

平成19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20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

目次

目次	1
前書き	2
委員名簿	3
骨形成因子（BMP）含有人工骨に関する評価指標骨子案	4
別添 1 「新規前臨床試験の動物モデル」	7
別添 2 「骨癒合等の判定・評価の考え方」	8
関連通知類	11
その他、審査 WG 会議中に配布した参考資料類	12
平成 19 年度審査 WG 議事概要	13
参考資料 1 「欧州・米国で承認済の類似品における審査項目記述内容との比較表」	
参考資料 2 「EMEA 審査資料（InductOs）」 （EMEA ウェブサイト（ http://www.emea.europa.eu/ ）より転載）	
参考資料 3 「FDA 審査資料（InFUSE™ Bone Graft/LT-CAGE™ Lumbar Tapered Fusion Device）」 （FDA ウェブサイト（ http://www.fda.gov/default.htm ）より転載）	

前書き

次世代医療機器評価指標ガイドライン策定事業は、厚生労働省の次世代医療機器評価指標検討会と経済産業省の医療機器開発ガイドライン評価検討委員会の合同検討会を経て、平成17年度より立ち上がった厚生労働省・経済産業省の両省が連携する事業である。合同検討会での討議により、本ワーキンググループ（WG）での討議の対象となった「体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）」を含む対象5分野の次世代医療機器が決定された。

このWGは、厚生労働省が委員を選定した次世代医療機器評価指標ガイドライン作成のためのものであるため、便宜上審査WGと記させていただくが、主な目的は「審査」という名が示す通り、新規に開発され且つ数年のうちに臨床に使用される可能性の高い従来存在しなかった「次世代医療機器」の審査を行う際のガイドラインとなるものを作成することである。すなわち、新規性が高いが故に従来の審査基準のみではその有効性の判断が難しいものに対して、その有効性や特徴に応じた評価指標を見いだし作成することで迅速に審査を行い、日本発の新規医療機器を臨床の場に運ぶ。その結果として、従来治療が困難であった患者に大きな利益を与えるとともに、経済産業省側の事業が目的とする医療機器産業の活性化やその医療機器による国際的な貢献を行うことである。

本WGは、座長である大阪大学大学院医学系研究科の吉川秀樹教授を含む6名の委員、厚生労働省医薬食品局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、事務局である国立医薬品食品衛生研究所療品部で構成され、ここまで3年間討議を行ってきた。評価指標策定対象となる医療機器に関しては、下に示す機器が討議で取り上げられてきた。

- 1) 次世代型人工股関節
- 2) 骨形成因子（BMP）含有人工骨
- 3) コンピュータシミュレーション（人工股関節の力学的強度評価）
- 4) 人工軟骨用新規マテリアル（環動高分子ゲル）

今年度、最終的に2)の「骨誘導因子含有人工骨」を取り上げ、その評価指標骨子の素案が本WGで作成された。本報告書には、その素案、作成にあたって参考とした国外におけるBMP含有人工骨類の審査資料及び審査WGの議事概要を記載している。

今回作成された素案はあくまでも「評価指標案」であるため、関係者による適切な訂正、修正を経て、正式な通知として世に出ることになるので、その点をご留意いただきたいが、この素案が、将来、「骨誘導因子含有人工骨」製品の恩恵を受ける患者の方々の一刻も早い助けとなることを切に願う。

平成20年3月19日
審査WG事務局

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）委員名簿（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：

俵木登美子	医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室 室長
柳沼 宏	医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室 専門官
有川 仁	医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室 医療機器係長

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
武田 淳仁	医療機器審査部
村上 まどか	医療機器審査部
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 研究員

