拘束力のない勧告を含む

歯科用骨移植材料機器に関する動物実験 - 市販前通知（510(k)）の提出

業界および食品医薬品局職員向けガイダンス

2025年8月22日に発行された文書。

この文書の草稿は2024年3月29日に発行されました。

この文書に関するご質問は、OHT1:眼科・麻酔科・呼吸器科・耳鼻咽喉科・歯科機器課/DHT1B:歯科・耳鼻咽喉科機器課（301）796-5620までお問い合わせください。

米国保健福祉省
食品医薬品局
医療機器・放射線保健センター

拘束力のない勧告を含む

序文

パブリックコメント

いつでも電子的にコメントや提案を提出して、当局の検討を受けることができます。https://www.regulations.gov 書面によるご意見は、食品医薬品局（FDA）のDockets Management Staff, 5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852-1740までご提出ください。すべてのご意見には、Docket番号FDA-2024-D-1242を明記してください。ご意見は、文書が次回改訂または更新されるまで、FDAによって対応されることはありません。

追加コピー

追加のコピーはインターネットから入手できます。また、メールでリクエストすることもできます。CDRH-Guidance@fda.hhs.gov ガイダンスのコピーをご希望の場合は、リクエストに文書番号「GUI00007042」とガイダンスの完全なタイトルをご記入ください。

拘束力のない勧告を含む

目次

I. はじめに 1
II. 背景 2
III. 適用範囲 3
IV. 510(k) 提出に関する推奨事項 4
A. 動物実験 4
(1) 動物モデル 4
(2) 研究デザインに関する考慮事項 5
B. その他の考慮事項 12

拘束力のない勧告を含む

歯科用骨移植材料機器に関する動物実験 - 市販前通知（510(k)）の提出

業界および食品医薬品局職員向けガイダンス

本ガイダンスは、このテーマに関する米国食品医薬品局（FDAまたはAgency）の最新の見解を示すものです。本ガイダンスは、いかなる個人に対してもいかなる権利も確立するものではなく、FDAまたは一般市民を拘束するものではありません。適用される法令の要件を満たす場合は、代替アプローチをご利用ください。代替アプローチについてご相談いただく場合は、表紙に記載されているFDA担当者または本ガイダンスの担当部署にお問い合わせください。

I. はじめに

このガイダンス文書は、動物実験に関する市販前届出（510(k)）提出の推奨事項を示しており、製造業者が特別な管理基準を遵守するのに役立つ可能性がある。[1]歯科用骨移植材料器具用。本器具は、口腔および顎顔面領域の歯周組織欠損または骨欠損を充填、増強、または再建することを目的とした材料です。[2]歯科用骨移植材料機器の特別な管理は、FDAのガイダンス文書に定められている。
「クラスII特別管理ガイダンス文書：歯科用骨移植材料機器」（以下「歯科骨移植ガイダンス」という。）[3]このガイダンスの推奨事項は、歯科骨移植ガイダンス これらの勧告は現在の審査慣行を反映したものであり、一貫性を促進し、提出された意見の効率的な審査を促進することを目的としています。

この文書で参照されているFDA認定コンセンサス標準の最新版については、FDA認定コンセンサス標準データベース 認定規格への適合宣言書を提出する場合は、適切な裏付け資料を添付することをお勧めします。規制当局への提出におけるコンセンサス規格の使用に関する詳細については、FDAのガイダンス「医療機器の市販前申請における自主コンセンサス規格の適切な活用。」

一般的に、FDAのガイダンス文書は法的に強制力のある責任を規定するものではありません。ガイダンスは、FDAの現在の考え方を記述したものであり、あくまでも参考としてご利用ください。

---

[1] 70 FR 21947を参照。https://www.federalregister.gov/d/05-8467
[2] 21 CFR 872.3930(a)。
[3] 70 FR 22054を参照。https://www.federalregister.gov/d/05-8468

拘束力のない勧告を含む

特定の規制または法定要件が引用されていない限り、推奨事項として使用される。すべき機関のガイダンスでは、何かが提案または推奨されているが、必須ではないことを意味します。

II. 背景

連邦食品医薬品化粧品法（FD&C法）第513条および第520条(l)に基づき、FDAは歯科骨修復用リン酸三カルシウム顆粒をクラスIII（市販前承認）からクラスII（特別管理）に再分類する規則を公布しました。同時に、最終規則では、薬剤または生物学的成分を含むものを除き、歯科適応症向けのその他のすべての骨移植材料デバイスをクラスIIに分類し、分類名とデバイスタイプの識別を改訂しました。[4]分類には、ハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、コラーゲンなどの骨移植材料が含まれます。FDAは、この再分類措置に伴い、特別管理ガイダンス文書も発行しました。歯科骨移植ガイダンス 2005 年 4 月 28 日に最終決定されました。

