

平成18年度  
次世代医療機器評価指標策定事業

体内埋め込み型材料  
(生体親和性インプラント)  
審査WG報告書

平成19年3月

審査WG座長 吉川 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科  
器官制御外科学

# I. 報告書目次

## I. 目次

## II. 委員構成

1. 次世代医療機器評価指標検討会体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG委員名簿
2. BMP含有人工骨タスクフォース（TF）委員名簿
3. コンピュータ・シミュレーションTF委員名簿
4. 人工軟骨用新規マテリアルTF委員名簿
5. WG協力者

## III. 平成18年度WG及び各TF会議議事概要

## IV. 本文

1. 序論（吉川座長、土屋委員）
2. BMP含有人工骨
  - 2-1. 総論（吉川座長）
  - 2-2. BMP含有埋め込み型医療機器(medical device)としての承認要件に関する要望（高岡委員）
  - 2-3. BMP関連埋め込み型医療機器の海外での認可状況（高山委員、平山委員、吉川座長）
  - 2-4. BMP含有埋め込み型医療機器による骨再生・欠損修復材料の審査ガイドライン：フローチャートの解説（名井委員）
  - 2-5. BMP含有埋め込み型医療機器による骨再生・欠損修復の審査方法：骨癒合の定義、評価法（吉川座長、織田委員）
3. コンピュータ・シミュレーション
  - 3-1. 金属製人工股関節ステムの力学的強度評価のためのコンピュータ・シミュレーション（有限要素解析）の意義（堤委員）
  - 3-2. 人工股関節のコンピュータ・シミュレーションI（堤委員、姜先生）
  - 3-3. 静解析に基づく疲労破損安全率の推定（玉木委員）
  - 3-4. 人工股関節のコンピュータ・シミュレーションII（東藤委員、長嶋先生）
  - 3-5. 人工股関節のコンピュータ・シミュレーションIII（村瀬委員）
  - 3-6. 数値シミュレーションによる評価の効果と留意点（松下委員）
  - 3-7. 臨床医学から見たシミュレーションによる人工股関節の強度評価の意義（菅野委員）
  - 3-8. ISO7206-4に基づくTF2モデルの解析（座古先生、菅野委員）
  - 3-9. 人工股関節のコンピュータ・シミュレーションIV（サイバネットシステム株式会社 井上先生）
  - 3-10. ラウンドロビンテスト結果（堤委員）
4. 人工軟骨用新規マテリアル
  - 4-1. 本年度の総括（新規ゲルについて）（事務局）

- 4-2. マテリアルによる人工軟骨開発の可能性 (岸田委員)
- 4-3. 人工軟骨に求められる要素 (村上委員)
  
- 5. 次世代医療機器審査ガイドラインの必要性と在り方 (絵野沢委員)
  
- 6. 本年度総括 (吉川座長)
  
- 7. 世界各国における細胞増殖因子含有医療機器と医薬品の製品調査 (科研製薬、土方先生)

## II. 委員構成

### 1. 次世代医療機器評価指標検討会 体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査ワーキンググループ（WG）（敬称略）

座長

吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 教授

委員（五十音順）

絵野沢 伸 国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部 室長

織田 弘美 埼玉医科大学 整形外科学教室 教授

岸田 晶夫 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

堤 定美 京都大学 再生医科学研究所 ナノ再生医工学研究センター長

村上 輝夫 九州大学大学院 工学研究院 知能機械システム部門 教授

厚生労働省 医薬食品局

俵木登美子 審査管理課 医療機器審査管理室 室長

高江 慎一 審査管理課 医療機器審査管理室 新医療材料専門官

武田 淳仁 審査管理課 医療機器審査管理室

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

木下 勝美 医療機器審査部 部長

新見 裕一 品質管理部 部長

末岡 明伯 品質管理部 基準課

事務局

土屋 利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長

中岡 竜介 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官

迫田 秀行 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究官

### 2. BMP含有人工骨タスクフォース（TF）（敬称略）

高岡 邦夫 大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科 教授

名井 陽 大阪大学大学院医学系研究科 未来医療センター助教授

平山 佳伸 大阪市立大学大学院医学研究科 医薬品食品効能評価学 教授

吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 教授

### 3. コンピュータ・シミュレーションTF（敬称略）

菅野 伸彦 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 助教授

玉木 保 日本工業大学 機械工学科 教授

堤 定美 京都大学 再生医科学研究所 ナノ再生医工学研究センター長

東藤 貢 九州大学 応用力学研究所 助教授

松下 富春 中部大学 生命健康科学部 教授

村瀬 晃平 近畿大学工学部 知能機械工学科 助教授

井上 俊明 サイバネットシステム株式会社 (オブザーバー)

鄭 徳泳 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 (オブザーバー)

#### 4. 人工軟骨用新規マテリアルTF

岸田 晶夫 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

村上 輝夫 九州大学大学院工学研究院 知能機械システム部門 教授

土屋 利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長

中岡 竜介 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官

迫田 秀行 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究官

#### 5. WG協力者

長嶋 利夫 上智大学理工学部 機械工学科 助教授

(コンピュータ・シミュレーションTF)

座古 勝 大阪大学大学院工学研究科

ビジネスエンジニアリング専攻 教授

(コンピュータ・シミュレーションTF)

姜 有峯 京都大学 再生医科学研究所

ナノ再生医工学研究センター 研究員

(コンピュータ・シミュレーションTF)

土方 重樹 科研製薬株式会社 FGF プロダクト推進部

### III. 平成18年度審査WG及び各TF議事概要

#### III-1. 審査WG

##### 平成18年度第1回次世代医療機器評価指標策定事業審査WG会議 体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）議事概要

開催日時：平成18年7月20日（木）10：00～12：00

開催場所 東京八重洲ホール811会議室  
（中央区日本橋3-4-13）

#### 概要

このWGに先立って行われた親委員会の内容が、WG事務局より報告された。その親委員会において対象となる医療機器が1つ変更になりデリバリーシステムからDNA Array等の診断機器となったこと、さらに、次世代体内埋め込み型材料の候補として昨年度より討議されていたBMPコーティング人工股関節に加えて医療用新規高分子ゲル材料も評価対象とするのはいかがでしょうかという意見が出たことが報告された。

次に、6月に行われた開発WGの内容について、事務局及びオブザーバーである開発WG事務局より説明があった。なお、開発側ではBMPについての検討は行われていないとのことであった。その後、内容的にこのWGと重なる部分が多いように思われるため、審査、開発両WGで密に連携をとりそれぞれの区分けを明確にしたほうが良い、また、開発WGが行うアンケートを利用して審査側に必要な情報となる有害事象と今後の要望も現場から掘り起こしたほうが良いとの指摘があり、これらの件に関しては今後両WGで連携を行い、できる限り情報を共有できるようにすることになった。

親検討会で挙げられたゲル以外に、コンピュータ・シミュレーション技術の評価への利用、従来のものの改良を目的とした添加物入りのポリエチレンの2つについても評価の対象とするのはいかがでしょうか、という意見も挙がり、討議が行われた。対象が多すぎるのではないかという指摘もあったが、最終的には「人工股関節＋活性物質」、「コンピュータ・シミュレーション」、「新規マテリアル」について外部識者を加えたtask forceを作りこのWGと平行して別途議論を進めていき、まとめたものをWGにてさらに検討することとなった。なお、人工股関節に加える活性物質としては、1つ代表となるものでガイドラインを作れば、それ以外の活性物質に関しても同様に考えていくことができるため、昨年度から対象となっていたBMPを中心に考えていくことになった。そのため、task force以外に、BMPを利用したものに関しては、海外の現状等について外部機関あるいは専門家による情報収集をお願いすることになった。

なお、今後予定される2回のWG会議開催日時に関しては、早急に日程調整を行って決めることになった。

## 平成18年度第2回次世代医療機器評価指標策定事業審査WG会議 体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）議事概要

開催日時：平成18年10月2日（月）15：00～17：00  
開催場所 東京八重洲ホール811会議室  
（中央区日本橋3-4-13）

### 概要

初めに、座長より第1回WG会議の概略の説明が議事概要を参照して行われ、前回会議で3つのtask force（TF）を立ち上げたことに関して改めて説明が為された。その後、各々のTF担当者より、現在までの進捗状況に関して説明が行われた。

まず、BMP含有埋め込み型医療機器に関するTFより、TF第1回会議についての報告があった。TF委員からは、BMP自体欧米では認可済みであり、それを利用した骨修復剤が欧州では医薬品として、米国では医療機器として認可されており、また、国内で非常に安価なBMPの製造法が確立されていることなどから、日本でも整形外科領域でのBMP使用を認可して欲しいとの要望が出された。当初、想定していたBMPをコートした人工股関節に関しては、その活性を維持したままコートすることが現在の技術では不可能であり、また、BMPの骨形成能を発揮するためには何らかの担体が必要であることも明らかになっているため、既存の人工骨を利用したBMP含有人工骨をガイドライン策定対象に変更することが提案された。この提案を受けて、具体的な評価対象、手段及び指標について議論が行われたことなどが報告された。これに対して討議が行われ、対象となるものが医療機器と判断されるかどうかは別にして、このようなものの評価ガイドラインは必須であるので、引き続き検討を続けていき、その評価指標案を次回WG会議までに作成することになった。

