

平成 25 年 2 月 22 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] コラーゲン使用吸収性神経再生誘導材
[販 売 名] 神経再生誘導チューブ ナーブブリッジ
[申 請 者] 東洋紡株式会社
[申 請 日] 平成 24 年 2 月 29 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 25 年 2 月 22 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

平成 25 年 1 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下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(04) 整形用品
- [一 般 的 名 称]: コラーゲン使用吸収性神経再生誘導材 (新設予定)
- [販 売 名]: 神経再生誘導チューブ ナーブブリッジ
- [申 請 者]: 東洋紡株式会社
- [申 請 年 月 日]: 平成 24 年 2 月 29 日 (医療機器製造販売承認申請)
- [特 記 事 項]: なし
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審 査 結 果

平成 25 年 1 月 30 日

[類別] : 医療用品(04) 整形用品
[一般的名称] : コラーゲン使用吸収性神経再生誘導材 (新設予定)
[販売名] : 神経再生誘導チューブ ナーブリッジ
[申請者] : 東洋紡株式会社
[申請年月日] : 平成 24 年 2 月 29 日 (医療機器製造販売承認申請)

審査結果

「神経再生誘導チューブ ナーブリッジ」(以下、「本品」という。)は、外傷等で断裂・欠損した末梢神経の神経欠損部に導入して両断端に連続性を持たせ、神経欠損部における神経再生の誘導と機能再建を目的とした、スポンジ状コラーゲンを充填したポリグリコール酸製のチューブである。

非臨床試験として、物理的及び化学的特性に関する試験、生物学的安全性試験、スズ化合物に関する生体内での安全性についての試験、分解吸収に関する試験、筋肉内埋植試験、及び坐骨神経置換試験の成績、及び末梢神経を本品で置換した組織近傍の病理学検査結果が提出され、これらに特段の問題は認められなかった。

臨床試験成績として、本邦において実施された、手関節遠位に 2mm 以上の欠損を有する末梢神経切断患者を対象とし、自家遊離神経移植術を対照とした多施設共同試験 (20 施設)の結果が提出された。主要評価項目は Semmes-Weinstein 法 (以下、「SW 法」という。)による術後 36 週の感覚機能検査結果で、本品群の対照群に対する非劣性を示す目的で実施された。安全性については、すべての有害事象を観察した上で、本品あるいは自家神経移植との関連性を否定できない有害事象 (不具合) の発現率を評価した。本臨床試験においては、当初は無作為化比較臨床試験として開始されたが、自家神経移植を対照とした無作為化比較試験では患者登録が進まないことから、試験途中でやむを得ず非無作為化試験とした結果、臨床試験終了時には本品群は 60 例に対し、対照群は 6 例に留まった。主要評価項目の SW 法による感覚機能検査結果は、優、良、不良の 3 段階で評価し、本品群では優 22 例(37.9%)、良 26 例(44.8%)、不良 10 例(17.2%)で、良以上が 48 例(82.8%)であったのに対し、対照群では優 2 例(33.3%)、良 2 例(33.3%)、不良 2 例(33.3%)で、良以上が 4 例(66.7%)であった。副次評価項目は、術後 36 週の二点識別覚法による感覚機能検査で評価した。静的二点識別覚は本品群では優 15 例、良 23 例、不良 19 例で、良以上が 38 例(66.7%)であったのに対し、対照群では優 2 例、良 4 例、不良 0 例で、良以上が 6 例(100%)であった。動的二点識別覚は、本品群では優 17 例、良 16 例、不良 24 例で、良以上が 33 例(57.9%)であったのに対し、

対照群では優 1 例、良 3 例、不良 2 例で、良以上が 4 例(66.7%)であった。また安全性に関しては、有害事象は本品群では 35 例(58.3%)、対照群では 4 例(66.7%)であった。本品あるいは自家遊離神経移植術との因果関係があるとみなされた不具合は、本品群では 6 例・10% (感染 4 例、機器逸脱 2 例)、対照群では 3 例・50.0% (神経採取部位の感覚脱失・鈍麻・しびれ各 1 例) であり、いずれも重篤なものはなかった。また、臨床試験で対照群の症例数が少なかったことより、類似機器の海外臨床試験、臨床試験実施施設での後ろ向き調査、論文報告からの調査等で自家遊離神経移植の成績が提出された。以上の結果、当該症例において自家遊離神経移植術が実臨床では行われることが少ないこと、実臨床において多く実施されている神経縫合術や保存療法の成績が不良であること、及び臨床試験施設での自家遊離神経移植の後ろ向き調査や文献調査の成績等を踏まえ、本品を医療現場に導入することは意義があると考えた。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を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

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、神経再生の誘導と機能再建を目的とする。(ただし、硬膜内は除く)

審査報告

平成 25 年 1 月 30 日

1. 審議品目

- [類別] : 医療用品(04) 整形用品
[一般名称] : コラーゲン使用吸収性神経再生誘導材 (新設予定)
[販売名] : 神経再生誘導チューブ ナーブブリッジ
[申請者] : 東洋紡株式会社
[申請年月日] : 平成 24 年 2 月 29 日 (医療機器製造販売承認申請)
[申請時の使用目的] : 急性、亜急性並びに陳旧性の末梢神経に障害あるいは疾患を有する患者に対して、当該神経再生誘導チューブを使用することにより、神経欠損部の再建促進と機能改善を目的とする。
[特記事項] : なし

2. 審議品目の概要

本品は、外傷等で断裂・欠損した末梢神経の神経欠損部に導入して両断端に連続性を持たせることにより、神経再生を誘導し機能再建することを目的とした、スポンジ状コラーゲンを充填したポリグリコール酸 (以下、「PGA」という。) 製のチューブである。チューブ外面にもコラーゲンが塗布されており、これらは通常神経再建に必要な数ヶ月後に吸収分解される (図 1、2)。

本品の使用方法としては、断裂した神経の両断端を新鮮化し、本品のうち適切なサイズのものを選択して、その両端に神経断端をそれぞれ数 mm 程度挿入した後に縫合固定して接続する。

