

薬生機審発 0116 第 1 号
平成 29 年 1 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の
成果に基づき策定されたガイドラインの公表について

厚生労働省では、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品の実用化を促進するため、平成 24 年度から、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）及び国立医薬品食品衛生研究所の間で人材交流を実施する事業を実施しているところです。

今般、早稲田大学先端生命医科学センター（TWIns）における検討を踏まえて提案された評価方法案を元に、下記のガイドラインを別添のとおり策定しましたので、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知方御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長、国立医薬品食品衛生研究所所長宛て送付することを申し添えます。

記

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

1. 本ガイドラインは、現時点で考えられる評価方法の一例として示したものであり、製造販売承認申請において必ずしも当該評価方法による試験の実施を求めるものではないこと。評価方法の選択等については、必要に応じてPMDAの対面助言を活用すること。
2. 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業におけるロードマップ等においてはPMDAのホームページ (<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>) を参照されたい。

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

1. はじめに

コンピュータ技術を用いて手術を支援する装置（コンピュータ手術支援装置）は、医師が手術を行う際の手や目の機能を機械によって代替する装置として国内外で研究開発されてきた。目の機能を代替する装置は、ナビゲーション装置として、コンピュータ上に蓄積された患者の診断情報や手術中に撮像・更新された画像情報などの客観的なデータに基づき、医師の判断を支援する機能を有する。また、手の機能を代替する装置は、ロボット装置として、マスター側のマニピュレータを医師が操作することによりスレーブ側のマニピュレータが医師に代わって患者に対する手技を行う、又は画像診断などの客観的なデータに基づき医師が決めた手技を患者に対して自動化して行う機能を有する。従来のコンピュータ手術支援装置は、ナビゲーション装置やロボット装置が互いに独立して用いられるものが主流であった。また、治療対象部位の直視下又はカメラ画像により直接観察することを基本とした患部位置決めによって、マニピュレータを患部まで移動させることで治療することも想定されている。

次世代のナビゲーションやロボット技術を融合させたシステムは、客観的なデータに基づいて患者へ均質な治療を提供する方向へと歩みを進めている。この結果として、術式の発展に伴い、医師の手作業を機械の操作に代替するシステムから、患部へ種々のエネルギーを伝達することで治療するシステムへの移行が考えられている。このコンセプトを実現するために、ナビゲーション装置側では、手術中の撮像画像とそれまでに蓄積された画像情報との比較を瞬時に行うことによって手術中の判断材料として用いることを可能とする機能が、ロボット装置側では、患部を治療する上で、可視光領域で見える情報を重視して、直接的にマニピュレータで治療するばかりでなく、分子標的薬等の利用によって、患部を物理的にターゲットとしてラベリングすることで、経皮的にエネルギーを与える治療のための機能が検討されている。

このような背景を踏まえ、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ついて、科学的根拠に基づく品質、有効性及び安全性の評価を適正かつ迅速に進めるために本評価指標を作成した。

2. 用語の定義

(1) システム

意図した目的を達成させるために、相互に作用する要素から構成させる仕組みをいう。システムとしての到達目標は各設計による定義に基づき、それに対応して仕様が決定される。（参考：definition of a system: a combination of interacting elements organized to achieve one more stated purposes, INCOSE Handbook）

(2) システム構成要素

ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、人、情報、技術、設備、サービス、他の支援要素等をいう。ある1つのまとまりを持つシステム自体がより大きなシステムの構成要素となることもある。この場合、全体のシステムに対してより小さなシステムのことをサブシステムというが、システムとサブシステムの位置づけや相互作用等は各設計に委ねられる。

(3) 治療用システム

腫瘍等に対して経皮的にエネルギーを与え、治療を行うシステムをいう。ここでは、ロボットシステムやナビゲーションシステムを相互に用いながらエネルギー照射を行う仕組みを示す。当該治療用システムは各構成要素を有する一体型のシステムが想定されるが、各構成要素が個別の装置として機能し、装置間で連携し治療用システムとして機能するシステム等も含まれる。各構成要素の必要性については、装置の目的に応じて検討すること。

