

# 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）

## （全項目版）

### 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  | 澤田賢則 筑波大学大学院人間総合科学研究科  |
| 柳健一 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構   | フロンティア医科学専攻            |
| 橋本幸一 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構  | 伊藤祐太郎 筑波大学大学院人間総合科学研究科 |
| 坂根正孝 元筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 | フロンティア医科学専攻            |
| 野口裕史 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構  |                        |

---

|       |                             |
|-------|-----------------------------|
| 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）      | 住田知樹 九州大学病院 顔面口腔外科     |
| 伊藤嘉浩 理化学研究所              | 田畑泰彦 京都大学再生医科学研究所      |
| 今里聡 大阪大学大学院歯学研究科         | 鄭雄一 東京大学工学系研究科         |
| 内山潔 （株）アイジー研究所           | 薮島由二 国立医薬品食品衛生研究所      |
| 太田信 東北大学流体科学研究所          | 藤林俊介 京都大学大学院医学研究科      |
| 大塚雄市 長岡技術科学大学            | 松尾隆史 （株）クラレ メディカル事業部   |
| 楯野良知 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科   | 丸川恵理子 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 |
| 整形外科学                    | 丸山一雄 帝京大学薬学部           |
| 金指幹元 神奈川歯科大学大学院歯学研究科     | 茂呂徹 東京大学大学院医学系研究科      |
| 杉野篤史 メドトロニックソファモアダネック（株） | 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<br>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）

- 体内固定用大腿骨髓内釘 (JMDN コード : 33187000)
- 体内固定用脛骨髓内釘 (JMDN コード : 38152000)
- 体内固定用上肢髓内釘 (JMDN コード : 38153000)
- 体内固定用コンプレッションヒッププレート (JMDN コード : 34003000)
- 体内固定用ケーブル (JMDN コード : 70504000)
- 体内固定用ネジ (JMDN コード : 16101003)
- 体内固定用ピン (JMDN コード : 32854003)
- 体内固定用ボルト (JMDN コード : 16077003)
- 体内固定用ナット (JMDN コード : 32847003)
- 体内固定用プレート (JMDN コード : 35241003)
- 体内固定用ワッシャ (JMDN コード : 36198003)
- 人工骨頭 (JMDN コード : 33704000)
- 表面置換型人工股関節 (JMDN コード : 33717000)
- 人工股関節寛骨臼コンポーネント (JMDN コード : 35661000)
- 人工股関節大腿骨コンポーネント (JMDN コード : 35666000)
- 全人工股関節 (JMDN コード : 36315000)
- 人工股関節寛骨臼サポートコンポーネント (JMDN コード : 33179000)
- 人工股関節骨セメントレストリクタ (JMDN コード : 33180000)
- 片側型人工膝関節 (JMDN コード : 32833000)
- 片側置換型脛骨用人工膝関節 (JMDN コード : 32836000)
- 全人工膝関節 (JMDN コード : 35667000)
- 人工膝関節大腿骨コンポーネント (JMDN コード : 35668000)
- 人工膝関節脛骨コンポーネント (JMDN コード : 35669000)
- 人工膝関節膝蓋骨コンポーネント (JMDN コード : 35679000)
- ( 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。
- 歯科用骨内インプラント材 (JMDN コード : 42347000)
- 歯科用インプラントフィクスチャ (JMDN コード : 42348000)
- 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)
- 歯科用覆髄材料 (JMDN コード : 38770000)
- 歯科用歯周保護材料 (JMDN コード : 35573000)
- 歯科充填用グラスポリアルケノエートセメント (JMDN コード : 70848002)
- 歯科接着用レジンセメント (JMDN コード : 70836002)

