



薬食機発1215第1号  
平成22年12月15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、関節軟骨再生、神経機能修復装置及び整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント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。



## 関節軟骨再生に関する評価指標

### 1. はじめに

関節軟骨は荷重衝撃の緩衝や関節滑動性の獲得に重要な役割を担っているが、血行に乏しく難治性の組織である。一旦損傷すると十分に修復されることは無く、損傷部の放置は軟骨下骨病変を合併し二次性の関節症変化へと進展することも多い。変形性膝関節症の患者数について、自覚症状を有する者は約1,000万人、潜在的な患者(X線診断による患者数)は約3,000万人と推定され、本症による中高年者の日常生活動作(ADL)低下の問題は大きな社会問題となりつつある。従って有効な軟骨の治療法の開発は急務である。近年、軟骨組織を対象として再生医療的手法(軟骨細胞や軟骨細胞への分化能を有する間葉系幹細胞移植)を用いた新規治療法が研究されている。しかし、わが国においてこれらの革新的な医療機器の開発研究は盛んに行われているが、臨床応用への展開は諸外国に比べて遅れていると言える。その理由として次世代医療機器の臨床応用にあたり、明確な評価指標がないことが一因と考えられる。このような状況を踏まえ、関節軟骨再生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評価を適性かつ迅速に進めるために本評価指標を作成した。

ヒト由来の細胞・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日付け薬食発第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。)及び平成20年9月12日付け薬食発第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。)に定められているところである。本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に損傷関節軟骨等の治療を目的として軟骨に適用される、ヒト軟骨細胞加工医薬品若しくは医療機器(以下「ヒト軟骨細胞加工医薬品等」という。)又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品若しくは医療機器(以下「ヒト間葉系幹細胞加工医薬品等」という。)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、損傷関節軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等について、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したものである。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・組織加工医薬品等の種類や特性、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・組織加工医薬品等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) 軟骨細胞：軟骨の細胞外基質中に存在し、主にコラーゲン(II、IX、XI型等)とプロテオグリカン（アグリカンを主とする）を分泌し軟骨基質を形成することを特徴とする細胞を一般的には指すが、本評価指標で原材料とする細胞はその前駆細胞（軟骨芽細胞）、軟骨細胞ないし軟骨芽細胞を豊富に含む細胞集団及び体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。
- (2) 間葉系幹細胞：間葉系組織中に存在し、多分化能を有しかつ自己複製能力を維持しているもの又はそれに類することが推定されるもの及びこれを豊富に含む細胞集団をいうが、本評価指標では骨髄間質細胞も含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。
- (3) 粘弾性：粘性と弾性とを併せ持つ性質。軟骨組織の力学的特性において重要なファクターである。特に粘性は、歩行や運動といった時間的に変化する荷重に対して関節軟骨が応答する際に、重要な働きをする。
- (4) 中間製品：製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの。

### 5. 評価にあたって留意すべき事項

損傷関節軟骨等の治療を目的とした細胞・組織加工医薬品等には、原材料と適用との関係性から、1) 原材料として採取されるドナーの細胞・組織が患者の適用部位の細胞・組織と同様の基本機能をもつ場合（相同使用 Homologous Use）と、2) そうでない場合（非相同使用 Non-homologous Use）とに分けられる。本評価指標においては昨今の国内外の研究開発状況を鑑み、前者の場合には主にヒト軟骨細胞加工医薬品等を、後者の場合には主に軟骨以外の組織に由来するヒト間葉系幹細胞を原材料とす

る細胞・組織加工医薬品等を対象とする。両者の安全性・有効性上の大きな差異として考えられるのは、前者の場合には適用部位における細胞組織の既知の生理学的機能からその有効性の機序を理解することが比較的容易と想定される可能性があるのに対し、後者の場合には移植段階で軟骨細胞様の表現型を呈さないこと及び有効性を裏付ける機序が複数である可能性があることに加えて、それらの確認が困難である可能性が考えられる。従って、間葉系幹細胞加工医薬品等と軟骨細胞の相同使用による軟骨細胞加工製品とでは、有効性の評価、その機序の理解及び製品中の細胞の適用部位における機能に基づくリスクの評価について留意点が異なる可能性があることに注意が必要である。

製品評価については、以下に挙げた試験項目が考えられる。しかしながら、製品によっては例示した試験項目又はマーカーが必要十分とは限らず、逆に不必要な場合もある。さらに必要かつ適切であれば、別の試験項目若しくはマーカーを採用又は追加して設定を検討し、使用する妥当性を説明すること。

### (1) 細胞数及び生存率

出発原料となる軟骨細胞又は間葉系幹細胞は採取組織に由来する量的な制約がある。軟骨細胞は体外培養すると脱分化する傾向を持ち、また間葉系幹細胞も体外培養によりその表現型を変化させる傾向を持つ。いずれの体細胞種も、ドナーの年齢又は長期の培養等の条件により増殖速度が低下する場合もあるため、体外での増殖にも限度があり、最終製品に使用可能な細胞数は、出発原料として得られた細胞の数に応じて量的な制約を持つ。従って、意図する治療部位のサイズに見合った量の最終製品を製造するために十分な量の細胞を確保するためには、原材料又は中間製品中に存在する細胞の数及び生存率について判定基準を設定しておく必要がある。また、最終製品における細胞の生存率についても基準を設定すること。

### (2) 細胞の培養期間の妥当性

培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において脱分化ないし多分化能の減弱、もしくは増殖速度の異常変動等の目的外の変化がないことを適切な細胞指標を用いて示すこと。適用後に体内での増殖及び分化等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

### (3) 確認試験

目的とする体内での有効性（軟骨形成能、軟骨機能等）を達成し、かつ安全性上の問題（意図しない分化、過形成、異常増殖等）を可能な限り回避するとともに、一定の品質及び安定性を保持するために必要な最終製品中の細胞の重要細胞特性指標を定め、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。確認試験には目的細胞に対する特異性が求められるため、試験に用いる細胞特

性指標は、混入する可能性のある他の細胞では発現していない分子であることが望ましい。組織工学的手法により製造された製品については、マトリックス中、スキャフォールド上等に播種されて製造された最終製品の細胞の生存率・密度・形態学的特徴等を確認すること。なお、最終製品の規格を最も良く実現するために必要な、原材料及び中間製品の重要細胞特性指標を設定することも必要である。量的制約や複雑な品質特性のために、最終製品において細胞の特性を必要十分に評価できない場合は、中間製品（又は原材料）で評価することが選択肢となる場合もある。そのためには、中間製品（又は原材料）の特性が最終製品の品質に関する適正な道標となるという合理性を示すことが必要である。

#### (4) 細胞の純度試験

細胞の純度は品質管理における重要な要素であり、他の品質試験と同様、工程の性能、非臨床及び臨床試験結果等に基づき、規格を設定すべきものである。原材料、中間製品、最終製品の各段階における目的細胞については、確認試験で定めた重要細胞特性指標に基づいて定義すること。混入細胞（例えば骨芽細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、その他の採取時に混入する可能性のある細胞）又は原材料・製造工程における幹細胞の意図しない分化により生じた体細胞（様）細胞、未分化細胞又は脱分化細胞、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混入率の定量法、並びに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こと。

#### (5) 力学的適合試験

最終製品の段階で軟骨組織と類似した力学特性を持つ等、最終製品の態様によっては最終製品自体に耐荷重性、摺動特性、粘弾性等における適合性が要求される。これらの製品については、各製品の適用方法を考慮した上で必要に応じて力学的適合性を確認するための規格を設定すること。

#### (6) 効能を裏付ける品質試験

軟骨再生を目的とした細胞・組織加工医薬品等の最終製品の有効性を担保するためには、最終製品に対する適切な効能試験の設定を検討する必要がある。例えば、最終製品の段階で軟骨組織と類似した力学特性を持つことを期待する組織工学的手法により製造された製品の場合には、直接的に粘弾性特性等の力学的特性を測定することにより、製品の体内における効能を投与前に予測ないし評価することが可能かもしれない。

一方、組織工学的手法によらず軟骨組織とは類似しない力学特性を持つ製品については、体内における有効性の代替指標（Surrogate Marker）を同定し、効能試験に応用することが考えられる。例えば、タイプ II コラーゲン/タイプ I コラーゲンの遺伝子発現比は軟骨細胞の分化の指標とされることがある。ただし、代替指標

の使用に際しては、患者における有効性と代替指標との相関性を予め明らかにすることが必要となる。適用後に体内での増殖及び分化等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

#### (7) 製品の安定性試験

ヒト軟骨細胞加工医薬品等及びヒト間葉系幹細胞加工医薬品等の最終製品又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び効能を裏付ける代替指標等を指標に実保存条件での安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作により製品の解凍後の培養可能期間や品質への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、原材料・中間製品及び最終製品を運搬する場合には、それぞれの条件と手順(容器、輸送液、温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。

#### (8) 非細胞材料及び最終製品の生体適合性

製品に関係する非細胞材料については、細胞とともに最終製品の一部を構成するもの(マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー、ビーズ等)だけでなく、製造工程中で細胞と接触するもの及び適用時に使用されるもの(局所封入用の膜、フィブリン糊等)に関しても、材料自体の品質・安全性に関する知見について明らかにするとともに、生体適合性等、患者及び製品中の細胞との相互作用に関する知見について明らかにすること。また、最終製品総体についても患者の細胞組織、特に適用部位周辺組織との相互作用について評価すること。また、最終製品の一部を構成する非細胞材料の、製造工程中(培地中)及び体内での分解特性、体内での再吸収特性、分解物の安全性に関して適切な情報を提供すること。特に、生体吸収生材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。非細胞材料の生体適合性については、ISO10993-1、JIS T 0993-1 又は ASTM F 748-04 等を参考にすること。

#### (9) 細胞の造腫瘍性・過形成

製品中の細胞に由来する腫瘍は適用部位における物理的障害となる恐れがあること、宿主の正常な生理機能に対し悪影響を及ぼす可能性があること等から、悪性腫瘍のみならず、良性腫瘍を含む腫瘍形成及び過形成の可能性を検討すること。

試験により造腫瘍性を評価する方法としては、例えば核型分析、軟寒天コロニー

形成試験、免疫不全動物における腫瘍形成能試験等が挙げられる。また、既定の培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換や増殖速度の異常亢進がないことを明らかにすることも重要である。なお、免疫不全動物における腫瘍形成能試験においては、移植した細胞が体内で軟骨を形成した場合も腫瘍のように見えることがあるので、形態的特徴だけでなく組織病理学的特徴による評価も検討すること。

間葉系幹細胞等、軟骨細胞へと分化しうる細胞又は分化した軟骨細胞を含んだ細胞・組織加工医薬品等の造腫瘍性については、複数の試験法による評価の必要性を検討すること。核型分析、免疫不全動物における腫瘍形成能試験については、それぞれ An International System for Human Cytogenic Nomenclature (ISCN2005)、WHO Expert Committee on Biological Standardization, Forty-seventh Report (1998)等を参考にすることが考えられるが、試験法の妥当性については、製品の特性やその時点での技術レベル等に応じて検討を行うこと。なお、核型分析において細胞・組織を採取したドナーの年齢や原疾患によっては、ある頻度で染色体異常が生じている場合があるので、染色体異常が認められた場合にそれがドナー背景に起因するのか、あるいは培養に起因するのかを明らかにできるような試験計画の立案を検討すること。なお、造腫瘍性が疑われた場合の他、使用する原材料や製造方法によっては、がん原性の検討が必要な場合もあるかもしれない。

## 6. 効力又は性能を裏付ける試験について

一次薬力学試験 (Primary Pharmacodynamics / Proof-of-Concept Study) として、ヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性 (Proof of Concept) を示すこと。また、適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は関節疾患モデルがある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。治療効果の評価方法には例えば ICRS スコア、O' Driscoll スコア、Wakitani スコア等を利用することが考えられるが、妥当性については検討を行うこと。

## 7. 体内動態について

いかなる細胞・組織加工医薬品等においても製品に由来する細胞が意図しない生体内分布を示すかどうかは安全上の懸念となる。従って、ヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等を構成する細胞・組織についても、技術的に可能で科学的合理性のある範囲で、実験動物での分布、吸収、遊走、生着等の体内動態に関する試験を実施すること。試験を実施しない場合には、その妥当性を示すこと。

