

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 －患者モデルの活用及びそのデザインに関する考え方－

1. はじめに

近年、3Dプリンタに代表されるラピッドプロトタイピング技術を活用した患者モデルや臓器モデルなどの超精密模型製作技術が急速に普及しており、臓器の特性を再現した患者モデルを用いた試験と動物実験を組み合わせることにより、臨床試験における症例数の見積り精度の向上、評価項目の絞り込み、研究開発期間の短縮など、開発プロセスの効率化につながると期待されている（別紙1）。とりわけ、手術ロボットなどのコンピュータ支援手術装置の研究開発では、国際的に患者モデルの利用が進んでいる。

以上の背景を踏まえ、コンピュータ支援手術装置を含む新規医療機器の評価工程において、患者モデル自体のデザインや患者モデルを用いた非臨床試験の妥当性評価の考え方を示すため、本ガイドラインを作成した。

2. 本ガイドラインの対象

本ガイドラインにおける患者モデルとは、患部や対象領域（周囲の正常組織を含む。）の機能や特性を精巧に模したモデルであり、一般的に物理モデル、物理シミュレータなどと呼ばれるものを対象とする。なお、患者モデルは、ドライボックス、動物、献体（cadaver）などを用いた評価を完全に不要としたり、置換したりするものではない。

本ガイドラインは、新規医療機器の評価に際して必要とされる項目を適切に選び、妥当性のある患者モデルを開発、使用するための考え方を示すものであり、「次世代医療機器評価指標の公表について」（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「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」（以下「先行評価指標」という。）を補足するものである。

本ガイドラインは、患者モデルを用いた非臨床試験の考え方、患者モデル開発のあり方（患者モデルが具備すべき機能等）について示しており、患者モデルの活用法やそれを用いた試験結果の妥当性評価等のために使用されることを想定している。また、本ガイドラインに則って開発された患者モデルを、各種コンピュータ支援手術装置の非臨床試験として行われる手術室での動作試験^{1)、2)}における実験環境の一部として使用することも想定している。

本ガイドラインが示す患者モデルを使用することによって評価が可能な対象は、コンピュータ技術を用いて手術を支援する装置（コンピュータ支援手術装置）のうち、医療機器であって、手術手技を行う装置（手術手技を行う装置については、先行評価指標の「2. 本評価指標の対象」中、※を参照）であり、一般的には、手術デバイスや手術ロボット、手術支援システムと呼ばれる装置である。ただし、エンドエフェクタは既存品もしくは同等品を搭載したものとし、新規に開発したエンドエフェクタを搭載する場合は、それ自体の性能評価は対象としていないため、その

有効性と安全性等は、関連するガイドライン、認証基準等に準じて評価を行うことが必要である。

なお、本ガイドラインでは、先行評価指標の「4. 評価に当たって留意すべき事項（2）非臨床試験」のうち、ベンチテストに関する内容に特化してその詳細を取り扱うこととし、コンピュータ上に作成した患者シミュレータで行う評価は対象としない。

3. 本ガイドラインの位置付け

本ガイドラインは、患者モデルを使用した非臨床試験における問題点、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示したものである。このため、本ガイドラインは今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。手術手技を行う装置の評価に当たっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、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、個々の製品の承認申請に当たっては、本ガイドラインのほか、先行評価指標や国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

特に、既承認品とは異なる新規技術を付加したコンピュータ支援手術装置の場合、本ガイドラインで示した考え方に沿ってデザインした患者モデルを用いた非臨床試験の結果を評価へ使用することは困難な場合がある点に留意し、評価の方向性を明確にするために早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談制度を活用することを推奨する。

4. 非臨床試験における患者モデルの活用

4.1 一般的考え方

医療機器の評価では、想定される使用条件下での機器性能と安全性を評価しなければならないため、非臨床試験では、工学的に評価できる基本的性能（電気的安全性、機械的強度、材料安定性等）と臨床における使用環境を想定した性能評価を行わなければならない。その評価環境としては、例えば以下のようなものがあり、評価可能な項目がそれぞれ異なる。

