

医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線

## 医療機器の品質・安全性評価に関する 最近のトピックス

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



齋島 由二  
haishima@nihs.go.jp

### 本日の講演内容

- ① 国内医療機器産業を活性化する国家戦略
  - ・医薬品医療機器法等の改正による医療機器の特性に応じた承認審査の導入
- ② 医療機器の開発・審査の迅速化に資するガイドライン
  - ・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
  - ・革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
- ③ 医療機器部が推進する非臨床試験の高度化
  - ・高分子材料の水和構造を予測する新規 *in silico* 評価法
  - ・整形インプラントを対象とした新規デラミネーション試験法
  - ・疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価法
- ④ 医療機器よろず相談

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



齋島 由二  
haishima@nihs.go.jp

# 背景① 医薬品と医療機器の特性

項目	医療機器	医薬品
研究開発の場	臨床現場	研究室
改良・改善	継続的な改良・改善可	なし
ライフサイクル	短い	長い
使用上の留意点	操作方法の習得が必要	用法用量
有効性	使用者の習熟度に依存	患者の個人差に依存
医師の技量	学習曲線・習熟度が関係	ほぼ無関係・厳格な標準化
研究開発の視点	新規開発、改良改善	新規開発
開発形態	幅広い要素・技術の移転	独自開発
モノの違い	幅広い要素・材料	化学的、生物学的
開発期間	比較的短い	比較的長い
保守・管理	保守管理が必要	なし(保管・管理は必要)
不具合・副作用	不適正使用が多く判断困難	副作用が判別可能
リコール	比較的多い	比較的少ない

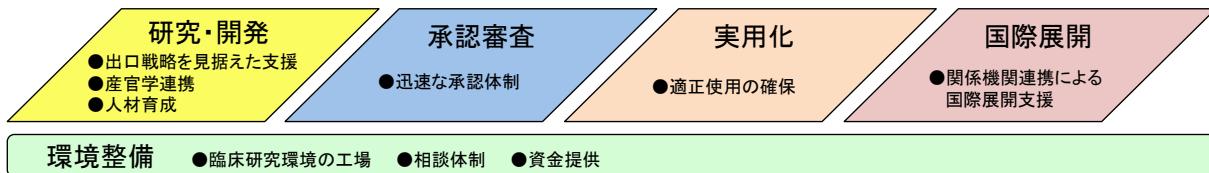
背景② 国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する基本計画  
 ＜医療機器促進法に基づく基本計画：平成28年5月31日閣議決定＞

## 基本計画の位置づけ

医療分野研究開発推進計画+健康・医療戦略+先駆けパッケージ戦略+医療イノベーション5カ年戦略

- 医療機器政策に特化し、各段階に応じた関係省庁の各種施策を網羅した政府として初めての基本計画
- 2020年まで年度毎に進捗状況について検討及び見直し

## 基本計画のポイント



## 総合的かつ計画的に実施すべき施策(基本計画の内容)

1. 先進的な医療機器の研究開発の促進：医療機器開発を出口戦略(=実用化)を見据えつつ総合的に支援  
 医療機器開発支援ネットワークの構築、医療現場のニーズを抽出するスキーム、イノベーションを創出するリーダー人材育成等
2. 医療機器開発関係者の従前の枠組みを超えた連携協力に関する措置：医療機器開発関係者の相互協力を推進  
 医療分野の産業化の促進、医療ニーズを見出す人材育成、医療人材と機器開発人材の交流等
3. 医療機器の迅速な承認体制及び適正使用等の確保：レギュラトリーサイエンスの普及・充実や適正使用の情報提供の充実  
 医療機器の特性を踏まえたレギュラトリーサイエンスの普及・充実、早期実用化支援、中小企業やベンチャー企業へのコンサルテーション等による支援等
4. 医療機器の輸出等の促進と国際協力及び展開等：日本の成長を促しつつ、世界の医療水準向上にも貢献  
 國際的な人的協力、日本で開発された医療機器の海外展開、戦略的な国際標準化等の推進、日本の医療技術の海外への移転支援等
5. その他の重要課題  
 クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築、保険適用の相談体制整備、資金提供のための環境整備等

①検査・診断の一層の早期化・簡易化、②アウトカム最大化を図る診断・治療の一体化(がん)、③予防(高血圧、糖尿病)、  
 ④高齢化により衰える機能の補完・QOL向上、⑤デジタル化/データ利用による診断・治療の高度化

# 医薬品医療機器法等の改正による医療機器の特性に応じた承認制度の導入

「国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する基本計画」における**4つの基本方針**に沿って対応

1. 高度な技術を活用した先進的医療機器の創出
2. 開発に携わる者の連携強化
3. 医療機器規制の円滑な運用等
4. 国際展開を促進する環境整備

## 「先駆け審査指定制度」「条件付き早期承認制度」の法制化

- 革新的な医療機器や、医療上充足されていないニーズを満たす医療機器について、速やかな患者アクセスを確保するため、法令上明確化し、安全対策を前提に、迅速な承認審査を行えるよう制度を見直す。

【先駆け審査指定制度】 世界に先駆けて開発され早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる医薬品等を指定し、優先審査等の対象とする仕組み

【条件付き早期承認制度】 患者数が少ない等により治験に長期間を要する医薬品等を、一定の有効性・安全性を前提に、条件付きで早期に承認する仕組み

基本方針1-4

## 継続的な改善・改良が行われる医療機器の特性やAI等による技術革新等に適切に対応する医療機器の承認制度の導入

- 施設や術者等の限定や市販後安全対策の充実強化により、機器のもつ機能に着目した他臓器や部位への迅速な適用追加。

基本方針2, 3

- 市販後に恒常的な性能等が変化する医療機器について、医療機器の改善・改良プロセスや安全対策を確認することにより、市販後の性能変化に併せて承認内容を変更可能とする方策を踏まえた制度の創設。

基本方針1, 3

第6回ワーキンググループ会議(2019.5.8 開催):[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000204801\\_00005.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000204801_00005.html)

## 革新的な医療機器への迅速なアクセス確保・安全対策の充実～医療上特に必要な医療機器と承認プロセス～ 特に必要な医療機器の承認制度

### ① 機能から他領域に応用が検討される機器

- 焼灼、照射等の身体に物理的影響を与えることを目的とする。
- 特定の疾病領域にかかる臨床データ等があり、他領域にも外挿可能と考えられる。
- 関連学会と連携して適正使用基準の作成および市販後計画等を提示することが可能。

BSC OI アブレーションカテーテル  
(ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社)

【一般的名称】  
アブレーション向け循環器用カテーテル

【製品概要】  
高周波電流による心筋焼灼術を実施する際に使用する心筋焼灼用のカテーテル

【初回適応範囲】(平成29年3月承認)

持続性又は再発性心房細動の治療

【追加適応範囲】(平成30年1月承認)

薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動の治療

【追加の治験実施期間】平成24年～平成29年

da Vinci サージカルシステム  
(インテュイティブサージカル合同会社)

【一般的名称】  
手術用ロボット手術ユニット

【製品概要】  
内視鏡手術に際し、組織等の把持、切開、高周波電流を用いた切開・凝固・縫合等を行うために、術者の内視鏡手術器具操作を支援する装置

【初回適応範囲】(平成21年11月承認)