## 8. 臨床試験 (治験)

臨床データパッケージ及び治験実施計画書は、対象疾患、目的とする効能及び効果、当該治療法に期待される臨床上的位置づけ等に応じて、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。必要に応じて、医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用すること。



## 神経機能修飾装置に関する評価指標－総論

### 1. はじめに

脳科学の進歩により脳機能の解明が進み、神経疾患の治療として薬剤だけでなく、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法 (DBS)、難治性疼痛に対する大脳皮質電気刺激療法、難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法等の神経刺激療法が臨床応用されている。また経頭蓋磁気刺激療法 (TMS) 等の非侵襲的治療方法についても臨床研究が数多く行われている。最近では人工感覚器の研究開発が国内外で行われ、ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) の研究の活発化により、脳神経信号を解読して思い通りに外部機器を制御することが可能になりつつある。

このような状況下において、脳神経機能に対する医療機器の開発は新たな時代に入り、我が国でもオンデマンド型 DBS、在宅療法用の TMS、頭蓋内植込み電極を用いた BMI 装置、完全植込み型人工網膜、神経刺激による循環器調節装置等の研究開発が行われている。

このような状況を踏まえ、各種の神経刺激装置及び BMI を利用した神経機能補助・代行装置をまとめて神経機能修飾装置と定義し、本装置に対する科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を、適正かつ迅速に進めるために、本評価指標を作成した。

本評価指標は総論と各論で構成されており、総論では各装置に共通する事項を概説し、各論で各装置特有の事項を記述することにより、種々の神経機能修飾装置に対応できるよう配慮した。また、この評価指標は平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」と同時に使用することを前提として作成した。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、筋・神経系 (中枢神経又は末梢神経) の神経信号を計測して外部機器を制御する装置、筋・神経系を刺激することにより神経・筋機能を修飾、代替又は補助する装置等といった神経機能修飾装置に適用されるものである。

神経機能修飾装置とは、対象となる神経・筋組織の内部又は近傍に設置又は埋め込まれ、電気/磁気刺激又は神経信号計測によって、疾病の治療、予防的な処置、機能回復の促進、機能代償を図ることを目的とする装置であり、例えば脳刺激装置、脊髄刺激装置、人工網膜、脳刺激型人工視覚、迷走神経刺激装置、神経筋接合部や筋肉を直接刺激する装置、運動機能補助・代行装置、意思伝達補助装置、環境制御装置等を指す。

### 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、(脳神経系に直接刺激を与える、又は脳神経系における電気的変化を直接取り出す機能を有する医療機器である) 神経機能修飾装置を対象とするものであり、今後の研究・技術開発によるその著しい進歩が予想されることを勘案し、現時点で考えられる問題点、留意すべき事項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。

神経機能修飾装置の評価にあたっては、対象とする疾病の治療目的及び方法に応じた個別の装置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. 評価にあたって留意すべき事項

##### (1) 基本的事項

装置に関して、以下の事項について説明すること。

- ・装置の起源、又は開発の経緯
- ・国内外での使用状況
- ・設計開発とシステムの原理
- ・品目仕様 (システム全体のサイズ及び重量)
- ・考慮すべきリスクと新たに期待できる効果

特に、当該装置は、脳神経系に直接的・間接的に作用する医用電気機器であることから、そのリスクを鑑みて、以下に示す当該装置に関する資料等を利用してシステムの原理、装置の仕様、使用方法等を詳細に説明することが望ましい。

- ・全体図
- ・設計図
- ・ハードウェアのブロック図
- ・ソフトウェアのブロック図
- ・回路図
- ・全ての部品に関する情報
- ・電氣的仕様 (関連資料)
- ・機械的仕様 (関連資料)
- ・作用部位の装置 (電極等) に関する情報 (チャンネル数、サイズ、間隔、電極材料、絶縁材料、柔軟性、コーティング厚や露出面積)
- ・ケーブル部に関する情報 (接続方法、金属材料、絶縁 (コーティング) 材料)
- ・バッテリー及び充電装置に関する情報

なお、各要素部品に関しては、必要に応じて上記資料を用い、形状、構造及び原

理として示された内容との対応関係が明らかとなるようにし、その規格を示すこと。特に、当該装置は脳神経系に何らかの形で作用するものであるため、その作用の中心となる、あるいは脳神経系と直接接触する要素部品及びその材料に関しては詳細に説明すること。

品目仕様には、品質、安全性及び有効性の観点から、「形状、構造及び原理」に相当しない事項について記載し、引用可能なものがあればその求められる規格を示すこと。引用可能なものが無い場合には、その適用部位、使用方法等に基づき妥当な試験方法を設定し示すこと。

## (2) リスクマネジメント

当該装置のリスクマネジメント (JIS T 14971 参照) 及び品質マネジメント (JIS Q 13485 又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に関する省令参照) を行うこと。特に、以下の2点について明らかにすること。

- ・リスク分析実施体制
- ・重要なハザード

ただし、これらの規格に従うこと以上に他の規格を用いることが適当と判断する場合は、その理由を明確に示すとともに上記に準じた形でのリスクマネジメントを行うこと。

また、患者に継続的に使用される装置の場合には、システム全体の安全性や患者のQOLが確保されているかという観点から、以下の事項に対する影響の可能性について示す。

- 1) 日常の行動：座位、立位、歩行、走行、転倒時
- 2) 移動環境：車等の振動、航空機等の気圧変化
- 3) 植込み装置、体外装置、ドライブライン等の皮膚、臓器、器官の圧迫
- 4) 装置の振動
- 5) 荷重負担：バッテリー、駆動制御装置等
- 6) アラーム：種類、表示、一定時間の安全性の確保、患者教育
- 7) 環境：電磁波、温度等

## (3) 非臨床試験

治験の開始に当たって、以下に示す *in vitro* 評価、*in vivo* 評価を通して、システムの信頼性・耐久性、物理的・機械的安全性、生物学的安全性等の評価を適切に行い、臨床使用の妥当性を検討すること。なお、関連する規格や法令に基づいている方法と大きく異なる手法で評価を行った場合には、その仕様、設計開発とシステムの原理等と明確に関連づけてその方法の妥当性を明確にすること。

### 1) *In vitro* 評価

当該装置で使用されている材料のうち、植え込まれるものと被験者に接触する全ての材料については、(詳細な仕様を)物質名及び化学式を明らかにする。それら以外に装置に使用されている全ての材料については、一般名を明らかにすること。

上記材料のうち、被験者に接触する全ての装置部品については、その接触部位、期間に応じたそれらの原材料の生物学的安全性を適切に評価すること。(平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号通知及びISO 10993-1:2009 (JIS T 0993-1))

(同一の製造プロセスを経た同じ材料についての文献や試験データをもって代替することも可能な場合がある。)

装置及びその装着ツールの完成品における以下の各事項に該当する場合において、具体的なデータ又は考察をもってその妥当性を明らかにすること。(必要に応じて、JIS T 0601-1 や JIS T 0601-1-1 等も参照のこと。)

① 神経機能修飾方法の妥当性

- a) 神経系への作用は直接か、間接か
- b) 作用手段(電気、磁気、その他)
- c) 作用部位の設定
- d) 代替法の有無と、有る場合にはその代替法と比較してリスク/ベネフィットに基づいた装置使用の妥当性

② 神経系に作用する装置部分の性能、安全性、信頼性

- a) 作用装置の材質及び性能と使用条件・目的との関係
- b) 治験において計画している刺激値の範囲
- c) 刺激波形等の設定(単極であるか双極であるか、単相性か二相性か)
- d) 刺激パルスの各相における注入密度、注入量、周波数、波形と duration 等(電極の場合には、電荷注入密度、注入電荷量、最大電圧、注入電荷のバランスをとる機能の有無と種類、複数の電極における同時刺激時の安全性)
- e) 作用装置埋植時における耐久性、腐食性、密閉性

③ 刺激制御装置の性能、安全性、信頼性

- a) 患者の状態に応じた刺激調節機構
- b) ホットスポットを含めて生体組織に火傷を与える発熱の有無
- c) 信頼性及び安全性を確保するための具体的な対策
- d) 患者への負荷を計測又は推定出来るシステムの付与(例としては、電気刺激の刺激回数、刺激強度が安全域を超えていないかどうかを計測もしくは推定できるシステム等が挙げられる。)
- e) パルス制御のロジックの有無とその妥当性の確認
- f) 目的に応じて設定した装置制御プログラムの妥当性
- g) 電極インピーダンスの短期的及び長期的な変動に対する対策

- ④ エネルギー関連装置（電池、経皮エネルギー伝送装置、電気コネクタ、ケーブル等）の性能、安全性、信頼性
- a) 電池容量（植え込まれた電池を含む。）、電池寿命及び再充電回数の限界の妥当性
  - b) 電池の充放電時、経皮エネルギー伝送装置の伝送時の発熱
  - c) 電池破裂や腐食による液漏れ等に対する安全対策
  - d) 電気コネクタの長期耐水性（体内の場合）、耐衝撃性（体内、体外）
  - e) 経皮エネルギー伝送装置の体外コイルの固定方法、位置ずれに対する対策
  - f) ケーブルの体内、体外での耐屈曲耐久性
  - g) 経皮エネルギー伝送装置と体内電池との間の切り替えの扱いやすさ
- ⑤ その他、装置全体に求められる性能、安全性、信頼性
- a) 緊急時セーフガード機構の妥当性
  - b) 可視光、電磁気等干渉時における適合性（使用する装置から生じる電磁気の放射・干渉が、「重度の身体的損傷」「その他の装置の作動不全・故障」を引き起こさないということを合理的に保証できること、あるいはそのような不具合を引き起こさないようにするための合理的手段を示すこと。（JIS T 0601-1-2 及び平成 14 年 8 月 30 日付け医薬審発第 0830006 号通知）植込み部に関しては、外部電磁界による電氣的影響に対する感受性のために、機器の動作不良、機器への損傷、機器の発熱によるものであれ、又は患者内に誘導電流密度の局部的増大を引き起こすことによってであれ、どのような危害も引き起こさないことを示すこと。（ISO 14708-3）
  - c) 使用方法を想定した適切な滅菌と一定期間の無菌性（平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 347 号通知、平成 12 年 7 月 18 日付け医薬審第 877 号通知、ISO 11135-1、ISO 11137-1 及び ISO 13408-1）（EOG 滅菌時にはその残留量（平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 353 号通知及び ISO 10993-7）
  - d) 装置全体の絶縁性

なお、これらに関するデータを得るための各種試験は、可能な限り生体内環境を模倣した条件下、あるいはそれよりも過酷な条件下で実施することが望ましいが、それら以外の条件下で実施した場合も含め、選択した試験条件の妥当性を明確にすること。

## 2) *In vivo* 評価（ISO 14708-1, -3, ISO 10993-1 等）

動物試験においては、植込み装置、関連部品及び電極の神経組織に対する影響を評価することが望ましい。動物試験を適切に行うため以下の項目に留意し、その設定や手法選択の詳細を明らかにするとともにそれらの妥当性も明らかにすること。

- ・試験プロトコールと目的
- ・動物種、系統、使用動物数も含めた試験計画（長期間の複数の動物での評価を含んだ計画を立てることが望ましい。）
- ・刺激レベルとレート
- ・刺激効果確認試験（その刺激によって期待される効果が確認可能な場合。）
- ・植込み対象部位の組織評価
- ・植込み前後での神経機能評価  
（当該神経機能だけでなく、影響を受けうる他の神経機能に関する評価を含む。）
- ・試験データ解析方法

また、試験結果を受けて装置設定及び評価手法の変更が必要となった場合、その理由と妥当性を明確にすること。

なお、当該装置による刺激が装置と直接接触する局所の脳神経系に与える影響を検討するため、装置を動作させた状態で以下の動物試験を行うこと。

#### ① 短期試験

48時間以上にわたる電極テストを行うこと。（動物は鎮静剤を与えてもよい。）テスト後には組織評価を行うこと。また、傷害を与えうる最小の刺激を明らかにするため、最小単位の動物数で種々の条件下での急性試験を行い、傷害を与える条件を明らかにするとともに刺激を受けた部位の組織評価を行う。

#### ② 長期試験

植込み型装置の場合、装置を動物の神経組織に対して6か月は植え込み、取り出し後には植込み対象部位に加えて周辺組織の組織評価も行うこと。また装置が腐食や絶縁の悪化によって故障しないのかも評価すること。但し、実際の植込み期間や刺激条件については、機器の適用方法や特性に応じて適切に設定しその妥当性を示すこと。

