

薬食機参発0925第1号
平成27年9月25日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

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）
（ 公 印 省 略 ）

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

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・再生医療等製品について、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、評価指標を検討してきたところです。

今般、鼻軟骨再生（別紙1）、心臓カテーテルアブレーション装置（別紙2）及びカスタムメイド整形外科用インプラント等（別紙3）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、貴管内関係業者に対して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、一般社団法人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、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長他の関連団体宛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・再生医療等製品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あらかじめ検討するほか、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こと。

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. はじめに

総務省統計局は、2014年9月15日に我が国の高齢者動向を報告し、65歳以上(高齢者)の人口が3296万人、総人口に対する割合が25.9%に達していることを報告した(総務省統計局、統計トピックス No.84)。我が国の高齢化は、今後とも加速されることが推測されている。このような状況で、我が国では運動器障害(変形性関節症、骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折)が増加の一途をたどっており、関節障害、骨折、変形矯正等の治療に用いられる人工関節・骨接合用材料等の骨・関節インプラントといった整形外科インプラントの高機能化を図り、治療技術を向上させることが急務である。

従来の整形外科インプラントは、その安全性、有効性が認められ、術後10～20年間の耐久性が示され、整形外科医療及び健康寿命の延伸に貢献してきた。しかし、現在のインプラントの問題点として、平均骨格形状に基づいた設計による画一的なサイズのみ提供となっているため、形状不一致による骨格形状への不適合が存在することが挙げられる。このため、長期経過例では、骨折や人工関節のゆるみ、折損等の合併症をきたし、再置換術を必要とする場合がある。また、骨腫瘍症例における広範切除術後に生じる骨欠損やインプラント再置換術の際の骨欠損に対しては、既存のインプラントによる再建術が困難な症例も存在する。このような背景の中、国民のさらなる健康寿命の延伸、QOLの向上を目指すには、30年以上の耐久性を有する超長寿命型インプラントの開発が強く望まれる。これを解決する一つの手段として、形状のカスタムメイド化が考えられてきた。

近年、革新的な諸技術の開発により、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、インクジェットプリンター造形等の三次元積層造形技術を用い、少量(単品)かつ短期間にカスタムメイドの整形外科用インプラントを作製することが可能となってきた。これに伴い、これらの三次元積層造形技術により製造される骨関節インプラントや手術支援ガイドの安全性と有効性を適切かつ迅速に評価を行うために、新しい審査基準が必要となっている。三次元積層技術により製造された整形外科用インプラントの安全性、有効性の評価における留意点については、平成26年9月に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 別紙3)(以

下、「参事官通知」という。)により示したところであるが、本評価指標では、三次元積層造形技術による製造にあたって、患者の画像データから三次元骨形状等を再現する際の留意事項をまとめた。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、基礎となる既製品に対して患者個々の骨形状にあわせて必要となる形状変更等を行い、特定患者への生体適合性、固定性等を向上させることを目的とした、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及び手術支援ガイド(以下、「カスタムメイド整形外科用インプラント等」という。)を対象とし、患者の画像データを利用して、三次元形状(骨または軟骨を含む関節形状)を再現する際の設計等における留意事項を示すものである。

なお、切削加工等の三次元積層造形技術と異なる製造技術により製造するカスタムメイド整形外科用インプラント等であっても、患者の画像データから再構築した三次元形状を利用するのであれば、本評価指標を参考とすることで差し支えない。

3. 本評価指標の位置付け

近年、その医療機器製造への応用について着目されてきている三次元積層造形技術(付加製造(AM: Additive Manufacturing)技術)により、複雑な形状をもつ医療機器が多種少量であっても製造可能となったことを勘案し、本評価指標は、患者固有の骨画像データを基に患者個々の骨・軟骨形状に合わせたカスタムメイド整形外科用インプラント等を設計、製造する際に考えられる問題点、評価・留意すべき事項を示すものである。技術革新の著しい分野であることから、留意点等を網羅的に示したのではなく、現時点で考えうる点について示したものである。よって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂するものであり、薬事申請内容等に関して拘束力を有するものではない。本評価指標で想定される機能とは異なる内容を含むと考えられる新規技術の薬事申請を検討する場合には、事前に医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

