

審査報告書

平成 21 年 9 月 25 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]	: 整形外科用骨セメント
[販 売 名]	: ストライカー脊椎専用骨セメント
[申 請 者]	: 日本ストライカー株式会社
[申請年月日]	: 平成 20 年 9 月 18 日 (医療機器製造販売承認申請)
[審査担当部]	: 医療機器審査第二部
[特 記 事 項]	: 優先審査

審査結果

平成 21 年 9 月 25 日

[類 別]	: 医療用品 04. 整形用品
[一般的名称]	: 整形外科用骨セメント
[販 売 名]	: ストライカー脊椎専用骨セメント
[申 請 者]	: 日本ストライカー株式会社
[申請年月日]	: 平成 20 年 9 月 18 日 (医療機器製造販売承認申請)
[特 記 事 項]	: 優先審査

審査結果

本品は、既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折に対する経皮的椎体形成術（以下「PVP」という。）に用いて、疼痛の軽減を図ることを目的とするアクリル製骨セメントである。

非臨床試験として、物理的、化学的特性試験、生物学的安全性試験および機械的安全性試験の成績が提出され、整形外科用骨セメントの基本性能として、圧縮強度、曲げモジュール及び曲げ強度、引張り強度及びワーキングタイムについて、臨床使用において問題ないことが確認された。

臨床評価として、日本腫瘍インターベンショナルラジオロジー（IVR）研究グループが実施した臨床試験（以下「本臨床試験」という。）と文献報告をまとめた臨床評価報告書が提出された。本臨床試験は骨セメントを用いた有痛性の転移性及び骨髄腫などの原発性脊椎腫瘍に対して、PVP の安全性ならびに臨床的有効性を評価するために行われた多施設共同第 I/II 相一般臨床試験（17 施設 33 症例）である。使用された骨セメントは 3 種類で、10 症例に本品と原材料及び配合比がほぼ同等であるものが使用されている。主要評価項目は安全性評価で、治療後 4 週間において、治療との関連性が否定できない NCI-CTC (National cancer Institute-Common Toxicity Criteria: 共通毒性基準) Grade4 以上ならびにこれに該当する重篤な有害反応の発生率であり、1 件も認められなかった。有効性評価として、治療前後の Visual Analogue Scale（以下「VAS」という。）値の変化により、「著効」、「有効」、「無効」との 3 段階評価がなされ、治療後 1 週目の「有効以上」（「著効」または「有効」）症例は 23 症例（69.7%）であった。海外文献報告から有痛性の原発性及び転移性の骨腫瘍の患者に対する PVP の除痛効果は、使用する骨セメントの種類に関係ないこと、本品の物理的・化学的特性は臨床評価で使用されている製品と同等であることから、当該臨床評価の結果を本品の臨床評価に外挿することは可能と判断した。

提出された試験結果及び評価報告を総合的に評価した結果、総合機構は、本品は既存療

法に奏効しない悪性脊椎腫瘍の有痛性椎体骨折に対して一定の有効性及び安全性が見込まれ、QOL（Quality of Life）改善という点において、臨床的意義があると判断した。しかしながら、本品は骨セメントを従来とは異なった使用方法で用いること、骨セメントについては血管塞栓、ショック等の重篤な不具合が認められることから、本品の特性を理解し手技に習熟した医師が、適切な医療体制のもとで、適応を守って使用する必要があると考え、以下に示す承認条件を付すこととした。さらに、市販後の対象患者数等を勘案し、本品を用いた十分な症例データを蓄積する必要性から、市販後は全症例において長期予後も含めた使用成績調査を行う必要があると考えた。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の使用目的、適応疾患で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

既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折に対する経皮的椎体形成術に用いて、疼痛の軽減を図ること。

適応（削除）※

承認条件

1. 本品を用いた経皮的椎体形成術に関する講習の受講などにより、有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 経皮的椎体形成術に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行うとともに、長期予後について、解析結果を報告すること。

※新医療機器承認情報提供時に訂正（訂正前：適応：既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折）

審査報告

平成 21 年 9 月 25 日

1. 審査品目

[類 別]	医療用品 04. 整形用品
[一 般 的 名 称]	整形外科用骨セメント
[販 売 名]	ストライカー脊椎専用骨セメント
[申 請 者]	日本ストライカー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 20 年 9 月 18 日（医療機器製造販売承認申請）
[申請時の使用目的]	転移性骨腫瘍や骨髄腫などの脊椎腫瘍に対する経皮的椎体形成術に用いて、疼痛の軽減及び椎体の安定化を図ること。
[特 記 事 項]	優先審査

2. 審査品目の概要

ストライカー脊椎専用骨セメント（以下、「本品」という。）は、ポリメチルメタクリレート（以下、「PMMA」という。）を主成分とした骨セメントで、既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折に対する経皮的椎体形成術を行う際に使用する。本品は粉末ポリマーと液体モノマー（図 1.）より構成され、これらの混合により重合が開始され、軟質な練り生地状の塊を経て、硬質でセメント状の合成物が形成される。また、粉末ポリマーに硫酸バリウムを 30%添加することにより X 線不透過性を高めている。



(a) 粉末ポリマー



(b) 液体モノマー

図 1. 本品の外観図

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

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、以下の通りであった。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】

脊椎は転移性骨腫瘍の好発部位として知られている。骨腫瘍は骨を脆弱化させ、病的骨折を引き起し、著しい疼痛及び日常生活の制限をきたす原因となっている。この疼痛に対して、非ステロイド性消炎鎮痛剤などによる薬物療法、放射線療法及び手術療法が行われてきた。しかし、薬物療法では体動などによる突発性の強い疼痛を抑制することが困難なこと、ステロイド等の併用が必要であることや副作用が多いことが問題である。放射線療法では、鎮痛効果が出るまで数週間かかり、また、脊椎については、荷重部位であると同時に神経症状を伴うことが多いため、放射線療法による治療効果が得られにくいと言われている。手術療法では侵襲性が高いため、適応にならない患者が多い¹⁾。