### (4) 臨床試験（治験）

#### 1) 医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）の遵守

治験はヒトを対象として行われるものであり、必要な非臨床試験が十分に行われて臨床使用の妥当性が確認された機器を用いて、被験者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的に適正に実施されなければならない。具体的には「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 36 号：医療機器 GCP）を遵守して治験を行う。

#### 2) 評価

次世代型神経機能修飾装置の治験の評価は、使用目的と目標とする使用期間に応じた性能を妥当なリスク内で示すことを適切にデザインされた治験のデータに基づいて行う。よって、予め、治験で実施する各試験全てのプロトコール、市販後の使用成績を追跡するための調査計画及びそれらの方法が科学的に正しいことを詳細に治験計画書として提示することが求められる。なお、医療機器の臨床的な安全性、有効性が性能試験、動物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妥当な評価が可能な場合には臨床試験の実施を必要としない場合もある。具体的には、平成20年8月4日付け薬食機発第0804001号通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」を参照すること。

### 3) 治験計画書

#### ① 基本的な事項

治験計画書においては、以下の事項を明確に示すこと

- ・装置の安全性と耐久性をサポートするデータ
- ・提案する治験をサポートする非臨床段階の試験結果
- ・対象患者に対する他の治療法との違い
- ・治験におけるコントロール群（新たに対照群を設定する場合や、これまでに得られているレトロスペクティブなデータを用いる場合等）の設定及びその妥当性
- ・対象患者と疾患群を含む適応基準
- ・試験のタイプ（例：主試験、拡張試験、フィージビリティ試験。また、マスキング、ランダム化、比較のために用いる対照群もしくはシャム群を含むか否か等も明記。）
- ・対象患者の追跡調査に予定する合計期間
- ・対象患者の予定登録数とその妥当性を示す科学的根拠
- ・調査施設の数や基準
- ・参加研究者（わかる範囲で。）
- ・対象患者の選択基準、除外基準（試験期間中の除外基準も含む。）
- ・具体的かつ客観的な臨床目標として記載する安全性と有効性（該当する神経機能の改善）の主要エンドポイントとその妥当性を示す科学的根拠
- ・副次エンドポイント（例えば該当する神経機能の主観的評価等）とその妥当性を示す科学的根拠
- ・対象患者の該当する神経機能の術前・術後評価のための試験内容とスケジュールを含む研究計画
- ・試験方法
- ・対象患者で試験を予定する各種パラメータの試験条件：神経刺激装置の場合には刺激範囲、頻度、強度等、神経計測装置の場合には、計測する神経信号の種類、部位、計測方法等

- ・研究者及び医療スタッフに対する装置の使用法と管理法、患者管理法及びデータ集積を含む治験プロトコルの実施に関する教育計画
- ・データ集積及び解析における参加施設間差を生じない対策方法
- ・重大な有害事象発生時又は臨床上の利益がないと判断された場合における治験の中止に関する基準
- ・データ集積を完全にかつ良質に行なうためのモニタリングシステム、施設訪問の頻度及びデータ収集の責任者等の事項を含む具体的なモニタリング方法

## ② 治験対象

基本的には、代替治療法が存在しない、又は代替治療法での有用性が十分とは言えない患者に対して、医学的に有用性が期待できる場合に、神経機能修飾装置の治験の対象とすること。よって、患者選択のための基本となる臨床的基準は、各装置の適用疾患ごとに関連学会や有識者により適切に設定することとするが、必ず代替治療法の有無を考慮して設定すること。

## ③ 使用目的と適応条件

神経機能修飾装置の使用目的は、代替治療法が存在しない、あるいは代替治療法での有用性が十分でない適応疾患患者の症状を緩和することである。当該装置は個々の疾患に応じて作製され、その疾患に応じた適応条件及び除外基準を設定する必要があるため、その詳細を各論において規定する。

## ④ 症例数と実施期間

### a) 症例数

基本的には治験の目的に応じた科学的な根拠がある数が求められる。ただし、適応疾病によっては対照群を設定し難い、また患者数が少ない等の状況があることも考慮して妥当な治験計画をたて、評価可能で実施可能な症例数を設定すること。なお、比較対象をおく場合に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。また、信頼できる海外データは症例数設定に勘案できるものとする。なお、追跡調査を行う際に脱落があった後でも統計的に有意な対象患者数での長期データを提出するために、十分な初期数での対象患者登録をすること、長期間にわたる承認申請後の長期フォローアップ試験及び承認後の製造販売後臨床試験に対応できる準備をすることが望ましい。長期追跡調査を含む試験では、追跡調査への同意をすべての対象患者で取得することが望ましい。

### b) 期間

安全性を考慮したフェージビリティ試験を実施した場合は各装置に応じて適切な時期に評価を行うこと。その後、継続して使用目的に応じた検討を行うこと。Pivotal studyにおいては治験の目的に応じたエンドポイントを適切に設定する



こと。また、医療機器においては、多数例・長期間の使用後に、試験期間中では観察されなかった問題が明らかになる場合もあることから、承認後においても使用対象患者の評価を継続すること。

## ⑤ エンドポイント設定

### a) 安全性

少数の対象患者による初期のフィージビリティ試験を実施した場合にはそれとは別に、合併症や潜在的な長期有害事象を捉えるための安全性エンドポイントを明らかにするべきである。医学文献より得られた類似の手技の有害事象に関する累積的、永続的な発生率に基づいて、全ての有害事象が目標値を超えないように、安全性エンドポイントを設定することが望ましい。累積有害事象発生率と設定した目標値についてはその科学的根拠を提示すべきである。これにより、当該調査に対する最低限許容可能な安全閾値が確立される。さらに、主試験の統計解析計画には、計画したサンプルサイズにより、安全性の合理的保障を証明するエンドポイントの評価するのに十分な患者数が得られることを示すべきである。

### b) 有効性

装置の有効性を示すための測定基準として、装置の適用前に対象患者の神経機能を記録しておくこと。神経機能に重度な障害を有する対象患者は、神経機能の検査において結果が日間変動する傾向があるため、装置の有効性解析結果を混乱させる可能性があることに留意すること。また、変動をある程度の範囲で収めるため、適用患者の対象年齢を定めておくことが有用である可能性にも留意すること。

## 主要エンドポイント

該当神経機能の主要エンドポイントは、装置の有効性の裏付けとして、対象患者の検査成績に関して定量性を持たせるものとする。具体的な検査名・方法については各論にて述べるが、それらの検査を装置に応じて適切に用いることが望ましい。いずれのエンドポイントも

- ・当該装置適用前の該当神経機能の残存機能を示し、装置の適用後のその変化を明確に示すことが可能
- ・精神面の健康状態評価が可能

となるように設定しなければならない。また、合併疾患の症状変化も、主要エンドポイントとなる。なお、その許容範囲も、適用される装置毎に予め設定しておくこと。いずれのエンドポイントも、その科学的妥当性が説明できなければいけない。

## 副次エンドポイント

副次エンドポイントは、対象患者の実生活での能力に関する定性的な記述を与えるものとする。副次エンドポイントとしては対象患者の ADL もしくは QOL についてなんらかの改善を証明するものが適切であろう。具体的な評価方法については各論で述べるが、ADL や QOL に関するアンケートや、ADL や QOL を評価できる検査等を装置に応じて用いることが望ましい。

### ⑥ 実施医療機関

試験数を考慮した適切な施設数とする。施設の資格要件は、装置の目的、適応疾患等に応じて設定する。(各論参照) なお、いずれの神経機能修飾装置を使用する場合においても、対象疾患と関連する部局が有機的に連携して総合的な治療体制が稼働している施設であること。

### ⑦ 治験データの取得方法

臨床的な安全性、有効性の判断を優先する。侵襲的検査は最小限にする。

### ⑧ 治験中の有害事象が生じた時の対応

あらかじめ有害事象の定義及び各有害事象発生時の対応を明確にしておくこと。また、有害事象発生頻度が多い場合の治験の継続、中断、又は中止に関する基準を明確にしておくこと。

### ⑨ 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

### ⑩ 最終評価 (有用性の評価)

治験の目的及び適応に応じた期間、良好な QOL を保ちながら生存し、装置ごとに使用目的に応じた科学的に妥当な有用性を認めること。(詳細は各論の記載を参照すること。)

## 5. 試験結果の報告 (構成内容)

申請書には、装置の試験結果として以下の事項を含めること。

- ・非臨床試験 (*in vitro* 及び *in vivo*)
- ・臨床試験 (治験)
- ・その他必要な生体外試験
- ・関連するすべての文献情報
- ・その他の未発表の情報

ただし、全ての試験について、目的、方法、結果、結論を記載すること。また、デ

ータについては、最小値、最大値、平均値、標準偏差を記載することとし、各結論が装置の安全性や性能を支持するものであるかどうかについて十分に説明すること。

#### 【関連規格及び参考資料】

1. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 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に際し留意すべき事項について」
2. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 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書添付資料概要作成の手引きについて」
3. 平成 16 年 7 月 20 日付け薬食発第 0720022 号厚生労働省医薬食品局長通知「薬事法第二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（告示）及び薬事法第二条第八項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器（告示）の施行について」（クラス分類通知）
4. JIS T 14971 医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用
5. JIS Q 13485 医療機器－品質マネジメントシステム－規制目的のための要求事項
6. 「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）
7. 「医療機器の安全性に関する非臨床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 37 号）
8. 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
9. 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
10. JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価－第 1 部：評価及び試験
11. ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk-management process
12. JIS T 0601-1:1999. 医用電気機器－第一部：安全に関する一般的要求事項(IEC 60601-1 Ed.2)
13. JIS T 0601-1-1:2005. 医用電気機器－第一部：安全に関する一般的要求事項－第一節：副通則－医用電気システムの安全要求事項(IEC 60601-1-1:2000)
14. JIS T 0601-1-2:2002. 医用電気機器－第一部：安全に関する一般的要求事項－第二節：副通則－電磁両立性－要求事項及び試験(IEC 60601-1-2:1993)
15. IEC 60601-1 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
16. IEC 60601-1-1 Medical electrical equipment - Part 1-1: General requirements

for safety - Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems

17. IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
18. 平成 14 年 8 月 30 日付け医薬審発第 0830006 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の電磁両立性に関する規格適合確認の取扱いについて」
19. 平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 347 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取扱いについて」
20. 平成 12 年 7 月 18 日付け医薬審第 877 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取扱いについて（その 2）」
21. ISO 11135-1 Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
22. ISO 11137-1 Sterilization of health care products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
23. ISO 13408-1 Aseptic processing of health care products - Part 1: General requirements
24. 平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 353 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて」
25. ISO 10993-7 Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
26. ISO 14708-1 Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
27. ISO 14708-3 Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 3: Implantable neurostimulators
28. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
29. 平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 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「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」

# 神経機能修飾装置に関する評価指標—各論

## (1) 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 装置

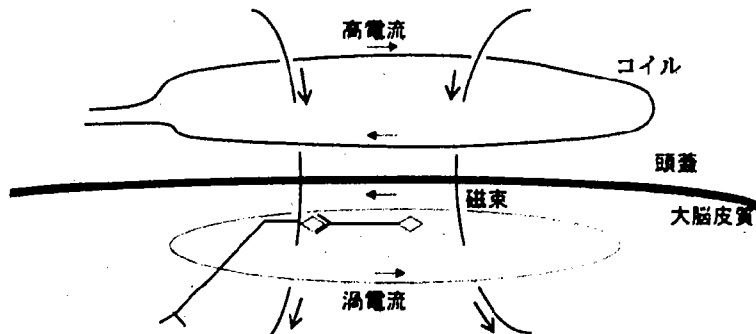
### 1. はじめに

高齢化社会に伴って増加する脳卒中、中枢変性疾患、慢性疼痛等に対して、現在の医療では限界があり、障害が残存することはまれではない。このような患者に対して、ADL 及び QOL を改善する新しい治療機器が望まれる。反復経頭蓋磁気刺激 (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; rTMS) は非侵襲的に脳機能を変化させることが可能であり、このような神経疾患に対して広く臨床応用が進むことが期待される。本法の主な対象疾患と患者数は、脳血管障害 (片麻痺) で 170 万人、不随意運動症のパーキンソン病 12.6 万人、ジストニア 1.9 万人、難治性疼痛で 5-10 万人、難治性てんかんで 10 万人、薬物治療抵抗性うつ病で 50 万人程度が見込まれる。rTMS は世界中で臨床研究が進んでおり、治療機器として早期に確立される可能性が高い。rTMS 装置は他の体内植込み型ニューロモジュレーション機器と異なり体内に植え込む必要がなく簡便に使用可能である。原則的には総論に準じるが、ここでは rTMS 装置について総論に追加すべき事項について述べる。

