

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での  
審査結果は、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] : 医療用品 4 整形用品
- [ 一般的名称 ] : その他の外科・整形外科用手術材料 (人工硬膜)
- [ 販売名 ] : シームデュラ、ネオシーム
- [ 申請者 ] : グンゼ株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 12 年 7 月 31 日 (製造承認申請)
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査部

## 審査結果

平成 19 年 9 月 6 日

- [ 類 別 ] : 医療用品 4 整形用品
- [ 一般的名称 ] : その他の外科・整形外科用手術材料 (人工硬膜)
- [ 販売名 ] : シームデュラ、ネオシーム
- [ 申請者 ] : グンゼ株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 12 年 7 月 31 日 (製造承認申請)
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査部

### 審査結果

本品は、L-ラクチドと  $\epsilon$ -カプロラクトンの共重合体フィルムの中にグリコール酸重合体不織布を挟んだ 3 層構造を有する吸収性人工硬膜であり、脳硬膜欠損部を補綴するために使用される。

本品の新規性は、体内に埋入後、徐々に分解、吸収され、数ヶ月で硬膜様組織に置換される点であることから、人工硬膜に必要な特性に加え、動物モデル(ウサギ)を用いた硬膜再生試験が行われ、ヒトに使用するための基本的な性能が確認された。その他、非臨床試験として、強度試験、分解試験、針穴からの漏水性試験、生物学的安全性試験、触媒として使用されているスズの神経毒性試験及び原材料の物理的・化学的特性試験が添付された。また、本邦で実施された臨床試験では、安全性及び髄液漏れを中心した有効性の評価が行われ、代用硬膜として特段の問題は見られなかった。

これらの試験結果について、総合的に判断した結果、本品を承認しても差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目を以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

### 使用目的

脳硬膜欠損部の補綴

## 審査報告

平成 19 年 9 月 6 日

### 1. 審査品目

- [ 類 別 ] : 医療用品 4 整形用品
- [ 一般的名称 ] : その他の外科・整形外科用手術材料 (人工硬膜)
- [ 販売名 ] : シームデュラ、ネオシーム
- [ 申請者 ] : グンゼ株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 12 年 7 月 31 日 (製造承認申請)
- [ 申請時の使用目的 ] : 脳硬膜欠損部の補綴
- [ クラス分類 ] : クラスⅢ
- [ 特記事項 ] : なし

### 2. 審査品目の概要

本品は、脳硬膜欠損部を補綴するために使用される吸収性人工硬膜であり、L-ラクチドと  $\epsilon$ -カプロラク톤の共重合体フィルムの中にグリコール酸重合体不織布を挟んだ 3 層構造を有している。本品は体内に埋入後、徐々に分解、吸収され、数ヶ月で硬膜様組織に置換される。

### 3. 提出された資料の概略並びに審査センター及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター (以下「審査センター」) (平成 16 年 3 月末日まで) 及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下「総合機構」) (平成 16 年 4 月 1 日以降) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

#### イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 【起源又は発見の経緯】

従来、脳硬膜欠損の修復には乾燥屍体硬膜が臨床使用されてきたが、乾燥屍体硬膜を介したクロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD) 感染の可能性が報告され、

1997年3月28日付けの緊急安全性情報にて使用禁止となった。現在は、筋膜や頭蓋骨膜の自家移植や非吸収性人工硬膜（ゴアテックスEPTFEパッチⅡ（承認番号：16000BZY00180000））による補綴が行われている。しかし、自家移植は健常部位への侵襲性があり、大きい組織を採取することが困難なこと、また、非吸収性人工硬膜は素材特性より針穴からの髄液漏れを起こしやすいことから、生体内吸収性材料を用いた髄液漏れの少ない代用硬膜の開発が望まれてきた。

申請者は、代用硬膜に必要とされる条件として、①欠損部補填及び自家硬膜との縫合に対して十分な強度を有し、髄液漏れが少ないこと、②硬膜様組織の再生が完了した後に速やかに分解吸収されること、③安全な原材料から構成されることを挙げ、材料、構造の選定、評価を行った結果、生体内吸収性材料であるグリコール酸重合体（ $\text{MW} \sim \text{g/min}$ 。以下、「PGA」という）不織布を同じく生体内吸収性材料のL-ラクチド-ε-カプロラクトン共重合体（重量平均分子量： $\text{MW} \sim \text{MW}$ 。以下、「P(LA/CL)」という）フィルムで挟み込む3層構造の本品を開発した。

