

Medtronic

特定生物由来製品

Grafton™

Biografts

DBM ヒト脱灰骨基質

カタログ



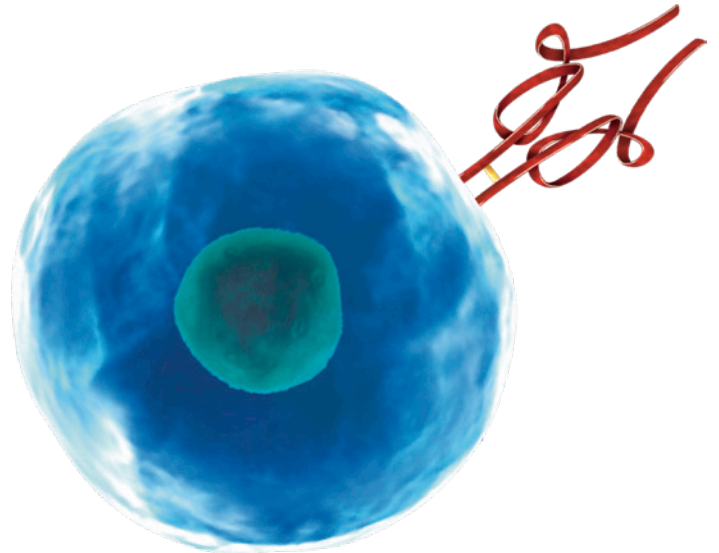
Osteoinductive
Osteoconductive

Mechanisms of Action

骨移植を伴う手術では骨移植材料の選択が重要です。骨が再生されるためには、以下の条件を1つ以上満たすことが求められます¹。

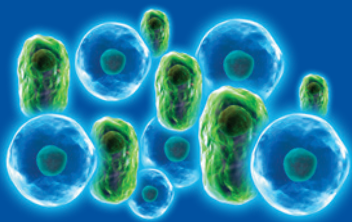
- 1 骨形成細胞が供給される**骨形成能**¹
- 2 骨形成細胞を誘導・分化させる**骨誘導能**¹
- 3 形成された骨が移植材料（scaffold）の表面および内部に生着する**骨伝導能**¹

1. 海渡 貴司、骨の再生医療の現状と将来、脊椎脊髄 29 (6):653-657, 2016



骨形成能

骨形成能（細胞）は新生骨を形成する骨芽細胞などの生きた細胞のことをいいます。どのような骨移植術であっても十分な骨形成を獲得するためには骨形成細胞の存在が重要です。自家骨移植の一つである腸骨移植は十分な量の細胞を含んでいますが、通常手術部位から生じた局所骨（皮質骨）にはごくわずかな細胞しか含まれていません。

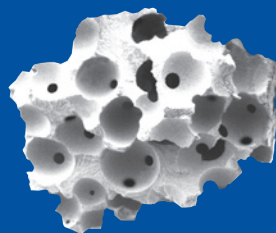


細胞は“種”です

骨伝導能

骨伝導能（足場）とは、材料に骨細胞が生着、移動、成長、そして分化するための足場として機能する能力を指します。

このように骨形成はブドウ栽培時に格子垣を使用するのと同様に足場を介して行われます。

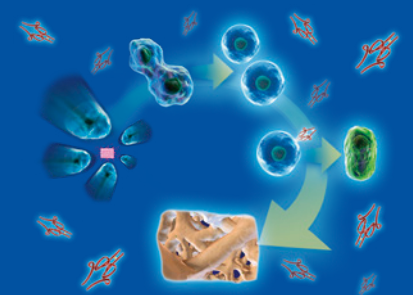


足場は“格子垣”です

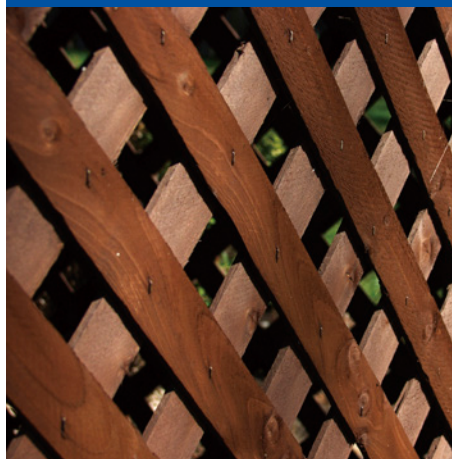
骨誘導能

骨誘導能（シグナル）とは、未分化の幹細胞や未成熟骨細胞を誘導・分化させることで、健全な骨組織を形成する体内での反応を指します。

これらのシグナルの大部分は「骨形成タンパク質」と呼ばれるタンパク質分子の一部であり、骨内に見られます。

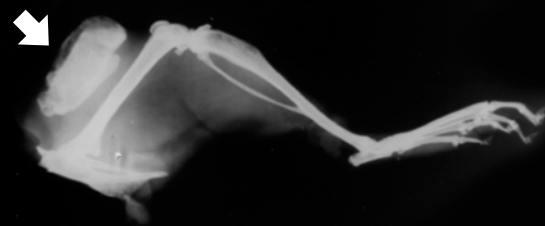


成長因子はブドウの栽培に用いる“肥料”です



脱灰骨による異所性骨誘導現象を発見。
生細胞の存在しない脱灰骨中の、骨再生能を担うタンパク性の因子を骨形成タンパク (Bone Morphogenetic Protein: BMP) と命名した。

