

参考資料(1)

平成 19 年度ナビゲーション医療（手術ロボット）第二分野（軟組織対象）
審査 WG 会議議事要旨

作成者
審査 WG 事務局

次世代医療機器評価指標策定事業
ナビゲーション医療（手術ロボット）第二分野（軟組織対象）審査WG
平成19年度第1回会議議事要旨

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所） 土屋利江、配島由二

1. 開催日時 2007年10月12日（金） 17:00～19:00
2. 開催場所 国立医薬品食品衛生研究所 第一会議室
東京都世田谷区上用賀1-18-1 28号館3階
3. 出席者（敬称略・五十音順）
審査WG座長：森川康英（慶應義塾大学）
審査WG委員：伊関 洋（東京女子医科大学）、小林寿光（国立がんセンター）、千葉敏雄（国立成育医療センター）、本郷一博（信州大学）
厚生労働省：俵木登美子、柳沼 宏、有川 仁
総合機構：水上良明
審査WG事務局：土屋利江、配島由二
オブザーバー：佐藤道夫（国立医薬品食品衛生研究所）、山中俊博（厚生労働省）、鎮西清行（産業技術総合研究所）、山内康司（産業技術総合研究所）
4. 配布資料
 - ① ナビ第二分野審査WG関係
 - 1-1. 委員名簿
 - 1-2. 合同検討会資料（平成18年度研究成果報告）
 - 1-3. 日本コンピュータ外科学会編 精密手術用機器技術ガイドライン（再配布）
 - 1-4. 日本コンピュータ外科学会編 精密手術用機器の14971リスクマネジメント・アセスメント（再配布）
 - 1-5. 関連規格リスト
 - 1-6. 審査関連資料
 - 1-6-1. カプセル型電子内視鏡システム審査報告書
 - 1-6-2. 基本要件適合性チェックリスト：超音波内視鏡観測システム基準
 - 1-6-3. 基本要件適合性チェックリスト：移動型超音波画像診断装置等基準
 - 1-6-4. 基本要件適合性チェックリスト：X線CT組合せ型循環器X線診断装置
 - 1-6-5. 医用X線装置最新JIS体系
 - 1-6-6. FDA資料：da Vinci 関連
 - 1-6-7. FDA資料：Zeus 関連
 - 1-6-8. 厚生労働省令第36号：医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令
 - 1-6-9. 薬食発第0720003号：医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について
 - 1-6-10. 薬食機発第0720005号：医療機器の臨床試験の実施の基準の運用について
 - 1-6-11. 薬食審査発第0904001号：冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて

1-6-12. 薬食発第 0216002 号：医療機器の製造販売承認申請について

1-6-13. 薬食機発第 0216001 号：医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について

1-7. ナビゲーション関連機器販売数量・金額推移（再配布）

② 開発 WG 関連

2-1. 平成 19 年度活動計画

2-2. 平成 18 年度報告書

③ 人工心臓関連

3-1. 次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標

3-2. 国内外の心不全の動向と次世代型人工心臓の必要性

3-3. 市販後調査の必要性

3-4. 製造販売後臨床試験導入の必要性

3-5. 人工心臓に係る一部承認変更申請に関する検討

5. 議事要旨

軟組織の手術では、多くの硬組織手術と異なり、対象部位が動き得ると共に比較的細かい操作が必要な場合が多いなど、相応のリスク因子を考慮する必要がある。また、対象機器の開発にも速度差（骨折整復＞軟組織治療）があり、それぞれの作業効率を向上させるため、平成 19 年度はナビゲーション医療（手術ロボット）審査 WG を第一分野（骨折整復対象）と第二分野（軟組織対象）に分割したことが報告された。開発 WG 事務局から、今年度の活動計画が紹介され、開発 WG の各 TF と審査 WG との相関性について協議された。審査 WG の活動計画について協議した結果、今年度は軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置の品質、有効性及び安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案の作成を目指すことが確認された。評価指標案の作成に関する枠組みとしては、臓器ベース、機器ベース、マトリックスベースが選択肢として掲げられた。臓器ベースでは、目的の異なる複数の機器が存在すること、また、マトリックスベースの場合、汎用性があり、上位ランクの指標を下位ランクの機器の評価に流用できる利点がある反面、相応の時間が必要となるため、機器毎に評価指標案を作成してマトリックスに当てはめていくことになった。装置の評価については、有効性と安全性のほか、使用者の利便性も新たに期待できる効果として重要であると指摘された。その他、評価指標案を作成するための参考資料を得ることを目的として、総合機構、FDA-CDRH 及び関連企業に打診し、既承認品の審査資料の入手を試みることになった。

次世代医療機器評価指標策定事業
ナビゲーション医療（手術ロボット）第二分野（軟組織対象）審査 WG
平成 19 年度第 2 回会議議事要旨

審査 WG 事務局（国立医薬品食品衛生研究所） 上屋利江、薮島由二、植松美幸

1. 開催日時 2007 年 12 月 19 日（金） 17:00～20:00
2. 開催場所 国立医薬品食品衛生研究所 第一会議室
東京都世田谷区上用賀 1-18-1 28 号館 3 階
3. 出席者（敬称略・五十音順）
審査 WG 座長：森川康英（慶應義塾大学）
審査 WG 委員：伊関 洋（東京女子医科大学）、小林寿光（国立がんセンター）、千葉敏雄（国立成育医療センター）、本郷一博（信州大学）
厚生労働省：俵木登美子、柳沼 宏、有川 仁
総合機構：水上良明
審査 WG 事務局：上屋利江、薮島由二、植松美幸
オブザーバー：佐藤道夫（国立医薬品食品衛生研究所）、村垣善浩（東京女子医科大学）、山内康司（産業技術総合研究所）
4. 配布資料
 - (1) 資料
 - 1-1. 委員名簿
 - 1-2. 第 1 回会議議事録（案）
 - 1-3. 第 5 回医療機器フォーラム資料
 - 1-4. 磁気誘導手術補助具に関する審査基準試案
 - 1-5. 脳神経外科分野 低侵襲微細脳神経外科手術支援装置「NeuRobot」のための評価指標（叩き台）
 - 1-6. 脳外科分野（Micro LASER Ablation System）レーザロボット手術装置「脳腫瘍外科用レーザロボット手術システム」のための評価指標（叩き台）
 - 1-7. 医療用具製造製品届書・医療機器製造販売届書
 - 1-8. 複合型光ファイバ内視鏡の臨床評価のための評価指標
 - (2) 参考資料
 - 2-1. 骨折整復支援装置のための評価指標（叩き台）
 - 2-2. 次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標（再配布）
 - 2-3. DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標
 - 2-4. 薬食審査発第 0904001 号：冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて（再配布）
 - 2-5. 開発 WG TF1（骨折整復システム）ガイドライン検討経過
 - 2-6. 開発 WG TF2（画像誘導ロボティクスシステム）ガイドライン検討経過

(3) 関連規格 (<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/navi/kikaku/kikaku.html>)

- 3-1. JIS B9705-1:2000 (ISO13849-1:1999) 機械類の安全性 制御システムの安全関連部 第1部：設計のための一般原則
- 3-2. JIS B9703:2000 (ISO13850:1996) 機械類の安全性 非常停止 設計原則
- 3-3. ISO14118:2000 機械の安全性 突発的起動の防止
- 3-4. IEC61508-1:1998 電気式／電子式／プログラマブル電子式安全関連システムの機能安全性 第1部：一般要求事項

5. 議事要旨

話題提供として、マスタースレーブ型ロボット鉗子に関するプレゼンテーションが行われた。各委員が開発を進めている Micro Laser Ablation System、NeuRobot、磁気アンカー及び胎盤手術複合光ファイバーの評価指標案が報告され、評価に必要な項目（共通点及び個別評価項目等）について検討された。協議の結果、これらの機器ベースの評価指標案を基礎として、比較的広範囲の機器を包括し得る評価指標案を作成することになり、その場合、位置精度、時間遅れ、レジストレーションが主な評価ポイントになることが確認された。また、コンピュータ支援手術装置の安全性と有効性は、基本的に in vitro 評価の成績により検証されることから、動物試験及び臨床試験（治験）を実施する必要性の有無のほか、目的と症例数についても十分考慮した評価指標案を作成することが重要であると指摘された。また、当該機器をヒトに適用できるか確認することを目的とした臨床試験の場合、症例数としては5例程度が妥当であると指摘された。