経皮的椎体形成術（以下、「PVP」という）は骨セメントを椎体に注入し、疼痛の軽減および椎体の安定化を行うことを目的として考案された方法である。PVP は 1984 年にフランスで血管腫に対して最初に臨床応用され、その後、転移性椎体腫瘍をはじめとする有痛性の悪性椎体腫瘍にも応用されるようになった。PVP に用いる骨セメントとして、サージカルシンプレックス（承認番号 15700BZY01342000、日本ストライカー株式会社）が 19

年代中頃から使用されてきた。サージカルシンプレックスは人工関節形成術において人工関節の固定に用いるために開発されたものであり、PVP において、低下した椎体の強度の回復及び疼痛緩和に関して、生体力学的及び臨床的に有効であるとされてきた^{2,3,4)}。PVP をより安全に実施するために、骨セメントには椎体の構造を強化するための適切な力学的特性、経皮的に注入可能な粘度、及び術者による X 線画像透視下での視認性向上が求められていた^{5,6)}。これらの問題に対処するために、米国 Stryker Instruments 社はサージカルシンプレックスの硫酸バリウム比率やモノマーの比率を調整することに着手し、臨床医の要望も勘案し、最終的に硫酸バリウムを 30% 含有した、セッティングタイムがより長い本品が開発された（表 1）。本品は X 線画像透視下における視認性がサージカルシンプレックスより改良され、椎体への適切な注入量、椎体外への漏れ等を容易にモニタリングすることが可能となり、また、サージカルシンプレックスと比べて硬化するまでの時間が長いので、術者が心理的及び時間的余裕を持って注入できるという利点を有する。

表 1. サージカルシンプレックスと本品との配合比

	ポリメチルメタクリレート(PMMA)	メチルメタクリレート スチレンコポリマー	硫酸バリウム
サージカルシンプレックス	15.0%	75.0%	10.0%
サージカルシンプレックス＋硫酸バリウム（臨床試験使用品）	12.0%	58.0%	30.0%
本品	11.5%	58.5%	30.0%

なお、平成 19 年 10 月 11 日及び 12 月 18 日に開催された「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」において、本品は末期の悪性椎体腫瘍における有痛性の骨病変に対して実施する PVP に使用する骨セメントとして、早期導入の対象に指定された。

【外国における使用状況】

本品は、欧州では 20 年 月に CE マークを取得し、米国では 20 年 月に 510 (K) を取得し、カナダでは 20 年 月に認可を受けている。いずれにおいても適応は骨粗鬆症、血管腫、悪性腫瘍、骨髄腫などによる病的椎体圧迫骨折の固定に対する PVP または Kyphoplasty である。本品は、上記適応で 2004 年から 2009 年 8 月 31 日現在まで、合計 個が販売されている。

【不具合発生状況】

海外で出荷されたおよそ 個のうち、20 年 月 日までに製造元に報告された不具合（注入器等の不具合は含まない）のうち患者に対する有害事象は術中麻痺 1 件、アレルギー反応 4 件*、セメント漏れ 4 件、頭蓋内で形成された塞栓による脳梗塞による死亡 1 件、感染 1 件であった。死亡例は、術後 30 分に片麻痺及び画像上に左中大脳動脈の骨セメント塞栓が確認され、塞栓を除去する処置を行ったが、24 時間以内に卒中発作により死亡した例である。当該患者は卵円孔開存症又は肺動静脈奇形により右から左のバイパスがあったことから、手術中には確認できなかった頭蓋内塞栓を発症した可能性があると考えられた。その他、製品に対する苦情 69 件のうちワーキングタイム（モノマーとポリマーが均一なスラリーを形成するときから、25 ポンドの重りを用いて混合物を注射筒から針に射出できなくなるまでの時間）が短い（29 件）、視認性が低い（17 件）が主要なものであった。

ロ．仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、粉末ポリマーと液体モノマーのそれぞれに対して外観、含有量の精度及び滅菌性保証水準が設定された。また、粉末ポリマーと液体モノマーを混合し形成された重合体に対してセッティングタイム（混合物の温度が最高温度と室温の平均に等しくなるまでの混合開始後時間）、最高温度、圧縮強度、曲げモジュール、曲げ強度及び生物的安全性の各項目が設定された。

総合機構は以下に述べる「ホ．性能及び効能に関する資料」の結果を踏まえ、設定された項目及び規格値について了承した。

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、サージカルシンプレックスにおける 年間安定試験により、温度 23℃以下、湿度 50%において最低 年間安定であるとする結果が提出された。

総合機構は、本品はサージカルシンプレックスと同一のポリマー及びモノマーで構成され硫酸バリウムの含有量のみ異なり、硫酸バリウムの配合量の違いが製品全体の安定性に大きな影響を及ぼすことは想定されないことから、サージカルシンプレックスの試験結果を本品の安定性評価に用いることは可能であると考え、本品は通常の保存条件で安定性が確保されていると判断した。

二．法第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年 3 月 29 日厚生労働省告示第 122 号）に適合する適合宣言書が提出された。