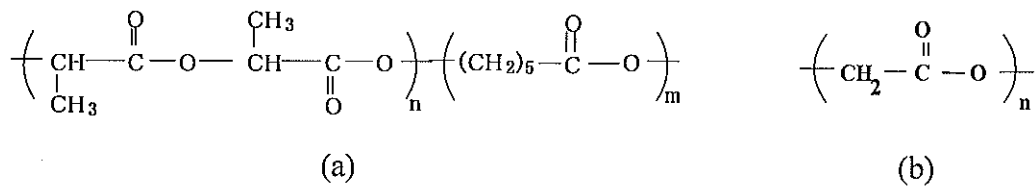


図1. (a) P(LA/CL) 及び(b) PGAの化学構造

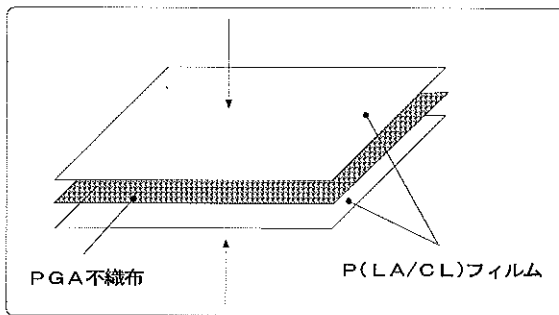


図2. 本品の3層構造

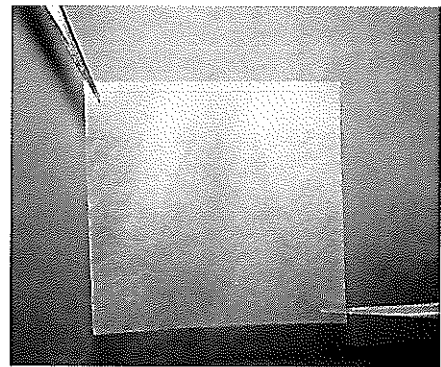


図3. 外観

### 【外国における使用状況】

本品は欧州において、脳硬膜欠損部の補綴を使用目的として、2003年4月にCEマークを取得し販売を開始している。平成19年8月までの集計によると、本品は欧州諸国で  $\text{MW}$  枚の販売実績があり、これまで本品との因果関係があるとみなされた不具合は報告されていない。

## ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

### 【物理的・化学的性質】

本品の物理的・化学的試験は原材料である P(LA/CL)及び PGA について、それぞれ評価された。P(LA/CL)については、性状、XXXXXXXXXX、融点、分子量、XXXXXXXXXX、重金属が評価され、PGA について、性状、赤外吸収スペクトル、融点、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、重金属に関する資料が提出された。

審査センター及び総合機構はこれらについて審査した結果、提出された試験成績を妥当なものとして了承した。

### 【規格及び試験方法】

PGA不織布の工程検査規格として外観及び面密度、P(LA/CL)フィルムの工程検査規格として外観及び厚み、最終製品の規格として、形状、外観、寸法、引張強度、無菌性保証、残留エチレンオキサイドガス濃度、分子量、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、重金属、エンドトキシンが設定されており、本品は全ての試験において規格に適合しているとする試験成績が提出されている。

審査センター及び総合機構は、後述の「その他の安全性」における議論を踏まえ、規格及び試験方法に関して了承した。

## ハ. 安定性に関する資料

安定性について、実時間保存試験（平均22℃、RH 50%、48ヶ月間）、1日間保存試験（80℃、RH 50%）、7日間保存試験（70℃、RH 50%）及び6ヶ月間保存試験（60℃、RH 90%）が行われ、6ヶ月間保存試験において引張強度で一部規格を下回る結果が見られた以外は、すべて規格に適合するとする資料が提出された。

総合機構は、6ヶ月保存試験において、安定性が懸念される成績が提出されているにもかかわらず、実時間保存試験結果をもって、有効期間を3年と主張する妥当性について説明を求めたところ、申請者から以下の回答を得た。

6ヶ月間保存試験の結果及び本品の特性を鑑みると、温度と湿度の影響を受けて劣化が進行することが懸念される。しかし、本品においては湿度管理された環境下で2次包装（アルミパック）されていることから、当該試験においては温度が主な劣化影響因子であると考えられる。実時間保存試験は平均22℃で4年間安定である成績が示されているが、この結果から1～30℃での安定性を担保する

には温度による劣化を考慮すると不十分であることから、欧州販売製品における保存条件との整合を考慮し、保存条件を1~27℃と設定した上で、アレニウスの式より27℃に換算した有効期間である2年10ヶ月に変更することとした。

