサポート, pp.126-130, Vol.32, No.4, 2020

- [8] S. Takahashi, K. Shiba, Evaluation of high-Frequency Leakage Current from air-Core Transcutaneous Energy Transmission System by Comparison of Circuit Measurements and Simulations、Proceedings of the IEEE Asia Pacific Conference on Circuits and Systems (APCCAS), pp.117-120, 2019
- [9] Valerio De Santis, Pierre A. Beeckman, Domenico Alessandro Lampasi, Mauro Feliziani, Assessment of Human Body Impedance for Safety Requirements Against Contact Currents for Frequencies up to 110 MHz, IEEE Trans. on Bio. Med. Eng., Vol. 58, No.2, 2011
- [10] 柴建次：胸部-両足間における 5~10 MHz の人体等価インピーダンスの解析、電気学会全国大会講演論文集、2021 年 3 月 1 日（印刷中）。
- [11] 内山雅也、川嶋渉太、柴建次：経皮電力伝送用トランスから発生する漏れ電流値推定のための胸部 -両足間のインピーダンスの解析-伝送周波数 400kHz の場合-、第 30 回ライフサポート学会フロンティア講演会予稿集 (2021)(印刷中)
- [12] CISPR11: International Standard, Industrial, scientific and medical equipment - Radio-frequency disturbance characteristics - Limits and methods of measurement, 2009 Edition 5.0
- [13] Siqi Li, Chunting Chris Mi, Wireless power transfer for electric vehicle application, IEEE J. Emerging and selected topics in power electronics 3(1):4-17,2015
- [14] ISO 14708-1: "Implants for surgery — Active Implantable medical devices — Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer," First edition, 2000-11-15
- [15] International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP): "GUIDELINES FOR LIMITING EXPOSURE TO ELECTROMAGNETIC FIELDS (100 KHZ TO 300 GHZ)," Health Phys 75(4):442; 1998
- [16] 藤原修: 「電磁波のバイオエフェクト」、電子情報通信学会誌、Vol.75, No.5. pp. 519-522, (1992)
- [17] 藤原修: 「電磁界の人体への影響」、静電気学会誌、Vol.20, No.4, pp. 198-204 (1996).
- [18] Gandhi OM P.: "Biological effects and medical applications of RF electromagnetic fields," IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques, MTT 30, 11, pp.1831 1847 (1982 11)
- [19] American National Standards Institute: "American National Standard Safety Levels with Respect to Human Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3 kHz to 300 GHz," ANSI C95.1 1991
- [20] 郵政省電気通信技術審議会答申（諮問第 38 号）：「電波利用における人体の防護指針」（1990-06）
- [21] 郵政省電気通信技術審議会答申（諮問第 89 号）：「電波利用における人体防護の在り方」（1997-04）
- [22] IEEE Standards Coordinating Committee 28 : "IEEE Standards for safety levels with respect to human exposure to radio frequency electromagnetic fields, 3 kHz to 300 GHz", IEEE

C95.1-1991 (1992-04)

[23] Davies CR, Fukumura, Fumio F, Fukamachi K, Muramoto K, Himley SC, Massiello A, Chen, J-F, Harasaki iH. Adaptation of tissue to a chronic heat load. ASAIO Journal 1994 ; 40: M514-M517

[24] Harasaki H, Davies CR, Matsuyoshi T, Okazaki Y, Kika K, Fukamachi K. Heat dissipation from artificial hearts: characterizing tissue responses and defining safe levels. Heart Replacement, Artificial Heart 6, T Akutsu, H Koyanagi, eds, Springer-Verlag Tokyo 1998; pp41-49

[25] Seese TM, Harasaki H, Saidel GM, Davies CR. Characterization of tissue morphology, angiogenesis, and temperature in the adaptive response of muscle tissue to chronic heating. Lab Invest 1998; 78: 1553-62

[26] 岡本英治, 友田恭嗣, 山本克之, 朝田政克, 安田慶秀, 三田村好矩, 三上智久. 体内埋込み型補助人工心臓の温度上昇に関する検討. 人工臓器 1994; 23: 1077-1082

[27] Endo S, Masuzawa T, Tatsumi E, Taenaka Y, Nakatani T, Ohno T, Wakisaka Y, Nishimura T, Takewa Y, Nakamura M, Takiura K, Sohn Y, Takano H. In Vitro and in vivo heat dissipation of electrohydraulic totally implantable artificial heart. ASAIO J 1997; 43: M592-M597

[28] Shiba, K., et al.: "Analysis of specific absorption rate and internal electric field in human biological tissues surrounding an air-core coil-type transcutaneous energy transmission transformer." J Artif Organs 20(2): 103-109 (2017)

[29] IEC 60601-2-2 Ed. 6.0:2017, Medical electrical equipment - Part 2-2: Particular requirements for the basic safety and essential performance of high frequency surgical equipment and high frequency surgical accessories.

[30] IEC 60601-1-2 Ed.4.1:2020, International standard, Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral Standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests

[31] 石田、床木、尾林、ワイヤレス電力伝送の制度化・標準化の動向と取り組み、東芝レビュー、Vol. 73, No.1, 2018

[32] 公塚 景、柴 建次, 2組の空心偏平型経皮トランスを用いた補助人工心臓用経皮電力伝送—経皮トランス間距離変化時の放射性妨害波の測定—, 日本 AEM 学会誌、Vol.28, No.2, pp.44-50, 2020

[33] 柴建次, 補助人工心臓用経皮電力伝送時に発生する電界・磁界の測定 —模擬生体必要性の疑義に関する検討—, 第 58 回日本人工臓器学会大会予稿集、2020

V-1-4 ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理

ロボット支援手術機器は、消化器・泌尿器・婦人科・胸部・循環器領域における内視鏡手術用装置及び整形外科領域における骨切削を行う装置が代表的である。ナビゲーション医療分野共通部分開発ガイドライン等 8 通の開発ガイドラインが公表されている。2021 年 3 月現在で 11 品目が国内承認されている（一変を除く）。永らく海外の機器が主流であったが、2020 年には国産の機器が 1 品目承認され、他に 2 社が開発中と伝えられており、開発の拡大の機運が高まっている。

その一方、着脱式で複数回の再生処理を行い再利用するツール部の洗浄処理とその品質保持、臨床現場での確認方法について方法論を整備する必要性が指摘されてきた。そこで、ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理に関する開発ガイドラインの策定に向けて、予備的な調査を実施した。

その結果、複数回の再生処理が可能なツール部の洗浄処理方法の妥当性、院内又はアウトソーシングにて実施する洗浄作業の稼働時適格性確認(PQ)の設定といったトピックについて指摘が寄せられた。次年度以降はこれらを含めて開発ガイドラインを策定することとなった。

1. はじめに

1.1. セルフケアを支える機器・ソフトウェア（プログラム）に関する検討委員会

高齢化社会とそれに伴う医療費の拡大、高水準の医療体制維持のため新たな医療の形が求められており、IoTやAIなど急速に進歩する技術の医療分野への導入も進んでいる。医療産業は新たな成長分野として期待されており、近年では、「健康・医療戦略（第二期）」や「成長戦略フォローアップ」の中で、医療・ヘルスケア分野における集中的な取組の方向性としてAI・IoT 技術や計測技術、ロボティクス技術等の活用が示されている。「成長戦略フォローアップ」では、国民が自分の健康状態を自ら把握できるよう、評価手法の開発等を推進することも示されている。

今後、技術の進展と共に多種多様な医療周辺機器・ソフトウェアやサービスが出てくることが予想される。また、個人が健康・医療にかかわるデータを自ら管理・活用し、健康管理や予防活動を行うこと、企業による健康管理や予防に関連するサービス提供なども進展すると考えられる。

一方、開発中の製品が医療機器なのか非医療機器なのかで求められる品質等の基準や規制への対応、広告・販売、保険対応などは異なり、ビジネス戦略・事業計画も違ってくるものの、医療機器と非医療機器の境界等についての定義が必ずしもわかり易くないことから、企業が開発計画等を立てにくく、社会実装が難しいとの指摘がある。セルフケアを支える機器・ソフトウェアの開発促進やさらなる活性化等を図るためには、企業が安心して当該分野で事業を展開できる環境が必要となる。

こうした課題認識の下、「セルフケアを支える機器・ソフトウェア（プログラム）に関する検討会（以下、「本検討会」と称す。）」を立ち上げ、医療周辺機器・ソフトウェアやサービスの位置づけ、医療機器と非医療機器の境界あるいは隘路等、セルフケアを支える機器・ソフトウェアにおける現状の課題及び論点を検討した。

<用語の定義について>

本検討会では、「セルフケア」や「エビデンス」などの用語を用いているが、これらが具体的にどこまでの範囲を対象とし意味するのかについて、現時点で広く一般の共通認識となっている定義はない。本検討会及び本報告書では、以下のように定義して用いるが、今後検討の余地が残されている。

用語	定義
セルフケア	個人が自身の健康管理を行うこと ・ セルフケアの実施場所は医療機関の外部が一般的である。介護施設等で実施されることもある

	<ul style="list-style-type: none"> 既存の医療で医師の指導の下に医療機関外で実施されているもの（在宅酸素療法、在宅透析等）は含まない 健康管理には、個人に可能な範囲での自らの疾病の管理も含む
セルフケアを支える機器・ソフトウェア	セルフケアを主な使用目的とする機器やプログラム。単体で提供されるプログラム、ハードウェアに組み込まれて提供されるプログラムの両者を指す。医療機器及びヘルスケア機器と称されるもので、医薬品医療機器等法上の医療機器でないものも含む。
エビデンス	<p>評価・信頼性。以下について、検討が必要であるとの指摘が出された。</p> <ol style="list-style-type: none"> ①セルフケアアプリで使用する情報の信頼性（既存論文等の引用、監修、引用元） ②臨床でのエンドポイントにおける評価（アウトカム評価） ③システムが設計（仕様）通りに動作しているかを示すもの。 ④バイタルデータや問診情報等のユーザーに関する入力情報の妥当性・信頼性

1.2. 本検討会のスコープ

本検討会では、医療機器、ヘルスケア機器（非医療機器）、もしくはサービスを対象に、検討を行った。

<本検討会のスコープ>

<ul style="list-style-type: none"> 医療機器、ヘルスケア機器（非医療機器）、もしくはサービス セルフケア、つまり個人が、主に医療機関以外で使用するもの（在宅酸素療法や在宅透析のように、既存の医療において医療機関外で実施されているものは除く。） プログラム単体もしくは、ハードウェアへ組み込んで使われるもの
--



図：本検討会のスコープ

2. 課題の抽出と論点整理

2.1. 課題の抽出

(1) セルフケアを支える機器・ソフトウェア（プログラム）に関わる課題認識

本検討会では、セルフケアを支える機器・ソフトウェア（プログラム）やサービスに関して、開発や事業等を行う上で、どのような課題が考え得るのかを検討した。その結果、次に示す課題が抽出された。抽出課題は、主に、1) 市場の多様化への対応、2) 規制と関連する課題、3) 技術と関連する課題、に大別できる。

1) 市場の多様化への対応

- ・ 医療機関との接点は多角化（対面、オンライン診療など）。繋がり方により考え方は異なる。
- ・ 医師以外の多様なサービス提供者が存在。
- ・ 臨床的なアウトカムのみならず、医療経済的アウトカム、患者アウトカム（患者満足・QoL）を考えたソリューションが必要。
- ・ 医療機関以外での医療（例：在宅）。
- ・ 公的保険に依存しない収益モデル。
- ・ アウトカムベースでの評価、保険償還・診療報酬の可能性。
- ・ 出口戦略。

2) 規制と関連する課題

- ・ 医療機器該当性の判断、標ぼう。
- ・ 広告規制（標ぼう）。
- ・ 介入プロセスと医行為該当性の判断。
- ・ 機器やアプリを使用するユーザーの状態（健康／有症／既往／別疾患）による区分。
- ・ セルフケアを対象として開発する場合のエビデンスレベルや有効性の担保。
- ・ 市販前評価のエンドポイント（サロゲートをどこに置いていくのか）。
- ・ セルフケアを対象とする非医療機器・プログラムの認証制度や広告表示。

3) 技術と関連する課題

- ・ 情報介入のもたらしうる危害(harm)とは。
- ・ 入力信号の信頼性・妥当性（入ってきた情報の正しさ、医療機器と汎用製品、書籍や医師等の専門職群によるサジェスチョン・アドバイスとの関係）。
- ・ 情報の「加工」：通信、検索、情報選択と加工との関係。

- ・ 医療と非医療の両方を包括しているアプリにおける実装形態と評価（機器を機能別か、一体で評価するのか）。

4) その他

- ・ 相談窓口
- ・ ユーザーリテラシー

これらの課題認識を踏まえ、事業者ヒアリングや事例等を元に現状把握・議論を行い、上記の中から、2.2から2.5に示す4課題について論点を整理した。

2.2. 医療機器該当性

(1) 医療・ヘルスケア領域でのソフトウェア（プログラム）の類型

医療技術の高度化や健康への関心の高まりを受け、日本及び海外では、医療・ヘルスケア領域でのソフトウェアとして、様々な用途や疾患を対象とするものが開発されている。その形態もスタンドアロンからデバイスとセットで使われるものまで多種多様である。

例えば、心拍や血糖値などのバイタルデータをもとに状態を可視化させるもの、改善手段を提供するなどの予防に関する製品。診断、治療の動的最適化、病気の再発予測をする予後段階のものまで、様々なものが開発されている。これらの機器・ソフトウェアを医療機器／ヘルスケア機器以外の視点から類型すると、①受診勧奨系、②行動変容系、③予防に大別できる。

(2) 医療機器の定義

日本では、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」と称す。）において必要な規制を行い、その定義は第2条第4項で規定されている。

医薬品医療機器等法 第2条（定義）第4項

この法律で「医療機器」とは、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く。）であつて、政令で定めるものをいう。

プログラムは、従来、ソフトウェアのみでは薬事法の規制対象とならず、ハードウェアに組み込んだ形で規制をしていたが、2014年11月25日施行の医薬品医療機器等法

の改正により、ソフトウェア単体での流通を可能とし、単体でも医療機器に該当するものは「プログラム医療機器」として規制対象となった。プログラム医療機器においても、クラス分類に応じて必要な業態許可の取得や製造販売承認等が求められる。プログラムの医療機器該当性の判断については、「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について（通知¹）」で、2つの考慮すべき点と、プログラム医療機器に当たるもの、当たらないものそれぞれの例示がされている。なお、一般医療機器に相当するプログラム及びこれを記録した記録媒体は医療機器の範囲から除かれている。

＜プログラム医療機器への該当性に関する判断において考慮すべき点＞

- ・ プログラム医療機器により得られた結果の重要性に鑑みて疾病の治療、診断等へのどの程度寄与するのか
- ・ プログラム医療機器の機能に障害等が生じた場合において人の生命および健康に影響を与えるおそれを含めた総合的なリスクの蓋然性がどの程度あるか

（3）医療機器該当性判断に関する論点整理

医療機器該当性判断に関しては、そのプログラムの呈示する情報について「一般論と個別化を軸とした検討が必要」である。

開発製品において、疾病の診断、治療等を目的として謳う場合、当該製品の本質的な機能なども踏まえて該当性の判断が行われる。半面、標ぼうしない場合においても、提供する情報の出し方、表現により該当性を考慮しなければならない場合もある。