歯科用象牙質接着材 (JMDN コード : 42483002)  
歯科充填用コンポジットレジン (JMDN コード : 70847002)  
歯科用根管充填ガッタパーチャポイント (JMDN コード : 31872000)  
歯科用根管充填ポイント (JMDN コード : 34791000)  
歯科用根管充填固状材料 (JMDN コード : 70873000)  
高分子系ブラケット接着材及び歯面調整材 (JMDN コード : 31750002)  
高分子系歯科小窩裂溝封鎖材 (JMDN コード : 31780002)  
歯科表面滑沢硬化材 (JMDN コード : 34771000)  
歯科高分子系接着材 (JMDN コード : 34782000)  
歯科合着用グラスポリアルケノエートセメント (JMDN コード : 70839002)  
歯科合着用グラスポリアルケノエート系レジンセメント (JMDN コード : 70841002)  
歯科動揺歯固定用接着材料 (JMDN コード : 70846000)  
歯科充填用グラスポリアルケノエートセメント (JMDN コード : 70848002)  
歯科支台築造用グラスポリアルケノエートセメント (JMDN コード : 70849012)  
歯科支台築造用グラスポリアルケノエート系レジンセメント (JMDN コード : 70849022)  
歯科裏層用グラスポリアルケノエートセメント (JMDN コード : 70850002)  
歯科小窩裂溝封鎖用グラスポリアルケノエート系セメント (JMDN コード : 70851012)  
歯科小窩裂溝封鎖用グラスポリアルケノエート系レジンセメント (JMDN コード : 70851022)  
歯科充填用グラスポリアルケノエート系レジンセメント (JMDN コード : 70854002)  
歯科充填用アクリル系レジン (JMDN コード : 70856000)  
歯科接着・充填材料用表面硬化保護材 (JMDN コード : 70858000)  
歯面コーティング材 (JMDN コード : 70861002)  
歯科裏層用高分子系材料 (JMDN コード : 70863002)  
歯科用高分子系仮封材料 (JMDN コード : 70870002)  
歯科用仮封材 (JMDN コード : 70871002)  
歯科用多目的グラスポリアルケノエートセメント (JMDN コード : 70878000)  
歯科金属用接着材料 (JMDN コード : 70921000)  
歯科用知覚過敏抑制材料 (JMDN コード : 70926000)

## 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)  
非吸収性歯科用骨再建インプラント材 (JMDN コード : 34006003)  
吸収性歯科用骨再建インプラント材 (JMDN コード : 34006004)

人工骨インプラント (JMDN コード : 17751000)  
非吸収性骨再生用材料 (JMDN コード : 70437103)  
吸収性骨再生用材料 (JMDN コード : 70437204)  
コラーゲン使用人工骨 (JMDN コード : 17756000)  
歯科用コラーゲン使用骨再生材料 (JMDN コード : 70437304)  
歯科用骨再建インプラント材 (JMDN コード : 34006009)  
人工下顎骨 (JMDN コード : 35261000)  
コラーゲン使用吸収性神経再生誘導材 (JMDN コード : 71034004)  
コラーゲン使用吸収性局所止血材 (JMDN コード : 35895200)  
非吸収性歯周組織再生用材料 (JMDN コード : 70436003)  
吸収性歯周組織再生用材料 (JMDN コード : 70436004)

### 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するものであるが、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、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って、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

### 5-1 機械器具部と組織形成系薬物が一体不可分である 2-2 記載の製品。

（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、期待する臨床上の結果、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

床上の結果、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」の範囲内、若しくは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内に限定される。

## (2) 非臨床評価事項

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あるので、機械器具部のみを用いてこれら进行评估する場合は、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、以下の項目を評価する。

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    | ○    | ○<br>(有効性に関わる生物的作用を評価) | ○#    |
| 薬物担持部 | ○    |                        | ○     |
| 製品    | ●    | ○                      | ●#    |

●：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。

## 1 品質評価事項

### 1.1 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。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。

### 1.2 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。

### 1.3 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。

### 1.4 滅菌の評価

製品が滅菌済みとして供給される場合は、無菌性に関して保証水準 (SAL)  $10^{-6}$  を担保する。

残留物が存在する滅菌方法に関しては残留物を評価する。エチレンオキシド滅菌における滅菌残留物の許容限度は、ISO10993-7 に規定された限界を超えないものとする<sup>9</sup>。また、平成 22 年 10 月 12 日付け薬食機発 1012 第 2 号「エチレンオキシド滅菌における滅菌残留物の許容限度の取扱いについて」<sup>10</sup> も参考とするものとする。滅菌品は製品品質の滅菌耐久性を評価する。

## 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：無機材料中の金属イオン)、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、加えて機械器具部と薬物担持部の生物学的安全性評価を行う。ただし、機械器具部と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。

医療機器としての生物学的安全性評価は、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」<sup>11</sup>を参考に（ただし、歯科用材料は平成 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」<sup>12</sup>も参考にすること）、JIS T0993-1<sup>13</sup> 又は ISO10993-1<sup>14</sup> に準拠して行う。

### 3.1 製品の安全性評価

製品全体の生物学的安全性を、該当する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る<sup>11-14</sup>。

### 3.2 機械器具部の安全性評価

機械器具部の生物学的安全性を、該当する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る<sup>11-14</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<sup>11-14</sup>を行う。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」の観点から評価する。加えて、薬物塔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。
- 製品の臨床的な有効性および安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績または

既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験の実施が必要となる<sup>15</sup>。

- 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。

## 5-2 機械器具部と組織形成系薬物が一体不可分である2-3記載の製品。

### (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、一般的名称の定義の範囲内の使用目的、若しくは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内に限定される。

