

参考資料(5)

複合型光ファイバ内視鏡の臨床評価のための評価指標試案

作成者

審査 WG 委員 千葉 敏雄

複合型光ファイバ内視鏡の臨床評価のための評価指標

1. はじめに

近年、体外診断装置の普及および性能の向上により、脊髄髄膜瘤、双胎間輸血症候群などの胎児疾患を出生前に診断することが可能となっている。欧米を中心にこれら疾患を胎児期に手術する、いわゆる胎児手術が実施され、国内でも試みられている。

しかしながら、胎児手術は胎児のみならず、母体への負担も大きく、内視鏡などによる低侵襲な治療が求められている。

双胎間輸血症候群は、双胎における胎盤上の血管吻合による血流のアンバランスが生じる疾患で、そのままにしておくと、両児とも死に至る。近年、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLPC : Fetoscopic Laser Photocoagulation) により、1児または両児の救命が可能になってきている。

しかしながら、治療空間の狭さや浮遊する胎児などの手術環境により、内視鏡やレーザーファイバーによる胎児、母体への侵襲が懸念され、安全性が求められている。このような状況下、複合型光ファイバ内視鏡などが開発されてきているが、このような革新的な医療機器のわが国の臨床応用の状況は、各種要因により迅速かつ臨床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、複合型光ファイバ内視鏡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、特に臨床評価に関し、本評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、双胎間輸血症候群における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を目的とする複合型光ファイバ内視鏡を対象とする。

3. 指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい複合型光ファイバ内視鏡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定されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

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。

4. 評価に際して留意すべき事項

4.1. 基本的事項

開発の経緯、品目仕様（システム全体のサイズ及び重量）、国内外での使用状況、設計開発とシステム原理、目標とさせ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。

4.2. 非臨床試験

臨床試験の開始に当たって、以下に示す *in vitro* 試験、*in vivo* 試験を通して、システムの

耐久性、安全性、生物学的有効性等の評価を適切に行うこと。

- ・ *in vitro* 試験

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) 複合型光ファイバ内視鏡の性能、安全性、耐久性 (参考: IS08600-1, 3, 4, 6, IS09022-1, 3, EN60601-2-22, EN60825-1)
 - A) 内視鏡の性能と使用条件・目的との関係
 - B) 治療用レーザーの性能と使用条件・目的との関係
 - C) 耐久性に関する具体的な対策
- 2) 原材料に係る生物学的安全性 (参考: EN ISO 10993-1, 5, 10, 11, 12)
- 3) 電気的安全性 (参考: EN60601-1, 2, 4, 6, EN60601-2-18, EN60601-2-22)
- 4) 使用目的を勘案した際の信頼性 (耐久性) 評価の妥当性

- ・ *in vivo* 試験 (参考: IS014708-5, IS010993-1, IS010993-4)

- 1) 実験動物
 - A) 評価実験を行った動物の種類
 - B) 動物の手術手法と臨床応用における手術方法との比較考察
 - C) 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、実験期間等であることを示す)
- 2) 実験プロトコール
 - A) 実験プロトコールの詳細 (レーザー出力など)
 - B) 使用した薬剤
 - C) 計測データ一覧 (生理学的、機械的、電気的など)
 - D) 実験終了後の部検プロトコールの内容 (臓器など)
- 3) 評価
 - A) システムの性能に係る設計仕様の満足度 (レーザー出力、故障など)
 - B) 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、火傷、穿孔など)
 - C) 感染の有無

4.3. 臨床試験の要件

4.3.1. 臨床試験の実施にあたって

4.3.1.1. 医療機器の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守

複合型光ファイバ内視鏡の臨床試験はヒトを対象として行われるものであり、*in vitro* および *in vivo* 評価が充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。

4.3.1.2. 臨床試験の評価

複合型光ファイバ内視鏡の臨床評価は、使用目的と目標とする使用効果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。

4.3.2. 臨床試験計画書

4.3.2.1. 基本的な事項

臨床試験計画書においては、以下の事項を明確に示すこと。

- 1) エンドポイント
- 2) 対象群の患者に対する他の治療法との違い
- 3) 臨床試験におけるコントロール群（新たに対照群を設定するか、これまでに得られているレトロスペクティブなデータを用いるか）の設定およびその妥当性
- 4) 適応疾患と適応基準及び除外基準
- 5) 患者登録方法
- 6) 収集データ項目及び収集法、解析法
- 7) 装置のシステム不良を含む有害事象の予測頻度を含む患者へのインフォームドコンセントの詳細。特に、従来の治療法より有害事象の予測頻度が高い場合には、当該機器の使用に伴うリスクとベネフィットに関する十分に説明の有無
- 8) 患者管理方法とフォローアップの方法
- 9) 臨床試験研究者及び医療スタッフに対する装置の使用法と管理法、患者管理法およびデータ集積を含む臨床試験プロトコルの実施に関する教育計画
- 10) データ集積及び解析にかける各臨床試験参加施設間差を生じない対策方法
- 11) 部検プロトコール
- 12) 独立した data safety monitoring board の構成員とその会合予定
- 13) 過度の有害事象発生時あるいは臨床上の利益が無いと判断された場合における臨床試験の中止に関する詳細な基準
- 14) データ集積を完全にかつ良質に行うためのモニタリングシステム、施設訪問の頻度およびデータ収集の責任者などの事項を含む具体的なモニタリング方法

4.3.2.2 治験対象

基本となる適応基準は、一絨毛膜性双胎妊娠例のうち、妊娠週数 16 週以降 26 週未満で、双胎間輸血症候群の診断基準をみたした症例である。その際 prospective に、本症候群の重症度 (stage I - IV)、本症候群以外の胎児異常の有無、胎盤の付着部位、母体の妊娠経過等による症例の階層化が行われ、同時に手術時間、術後合併症（早期子宮収縮、破水、早期分娩など）と入院日数・分娩時週数、救命率、出生後の身体的・神経学的発達の長期的評価などをもととし、現行のデバイスを使用した場合と本装置を使用した場合における有用性の比較検討がなされる。

