

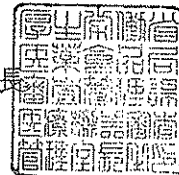
薬食機発0118第1号

平成22年1月18日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

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



次世代医療機器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、骨折整復支援装置、関節手術支援装置、重症心不全細胞治療用細胞シート及び角膜上皮細胞シート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、貴管下関係業者に対しご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、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あて送付することとしております。

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予め検討するほか、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。

骨折整復支援装置に関する評価指標

1. はじめに

近年わが国では高齢化に伴い大腿骨近位部骨折などの下肢の骨折が増加している。この骨折は、自立性を喪失しうる重大な外傷であり、低侵襲で正確に治療することが求められている。下肢骨折の治療において、低侵襲に金属内固定材料で正確かつ強固に固定できれば早期離床が可能で、合併症を防ぎ、患者の自立性を維持でき、治療期間の短縮と再手術の減少により医療費節減にもつながる。しかしながら、骨折整復が不完全であれば優れた内固定材でも強固な固定が困難で、三次元的に正確な骨折の整復がすべての治療の基本である。

現状の骨折整復操作においては、(1)骨折部の状態を2次元画像から推定しているため“整復精度“に限界があること、(2)整復確認のためX線透視を繰り返すことによる“X線被曝“(医療者と患者)があること、(3)牽引・ねじり操作を繰り返すため“労力を要する(非力な術者には負担が大きい)“こと、などの問題点が挙げられる。このような状況下、整形外科ナビゲーション領域での新たな機器開発が行われており、整形外科領域で必要とされている各種骨折手術用ナビゲーションや骨折整復支援装置などが開発され、臨床研究の緒に就いている。

しかし、わが国においてこれらの革新的な医療機器の開発研究は盛んに行われているが、臨床応用への展開は、諸外国に比べて遅れていると言える。その理由として次世代医療機器の臨床応用にあたり、明確なる評価指標がないことが一因と考えられる。このような状況を踏まえ、骨折整復支援装置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、下記に示す骨折整復支援装置を対象とする。

- (1) 下肢牽引手術台の足部牽引装置に駆動装置を付加したもの(医師による操作を機器の作用点で再現する製品)
- (2) 術中のX線透視画像を参照しながら医師が下肢を牽引・回旋する動作に装置が受動的に追従して力の補助を行なうもの(同上)
- (3) 術前又は術中のCT画像又は三次元X線画像(3DXR画像)に基づいて医師が整復目標を決定し、医師の操作下に能動的に下肢を牽引・回旋整復するもの(同上)
- (4) 術前又は術中のCT画像又は3DXR画像に基づいて医師が整復目標を決定し、整復動作計画を機器が計算し、医師の承認下で自動的に下肢を牽引・回旋整復するもの

で、骨折両端骨片に刺入した金具を把持し、そこに整復力を加えるものを含む。(機器が提示した動作計画を医師がリアルタイムで許可することにより作動し、かつ事前に医師により入力された情報を反映してナビゲーションシステムに情報が提示される製品)

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、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、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

骨折整復支援装置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。

なお、本評価指標の他、国内外のその他の適切な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) 基本的事項

①開発の経緯、品目仕様(装置全体のサイズ及び重量など)、国内外での使用状況、設計開発と装置の原理、目標とされる使用方法等を明確にする。また、考慮すべきリスクと期待される効果のバランスについて評価する。

②装置全体の安全性や操作性が確保されているか、という観点から以下の事項に対する影響の可能性について評価する。

a) 手術室への搬送時の安定性

- ・重量(使用場所の床に要求される耐荷重条件)
- ・寸法(格納時も含めて)
- ・安定性(転倒防止対策)
- ・移動補助駆動の有無とその性能、及び停止性能
- ・労働安全(衝突安全性など)

b) 手術室設置後の安全性

- ・始業点検
- ・転倒防止
- ・地震対策
- ・洗浄対策(再使用のための洗浄が容易かどうか等)

c) 電気的安全性(漏電など)

d) 機器の騒音、振動

- e) 他の医療機器（麻酔器、電気メス、ナビゲーション機器、放射線発生装置など）との相互作用による影響
- f) 生物学的安全性（損傷表面等に接触する部位及び体内外を貫く部分）
- g) 機械的性能（位置的な精度（パワーアシスト機器の場合を除く。以下同じ。）、応答性及び再現性）
- h) ソフトウェア
- i) 機械的安全機構（アラーム、生体へ障害を及ぼす過負荷防止機能）
 - ・安全機構が作動する移動距離、牽引力及び回旋力の設定根拠などを示す。
- j) 緊急停止対策
 - ・緊急停止装置及びその構造
 - ・緊急停止する条件（術者の意に反する誤動作、安全機構作動時など）
 - ・停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保（装置姿勢保持など）
 - ・緊急停止後装置の再稼働の容易性
 - ・代替手術への変更
- k) 停電対策（予備電源の要否など）
- l) 誤操作予防対策（ユーザーインターフェース）
- m) 医療従事者に対する安全性
- n) 患者と装置の接続部での安全性（足部装置との確実な連結法）
- o) 手術清潔野で骨に挿入した金具と連結した場合の接続部の安全性（2.（4）に示す製品の場合。）
- p) 保守点検
- q) トレーニング計画の必要性とその内容

（2）非臨床試験

以下の各事項についてそれぞれ具体的なデータ又は考察をもって明らかにし、装置の安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。なお、JIS等の規格への適合を示すことによって評価できる場合もある。

