

薬食機参発0912第2号

平成26年9月12日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

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）

（公 印 省 略）

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

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器・再生医療等製品について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、同種iPS（様）細胞由来網膜色素上皮細胞（別紙1）、可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント（別紙2）及び三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント（別紙3）の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、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いただきますよう御配慮願います。

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、米国医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長他の関連団体宛て送付することを申し添えます。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器・再生医療等製品を対象として現時点で考えられる評価項目を示した



ものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項についてあらかじめ検討するほか、可能な限り早期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が望ましいこと。

## 同種 iPS (様) 細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標

### 1. はじめに

ヒト由来の人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 又は人工多能性幹細胞様細胞 (iPS 様細胞) のうち、同種由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞を加工した製品 (以下「ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工製品」という。) の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、「ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」(平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知) に定められているところである。

本評価指標は、ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工製品のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される再生医療等製品 (平成 25 年法律第 84 号第 1 条の規定による改正後の薬事法 (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 2 条第 9 項に規定する「再生医療等製品」をいう。以下同じ。) について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工製品のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される再生医療等製品について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

### 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しいヒト (同種) iPS (様) 細胞加工製品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示している。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ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。

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、本評価指標の他、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。

### 4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は、「ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」(平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知) の定義による他、以下のとおりとする。

- (1) 網膜色素上皮細胞：網膜 10 層の最外層。単層上皮細胞で、視細胞貪食や視物質（レチナール等）再生能を持ち、血液網膜関門を構成する。加齢黄斑変性の主病巣。
- (2) 視細胞：網膜を構成する細胞の 1 つ。光受容体と言われ、光エネルギーを電気エネルギーに変換する。神経網膜の最外層に位置し、外節と呼ばれる先端部は、網膜色素上皮に恒常的に貪食され、新しい細胞と入れ替わっている。
- (3) 原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。（生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）の定義と同じ）
- (4) セル・バンク：均一な組成の内容物をそれぞれに含む相当数の容器を集めた状態で、一定の条件下で保存しているものである。個々の容器には、単一の細胞プールから分注された細胞が含まれている。（ICH-Q5D「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）の定義と同じ）
- (5) クロスコンタミネーション：サンプル間の混入のこと。交叉汚染とも呼ばれる。製造に用いられる原料の間、中間体の間等での混入を意味する。例えば、あるセル・バンクに由来する細胞に別のセル・バンクに由来する細胞が混入する場合や、ウイルス不活化後の原料に不活化前の原料が混ざってしまう場合等が挙げられる。
- (6) 貪食能：網膜色素上皮細胞はマクロファージ等と同様に、異物（細菌や細胞の残骸等）を自身の細胞体内に取り込み、消化する能力を持っている。正常状態では視細胞の先端を恒常的に取り込んでいる。
- (7) 細胞シート：細胞同士が結合してシート状の形態を呈しているものをいう。
- (8) バリア機能：網膜色素上皮細胞では細胞間が接着構造で結合しており、物質が自由に移動できない構造となっている。この機能をバリア機能という。
- (9) 網膜下移植：網膜下腔（感覚網膜と網膜色素上皮細胞の間）に意図的にスペースを作成し、組織や器具等を挿入する手術治療をいう。
- (10) 眼底検査：眼球の前方から瞳孔を通して眼底に光を入れ、倒像鏡・直像鏡・前置レンズ等を用いて網膜・脈絡膜の変化を観察する検査。
- (11) 造影検査：静脈内に蛍光物質（フルオレセイン等）を投与した後、蛍光専用のカメラで眼底を観察、撮影する検査。眼底の血行動態やバリア機能の評価、新生血管の検出ができる。
- (12) 網膜断層検査：OCT (optical coherence tomography) と呼ばれる、生体網膜を断層面で観察できる検査。脈絡膜新生血管、網膜剥離等の検出に優れる。
- (13) 滲出性病巣：加齢黄斑変性で脈絡膜新生血管が生じた病態。網膜下に貯留した浸出液や新生血管組織により、網膜の構造が乱れ、急速に高度な視力低下を呈

する。

- (14) ドライタイプ：加齢黄斑変性の1つの型。網膜色素上皮・視細胞・脈絡膜毛細血管板の委縮を主体とする。急激な視力低下はきたさないが、最終的には読書視力は失う。欧米では加齢黄斑変性の8割を占めるとされている。
- (15) 電気生理学的検査：光刺激を受けた時に網膜、視神経等に発生する弱い電位を検出する検査。網膜の活動電位を記録する網膜電図検査、視神経や脳が発する脳波を測定する視覚誘発電位検査、眼球運動で生じる電位を測定する眼球電図検査等があり、網膜・視神経・視中枢の機能や、眼球運動の異常等を評価する。
- (16) 中心視力：一般に視力検査で測定する視機能の1つ。最も解像度に優れた視野の中心（黄斑部に相当する）での2点弁別能（解像度）を評価する。文字や図形の形（我が国ではランドルト環（Cの字切れ目）を用いることが多い。）を判別ができるか評価する。
- (17) 網膜感度検査：網膜上に小さな光を投射し、一点一点の明るさを変化させることで被検者が見える範囲を調べる検査。マイクロペリメトリーや静的量的視野測定等がある。
- (18) VFQ-25：米国 National Eye Institute で開発された The 25-item Visual Function Questionnaire。日本語版もある。視覚に関連した QOL を数値化して評価することができる。眼科疾患が日常生活に与える影響や、治療・ケアの結果の評価に用いられている。
- (19) 眼底自発蛍光：主に網膜色素上皮内に蓄積したリポフスチンの発する蛍光のこと。専用フィルターを搭載した眼底カメラを用い、蛍光の有無及び多寡を測定し、網膜色素上皮の機能を評価できる。