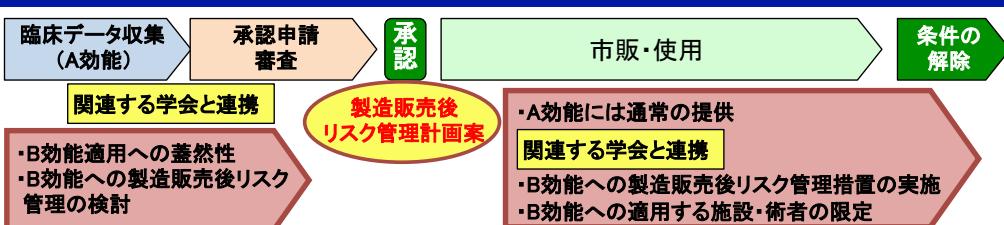
一般消化器外科、胸部外科、泌尿器科及び婦人科の各領域

【追加適応範囲】(平成27年12月承認)

心臓外科(心停止下で心内操作を行う手術に限る。)

【追加の治験実施期間】平成23年～平成24年

施設や術者等の限定や市販後安全対策の充実強化により、機器のもつ機能に着目した他臓器や部位への迅速な適用追加を実現



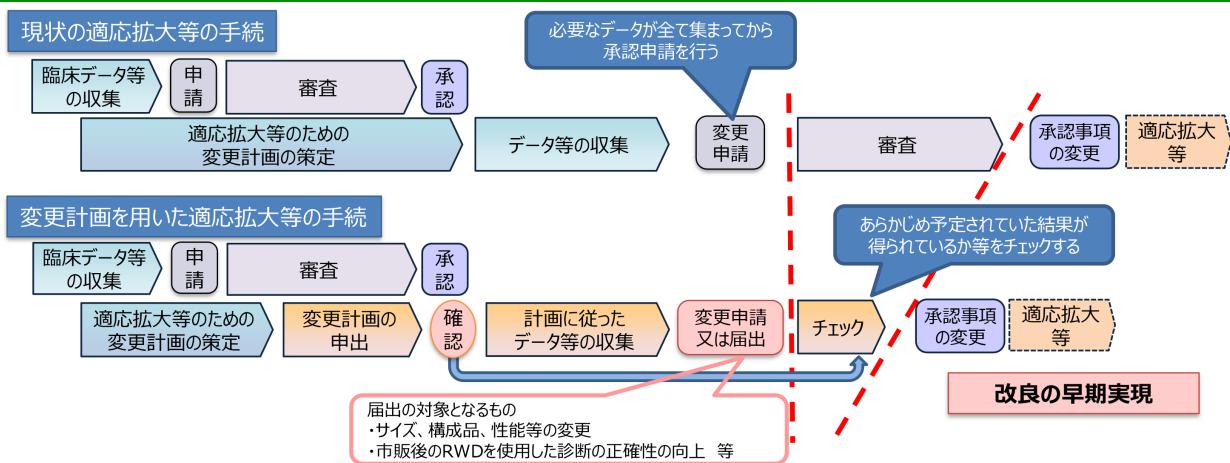
第6回ワーキンググループ会議(2019.5.8 開催):[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000204801\\_00005.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000204801_00005.html)

## 革新的な医療機器への迅速なアクセス確保・安全対策の充実～医療上特に必要な医療機器と承認プロセス～ 特に必要な医療機器の承認制度

### ② 改善・改良中の医療機器(プログラム機器、プログラムを内蔵した機器等の改善・改良による早期の一変が予定されるものも含む)

- サイズの追加、異なる構成品、部品の追加等による改善・改良が見込まれる。
- 装置品における性能の追加等による改良・改善が見込まれる。
- プログラム医療機器等で、市販後のRWD等の収集を通じて改善・改良を行うことが可能。

承認後すぐに改善・改良が見込まれている医療機器について、変更計画を審査の過程で確認し、計画された範囲の中で迅速な承認事項の一部変更を認めることにより、継続した改善・改良を可能とする承認審査を実現。



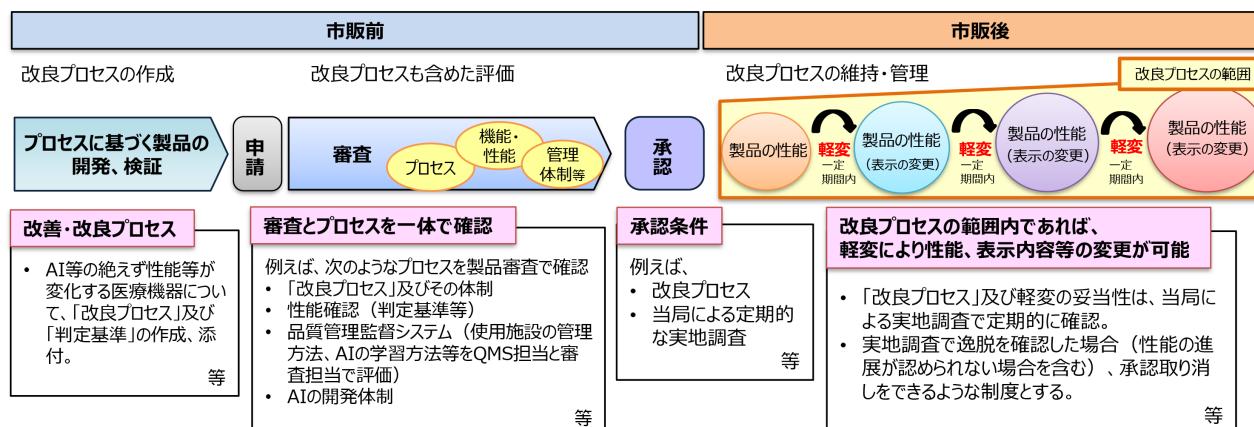
第6回ワーキンググループ会議(2019.5.8 開催):[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000204801\\_00005.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000204801_00005.html)

## 革新的な医療機器への迅速なアクセス確保・安全対策の充実～医療上特に必要な医療機器と承認プロセス～ 特に必要な医療機器の承認制度

### ③ AIのように恒常に性能等が向上し続けるプログラム

- 使用されることにより性能等が常に変化する。一方、性能等が落ちることは許されない。
- 性能等にバラツキが生じないよう、製造販売業者等による管理が特に重要となる。
- 上記性能等の向上が絶えず維持されるようなプロセスを構築し、そのプロセスが妥当であると評価される必要がある。

市販後に恒常に性能等が変化する医療機器について、医療機器の改良プロセスを併せて評価することにより、市販後の性能変化に併せて柔軟に承認内容を変更可能とする方策を踏まえた承認審査を実現。



第6回ワーキンググループ会議(2019.5.8 開催):[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000204801\\_00005.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000204801_00005.html)

