

薬生機審発0522第1号
令和元年5月22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
基づき策定された試験方法の公表について
（「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」等4件）

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）（総括研究代表者：井関洋）における検討を経て、下記の試験方法が別添のとおり策定されましたので、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・IVD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

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（別添1）

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（別添2）

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（別添3）

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（別添4）

1. これらの試験方法は、現時点で考えられる評価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試験方法による試験の実施を求めるものではないこと。試験方法の選択等については、必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構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。

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 Testing method for time-course vessel expansion capability of bioresorbable scaffold for coronary artery

1 適用範囲

このガイドラインは、ポリマー製の冠動脈用生体吸収性スキャフォールド^{[1]-[5]}（デリバリーシステムは、除く。）について、分解等に伴う拡張保持特性の経時的な変化を評価する試験方法を規定する。

2 用語及び定義

このガイドラインで用いる主な用語及び定義は、次による。

2.1 生体吸収性スキャフォールド (bioresorbable scaffold)

網状で円筒形の弾性（ばね状）構造体を持ち、構造物が生体内で分解、吸収され、完全に消退するステント。

2.2 模擬血管 (mock artery)

血管を人工的に模擬したモデル。

2.3 狭窄血管モデル (mock artery stenosis)

狭窄した血管を人工的に模擬したモデル。

2.4 拡張保持特性 (vessel diameter expansion capability)

血管の狭窄部を拡張し、内腔が確保された状態を維持する、スキャフォールドの能力。

2.5 最終製品 (final products)

滅菌を含むすべての製造工程を経た出荷可能な製品を指す。

3 試験

3.1 一般

ポリマー製冠動脈用生体吸収性スキャフォールドは、クリープ変形や分解に伴い、従来の金属性ステントに比べ拡張保持力が低下しやすいと考えられる。本ガイドラインは、臨床使用を模擬した条件下における拡張保持力の経時的な変化を確認するための評価方法を示したものである。クリープ特性及び分解特性に影響する環境側の因子である、温度、pH、応力負荷、溶液の流れ等を考慮した試験条件を設定した^{[1],[3]-[5]}。また、分解特性を考慮した加速試験条件は十分に確立されていないため、加速試験ではなく、狭窄血管モデル等を用いて実時間で評価することが望ましい。構造が異なる場合は、それぞれの代表的なサイズのスキャフォールドについて、狭窄血管モデル等を用いて試験を行うこと。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では以下の項目を検討すること。

- ー狭窄した血管を人工的に模擬した、狭窄血管モデル
- ー目的とする埋め込み部位に応じた *in vivo* での血流（流量、圧力及び拍動）
- ースキャフォールドの外径から推定される、留置後狭窄率の推移
- ースキャフォールドの破断、変形等

3.2 試験装置

試験装置は、狭窄血管モデル、流量等を制御可能なポンプ、流量計、圧力計等で構成される。狭窄血管モデルに試験検体を留置し、外部から観察可能であるものとする。試験装置の構成例は別紙1を参照。

3.3 狭窄血管モデル

狭窄血管モデルは、臨床の狭窄血管の力学的特性及び狭窄率を模擬したモデルを用いる。使用する材料は、冠動脈の狭窄血管の力学的特性を考慮して選択し、狭窄血管モデルの内径及び狭窄率は、スキャフォールドの拡張径及び想定される臨床条件を考慮して選択する。試験期間中のクリープ変形により、試験検体に加わる力が低下する可能性にも留意すること。材料は、例えば、シリコーンを使用することができる。力学的特性の検証方法としては、例えば、金属製ステントを留置した際のステント拡張達成率（最小ステント拡張面積／理想ステント拡張面積×100）で評価する方法がある^[6]。狭窄率は、75%のものが使用できる。狭窄血管モデルの例は別紙2を参照。

3.4 試験検体

最終製品を試験検体として用いる。最終製品を用いない場合は、試験結果に影響しないことを合理的に説明すること。

3.5 試験期間

試験期間は構造一体性の維持が必要と考えられる期間とし、少なくとも3か月以上とする。

3.6 手順

- a) pH を 7.4 ± 0.2 に調整したリン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate buffered saline: PBS) を試験回路内に満たし、試験温度は、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ とする。
- b) スキャフォールド拡張器を用いて狭窄血管モデル内に試験検体を留置する。狭窄血管モデル中に空気が混入している場合にはできるだけ除去する。可能な場合は、同時に複数の試験検体を試験回路内に設置して試験を行ってもよい。その場合、オーバーラップした状態での評価を目的としないのであれば試験検体同士が干渉しないように注意する。ただし、試験検体の数に応じて pH の変動が大きくなると考えられるため、留意すること。留置の際のバルーン拡張圧は推奨拡張圧で狭窄血管モデルに圧着させること。
- c) 臨床使用を模擬した流量及び圧力の拍動流でPBSを循環させる。例えば拍動数は72 bpm、流量は平均流量 $60 \pm 5 \text{ mL/min}$ (可能ならば拡張期により多く流れる二相性)、圧力は模擬血管平均圧力 $100 \text{ mmHg} \pm 10 \text{ mmHg}$ 、最大圧力 120 mmHg 、最小圧力 80 mmHg とすることが考えられる。二相性拍動流の流量及び圧力波形の例は別紙3を参照。
- d) 試験中は PBS の pH をモニターし、定期的に PBS を交換すること等により、 7.4 ± 0.2 を維持する。
- e) 経時的な変化が確認できる様に適切な間隔で試験検体を観察し、狭窄血管モデル内のスキャフォールドの最小拡張径を求める。また、スキャフォールドの破断、変形等の有無を記録する。
- f) 試験条件が上記と異なる場合は、結果にその旨を記載する。

