

に PLLA を含んだ分解細片が放出され、貪食されていることが確認されたが、HA の骨伝導能による周囲骨の直接結合は継続し、骨吸収や炎症反応は認められなかったとの検討結果が得られ、安全性については問題ないとの考察が提出された。

審査センターは、専門協議の議論をふまえ、この検討結果を含め本品の生物学的安全性について検討し、これを了承した。

【滅菌】

滅菌についてはエチレンオキシドガス（EOG）滅菌が行われており、滅菌バリデーションについての資料が提出され、無菌性保証水準（SAL）が 10^{-6} 以上であるとしており、残留エチレンオキシドガス濃度については、ガスクロマトグラフィーによる測定試験結果から、残留濃度 $25 \mu\text{g/g}$ 以下の限度値になることが確認されている。

審査センターはこれを了承した。

ホ 性能に関する資料

性能を裏付ける試験としては、まず初期強度試験として、曲げ強度、曲げ弾性率、引っ張り強度、剪断強度、トルク強度の測定が行われた。

次に、本品の生体内での挙動を推定する目的で直径 3.2mm、長さ 30mm のロッドをリン酸緩衝生理食塩水に浸漬させて曲げ強度と PLLA の粘度平均分子量の経時変化を調べる In vitro 試験が行われ、さらに、In vivo 試験として、本品の生体内における分解特性を調べる目的で家兎背部皮下埋入試験、本品の骨中における分解特性を調べる目的で家兎大腿骨骨髓中埋入試験、半円柱状プレートを家兎の脛骨表面に固定し、経時的に脛骨とともに取り出して、PLLA の粘度平均分子量および皮質骨表面との結合強度を調べる目的で家兎脛骨表面固定試験が行われた。

また、PLLA のみでは X 線透過性であったが、HA を配合することにより X 線不透過性となり、レントゲン写真による経過観察が可能になるとする性能について治験成績等をまとめた論文による評価結果が提出された。

これらの成績に関しては、フィクソープとの比較検討がなされていた。

<初期強度試験>

初期強度試験においては、引っ張り強度試験以外のすべてにおいて本品はフィクソープと同等以上であり、引っ張り強度についてはフィクソープに比べ低いものの緻密骨のそれに比べれば同等以上であったため骨接合材としては十分使用可能な

強度を有すると結論づけられていた。

<In vitro 試験>

In vitro 試験の結果からは、本品の曲げ強度は、初期値が MPa で、浸漬後 週で MPa であり、%の強度を維持しており、その後 週まで生体皮質骨を上回る強度を維持していた。一般に骨癒合に要する期間は、8 週から 12 週と言われており、本品の曲げ強度は、その間生体皮質骨のそれを上回る値を維持しており、しかも臨床実績のある既承認品のフィクソープより初期曲げ強度は高く、強度維持期間に於いても統計的有意差はなく同等であることが確認されたことにより、臨床使用しても強度的な性能に問題がないと判断されていた。

一方、本品の粘度平均分子量は、初期値が で、浸漬後 週で 週で であるのに対して、フィクソープの初期値は、 で、浸漬後 週で 週ではまだ であるため、フィクソープに比べ本品は、分解速度が早いことが示された。

フィクソープに比べ分解速度が早いことについて、以下のとおり考察されていた。すなわち、(1)フィクソープは PLLA のみからなる均質な材料であるため、材料内部に体液（水分）が達しにくく、加水分解が材料表面から徐々に内部へと進行する。一方、本品は HA が表面に顕在しているため、体液が埋入後の比較的速い段階から PLLA と HA の界面を通して内部に達する。そのため、加水分解が材料表面だけでなく、内部からも進行し、粘度平均分子量の低下が速く進む。(2)分解の進行とともに、HA が吸収されて材料が多孔質になるため、材料の表面積が増加し、材料が水分と接触しやすくなり、PLLA の加水分解による粘度平均分子量の低下がより速く進行する。

以上のことから、本品は、フィクソープに比べ分解速度が速く、完全に吸収され消失するまでの期間が短縮されると結論づけられていた。

<In vivo 試験>

家兎背部皮下埋入試験の結果からは、本品の初期強度はフィクソープより高く、埋入後 週までの経時変化はフィクソープと同等であったこと、粘度平均分子量の低下がフィクソープより総体的に速く進行するため、完全分解吸収に要する期間がフィクソープより短縮されると考えられること、これに加えて家兎骨中埋入試験における骨界面の組織学的観察結果及び骨表面固定試験の結果、フィクソープに比較して骨との親和性が高く、表面に含有している HA の一部が顕在しているため、フィクソープにはない生体活性を有しており、線維性組織を介することなく周囲骨と直接接触してより高い結合強度を示すことができることが示され、フィクソープ

より安定した高い固定力を発揮する骨接合材であると判断されていた。

< X線透過性 >

X線透過性については、本品の治験成績をまとめた論文及び動物実験の論文等から評価がなされていたが、使用部位や撮影条件によっては識別しにくい場合もあるため、使用上の注意にその旨を記載するとされていた。

審査センターは、これらの性能データに関し、以下の問題点を申請者に提示し、見解を求めた。

- (1) 骨との結合能がより高いこと、本品の分解がフィクソープに比べて早く物理的強度を失ってから完全吸収までに要する時間が改良されたことを示すより具体的、客観的根拠を示すこと。
- (2) 本品が周囲骨と置き換わる可能性が高いとする点について、HAが優先的に溶解して PLLA のみが残存してしまい、PLLA 単体（フィクソープ）の場合と差異がない可能性もあることについて考察すること。