ホ．機器の性能を裏付ける試験に関する資料

【安全性に関する資料】

a．生物学的安全性

生物学的安全性試験について、細胞毒性試験、皮膚感作性試験、遺伝毒性試験、埋植試験の成績が提出された。Stryker Instruments 社であらかじめ本品を混合・重合させて作製した固形物（■日間保管）を用いた細胞毒性試験、皮膚感作性試験、復帰突然変異試験及び短期筋肉内埋植試験（■日及び■日間）では、いずれの試験においても陰性の結果が得られ、重合反応が完了した後の生物学的安全性は担保されていることを確認した。さらに本品のハザードを特定する目的でより過酷な試験条件での細胞毒性試験、皮膚感作性試験、染色体異常試験、復帰突然変異試験、小核試験及び■骨内埋植試験を追加実施した。これらの重合反応は抽出操作実施の当日、申請者の指示した時間範囲内で行われた。その結果、コロニー形成法による細胞毒性試験では弱い或いは中程度の毒性作用が認められた。本試験では、本品抽出液を添加したウェルに加えて隣接した陰性対照ウェルの細胞増殖にも一部毒性反応が認められ、■の影響が懸念された。また、メタノール抽出物を用いた皮膚感作性試験、染色体異常試験及び復帰突然変異試験では明らかな陽性反応が認められた。メタノール抽出物は、重合物に対する重量比 1.2～1.6%であった。今回感作性が認められた感作量は臨床最大使用量（■椎体注入）の約■倍に当たることから、臨床使用時のリスクは許容しうる範囲であると説明している。また、復帰突然変異試験及び染色体異常試験で陽性反応が認められたものの、同メタノール抽出物を用いたマウス小核試験では陰性であったことから、臨床使用における遺伝毒性の発現リスクは小さいと説明した。臨床使用に最も類似した骨内埋植試験において、局所炎症反応などの毒性所見は観察されなかったことから、本品の臨床使用時のリスクは許容しうる範囲と説明している。

総合機構は、硬化物作製の手順、硬化までの時間等を適切に管理することで、遊離モノマーに由来するリスクを減らすことが可能であると判断し、本品の操作方法等について使用者に対しトレーニングを行うことを徹底するよう申請者に指示し、本品の生物学的安全性に関する資料について了承した。

【性能に関する資料】

b. 機械的安全性

機械的安全性に関する資料として、圧縮強度試験、平均曲げモジュール及び曲げ強度試験、引張り強度試験の結果が提出された。

平均圧縮強度について、サージカルシンプレックスは■■■■±■■■■MPaであるのに対して、本品は■■■■±■■■■MPaと圧縮強度がやや劣るが、アクリル製骨セメントの国際基準であるISO5833の規格値（70MPa以上）を満たしている。また、一般健康成人の椎体における圧縮強度は7MPa程度である⁷⁾ことから、本品は健康成人の椎体に比較して約■■倍の強度を有し、臨床使用上に問題ないとしている。

平均曲げモジュールについて、サージカルシンプレックスは■■■■MPaであるのに対して、本品は■■■■MPaであり、また、平均曲げ強度について、サージカルシンプレックスは■■■■MPaであるのに対して、本品は■■■■Mpaであった。本品はサージカルシンプレックスに比べてやや曲げ強度が劣るが、荷重がかかる人工関節の生体骨への固定というサージカルシンプレックスの使用法と異なり、本品はペースト状にして椎体内の腫瘍部に充填して使用するものであり、周囲の椎体とともに荷重を受けることを勘案し、かかる荷重が比較的小さいことが考えられるとしている。

平均引張り強度（破断時の平均応力）について、サージカルシンプレックスは■■■■±■■■■MPaであるのに対して、本品は■■■■±■■■■MPaとやや引張り強度が劣るが、一般的な健康成人の椎体（約1.4MPa⁷⁾）の約■■倍高い引張り強度を有し、臨床使用上に問題ないとしている。

総合機構は本品の椎体内に充填して使用する使用法がサージカルシンプレックスと異なること、及び使用量が少ない（臨床試験において平均3.5mL）ことより、本品にかかる引張り応力は比較的小さいことも勘案し、機械的安全性に関する申請者の説明を了承した。

c. 物理的、化学的特性

FDAガイダンスに基づき、骨セメントの物理的、化学的特性が評価され、セッティングタイム、硬化時最高温度、ワーキングタイムの測定結果が提出された。ISO-5833を参考に測定した結果、本品の平均セッティングタイムは15.39±0.785分、硬化時最高温度は■■■■±■■■■℃、平均ワーキングタイムは■■■■±■■■■分であった。

総合機構は、以下の点につき申請者の見解を求めた。

1. PVPに用いる場合の使用法を勘案し、ワーキングタイム設定の妥当性を示すこと。
2. 本品の硬化時に発生する重合熱の生体への影響について考察するとともに、本品の安全性が担保されていることを説明すること。
3. 硫酸バリウムについて、配合比の妥当性を示すとともに硫酸バリウムの添加による機械的安全性への影響を検証すること。

これに対して、申請者より以下の回答が得られた。

1. PVP に用いられる骨セメントのワーキング特性についての規格は国内外いずれにおいても制定されていないため、本品のワーキングタイムは臨床医の経験則及び製造元における検討結果を勘案して設定された。自社規格による*試験方法に従って測定した結果、周囲温度 21 度におけるワーキングタイムは■■■■±■■■分であった。米国において臨床医が本品を試験的に PVP に使用したところ、ワーキングタイムは PVP における使用に適切であるとの評価を得た。なお、添付文書においてワーキングタイムの目安について情報提供を行い、適切に使用できるように配慮することとする。

