

# 主たる作用が機械器具である歯科・整形外科分野埋植型組織形成 系薬物・機械器具コンビネーション製品の評価指標（案）

## （薬物/コンビネーション項目版）

### 注意

この文章の内容は、検討の進展や新たな知見に基づき予告なく変更される場合があります。

この文章は厚生労働省 平成 24 年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 医療機器分野に採択された研究（整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト。実施機関：筑波大学医学医療系。）に基づき原案が作成され、日本バイオマテリアル学会で検討されたものです。この事業による人材交流の一環で、(独) 医薬品医療機器総合機構医療機器審査第一部の職員が筑波大学に派遣され、その原案作成過程で一部助言等を行ったものです。

備考：第二階層素案及びこの文章で用いられている「品質評価」という用語については、概念的に分り難いという意見が残っており、文案をさらに修正をする必要がある。

平成 28 年 11 月 14 日

## 原案提案者

伊藤敦夫 産業技術総合研究所健康工学研究部門  
柳健一 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構  
橋本幸一 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構  
坂根正孝 元筑波大学つくば臨床医学研究開発機構  
野口裕史 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構

澤田賢則 筑波大学大学院人間総合科学研究科  
フロンティア医科学専攻  
伊藤祐太郎 筑波大学大学院人間総合科学研究科  
フロンティア医科学専攻

---

オブザーバ 岡本吉弘 元医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第二部  
金田悠拓 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部

## 原案検討者

日本バイオマテリアル学会第2期コンビネーション製品ガイドライン素案検討ワーキンググループ  
委員 (○:委員長)

○埴隆夫 東京医科歯科大学生体材料工学研究所  
石坂春彦 帝人ナカシマメディカル(株)  
伊藤嘉浩 理化学研究所  
今里聡 大阪大学大学院歯学研究科  
内山潔 (株)アイジー研究所  
太田信 東北大学流体科学研究所  
大塚雄市 長岡技術科学大学  
楯野良知 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科  
整形外科学  
金指幹元 神奈川歯科大学大学院歯学研究科  
杉野篤史 メドトロニックソファモダネック(株)

住田知樹 九州大学病院 顔面口腔外科  
田畑泰彦 京都大学再生医科学研究所  
鄭雄一 東京大学工学系研究科  
齋島由二 国立医薬品食品衛生研究所  
藤林俊介 京都大学大学院医学研究科  
松尾隆史 (株)クラレメディカル事業部  
丸川恵理子 東京医科歯科大学医歯学総合研究科  
丸山一雄 帝京大学薬学部  
茂呂徹 東京大学大学院医学系研究科  
山岡哲二 国立循環器病研究センター

---

WG オブザーバ 金田悠拓 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部  
高 尚 医薬品医療機器総合機構医療機器審査第二部  
筑波大学オブザーバ 柳健一 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO)

WG 事務局 伊藤敦夫 産業技術総合研究所健康工学研究部門  
中村真紀 産業技術総合研究所ナノ材料研究部門  
学会事務局 中村成秀

## 1. 序文

薬剤溶出ステントや抗菌薬入り骨セメントの出現により、薬物と機械器具を組み合わせたコンビネーション製品の臨床現場におけるニーズおよび期待は非常に高まっている。これをふまえ、先に「薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類（案）」（以下第一階層素案と記す）、及び「薬物と機械器具が一体不可分で主たる作用が機械器具にある埋植型コンビネーション製品、及び薬物と機械器具が一体不可分ではなく主たる作用が機械器具である埋植型コンビネーション製品（セット製品）における評価指標（案）」（以下第二階層素案と記す）が示されたところである。

上記の第二階層素案は、埋植型の医療機器たる薬物・機械器具コンビネーション製品の品質評価、有効性評価、安全性評価、臨床評価に関し、品目の特定をせずに概念的に示したものである。本評価指標は、当該第二階層素案の対象となる品目のうち、歯科・整形外科分野で使用される埋植型組織形成系薬物・機械器具コンビネーション製品の品質評価、有効性評価、安全性評価、臨床評価に関し、留意すべき事項を示すものである。

## 2. 本評価指標の対象

### 2-1 類型番号

本評価指標は、「薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類」ガイドライン素案の分類において下記の類型に該当し、組織形成系薬物を使用した歯科・整形外科分野の薬物・機械器具コンビネーション製品を対象とする。

A	B	C	D	D1	E	E1	E2	E3	E4	F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G	H	I	J	K	L	M
1or2	1	2	-	1	-	-	-	-	-	2or 3or4	2	3or4	1	1	1	3or4	1or2or3	-	-	-	-	-	-

（A=1：薬物と機械器具が一体不可分の製品。 A=2：セット製品）

この類型に属する歯科・整形外科分野の薬物・機械器具コンビネーション製品は下記2-2又は2-3に分類される。なお、平成24年3月1日付け薬食機発0301第5号「歯科材料の製造販売承認申請等に必要な物理的・化学的評価の基本的考え方について」<sup>1</sup>表4の高度管理医療機器区分に記載の医薬品含有キット製品、及び表2の医薬品含有歯科材料は下記2-2の（3）に分類されるものとして扱う。

### 2-2 機械器具部に対する審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準がある製品

（1）審査ガイドラインがある機械器具部が該当する一般的名称は以下を含む。

脊椎内固定器具（JMDNコード：37272003）

体内固定用大腿骨髄内釘（JMDN コード：33187000）

（２）承認基準がある機械器具部が該当する一般的名称は以下を含む。

歯科用インプラントシステム（JMDN コード：70909000）

歯科用インプラントアバットメント（JMDN コード：70910000）

（３）認証基準がある機械器具部が該当する一般的名称は以下を含む。

歯科用根管充填シーラ（JMDN コード：36095000）

歯科充填用コンポジットレジン（JMDN コード：70847002）

### 2-3 機械器具部に対する審査ガイドラインや承認基準や認証基準がない製品

このような機械器具部が該当する一般的名称は以下を含む。

脊椎ケージ（JMDN コード：38161003）

人工骨インプラント（JMDN コード：17751000）

### 2-4 機械器具部と組織形成系薬物が一体不可分でない製品（セット製品）の扱い

本評価指標は、機械器具部と組織形成系薬物が一体不可分である製品を対象に記載しているが、機械器具部と組織形成系薬物が一体不可分でないセット製品については、「5. 評価に当たって留意すべき事項」（「5（２）1.2 安定性および保存方法」及び表1を除く）以下の「製品」を「埋植時製品」と読み替えて評価し、「薬物担持部」が関わる評価は不要であること。

## 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、主たる作用が機械器具である歯科・整形外科分野埋植型組織形成系薬物・機械器具コンビネーション製品を対象として、薬物のコンビネーションに伴ない新たに必要になる評価事項と留意事項を示したものであるが、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。したがって、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り、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

薬物・機械器具コンビネーション製品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、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