①骨折整復支援装置の物理的・機械的安全性及び耐久性の評価

- a) 手術台との装置連結による手術台への影響
- b) 装置設置後の安全性（機械的安定性）
- c) 他機器、使用者、患者との干渉（手術操作を妨げない空間的配置）
- d) 耐久性
- e) 発熱対策
- f) 腐食対策
- g) 耐水性

- h) 耐衝撃性
- i) 装置及び患者の位置ずれに対する対策
 - ・手術台との連結（ロック機構など）

②駆動制御装置の性能、物理的・機械的安全性、信頼性及び耐久性（必要に応じ、モデル骨又は遺体骨評価試験を含む。）

- a) 位置的な精度、応答性及び再現性
 - ・臨床的有效性を想定した装置の位置的な精度、応答性及び再現性の根拠
- b) 移動範囲
 - ・動作距離と角度の設定根拠
- c) 装置出力
 - ・最大出力の設定根拠
- d) 動作速度
 - ・最大速度の設定根拠
- e) 最大出力制限装置（機械的安全機構）の規格（最大力又は最大移動距離など）の妥当性
- f) 信頼性及び耐久性に関する具体的な対策
- g) 装置の動作状況の表示
- h) 制御のロジック（動作モード）の種類とその妥当性の確認
- i) 自己診断機能

③エネルギー関連機器の性能、物理的・機械的安全性及び耐久性

- a) 消費電力の妥当性（発熱含む）
- b) 電源コネクタの耐水性、耐衝撃性
- c) 電気ケーブルの耐久性（劣化、破損対策）
- d) 電気エネルギー以外の場合の種類とその妥当性

④生物学的安全性（損傷表面等に接触する部位及び体内外を貫く部分）

⑤電気的安全性（参考：IS014708-1、IEC60601-1）

⑥使用目的を勘案した際の信頼性及び耐久性評価の妥当性

⑦無菌性（損傷表面等に接触する部位及び体内外を貫く部分）

（3）臨床試験（治験）の必要性について

医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物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。また、その性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる医療機器（新医療機器）に該当するものについては、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。

2（1）及び（2）に示すような製品では、非臨床試験データのみでその有効性及び安全性を評価することが可能な場合がある。一方、2（4）のような製品では治験の実施が必要になる可能性が高いが、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臨床評価相談又は申請前相談を活用することが望ましい。

【関連規格及び参考資料】

(薬事関連)

1. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 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書添付資料概要作成の手引きについて」
2. 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究『医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について』の報告書の送付について」
3. 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
4. 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
5. JIS T 0993-1:2004 医療機器の生物学的評価 — 第 1 部：評価及び試験方法
6. 「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 37 号）
7. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
8. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）
9. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 136 号）
10. 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）
11. 「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 38 号）
12. 平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 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「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」

(安全原則)

1. ISO/IEC Guide 51:1999. Safety aspects - Guidelines for their inclusion in standards
2. ISO/IEC Guide 63:1999. Guide to the development and inclusion of safety aspects in International Standards for medical devices

(機械的安全性)

1. JIS B9700-1:2004. 機械類の安全性 - 設計のための基本概念 一般原則 - 第 1 部：基本用語、方法 (ISO 12100-1:2003)
2. JIS B9700-2:2004. 機械類の安全性 - 設計のための基本概念 一般原則 - 第 2 部：技原則 (ISO 12100-2:2003)
3. JIS B9702:2000. 機械類の安全性 - リスクアセスメントの原則 (ISO 14121:1999)
4. JIS B9703:2000. 機械類の安全性 - 非常停止 - 設計原則 (ISO 14121:1999)

5. JIS B9705-1:2000. 機械類の安全性 - 制御システムの安全関連部 - 第 1 部 : 設計のための一般原則 (ISO 13849-1:1999)
6. JIS B9711:2002. 機械類の安全性 - 人体部位が押しつぶされることを回避するための最小すきま (ISO 13854:1996)
7. ISO 10218-1:2006. Robots for industrial environments - Safety requirements - Part I : Robot
8. ISO 13855:2002. Safety of machinery - Positioning of protective equipment with respect to the approach speeds of parts of the human body
9. ISO 14118:2000. Safety of machinery - Prevention of unexpected start-up
10. ISO 14119:1998. Safety of machinery - Interlocking devices associated with guards - Principles for design and selection
11. IEC 60204:2000. Safety machinery - Electrical equipment of machines - Part I : General requirements
12. IEC 61508-1:1998. Functional safety of electrical/electronic/programmable electronic safety-related systems - Part I : General requirements

(プロセス管理、リスクマネジメント)

1. JIS T14971:2003. 医療機器 - リスクマネジメントの医療機器への適用 (ISO 14971:2000)
2. IEC 62304:2006. Medical device software - Software lifecycle processes
3. CDRH US-FDA:2002. General principles of software validation : Final guidance for industry and FDA staff
4. CDRH US-FDA:1999. Guidance for Off-the Shelf software use in medical devices; Final

(電気的安全性)

