

薬生機審発1115第1号
平成30年11月15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

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きたところです。

今般、東京大学大学院工学系研究科（総括研究代表者：光石衛）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・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

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-

頭蓋顎顔面骨等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材に関する評価指標

頭蓋顎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の評価指標

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。

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もり精度の向上、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（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なとされた評価項目（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态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。

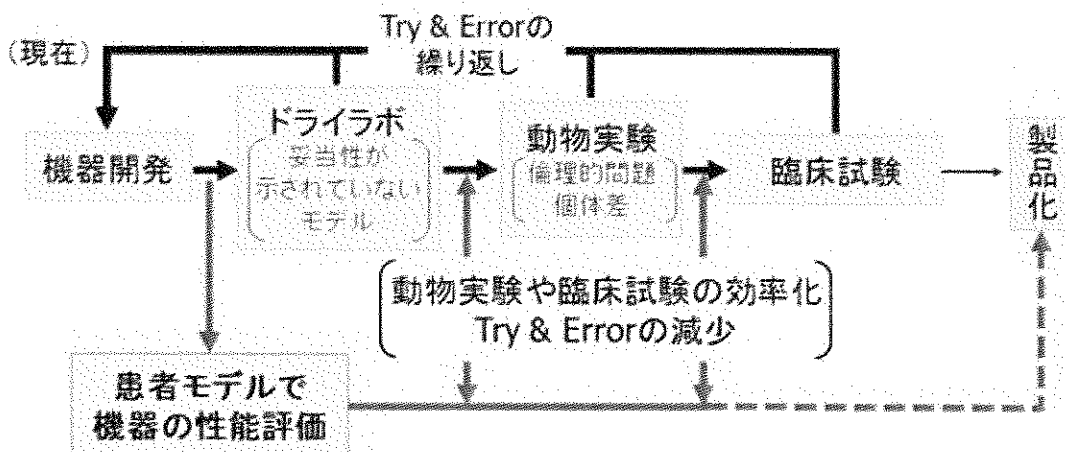
- ・評価基準の標準化（複数の評価者で専門医の手技を評価する際、採点基準が評価者によってばらつくことがないようにするため、明確な採点基