4.3.2.2 使用目的と適応条件

使用目的：本装置による場合と現行の胎児内視鏡レーザー焼灼装置による場合との、1. 手術施行効率・安全性 (primary end point)、2. 長期的医学的成績・医療経費 (secondary end

point) の比較である。

適応条件：(各施設における倫理委員会にて承認を受けた上記基準に合致し、下記除外基準からはずれる) 双胎間輸血症候群症例であり、正式にインフォームドコンセントが得られているもの。

除外基準：双胎間輸血症候群に対する内視鏡的レーザー手術の除外条件に合致する以下の基準に1つでも該当している場合、

- 1) 切迫早産・破水・羊膜剥離症例
- 2) 子宮頸管短縮症例
- 3) 感染症例(絨毛膜羊膜炎、HIV、HBV、HCV など)
- 4) 胎盤異常(早期剥離、出血、前置胎盤など)合併症例
- 5) 母体異常(子癩、ミラー症候群、その他、内分泌・循環異常等)合併症例など

4.3.2.2. 症例数と治験実施期間

1) 症例数：一定の経験を有する多施設間研究(prospective randomized study: 現行の胎児内視鏡手術、複合光ファイバ手術の各々15例)であり、基本的には臨床試験の目的に応じた科学的根拠がある数が求められる。ただし、複合型光ファイバ内視鏡の治験症例数は、双胎間輸血症例が少ないことを考慮し、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ものとする。

2) 期間：基本的に1年以内を目指すものとする。

多数例・長期間の使用後に、治験では観察されなかった問題が明らかになる場合もあることから、承認後には「製造販売後臨床試験」を実施するなど、対象患者の評価を継続すること。なお、当該製造販売後臨床試験の対象は当該機器を使用した全症例とすること。

4.3.2.2. 実施医療機関

試験数を考慮した適切な施設数とする。施設の資格要件としては、胎児治療について胎児外科、産婦人科及び関連科と看護部、臨床工学技師等が連携して総合的な治療体制が稼働し、胎児治療の経験を十分有していること。その他は、関連学会のガイドラインに十分準拠することとする。

4.3.2.3. 臨床試験データの取得方法

臨床的な安全性、有効性の判断を優先する。

侵襲的な検査は最小限にする。

4.3.2.4. 試験中の有害事象が生じた時の対応

有害事象の定義及び各有害事象発生時の対応を明確にすること。また、有害事象発生頻度が多い場合の治験の継続、中断、あるいは中止について明確にすること。

4.3.2.5. 安全性評価

有害事象の項目毎にその結果を具体的かつ明確に示すこと。

4.3.2.6. 最終評価（有用性の評価）

臨床試験の目的および適応に応じた期間良好な QOL を保ちながら生存し、使用目的に応じた科学的に妥当な有用性を認めること。

【参考】主な規格

- 1) ISO 8600-1:2005 光学及びフォトンクスー医用内視鏡及び内視鏡治療装置ー第1部
- 2) ISO 8600-3:2005 光学及び光学機器ー医用内視鏡及び付属品ー第3部
- 3) ISO 8600-4:2005 光学及び光学機器ー医用内視鏡及び付属品ー第4部
- 4) ISO 8600-6:2005 光学及びフォトンクスー医用内視鏡及び内視鏡治療装置ー第6部
- 5) ISO 9022-1:1994 光学及び光学計器ー環境試験方法ー第1部
- 6) ISO 9022-3:1994 光学及び光学計器ー環境試験方法ー第3部
- 7) ISO 15223:2000 医療用具ー医療用具ラベルと併用する記号、表示及び提供される情報
- 8) IEC 60417-1-2:1998 機器に用いる図記号
- 9) IEC 60529:2001 筐体による保護の等級分類
- 10) IEC 60878:2003 医療に用いる電気機器用図記号
- 11) EN 980:2003 医療用具ラベリングに用いる図記号
- 12) EN ISO 10993-1:2003 医療用具の生物学的評価ー第1部
- 13) EN ISO 10993-5:2003 医療用具の生物学的評価ー第5部
- 14) EN ISO 10993-10:2003 医療用具の生物学的評価ー第10部
- 15) EN ISO 10993-11:2003 医療用具の生物学的評価ー第11部
- 16) EN ISO 10993-12:2003 医療用具の生物学的評価ー第12部
- 17) EN ISO 13485:2003 医療用具ー品質マネジメントシステムー
- 18) EN ISO 14155-1:2003 人間対象の医療用具の臨床試験ー第1部
- 19) EN ISO 14155-2:2003 人間対象の医療用具の臨床試験ー第2部
- 20) EN 60601-1:1990+A1:1993+A2:1995+A13:1996 医用電気機器ー第1部
- 21) EN 60601-1-1:2001 医用電気機器ー第1-1部
- 22) EN 60601-1-2:2001+A1:2004 医用電気機器ー第1-2部
- 23) EN 60601-1-4:1996+A1:2000 医用電気機器ー第1-4部
- 24) EN 60601-1-6:2004 医用電気機器ー第1-6部
- 25) EN 60601-2-18:1996+A1:2000 医用電気機器ー第2-18部
- 26) EN 60601-2-22:1996 医用電気機器ー第2-22部
- 27) EN60825-1:2001 レーザ製品の安全性ー第1部

参考資料(6)