Dr. Urist discovers
demineralized bone
matrix (DBM) /BMP
1960s



脱灰骨による異所性骨誘導現象
無胸腺ラットアッセイの筋肉内に新生骨形成

Dr. Urist nominated for Nobel Prize for
research on bone physiology and BMP
1991

Grafton™ Gel is the first
DBM on the market
1991

Grafton™

DBM (Demineralized Bone Matrix)
ヒト脱灰骨基質

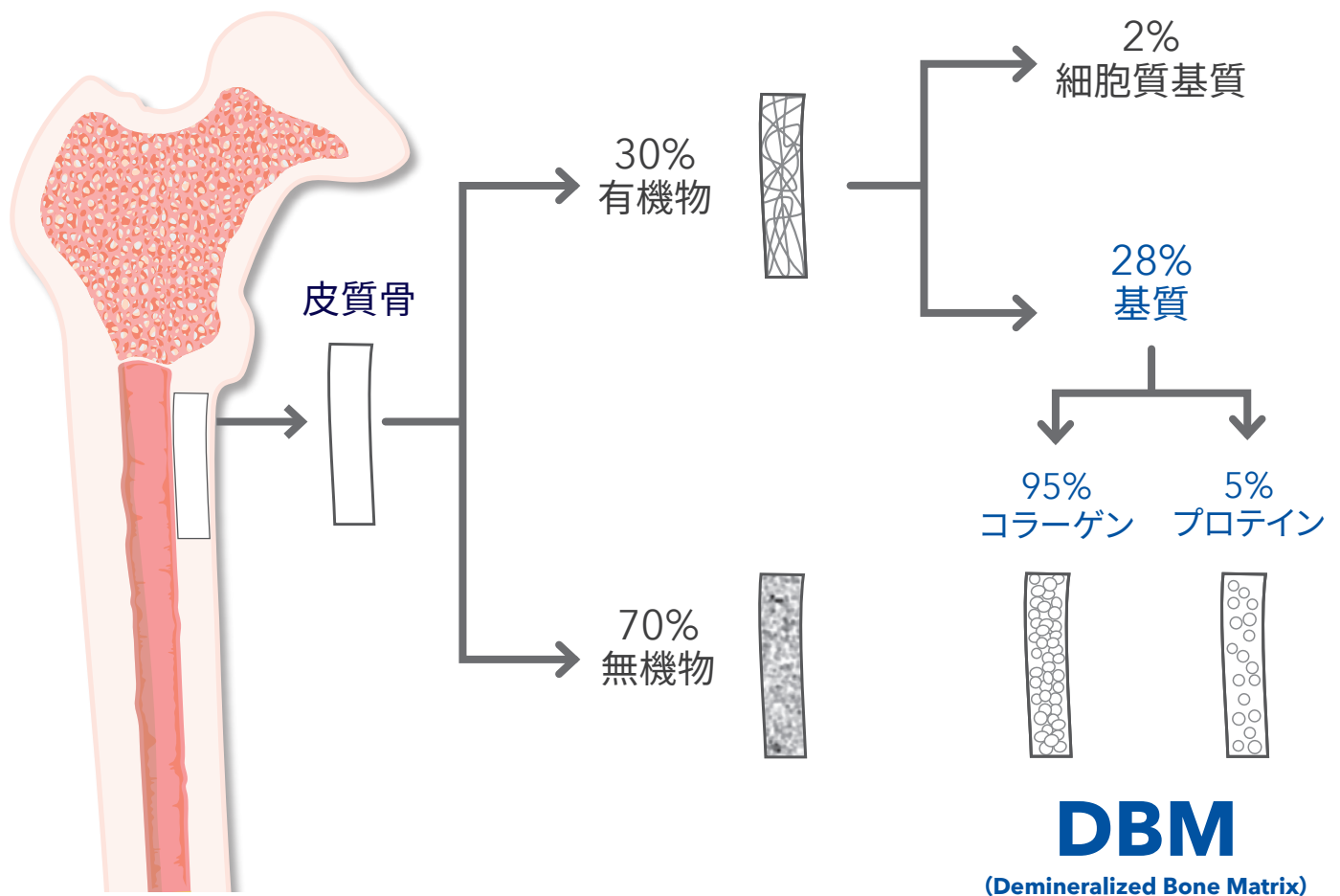
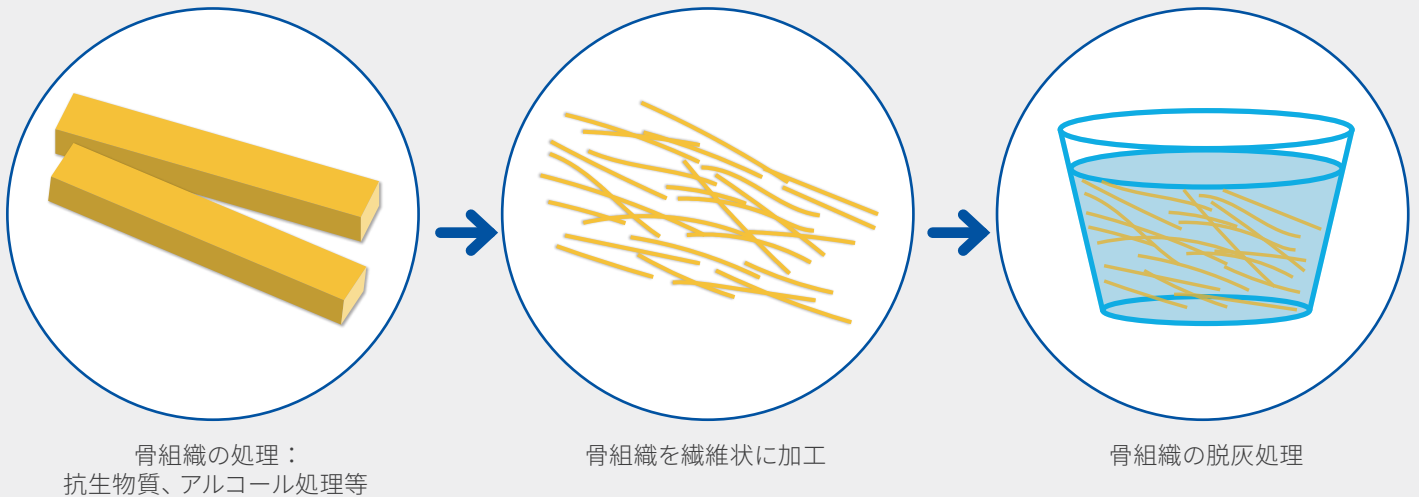
- 本品は、ヒト脱灰骨基質 (DBM) 及びグリセロールから構成される吸収性の骨再生用材料であり、以下の特性により骨組織の再生を促します。
 - » 繊維構造を有し、骨芽細胞の足場として機能することにより骨伝導性を示します。
 - » ヒト骨組織に由来する天然有機物質 (コラーゲン及び微量な成長因子) を保持する工程により製造されており、無胸腺ラットアッセイにおいて骨誘導性を示します。
- 1991 年から 2017 年 1 月末までにアメリカ、イギリスをはじめとする様々な国と地域で約 220 万個販売しましたが、これまでに製品に起因した感染伝播は報告されていません。

骨誘導性はあくまで無胸腺ラットアッセイで認められているものであり、臨床使用における骨誘導能は確認されていない。

ヒト脱灰骨基質

ドナーから提供されたヒト同種骨（皮質骨）を脱灰処理

ヒト骨組織は、約70%の無機質（ミネラル）成分と、残り約30%の有機質成分により構成されており、有機成分にはタイプⅠコラーゲンや細胞及び成長因子等のその他タンパクが含まれています。製造工程における脱灰処理では、ヒト骨組織に含有する無機成分及び細胞質基質が除去され、有機成分が残留します。



製品

Grafton™ Putty/Grafton™ Matrix/Grafton™ Matrix Strips

Grafton™ Putty は様々な骨移植術で使用可能な汎用性の高い製品です。

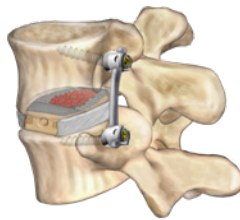
一方、Grafton™ Matrix / Strips は脊椎固定術専用です。

本品自体に直接荷重がかからない用途及びインプラントの初期固定性に関与しない用途でご使用ください。

Grafton™ Putty



後方進入腰椎
椎体間固定



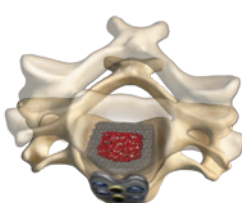
側方進入腰椎
椎体間固定



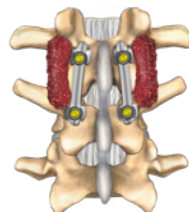
腸骨採取部



骨欠損部



頸椎前方固定



腰椎後側方固定



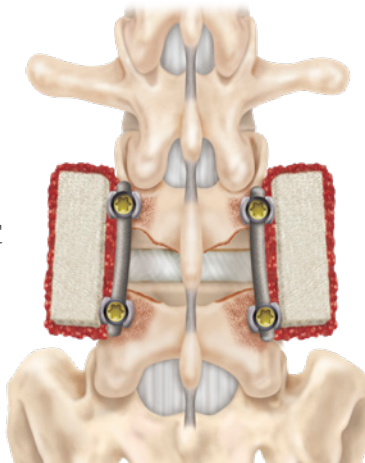
関節固定

カタログ No.	規格
T43102JPN	1cc
T43103JPN	2.5cc
T43105JPN	5cc

Grafton™ Matrix



腰椎後側方固定

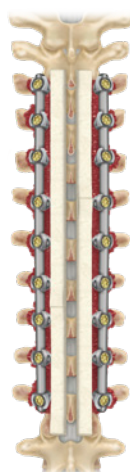


カタログ No.	規格
T42210JPN	幅2.5cm × 長さ5cm (2個入) 16.6cc
T42200JPN	幅2.5cm × 長さ10cm (2個入) 33.2cc

Grafton™ Matrix Strips



脊椎後方固定



カタログ No.	規格
T42275JPN	幅1cm × 長さ10cm (2個入) 14.8cc
T42280JPN	幅1cm × 長さ20cm (2個入) 30.8cc

処理工程

ステップ

本品は、米国骨組織バンクで採取されたヒト同種骨組織の皮質骨に由来しますが、厳重なドナースクリーニングと厳格な検査で適格性を確認し、ガンマ線処理、塩酸処理及びアルコール処理で病原体の不活化/除去を行っています。

