

薬食機発1207第1号
平成23年12月7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、歯周組織治療用細胞シート、整形外科用カスタムメイド人工股関節及びコンピュータ診断支援装置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。

歯周組織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。）、平成20年9月12日付薬食発第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。）に示されているところである。本評価指標は、歯周組織破壊を伴う歯周疾患（歯周炎）等の治療を目的として適用される医療機器であって細胞シート状の製品（支持体が含有された製品を含む。）について、上述の基本的な技術要件に加えて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、歯周組織破壊を伴う歯周疾患（歯周炎）等の治療を目的として適用されるヒト骨膜細胞加工医療機器、ヒト歯根膜細胞加工医療機器、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞加工医療機器及びヒト脂肪由来間葉系幹細胞加工医療機器のうち細胞シート状の製品（支持体が含有された製品を含む。以下同じ。）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。現時点ではヒト ES 細胞、iPS 細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合には、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

細胞・組織加工医療機器の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本評価指標が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。

従って、本評価指標は申請内容に関して拘束力を有するものではなく、個々の細胞・組織加工医療機器についての試験の実施や評価に際しては、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針、ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針及び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) 歯周組織：歯の機能を支持する歯の周囲の組織。歯肉、歯根膜、セメント質、歯槽骨からなる。歯の頸部を取り囲み歯槽突起を被覆する歯肉、歯根と歯槽骨との間に存在する歯根膜、象牙質の表面を覆いシャーピー線維を内部に封入するセメント質、さらに歯槽を形成し、シャーピー線維を骨内に埋入して歯を固定する歯槽骨である。
- (2) 硬組織：口腔内の硬組織は、歯か歯周組織に分類される。歯に属すものは、歯の本体をなす象牙質と歯冠部の象牙質を被覆するエナメル質である。歯周組織に属すものは、歯を支える歯槽骨と歯根部の象牙質を被覆するセメント質である。従って、歯周組織再生の対象となる硬組織は歯槽骨とセメント質となる。
- (3) 歯周基本治療：歯周病に対する治療の一つ。歯周外科手術に先立って行われる。歯周基本治療の主目的は、原因である細菌性バイオフィーム（デンタルプラーク）のみならず様々な誘因を除去することにより、歯周組織の炎症を取り除き、歯周病の進行を停止させることにある。歯周病治療における中心的な位置づけをなし、初期治療（initial preparation）とも呼ばれる。
- (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) 組織付着療法：上皮組織あるいは結合組織の歯根面に対する付着（アタッチメント）を促す歯周外科手術を指す。フラップ手術がこれに含まれる。
- (7) 臨床的アタッチメントゲイン：上皮組織および結合組織の歯根面に対する付着（アタッチメント）の獲得。臨床的には、上皮組織と結合組織の付着の違いを区別することは出来ない。歯周組織の炎症などによりアタッチメントが喪失し、そのレベル（歯肉溝あるいはポケットの底部）が根尖方向に移動することをアタッチメントロスといい、一度喪失したアタッチメントが歯周治療などにより同レベルが歯冠側へ移動することをアタッチメントゲインという。
- (8) 歯槽骨（同義語：歯槽突起）：上・下顎骨のうち歯槽を構成し歯を支持している部分。解剖学的には上顎骨の歯槽突起、下顎骨の歯槽部をさす。歯槽骨の厚さは、前歯部では、前庭側の骨質が薄く、歯根の外形に一致した骨面の豊隆歯槽隆起がみられ、歯槽壁が欠如している部分もある。舌側は、一般に歯槽壁が厚く、下顎

