

治療機器実用化を目的とした
レギュラトリーサイエンスの構築に関する研究

Study on Regulatory Science
for Approval of Therapeutic Medical Device

2014 年 2 月

早稲田大学大学院先進理工学研究科
および
東京女子医科大学大学院医学研究科

共同先端生命医科学専攻

治療機器設計・開発評価研究

村垣 善浩

Yoshihiro MURAGAKI

目次

第 1 章	序章	1
1.1	本研究の背景	2
1.1.1	国内医療機器産業の実情	2
1.1.2	医療機器開発を阻む 3 つの「不安」	3
1.1.3	医療機器特に治療機器開発隘路	4
1.2	本研究の目的	7
1.3	本研究の意義	8
1.4	本研究で提案する RS 構築を基盤とする解決策	11
1.4.1	本研究の具体的 3 解決策提案	14
1.5	本論文の構成	18
第 2 章	治療機器レギュラトリーサイエンス (RS) 日米欧審査体制比較と治療機器 RS 特徴	23
2.1	本章の目的	24
2.2	日米欧の審査体制調査	24
2.2.1	米国 FDA 審査体制調査結果	24
2.2.2	欧州審査体制調査結果	33
2.2.3	本審査体制との比較と提案に関する考察	38
2.3	治療機器 RS	39
2.3.1	治療機器 RS に関する考察	39
2.3.2	革新的治療機器に関する RS 考察	41
2.3.3	医療機器の特性に応じたレギュラトリーサイエンス	42
2.4	本章のまとめ	43
第 3 章	疾患動物対象の試験治療	45
3.1	本章の目的	46
3.2	比較腫瘍学と疾患動物を用いた試験研究	46
3.3	実施方法	49
3.3.1	社会的・倫理的基盤の整備	49
3.3.2	試験治療の実施	50
3.4	比較腫瘍学の世界動向調査	52

3.5	動物がんの臨床統計	56
3.6	本章のまとめ	59
第 4 章	新規治療機器評価法開発とインテリジェント動物手術室の構築	61
4.1	本章の目的.....	62
4.2	新治療機器の新評価方法の開発	62
4.3	集束超音波装置の照射量測定法	64
4.3.1	超音波イメージング機能付き超音波トランスデューサの開発	64
4.3.2	HIFU のシミュレーションおよびファントム実験によるビー ムプロファイルの測定および温度測定の実施	66
4.3.3	新たな HIFU の RS 評価手法の提案と確立	67
4.4	国際標準化までの道のり	68
4.4.1	集束超音波治療機器の物理パラメータの測定，解析および評 価	69
4.4.2	集束超音波治療機器のサーマルインデックス算出式の実測値 との整合性の評価	73
4.4.3	集束超音波治療機器の個別安全規格（正規審議ドラフト「IEC 60601-2-62 CD」）の発行	77
4.5	本章のまとめ	88
第 5 章	治療機器審査 RS 試験デザインと承認意思決定ベネフィットリ スクバランスの検討	89
5.1	本章の目的.....	90
5.2	米国 FDA 承認治療機器の PMA 試験調査.....	92
5.3	動物実験と試験デザイン	94
5.4	承認機器のベネフィットリスクバランス	95
5.4.1	評価項目（エンドポイント）を中心とした有効性（ベネフィ ット）評価	95
5.4.2	有害事象や副作用を中心とした安全性（リスク）評価	96
5.4.3	ベネフィットリスクマップによる審査バランス傾向検討 ...	97
5.4.4	新しい評価スコアによる審査バランス傾向検討.....	97
5.5	RS 指数提案と結果.....	100
5.6	PMA 試験調査考察	101

5.7 本章のまとめ	103
第6章 結論	105
6.1 本研究の成果としての治療機器実用化方策	106
6.2 本研究の結果からみた治療機器 RS 新定義提案	109
6.3 今後の展望	112
研究業績	115
謝辞	118

序章

1.1 本研究の背景

1.1.1 国内医療機器産業の実情

1.1.2 医療機器開発を阻む3つの「不安」

1.1.3 医療機器特に治療機器開発隘路

1.2 本研究の目的

1.3 本研究の意義

1.4 本研究で提案するRS構築を基盤とする解決策

1.4.1 本研究の具体的3解決策提案

1.5 本論文の構成

1.1 本研究の背景

1.1.1 国内医療機器産業の実情

国産医療機器特に治療機器産業は危機的状況にある。従来初期効果の確認に一定のリスクがある治療機器は日本が不得意とするところであり、リスクの少ない診断機器に国産医療機器産業は開発の精力を傾注してきた。しかし、診断機器の市場の飽和や治療機器一体型の診断機の登場により、先細り状態である。一方、欧米の医療機器産業は様々な新規先端医療機器を開発、上市することで市場拡大を達成している。国際競争力が低下し治療機器の輸入一辺倒の日本は平成16年度5,000億円の入超を計上し、ステント等では内外格差最大5倍の価格を支払い、国内認可までのtime lagのため前世代の機器を使用せざるを得ない状況である。更に日本発の治療機器は数えるほどしかない。

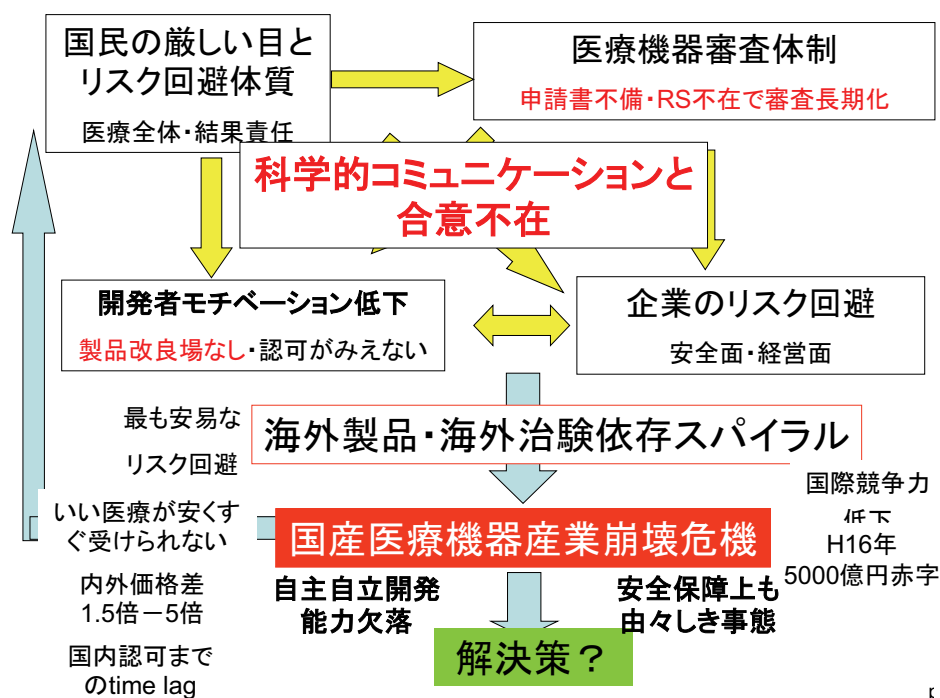


Fig.1.1 Crisis of Japanese Industry for Medical Device Development.

国内医療機器メーカーは様々な分野で治療機器の開発を行ってきたが、上市までの期間が予測不能であること、不具合発生時の社会的制裁が厳しく医療機器の問題が本体主要産業へ影響する恐れがあり、そのような様々なリスクを回避する傾向から、基礎研究は行おうが臨床となるとしり込みをするという研究開発と実用化の乖離が起こっている。その上、新薬事法により医療機器メーカーが提供する試作機を用いた臨床研究が事実上できなくなり、新規医療機器の臨床研究・治験の停滞が現実化した。実際医療機器の医師主導治験は一例も行われていないのが現状である。この状況を放置すれば、医療機器の開発能力や研究組織・医療関係者のモチベーションも低下するだけでなく、医療機器開発者は絶滅危惧種に指定されることになる。特に治療機器の海外依存が続くと、最近新聞紙上を騒がしたロシアのカニ輸出禁止問題のように外交カードとして使われるだけでなく、国民の健康安全保障上の由々しき問題に発展する可能性が高い。治療機器の開発能力を維持し、高品質な日本製医療機器で世界の福祉に貢献するためには、新たな緊急の方策を立案し実行しなければならない。

1.1.2 医療機器開発を阻む3つの「不安」

開発者側に焦点を当てると医療機器開発特に治療機器開発には3つの大きな不安が存在している。それは、「怖い」（何が起こるかわからない）、「遅い」（いつまでかかるかわからない）、「見えない」（どこまでやればいいのかかわからない）である。

「怖い」：機械的な性能は *in vitro* のファントム実験等で評価可能、マウス・ラット等の小動物実験で *in vivo* 評価も可能である。しかし大

きさも異なり自然発症の病気をもつ人間に応用した場合にどのような有害事象が発生するのかがわからない。発生した場合、社会的制裁が大きいことが懸念される。

「遅い」：動物実験からヒト治験そして承認までのプロセスは一般に数年を要し、もし癌が対象であれば5年生存率の生存期間が治験の主要評価項目となりうる。試作機の改良サイクルも評価方法が可視化されていないとフィードバックに時間がかかる。しかしまた治験機は治験中に仕様を変更できず試作機の段階で作りこまないと改変のため治験を最初からという最悪の場合もありうる。

「見えない」：治療機器承認のためにファントム実験、動物実験（非臨床パッケージ）や治験をどのような評価方法でどこまでやればよいのかが明確ではない。加えてベネフィットリスクバランスが承認の意思決定に重要と言われるが、個々の機器毎での検討にとどまり全体傾向は明らかではない。革新的治療機器の場合には効果や安全性の評価方法自体が確立しておらず、審査側からも提供されない。

1.1.3 医療機器特に治療機器開発隘路

制度側から着目すると医療機器とくに治療機器の開発と薬事承認を中心とした実用化までの経路には大きな隘路が存在している。薬剤も医療機器も、基礎実験、動物実験から、ヒトを対象とした臨床研究、承認を目的とした治験、そしてこれらのデータパッケージを材料とした独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）による承認審査そして薬事承認、といった段階がある。

結果として、基礎研究は行うが臨床となるとしり込みをするという研究開発と実用化の乖離が起こっている（Fig.1.2②）。その上、薬事法の

規制により、企業が提供する試作機を用いた臨床研究が事実上困難であり（Fig.1.2②）、新規治療機器の臨床研究・治験が停滞している。また、革新的な治療機器の評価は従来法で困難なことが多く、開発者自らが効果・安全性・性能の新たな評価手法（レギュラトリーサイエンス：RSの一分野）を開発しなければならない。このRSが不在であると審査側を納得させることができず（Fig.1.2③）前臨床や治験データの再取得を求められ、上市までの期間が予測不能となり、申請取り下げの事態となる。この状況を放置すれば、治療機器の開発能力や研究組織・医療関係者のモチベーションも低下するだけでなく、国産治療機器開発の自主自立能力が欠落する事態となる。事実、大学研究は論文化で終了することが多く、実用化に至ることなく治療機器の開発部門が消滅した企業もあり、この状態が続けば治療機器開発者は絶滅危惧種に指定されるであろう。

メスから超電導MRI装置まで幅広い製品展開がある医療機器は、薬剤ほど承認に必要な書類・データや治験プロセスが定型化していない。リスクがある治療機器では、隘路が臨床研究や治験に集約される（Fig.1.2④）。資金や時間そして承認結果が読めないための事業リスク、治験実施計画書（治験実施計画書、症例報告書の見本、説明文書、同意書、治験薬概要書、治験機器概要書等）や各種手順書（SOP）など書類作成の専門性、そして機器毎に大きく異なる治験プロトコールデザイン等、様々な困難がある。

大学・企業ともに治療機器の開発能力を維持し、高品質な国産治療機器によって世界の福祉に貢献するためには、実用化を阻む隘路をシステムティックに突破する方策が求められている。

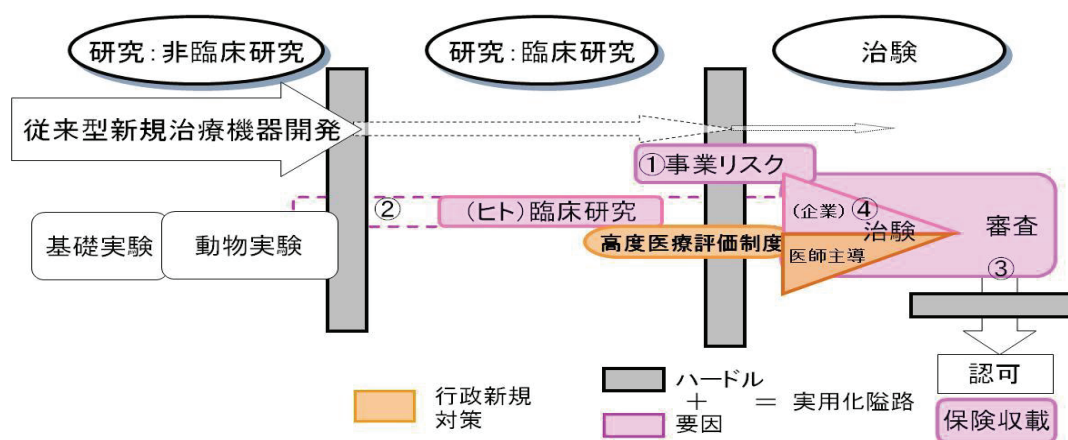


Fig.1.2. Pitfalls of Development and Market Approval for Medical Device.

1.2 本研究の目的

今回の研究目的は、危機的状況にある医療機器特に国産治療機器の実用化のために、不安を払拭し隘路を突破するために必要な、レギュラトリーサイエンス（Regulatory Science: RS）特に治療機器のRSを構築することである。

本目的のために、以下の調査・研究を行う。

(1) 日本発治療機器が稀少である原因と3解決策提案

なぜ欧米と比較し稀少であるのかの原因を開発側の不安要因と現在の開発システムの隘路から検討し、不安低減と隘路突破のための3つの解決策を提案する。

(2) 治療機器RS

薬と異なる医療機器のRSを考察するために日米欧の医療機器審査体制を比較することによりその違いを明らかにし、日本での改善点を提案する。更に治療機器RSの特徴を明らかにし評価方法に係る分類を提案する。

(3) 疾患動物対象の試験治療

動物実験とヒト臨床研究をつなぐ役割の疾患動物（対象疾患を患うペット）を対象とした試験治療についてヒト試験外挿の理論的根拠を比較腫瘍学から明らかにする。また、国内運用の際に発生した問題点と解決策を詳述する。

(4) インテリジェント動物手術室開発と新規治療機器評価手法開発

多角的な客観データを取得するインテリジェント動物手術室開発の実際を示す。革新的治療機器のモデルケースとして集束超音

波治療装置を取り上げ、構築すべき RS を明らかにし、成果としての Final Draft 発行を達成した IEC 個別安全規格を紹介する。

(5) 治療機器審査 RS

米国における治療機器の試験デザインと食品医薬品局 (FDA) の承認意思決定に関するベネフィットリスクバランス (BRB) を検討し、審査に関する新規評価指数を提案する。

(6) 治療機器実用化方策まとめと治療機器 RS の新定義提案を行う。

1.3 本研究の意義

一部の分野や企業を除き新規医療機器開発はリスク回避の観点から撤退の傾向にある。基礎開発力や基盤技術力はあるのにも関わらず、認可に至らないあるいはヒト治験にすら至らない状況は、個々の企業努力によって解決できる問題ではない。危機的状況の打破には、国の関与とともに新しい仕組み作りが必要である。本研究で提案は、「レギュラトリーサイエンスの構築によって危機にある国産治療機器実用化をレスキューのためのプログラム」であり、疾患動物治療を通じてヒト臨床のリスクを低減し、リスクベネフィットバランスを取り入れた医療機器における RS を構築することでヒト臨床に通じる開発から審査までのプロセスの可視化・標準化が可能になる。特に RS は一般科学とは異なり社会的状況を鑑みた審査のための“評価科学”であり、認可を行う国にとって確立が急務な分野である。厚生労働省の医療機器産業ビジョンでも医療機器認可のハードルを解決する国の施策として「薬事承認における審査基準・評価基準の策定」とあり、今回の RS 構築がこれに相当する。今回モデルケースとして集束超音波を取り上げるが、この RS に基づいて研究開発を行った新規医療機器の認可が将来達成できれば、成功体験

として医療機器産業へのインパクトは大きい。また RS で得られた基準は国際基準として採用されるよう IEC (International Electrotechnical Commission) 等へ積極的に提案していく。日本の医療機器業界が世界基準を策定する立場で標準化が行われれば、当該医療機器分野でリーダーシップを取ることも十分可能である。

本研究の成果としてスムーズに新規承認医療機器が使えるようになれば、新規医療機器の臨床応用を待ち望んでいる医療スタッフにとってその福音は計り知れない。特に疾患動物治療で治療機器の有効性を示すことは本邦初であり、加えて薬剤との相互作用をも確認することができれば日本独自の放射線を使用しない新たな治療法としてがん治療現場での強いインパクトを示すことができる。

本研究で、医療機器の RS を提案し認可に向けた基盤システムを整備することは、国産新規医療機器の国民の健康福祉に多大な寄与をするだけでなく、市場競争力もあるため世界の医療福祉にも貢献することになる。短期的な効果よりも長期的な市場創出効果が見込まれる。結果として、競争力をもった医療機器を世界の市場に送り出すことができる。経済発展が加速し、医療水準の向上とともに規模が拡大しているアジアの市場への参入は特に期待できる。世界のがんの医薬品市場の成長率は今後 20% 近くとの予測もあり、がん治療の医療機器市場も同様の成長が見込まれる産業分野である。また、今回の RS の対象となる疾患動物治療は、世界の動物医療市場を新たに開拓する可能性を持つ。

様々な公的研究予算が医学研究や医療機器開発に貢献している。研究・開発時にすばらしい成果が得られても、企業にはヒト臨床と認可に向けてのリスクを回避せざるを得ない環境がある。これにより公的予算投入の最終目標である、上市による経済効果とよりよい医療機器による国民の健康福祉への貢献は達成されてない。本アクションプログラムに

よって十分なリスク管理が行われ、治療効果が明らかになることで、新規医療機器でヒト治験を実施する割合が増加し、そのうちのいくつかが上市できれば、公的研究開発資金の有効利用となる。また、本プログラムはヒト治験の費用低減と期間短縮の可能性を大きく秘めている。現在医薬品においてはヒト治験にかかる費用が開発費全体の約8割を占めるほど大きな負担である。医療機器でも約5割を占めるといわれているが、本プログラムによりヒト治験の症例数を仮に半減できるならば費用の半減が可能になる。また、治験症例数の減少は疾患動物の試験治療の結果と統合され、結果として審査期間の短縮にもつながることが考えられる。

以上より海外治療機器への依存の中で生じている、新規医療機器による治療を早く・安く受けられないという環境を打破できる。そして現在5,000億円の入超となっている貿易収支を改善するだけでなく、国民にとって安心感のある国産医療機器を提供することは今の国民気質にも合致している。

規制当局が規制科学や調和科学としていたRSに対して、実践的な評価指数を考案し具体的な事例を用いまとめた点で、治療機器RSを新たな切り口で提案したというインパクトがある。それ以上に、評価指数含めた本提案は、今後医療機器の開発者並びに審査者両方に対して実用的で有効な情報を提供することにより、現実の治療機器開発と実用化に貢献するものと考えている。

1.4 本研究で提案する RS 構築を基盤とする解決策

RS は本研究の共同提案組織である国立医薬品食品衛生研究所の 21 代所長の内山充氏が提唱した概念である。すなわち規制行政，行政施策に対して，最新の科学に基づいた根拠を付与するものであり，主に薬学，新薬の分野で発展してきた。それゆえ薬の RS は評価項目に共通項目が多いため確立してきた。しかし多種多様な医療機器の RS は端緒にすぎたばかりである。我々は，共通な評価項目とともに先端医療機器個々の評価項目が必須であると考え，自然科学と社会科学の両面から適切にアセスメントできるものの策定を目指す。この策定に際し重要な視点は，科学者の考える安全と患者の考える安心との壁を埋めるため，基準設定に社会的正当性を付与することである。また先端医療機器であるがゆえに発生しやすい申請側と審査側のミスコミュニケーションを改善するため開発要求仕様と審査基準を可視化するレギュラトリーコミュニケーションを確立すること，そしてベネフィットリスクバランスを重視した医療機器の新評価系を提案することである。言い換えれば一般のレギュレーションの視点である品質保証→リスク分析→効果判定でなく，効果→リスク→品質の優先順位と検討順序で RS を考える。具体的には，初期開発段階で治療効果が高いあるいは低侵襲な治療法であれば，試作機の初期型のリスクは高くとも様々なリスク低減策を実行することで許容できる残留リスクまでマネジメントする。同時に品質向上と管理を行った上で，オープンな議論と情報の公開を行い，社会的受容を確保した上で，ヒト臨床を行う。

対象はがんの新規医療機器とし，方法として今回疾患動物治療を提案する。この疾患動物治療は従来評価に用いられている動物実験と似て異なるものである。動物実験は，健康な動物を病気にし，人為的に即席に

がんを発生させる．そのため複雑ながん発生プロセスを模擬するか疑問であり，結果評価も疑わしい．しかも実験終了後 **sacrifice**（薬殺）するため動物愛護の視点からも望ましくない．しかし疾患動物治療は病気の動物を対象とし，複雑ながん発生プロセスを経た自然発生のがんを対象とするため，動物実験より効果判定の評価が確実である．かつ高品質な治療で動物は生存期間の延長が見込まれ，動物愛護の視点からも評価をうける可能性が高い．更に犬であれば1年生存率がヒトでの5年生存率に匹敵するとされ，結果評価にかかる時間が1/5ですみ（**time-lapse study**:時間圧縮研究）**feedback**も早い．チワワからセントバーナードまで様々なサイズのシミュレーションが同時にでき，特に国際競争力の高い医療機器の小型化高機能高品質を目指すための環境も提供できる．

医療機器は，そもそも薬と異なり臨床現場での使用とそのフィードバックによる改良が必要である．疾患動物治療を行うことで，医療機器の改良が必要な部分が可視化され問題点抽出と克服が容易にできる．医療機器開発に重要な使用者のユーザビリティも，現場での検証と向上が容易に可能である．更に耐滅菌性や耐久性等の品質評価だけでなく，予期しない潜在リスクの洗い出しもできる．従来の机上検討ではありがちな，過剰な潜在リスクの恐れによる不必要なまでに過度な対策を回避できる．加えて審査側へもヒト臨床にむけての必要な評価項目に絞込んだ **RS** の情報を提供もできる．最終的には新規医療機器開発のために必要な審査（評価）と開発（性能・機能）を共通化した **RS** の構築が目標である．

この **RS** 研究の中心となる場合は，2008年4月から東京女子医科大学病院の隣接地に開設される早稲田大学先進理工学部との融合施設（仮称融合大学院）である．融合大学院は人材育成および研究活動を強力に推進させるべく，従来の医工連携を進化させた医工融合および産学融合環

境を世界で初めて整えるとともに、ハード面は小動物実験室だけではなく GLP (Good Laboratory Practice) 対応の大型動物実験室も整備している。この環境を基盤として、医療機器の開発から審査まで理解できる RS のための人材創出拠点を展開する予定である。中長期において、これらの人材が研究開発部門と審査部門のコミュニケーションの円滑化に寄与し、さらなる RS の発展を推進させることになるであろう。

この RS の確立により新規医療機器に科学的根拠が付与されること、RS を行うための疾患動物治療は仮に事故があったとしてもヒト医療事故よりはるかに社会的制裁が少ないことの2点から、企業の医療機器開発への経営判断を後押しすることになる。それ以外にも、最先端の治療機器による動物疾患の治療改善は動物医療という新たな市場を開拓できる。

1.4.1 本研究の具体的3解決策提案

今回の研究目的は、国産治療機器の実用化のためのRS構築である。研究開始前の状況を治療機器開発システム（総論）と今回モデルケースとして示す集束超音波治療装置（各論）と分けて示す。

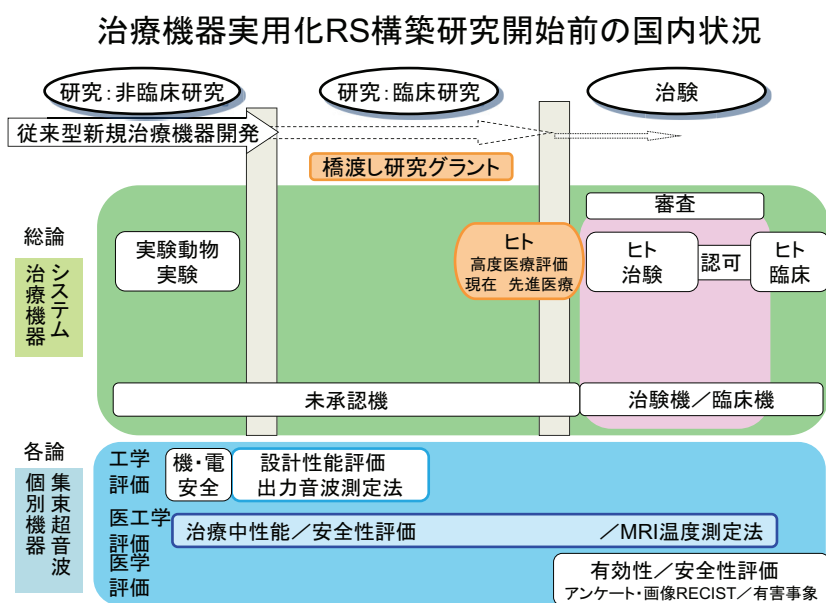


Fig1.3 Domestic Circumstance for Medical Device Development

これらのシステム欠損を埋めるための考案した3方策を図で示す。

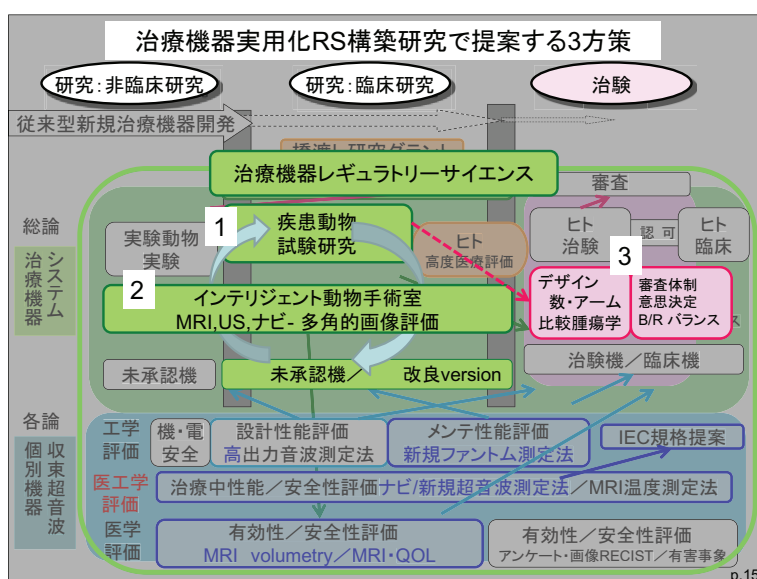


Fig.1.4 Three Solutions To Promote Approval of Novel Medical Devices.