*新医療機器承認情報提供時に訂正（訂正前：ISO5833 の）

2. 過酷な条件下で本品の重合熱について確認した結果、最高温度は■■■■±■■■℃であった。セメントが塊状で埋植された場合、セメントの表面積が減少し、重合熱が外部に発散しにくい、本使用目的においてはセメントが骨内に広がるように浸透し、セメントの表面積が増大することから、セメントは周囲の血液及び組織液によって冷却されると考える⁸⁾。参考資料で提出したヒツジを用いた埋植試験により周辺組織への影響を評価した結果によれば、組織学的有害性は確認されなかった。また、ヒトの屍体の椎体にサージカルシンプレックスを注入した後の、椎体後部の温度上昇は 41℃以下であり、30 秒以内に温度の降下が確認された⁹⁾。提出した最高温度の測定試験結果は、アクリル製骨セメントの国際基準である ISO5833 の規格（最高温度 90±5℃）を満たしている。また、臨床試験において、施術時に患者に熱感や痛みはなく、発熱の影響が問題になった事例が報告されておらず、海外での使用においても重合熱による有害事象または不具合の報告がない。PVP 実施時に体内に注入されるセメントの量は臨床試験において 1 椎体あたり平均 3.5mL と少量のため、本品を PVP に用いた際の骨セメントの発熱が生体に及ぼす影響は安全面で許容できるものであると考える。
3. 米国 Stryker Instruments 社による臨床医への調査結果に基づきワーキングタイムと視認性の向上を考慮して硫酸バリウムの配合比を 30%と設定した。なお、本品の強度等については、サージカルシンプレックスと比較してやや劣るものの、機械的安全性において考察したとおり、本使用目的において基本的性能は担保されていると判断している。

総合機構は、ワーキングタイムの妥当性について、使用方法を勘案し、通常の骨セメントよりやや長めに設定されており、時間設定に十分な根拠はないものの、臨床医の実使用をもとに評価していることから、専門協議での意見を踏まえ、申請者の説明を了承した。しかしながら、これらは本品の椎体内注入の可否に係わる重要な指標であるため、添付文書中の「操作方法又は使用方法」に関する注意として、ワーキングタイムの目安とともに、

これらに影響しうる要因を記載するよう申請者に指示した。その他の照会事項については申請者の回答を妥当なものとして了承した。

ヘ．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。なお、人工関節形成術に用いられる骨セメントについては、骨セメントの使用に伴い、急激な血圧低下、ショックなどが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重要なハザードとして報告されている。本品においては術者に対するトレーニングの実施、施設の認定基準作成とともに、当該副作用については、添付文書にて注意喚起を行うこととした。

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

製造方法に関する情報として、粉末ポリマーと液体モノマーのそれぞれに対する滅菌バリデーション、残留ガスに関するバリデーション及び品質管理に関する資料が提出され、いずれも本品の仕様や品質を担保するため適切に実施されることを確認した。

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、日本腫瘍 IVR 研究グループ（以下、「IVR 研究グループ」という。）が実施した臨床試験（以下、「本臨床試験」という。）の結果が提出された。本臨床試験は 20 年に行われた医師による臨床研究であり、本品の類似品であるサージカルシンプレックスを含む PVP の治療上の有効性及び安全性を確認したものであることから、総合機構はより広い範囲の文献調査等に基づく臨床評価を行うことで PVP が骨セメントの種類によらず臨床上有効かつ安全であることを担保する必要があると考え、申請者に本臨床試験を含めた臨床評価報告書を提出するように指示した。提出された臨床評価報告書の概要は以下の通りである。

【臨床評価報告書】

本臨床評価においては、骨セメントを用いた有痛性の転移性及び原発性脊椎腫瘍に対する PVP という新しい医療技術の本邦における有効性及び安全性について、臨床試験及び公表文献等を用いて評価した。なお、評価方法は GHTF SG5N2 文書を参考にした。

<臨床試験の概要>

本臨床試験は、骨セメントを用いた有痛性の転移性及び骨髄腫などの原発性脊椎腫瘍に対して、PVP の安全性ならびに臨床的有効性を評価する目的で、多施設共同第 I/II 相一般

臨床試験として、20■年■月から20■年■月まで実施された。対象は、悪性腫瘍の転移や原発性椎体腫瘍による胸椎又は腰椎の病変を有し、これによる疼痛が強く日常生活行動に制限が生じているか、転移による圧迫骨折の危険性から運動制限を医師から指示されている患者で、椎体腫瘍が脊柱管に漏出しない4週間以上の生存が見込める患者である。主要評価項目は安全性評価で、治療との関連性が否定できない NCI-CTC (National cancer Institute-Common Toxicity Criteria:共通毒性基準) Grade4 以上ならびにこれに該当する重篤な有害反応の術後4週間の発生頻度とし、許容限界値を30%と設定した。有効性評価は副次評価として行われ、治療前と治療後1週間目のVAS値の変化により、「著効」(治療後にVAS値が0-2となる、または治療前より5以上低下している)、「有効」(治療前からの低下が2以上5未満である)、「無効」(上記以外の場合)の3段階評価がなされた。観察期間は治療後4週間である。

登録された症例数は33症例で、原発疾患の内訳として骨髄腫3例、転移性骨腫瘍30例(肺、乳房、大腸それぞれ7例、肝4例、膵2例、舌、食道、皮膚それぞれ1例)42椎体あった。病変部の画像所見で溶骨性が28例(34椎体)、造骨性が2例(2椎体)、混合型が3例(6椎体)であり、すべての患者において骨折があり疼痛が強く、日常生活行動に制限が生じていた。使用した骨セメントの内訳は、オステオボンドが22症例(26椎体)、本品の類似品であるサージカルシンプレックスが10症例(15椎体)、Bone cementが1症例(1椎体)であった。X線透視下での視認性を向上させるために14症例に硫酸バリウムを混合し、サージカルシンプレックス使用例においては10症例すべてに混合が行われた(混合率28-40%)。複数椎体にPVPを実施したのは計7症例で、2椎体実施が5症例で、3椎体実施が2症例であった。1椎体あたりの骨セメント注入量は1.0mL~8.0mLで平均3.5mLであった。