三次元積層造形技術等を用いて製造するカスタムメイド整形外科用インプラント等の評価に関しては、個別の製造方法及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って柔軟に対応することが必要であり、また、本評価指標以外に現存する国内外の関連ガイドライン等を参考にすることも必要である。よって、製品個別の特性について、現存するガイドライン等で評価できるか否かを十分に検討すべきことに留意されたい。なお、三次元積層造形技術による整形外科用インプラント等の評価に関しては、参事官通知を、カスタムメイド整形外科用インプラント等の評価に関しては、以下の評価指標をあわせて参考

にすること。

- ・平成22年12月15日付け薬食機発1215第1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「次世代医療機器評価指標の公表について」別添3「整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標」
- ・平成23年12月7日付け薬食機発1207第1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「次世代医療機器評価指標の公表について」別添2「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」
- ・平成24年11月20日付け薬食機発1120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「次世代医療機器評価指標の公表について」別添1「整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標」

4. 患者の画像データから三次元骨形状等を再現する際の留意事項

(1) 患者画像データの取得

カスタムメイド整形外科用インプラント等の設計では、原則、基礎となる既製品に対して患者個々の骨または軟骨を含む関節形状にあわせて必要となる形状付与を行うため、CT (Computed Tomography)、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 等の画像モダリティによる撮像データを抽出し、対象となる患者の骨形状データ又は軟骨を含む関節形状データを再構築することが必須である。現時点ではCTをベースにした画像抽出が一般的であるが、モダリティの種類に関わらず、データ再構成にあたり

- ・撮像条件の最適化
- ・画像抽出及び処理の最適化

が必要となる。

以下に、一般的に留意すべき点を示す。

① 撮像及び画像構成条件

患者への被曝リスクと再構成に必要な画質の撮像との兼ね合いを考慮する上で、以下の撮像条件を検討し、推奨される条件を設定すること。この推奨条件は根拠となる性能試験に基づき設定すること。また、規定する項目を限定した場合にはその妥当性を示すこと。なお、対象となる患部を撮像した日時を明示すること。

ア) CTの場合

- 撮影機器

- 管電圧
- 管電流
- スキャンスライス厚
- ビームピッチ
- スキャン時間
- 撮像視野（SFOV : Scan field of view）
- 再構成スライス厚
- 再構成スライス間隔
- 再構成関数
- アーチファクト対策

イ) MRI の場合

- 撮影機器
- 使用コイル
- シーケンス脂肪抑制の有無、有であればその種類
- スキャン断面エコー時間繰り返し時間（もしあれば）反転時間
- （gradient echo 法の場合）フリップ角
- スキャンスライス厚
- マトリックス撮像視野（FOV : Field of view）
- 繰り返し回数（Number of excitation）
- バンド幅
- センスファクターあるいは類似パラメーター
- 撮影時間
- 再構成スライス厚
- 再構成スライス間隔
- 再構成方向
- アーチファクト対策

② 画像の有効期限

三次元画像の撮像時期に特段制限はないが、疾病ごとの特性に鑑み、撮像後に解剖学的構造が変化した可能性があるとして医師が判断する場合は当該画像を使用しないこと。

③ アーチファクトの影響

取得した画像部位に金属インプラント等の異物が存在する場合、画像取得時に対策を施したとしても、当該異物により周囲空間の CT 値上昇、陰影欠損等のアーチファクトが発生する懸念がある。これらのア

アーチファクトは取得すべき三次元形状の精度に影響を与える可能性を否定できない。そのような画像データを使用する際はアーチファクトによる影響を適切な方法で評価するか、その影響が評価できていないことを明確にし、医師が製品の形状が仕様書を満たすと判断したことを確認する等の対応を考慮すべきである。