「疾病の治療、診断等に寄与するものは医療機器プログラムに該当する」という視点において、治療・診断等を行えるのは医師や歯科医師のみと定められている。このことから、提供される情報が、マニュアル的判断、指針の表示といった「一般的な意見」に留まっているか、ユーザー個人の心身の状態に応じた「個別化」されたものであるかで、該当性判断は変わる可能性がある。

また、提供される情報が同じであっても、書籍等は、ものの性質上、ある程度、一般化されたクラスター等を対象とするものであるが、ソフトウェアなどの電子媒体では、個別化の可能性が出てくるため、個人を特定しているか否かで異なる判断がされることも想定される。こうしたことを踏まえ、該当性判断について、「一般論と個別化を軸にした検討」が必要であると整理した。

なお、一般論の提供に留まっている場合でも、受け手側のユーザーが「診断」や「治療方針を示してくれている」と認識するような仕様になっているかも一つの論点となる。

¹「プログラムの医療機器への該当性に関する基本的な考え方について」の一部改正について（平成30年12月28日付薬生監麻発1228第2号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知）

2.3. 機能モジュールアプローチ

医療機器をアップデートする場合、審査においてどこまでが対象となるのか、医療機器と非医療機器の両者を包括しているアプリケーション等を開発する場合、どこまでが製品承認申請等の対象になるのか。アジャイル型の開発では、どこまでが審査の範囲に入り、どのようなエビデンスレベルが求められるのか等、開発を進める上で審査との関係が不明瞭との指摘がある。また、医療と非医療の両方を包括しているアプリケーションにおいて、アプリケーション全体として医療機器該当となる場合、非該当部分も含めて医療機器に求められる性能評価、エビデンス構築を行うことになる可能性もある。こうしたことは、企業の開発やビジネス戦略、医療機器への参入における障壁となり、結果として新たな製品やサービスの創出の阻害に繋がる懸念がある。

本課題への対応として、医療機器と非医療機器の両者を包括するアプリケーションがあった場合に、機能全体を一体として見るのか、機能別にモジュール化・実装していくことが望ましいのか、どこまでが製品承認申請等の対象になるのかといった審査との関係、責任分担なども含め、今後、実現性や実装方法、技術的課題についての検討が必要である。本検討会では、このような検討項目について「機能モジュールアプローチ」として議論を行った。

2.4. 医行為該当性について

(1) 製品とサービスとの関係

セルフケアを支える機器・ソフトウェアは、当該製品を通じて主として個人の健康等に係るサービスを提供するが、提供情報の中には、単に計測したものを表示するものもあれば、入力された情報に基づき何らかの指標や助言等を出すものもある。医療行為や保健指導、健康管理サービスでは、製品を通じてユーザー情報の収集、もしくはユーザーに情報やサービスを提供することから、製品とサービスは不可分であると捉えられる。

他方、サービス内容は様々で、サービス提供者も医師、保健師や管理栄養士などの専門職に始まり、多種多様な人が関係する。こうしたことから、製品を通じて提供するサービスが医行為に該当すると判断される場合もある。

(2) 医行為とは

医師法（昭和二十三年七月三十日、法律第二百一号）では、医業は医師しか行うことができないと定められており、医業の解釈²の中で、医行為は「医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、又は危害を及ぼすおそれのある行

²医師法第 17 条、歯科医師法第 17 条及び保健師助産師看護師法第 31 条の解釈について（通知）」（平成 17 年 7 月 26 日付医政発第 0726005 号 厚生労働省医政局長通知）

為」とされている。

医師法（昭和 23 年法律第 201 号）

第 17 条 医師でなければ、医業をなしてはならない。

【解釈】

医師法第 17 条に規定する「医業」とは、当該行為を行うに当たり、医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、又は危害を及ぼすおそれのある行為（「医行為」）を、反復継続する意思をもって行うことであると解している。

同様に、保健師助産師看護師法（昭和二十三年七月三十日、法律第二百三号）では、看護師等が診療の補助ができることを定めている。医行為は、医師が常に自ら行わなければならない行為（絶対的医行為）と、看護師が診療の補助として実施することができる行為（相対的行為）とに分類される。

保健師助産師看護師法（昭和 23 年法律第 203 号）

第 5 条 この法律において「看護師」とは、厚生労働大臣の免許を受けて、傷病者若しくははじよく婦に対する療養上の世話又は診療の補助を行うことを業とする者をいう。

(昭二六法一四七・平一一法一六〇・平一三法一五三・一部改正)

第 31 条 看護師でない者は、第 5 条に規定する業をしてはならない。ただし、医師法又は歯科医師法の規定に基づいて行う場合は、この限りでない。

「人工知能（AI）を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第 17 条の規定との関係について（通知³）」では、診断、治療等の支援を行う AI は「支援ツールに過ぎない」とし、診療については次のように示している。

人工知能（AI）を用いた診断・治療支援を行うプログラムを利用して診療を行う場合についても、診断、治療等を行う主体は医師であり、医師はその最終的な判断の責任を負うこととなり、当該診療は医師法（昭和 23 年法律第 201 号）第 17 条の医業として行われるものである

診療の範囲については、厚生労働省の「オンライン診断の適切な実施に関する指針（平成 30 年 3 月）（平成元年 7 月一部改訂）」において、「オンライン診療」と「オンライン受診勧奨」はそれぞれ「患者の診断及び治療」、「医学的判断を伴う」行為とされ、「遠隔健康医療相談」は医師が実施する場合は「相談者の個別的な状態を踏まえた診断など

³ 「人工知能（AI）を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第 17 条の規定との関係について」（平成 30 年 12 月 19 日付医政医発 1219 第 1 号 厚生労働省医政局医事課長通知）」

具体的判断は伴わないもの」、医師以外が実施する場合は「一般的な情報等の提供」であり、医行為に該当しないとしている。本指針では、医療行為（診療）と非医療行為（医療相談）の具体例が示されている。

表：オンライン診断・オンライン受診勧奨・遠隔健康医療相談で実施可能な行為
(対比表)

	オンライン診療	オンライン 受診勧奨	遠隔健康医療相談 (医師)	遠隔健康医療相談 (医師以外)
指針の適用	○	○ (一部適用外)	×	×
情報通信機器を通じた診察行為	○	○	×	×
情報通信手段のリアルタイム・同時性 (視覚・聴覚情報を含む。)	○ (文字等のみ不可)	○ (文字等のみ不可)	- (必須ではない)	- (必須ではない)
初診	×	○	-	-
処方	○	×	-	-
受診不要の指示・助言	-	○	○	○
一般的な症状に対する患可能性のある疾患名の列挙	-	-	○	○
患者個人の状態に対する患可能性のある疾患名の列挙	○	○	×	×
一般用医薬品の使用に関する助言	○	○	○	○
患者個人の心身の状態に応じた医学的助言	○	○	○	×
特定の医療機関の紹介	○	○	○	○

出所：厚生労働省「オンライン診断の適切な実施に関する指針」

(3) 医行為該当性に関わる課題の整理

上述のように、医行為に関しては、医師法 17 条やオンライン診療の適切な実施に関する指針などでその原則や具体例は示されているものの、明確な定義や範囲までは示されていない。今後、望まれる検討事項・論点を整理したものは次の通り。

1) 医師の関与の有無による責任の所在の違い

医師が機器・ソフトウェアからの情報等を用いて診療を行う場合には、診断、治療等の実施主体は医師であり、その最終的な判断の責任を負うのは医師となる。他方、医師以外にも、看護師、保健師、栄養管理士など、様々な専門職群が存在しており、医師の指示のもとに、一定の医行為を行うことが認められている。この場合、いわゆる「医師が関与している状態」と「関与していない状態」の定義をどうするのか、当該プロセスに関与する人の職種等や責任範囲等をどのように捉えるのかは論点のひとつである。

2) ユーザーへの関与の度合い

患者・ユーザーに対してアプリが直接的に情報を伝えるのか、医療従事者などに向けて情報を伝え、それを医療従事者が解釈・解説して患者・ユーザーに伝えるのかによって医行為をアプリが代替していると解される可能性がある。

また、機器・ソフトウェアを通じて情報を提供する場合、当該情報が「一般的」な医学

情報や健康情報として提示されているものなのか、個別の患者の状況や病態などに応じて「個別化」されたものになっているかは、ひとつの判断基準と考えられる。一方、どこからが個別化で、どこからが一般的な情報、マニュアル的判断になるのかのレベルや境界は不明瞭である。

3) 相談窓口

医行為該当性について、個別の相談を受け付ける窓口が存在していない。

2.5. エビデンスの構築について

セルフケア領域を対象とする場合の、エンドポイントにおける評価・アウトカムに関わるエビデンス構築について、検討視点を抽出した。その他、情報の評価の観点から、製品が示す情報源の信頼性や根拠、バイタルデータや問診情報等のユーザーに関する入力情報の妥当性・信頼性なども検討が必要であるとの指摘も出された。

(1) エンドポイントにおける評価、アウトカムに関わるエビデンス構築について

- ・ 医療機器と非医療機器、診断系と治療系など、それぞれ、どこまでのエビデンスレベルを求めるのか。
- ・ 行動変容のサロゲートをどこにおくのか。
- ・ 効果の持続性や、脱落率の考え方などの視点。
- ・ ユーザリテラシーや様々な情報への暴露を踏まえた有効性評価をどう設定できるか。
- ・ サービス提供者がどれくらいのレベルのエビデンスを求めるのか。

(2) 体制について

医療機器に該当しないものの、何らかのエビデンスの取得や評価を必要とするものについて、第三者認証的な制度や体制など、新たな仕組みを構築することへの意見もあった。

2.6. 残された課題

今年度、セルフケア領域における機器・ソフトウェアの開発や事業等の推進を図るに当たり、事業者側から見た制度や開発等における課題や隘路等について、現状把握を行い、課題を抽出した。その中の4課題について論点整理を行ったが、引き続きの議論が必要と考えられる課題も残されている。

(1) 検討の結果、論点整理を行った課題

1) 医療機器該当性の判断

医療機器への該当／非該当の如何で、企業側が取るべき対応は異なる。企業が開発する製品が医療機器に該当する場合、企業は製品のリスク等に応じて製造業や製造販売業等の業許可の取得、製品認証・承認等を行う必要がある。また、治験への対応、保険制度を踏まえたビジネス戦略、広告規制上、どのように標ぼうするかなど、医療機器該当性は企業の事業計画やビジネス推進等に影響を与える大きな要件の一つである。

2) 機能モジュールアプローチ

医療機器をアップデートする場合、非医療機器に後から医療機器機能を追加する場合など、現状、審査においてどこまでが対象となるのかは個別判断で、審査との関係については必ずしもわかりやすく整理されていない。このことは企業が開発を躊躇するもしくは開発計画の見通しが立たなくなるなどの懸念がある。

3) 医行為該当性

多くのセルフケアを支える機器・ソフトウェアでは、製品を通じてユーザーにサービス提供が行われ、ユーザー側も機器・ソフトウェアから得られる情報等を利用している。特に、特定保健指導や治療補助といった介入プロセスが生じるものは、機器・ソフトウェアといった製品とサービス提供は不可分と考えられる。一方で、これらのサービスにおいては、得られた情報を元に判定や助言等が行われる場合があること、医師のみならず多様な職種、サービス事業者が関わること、などから、製品を通じて行われるサービスの医行為該当性が問題となることがある。

医行為該当性について、判断指標や明確な定義の範囲が不明瞭であると、企業が臨床評価を行う際の順守すべきガイドラインの有無、投資や期間など、事業計画や決定に影響を与え、新たな開発が進まないなどの懸念がある。

4) エビデンスの構築について

セルフケア領域においては、規制やガイドラインなどのルールが整備されていないため、製品やサービスを開発・提供する企業、事業者にとっては責任の所在が不明瞭となる。使用するユーザーの立場からみても、製品の選択や使用に当たって、安心感が得られにくい状況も考えられる。医療機器への該当性や目的等に応じて、医薬品医療機器等法に基づいてエビデンスを取得するもの、医療機器に該当しないものの何らかのエビデンスを必要とするもの、など、一定のルールのもとで、品質や安全性担保のためのレベル分けや対応を整理していくことが適当である。

(2) 残された課題

1) 医療機器該当性

- ・ セルフケア領域における開発・事業化事例の収集と類型化
- ・ 事例から見る類型別の特徴や課題の抽出

2) 機能モジュールアプローチ

- ・ 機能別のモジュール化・実装することの実現性や実装方法
- ・ アプリケーションの中でユーザーが直接操作するインターフェイス部分に対して、医療機器としてのモジュールを実装した場合の技術的課題

3) 医行為該当性

- ・ 使用するユーザーの状態による区分（健康／有症／既往／別疾患）
- ・ 認知行動療法のように従来医療者がやっていたことを機器が一部代替する場合（医療行為とプログラムの線引きが容易でないケース）

4) エビデンスの構築について

- ・ 入力情報の妥当性（入力方法や入力情報の品質、信頼性）
- ・ ヘルスケア機器の品質（制度、保証、体制について）
- ・ 使用するデータベースの信頼性

3. 委員会の検討過程

3.1. 第1回委員会 概要

(1) 開催日時：2020年10月30日（金）10時00分～12時00分

(2) 開催場所：WEB会議（Webex）

(3) 出席者（敬称略）：

委員：浅原弘明、上野太郎、鹿妻洋之、加藤浩晃、鈴木孝司、高熊万之

ゲストスピーカー：SOMPOヘルスサポート株式会社 中村健太郎、株式会社リンクアンドコミュニケーション CPHO/事業開発マネジャー 佐々木由樹

オブザーバー：

国立医薬品食品衛生研究所 岡本吉弘、迫田秀行

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 三宅正人、矢野貴久、交久瀬善隆、

峯田浩司、相澤功、宮澤春菜、栗原宏之

経済産業省 廣瀬大也、加藤二子、藤原崇志、新倉奈々

事務局：鎮西清行、西尾治一、榎本桂子、副島佳代子

(4) 配布資料（当日共有資料含む）：

資料1：議事次第

資料2：出席者名簿

資料3：委員自己紹介資料

資料4：本検討委員会について（事務局）

資料5：「行動変容を伴う医療機器プログラム」調査研究（国立医薬品食品衛生研究所）

資料6：海外規制等の事例紹介（経済産業省）

資料7：リンクアンドコミュニケーションとAI健康アプリのご紹介（リンクアンドコミュニケーション）

資料8：キュアアップ審査報告書から行動変容サービスを考える（鹿妻委員）

参考資料：CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及びCOチェッカー添付文書

当日共有：特定保健指導サービスにおけるセルフケアアプリ（QUPiO With）について（SOMPOヘルスサポート）

(5) 議事概要：

1. 開会挨拶

2. 委員紹介

3. 本検討委員会の検討課題に関する概要説明（資料4～資料6）

資料 4 を用いて、鎮西より本検討会の目的や今後のスケジュールを説明。岡本氏より資料 5 を用いて「行動変容を伴う医療機器プログラム」調査研究班の進捗、新倉氏より資料 6 を用いて海外規制等の事例を紹介。