次世代医療機器評価指標策定事業
ナビゲーション医療（手術ロボット）第二分野（軟組織対象）審査WG
平成19年度第3回会議議事要旨

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所） 土屋利江、齋島由二、植松美幸

1. 開催日時 2008年2月13日（水） 17:00～21:00
2. 開催場所 国立医薬品食品衛生研究所 第一会議室
東京都世田谷区上用賀1-18-1 28号館3階
3. 出席者（敬称略）
審査WG座長：森川康英（慶應義塾大学）
審査WG委員：伊関 洋（東京女子医科大学）、小林寿光（国立がんセンター）
厚生労働省：柳沼 宏、有川 仁
総合機構：小野寺陽一、鷺尾利克、水上良明
審査WG事務局：土屋利江、齋島由二、植松美幸
オブザーバー：勝呂 徹（東邦大学）、佐藤道夫（国立医薬品食品衛生研究所）、本間一弘（産業技術総合研究所）、山内康司（産業技術総合研究所）
4. 配布資料
 - (1)資料
 - 1-1. 第2回会議議事録（案）
 - 1-2. 軟組織手術支援装置のための評価指標（案）事務局案
 - 1-3. 報告書目次（案）
 - (2)再配付資料
 - 2-1. 磁気誘導手術補助具に関する審査基準試案
 - 2-2. 脳神経外科分野 低侵襲微細脳神経外科手術支援装置「NeuRobot」のための評価指標（叩き台）
 - 2-3. 脳外科分野（Micro LASER Ablation System）レーザロボット手術装置「脳腫瘍外科用レーザロボット手術システム」のための評価指標（叩き台）
 - 2-4. 複合型光ファイバ内視鏡の臨床評価のための評価指標
 - (3)参考資料
 - 3-1. 骨折整復支援装置のための評価指標（叩き台・本文）：改訂版
 - 3-2. 関節手術支援装置のための評価指標（叩き台・本文）：素案
 - 3-3. 労働安全衛生規則 第二編 労働安全規則 第一章 機械による危険の防止 第九節 産業用ロボット
5. 議事要旨

事務局が作成した評価指標案を叩き台として、各項目の記述内容の妥当性について協議された。「評価指標の対象」の項目では、軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置として考えられる機能を列記し、不要な混乱を避けるため、Annex に用語の定義を明記することになった。評価に対して留意すべき事項の「基本的事項」には、流用できる規格や基準を追記することになった。レジストレーションの方法と精度、動作精度（位置精度、時間遅れ、再現性、バリデーション方法）など、評価指標の中心部分となる項目は非臨床試験「in vitro 評価」に取りまとめられた。同項目では、適用症例に要求される位置精度、時間遅れとの相関性など、動作精度の妥当性に関する項目も設けられ、その実例を Annex に参考情報として記載することになった。非臨床試験「in vivo 評価（動物試験）」と「臨床試験（治験）」の項目においては、第一に試験を実施する必要性について考察することが規定されたと共に、両試験が必要な実例を参考情報として Annex に記載することになった。ヒトに対する臨床試験を実施する場合の症例数について議論された結果、医薬品に求められる画一的な臨床試験ではなく、目的に応じて柔軟に対応することが推奨された。

報告書目次案を作成すると共に、Annex をはじめとした未完成部分の執筆担当者を決定し、4 月上旬の提出を目指して報告書作成の準備を行うことが確認された。

6. 今後の予定

現行の評価指標案は D4 に相当するため、本案を基準として、各マトリックスの要求項目を検討する。また、個別機器の評価に必要な項目を Annex に追加すると共に、対象機器における動物試験及び治験の目的と要否に関する基本的な考え方を整理するなど、評価指標案の高度化について協議するため、次年度も作業を継続する必要があると思われる。

参考資料(2)

平成 19 年度第 2 回次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）及び医療機器
開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会資料

平成 20 年 3 月 24 日 10:00 - 12:00
弘済会館 4 階 菊・梅（中西）の間
東京都千代田区麴町 5-1

作成者
審査 WG 事務局

ナビゲーション医療（手術ロボット）第二分野（軟組織対象） 審査WG検討状況報告

平成20年3月24日

審査WGメンバー構成（敬称略）

座 長 森川 康英 慶應義塾大学 教授

委 員（五十音順）

伊 関 洋 東京女子医科大学 教授
小 林 寿光 国立がんセンター 室長
千 葉 敏雄 国立成育医療センター 部長
本 郷 一博 信州大学 教授

医薬品医療機器総合機構

木下 勝美 医療機器審査部 部長
井出 勝久 医療機器審査部 主任専門員
小野寺陽一 医療機器審査部 審査専門員
新見 裕一 品質管理部 部長
水 上 良明 品質管理部 調査専門員

事務局

土 屋 利江 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長
配 島 由二 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第一室長
植 松 美幸 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 研究員

評価指標の策定に向けた平成19年度の作業内容

平成19年度の目標

軟組織の手術では、多くの硬組織手術と異なり、対象部位が動き得ると共に比較的細かい操作が必要な場合が多いなど、相応のリスク因子を考慮する必要がある。また、対象機器の開発にも適度差（骨折修復＞軟組織治療）があり、作業効率を向上させるために審査WGを分割し、軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置の品質、有効性及び安全性を科学的根拠を基礎として適正且つ迅速に審査するための評価指標案の作成を目指した。

合計3回の会議を開催し、以下のワークフローに従って検討した。

第1回会議（H19.10.12）

【評価指標の作成に関する枠組み】
機器ベース、機器ベース、マトリックスベースか？

第2回会議（H19.12.19）

【共通点及び個別評価項目の把握】
各委員が開発している機器の評価ポイントの抽出

第3回会議（H20.2.13）

【比較的広範囲の機器を包括し得る評価指標案の作成】
・位置精度、時間遅れ、レジストレーション
・動物試験及び臨床試験（治験）の必要性

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標をはじめとした関連資料を参考として、機器ベースの評価指標案を試作し、必要な項目をリストアップした。

性能試験としてのIn vitro 評価項目の他、動物試験と臨床試験の必要性に重点を置いた評価指標案を作成した。

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置のための 評価指標案の構成

評価指標案目次

1. はじめに
 2. 本評価指標の対象
 3. 指標の位置づけ
 4. 評価に対して留意すべき事項
 - 4.1 基本的事項
 - 4.2 非臨床試験
 - in vitro 評価
 - in vivo 評価
 5. 臨床試験（治験）
 - 5.1 治験の実施にあたって
 - 5.2 治験の目的、対象及び症例数
- 引用規格及び参考資料
- Annex A:用語の定義
 Annex B:術者の利便性
 Annex C:適応症例に要求される位置精度及び時間遅れの実例
 Annex D:動物実験が必要な実例
 Annex E:治験が必要な実例
- 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置として、以下の構造又は機能のいずれか又は複数を有する機器を対象とする。
- ・マスタースレーブ機能を有するもの
 - ・画像等により取得した医療情報に基づくナビゲーション及びレジストレーション機能を有するもの
 - ・自動又は半自動処置機能を有するもの
 - ・遠隔操作機能を有するもの

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置のための 評価指標案の構成

評価指標案目次

1. はじめに
 2. 本評価指標の対象
 3. 指標の位置づけ
 4. 評価に対して留意すべき事項
 - 4.1 基本的事項
 - 4.2 非臨床試験
 - in vitro 評価
 - in vivo 評価
 5. 臨床試験（治験）
 - 5.1 治験の実施にあたって
 - 5.2 治験の目的、対象及び症例数
- 引用規格及び参考資料
- Annex A:用語の定義
 Annex B:術者の利便性
 Annex C:適応症例に要求される位置精度及び時間遅れの実例
 Annex D:動物実験が必要な実例
 Annex E:治験が必要な実例
- 1) 装置の設置条件
 - ・重量（使用場所の床に要求される耐荷重条件）
 - ・寸法（収納時も含めて）
 - ・転倒防止対策
 - 2) 機器の騒音、振動
 - 3) 電気的安全性
 - 4) 機械的安全性
 - 5) ソフトウェアの OS
 - 6) 環境（電磁波又は他の医療機器による影響）
 - 7) アラーム（種類、表示）
 - 8) 緊急停止対策
 - ・緊急停止装置及びその構造
 - ・緊急停止する条件
 - ・停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保
 - ・代替手術への変更
 - 9) 停電対策（予備電源の有無等）
 - 10) 誤操作予防対策（ユーザーインターフェース）
 - 11) 保守点検
 - 12) トレーニング計画の必要性とその内容

