

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 非臨床試験評価指標(案)

1. はじめに

形成外科・口腔外科・脳神経外科・整形外科等の領域では、対象とする骨軟骨組織の構造が比較的単純であることから、古くから体内埋め込み型機器（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。患者の骨形状には個体差があり、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。

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。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される。

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、頭蓋顎顔面骨に局限して外科手術時に整復形状保持体として使用されるプレートを対象とする。

ただし、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へ適用するものを本評価指標の対象とする。例としては、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等がある。

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、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、既承認品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. 評価に対して留意すべき事項

(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こと。

① 使用目的又は効果

具体的疾患名、使用方法、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ことを含む）。

② 形状、構造及び原理

外觀形状、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を基礎となる既製品と区別して示す。

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。

④ 性能及び安全性に関する規格

性能及び安全性に関する規格に、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、評価を行うこと。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こと。記載にあたっては、平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官通知「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（別紙 3）」を参考にすること。

基礎となる既製品での製造方法により製造可能であることを示す。あるいは既製品と製造方法が異なる場合においては形状付与の作製原理等。

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。）

製品の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。

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。

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

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。

(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、従来のレディメイド製品（個々の患者に適合するよう製造されたカスタムメイド以外の製品）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、安定性および耐久性について、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

当該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 に示す。

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な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 に準拠して評価する。

③ 機械的安全性

従来のレディメイド製品では、機械的安全性試験として、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 技術評価ガイドライン」（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（別紙 1）」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すべての形状を想定した上で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。以下に示した試験が製品の機械的安全性を保証するに不足する場合は、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

本評価指標が対象とするのは金属を原材料とする金属製カスタムメイドプレートである。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評価するため、安定性及び耐久性について評価を行う。

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ことが考えられる。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およ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。評価を行うにあたっては、前出した薬食機参発 0925 第 1 号通知を参考にすること。

⑥ 使用方法

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は、レディメイド製品と比較して医師による細工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。

⑦ 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 号厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官通知「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（別紙 3）」

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-6Aluminum-4Vanadium 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-28Chromium-6Molybdenum 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评价 - 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 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