

# 医療機器の レギュラトリーサイエンス

東京女子医科大学

先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野

Faculty of Advanced Techno-Surgery(FATS)

村垣善浩 伊関洋

演題に関連し 開示すべきCOI関係にある企業などはありません

# Regulatory Scienceとのかかわり

## 脳外科医がなぜRSに関わることになったか

- 2004～2007 厚生労働省 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス事業「医療機器分野におけるリスクマネジメント手法に関する研究」  
(故櫻井靖久主任) 研究員
- 2007～2010 NEDO「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／レギュラトリーサイエンス／疾患動物を用いた新規治療機器の安全性・有効性評価手法の開発」研究代表者 PI
- 2010～経済産業省「集束超音波治療装置に関する国際標準化プロジェクト」研究代表者 PI
- 2009～2012 医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)戦略会議  
革新的医療機器とレギュラトリーサイエンス(佐久間一郎主査)学側委員
- 医療機器レギュラトリーサイエンスガイドブック  
<http://www.jfmda.gr.jp/metis/guidebook/index.html>
- 2012～東京女子医科大学早稲田大学 共同先端生命医科学専攻 博士  
(生命医科学)過程在学 (梅津光生教授指導)

# \*レギュラトリーサイエンスとは・・・

- 「我々の身の回りの物質や現象について、その盛因と実態と影響とをよりの的確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を使ってそれぞれの有効性(メリット)と安全性(デメリット)を予測・評価し、行政を通じて国民の健康に資する科学である」

内山 充 日本薬剤師研修センター理事長

(国立医薬品食品衛生研究所名誉所長)

オリジナル定義であるが具体的な理解は容易ではない？

医薬品ではほぼ確立しているが医療機器は？

# レギュラトリーサイエンスとは

黎明期—極めて新規医療分野 例 再生医療？

Medical(Clinical)  
Science(医科)

Regulatory affairs(薬事)