1. JIS T0601-1:1999. 医用電気機器 - 第一部:安全に関する一般的要求事項 (IEC 60601-1 Ed. 2)
2. JIS T0601-1-1:2005. 医用電気機器 - 第一部:安全に関する一般的要求事項 - 第一節:副通則 - 医用電気システムの安全要求事項 (IEC 60601-1-1:2000)
3. JIS T0601-1-2:2002. 医用電気機器 - 第一部:安全に関する一般的要求事項 - 第二節:副通則 - 電磁両立性 - 要求事項及び試験 (IEC 60601-1-2:1993)
4. IEC 60601-1:2005. Medical electrical equipment - Part 1 : General requirements for basic safety and essential performance
5. IEC 60601-1-2:2007. Medical electrical equipment - Part 1-2 : General requirements for safety - Collateral standard : Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
6. IEC 60601-1-4:1996. Medical electrical equipment - Part 1-4 : General requirements for safety - Collateral standard : Programmable electrical medical systems
7. IEC 60601-2-46:1998. Medical electrical equipment - Part 2-46 : Particular requirements for the safety of operating tables

(その他)

1. JIS B7440-2:2003. 製品の幾何特性仕様 (GPS) - 座標測定機 (CMM) の受入検査及び定期検査 - 第 2 部: 寸法測定 (ISO 10360-2:2001)
2. JIS B8431:1999. 産業用マニピュレーティングロボット - 特性の表し方 (ISO 9946:1999)
3. JIS B8432:1999. 産業用マニピュレーティングロボット - 性能項目及び試験方法 (ISO 9283:1998)
4. JIS B8437:1999. 産業用マニピュレーティングロボット - 座標系及び運動の記号 (ISO 9787:1998)
5. JIS Z8101-2:1999. 統計 - 用語と記号 - 第 2 部: 統計的品質管理用語
6. JIS Z8103:2000. 計測用語
7. ASTM F1719-96:2002. Standard Specification for Image-Interactive Stereotactic and Localization Systems

関節手術支援装置に関する評価指標

1. はじめに

近年、わが国では高齢社会を迎え、変形性膝関節症の増加は著しい。本疾患は、様々な予防や保存的治療にもかかわらず進行を生じる疾患で、重症化することにより膝関節機能の消失をきたし、歩行や日常生活動作が難しくなり、自立性を喪失しうる重大な運動器疾患である。人工膝関節全置換術はインプラントを関節内に挿入固定する手術で、このような疾患において失われた膝関節機能を回復させる優れた治療法である。適正な手術により患者の満足度も高く、過去10年間で手術件数も2倍に増加し、平成18年で5万件の手術が日本で施行されている。さらに、10年後には本手術を要する患者数が2倍になると予想されている。

インプラントの適正設置は臨床的に優れた効果、すなわち機能性と長期にわたる安定性もたらされることが知られている。このような状況下、整形外科ナビゲーション領域での新たな機器開発が行われており、整形外科領域で必要とされている各種人工関節手術用ナビゲーションや関節手術支援装置などが開発され、臨床研究の緒に就いている。

しかし、わが国においてこれらの革新的な医療機器の開発研究は盛んに行われているが、臨床応用への展開は諸外国に比べて遅れていると言える。その理由として次世代医療機器の臨床応用にあたり、明確なる評価指標がないことが一因と考えられる。このような状況を踏まえ、関節手術支援装置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、下記に示す関節手術支援装置を対象とする。

- (1) 人工膝関節置換術に必要な骨切除を行うもので、術前のCT画像に基づいて医師が人工関節の種類、サイズ、設置位置および角度を決定し、術中に骨のレジストレーションを行った後、医師の承認下で医師の手による装置の誘導で骨切除を行うもの。(医師による操作を機器の作用点で再現するように作動し、かつ事前に医師により入力された情報を反映してナビゲーションシステムに情報が提示される製品)
- (2) 人工膝関節置換術に必要な骨切除を行うもので、術前のCT画像に基づいて医師が人工関節の種類、サイズ、設置位置および角度を決定し、術中に骨のレジストレーションを行った後、医師の承認および監視下で自動的に骨切除を行うもの。(機器が提示した動作計画を医師が許可することにより作動し、一連の操作を完結するものであって、かつ事前に医師により入力された情報を反映してナビゲーションシステムに情

報が提示される製品)

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、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、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

関節手術支援装置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。

なお、本評価指標の他、国内外のその他の適切な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) 基本的事項

①開発の経緯、品目仕様（装置全体のサイズ及び重量など）、国内外での使用状況、設計開発と装置の原理、目標とされる使用方法等を明確にする。また、考慮すべきリスクと期待される効果のバランスについて評価する。

②装置全体の安全性や操作性が確保されているか、という観点から以下の事項に対する影響の可能性について評価する。

a) 手術室への搬送時の安定性

- ・重量（使用場所の床に要求される耐荷重条件）
- ・寸法（格納時も含めて）
- ・安定性（転倒防止対策）
- ・移動補助駆動及び停止性能
- ・労働安全（衝突安全性など）