### 2. 本各論の対象

対象とする rTMS 装置は以下のようなものである。

本装置は本体及びコイルから成るが、コイルを支持又は固定する機構が含まれていることが望ましい。本体のコンデンサに蓄電し、これを用いてコイルにパルス電流を流す。この結果、コイルによって生成される磁束が急激に変化し、この磁束変化を妨げるべくおこる渦電流で脳が刺激される (図)。



本装置は世界中で広く臨床研究が行われている。治療的な使用では反復して脳に刺激を与えることで脳の興奮性を変化させることができ、治療効果を生む。1 Hz 以下の場合を低頻度刺激、1 Hz を超える場合を高頻度刺激と呼ぶ。また、theta burst stimulation (TBS) や quadripulse stimulation (QPS) といったパターン刺激法も研究されている。コイルの形状は平円形、8 の字型、ダブルコーン (double cone) 型等がある。刺激の限局性にすぐれる 8 の字型コイルが用いられることが多い (写真)。

本装置は患者が一台を専有して使用する場合以外に、一台で複数の患者に使用される場合も想定される。また、同じ装置が複数の疾患に適応がある場合も想定される。

### 3. 本各論の位置づけ

原則的に総論によるところとする。

### 4. 評価にあたって留意すべき事項

#### (1) 基本的事項

機器の特性、すなわち、コイルに流れる電流 (時間的変化、向きを含む。) と生成される磁束の時間的変化、生成される磁場の 3 次元形状等を明らかにすること。

#### (2) リスクマネジメント

原則的に総論に準じて行う。

#### (3) 非臨床試験

##### 1) *In vitro* 評価

生成される磁場の頭部での 3 次元分布をコンピュータシミュレーションにより示すことが望ましい。

##### 2) *In vivo* 評価

すでに多数例で安全に臨床使用が行われている機器と同等の電氣的・磁氣的特性を持つ装置であることを示し、さらに適用する刺激条件 ((4) - 3) - ①参照) の妥当性・安全性が既存の文献に基づいて証明できる場合は、動物試験を省略してもよい。この特性は接続するコイルにより異なること、有害事象の発生は刺激条件で異なることに留意する。

#### (4) 臨床試験 (治験)

### 1) 医療機器の臨床試験の実施基準（医療機器 GCP）の遵守

原則的に総論に準じて行う。

### 2) 評価

原則的に総論に準じて行う。

### 3) 治験計画書

#### ① 基本的事項

治験を実施するときの対照としてシャム刺激（偽刺激）を用いるが、この方法には2種類ある。コイルを垂直に立てる等して頭蓋内に電流が誘導されないようにする簡便な方法と、刺激の出ないコイルを頭皮に密着させるとともに刺激音を出すためのコイルを頭部近傍に置き、さらに実刺激と同様の感覚を被験者に与えるために頭皮を電気刺激する realistic sham 刺激がある。刺激条件として、以下の事項を明らかにする。

- ・ 刺激強度とその設定方法（運動閾値を基準として、その何%の刺激で行うかを決めることが多い。この場合、閾値の決定方法も明らかにする。）
- ・ 刺激部位とその同定方法
- ・ コイルの置き方、固定方法
- ・ 刺激頻度（frequency）
- ・ 刺激時間（train duration）：連続的に行う一連の刺激時間
- ・ 各 train の間隔（時間）：1 train のみであれば不要
- ・ 以上を1セッションとして、1日のセッション数
- ・ 複数の部位で刺激する場合は、その順序や各部位の刺激条件
- ・ 週の適用日数、継続する週数 等

#### ② 治験対象

rTMS は脳血管障害（片麻痺）、不随意運動症（パーキンソン病、ジストニア）、難治性疼痛、難治性てんかん、薬物治療抵抗性うつ病等の通常の治療で十分な効果が得られない神経・精神疾患が適応となる。

#### ③ 使用目的と適応条件

患者の脳を反復して磁気刺激することで、脳の興奮性を変化させ、症状の軽減を図ることが目的である。rTMS 単独だけでなく、rTMS にリハビリテーション訓練等を組み合わせることで十分な治療効果が得られる場合も想定される。

口以外の頭部に金属を持つ者、心臓ペースメーカー装着者、薬物治療ポン

プ留置者には禁忌である。また、主幹動脈閉塞による脳梗塞、頭部外傷後、脳腫瘍、てんかん患者（既往も含む。）ではけいれん発作誘発に十分注意し、適宜脳波検査を行うことが望ましい。妊婦、乳幼児については rTMS による明確な恩恵がある場合に限り考慮される。

#### ④ 症例数と実施期間

##### a) 症例数

原則的に総論に準じて行う。

##### b) 期間

即時（適応中あるいは直後）に効果が発現する場合、ある期間の継続的使用で効果が発現する場合等、効果発現時期はさまざまであると考えられる。目的とする治療効果に応じて適切な期間を定めること。従来報告では rTMS の短期的な効果をみたものが主であり、長期間の連用による影響は不明なことが多いことに留意する。このため承認後の継続調査が必要になることがある。

#### ⑤ エンドポイント設定

##### a) 安全性

有害事象としてはけいれん発作の誘発が最も重要である。世界で少なくとも 16 例でけいれん発作誘発が確認されている。高頻度刺激や TBS ではより誘発されやすいとされている。安全と考えられる刺激条件が提言されており、その一部をあげると、運動閾値の 90% 及び 100% の刺激強度では 1Hz 刺激で 1800 秒、5Hz で 10 秒、10Hz で 5 秒、20Hz で 2.05 秒、25Hz で 1.28 秒であるが、130% の刺激強度では 1Hz で 50 秒、5Hz で 10 秒、10Hz で 2.9 秒、20Hz で 0.55 秒、25Hz で 0.24 秒と安全な刺激時間が短縮する。また、日本臨床神経生理学会脳刺激法に関する委員会からは 1 週間に計 5000 回の刺激を上限とすることが提言されている（2007 年 11 月）。なお、これらのガイドラインを遵守してもけいれん発作が誘発される可能性は皆無ではないことに留意する。

その他の有害事象としては、コイルから発生する音による聴力障害、失神、局所の痛み・頭痛・不快感、認知機能・神経心理学的機能の変化等が知られている。

##### b) 有効性

##### 主要エンドポイント



広く用いられている客観性のある評価方法が望ましい。現時点で使用されることが多いものを以下に挙げる。(他の評価方法の使用を制限するものではない。)

【脳血管障害】麻痺側手指運動機能 (タッピング等)、標準失語症検査、行動性無視検査

【不随意運動症】パーキンソン病統一スケール (UPDRS)、書字機能

【疼痛】疼痛尺度、マギル疼痛質問票

【てんかん】臨床症状としての発作回数、脳波でのスパイクの出現回数

【うつ病】Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)

rTMS の効果は多岐にわたる可能性があり、運動障害の指標と精神障害の指標等主要エンドポイントが複数となる場合がある。

#### 副次エンドポイント

ADL の指標として、Barthel 指数又は FIM (Functional independence measure) が頻用される。QOL の指標としては SF-36 (Short Form 36) 日本語版<sup>®</sup>、日本語版 EuroQOL 等がある。ただしこれらの評価法で症状による生活の困難さを的確に表わすことができない場合は、必要に応じて他の評価法を用いたり、アンケートを作成したりしてもよい。

#### ⑥ 実施医療機関

けいれん発作等の有害事象発生時に救急対応が可能な施設において治験を実施する。

#### ⑦ 治験データの取得方法

原則的に総論に準じて行う。

#### ⑧ 試験中の有害事象が生じた時の対応

原則的に総論に準じて行う。

#### ⑨ 安全性評価

原則的に総論に準じて行う。

#### ⑩ 最終評価

rTMS は単なる機能の改善 (例えば麻痺の改善) だけでなく、ADL や QOL の改善にむすびつくものでなければならない。rTMS を受けるための時間的・身

体的・精神的負荷や有害事象の発生等を考慮して、最終的な有用性を判断しなければならない。

#### 5. 試験結果の報告（構成内容）

原則的に総論に準じて行う。

## 神経機能修飾装置に関する評価指標—各論

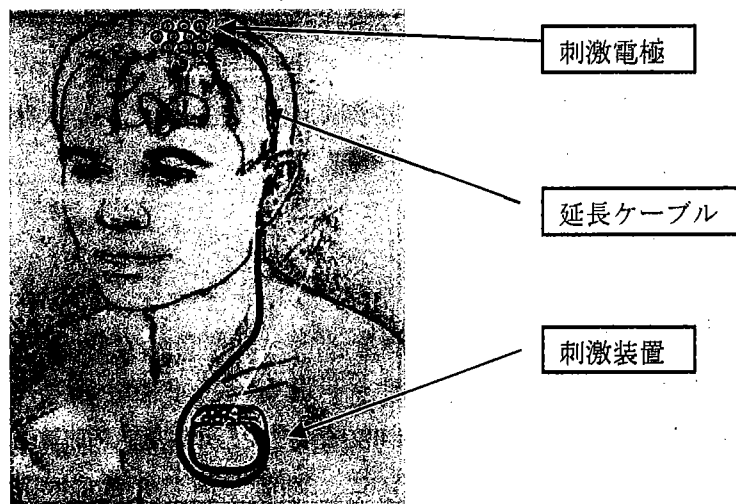
### (2) 運動機能回復のための大脳皮質刺激装置

#### 1. はじめに

近年、脳卒中後の片麻痺患者に対する大脳皮質運動野刺激の効果が報告されている。しかし、これは一時的な植込みによる刺激の効果について検討したもので、慢性植込みによる慢性刺激の効果について検討する必要がある。また、脳卒中後の運動麻痺の治療としてのリハビリテーションに大脳皮質運動野刺激を加えることによって、多くの運動麻痺患者に対する福音をもたらすものと考えられている。このような臨床的背景にもとづき、運動機能回復のための大脳皮質刺激装置に関する品質、安全性及び有用性の評価を適正かつ迅速に進められるよう、本各論を評価指標に含める。

#### 2. 本各論の対象

本各論は、運動麻痺患者に対する大脳皮質運動野刺激装置を対象とする。この大脳皮質刺激装置は、脳卒中後の運動麻痺を回復させる目的で大脳皮質運動野の慢性刺激を行う装置であり、刺激電極、延長ケーブル、慢性植込み型刺激装置からなる。



本装置の刺激電極を大脳皮質運動野の硬膜外腔に留置し、前胸部皮下に植え込んだ刺激装置と延長ケーブルで結線し、慢性刺激を行うことによって、脳卒中後の運動麻痺を改善させることを目的としている。

#### 3. 本各論の位置づけ

慢性脊髄刺激装置、脳深部刺激装置と同様に、装置を慢性的に体内に植え込み、大脳皮質運動野の慢性刺激を行うものであるが、これまでのように疼痛や

不随意運動の治療を目的としたものではなく、運動麻痺を改善するための装置である。

#### 4. 評価にあたって留意すべき事項

##### (1) 基本的事項

###### 開発の経緯

大脳皮質運動野刺激が運動機能回復に有効であることが報告されている。これまでの報告例は、リハビリテーションに合わせて一時的に刺激を行うものであり、運動麻痺を改善するための慢性植込み型刺激装置は開発されていない。これまでは、脳深部刺激装置を用いて大脳皮質刺激を行っていたため、大脳皮質刺激に有用な陽極を用いた単極刺激が困難であり、プログラムされた時間間隔で多数の刺激点を順番に刺激するような機能は備えていない。また、刺激電極の種類も不十分であった。本装置は大脳皮質の慢性刺激を目的として開発されたものであり、大脳皮質刺激に適した刺激電極の開発も同時に行なう。

##### (2) リスクマネジメント

疼痛の制御を目的としたこれまでの大脳皮質運動野刺激では、僅かであるが100Hz程度の高頻度刺激によって痙攣を誘発する可能性が報告されている。また、50Hz以下の刺激を用いることによって安全に大脳皮質刺激を行うことができることも報告されている。「神経機能修飾装置に関する評価指標—総論」のリスクマネジメントの項に従い、大脳皮質運動野の長期刺激の安全性について検討すること。

