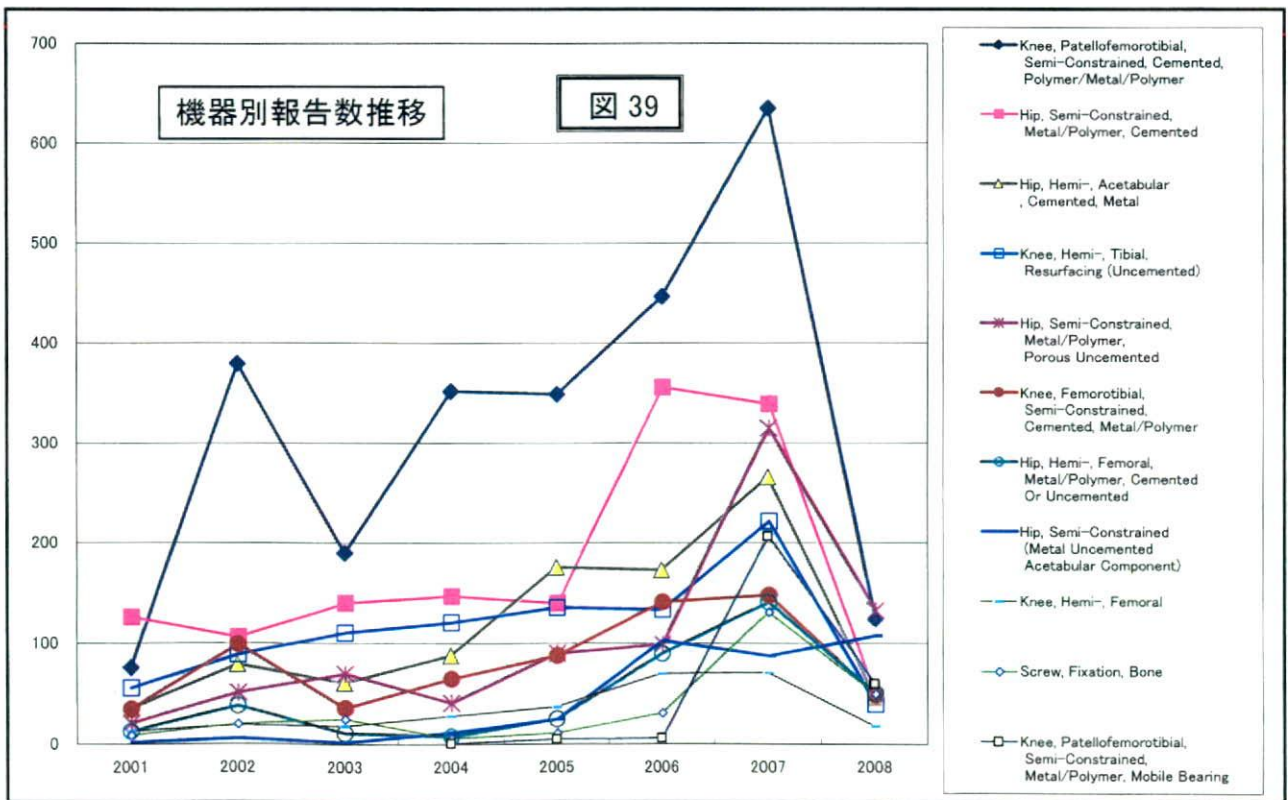
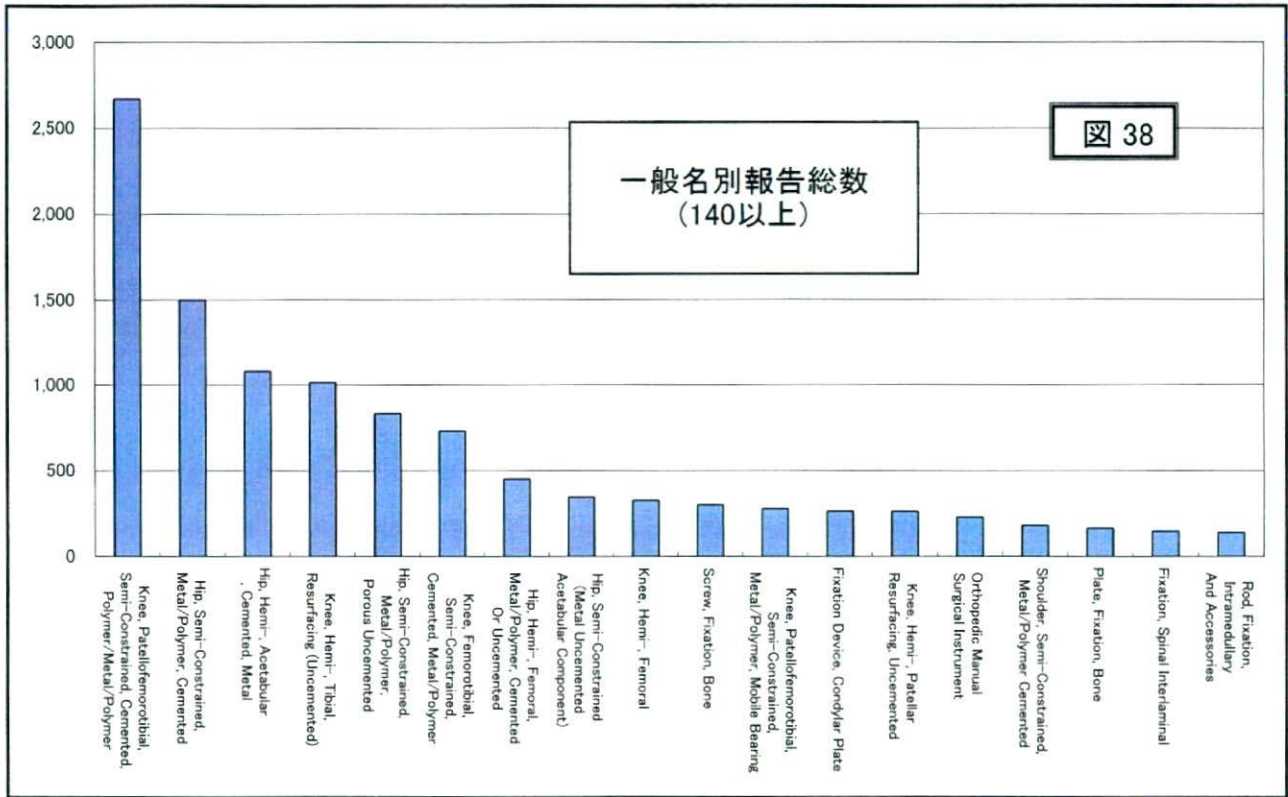
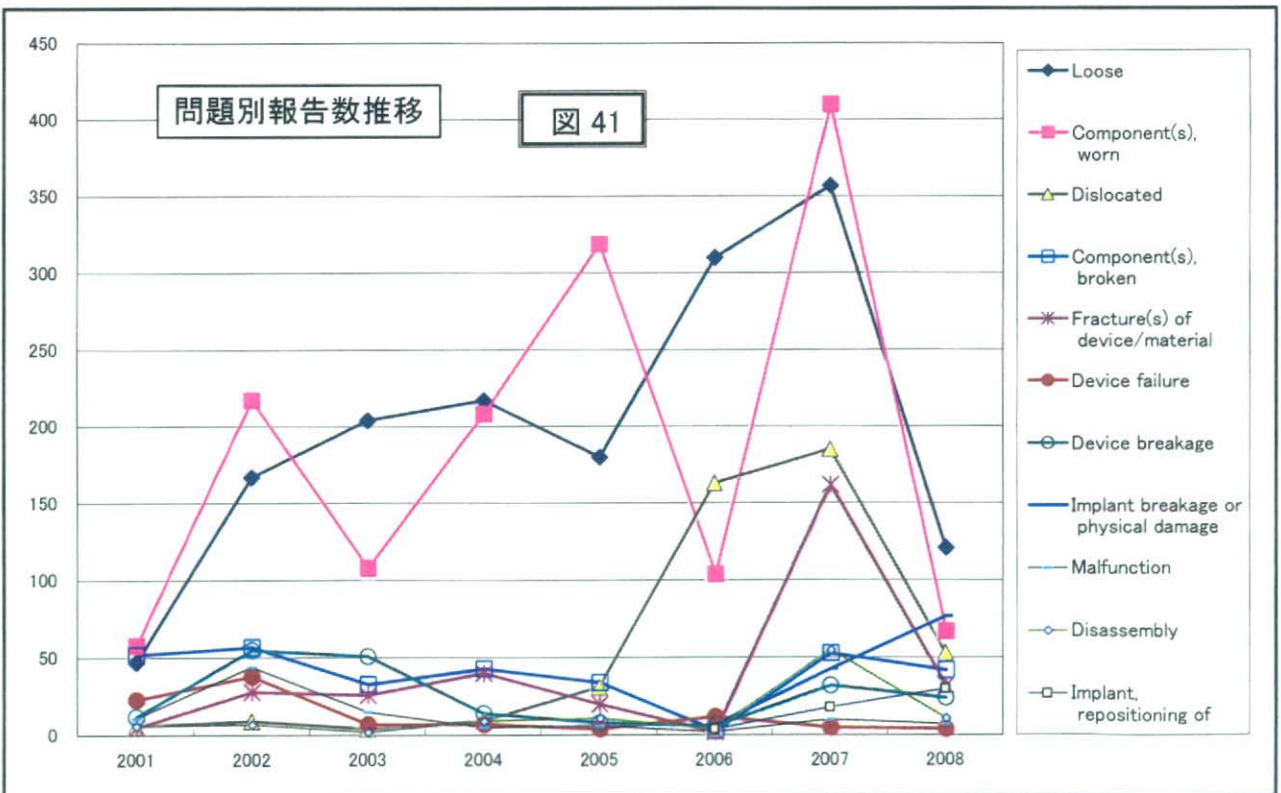
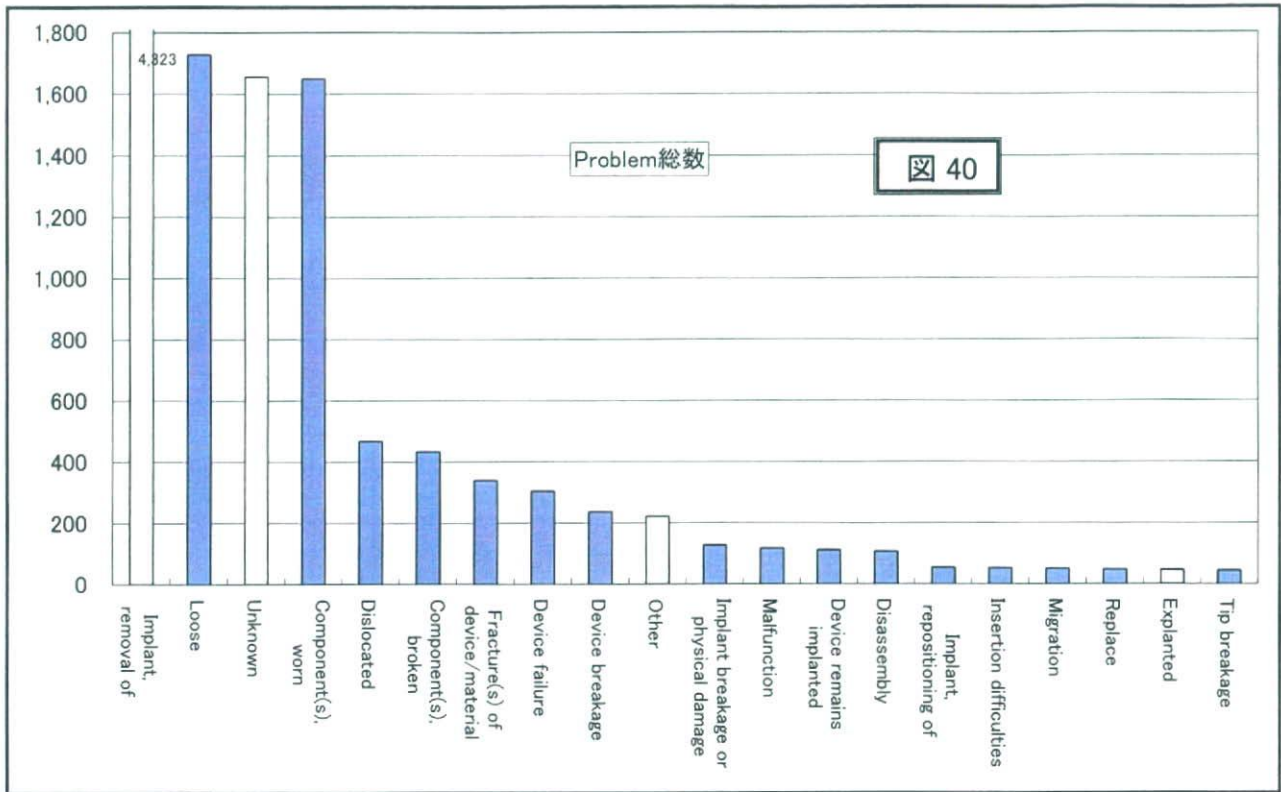