4. 話題提供（資料 7～資料 8）

行動変容に関係しているサービス事業者より、現在の取組内容及び規制に関連しての課題等についてお話いただいた。

<話題提供 1>

- ・ 特定保健指導サービスにおけるセルフケアアプリ（QUPiO With）について：中村氏
 - セルフケアアプリ QUPiO With は、人介入と AI による脱落防止を組み合わせることでセルフケア効果を高めることを目的としたアプリケーションになっている。
 - 実際の行動目標の設定や生活習慣病改善のためのアドバイスは原則専門職がヒアリング、アセスメントを行い、話をしている。AI では、参加者のセルフモニタリングの状況の把握、入力情報に応じた入力の促しや結果のフィードバックをすることで、脱落しないように意識を継続させることを目的にしている。
 - 元々、保健指導を人介入で、実践を伴いながら専門職の人とディスカッションし、ブラッシュアップしていたものをアプリケーションにしている。
 - 特定保健指導対象者には、生活習慣改善をお勧めするレベルの方、生活習慣改善を基本としつつ受診勧奨を行うレベルの方、服薬等を優先させるべく強く受診勧奨を進めるレベルの方がいる。現状のサービスで一定の改善が認められているものがノーと言われてしまうのはどうかと思う。白とグレーの基準をどのように設定されるかにつきる。

<話題提供 2>

- ・ リンクアンドコミュニケーションと AI 健康アプリのご紹介：佐々木氏
 - 2004 年より食事指導の事業を行っており、その中で、「リアルタイムにアドバイスをしたい」、「誰でもどこでもアドバイスを受けられるようにしたい」、ということで 2016 年にアプリを立ち上げた。
 - 医薬品医療機器等法上の医療機器ではないことや、主治医の指示を優先する旨を注意事項として明記している。

（質疑応答・意見交換）

- ・ 「医療機器を目指しているわけではない」ということと、「アプリで〇〇を下げます」といった効果を謳わない。そういった意図を会社としては持っていないことを意思表示をしていれば、問題ないのでは。

- ・ 医療機器プログラムとなった場合、使う人たちの感覚は変わってくると思うか？
 - エンドユーザーの目的は様々で、自分の目的で選択している。
 - 医療機器であることによって信頼性が高まると思う方は一定数いると思うが、健康に関心がない方については、何も反応は示さないのでは。
- ・ 異常な状況を検知した時のアドバイスの有無。及び、有害事象などが出た時にソフトを確実に強制的にストップしたり、消す機能は備わっているのか。
 - 自動アドバイスはある。アプリは、ユーザー側でアンインストールもでき、ユーザーを特定してこちら側が利用を止めることもできる。
 - 踏み込んだコメントは行っていない。また、サーバ側でアプリケーションを制御・止めることはできる。
- ・ 認知行動療法のように従来、医療者がやっていたことを機器が代替するものは議論が必要ではないか。
- ・ オンライン診療の適切な実施に関する指針で、どこまでが医療行為として考えられるのかといったラインが書かれている。
- ・ 医療機器への該当性を意識するようになったきっかけは？
 - 禁煙アプリなどが医療機器の承認を取った頃から。

<話題提供 3>

- ・ CureApp 審査報告書から行動変容サービスを考える：JEITA 鹿妻委員
 - CureApp 審査報告書にあるアプリケーションの構造や総合評価の文言などは、概ね保健指導に当てはめて読み替えることができる。
 - 保健指導を行っている事業者から見ると、減塩食の継続率を言ってしまうと医療機器に該当するのかなどを考える状況になっている。

(質疑応答・意見交換)

- ・ 該当性通知はサービスを想定していない。
 - ・ 禁煙治療という医療行為の補助を標ぼうしている CureApp と、健康的な生活習慣への期待値のみを言う栄養指導とは別次元のものではないか。整理はついているのでは。
 - ・ その間に重症化予防という保健指導がある。個別に「あなた」という働きがけが入っていて、細かい栄養指導が入っている。
5. その他（今後について）
- ・ 次回は、本分野に関連する 8 月以降の提案や通知等の動向、医行為に絡む事例などを元に議論する。

3.2. 第 2 回委員会 概要

(1) 開催日時：2020年11月18日（水）15時00分～17時00分

(2) 開催場所：WEB 会議（Webex）

(3) 出席者（敬称略）：

委員：浅原弘明、上野太郎、鹿妻洋之、加藤浩晃、鈴木孝司、高熊万之

ゲストスピーカー：東京海上日動メディカルサービス株式会社 企画部 担当部長
兼 株式会社カルナヘルスサポート 取締役 砂原和仁

オブザーバー：

国立医薬品食品衛生研究所 岡本吉弘、迫田秀行

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 三宅正人、矢野貴久、交久瀬善隆、
相澤功、宮澤春菜、栗原宏之

経済産業省 廣瀬大也、加藤二子、藤原崇志、新倉奈々

事務局：鎮西清行、西尾治一、榎本桂子、副島佳代子

(4) 配布資料（当日共有資料含む）：

資料 1：議事次第

資料 2：出席者名簿

資料 3：第 1 回議事概要（案）

資料 4：ウェアラブル機器・セルフケアアプリに関する最近の動向（事務局）

資料 5：今後の進め方、ガイドブック作成について（経済産業省）

資料 6：医行為の該当性（加藤委員）

資料 7：カルナの IT システムについて（カルナヘルスサポート）

資料 8：サスメド株式会社資料（上野委員）

参考資料 1：JMDN 家庭用プログラム

参考資料 2：疾病の兆候を検出し受診を促す家庭用医療機器_留意事項

参考資料 3：医療機器の保険適用について（令和 2 年 12 月収載予定）_CureApp

参考資料 4：医療機器等開発ガイドライン BOOKS #1

参考資料 5：医療機器等ガイドライン活用セミナー（案）

(5) 議事概要：

1. 開会

2. 第 1 回会議での論点整理（資料 3） 議事概要を正式版とすることで承認を得た。

3. 本検討委員会の今後の進め方について（資料 4～5）

資料 4 を用いて、鎮西よりセルフケアアプリに関して今年の 7 月以降に出された承

認や通知などの動向を説明。また、METI 新倉氏より、資料 6 を用いて今後の進め方とアウトプットとしてガイドブックの作成、セミナー開催を検討している旨、説明。

4. 医行為への該当性について

加藤委員より、資料 6 を用いて、「医行為への該当性について」ご説明いただいた。

- ・ 医師法 17 条で「医業」を定めている。
- ・ 保健師助産師看護師法で、看護師等が診療の補助ができることを定めている。
- ・ 診療は医行為。相談は医師法で規定されていないため非医療行為。厚労省が「オンライン診療の適切な実施に関する指針」で具体例を示している。
- ・ 論点は次の 2 つ。①企業側が、プログラムによって「患者個人の心身の状態に応じた医学的判断」（診断）を示していないか。「マニュアル的判断」でとどまっているか。②受けて側のユーザーが「診断」や「治療方針を示してくれている」と認識する仕様となっていないか。

5. 事例話題提供（資料 7～8）

医療領域もしくは医療領域に近い取り組みをしている事業者より、現在の取組内容及び課題等についてお話しいただいた。

<話題提供 1>

- ・ カルナの IT システムについて：砂原氏
 - 面談ナビゲーションシステムは、iPad を対象者に送付し、オフィスのパソコンと繋いで使っている。面接をする看護師向けに動画で面談のナビゲーションをしている。
 - 毎年、データを分析し、過去の分析結果を含めて「おすすめ行動目標案」をリニューアルして医師の承認会議を受けて、次年度のプログラムを変えている。
 - 「決められた内容を提示するだけの IT システムは、書籍・DVD と差はない」と思っている。「AI が自己学習により内容を作成するもの」はどのような形で影響を生じさせるか分からないので、それだけをそのまま見せることはやっていない。

（質疑応答・意見交換）

- ・ 指導者としてコールセンター側にいる方は、どのような方か。
 - 基本は看護師。特定保健指導については、管理栄養士など。
- ・ 保健指導の判定値などの基準値はどのように決めているか。
 - ドック学会の基準値や、治療域については、各学会の数値を参考に、必要に応じて医師とも相談しながら作っている。

<話題提供 2>

- ・ サスメド株式会社の紹介：上野委員
 - 不眠障害に対するアプリを医療機器として開発している。医師が診断して、治療用アプリを処方とする形態。得られたデータは、医療従事者に共有し治療最適化に役立てている。
 - セルフケアの領域で何を標ぼうするのか、エビデンスも GCP 省令でやっているものとそうでないものとは差異があるのではないか。
 - 今後も、新しい治療モダリティが出てくる中で、医療機器プログラムを題材にしながら、産業育成できる体制が必要。

- 6. 討論
 - ・ 医行為への該当性をどのように判断すればよいのか、皆、迷っているのではないか。
 - 同じ情報を流しても、企業として、「企業として診断を目的に提供している情報ではない」と標榜している場合、該当性はないのでは。
 - 個別の相談を受け付ける窓口がない。
 - テクノロジーの変化や成熟度合で、どこまでが医師でないと危険なのか変わってくる場所もあり、グレーにせざるを得ない部分もあるのかもしれない。
 - 利用者が直接、見るのか見ないのか、システムとして答えを出すところがあるのかないのか、が大きいポイントではないか。

 - ・ 介入プロセスの中に、どれくらい人が関与するかという変数があり、専門職群なのか違う方なのかで分かれる。
 - 細かく定まったガイドラインは逆に言うと個別のアドバイスの場では使いものにならない。よりわかりやすく伝えようとするアドリブを全部潰すことになる。
 - 話す人の力量によって、もしくは相手の反応によって変えていかないと保健指導の効果は上がらない。どうやってやるかはまさに人系に依存しているのでは。

 - ・ 本事業のアウトプットとして、どこまでドクターに責任を負わせる体制にするのか、制度を所管している人たちにとってアクセプタブルのものになるのか。
 - どのアプリを信じて良くて、どれはだめか、というのが分からないのは課題で、ユーザーに誤解を与えてないか、個別的にやっていないかなどをサーティフィケートするなどし、良いものだけが残っていく社会になるよう設計していけばいい。

 - ・ セルフケア分野のエビデンスをどうするか。サロゲートをどこにおくのかというテクニックの話と、トクホのような中間的なものを本当に求めるのか。

- 条件のコントロールが全くできていないので、おそらく論文レベルでも信用できないと思う。特に行動変容については、与えられた情報以外の情報に曝露していないことを証明できないため、どの影響を受けたのかということと同定できない。
- エビデンスの精度よりは、責任を負う人の資格やどれくらい教育を受けたのかという部分での判定、コンテンツを制作または監修している医師や根拠となっている論文で判断することになるのでは。
- 非医療に当たるところのエビデンスについては、トクホが事例としては参考になるのでは。非医療の分野ほどアウトプット評価よりはむしろ製品の品質評価をきちんと行うべき。
- セルフケアの観点では、提供側だけではなく、提供される側、個々人のユーザーのアドヒアランスが効いてくる。
- 限られた範囲の被験者を対象に実施している治験のエビデンスレベルが良いからといってその製品が良い、と言い切れるか。
- ベストエフォートである程度のパフォーマンスが出ます、ということを示していただく、という意味での試験と思えばよいのではないか。
- アプリの効果、最終的に行動が変わったエビデンスと、書いてあることの妥当性に関するエビデンスのように、エビデンスという言葉を使い分けた方が良い。

・ 教育・ユーザーリテラシー

- 従来、患者教育と言われていたユーザーのリテラシー向上に期待することは難しいことか。
- 色々な方がおられるので、実際に開発をする方は、色々な人が顧客になり得る、という意味で十分に配慮をされた方が良い。
- 教育リテラシーは難しい課題。この委員会とは別の枠組みで議論する必要があると思うが、健康教育、健康リテラシーというのは大きな課題で解決すべき課題。

・ 脱落率に関して

- 脱落率も含めてそのデバイスのパフォーマンス。指標のひとつではないか。
- セルフケアがいわゆる皆保険の対象かどうかは別の議論だと思うが、あまり脱落率とか高いものはやはり保険の制度で見るとは難しそうか。
- 評価試験の時に脱落率と並行して効果の持続性を見ておく必要がある。アプリの利用を止めたとしても、効果の持続性があることで、脱落率が高いのに効果が出るという結果になりうる。
- 同様に、一定期間アプリを使い、使用を停止したとしても、その後に効果の持続がある場合もあるし、その人のモチベーションが高まったことによってアプ

りの支援を受ける必要がなくなっている可能性もある。

7. その他

- ・ 国衛研の評価 WG に提出する資料の確認を実施。
- ・ 第 3 回、第 4 回及びセミナーの日程を決定。セミナー構成の企画イメージを共有。

3.3. 第3回委員会 概要

(1) 開催日時：2020年12月17日（木）10時00分～12時00分

(2) 開催場所：WEB 会議（Webex）

(3) 出席者（敬称略）：

委員：浅原弘明、上野太郎、鹿妻洋之、加藤浩晃、鈴木孝司、高熊万之

オブザーバー：

医薬品医療機器総合機構 小野寺陽一

国立医薬品食品衛生研究所 迫田秀行

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 矢野貴久、峯田浩司

経済産業省 廣瀬大也、藤原崇志、新倉奈々

事務局：鎮西清行、西尾治一、榎本桂子、副島佳代子

(4) 配布資料（当日共有資料含む）：

資料1：議事次第

資料2：出席者名簿

資料3：第2回議事概要（案）

資料4：今後の進め方について（経済産業省）

資料5：本検討会における用語の定義について

資料6：非医療デジタルヘルス製品の認証制度の新設の提案，及び，エビデンスレベルの検討（高熊委員）

資料7：「機能モジュールアプローチ」の課題（たたき台ペーパー）（事務局）

資料8：ガイドライン活用セミナー（案）

資料9：ガイドブック構成（案）

参考資料1：エビデンスについて（機能性食品・NICE等）

参考資料2～4：規制改革推進会議医療・介護ワーキング・グループ 11月26日資料（資料2-1～2-3）

(5) 議事概要：

1. 第2回会議での論点整理（資料3）：議事概要を正式版とすることで承認を得た。
2. 本検討委員会の今後の進め方について（資料4～5）
第3回委員会での検討事項や検討会における用語の定義、ガイドブックやセミナーの検討状況を説明。
3. ヘルスケア機器のエビデンス・有効性について
高熊委員より、資料6を用いて、「非医療デジタルヘルス製品の認証制度の新設の提

案、及び、エビデンスレベルの検討」をご説明いただいた。また、討論の中で、経済産業省藤原氏よりエビデンスについて参考資料 1 を用いて、機能性食品や特定保健用食品、NICE の事例を説明。

(話題提供 1：高熊委員)