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置のための 評価指標案の構成

評価指標案目次

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに 2. 本評価指標の対象 3. 指標の位置づけ 4. 評価に対して留意すべき事項 <ol style="list-style-type: none"> 4.1 基本的事項 4.2 非臨床試験 <ul style="list-style-type: none"> in vitro 評価 in vivo 評価 5. 臨床試験（治験） <ol style="list-style-type: none"> 5.1 治験の実施にあたって 5.2 治験の目的、対象及び症例数 <p>引用規格及び参考資料</p> <p>Annex A:用語の定義
 Annex B:術者の利便性
 Annex C:適応症例に要求される位置精度及び時間遅れの実例
 Annex D:動物実験が必要な実例
 Annex E:治験が必要な実例</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1) 空間把握の方法と妥当性 2) レジストレーションの方法と精度 3) 可動部分（アーム等）の性能と安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・可動範囲 ・制御方法 ・動作精度（位置精度、再現性、バリデーション方法等） ・精度の妥当性（適応症例に要求される動作精度との相関性等） ・動作距離、速度及び出力 ・空間的配置（他機器、使用者、患者との干渉等） 4) 医療過誤部分（鉗子、レーザー照射等）の性能と安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・原理及び期待される効果 ・制御方法 ・動作精度（時間遅れ、再現性、バリデーション方法等） ・精度の妥当性（適応症例に要求される時間遅れとの相関性等） ・処置の範囲と深さ ・出力 ・外乱要因 5) 安全機構の種類、構造及び妥当性 6) 動作状況の確認方法 7) 耐久性（腐食対策、異物対策等を含む） 8) 自己診断機能 9) 生物学的安全性（生体接触部位） 10) 無菌性（生体接触部位） |
|---|--|

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置のための 評価指標案の構成

評価指標案目次

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに 2. 本評価指標の対象 3. 指標の位置づけ 4. 評価に対して留意すべき事項 <ol style="list-style-type: none"> 4.1 基本的事項 4.2 非臨床試験 <ul style="list-style-type: none"> in vitro 評価 in vivo 評価 5. 臨床試験（治験） <ol style="list-style-type: none"> 5.1 治験の実施にあたって 5.2 治験の目的、対象及び症例数 <p>引用規格及び参考資料</p> <p>Annex A:用語の定義
 Annex B:術者の利便性
 Annex C:適応症例に要求される位置精度及び時間遅れの実例
 Annex D:動物実験が必要な実例
 Annex E:治験が必要な実例</p> | <p>動物実験を実施する必要性について考察すること。動物実験を行う必要性が認められた場合は、下記の事項を参考として適切な評価を行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 実験動物 <ul style="list-style-type: none"> ・評価実験を行った動物の種類 ・動物の手術手法と臨床応用における手術手法との比較考慮 ・動物実験の評価基準の設定方法（特に臨床における使用目的、使用予定効果からみて妥当な例数であることを示す） 2) 実験プロトコル <ul style="list-style-type: none"> ・実験プロトコルの詳細 ・計測データ一覧（生理学的、機械的、電気的等） ・処置の的確性の評価方法 3) 評価 <ul style="list-style-type: none"> ・装置の性能に係る設計仕様の満足度（画像取得から操作に至るまでの時間遅れの評価を含む） ・治療状況 ・実験中の合併症の有無（生理学的データ異常、血液・生化学的データ異常、出血、火傷、穿孔等） ・感染の有無 |
|---|--|

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置のための 評価指標案の構成

評価指標案目次

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 指標の位置づけ
4. 評価に対して留意すべき事項
 - 4.1 基本的事項
 - 4.2 非臨床試験
 - in vitro 評価
 - in vivo 評価
5. 臨床試験（治験）
 - 5.1 治験の実施にあたって
 - 5.2 治験の目的、対象及び症例数

引用規格及び参考資料

- Annex A:用語の定義
 Annex B:術者の利便性
 Annex C:適応症例に要求される位置精度及び
 時間遅れの実例
 Annex D:動物実験が必要な実例
 Annex E:治験が必要な実例

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置の基本的な性能、安全性及び有効性は、本評価指標の「4.1 基本的事項」と「4.2 非臨床試験」に掲げた事項及びその成績により検証される。ヒトを対象とした治験を実施することの必要性について、非臨床試験の結果を踏まえて十分に考慮すること。

治験を実施する必要がある時は、その目的を明らかにし、その目的に対して必要最小限の範囲で実施する。治験は、非臨床評価が十分に行われた機器を用いて、被験者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的かつ適正に実施されなければならない。具体的には医療機器GCPを遵守しなければならない。

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置のための 評価指標案の構成

評価指標案目次

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 指標の位置づけ
4. 評価に対して留意すべき事項
 - 4.1 基本的事項
 - 4.2 非臨床試験
 - in vitro 評価
 - in vivo 評価
5. 臨床試験（治験）
 - 5.1 治験の実施にあたって
 - 5.2 治験の目的、対象及び症例数

引用規格及び参考資料

- Annex A:用語の定義
 Annex B:術者の利便性
 Annex C:適応症例に要求される位置精度及び
 時間遅れの実例
 Annex D:動物実験が必要な実例
 Annex E:治験が必要な実例

治験の目的及び治験対象を明確に示し、目的を達成するために必要な症例数を科学的根拠に基づいて設定すること。また、信頼できる海外データは症例数設定に組み込むことができるがあるので留意すること。なお、科学的根拠とは、科学的な合理性を意味するものであり、必ずしも統計学的手法に類するものではない。

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置のための 評価指標案の構成

評価指標案目次

次年度計画

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 指標の位置づけ
4. 評価に対して留意すべき事項
 - 4.1 基本的事項
 - 4.2 非臨床試験
 - in vitro 評価
 - in vivo 評価
5. 臨床試験（治験）
 - 5.1 治験の実施にあたって
 - 5.2 治験の目的、対象及び症例数

評価指標の高度化を目指し、下記項目について検討するため、次年度も作業を継続する必要があると思われる。

- 1) マトリックスとの相関性
 現行の評価指標案はD4に相当するため、本案を基準として、各マトリックスの要求項目を検討する。
- 2) 個別機器の評価に必要な項目の選定（Annex）
- 3) 対象機器における動物試験及び治験の目的と要否などに関する基本的な考え方の整理

引用規格及び参考資料

- Annex A:用語の定義
 Annex B:術者の利便性
 Annex C:適応症例に要求される位置精度及び時間遅れの実例
 Annex D:動物実験が必要な実例
 Annex E:治験が必要な実例

参考資料(3)

脳外科分野（Micro LASER Ablation System）レーザロボット手術装置
「脳腫瘍外科用レーザロボット手術システム」のための評価指標試案

作成者

審査WG委員 伊関 洋

脳外科分野 (Micro LASER Ablation System) レーザロボット手術装置「脳腫瘍外科用レーザーロボット手術システム」のための評価指標(叩き台)

東京女子医科大学先端生命医科学研究所 伊関 洋

1. はじめに

術中 MRI の導入により、悪性脳腫瘍および周辺の構造、特に錐体路(運動神経束)などの機能情報を含む神経線維の位置関係を明確に可視化し、ナビゲーションすることにより、悪性脳腫瘍の摘出の際に永年脳外科医を悩ませてきた脳の移動(ブレインシフト)問題も解決され、機能領域を温存することによる合併症の低減と摘出率の最大化が可能となった。悪性脳腫瘍の切除率を平均 93%まで向上させ、全摘出率を 46%(全日本脳腫瘍統計では 8%)まで高めた。しかし、残存腫瘍を低侵襲で正確に摘出する精密治療の実現には、コンピュータを使った迅速な医療情報処理と可視化技術にもとづいて手術戦略を構築する低侵襲手術治療を推進し、外科医の技能の限界を超える微細操作・狹隘空間操作のための手術器具が不可欠である。画像誘導下手術は、機能領野を把握しながらの集学的手術で、悪性脳腫瘍の体積摘出率を 95%程度に高めることに成功している 1, 2, 3)。悪性脳腫瘍の 5 年生存率は 95%除去時に 22%程度である一方、100%除去時には 40%超と倍増することから、残り 5%の除去が重要である 4)。ところが、残存腫瘍は切除部断面に薄く散在する形でごく少量の組織が残るのみである。浸潤性の悪性脳腫瘍の場合、術中に通常利用可能な観察手段、計測手段で腫瘍と正常組織を弁別することは困難であり、その位置の把握が難しい。術中 MRI が利用可能であっても、検出の可否は腫瘍の体積に依存するため困難である。さらに位置が把握できた場合も、機能領野の損傷を防ぎつつ用手的にこれを除去するのは、安定した治療成績を挙げることが難しい作業である。