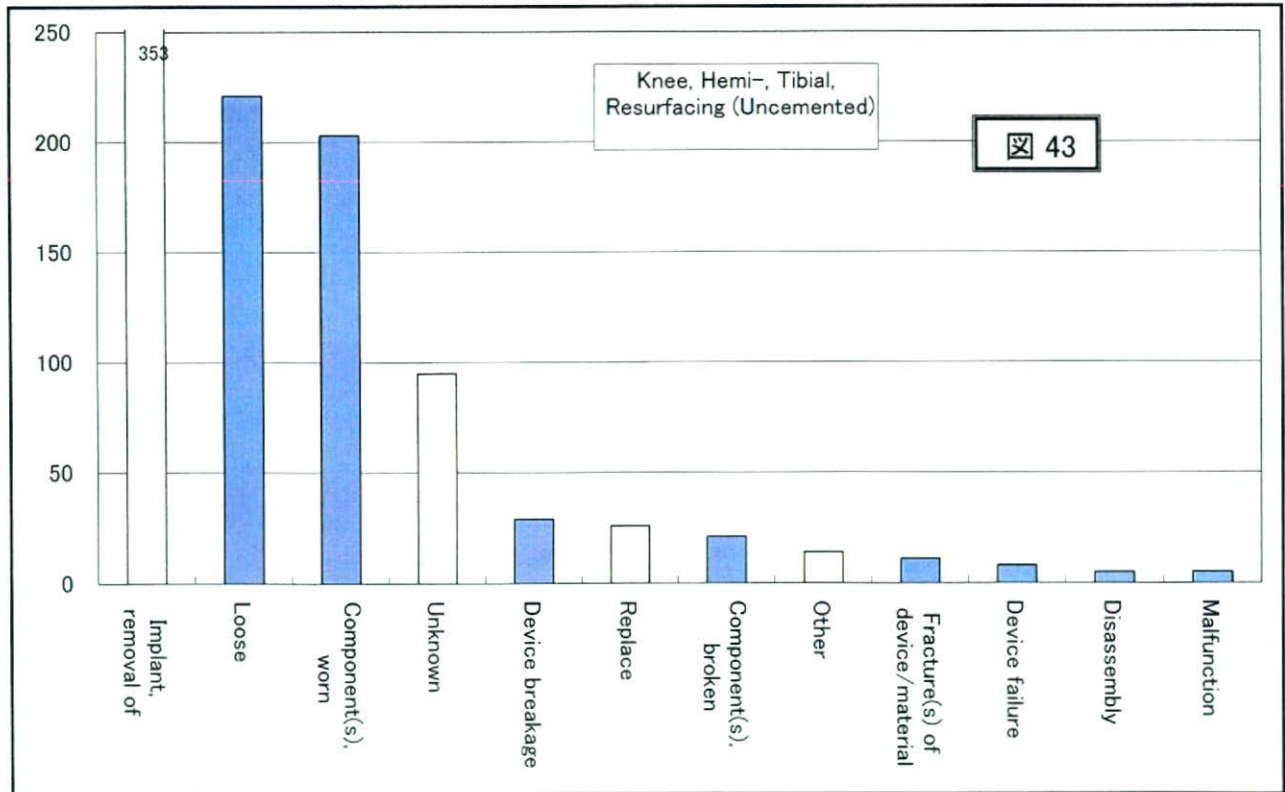
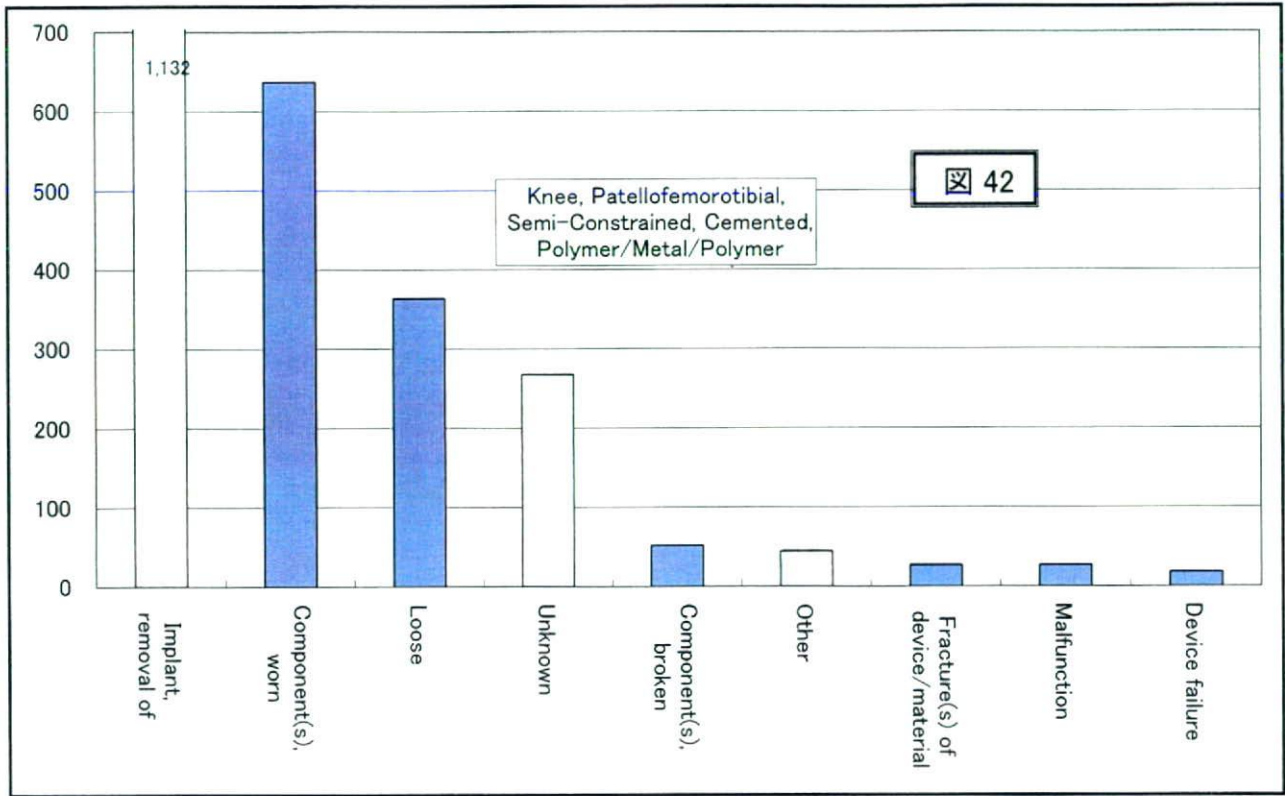
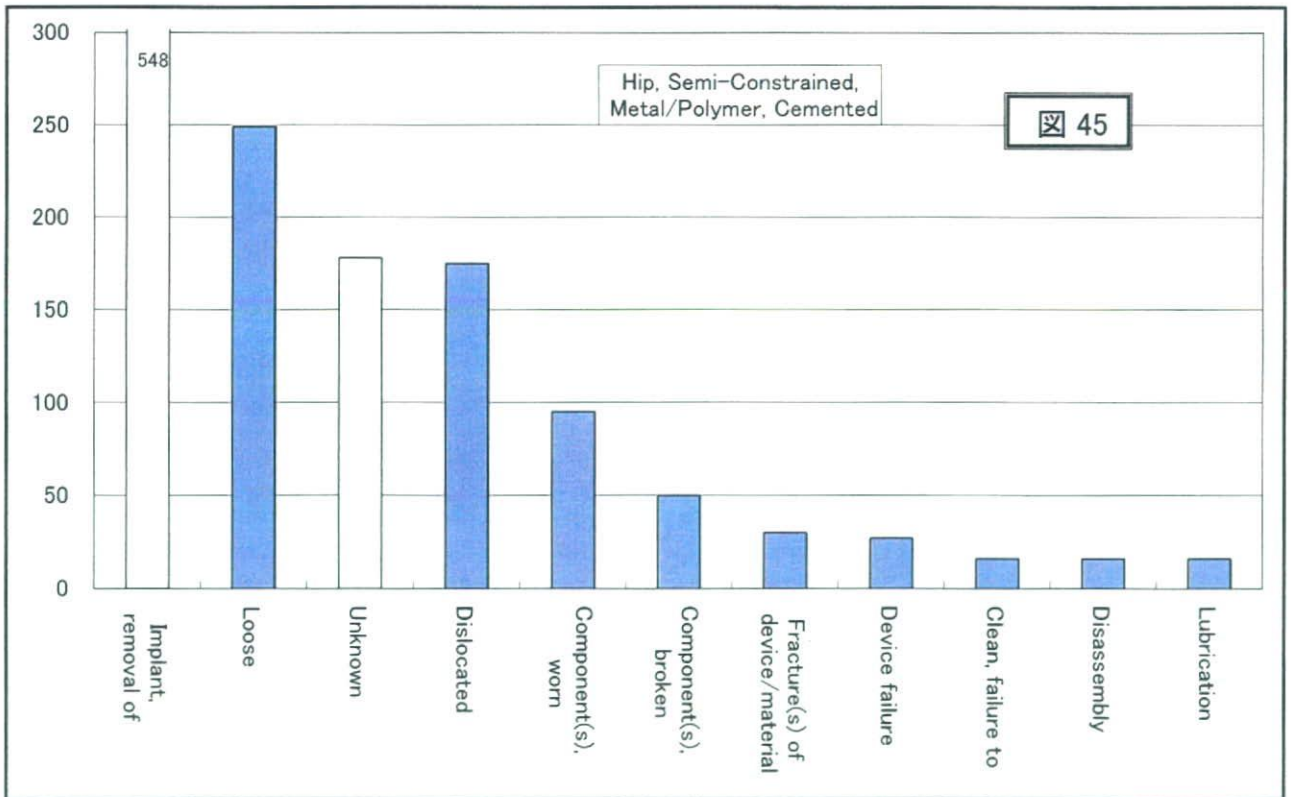
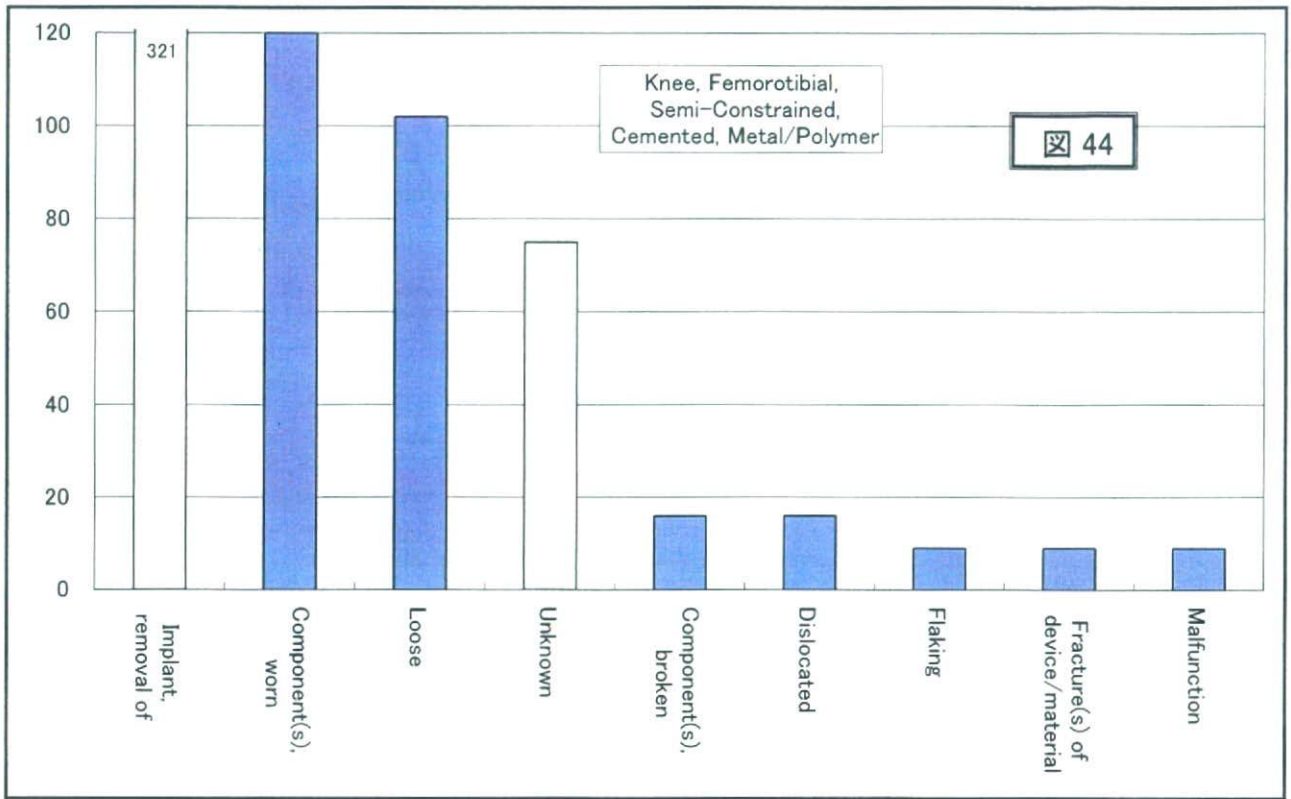