動物実験を実施する製造業者向けに、このガイダンスでは、製造業者が「性能」を評価するための特別な管理基準を満たすのに役立つ動物実験の推奨事項を示します。 生体内で「物質の特性評価」の緩和措置で特定されたように、歯科骨移植ガイダンス これらの機器の安全性と性能を評価するために、動物実験が一般的に推奨され、市販前申請に提出されている。生体内では、材料や性能特性が先行機器とどの程度類似しているかに関係なく、類似機器の安全な使用履歴の説明だけでは、独自の製造技術特性（例えば、グラフトの形状やサイズ、表面地形、多孔性）の違いが安全性に影響を及ぼす可能性があるため、一般的に不十分である。生体内骨移植材料機器の挙動。そのため、FDAは、生体内提案された骨移植材料デバイスの挙動は、既知の生体内骨移植材料デバイスの挙動。また、生体内骨移植材の挙動は、通常、化学的・物理的特性評価などのベンチテスト法のみでは適切に評価できません。これは、唾液流量、咀嚼力、食物粒子、pHおよび温度変化、特有の微生物叢を含む環境、口腔粘膜上皮、口腔筋組織など、口腔内環境を再現する際の特有の課題や解剖学的差異によるものです。これらの理由を踏まえ、FDAは、歯科用骨移植材デバイスの510(k)申請を裏付ける動物実験を実施する際に、製造業者が適切な動物実験データを提供できるよう支援するため、これらのデバイスに関する詳細な動物実験に関する追加的な推奨事項を提供しています。

このガイダンスの動物実験の推奨事項は、FDAガイダンスで提供されている推奨事項を補足するものであり、それに取って代わるものではありません。医療機器の評価を目的とした動物実験に関する一般的な考慮事項 このガイダンス文書は、市販前通知（510（k））提出の特定のコンテンツ要件および推奨事項に関する他の FDA 文書を補足するものです。[5]

---

[4] 70 FR 21947を参照。https://www.federalregister.gov/d/05-8467

[5] 21 CFR 807.87およびFDAガイダンス文書「医療機器510(k)申請のための電子申請テンプレート ”

III. 適用範囲

本ガイダンスの範囲は、特定の歯科用骨移植材料機器に関する動物実験の推奨事項に限定されており、製造業者がこれらの機器の特別な管理基準の一部を遵守するのに役立つ可能性があります。また、本ガイダンスには、製造業者がこれらの機器の生体適合性評価に関連する特別な管理基準を遵守するための推奨事項も含まれています。これは、製造業者が動物実験と生体適合性評価を組み合わせることを選択した場合に当てはまります。生体内安全性と性能は、移植エンドポイント（または移植後の局所的影響）の生体適合性評価と整合している。残りの特別な管理は、歯科骨移植ガイダンス このガイダンスの範囲外です。

このガイダンスの範囲内に含まれるデバイスは、以下の表に記載されている製品コードを持つ、21 CFR 872.3930 に基づいて規制されるクラス II 骨移植材料デバイスに限定されます。

表1: 適用可能な製品コード

製品コード	製品コード名	規制番号
LYC	骨移植材料、合成	21 CFR 872.3930
国立博物館	骨移植材料（動物由来）	21 CFR 872.3930
修道女[6]	骨移植材料（ヒト由来）	21 CFR 872.3930

このガイダンスの範囲には、次の製品は含まれません。

- 製品コード NPZ および NQA で販売される、骨形成タンパク質やその他の生物学的反応修飾剤などの治療用生物製剤である薬剤を含む骨移植材料。

- ヒト脱灰骨基質（DBM）、最小限の操作の有無にかかわらず[7]または殺菌剤、保存剤、貯蔵剤などの添加物で改変されたもの。

- 口腔/顎顔面以外の適応症（例：脊椎およびその他の整形外科用途）向けの骨移植材料。

[6]このガイドラインの対象範囲には、最小限の操作または添加剤による変更（滅菌剤、保存剤、または保管剤を除く）を超えたヒト脱灰骨基質（DBM）が含まれます。詳細については、2001年1月19日付連邦官報通知（66 FR 5447 ）およびFDAのウェブページ「管轄区域の最新情報：ヒト脱灰骨マトリックス」は、https://www.fda.gov/combination-products/jurisdictionalupdates/jurisdictional-update-human-demineralized-bone-matrix

[7]21 CFR 1271.3(f)を参照。

IV. 510(k)提出に関する推奨事項

以下のセクションでは、歯科用骨移植材料機器に関する510(k)申請に含めるべき動物実験情報とデータに関する推奨事項を示します。FDAは、本ガイダンスの動物実験に関する推奨事項が、少なくとも、本ガイダンスに含まれる動物実験の詳細と同等のレベルの公衆衛生と安全の保護を提供すると考えています。歯科骨移植ガイダンス 以下のセクションの推奨事項が上記のガイダンス文書で以前に発行された推奨事項と異なる場合、このセクションが以前の推奨事項に優先します。