厳重なドナースクリーニング と厳格な検査

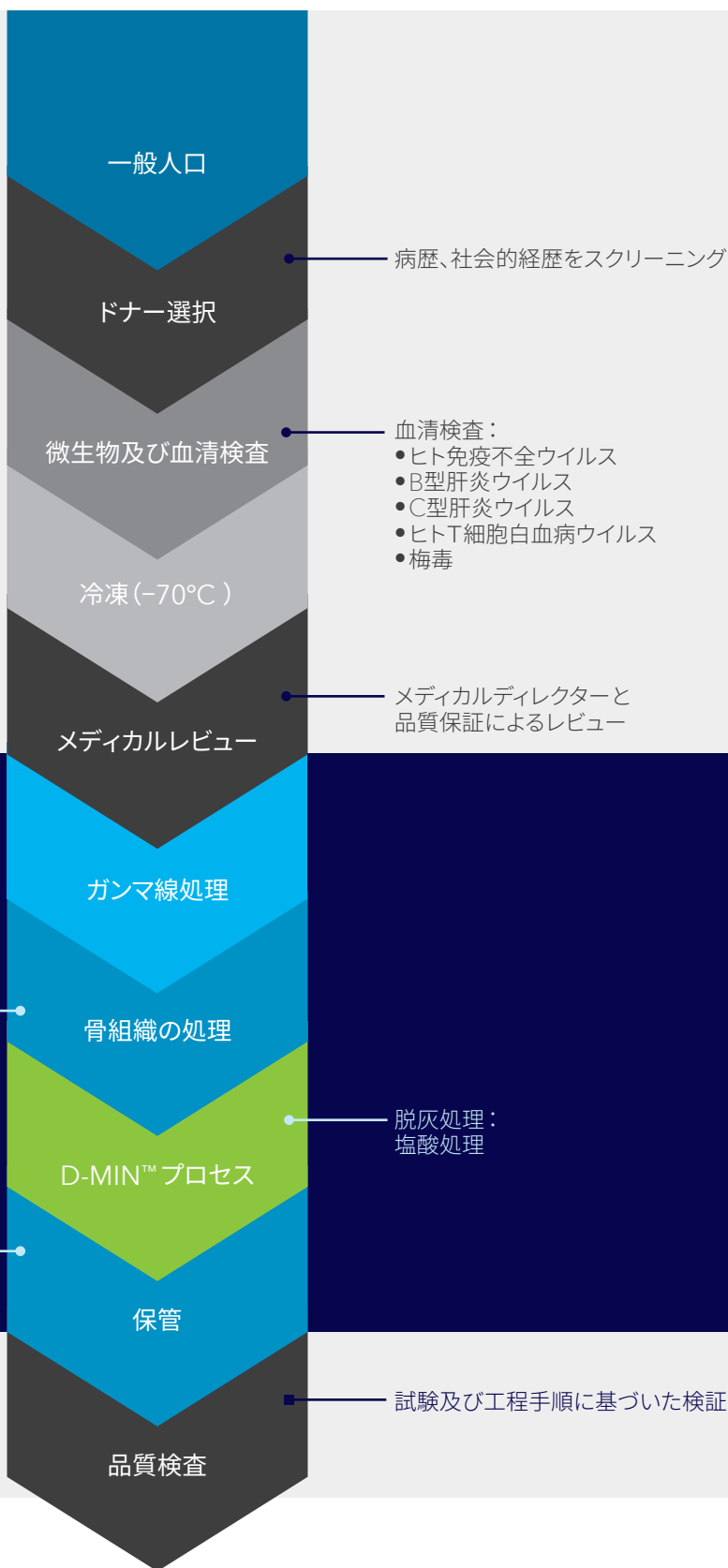
原材料であるヒト同種骨組織は、FDAによる登録及び米国組織バンク協会（以下AATB）に認可された組織バンクから供給されます。

骨組織を採取する組織バンクは、FDA、AATB及び当社のドナー適格性基準を遵守し、当社に供給されるすべての骨組織に対しドナースクリーニングを行わなければなりません。

Medtronic 独自の処理工程

軟組織の除去、高圧水洗浄、アルコール処理、抗生物質処理及び血液、脂質の除去

凍結乾燥（-70℃）



製品の安全性

ドナー選択 & 処理工程

当社 Eatontown (米国ニュージャージー州) 組織処理施設は、ISO クラス5 クリーンルーム、施設内微生物研究室を有し、施設内では熟練の技師、科学者及びエンジニアが組織処理工程に従事しています。



感染伝播の相対リスク (HIV)

米国の大学で実施された研究で、当社の処理工程により、HIVに感染した骨の不活化及びウイルスの除去が報告されています。²

血液

1 / 2,135,000³

スクリーニング後の組織

1 / 1,667,562⁴

GraftonTM 製造工程

1 / 2,800,000,000⁵

GraftonTM DBM製造のリスク

GraftonTM DBM

1 / 4,669,173,600,000,000

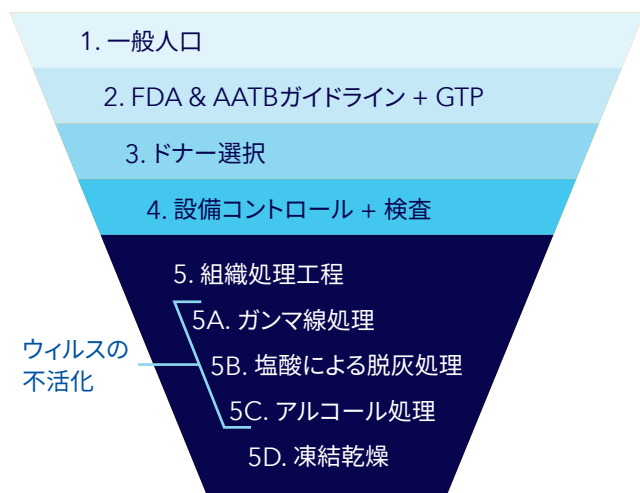
2. Mellonig, J.T.: HIV inactivation in a bone allograft, J Perio. Vol. 63, No. 12, 1992.

3. HG Klein, Pathogen inactivation technology: cleansing the blood supply, Journal of Internal Medicine 2005; 257: 224-237

4. Buck, B. E., Malinin, Pathogen inactivation technology: cleansing the blood supply, T. I., and Brown, M. D. Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clin Orthop Relat Res:129-36; 1989.

5. Scarborough, Nelson L. et al, Allograft Safety: Viral Inactivation with Bone Demineralization. Contemporary Orthopaedics, October 1995, Vol 31. No.4

リスク低減



厳重なドナースクリーニングと厳格な検査及び当社の無菌操作処理工程を経ることで、製品の最終滅菌を必要としません。



骨誘導性

ヒト骨組織に由来する天然有機物質(コラーゲン及び微量な成長因子^{6,7)})を保持しているため、骨誘導性を有しています。

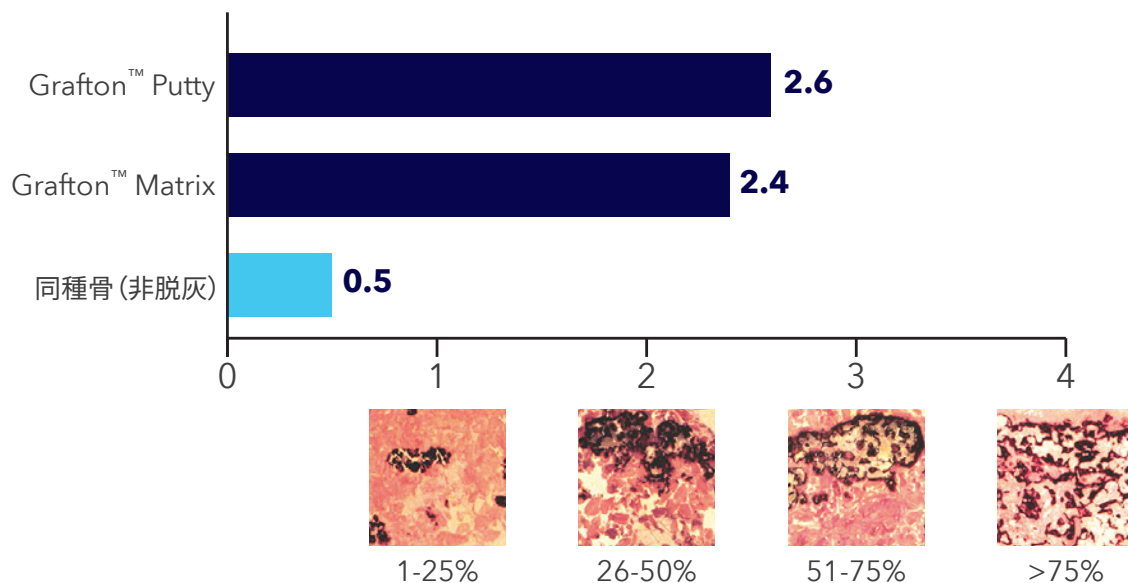
- BMP-2
- TGF-β
- VEGF
- PDGF

骨誘導性はあくまで無胸腺ラットアッセイで認められているものであり、臨床使用における骨誘導能は確認されていない。

6. M. M. Hurley, R. Z. Florkiewicz (1996) Fibroblast Growth Factor and Vascular Endothelial Cell Growth Factor Families. In Bilezikian j. & Raisz L. (EDs), Principles of Bone Biology 627-645.

7. Shun-ichi Harada, Kenneth A. Thomas (2002). Vascular Endothelial Growth Factors. In Bilezikian j. & Raisz L. (EDs), Principles of Bone Biology 883-902.