本評価指標の他、国内外のその他の適切な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。また、平成26年10月24日付け薬食審査発1024第2号薬食機参発1024第1号薬食安発1024第9号薬食監麻発1024第15号厚生労働省医薬食品局審査管理課長大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）医薬食品局安全対策課長監視指導・麻薬対策課長通知「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」の内容を確認すること<sup>2</sup>。

なお、個別の製品の臨床的意義を確認するための具体的な評価項目については、(独)医薬品医療機器総合機構に相談することを強く推奨する。

#### 4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は第一階層素案、第二階層素案の定義による他、以下のとおりとする。

(1) 機械器具部

上記類型の薬物・機械器具コンビネーション製品において薬物、薬物担持部を除いた機械器具単体のこと。

(2) 組織形成系薬物

本評価指標で組織形成系薬物とは、単独で流通した場合には骨・カルシウム代謝薬等に該当することが想定される薬物の他、無機材料や合金の成分等に該当して単独で流通できない薬物（例：無機材料中のケイ素イオン等）も含まれる。また本評価指標で薬物は組織形成系薬物を指す。

(3) 薬物担持部

上記類型の薬物と機械器具が一体不可分である薬物・機械器具コンビネーション製品において、薬物を担持し、薬物徐放作用、薬物安定作用等を意図しているもの。場合によっては、機械器具部自体がその役割を担う場合もある。

(4) 製品

上記類型の薬物・機械器具コンビネーション製品として、治療に使用されるために流通する状態のもの。

(5) 埋植時製品

上記類型の薬物と機械器具が一体不可分でないコンビネーション製品（セット製品）であって、薬物と機械器具を一体化した後の埋植直前、及び埋植中の状態のもの。薬物と機械器具が一体不可分な埋植型コンビネーション製品にあつては、「製品」と「埋植時製品」は同一である。

(6) 類縁物質

本評価指標で類縁物質とは、薬物のなかに混在している物質であつて、薬物と受容体特性が類似している等で薬物と同様の生物活性がある物質、及び薬物の分解等で生成した生物活性のない物質（薬物由来不純物）の両方を指す。例えば、薬物が生物薬品であれば、類縁物質とは目的物質関連物質<sup>3</sup>（生物活性あり）及び目的物質由来不純物（生物活性なし）のことである。

(7) 表面の微細構造

本指標においては、薬物と薬物担持部のコーティングを伴う薬物・機械器具コンビネーション製品におけるコーティング表面の微細な構造とする。

(8) コーティングの完全性・健全性

本指標においては、機械器具にコーティングされている薬物担持部が、(i)意図した

範囲を外観上完全に被覆して欠陥（割れ、剥離、膨れ、異物）が無いこと、及び(ii)意図した使用状況と期間内で存続し使用に耐えることをさす。

## 5. 評価に当たって留意すべき事項

### (1) 使用目的又は効果

薬物搭載に基づく製品特性や開発コンセプトに応じ、適応となる患者と疾患名、使用する状況、期待する臨床上的結果、効果等について適切に設定すること。薬物搭載で期待する臨床上的結果、効果等は、臨床で証明する必要がある。臨床試験を実施しても期待する臨床的な効果の証明が困難な場合には、薬物搭載の製品であっても、その「使用目的、効能又は効果」は(i)審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」の範囲、若しくは(ii)一般的名称の定義の範囲内の使用目的、若しくは(iii)使用する機械器具部が既承認である場合は当該既承認の使用目的又は効果の範囲に限定される。

### (2) 非臨床評価事項

機械器具部、薬物、薬物担持部、製品を評価の対象として、表1に従って品質評価、有効性評価、安全性評価を行う。

表1 評価対象と実施すべき評価事項

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部	●		●
薬物	○	○ (有効性に関わる生物的作用を評価)	○#
薬物担持部	○		○
製品	●	○	●#

●：2-2記載の製品については、審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準に従って評価すべき事項があることを示す。

#：薬物とその含有量、溶出性、適応疾患、適応部位、薬物確認の状況等によっては一部省略可能な事項があることを示す。

- 製品によっては、一体不可分製品であっても薬物担持部がない場合（製品全体に薬物が混合されている場合等）がある。
- 機械器具部に対する審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準がある製品の扱い

機械器具部または製品全体を用い、該当する審査ガイドラインに従って物理的、化学的特性、機械的安全性を評価するか、若しくは、該当する承認基準に従って物理的性質、化学的性質を評価するか、若しくは、該当する認証基準に従った評

価を行う。機械器具部と製品ではこれらの特性や性質が異なる可能性が有るので、機械器具部のみを用いてこれらを評価する場合は、製品全体を使用した評価が必要ないことの妥当性を示す。上記に加えて、下記の事項(1.1を除く)を評価する。これらを以て表1の評価を充足するとすること。

## 1 品質評価事項

### 1.1 機械器具部の品質評価

機械器具部または、製品全体を用い、機械器具部の機械的特性や物理化学的特性を評価する。機械器具部と製品ではこれらの特性が異なる可能性が有るので、機械器具部単独で評価する場合は、製品全体を用いた特性評価が必要ないことの妥当性を示す。

### 1.2 安定性および保存方法

製品を用い、製品の安定性および保存方法の評価を行う。薬物と機械器具が一体不可分の製品では、製品に担持された薬物と薬物担持部の安定性について留意することが必要であること。

### 1.3 薬物の品質評価

製品を用い、含有薬物の確認、薬物含量、薬物分布、薬物の溶出性(溶出速度等)の評価を行う。評価は、期待する薬物の効果持続時間を留意したものである必要がある。また、製品を用い、薬物の類縁物質や不純物についても含有量の評価<sup>3-7</sup>を行う。製品中の薬物の類縁物質や不純物の含有量の評価を省略する場合は、十分な妥当性を示す必要がある。

### 1.4 薬物担持部の品質評価

製品を用い、薬物担持部の厚さや溶出物、表面の微細構造、コーティングの完全性・健全性等、薬物担持部の品質特定に必要な評価を行う。

薬剤担持部が、平成 20 年 10 月 8 日付け薬食機発第 1008001 号「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」<sup>8</sup> II-2-2 生体活性コーティングで規定されたコーティングに該当する場合は、当該通知の別紙 3 表 10 の項目を評価する。

## 2 有効性評価事項

### 2.1 薬物使用の妥当性・薬物の生物的作用

薬物使用の妥当性の証明として薬物の組織形成作用を評価する。評価は薬物を

対象にして行う。薬物単独を対象にした評価ができない場合は（例：無機材料中のケイ素イオン等）、製品若しくは薬物を担持した薬物担持部を用いて評価することを妨げないが、その場合は十分な妥当性を示す必要がある。

## 2.2 製品の薬物活性

製品の抽出液若しくは製品全体を用い、薬物の組織形成活性の評価を行う。製品の抽出液を使用して評価する場合は、製品の使用方法に鑑みて妥当な抽出法である必要がある。医薬品として承認された薬物には、医薬品規格を設定するための活性試験法（定量試験法を含む）が定められているが、これらの試験法はサンプルとして原薬が十分確保できることを前提とした活性試験法である場合が多い。一方、薬物と機械器具が一体不可分なコンビネーション製品は、塔載薬物が微量であることや薬物担持部の共存等の理由により、医薬品規格の設定のための原薬の活性試験法は検出限界や定量限界が不十分な場合がある。このような場合には、より妥当な試験法を採用すべきである。