A. 動物実験

歯科用骨移植材料に関する動物実験では、ベンチテストや臨床試験では評価できない要因について検討する必要があります。試験設計とエンドポイントは、機器の作用機序と特定された健康リスクの軽減に基づいて決定する必要があります。動物実験には、FDAガイダンス文書「医療機器の評価を目的とした動物実験に関する一般的な考慮事項 さらに、動物実験では、機器の使用目的やラベル表示（使用説明書、外科手術の手順、バリア膜などの補助支持材の使用など）を反映した臨床環境を（可能な限り）シミュレートした試験環境で各歯科用骨移植材を評価する必要があります。

FDAは、「3R」の原則を支持しています。これは、実現可能な範囲で試験における動物の使用を代替、削減、および／または改善するものです。スポンサーの皆様には、適切、十分、検証済み、かつ実現可能と考える動物を使用しない試験方法の使用を希望される場合は、FDAにご相談ください。動物実験の代わりに動物を使用しない試験方法の使用を提案される場合は、Q-Submission Program（Q-Submission Program）をご利用いただき、提案についてご検討いただくことをお勧めします。[8]このような代替方法が動物実験と同等かどうかを評価できるかどうかを検討します。

また、メーカー各社には、Q提出プログラム 動物実験プロトコルが安全性とパフォーマンスに関する懸念に対処し、510(k) 提出をサポートするのに十分な要素を含んでいることを確認するのに役立ちます。

(1) 動物モデル

動物モデルの選択には正当性が必要です。研究には、げっ歯類モデルよりも、骨格が成熟したイヌまたはブタモデルの使用をお勧めします。生体内歯科用骨移植材料デバイスの性能。犬や豚の歯の解剖学的構造は、人間の歯槽骨構造よりもヒトに近いため、犬や豚のモデルが推奨される。

[8]Q提出プログラムの詳細については、ガイダンス「医療機器申請に関するフィードバックとミーティングの依頼：Q-Submissionプログラム ”

拘束力のない勧告を含む

より小さな動物。[9,10,11,12]さらに、げっ歯類は生涯を通じて骨の成長を継続的に経験し、[13,14] FDAは、これは時間の経過とともに骨を形成することを目的としたデバイスの適切な評価を妨げると考えています。また、げっ歯類は小さすぎるため、口腔内の欠損部位に十分な量の移植材料を配置することは不可能であり、特に顆粒成分を含む吸収性骨移植材料デバイスの場合は困難です。一方、イヌやブタの歯周組織と歯のサイズは、一般的にヒトのものと似ています。

動物モデルは、想定される使用部位または最悪の場合の欠損と一致する解剖学的部位を用いて、求められる適応症の範囲をカバーする研究を実施することにより、提案された適応症の全範囲を代表するものでなければなりません（例：口腔内下顎骨モデルまたは顎顔面モデル）。機器を口腔内環境で使用することを意図する場合、唾液の流れ、咀嚼力、食物粒子、pHおよび温度変化、特有の微生物叢を含む環境、口腔粘膜上皮、口腔筋組織など、特有の課題と解剖学的差異が存在します。[15,16,17]これらの課題は、人体解剖学における他の骨関連環境、例えば頭蓋骨／頭蓋冠や整形外科的応用とは大きく異なります。そのため、頭蓋骨／頭蓋冠や整形外科的動物実験では、一般的に、生体内歯科用骨移植材料機器の性能。

(2) 研究デザインに関する考慮事項

a. サンプルサイズと動物の特性:実質的同等性を証明するには、動物実験において、傾向を明らかにし、試験期間中の動物の損失の可能性を考慮するのに十分な数の動物を含める必要があります。評価時点ごとに、処置群および対照群ごとに少なくとも3匹の動物を使用することを推奨します。動物実験は、各時点ごとに処置群および対照群ごとに少なくとも3つのサンプルを用いて実施する必要があります。バイアスを最小限に抑え、動物実験中に収集されるデータの品質を確保するために、各評価において評価される処置群および対照群（すなわち、被験物質、比較対照、陰性対照）をランダム化することを推奨します。

---

[9]Dard, M. (2012). インプラント歯科における実験的外科研究のための動物モデル. Ballo, A. (編) インプラント歯科研究ガイド：基礎研究、トランスレーショナル研究、臨床研究（（pp. 167-190）。ニューヨーク州ホーポージ：Nova Science Publishers, Inc.

