

薬食機発 0528 第 1 号
平成 22 年 5 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、角膜内皮細胞シート及び軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対しご周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・I V D工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長あて送付することとしております。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

角膜内皮細胞シートに関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成 20 年 2 月 8 日付け薬食発第 0208003 号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）及び平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に角膜内皮障害等の治療を目的として適用されるものであって細胞シート状の製品について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、角膜内皮障害等の治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しいヒト由来細胞・組織加工医薬品等を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示している。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。

製品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、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. 用語の定義

本評価指標における用語の定義はヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針及びヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針の定義による他、以下のとおりとする。

(1) 角膜内皮：角膜は表面から、角膜上皮層、角膜実質層、角膜内皮層の 3 層構造をしている。角膜内皮層は角膜の内側にある 1 層の角膜内皮細胞から構成され

ている組織である。

- (2) 角膜内皮障害：角膜内皮細胞が、外傷や疾患等によって障害され減少したために、角膜が混濁した状態（水疱性角膜症）をいう。
- (3) 細胞シート：細胞同士、または細胞と支持体が結合してシート状の形態を呈したものをいう。
- (4) 支持体：細胞をシート状に形成するための足場となるものをいい、移植・投与される細胞シート製品に含有されるか否かを問わない。なお、支持体の原料として生物由来の原材料が用いられる場合もある。
- (5) ポンプ機能：角膜内皮細胞は角膜実質内のイオンを前房内へ能動輸送することによって浸透圧勾配を生じて、水の移動を生じる。この機能をポンプ機能という。
- (6) バリア機能：角膜内皮細胞では細胞間が接着構造で結合しており、物質が自由に移動できない構造となっている。この機能をバリア機能という。
- (7) 細隙灯顕微鏡（スリットランプ）検査：角膜を含めた眼の表面を拡大して観察する眼科臨床検査のひとつをいう。

5 . 評価に当たって留意すべき事項

(1) 製品の品質管理

細胞シート製品の品質管理における留意点として、例えば以下に挙げた事項を含めて検討し、製品の特性に応じて適切に品質管理項目に反映することが必要と考えられる。しかしながら、以下の試験項目及び Appendix 等における例示は必要十分とは限らず、製品の特性に応じ、必要かつ適切であれば、別の試験項目や試験方法、マーカ一等の採用又は追加設定について検討すること。また、各項目について試験項目及び試験方法の妥当性を説明する必要がある。

なお、移植に供する細胞シート製品そのものの評価が困難な場合は、スペアシート（移植枚数に品質管理用のシートも加えた枚数を製造し、無作為に抜き取ったシート）等による評価も考えられる。

形状について

- ・位相差顕微鏡観察等により、角膜内皮細胞特有の細胞形態（六角形を主体とする多角形細胞形態）が観察されることの確認。
- ・培養皿等の培養器における細胞層の確認。
- ・組織切片の作製等により、細胞がシートを形成していることの確認。

構成細胞、細胞の特性等について

以下のような評価が考えられる。

- ・シートを構成している細胞の分化状態、増殖性等の確認（六角形を主体とする多角形細胞の比率、透明度や細胞密度などを用いた試験等。）
- ・構成細胞のポピュレーション及びその分布、細胞シート内の細胞均一性（細胞の純度）等についての確認（角膜内皮細胞に発現していることが知られるマーカー

(Appendix 参照) に対する抗体等を用いた試験等。)

- ・角膜内皮細胞の1細胞当たりの面積および移植片における細胞密度の確認。

バリア機能について

例えば、バリア機能との相関が報告されている適切なマーカー (Appendix 2 参照) の発現解析、ポンプ機能との相関が報告されている適切なマーカー (Appendix 3 参照) の発現・密度の解析、ポンプ機能の測定 (例えばウッシングチャンバーを用いた short circuit current の測定等) 等により、細胞シートに要求される機能を評価する。

細胞シート製品の運搬について

細胞シート製品を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順 (温度管理等を含む。) 等を定め、容器内の環境等が適切に管理され、製品の品質、有効性及び安全性が確保されることを示すこと。その際、特殊な機能を有する培養皿を使用する場合はその特性を考慮すること。