### (2) 非臨床評価事項

- 機械器具部、薬物、薬物担持部、製品の4つの評価対象について、表2に従って品質評価、有効性評価、安全性評価を行う。

表2 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    | ○    | ○<br>(有効性に関わる生物的作用を評価) | ○#    |
| 薬物担持部 | ○    |                        | ○     |
| 製品    | ○    | ○                      | ○#    |

#：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一部省略可能な事項があることを示す。

- 品質評価のうち、機械器具部における品質評価とは機械器具部の物理化学的特性等を評価すること、薬物における品質評価とは搭載薬物の確認、含有量、溶出性等を評価すること、薬物担持部における品質評価とは薬物担持部からの溶出物等を評価すること、製品における品質評価とは安定性、耐久性、無菌性を評価することである。
- 製品によっては、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。
- 評価試験を実施する場合には、製品を用いて機械器具部の品質を評価することが可能な場合がある等、評価試験に使用するサンプルと評価対象は必ずしも一致しない。

## 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評価を行う。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、製品全体の特性評価が必要ないことの妥当性を示す。承認前例のない機械器具部原材料、若しくは、承認前例が有っても製造工程で物理的又は化学的特性が変化する機械器具部原材料は、最終製品としての機械器具部原材料について物理化学的特性を評価する。

## 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。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

5 - 1 (2) 1.2 と同じ。

## 1.4 薬物担持部の品質評価

5 - 1 (2) 1.3 と同じ。

## 1.5 滅菌の評価

5 - 1 (2) 1.4 と同じ。

# 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

5 - 1 (2) 2.1 と同じ。

## 2.2 製品の薬物活性

5 - 1 (2) 2.2 と同じ。

## 2.3 製品の有効性評価

一般的名称の定義で規定される医療機器性能の観点に加えて、薬物搭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）を薬物に使用の場合は、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、加えて機械器具部と薬物担持部の生物学的安全性評価を行う。ただし、機械器具部と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。

医療機器としての生物学的安全性評価は、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」<sup>11</sup>を参考に（ただし、歯科用材料は平成 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」<sup>12</sup>も参考にすること）、JIS T0993-1<sup>13</sup> 又は ISO10993-1<sup>14</sup> に準拠して行う。

### 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>11-14</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<sup>11-14</sup>を行う。

### 3.3 製品の薬物安全性評価

5-1（2）3.3 と同じ。

### 3.4 薬物担持部の安全性評価

5-1（2）3.4 と同じ。

### 3.5 薬物動態

5-1 (2) 3.5 と同じ。

### 3.6 薬物の安全性評価

5-1 (2) 3.6 と同じ。

#### (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、総合的に臨床上の結果、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も考慮すること。
- 製品の臨床的な有効性および安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績または既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験の実施が必要となる<sup>15</sup>。
- 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。

### 5-3 機械器具部と組織形成系薬物が一体不可分でない2-2記載の製品（セット製品）。

#### （1）使用目的又は効果

5-1（1）と同じ。

#### （2）非臨床評価事項

機械器具部または埋植時製品全体を用い、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进行评估する場合は、埋植時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、以下の項目を評価する。

表3 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    | ○                     | ○<br>(有効性に関わる生物的作用を評価) | ○#    |
| 埋植時製品 | ●<br>(安定性、保存方法、滅菌を除く) | ○                      | ●#    |
| 製品    | ○<br>(安定性、保存方法、滅菌の評価) |                        |       |

#：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。

#### 1 品質評価事項

##### 1.1 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。薬物の安定性について留意することが必要であること。

##### 1.2 薬物の品質評価

5-1（2）1.2の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

##### 1.3 滅菌の評価

5-1（2）1.4と同じ。

## 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。

### 2.2 埋植時製品の薬物活性

埋植時製品の抽出液、若しくは埋植時製品全体を用い、薬物の組織形成活性の評価を行う。抽出液を使用して評価する場合は、埋植時製品の用法に鑑みて妥当な抽出法である必要がある。製品を用いて埋植時製品の薬物活性を評価する場合は、埋植時製品を使用した評価が必要ないことの妥当性を示す。

### 2.3 埋植時製品の有効性評価

5・1（2）2.3の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

## 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 埋植時製品の薬物安全性評価、3.4 薬物動態評価、3.5 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、埋植時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、埋植時製品を使用した生物学的安全性評価を行うことが必要であり、加えて機械器具部の生物学的安全性評価を行う。ただし、機械器具部の承認状況によっては、埋植時製品、機械器具部の各対象に対する試験結果や評価結果を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。

生物学的安全性評価は、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」<sup>11</sup>を参考に（ただし、歯科用材料は平成 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」<sup>12</sup>も参考にすること）、JIST0993-1<sup>13</sup> 又は ISO10993-1<sup>14</sup> に準拠して行う。