骨形成因子（BMP）含有人工骨に関する評価指標骨子案

人工骨の機能を補助する目的で骨形成因子（BMP）を含有する医療機器（人工骨）の評価指標の骨子案を以下のようにとりまとめた。

1. 本評価指標の対象

○ 本評価指標では、人工骨等の骨格材料の機能を補助する目的で骨形成因子（BMP）を含有する医療機器を対象とする。（※）

※ 本評価指標では、対象製品に含まれる骨格材料は、国内で既にいわゆる人工骨としての効能効果に関して製造販売承認・認証を受けたもの又はその同等品を想定する。

○ 対象製品は骨格材料及び BMP から成る。これに BMP を局所に担持または徐放するための担体が含まれることもある。

2. 基本的事項

○ 本評価指標では、対象製品に含まれる BMP についての製造販売承認の有無は問わない。ただし、未承認の BMP を対象製品で使用する場合は、対象製品の医療機器としての製造販売承認申請に当たり、基本的には医薬品としての製造販売承認申請に必要なものと同等の、品質、有効性及び安全性に関する資料が求められる。

3. 非臨床試験

○ BMP の *in vitro* での活性の測定方法としては、ASTM F2131-02 で規定されている W-20-17 マウス細胞株を使用する方法などがあるがこれに限るものではない。

○ 安定性及び生物学的安全性に関しては、対象製品に固有の留意点はない。

○ 動物を用いた埋込み試験を行い対象製品の性能等を明らかにする。この際の留意点は以下のとおり。

- ・ 動物種ごとに骨力学特性、修復能、BMP 感受性などの評価が確立されているので、想定される効能効果、試験の目的（強度の確認、骨との接触面の観察等）及びヒトへの外挿性の観点を考慮して動物種を選択すること。（ウサギ、イヌ、ブタが適切な動物として推奨される。）
- ・ 想定される効能効果を踏まえ、大型海綿骨欠損及び大型皮質骨欠損の両モデルにおける対象製品の性能等を明らかにすること。以下のモデルが考えられるがこれに限

るものではない。(別添1参照)

ウサギ海綿骨欠損モデル

ウサギ大腿骨顆部などを利用した海綿骨欠損部への埋め込み試験を行い、骨伝導能及び骨との接触面を観察する。欠損範囲としては4mm×10mmから6mm×15mmが推奨される。(J Biomed Mater Res, 59:110-7, 2002)

ウサギ皮質骨欠損モデル

ウサギ上腕骨、橈骨、大腿骨、脛骨などの長幹骨全周性骨皮質欠損モデル。欠損範囲としては長幹骨の全周性欠損で長径15mm以上とする。

- ① 上腕骨欠損モデル ; J Biomed Mater Res, 62: 169-74, 2002
- ② 大腿骨欠損モデル ; Biomaterials, 26: 5145-52, 2005
- ③ 橈骨欠損モデル ; Biomaterials, 26: 73-79, 2005

イヌ皮質骨欠損モデル

① 大腿骨長幹骨全周性骨皮質欠損モデル。欠損範囲としては長幹骨の全周性欠損で長径20mm以上とする。(J Orthop Res, 24:1438-1453, 2006) 骨格材料として人工関節などを使用する場合長幹骨全周性骨皮質欠損モデルでの埋め込み試験が困難な場合は以下の方法で代用する。

② 大腿骨長幹骨半周性骨皮質欠損モデル。欠損範囲としては長幹骨の半周性欠損で長径25mm以上とする。(J Orthop Res, 25:1042-1051, 2007)

- ・動物を用いた埋込み試験での観察項目は以下のとおり。原則として、BMPを含有しない対象製品(陰性コントロール)を用いた比較を行うこと。

- ・外観
- ・レントゲン評価 (CT評価)
- ・組織学的評価
 - 硬組織
 - 脱灰組織
- ・強度試験
 - 圧縮試験 (J Biomed Mater Res, 59:110-7, 2002)
 - 引張試験、引き抜き試験 (Biomaterials, 25: 2957- 69, 2004)
 - 曲げ試験 (Biomaterials, 26: 5145-52, 2005)
 - ねじり試験 (J Orthop Res, 24:1438-1453, 2006、J Biomed Mater Res, 66: 526-31, 2003)