## 2.3 製品の有効性評価

審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」の観点、若しくは一般的名称の定義で規定される医療機器性能の観点から評価することに加えて、薬物塔載で期待する結果や効果の観点から有効性を評価する。有効性の評価は製品を用いて *in vivo* 試験で行う。薬物の適正用量を検討するため、用量割り振りで行うことを考慮する。

## 3 安全性評価事項

薬物に関わる安全性評価として下記 3.3 製品の薬物安全性評価、3.5 薬物動態評価、3.6 薬物の安全性評価を行う。ただし、既承認医薬品を薬物に使用する場合及び単独で原薬として存在し得ない物質（無機材料中の金属イオン等）を薬物に使用する場合は、薬物含量、薬物溶出性、適応疾患、適応部位、薬物確認の状況等によっては、製品の薬物安全性試験、薬物動態試験、薬物の安全性評価のうちの全身的な安全性試験は省略できる場合もあるが、省略する場合は十分な妥当性を示すこと。

医療機器としての生物学的安全性評価は、製品全体を使用した生物学的安全性評価を行うことが原則として必要であり、加えて機械器具部、及び一体不可分製品の場合は薬物担持部の生物学的安全性評価を行う。ただし、機械器具部や薬物担持部の承認の状況等によっては、製品全体、機械器具部、薬物担持部の各対象に対する試験結果や評価結果を組み合わせ、或いは共用して評価することで生物学的安全性試験を一部省略できる場合もあるが、省略する場合は十分な妥当性を示すこと。



### 3.1 製品の安全性評価

製品全体を用い、製品の生物学的安全性評価<sup>9-12</sup>、その他の安全性評価（機械的安全性評価等）を行う。機械器具部と製品では特性が異なる可能性があるので、前記の「その他の安全性評価（機械的安全性評価等）」を、機械器具部単独で行う場合は、製品全体を用いた評価が必要ないことの妥当性を示す。

### 3.2 機械器具部の安全性評価

機械器具部を用い、機械器具部の生物学的安全性評価を行う<sup>9-12</sup>。

### 3.3 製品の薬物安全性評価

製品全体を用い、薬物安全性評価（用量割振り評価、薬物動態評価、使用量を考慮した評価）を行う。なお、複数使用がある製品については、最大使用量を考慮した評価を行う。

### 3.4 薬物担持部の安全性評価

薬物担持部の生物学的安全性評価を行う<sup>9-12</sup>。脊椎内固定器具等のように、薬物担持部の神経組織への影響が懸念される場合は、薬物担持部の神経組織への影響を評価する必要がある。

### 3.5 薬物動態

薬物を用い、薬物動態を評価する。

### 3.6 薬物の安全性評価

薬物を用い、薬物の安全性評価を行う。なお、薬物の全身に対する暴露量と局所に対する暴露量を考慮した評価を行う。脊椎内固定器具等のように、薬物の神経組織への影響が懸念される場合は、薬物の神経組織への影響を評価する必要がある。

## (3) 臨床評価事項

- 薬物単体の安全性評価を行う。ただし、既承認医薬品を薬物に使用する場合及び無機材料や合金の成分等に該当して単独で原薬として存在し得ない物質（無機材料中の金属イオン等）を薬物に使用する場合は、薬物含量、薬物溶出性、適応疾患、適応部位、薬物確認の状況等によっては、省略できる場合もあるが、省略する場合は十分な妥当性を示すこと。

- 製品の有効性と安全性を評価する。有効性は、2－2記載の製品の場合、審査ガイドライン又は承認基準又は認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」の観点から、2－3記載の製品の場合、一般的名称の定義で規定される医療機器性能の観点から評価する。加えて、薬物搭載で期待する結果や効果の観点からも評価して、総合的に臨床上的結果、効果を検証することを推奨する。製品の重複使用における薬物量の増加を考慮すること。
- 安全性評価のための、製品を用いた薬物動態試験が必要になる場合もあるが、他のデータで安全性が評価できる場合は、この限りではない。既承認医薬品を薬物に使用する場合は、薬物含量、薬物溶出性、適応疾患、適応部位、薬物確認の状況等によっては省略できる場合もある。ただし、省略する場合は十分な妥当性を示すこと。

## 参考資料

### 3. 本評価指標の位置づけ、について

製品に設定される臨床的な意義の違いによって、その臨床的意義を確認するための非臨床及び臨床の具体的評価項目に違いが生じる。そのため既承認製品の評価項目を踏襲することは必ずしも適切ではない。まず製品の臨床的意義を明確化することが必要であり、具体的な評価項目は、その臨床的意義を達成するのに必要な性能を製品が具備していることを確認するのに必要十分か否かという観点から設定されることが求められる。in silico（コンピュータシミュレーション）で評価する場合は、十分な妥当性を示す必要がある<sup>13</sup>。本評価指標は、評価項目全てを具体的に規定しているわけではないので、個別の製品の具体的な評価項目を設定する際は、(独)医薬品医療機器総合機構に相談することを強く推奨する。

#### 5 (2) 1.1 薬物の品質評価について

含有薬物の評価は、製造工程中に薬物に変性していないか、また、間違いなく薬物が製品に存在しているかを確認するための評価である。含有薬物の確認試験は、製品中の原薬を確認するものであり、存在すると考えられる非常に類似した構造をもつ化合物同士を識別できるような試験とすべきである。承認された医薬品では薬物確認の試験法が、医薬品ごとに設定されている。製品に含まれる薬物は、期待する組織形成効果の持続時間が短期的でよいもの、長期的である必要があるもの、或いは体内で失活するもの等の可能性が考えられるため、溶出性評価はそれらを考慮した評価である必要がある。類縁物質や不純物はもともとの薬物（この場合原薬）において含有量が規格として設定されている場合が多い。製品の製造工程で薬物が類縁物質に変化し、類縁物質や不純物含有量が変化する可能性があることから、製品中の薬物の類縁物質や不純物の含有量を評価する必要がある。

#### 5 (2) 1.2 薬物担持部の品質評価について

薬物担持部の溶出物の評価は、薬物担持部の溶出産物による生体への影響が懸念される場合に必要となる可能性がある。微細構造の評価については、製品表面のコーティングの微細構造の影響により、製品の性能に何等かの影響（例えば、体内固定用ネジの挿入トルクや骨固定性）が生じることが考えられる場合に安全性の観点から必要となる可能性がある。コーティングの完全性・健全性については、コーティング表面の傷、又は治療中や治療後の薬物担持部の剥がれにより、期待される効果が得られない、若しくは、安全性に支障をきたした可能性が考えられる場合に必要となる可能性がある。

#### 5 (2) 2.1 薬物使用の妥当性・薬物の生物的作用について

薬物を用いて評価することが基本であるが、無機の組織形成系薬物のように（例：ケイ素イオン、亜鉛イオン）単独で原薬が存在し得ない場合は、薬物と機械器具のコンビネーションで評価することを妨げない。