### 3.1 埋植時製品の薬物安全性評価

5・1（2）3.1の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

3.2 機械器具部の安全性評価

5-1 (2) 3.2 と同じ。

3.3 埋植時製品の薬物安全性評価

5-1 (2) 3.3 の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

3.4 薬物動態

5-1 (2) 3.5 と同じ。

3.5 薬物の安全性評価

5-1 (2) 3.6 と同じ。

(3) 臨床評価事項

5-1 (3) の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

#### 5-4 機械器具部と組織形成系薬物が一体不可分でない2-3記載の製品（セット製品）。

##### （1）使用目的又は効果

5-2（1）と同じ。

##### （2）非臨床評価事項

- 機械器具部、薬物、埋植時製品、製品の4つの評価対象について、表4に従って品質評価、有効性評価、安全性評価を行う。製品を評価対象にして安定性及び保存方法、及び滅菌の評価を行う。

表4 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    | ○                     | ○<br>(有効性に関わる生物的作用を評価) | ○#    |
| 埋植時製品 | ○<br>(安定性、保存方法、滅菌を除く) | ○                      | ○#    |
| 製品    | ○<br>(安定性、保存方法、滅菌の評価) |                        |       |

#：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。

- 品質評価のうち、機械器具部における品質評価とは機械器具部の物理化学的特性等の評価すること、薬物における品質評価とは搭載薬物の確認、含有量、溶出性等を評価すること、埋植時製品における品質評価とは耐久性を評価すること、製品における品質評価とは安定性、無菌性を評価することである。
- 評価試験を実施する場合には、埋植時製品を用いて機械器具部の物理化学特性を評価することが可能な場合がある等、評価試験に使用するサンプルと評価対象は必ずしも一致しない。

#### 1 品質評価事項

##### 1.1 機械器具部の品質評価

5-2（2）1.1の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

##### 1.2 安定性および保存方法

5-3 (2) 1.1 と同じ。

### 1.3 薬物の品質評価

5-1 (2) 1.2 の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

### 1.4 滅菌の評価

5-1 (2) 1.4 と同じ。

## 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

5-3 (2) 2.1 と同じ。

### 2.2 埋植時製品の薬物活性

5-3 (2) 2.2 と同じ。

### 2.3 埋植時製品の有効性評価

5-2 (2) 2.3 の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

## 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 埋植時製品の薬物安全性評価、3.4 薬物動態評価、3.5 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、埋植時製品の安全性試験、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、埋植時製品を使用した生物学的安全性評価を行うことが必要であり、加えて機械器具部の生物学的安全性評価を行う。ただし、機械器具部の承認状況によっては、埋植時製品、機械器具部の各対象に対する試験結果や評価結果を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。

生物学的安全性評価は、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」<sup>11</sup>を参考に（ただし、歯科用材料は平成 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」<sup>12</sup>も参考にすること）、JIST0993-1<sup>13</sup> 又は ISO10993-1<sup>14</sup> に準

抛して行う。

3.1 埋植時製品の安全性評価

5-2 (2) 3.1 の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

3.2 機械器具部の安全性評価

5-2 (2) 3.2 と同じ。

3.3 埋植時製品の薬物安全性評価

5-1 (2) 3.3 の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

3.4 薬物動態

5-1 (2) 3.5 と同じ。

3.5 薬物の安全性評価

5-1 (2) 3.6 と同じ。

(3) 臨床評価事項

5-2 (3) の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

### 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、関連する報告書も参考にしつつ十分な妥当性を示す必要がある<sup>16</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。

5-1 (1) 使用目的又は効果、

5-2 (1) 使用目的又は効果、

5-3 (1) 使用目的又は効果、

5-4 (1) 使用目的又は効果について

薬物塔載により期待される臨床上的結果、効果等は臨床で検証することが前提で、検証できない場合には、審査ガイドラインや承認基準や認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」、若しくは一般的名称の定義の範囲内の使用目的に限定される。以下は審査ガイドライン、承認基準、認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」、一般的名称に規定された使用目的の例示である。