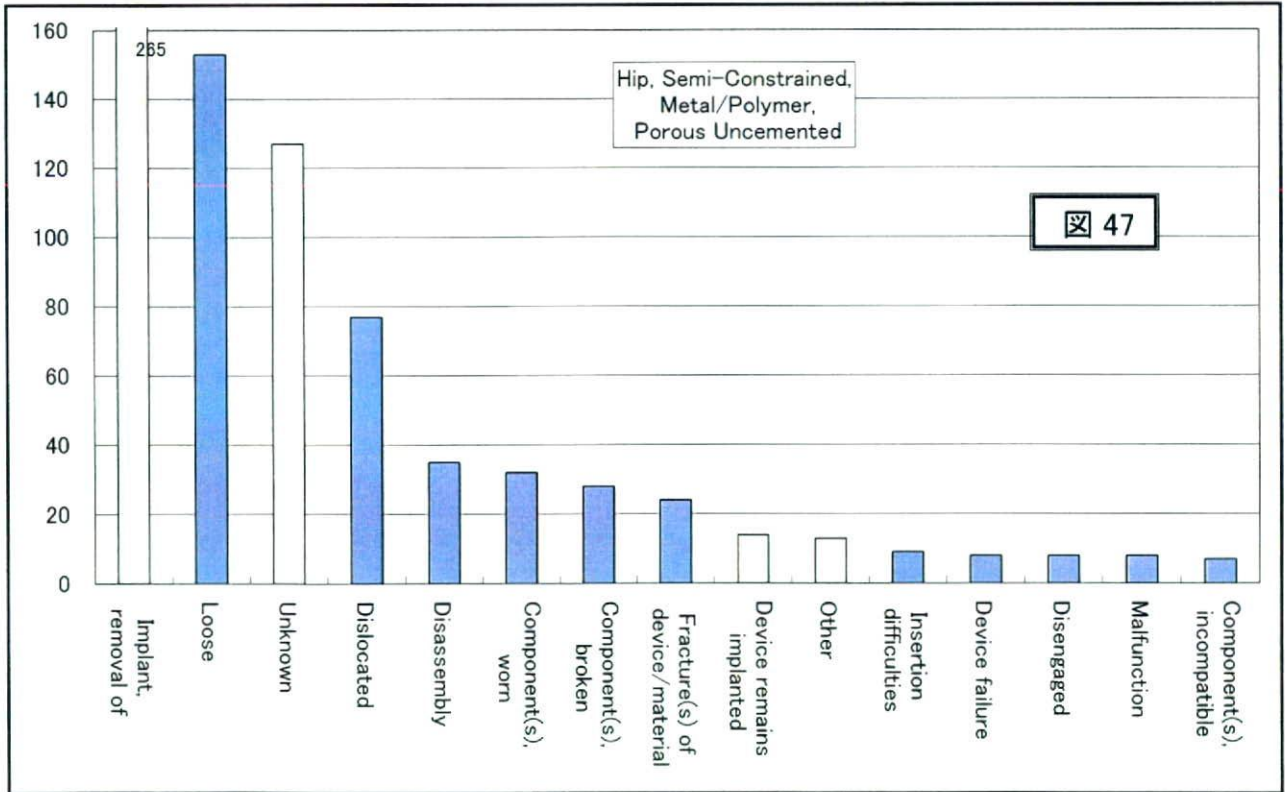
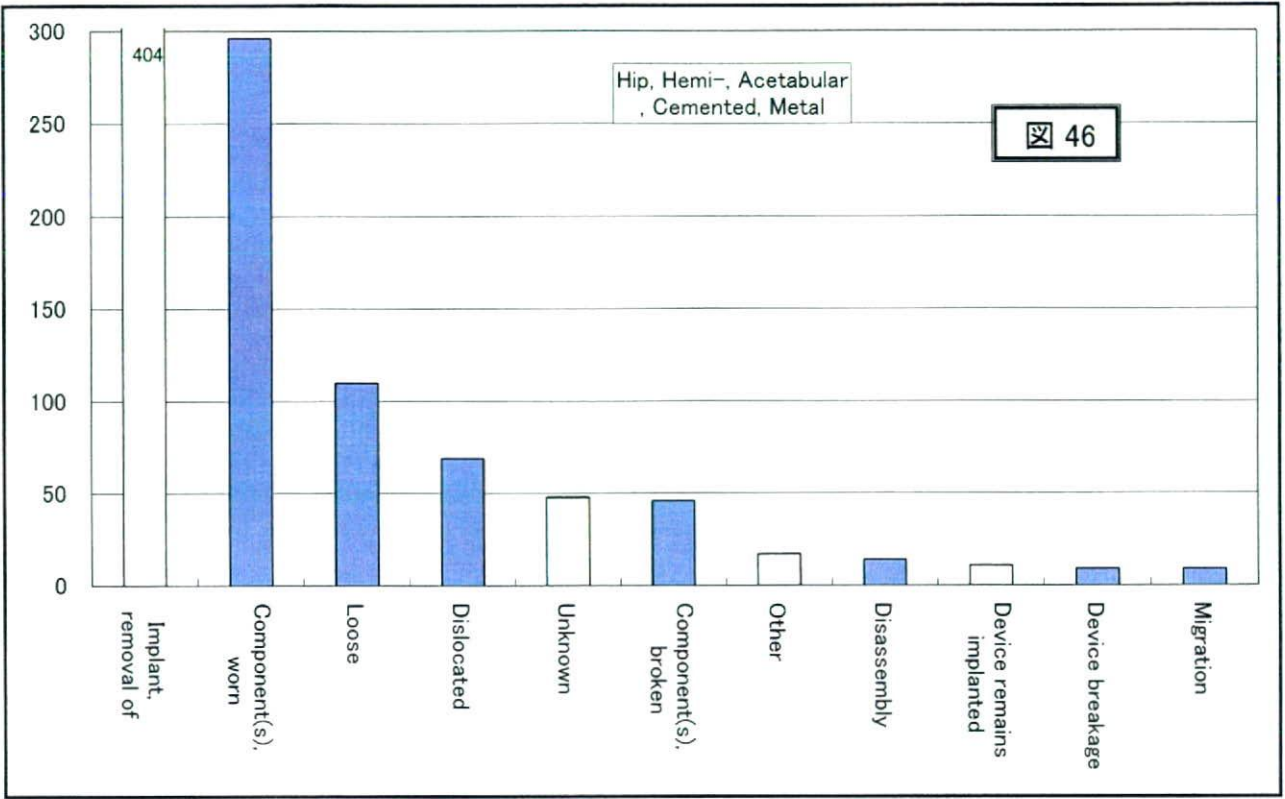
製品に問題があるとされた報告の内、Adverse Event を伴った報告について
 (Problem 内容についての記載がなされたもの)
 【整形外科系機器】