(4) 経皮的エネルギー照射装置

一般的な手術のように皮膚を切開せず、経皮的にエネルギーを照射する装置をいう。エネルギーは、超音波、衝撃波、放射線等が想定される。エネルギー照射装置としての治療目的はエネルギー源に応じ、装置個別に定義されるものであり、それに伴って品質、安全性及び有効性が示される。なお、個別に規格・基準等があるエネルギー照射装置については、そちらも参照すること。

(5) ロボットシステム

経皮的エネルギー照射装置の保持及び移動を制御するシステムをいう。システムの用途に応じ、ナビゲーションシステムと連携し、位置・姿勢及び対象やその周辺との位置関係等の検出の機構等も想定される。

(6) ナビゲーションシステム

治療部位へのエネルギー照射の位置や方向を決定することや、治療経過をモニタリングすることでの確かな治療を遂行する支援を行うシステムをいう。

(7) 有害事象

治験機器又は製造販売後臨床試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用時に、被験者、使用者その他の者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう（ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用による影響と疑われるものに限る）。

3. 本ガイドラインの対象

本ガイドラインは、腫瘍等に対して経皮的にエネルギーを与えて治療することを目的とした、治療部位の位置決めをするためのナビゲーションシステム並びに経皮的エネルギー照射装置及び当該装置の保持ロボットシステムを含む治療用システムに適用されるものである。先行している軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標（平成22年5月28日付け薬食機発0528第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知別添2）と類似性はあるものの、本ガイドラインの対象装置は、患者体内に直接挿入されるマニピュレータではなく、患者の体表面を通してエネルギーが伝達される点に特徴がある。具体的には、治療時に即時的に物理量が計測できない場合に、治療された位置を時系列に沿って履歴として残すこと、ユーザが指定した空間内を装置保持ロボットシステムが移動すること等の追加機能が上記の医療機器とは異なる。

開発する装置が本ガイドラインに該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談すること。

4. 本ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは、開発の進展が著しいナビゲーション及びロボット技術を用いた治療用システムを対象とすることを想定しているが、問題点や留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考え

得る点について示したものである。したがって、本ガイドラインは今後の技術革新や知見の集積等をもとに改定されるものであり、申請内容について拘束力を有するものではない。コンピュータ支援による治療用システムの評価に当たっては、個別の製品の特性を十分に理解したうえで、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本ガイドラインのほか、国内外の他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 基本的事項

① 開発の経緯及び品目の仕様（装置全体のサイズ、重量等を含む。）を明確に示すこと。必要に応じ、類似品の国内外での使用状況、設計開発と装置の原理、目標とされる使用方法等も明確にすること。

② 以下の事項を参考に、装置の設置、運用に当たっての留意事項等について評価する。

(ア) 装置の設置条件

- ・重量（使用場所の床に要求される耐荷重条件）
- ・寸法（格納時も含む。）
- ・転倒防止対策

(イ) 機器の騒音及び振動

(ウ) 保守点検

(エ) トレーニング計画の必要性とその内容

(オ) 停電対策（予備電源の要否等）

(カ) 求められるバックアップ体制（術中に装置の使用を中止し、代替手術へ切り替える場合の対応等）

③ 医療機器としての適合性評価

医療機器の適合性評価においては、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第四十一条第三項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）を参照し、各機器の目的や機能に応じて該当する項目について検討すること。

(ア) 品質マネジメント（参考：ISO 13485、JIS Q 13485 等）

(イ) リスクマネジメント（参考：ISO 14971、JIS T 14971 等）

(ウ) 電気的安全性及び電磁両立性（参考：IEC 60601-1、IEC 60601-1-2、JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2、IEC 60950 等）

(エ) 一般ソフトウェアに関する要求事項（参考：IEC 82304-1 等）

(オ) ソフトウェアのライフサイクルプロセス（参考：IEC 62304、JIS T 2304 等）

(カ) ユーザビリティ（参考：IEC 62366 等）

(キ) 医療機器を組込んだ IT ネットワークへのリスクマネジメントの適用、医療 IT セキュリティとプライバシー、制御システムセキュリティ（参考：IEC 80001-1、IEC 62443、ISO 27799 等）