図 1.
本品を用いた
治療の概要

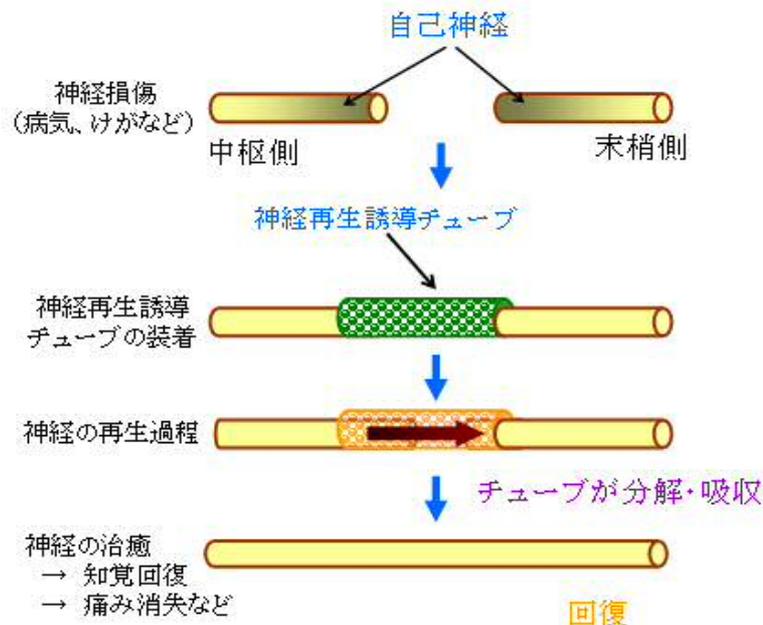




図2. 本品の外観

3. 提出された資料の概略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」という）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。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原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

【起原又は発見の経緯】

外傷あるいは疾患等で末梢神経が断裂した場合、顕微鏡下での神経の端と端を縫合する神経縫合が行われているが、挫滅部分の切断除去を要した場合や、悪性腫瘍の広範切除などによって大きな欠損が生じた場合においては、縫合した神経に張力が生じて成績不良の原因となるため、自家遊離神経移植の対象となる。しかし自家遊離神経移植は、移植片として採取できる神経が、切除しても比較的術後障害が少ないとされる腓腹神経や前腕の皮神経などの感覚神経に限られその量にも限界があること、侵襲性が大きく健常神経を犠牲にすること、手術手技の煩雑さや手術・麻酔時間の延長等が問題視されている。そのため、これら自家移植片に代わる人工材料の開発が望まれている。

近年、末梢神経再生に関する研究が進み、神経を再生させるために必要な接合補助部材（神経欠損部を埋める部材）には、神経束の伸張や再生が起こっている間、外部からの結合組織の侵入を防止すること、接合補助部材の内外の物質交流が行えること、軸索やシュワン細胞の増殖に適した足場(scaffold)としての機能が必要であること、神経再生を阻害したり後に炎症や絞扼の原因とならないよう、神経再生に伴い吸収分解されること、などの要件が明らかにされてきた。その中で、1975年に京都大学再生医科学研究所においてコラーゲンの生体適合性に着目して筒状物としての成形品の検討からスタートし、1980年代の初め頃より動物の坐骨神経などに適用した実験等である程度の成果をあげ、scaffoldとしてコラーゲンが選択された。一方、1995年頃、チューブ材料として吸収性縫合糸等で既に十分な使用実績のあるPGAを接合補助部材とし、コラーゲンを充填した神経再生誘導チューブが開発されて実験が開始され、ネコ、イヌ、サルを用いた動物実験を行い、末梢神経の再建に成功した。2003年、京都大学再生医科学研究所より申請者に、前述の神経再生誘導チューブの製品化の申し出があり、2004年より同社において製品化に向けた開発が開始された。

一方、海外においては、本品類似機器として Neurotube (PGA で構成) が 1999 年に FDA 510k の承認を取得後、NeuroGen(2001 年承認、タイプ I コラーゲン)、Neuroflex(2001 年承認、タイプ I コラーゲン)、NeuroMatrix(2001 年承認、タイプ I コラーゲン)、AxoGaurd(2003 年承認、ブタ腸粘膜組織)、Neurolac (2005 年承認、ポリ乳酸/ε カプロラクタム) などが市販されており、手の末梢神経損傷患者のみならず、下肢や顔面神経等の頭頸部における神経再建にも使用されている。また、脱細胞化等の処理が施された同種神経移植片(allograft)も販売されている。

【外国における使用状況及び不具合発生状況】

海外における本品の承認、販売、使用実績はない。

海外類似機器における不具合としては感染、機器突出などが報告されている。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、引用する公的基準及びガイダンス等はなかったことから、既承認品の L-ラクチド-ε-カプロラクタン共重合体及び PGA からなる生体内吸収性人工硬膜(「シームデュラ」21900BZZ00040000) の品目仕様及び本品の特性を踏まえ、吸収前の外観試験、引張強度試験、吸収期間中の強度及び形状安定性を確認する分解試験が設定された。この他、滅菌に関する事項(無菌性保証、エチレンオキサイド滅菌の残留物、無菌試験)及び生物学的安全性に関する試験、エンドトキシン試験等の安全性に関する要求事項が設定された。これらの試験における規格値は、設計要求事項として設定した性能目標値及び設計検証の結果から得られた値を元に設定された。ブタ真皮由来のコラーゲンの品質及び安全性については「ト. 製造方法に関する資料」において後述する。

総合機構は、仕様に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

安定性及び耐久性に関する資料として、申請時に ■■■ 年間の実時間保存検体 (■■■℃) による、外観試験、寸法試験、引張強度試験、分解試験、赤外吸収スペクトル (IR)、NMR、エンドトキシン試験成績が提出された。これらの全ての試験において特段の問題は認められず、1~30℃での 2 年の有効期間が設定された。総合機構は、■■■℃での結果で 1~30℃での保存を担保できるとする妥当性について申請者に見解を求めた。これに対して申請者より、■■ 年間の実時間保存検体 (■■■℃) による同試験成績が追加提出され、問題がないことが認められたことから、当該保存条件は妥当であると説明された。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、本品の有効期間を 2 年間とすることは妥当であると判断した。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下、「基本要件」という。平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器の製造管理及び品質管理規則（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について調査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

a. 物理化学的特性

物理的、化学的特性について、品目仕様に掲げる項目のうち外観、寸法、引張強度試験、引き裂き強度試験、圧縮強度試験、分解試験、エンドトキシン試験及び無菌試験に関する試験成績が提出され、これら全ての試験において、特段の問題は認められなかった。

総合機構は、本品の物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

b. 生物学的安全性

本品は神経組織に接続して体内に埋植され、本品そのものは分解・吸収され消失することから、ISO 10993-1 に従い組織・骨に長期的接触する体内埋込み機器に求められる試験が本品を試験検体として実施された。細胞毒性試験、皮膚感作性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、短期筋肉内埋植試験（1 ヶ月）、長期筋肉内埋植試験（3 ヶ月）、急性全身毒性試験、皮内反応試験、発熱性物質試験及び溶血性試験が実施され、いずれも結果が陰性であり、特に問題とする点は認められなかった。

