



革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

## 平成26年度成果報告

### 「医療機器」

低侵襲治療デバイス・マテリアル  
及びナノマイクロデバイス応用革新的診断機器  
に関する評価方法の策定

実施機関:	東京大学大学院工学系研究科
研究代表者 兼 総括研究代表者:	光石 衛(教授、バイオエンジニアリング専攻(機械)、研究科長)
副総括研究代表者:	北森 武彦(教授、バイオエンジニアリング専攻(応化)、)
研究実施者:	鄭 雄一(教授、バイオエンジニアリング前専攻長、医師)



東京大学 大学院工学系研究科  
School of Engineering The University of Tokyo



東京大学  
THE UNIVERSITY OF TOKYO



# 手術支援ロボット・ 画像誘導治療システム

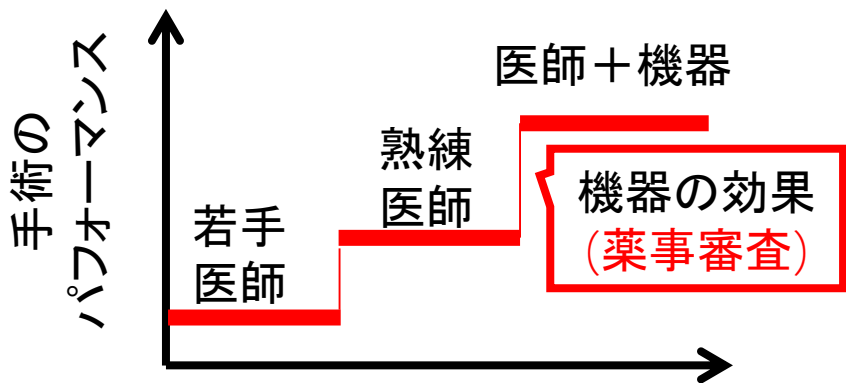
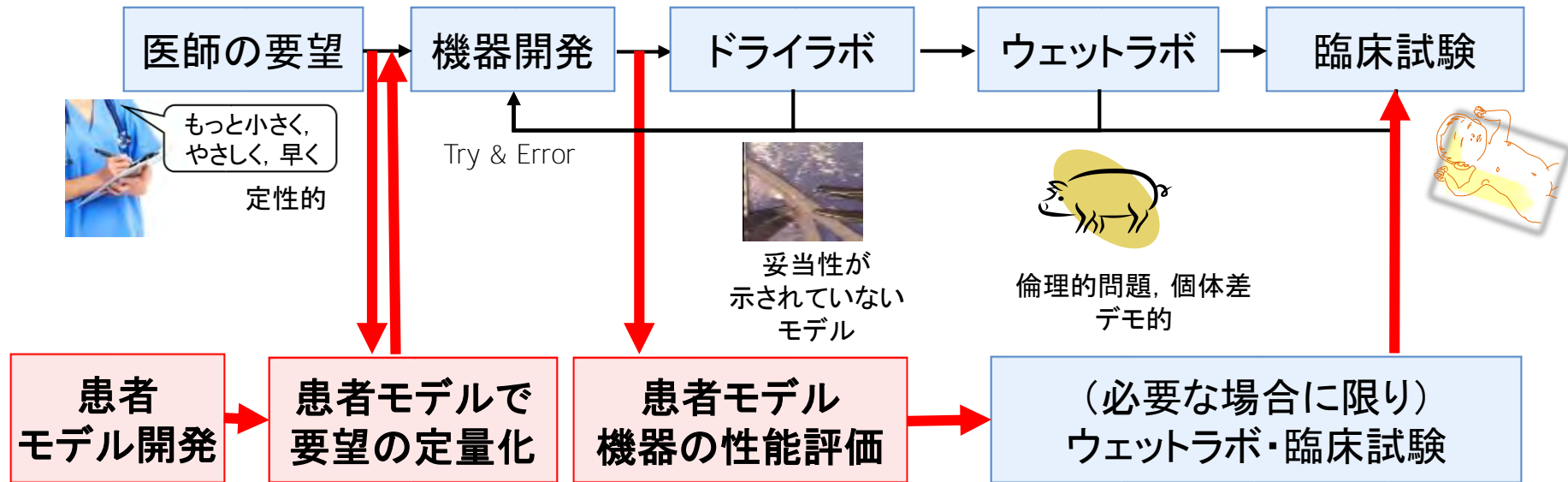
東京大学工学系研究科

H26年度成果概要

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

- 手術支援ロボットや画像誘導(ナビゲーション)治療システム
  - 世界に誇る技術力があるが, 実用化に結びつかない.
  - 今後の発展が期待されるが, 現在は申請数が少ない.
- ✓ 実用化→人材交流により薬事審査の知識を研究段階で導入
- ✓ 審査の準備→汎用的な評価手法の研究開発
  
- 手術ロボット・ナビの評価において考慮すべき特徴
  - 間接的・副次的な治療効果の向上を目的とする.  
(例:操作性を向上して手術時間短縮→出血量・合併症減少)
  - 有効性・安全性がユーザのシステムに対する習熟度などに影響される.
  - 現在の非臨床試験(妥当性が示されないドライラボや動物実験)では正しく評価できていない.
- ✓ 非臨床試験での性能評価を十分に, かつ定量的に行う必要
- ✓ ユーザに依存する性能を評価する必要

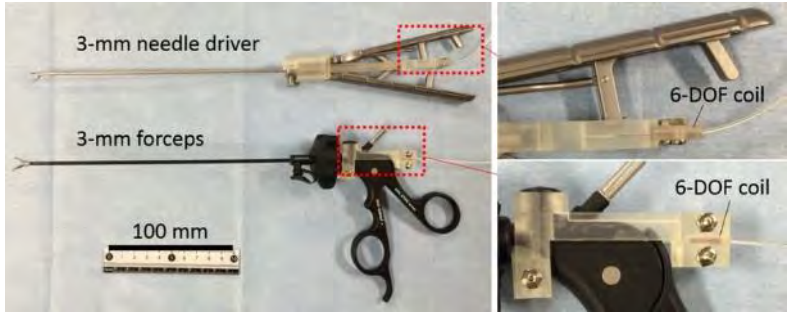
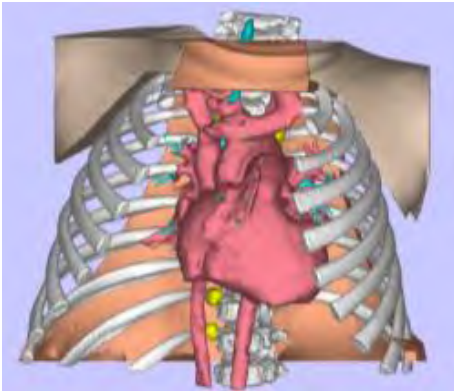
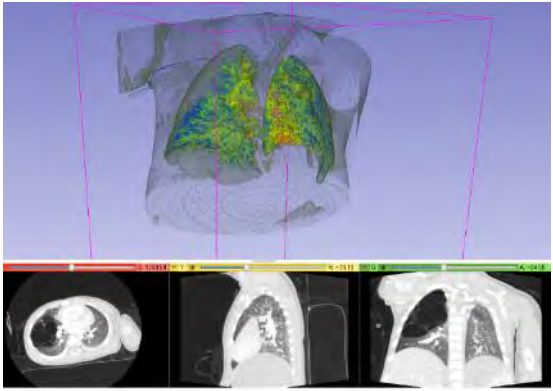
特定の手術ロボットではなく，手術ロボット全般の性能評価を対象



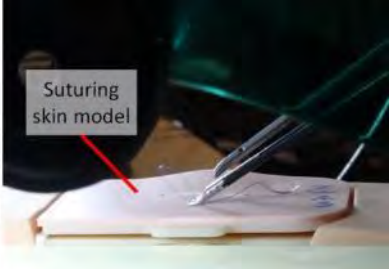
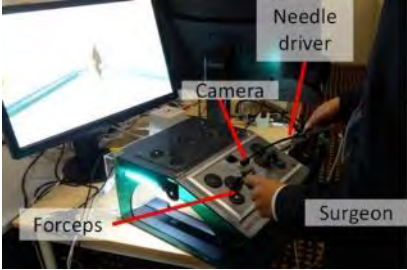
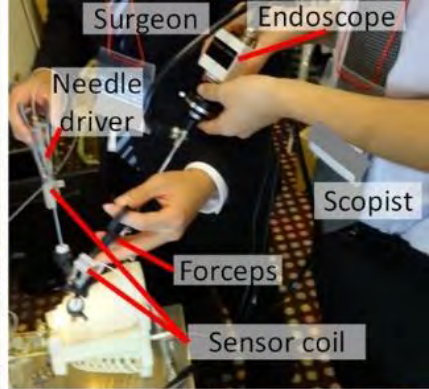
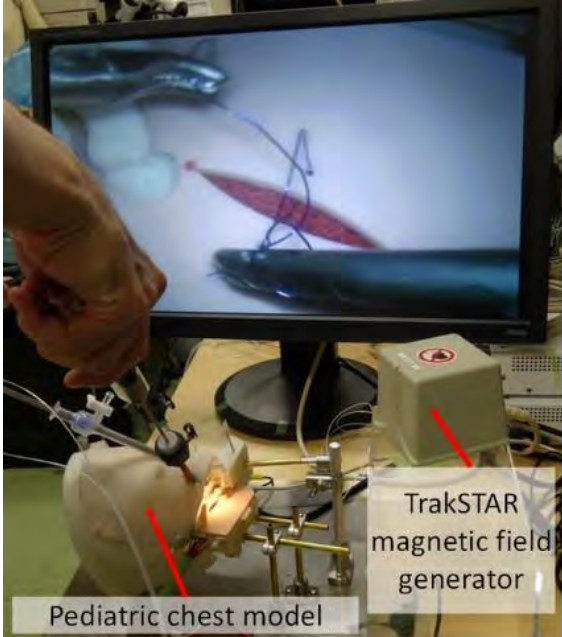
## 研究目的

- ✓ 患者モデルの妥当性評価 (construct validity: 手技評価により確認)
- ✓ 患者モデルにより評価可能な項目を整理
- ✓ 手術ロボットの評価

## ■ 小児疾患：動物での評価や臨床試験が困難

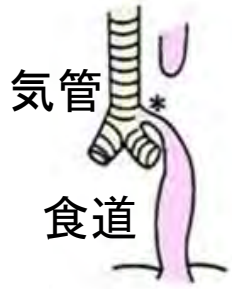


術具先端の位置と力を計測



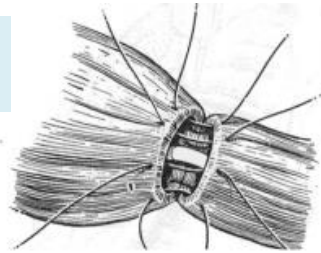
■ 患者モデルの評価系としての妥当性 (construct validity) を熟練度評価実験により示した.