## 5. 評価に当たって留意すべき事項

本評価指標は、当面、既に再生医療等製品の原材料として株化されているヒト（同種）iPS（様）細胞（細胞株）を主たる原材料として製造所に受け入れ、これを製造所において加工して製造されたヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品としての網膜色素上皮細胞に適用することを想定している。再生医療等製品の製造所内でヒト（同種）iPS（様）細胞を体細胞から新たに樹立し、これを原材料とした再生医療等製品の製造を意図するような場合には、本評価指標を参照しつつ、「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」（平成24年9月7日付け薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知）等を参考とすること。

### (1) 原料

#### ①原料となるヒト（同種）iPS（様）細胞

原料となるヒト（同種）iPS（様）細胞は、再生医療等製品の原材料として株化され、セル・バンク化されたヒト（同種）iPS（様）細胞であって、一定の製造工

程を経ることにより網膜色素上皮細胞へ分化することが確認されている、又は合理的に予測されるものである必要がある。また、ゲノムシーケンスにより、網膜色素上皮細胞の機能に関わる遺伝子変異を持たないことを確認しておくことが望ましい。網膜色素上皮細胞の機能に影響する可能性のある遺伝子としては、RPE65、ベストロフィン、SEMA4A、LRAT、RDH12、RP9、RP11 等が挙げられる。

ヒト体細胞への初期化遺伝子導入による遺伝子リプログラミングにより iPS 細胞を樹立した場合には、導入された遺伝子の残存が否定されていることが望ましい。残存が否定できない場合には、導入遺伝子が最終製品である網膜色素上皮細胞の品質及び安全性に悪影響を与えないことを確認する必要がある。

また、網膜色素上皮細胞に親和性の高いウイルスの感染（ヒトヘルペスウイルス等）について、ICH-Q5A（「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）に従った検査により否定されていることが望ましい。網膜色素上皮細胞に感染する可能性があるウイルスとしては、ヒトヘルペスウイルス HHV1-8 型の中で HSV-1 (HHV1) (参考資料 1), HSV-2 (HHV2) (参考資料 2), VZV (HHV3) (参考資料 3), EBV (HHV4) (参考資料 4), CMV (HHV5) (参考資料 5), HHV6 (参考資料 6) 等が挙げられる。

## ②ドナーの適格性

最終製品の移植部位が脳に近いことから、伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症について、既往歴の聴取、問診等を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。また可能な場合は、遺伝性の網膜変性疾患の可能性について問診等により確認すること。

## (2) 製造工程において特に注意が必要な事項

網膜色素上皮細胞（最終製品）の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、一定の品質を保持すること。

### ①ロット構成の有無とロットの規定

最終製品及び中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

### ②製造方法

原材料となるヒト（同種）iPS（様）細胞株の製造所への受入から、原料となるヒト iPS 細胞、分化段階の進んだ細胞を経て最終製品に至る製造方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

#### a) 受入検査

原材料となるヒト（同種）iPS（様）細胞株について、製造所への受入れのための試験検査の項目（例えば、目視検査、顕微鏡検査、生存率、細胞の特性

解析、細菌、真菌、ウイルス等の混入の否定等)と各項目の判定基準を設定すること。表現型、遺伝形質、特有の機能等の特性、細胞生存率及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は、細菌、真菌、ウイルス等の検査を行うこと。結果が陽性の場合には、ヒト(同種) iPS(様)細胞株のストック及びその輸送における汚染の有無を確認した上で、改めてヒト(同種) iPS(様)細胞株を入手する。

なお、技術的な理由により、工程をごく一部進めた上で検査を行うことが適切な場合にあつては、受入れ後の適切な時点で検査を実施すること。治験を開始する前段階の場合は、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。

b) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

製造所に受入れたヒト(同種) iPS(様)細胞株から最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間、収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

c) 細胞のバンク化

製造所に受入れたヒト(同種) iPS(様)細胞株からセル・バンクを樹立する等、網膜色素上皮細胞(最終製品)の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程及び試験に関する手順等について詳細を明らかにし、その妥当性を示すこと。ICH-Q5D等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

d) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒト(同種) iPS(様)細胞由来の網膜色素上皮細胞(最終製品)の製造に当たっては、製造工程中の取違い及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

(3) 製品の品質管理

品質規格の値の設定について、治験を開始する前段階の場合にあつては、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。なお、出荷製品そのもの又はその一部に対して規格試験の実施が技術的に困難である場合にあつては、妥当性を示した上で並行して製造した製品を用いて規格試験を実施すること。

① 網膜色素上皮細胞としての品質規格設定のための特性解析項目

a) 形状確認

位相差顕微鏡観察等により、網膜色素上皮細胞特有の細胞形態(例えば茶褐

色の色素、多角形・敷石状細胞形態等)が観察されることを確認すること。

b) 網膜色素上皮細胞としての特異性の確認

網膜色素上皮関連遺伝子 (RPE65, CRALBP, MERTK, BEST1 等のうちいずれか) が発現していることを確認すること。

c) 純度確認

特徴的な形態の確認又は RPE65、ベストロフィン、PAX6 等の複数抗体を用いた免疫染色により判断する。または、網膜色素上皮関連遺伝子の一定レベルの発現を確認する。特徴的な形態をもつものでは、ほぼ色素含有細胞は網膜色素上皮と考えられるため、画像処理等で客観的に数値化して有色素細胞数を判定し、純度の確認を行って差し支えない。

d) 未分化細胞が混在していないことの確認

未分化細胞の混在については、文献では、未分化マーカーの免疫染色(Oct3/4, Sox2, TRA-1-60)によるフローサイトメトリーによる解析、定量 PCR によるマーカー遺伝子の定量 (one step 45 サイクル定量等による OCT3/4, NANOG, LIN28 等の遺伝子発現量の評価) 等が報告されている。この中で特に LIN28 の遺伝子定量解析は、未分化細胞に対する特異性が高くかつ高感度であり、一般的に評価方法として代表的に用いることができる (参考資料 7)。