本品の原材料であるポリグリコール酸（PGA）の製造には触媒として有機スズ化合物（ジ（2-エチルヘキサン酸）スズ）が使用されるため、通常実施される上記の生物学的安全性試験に加えて本品でのスズ化合物残留の有無を \blacksquare 分析法により確認した資料が申請時に提出され、以下の通り説明された。得られたスズ含量から本品 1 本に含まれる有機スズ化合物の最大重量は \blacksquare μg と算出されるが、これは有機スズ化合物及びその分解物について報告されている経口毒性量よりも十分に低く¹⁾、仮に複数本使用しても毒性の観点から許容可能である。また、多くの *in vivo* 試験でモノ-及びジアルキルスズは遺伝毒性を示さず、ラット及びマウスに対するジブチルスズジアセタートの発がん性は認められていない²⁾。有機スズ化合物の神経毒性は神経への直接接触ではなく吸収、代謝、排泄過程で発現すると考えられること^{3),4)}、医療機器原材料の添加剤として既に有機スズ化合物が本品に比べ多く使用されていることを踏まえ、神経毒性についてもリスクは十分に低い。有機スズ化合物の物性を踏まえると、製造工程においてより毒性の高い化合物に変化する可能性も極めて低い。

機構は、申請者は有機スズ化合物の神経毒性は神経への直接接触により発現しないとしているが、神経に直接接触する使用方法である本品の毒性リスクが十分に評価されているかについて、申請者の見解を求めた。申請者は、人為的に作成した坐骨神経欠損部を本品で置換し神経再生を試みたウサギの神経再生過程を組織学的及び超微形態学的に検査した成績を追加提出し、以下の通り説明した。留置試料周囲のほとんどを占める領域に脱髄性変化はなく神経線維の変性の頻度はごく軽度であり、手術時の神経切断に対する修復性変化である軸索再生性変化が認められたため、本品によって置換した神経組織の再生過程に異常はないと考えられる。機構は申請者の回答を了承した。

c. 分解吸収に関する試験

本品の生体内分解挙動及び安全性を確認するために、ウサギ皮下に本品を埋植し所定期間後の残存状態及び周辺組織の炎症反応について検討した試験結果が提出された。肉眼的観察による本品の残存状態については、埋植期間 14 日間では明らかに検体の残存が認められたが、44 日間では明らかな痕跡は見られず、64 日間では検体の存在が確認できなかった。いずれの時点においても肉眼観察で埋植組織近傍に明らかな炎症反応及び発赤は認めなかった。埋植後 14 日間の検体の病理検査では細胞の増生及び新血管形成が見られ、周辺組織及び神経再生に悪影響を及ぼしていないと考察された。以上より、本品が生体内において約 3 ヶ月間で分解吸収され、かつ埋植部位への安全性に問題はないと説明された。

機構は本品が生体内で分解吸収される過程で産生される分解産物について、生物学的安全性評価を行うよう求めた。申請者は以下の通り回答した。本品に用いられる吸収性材料は既に吸収性縫合糸として実績のあるポリグリコール酸であり、生体内で加水分解により低分子オリゴマー及びグリコール酸を生じる。グリコール酸及び低分子量オリゴマーは、血流を介して腎臓又は肝臓に移行し尿又は糞便として体外に排出される^{5),6),7)}。あるいはグリコール酸はグリシンとシュウ酸に分解され、最終的にはクエン酸代謝経路により水と二酸化炭素に分解される。機構は、これら以外の分解成分は触媒であるスズ化合物のみであり、スズ化合物に関する毒性については既に申請者により評価、説明されていることから、以上の回答を了承した。

d. 坐骨神経置換に関する試験

本品による神経再建の確認及び再建過程の検討のため、人為的に作成したウサギ坐骨神経欠損部に本品を適用し、所定期間後に肉眼的観察及び病理検査を行った資料が提出された。72 日を超える埋植期間の検体の肉眼所見では、本品は完全に分解吸収され消失していた。一方、埋植期間 24 日の検体では本品の残存が確認され、本品のチューブ内を神経が中枢側より伸張している所見が得られた。病理検査では、56 日間留置の検体で貪食細胞による残存試料の処理を示唆する所見が得られたが、72 日間留置の検体では組織球浸潤はごく

軽度であった。115日間留置の検体では再生過程を示唆する神経線維を認め、残存試料はほとんどが吸収処理されていた。以上より本品は末梢神経の再建を誘導する一方、誘導部位における反応は軽微であり、安全に使用可能であると説明され、総合機構はこれを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971:2003 に準拠したリスクマネジメントの社内規定について、その実施体制及び実施状況を示す資料が添付された。(ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が添付された。) なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応が求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

【生物由来原料の品質及び安全性】

申請者より、本品に使用されるコラーゲン（ブタ真皮由来）、並びにコラーゲンの製造に使用されるペプシン（ブタ胃粘膜由来）、XXXXXXXXXXの品質及び安全性について、以下のように説明されている。

これらの成分はすべて、健康な動物に由来することが確認され、品質及び安全性の確保に必要な情報が記録・保存されているものである。このうちXXXXXXは、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）第4動物由来製品原料総則3動物由来原料基準（1）「細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のもの」に該当する。コラーゲン、ペプシン及びXXXXXXXXXXについては、製造工程におけるアルカリ処理（pH13、XXXXXXXXXX）及びXXXXXX（XXXXXXXXXX）によるウイルス不活化能が確認されており、さらに本品の製造工程においてXXXXXX（XXXXXXXXXX）による病原体の不活化処理が行なわれる。XXXXXXXXXXはそれぞれ、XXXXXXXXXXし、生物由来原料基準 第4動物由来製品原料総則1反芻動物由来原料基準に適合する。

以上の説明から、総合機構は、本品の原材料として用いられている生物由来原料は生物由来原料基準に適合し、品質及び安全性は確保されていると判断した。

【製造方法、滅菌及び品質管理】

製造工程と製造施設に関する情報、滅菌方法（エチレンオキシドガス滅菌）に関する情報、品質管理に関する情報について資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について確認した結果、これを了承した。

チ. 臨床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、本邦で行われた多施設共同試験（以下、「本臨床試験」という。）の結果が提出された。また、本臨床試験を解析するにあたり、類似医療機器での海外臨床試験における対照群の公表データ、本試験を行った 20 施設の過去の自家遊離神経移植症例の臨床データ、及び文献における自家神経移植症例の臨床データが参考資料として提出された。

<本臨床試験>

(1) 試験計画

本臨床試験は、手関節遠位に末梢神経切断を有する患者を対象に、本品の有効性及び安全性を自家遊離神経移植と比較検討する目的で行われた前向き試験である。当該臨床試験は当初、無作為割付評価者盲検化比較試験、目標症例数は 110 症例（各群 55 症例）であり、治験実施施設は 5 施設で実施された。主な患者選択基準は、同意取得時の年齢が 15 歳以上、65 歳未満、欠損部神経長が 2mm 以上、40mm 以下、神経の太さ 4mm 以下、急性・陳旧性を問わない（陳旧性症例は初回手術後 2 年以内とする）、などであった。