発展期 例 医療機器

Regulatory Science

成熟期 例 薬剤

将来？

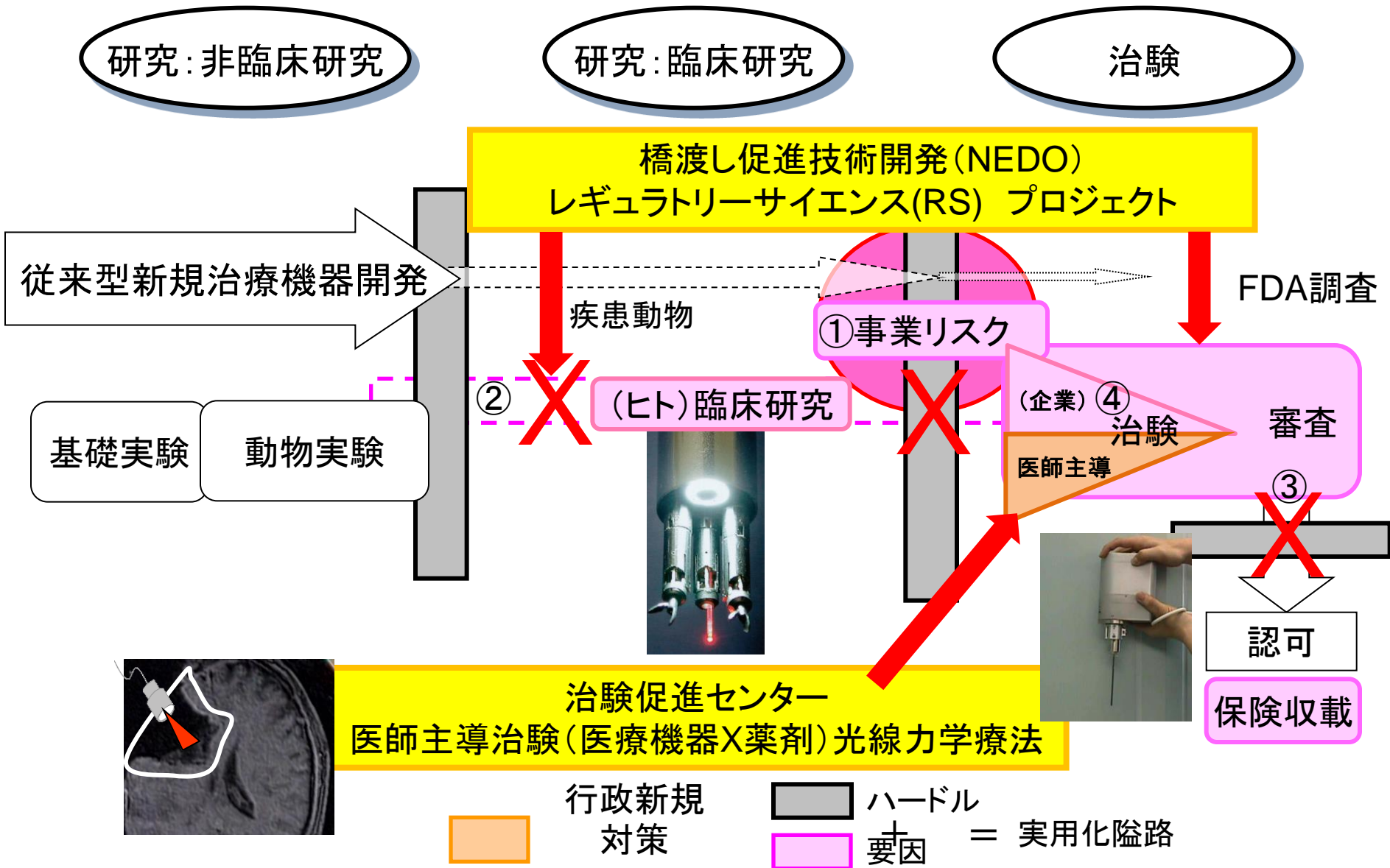
(提案定義)薬事を医学(科学的方法)に変換するための学問

# 治療機器のレギュラトリーサイエンス

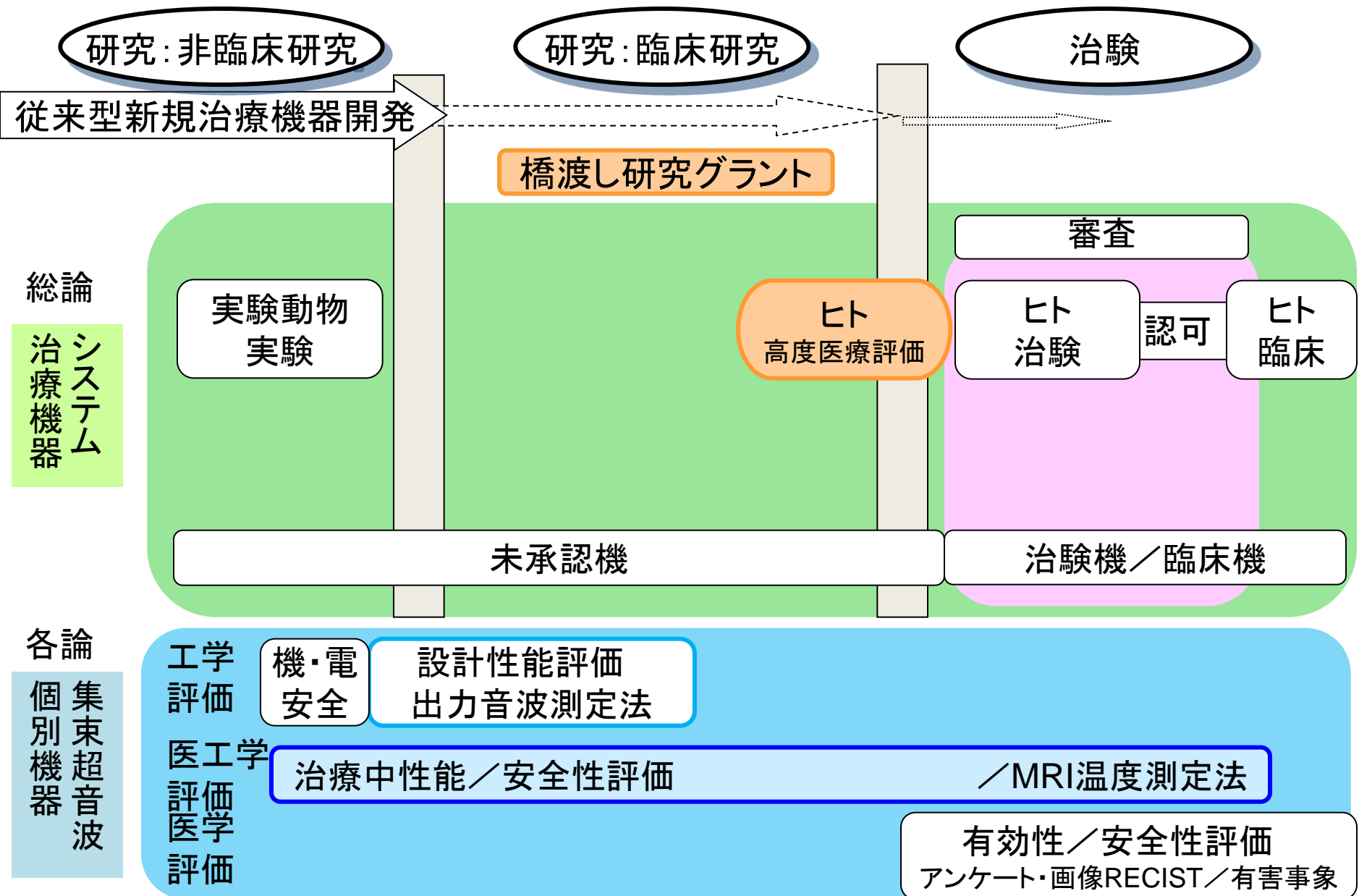
女子医先端工学外科(FATS)からの提案定義

- 実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価するための科学的手法
- その評価手法による結果は、リスクベネフィットバランスと社会的要請から行う総合判断である薬事regulatory affairs承認の基盤となる
- 治療機器のレギュラトリーサイエンス
  - 工学的側面 性能・安全性（**一部考案必要**）
  - **医工学的側面** 開発者自ら考案する必要あり
  - 医学的側面 有効性・安全性（**一部考案必要**）

# 治療機器の実用化隘路(2007年当時)



# NEDO RSプロジェクト開始前



# NEDO RSプロジェクトの成果

研究：非臨床研究

研究：臨床研究

治験

従来型新規治療機器開発

橋渡し研究グラント

RS(レギュラトリーサイエンス)