4. 治験

- 対象製品が医薬品成分（BMP）を含むこと及び使用する BMP の効果等についてヒトでの検証が不可欠と考えられることから、対象製品のヒトでの臨床評価が必要である。

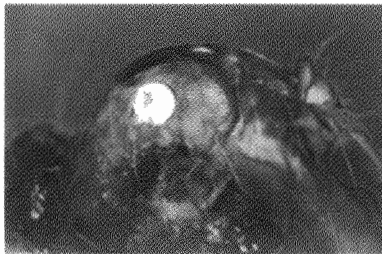
- 対象製品の効能効果としてまずは、一般的な人工骨や自家骨移植等で治癒困難であって他の治療法が存在しない、「不良条件における骨形成促進」を想定すべきである。対象疾患は以下の病態または手技が想定される。
 - ・ 脊椎椎間固定（後側方固定、前方固定）
 - ・ 骨折遷延治癒（受傷後 6 ヶ月以上）、開放骨折、脛骨粉碎骨折
 - ・ 大型骨皮質欠損（骨腫瘍、骨髄炎等による）
 - ・ その他人工骨単独の適応不能の部位
 - ・ 自家骨移植が適応できない症例

- 治験では、骨癒合などあらかじめ定義されたエンドポイントによって評価し、治療効果を示す。判定・評価の考え方を別添 2 に示す。

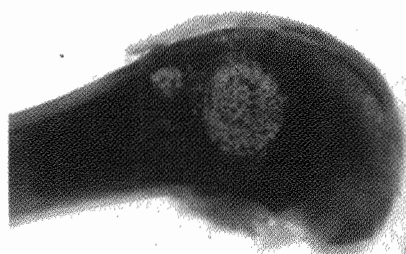
- 画像診断による骨融合の判定については、その判定が困難であり、また、術後 2 ヶ月以内の評価は信頼性に欠けるため、術後 3 ヶ月以降 12 ヶ月程度までのあらかじめ定めた時期の所見をもって評価する。画像診断の方法は CT が望ましいが、アーティファクト（CT 観察時に生じる虚像や画像の乱れ）等の都合上困難な場合単純 X 線により判定を行う。（別添参照）