b) 手術室設置後の安全性

- ・始業点検
- ・転倒防止
- ・地震対策
- ・洗浄対策（再使用のための洗浄が容易かどうか等）

c) 電気的安全性（漏電など）

d) 機器の騒音、振動

e) 他の医療機器（麻酔器、電気メス、ナビゲーション機器、放射線発生装置など）との相互作用による影響

f) 生物学的安全性（損傷表面等に接触する部位及び体内外を貫く部分）

- g) 機械的性能 (位置的な精度 (パワーアシスト機器の場合を除く。以下同じ。)、応答性及び再現性)
- h) ソフトウェア
- i) 機械的安全機構 (アラーム、生体へ障害を及ぼす過負荷防止機能)
- ・安全機構が作動する過負荷の設定根拠などを示す。
- j) 緊急停止対策
- ・緊急停止装置及びその構造
 - ・緊急停止する条件 (術者の意に反する誤動作、安全機構作動時など)
 - ・停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保 (装置姿勢保持など)
 - ・緊急停止後装置の再稼働の容易性
 - ・代替手術への変更
- k) 停電対策 (予備電源の要否など)
- l) 誤操作予防対策 (ユーザーインターフェース)
- m) 医療従事者に対する安全性
- n) 術中患部の固定に関する安全性 (術中予期せぬ患部の動きへの対策など)
- o) 手術清潔野での骨切除具の安全性
- ・骨切除具及びそれが接続する駆動部分の滅菌法
 - ・骨切除具の強度及び耐久性
 - ・本体の清潔保持方法
- p) 保守点検
- q) トレーニング計画の必要性とその内容

(2) 非臨床試験

以下の各事項についてそれぞれ具体的なデータ又は考察をもって明らかにし、装置の安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。なお、JIS等の規格への適合を示すことによっては評価できる場合もある。

① 関節手術支援装置の物理的・機械的安全性及び耐久性の評価

- 装置設置後の安全性 (機械的安定性)
- 他機器、使用者、患者との干渉 (手術操作を妨げない空間的配置)
- 耐久性
- 発熱対策
- 腐食対策
- 耐水性
- 耐衝撃性
- 装置及び患部の相対位置ずれに対する対策

- ・ナビゲーションシステムにおけるレジストレーション後の位置精度維持方法
- ②駆動制御装置の性能、物理的・機械的安全性、信頼性及び耐久性（必要に応じ、モデル骨又は遺体骨評価試験を含む。）
 - a) 位置的な精度、応答性及び再現性
 - ・臨床的有効性を想定した装置の位置的な精度、応答性及び再現性の根拠
 - b) 移動範囲
 - ・動作距離と角度の設定根拠
 - c) 装置出力
 - ・最大出力の設定根拠
 - d) 動作速度
 - ・最大速度の設定根拠
 - e) 最大出力制限装置（機械的安全機構）の規格（最大力又は最大移動距離など）の妥当性
 - f) 信頼性及び耐久性に関する具体的な対策
 - g) 装置の動作状況の表示
 - h) 制御のロジック（動作モード）の種類とその妥当性の確認
 - i) 自己診断機能
 - j) 骨切除具の性能及び安全性（サイズ、剛性、出力など）
- ③エネルギー関連機器の性能、物理的・機械的安全性及び耐久性
 - a) 消費電力の妥当性（発熱含む）
 - b) 電源コネクタの耐水性、耐衝撃性
 - c) 電気ケーブルの耐久性（劣化、破損対策）
 - d) 電気エネルギー以外の場合の種類とその妥当性
- ④生物学的安全性（損傷表面等に接触する部位及び体内外を貫く部分）
- ⑤電気的安全性（参考：ISO14708-1, IEC60601-1）
- ⑥使用目的を勘案した際の信頼性及び耐久性評価の妥当性
- ⑦無菌性（損傷表面等に接触する部位及び体内外を貫く部分）
- ⑧動物試験

動物試験を実施する必要性の有無について考察すること。動物試験を行う必要性が認められた場合は、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

- a) 試験動物
 - ・動物の種類 of 妥当性
 - ・動物の手術手法と臨床応用における手術方法との比較考察
 - ・動物試験の評価基準の設定方法（特に臨床における使用目的、使用予定期間からみて妥当な例数、試験期間等であることを示す。）

b) 試験プロトコール

- ・計測データ（生理学的、機械的及び電氣的データ等）
- ・処置の的確性の評価方法

c) 評価

- ・装置の性能に係る設計仕様の満足度（画像取得から操作に至るまでの時間遅れの評価を含む。）
- ・治療状況（例えば、手術時間、出血量、予後など、評価に必要な事項をあらかじめ定めておくこと。）
- ・試験中の合併症の有無（例えば、出血、火傷、穿孔等）
- ・感染の有無

(3) 臨床試験（治験）の必要性について

医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物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。また、その性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる医療機器（新医療機器）に該当するものについては、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。

2（1）に示すような製品では、非臨床試験データのみでその有効性及び安全性を評価することが可能な場合がある。一方、2（2）のような製品では治験の実施が必要になる可能性が高いが、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臨床評価相談又は申請前相談を活用することが望ましい。

【関連規格及び参考資料】

(薬事関連)

1. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 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書添付資料概要作成の手引きについて」
2. 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究『医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について』の報告書の送付について」
3. 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
4. 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
5. JIS T 0993-1:2004 医療機器の生物学的評価 — 第 1 部：評価及び試験方法
6. 「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 37 号）
7. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
8. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）
9. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 136 号）
10. 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）
11. 「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 38 号）
12. 平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 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「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」

(品質、生物学的安全性、無菌性)

1. ISO 9000:2000. Quality management systems - Fundamentals and vocabulary
2. ISO 9001:2000. Quality management systems - Requirements
3. ISO 9004:2000. Quality management systems - Guidelines for performance improvements
4. ISO 10993-1:2003. Biological evaluation of medical devices - Part 1 : Evaluation and testing
5. ISO 10993-2:1998. Biological evaluation of medical devices - Part 2 : Animal welfare requirements
6. ISO 10993-3:2003. Biological evaluation of medical devices - Part 3 : Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity
7. ISO 10993-4:2002. Biological evaluation of medical devices - Part 4 : Selection of tests for interaction with blood
8. ISO 10993-5:1999. Biological evaluation of medical devices - Part 5 : Tests for in vitro cytotoxicity