今回目指す 3 解決策を含む全体を包括する概念として治療機器 RS であり、それぞれの解決策を考案実行することが RS 構築となる。

(1) 疾患動物の試験研究

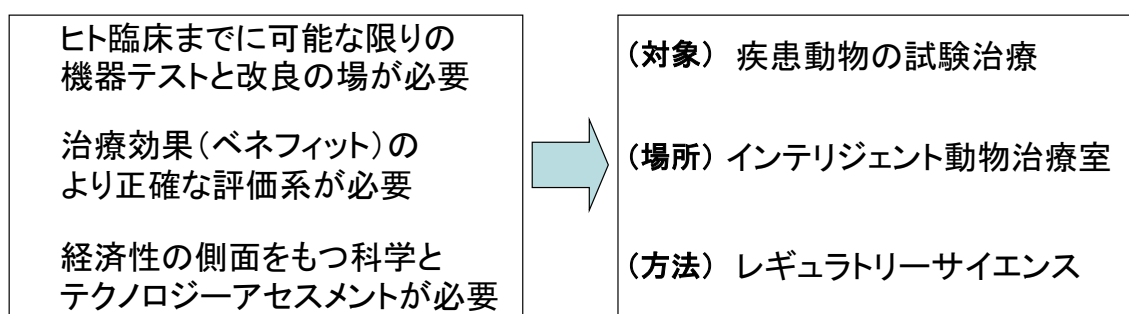
動物実験からヒト臨床までの橋渡しを行い、動物実験では得にくいよりヒト臨床に近い効果安全性評価とリスクマネジメントが行うことが可能となる。また比較腫瘍学を理論的根拠としヒト治験への外挿を目指す。

(2) インテリジェント動物手術室構築

治療機器の効果安全性評価を MRI や超音波等の客観的な画像装置と位置同定のナビゲーションによって行う。昇進申請の非臨床データパッケージの一部をなるとともに、(1)とあわせて未承認機の改良サイクルを回し、成熟した試験機を迅速に作成することができる。

(3) 治療機器 RS

定型化されていない治療機器の試験デザインや承認に影響するベネフィットリスクバランスを新規評価指標で定量的に解析する。これにより、革新的治療機器のプロトコール作成と臨床試験実行に貢献できる。



3 解決策は、(対象) が疾患動物の試験治療、(場所) がインテリジェント手術室、(方法) がレギュラトリーサイエンス、に該当している。

3 解決策が連携して実働することにより、関係者の医療機器開発にかか

るリスクを適切に分散させ低減させることで国産治療機器産業の復活への道筋をつけるものである。

更に3つの解決策による9つの具体的な効能によって前述した開発者側の3つの「不安」を解消するものである。

(1) 疾患動物の試験研究

- ヒト臨床と類似の治療環境をシミュレート
- 有害事象発生時，ヒト臨床より社会的制裁のリスク少ない
- **Time lapse**（時間短縮）研究

(2) インテリジェント動物手術室構築

- 正確な局所治療と結果評価が行える治療室
- 治療結果のフィードバックが速く，医療機器改良サイクルが加速
- 代替（代用）エンドポイント（画像評価）が複数設定できる

(3) 治療機器 RS

- 経済性を加味した規制科学による医療機器評価系の明確化
- ベネフィット重視のベネフィットリスクバランス可視化
- 薬事につながる新規治療機器に関する評価系確立

医療機器開発を阻む3つの「不安」とその対策

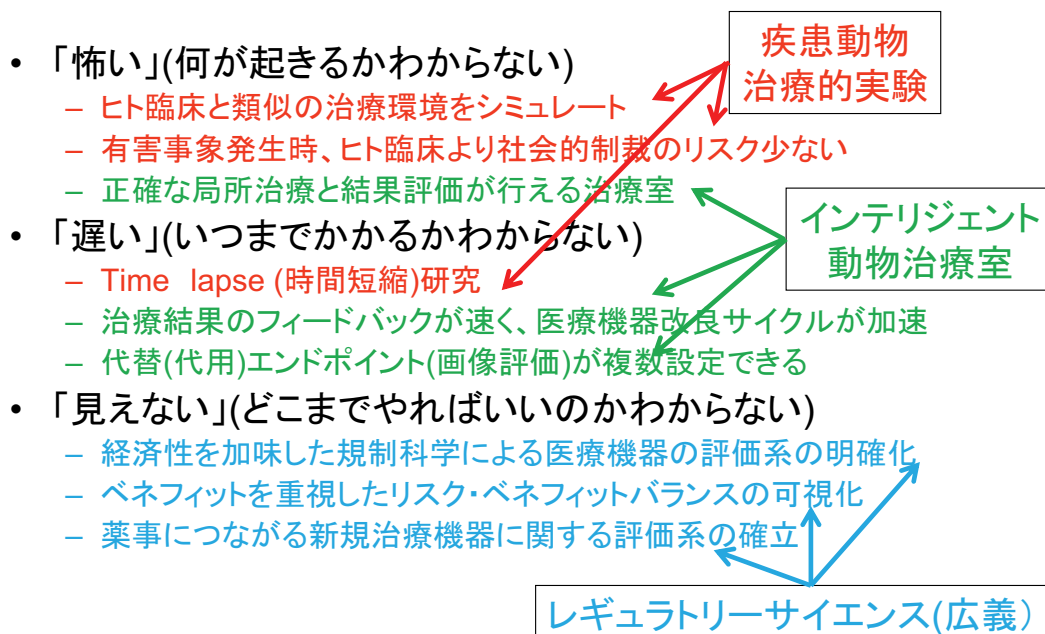


Fig.1.3 Anxiety by Developer of Medical Devices and 3 Proposed Solutions

1.5 本論文の構成

本研究は以下に示す 6 章から構成されている。

本論文は、治療機器実用化を目的とし、方策としてレギュラトリーサイエンスの構築を行った研究について述べる。

本章では、危機的状況に陥った国産医療機器特に治療機器開発について原因を検討した。従来初期効果の確認に一定のリスクがある治療機器は日本が不得意とするところであり、リスクの少ない診断機器に国産医療機器産業は開発の精力を傾注してきた。しかし、診断機器の市場の飽和や治療機器一体型の診断機の登場により、先細り状態である。一方、欧米の医療機器産業は様々な新規先端医療機器を開発、上市することで市場拡大を達成している。国際競争力が低下し治療機器の輸入一辺倒の日本は、2000-2008 年でも PMDA からの承認を受けた国産治療機器は 2 機種しかない。治療機器の開発能力を維持し、高品質な日本製医療機器で世界の福祉に貢献するためには、新たな緊急の方策の必要性を述べる。

第 2 章では、治療機器 RS の実態調査についてまとめている。RS は国立医薬品食品衛生研究所名誉所長の内山充氏が提唱した概念とされ、その定義は「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」とされている。RS の実態調査のために新規治療機器多く承認している行政機関と考えられる FDA の活動と審査体制を紹介し、欧州・日本の審査体制と比較する。また、治療機器 RS の特徴や革新的医療機器の特性について述べている。

第3章から第5章までは、RSを基盤とした3種類のより具体的な方策を述べた。第3章では、疾患動物対象の試験治療による新規医療機器を評価する新規方法論をまとめた。米国獣医学教室を中心として研究されている“比較腫瘍学”という分野であり、ヒトがん研究の対象として現在注目を浴び、科学的にも期待されている。薬剤を中心にヒト用の抗癌剤のPhase I, II相を代替した実績が多く、犬の場合癌の生存期間観察が1/5となる(dog year)となるメリットがある。ラットやマウス等の小動物用の機器を用意せず犬であればヒト用サイズの機器で治療が可能なことや自然発症なので様々な部位に発症するため局所治療リスクマネジメントができること等、医療機器の新評価法として紹介した。

第4章では、薬事に必要なデータパッケージを構築する場所であるインテリジェント動物手術室について述べる。インテリジェント動物手術室は、オープンMRI・ナビゲーション装置・超音波診断装置・内視鏡等の最先端の診断画像機器を有し治療中のリアルタイムモニタリングや直後の治療効果の判定等様々なデータや情報を提供できる。これまでに疾患動物における260回の全身麻酔、338回のMRI撮影で信頼性を確認した上で、今回対象の集束超音波装置を対象とし、ナビゲーションによる精密誘導治療システムを用い疾患動物を含め74回の集束超音波治療を施行している。集束超音波治療は、体内では骨による反射や空気での屈折等によって計画した焦点以外に照射する可能性があり、治療中に焦点をモニタリングする(可視化)手法(RS)が求められている。MRIの温度画像による方法が主流だが、超音波装置によるモニタリング方法(RS)を提案しInternational Electrotechnical Commission (IEC)の個別安全規格60601-2-62が採択された。これは今後国産集束超音波装置の薬事承認を目指した場合安全性担保のための重要な規格になると考える。

第5章では、承認治療機器の試験デザインと意思決定の要因を調査することにより、審査機関における承認の基礎となる臨床試験の有効性と安全性の評価手法—治療機器 RS—を検討した。日本の審査機関 PMDA 公開データベースから承認医療機器の調査を行ったところ、国産治療機器は2件で検討は困難であった。次に医療機器の審査報告書のデータベースを公開している FDA を調査対象とした。高リスク機器を対象とする premarket approval (PMA)試験の承認治療機器を対象とし、試験デザインとベネフィットリスクバランス(BRB)を中心に検討した。

2001年から2008年までに FDA は549医療機器を PMA 試験によって承認している。類似の193機器と診断用の102機器を除外した254治療機器に注目し、更に同一診療分野や同じ治療作用を持つ180機器を除いた上で74治療機器を対象としている。38%の機器で動物実験がなかったが、95%の機器が平均21施設の多施設試験で、平均316症例であった。また前向き対照群は約2/3(62%)の46機器のみで15機器(19%)は対照群を持たず、薬剤の試験デザインと大きく異なることが示された。次に、比較試験を行った46治療機器は、有効性と安全性に関する対照機器との比較すなわち BRB を客観的に評価した。主要評価項目で試験機器が対照機器より優れていたのが43%しかなく、副次評価項目でも68%であった。しかし有効性が劣っていた機器はなかった。

一方、安全性に関しては優れていたもの16-35%、同等が25-64%で、劣っていたものが0-32%存在した。評価項目と対象機器より優は+1、同等は0、劣は-1とし、例えば2項目とも優なら+2である。安全性も同様に加算評価としたマップで表示した。結果、有効性安全性ともに優れた機器は17%であり、有効性安全性共に同等の機器が30%と最も多く、仮説は棄却された。新たな評価指数として、有効性と安全性の評価項目数を合計した RS 指数を考案した。成熟分野では RS 指数（評価項目数）

が高く既存機器も多いため既存機器より優れた機器が求められ、新規分野は **RS** 指数が低く既存機器と同等でも承認されるという仮説を統計学的に証明した。

第6章では、これまで述べてきた汎用化可能な日本発治療機器実用化を目的とした3つの新規 **RS** 手法—疾患動物対象の試験治療、新規治療機器評価法開発とインテリジェント動物手術室の構築、治療機器の試験デザインと承認意思決定に関する **BRB** の検討についてまとめた。また、更に具体的な医療機器 **RS** の定義として、「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」とし、「その評価手法による結果は、**BRB** と社会的要請から行う総合判断である薬事承認の基盤となる」とした。更に「薬事を医学（科学的方法）に変換するための学問」と **RS** の端的な新規定義を提案し、まとめとした。

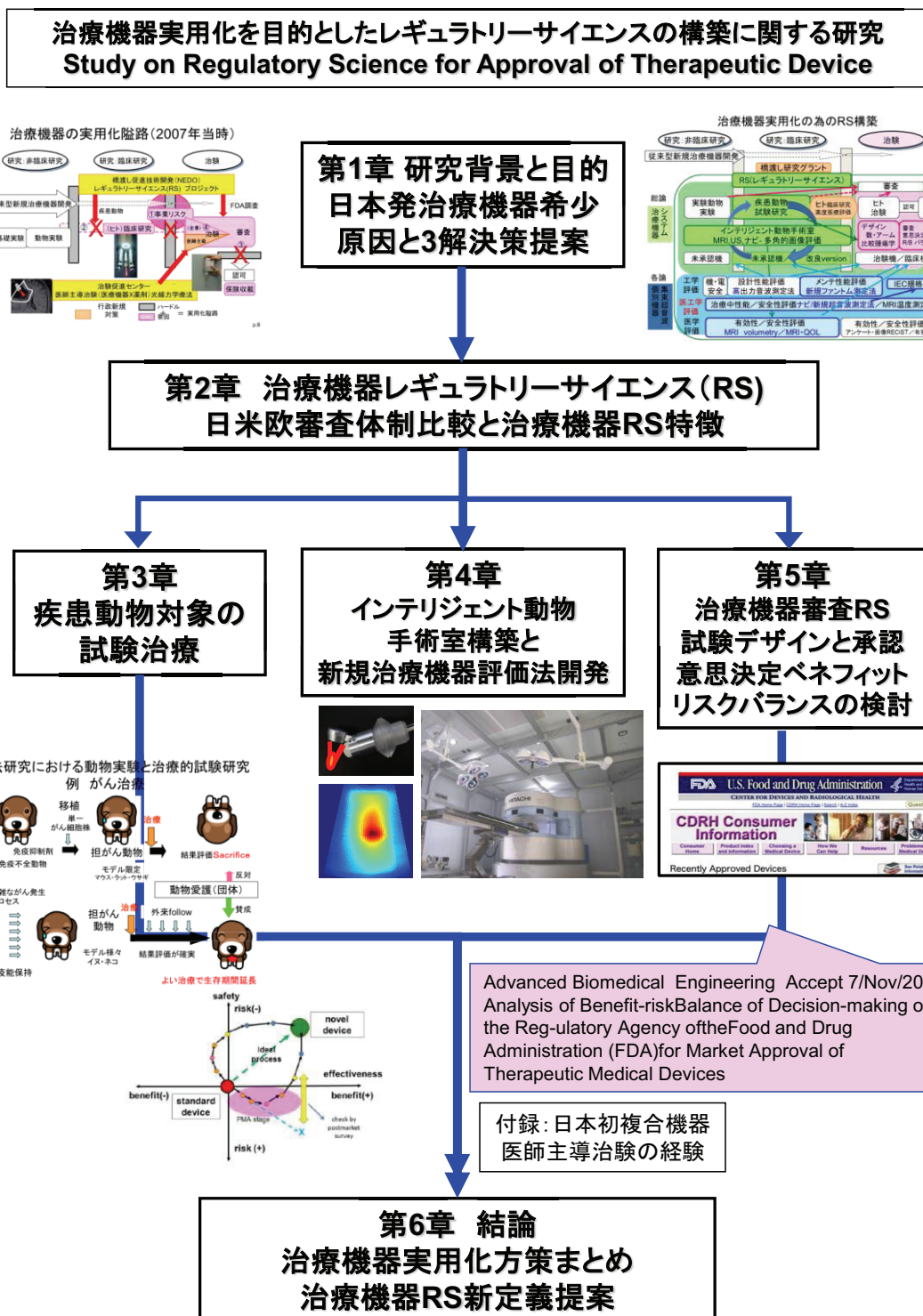


Fig.1.5 Structure of the Thesis

第2章

治療機器レギュラトリーサイエンス (RS)

日米欧審査体制比較と治療機器RS特徴

2.1 本章の目的

2.2 日米欧の審査体制調査

2.2.1 米国 FDA 審査体制調査結果

2.2.2 欧州審査体制調査結果

2.2.3 本審査体制との比較と提案に関する考察

2.3 治療機器 RS

2.3.1 治療機器 RS に関する考察

2.3.2 革新的治療機器に関する RS 考察

2.3.3 医療機器の特性に応じたレギュラトリーサイエンス

2.4 本章のまとめ

2.1 本章の目的

未だ薬剤ほど RS が確立していないため治療機器に対して、他国とくに米国欧州がどのような審査体制かを調査し、日本の審査体制との違いを検討する。これによりバランスのとれた審査体制を提言することを目的とする。

また、治療機器とくに革新的治療機器の RS 特性を考察し、評価に関わる作用機序について分類を提案することを第 2 の目的とする。

2.2 日米欧の審査体制調査

2.2.1 米国 FDA 審査体制調査結果

FDA は新規治療機器の審査に関して 2008 年に行った以下の調査研究を基に若干の考察を加える。必要な専門家（例えば複合機器では薬剤と医療機器のそれぞれの専門家）を集めたチームが承認まで一貫して携わること、先送りにせず今できる評価法で現実に即した試験デザインをきめること、審査員自体の新規機器に対する審査のモチベーションが高いこと、試験結果に関する評価は厳しいこと、は特筆に値する。一方で、対象試験症例数が多いこと、手技でのバイアスが大きいと思われる治療機器にも近年ランダム化試験を取り入れていること、など今後改善検討が必要な部分もある。

リスクの低い医療機器に対する簡易審査である 510K はシステム化が進んでおり、審査官はリスクの高い医療機器の審査である IDE (Investigational Device Exemption), PMA (Pre-Market Approval) を中心に行っている。

医療機器は、いわゆる医薬品のフェーズ審査は行わない。申請者からの電子登録による申請書が提示されると、1ヶ月事前連絡の上で“Pre-IDE meeting”を実施し、複数回の協議を通じて非臨床のデータ評価と治験のプロトコール設計について協議し IDE 開始を決定する。

通常 FDA 側からは、審査担当官、医師、技術専門家、統計専門家が必ず出席し、全て無料でプロトコール決定までをカバーする。医療機器開発においてはできるだけ早期にこの“Pre-IDE meeting”を行い、治験においてどのような領域、対象患者までをカバーするか、適切な治験規模について協議することが肝要である。この数回の会議によって FDA との人的関係ができるとともに、申請側が FDA の信頼を得る過程となる。新規治療機器には先人が行った前例がないため、試験デザインや臨床試験の評価項目であるエンドポイントなどは新たに考案しなければならず、その討論の場となる。

class III の未承認医療機器の場合は IDE を経て、臨床試験で使用することができる。基本的な IDE 承認のプロセスは、①チームリーダーがレコメンデーションペーパーを提出、②パネル会議、③ファイリング会議を経て、④承認担当者である機器評価部門のオフィサーが承認する。ここでは、臨床治験での治験機器の提供会社と治験担当医の責任内容を規定し、モニター方法や Bioresearch Monitoring (BIMO) Program も確立され、質を確保する。

臨床試験の結果をもとに承認 (PMA) されるが、申請書類に欠損がなければ申請後 180 日以内に承認結果をだす。医師、統計学者など様々な資格や能力をもつ審査官のチームで審査を行い、必要に応じて外部委員を招聘した会議も開催する。また新しいタイプの医療機器は、CDRH (Center for Device and Radiological Health だけでなく組織を超えて共同チームを編成する。

PMAにより市販が認められた医療機器は Medical Device Reporting というモニターシステムで市販後調査が行われる。また医療機器の輸出入に関する規制は Section 800, 801, 802 で規定される。

FDA が申請者にフィーを課すのは、最終承認の段階だけ。特に医療機器は中小規模の企業が多く、最終審査についても中小企業を支援する制度が整備されており、基本的に全て電子媒体で申請から承認まで行われている。

FDA の中で主に医療機器を審査承認する CDRH を訪問し、FDA の承認審査システム全体を調査し、超音波治療装置担当官との面接、疾患動物の治療的実験（改称 試験研究）に関する FDA のコメントを得た。

RAPS に関しても設立の目的、運営を調査し、実際法改正にともなう企業の薬事担当者への WEB キャストの講演を調査した。

以下調査研究の詳細を述べる

- ・ FDA (Food and Drug Administration) システムの調査研究
- ・ RAPS (Regulatory Affairs Professionals Society: 薬事専門家協会), HTAI (Health Technology Assessment International: 医療技術評価機関) 等, 海外薬事, 規格化, トレーニング組織との接触によるレギュラトリーサイエンス(RS)の調査研究

アメリカにおける医療機器審査の概要について調査を行った。FDA の組織と CDRH 業務全般、医療機器販売企業登録と製品リストの実際そして最近導入された電子化システムを調査した。

リスクからの医療機器分類とそれに応じた審査システム 510K と PMA それぞれの clearance と approval 方法を調査した。リスクの低い医療機器に対する簡易審査である 510K はシステム化が進んでおり、審査官はリスクの高い医療機器の審査である IDE, PMA を中心に行って

いる。この class III の未承認医療機器は **Investigational Device Exemption (IDE)**を経て、臨床試験で使用することができる。臨床試験での試験機器の提供会社と試験担当医の責任内容が規定され、モニター方法や **Bioresearch Monitoring (BIMO) Program** も確立され、質が確保されている。臨床試験の結果をもとに承認(PMA)されるが、申請書類に欠損がなければ申請後 180 日以内に承認結果をだす。医師、統計学者など様々な資格や能力をもつ審査官のチームで審査を行い、必要に応じて外部委員を招聘した会議も開催する。また新しいタイプの医療機器は、CDRH だけでなく組織を超えて共同チームを編成する。

PMA により市販が認められた医療機器は **Medical Device Reporting** というモニターシステムで市販後調査が行われる。また医療機器の輸出入に関する規制は **Section 800, 801, 802** で規定される。

NIH が FDA 研究部門へ 2 年間の予算を提供する。NCI (国立がんセンター、試験病院を抱える) と FDA との間で研究、試験および審査協力のための研究が実施されている。モノクローナル抗体、ワクチン、医療機器等による先端治療技術研究の段階でどの程度の薬事知識を各研究者に持たせるかについて議論される。癌領域では NIH, NCI においていわゆる医師主導の医療機器試験や治療開発が数多く実施されている。サイエンスの進歩に対する薬事行政の遅れが許されないために、FDA からの要請によって NCI が定期的に特定療法のサイエンスとリスクの説明を実施する。また臨床上のベネフィットについてのインプットも同様である。RAPS の **Keramidas** から薬事専門知識に関する研究、試験現場での理解の重要性を確認した。

A. HBD 及び GHTF

HBD：現在厚生労働省と FDA との間で HBD (Harmonization by Doing)プログラムを準備中である。CHRH がコーディネーターとなり両国の産官学が参加して具体的な課題の解決を討議継続討議，4 テーマのうち Regulatory Communication については，パイロットプログラムを設定して具体的な審査過程を試みることにしている。日本発の技術として本件がその対象案件になれるのではないかと大きな関心を持っているとのこと。

HBD に関する追加報告

平成 20 年 6 月から厚生労働省と FDA との間で実施されている HBD (Harmonization By Doing)の WG4 に日本のアカデミアメンバーとして参加し，中間活動成果を平成 20 年 7 月 28-29 日に開催された HBD シンクタンク会議 2008 にて発表した。HBD は，日米における医療機器に関する規制について実践を通して整合化を図ることを目的とした，日米の官・学・民による共同の活動であり日米の 官・学・民 として，次の組織が参画している。

- 官：厚生労働省／独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)，
米国食品医薬品局 (FDA)
- 学：日本の関連学会，日本国内の大学や医療機関，Duke 大学
- 民：日本医療機器産業連合会 (医機連)，米国先進医療技術工業会 (AdvaMed)

WQG1 日米共同治験の共通プロトコール

WG2 市販後登録

WG3 治験環境の日米比較

WG4 日米規制比較 (GCP, STED) 及びコミュニケーション
(Regulatory Convergence and Communication)

http://www.jfmda.gr.jp/hbd/organization/files/1-HBD_WG1.pdf

<http://www.jfmda.gr.jp/hbd/index.html>

http://www.jfmda.gr.jp/hbd/organization/files/4-HBD_WG4.pdf

GHTF：業界でのボランティア的な標準化の提言活動。既に16年の活動に及ぶが未だ白書の提示無し。FDAは提言書を認めるもののその規準に沿うことを義務化していない。一方日本は義務化の方針。

B. Think Tank Meeting / Public Meeting

FDAは審査担当部門の義務として、その審査根拠の透明性を図るために、多くの外部ミーティングを開催している。例えば薬剤塗布ステントについて、その安全性検証についてコメントを出した後に3回のThink Tank Meeting（課題解決のための情報収集ミーティング）を実施し、企業からの提案を促している。また、パブリックミーティングにおいて医療現場を含む新たな情報や要望を収集している。重要な新技術の評価についてはまずこのThink Tank Meetingを活用する。

C. 複合医療機器におけるリスクベネフィット評価

CDRH内部で完結する審査案件は必ず案件ごとにプロジェクトチームリーダーを設定。チームリーダーは実際に審査担当者の1人であり、かつチーム参加者からのリスクベネフィットに関する意見収集をおこない、総合評価を含めたプロジェクトマネジメントの役割を果たす。最終承認までチームリーダーとして一貫して案件を担当する。CDRH外部の協力を必要とするコンビネーションプロダクトの場合、チームリーダーをどの部門にするかは個別に異なるが、同様なチーム体制で臨む。

(FDAは2年の奨学金制度を使って外部人材を採用し、医師などの参加によるリスクベネフィット評価を充実させる努力を推進している。)

従って、定番のリスクベネフィット評価プロセスを持っているわけではなく、あくまで必要な人材や知識を集めて総合評価、チーム討議によって臨床上のベネフィットを主眼とした判断を行う。