なお、未分化の iPS (様) 細胞の混在と造腫瘍性については、必ずしも一致しないものであり、造腫瘍性試験に関しては非臨床試験の項目を参照すること。

e) 機能評価

治療用途に整合性のある網膜色素上皮細胞としての機能特性を有することを製造工程中に確認する。一般的な検査としては、例えば以下のようなものがある。

- ・ 貪食能 (蛍光ラベルを行った視細胞外節、蛍光ビーズ等を培養液に添加して細胞の取込み状態をフローサイトメトリー等を用いて評価する。)
- ・ 増殖因子分泌能 (VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PEDF (Pigment Epithelium-Derived Factor) 等の分泌量を ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) で測定する。)

②網膜色素上皮細胞シートとしての品質規格設定のための特性解析項目

網膜色素上皮細胞シートとしての特性を解析する場合は、以下のように形状確認、力学的適合性、機能特性について評価を行い、シート作製方法としての製造工程の妥当性についても明らかにしておくこと。

- a) 形状確認として、例えばシートの組織切片の作製や共焦点顕微鏡での 3 次元観察等により、細胞がシートを形成していることを確認する。
- b) 力学的適合性として、剥離、移植片としての準備までを行い、細胞シートとしての破損の有無等を確認する。



- c) 機能特性（バリア機能）評価として、免疫染色（ZO-1 染色）等バリア機能との相関が報告されている適切なマーカーの発現解析、又は経上皮電気抵抗値（TEER; Trans Epithelial Electrical Resistance）の計測等を行う。

#### （４）非臨床試験

##### ①最終製品の品質管理又は非臨床安全性評価のための造腫瘍性試験

ヒト（同種）iPS（様）細胞を加工して製造される再生医療等製品の造腫瘍性を評価する上では、「原料となる iPS 細胞の造腫瘍性と最終製品の造腫瘍性との相関・因果関係は未解明である」という点に注意が必要である。すなわち、臨床適用に際しては、原料となるヒト（同種）iPS（様）細胞ではなくあくまで最終製品としてのヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品の造腫瘍性評価が最も重要であることを常に留意しなければならない。したがって、造腫瘍性試験については最終製品を用い、免疫不全動物を利用した検出限界が既知の試験系を用いて造腫瘍性の評価を行うことが有用である。

最終製品の造腫瘍性の評価には目的別に大きく 2 種類ある。「品質管理」のための造腫瘍性試験（造腫瘍性細胞の存在量の確認）及び「非臨床安全性評価」のための造腫瘍性試験（最終製品の細胞がヒトでの投与部位に相当する微小環境で造腫瘍性を示すかどうかの確認）であり、これらは区別して評価することが重要である。前者の例としては観察の簡便性と高感度な特性から、重度免疫不全動物（例：NOD/SCID/ $\gamma$ C<sup>null</sup> (NOG) マウス（参考資料 8、9）、NOD/SCID/IL2 $\gamma$ KO (NSG) マウス、Rag2- $\gamma$ C double-knockout (DKO) マウス）への皮下投与試験が挙げられ、後者の例としては免疫不全動物への網膜下投与が挙げられる（参考資料 9、10、11）。最終製品の造腫瘍性に関する品質評価では、免疫不全動物への皮下投与試験以外に、最終製品中に残存する未分化細胞の量を *in vitro* で確認することも有用である。*in vitro* の評価法としては、例えば未分化細胞マーカー分子を指標にしたフローサイトメトリー（例：TRA-1-60）や定量 RT-PCR（例：LIN28）が挙げられ（参考資料 7）、いずれにしても試験系の検出限界を確認しておくことが結果の解釈において重要である。

網膜下（臨床投与経路）移植については、小動物では手術侵襲が大きく、手術手技により結果判定が困難となる可能性があることに留意する。この際の投与細胞数としては、想定される臨床使用量に種差と個体差の安全係数を掛けた量であることが望ましいが、動物に投与した際に、投与細胞の総容量自体が投与部位の微小環境に大きな影響を与え、アーチファクトとなってしまう可能性を十分考慮する必要がある。すなわち、網膜下移植による造腫瘍性試験の目的は、最終製品の細胞がヒトでの投与部位に相当する微小環境で造腫瘍性を示すかどうかの確認にあることに留意しながら投与細胞数を設定することが重要である。

HLA タイピング等の後に同じ方法で樹立され、最終製品の原料として同等の品

質特性を持つことが確認された複数のヒト（同種）iPS（様）細胞セル・バンクから同等の品質特性を持つ網膜色素上皮細胞（最終製品）を製造する場合であっても、原則的には各セル・バンクから製造された最終製品について、ヒトでの投与部位に相当する微小環境で造腫瘍性を示すかどうかを評価する必要がある。免疫不全動物の網膜下への移植による最終製品の造腫瘍性試験は、その代表的な方法として挙げられる。ただし、ヒトでの投与部位に相当する微小環境における最終製品の造腫瘍性のプロファイルを、他の品質特性データから合理的に説明することが可能と判断される場合には、各セル・バンク由来の最終製品に関する当該品質特性データにより、それぞれのセル・バンク由来の最終製品のヒト網膜下での造腫瘍性を推定することができる。（参考資料9）

#### ②最終製品の効力又は性能を裏付ける試験

技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、対象疾患に対し適切なモデル動物等を用いて、最終製品の機能発現、作用持続性、ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品として期待される臨床効果の実現可能性（Proof-of-Concept, POC）を示すこと（参考資料10）。

HLA タイピング等の後に同じ方法で樹立され、最終製品の原料として同等の品質特性を持つことが確認された複数のヒト（同種）iPS（様）細胞セル・バンクから同等の品質特性を持つ網膜色素上皮細胞（最終製品）を製造する場合には、代表的な株から製造された最終製品について、POCを示すことで良い。

#### ③その他

移植時の手技的な安全性の確認、その手技を用いての移植後の局所における短期間での反応等、臨床応用において必要かつ科学的に妥当と考えられる項目については、目的に応じて例えば中型又は大型動物を利用することにより確認を行うことが望ましい。