- ・ TOMOCO は、特定保健指導や糖尿病の重症化予防のサポートをメインターゲットとしたアプリ。
- ・ 保健指導を受けるユーザーが使う画面と、保健師や管理栄養士、医師などの指導者が使う画面と大きく 2 つ。対象者と指導者で、それぞれ日々の生活記録等を情報共有しながら進めていく。
- ・ 入力項目の設計、生活習慣改善のための目標設定、自動のリコメンドは、医師や管理栄養士が監修した。
- ・ デジタルヘルス産業の課題の 1 点目は法規制や市場の環境整備。技術の発展に規制や市場が追い付いていない。2 点目は適切な製品が消費者のもとに届いているのかというアクセスの問題。3 点目はビジネスモデルの確立がある。
- ・ トクホや機能性表示食品などのイメージで、健康領域の介入系のデジタルアプリ、デジタルヘルスで、新しいカテゴリー（新カテゴリー X（仮称））を作り、品質評価をして、国民がサービスを選びやすいようにする認証制度を新設できないか。
- ・ 一案として、非医療の分野で利用者の行動変容を促すアプリ等について、省庁あるいは第三者認証機関が認証する仕組みを作る。アプリ等の開発事業者自らが行動変容や安全性などの科学的根拠を取得して、それを認証機関に申請する形を想定している。
- ・ このような仕組みを進めるには、認証機関の設定が大きな課題。公的な機関のお墨付きは非常に重要だと感じており、上述した 3 つの課題の解決が期待される。認証制度を持続的にする仕組みの検討も必要。

(参考資料 1：経済産業省藤原氏)

- ・ 機能性表示食品は、ランダム化比較試験、並行群間試験であったり、そのシステマティックレビューによるエビデンスを求めているのが現状。届出のみで企業が責任を持って効果を謳うが、特定保健用食品については、消費者庁側が認可するもの。
- ・ 同じ治療であっても、情報を提供することになると、例えば、診療ガイドラインの推奨文だけを出すものも介入の一種になり、ランダム化比較試験をするのか、となる。
- ・ 単に情報を提供するような場合、イギリスでは、ガイドラインに則って情報を提示するだけであれば、それで十分なエビデンスとして、RCT 等の検証は不要。それでも一応認めますという形で現状としては評価している。
- ・ 最終的に医薬品、食品として効果を検証するものとは異なり、デジタルのものに

についてはもう少し低いレベルでエビデンスを評価するということも考えられる。

4. 討論

(エビデンスについて)

- ・ 非医療機器のヘルスケア製品の品質管理に関する新たなカテゴリーや新認証を作ることで、一般の方が、アプリの信用性や品質等を判断しやすくなるのではないかと。事業者側もユーザーに自社製品を伝える手段として活用でき、そのことが新たな事業者の参入にも繋がるのではないかと。
- ・ 薬に相当するということは治療機器系が中心で、計測器にこの考え方を適用するとかなり無理が出てくる。行動変容はある意味治療型なので、親和性は高い。問題は、診断機器、計測機器に近いソフトウェアに広げていった場合にこの考え方を当てはめることができるのか。計測型だったらこういうやり方、治療型だったらこう、と少し体系的に分類して記載すると良いのではないかと。
- ・ 保険償還も医療機器だと基本的に治療、診断等の技術料や、特定保険医療材料でつけることになっている。これを参考に整理していくと、この分野の発展のために役立つのではないかと。
- ・ 医療機器にはシングルアームのみの臨床評価だったり、臨床評価なしで承認・認証されるものも沢山あるので、機能性食品のエビデンスレベルを新カテゴリーXに求めてしまうと、そもそも医療機器の承認制度そのものが覆されてしまわないかと。
- ・ 保健指導のアプリ等の資料から見る範囲では、健保からの参加人数、脱落人数、改善率みたいな程度のものがアプリなどを作っている方々のエビデンスのイメージだと思われる。
- ・ 実際にアプリを使う人、B to B で使われる方の視点で言うと、個別の商品評価ではなく、事業評価になる。事業評価として保険者がやるというのが普通のやり方であり、事例としては保険指導が分かりやすい。アプリの評価をしているのか、人の介入も含めたもっと大きな目でみているのかという点に注意して書くべき。
- ・ トクホや機能性食品もあくまでもモノに対する制度で、医薬品医療機器等法の承認制度もモノに対する制度。事業に対する制度としては、緩いものではあるが、ヘルスケアサービスガイドラインが認証というか業界基準。

(機能モジュールアプローチについて)

機能モジュールアプローチについて、資料 7 を用いて鎮西氏より説明。

- ・ 非医療側の事業者は医療側に入らないように注意し、医療側の事業者は参入障壁の外に出る動機が必ずしも大きくない結果、両者を包括したものがサービスとして出てこないのではないかと。また非医療側と医療側のアプリを分けると、エンドユーザから見て不便さしか残らないのではないかと。
- ・ それに対し、インターフェイスアプリを通して、ユーザーはアプリケーションを操

作り、アプリケーションはモジュールとして医療機器に該当する機能を提供するもの、あるいはそうでない機能を提供するなど、モジュールとして実装する考え方はどうか。

(質疑応答・意見交換)

- ・ アプリという形態で提供するのではなく、単にリンクを張るというケースもある。中に取り込んで、別モジュールという言い方と、他社が提供している別サービスへの単なるポータルと言うかで、薬機法の適用の考え方が左右される。
 - ・ LINE もオンライン診療の部分でアプリという言い方をしている。
 - ・ アプリの定義の中には、使用分野や用途という意味もあり、その意味では他社のサービスを使えるようにしていて、実は一体的に見えるのはデータ連携の在り方の一つに過ぎない。
 - ・ TOMOCO に、例えば、HbA1c の低減効果みたいなモジュールがくっついてきた場合、どこまでが医療機器で、どこからが非医療機器と言う線引きが難しくなると思う。例えば、キャラを選ぶ部分というのがアウトカムに繋がる可能性もある。本来の目的としてない部分にどこまで影響が及んでいるのかを分けきれない。その場合、全部を評価してください、となりかねない。
 - ・ CureApp の治験では、企業が有用なところ、有用で無いところを定めて、有用性を抜いたところを sham アプリとしていたので、逆にそこは整理がつくのではないのか。CureApp も、禁煙用の治療アプリと健康管理アプリのアスキュアを並列して出ている。全く同じようなアプリの中に医療機器部分というのでも良いし、全く別に作るというのも有りなのでは。
 - ・ MRT の Door というサービスでは、最初は相談から入っていくが、対応している医師がここからは医療だと思ったら、診察券を確認してここから医療です、という形で変わっていく。これは医療と非医療を包括する一例として挙げられる。
 - ・ 非医療機器に医療機器的な plus alpha のアプリを作ろうとした時に、審査の範囲にその非医療機器のアプリまで入ると、アップデートがブロックされたり、アジャイル開発に支障をきたす可能性がある。事業者側は、エビデンスレベルのほかにもどこまでが審査対象かが死活問題になる。この辺りがクリアになるガイドラインがあると、特にヘルスケアに参入していない事業者だと嬉しいのではないか。
5. その他
- ・ 言葉の定義については、背景説明をレポートに入れていく方向で検討する。
 - ・ 資料 8、9 を用いて、経済産業省より、現時点のセミナー及びガイドブックの検討状況を説明。今後、必要に応じて内容検討やご意見等をいただく。

3.4. 第4回委員会 概要

(1) 開催日時：2021年1月27日（水）10時00分～12時00分

(2) 開催場所：WEB 会議（Webex）

(3) 出席者（敬称略）：

委員：浅原弘明、上野太郎、鹿妻洋之、加藤浩晃、鈴木孝司、高熊万之
オブザーバー：

国立医薬品食品衛生研究所 岡本吉弘、迫田秀行

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 鶴見晴子、宮澤春菜、峯田浩司
経済産業省 廣瀬大也、加藤二子、藤原崇志、新倉奈々
事務局：鎮西清行、西尾治一、榎本桂子、副島佳代子

(4) 配布資料（当日共有資料含む）：

資料1：議事次第

資料2：出席者名簿

資料3：第3回議事概要（案）

資料4：第1回～第3回議論を踏まえたディスカッションペーパー

参考資料1：医療機器プログラム事例データベース（令和3年1月12日更新分）

参考資料2：医療機器等ガイドライン 活用セミナー#24 チラシ

(5) 議事概要：

1. 第3回会議での論点整理（資料3）：議事概要を正式版とすることで承認を得た。
2. これまでの議論の整理と報告書について（資料4）

第1回から第3回の委員会における討議内容を元に、以下のテーマに対する視点・論点、報告書への記載事項を整理した。

（取り上げたテーマ）

- ・ そもそもの問題意識と背景
- ・ 1.サービスとの関係
 - 1-1.人の提供するサービスとモノは不可分であるのでは
 - 1-2.情報介入と医行為への該当性について
 - 1-3.機能モジュールアプローチについて
- ・ 2.医療機器／ヘルスケア機器として
 - 2-1.類型
 - 2-2.医療機器該当性
 - 2-3.エビデンス構築について

- ・ 3.体制の問題

(討論)

<そもそもの問題意識と背景>

- ・ 報告書では、医行為該当性など、当該テーマに対してなぜ問題意識を持ったのかについて、背景や説明を明記する。

<サービスとの関係>

- ・ 検討委員会では、サービスとモノは不可分であるとして、一緒に考えていることを確認。
- ・ 医行為に関しては、医師法 17 条やオンライン診療の適切な実施に関する指針などで原則は明らかになっている。
- ・ 一方で、まだ曖昧で今後明確にしていくことが望まれる点として、「医師の関与の有無による違い」、「ユーザーへの伝え方」、「相談窓口」などの課題があることを整理。
- ・ 医療機器と非医療機器をモジュール化、実装していくことについては、実現性や実装方法、審査との関係や責任分担なども含め、今後も検討テーマと成りうることを確認。

<医療機器／ヘルスケア機器として>

- ・ 医療機器該当、非該当により広告規制や保険制度などの影響が違い、ビジネスモデルが異なることを確認。
- ・ 医療機器該当性に係る論点として、「一般論と個別化を軸とした検討が必要である」旨、確認・整理。
- ・ 医療機器／ヘルスケア機器におけるエビデンスに対する視点・論点として、「サロゲートをどこに置くか」、「どの程度のレベルのエビデンス構築が必要なのか」、「中間的な位置づけにある機器における評価」、「対象とするユーザー」、「ユーザーリテラシー」などがあることを確認・整理。

3. 来年度以降のアジェンダ・進め方

来年度も引き続き検討が必要と考えられるテーマについて、議論した。機能モジュールアプローチの実施について調査・実現性を検討していくこと、行動変容以外の事例についても情報収集を行い、現状把握及び課題の抽出を行っていくことなどが挙げられた。

4. その他：以下について、進捗報告及び状況確認を実施。

- ・ 2021年1月29日(金)開催 医療機器等ガイドライン 活用セミナー#24
- ・ ガイドブックの作成状況

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オンラインセミナーを1回開催した。聴講者は563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) セルフケアを支える機器・アプリ・サービスの制度・規制を踏まえた開発戦略

日時：令和2年1月29日（金） 13:00-15:15

開催：Zoom ウェビナー

聴講者：563名

プログラム

開会挨拶	山本 和徳	経済産業省
経済産業省の医療機器・ヘルスケア産業政策	藤原 崇志	経済産業省
医療機器プログラムに対する規制について	福田 悠平	厚生労働省
医行為との関係について	加藤 浩晃	デジタルハリウッド大学大学院 アイリス株式会社
医療機器プログラムを活用した「治療」について	上野 太郎	サスメド株式会社
事業・アプリ等事例紹介①「carna システム」	砂原 和仁	東京海上日動メディカルサービス(株) (株)カルナヘルスサポート
事業・アプリ等事例紹介②「カロママ」	佐々木 由樹	株式会社リンクアンド コミュニケーション
事業・アプリ等事例紹介③「QUPiO With」	中村 健太郎	SOMPO ヘルスサポート株式会社
質疑応答, 総合討論	廣瀬 大也 鈴木 孝司	経済産業省 公益財団法人医療機器センター
閉会挨拶	竹上 嗣郎	日本医療研究開発機構

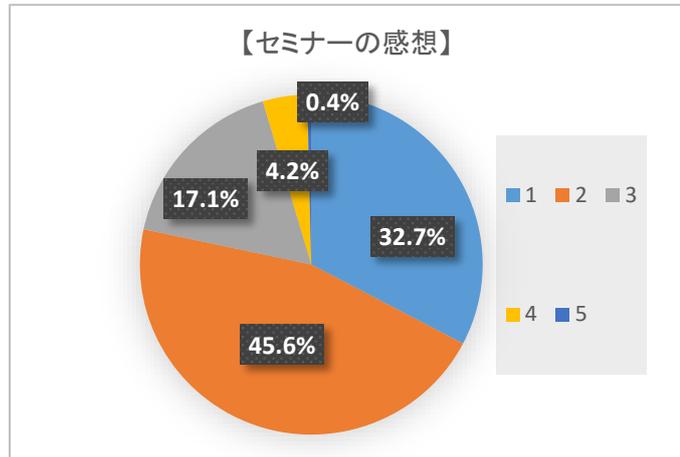
セミナーの聴講者アンケート結果

(1) セルフケアを支える機器・アプリ・サービスの制度・規制を踏まえた開発戦略 (R2/1/29)

回答数 265 名 / 参加者 563 名

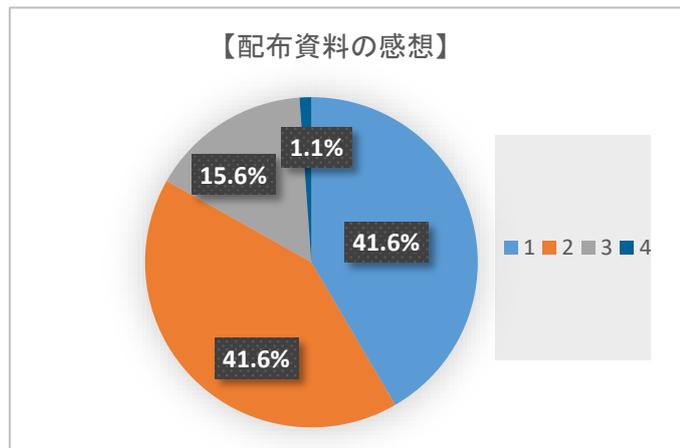
【セミナーの感想について】

感想	回答数
とても満足	86
やや満足	120
普通	45
やや不満	11
無回答	1
合計	263



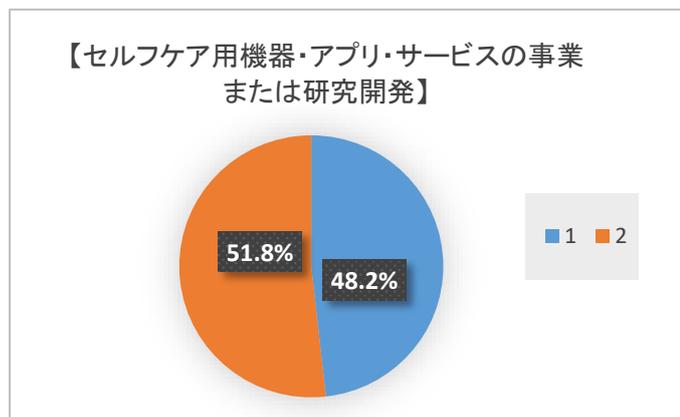
【配布資料について】

感想	回答数
とても満足	109
やや満足	109
普通	41
やや不満	3
合計	262



【貴社／貴方は、セルフケア用機器・アプリ・サービスの事業または研究開発を行っていますか。または過去に行っていましたか。】

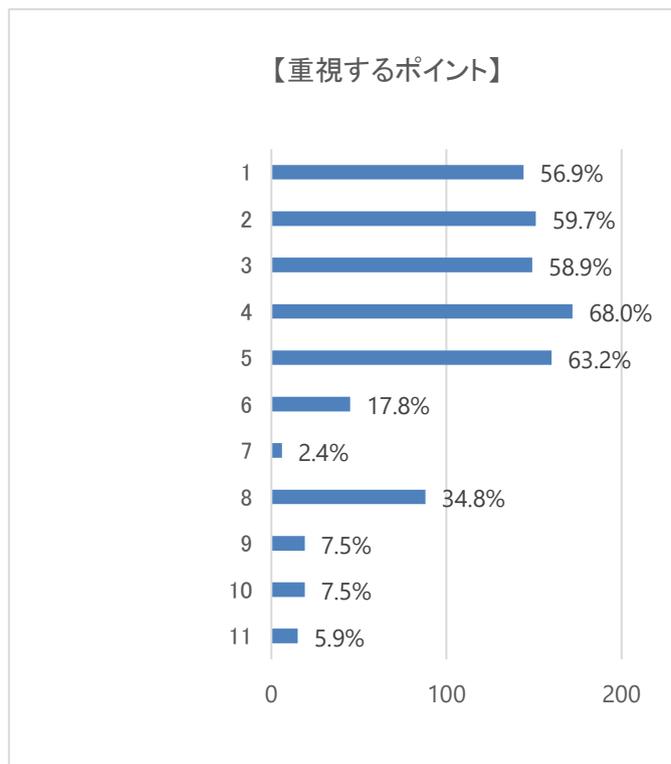
感想	回答数
はい	123
いいえ	132
合計	255



【セルフケア用機器・アプリ・サービスを利用する際に重視するポイント】

感想	回答数
価格	144
機能	151
ユーザーインターフェース	149
使いやすさ	172
有効性や安全性にかかる医学的根拠	160
医師などの専門職からの紹介	45
友人・知人等からの紹介	6
気軽に使えること	88
インターネット情報	19
開発企業	19
その他	15
回答者総数 253 名	968

