

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

1. はじめに

生体由来材料は、乾燥豚皮、コラーゲン、ゼラチン等すでに医療機器の材料として用いられてきたが、昨今、従来と比較してより優れた創傷治癒促進効果あるいは組織再構築等の性能を有する生体由来材料及びそれを利用した医療機器の開発が報告されている。ヒトあるいはウシ、ブタ等の異種動物の組織を脱細胞化、凍結乾燥等のプロセスにより加工した材料は、そのまま、あるいは更なる加工を経て、組織の修復・機能回復を目的とする医療機器への応用が期待されている。一方で、既存の生体由来材料を従来と異なる形で加工し、組織再構築能等の新規機能を付与した医療機器の開発も報告されている。これらの生体由来材料の医療応用については、国の定めた原料基準はあるものの、個々の分野で開発されている製品分野毎の承認審査に役立つ評価指標については、まだ具体的に定められていない。欧米においても、現在は我が国と同様に規格・評価指標が不明確であることから、今後の国際的貢献も視野に入れ、本邦の承認審査のための知見の集約及び基本的な考え方の方針を明確にすることが望ましい。

国内外のこのような状況を踏まえ、革新的な医療機器の基盤材料となることが期待されている生体由来材料の評価についての考え方を明確にするとともに、それらを材料とする医療機器の安全性、有効性を適切に評価し、迅速に承認することを目的とした評価基準の策定が求められる。このため、今後開発されることが予想される生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器を対象とした新たな評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、脱細胞化、凍結乾燥等のプロセスにより内在する生細胞を全て除去、又は死滅させた組織を材料として利用、あるいはヒト・動物の組織から抽出・精製したタンパク質等を新規手法により再構築することにより、既存製品と比較して高機能な創傷治癒促進効果あるいは組織再構築等の性能を付与し、損傷した生体組織の機能回復や疾病治癒を目的として製造された医療機器全般を対象とする。また、現時点で本評価指標が対象とする医療機器は、主に、上記目的を達成するため、自己組織に置換され、生体内で分解・吸収されることを意図したものである。あくまでも医療機器を対象とするものであるため、生きて細胞を有した状態で生体組織を使用する移植用組織や再生医療等製品に相当するものは本指標の対象とはしない。しかしながら、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。

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生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器を対象とするものであることを勘案し、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。

生体由来材料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考慮すべきである。

4. 評価にあたって留意すべき点について

(1) 総論

本評価指標の対象となる生体由来材料を利用した医療機器は、以下の3例に大別される。

1. 原料である生体組織等における一定の形態を保持したまま、加工等により生細胞を除去、又は死滅させて利用した医療機器
2. 生体内外で人工材料や細胞等を利用して、目的とする生体組織等の一定の形態に再構築し、加工等により生細胞を除去、又は死滅させて利用した医療機器
3. 組織から必要なタンパク質や多糖等を抽出・精製し、それを単独、あるいは他の材料と複合して再構成物とする医療機器

各々のケースで製造プロセスが全く異なるために、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、留意すべき項目を列挙する。

(2) 基本的事項

- 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 以下の事項を参考として、製品の概要を明確にすること。

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）

基本的には「生物由来原料基準」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）¹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、細胞外マトリックス、抽出タンパク質等の起源及び由来（ヒト由来細胞・組織、ヒト由来成分（自己、同種）、動物由来細胞・組織、動物由来成分の区別及びその選択理由）
- ・ 入手方法及び経路
- ・ 採取部位及び採取方法の妥当性

原材料としての生体由来組織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。

- ・ ヒト細胞組織や動物細胞組織採取時のドナースクリーニングの内容（適切なウインドウピリオドを設定した上での感染性評価や適切な規格を利用した感染性評価の有無を含む）等、選択基準及び適格性
- ・ トレーサビリティ（記録の整備、保管の具体的方策）

その他、最終製品が生体由来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。

また、組織から抽出・精製したタンパク質や多糖等を医療機器の原材料とする場合には以下の点についても留意すること。

¹ 当該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。

- ・ 抗原性
- ・ 発熱性

エ) 製造方法

生体由来材料の場合、その採取対象（自己、同種、あるいは異種）及び部位等により考えられるリスクが異なるだけでなく、その特性も異なっているため、それぞれを考慮した適切な製造方法であることを示すこと。