審査

実験動物  
実験

疾患動物  
試験研究

ヒト臨床研究  
高度医療評価

ヒト  
治験

認可

ヒト  
臨床

総論  
治療システム

インテリジェント動物手術室  
MRI,US,ナビ-多角的画像評価

デザイン  
数・アーム  
比較腫瘍学

審査  
意思決定  
R/B バランス

未承認機

未承認機

改良version

治験機/臨床機

各論  
集束超音波  
個別機器

工学  
評価

機・電  
安全

設計性能評価  
高出力音波測定法

メンテ性能評価  
新規ファントム測定法

IEC規格提案

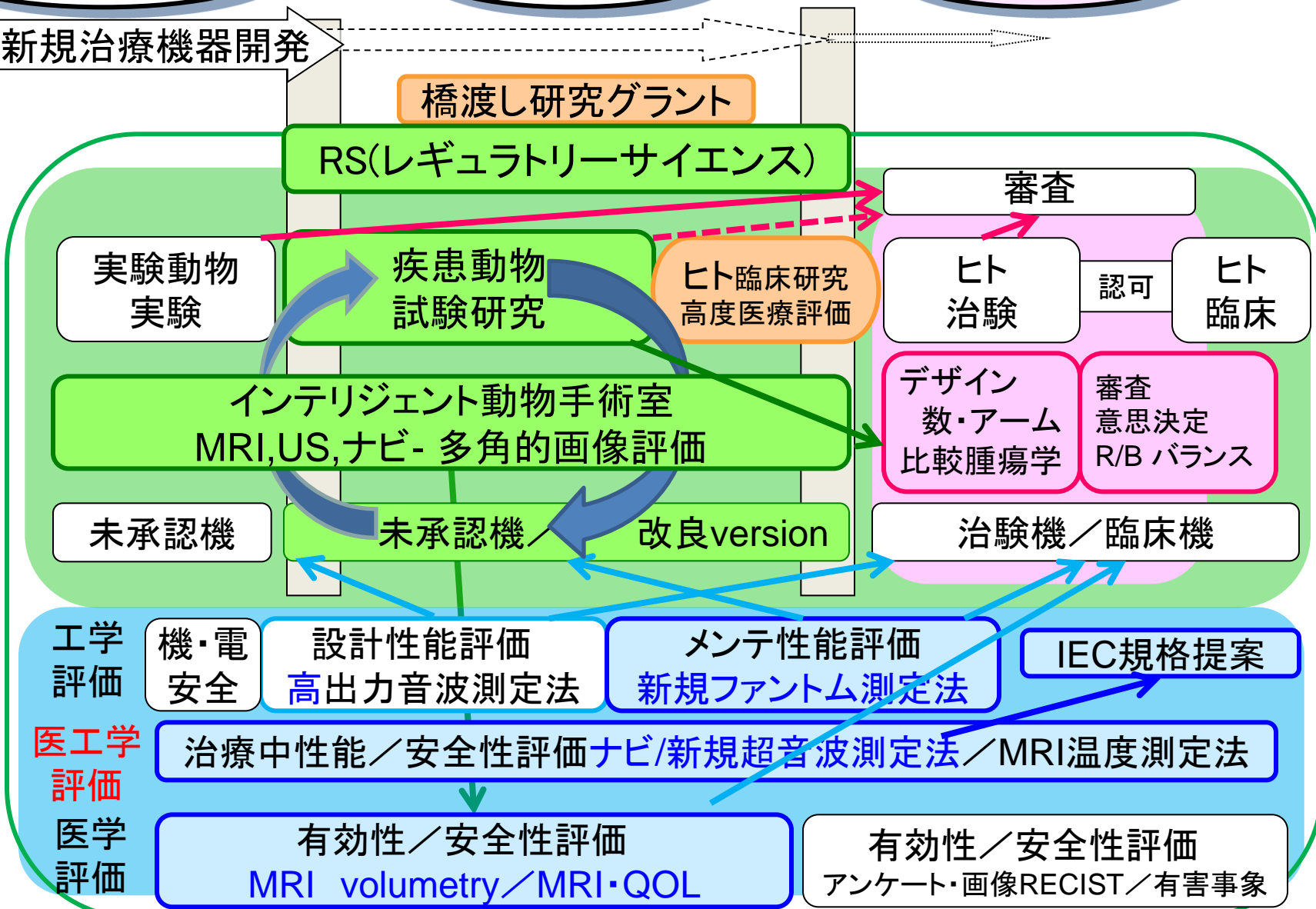
医工学  
評価

治療中性能/安全性評価 ナビ/新規超音波測定法/MRI温度測定法

医学  
評価

有効性/安全性評価  
MRI volumetry/MRI-QOL

有効性/安全性評価  
アンケート・画像RECIST/有害事象





# 本RSプロジェクトの成果(塗りつぶし部分)

研究: 非臨床研究

研究: 臨床研究

治験

従来型新規治療機器開発

橋渡し研究グラント

RS(レギュラトリーサイエンス)

審査

実験動物  
実験

疾患動物  
試験研究

ヒト  
高度医療評価

ヒト  
治験

認可

ヒト  
臨床

インテリジェント動物手術室  
MRI, US, ナビ- 多角的画像評価

デザイン  
数・アーム  
比較腫瘍学

審査  
意思決定  
R/B バランス

未承認機

未承認機

改良version

治験機/臨床機

工学  
評価

機・電  
安全

設計性能評価  
高出力音波測定法

メンテ性能評価  
新規ファントム測定法

IEC規格提案

医工学  
評価

治療中性能/安全性評価ナビ/新規超音波測定法/MRI温度測定法

医学  
評価

有効性/安全性評価  
MRI volumetry/MRI-QOL

有効性/安全性評価  
アンケート・画像RECIST/有害事象

総論

治療システム

各論

収束超音波  
個別機器

# 計量学のメッカ イギリスの国立物理研究所(NPL)

H21年8月17日～21日 (川畑、村垣、阿部、佐々木報告)

## 1. NPL(National Physical Laboratory)とは？

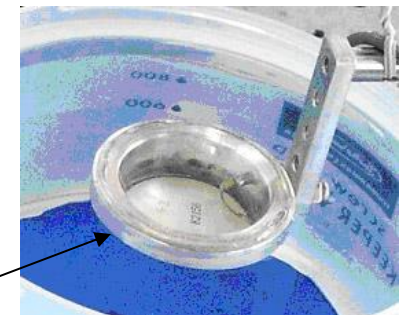
1. 測定の標準化機関イギリスにある国家計量基準の研究室
2. 物理量の測定標準化を行う機関 (300/600名)  
     超音波関連、電磁気関連、バイオ関連、ナノ科学関連他
3. 超音波、音響、水中音響に関する計測技術では世界のトップ
4. 世界の超音波パワーの基準センサーはここで校正



## 2. 新治療機器 集束超音波装置の“照射”新測定法開発

HIFU用振動子の性能評価と測定法の妥当性検討

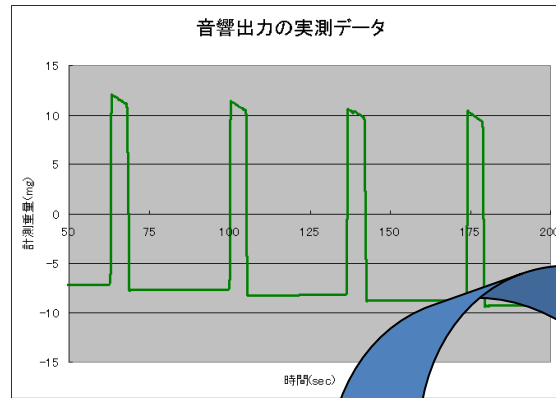
- タブレット形: 2MHz 径36mm 凹面R36mm
- リング形 : 1MHz 凹面R78mm 径75mm 開口部Φ37mm
- Adam Shaw (IEC重鎮) 8名のグループ構成