続いて、人工軟骨用新規マテリアルのTFより、ここまでの進捗状況の説明があり、候補に挙がっていた環状ゲルに関しての情報を収集するために開発者と討議を行ったこと、現在までの検討では生体への影響等に関する情報が不十分なこと、構造上生体内でゲルが分解することが予想されるため長期生体内埋入には適当でないと予想されることなどから、人工軟骨用材料としては適当なものではないことが明らかになった。しかしながら、この材料自身は新規縫合糸などへの応用が可能と考えられること、今回の討議結論から逆に軟骨用材料に必要な評価指標を想定できることが明らかとなったため、討議を経て、TF委員として臨床系の先生に参加をお願いする、さらには強度等必要な指標を明確にすることとして、ガイドラインを策定していくことになった。

コンピュータ・シミュレーションTFの担当者からは、諸事情により未だTF会議が行われていないこと、現時点での人工関節用コンピュータ・シミュレーションによる応力評価の取扱いに関する国際的状況や問題点が報告された。討議の結果、TFに適切な人材の推薦が行われ、その方々にTFへの参加をお願いすること、参加者が確定次第早急にTF会議を行い、審査に必要なコンピュータ・シミュレーションの要件や信頼性についての討議を行うことになった。

最後に、昨年度報告書に記載されていた「同等性に関する考え方」が議題として取り上げられ、同等性を考慮した場合、国内ではどのような範囲まで臨床試験が必要になるのかを整理する必要があるとの結論になったが、この件に関しては次の機会に改めて取り上げることになった。

なお、今年度最後のWG会議は12月18日に開催されることが確認された。

## 平成18年度第3回次世代医療機器評価指標策定事業審査WG会議 体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）議事概要

開催日時：平成18年12月18日（月）15：00～17：00

開催場所 東京八重洲ホール811会議室  
（中央区日本橋3-4-13）

### 概要

第2回WG会議議事概要の確認が行われた後に、11月24日に行われた親検討会の報告とそこで示されたガイドライン作成の流れに関する説明が事務局より行われた。次に、厚労省より、冠動脈ステントの承認申請に関わる通知の説明があり、ガイドライン作成にあたってはこの通知を1つのモデルにして欲しいとの説明があった。その後、各々のTF担当者より、現在までの進捗状況に関して説明が行われた。

まず、BMP含有埋め込み型医療機器に関するTFより、TF第2回会議についての報告があった。実際の機器構成成分の分類を行ったこと、その分類を基に審査におけるフローチャート例を作成したこと、また、機器の適用対象疾患を絞ったことが報告された。今回念頭においている医療機器は既存の人工骨を基盤として用いたものを考えており、現在欧米で認可されているものとは異なっていること、また、従来用いられている人工骨のみでの治療ができるものにあえてこの次世代医療機器を用いる必要性がないため、人工骨での治療が困難なもののみ限定すべきであると考え、このような案を作成したとの説明があった。これらの報告を基に討議を行い、大まかには報告された方向でガイドライン案を作成することになった。討議の際、委員から、このような薬物と機器との複合体の審査での取扱いに関しての明確化の要望、個人的な考えとしては濫用を防ぐため、このような複合体は機器として取扱ったほうが良いのではないかと、といった意見が出された。この点について、厚労省からは、薬品、医療機器の区別はその主たる作用により考える方向で国際的な整合化作業が行われていることが報告された。また、審査におけるその有効性評価の指標に関する討議があり、そのエンドポイントについては早急に明確な提案を行うことになった。

続いて、コンピュータ・シミュレーションTFから、ここまでの進捗状況がTFの議事概要を基に説明された。従来までの外力ではなく機器に加わる応力の観点から評価を行うこと、コンピュータ・シミュレーションの信頼性を如何に担保するかを議論していることが報告された。具体的には、既に理論解が分かっているものを用いて各プログラム（ソフトウェア）でどれくらいバラツキが生じるかを検討する、また、人工股関節を模した標準モデルを利用して解析のための分割に応じてどのぐらい結果に差が生じるのかを検討することになっており、その結果を第3回の会議で持ち寄って討議することになっていることが報告された。なお、今回のモデルは、比較的単純なセメントタイプの人工股関節を用いること、このTFの結果を受けてアメリカでの標準化会議（ASTM）とも協調していくつもりであることも報告された。

人工軟骨用新規マテリアルのTFに関しては、今回取り上げたゲルに対しての親検討会からの疑問や指摘を受けて、とりあえずこの議論を一旦取りやめることとなったことが報告された。なお、本WGでの議論を経て、ここまでの議論に関しては、合成ゲルの人工軟骨適用の可能性についての取りまとめも含め報告書に記載することになった。

本年度報告書に関しては、事務局からたたき台として提出された本年度報告書目次案を基にして、TF毎に本文の執筆担当及び題名を検討することになり、以上をもって本年度のWG会議は終了した。



### III-2. BMP含有人工骨TF

平成18年度次世代医療機器評価指標策定事業  
体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG  
BMP含有埋め込み型医療機器審査ガイドライン策定  
：第1回タスクフォース会議 議事概要

開催日時：平成18年9月21日（木）15：00～17：00

開催場所：あべのメディックス7階第3会議室

#### 概要

1. 最初に、吉川審査WG委員より、BMP含有埋め込み型医療機器審査ガイドライン策定のための第1回タスクフォース会議開催の経緯説明が行われた。タスクフォース会議のメンバーは吉川秀樹（大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 教授）、平山佳伸（大阪市立大学大学院医学研究科 医薬品食品効能評価学教授）、高岡邦夫（大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科教授）、名井陽（大阪大学大学院医学系研究科 未来医療センター助教授）でスタートし、適宜、適任者を追加することとした。

2. 高岡委員より資料に基づき、BMP含有埋め込み型医療機器としての承認要件に関する要望書（案）の説明があり、質疑応答を行った。本邦では、すでに骨補填材料、骨再生材料としての人工骨の薬事認可が多数得られており、これらにBMPを添加することにより、さらに骨再生を促進する新規の医療機器として申請するのが妥当であるとの意見が出た。また、人工股関節とBMPの一体型の医療機器の新規開発は、技術的に困難であり、BMP含有人工股関節としての認可申請は、今後も提出されない可能性が高いとの意見が出された。従って、人工股関節周辺に限らず、他部位の人工関節周辺の骨欠損の補填、骨再生促進に効能のある『BMP添加人工骨』の審査ガイドラインを策定することが必要であるとの結論となった。

3. 高岡委員、平山委員より資料に基づき、BMP関連埋め込み型医療機器の海外での認可状況について報告があった。欧州では、Induct Os(BMP-2含有骨形成促進薬)として、脛骨骨折に対し多施設前向き無作為試験を実施し“Medical Drug”として、認可、発売となっている。一方、米国では、INFUSE Bone Graft(BMP-2含有骨形成促進材)として脛骨骨折に対して多施設前向き無作為試験を実施し“Device”として認可、発売され、OP-1 Putty(OP-1含有骨形成促進材)として、脊椎固定術に対し多施設前向き無作為試験を実施し“Device”として認可、発売となっていることが報告された。

4. BMP含有埋め込み型医療機器審査ガイドライン案策定、今後の進め方について総合討論を行い、以下の意見が出された。

1) 新規BMP含有埋め込み型医療機器としては、骨欠損の補填、骨再生の促進、人工関節と骨の固着の促進など、整形外科の種々部位に使用できる医療機器であり、既認可あるいは、新規の生体材料（骨補填材）に『骨再生の促進』の効能を追加したものであると考える。

2) BMP、BMPの液性担体、スキャフォールドとなる固体担体の種々の組み合わせからなる医療機器の開発が予想されるので、その各々に対応できるフローチャートを図式化し、審査ガイドラインを策定する必要がある。第2回タスクフォース会議までに吉川、名井がその案を作成する。

3) 各コンポーネントの品質、安全性の審査は必須である。

4) BMPの品質、安全性については他の増殖因子（FGF製剤など）や生物学的製剤（インフ

リキシマブなど)の審査に準ずる。欧米で既認可のBMPと、新規合成BMPで、審査基準を区別する必要がある。

5) 他部位で、薬事認可を得ている担体材料(ヒアルロン酸など)の場合は、骨髄内移植による前臨床試験での安全性試験が必須である。

6) BMP関連蛋白と担体(2 or 3種)の複合体の場合、複合体による前臨床試験が必要である。

7) 臨床治験においては、局所の骨再生の臨床評価が必須で、既認可の人工骨などとの比較が必要である。また、BMP添加による全身への影響を評価する必要があり、血液、尿検査の他、他部位の骨への影響を評価する必要がある。

#### 5. 今後の日程について

BMP含有埋め込み型医療機器審査ガイドライン策定

第2回タスクフォース会議(大阪) :平成18年11月頃予定

平成18年度次世代医療機器評価指標策定事業  
体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG  
BMP含有埋め込み型医療機器審査ガイドライン策定  
：第2回タスクフォース会議 議事概要

