

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ものではなく、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・開孔気率の測定法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や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と考えられる。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。