### (5) 臨床試験（治験）

#### ①適応

網膜色素上皮等の障害のある疾患

加齢黄斑変性、変性近視、スターガルト病、外傷、網膜色素変性等。

#### ②全身モニタリング項目

移植後に眼以外に腫瘍が発見された場合には、それが移植細胞に由来するものかどうか判断するために、術前に必要と思われる悪性腫瘍の全身的なスクリーニングを行っておくことが望ましい。移植手術後、妥当と考えられる期間を設定し、腫瘍発生等に注意する。

#### ② 移植治療の評価方法

本評価指標で対象とする疾患において、治療効果の評価項目としては、主に以下の a) 及び b) に示す解剖学的評価及び視機能評価の2種類がある。どちらをどの

時点で評価項目として用いるかについては、対象疾患と治療内容により妥当なものを検討する。対照（コントロール）群については、従来の治療（加齢黄斑変性における抗 VEGF 療法等）で効果が十分に得られない症例を対象とする場合、既存治療の効果を問わず一定基準の症例を対象とする場合等、それぞれの研究デザインに応じて、過去に報告されている治療成績、その対照群等の中から比較に適切と考えられる群と比較することが妥当である。また、遺伝性変性疾患等で両眼がほぼ同様に進行するものについては、反対眼を対照群とすることが妥当である。

評価項目についての眼科該当専門領域での現在の流れを以下に示すが、眼科領域における検査法の進歩は著しく、随時それぞれの試験に妥当、適切と考えられる評価方法を用いることが望ましい。

#### a) 解剖学的評価

眼底検査、画像診断（造影検査、網膜光干渉断層検査等）等。

近年の眼科検査において画像診断手法の進歩は著しい。例えば網膜光干渉断層検査（OCT）は眼底の詳細な断層イメージを非侵襲的かつ高解像度で観察できるため、加齢黄斑変性のような滲出性病巣の活動性の有無、ドライタイプも含めて治療後の実際の視細胞の定量的な残存状態等、網膜の保護効果を客観的、経時的に評価するに当たり、非常に有用かつ信頼性のある検査法の一つである。したがって、移植細胞の生着、効果を判定する上で、OCT のような画像診断法を用いることは評価法として最も妥当である。また、安全性の評価についても、拒絶反応、腫瘍形成を含め、造影検査及び OCT から判断することが最も感度もよいと考えられることから妥当である。

#### b) 視機能検査

視力、網膜感度、視野検査、電気生理学的検査等。

黄斑部の色素上皮障害及びそこから派生する滲出性加齢黄斑変性にみられるような脈絡膜新生血管等の滲出性の病態発生は、それらが原因となって、徐々に上にある黄斑部の視細胞の変性を進行させる。視機能はこの視細胞の状態に依存するものであり、移植治療の主目的は、これらの疾患においては発症後不可避である黄斑部の視機能障害（視力低下）をできるだけ早い時期に阻止し、健全な色素上皮を黄斑部に補うことにより、残された視細胞機能を保護することである。基本的に失われた視細胞を回復させることは、現状では不可能であり、本治療の目的とはならない。

視機能の代表としては中心視力が一般に用いられるが、これは中心部の健全な視細胞の残存位置に影響を受ける。つまり一般的にはより中心部に近い視細胞が残存しているほど視力は良好となるが、加齢黄斑変性等では同心円状に均一に視細胞が失われていくのではなく、無作為、無秩序に失われる。そのため、黄斑部エリア内での視細胞残存範囲と視力とは必ずしも相関せず、また主

観的な視機能の捉え方にもいずれに重点があるかは個人差がある。(主観的には、「視力検査で数字はでるけれども見えていない気がする」又は、「視力は数値としては低いが案外不自由がない」といった乖離が実際に生ずる。)

疾患早期に治療するほど、より中心部に近い視細胞がより多く保護され、一般的には良好な視力が維持される。

一方、進行期に治療する場合には、既に中心部の視細胞は失われているため、視力の改善は望めないが、更なるその周辺の視細胞が保護できれば、中心暗点(中央の見えない部分)の減少、といった改善が得られる。

したがって、視機能の評価するに当たっては、対象疾患の進行時期に応じて、視力のみでの判定が不適切と考えられる場合は、視力に加えて網膜感度の検査又は中心視野等、黄斑部内のさらに局所での反応性、範囲に関する指標を含めて総合的に判断することが望ましい。

対象疾患によっては局所解析が可能であれば電気生理学的検査等も客観的視機能検査として良い指標となる。

また、両眼性の患者において、視力優位眼に治療を行う場合は、QOL (quality of life) 試験として NEI VFQ-25 等も、視機能評価の一つの指標となりうる(参考資料 12)。

#### ④同種移植(免疫抑制剤投与)の際に必要な評価項目

免疫抑制剤を術前後に全身投与されると考えられるが、未だにコンセンサスの得られた方法が無いことについてインフォームド・コンセントを得ること。おそらく術前後の一定期間投与が必要と考えられ、そのための合併症にも留意すること。そのために必要な評価項目を列挙する。

- a) 解剖学的評価のために、眼底検査及び画像診断(造影検査、網膜光干渉断層検査、眼底自発蛍光等)を継時的に行う。移植部分だけでなく眼底全体の色調や網膜硝子体・前房を含む眼内の炎症・滲出性変化等に注目する。
- b) 視機能検査のために視力、網膜感度、視野検査、電気生理学的検査等を行う。術後回復傾向にあったものが低下した場合等は、特に注意を払う。
- c) 免疫抑制剤の全身投与に伴う全身合併症のスクリーニング及び定期的な採血を行う。

#### 6. 参考資料

1. Tiwari V, Oh MJ, Kovacs M, Shukla SY, Valyi-Nagy T, Shukla D. Role for nectin-1 in herpes simplex virus 1 entry and spread in human retinal pigment epithelial cells. FEBS J. 2008 Nov;275(21):5272-85.
2. Shukla SY, Singh YK, Shukla D. Role of nectin-1, HVEM, and PILR-alpha in HSV-2 entry into human retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009

Jun;50(6):2878-87.