[10]Dard, M. (2012). 歯科インプラントの性能試験の方法と解釈. Bourtrand, JP (編) 医療機器の生体適合性と性能（（pp. 308-344）。ソーストン、イギリス：Woodhead Publishing。

[11]Wancket, LM (2015). 骨インプラントおよび骨デバイス評価のための動物モデル：比較骨構造と一般的なモデルの用途.獣医病理学、52(5), 842-850. doi:10.1177/0300985815593124

[12]Kantarci, A., Hasturk, H., Van Dyke, TE (2015). 歯周組織再生とインプラント周囲反応の動物モデル.歯周病学 2000,68(1)、66-82。土井:10.1111/prd.12052

[13]Pellegrini, G., Seol, YJ, Gruber, R., & Giannobile, WV (2009). 口腔および歯周組織再建療法のための前臨床モデル.歯科研究ジャーナル、88(12), 1065–1076. doi:10.1177/0022034509349748

[14]Struillou, X., Boutigny, H., Soueidan, A., & Layrolle, P. (2010). 歯周病学における実験動物モデル：レビュー.オープンデンティストリージャーナル4, 37-47. doi:10.2174/1874210601004010037

[15]van der Bilt, A.、Engelen, L.、Pereira, LJ、van der Glas, HW、および Abbink, JH (2006)。口腔生理学と咀嚼。生理学と行動学、89(1)、22-27。土井:10.1016/j.physbeh.2006.01.025

[16]Deo, PN, & Deshmukh, R. (2019). 口腔マイクロバイオーム：基礎の解明.口腔顎顔面病理学ジャーナル：JOMFP、23(1)、122–128。 doi:10.4103/jomfp.JOMFP_304_18

[17]Kantarci, A., Hasturk, H., Van Dyke, TE (2015). 歯周組織再生とインプラント周囲反応の動物モデル.歯周病学 2000,68(1)、66-82。土井:10.1111/prd.12052

拘束力のない勧告を含む

評価時点ごとに動物を1匹ずつ、特に同じ動物内で複数のサンプル評価を組み合わせる場合は、試験対象動物を1匹ずつとします。試験対象物は、最終完成品のデバイスである必要があります。[18]
動物実験の最終報告書には、動物モデルの情報（動物の年齢、性別、品種、体重）を含める必要があります。さらに、実験動物が骨格成熟に達したことをどのように確認したか、および関連する裏付け情報（成長板閉鎖のX線写真や購入機関からの調達証明書など）を提出書類に含める必要があります。

b. 対照試験物質:プライマリ述語デバイス、参照デバイス、[19]または、対象機器と用途および技術的特性（例：組成、形状（ブロック、顆粒、パテ））が類似する比較対照として、自家骨移植片を用いる。例えば、コラーゲンを含む骨移植材機器は、同様の用途を有するコラーゲンを含む別の骨移植材機器と比較する。また、陰性対照として、空の臨界サイズ欠損（模擬）も用いる（詳細は下記cおよびd項を参照）。

c. 最悪のシナリオ:選択された動物モデルは、臨床的に関連する最悪の状況下での使用が提案されている適応症を代表するものでなければならない。生体内対象機器の性能。例えば、骨誘導再生（GBR）に使用することを目的とした多くの移植材料には、「骨隆起増強」や「嚢胞摘出後の骨欠損部の充填」といった、欠損サイズが臨界サイズとなる可能性のある適応症が含まれる場合、全適応症をカバーするには、単層または二層構造の臨界サイズ欠損が最も適切であると考えられる。[20,21,22,23]ただし、提案された使用適応が「抜歯窩のみ」での使用である場合は、臨界サイズの欠損モデルは必要ない可能性があります。

動物実験の設計においては、デバイスが複数のバリエーションで提供されている場合、形状、容積、密度、最大モデルサイズ、多孔度、または粒子サイズの範囲など、使用されるデバイス構成の最悪のシナリオも考慮する必要があります。1つの「最悪の」試験が

---

[18]このガイダンスの目的上、最終的な完成形態のデバイスには、該当する場合はパッケージングや滅菌を含むすべての製造プロセスが含まれます。
[19]「プライマリプレディケートデバイス」と「リファレンスデバイス」の定義は、FDAのガイダンス「510(k)プログラム：市販前届出における実質的同等性の評価 [510(k)] 。」
[20]白片雄三・瀬戸口文・瀬名功・中村毅・今藤毅・篠原雄三・岩田雅俊・野口功 (2022). 歯周創傷治癒・再生に対する組換えヒト線維芽細胞増殖因子-2併用療法の比較
with β- 犬の単壁骨内骨芽細胞におけるリン酸三カルシウム、炭酸アパタイト、または脱タンパク質化された牛骨ミネラル欠陥モデル。臨床歯周病学ジャーナル49(6)、599-608。土井:10.1111/jcpe.13619
[21]Imber, JC, Bosshardt, DD, Stähli, A., Saulacic, N., Deschner, J., & Sculean, A. (2021). 二壁性骨欠損部における体積安定性コラーゲンマトリックスの歯周組織再生効果に関する前臨床評価。臨床歯周病学ジャーナル48(4)、560-569。土井:10.1111/jcpe.13426
[22]Talley, AD, Kalpakci, KN, Shimko, DA, Zienkiewicz, KJ, Cochran, DL, & Guelcher, SA (2016) 組み換え型ヒト骨形成タンパク質-2の投与量とセラミック組成が犬の下顎頭鞍部欠損モデルにおける新生骨形成とスペース維持に及ぼす影響。組織工学パートA22(5-6)、469-479。土井:10.1089/ten.TEA.2015.0355