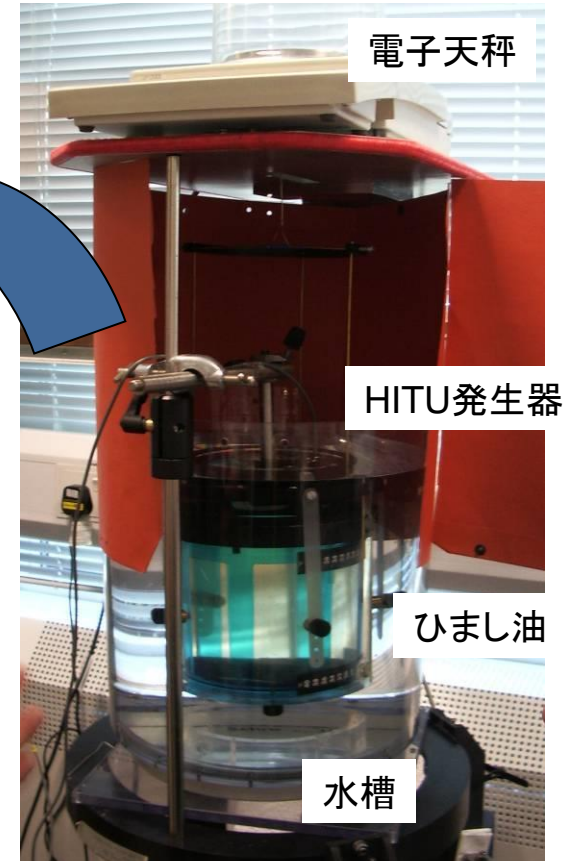
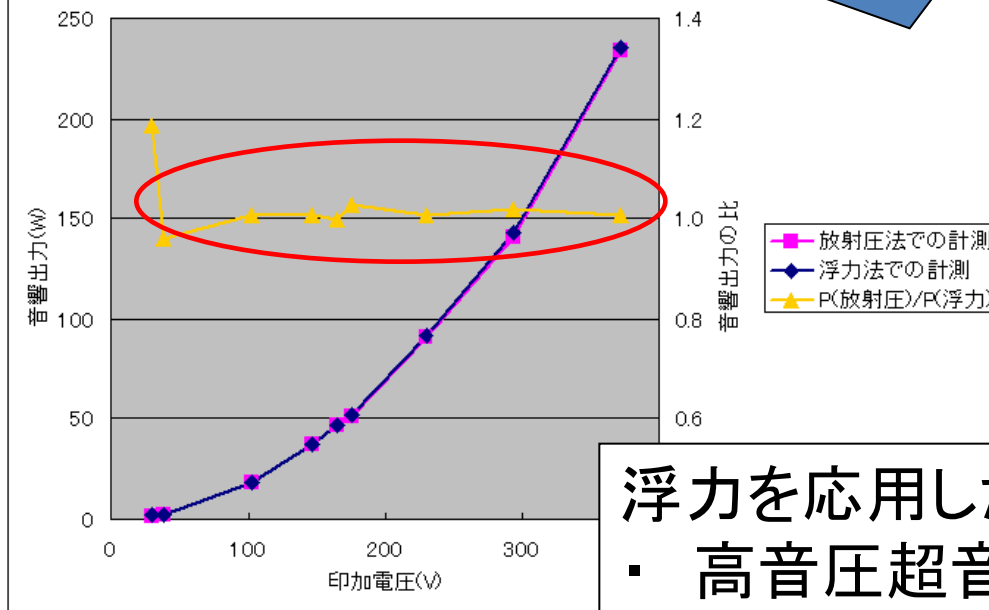
# 集束超音波装置の出力パワー新規測定法

音響出力測定器

@NPL Adam Shaw



英国手法での音響出力計測結果



浮力を応用したCalorimetryパワー測定法

- ・ 高音圧超音波をひまし油中に送信する
- ・ 超音波が熱変換され、浮力が増大
- ・ 放射圧も同時に計測

# DUTy: Dosimetry for Ultrasound Therapy (EUファンドのHITU研究会)

- 2012年 EURAMET: European Association of National Metrology Institutes 発足
  - European Metrology Research Program: EMRP がスタート
- 2012 6月 日韓以外の全世界の計量標準機関が参画
  - 企業、医師、基礎科学者が総論を長時間(一日半)討論
  - 集束超音波の照射量をどう定義するか (放射線でのGy or LD50)



*Participants of the Workshop at the University of Heidelberg, 15.06.2012*



Harr先生との討論

# 本RSプロジェクトの成果(塗りつぶし部分)

研究: 非臨床研究

研究: 臨床研究

治験

従来型新規治療機器開発

橋渡し研究グラント

RS(レギュラトリーサイエンス)

審査

実験動物  
実験

疾患動物  
試験研究

ヒト

高度医療評価

ヒト  
治験

認可

ヒト  
臨床

インテリジェント動物手術室  
MRI, US, ナビ- 多角的画像評価

デザイン  
数・アーム  
比較腫瘍学

審査  
意思決定  
R/B バランス

未承認機

未承認機

改良version

治験機/臨床機

工学  
評価

機・電  
安全

設計性能評価  
高出力音波測定法

メンテ性能評価  
新規ファントム測定法

IEC規格提案

医工学  
評価

治療中性能/安全性評価 ナビ/新規超音波測定法/MRI温度測定法

医学  
評価

有効性/安全性評価  
MRI volumetry/MRI-QOL

有効性/安全性評価  
アンケート・画像RECIST/有害事象

総論

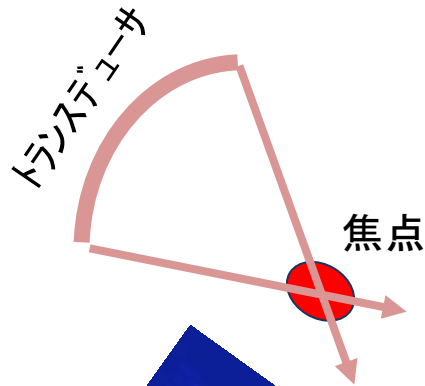
治療システム

各論

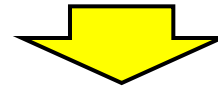
収束超音波  
個別機器

# 集束超音波治療の課題

理想条件(ex. 水中):