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



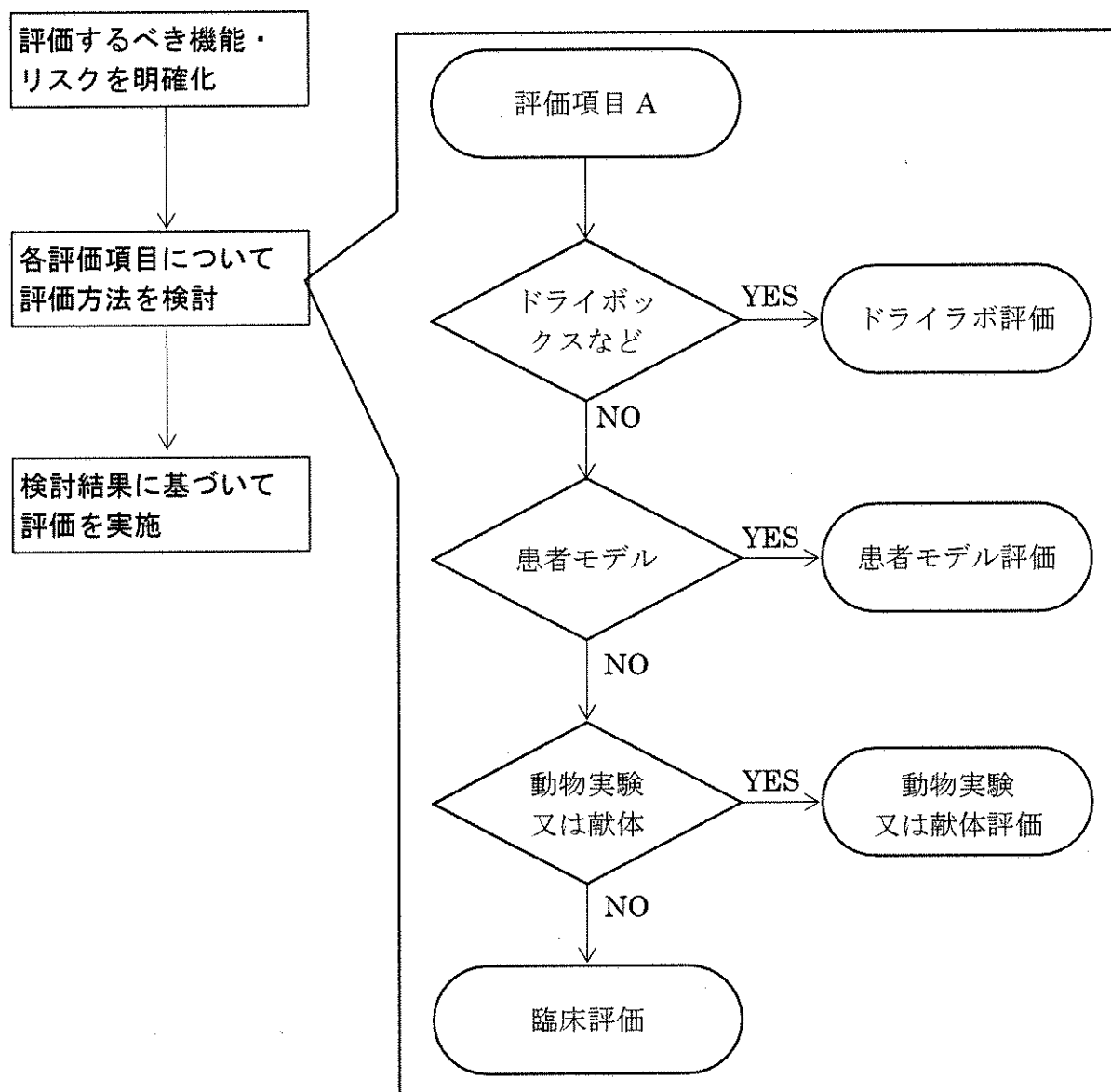
医療機器評価工程と患者モデルの位置づけ

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。

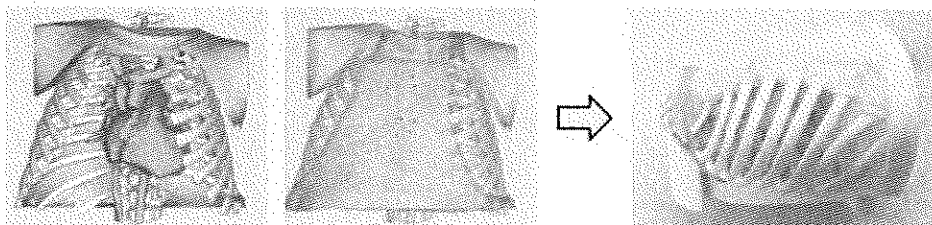
小児外科における患者モデルの開発例（参考）

【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。

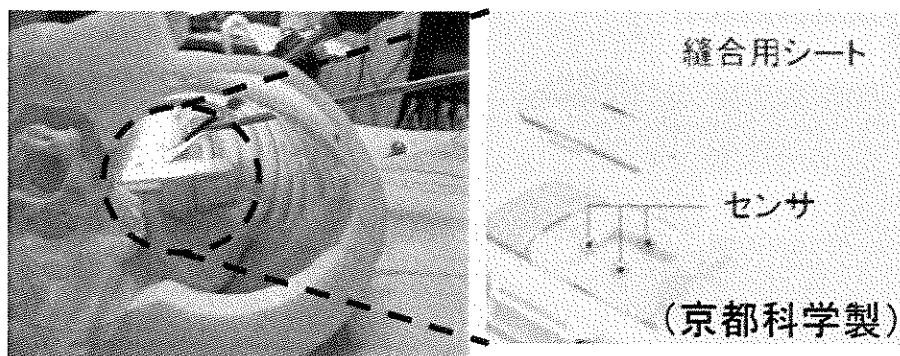
1. 簡易版食道閉鎖症モデルの開発

- 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

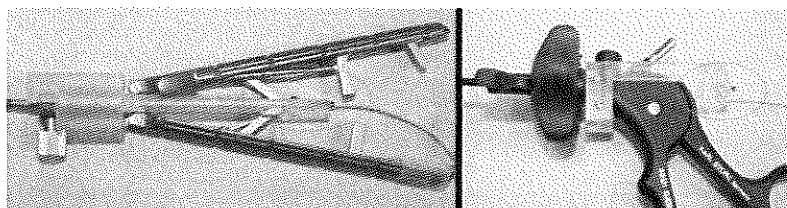


➤ 計測機器の設置

- ・ 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）



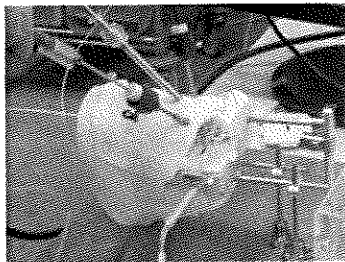
2. 患者モデルの妥当性評価実験

【対象】小児外科医 (n = 28)

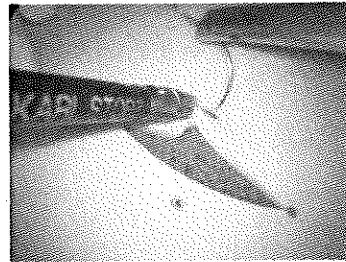
- Expert(EX) n = 9 噴門形成術 20 例以上経験
- Intermediate(IN) n = 9 噴門形成術 1 - 19 例経験
- Trainee(TR) n = 10 噴門形成未経験

➤ 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)