例えば、温度感受性培養皿のように細胞シートを製造するために細胞との接触面に特殊処理を施している場合、当該培養皿を用いて製造された細胞シート製品は、温度低下により細胞が培養皿から脱着して細胞生存率や細胞機能が低下する可能性があるため、輸送の際は温度管理が特に重要となる。

支持体について

羊膜やフィブリンゲル等の支持体を用いる場合、必要に応じて規格を設定し、支持体が目的とする機能を有することを評価する必要がある。また、安全性 (例えば、感染症や異物反応等) について説明する必要がある。

(2) 非臨床試験

妥当な疾患動物モデルと、そのモデル動物に由来する原材料を用いた同等品作製および品質保証技術が確立されている場合には、可能な限り、モデル動物を用いた非臨床試験を行うことが望ましい。疾患モデル動物としては、例えば、中大型動物を用いた角膜内皮機能不全モデル等が考えられる。用いた動物モデルの作製方法、試験デザイン、評価期間、評価方法等の妥当性を説明した上で、製品の安全性や効力または性能を説明する必要がある。有効性の検討には、適切な対照群を設定し、統計的手法を用いて評価することが望ましい。なお、有効性に加えて安全性の評価を実施する場合には、製品の特性に応じた安全性に関する試験項目を設定し評価すること。

試験項目としては、例えば以下を検討することが考えられるが、必要かつ適切であれば、試験項目の追加及び新たな試験方法の設定について検討すること。なお、各試験項目及び試験方法の妥当性を説明する必要がある。

細隙灯顕微鏡検査による角膜の評価

細隙灯顕微鏡検査により、角膜の透明性を段階的にスコア化して評価を行うことが考えられる。この場合、スコア化については混濁の程度や瞳孔の透見性による指標等が考えられるが、その妥当性について合理的な説明が必要である。

角膜厚の評価

超音波パキメーター等を使用した移植後の角膜厚の測定、移植された細胞の角膜内皮細胞層としてのポンプ機能とバリア機能を有していることの確認等が考えられる。

スペキュラーマイクروسコープによる角膜内皮細胞の密度・形態の評価

スペキュラーマイクروسコープにより、移植前後の角膜内皮細胞の密度、形態（例えば六角形を主体とする多角形細胞の割合、細胞の大きさ、均一性等）を生体内で評価することが考えられる。

形態学的評価

移植後の角膜組織を採取し、アリザリン染色、免疫染色法等により角膜内皮の状態を評価することが考えられる。アリザリン染色では、角膜内皮の形態及び脱落の有無の確認や移植した角膜内皮細胞の密度を測定することができる。また、角膜内皮細胞に発現していることが知られるマーカー（Appendix 1 参照）等を用いた免疫染色により、角膜内皮面に角膜内皮細胞が生着していることを確認することが考えられる。

安全性の評価

前房内の炎症反応、眼圧測定、感染症発生の有無など眼球の生理機能への影響やその他の合併症の有無等を含めて安全性を評価する。

（３）臨床試験（治験）

治験実施計画書（安全性及び有効性の評価項目を含む）は、対象疾患、目的とする効果および効果、当該治療法に期待される臨床上的位置づけ等に応じて、非臨床データ等も踏まえて適切に計画されるべきである。

6. 参考情報

Appendix

下記の角膜内皮細胞に関するマーカーは例示であり、必要十分とは限らず、製品の特性や試験の目的に応じてマーカーの追加もしくは他のマーカーを用いること等について検討する必要がある。

1. 角膜内皮細胞に発現していることが知られるマーカーとしては、Na⁺-K⁺ ATPase、ZO-1、N-cadherin、occludin 等が報告されている。
2. 角膜内皮細胞のバリア機能と関係しているマーカーとして、ZO-1、occludin 等が報告されている。
3. 角膜内皮細胞のポンプ機能と関係しているマーカーとして、Na⁺-K⁺ ATPase 等が報告されている。

