

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業  
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：東京大学大学院工学系研究科

研究事業名	低侵襲治療デバイス・マテリアル及びナノデバイス応用革新的診断機器に関する
分類	医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体
<p><u>1. 研究の概要</u></p> <p>手術支援ロボット、ARナビゲーションシステムやエネルギー集束型治療デバイス、テーラーメイドインプラント等の低侵襲治療デバイス・マテリアルならびに超微量試料血液検査デバイスなどナノデバイス応用革新的診断機器の実用化臨床応用を目指した研究開発を通じて、その安全性・有効性を示すための評価手法を、工学（基礎）、医学（臨床）の両面から多角的、総合的に検討しガイドライン案を策定する。</p>	
<p><u>2. 研究の概要及び成果について</u></p> <p>(1) ガイドライン等の策定に必要な試験・研究</p> <p>各テーマともほぼ計画通りに進んだが、薬剤と物理刺激の融合による治療デバイス性能評価手法の基礎検討は着手に至らず集中と選択のために、平成26年度に中止を決めた。また、ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定は平成27年度末で終了し、次世代微量検体分析ガイドライン事業に移行した。</p> <p>(平成24年度)</p> <p>1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定</p> <p>(1) 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ロボット全般の規格調査、臓器の特性調査、ロボット評価に使用するセンサー調査、評価方法の検討などを行い、評価のための患者モデル作製を進め、脳頭部モデル、眼球部モデル、膝関節モデル、胸郭モデルを製作した。</li></ul> <p>(2) 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・空間分解能を有し高音圧に耐える計測手法の検討を進め、アクリルアミドゲルと吸音材を用い温度上昇の影響を考慮することで計測が出来る見通しを得た。</li><li>・生体不均一性の影響を考慮したフォーカシング手法と適量エネルギー照射の基礎検討を行い、焦点制御により複数に分割していた焦点が1点に集束することを確認した。また乳腺ファントムを用いた256chトランスデューサによる照射シミュレーションの結果、焦点シフトが確認された</li></ul> <p>(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基</p>	

## 礎検討

- ・ 個々人の体型、体格及び各欠損部の形状に精密に適合したテーラーメイド人工骨を作製しヒトへの埋植を行い、骨癒合・骨置換の経過観察から有用性を確認した。チタン製デバイスを試作し骨欠損部の補強、人工骨の固定、母骨との接合などの特性が十分であることを確認した。
- ・ テトラポッド型微小人工骨にSmoothened agonistとHelioxantin Derivativeを搭載したTetraboneを作製した。これをラット大腿骨骨欠損モデルへ埋植した結果、コントロール群に比し、優位な骨形成を認めた。

## 2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定

### (1) 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

測定標準物質として炎症マーカーCRP(hsCRP)を選定し、注入量1 $\mu$ Lでも精度良く注入が出来、再現性CV2.2%を検証し実用性を確認した。

### (2) 超高感度微量検体分析固有の性能評価手法の基礎検討

微量試料分析におけるマイクロチップを含む迅速簡便な診断システムを検討し理化学用装置を改良し臨床研究用 $\mu$ -ELISA分析装置を作製した

(平成 25 年度)

## 1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定

### (1) 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討

- ・ 小児胸腔モデルは小児外科医30名による手技評価を行い、成人モデルに比べて熟練者と非熟練者の差が大きく出ることが判り評価系として妥当性が確認された。
- ・ ナビゲーションシステムにおける各コンポーネント誤差から、手術セットアップごとに生じる全体誤差をリアルタイムで推定し表示するシステムを開発した。
- ・ 様々な隙間、奥行きを持ったピンジョイントモデルを用いて手術ロボットの洗浄性を評価し、洗浄時間と残留汚染の関係を研究した。

### (2) 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討

- ・ 生体不均一性の影響を補正するための生体モデル自動生成・計算手法を構築した。48例の解析から、ビーム位置シフトは標準偏差4mmと大きなばらつきを与え、患者選択指針や治療法の設計に反映する必要があることを確認した。
- ・ LMI (Localized Motion Imaging) 法による熱凝固域の可視化により治療モニタリング技術を開発し、2mm程度の精度で計測出来る見通しを得た。

### (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基

## 礎検討

- ・リン酸カルシウム製インプラントデバイスとチタン製インプラントデバイスについては、リスク分析の結果や承認時の指摘事項から、リスクコントロールすべき事柄の抽出、画像情報をもとにしたデザイン・製造のポイントの明確化に着手した。
- ・徐放性生理活性物質を含むインプラントについては、SAGとTHの同時暴露により骨分化誘導効果と石灰化が顕著に促進されることが細胞種別を特定した条件で確認された。またエチレンオキサイドによるデバイス滅菌処理後も搭載薬剤の活性維持が確認された。