開催日時：平成18年12月5日（火）13：00～15：00

開催場所：あべのメディックス7階第3会議室

## 概要

BMP含有埋め込み型医療機器審査ガイドライン案の策定のため総合討論を行った。

- 1) BMP含有埋め込み型医療機器の構成成分を「骨格材料」「BMP」「担体」「添加剤」に分類し、それぞれを定義した。
- 2) 単純なコーティング（浸漬・乾燥）と化学反応による複合化を分類し、それぞれを定義した。
- 3) BMP含有埋め込み型医療機器の対象は、骨欠損の補填、骨再生およびその補助、骨修復の促進、難治性骨欠損の治療、骨間固定などであり、『局所的な骨再生促進』の機能を有するものであると定義した。
- 4) 臨床治験の対象疾患を下記に限定した。
  - 脊椎椎間固定（後側方固定、前方固定）
  - 骨折遷延治癒（受傷後6ヶ月以上）
  - 開放性骨折
  - 脛骨粉碎骨折
  - 大型(5cm以上)の骨皮質欠損（骨腫瘍、骨髄炎等による）
- 5) 審査方法を「前臨床試験による審査」「小規模臨床治験による審査」「新規臨床治験による審査」の3群に分類した。
- 6) 臨床治験においては、局所の骨再生の臨床評価が必須で、既認可の人工骨などとの比較が必要である。従って、治験実施施設を人工骨の臨床使用経験100例以上に限定した。
- 7) 臨床治験は、あらかじめ定義された骨癒合をエンドポイントとし、これによって評価した有効性が80%を超える必要があると考えた。

### III-3. コンピュータ・シミュレーションTF

#### 平成18年度次世代医療機器評価指標策定事業 体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG 第1回コンピュータ・シミュレーションTF議事概要

開催日時：平成18年10月25日（火）18：00－20：00

開催場所 東京八重洲ホール811会議室  
（中央区日本橋3-4-13）

#### 概要

コンピュータ・シミュレーションTF設立の経緯について座長および事務局より説明があった。体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WGは次世代医療機器評価指標策定事業において設立された5つのWGのうちの一つであること、同事業は昨年の暮から厚生労働省と経済産業省との共同で行われ、開発側と審査側WGがペアになっていること、本TFは同WGの下に作られた3つのTFのうちの一つであることが説明された。

本TFの目的は、インプラント特に人工股関節を対象とし、その製造販売承認において、実際の部材を使って強度試験をすることが必須事項であったものを、それ以外に、シミュレーションによる強度評価も使用可能にすることであることが説明された。本年度は、ガイドライン自体を作成するのではなく、その使用にあたっての方向付けや希望を提出することを目標として、今年度中に3回開催し、2回目に案を提出、3回目にはその案をまとめることとなった。

委員の自己紹介につづき、国際動向として、シミュレーションがASTMでも取り上げられ規格案を作っているが、白人のサイズを標準としており、日本人に適用するには問題があることが紹介された。本TFとしては、ASTMで議論されている金属性の整形外科インプラントの強度を有限要素により評価する日本版スタンダードガイドを作りたいとの方針が座長から示された。シミュレーションを強度評価の1つの基準にするのが日本では初めてなので、まずはシミュレーションが信頼に足るものであるということを示す必要があること、そのために簡単などころからスタートし、信頼性を持ちながら、誰でもが適用できる方法を目指することとなった。また、非線形な材料、衝撃荷重や疲労、骨など生体を含めた問題、骨溶解など生体との相互作用、インピンジなどの動的問題といった、複雑な問題は将来的な検討対象とすることになった。

信頼性全般についての問題点として何を取り上げるべきかを、また、モデル化や解析それぞれの信頼性、シミュレーションと臨床との関連性などを各委員より提案していただくことになった。なお、オブザーバーから製品の信頼性を試験する方法として、理論解との照合や、多数の検証問題を解くことを社内基準として行っているとの参考報告があり、討議の結果、インプラントに類似した形状のものをゴールドスタンダードとして参照するのが望ましいとの意見があった。また、技術の進歩に伴い、現在のISO規格で定められている力学試験自体が臨床的に妥当かどうか問題であるとの意見もあったが、第一の目標としては現状の力学試験がシミュレーションで置き換えられることを示すことになった。

参考のため、オブザーバーからも、メーカーとして信頼性についての考え方のほか、総合的な意見および提案を提出して頂くことになった。

最後に次回開催の予定について討議し、WGの最後の会議が12月18日であるため、次回開催日を11月27日午後6時からとした。

平成18年度次世代医療機器評価指標策定事業  
体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG  
第2回コンピュータ・シミュレーションTF議事概要

開催日時：平成18年11月27日（月）18：00～20：00

開催場所 東京八重洲ホール811会議室  
（中央区日本橋3-4-13）

概要

座長より11月に行われたASTM会議について報告があった。議論がまだ収斂していないこと、ラウンドロビンテストが行われているがばらつきが結構あること、日本もASTMと協調して行きたいので、春の会議に日本における状況を報告したい旨が報告された。

事務局より合同検討会について報告があった。医薬品医療機器総合機構が委員として参加することになったこと、将来的に室長通知としてガイダンスがでるまでの道筋が明確になったことが報告された。

各委員よりシミュレーションの信頼性について意見が述べられた。

「有限要素法とそれに関連する技術の安全で信頼できる使用法の支援」を目的としたNAFEMSという国際機関があり、会議の開催や雑誌の発行のほか、数々のベンチマーク問題集を提供していることが紹介された。

解析（ソルバー）の信頼性については、多くのベンチマーク集を解く案と人工股関節を模した標準モデルを使用する案が検討された。

モデリング（メッシュ作成）については、発散しないように形状を工夫した標準モデルを使用する案が提案された。また、信頼性の指標としてアスペクト比や体積を用いることが提案された。

製造工程による材料劣化の影響、溝、表面粗さやポーラスな表面仕上げなどについて考慮する必要があるが、当面はそれらの影響が少ないと思われるセメントタイプを対象としてスタートラインとすることとなった。

次回日程を確認し（12月18日）、会議を終了した。

平成18年度次世代医療機器評価指標策定事業  
体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG  
第3回コンピュータ・シミュレーションTF議事概要

開催日時：平成18年12月18日（月）18：00－20：00

開催場所 東京八重洲ホール811会議室  
（中央区日本橋3-4-13）

## 概要

座長よりWGの報告があり、セメントタイプ人工股関節を対象とし、今後、適用範囲を広げていくことで了承を得たこと、偽装問題などを引き合いにシミュレーションの信頼性についての質問があったことが報告された。

適用範囲について議論が行われた。セメントタイプ人工股関節ステムを対象とし、素材の疲労強度とコンピュータ・シミュレーションで計算された応力を比較し、安全性の評価をすること、切り欠き等の形状や製造工程における材料強度変化について考慮が必要ながことが確認された。体重の制限についての記述を入れるべきであること、ステム長が極端に短い場合の制限についても議論された。

モデリングの問題として、CADから有限要素モデルを作る場合に、要素サイズを細かくしてもアスペクト比があまり上がらないことがあり、結果的に応力が小さく計算されることが報告されたため、望ましいアスペクト比について検討することとなった。また、使用する要素による影響について検討することとなった。

コンピュータ・シミュレーションを使用した申請に関する手順について議論が行われ、コンピュータ・シミュレーションの信頼性を示すための確認試験を併用する場合について検討することが確認された。

疲労試験に基づいた安全率の計算方法について説明があり、続いて標準モデルを使用したコンピュータ・シミュレーションの結果から計算した安全率について報告があった。

提案された標準モデルについては、実際の患者にはめこんで比較を行った結果、臨床的に標準的なサイズであったとの報告があった。

荷重条件と体重制限について議論があった。荷重条件の根拠は述べるべきとの意見と指定する必要はないとの意見があった。体重制限についても、体重と負荷荷重の関連について記述すべきとの意見と、メーカーの裁量にゆだねるべきとの意見があった。また、審査で実際にどのような基準を使用しているかが不明なので、その情報が必要であるとの意見があった。

標準モデルを使用した各委員の解析を比較したところ、その結果にばらつきがあった。そこで、ASTMのラウンドロビのテストの拘束条件を入手し、標準モデルを使用したラウンドロビンテストを、条件をそろえて行うことになった。また、ベンチマークも購入してラウンドロビンテストを行うこととなった。

報告書の内容について議論が行われた。表題については、今後の展開が可能なように大きめの範囲でつけることになった。目次については、各委員が早急に案を提出することとなった。

当初3回の予定であったが、第4回会議を2月1日18時から、同じ会場で開催することとなった。

平成18年度次世代医療機器評価指標策定事業  
体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG  
第4回コンピュータ・シミュレーションTF議事概要

開催日時：平成19年1月31日（水）10：30－13：30

開催場所 東京八重洲ホール411会議室  
（中央区日本橋3-4-13）

## 概要

座長より、座長を含め日本からの参加者2名がASTMのコンピュータ・シミュレーション部門のメンバーとなったため、今後さらに連携を深めて活動していくことが報告された。ベンチマークテスト集の紹介があり、線形弾性解析のうち3次元の例題を採用する方向で検討することとなった。