特定の公式を包括的に作成して当てはめるつもりはまったくない。様々なツールを駆使して患者別に外科手術を行うようなものであるとのこと。

ベネフィットの概念：FDAは、臨床上のベネフィットおよび患者のQOLベネフィットを評価するが、経済的なベネフィットはまったく検討しない（別組織が承認後に担当）。

経済的な情報では唯一、治験コストの情報提供を求めそのコストをどのように負担できるかは確認する。

D. プレ IDE ミーティング：

医療機器は、いわゆる医薬品のフェーズ審査は行わない。申請者からの電子登録による申請書が提示されると、1ヶ月事前連絡の上で“Pre-IDE meeting”を実施し、複数回の協議を通じて非臨床のデータ評価と治験のプロトコール設計について協議し IDE 開始を決定する。

通常 FDA 側からは、審査担当官、医師、技術専門家、統計専門家が必ず出席。全て無料でプロトコール決定までをカバーする。医療機器開発においてはできるだけ早期にこの“Pre-IDE meeting”を行い、治験においてどのような領域、対象患者までをカバーするか、適切な治験規模について協議することが肝要。この数回の会議によって FDA との人的関係ができるとともに、申請側が FDA の信頼を得る過程となる。

従って、FDA が申請者に費用を課すのは、最終承認の段階だけ。特に

医療機器は中小規模の企業が多く、最終審査についても中小企業を支援する制度が整備されており、基本的に全て電子媒体で申請から承認まで行われている（ホームページに説明）。

基本的な IDE 承認のプロセス：1) チームリーダーがレコメンデーションペーパーを提出, 2) パネル会議, 3) ファイリング会議を経て, 4) 承認担当者である機器評価部門のオフィサーが承認する。

E. 疾患動物の試験研究

米国の GLP 規準によるデータでさえあれば、疾患動物（ペット）のデータも通常の動物実験データと同様に評価に反映させる。どんなデータでも提出してもらえれば審査資料とし、当該医療機器の効果や安全性を評価するデータであることを統計部門の解析も得て合理的に判断する。もし米国 GLP 規準との差異がある場合は、その差が生じる理由と如何に問題ないかの説明を付記させる。

F. 長期の安全性審査・Dose 審査

体内埋込み型の医療機器については、その短期安全性と長期安全性は分離して評価する。長期安全性は承認後 PMS でフォローすることが望ましいという考え方を取っている。

CRO とは異なり元 FDA 審査官をコンサルタントに抱えて申請企業の GLP, GCP, GMP 規準等の監査と申請書類チェックを実施。例えば GMP 規準についても開発ステージで、その適用の厳密さ、広範さが違う。アドバイスと申請書類の Audit Report を出す。

Regulatory profession(薬事専門官)は世界に通用する安全で効果的な health care product を作り出すに必須の専門家である。RP を育成教育するのが RAPS であり、RAPS は 32 年の歴史と 53 カ国 12000 以上の

会員を有する，非営利中立な組織である．現在，学会活動，出版，ホームページ，Webcast 等で薬事と薬事規制に関する様々な教育活動を行っており，3-5年の薬事実務担当者に対して資格試験（Regulatory Affairs Certification）を行っている．

RAPSの教育方法の一つである，Webcastによる講義を実際に経験した．100箇所弱のサイトに放映されており，聴講者はリアルタイムに質問が可能なシステムであった．

G. 超音波治療装置における疾患動物の試験研究の試験デザイン作成
FDAで認可を受けた子宮筋腫に対する集束超音波治療装置（ExAblate 2000®）について効果と安全性評価方法と結果からの意思決定を調査した．Pivotal study（検証試験）では，試験群である集束超音波治療に対するコントロール群を標準治療である外科手術（子宮全摘術）としている．試験群109例，コントロール群83例であるが試験群とコントロール群は別施設で施行された．しかし主要評価項目は，コントロール群との比較がなく，集束超音波の治療群のみを対象とした，症状重症度のアンケート結果での評価であった．結果は治療後有意な症状改善をみている．副次評価項目は，照射後子宮筋腫の縮小度とQOLアンケートであった．前者は治療群のみを対象として照射後15±30%の縮小をみたという．後者のQOLはコントロール群との比較で，1ヵ月後はコントロールより2項目以外良好であったが，しかし6ヶ月後はほぼ同等であった．

安全性は合併症と有害事象が検討されていた．合併症は試験群が12%，コントロール群が46%であったが，手技が異なるため単純比較が困難としている．有害事象は治療群のみの検討で，6ヶ月271件だが79%は10日以内であった．特有の有害事象は神経刺激や神経損傷が8件で1件は長期残存した．これらより効果はコントロールと比較しての明らかな効

果は示しておらず、安全性は直接比較できないが、軽度であった。コントロールと比較しての明らかな優位性を示していないが、“皮膚切開をおかない”新しい治療法として認可している。これらから前例のない新しい治療機器の RS は薬の RS と異なり定型的なものはないと考えられ、更なる調査が必要であると考えられた。

2.2.2 欧州審査体制調査結果

医療機器を市場に流通させる場合、日本や米国、カナダなどでは国による承認システムをとっているが、EU 加盟国では異なるシステムをとっている。

まず、医療機器は医薬品と区別される。独などでは医療機器法が制定されている。医薬品については欧州医薬品庁(EMA: European Medicines Agency)による承認システムがあるが、一般的な医療機器は EMA の規制範疇にないことが明示されている。ただし、日本において医療機器に一部分類される再生医療製品については、先端医療に分類されており、EMA による規制下にある¹⁾。

EU 法上の基本的自由として「商品、人、サービスおよび資本の移動の自由」が保障されている。これに伴い、医療機器については、EU で認められた第三者認証機関(Notified Body: NB)から CE マーク(Conformité Européenne: 欧州の法律に適合していることの略)を取得すれば、欧州市場で自由に製品を流通させることができる仕組みがつけられた。医療機器も抜本的な変更に取り組んでおり、第三者認証制度が 1993 年から試験的に開始され、1998 年に正式に始まっている。

図 1.4.2-1 に欧州における医療機器の管理体制について紹介する。欧州では国単位で適用される「法(Law)」の他、EU 全体で適用される「指令(Directive)」があり、医療機器に関しては下記の三つの指令がある。

- ① 医療機器指令 (MDD)²⁾: 一般の医療機器
- ② 体外診断医療機器指令 (IVDMD)³⁾: 体外診断用の試薬およびその関連機器
- ③ 埋込型能動医療機器指令 (AIMDD)⁴⁾: ペースメーカ等埋込型能動医療機器

医療機器に関する所轄官庁は各国に設けられており、それぞれ MHRA (英), ZLG (独), AFSSAPS (仏) などがある。これらの官庁は市販前に製品の適合性を評価する第三者認証機関を認定している。CE マークは企業が指令への適合を宣言するためのものであり、企業側の使用に準じた安全性・性能評価にとどまる。患者への製品の使用については医師の判断に委ねられ、各国の規制当局で市販後調査が行われている。

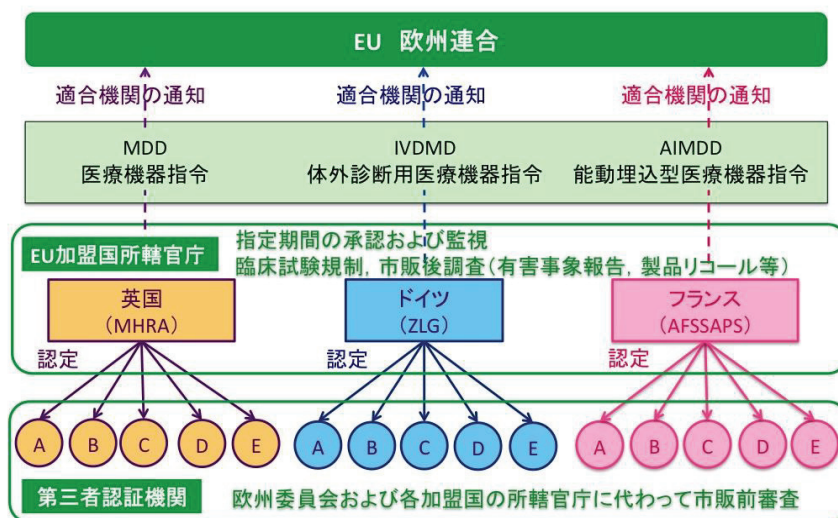


Fig. 2.1. European Regulation for Medical Devices⁶⁾

日米欧の医療機器開発において、大きく異なるのはリスクとベネフィットバランスの考え方である。ここでは、医療機器承認のための臨床試験の位置づけについて示す。米国では安全性 (Safety) と有効性 (Effectiveness) を極力科学的に審査する取り組みをしている。一方で、欧州では、医療機器が製造者の意図

通りに使われれば、安全であることを保障できればよい。つまり、有効性は市販後に求めるのであって、市販前に求められるのは性能(Performance)の評価なのである。

医療機器開発における臨床上のステップは大きく次の三段階にわけられる。

- ① 予備試験(Feasibility study, Pilot study):小規模(10-20 症例)
- ② 臨床評価(PMA study, Clinical evaluation):大規模(100-200 症例以上)
- ③ 市販後調査(Post-marketing surveillance, Vigilance, Registry study):多グループ

われわれが NEDO プロジェクト⁶⁾で調査した FDA の審査資料 75 例(クラス III の新規医療機器)によれば、臨床試験は平均 316 例施行されており、最大の場合で 1,690 例(除細動器)であった。たいていの場合、医師、患者のバイアスを低くするためか、ランダム化された前向きの大規模臨床試験が行われていた。ただし、代替医療機器がなく重篤な患者を対象にした新規医療機器などについては、少ない症例数でも承認が得られているものもあった。

CE マーク取得のために必要とされる臨床症例数は FDA のように一般公開されているわけではないが、Ruverok らによって補助人工心臓(VenterAssist)の例が示されている⁷⁾。これによれば、予備試験が単施設 9 例、CE マーク取得のための臨床試験は 7 施設 33 例である。米国での試験は移植までの橋渡しとしての短期使用か、一生涯の可能性を含めての長期使用かによって試験法が異なるが、一番条件の厳しい長期使用では、250 例に対してランダム化された多施設比較対照試験が求められる。

また、Kaplan によってガイドワイヤー(GuardWire, PercuSurge, Inc.)を例に米欧の臨床試験に関する比較がなされている⁸⁾。GuardWire は冠動脈用のガイドワイヤーで先端にエラストマー製のバルーンがついているものである。ステントを留置する場所でバルーンを膨らませてステントを押し広げ、留置を

確認した後にバルーンを収縮させてガイドワイヤーを取り出す。この性能は、欧州では 22 例の臨床試験で評価された。一方で、この機器は米国においてはクラス II にあたり、501[k]のクリアと臨床試験データが求められ、800 例の複数施設におけるランダム化臨床試験が行われた。

このように、特に心臓血管外科領域の体内埋込型医療機器(ガイドワイヤー、バルーン、ステントなど)については、差異が歴然としていることがわかる。この医療機器の流通の差は患者への新規医療機器をいかに早く届けるかというのは、大きなポイントとなる。

表 1.4.2-1 に医療機器流通の例として腹部大動脈ステントグラフトの例を示す。欧州では 1990 年後半から 2000 年前半にかけて CE マーク取得、臨床応用がなされている。ここで、CE マークを取得しても、FDA での認可が下りることなく撤退した製品もあり、開発が進んできている。日本においては、いずれも欧州、米国の後追いの形となっており、患者に医療機器が届くまでに、欧州での導入開始から比べると約 10 年の開きがみられる。世代を重ねたことでより洗練され、安全な機器が患者に届きやすいというメリットもあるが、仮に患者にとって有益な機器の使用が 10 年という長期間できないことによる不利益もありうる。世論とのかねあいにもよるが、安全性に対して慎重な姿勢をとるだけでなく、リスクベネフィットバランスをどのようにとっていくかは日本市場の将来を考える上で重要である。

Table 2.1 Difference of Approval for a Medical Device among Europe, United States, and Japan (ex. Stent Graft for Abdominal Aneurysm)⁶⁾

	商品名	企業名	CE Mark取得	FDA 認可	PMDA認可
	第1世代				
1	Stentor/Vanguard	Mintec(バハマ)/Boston(米)	取得に至らず	認可に至らず	-----
2	Corvita	Cortiva(ベルギー)	-----	-----	-----
3	Fortron	Cordis/ Johnson and Johnson(米)	2001年8月	撤退	撤退
4	Lifepath	Edwards Life Science(米)	2001年11月	撤退	
	第2世代				
5	Ancure	EndoVascular Technologies/ Guidant(米)	取得済み	1999年9月	-----
6	AneuRx	Medtronic(米)	1997年3月	1999年9月	-----
	第3世代				
7	Zenith AAA	Cook(米)	1999年9月	2003年5月	2006年7月
8	EXCLUDER	WL Gore & Associates(米)	取得済み	2002年11月	2007年1月
9	Powerlink	Endologix(米)	2000年3月	2004年10月	2008年3月
10	TALENT	Medtronic(米)	1999年12月	2008年4月	2009年
11	Aorfix	Lombard Medical(英)	2004年11月	IDE	-----
12	Anaconda	Vascutek/ Termo(日)	2005年4月	IDE	-----
13	EndoFit	LeMaitre Vascular(米)	取得済み		
14	Enovus	TriVascular/ Boston Scientific(米)	取得済み		
15	Apolo	Nano Endomulinal(ブラジル)	-----		
16	Braile	Braile Biomedica(ブラジル)	-----		
17	ELLA Stentgraft	ELLA CS(チェコ)	-----		

欧州での流通開始(1996年頃)から日本での導入(2006年)までに約10年の開き。
欧州でCEマークを取得してもFDAの認可が受けられないこともある

以上、まとめると、欧州は新たな枠組みに移行中で、各国の規制の力は比較的緩い。企業によって品質が保障されていれば、医師に判断を委ねており、新規の医療機器が患者に届きやすい。

米国はリスクベネフィットを従来の医薬品評価に用いられてきた手法や統計学的手法を用いることで極力科学的な結果を求める傾向にある。そのため、ある程度、機器の有効性・安全性が担保される。

これに比して、日本は国内での臨床症例数を米国ほどに求めることが難しく、一部国内発の医療機器を除いては、他国での認可済みの機器の輸入である。十分に有効性・安全性が担保されているので、安心して使用できるが、機器の流通という観点からはデバイス・ラグが大きいことにつながっていると考えられる。

最後に、日本国内の医療機器業界活性化を考え、以下の提言を行いたい。

日本が短時間で科学的に忠実な大規模試験を求める米国方式への変更は困難であると考え、国内の市場規模を鑑みても、最低限の品質を担保した上で最終的に企業、医師の判断に委ねる欧州方式を参考にした方が日本の医療機器業界活性化につながるであろう。それとともに、日本独自の方式立案に向けて次のような基盤整備が有効であると考え、

- ・治療機器の CTC(臨床研究・治験センター)
- ・患者団体・マスコミ等の社会的なコンセンサス
- ・対象登録数ダウンサイジングのためのあらゆる統計手法開発

2.2.3 本審査体制との比較と提案に関する考察

Table 2.2 Difference of Approval System for Medical Devices among Europe, United States, and Japan.

各国の承認申請制度の比較

分類	リスク	例	欧州 	米国 	日本 	
クラス I	極低	X線フィルム縫合糸	承認不要	承認不要	承認不要	
クラス II	低	MRI 導尿カテーテル	2段階プロセス		第三者 認証	
クラス III	中	透析装置人工骨	監査のみ (各国対応)	政府による承認必要 (第三者による予備審査は わずか)		第三者 認証
クラス IV	高	植込みペースメーカー 除細動器、心臓弁 冠動脈ステント	書面審査有 (各国対応)			政府による承認必要
審査の権限			EU加盟国の所轄官庁が認めた 第三者認証機関 が審査、承認する権限を有する	政府 が医療機器承認の 最終権限 を有する	政府 が医療機器承認の 最終権限 を有する	
症例数(クラスIV相当)			50-100例程度	平均361例 (最大1630例)	Case by case 以前30例?	
安全性(Risk)と有効性(Benefit)の考え方			メーカー側の仕様に準じた安全性・性能を審査 (メーカーの意向重視・医師の使用に信頼)	患者の安全性、有効性を極力科学的に審査 (医師のバイアスを低くする)	他国で安全性・有効性がすでに評価されたものを中心に審査	

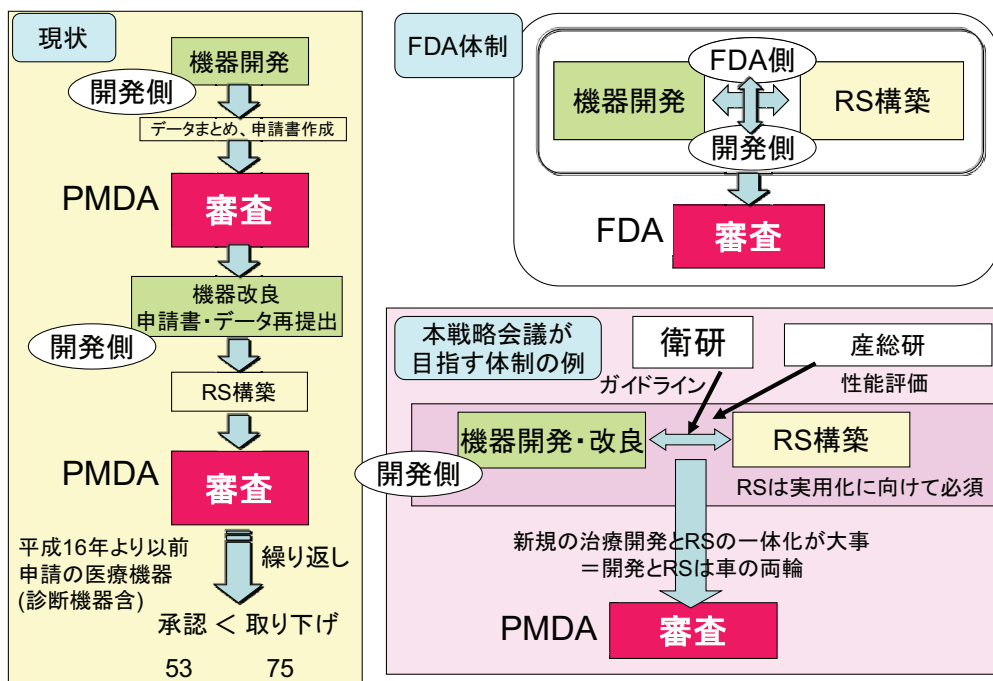


Fig.2. Proposed Approval System in Japan

2.3 治療機器 RS

2.3.1 治療機器 RS に関する考察

レギュラトリーサイエンス(Regulatory Science, RS)とは「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」と定義される. 医療機器開発においてはその有効性と安全性を確認するためには主として①工学システムとしての基本性能, ②安全性を確認するための工学的側面, ③医療技術としての有効性・安全性を確認するための医学的側面がある. レギュラトリーサイエンスとは「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(薬事 regulatory affairs 承認)の基盤」となるものである. 総合判断

にはこのように時代背景・文化も含めた社会的要因から総合的に行われるものであることから、総合判断のための基準をRSが与えるものではない。総合判断の基盤となる医療機器の有効性・安全性を、その時代における科学的知識を用いて経済的な観点も考慮した科学的な方法論がRSである。薬事審査に利用できる評価の方法論、すなわちいかなる既存の国際規格に示されている手法を選択すべきなのか、あるいは評価法そのものが存在しない場合には、新規のいかなる評価手法を開発するのかといった課題を考える上での方法論であるといえる。

医薬品開発においては、有効成分となる化学物質が特定された後の開発プロセスでは、ある確立された方向性で、安全性の確認、有効性の確認などを実施することで系統的に薬事法上求められるデータを収集することが一般的には可能である。一方医療機器においては

- 1) 研究開発は主として臨床現場で行われ、継続的な改良改善を前提として研究開発がおこなわれる。この点は「医薬品は研究室(laboratory)から出発点として開発されるが、医療機器は臨床現場を出発点として開発が進められる。」という象徴的な表現される所以である。
- 2) メス・鉗子などの手術用機器から、補助人工心臓、ペースメーカーなどの複雑な電気機械システムまで存在し、またそれらがヒトに対して及ぼす影響の大きさも様々であり、安全性・有効性の評価指標がさまざまである。機器やリスク分類毎に異なる承認・認証基準があり、医薬品に見られるような治験に対する明確なフェーズを規定することが困難である。
- 3) 医療機器は医師により使用されて初めてその機能を発揮するため、その機能の実現には医師がその利用技術を習得しなければならない。

といった特徴を有しているため、安全性・有効性の評価という目的は同一であるが、医薬品とは異なるアプローチが必要となる。

2.3.2 革新的治療機器に関する RS 考察

革新的医療機器はその機能の実現手法、またその機能が既存の医療機器とは異なることから、その機能の合理的な評価手法、ならびに医師の利用技術も含めた安全性評価の手法が未知であり、医療機器の承認を受けるためには、技術開発とともにその評価手法の開発も並行して行うことが求められる。技術を開発して基礎的な性能評価データを取得した後に評価手法を開発したのでは、それまで収集したデータを活用することが難しい場合もあり、開発の効率化という観点からは望ましくない。一方、未知の技術であることから個別の医療機器に対して具体的な評価手法を規定することは困難であり、評価手法を構築するにあたっての基本的な考え方を体系化してまとめておくことが有効であると考えられる。言い方を変えれば科学論文を書く場合に、研究結果を得るための使用する下記などの情報と実験方法を示す“**Materials and Method**”，という項目を記述するが、この方法には暗黙の考え方があり科学論文を書くための共通認識が出来上がっている。このような評価の”**Materials and Methods**”を書くための共通的な事項を明らかにすることが重要である。このような観点での方法論が未整備であることから図 1.1.3-1 に示すように現状は、審査申請をしてから評価手法を検討することが多いため、追加データを求められることも多く、審査の長期化・複雑化を招く一因ともなっている。これを **METIS** のこれまでの活動の中で推進されてきた「革新的医療機器の開発評価ガイドライン」の策定にみられるように、開発・評価の指標となるガイドラインを整備することで開発段階からその技術の評価手法を検討することで有効性・安全性の科学的な評価による開発の効率化が期待される。このような活動は米国の **FDA** や欧州における審査体制にも学ぶべき点がある。

2.3.3 医療機器の特性に応じたレギュラトリーサイエンス

医療機器の評価が医薬品評価とは異なる側面を持つ。現在医薬品は、薬剤特性の違いにより細部の違いはあるが、phase I, II, IIIと進む方法論(レギュラトリーサイエンス)はほぼ確立されている。Phase IIIは検証試験ともよばれ、ランダム化されて薬剤の効果を評価するのが一般的である。ランダム化はバイアスを排除するには現時点で最も科学的な方法であり、希少疾患を対象とする場合や確立された標準治療が存在しない場合を除き、検証のために必要であるとされている。

一方、医療機器の場合は多種多様であるために、対象機器に応じてそれぞれの方法で効能を評価してきた。患者に接しない医療機器(例 手術用顕微鏡)から薬剤を併用した治療機器(例 薬剤溶出ステント)まで幅広い。したがって認可に必要な評価も機械的電気的安全性が担保され医工学的な基本性能を有すれば良いものから、ランダム化試験での評価が必要なものまでである。近年医療機器の評価法において薬剤の評価法の影響をうけ、医療機器の検証にもすべてランダム化試験が必要との風潮が出てきている。しかし、患者や病変への作用がコントロール(投与量と投与方法)できる薬剤と異なり、医療機器の中には治療者の経験や技術によって患者への作用や治療結果が大きく異なることがある。この治療者間のみならず治療毎の技術バイアスが大きく、通常のランダム化では効果が検出できず、誤った結論となる場合がある。また、新規の技術を担う医療機器が登場した場合、これまで極められてきた旧来の技術と未だ最適化されていない新技術の比較では、成績において後者の優越性を示せないことも多い。

そこで今回、医療機器が直接治療効果の本質を担うもの(直接作用型)と、治療効果をサポートするもの(間接作用型)と分類し、事例をあげて検証方法を検討したい。直接作用型には、難治性てんかんに対する迷走神経刺激装置や

長寿命型人工関節を具体例として提示する。間接作用型には、手術用顕微鏡や手術用ナビゲーション装置があるが、手術用顕微鏡のランダム化研究は渉猟し得た限り 2 件のみでどちらも顕微鏡自体の有用性に関するものでなく、治療方法の比較であった。そこで今回はナビゲーション装置を例示する。

直接作用型:ステント, 迷走神経刺激, 人工関節, ペースメーカ

間接作用型:手術用顕微鏡, ナビゲーション



図 2.3 手術用顕微鏡

2.4 本章のまとめ

日米欧其々の審査体制や審査の実際を調査し、審査特性を考察した。米国は、医者のバイアスを低くする取り組みを進めており、患者の安全性や有効性を極力科学的に審査する体制をとっている。一方、欧州はメーカー側の仕様に準じた安全性・性能を審査しており、メーカーの意向を重視し、また医師の使用に信頼をおいていると考えられた。日本は他国で安全性・有効性がすでに評価されたものを中心に審査しており、欧州に近いが、米国システムに移行を目指していると考えられる。

医療機器の特性によって、主要評価項目を検討すべきであり、特に間接的に治療を支援する機器について工学的側面で性能評価が妥当である。

第3章

疾患動物対象の試験治療

- 3.1 本章の目的
- 3.2 比較腫瘍学と疾患動物を用いた試験研究
- 3.3 実施方法
 - 3.3.1 社会的・倫理的基盤の整備
 - 3.3.2 試験治療の実施
- 3.4 比較腫瘍学の世界動向調査
- 3.5 動物がんの臨床統計
- 3.6 本章のまとめ

3.1 本章の目的

動物実験とヒト臨床研究をつなぐ役割の疾患動物（対象疾患を患うペット）を対象とした試験治療についてヒト治験外挿の理論的根拠を比較腫瘍学から明らかにすることを目的とする。具体的には比較腫瘍学の世界的な動向調査を行い、実用性検討のため動物がんの臨床統計の調査を行う。また、疾患動物の試験治療といった国内初のシステム運用を実施する際に発生した問題点と社会的倫理的側面からみた解決策を詳述する。