有効性評価における主要評価項目は Semmes-Weinstein 法（以下、「SW 法」という。）による術後 36 週の感覚機能検査結果で、副次評価項目は静的および動的二点識別覚検査による術後 36 週の感覚機能検査結果であり、いずれも本品を使用した群（以下、「本品群」という。）の自家遊離神経移植群（以下、「対照群」という。）に対する非劣性を検証することであった（非劣性マージン-20%）。有効性の解析対象として、FAS(Full Analysis Set:最大の解析対象集団)および PPS (Per Protocol Set:治験実施計画書に適合した解析対象集団)のうち、FAS が主要な解析集団とされた。また、それぞれの検査方法の判定基準は表 1 の通りである。

表 1. 有効性の判定基準

検査方法	優	良	不良
SW 法* ¹ (単位:Fm 値* ²)	正常 ; 1.65~2.83 軽度触覚低下 : 3.22~3.61	防御知覚低下 : 3.84~4.31	防御知覚欠如 : 4.56~6.65
静的二点識別覚* ³	6.0mm 以下	7.0~15.0mm	16.0mm 以上
動的二点識別覚* ³	4.0mm 以下	5.0~7.0mm	8.0mm 以上

*1 SW 法 : 太さの異なるナイロンの単フィラメントを検査野に垂直にゆっくりあて、フィラメントがしなる位の圧を加え、触っているのがわかるかどうか判定する。

*2 Fm 値 : Filament marking 値。各フィラメントに掛かる力(gw)を対数変換した値。

*3 二点識別覚検査 : 間隔の異なる 2 点識別器を皮膚にあて、2 点と感知できる最小の 2 点間距離を測定する。

安全性については、すべての有害事象を観察した上で、本品あるいは自家神経移植との関連性を否定できない有害事象（不具合）の発現率を評価した。

(2) 試験結果

本臨床試験は2007年12月から2011年3月まで実施された。症例登録の大幅な遅延を理由に、2010年12月の時点で、無作為割付試験から非無作為割付試験に変更し、また実施施設数を20施設とした結果、本品群60例、対照群6例が登録された。

登録症例66例（本品群60例、対照群6例）のうち、FAS；64例（本品群；58例、対照群；6例）、PPS；60例（本品群；54例、対照群6例）であった。対照群の症例数が少なかったことから、統計学的解析はできなかった。

有効性の主要評価項目結果、副次評価項目結果を表2,3に示す。なお、FASのうち1例は術後36週で来院しなかったため、主要評価項目においては統計解析計画書において定められていたLOCF方式（Last Observational Carried Forward；それ以前の評価の最も近い結果を採用する）に従い24週における結果を採用し、副次評価項目においては特に定められていなかったため1例少なくなっている。

表2. 主要評価項目：SW法による感覚機能検査結果（術後36週時）

(FAS)

		優	良	不良	良以上
本品群	例	22	26	10	48
	%	37.9%	44.8%	17.2%	82.8%
対照群	例	2	2	2	4
	%	33.3%	33.3%	33.3%	66.7%

表3. 副次評価項目：二点識別覚法による感覚機能検査結果（術後36週時）

(FAS)

		優	良	不良	良以上 (改善率)
静的	本品群	15	23	19	38 (66.7%)
	対照群	2	4	0	6 (100.0%)
動的	本品群	17	16	24	33 (57.9%)
	対照群	1	3	2	4 (66.7%)

また、有効性に影響を及ぼす可能性がある主な因子として、神経欠損長、神経欠損部の太さ、受傷から手術までの期間が想定されたため、それらの層別解析を行った（表 4）。その結果、各層の症例数が少ないため、統計学的解析はできないものの、神経欠損長、神経欠損部の太さ、受傷から手術までの期間に関わりなく、一定の効果が期待された。

表 4. 層別解析：SW 法による感覚機能検査結果(術後 36 週時) (FAS)

		群	優	良	不良	良以上 (改善率)
神経欠損部の長さ	2～<10mm	本品群	7	4	4	11 (73.3%)
		対照群	2	1	2	3 (60.0%)
	10～<20mm	本品群	11	11	5	22 (81.5%)
		対照群		1		1 (100.0%)
	20～<30mm	本品群	2	8	1	10 (90.9%)
		対照群				—
	30～40mm	本品群	2	3		5 (100.0%)
		対照群				—
神経欠損部の太さ	<1mm	本品群	4	2	2	6 (75.0%)
		対照群	1			1 (100.0%)
	1～<2mm	本品群	10	12	4	22 (84.6%)
		対照群	1	2		3 (100.0%)
	2～<3mm	本品群	8	10	4	18 (81.8%)
		対照群			2	0 (0.0%)
	3～4mm	本品群		2		2 (100.0%)
		対照群				—
受傷から手術までの期間	<1 日	本品群	5	8	4	13 (76.5%)
		対照群				—
	1 日～3 日	本品群	3	1	2	4 (66.7%)
		対照群		1		1 (100.0%)
	4 日～<30 日	本品群	7	10	1	17 (94.4%)
		対照群	1		1	1 (50.0%)
	30 日以上	本品群	6 ^{*1}	8 ^{*2}	3	14 (82.4%)
		対照群	1	1	1	2 (66.7%)

*1,*2 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正, *1(訂正前:7),*2(訂正前:7)

安全性の評価項目の結果として、不具合一覧を表 5 に示す。本品群では 60 例中 35 例 (58.3%)の有害事象が報告され、うち本品との因果関係があるとみなされた不具合は 6 例 (10.0%)・7 件であった。対照群では 6 例中 4 例 (66.7%) の有害事象が報告され、うち本術式との因果関係があるとみなされた不具合は 3 例 (50.0%) であった。

表 5. 不具合一覧

不具合	本品群(60 例)			対照群(6 例)		
	件数	発生率	転帰	件数	発生率	転帰
術後創感染	4	6.7%	軽快	0	0.0%	
医療機器圧出(感染を併発)	1	1.7%	機器摘出後軽快	0	0.0%	
創部瘻孔	1	1.7%	機器摘出後軽快	0	0.0%	
悪心	1	1.7%	軽快	0	0.0%	
神経摘出部の感覚鈍麻・脱失	0	0.0%		2	33.3%	治癒せず
踵部しびれ	0	0.0%		1	16.7%	軽快

また重篤な有害事象は本品群の 3 症例において 3 件認められたが、いずれも本品との因果関係は否定された (表 6)。

表 6. 本品群における重篤な有害事象の一覧

年齢	性別	有害事象	手術日	発現日	転帰	本品との因果関係
49	男	左中指壊死	■	■ 0 日目*	軽快	関連なし(虚血によるもの。本品による血管圧迫等もなし)
52	女	右手根管症候群	■	■ 101 日目*	回復	関連なし(手の使用頻度等の他の要因が原因)
34	男	急性虫垂炎	■	■ 91 日目*	回復	関連なし(偶発的な事象で、機器使用継続し症状消失)