## 2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定

### (1) 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

超微量での測定条件を検討の結果、流速 5  $\mu\text{L}/\text{min}$  が最適であるとの結論を得た。標準試料の保存安定性については、たんぱく低吸着チューブ保存の場合 4  $^{\circ}\text{C}$  保存で 5 ヶ月間安定であることが確認出来た。

### (2) 超高感度微量検体分析固有の性能評価手法の基礎検討

超微量検体の測定評価において、血清検体 5 倍希釈率で  $\mu\text{ELISA}$  法と東大病院測定値、SRL 測定値と比較した結果、臨床的意義のある 0~20mg/mL の濃度範囲において良好な相関性が得られた。

(平成 26 年度)

## 1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定

### (1) 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討

- ・患者モデルを用いた定量的性能評価方法を提案し、小児外科用患者モデルの有用性を確認した。また、本研究を新生児患者モデルへ展開した。ナビゲーション機器の誤差評価手法を開発し、誤差発生要因として人の認知能力の影響を明らかにした。ロボット機構の機械設計による洗浄性について評価した。

### (2) 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討

- ・生体内 3 次元温度場の計算シミュレーションの作成を行い、非臨床 3 次元温度分布計測手法を構築した。

### (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基礎検討

- ・リン酸カルシウム製外科用インプラントについて、評価項目の抽出、整理、充足性の検討の目的で安全性確認実験、文献および国内外事例調査を行った。

### (4) 薬剤と物理刺激の融合による治療デバイス性能評価手法の基礎検討

- ・選択と集中により、本テーマは実施しないこととした。

## 2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定

### (1) 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

- ・標準品の保存条件（保存濃度、保存容器、保存温度、保存液量）と保存安定性について明らかにした。
- ・精度管理物質（コントロール血清）を用いて正確性を評価することにより、装置の性能、検量線の整合性について明らかにした。

### (2) 超高感度微量検体分析固有の性能評価手法の基礎検討

- ・患者実検体で、前年度の結果により希釈液で5倍に希釈して測定した結果、血清と血漿についてはほぼ同程度の測定値が得られたが、全血については血球や夾雑物の影響などから、測定値が大幅に減少する傾向が確認された。従って、予め前処理をした血清または血漿で測定する必要があることが分かった。
- ・耳、腕からの微量採血は非常に困難であることが分かった。現在、指からの微量採血と腕からの通常採血の測定値の評価を継続した。
- ・ $\mu$ ELISAによる測定は従来法による測定と良好な相関が得られることを確認した。

(平成 27 年度)

## 1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定

### (1) 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討

- ・コンピュータ支援手術装置の開発・評価に用いる患者モデルの妥当性評価については、新生児モデルについて、熟練医と若手医師による評価実験と解析を行い、その妥当性を示した。
- ・AR手術ナビゲーションシステムについては、視覚的ヒューマンインタフェースの影響を考慮した誤差評価と、Tablet PCを用いた前臨床試験での誤差評価について検討を行った。視覚的ヒューマンインタフェースを考慮した誤差評価では、ユーザ（術者）の個人差や、手術室内でのデバイス配置による誤差の影響をより詳細に検討した。Tablet PCを用いた前臨床試験での誤差評価については、前臨床における試験の条件や誤差評価手法について検討した。成果をまとめて学術雑誌へ投稿し、また、国際会議での発表を予定している。

### (2) 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討

- ・生体内3次元温度場の計算シミュレーションを作成、ファントムを用いた3次元温度分布計測手法を構築、キャリブレーション手法の検討、リアルタイムな治療中凝固領域の可視化手法を開発した。

### (3) 画像情報に基づくインプラントデバイスの性能評価手法基礎検討

- ・リン酸カルシウム製インプラントについて、ガイドラインの内部案としての評価

項目の抽出と整理、文献および国内外事例調査を行った。

## 2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定

### (1) 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

- ・微量検体の測定に必要とされる装置・分析プロセスの性能（共存物質の影響、希釈直線性、ダイナミックレンジ、添加回収試験）および標準物質の微量保存安定性（温度、期間、内壁等の影響）について確認した。

### (2) 超高感度微量検体分析固有の性能評価手法の基礎検討

- ・微量検体の測定における留意事項として、採血部位、採血方法、採血管の影響、測定条件（流速、前処理）、保存条件等について検討が必要となることを確認した。また、マイクロ流体での液体特性には個人差があり、その影響を小さくするため希釈する必要があることについて確認した

（平成 28 年度）

## 1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定

### (1) 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討

- ・コンピュータ支援手術装置の開発・評価に用いる患者モデルの妥当性評価については、ガイドライン策定に必要な試験・研究を平成 27 年度までで終了した。
- ・AR 手術ナビゲーションシステムについては、視覚的ヒューマンインタフェースの影を考慮した誤差評価と、Tablet PC を用いた前臨床試験での誤差評価について検討を行った。視覚的ヒューマンインタフェースを考慮した誤差評価では、ユーザ（術者）の個人差や、手術室内でのデバイス配置による誤差の影響をより詳細に検討した。Tablet PC を用いた前臨床試験での誤差評価では、試験条件と誤差推定・評価手法について検討した。