# 本日の講演内容

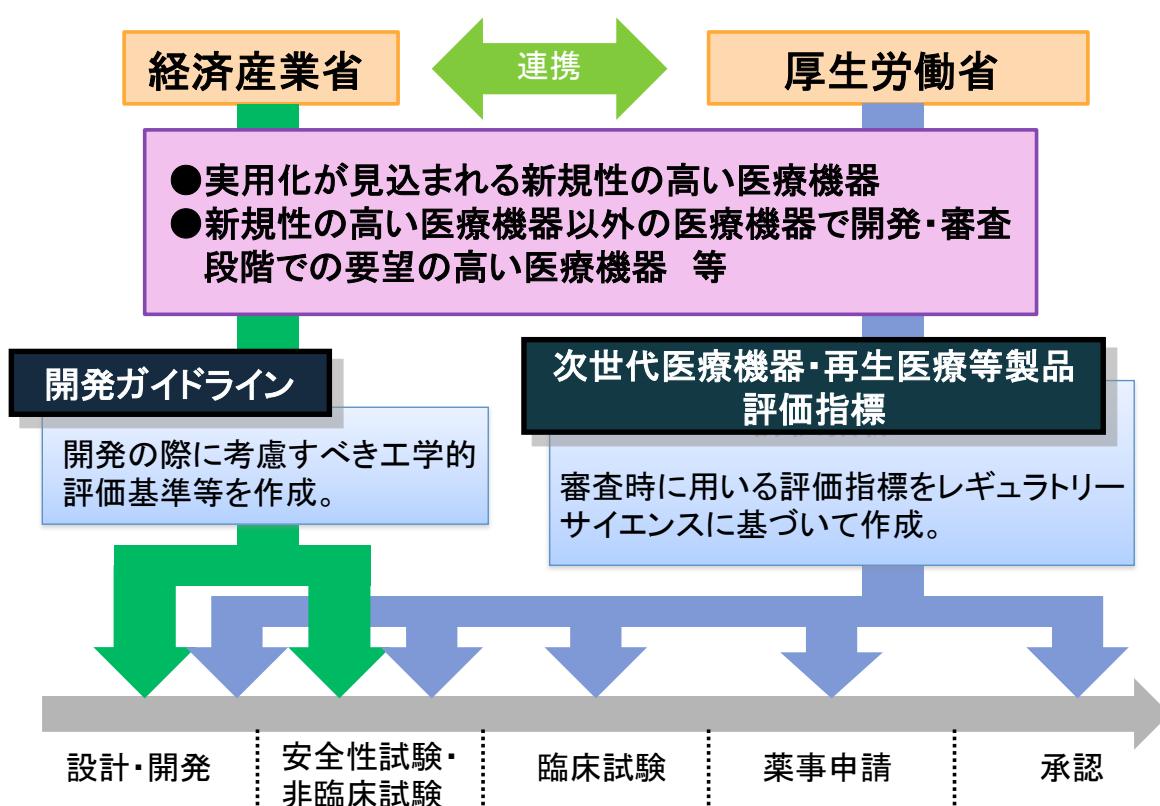
- ① 国内医療機器産業を活性化する国家戦略
  - ・医薬品医療機器法等の改正による医療機器の特性に応じた承認審査の導入
- ② 医療機器の開発・審査の迅速化に資するガイドライン
  - ・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
  - ・革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
- ③ 医療機器部が推進する非臨床試験の高度化
  - ・高分子材料の水和構造を予測する新規 *in silico* 評価法
  - ・整形インプラントを対象とした新規デラミネーション試験法
  - ・疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価法
- ④ 医療機器よろず相談

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



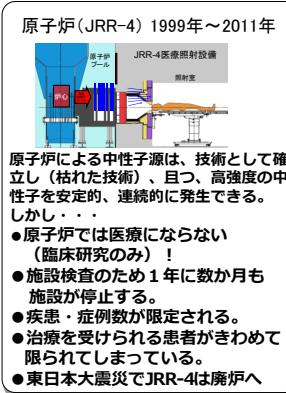
齋島 由二  
haishima@nihs.go.jp

## 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業



# 加速器ベースBNCTの原理と開発状況

**原子炉から加速器へ**



原子炉(JRR-4) 1999年～2011年  
原子炉による中性子源は、技術として確立し（枯れた技術）、且つ、高強度の中性子を安定的、連続的に発生できる。  
しかし...  

- 原子炉では医療にならない（臨床研究のみ）！
- 施設検査のため1年に数か月も施設が停止する。
- 疾患・症例数が限定される。
- 治療を受けられる患者がきわめて限られてしまっている。
- 東日本大震災でJRR-4は廃炉へ

**新規研究開発による病院内設置が可能な小型加速器中性子源**

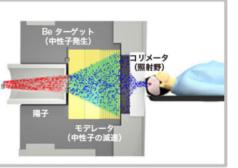


- 原子炉規制法の規制を受けない  
⇒年間を通して安定的に多くの患者に治療を提供できる
- 病院では分割、多門照射等が可能になり治療効果・安全の向上
- 先進医療⇒保険診療へ
- 本分野で世界をリード
- 医療産業においても世界を牽引

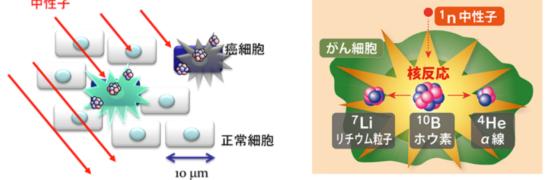
**加速器BNCTの治療原理**



サイクロトロン室  
照射室  
電磁石  
ターゲット (Be)  
コリメータ  
モーラー  
電子加速器装置  
電子ビーム輸送装置  
中性子照射装置



Beターゲット (中性子発生)  
コリメータ (照射野)  
モーラー  
モダレーター (中性子の減速)



【参照】  
<http://southernhokkaido-bnct.com/about.bnct/bnct>  
<http://www.rri.kyoto-u.ac.jp/BNCT/d.BNCT.html>

## 国内外における加速器ベースBNCT治療装置の開発・利用状況

施設	標的材	状況	施設	標的材	状況	施設	標的材	状況
京都大学原子炉実験所	Be	臨床試験	名古屋大学	固体Li	開発中	Neutron Therapeutics Inc. (米国)	固体Li	開発中
南東北BNCT研究センター	Be	臨床試験	大阪大学	液体Li	計画中	Birmingham Univ. (英国)	固体Li	開発中
筑波大学	Be	物理測定	京都府立医科大学	—	計画中	SARAF (イスラエル)	液体Li	開発中
国立がん研究センター	固体Li	物理測定	沖縄科学技術学院大学	Be	計画中	CNEA (アルゼンチン)	Be	開発中
関西BNCT医療センター	Be	建設中	岡山大学	固体Li	計画中	×P, ×d		
江戸川病院BNCTセンター	固体Li	建設中	Budker Institute (ロシア)	固体Li	開発中	Legnaro INFN (イタリア)	Be	開発中