- ・動物（*in vivo*）
- ・献体
- ・動物摘出臓器
- ・ハイブリッドモデル（人工的に製作した患者の一部分（骨格、胸壁、腹壁など）と動物摘出臓器を組み合わせたモデル）
- ・患者モデル（患部や対象領域（周囲の正常組織を含む。）の機能や特性を精巧に模したモデル。物理モデル、物理シミュレータと呼ばれるもの）
- ・簡易な評価モデル（ドライボックスなど）
- ・コンピュータ上のシミュレーション

評価すべき項目が、ヒト解剖構造・組織特性及び疾患特異的構造・組織特性に大きく依存する場合、単純な動物や動物摘出臓器を用いた評価では十分でないことが多い。また、ヒト解剖構造を想定した評価として献体を用いた評価が行われているが、実施上の困難が伴う。このような場合に、本ガイドラインで対象とする患者モデルを応用することでその評価の一部を行うことが可能となる。例えば、患者モデルを用いた定量的評価の結果と、関連する動物実験の結果を組み合わせることで、想定するヒト環境下での機能を考察して評価を行うことが考えられる（別紙2）。

現時点では、製品の特性に応じて妥当性のある患者モデルを開発して評価を行うことが必要となる。機器評価の全工程で調査すべき項目の一覧を示し、開発した患者モデルで評価可能な項目を十分に検討した上で明示し、患者モデルの位置付けについて説明する必要がある。

なお、手術手技評価やトレーニング用に開発された既存の患者モデルを医療機器の評価に適用する場合は、必要な修正を行った上で妥当性を示す必要があることに留意しなければならない。

4.2 患者モデルを用いた評価

4.2.1 評価における留意点

先行評価指標の「4. 評価に当たって留意すべき事項（2）非臨床試験①性能に関する評価」において、患者モデルによる評価が必要だと考えられる場合は、患者モデル自体の妥当性を示してから評価を行うこと。

また、先行評価指標の「4. 評価に当たって留意すべき事項（2）非臨床試験③動物試験」において、以下に該当する場合は評価環境として動物試験より患者モデルでの評価がより適している場合があり、その可能性を検討すること。

➤ 試験に適した動物が存在せず、ヒトへの外挿が困難な場合

- ・評価予定の機器が操作の対象とする部位あるいは疾患の特性（解剖構造、柔らかさなど）を有する動物が存在しない場合
- ・評価予定の機器が操作の対象とする部位周辺の解剖学的制約を再現可能な動物が存在しない場合で、その解剖学的制約が機器の性能と安全性に影響を与える場合
- ・評価予定の機器が操作の対象とする患者や疾患のバリエーションを持つ動物が存在しない場合（例えば様々な先天性疾患を伴う患者を対象とした機器の評価を行う場合）、又は病態の進行度による臓器の特性のバリエーションを動物では再現できない場合であって、そのバリエーションが機器の性能や安全性に影響を与える場合
- ・動物の個体差による影響により設定した項目の評価が困難な場合

➤ 動物に対する手術手法とヒトに対する手術手法に差異が生じる場合

- ・動物の大きさにより、機器の配置や接触状況が臨床における使用環境と著しく異なる場合（例えば、内視鏡手術におけるポート間の距離の違いなど）で、その差異が機器の性能と安全性に影響する場合

- ・動物特有の制約条件が無視できない場合（例えば、動物の腹壁の皮膚が厚く、挿入するデバイスの動きが制約される場合など）
- 機器の性能や安全性の評価に必要とされた評価項目（接触力など）が動物では正しく評価できない場合

4.2.2 評価の限界

患者モデルが人工物である以上、ヒトの全ての特性を完全に再現することはできない。開発した機器の評価において示すべき性能と安全性に応じて、患者モデルを用いた試験とそれ以外の評価環境（動物実験など）の役割を明確にして本ガイドラインを運用すること。

5. 患者モデルのデザインと妥当性

前項で示したように、開発した医療機器の性能と安全性の評価項目を設定し、その一部の評価環境として患者モデルをデザインする場合には、評価される機器の作用、対象患者（年齢、体格、性別など）、操作を行う部位、疾患、手技、想定する使用者、手術室の環境を考慮した上で患者モデルをデザインすること。

5.1 患者モデルが再現すべき特性

評価対象となる医療機器と対象に応じて、以下の例を参考にして患者モデルが再現すべき特性を設定すること。設定に当たっては、機器の使用状況に伴うハザード、ハザードが発生しうる条件での機器と対象物の物理的状態を再現することを念頭におくこと。設定した特性については、その再現の程度が機器の性能と安全性の評価に十分妥当であることを示すこと。