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標

1. はじめに

これまでの手術用の医療機器は鉗や鉗子のほか、X線透視装置など、長い歴史のなかで開発、改良され、技術的に確立してきたものであり、その評価方法も定まっている。一方で、科学技術の発達により新たな概念の医療機器や非常に高度な医療機器が開発され、医師が行う医療を補助し始めた現在、これらの医療機器を適切に評価して承認を与える評価の指標が必要である。

産業界では人間の技術を補助又は代替する機器装置の開発が進み、いわゆる産業用ロボットとして画像やコンピュータ支援を得て幅広い領域で活用されている。産業用ロボットは無人化につながるものであるが、それらと異なり、医療に供することを目的とするコンピュータ支援手術装置は、その動作範囲内に患者や医師をはじめとした医療従事者を配置する必要があるため、同装置の設計にあたっては、患者はもちろんのこと、医療従事者に対する安全性に関しても十分に配慮する必要がある。

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置の開発は新たな時代に入り、様々な装置が相次いで開発されてきているが、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、その評価に当たっては相応のリスク因子を考慮する必要がある。このような背景を踏まえ、軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置について、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案を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、コンピュータ技術を用いて手術を支援する装置（コンピュータ支援手術装置）のうち軟組織に適用する医療機器であって、以下の構造又は機能のいずれか又は複数を有するものを対象とする。（ ）

開発するコンピュータ支援手術装置が医療機器に該当するかどうか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

(1) マスター・スレーブ・マニピュレータ機能

マニピュレータとは、離れたところで操作して人間の手と似た動作をさせ、手作業の代行として用いる装置である。マスター・スレーブ・マニピュレータ機能とは、機能面から一台のマニピュレータを分割した場合に、操作する部分をマスター、動作する部分をスレーブと呼び、その各々の機能を指す。（なお、マスター・スレーブ・ロボットとは、一般的に形態面においてマスターとスレーブが分割されているロボットを指す。）

(2) 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機能

医療用ナビゲーションは、手術中の患者位置と手術器具の位置関係を表示する機能といえる。患者位置と手術器具の表示方法、また、患者位置と手術器具の計測方

法についてはさまざまな方法がある。表示においては、術前・術中の3次元画像に手術器具をベクトル表示する方法が一般的である。また、計測方法においては機械式・光学式・磁気式などに分類される。

(3) 自動又は半自動処置機能を有するレジストレーション機能

医療用ナビゲーションシステムにおけるレジストレーションとは、本当の患者の位置情報とシステム内の3次元位置情報とを一致させる作業を指す。実際の患者位置とシステム内の位置情報とを一致させる方法は様々である。

この際、自動処置機能とは、レジストレーション機能のうち、患者位置情報を装置が自動的に計測し、その情報をシステム内の位置情報に一致させる機能を指し、半自動処置機能とは、レジストレーション機能のうち、患者位置情報を装置と医師が計測し、その情報をシステム内の位置情報に一致させる機能を指す。

(4) 遠隔操作機能

マスター・スレーブ・ロボットにおいて遠隔操作機能とは、スレーブの動作はマスター部分から入力された情報に従って行われるが、マスターへの入力操作をスレーブの位置から離れて行うことができる機能を指す。形態面からみて、マスター装置とスレーブ装置が別の装置として分離していれば有線で接続されていても遠隔操作と呼ばれる場合もあるが、多くの場合は、各々の装置が、一般的に共有可能とされる線に、コンバーターを介して接続されることで、遠隔操作と呼ばれる。

コンピュータ技術を用いて手術を支援する装置すなわち Computer Aided Surgery (CAS) システムには、各種医用画像の再構成像を基にした術前診断・手術計画・手術シミュレーション、術中使用を目的とする各種治療診断機器、治療支援ロボット、術後の経過観察支援システムなどの手術全般にわたって支援を行う多様な装置、システムが含まれるが、今回の評価指標はこれらのうち医療機器と見なされるもののうち術中のみに使用されるものを対象とする。