3.2 比較腫瘍学と疾患動物を用いた試験研究

疾患動物の治療的実験によって新規医療機器を評価するという新しい方法論は、認可に達する医療機器の割合を上昇させることを主目的に考案された。しかし、ヒト臨床と類似の環境を提供するこの方法論は、ヒト治験に開発フェーズを進めてよいかどうかの判断のため、あるいはヒト治験の Phase I, II に相当する結果を提供する、新たなRSになりうると考える。また薬事承認審査の最終データはヒト治験結果であるが、治療的実験はそれまでの上記すべての段階に一定の評価を与える総合的な科学的アプローチとなる。治療的実験での不具合は設計変更や新たな開発につながり、臨床経験をもとにした残存リスクを最小とするマネジメントは安全対策となる。試験結果での効果と副作用はリスクベネフィットバランス検討の対象となる。動物実験とヒト治験の間となる治療的実験(今回は担がん動物を対象)は、新手法であるためRSの評価手法として確立していない部分もある。最も問題となるのは、自然発生とはいえ動物のがんであるためヒトがんと同じ病態あるいは同じような

治療への反応性をとるどうかである。

疾患伴侶動物(ペット)の試験研究

- ヒト疾患の診断治療モデルとして有望
 - 比較腫瘍学 (アメリカが中心、獣医学教室)
 - 2001年 ジェラルドP.マーフィー・ガン財団
 - ヒト、イヌ両方かかる前立腺癌と骨癌の予防法と治療研究
 - 2003年 米国立ガン研究所
 - 比較腫瘍学プログラム立ち上げ 担がんイヌを対象
 - FDA
 - ヒト用骨肉腫の抗がん剤 phase I
 - Phase I をイヌ骨肉腫を対象
 - 前(非)臨床データでなく臨床データとして!
- 開発・改良でのメリット
 - time-lapse study(時間短縮研究) イヌ1年=ヒト5-7年
 - ヒト臨床と類似の治療環境をシュミレート
 - サイズシュミレーション容易(チワワからセントバーナードまで)

従来この問題は獣医学教室を中心として“比較腫瘍学”という分野で研究されてきた。最近アメリカでは動物のがんがヒトがんと非常に似た病態をとることがあり、ヒトがん研究の対象として注目を浴びている。例えば2001年 ジェラルド P.マーフィー・ガン財団がヒトがんと類似のイヌの前立腺がんと骨がんを対象に予防法と治療研究を開始し、2003年米国立ガン研究所が担がん犬を対象に比較腫瘍学プログラムを立ち上げている。科学的にも期待される分野であり、今後本研究でも実証していくことになる。

2つめの問題点は、治療的実験はヒト治験と同様、自然発生のため対象が不均一となるため統計的評価を行う際に非常に大きなサンプル数が必要となる可能性があることである。しかしこれは有対照試験の場合であり、我々が目指す Phase I, II 研究は単アームなのでその影響を受けないと考える。また別の問題として均一な条件化での実験が科学的に優れているという考え方があるが、同種のがんであっても個体間・細胞間での多様性が存在するため、動物実験のように治療効果を単一細胞株で

発生した人工がんで判定することは、ヒトのがん治療効果との解離をもたらす可能性が高い。実際には動物実験では非常に効果があると判定された医薬品においてもヒト臨床においては顕著な効果がみられなかったという例もある。

医療機器の対象にはある程度の大きさが必要であるにもかかわらず、マウス、ラットが中心の動物実験には、大動物（犬、猫、ブタ）のがんモデルは少ない。すなわち大動物で不均一な自然発生がんを扱う治療的実験は、新規治療機器の効果判定のためのRSに適していると考えられる。治療的実験の対象症例数が十分確保できるのかが懸念されるが、担がんイヌ、ネコは増加しており、本研究で疾患動物治療を行う杉並犬猫病院では、30件/月程度のがんの新患者があり、IC (informed consent)取得率が1/3だと仮定しても3ヶ月で1スタディが完了し、評価に1年を要しない。

治療法研究における動物実験と治療的試験例 がん治療

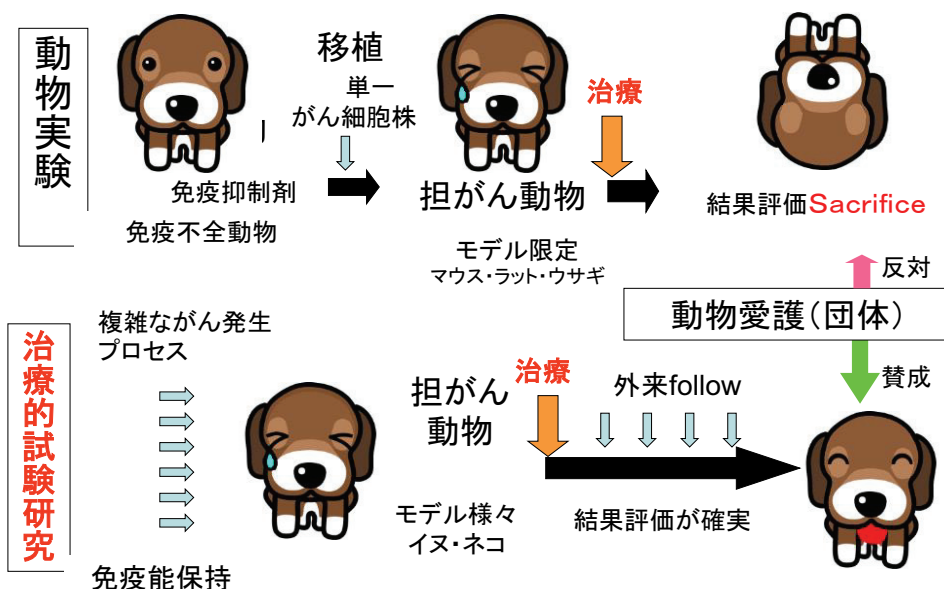


Fig.3.1 Difference between standard animal experiment and clinical trial for diseased animal for medical device.

3.3 実施方法

3.3.1 社会的・倫理的基盤の整備

疾患動物の試験研究の社会的倫理的基盤の構築のため、開発委員会での検討、東京女子医科大学実験動物倫理委員会の審査、動物病院申請の相談、農林水産省 動物医薬品検査所での相談、農林水産省 畜水産安全管理課との相談を行った。加えて先端医療開発特区（スーパー特区）に採択され将来オープン化にむけた制度構築を行った。

社会的・倫理的基盤の整備

東京女子医科大学 動物実験委員会委員長 薬学部丸義朗教授と実験動物倫理委員会委員長 第一生理学部川上順子教授、実験動物中央施設長補佐金井孝夫講師との会合で疾患動物試験研究倫理委員会を新たに立ち上げるのではなく、実験動物倫理委員会で疾患動物を対象として審査することとなり、対応するため書式も変更し、院内手続きにて承認された。

また実際の疾患動物の試験研究に関しては、獣医師で弁護士である島田寿子先生に入っていただき倫理的側面を確立した。獣医師が一貫して当該疾患動物（患畜）の診療に責任をもち、東京女子医科大学での試験研究はその一部を占めるがあくまで動物実験の範疇であり、したがって動物病院の申請は必要ない。そのためには、獣医師からの説明と詳しい同意説明書と承諾書の取得が必須であり、試験研究についても別途説明と詳しい同意説明書と承諾書の取得が必要である。同意説明書と承諾書を作成し、農林水産省の担当官に法制上の承諾も得た。

疾患動物の試験研究のための新規倫理委員会を、有識者より設置の必

要はないとの判断を得ているが、杉並犬猫病院でその症例に対する「試験研究を含む治療」或は臨床試験研究を行うための同意書を取得する必要がある。上記の述べたように試験研究としてのプロトコルの作成および対象動物の治療に対する飼い主への説明と同意書の取得手順を策定した。すなわち、杉並犬猫病院に対し疾患を持った動物の治療依頼があった場合に、杉並犬猫病院内で説明と同意書を取得する。また、試験研究を実施する東京女子医大の実験動物倫理委員会での承認を取得（検査・治療）した。

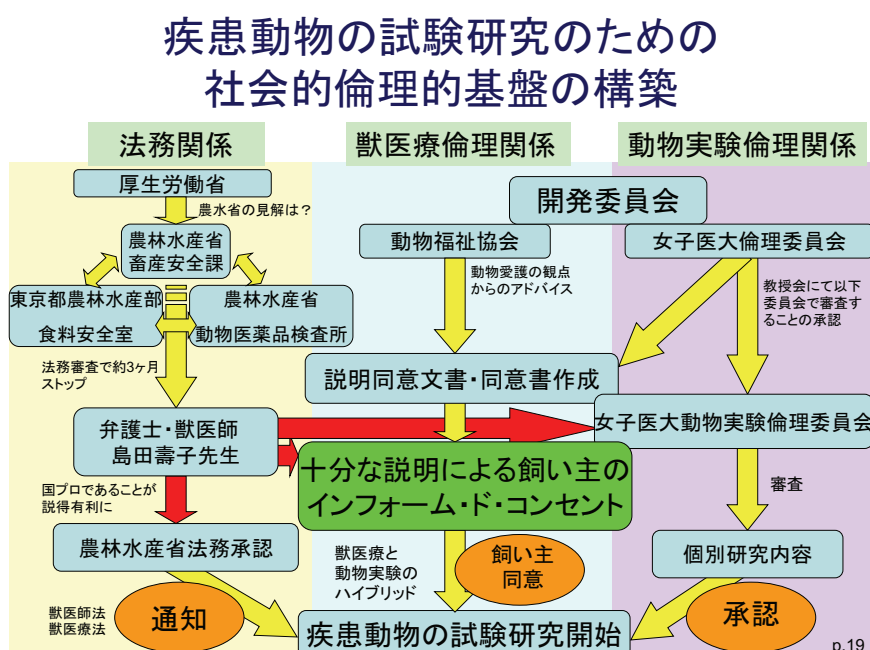


Fig.3.2 Formulation of the social and ethical basis for the experimental therapy, and actual treatment of diseased animals using unapproved medical devices

3.3.2 試験治療の実施

インテリジェント動物手術室で試験研究に参加する疾患動物は、インフォームドコンセントと同意書の取得の際に、血液検査および胸部レン

3.4 比較腫瘍学の世界動向調査

(I) 第1回世界獣医がんミーティング

日時：2008/2/26-2008/3/1

場所：コペンハーゲン（デンマーク）

シンポジウム「ヒトと動物のがん研究における戦略」を聴講した。内容は下記の通りである。

1) 招待講演 2 題

a .米国 NIH からの報告

- ・ マウスモデルでは今後のヒトの癌治療を進めていく上で限界がある。
- ・ ヒトがんの生物学的特徴は、自然発症例の動物のがんとかなり類似している。
- ・ 骨肉腫に対する抗がん剤開発に関して、前臨床試験-phaseI, phaseI-phaseII のところでの自然発症例の犬骨肉腫を用いた研究の紹介。

b スウェーデン研究者からの報告

- ・ 現在、国際的なゲノムマッピングプログラムが進行している。その中でがんに関しては自然発症例のがんを有する犬のゲノムマッピングを解析することが、今後のヒトがん治療にきわめて有効である。その中でもリンパ腫、乳腺腫瘍、メラノーマ、骨肉腫、血管肉腫、肥満細胞腫をターゲットとしている。

2) その他 8 題の講演内容

- ###### a ヒトと動物の腫瘍におけるバイオマーカーとしてのプロテアーゼ (PAI-1, TIMI-1) の有用性 (デンマーク) .

- 両者とも悪性度が高いほどこれらのバイオマーカーは高い.
- b がんを有するヒトと動物の血液凝固系の比較検討.
→両者ともがんを有する場合, 凝固系が活性化している.
- c 術前放射線療法 (デンマーク). ヒトと同様, 動物においても術前放射線療法は効果がある.
- d 放射性同位元素 (^{223}Ra) の動物への応用 (スウェーデン).
→ヨーロッパでは局所注入用放射性同位元素含有リポソームが市販された.
- e 多発性メラノーマに対する新規治療薬 (GS-9219) の評価 (米国).
→ヒト臨床を前提とした新規抗がん剤開発を動物の自然発症癌をモデルに実施.
- f アデノベクターCD40 リガンドを用いた犬メラノーマに対する遺伝子治療 (スウェーデン).
→ヒト臨床を前提とした遺伝子治療実施.
- g イヌ前立腺がんモデルとしてのイヌ前立腺がん腫瘍細胞株の樹立 (ドイツ).
→ヒト前立腺がんの治療にも役立つ.
- h デンマークにおけるヒトと動物の腫瘍発生頻度調査 (デンマーク).
→ヒトと犬の各トップ 10 の腫瘍のうち, メスでは 8/10, オスでは 7/10 が同じ腫瘍であった.

(II) 米国コロラド州立大学の animal cancer research center を視察 (9/1-4)

コロラド州立大学 Animal Cancer Center は同大学の獣医学教育病院の正面に 2002 年に増築されたもので, 総面積 31500m² で, 約 100 名の

専任教員が常時臨床および研究を実施し、発表論文数は1,000を越えている。センターは臨床部門（30名）、研究部門（60名）、管理部門および学外福祉部門（10名）の4部門からなる。このセンターの目的は以下のように要約される。

1. 動物におけるがん治療法の確立
2. 新しいがん治療薬の動物臨床試験
3. 人由来がん細胞と動物由来がん細胞遺伝子の比較病理学
4. がん動物飼育者へのコンサルタント
5. 臨床獣医師に対するがんに関する継続教育
6. ヒトと動物のがん撲滅をめざした遺伝子研究

研究部門は12研究科に別れている。

1. 腫瘍生理学, 2. 腫瘍生物遺伝学, 3. 運動器腫瘍学, 4. 薬理学,
5. 分子病理学, 6. 腫瘍免疫学, 7. 化学療法学, 8. 生体適合器材学,
9. 画像分析学, 10. がん組織保存学, 11. 核医学, 12. MRI学

ヒトがん研究機関との連携はアリゾナ州 Mayo Clinic Scottsdale 病院およびコロラド州 University of Colorado Comprehensive Cancer Center で実施されており、また全米からヒトおよび動物の腫瘍組織が集積され、遺伝学的共通性に関する研究が進んでいる。研究資金は NASA, NCI, American Cancer Society をはじめ私的基金協会、企業から約年間 1,000 万ドルを集めている。

特に注目すべき研究は大型犬に発生の高い骨肉腫（子供年間 1,000 人、犬年間 10,000 頭）に関する研究で、NCI がヒトの骨肉腫モデルとしての価値をみとめ、獣医学、医学が連携して治療方法の研究を始めたことである。特に治療薬の開発に関しては FDA が理解を示し、犬で効果の

見られた薬品については直接ヒト臨床試験に応用できるようになった。このために製薬会社から Cancer Research Center の多くの試験依頼が得られるようになったことである。

Comparative Oncology Trials Consortium (COTC) :Clinical Trial (Closed Trial)



• COTC003 Study1: 骨肉腫の犬に対するラパマイシン(mTOR inhibitor)の評価

* スポンサー: Morris Animal Foundation, NCI

- ◆ 重要な発ガン経路(mTOR)に対するラパマイシンの効果が評価された
- ◆ 投薬前後における評価を可能にする**連続的組織サンプリングの利点を示す一例となった**
- ◆ この種の情報は犬および人の第2相試験を成功させるために不可欠である
→ 人で得るのは難しい
- ◆ 第1相、第2相ともに1年半以内に終了
- ☑ **類似物質で実施した人の試験期間よりもはるかに短かった**
- ☑ **犬のデータが出次第すぐに報告し、進行中の人のデータと統合**

Fig.3.4 Comparative Oncology Trials Consortium and its clinical trial.

また、当研究所の Withrow 所長が開発した、Bone sparing は大型犬の歩行機能を温存でき、骨肉腫の治療後の QOL を格段に向上させた。この方法が今年米国で子供の骨肉腫患者に世界で初めて応用された。

また、最近の研究で骨肉腫の悪性度と遺伝子発現の関連性がマイクロアレイ解析から明らかにされ注目されている。現在最も注目している研究はなぜ大型犬に骨肉腫が多発するのか、その本質を今遺伝子学的に解明しつつあることを Withrow 所長から説明を受け、その結果が本病の根本的な解明につながり、子供に発生する骨肉腫を制覇するきっかけとなる世界的な研究になることを確信していることを理解した。

今回の2つの調査から、米国、欧州ではラット、マウスレベルでのがん研究は限界があること、人のがん研究には犬を対象にした臨床試験が極めて重要であることが認識されてきたことに驚きを感じた。また今回の調査により、現在進行している NEDO-RS プロジェクトにおける疾患動物を用いた前臨床試験の有効性を確認することができた。さらに動物の自然発症癌の遺伝子解析をすることは、ヒトの癌治療に大いに貢献することが判明した。

3.5 動物がんの臨床統計

Table 3.1 Incidence of cancer in various animals.

動物のがんとヒトのがんの類似性(発生状況) (10万人あたりの発生状況) (Dorn CR, et al,1968)

腫瘍部位	ヒト(%)	犬(%)	猫(%)
全体	272.1(100)	381.2(100)	155.8(100)
皮膚	40.1(14.7)	115.4(30.3)	34.7(22.3)
消化器	74.5(27.4)	25.2(0.07)	ND
呼吸器	32.9(12.1)	8.5(0.02)	11.2(0.07)
頭頸部	10.3(3.8)	20.4(5.0)	11.6(0.07)
結合組織	2.4(0.009)	35.8(0.09)	17.0(10.9)
リンパ腫	13.3(0.05)	25.0(0.07)	48.1(30.9)
乳腺	37.3(13.7)	198.8(52.2)	25.4(16.3)
骨	1.2(0.004)	7.9(0.02)	4.9(0.03)
精巣	2.6(0.01)	33.9(0.09)	ND

ヒトで発生頻度の高い腫瘍3つのうち、
2つは犬、猫でも同様に発生頻度が高い。

動物の体表に発生する主な腫瘍について、その局所再発性、遠隔転移について調査した。その一覧を表②-4-2にまとめた。基本的に動物の体表に発生する各腫瘍はヒトの同腫瘍と比較して、局所再発率、遠隔転移率に類似性がみられることが判明した。また雌の体表腫瘍としては、発生頻度では犬猫とも乳腺腫瘍の最も高い。これはヒトの場合の乳癌に

類似するものと思われる。骨肉腫、悪性黒色腫は特にヒトの同腫瘍と極めて類似性が高かった。

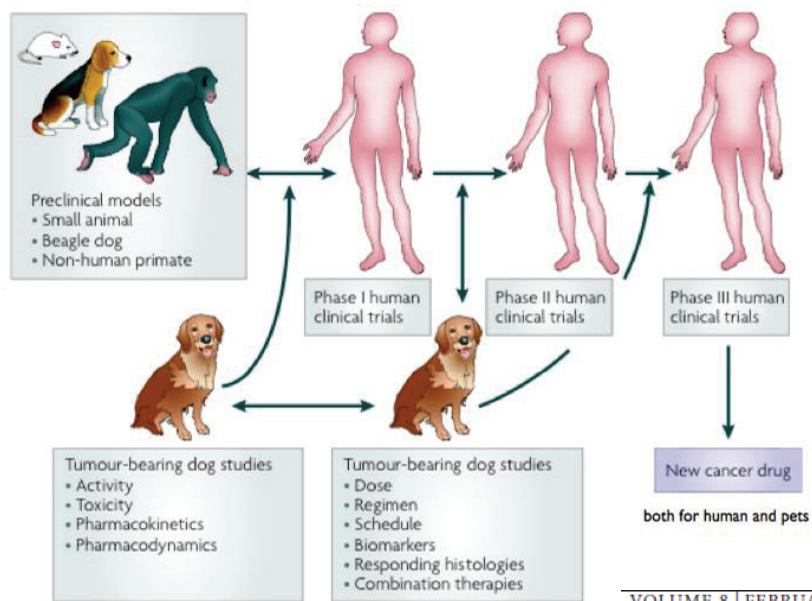
Table 3.2 Comparative oncology about various cancer and sarcoma.

動物の主な体表腫瘍における局所再発性、遠隔転移およびヒトの同腫瘍との類似性

腫瘍名	局所再発率	遠隔転移率	ヒトの同腫瘍との類似性	備考
乳腺腫瘍 (犬)	グレードにより異なる	グレードにより異なる	悪性のものは類似性高い	犬の乳腺腫瘍は50%が悪性
乳腺腫瘍 (猫)	高い	高い	高い	猫の乳腺腫瘍は8割以上が悪性.
骨肉腫	高い	極めて高い	高い	
滑膜肉腫	高い	高い (54%)	高い	
軟骨肉腫	高い	低い (20%)	高い	
横紋筋肉腫	極めて高い	不明	高い	
リンパ管肉腫	高い	まれ	高い	
末梢神経鞘腫	高い	低い	高い	
線維肉腫	高い	低い	高い	
脂肪肉腫	高い	低い	高い	
扁平上皮癌	高い	低い	高い	
アポクリン腺癌	様々	様々	高い	炎症病変を伴うと再発率, 転移率は高くなる
悪性黒色腫	極めて高い	極めて高い	高い	
基底細胞癌	高い	低い	高い	
血管肉腫 (真皮型)	低い	低い	高い	
リンパ腫	高い	低い	高い	
肥満細胞腫	高い	グレードにより異なる	ヒトではこの腫瘍はまれ	

Table 3.3 Comparative oncology about breast cancer.

年	著者	所属	国	内容
2003	Rijnberk, Ad, et al.	獣医	オランダ	ヒトの内分泌疾患(乳腺腫瘍含む)と類似性がある。
2005	Szabo, S., et al.	医学	米国	マウス乳腺腫瘍ウイルスはヒト、猫に感染の可能性あり。
2006	Kumaraguru paran, et al	医学	インド	ヒトと犬の乳腺腫瘍のアポトーシス関連タンパクおよびエストロゲンレセプター発現の比較し、類似性を指摘。
2006	Kumaraguru paran, et al	医学	インド	ヒトと犬の乳腺腫瘍のHSP, アポトーシス関連タンパク発現の比較。同様の発現であることを指摘。
2007	Antuofermo, E., et al.	医学/獣医	インド	犬の乳腺上皮内病変はヒトの乳癌モデルになりうる。
2008	Gama, A. et al.	獣医	ポルトガル	ヒトと犬の乳腺腫瘍のタンパク発現の比較し、類似性を指摘。



Melissa Paoloni and Chand Khanna | NATURE REVIEWS | CANCER

Fig.3.5 Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans

3.6 本章のまとめ

比較腫瘍学による伴侶動物対象研究のヒト治験への外挿について調査した。疾患動物の試験研究データをヒト非臨床データとしての用いるガイドラインはないが、開発薬においても従来の動物実験のデータと同等に扱うべきであろう。疾患動物の試験研究に関する社会的倫理的基盤を構築し、農林水産省の通知・大学動物実験倫理委員会の承認・飼い主からの同意書により、診断治療含め 39 回の試験研究を施行した。発生頻度からしてがん治療の試験治療は実用的と考えられる。

第4章 新規治療機器評価法開発とインテリジェント動物手術室の構築

- 4.1 本章の目的
- 4.2 新治療機器の新評価方法の開発
- 4.3 集束超音波装置の照射量測定法
 - 4.3.1 超音波イメージング機能付き超音波トランスデューサの開発
 - 4.3.2 HIFUのシミュレーションおよびファントム実験によるビームプロファイルの測定および温度測定の実施
 - 4.3.3 新たなHIFUのRS評価手法の提案と確立
- 4.4 国際標準化までの道のり
 - 4.4.1 集束超音波治療機器の物理パラメータの測定, 解析および評価
 - 4.4.2 集束超音波治療機器のサーマルインデックス算出式の実測値との整合性の評価
 - 4.4.3 集束超音波治療機器の個別安全規格（正規審議ドラフト「IEC 60601-2-62 CD」）の発行
- 4.5 本章のまとめ

4.1 本章の目的

多角的な客観データを取得するインテリジェント動物手術室を開発して治療機器 RS に必要なデータを所得するシステムを運用することを目的とする。革新的治療機器のモデルケースとして集束超音波治療装置を取り上げ、構築すべき RS を明らかにし、成果としての Final Draft 発行を達成した IEC 個別安全規格を紹介する

4.2 新治療機器の新評価方法の開発

RS のためのより正確な治療効果の判定のためには、インテリジェント動物治療室が必要である。術後のみならず治療中/術中も撮影可能なオープンタイプの MRI を核として、超音波装置等の診断装置を要する。MRI を選択した理由は軟部描出能に優れ、任意断面の画像取得が可能であり、かつ放射線を使用しないことから治療中の多数回の撮影や術後の経過観察に対しても X 線被曝の心配がないためである。さらに今回の超音波治療の RS で必要となる治療中の温度モニタリングが可能であること、またがんの質的变化を同定するための拡散強調画像などの種々のシーケンスによる精緻な画像診断が可能であること、があげられる。開口部が大きいため治療中のリアルタイムの連続撮影が可能であり、RS のために質の高い情報を提供する。また治療中 MRI 画像と連動した位置測定機能（ナビゲーション）によりヒト臨床と同様の高品質な精密治療を実施できる。

充実した診断装置を持つインテリジェント動物治療室で治療を行うことで、治療装置がもつリスクを抽出でき、低減のマネジメント手段を

講じやすい。すなわち心配からの過剰のリスク対策でなく，“真”に近い潜在リスクの洗い出しとリスクマネジメントの最適化が可能になる。

本事業で対象とする集束超音波治療においては、術前の手術計画、術中の治療部位確認、術後の治療効果判定の目的から、画像の取得が重要である。従来はX線画像が使われることが多かったが、その簡便性と高い画質が得られるという利点の一方、患者および医療従事者の被曝の問題があった。

そこで近年は診断用画像取得装置として磁気共鳴画像（Magnetic resonance imaging, MRI）や超音波画像が注目を浴びている。MRIは軟性組織を高分解能で描出できる他に血流画像や拡散強調画像など生体の解剖学的構造だけではない様々な情報の可視化を可能としており、各種造影剤も使用されていることから腫瘍組織の描出および治療効果判定には有効である。また超音波診断装置はリアルタイムに画像取得が可能であると同時にエラストグラフィと呼ばれる組織の弾性率をカラーとして描画できる機能があることから、同じく腫瘍位置の描出に有効である。