##### (3) 非臨床試験

###### 1) *In vitro* 評価

本装置に用いる電極は、長期間の硬膜外留置を行っても安全であること。

刺激装置は、単極刺激と双極刺激が選択でき、単極では陰極のみならず陽極刺激も行えるものとする。また、適切な刺激頻度、パルス幅、刺激強度を選択することができることが望ましい。さらに、刺激装置は電池を内蔵しており、長期間の刺激を行うことができるものとし、必要な場合には充電によって繰り返し使用できることが望ましい。

###### 2) *In vivo* 評価

###### ① 短期試験

動物試験において大脳皮質運動野慢性刺激を行い、大脳皮質に対する影響を検討する。刺激は50Hz以下の刺激頻度を用い、運動閾値の80%強度の刺激

を行う。慢性刺激の部位についての組織評価ならびに植込み前後での神経機能評価：運動機能を評価する。また、神経に障害を与える最小の刺激強度を明らかにするため、種々刺激条件における最小単位の動物数を用いた急性試験を行う。（すでに他の治療法でデータがあるものは省略できることがある。）

## ② 長期試験

装置を動物の神経組織に対して可能な範囲でなるべく長期間（3 か月から6 か月）植え込み、取り出し後の埋植部位周辺組織の組織評価を行うこととする。また装置が腐食や絶縁の悪化によって故障していないのかも評価することとする。（すでに他の治療法でデータがあるものは省略できることがある。）

## (4) 臨床試験（治験）

### 1) 医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）の遵守

原則的に総論に準じて行う。

### 2) 評価

治験で実施する各試験相全てのプロトコール、市販後の使用成績を追跡するための調査計画及びそれらの方法が科学的に正しいことを詳細に治験計画書として提示することが求められる。

### 3) 治験計画書

#### ① 基本的な事項

原則的に総論に準じて行う。

#### ② 治験対象

当該装置は、てんかんの既往がなく脳卒中後の運動麻痺を呈する症例を対象とする。ただし、原疾患に対する急性期の治療が終了していない症例は除く。

#### ③ 使用目的と適応条件

当該装置は脳卒中後の運動麻痺を呈する症例の運動麻痺回復を目的として、大脳皮質運動野を慢性刺激するための装置である。

#### ④ 症例数と実施期間

a) 症例数

当該装置の検討に必要な症例数を行う。また、本検討には対照群を設けることは倫理上困難であるので、特に求めない。また、信頼できる海外データは症例数設定に勘案できるものとする。なお、追跡調査への同意をすべての対象患者で取得することが望ましい。

b) 期間

けいれんの有無、全身状態、運動機能を術後、6 か月前後まで継続的に記録する。

⑤ エンドポイント設定

a) 安全性

当該装置使用後に対象患者の運動機能を評価する。また、脳波検査を行い、てんかん活動を自発するようになっていないか、さらには精神面の健康評価についても行うこと。

b) 有効性

当該装置を用いた有効性の検討では、対照群を設けるのが困難である。このため、運動機能の検討については、術後に1 か月単位で刺激の ON-OFF を交互に行うクロスオーバー試験を行う。運動機能の指標としては、Fugl-Meyer Scale, Modified Rankin Scale に加えて、タッピングのスピード、歩行速度の変化等についても検討する。

⑥ 実施医療機関

これまでに大脳皮質運動野刺激の十分な経験を有する施設を選択し、当該装置の検討が可能な数施設で行う。

⑦ 治験データの取得方法

各施設で運動機能回復についてのクロスオーバー試験を行い、この結果を集計する。

⑧ 治験中の有害事象が生じた時の対応

けいれん等の有害事象が生じた場合には刺激を中止して、その治療を優先する。また、その原因について検討し、安全性を確保することに努める。

⑨ 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

⑩ 最終評価（有用性の評価）

最終的な有効性の評価についてまとめる。

5. 試験結果の報告（構成内容）

当該装置を用いた各種試験の目的、方法、結果、結論をまとめる。

## 神経機能修飾装置に関する評価指標－各論

### (3) 人工視覚装置

#### 1. はじめに

近年の眼科学における診断技術と治療法の進歩は目覚ましく、かつて難治と言われた眼疾患の多くが治療可能となってきている。しかし、視細胞の機能が喪失した網膜色素変性や癍痕期加齢黄斑変性等をはじめとする網膜変性疾患に対しては有効な治療法がないのが現状であり、我が国での失明原因の上位を占めている。最近、このような疾患に対して視覚回復の一つとして、人工視覚システムの開発が行なわれている。その様な情勢において、人工視覚システムの品質、安全性及び有効性の評価を、適正かつ迅速に進められるよう、本各論を評価指標に含める。

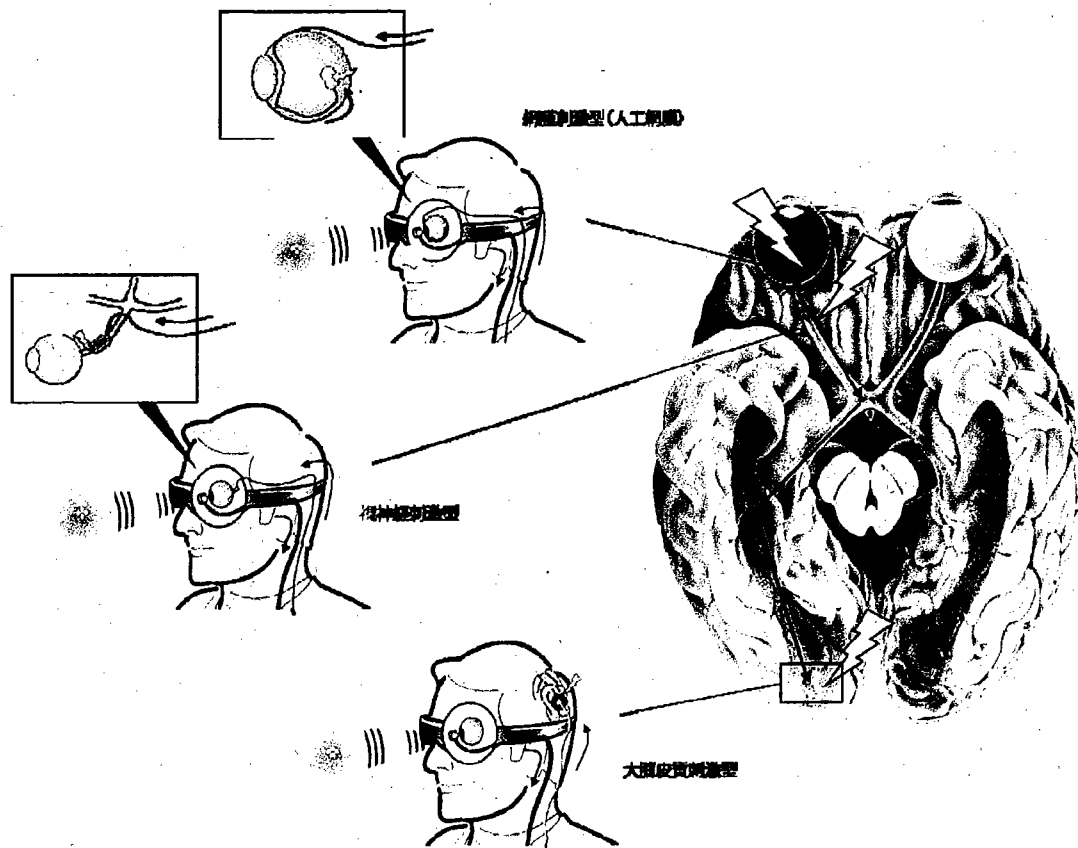
#### 2. 本各論の対象

神経網膜、視神経、又は、大脳皮質を電気刺激することにより、最終的に大脳皮質視中枢における神経細胞の興奮を誘導し、視覚の構築を図ることを目的とする装置（神経機能修飾装置）に適用される。

基本的には、網膜上、網膜下、脈絡膜上等の眼球内、脈絡膜上腔又は眼球壁のいずれかに電極を設置するタイプ、視神経に刺激電極を設置するタイプ、大脳皮質を直接又は間接的に刺激するタイプがあるが、その他、視覚経路にかかわる神経組織を刺激するものも含む。逆に、皮膚感覚等で視覚の代用を目指すような、視覚神経経路以外の刺激を行うものは含まない。

参考までに各種視覚装置の例を示す。





(人工臓器 35 卷 3 号 348-351, 2006 年より一部改変)

### 3. 本各論の位置づけ

原則的に総論によるところとする。

### 4. 評価にあたって留意すべき事項

#### (1) 基本的事項

原則的に総論に準じて行う。ただし人工視覚装置に特有な以下の点に留意する必要がある。

- ・ヒトの目や頭のサイズのバリエーションに、インプラントのデザインがいかに対応するか説明。
- ・刺激電極に組み込まれている光検出装置、又は、ビデオカメラ等のセンサーに関し、解像度、センサーの形状、センサーの位置、視野、その他の視覚情報取り込み能力等の説明。
- ・センサーで取り込んだ画像情報の処理機構（薄暮時や夜間の画像からのコントラスト調整等）及び装置の説明。
- ・外部端子、送信器、送信用コイル、画像処理装置と接続する方法 等。

## (2) リスクマネジメント

原則的に総論に準じて行う。

## (3) 非臨床試験

原則的に総論に準じて行う。ただし人工視覚装置に特有な以下の点に留意する必要がある。

- ・網膜電図 (electroretinogram: ERG)、視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP)、又は、電気誘発電位 (electrical evoked potential: EEP) のような視覚誘導反応試験の結果を示すことが望ましい。
- ・有効性の指標として、動物での行動試験や大脳皮質での細胞興奮等から、視力・2点弁別の視角推測値を示すこと等が望ましい。
- ・特に装置の埋植部又は接触部を含む、眼球及び網膜の組織検討結果（長期は6か月以上が望ましい。）を示すべきである。大脳皮質を直接又は間接的に刺激するタイプは、眼球での安全性を示す必要はないが、代わりに、大脳組織に萎縮や変性が生じないことを示す必要がある。

## (4) 臨床試験（治験）

原則的に総論に準じて行う。ただし人工視覚装置に特有な以下の点に留意する必要がある。

- ・主要エンドポイントとして、以下に挙げる安全性及び有効性を示す必要がある。慢性の治験は6か月以上の経過観察を行うことが望ましい。
- ・安全性としては、具体的に、眼内、眼周囲、及び人工視覚装置埋設範囲に、感染や炎症、瘢痕、萎縮が生じていないこと等を組織学的に示すこと。また、眼圧上昇が生じると残存する神経節細胞が細胞死・神経軸索の萎縮に陥り、当該装置を使用しても視覚再生効果が得られなくなるので、眼圧上昇その他の神経節細胞死を誘導するような病変（例えば、網膜剥離や眼内増殖）が生じないことを確認することが望ましい。大脳皮質を直接もしくは間接的に刺激するタイプは、眼球での安全性を確認する必要はないが、代わりに、MRI等を用い、大脳の萎縮や変性が生じないことを確認することが望まれる。また、けいれん発作・てんかん発作の誘発や感染の兆候がないことを示すことが望ましい。
- ・有効性としては、視力改善等視覚機能改善の程度を示す。そのために、植え込み前の患者の残存視機能の評価方法と評価データを示す。また、患者の精神状態を含めた付随する病態を検査することで、適応や除外を決定する基準を示す必要もある。視力評価としては、低視力視力表、格子視力を用いた視力が測定可能であれば、その変化を示す。

- ・ 副次エンドポイントとして、患者の Low vision の状態での機能性の評価結果を示す。目的とする物体の方向が判るか、手に取ることができるか、離れた目標への独歩移動が可能か等を示す。日常生活の評価、生活の質のアンケートを施行し、その結果を示す。刺激によって見えるホスフェンの空間的地図を作成し示すこと等が望まれる。また、神経保護効果が見られるようであれば、そのことを示唆する視野や視力測定結果を追記する。
- ・ その他、視機能評価のための臨床でのフォローアップの具体的計画、長期臨床試験のための考慮を示す。