* : 情報提供時に置き換え

<その他の資料>

少数例 (6 症例) しか集まらなかった対照群のデータを補完すべく、参考資料として提出された米国での類似医療機器での臨床試験における対照群の公表データ、本試験を行った 20 施設の過去の自家遊離神経移植術症例の臨床データ及び文献の概要は以下のとおりであった。

① 米国での類似医療機器での臨床試験における対照群の公表データ

ヒストリカルコントロールとして米国 FDA からの入手可能な公開データより、本品類似品目である Neurotube の臨床試験の自家遊離神経移植術症例のデータが提出された (表 7)。当該試験においては対照群として 46 症例あったが、本臨床試験の対照群と同様の手関節遠位に自家遊離神経移植術を実施された症例は 7 指のみ (しかも 6 指は同一症例) であり、残りの 39 指は端々縫合を含む別の神経修復術であった。また、当該試験の主要評価

項目は、術後 12 ヶ月時の二点識別覚法による改善率であり、本臨床試験（術後 36 週時の SW 法による改善率）とは差異があった。静的二点識別覚においては良 6 指(85.7%)、平均 13.8mm であり、動的二点識別覚においては不良 6 指(85.7%)、平均 12.5mm であった。

表 7. Neurotube の情報公開より抽出した自家遊離神経移植術症例の臨床成績(7 指)

患者番号	指	部位	二点識別覚（術後 12 ヶ月時） (mm)	
			静的	動的
51	母指	橈側	11 (良)	8 (不良)
51	示指	橈側	14 (良)	13 (不良)
51	中指	橈側	15 (良)	13 (不良)
51	環指	尺側	13 (良)	11 (不良)
51	小指	橈側	15 (良)	15 (不良)
51	小指	尺側	15 (良)	15 (不良)
82	母指	尺側	(術後 6 ヶ月までしか フォローされず)	(術後 6 ヶ月までしか フォローされず)
平均			13.8	12.5

② 本臨床試験を行った 20 施設の過去の自家遊離神経移植術症例の臨床データ

本臨床試験の対照群と同様の手関節遠位に実施し、また経過観察期間が近い症例は 4 例のみであった(表 8)。経過観察期間は 7.5 ヶ月～15.7 ヶ月(平均 11.5 ヶ月)で、優 1 例 (25%)*¹、良 3 例(75%)*²であり、Fm 値の平均は 3.92 であった。

表 8. 治験実施 20 施設における過去の自家遊離神経移植術症例の臨床成績(4 例)

患者番号	指	部位	SW 法 Fm 値(判定)	経過観察期間
■	左小指	尺側	3.22(優)	10.9 ヶ月
■	左母指	橈側	4.31(良)	15.7 ヶ月
■	右示指	橈側	4.31(良)	7.5 ヶ月
■	左環指	尺側	3.84(良)* ³	11.8 ヶ月
平均			3.92	11.5 ヶ月

③ 文献等

文献からは、12 例 15 指において自家遊離神経移植術が施行されたものが提出され、経過観察期間が 10～36 ヶ月（平均 15.1 ヶ月）での SW 法による検査は全例が 3.84～4.31(良)であった⁸⁾。

*1,*2,*3 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正、 *1(訂正前：優 2 例 (50%) ,*2(訂正前：良 2 例 (50%) ,*3(訂正前：3.22 (優))

表 9 に本臨床試験における対照群の臨床成績を示す。前述の如く、主要評価項目である SW 法では優 2 例 (33.3%)、良 2 例 (33.3%)、不良 2 例 (33.3%) であり、Fm 値の平均は 4.06 であった。副次評価項目では、静的二点識別覚においては優 2 例 (33.3%)、良 4 例 (66.7%) であり、平均 7.8mm、動的二点識別覚においては優 1 例 (16.7%)、良 3 例 (50.0%)、不良 2 例 (33.3%) であり、平均 6.0mm であった。

表 9. 本臨床試験の対照群の臨床成績 (術後 9 ヶ月時)

指	SW 法 Fm 値 (判定)	二点識別覚 mm (判定)	
		静的	動的
左中指	2.83 (優)	8 (良)	5 (良)
左環指	4.56 (不良)	9 (良)	9 (不良)
左環指	4.31 (良)	6 (優)	5 (良)
左環指	4.31 (良)	7 (良)	7 (良)
左環指	5.88 (不良)	15 (良)	8 (不良)
左母指	2.44 (優)	2 (優)	2 (優)
平均	4.06	7.8	6.0

いずれも症例数が少なく、また主要評価項目や評価時期に差異があるため、単純比較はできないものの、本臨床試験の対照群とヒストリカルデータの自家神経移植術症例の成績に大きな差異はなく、本臨床試験における本品群と対照群の比較評価と同等であると説明された。

総合機構は、以下の点について申請者の見解を求めた。

- (1) 本臨床試験において対照群が 6 例と少なかったが、本試験結果から本品の有効性及び安全性を評価できるかに関して。
- (2) 手関節遠位に末梢神経切断を有する患者を対象に実施された本臨床試験結果をもって、部位を特定しない適応とする妥当性について。また、硬膜内の末梢神経にも適応するか否かについて。
- (3) 本品の使用に際する注意事項について。海外類似品目において機器の突出の報告がみられることに鑑み、本品を関節近傍に設置することや、重度の軟部組織損傷を合併する症例において本品を使用することに対する是非、加えてそのような状況における後療法に関する見解を説明すること。
- (4) 長期有効性及び安全性について。

申請者より以下の回答が得られた。

- (1) 本臨床試験結果から本品の有効性及び安全性を評価できるかに関して

本臨床試験計画においては、大きな神経欠損を有する症例に対する最も有効な既存治

療法として自家遊離神経移植と本品の成績を比較することが必要と考え、無作為化比較臨床試験を計画した。しかしながら、臨床試験において患者を登録するにあたり、自家遊離神経移植術では健常な神経を採取することから、神経採取部位に神経機能脱落、痛み、しびれなどが残存する問題、新たな創が生じるという美容的問題、手術時間、麻酔時間の延長、医師の技量により治療成績に差が出やすい、などにより、患者登録が進まない事態が発生した。やむなく、無作為化を断念したため、対照症例数が少ない結果となった。本臨床試験結果のみで、本品の有効性及び安全性を評価することは困難と判断し、類似機器の海外臨床試験の対照群データ、臨床試験実施施設での自家遊離神経移植症例の後ろ向き調査、文献調査等を実施した。これらのデータより症例数はある程度存在したが、患者背景等を適合させると本臨床試験と評価項目や観察期間が近く比較可能と思われるものは、上述の如く治験参加施設における過去の自家遊離神経移植術の4症例、海外臨床試験 Neurotube の情報公開より抽出した自家遊離神経移植術の7症例のみであった。症例数は多くないものの、いずれも、本臨床試験の自家遊離神経移植術の治療成績と大きな相違はなく、本臨床試験で得られた6例の対照群の数値を用いて本品群と比較することは可能であると考え。十分なヒストリカルデータを集められなかったことについては、1)自家遊離神経移植そのものがあまり実施されていないこと、2)術後のフォローアップに当該患者が来院しない場合があったこと（コンプライアンスの問題）、3)術後の知覚機能検査が施行されていない、あるいは診療録に記載されていない場合があったこと、等が考えられた。