審査センター及び総合機構は、本品は加水分解により劣化する製品であるが、適切な湿度管理下でアルミパック包装されていることから、保存条件として湿度を規定する必要はないと判断した。一方、温度については、実時間保存試験が22℃で行われており、この結果をもって本品が室温（1~30℃）で4年間安定であることを担保することは困難であることから、アレニウスの式により算出した有効期間（1~27℃における2年10ヶ月）に変更する申請者の見解を妥当なものとして判断した。

## 二. 生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

### 【生物学的安全性】

本品の生物学的安全性については、急性毒性試験、発熱性物質試験、埋植試験、皮内反応試験、溶血性試験、細胞毒性試験、皮膚感作性試験、復帰突然変異試験が実施され、皮膚感作性試験において弱い感作性がみられたことを除き、すべて陰性の試験成績が提出された。

総合機構は、生物学的安全性の評価に関連した以下の点について、申請者に回答を求めた。

1. 皮膚感作性試験において弱い感作性が確認されているが、問題ないと判断した理由について説明すること。
2. 遺伝毒性評価として、復帰突然変異試験のみ評価されているが、染色体異常に関する評価の必要性を検討すること。

これらの指摘に対し、申請者は以下のように回答した。

1. 皮膚感作性試験について認められた陽性は、メタノールによる0.68%抽出物の10%アセトン溶液で誘発した場合に見られたものであり、抽出溶媒、誘発濃度から考えて強いものではないが、本品による感作性について完全に否定することは難しいことから、添付文書において注意喚起することとした。
2. 本品と同一原材料（P(LA/CL)及びPGA）からなり、本品とポリマーの組成比と製品形状が異なる類似品を用いて実施した染色体異常試験の試験成績を追加提出する。この試験に用いた検体はP(LA/CL)：PGA比が本品とは異なるが、構成される原材料のうち文献調査<sup>1)</sup>において染色体異常の報告が確認されているジブチルスズ化合物については、類

似品の方が本品よりも多く含まれていることから、染色体異常試験を行う検体としては、より過酷な条件で検討がなされており問題ないと考える。類似品を用いた染色体異常試験において特段の問題を認めなかったことから、本品の染色体異常についても安全性が担保できると考える。

審査センター及び総合機構は、本品の感作性試験において陽性がみられた感作誘発濃度は最も高い濃度であり、その皮膚反応はそれほど強いものではなく、抽出溶媒、抽出率等を鑑みると量的にも過酷なものであることから、使用方法、使用量、使用環境を想定すると、臨床使用において大きな問題となるものではないと考える。また、本品を用いた染色体異常試験は省略されたが、本品よりもジブチルスズによる染色体異常のリスクが高いと考えられる類似品を用いた染色体異常試験において特段の問題が認められないことから、本品の染色体異常について、大きな問題はないと判断した。以上、専門協議における議論も踏まえ、本品の生物学的安全性について特段の問題はないと判断した。

#### 【その他の安全性】

##### 【滅菌】

本品は、エチレンオキサイドガス滅菌が行われており、滅菌の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)  $10^{-6}$  を担保できることが確認されている。また、残留エチレンオキサイ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。

審査センター及び総合機構はこれらの資料を審査した結果、滅菌に関する安全性について了承した。

##### 【その他】

ある種のスズ化合物は神経毒性のリスクを有することが知られていることから、本品の原材料に触媒として使用されているジブチルスズ及びオクチル酸スズの神経毒性に及ぼす影響について申請者に見解を求めたところ、以下のような回答を得た。

ラットの線条体スライスを用いた *ex vivo* 神経毒性試験の結果、ジブチルスズの神経毒性に関する最大無作用濃度は  $1.58 \times 10^{-7} \text{M}$ 、オクチル酸スズの最大無作用濃度は  $2.45 \times 10^{-6} \text{M}$  であった。本品の最大サイズ ( $84 \text{cm}^2$ ) に XXXXXXXXXX (XXXX ppm) のスズが含まれるとして、本品が 500ml の脳髄液中に一気に溶けたと仮定すると (バーストモード)、髄液中のスズ濃度はジブチルスズ： $6.8 \times 10^{-8} \text{M}$ 、オクチル