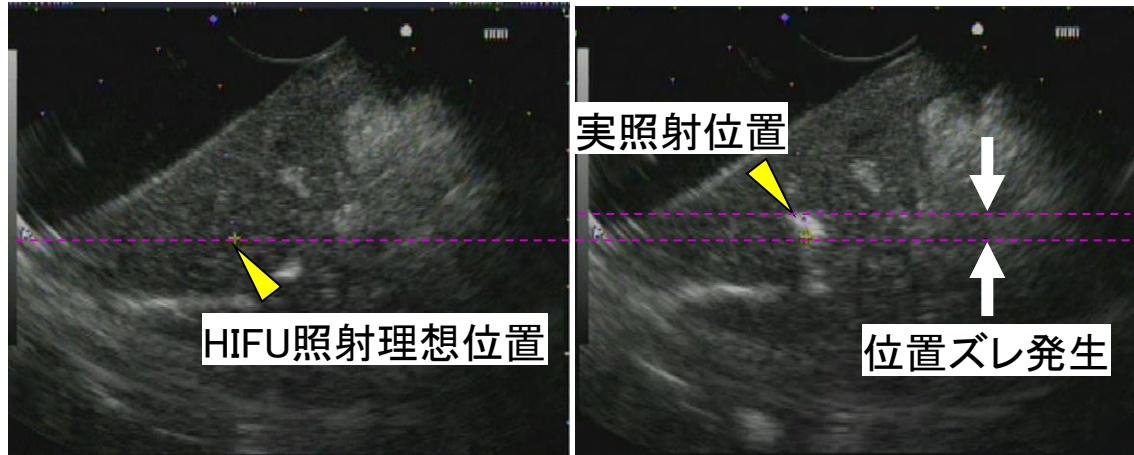
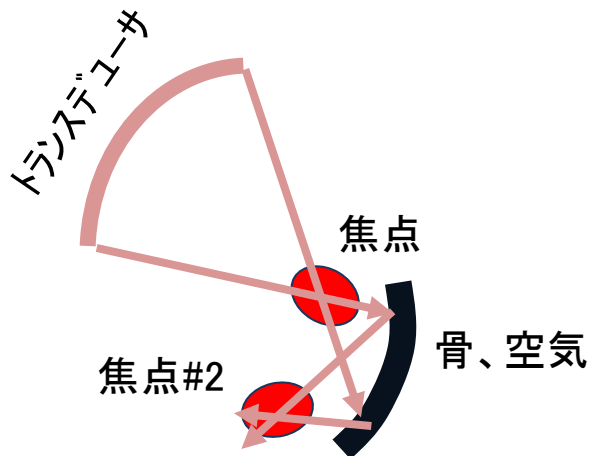


生体内では、組織の境界での反射／屈折により、焦点位置が変動し得る



治療部位を正確に予測することが難しい

生体内:



超音波画像上での熱変性領域

- ・50°C～80°C (10秒～数秒で熱変性) → 画像に変化なし
- ・80°C～沸点 (一瞬で熱変性) → 高輝度に表示

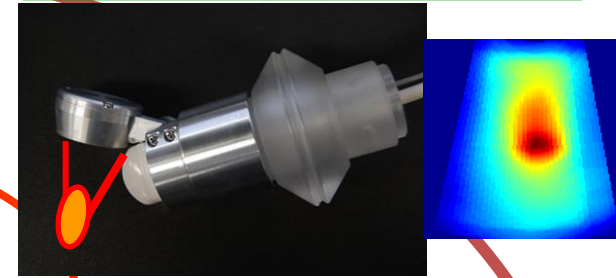
# 国際標準化でのRS展開

## HIFU治療機器IEC規格の各国RS競合状況

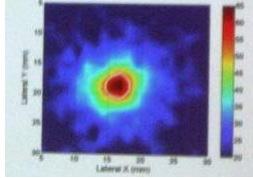
現在

今回提案規格  
(日本・オランダ)

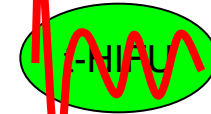
超音波予測画像



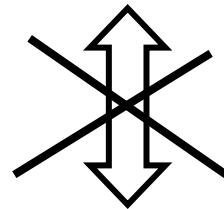
MRI温度画像



NEDO-RS成果  
新規診断US+新規治療US  
日本発  
新規超音波治療装置



対案規格  
(イスラエル・フランス)  
診断MR+治療US  
(例・GE製品・FDA認可品)



その他の規格  
新規診断MR/治療US  
将来

~~中国規格~~  
診断US+治療US  
(例・中国製品)

診断USで十分



# 集束超音波 IEC個別安全規格

5年間12回の国際会議 7月日本オランダ案 国際規格成立



IEC 60601-2-62

Edition 1.0 2013-07

INTERNATIONAL  
STANDARD

NORME  
INTERNATIONALE

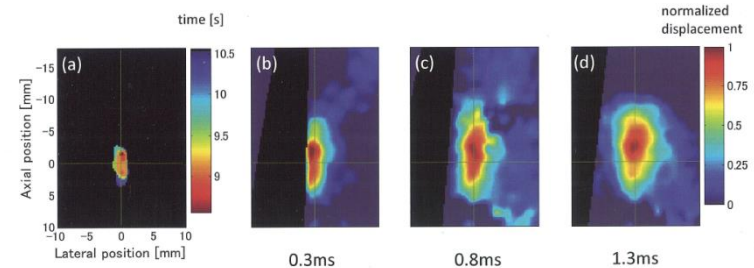


Medical electrical equipment –  
Part 2-62: Particular requirements for the basic safety and essential performance  
of high intensity therapeutic ultrasound (HITU) equipment

Appareils électromédicaux –  
Partie 2-62: Exigences particulières pour la sécurité de base et les performances  
essentielle des appareils ultrasonores thérapeutiques de haute intensité (HITU)