Osteoinductivity Score (OI Score)⁸



8. 社内資料

骨誘導性の評価 (OI Score)⁹

無胸腺ラットの後肢筋肉内に本品を埋植し、埋植後28日目に埋植部位に形成された組織の骨形成をOI Scoreにより評価しています。

OI Scoreが4の場合、埋植部位で>75%の骨形成が認められたことを意味します。

製品の一貫した骨誘導性を担保するため、無胸腺ラットアッセイを用いた骨誘導性試験をサンプリング計画に基づき実施しています。



無胸腺ラットアッセイ

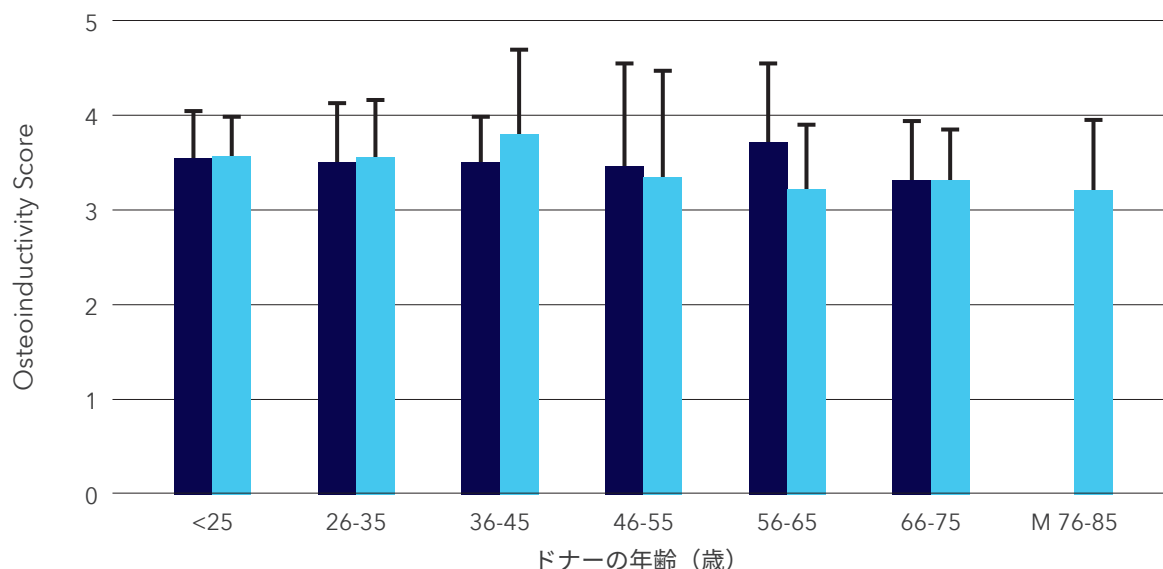
9. Edwards, J.T et al., Osteoinduction of human demineralized bone: Characterization in a rat model, CORR 357: 219-228, 1998

無菌操作法による独自のD-MIN™ プロセスを用いた製造

本品の品質、性能及び安全性は製造工程に依存しますが、無作為化されたヒト脱灰骨基質の製造に関する研究により、D-MIN™ プロセスで製造された製品の骨誘導性が検証されています。¹⁰

なお、製品の骨誘導性を確認する試験はサンプリング計画に基づき定期的に実施しています。

年齢層・性別毎のOI Score¹⁰



10. Traianedes K, Russell JL, Edwards JT, Stubbs HA, Shanahan IR, Knaack D. Donor Age and Gender Effects on Osteoinductivity of Demineralized Bone Matrix. Appl Biomater 70B:21-29, 2004.

年齢層・性別毎のOI Score¹⁰

紺色の棒グラフは女性ドナー (n=115/ 合計)、水色の棒グラフは男性ドナー (n=133/ 合計) の結果を表しています。76～85歳の女性群はドナーの数が不十分だった為、分析から除外しています。

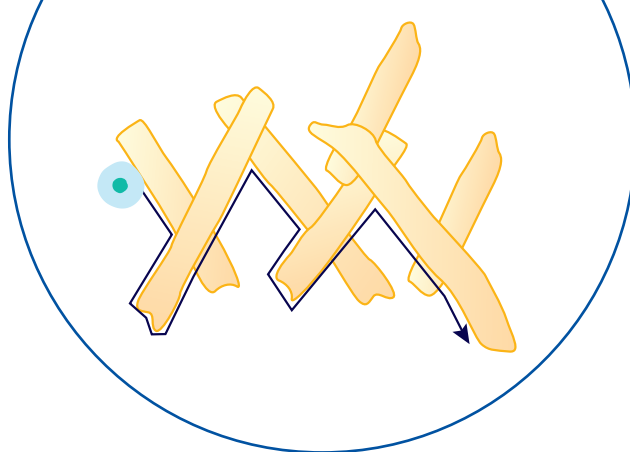
ドナーの年齢 (76歳未満のドナーのみ) 及び性別に関する二元配置分散分析の結果、年齢層・性別及びそれらの相互作用と骨誘導性に有意な統計学的関連は認められません。



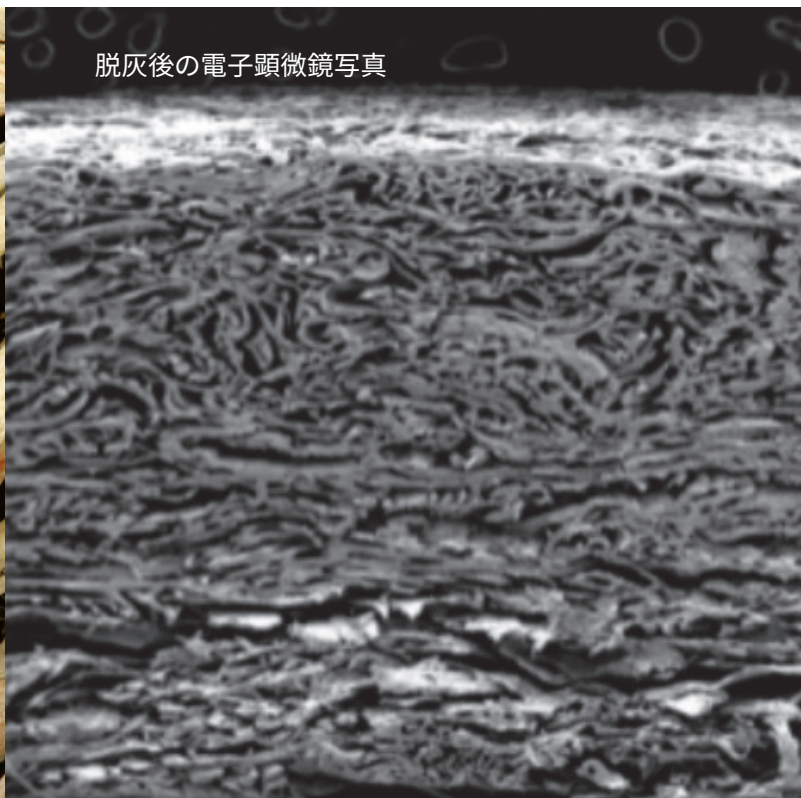
骨伝導性

骨を繊維状に加工

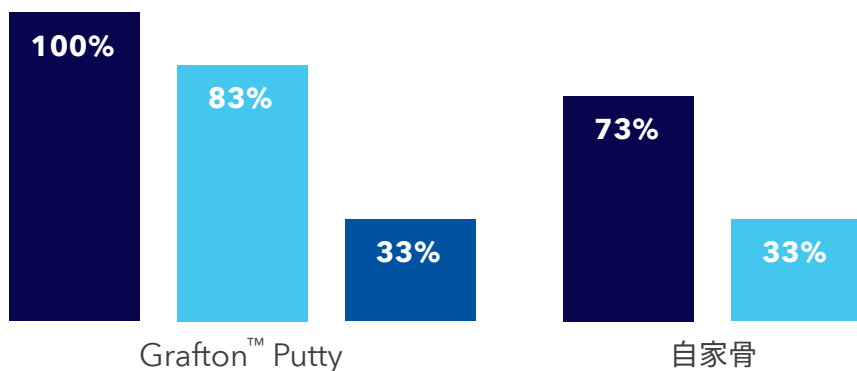
特許技術を用いた繊維構造は、骨芽細胞の足場として機能することで良好な骨伝導性を示します。



繊維間が繋がっていることで細胞が奥深くまで侵入しやすい



骨癒合率：非臨床試験ウサギPLFモデル¹¹



- 自家骨にGrafton™ Puttyを混合することで自家骨のみと比較し、有意に骨癒合率が高かった ($p < 0.01$)。
- 骨移植量が骨癒合獲得の重要な要因です。

- Putty 1.5mL / 自家骨 1.5mL
- Putty 3.0mL
- Putty 3.0mL (誘導タンパクなし)

- 自家骨 3.0mL
- 自家骨 1.5mL

片側の横突起間に移植した量 (mL)