安全性評価の結果は、治療との関連性が否定できないNCI-CTCGrade4以上ならびにこれに該当する重篤な有害反応は認められず、有害反応の発生頻度は0%であった。PVP治療との因果関係の有無に係わらない全有害事象は、33症例中24症例(66件)であり、発生率は72.7%であった。また、個々の症例の最悪のGradeに基づくGrade別の発生頻度は、Grade2は9症例(27.3%)、Grade3は10症例(30.3%)、Grade4は3症例(9.1%)であった(表2)。

治療後30日以内の死亡が2症例報告されたが、ともに原疾患の増悪によるものと判断され、2症例ともサージカルシンプレックス使用例ではなかった。治療との関連性が否定できない有害事象は3症例にみられ、すべてがサージカルシンプレックス使用例であった。その内訳は、Grade2の「手術に関連する出血」及び「血清アルブミンの低下」がそれぞれ1症例、Grade3の「残尿・尿閉」が1症例であった(表2)。

なお、骨セメントの椎体外漏出はサージカルシンプレックス使用例3症例を含めて計17症例(51.5%)で認められた(表3)。

表 2. 有害事象一覧 (PPS)

(<>:サージカルシンプレックス使用例)

項目		発生症例数(%)	発生件数
治療との関連性が否定できない有害事象	NCI-CTC Grade 4 以上	0 (0.0%) <0>	0 <0>
	NCI-CTC Grade 3	1 (3.0%) <1>	1 [*] <1>
	NCI-CTC Grade 2	1 (3.0%) <1>	2 ^{**} <2>
	NCI-CTC Grade 1	0 (0.0%) <0>	0 <0>
	合計	2(6.1%) <2>	3 <3>
治療との関連性が否定できる有害事象	NCI-CTC Grade 4	3 (9.1%) <0>	3 <0>
	NCI-CTC Grade 3	9(27.3%) ^{***} <2>	17 <2>
	NCI-CTC Grade 2	8(24.2%) ^{***} <1>	14 <1>
	NCI-CTC Grade 1	20(60.6%) <7>	29 <9>
	合計	22(66.7%) <5>	63 <12>

* 残尿・尿閉 1 症例 1 件

** 手術に関連する出血 1 件、低アルブミン症 1 件、計 1 症例 2 件

*** 新医療機器承認情報提供時に訂正 (訂正前: 9 (30.3%) , 8 (27.3%))

表 3. 骨セメントの漏出部位

(<> : サージカルシンプレックス使用例)

		症例数 33<10>	椎体数 42<15>
骨セメントの椎体外漏出	無	16 <7>	18 <8>
	有	17 <3>	24 <7>
		椎間板	7 <2>
		椎体周囲静脈	3 <0>
		椎体外間質	3 <0>
		穿刺経路	3 <1>
		脊柱管	6 <0>

有効性評価の結果として、治療後 1 週目の VAS 評価で「有効以上」(「著効または「有効」」)は 23 症例 (69.7%) であった。うち治療後 1 週目の有効性総合評価が「無効」となった 10 症例中、治療後 4 週目までに一度でも有効性評価が「有効」以上になった症例は、5 症例

(50.0%) あった。サージカルシンプレックス使用例における治療後 1 週目の VAS 値は、10 症例中「著効」が 7 症例、「有効」が 2 症例、「無効」が 1 症例であり、「有効以上」は 9 症例 (90%) であった。

なお、治療後の VAS 値の経時的変化を見ると、多くの症例で治療翌日から VAS 値の明らかな低下が認められ、疼痛の速やかな改善が示され、除痛効果発現までの期間は平均 3.2 ± 4.3 日、うちサージカルシンプレックス使用例に関しては 1.4 ± 0.8 日であった (図 2)。安全性、有効性のいずれにおいても、サージカルシンプレックスと他の骨セメントとの有意差は認められていない。

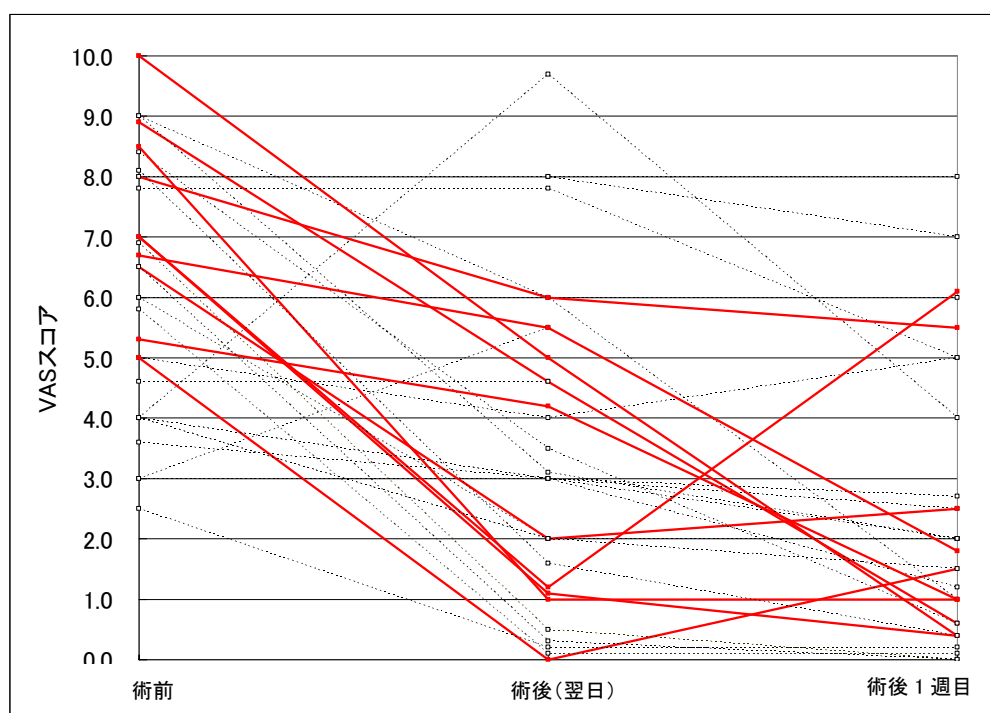


図 2. 治療前後の各症例の VAS 値変化
(実線：サージカルシンプレックス使用例)