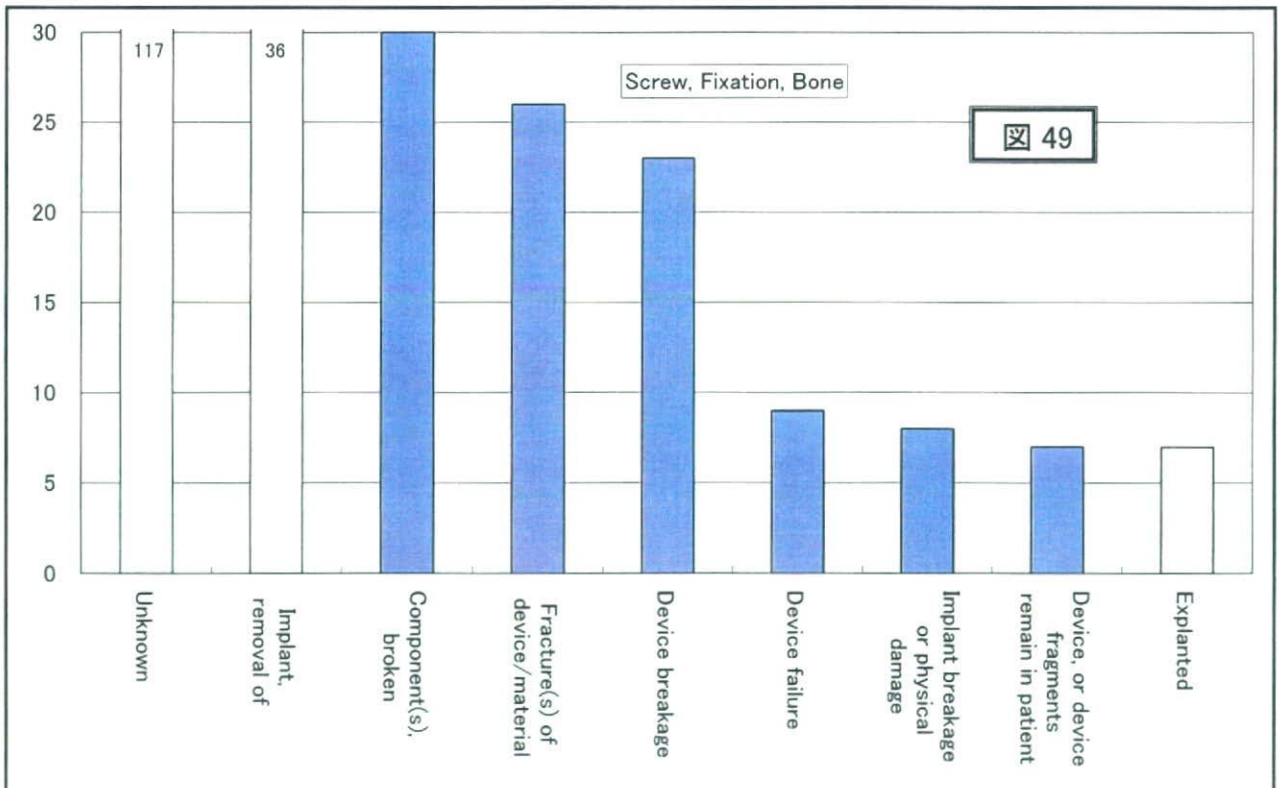
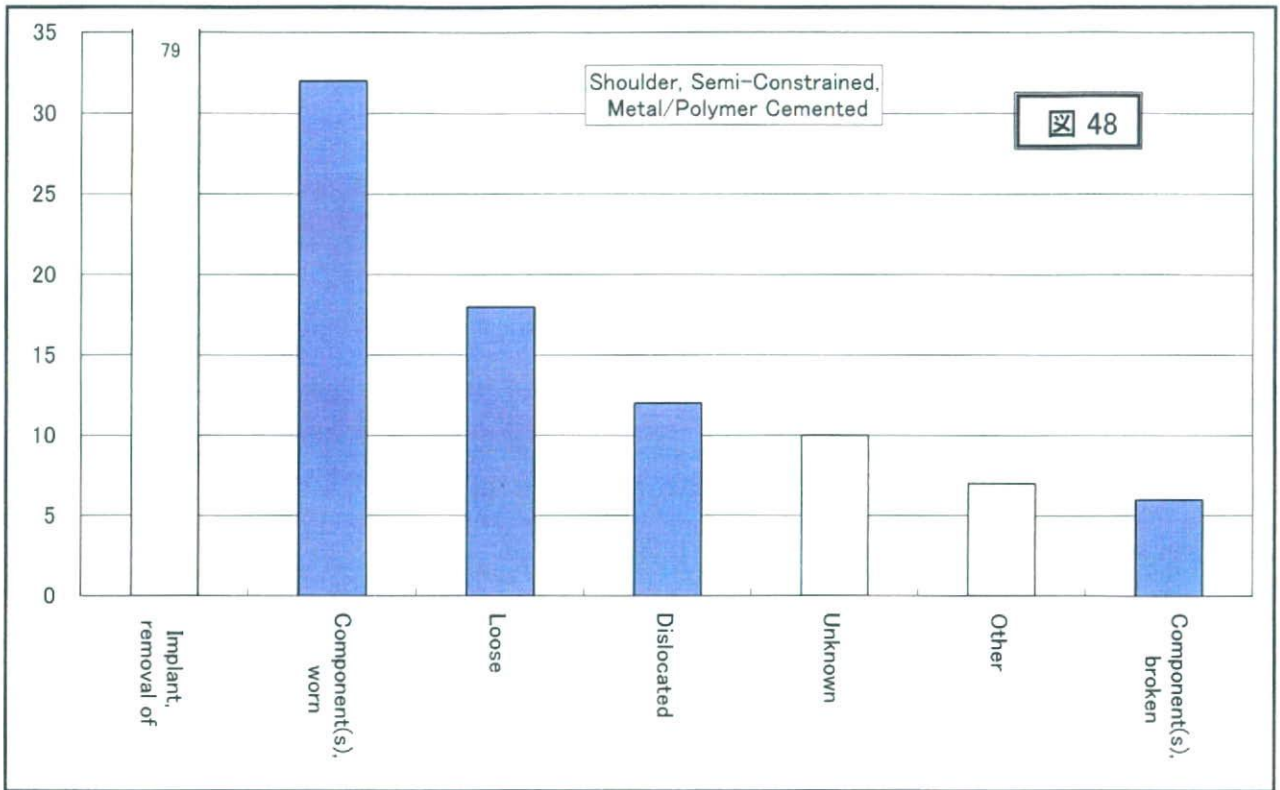