(ク) 機械的安全性（参考：ISO 10218-1、ISO 10218-2、JIS B 8433-1、JIS B 8433-2 等）

(ケ) 耐久性（施行回数による安全域、腐食対策、発熱対策等を含む）

(コ) 生物学的安全性（参考：ISO 10993-1、JIS T 0993-1 等）

(サ) 微生物汚染等の防止（参考：医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理に関する基

準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令 169 号）

(シ) 溶出物（参考：JIS T 3212 滅菌済み輸血セット）

(2) 非臨床試験

以下に示すベンチテスト、動物試験等を通して、装置の安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。なお、コンピュータ支援手術装置を構成する内視鏡、X線装置、CT及びMRI装置等の画像取得装置の性能、品質等については、関連するガイドライン、認証基準等に準じて評価すること。治療用システムは、(a) 経皮的エネルギー照射装置、(b) ロボットシステム、(c) ナビゲーションシステムにより構成されることが想定される。以下では、治療用システムとしての性能、安全性の評価及び動物試験によって検討すべき項目の例を示す。

① 治療用システムとしての性能評価

当該治療用システムを評価する上では、最終的に構成される全体のシステムにおいて、各構成要素の連携による位置・姿勢／空間的及び時間的な動作精度に留意し、到達すべき目標を達成し得るか等、その性能について具体的なデータをもって明らかにすること。

また、当該治療用システムを構成する各要素については、以下の該当する項目について、それぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。

(a) 経皮的エネルギー照射装置

経皮的エネルギー照射装置を評価する上で必要な評価項目をあげること。

- ・原理及び期待される効果
- ・制御方法
- ・動作精度（位置・姿勢／空間的な精度、時間的な精度（時間遅れを含む。）、再現性、バリデーション方法等）
- ・精度の妥当性（適応症例に要求される時間遅れとの相関性等）
- ・処置の範囲
- ・出力

(b) ロボットシステム

医療用のロボットでは、オペレータが指定した動きをロボットが行うことが想定される。そのため、治療を行う上で必要となるロボットの移動軌跡を治療チームに提示し、確認させることが望ましい。ロボットの位置・姿勢を決める精度の評価に当たっては、ロボットの機構、重量、たわみ等の影響を考慮すること。ロボットアーム、先端等が作成する軌跡とそのパターンをあらかじめ取得した上で、移動量、可動領域等の精度を評価すること。

- ・可動原理
- ・制御方法
- ・動作精度（位置・姿勢／空間的な精度、時間的な精度（時間遅れを含む。）、再現性、バリデーション方法等）

- ・精度の妥当性（適応症例に要求される動作精度との相関性等）
- ・ロボットの速度の設定及び出力
- ・空間的配置（他の機器、使用者、患者との位置関係、動作範囲制限の設定と境界の設置等）

(c) ナビゲーションシステム

経皮的なエネルギー照射治療の場合、直接患部が見えないため、治療部位の確認が困難な場合がある。エネルギー照射の結果、治療部位に物理的な変化が生じ、それが測定可能な場合には直接可視化する手段が有効であると考えられる。可視化ができない場合には、治療した位置を確認できる表示系を具備していることが望ましい。これらの手段を具備する必要性や評価方法については、照射されるエネルギーの特性や照射部位に応じて検討すること。

- ・使用するデータ（画像、位置等の情報）の取得
- ・ナビゲーション使用時のデータフロー
- ・照射時のターゲット部位の情報提示手段（照射時の情報と計画時の情報の対応関係の評価方法とその妥当性）
- ・照射対象の移動に対する考慮（呼吸性変動、患者の固定法を含むセッティングとの関係等）
- ・ナビゲーション運用中に提示される情報のモニタリング手段
- ・治療履歴の提示の方法（カラーマッピングによる表示、照射点数、腫瘍体積と照射計画体積、照射完了体積等）