## ■ 新生児疾患：食道閉鎖症



食道吻合

8 mm

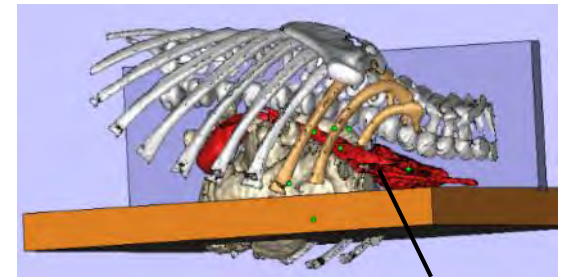


4 mm

C型(約80%)

- 3000~5000出生あたり1例
- 重要な手術手技を多く含む

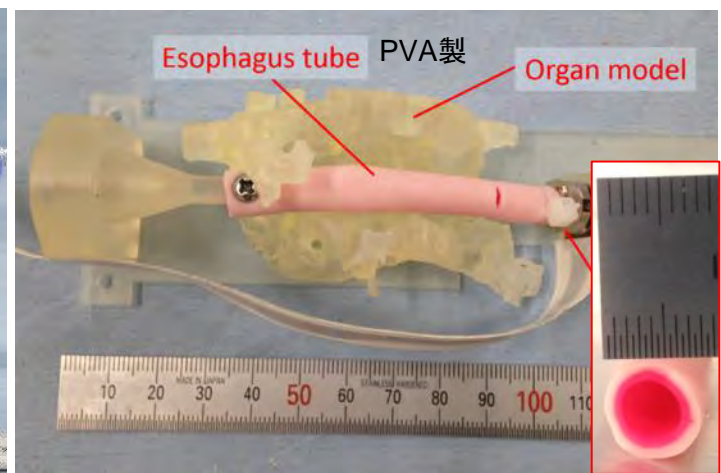
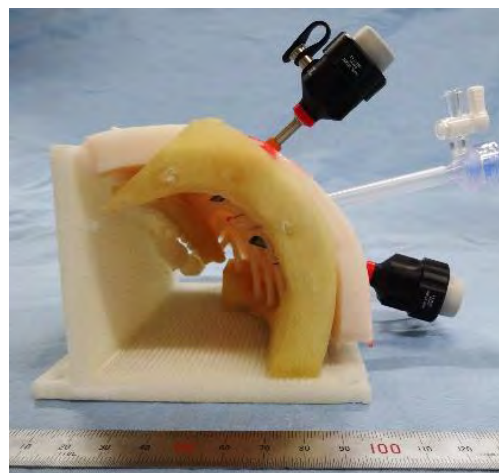
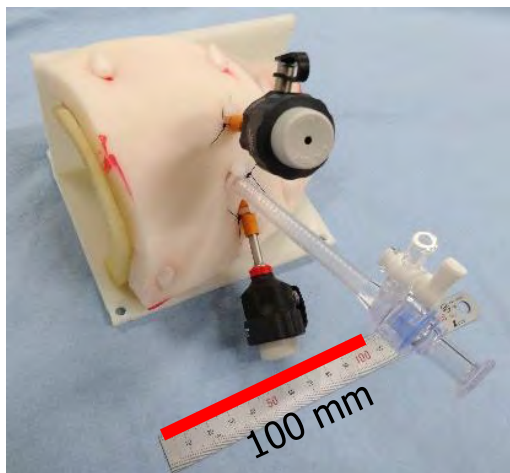
## ■ 新生児胸腔の抽出



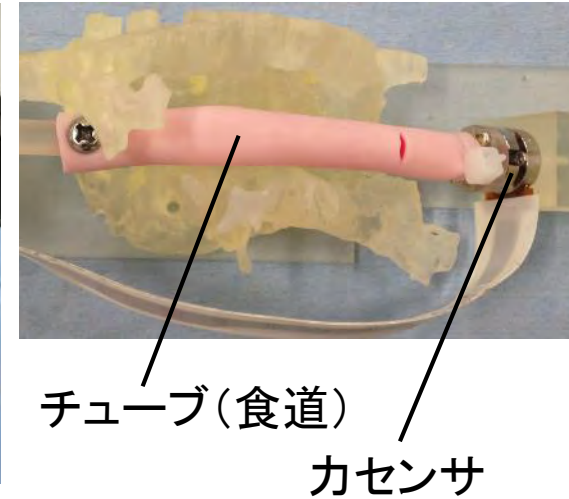
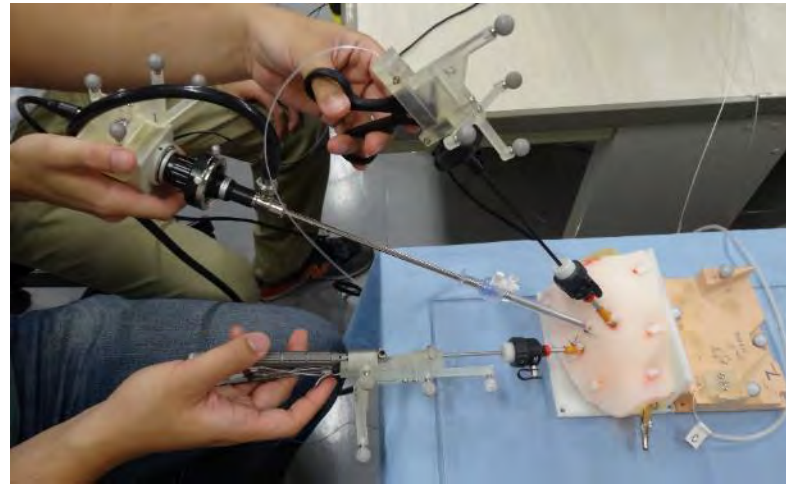
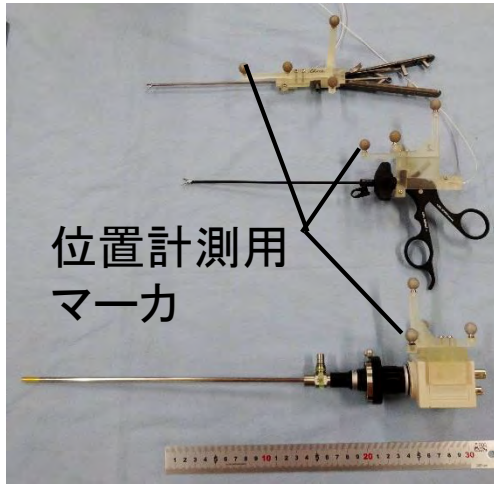
食道

日齢13日CTデータ

## ■ 新生児胸腔モデル



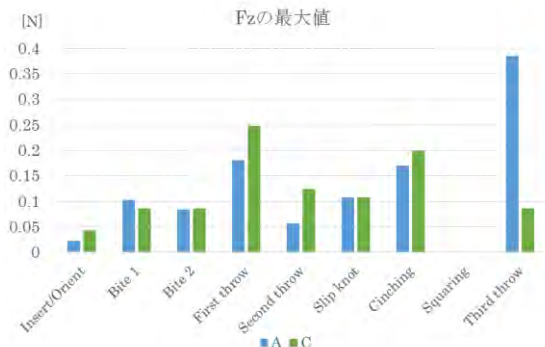
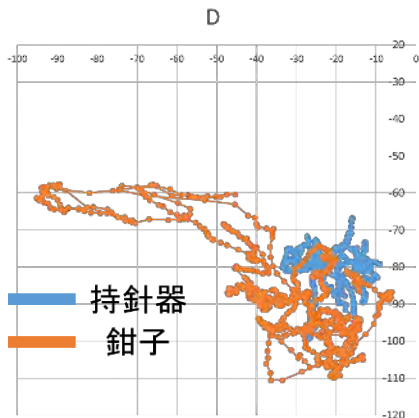
## ■ モデルの妥当性評価のための手技評価システム



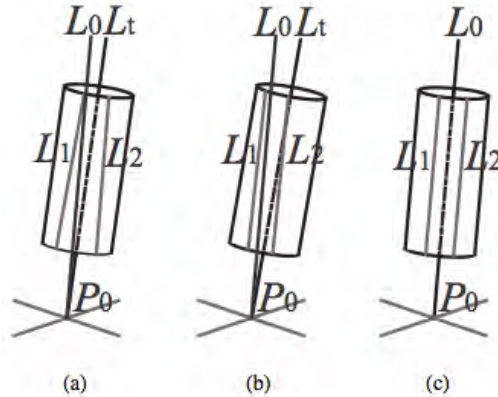
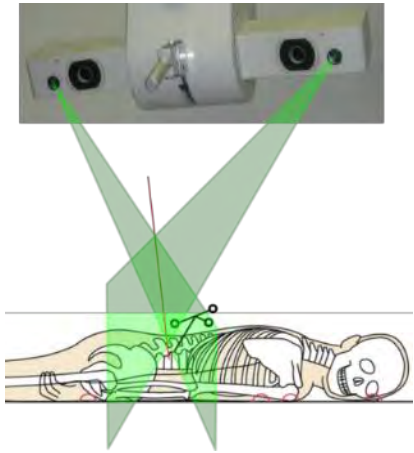
## ■ 予備実験 術具軌道解析