## 5 (2) 2.2 製品の薬物活性について

製造工程、滅菌工程、セット製品の場合は埋植前の用時調製等によって、薬物活性が低下又は失活している可能性が考えられるため、製品若しくは埋植時製品を用いて薬物活性を評価する必要がある。薬物活性の測定法については、科学的に妥当な方法を用いる必要がある。例えば、化学合成により製造される薬物の薬物活性は含量（物質質量）で評価可能と考えられるが、バイオテクノロジー応用医薬品や生物起源由来医薬品に該当する薬物の薬物活性は物質質量ではなくバイオアッセイが必要になる可能性が高い。

## 5 (2) 2.3 製品の有効性評価について

薬物無しの機械器具部、若しくは既存のコンビネーション製品と比較して、少なくとも有効性が同等であることを示すべきである。

## 5 (2) 3 安全性評価事項について

既承認医薬品を薬物に使用することをもって薬物に関する安全性試験を一部省略する場合は、薬物の品質評価（1.3）での薬物確認と溶出性評価、及び安定性評価（1.2）での薬物安定性評価を組み合わせ、製品や埋植時製品に含有された薬物とこれら製品から溶出する薬物が既承認医薬品であることの十分な妥当性を示すこと。

## 5 (2) 3.3 製品の薬物安全性評価について

製品若しくは埋植時製品を用いた薬物の安全性評価は、有効性評価と同時に行うこともできる。また、適正用量を決定するための用量割振り評価、安全性確認を目的とする薬物動態評価、および使用量を考慮した評価を行う。使用量を考慮すべき場合の例としては、ネジやピンを複数同時に使用する場合、あるいは顆粒状製品のように使用量が一義的に定まらない場合等がある。

## 5 (2) 3.2 薬物担持部の安全性評価について

薬物担持部の生物学的安全性評価を行う。なお、薬物担持部の安全性評価を、製品全体を用いた生物学的安全性評価で代用する場合は、十分な妥当性を示す必要がある。

## 5 (2) 3.3 薬物動態について

ここでの薬物動態は、薬物単体の動態であり、その試験方法は、製品の使用状況や特性を考慮したものである必要がある。薬物単体の動態は「薬物の安全性評価」で得られた無毒性量で評価し、これと「製品の安全性評価」で得られた製品を用いた薬物動態評価を組み合わせること等により、製品に搭載された薬物の安全性を評価する。

薬物がバイオ医薬品に該当する場合は、非臨床における薬物動態評価の考え方が異なるので、平成

24年3月23日付け薬食審査発0323第1号厚生省医薬食品局審査管理課長通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」<sup>14</sup>に留意すること。

#### 5 (2) 3.4 薬物の安全性評価について

薬物の安全性評価は、薬物の非臨床安全性試験<sup>14-17</sup>のデータ等で評価する。無機材料や合金の成分等に該当する薬物のように（例：無機材料中のケイ素イオン、亜鉛イオン）単独で原薬が存在し得ないために当該非臨床安全性試験<sup>14-17</sup>が適用できず、これに代わる試験法等で安全性評価を行う場合は、製品の目的とリスク、医療機器の基準のリスク段階<sup>18</sup>、薬物の使用目的と機序をもとに、十分な妥当性を示す必要がある。

薬物がバイオ医薬品に該当する場合は、非臨床における安全性評価の考え方が異なるので、平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号厚生省医薬食品局審査管理課長通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」<sup>14</sup>に留意すること。

#### 5 (3) 臨床評価事項について

薬物がバイオ医薬品に該当する場合、安全性評価において抗体産生が観察されても直ちに有害事象であるとまでは言えない。ヒトではヒト型化されたタンパク質製剤に対しても血清抗体が産生されることがあり、またしばしば抗体が存在しても治療効果が持続する<sup>19</sup>。

臨床試験における評価項目は、設定された臨床的意義を達成するために必要となる製品性能が評価できる項目とする必要がある。薬物無しの機械器具部若しくは既存のコンビネーション製品と比較して少なくとも安全性と有効性が同等であることを確認できるように評価することを考慮すること。

具体的な評価項目の設定に際しては必ず（独）医薬品医療機器総合機構と相談すること。

#### 【関連規格及び参考資料】

1. 平成24年3月1日付け薬食機発0301第5号通知「歯科材料の製造販売承認申請等に必要となる物理的・化学的評価の基本的考え方について」
2. 平成26年10月24日付け薬食審査発1024第2号薬食機参発1024第1号薬食安発1024第9号薬食監麻発1024第15号厚生労働省医薬食品局審査管理課長大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）医薬食品局安全対策課長監視指導・麻薬対策課長通知「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」
3. 平成13年5月1日付け医薬審発第571号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」
4. 平成13年5月1日付け医薬審発第568号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」
5. 平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」

6. 平成 18 年 12 月 4 日付け医薬審発第 1204001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について
7. 平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」
8. 平成 20 年 10 月 8 日付け薬食機発第 1008001 号通知「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」
9. 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「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」
10. 平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 1 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「歯科用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」
11. JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価―第 1 部：リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験
12. ISO 10993 Biological evaluation of medical devices- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
13. 平成 28 年 3 月 25 日医薬品医療機器総合機構科学委員会報告書「整形外科インプラントの強度評価への数値解析使用に関する報告書」  
<https://www.pmda.go.jp/files/000211428.pdf>
14. 平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発第 0323 第 1 号厚生省厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」
15. 平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」
16. 平成 24 年 4 月 2 日付け薬食審査発 0402 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「『医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス』について」
17. 平成 22 年 6 月 4 日付け薬食審査発 0604 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」
18. 平成 17 年 3 月 29 日付け厚生労働省告示第 122 号 - 医療機器の基準 第 7 条 3～5

#### 関連文献

1. 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン 2008、平成 20 年 6 月 経済産業省

この行までがガイドライン素案

原案作成者が収集/作成したその他資料

成長因子コンビネーション製品のFDA審査報告書分析結果

OP-1 Implant (Stryker Biotech, USA)

承認日：2001年10月17日、HDE番号：H010002

【申請時の適用】

自家骨移植が適応でなく、且つ他の治療法が無効であった、長管骨の難治性偽関節の自家骨移植の代替として用いる。

【非臨床試験】安全性試験はISO10993。

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部 牛骨コーゲン			
薬物 rhOP-1			<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物を用い、齧歯類で、反復投与試験。</li> <li>・薬物を用い、齧歯類で、急性毒性試験（多分単回投与試験）。</li> <li>・薬物を用い、用量割振り、2種（ラット、兎）で発生毒性試験。</li> <li>・薬物を用い、齧歯類とサルで、薬物動態試験。</li> <li>・薬物を用い、齧歯類で、Irwin test、循環器系試験</li> </ul>
薬物担持体 なし			
製品全体	<ul style="list-style-type: none"> <li>・</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・埋植時製品を用い、兎、イヌ、サル、ヒヒ、チンパンジーの骨欠損部埋植試験、コントロールに自家骨有り、用量割振りあり。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・埋植時製品を用い、機器の基準で、感受性、細胞毒性（CHO、L929）、溶血性、遺伝毒性試験、皮下埋植（げっ歯類）、骨内埋植（イヌ）、発癌性（げっ歯類）試験。</li> <li>・埋植時製品を用い（埋植し）、ラットと兎で、薬物動態試験。</li> </ul>