[23]Bornert, F., Valentin, H., Sandgren, R., Witek, L., Coelho, P., Pippenger, B., & Shahdad, S. (2021). 経時的なバリア膜劣化の比較：心膜と真皮膜。臨床および実験歯科研究、7(5)、711-718。土井:10.1002/cre2.414

510(k)申請に含まれるデバイスファミリー全体を代表するものとして、特定の試験物質が正当であると証明できない場合は、動物試験において複数の試験物質を評価する必要があります。510(k)申請には、ワーストケース試験物質を選択した理由を明記してください。

d. 重大なサイズ欠陥:提案された使用適応症に欠陥サイズが指定されていない場合、動物実験の欠陥モデルは、意図された使用の全範囲が評価されることを確認するために、臨界サイズの欠陥である必要があります。生体内実施された性能試験。臨界サイズ欠損とは、特定の骨および動物種において、約6か月を超える治癒期間にわたり介入を行わない場合、自然に治癒しない（欠損体積の30%以上が再生組織で満たされる）最小サイズの骨内創傷と定義されます。[24]多様な動物モデル（例：イヌ、ブタ）や欠損の種類（例：単層、二層）が利用可能であるため、臨界サイズ欠損の離散的なサイズ範囲は様々です。臨界サイズ欠損は、欠損が自然に治癒しないことを示す空の模擬欠損を用いて検証する必要があります。

e. 骨膜：骨膜は骨欠損部の治癒に影響を与える可能性があるため、製造業者は動物実験の最終報告書において骨膜の除去の有無を明記する必要があります。各動物実験において評価されるすべての骨欠損部位における骨膜の有無は、すべての評価群（骨移植デバイス治療サンプル、対照試験物質、模擬欠損）間で一貫した比較を可能にするため、同一である必要があります。

f. 治癒期間：口腔内下顎欠損モデルなど、抜歯を伴う欠損モデルの場合、欠損を作成する前に抜歯後十分な治癒期間（例：3〜6ヶ月）を設けることを推奨します。欠損作成前に十分な治癒期間を設けることで、宿主骨のリモデリングが安定した状態に達していることが保証されます。[25]これにより、テスト サイト全体で一貫性のある均質な欠陥モデルが作成されます。

g. 研究期間:骨移植材料デバイスは、異なる速度で吸収および再構築されます生体内で。したがって、各動物実験には少なくとも3つの評価時点（例えば、移植後4、8、12週）を含めることを推奨します。複数の時点を設定することで、移植片の吸収と骨新生の傾向、および炎症反応を経時的に評価できます。最も早い時点（例えば、4週）では、デバイスに対する初期の生物学的反応を評価することができます。中間の時点（例えば、8週）では、それ以前の時点とそれ以降の時点の間の中間的なデバイス挙動を確立し、初期の反応の減少を実証する必要があります。

---

[24]このガイダンスの目的上、「重大なサイズ欠陥」の定義は、FDAが認めたANSI/ADA規格No.206に記載されている。口腔顎顔面外科における骨充填および骨増強のためのインプラント材料 - 技術ファイルの内容およびASTM F2721重大なサイズの分節骨欠損における前臨床生体内評価のための標準ガイド。ASTM F2721 規格には、骨移植材料の評価のための臨界サイズ欠損モデルの設計に関する情報が含まれていますが、特定の歯科用途では、分節骨と非分節骨の臨界サイズ欠損の違いを考慮する必要があります。

[25]Kenkre, JS, & Bassett, J. (2018). 骨のリモデリングサイクル臨床生化学年報、55(3), 308–327. doi:10.1177/0004563218759371

炎症反応。最終時点（例：12週間）は、骨の治癒と残留デバイス材料の影響を確認するのに十分な期間である必要があります。FDAは、ほとんどの骨移植材料デバイスについて、最終時点ではデバイスの完全な吸収が確認できない場合があることを理解していますが、最終時点ではデバイスの完全な吸収に向かう傾向が示される必要があります。