1) : Report of brain tumor registry of JAPAN (1969-1996) 11th edition Neurologica medico-chirurgica. Supplement 43;P54, 2003)

2) Hiroshi Iseki, et al.; Intelligent Operating Theater Using Intraoperative Open-MRI. Magnetic Resonance in Medical Sciences, Vol. 4, No. 3, p. 129-136, 2005

3) Y. Muragaki, et al.; Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery. Acta Neurochir (2006), 98: 67-75

4) 伊関 洋他; 脳外科領域における術中ナビゲーションシステム。映像情報 Medical. 578-573, 2007

参考: http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/navi/navi18_H2.pdf

Micro LASER ablation system: (女子医大・東京大学開発中) を例にした Matrix の考え方

5-ALA, NPe6 (レザフィリン) を投与し、大半の悪性脳腫瘍を摘出した後に、落穂ひろいのごとく残存した悪性脳腫瘍を一定のレーザー波長 (405nm/623nm) で PDD (photodynamic diagnosis) / PDT (photodynamic therapy) を行うシステムです。

○手術装置:

脳の拍動に追従する三次元駆動装置に装着したマイクロレーザー手術システムであり、多関節アームに簡単に装着できるロボットシステム。手術計画に対応したレーザー蒸散微細操作ができる。DT (PDD) 用半導体レーザーを別途搭載する。PDT の場合には、PDD により術野の蛍光画像を取得し、次に PDT を行う範囲を設定して、レーザー出力を上げて照射する。

多関節アームはこれまでの装置と同様に医師が患部に装置を設定します。レーザーは深達度調整のレベルで装置と医師の責任のレベルが変わります。

深達度調整ができなければどこまで蒸散してしまうかわかりませんので「D」とします。

照射時間などで医師が深達度を調整できれば「C」です。

パルスや強度を制御して、つまり非常に効果を弱くすることで、殆ど接触している部位しか切除できないものは電気メスと同様に考えられ、「B」にしても良いと考えられます。使用する波長2.8ミクロンのレーザーの能力から言えば、電気メスよりも能力はありません。熱変性が無く、最大深達度も300ミクロンでスポット径も120ミクロンです。レーザーのパワーにより、調整可能です。つまり、「B」と考えます。

またレーザーの集光を非常に急峻？つまりごく一部のプローブが接している部分しか効果がない場合でも、電気メスと同様に「B」と考えても良いと思います。

例えば挟んだ物しか切除しないのであれば「B」と考えられます。

PDTでは使用する半導体レーザー自体があまり深部まで行かないことと、薬剤の濃度勾配から効果を発揮する領域が決まっているなどありますので、医師がコントロールできるとして「C」と考えられます。

○画像装置：

術中MRI画像、PDD(PDT)による術野の蛍光画像を取得し、手術計画を行う。術中MRI画像からsegmentationして、照射領域の範囲を抽出。抽出した範囲内で、術野の5-ALA(NPe6：レザフィリン)の蛍光情報を基にスキャンしながら照射することを考えています。どこまで自動化するかによりレベルは変わります。

「4」. 機器が主体と考える場合には、自動的に機器が情報を基に病変や切除線・重要な境界・領域などを判断して決定するもの。病変を自動で認識する、自動で診断を下すなど。

術中MRI画像からsegmentationを自動で行い、術野の蛍光画像をスキャンにより自動抽出し、手術計画の画像上に自動で融合することになります。

「3」. 医師が消極的で機器が積極的と考える場合には、機器によって提示された生体情報の線や境界、領域、電気信号等の意味づけを、医師が承認、確認するもの。

術中MRI画像からsegmentationを自動で行い、それを医師が承認、確認する。術野の蛍光画像をスキャンにより自動抽出し、それを医師が承認、確認する。手術計画の画像上に自動で融合したのを医師が承認、確認することになります。

「2」. 医師が積極的で機器が消極的と考える場合には、情報の線や境界、領域、電気信号等に、医師の意味づけを反映したもの。単純な情報、例えば線や境界、一定の電気信号の値など、取得された情報を見て、医師が自分の判断として理解や診断した意味づけを、機器の情報に反映し、その結果が機器によって、継続、反映、保存されるもの。定期的に位置や値のキャリブレーションを行っても良く、必ずしも最初の意味づけが永久的に継続される必要はない。

術中MRI画像からsegmentationを半自動で行い、最終的に医師の意向を反映する。術野の蛍光画像をスキャンにより自動抽出し、その画像を基に、医師がスキャン範囲を承認、確認する。手術計画の画像上にレジストレーションマーカーにより融合し、医師が承認、確認する。

【参考： WGでの伊関委員・本郷委員と小林委員・菅野委員との議論】より抜粋。
Micro LASER ablation system: 「C3」/「C2」 (女子医大・東京大学開発中)

- 手術装置：脳の拍動に追従する三次元駆動装置に装着したマイクロレーザー手術システムであり、多関節アームに簡単に装着できるロボットシステム。手術計画に対応したレーザー蒸散微細操作ができる。
- 画像装置：術中MRI画像、術野の蛍光画像を取得し、手術計画を行う。
対象は、(残存)悪性脳腫瘍など。

多関節アームはこれまでの装置と同様ですが、レーザーは深達度調整のレベルで装置と医師の責任のレベルが変わると思います。深達度調整ができなければどこまで蒸散してしまうかわかりませんので「D」、照射時間などで医師が深達度を調整できれば「C」、例えば挟んだ物しか切除しないのであれば「B」と考えられます。PDTではレーザー自体があまり深部まで行かないことと、薬剤の濃度勾配から効果を発揮する領域が決まっているなどありますので、医師がコントロールできるとして「C」と考えられます。パルスや強度を制御して、つまり非常に効果を弱くすることで、殆ど接触している部位しか切除できないものは電気メスと同様に考えられ、「B」にしても良いと考えられます。またレーザーの集光を非常に急峻？つまりごく一部のプローブが接している部分しか効果がない場合でも、電気メスと同様に「B」と考えても良いと思いますがどうでしょうか。

→レーザーの能力から言えば、電気メスよりも能力はありません。熱変性が無く、最大深達度も300ミクロンでスポット径も120ミクロンです。レーザーのパワーにより、調整可能です。

→このようなレーザーであれば、電気メスと同等と考えることができますので、「B」となると思います。しかし脳の拍動に追従する動作は、センサーとしての生体情報、それに基づく治療行為の2つの概念で考えられると思います。その微妙な自動動作に医師が追従できないため、瞬間瞬間の動作自体は完全自動かとも考えられますが、それを全体として医師が承認しているとして、先生が仰るとおり「C3」が適切であると思います。

画像装置に関しまして、手術計画はどのようなレベルが可能でしょうか。

→術中MRI画像からsegmentationして、照射領域の範囲を抽出。抽出した範囲内で、術野の5-ALAの蛍光情報を基にスキャンしながら照射することを考えています。どこまで自動化するかによりレベルは変わります。

→抽出するレベルがポイントですが、医師が何等かの形で承認するのであれば、一応「3」と言っても良いと思います。蛍光情報を基に機器が判断するのであれば、少なくとも「3」以上の責任があると考えられますが、脳腫瘍に対する5-ALAであればデジタルに近いと考えて良いと思います。となると、「3」ではなく、「2」とすることも可能かと思いますが、ここはどの程度デジタルであるか、つまり前述の磁気の場合の「3」と「2」の違いに近い概念が必要であると思います。ちなみに磁気で決まったパルスを発信して検出するのであれば「2」、それ以外のものは一対一対応の保証、つまりデジタル的な対応が難しいとして「3」と考えられます。蛍光に関しては閾値設定の問題がありますが、今回の情報に限れば個人的には「2」として良いと思いますがどうでしょうか。

注：レーザーをレーザに統一(薬事法上：レーザ)

このような状況下、悪性脳腫瘍の精密治療システム開発は新たな時代に入り、術中画像(特にMRI)を利用した各種手術用ナビゲーションや微細マニピュレータなどが相次いで開発されてきている。

しかし、このような革新的な医療機器のわが国の開発及び臨床応用の状況は、各種要因により迅速かつ臨床のニーズにあったものとはいえない状況である。このような状況を踏まえ、悪性脳腫瘍に対する精密レーザロボット治療装置について科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を、適正かつ迅速に進めるために、本評価指標を作成した。