それらの特徴を持つMRIと超音波診断装置を中心とした手術室を構築することは本事業の土台として一つの重要な要素であり、集束超音波治療の実施および有効性評価のためには不可欠である。そこでインテリジェント動物手術室として各種機器を導入した手術室のデザインを行い、東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学教育研究施設（TWIns）地下1階に構築を行った。

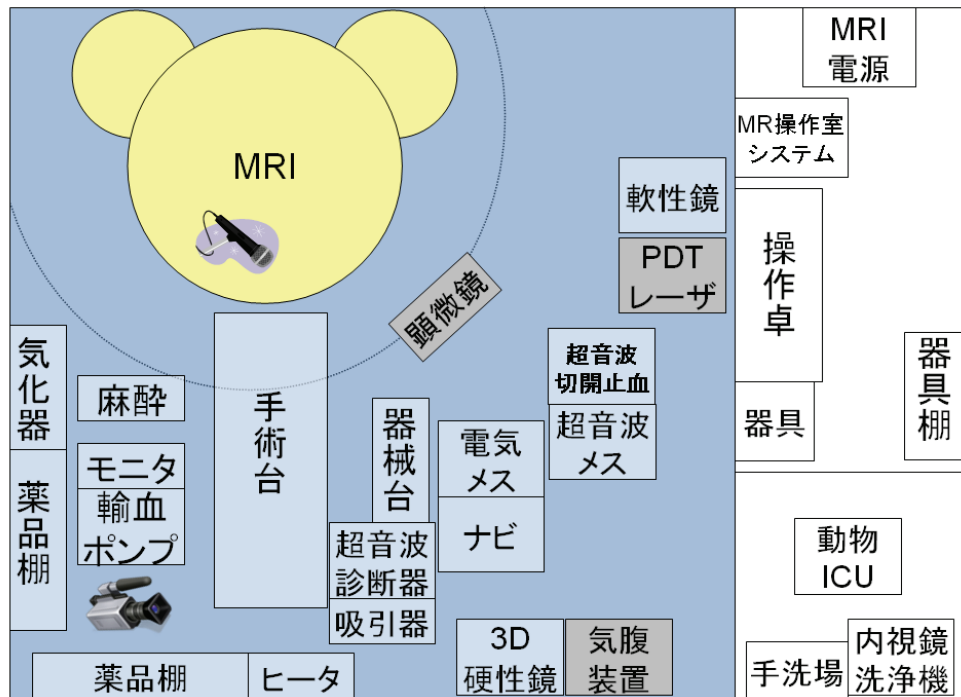


Fig.4.1 Intelligent Operating Animal Theater

4.3 集束超音波装置の照射量測定法

4.3.1 超音波イメージング機能付き超音波トランスデューサの開発

最適周波数を探索するために、周波数 0.5 MHz, 0.75 MHz, 1 MHz, 1.5 MHz, 2 MHz, 3 MHz の複数のトランスデューサを設計し作製した。これらの試作トランスデューサの超音波出力を天秤法によって測定した。天秤は通常の電子天秤を用い、トランスデューサから放射される超音波をターゲットである吸音材に吸収させることで超音波放射圧を高精度かつ短時間に測定し、較正を行った。図②-2-1 に、その結果の一例を示す。

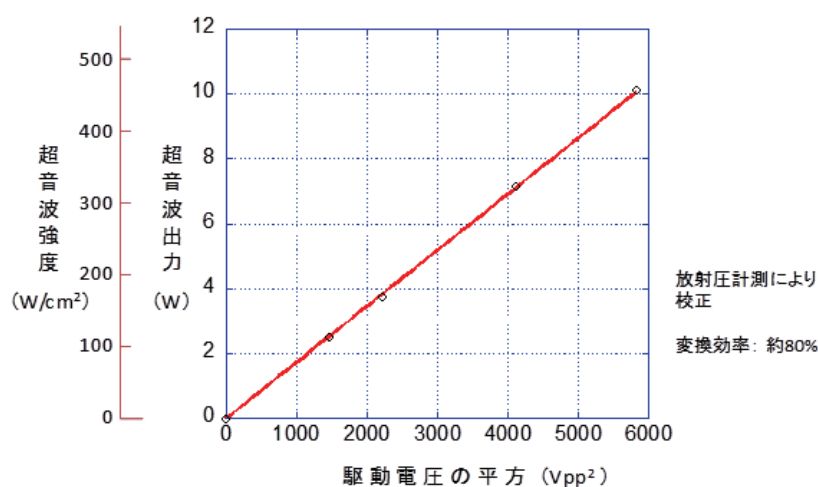


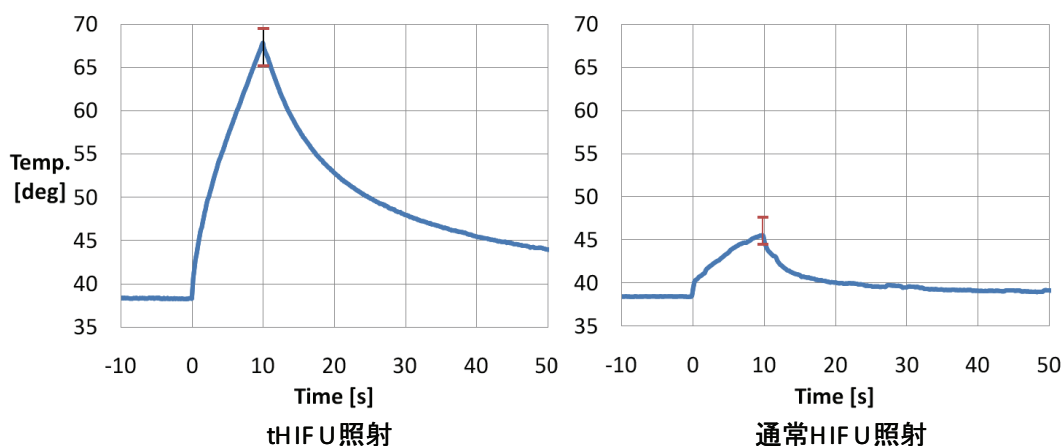
Fig.4.2.1 試作トランスデューサ出力の較正

後述する高効率超音波照射シーケンスの超音波照射を行うためには、広帯域特性、言い換えれば、短パルス特性が必要である。試作トランスデューサはいずれも 50Ω にマッチングをとり、また駆動パルスを工夫することにより、高出力超音波トランスデューサとしては、優れた短パルス特性を実現した。

疾患動物を用いた治療実験に使用するに適していると判断された 1 MHz, 1.5 MHz, 2 MHz のトランスデューサについては、治療部位の照準、治療過程の監視用に周波数 6.5 MHz の超音波イメージングプローブ（日立メディコ EUP-C532）を組み込んだ。さらに、術中超音波照射

にも使用可能とするため、CIVCO製の超音波プローブカバーを装着可能とし、その超音波イメージング機能付き超音波トランスデューサを作成した。

この試作トランスデューサを用いて、日立中研にて動物実験を行い、加熱凝固性能を確認した。図②-2-4に、その実験の様子を示す。図②-2-4の右下はHIFU照射後の皮下腫瘍の超音波像であるが、加熱により組織中で沸騰して生じた微小気泡が観察される。これにより、試作した超音波イメージング機能付き超音波トランスデューサの加熱凝固性能が確認された。



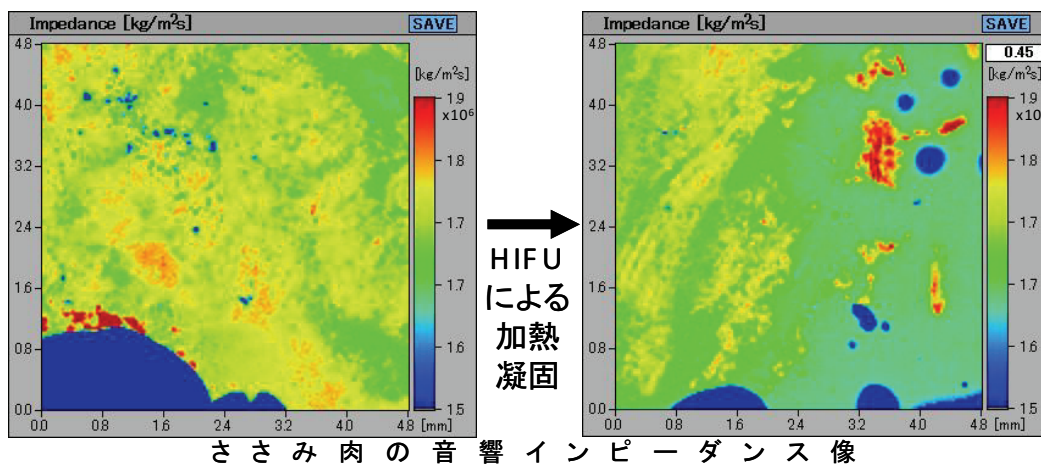
図②-2-5 tHIFU照射と通常のHIFU照射時の焦点の温度変化

Fig.4.2.2 超音波照準・観察下における加熱凝固性能の確認

4.3.2 HIFUのシミュレーションおよびファントム実験による ビームプロファイルの測定および温度測定の実施

生体模擬ファントムを製作し、それに対して試作トランスデューサからHIFUを照射し、超音波照射中および照射後の温度変化について熱電対を用いて測定した。高効率な加熱が可能な超音波照射シーケンスとして、高強度超音波パルス（トリガー超音波）と中強度超音波を組み合わせ

せた tHIFU 照射シーケンスを開発した. tHIFU 照射で得られた温度変化と, 中強度超音波のみの通常の HIFU 照射で得られた温度変化の結果の一例を図②-2-5 に示す. tHIFU のトリガー照射時間とそれに続く加熱用超音波の照射時間はそれぞれ 0.1 ms, 10 s とした. また通常の HIFU の照射時間は 10 s とした. なお, エラーバーは tHIFU/HIFU 照射後の最高温度についてのみ示している. 結果より, tHIFU のトリガー超音波によって生じたキャビテーション気泡による加熱増強効果を定量的に示すことができた.



ささみ肉の音響インピーダンス像

HIFU照射後のささみ肉:
点線内が測定領域に対応



Fig.4.2.3 tHIFU 照射と通常の HIFU 照射時の焦点の温度変化

4.3.3 新たな HIFU の RS 評価手法の提案と確立

HIFU 照射によって組織変性した組織の音響インピーダンスの変化について、超音波顕微鏡を用いて測定した。結果を図②-2-6 に示す。HIFU は通常の連続波とし、鶏ささみ肉の内部に集束させ、焦点付近で組織を変性させた。その後、十分に時間をおき、ささみ肉が十分に室温まで戻ってから焼灼面を切り出し、組織変性が起こっているところと起こっていないところの両方を含む領域について、超音波顕微鏡で音響インピーダンスを測定した。その結果、変性が起こったささみ肉の音響インピーダンスは有意に低下することがわかった。熱変性の起こる前後で $4.8 \text{ mm} \times 4.8 \text{ mm}$ の領域について音響インピーダンスを室温にて測定し、その平均値を比較すると、熱変性によって音響インピーダンスはおよそ 2.5%低下していた。音響隠避ダンスの違いは超音波診断装置によってエコー強度の違いとして表示される。したがって、HIFU 照射後に組織変性が引き起こされたかどうかを、通常の超音波診断装置によるエコー強度を前後の差分をとるなどして評価することによって、判定することが可能性であることを示せた。

4.4 国際標準化までの道のり

平成 20 年度に、強力集束超音波治療機器の個別安全 IEC 規格「IEC 60601-2-62 [Medical electrical equipment-Part 2-62: Particular requirements for basic safety and essential performance of high intensity therapeutic ultrasound (HITU) system]を提案し、賛成多数で審議を開始した。しかし、該規格に引用する“音響パワー”と“生体内部温度上昇”の測定方法は、他国の提案と競合している。平成 21 年度は、日本の提案が、レギュラトリーサイエンスに基づいており、今後

の国際規格策定の模範とすべき内容であることを各国委員に認識させていく活動を行う。

4.4.1 集束超音波治療機器の物理パラメータの測定、解析および評価

平成20年12月のIEC SC62D/MT18 ロンドン会議で、日本は、IEC 60601-2-62における強力集束超音波の安全指標として“サーマルインデックス算出案”を提示した。しかし、イスラエルとフランスが“MRIによるリアルタイム生体内温度分布表示”を対抗提案したこと、さらに高音場強度の測定方法が全く異なることから合意を得ていない。また、治療超音波送信時の不要輻射と電磁両立性は、従来の診断装置や治療機器とは異なるべきで、IEC 60601-2-62 素案は EMC の対応について記述が不十分との指摘があった。

日本が提案した“治療時のサーマルインデックス表示”について、集束超音波治療機器の安全指標としての有効性を示すため、平成21(2009)年8月に英 NPL で、本 RS 事業の成果物である超音波治療用試作アクチュエータの物理パラメータを実測した。中強度～低強度の音場で、カロリメトリ法によるパワー測定と音響天秤による測定のクロスチェックを実施し、有意な相関を得る事ができた。さらにニードルハイドロホンによるビーム形状測定と、赤外線カメラによる熱上昇範囲直接測定手法との比較を実施し同様に有意なる相関を得た。これらの校正情報から電氣的出力と音響出力のリニアリティを把握し計画的に治療を制御する手法を裏付けることができた。これらの測定結果は本 RS で開発した技術が基本性能を達成していること、つまり不要な照射を排除しつつ治療効果を得るエビデンスであり、日本独自技術を裏付ける貴重なデータである。なお本件は別途「技術報告書」としてまとめている。

(A) 東北大で試作した 2 種の HIFU 用トランスデューサ (以下 Tx)
について, パワー, ビームパターンの計測実施

実施内容 :

振動子から距離 10mm にセンサーをおいて, 入出力特性とビームパターンを測定. 印加電圧に対する音響パワーのリニアリティを確認した.

実験結果 :

振動子の基本特性把握のため, 低パワーでのビーム特性測定を実施し, ビームパターン, フォーカス位置共に計算予測値通りの値となった. つまり Tx の加工精度は良好との評価を得た.

(B) NPL が開発した上記測定法の状況を調査し, 東北大, 日立中研
での測定方法との相違を把握し比較検討

実験の内容 : NPL 開発のカロリメトリ法による HIFU パワー測定

円柱状の 2 重ガラス (熱絶縁のため間を真空にしてある) 容器に, ひまし油と超音波吸収体を封入し, ガラス水槽内に吊るす. 音響窓として容器上面に張った薄膜の上部に Tx を設置し, 超音波バースト波を照射する. 超音波を全吸収させて生じる浮力変化を, ひまし油 2 重ガラス容器の重量変化として天秤で計測する構成である.

実験結果と考察 :

東北大では音響天秤で, トランスデューサ入力電圧 30~75Vp-p (10W レベル) まで測定できるが, それ以上のパワー計測は不可である. 「ひまし油を使ったパワー測定法」で最大出力 400Vp-p まで測定可能であった. しかし 400V 付近では入出力特性, 波形歪みが伴い精度が低下した. ひまし油の特性と測定の工夫についての有効性判断 :

- ・ 音速 1490m/s (1. 43MHz, 20°C), 減衰率 : 0.8 dB/MHz1.7/cm,
密度 : 959 kg/m³

- ・ ひまし油の減衰によりキャビテーションが出来難い環境となる
- ・ ひまし油ビンの底面に吸収体を入れ反射を防ぐ。 (-23dB/cm/MHz)
- ・ 水とひまし油の分離膜 1%の反射率で殆どの音波がひまし油内に入射

振動子の前面に置かれたひまし油ガラス容器で T_x の放射圧を測定。後方散乱はひまし油と吸収体で吸収する機構。吸収された熱により体積が膨張し浮力となる。浮力との差分を取ることで短時間での測定が可能となる。2重に熱隔離されたオイルの内部に投入された超音波パワーは液体内で熱に変換され、体積膨張する。水槽（円柱）内に浮かべたオイル容器の体積変化に応じ浮力が変化し、投与した熱エネルギー分と平衡する。

NPLでのパワー計測結果：

振動子は、入力 $400V_{p-p}$ までリニアリティが確保できている。しかしアンプはリニアリティに問題があり出力 $400V_{p-p}$ では補正が必要。熱換算エネルギーとしての RMS 計測が良いと推定する。

注) NPL では $400V_{p-p}$ までの印加電圧は初めての体験。一般の HIFU は大口径振動子であり $200V$ 程度で十分である。

測定誤差についての考察：

ひまし油ビンの上側からの温度拡散、水と膜との反射、入射角度の偏差が誤差要因と推定できる。

パワー測定についての総合判断：

NPL の手法は東北大での測定結果と同一入力電圧ではよく一致しており信頼性が高いと判断する。さらに大パワー高強度での種々の工夫は測定精度の安定化に有効と判断する。よって IEC 規格に引用することに

躊躇なし。また東北大試作 Tx の実力が設計どおりあることも併せて把握できた。

(C) 熱感応性薄膜と Infra-Red (赤外線) カメラを用いた 2D ビーム断面イメージング法でのビームパターン取得とパワーレベル計測の実施

測定 of 諸元

分解能 : 50 μ m の空間分解能, 5m の温度精度を達成

印加電圧限界 : 30Vp-p から 260Vp-p で測定 (キャビテーション発生までが限界)

測定システムのセットアップと手順 :

1. 表面の一部を切り取り, 熱感応薄膜を貼った水槽から距離 10mm に置いた赤外線カメラで観察. F28 Absorber は減衰率 38dB/MHz/cm, 厚さ 2.5mm の膜で, 外側に 6 μ m のマイラー膜が貼られている. 溶解温度は 5 $^{\circ}$ C 上昇. 熱吸収膜の耐性 \sim 13MPa まで測定可能. 通常, 温度 10 \sim 15 $^{\circ}$ C 上昇の範囲をカメラで計測する.
2. 繰返周波数 PRF を変化させて温度範囲内に入るように設定する. PRF 毎の差分データを取得しすることでビーム断面を計測し, HIFU のビームパターンとする.
3. 5mm ステップ毎に距離を変え計測, Burst 波は 20 μ s 40 波数で計測を実施.
4. 1/50S の差分を取り画像化 (14bit 分解能)

特徴 :

フォーカス近傍の印加電圧と非線形性によるフォーカスパターンの変形とフォーカス位置の移動の測定が可能

本システムの課題：

超音波ビーム照射による熱上昇速度変化と照射ポイントでの熱拡散時定数の関係による空間フィルターが形成された状態での観測となる。特に、ハイパワーでは分解能の劣化が激しくなる。

高圧でのビームパターンとパワーレベル分布測定についての総合判断：

本システムは、3年前から開発し、この1.5年で更に改善されたとのことで今後の生体内温度分布測定のスタンダードとなりうると判断した。また東北大試作Txの実力が設計どおりあることも併せて把握できた。

成果のまとめ：

IEC 60601-2-62における強力集束超音波の安全指標として日本提案の“サーマルインデックス算出案”とイスラエルとフランスが提案の“MRIによるリアルタイム生体内温度分布表示案”が共存できる規格にまとめるため、NPLでの評価実験と測定装置の検証などを通じ、サーマルインデックスの有用性を実証できた。

4.4.2 集束超音波治療機器のサーマルインデックス算出式の実測値との整合性の評価

上記の他国反対意見を払拭するためには、強力集束超音波のビーム形状と均一性、さらにその出力パワーの精密測定を行うことで、サーマルインデックスを正しく算出し、実情に整合していることを示す必要がある。そのため、英国NPLにおいて、本集束超音波システムについて、前述の出力パラメータ類の測定を実施する。なお、本実験で得た情報を元にサーマルインデックス算出式の改良も合わせて実施し、各国の信頼

を獲得する活動を行うとともに、治療超音波送信時の不要輻射と電磁両立性について実測データに基づいた記述を補充する。

平成 21（2009）年 6 月に IEC/TC87 ソウル会議で、超音波による生体内部の温度上昇指標算出規格である IEC62359 の TI（サーマルインデックス）算出式改訂の審議を行った。米韓によるビーム走査範囲限定改定と新しい干渉項の追加による算出式変更案は“実情に沿っていない”事を、NPL での測定データをもととしたシミュレーションで示した。さらに日本の修正案では、実際のビーム走査による温度拡散がシミュレーションで担保可能であることを示した。これにより日本案への賛同国を得て IEC62359 の TI 算出式は日本案を採用することに同意を得た。

IEC 62359：医用超音波診断装置の音場に関連した TI/MI の試験及び決定方法 Ed. 2 draft（IEC 文書番号 87/394/CD， 87/395/CD，）の審議状況

(A) 音圧測定での振動子とセンサーとの距離（zbp と記する）を非常に短くする提案の審議

米韓は TI 算出に用いる弱音場でのパワー測定で、センサーと振動子の距離を 3mm から測定すべき、とする主張であったが、日本がプレゼンテーションで、この最接位置 zbp=3mm が測定上不適切で不確かさが大きい位置であることをシミュレーション・実測で示し、更に TI の値は 3mm の深さで計算することで減衰係数が小さくなり結果として値が数倍になり実態に即さない事実を示した。そのため、zbp=3mm は適切でないことが各国に認識され、下記の妥協案に落ち着いた。

- ・ センサーと振動子の距離の定義式

$$z_{bp} = \min \left\{ 1.5D_{eq}, \frac{2}{3} \times z @ ppsi_{max} \right\}$$

これにより測定的位置関係を正しく設定可能となり，精度向上が実現できた。

(B) 走査モードの TIS 式修正案についての審議

TIS_{bs, sc} 式で P に 1 ビーム開口面積 / 走査ビーム開口面積を掛けて補正する式を日本が提案したが，TIS の算出に必要なのが関心深さにおいて 1cm x 1cm の窓を通る減衰を考慮したパワー P_{1x1} であり，提案式は P_{1x1} の近似になっていないという理由で米韓の反対にあっていた。

日本は再度 TIS_{bs, sc} 式の修正提案を出し，東北大によるシミュレーションと NPL での実測値を用いた TI 値の比較結果から，走査モードの P は走査してビームが広がっている効果を盛り込む修正が採用された。

- ・ 成立させた 1cm x 1cm の窓を通る減衰を考慮したパワーの定義式

$$P_{1x1,\alpha,sc}(z) \approx P_{\alpha}(z) \cdot \frac{1cm}{\max\{\text{Scan_Width}(z), 1cm\}}$$

- ・ 上記のパワー定義式による軟組織の二次元走査用 TI (サーマルインデックス) 算出式

$$TIS_{bs,sc} = \max_{z \geq z_{bp}} \left[\min \left[\frac{1cm \cdot P_{\alpha}(z_s) \cdot f_{awf}}{210 \cdot \max\{\text{Scan_Width}(z_s), 1cm\}}, \frac{I_{spta,\alpha}(z) \cdot f_{awf}}{210} \right] \right]$$

- ・同じく三次元走査モードでの軟組織の TI (サーマルインデックス) 算出式

$$TIS_{bs,sc} = \max_{z \geq z_{bp}} \left[\min \left[\frac{1cm^2 \cdot P_{\alpha}(z_s) \cdot f_{awf}}{210 \cdot \max\{Scan_Area(z_s), 1cm^2\}}, \frac{I_{spta,\alpha}(z) \cdot f_{awf}}{210} \right] \right]$$

この修正により HIFU における生体内温度上昇が過大評価される危険を防いだ。

(C) 走査モードの TIB 式修正案の審議

TIB_{bs, sc} 式で P に 1 ビームの -6dB 面積 / 走査ビームの -6dB 面積を掛けて補正する式を日本が提案したが, 実際上異なる深さでの -6dB 面積を測定することは非常に時間がかかって現実的でないという理由で米韓に反対されていた。

日本は再度 TIB_{bs, sc} 式の修正提案を出し, 上記と同様に東北大によるシミュレーション・NPL 測定値を利用した TI 値の比較結果から, 走査モードの P は走査してビームが拡がっている効果を盛り込む修正が必要である旨の同意を得た。

- ・日本が正しく修正した, 骨周辺での二次元走査用の TI 算出式

$$TIB_{bs,sc} = \min \left[\frac{1}{50} \cdot \sqrt{\frac{1cm \cdot P_{\alpha}(z_b) \cdot I_{spta,\alpha}(z_b)}{\max\{Scan_width(z_b), 1cm\}}}, \frac{I_{spta,\alpha}(z_b)}{50} \right]$$

- ・同じく三次元走査モードでの骨周辺の TI (サーマルインデックス) 算出式

$$TIB_{bs,sc} = \min \left[\frac{1}{50} \cdot \sqrt{\frac{1cm^2 \cdot P_{\alpha}(z_b) \cdot I_{spta,\alpha}(z_b)}{\max\{Scan_area(z_b), 1cm^2\}}}, \frac{I_{spta,\alpha}(z_b)}{50} \right]$$

この修正により肋間への HIFU 照射による温度上昇効果が事前に評価可能となった。

成果のまとめ：

HIFU 治療の焼灼パラメータとなる TI をより実情に近づけることができた。これにより不要な超音波照射の防止と、治療効果を得られない不十分な照射の防止が実現できる。よって HIFU 治療個別安全規格に使用する安全パラメータとしての資質を担保できた。なお電磁両立性については、治療機器と診断装置では評価レベルが異なる事が当然であるとの NPL 見解により実施不要と判断している。

4.4.3 集束超音波治療機器の個別安全規格（正規審議ドラフト「IEC 60601-2-62 CD」）の発行

さらに、治療前に照射領域と焼灼効果について目視による確認を行うことが不可欠なため、本件も付属書に記載する方針で CD（IEC 国際会議での正規審議ドラフト）を作成する。

(A) RS の現状

(a) HIFU 治療に係る状況

平成 19 年度の TNO 調査書により、現行の IEC 規格 NEMA 規格では HIFU 治療機器の安全性を担保するのは困難と判定でき、早期に強力集束超音波治療機器の個別安全規格策定が必要と考える。

・ 事由 1

“強力集束超音波治療機器の個別安全規格”として製品認証に使用できる国際規格は存在していない。なお制定済の“超音波治療機器の個別安全規格”および“衝撃波による結石破碎治療機器の個別安全規格”，等々では振動子や音響出力レンジなど、規定する対象が異なり、HIFU 治療での安全性を保証できない。

・ 事由 2

上記の“超音波治療機器の個別安全規格”に使用されている“強力超音波の音場測定手法”は治療に用いる高レベルの HIFU 測定には対応できず、使用すると測定機器が破損する。さらに HIFU のパワー測定手法は数種類提案されているが何れも開発途上にあり、再現性を保証した標準的な手法が確立していない。

・事由 3

HIFU による生体内部の温度上昇、分布等を把握もしくは推定する手法が確立していない。これでは患部の熱灼傷が期待通り実行されたのか否かを判定できないので治療の効果を把握できない。過剰な照射を防止するには温度を正しく把握する必要がある。

(b) 他国の動向

同じく平成 19 年度の TNO 調査書によれば、現在、中国、イスラエル、フランスの企業が HIFU 治療機器を製造販売しているが、いずれも製品認証には“自社データ等での Justification Report”を使用して安全性を担保している模様である。特に中国の製品は、HIFU 音場測定を中国の国内規格である GB 規格の手法により実施し安全性を主張している。さらに中国製品の代理店である米国企業が該 GB 規格を IEC 規格に格上げする提案する動向が顕著であった。さらに該 GB 規格を引用し、非常にシンプルな強力集束超音波治療機器の個別安全規格を提案する動向が確認された。早期に適切な強力集束超音波治療機器の個別安全規格策定が必要と考える。

(B) RS プロジェクトの対応

(a) 強力集束超音波治療機器の個別安全規格について

日本とオランダ TNO 共同で平成 20 年 6 月に, IEC へ New work item proposal (新規格策定) 提案すべく, 平成 20 年の 1~3 月に原案作成に努めた. 素案を 4 月の IEC/SC62D オークランド (ニュージーランド) 会議でプレゼンテーションし, 策定の趣旨と中国案の欠陥について説明し評価を得た.