### (2) 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討

- ・生体模擬ファントムの必要仕様に関する検討のために、特性を議論する上で以下の空間時間の計 4 セグメントに分割した（空間は伝搬路と焦点領域に分割、時間軸の中では治療開始期と特性変化を伴う治療中の時間領域に分割）。これらの 4 セグメントそれぞれで生体模擬ファントム、動物実験、数値シミュレーションでの評価項目に関する整理を行い、ガイドライン草案に反映した。
- ・生体内 3 次元温度場の計算シミュレーション上で焦点移動速度の最適化手法を開発し、リアルタイム治療中凝固領域の可視化手法として二次元に拡張した方式を開発した。

### (3) 画像情報に基づくインプラントデバイスの性能評価手法基礎検討

- ・セラミックス製カスタムメイド骨補填材について、国内外の文献や事例、製品を調査することで試験項目や評価事項の過不足を検討した。

## 2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策

定

本テーマは平成 27 年度で終了し、次世代微量検体分析ガイドライン事業に移行した。

(2) ガイドライン等の策定

低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定は、平成 26 年度から明確に「コンピュータ支援手術装置の開発・評価に用いる患者モデルの妥当性評価に係るガイドライン」と「手術支援用 AR システムの誤差評価に係るガイドライン」の 2 つのガイドライン策定を目指して進めた。各テーマとも平成 28 年度末までにはガイドライン案を策定し、計画通りに厚生労働省へ提出した。

(平成 24 年度)

1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定

(1) 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討

・手術ロボット、AR ナビゲーションシステムの評価指標についての調査検討を行った。

(2) 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討

・ガイドライン策定へ向け、治療器としての評価上の課題として、生体不均質の影響に関する検討を行った。

(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基礎検討

・ガイドライン策定へ向けて、リスク分析等による基礎検討を行った。

2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定

(1) 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

・ガイドライン策定へ向けて、基礎検討を行った。

(2) 超高感度微量検体分析固有の性能評価手法の基礎検討

・ガイドライン策定へ向けて、基礎検討を行った。

(平成 25 年度)

1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定

(1) 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討

・ガイドライン策定へ向けて、性能評価と動物試験・臨床試験のあり方、手術ロボットの性能評価のためのモデルについての検討等を行った。

・AR ナビゲーションのガイドライン策定へ向けて、誤差の問題、ソフトウェア医療機器としての問題について検討を行った。

(2) 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討

- ・ガイドライン策定へ向けて、生体不均一性、治療モニタリング方法について検討を行った。
- (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基礎検討
  - ・リスク分析および承認申請時における指摘事項からガイドライン策定へ向けての検討を行った。
- 2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定
  - (1) 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討
    - ・ガイドライン策定へ向けて、基礎検討を行った。
  - (2) 超高感度微量検体分析固有の性能評価手法の基礎検討
    - ・ガイドライン策定へ向けて、基礎検討を行った。
- (平成 26 年度)
- 1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定
  - (1) 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討
    - ・「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指標についての提言」と「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」の素案を作成し、項目を明確にした。
  - (2) 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討
    - ・東北大と合同で HIFU ガイドライン案の第一次草案を作成した。（最終案は H27 夏完成予定）
  - (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基礎検討
    - ・リン酸カルシウム製外科用インプラントについて、作製手法、リスク分析、指摘事項の内容から評価項目の抽出と整理を行った。また、評価項目充足性の検討に着手した。
    - ・チタン製外科用インプラントデバイスについて、昨年度に抽出した評価項目リストをもとに、基準や法令との整合性、項目の充足性を検討し、また項目の一般化、明確化を行った。
  - (4) 薬剤と物理刺激の融合による治療デバイス性能評価手法の基礎検討
    - ・選択と集中により、本テーマは実施しないこととした。
- 2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定
  - 微量検体免疫分析装置（ $\mu$ ELISA）に関するガイドライン案として、現段階で重要と考えられる事項をまとめ、微量検体の測定に求められる装置の性能について評

価指標を示した。

(1) 標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

- ・目的物質の測定となる外部検量線用の標準品の作製にあたり、濃度、作製方法について明記し、実験結果より得られた保存温度と保存容器および保存液量の関係性についてまとめ、保存条件についての評価指標とした。

(2) 超高感度微量検体分析固有の性能評価手法の基礎検討

- ・微量血液検体の場合の前処理の条件や身体の部位依存性についての評価指標を示した。

(平成 27 年度)