酸スズ： $6.0 \times 10^{-7} \text{M}$ と算出される。本品の分解試験の結果から算出した、一日に溶ける最大量において（加水分解モード）、髄液中のスズ濃度はジブチルスズ： $7.2 \times 10^{-10} \text{M}$ 、オクチル酸スズ： $6.4 \times 10^{-9} \text{M}$ と算出される。バーストモード及び加水分解モードいずれも *ex vivo* 試験で得られた最大無作用濃度を下回っており、より生体内の環境を模している加水分解モードにおいては、いずれも 500 倍以上の安全率を有することから、本品に含まれるスズの神経毒性については無視し得ると考える。なお、臨床試験において、スズの神経毒性を発現した場合、生じることが想定される痙攣等の有害事象は、通常手技上起こりうる程度以上には観察されていない。

総合機構は、本品を最大サイズ使用した場合であって、含有する全量のスズ化合物が一挙に放出された場合においても、最大無作用濃度を下回ることから、本品に含有されるスズ化合物による神経毒性については、臨床使用上大きな問題はないと考える申請者の見解を妥当と考えるが、スズの溶出量は使用量に依存し、臨床試験においては  $30 \text{cm}^2$  を超えて本品を使用した症例は少なかったことから、添付文書の使用上の注意に使用面積が  $30 \text{cm}^2$  を超える場合には、リスクベネフィットを勘案して使用する旨の注意喚起を行うとともに、使用成績調査において、痙攣の有無等、重篤な副作用についてより多くの症例で情報を収集し、更なる安全性について評価することが必要と判断した。

総合機構は、P(LA/CA)をラットに埋入した試験において、埋植 1 年後から腫瘍形成が見られたとの報告<sup>2)</sup>を踏まえ、本品の発癌性のリスクに関して考察するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

Nakamura らは、本品の原材料の一つである P(LA/CL)を原材料としたプレートを 2 年間ラット皮下に埋入したところ、埋入約 1 年後から腫瘍が発生し 2 年後の腫瘍発生率が 50%であると報告している<sup>2)</sup>。しかし、この試験において対照として使用されたポリエチレン (PE) と腫瘍発生率に関して有意差はなかったこと、本品の使用とは異なる環境下に埋植された当該プレートは分解が遅く埋入から 2 年後においても組織中に材料のフラグメントが観察されたこと及び腫瘍の組織像が PE 群と同じであったことから、ラットの皮下に P(LA/CL)を埋入して発生した腫瘍は PE の場合と同様に異物発癌であると考えられる。本品は後述のウサギ硬膜再生試験において 24 週で完全に吸収されており、異物発癌のリスクは問題となるものではないと考える。

審査センター及び総合機構は、本品がウサギ硬膜再生試験において 24 週（6 ヶ月）で完全に吸収されていることから、本品が組織に長期間接触する可能性



は低く、異物発癌のリスクは既承認品を上回るものではないと判断した。

#### ホ. 性能に関する資料

本品の性能を裏付ける試験として、機械的特性試験、分解性試験、硬膜再生試験、針穴からの漏水性試験が実施され、試験成績が提出された。

機械的特性試験では、厚み、引張強度、縫合強力、10%伸張時弾性率、光線透過率が検討され、本品はヒト硬膜に比べやや堅いものの同等以上の強度を有し、かつ、患部が観察可能な透明性を持つことが確認された。

分解性試験では、37℃生理食塩水中に本品を浸漬し、引張強度及び重量の経時変化が観察された。その結果、浸漬後3~4週で引張強度が半減し、20週後にはほぼ0となった。また、重量は引張強度が低下する16週辺りまでは大きな変化は観察されなかったが、引張強度がほぼ0となった20週以降に大きく減少し、32週後にはほぼ0となった(図4、5)。

硬膜再生試験として、硬膜を欠損(10×15mm)させたウサギ(15匹)に本品を補綴し、30ヶ月後まで観察し、新生硬膜による置換の様子、石灰化の有無、脳表との癒着の有無を評価するとともに組織学的検討を行った。その結果、本品を補綴したウサギには髄液漏、創部感染、痙攣等はみられず、本品は脳表を傷つけることなく容易に剥離できた。また、組織学的評価においては、補綴後4週までは軽微な炎症が見られるものの、12週以後には分解生成物等によると思われる炎症所見は認められなかった。