9. ISO 10993-6:1994. Biological evaluation of medical devices - Part 6 : Tests for local effects after implantation
10. ISO 10993-7:1996. Biological evaluation of medical devices - Part 7 : Ethylene oxide sterilization residuals
11. ISO 10993-9:1999. Biological evaluation of medical devices - Part 9 : Framework for identification and quantification of potential degradation products
12. ISO 10993-10:2002. Biological evaluation of medical devices - Part 10 : Tests for irritation and delayed - type hypersensitivity
13. ISO 10993-11:1996. Biological evaluation of medical devices - Part 11 : Tests for systemic toxicity
14. ISO 10993-12:1996. Biological evaluation of medical devices - Part 12 : Sample preparation and reference materials
15. ISO 10993-13:1998. Biological evaluation of medical devices - Part 13 : Identification and quantification of degradation products from polymeric materials
16. ISO 10993-14:2004. Biological evaluation of medical devices - Part 14 : Identification and quantification of degradation from products from ceramics.
17. ISO 10993-15:2000. Biological evaluation of medical devices - Part 15 : Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
18. ISO 10993-16:1997. Biological evaluation of medical devices - Part 16 : Toxicokinetic study design for degradation products and leachables.
19. ISO 10993-17:2003. Biological evaluation of medical devices - Part 17 : Methods for the establishment of allowable limits for leachable substances.
20. ISO 10993-18:2004. Biological evaluation of medical devices - Part 18 : Chemical characterization of materials.
21. ISO 10993-19 : 2005. Physicochemical, morphological and topographical characterization of materials.
22. ISO TS 10993-20:2003. Biological evaluation of medical devices - Part 20 : Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
23. ISO 14155-1. Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 1 : General requirements
24. ISO 14155-2. Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 2 : Clinical investigation plants
25. ISO 13485:2003. Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes.
26. ISO 13448:1996. Quality systems - Medical devices - Particular requirements for the application of ISO 9002.
27. ISO 14971:2000. Medical Devices - Application of risk management to medical devices.
28. ISO/DIS 22442-1. Application of risk management, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
29. ISO/DIS 22442-2. Control on sourcing, collection and handling, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
30. ISO/DIS22442-3. Validation of the elimination and / or inactivation of viruses

- and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
31. ISO 11134. Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control - industrial moist heat sterilization
 32. ISO 11135:1994. Medical devices; validation and routine control of ethylene oxide sterilization
 33. ISO 11137:1995. Sterilization of health care products - Requirements for validation and routine control - Radiation sterilization
 34. ISO 11737-1:1995. Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 1; Estimation of population of microorganisms on products
 35. ISO 13408 series. Aseptic proceeding of health care products
 36. ISO 13638:1997. Sterilization of health care products - Requirements for Validation and routine control of moist heat sterilization in health care facilities
 37. ISO 14160:1998. Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin - Validation and routine control of sterilization by liquid sterilants
 38. ISO 14937. Sterilization of health care products- General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
 39. ISO 17664. Sterilization of medical devices - Information to be provided by manufacture for the processing of resterilizable medical devices
 40. ISO/DIS 17665:2004. Sterilization of health care products - Moist heat - Development, Validation and routine control of a sterilization process for medical devices
 41. 平成 17 年 3 月 30 日付け薬食監麻第 033001 号厚生労働省医薬食品局鉗子指導・麻薬対策家長通知「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器などの製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び改廃について」(第四章 第 4 滅菌バリデーション基準)

(安全原則)

1. ISO/IEC Guide 51:1999. Safety aspects - Guidelines for their inclusion in standards
2. ISO/IEC Guide 63:1999. Guide to the development and inclusion of safety aspects in International Standards for medical devices

(機械的安全性)

1. JIS B9700-1:2004. 機械類の安全性 - 設計のための基本概念 一般原則 - 第 1 部: 基本用語、方法 (ISO 12100-1:2003)
2. JIS B9700-2:2004. 機械類の安全性 - 設計のための基本概念 一般原則 - 第 2 部: 技原則 (ISO 12100-2:2003)
3. JIS B9702:2000. 機械類の安全性 - リスクアセスメントの原則 (ISO 14121:1999)
4. JIS B9703:2000. 機械類の安全性 - 非常停止 - 設計原則 (ISO 14121:1999)
5. JIS B9705-1:2000. 機械類の安全性 - 制御システムの安全関連部 - 第 1 部: 設計の

ための一般原則 (ISO 13849-1:1999)

6. JIS B9711:2002. 機械類の安全性 - 人体部位が押しつぶされることを回避するための最小すきま (ISO 13854:1996)
7. ISO 10218-1:2006. Robots for industrial environments - Safety requirements - Part I : Robot
8. ISO 13855:2002. Safety of machinery - Positioning of protective equipment with respect to the approach speeds of parts of the human body
9. ISO 14118:2000. Safety of machinery - Prevention of unexpected start-up
10. ISO 14119:1998. Safety of machinery - Interlocking devices associated with guards - Principles for design and selection
11. IEC 60204:2000. Safety machinery - Electrical equipment of machines - Part I : General requirements
12. IEC 61508-1:1998. Functional safety of electrical/electronic/programmable electronic safety-related systems - Part I : General requirements

(プロセス管理、リスクマネジメント)