1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定

(1-1) コンピュータ支援手術装置の開発・評価に用いる患者モデルの妥当性評価に係るガイドライン

- ・素案の構成と方針については、検討委員会で承認されており、今後、詳細な記載について関係者で議論を進める予定である。

(1-2) 手術支援用 AR システムの誤差評価に係るガイドライン

- ・検討 WG (3 回開催 (8/11, 9/29, 12/24)) にてガイドラインの素案を作成し、第 1 回検討委員会 (1 回開催 (10/21)) で検討した。日本コンピュータ外科学会のオーガナイズドセッション (11/21 開催) で活動を紹介し、有識者の意見を得た。意見をとりまとめてガイドラインに反映させており、今年度中 (3 月) に第 2 回検討委員会に諮って検討する。
- ・ガイドラインの素案において、手術ナビゲーションにおける AR の意味を定義するとともに、ハードウェアとソフトウェアそれぞれに係る項目を整理した。また、呈示情報の正常性に関する項目を追加した。Informative において、AR 手術ナビゲーションの技術動向を整理し付記した。さらに、informative において、各項目の具体例を含めた詳細を付記した。

(2) イメージング下強力集束超音波治療装置ガイドライン

- ・1 回の HIFU ガイドライン附属文書「HITU の性能評価において対象とするファントムの考え方」の検討委員会を東大単独にて開催し、附属文章の作成の第一回草案を作成した。

(3) 画像情報に基づくインプラントデバイスの性能評価手法基礎検討

- ・チタン製インプラントに関するガイドラインについて、外部委員会を組織し、企業メンバーによる WG 会議を 3 回、アカデミアメンバーによる検討会を 2 回開催して推敲を行い、ガイドライン案を作成した。

2. ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関するガイドライン策定

微量検体免疫分析装置（微量検体ELISA）を例にとり、微量検体免疫分析装置一般を対象としたガイドライン案として、NIHSを中心とし、ガイドライン作成委員会および検討会において企業や専門家の意見を取り入れる形でブラッシュアップを進めた

（１）標準物質の開発・性能評価手法の基礎検討

- ・微量検体の測定に求められる装置の性能について評価指標を示した。また、微量標準物の保存の際には保存容器の内壁（タンパク質低吸着処理）や保存液量について留意する必要性について、ガイドライン案の評価項目に明記した。内容について各企業の意見を反映させ、保存と導入に関してチップ内蔵型、外部からの導入型のいずれにも対応可能とした。

（２）超高感度微量検体分析固有の性能評価手法の基礎検討

- ・微量採血管に採血する際、最低必要となる血液量について留意する必要があること、また微量検体測定の際の前処理や希釈条件の検討が必要となることを、ガイドライン案の評価項目として明記した。内容については有識者の意見を反映させたものとした。

（平成 28 年度）

1. 低侵襲治療デバイス・マテリアルに関するガイドライン策定

（1-1）コンピュータ支援手術装置の開発・評価に用いる患者モデルの妥当性評価に係るガイドライン

- ・WG を 3 回、検討会を 1 回開催してガイドライン案を完成し、PMDA での確認の後、10 月下旬に厚生労働省へ提出した

（1-2）手術支援用 AR システムの誤差評価に係るガイドライン

- ・研究成果に基づき、企業 3 社の参加を得た WG を 3 回、検討会を 2 回開催し、ガイドライン案を取りまとめた。PMDA の確認後、8 月にガイドライン案を厚生労働省へ提出した。3 月にはパブコメが出され意見が集約された段階にある。

（２）イメージング下強力集束超音波治療装置ガイドライン

- ・HIFU ガイドライン附属文書「HITU の性能評価において対象とするファントムの考え方」の検討委員会を東大単独にて開催し、附属文章草案を作成し、ガイドライン案本体と合体し 3 月に最終的に厚生労働省へ提出した。

（３）画像情報に基づくインプラントデバイスの性能評価手法基礎検討

- ・セラミックス製カスタムメイド骨補填材に関するガイドラインについて、外部委員会を組織し、企業メンバーによる WG 会議を 2 回、アカデミアメンバーによる検討会を 1 回開催して内部案の推敲を行い、ガイドライン案を作成し、12 月に厚生労働省へ提出しパブリックコメントを求めた。