骨移植材デバイスのうち、自然骨の成長よりも速く吸収される成分を含むもの、および／または早期治癒反応の誘発を目的としたものについては、より早い時点（例：2週間）で評価することを推奨します。さらに、吸収の遅い材料（例：ハイドロキシアパタイト）を含むデバイスは、より遅い時点（例：26週間）で評価する必要があります。早期および／または後期のデバイス反応（例：2週間および／または26週間）の評価のためのこのような時点は、多くの場合、上記で推奨されている3つの評価時点（例：4週間、12週間、および26週間）に組み込まれるか、動物試験において追加の評価時点（例：2週間、4週間、8週間、および12週間、または4週間、8週間、12週間、および26週間）として追加されます。選択された時点および試験期間は、骨移植材デバイスの予想される治癒反応および吸収プロファイルに基づいて正当化され、関連する時点におけるデバイスの生物学的特性および性能特性を包括的に評価できるようにする必要があります。

h. 放射線検査、組織学、組織形態計測：動物実験の最終報告書には、骨形成、デバイスの吸収、残留物質の存在、および存在する場合は分解粒子または副産物の生成を、治癒期間全体にわたる適切な間隔で評価するためのX線画像、組織学的検査、および組織形態計測データを含める必要があります。さらに、X線画像、組織学的検査、および組織形態計測による評価データは、生理学的に適切な条件下でのデバイスの意図された使用において、新たに形成された骨が生体力学的負荷に耐えられる能力において、その品質を実証することができます。[26,27]したがって、FDA は、評価時点での欠損部位から摘出された組織サンプルに対する直接的な生体力学的試験を行わなくても、新しく形成された骨の適切な生体力学的特性を実証するには、一般に、放射線写真、組織学、および組織形態計測のデータで十分であると考えています。

レントゲン写真、組織学、および組織形態計測による評価では、各評価時点における代表的な画像を適切な形式で提供し、欠損全体を完全に特徴づける必要があります。具体的には、倍率、欠損領域、新生骨形成、周囲骨、試験物質および対照物質、および存在するすべての細胞の種類を識別する適切なラベルを付したカラーの組織学画像および組織形態計測画像が必要です。複数の倍率の画像を含める必要があります（少なくとも低倍率と高倍率）。製造業者には、レントゲン写真、組織学、および組織形態計測による評価の実施方法について、以下の推奨事項も考慮することをお勧めします。

---

[26]Padial-Molina, M., Marchesan, J., Taut, A., Jin, Q., Giannobile, W., & Rios, H. (2012). 歯を支える再生療法の検証方法歯形成。分子生物学の方法、巻。 887、135-148。土井:10.1007/978-1-61779-860-3_13

[27]Pellegrini, G., Seol, YJ, Gruber, R., & Giannobile, WV (2009). 口腔および歯周組織再建療法のための前臨床モデル.歯科研究ジャーナル、88(12), 1065–1076. doi:10.1177/0022034509349748

拘束力のない勧告を含む

i. 骨形成、移植片吸収、デバイス／移植片の位置、およびデバイス／移植片の移動について、包括的かつ高度な非破壊評価を行うために、X線画像解析技術を用いるべきである。欠損部位における骨移植材の挙動に関する有用な情報を提供するには、X線画像は、骨（天然骨、自家移植骨、新生骨）とX線不透過性骨移植材デバイスを識別できる十分な品質を有するべきである。さらに、これらの画像は、解剖学的方向と移植部位への焦点によって識別されるべきである。

単純X線検査のみでも十分な場合もありますが、マイクロCT解析技術は、デバイスの微細構造と組織の成長に関する3次元（3D）の詳細情報と定量的な情報を提供できるため、試験中の各評価時点で各動物にマイクロCTを追加することを検討することをお勧めします。マイクロCTなど、単純X線写真以外のモダリティを使用する場合は、バリデーション試験を実施するか、既存の履歴情報や文献情報を活用して、使用前にモダリティの妥当性と信頼性を実証する必要があります。動物試験にマイクロCT評価を含める場合は、サンプル（デバイスの構成材料、サンプル調製など）、システムのハードウェア／ソフトウェア（画像取得パラメータ、画像処理手順など）、およびマイクロCT画像解析に使用される方法が、マイクロCT画像にどのような影響を与えるかを慎重に検討する必要があります。セグメンテーションプロセスは、マイクロCT結果の解釈可能性と妥当性に影響を与える可能性のある重要なステップであるため、動物試験の最終報告書においてセグメンテーション技術の正当性を示すことをお勧めします。

マイクロCTの結果が各動物間および評価時点間で一貫性があり比較可能であることを保証するため、評価対象となるすべてのサンプルに同じスキャンプロトコルを使用する必要があります。また、動物実験中に実施されたマイクロCT評価について、動物実験最終報告書に以下の追加情報を記載することをお勧めします。

a) マイクロCT装置（システムモデルおよび実施されたキャリブレーション）および画像取得手順の説明（サンプルの準備（サンプルの配置および造影剤の使用など）、スキャン媒体（サンプルをスキャンする場合）を含む）生体外）、およびスキャンパラメータ（エネルギー、ビーム濾過、積分時間、等方性ボクセルサイズまたは平面ボクセルサイズ、非等方性画像のスライス厚）。

b) 関心領域（ROI）の選択（サイズ、形状、位置、解剖学的ランドマーク、オフセット、その他の基準を含む）、画像フィルタリング（適用されたフィルタと主要なフィルタパラメータの説明）、画像セグメンテーション（識別に適用される方法/アルゴリズム/閾値）を含む画像処理手順の説明。