再現すべき特性の例を以下に示すが、機器の目的によっては「質感」、「感触」のように客観的な評価が困難な特性を再現することが必要な場合があることにも留意すること。

- 体壁・体腔、血管走行などの解剖構造（大きさ、形状）
- 皮膚や臓器（特に疾患部位）の機械的・電気的特性など
 - ・弾性率
 - ・粘性
 - ・密度、比重
 - ・含水率
 - ・電気抵抗 など
- 外観（色、特に疾患が色で判別できる場合）
- 操作に対する応答・変形
 - ・骨や臓器の可動範囲（例えば、ポートを挿入する際に肋間を広げる動き、眼球の回転など）
 - ・実際の手術環境における臓器などの変形、例えば、気腹による腹壁の

- 変形、肺手術時の肺の虚脱、脳手術時のブレイン・シフトなど
- ・診断・治療による変化（熱変性による組織の硬度の変化など）
- 手術時の患者の体位、患部へのアプローチ法（皮膚切開の位置や内視鏡手術におけるポート配置など）
- 患者・患部のバリエーション（年齢、体重、先天性疾患の有無など）
- 手術時の視野（範囲、照明など）
- 体動、呼吸や心拍による変動
- 血流
- 体内環境（温度、湿度など）

5.2 患者モデルを用いた評価の妥当性

患者モデルにより評価しようとする項目に応じて、適切な手法で患者モデルの妥当性を説明すること。参考となる方法を以下に示す。（患者モデルの開発例を参考として別紙3に示す。）

（1）アンケートに基づく妥当性の説明

医療に従事する評価者へのアンケートなどにより、患者モデルによって再現すべき項目として選択した項目が適切に再現されているかを評価し、その妥当性を示すこと。患者モデルを評価する評価者の選定に当たっては、評価者の特性（性別、年齢、利き腕、専門分野、対象とする疾患の手術経験件数、専門医や指導医、技術認定の取得状況など）に留意し、妥当な判断が可能な専門家であることや評価の公平性が確保されていることを十分に確認すること。

また、評価者が得意とする術式に違いがあったり、普段の手術環境と異なったりしていることを考慮し、得られた結果の解釈に偏った考え（バイアス）が入らないように留意すること。

（2）物理的特性に基づく妥当性の説明

医療画像計測や力学計測などにより得られたデータ、あるいは先行研究として論文に発表された値と患者モデルの対応する値との比較などの科学的根拠により、患者モデルの妥当性を示すこと。

（3）モデルにおける操作難易度を指標とした妥当性の説明

開発した医療機器において対象とする手技を反映したタスクを設定し、患者モデル内で、評価者による採点やセンサによる計測（例えば、組織への接触力）、タスク完了時間などにより、熟練度の異なる医師の手技を評価する。この評価結果と、実臨床での手技時間等を比較することで、実臨床の複雑性を有する患者モデルとしての妥当性を示すこと。なお、この妥当性の検証では、以下の項目に留意すること。

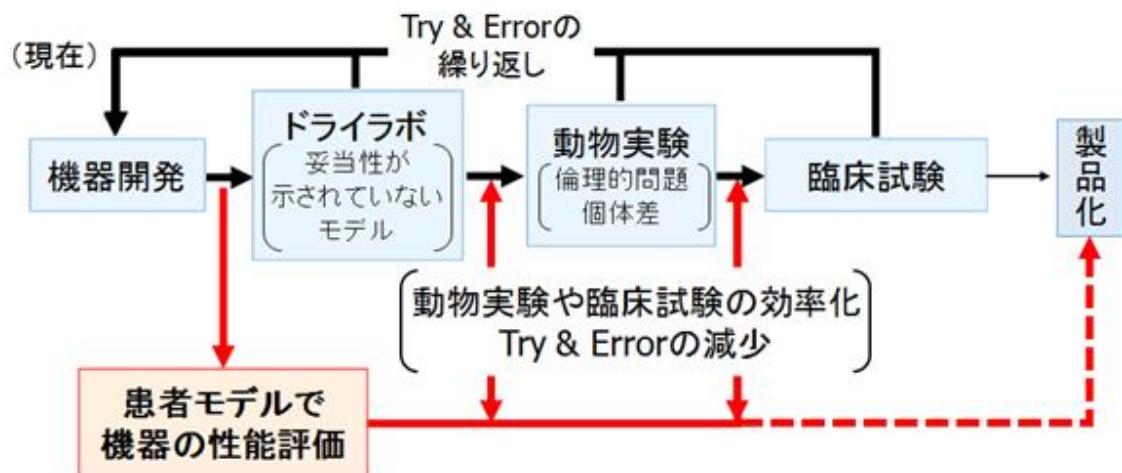
- ・評価基準の標準化（複数の評価者で専門医の手技を評価する際、採点基準が評価者によってばらつくことがないようにするため、明確な採点基