ではいっそう厚くなる傾向が強い。歯周組織再生を評価する上で、規格 X 線写真による新生歯槽骨量の計測は、临床上最も客観的な指標となり得る。

- (9) プロービングデプス: 歯周プローブを用いて歯肉溝やポケット内を探索すること。プローブ挿入圧は 20~25g 前後で、アタッチメントレベル、歯肉縁下のプラークや歯石の有無、病的歯根面の形態を知ることができる。歯軸に平行に上下的に動作する垂直的プロービングと、根分岐部病変部において頬舌側から挿入する水平的プロービングがある。プロービングにより計測された歯肉溝あるいはポケット底部から歯肉縁(歯肉の最歯冠側の位置)までの距離をプロービングデプスとよぶ。
- (10) 歯肉退縮: 辺縁歯肉の位置が根尖側方向へ移動し、歯根表面が露出した状態。歯周炎の進行、加齢的原因、誤ったブラッシングによる機械的刺激などによって生じる。また、重度歯周炎に対する歯周治療後にも生じやすく、臨床的に問題となる。歯根表面が露出すると、齶蝕、摩耗、象牙質知覚過敏が生じることがある。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 製品の品質管理

①最終製品の性状

本製品は間葉系組織より採取された細胞を培養し、硬組織形成能を持つ間葉系幹細胞を含む前駆細胞から構成される培養細胞群である。個々の細胞は位相差顕微鏡にて線維芽細胞様を呈することを確認する。例えば、歯根膜、骨膜、骨髄、脂肪組織由来等の接着細胞、もしくはこれらの細胞と支持体(フィブリンやコラーゲンゲル等)を組み合わせたものが考えられその際の最終製品としての移植体の物性や性状を確認する。

②細胞数および生存率

回収した細胞シートを酵素処理し、細胞数ならびに生存率(トリパンブルー染色陰性率など)を算出する。^{*1}

③確認試験

目的とする体内での有効性(骨やセメント質等の硬組織形成能、ならびに歯根膜形成能など)を達成し、かつ安全性上の問題(意図しない分化、過形成、異常増殖など)を可能な限り回避するとともに、一定の品質及び安全性を保持するために必要な、最終製品中の細胞の特性解析指標を定め、これらを用いて最終製品中の細胞が目的の細胞であることを確認すること。細胞特性解析指標としては、形態学的評価、表現系特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、多分化能などが挙げられ、品質評価に有用と考えられる指標について、試験方法・判断基準を設定すること。なお、歯周組織を再生するための細胞群は、硬組織や靭帯様組織を再生しうる前駆細胞であることが望ましい。細胞表面抗原としてはいわゆる間葉系幹細胞のマーカーといわれる CD29、CD44、CD90、CD105 陽性、CD14、CD34、CD45 陰性を示す。ただ

し、硬組織誘導能の無い線維芽細胞でも同様の表現系を示すため、歯周組織を再生しうる細胞特異的な表面マーカーとは言い難い。これらの細胞表面抗原をいくつか組み合わせることにより、間葉系由来の細胞を表現する指標とはなりうるが、有効性と関連する遺伝子発現などを別途確認する。^{*2} 細胞を分化させて用いる場合には分化誘導の指標を設定し確認する。

④細胞の純度試験

混入細胞（たとえば歯肉線維芽細胞、血管内皮細胞等やその他の採取時に混入する可能性のある細胞）、未分化細胞または脱分化細胞、異常増殖細胞、形質転換細胞といった目的細胞以外の細胞の検出及びその安全性を確認する試験方法及び判断基準を設定する。^{*2} ③に記載した間葉系幹細胞マーカーや、細胞を分化させて用いる場合には分化誘導の指標を用いて移植する細胞純度を確認する。

⑤非細胞材料および最終製品の生体適合性

歯周組織の再生では三次元的な組織再生を最終目的としているため、細胞と支持体（たとえばコラーゲン、リン酸カルシウム、フィブリンなど）の組み合わせを用いることが多く、このような最終製品の一部を構成するものについては生体適合性を評価する必要がある。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し、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。非細胞材料の生体適合性については、ISO10993-1、JIS T 0993-1、またはASTM F 748-04 等を参考にすること。