(2) 画像抽出及び三次元形状再構築

画像抽出及び三次元形状再構築にあたっては、三次元形状データの精度を明確に示すべきである。

CT 等の画像データから三次元形状データを構築するプログラムの種類に関わらず、以下の点に留意すること。

① 画像データの取扱い

医療機関から画像抽出及び三次元形状再構築の依頼を受ける場合、個人情報外部に流出しないような方策を構築すること。
(契約時の留意事項)

② 三次元形状データの抽出方法及び形状決定

以下の点に留意すること。

- ・ データ抽出と形状決定の各工程を詳細に示し、工程毎に責任者とその実施内容を明確に示すこと。
- ・ 三次元形状データを構築するプログラムを明確にすること。
- ・ 三次元形状データの精度に影響を及ぼす可能性があるアルゴリズムの変更やプログラム自体の変更が生じた際には再度、当該プログラムの精度を評価すること。
- ・ 三次元形状セグメンテーション方法の妥当性を示すこと。
(例：作業者の技能の担保方法、オートマチックセグメンテーションの場合はその精度及び妥当性)
- ・ 幾何形状への変換時における精度を示すこと。(精度を担保する上で必要な条件の明確化)

③ 臨床上必要となる三次元形状データの精度設定

使用部位、用途に応じて、適切かつ妥当な三次元形状データの許容精度を設定すること。また、求められる医療機器の性能は部位によって異なる事が想定されるため、その根拠を可能な限り科学的に示すこと。

(3) 設計

カスタムメイド整形外科用インプラント等の設計には、現在、各種

3D-CAD (3 Dimensional-Computer Aided Design) プログラムが用いられている。この設計にあたって、その製品提供を依頼した医師が重要な責務を担っているが、製造者は以下の点に留意すること。

① 設計における基本的な考え方

(基礎となる既製品の画像データを元にした基本デザインを利用し骨との接触面のみカスタム化するのか、重要機能部位(関節摺動面形状等)を変更した上でカスタム化し、最適デザインとして設計するのか等)

② 基本デザインを利用する場合、それに対する造形条件、機械的安全性、生物学的安全性等の試験成績を基にした最終製品(カスタム部分)の評価方法及びその妥当性並びに各種条件の妥当性の検証(validation)方法

③ 患者毎に最適なデザインを設計する場合、基本デザインからのカスタム化によって生じる造形条件、機械的安全性、生物学的安全性等への影響及び基本デザインに対する非劣性評価方法

④ 造形データへの変換

- ・ STL (Standard Triangulated Language) ファイル形式への変換方法(方法選択の妥当性)
- ・ 目視による形状確認の有無(必要性、必要な場合の方法(例:CT画像との重ね合わせ)及びその方法の妥当性)

(4) 形状及び構造評価

カスタムメイド整形外科用インプラント等が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証明するため、最終製品を用いて形状精度を確認する必要があるため、製造者は、公差範囲やその検証方法に関する妥当性を予め示すべきである。

精度検証に用いる測定法は、立体的な形状計測が可能な測定法を適用することが望ましい。なお、形状によっては、その妥当性を示すことで1次元方向への寸法測定も適用可能である。

表面粗さや多孔体構造などの複雑な形状に関しては、その構造に応じた適切な方法による個別検証を行う必要があるため、検証結果のみならず、その検証法の原理、使用根拠及び妥当性を示すこと。

(5) 医師に対して開示すべき情報

カスタムメイド整形外科用インプラント等の製造者は、設計に関連した以下の情報について製造の依頼があった医師への開示に関する手順を

定めておくこと。また、必要に応じて追加の情報開示が求められることもある。

- ・ 患部の三次元形状画像及び設計されたカスタムメイド整形外科用インプラント等の最終形状（確認のため）
- ・ 三次元形状画像の精度（誤差及びその要因となりうる項目：骨密度、軟骨、軟骨欠損等）
- ・ 画像処理過程の詳細
- ・ 設計、製造された最終製品において保証される精度又はそれを示す試験結果（キャダバー試験等）
- ・ 推奨する又は試験で評価した撮像条件