各委員が行ったラウンドロビンテストの結果について検討を行った。本WGで提案しているモデル（以下、JAPANモデル）の解析では、要素節点解と節点平均値の差異が問題となった。最大応力はステム遠位の拘束点近傍で発生するが、拘束点より遠位では応力がゼロとなるため、大きな不連続性が発生する。節点平均値では周囲の節点の解を平均するため、応力値が要素節点解より小さく算出されること、メッシュの大きさをかなり小さくしてもなかなか収束しないことがわかった。

ASTMで提案されているモデル（以下、USAモデル）では、米国におけるラウンドロビンテストの結果と異なる結果が出ていたが、これは委員の間で拘束条件の解釈に違いがあったためであることがわかったため、再度テストを実施することとなった。USAモデルでは拘束点近傍の不連続性に起因する上記の問題を回避するため、拘束点から10mm離れた点の応力で評価していることがわかった。しかし、その根拠があいまいであることが指摘された。

荷重方法をISO7206-4で規定されている力学試験（以下、ISOモデル）に近づけるため、接触問題として解いてみたところ、面荷重による方法とほとんど変わらなかったため、解析に時間がかかる接触問題とする必要はないとの結論に至った。

JAPANモデル、USAモデルおよびISOモデルでは、荷重点、荷重量、固定方法などにおいて、相違やあいまいな点があることがわかった。以上の議論を踏まえ、JAPANモデルとUSAモデルを使用したラウンドロビンテストの詳細な仕様を決定した。この条件にて再度ラウンドロビンテストを実施し、最終報告書に含めることとなった。また、各委員の報告書の分担を決定した。

今後の日程として、2月17日をラウンドロビンテストの締め切り、2月28日を報告書の締め切りとすることとなった。

### III-4. 人工軟骨用新規マテリアル TF

#### 「人工軟骨用新規マテリアル」TF 活動報告

審査WG事務局

第1回審査WG会議において3つのタスクフォースが作られ、当事務局と岸田委員とは「新規マテリアル」の担当となった。幾つかのマテリアルが対象候補として挙げられたが、まずは従来のものと比較して力学特性が大きく異なる環動ゲルに関して討議を行うことを目的として、その材料の開発者である東京大学新領域創成科学研究科の伊藤耕三教授に国立医薬品食品衛生研究所療品部内での講演をお願いした。伊藤教授は快諾してくださり、8月11日の午後2時より無償で講演を行っていただいた。(詳細な講演内容に関しては、配布した別資料を参照のこと)

講演後、伊藤教授を中心とした研究グループとタスクフォースメンバーとの間で議論が行われた。現在までに、材料の生物学的安全性試験は短期筋肉内埋入試験しか行われておらず、その材料の生体安全性及び適合性を議論することはできなかった。また、この材料を生体内に埋入した場合には、現在用いている主鎖の種類では比較的早く分解することが考えられ、生体内インプラントの材料、例えば人工軟骨用材料とするにはまだまだ改良が必要であることが予想された。土屋から、生分解性であることを意図した材料として、炎症反応の少ない生分解性縫合糸が開発可能であれば、再生医療分野の臨床で必要とされている縫合糸開発のニーズに答えられることと、構造の独自性から日本発の縫合糸製品としての可能性があるという指摘があった。また、岸田委員より、臨床の現場ではより強く細く、それでいて結紮し易い縫合糸が求められていることから、そのような性質の検討を行えば縫合糸として使用できる可能性があるのではないか？という意見も出された。これらに対して、研究グループより、このゲルの紡糸が最近可能になったので、それらの点についても検討するとの返答があった。

結論から言えば、この材料を新規マテリアルの対象としてガイドラインを作成するのは無理であるが、逆に、この材料が何故人工軟骨用のマテリアルとして不相当と考えられるのかという点から、人工軟骨用マテリアルに必要な要件を明確にし、その審査に必要な点をガイドラインに盛り込むことが可能であろう。



## IV. 本文

### 1. 序論

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 吉川秀樹  
国立医薬品食品衛生研究所 療品部 土屋利江

次世代医療機器評価指標作成事業：体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WGは、平成17年度に発足した。次世代インプラントの安全性と有効性を適切に評価し、迅速な審査を行うためには、まず新しい審査基準（ガイドライン）が必須であると考えた。本ワーキングでは、新規性に焦点をあて、迅速な審査ができ、かつ未知の次世代人工関節、人工骨に対してもフレキシブルに対応できるガイドラインの作成を目指してきた。予想される次世代インプラントの候補としては、BMP コーティング人工股関節、医療用新規高分子ゲル材料、薬剤添加による摺動面磨耗低下を考慮した人工股関節などが考えられた。また、コンピュータ・シミュレーション技術を用いた、人工関節の評価も必要であると考えられた。最終的には、平成18年度は、

- (1) 活性物質含有人工骨
- (2) コンピュータ・シミュレーション
- (3) 人工軟骨用新規マテリアル

の3項目に焦点を絞り、検討を進めることとした。各タスクフォースを作り、本WGと平行して別途議論を進め、タスクフォース会議にて審議したものを本WGに提出し、さらに検討を進めることとした。なお、人工骨に添加する活性物質としては、代表となるガイドラインを1つ作れば、それ以外の活性物質に関しても同様に対応していくことが可能となるため、昨年度から対象となっていたBMPを中心に審議していくこととした。

国際的にもISO TC150（外科用インプラント）のカテーテル等のWGでは、クスリ等を塗り込ませたカテーテルを標準化しようとする動きがある。また、血管の狭窄部位を拡張させるステントでは、クスリを徐放化するステントが次第に主流となりつつある。クスリの効果により、長期間再狭窄を防止できるからである。このようにクスリと組み合わせたコンビネーション医療機器が、これからのインプラント市場で占める割合が次第に高くなるものと予測される。そこで、わが国の次世代型インプラントとして、コンビネーションタイプを採り上げ、評価指標を作成することとした。多くの企業が、有効性の高いインプラント開発を目指し、先端的インプラント開発にチャレンジされることにより、世界中の人々が治癒効果の高い先端治療を受けることができることを望んでいる。

また、コンピュータ・シミュレーション技術は、医療機器分野でますます使用される可能性の高い新技術分野である。まず、はじめに、正しくシミュレーションされるシステムであること、更に、臨床実態を反映したシミュレーションであることが求められる。この手法が正しく進展すれば、迅速に、低コストで評価が可能になりうるため、医療機器開発の推進にも有用であると考えられる。このように、今後は、医療機器・医用材料の評価技術そのものも、より先端的になることにより、評価科学の明るい展望が開けていくものと考えられる。

## 2. BMP含有人工骨

### 2-1. 総論

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 吉川秀樹

2000年より始まった“骨関節の10年（Bone and Joint Decade）”政策に伴い骨の再生医療に向けた積極的な基礎研究、臨床研究が推進されている。骨は力学的強度を必要とする組織であり、その再生／修復には、骨形成細胞の足場としての良好なバイオマテリアルの開発と、BMP（骨形成蛋白）などによる骨芽細胞の増殖・分化促進の両面からのアプローチが必要である。すでに欧米ではBMPやOP-1などの骨形成蛋白を用いた骨再生医療が開始されており、コラーゲンを担体とし、脛骨骨折や腰椎椎体固定に使用されている。米国では、大規模臨床試験を経てFDAの認可を受けている。わが国では、骨髄幹細胞を患者本人から採取し、体外で培養増殖させバイオマテリアルとハイブリッドすることによる骨のTissue Engineeringが世界に先駆けて開始されている。実際には、アルミナセラミックスなどの人工関節の表面で骨髄幹細胞を培養し、骨芽細胞に分化させ、人工関節周辺での骨再生を促進する試みや、連通多孔体ハイドロキシアパタイトに骨髄幹細胞を導入した骨の再生医療が実施されている。しかし、いずれも各施設個別に施行している臨床研究に留まっており、インプラントにBMPや細胞を導入した次世代体内埋め込み型材料の認可申請は、未だ提出されていないのが現状である。この原因として、わが国では、これら次世代医療機器に関する前臨床試験、臨床治験や認可申請が出された場合の審査ガイドラインが策定されていないことが挙げられた。このような背景から、近い将来、研究開発、認可申請が予想される次世代人工関節として、人工股関節にBMPを含有あるいはコーティングした人工股関節が想定され、平成17年度には、本審査WGにおいて、検討がなされた。しかし、BMP研究の専門家をタスクフォースに加えた本年度審査WGにおいて、人工股関節とBMPの一体型の医療機器の新規開発は、現時点では技術的に困難であり、BMP含有人工股関節としての認可申請は、今後も提出されない可能性が高いとの意見が出された。また、わが国では、すでに骨補填材料、骨再生材料としての人工骨の薬事認可が多数得られており、これらにBMPを添加することにより、さらに骨再生を促進する新規の医療機器として申請するのが妥当であるとの意見が出た。従って、本年度WGでは、人工股関節周辺に限らず、他部位の人工関節周辺の骨欠損の補填、骨再生促進に効能のある『BMP含有人工骨』の審査ガイドラインを策定することが必要であるとの結論となった。