⑥効能試験

歯周組織再生を目的とした細胞・組織加工医療機器の最終製品の有効性を評価するためには、組織学的検討や生化学的検討を行う必要がある。未分化な細胞を移植する場合には生体内で移植した細胞が目的とする組織の再生に有効であることを確認するための試験を実施する。分化させた細胞を移植する場合には、例えば硬組織関連遺伝子の発現や、歯根膜特異的なマーカー遺伝子の発現などを確認する必要がある。^{*3}

(2) 非臨床試験

非臨床試験としては主に大型動物（ブタ・サルが用いられる場合もあるが主にイヌ）が用いられる。欠損モデルとしては骨内欠損モデル（1壁性、2壁性、3壁性）、分岐部モデル（Ⅱ度、Ⅲ度）、水平性クリティカルディフェクトモデルなどの様々な欠損モデルが用いられている。実験的欠損を切削器具などで作製し、その際に炎症を惹起させるマテリアルを欠損部に充填させることにより意図的な炎症モデルを作成することも可能である。少なくとも上記のいずれかのモデルにおいて歯周組織治療用細胞シートの有効性を示す必要がある。有効性の評価はX線的ならびに組織学的に、歯槽骨・歯根膜・セメント質の形態計測等により行う。安全性に関する情報も可能な限り収集する。

(3) 臨床試験（治験）

①対象疾患

歯周組織破壊を伴う歯周疾患で、歯周外科手術の適応となる歯周炎を有する患者を対象とする。

②対象部位の選択

歯周基本治療後の再評価時に、アタッチメントロスが残存し、X線写真で歯槽骨欠損が認められる部位が目安であるが、歯槽骨の骨吸収度（垂直性・水平性、進行度）や骨欠損の深さを勘案して判断する。

③観察・測定項目

米国歯周病学会のコンセンサスレポートなどを参考にする。歯周組織再生療法の目標は歯周組織付着器官を再生させることであり、臨床的には、骨欠損がどれだけ新生骨で満たされたか、あるいは、臨床的アタッチメントの獲得がどれだけ認められたかを評価する必要がある。ただし、通常行われる組織付着療法においても上皮性付着を含む臨床的アタッチメントの獲得が認められるため、歯槽骨レベルの改善を主要な評価項目に設定して対照群と比較することが推奨される。

a) 有効性

- 規格化撮影された歯科用 X 線写真：

歯槽骨の計測には、歯槽骨頂のレベルや骨内欠損の深さの測定が含まれる。骨レベルの改善は、新生した骨レベルの実測値、あるいは治療前の骨欠損の深さの何パーセントが改善したかで、骨欠損の深さの変化を数値で表す等によって評価する。

- 規格化した臨床的アタッチメントレベル：

臨床的アタッチメントレベルの測定は、ステント等を用いて規格化するとともに、プロービング圧の統一化などについて測定器具の選定や測定者のトレーニングを実施することが推奨される。

- 歯周検査（プロービングデプス、プロービング時の歯肉出血、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数、プラークコントロールレコード、角化歯肉幅など）：治療前の歯肉炎症の程度、プロービングデプス、歯肉退縮量、プロービング時の出血および動揺度等は、治療後の臨床評価に影響を与える可能性があるため、治療群間の不均衡を確認する目的で、治療前後の情報を入手すべきである。また、臨床的アタッチメントの獲得量は、治療前のプロービングデプスの値に依存していることを十分に認識して臨床試験計画を策案すべきである。また、評価しようとする再生療法が歯肉退縮を抑制できる可能性がある場合には、歯肉退縮も評価項目に設定することを考慮する。

b) 安全性

全身状態の所見、口腔内所見、自覚症状の有無を確認する。また、治療後の歯周組織に、炎症、感染、過形成、過増殖などの異常所見がないか確認する。

④観察期間

設定時期は治療方法により異なるが、歯槽骨の骨レベルの変化がX線写真上で確認できるなど、治療方法の有用性が見られる時期を適切に設定すること。たとえば、治療前（ベースライン）と治療6か月以後に観察することが望ましい。