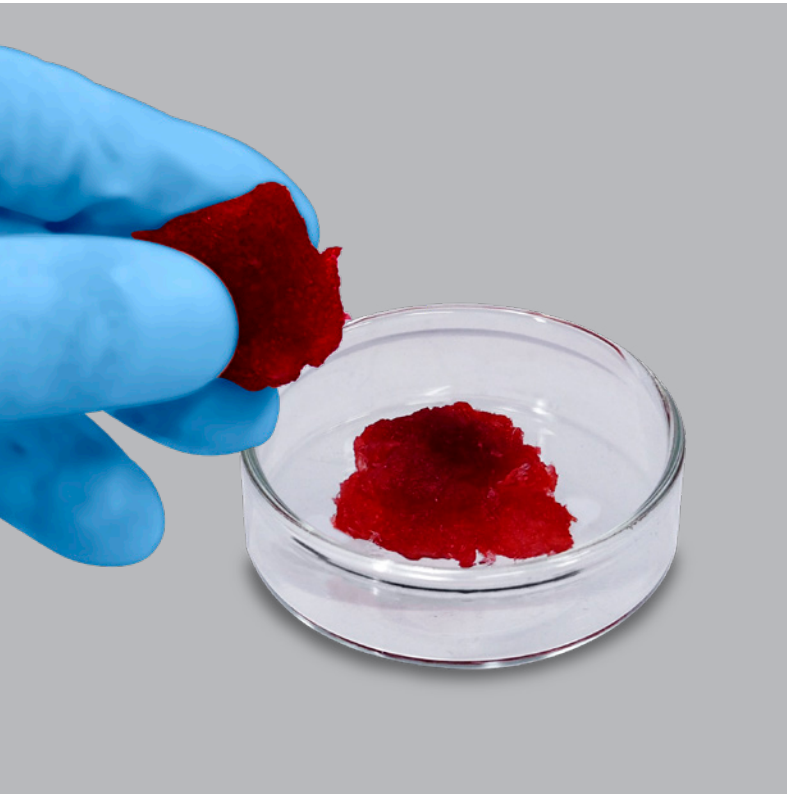
11. Martin GJ, Boden SD, Titus L, Scarborough NL New Formulations of Demineralized Bone Matrix as a More Effective Graft Alternative in Experimental Posterolateral Lumbar Spine Arthrodesis. Spine. 1999;24(7):637-645.

取り扱いやすい形状

充填時の操作性

Grafton™ Putty

術中に簡単に任意の形状に形成可能です。
ケージ内腔や骨欠損部の大きさ・形状に適合します。



脊椎固定術等で自家骨等と混合して使用する際には、本品と同量以上の移植骨を使用することを推奨します。

Grafton™ Putty

自家骨



頚椎前方
固定用ケージ



腰椎後方
固定用ケージ



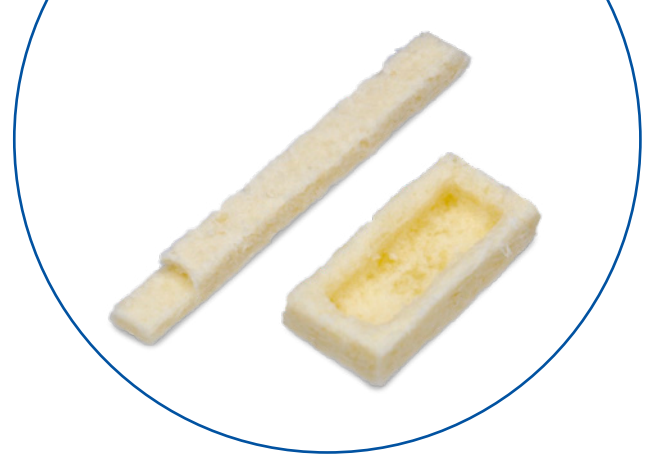
腰椎前方
固定用ケージ

取り扱いやすい形状

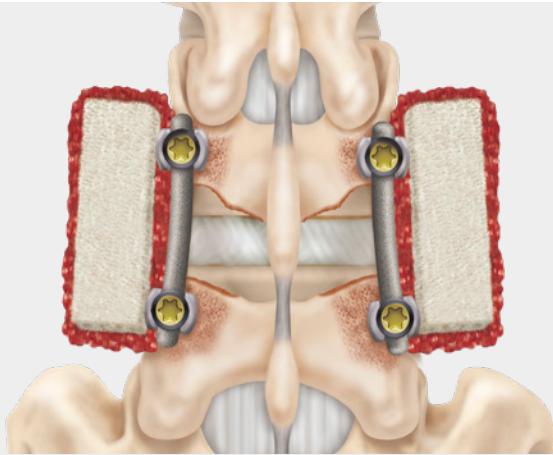
移植時の操作性

Grafton™ Matrix / Strips

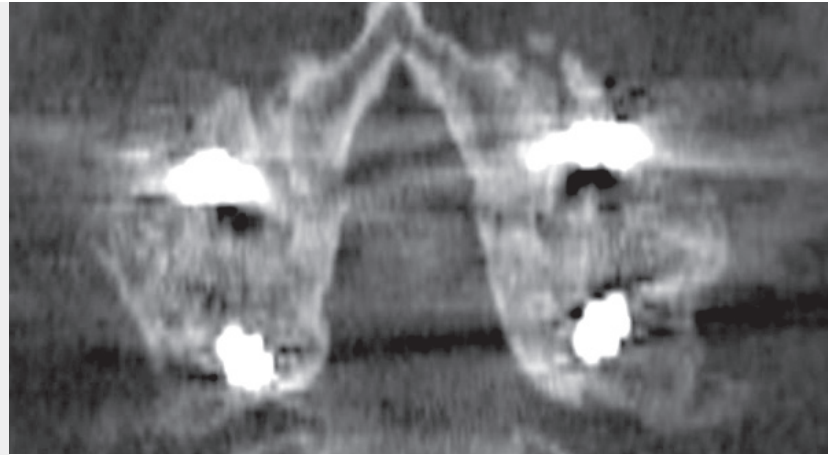
柔軟な材質で且つ脊椎固定術での使用を目的として開発された製品なので脊椎の解剖・生理的彎曲に適合します。