なお、神経断裂（欠損なしも含む）に対する既存治療の現状に関する参考として、治験実施施設等^{*1}における直近3年間のそれぞれの治療法の割合を調査した結果、自家遊離神経移植術は計25例、神経縫合術は計678例、保存療法（放置）は計60例であった。また、これらの施設で実際に神経欠損長2mm以上において神経縫合術が施行された症例は14例確認され、治療成績は優1例、良2例、不良11例であった。

神経縫合術は多く実施されているが、ある程度の長さの神経欠損があった場合に無理に引っ張って神経に過度に緊張がかかった状態で縫合すると、神経縫合部に gap が生じ、瘢痕組織の侵入により神経再生が阻害される、血流を阻害し線維化を促進する、などのため神経再建が得られずに疼痛やしびれなどが残る可能性が高いと言われている。また過度に関節を屈曲させて縫合した場合には、関節拘縮が生じたり、神経の滑走が失われ癒着が生じる、関節を動かすことで損傷した神経が牽引され軸索の再生が阻害される、などの可能性がある。さらに、医師の技量により治療成績に差が出やすいといった問題もある^{10)~15)}。Millesiらは、瘢痕組織の収縮により、再生した軸索は損傷を受け変性に陥ること、この現象は神経縫合部の緊張の程度と明らかに関連していたことを基礎研究と臨床研究で報告し、神経縫合の治療結果に最も影響を与える重要な要素は縫合部の緊張で

*1 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正、 *1 (訂正前：治験実施施設)

あるとし、以後広く受け入れられている¹⁶⁾。以上より、大きな神経欠損例において神経縫合術による治療には限界があることが知られている。

また、保存療法に関しては、本品の適応は神経断裂症例であり、Sunderland の分類⁹⁾でいうところのV度損傷である。V度損傷は肉眼的に明らかな神経の断裂を意味し、「神経再生はそのままでは期待できず、外科的治療が行わなければ回復は期待できないもの」とされ、広く受け入れられていることから、保存療法では感覚脱失、有痛性断端神経腫に伴う難治性疼痛などの回復は望めない。本臨床試験においては術前に神経切断に伴う難治性神経障害性疼痛を有していた2症例において、本品による治療後に疼痛改善が得られており、本品は神経障害性疼痛の予防だけでなく治療にも有効であると考えられた。

以上により、大きな神経欠損がある症例に対する治療法としては自家遊離神経移植術が最も適切と考えられるものの、上述の理由により、現治療において実施例が少なく、多くの症例では神経縫合術または保存治療が行われており、十分な回復が得られていないことが示唆された。また、自家遊離神経移植術は比較的長時間を要し技術的にもやや難しい手技であったことから、一次的手術においては骨、血管、腱等の修復を行い、二次的手術において自家遊離神経移植術が行われることが比較的多かったが、本品を医療現場に導入することで、本品を用いた神経再建を一次的手術で行うことが可能になり、患者の精神的、身体的負担が非常に小さくなるというベネフィットも考えられる。

(2) 適応部位について

本臨床試験は手関節遠位において、最長神経欠損長40mm、最大径4mmを対象に施行され、一定の有効性が確認された。手関節遠位以外の末梢神経においては、運動神経線維が含まれているという差分がある。しかしながら、末梢神経は本来いずれの部位においても、軸索とそれを取り囲むシュワン細胞によって神経線維が構成され、いくつかの神経線維が神経周膜によって囲まれ神経線維束となり、さらにいくつかの神経線維束が神経上膜により取り囲まれて構成されているといったように、解剖学的・発生学的な観点より同一である。また興奮伝達の仕方や神経の変性・再生の仕方といった神経生理学的観点においても相違はないため、手関節遠位以外の末梢神経で本品を使用した際にも本臨床試験同様の有効性が得られることが十分に期待できる。自家遊離神経移植においては、実臨床において運動神経である顔面神経の再建に下肢の感覚神経である腓腹神経の移植が行われている。また文献においては、海外類似機器による前腕部正中神経、尺骨神経^{17),18)}、腕神経叢¹⁹⁾や、下肢の神経²⁰⁾、顔面神経²¹⁾、副神経²²⁾などの脳神経における治療成績が報告されており、有害事象においても特記すべき事項はなく、運動機能の良好な回復も認められている。

よって、本臨床試験で確認できていない部位においても本品を適用することは可能である。ただし、硬膜内の末梢神経においては、脳脊髄液および中枢神経に接触する可能性があるという観点から、本品の安全性を確認できていないため、使用目的から除外し

たいと考える。

(3) 本品の使用に際する注意事項について

本試験においては、本品の突出などの有害事象は認められなかったものの、関節近傍への設置の有無や、後療法についての詳細な規定、合併する軟部組織損傷および術後関節可動域の関連の評価等がなされていなかったため、このような状況下における安全性は不明である。また、合併する軟部組織損傷は症例によって多岐に渡るため、一概に規定することは現実的ではなく、医師が症例に応じて下す判断に依存するところが大きい。文献における機器の突出の不具合は、軟部組織損傷のために機器を適切に覆えなかったことが原因と考察されている^{23),24)}。以上に鑑み、添付文書において、関節近傍への設置およびリハビリは慎重に行うこと、創汚染が著しく創感染のリスクが高いと思われる患者や軟部組織の欠損が大きい患者には本品を使用しないこと、等を注意喚起する。また使用方法としては「少なくとも術後1週間の外固定後、医師および医療従事者は本品設置部位と関節との位置関係、および周囲の骨軟部組織の修復状態等を考慮し、総合的に判断して、リハビリを開始する。」などを記載する。さらに学会等においてセミナーを適宜開催し、本品の適切な使用方法等の情報提供を行う。本品使用に際する手技に関しては、自家遊離神経移植術と比べて特段難しいものではないが、微細な神経の取り扱いに慣れている医師による使用が望ましいため、「十分な神経再建の知識、経験を有する医師が適正に使用すること」等の注意喚起を行い、リスク低減を図る。

(4) 本品を用いた長期有効性及び安全性について

本試験の経過観察期間は術後 36 週に限られたが、感染や機器逸脱といった比較的短期で生じる不具合が主であった。文献における海外類似機器の長期成績（術後数年間）においても、長期に特有の不具合はみられず、感覚機能・運動機能ともに長期において有効性が損なわれるという報告はなかった^{17),18),25)}。2012 年の Mermans らのレビューにおいては、経過観察期間が長いほど感覚機能の回復が良かったと報告されている²⁶⁾。また、本品は吸収性であり数ヶ月で吸収分解されるため、非吸収性材料における臨床研究で報告されている神経絞扼のような不具合は理論上生じ得ない²⁷⁾。