## 現在までに公表した次世代医療機器・再生医療等製品評価指標 ①

分野	評価指標名称	医療機器審査管理課長通知名
体内埋め込み型能動型機器	次世代型高機能人工心臓の臨床評価	平成20年4月4日付薬食機発第0404002号
重症下肢虚血	重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
テラーメイド 医療用診断機器	DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬	平成20年4月4日付薬食機発第0404002号
	RNAプロファイリングに基づく診断装置	平成24年11月20日付薬食機発1120第5号
ナビゲーション 医療	骨折整復支援装置	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	関節手術支援装置	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置	平成22年5月28日付薬食機発0528第1号
再生医療	重症心不全細胞治療用細胞シート	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	角膜上皮細胞シート	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
	角膜内皮細胞シート	平成22年5月28日付薬食機発0528第1号
	関節軟骨再生	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
	ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
	歯周組織治療用細胞シート	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
	鼻軟骨再生	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
	自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
	同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
	ヒト(自己)表皮(皮膚)	平成30年3月20日付薬生機審発0320第1号
	ヒト(同種)表皮(皮膚)	平成30年7月25日付薬生機審発0725第1号

## 現在までに公表した次世代医療機器・再生医療等製品評価指標 ②

分野	評価指標名称	医療機器審査管理課長通知名
神経機能修飾装置／活動機能回復装置	神経機能修飾装置	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	活動機能回復装置	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
体内埋め込み型材料	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
	整形外科用カスタムメイド人工股関節	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
	整形外科用カスタムメイド人工膝関節	平成24年11月20日付薬食機発1120第5号
	可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
	三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
	患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
診断支援装置	コンピュータ診断支援装置	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
	マイクロ流体チップを利用した診断装置に関する評価指標	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
	血流シミュレーションソフトウェアに関する評価指標	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
	人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
心臓カテーテルアブレーション	3Dマッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
生体吸収性ステント	生体吸収性血管ステントに関する評価指標	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
生体由来材料	生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
放射線治療装置	ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システムに関する評価指標	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号

【次世代医療機器評価指標の公開(<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/index.html>)】

総計 35通知

・パブリックコメント、薬事・食品衛生審議会 医療機器・体外診断薬部会報告を経て、各都道府県衛生主幹部(局)長等宛通知に

## 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業



2012-2016

### 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

- (1) 革新的医療機器の審査に必要なガイドラインの早期作成に資する研究
- (2) PMDA及びNIHSとの間で人材交流

#### <医薬品分野>

- ・北海道大学大学院薬学研究院(がん、ナノテクノロジー)
- ・東北大学大学院薬学研究科(ゲノム薬理学)
- ・東京大学医学部附属病院(アルツハイマー病、臨床評価)
- ・国立がん研究センター中央病院(がん、個別化医療、分子イメージング)
- ・国立成育医療研究センター病院(小児疾患、遺伝子治療薬)
- ・京都大学大学院医学研究科(アルツハイマー病、非臨床評価、薬剤疫学)
- ・名古屋市立大学大学院薬学研究科(がん、個別化医療)
- ・大阪大学大学院薬学研究科(核酸医薬)

#### <再生医療分野>

- ・北海道大学大学院医学研究科\_(脳梗塞の再生医療)
- ・国立成育医療研究センター(ES細胞)
- ・千葉大学大学院医学研究院(脊髄損傷の再生医療)
- ・京都大学iPS細胞研究所(iPS細胞、血小板等)
- ・大阪大学大学院医学系研究科(心筋シート、角膜シート、軟骨再生等)
- ・先端医療振興財団(加工細胞の品質評価法)

東京大学大学院工学系研究科  
低侵襲治療デバイス・マテリアル及びナノバイオデバイス  
応用革新的医療機器に関する評価方法の策定

#### <医療機器分野>

- ・東北大学大学院医工学研究科(がん、電磁波・超音波治療装置)
- ・筑波大学医学医療系(整形・歯科領域コンビネーションプロトクト)
- ・国立がん研究センター東病院(がん、次世代型内視鏡システム)
- ・東京大学大学院工学系研究科(低侵襲治療機器)
- ・早稲田大学先端生命医科学センター(TWIns)(定量的評価法、国産人工弁)
- ・国立循環器病研究センター(次世代型循環補助装置)
- ・九州大学大学院医学研究院(循環器疾患、次世代型治療機器)

早稲田大学先端生命医科学センター (TWIns)  
革新的医療機器実用化のための Engineering Based  
Medicineに基づく非臨床評価系と評価法の開発

## 現在までに公表したガイドライン・評価指標

総計 15 通知

大学	ガイドライン・評価指標名	医療機器審査管理課長通知名
早稲田大学	冠動脈ステントの耐久性試験方法	平成28年8月31日付薬生機審発0831第1号 平成28年11月22日付薬生機審発1122第1号 平成29年1月16日付薬生機審発0116第1号 令和元年5月22日付薬生機審発0522第1号
	大腿膝窩動脈ステントの耐久性試験方法	
	左心補助人工心臓用脱血管のin vitro血栓性試験方法	
	持続的血液濾過器のin vitro 血栓性試験法	
	経皮的エネルギー照射治療のためのロボット・ナビゲーションシステムに関するガイドライン	
	冠動脈用生体吸収性スキャフォールドの経時的拡張保持特性試験方法	
	冠動脈用生体吸収性スキャフォールドの耐久性試験方法	
	腱索機能を有する人工僧帽弁の弁接合性能、拍動流性能及び耐久性評価に関する非臨床試験法	
	三次元化学線量計を用いた定位放射線治療照射に関する精度管理法	
東京大学	患者モデルを用いた非臨床試験によるコンピュータ支援手術装置の評価ガイドライン	平成30年11月15日付薬生機審発1115第1号
	頭蓋頸顔面骨に適用する三次元積層造形技術を用いたセラミックス製カスタムメイド骨補填物に関する評価指標	
	頭蓋頸顔面骨に適用する非吸収性金属製カスタムメイドプレートに関する非臨床試験評価指標	
	イメージガイド下強力集束超音波治療装置ガイドライン	パブリックコメント募集完了
	ARを用いた手術ナビゲーションシステムに関するガイドライン	
筑波大学	歯科・整形外科分野で用いられる医療機器たるコンビネーション製品(植え込み型の機械器具と、抗菌系薬物または組織形成系薬物)の評価指標	平成31年3月13日付薬生機審発0313第2号
東北大学	経皮的エネルギー照射治療のためのロボット・ナビゲーションシステムに関するガイドライン	平成29年1月16日付薬生機審発0116第1号
	脳卒中片麻痺の機能回復リハビリテーション治療に用いるパルス磁場生体刺激 装置の評価ガイドライン	平成29年7月10日付薬生機審発0710第4号

## 冠動脈ステントの耐久性試験方法

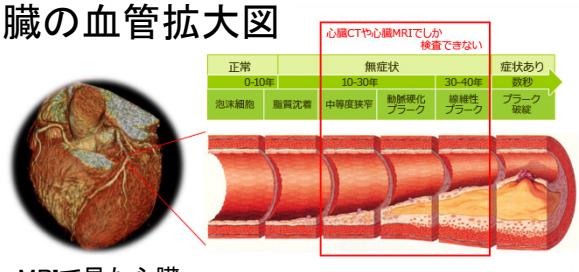
### ステント留置術

血管狭窄部又は閉塞部までガイドワイヤーを通し、バルーンで拡張後、金属製ステントを留置

### 冠動脈ステント留置術

③

### 心臓の血管拡大図



MRIで見た心臓  
<http://www.civilclinic.com>

### 右冠動脈の屈曲変形を模擬した加速耐久試験装置の開発

Pre-Stenting



Cypher  
(J&J社)