Vol.40, No.5

September/October 2013 JAPANESE JOURNAL OF MEDICAL ULTRASONICS



先端工学外科学位論文 荒井修  
超音波で照射部位予測法開発  
(ARFI)

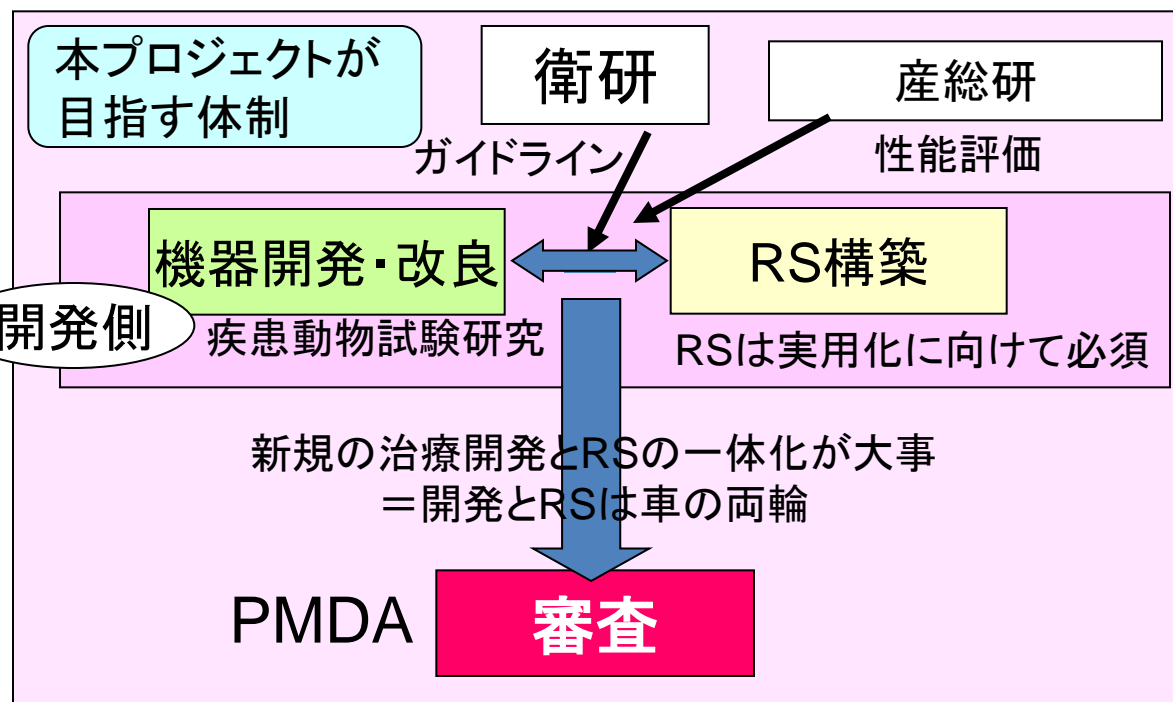
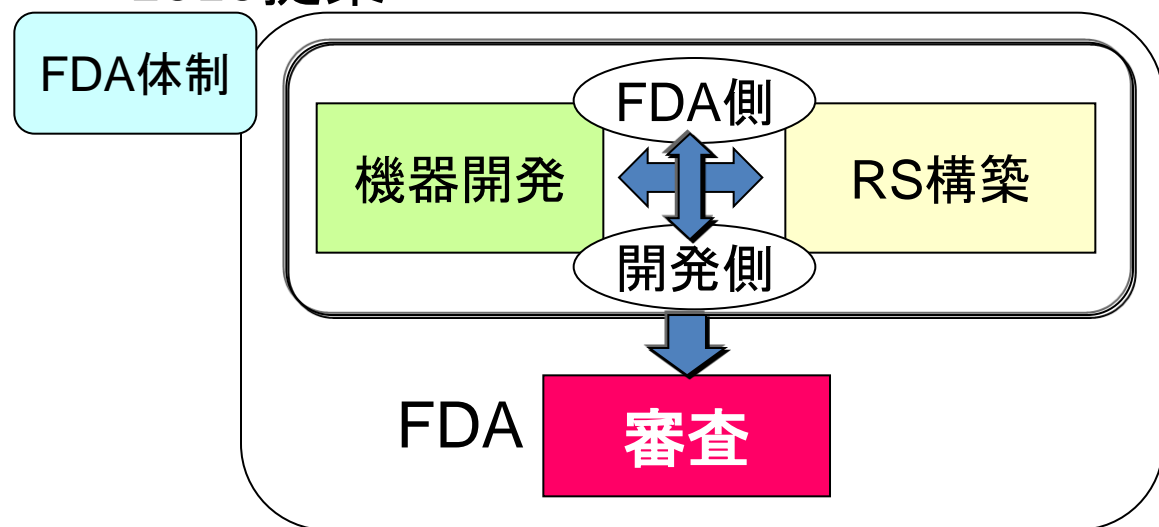
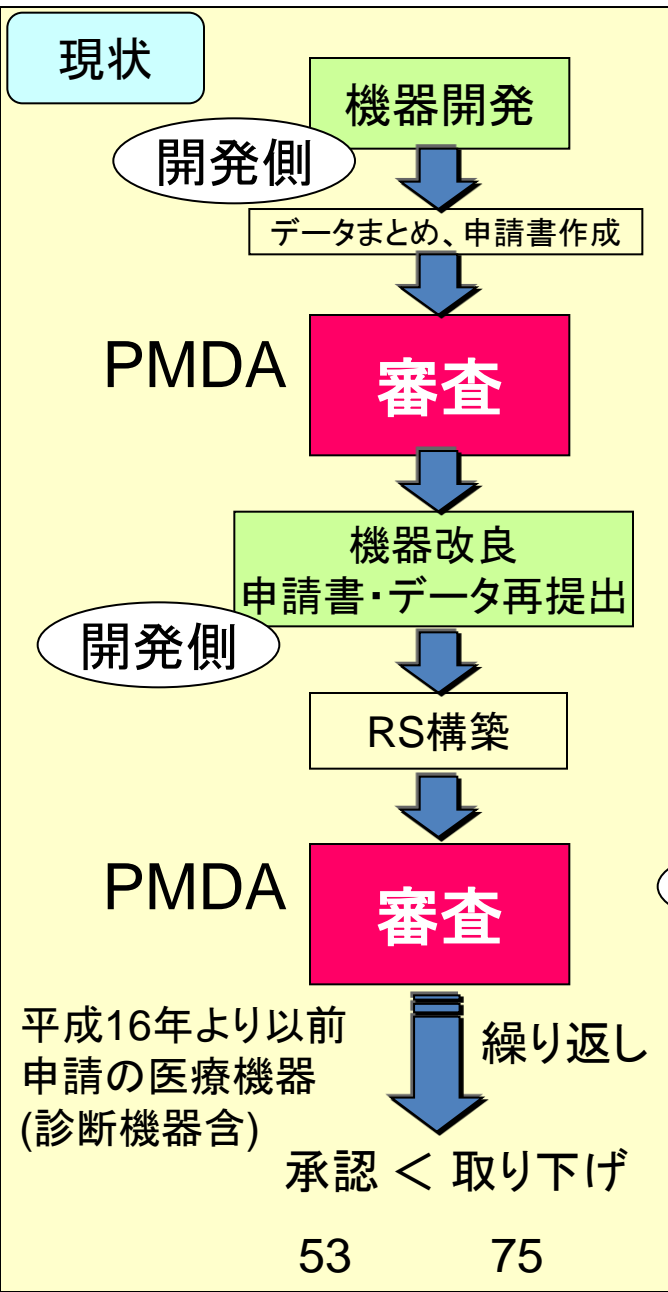
共同大学院学位研究 阿部信隆  
照射ビーム評価法

