

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

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・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、脱細胞化組織利用機器及び半月板修復再建用医療機器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別紙1・2のとおり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際して参考とするよう、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、一般社団法人米国医療機器・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。

脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する評価指標

1. はじめに

近年、生体組織から細胞を死滅させる（物理的、化学的処理等）と共に細胞の構成成分を除去（酵素処理、界面活性剤洗浄等）して得られる脱細胞化組織を用いた革新的な医療機器の開発が進められている。当該機器は、生体組織の細胞外マトリックス（ECM）による微細な組織構造等保持性、生体適合性、生体機能代替性、耐久性及び成長性等が期待されることから、米国を中心に多くの製品が上市されている。国内においても、産業動物等の脱細胞化組織を利用した医療機器の研究開発が進んでいる。当該機器は、組織の形状を保持した状態、あるいは更なる加工を経て作製され、身体機能回復や組織修復能を有することから、再生医療用の足場材料としても注目されている。本邦では生体由来材料全般に係る「生物由来原料基準」が整備されていると共に、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」（令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号、別紙2）も通知発出されているが、脱細胞化組織利用機器に特化した評価指標は未整備である。当該機器の性能に係る評価は製品の適用分野ごとに設定する必要があるが、脱細胞化組織全般における基本的な品質や安全性の具体的な評価項目は定められていないのが現状である。

このような背景を踏まえ、脱細胞化組織利用機器の品質・安全性を、科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価することを目的とし、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」を基に、当該機器の評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、内在する生細胞を死滅させる工程及び、死滅した細胞の構成成分を除去する脱細胞化プロセスを経て得られた動物由来組織を材料として製造された医療機器全般を対象とする。当該機器は、生体内で分解・吸収され、自己組織に置換され得る特性を有する。

本評価指標の対象となる動物由来脱細胞化組織を利用した医療機器は、以下の3例に大別される。

- ◎原料である生体組織等の形態を保持したまま、生細胞を死滅させると共に、細胞の構成成分を除去する工程を経て得られた組織を利用した医療機器
- ◎上記で得られた材料を粉体やゲル状等に加工し、利用した医療機器
- ◎生体内で人工材料等を利用して、目的とする生体組織等を一定の形態に構築した後、生細胞を死滅させると共に、細胞の構成成分を除去する工程を経て得られた組織等を利用した医療機器

ヒト由来組織並びにヒト及び動物細胞を用いて細胞工学技術によって作製した組織は対象としない。また、それらから細胞を死滅させ又は除去した機器は対象としない。しかしながら、ヒト由来組織を材料とする機器や、再生医療等製品の原材料として用いる生体由来材料の評価において本評価指標の適用が可能な場合、その適用を妨げるものではない。本評価指標の対象であるか判断が困難な場合は、必要に応じて医薬品医療機器総合機構（PMDA）の相談制度を利用することが推奨される。

3. 本評価指標の位置付け

本評価指標は、近年技術革新の著しい脱細胞化組織を利用した医療機器を対象とし、その評価にあたり現時点で必要と思われる事項を示したものである。よって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂が必要なものであり、承認申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

脱細胞化組織を利用した医療機器の評価に関しては、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る。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考慮すべきである。

個別の製品において必要となる評価項目の選択、検討等や評価に懸念がある際には、必要に応じて PMDA の相談制度を利用することが推奨される。

4. 評価にあたって留意すべき事項

（1）基本的事項

製品ごとに製造プロセスが異なるため、そのプロセスに起因した個別に留意すべき項目も存在するが、本項では主としてこれらに共通して評価、留意すべき非臨床試験の品質、安全性に係る項目を列挙する。

① 開発の経緯、品目の仕様、当該品目及び必要に応じ、類似品の国内外での使用状況（販売数量や不具合報告例を含む）、設計開発と原理、目標とされる使用方法等を明確に示すこと。

② 製品の概要について、以下の事項を参考として明確にすること。

ア) 使用目的又は効果

適応となる疾患、臨床上の必要性、期待する効果

イ) 形状、構造及び原理

外観形状、構造（構成品の組合せ方法、空隙率、層構造等）、原理、機能等

ウ) 材料の由来（原材料）

「生物由来原料基準」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）を遵守して生体由来材料を利用することになるが、その際、病原体による感染の可能性及び一定の品質を維持するために以下の点を考慮し、必要な原材料規格を原材料欄に記載すること。

- ・原材料として用いられる組織、ECM 等の起源及び由来（動物由来組織の選択理由）
- ・入手方法及び経路
- ・採取部位及び採取方法の妥当性

原材料を採取するにあたっては、その採取部位の選定基準、採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること。採取方法については、用いられる器具、微生物汚染防止、取り違い防止やクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