1. JIS T14971:2003. 医療機器 - リスクマネジメントの医療機器への適用 (ISO 14971:2000)
2. IEC 62304:2006. Medical device software - Software lifecycle processes
3. CDRH US-FDA:2002. General principles of software validation : Final guidance for industry and FDA staff
4. CDRH US-FDA:1999. Guidance for Off-the Shelf software use in medical devices; Final

(電気的安全性)

1. JIS T0601-1:1999. 医用電気機器 - 第一部:安全に関する一般的要求事項 (IEC 60601-1 Ed. 2)
2. JIS T0601-1-1:2005. 医用電気機器 - 第一部:安全に関する一般的要求事項 - 第一節:副通則 - 医用電気システムの安全要求事項 (IEC 60601-1-1:2000)
3. JIS T0601-1-2:2002. 医用電気機器 - 第一部:安全に関する一般的要求事項 - 第二節:副通則 - 電磁両立性 - 要求事項及び試験 (IEC 60601-1-2:1993)
4. IEC 60601-1:2005. Medical electrical equipment - Part 1 : General requirements for basic safety and essential performance
5. IEC 60601-1-2:2007. Medical electrical equipment - Part 1-2 : General requirements for safety - Collateral standard : Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
6. IEC 60601-1-4:1996. Medical electrical equipment - Part 1-4 : General requirements for safety - Collateral standard : Programmable electrical medical systems
7. IEC 60601-2-46:1998. Medical electrical equipment - Part 2-46 : Particular requirements for the safety of operating tables

(その他)

1. JIS B7440-2:2003. 製品の幾何特性仕様 (GPS) - 座標測定機 (CMM) の受入検査及び

定期検査 - 第 2 部 : 寸法測定 (ISO 10360-2:2001)

2. JIS B8431:1999. 産業用マニピュレーティングロボット - 特性の表し方 (ISO 9946:1999)
3. JIS B8432:1999. 産業用マニピュレーティングロボット - 性能項目及び試験方法 (ISO 9283:1998)
4. JIS B8437:1999. 産業用マニピュレーティングロボット - 座標系及び運動の記号 (ISO 9787:1998)
5. JIS Z8101-2:1999. 統計 - 用語と記号 - 第 2 部 : 統計的品質管理用語
6. JIS Z8103:2000. 計測用語
7. ASTM F1719-96:2002. Standard Specification for Image-Interactive Stereotactic and Localization Systems

重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」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、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に重症心不全等の治療を目的として心臓に適用されるものであって細胞シート状の製品について、上述の基本的な技術要件のうち当該製品に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、重症心不全治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品について、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したものである。重症心不全とは、一般にNYHA分類でⅢ度以上のものをいうが、製品の適応疾患については、単に重症心不全とするのではなく、例えば、NYHA分類でⅢ度以上、左室駆出率（LVEF）35%未満、心臓移植以外に治療手段がない等、既存の治療方法も考慮し、適切かつ具体的な基準を設定すること。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するかどうか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器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、技術開発の著しいヒト由来細胞・組織加工医薬品等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（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針及びヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針の定義による他、以下のとおりとする。

- (1) 心不全：心臓自体の障害により心臓のポンプ機能が低下した結果生じる循環不全であって、組織・臓器が必要とする酸素や血液を十分に供給できなくなった状態をいう。心不全の重症度の評価方法としてはNYHA分類等臨床症状による方法やLVEF等心機能による方法等が考えられる。
- (2) 細胞シート：細胞同士、または細胞と支持体が結合してシート状の形態を呈したものをいう。
- (3) 支持体：細胞をシート状に形成するための足場となるものをいい、移植・投与される細胞シート製品に含有されるか否かを問わない。なお、支持体の原料として生物由来の原材料が用いられる場合もある。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 製品の品質管理

細胞シート製品の品質管理における留意点として、例えば以下に挙げた事項が考えられるが、必要かつ適切であれば別の試験項目の採用又は追加を検討すること。なお、各試験項目の設定根拠及び試験方法の妥当性については説明する必要がある。

① 形状について

必要な面積、穴・欠損の有無等の適切な項目を製品の特性に応じて設定すること。

② 構造について

細胞シート製品の厚さあるいは細胞の層数等について規格を設定すること。例えば血管網などの構造的な要素が細胞シート製品の品質、有効性及び安全性の確保に必要である場合は、それが形成されていることを免疫組織化学的検討等の手法により確認し、必要かつ可能であれば適切な定量的規格を設定すること。

③ 力学的特性について

細胞シート製品としての形状維持やその有効性及び安全性のために一定の強度が必要とされる場合には、引っ張り応力等の力学的適合性及び耐久性に関する規格を設定すること。

④ 構成細胞及び細胞の分化度について

構成細胞のポピュレーション分布の定量的規格を設定し、フローサイトメトリー法等により、それを確認すること。また、細胞特異的マーカーに対する抗体等を用いてシートを構成している細胞の分化状態を確認し、可能であれば製品に必要なとされる細胞の分化度についても規格を設定すること。細胞から産生される因子等が有効性に寄与する可能性が想定される場合には、産生量と臨床試験効果との相関性に関する情報を収集すること。

⑤ 細胞シート製品の運搬について

細胞シート製品を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順（温度管理等を含む。）等を定め、容器内の環境等が適切に管理され、製品の品質、有効性及び安全性が確保されることを示すこと。その際、特殊な機能を有する培養皿を使用する場合はその特性を考慮すること。