（総括）

1. 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討

### 「コンピュータ支援手術装置の開発・評価に用いる患者モデルの妥当性評価」

- 1) 予定の計画以上に進んだものとその具体的な内容
  - ・本事業で開発した患者モデル（乳児胸郭モデル）を用いた革新的医療機器（他事業で開発した多自由度術具）の評価。
  - ・提案するガイドラインを活用して革新的医療機器を評価した事例として、上記をガイドライン案参考資料として提出。
- 2) 予定の計画どおりに進んだものとその具体的な内容
  - ・患者モデル（乳児・新生児胸郭モデル）の開発と妥当性評価，その結果に基づくガイドライン案作成。
- 3) 予定の計画どおりに進まなかったものとその具体的な内容及び原因
  - ・手術ロボットのための機械要素の洗浄容易さの評価。リソースを集中してガイドライン案作成を加速するため，それまでの研究成果を技術レポートとして提出し，研究を中断した。
- 4) 今後の展開予定（残された課題、今後取組むべきこと、取組みたいこと）
  - ・より精密な患者モデルの研究開発と他手術領域への展開，海外展開，国際標準化。
  - ・AIなどで智能化された手術支援ロボットなどの革新的医療機器の研究開発と，本ガイドラインで提案する患者モデルを用いての性能・安全性評価。
  - ・患者モデルを活用した手術手技評価の研究，若手医師教育・トレーニング，専門医・認定医制度への発展。

## 2. 画像誘導低侵襲治療デバイスの性能評価手法の基礎検討

### 「AR手術ナビゲーションシステム」

- 1) 予定の計画以上に進んだものとその具体的な内容
  - ・研究については、予定以上の成果をあげた。ラボワークでは、誤差要因の解析を行い、当初予定していなかったヒューマンファクターにも言及し整理をすることができた。医療現場での検証のワークでは、今まで提案されている評価指標が現場でどれくらいうまく働くかを検証した。当初は動物実験を予定していたが、臨床での検証も行うことができた。
- 2) 予定の計画どおりに進んだものとその具体的な内容
  - ・ガイドラインの内容については予定通りであった。
- 3) 予定の計画どおりに進まなかったものとその具体的な内容及び原因
  - ・基本的になし。敢えて項目をあげるならば、ガイドラインの項目を分かりやすくすることと、具体化のバランスを取るのに難しさを感じた。具体的説明により理解にバイアスや拘束を生じてしまうことを懸念して、（記述は十分検討したが）分かりやすさが十分ではない可能性がある。
- 4) 今後の展開予定（残された課題、今後取組むべきこと、取組みたいこと）
  - ・ARナビの実用化を目指す。また、ガイドライン指標で得た経験や、今回のプロ

ジェクトの成果にもとづき、ナビゲーション誤差ならびに性能の評価について、論文化、発表ならびに講演等で周知していきたい。また、何らかの形で次のガイドライン等に反映できれば嬉しい。

### 3. 制御/治療支援システム性能評価手法の基礎検討

#### 1) 予定の計画以上に進んだものとその具体的な内容

- ・ガイドライン附属文書（ファントム）の作成。

#### 2) 予定の計画どおりに進んだものとその具体的な内容

- ・悪性腫瘍を対象としたHITUガイドラインの作成。

#### 3) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

- ・内容：薬剤と超音波を併用した治療に関するガイドライン。
- ・原因：コンビネーションデバイスに関する状況から、物理的作用を主たる機序とする HITU に議論を纏めた。また非臨床試験、局所治療に関する評価方法の重要性から、ファントムに関する附属文章を優先した。

#### 4) 今後の展開予定（残された課題、今後取組むべきこと、取組みたいこと）

- ・数値シミュレーションを用いた非臨床試験の可能性の検討。
- ・神経刺激や本態性振顫治療などの頭蓋内治療への展開。

### 4. 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

#### 1) 予定の計画どおりに進んだものとその具体的な内容

- ・チタン製カスタムメイドプレートに関するガイドライン案作成

- 審査ガイドラインが存在するため[平成 22 年薬食機発 0730 第 10 号・体内固定用ネジ及び体内固定用プレート審査ガイドライン]、材質や製品の安全性については本研究において検討する項目から除外した。ただし、本研究ではチタンプレートをカスタムメイドとして三次元形状付与した形で供給する点について、新たにガイドラインを策定した。具体的には、カスタムメイドで可変となるパラメータについて評価が必要な場合について検討した。国立衛研および東京大学で検討し、内部案とした。

- 平成 27 年度に、国立衛研と東京大学とが共同で事務局を務めて外部委員会を組織し、企業メンバーからなる WG 会議を 3 回、アカデミアメンバーからなる検討会を 2 回開催し、内部案を検討することでガイドライン案とした。PMDA の査読を経て、平成 28 年 4 月に厚生労働省へ提出した。

- ・セラミックス製カスタムメイド骨補填材に関するガイドライン案作成

- 人工骨全般に関してのガイドラインは存在しないが、既承認製品としての人工骨は複数存在するため、基本的事項や非臨床試験項目については既承認製品との差分が生じうるものに限定してガイドラインに策定した。具体

的には、三次元積層造形工程によって材質に変化が生じる場合と、カスタムメイドで可変となるパラメータについて評価が必要な場合の2点である。また、三次元積層造形インプラント全般における評価項目については、先行する通知 [平成26年9月12日付け薬食機参発0912第2号厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官通知 (別紙3)] [平成27年9月25日付け薬食機参発0925第1号厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官通知 (別紙3)] を引用することで替えた。上記を国立衛研および東京大学とで検討し、内部案とした。