・審査ガイドラインに記載された「使用目的、効能又は効果」の例

脊椎内固定器具：脊椎の一時的な固定、支持又はアラインメント補正を目的に使用する。

体内固定用髓内釘：上腕骨、大腿骨、脛骨等の長管骨の骨折に対する固定・接合を目的に使用する。

体内固定用コンプレッションヒッププレート：大腿骨頸部の骨折に対する固定又は接合に用いること。

体内固定用ケーブル：骨の固定、骨と軟部組織の締結若しくは縫合又は骨とインプラントの固定に用いる。

体内固定用ピン：骨片の固定及び牽引、牽引装置の支持、骨、軟部組織若しくは靱帯の固定又は骨延長に用いること。

体内固定用ネジ及び体内固定用プレート：骨に対する固定又は接合に用いること。

人工股関節：機能不全に陥った股関節と置換することにより、股関節の代替として機能する。

人工膝関節：機能不全に陥った膝関節と置換することにより、股関節の代替として機能する。

・承認基準に記載された「使用目的、効能又は効果」の例

歯科用インプラント：歯の欠損部位の顎骨内に埋植し、歯科用補綴物を支持することによって咀嚼機

能を回復させるものであること。

- ・ 認証基準に記載された「使用目的、効能又は効果」の例

歯科用根管充填シーラ(JMDN コード：36095000)：歯の根管の封鎖に用いること。

歯科用覆髄材料(JMDN コード：38770000)：歯の窩洞の覆髄に用いること。

歯科用歯周保護材料(JMDN コード：35573000)：歯周組織の被覆・保護に用いること。

歯科充填用ガラスポリアルケノエートセメント(JMDN コード：70848002)：口腔内での歯の窩洞・欠損の充填（成形修復）又は人工歯冠の補修に用いること。

歯科接着用レジンセメント(JMDN コード：70836002)：歯科修復物・歯科修復材・歯科装置・口腔内硬組織のいずれかの相互間の接着に用いること。

歯科用象牙質接着材(JMDN コード：42483002)：象牙質を含む窩洞若しくは欠損又は人工歯冠等装置への接着に用いること。

歯科充填用コンポジットレジン(JMDN コード：70847002)：口腔内での歯の窩洞・欠損の成形修復（根管内への適用を除く。）又は人工歯冠の補修に用いること。

- ・ 一般的名称の定義に記載された「使用目的、効能又は効果」の範囲の例

脊椎ケージ(JMDN コード：38161003)：椎間板又は脊椎の一部の代わりに脊柱構造の高さを置換、矯正又は修復するために用いる器具をいう。通常、金属、ポリマー、吸収性材料、他の人工材料、生物学的材料、又はこのような物質の組合せを原材料とする。

非吸収性歯科用骨再建インプラント材(JMDN コード：34006003)：顎骨内の欠損部を満たしたり(充填)、顎骨の築盛(補強)のための歯科治療に用いる非吸収性の生体材料をいう。

吸収性歯科用骨再建インプラント材(JMDN コード：34006004)：顎骨内の欠損部を満たしたり(充填)、顎骨の築盛(補強)のための歯科治療に用いる吸収性の生体材料をいう。

人工骨インプラント(JMDN コード：17751000)：外傷、骨粗鬆症等の病的状態により欠損した骨を置換するために体内に挿入又は移植する骨基質の合成材料製器具をいう。粉体、液状及びペースト状等のものを含む。

非吸収性骨再生用材料(JMDN コード：70437103)：骨組織の再生を図る目的で、被覆、塗布、充填等によって患部に適用される非吸収性材料をいう。吸収性又は生物学的効果を意図するものを除く。医薬品を含有したり、生物由来原材料を使用したりすることがある。

吸収性骨再生用材料(JMDN コード：70437103)：骨組織の再生を図る目的で、被覆、塗布、充填等によって患部に適用される吸収性材料をいう。生物学的効果を意図したり、医薬品を含有したり、生物由来原材料を使用したりすることがある。

コラーゲン使用人工骨(JMDN コード：17756000)：外傷、骨粗鬆症又は病的状態により欠損した骨を置換するために体内に挿入又は移植するコラーゲン使用材料をいう。

歯科用コラーゲン使用骨再生材料(JMDN コード：17756000)：骨組織の再生を図る目的で被覆、塗布、充填等によって口腔内の患部に適用される材料で、コラーゲンを含有するものをいう。

歯科用骨再建インプラント材(JMDN コード：34006009)：歯科治療で顎骨内の欠損部の充填や顎骨の築

盛(補強)のために用いる吸収性又は非吸収性の生体材料をいう。ただし「非吸収性歯科用骨再建インプラント材」及び「吸収性歯科用骨再建インプラント材」を除く。

人工下顎骨(JMDN コード：35261000)：下顎の変形の矯正又は容貌の改善のために下顎の軟部組織に植え込む器具をいう。通常、ポリマー製である。

コラーゲン使用吸収性神経再生誘導材(JMDN コード：71034004)：外傷等による末梢神経断裂・欠損部に導入して両断端に連続性を持たせ、神経の再生の誘導と機能再建を目的とした、身体に吸収されるコラーゲン使用器具をいう。

コラーゲン使用吸収性局所止血材(JMDN コード：35895200)：止血のために、外科切開口、皮膚創傷又は内部構造に適用する、身体に吸収される素材からなるコラーゲン使用器具をいう。