術中に限定した場合は、術者の判断を助ける装置と、手術手技を行う装置に大きく分類されるが、術者の判断を助ける装置としては、多数の医師の意見を集約する会議システムのようなもの、画像診断を利用するナビゲーション装置、コンピュータを用いた術中診断装置等があり、また手術手技を行う装置には、画像診断などをもとにあらかじめ組み込まれたデータを用いて装置が手術手技を代替するものと、医師が直接装置を操作して手術手技を行うものがありうる。これらのうち、このような装置は一般に、医療機器とはみなされないことから本評価指標の対象とはしない。

3. 本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。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。

軟組織に適用するコンピュータ支援手術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、本評価指標のほか、国内外のその他の適切な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

(1) 基本的事項

開発の経緯、品目の仕様（装置全体のサイズ及び重量等を含む）、当該品目及び、必要に応じ、類似品の国内外での使用状況、設計開発と装置の原理（アルゴリズムを含む）、目標とされる使用方法等を明確に示す。

以下の事項を参考に、装置の設置、運用に当たっての留意事項等について評価する。

(ア) 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（格納時も含めて）
- ・転倒防止対策

(イ) 機器の騒音、振動

(ウ) 保守点検

(エ) トレーニング計画の必要性とその内容

(オ) 停電対策（予備電源の要否等）

(カ) 求められるバックアップ体制（術中に装置の使用を中止し、代替手術へ切り替える場合の対応等）

(2) 非臨床試験

以下に示すベンチテスト、動物試験等を通して、装置の安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。

なお、コンピュータ支援手術装置を構成する内視鏡、X線装置、CT及びMRI装置等の画像取得装置の性能、品質等については、関連するガイドライン、認証基準等に準じて評価すること。

性能に関する評価

以下の各事項中、該当する項目（ ）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。

なお、精度は、JIS Z8103において、「測定結果の正確さと精密さを含めた、測定量の真の値との一致の度合い」と定義されていることから分かるように、機器の性能表記として用いると曖昧さを生じることがあるため、性能表記に用いる場合には、精度を正確さ、精密さ、又は誤差と言い換えられないか検討すること。

(ア) 可動部分（アーム等）の性能と安全性

- ・可動原理
- ・制御方法
- ・動作精度（位置・空間的な精度、時間的な精度（時間遅れを含む。）、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）
- (イ) 医療処置部分（鉗子、レーザー等）の性能と安全性
 - ・原理及び期待される効果
 - ・制御方法
 - ・動作精度（位置・空間的な精度、時間的な精度（時間遅れを含む。）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（レーザー等の場合は範囲と到達深度）
 - ・レーザー等の出力
 - ・外乱要因への対応策
- (ウ) レジストレーションの方法と精度
 - ・画像等による空間情報の把握の方法と妥当性
 - ・空間的な精度
 - ・時間的な精度（時間遅れを含む。）
 - ・再現性
 - ・バリデーション方法
- (エ) End-to-end 性能評価
 - ・システム全体としての性能の評価
- (オ) 安全機構の種類、構造及び妥当性
 - ・アラーム（種類、表示）（参考：IEC60839-1-1, IEC60601-1-8等）
 - ・緊急停止対策（参考：ISO10218-1、ISO13850、IEC60204等）
 - ・緊急停止装置及びその構造
 - ・緊急停止する条件（術者の意に反する誤動作、安全機構作動時等）
 - ・停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保（装置姿勢保持等）
 - ・緊急停止後装置の再稼働の容易性
 - ・誤動作予防対策（ユーザーインターフェイス）
- (カ) 装置の動作状況の表示
- (キ) 耐久性（腐食対策、発熱対策等を含む）
- (ク) ソフトウェアのライフサイクル管理（参考：IEC62304等）
- (ケ) 自己診断機能（上述の動作精度のバリデーションを含む。）

安全性に関する評価

- (ア) 電気的安全性（参考：JIS T0601-1, JIS T0601-1-1、JIS T0601-1-2等）
- (イ) 機械的安全性（アームの耐荷重性を含む。）（参考：ISO10218-1等）
- (ウ) 生物学的安全性（創傷表面等に接触する部位）（参考：ISO10993-1、JIS T0993等）
- (エ) 無菌性（創傷表面、手術清潔野等に接触する部位）
（参考：平成17年3月30日付け薬食監麻発第033001号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「薬事法及び採血及び供血あっせん