医学分野 Regulation と Standard が一体化  
将来の国産治療機器 審査リスク低減



# 治療機器実用化のためのRS同時構築の必要性

## 2010提案



# RSプロジェクト(2007ー)

研究:非臨床研究

研究:臨床研究

治験

従来型新規治療機器開発

橋渡し研究グラント

RS(レギュラトリーサイエンス)

審査

実験動物  
実験

疾患動物  
試験研究

ヒト臨床研究  
高度医療評価

ヒト  
治験

認可

ヒト  
臨床

インテリジェント動物手術室  
MRI,US,ナビ-多角的画像評価

デザイン  
数・アーム  
比較腫瘍学

審査  
意思決定  
R/B バランス

未承認機

未承認機

改良version

治験機/臨床機

工学  
評価

機・電  
安全

設計性能評価  
高出力音波測定法

メンテ性能評価  
新規ファントム測定法

IEC規格提案

医工学  
評価

治療中性能/安全性評価ナビ/新規超音波測定法/MRI温度測定法

医学  
評価

有効性/安全性評価  
MRI volumetry/MRI-QOL

有効性/安全性評価  
アンケート・画像RECIST/有害事象

総論

治療システム

各論

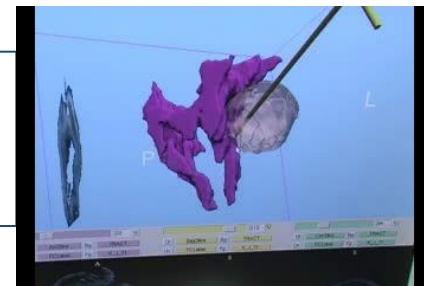
集束超音波  
個別機器

# 手術用ナビゲーションによる脳腫瘍摘出術の有用性に関するランダム化研究

- 手術用(脳外科用)ナビゲーションのランダム化研究
  - 45例をナビゲーション使用群(SN)と使用しない群(SS)にランダム化(22:23) ← ランダム化として症例数少ない
  - SN群は準備時間が長く、手術時間は群間差なし
  - 残存腫瘍(摘出率) SN群とSS群で有意差なし ← 通常手術手技も熟練
  - 生存期間はSN群で有意に短い(3例早期死亡が効いている)
  - QOLも両群間で差なし
  - 結論 ナビゲーションを通常使用する理論的根拠なし

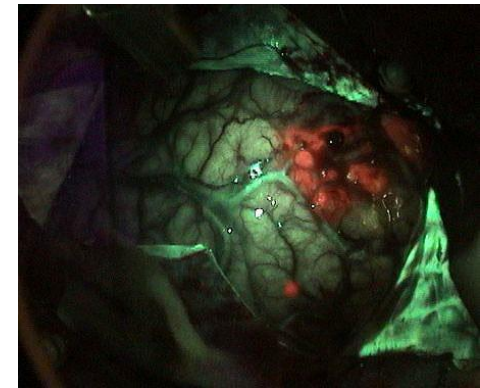
J Neurosurg 104:360-368, 2006

使用医師:ナビゲーションは極めて有用  
その有用性を疑うものはいない



# 光線力学診断を用いた 悪性神経膠腫摘出術

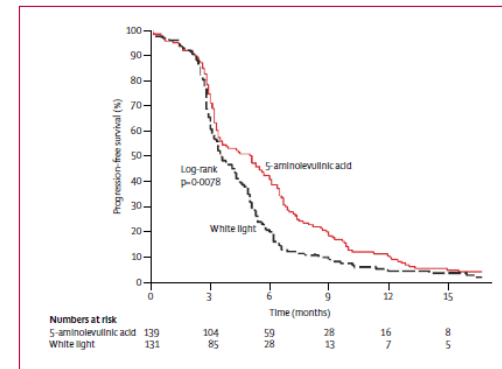
- 5ALA(がんで代謝されて蛍光物質)摘出術の有用性検討
  - 322例をランダム化(5ALA群161例、通常手術161例)
  - 全摘出 5ALA 65%症例:通常36% 差あり
  - 半年無増悪率 5ALA 41%: 通常20% 差あり
  - 生存期間 5ALA 15.2 M: 通常 13.5M 差なし
  - 結論