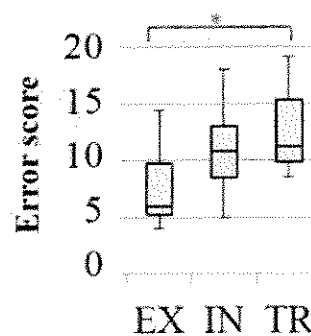
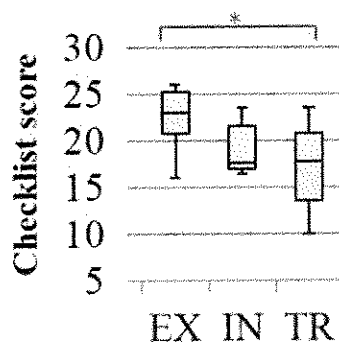
乳児胸郭モデル



縫合の様子

➤ 結果 (一部のみ掲載)

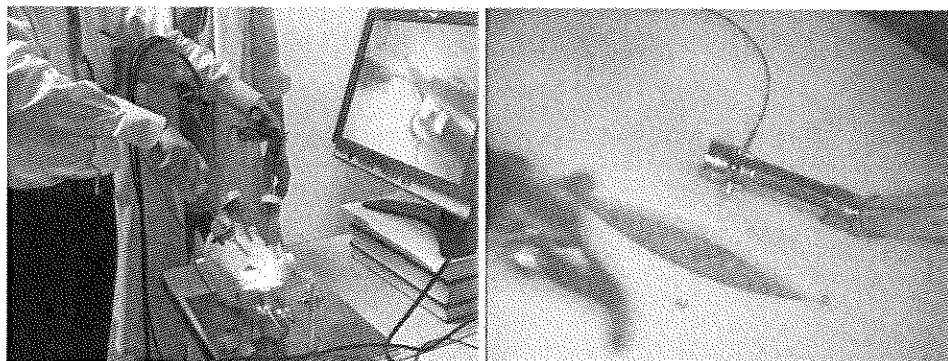
- 被験者に課した本患者モデル内でのタスクを手技解析することにより、被験者の習熟度の差を示すことができた。
⇒実臨床の複雑性を再現した妥当性のあるモデルであると解釈可能。



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。

頭蓋顎顔面骨等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材に関する評価指標

1. はじめに

形成外科・整形外科等の領域では、古くから体内植込み型機器（インプラント）を用いた治療が行われてきた。医療機器として承認されているインプラントは、機械的・生物学的安全性及び有効性が確認された既存製品として臨床で広く使用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。しかし、生じた骨欠損の形状が複雑であったり、患者の個体差ゆえに、既製のインプラントでは十分な治療効果が得られない場合がある。治療においては、執刀する医師の判断によって、既製パターンの組み合わせを用いたり、術中に形状を細工することでカスタマイズを行っている。このような方法でのインプラント治療は、手術時間の延長や手順の増加から術者や患者の負担を増加させるだけでなく、医師の審美的な価値観やカスタマイズの技量によって治療効果にばらつきが生じるという欠点がある。