PROMUS Element  
(Boston Scientific社)



心臓の収縮・拡張に伴う、繰り返し変形による負荷を再現。数年の長期の臨床使用で起きる破断等を非臨床試験により高い確度で予測可能。

### (参考)従来の評価法

国際基準(ISO 25539-2:2012)では10年に相当する繰り返し疲労耐久性を求めているが具体的な試験法は未指定



BOSE社製  
冠動脈ステント耐久性試験システム  
10年間に相当する血管の径方向の負荷  
で耐久性を検討(4億回)

# 本日の講演内容

## ① 国内医療機器産業を活性化する国家戦略

- ・医薬品医療機器法等の改正による医療機器の特性に応じた承認審査の導入

## ② 医療機器の開発・審査の迅速化に資するガイドライン

- ・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
- ・革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

## ③ 医療機器部が推進する非臨床試験の高度化

- ・高分子材料の水和構造を予測する新規 *in silico* 評価法
- ・整形インプラントを対象とした新規デラミネーション試験法
- ・疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価法

## ④ 医療機器よろず相談

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



齋島 由二  
haishima@nihs.go.jp

## 医療機器部 所掌業務・方針の概略

業務対象となる医療機器の種類: 一般的の名称4000種類以上(30万品目以上)

身近な医療機器	(小)	リスク	(大)	高度な医療機器
クラス (国際分類)	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
医薬品医療機器等法の分類	一般医療機器	管理医療機器		高度管理医療機器
具体例	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの(メス、ピンセット、体温計、X線フィルム等)	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの(MRI、内視鏡、注射針、血液バッグ等)	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの(透析器、人工関節、人工骨、コンタクトレンズ等)	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危機に直結する恐れがあるもの(ペースメーカー、人工心臓、血管内ステント等)

### 所掌業務

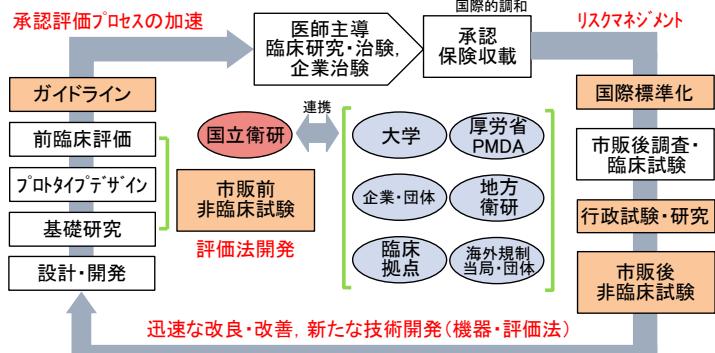
医療機器・医用材料の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究。研究業務を主体とし、その経験・成果を生かして、**行政依頼試験**、**行政支援業務**を行っている。

- ◆ 不具合原因の解明  
化学的、生物学的、微生物学的、力学的安全性評価
- ◆ 新たな評価方法の開発  
血栓性試験、動物代替法、標準材料等の開発
- ◆ 標準化への取り組み  
ISO/IEC、JIS、各種ガイドランの作成
- ◆ 開発支援  
医療機器開発支援ネットワーク、試験的製造

### 部の方針

- ◆ 医療機器ライフサイクルの加速
- ◆ 更なる産官学連携強化

デバイス・ラグ(審査及び開発ラグ)の更なる解消、革新的医療機器や、より安全な製品を迅速に医療現場へ提供することが社会的ニーズ



# 医療機器部の研究業務

現在進行中の  
主な研究課題

## 試験法開発

RSの推進、革新的医療機器の早期実用化支援

- ① 医療機器の規制環境と国際標準化推進支援体制の整備に関する研究（生物学的安全性評価手法開発等）
- ② 医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究（動物実験代替法開発）
- ③ バイオ界面の水和構造に着目した医用材料 *in silico* スクリーニング法の開発（材料開発支援ツール）
- ④ AI 技術を用いた手術支援システムの基盤を確立するための研究（スマート治療室ガイドライン）
- ⑤ 医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究（力学的試験法）
- ⑥ 脳動脈瘤治療用フローダイバーターの有用性評価法の開発（性能試験）
- ⑦ 医師の暗黙知を可視化する研究（脳血管内手術時の医師の手技及び視線情報のデータベース化）

## 医療機器の試験的製造

安全性評価研究からの展開

- ① 新規PVC製血液バッグ・回路の性能評価に関する研究
- ② 新規オゾン・過酸化水素混合ガス滅菌装置の性能評価に関する研究
- ③ RNAアピタマーを利用した新規機能性医用材料の探索的研究
- ④ ナビゲーション医療技術を用いたリアルタイム安心安全手術に関する研究

## 行政支援・社会貢献

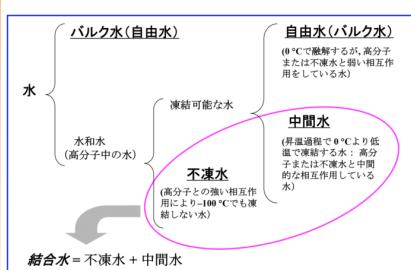
RSの推進、革新的医療機器の早期実用化・国際展開支援

- ① 医療機器開発支援ネットワーク（厚労省支援機関）
- ② 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業（評価指標）、サイバーセキュリティ対策事業
- ③ 再製造SUD基準策定等事業
- ④ 革新的医療機器等国際標準獲得推進促進事業（国際標準）
- ⑤ 各種基準等原案作成に関する研究（承認・認証基準、JIS、ISO/IEC）
- ⑥ 医療機器及び細胞組織医療機器関係国際調和・国内基準等作成事業（ISO/TC194国内委員長、事務局長、ISO/TC150/SC7国際幹事）

# 研究紹介 材料開発支援ツールの開発

バイオ界面の水和構造に着目した医用材料の *in silico* スクリーニング法の開発

## 中間水コンセプト

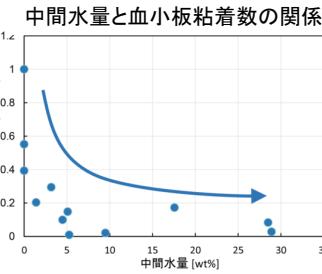
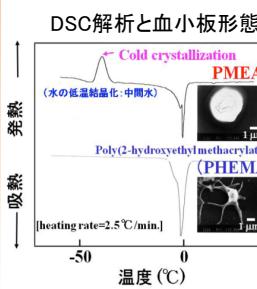
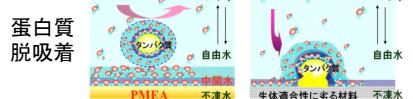


### 生体高分子

タンパク質  
多糖類  
核酸 等

### 合成高分子

リン脂質(MPC)ホリマー  
アルコキシル(メタ)アクリレート類  
ポリトライドロフルリルアクリテート  
ポリエチレングリコール(PEG)  
ポリビニルビロドン(PVP)  
ポリメチルビニルエーテル(PVME)  
ポリスルホヘタイン 等