登録終了後 4 ヶ月時点における転帰は、死亡 22 症例 (うち 2 例は治療後 30 日以内に死亡)、生存 11 症例であった。治療後 30 日以内に死亡した 2 症例について、1 症例は PVP 実施 4 日後に原疾患である肺ガンの髄膜播種が発見され、脳転移増悪にて 21 日目に死亡し、もう 1 症例は PVP 実施 5 日後に転移性肝腫瘍の増悪により、下大静脈閉塞症候群が悪化し肝不全にて 19 日目に死亡したもので、治療との関連性はなしと判定された。平均生存期間は 263.0 日であった。

<文献評価の概要>

検索対象期間：1994 年～2009 年

検索ソース：MEDLINE、JMedPlus

検索キーワード：Simplex-P 又は Surgical Simplex-P、Spineplex、

組み合わせ方法：機器名称× × + 機器名称× × × の2通り

検出され英文 17 報、邦文 6 報のうち、本品の有効性及び安全性についての報告は 1 報しか得られなかったため、本品とほぼ同等と考えられるサージカルシンプレックスに造影剤を添加したものが PVP に使用され、有効性及び安全性が論じられた 7 報（使用された造影剤：硫酸バリウム 5 報、バリウムパウダー 1 報、タングステン 1 報）、計 8 報の文献を精査した結果、本臨床試験と 8 報の文献においては、上記「患者背景」、「術中条件」及び「術後項目」は双方とも大きく異なることはなく、合計 203 症例 396 椎体において、主に VAS にて評価された疼痛スコアは術後平均 1 ヶ月で有効～著効が 59.9～86%と報告され、最長 5 年間の効果持続が報告されている。また合併症については、セメント漏出についての報告が多く、これが原因と考えられる有害事象の報告として嚥下障害が 2 症例、坐骨神経痛 3 症例、肺塞栓 3 症例、脊髄根痛 3 症例、馬尾症候群 1 症例の報告がされている。その他、重篤な有害事象の報告はなかった（表 4）。これらの文献内容は本臨床試験で検証されたサージカルシンプレックスに硫酸バリウムを添加したものの PVP における有効性及び安全性を補完できるものとする。

また、同様の方法で、海外で PVP 用として承認されている PMMA 製骨セメント（本臨床試験にて使用されているオステオボンドを含む）について、文献を検索し、有効性及び安全性について報じられている 10 報（合計 321 症例 554 椎体、使用セメント；Ava-Tex、Mendec Apine、Cranioplastic Cement、Osteopal V、Spine-Fix、CMW、PMMA、Sulfix、Confidence Type I、Osteobond）について評価したところ、疼痛の改善は術後平均 1 ヶ月で 50～95.2%、合併症についてはセメント漏出の報告が最も多く、その頻度や重篤度は、本臨床試験やサージカルシンプレックス使用の文献の結果と比較し、同等と考えられた。つまり、PVP 用として海外にて承認され、使用されている骨セメントについては、現在のところその種類により、有効性及び安全性が明らかに異なるとする報告はない。

表 4. 臨床評価報告書の概要

患者年齢	13-94 歳（平均 50 歳代後半から 60 歳代前半）
原発部位	腎癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、多発性骨髄腫、胃癌、頸癌、腎細胞癌、肝癌、直腸癌、中皮腫、リンパ癌、膀胱癌、肝細胞癌、血管周囲細胞腫、子宮頸癌、脂肪肉腫、食道癌、舌癌、咽頭癌
適格条件	有痛性、VAS が 7.5 以上、慢性的な痛みが一定期間以上持続、圧潰率＜50%、有痛性で鎮痛剤に抵抗性で外科的手術が困難、余命＞2 か月 等
除外条件	痛みがない、神経要素の硬膜外圧迫、疼痛発現箇所が特定できない、椎体高

	1/3 以下に減少、軟部組織の伸展、凝固障害、腫瘍が硬膜外或いは脊柱管の20%以上に侵入 等
骨セメント	サージカルシンプレックスに硫酸バリウム（約 24-36%）添加、または Tungsten 添加（添加量不明） Osteobond に硫酸バリウム（約 30%）添加 Ava-Tex（造影剤添加なし） Mendec Spine（30%硫酸バリウム含有） Osteopal V、Spine-Fix（CT 透視のため造影剤添加不要） Cranioplastic に硫酸バリウム（9g）添加 CMW に硫酸バリウム（3-4mg）添加 Tungsten（2.0g）に硫酸バリウム（5.0g）添加 Sulfix に Tantalum 添加（添加量不明） Confidence type I（造影剤の記載なし）
治療椎体数	1～8 椎体
注入量	1-8ml
セメント漏出部位	椎体外、周囲軟組織、椎間板、硬膜外静脈、奇静脈、脊柱管、神経孔、隣接椎体、脊椎傍組織、網嚢孔リンパ節
有害事象	坐骨神経痛、嚥下障害、肺塞栓、軽度呼吸困難、脊髄根痛、馬尾症候群、気胸、穿刺部不快感
観察期間	平均 6 か月から 1 年で、最長 5 年間
有効性評価	VAS による疼痛評価、画像評価、活動性評価、動作機能評価等