拘束力のない勧告を含む

骨とデバイスの間）[28]画像アーティファクト（ビームハードニングアーティファクト、リングアーティファクト、部分容積効果など）の補正または軽減。

c) 定量分析の場合は、評価される指標（骨の体積率、骨の微細構造の組織、骨のミネラル密度、組織のミネラル密度など）および使用されるアルゴリズムを含む画像分析手順の説明。

d) サンプル内で解析に使用する画像スライスの位置を選択する方法は、その妥当性を示し、サンプル間で一貫性があることを示す必要があります。結果を視覚的に分かりやすくするために、必要に応じて、主要な特徴（例：骨の成長、デバイスの材質）を強調するシンボルまたはマーカーを使用してください。

ii. 組織学的分析は、存在する組織の種類を定性的に分析し、欠損部全体における骨および残存インプラントの存在を経時的に確認するために使用されます。動物実験の最終報告書には、固定、切片作成、染色、検査プロトコル（手動定量法または自動ソフトウェアなど）を含む、分析用組織の準備に使用した方法についての説明を含めることをお勧めします。動物1頭あたりの切片数と欠損部内の位置を明確に特定する必要があります。複数の染色法（ヘマトキシリンおよびエオシン染色、マッソントリクローム染色など）を使用することで、サンプル中に存在するすべての組織の種類を捕捉および識別できます。認定獣医病理学者の報告書には、高品質のカラーデジタルマクロ写真およびマイクロ写真を添付する必要があります。画像の目的は、獣医病理学者の観察と説明を写真で裏付けることです。

検査したデバイスの写真を含む、すべての研究動物の関連する代表的なサンプル画像を含めることをお勧めします。現場また、発見事項の説明、動物実験の病理学的評価でどのように偏りを回避したか（盲検化手順の使用、ピアレビュー、事前に定義された許容基準など）の説明、および各材料と各サンプルに対する組織反応を評価する際に最終報告書に記載された変更の根拠。

510(k) 提出には、組織学的評価のための動物研究最終報告書に以下の内容を含めることをお勧めします。

a) 比較対照画像と陰性対照（模擬）画像。比較対照画像は、既知または許容可能な組織反応を誘発するものであるべきである。模擬欠損（陰性対照）画像は、欠損が自然に治癒していないことを示すものであるべきである。
b) 分析は、サンプル全体にわたって異なるレベルで得られた複数のスライスの平均を代表するものでなければなりません。

[28]様々な画像診断法で使用されるセグメンテーション技術に関する追加情報は、以下のFDA認定コンセンサス規格に記載されています。(1) ASTM F2603ポリマー組織スキャフォールドの画像解釈のための標準ガイドおよび（2）ASTM F3259組織工学スキャフォールドのマイクロコンピュータ断層撮影の標準ガイド。

拘束力のない勧告を含む

欠損部ごとに、欠損部全体を代表する切片を最低3枚作成してください。それぞれの代表的な顕微鏡写真には、重要な構造や関心領域を明確に示す記号（矢印、アスタリスクなど）を含める必要があります。検査した組織切片には、サンプルの縁をマークし、その詳細を記載する必要があります。動物実験の最終報告書には、線維化、炎症、血管新生、新生骨形成、デバイス材料の存在など（ただしこれらに限定されません）の組織病理学的変化を特徴付ける記述を含める必要があります。

c) 脱灰組織学的手法と非脱灰組織学的手法には、それぞれ長所と短所があります。脱灰組織学的手法を選択した理由を動物実験最終報告書に記載する必要があります。動物実験最終報告書および／または510(k)申請には、選択したサンプル調製手法の正当性と、その手法によって新生骨と既存骨の両方を同定できる理由の説明を含めることを推奨します。

d) 組織学的評価による新生骨形成またはデバイス吸収の視覚的評価に加え、他の性能評価（例：X線、マイクロCT）を補完する方法として、組織形態計測評価法などの包括的な定量的評価法も推奨されます。詳細は以下を参照してください。

組織学的測定に関する推奨事項は、以下のセクションIV.A.(2).h.iv.に記載されている。動物1匹あたりに採取した組織切片の数と、各欠損部におけるそれらの位置を特定する必要がある。

iii. マイクロCT画像を使用する場合、組織切片は通常、ほぼ同じ平面で切断されたマイクロCT画像と対応します。マイクロCT画像と組織学的解析結果を比較することで、サンプル内に存在する組織や物質をより完全に表現することができます。