【臨床試験】

rh-OP-1 は未承認ながら薬物単体での臨床での安全性評価は行われていない。

パイロット臨床試験（1）

- ・多施設（18施設）、前向き、無作為、コントロールド臨床試験。
- ・通常の治療で治癒しなかった脛骨骨折患者 122名、124例（61名 63例 OP-1 Implant、61名 61例自家骨）。このうち、OP-1 Implant 群 26例と自家骨群 19例は、術前の治療で自家骨を用いた脛骨骨折治療を受けていて無効であり、これらを比較して有効性の評価を行った。
- ・有効性評価指標：臨床的成功は、「追加的外科処置が無く、全体重を負荷した際に激しい痛みが無い」と定義。X線的成功は、「術後9か月目に、3名の医師のうち2名が、4枚のレントゲン像の3枚で骨結合したと判定した場合」と定義。Comprehensive success は、「臨床的成功と X線的成功の両方を達成した場合」と定義。
- ・観察期間：術後9か月。
- ・安全性評価指標は、有害事象、臨床検査値、投薬、血液損失（Blood loss）。全124例を対象にした。

パイロット臨床試験（2）

- ・多施設（6施設）、前向き、非ランダム化、単腕試験。
- ・過去に自家骨治療が無効又は自家骨治療の適応が無かった、長管骨偽関節の患者で、少なくとも9ヶ月間外科処置をしてないか又は3か月間レントゲンの骨癒合がない患者、29名。17例は脛骨、8例は大腿骨、4例は上膊骨。
- ・有効性評価指標：臨床的成功は、「追加的外科処置が無く、下肢の場合は全体重を負荷した際、上肢の場合は通常活動で激しい痛みが無い」と定義。X線的成功は、「2名の医師が、4枚のレントゲン像の3枚で骨結合したと判定した場合」と定義。Comprehensive success は、「臨床的成功と X線的成功の両方を達成した場合」と定義。

パイロット臨床試験の結論

- ・非臨床と臨床のデータは、現状の他治療術の probable risk と benefit を根拠に考えると、申請品の対象症例に対する probable benefit が risk に優ると合理的に結論できることを示唆している。

InFUSE™ Bone Graft/LT-CAGE™ Lumbar Tapered Fusion Device (Medtronic Sofamor Danek, Inc. USA)

承認日：2002年7月2日、 PMA 番号：P000058

【申請時の適応症例】

成熟骨格を有する変形性椎間板疾患（DDD）患者のL4～S1のひとつの脊椎固定術に使用する。以下省略。

【非臨床試験】

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部 LT-CAGE™	・機械器具部を用いて機械器具部の、材質、形状、寸法、気孔率を既承認品と比較		・機械器具部を用いて機械器具部の静的一軸圧縮降伏強度、一軸圧縮疲労強度、多軸圧縮疲労強度、静的せん断強度、挿入トルク、押し出し強度を既承認品と比較 ・既承認品のため生物学的安全性評価省略か。
薬物 rhBMP	・薬物+担持部を用い、局所の徐放・薬物動態試験（徐放；局所→血中移行）。	・薬物+担持部を用い、用量割振りで、薬物+担持部のラット、イヌ、羊、ヤギ、兎、サル骨埋植試験、自家骨コントロール有り、脊椎埋植試験有り。 ・薬物+担持部を用い、用量割振りで、異なる術式、自家骨コントロールで、兎、サル、イヌに製品の脊椎埋植試験、担持部をBCPやPLGAに変更した実験有り。	・薬物+担持部を用い、機器の基準で、皮内毒性、感作性、細胞毒性（ヒト胚細胞株 WI-38、L929）、全身毒性、溶血性、筋中埋植、変異原性試験。 ・薬物+担持部を用い、医薬品基準で（用量割振り、2種）、慢性毒性試験。 ・薬物を用い、医薬品基準で（用量割振り、2種）、反復投与毒性試験。 ・薬物を用い、医薬品基準で、生殖毒性試験（受精能力、一般生殖能力、奇形）。 ・薬物を用い、in vitro で腫瘍細胞増殖試験（変異原性試験の補足）。 ・薬物を用い、医薬品基準で、免疫毒性試験（抗体形成）。 ・薬物+担持部を用い、医薬品基準で、免疫毒性試験（埋植） ・薬物を用い、医薬品基準で、薬物動態試験。 ・薬物+担持部を用い、局所の徐放・薬物動態試験（徐放；局所→血中移行）。 ・薬物+担持部を用い、医薬品基準で、薬物相互作用の in vivo 試験。 ・薬物+担持部を用い、医薬品基準で、イヌ、サル脊髄影響の in vivo 試験。
薬物担持体 ACS （吸収性コラーゲンスポンジ）			・薬物+担持部を用い、機器の基準で、皮内毒性、感作性、細胞毒性（ヒト胚細胞株 WI-38、L929）、全身毒性、溶血性、筋中埋植、変異原性試験。 ・薬物+担持部を用い、医薬品基準で（用量割振り、2種）、慢性毒性試験。 ・薬物+担持部を用い、医薬品基準で、免疫毒性試験（埋植）
製品全体	・	・埋植時製品を用い、用量割振りで、サル、羊に製品の脊椎埋植試験、自家骨コントロール有り。 ・埋植時製品を用い、用量割振りで、自家骨コントロールで、羊に製品の頸椎埋植試験。	・埋植時製品を用い、用量割振りで、サル、羊に製品の埋植試験、自家骨コントロール有り。

【臨床試験】

rh-BMP-2は未承認ながら薬物単体での臨床での安全性評価は行われていない。

パイロット臨床試験

- ・多施設(4施設)、前向き非盲検無作為化比較試験。
- ・症例数：腸骨+ケージ3例、BMP+ケージ11例(試験群のうち7例は開腹前方術、4例は腹腔鏡手術、対照群3例は開腹前方術。)
- ・試験デザインはピボタル試験と同じである。
- ・有効性評価指標:疼痛と骨癒合については Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire、神経症状は筋強度、屈曲、Sensation and straight leg raises (SLR)で評価。骨癒合はCTとX線。
- ・観察期間：術後6,12,24,48か月。
- ・安全性評価指標：有害事象の有無。抗体検査（術前、術後6週、3ヶ月）