## 2-2. BMP含有埋め込み型医療機器 (medical device) としての承認要件に関する要望

大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科 高岡邦夫

### 1) 背景

BMP は生体内局所で骨形成を誘発促進する生物活性を有する生理活性タンパクであり、その遺伝子組み換え体 (recombinantBMP-2, recombinantBMP-7) が骨損傷の修復促進や脊椎固定促進目的にアメリカ合衆国では device として、EUでは drug として承認されて使用されている。しかし、わが国では未だ承認されておらず臨床利用ができない状態となっている。BMP が利用できれば、現在行われている骨形成促進法である採骨手術侵襲が必要な自家骨移植が不要となり、骨損傷修復や脊椎固定促進が促進でき、医療の合理化が可能となるために、BMP の臨床利用をわが国でも多くの医師が望んでいる。

### 2) 問題点

しかし、BMP の臨床利用の普及は必ずしも急速に普及していない。その主要な理由として2点が挙げられる。

- ① BMP は 2 量体蛋白としてはじめて活性を発揮するために遺伝子組み換えは動物細胞 (CHO 細胞) を用いて行われている。しかし、その生産効率は低く、結果として生産コストが高くなり 1 人の患者に使用する BMP の価格は 100 万円前後と極めて高価となっていること
- ② BMP を生体内局所で活性を発揮させるための drug delivery system (DDS) の担体としてウシ由来コラーゲンが用いられており、免疫原生やプリオン病などの潜在的リスクを有していること

### 3) 問題点の解決法

これらの問題を大幅に解決する方法として、BMP の生産コストを大幅に低下させるために

- ①大腸菌で生産された単量体 BMP を 2 量体に変換する技術の開発によって活性型 BMP を安価で大量合成技術を開発すること、
- ② BMP の担体としてすでに安全性が確認されている非動物由来の生体吸収性合成ポリマーや生体材料を用いること

で安全性を確保することが望ましい。このような安価かつ安全性が高い医療材料への要求は強く、種々の骨疾患の治療への応用が可能となれば、広い市場が得られ、さらに治療効果の向上と治療期間短縮が得られるものと期待できる。

### 4) 目標達成のための応用技術と利点

大腸菌による活性型 BMP の合成に関する工業施行権はわが国が得ており (ドイツ Wuerzburg 大学発のベンチャー企業である Osteogenetics GmbH より特許買収、Germany Application number:199 06 096.7 Int.PCT Application number:PCT/EP00/00637) また BMP の DDS については、安全性について承認が得られている合成担体 (合成ポリマー、 $\beta$ -tricalcium phosphate, $\beta$ -TCP) についての探索も終えている。この BMP / 合成ポリマー /  $\beta$ -TCP 複合材料についての医療用機器としての安全性は高いと期待でき、開発に当たっての承認要件に関して簡素化、迅速化を期待したい。

## 5) 行動目標と評価審査法

要約すれば

- ① BMP は生体内に存在する生理活性物質であり、安全性についての問題は少ないことが期待されること
- ② 低コストの BMP 生産についての基本権利がわが国に存在していること
- ③ 生体吸収性の BMP の担体として既に安全性が高い物質が得られていること
- ④ これらの複合体は単回の局所への埋植によって局所にのみ骨形成を誘発し、骨形成の進行とともに吸収され数週間で消失する性格の生体材料である

したがって全身的な有害事象が起こりにくいことが期待できる。また欧米でのヒトでの使用経験があることから、BMP の全身曝露や局所での有害事象の報告は現時点では見られていない。このような背景を勘案すれば、わが国で BMP を有効利用して新しい低コストの骨形成促進機器として早急な開発活動が行えると期待できる。

医療機器の厚生労働省ガイドライン(2003年)にある安全性評価に必要な以下の試験(体内(骨)埋め込み機器)を実施することで申請は可能とするのは順当と考える。

- 1) 細胞毒性試験
- 2) 感作性試験
- 3) 遺伝毒性試験
- 4) 埋植試験

ただし、BMP の単回皮下投与後 8 週間観察する動物試験の追加実施が必要と考えている。8 週間の観察期間の根拠としては、本剤が 8 週間で完全に消失することが知られているためである。また、限定した施設でのパイロット的臨床治験によって、臨床利用を一定期間可能とし、その結果の評価によって、医療用機器として臨床利用を認可する方向での検討を希望したい。

## 2-3. BMP 関連埋め込み型医療機器の海外での認可状況

大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科 高岡邦夫  
大阪市立大学大学院医学研究科 医薬品食品効能評価学 平山佳伸  
大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 吉川秀樹

本邦での BMP 関連埋め込み型医療機器としては、牛コラーゲンを担体とした rhBMP-2 の脊椎椎間固定術の臨床治験が行われた経緯がある。しかし、自家骨との比較試験により、有意な骨癒合率を示さず、薬事認可に至らなかった。海外では、未認可の海外での認可状況について報告があった。欧州では、すでに rhBMP-2、rhOP-1 が広く臨床使用されている。欧州では、Induct Os (BMP-2 含有骨形成促進薬)として、脛骨骨折に対し多施設前向き無作為試験を実施し“Medical Drug”として、認可、発売となっている。一方、米国では、INFUSE Bone Graft (BMP-2 含有骨形成促進材)として脛骨骨折に対して多施設前向き無作為試験を実施し“Device”として FDA 認可、発売され、OP-1 Putty (OP-1 含有骨形成促進材)として、脊椎固定術に対し多施設前向き無作為試験を実施し“Device”として FDA 認可、発売となっている(添付資料1-3)。

平成 18 年 10 月 11 日-15 日に、クロアチアにおいて第 6 回国際 BMP 会議が開催され、海外での BMP 関連埋め込み型医療機器の臨床使用の現状が報告された(高岡邦夫、吉川秀樹出席)。その主な報告を下記に示す。

1. 現在 rhBMP-2 と rhOP-1 が臨床に使われている。rhBMP-2 は脊椎椎体間固定と脛骨開放骨折に、OP-1 は脊椎後側方固定と脛骨偽関節に使われているが、両者の生物学的活性は共通している。担体に  $\alpha$ BSM を用いた注入可能型「injectable BMP」が、臨床治験 phase I、II で行われようとしている。これは骨折部に BMP を注射して骨癒合を促進することを目指している。基本的には骨折の髓内釘固定に併用する。骨形成不良部位への使用、技術的に未熟な整形外科医には有用であると考えられる。しかし、臨床では BMP は mg 単位で効果が認められるが、生理的には ng 単位で活性があると思われ、ジレンマがある。優れた担体の開発が期待される。また、BMP は骨再生医療に応用されている。3 年前の Lancet に報告された、下顎骨骨欠損の治療がこれにあたる。また骨壊死の治療を想定して大腿骨頭の形状を tissue engineering で作成する研究もある。研究中のテーマとしては、骨粗鬆症に対して、テットオン・オフシステムを利用して、BMP 遺伝子を導入した骨髄を移植し、テトラサイクリン投与によって BMP 発現を誘導し、骨密度を改善するアプローチがある。
2. 脊椎後側方固定での rhOP-1 の使用  
長期成績の報告で、腰椎分離すべり症に対し、金属による固定術なしで、rhOP-1 24 例と自家骨 12 例の計 36 例の臨床研究である。両グループとも入院は平均 4 日で差は認めなかった。48 ヶ月での X 線による骨癒合率は、rhOP-1 群：68.8 %、自家骨群：50 %、臨床的成功率は、rhOP-1 群：73.4 %、自家骨群：57 %、全般的成功率は、rhOP-1 群：62.5 %、自家骨群：33.3 %であった。rhOP-1 群が、有意に良好であり、自家骨群の 20-30%で、骨採取部の疼痛を認めた。
3. 骨再生医療の症例報告 (Lancet に報告されたもの)  
骨腫瘍切除後の顎骨骨欠損の症例に対し、コンピューター支援 CT モデルを用いて骨欠損の形に担体を作成し、rhOP-1, 7 mg (8000 ドル) を浸して広背筋内に移植した。担体は Matrix Bioss 製であった。広背筋内の骨形成を、CT と骨シンチグラフィでモニターした。6 週後に形成された再生骨を摘出し、下顎骨に移植した。骨のサイズは、予想した形状より縮小していたため、金属で補強をした。下顎骨と上顎骨の 3 例に行い、良好な結果を得た。今後は金属の使用なしで行いたい。

#### 4. 小児への BMP 使用について。

過去に rhBM-2 と rhO-P1 は、3 万人以上に使用されてきたが、小児に対する使用は、腫瘍の誘導と抗体産生の点から、議論があった。小児先天性脛骨偽関節に対する BMP の報告例を集計し解析した。生物学的サポートとして BMP を使用した。rhBMP-2 使用例では、7 例中 5 例で、骨癒合を認めた（6 - 21 週間）。rhOP-1 使用例では、7 例中 3 例で骨癒合を認めた（12 - 45 週間）。

#### 5. 長管骨偽関節に対する rhOP-1 の使用経験

長管骨の萎縮性偽関節 61 例に対し、自家骨あるいは rhOP-1 使用による治療法を説明した。全員が OP-1 による治療法を選択した。平均 47 歳（28-79 歳）。以前に平均 2.1 回（0-7 回）の手術が行われていた。術後 26 ヶ月（10-62 ヶ月）の経過観察で、59 人中 52 人が骨癒合が得られて満足している。