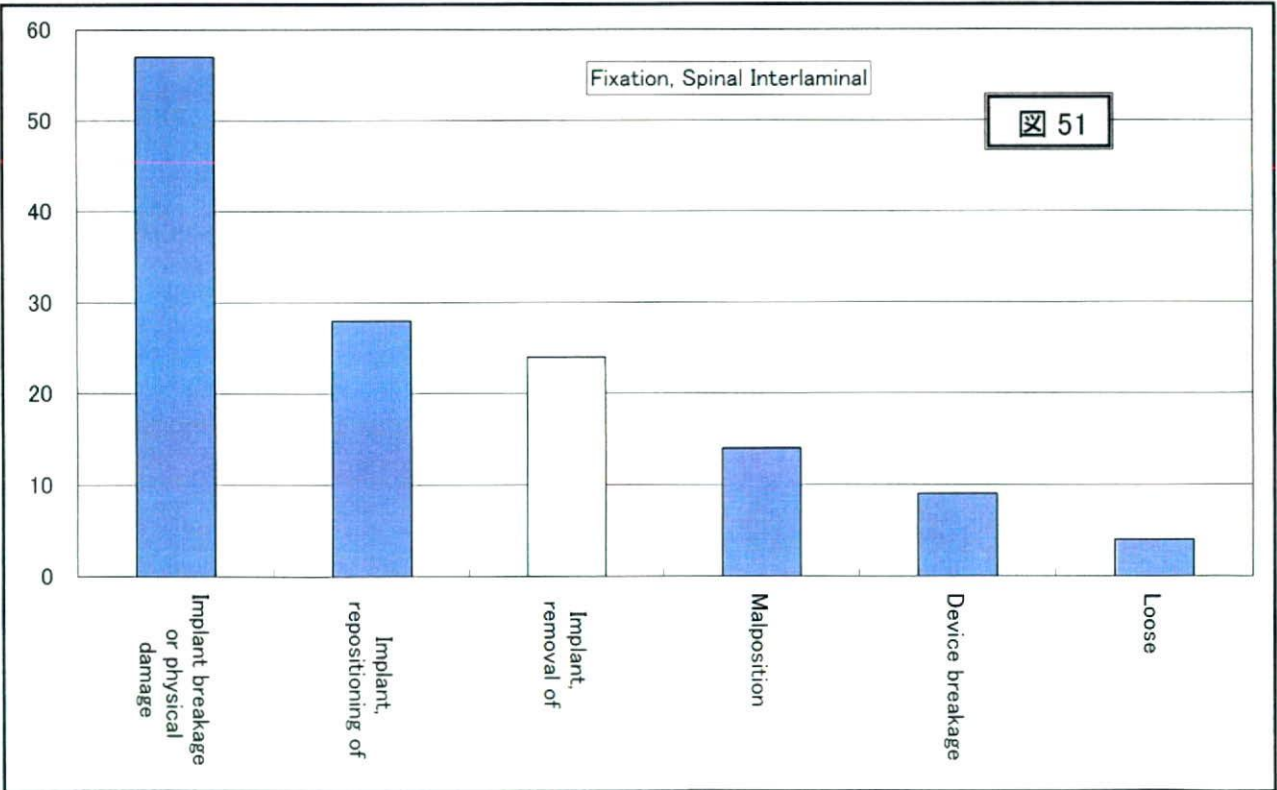
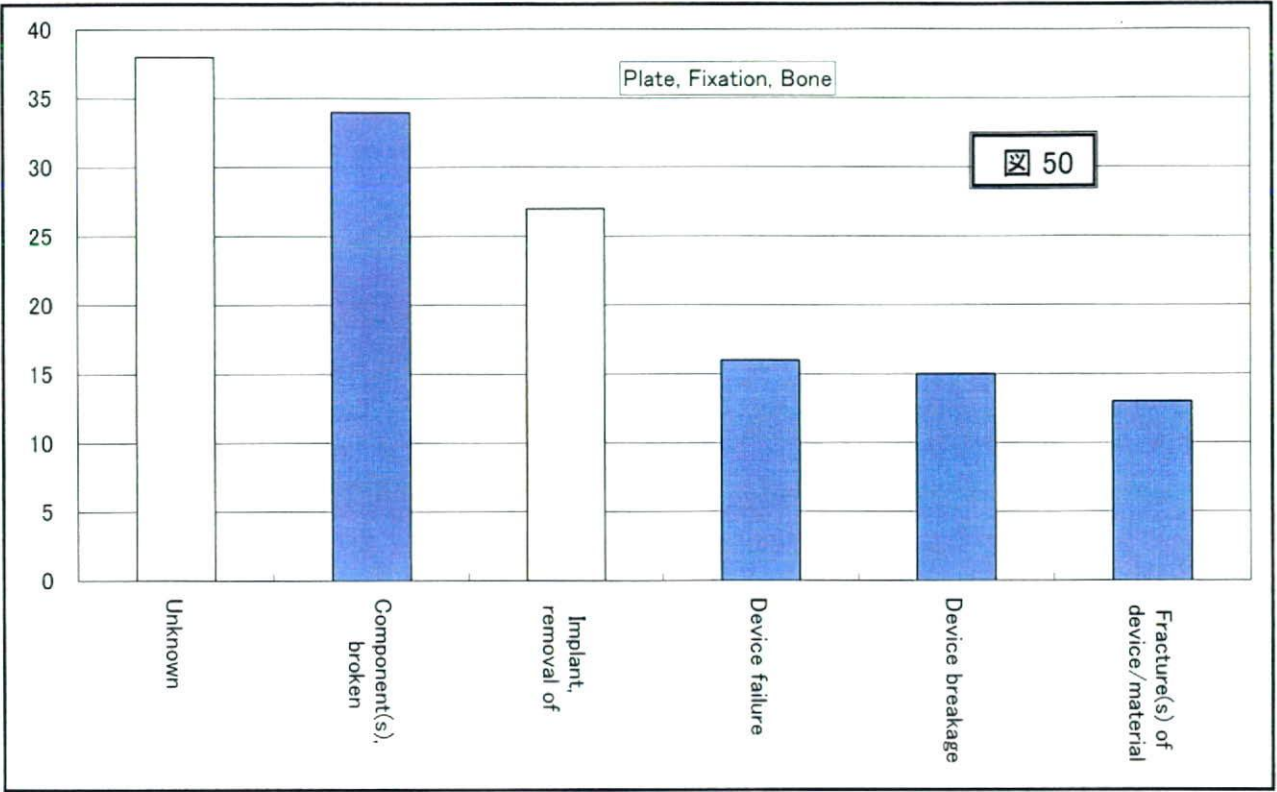