(複数回答可)

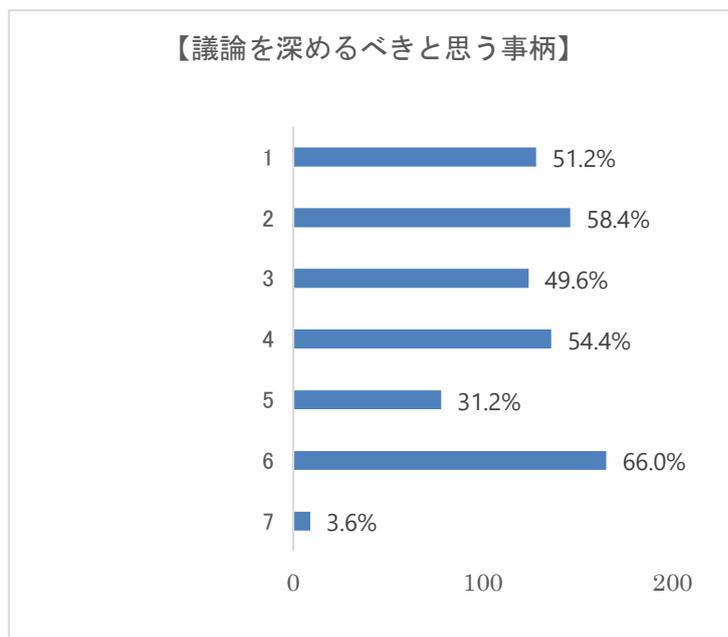


【その他回答】

アドバイス等のアウトプットの信頼性、情報セキュリティの信頼性、匿名で使用できるのか個人情報収集されるか、継続して使用しやすいか、端末を変更した場合にデータを引き継げるか、達成感が得られるか	
安全性(機器の場合。活動量計で金属アレルギーが起きないかとか)	
実際の効果、おおよその場合簡易機能は無料です。効果が明確に実感できれば課金部分も支払います。また、ユーザーにおける客観的な効果。	
品質と製品の真正性、および責任の所在の明確化	
トレーサビリティ	
飽きずに日常的に使えること。時間がかからないこと。電池を気にせずに済むこと。	
事業として継続できるかどうか。継続できなければ、ユーザーの健康維持に寄与できないことになります。	
継続利用ができること(途中で脱落しない工夫)といつでも使えることも必要。手入力や誤入力は間違った誘導につながる。	
行動変異を考慮する。いくら、良いシステムがあっても、利用・活用されなければならない。	
取得したデータの他のサービスやシステムとのインターオペラビリティの確保	
分かりやすく、精度高く診断されるか	宣伝の仕方
つづけやすいか？	セキュリティ
利用しない	データの扱い
update サービス	個人情報の管理・取り扱い

【機器・セルフケア用機器・アプリ・サービスについて、議論を深めるべきと思う事柄】

感想	回答数
効果をどのように標ぼうするのか	128
効果の裏付けをどのように示すべきか	146
対象のサービスが「医療」の範ちゅうに含まれるのか	124
セルフケアと医療との連携	136
サービス提供者に求められるもの	78
薬機法など規制の適用範囲	165
その他	9
回答者総数 250 名	786



【その他回答】

今後多くのデジタルアプリが世に出てくる中で保険でカバーするか、医療機器であるかの線引きが重要となると思う。保険財政とセルフメディケーション、海外との規制調和、産業振興など論点も多い中、どう検討が進むのか関心があります。

効果の裏付けとなるエビデンスのリアルタイムのモニタリングをユーザーへのフィードバック、ユーザー同士の同意に基づいた情報のシェアを分析の許可。

品質保証、セキュリティ、国際規格

診療報酬との関係

薬機法対象となった場合の評価項目の明確化と適切な審査期間の設定。プログラムの承認申請では、現実的には申請前相談が必要だが、申請前相談の各ステップで時間がかかり過ぎ、プログラムの開発スピードに追いついていないと感じる。PMDA 審査官のリソースの確保(プログラム医療機器対応人数の増員)も合わせて必要と考える。

法規制をどのように行われるか。

取得したデータの他のサービスやシステムとのインターオペラビリティの確保

医療機器の定義には、診断、治療以外に“予防”があります。多くの健康アプリには予防効果があるように思いますので、この境目の議論が必要かと思います。

供給者、ユーザー、規制当局、保健者などのステークホルダーのモノ・サービス・安心感などの循環における気づきを放置せずに、総合的にまとめ、評価する仕組みを組み込むこと。最終的に、自律的な改善ループが構成され、次に求められることがデータが示してくれるように。

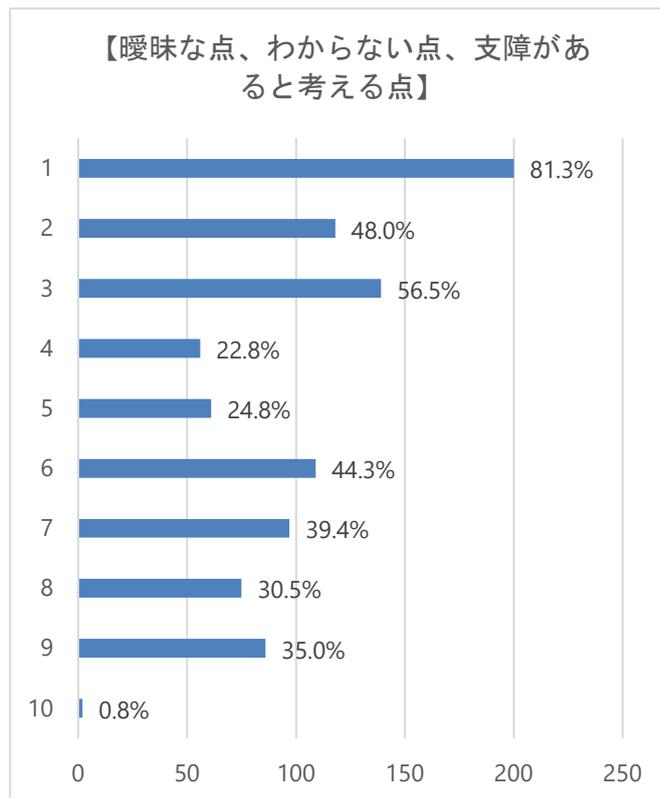
ユーザーや社会全体にあくまでサポートツールであることを理解納得してもらうこと

ユーザの像は重要です。サービス提供者がチェックすることではありますが、年齢等、適切かどうか。その後の行動の確認なども。

【セルフケア用アプリ・サービスの事業・研究開発の上で、曖昧な点、わからない点、支障があると思われる点】

感想	回答数
薬機法規制への該当性	200
その他法規制への該当性	118
法規制に該当しないことの確認	139
法規制対応に要するコスト	56
法規制対応に要する期間	61
保険収載されるかどうか	109
被験者試験・治験の必要性	97
被験者試験・治験のプロトコル	75
効果等の標榜・広告できる範囲	86
その他	2
回答者総数 246 名	943

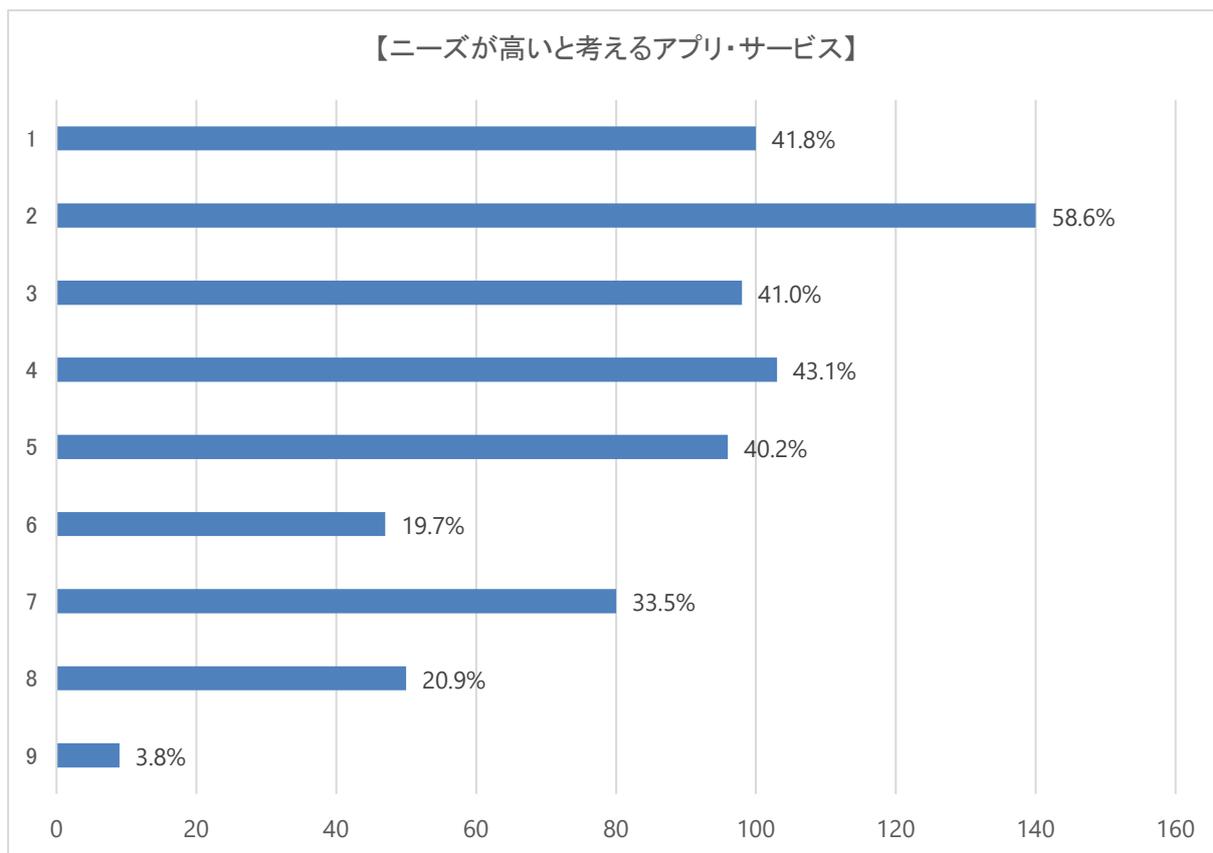
(複数回答可)



【今後事業化・研究開発を考えている、又はニーズが高いと考えるセルフケア用アプリ・サービス】

感想	回答数
健常者を対象とする、健康増進のアプリ・サービス(食事管理・体脂肪率管理など)	100
健常者を対象とする、疾病発見のアプリ・サービス(心疾患予兆検出など)	140
健常者を対象とする、疾病に関する指標のアプリ・サービス(血糖値に相関する計測など)	98
既往歴のある方を対象とする、疾病の再発発見のアプリ・サービス(血糖値モニタリングなど)	103
疾病のある方を対象とする、疾病に関する健康増進のアプリ・サービス(食事療法など)	96
服薬指導のアプリ・サービス	47
症状を伝え、どうすればいいかを提案するアプリ・サービス	80
コロナ感染症に関連するアプリ・サービス	50
その他	9
回答者総数 239 名	723

(複数回答可)



【その他回答】

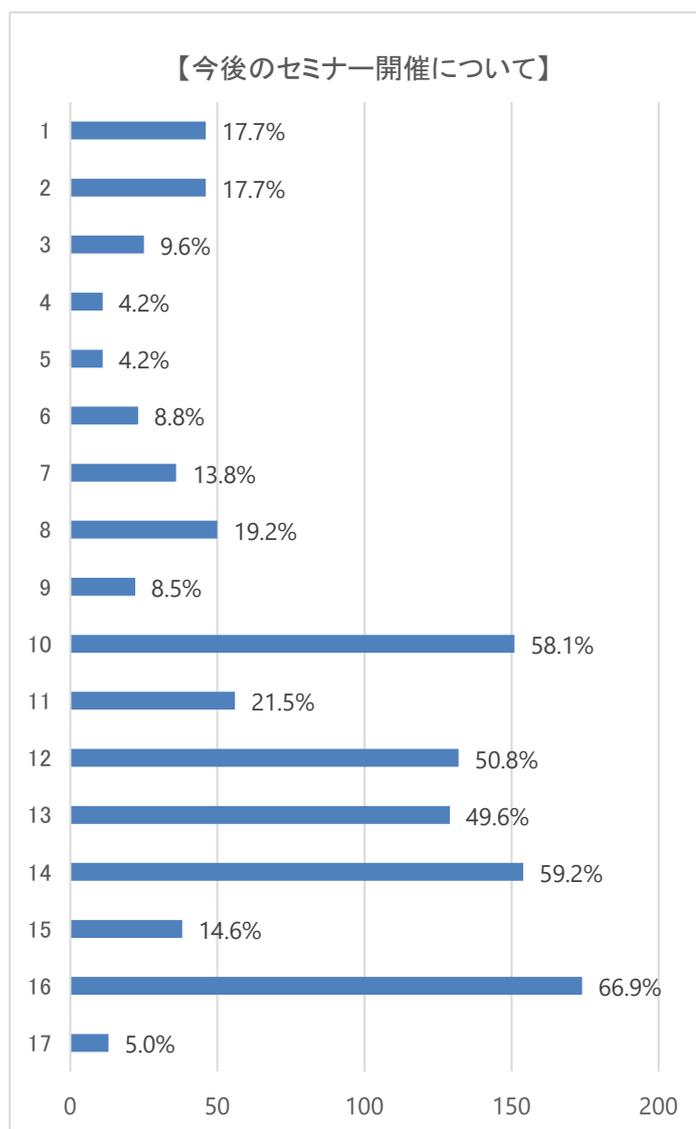
体温測定スクリーニングシステム、アプリ

認知機能、ADL 機能、環境計測（生活空間や、移動滞在先での放射線量やポリューション、花粉、黄砂など有害環境因子のモニタリングデータ）

【今後のセミナー開催について】

分野	回答数
手術ロボット	46
再生医療	46
高生体適合性インプラント	25
人工心臓	11
プラズマ処置機器	11
放射線治療機器	23
神経刺激装置	36
リハビリ機器	50
DNAチップ	22
医療用ソフトウェア	151
画像診断機器	56
在宅医療機器	132
遠隔医療機器	129
医療用 AI	154
スマート治療室	38
ウェアラブル医療・健康機器	174
その他	13
回答者総数 260 名	1117