業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器などの製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び改廃について」第四章 第4 滅菌バリデーション基準 等)

(オ)他の医療機器(麻酔機、電気メス、放射線発生装置等)との相互作用による影響(参考:ISO/TR21730 等)

動物試験

動物試験を実施する必要性について考察すること。動物試験を行う必要性が認められた場合は、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

(ア)試験動物

- ・動物の種類とヒトへの外挿性
- ・動物の手術手法と臨床における手術方法との比較考察

(イ)試験プロトコール

- ・試験プロトコールの詳細
- ・計測データ(生理学的、機械的及び電気的データ等)
- ・例数の設定とその妥当性

(ウ)評価に当たって考慮すべき点

- ・処置の達成状況
- ・システム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
- ・生体に対する有害事象の程度と頻度

(3)臨床試験(治験)

治験の要否について

医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験(治験)の実施が必要となり、臨床試験成績に関する資料の提出が求められる。また、その使用目的、手術手技、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。

コンピュータ支援手術装置については、従来の手術に比較して有効性及び安全性が同等以上であることの評価が必要であり、従来の手術と同様に目的とする手術が実施できることはもちろんのこと、従来の手術に比して、非劣性であることを具体的な項目を挙げて示す必要がある。コンピュータ支援の程度、すなわち、従来の手術と比較した場合、医師の手術手技への関与の度合いがどの程度異なるのか、また、手技の種類、複雑さ、対象部位・臓器等に応じて、非臨床試験成績等のみによってこれら进行评估できる場合もあると考えられるが、手術成績等进行评估する必要がある場合は治験が必要となる。

治験が求められる事例としては以下のような事例が想定される。

(ア)当該機器の使用において、対象とする組織並びに部位に対する治療手技の

評価が動物試験のみでは困難な場合（例えば、ヒト組織や腫瘍等と動物のそれとの違いにより、治療効果が判定しがたい場合や、解剖学的違いにより対象とする手術手技の範囲に差がある場合等）

- （イ）生体反応や解剖学的違いにより、動物試験と臨床試験における有害事象の判定が著しく異なることが予想される場合。

臨床評価

治験を実施する場合には、対象とする治療手技が実施できることを示すとともに、有害事象の程度および頻度を含む適切なエンドポイントを設定してその有効性と安全性を評価する。治験を実施する場合は、以下の事項に留意して治験の計画を立案すべきである。

（ア）コンピュータ支援手術装置の特性

手術は、病変部位に対する医学的侵襲であり、病変に関する生体情報の取得とそれに対する一連の医学的侵襲作業（医行為）の実施により成り立つ。コンピュータ支援手術装置は、生体情報の取得と医学的侵襲作業の実施の二つのフェーズのいずれか又は双方にコンピュータの支援を導入した装置であり、当該装置が手術のための生体情報の取得を支援するだけで手術そのものは医師により行われる場合もあれば、生体情報の取得から病態の診断、手術手技の実施までのほとんどの行為への支援を装置が行うものまで、装置の関与の仕方及び程度には幅がある。コンピュータ支援手術装置の有効性、安全性の評価に当たっては、装置を使用する術者とコンピュータの関与の度合いに応じて適切な評価項目を設定して評価することが必要である。

（イ）コンピュータ支援手術装置を適用する手術の範囲

コンピュータ支援手術装置には、特定領域の特定の術式を想定したもののほか、手術一般に使用しうる汎用性を意図したものもある。治験として実施する手術（又は比較対象となる手術）の選定に当たっては、当該装置がどの範囲の手術に適用されるものであるか、すなわち当該装置の「使用目的、効能又は効果」を明らかにしたうえで、装置の特性、性能を踏まえて、判断することが必要である。