脳神経外科分野 低侵襲微細脳神経外科手術支援装置
「NeuRobot」のための評価指標試案

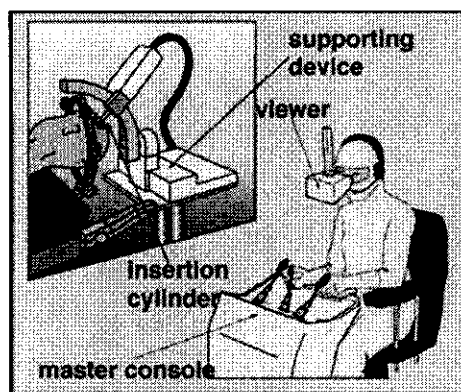
作成者

審査 WG 委員 本郷 一博

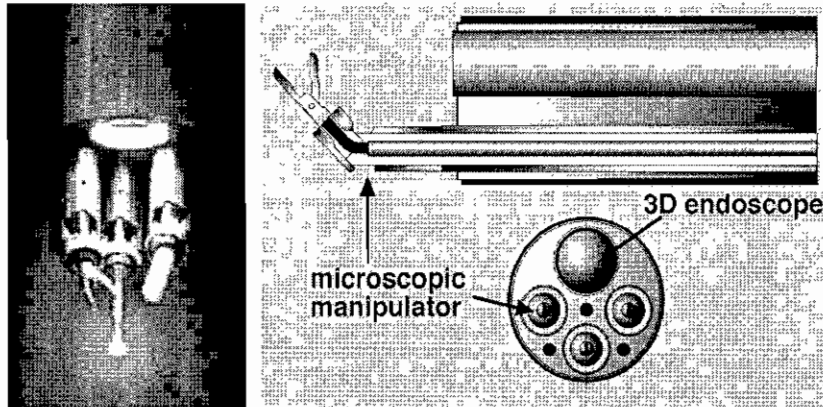
1. はじめに

脳神経外科手術では、脳という臓器の特徴から術野への進入ルートが制限され、術野は狭く、深い、などの理由から手術顕微鏡を用いて行われている。しかし、脳深部での手術では、より狭い術野で手術操作を行うことが要求され、また長時間の手術でも安定した手技が要求される。近年のコンピュータ技術の進歩、工学技術の進歩もあり、脳神経外科手術支援装置が開発されはじめている。

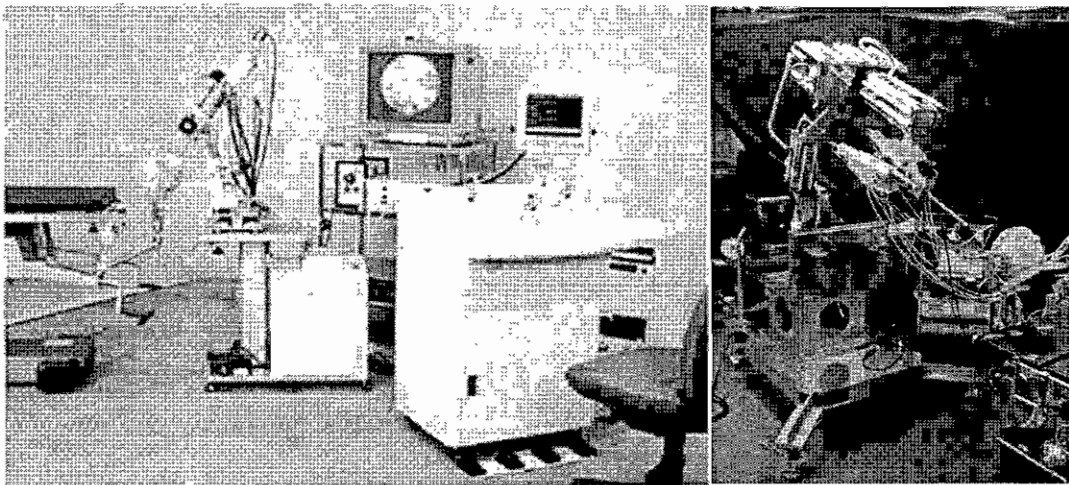
脳神経外科、特に脳深部では、狭い術野、深い術野で精密な手術操作が必要とされる。このために手術顕微鏡が使用されるが、長時間の手術やより狭い間口を通して操作が、術者の疲労や手の震えなどを誘発し手術手技の精度を低下させる。脳の深部に最小の間口で進入し、ふるえのない操作で安全な手術手技を長時間にわたり行うことにより脳神経外科手術成績の向上を目指してマスタースレーブ型マニピュレーターである低侵襲微細脳神経外科手術支援装置を開発した¹⁻⁵⁾。本装置はマニピュレーション型ロボットと同様にスレーブ部分とマスター部分から成る。スレーブ部分は術野で手術操作をするマニピュレーターとそれを支える支持装置から構成されている。最新のバージョンでは、手術操作をするスレーブマニピュレーターを6軸のロボットアームに装着している。マニピュレーターは先端が直径10mmの円筒である。円筒には直径3mmのロボットアームが3本、5本の洗浄吸引用の細管、4mmの立体内視鏡が組み込まれている。各々のロボットアームは術野の中で前進後進、屈曲、回転の操作が可能であり、アーム先端部に直径1mm以下の様々な術具（鉗子、はさみ、メスなど）を装着して使用することができる。操作を行う外科医はマニピュレーターから送られた内視鏡画像を見ながら、マスター部分である操作台のハンドルを操作して手術を行う。操作台のハンドルは3本あり、各々のロボットアームに対応している。アームの操作とハンドルの動きは完全に対応しており、精度は20マイクロメートルである。脳の深部まで間口1cmで進入し、内視鏡カメラの像を見ながらロボットアームを動かして手術操作を行う。脳室内腫瘍、閉塞性水頭症、頭蓋底部腫瘍などが適応となる。



本システムのイメージ図



NeuRobot 先端部構造および断面の構造



NeuRobot の全景 (左) および6軸ロボットアームによるスレーブマニピュレータの保持

- 1) Koyama J, Hongo K, Kakizawa Y, Goto T, Kobayashi S: Endoscopic telerobotics for neurosurgery: preliminary study for optimal distance between an object lens and a target. *Neurol Res* 24: 373-376, 2002
- 2) Hongo K, Kobayashi S, Kakizawa Y, Koyama J, Goto T, Okudera H, Kan K, Fujie MG, Iscki H, Takakura K: NeuRobot: telecontrolled micromanipulator system for minimally invasive microneurosurgery-preliminary results. *Neurosurgery* 51: 985-988, 2002
- 3) Goto T, Hongo K, Koyama J, Kobayashi S: Feasibility of using the potassium titanyl phosphate laser with micromanipulators in robotic neurosurgery: a preliminary study in the rat. *J Neurosurg* 98: 131-135, 2003
- 4) Goto T, Hongo K, Kakizawa Y, Muraoka H, Miyairi Y, Tanaka Y, Kobayashi S: clinical application of robotic telemanipulation system in neurosurgery. Case report. *J Neurosurg* 99: 1082-1084, 2003
- 5) Hongo K, Goto T, Miyahara T, Kakizawa Y, Koyama J, Tanaka Y: Telecontrolled micromanipulator system (NeuRobot) for minimally invasive neurosurgery. *Acta Neurochir Suppl* 98: 63-66, 2006