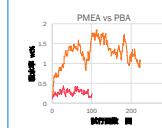
## In silico 解析による水和状態の予測

解析対象: Poly(2-methoxyethyl acrylate)



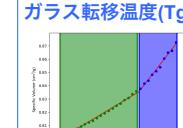
モノメトリック構造  
解析材料: MEA 100 mer x 10 本, 50 ns  
ソフトウェア: MS Suite Simulation Engines  
ハードウェア: GPU-Accelerated Molecular Dynamics  
⇒ 材料表面近傍の水分子の状態を解析

ポイント①  
材料の吸水率

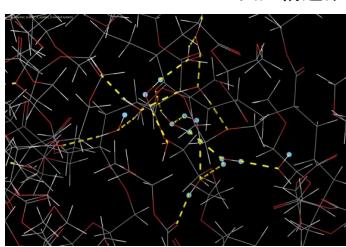


含水状況

ポイント②  
ガラス転移温度( $T_g$ )



三次元構造確認



水和状況解析

【不凍水】 $>C=O$ 基から2Å以内の距離に存在する水分子

【中間水】 $-OCH_3$ 基から5Å以上離れて存在し、不凍水と水素結合ネットワークを形成する水分子

高分子材料の一次構造制御を達成し、バイオ界面に生成する中間水を制御すれば、発現する生体(血液)適合性を制御できる！..... はず

官能基の近傍に存在する水分子の拘束の強度及び動きを数値化することにより、材料の水和状態(不凍水・中間水)を予測して、新規材料の開発へ応用する。

# 研究紹介 デラミネーション試験法

医療機器・医用材料の耐久性・  
疲労・寿命に関する研究

## 人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法の開発

### デラミネーション破壊とは？

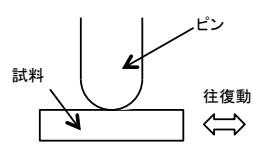


- 剥離する疲労破壊の一種
- 人工膝関節や人工股関節で発生
- 新材料の開発に伴い、繰り返し問題化
- 複雑なメカニズムで評価が困難
- 実用性がある評価法の欠如

### 人工関節材料の力学試験法

- 引張試験
  - 疲労試験
  - 摩耗試験
- ⇒ これらの試験法で、デラミネーション特性の推定は不可能
- ・デラミネーション試験 ⇒ 既存法は低感度で実用性なし  
(右図)

### (既存法の例)

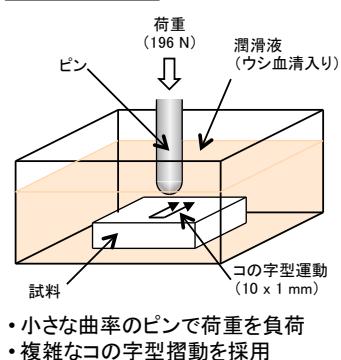


- 大きな曲率のピンを使用するため、低負荷
- 生体内と異なる、単純な往復運動
- 内部の破壊状況を超音波測定するため、作業が繁雑

### 新規試験法の開発

- 実用性(多くの材料で早期にデラミネーションが再現できること)
- 性能検証(試験結果が臨床報告と一致すること)
- 国際標準化

### 新規試験法



- 小さな曲率のピンで荷重を負荷
- 複雑なコの字型摺動を採用

### 試験結果

- デラミネーションを早期に再現可能
- 材料間の優劣を評価可能
- 臨床報告と一致  
(臨床でデラミネーションを生じた材料を検出)

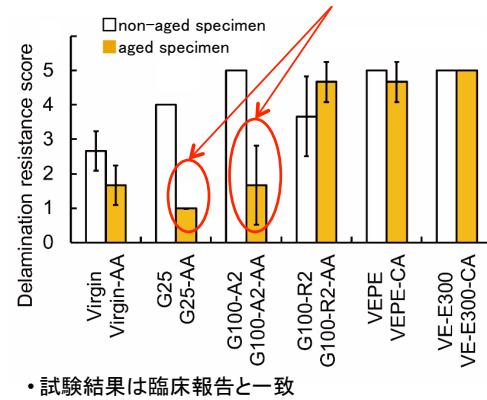


形成されたデラミネーション

Sakoda H et al., JBMR-B, in press.

### 国際標準化に向けた準備を開始

- 国内ラウンドロビン試験 (H30.12～)
- ISO TC150/SC 1における予備検討 (H30.9～)



- 試験結果は臨床報告と一致

# 研究紹介

## 疾患動物を利用した医療機器の 安全性・有効性評価

医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究

### 動物実験



免疫抑制剤  
免疫不全動物

移植  
単一  
がん細胞株  
↓

担がん動物  
モデル限定  
マウス・ラット・ウサギ  
↓

治療  
↓

結果評価 Sacrifice  
↑反対

### 動物愛護(団体)

### 治療的試験研究

複雑ながん発生  
プロセス



免疫能保持  
複合疾患の可能性有り



担がん  
動物  
モデル様々  
イヌ・ネコ  
↓

治療  
↓

外来診療  
↓

- 結果評価が確実
- 治療結果のフィードバックが早い

治療により生存期間延長

賛成?



# 医薬分野における実施状況

NATIONAL CANCER INSTITUTE  
Center for Cancer Research

COP HOME PET OWNERS RESEARCH TRIAL SPONSORS

Home » COP - Trial Sponsors - Trials Consortium

## COP | trial sponsors

### Comparative Oncology Trials Consortium

The Comparative Oncology Trials Consortium (COTC) is an active network of twenty academic comparative oncology centers, centrally managed by the NIH-NCI-Center for Cancer Research's Comparative Oncology Program, that functions to design and execute clinical trials in dogs with cancer to assess novel therapies. The goal of this effort is to answer biological questions geared to inform the development path of these agents for future use in human cancer patients. Trials conducted by the COTC are pharmacokinetically and pharmacodynamically rich with the product of this work directly integrated into the design of current human Phase I and II clinical trials. Our trials are carried at COTC member institutions, which currently include 22 sites.

All veterinary universities that met the established criteria have been invited to join the Comparative Oncology Trial Consortium.

