

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工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、また設計仕様にに基づき品質、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との性能は、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