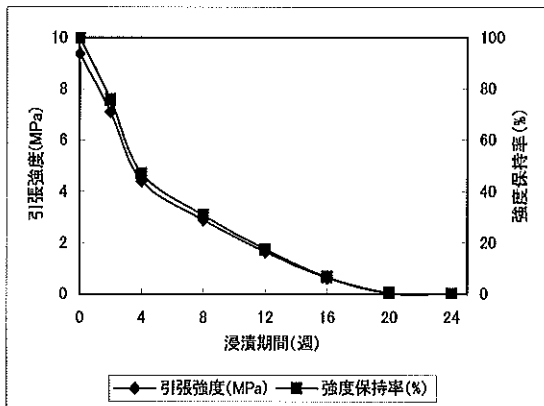


図4. 分解性試験における強度変化

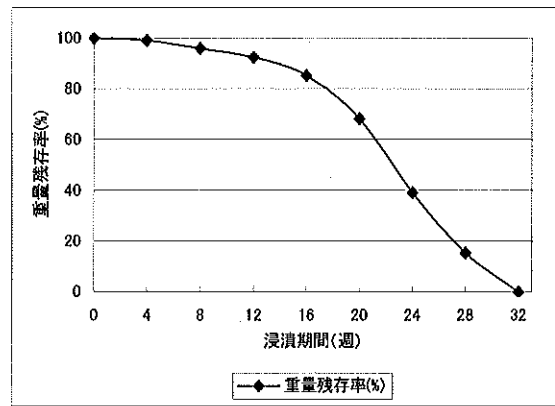


図5. 分解性試験における重量変化

針穴からの漏水性試験では、本品、既承認非吸収性人工硬膜及びヒト屍体乾燥硬膜に針付き縫合糸を貫通させ、縫合糸を針穴に留置した状態で針穴部分に水圧をかけることで、針穴から水が漏出するときの圧力を測定した。その結果、本品における漏水時圧力は  $1,032 \pm 136$  mmHg であり、非吸収性人工硬膜(1.47

±0.441mmHg)と比較して有意に高かった。また、ヒト屍体乾燥硬膜においては全体的に水が漏出し、針穴からの漏水は測定できなかった。

審査センター及び総合機構は本品の性能に関して、以下の点について申請者に回答を求めた。

1. 本品は吸収性材料を用いていることから、その分解メカニズム及び分解物の排泄経路について説明し、生体内での分解産物を含めた安全性を考察すること。
2. 本品の引張強度の規格値は  $\blacksquare$ MPa ( $\blacksquare$ × $\blacksquare$ mmHg) であり、分解試験の結果から、本品の強度は短期間で大きく低下することが想定される。本品が埋入後に必要な強度を保持していることを説明すること。
3. ウサギ硬膜再生試験における補綴面積は 10mm×15mm であるが、臨床においては広範囲の補綴が行われると考えられる。本品の硬膜様組織への置換機序を踏まえて、10mm×15mm の補綴によるウサギ硬膜再生試験の結果が、臨床使用における広範囲の補綴へ外挿できるとする妥当性を説明すること。

これらの指摘に対し、申請者は以下の通り回答した。

1. 本品に使用されている生体内吸収性高分子は、生体内で非酵素的加水分解を受け、エステル基が切断されて分子量が低下し水溶性のレベル(オリゴマーまたはモノマー)まで分解された後、重量が減少する。加水分解により生成するオリゴマーは、エステル基が切断される以外の反応はせず、新たな生成物は発生しないため、既知の生体内吸収性高分子と同様に代謝されると考えられる<sup>3),4)</sup>。本品は水溶性のレベルまで分解されると、脳脊髄液に溶解し、毛細血管から吸収され静脈に入ると考えられる。P(LA/CL)、PGA等の生体内吸収性材料の代謝については文献<sup>3),7)</sup>があり、それらによると、血液中に入った水溶性分解物は、血管を通り肝臓、腎臓を経た後、尿、糞便として体外に排出される。また、モノマーまで分解されたものは、それぞれの代謝経路により、呼気、尿等で体外に排出されると考えられる。
2. 本品の引張強度の規格値は、手術時縫合に耐えること、埋入後に脳圧に耐えることを勘案して設定した。手術時の縫合についてはウサギを用いた硬膜再生試験及び臨床試験における操作性の評価で特段問題は認められていない。脳圧に対する耐圧性についてはヒトの通常脳圧が5mmHg、脳圧亢進時であっても50mmHgであること<sup>8)</sup>から、本品が加水分解して強度が低下したとしても、脳圧を大きく上回っており、埋入後に必要な強度を保持していると考えられる。

3. ウサギ硬膜再生試験における硬膜再生の経時的な観察により、硬膜様組織は本品全体に繊維性の膜が覆うことで形成されることが確認されていることから、本品と硬膜様組織の置換には補綴面積は関係しないと考えられる。また、臨床試験において使用された本品の面積は最大  $48\text{cm}^2$  であり、 $40\text{cm}^2$  以上に使用された 4 例においても、皮下の髄液貯留に関する大きな問題は認められていない。