(複数回答可)

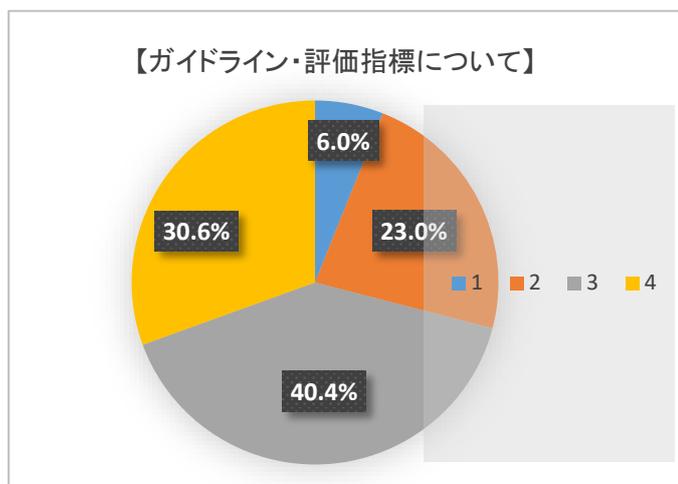


【その他回答】

最新動向	検討状況の進捗状況	医療プログラムの保険収載
市場や動向	法律や仕組みの話題	画像診断プログラム
再製造	ゲノム医療/遺伝学的検査	遺伝子パネル検査
DTx、サイバーセキュリティ	医療機器から収集したデータの解析や取り扱いについて	
体内型の人工臓器や、機能支援機器	医療機器使用等に関する国家資格やその他の資格	
国際的な対応方法。アジア・中東など含む展開についての留意点。		
医療機器に該当性について。その他、遵守すべきガイドライン（3省1ガイドライン等）等について。		
諸外国、米国や中国などの取り組み、と日本の医療制度から見た”該当性”の判断		
特許法第29条第1項柱書「人間を手術、治療又は診断する方法の発明」		
診断用医療機器、体外診断用医薬品をまとめて検査の位置づけで在宅、遠隔医療その他の事項に何か出来ないかといった内容		

【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】

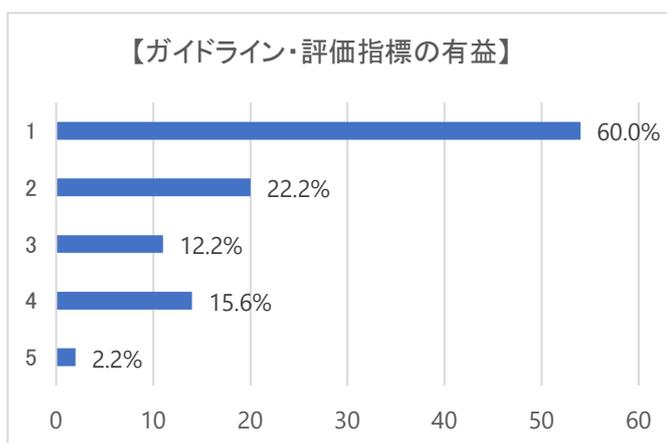
感想	回答数
利用したことがある	16
読んだことがある	61
存在は知っていた	107
初めて知った	81
合計	265



【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	54
申請に役に立った	20
経営判断等に役に立った	11
その他に役に立った	14
役に立たなかった	2
回答者総数 90 名	101

(複数回答可)

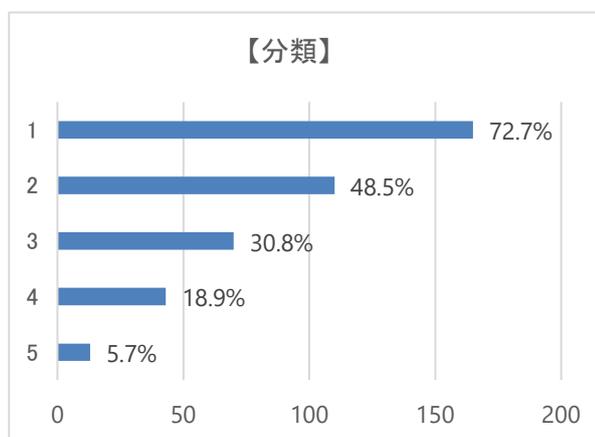


【今後、策定すべき開発ガイドライン・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標のテーマ】

1. 分類

分類	回答数
新医療機器	165
改良医療機器	110
後発医療機器	70
新再生医療等製品	43
その他再生医療等製品	13
回答者総数 227 名	401

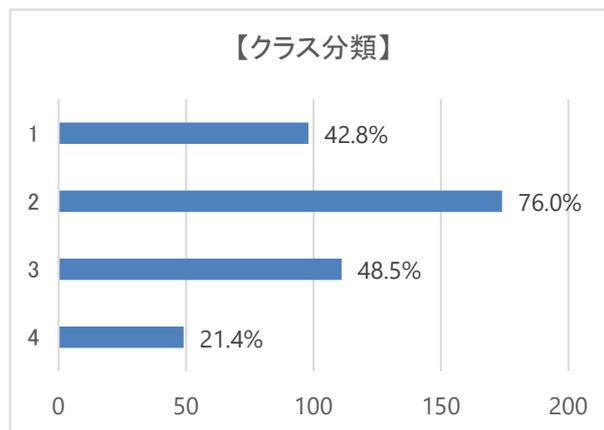
(複数回答可)



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	98
クラス分類Ⅱ	174
クラス分類Ⅲ	111
クラス分類Ⅳ	49
回答者総数 229 名	432

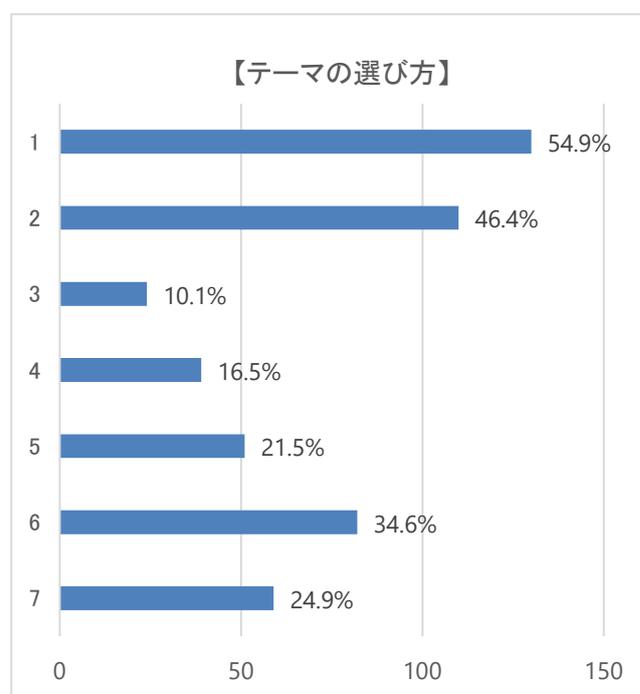
(複数回答可)



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	130
AMED で取り組んでいる開発テーマ	110
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	24
学会推薦テーマ	39
産業界推薦テーマ	51
文部科学省で取り組んでいるテーマ	82
産総研等で産業振興の観点から必要と判断するテーマ	59
回答者総数 237 名	495

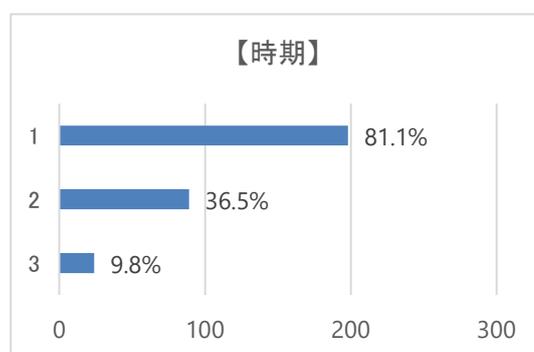
(複数回答可)



4. 時期

時期	回答数
産業化に近いテーマ(5年以内)	198
近未来のテーマ(10年程度)	89
未来の開発に役立つテーマ(20年先)	24
回答者総数 244 名	311

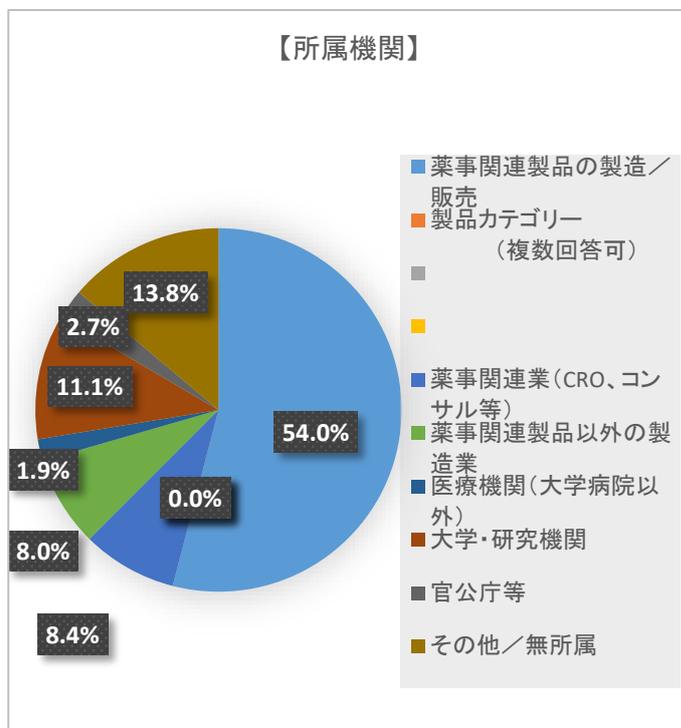
(複数回答可)



【業種について】

1. 所属機関

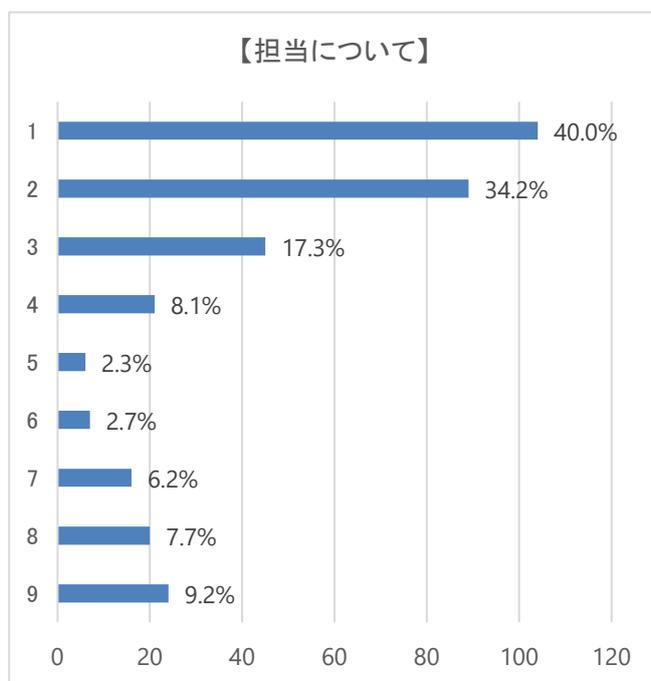
所属	回答数	
薬事関連製品の製造／販売	141	
製品カテゴリー (複数回答可)	医薬品	(35)
	医療機器	(157)
	再生医療等 製品	(14)
薬事関連業(CRO、コンサル 等)	22	
薬事関連製品以外の製造業	21	
医療機関(大学病院以外)	5	
大学・研究機関	29	
官公庁等	7	
その他／無所属	36	
合計	261	



2. ご担当

所属	回答数
研究開発	104
企画	89
薬事	45
品質管理	21
製造	6
営業・マーケティング	7
役員・管理職(開発)	16
役員・管理職(経営)	20
その他	24
回答者総数 260 名	332

(複数回答可)

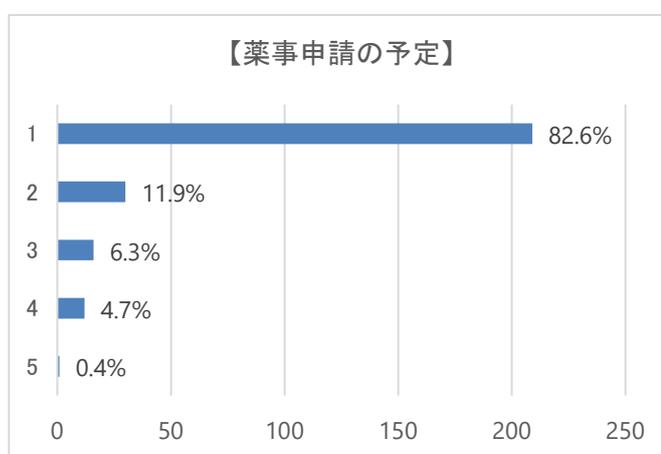


【その他回答】

製品開発、設計	総務	中小企業の研究開発支援	品質管理部門
研究支援・産官学連携	環境安全	産業支援機関コーディネータ	工業会業務従事
コーディネータ	技術	ビジネスコンサル	コンサル
医学書専門出版社	渉外	事業化コンサルティング	工業会事務局
知的財産	事業開発	コンサルティング	コーディネーター
PM、事務局	投資	臨床医	
医療機器を含むバイオ産業の育成(一般財団法人)			
医療機器新規参入者への支援・教育、既存医療機器製販・製造業者への教育			