⑤臨床評価について

臨床データパッケージ及び治験実施計画書は、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。できる限り独立行政法人医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談又は対面助言を利用すること。

6. 参考情報

Appendix

*¹ 例えば細胞外基質が豊富であり通法での細胞数や細胞生存率の測定が困難な場合は、組織学的な評価などの別の測定方法などを設定し、出荷基準を設定すること。

*² 例えば歯根膜細胞シートの場合、歯肉線維芽細胞との選別と硬組織形成能を評価するためにアルカリフォスファターゼの FACS 試験を実施し、それに付け加え歯根膜組織特異的な遺伝子発現を確認するために *PERIOSTIN (POSTN)* 遺伝子の発現を Real-time PCR 法にて評価する。

例えば骨膜シートの場合、結合組織由来細胞との選別のために、骨芽細胞系細胞の特異的転写因子である *OSTERIX (SP7)* または *RUNX2* や最終分化マーカーである *OSTEOCALCIN (BGLAP)* などの発現を定量的 PCR 法にて評価する。また、硬組織形成能を評価するために、デキサメタゾンなどによる分化誘導処理によりアルカリフォスファターゼ活性の上昇および *in vitro* の石灰化を誘導できることを細胞組織化学的に評価する。

例えば脂肪組織由来細胞の場合、細胞の純度を高める処理の前後で、アルカリフォスファターゼ、*RUNX2*、*PLAP1* などの mRNA 発現が上昇していることを Real-time PCR で確認する。

例えば骨髄由来細胞の場合、細胞数増幅後における線維芽細胞との比較において *MMP1*、*Adrenomedullin (ADM)*、*Protein tyrosine kinase-7 (PTK7)*、*Collagen type XV α1 chain (COLXVA1)*、*tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI2)*、*Neuroserpin (SERPIN1)*、*MHC-DR-α,-β* などの遺伝子発現パターンを Real time PCR で確認する。

*³ 骨芽細胞関連遺伝子としては例えば *OSTERIX (SP7)*、*RUNX2*、*OSTEOCALCIN (BGLAP)* などが挙げられる。歯根膜関連遺伝子としては例えば *PERIOSTIN (POSTN)* や *PLAP1* などが挙げられる。

整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標

1. はじめに

整形外科領域において、体内埋め込み型のインプラント（薬事法上の医療機器）は、力学的安全性、生物学的安全性及び有用性が確認された既製品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。しかし、臨床的に患者の骨格及び骨形状には個体差があり、既製品インプラントでは対応できない場合が報告されている。個体への優れた適合性を有するインプラント、いわゆるカスタムメイドインプラントは、生体との不適合の問題を解決する手段として必要とされている。

カスタムメイドインプラントは、患者個人に適合可能なことから骨温存治療の実現、適合性と固定性の獲得、低侵襲手術の実現、優れた機能再建、耐用年数の向上、早期リハビリテーションと早期社会復帰及び再手術の減少などの優れた利点が期待される。すなわち、症例に応じて個別の要求を満足するカスタムメイドインプラントの臨床応用を通じて、患者、医療関係者の必要性を満たし優れた臨床成績を獲得することは、患者及び医療関係者のみならず医療経済上においても有益と考えられる。これらの臨床的ニーズに対応し、カスタムメイドインプラントを製造可能とする革新的技術の著しい進歩が見られ、より安全かつ優れた生体親和性インプラントの製造が可能となってきている。

カスタムメイドインプラントの対象としては、人工関節、骨接合材料等が考えられるが、その中でも人工股関節、人工膝関節、人工肩関節、人工肘関節等の人工関節については、臨床上、様々な関節の骨形状に適応し、重大な骨欠損、変形骨等に対して最適に成形されたカスタムメイドインプラントが必要とされる代表例である。本評価指標においては、臨床的必要性が高い人工股関節について、カスタムメイド人工股関節の必要事項を定めた。