非吸収性歯周組織再生用材料(JMDN コード：70436003)：歯周組織の再生を図る目的で、被覆、塗布、充填等によって口腔内の患部に適用される非吸収性材料をいう。医薬品を含有することがある。

吸収性歯周組織再生用材料(JMDN コード：70436004)：歯周組織の再生を図る目的で、被覆、塗布、充填等によって口腔内の患部に適用される吸収性材料をいう。医薬品を含有することがある。

医薬品含有歯科用根管充填シーラ(JMDN コード：70874000)：歯根管の永久的な封鎖のために用いる材料で、医薬品を含有するものをいう。水分の補助なしで硬化するものもある。根管充填ポイントを併用することがある。正根充、即ち歯冠側からの根管充填に用いる。

医薬品含有歯科用覆髄材料(JMDN コード：70852000)：深い窩洞の覆髄に用いる材料で、医薬品を含むものをいう。覆髄用酸化亜鉛ユージオールセメントを含む。

医薬品含有歯科用象牙質接着材(JMDN コード：42483003)：主にコンポジット充填材、修復物又は合着材の象牙質接着を促進するために用いる、医薬品成分を含有する材料をいう。エナメル質に対する接着材として用いることもできる。

医薬品含有歯科接着用レジンセメント(JMDN コード：70836003)：レジン又は無機質粉末を含むレ진을主体とし、医薬品成分を含有する材料で、補綴物等の接着に用いるものをいう。歯科用象牙質接着材料、歯科用エッチング材等を含むことがある。

医薬品含有歯科充填用グラスポリアルケノエートセメント(JMDN コード：70848003)：アルミノシリケートガラス粉末とアルケノ酸水溶液との反応、又はアルミノシリケートガラス・ポリ酸粉末混合物と、水又は有機酸水溶液との反応に基づくセメントで、医薬品成分を含むものをいう。歯牙の充填修復に用いる。

#### 5-1 (2) 非臨床評価事項、

#### 5-2 (2) 1.1 機械器具部の品質評価、

#### 5-3 (2) 非臨床評価事項、

#### 5-4 (2) 1.1 機械器具部の品質評価について

物理化学的特性、機械的安全性を評価する際、機械器具部と製品では特性が異なる可能性があるので、機械器具部のみを用いて評価する場合は、製品全体を使用した評価が必要ないことの十分な妥当

性を示す。また、薬物放出が完了して薬物担持部も消失した場合等、機械器具部と生体との直接接触が生じる可能性があるため、機械器具部と製品全体の両方を対象にした生物学的安全性評価を行う必要がある。

5-1 (2) 1.1 安定性および保存方法、

5-2 (2) 1.2 安定性および保存方法、

5-3 (2) 1.1 安定性および保存方法、

5-4 (2) 1.2 安定性および保存方法について

製品の保存期間および保存方法を設定するための安定性試験を行う。流通するために包装された製品を用い、関連する安定性ガイドライン<sup>17-19</sup>を参考に評価する。

5-1 (2) 1.2 薬物の品質評価、

5-2 (2) 1.3 薬物の品質評価、

5-3 (2) 1.2 薬物の品質評価、

5-4 (2) 1.3 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。

5-1 (2) 1.3 薬物担持部の品質評価、

5-2 (2) 1.4 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。

5-1 (2) 2.1 薬物使用の妥当性・薬物の生物的作用、

5-2 (2) 2.1 薬物使用の妥当性・薬物の生物的作用、

5-3 (2) 2.1 薬物使用の妥当性・薬物の生物的作用、

5-4 (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、無機材料や合金の成分等に該当する薬物のように（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。

5-1 (2) 2.2 製品の薬物活性、

5-2 (2) 2.2 製品の薬物活性、

5-3 (2) 2.2 埋植時製品の薬物活性、

5-4 (2) 2.2 埋植時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<sup>1</sup>。

5-1 (2) 2.3 製品の有効性評価、

5-2 (2) 2.3 製品の有効性評価、

5-3 (2) 2.3 埋植時製品の有効性評価

5-4 (2) 2.3 埋植時製品の有効性評価について

製品若しくは埋植時製品の有効性評価の一部を機械器具部や薬物担持部を用いて評価する場合は、十分な妥当性を示す必要がある。

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、少なくとも有効性が同等であることを示すべきである。

5-1 (2) 3 安全性評価、

5-2 (2) 3 安全性評価、

5-3 (2) 3 安全性評価、

5-4 (2) 3 安全性評価について

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（1.2 又は 1.3）での薬物確認と溶出性評価、及び安定性評価（1.1 又は 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 (2) 3.1 製品の安全性評価、

5-4 (2) 3.1 埋植時製品の安全性評価について

製品や埋植時製品の生物学的安全性評価の一部を機械器具部の安全性評価や薬物担持部の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。