【薬事申請の予定】

薬事申請の予定	回答数
申請予定の製品がない	209
新医療機器	30
改良医療機器	16
後発医療機器	12
新再生医療等製品	1
合計	253



【感想】

セミナー全般について

- もっと質問に答えていただけるゆとりが欲しい。また、セミナーも半期もしくは四半期ごとに行って欲しい。
- 非常に参考になりました。ありがとうございました。
- セミナーをWEBで行われるのはありがたい。遠方からの参加は難しい場合があるため。
- 非常に分かりやすくなった。皆さんの質問内容も具体的であり、同じような認識や疑問があることが分かった。
- 毎回、楽しみに聴講しております。今後もよろしくお願い申し上げます。
- 今回途中までしか参加できませんが非常に参考になりました。
- セミナーの表題に、.....規制を踏まえた開発戦略という文言があったので、薬機法規制の話がもっと具体的にあるかと思いましたが、そのあたりが一般的な話に留まっていたのが残念でした。医行為該当性のお話し、各企業の開発事例に関しては大変有意義でした。
- with コロナの世界で、遠隔診療や健康管理、受診干渉が話題になる中良いトピックスであったと思います。企業等は、規制外や規制の緩和を訴えることが多いので、それを受け止めつつ、逆にその場合の危険性等の問題点についてもっとわかりやすくまとまっている物があればと思います。
- 現在 DTx に関する調査を行っており、セミナーの案内から推測して DTx とは少し違うかなと思いましたが調査の一環で参加させていただきました。結果、DTx に関することも触れておりとても有意

義な講習となりました。とてもわかりやすく勉強になりました。DTx に特化した講習会があれば是非また参加させていただきたいです。また、セキュリティに関する対策が必須となるかと思しますのでその辺りの講習会も開催していただけたらと思います。本日はありがとうございました。

- 最後に紹介された製品は行政による該非確認がされたものかを教えていただきたい。カロママプラスの疾患向けが、「治療の補助ツール」となっていることは問題ないと判断されたのか。コース選択時に注意の文言を医師、弁護士が確認したことは何か弁明になるのか。このあたりが不明であったため、質問に対する回答を配布するのであれば、追加でお願いしたい。
- 「あれはダメ」「これはダメ」という出来ないことよりも「これならガイドラインをクリアできるかも」という推進力のあるヒントをいただけると嬉しいです。質疑応答については、あらかじめフォームで質問を募集し、それに回答する形で全体共有するのも良いと思います。
- 2時間余りでは、扱い切れなくらい豊富な内容でした。最後の質問の量を見て、今の状況を本当によく反映しているなと思いました。このテーマについては、定期的開催し、振り返ると良いと思っております。特にユーザとの距離感というのは、従来にない要素を含みます。しかも変化することも想定できます。また、よろしく願います。
- 各質問に対する Q&A を、Q&A 形式で集約・総括化したレポートがあると良い。

開発ガイドライン等を改善すべき点や要望

- 医療用の医療機器やデジタル治療薬など規制の範囲内に焦点を絞ることは最も大きな部分を除外していると思います。Ping an の活動の 7-8 割は医療外です。逆に規制内の医療機器医薬品に関しては、研究開発コストの大幅削減を可能にする開発ガイドラインの変更が新薬創製を継続するには必須です。CRO は薬事対応部門だけになるくらいに、遠隔治験や治験の自動化が必要だと考えています。
- 開発、利用目線が、医療関係向け、イノベーションが叫ばれている時代になにかが違っていると感じております。
- ヘルスソフトウェアのサービスを企画する立場として、本セミナーのガイドラインと厚生労働省、総務省、経済産業省の安全管理ガイドラインやヘルスソフトウェア推進協議会（GHS）開発ガイドラインなど他のガイドラインとの関係性についての解説があるとありがたいです。
- クラス I の医療機器の安全性の担保は 100%企業責任です。クラス I 相当の医療機器プログラムは医療機器ではありません。ヘルスケア機器はもちろん非医療機器です。これらの低リスクとみなされているものが直接的明示的ではない社会的なリスクをはらんでいることを踏まえた議論が望まれます。
- ガイドラインの項目について、なぜそれが必要なのか、医療機器の原則、数学的な原理原則からの解釈と説明が欲しい。その点、FDA ガイダンス、MDR 採用の ISO 規格はユーザフレンドリーであると 考えられる。
- 日本は完全輸入の機器も多いため、国産化を促す意味でのガイドライン策定を、後発機器でも積極的に実施することで産業基盤が作れると思います。

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) 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、「セルフケアを支える機器・ソフトウェア開発の基礎知識 令和2年度版」を制作し、令和3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。

近年、セルフケア事業への参入が増加している。個人の健康状況を把握し、個人に最適化した介入も技術的に可能となり、さらに2020年には治療用のスマートフォン用アプリが製造販売承認を受けた。これらを踏まえて、このガイドブックでは「セルフケアを支える機器・ソフトウェア」の開発にあたって留意すべき基礎知識を解説した。

具体的には、事例の紹介、医療機器該当性を左右するファクターの捉え方、可能な広告範囲について解説した。セルフケア関連ビジネスに新規参入する事業者にとって参考になるガイドブックである。

セルフケアを支える機器・ ソフトウェア開発の基礎知識



V-3 将来テーマ候補探索のための萌芽的研究

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

担当研究者

健康医工学研究部門 副研究部門長 鎮西 清行（代表者）

健康医工学研究部門 人工臓器研究グループ 山下 樹里

① 研究開発の目的及び内容

「立体臓器模型」を医療機器の開発、評価、および訓練・教育に使うための技術及び知識の体系化を目的として基礎的な研究を行い、開発ガイドライン及び国際標準の提案を目標として以下を実施する。

1) 「膜組織」を含む立体臓器模型の研究開発：

生体に普遍的に存在し、外科手技で重要であるにも関わらず、製造技術、特性の評価技術、数値計算技法のいずれも未発達である。これらに関する課題を明確化する。事業展開は別制度で行う。

2) 立体臓器模型の産学官の連携体制構築：

ISO/TC 150/WG 14 での立体臓器模型に関する規格化活動、産総研コンソ「医療用立体モデルコンソーシアム」を活用する。

3) 立体臓器模型に関する開発ガイドラインの提案：

医療機器の開発・評価における立体臓器模型と *in silico* 技術の使い分けなどを検討する。

立体臓器模型と *in silico* 技術を普及させることで、長期的には動物実験、臨床研究を減らして医療機器の開発コストと期間を他国よりも短くし、産業競争力を高めることを目指す。

② 各年度における主な研究開発成果

1) 「膜組織」を含む立体臓器模型の研究開発：

－ 膜組織の生体力学の構築（2019-2020年度）

- ・ 膜組織を剥がす感覚、割く感覚を再現できる数値計算モデルの基礎となる釣り合い方程式、境界条件を導出した。

－ スプレー状の材料で薄膜を形成する薄膜造形方法の検討（2020年度）

- ・ 薄膜の製造方法として、塗料を塗布する方法、スプレーによりファイバーを吹きつける方法を調査して試作した。膜厚、接着破壊強度、膜破壊強度、色の調整可能な範囲がそれぞれ異なるため、用途に応じて使い分ける。
- ・ 塗布は剥がすことが困難で狭隘部では作業の困難がある反面、強度が高く色の調整が可能、スプレーはごく薄い膜厚しか得られない反面、狭隘部にも適用可能である。

2) 立体臓器模型の産学官の連携体制構築：

- 産総研コンソ「医療用立体モデルコンソーシアム」を設立した（2019年度）。

なお、コンソの設立によってこの活動は本事業予算から分離したので本報告書では省略する。

3) 立体臓器模型に関する開発ガイドラインの提案

- この分野での開発ガイドライン化について、外部有識者を交えて検討した(2020年度)

- ・ 立体臓器模型で医療機器となっているのは、一般的名称「立体臓器模型」（患者の CT や MRI 等の画像情報をもとに、実際の臓器の構造を再現した模型である。臓器等の構造を確認する目的で、他の診療情報と併せて補完的に診療に用いる。）がある。これはクラス I（一般医療機器）であり、承認上の問題がない。
- ・ 今後、医療機器となる可能性があるものとして、カテーテルの形付けのための血管走行モデルがある。これは、カテーテルを患者の血管走行の形をしたモデルに挿入して形状付けをすることで分枝部の操作を補助するものである。一部の血管内科医が自作のモデルでこれを行なっているとの情報がある。

この使用方法では、モデルの血管内部を含めて滅菌する必要がある。滅菌済みで出荷する場合、クラス II 以上の医療機器となる可能性がある。開発ガイドラインで扱う項目としては積層造形方法ごとの滅菌性、材料の生体安全性、滅菌洗浄プロセスが形状の正確さなどモデルの他の性能に与える影響などの評価が予想される。

ただし、現時点では積層造形機、その材料共に滅菌して医療機器として扱うことへの企業側の警戒心がある。よって当事業で扱う場合も、その位置付けに留意する。

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

担当研究者

人工知能研究センター 研究チーム長 光山 統泰（代表者）

① 研究開発の目的及び内容

がん診断ではゲノム診断によってがんの「個性」を判別し、これに応じた治療法を選択することで、より効果的な治療ができるようになった。がんと遺伝子との関係についての研究が進むなか、染色体の化学修飾異状が、がん化の指標として利用できることが判明した。染色体の化学修飾測定には、大量の細胞試料が必要なため、実験室内の培養細胞でのみ測定可能と考えられていたが、国立がん研究センター研究所浜本研究室では、患者の余剰検体から抽出可能な微量細胞にてこれを可能とする実験プロトコル(Clinical ChIP-seq)の開発に成功した。実験室で3日必要なこのプロトコルを臨床検査レベルにスケールさせるためには実験の自動化が有効であることが考えられる。本研究開発では、Clinical ChIP-seq の自動化を、産総研が保有するバイオ実験自動化システムを用いて検証する。

② 各年度における主な研究開発成果

1) 実験プロトコルのロボットへの実装(2019年度)：

Clinical ChIP-seq プロトコルは浜本研究室の実験室を想定して構築されたものであるため、産総研が保有するバイオ実験自動化システムの実験環境とは合致しない部分がある。例えば、シェーカーインキュベータが自動化システムには備わっていないなど。そこでプロトコルを自動化システムに合わせて改変する必要があった。プロトコルの改変に伴う実験条件の修正も必要であった。最終的にマウス由来試料を用いた検証実験を行い良好な結果を得た。

2) ヒト由来試料による自動化実験の検証(2020年度)：

国立がん研究センター中央病院より提供された余剰検体 120 検体の FFPE 試料を用いて自動化 Clinical ChIP-seq プロトコルの実証実験を行った。人間の手作業による Clinical ChIP-seq は一度に 12 検体程度で行うのがせいぜいで、1 度の実験に 3 日必要である。人間で 120 検体処理するためには、30 日間休みなしで実験する必要がある。自動化システムによる実験では、24 時間実験できることから、12 日以内ですべての検体を処理することに成功した。

自動化プロトコルでは、FFPE 試料が 1.5mL チューブに封入された状態から開始するが、途中で 1.5mL チューブから不要なフィルム残差を取り除く必要があり、これは人間が手作業で行う。また、試料の超音波破碎の工程でも、超音波破碎装置は自動化システムには搭載されていないため、別の実験室へ人間が移動して処理する必要があった。以降は次世代シーケンサー用のライブラリ調整まで完了させるまでが自動化プロトコルで実装された。ライブラリ調整が済んだ試料は、シーケンス解析受託サービスにてシーケンスされて、

その結果から実験の品質を確認した。この実験結果は査読有国際誌 Cancers Vol.13 No.9 pp2126 (2021)に掲載された。

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

担当研究者

健康医工学研究部門 医療機器研究グループ 小関 義彦（代表者）

健康医工学研究部門 人工臓器研究グループ 山下 樹里

健康医工学研究部門 医療機器研究グループ 橋村 圭亮

① 研究開発の目的及び内容

大腸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を行う。そのために大腸病理検体上の腫瘍部位を推定する人工知能と、推定結果に基づき切り出しを行う人工知能について検討を行った。このような研究は今後の医療向け人工知能の開発ガイドラインの策定に大きく貢献できると考えられる。

大腸癌病理検体上の腫瘍部位を推定する人工知能については、人工知能の推定正確さと学習集団の関係について検証する。どのような特徴が正確さ向上や正確さ低下に寄与したかを知ることが出来れば（人工知能の説明可能性の一種）、高性能を発揮できる集団と医学的に分類された集団を対応させる手掛かりになると考えられる。また、推定結果に自信度等の付加的指標（同じく人工知能の説明可能性の一種）があれば入力画像の質を検証する手掛かりになると考えられる。

また、病理医が病理検体を切り出すときの動作を学習させて切り出し作業を自動化するとき、学習データの質によって学習結果に差が生じると考えられている。病理医の動作について熟練度の指標を定義し、その有効性について検討する。

- 1) 推定の自信度を定義し、推定正確さとの相関性を明らかにする。
- 2) 推定正確さや付加的指標等に基づき集団を分類し、肉眼的形態や切除部位等の情報との相関を明らかにする。
- 3) 病理医の検体切り出し動作について FFT 解析を客観的な熟練度の指標として定義する。そのうえで病理医の経験との相関について検討する。

② 各年度における主な研究開発成果

1) 推定の自信度(2019 年度)

腫瘍と判断された領域の出力値の平均を自信度と定義した。精度(F 値)と自信度の相関を調べたところ、相関係数 0.75 との結果を得た。すなわち、精度が高いほど自信度が高かったことを意味する。また、正しく腫瘍と判定され領域（True Positive）の自信度と間違っ腫瘍と判定された領域（False Positive）の自信度は 0.93 ± 0.07 と 0.82 ± 0.08 だった。そのため、自信度が結果の信頼度を目安となり得ることが示唆された。また人工知能に関する国際学会 AAAI-21 において Confidence Index や Explainable AI の技術動向を調査した。

2) 大腸がんの肉眼的形態と推定正確さ(2020 年度)

大腸がんの肉眼的分類と大腸がんへの治療歴、検体の部位をカルテから新たに取得し（変更申請承認）、それぞれについて精度(F値)を比較した。治療歴の有無については差が見られず、隆起型で精度が高く、浸潤型で精度が低かった。部位については直腸で精度が高く、上行結腸・横行結腸で精度が低かった。違いが出た要因としては、学習データ（＝症例）の多寡や外見上の判り易さが考えられる。

3) 病理医の検体切り出し動作の質(2019-2020年度)

病理医の検体切り出し動作について、記録画像から切り出しナイフの軌跡を抽出し、部位別に分類した。動作熟練度の解析方法として、動作軌跡に対しFFT解析を行ったところ、初心者で高周波成分の割合が多いという、従来研究と同じ傾向がみられた。本解析方法は、動作学習データにおける動作の滑らかさ・無駄のなさを示す質の指標となることが示唆された。

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

担当研究者

人間情報インタラクション研究部門・長谷川 良平（代表者）

人間情報インタラクション研究部門・松本 有央

イノベーション推進本部ベンチャー開発・技術移転センター・跡部 悠未

① 研究開発の目的及び内容

本研究では、事象関連電位の即時検出による「脳波スイッチ」の医療分野への応用可能性を検討する。

1) 意思伝達装置として：

これまで事象関連電位のリアルタイム検出（脳波スイッチ化）による意思伝達装置「ニューロコミュニケーター®」は、主として想定ユーザー（重度運動機能障害を持つ患者/障がい者）が家庭内で家族やヘルパーに介護の要望などを伝えるために用いる福祉機器として検討されることが多かった。一方、そのような脳波スイッチによる意思伝達技術は、病院内の様々な場面でも活用できる余地があると考え、医療関係者へのヒアリングや先行文献調査などによってその可能性を検討する。