脳神経外科分野における手術支援ロボットの開発は始まったところであり、より低侵襲な脳神経外科手術を行うため、今後、臨床使用可能な手術支援ロボットの開発が求められている。

このような状況を踏まえ、脳神経外科手術支援装置「NeuRobot」に関して科学的根拠を基盤とした品質、有効性および安全性の評価を適正かつ迅速に進め、製造販売業者による申請の準備と医薬品医療機器総合機構による審査の迅速化に役立てることを目的とした評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、低侵襲微細脳神経外科手術支援装置「NeuRobot」を対象とする。

本システムは、マスター・スレーブマニピュレータ型の手術支援装置で、内蔵された内視鏡画像モニターを医師が見ながら遠隔レバー操作を行い、その動作にスレーブマニピュレータが受動的に追従し、手術野にて手術操作が行われるもので、次世代ナビゲーション医療機器のマトリックス分類で、B1 または C1 に相当するものである。

3. 評価指標の位置づけ

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。従って、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。

脳神経外科手術支援装置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. 評価に当たって留意すべき事項

(ア) 基本的事項

機器の詳細な仕様、動作原理、使用方法、および使用される治療対象手術等を明確にする。また、機器の使用により得られる効果および、考慮すべきリスクについて考察する。

システム全体の安全性、操作性が確保されているか、という観点から以下の項目について評価する。

- a) 手術室への搬送上の安全設計
- b) 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）
- c) 電氣的安全性（IEC60601-1 等）
- d) 他の医療機器への影響
- e) 他の医療機器からの影響の有無
- f) 動作性能、精度
- g) 滅菌方法、確実性
- h) 手術清潔野での操作安全性

- i) 緊急停止対策（停電時、誤動作時、一定時間の安定性の確保、再操作復帰法、代替手術法への変更法）
- j) 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）
- k) 操作者に対する安全性
- l) 機器の耐久性

(イ) 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じて、機器システムの安全性、機器の性能および有効性の評価を適切に行う。

- ① 装置の安全性評価
- ② 駆動制御装置の性能、安全性、耐久性
- ③ 原材料に係る生物学的安全性（参考：ISO 10993-1, JIS T0993）
- ④ 電気的安全性（参考：ISO14708-1, IEC60601-1）
- ⑤ 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）

(ウ) 臨床試験

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。

1) 実施にあたって

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。

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。

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—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—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。

【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

参考資料(7)

第1回会議プレゼンテーション資料

ナビゲーション医療分野開発WG
H19年度活動事務局案

発表者

産総研事務局 鎮西 清行

【発表内容と質疑応答要旨】

鎮西氏から、平成 19 年度開発 WG の活動計画（事務局案）が紹介された。概要は下記のとおりである。

- ・ 3 つの TF を立ち上げ、TF1 では骨折整復デバイス、TF2 では軟組織を対象とした画像誘導ロボティックシステム、TF3 では TF1 と TF2 の共通項目及びその他の事項について検討する。
- ・ da Vinci は TF1 に入る。骨折整復システムで問題になっている機械的安全性に関する基本的な考え方については、ISO10218 と次世代医療機器の安全性確保ガイドライン（経産省）の概念を流用する。
- ・ TF2 の対象デバイスは C3 より上位であり、難易度が高く、位置計測精度、病変部位の判別方法、レーザーなどの作用機の位置及び運動精度、タイムラグなどについて評価する必要がある。
- ・ TF3 は TF1 及び TF2 の共通項を通則的にまとめると共に、トレーニングの概念について検討する。

相手が動かない骨折整復ロボットと胎児手術のように動く組織に適用するロボットでは、評価指標において求められるレベルが異なるため、審査 WG は第一分野と第二分野に分けたものと理解していたが、開発側 TF1 及び TF2 もこれに相当するのかと質問され、現状では同じような分類になっているが、具体的に行う内容は今後検討して行くことになる回答道された。また、骨折整復は比較的早く進むと思われるが、軟組織は、胎児、脳神経、消化器などそれぞれレベルが違うため、個別の医療機器について TF を立ち上げ、トレーニングも含めた評価指標を作って行くのが一番早いとの意見が述べられた。その他、機器に求められるレベルについて、意見交換がなされた。

開発側は da Vinci を TF1 で骨折整復に近いものとして位置付けているが、da Vinci は単に二次元画像を使って遠隔操作する機器であると共に、内視鏡自体は既に評価されているため、骨折整復よりも単純な評価になるのではないかと質問された。これに対し、da Vinci、骨折整復、胎児、脳外は全て少しずつグレードが異なり、精度を担保する手段は違ってくるが、いずれも正常に稼働させることが大目標であり、操作、位置決定、目標検出、照射など命令どおりの動きをしない場合にどのようにプロテクションをかけるかに全て帰結されるため、開発側としては設計の段階で押さえておくべき事項を重点的に検討すると回答道された。また、脳外と胎児では当然要求が異なり、考慮すべき他のリスクファクターに関しても、全く違うものが出て来ると補足された。

審査評価指標は開発を迅速化することが目的であることが確認された。また、レギュラトリーコミュニケーションを取りながら、審査側と開発側が評価指標を作成すると補足された。

※ 補足事項

会議終了後、鎮西氏から、da Vinci と骨折整復の相違点に関する見解が補足された。内容は下記のとおりである。

- ・ 骨折整復は侵襲機器にあたらぬ。
- ・ 骨折整復は患者に接触する部位が決まっておき、意図しない部位が接触する状況は考え難いが、da Vinci は意図しない部位での接触があり得る。骨折整復では過負荷とい