### チューブにかかる力解析

### 3.5 mm多自由度デバイスの評価



## ■ レーザ光誘導ナビゲーション



## ■ タブレット型デバイス



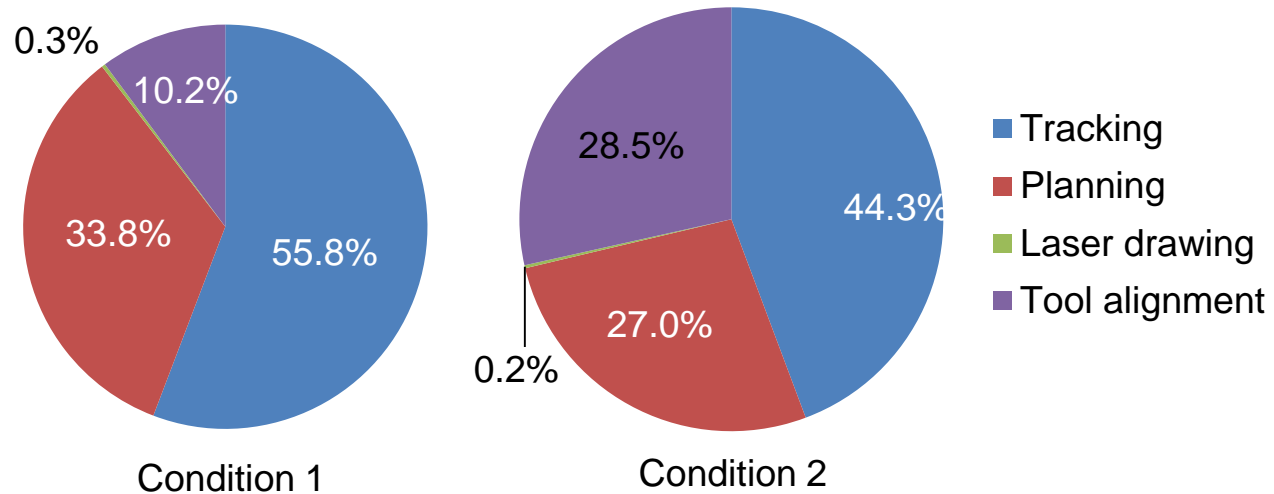
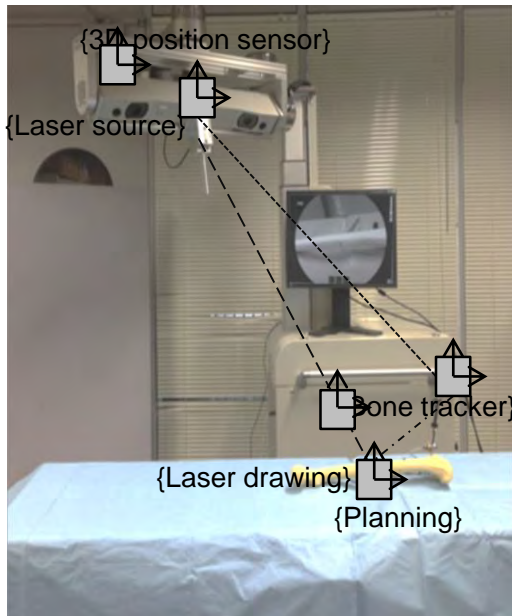
## ■ ナビゲーション機器の特徴

- 誤差が使用者の操作・認識時に発生する人為誤差に依存する.
- 実際のナビゲーション誤差と使用者に依存する誤差を切り分けて評価する手法が必要である.

「整形外科用AR(拡張現実感)を用いた次世代手術ナビゲーションシステムにおける位置姿勢の誘導誤差評価手法」を研究する



## リアルタイム誤差推定によるシステム状態のモニタリングと誤差発生源の特定



全体誤差に対する各誤差発生源の寄与率

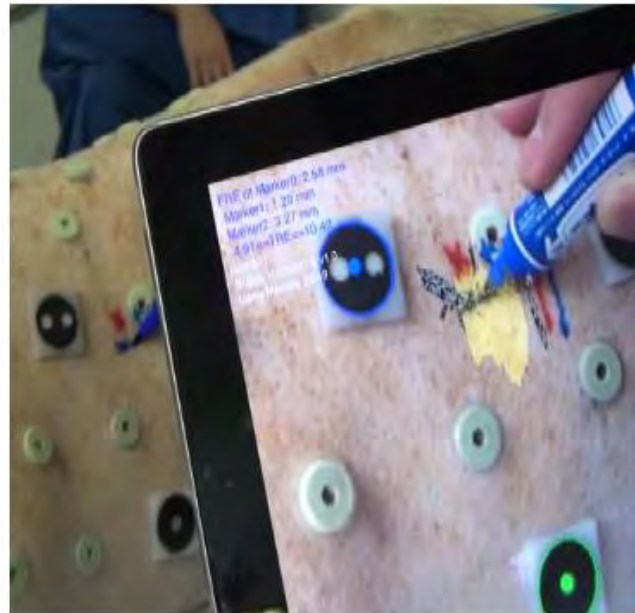
- 手術セットアップ(たとえばセンサと骨の距離や位置関係)により異なる誤差をリアルタイムで推定し、誤差発生に寄与する設定を特定する手法を開発した。
- 誤差は使用者の能力に依存することが示唆された。

## ■ 特徴

- 三次元位置計測装置等の外部センサが不要
- 内蔵するカメラによるマーカの位置計測
- 内蔵するジャイロセンサによるマーカ消失時の動作補償

技術レポート：

AR（拡張現実感）を用いた次世代手術ナビゲーションシステムにおける位置姿勢の誘導誤差評価手法の提案-iPad ナビの事例



## ■ 手術ロボット

研究結果に基づき、「患者モデルを用いたドライラボによるコンピュータ支援手術装置の評価手法(仮)」をガイドライン案としてまとめる.

## ■ ナビゲーション

「整形外科用AR(拡張現実感)を用いた次世代手術ナビゲーションシステムにおける位置姿勢の誘導誤差評価手法」のテクニカルレポートに基づき, ガイドライン案としてまとめる.

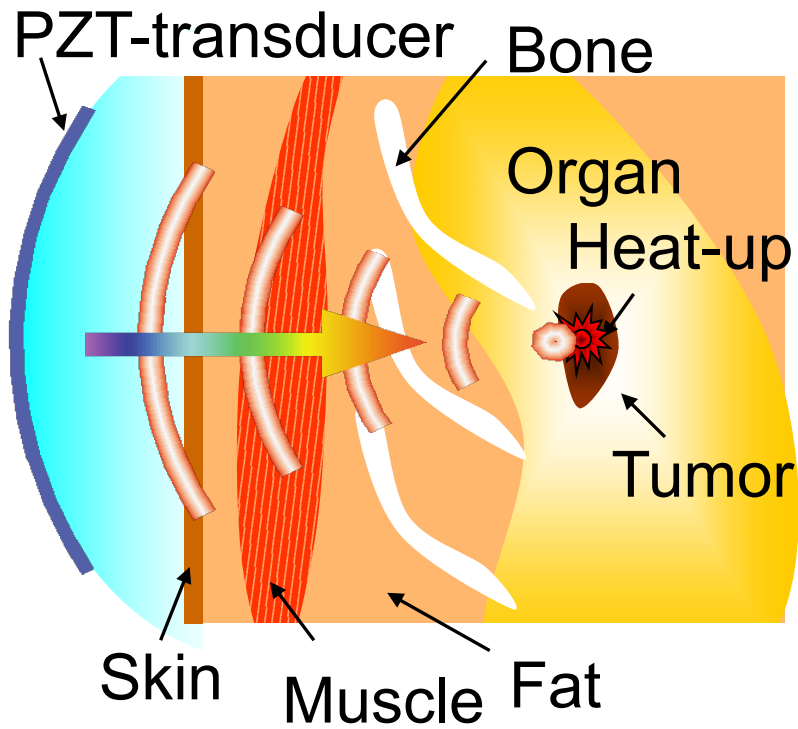
# 集束超音波システム

工学系研究科

バイオエンジニアリング専攻

松本・高木研究室

東 隆



患部に超音波を集束,  
正常組織の損傷を抑え,  
患部のみ治療



- ・術後の生活の質の向上
- ・入院期間の短縮

## Insightec社 子宮筋腫治療の成績

仕事を休む日数 18.9 → 1.4日

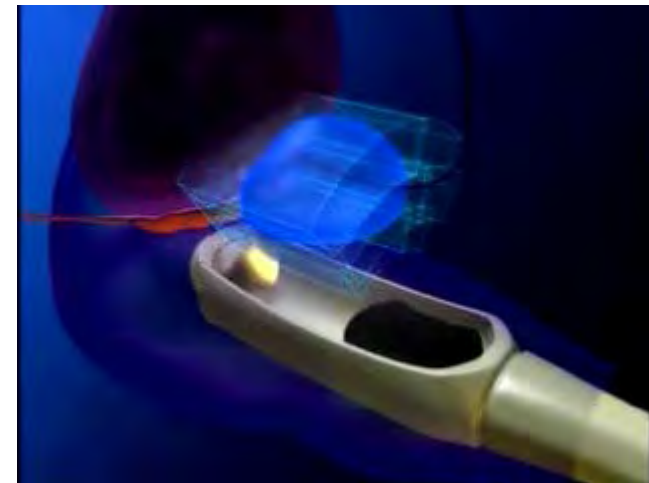
- ・労働力損失を低減 (厚労省試算: 乳癌治療で550億円/年の損失)
- ・超高齢化による医療リソースの低減に対応