- 平成28年度に、国立衛研と東京大学とが共同で事務局を務めて外部委員会を組織し、企業メンバーからなるWG会議を2回、アカデミアメンバーからなる検討会を1回開催し、内部案を検討することでガイドライン案とした。PMDAの査読を経て年内に厚生労働省へ提出した。

3) 今後の展開予定 (残された課題、今後取組むべきこと、取組みたいこと)

- ・ 他材料による三次元カスタムインプラントへの応用。
- ・ 生理活性物質や薬剤とのコンビネーションインプラントへの応用。
- ・ カスタムインプラントの安全性、有効性評価における考え方やその方法等の国際標準化 (ISO/TC150 等との連携)

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成 24 年度)

- ・ 東京大学大学院工学系研究科における「ナノマイクロ検査システム」(北森研究室)、「テーラーメイドインプラントデバイス」(鄭研究室)、「集束超音波治療器」(松本・高木研究室)、「手術支援ロボット・画像誘導治療機器」(光石・杉田研究室、佐久間・小林研究室、正宗研究室、中島研究室)の各研究について医療福祉工学開発評価研究センターがコーディネートし、東京大学医学系研究科、産業技術総合研究所、東京女子医大、PMDA、NIHS、国際標準化機関、企業とも連携し進めた。

(平成 25 年度)

- ・ 東京大学大学院工学系研究科における「ナノマイクロ検査システム」(北森研究室)、「テーラーメイドインプラントデバイス」(鄭研究室)、「集束超音波治療器」(松本・高木研究室)、「手術支援ロボット・画像誘導治療機器」(光石・杉田研究室、佐久間・小林研究室、正宗研究室、中島研究室)の各研究について医療福祉工学開発評価研究センターがコーディネートし、東京大学医学系研究科、産業技術総合研究所、東京女子医大、PMDA、NIHS、国際標準化機関、企業とも連携し進めた。

(平成 26 年度)

- ・ 東京大学大学院工学系研究科における「ナノマイクロ検査システム」(北森研究室)、「テーラーメイドインプラントデバイス」(鄭研究室)、「集束超音波治療器」(松本・

高木研究室)、「手術支援ロボット・画像誘導治療機器」(光石・杉田研究室、佐久間・小林研究室、正宗研究室、中島研究室)の各研究について医療福祉工学開発評価研究センターがコーディネートし、東京大学医学系研究科、産業技術総合研究所、東京女子医大、PMDA、NIHS、国際標準化機関、企業とも連携し進めた。

(平成 27 年度)

- ・東京大学大学院工学系研究科における「ナノマイクロ検査システム」(北森研究室)、「カスタムメイドインプラントデバイス」(鄭研究室)、「集束超音波治療器」(松本・高木研究室)、「手術支援ロボット・画像誘導治療機器」(光石・杉田研究室、佐久間・小林研究室、正宗研究室、中島研究室)の各研究について医療福祉工学開発評価研究センターがコーディネートし、東京大学医学系研究科、産業技術総合研究所、東京女子医大、PMDA、NIHS、国際標準化機関、企業とも連携し進めた。

(平成 28 年度)

- ・東京大学大学院工学系研究科における「カスタムメイドインプラントデバイス」(鄭研究室)、「集束超音波治療器」(松本・高木研究室)、「手術支援ロボット・画像誘導治療機器」(光石・杉田研究室、佐久間・小林研究室、正宗研究室、中島研究室)の各研究について医療福祉工学開発評価研究センターがコーディネートし、東京大学医学系研究科、産業技術総合研究所、東京女子医大、PMDA、国立衛研、国際標準化機関、企業とも連携し進めた。

## (2) 人材交流の状況・効果

(平成 24 年度)

- ・東京大学から2名の教員が特任職員として毎週1回PMDAに出向し、医療機器審査の評価に関する議論に参加した。またPMDAから3名の審査員が在籍派遣職員として東京大学における研究のテーマミーティングに随時参加した。集束超音波治療器の材料評価などに関連してNIHSに研究委託し、テーラードインプラントデバイスに関連して研究相談などを行った。またNIHSの2名が東大客員研究員となり集束超音波治療器の研究協力関係を更に強化することとなった。

(平成 25 年度)

- ・東京大学から2名の教員が特任職員として毎週1回PMDAに出向し、医療機器審査の評価に関する議論に参加した。またPMDAから2名の審査員が在籍派遣職員として東京大学における研究のテーマミーティング、セミナーに随時参加した。またNIHSの2名が東大客員研究員となり集束超音波治療器のガイドライン化、PCナビゲーションシステムでの動物実験などで協力した。東京大学から1名NIHS研究生登録し、テーラードインプラントデバイスの安全性評価手法についての共同研究を医療機器部第一室と行った。