限定された特定の手術に適用される装置であれば、どのような手術を治験として実施し評価すればよいか比較的明確である。

一方、汎用性を意図した装置の場合は、適用しうる手術の範囲が広いため、すべての手術について治験を実施することは現実的でない場合があることから、いかに代表性をもった手術を選定するかが重要になる。このとき、例えば、消化器外科手術、循環器外科手術及び脳外科手術を対象とするコンピュータ支援手術装置の場合、手術領域の空間環境、対象臓器の周辺に位置する臓器等の種類と位置関係、対象臓器の生命維持への寄与の程度、要求される手術手技の種類と精度などがそれぞれの手術で異なることから、これらの中で共通して代表性をもつ手術を選定することは難しいことが考えられるので、消化器外科手術、循環器外科手術及び脳外科手術のそれぞれで代表する手術を選定すること

等を考慮すべきである。治験として実施する手術の選定の妥当性については、十分に説明できることが必要である。

(ウ) 術者の当該機器の使用に関する習熟度の影響

手術時間等の評価項目は、術者の習熟度、技量等により大きく影響を受けることが考えられる。特にコンピュータ支援の程度が小さく、術者の手術手技への関与が大きいタイプのコンピュータ支援手術装置の場合は、術者の習熟度等の影響が大きい。一方、その逆のタイプの場合は術者の習熟度等の影響が小さく、むしろコンピュータ支援手術装置の利用により術者毎の手術結果のばらつきを減らすこと自体が機器の使用目的ともなる。

コンピュータ支援手術装置のうち特に操作が複雑なものやコンピュータ支援の程度が小さく相対的に術者側の因子の影響を受けやすいものについては、個々の術者の習熟度のばらつき等による機器の評価への影響を防ぐため、一定のトレーニングを経た術者により治験を行う等の配慮が必要である。

(エ) 医療従事者の負担の軽減の評価

コンピュータ支援手術装置に期待できる利点の一つとして、手術に携わる医療従事者の負担を軽減することが考えられる。例えば、手術手技の難度の改善、工程数の削減、手術に従事する医療従事者の数の削減、物理的な力の補助等である。これらは機器の性能及び安全性に直接関係しないこともあるが、必要に応じ考察を加えること。

治験の症例数

臨床試験（治験）を実施する場合の症例数は、臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とする。

既存手術との比較など、比較対照をおく場合にあっては統計学的に症例数を設定する必要があることに留意すること。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。

【関連規格及び参考資料】

(薬事関連)

1. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「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」
2. 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究『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』の報告書の送付について」
3. 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「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」
4. 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No.36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「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」
5. 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
6. 「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」(平成 17 年厚生労働省令第 37 号)
7. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 17 年厚生労働省令第 36 号)
8. 「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」(平成 16 年厚生労働省令第 135 号)
9. 「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」(平成 16 年厚生労働省令第 136 号)
10. 「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」(平成 16 年厚生労働省令第 169 号)
11. 「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」(平成 17 年厚生労働省令第 38 号)
12. 平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」
13. 平成 19 年 3 月 30 日付け医政指発第 0330001 号厚生労働省医政局指導課長通知及び医政研発第 0330018 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「医療機器に係る安全管理のための体制確保に係る運用上の留意点について」
14. 平成 18 年 3 月 31 日付け薬食機発第 0331006 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」

(品質、生物学的安全性、無菌性)

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. Physicochemical, 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 14155-1. Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 1 : General requirements
24. ISO 14155-2. 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. 平成 17 年 3 月 30 日付け薬食監麻第 033001 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(第四章 第 4 滅菌バリデーション基準)

(安全原則)

1. ISO/IEC Guide 51:1999. Safety aspects - Guidelines for their inclusion in standards
2. ISO/IEC Guide 63:1999. Guide to the development and inclusion of safety aspects in International Standards for medical devices

(機械的安全性)