- ・採取動物の健康状態等、選択基準及び適格性

ドナースクリーニング（実施した検査項目、検査方法）や適切な規格を利用した感染性評価の有無を示すこと。

- ・トレーサビリティ（記録の整備、保管の具体的方策）

その他、最終製品が脱細胞化組織以外の材料と複合化したものとなる場合は、その材料に関しても上記項目に留意し、それらの知見を明らかにすること。

なお、「生物由来原料基準」の関連通知である「生物由来原料基準の運用について」（平成 26 年 10 月 2 日付薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号）等も参照すること。その他の参考になる通知として、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」（平成 12 年 12 月 26 日付医薬発第 1314 号）の別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」がある。

エ) 製造方法

採取動物（ウシ、ブタ等）・採取部位等、原材料の特性を考慮し、製品が適切な方法で製造されていることを示す。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を記載すること。現時点で想定される具体的な記載項目例を以下に示すが、製品の特性に応じた記載項目の選択、追加が必要となることに留意すること。

- ・受け入れ検査

各種記録の保管

組織採取の工程の標準作業手順書の適切性

原材料動物の病歴、健康状態の確認方法

- ・ロットの規定、構成、取り違え防止策
- ・製造工程（生細胞の死滅及び細胞の構成成分の除去方法を含む）
- ・製造に使用した薬品・添加剤成分の種類及び配合量等とその残留量及び影響
- ・製造工程における微生物学的モニタリング（細菌、真菌等）
- ・保存方法（滅菌容器、温度、湿度）と保存期間

オ) ウイルスクリアランス

ウイルス等、感染性物質の不活化／除去処理と、当該処理方法に関する妥当性及び評価（組織構造が保持された状態でウイルス不活化／除去処理を行う場合は、組織深部におけるウイルス不活化／除去に関する評価を含む）については以下を参考とする。

- ・ウイルス不活化／除去は2つ以上の工程を実施することが望ましい
- ・不活化／除去工程のワーストケースモデルも考慮したバリデーション評価
- ・組織深部への処理液の浸透や放射線等による組織深部のウイルスの不活化等を評価
- ・ドナー動物の微生物学的特性に応じた、適切なモデルウイルス（人畜共通病原体ウイルスで ISO 22442-3 や ICHQ5A において要求されるウイルス代表型や、内在性レトロウイルス等を数種）を選択し、ウイルススパイクにより評価

カ) 滅菌

無菌性保証水準(SAL)を担保するためのバリデーションを行う場合には、「滅菌バリデーション基準の制定について」(令和4年10月17日付薬生監麻発1017第1号)等を参考にすること。適用した滅菌処理による最終製品の物理的、化学的特性等への影響を評価すること。エチレンオキサイド滅菌を行う品目の場合は、滅菌後に残留するエチレンオキサイド及びエチレンクロロヒドリンに関する試験を実施すること。

- ③ 品質及び安全性に係る特性の判断基準としては「適用部位」、「使用方法」等を考慮し、製品の設計仕様に基づき適切な規格値を設定すること。また、原材料由来のバラツキを考慮した上で臨床上許容可能な規格値を設定することが望ましい。

(2) 品質及び安全性に係る試験

製品の品質及び安全性を裏付ける試験等は、従来の医療機器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脱細胞化組織を使用した医療機器特有の項目について留意して実施する必要がある。脱細胞化組織を加工して使用する医療機器においては、生体本来の組織構造を兼備しているという、人工的に合成・製造する手法で

は成し得ないと考えられる特徴を有していることもあるため、その適切な評価は重要である。

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

脱細胞化プロセスを経た最終製品についてその形状、構造、使用部位、目的に応じた適切な試験を選択してその影響を評価する必要がある。同プロセスによって、細胞の構成成分の除去のみならず、組織構造を構成しているコラーゲン、エラスチン等のECM成分の除去及び組織構造の変化を伴うものが多い。これらの変化が最終製品の物理的、化学的特性に影響を及ぼす場合もあるため、必要な場合には期待される特性を保持しているかについて、評価が必要である。なお、本評価指標の対象は最終製品が自己組織に置換され生体内で分解・吸収される場合がある。現時点では、生体内での分解挙動を明確に追跡する有効な手段は確立されていないため、可能な限り、分解の有無が製品の物理的特性及び安全性に与える影響について考慮すること。現時点で想定される具体的な評価項目例を以下に示すが、生物学的安全性試験や動物試験の結果によって補完可能な項目もある。