(平成 26 年度)

・東京大学から1名の教員が特任職員として毎週1回PMDAに出向し、医療機器審査の評価に関する議論に参加している。またPMDAから2名の審査員が在籍派遣職員として東京大学における研究のテーマミーティング、セミナーに随時参加している。またNIHSの2名が東大客員研究員となり集束超音波治療器のガイドライン化、PCナビゲーションシステムでの動物実験などに協力している。東京大学から1名NIHSに研究生登録し、テーラードインプラントデバイスの安全性評価手法についての共同研究を医療機器部第一室と行っている。

・ナノマイクロデバイス応用による革新的診断機器に関して、7月にPMDAとガイドライン案について打ち合わせを実施した。また12月にはPMDA,NIHSとガイドライン案について打ち合わせを実施し、更に2015年1月にNIHSとガイドライン案について打ち合わせを実施した。

(平成27年度)

(1) PMDA との人材交流

これまで東京大学から1名の教員が特任職員として毎週1回出向し、医療機器審査の評価に関する議論に参加してきたが、H27年度下期はタイミングなどの問題から出向ができなかった。それに代わる措置として、

- i. 中島義和准教授が「コンピュータによる医療支援と、PMDAでの経験」を、
- ii. 東隆教授が「超音波診断機器の開発と、RS事業の紹介、PMDAでの経験」をPMDAで講演した。
- iii. 一方PMDAから2名の審査員が、在籍派遣職員として東京大学における研究のテーマミーティング、セミナーに随時参加している。

(2) NIHS との人材交流

- i. ガイドライン作成において、NIHSと東京大学が共同で事務局を設置することで、外部委員会の組織と意見の取り込みについて理解を深めることができた。
- ii. 東京大学から1名を医療機器部第一室に研究生登録し、カスタムメイドインプラントデバイスの安全性評価手法の共同研究において、国内外文献調査と内部案の作成を行った。
- iii. NIHSの2名が東大客員研究員となり、集束超音波治療器のガイドライン化、PCナビゲーションシステムでの動物実験などに協力した。

(平成28年度)

(1) PMDA との人材交流

- i. 以下の2回の講演をPMDAにおいて実施した。

・10月18日(火) 17:30-18:30

演者 東隆 (医学系研究科疾患生命工学センター教授)

演題 「ソフトウェアベースのポータブル超音波装置及び在宅超音波診断の動向」

・ 10月26日(水) 17:15-18:20

演者 中島義和 (工学系研究科バイオエンジニアリング専攻准教授)

演題 「術中計測の時流と medical IoT の取り組み」

ii. 一方 PMDA から 2 名の審査員が、在籍派遣職員として東京大学における研究のテーマミーティング、ガイドライン検討会/WGに参加した。

(2) NIHS との人材交流

- i. ガイドライン作成において、NIHS と東京大学が共同で事務局を設置することで、外部委員会の組織と意見の取り込みについて理解を深めることができた。
- ii. 東京大学から 1 名を医療機器部第一室に研究生登録し、カスタムメイドインプラントデバイスの安全性評価手法の共同研究において、国内外文献調査と内部案の作成を行った。
- iii. NIHS の 2 名が東大客員研究員となり、集束超音波治療器のガイドライン化、PC ナビゲーションシステムでの動物実験などに協力した。

(総括)

1) 予定の計画どおりに進んだものとその具体的な内容

PMDA との人材交流

- (1) 週1日のPMDAへの特任職員の派遣 合計7名の研究者がPMDAへ特任職員として週1日勤務した。
  - ・ PMDAでの審査業務に関わることにより、審査側の視点での医療機器を考えられる様になった。
  - ・ 医療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。

(2) PMDAでの講演

- ・ 平成27年度、28年度に2回ずつ実施
- ・ 最先端医療機器に関する研究動向についての情報共有を行った

NIHS との人材交流

- (1) 東京大学から1名をNIHSへ研究生登録
  - ・ 安全性評価手法の共同研究
- (2) NIHSの2名が東大客員研究員となり、集束超音波治療器のガイドライン化等に協力
- (3) 東京大学とNIHSが共同でガイドライン検討会/WG事務局を務めた
  - ・ ガイドラインのあり方、検討会・WGの委員選任・委嘱・会議運営の進め方等々について学ぶことが出来た。

2) 今後の展開予定 (残された課題、今後取組むべきこと、取組みたいこと)

- ・ 東京大学における研究プロジェクトへの PMDA、NIHS からの研究員の派遣、東京大学研究員の PMDA での講演など、今後もレギュラトリーサイエンスに関する