iv. 組織形態計測は、骨形成の程度を定量的に評価し、時間の経過とともに残存する移植材料の量を測定するために使用されます。組織形態計測分析は、サンプル全体の異なるレベルで取得された複数のスライスの平均を代表するものでなければならず、炎症細胞の存在の評価を含める必要があります。代表的な組織形態計測画像において、新生骨、既存の宿主骨、軟部組織または線維性組織、残存インプラント、および空隙を区別するために使用された定量的な方法またはプロセスについて説明し、その正当性を示す必要があります。関心領域は明確に定義され、宿主骨の領域は除外される必要があります。組織形態計測分析では、骨形成（骨%）に加えて軟部組織形成（線維性%）を明確に測定し、元の欠損体積/面積との関連でデータを提示する必要があります。

v. 動物実験で評価した吸収の評価には、移植後0日目に測定したベースライン測定値を組み込むことを推奨します。

拘束力のない勧告を含む

全てのモダリティにおいて、試験期間全体を通して計画された評価時点（例：インプラント後4、8、12週）で報告された結果を、欠損部に埋入された骨移植材料の面積（X線撮影および組織学的検査）および体積（マイクロCT）の初期測定値と比較できるようにしています。最終的な試験報告書における結果の解釈の一環として、評価時点における測定値を初期のベースライン測定値と比較する際には、あらゆる差異（例：生理的骨リモデリングによる骨隆起高の低下による差異、各モダリティにおける測定精度の差異）を考慮することをお勧めします。

B. その他の考慮事項

動物実験と組み合わせる製造業者は、生体内歯科用骨移植材の安全性と性能、および移植時の生体適合性評価（または移植後の局所的影響）を併せて評価することで、510(k)申請の根拠となる動物の総数を削減することが可能となります。この複合評価は、同じ動物実験において生体適合性評価のための特別な管理事項に部分的に対処するために活用できます。具体的には、通常ISO 10993-6に従って実施される移植時の生体適合性エンドポイントです。 医療機器の生物学的評価 – パート6：埋め込み後の局所的影響の試験評価する動物実験と組み合わせることができる生体内性能。製造業者はISO 10993-1に記載されている他の生体適合性エンドポイントについても別途対処する必要があることに注意する。 医療機器の生物学的評価 - パート1：リスク管理プロセスにおける評価と試験（歯科用骨移植材料デバイスの生体適合性に十分対処するために、安全性、有効性、安全性（細胞毒性、感作性、刺激性、遺伝毒性など）に関する詳細な調査を実施する必要があります。

移植後の局所的影響に関する生体適合性評価と機器の性能に関する動物実験を単一の試験で組み合わせる場合、生体内研究においては、ISO 10993-6に記載されている方法を使用し、FDAのガイダンス「国際規格 ISO 10993-1「医療機器の生物学的評価 - パート 1: リスク管理プロセスにおける評価と試験」の使用 」デバイスの性能を評価することを目的とした口腔内欠損動物実験に、インプラント後の局所的影響に対する生体適合性評価を含める場合（例えば、骨形成、デバイスの吸収、残留物質の存在、分解粒子または副産物の生成を評価する）、ISO 10993-6およびFDAのガイダンスに記載されているものとは異なる準備方法、評価、および手順の使用が必要になる場合があることに注意してください。国際規格 ISO 10993-1「医療機器の生物学的評価 - パート 1: リスク管理プロセスにおける評価と試験」の使用 ISO 10993-6 から変更された異なる準備方法、評価、および手順を使用する場合は、その正当性を示すことをお勧めします。

口腔内欠損動物実験において、インプラント埋入後の局所的影響に対する生体適合性評価に適した様々な準備方法、評価、手順について、試験開始前に事前提出を推奨します。事前提出に関する詳細は、ガイダンス「医療機器申請に関するフィードバックとミーティングの依頼：Q-Submissionプログラム 。」

拘束力のない勧告を含む

デバイスの性能と生体適合性（移植）エンドポイントを評価するための動物実験を単一の試験に統合するため生体内研究において、明確性を確保するため、動物試験最終報告書では、機器の性能に関する評価と生体適合性（埋め込み）に関する評価をそれぞれ別のセクションとして明確に提示することを推奨します。例えば、動物の性能について定義されたエンドポイント（例：時間の経過に伴う骨形成、事前に定義されたROIの組織形態計測、系統特異的染色）と、埋め込み後の局所的影響に関する生体適合性エンドポイント（すなわち、ISO 10993-6に記載されているとおり）を含む組織学的評価を実施できます。510(k)申請で提出する動物試験最終報告書には、機器の性能データと動物試験からの結論を、生体適合性（埋め込み）データと結論の評価とは別のセクションとして含めることを推奨します。生体適合性（埋め込み）評価に適用できる組織学的分析と組織形態計測分析に関する推奨事項については、上記のセクションIV.A.(2).hも参照してください。

拘束力のない勧告を含む

指導履歴	日付	説明
レベル1最終ガイダンス	2025年8月	詳細については、「利用可能状況の通知」を参照してください。**
レベル1ドラフトガイダンス	2024年3月	詳細については、「利用可能状況の通知」を参照してください。**

* * 空き状況の通知は、FDAガイダンス文書のウェブページを検索 。