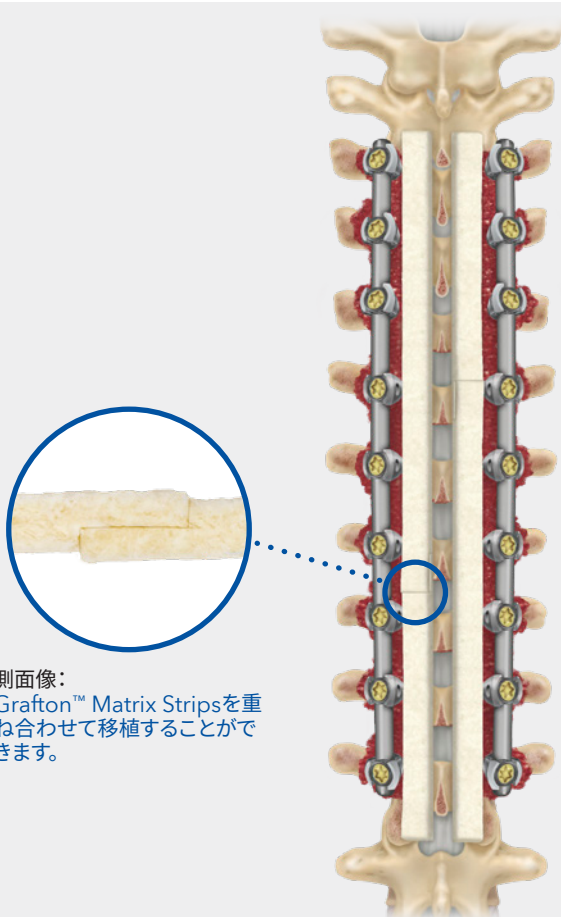
腰椎後側方固定専用
Grafton™ Matrix



Grafton™ Matrix:術後1年 前額面CT再構成画像

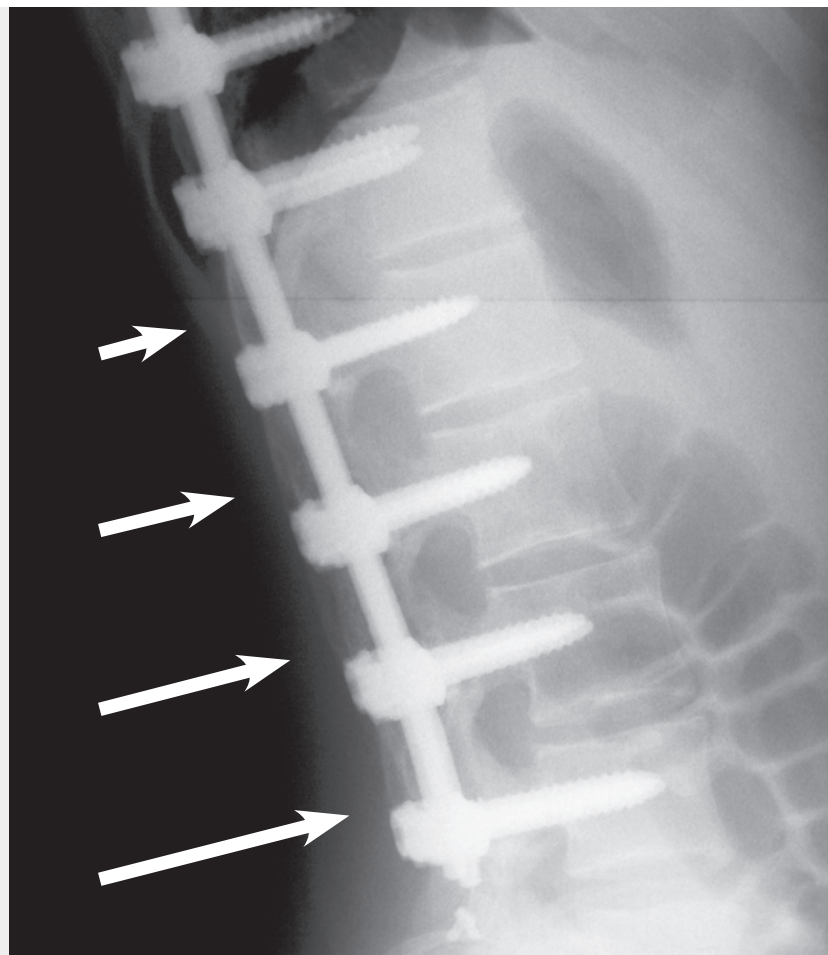


脊椎後方固定専用
Grafton™ Matrix Strips



側面像:
Grafton™ Matrix Stripsを重ね合わせて移植することができます。

Grafton™ Matrix Strips:術後2年 側面X線写真
Dr. Randal Betz, MD; Philadelphia, Pennsylvania

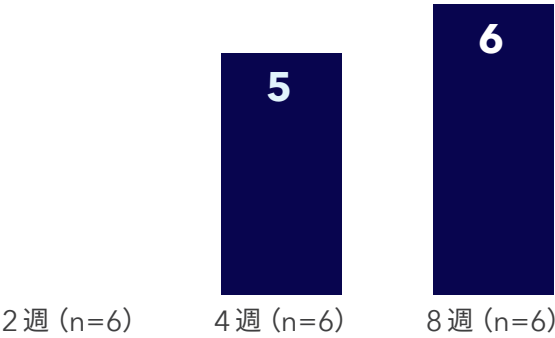


脊椎固定モデル¹²

- » 無胸腺ラットのL4-5横突起間にGrafton™ Puttyを移植
- » 骨癒合判定をX線評価、組織学的評価及び移植部位の触診で行った

12. Brett Peterson, et al, Osteoinductivity of commercially available demineralized bone matrix Preparations in a spine fusion model, J Bone Joint Surg [Am] 2004;86-A:2243-50.

移植部位の触診による骨癒合判定



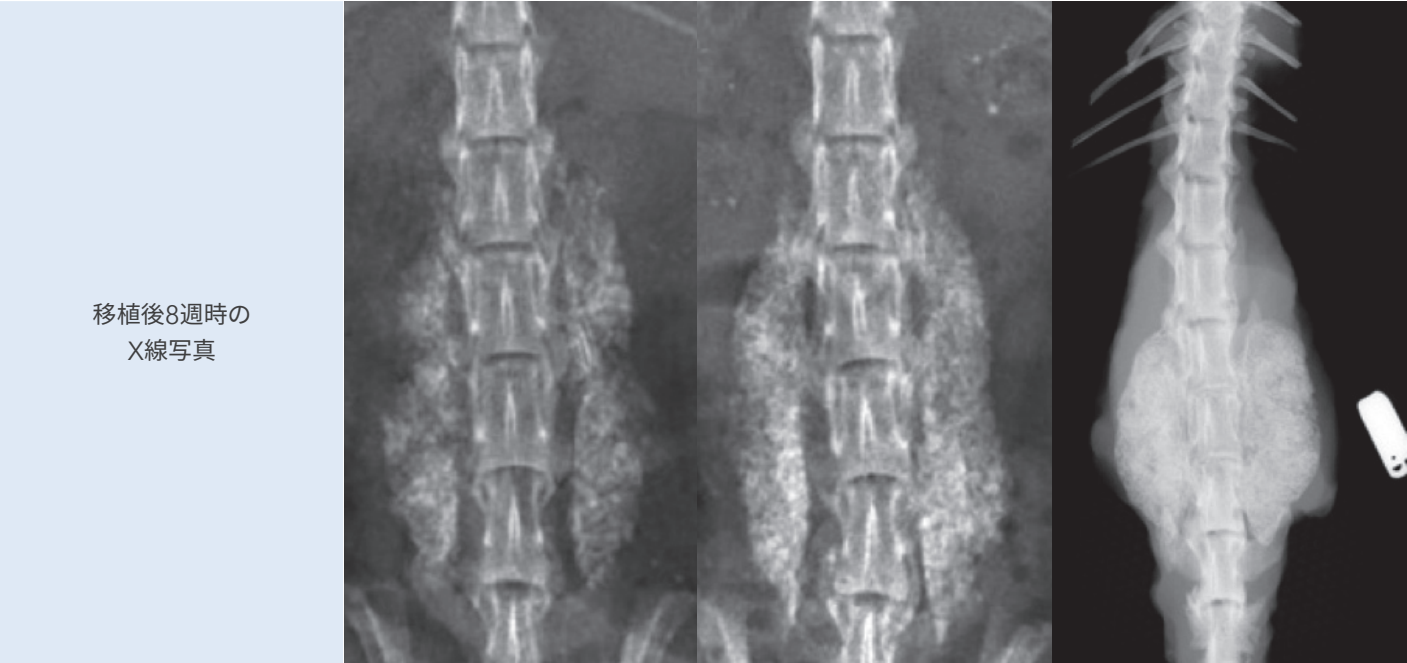
脊椎固定モデル¹³

- » 無胸腺ラット 2椎間後側方固定 (L3-5)

同種皮質骨・
海綿骨チップ/自家骨
1:1
(n=8)

同種皮質・
海綿骨チップ
(n=8)

Grafton™
DBM Putty
(n=8)