総合機構は、申請者の回答について、以下のように考える。

- (1) 本臨床試験の対象となった 2mm 以上の欠損長を有する末梢神経断裂に対する治療において、自家遊離神経移植の侵襲性、手技の煩雑性等の問題から、多くは神経縫合や保存療法（放置）が行われている実情が申請者の調査等からも示唆されることから、本臨床試験を非無作為化臨床試験に変更して実施したことに対しては致し方ないものとする。一方、提出された臨床試験は対照群の症例数が 6 症例であり、本品群の対照群に対する有効性・安全性を統計学的に示すことができず、本試験の結果のみからは本品の有効性・

安全性を評価するには限界がある。しかしながら、主要評価項目である SW 法の結果において、有効性ありとされた症例の割合は、本品群：対照群＝82.8%：66.7%であったこと、これまで鎮痛薬等に長期間依存せざるを得ないことの多かった、神経切断に伴う難治性神経障害性疼痛を有していた 2 症例においても、疼痛が本品による治療後に改善したこと、海外文献等においても本品類似機器の有効性及び安全性が報告されていることより^{17)~26)}、一定の有効性があることは示唆されていると考えた。また、本品の適応症例に対し実臨床で依然行われることの多い治療である神経縫合術及び保存療法（放置）よりも、本品を使用した治療成績が良好であることは、文献からも明らかであるとする申請者の説明は概ね妥当であると考えた。

安全性に関しては大きな問題は認められないものの、本品の適応患者はほとんどが開放創を伴っており感染が懸念されること、本品群における中等度の不具合として術後創感染 4 例(6.7%)が認められたことから、添付文書において適切に情報提供ならびに注意喚起等を行った上で、適切に適応患者が選択されることが重要と考えた。また対照群で認められた健常神経採取部の感覚鈍麻・脱失・しびれが 3 例(50%)のような、健常神経採取に伴う有害事象は本品では起こりえず、本品のメリットは大きいものとする。

以上、総合機構は、本品は本臨床試験で一定の有効性及び安全性が確認されていること、実臨床での現治療法にはそれぞれ多くの問題点があり、本品によりその問題をある程度解消できることが期待できることから、本品を治療の選択肢として医療現場に導入することは治療上意義があるものと考えた。

(2) 本臨床試験は、手関節遠位における末梢神経断裂を対象に、感覚神経の再建のみが行われた。末梢神経切断は上記以外の部位（例えば前腕、上腕、頸部、顔面、下肢など）でも生じる可能性があり、これらの部位においては本試験の対象部位と比べて、神経の径や、運動神経が含まれてくるという点において差分があるが、以下の点から総合機構は、本臨床試験の結果を、部位を特定しない末梢神経切断症例に外挿することは可能と考えた。

- 本品のサイズバリエーションは内径 0.5mm～4.0mm（0.5mm 刻みの 8 種類）、長さは 55mm であり、本臨床試験で実施されたサイズは神経欠損長 2～40mm、太さ 0.4～3.5mm であった。この範囲においては、層別解析で神経欠損長、太さによって治療成績に大きな差は認められず、当該サイズバリエーションにおける一定の感覚神経再建は確認できると考える。
- 文献においては、海外類似品目による前腕部正中神経、尺骨神経、腕神経叢や、顔面神経、副神経などの脳神経における治療成績が報告されており、有害事象においても特記すべき事項はなく、運動機能の良好な回復も認められている^{17)~26)}。
- 海外類似機器における米国 FDA での適応は、部位、神経による制限を設けておらず、末梢神経全般に十分な使用実績がある。また、米国 FDA が提供している有害事象報告

においても特記すべき事項はない。

- 臨床においては、運動神経の再建のために、感覚神経による自家遊離神経移植が行われており、一定の有効性が認められている。
- 本品は末梢神経再生における誘導路を提供するものであり、その観点から考えた場合、発生学的、解剖学的、神経生理学的に運動神経と感覚神経で大きな相違はないと考えられることから、感覚神経で有効性が確認された本品は運動神経でも同様の有効性が期待できると考えられる。

以上より、本試験の結果をもって、本試験で行われなかった部位において本品を使用した際の有効性と安全性に外挿できるとする申請者の見解は一定の妥当性を有すると考えたが、神経欠損長が 40mm を超える場合における、有効性および安全性は確認されていない、と情報提供することが必要であると判断した。また、使用成績調査において運動神経を含む部位に適応した症例を一定の割合で組み込み、徒手筋力検査や筋電図等による運動神経再建の適切な有効性評価や、詳細な安全性評価を行う必要があると考えた。さらに感覚神経再建と比較した場合運動神経再建には時間を要することも想定されることから、長期成績を収集する旨を申請者に指示し、申請者はこれを了承した。また、硬膜内の末梢神経においては、申請者の説明にもあるように脳脊髄液および中枢神経に接触する可能性があるという観点から、本品の安全性を確認できていないため、使用目的から除外することが適切と判断した。

- (3) 本臨床試験において、本品の突出事例は認められてはいないものの、海外類似機器においての報告も踏まえ^{23),24)}、関節近傍における設置およびリハビリは慎重に行うこと、創汚染が著しく創感染のリスクが高いと思われる患者や軟部組織の欠損が大きい患者には、本品を使用しないこと、等を注意喚起すると申請者の見解を了承した。本品を使用する場合の手技の難易度、煩雑性については、自家遊離神経移植と比較し比較的容易であり、本品を使用すると想定される医師及び施設を勘案すると、本品の使用に関して使用医師基準・施設基準等の設定は特に必要はないものと判断したが、添付文書にて、「十分な神経再建の知識、経験を有する医師が適正に使用すること」の注意喚起を行い、リスク低減を図るとする申請者の説明は妥当と判断した。

- (4) 本品の長期成績については、本臨床試験で十分な評価はされていないものの、申請者の説明にもあるように、本試験における不具合は比較的短期で生じるものが主であったこと、海外類似機器の長期成績においても長期に特有の不具合や有効性における問題がなかったこと等を踏まえると^{17),18),25)}、本品の神経再生後の長期成績に大きな懸念事項はないと考えた。しかし、運動神経再建は感覚神経再建より時間を要することが想定されることから、市販後調査において運動神経を再生した症例については、長期使用成績を収集することが必要と考え、上述(2)のごとく申請者に指示した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係わる適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

【QMSに係わる書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、切断等で断裂・欠損した末梢神経の神経欠損部に導入して両断端を連結させ、神経再生を誘導することを目的とした機器である。本品の審査における論点は、(1)提出された臨床試験で本品の有効性及び安全性の評価が可能であるか、(2)本臨床試験で確認できなかった部位に対しても適応可能であるか、(3)本品の使用についての注意事項について、(4)長期有効性及び安全性についてであり、専門協議の結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