4 試験検体数

すべての試験において、6 検体以上の試験検体に対して実施することが望ましい。必要に応じて対照群を設定すること。

5 結果の報告

経時的拡張保持特性試験の結果には、次の事項を報告する。

- a) 試験装置の構成
- b) 試験検体の外観、材質、寸法、及び滅菌等の前処理
- c) 狭窄血管モデルの種類、力学的特性、寸法及び狭窄率
- d) 流量、圧力及び拍動数
- e) 試験中の pH 及び試験温度
- f) 試験検体数、試験期間、最小拡張径及び率の経時的推移、破断、変形等の有無
- g) 製造業者名、試験年月日、試験場所及び試験者名
- h) その他、必要な事項

参考規格・参考文献

- [1] 平成26年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業生体吸収性ステント審査ワーキンググループ報告書
- [2] 平成27年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 生体吸収性ステント審査ワーキンググループ報告書
- [3] 「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」（平成28年6月30日付け 薬生機発審発0630第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）別添3 生体吸収性血管ステントに関する評価指標
- [4] ASTM F3036-13, Standard guide for testing absorbable stents, 2013 Dec.
- [5] ISO/TS 17137:2014 Cardiovascular implants and extracorporeal systems – cardiovascular absorbable implants.
- [6] 山本匡、岩崎清隆、新井淳、北原茂実、梅津光生、冠動脈ステントの3回拡張法と臨床実践での評価、生体医工学シンポジウム、51(6)、pp.350-356、2013