総合機構は、以下の内容について申請者の見解を求めた。

1. 本臨床試験における対象患者と安全性基準の妥当性について説明すること。
2. 本品以外の骨セメントを用いて行われた臨床研究と文献評価で本品の有効性及び安全性が担保できるとする妥当性について、骨セメントの種類による PVP の有効性及び安全性に与える影響も踏まえ考察すること。
3. 骨セメントは、注入時の血圧低下や、新規骨折という重篤な有害事象の発生が報告されていることから、原疾患や適応部位を限定する必要性を踏まえて、適応疾患の妥当性について説明すること。

申請者より以下の回答が得られた。

1. IVR研究グループは平成16 年4 月に発足し、平成19 年11月時点で日本インターベンショナルラジオロジー学会（以下「日本IVR学会」という。）認定専門医が所属する52 施設が参加している腫瘍IVR に関する多施設共同研究組織である。活動資金は、厚生労働省がん研究助成金、厚生労働科学研究費であり、企業等利害関係を有す団体からの援助は受けていない。本臨床試験はこのような公的研究グループにより、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）臨床試験登録システムに事前登録して

行われた信頼性の高い臨床試験であり、当該臨床試験の結果をもって、本邦における骨セメントを用いた有痛性の転移性及び原発性脊椎腫瘍に対するPVPの有効性及び安全性は担保できると考える。

本臨床試験においては、悪性腫瘍の転移や原発性椎体腫瘍による胸椎又は腰椎の病変を有し、これによる疼痛が強く日常生活行動に制限が生じているか、転移による圧迫骨折の危険性から運動制限を医師から指示されている患者を対象としたが、転移による圧迫骨折の危険性から運動制限を指示されている患者の登録はなく、このような患者における有効性の評価も困難であること、すべてが骨折患者であったことを踏まえ、使用目的から「椎体の安定化を図ること」を削除し、「既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折に対する経皮的椎体形成術に用いて、疼痛の軽減を図ること。」と変更する。

安全性基準の設定については、本治療に関するprospectiveな臨床試験結果の報告がなかったため、安全を期して、癌第I相試験でよく用いられる3例コホート法に準ずる方法を採用した。3例コホート法においては、33例のうち9例までは、3例毎に安全性を評価し、用量制限毒性が発現した症例が1例以下であれば、安全とみなし増量するという手順が用いられている。本治療の安全性基準はこれに順じ、他に有効な除痛方法がない癌患者に対し、たとえ有効ではあっても、治療との関連性が否定できないNCI-CTC Grade4以上ならびにこれに該当する重篤な有害反応の発生率が30%を超えるようであれば、治療法として臨床上許容されない限界値として設定しており、限定された症例数において行う臨床試験における限界値としての妥当性はあると考える。なお、本臨床試験において、治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発生率は0%であり、当該安全性基準を十分に達成している。

2. PVPの有効性及び安全性は、臨床評価報告書に記載のとおり、有効性、安全性いずれも他の骨セメントと同等の結果が得られており、みられた有害事象も本品特有のものはないことから、使用する骨セメントの種類に大きく影響されることはないと判断している。

3. 適応疾患については、癌腫、溶骨性腫瘍と造骨性腫瘍の差、頸椎への適応、複数椎体への影響を中心に考察した。

- ・ 癌腫について

転移性骨腫瘍は原発部位が多様であり、病態ならびに臨床症状が多彩であるため、本品の適応を疾患別に規定するには明確な科学的根拠がない。腫瘍の原発部位で骨セメント注入による経皮的椎体形成術が有効性及び安全性に差があるとする文献報告

はなかった。

- 溶骨性腫瘍と造骨性腫瘍について

PVP 手技は「溶骨性腫瘍」と「造骨性腫瘍」で難易度が異なることが想定されるものの、「造骨性腫瘍」では骨セメントの注入が困難であるというエビデンスやデータは確認できておらず、本臨床試験でも造骨性腫瘍が2症例登録されている。また、「溶骨性腫瘍」と「造骨性腫瘍」を客観的に判断する方法も確立されていないため、適応として規定することは困難と考える。

- 頸椎への適応について

頸椎は解剖学的に針の刺入が難しく、注入した骨セメントが椎体外に漏れやすく、セメントの漏出により上肢の麻痺や四肢麻痺などの重篤な合併症が発生する可能性があり、リスクが高い部位である。しかし臨床上の妥当性が十分にある場合には頸椎も対象となることがあるため、画一的に頸椎を適応としないという判断は好ましくない。従って添付文書の警告欄に「頸椎への適応は、臨床上のリスクとベネフィットのバランスを十分に勘案し、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ慎重に適応すること」と注意喚起を行うことが妥当であると考え。

- 複数椎体への適応について

本臨床試験では治療椎体数を3椎体までと規定したが、これは多椎体に対してPVPを施術した場合、有効性の評価が困難となると考えたからである。本臨床試験では複数椎体への適応は7例（2椎体5例、3椎体2例）あり、1椎体治療症例と複数椎体治療症例では有効性及び安全性の面で差異を認めなかった。海外文献では一回の治療において複数椎体（最大5椎体）へのPVP実施が報告されている。複数椎体へのPVP実施の有効性、安全性に関する確立されたエビデンスはないが、腫瘍が複数の椎体に転移した場合、単数の椎体に対してPVPを実施しても除痛効果が得られない可能性があり、複数椎体への適応が必要な場合もあると考える。一方、複数椎体への除痛が必要な患者は全身状態が悪く、かつ手技時間も長くなることが予想されることから、リスクが高くなることが予想される。添付文書の警告欄にて「複数椎体への適応は、臨床上のリスクとベネフィットのバランスを十分に勘案し、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ慎重に適応すること。その際手技にかかると予想される時間等についても十分に考慮すること」として注意喚起を行うことが妥当であると考え。