- ・均質媒質(水)中での集束ビーム計測はIEC60601 2-62の規格化。
- ・良性腫瘍等(子宮筋腫、前立腺肥大)での、機器承認



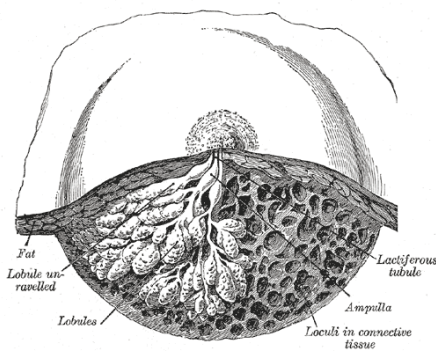
「治療残し」の無い治療法の確立

- ・悪性腫瘍対象機器への展開



Sonocare社 前立腺肥大治療

乳癌治療  
の場合:



	音速 [m/s]	密度 [kg/m <sup>3</sup> ]
脂肪	1465 <sup>[1]</sup>	985 <sup>[1]</sup>
乳腺	1547 <sup>[2]</sup>	1032 <sup>[2]</sup>
結合組織	1615 <sup>[1]</sup>	1090 <sup>[1]</sup>

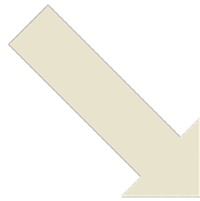
生体内での3次元温度分布、凝固領域分布の計測と精度管理が必要

- ・生体不均一中での正確なドーズ量分布の把握が必要

均質媒質の音圧分布：  
計測法がIEC規格化



均質媒質の  
温度分布計測



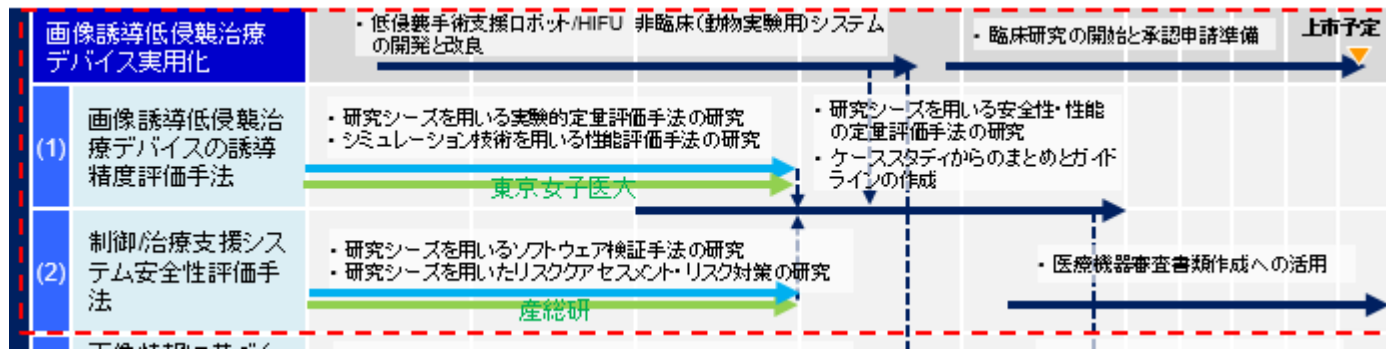
生体内の温度分布計算

生体内の温度分布

- 生体内の温度分布シミュレーション
- ファントム中の3次元温度分布計測
- 術中凝固領域のリアルタイムモニタリング手法の実現



# 年次計画



		平成25年度	平成26年度以降		
			26	27	28
生体不均一 ビーム計算	①	生体モデル自動作成・計算手法の構築	完了		
	②	生体バラつき因子の抽出・分析	継続		
	③	ガイドライン作成		前臨床 ガイドライン	
治療モニタ リング技術	①	モニタリング手法開発	継続		
	②	モニタリング手法 評価ファントム	継続		
	③	ガイドライン作成		疾患毎の Annex拡充	計画を 前倒し





# HIFUガイドライン合同検討会(東大・東北大共同開催)

## H26年度活動報告

### 本検討会の活動目標

より優れたHIFUの開発・審査を迅速化し、早く上市につなげるためガイドラインを作成する

**使用者:** 開発者・申請者・審査者

**目的:** 開発から審査までに評価すべきポイントをガイドライン使用者が互いに共有できる内容

**対象機器:** 画像モニタリングを含むHIFUの治療システム全体

**内容:** 次世代評価指標の構成をベースとして評価項目を示し、技術的な評価方法を追記する形

### 活動の流れ図

H24-26年度前半(東大における本事業で行った)

ガイドライン案の作成に向けた各種調査研究(臨床・非臨床)

ガイドライン案(たたき台)の作成

H26年5月 委員選定(東大・東北大から臨床系・工学系委員を選出)→委嘱

#### H26年8月20日 第1回 検討会

- |                |                      |
|----------------|----------------------|
| 1) 検討会活動概要説明   | 3) ガイドライン案作成のための作業分担 |
| 2) 方向性、作成対象の決定 | 4) 参考資料とするべき事柄の抽出    |

#### H26年11月10日 第2回 検討会

- |  |
|--|
| 1) 臨床系: 振盪・乳癌を対象にしたMRガイド下HIFUに関する情報提供  |
| 2) 工学系: 新規評価指標案の提案と解説→参考資料として東大・東北大で提案 |

第3回検討会(H27年3月16日に開催決定), 第4回検討会(H27年6月開催を予定)

**座長** 村垣善浩(東京女子医科大学 教授)

ガイドライン案(たたき台)のブラッシュアップを図り、**H27年夏を目処にガイドライン案を完成**→薬事申請へ

### 委員(五十音順)

東 隆(東京大学)  
伊 関 洋(早稲田大学)  
梅 村 晋 一 郎(東北大学)  
岸 本 眞 治(東京女子医科大学)  
工 藤 信 樹(北海道大学)  
西 條 芳 文(東北大学)  
佐 久 間 一 郎(東京大学)

鄭 雄 一(東京大学)  
古 川 祐 光(産業技術総合研究所)  
古 澤 秀 実(ブレストピアなんば病院)  
本 間 之 夫(東京大学)  
森 安 史 典(東京医科大学)  
吉 澤 晋(東北大学)  
葭 仲 潔(産業技術総合研究所)

### (独)医薬品医療機器総合機構

審査専門員4名

### 国立医薬品食品衛生研究所(事務局)

新見伸吾、中岡竜介、植松美幸

HIFUガイドライン作成の取組みに関して、2014.11.15日本超音波治療研究会にて講演済み、2015.5の日本超音波学会にて講演予定

## ガイドライン本文

1. はじめに
2. 本ガイドラインの対象
3. 本ガイドラインの位置づけ
4. 用語の定義
5. 評価に対して留意すべき事項
  - (1) 基本的事項
  - (2) 非臨床試験
    - ① 性能に関する評価
    - ② 安全性・品質に関する評価
    - ③ 数学的シミュレーションを用いた評価試験
    - ④ 生体模擬ファントムによる試験
    - ⑤ 動物試験
  - (3) 臨床試験(治験)
    - ① 治験の要否
    - ② 試験デザイン
    - ③ 症例数
    - ④ 評価期間
    - ⑤ 有効性評価
    - ⑥ 安全性評価

## 参考資料(東大提案分)

- ① 三次元温度分布計測(ファントム)
- ② 三次元温度推定(計算シミュレーション)
- ③ 三次元凝固計測

### イメージガイド下強力集束超音波治療装置ガイドライン(案)

#### 1. はじめに

日本における平成23年の死因の第一位は悪性新生物(癌)で35万7千人に上る。悪性新生物は昭和56年以降、死因の第一位を占め続けており、全死亡者125万人のおよそ3.5人に一人は悪性新生物で死亡したことになる。一般的に癌の罹患率は年齢と共に上昇しており、この状況は高齢化社会の特徴と言える。

現在におけるがん治療の三大療法は「外科療法」「化学(抗がん剤)療法」「放射線療法」である。様々な低侵襲治療方法のあるなかで、強力集束超音波の熱作用、非熱作用という物理現象による治療である強力集束超音波治療は放射線治療と異なり繰り返しの加療が可能であり、入院を必要としない日帰り治療により、医療費の削減、社会的損失の低減、患者のQOL向上が期待できる新しい治療法として期待されている。

強力集束超音波の生体作用を用いた治療は1950年頃から始まっており、1957年の定位脳手術、1965年の脳下垂体手術などの先駆的研究が行われたが、治療の進行をモニタする手段を欠いたため、術式として確立することはなかった。それがMRIや診断用超音波などの治療モニタ手法を伴って再び登場するのは1990年代のことである。その後、前立腺対象の装置が2001年に欧州で、子宮筋腫対象の装置が2004年に米国、2009年に日本で承認、上市されている。

強力集束超音波装置は、主に、良性疾患に使われており、子宮筋腫の他、子宮繊維症、乳腺線維腺腫、甲状腺結節、副甲状腺機能亢進症などの治療用への応用が進んでいる。また、近年では前立腺癌や乳癌、脳腫瘍などの癌性疾患にも対象を広げており、骨転移癌の疼痛緩和治療なども行われている。