#### 6. 注入可能型 BMP の開発

長管骨骨折に対し、受傷後 24 時間以内に髄内定固定を施行した。さらに、Calcium phosphate matrix (CPM) に rhBMP-2 を混合し、ペースト状にして経皮的に骨折部に注入した。rhBMP-2 を 5 mg、10 mg の群をそれぞれ、手術時あるいは 7 日後に注入した。5 mg、10 mg の間に差は無かった。7 日後の注入の方が、早く骨癒合する傾向にあった。BMP を用いない対照群に比べ、治癒期間は 20 - 42% 短縮した。

## 2-4. BMP 含有埋め込み型医療機器による骨再生・欠損修復材料の審査ガイドライン：フローチャートの解説

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 名井 陽

1. 構成成分のうち「骨格材料」とは金属、セラミックス、高分子などを材料とする形状を賦与する成分、「BMP」とは骨誘導活性を有し、骨形成を直接的に促進する作用を有する分子（BMP-2、OP-1、その他の骨形成因子）、「担体」とは生体内に移植した後、生理活性物質を局所に担持または徐放するための基剤で、「添加剤」とは前記3成分に該当しないもので主として成分の安定化、化学反応促進などの目的で用いるものをいう。

2. 「化学反応による複合化」とは複数の構成成分を化学反応により結合させることで、浸漬・乾燥などによる単純なコーティングを含まない。加水分解によるリン酸カルシウムの硬化反応を含む。

3. 「局所的な骨再生促進または同種の目的・用途」とは、骨欠損の補填、骨再生およびその補助、骨修復の促進、難治性骨欠損の治療、骨間固定などを含む。骨の各種病態のうち「局所的な骨再生促進」により治療できるものを広く対象とし、同種の目的・用途とした。効能・効果は必ずしも同等とは限らない。

4. 「最終製品としての新規前臨床データ」とは、各構成成分の複合による最終製品すなわち「ヒトへの適応を想定しているもの」と同等のものを用いて行った試験で得られたデータで、骨修復能・再生促進能などの有効性、安全性および力学的強度、必要に応じて吸収性評価を含む。

5. 「全ての構成成分が国内で認可済み」の場合は、最終製品による前臨床試験による審査のみを行う。「全ての構成成分が国内で認可済み」ではないが、「海外の臨床試験結果もしくは使用状況」により有効性、安全性が確認できる場合には、「小規模臨床治験」を行うが、全体で2カ所以上の医療機関（既存人工骨の臨床使用100例以上の施設に限る）で、1医療機関当たり10例以上（計20例以上）とし、日本人での有効性を検証する。

6. 「新規臨床治験」は、全体で2カ所以上の医療機関（既存人工骨の臨床使用100例以上の施設に限る）で、1医療機関当たり30例以上（計60例以上）とする。

7. BMP 含有埋め込み型医療機器では、骨誘導作用を期待しているため、効能・効果として「不良条件における骨再生促進」を想定すべきである。従って、前記5、6に掲げた臨床治験での対象疾患は、以下の病態または手技に特定する。

脊椎椎間固定（後側方固定、前方固定）

骨折遷延治癒（受傷後6ヶ月以上）

開放性骨折

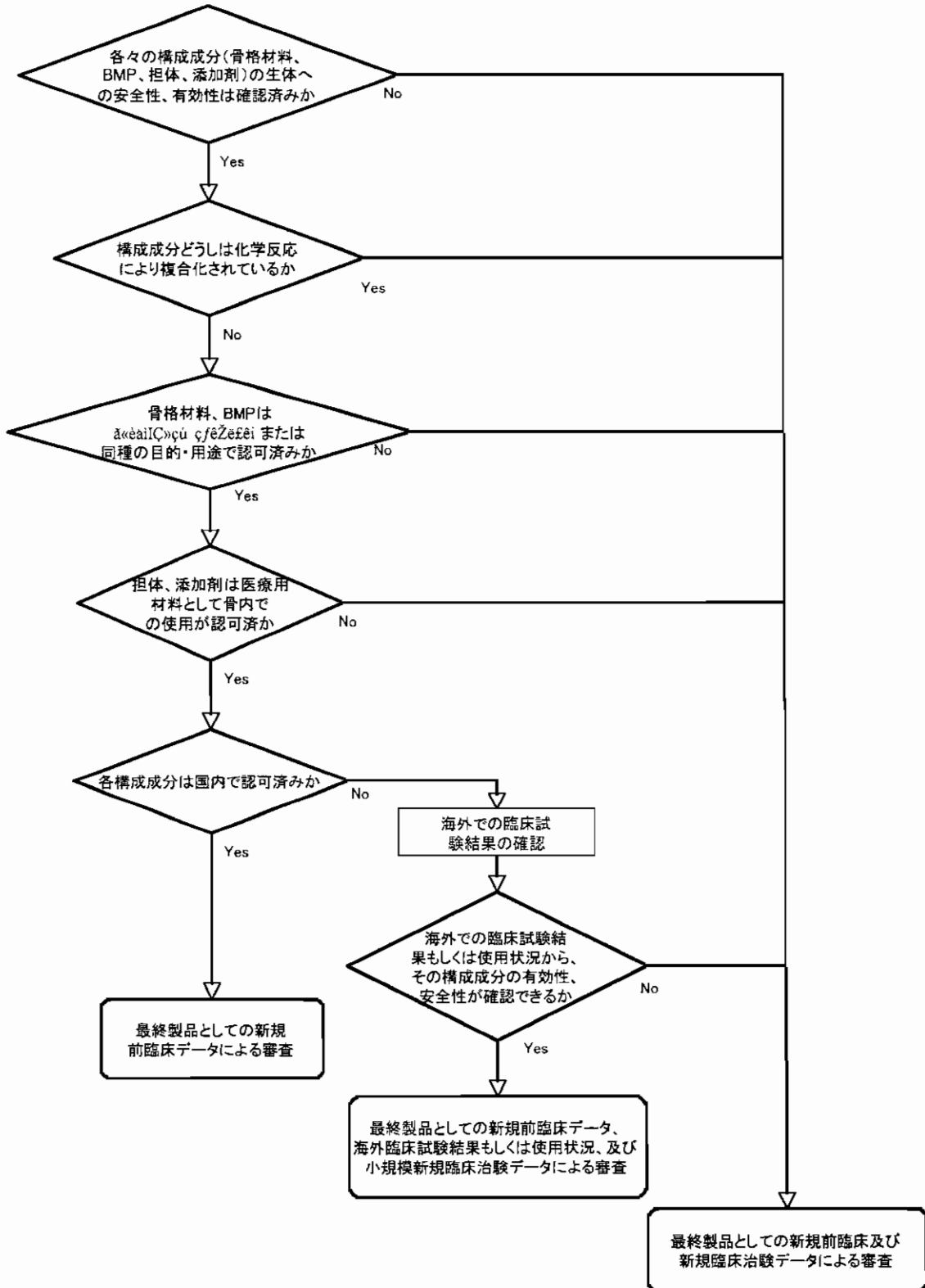
脛骨粉碎骨折

大型(5cm以上)の骨皮質欠損（骨腫瘍、骨髄炎等による）

その他、人工骨単独の適応不能の部位、自家骨移植が適応できない症例

8. 臨床治験は、あらかじめ定義された骨癒合をエンドポイントとし、これによって評価した有効性が自家骨と同等あるいは、それ以上の効果を示す必要がある。

BMP含有埋め込み型医療機器による骨再生・欠損修復材料の審査ガイドライン





## 2-5. BMP含有埋め込み型医療機器による骨再生・欠損修復の審査方法：骨癒合の定義、評価法

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 吉川秀樹  
埼玉医科大学 整形外科 織田弘美

BMP含有埋め込み型医療機器では、効能・効果として「不良条件における骨形成促進」を想定すべきであるため、臨床治験での対象疾患は、以下の病態または手技に特定する。

- ・ 脊椎椎間固定（後側方固定、前方固定）
- ・ 骨折遷延治癒（受傷後6ヶ月以上）、開放骨折、脛骨粉碎骨折
- ・ 大型骨皮質欠損（骨腫瘍、骨髄炎等による）
- ・ その他、人工骨単独の適応不能の部位
- ・ 自家骨移植が適応できない症例

臨床試験は、以下に定義された骨癒合をエンドポイントとし、これによって評価した有効性が80%を超える必要がある。

画像診断による骨融合の判定については、その判定が困難であり、また、術後2ヶ月以内の評価は信頼性に欠けるため、術後3ヶ月以降12ヶ月程度までのあらかじめ定めた時期の所見をもって評価する。

### 画像診断による骨融合の判定

「CTによる骨癒合」を用いる。CT（再構成画像も含む）による骨癒合の判定は、次のいずれかの所見が得られたとき、これを骨癒合と判定する（文献1より改変）。骨癒合判定の基本概念は、目的とする部分の骨の安定性が得られることである。複数の箇所を使用する場合はその全てで目的とする部分の骨の安定性が得られることで骨癒合と判定する。