総合機構は、申請者の回答について、以下のように考える。本臨床試験では腫瘍の骨転移による骨折の危険性から運動制限を医師から指示されている患者及び非骨折患者の登録がなく、当該患者に対する本品の有効性・安全性評価が困難であることから、申請者の見解を妥当と考える。また、本臨床試験における安全性基準30%の明確な根拠は確認できないが、発生した有害事象のうち、治療に関連する重篤なものは認めなかったこと、治療と

の関連性が否定できない有害事象の発生率は3例（9%：中等度1例、軽度2例）であったことから、本品が他に有効な除痛方法がない有痛性の癌患者に対して行われる治療方法であることを踏まえると、本臨床試験において示された安全性は許容範囲であると、専門協議の議論も踏まえ、判断した。

また、提出された臨床試験が本品ではなく類似医療機器を使用したものであったことから、臨床評価報告書にてPVPの治療上の有効性及び安全性が使用された骨セメントの種類に関係なく一定の結果であることを確認した。本品の非臨床試験の結果から、本品は性能上臨床評価で用いられた骨セメントとの同等性が確認されたことから、本臨床評価結果を本品の臨床評価に外挿することは可能と判断した。しかしながら、本品については、本邦における臨床経験はなく、本臨床試験においても長期の有効性及び安全性は確認されていないことから、市販後、全使用例につき長期成績を含めた本品の有効性・安全性データを収集することが必要と判断した。

骨セメントは心肺血管系障害のほか、セメントの漏出が引き起す神経障害や循環系塞栓など一定のリスクが存在し、本品においても同様なリスクが懸念される。一方、本品の対象が薬物療法や放射線療法などの既存療法に奏効しない有痛性の悪性脊椎腫瘍の患者であり、即効性のある除痛方法としての本品の臨床的意義は大きいと考える。血行に富んだ腫瘍、造骨性腫瘍、頸椎や複数椎体など、手技が困難であり、リスクが高くなると予想される症例については、添付文書にて注意喚起を行うとともに、本治療及び本品の特性、手技に精通した医師が使用することにより、リスクの低減を図ることは可能と考えた。

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】

薬事法第14条第5項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、その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【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、アクリル性整形外科用骨セメントで、既存療法に奏功しない有痛性の転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍に対する経皮的椎体形成術に用いて、疼痛の軽減を図ることを目的としている。本品の審査における論点は、（1）提出された臨床評価報告書による本品の有効性及び安全性評価の妥当性、（2）本品を用いた治療の適応の妥当性であった。以上の論点を含め、専門協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

(1) 提出された臨床評価報告書は本品の類似品を用いた本邦第 I/II 相単腕臨床試験成績を中心に文献考察を加え、経皮的椎体形成術の有効性（疼痛の軽減）及び安全性を評価したものである。臨床評価の結果、当該患者を対象とした経皮的椎体形成術については、使用した範囲の骨セメントにおいて骨セメントの種類によらず同等の有効性及び安全性が確認できた。本品は、臨床評価で使用した骨セメントと同等の物理的・化学的性質及び性能を持つことが非臨床試験で確認されており、当該臨床評価を本品の評価に外挿することは可能であると判断した。しかしながら、本品を使用した長期有効性・安全性に関する評価資料はないことから、使用成績調査にて使用例全例を登録のうえ、長期予後も含め本品の評価を行うことで、さらなる有効性及び安全性を確認していく必要があると考え、後述の承認条件 3 を付すこととした。

(2) 骨セメントについては、重篤な有害事象として血管塞栓、神経障害、ショック等が知られており、本品も同様のリスクが懸念される。本品は既存療法に奏効しない有痛性転移性骨腫瘍の患者に使用することから終末医療における患者の QOL 向上において、本品を医療現場に導入する意味は大きいことから、上記リスクをいかに回避、低減できるかが課題である。現時点で十分な検証はなされていないものの、本治療及び本品の特性を十分に理解した医師が適応を適切に判断して施術すると共に、有害事象発生時において適切に処置が可能な施設において本治療を行うことにより、当該リスクの低減化を図ることが可能と考え、後述の承認条件 1 及び 2 を付すことが妥当であると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

『既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折に対する経皮的椎体形成術に用いて、疼痛の軽減を図ること。』

承認条件

1. 本品を用いた PVP 治療に関する講習の受講などにより、有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. PVP 治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行うとともに、長期予後について、解析結果を報告すること。

なお、本品は新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と考える。
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であると判断する。

参考文献

- 1) 厚生労働省がん研究助成金 がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班：骨転移治療ハンドブック．第１版、金原出版株式会社、2004.
- 2) Belkoff SM, Maroney M, Fenton D, Mathis JM. : An in vitro biomechanical evaluation of bone cements used in percutaneous vertebroplasty. Bone. 25:23s-26s, 1999.
- 3) Jasper L, Deramond H, Mathis JM, Belkoff SM : The effect of monomer-to-powder ratio on the material properties of cranioplastic. Bone. 25:27s-29s, 1999.
- 4) Belkoff SM, Mathis JM, Erbe E, Fenton D : Biomechanical evaluation of a new bone cement for use in vertebroplasty. Spine. 25:1061-1064, 2000.
- 5) Lieberman IH, Togawa D, Kayanja MM : Vertebroplasty and kyphoplasty : filler materials. Spine J. 5(6 Suppl) : 305S-316S, 2005.
- 6) Jasper LE, Deramond H, Mathis JM, Belkoff SM : Material properties of various cements for use with vertebroplasty. J Mater Sci Mater Med. 13 (1) : 1-5, 2002
- 7) White A, Manohar P : Clinical Biomechanics of the Spine 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 530 Walnut Street, Philadelphia PA, 1990.
- 8) 高木理彰他：骨セメントを使いこなすための基本知識、臨床整形外科、Vol.42, No.7, 2007.