中でも、頭蓋顎顔面骨格は形状が複雑で個体差が生じやすく、インプラント治療における障壁となっている。そのため、欠損部位への形状適合性が高いインプラントを用いることで、術者、患者双方の負担を減少でき、良好な形状回復が期待できる。

以上の背景を踏まえ、頭蓋顎顔面骨等に適用するインプラントのうち、特に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材について、科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性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. 本評価指標の対象

本評価指標は、個体差が大きい個々の患者の変形・欠損部位に合わせて三次元積層造形技術により形状を予め付与して製造販売され、頭蓋顎顔面骨等の外科手術時に使用されるセラミックス製カスタムメイド骨補填材を対象とする。なお、本評価指標で扱うセラミックスは、最終製品が非金属無機固体物質を主成分とするものであり、有機化合物や金属などと複合化されたものは扱わない。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい機器を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について例示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積、臨床動向等を踏まえ改訂されるべきものであり、医療機器の承認申請の内容に関して拘束力を有するものではない。

本評価指標は、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材の品質、有効性及び安全性を確保する上で、特に留意すべき点についてまとめた

ものである。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、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価項目リストのほか、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。特に、既存の医療機器とは異なると考えられる新規技術を付加する場合には、本評価指標では扱わない臨床試験が必要となる可能性に留意するとともに、予め独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することを推奨する。

4. 評価において留意すべき事項

(1) 基本的事項

以下の事項を参考として、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材に要求される基本的事項を明確にすること。なお、明確とすべき事項については、「三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標」(平成26年9月12日付け薬食機参発0912第2号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「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」の(別紙3)(以下「薬食機参発0912第2号通知」という。))を参考にすること。

① 使用目的又は効果

疾患、適用部位、期待する効果(既存のレディメイド製品等を使用した場合に十分な治療効果が得られない、既存のレディメイド製品等に比べより大きな効果が得られることを含む)。

② 形状、構造及び原理

製品の構造及び形状、原理、各部機能等を、個々の患者毎に形状を変更する部分とその寸法範囲(作製可能な最大、最小寸法)を既存のレディメイド製品等と比較して示す。

③ 原材料

形状、構造及び原理で記載した内容との対応関係を示す。

④ 性能及び安全性に関する規格

品目ごとの力学的負荷及び求められる形状精度等を考慮した必要な規格値を設定し、評価を行う。力学的負荷及び形状の判断基準としては製品の特性、適用部位、手術時の使用法を考慮する。

⑤ 使用方法

本評価指標が対象と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材は、既存のレディメイド製品等と比較して医師による細作業が軽減されることが期待される製品である。使用方法が、従前と異なる製品の場合は、使用方法の妥当性について適切な評価が必要となる。

⑥ 製造方法

個々の患者毎にインプラント形状・構造等を決定する手順・方法について記載すること。記載にあたっては、「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に関する評価指標」（平成27年9月25日付け薬食機参発0925第1号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知「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」の（別紙3）（以下「薬食機参発0925第1号通知」という。））を参考にすること。

三次元積層造形原理（CT等の撮像条件、使用するソフトの特定を含む。）、及び工程の製造条件によって製品の使用目的、性能等が影響を受ける場合においては製造条件の記載を行う（必要があればデザイン時に使用する石膏モデルの作製原理も考慮する）。

（2）非臨床試験

製品の有効性及び安全性を裏付ける試験等は、既存のレディメイド製品等に共通して求められる各種評価項目のほか、本評価指標が対象と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材に特有の項目についても留意して実施する必要がある。なお、骨補填材として承認前例のない原材料は、当該原材料の物理的、化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性について、十分検討した上で、必要な項目について評価する。

以下に、一般的に留意すべき点を示す。

① 物理的、化学的特性

最終製品の物理的、化学的特性を評価する。最終製品で評価できない場合は、それと同一の製造工程を経た造形物で評価することができる。その際、原材料の物理的、化学的特性に対する製造工程の影響も考慮しなければならない。