準の作成、採点トレーニングの実施)

- ・テストで用いる術具の特性、ばらつき、経時変化
- ・被験者の特性（性別、年齢、利き腕、専門分野、対象とする疾患の手術経験件数、専門医や指導医、技術認定の取得状況、身長（患者モデルとの相対的位置など））
- ・被験者の診療背景（普段実施している術式や普段使用している術具、設定したタスク）
- ・複数の計測装置を用いる場合は、相互の干渉の有無
- ・テストやタスクの練習時間・回数の統一

参考文献

- 1) 5.3.手術室での動作試験，ナビゲーション医療分野（ナビゲーション医療分野共通部分）開発ガイドライン2008、平成20年6月、経済産業省
- 2) 4.3 医療従事者に対する医療機器トレーニングの段階と範囲，ナビゲーション医療分野、トレーニングシステム開発ガイドライン2012、平成24年8月、経済産業省



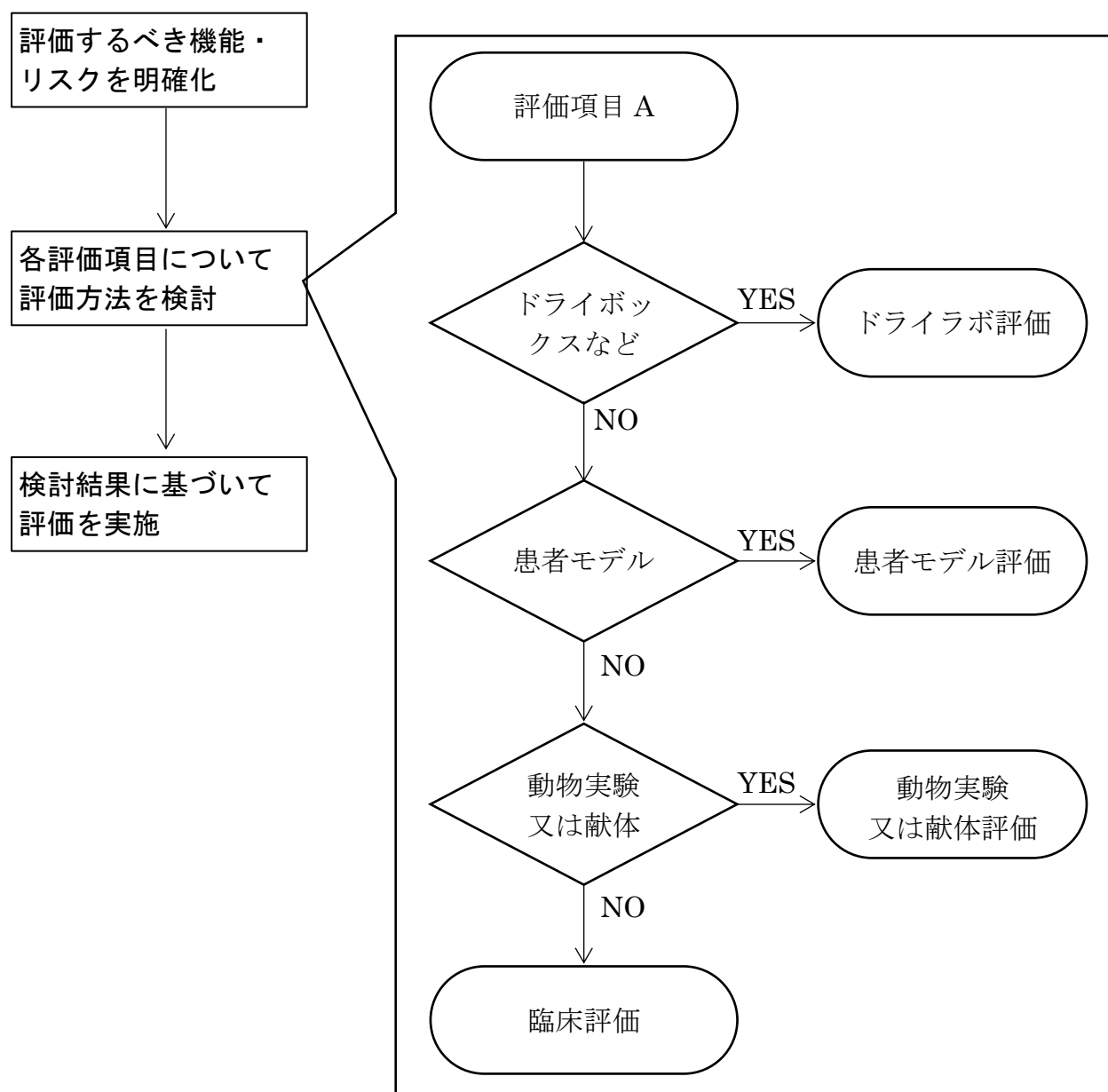
医療機器評価工程と患者モデルの位置づけ

患者モデルを用いて機器評価を行うことで以下の効果が期待できる

- ① Try & Errorの繰り返しを減らし、製品化までの期間を短縮
- ② 動物実験の効率化（実験動物の評価項目の絞り込み、期間の短縮）