本ガイドラインはイメージガイド下強力集束超音波治療装置についての安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正かつ、迅速に評価するための留意すべき事項及びその評価方法を示し、その実用化促進を図るものである。

#### 2. 本ガイドラインの対象

本ガイドラインは、癌治療を目的とし、強力集束超音波を用いた加熱凝固作用により対象組織又はその周囲組織を凝固・壊死させる強力集束超音波治療装置及び治療部位モニタリング装置を対象とする。

開発する装置が本ガイドライン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. 本ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは技術開発の著しい低侵襲治療機器を対象としているので、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えうる点について示したものである。従って、今後の技術革新や知見の集積等をもとに改定されるものであり、申請内容について拘束力を有するものではない。イメージガイド下超音波治療装置の評価に当たっては個別の製品の特性を十分に理解したうえで、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、本ガイドラインのほか、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。

## ガイドライン本文

- はじめに
- 本ガイドラインの対象
- 本ガイドラインの位置づけ
- 用語の定義
- 評価に対して留意すべき事項

- (1) 基本的事項
- (2) 非臨床試験

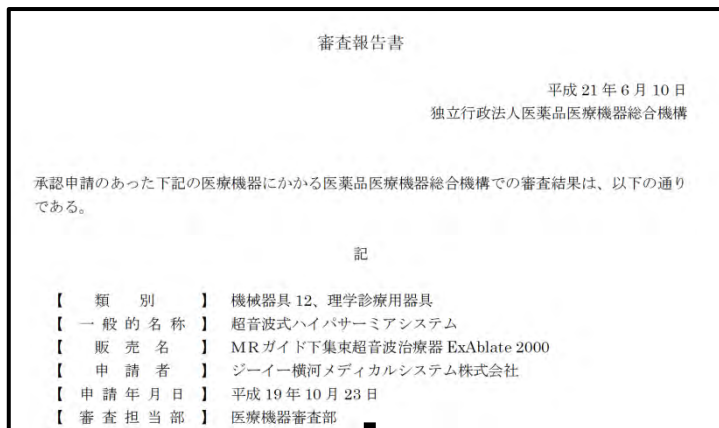
- ① 性能に関する評価
- ② 安全性・品質に関する評価
- ③ 数学的シミュレーションを用いた評価試験
- ④ 生体模擬ファントムによる試験
- ⑤ 動物試験

### (3) 臨床試験(治験)

- ① 治験の要否
- ② 試験デザイン
- ③ 症例数
- ④ 評価期間
- ⑤ 有効性評価
- ⑥ 安全性評価

## 参考資料(東大提案分)

- ① 三次元温度分布計測(ファントム)
- ② 三次元温度推定(数学的シミュレーション)
- ③ 三次元凝固計測



既承認機器  
(H21.6.10)の  
MRガイド下集束  
超音波に関する  
審査報告書  
対象疾患：  
良性腫瘍

## 評価項目の抽出と追記

	Insightec (子宮筋腫):既承認	HIFU一般(悪性腫瘍を想定)	乳癌HIFU
HIFU集束位置精度	ずれ 水平:±3mm, 垂直:±10% *水中及びゲル中	水平、垂直ともに相対誤差で規定する。 ⇒焦点間隔やセーフティマージンの仕様と連携させる	
トランスデューサ出力効率	55%以上@共振周波数	同左、トランスデューサ温度計測で代替も可(より良い?)	
ビーム走査性能	電子走査無し	規定走査範囲内において、サイドロープを規定	
キャビテーション検出	限界4mVで検出 ←物理的根拠でない	・スベクトルからサブハーモニック、HBI(HIFU Beam Imaging)、高速撮像などの例	
リアルタイム モニタ	断層像	—	高速体動監視、沸騰監視 病変検出能も規定?
	温度	温度とドーズ量表示	低速体動監視、沸騰監視 病変検出能も規定?
	凝固	対象外	硬さ変化
照射領域の完全性 (治療残存有無)	良性腫瘍のため不要	・照射間隔とセーフティマージン(⇒凝固検出サイズ、沸騰領域から推定される凝固領域等、等との比較により規定) (*2)梅村先生案)	
焦点逸脱補正	機能の存在の確認のみ	部位によっては重要でない	・HBI、放射力変位(US or MRI)、 低出力温度計測
患者選択基準	—	・腫瘍限局性、併用治療、腫瘍位置、腫瘍超音波吸収、腫瘍サイズ	
音響カップリング	反射を限界8mVで検出 ←物理的根拠でない	・電気負荷計測、パルス計測、HBI、B像などの複数手段からの選択	
冷却時間設定	ベースラインに戻る時間 動物、臨床データ解析	・同左(動物や臨床試験と数値計算の組合せも可) ・凝固サイズモニタによりサイズ制御手法も有り	
ロボット位置精度	良性腫瘍のため照射位置精度が 多少低くても良い	・ビームサイズと比較した、もしくは生体不均一の影響によるビーム誤差と比較した、焦点での制御精度の規定	
皮膚ドーズ推定	エネルギー密度制限領域の規定	皮膚ドーズ推定に基づき、ドーズ量や焦点と皮膚の位置、アプローチ方向を規定	

赤字は既にIECが存在

↑ 対象に鑑識な注 ↓

必要性を議論

他記載を引用しつつ、必要に応じて新規計測法を提案

## ガイドライン本文

1. はじめに
2. 本ガイドラインの対象
3. 本ガイドラインの位置づけ
4. 用語の定義
5. 評価に対して留意すべき事項
  - (1) 基本的事項
  - (2) 非臨床試験
    - ① 性能に関する評価
    - ② 安全性・品質に関する評価
    - ③ 数学的シミュレーションを用いた評価試験
    - ④ 生体模擬ファントムによる試験
    - ⑤ 動物試験
  - (3) 臨床試験(治験)
 

① 治験の要否	④ 評価期間
② 試験デザイン	⑤ 有効性評価
③ 症例数	⑥ 安全性評価

## 参考資料(東大提案分)

- ① 三次元温度分布計測(ファントム)
- ② 三次元温度推定(数学的シミュレーション)
- ③ 三次元凝固計測

本検討会内では

**振顫, 乳癌, 膵癌**を対象にした治療について  
臨床系委員からの事例紹介をしていただき  
**HIFUに求められる新たな機能や安全性担保**など  
について情報収集する

**東大が対象とする乳癌用機器の臨床試験デザイン**  
については, 本合同検討会終了後, 別途まとめる

	体動補償	腫瘍多様性と選択基準	伝搬経路の音響不均一	血流依存	再発抑制とセーフティマージン極小化	皮膚/経路組織熱傷	疾患固有の特性、特徴
脳腫瘍	—	★★★	★★★	★★	★★★	—	
脳梗塞(血栓溶解)	—	—	★★★	—	—	—	
振顫	—	—	★★★	★★	—	—	
心筋アブレーション	★★★	—	★★	—	—	—	
心筋梗塞	★	—	★	—	—	—	
乳癌	—	★★	★★★	—	★★	★★	
膵癌	★★	★★★	★★	★★	★★★	—	
肝細胞がん	★★★	—	★	★★★	★	★	
肝転移	★★★	—	★	★★★	★	★	
腎デナベーション	★★★	—	—	★★★	—	★	
前立腺がん	—	—	—	★★★	★★	★	
深部静脈血栓	—	—	—	★★	—	★★	
骨転移	—	—	—	—	★★	★★	

横串：臨床医の分析、議論

縦串：工学の分析、議論

## ガイドライン本文

- はじめに
- 本ガイドラインの対象
- 本ガイドラインの位置づけ
- 用語の定義
- 評価に対して留意すべき事項
  - 基本的事項
  - 非臨床試験
    - 性能に関する評価
    - 安全性・品質に関する評価
    - 数学的シミュレーションを用いた評価試験
    - 生体模擬ファントムによる試験
    - 動物試験
  - 臨床試験(治験)
    - 治験の要否
    - 試験デザイン
    - 症例数
    - 評価期間
    - 有効性評価
    - 安全性評価

## 参考資料(東大提案分)

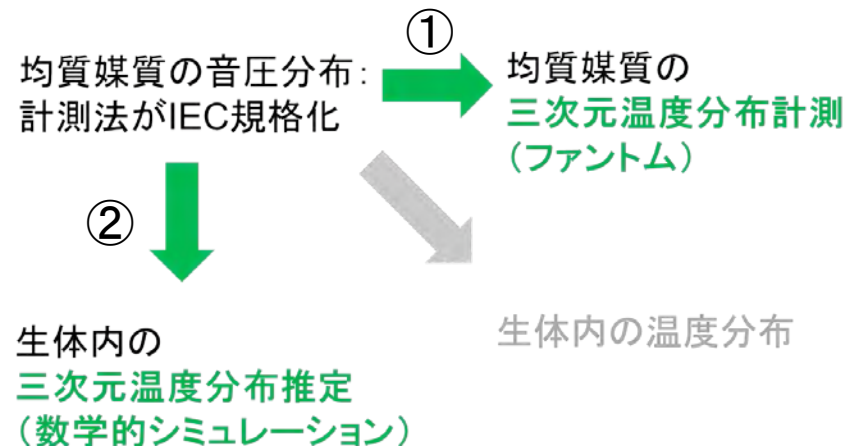
- ① 三次元温度分布計測(ファントム)
- ② 三次元温度推定(数学的シミュレーション)
- ③ 三次元凝固計測