新規前臨床試験の動物モデル

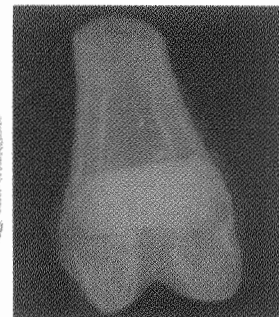
1. ウサギ海綿骨欠損モデル



大腿骨への埋め込み



断面像

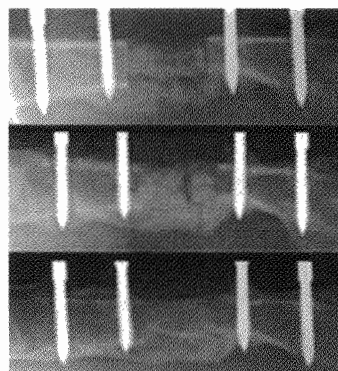


レントゲン像

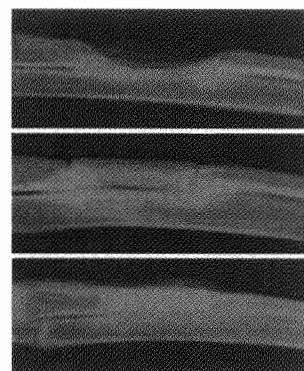
2. ウサギ皮質骨欠損モデル



上腕骨欠損モデル
J Biomed Mater Res, 62: 169-74, 2002



大腿骨欠損モデル
Biomaterials, 26: 5145-52, 2005

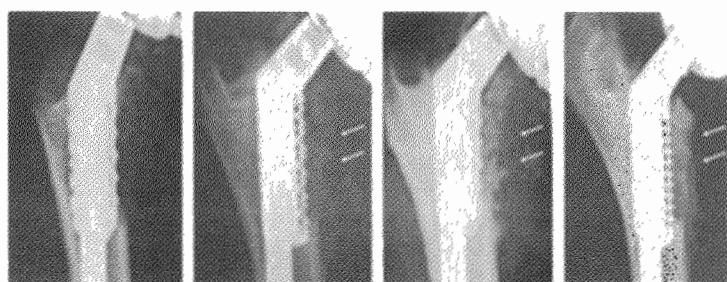


橈骨欠損モデル
Biomaterials, 26: 73-79, 2005

3. イヌ皮質骨欠損モデル



大腿骨長幹骨全周性骨皮質欠損モデル
J Orthop Res, 24: 1438-1453, 2006



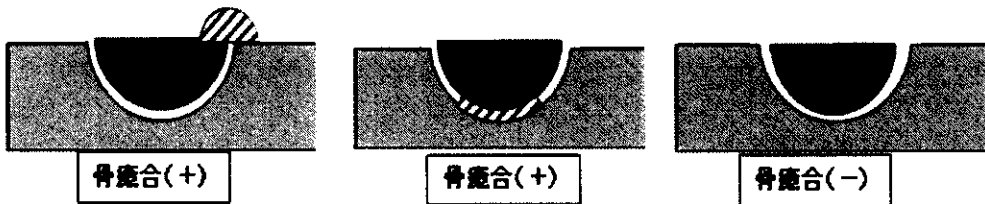
大腿骨長幹骨半周性骨皮質欠損モデル
J Orthop Res, 25: 1042-1051, 2007

骨癒合等の判定・評価の考え方

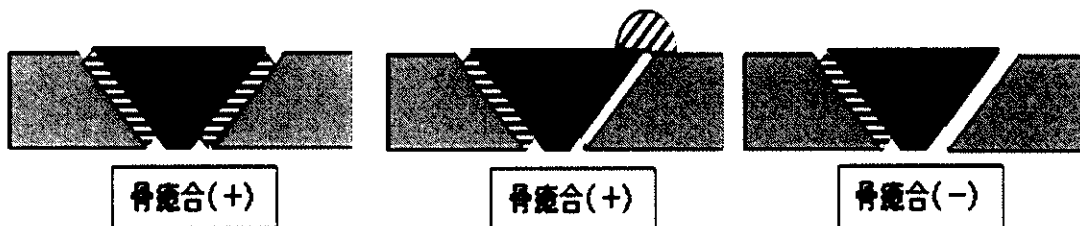
ア-1 画像診断による骨癒合の判定

画像診断による骨融合判定は、基本的にはCTを用いて行う。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。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。よって骨癒合を目的とする主たる骨が癒合し、それらとインプラントとの癒合も確認される場合骨癒合と判定する。また第3骨片が存在する場合やインプラントの破損例など様々考えられるが、上記条件を満たし骨の安定性が得られることで骨癒合と判定する。

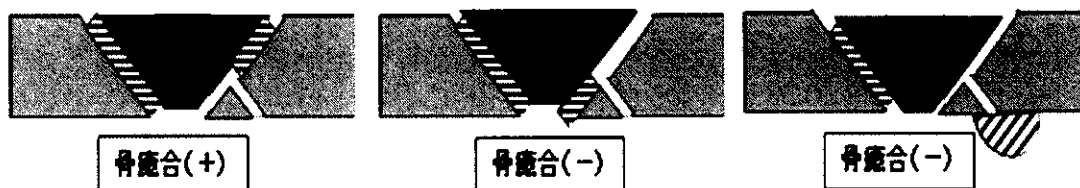
- ① 骨皮質の欠損を伴う骨欠損部の補填に用いられた症例において、骨とインプラントの界面において骨性癒合が見られるとき