なお、本機器は次世代ナビゲーション医療機器のマトリクス分類で、C3に相当するものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、「脳腫瘍外科用レーザロボット手術システム」を対象とする。悪性腫瘍等の病変の完全摘出。特に「微細な残存物の処理」「周辺正常組織に物理的影響を与えずにターゲットのみ除去」である。適用範囲は「悪性脳腫瘍の開頭摘出術において、従来の術式で腫瘍組織を摘出した後、レーザを用いて残存腫瘍をエッチング除去する」ものである。

3. 指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい機器を対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

脳腫瘍外科用レーザロボット手術システムの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

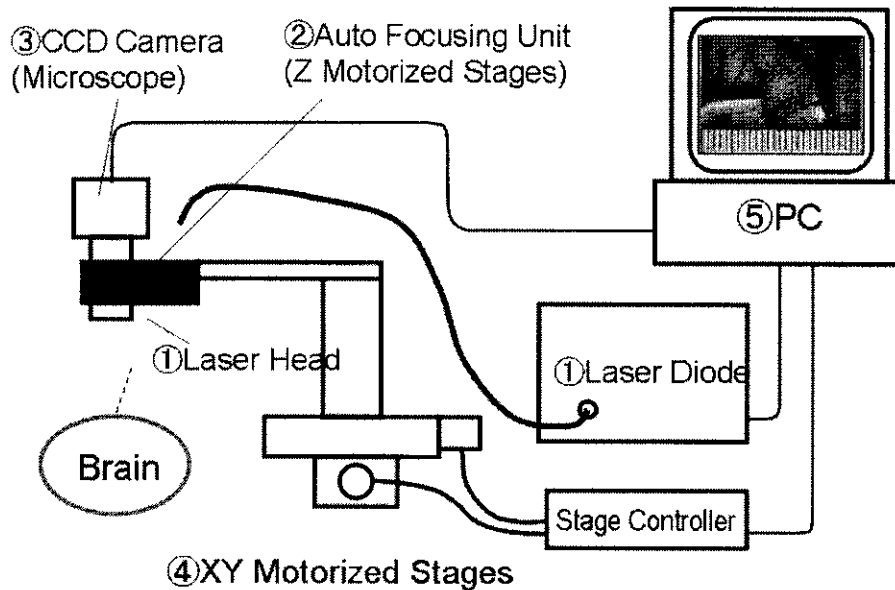
なお、本評価指標の他、ナビゲーション医療機器開発WG報告書をはじめとした国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 評価に際して留意すべき事項

(1) 基本的事項

- ・ 開発の経緯、品目仕様（システム全体）、設計開発とシステムの原理、目標とされる使用方法等を明確に示す。また、考慮すべきリスクと新たに期待できる効果について考察する。
- ・ システム概観
- ・ 1. 機器の定義（システム構成）

機器の定義(システム構成)



- ・ ①治療用レーザヘッド・③観察用カメラは②AFユニット上に設置され、治療用レーザの焦点はつねに治療対象組織の表面上に位置される。
- ・ 1. の3要素(①②③)は④XY駆動ステージ上に設置され、2次元平面駆動が可能である。
- ・ ⑤制御用PC画面には③観察用カメラにて取得した顕微鏡的術野映像が表示される。
- ・ 1. 機器の定義(構成要素①)
- ・ 手術用(蒸散用)レーザ装置
- ・ 波長 $2.8\mu\text{m}$ のレーザ発振部(固体レーザ)を内蔵したプローブと、励起用の半導体レーザ装置、それらを結ぶ5m以上の光ファイバで構成。最大出力0.6W

1. 機器の定義(構成要素②③)

- ・ AFユニット
- ・ レーザプローブ自体をZ軸方向(光軸方向)に移動させ、常にレーザのフォーカスポイントを照射対象面上に位置決めするユニット。波長 675nm のプローブ光を用いて構成した共焦点光学系による変位計測部分とZ軸ステージで構成。移動ストロークは最大30mm
- ・ 観察用カメラ
- ・ レーザ照射部位をリアルタイムで観察するためのCCDカメラ。AFユニットに一体化されており、観察系の光軸とAF用プローブ光の光軸は概略一致している。ワーキングディスタンス(レンズ面から対象面までの距離)は現状80mm。実視野域は現状 $19 \times 15\text{mm}$
- ・ AFユニット+観察用カメラ

2. 機器の定義（構成要素④⑤）

- ・ レーザスキャンステージ
- ・ 手術用レーザービームをラスタスキャンさせるステージ。
- ・ レーザプローブが取り付けられた AF ユニットごと XY 軸上を移動させる。移動ストロークは最大 60mm。
- ・ 制御用パソコン
- ・ レーザロボットを総合的に制御する。
- ・ 観察用カメラからの術野映像表示
- ・ 処置領域の描画入力
- ・ XY ステージ駆動・レーザー ON/OFF 制御 (Auto/Manual)
- ・ 緊急停止

3. 意図する使用目的

- ・ 悪性腫瘍等の病変の完全摘出。特に
- ・ 微細な残存物の処理。
- ・ 周辺正常組織に物理的影響を与えずにターゲットのみ除去
- ・ を目的とする。
- ・ 対象領域：悪性脳腫瘍の大開頭摘出術
- ・ 従来の術式で腫瘍組織を摘出した後、レーザーを用いて残存腫瘍をエッチング除去する。
- ・ 処置の分解能・精度目標は 0.5mm

4. 適用範囲の考え方

- ・ 脳腫瘍外科での腫瘍蒸散を目的に設計
- ・ レーザ波長の適応
- ・ 表面に露出した病変
- ・ 変形移動の少ない組織
- ・ XY 方向の補償無し
- ・ Z 方向：AF の追従限界以下の量/速度

5. 使用手順

- ・ システム(①～④)を対象術野上に設置する。
- ・ 組織には接触しない。
- ・ 滅菌：システム全体をドレーピング。
- ・ 制御用 PC の術野映像上に、マウス等入力装置を用いて、意図する治療領域の描画を行う。
- ・ 治療を開始する。
- ・ XY ステージ駆動により、レーザーヘッド(+AF, カメラ)は
- ・ 入力輪郭(線)上を駆動する。
- ・ 入力領域(面)上をラスタスキャン駆動する。
- ・ 駆動時に治療用レーザーを照射し、組織を蒸散する。

6. 性能

画像誘導ロボティックシステムの主要な性能評価項目として、「位置精度」「時間遅

れ」「安定性」について検討した。

a) 位置精度

画像誘導ロボティックシステムの位置精度は、一義的には画像取得から治療までの総合的な精度である。この総合精度は更に「画像診断の位置精度」「治療機器の位置精度」「画像と治療機器の座標系のレジストレーション精度」に分けることができる。

位置精度の評価は、システムの各要素についての個別評価と、総合精度の評価が必要である。このとき個別精度の結果から総合精度がある程度類推できるのであれば、総合精度の検証は動作空間内の代表座標にて行えば十分であると考えられる。

具体的な評価方法については、ISO 等に類似の規格が存在する場合にはそれを参照する。レーザロボットの例：ロボットの駆動軸の位置決め精度、およびレーザスポットの精度の評価を行っている。

参考：位置精度(駆動軸位置精度)

- ・仕様：駆動ステージ3軸の位置決め精度は $\pm 25\ \mu\text{m}$
- ・測定結果：2次元閉曲線駆動実験で最大誤差0.2mm以下
- ・位置精度(レーザ蒸散スポット精度)
- ・径：フォーカスポイントにて $\Phi 100\sim 150\ \mu\text{m}$
- ・深さ：ばらつきは0.2mm以下
- ・フォーカスずれによる影響：0.5mm以下の誤差ならば影響なし
- ・注意：評価は静的環境(ファントム/摘出脳組織)にて行っている

b) 時間遅れ

b-1) 時間遅れの定義

画像誘導ロボティックシステムの時間遅れは、一義的には「画像情報取得」から「治療実行」までに要する時間である。この間に生ずる体動(あるいは温度変化等に起因するシステムのドリフト)の量との比較から、許容できる時間遅れ量を求めることができる。

また、どの時点でユーザがシステムに治療範囲を指示するかを明確にする必要がある。ユーザの判断が介在する場合、時間遅れは「ユーザが指示してから実際に治療が実行されるまで」となる。

レーザロボットの例：「観察用カメラ画像上でユーザが処置領域を指定してから実際にレーザが照射されるまで」となる。

b-2) 時間遅れ要素の抽出

システムとしての時間遅れを評価するに当たっては、時間遅れの原因となる個別の要素をまず抽出し、各要素の時間遅れ特性を評価する。総合的な時間遅れは、臨床環境特有の不確定要因を加味した上で、これら各時間遅れ要素の特性から推定することができる。また、各々の時間遅れ要素が、治療の有効性・安全性にどのような影響を及ぼすのかを検討すべきである。