- ① 骨皮質の欠損を伴う骨欠損部の補填に用いられた症例において、骨とインプラントの界面において骨性癒合が見られるとき。
- ② 骨折などにより生じた骨皮質の欠損を伴う骨片間の間隙の補填、変形に対する矯正骨切り術の楔状骨欠損部や複数の骨の骨間固定に用いられた症例において、骨（片）どうしの直接の接触がなく骨（片）間の間隙にインプラントが設置された場合に、固定の対象である2個以上の骨（片）のうち主たる2個以上の骨とインプラントの界面において骨性癒合が見られるとき。
- ③ 骨折などにより生じた骨皮質の欠損を伴う骨片間の間隙の補填、変形に対する矯正骨切り術の楔状骨欠損部や複数の骨の骨間固定に用いられた症例において、骨（片）どうしの直接の接触がなく骨（片）間の間隙にインプラントが設置された場合に、インプラントの外部に形成された新生骨により、固定の対象である2個以上の骨（片）のうち主たる2個以上の骨の間に骨性架橋が形成され、かつインプラントとこの癒合した骨の界面において少なくとも一部の骨性癒合が見られるとき。
- ④ 骨折などにより生じた骨皮質の欠損を伴う骨片間の間隙の補填、変形に対する矯正骨切り術の楔状骨欠損部や複数の骨の骨間固定に用いられた症例において、骨（片）どうしが直接接触し、残存する骨欠損（骨皮質を含む）にインプラントが設置された場合に、およびインプラントの外部において新生骨による骨性架橋が見られ、固定の対象である2個以上の骨（片）のうち主たる2個以上の骨が直接癒合し、かつインプラントとこの癒合した骨の界面において少な

くとも一部の骨性癒合が見られるとき。

CT においてアーチファクトなどにより「CT による骨癒合」の判定が不可能な場合は、「単純 X 線による骨癒合」により画像診断による骨融合の判定を行う。次のすべての所見が得られたとき、これを骨癒合と判定する。

- ① 2 方向の単純 X 線像において、いずれにおいてもインプラントー骨界面の 50% を超える骨透瞭線がないこと。
- ② 近傍の関節もしくは脊椎の動態撮影において 3mm 以上の移動または 5 度以上のアラインメントの変化を認めないこと。

### 副次的評価項目

画像診断による副次的評価項目として、以下の 3 項目を判定し記録する。

#### 骨形成

インプラントの X 線透過性の変化について、単純 X 線 2 方向によりインプラント埋植直後の X 線と比較して判定する。単純 X 線 2 方向において、X 線透過性が著しく低下している場合を「高度骨形成」、X 線透過性が軽度低下している場合を「軽度骨形成」、X 線透過性に変化がない場合を「不変」、X 線透過性が増加している場合を「骨吸収」と判定する。原則として単純 X 線 2 方向で判定する。陰影の重なりなどで判定が困難な部位では CT との総合所見で判定してもよい。

#### インプラントの破損

単純 X 線 2 方向および CT (再構成画像も含む) のうち評価可能な全ての画像においてインプラントの短径または長径の全長に渡る破損がないものを「無」とする。角部などの欠けはあっても良い。「軽度」の破損とは、インプラントの短径または長径の全長に渡る破損を認め、いずれかの方向で 10% 以上 30% 未満の圧潰が見られるものとする。「重度」の破損とは、インプラントの短径または長径の全長に渡る破損を認め、いずれかの方向で 30% 以上の圧潰が見られるものとする。原則として単純 X 線 2 方向で判定する (文献 1 より改変)。陰影の重なりなどで判定が困難な部位では必要に応じて CT を撮影し、単純 X 線との総合所見で判定してもよい。

#### 患部の変形・脱転

術直後の画像評価と比較して 3mm 以上の移動または 5 度以上のアラインメントの変化が見られるものを「有」と判定する。インプラントが脱転し、固定の対象である主たる骨 (片) との必要な接触が 1 カ所以上失われた場合、「脱転」と判定する。原則として単純 X 線 2 方向で判定する (文献 1 より改変)。陰影の重なりなどで判定が困難な部位では必要に応じて CT を撮影し、単純 X 線との総合所見で判定してもよい。

#### 文献

1. Kleeman TJ, et al. Spine 26: 2751-2756, 2001.

## 「BMP含有埋め込み型医療機器による骨再生・欠損修復の審査方法」 ：骨癒合の定義、評価法

BMP含有埋め込み型医療機器では、効能・効果として「不良条件における骨形成促進」を想定すべきであるため、臨床試験での対象疾患は、以下の病態または手技に特定する。

- ・脊椎椎間固定(後側方固定、前方固定)
- ・骨折遷延治癒(受傷後6ヶ月以上)、開放骨折、脛骨粉碎骨折
- ・大型骨皮質欠損(骨腫瘍、骨髓炎等による)
- ・その他、人工骨単独の適応不能の部位
- ・自家骨移植が適応できない症例

臨床試験は、以下に定義された骨癒合をエンドポイントとし、これによって評価した有効性が80%を超える必要がある。

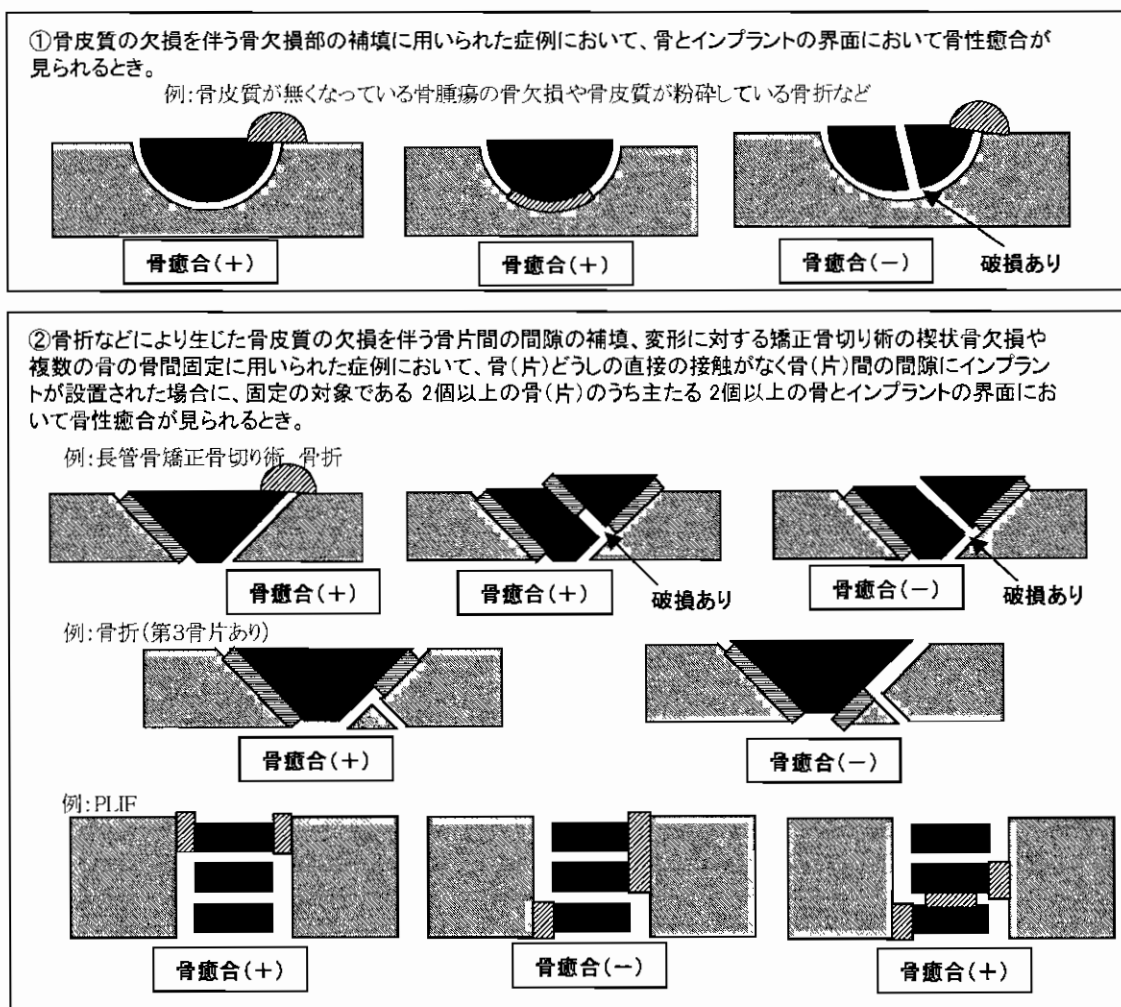
画像診断による骨癒合の判定については、その判定が困難であり、また、術後2ヶ月以内の評価は信頼性に欠けるため、術後3ヶ月以降12ヶ月程度までのあらかじめ定めた時期の所見をもって評価する。