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のうち、人工股関節（人工骨頭を含む。）を対象とする。本評価指標におけるカスタムメイド人工股関節（*custom-made artificial hip joint prosthesis*）の定義は、既製品を基礎として患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要最小限の形状付与（ミニマリーモディファイド）することによって生体適合性、固定性などを向上させた人工股関節とする。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい整形外科用人工股関節（人工骨頭を含む。）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定されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

カスタムメイド人工股関節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. カスタムメイド人工股関節の承認申請書の記載事項

(1) 形状、構造及び原理

「形状、構造及び原理」に、カスタムメイド人工股関節を作製し得る範囲を基礎となる既製品と区別し、明確に記載すること。

(2) 使用目的、効能又は効果

カスタムメイド人工股関節は、次の場合に使用することとする旨を「使用目的、効能又は効果」に記載しておくこと。

① 医師が、既製品では十分な治療効果が得られないと判断した場合

② 医師が、既製品を使用した場合に比べ、大きな治療効果が得られると判断した場合

(3) 品目仕様

製品の製造と構造に関して、基礎となる既製品と同等以上の性能を有することを示す製造技術基準を記載する。

(4) その他

① カスタムメイド人工股関節の基礎となる既製品のデータを記載すること。

② 医師が作成する仕様書の様式(案)を添付すること。

5. カスタムメイド人工股関節の評価

(1) 製造技術の評価

基礎となる既製品と同一又は自社が既に承認を得ている既製品との比較において同等以上の製造技術であることを示すこと。

(2) 安全性の評価

カスタムメイド人工股関節に必要な素材の基礎的な安全性（生物学的安全性等）は、既製品と同等以上であることを示すこと。なお、既製品のデータ及び科学的根拠を示すことで省略することも可能である。また、臨床的に高機能性や耐久性などが必要とされると判断される場合には、人工股関節製品で承認されている同種の生体材料のデータ及び科学的根拠を示すこと。

(3) 力学的安全性の評価

カスタムメイド人工股関節の寸法が基礎となる既製品の範囲内、又は力学的安全性が劣らない旨を示すことにより、力学的安全性に関する資料は省略できる。

既製品に比べ力学的安全性が劣らないことを示す方法は以下の通り。

① カスタムメイド人工股関節が、基礎となる既製品より力学的に安全な方向への変更である場合は、その旨を別表に示したカスタム化の項目を参考に記載することにより、力学的安全性に関する試験は省略できる（既に承認を取得した自社製品の試験データを用いることも可能。）。

- ② カスタムメイド人工股関節で構造学的に負荷がかかる部位の改良が必要とされる場合は、ガイドライン等に従い、力学的安全性を担保可能なことを力学的試験にて示すこと（既に承認を取得した自社製品の試験データを用いることも可能。）。

6. 製造販売業者による準備と対応

製造販売業者は、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、QMS省令)、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、GQP省令)、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、GVP省令)又は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、GPSP省令)に基づく文書に、下の事項を適切に記載し、これを遵守すること。

(1) カスタムメイド人工股関節の設計

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づいて承認の範囲内でカスタムメイド人工股関節の設計を行うこと。

(2) 製造販売業者が保管すべき資料

製造販売業者は、カスタムメイド人工股関節を製造し、仕様を作成した医師に販売・授与するに当たり以下の資料を保管しておくこと。

- ① 仕様を作成した医師名
- ② 医師が作成した仕様書（患者の骨形状のデータを含む。）
- ③ 骨形状のデータに適合した設計になっていることを確認できる資料
- ④ 設計段階又は最終製品において、製品の形状が仕様書を満たすことを医師が確認したことを示す資料

(3) 有効性の評価

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づきカスタムメイド人工股関節を臨床応用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得て設計したカスタムメイド人工股関節と患者の骨形状を比較検討し、臨床的有効性について評価すること。