上記会議での指摘事項を素案に盛り込み各国に事前説明し理解を求めた後, 予定通り 6 月に IEC から正式に 62D/692/NP として提案をサーキュレートする事を達成した.

投票直前に平成 20 年 9 月の IEC/TC87-WG6 ミネアポリス (米国) 会議で再度趣旨説明し, 同意を求めた. 以上の活動が功を奏し 10 月投票は賛成多数で採択決定し IEC60601-2-62 Ed. 1.0 として正式に審議開始した. なお審議メンバー 26 ヶ国中 20 ヶ国が賛同し, 6 ヶ国棄権, 反対 0 であった. これにより中国規格を流用した HIFU 個別安全規格の提案は断念の様様である. 中国案のグループ 5 カ国のうち米国と中国が日本案に同意し規格策定に参画するとの回答で, 今後は規格の内容に変更や追加を求めて来るものと推定する. 有力メンバーであるドイツ, 英国, ノルウェー, ブラジルは国内委員会で意見が分裂し棄権を選択したとの情報で, 今後は協力を得る様に誠意をもって審議に臨まねばならない. 特に各国国内委員会での不審を払拭するため国際会議を増やし意見収集と説得の機会を確保せねばならない.

(b) 超音波治療機器の個別安全規格に引用する強力超音波の音場測定手法規格について

IEC 62555 [HIFU 治療機器のパワー測定規格]は英国 NPL (National Physical Laboratory) の Dr. Adam Show が技術開発を牽引しており, FDA や中国の手法を凌駕しているとの調査結果より, 本手法を

IEC60601-2-62 Ed. 1.0 の引用規格に採用すべき判断した。しかし、該規格案には以下のオーバーヘッド記述が有り同氏との調整を要する。

- (1) 生体内部の温度を測定する手法を付属文書に記載。
- (2) HIFU による温度上昇パラメータ:HIFU-TI の算出式案を付属文書に記載。
- (3) 音場測定方法はハイドロホン，天秤法，カロリメトリ法の三種とも該規格で規定する方針。

平成 20 年 6 月の IEC/TC87 プラハ会議で概ねの方針を把握し，日本は IEC 62555 策定に積極的に参画する事を宣言した。9 月の IEC/TC87-WG6 ミネアポリス（米国）会議での審議に協力し，NPL 開発のファントムを使ったキャリブレーション法（ひまし油を封入し温度上昇を測定するカロリメトリ法のファントムを使用）を付属文書に組み入れる事とした。なお本ファントムを可及的に入手し実測する方針である。

なお，(1)は TNO の技術レポートを IEC 化する方針，(2)は現在日本と TNO で素案を作成中である。(3)の扱いは今後の検討が重要と考える。

(c) 中国 GB 規格の強力超音波音場測定手法を IEC 化する件について米 Onda 社 Dr. Howard が主査となり中国，フランス，イスラエルの協力で HIFU のパワー測定と音場物理特性の測定についての中国国内規格である GB/T 19890-2005 規格をそのまま IEC 規格にすることを提案していたが，投票で国際規格ではなく強制力の無い技術仕様書に格下げし IEC/TS 62556 [HIFU 治療機器の音場物理特性と測定の技術仕様書] として審議することに決定した。

(d) 平成 20 年度審議状況

1. 62D/692/NP

Rob Hekkenberg, 2008/6/13

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

HITU*治療機器の個別安全規格 IEC 60601-2-62 国際規格策定決定
2011年6月規格化目標

2. 87/381/NP

Adam Show, 2007/7/13

Ultrasonics-Power measurement-Output power measurement for High Intensity Therapeutic Ultrasound (HITU) transducers and systems

HITU 治療機器のパワー測定規格 IEC 62555 国際規格として策定する事に決定

2011年6月規格化目標

3. 87/382/NP

Samuel Howard, 2007/7/13

Ultrasonics-Surgical systems-Specification and measurement of field parameters for High Intensity Therapeutic Ultrasound (HITU) transducers and systems

HITU 治療機器の音場物理特性と測定の技術仕様書 IEC/TS 62556 として技術仕様書に格下げ決定

[新規発生した重要タスク]

- ・ ハイドロホンを用いた弱音場での測定値を外挿し強力音場を算出する手法の提案の審議

Onda 社 Dr. Howard の提案であるが、該測定手法は TC87/WG8 における“診断装置のパワー測定を非線形性の影響を排し高精度化する提案”の内容と同じである。WG8 では技術的欠陥を指摘され廃案となった手法を HIFU で復活させたものである。

- ・ HITU Safety and Performance Standards: Issues Derived from the current IEC Standards IEC 60601-1 and 60601-2-37 の審議

Siemens の Dr. Sekins による、IEC60601-2-62 [強力集束超音波治療機器の個別安全規格]と IEC 60606-2-37 [超音波診断装置の個別安全規格]の結合規格の提案で、趣旨は治療のモニタリング画像は一般の超音波診断装置の規制とは異なるので、新たな規格で認定すべきである。特にイミュニティ試験は治療が行われている間にモニター画像にノイズが入る事を許可する事や、治療中の生体には水蒸気などの障害物が残存するので通常の音波では描出困難な場合も想定される。この事から治療のモニタリング撮像送信は従来規制から除外する、ことなどが目的である。なお所謂ダイナミックエラストグラムも対象と考えている様子である。つまり、高い音圧で組織を押し歪を検出する手法は現行の診断装置の規格では不合格となるため、この新規格で準治療機器として認証に使用する事を視野に入れていると推定する。何れにせよ将来は、このような規格に集約する傾向がある。もし NP 提案するのならば、日本も審議に参画する必要がある。

(e) 平成 21 年度審議状況

英 NPL の Adam Shoe が推進する IEC 62555 [Ultrasonics-Power measurement-Output power measurement for High Intensity Therapeutic Ultrasound (HITU) transducers and systems]HITU 治療機器のパワー測定規格を審議加速し、早期に測定の精度やシステム的な

完成度を向上させねばならない。さもなければ、我々の最上位タスクである IEC 60601-2-62 [Medical electrical equipment-Part 2-62: Particular requirements for basic safety and essential performance of high intensity therapeutic ultrasound (HITU) system] 強力集束超音波治療機器の個別安全規格の技術的裏付けが揺らいでしまうため、NPLでのパワー測定実験に参画し、連携を深めた。

[IEC 等の国際会議]

- ・ 2008年12月12日 IEC/SC62D ロンドン会議
- ・ 2008年12月18日 MITA (Medical Imaging & Technology Alliance) シアトル会議
- ・ 2009年5月18-22日 IEC/TC87 ソウル会議
- ・ 2009年6月15-19日 IEC/SC62D ブリュッセル会議
- ・ 2009年10月20-23日 IEC/TC87 ローマ会議

集束超音波治療機器の個別安全規格 IEC 60601-2-62 の CD (正規審議ドラフト) は、平成 22 年 1 月に IEC 本部に提出する CD 案を完成させた。しかしながら同時期に医用電気機器の一般通則である IEC 60601-1 Ed.3 への補遺作成の提案がなされた。これはこの一般通則のエッセンシャルパフォーマンスの記述が不明瞭なので追加する必要があるが他のモダリティから指摘された事による。一般通則の中身が変更になれば従属している個別安全規格も変更する義務がある。よって手続き上はワーキングドラフトのまま審議を続行する事とした。なお IEC 本部には WD ではなく CD3 との名称を使用する旨届け出て了承を得た。

なお引用する HIFU のパワー測定規格、HIFU の音場特性測定規格は平行して CD 審議を進めている。

審議の経緯

- ・ 2007年3月 ジュネーブ会議

中国規格の排除に成功

- 2007年7月 ライデン会議
中国規格の IEC 化に対し日蘭で新規策定を提案し審議開始
- 2008年4月 オークランド会議
中国と日蘭でプレゼンテーション
- 2008年6月 プラハ会議
日蘭提案が優位，しかしサーマルインデックス改訂では劣勢
- 2008年9月 ミネアポリス会議
中国規格を排除．サーマルインデックスで米韓と日本が対立
- 2008年12月 ロンドン会議
日蘭提案が勝利するがガイド像で仏イスラエルと対立
- 2008年12月 シアトル会議
サーマルインデックスの改訂で日本が巻き返した
- 2009年5月 ソウル会議
サーマルインデックスの改訂で日本が勝利．パワー測定が迷走．
- 2009年6月 ブリュッセル会議
一般通則のエッセンシャルパフォーマンス改訂が勃発
- 2009年9月 エクサンポロバンス会議
サーマルインデックスのほか MR ガイド像も併記．米がサイドローブ評価を提案．イスラエルがキャビテーション評価を提案
- 2010年2月 セストリリバンテ会議
サーマルインデックス算出式の改悪を阻止
- 2010年3月 サンディエゴ会議
日本は事前評価ファントムの追記を提案

2010年4月現在の IEC 60601-2-62 ドラフト内容

スコープ：弱音場から強音場まで含む超音波治療機器

ガイド画像：超音波，MR および X 線画像のいずれかを適用する

温度把握：MR による測定，サーマルインデックスによる算出の双方を使用可能

音場計測：弱音場でのビームパターンを強音場に外挿する規格を引用。

赤外線によるビームパターン測定手法も引用可能とする。

NPL のカロリメトリ法でのパワー測定規格を引用。

事前評価：熱変成ファントムによる事前確認を推奨する。

(f) 国際標準規格 IEC 60601-2-62 Ed.1.0 2013 成立までの経緯

CD 発効後 2013 年 7 月国際標準規格として FD 発行となった。

その経緯と賛同国を得る方法等について検討した。

- ・ 平成 17 年(2006)に日本は単独で提案したが，国際会議への出席も不如意で賛成国を得られず孤立していた。
- ・ なお同時期に中国が国内規格を HITU の個別安全規格として国際規格化することを提案し，競合状態となり骨格だけの日本案は非常に劣勢となった。
- ・ 平成 19 年に NEDO 研究費を得て“HITU ビーム等評価技術の調査”を通じて TNO (オランダ応用科学研究機構)と協力関係を構築し，NWIP を先行して共同提案し賛同国確保で優位に立つことができた。
- ・ 平成 20 年(2009)の投票で日本オランダ案での策定が決定し，規格番号 IEC 60601-2-62 を得て多数国が WD の審議に参画した。
- ・ 平成 22 年(2011)からは METI の研究費により日本技術の優位性を示す実証のプレゼンを重ね日本が有利となる内容で CD 審議の進捗を得た。

- ・ さらに平成23年(2012)からはMETIの国際標準化推進事業委託費（戦略的国際標準化加速事業（国際標準共同研究開発事業：集束超音波治療に関する国際標準化）の全面支援により，CDの修正を求める競合国の対案を実証データのプレゼンおよび学会発表等により，「日本案と競合案の融合」をはかり競合国を賛同国に宗旨替えさせる努力をした。
- ・ 平成24年にCDV投票で多数の賛同を得てFDISに進めることができた。
- ・ 平成25年5月のFDIS投票で反対国無しで7月にIS発行した。



Fig.4.4.1 Internal Standard for HITU (IEC60601-2-62)

審議での競合事項と賛同国を得るための方法

- ・ 自国企業を有利とする修正提案や、特定のテストハウスが潤う仕組みの提案にも真摯に対応し、折衷案を摸索して部分的にでも賛同をえられる様に務めた。
- ・ 中国の国内規格を国際規格とする提案に対し、基本安全を重要視する日本案を繰り返しプレゼンテーションし各国の信頼を得て投票で賛同を得た。
- ・ 敗退した中国案を“HITU 測定方法の技術レポート”に掲載し面子を保って賛同国への仲間入りを実現。
- ・ HITU 治療の“ガイド像を MRI に限定し超音波ガイドを排除する”他国提案に対し、モダリティ限定をせず MRI と超音波像の各利点を例示することで合意を得た。
- ・ 関連する IEC 国際会議にはすべて出席し意見陳述と討議を実施。
- ・ 他国委員の出席する学会には必ず出席しインフォーマルミーティング実施。
- ・ 日本案の優位性を示す実験成果とシミュレーションを継続して学会発表。
- ・ 治療効果の評価を MRI 温度画像に限定する案に対し、ファントムによる事前評価も可とすることに合意を得た。

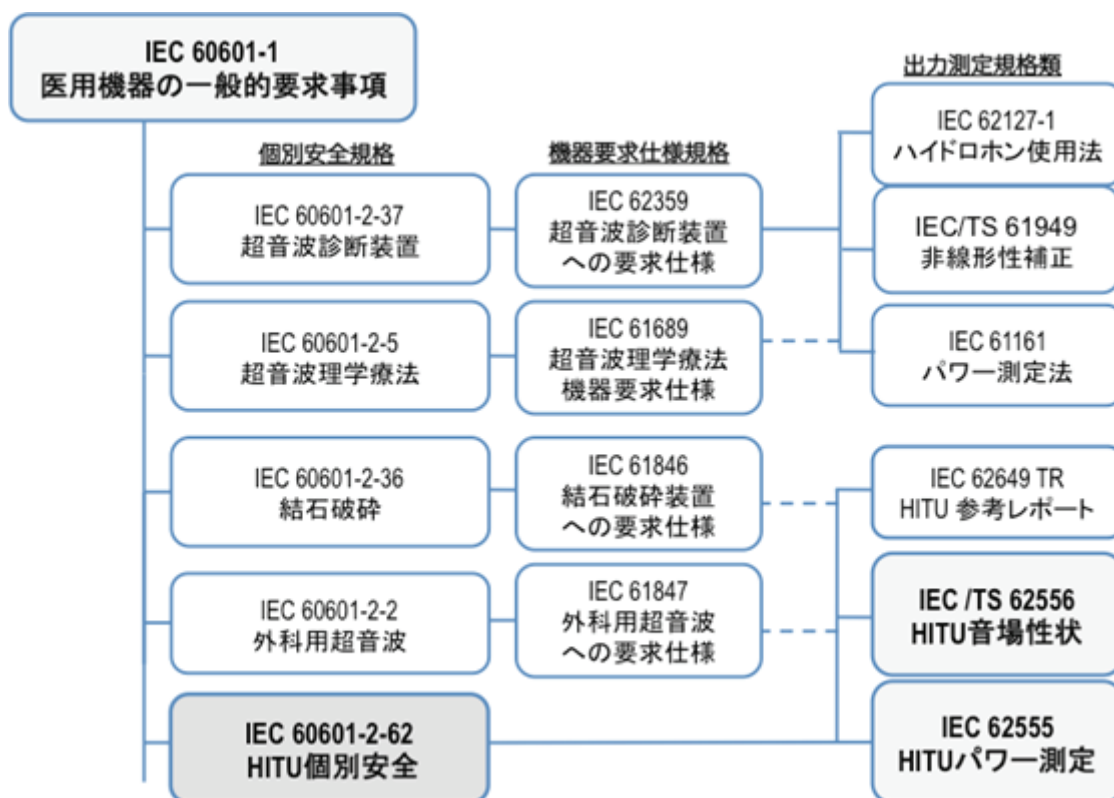


Fig.4.4.2 System of Internal Standard for Diagnostic and Therapeutic Ultrasound

4.5 本章のまとめ

治療中 MRI・ナビゲーション装置・超音波診断装置・内視鏡等の最先端の診断機器を有するインテリジェント動物手術室を構築し、疾患動物を含め 74 回の集束超音波治療を施行し、リスクマネジメントを行った上で治療試作機の改良サイクルを回した。

モデルケースとしての集束超音波治療装置開発での治療中モニタリングの RS 構築と IEC 規格 60601-2-62 の個別安全規格を蘭日の 2 国提案し 2013 年 7 月 Final Draft を発行した。

第5章

治療機器審査 RS

試験デザインと承認意思決定ベネフィット リスクバランスの検討

- 5.1 本章の目的
- 5.2 米国 FDA 承認治療機器の PMA 試験調査
- 5.3 動物実験と試験デザイン
- 5.4 承認機器のベネフィットリスクバランス
 - 5.4.1 評価項目（エンドポイント）を中心とした有効性（ベネフィット）評価
 - 5.4.2 有害事象や副作用を中心とした安全性（リスク）評価
 - 5.4.3 ベネフィットリスクマップによる審査バランス傾向検討
 - 5.4.4 新しい評価スコアによる審査バランス傾向検討
- 5.5 RS 指数提案と結果
- 5.6 PMA 試験調査考察
- 5.7 本章のまとめ

5.1 本章の目的

今回我々が実用化を目指す治療機器のRSは、薬剤と比較して未だ発展段階であると考え、新規薬剤は対照薬とのランダム化試験によって検証を行うことが多く、設定された主要・副次評価項目の統計学的結果で薬事承認を判断される。一方、治療機器は、新規治療機序をもつ機器や代替のない救命装置などの対照機器を置けないものが存在し、試験デザインも定型化が困難である。単群での試験や統計学的解析以外の結果で薬事承認を判断せざるを得ないものも存在する。そこで、第5章では、承認治療機器の試験デザインと意思決定の要因を調査することにより、審査機関における承認の基礎となる臨床試験の有効性と安全性の評価手法—治療機器RS—を検討した。初めにPMDAに公開されているデータベースから承認医療機器の調査をおこなった。2001—2009年の54件のうち4分の3は海外製品で治療機器は2件と検討は困難であった。

そのため、医療機器の審査報告書を含む膨大なデータベースを公開しているアメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration :FDA)を調査対象とした。特にリスクの高い機器を対象とする premarket approval (PMA)試験の承認治療機器を対象とし、試験デザインとベネフィットリスクバランス(BRB)を中心に検討する。BRBは承認意思決定の主因とされるが、概念的なもので個々の機器毎で検討すべきものとされてきた。これまで具体的な仮説は、承認機器は対照機器と比較してベネフィットとリスクともに優れていた、であり、ベネフィットとリスクの評価を半定量化する新手法によって確認することを目的とする。また、承認機器のBRBの傾向を可視化するためにベネフィットリスクマップを考案し、検討に用いた。更に、評価項目総数をRS指数と定義し、分野RSの成熟度を示す—RSの成熟度と評価項目数が関連—と考え、BRB

との関連を統計学的に検討する.

FDA はリスクの高い革新的治療機器の承認を多数行っている. 国内開発者側と審査側共に参考となる FDA における承認意思決定に影響する BRB 傾向を明らかにすることが本章の目的である.

5.2 米国 FDA 承認治療機器の PMA 試験調査

FDA では承認医療機器の情報をホームページで公開している (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cftopic/mda/mda-list.cfm?list=3>). 機器名のみならず, 承認判断に用いたデータや文書もほぼ全面的に公開しており, 基礎実験, 動物実験等の非臨床データパッケージ, 臨床研究や治験等の臨床データパッケージ, そして審査内容が含まれている.

The screenshot shows the FDA's 'CDRH Consumer Information' page. At the top, it features the FDA logo and the text 'U.S. Food and Drug Administration' and 'Department of Health and Human Services'. Below this is the 'CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH' logo. A navigation bar includes links for 'FDA Home Page', 'CDRH Home Page', 'Search', and 'A-Z Index', along with a 'Questions?' button. The main heading is 'CDRH Consumer Information', with sub-links for 'Consumer Home', 'Product Index and Information', 'Choosing a Medical Device', 'How We Can Help', 'Resources', and 'Problems with Medical Devices'. Below this is a section titled 'Recently Approved Devices' with a 'See Related Information' button. A paragraph explains that the products listed include some of the newest medical technology available. There are links to 'Subscribe to Email Updates on Recently Approved Devices' and 'List by Approval Date - List by Device Name - List by Category of Device'. A table lists several devices under the category 'Ablation Devices' and 'Acetabular Cup'.

Device Name	Approv.Date	Links
Ablation Devices		
▷ Biosense Webster NaviStar / Celsius ThermoCool Diagnostic/ Ablation Deflectable Tip Catheters	11/5/2004	Text
▷ CryoCor Cryoablation	8/1/2007	Text
▷ HerOption Uterine Cryoablation Therapy System	4/20/2001	Text PDF
▷ Hydro ThermAblator	4/20/2001	Text PDF
▷ IBI Therapy™ Dual 8™ Ablation Catheter and IBI 1500T6 (USA) Generator	11/18/2005	Text
▷ IBI Therapy™ Cool Path™ Ablation Catheter and IBI 1500T9 RF Generator	3/16/2007	Text
▷ Microwave Endometrial Ablation (MEA) System	9/23/2003	Text
▷ NovaSure™ Impedance Controlled Endometrial Ablation System	9/28/2001	Text
Acetabular Cup		
▷ Trilogy AB Acetabular System	6/28/2006	Text

Fig.5.1 Homepage of FDA Database about Medical Devices

FDAは2001年から2008年までに549医療機器をPMA試験によって承認している。循環器が最も多く234件、産婦人科・泌尿器科78件、整形外科44件、歯科耳鼻科26件、皮膚科29件、眼科26件、消化器6件であり、診断機器14件やassay等の試験キット100件も含まれていた。そこで類似の193機器と診断用の102機器を除外した254治療機器に注目した(循環器116件、整形外科40件、眼科28件、産婦人科・泌尿器科27件その他)。更に同一診療分野や同じ治療作用を持つ180機器を除いた74治療機器を主な調査対象とした。

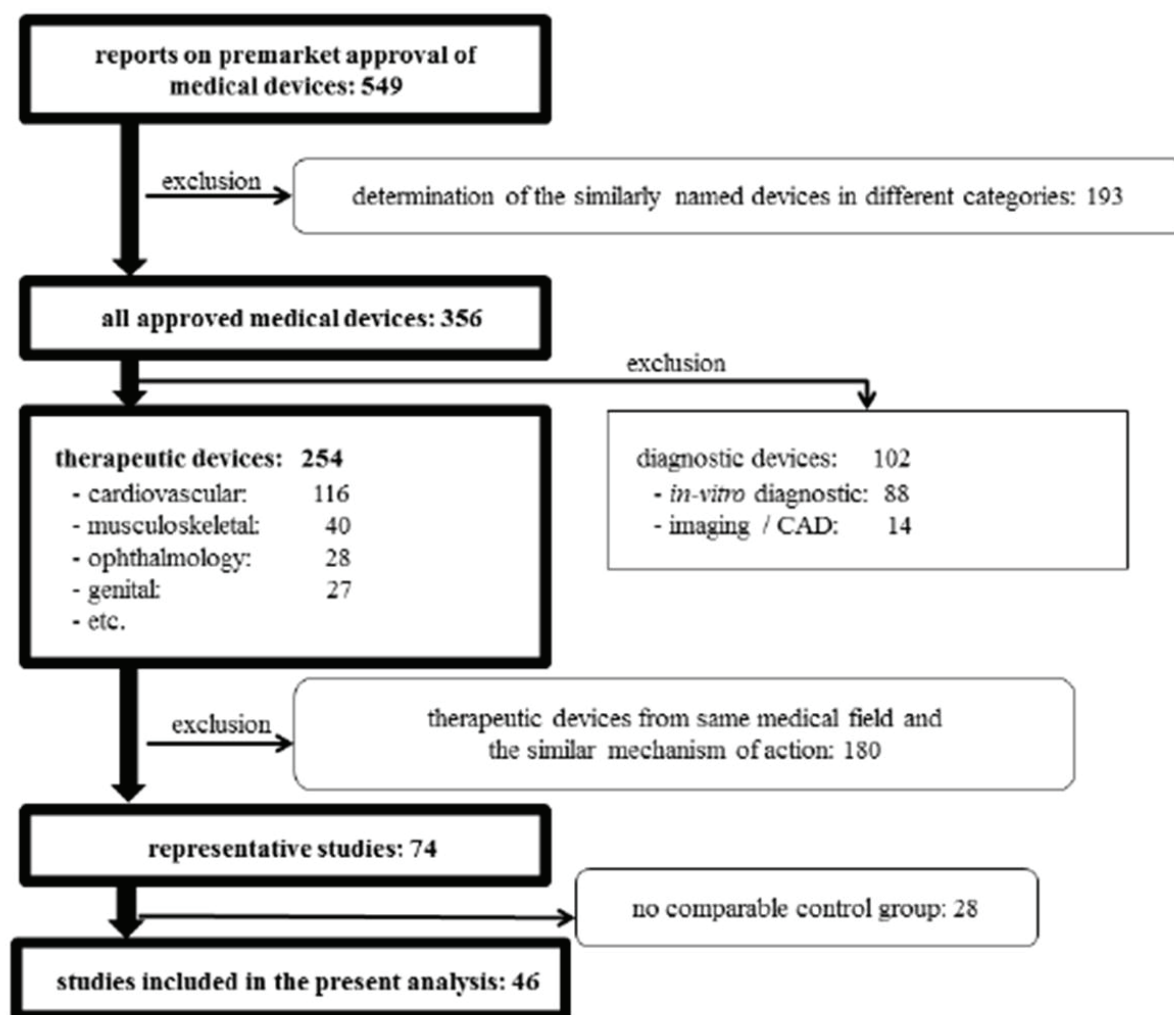


Fig. 5.2 Flow chart of reports selection for the present study

5.3 動物実験と試験デザイン

非臨床試験である動物実験の有無と試験デザインとして対照群の有無や後向きか前向きか，ランダム化の有無等を 74 試験で検討した．38%の機器で動物実験がなかったが，95%の機器を対象として，平均 21 施設（95%CI 15- 27），中央値 13 施設が参加した多施設共同試験が施行されている．また登録された平均症例数も 316 症例（95%CI 237- 395），中央値 187 症例と国内医療機器治験と比較して数倍の症例数の試験が行われていた．

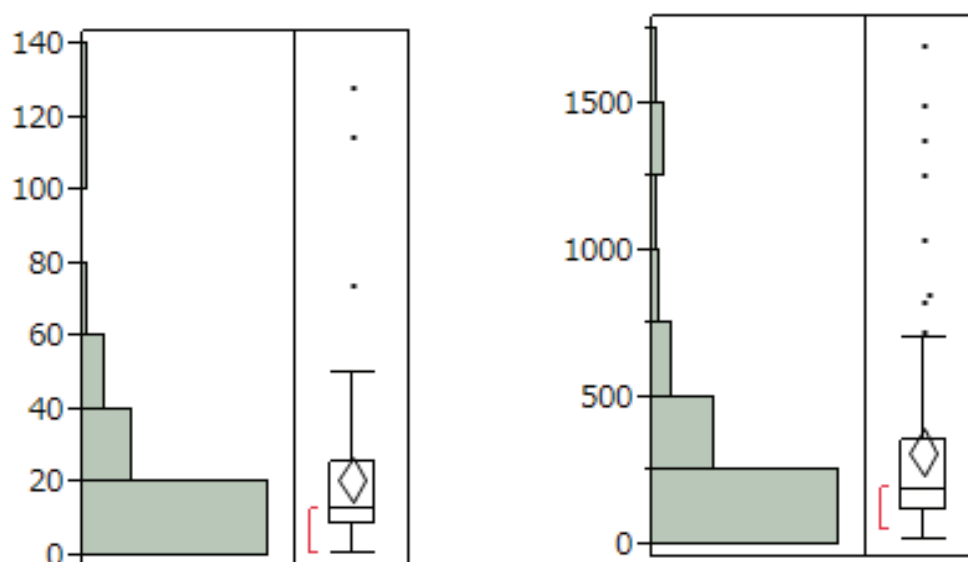


Fig. 5.2 Number of Centers(left) and Patients(right) registered in PMA trials for Medical Devices.