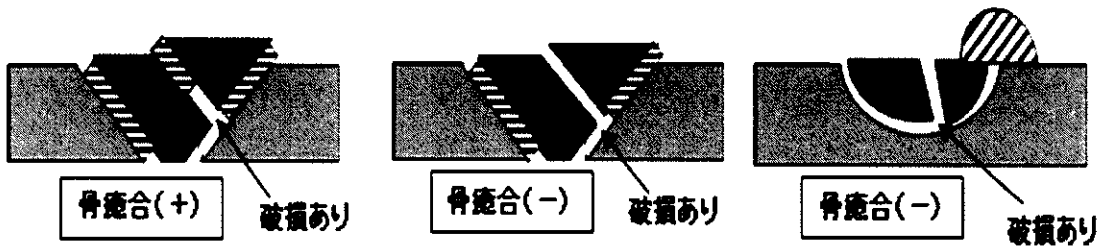
- ② 骨折などにより生じた骨皮質の欠損を伴う骨片間の間隙の補填、変形に対する矯正骨切り術の楔状骨欠損部や複数の骨の骨間固定に用いられた症例において、骨（片）どうしの直接の接触がなく骨（片）間隙にインプラントが設置された場合に、固定の対象である2個以上の骨（片）のうち主たる2個以上の骨とインプラントの界面において骨性癒合が見られるとき。



- ③ 第3骨片やインプラントの破損が存在する場合
・ 第3骨片がある場合

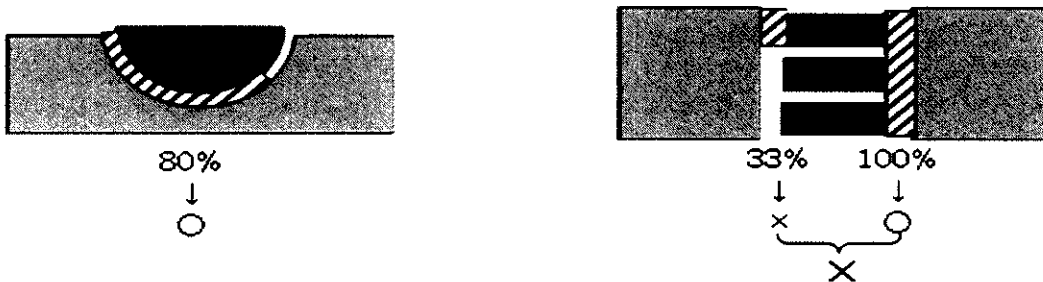


- ・ インプラントの破損がある場合



アー2 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。

- ・ 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-骨界面の50%を超える骨透瞭線がないこと。



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なくてはならない。

- ・ 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。

イ 骨形成の評価

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。

ウ 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。

エ 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).

<関連通知類>

1. 厚生労働省医薬食品局長通知「医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」（平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号）
2. 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成 15 年 2 月 13 日付医薬審発第 0213001 号）
3. 厚生労働省医薬局審査管理課通知事務連絡「生物学的安全製試験の基本的考え方に関する参考資料について」（平成 15 年 3 月 19 日付け事務連絡）
4. 厚生省医薬安全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」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 326 号）
5. 厚生労働省医薬食品局長通知「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」（平成 16 年 2 月 19 日付け薬食発第 0219011 号）
6. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（平成 17 年 2 月 10 日付け薬食審査発第 0210001 号）

注：厚生労働省医薬食品局審査管理課通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の訂正について（平成 18 年 1 月 12 日付け事務連絡）及び厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の一部改正について（平成 18 年 4 月 27 日付け薬食審査発第 0427002 号）により、上述の通知は訂正及び一部改正されている

7. ASTM F2131-02 “Standard test method for in vitro biological activity W-20 mouse stromal cell line.”

<注>

1 から 6 までの通知類は以下のウェブサイトから入手可能
厚生労働省（<http://www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/index.html>）
国立医薬品食品衛生研究所（<http://dmd.nihs.go.jp/iso-tc194/>）

7 に関しては、日本規格協会（<http://www.jsa.or.jp>）あるいは ASTM（<http://www.astm.org>）のウェブサイトより購入可能