② 生物学的安全性

平成24年3月1日付け薬食機発0301第20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「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」を参考に、JIS T0993-1又はISO 10993-1に準拠して、既存のレディメイド製品等との製造工程の差分を踏まえた評価が必要である。具体的には、残存原材料（粉末等）、不純物や化学変化の影響を考慮する。なお、一度造形テーブルに置いた未使用のセラミックス原材料を再使用する場合は、再使用による影響（劣化、変質、不純物の混入、再使用回数又は期限等）を考慮する必要がある。

③ 機械的安全性

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材は、積層方向の異方性を特徴とする製品となることが多い。臨床的に耐久性等が必要とさ

れる場合には、既存のレディメイド製品等と比較して力学的に安全な範囲の変更であることを説明すると共に、以下の点について留意して薬食機参発0912第2号通知等に従ったワーストケースの力学試験を行う必要がある。

また、造形後に焼成する製品については、必要に応じて、熱収縮による変形や残留応力等の評価を行う必要がある。

なお、原材料の再使用による影響を考慮する必要がある。

本評価指標が対象と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材においては、最終製品で考えられるすべての形状を想定した上で既存のレディメイド製品等と同等の評価を実施することが困難であるため、上述した参考資料に従ってワーストケースを適切に設定し以下の点を考慮して評価を行う。

(ア) 試験概要（使用した検体の仕様を含む。）

(イ) 試験検体の選定理由（ワーストケースの選定理由を含む。）

(ウ) 力学的特性の評価及び妥当性

製品の特性と適用部位を考慮して必要な試験を行うこと。

・ 強度試験等

注：セラミックスに関する材料強度試験等としては次に掲げるような規格がある。製品の機械的安全性評価として妥当な各種試験を計画、実施する際に参考にすることができる。

▶ セラミックスに関する試験規格の例

最小曲げ荷重（ファインセラミックスの曲げ強さ試験JIS R 1601等）、圧縮強度試験（ファインセラミックスの圧縮強さ試験JIS R 1608等）、開気孔率（ファインセラミックスの焼結体密度・開気孔率の測定法JIS R 1634等）

・ 力学的シミュレーション解析（応力集中解析等。ワーストケースの選定も含む。）

注：特殊内部構造又は特殊表面構造を有する製品に関して力学的シミュレーション解析を適用する場合は、通常の機械的安全性試験（強度試験）の成績と比較検討を行い、当該解析が機械的安全性試験の代替となる妥当性を示すことが望ましい。

④ 安定性及び耐久性

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材の原材料等において安定性及び耐久性に関する知見が得られていないと考えられる場合は、適切な保管方法及び有効期間を設定するため、これらについて既存のレディメイド製品等との製造工程の差分を踏まえた評価が必要である。具体的には、残存原材料（粉末等）、不純物や化学変化の影響を考慮する。なお、原材料の再使用に

よる影響を考慮する必要がある。

⑤ 性能評価

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材の性能は、個々の患者の骨形状への適合性あるいは強度に依存して発揮されることが考えられる。形状適合性の評価においては、①画像データの取得、②画像データからの三次元形状データ構築、③設計、④造形データへの変換、⑤三次元造形、の各プロセスについて薬食機参発0925第1号通知を参考に再現性及び精度に関する検討を行うこと。特に造形後に焼結工程を有する製品の場合は、最終製品の設計上の形状と一定の誤差範囲内で一致していることを示す必要がある。臨床的に積層方向の異方性による高機能性が必要とされる場合には、既存のレディメイド製品等と比較して、薬食機参発0912第2号通知等に従ったワーストケースの力学試験を行うこと。

⑥ 動物試験

患者への形状適合性又はその他の性能等の評価において動物試験（in vivo試験）を実施する必要性が認められた場合は、以下の点に留意して適切な評価を行うこと。

（ア）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）
- ・ 動物への手技と臨床における手技との比較考察

（イ）試験プロトコル

- ・ 評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・ 比較対象
- ・ 計測データ（生理学的及び機械的データ等）
- ・ 例数の設定とその妥当性

（ウ）評価にあ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や組織病理評価等）
例）母床骨との適合性、軟組織との親和性
- ・ 治療状況（治療目標の達成度）
- ・ 製品の性能に係る設計仕様の満足度及び改善点
- ・ 生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・ 動物実験で確認する項目に関わる機器不具合