### 画像診断による骨癒合の判定

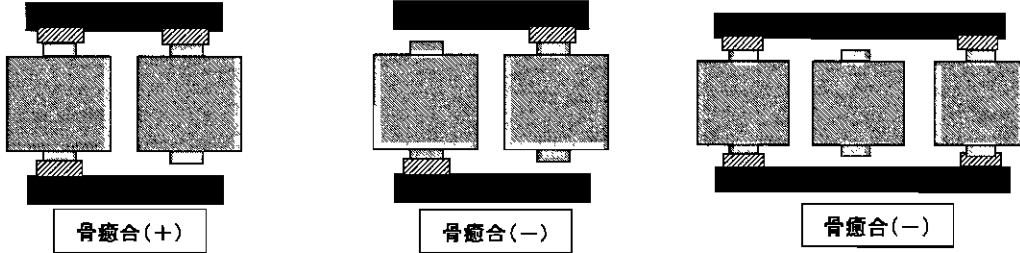
「CTによる骨癒合」を用いる。CTによる骨癒合の判定は、CT(再構成画像も含む)のうちいずれか一つ以上で、次のいずれかの所見が得られたとき、これを骨癒合と判定する。(文献1より改変)

骨癒合判定の基本概念は、目的とする部分の骨の安定性が得られることである。複数の箇所に使用する場合はその全てで目的とする部分の骨の安定性が得られることで骨癒合と判定する。

(以下の図中で斜線部は新生骨、黒の部分は治験品を示す。)

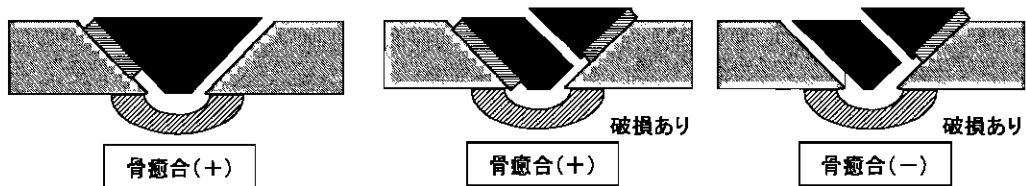


例: PLF (複数椎体間の固定の時は、目的の固定範囲の全ての椎体が癒合しているものを骨癒合と判定)

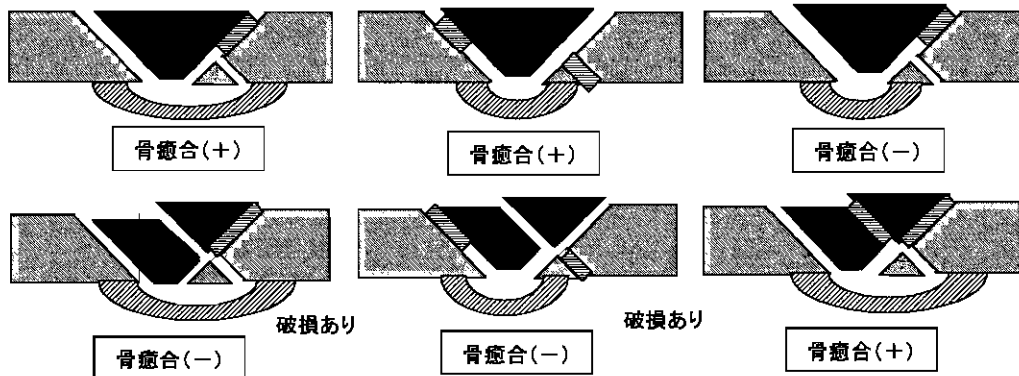


③骨折などにより生じた骨皮質の欠損を伴う骨片間の空隙の補填、変形に対する矯正骨切り術の楔状骨欠損部や複数の骨の骨間固定に用いられた症例において、骨(片)どうしの直接の接触がなく骨(片)間の空隙にインプラントが設置された場合に、インプラントの外部に形成された新生骨により、固定の対象である2個以上の骨(片)のうち主たる2個以上の骨の間に骨性架橋が形成され、かつインプラントとこの癒合した骨の界面において少なくとも一部の骨性癒合が見られるとき。

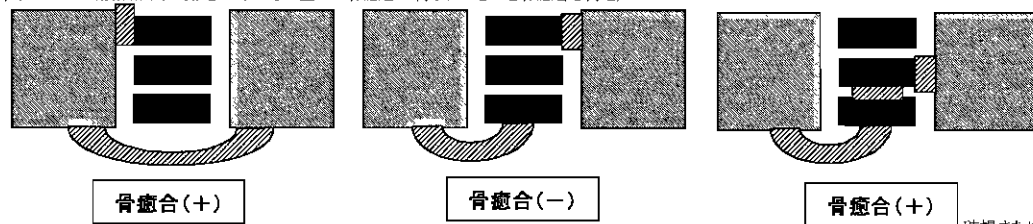
例: 長管骨矯正骨切り術、骨折



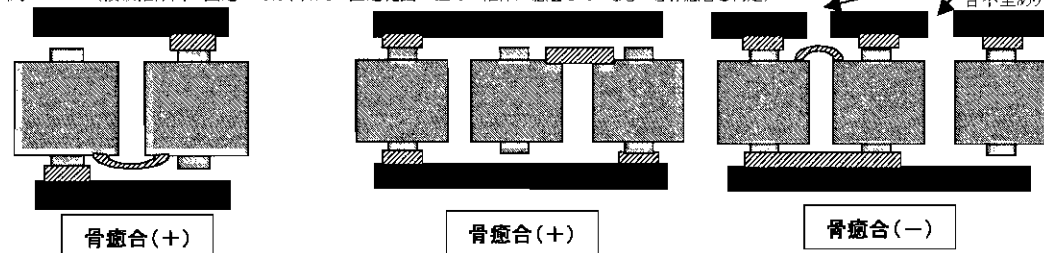
例: 骨折(第3骨片あり)



例: PLIF (複数椎体間の固定の時はその全てで骨癒合が得られたものを骨癒合と判定)

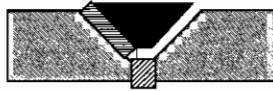


例: PLF (複数椎体間の固定の時は、目的の固定範囲の全ての椎体が癒合しているものを骨癒合と判定)

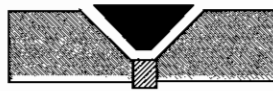


④骨折などにより生じた骨皮質の欠損を伴う骨片間の空隙の補填、変形に対する矯正骨切り術の楔状骨欠損部や複数の骨の骨間固定に用いられた症例において、骨(片)どうしが直接接触し、残存する骨欠損(骨皮質を含む)にインプラントが設置された場合に、およびインプラントの外部において新生骨による骨性架橋が見られ、固定の対象である2個以上の骨(片)のうち主たる2個以上の骨が直接癒合し、かつインプラントとこの癒合した骨の界面において少なくとも一部の骨性癒合が見られるとき。

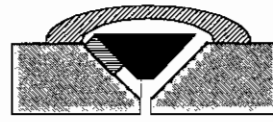
例:長管骨矯正骨切り術、骨折



骨癒合(+)



骨癒合(-)



骨癒合(+)

例:骨折(第3骨片あり)



骨癒合(+)



骨癒合(+)

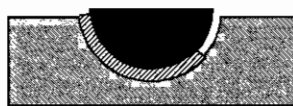


骨癒合(-)

CTにおいてアーチファクトなどにより「CTによる骨癒合」の判定が不可能な場合は、「単純 X線による骨癒合」により画像診断による骨癒合の判定を行う。

次のすべての所見が得られたとき、これを骨癒合と判定する。

①2方向の単純X線像において、いずれにおいてもインプラント-骨界面の50%を超える骨透瞭線がないこと。



80%



33%

100%



複数のインプラント-骨界面があるときはその全てで50%を超える骨透瞭線があってはならない。

②近傍の関節もしくは脊椎の動態撮影において3mm以上の移動または5度以上のアラインメントの変化を認めないこと

## 副次的評価項目

画像診断による副次的評価項目として、以下の3項目を判定し記録する。

### 骨形成

インプラントのX線透過性の変化について、単純X線2方向によりインプラント埋植直後のX線と比較して判定する。単純X線2方向において、X線透過性が著しく低下している場合を「高度骨形成」、X線透過性が軽度低下している場合を「軽度骨形成」、X線透過性に変化がない場合を「不変」、X線透過性が増加している場合を「骨吸収」と判定する。原則として単純X線2方向で判定する。陰影の重なりなどで判定が困難な部位ではCTとの総合所見で判定してもよい。

### インプラントの破損

単純X線2方向およびCT(再構成画像も含む)のうち評価可能な全ての画像においてインプラントの短径または長径の全長に渡る破損がないものを「無」とする。角部などの欠けはあっても良い。「軽度」の破損とは、インプラントの短径または長径の全長に渡る破損を認め、いずれかの方向で10%以上30%未満の圧潰が見られるものとする。「重度」の破損とは、インプラントの短径または長径の全長に渡る破損を認め、いずれかの方向で30%以上の圧潰が見られるものとする。原則として単純X線2方向で判定する(文献1より改変)。陰影の重なりなどで判定が困難な部位では必要に応じてCTを撮影し、単純X線との総合所見で判定してもよい。

### 患部の変形・脱転

術直後の画像評価と比較して3mm以上の移動または5度以上のアラインメントの変化が見られるものを「有」と判定する。インプラントが脱転し、固定の対象である主たる骨(片)との必要な接触が1カ所以上失われた場合、「脱転」と判定する。原則として単純X線2方向で判定する(文献1より改変)。陰影の重なりなどで判定が困難な部位では必要に応じてCTを撮影し、単純X線との総合所見で判定してもよい。