試験デザインに関しては，驚くべきことに 74 治療機器の中で対照群がない試験が 15 機器（19%）あった．また対照群を持つ機器の中でも，後ろ向き対照群を持つものが 12 機器あり，併せて約 1/3 の 27 機器（38%）

が前向き対照群を持たなかった。一方、前向き対照群を持つ機器は残り約 2/3 (62%) の 46 機器のみであり、内ランダム化試験が 29 機器、マスク化した試験は 11 機器しかなかった。これにより、薬剤の試験デザインと大きく異なることが示唆された。

5.4 承認機器のベネフィットリスクバランス

5.4.1 評価項目（エンドポイント）を中心とした有効性（ベネフィット）評価

比較試験を行った 46 治療機器は、有効性と安全性に関して対照機器との比較すなわち BRB を客観的に評価した。有効性予想外なことに主要評価項目で試験機器が対照機器より優れていたのが 20 機器 (43%) しかなく、半分以上の 26 機器 (57%) は同等であった。加えて 31 機器で評価を受けた副次評価項目でも優れていたのが 21 機器 (68%) で 8 機器 (26%) は同等あった。ただ、注目すべきは有効性が劣っていた機器がなかったことである。

Table 1 Assessment of effectiveness in 46 studies with the control arm, which led to premarket approval of the therapeutic medical devices.

Type of endpoints	Parameters in the test group			
	Superior	Equivalent	Inferior	ND
Primary (n = 46)	43% (n = 20)	57% (n = 26)	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Secondary (n = 31)	68% (n = 21)	26% (n = 8)	0% (n = 0)	6% (n = 2)

5.4.2 有害事象や副作用を中心とした安全性（リスク）評価

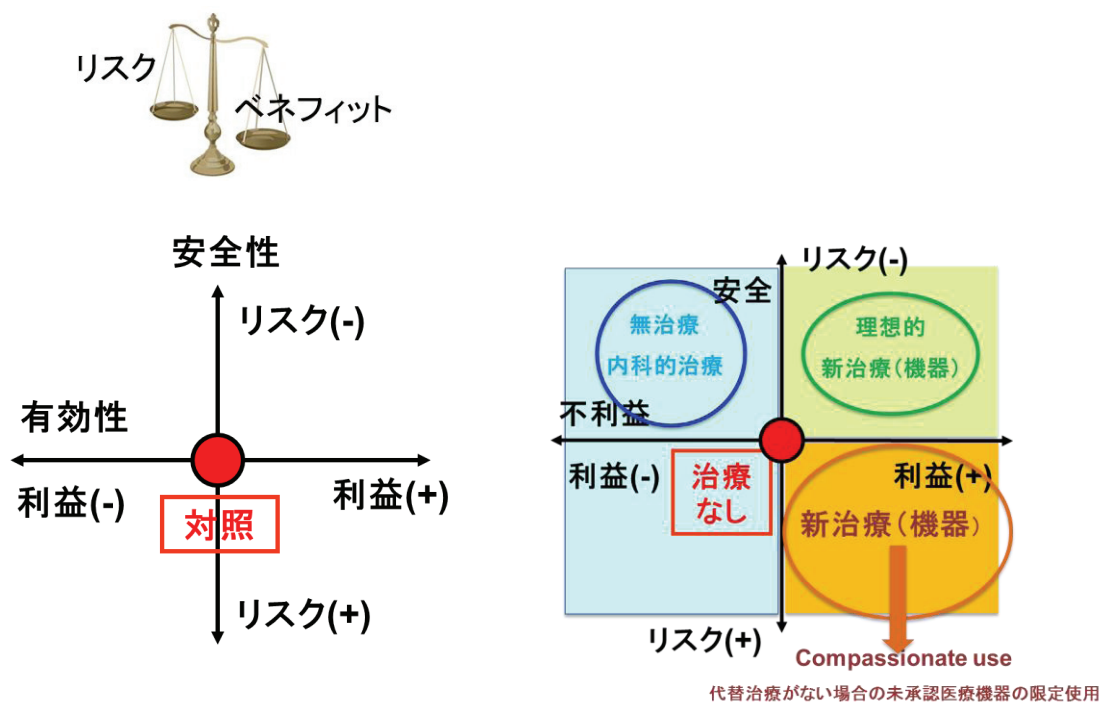
安全性に関しては死亡事象、副作用、有害事象やその他安全性に関する記載から評価を抽出した。死亡事象の記載があった11機器では対照機器より優れていた（死亡が少ない）ものが3機器（27%）、同等が7機器（64%）で、劣っていた機器はなかった。一方、副作用は31機器で検討されており優が5機器（16%）、同等が15機器（48%）であったが、10機器（32%）で劣っていた（対照機器より合併症が多い）ものが存在した。有害事象は17機器で検討され、優が6機器（35%）、同等が10機器（59%）、劣はなかった。その他安全性に関する検討は8機器に行われ、優が3機器（38%）、同等が2機器（25%）で、2機器（25%）で劣っていた。

Table 2 Assessment of safety in 46 studies with the control arm, which led to premarket approval of the therapeutic medical devices.

Evaluation criteria	Parameters in the test group			
	Superior	Equivalent	Inferior	ND
Mortality (n = 11)	27% (n = 3)	64% (n = 7)	0% (n = 0)	9% (n = 1)
Complications (n = 31)	16% (n = 5)	48% (n = 15)	32% (n = 10)	3% (n = 1)
Adverse Events (n = 17)	35% (n = 6)	59% (n = 10)	0% (n = 0)	6% (n = 1)
Other (n = 8)	38% (n = 3)	25% (n = 2)	25% (n = 2)	13% (n = 1)

5.4.3 ベネフィットリスクマップによる審査バランス傾向検討

5.4.1 と 5.4.2 の検討で各評価項目を元にして BRB の傾向は捉えられたが、直感的に把握できない。また従来の天秤で示されるベネフィットバランスの 1 次元的な考え方で意思決定の因子の解析は困難である。そこで今回我々は、全体傾向を把握する為にベネフィットとリスクを対照機器との比較した結果を、ベネフィットとリスクそして優か劣かで表示する 2 次元のベネフィットリスクマップを提案した。



5.4.4 新しい評価スコアによる審査バランス傾向検討

全体の中に入った個別機器の BRB の傾向は明確に示されていないため、半定量的な新評価方法を考案した。具体的には主要評価項目を例にとると、試験機器が対象機器より優は+1，同等は 0，劣は-1 とし、も

し副次評価項目も優なら、有効性の総スコアは+2となる。

安全性も同様に試験機器が対象機器より優は+1，同等は0，劣は-1とし，項目毎に加算評価とし安全性の総スコアとした。

総スコア $score_{total}$ は以下（式1）で定義する。

$$score_{total} = score_{better} \times num_{better} + score_{same} \times num_{same} + score_{worse} \times num_{worse} \dots (式1)$$

$$\left(\begin{array}{l} num_{better} : \text{コントロールに対して評価が良かった項目の総数} \\ num_{same} : \text{コントロールと評価が同等であった項目の総数} \\ num_{worse} : \text{コントロールに対して評価が悪かった項目の総数} \end{array} \right)$$

ここで，良い ($score_{better} : 1$ 点)，同等 ($score_{same} : 0$ 点)，悪い ($score_{worse} : -1$ 点)，評価なし (F:点数なし) を与える。有効性を例に総スコアの計算式を示すと，（式2）となる。

$$Effectiveness : E = 1 \times num_{better} + 0 \times num_{same} + (-1) \times num_{worse} \dots (式2)$$

コントロールとほぼ同等の評価である場合は0に近く，複数の評価項目がある場合は良・悪が強調される。安全性も同様に算出し，それぞれ横軸に有効性，縦軸に安全性をとり，各機器の総スコアをプロットする。

46 機器の内，有効性安全性ともに対照機器と比較して優れていたのは8 機器 (17%) しかなく，有効性安全性共に同等であった 14 機器 (30%) と最も多い群であり，仮説は棄却された。驚くべきことに有効性は優れるが安全性が劣る機器が存在しそれも 9 機器 (20%) を占めた。

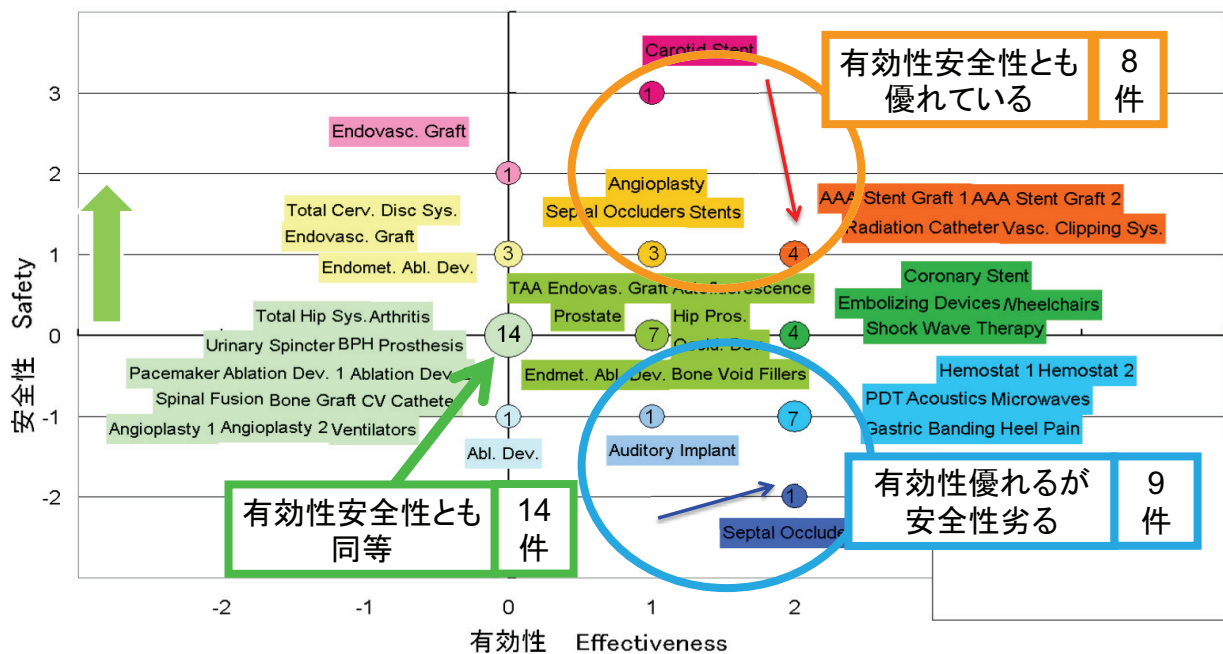


Fig.5.3. Benefit-risk map demonstrating effectiveness and safety scores of the tested devices in studies with a control arm (n = 46).

5.5 RS 指数提案と結果

更にRSを考える上で、有効性と安全性の総評価項目数をRS指数(RS score)と定義した。例えば、主要評価項目と2つの副次評価項目で有効性を評価し、有害事象で安全性を評価する場合、RS指数は $1+2+1=4$ となる。これは、多数の既存機器が存在し評価方法が十分に成熟した分野では評価項目数すなわちRS指数が高くなり、加えて既存機器が存在しているため評価としてもより優れた機器が求められるとの仮説からでてきた指数である。一方、革新的治療機器分野では前例がないためRS指数が低く、有効性や安全性がこれまでの治療方法と同等でも試験機器は承認されるという仮説をたてた。

今回の46機器のRS指数の中央値は3であり(Fig.5.4)、有効性安全性共に優の機器群(Fig.5.5 B群)はその他機器群と比較しRS指数が有意に高く($P=0.013$)、有効性安全性共に同等の機器群(Fig.5.5 D群)はその他機器群と比較しRS指数が有意に低かった($P=0.035$)。

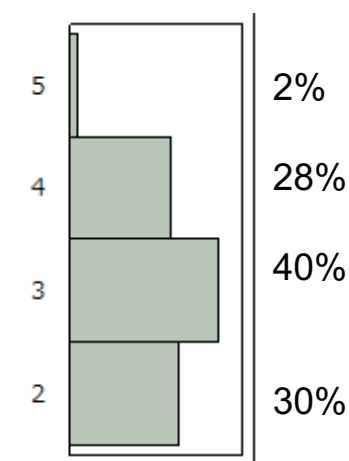


Fig 5.4. RS score of 46 devices



Fig. 5.5. Subgroup of RB map

5.6 PMA 試験調査考察

今回の FDA における PMA 試験の調査研究でわかったことは、新規治療機器の評価は、新薬の評価のように確立した方法論 (RS) が存在しないことがわかった。極端な例は比較対照機器群を持たない単群の試験が約 20%存在しており、これまでの循環器における調査と一致している。これらの機器は除細動器を代表とする生命危機に対する機器であり、比較試験が困難であると予想される。一方で乳房再建物も単群で試験が行われており理由は不明だが生命危機への装置以外に当てはまる場合もある。また、2重盲検が標準の新薬試験と異なり、マスク化した機器試験は約 2割程度にとどまった。更に評価項目も様々で試験デザインの多様性が示された。

ベネフィットリスクバランスに関しては、有効性重視の傾向が観察された。根拠としては、試験機器が対照機器と比較して安全性が劣る機器は存在したが、有効性は同等か優れていたからである。すなわち、PMA 試験の段階ではリスクマネジメントが十分でない機器が存在することが示唆され、医療機器の絶え間ない改良やトレーニングコースによって安全性の向上が行われるべきである。今後、高リスク機器が市販後にどのような変遷を経たかの調査は興味深いと考えられる (Fig.5.6)。

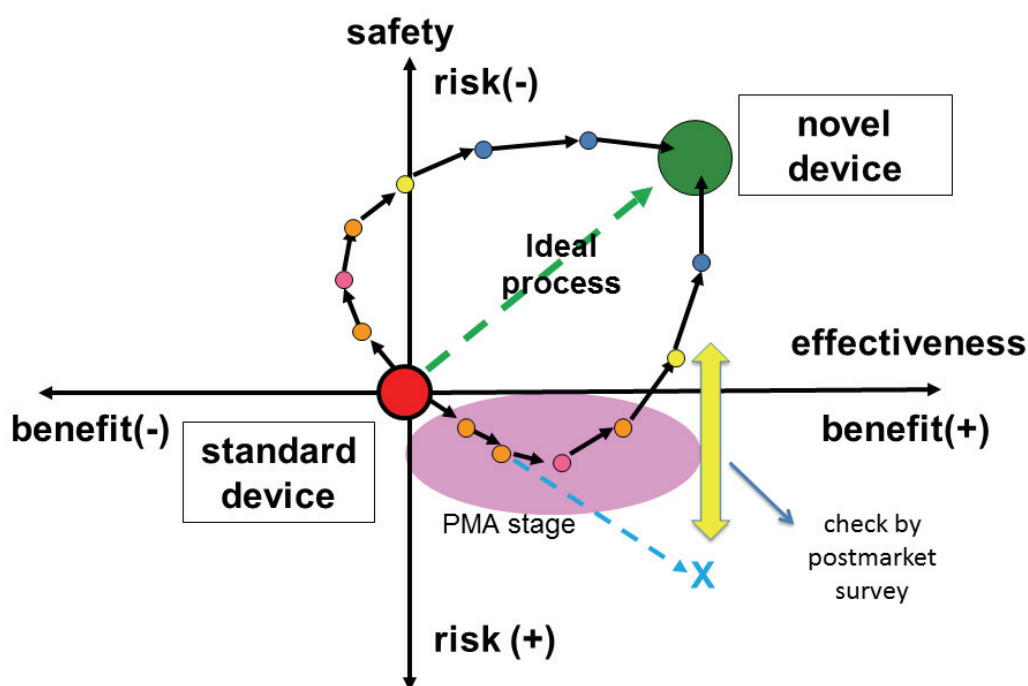


Fig. 5.6. Schematic representation of the proposed method for evaluation of novel therapeutic devices.

今回提案した RS 指数によって、有効性や安全性が同等で承認された機器は有意にそれ以外の機器と比較し評価数が少なく、有効性や安全性が共に優れた機器は評価数が有意に多かった。これは、革新的治療機器は評価方法が確立しておらず、競合機種が多い改善治療機器は評価方法が確立し評価数も多い傾向が示唆され、革新的治療機器の開発には評価方法の開発も必要であると考えられる。

一方本研究の limitation は、承認機器のみの調査であり試験を行ったが承認されなかった機器のデータと比較していない点である。

5.7 本章のまとめ

治療機器におけるリスクおよびベネフィットの定義を行い, FDA 承認機器のデータベースを調査し, 治療機器の PMA 試験のデザインは RS の確立した薬剤の試験と異なることを示した. そして, 承認機器のベネフィットリスクバランスを示すためスコアで半定量化し, 考案したベネフィットリスクマップで直感的に有効性重視の傾向を示した.

(1) 治療機器の試験デザインは多様である

(2) 有効性を重視の審査傾向

承認された治療機器はコントロール機器と比較して有効性は同等か優れていたが, 安全性は劣る機器も存在した.

(3) 新規治療機器成長

医療機器の特徴

絶え間ない改良が可能 (必要)

PMA stage 高リスク時期

市販後調査やトレーニングで改善

(4) RS 指数

新規領域の機器

評価指標が少ない

成熟領域の機器

評価指標が増加し有効性安全性とも優越性が求められる.

参考文献

- [1] Dhruva SS, Bero LA, Redberg R F: Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA*. **302**(24), pp. 2679-2685, 2009.
- [2] Kramer DB, Mallis E, Zuckerman BD, Zimmerman BA, Maisel WH: Premarket clinical evaluation of novel cardiovascular devices: quality analysis of premarket studies submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. *Am J Ther*. **17**(1), pp. 2-7, 2010.
- [3] FDA: Guidance for industry and food and drug administration staff - factors to consider when making benefit-risk determinations in medical device premarket approvals and de novo classifications. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM296379.pdf>, 2012.
- [4] Muragaki Y, Miyuki U, Craig G, Suzuki T, Nakamura R, Tsuchiya T, Iseki H: Protocol design of the clinical trial and approval process of therapeutic medical devices in the United States. *J Jpn Soc Comput Aid Surg*. **10**(3), pp. 355-356, 2008 (in Japanese).

第 6 章

結論

- 6.1 本研究の成果としての治療機器実用化方策
- 6.2 本研究の結果からみた治療機器 RS 新定義提案
- 6.3 今後の展望

6.1 本研究の成果としての治療機器実用化方策

危機的状況にある国産治療機器の実用化のためのRS構築を目的に施行した本研究は治療機器実用化方策として提案され、以下の成果を得た(Fig.6.1).

(1) 日本発治療機器が稀少の原因探索と3解決策提案と実行

本プロジェクトの成果は、汎用化可能な日本発治療機器実用化のための以下(3)(4)(5)の3解決策の方法(論)とRS構築を基盤としたシステムを提案し実行したことである。これらの研究成果は日本発の治療機器実用化のためのプラットフォームと成り得るシステムである。

(2) 日米欧の医療機器審査体制比較からの日本の審査制度改革提案と治療機器RSの特徴からみた分類提案

米日欧における治療機器の承認プロセスの比較から規制当局の姿勢の違いを明確に示し日本での審査体制の改革提案を行った。一部は薬事戦略制度に取り入れられている。また革新的治療機器RSの特徴を調査する上で、作用機序による分類を提案した。

(3) 疾患動物対象の試験治療における理論的根拠と社会的倫理的基盤の構築と実行

比較腫瘍学による伴侶動物対象研究のヒト治療への外挿について調査し、疾患動物の試験研究に関する社会的倫理的基盤を構築し、農林水産省の通知・大学動物実験倫理委員会の承認・飼い主からの同意書により、診断治療含め39回の試験研究を施行した。

(4) 多角的な客観データを取得するインテリジェント動物手術室の開発と新規治療機器(集束超音波装置)の評価手法開発

治療中 MRI・ナビゲーション装置・超音波診断装置・内視鏡等の最先端の診断機器を有するインテリジェント動物手術室を構築し、疾患動物を含め 74 回の集束超音波治療を施行し、リスクマネジメントを行った上で治療試作機の改良サイクルを回した。

モデルケースとしての集束超音波治療装置開発での治療中モニタリングの RS 構築と IEC 規格 60601-2-62 の個別安全規格を蘭日の 2 国提案し 2013 年 7 月 Final Draft を発行した。

(5) 治療機器審査 RS 構築と BRB の傾向可視化する BR マップと RS 指数提案

治療機器におけるリスクおよびベネフィットの定義を行い、FDA 承認機器のデータベースを調査し、治療機器の PMA 試験のデザインは RS の確立した薬剤の試験と異なることを示した。そして、承認機器のベネフィットリスクバランスを示すためスコアで半定量化し、考案したベネフィットリスクマップで直感的に有効性重視の傾向を示した。

(6) 治療機器 RS 定義を提案（後述）

本研究の結果、治療機器 RS を「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」そして「薬事を医学（科学的方法）に変換するための学問」と 2 つの側面から新定義を提案した。

治療機器実用化のためのRS構築 研究成果

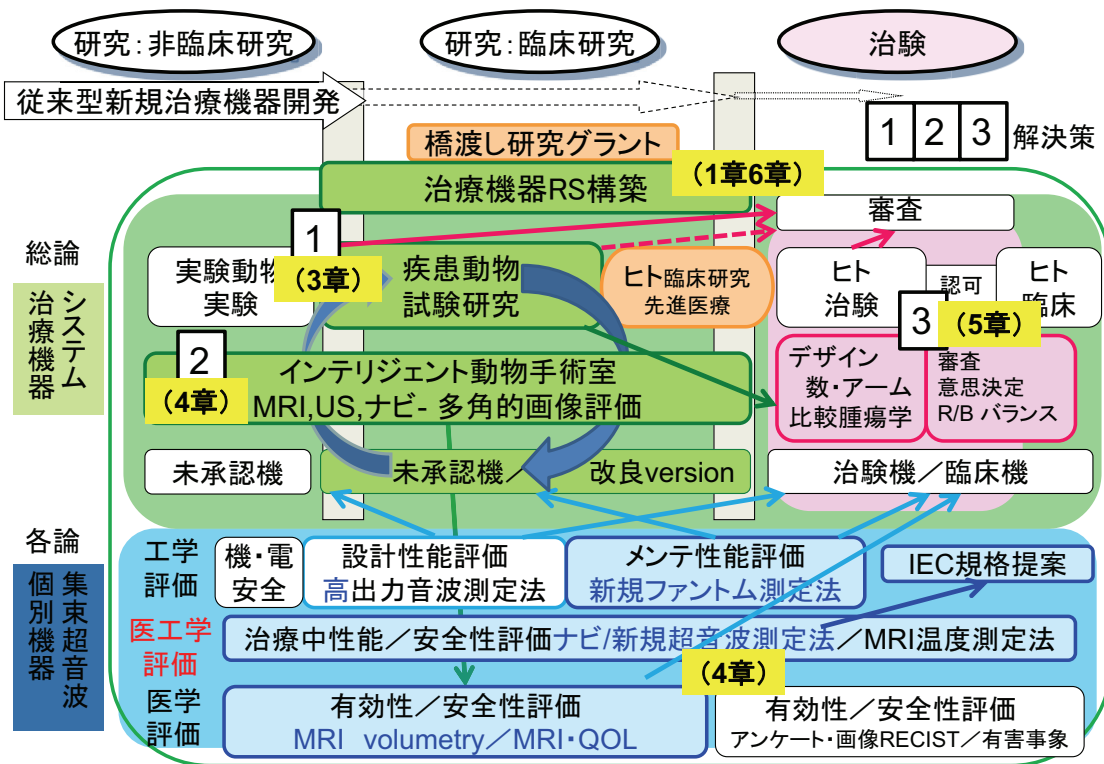


Fig.6.1. Summary of Study

6.2 本研究の結果からみた治療機器 RS 新定義提案

RS は本研究の共同提案組織である国立医薬品食品衛生研究所の 21 代所長の内山充氏が提唱した概念である。「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」と説明されオリジナル定義は直感的な理解は容易でなく、規制科学や調整科学あるいは予測科学と称されることもある。