(4) 市販後調査

製造販売業者は、医師の協力を得てカスタムメイド人工股関節の臨床使用後、その評価及び不具合情報等を収集し、必要に応じて承認事項一部変更承認申請や安全対策措置等を行うこと。

7. 使用上の注意

製造販売業者は、使用上の注意等に以下のことを記載すること。

- ① カスタムメイド人工股関節は、既製品では十分な治療効果が得られない又は既製品を使用した場合に比べ、大きな治療効果が得られると医師が判断した場合のみに使用できること。
- ② カスタムメイド人工股関節の必要性和臨床効果につき患者に説明し同意を得ること。

- ③ カスタムメイド人工股関節を使用する際にはあらかじめ担当医が仕様書を作成すること。
- ④ 医師は、カスタム化が必要とされる項目を明確化した仕様書を製造販売業者に提供すること。
- ⑤ 医師は、カスタムメイド人工股関節を使用する前に、設計段階及び最終段階において、当該カスタムメイド人工股関節が仕様書の内容を満たしていることを確認すること。
- ⑥ 医師は、製品の不具合や術中の臨床上の問題等により、カスタムメイド人工股関節が使用できない事態に備え、既製品での対応を考慮した手術計画を準備する等あらかじめ対策を施すこと。
- ⑦ 医師は、臨床的有効性について評価し、不具合情報等を収集し、製造販売業者に速やかに報告すること。
- ⑧ カスタムメイド人工股関節は、患者個々に適合するよう設計されているため、使用しなかった場合でも他の患者に流用しないこと。
- ⑨ 医師は、仕様書を診療録等の患者記録とともに適切に保管すること。

別表 カスタム化の項目

1. 寛骨臼コンポーネント

(1) <寛骨臼シェル（ソケット）>

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした部分的な体積の増加、辺縁の支持性の改善、厚さの増加、直径の最適化、骨接触面の曲率の最適化および表面処理領域の最適化）
- ねじ穴位置、穴数および穴形状の最適化
- スパイク、ペグおよびフィンの位置と数の最適化

(2) <セメントレスポリエチレンライナー>

- ポリエチレンの形状付与（辺縁部形状、ポリエチレン形状の最適化）

(3) <セメントポリエチレンソケット>

- ポリエチレンの形状付与（辺縁部などの形状の最適化）

2. 大腿骨ステム

(1) <近位部>

セメントレスステム

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした近位外側、内側および前後における部分的な形状とカラー形状の最適化）
- 骨形状への適合に伴う表面処理領域の最適化
- ネック長、頸体角および前捻角の最適化

セメントステム

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした近位外側、内側および前後における部分的な形状の最適化カラー形状の最適化）
- 表面処理の付与（セメント固定に必要とされる範囲の最適化）
- ネック長、頸体角および前捻角の最適化
- システムの横止めスクリー穴及び大転子固定用穴の最適化

(2) <遠位部>

セメントレスステム

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした遠位の長さ、太さおよび弯曲の最適化）
- 表面処理の付与（骨誘導・骨伝導に必要とされる範囲の最適化）
- システムの横止めスクリー穴及び大転子固定用穴の最適化

セメントステム

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした遠位の長さ、太さ及び弯曲の最適化）

(3) 構造学的に負荷のかかる部位の必要とされる高生体適合性、高耐久性の最適化

- 力学的安全性が担保されること（既製品で承認されている範囲の安全性を担保すること）

コンピュータ診断支援装置に関する評価指標

1. はじめに

コンピュータ診断支援（Computer-Aided Diagnosis：以下CAD）とは、X線画像に代表される放射線画像をはじめとする医用画像に対して、コンピュータで定量的に解析された結果を「第2の意見」として利用する「医師による診断の支援」である。CADの目的は、病変候補位置の情報をマーカで医師に示すことによって病変の検出を支援すると共に、がん病巣の悪性度等の病変候補の特徴に関する定量的なデータを医師に示して鑑別診断を支援するものである。