レーザロボットの例：時間遅れ要素としては、レーザ装置との通信遅れ、レーザ装置のオートフォーカス(AF)の応答性、レーザスキャン自身に要する時間などが挙げられる。時間遅れの影響であるが、例えばAFが遅延した場合、焼灼が不十分になる可能性がある。

る(過剰焼灼にはならない)。

b-3) 時間遅れの評価方法

抽出した時間遅れ要素個別の評価と、総合的な評価が考えられる。

時間遅れの評価は位置精度の評価と混合しやすく、評価方法は慎重に吟味する必要がある。

レーザロボットの例：レーザ装置単体の ON/OFF 応答性や AF の応答性に関して検討されている。

参考：時間遅れ

- ・レーザ装置単体の ON/OFF に関する応答性
- ・RS232C での通信速度で律速(msec オーダ)
- ・PC 制御時間を含めた ON/OFF に関する応答性
- ・未計測
- ・AF の応答性
- ・ある程度脳表の移動速度(Z 方向)が速くなると AF の応答性の限界により位置ずれが生じる
- ・過去のデータでは変化速度 2.1mm/s で 5mm 変化した場合に 0.3mm のずれが生じた(4.7mm しか補正しなかった)
- ・遅れによる蒸散能への影響は、誤差が 0.5mm 以下ならばなし
- ・脳表の Z 方向移動変形量/速度では、誤差は許容範囲内

c) 外乱要因

画像誘導ロボティクスシステムの性能の外乱要因に関して考慮すべき事項としては、温度変化、照明環境の変化、体液の影響などが挙げられる。これらはシステムの各構成要素で個別に評価が可能である。

レーザロボットの例：レーザヘッドカメラに体液が付着した場合に、AF 性能等に影響する可能性が指摘されている。

参考

- ・温度・照明環境、長時間駆動
- ・レーザヘッド・カメラへの体液付着
- ・(駆動精度・AF 精度、レーザ性能に影響?)
- ・体動による位置精度への影響
- ・AF により Z 軸方向は追従可能(速度限界あり)
- ・XY 方向の補償は無し。移動量が精度目標以下である必要有り。
- ・治療計画
- ・領域設定、体動の影響考慮は現在医師がコントロール
- ・診断情報との連携(ナビゲーション)
- ・5ALA/術中 MRI との連携は開発を進めている段階
- ・ただし治療システム精度にくらべ、診断精度・レジストレーション精度が低いことが予想される

7. 手術室設置後の安全性 (始業点検、地震対策、手術的清潔度の確保)

8. 電気的安全性 (← IEC60601-1 等)

9. EMC (←IEC60601-1-2 等)

10. 機械的安全性 (←ISO12100 等)1

11. 手術清潔野での操作安全性

12. 信頼性(耐久性) (←反射球の安定性の検討)

13. 緊急停止対策 (停電時、誤動作時、一定時間の安全性の確保、再操作復帰法、代替手術法への変更法)

14. 操作容易性 (インターフェースにおけるヒューマンエラー対策)

(2)非臨床試験

臨床試験の開始に当たって、以下に示す試験を通して、システムの安全性、機器の性能および有効性の評価を適切に行うこと。

以下の各事項についてそれぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。

1) エネルギー関連機器の性能、安全性、耐久性

- a) レーザ出力の妥当性・耐久性 (発熱含む)
- b) 電源コネクタの耐水性、耐衝撃性
- c) 電気ケーブルの耐久性 (劣化、破損対策)
- d) 漏電対策
- e) 停電時の対策 (代替手術法への変更の容易性)
- f) 位置精度
- g) 時間遅れ

2) 原材料に係る生物学的安全性(参考：ISO 10993-1, JIS T0993)

3) 電気的安全性 (参考：ISO14708-1, IEC60601-1)

4) 使用目的を勘案した際の信頼性 (耐久性) 評価の妥当性

(参考：Annex X、次世代ナビゲーション医療機器開発ガイドライン 2007)

I. 緊急停止に関する条件

・緊急停止される状況

1) 術者の意に反する異常動作

2) 停電

・緊急停止の対処原則

1) 緊急停止スイッチは医療チームが操作可能な場所に設置されなければならない

2) 停止するまでの挙動と停止状態が医学的に受容可能でなければならない

3) 停止後は姿勢を保持できる機構でなければならない

4) 終了または復帰の選択肢があり、大きな妨げとならない

II. 電気的安全性

・漏電：医用変圧器の内蔵で漏れ電流を対策

・モータは SLEV(安全特別低電圧＝DC60V 以下)にて設計することで EMI を対策

III. 繰り返し使用したときの再現性

・経年変化部分 (ライフタイムにわたる性能維持)

- ・使用前の動作精度のバリデーションで対応
- ・定期点検

*参考(検討事項)

JIS/ISOに基づく、誤差の定義と評価について

[I] ロボットの特性の表し方

- ・B8431産業用マニピュレーティングロボットー特性の表し方 (ISO-9946)
- ・一般的なハードウェア——仕様の表示のみ

[II] 性能項目及び試験方法

- ・B8432産業用マニピュレーティングロボットー性能項目及び試験方法 (ISO-9283)
- 1. 性能に対する誤差の定義無し。
- 2. 三次元空間の2点間の座標において、距離精度と繰り返し精度の表記を求めている。
- 3. 測定手段が難しく現実的でない。

[III] 産業ロボットの現状

産業界では、絶対値精度はほとんど必要とせず、ティーチングされた位置に対する繰り返し精度が要求精度を満足できれば良いので、繰り返し精度のみの表示としている。

*以下参考資料

性能

- ・位置精度
- ・XY ステージの位置決め精度は、設計値として $\pm 25 \mu\text{m}$ 程度。
- ・時間遅れ
- ・レーザ装置単体のON/OFFに関する応答性は、RS232Cでの通信速度で律速されており、これはmsecオーダー。
- ・制御プログラム上でストップ指令を出した時に、実際にレーザ照射が止まるまでの時間は未計測。
- ・AFの応答性は、レーザ照射の時間遅れには関係しませんが、 4mm/s で約 10mm スキャンした場合には、AFによるZ軸移動において、約 0.3mm の遅れを生ずる。但し、デフォーカスによる蒸散性能への影響が顕著になるのはZ軸 0.5mm 以上になった場合ですので、実質的な影響は少ない。
- ・レーザ自身の性能
- ・出力波長： $2.8 \mu\text{m}$
- ・出力パワー：照射プローブからの出力として、最大 0.6W
- ・ビームスポット径：フォーカスポイントにて、 $\Phi 100 \sim 150 \mu\text{m}$
- ・位置精度：2次元閉曲線駆動
- ・位置精度評価結果：
- ・最大誤差 0.2mm 以下

(3) 臨床試験の必要性について

次世代ナビゲーション医療機器分類マトリックスを参考にして、必要な場合、下記に留意して臨床試験を実施する。

実施にあたって

3-1-1. 医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

次世代ナビゲーション医療機器の臨床試験はヒトを対象として行なわれるものであり、前臨床評価が充分に行なわれた機器を用いて、被検者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的に適正に実施されなければならない。具体的には医療機器 GCP を遵守しなければならない。

3-1-2. 臨床試験の評価

次世代ナビゲーション医療機器の臨床試験の評価は、使用目的と目標とする使用期間に応じた性能を妥当なリスク内で示すことを clinical data, clinical investigation, clinical evaluation に基づき行う。

【参考】引用規格および参考資料（年号未記入の規格は最新版を意味する）

（＊ ここに例示したものは人工心臓の例であり、改変を要す）

（日本）

1. 医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて（薬食機発 0216003 号 2005. 2. 16）
2. 医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について（2005. 1. 13）
3. 医療用具の製造（輸入）申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について
厚生労働省医薬局審査管理課長通知（医薬審発第 0213001 号、2003. 2. 13）
4. 生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について
厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡（医療機器審査 No. 36、2003. 3. 19）
5. 生物由来原料基準を定める件
厚生労働大臣告示 No. 210(2003. 5. 20)
6. JIS T 0993-1:2004 医療機器の生物学的評価 — 第 1 部：評価及び試験方法
7. 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 厚生労働省令第 37 号、2005. 3. 23)
8. 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生労働省令第 36 号、2005. 3. 23）
9. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令（厚生労働省令第 135 号、2004. 9. 22）
10. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（厚生労働省令第 136 号、2004. 9. 22）
11. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（厚生労働省令第 169 号、2004. 12. 17）
12. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（厚生労働省令第 38 号、2005. 3. 23）