ア) 形状、寸法、外観

イ) 分解特性

② 脱細胞化の評価

細胞残渣が安全性に影響を与えることがあると共に、脱細胞化の程度を評価できることから、細胞残渣に関する評価を実施することが望ましい。残渣評価の際には以下の事項が参考となる。

ア) 組織染色 (Hematoxylin-eosin (HE) 染色等)

脱細胞化処理が組織に及ぼす影響を評価する。HE 染色によって、脱細胞化の程度を補助的に評価することもできる。

イ) 組織内の DNA 量

脱細胞化処理による組織内の細胞核の除去性能を示す一つの指標となる。

ウ) 生理活性物質

開発機器のコンセプトが脱細胞化組織に残存する生理活性物質を利用した治癒促進等である場合、機器に含まれる生理活性物質が品質に重要な要因となる。開発機器が当該コンセプトを有する場合、脱細胞化プロセスによって、細胞の構成成分の除去のみならず、生理活性物質等が、有効期間を通じて除去・破壊されることなく、一定量維持されていることを確認する必要がある。

エ) その他

必要に応じて DNA 量だけではなく糖鎖やタンパク質等 ASTM F3354-19

「Standard Guide for Evaluating Extracellular Matrix Decellularization Processes」に記載の項目を指標とすることも可能である。

③ 製造工程残渣の評価

製造工程に利用した化合物や酵素類等の残渣も安全性に影響を与えることがある。脱細胞化工程における、ウイルス除去、DNA や抗原除去等に利用した化合物や酵素類等については、その残留量を評価すること。また、架橋処理を行っている場合には、架橋度、架橋材等の不純物の残量や生成される副産物の種類や特性等を評価すること。

④ 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の改正について」(令和2年1月6日付薬生機審発0106第1号 別紙)を参考に、JIS T0993-1 又は ISO 10993-1 に準拠して評価すること。抽出液による評価は脱細胞化組織に関しては不適合である場合が多いため、試験結果を評価する際には十分に考察することが望ましい。

⑤ 力学的特性

対象とする医療機器の形状、構造、使用部位、目的に応じて、ワーストケースも設定し、以下に例示した項目を参考に、その力学的特性等を評価すること。なお、製品の特性に応じて評価項目を選択、追加する必要があることに留意すること。

- ア) 引張強さ
- イ) 圧縮強さ
- ウ) 引裂強さ

⑥ 熱特性

対象とする医療機器の形状が粉体等、力学的特性評価が困難な場合は、材料の熱変性温度等が ECM の構造及び組成の変化の評価も有用となる。

- ア) 示差走査熱量測定
- イ) 熱重量分析
- ウ) 熱機械分析
- エ) ディラトメトリ等

⑦ 安定性

脱細胞化組織を原材料とする医療機器では、保存期間における組織等の安定性を考慮して以下の点を評価すること。

- ア) 機器として求められる性能を担保できる有効期間を設定するとともに、その

- 期間にあっては性能が維持できること。
- イ) 無菌性が担保できること。
 - ウ) 包装の完全性（染料浸透等）についても有効期間中に性能を維持できること。

（３）非臨床試験

生体適合性と機能性の面で安全性又はその他の性能等を動物試験等で評価する場合がある。動物を利用する場合は以下の点を参考に選択する。

① 試験動物

- ア) 動物の種類とヒトへの外挿性(解剖学的、生理学的特徴等)
- イ) 動物への手技と臨床における手技との比較考察

② 試験プロトコル

- ア) 評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- イ) 比較対象（既存の治療に対する同等性、優位性の評価）
- ウ) 計測データ(生理学的及び力学的データ等)
- エ) 例数の設定とその妥当性
- オ) 解析における統計学的手法の妥当性

③ 評価にあたって考慮すべき点

- ア) 品質、安全性及び有効性に影響を及ぼす細胞浸潤の程度、経過及びその細胞の種類
- イ) 組織構造変化
- ウ) 一定期間再建後の力学的特性変化
- エ) 異物反応や炎症等の程度
- オ) 製品の性能に係る設計仕様の充足度
- カ) 生体に対する有害事象の程度及び頻度

（４）臨床試験

脱細胞化組織利用機器は開発機器の臨床的位置づけによって、評価すべき性能が異なるため、機器ごとに評価項目を検討する必要がある。したがって、本評価指標では、非臨床試験の品質と安全性を主軸とし、項目を整理している。臨床試験の一般的な項目に関しては、「生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器に関する評価指標」（令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号、別紙2）が参考になる。