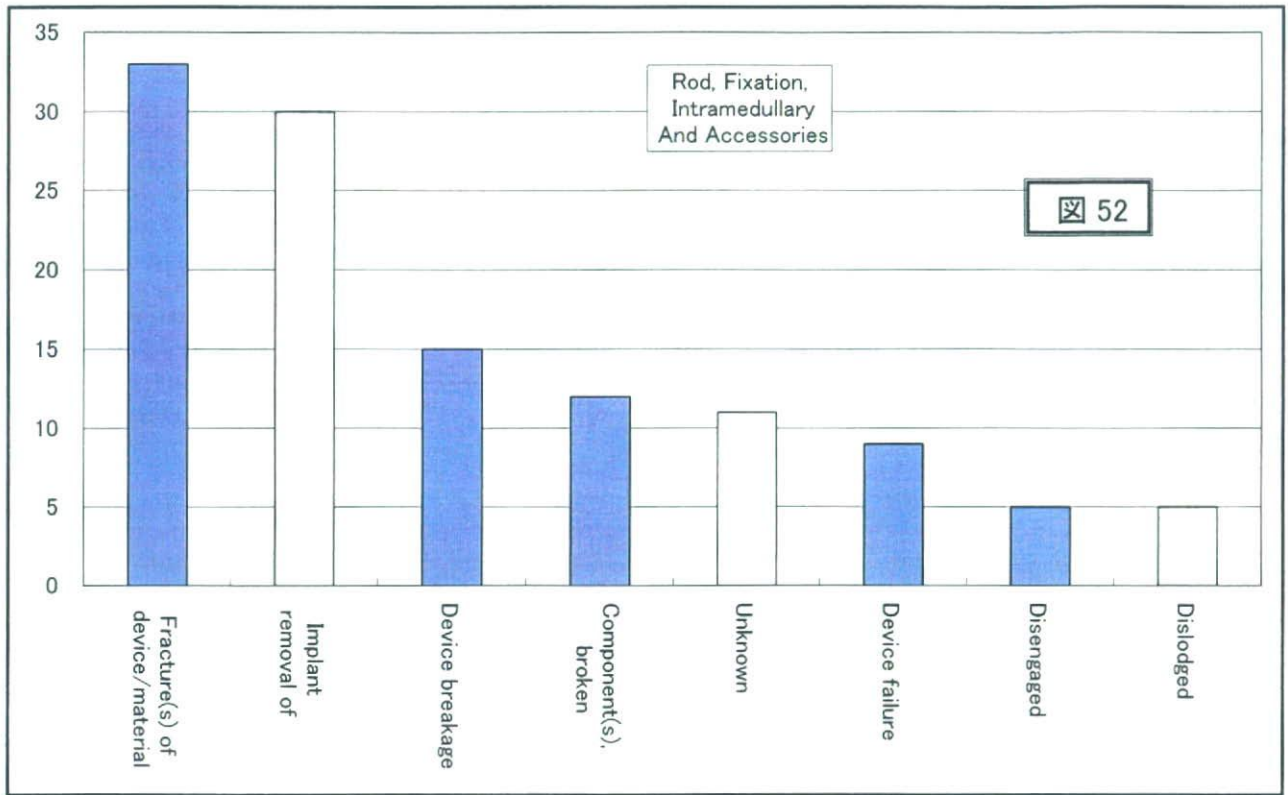






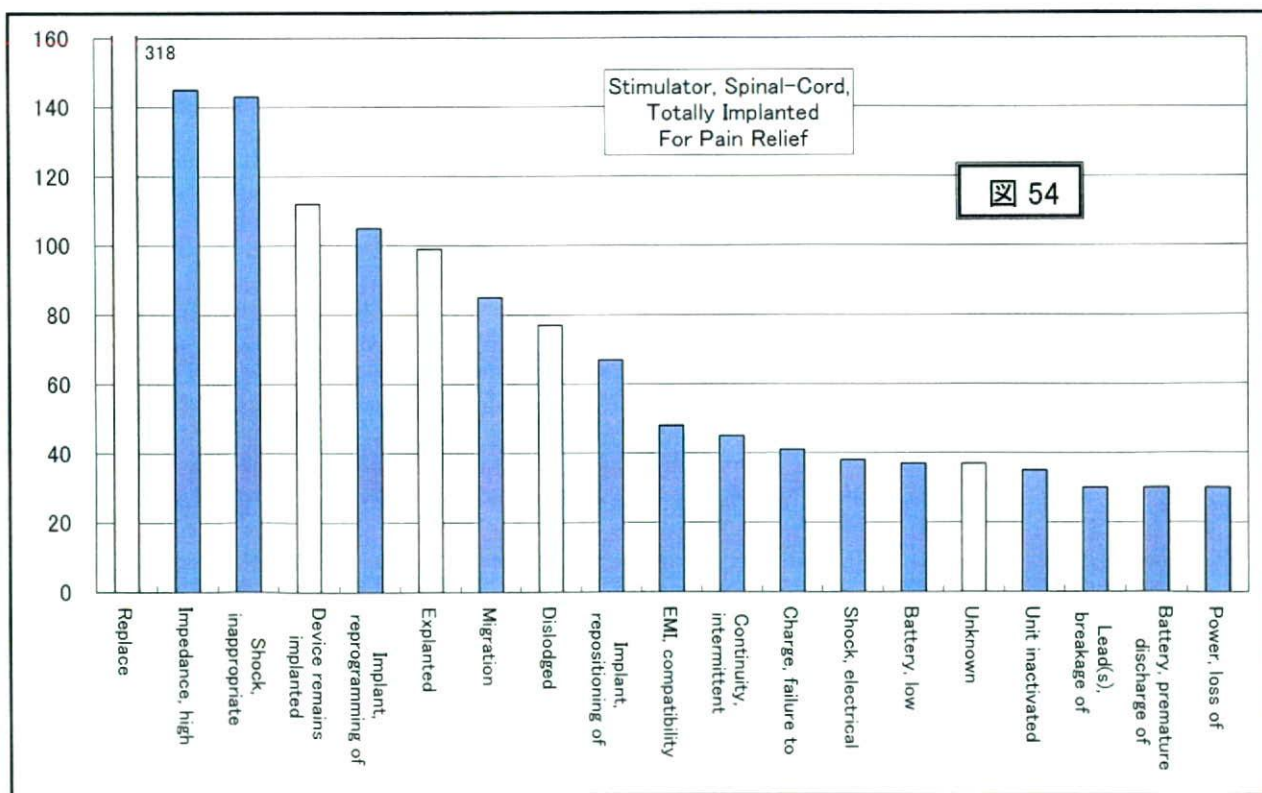
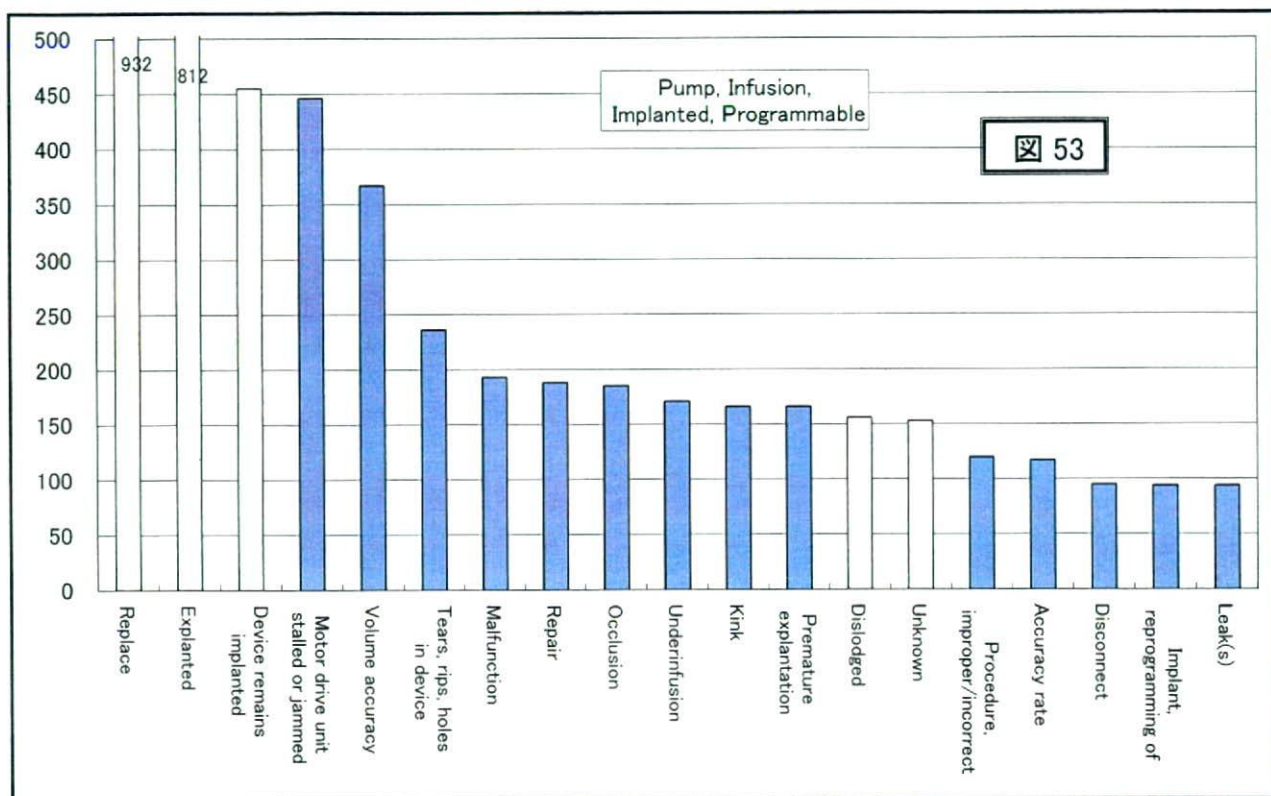






製品に問題があるとされた報告の内、Adverse Event を伴った報告について
 (Problem 内容についての記載がなされたもの)