また、生物薬品の品質、安全性、有効性に関しては ICH（International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use）でもガイドラインが策定されている（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ウェブサイト：http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.htmlにて入手可能）

＜その他、審査 WG 会議中に配布した参考資料類＞

1. EMEA 審査資料 (InductOs : 参考資料 2)
2. EMEA 審査資料 (InductOs Annex 1: summary of product characteristics)
3. FDA Draft. Guidance for Industry. Preparation of IDEs and INDs for products intended to repair or replace knee cartilage.
4. FDA 審査資料 (OP-1 Implant)
5. FDA 審査資料 (InFUSE™ Bone Graft/LT-CAGE™ Lumbar Tapered Fusion Device : 参考資料 3)
6. 医薬品医療機器総合機構審査報告書 (フィブラストスプレー (bFGF 製剤))
7. 医薬品医療機器総合機構審査報告書 (Cypher ステント (薬物溶出ステント))
8. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」(平成 15 年 9 月 4 日付け薬食審査発第 0904001 号)

＜注＞

FDA 審査資料、EMEA 審査資料、医薬品医療機器総合機構審査報告書は、各々以下のウェブサイト入手可能

FDA (<http://www.fda.gov/default.htm>)

EMEA (<http://www.emea.europa.eu/>)

医薬品医療機器総合機構 (<http://www.pmda.go.jp/>)

平成19年度審査WG議事概要

平成19年度 第1回医療機器審査ガイドライン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19年10月10日（水）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

事務局より挨拶があり、本年度は薬物入りインプラント（コンビネーションプロダクト）を対象とすることになった経緯の説明があった。厚生労働省より挨拶があり、本年度の目標として、評価指標としての取りまとめを考えているとの説明があった。また、GHTF におい医療機器と見るか各国の判断がバラバラであり、整合化について話し合う第1回の会合を今年の12月に開催することになったこと、当事業についても各国から注目を集めていることなどが報告された。座長からの挨拶のあと、事務局より配布資料の説明があった。

まず、想定される製品として、一体型のもの（例えば既存の人工骨の表面にBMPがコーティングしてあるもの）と、手術場で塗るようなもの（例えばペースト状のBMPを人工関節の周囲に塗って使用するようなもの）の2種類が考えられ、その両方について評価指標を作成することになった。手術場で塗る場合については、その販売方法による取り扱い方の違いについて議論がされたが、混乱を避けるため、この場合にはペーストと人工骨などが必ずセットとして販売、使用されることを前提として検討することになった。

評価方法としては、まず、薬剤がどのように担持され、どのように溶出するかのデータが必要であるとの結論に至った。溶出する薬用量により全身への作用に関する資料の要、不要が決定され、医療機器として取り扱われなくなる可能性があるためである。

臨床試験については、対象群の設定方法を含む、有効性の評価方法も検討事項として挙げられた。例えば、適応を従来的人工骨では治癒しない場合、自家骨で治癒しなかった場合、自家骨が使用できない場合などに限定した場合は、自家骨による治療を対象群として評価することは妥当ではないことが指摘された。そのような場合は、動物実験での評価が重要になるため、その点を踏まえて動物実験のガイドラインについて検討することとなった。

以上の議論を踏まえ、次回までにたたき台を作成し、次回会議で検討することとなった。

次回以降の日程を、第2回11月28日15時から17時、第3回12月26日15時から17時とした。

平成19年度 第2回医療機器審査ガイドライン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19年11月28日（水）14：00～16：00

開催場所 東京八重洲ホール302会議室（中央区日本橋3-4-13）

概要

座長挨拶および配布資料の確認の後、想定される申請者は医療機器メーカーであり、申請にかかる費用の点からも医療機器として取り扱われないと申請されない可能性が高い、と最近の動向についての報告があった。