う危害を防止する方策を明確に定めることができるが、da Vinci は先端負荷の大きさを見るだけでは不十分である。

- ・以上の観点から見れば、骨折整復の方が簡単である。その反面、da Vinci は力の発生をメインの用途とする機器ではないが、骨折整復はパワーアシストが本質的な目的であるため、力は不可避免的に患者に加わる。

ナビゲーション医療分野開発WG H19年度活動

事務局案
2007/10/10
産総研事務局

H18年度までのおさらい

■ ナビ医療

- 開発WG(経産省)、審査WG(厚労省)にてガイドラインの方向性に関する議論をした
- 開発WGはガイドラインの項目出しをした
 - http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2006/
 - http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2006/techrep_surgicalrobot_ft2006.pdf
- 審査WGはナビロボマトリクスの議論を深めた
 - <http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/navi/index.html>

■ その他のWG

- 人工心臓、細胞シートは開発、審査ガイドラインを公表した。
 - <http://www.meti.go.jp/policy/service/index.html>
 - (審査ガイドラインはパブコメを終了しており、その案は今はダウンロードできない状態です。ご興味のある方はお申し出下さい)

H19の方針

■ ガイドラインの公表: 以下3つをH19年度末 に作成

1. 上位概念ガイドライン(ナビ医療関連機器全般)
2. 骨折整復システムの個別ガイドライン
3. 病変を検出して処置具, 治療器を作用させるデバイス(画像誘導ロボティックシステム)の個別ガイドライン

3

H19検討体制案

- ・TFメンバー割りは事務局提案(座長承認)
- ・第1回WG会合で各委員の希望を改めて聞いて、柔軟に対応する
- ・ゲストは本人、会社の承認をまだ得ていない

■ 1つのWG内に3つのタスクフォースを設けて、 具体的作業はTFで行う。

敬称略

座長: 土肥座長(東大工)

TF1 (C2以下デバイス)

担当委員

菅野委員(大阪大整形)
勝呂委員(東邦大整形)
中澤委員(THK)

ゲスト

手術ロボットの専門家
ロボット安全の専門家
関連企業の技術者

TF2 (C3以上デバイス)

担当委員

生田委員(名大工学部)
伊関委員(東女医脳外)
千葉委員(成育医療C)
渡辺委員(自治医脳外)
大森委員(テルモ)
人選中(内視鏡外科学会)

ゲスト

ナビゲーションの精度に
関する専門家
関連企業の技術者

TF3 (上位概念)

担当委員

石原委員(愛媛大医学部)
高山委員(METIS/Olympus)
友田委員(金沢医耳鼻科)
人選中(内視鏡外科学会)

ゲスト

手術トレーニング, 手技技能
評価に関する専門家

4

TF1 (C2以下デバイス)活動案

■ ターゲット・理由

- マニピュレータ, パワーアシスト<C2
- 本来は難度低, しかし申請に行かない →ガイドラインの必要性が高い
- 骨折整復システム=B2, C2
- Da Vinci(B2)も含まれる. 但しda Vinci専用のガイドラインはやらず, ガイドラインのエッセンスが適用可能なものにとどめる.

■ 想定される内容

- 対象: 骨折整復システム→担当委員も整形中心
- 機械的安全に関する安全方策の要求
 - ・ ISO10218, 「次世代ロボ安全性確保ガイドライン」の考え方の導入
- 適用範囲の考え方
 - ・ 適用を限定する条件. 絞らなくて良い条件
- 性能や使用方法を証する試験方法の考え方

5

骨折整復ナビゲーションシステム

厚生科研「高齢者の大関節部骨折等の治療を支援する高精度手術支援システム開発研究」(H17)など

■ 背景と臨床的意義

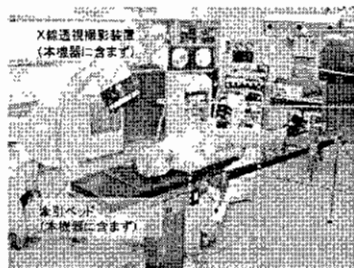
- 整復: 折れた部位から先の四肢を, 医師が引張ったりねじったりして位置を直す.
- 力が要る(筋拘縮に抗して引張るなど) = 非力な医師には重労働



- システムがパワーアシストしながら「あるべき位置」を指示
- 骨折治療の人員や労作の軽減, 被曝の低減, 正確な整復と内固定による合併症の低減に貢献

■ 概要

- パワーアシストによる動作(医師の加える力の方向に動く. 過大な荷重にはリミット)



・機器構成
 ・光学式3次元位置センサ部
 ・制御・表示 PC
 ・機械部

-光学式3次元位置センサ: 非接触に患者四肢の位置を測る. PC内で画像データと座標系一致させる.
 -機械部: バンド状の器具で患者四肢に装着. ここを医師が持って移動したりねじったりすると, パワーアシストする.
 患者に苦痛を与えたり, 正しい位置から外れる方向に動かそうとすると, 大きな抵抗がかかる.
 手では操作できない微小な修正を微調整動作することができる(微調整以外は機器だけで動くことはない)
 -表示・制御PC: 事前に撮影した画像などを画像処理したり表示する. 正常側の四肢の画像を元に正しい整復位置を決定する補助をする.