2) 認知機能評価・訓練装置として：

幾つかの先行研究においても事象関連電位に着目した認知機能評価が検討されていることがあったが、その多くはピーク値やピーク潜時を指標にしたものであり、波形の個人差の大きさから、個々人の認知機能低下の検出が難しいという問題があった。そこで波形そのものの個人差の影響を受けにくい脳波スイッチを単一指標として定量化可能な認知機能評価装置「ニューロディテクター」や、予防的介入として脳波スイッチによるリアルタイムでのフィードバック特性を利用した認知機能訓練装置「ニューロトレーナー」の可能性も検討する。

② 各年度における主な研究開発成果

1) 意思伝達装置として：

a) 医療関係者に対するヒアリングの実施（2019年度）

- ・ 連携医療機関等の複数の医師へのヒアリングによって、運動機能に障害のある患者との意思疎通ができないと主訴を含めて正確な病状を把握したり、本人の意思を尊重した治療計画を策定したりすることが難しいという問題が実際にあることが確認され、患者と医療関係者との間の問診支援など病院内で利用する想定でも脳波スイッチによる意思伝達装置（仮に「クリニカルニューロコミュニケーター」と呼ぶ）の潜在的需要があることが明らかとなった。

b) 脳波スイッチによる問診支援装置の試作開発（2019-2020年度）

- ・ 各診療科における既存の問診票を参考にして、体調（体の痛い部位など）に関して医療

関係者からの質問や、患者が選ぶ可能性の高い回答もモデルを絵カードにした。

- ・ また、精神科等で良く用いる認知機能低下の早期発見を目的とする新規スクリーニング検査の候補として、脳波スイッチによる認知機能評価（ニューロディテクター）に応用できるか検討するため、8種類の質問と各質問に対する8種類の選択肢の絵カードを作成し、システムに実装した。
- ・ また、絵カードを経時的に（紙芝居のように）提示する方式を用いた時の脳波スイッチによる標的（正解を決めておいた時の正しい絵カード）の解読精度を調べるために、多数の健常者（2条件合わせると計86名）から得た実験データを解析し、その平均値や分布を明らかにした。

2) 認知機能評価・訓練装置として：

a) 主に医療機器候補としての認知機能評価システムとしての検討（2019-2020年度）

- ・ 脳波スイッチによる認知機能評価システムの臨床応用の可能性を検討するため、連携医療機関等の複数の医師、及び複数の大手製薬会社へのヒアリングを行った結果、①重度運動機能障がい者に対する意思伝達装置の適用判断、②高齢者における認知症の早期発見（軽度認知障害段階）、③脳卒中/頭部外傷後の後遺症としての高次脳機能障害の定量評価、④「植物状態」と診断されている患者に紛れている「閉じ込め状態」の患者の発見、などに関して、医療現場での需要があることが明らかとなった。また、⑤認知機能低下に対する介入技術（医薬品やサプリなど）の効果の検証ツールとしての可能性も検討した。

b) 主に健康機器候補としての認知機能訓練システムとしての検討（2019-2020年度）

- ・ 高齢者の認知症予防や寝たきり生活の長い運動機能障がい者の生活不活発発病の予防という観点から、運動機能の低下した障がい者や高齢者でも認知トレーニング（いわゆる「脳トレ」）を実施することが可能な脳波スイッチによる認知機能訓練装置「ニューロトレーナー」の社会ニーズを把握するため、ユーザーが個別にニューロトレーナーを用いた脳トレ競技ができるかだけでなく、複数人が同じニューロトレーナーを用いて競技成績を競う「bスポーツ」（bはbrainの頭文字）による社会交流効果も検証した結果、高齢者が実際にニューロトレーナーを操作可能であることが示された。

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

担当研究者

人間情報インタラクティブ研究部門 部門長 佐藤 洋

健康医工学研究部門 医療機器研究グループ 鷲尾 利克

① 研究開発の目的及び内容

本研究開発の目的は、輸液ポンプ等の医療機器がメーカーを問わずネットワーク接続されたときの有効性と安全性を検討することを目的とする。この実現により、患者がより安心して治療を受けられるように患者、医療従事者および病室を含む病院システムからなる病院環境の再構成を検討し、新たな環境で想定される病院内および在宅医療のユースケースを提案する。そこで、文献調査、病院内のヒアリング、企業及び業界団体へのヒアリングにより、アラーム機能の統合をテーマに、ネットワーク接続考慮したスマートアラームについて研究期間内に以下の3点を達成する：

- 1) アラーム情報のもつ課題、アラームに対する患者不快・不安感の原因
- 2) ネットワーク医療機器がもたらす、病院内および在宅医療の情報環境の変化と想定されるユースケースの提案
- 3) 医療機器をネットワークに接続することによる利点と危険性の調査

② 各年度における主な研究開発成果

1) アラーム情報のもつ課題、アラームに対する患者不快・不安感の原因：

- 文献検索による課題抽出（2019-2020年度）
 - ・ 課題を明確にするために文献検索を行った。検索では、アラーム関連用語としてアラームアラート等似通った単語が使用されており混乱が生じやすい現状であること、また JIST60601-1-8：2012（IEC60601-1-8：2006）で示されているインテリジェントアラーム等の重要度に応じたアラーム発報、分散型アラームシステムの現状（研究・開発段階であるものがほとんど）が確認できた。
 - ・ 検索結果から、患者の不快・不安感の原因は、アラーム発報後直ちに対応されない状態で医療者のみが理解できる単語での説明を受けたり、医療者との認識の差（アラームの重要度を知っているか否か）がある状況下での放置と推察できた。
 - ・ ただし、ただちに対応できない状況に、アラームの頻発による医療者のアラーム疲労を原因とするものが含まれているかは明らかにできなかった。

2) ネットワーク医療機器がもたらす、病院内および在宅医療の情報環境の変化と想定されるユースケースの提案：

- 国内外における事例収集（2019年度）

- ・ ネットワーク環境下での医療機器運用について、事例収集を行った。米国、ドイツで検討されている医療機器のネットワークを想定した環境は病院内の患者環境下および手術室であった。先行事例では1人の患者を対象により良い治療を提供するためのものであり、複数人の患者がいる状況や在宅医療は想定されていないことを確認した。
- 輸液ポンプに関するユースケースの提案（2020年度）
 - ・ 患者不快・不安感の原因の推察結果および国内外における事例収集（利点と危険性も含む）結果から、院内で最も多く使用されかつ在宅医療でも使用頻度が高いと考えられる医療機器として輸液ポンプを選定し、輸液ポンプに関するユースケース作成のため、1）情報漏えいリスク、2）患者生命の危険性、3）提供する機能、4）時間同期の厳密さ、5）ポータブルか据え置き機器か、6）ユーザーは医師か患者か、7）機器の通信ネットワークの範囲、8）接続先の機器は医療機器か非医療機器か、9）診断か治療か、の各項目を検討し分岐を想定した。
 - ・ 複数の輸液ポンプが存在する環境下での個別のアラーム発報についてはユースケースに取り込めていない。

3) 医療機器をネットワークに接続することによる利点と危険性の調査

- 文献調査による利点と危険性の抽出（2019年度）
 - ・ 医療機器のネットワークに関するメリットとそれに付随する危険性を明らかにするため、国内外の規格を中心に検索した。2）ネットワーク医療機器がもたらす、病院内および在宅医療の情報環境の変化と想定されるユースケースの提案：内外における事例収集（2019年度）と同じ先行事例の他、AAMI/UL 2800も調査し、ネットワークによる個人のみならず複数患者を集中管理できる利点は、異なる患者の情報は未統合であるのでアラーム頻発によるアラーム疲労につながる危険性を増大させる危険性があることを確認した。
- 実際の臨床における利点と危険性のヒアリング（2020年度）
 - ・ 抽出した利点および危険性について、臨床現場とのすり合わせのヒアリングでは、輸液ポンプを含めた病院内および在宅医療でのシステムを対象に、ユースケースに取り込めていないアラーム疲労を主観点と行うとしたが、一方、JIST60601-1-8に定義されるインテリジェントアラームおよび分散型アラームについては、アラームの優先度、および医療機器におけるアラームシステムを設置することの是非については規定していない。したがって、個人の経験によってはアラーム疲労を（医療者が）想定できない場合も生じうる。
 - ・ アラーム疲労をモデル化し、いくつかのパラメータを前もって設定しておくこととした。そして、臨床現場からのヒアリング結果を事前設定したパラメータを説明する変数として、アラーム疲労を推定し議論することとした。今回、アラーム疲労を直接モデル化せず、それが生じる場合は予定業務に加えて発生する割り込み業務

の影響が大きいと仮定し、業務処理に関するモデル化を行った。実際のモデル化は、待ち行列理論および交通渋滞等を説明する際に使用されるセル・オートマトンで行った。セル・オートマトンの基本的なルールに加えて、複数の確率変数を設定し、ルール、確率変数の組み合わせにより割り込み業務と予定業務で業務処理が滞る事例が計算された。臨床現場のヒアリングによるパラメータの意味の明確化・アラーム疲労の推定は行っていない。

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。また、行動変容プログラム審査WGの検討課題に対応して、セルフケアを支える機器・ソフトウェア(プログラム)に関する検討委員会を編成した。

< 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) 経皮的エネルギー伝送システム
- 4) ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理
- 5) セルフケアを支える機器・ソフトウェア（プログラム）

上記の課題1～3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。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。また課題4及び5に関して、次年度以降の開発ガイドライン案策定のための調査を行った。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）において「再生医療等製品製造の設備設計・運用に関する考え方についてのガイドライン（案）」を取りまとめた。体内埋め込み型材料（チタン精密積層造形インプラント）においては、「三次元積層造形によ

るチタン合金製人工股関節システムの耐久性評価の考え方（案）として取りまとめた。

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、13 名の WG 委員および 11 名の TF 委員（9 名の WG 兼任委員と 2 名の TF 専任委員）で構成されており、3 回の WG 委員会および 4 回の TF 委員会を開催した。再生医療等製品の無菌操作による製造において、設備設計と運用に関する一般的な考え方を設備の提供者（メーカー）に示すことにより、要求事項を満たした無菌製造に役立てることを目的としたガイドラインを取り纏め、「再生医療等製品製造の設備設計・運用に関する考え方（仮題）」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、輸入超過の減少が必要な分野として、チタン精密積層造形インプラント 今年度の方向性、欧米人と東洋人の股関節の構造の差異、セメントレス人工股関節の臨床的な固定域による分類、チタン合金積層造形材の力学的安全性データの構築について検討を行い、ねじりを含んだ人工股関節システムの耐久性試験に関する材料力学解析実験結果と計算結果が一致することを確認した。「三次元積層造形によるチタン合金製人工股関節システムの耐久性評価の考え方（案）」を WG 案として確定させた。

3) 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、6 回の WG 委員会を開催し、植え込み型補助人工心臓など、20W クラスの大電力を伝送するシステムではどうなるかについてチェックし、関連する国際規格の内容も踏まえ、具体的かつ実際的な評価方法について検討した。「経皮的エネルギー伝送システムのガイドライン（案）」に向けた検討を行った。

4) ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理

ロボット支援手術機器ツール部の洗浄処理に関する開発 WG では、医療機器学会等と共同で、ロボット支援手術機器の開発企業に対してヒアリングを実施し、ツール部の洗浄処理に関して検討すべき事項、先行企業の実施内容、既存の基準及び内外規格等につき調査した。複数回洗浄・滅菌処理が可能なツール部の洗浄処理方法の妥当性、院内又はアウトソーシングにて実施する洗浄作業の稼働時適格性確認 (PQ) の設定を主要な課題として絞り込みを行った。

5) セルフケアを支える機器・ソフトウェア（プログラム）

セルフケアを支える機器・ソフトウェア（プログラム）に関する検討委員会では、5回の委員会を開催し、情報介入の程度、対象ユーザー、関係する専門職、医療機器該当性、医行為該当性、エビデンス構築に着目し、ガイドブックにまとめ発行した。そのため、検討対象として個人が利用するソフトウェアを利用した医療・ヘルスケアに関する機器・ソフトウェア・サービスを想定した、医療・ヘルスケア境界領域での機器・ソフトウェア・サービスについて事業者からヒアリングを行った。また、オンライン形式でのセミナーを開催した。

(2) 普及啓発活動

開発ガイドラインの普及啓発活動として、以下を実施した。

1) セミナー開催

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オンライン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。

開催日	タイトル	受講者数
令和2年 1月 29日	セルフケアを支える機器・アプリ・サービスの制度・規制を踏まえた開発戦略	563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) ガイドブック

「セルフケアを支える機器・ソフトウェア開発の基礎知識 令和2年度版」を制作・公表した(<https://md-guidelines.pj.aist.go.jp/?p=125705>)。

(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前年度に選定した5課題を継続した。

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、将来的なテーマ候補として適切なCOI管理を行った上で提案時期等を調整する。

2. 今後への課題

開発ガイドライン事業が開始されたのは平成 17(2005)年度であり、本年度で 15 年が経過した。当時は医薬品医療機器総合機構(PMDA)が発足(2004)、医療機器への規制の大幅見直し、医師主導治験制度を含む薬事法施行(2005)といった変化の時期であった。PMDA での有料相談制度は始まっていたが申請前相談、治験前相談、簡易相談に限られていた。その環境下にあって開発ガイドライン及び次世代医療機器評価指標は研究開発の円滑化と製造販売承認審査の円滑化に資する参考文書として有効であった。

現在では、再生医療等製品、医療機器プログラムの導入(2014)、条件付き早期承認制度、先駆け審査指定制度、医療機器の変更計画の確認制度の導入(2020)、臨床研究法の施行(2018)といった法制度の拡充、PMDA 相談制度の充実など、医療機器、再生医療等製品の開発を促進する環境が整備されてきた。

特に、PMDA 相談制度の拡充によって、起業家や大学関係者を含む開発者は開発企画の初期段階から PMDA の意見を受けて、研究開発の円滑化とその後の承認申請を見据えた一連のプロセスの迅速化に役立てることが可能となった。

また、次世代の医療機器等の実現の際に乗り越えるべきボトルネックとして、薬機法以外の規制や要件も存在する。今年度のテーマでも、経皮的エネルギー伝送システムにおける電磁放射、セルフケアを支える機器等における医行為該当性の判断等が話題に上った。

更に、AI、量子コンピューティング技術、遺伝子編集技術など、社会変革が予想される革新的な新規技術の登場により、医療機器と再生医療等製品の定義、使われ方、社会における役割も遠くない将来に大きな変更を迫られるだろう。

これらを総合して、開発ガイドラインの中長期的なあり方を問い直す必要がある。具体的にはテーマの選定、ガイドラインのコンテンツを刷新する必要がある。コンテンツに関しては、PMDA 相談制度ではカバーできない事項を工夫する必要があるだろう。

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。

COVID-19 のパンデミックの影響で、セミナー及び合同検討会の傍聴がオンラインのみとなりました。一方、オンライン化したことでセミナー参加者は前例のない 600 人に迫る大人数となりました。委員会の活動も多くがオンライン化したことで、特に開始初期の委員会ではメンバー間の意思疎通が容易でないと感じられました。次年度も当分は同じ状況が続くことから、WG 運営の工夫を図って参ります。医療体制への影響は今も続いており、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 3 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 2 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 2 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
医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課
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 健康医工学研究部門
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