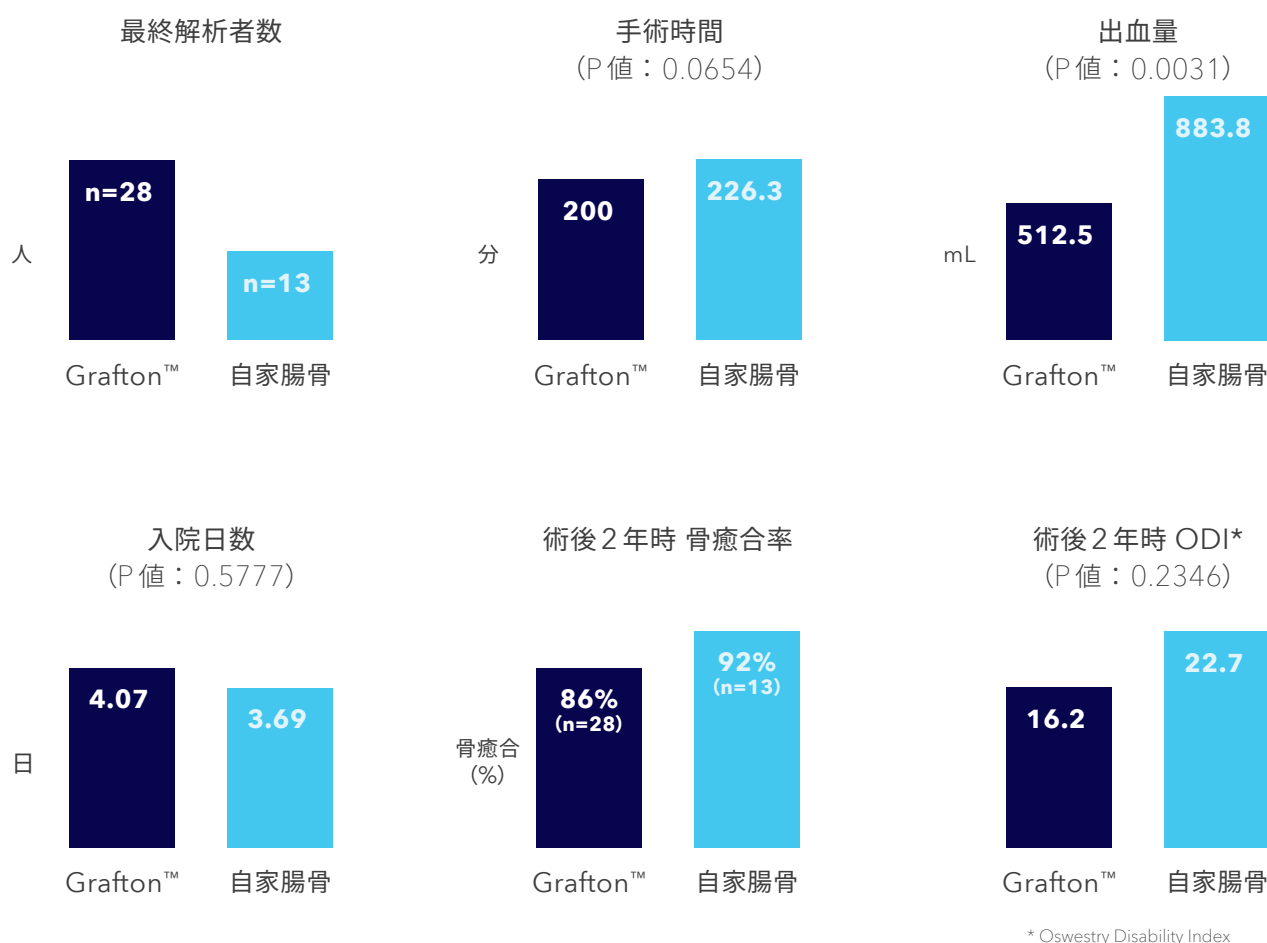


移植部位の触診	0%	0%	100%
X線骨癒合評価	不明確	不明確	94%
新生骨形成*	8%	3%	90%
スペースメンテナンス スコア (0-4) *	2.0	2.4	4.0

13. 社内資料
* 組織学的評価

レベル2 前向き多施設共同無作為化臨床試験 (製造販売後臨床試験)¹⁴

Grafton™ 群の腰椎後側方固定術後2年時の骨癒合率及び Oswestry Disability Index (ODI) は自家腸骨群と同様の結果であった。



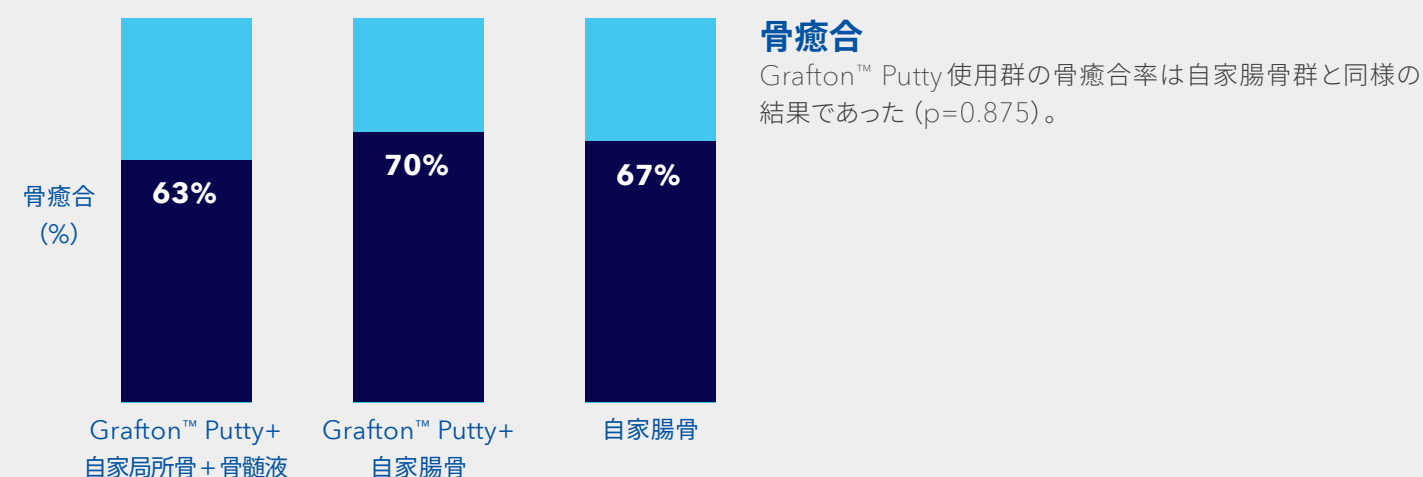
試験デザイン

- » 登録患者数 46名
- » 腰椎変性疾患に対する、脊椎インストゥルメンテーションを使用した1椎間腰椎後側方固定
- » Grafton™ 群: Grafton™ Matrix+自家局所骨 / 対照群: 自家腸骨
- » 術後2年フォローアップ

14. Kang J, An H, Hilibrand A, Yoon ST, Kavanagh E, Boden S. Grafton™ and local bone have comparable outcomes to iliac crest bone in instrumented single-level lumbar fusions. Spine 2012;37:1083-91.

前向き研究 (Vaccaro)¹⁵

Grafton™ 群の腰椎後側方固定術後2年時の骨癒合率は自家腸骨群と同様の結果であった。



術後2年時 骨癒合率

	総症例数	Grafton™ Putty+ 自家局所骨+骨髄液	Grafton™ Putty+ 自家腸骨	自家腸骨	p値
全体	73	63.2% (n=12)	70.4% (n=19)	66.7% (n=18)	0.875
1椎間	44	58.3% (n=7)	85.7% (n=12)	77.8% (n=14)	0.258
2椎間	29	71.4% (n=5)	53.9% (n=7)	44.4% (n=4)	0.555

試験デザイン

- » 最終解析者数 73名
- » 腰椎変性疾患に対する、脊椎インストゥルメンテーションを使用した1～2椎間腰椎後側方固定
- » 術後2年フォローアップ

15. Vaccaro AR, Stubbs HA, Block JE. Demineralized bone matrix composite grafting for posterolateral spinal fusion. Orthopedics. 2007 Jul;30(7):567-70.

後向き研究 (Betz)¹⁶

Grafton™群の特発性側彎症に対する脊椎後方固定術後の骨癒合期間は同種骨群よりも有意に短かった。

“DBM Matrix strips may promote an earlier spinal fusion because of the Osteoinductive properties in addition to the osteoconductive properties of all the extenders.”

- 両群とも Grade 1 の骨癒合を達成した (1=fusion to 4=no fusion)。
- Grade 1 の骨癒合までの期間は DBM 群で平均 13.8 ヶ月 (5-25 ヶ月)、同種骨群で平均 19.5 ヶ月 (7-36 ヶ月)。
- 混合モデルによる反復測定分散分析 (ANOVA) において、DBM 群は 4.23 ヶ月で 63% の骨癒合を示し、同種骨群では 10.57 ヶ月であった。したがって、骨癒合率は同種骨群と比較して DBM 群で 60% 速かった ($p < 0.05$)。
- 術後 12 ヶ月時の平均骨癒合グレードは DBM 群で 1.17、同種骨群で 1.66 であった ($p < 0.05$)。

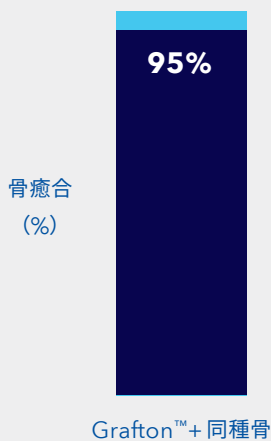
試験デザイン

- » 特発性側彎症に対する脊椎後方固定
- » Grafton™群: Grafton™ Matrix Stripsのみ 17例
- » 対照群: 同種骨のみ (cancellous cortical chips) 13例
- » 術後最低2年フォローアップ

16. Randal R. Betz, et al, Bone Grafting Options in Children, Spine 2010;35:1648-1654

後向き研究 (Bhagat)¹⁷

Grafton™ Matrix Stripsと同種骨を用いた特発性側彎症に対する脊椎後方固定後の骨癒合率は95%で、これまでの文献と比較しても良好な結果だった。



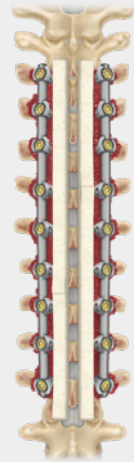
骨癒合

術後最低1.5年時の骨癒合率 95% (平均2年)。

- 平均骨癒合期間: 術後12ヶ月 (10-16ヶ月)