（3）臨床試験（治験）

医療機器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。臨床試験の試験成績に関する資料の要否については、個々の医療機器の特性、既存の医療機器との同等性、非臨床試験の試

験成績等により総合的に判断されることから、その判断には必要に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談を活用すること。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（参考：「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」（平成20年8月4日付け薬食機発0804001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））。

なお、治験を実施する場合は、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年3月23日厚生労働省令第36号：医療機器GCP省令）を遵守して行うこと。

頭蓋顎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の評価指標

1. はじめに

形成外科・整形外科等の領域において、対象とする骨軟骨組織は、細胞の種類が少なく、多量の無機質からなる比較的単純な構造であることから、古くから体内植込み型機器（インプラント）を用いた治療が行われてきた。医療機器として承認されているインプラントは、機械的・生物学的安全性及び有効性が確認されたものとして広く臨床応用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。

患者の骨形状には個体差があるため、既製のインプラントで個体差への対応ができない場合には、執刀する医師の判断によって、既製パターンの組み合わせを用いたり、徒手的に細工することでカスタマイズを行っている。このような方法でのインプラント治療は、手術時間の延長や手順の増加から術者や患者の負担を増加させるだけでなく、医師の審美的な価値観や彫塑の能力によって治療効果にばらつきが生じるという欠点がある。特に、頭蓋顎顔面部は、骨格形状が複雑で個体差が生じやすく、インプラント治療における障壁となっている。そのため、欠損部位への形状適合性が高いインプラントを用いることで、術者、患者双方の負担を減少でき、良好な形態回復が期待できる。

以上の背景を踏まえ、頭蓋顎顔面骨に適用するインプラントのうち、特に非吸収性金属製カスタムメイドプレートについて、科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の非臨床試験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. 本評価指標の対象

本評価指標は、個体差が大きい個々の患者の整復部位に合わせて三次元形状を予め付与して製造販売される金属製カスタムメイドプレートのうち、頭蓋顎顔面骨に限局して外科手術時に整復形状保持体として使用され、かつ、プレートにかかる力学的負荷がプレートの耐負荷性能を下回ることが明らかな症例（例えば、母床骨による免荷が十分な症例や、免荷を目的とした他の支持材を使用する症例）へ適応させるものを対象とする。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい機器を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について

例示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積、臨床動向等を踏まえ改訂されるべきものであり、医療機器の承認申請の内容に関して拘束力を有するものではない。また、製品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、本評価項目リストのほか、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。特に、既承認の医療機器とは異なると考えられる新規技術を付加する場合には、本評価指標では扱わない臨床試験が必要となる可能性に留意するとともに、予め独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することを推奨する。

4. 評価において留意すべき事項

(1) 基本的事項

以下の事項を参考として、製品に要求される基本的事項を明確にする。

① 使用目的又は効果

具体的疾患名、使用方法（レディメイド製品（サイズバリエーションの用意された非カスタムメイドの製品）と異なる場合、妥当性について評価を行う。）、期待する効果（既製品を使用した場合に十分な治療効果が得られない、既製品に比べより大きな効果が得られる、既製品に比べて医師の細作業が軽減されることを含む。）を示す。

② 形状、構造及び原理

外観形状、構造、原理、各部機能等を、個々の患者毎に形状を変更する部分とその寸法範囲（最大、最小寸法）をレディメイド製品と比較して示す。

③ 原材料

形状、構造及び原理で記載した内容との対応関係を示す。

④ 性能及び安全性に関する規格

品目ごとの力学的負荷を考慮した必要な規格値を設定し、評価を行う。力学的負荷の判断基準としては「製品の特性」、「使用部位」、「施術時の使用法」を考慮する。

⑤ 製造方法

個々の患者毎にインプラント形状・構造等を決定する手順・方法について記載する。記載に当たっては、「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27年9月25日付け薬食機参発0925第1号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品担当）通知）の別紙3に定める「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に関する評価指標」（以下「インプラント評価指標」