(1) ①大きな神経欠損を有する症例には自家遊離神経移植術が考慮されるものの、侵襲性、手技の煩雑性等から実臨床においては神経縫合術あるいは放置が行われていることが多いこと、②大きな神経欠損例における神経縫合術あるいは放置の治療成績が不良であることは文献等からも明らかであること、③本品は自家遊離神経移植術に伴う健常神経の犠牲を回避できるというベネフィットに加え、本臨床試験において統計学的な非劣性の検証はできなかったものの自家遊離神経移植術に対し明らかに劣るとする成績ではないこと、④海外における類似機器の十分な実績があり、海外においては治療法として確立していると考えられること、等を勘案し、本品を医療現場に提供することは意義があるものと判断した。

(2) 本試験は手関節遠位における神経断裂・欠損の症例に対し施行され、それを外れる部位においては①神経径が太く、神経欠損長が長くなる可能性があること、②運動神経が含まれてくることが差分として考えられる。①に関しては本品のサイズラインアップにより規定されること、②末梢神経はどの部位においても、解剖学的・発生的・神経生理学的に同一と考えられ、運動神経においても本品を使用した再生に大きな相違は考えられないこと、海外類似機器においては末梢神経全般に使用されており、文献等においても運動神経再建を含めた末梢神経再建において有効性・安全性に関する特記すべき問題

はみられないことから、本品の適応を海外製品と同様、末梢神経に使用可能な機器として承認することは差支えないと判断した。ただし硬膜内においては、脳脊髄液および中枢神経に接触する可能性があるという観点から、本品の安全性を確認できていないため、使用目的から除外することが適切と判断した。

- (3) ①創汚染が著しく創感染のリスクが高いと思われる患者や軟部組織の欠損が大きい患者に対しては本品を使用しないこと、②関節近傍における設置およびリハビリは慎重に行うこと、③十分な神経再建の知識、経験を有する医師が適正に使用すること、等が必要と考えられ、添付文書において注意喚起することが妥当であると判断した。
- (4) 本品の長期成績については、臨床試験結果からは十分に評価されていないものの、有害事象の多くは短中期に発生すると考えられ、海外文献調査等からも長期の大きな問題は想定されない。しかしながら、運動神経については文献等においても再建に時間を要する可能性が考えられることから、長期成績を市販後の使用成績調査において調査するように申請者に指示をした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、次の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

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、神経再生の誘導と機能再建を目的とする。(ただし、硬膜内は除く)

なお、本品は高性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適当であると考えられる。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考えられる。

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と判断する。

引用文献

- 1) U.S. High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Program, FINAL SUBMITTAL Tin bis(2-Ethylhexanoate), 201-16735A, December 2007, CAS Number 301-10-0
- 2) 国立医薬品食品衛生研究所 安全性情報部 2009 国際化学物質簡潔評価文書、No.73 一置換及び二置換のメチルスズ、ブチルスズ、およびオクチルスズ化合物
- 3) 海野年弘、岐阜大学農学部獣医学科家畜薬理学講座、環境における毒物有機スズ化合物による神経毒性 (<特集>野生動物医学研究の実際)

- 4) 紺野信弘、郡山女子大学短期大学部・家政科、有機スズ化合物の神経毒性に関する研究
- 5) Robert A, Miller et. Al, J.Biomed.Mater.Res, 11, 711-719(1977)
- 6) Rao S, et. Al, Biomaterials, 16, 1141-1148(1995)
- 7) John M, et. Al, J.Biomed.Mater.Res, 7, 155-166(1973)
- 8) 末永直樹、三浪明男、加藤博之ら. 指神経損傷に対する神経移植術—ドナー神経として用いた後骨間神経と腓腹神経の比較—. 日本マイクロ会誌. 16: 21~24, 2003
- 9) Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. Brain. 74(4):491-516. 1951
- 10) 金谷文則. 神経縫合術. 関節外科.28(3): 16-22, 2009
- 11) 仲尾保志. 末梢神経手術の基本手技. Monthly Book Orthopaedics. 22(3): 17-23, 2009
- 12) 光嶋勲. 血管柄付神経移植の基礎と臨床. 骨・関節・靭帯.13(8): 933-41, 2000
- 13) 津下健哉著. 手の外科の実際 改定第6版, 第22章 末梢神経の損傷. 南江堂. pp.349-84, 1985
- 14) 茨木邦夫, 斎藤英彦, 吉津孝衛ら. 手の外科診療ハンドブック, 4 末梢神経損傷. 南江堂. pp 151-63, 2004
- 15) Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC. Green の手の外科手術 第4版 Vol1. 神経損傷と修復, 1510-1621, 2003
- 16) Millesi H, Meissl G, Berger A. The interfascicular nerve-grafting of the median and ulnar nerves. The Journal of Bone and Joint Surgery. 54-A(4): 727-50, 1972
- 17) Donoghoe N, Rosson GD, Dellon AL. Reconstruction of forearm median and ulnar nerve defects with the neurotube. Microsurgery. 27:595-600. 2007
- 18) Rosson GD, William EH, Dellon AL. Motor nerve regeneration across a conduit. Microsurgery. 29:107-14. 2009
- 19) Ashley WW, Weatherly T, Park TS. Collagen nerve guides for surgical repair of brachial plexus birth injury. Journal of Neurosurgery. 105:452-56. 2006
- 20) Kim J, Dellon AL. Reconstruction of a painful post-traumatic medial plantar neuroma with a bioabsorbable nerve conduit: a case report. Journal of Foot and Ankle Surgery. 40:318-23. 2001
- 21) Navissano M, Malan F, Carnino R, Battiston B. Neurotube for facial nerve repair. Microsurgery. 25:268-71. 2005
- 22) Ducic I, Maloney CT, Dellon AL. Reconstruction of the spinal accessory nerve with autograft or neurotube? Two case reports. Journal of Reconstructive Microsurgery. 21:29-33. 2005
- 23) Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, Jabaley ME, Mass DP. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. Plastic and Reconstructive Surgery. 106, 5: 1036-45. 2000
- 24) Rinker B, Liao J. A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps. Journal of Hand Surgery.

36A: 775-81. 2011

- 25) Taras JS, Jacoby SM, Lincoski CJ. Reconstruction of digital nerves with collagen conduits. *Journal of Hand Surgery*. 36A:1441-6. 2011
- 26) Mermans JF et al. Digital nerve injuries: a review of predictors of sensory recovery after microsurgical digital nerve repair. *Hand*. 7:233-41. 2012
- 27) Merle M, Dellon AL, Campbell JNN, Chang PS. Complications from silicone-polymer intubulation of nerves. *Microsurgery*. 10(2):130-3. 1989