ピボタル臨床試験

- ・多施設(開腹前方術16施設、腹腔鏡手術15施設)、前向き無作為化および非無作為化試験。
- ・症例数：腸骨+ケージの開腹前方術136例、BMP+ケージの開腹前方術143例、BMP+ケージの腹腔鏡手術134例。
- ・選択基準：変形性椎間板疾患（Degenerative Disc disease: DDD）でL4-S1にシングルレベルの痛みを有する患者。  
DDDの基準は、不安定性（屈曲角5°以上又は変位4mm以上）、骨棘形成、decreased disc height、靭帯肥厚、椎間板変形/ヘルニア、facet joint degeneration。加えて、以下の基準が必要だった；術前 Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire スコア35以上、脊椎すべり症（spondylolisthesis）がある場合はgrade I以下で6か月以内の外科処置が無い、骨格が成熟している、妊娠・育児中でなく術後16週は避妊に同意。
- ・除外基準：既に脊椎固定を受けている、ステロイド等骨形成に影響する投薬が術後必要、骨粗鬆症・骨減少症・骨軟化症、腫瘍、局所・全身感染症、肥満、発熱、心神喪失、Waddell Signs of Inorganic Behaviorが3以上、アルコール・薬物乱用、喫煙者、自己免疫疾患、チタンアレルギー、injectable コラーゲンの既投与、コラーゲン又はタンパク製剤過敏症、rhBMP-2への既暴露、牛製品へのアレルギー又はアナフィラキシー、骨形成に影響する内分泌異常又は代謝異常、若しくは術前28日以内に他の研究的治療を受けている。
- ・術後ケア：術後6週の外固定、術後30日からの腹部強化運動、脊椎が固定するまでの繰り返し屈曲等の運動、NSAIDの長期使用の回避と術後24か月までの電気刺激骨形成の禁止。

- ・評価：術前、術中、術後 3,6,12,24 か月後。術前と術後 3カ月の抗体検査。主要評価項目は疼痛、機能、神経症状、脊椎固定 (Spinal fusion)。副臨床評価項目は一般健康状態、背中と足の痛み、ドナーサイト疼痛 (コントロールのみ)、満足度、椎間板高さ。
- ・症例数：前方開腹術 143 例、コントロール前方開腹術 136 例、腹腔鏡術 134 例。
- ・結論：InFUSE™ Bone Graft/LT-CAGE™ Lumbar Tapered Fusion Device の成績はコントロールと同等であり、申請品は、腸骨移植術とそれに伴う疼痛を回避しつつケージ&自家骨使用脊椎固定術と同等の臨床アウトカムを得られる。

OP-1 Putty (Stryker Biotech, USA)

承認日：2004年4月7日、 HDE 番号：H020008

【申請時の適用】

後方脊椎固定術が必要であるが、自家骨移植や骨髄移植では脊椎固定を促進する見込みがない患者に対して、自家骨の代替として用いる。。。

【非臨床試験】安全性試験はISO10993と三極ガイダンスで実施。

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部 牛骨コーラ ーゲン			<ul style="list-style-type: none"> <li>・機械器具部を用い、皮内毒性試験。</li> </ul>
薬物 rhOP-1		<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物+機械器具部を用い、自家骨コントロールで、イヌ、羊で脊椎固定試験。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物+機械器具部を用い、機器の基準で、皮下埋植、骨内埋植、感作性、細胞毒性 (CHO, L929)、発癌性、神経毒性(脊椎、中枢神経)、溶血性、遺伝毒性試験。</li> <li>・薬物+機械器具部を用い、齧歯類で、慢性毒性試験。</li> <li>・薬物+機械器具部を用い、イヌで、免疫毒性試験 (抗体形成)。</li> <li>・薬物+機械器具部を用い、局所の徐放・薬物動態試験 (徐放;局所→全身移行)。</li> <li>・薬物+機械器具部を用い、自家骨コントロールで、イヌと羊で脊椎固定試験。</li> <li>・薬物を用い、齧歯類とサルで、急性・亜急性の全身投与毒性試験。</li> <li>・薬物を用い、齧歯類で、循環器系への影響と一般毒性試験。</li> <li>・薬物を用い、医薬品基準 (ラット、兎) で、生殖毒性試験 (胚・胎児形成への影響)。</li> <li>・薬物を用い、齧歯類とサルで、薬物動態試験。</li> <li>・薬物+添加物を用い、齧歯類埋植試験。</li> </ul>
薬物担持 体 なし			<ul style="list-style-type: none"> <li>・添加物を用い、機器の基準で、細胞毒性 (L929)、溶血性試験。</li> </ul>
製品全体		<ul style="list-style-type: none"> <li>・埋植時製品を用い、自家骨コントロールで、兎とイヌに骨内埋植試験。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・埋植時製品を用い、齧歯類で、感作性試験、埋植試験。</li> <li>・埋植時製品を用い、遺伝毒性試験。</li> <li>・埋植時製品を用い、兎で、薬物動態試験。</li> </ul>

【臨床試験】

rh-OP-1 は未承認ながら薬物単体での臨床での安全性評価は行われていない。

パイロット臨床試験

- ・多施設、前向き、無作為、コントロールド臨床試験。
- ・48例（24例 OP-1 Putty のみ、12例 OP-1 Putty+自家骨、12例自家骨のみ）。後方術（Primary posterolateral spinal fusion）。
- ・有効性評価指標：臨床的成功は、「術前に比較して、再置換、抜去、追加固定無しで Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire 指数の 20%以上改善」と定義。X線的成功は、「曲げ伸ばし時に X線上で動揺なく（屈曲角 5° 以下又は変位 2mm以下）、尚且つ界面骨の架橋有り」と定義。Overall success は、「全症例数に対する、臨床的成功と X線的成功の両方を達成した症例の割合」と定義。
- ・観察期間：術後 3,6,9,12,24 か月。
- ・安全性評価指標：有害事象の有無。

ピボタル臨床試験

- ・2003年1月30日現在、米国でピボタル臨床試験実施中。

パイロット臨床試験の結論

- ・非臨床と臨床のデータは、現状の他治療術（自家骨使用）の probable risk と benefit を根拠に考えると、申請品の対象症例に対する probable benefit が risk に優ると合理的に結論できることを示唆している。

InFUSE™ Bone Graft (Wyeth Pharmaceuticals, Inc. USA)

承認日：2004年4月30日、 PMA 番号：P000054

【申請時の適応症例】

本品は、適切な創傷処置を施してIMネイルで固定した急性の脛骨骨幹部解放骨折の治療に用いる。本品は骨折後14日以内に使用されなければならない。骨格が成熟している症例を対象とすべきである。