3. Milikan JC, Baarsma GS, Kuijpers RW, Osterhaus AD, Verjans GM. Human ocular-derived virus-specific CD4+ T cells control varicella zoster virus replication in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Feb;50(2):743-51.
4. Usui N. Detection of herpesvirus DNA in intraocular tissues. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1994 May;98(5):443-8.
5. Tugizov S, Maidji E, Pereira L. Role of apical and basolateral membranes in replication of human cytomegalovirus in polarized retinal pigment epithelial cells. *J Gen Virol*. 1996 Jan;77 ( Pt 1):61-74.
6. Arao Y, Soushi S, Sato Y, Moriishi E, Ando Y, Yamada M, Padilla J, Uno F, Nii S, Kurata T. Infection of a human retinal pigment epithelial cell line with human herpesvirus 6 variant A. *J Med Virol*. 1997 Oct;53(2):105-10.
7. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One*. 2012;7(5):e37342.
8. Kanemura H, Go MJ, Nishishita N, Sakai N, Kamao H, Sato Y, Takahashi M, Kawamata S. Pigment epithelium-derived factor secreted from retinal pigment epithelium facilitates apoptotic cell death of iPSC. *Sci Rep*. 2013;3:2334.
9. Kanemura H, Go MJ, Shikamura M, Nishishita N, Sakai N, Kamao H, Mandai M, Morinaga C, Takahashi M, Kawamata S. Tumorigenicity studies of induced pluripotent stem Cell (iPSC)-derived retinal pigment epithelium (RPE) for the treatment of age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2013;9(1):e85336.
10. Lu B, Malcuit C, Wang S, Girman S, Francis P, Lemieux L, Lanza R, Lund R. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells*. 2009 Sep;27(9):2126-2135.
11. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, Mickunas E, Gay R, Klimanskaya I, Lanza R. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817): 713-720.
12. Orr P, Rentz AM, Marfolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, Fine JT, Bressler NM. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 2011; 52:3354-3359.



## 可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントに関する評価指標

### 1. はじめに

本邦の脊椎脊髄外科は過去約 50 年において、先人の努力により独創性と有効性の高い手術手技や治療法が数多く開発され、進歩してきた。特に過去 20 年においては、耐久性や生体親和性の高い脊椎インプラントが開発され、不安定性脊椎疾患に対する脊椎前方及び後方固定術との併用により強固な固定が得られ、早期離床や良好な骨癒合の獲得を可能にした。これらの手術手技は国内外の優れたインプラントの開発及び基礎・臨床研究の功績とともに更なる進歩を遂げ、本邦の医療及び国民の生活の質の向上に貢献してきた。

一方、脊椎前方及び後方固定術は生体の持つ脊椎可動性等の生理機能を破綻させるため、術後の体幹可動域制限、疼痛、隣接椎間病変等の問題も数多く指摘されてきた。1990 年代からはこれらの問題の解消を目的に、脊椎に可動性を持たせる新たなインプラントが欧米中心に開発された。その代表的インプラントが人工椎間板であり、頸椎人工椎間板は現在多くの諸外国で臨床応用され、良好な治療成績が報告されている。その一方で、腰椎人工椎間板は欧州で開発され 2004 年に米国 FDA の承認を得て臨床応用されたが、術後のインプラント脱転や破損、血管損傷、再手術等の報告が相次ぎ、今日ではほとんど実用されなくなった。これらの経緯を踏まえ、その後、欧米では変性した椎間板の広範囲な切除を実施せずに腰椎制動が獲得できる新たな後方制動インプラントが数多く開発され、現在臨床試験が実施されている。これらの可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントは臨床試験中であるものが多いが、慎重かつ適切な適応選択により、良好な治療成績が期待され、患者、医療の発展、医療費削減において有益である可能性がある。

本評価指標においては、次世代脊椎インプラントの中で可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントのうち、特に、①頸椎人工椎間板、②腰椎後方制動システム、③腰椎人工椎間関節における品質、有効性及び安全性に関する必要事項及び製造販売承認申請に際し留意すべき事項を定めた。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、脊椎に使用され、椎間に加わる荷重の支持と椎間の可動性の維持を目的とするインプラントのうち、頸椎人工椎間板、腰椎後方制動システム及び腰椎人工椎

間関節を対象とする。本評価指標において、頸椎人工椎間板とは、椎間板を置換し、椎間に加わる荷重の支持と椎間の可動性の維持を目的とするインプラントであって、頸椎に対して使用するものとする。腰椎後方制動システムとは、後方より腰椎を安定化するインプラントであって、椎間に加わる荷重を支持と椎間の可動性の維持を目的とするものとする。腰椎人工椎間関節とは、椎間関節を置換し、椎間に加わる荷重を支持と椎間の可動性の維持を目的とするインプラントであって、腰椎に対して使用するものとする。

可動性を維持する機構としては、摺動によるものや、材料のコンプライアンスを利用したもの等がある。開発する医療機器が本評価指標の対象に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局医療機器・再生等医療製品審査管理室に相談すること。

### 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい脊椎インプラントを対象とするものであることを勘案し、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。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

本評価指標が対象とする可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント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、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

また、本評価指標の他、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。

### 4. 評価に当たって留意すべき事項

#### (1) 非臨床試験

##### ①機械的安全性

椎間を固定するインプラントの場合は、インプラントに加わる負荷及びインプラントと骨の界面に加わる負荷が骨癒合の進行に従い低下すると考えられるのに対し、可動性を維持するインプラントの場合は、それらが永続的であるため、その点を十分に考慮した試験方法を検討すること。なお、参考資料として機械的安全性試験の考え方の例を添付する。

##### a) 静的強度、動的強度

静的強度及び動的強度を、製品の特徴、適用部位等に応じて、米国試験材料協会 (ASTM) が規定する ASTM F1717、ASTM F2346、ASTM F2624、ASTM F2790