例えば、温度感受性培養皿のように細胞シートを製造するために細胞との接触面に特殊処理を施している場合、当該培養皿を用いて製造された細胞シート製品は、温度低下により細胞が培養皿から脱着して細胞生存率や細胞機能が低下する可能性があるため、輸送の際は温度管理が特に重要となる。

（2）非臨床試験

動物に細胞シート製品を適用して有効性及び安全性を評価する際には、対象疾患を考慮して疾患モデル動物を作成すること。疾患モデル動物作成方法の例として、冠動脈結紮による心筋梗塞モデル又は overdriving 法による拡張型心筋症モデル等が挙げられるが、用いた動物モデルについては、その選択の根拠、試験系の妥当性及び得られた結果のヒトへの外挿性について説明する必要がある。有効性及び安全性の評価のために、細胞シート製品を適用した群、対照物質を適用した対照群、さらに必要であれば sham オペ群を用いた比較試験を実施すること。評価期間についても、その設定根拠について説明すること。移植した細胞シート製品とそれによってもたらされる効能について、細胞シートに含まれる細胞の移植部位における局在性を確認するなど経時的に評価し、その関連性について考察すること。

また、動物試験は、使用方法に関する試験の意味合いも含んでいることから、動物への適用方法は、可能な限り臨床での使用法（例えば、開胸手術、

内視鏡的手術など)を反映することが望ましい。

評価項目としては、例えば以下を検討することが考えられるが、必要かつ適切であれば別の試験項目の採用又は追加を検討すること。

① 形態学的評価

細胞シート製品を適用した部位の組織学的検討を行い、適用部位及び周辺組織の状態を評価すること。例えば、適用部位におけるシート細胞の生着(生存数などを含む)、適用周辺部位の線維変性及び炎症細胞の浸潤の有無、適用部位及び周辺組織の変化(形状、厚み、細胞数、分化状態など)の検討を行うことが考えられる。また、移植された細胞シートの形状、性質及び機能を維持するために必要な構造的な要素(例えば血管網など)がある場合には、免疫組織化学的検討等の手法により確認すること。

② 催不整脈性の評価

催不整脈性に関しては、普遍的に受容されたモデル動物は確立されていないため、対象疾患等を考慮して作成した疾患モデル動物(イヌまたはブタなど)を用いて評価すること。例えば、細胞シート製品の適用前後における、各群の長時間の心電図記録をホルター心電図等を用いて比較し、不整脈の有無と重症度について検討すること等が考えられる。

③ 血清学的評価

一般的に利用されているマーカー因子を用いて、腎機能、肝機能、急性心筋障害、慢性心筋障害等について評価すること。

④ 心機能、血流評価

心機能に関しては、心臓超音波検査や造影MRI等によって収縮能・拡張能を評価する必要がある。その他要すれば左室内腔短縮率、左室壁運動等の評価を検討すること。必要であれば、目的とする疾患、効能及び効果に応じて細胞シート製品適用後における血流を評価すること。評価法としては、例えばFDG-PETによる検討、あるいは心臓超音波検査等が考えられる。また、当該有効性が持続する期間についても検討すること。

⑤ 細胞シートの使用方法、使用量等に関する評価

梗塞・拡張等の部位・面積等に対し、適切な細胞シート移植量(例えば移植シートの面積、細胞数、層数など)及び移植方法等を検討すること。

(3) 臨床試験(治験)

治験実施計画書(安全性及び有効性の評価項目を含む。)は、対象疾患、目的とする効能及び効果、当該治療法に期待される臨床上的位置付け等を明確にした上で、それらに応じた評価項目を設定し、非臨床データ等も踏まえ

て適切に計画されるべきである。

特に被験者の心筋と適用した細胞シートの細胞の間での適切な電氣的結合の欠如等の原因により、致死的不整脈が誘発される可能性が否定できないことから、細胞シート製品の適用前後の適切な時期に継続的に心電図等の不整脈に関する電気生理学的検査等を実施すること。検査方法としては、標準12誘導心電図、ホルター心電図、加算平均心電図、T波交互脈 (T wave alternans) などがある。また、必要に応じて抗不整脈薬の投与または植込み型除細動器の挿入等の緊急時の対応についても検討すること。

また、用いる細胞によっては腫瘍または石灰化の有無を確認すべき場合もあるため、必要に応じて、細胞シート製品の適用後に定期的に検査等（例えばCT検査等）を実施することを検討すること。

角膜上皮細胞シートに関する評価指標

1. はじめに

ヒト由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」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、平成 20 年 2 月 8 日付け薬食発第 0208003 号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）及び平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）に定められているところである。

本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に角膜上皮障害等の治療を目的として適用されるものであって細胞シート状の製品について、上述の基本的な技術要件のうち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、角膜上皮障害等の治療を目的として適用される細胞・組織加工医薬品等のうち特に細胞シート状の製品について、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したものである。

なお、開発する細胞シート製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器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、技術開発の著しいヒト由来細胞・組織加工医薬品等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（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の