動物試験の削減や  
臨床試験の試験デザイン構築に寄与する  
非臨床試験法として

- ・数学的シミュレーション
- ・生体模擬ファントム

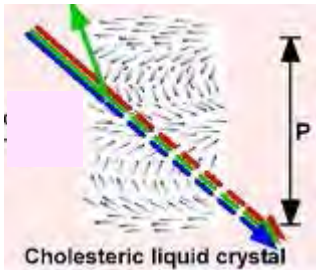
による方法を取り入れる

この科学的根拠となる方法論の示し方を  
東大・東北大から個別に参考資料として  
提案する

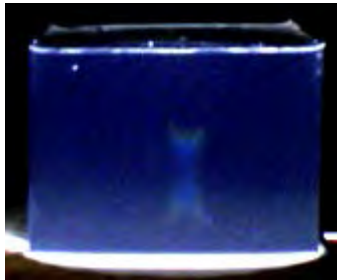


## 3次元温度分布計測

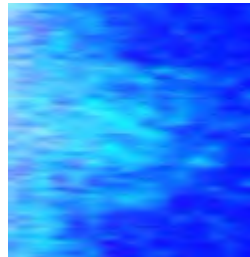
液晶構造:



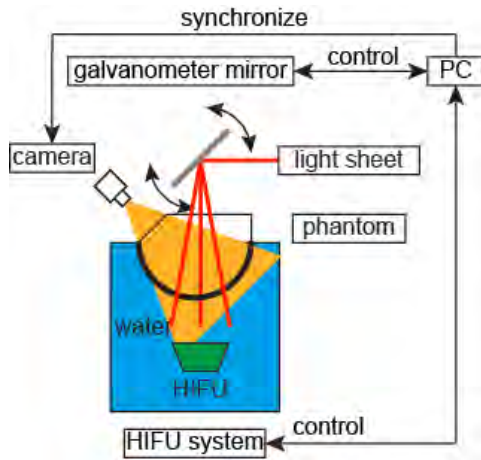
温度依存で  
反射色変化



マウス実験による皮膚熱傷

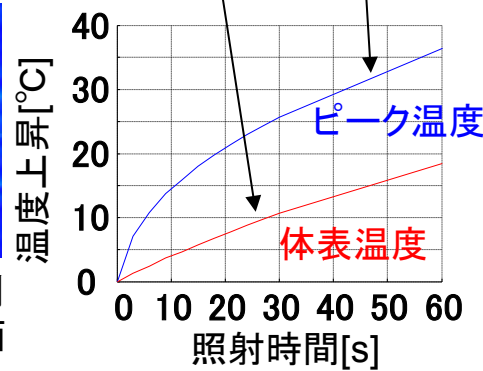
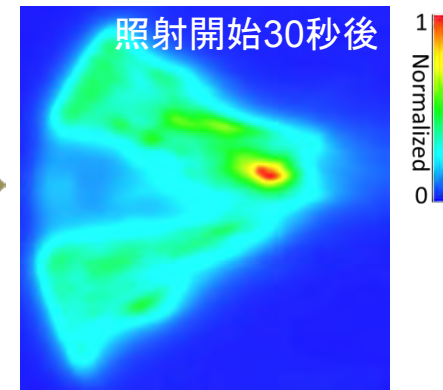
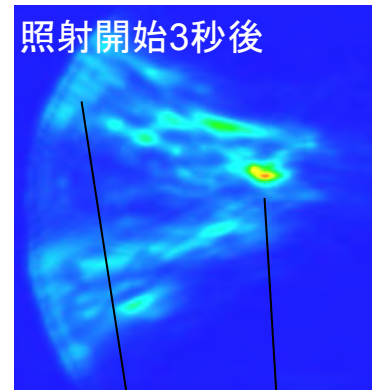


3次元温度計測によるゲル表面温度分布



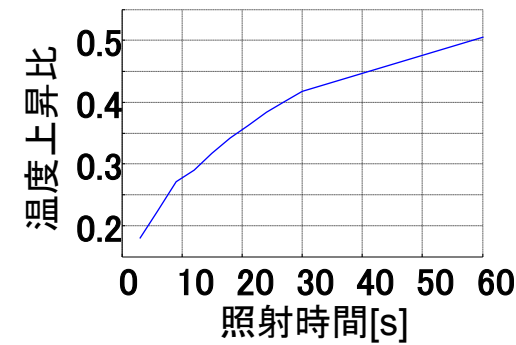
## 3次元温度分布推定

音圧分布から温度分布の計算



熱分布

体表温度/ピーク温度



焦点と対象物表面の同時計測  
⇒動物実験の結果の再現に成功

生体不均一のため、複雑な音圧分布。  
⇒音圧分布により熱拡散効果が異なり、治療部内外での温度比が、照射時間によって大きく変化。(熱計算の必要性)

# **(3) 画像情報に基づくインプラントマテリアル・デバイスの性能評価手法の基礎検討**

## **顎顔面用カスタムメイドインプラントデバイス**

チタン製外科用カスタムメイドインプラントデバイス

リン酸カルシウム製外科用カスタムメイドインプラントデバイス

**工学系研究科    バイオエンジニアリング専攻**

**鄭研究室**

**藤澤彩乃**

# チタン製カスタムメイドインプラントデバイス

## 骨モデル上での成形

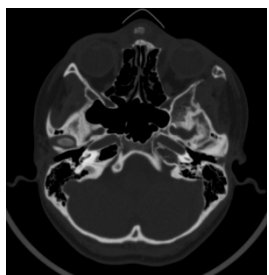


- 患者由来の骨モデルを作製し、そのモデルに適合するように成形を行い、カスタムメイドインプラントとして提供
- 凹凸形状や球状に彎曲した骨表面への適用も容易
- 単純な骨欠損部の補強や顆粒状人工骨の固定に用いるだけでなく、他の人工骨と母骨との固着などにも使用可能

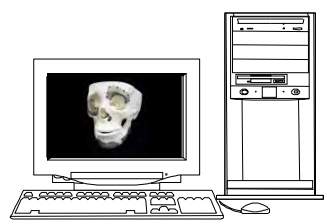


# ウルトラフレックスチタンメッシュ成形手順

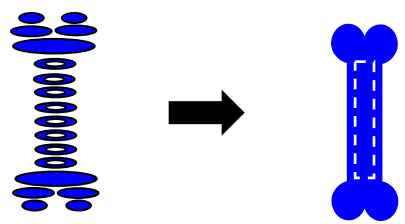
## モデリングデータ



## デザイン



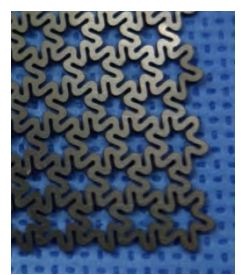
## 母骨モデル作成



## 3次元形状付与



## チタンメッシュ作成



- DICOM形式のX線CTデータを取得

- 設計支援ソフトを用いてモデリングデータをCAD/CAMなどで使用可能なデータ形式に変換

- 医師の仕様決定に基づいて製造するパーツをデザイン

- 固定部位を決定

- 設計データに対して有限要素解析(FEM: Finite Element Method)を実施し、過度な応力集中の有無を確認

- データ上の形状が、実際に作ろうとしている形状と同一であるかを確認

- CT-Boneと同様の手法で母骨モデルを作成

- 母骨モデルを用いて3次元形状を付与

- レーザー切削によってチタン板からメッシュプレートを削出

# リスク分析

## チタン製カスタムメイドインプラントのリスク分析

ハザード	材料	デザイン	病原微生物	外科手術
危険状態	生物学的危険性	術部形態非適合 物理刺激性 易変形性	滅菌不十分 術中感染	手術手技非習熟 長い手術時間 固定不良
危害	脱転・破断 瘻孔形成・露出 輸送における変形		感染	血圧低下 肺動脈塞栓症 (脱転・破断等)
リスク コントロール	材料品質の保証 力学的検討の強化 ・応力集中シミュレーション ・テストピースを用いた測定 デザイン ・輸送時形態保持材の要不要判断 ・尖部の回避 ・母組織への固定部位をデザイン ・CTデータ及び患部との実製品との合致性確認		適用可能症例の判別 ・一般状態(基礎疾患/感染) ・インプラント部位 手術時間短縮手段 ・用手での形態可塑性を保持 ・術者の選定/習熟	

- 材料および滅菌効果の安全性評価手法について、国立医薬品食品衛生研究所と共同研究を行っている

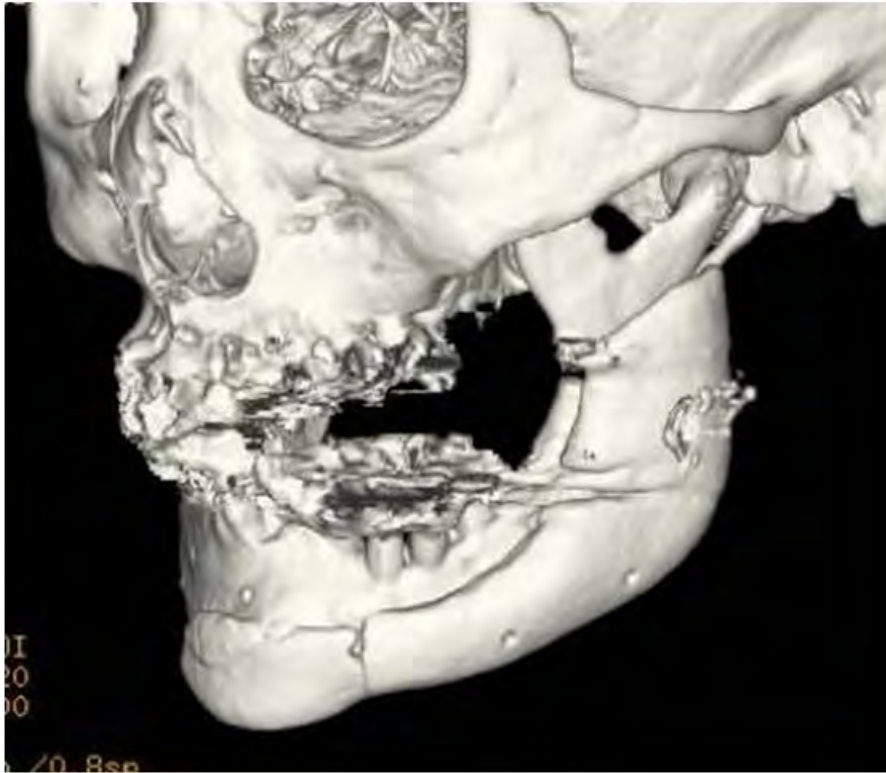
# カスタムメイド固定用プレートのガイドライン案

## カスタムメイド固定用プレートの非臨床評価の考え方

- 基本的事項
  - カスタムメイドの適用判断 (医師の責任領域)
  - 荷重部位で使用する際の免荷期間および免荷方法
  - 三次元形状の確認方法およびフィッティング性能
  - 三次元形状付与の工程と品質保証方法
- 非臨床試験
  - 性能試験
    - 適切なワーストケースの設定