開発: 阪大/THK

6

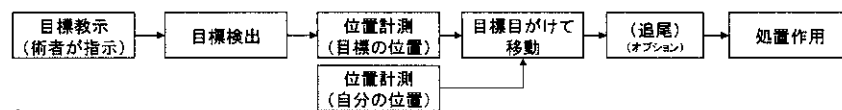
TF2 (C3以上デバイス) 活動案

■ ターゲット・理由

- 画像誘導ロボティックシステム > C3 → 難易度高

■ 例

- Cyberknife II (Accuray, 既承認)
 - 産ロボの手先に放射線治療器. X線による自動追尾機能は国内未承認
- Robodoc (Integrated Surgical Systems)
 - 産ロボに骨切削ドリル装着. 大腿骨頭ステム孔をNC制御切削する
 - 膝関節用のシステムをナカシマプロペラが開発中
- 脳外レーザ(テルモ, 東大, 東女医大)
 - 残存脳腫瘍を画像処理で検出. レーザスキャンで焼灼
- 胎児インテリ(アロカ, NHKエンジニアリング, 東大, 成育医療C)
 - 双胎間輸血症候群の血管をエコーで検出. レーザ等で焼灼
- 共通して下図の技術要素を持つ



TF2 (C3以上デバイス) 活動案

■ 想定される内容

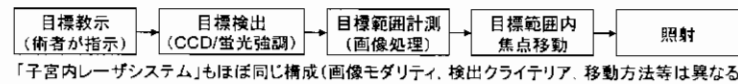
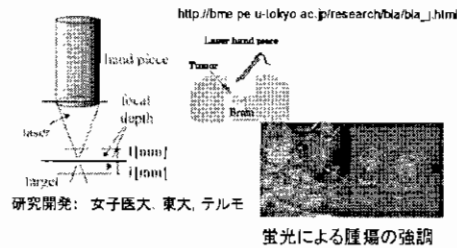
- 位置計測の精度・信頼性の評価方法
- 病変部を同定する方法の評価方法
- 作用器の位置精度
- システムの時間遅れの影響評価
- 再利用に伴う精度低下の影響評価
- 適用範囲の考え方
- 性能や使用方法を証する試験方法の考え方

「脳腫瘍レーザスキャン焼灼システム」

■ 背景と臨床的意義

- 脳腫瘍除去： 手動的に切除して、最後に薄く残存する腫瘍を精密に除去しなければならない
- 治療の手段(レーザー)そのものは臨床使用の歴史が長い
- 1) 病変の指示, 2) 病変の計測検出, 3) 病変に照準する, 4) 処置するプロセス、の確実性の確保が開発・評価上のポイント

■ 概要



9

TF3 (上位概念) 活動案

- TF1, TF2に共通する内容をまとめて、通則的ガイドラインにする。
 - H18報告書の内容を深化
- トレーニング教程の設計方法(構成原理)のガイドライン化
 - CAS学会案の整備.
 - 内視鏡外科学会の技能評価制度などと整合させる
 - 九大の取り組みを軸にする
 - トレーニングの目的ごとに教程の設計方法などを分類する
 - ・ システムの新規導入者向け/研修医向け/上級者向け, など
- その他ナビ医療の産業化に必要な事項の抽出や提言

10

今後の予定

■開発WG予定

- 第1回: 10月17日(水)18:00~ 八重洲ホール
- 第2回: 12月12日(水) 予備日19日(水)
- 第3回: 2月15日(金) 予備日未定

■合同WG

- 短期間の作業となること, 委員の負担を考慮して, 合同開催の形式を取ることを検討する。(経済産業省により調整中)

参考資料(8)

第2回会議プレゼンテーション資料

マスタ・スレーブ一体型多自由度内視鏡手術ロボットの開発

発表者

審査WG座長 森川 康英

【発表内容と質疑応答要旨】

森川座長から、マスタ・スレーブ一体型ロボット鉗子の開発及び承認に至る経緯と適応例が紹介された。発表内容の要約は下記のとおりである。

- ・ da Vinci には利点がある一方、大きさ、重量、アーム干渉、高価などの欠点があり、小児治療領域において使用するには難しい。
- ・ その欠点を解決するため、より多自由度（回転機能、首振り機能、グripper機能）を持った小型のマスタスレーブ一体型ロボット鉗子を開発した。
- ・ プロトタイプは 12 mm であるが、現在、3.5 mm のタイプまで開発されている。
- ・ 安全性、操作性に優れ、価格的にも廉価である。
- ・ 適用部位の限定がなく、結紮縫合操作の自由度が高まる。
- ・ 鉗子部分とコントローラー部分は個別に承認を得ているが、現在、受信器としての用途に対応するための申請準備中である。

プレゼンテーション終了後に議論された主な事項は下記のとおりである。

- ・ コンピュータ制御というキーワードが入ると、治験も含めて、安全性を担保するための要求事項が大きな問題となる。
- ・ ロボットの審査は機器の審査をしているのか、技術の審査をしているのか混同し易い。機械の安全性と性能を評価するためには、最低限、動作の正確性と時間遅れのほか、緊急停止できることを担保する必要がある。
- ・ 臨床試験の必要性と臨床試験を求めた時に何を指標として評価するかも議論する必要がある。
- ・ 有効性評価の1つとして、術者の利便性も考慮する必要がある。
- ・ 審査では、術者の指示どおりに機械が動くことが担保されているかどうかを評価し、トレーニングと分けて考える必要がある。