以上

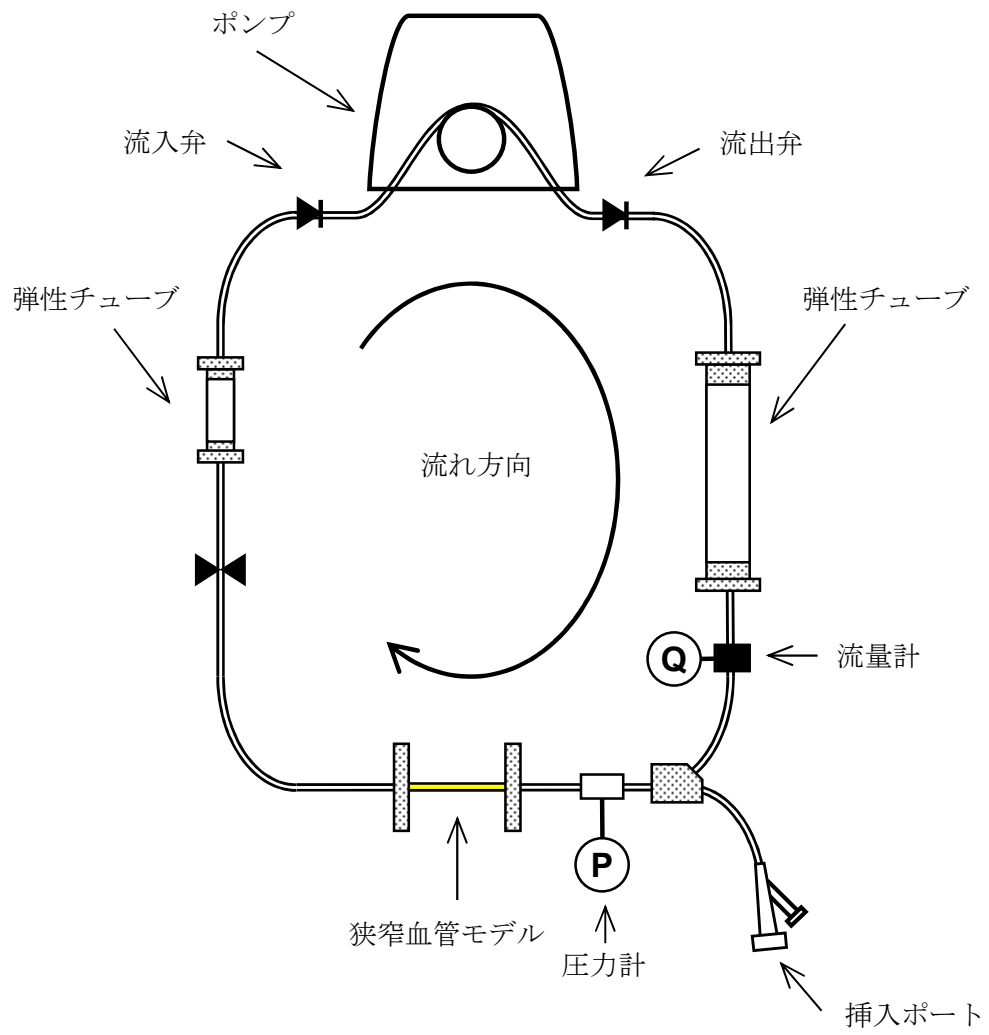


図 1 試験回路の構成例

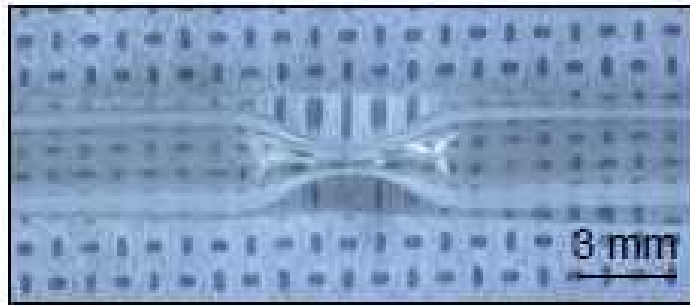


図 2 狭窄率 75 %のシリコン製狭窄血管モデルの例

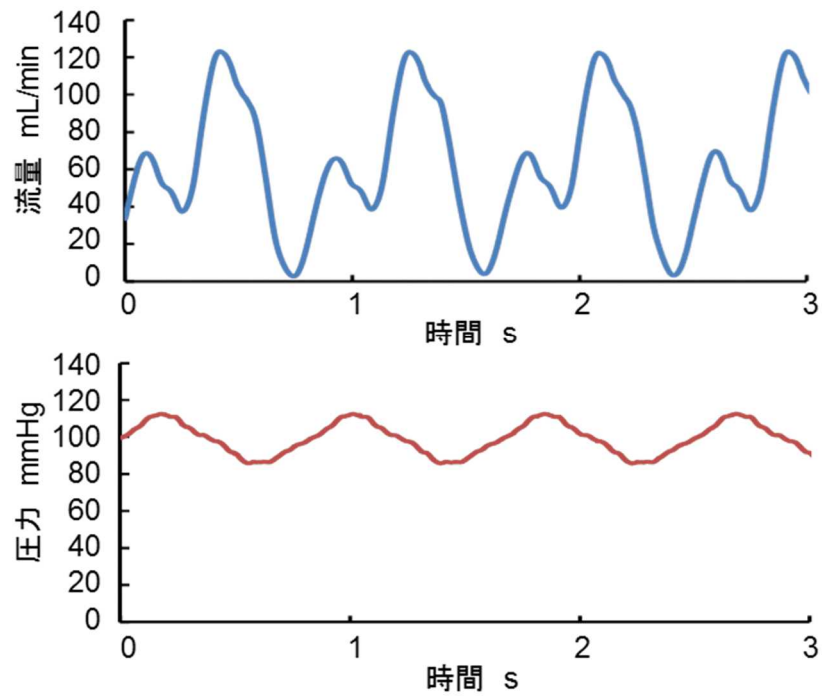


図 3 ステント留置部での流量・圧力波形の例

ガイドライン

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 Durability testing method for bioresorbable scaffold for coronary artery

1 適用範囲

このガイドラインは、ポリマー製の冠動脈用生体吸収性スキャフォールド^{[1]-[5]}（デリバリーシステムは、除く。）について、耐久性試験方法を規定する。

2 用語及び定義

このガイドラインで用いる主な用語及び定義は、次による。

2.1 生体吸収性スキャフォールド (bioresorbable scaffold)

網状で円筒形の弾性（ばね状）構造体を持ち、構造物が生体内で分解、吸収され、完全に消退するステント。

2.2 模擬血管 (mock artery)

血管を人工的に模擬したモデル。

2.3 破断 (fracture)

留置したステントが切れる現象。

2.4 最終製品 (final products)

滅菌を含むすべての製造工程を経た出荷可能な製品を指す。

3 試験

3.1 一般

想定される生理学的条件下における耐久性の評価を実施すること^{[1],[3]-[5]}。全てのサイズ及び形状のステントについて評価しない場合は、疲労破断の可能性が最も高いサイズ及び形状を評価の対象として選択し、評価対象でないその他のサイズ及び形状に対する許容耐久性を合理的に説明できるようにすること。冠動脈用生体吸収性スキャフォールドの耐久性評価では以下の項目を検討すること。

- ー目的とする埋め込み部位に応じた *in vivo* での負荷（曲げ、半径方向等）
 - ー目的とする埋め込み部位に応じた *in vivo* での血流（流量、圧力等）
 - ースキャフォールドの破断、分解、永久歪み等
- 注) オーバーラップ使用を適用範囲に含む場合、その状態での評価も行うこと。

耐久性試験は、試験回路内に、試験検体留置前の状態で 125°に曲がった模擬血管を設置し、模擬血管に繰り返し屈曲負荷を 125°（最大屈曲角度）から 105°（最小屈曲角度）まで与えることによって、模擬血管内に留置したスキャフォールドの耐久性を評価する^{[6]・[9]}。破断する場合には、125°（最大屈曲角度）を固定して、角度振幅を小さくした際の試験結果を示すことが望ましい。試験回路の構成例は別紙 1、模擬血管例は別紙 2、模擬血管の屈曲角度は別紙 3 を参照。

3.2 試験装置

試験装置は、試験回路、制御可能な駆動装置、温度制御装置、及び測定器等で構成される。試験回路に、ポンプ、流量計、圧力計、模擬血管等を設置し、留置部位に応じた血流が再現できる機能を備えているものとする。また、心臓の動きに伴う血管の動きを模擬した繰り返し負荷（屈曲）を、スキャフォールドを留置した模擬血管部に負荷できる機能を備えているものとする。

3.3 模擬血管

模擬血管は、冠動脈血管の力学的特性を考慮して、選択する必要がある。材料は、例えば、シリコン製チューブを使用することができる。力学的特性としては、**stiffness parameter** β がヒトの冠動脈の値である 30 ± 3 になるようなものを用いることができる^{[6]・[10]}。模擬血管の内径は、スキャフォールドの拡張径を考慮して選択する。

stiffness parameter β は式 (1) で表される。

$$\ln (P/P_s) = \beta (D_0/D_s - 1) \quad (1)$$

P : 内圧 (60~140mmHg)

P_s : 基準内圧 (100mmHg)

D₀ : 外径 (mm)

D_s : P=P_s の時の外径 (mm)