生存期間変わらないので意味ない？



摘出率あがって再発までの期間延び有用？



Lancet Oncol 2006; 7: 392-401

Figure 2: Progression-free survival by surgical group

# Evidence-based medicineか engineering-based medicineか 薬と医療機器は評価系も異なる！

- 薬剤はランダム化で効果なければ使用しない
- 現場医師と試験結果の違いの元
  - 手術手技が介在する
    - 生存期間の評価は
  - 既存の手技も十分最適化され、新規技術(最適化されていない)との差が出にくい
  - 評価方法が適切でない
    - サンプルサイズ等
- 新規医療機器の評価に薬剤で使用する評価方法を敷衍することは適切でない場合がある。

# 2ランダム化研究から

## (直接作用型と間接作用型分類提案)

- 医療機器・複合機器(薬X医療機器)もランダム化研究の流れ
  - 人が介在する治療研究で医療機器の効果は現れにくい
  - 直接的で適切な評価項目を入れないと効果の抽出ができない可能性
  - ランダム化は科学的に優れた手法とされているため、正しく施行評価されない場合の誤った結論のリスク高い
- 医療機器の評価は“みんな(使用する医師)の意見が意外と正しい”のでは？
  - 有用性を疑わない手術用顕微鏡もランダム化研究なし
  - 10年以上かけて肉眼的手術に置きかわった

間接作用型はランダム化研究に不適

# RSプロジェクト(2007ー)

研究: 非臨床研究

研究: 臨床研究

治験

従来型新規治療機器開発

橋渡し研究グラント

RS(レギュラトリーサイエンス)

審査

実験動物  
実験

疾患動物  
試験研究

ヒト臨床研究  
高度医療評価

ヒト  
治験

認可

ヒト  
臨床

インテリジェント動物手術室  
MRI,US,ナビ- 多角的画像評価

デザイン  
数・アーム  
比較腫瘍学

審査  
意思決定  
R/B バランス

未承認機

未承認機

改良version

治験機/臨床機

工学  
評価

機・電  
安全

設計性能評価  
高出力音波測定法

メンテ性能評価  
新規ファントム測定法

IEC規格提案

医工学  
評価

治療中性能/安全性評価ナビ/新規超音波測定法/MRI温度測定法

医学  
評価

有効性/安全性評価  
MRI volumetry/MRI-QOL

有効性/安全性評価  
アンケート・画像RECIST/有害事象

総論

治療システム

各論

集束超音波  
個別機器

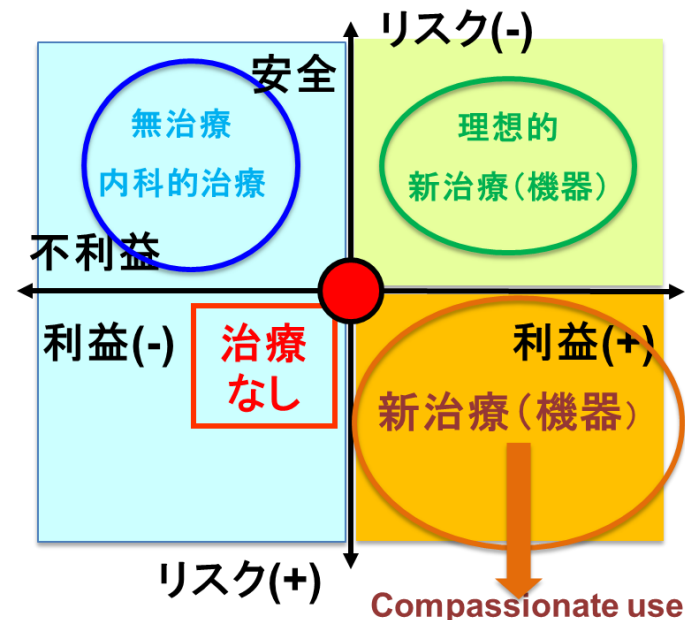
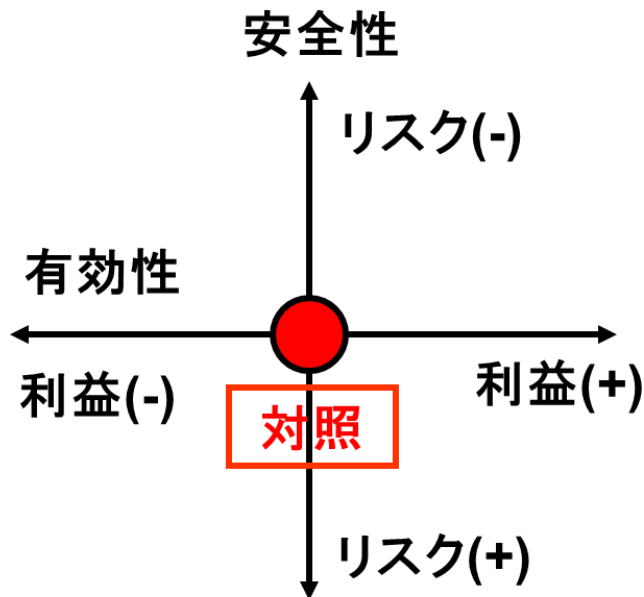
# 医療機器におけるベネフィット・リスクバランス

- 新規医療機器特に治療機器の当局承認や医師選択に重要
- 概念的で、実際は個々の例で検討となるとの回答が多い



このようなイラストがでてくるが、..

## ベネフィットリスクバランスマップ 対象治療(機器)との2次元比較





# 治療機器のレギュラトリーサイエンス

女子医先端工学外科(FATS)からの提案定義

- 実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価するための科学的手法
- その評価手法による結果は、リスクベネフィットバランスと社会的要請から行う総合判断である薬事regulatory affairs承認の基盤となる
- 治療機器のレギュラトリーサイエンス
  - 工学的側面 性能・安全性（**一部考案必要**）
  - **医工学的側面** 開発者自ら考案する必要あり
  - 医学的側面 有効性・安全性（**一部考案必要**）

# 謝辞

- 国立医薬品食品衛生研究所
  - 松岡厚子(現PMDA), 植松美幸
- 東北大学
  - 梅村晋一郎、吉澤晋
- 日立メディコ
  - 佐々木明(現東京大学)、阿部信隆、仲本秀和、鍋木正志
- 日立製作所
  - 川畑健一
- 東京女子医科大学
  - 岸本眞治、岡本淳、鈴木孝司、吉光喜太郎