マスタ・スレーブ体型 多自由度内視鏡手術ロボットの開発

慶應義塾大学医学部外科
森川康英

da Vinci の利点

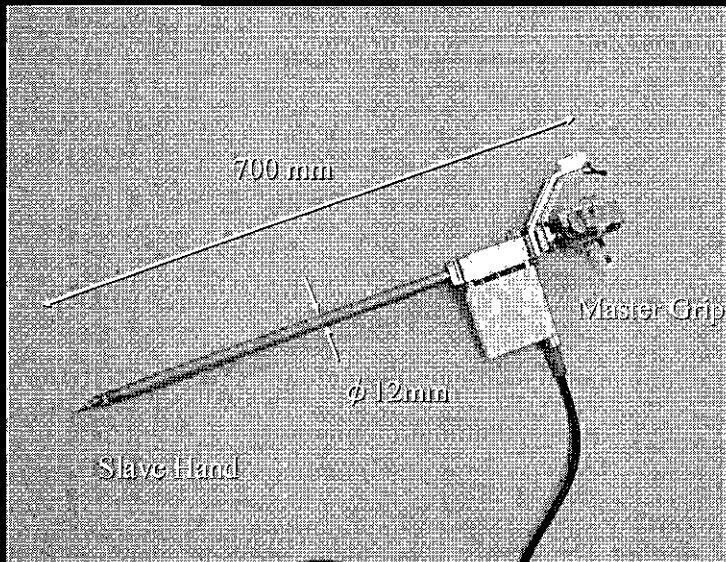
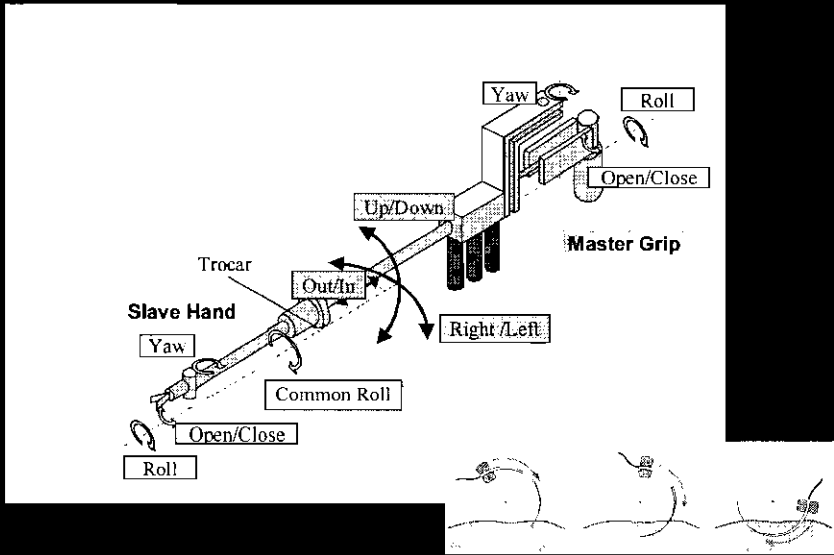
1. 狭い空間での操作
2. 多自由度鉗子操作
3. 多数回の縫合結紮操作
4. 3Dモニター下での安全確実な操作

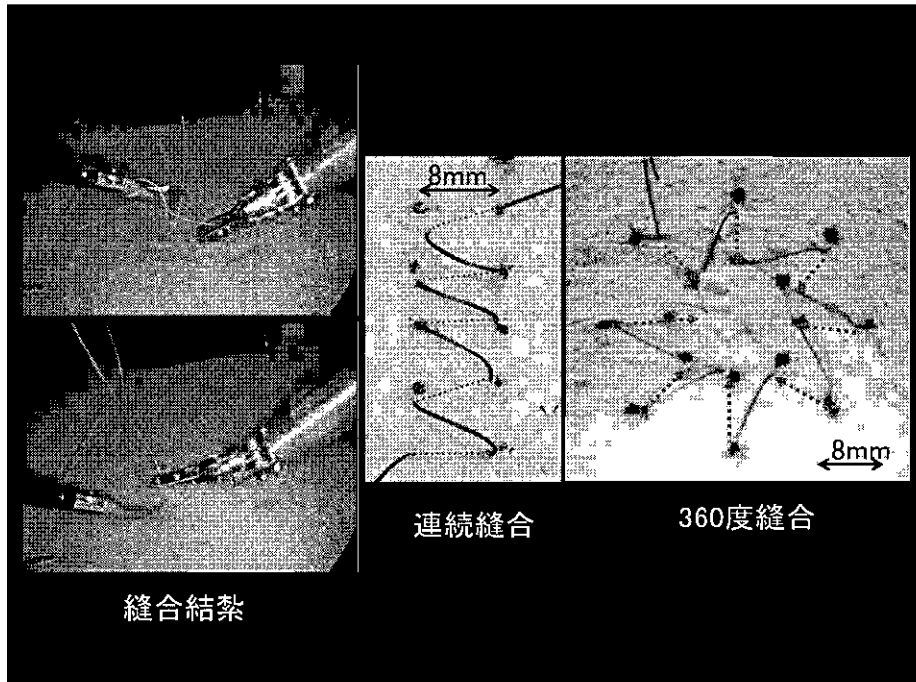
da Vinci の課題

1. 鉗子の触覚や力覚の欠如
2. 鉗子の未整備
Electrocautery Scissors Electrothermal
Bipolar Vessel Sealer
など
3. 高容積と重量
4. アームの干渉性
5. Telepresence Surgeryへの非対応
6. 視野の限定
7. 価格

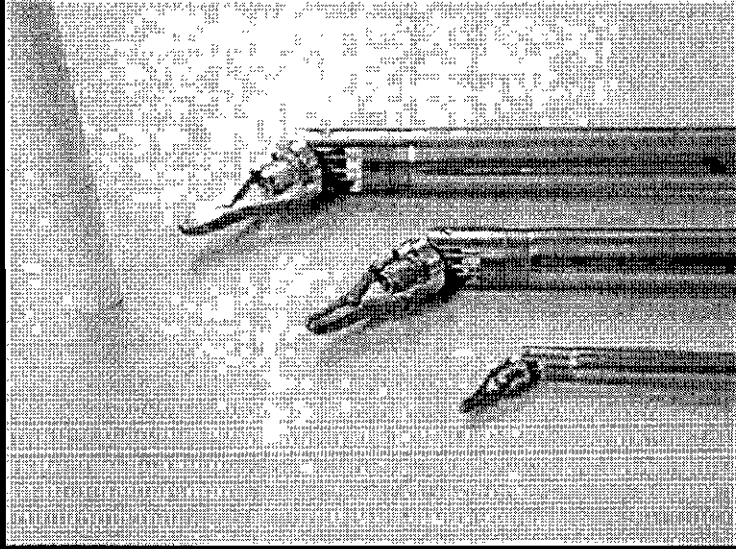
新しいMaster Slave Manipulatorの開発

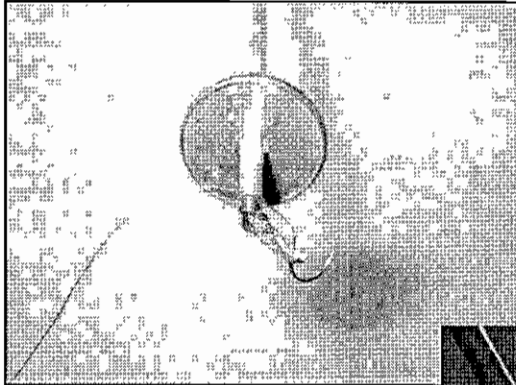
1. 多自由度
2. 小型
3. 患者に近接した操作
4. 容易な操作性
5. 廉価
6. 触覚の呈示・フィードバック