等を参考に評価すること。

b) 摩耗

摺動部があるデザインの場合は、製品の特徴、可動域、適用部位等を考慮しつつ、ASTM F2423、ASTM F2624、ASTM F2694、国際標準化機構（ISO）が規定するISO 18192シリーズ等を参考に摩耗試験を行い、評価すること。また、ISO 17853等を参考に、一定期間ごとに摩耗粉を回収し、分析、評価すること。摩耗粉に対する生物学的評価を行うこと。

c) クリープ及び応力緩和

粘弾性材料が含まれている場合は、クリープや応力緩和が生じる可能性がある。最終製品に対して連続的な圧縮荷重を加えクリープ試験を行い、耐用年数が経過するまで椎間の高さを維持できるか等を評価すること。

d) 可動域

可動域（ROM）について評価すること。

e) 骨との固定性

骨との直接結合を期待する目的で表面処理が施されている場合は、「整形外科インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについて」（平成20年10月8日付け薬食機発第1008001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）等を参考に評価すること。

f) 初期固定性

人工椎間板等、該当する場合は、脱転のリスクにつながる初期固定性について評価すること。

②動物試験

動物試験により、対象機器のコンセプトの検証、手術手技の評価、不具合メカニズムの特定、機能性の試験（可動性、椎間板高さの維持等）、摩耗粉及び材料に対する生物学的安全性の評価等を行うこと。

(2) 臨床試験

海外において臨床使用実績がある場合でも、人種差及び医療環境の差を考慮し、国内の特定の施設において少数例の治験を実施することが望ましい。なお、個々の機器の特徴等に応じて評価すべき内容は異なると考えられるため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ相談することが望ましい。

機械的安全性試験の考え方について

1. 試験試料の選定

機械的安全性評価のためには、必ずしも全てのサイズバリエーションについて試験を実施する必要はなく、ワーストケースを対象にした試験により全てのサイズバリエーションについて評価することも可能である。ワーストケースの判定には、適切な理論計算あるいは有限要素解析（FEA）等の利用が考えられる。ただし、どのサイズの製品がワーストケースになるかは、評価項目及び試験毎に異なる可能性があるので注意が必要である。

2. 静的強度及び動的強度の評価項目

静的強度及び動的強度の評価に当たっては、製品の特徴に応じた試験を実施することが必要である。以下に試験項目の例を示す。ただし、これらは例示であって、全ての試験項目が求められるものではない。また、製品の特徴によっては、さらに試験を追加する必要がある場合も考えられる。

	静的強度	動的強度
頸椎人工椎間板	軸方向圧縮試験 圧縮せん断試験 ねじり試験（回旋に関して拘束しないデザインの場合は除く）	軸方向圧縮試験 圧縮せん断試験 ねじり試験（回旋に関して拘束しないデザインの場合は除く）
後方制動システム	圧縮曲げ試験 引張曲げ試験 屈曲試験 伸展試験 ねじり試験 側屈試験	圧縮曲げ試験 屈曲伸展試験 ねじり試験 側屈試験
人工椎間関節	圧縮引張試験 前後方せん断試験 側方せん断試験	圧縮引張試験 前後方せん断試験 側方せん断試験

	屈曲伸展試験 側屈試験 ねじり試験	屈曲伸展試験 側屈試験 ねじり試験
その他（該当する場合）	接続強度試験	接続強度試験

### 3. 静的試験の検体数

静的試験では、ワーストケースを想定した5検体以上を供することが推奨される。

### 4. 動的試験の検体数及び試験条件

動的試験（疲労試験）では、ワーストケースを想定した6検体以上を供し、荷重（トルク）-サイクル数（L-N）曲線を作成することが推奨される。なお、荷重（トルク）の代わりに変位（角度変位）を規定した試験でもよい。2個以上の検体が規定荷重で500万サイクルを耐え抜くこと。なお、多くの国際規格等に従い、1000万サイクルの試験を考慮することが望ましい。

製品にポリマー等が含まれる場合は、検体の発熱による影響が懸念されるため、周波数は1-2 Hzが推奨される。局所温度の計測や試験結果等により妥当性が説明できる場合は、この範囲を超える周波数を用いることも可能である。

### 5. 摩耗試験

摩耗試験の可動方向は複数の方向の動きとし、少なくとも500万サイクルの試験が必要と考えられる。なお、多くの国際規格等に従い、1000万サイクルの試験を考慮することが望ましい。



## 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

### 1. はじめに

今後の骨関節疾患治療は、高齢化社会と密接に関わっている。総務省統計局は、平成25年9月15日に我が国の高齢者動向を報告し、65歳以上(高齢者)の人口が、3186万人、総人口に対する割合が25.0%を初めて超えたことが明らかとなった(総務省統計局、統計トピックス No.72)。現在、我が国は、平均寿命、高齢化率及び高齢化のスピードという三点において、世界一の超高齢社会となっている。これに伴い、整形外科の日常診療においても、運動器障害を伴う変形性関節症や骨粗鬆症が増加しており、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折も急増している。関節障害や骨折手術・変形矯正手術の治療に用いられる人工関節・骨接合用材料等の骨・関節インプラントの高機能化を図り、治療技術を向上させることは、今後高齢化社会を迎えるに当たり重要と考えられる。

従来の人工股関節、人工膝関節等、生体内埋め込み型の整形外科用インプラントは、その有効性及び安全性が認められ、術後10～20年間の耐久性が示され、整形外科医療及び国民の生活の質向上に貢献してきた。しかし、現在のインプラントの問題点の一つに、平均骨格形状に基づいた設計による画一的なサイズのみ提供となっているため、形状不一致による骨格形状への不適合が存在することが挙げられている。また、骨腫瘍症例における広範切除術後に生じる骨欠損や、インプラント再置換術の際の骨欠損に対する再建術が困難な症例も存在する。これらを解決する一つの手段として、形状のカスタムメイド化が考えられている。