以後、座長作成のガイドライン案について順次審議を行った。

このガイドラインが対象としている製品とその適応について記載があるが、さらに明確にする必要があるとの指摘があった。

生物学的安全性に関しては、1）ISO10993に記載の試験項目のうちどの試験を実施すべきか記載すること、2）米国における審査では上記試験に加え生殖毒性（reproductive toxicity）、薬物動態（pharmacokinetics）、組織分布（tissue distribution）が追加で行われているほか、腫瘍誘導（tumor promotion）等が承認のときの条件でついているため、これらの点について検討し必要に応じて記載すること、が決まった。以上の点については、事務局が作成することになった。

BMPは遺伝子組み換えで製造されることが予測されることから、その製造工程についての資料が必要であるとの指摘があった。遺伝子組み換え医薬品はすでに存在することから製造指針などがあると考えられるため、その調査および原案作成を事務局土屋が行うことになった。

適用外使用の危険性について議論があった。

高等動物ほどBMPなどの活性物質に対する反応が悪いので、動物実験はある程度大動物で行う必要があると、諸外国ではサル、ヤギ、ヒツジなどの例がある。経費や施設の問題があるため、イヌまでで行うこととした。また、海綿骨欠損モデルと皮質骨欠損モデルでは観察項目が異なっていることを明確化するため、動物実験における評価項目についての記載を追加することになった。加えて、観察期間、匹数、系統、性別、週齢など、推奨される条件がある場合は記載を追加することになった。

有効性の判定方法について、原案では有効な症例が80%を超える必要があるとしてあったが、今回対象の人工骨の場合には他に治療法がない場合を想定しているため、どのようにすべきか議論になった。特定の数値を出すことは困難であるが、有効性の判定方法の考え方について記載があった方が申請者の開発意欲を促進するのではとの意見があった。よって、有効性判定方法の例示のみを行い、申請書の中で個々に有効性を説明するよう記載しておくことが提案された。

ペースト状のものの場合の取り扱いについて議論がされた。骨格構造がないが、顆粒のアパタイトは既に承認されており、アパタイトの部分が機能していることから、医療機器に分類されるのではないかと、との結論であった。

以上の議論を踏まえ、生物学的安全性については事務局、その他は座長が次回までに修正し、次回会議で検討することとなった。

次回の日程を12月26日15時から17時とした。

平成19年度 第3回医療機器審査ガイドライン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19年12月26日（水）15：00～17：00

開催場所 東京八重洲ホール302会議室（中央区日本橋3-4-13）

概要

座長挨拶、配付資料の確認の後、前回の議事概要について確認を行い、一部文言に重複する表現があるとの指摘があり、修正を行った。

表題について議論を行い、医療機器の分類の一般名称を考慮したほうがいいのではないかとの意見があったが、今後総合機構における検討があり流動的であるとの指摘もあり、ここでは「BMP含有骨再生・欠損修復材料の評価指標」としておくことになった。

製造に関して「リコンビナント製剤製造指針に従うこと」とあるが、該当する指針について事務局にて調査し、記載することになった。

BMPの活性をin vitroで培養細胞を用いて評価する方法として、ASTM F2131-02を追加したことが報告された。

「生物学的安全性に関する資料」の記述修正についての説明後、通常の機器との差異のみを記載すればいいのではないかとの意見があったが、現段階ではそのままにしておくことになった。一部承認済みの製品を組み合わせる場合は、省略できる資料があることが確認された。

動物実験については、ラット、マウスでは大きさの点で実験が難しいため、ウサギ以上の動物が望ましく、ウサギ、イヌ、ブタなどが適切と考えられるとの説明があった。しかし文献では、その他サルなど様々な動物を使用した実験が報告されているため、これらの動物による実験も制限されるべきではないとの結論に至った。動物の系統や週齢、作製する欠損の大きさなど、実験条件について確認が行われた。また、BMP含有マイナスのものを対象群とすることになった。

この評価指標案での対象を整形外科領域に限るか、それとも顎骨などを含めるかの議論があった。顎骨では食物が接触し感染しやすいほか、力学環境も整形外科領域の骨とは異なるため、必要となる資料も異なることが考えられるが、本評価指標案では整形外科に限定しないことになった。