本評価指標は、コンピュータ診断支援装置の特に画像情報処理ソフトウェア部分について安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正かつ迅速に評価するために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、医療用ソフトウェアのうち装置に付随するものであって、以下のCADe又はCADx機能を有する製品を対象とする。

開発するコンピュータ診断支援ソフトウェア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。

(1) CADe (Computer-Aided Detection)

画像上で病巣が存在する候補位置をコンピュータが自動検出し、その位置をマーキングする機能を有するソフトウェアが組み込まれている装置であり、コンピュータにより医用画像データのみ又は医用画像データと検査データの両方を処理し、病変又は異常値の検出を支援するものである。

(2) CADx (Computer-Aided Diagnosis)

CADe機能に加え、CADxは病変候補に関する良悪性鑑別や疾病の進行度等の定量的なデータを数値やグラフ等として出力する機能を有するソフトウェアが組み込まれている装置であり、診断結果の候補やリスク評価に関する情報等を提供して診断支援を行うものである。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい医用画像工学・計算機科学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. 評価に対して留意すべき事項

(1) 基本的事項

- ① 開発の経緯、品目の仕様、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（機能及び能力を含む）を明確に示す。
- ② 以下の事項を参考に、装置の設置、運用に当たっての留意事項等について評価する。

(ア) 設置

- a. プラットフォームの選択又は制限
- b. インストール及びアンインストールの条件と影響

(イ) 保守点検

- a. 周辺機器の稼動、必要資源の利用可能性
- b. ユーザ保守

(ウ) トレーニング計画の必要性とその内容

(エ) 実行環境の要求事項及び制限(複数ソフトウェアの共存)

- a. 使用リソース管理
- b. 実行環境の変更管理

(オ) 停電対策(無停電電源装置の要否等)

(カ) 電磁波等対策

(2) 非臨床試験

以下に示す各事項等を通して、ソフトウェアの安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。

① 性能に関する評価

以下の各事項中、該当する項目について、それぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。なお、使用データ属性については、モダリティ共通項目のほか、該当するモダリティ依存項目も評価すること。

(ア) 検出アルゴリズム (自動化の度合いを含む)

(イ) モダリティ共通の使用データ属性

a. 撮像機器

- ・ 製品 (メーカー/機種/バージョン)

b. 撮影時条件

- ・ 造影剤：使用/不使用 (使用の場合はその種類や使用量、撮影タイミング)
- ・ 撮影範囲：大きさと位置 (詳細な条件の例：肝臓が全て撮像範囲内にある)
- ・ 空間分解能
 - 投影像：基準面でのピクセルの大きさ
 - 断層像：ピクセルの大きさ (スライス面内ピクセルの大きさとスライス厚及び間隔)
- ・ 時間分解能
 - 撮像時間 (写真のシャッタースピードに相当)、間隔 (時系列画像のみ)

c. 画像出力

- ・デジタル画像信号深度：8ビット／16ビット
- ・デジタル画像化の際の信号ゲイン
- d. 保存状態
 - ・非可逆画像圧縮：有／無
- e. CAdE 処理
 - ・一回の検出処理に使用するデータ数：単一／複数（時系列、別条件、マルチモダリティ等）