Click a star on the map to visit that member's website

**動物種: イヌ**  
**医薬品: 抗がん剤, 鎮痛剤 等**  
**Closed Clinical Trial: 12件**  
**進行中の Trial: 2件 (骨肉腫, Oral p97 inhibitor)**

Trials Consortium  
Overview  
Pharmacodynamic

Clinical Trials

2016年: 20校  
2019年: 北欧・カナダを含めて25校

## 音響力学療法(SDT)への適用

DDS製剤:エピルビシンミセル

20 ~ 100 nm

画像誘導型集束超音波照射装置

HIFU  
Image mode control  
MRI system (AIRIS Elite)  
Ultrasound imaging system  
Optical tracking system (Polaris Spectra)  
Preoperative MRI Image  
Position sensing  
Navigation system  
Diagnostic probe  
HIFU Transducer  
6DOF Robot (VS-050)  
HIFU control system  
Position control  
Irradiation control

がん細胞に取り込まれた薬剤と集束超音波の相互作用によって発生する活性酸素でがん細胞を選択的に殺傷する。

位置決めロボット  
ナビゲーションシステム  
画像誘導によりトランステューサの照射をリアルタイムに把握するナビゲーションシステム

1. 薬剤投与      2. 集束超音波照射      3. がん根治

Horise Y, Muragaki Y, et. al, Front. Pharm., 21 May, 2019 (<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00545>)

# SDT安全性評価試験：疾患動物試験的治療

【目的】 ①SDTの安全性確認、②HIFU照射システムの妥当性確認

【結果】 • 5例実施（いずれも末期癌症例）

• 有害事象（薬剤副作用、熱傷等）なし

• 全例で生存期間延長とQOL向上を達成

• システム基本設計の妥当性を確認→臨床機の開発へ



HIFU照射システム試作機

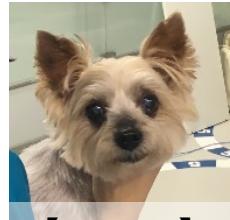
Horise Y, Muragaki Y, et. al, Front. Pharm., 21 May, 2019 (<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00545>)



【Case 1】  
臀部軟骨肉腫



【Case 2】  
後脚膝骨肉腫



【Case 4】  
肝臓癌



【Case 5】  
前立腺癌

## SDT安全性評価試験：疾患動物試験的治療 症例1

【治療日】 2016年2月14日-15日

Horise Y, Muragaki Y, et. al, Front. Pharm., 21 May, 2019 (<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00545>)

【治療場所】 鳥取大学 動物医療センター

- 患犬(右骨盤部軟骨肉腫、**4足歩行極困難**)に対してSDTを施術
- 照射24時間前に薬剤**2.85 mg**を投与（標準ヒト投与量の約1/10）
- 超音波診断装置で腫瘍位置を特定し、HIFUを合計**17回照射**  
( 6点照射方式、照射強度 : HIFU単独治療時の1/15~1/30)



部位	照射方式	強度(W)	火傷有無
表層部	6点	15	なし
奥	6点	30	なし

疾患犬に対する試験的治療の様子（ミニチュア・シュナウザー12歳、雄）

## SDT安全性評価試験：疾患動物試験的治療 症例1



ミニチュア・シュタウザー(雄、12歳)

右臀部軟骨肉癌(末期) 治療2回目

1日目 - DDS投与 :  $15 \text{ mg/m}^2$  (化学療法標準投与量比 1/5)

2日目 - HIFU照射 : 17か所 (強度:温熱療法比 1/20)

結果: 副作用・合併症なし

腫瘍縮小抑制効果を確認、切断回避

術後20ヵ月現在生存中(ヒト換算100ヵ月)



Horise Y, Muragaki Y, et. al, Front. Pharm., 21 May, 2019



術後7日

(<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00545>)

## SDT安全性評価試験：疾患動物試験的治療 症例2



ゴールデンレトリバー(雄、9歳)

左後脚膝骨肉腫(末期)

1日目 - DDS投与 :  $15\text{mg}/\text{m}^2$  (化学療法標準投与量比 2/5)

2日目 - HIFU照射 : 22か所 (強度:温熱療法比 1/15)

結果: 副作用・合併症なし

跛行軽減、切断回避

術後血液検査の結果  
ALPが一時的に450に上昇  
(正常値:350)

術後5ヵ月生存(ヒト換算25ヵ月)



Horise Y, Muragaki Y, et. al, Front. Pharm., 21 May, 2019



術後10日

(<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00545>)

# 疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価

## 目的・特徴

- 疾患動物(ペット)を用いたヒト用医療機器の安全性・有効性評価システムの構築
- がん等の自然発症した疾病に対する最先端製品の治療効果の確認
- 人為的に発症させたモデル動物の試験と比較して、より確実な試験が実施可能
- First-in-Human前の試験として非常に有益
- 獣医師が行うペットの治療であり、末期疾患のペットを救命又は延命できる可能性がある
- ヒト用医薬品の試験研究、動物用医薬品・医療機器の治験にも応用可能

## 関連省庁・団体

- 厚生労働省、農林水産省
- 医薬品医療機器総合機構(PMDA)
- 動物医薬品検査所
- 関連学会・学術団体
- 関連業界団体、動物福祉団体

## コンソーシアムの設立

- 企業とペットオーナーのマッチングシステムの構築
- 医療機器メーカーが費用支出
- 企業は自社新規製品の承認申請用データを取得
- 必要に応じて、GLP対応施設内で試験を実施
- オーナーは無償でペットの治療を受ける

## 解決すべき課題

- 法的規制(薬機法、獣医師法、動愛法等)
- 疾患動物を利用した未承認医療機器の試験研究に係る社会的・倫理的基盤
- 適応症例・機器:イヌに自然発症する疾患、ヒト/イヌ間の組織相同性
- リスク評価、実施体制、陰性対照群の設定要否、ヒストリカルデータの存在有無

## 【研究目標】

基本的考え方  
の策定

## 本日の講演内容

### ① 国内医療機器産業を活性化する国家戦略

- ・医薬品医療機器法等の改正による医療機器の特性に応じた承認審査の導入

### ② 医療機器の開発・審査の迅速化に資するガイドライン

- ・次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
- ・革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

### ③ 医療機器部が推進する非臨床試験の高度化

- ・高分子材料の水和構造を予測する新規 *in silico* 評価法
- ・整形インプラントを対象とした新規デラミネーション試験法
- ・疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価法

### ④ 医療機器よろず相談

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



齋島 由二  
haishima@nihs.go.jp

# 医療機器開発支援ネットワーク

厚生労働省専門支援機関の機能  
(臨床評価, 安全性評価, 薬事申請)

- 臨床11拠点等をはじめとする臨床機関や、薬事関連法制への対応に関する専門機関(国立医薬品食品衛生研究所、PMDA等)を通じた医療機器の開発・実用化促進。
- 具体的には、①臨床11拠点等(ユーザー評価等の支援)、②国立衛研(安全性評価等に関する助言)、③PMDA等(薬事申請に係る情報提供等)。

## ◎よろず相談

医療機器開発に係る一連の過程には、様々なハードルが待ち受けています。特に新規参入等の場合、初期段階から右も左も分からぬ状況に陥ることがあると共に、薬事規制への対応について多くの疑問点や不明点を抱くケースが少なくありません。PMDAの各種相談や面談を利用する前の予備段階として、材料・試験法選択、試験プロトコル、薬事<sup>\*</sup>の一般的な考え方等、医療機器開発全般に関する相談ニーズに応じます。

\*医療機器該当性や承認審査等、薬事規制の詳細については、規制当局の判断を仰ぐ必要があります。

### ◆ 開発支援

- 医療機器開発支援ネットワーク
- よろず相談(無料)(医療機器開発全般)
- 医療機器の試験的製造



### ◆ 不具合原因の解明

- 不具合データの集積・解析
- 不具合品の各種評価(化学的、生物学的、微生物学的、力学的評価)
- 不具合再現試験等評価試験(医療機器と薬剤の相互作用)