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。

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 SOP の適切性
 - ドナーの病歴、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（生細胞の除去、又は死滅方法を含む）
- ・ 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、ウイルス等）
- ・ 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）
- ・ 保存方法（滅菌容器、温度、湿度）と保存期間

オ) 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」(平成 29 年 2 月 15 日付け薬生監麻発 0215 第 13 号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知)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、化学的特性への影響を評価すること。

エチレンオキシ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シ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 性能及び安全性評価においては、品目ごとの力学的負荷や期待する性能を考慮して必要な項目を設定し、当該項目に対する非臨床試験の成績等も踏まえて適切な規格値を設定すること。力学的負荷及び期待する性能の判断基準としては「製品の特性」、「適用部位」、「使用方法」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。なお、生体由来材料を用いる場合は、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。生体由来材料からなる医療機器、特に脱細胞化組織を利用した医療機器の場合には、当該組織内に残存する生細胞、あるいは細胞残渣の有無がその安全性に影響することが考えられるため、科学的根拠に基づいて、安全性を担保する上で適切な処理方法と残存生細胞等の有無を検討すること。

(3) 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生体由来材料を使用した医療機器特有の項目について特に留意して実施する必要がある。なお、承認前例のない原材料を用いている場合や製造工程に新規性のある場合は、原則として当該原材料の物理的、化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性について、評価を実施する必要がある。特に、脱細胞化組織や羊膜等の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から、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が、補完可能な評価により省略できる場合がある。

① 物理的、化学的特性

当該製品の製造工程が原材料に対し、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。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・吸収されることを意図したものであるため、可能な限り、その分解・吸収挙動等について評価すること。

現時点で想定される具体的な評価方法例を以下に示す。

- ア) 化学構造、含有成分、pI、FT-IR等の化学的特性に係る情報
- イ) 溶出物、分解生成物、分解特性
- ウ) 架橋処理を行っている場合には、架橋度、架橋材などの不純物の残量や生成さ

れる副産物の種類や特性等の情報

エ) 外観、表面特性、気孔率、吸水性

特に、脱細胞化組織の場合には、個々の脱細胞化プロセス（界面活性剤による洗浄、凍結融解による細胞破壊、及び高張液/低張液処理等）によって、細胞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、エラスチン等の細胞外マトリックス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、可能な場合には期待される特性を保持しているかについて、これらの点を留意した評価が必要である。

② 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」（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）を参考に、JIS T0993-1 又は ISO 10993-1 に準拠して評価すること。

③ 機械的安全性

対象とする医療機器の形状、構造、使用部位、目的に応じて、ワーストケースを設定し、以下に例示した項目についてその初期強度、分解・吸収に伴う経時的強度変化等を評価すること。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) 引張り強度、剛性等の生体力学的特性

イ) 圧縮強度、剛性等の生体力学的特性

ウ) 引き裂き強度等

④ 安定性及び耐久性

本評価指標が対象とする生体由来材料を原材料とする医療機器は、人工材料からなる医療機器と比較して、安定性や耐久性に劣っていることが想定されることから、それらを考慮して以下の点を評価すること。

ア) 力学的、生物学的及び形態学的に求められる条件を適切に規定すると共に、それらを評価して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。

⑤ 性能評価

本評価指標が対象とする生体由来材料を利用した医療機器の性能は、製品が、適用される組織に力学的、生物学的及び形態学的に適合することによって発揮されると考えられるため、力学的、生物学的及び形態学的に求められる条件を示すと共に、

それらを評価して医療機器として求められる性能を有することを示すこと。特に、本評価指標の対象となる医療機器は、主に、自己組織に置換され、生体内で分解・吸収されることを意図したものであるため、可能であれば自己組織への置換を評価するための経時的データを示すこと。

⑥ 動物試験

患者への力学的適合性、生物学的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)を実施する場合は、以下の点を参考に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 (既存の治療に対する同等性、優位性の評価)
- ・ 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
- ・ 解析における統計学的手法の妥当性

ウ) 評価にあたって考慮すべき点

- ・ 治療状況(治療目標の達成度)
- ・ 品質、有効性及び安全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
- ・ 組織構造変化
- ・ 力学的特性変化
- ・ 免疫学的反応の有無 (異物反応や炎症等)
- ・ 適用部位における腫瘍形成の有無
- ・ 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