# リン酸カルシウム製カスタムメイドインプラントデバイス

術直後



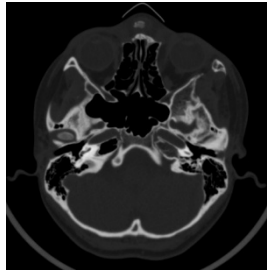
24カ月後



- 埋植2年後では、母骨と人工骨の間の境界が曖昧になっており、骨癒合・骨置換が進行していることが伺える

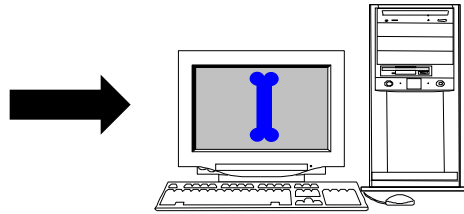
# CT-Bone成形手順

## X線CT撮像



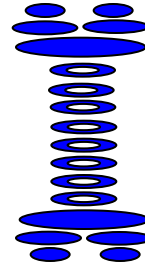
- 患者個々に応じた形状のモデリングデータ (DICOM形式) を取得

## 3D CAD作成



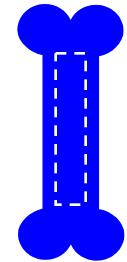
- 3Dデータ作成ソフトMimicsによって、モデリングデータを3D CADデータに変換
- データ上の形状が、実際に作ろうとしている形状と同一であるかを確認
- 内部構造や固定用の孔を追加

## スライスデータ作成



- 3D CADデータをSTL形式で出力し、スライスデータを作成
- 設計データに対して有限要素解析 (FEM : Finite Element Method) を実施し、過度な応力集中の有無を確認

## 積層造形



- $\alpha$ -TCP粉末に、3Dインクジェットプリンター (Z-Printer) によって硬化液を噴射し、カスタムメイド人工骨を積層造形

# リスク分析

## CT-Bone類似製品からのリスク事例

ハザード	材料	デザイン	病原微生物	外科手術
危険状態	生体適合性不足 化学刺激性 骨吸収置換不良	母骨形態適合性 不足 物理刺激性	滅菌不十分 術中感染	手術手技非習熟 長い手術時間 固定不良
危害	脱転・破損・癒合不全 瘻孔形成・露出 炎症・発熱・発疹		感染	血圧低下 肺動脈塞栓症 (脱転・破損等)
リスク コントロール	材料品質の保証 力学的検討の強化 ・応力集中シミュレーション ・テストピースを用いた測定 デザイン ・分割の判断		適用可能症例の判別 ・一般状態(基礎疾患/感染) ・インプラント部位 手術時間短縮手段 ・判別しやすいデザイン ・術者の選定/習熟	

- 材料および滅菌効果の安全性評価手法について、国立医薬品食品衛生研究所と共同研究を行っている

# カスタムメイド人工骨の評価項目案

## カスタムメイド人工骨の非臨床評価に当たって必要と考えられること

- 人工骨に共通の評価項目を満たすこと
  - 既承認品目を参考に、非劣性を確実に証明する
- 三次元積層に特有の危険性を科学的に評価すること
  - デザインにあたっての原則
  - カスタムメイド適用決定の原則
  - 試験におけるワーストケースの設定原則
  - カスタムメイド製品個々の品質保証原則
  - 造形工程で材質に生じる変化の検出

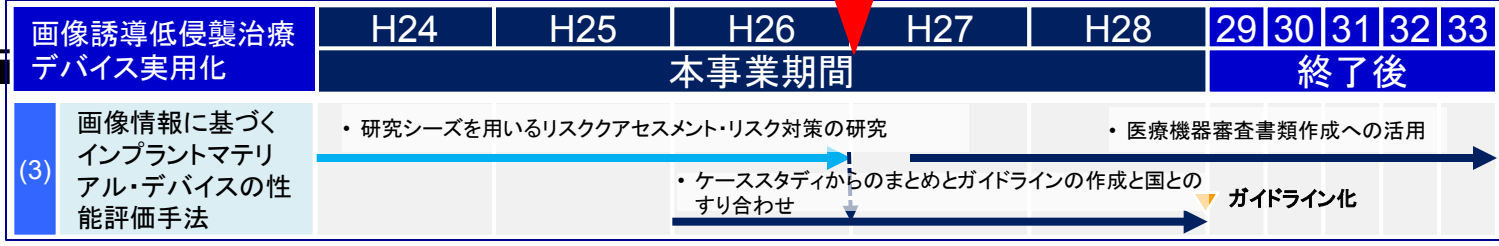
# 上位概念 (フルカスタムメイドの考え方)

## カスタムメイド適用のポイント

- フルカスタムメイド製品の適用判断
  - 適用症例の判別 [医師?]
  - 生理的な変動を加味した使用期限の設定
  - 手術時の最終判断 [医師?]
- デザイン・製造
  - データ加工プロセスの妥当性・バリデーション
  - 形状の有効性と物理的制約の両立
- 品質管理
  - 個別評価とロット評価
    - 個別評価に適した手法?



# 年次計画



	平成26年度		平成27年度以降	
			27	28
チタン製外科用 インプラント	①	事例・文献調査	完了	
	②	評価項目の抽出	完了	
	③	充足性検討・一般化	継続	→
リン酸カルシウム製 外科用インプラント	①	事例・文献調査	継続	→
	②	評価項目の抽出	継続	→
	③	充足性検討・一般化		→
フルカスタムメイド		個々の製品からの 上位概念抽出		→



# ナノデバイス応用 革新的診断機器の開発

工学系研究科 応用化学専攻  
北森研究室  
森 絵美

### 大病院

- ・専門検査技師がいるため手間がかかるのは問題ない
- ・正確な値が要求される

### クリニック

(現場の医師の要望)

- ・初診時で患者の状態を迅速に把握
- ⇒ **正常、要再検査、重症**の三段階
- ・前処理は看護婦が担当

### 在宅

- ・早期診断、簡易検査レベルでOK
- ⇒ **正常か異常か**
- ・超微量スタンダード技術
- ・超微量採血
- ・全血自動前処理

第一段階として  
ここでの使用を想定



大型免疫分析装置



卓上型分析装置  
(検査15分以内、測定項目:CRP)

検体量 1 $\mu$ L



在宅型

## 本研究を推進する必要性

- I 超微量検体検査における標準の確保
- II 超微量検体固有の評価指標

- III 超微量検体の前処理技術
  - IV 超微量の採取技術(無痛)
- 在宅

クリニック

在宅

- 人体への負担が少ない
- 新生児、小児からも採取可能
- 微量しか採取できない検体(例:眼房水など)の採取が可能となる
- 検査の専門家でなくても(医師または看護師が)扱えるようになる
- クリニック、在宅、僻地などで使用可能
- 災害時、緊急医療時に使用可能
- 短時間測定
- 小型、安価、可搬

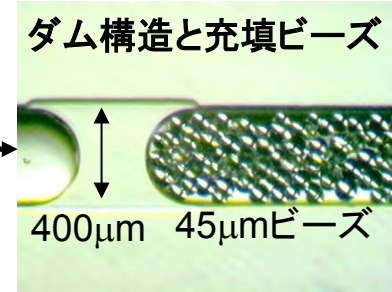
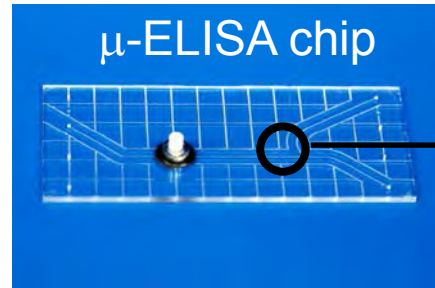
早期発見、入院期間の短縮 → 医療費削減

今回はマイクロELISAを例にする

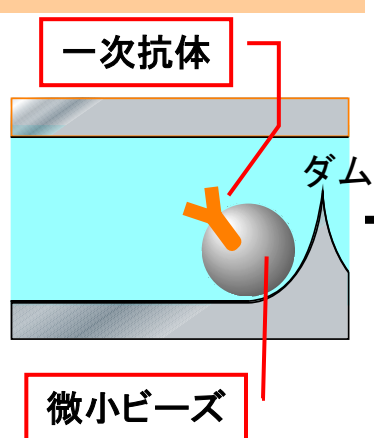
## マイクロ免疫分析装置 (マイクロELISA)



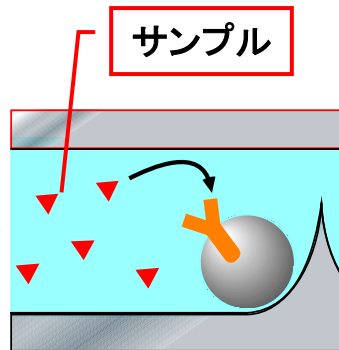
マイクロフルイディクス（微小流体力学）と高感度検出器を組合せて酵素結合免疫測定（Enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA）をシステム化した新しい機能デバイス