- ③ 臨床試験の効率化（対象症例数の見積もり精度の向上、評価項目の絞り込み、期間の短縮）

- ・ 患者モデルは、新規医療機器の力学的作用を評価するためのプラットフォームである
- ・ 新規医療機器の生物学的作用を検証する場合には動物実験を要する
- ・ 患者モデル及び動物において適切な疾患モデルがない場合には臨床試験を要する

評価方法の選択の考え方



※評価項目によっては、評価環境を複数組み合わせる場合もありうる。

※非臨床試験で十分な評価ができない場合は、臨床評価が必要となる場合もある。

※臨床評価の必要性の有無は前例の存在に依存することがある。

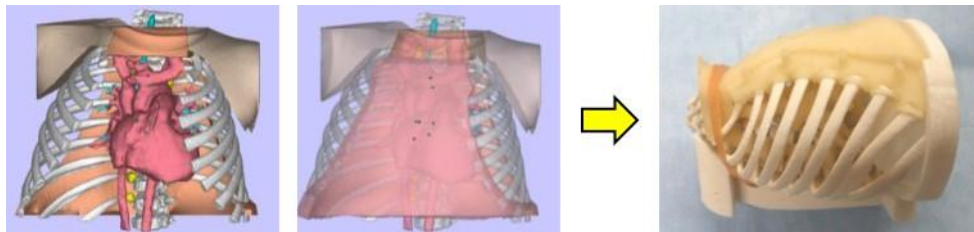
小児外科における患者モデルの開発例（参考）

【対象疾患】先天性食道閉鎖症

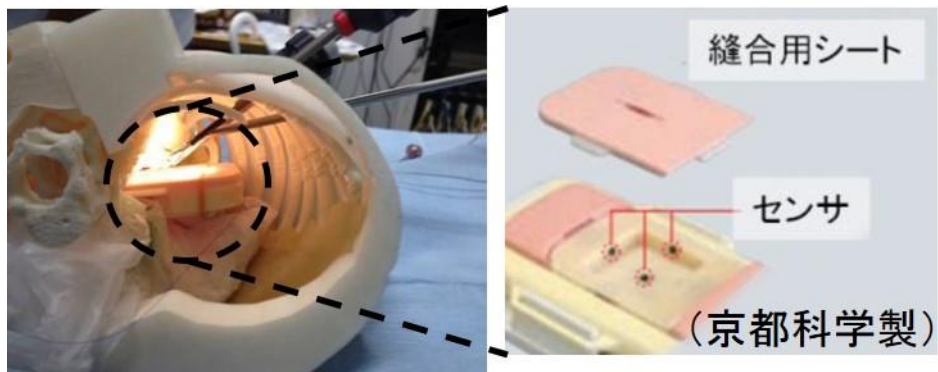
先天性疾患であり動物モデルは存在しないこと，また，臨床における手術環境を再現した適切なサイズの動物が存在しないこと，食道モデルを交換することによって複数回の使用が可能となり，動物実験の回数を削減できることから，患者モデルを開発することとした．