(4) 臨床試験

① 治験の要否

対象となる医療機器の使用目的、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。また、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評価できる場合には臨床試験（治験）の実施を省略できる可能性がある。治験は、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3月23日厚生労働省令第36号：医療機器GCP省令）を遵守して行う。

② 試験デザイン

試験デザインは、治験機器の臨床的位置づけ、非臨床試験の成績及び試験の目的を踏まえて、適切に計画される必要がある。基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われるが、妥当なヒストリカルコントロールが既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性がある。その際は、患者背景、時代背景その他を踏まえて、本邦での有効性及び安全性を評価するに当たって、比較が適切であるか判断できる必要があり、試験開始までに当該データを踏まえて試験の達成基準を適切に設定しておくことが必要である。また、自己組織化が想定される機器においては、適用部位によっては組織学的評価が困難であるため、画像解析や臨床学的（血液）データ等による適切な評価プロトコルを構築しておくこと。なお、治験機器として、同種組織、あるいは異種組織を使用する機器の場合は、治療対象、倫理性及び組織由来感染症のリスクを考慮して検討すること。

評価項目によっては、術者の習熟度、技量等により大きく影響を受けることが考えられる。個々の術者の習熟度のばらつき等による機器の評価への影響を防ぐため、推奨される手術手技を明示し、特殊な手技の場合には一定のトレーニングを経た術者により治験を行う等の配慮が必要であることにも留意すること。

③ 症例数

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、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とする。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、事情を勘案して妥当な治験計画を立て、評価可能で実施可能な症例数を検討すること。なお、比較対照をおく場合に当たっては、統計学的な根拠を基に症例数を設定する必要があることに留意すること。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。

④ 評価期間

適応疾患、治療を受けた時期の疾患進行度や特徴等に応じて適切な時期に評価を行うこと。

⑤ 有効性評価

基本的には、治療直後の急性期成功率及び治療後一定期間経過後の治療効果が既存の機器と比較して優越性若しくは非劣性であることを示すが、機器の特徴によつ

ては、この限りではなく、各機器のリスクベネフィットバランスを勘案した総合的な評価が望まれる。

生体由来材料製品の有効性評価において検討すべきと考えられる項目は、その適応等に応じて科学的に妥当な評価項目を適宜選択、検討する必要がある。従来の医療機器との比較が可能な場合には、従来の評価方法に準じた評価、指標を用いることが可能と考えられる。一方、従来の医療機器との比較が困難な場合には、科学的根拠を基にその妥当性等を示した上で、新たに有効性を評価するための方法、指標を用いる必要がある。評価項目の選択、検討にあたっては、必要に応じて医薬品医療機器総合機構の相談制度を利用することが推奨される。

⑥ 安全性評価

治験機器の安全性は、開発コンセプトも踏まえて、適切な評価項目が設定される必要がある。機器自体に破損等が起こる「不具合」のみではなく、機器を使用した際に機器の破損等によらず生じた「有害事象」も評価する必要がある。以下の事項に留意して治験の計画を立案すべきである。

ア) 有害事象

有害事象とは、「治験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器の使用時に、被験者、使用者その他の者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）」をいう（ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器の使用による影響と疑われるものに限る）。対象となる手術内容によって発生する有害事象の内容やその発生頻度は異なるが、発現頻度及び重篤度を評価し、発生した有害事象が機器固有の問題に起因するものであるか、術者の手技によるものであるか等の考察をする必要がある。

イ) 不具合

被験機器の不具合については、発現内容、頻度、重篤度等を評価する。不具合に対して講じられた安全対策等については、その妥当性も含めて説明する必要がある。

生体由来材料製品の安全性評価において検討すべきと考えられる項目例を以下に示す。なお、これらは現時点で想定される項目を示したものであり、その適応等に応じて科学的に妥当な評価項目を適宜選択、検討する必要がある。

- ・ 術後の発熱、出血、膿瘍形成の有無
- ・ 炎症(3ヶ月程度の観察期間)

- ・ 感染
- ・ 腫瘍形成
- ・ 再建後の破断
- ・ 画像、血液データ、臨床症状に基づく有害事象の有無等