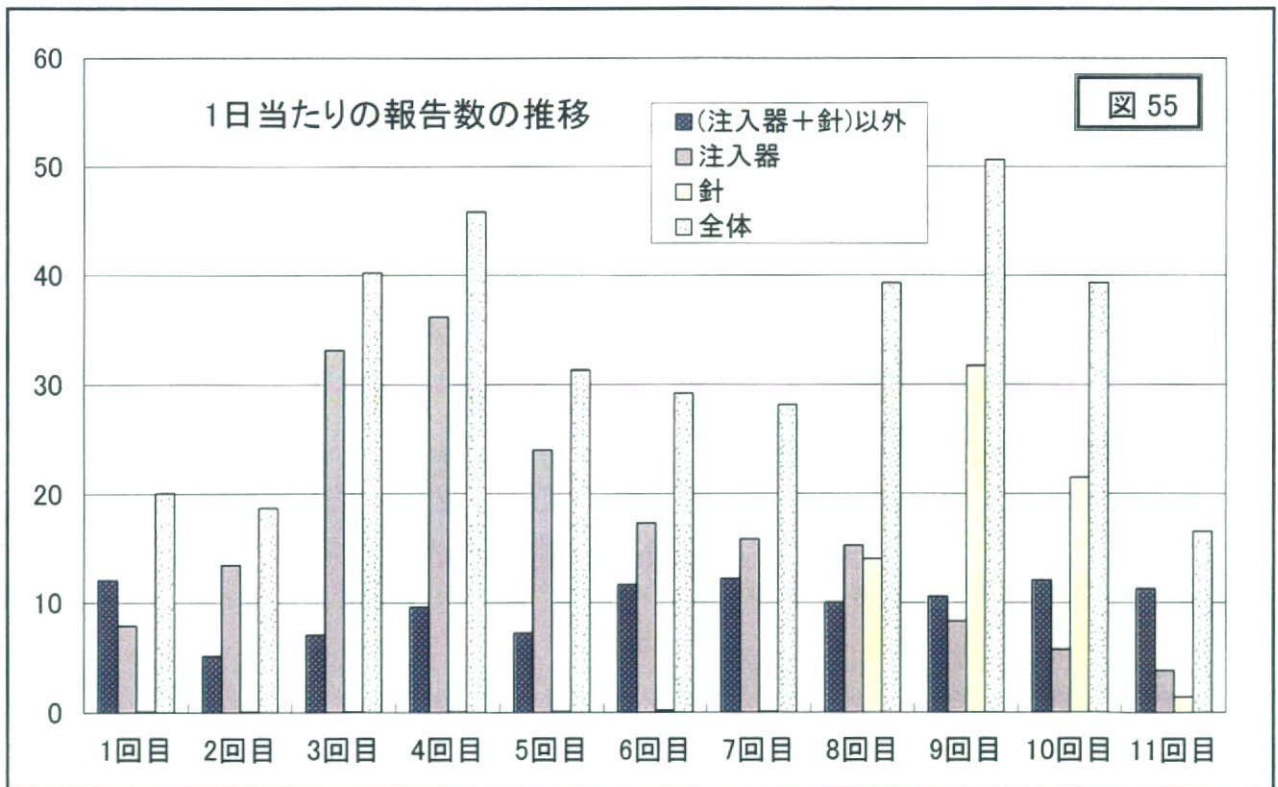
【その他の機器】

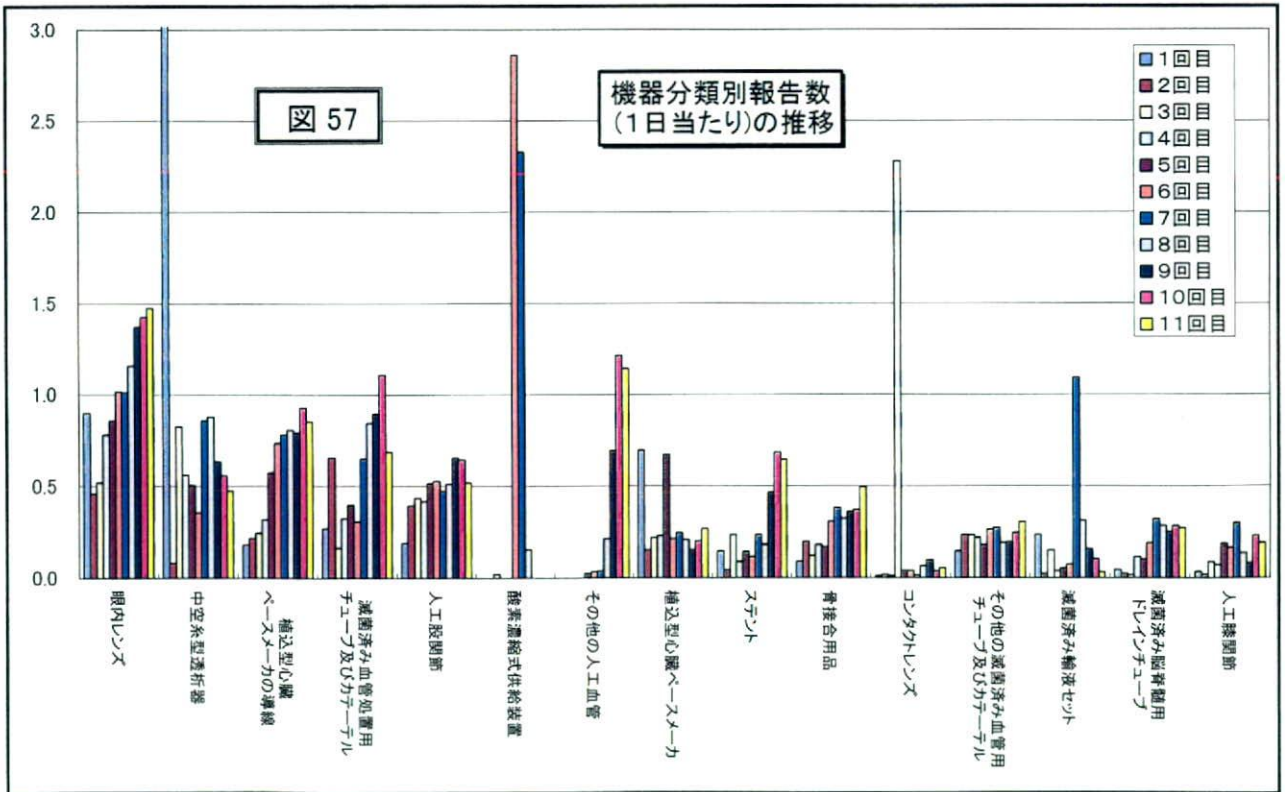
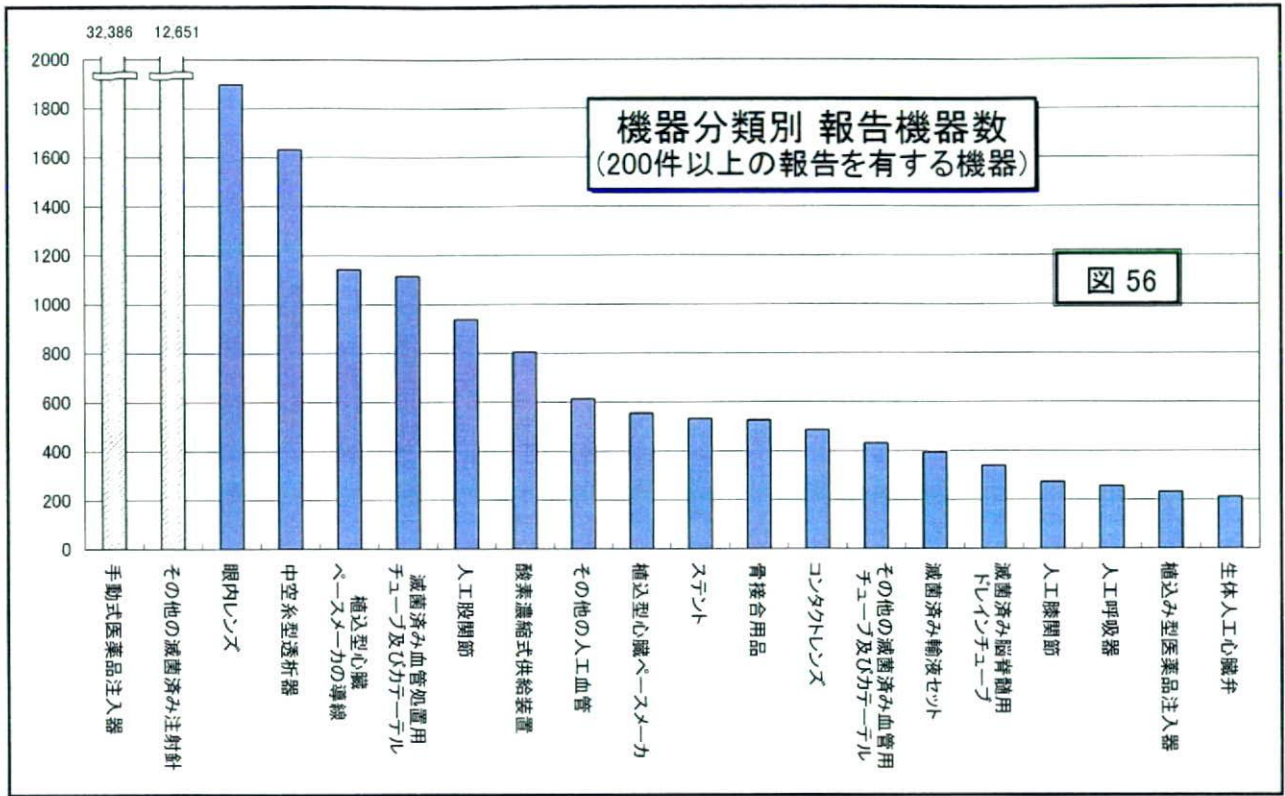