これに対し、申請者からは(1)については、①家兎脛骨表面固定試験の結果のより詳細な解析、②家兎の大腿骨遠位部に本品及びフィクソープを埋入し、結合組織の介在なしに直接結合している部分の長さをイメージアナライザーにより測定した後の Affinity Index(親和性の指標)の評価、③Detaching test による骨結合能の追加評価、④フィクソープと比較した本品の骨との界面の観察が提出され、これらの結果から、本品の Affinity Index の値及び骨との結合強度(Detaching test)がフィクソープよりも有意に高いことが示され、これは本品が骨と直接結合する、高い骨学的生体活性を有することを示すものであるとの考察がなされた。また、家兎を用いたロッドの長期埋入試験の結果、本品の完全吸収、骨置換に要する期間は約 年であることが予想され、フィクソープでは少なくとも 年以上を要したのでこれらの骨接合材の分解の速さの主たる決定要因（結晶化度、分子量、「デバイスの大きさ（厚み、径）、（容量）」、埋入部位、吸収性 HA の貪食反応）を勘案すると、本品の分解吸収の速さは、フィクソープのそれを上回ることはあっても遅くなることはないとは判断できるとの回答が得られた。

(2)については、埋入 4 年後の埋入部位の肉眼的観察、埋入部位の X 線所見、走査電子顕微鏡（SEM）による経時的観察の結果から、埋入後 4 年の時点でロッドの挿入孔は完全に修復され、骨置換が完了して PLLA 単体（フィクソープ）の場合には認められた骨孔は認められなかったことから置換性が高いと考えられるとの回答が得られた。

審査センターはこれらの評価について専門協議での議論もふまえ了承した。

へ 臨床試験の試験成績に関する資料

本品の臨床上の有効性、安全性評価については、国内 6 施設において、平成 8 年 7 月から平成 11 年 3 月に原則として術後 1 年以上経過観察を行うオープン試験が行われている。本臨床試験は、

本品での 60 例での評価が提出された。

症例構成の内訳としては、60 症例中、骨接合術に用いられた例が 21 症例 (35.0%)、骨移植術に用いられた例が 20 症例 (33.3%)、骨切り術に用いられた例が 14 例 (23.3%)、骨接合術及び骨移植術に用いられた例が 2 例 (3.3%)、その他の症例が 3 例 (5.0%) であった。使用された治験用具の種類はスクリュー 92 本、ワッシャー 5 個、ピン 26 本であった。

有効性評価対象症例は 56 例、安全性評価対象症例は 58 例であった。

有効性は、「手術時の経過」、「局所所見」、「X 線所見」、「総合評価」としてまとめられていた。

「手術時の経過」については、「術中の固定性」、「術直後の整復状態」、「術中のインプラントの折損」についての評価がなされていた。結果については表 1、2 に示す通りである。

表 1 術中の固定性、術直後の整復状態

	きわめて良好	良好	やや不良	不良
術中の固定性	19 (31.7%)	33 (55.0%)	8 (13.3%)	0
術直後の整復状態	25 (41.7%)	33 (55.0%)	2 (3.3%)	0

表 2 術中の骨接合材の折損

	折損なし	折損あり	合計
症例数	52 (86.7%)	8 (13.3%)	60
骨接合材の使用数	120 (93.0%)	9 (7.0%)	129

「術中の固定性」の「やや不良」の8例中7例は骨癒合が順調に得られたが、残り1例は膝離断性骨軟骨炎の骨片固定に使用された症例であり、移植骨片と母床の形状がやや不適合であったためと考察されていた。

また、「術直後の整復状態」について「やや不良」のうち1例は順調に骨癒合が得られたが、残りの1例は脛骨内果骨折・偽関節の例であり骨欠損部に骨移植せずに内固定した例で本品とは無関係な原因であると考察されていた。

術中に本品の折損があったのは、スクリューが8本、ワッシャーが1個であった。スクリューの折損原因は圧迫のかけ過ぎが2例で、それ以外は専用のタップを使用しなかった例が1例、ドリル孔が短かすぎた例が1例、など本品の機械的特性とは無関係な原因であったとのことであった。ワッシャーが折損した例についてはワッシャーがスクリューに対し、非垂直の状態で挿入され、偏った力がかかったことによるものであった。

「局所所見」については、表3の通りである。

表3 局所所見の結果

	なし	軽度	中等度	重度	評価不能
発赤	59 (98.3%)	0	0	0	1 (1.7%)
腫脹	58 (96.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
熱感	58 (96.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
圧痛*	56 (93.3%)	3 (5.0%)	0	0	1 (1.7%)
感染	59 (98.3%)	0	0	0	1 (1.7%)

* : 圧痛の評価は「なし」、「少し痛む」、「痛む」、「激しく痛む」の4段階で行った。表中の数字は「軽度」が「少し痛む」、「中等度」が「痛む」、「重度」が「激しく痛む」と評価された症例数を示す。

いずれも「なし」がほとんどであり、軽度腫脹と軽度熱感がそれぞれ1例ずつ認められたが、いずれも本品とは無関係な原因によるものであると判断されていた。圧痛については「少し痛む」が3例認められたが、うち1例は手術による術後の圧痛であり、他の1例は手術創そのものの痛みか骨切り部が骨癒合していないために生ずる痛み、残りの1例はスクリューヘッドの皮下突出による不快感が原因であった。

「X線所見」については、「骨片の転位」、「骨癒合の状態」、「周囲の骨吸収」、「術後の折損（変位）」について評価が行われ、被験者が来院しなかった等の理由により評価不能とされた例が2例あったが、結果は表4-7の通りである。