本会議は今回で最終とし、今回の議論を踏まえ修正した評価指標案を早急に厚生労働省へ送り、厚生労働省および総合機構で体裁および内容の調整を行うことになった。また、今年度の報告書は評価指標案をメインとし、配布した通知等の参考資料を含めたものにした。

欧州・米国で承認済の類似品における審査項目記述内容との比較表

項目	WG素案	欧州	米国
対象製品	BMP含有人工骨	InductOs	InFUSE Bone Graft/LT-CAGE
構成成分	骨格材料 (人工骨として承認済のものに限定) 成長因子(BMP-2) 担体	コラーゲン BMP-2 添加物	コラーゲン BMP-2 その他の構成化合物 金属製品部分
使用方法	対象疾患を想定(絞り込み)	適用部位、疾患を列挙	禁忌事項、注意点を列挙 代替物、代替法も列挙
構成成分に関する情報			
骨格材料	既承認の人工骨及び同等品	製法	寸法、種類、由来
成長因子	通常の医薬品の承認申請に必要なものと同等のもの	製法情報(細胞種、精製方法、ウイルス試験等の情報)及び特性情報	概略、調製時の細胞種、含量
その他の添加物	固有の留意点は無い	薬局方に従う	構成物(塩類、アミノ酸類、pH等) 金属製品部分の材質、寸法、形状、気孔率、強度試験結果
前臨床試験			
生物学的安全性	固有の留意点は無い	BMP単独及び製品での結果	コラーゲン・BMP複合物及び金属部分、BMP単独試験の結果
薬物動態試験	通常の医薬品の承認申請に必要なものと同等	単独及び複合物を用いての結果	単独及び複合物を用いての結果
薬力学試験	通常の医薬品の承認申請に必要なものと同等(例えばASTM F2131-02を用いる)	有(in vitroでBMP-2単独での評価。レセプターへの結合性試験を含む)	有効性評価時の結果のみ
有効性評価	動物を用いた埋め込み試験 ウサギ、イヌ、ブタを推奨 (例:ウサギ海綿骨欠損モデル、ウサギ皮質骨欠損モデル、イヌ皮質骨欠損モデル) 原則として、BMP非含有の人工骨を陰性コントロールとして比較	複合物を用いての骨結合評価(ラット、イヌ、サル、ウサギ、ヒンジを使用。場合によっては自家骨移植と比較)	BMP単独及びコラーゲンとの複合物化での有効性評価(ラット、イヌ、サル、ヒンジ、ウサギを使用) その他、ポリ乳酸スポンジを用いた場合とも比較 金属製品部分の有効性の検討のために、他の金属製品を使用した場合とも比較
有効性評価項目	外観、CT評価、組織学的評価、強度試験	組織学的評価、X線診断、生体力学的評価	組織学的評価、X線診断、生体力学的評価
臨床試験			
対象	人工骨や自家骨移植等で治癒困難で他の治療法が存在しない疾患	参加条件と除外条件を列挙	外科治療が必要な機骨骨折患者
比較対象	上記の理由から、原則として想定していない	通常治療	金属製品+自家骨
観察期間	術後3ヶ月以降12ヶ月程度	術後50週(12ヶ月)	術前6ヶ月を含み術後24ヶ月
有効性観察手法	原則としてCT (場合によっては単純X線観察)	X線観察	X線及びCT観察、神経学的評価
有効性観察項目	・骨融合 ・骨形成 ・インプラントの破損の有無 ・患部の変形、脱転の有無	・12ヶ月以内の再治療率 ・6ヶ月での治癒率 ・骨固定から骨結合までの時間 ・経済効果	・骨結合、固定の有無 ・神経学的評価 ・痛みと機能の評価 ・再手術の必要の有無
その他の観察項目		・副作用 ・発ガン ・他の薬物との相互作用の有無 ・免疫原性	・副作用 ・BMP及びコラーゲンに対する抗体産生 ・発ガン