1. JIS B9700-1:2004. 機械類の安全性 - 設計のための基本概念 一般原則 - 第 1 部: 基本用語、方法 (ISO 12100-1:2003)
2. JIS B9700-2:2004. 機械類の安全性 - 設計のための基本概念 一般原則 - 第 2 部: 技術原則 (ISO 12100-2:2003)
3. JIS B9702:2000. 機械類の安全性 - リスクアセスメントの原則(ISO 14121:1999)
4. JIS B9703:2000. 機械類の安全性 - 非常停止 - 設計原則 (ISO 14121:1999)
5. JIS B9705-1:2000. 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 (ISO 13849-1:1999)
6. JIS B9710:2006 機械類の安全性 - ガードと共同するインタロック装置 - 設計及び選択のための原則(ISO 14119:1998)
7. JIS B9711:2002. 機械類の安全性 - 人体部位が押しつぶされることを回避するための最小すきま (ISO 13854:1996)
8. ISO 10218-1:2006. Robots for industrial environments - Safety requirements - Part I : Robot
9. ISO 13849-1:2006. Safety of machinery - Safety-related parts of control systems - Part I : General principles for design
10. ISO 13850:2006. Safety of machinery - Emergency stop - Principles for design
11. ISO 13855:2002. Safety of machinery - Positioning of protective equipment with respect to the approach speeds of parts of the human body
12. ISO 14118:2000. Safety of machinery - Prevention of unexpected start-up
13. IEC 60204-1:2005. Safety of machinery - Electrical equipment of machines - Part I : General requirements
14. IEC/TR 61508-0:2005. Functional safety of electrical/electronic/programmable electronic safety-related systems -

Part 0 : Functional safety and IEC 61508

15. IEC 61508-1:1998. Functional safety of electrical/electronic/programmable electronic safety-related systems - Part 1 : General requirements

(プロセス管理、リスクマネジメント)

1. JIS T14971:2003. 医療機器 - リスクマネジメントの医療機器への適用 (ISO 14971:2000)
2. IEC 62304:2006. Medical device software - Software lifecycle processes
3. CDRH US-FDA:2002. General principles of software validation : Final guidance for industry and FDA staff
4. CDRH US-FDA:1999. Guidance for Off-the Shelf software use in medical devices; Final

(電気的安全性)

1. JIS T0601-1:1999. 医用電気機器 - 第一部：安全に関する一般的要求事項 (IEC 60601-1 Ed.2)
2. JIS T0601-1-1:2005. 医用電気機器 - 第一部：安全に関する一般的要求事項 - 第一節：副通則 - 医用電気システムの安全要求事項 (IEC 60601-1-1:2000)
3. JIS T0601-1-2:2002. 医用電気機器 - 第一部：安全に関する一般的要求事項 - 第二節：副通則 - 電磁両立性 - 要求事項及び試験 (IEC 60601-1-2:1993)
4. IEC 60601-1:2005. Medical electrical equipment - Part 1 : General requirements for basic safety and essential performance
5. IEC 60601-1-2:2007. Medical electrical equipment - Part 1-2 : General requirements for safety - Collateral standard : Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
6. IEC 60601-1-4:1996. Medical electrical equipment - Part 1-4 : General requirements for safety - Collateral standard : Programmable electrical medical systems
7. IEC 60601-1-8:2003. Medical electrical equipment - Part 1-8 : General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard : General requirement, tests and guidance for alarm systems in medical electrical equipment and medical electrical systems
8. IEC 60601-2-46:1998. Medical electrical equipment - Part 2-46 : Particular requirements for the safety of operating tables
9. IEC60839-1-1:1988. Alarm systems. Part 1: General requirements. Section One: General

(その他)

1. JIS B7440-2:2003. 製品の幾何特性仕様 (GPS) - 座標測定機 (CMM) の受入検査及び定期検査 - 第 2 部：寸法測定 (ISO 10360-2:2001)

2. JIS B8431:1999. 産業用マニピュレーティングロボット - 特性の表し方 (ISO 9946:1999)
3. JIS B8432:1999. 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 9283:1998)
4. JIS B8437:1999. 産業用マニピュレーティングロボット - 座標系及び運動の記号 (ISO 9787:1998)
5. JIS Z8101-2:1999. 統計 - 用語と記号 - 第 2 部 : 統計的品質管理用語
6. JIS Z8103:2000. 計測用語
7. ASTM F1719-96:2002. Standard Specification for Image-Interactive Stereotactic and Localization Systems