(ウ)モダリティ特有の使用データ属性

- a. エックス線
 - ・撮影法：直接／間接
 - ・エックス線量（画像当たり単数／複数=DUAL ENERGY 等）
 - ・デジタル撮影／フィルムのスキャンデータ
 - ・その他必要な事項
- b. エックス線 CT
 - ・検出器：シングル／マルチ
 - ・スキャン：ノンヘリカル／ヘリカル
 - ・断層像再構成法（FBP/ART 等）及びその条件（再構成フィルタ等）
 - ・X線量（画像当たり単数／複数=DUAL ENERGY 等）
 - ・その他必要な事項
- c. 超音波
 - ・周波数
 - ・走査形式（プローブ型：コンベックス／セクタ／リニア等）
 - ・モード（A/B/C/M/ドプラ等）
 - ・直接出力／間接出力（ビデオキャプチャ等）
 - ・その他必要な事項
- d. MRI
 - ・静磁場強度（1.5T／3.0T 等）
 - ・撮像種別（T1 強調／T2 強調／拡散強調等）
 - ・撮像法（Spin Echo 法／Echo Planar 法等）
 - ・パラメータ（TR/TE、信号収集回数等）
 - ・その他必要な事項
- e. その他のモダリティについても、撮像されたデータの画質に影響を及ぼす因子として、撮影時の条件を撮像装置固有のものも含めて詳細に記述すること。

(エ) 検出性能

臨床画像データを用いた評価は、以下の事項等について行うこと。評価に使用する臨床画像データは、装置の目的や主要評価項目等を踏まえ、検出率や偽陽性・偽陰性率算出に必要なデータ数とし、複数施設のデータを含むものとする。臨床画像データを用いた方法では評価が困難な項目については、ファントム画像を用いて評価する。

- a. 絶対指標及び相対指標の種類、閾値及びその妥当性（ROC 曲線下面積、平均偽陽性数、判定能力等）

- b. 使用するデータセットの数、種類及びその妥当性
- c. 速度性能

② 安全性・品質に関する評価

次の設計管理に該当する事項を必要に応じて適用する。

(ア) 一般的要求事項

- a. 電氣的安全性
- b. 品質マネジメント
- c. リスクマネジメント

(イ) 仕様(稼働装置を含む)

- a. ニーズ (ユーザ、規格、規制、標準)
- b. インプット及びアウトプット (種類、方法、手段など)
- c. 個人情報保護
- d. セキュリティ
- e. 警報、警告及び操作者へのメッセージ
- f. OTS (Off-the-Shelf) ソフトウェアの特定
- g. ユーザビリティ
- h. 起動、中断及び終了
- i. インストール及びアンインストール

(ウ) 開発・設計計画

- a. 開発プロセス
- b. 成果物
- c. 開発プロセスを通して実行されたリスクマネジメントのトレーサビリティ
- d. リリース (複製、パッケージ等)

(エ) 検証計画

(オ) 構成管理計画

- a. OTS を含む管理対象アイテムの特定
- b. プロセスとツール

(カ) 文書化計画

- a. 文書開発、レビュー、承認及び改訂の手順と責任
- b. ユーザ向け文書 (操作及び保守マニュアル等)

参考：IEC 60601-1、ISO 13485、ISO 14971、IEC 62304、IEC/TR 80002-1、IEC 80001-1、ISO 12207、ISO 90003、IEC 61508-3 等

(3) 臨床試験(治験) (参考：平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号)

① 治験の要否について

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。

②有効性及び安全性の評価

治験を実施する場合においては、対象とする診断支援が実施できることを示すとともに、明確に定義された偽陽性や偽陰性を含む適切なエンドポイントを設定してその有効性と安全性を評価する。治験を実施する場合は、以下の事象に留意して実施計画を立案すべきである。

- (ア) コンピュータ診断支援ソフトウェアの特性
- (イ) コンピュータ診断支援ソフトウェアを適用する範囲
- (ウ) 使用する医師の習熟度の影響

③ 治験の症例数

臨床試験（治験）を実施する場合の症例数は、臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、コンピュータ診断支援ソフトウェアの有効性や偽陽性・偽陰性率算出に必要な症例数とする。偽陽性・偽陰性率は別途行う臨床診断結果と比較して算出すること。

比較対照をおく場合に当たっては、統計学的に症例数を設定する必要があることに留意すること。なお、対照として既存のコンピュータ診断支援ソフトウェアを使用する場合は、その妥当性について説明すること。

また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、それのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。