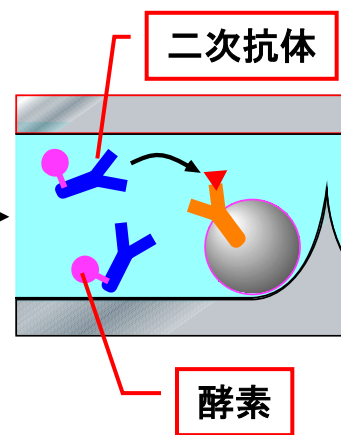
### 1. 抗体固相化 微小ビーズの導入



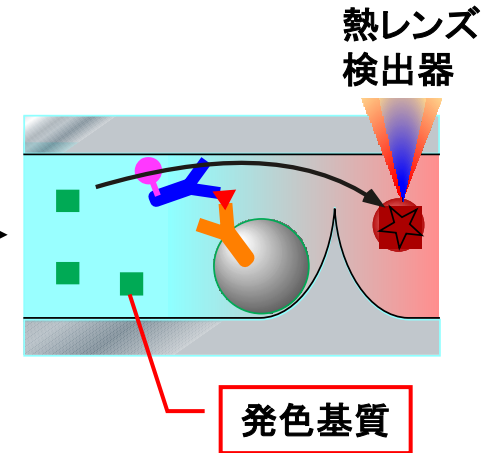
### 2. サンプル導入



### 3. 二次抗体導入



### 4. 発色反応



## 標準品・管理用血清・患者検体による評価

### I 装置性能評価

従来法との相関性評価

### II 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

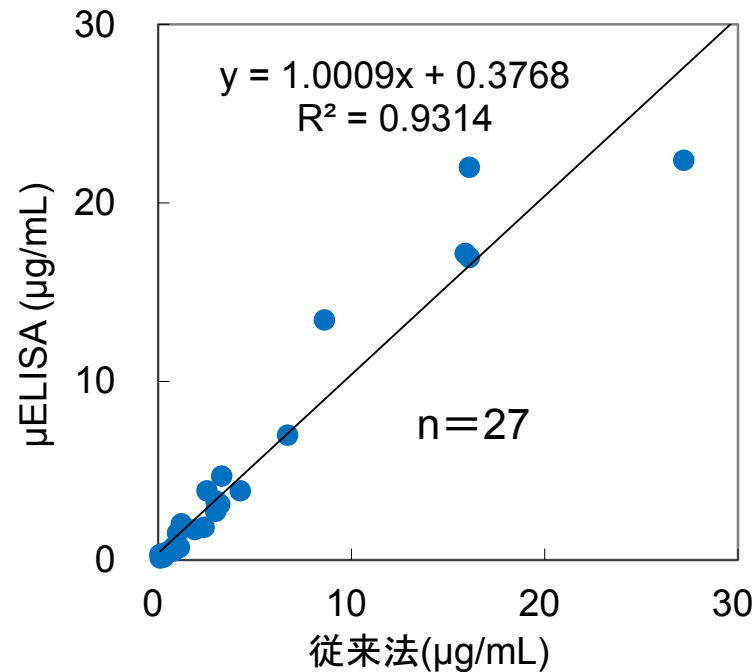
保存安定性評価

### III 検体特有の性能評価手法の基礎検討

- ① 測定条件:前処理方法などの検討
- ② 採取部位依存性評価

## 従来法との相関性評価

患者検体27検体を血清とし、緩衝液で5倍希釈し、 $\mu$ ELISAによる測定値と、従来法による測定値の相関性について評価



超微量(1.0 μL)の患者血清でも従来法と良好な相関性が得られた

### 保存液量と保存期間の違いによる信号値変化

標準溶液(濃度 $32\mu\text{g}/\text{mL}$ )の以下の条件下での保存安定性評価をおこなった

保存温度:  $4^{\circ}\text{C}$   
保存容器(タンパク低吸着、通常容器)  
保存液量(1mL、 $50\mu\text{L}$ )



低吸着チューブを使用することにより、 $4^{\circ}\text{C}$ の条件下で、4か月間、液量 $50\mu\text{L}$ で液量1.0mLとほぼ同じ安定性を保つことが可能

超微量の安定保存には、内壁・液量などの考慮が必要となる



## ① 臨床検体の測定／血清と血漿、全血測定の検討

東大病院の患者A~Gの検体について実施

採血 → 採血管 → 遠心(血清・血漿)

採血管
全血用: EDTA-2K (採血量: 2mL)
血清用: 凝固促進剤入り (採血量: 5mL)
血漿用: EDTA-2K (採血量: 2mL)

1%BSA/PBSにて5倍希釈して測定

血漿と血清はほぼ同じ値が得られたが、全血は低値となった

微量測定の際には、前処理が必要となる

## ② 臨床検体の測定 / 採取部位依存性の評価

腕(通常採血1.0~5.0mL)と指からの微量採血(30 $\mu$ L程度)の測定値を比較



今後、実施

## 一般的な評価項目案

### I 装置性能評価

- ① 再現性試験
  - ・日差再現性
  - ・同時再現性
- ② 検出限界 (LOD)・定量限界 (LOQ)
- ③ キャリーオーバー
- ④ 精度管理物質 (コントロール血清) の測定値  
検量線精度管理 (正確性)
- ⑤ 従来法との相関性評価

## 超微量検体の測定における評価項目案

### II 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

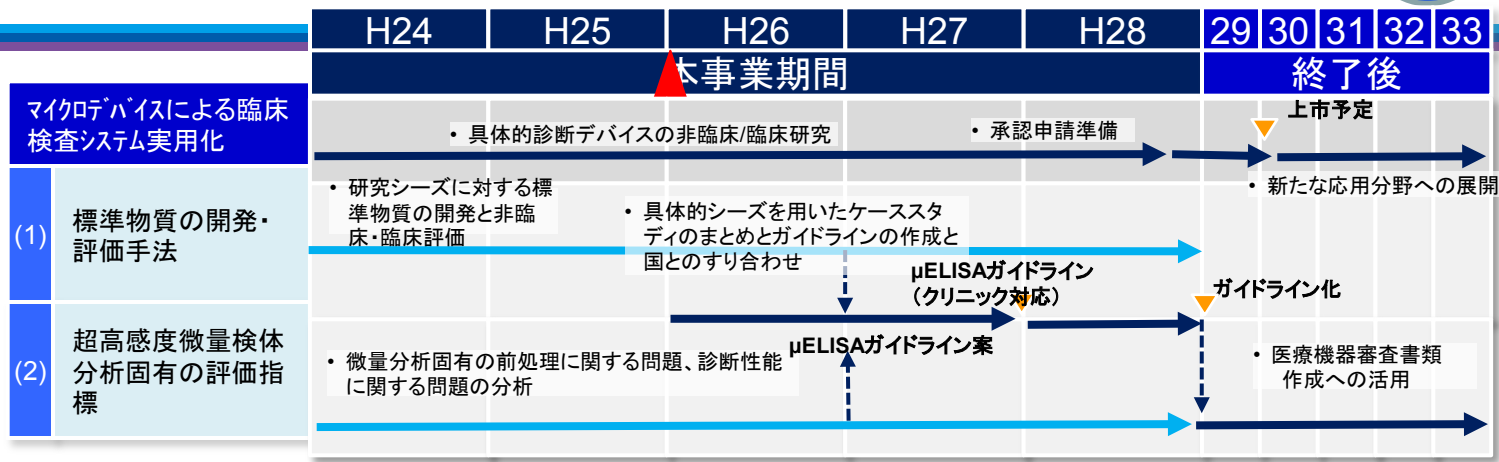
- ① 保存安定性 (標準品・試薬): 最低液量、最低濃度、保存温度
- ② 検量線の定量
- ③ その他

### III 検体特有の性能評価手法の基礎検討

- ① 採取方法: 迅速簡便な採取方法の検討
- ② 採取部位依存性: 有意差検定を実施
- ③ 保存条件: 保管法および輸送法の検討  
適切な保存条件の検討
- ④ その他



# 年次計画



検討内容		H26	H27	H28	H29	H30	H31
(1) 標準物質の開発・評価手法	①超微量標準物質の保存安定性評価	→	→				
	②検量線	→	→				
(2) 超微量検体固有の評価指標	①採血部位依存性	→	→				
	②微量前処理方法	→	→	→			
(3) 在宅医療機器	微量採血方法	→	→	→			
(4) ガイドライン		→	→	→	→	→	→

μELISAガイドライン (クリニック対応) (H27 ~ H28)

μELISAガイドライン案 (H26 ~ H27)

ガイドライン化 (H29 ~ H30)

新たな応用分野への展開 (H30 ~ H31)



# PMDA・国立衛研との人材交流

- ◇東大からPMDA医療機器審査第一部へ週1日出向
- ◇PMDA審査専門員が東大のプロジェクト会議に参加
- ◇東大の研究員を国立衛研の研究生として派遣
- ◇国立衛研から東大の客員研究員として研究に参加

## 成果

- ◆審査側の視点で医療機器研究を考えられるようになった
- ◆機器を取り巻く省令・通知や規定に関する理解が深まった
- ◆自分の専門以外の医療機器について知識が広がった
- ◆研究対象とされづらい安全性試験に関する研究を俯瞰的に体験することができ、実際に安全性を評価する際の留意事項を包括的に知ることができた

# テーマ推進のための組織体制

本課題を推進する医工連携体制

基づく連携実績  
具体的事例に