② 治療用システムとしての安全性評価

目的とする性能をふまえ、リスクアセスメントを実施し、リスクが許容可能な範囲まで低減されていることを検討すること。なお、医療機器としての基本的な安全性は、IEC 60601 シリーズを参考とすること。（参考：IEC 61508、JIS C 0508、ISO 13849-1、JIS B 9705-1、ISO 13850、JIS B 9703 等）

- ・アラーム（種類、表示）
- ・緊急停止対策（術者の意に反する誤動作、安全機構作動等の緊急停止する条件、緊急停止装置及びその構造等）
- ・機器が停止している間の患者及び医療従事者への安全性の確保（装置姿勢保持等）
- ・緊急停止後の装置の再稼働の容易性
- ・誤動作予防対策（ユーザーインターフェイス、自己診断機能等）
- ・治療を遂行する上での注意喚起（装置の動作状況の表示、インターロックの機能、提示、解除等）

③ 動物試験

治療用システムとしての性能や安全性を評価する上で動物試験を実施する必要性について考察すること。動物試験を行う必要性が認められた場合は、下記の事項に留意して適切な評価を行うこと。

(i) 試験動物

- ・動物の種類とヒトへの外挿性（解剖学的、生理学的特徴等）
- ・動物の手術手法と臨床における手術方法との比較考察

(ii) 試験プロトコール

- ・評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・計測データ（生理学的、機械的、音響的、熱的、電気的データ等）
- ・例数の設定とその妥当性

(iii) 評価に当たって考慮すべき点

- ・処置の達成状況（処置領域の肉眼病理観察、組織病理評価等）
- ・治療用システムの性能に係る設計仕様の満足度
- ・治療状況（モニタリング等）
- ・生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・動物試験で確認する項目に関わる機器の不具合

(3) 臨床試験

1) 治験の要否

ロボットシステム及びナビゲーションシステムについては、非臨床試験データで評価することが基本となるが、治療用システムの臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験（治験）の実施が必要となり、臨床試験成績に関する資料の提出が求められる。また、その使用目的、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。

2) 試験デザイン

試験デザインは、治療用システムの臨床的位置づけ及び試験の目的を踏まえて、適切に計画すること。

3) 症例数

臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、当該治療用システムの有効性及び安全性の評価に適切な症例数とすること。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、事情を勘案して妥当な治験計画をたて、評価可能で実施可能な症例数を検討すること。なお、比較対照をおく場合に当たっては、統計学的に症例数を設定する必要があることに留意すること。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。

4) 評価期間

治療を受けた時期の疾患進行度や特徴等に応じて適切な時期に評価を行うこと。

5) 有効性評価

基本的には、治療直後の急性期成功率及び治療後一定期間経過後の治療効果が既存の治療と比較して

劣らないことを示すこと。ただし、治療用システムの特徴によっては、この限りではない。例えば、有効性の向上よりも患者にとっての安全性や低侵襲性を目的とする場合には、既存の治療成績と同等の有効性を示すことが必須で無い場合も想定され、リスクベネフィットバランスを勘案した総合的な評価が望まれる。

6) 安全性評価

治療用システムの安全性は、開発コンセプトも踏まえて、適切な評価項目を設定すること。治療用システムの不具合のみではなく、対象となる手術内容によって発生する有害事象も評価すること。

対象となる手術内容によって発生する有害事象の内容やその発生頻度は異なるが、発生頻度及び重篤度を評価し、発生した有害事象が治療用システムの問題に起因するものであるか、オペレータを含む治療チーム全体の治療手技によるものであるか等を考察すること。

治療用システムの不具合については、その内容、発生頻度、重篤度等の評価すること。また、不具合に対して講じられた安全対策等については、その妥当性も含めて説明すること。

7) 留意事項

治療時間等の評価項目は、治療チームの習熟度、技量等により大きく影響を受けることが考えられる。個々のオペレータを含む治療チーム全体の習熟度のばらつき等による治療用システムの評価への影響を防ぐため、推奨される治療手技を明示し、特殊な手技の場合には一定のトレーニングを経た治療チームにより治験を行う等の配慮が必要である。