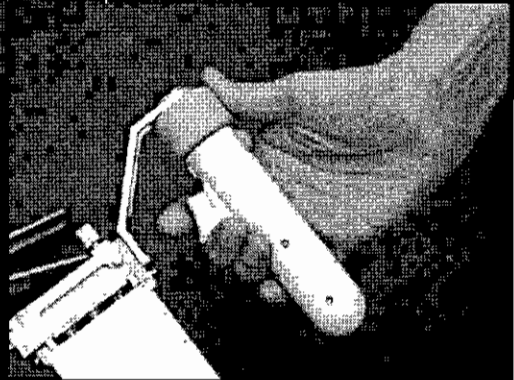
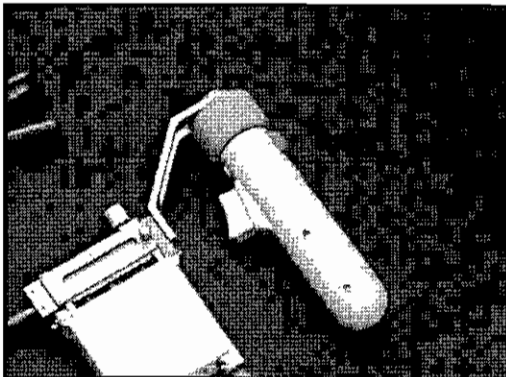
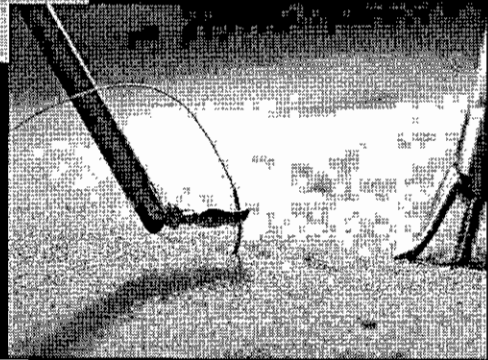


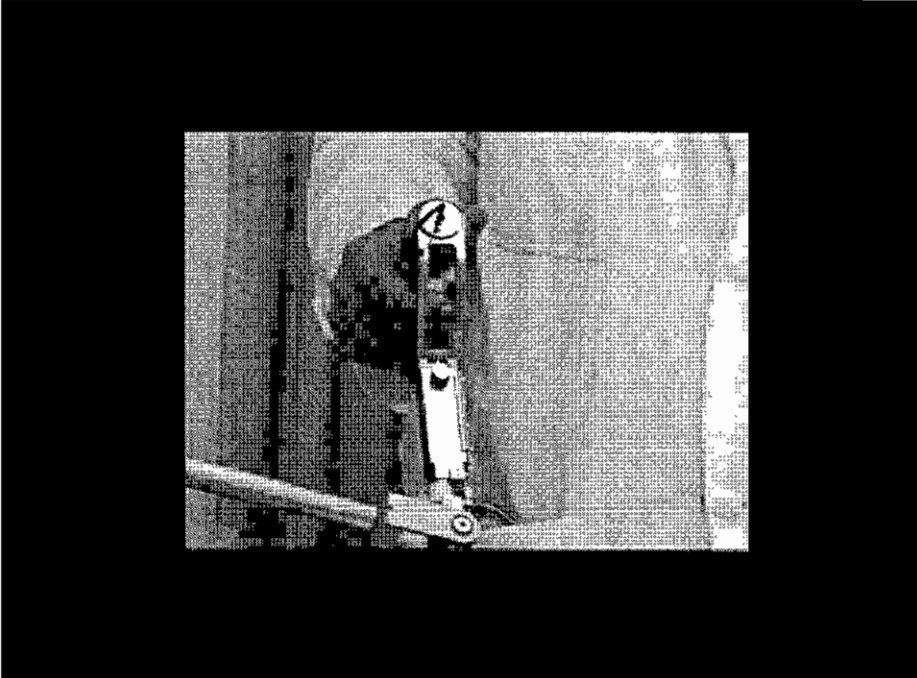
	従来の鉗子	手術ロボット	一体型ロボット鉗子
関節の数	(開閉 / 屈曲)	(マスタ・スレーブ)	(マスタ) (スレーブ)
タイプ		master-slave タイプ	MCM タイプ
問題点	自由度不足	複雑・大型	MCM 構造による制限
メリット	簡便	良好な操作性	患者の側で操作可能
価格	安価	非常に高価	(中間?)
製品	市販	市販/臨床治験中	開発中
用途	一般外科、婦人科 胸部外科、泌尿器科	心臓外科 一般外科	全科





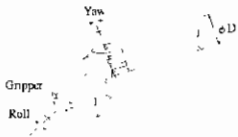
極細径 (ロボット鉗子





**specifications of master-slave
combined manipulator**

Item		Specifications		
Size	Total Length [mm]	555	535	475
	Pipe diameter (D) [mm]	ϕ 10	ϕ 5	ϕ 3
	Finger length (L) [mm]	9	7	4
Weight without cable	Master part [kg]	0.26		
	Slave part [kg]	0.11	0.09	0.07
	Total weight [kg]	0.37	0.35	0.33
Motion range	Yaw [°]	\pm 85		
	Roll [°]	\pm 140		
	Gripper [°]	30		
Control		Unilateral control		
Sensor	Master	Potentiometer		
	Slave	Encoder		



薬事法上の届け出と承認経過

平成16年9月7日 類別 医療用鉗子
(電動式のものを除く)

平成17年9月28日 類別 医療用鉗子
販売名 電動式鉗子
(臓器、組織又は血管を非外傷性に
把持、結合、圧迫または支持する
ために用いる手術用の電動式鉗子)

平成18年9月28日 類別 医療用鏡
一般的名称 再使用可能な内視鏡用
非能動処置具

平成19年- 持針器としての用途に対応するために
届け出準備中