5-1 (2) 3.1 製品の薬物安全性評価、

5-2 (2) 3.3 製品の薬物安全性評価、

5-3 (2) 3.1 埋植時製品の薬物安全性評価、

5-4 (2) 3.3 埋植時製品の薬物安全性評価について

製品や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。

5-1 (2) 3.2 機械器具部の安全性評価、

5-2 (2) 3.2 機械器具部の安全性評価、

5-3 (2) 3.2 機械器具部の安全性評価、

5-4 (2) 3.2 機械器具部の安全性評価について

製品若しくは埋植時製品の使用時に、薬物放出が完了して薬物担持部も消失した場合等、機械器具部と生体との直接接触が生じる可能性があることを考慮し、機械器具部を対象にした生物学的安全性評価を行う必要がある。

5-1 (2) 3.2 薬物担持部の安全性評価、

5-2 (2) 3.4 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。

5-1 (2) 3.3 薬物動態、

5-2 (2) 3.5 薬物動態、

5-3 (2) 3.2 薬物動態、

5-4 (2) 3.4 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>20</sup>に留意すること。

#### 5-1 (2) 3.4 薬物の安全性評価

#### 5-2 (2) 3.6 薬物の安全性評価

#### 5-3 (2) 3.3 薬物の安全性評価、

#### 5-4 (2) 3.5 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>20-23</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>20-23</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>24</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>20</sup>に留意すること。

#### 5-1 (3) 臨床評価事項

#### 5-2 (3) 臨床評価事項、

#### 5-3 (3) 臨床評価事項、

#### 5-4 (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>20</sup>。

無機材料や合金の成分等に該当する組織形成系薬物のように（例：無機材料中の金属イオン）単独で薬物が存在し得ないために、薬物単体での安全性臨床試験を省略する場合は、製品の目的とリスク、医療機器の基準のリスク段階<sup>24</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。

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。また、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。臨床的意義や安全性に関連する評価項目としては、例えば、以下のような例が想定されるが、これらの評価項目は単なる例示であるため、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。有効性の評価は、臨床的有効性の評価と画像による有効性評価を組み合わせることが望ましい。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。

脊椎内固定器具：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、再手術の頻度、インプラントの変形・破損や緩み、抜去困難となる事象、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、疼痛、機能、神経症状などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による脊椎固定、椎間可動性などの放射線学的所見。（脊椎の一時的な固定、支持又はアラインメント補正の達成度評価）

体内固定用髄内釘：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、インプラントの変形・破損や緩み、偽関節率、抜去困難となる事象、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、疼痛、歩行機能などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による骨折癒合率などの放射線学的所見。（下肢長管骨の骨折に対する固定・接合の達成度評価の場合）

体内固定用コンプレッションヒッププレート：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、インプラントの変形・破損や緩み、偽関節率、抜去困難となる事象、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、疼痛、歩行機能などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による骨折癒合率などの放射線学的所見。（大腿骨頸部の骨折に対する固定又は接合の達成度評価）

体内固定用ケーブル：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、インプラントの変形・破損や緩み、骨折癒合を阻害・遅延させるような事象の有無、偽関節率、抜去困難となる事象、薬物由来の有害事象の有無など。有効性評価項目として、骨と軟部組織若しくは骨とインプラントの固定が臨床的に達成されていることの所見。

体内固定用ピン：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、インプラントの変形・破損や緩み、抜去するピンの場合は抜去困難となる事象、薬物由来の有害事象の有無など。創外固定ピン等の抜去するピンの場合、臨床的有効性評価項目としては、例えば、抜去トルク、又は抜去トルクと挿入トルクの比、ピンの動揺、疼痛、機能などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による骨とピンの癒合などの放射線学的所見。抜去しないピンの場合、臨床的有効性評価項目としては、例えば、疼痛、機能などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による骨とピンとの癒合などの放射線学的所見。（骨片の固定及び牽引、牽引装置の支持、骨、軟部組織若しくは靱帯の固定又は骨延長における臨床的達成度評価）

体内固定用ネジ及び体内固定用プレート：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、インプラントの変形・破損や緩み、骨折癒合を阻害・遅延させるような事象

の有無、偽関節率、抜去困難となる事象、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、疼痛、機能などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による骨折癒合率などの放射線学的所見。（骨折に対する固定・接合の達成度評価）

人工関節：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、再手術の頻度、インプラントの破損やゆるみ、合併症の発現頻度、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、疼痛、関節可動域などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による骨溶解の有無、インプラントの移動などの放射線学的所見。（関節機能再建の達成度評価）