1. 簡易版食道閉鎖症モデルの開発

- 1歳男児のCTデータから乳児胸郭モデルを作成（解剖学的構造を再現）
 - ・ 3Dプリンタで骨格を作成し，ゴムシートで被覆



- 計測機器の設置
 - ・ 縫合パッドを設置（食道にみたてたパッドにかかる力を測定可能）



- ・ 既存術具に磁気式 3 次元位置センサを搭載（術具先端の位置，軌跡長を計測）



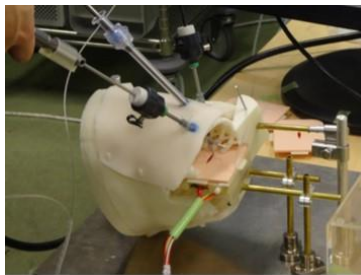
2. 患者モデルの妥当性評価実験

【対象】 小児外科医 (n = 28)

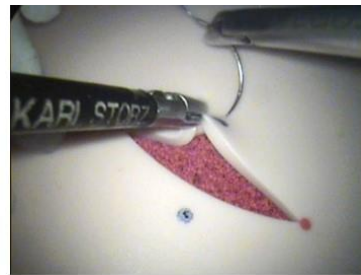
- Expert(EX) n = 9 噴門形成術 20 例以上経験
- Intermediate(IN) n = 9 噴門形成術 1 – 19 例経験
- Trainee(TR) n = 10 噴門形成未経験

➤ タスク

- 現在臨床で使用している手術器械を使用した縫合パッドの縫合結紮
(運針 1 回 + 体内結紮 3 回, 実際の手術における操作を模擬したタスク)



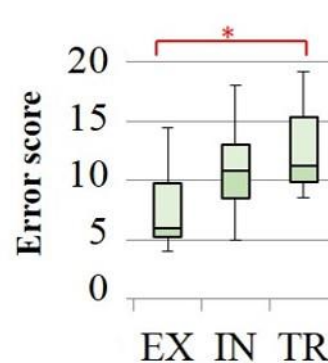
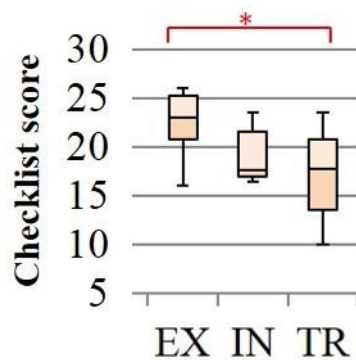
乳児胸郭モデル



縫合の様子

➤ 結果 (一部のみ掲載)

- 被験者に課した本患者モデル内でのタスクを手技解析することにより, 被験者の習熟度の差を示すことができた.
⇒実臨床の複雑性を再現した妥当性のあるモデルであると解釈可能.



3. 患者モデルを用いた医療機器の評価

開発した患者モデル内に設置した縫合パッドに対する運針結紮タスクを課し，乳児胸腔内という狭小空間においても手技遂行が可能かどうかを評価した．
使用した医療機器は以下のとおりである．

➤ 新規開発した細径先端屈曲型持針器



- ・ 新規開発した細径先端屈曲型持針器を用いると，術具挿入方向と水平方向の運針や垂直面の運針という実臨床では困難な状況において，従来持針器を用いた場合よりも安全・確実な手技が行えることをドライボックス内で検証済み．
- ・ 今回，患者モデル内で運針結紮タスクを行うことにより，作業スペースが狭小な患者モデル内においても手技が遂行可能であることを確認できたが，屈曲部が長く操作が困難となる場面もあり，改善を望む声も聞かれた．

*別紙3はあくまでも患者モデル作成の一例であり，患者モデルの妥当性評価に手技評価が必須であるということを意味するものではない．