【非臨床試験】

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部 ACS (吸収性 コラーゲン スポンジ)			
薬物 rhBMP	・製品を用い、局所の徐放・薬物動態試験(局所濃度、血中移行)。		<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物を用い、医薬品基準で(用量割振り、2種)、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験。</li> <li>・薬物を用い、医薬品基準で、生殖毒性試験(受精能力、一般生殖能力、奇形)。</li> <li>・薬物を用い、in vitroで腫瘍細胞増殖試験(変異原性試験の補足)。</li> <li>・薬物を用い、医薬品基準で、薬物動態試験。</li> </ul>
薬物担持体 なし			
製品全体		<ul style="list-style-type: none"> <li>・埋植時製品を用い、用量割振り、製品のラット(皮下、骨)、イヌ、羊、ヤギ、兎、サル骨埋植試験。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・埋植時製品を用い、機器の基準で、皮内毒性、感作性、細胞毒性(ヒト胚細胞株 WI-38、L929)、全身毒性、溶血性、筋中埋植、変異原性試験。</li> <li>・埋植時製品を用い、医薬品基準で(用量割振り、2種)、慢性毒性試験。</li> <li>・埋植時製品を用い、医薬品基準(イヌ、サル)で、免疫原性試験(埋植、抗体形成)</li> <li>・埋植時製品を用い、局所の徐放・薬物動態試験(局所濃度、血中移行)。</li> <li>・埋植時製品を用い、医薬品基準で、薬物相互作用のin vivo試験。</li> </ul>

【臨床試験】

rh-BMP-2は未承認ながら薬物単体での臨床での安全性評価は行われていない。

パイロット臨床試験

- ・実施されていない。

ピボタル臨床試験

- ・多施設(49施設)、多国(11か国)、前向き無作為比較対照試験
- ・選択基準：急性脛骨骨幹部解放骨折（Gustilo grade I、II、IIIA 又は IIB）。脛骨単独骨折と多発外傷を含む。それに加えて；年齢 18 歳以上、妊娠不可能女性又は 72 時間以内の妊娠テスト陰性の女性又は男性、IM ネイルで永続骨折固定（創外固定の後に IM ネイル固定も可）されていること、受傷後 14 日以内に永続創傷閉鎖（DWC）されていること、当該創傷閉鎖で必要な処置が終了していること、両側脛骨解放骨折の場合は右側を試験に登録、一つの試験機器で治療できるよう全ての骨折線が同じ DWC からアクセスできること。
- ・除外基準：インフォームドコンセント時に Glasgow Coma Scale（意識状態）15 未満、骨折部からの化膿滲出液又は活発な骨髄炎症例、骨折治癒促進のための処置例えば骨移植・IM ネイル dynamization・超音波・電磁波又は電気刺激が予定されている症例、受傷 1 日以上経てから創部搔把と骨折固定が行われた症例、追加の骨固定（プレート、ワイヤー、ネジ）が施された症例、コンパートメント症候群、病的骨折・Paget 病やその他の骨形成異常症の既往・異所性石灰化症の既往、5 年以内の悪性腫瘍・放射線治療・化学療法の既往（皮膚基底細胞がんを除く）、自己免疫疾患例えばリトマトーゼス、シリコーン又はインジェクタブルコラーゲンインプラントへの暴露の既往、タンパク医薬例えばモノクローナル抗体・ $\gamma$ グロブリン・コラーゲンのアレルギー、28 日以内にインプラント手術の臨床研究に参加した症例、骨代謝と干渉する例えばプレドニゾン（6 ヶ月累積で>150mg）・カルシトニン（6 ヶ月以内）・ビスフォスフォネート（12 ヶ月以内に 30 日以上）・フッ素（12 ヶ月以内に 30 日）・ビタミン D（6 ヶ月以内に 30 日以上）製剤による治療を 7 日以上受けた症例、授乳中の女性。
- ・術後ケア：通常の術後リハビリテーションのみ。
- ・評価：術後 6,10,14,20,26,39,50 週後（ただし評価時 Window の定義なし）。術前と術後の抗体検査。主要評価項目は 12 ヶ月以内に再手術を要した症例の割合。副次評価項目は 6 ヶ月時点で再手術なしに術者判断の臨床的・レ線的判断で治癒と判断された症例の割合、独立なレ線評価委員会の判定による骨癒合までの期間、治療の医療経済上の影響。WHO 勧告に基づく有害事象。
- ・プロトコールの問題点：骨癒合の客観的基準を非提示。骨折状態を規定するための創傷、疼痛、腫脹、圧痛、神経血管状態、感染、荷重付加状況のパラメータをどの様にいくつ使用するのか非提示。レ線像の客観的評価基準（united, not united, uncertain union, uninterpretable）の非提示。骨癒合と要再手術の客観的判定基準を非提示。



- ・ 症例数：0.75mg/mL BMP と 1.50 mg/mL BMP の合計で 149 例（内訳不明）、コントロール 150 例。
- ・ 患者背景：BMP 群（平均 33.4 歳、18-77 歳）の方がコントロール群（平均 36.8、17-87 歳）より若かった。使用ネイルには制限を加えなかったが、unreamed ネイルは reamed ネイルより再手術の割合が多かった。コントロール群の方が unreamed ネイルの割合が多少高かった。
- ・ 結論：InFUSE™ Bone Graft は、適切な創傷処置を施して IM ネイルで固定した骨格が成熟した患者の急性脛骨骨幹部開放骨折に熟練術者が骨折 14 日以内の治療に使用するとき、有効性と安全性を示した。臨床試験の結果では、コントロール群に比較して 1.50mg/mL BMP において骨折治癒促進のための追加的処置が少なく済む。ただし、本品を埋植後に追加的処置が必要になった患者は、本品を埋植せずに追加的処置が必要になった患者に比較して、治癒が遅くなった。

GEM 21S™ (BioMimetic Pharmaceuticals)

承認日：2005年11月18日、 PMA 番号：P040013

【承認申請書上の使用目的】

This device is indicated to treat the following periodontally related defects:

- Intrabony periodontal defects;
- Furcation periodontal defects; and,
- Gingival recession associated with periodontal defects.

【非臨床試験】

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部 (βTCP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 機械器具部を用い、既承認品につき、文献で評価。</li> <li>• 機械器具部を用い、滅菌の評価。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 機械器具部を用い、既承認品につき、文献で評価。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 機械器具部を用い、既承認品につき、ISO10993に基づき試験済。</li> </ul>
薬物 (PDGF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 薬物を用い、18ヶ月の安定性試験を実施。</li> <li>• 薬物を用い、製造工程での無菌バリデーションを実施。</li> <li>• 薬物を用い、ロットごとの無菌試験を実施。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 薬物を用い、既承認品につき、骨形成作用、骨修復作用、歯周組織再生作用を文献で評価。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 薬物を用い、既承認品につき、臨床における単回投与の安全性を文献で評価。(過去の報告における投与量が本品の投与量を上回ることから本品のPDGF含有量の安全性を主張。)</li> <li>• 薬物を用い、既承認品につき、遺伝毒性、がん原性、生殖毒性を文献で評価。</li> </ul>
薬物担持体 (なし)			
製品全体	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 製品を用い、輸送試験を実施。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 埋植時製品を用い、ISO10993に基づき生物学的安全性評価として、遺伝毒性試験(Ames試験)、感作性試験(モルモット)、細胞毒性試験、刺激性/皮内反応試験(ウサギ)、急性毒性試験(マウス)、筋肉内埋植試験(ウサギ)実施。</li> </ul>