審査センター及び総合機構は、本品が硬膜欠損部に補綴された場合、針穴からの髄液漏れが少ないこと、十分な強度を有する硬膜様組織が再生するまで本品が脳圧に耐える強度を有すること、また、硬膜様組織が補綴部において欠損部を作ることなく再生することが必要であると考え。本品は既存の非吸収性人工硬膜と比較して針穴からの漏水が起こりにくいと考えられること、本品と硬膜様組織の置換機序は補綴面積に関係しないこと、及び臨床試験における髄液皮下貯留の割合は使用量に相関せず、通常脳外科手術において起こり得る割合と比較しても特段の問題を認めなかったことから、専門協議における議論を踏まえ、本品は吸収性人工硬膜として必要とされる有効性を有すると判断した。ただし、当該硬膜再生の機序は本品の化学的な分解、拡散速度のみならず、生物学的な硬膜様組織形成にも依存しており、広範囲の補綴についてはよりリスクが上がると考えられること、臨床試験において本品を  $30\text{cm}^2$  以上使用した例は 8 例と少ないことから、添付文書における重要な基本的注意に、「 $30\text{cm}^2$  以上に補綴する場合はリスクベネフィットを勘案し、ベネフィットがリスクを上回る場合のみ使用すること。」との記載をすることが妥当であると総合機構は判断した。

#### へ. 臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、本邦で実施された臨床試験の試験成績が提出された。

本品の臨床使用上の安全性及び有効性を評価するため、多施設単群試験（8 施設、66 例：有効性及び安全性評価対象症例はそれぞれ 61 例）が、脳神経外科手術に伴う硬膜欠損部の補綴が必要と判断された患者を対象として実施された。評価項目は、操作性、術中における針穴からの液漏れ、皮下の髄液貯留の有無、痙攣の有無、副作用、臨床検査成績とし、術後 6 ヶ月まで評価した。有効性評価項目のうち、操作性及び術中における針穴からの液漏れについては術中に評価され、皮下の髄液貯留の有無については術後 6 ヶ月まで評価された。また、安全性項目のうち、痙攣の有無及び副作用については随時評価された。

有効性評価結果を表1に示す。有効性評価項目のいずれの項目においても「良好」もしくは「有効」以上が80%を超える結果を得ており、本品の有効性が確認された。

表1 有効性の結果（有効性評価対象61例）

評価項目	評価基準（例数（%））			
	極めて良好	良好	普通	不良
操作性	40 (65.6)	14 (23.0)	6 (9.8)	1 (1.6)
術中における針穴からの液漏れ	40 (65.6)	17 (27.8)	4 (6.6)	0 (0)
皮下の髄液貯留の有無（1週間後、1ヶ月後）	46 (75.4)	3 (4.9)	5 (8.2)	7 (11.5)
皮下の髄液貯留の有無*（3ヶ月後、6ヶ月後）	56 (91.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)

\*判定不能1例有り。評価は「1週間後、1ヶ月後」と一部重複する。

	著効	有効	やや有効	無効
総合的有効性	40 (65.6)	17 (27.8)	4 (6.6)	0 (0)

有害事象の発現頻度（66症例対象）を表2に示した。髄液皮下貯留の発生数13件（19.7%）、出血7件（10.6%）、痙攣5件（7.6%）、硬膜下液貯留5件（7.6%）、腫瘍の再発3件（4.5%）、創部感染3件（4.5%）等が観察された。なお、本試験において1例の死亡例があったが、死因は原疾患（脳腫瘍）及び肺転移とされ、本品との因果関係はなしと判断された。総括安全度（61症例対象）は、「問題なし」51例（83.6%）、「ほぼ問題なし」9例（14.8%）、「やや問題あり」1例（1.6%）、「問題あり」0例であった。

表2 有害事象発現頻度（66症例対象）

有害事象	発現件数（%）
髄液皮下貯留	13（19.7）
出血	7（10.6）
痙攣	5（7.6）
硬膜下液貯留	5（7.6）
腫瘍の再発	3（4.5）
創部感染	3（4.5）
膿瘍	2（3.0）
脳表との癒着	1（1.5）

のう胞形成	1 (1.5)
リンパ節腫脹	1 (1.5)
高熱	1 (1.5)
肝機能障害	1 (1.5)
呂律困難	1 (1.5)
死亡	1 (1.5)

患者に補綴された本品の面積は、1.2~48cm<sup>2</sup> (平均 15±11cm<sup>2</sup>) であり、各補綴面積における症例数は異なるものの補綴面積の違いによる有効性、安全度に明らかな差を示す傾向は認められなかった。