指針及びヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針の定義による他、以下のとおりとする。

- (1) 角膜上皮：角膜は表面から、角膜上皮層、角膜実質層、角膜内皮層の3層構造をしている。角膜上皮層は4～5層の角膜上皮細胞から構成されている組織である。
- (2) 角膜上皮障害：角膜輪部に存在する角膜上皮幹細胞が、外傷や疾病によって完全に消失したため、角膜表面が混濁した結膜組織に被覆された状態（角膜上皮幹細胞疲弊症）をいう。
- (3) 輪部：角膜と結膜の境界部位をいう。輪部の上皮層基底部には角膜上皮の幹細胞が存在している。
- (4) 細胞シート：細胞同士、または細胞と支持体が結合してシート状の形態を呈したものをいう。
- (5) 支持体：細胞をシート状に形成するための足場となるものをいい、移植・投与される細胞シート製品に含有されるか否かを問わない。なお、支持体の原料として生物由来の原材料が用いられる場合もある。
- (6) バリア機能：角膜上皮層のような重層化している上皮細胞層では、表層細胞の細胞間がタイトジャンクションという接着構造で強固に結合して、異物や水などを自由に通さない構造となっている。この機能をバリア機能という。
- (7) 細隙灯顕微鏡（スリットランプ）検査：角膜を含めた眼の表面を拡大して観察する眼科臨床検査のひとつをいう。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 製品の品質管理

細胞シート製品の品質管理における留意点として、例えば以下に挙げた事項を含めて検討し、製品の特性に応じて適切に品質管理項目に反映することが必要と考えられる。必要かつ適切であれば、別の試験項目、試験方法等の採用又は追加を検討すること。また、各項目について試験項目及び試験方法の妥当性を説明する必要がある。

なお、移植に供する細胞シート製品そのものの評価が困難な場合は、スペアシート（移植枚数に品質管理用のシートも加えた枚数を製造し、無作為に抜き取ったシート）等による評価も考えられる。

①形状について

位相差顕微鏡観察や組織切片の作製等により、細胞シートの形状（面積、穴・欠損の有無等）、細胞の重層化の程度等を確認する。

②構成細胞、細胞の特性等について

以下のような評価が考えられる。

- ・位相差顕微鏡観察等により、上皮細胞様の細胞形態が観察されることを確認
- ・細胞の増殖性の確認
- ・細胞の生細胞率の確認
- ・各種細胞マーカーを用いた、細胞シート内の構成細胞のポピュレーション及びその分布等の確認
- ・細胞シートの作製に当たり、フィーダー細胞を使用する場合は、細胞シート製品内への残存量の評価

③バリア機能について

例えば、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、細胞重層化の定量、経上皮電気抵抗値 (TEER; Trans Epithelial Electrical Resistance) の測定等により、細胞シートに要求される機能の評価を検討する。

④細胞シート製品の運搬について

細胞シート製品を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順（温度管理等を含む。）等を定め、容器内の環境等が適切に管理され、製品の品質、有効性及び安全性が確保されることを示すこと。その際、特殊な機能を有する培養皿を使用する場合はその特性を考慮すること。

例えば、温度感受性培養皿のように細胞シートを製造するために細胞との接触面に特殊処理を施している場合、当該培養皿を用いて製造された細胞シート製品は、温度低下により細胞が培養皿から脱着して細胞生存率や細胞機能が低下する可能性があるため、輸送の際は温度管理が特に重要となる。

⑤支持体について

羊膜やフィブリンゲル等の支持体を用いる場合、必要に応じて規格を設定し、支持体が目的とする機能を有することを評価する必要がある。また、安全性（例えば、感染症や異物反応等）について説明する必要がある。

(2) 非臨床試験

妥当な疾患動物モデルと、そのモデル動物に由来する原材料を用いた同等品作製および品質保証技術が確立されている場合には、可能な限り、モデル動物を用いた非臨床試験を行うことが望ましい。疾患モデル動物としては、例えば、ウサギ、イヌ、ブタ、サル等の中大型動物を用いた角膜上皮幹細胞疲弊症モデル等が考えられる。用いた動物モデルの作製方法、試験デザイン、評価期間、評価方法等の妥当性について説明する必要がある。有効性の検討には、適切な

対照群を設定し、統計学的手法を用いて評価することが望ましい。

検査項目としては、例えば以下を検討することが考えられるが、必要かつ適切であれば別の試験項目及び試験方法の採用又は追加を検討すること。なお、各試験項目及び試験方法の妥当性を説明する必要がある。

①細隙灯顕微鏡検査による角膜の評価

細隙灯顕微鏡検査により、角膜の透明性、角膜上皮欠損の有無等角膜上皮の状態を評価すること。

眼感染症、同種移植の場合の拒絶反応等の有害事象の有無、結膜組織や血管の侵入の程度及びバリア機能の維持等を確認することにより、角膜表面が目的とする細胞・組織により被覆されていることを評価すること等が考えられる。

また、角膜の透明性、角膜上皮障害等の評価に当たっては、例えば、Grade分けし、スコア化して評価を行うことが考えられるが、この場合、スコア化の妥当性について十分に合理的な説明が必要である。

②形態学的評価

移植後の角膜組織を経時的に採取し、HE染色、免疫染色法などにより角膜上皮の状態を評価する。血管浸入の有無、細胞シートの生着、角膜上皮の重層化の程度、角膜上皮を構成する細胞のポピュレーション及びその分布等を確認することが考えられる。(例えば、線維芽細胞、杯細胞等の有無や角膜表面が目的とする上皮細胞により被覆されていることを確認する等)

(3) 臨床試験 (治験)

治験実施計画書 (安全性及び有効性の評価項目を含む。) は、対象疾患、目的とする効能及び効果、当該治療法に期待される臨床上的位置付け等に応じて、非臨床データ等も踏まえて適切に計画されるべきである。