骨欠損を有する歯周組織に使用される人工骨等：安全性評価項目としては有害事象・不具合。臨床的有効性評価項目としては、例えば、歯周ポケット深さの減少量、臨床的アタッチメントレベルの増加量などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による骨欠損底部とセメントエナメル境との距離や骨欠損部の骨形成量などの放射線学的所見。

骨欠損・骨萎縮を有する顎骨に使用される人工骨等：安全性評価項目としては有害事象・不具合。臨床的有効性評価項目としては、例えば、骨増生量（高さ・幅）などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立なレントゲン像評価委員会の判定による骨欠損部の骨形成量や骨萎縮部の骨増生量などの放射線学的所見。

歯周組織再生用材料：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、発赤、腫脹、疼痛、排膿、抜去困難となる事象（非吸収性材料に限る）、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、機能、外観などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立したレントゲン像評価委員会の判定による歯槽骨の治癒状態などの放射線学的評価。

歯科用骨再生用材料・骨再建インプラント材：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、発赤、腫脹、疼痛、排膿、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、機能、外観などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立したレントゲン像評価委員会の判定による骨の治癒状態などの放射線学的評価。

歯科用インプラント：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、破折、インプラントの変形・緩み、抜去困難となる事象（抜去するインプラントの場合）、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、機能、インプラントの動揺度、外観などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例

えば、独立したレントゲン像評価委員会の判定による骨との結合状態などの放射線学的評価。

人工下顎骨：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、発赤、腫脹、疼痛、排膿、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、機能、外観などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立したレントゲン像評価委員会の判定による顎の形状などの放射線学的評価。

歯科用歯周保護材料：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、発赤、腫脹、疼痛、排膿、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、機能、外観などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立したレントゲン像評価委員会の判定による歯槽骨の形状維持などの放射線学的評価。

歯科用根根管填材料、歯科用修復・接着材料：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、疼痛、排膿、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、機能、外観などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立したレントゲン像評価委員会の判定による根管の封鎖状態、根尖や辺縁歯周組織の病変の有無などの放射線学的評価。

歯科用覆髄材料：安全性評価項目としては有害事象・不具合、例えば、疼痛、排膿、薬物由来の有害事象の有無など。臨床的有効性評価項目としては、例えば、疼痛、機能などの臨床学的所見。画像による有効性評価項目としては、例えば、独立したレントゲン像評価委員会の判定による根尖や辺縁歯周組織の病変の有無などの放射線学的評価。

#### 【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な物理的・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. ISO 10993-7 Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
10. 平成 22 年 10 月 12 日付け薬食機発 1012 第 2 号通知「エチレンオキシド滅菌における滅菌残留物の許容限度の取扱いについて」
11. 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」
12. 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」
13. 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
14. ISO 10993 Biological evaluation of medical devices-- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
15. 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」
16. 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>
17. 平成 20 年 9 月 5 日薬食機発第 0905001 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「医療機器の有効期間の設定と安定性試験について」
18. 平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「安定性試験ガイドラインの改定について」
19. ASTM F1980 - 07(2011) Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices
20. 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」
21. 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」

22. 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」
23. 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」
24. 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<br>牛骨コーゲン |                                                     |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                             |
| 薬物<br>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<br>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、感作性、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。
- ・通常の治療法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<br>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 |                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・既承認品のため生物学的安全性評価省略か。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 薬物<br>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）。  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</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、免疫毒性試験（抗体形成）。</li> <li>・薬物＋担持部を用い、医薬品基準で、免疫毒性試験（埋植）</li> <li>・薬物を用い、医薬品基準で、薬物動態試験。</li> <li>・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）。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> |
| 薬物担持体<br>ACS<br>（吸収性コ<br>ラーゲンス<br>ポンジ） |                                       |                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・薬物＋担持部を用い、医薬品基準で、免疫毒性試験（埋植）</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 製品全体                                   | ・                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</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

- ・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、靱帯肥厚、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 カ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 カ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<br>牛骨コーゲン |      |                                                                                        | <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<br>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<br>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<br>ACS<br>(吸収性<br>コラーゲ<br>ンスポン<br>ジ) |                                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 薬物<br>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<br>体<br>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髓炎症例、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・γ 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て済む。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<br>( $\beta$ TCP) | <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<br>(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<br>(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βTCP、βTCP+0.3mg/mL rhPDGF、βTCP+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。βTCP群59例、βTCP+0.3mg/mL rhPDGF群60例、βTCP+1.0mg/mL rhPDGF群61例。
- ・結果：術後3か月でのCAL変化はβTCP群3.3、βTCP+0.3mg/mL rhPDGF群3.8(P=0.04)、βTCP+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<br>ACS<br>(吸収性<br>コラーゲ<br>ンスポン<br>ジ) |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |
| 薬物<br>rhBMP                                |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |
| 薬物担持<br>体<br>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。