再開頭時の縫合強度については、再開頭を行った 12 症例のうち、手術から 3 日以内の 5 例では縫合可能であったが、手術後 4 週~6 ヶ月の間の再開頭例 6 例中 4 例で本品の強度が低下しており、他の代用硬膜による補綴が必要とされた。17 ヶ月後に再開頭した 1 例では補綴部位は硬膜様組織に置換されており、再縫合は容易であった。

生物学的組織接着剤は、34 例において使用され、残りの 32 例には使用されなかった。生物学的組織接着剤の使用の有無による皮下の髄液貯留、総括安全度に差はなかった。

審査センター及び総合機構は、臨床試験の結果に関して、以下の点について照会した。

1. 単群で行われた臨床試験結果から、本品の有効性及び安全性が客観的に評価できることを考察すること。
2. 本品の特性として髄液漏れの低減化があげられるが、髄液漏れが起こった場合、感染のリスクが高くなることを勘案すると、症例は慎重に検討する必要があると考える。臨床試験で使用された症例等に基づき、本品を安全に使用するための対策を検討すること。
3. 本臨床試験は、ウサギ硬膜再生試験において本品が完全に吸収されるとされる 6 か月までの観察において、有効性及び安全性の検討が行われているが、臨床使用における本品の分解特性等については十分な情報がないことから、本品の長期有効性及び安全性について考察すること。

これらに対して申請者は、次の通り回答した。

1. 臨床試験においては、髄液漏れを中心に有効性評価を行っており、その中で、針穴からの髄液漏れは、術中の髄液漏れの重要な評価項目である。本品の針穴からの髄液漏れについては、漏水性試験を行い、本品の針穴からの髄液漏れの低減化についての基本性能は確認されているも

のと考える。一方、本臨床試験においては、66 例中 32 例で生物学的組織接着剤を使用せずに手技を終了しており、そのうち 30 例で針穴からの髄液漏れ評価が「良好」以上であり、皮下髄液貯留においても 80% 以上で「良好」以上の結果が得られている。参考資料として提出した脳神経外科医へのアンケート（回収 ■■■ 件）において、既承認品使用時の約 8 割において生物学的組織接着剤が使用されていること、既承認品の問題点として髄液漏れが約 8 割の医師に指摘されていることを考えると、本品の髄液漏れ低減化に対する有効性は、臨床においても確認されているものと考えた。

2. 髄液漏れが遷延化すると、感染症などの合併症を引き起こす可能性が否定できない。また、臨床試験において、頭蓋底等、髄液漏れの起こる可能性が高い部位には使用されておらず、それらの部位における本品の安全性は評価されていないことから、重要な基本的注意に「髄液漏れが起こる可能性が高いと想定される状況、部位では注意して使用すること [創傷治癒が遅れ髄液漏れが遷延化すると、感染症などの合併症を引き起こす危険性があるため]」と記載し、注意喚起することとした。
3. 転院等の理由により追跡不能の 8 例を除いた症例について本試験終了後から 2002 年 3 月までの最大 50 ヶ月の追跡調査を行い、その結果、4 例の死亡例及び 9 例に腫瘍の再発、脳梗塞、肝機能障害等の発現がみられたが、本品との因果関係があると考えられる例はなかった。また、画像診断において、海馬、視床下部、前頭葉に萎縮等の異常は認められなかった（原疾患の影響及び撮影方法により検討不可能であった 16 症例を除く）。以上の結果より、本品は術後長期においても安全性及び有効性に大きな問題はないと考えられる。

審査センター及び総合機構は、提出された臨床試験は単群ではあるものの、提出された非臨床試験及び臨床試験の結果から総合的に判断して、本品の臨床上の有効性は期待できるものと考えた。また、本品の長期成績については、臨床試験のフォローアップ成績が提出され、特段の問題は認められていないことから、有効性及び安全性に関しての大きな懸念はないものと考えた。専門協議の議論を踏まえ、審査センター及び総合機構は臨床試験の試験成績について了承した。

#### 4. GCP に係る書面調査結果

提出された臨床試験についての GCP に係る書面調査の結果、特に問題となる事項は認められず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はな

いものと審査センターは判断した。

## 5. 総合評価

本品は、脳硬膜欠損部を補綴するために使用される代用硬膜であり、L-ラクチドとε-カプロラクトンの共重合体フィルムの中にグリコール酸重合体不織布を挟んだ生体内吸収性の3層シートである。本品の審査における論点は①本品が脳硬膜欠損部に補綴された場合、硬膜様組織が補綴部において欠損部を作ることなく再生し、十分な強度を有する硬膜様組織が再生するまで本品が臨床上必要とされる強度を有すること、②本品の開発コンセプトである髄液漏れの低減化が客観的に実証できているか確認すること、③吸収性人工硬膜として必要とされる安全性が担保されていることであった。これらの論点を含め、専門協議における議論を踏まえた審査センター及び総合機構の判断は以下の通りである。