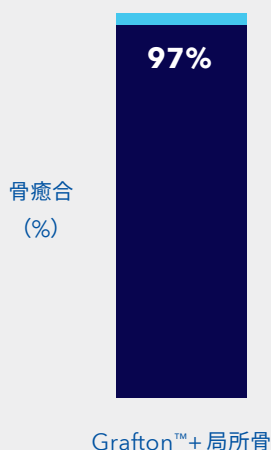
試験デザイン

- » 連続した30例の特発性側彎症に対する脊椎後方固定
- » Grafton™ Matrix Strips + 同種骨チップ



前向き研究 (Park)¹⁸

PEEKケーシング内にGrafton™ Puttyと局所骨を充填した頸椎前方固定の骨癒合率はこれまでに発表された自家腸骨を用いた研究と同様の結果であった。

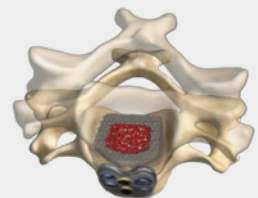


骨癒合

術後1年時の骨癒合率 97% (42椎間中41椎間で骨癒合)。

試験デザイン

- » 連続した31例の頸椎前方固定
 - 1椎間: 21例
 - 2椎間: 9例
 - 3椎間: 1例
- » Grafton™ Puttyと局所骨をPEEKケーシング内に充填



17. Bhagat S, Lau S, Jones DA, James S, Davies PR, FUSION RATE FOLLOWING POSTERIOR PEDICLE SCREW CORRECTION IN ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS WITH GRAFTON DBM MATRIX STRIPS COMBINED WITH ALLOGRAFTS

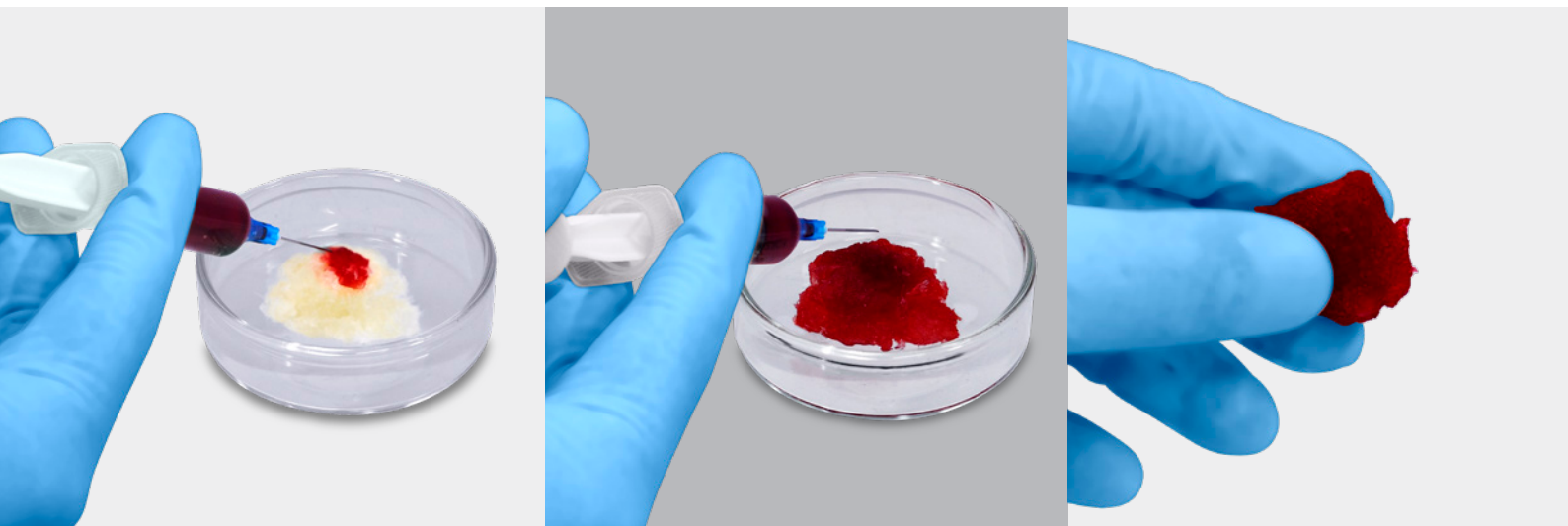
https://online.boneandjoint.org.uk/doi/abs/10.1302/1358-992X.94BSUPP_XXXI.BSS-NSDS2011-015

18. Hyun-Woong Park, et al, The Efficacy of the Synthetic Interbody Cage and Grafton for Anterior Cervical Fusion, Spine 2009;34:E591-E595

使用方法

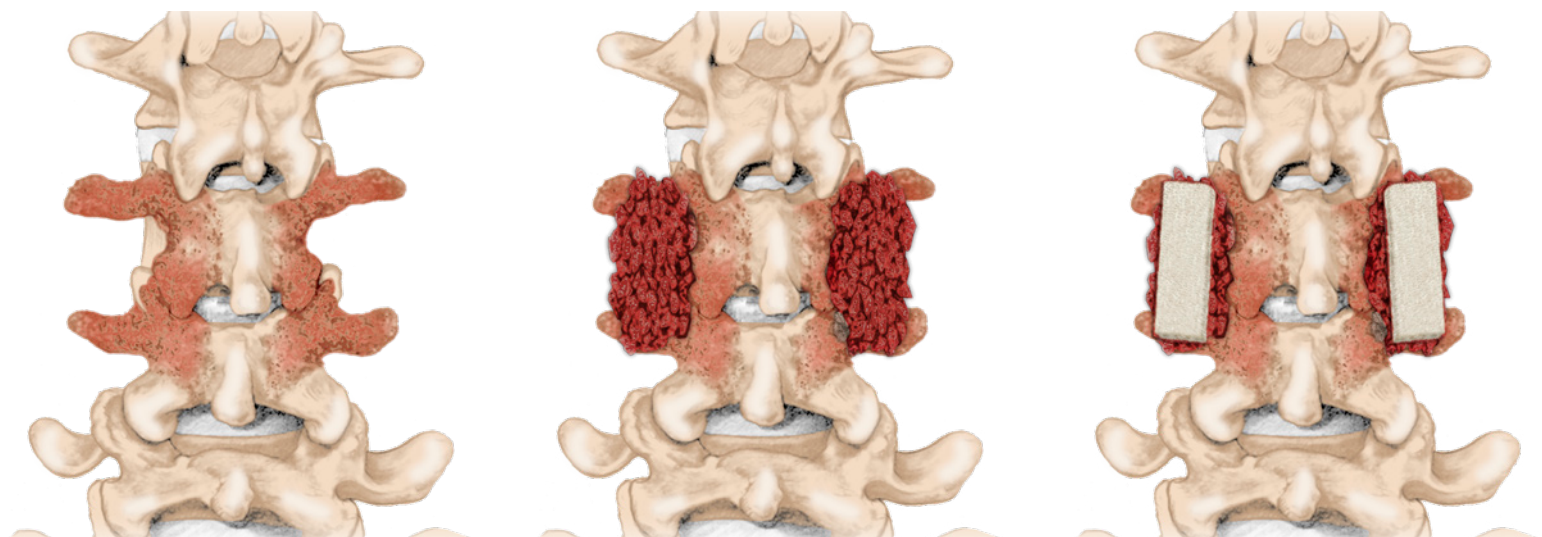
準備

操作性及び粘性を調整するため、必要に応じて滅菌生理食塩水、血液、骨髓液等の溶液で本品を湿潤させてください。



移植時

脊椎固定術等で自家骨等と混合して使用する際には、本品と同量以上の移植骨を使用することを推奨します。



Grafton™ Matrix 使用例

» 本品の適用部の母床作成

» 母床作成を行った部位に適切な量の
骨移植を行う

» 移植骨を覆うように本品を設置
する



[illegible]

Medtronic

製造販売業者

メドトロニックソファモアダネック株式会社

〒108-0075 東京都港区港南1-2-70

medtronic.co.jp

販売名: グラフトンDBM
販売名: マスターグラフト グラニュルス
販売名: CAPSTONE PTC スパイナルシステム
販売名: CLYDESDALE PTC スパイナルシステム
販売名: ANATOMIC PEEK PTCシステム
販売名: ZEVOシステム AnteriorCervicalPlate
販売名: CDH SOLERA スパイナルシステム

医療機器承認番号: 23000BZX00247000
医療機器承認番号: 22800BZX00167000
医療機器承認番号: 22700BZX00147000
医療機器承認番号: 22800BZX00091000
医療機器承認番号: 22700BZX00397000
医療機器承認番号: 22800BZX00270000
医療機器承認番号: 22200BZX00752000

- 使用目的又は効果、警告・禁忌を含む使用上の注意等の情報につきましては製品の電子添文をご参照ください。
- 寸法、形状等については、改良のため予告なく変更することがあります。
- 本書の無断複製・転載は、固くお断りします。