#### 5. 試験結果の報告 (構成内容)

原則的に総論に準じて行う。

## 神経機能修飾装置に関する評価指標—各論

### (4) カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による 術中血圧制御装置

#### 1. はじめに

全身麻酔や脊椎麻酔、又は体外循環時の術中の血圧管理技術は、手術の成否のみならず、生死を左右する重要な医療技術である。しかし、今なお、術中血圧管理における過誤から植物状態になる症例や虚血による心機能障害のため重篤な後遺症におちいる不幸な症例が後をたたない。その理由の一つとして、これらの手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されることがあげられる。そのため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生ずることがある。

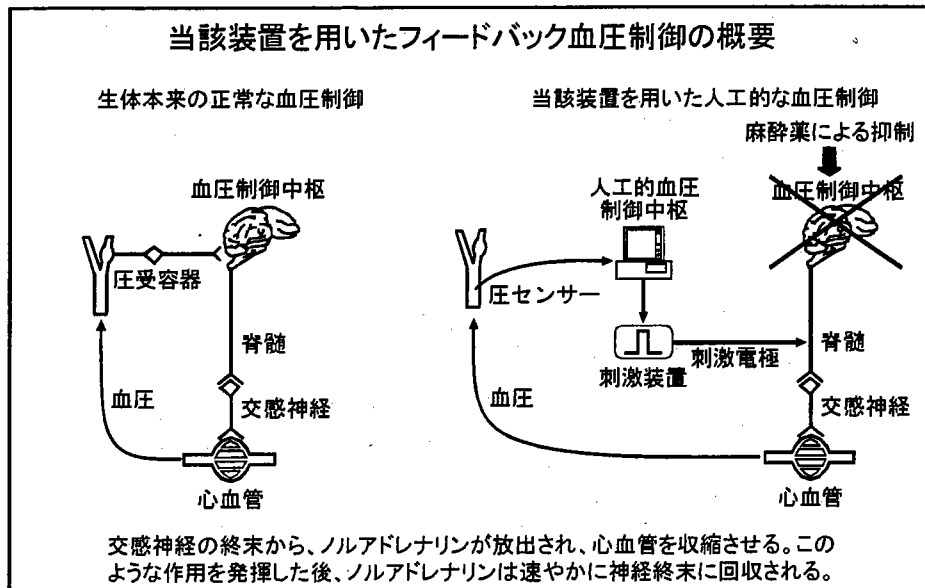
血圧低下後に急速輸液・輸血、又は昇圧薬を投与しても、血圧回復には一定の時間を要するため、その間に、脳や心臓等重要臓器の灌流障害が生ずる危険がある。また、従来輸液・輸血・昇圧薬による血圧管理は、投与速度や量の判断に関するヒューマンファクタによりその成否が左右されることから、より迅速で精度の高い血圧管理技術が求められる。さらに、麻酔科医等のマンパワー不足を補うためにも、フィードバック制御技術を取り入れることにより、ある程度のオートメーション化を図ることが可能になり、臨床のニーズに応えられる。

以上のような臨床的背景に基づき、カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による術中血圧制御装置に関する品質、安全性及び有効性の評価を適正かつ迅速に進められるよう、本各論を評価指標に含める。

#### 2. 本各論の対象

本各論は、カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による術中血圧制御装置を対象とする。

基本的な装置の構成（図に例示）は、体外電気刺激装置とカテーテル型硬膜外電極である。体外電気刺激装置には、血圧モニターからの血圧信号が入力され、フィードバック制御論理にしたがって、刺激強度が決定され、カテーテル型硬膜外電極を通じて脊髄交感神経が刺激される。このようなフィードバック制御機構が動作中に、出血性低血圧が生じた場合には、自動的に脊髄電気刺激頻度が増加する。脊髄交感神経はその電気刺激の強度に応じて、神経終末からノルアドレナリンを放出し、速やかに血管を収縮させ、迅速な昇圧反応を導く。



### 3. 本各論の位置づけ

当該装置は、脊髄に電気刺激を加えるが、脊髄の機能を回復させることを目的としたものではない。脊髄交感神経機能が温存されている対象者が麻酔薬等により脊髄機能が抑制され、術中血圧が不安定になることを防止するために使用される。したがって、当該装置の評価にあたっては、「神経機能修飾装置に関する評価指標－総論」に加えて、循環機能に関する科学的な検討が必要になる。

### 4. 評価にあたって留意すべき事項

#### (1) 基本的事項

総論の基本的事項の項に従い、システムの原理、装置の仕様、使用方法等を詳細に説明すること。

#### (2) リスクマネジメント

総論のリスクマネジメントの項に従い、(1) 過度の循環器応答（血圧の急上昇等）、(2) 神経損傷、(3) 誤作動への対応を含めて検討すること。

#### (3) 非臨床試験

総論の非臨床試験の項に従う。以下は対応する総論に対する特記事項である。

#### *In vivo* 評価

<短期>

- ① 当該装置は、術中の血圧制御を目的として使用されることから、短期試験として、1時間の連続した電気刺激を行い、神経に傷害を与えうる最小の刺激強度をあきらかにするため、種々の刺激条件における最小単位の動物数を用いた急性試験を行う。
- ② 使用時に想定される最大の刺激強度を用いた刺激試験を、想定される最長の総刺激持続時間の2倍の時間行い、安全性を検討する。

#### (4) 臨床試験（治験）

##### 1) 医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器GCP）の遵守

原則的に総論に準じて行う。

##### 2) 評価

原則的に総論に準じて行う。

##### 3) 治験計画書

###### ① 基本的な事項

原則的に総論に準じて行う。

###### ② 治験対象

当該装置は、脊髄刺激による血圧の制御が必要になる可能性のある患者を対象とする。ただし、その前提条件として、以下の患者要因と麻酔要因がともに満たされていること。

- ・患者要因：脊髄交感神経の機能が温存されていること。
- ・麻酔要因：脊髄交感神経刺激に対する反応性を低下させる作用のある $\alpha$ 遮断薬等が使用されていないこと。

###### ③ 使用目的と適応条件

当該装置は、全身麻酔下手術において、大量出血や一過性血圧低下が予想される場合に使用される。

###### ④ 症例数と実施期間

###### a) 症例数

原則的に総論に準じて行う。

###### b) 実施期間

当該装置は、術中使用に限定されているため、実施期間は特に設けない。

ただし、使用後の長期有害事象の有無についての評価は、一般的神経学的診断法を用いて、1か月間行うことが望ましい。

⑤ エンドポイント設定

a) 安全性

当該装置使用後に対象患者の脊髄機能を評価し安全性について評価する。

b) 有効性

当該装置は、術中血圧の安全管理のために用いられるため、有効性の評価においては、当該装置を用いることによって、術中血圧がいかに安全管理されたかを評価しうる測定基準として、次のような項目を設ける。

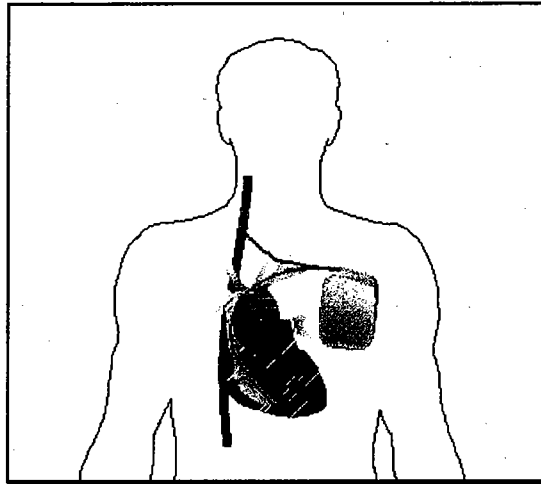
- ・ 血圧値の安全域外値の時間積分量
- ・ 輸血量
- ・ 昇圧薬の使用量及び使用頻度

5. 試験結果の報告（構成内容）

原則的に総論に準じて行う。

## 神経機能修飾装置に関する評価指標—各論

### (5) 迷走神経刺激による心不全治療



#### 1. はじめに

脳機能、神経機能の修飾のために神経の電気磁気刺激が用いられている。その中で自律神経を刺激することで種々の臓器に対する効果器応答をもたらすことができる。代表的な応答としては循環器系への応答を惹起しまた制御するものであり、循環器系の応答はダイナミックな応答を治療上必要とすることも多くニューロモジュレーションによるアプローチが有効である。

心不全では、交感神経過活動と迷走神経活動消退の生体応答が長期に続き、心機能をさらに悪化させ高い死亡率に結びついている。従来的心不全治療に加えて、人為的に迷走神経を刺激する治療法が開発され臨床応用に向けて研究が進んでいる。そのため、迷走神経に対する神経刺激装置に対する品質、安全性及び有効性の評価を適正かつ迅速に進められるよう、本各論を評価指標に含める。

#### 2. 本各論の対象

本各論は、迷走神経系を賦活化することにより、その求心性及び遠心性情報を修飾し、交感神経過活動と迷走神経活動消退を是正して心不全の長期予後を改善するための装置（神経機能修飾装置）を対象とする。

基本的には迷走神経を直接電気刺激するものを指すが、場合によっては、他の神経系や他の部位を電気刺激することによって間接的に迷走神経活動を増加させるものも対象に含む。

迷走神経電気刺激による心不全治療には長期の常時的な治療が必要なために、通常、神経刺激装置はジェネレータ、リード、電極をすべて体内に植え込まれ



るものであり、体外のプログラマにより無線等で動作条件を変更できるものが望ましい。また装置の小型化や長寿命化のために体外より定期的に電力を伝送できるものも対象に含む。迷走神経以外の部位を間接的に刺激する装置としては、体表や体表に近い皮下や筋内の部位を刺激する装置が対象に含まれ、そのような装置は体外に置かれ、電気刺激は時間設定により定期的に行われる。

### 3. 本各論の位置づけ

原則的に総論によるところとする。

### 4. 評価にあたって留意すべき事項

#### (1) 基本的事項

原則的に総論に準じて行う。ただし、迷走神経の直接電気刺激装置は、体内完全植込みのハイリスク機器であること、オンデマンドや時間設定による定期的な刺激でなく常時的に刺激を行うこと、刺激条件によっては過度の循環器系の応答をもたらすこと等からシステムの原理、装置の仕様、使用方法等を詳細に説明すること。体外に置かれる装置についてはこの限りではない。

#### (2) リスクマネジメント

原則的に総論に準じて行う。その中で、重要なハザードとして(1)過度の循環器応答(徐脈、不整脈、低血圧等)(2)連続刺激による神経損傷(3)ソフトウェア誤作動への対応を含めて検討すること。

本装置は患者に継続的に使用される装置であるため、日常の行動、移動環境、皮膚・臓器・器官の圧迫、装置の騒音、振動、荷重負担、アラーム、電磁波・低温等の環境等の与える影響についても検討すること。体外に置かれる装置については、日常の行動、移動環境、皮膚・臓器・器官の圧迫、荷重負担、アラーム、電磁波・低温の項は、この限りにない。

#### (3) 非臨床試験

原則的に総論に準じて行う。以下は対応する総論に対する特記事項である。

##### 1) *In vitro* 評価

###### ① 神経機能修飾方法の妥当性

- ・作用部位の設定：刺激部位の差異は主作用を得るために必要な刺激条件と副作用の出現頻度や程度と関係するため、迷走神経刺激の詳細な部位を特定することが望ましい。

- ② 神経系に作用する装置部分の性能、安全性、信頼性
- ・刺激方向の設定（バイポーラであるかモノポーラであるか、モノフェイジックかバイフェイジックか）：神経束に3つ以上の電極を接触させ、2つの電極で刺激を行い、他の電極を用いて陽極ブロック等の方法を用いて求心性又は遠心性のみの刺激を行う設定をする場合がある。その場合には、刺激が意図する方向と意図しない方向にそれぞれどの程度伝達されるのかを見積もることが望ましい。
  - ・パルスの各フェーズにおける注入密度、注入量、周波数、波形と duration 等（電極の場合には、電荷注入密度、注入電荷量、最大電圧、注入電荷のバランスをとる機能の有無と種類、複数の電極における同時刺激時の安全性）：神経束に3つ以上の電極を接触させた場合の同時刺激時の安全性評価を行うことが望ましい。
- ③ 刺激制御装置の性能、安全性、信頼性
- ・患者の状態に応じた刺激制御機構：迷走神経刺激に伴う過度の循環器系応答を把握した際の神経刺激条件の変更機構・アラーム、徐脈に対するペーシング等のバックアップ、不整脈時のアラームを備えること。電極インピーダンス異常時の神経刺激条件の変更機構・アラーム、異常な神経刺激条件の検出・アラーム等の必要性は合理的な根拠に基づいて検討すること。
  - ・患者への負荷を計測又は推定出来るシステムの付与：心拍数測定等による過度の循環器系応答の把握ができるモニターを備えること。定期的電極インピーダンス測定等の必要性は合理的な根拠に基づいて検討すること。
  - ・目的に応じて設定した装置制御プログラムの妥当性：患者の状態に応じて制御プログラムを外部プログラマによって変更可能であることが望ましい。
- ④ エネルギー関連装置（電池、経皮エネルギー伝送装置、電気コネクタ、ケーブル等）の性能、安全性、信頼性
- ・体内電池を含めた電池容量、電池寿命及び再充電回数の限界の妥当性：電池容量低下にともなう不適切な迷走神経刺激治療は心不全の悪化につながる可能性があるために、電池容量の低下に対するアラーム機能、バックアップ電源機能、定期受信時のモニター機能・緊急充電機能等を検討すること。

- ・ペーシングや除細動等の他の電気刺激装置との併用時（同一装置が多機能である場合を含む。）における他機能との残存電池容量の合理的分配についても検討することが望ましい。
  - ・ペーシングや除細動等の他の電気刺激装置との併用時（同一装置が多機能である場合を含む。）において、ある機能が他機能に影響しないこと。またある機能の電極破損（短絡、断線）時にも他の機能に影響しない機構を検討することが望ましい。
- ⑤ その他、装置全体に求められる性能、安全性、信頼性原則的に総論に準じて行う。

## 2) *In vivo* 評価

- ・刺激効果確認試験：迷走神経刺激による心不全治療の真の刺激効果は生存率の改善であるが、生存率との改善との関連がすでに知られている種々の代理エンドポイントの改善によって効果の確認とすることも検討する。その場合、複数の比較的独立した代理エンドポイントがいずれも改善することを示すことが望ましい。代理エンドポイントとしては、左室機能（左室駆出率、左室径、左室重量等）、血行動態（心拍出量、左室拡張末期圧等）、神経体液性因子（ノルエピネフリン、エピネフリン、アンジオテンシン、BNP、TNF- $\alpha$ 等）、自律神経機能（心拍変動、圧反射感受性等）から選択し組み合わせ用いることができる。代理エンドポイントの選択に当たってはその指標を選択した合理的理由を記載すること。
- ・植え込み前後での神経機能評価：迷走神経機能は主としてその効果器応答で評価される。しかし効果器応答の評価方法が十分に確立していない場合には、電極装着部位より上流よりの電気刺激による下流への刺激伝達の程度によって評価することも検討する。これらの評価では植え込み前の同種の評価結果をもとに比較検討を行う。

## (4) 臨床試験（治験）

- 1) 医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）の遵守  
原則的に総論に準じて行う。

### 2) 評価

原則的に総論に準じて行う。

### 3) 治験計画書

① 基本的な事項

原則的に総論に準じて行う。

② 治験対象

本装置は、原因にかかわらず、重症化した心不全患者を対象とする。重症心不全の治療においては一般に複数の治療法を併用し、個々の既存治療法はそれぞれ有効性が認められているものの予後は不良である。本装置に対する治験対象は他の心不全治療との併用を排除しない。対象者は NYHA 機能クラスや左室駆出率等の重症度によって選択する。(選択基準は一律に定めない。)

③ 使用目的と適応条件

本装置は重症化した心不全患者において悪化している自律神経バランスを改善し、心不全の進行を防止してその予後を改善することを目的として使用する。

④ 症例数と実施期間

原則的に総論に準じて行う。フィージビリティ試験を各症例について 6～12 か月行った後に、次の段階の試験に進むことが望ましい。

⑤ エンドポイント設定

a) 安全性

迷走神経の刺激による心臓以外への臓器の作用として起こる可能性のある有害事象としては、嘔声、咳、息苦しさ、嚥下障害、のどや首の違和感、のどの痛み、吐き気、嘔吐等が知られている。これらのうち、咳、のどの痛み、嘔声、嚥下障害等は迷走神経刺激によるてんかんの治療においても見られている。これらのうち呼吸困難、嚥下障害や吐き気、嘔吐にともなう摂食量の低下が生じる場合は、迷走神経刺激治療を行うべきではない。

b) 有効性

迷走神経刺激による心不全治療では、総論記載の「神経機能」を「心機能(関連する神経体液性因子の濃度を含む。)」と読み替える。本装置による治療は基本的に既存治療法に追加するものであるため、対照は既存治療法とすることが望ましい。

主要エンドポイント

迷走神経刺激による心不全治療では真のエンドポイントは生存率（全死亡率、心血管死亡率、突然死の率）、入院回避率（全入院、心不全による入院）、心移植や補助人工心臓装着率、心移植候補への登録率やこれらの組合せとすることが多いが、治験の相によっては代理エンドポイントを用いた解析を検討することができる。代理エンドポイントとしては、左室機能（左室駆出率、左室径、左室重量等）、血行動態（心拍出量、左室拡張末期圧等）、運動機能（最大酸素摂取、最大運動負荷、6分間歩行等）、呼吸機能（換気／代謝比、酸素摂取／負荷比、運動時や睡眠時の周期性呼吸）、神経体液性因子（ノルエピネフリン、エピネフリン、アンジオテンシン、BNP、TNF- $\alpha$ 等）、自律神経機能（心拍変動、圧反射感受性等）より適宜選択して用いることができる。これらの中で対象とする心不全患者の重症度に応じて、真のエンドポイントとの相関や因果関係の大きさを勘案し、なるべく独立した複数の機能を選択して代理エンドポイントとして用いることが望ましい。代理エンドポイントの選択に当たってはその指標を選択した合理的理由を記載すること。代理エンドポイントによる解析の場合でも、有害事象に関する検討と組み合わせて評価することが望ましい。

#### 副次エンドポイント

心不全患者における質問紙法による QOL 評価方法（CHQ、MLHQ、QUAL-E、MacNew）は種々開発されており、迷走神経刺激による心不全治療においてもそれらを適宜組み合わせて使うことができる。また副次エンドポイントに加えて、サブグループ解析を行うことが望ましい。特に他の治療法との組合せに関するサブグループ解析は有用な情報を与える。

#### 5. 試験結果の報告（構成内容）

原則的に総論に準じて行う。

## 神経機能修飾装置に関する評価指標－各論

### (6) ブレインマシンインターフェイス

#### 1. はじめに

##### (1) 背景

ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) とは脳とコンピュータとの間で情報をやり取りすることにより、外部機器を制御したり脳に感覚情報を入力したりして、身体機能の一部を補完ないし強化する技術である。近年、その実現性が明らかになりつつあり、高齢者や障害者の日常生活を支援し、自立に役立つと考えられているものである。ブレイン・コンピュータ・インターフェイス (BCI) と呼ばれることもある。BMI は計算機脳科学や多チャンネル神経活動計測・解析を中心とする神経科学の進歩により、約 10 年前より注目が高まり、現実味がでてきたものであり、今後、開発が急速に加速すると考えられる重要な分野である。

##### (2) 目的

BMI は様々な要素技術が有機的に統合されて初めて完成するものである。その発展は人類や社会に革命的影響を与えると予想される重要な技術であるが、特に医療分野は BMI が最初に実用化される分野の一つと考えられる。そこで本装置に対する科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を、適正かつ迅速に進めるために、本評価指標を作成した。作成にあたっては、最も早期に実用化が期待される BMI 装置として環境制御や運動・コミュニケーション機能補填に用いられるものを主な対象とした。さらに侵襲性の観点からは、開発・臨床試験（治験）に時間を要し、早期より対応が必要な体内植込み型の BMI を主な対象とした。

本各論では体内植込み型の BMI による環境制御や運動・コミュニケーション機能補填装置について、総論で記述されていない装置特有の事項を記述する。

#### 2. 本各論の対象

このガイドラインは、神経系（中枢神経又は末梢神経）の信号を計測して、その信号を解読し、患者の意図にそって外部機器やコンピュータを制御することにより、環境制御や運動・コミュニケーション機能を補助・代行する装置のうち、体内植込み部分を有する装置に適用される。装置としては、筋電信号計測を併用するものや、神経系をはじめとした人体への刺激によりフィードバックを行い、代行・補填機能を補助する機能を有するものも含まれる。

#### 3. 本各論の位置づけ

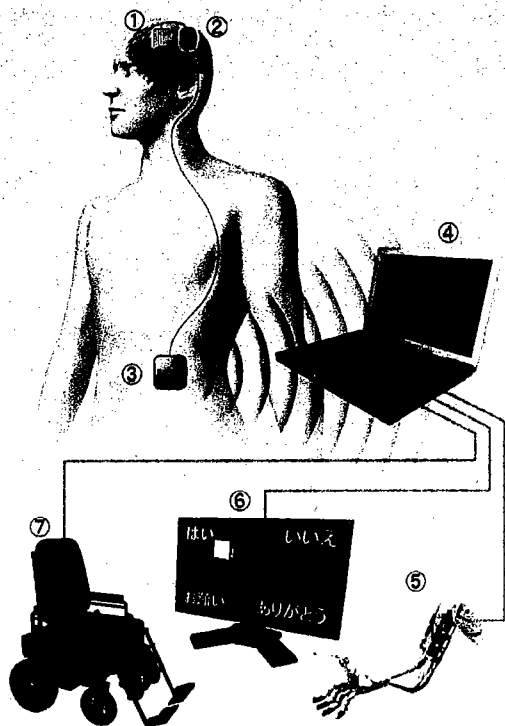
ブレインマシンインターフェイスは神経機能修飾装置の中でも特に今後の研究・技術開発によるその著しい進歩が予想される分野である。したがって、評価にあたっては、対象とする疾病に応じた個別の装置特性を十分理解した上で、審査時点での研究

開発の進展状況を勘案し、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。

#### 4. 評価にあたって留意すべき事項

##### (1) 基本的事項

装置についての説明は総論に準じて行う。体内植込み型 BMI 装置は体内植込み部分と体外部分に大きく2つに分けられるが、そのそれぞれについて総論の記述に準ずるものとする。基本的な装置構成の例を図示する。



- ①植込み電極
- ②頭部ケーシング  
脳信号計測装置
- ③腹部ケーシング  
非接触充電装置  
バッテリー  
ワイヤレスデータ通信装置
- ④体外処理用コンピュータ
- ⑤ロボットアーム
- ⑥意志伝達補助・代行装置
- ⑦電動車いす

##### 1) 体内植込み部分

- ・植込み電極
- ・ワイヤレスデータ通信装置
- ・バッテリー
- ・ケーシング
- ・脳信号計測装置
- ・非接触充電装置
- ・ケーブル

##### 2) 体外部分

治験で使用を想定する体外装置の全てについて記述すること。

- ・ワイヤレスデータ通信装置
- ・体外処理用コンピュータ（神経信号解析や外部機器制御等を行う。）
- ・運動機能補助・代行装置  
ロボットアーム、電動車いす、嚥下・咀嚼補助装置等
- ・意志伝達補助・代行装置

カーソル制御や文字や画像を表示することで意志伝達を補助・代行する装置等

・環境制御装置

家庭電化機器等を操作する装置

## (2) リスクマネジメント

原則的に総論に準じて、リスクマネジメント（JIS-T 14971 参照）及び品質マネジメント（JIS Q 13485 又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に関する省令参照）を行う。ただし、これらの規格に従うことができない可能性がある部分については、これらに準じた形でのリスクマネジメントを行うこととする。

本装置を利用する対象患者の特性をよく考慮してリスクマネジメントを行うこと。例えば本装置の対象患者は重度四肢麻痺や意志伝達困難な状態であることが想定され、重大なハザードが発生した場合に患者自身では応急対応が困難な場合があるので、リスク回避の方法やハザード発生時の復旧方法等対応可能な方法を考慮すること。また臥位や座位で利用される場合が多いことに留意し、皮膚・臓器・器官への圧迫による影響の可能性を考慮すること。

## (3) 非臨床試験

原則的に総論に準じて行う。

申請書には、以下の *in vitro* 評価、*in vivo* 評価を含めることとする。含めない場合には、その理由を記載することとする。

### 1) *In vitro* 評価

原則的に総論に準じて行う。

本装置は体内埋植部分の消費電力が大きくなることが予想される。消費電力が大きい場合には、特に以下の項目に関して十分な対策と評価を行うこと。

#### ④ エネルギー関連装置の性能、安全性、信頼性

- a) 体内電池を含めた電池容量、電池寿命及び再充電回数の限界の妥当性
- b) 電池の充放電時、経皮エネルギー伝送装置の伝送時の発熱
- c) 電池破裂や腐食による液漏れ等に対する安全対策

対象患者の特性を考慮し、特に総論の以下の項目に関して十分な対策と評価を行うこと。

#### ⑤ その他、装置全体に求められる性能、安全性、信頼性

- a) 緊急時セーフガード機構の妥当性
- b) 可視光及び電磁気の放射、MRI 適合性

MRI に対する適合性については、植込み部分に関してのみ適用され、体外部分には適用されない。



植込み電極を利用した刺激を行わない場合、*in vitro* 評価に特に総論の以下の項目を含める必要はない。

- ② 神経系に作用する装置部分の性能、安全性、信頼性
  - b) 治験において計画している刺激値の範囲
  - c) 刺激方向の設定
  - d) パルスの各フェーズにおける注入密度、注入量、周波数、波形と duration 等
- ③ 刺激制御装置の性能、安全性、信頼性
  - a) 患者の状態に応じた刺激制御機構
  - b) ホットスポットを含めて生体組織に火傷を与える発熱の有無
  - c) 信頼性及び安全性を確保するための具体的な対策
  - d) 患者への負荷を計測又は推定出来るシステムの付与
  - e) パルス制御のロジックの有無とその妥当性の確認
  - f) 目的に応じて設定した装置制御プログラムの妥当性

但し、項目③に関しては、計測装置・体内外のデータ通信装置としての性能、安全性、信頼性を確保するため以下の項目を新たに設定する。

- ③' 計測装置・体内外のデータ通信装置の性能、安全性、信頼性
  - a) 生体組織に火傷を与える発熱の有無
  - b) 信頼性及び安全性を確保するための具体的な対策
  - c) 計測精度の妥当性
  - d) データ通信の信頼性と通信エラーが生じた際の対策

## 2) *In vivo* 評価

原則的に総論に準じて行う。

植込み電極を利用した刺激を行わない場合、動物試験のレポートに特に以下の項目を含める必要はない。

- ・ 刺激レベルとレート
- ・ 刺激効果確認試験

### ① 短期試験

電極に対して刺激を行わない場合、短期の電極テストを省略できる。

### ② 長期試験

原則的に総論に準じて行う。

## (4) 臨床試験 (治験)

原則的に総論に準じて行う。

治験計画書について

#### ① 基本的な事項

- ・対象患者に対する他の治療法との違い

現時点での代替治療法とその問題点、BMI 装置の必要性は、適応疾患と症状によって異なる。運動機能を補助・代行するための器具としては車いす・杖や義手・義足・装具等は広く普及しているが、全て運動機能の一部が失われた場合の補助・代行機器であり、運動機能が完全に廃絶した場合には活用できず、またその補助・代行機能も本来の身体機能と比較すると十分でない面がある。意志伝達を補助・代行するための機器はいまだスタンダードなものではなく、筋電信号、簡易脳波、脳血流、呼吸を利用したもの等種々のものが存在するが、精度や性能面で不十分である。総じて言えることは現在の代替治療法は患者のトレーニングを必要とし、本来の身体機能と比較すると劣る。

治験計画書には以上の点を踏まえて、対象患者に対する他の治療法との違いを明確に説明することが望まれる。

#### ② 治験対象、及び、③ 使用目的と適応条件

環境制御や運動・意志伝達機能の補助・代行が必要とされる主な適応疾患を以下に列挙する。

- a) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋ジストロフィー等の神経筋難病
- b) 脊髄損傷
- c) 切断肢
- d) 腕神経叢損傷等の重度末梢神経障害
- e) 脳卒中

基本的には大脳皮質機能は大部分残存しているが、それより末梢の基底核、脊髄、末梢神経、身体の障害により大脳皮質の情報が身体に伝達されない状態が治療の対象となりうる。体内植込み型 BMI の技術が初期段階では、筋萎縮性側索硬化症や脊髄損傷等により運動機能が廃絶し、身体が完全麻痺で発話もできない閉じこめ症候群の状態もしくはそれに近い状態にある患者が対象となる。技術が進歩して性能が向上すれば、障害のより軽い患者も対象となり、脊髄損傷、切断肢、腕神経叢損傷、脳卒中も漸次治療対象となると考えられる。

治験計画書には以上の点を踏まえて、目標とする装置の性能(エンドポイント)と適応基準の関係を明確に記述することが望ましい。

対象患者は意思疎通が困難な場合もある。そのような場合には治験に関する説明や治験への参加意志の確認は慎重に行うこと。(医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令第4章第4節 被験者の同意を参照すること。)

#### ④ 症例数と実施期間

原則として治験の目的に応じた科学的な根拠がある数が求められるが、希少疾患で十分な症例数が確保できない場合には、適応患者数と他の代替治療法に比較

して有用性が優れているという根拠を示すことが望ましい。  
計測安定性、習熟・訓練効果等長期留置による変化についても評価すること。

#### ⑤ エンドポイント設定

原則的に総論に準じて行うが、今後急速な進歩が予想される分野であること、適応疾患により装置構成も異なること等を考慮すると、審査時点で必要に応じて、より詳細かつ具体的なエンドポイントを設定し、その根拠を説明することが望ましい。

##### a) 安全性

原則的に総論に準じて行う。

- ・外部装置の安全性については個々の装置の特性を考慮して個別に評価することが望ましい。
- ・神経倫理学的問題の評価  
脳の可塑性に基づく予期せぬ脳活動の変調、及びそれに伴う副作用の有無個人の脳活動が外部に出力されることに起因する個人情報への影響や不利益

##### b) 有効性

有効性に関する諸要因（対象疾患、年齢、重症度、罹患期間等）についても検討することが望ましい。

#### 主要エンドポイント

外部制御機器の操作性能を客観的に示す評価項目を外部制御機器毎に設定し、装置を利用しなかった場合、装置の各種パラメータをランダムに設定した場合等と比較する。また代替治療法がある場合にはそれと比較することが望ましい。

- ・ロボットアーム：操作精度、操作速度、一定の作業の所要時間・精度等
- ・電動車いす：停止・移動の正解率、方向変換の正解率等
- ・意志伝達補助・代行：カーソル移動の精度・速度、文字表示の正解率・速度等
- ・環境制御：機能選択の正解率、速度等

#### 副次エンドポイント

生活の質（QOL）に関するアンケート調査やQOL尺度等にて、QOLの改善を証明することが望ましい。QOL尺度としてはSEIQoL DW (Schedule for the Evaluation of Individual QoL-Direct Weighting)やALSSQOL等が挙げられる。

## 5. 試験結果の報告（構成内容）

原則的に総論に準じて行う。

## 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

### 1. はじめに

整形外科領域においては、生体植え込み型のインプラントは、薬事法上の医療機器として一定の幅、長さ、厚さ等が規定され、力学的安全性や生物学的安全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、患者の骨格及び骨形状には個体差があり、また患者個々の骨格構造及び症状等によっては既製品のインプラントでは対応できない場合がある。このような場合において、優れた個体適応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が必要とされる。カスタムメイドインプラントを臨床応用することは、優れた固定性、機能再建が可能となり手術成績の向上、低侵襲手術の実現、再手術の減少、早期リハビリテーションの実現、早期社会復帰等患者や医療関係者にとって有益である。

骨接合材料カスタムメイドインプラントが求められている背景には、インプラント製品の用途の多様化、開発コンセプトの複合化、製品の構造、表面処理等技術の高度化等から生体親和性の高いインプラントの開発が可能となってきたことがある。また臨床的にも通常のインプラントより医学的に優れた生体適合性を有するインプラントが求められている。特に、症例に応じて個別の要求を満足するインプラント、すなわち症例に必要とされた加工を加えた個体適応性に優れた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すことで、長期にわたり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も有益であると考えられる。

カスタムメイドインプラントの対象としては、骨接合材料、人工関節等が考えられるが、本評価指標におけるカスタムメイドインプラントの範囲は、臨床的必要性が高い骨接合材料を中心に行い、基本的なカスタムメイドインプラントの必要事項を定めた。

また、人工股関節、人工骨頭、人工膝関節、人工肩関節、人工肘関節といった人工関節において様々な関節の骨形状に適応し、重大な骨欠損及び変形骨等に対して最適に成形されたインプラントが必要とされているため、これらの適応範囲、構造学的、力学的観点及び三次元構造等未解決の諸問題について今後さらなる検討が必要であると考えられた。

### 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、金属製骨接合材料（骨プレート、骨端プレート、髄内釘、Compression Hip Screw (CHS)、ショートフェモラルネイル及び骨ねじ等）を対象とする。

本評価指標においてカスタムメイドインプラントとは、患者個々の骨形状にあわせて基礎となる既製品の形状の一部変更したインプラントであって、承認書にその旨が記載されたものを対象とする。したがって、特定保険医療材料として、悪性腫瘍や再置換用等に用いられるカスタムメイド人工関節、カスタムメイド人工骨とは異なるものである。

なお、製造方法が基礎となる既製品と異なる場合については、本評価指標の対象としない。

### 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インプラント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。

カスタムメイドインプラント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. カスタムメイドインプラント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、カスタムメイドインプラントを作成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

カスタムメイドインプラントは、次の場合に使用することができることとする旨を「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) その他

備考欄に「カスタムメイドインプラントを含む」と記載すること。

### 5. カスタムメイドインプラントの評価

#### (1) 製造技術の評価

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こと。

#### (2) 安全性の評価

カスタムメイドインプラントに必要な素材の基礎的な安全性（生物学的安全性等）を示すこと。既承認品のデータを用いることで省略する場合はその旨を説明すること。

### (3) 力学的安全性の評価

力学的安全性は、基礎となる既製品に比べて劣らないことを示すこと。その方法として、以下に事例を示す。

- ① 各製品のガイドライン等に従い、力学試験又は Finite Element Analysis (FEA) により力学的安全性を示す。
- ② カスタムメイドインプラントの寸法が基礎となる既製品の範囲内である場合は、その旨を説明することにより、力学的安全性に関する資料は省略できる。
- ③ カスタムメイドインプラントが基礎となる既製品より、力学的に安全側への変更であることが明らかである場合は、その旨を以下の事例を参考に説明することにより、力学的安全性に関する資料は省略できる。

#### a) 骨プレート

- イ 幅の増加
- ロ 厚さの増加
- ハ 長さの変更
- ニ 穴数の減少
- ホ 穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

#### b) 骨端プレート

- イ 幅の増加
- ロ 厚さの増加
- ハ 長さの変更
- ニ 穴数の減少
- ホ 穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

#### c) 髄内釘

- イ 長さの減少
- ロ 直径の増加
- ハ 湾曲の曲率の減少
- ニ 回旋防止横止めスクリュー穴の減少

#### d) CHS

- イ 幅の増加
- ロ 厚さの増加
- ハ 長さの変更
- ニ 穴数の減少
- ホ 穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

#### e) ショートフェモラルネイル

- イ 長さの減少

- ロ 直径の増加
- ハ ネイル部の曲率の減少（最大適合）
- ニ 回旋防止横止めスクリー穴の減少

## 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189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、以下の事項を適切に記載し、これを遵守すること。

### （1）カスタムメイドインプラントの設計

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インプラントの設計を行うこと。

### （2）製造販売業者が保管すべき資料

製造販売業者は、カスタムメイドインプラントを製造し、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インプラント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インプラント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インプラントの臨床使用後、その適応性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 カスタムメイドインプラントは、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 カスタムメイドインプラント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。
- ③ 医師は、仕様書を作成する際には、承認の範囲内で骨形状に適合させることで、カスタムメイドインプラントが軟部組織（神経、血管、筋肉等）と干渉しないよう及び関節周囲では関節の可動域制限の原因とならないよう考慮すること。
- ④ 医師は、仕様書を製造販売業者に提供すること。
- ⑤ 医師は、カスタムメイドインプラントを使用する前に、設計段階及び最終段階において、当該カスタムメイドインプラント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的問題等により、カスタムメイドインプラント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 カスタムメイドインプラントは、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。
- ⑧ 医師は、カスタムメイドインプラントを使用するにあたり、使用の前後において、設計したカスタムメイドインプラント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。
- ⑨ 医師は、カスタムメイドインプラントの臨床使用後、その適合性の評価及び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。
- ⑩ 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。