という。)を参考にすること。

既存の医療機器と同一の製造方法により製造可能であることを示すか、又は製造方法が異なる場合は形状の作製原理等を記載する。

工程の製造条件によって製品の使用目的、性能等が影響を受ける場合においては製造条件の記載を行うこと（必要があれば形状付与モデルの作製原理も考慮する。）。

性能及び安全性に関する規格項目に対し、検査工程にて確認している事項を記載する。

⑥ 開発の経緯

開発のコンセプト、意図、経緯、背景、また設計仕様に基つき品質、有効性及び安全性が確保されていることを検証した結果を示す。

⑦ 類似医療機器との比較

既存の医療機器との同等性の証明及び実質的に異なる部分、新たな使用目的や設計仕様上又は性能上の特性（差分）を明確にする。

⑧ 外国における使用状況

承認申請品目が外国において既に使用されている医療機器である場合はその使用状況を示す。

(2) 非臨床試験

製品の有効性及び安全性を裏付ける試験等は、レディメイド製品を含めた骨接合材料に共通して求められる各種評価項目のほか、本評価指標が対象とする金属製カスタムメイドプレートに特有の項目についても留意して実施する必要がある。なお、骨固定材料として承認前例のない原材料は、当該原材料の物理的、化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性について、必要に応じて評価を検討する。

以下に、一般的に留意すべき点を示す。

① 物理的、化学的特性

製品の製造工程が原材料の物理的、化学的特性に影響を与える場合は、その工程を経た原材料について評価する必要がある。原材料に関する公的規格の例を別紙1の1.2に示す。

② 生物学的安全性

「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成24年3月1日付け薬食機発0301第20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）を参考に、JIS T0993-1又はISO 10993-1に準拠して評価する。

③ 機械的安全性

レディメイド製品では、機械的安全性として、静的曲げ試験や曲げ疲労特性試験を評価することとされている（「体内固定用ネジ及び体内固定用プレート審査ガイドラインについて」（平成22年7月30日付け薬食機発0730第10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）の別紙1に定める「体内固定用ネジ及び体内固定用プレート 技術評価ガイドライン」を参照。

本評価指標が対象とする金属製カスタムメイドプレートにおいては、最終製品で考えられる形状が膨大であり、レディメイド製品と同等の評価を実施することが困難であるため、ワーストケースを適切に設定し以下の点を考慮して評価を行う。

- (ア) 試験概要（使用した検体の仕様を含む。）
- (イ) 試験検体の選定理由（ワーストケースの選定理由を含む。）
- (ウ) 力学的特性の評価及び妥当性

製品の特性と使用部位を考慮して、以下を参考に試験を行うこと。

以下に示した試験では製品の機械的安全性を保証するには十分ではない場合は、別紙1の参考規格を参照し、適宜試験を追加する。

- ・曲げ荷重試験
- ・曲げ疲労試験
- ・スクリューとの動的組合せ試験（ロッキング機構を有する製品の場
合。）
- ・力学的シミュレーション解析（応力集中解析など。ワーストケース
の選定も含む。）

④ 安定性及び耐久性

金属製カスタムメイドプレートの原材料である金属は、安定性や耐久性に関する知見が既に得られている場合が多いと考えられる。しかし、新規の原材料等においてこれらの知見が得られていないと考えられる場合は、適切な保管方法及び有効期間を設定するため、安定性及び耐久性について評価を行う。評価を行うに当たっては、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定にかかる安定性試験の取扱いについて」（平成24年12月27日付け薬食機発1227第5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）及び「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定にかかる安定性試験の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）」（平成25年2月8日付け薬食機発0208第5号通知）を参考にすること。

⑤ 性能評価

本評価指標が対象とする金属製カスタムメイドプレートの性能は、製品が個々の患者の骨形状に適合することによって発揮されると考えられる。このことから、患者の骨形状又は患者の画像データから再構築した三次元形状及び最終製品の形状適合性について評価を行う必要がある。評価を行うに当たっては、インプラント評価指標を参考にすること。

⑥ 動物試験

患者への形状適合性又はその他の性能等の評価において動物試験 (*in vivo* 試験) を実施する必要性が認められた場合は、以下の点に留意して適切な評価を行うこと。

(ア) 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)
- ・動物への手技と臨床における手技との比較考察

(イ) 試験プロトコル

- ・評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・比較対象
- ・計測データ (生理学的及び機械的データ等)
- ・例数の設定とその妥当性