- ウサギを用いた硬膜再生試験において新生硬膜様組織を経時的に観察した結果、繊維性組織が連続的に本品全体を覆い、その繊維性組織が肥厚化することで、本品は硬膜様組織に置換することが確認された。強度に関しては、本品の引張強度の規格値が  $\blacksquare$  MPa ( $\blacksquare$  ×  $\blacksquare$  mmHg) であり、通常脳圧 (5mmHg 程度) を大きく超えていることから、本品の分解により強度が低下しても、硬膜様組織に完全に置換するまで必要とされる強度は保持すると考えられる。また、臨床試験において発生した髄液漏れは、手技において通常起こりうる程度であり、術後一年においても本品が原因と考えられる不具合は確認されなかったことから、本品は代用硬膜として臨床使用上求められる性能を有すると判断した。
- 針穴からの漏水性を確認する非臨床の性能試験において、本品は既承認の非吸収性人工硬膜と比較して、針穴からの漏水時圧力が大きく上回り、非吸収性人工硬膜よりも針穴からの髄液漏れが起こりにくいことが示唆された。また、臨床現場では、通常、非吸収性人工硬膜の針穴からの髄液漏れが懸念されることから、使用時には髄液漏れを防止するために生物学的組織接着剤が大多数の症例で使用されるが、本品の臨床試験では、全66例中32例において生物学的組織接着剤が使用されておらず、その32例のうち30例が針穴からの髄液漏れについて「良好」以上の評価であった。以上のことから、本品の針穴からの髄液漏れについては既承認の非吸収性人工硬膜に比べ、低減化が期待できると判断した。
- 本品は原材料合成時にスズを触媒として使用しており、神経毒性が懸念されるが、マウスの線条体スライスを用いた *ex vivo* 試験により得られた最大無作用量のデータから、最大サイズの本品から極めて短期間にスズが全量溶出

したと仮定しても、神経毒性の懸念は少なく、当該スズ化合物による論文調査から、本品の使用に伴う神経毒性については大きな問題はないと判断した。

以上の結果を踏まえ、審査センター及び総合機構は次の使用目的で承認しても差し支えないと判断した。

使用目的：脳硬膜欠損部の補綴

なお、本品は新性能医療機器であり、再審査期間は3年とすることが適切と考える。また、生物由来材料及び特定生物由来材料のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。



## 引用文献

- 1) 財団法人化学物質評価研究機構, 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート, “ジブチルスズオキシド”, 整理番号 2001-67
- 2) T.Nakamura et al, Biodegradation and tumorigenicity of implanted plates made from a copolymer of  $\epsilon$ -caprolactone and L-lactide in rat, *J.Biomed.Mater.Res*, **42**, 475-484(1998)
- 3) 土肥義治編著, 生分解性高分子材料, p296-299, 1990
- 4) Rao S, Bezwada, Dennis D, Jamiolkowski, In-Young Lee, Vishvaroop Agarwal, Joseph Persivale, Susan Trenka-Benthin, Modesto Erneta, Jogendra Suryadevara, Alan Yang and Sylvia Liu, Monocryl<sup>®</sup> suture, a new ultra-pliable absorbable monofilament suture, *Biomaterials*, **16**, 1141-1148(1995)
- 5) Robert A.Miller et.al, Degradation Rates of Oral Resorbable Implants (Polylactates and Polyglycolates): Rate Modification with Changes in PLA/PGA Copolymer Ratios, *J.Biomed.Mater.Res*, **11**, 711-719, 1977
- 6) John M.Brady et.al, Resorption Rate of Elimination, and Ultrastructure of the Implant Site of Polylactic Acid in the Abdominal Wall of the Rat. *J.Biomed.Mater.Res*, **7**, 155-166, 1973
- 7) 松井輝男、中村達雄、津田透、李永浩、清水慶彦、車源日、玄丞侏、筏義人、西谷光司,  $\epsilon$ -カプロラク톤の生体内分解に関する研究, 生体材料, **11**, (6)330-336, 1993
- 8) 山田圭介、宮本亨、筏義人、菊池晴彦, 生体吸収性人工硬膜の開発, 先端医療, **4**, (5)24-27, 1997