（ISO）

1. ISO 9000: 2000, Quality management systems – Fundamentals and vocabulary.
2. ISO 9001: 2000, Quality management systems – Requirements.
3. ISO 9004: 2000, Quality management systems – Guidelines for performance improvements.
4. ISO 10993-1: 2003 Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing
5. ISO 10993-2: 1998, Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements
6. ISO 10993-3: 2003, Biological evaluation of medical devices – Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity
7. ISO 10993-4: 2002, Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interaction with blood
8. ISO 10993-5: 1999, Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
9. ISO 10993-6: 1994, Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
10. ISO 10993-7: 1996, Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene

oxide sterilization residuals

11. ISO 10993-9: 1999, *Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products*
12. ISO 10993-10: 2002, *Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed – type hypersensitivity*
13. ISO 10993-11: 1996, *Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity*
14. ISO 10993-12: 1996, *Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials*
15. ISO 10993-13: 1998, *Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric materials*
16. ISO 10993-14: 2004, *Biological evaluation of medical devices – Part 14: Identification and quantification of degradation from products from ceramics.*
17. ISO 10993-15: 2000, *Biological evaluation of medical devices – Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys*
18. ISO 10993-16: 1997, *Biological evaluation of medical devices – Part 16, Toxicokinetic study design for degradation products and leachables.*
19. ISO 10993-17: 2003, *Biological evaluation of medical devices – Part 17, Methods for the establishment of allowable limits for leachable substances.*
20. ISO 10993-18: 2004, *Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of materials.*
21. ISO 10993-19 : 2005, *Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials.*
22. ISO TS 10993-20: 2003, *Biological evaluation of medical devices – Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices*
23. ISO 14415-1, *Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1: General requirements*
24. ISO 14415-2. *Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 2: Clinical investigation plants*
25. ISO 13485:2003, *Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes.*
26. ISO 13448:1996, *Quality systems – Medical devices – Particular requirements for the application of ISO 9002.*
27. ISO 14971: 2000, *Medical Devices -- Application of risk management to medical devices.*
28. ISO/DIS 22442-1 *Application of risk management, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives*
29. ISO/DIS 22442-2 *Control on sourcing, collection and handling, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives*
30. ISO/DIS22442-3 *Validation of the elimination and / or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives*

31. ISO 11134 Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control - industrial moist heat sterilization
32. ISO 11135:1994 Medical devices; validation and routine control of ethylene oxide sterilization
33. ISO 11137; 1995, Sterilization of health care products - Requirements for validation and routine control - Radiation sterilization
34. ISO 11737-1; 1995, Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 1; Estimation of population of microorganisms on products
35. ISO 13408 series, Aseptic proceeding of health care products
36. ISO 13638; 1997, Sterilization of health care products - Requirements for Validation and routine control of moist heat sterilization in health care facilities
37. ISO 14160; 1998, Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin - Validation and routine control of sterilization by liquid sterilants
38. ISO 14937, Sterilization of health care products - General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
39. ISO 17664, Sterilization of medical devices - Information to be provided by manufacture for the processing of resterilizable medical devices
40. ISO/DIS 17665; 2004, Sterilization of health care products - Moist heat - Development, Validation and routine control of a sterilization process for medical devices
41. ISO 14708-1;2000, Implants for surgery - Active Implantable medical devices - Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
42. ISO-14708-5: 2005, Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 5: Particular requirements for circulatory support devices (2005)
43. ISO 5198, Centrifugal, mixed flow axial flow pumps - Code for hydraulic performance tests - Precision grade
44. ISO 4409, Hydraulic fluid power - Positive displacement pumps, motos and integral transmissions - Determination of steady-state performance
45. ISO 5840, Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses
46. ISO 7198, Cardiovascular implants - Tubular vascular prostheses

(IEC)

1. IEC 60300-3-2, Dependability management - Part 3 - 2: Application guide - Collection of essential performance
2. IEC 60601-1, Medical electrical equipment - Part 1: General requirement for safety and essential performance
3. IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment - Part 1: General requirement for safety - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests

4. IEC 60601-1-6, Medical electrical equipment - Part 1; General requirement for safety - Collateral standard: Usability
5. IEC 60601-1-8, Medical electrical equipment - Part 1 - 8: General requirement for safety - Collateral Standard: Alarms
6. IEC - CISPR-11, Industrial scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment - Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement
7. IEC/TR 60878, Graphical symbols for electrical equipment in medical practice
8. IEC 62304, Medical device software - Software life - cycle processes

(その他)

1. FDA : Preparation and contents of application for ventricular assist devices and total artificial hearts, FDA No. F89-33838 (1987)
2. NIH : Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)
3. ASAI0-ST5 : Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)
4. AAMI : TIR26:2000 心室補助および心臓置換システム (2000)
5. NEDO: 臨床応用に向けた体内埋め込み型人工心臓システム総合評価実験プロトコール (NEDO プロジェクト) (2001)
6. 日本人工臓器学会 : 重症心不全に対する治療機器の臨床試験ガイドライン (案) (2003)
7. ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps

参考資料(4)

磁気誘導手術補助具に関する審査基準試案

作成者

審査 WG 委員 小林 寿光

1. 磁気誘導手術補助具

1-1. この試案が対象とする医療機器装置は、患者の体に対する動作部が体の一部に固定され、磁界に反応して吸引・反発力又は回転力を発揮し、固定された局所に対してその吸引・反発動作又は回転動作により、手術などの治療手技を補助する機器装置に関するものである。

1-2. 体の一部に固定されていない医療器具は対象としない。また対外からの磁界に反応するものは、強磁性体や導電性のコイル等である。

解説

この医療機器の対象とする医療作用は、医師の操作を機器の作用点で再現するものであり、Bに相当するものである。体の一部に固定されていない強磁性体などに磁界を加えると、急激な移動や飛翔を行い、外部磁界によって制御することが難しく、よってD装置と考えられる。

1-3. 磁界によって動作を行う器具の確認は、肉眼又はそれと同等の確認手段、例えば内視鏡やX線透視で行うものである。

解説

この医療器具が対象とする情報取得レベルは、1である。

1-4. これに属する医療機器装置の具体例として、磁気アンカー機器装置がある。磁気アンカー機器装置は、早期胃癌を経口的に挿入した内視鏡によって切除するときに、病変に取り付けた微細鉗子を体外から印加した磁気によって固定、牽引して、切除を補助するものである。磁気アンカーは対象を把持する微細鉗子と、磁気による牽引力（磁気吸引・反発力）を発生するための磁気ウェイトと、両者を繋ぐ連結糸から構成される。磁気アンカーは内視鏡の鉗子チャンネル内に挿入した専用イントロデューサーに結合され、内視鏡と共に胃の内腔に挿入する。医師はイントロデューサーを内視鏡から押しだし、開いた微細鉗子で対象部を把持し、手元のレバーを締めることで微細鉗子を固定する。医師が適切に固定したと判断した時点で、医師は体外に設置された磁気アンカー駆動装置の電磁石の電流を徐々に上昇させ、磁気ウェイトを挙上し、切除する部位が開大されるように電流を調整して切除を行う。

1-5. 磁気アンカー機器装置の中で体内に挿入されるものは、磁気アンカー（微細鉗子、磁気ウェイト、連結糸）と専用イントロデューサーである。また磁気アンカー駆動装置は体外装置である。

解説

微細鉗子は手術時のクリップのように機能して、対象を把持した位置で固定されるため、Bと考えられる。磁気ウェイトは外部の磁気アンカー駆動装置によって磁気吸引・反発されるが、医師が電磁石に流れる電流を操作する、また医師が牽引方向を駆動装置の位置や患者の位置を変えてコントロールするため、Bと考えられる。但し磁気アンカー駆動装置の電流量の設定が機器によっていくつか設定されており、医師がその設定を選んで承認して使用すればCと考えられる。動作スイッチを入れると自動で磁気吸引・反発して自動で終了すればDである。しかしここで

想定している磁気アンカー自体は、医師の判断と操作によって医師の切除を補助するものであり、自動で完結するものを想定していない。

情報取得軸に関しては内視鏡的に確認するため1と考えられるが、内視鏡装置と磁気アンカーは機器的には独立しているため、内視鏡自体は磁気アンカーの情報取得には影響しない。切除手技自体を例えばX線透視下に行うものであり、磁気アンカーの動作をX線透視下で確認する場合も、同様と考えられる。またCT下で手技を行うことが可能であり、CT下で磁気アンカーの動作を確認する場合は2であるが、ここでは対象としていない。