本研究を施行した結果、治療機器 RS の定義として「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的手法」を提案する。すなわち、新規医療機器あるいは革新的医療機器において、有効性や安全性を評価する方法を開発することと開発した方法の閾値等の判定方法を科学的に策定することが具体的な治療機器 RS であり、科学論文では materials and methods に記載される部分である。

「この科学的手法 RS から得られる結果は、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（薬事 regulatory affairs）の基盤となる」すなわち薬事審査に利用できる治療機器実用化に必要な評価の方法論の選択あるいは方法論の開発すなわち評価方法の科学と考える。

提案する治療機器レギュラトリーサイエンス定義

- 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 RS は従来から一般的な評価に用いられている 2 つの側面、工学的側面（機械の性能・安全性）と医学的側面（治療の有効性・安全性）が存在する。加えて、もう一つの側面である医工学的側面（例えば集束超音波が体内に照射された場合の生物学的反応）があることを本研究では新たに提言する。

RS が成熟している薬剤と RS が発展段階の治療機器との比較から、また治療機器の中でも、前例のない革新的機器と前例が存在する改良機器との比較から、RS の定義を敷衍することも可能となる。

「RS とは薬事を医学（科学的方法）に変換するための学問」と考えることも可能である。極めて新規の医療分野での治療の場合、有効性及び安全性の評価方法が確立していない。一方で患者側の unmet needs が大きい場合、審査側は RS (science) ではなく現在ある知識や経験から社会的要請を鑑み (affairs) 承認を検討せざるを得ない。iPS 細胞を用いた再生医療もその一面を持つと考えられる。より科学的な評価のために新評価方法 (RS) が開発されるのであるが、一般化し確立した時は Medical Science (医学) となる。薬剤は医学に変換した部分の割合が高く、治療機器は割合が低いのである。したがって、RS は、薬事を医学に変換するための学問とも捉えられ、分野によって異なるとともに、同じ分野でも時間とともに医学に変化する dynamic な学問体系と考えられる。

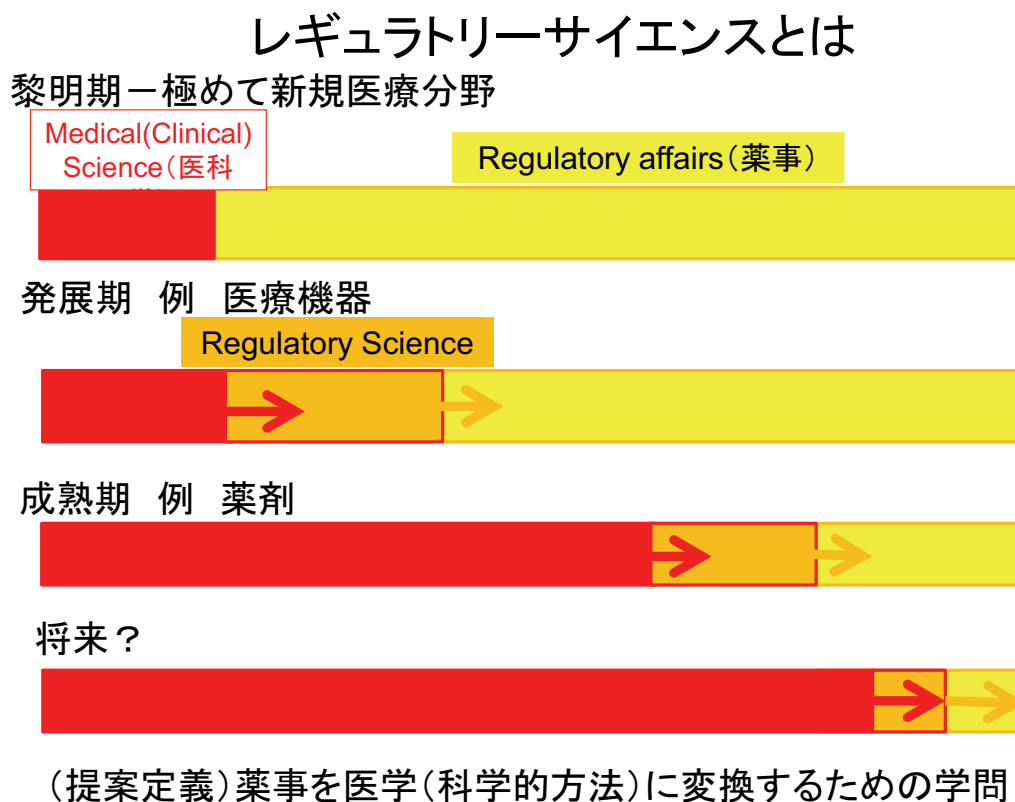


Fig.6.2. Proposed definition of regulatory science for therapeutic medical device.

6.3 今後の展望

治療機器 RS は，一部から薬事から変化し，一部は医学（Medical Science）となり，今後展開・発展していく．将来は薬剤同様大部分の治療機器に対して RS が確立するが，それまでに様々な方向性が考えられる．

1) 治療機器に特化した生物統計学の進歩

救命のための治療機器の場合に単アームでの臨床試験が行われる．審査官がこれまでの疾患の自然経過から承認等を検討するのであるが，ベイズ統計学を用いれば科学的に前向きに到達目標が設定できる．FDA では脳動脈瘤治療デバイスである pipeline embolization device にベイズ統計を用いて審査を行っている．

Propensity 解析等の対照群を歴史的症例に置き換え症例数ダウンサイジングを目的とした統計手法が進歩すると考えられる．

2) 複合治療の増加に伴う RS の発展

薬剤溶出ステントや徐放性抗癌剤ウェハースのような，薬剤と医療機器が組み合わさった combination product（複合機器あるいは複合治療）は益々増加すると考える．再生医療と医療機器，再生医療と薬剤等様々な組み合わせがあり，如何に RS を分類して新たな評価系を開発すべきか，は喫緊の研究課題である．

3) 市販後調査における改良サイクルシステムの必要性

PMA 試験施行時に，有効性は優れているが安全性が劣っている機器が存在した．この群の機器が承認後どのような経過をたどるかは競合後発品との関係や，市販後のリスクマネジメントの成否に関わっていると考えられる．希少疾患の場合 Phase II 試験で承認を与える場合もあり，市販後に Phase III による有効性検討や

予想外の有害事象の対応が迫られる場合がある。機器の場合に不
断の改良が必要であり、市販後での改良サイクルシステムを法的
に整備する必要がある。また、本システムの制度設計する上で、
機器の予後調査も重要な研究課題である。

4) 疾患動物対象の試験治療の興隆

愛玩動物に対して経済的負担を厭わない愛情を持つ飼い主が増
加している。獣医療が進歩した場合、比較腫瘍学に耐えうる疾患
が発見される可能性が高くなる。肥満細胞腫はヒトでは極めて稀
で治験を組む症例数の集積は困難であるが、犬は一定の頻度で発
生する。犬肥満細胞腫が同じ遺伝子異常によることがわかり、新
たな分子標的薬の効果を確認する試みが始まっている。

5) 国産革新的治療機器の実用化と標準治療化

自民党政権下でアベノミクスの実行により国産医療機器開発が
政策の一つとなっている。今回提案の RS 構築により、iPS 細胞や
STAP 細胞を用いた再生医療を含めて、革新的医療機器の開発と
実用化につながり、そのうちの幾つかは将来対象疾患の標準治療
となると考える (Fig.6.3) 。

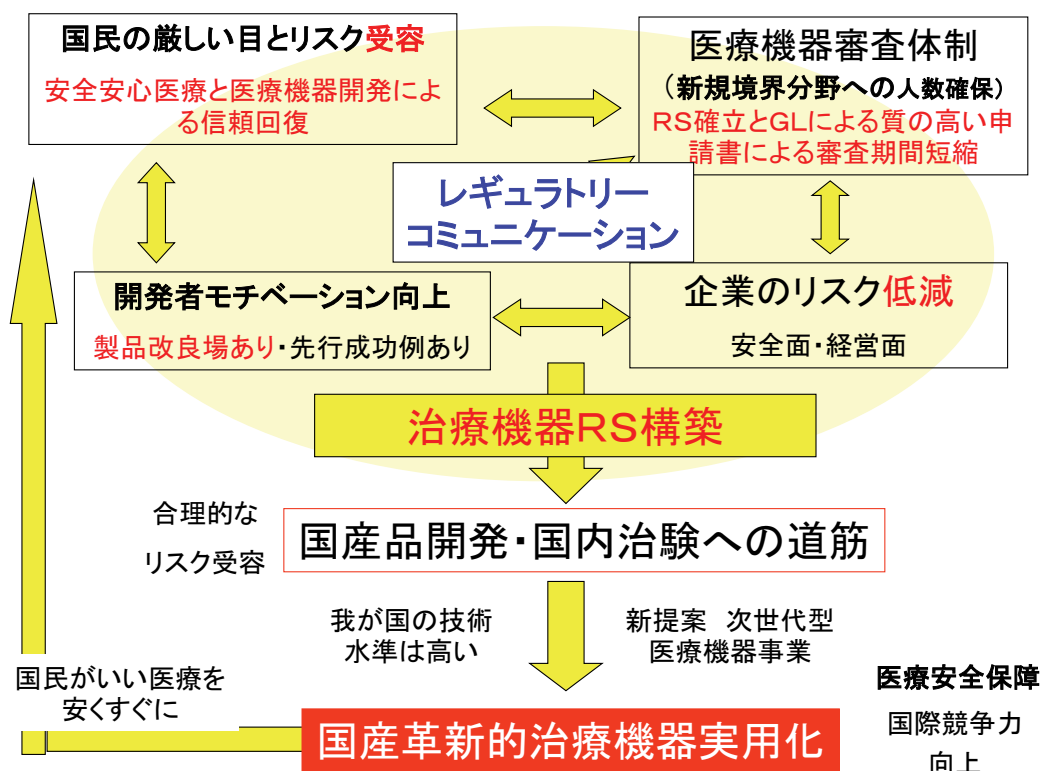


Fig.6.3. Many Domestic Therapeutic Medical Devices Approved by Establishment of Regulatory Science.

研究業績

種 類 別	題名, 発表・発行掲載誌名, 発表・発行年月, 連名者 (申請者含む)
1. 論文 ○論文	Muragaki Y. , Uematsu M, Iseki H, Umezu M, Analysis of Benefit-risk Balance of Decision-making of the Regulatory Agency of the Food and Drug Administration (FDA) for Market Approval of Therapeutic Medical Devices, Advanced Biomedical Engineering, (in press).
論文 (第一 著者, 責任 著者の主 な論文)	<p>1. Muragaki Y., Akimoto J., Maruyama T., Iseki H., Ikuta S., Nitta M., Maebayashi K., Saito T., Okada Y., Kaneko S., Matsumura A., Kuroiwa T., Karasawa K., Nakazato Y., Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. Clinical article: J Neurosurg, 2013, 119(4):845-52.</p> <p>2. Shioyama T., Muragaki Y. (corresponding author:CA), Maruyama T., Komori T., Iseki H. Intraoperative flow cytometry analysis of glioma tissue for rapid determination of tumor presence and its histopathological grade: J Neurosurg, 2013;118(6):1232-8</p> <p>3. Nitta M., Muragaki Y. (CA), Maruyama T., Iseki H., Ikuta S., Konishi Y., Saito T., Tamura M., Chernov M., Watanabe A., Okamoto S., Maebayashi K., Mitsushashi N., Okada Y. Updated therapeutics strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype: Neurol Med Chir (Tokyo), 2013, 53, 447-54.</p> <p>4. Muragaki Y., Maruyama T., Iseki H., Tanaka M., Shinohara C., Takakura K., Tsuboi K., Yamamoto T., Matsumura A., Matsutani M., Karasawa K., Shimada K., Yamaguchi N., Nakazato Y., Sato K., Uemae Y., Ohno T., Okada Y., Hori T. Phase I/IIa trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine concomitant with fractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: J Neurosurg, 2011;115(2):248-55</p> <p>5. Konishi Y., Muragaki Y. (CA), Iseki H., Mitsushashi N., Okada Y. Patterns of intracranial glioblastoma recurrence after aggressive surgical resection and adjuvant management: retrospective analysis of 43 cases: Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52, 577-86.</p> <p>6. Muragaki Y., Iseki H., Maruyama T., Tanaka M., Shinohara C., Suzuki T., Yoshimitsu K., Ikuta S., Hayashi M., Chernov M., Hori T., Okada Y., Takakura K. Information-guided surgical management of gliomas using low-field-strength intraoperative MRI: Acta Neurochir Suppl, 2011, 109, 67-72.</p> <p>7. Muragaki Y., Chernov M., Tajika Y., Kubo O., Iseki H., Hori T., Takakura K. Coincidence of central neurocytoma and multiple glioblastomas: a rare case report: J Neurooncol, 2009, 93, 431-5.</p> <p>8. Ozawa N., Muragaki Y(CA)., Nakamura R., Iseki H. Identification of the pyramidal tract by neuronavigation based on intraoperative diffusion-weighted imaging combined with subcortical stimulation: Stereotact Funct Neurosurg, 2009, 87, 18-24.</p> <p>9. Ozawa N., Muragaki Y(CA)., Nakamura R., Hori T., Iseki H. Shift of the pyramidal tract during resection of the intraaxial brain tumors estimated by intraoperative diffusion-weighted imaging: Neurol Med Chir (Tokyo), 2009, 49, 51-6.</p> <p>10. Muragaki Y., Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, Nakamura R, Iseki H, Hori T, Takakura K. Low-Grade Glioma on Stereotactic Biopsy: How Often is the Diagnosis Accurate? Minim Invasive Neurosurg. 2008 51(5):275-9.</p>

種 類 別	題名, 発表・発行掲載誌名, 発表・発行年月, 連名者 (申請者含む)
<p>1. 論文 (第一著者, 責任著者の主な論文)</p> <p>論文 (共著論文)</p>	<p>11. Muragaki Y., Iseki H, Maruyama T, Kawamata T, Yamane F, Nakamura R, Kubo O, Takakura K, Hori T; Usefulness of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Glioma Surgery. <i>Acta Neurochirurgica Suppl</i> 2006; 98, 67-75.</p> <p>12. Muragaki Y. Ujiie H. Ohno M. Kubo O. Hori T. : Optic nerve arteriovenous malformation causing optic apoplexy: Case report: <i>Neurosurgery</i> 51(4):1075-8, 2002</p> <p>13. Muragaki Y. Chou TT. Kaplan DR. Trojanowski JQ. Lee VMY. : Nerve growth factor (NGF) induces apoptosis in human medulloblastoma cell lines that express TrkA receptors. : <i>J Neurosci.</i> 17(2):530-542, 1997</p> <p>14. Muragaki Y. Trojanowski JQ. Lee VMY. et, al: Expression of trk Receptors in the developing and adult human central and peripheral nervous system. : <i>J Comp Neurol.</i> 356(3):387-97, 1995</p> <p>1. Shioyama T., Haraguchi Y., Muragaki Y., Shimizu T., Okano T. New isolation system for collecting living cells from tissue: <i>J Biosci Bioeng</i>, 2013, 115, 100-3.</p> <p>2. Kin H., Ishikawa E., Takano S., Ayuzawa S., Matsushita A., Muragaki Y., Aiyama H., Sakamoto N., Yamamoto T., Matsumura A. Language areas involving the inferior temporal cortex on intraoperative mapping in a bilingual patient with glioblastoma: <i>Neurol Med Chir (Tokyo)</i>, 2013, 53, 256-8.</p> <p>3. Tamura M., Konishi Y., Tamura N., Hayashi M., Nakao N., Uematsu Y., Itakura T., Regis J., Mangin J. F., Muragaki Y., Iseki H. Usefulness of Leksell GammaPlan for preoperative planning of brain tumor resection: delineation of the cranial nerves and fusion of the neuroimaging data, including diffusion tensor imaging: <i>Acta Neurochir Suppl</i>, 2013, 116, 179-85.</p> <p>4. Takakura K., Hayashi M., Chernov M. F., Tamura N., Izawa M., Okada Y., Tamura M., Muragaki Y., Iseki H. Gamma knife treatment strategy for metastatic brain tumors: <i>Acta Neurochir Suppl</i>, 2013, 116, 63-9.</p> <p>5. Tamura N., Hayashi M., Chernov M., Tamura M., Horiba A., Konishi Y., Muragaki Y., Iseki H., Okada Y. Outcome after Gamma Knife surgery for intracranial arteriovenous malformations in children: <i>J Neurosurg</i>, 2012, 117 Suppl, 150-7.</p> <p>6. Shibui S., Narita Y., Mizusawa J., Beppu T., Ogasawara K., Sawamura Y., Kobayashi H., Nishikawa R., Mishima K., Muragaki Y., Maruyama T., Kuratsu J., Nakamura H., Kochi M., et. al Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305): <i>Cancer Chemother Pharmacol</i>, 2012,</p> <p>7. Saito T., Maruyama T., Muragaki Y., Tanaka M., Nitta M., Shinoda J., Aki T., Iseki H., Kurisu K., Okada Y. 11C-Methionine Uptake Correlates with Combined 1p and 19q Loss of Heterozygosity in Oligodendroglial Tumors: <i>AJNR Am J Neuroradiol</i>, 2012,</p> <p>8. Nagane M., Nishikawa R., Narita Y., Kobayashi H., Takano S., Shinoura N., Aoki T., Sugiyama K., Kuratsu J., Muragaki Y., Sawamura Y., Matsutani M. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma: <i>Jpn J Clin Oncol</i>, 2012, 42, 887-95.</p> <p>9. Liao H., Noguchi M., Maruyama T., Muragaki Y., Kobayashi E., Iseki H., Sakuma I. An integrated diagnosis and therapeutic system using intra-operative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence guided robotic laser ablation for precision neurosurgery: <i>Med Image Anal</i>, 2012, 16, 754-66.</p>

種 類 別	題名, 発表・発行掲載誌名, 発表・発行年月, 連名者 (申請者含む)
1. 論文 (共著論文)	<p>10. Liao H., Fujiwara K., Ando T., Maruyama T., Kobayashi E., Muragaki Y., Iseki H., Sakuma I. Automatic laser scanning ablation system for high-precision treatment of brain tumors: Lasers Med Sci, 2012,</p> <p>11. Ishizawa K., Komori T., Aihara Y., Maruyama T., Okada Y., Ikuta S., Muragaki Y., Hirose T., Homma T., Sasaki A. Clear cells are associated with proliferative activity in ependymoma: a quantitative study: Clin Neuropathol, 2012, 31, 146-51.</p> <p>12. Hayashi M., Chernov M., Tamura N., Tamura M., Horiba A., Konishi Y., Okada Y., Muragaki Y., Iseki H., Takakura K. Gamma knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumors: treatment concept and outcomes in 120 cases: Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52, 714-23.</p> <p>13. Chernov M., Muragaki Y., Taira T., Iseki H. 1H-MRS-guided stereotactic brain biopsy: Stereotact Funct Neurosurg, 2012, 90, 63-5.</p> <p>14. Chernov M., Muragaki Y., Iseki H. Letters to the Editor: Esthesioneuroblastoma: J Neurosurg, 2012,</p> <p>15. Yoshimitsu K., Maruyama T., Muragaki Y., Suzuki T., Saito T., Nitta M., Tanaka M., Chernov M., Tamura M., Ikuta S., Okamoto J., Okada Y., Iseki H. Wireless modification of the intraoperative examination monitor for awake surgery: Neurol Med Chir (Tokyo), 2011, 51, 472-6.</p> <p>16. Kamata K., Hayashi M., Nagata O., Muragaki Y., Iseki H., Okada Y., Ozaki M. Initial experience with the use of remote control monitoring and general anesthesia during radiosurgery for pediatric patients: Pediatr Neurosurg, 2011, 47, 158-66.</p>
2. 講演 (招待講演)	<p>1. 村垣善浩, 伊関洋 社会人大学院生と伴奏し実用化突破力を磨く先端工学外科学分野と共同先端生命医科学専攻 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京 2013年9月7日</p> <p>2. 村垣善浩, 伊関洋 製品化を見据えた医療機器開発のための医工融合組織・先端工学外科学 第51回日本人工臓器学会大会 横浜 2013年9月29日</p> <p>3. Muragaki Y., Iseki H, Maruyama T, Nitta M, Tamura M, Chernov M, Okada Y, Takakura K. Low grade gliomas Conservative v.s. Aggressive Treatment: 15th World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) Soul 2013. 9. 9</p> <p>4. 村垣善浩, 植松美幸, 松岡厚子, 伊関洋, 佐久間一郎, 笠貫宏, 梅津光生. 新規医療機器の試験デザインと承認意思決定-アメリカ食品医薬品局(FDA)のリスクベネフィットバランス-. 第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京 2012年9月3日</p>
3. 著書	<p>(分担執筆)村垣善浩, 丸山隆志, 河本竹正, 田中雅彦, 伊関 洋, 久保 長生, 生田聡子, 林 基弘, 高倉公朋, 堀 智勝:「情報誘導手術による cytoreduction を基本戦略とした glioblastoma 摘出術」, 脳腫瘍の外科-Multimodality 時代の脳腫瘍の外科-, 河本圭司編, メディカ出版, 大阪, p8-15, 2009</p>
4. その他	<p>(指定発言)村垣善浩, 伊関洋. 医療機器のレギュラトリーサイエンス 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 科学委員会 医療機器専門部会 2013年10月18日 http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuiinkai/kiki/h251018gijishidai/file/shiryo3.pdf</p> <p>(市民公開講座) 村垣善浩, 伊関 洋, 鈴木孝司, 吉光喜太郎, 田村 学, 岡本淳, 生田聡子, 林基弘, Michael Chernov, 丸山隆志, 仁木千春. 外科医の新しい目と脳と手を創る. MICCAI 2013 併設市民公開講座 名古屋 2013年9月22日</p> <p>(雑誌) 悪性脳腫瘍 インテリジェント手術 家庭画報 2013年12月号 373-376</p>

謝辞

本研究全般をご指導いただき、研究の根幹に関わる幾つか重要な知見をご鞭撻賜りました、早稲田大学理工学術院生命理工学専攻教授の梅津光生先生に心より深謝致します。博士論文執筆の最後までお時間を割いてご指導頂いたことに、重ねて御礼申し上げます。

また、レギュラトリーサイエンスの本質をいつもご教授いただき、東京女子医科大学学長となった後も、副査としてもご指導頂きました、早稲田大学特命教授の笠貫宏先生に心より感謝申し上げます。

学生となることをご許可いただき、また常日頃より医療機器に関するRSを実践指導いただき、副査としても様々な論文アイデアを与えていただきました東京女子医科大学先端生命医科学研究所教授の伊関洋先生に深く感謝を申し上げます。

同じく副査として端的に要点を丁寧にご指導頂きました、早稲田大学共同先端生命医科学専攻准教授の岩崎清隆先生に深く感謝を申し上げます。

授業や学位審査においてレギュラトリーサイエンスに関して深い考察と研究への提言を頂きました東京女子医科大学教授の大和雅之先生、有賀淳先生・早稲田大学教授の池田康夫先生、武岡真司先生には、深謝致します。

今回のFDAやEU調査研究に関して国立医薬品食品衛生研究所の植松美幸先生には、共同研究者としてデータ解析や考察等の論文の根幹となる部分の討論含め研究指導いただき深謝致します。そして、疾患動物対象の試験研究に関して東京動物医療センター石井宏志先生先生、鳥取大学農学部教授岡本芳晴先生、集束超音波研究に関して東北大学工学部教授梅村晋一郎先生と吉澤晋先生、日立メディコアロカ社の仲本秀和氏、

荒井修氏そして日立製作所の川畑健一氏には、学術的にも研究進行にも多大な貢献をしていただきました。感謝致します。

そして、東京女子医科大学先端生命医科学研究所先端工学外科 岸本眞治氏には国際標準化事業を、Mikhail Chernov 先生には英文校正含めて論文作成を、生田聡子先生には本論文校正をご指導いただき感謝致します。更にリスクベネフィットマップの草案を共同で考案いただいた東芝メディカルシステム社南部恭二郎氏に感謝致します。

きめ細かい研究指導を賜りました，早稲田大学助教の軽部裕代先生，東京女子医科大学助教の渡辺夏巳先生に感謝致します。

また，東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院 共同先端生命医科学専攻の第二期生として貴重かつ有意義な時間を共に過ごした同期の越後雅博氏，青木郁香氏，上條由紀子氏，松井豊氏，池田幹氏，中村直人氏，花村伸幸氏，宮本潮氏と森清隆氏に深く感謝いたします。特に越後氏そして青木氏，中村氏には、博士論文執筆に際し様々なご支援を頂きました。お陰で無事に本論文を書き上げることができました。本当にありがとうございました。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院 共同先端生命医科学専攻の第一期生の先輩方からも多くのご指導を賜りました。特に第一期生学級委員長の矢野一男氏には大学院システムの整備，そして阿部信隆氏には集束超音波に関する学問的な指導いただき感謝致します。

この間、日常研究や臨床を支えていただいた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 田村学先生、鈴木孝司先生、岡本淳先生、吉光喜太郎先生、林基弘先生、丸山隆志先生そして脳神経外科 岡田芳和先生、新田雅之先生、齋藤太一先生に感謝致します。

そして、土曜日の授業を含めて博士課程を理解し、支えてくれた妻紫帆と息子佑樹に深謝致します。

なお、本研究の一部は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）「橋渡し促進技術開発」「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」、経済産業省（METI）「戦略的国際標準化推進事業（標準化フォローアップ）」「集束超音波治療装置に関する国際標準化プロジェクト」の助成をうけた。

2014年2月

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院

共同先端生命医科学専攻

村垣 善浩