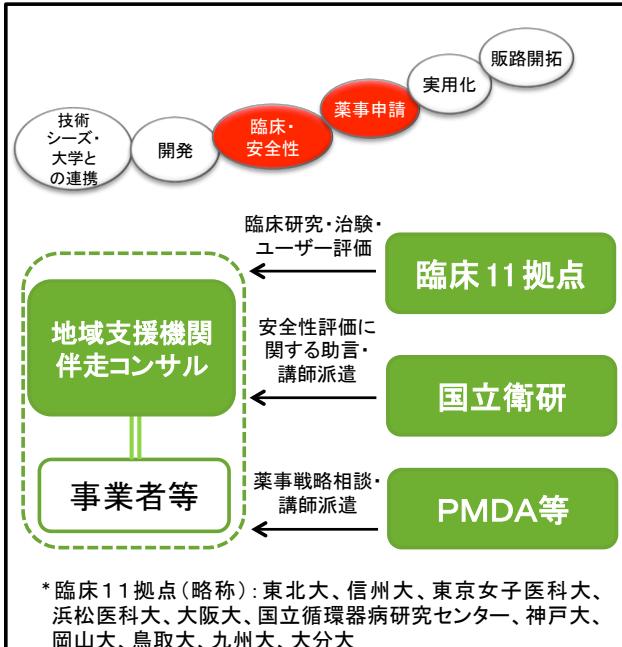
### ◆ 標準化への取り組み

- 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
- JIS規格・適合性認証基準等原案作成事業
- 國際標準化活動(ISO国内委員会等)
- 新たな評価方法を標準化するための提案



### ◆ 新たな評価方法の開発

- 生物学的安全性試験法
- 性能評価試験法
- *in vitro*耐久性試験法
- *in silico*材料試験法
- 動物実験代替法開発
- 化学分析を併用した生物学的安全性評価法
- 標準材料開発
- エンドトキシン試験



\* 臨床11拠点(略称): 東北大、信州大、東京女子医科大、浜松医科大、大阪大、國立循環器病研究センター、神戸大、岡山大、鳥取大、九州大、大分大

# 医療機器部ホームページ

The screenshot displays the homepage of the Medical Devices Division (医療機器部). The main navigation bar includes links for '各課室' (Rooms), '第1室', '第2室', '理屈医療機器評価室', '性能評価室', '第3室について', '当面実績 (2008年以後)', and '医療機器よろず相談'. A red circle highlights the '医療機器よろず相談' link. The right side features a large blue banner for '医療機器よろず相談'. Below it, there are several sections: '医療機器部では、医療機器・医療材料の品質、有効性及び安全性を確保するため、それらの化学的・物理的特性、機械的安全性、生物適合性、生物学的安全性評価等に関する業務を行っていると共に、医療機器の試験的製造、検査、規格・基準の策定に関する業務を実施しています。特に、新たな試験法の開発・標準化は医療機器実用化のために最も重要な業務であり、産官学連携のもとにレギュラトリーやイエンスを基盤とした研究を推進しています。(現在の業務に対する詳細は [こちら](#)へ)'. This is followed by a '更新情報' (Update Information) section with a timeline of recent updates. To the right, there are three main research areas: 1) '医療機器の生物学的適合性評価' (Evaluation of biological compatibility of medical devices) featuring a graph of RHE (Recombinant Human Epidermis) model results; 2) '医療機器・医療材料の生体適合性試験と動物実験代替法の開発' (Development of biocompatibility testing methods and animal experiment alternatives) featuring a graph of biocompatibility test results; and 3) '医療機器側に不具合が発生する医薬品との組み合わせを特定するため、様々な手法を用いたハザード検出及びリスク評価' (Identification of drug-device interactions and risk assessment using various methods). The bottom left contains a footer with contact information and copyright details.

医療機器部ホームページ

各部局の紹介  
(Sorry, main contents are written in Japanese only!)  
Last Updated 2019/05/22

- 部長室
- 第1室
- 第2室
- 理恵医療機器評価室
- 性能評価室

[第3室について](#)

**当部業績（2008年以後）**

[View page](#)

---

**医療機器よろず相談** [NEW!](#)

(以下はすべて別ページで開きます)

- 平成26年度厚生労働科学研究費特別研究  
[カラーコンタクトレンズの規格適合性に関する調査研究報告書](#)  
[PDF:24.5MB]  
Last Updated 2015/07/23
- 医療機器関係ISO/TC試験の窓口 [NEW!](#)  
厚生科学研究費補助金（地球規模保健課題推進）研究事業により開設され、現在は、AMED医療品等規制調和・評価研究事業に継続中  
Last Updated 2019/03/28
- 成果発表会  
Last Updated 2013/11/18
- 医療機器フォーラム  
Last Updated 2018/10/10
- 次世代医療機器評価指標作成・審査WG [NEW!](#)  
Last Updated 2019/05/16
- 再製造SUD基準策定等事業 [NEW!](#)  
Last Updated 2019/04/15
- ISO/TC194 医療機器の生物学的評価 [NEW!](#)  
Last Updated 2019/03/25
- 子供が誤食するおそれのある家庭用品に含有する鉛及びカドミウムについて  
Last Updated 2011/10/05
- 天然ゴム製品による即時型アレルギーについて  
Last Updated 2005/07/05

---

- 医療機器部について（所内HP）
- 国立医薬品・食品研究所の周辺地図（所内HP）



### 医療機器よろず相談

医療機器開発を効率的に推進する手法の一つとして、PMDAは開発初期段階から各種相談に応じています。また、医療機器開発支援ネットワークでも様々な相談を受け付けています。医療機器では、これらの支援体制が整備される以前から、各種相談に対応してきた経験があります。業事に精通していない等、PMDAの事前相談を利用する以前の段階も含めて、業事関連の不明点、疑問点、留意すべき事項に関する相談全般を無償で受け付けています。

但し、私共の「よろず相談」は、業事の一般的な考え方の回答となります。厚生労働省及びPMDAの判断と同一であることを保証するものではありませんので、確実な回答を得るために規制当局へご照会下さい。

上記をご理解の上、医療機器部にご相談のある方は下のボタンを押してメールをお送りください。内容を確認、検討次第、担当者からお返事差し上げます。

[→ お申込み](#)

Copyright (C) NIIHS医療機器部  
(無断での転載は御遠慮下さい)

宛先 :

Cc :

Bcc :

件名: よろず相談申込

署名 :

相談事項の概要を記載してください

# 終わりに

- ① 国内医療機器産業を活性化する国家戦略  
・医薬品医療機器法等の改正による医療機器の特性に応じた承認審査の導入
  - ② 医療機器の開発・審査の迅速化に資するガイドライン  
・次世代医療機器・再生医療等製品評価指操作成事業  
・革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
  - ③ 医療機器部が推進する非臨床試験の高度化  
・高分子材料の水和構造を予測する新規 *in silico* 評価法  
・整形インプラントを対象とした新規デラミネーション試験法  
・疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価法
  - ④ 医療機器よろず相談

ご静聴ありがとうございました

國立醫藥品食品衛生研究所 医療機器部



齋島 由二  
haishima@nihs.go.jp