磁気アンカー自体は重力を利用して牽引を行うこともできる。磁気アンカー駆動装置を使用せずに重力による牽引を行う場合もクリップがあるためBである。しかしこの場合でも、クラス分類上は既存の止血クリップや鉗子と同様のものとする。

以上の結果、磁気アンカーを代表とする磁気誘導手術補助具のマトリクス分類はB1である。

2. 添付すべき資料について

有効性、安全性を確保するために必要と考えられる添付すべき資料の範囲は、以下の通りであること。原則として最終製品で試験を行うが、体内に挿入される器具に関しては滅菌済み最終製品で試験を行うこと。

解説

胃内腔で行う磁気アンカーでは滅菌は要さないが、例えば無菌状態の体腔で使用される場合などでは、滅菌に伴う例えば高温などで所定の性能を発揮できない可能性があり、滅菌済みの製品で試験を行うことを原則とする。

2-1. 物理的科学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

2-1-1. 磁気アンカーに関して

原材料組成に関する文書で、その磁気特性を含むもの。

外観

外寸

溶出物

原材料のみならず加工法によっても特性が異なる可能性があるため、原則として磁気アンカー自体を用いて試験を実施すること。

耐食性

原材料のみならず加工法によっても特性が異なる可能性があるため、原則として磁気アンカー自体を用いて試験を実施すること。

連結糸の破断強度

連結糸のみを測定すること。

X線不透過性

微細鉗子の方向性確認を含む磁気アンカーのX線不透過度を確認する

参考

磁気アンカーが脱落し、万が一回収できなかった場合の位置の確認、又はX線透視装置による操作補助併用に配慮する。

磁気アンカー自体は、通常の止血クリップや手術用止血鉗子と同等のものと考えられる。

2-1-2. イントロデューサーに関して

原材料に関する文書

外観

外寸

溶出物

耐食性

動作図

磁気アンカーと共に使用方法に関する説明。

X線不透過性

参考

X線透視による操作補助に配慮する。

イントロデューサー自体は、通常の止血クリップ挿入用イントロデューサーと同等と考えられる。

2-1-3. 磁気アンカー駆動装置に関して

外観

外寸

磁気特性

作用領域における磁気特性

5 ガウスラインの範囲

動作説明書

磁気アンカー駆動装置の操作方法及び磁気アンカーに動力を与える方法等に関する説明

十分段階的又は無段階に磁界の強度を増減できる機構に関する資料。

解説

牽引力は医師が調整を行うため、磁界の強度を十分段階的又は無段階に増減・調整する機構が必要である。

2-2. 安定性に関する資料

2-2-1. 磁気アンカーに関して

実際に貯蔵される状態及び苛酷条件での保存における経時変化等、安定性に関する試験を行い、その結果に基づき適切な貯蔵方法及び有効期間を設定すること。

2-2-2. イントロデューサーに関して

実際に貯蔵される状態及び苛酷条件での保存における経時変化等、安定性に関する試験を行い、その結果に基づき適切な貯蔵方法及び有効期間を設定すること。

2-2-3. 磁気アンカー駆動装置

IEC 60601-1 環境条件下での 12 時間連続使用における、磁気特性と、磁極表面温度、電磁石周囲表面温度、操作部温度、電源部表面温度。

2-3. 生物学的安全性に関する資料

2-3-1. 磁気アンカー

平成15年2月13日付医薬審第0213001号審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」に準じて生物学的安全性に関し、明らかにすること。

2-3-2. イントロデューサー

平成15年2月13日付医薬審第0213001号審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」に準じて生物学的安全性に関し、明らかにすること。

2-4. 性能に関する資料

2-4-1. 磁気アンカー

磁気アンカーの牽引力

発生磁界が 60mT、磁気勾配が 3mT/cm における自重に抗して発生する牽引力（N）を測定する。

引っ張り強度

磁気アンカー自体を用いて、牽引糸付着部を通る中心軸方向に対する正立、倒立の両方向で測定すること。

2-4-2. 磁気アンカー駆動装置

磁気特性

動作領域における磁気特性

2-5. 安全対策に関する資料

2-5-1. 磁気アンカー

磁気アンカー脱落時、例えば対象物から微細鉗子の脱落や連結糸の破断などにより固定がはずれた場合に、内視鏡的に回収しやすい構造に関する資料。

2-5-2. 磁気アンカー駆動装置

周囲からの大型危険物、例えば酸素タンクの磁気吸引力に基づく飛び込みを防止する構造を示す資料。

磁界発生部の強磁性体表面に直接接触することを防止する構造を示す資料。

2-6. 臨床試験の試験成績に関する資料

2-6-1. 基本的な考え方

磁気アンカー機器装置の臨床試験において、磁気アンカー使用の可否及び有害事象発生の有無を評価項目とする。対象症例数に関してはその設定根拠を明らかにするが、統計学的な根拠に拘るものではない。

動作の有無などの効果に関しては通常の手術時の鉗子操作と同様に、医師の適切な使用に依存しているため、医師が使用できたことを示す資料を必要とする。

体内での磁気アンカーの基本的な安全性は、材質等によって確認できるものである。脱落時は医師が回収するのが通常であり、臨床における異物の除去や止血クリップの回収などと同様に、

通常の内視鏡手技と考えられる。しかしカプセル内視鏡の例を考え、添付文書に磁気アンカーが脱落して内視鏡的に回収できなかった場合は、手術的に回収をすることが起きえることを説明して同意を得る。また、消化管狭窄が疑われる患者には使用しないことを明記する。

磁気アンカー駆動装置の磁界に基づく危険に関しては、MRIに比較して低い磁界を狭い範囲で、医師の適切な判断の下に使用するため、医師が安全に使用できたことを示す資料が必要である。

有効性に関しては切除自体が医師の技術に大きく依存し、磁気アンカー機器装置を有効に動作させることも大きく医師に依存している。また、切除に伴う有害事象の発生も医師に大きく依存している。このように機器装置のみの特性で効果や有害事象が決定するのではなく、医師の技術によって大きく決定されるために、切除に伴う効果や有害事象の説明を行い、同意を得た患者に、適切な経験を有する医師が使用して切除を行うことを前提としている以上、統計学的な評価を必須とすることはこの機器装置の評価にはそぐわない。

解説

磁気アンカーは、B1機器であり、医師の技術にその効果が大きく左右されるため、医師が使用できたことに意義がある。

2-6-2. 臨床試験の実施にあたって

医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成17年3月23日、厚生労働省令第36号)、臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月30日、平成16年12月28日全部改正)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改正、19文科振第438号、科発第0816001号)を遵守し、臨床試験計画書を作成し、施設の倫理審査委員会の承認を得ること。

2-7. 機器等の添付文書に関して

2-7-1. 磁気アンカー

磁気アンカーが脱落して内視鏡的に回収できなかった場合は、手術的に回収をすることが起きえることを説明して同意を得る必要がある。また、消化管狭窄が疑われる患者には使用しないことを明記する。

解説

これまでの止血クリップの例、つまり自然脱落・排出から、このような例は非常に稀とは考えられるが、カプセル内視鏡の例から記載することが望ましい。

2-7-2. イントロデューサー

特になし。

2-7-3. 磁気アンカー駆動装置

磁気誘導手術補助具と共に使用する器具や装置、例えば内視鏡などは、磁気に対して反応せず、安定なものとするか、5ガウスラインの中に入れないことを明記する。

検査台は、磁気に対して安定なものを使用することを明記する。

解説

磁気アンカーの牽引方向や有効な牽引位置の調整は、医師が患者の体位変換や位置の移動で行う。これを検査台の移動で補助することは可能であるが、磁気アンカー装着部の体壁の反対方向

への牽引は患者の回転などの体位変換でもたらされ、検査台の水平方向への移動のみで行うことは難しく、総合的に患者体位の変換や位置の移動で行う必要がある。よって、検査台を一体化することが磁気アンカー機器装置による切除に必須ではなく、検査台は磁気アンカー機器装置の必須構成要素とはしていない。但し、磁気アンカー駆動装置等と検査台を一括して承認を得る場合を除く。

備考

この試案は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金第3次対がん総合戦略研究事業、早期胃がん内視鏡切除用磁気アンカー機器装置の臨床標準化装置の開発に関する研究の支援により作成された。