【臨床試験】

- ・ 選択基準：25歳から75歳であること、Localized Aggressive Periodontitisの兆候がないこと、患部が歯周ポケット7mm以上かつ、外科的搔爬後少なくとも一壁性に4mm以上の垂直性骨欠損を有し、かつ、欠損部を完全に被覆可能な歯肉粘膜組織を有し、かつ、冠状面における3mm以上のX線による骨欠損を有すること、文書による同意とフォローアップスケジュールに従う意志があること。
- ・ 除外基準：lead-in phaseで口腔内の衛生が保てない。妊婦もしくは妊娠を希望する女性。6か月以内にHIVもしくは口腔癌の既往歴を有する。1年以内に対象歯に対して歯周外科処置の既往。対象歯がグレードIIより高い動揺を示す。対象歯がクラスIIIの歯根分岐欠損を示す。臨床もしくはX線的に以下の兆候がある場合：手術部位に未治療の感染創がある、apical pathology、歯根破損、高度な歯根不規則性、cemental pearls、cemento-enamel projections not easily removed by odontoplasty、セメントエナメルジャンクションまたは歯根表面の未治療齶蝕、歯肉下補綴物 and/or restorations with open margins at or below the CEJ。週1回以上の無煙紙タバコ、パイプまたはcigar smoking、もしくは過去6か月に1日20本以上の喫煙。酵母由来物に対するアレルギー、もしくは過去30日以内に治験への参加。
- ・ 来院：参加する患者は以下の来院をする；来院1(術前6か月まで)；適格性のスクリーニングとインフォームドコンセント。来院2(術前3か月)；必要に応じて歯石除去。来院3(術前2か月)；必要に応じて歯石除去。来院4(術前14日)；ベースライン評価。来院5；歯周外科処置とデバイスの埋植。来院6-9(術後3-5、6-9、12-15、19-24日)；創傷治癒評価、疼痛評価。来院10-13(術後6、12、18、24週)；臨床評価とレントゲン。
- ・ 歯周欠損部に $\beta$  TCP、 $\beta$  TCP+0.3mg/mL rhPDGF、 $\beta$  TCP+1.0mg/mL rhPDGFを埋植。前向き多施設共同無作為化二重盲検比較試験(12施設)、観察期間24週。
- ・ 主要評価項目はベースラインと術後6か月の間のclinical attachment level、副次評価項目はX線的骨形成量、CAL変化のAUC、ベースラインと術後6か月のCAL変化、ベースラインと術後6か月でのポケット深さの減少、ベースラインと術後6か月の間の歯肉後退変化、術後3週までの創傷治癒。
- ・ 安全性評価項目は有害事象。
- ・ 症例数：総症例数180例。 $\beta$  TCP群59例、 $\beta$  TCP+0.3mg/mL rhPDGF群60例、 $\beta$  TCP+1.0mg/mL rhPDGF群61例。
- ・ 結果：術後3か月でのCAL変化は $\beta$  TCP群3.3、 $\beta$  TCP+0.3mg/mL rhPDGF群3.8(P=0.04)、 $\beta$  TCP+1.0mg/mL rhPDGF群3.4(P=0.40)で  
あり、有意にCAL変化が高かった。各群で安全性は同等であった。

InFUSE™ Bone Graft (Medtronic Sofamor Danek, Inc. USA)

承認日：2007年3月9日、 PMA 番号：P050053

【申請時の適応症例】

本品は、上顎洞底挙上術と抜歯窩の骨欠損に対する歯槽堤造成術において、自家骨の代用として用いる。

【非臨床試験】

InFUSE™ Bone Graftの脛骨骨幹部解放骨折適応(P000054)と InFUSE™ Bone Graft/LT-CAGE™ Lumbar Tapered Fusion Device(P000058)で行われた非臨床試験との差分として以下の非臨床試験が行われた。

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部 ACS (吸収性 コラーゲン スポンジ)			
薬物 rhBMP			
薬物担持 体 なし			
製品全体		<ul style="list-style-type: none"> <li>・埋植時製品(rhBMP-2/Helistat® ACS,用量不明)とバリアメンブレン、デンタルインプラントを用い、イヌ顎骨埋植試験</li> <li>・埋植時製品(rhBMP-2/Helistat® ACS,用量不明)を用い、上顎洞底挙上術で、ヤギ歯槽骨造成試験</li> <li>・埋植時製品を用い、上顎洞底挙上術で自家骨との比較で、ウサギ歯槽骨造成試験</li> <li>・埋植時製品を用い、サル上顎洞底挙上術ののち、デンタルインプラント埋植試験</li> <li>・埋植時製品とデンタルインプラントを用い、自家骨との比較で、サル下顎部分切除モデルにおける埋植試験</li> </ul>	

【臨床試験1(上顎洞底挙上術)】

rh-BMP-2は未承認ながら薬物単体での臨床での安全性評価は行われていない。

パイロット臨床試験

- ・多施設(4施設)、前向き非盲検非無作為化試験。
- ・選択基準、除外基準：不明。
- ・症例数：0.43mg/mL BMP/ACS 12例。
- ・プロトコル：本品の埋植→骨造成→インプラント埋植→インプラントと骨の癒合→上部構造設置→機能修復(二期的再建術)
- ・観察期間：埋植後16週、上部構造設置36か月。評価項目不明。
- ・結論：結果不明。

用量反応試験

- ・多施設(6施設)、前向き無作為化比較対照試験。
- ・選択基準、除外基準：不明。
- ・症例数：自家骨13例、0.75mg/mL BMP/ACS 18例、1.5mg/mL BMP/ACS 17例の合計48例。
- ・プロトコル：本品の埋植→骨造成→インプラント埋植→インプラントと骨の癒合→上部構造設置→機能修復(二期的再建術)
- ・観察期間：上部構造設置36か月
- ・評価：成功の定義は、造成した骨にインプラントが埋植されていて、追加の上顎洞底挙上術を要しなかったもの。主要評価項目は、荷重負荷6か月後の成功の割合。上部構造設置に成功したが追跡が出来なかった場合といずれかの時点で中止した症例は解析から除外した。副次評価項目は、荷重負荷6、12、18、24か月後の成功の割合。もう1つの副次評価項目は、荷重負荷6、12、18、24か月後の臨床的骨癒合および機能修復の維持。

ピボタル臨床試験

- ・多施設(21施設)、前向き無作為化比較対照試験。
- ・選択基準、除外基準：不明。
- ・症例数：自家骨78例、1.5mg/mL BMP/ACS 82例の合計160例。
- ・プロトコル：本品の埋植→骨造成→インプラント埋植→インプラントと骨の癒合→上部構造設置→機能修復(二期的再建術)

- ・ 観察期間：上部構造設置 24 か月
- ・ 評価：成功の定義は、造成した骨にインプラントが埋植されていて、追加の上顎洞底挙上術を要さなかったもの。主要評価項目は、荷重負荷 6 か月後の成功の割合。上部構造設置に成功したが追跡が出来なかった場合といずれかの時点で中止した症例は解析から除外した。副次評価項目は、荷重負荷 6、12、18、24 か月後の成功の割合。もう 1 つの副次評価項目は、荷重負荷 6、12、18、24 か月後の臨床的骨癒合および機能修復の維持。