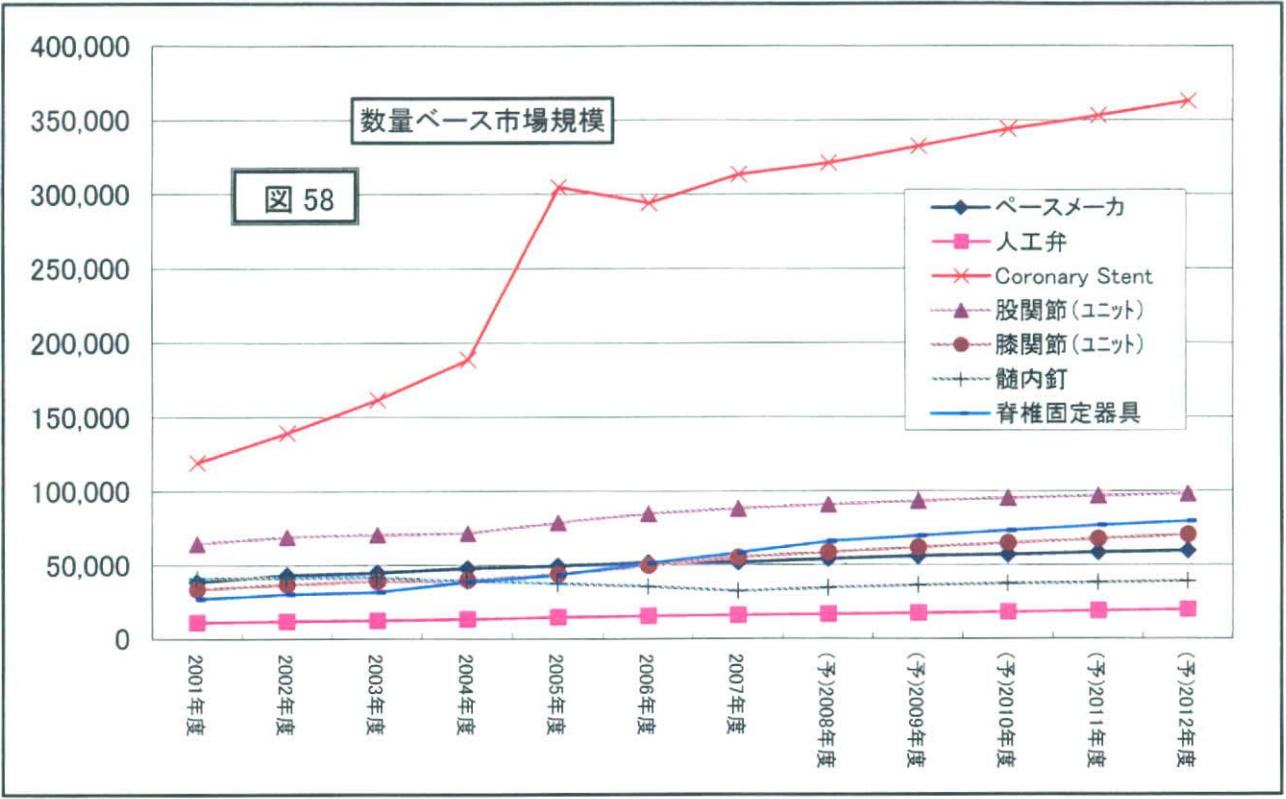
日本の不具合報告について

【表1】

部会名	開催日	報告開始日	報告終了日	日数	報告数	1日当たりの報告数	健康被害なし	健康被害なしの割合
医療用具安全対策部会	H16.1.28	H15.7.30	H15.10.26	89	1,788	20.1	-	-
	H16.6.24	H15.10.27	H16.3.31	157	2,936	18.7	1,555	53.0%
	H16.11.29	H16.4.1	H16.9.30	183	7,369	40.3	6,235	84.6%
医療機器安全対策部会	H17.6.28	H16.10.1	H17.3.31	182	8,345	45.9	7,407	88.8%
	H18.1.12	H17.4.1	H17.11.30	244	7,649	31.3	5,160	67.5%
	H18.7.28	H17.12.1	H18.3.31	121	3,533	29.2	2,412	68.3%
	H18.12.7	H18.4.1	H18.9.30	183	5,153	28.2	3,553	69.0%
	H19.6.21	H18.10.1	H19.3.31	182	7,157	39.3	5,349	74.7%
	H19.12.27	H19.4.1	H19.9.30	183	9,268	50.6	7,056	76.1%
	H20.7.30	H19.10.1	H20.3.31	183	7,201	39.3	5,004	69.5%
	H20.12.15	H20.4.1	H20.9.30	183	3,030	16.6	1,083	35.7%
	総計		H15.7.30	H20.9.30	1,890	63,429	33.6	44,814







7. 吸収性材料による長期生体影響（神経毒性）
のリスクアセスメント手法開発

角田 正史

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医療機器・医用材料のリスクアセスメント手法開発に関する研究
分担研究報告書

吸収性材料（人工硬膜）による長期生体影響のリスクアセスメント手法開発

分担研究者 角田 正史 北里大学准教授

人工硬膜モデル品と同じ濃度のオクチル酸スズ（OT）を含有したポリ（乳酸、グリコール酸、カプロラクトン等）共重合体（PLGC）膜、ジブチルスズ（DBT）を高濃度（スズ濃度100ppm）含んだPLGC膜、OTを高濃度（200ppm）含んだPLGC膜を、ラットの頭蓋骨に直径8mmの穴を開けて手術で埋め込み、術後の抗生物質の投与を行った上、2ヵ月観察し、神経系への影響を代表的な行動学試験、オープンフィールド試験及びprepulse inhibition (PPI) testで検討した。オープンフィールド試験及びPPI testで、群間で有意な差がなかった。直径8mmの穴を開けた場合、PLGC膜の吸収が起こる2ヵ月の観察が可能になった。本研究のプロトコールに関する限り、PLGC膜で大きな生体影響は見られなかった。

A. 研究目的

近年、開発された脳外科手術時に使用される合成生体吸収性人工硬膜は、感染、再手術などのリスクを避けられる。しかし、吸収性人工硬膜の臨床使用では中枢神経系が含有化学物質に曝されるため、その安全性の評価は課題である。

今までの研究で、我々は人工硬膜は、モデルとして、ポリ（乳酸、グリコール酸、カプロラクトン等）共重合体（PLGC）で構成された膜を作製した。重合に触媒としてジブチルスズ（DBT）やオクチル酸スズ(2-エチルヘキサノ酸スズ)(OT)の混合物が使われ人工硬膜に残存する。これらPLGC及び残存物質が頭蓋内で溶け出したときに、どのような影響が起こりうるかは不明である。例えばDBTは強い細胞毒性、特に免疫系に強い毒性を示し、マクロファージ系細胞に関しては低濃度で強い毒性を示す（Tsunoda, et al., 2006, 2008）。適切な実験モデルを用いPLGC膜の安全性を評価する手法が求められている。

我々の過去の研究では、ラットに脳外科手術を行い、頭蓋内にDBTやOT濃度が異なるPLGC膜を埋め込み、一ヶ月の観察期間終了後、代表的な行動学試験で特

にスクリーニングに使用される、オープンフィールド試験とprepulse inhibition (PPI) testで評価を行ってきた。オープンフィールド試験は主に移所運動活性を測定し、あわせて一般適応行動変化を捉える（高田、1990）。PPI testは聴性驚愕反応を用いた試験法で、認知機能、学習機能を測定する（Inada, et al. 2003, Kobayashi et al. 2004）。埋め込みのための、くり抜き頭蓋骨直径を直径5mmに設定したところ、脳表面の損傷は殆どなかったが、頭蓋骨の再生のスピードが速く、殆どの例で膜が頭蓋骨にサンドイッチ状に挟まれ、骨内に多く埋没していたために、モデルとして問題があった。くり抜きの直径をラットの頭蓋から見て、殆ど限界である1cmに設定した場合は、1月後の観察では膜が骨に埋没しているケースはほとんどなかったが、脳表面の損傷が強く、壊死している個体もあった。そこで頭蓋骨くり抜きの直径を中間の8mmに設定した。この場合も膜が骨に埋没しているケースはなく、脳表面の損傷の程度は1cmの場合に比べれば軽かった。そこで、頭蓋骨くり抜きの直径は8mmが適当と考えるに至った。

一方、PLGCを37℃の生理食塩水に漬

け溶出を検討した実験では1月を過ぎた時点から溶出の速度が上がる。また実際の臨床応用でも、膜が吸収されるまでは長期を要する。安全性評価のモデルとしては、1月より長い期間が望ましく、8mmの直径で頭蓋骨をくり抜けば、1月より長い観察期間が可能であることが今までの結果より示唆されている。またより現実に近いモデルを確立するためには、脳の損傷、特に感染による損傷はなるべく少なくすることが望ましい。実際の外科手術においては、術後に抗生物質の投与が行われている。現実に近い手段を講じたモデルが望ましいと考えた。

そこで、今回の研究では、頭蓋骨くり抜きの直径を8mmに設定してPLGC膜を埋め込み、術後に術部の消毒を施し抗生物質を投与し感染防止の手段を講じた上で、観察期間を2ヵ月に設定し、行動学試験で評価を行い、吸収性材料の安全性評価のための実験モデルを確立する基礎資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 実験動物

実験動物は雄のWistar系ラット(オリエンタル酵母、東京)の9~10週令を使用した。ラットをcontrol(手術のみを行う群)、モデル人工硬膜品として汎用される濃度のOT含有PLGC膜埋め込み群、高濃度OT含有PLGC膜埋め込み群、高濃度DBT含有PLGC膜埋め込み群の4群に分けた

(n=11/群、高濃度DBT含有PLGC膜埋め込み群のみn=10)。

ラットはポリカーボネート製のケージに同じ群のラットと2匹ずつの組で飼われ、餌と水を自由に摂取した。飼育室の環境条件は14時間/10時間のlight/darkサイクルで、温度は22℃、湿度は45%であった。動物の扱い及び処置に関しては、北里大学医学部動物実験・倫理委員会のガイドラインに従い、委員会ですべて許可を受けた。

2) PLGC膜

モデル品は、汎用される濃度のOT含有PLGC膜で、三重膜の構造をもった厚さ

300μmのもので、触媒としてのOTの濃度はスズ濃度で最大20ppmを作製した。高濃度OT含有PLGC膜は厚さは300μmとし、残存スズの濃度を200ppmとし、高濃度DBT含有PLGC膜は、同様に構造は三重膜で、厚さは300μmとし、残存スズの濃度を100ppmとしてテーラーメイドで作製した。三種類の膜ともに、清潔下に約6.5mm四方に切り出した後、角を切り落として八角形にして、埋め込み用試料とした。

モデル品PLGC膜の重量の平均値±標準誤差は 14.8±0.6mg、高濃度OT含有PLGC膜の重量の平均値±標準誤差 12.7±

0.8mg、高濃度DBT含有PLGC膜の重量の平均値±標準誤差 13.6±0.4mgであった。

3) ラットへの手術の方法、観察期間

埋め込み手術時のラットの群別の平均体重±標準誤差は、control群 376.0±15.7g、モデル品PLGC膜埋め込み群 348.5±10.3g、高濃度OT含有モデル品PLGC膜埋め込み群 356.7±7.6g、高濃度DBT含有モデル品PLGC膜埋め込み群 354.5±7.6gであった。

ラットに腹腔内投与麻酔を行い脳定位固定装置(SR-6R, Narishige)に固定した。ラット用補助イヤバーは先端がとがっていないものを使用した。ラットの頭蓋骨を露出し、電動式手術器械(ドリルシステム) Osada Success 40M2(オサダメディカル)を用い、内径8mmのポントレフィンバーBTB-80(長谷川メディカル)を用いて、頭蓋骨から直径8mmの円形の頭蓋骨片をくり抜いた。穴より、モデル品PLGC膜か、高濃度OT含有PLGC膜、または高濃度DBT含有PLGC膜を頭蓋内に入れ、上からくり抜いた頭蓋骨片をかぶせた。control群に関しては頭蓋骨片を戻した。骨膜及び皮膚を、針付きナイロン縫合糸で縫合した。術後1週間、手術部位を消毒し、抗生物質犬猫用バイトリル2.5%注射液を5mg/kgの用量で腹腔内注射を行った。術後2ヵ月、同じ群から2匹ずつ一つのポリカーボネート製のケージに入れ飼育した。ラットの体重を行動学試験のためのハンドリングを兼ね毎日測定した。