(ウ) 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や組織病理評価等)
例) 母床骨との適合性、軟組織との親和性
- ・治療状況 (治療目標の達成度)
- ・製品の性能に係る設計仕様の満足度及び改善点
- ・生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・動物実験で確認する項目に関わる機器不具合

別紙 1

参考規格等

1.1 基本的事項（基本要件への適合性等）

- 1) 平成22年7月30日付け薬食機発0730第10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「体内固定用ネジ及び体内固定用プレート審査ガイドラインについて」
- 2) 平成27年9月25日付け薬食機参発0925第1号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品担当）通知「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」の（別紙3）「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に関する評価指標」

1.2 原材料

- 1) JIS G 4303, ステンレス鋼棒
- 2) JIS G 4305, 冷間圧延ステンレス鋼板及び鋼帯
- 3) JIS H 4600, チタン及びチタン合金の板及び条
- 4) JIS H 4650, チタン及びチタン合金—棒
- 5) JIS T 7401-1, 外科インプラント用チタン材料—第1部：チタン
- 6) JIS T 7401-2, 外科インプラント用チタン材料—第2部：チタン 6-アルミニウム 4-バナジウム合金展伸材
- 7) JIS T 7401-5, 外科インプラント用チタン材料—第5部：チタン 6-アルミニウム 7-ニオブ合金展伸材
- 8) JIS T 7403-1, 外科インプラント用鉄基合金—第1部：ステンレス鋼
- 9) JIS T 7403-2, 外科インプラント用鉄基合金—第2部：高窒素ステンレス鋼
- 10) ISO 5832-1, Implants for surgery – Metallic materials – Part 1: Wrought stainless steel
- 11) ISO 5832-2, Implants for surgery – Metallic materials – Part 2: Unalloyed titanium
- 12) ISO 5832-3, Implants for surgery – Metallic materials – Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy
- 13) ISO 5832-11, Implants for surgery – Metallic materials – Part 11: Wrought titanium 6-aluminium 7-niobium alloy
- 14) ISO 7153-1, Surgical instruments – Metallic materials –

Part 1: Stainless steel

- 15) ASTM F67, Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications (UNS R50250, UNS R50400, UNS R50550, UNS R50700)
- 16) ASTM F75, Standard Specification for Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum Alloy Castings and Casting Alloy for Surgical Implants (UNS R30075)
- 17) ASTM F90, Standard Specification for Wrought Cobalt-20 Chromium-15 Tungsten-10 Nickel Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R30605)
- 18) ASTM F136, Standard Specification for Wrought Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56401)
- 19) ASTM F138, Standard Specification for Wrought 18 Chromium-14 Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S31673)
- 20) ASTM F799, Standard Specification for Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum Alloy Forgings for Surgical Implants (UNS R31537, R31538, R31539)
- 21) ASTM F1108, Standard Specification for Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56400)
- 22) ASTM F1472, Standard Specification for Wrought Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56400)
- 23) ASTM F1314, Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened 22 Chromium-13 Nickel-5 Manganese-2.5 Molybdenum Stainless Steel Alloy Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S20910)
- 24) ASTM F1537, Standard Specification for Wrought Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum Alloys for Surgical Implants (UNS R31537, UNS R31538, and UNS R31539)

1.3 生物学的安全性

- 1) 平成24年3月1日付け薬食機発0301第20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「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」

- 2) JIS T 0993-1, 医療機器の生物学的評価 - 第1部：リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験
- 3) ISO10993-1~18, Biological evaluation of medical devices-part1-18

1.4 安定性

- 1) 平成24年12月27日付け薬食機発1227第5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「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定にかかる安定性試験の取扱いについて」
- 2) 平成25年2月8日付け薬食機発0208第5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「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定にかかる安定性試験の取扱いに関する質疑応答集（Q&A）」

1.5 機械的安全性

- 1) JIS T 0311, 金属製骨ねじの機械的試験方法
- 2) JIS T 0312, 金属製骨接合用品の曲げ試験方法
- 3) JIS Z 2241, 金属材料引張試験方法
- 4) ISO 6892-1, Metallic materials - Tensile testing - Part1: Method of test at room temperature
- 5) ISO 6892-2, Metallic materials - Tensile testing - Part1: Method of test at elevated temperature
- 6) ASTM E8/E8M, Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials

