

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、化学的处理等）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、取り違い防止策
- ・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々を評価
- ・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。

## 半月板修復再建用医療機器に関する評価指標

### 1. はじめに

半月板は膝関節内の大腿骨と脛骨の間隙に介在する、線維軟骨を主成分とする弾力性のある組織であり、膝に加わる荷重の衝撃吸収や関節の安定化、円滑な動きの誘導等の重要な機能を果たす。外力により半月板が損傷し、損傷部が関節間隙に挟まったり、ずれたりする際に痛みや引っ掛かりといった症状が出現し、諸動作の障害の原因となる。その治療法として、薬剤の投与や関節内注射、リハビリテーション等の保存的治療もあるが、機械的障害を伴い、手術を要する場合も多い。

手術を行う場合は、可動性を有する損傷部を切除する半月板切除術か、損傷部を縫合により修復する半月板縫合術のいずれかが選択される。切除術に伴う術後の変形性関節症の進行や機能的予後の不良が明らかになってきていることから、可能な限り半月板組織の温存を図ることの重要性が強調されてきている。しかし、半月板は組織内の血行が乏しく、半月板内部にある細胞の治癒能も低いため、その自己修復・治癒能に限界がある。従って、縫合による治癒が望み難い部位や形態の損傷に対しては、部分切除術が選択されるが、切除術には前述したような問題点があることから、手術によって喪失した半月板機能を再建する目的で、欠損部への半月板移植術も試みられてきている。

半月板切除後の欠損に対する同種半月板を用いた全半月板移植術については、1980年代の初期の報告以来、海外では、臨床経験が積み重ねられ、治療成績向上のための適応、術式の改善や最適化が行われてきている。現時点の実臨床では、新鮮凍結保存半月板が用いられることが多く、変形や進行した軟骨障害のない例では、長期経過においても良好な成績が報告されている。しかし我が国においては、同種半月板組織の入手は困難であり、臨床での使用には限界がある。

一方、半月板移植術における人工材料や生体材料の開発や使用についても、1990年代以降、様々な材料が試みられ、中には、長期の臨床成績が報告されている製品も存在する。我が国でも、半月板部分切除後の欠損部への移植材料として、いくつかの人工材料が開発され、臨床試験も行われている。そこで本評価指標では、半月板修復再建用医療機器に関する非臨床試験、および臨床試験における評価の留意点を取りまとめた。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、半月板欠損部に移植され、移植後は、自家組織侵入の足場（スキャフォールド）となり徐々に組織に置換されるタイプの、半月板修復再建用医療機器を対象とし、培養細胞などを用いた再生医療等製品は対象としない。また、移植された医療材料が自家組織による置換や吸収を受けることなく、そのまま機能し続ける製品は、本評価指標の対象外とするが、臨床試験における留意事項等、可能な部分を活用することを妨げるものではない。

### 3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発が著しい半月板修復再建用医療機器を対象とすると共に、半月板の治療を取巻く状況も日々変化していることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や医療現場での知見の集積等を踏まえて改訂されていくべきものであり、承認申請内容に対して、拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。本評価指標の他、必要に応じて国内外のその他の関連ガイドライン等も参考にすることが望ましい。

#### 4. 評価にあたって留意すべき事項

##### (1) 非臨床試験に関する事項

##### 1) 機械的特性試験

##### ① 圧縮特性評価

円柱又は直方体形状の試料を用いて、材料試験機等により圧縮試験を実施し、圧縮弾性率を用いて材料の圧縮特性を評価すること。試験速度は、臨床使用環境を考慮した条件で数種類、設定することが望ましい。生体内における吸水の影響を考慮するため、湿潤前条件の他に、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用いて試験を行うことが望ましい。また、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。例えば、37℃に調整した生理食塩水中で試験を行うことが考えられる。試験環境の影響がないことが示される場合は、室温、空気中で実施してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、荷重方向を決定すること。可能な場合は、破断まで試験を実施し、圧縮強度、圧縮破断ひずみ、破断面観察等により評価することが望ましい。

##### ② 引張特性評価

ダンベル状に加工した試験片等を用いて、材料試験機等により引張試験を実施し、引張弾性率を用いて材料の引張特性を評価すること。試験速度は、臨床使用環境を考慮した条件で数種類、設定することが望ましい。生体内における吸水の影響を考慮するため、湿潤前条件の他に、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用いて試験を行うことが望ましい。また、可能な限り、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。試験環境の影響がないことが示される場合は、室温、空気中で実施してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、荷重方向を決定すること。可能な場合は、破断まで試験を実施し、引張強度、引張破断ひずみ、破断面観察等により評価することが望ましい。

##### ③ 微細構造評価

特に多孔体構造の製品においては、気孔径、気孔率等が性能へ与える影響が大きいことから、マイクロX線断層撮影装置（マイクロCT）、走査型電子顕微鏡（SEM）等を用いて、微細構造の状態を特定するとともに、可能な限り、気孔径や気孔率等を特定することが望ましい。

##### ④ 含水率評価

湿潤時の飽和状態になるまでの経時変化を明らかにすること。

##### ⑤ 耐久性評価

組織と置き換わるまでの期間を考慮し、移植後の特性回復が起こると想定されるまでの期間を

考慮し圧縮荷重や引張荷重を繰り返し加え、疲労特性を評価することが望ましい。試験は、生体内を模した環境で実施することが望ましい。周波数は、試験装置や試験試料の変形が設定した試験条件に追従可能で、環境温度が設定範囲に収まる範囲で加速してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、荷重方向を決定すること。試験後に圧縮試験や引張試験を破断まで行い、弾性率、強度、破断面観察により、繰り返し負荷による特性変化について評価することが望ましい。

#### ⑥ 動的粘弾性特性評価

円柱形状等の試料を用いて、動的粘弾性試験機等により動的粘弾性試験を実施し、貯蔵弾性率、損失弾性率、損失係数等を求め、動的粘弾性の評価を行うことが望ましい。試験速度は、臨床使用環境を考慮した条件で数種類、設定することが望ましい。生体内における吸水の影響を考慮するため、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用い、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。例えば、37℃に調整した生理食塩水中で試験を行うことが考えられる。試験環境の影響がないことが示される場合は、室温、空気中で実施してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、荷重方向を決定すること。

#### ⑦ 埋植後サンプルの特性評価（インデンテーション試験）

動物実験等で生体内移植され、その後に取り出された材料等、あるいは物性が部位依存的に変化し、均一な試験片が得られない材料等に対しては、特性を取得したい箇所に球状圧子を押しこみ、荷重－変形関係を求めるインデンテーション試験にて埋植前サンプルとの特性比較を行うことが望ましい。インデンテーション専用の試験機や圧縮試験機、動的粘弾性試験機等を用い、押し込み深さを数 mm 程度とするマクロスケールの試験と、原子間力顕微鏡やナノインデンテーション試験機を用い、押し込み深さを数  $\mu\text{m}$  程度とするミクロスケールの試験が考えられ、実施について検討することも考えられる。マクロスケール試験では材料全体の特性が反映されやすく、ミクロスケール試験では材料表面の特性が反映されやすいことに留意する必要がある。評価項目としては、弾性率、剛性等が考えられる。試験速度は、臨床使用環境を考慮した条件で数種類、設定することが望ましい。また、試験では生体内における吸水の影響を考慮するため、埋植前のサンプルにおいては、生理食塩水等を十分に吸水させた試料を用い、生体内を模した環境で試験を実施することが望ましい。例えば、37℃に調整した生理食塩水中で試験を行うことが考えられる。試験環境の影響がないことが示される場合は、室温、空気中で実施してもよい。材料に異方性が認められる場合は、使用状況を考慮して、荷重方向を決定すること。

### 2) 動物試験

動物試験の目的は、製品（医療材料）が生体内に移植された際の生体の反応を観察、評価することによって、生体内での周囲組織との癒合や治癒過程、および機能評価から、提案された治療の有効性と安全性（リスク）に関する評価を行うことである。ここで得られた結果が臨床試験という次の段階にすすむ基礎となる。

#### ① 動物種の選択

動物試験に使用する動物種は、実験の目的に応じて、適切に選択すること。動物とヒトでは、

半月板組織の治癒や成長過程、製品への荷重負荷等が異なること及び年齢の違いによる影響が想定されるため、留意すること。ラットやウサギの半月板の生物学的特性はヒトとは異なる、という報告があり、また評価のための試料のサイズを確保するためにも大動物の使用が望ましい。

## ② 実験群の設定

臨床での使用法を模擬した実験群を設定すること。対照群としては、半月板修復再建用医療機器を用いず切除のみを行う切除群を設定することが考えられるが、さらに、関節切開のみを行うシャム群や、切除後同種移植といった他の治療選択肢を対照群に加えることも考えられる。

## ③ 手術方法

臨床では関節鏡視下での手術が想定される製品であっても、動物試験では大きさや設備の面で鏡視下手術が困難な場合が想定される。過去の報告でも、関節切開した直視下での手術が多く、この点は許容されるものと考えられる。ただし、動物試験の結果を臨床試験のプロトコル等へ反映させる際には、動物試験の手術モデルと実臨床での手術との差異について、十分に考慮する必要がある。

なお、関節内の環境での自家組織との癒合や成熟過程を観察するために、半月板の血行の乏しい部位に円柱状（もしくは長方形）の欠損を作成し、そこに半月板修復再建用医療機器を移植した実験群と移植しない対照群を用いて比較する動物試験モデルがある。臨床での手術とは異なる術式であるが、これは以前から確立された半月板組織治癒の実験モデルであり、半月板修復再建用医療機器の治癒能に関し、臨床試験への移行の基礎となるデータを提供するものとなり得る。

## ④ 成績評価法

半月板修復再建用医療機器周囲の異物反応を含む組織反応に対する肉眼的及び組織学的評価を行うこと。また、半月板修復再建用医療機器移植術の目的は、切除によって術後二次的に生じる軟骨の変性や損傷の軽減であることから、関節軟骨の肉眼的及び組織学的評価も行うこと。これらの観察による評価は、可能な限り定量的に行われることが望ましい。例えば、関節軟骨変性・障害の定量的な組織学的評価においては、Mankin らが提案したスコアリングシステムが考えられる。さらに、可能であれば核磁気共鳴画像法（MRI）による半月板の形状や位置、実質内の信号変化の観察、CT を用いた半月板形態評価、免疫組織化学検査によるコラーゲンタイプ解析、基質成分の生化学的解析、力学試験による力学的特性の評価、血液や関節液の検査等を行うことが望ましい。

## ⑤ 試料数及び観察期間

試料数は、実験の目的や結果のばらつきを考慮して、適切に設定すること。これまでの報告では一般的に、個々の評価期間の各群のサンプル数は5～10であり、また術後評価までの期間としては、術後早期の反応や治癒過程を観察する場合は1～3ヶ月、その後の経過での反応や成熟過程を評価する場合は6～12ヶ月の期間が設定されている。ただし、半月板修復再建用医療機器が自家組織に置き換わるためには、長期間を要するという報告もあることから、製品の特性に応じて、1年以上の経過観察結果もあることが望ましい。

## ⑥ 動物実験で実証すべき事項

動物試験では、以下の項目について実証すること。実験モデル（手術法、部位など）に応じた解析を行うこと。

イ）安全性

- ・ 周囲組織に、問題となるようなレベルの異物反応や免疫反応を惹起しないこと。
- ・ 関節内の環境で半月板修復再建用医療機器の破損や摩耗が生じないこと。

ロ）治癒能

- ・ 半月板修復再建用医療機器が周囲の自家組織と癒合し、新生組織の侵入により自家再生組織に置き換わっていくこと。
- ・ 移植後の治癒・成熟過程を経て、正常半月板に類似した組織所見や生物学的特性を獲得すること。

ハ）有効性、機能

- ・ 治癒・成熟過程を経て、半月板としての形態や位置が再現できていること。
- ・ 製品の吸収・変形を経時的に確認し、製品コンセプトが成立していること。
- ・ 正常半月板組織に類似した生物学的特性、及び力学的特性を獲得していること。
- ・ 切除群に比べて術後の関節軟骨の変性が軽減できること（軟骨保護効果の確認）。

(2) 臨床評価に関する事項

1) 臨床試験（治験）のデザイン

臨床試験を行うにあたっては、半月板修復再建術の臨床的意義や術式、用いる医療機器の特性を考慮したうえで、対象となる損傷のタイプ、部位やサイズも含めた手術適応（選択や除外基準）や試験のデザインを決める必要がある。

また半月板損傷は、若年者（40歳未満）の外傷による断裂と、中高齢者（40歳以上）の半月板変性による断裂で、病態が異なることが明らかになっている。そのため、適応患者の年齢範囲を考慮して臨床試験対象者の年齢層を設定、評価することが不可欠である。

① 若年者を対象とする場合の留意事項

若年者を対象とした臨床試験における対象患者は、損傷の形態、部位、血行などから、半月板の縫合術では治癒率が低いと考えられる症例を対象とすることが望ましい。具体的には、バケツ柄状断裂、横断裂、水平断裂、無血行領域まで進展した断裂、変性を伴った断裂などが考えられる。製品が想定する適応に応じて、適切に対象となる症例を選択すること。円板状半月板断裂に適応する場合は、他の成績と分けて評価することが望ましい。

临床上、前十字靱帯（ACL）再建術、骨切り術や軟骨修復術を併用する症例もあると想定されるが、このような症例との併用も適応とするならば、併用する症例を臨床試験の対象とし、併用しない半月板単独損傷の症例と分けて評価すること。

対照群の設定に関して、切除群は長期では臨床成績に差が出るが、短期では逆に成績が良い可能性がある。半月板切除と同時に半月板修復再建用医療機器を移植する場合のコントロールとして採用できる。ただし5年以上の観察期間があれば変形性膝関節症（Knee Osteoarthritis: 膝

OA)進行により成績が悪化することは知られているが、実際に切除群の長期の成績を要求するのは現実的ではないことが問題点である。

縫合群が一番現実的と考える。問題点としては縫合困難な症例に対する医療機器としての評価を行う場合には、論理的には対象群として許容できるかの整合性を明らかにすることが必要である。

保存治療群は半月板修復再建用医療機器の評価として、運動療法等の保存的治療を対照群として設定する場合も考えられる。本法を対照群として設定し半月板修復再建用医療機器の有効性を評価する場合には、臨床試験において介入（半月板修復再建用医療機器の使用）が運動療法単独と比較して上乗せ効果があることを示す必要があり、本来は介入群においても対照群と同じく運動療法を行うように設計すべきである。但し介入群では製品が安定化するまでの関節固定や荷重制限がある点で、対象群（運動療法）と異なることが問題点である。

単群試験での外部対照については、近年の半月板損傷に対する試験の集積は著しく進歩しており、また、環境の異なる国や施設にて行われた過去のエビデンスを引用することによる差異は無視できないと考える。従って、本件において外部対照を設けることは望ましくない。

リハビリテーションも臨床成績に影響することから、各群のリハビリテーションは統一すること。リハビリテーションのプロトコルとしては、半月板縫合術におけるリハビリテーションのプロトコルを基本とするのが適当であると考えられるが、製品の特徴に応じて内容を検討すること。

## ② 中高齢者を対象とする場合の留意事項

中高齢者においては、半月板損傷や逸脱による半月板機能異常が、膝 OA の発症や進行過程に極めて重要な役割を担うことが明らかになっていることから、半月板損傷は、膝 OA の発症及び進行過程の一部として発生しており、膝 OA の早期の変化が潜在的に存在しているものと認識する必要がある。従って、少なくとも単純 X 線で、膝 OA の重症度を Kellgren-Lawrence (K/L) 分類を用いて評価し、K/L 分類グレード 1 以下までに制限することが望ましい。膝 OA を対象とする場合は、膝 OA に対する効果を検討する別途の臨床試験を設定すること。

また、靱帯再建術や膝周囲骨切り術が、半月板損傷に対する手術と併用される症例もあると想定される。これらの手術は、膝 OA にも大きく影響することから、このような術式との併用も適応とする場合は、併用する術式を臨床試験の対照とし、併用しない半月板単独損傷の症例と分けて臨床試験を計画及び実施のうえ評価すること。

中高年者では、単純 X 線による評価上の膝 OA の有無にかかわらず、膝 OA 早期の病態として半月板損傷が発生していくことが明らかになってきている。そして、膝 OA においては歩行などの移動時の膝痛が重要な臨床症状であるが、半月板損傷がキャッチングやロッキングを招いている場合を除いては、半月板損傷は膝 OA に伴う膝痛への関与は弱いことが明らかになっている。さらに、単純 X 線上の膝 OA の有無にかかわらず、中高年者の半月板損傷に対する半月板部分切除術の効果は限定的であり、場合によっては膝 OA の進行リスクを高める可能性も危惧されるため臨床上推奨されない。従って、中高年者を対象とする場合、対照群に半月板部分切除術を設定することは推奨できず、半月板縫合術、もしくは保存的治療例を設定することが望ましい。また、

中高年者では膝 OA 変化の一つとして半月板逸脱も高率に発生していることも明らかになっていることから、MRI による半月板の評価にあたっては、損傷に加え逸脱についても評価することが重要である。

半月板縫合術は、半月板温存の重要性の理解の高まりとともに、近年医療機器の質と量の向上と技術の向上が進んでいる。従って、半月板損傷に対する新規医療機器や材料に対する対照群として半月板縫合術を設定することは適している。対照群を縫合術とする場合、半月板損傷の部位と損傷パターンを両群間にて揃えることが重要である。

対照群を保存療法とする場合には、リハビリテーションの専門家が介入した運動療法プログラムが標準的である。膝 OA に対するリハビリテーションを含む運動療法は、確固たるエビデンスを有した確立された治療法のひとつである。したがって、このリハビリテーションを含む運動療法を対照群として半月板修復再建用医療機器群の有効性を評価する設定とする場合には、介入（半月板修復再建用医療機器群）が運動療法単独と比較して上乘せ効果があることを示す必要があり、本来は臨床試験の介入群（半月板修復再建用医療機器群）においても対照群（非介入群）と同じく運動療法を行うように設計すべきである。但し介入群では製品が安定化するまでの関節固定や荷重制限がある点で、対象群（運動療法）と異なることが問題点である。

単群試験での外部対照については、近年の半月板損傷に対する試験の集積は著しく進歩しており、また、環境の異なる国や施設にて行われた過去のエビデンスを引用することによる差異は無視できないと考える。従って、本件において外部対照を設けることは望ましくない。

## 2) 臨床評価

### ① 評価項目

半月板は膝関節の構成体のひとつであり、半月板損傷は膝関節機能の低下を生ずることになる。単独の半月板損傷の場合もあるが、靱帯損傷や軟骨損傷と合併損傷の場合も多い。他の膝関節構成体の異常に起因する症状と分離することは容易ではないことから、半月板に対する介入の結果を評価するには膝機能全般として評価することが妥当と考えられる。

従って、臨床評価には、国内外において一般的に用いられている、膝関節疾患や障害に対して汎用的に使用できる膝関節機能の評価法を用いること。また、国外で開発された評価法の場合は、日本語での検証がなされていることが望ましい。この他に、患者立脚型評価法 (patient reported outcome measures、PROMs) であること、半月板治療での使用実績があること、Minimal clinically important difference (MCID) の指標が存在すること、Patient-acceptable symptomatic state (PASS) の指標が存在することなども考慮に入れ、臨床評価に使用する指標を選択することが望ましい。

以上の観点から、主要評価項目としては、International knee documentations committee Subjective knee evaluation form (IKDC-SKF) と、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) のいずれか、又は両者の実施が望ましい。

また、副次評価項目として、Tegner scale や、疼痛についての Visual analog scale (VAS)、Patient's global assessment (PGA) 等の評価法も考えられる。

併せて、画像等を用いた半月板の構造評価も必要である。また、半月板修復の目的の一つが膝 OA の進行抑制であることを鑑みると、軟骨等の構造評価も必要である。

## ② 評価期間

有効性及び安全性について、少なくとも、術後 1 年以上の観察を行うこと。安全性の観点から、製品の吸収性等も考慮して、より長期の観察を要する場合もある。膝関節に施行される手術では、術後 1 年から 2 年にかけて症状・機能等の改善を認める場合が多いことから、有効性についても術後 2 年以上の観察が望ましい。また、安全性及び有効性の観点から、画像等を用いた構造評価も術後 2 年以上の評価が望ましい。

## ③ 単純 X 線を用いた評価

膝関節裂隙の狭小化、下肢アライメントの変化、変形性膝関節症の程度などを評価するために、経時的に膝関節及び下肢全長の単純 X 線撮影を行うことが望ましい。評価においては、定量的・半定量的な評価が可能な条件で撮影すること。

## ④ 関節鏡を用いた評価

関節鏡を用いた評価は、侵襲性が高い評価法であることから、全例を対象とした評価項目として必須とまでは言えない。ただし、併用術として施行された十字靱帯再建術や膝周囲骨切り術で使用された内固定材の除去術を行う際に関節鏡を用いた評価が実施される場合や、何らかの理由で関節鏡による追加処置が必要となる場合には、関節鏡を用いた評価が行われることが望ましい。再鏡視による評価を実施する場合は、中央化や複数の外部評価者による画像・動画解析の実施も考慮すること。

## ⑤ MRI を用いた評価

MRI を用いた経時的評価を行う場合は、撮像条件や断面を術前・術後で統一する必要がある。また半月板の欠損や連続性の有無、半月板の逸脱、膝関節軟骨の状態、軟骨下骨の骨髄浮腫等を評価可能な条件で撮像することが望ましい。評価においては、3 次元画像解析ソフトウェアを利用した半月板の体積や逸脱の定量的評価も考慮してよいが、画質、画像解析装置及びセグメンテーション等のソフトウェア使用者の習熟度及び評価方法について以下の事項に留意することを推奨する。

### i. 3 次元画像解析ソフトウェアの選択

検者内・検者間信頼性が高く、半月板の体積や状態等を正確に評価することが可能なソフトウェアを選択すること。

### ii. 画質

品質が担保されない医用画像データを使用することで、解析結果の妥当性を損なう可能性がある。3 次元画像解析ソフトウェアに入力する医用画像データに求められる仕様及び品質を明確にすること。仕様については、撮影用装置の要件、解像度、推奨する撮像条件等を考えること。

### iii. 画像セグメンテーション

半月板の欠損や連続性の有無、半月板の逸脱、膝関節軟骨の状態、軟骨下骨の骨髄浮腫等を評価するうえで関心領域が占める割合や境界設定の条件を明確にすること。

iv. ソフトウェア使用者・解析者の習熟度

3次元画像解析ソフトウェアの使用者及び画像を検討し効果を確認する解析者（ただし、ソフトウェア使用者と解析者が同一人物の場合もあり得る）のレベルを高い水準に維持することが望ましい。検者内・検者間信頼性などを指標とすることも考慮すること。

v. 評価方法

3次元画像解析における評価の客観性が担保されるよう、評価部門の中央化や外部評価者による画像解析の実施などソフトウェア使用者及び解析者バイアスを低減するための対策を考慮すること。