従来の薬事法に基づく承認を取得している整形外科用インプラントの一般的な製造方法は、製品形状のデザイン・設計、鋳造・鍛造用の金型作製、精密鋳造・鍛造、表面加工等の過程を経ている。一方、インクジェットプリンター造形、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、光造形等の革新的な諸技術の開発により、少量(単品)かつ短期間にカスタムメイドインプラントを作成することが可能となってきた。したがって、これら革新的な三次元積層技術により製造された整形外科用インプラントの品質、有効性及び安全性を適切かつ迅速に評価を行うことが望まれている。そこで、今後開発されることが予想される三次元積層技術による新規整形外科用インプラント(骨関節インプラント及び手術支援ガイド)の迅速な上市に資するよう、当該技術に関する新たな評価指標を作成した。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、整形外科用インプラントを製造する際の「三次元積層技術」全般を対象とするものであるが、他の医療機器を製造する際に同じ技術を用いた場合にも、その

技術に対して本評価指標を適用することを妨げるものではない。ただし、本評価指標は、既存品と類似のインプラントを三次元積層技術によって製造する場合を主な対象とする。

### 3. 本評価指標の位置付け

本評価指標は、技術革新の著しい分野であり近年特にその医療機器製造技術への応用について着目されてきている「三次元積層技術（付加製造（AM：Additive Manufacturing）技術）」を対象とすることを踏まえ、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。よって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂するものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

実際に「三次元積層技術」を用いて製造された整形外科用インプラントの評価に関しては、個別の製造方法及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って、柔軟に対応することが必要である。また、本評価指標以外に現存する国内外の関連ガイドライン等を参考にすることも必要である。なお、製品個別の特性が、現存するガイドライン等で評価できるか否か、十分に検討すべきであることに留意されたい。

### 4. 三次元積層技術全般において評価・留意すべき点について

#### (1) 品質管理上の留意点

##### ①原材料

- a) 原材料の種類（材質、形状等。粉体であれば、その粒径と粒度分布等）
- b) 純度、化学成分、組成比等

特に、インプラント材料として頻繁に利用されるチタン及びチタン合金粉末については、酸素量の問題は材質に与える影響が大きく、ミルシート等で確認しておく必要がある。また、粉末を混合して合金化する場合にも、それぞれの粉末の純度、化学成分を確認することが必要である。

なお、チタン粉末の成分については、最終製品の品質が保証される粉末の化学成分や粒度等の具体的な値を製造販売承認申請書に記載する。

##### ②原材料の再利用回数

未熔融の粉末や未反応の原材料は、再利用を繰り返すことで劣化するため、粉末品質に関してバリデーションを実施する必要がある。

##### ③製造時に生じうる組成変動や内包欠陥

- a) 造形中に形成されうるポア、ピンホール等

X線等で評価する等のバリデーションが必要となる。

- b) 造形ロット毎の化学的・物理的性質変化に関するバリデーション

サイズが大きく異なるものを混合して同時に製造した造形体は、その形状、

サイズ、数量等により、金属粉末を溶融・凝固する熱履歴が多少変動するため、造形ロット毎に化学成分、金属組織、機械的性質を評価する等のバリデーションが必要となる。

- c) 不純物の混合の有無
- d) 造形後に残留する原材料

特に、粉末を原材料とする場合には、造形後、その粉末を十分に除去することが求められる。

#### ④造形パラメータ

造形パラメータは使用する機器、製造方法、造形体の形状やサイズに応じて、装置メーカー独自のアルゴリズム（ブラックボックス）により変化するため規定することはできないが、以下の項目のうち、製品性能に影響を及ぼすと考えられる条件については、製造販売承認申請時に規定すること。

- a) 製造方法（機器、型番）
- b) 出力又は電流／電圧
- c) 予備加熱温度域
- d) スポット径
- e) 走査速度（造形速度）
- f) 積層間隔
- g) 走査間隔
- h) 造形雰囲気\*

\* 造形時の周囲雰囲気は、製品性能に影響を及ぼす場合がある。影響を及ぼすと考えられる場合には、酸素濃度や雰囲気（真空、アルゴンガス、ヘリウムガス、窒素ガス、混合ガス等）、さらに大気圧に比べて減圧又は加圧等について記載すること。

#### ⑤製造装置の仕様（積層原理、ビームの種類及び出力、造形部のサイズ等）

使用する機器に応じて異なるため明確に規定することは困難であるが、製造販売承認申請時に仕様を示すこと。

#### ⑥形状の再現性

- ・ 製造後の製品形状が設計段階の形状と一定の誤差範囲以内で一致することが求められるため、精度を証明する必要がある。
- ・ 基になるデータの精度、手術に求められる精度を勘案して、現実的な誤差の値を設定する。
- ・ 造形後、マシニング等で追加工を行うことが多いため、最終製品を評価する必要がある。
- ・ 特に、骨との接合部の精度は、最終製品の寿命に直結するため、高い精度が要求される。

## (2) 最終製品の非臨床評価における留意点

### ①物理的・化学的特性

最終製品の特性を考慮した上で、以下に示した項目に関して必要な評価を行うこと。

#### a) 積層方向による異方性

サンプルによる強度試験を行い、強度異方性についてのデータを採取する。積層方向による強度異方性が存在することを考慮したデバイス設計や操作条件決定を行っていることを製造販売承認申請時に示す必要がある。

積層方向の異方性を特徴とするインプラントについては、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既存品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（「人工股関節の審査ガイドラインについて」（平成21年3月6日付け薬食機発第0306001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））等に従いワーストケースの力学試験を行う必要がある。

#### b) 表面粗さ

骨と接触する部位については、表面粗さが骨親和性に与える影響は大きいいため、表面粗さについての評価を行う必要がある。その際、造形後の加熱処理、化学処理等を行う場合にはそれらの処理によって表面粗さ、モロロジー等が異なることにも注意が必要である。