3.4 試験検体

最終製品を試験検体として用いる。最終製品を用いない場合は、試験結果に影響しないことを合理的に説明すること。

3.5 試験期間

試験期間は構造一体性の維持が必要と考えられる期間とし、少なくとも3か月以上とする。

3.6 手順

- a) pH を 7.4 ± 0.2 に調整したリン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate buffered saline: PBS) を模擬血管内に満たし、試験温度は、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ とする。
- b) スキャフォールド拡張器を用いて模擬血管内に試験検体を留置する。模擬血管中に空気が混入している場合にはできるだけ除去する。可能な場合は、同時に複数の試験検体を模擬血管内に留置して試験を行ってもよい。その場合、オーバーラップした状態での評価を目的としないのであれば試験検体同士が干渉しないように注意する。ただし、試験検体の量に応じて pH の変動が大きくなると考えられるため、留意すること。留置の際のバルーン拡張圧は推奨拡張圧および最大拡張圧で模擬血管に圧着させること。
- c) 臨床使用を模擬した流量及び圧力でPBSを循環させる。可能であれば、拍動流であることが望ましい。例えば拍動数は、72 bpm、流量は、平均流量 $60 \pm 5 \text{ mL/min}$ (可能ならば拡張期により多く流れる二相性)、圧力は、模擬血管平均圧力 $100 \text{ mmHg} \pm 10 \text{ mmHg}$ 、最大圧力 120 mmHg 、最小圧力 80 mmHg とすることが考えられる。二相性拍動流の流量及び圧力波形の例は別紙4を参照。
- d) 臨床使用での変位と同等の変化量に相当する変位で繰り返し負荷 (屈曲) を、設定した期間負荷する。3.1に記載した心臓の収縮期を想定した冠動脈の最小屈曲角度と心臓の拡張期を想定した冠動脈の最大屈曲角度 (125°) の屈曲変形を臨床で想定される拍動数で負荷することで耐久性試験を実施する。模擬血管例は別紙2を、模擬血管の屈曲角度は別紙3を参照すること。
- e) 試験中は PBS の pH をモニターし、定期的に PBS を交換すること等により、 7.4 ± 0.2 を維持する。
- f) 適切な間隔で試験検体を観察し、スキャフォールドの破断、分解、永久歪み等の有無を記録する。
- g) 設定した試験期間終了後、スキャフォールドの破断、分解、永久歪み等を目的に適した倍率の光学顕微鏡や走査型電子顕微鏡等を用いて観察し記録する。
- h) 試験検体を模擬血管から着脱するときは、破損及び変形しないよう注意する。
- i) 試験条件が上記と異なる場合は、結果にその旨を記載する。

4 試験検体数

すべての試験において、6検体以上の試験検体に対して実施することが望ましい。必要に応じて対照群を設定すること。

5 結果の報告

耐久性の試験結果には、次の事項を報告する。

- a) 試験装置の構成
- b) 試験検体の外観、材質、寸法及び滅菌等の前処理
- c) 模擬血管の種類、力学的特性及び寸法
- d) 流量、圧力及び拍動数
- e) 最大屈曲角度、曲率半径及び角度振幅
- f) 試験中の pH 及び試験温度
- g) 試験検体数、試験期間、破断、分解並びに永久歪みの有無及び発生までの期間
- h) 製造業者名、試験年月日、試験場所及び試験者名
- i) その他、必要な事項

参考規格・参考文献

- [1] 平成26年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業生体吸収性ステント審査ワーキンググループ報告書
- [2] 平成27年度 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 生体吸収性ステント審査ワーキンググループ報告書
- [3] : 「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」 (平成28年6月30日付け薬生機発審発0630第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知) 別添3 生体吸収性血管ステントに関する評価指標
- [4] ASTM F3036-13, Standard guide for testing absorbable stents, 2013 Dec..
- [5] ISO/TS 17137:2014 Cardiovascular implants and extracorporeal systems – cardiovascular absorbable implants
- [6] 「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試験方法の公表について」 (平成28年8月31日付け薬生機審発0831第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知) 別添1 冠動脈ステントの耐久性試験方法
- [7] Iwasaki K, Hama Y, Yamamoto T, Yagishita Y, Noguchi Y., Tsubouchi S, Nakashita K, Kasanuki H, Umezu M, Fracture potentials of five drug-eluting-stent platforms in proximal right coronary artery replica under in-vivo simulated cyclically-bended environment, J Am Coll Cardiol, 2010;55(10):A135, Georgia
- [8] 岩崎清隆、野口祐介、岸上翔、八木下雄一、梅津光生、血管拡張ステントの加速耐久試験に関する研究、豊田研究報告 2011, 64, 117-120
- [9] 岩崎清隆、梅津光生、冠動脈ステントの疲労破壊：破損耐久性の可視化、可視化情報、

2013;33(131):139-144

- [10] K Hayashi, Y Igarashi, K Takamizawa, Mechanical properties and hemodynamics in coronary arteries, *New Approaches in Cardiac Mechanics*, pp.285-94, Japan Scientific Societies Press and Gordon and Breach Scientific Publishers, 1986

以上

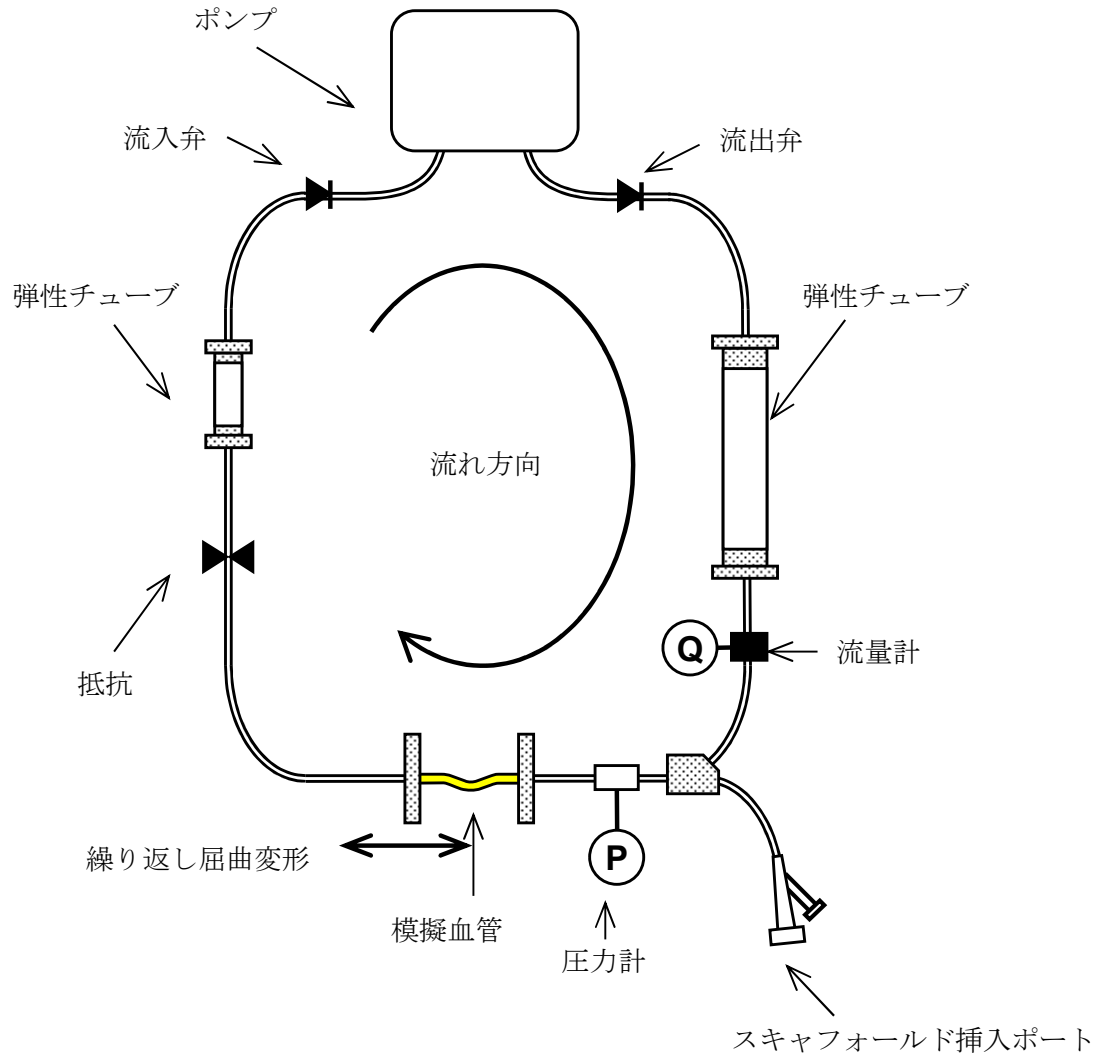


図 1 試験回路の構成例

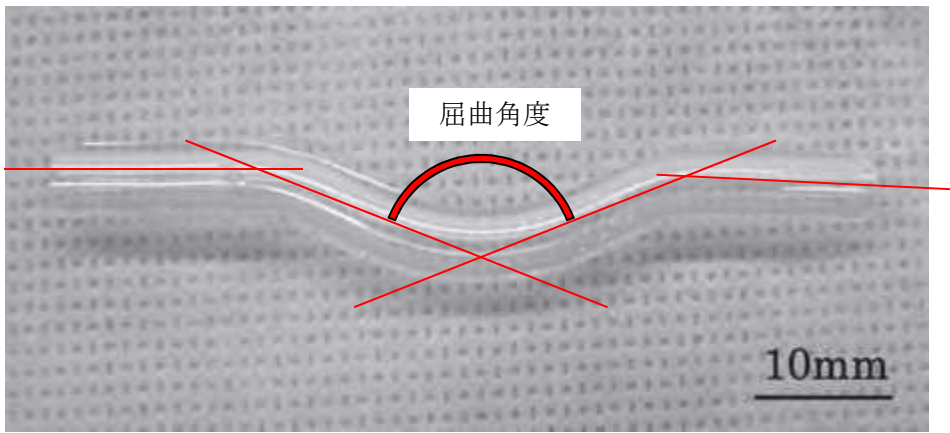
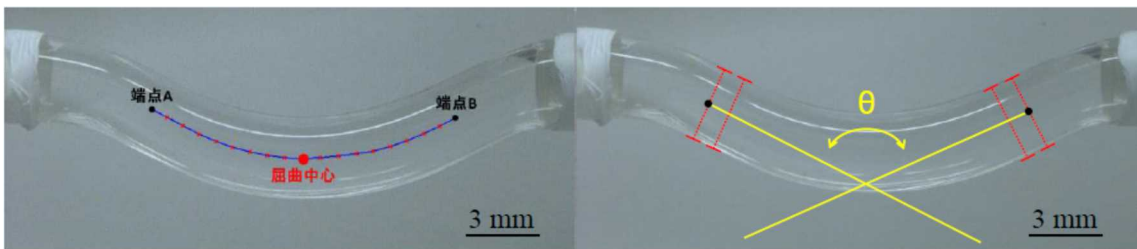


図 2 模擬血管例（屈曲角度 125° 、曲率半径 20 mm）

模擬血管の屈曲角度 [6]-[9]

模擬血管の屈曲角度を図 3 に示す。

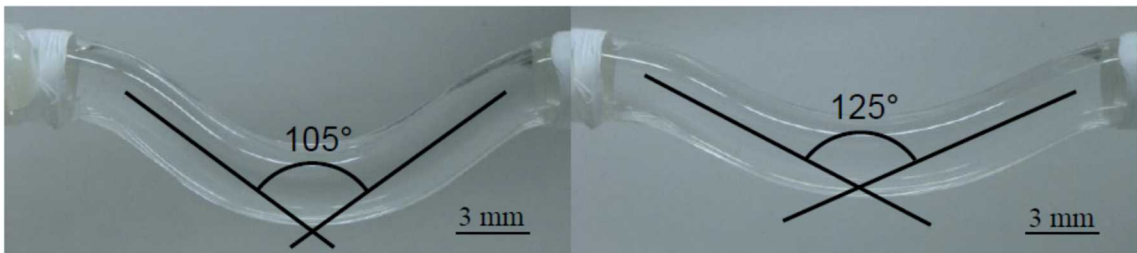
試験開始前に、模擬血管の最小屈曲時、最大屈曲時に屈曲角度を確認する。屈曲中央部の屈曲中心から血管モデルの中心を通るステント長に応じた長さを両端（端点 A、B）に引く（図 3(a)）。2つの線の端点から 1 mm 屈曲中心側に点を取り、曲線の両端と 1 mm 屈曲中心側の点を結んだ直線を引き、直線の交点における角度を屈曲角度とする（図 3(b)）。一例として、最小屈曲角度を 105° （図 4(a)）、最大屈曲角度を 125° （図 4(b)）となるように制御した場合を図 4 に示す。



(a) 屈曲中心から両端への端点 A、B

(b) 屈曲角度： θ

図 3 屈曲角度の設定



(a) 最小屈曲角度 (105°)

(b) 最大屈曲角度 (125°)

図 4 最小及び最大の屈曲角度の例

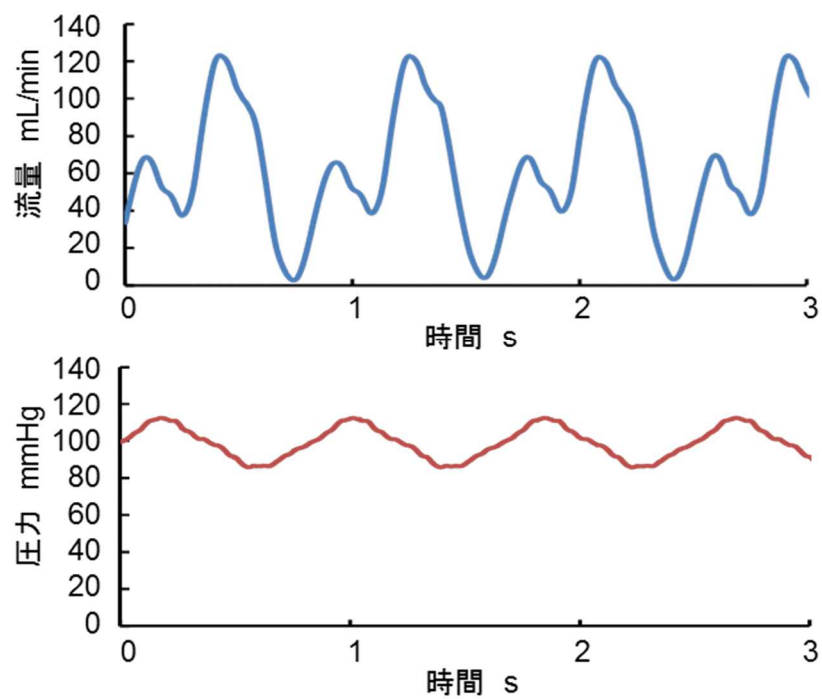


図 5 ステンツ留置部での流量・圧力波形の例

ガイドライン

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

1. はじめに

今までの僧帽弁修復術においては、腱索機能を有する製品が存在しなかった。既存の人工僧帽弁では、弁輪が固定され、左心室の動きに追従するものはない。また、弁輪部の動きを拘束することや、人工弁には縫合するための弁輪部が必要なため、有効弁口面積が小さくなり、特に弁輪のサイズが小さい患者に対しては、流路面積が小さくなり圧力損失が大きくなるという課題がある。今後、これらの問題点を解決すべく、腱索機能を有する人工僧帽弁が開発されることが想定される。本ガイドラインでは、腱索機能を有する人工僧帽弁の有効性及び安全性の評価、特に前後乳頭筋間距離及び弁輪と乳頭筋の縫合部の距離が弁の接合に及ぼす影響、左心室との連続性を考慮した拍動流性能試験、腱索部を乳頭筋に縫合する特徴を考慮した有限要素解析並びに耐久性試験を実施する際の留意すべき事項について具体的に示すこととした。

本ガイドラインは当該医療機器の評価の考え方の一案を例示したものであり、製造販売承認申請に必要な評価法を意図して作成したものではない。非臨床試験の評価項目、試験デザイン等の妥当性については当該医療機器を開発する製造販売業者が自らの責任において説明する必要があることに留意されたい。また、当該医療機器は新規性が高く、今後得られる科学的根拠に応じて評価法の考え方が変わりうるため、製造承認申請を目指して類似医療機器の開発に携わる関係者は開発早期から個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用すること。

2. 本ガイドラインの対象と範囲

本ガイドラインは、既存の人工弁と比較して、腱索機能を有することを特徴とする人工僧帽弁の有効性評価及び安全性評価に必要と考えられる *in vitro* 試験法を対象とする。その他の動物試験を含む非臨床試験については、ISO 5840「Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses」^[1]、^[2]、や「人工肺および人工心肺用血液回路基準」（平成 11 年 12 月 28 日付け医薬発第 1439 号厚生省医薬安全局長通知）における「人工心臓弁基準」^[3]等を参考として、それぞれの製品の特性や新規性に応じて評価方法を判断する必要がある。材質に

については、8. 「その他の留意事項」②「使用する素材について」の項も参照のこと。

3. 本ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは、今後開発が予想される腱索機能を有する人工僧帽弁の評価における人工弁の従来の評価方法では含まれていなかった事項を現時点の知見に基づいてまとめたものである。本ガイドラインが対象とする製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。

4. 弁閉鎖時の弁接合性能

本試験は、弁閉鎖時の弁膜の接合性能を評価することが目的である。腱索機能を有する人工僧帽弁では、「前後乳頭筋間距離」、「乳頭筋の縫合部と弁輪の距離」が弁の接合状態に影響を及ぼすため、前後乳頭筋間距離として18、24、30及び36 mm、乳頭筋の縫合部と弁輪の距離として25及び35 mmについて評価すること^{[4], [5]}。試験条件としては、弁固定治具に弁を縫着し、弁を閉鎖させる差圧120 mmHgを負荷した条件での弁接合距離を計測することが挙げられる。測定部位としては、例えば接合部の中央と最小接合部が挙げられる。弁輪サイズは最大、中位及び最小のサイズにて試験を実施すること。測定方法としてはMicro-CT等が挙げられる。

5. 拍動流性能試験

本試験は、拍動時の弁機能を評価することが目的である。対象製品の特徴である、腱索機能を有する点と弁輪部が通常的人工弁より柔らかい可能性がある点を考慮し、以下の項目に留意して人工弁の特性を評価すること。

① 人工弁を設置する左心室モデル

ヒトの左心室形態を模擬した弾性体モデルを用いること^[6]。

- ・乳頭筋モデルを有し、腱索部を固定し評価すること。
- ・使用した左心室モデルの形態の妥当性を説明すること。

② 試験条件

前後乳頭筋間距離として18、24、30及び36 mm、乳頭筋の縫合部と弁輪の距離として25及び35 mmについて評価すること。

他の評価項目と試験条件については、ISO 5840を参考として検討すること。

6. 有限要素解析

本評価は、耐久性試験における試験条件としての、前後乳頭筋間距離及び乳頭筋の縫合

部と弁輪の距離のワーストケースを決定するために実施することが望ましい。解析においては、使用する解析条件の妥当性について説明すること。

- ① 前後乳頭筋間距離が弁閉鎖時の弁膜に生じる応力分布に及ぼす影響を評価すること。その距離としては、18、24、30 及び 36 mm について解析すること。
- ② 乳頭筋の縫合部と弁輪の距離が弁閉鎖時の弁膜に生じる応力分布に及ぼす影響を評価すること。その距離としては、25 及び 35 mm について解析すること。
- ③ 弁輪サイズは最大、中位及び最小のサイズについて解析すること。

7. 耐久性試験

本試験は、加速耐久性評価として、拍動負荷による弁膜の開閉に起因する強度低下、破壊等の変化を確認することが目的であり、以下の項目に留意して評価すること。

- ① 腱索固定部
評価において、設定した「乳頭筋の縫合部と弁輪の距離」及び「前後乳頭筋間距離」を示し、その妥当性について有限要素解析結果等を踏まえ説明すること。
- ② 試験期間
製品の特性に応じて設定するとともに、その妥当性を説明すること。
他の評価項目と試験条件については、ISO 5840 を参考として検討すること。

8. その他の留意事項

- ① 小児用製品への適応について
小児用の製品に対しては、要求性能等が成人用の製品と異なることを考慮し、個別の特性（適用範囲、使用目的、効能・効果等）に関する試験条件を設定する必要がある。
- ② 使用する素材について
それぞれの材質の特性により、評価方法、試験条件等は異なることが想定される。特に「脱細胞化組織」等、架橋固定処理されていない生体組織を用いた製品の場合、体内留置後に自己組織化して強度が向上する可能性があるが、耐久性試験においては細胞浸潤がなく、本来の性能が評価できないことも想定される。このような場合は、動物試験における経時的な組織観察及び臨床試験の結果に基づいて製品の耐久性能の妥当性を示すことが考えられる。

参考規格

- [1] ISO 5840-1:2015 Cardiovascular implants -- Cardiac valve prostheses -- Part 1: General requirements
- [2] ISO 5840-2:2015 Cardiovascular implants -- Cardiac valve prostheses-- Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes
- [3] 「人工肺および人工心肺用血液回路基準」(平成 11 年 12 月 28 日付け医薬発第 1439 号厚生省医薬安全局長通知) -人工心臓弁基準
- [4] 高田淳平、朱曉冬、臼井一晃、馬原啓太郎、加瀬川均、梅津光生、岩崎清隆、ステントレス僧帽弁の前・後乳頭筋間距離が弁閉鎖時の応力分布に及ぼす影響の有限要素解析、日本機械学会関東支部第 23 期総会・講演会、GS1101-02、東京、2017 年 3 月 16 日
- [5] Y Topilsky, O Vaturi, N Watanabe, V Bichara, VT Nkomo, H Michelena, TL Tourneau, SV Mankad, S Park, MA Capps, R Suri, SV Pislaru, J Maalouf, K Yoshida, M Enriquez-Sarano, Real-time 3-dimensional dynamics of functional mitral regurgitation: A prospective quantitative and mechanistic study, J Am Heart Assoc. 2013;2:e000039.
- [6] 臼井一晃、高田淳平、加瀬川均、梅津光生、岩崎清隆、腱索機能を有するステントレス僧帽弁の評価のための拍動循環シミュレータの開発, 第 27 回バイオフィロントニア講演会論文集、pp.85-86、札幌、2016 年 10 月 23 日

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業
「革新的医療機器実用化のための Engineering Based Medicine に基
づく非臨床性能評価系と評価方法の確立」

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

平成29年3月31日

早稲田大学先端生命医科学センター(TWIns)

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

1. はじめに

Gamma Knife を用いた頭蓋内腫瘍に対する約 30 年以上の臨床経験をもとに、1990 年代に定位放射線治療が体幹部腫瘍に対しても応用され始めた。しかし、体幹部腫瘍は、固定の困難さ、特に体幹部における呼吸性移動や照射ターゲットの不均一性に課題があり、それを克服するために新しい照射装置や治療計画方法が考案され、現在も試行錯誤が繰り返されている。一方で、新しく定位放射線治療を開始した施設の中には、物理学的、機械的な精度管理に対する QA・QC を行う際、複雑に成形された照射範囲を三次元的に確認・検証を行うことがないままに施行されているところも見受けられる。定位放射線照射は、大線量を腫瘍部位に局限して 短期間に照射するだけに、効果的な治療が可能となるものの、逆に、間違った方法や理論により、照射された場合の正常組織に対する障害は甚大になることが予想される。

また、近年臨床応用され始めた陽子線、炭素線などの高エネルギー荷電粒子線は、顕著な Bragg ピークにより線量を集中させた治療照射を実現することができ、治療成績の向上が期待される。しかし、粒子線治療においても、大きな臨床効果とは対比的に、微小な誤差が患者体内に与える影響が大きくなり、予測出来ない副作用につながることも考えられる。治療装置の設定は工学的に制御され、そのほとんどが自動化されており、設定ミスを防ぐように配慮されているが、それが逆に自動化により設定ミスを発見しにくい状況にもなっている。また、機器の中にはその精度が経時的に変化するものもあるため、設定された機器の状態を経時的に把握する必要がある。粒子線治療は高い精度が要求されるため、線量分布計算の正確性や機器設定の誤差に起因する線量分布の不確かさを十分に把握することが一層重要である。そして、これらの線量分布の不確かさを考慮した上で、治療を実施することが粒子線治療の治療成績を向上させることには必要不可欠である。

そこで、放射線治療においては、線量分布の誤差原因と推定される機器やシステムなどの誤差を明確にし、これらの程度を常に把握し、適正に維持する方策を示す必要がある。これらの複雑化された線量分布は三次元的に直接確認可能な三次元化学線量計を用いることによって、最終的に照射された吸収線量分布の直接測定が可能になる。このような背景を踏まえ、光子線および粒子線を用いた定位放射線治療について、科学的根拠を基盤にした三次元化学線量計を用いた精度管理を適正かつ迅速に進めるために本評価方法を作成した。

2. 用語の定義

(1) 三次元化学線量計

放射線照射によって誘起される化学反応を利用して三次元的・連続的に線量分布を読み出すことが出来る化学線量計を示す。

(2) 定位放射線治療

電離放射線を用いて、病巣に対して多方向から照射する技術と照射する放射線を病変精確に正確に照準する技術の両者を満たすものであり、従来の放射線治療よりも大線量を短期間に局所的に照射することを目的にした治療のことを示す。

(3) 精度管理

計画された放射線治療の照射計画に対して、照射される放射線の不確かさを少なくするための確認と検証を示す。ここでは、照射された放射線の線量分布を可能な限り三次元的に直接的・間接的に可視化し、照射された放射線量分布を確認することを示す。

(4) 光子線治療

電磁波であるX線・ γ 線を用いた放射線治療を示す。

(5) 粒子線治療

陽子や炭素の原子核等の粒子を用いた放射線治療を示す。

(6) 読み取り装置

三次元化学線量計に照射された線量分布を読み取る装置。ここでは核磁気共鳴診断装置、X線コンピュータ断層装置や光学コンピュータ断層装置等の装置を示し、三次元化学線量計に照射された放射線による化学的・物理学的変化を読み取り、間接的・直接的に可視化と数値化が行える装置を示す。なお、装置の利用方法や適応に関しては個別に規格・基準を参照すること。

3. 本評価方法の対象

本評価方法は、定位放射線治療の線量分布測定における三次元化学線量計を用いた精度管理に適用されるものである。現在、定位放射線治療においては放射線腫瘍学会よりガイドライン・勧告がホームページ上で公開されており、特に線量や線量率及び、線質に関しては既存のガイドライン等により、機械的・物理学的に測定される技術が構築されている (<https://www.jastro.or.jp/guideline/>)。しかしながら、照射範囲が物理学的・工学的検証以外に三次元的に測定・検証される手法に対するガイドラインは存在しない。また、近年画像誘導型の定位放射線治療機器が開発されており、既存の計測器を用いる事は困難であるが、三次元化学線量計を用いることにより照射された放射線を三次元的に連続的に測定することが可能になることから、三次元化学線量計の重要性は高まっている。

4. 本評価方法の位置づけ

本評価方法は日々進歩の著しい定位放射線治療の機器開発・技術開発に対して、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考える点について示したものである。従って、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る。定位放射線治療の照射精度の評価に当たっては個別の技術・機器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、本評価方法のほか、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。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 使用者は品質管理条件（温度・期間）、化学組成、形状、物理学的・化学的特性（組成比など）の明記または理解をして利用すること。また、廃棄方法は施設基準に従い処理すること。

(2) 照射の際は以下の事項を参考に、使用し評価する。

新たに用いられる治療機器及び治療方法に関しては、以下の事項に留意し、対応する三次元化学線量を選択して用いること。

- ・線量範囲
- ・線質依存性
- ・線量率依存性

- ・線量積算性
- ・化学線量計の形状（サイズなど）
- ・温度依存性
- ・放射化

(3) 読み取り際は以下の事項を参考に、使用し評価する。

照射された三次元化学線量計を読み取る際には、以下の事項に留意し、読み取り原理・手法と機器の特性を理解し、三次元化学線量計の評価を行うこと。

- ・空間分解能
- ・アーチファクト
- ・温度依存性
- ・均一性
- ・線量分解能
- ・線量範囲（信号範囲）
- ・線量率依存性
- ・化学線量計の形状（サイズなど）
- ・時間依存特性（フェーディング・エージングなど）

(4) 線量評価の際は以下の事項を参考に、使用し評価する。

読み取られたデータを解析する際は、以下の事項に留意し、評価を行うこと。

- ・線量範囲
- ・線質依存性
- ・線量率依存性
- ・線量積算性
- ・校正曲線
- ・均一性（利用する三次元化学線量計の物理学的・化学的均一性など）
- ・空間分解能
- ・線量分解能
- ・化学線量計の形状（サイズなど）
- ・温度依存性（作製時・保管時・使用時・読み取り時を含む）
- ・時間依存特性（フェーディング・エージングなど）