る人材交流を継続したいと考える。

#### 4. その他（論文等を含む）

(1) コンピュータ支援手術装置の開発・評価に用いる患者モデルの妥当性評価に関連した発表論文

- 1) Kyoichi Deie, Tetsuya Ishimaru, Shinya Takazawa, Kanako Harada, Naohiko Sugita, Mamoru Mitsuishi, Jun Fujishiro, Tadashi Iwanaka, Preliminary study of pediatric endoscopic surgical skill assessment using a neonatal esophageal atresia/tracheoesophageal fistula simulator, Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 27(1): 76-81, 2016.
- 2) Shinya Takazawa, Tetsuya Ishimaru, Kanako Harada, Kyoichi Deie, Jun Fujishiro, Naohiko Sugita, Mamoru Mitsuishi, Tadashi Iwanaka, Pediatric thoracoscopic surgical simulation using a rapid-prototyped chest model and motion sensors can better identify skilled surgeons than a conventional box trainer, Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 26(9):740-747, 2016.
- 3) Kanako Harada, Gaku Ishikawa, Shinya Takazawa, Tetsuya Ishimaru, Naohiko Sugita, Tadashi Iwanaka, Mamoru Mitsuishi, Development of a Neonatal Thoracic Cavity Model and Preliminary Study, 日本コンピュータ外科学会誌(The Japan Society of Computer Aided Surgery), 18(2):80-86, 2016.
- 4) Kanako Harada, Shinya Takazawa, Yusuke Tsukuda, Tetsuya Ishimaru, Naohiko Sugita, Tadashi Iwanaka, Mamoru Mitsuishi, Quantitative Pediatric Surgical Skill Assessment Using a Rapid-prototyped Chest Model, Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies, 24(4):226-232, 2015
- 5) Shinya Takazawa, Tetsuya Ishimaru, Kanako Harada, Yusuke Tsukuda, Naohiko Sugita, Mamoru Mitsuishi, Tadashi Iwanaka, Video-based skill assessment of endoscopic suturing in a pediatric chest model and a box trainer, Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 25(5):445-453, 2015.
- 6) Kyoichi Deie, Tetsuya Ishimaru, Shinya Takazawa, Kanako Harada, Hideyuki Sato, Takashi Yamashita, Naohiko Sugita, Mamoru Mitsuishi, Jun Fujishiro, Tadashi Iwanaka, "Preliminary study of pediatric endoscopic surgical skill assessment using a neonatal esophageal atresia/tracheoesophageal fistula simulator", 2016 IPEG's 25th Annual Congress for Endosurgery in Children, May 24-28, 2016, Hilton Fukuoka Sea Hawk, Fukuoka, Japan

- 7) Shinya Takazawa, Tetsuya Ishimaru, Kanako Harada, Yusuke Tsukuda, Naohiko Sugita, Mamoru Mitsuishi, Tadashi Iwanaka, “Endoscopic suturing skill assessment in a pediatric chest model using video-based scoring system”, IPEG 2014 The 23rd Annual Congress for Endosurgery in Children, Edinburgh, UK, 22-26 July, 2014.
- 8) Kanako Harada, Shinya Takazawa, Yusuke Tsukuda, Tetsuya Ishimaru, Naohiko Sugita, Tadashi Iwanaka, Mamoru Mitsuishi “A Sensorized Pediatric Chest Model for Skill Assessment”, 28th International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2014), Fukuoka, Japan, 25-28 June, 2014. (International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery. 2014; 9(1) Suppl.:139)
- 9) 山下貴司, 出家亨一, 原田香奈子, 高澤慎也, 石丸哲也, 岩中督, 小林英津子, 佐久間一郎, “新生児胸腔モデルの開発と手技評価予備実験(第二報)”, 第25回日本コンピュータ外科学会大会, 2016年11月26-27日, 東京工科大学, 東京 (日本コンピュータ外科学会誌, 第25回日本コンピュータ外科大会特集号, Vol.18, No.4, pp. 269, 2016)
- 10) 石川岳, 原田香奈子, 高澤慎也, 石丸哲也, 杉田直彦, 岩中督, 光石衛, “新生児胸腔モデルの開発と手技評価予備実験”, 第23回日本コンピュータ外科学会大会, 大阪大学コンベンションセンター, 大阪, 2014年11月8-9日 (日本コンピュータ外科学会誌, 第23回日本コンピュータ外科大会特集号, Vol.16, No.3, pp. 327-328, 2014)
- 11) 佃勇祐, 原田香奈子, 高澤慎也, 石丸哲也, 田中真一, 藤井雅浩, 杉田直彦, 岩中督, 光石衛, “小児外科を対象とした患者モデルの開発”, 第22回日本コンピュータ外科学会大会, 13(IV)-15, 東京, 2013年9月14-16日 (日本コンピュータ外科学会誌, 第22回日本コンピュータ外科大会特集号, Vol.15, No.2, pp. 134-135, 2013)