#### c) 既存品との同等性評価（化学成分、機械的性質、疲労特性、耐食性、溶出特性）

粉末の積層造形法では酸素、窒素、水素等のガス成分が変化しやすいというプロセス特有の成分変化、物性変化があることに留意し、従来のインプラントと同様の規格で評価する。公的規格又は承認前例のない純度や化学組成比の原材料を使用する場合は、従来同様、物理的特性（化学組成、金属組織、機械的性質（降伏応力、引張強さ、破断伸び、強度及び延性）、疲労特性、耐食性、溶出特性等）について評価する。また、物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合は、その工程を経た後の材料について評価する。

#### d) 物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合は、その工程を経た後の材料についての評価

#### e) 形状精度

### ②生物学的安全性

- ・ 基本的には、従来の医療機器と同様に、「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）に基づき評価を行う。
- ・ 既存品との製造工程の差分を踏まえた評価が必要である。（残存原材料（粉末等）、



不純物や化学変化の影響を考慮する。)

### ③ 機械的安全性

- ・ 審査ガイドラインがあるインプラントについては、ガイドラインを参考に評価を行う。
- ・ 積層方向を考慮し、最も強度的に弱いと考えられる検体、負荷方向で試験を行う。
- ・ 造形後の残留応力、追加工に伴う形状及び力学的強度への影響を評価する。三次元積層技術により製造された造形物には残留応力が生じるため、留意が必要である。特に、造形後に機械加工を行う場合、造形時の残留応力が部分的に開放され、形状が変化する可能性がある。また、疲労強度への影響も想定されるため、形状及び強度評価は追加工後も行う必要がある。
- ・ 最終製品の力学的強度評価を行う。適切に評価できる場合にあっては、有限要素解析 (FEA : Finite Element Analysis) による力学強度評価を活用することができる。ただし、特殊内部構造又は特殊表面構造を有するものに関しては、原則、FEA 評価を行う必要がある。
- ・ 汎用品については、既存品の力学的強度の評価指標に基づいて強度試験を行う。デバイス内部の多孔構造における変形や応力集中の評価には FEA の活用を考慮する。FEA に際しては、後述するような造形方法に応じた個別の配慮が必要となる。なお、500 ミクロン以下の微細な壁や柱等の造形を行うケースでは、造形用の STL (Standard Triangulated Language) データと実際に造形される壁や柱等のサイズが異なることがある (造形機の仕様による)。この寸法差異は設計三次元データを造形用 STL データへ変換する過程で調整されるため実用上の問題となることはない。しかし、デバイスデザインや FEA を行う際には、これらの点に配慮する必要がある。また、支柱サイズが小さくなると、表面の凹凸の影響が大きくなり、力学的強度も変化することにも留意する。以上の問題から、基本的な多孔構造についての FEA は実体の強度評価結果によるバリデーションは必要となる。

### ④ 安定性及び耐久性

最終製品の特性及び用途を考慮した上で、以下に示した項目に関して必要な評価を行うこと。

#### a) 安定性

製品の有効期間 (製造してから使用されるまで) において、性能が維持できること。また、経年劣化しないこと及び無菌状態が保たれること。

#### b) 滅菌耐久性

放射線滅菌等により最終製品の物理的、化学的特性が変化しないこと。

⑤積層技術由来の内部構造／表面構造を付与した場合の評価

- ・ インプラント本体に対して特殊内部／表面処理を施した場合には、本体－内部／表面処理間の境界面の機械的安全性を評価する。
- ・ 特殊内部／表面処理の新規性により、既存品との内部／表面特性の同等性を示すことができない場合には、動物試験による評価を行う。

⑥動物試験

積層技術由来の特殊内部／表面処理について、既存品との内部／表面特性の同等性を示すことができない場合には、動物試験による評価を行う。評価項目としては、骨固定性能及び周囲の組織に異常が認められないことの確認、組織学的評価等が挙げられる。

(3) 最終製品の臨床評価における留意点

- ・ 非臨床試験（動物試験を含む）により、特殊内部／表面処理の有効性及び安全性を評価できない場合には、臨床試験が必要となる。

5. 個別の三次元積層技術において評価・留意すべき点について

(1) インクジェットプリンターによる積層

形状付与の後の処理でセラミックスを焼結したものは、その焼結条件次第で、母骨との癒合・同化・置換が低下する。また、焼結時の収縮を考慮する必要がある。

(2) レーザー積層

- ・ 造形物中の金属酸化度を評価する必要がある。
- ・ 粉末の積層造形法では酸素、窒素、水素等のガス成分が変化しやすいというプロセス特有の成分変化、物性変化があるため、既存品の成分を基本に修正した規定となる。
- ・ 電子ビーム積層と異なり、粉末は高温で大気にさらされる場合があるので、再利用粉末の酸素量については、十分に管理しておく必要がある。なお、粉末の管理方法についても、保管状況、再利用状況等について規定する。

(3) 電子ビーム積層

電子ビーム積層造形技術は、予備加熱（700℃～1000℃程度）を行ってから熔融するため、Z軸方向（電子ビーム方向）に組織が異なる。そのため、造形後に組織均一化のための熱処理（材料により異なる）が必要となるため、力学的な評価等は、造形後に熱処理を施してから実施することが必要と考えられる。

(4) 樹脂積層

樹脂積層造形法には、光硬化性樹脂を用いた造形方法（光造形法、インクジェット式等）、粉末樹脂材料を用いた方法（レーザー焼結方式等）、ワイヤー状樹脂を用いた熱溶解積層法等が存在し、それぞれの特性に応じて評価する必要

がある。

また、各造形方法に関する留意点としては以下の項目が挙げられる。

- ・ 光造形に用いられる触媒には、発がん性等の細胞毒性を有するものが多く、これらの溶出を評価するため、発がん性、遺伝毒性に関する試験が必要である。
- ・ 光硬化系樹脂の材料特性として耐衝撃性と耐光性が弱いことが挙げられるため、強度の担保と製品の保管方法に留意する。
- ・ インクジェット式等サポート材を使用する方法では、サポート材が残留する可能性がある。サポート材の除去手順を決定し、十分除去できていることを確認する。

