

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. 整形用器具器械、整形用品
[一般的名称]	: 1.
	2. 整形外科用骨セメント
[販 売 名]	: 1. KYPHON BKP システム
	2. KYPHON BKP 骨セメント HV-R
[申 請 者]	: メドトロニックソファモアダネック株式会社
[申請年月日]	: 平成 20 年 4 月 25 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

審査結果

平成 21 年 9 月 25 日

[類 別] : 医療用品 04. 整形用器具器械、整形用品
[一般的名称] : 1.
2. 整形外科用骨セメント
[販 売 名] : 1. KYPHON BKP システム
2. KYPHON BKP 骨セメント HV-R
[申 請 者] : メドトロニックソファモアダネック株式会社
[申請年月日] : 平成 20 年 4 月 25 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

審査結果

本品は、急性有痛性脊椎圧迫骨折に対して骨折椎体の椎体高の復元、椎体固定及び疼痛緩和を目的とした経皮的後弯矯正術を行う際に使用する治療システムである。

非臨床試験として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び使用方法を裏付ける試験の試験成績が提出され、特段の問題は認められなかった。

臨床試験として、本邦で行われた多施設共同の単腕試験（8 施設 81 例）の結果が提出された。本試験は、骨量減少及び原発性骨粗鬆症が素因にあって、胸・腰椎に 1 椎体の急性期脊椎圧迫骨折を有し、かつ 8 週間の保存治療にても背部痛が緩和されない患者を対象に、本品を用いた経皮的後弯矯正術（Balloon Kyphoplasty、以下「BKP」という。）の有効性及び安全性を評価する目的で行われた。主要評価項目は、BKP の術前後における X 線画像での平均椎体高復元率、及び疼痛スコア（Numerical Rating Scale、以下「NRS 疼痛スコア」という。）による背部痛の程度の変化とし、全期間を通して有害事象を調査し安全性の確認を行った。解析対象期間は術後 3 ヶ月間であった。

有効性については、BKP の術前後における X 線画像での平均椎体高復元率は、椎体中央部において術後 1 ヶ月で 31.3%、術後 3 ヶ月で 34.1%と術前と比べて有意に改善し、NRS 疼痛スコアは術後 7 日目より、SF-36 スコアも術後 1 ヶ月より有意に改善した。安全性については、有害事象が 30 件報告され、うち主なものは新規椎体骨折が 12 件、セメント漏出 10 件であり、文献等で報告されている頻度と同程度であった。以上の結果より、本品は、術後早期に椎体高が復元され、除痛効果が得られるとともに、安全性上大きな問題はないものと考えられた。一方、本品を用いた治療の長期的成績及び治験対象以外の有用性については、現時点では十分な情報が得られておらず、本品の適応を原則として治験対象としたうえで、市販後の使用成績調査において長期成績を含めた本品の有効性及び安全性を確認することが必要と考えた。

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、適応疾患に変更し、以下の承認条件を付すこと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

<KYPHON BKP システム>

適応疾患に対し、骨折椎体内のキャビティを形成する。

<KYPHON BKP 骨セメント HV-R>

適応疾患に対し、骨折椎体の椎体高を復元し、疼痛を緩和させる。

適応

原発性骨粗鬆症による 1 椎体の急性期脊椎圧迫骨折で、十分な保存加療によっても疼痛が改善されない症例。

承認条件

1. 適切な教育プログラムの受講により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び医療チームによって適用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. 適応領域の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた手技に伴う緊急時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. 市販後使用成績調査により長期成績を観察し、経年毎の解析結果を毎年報告すること。

審査報告

平成 21 年 9 月 25 日

1. 審査品目

- [類 別] 医療用品 04. 整形用器具器械、整形用品
- [一般的名称] 1.
2. 整形外科用骨セメント
- [販 売 名] 1. KYPHON BKP システム
2. KYPHON BKP 骨セメント HV-R
- [申 請 者] カイフォン日本株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 20 年 4 月 25 日（医療機器製造販売承認申請）
- [申請時の使用目的] 骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折の患者で、8 週間の保存的療法によっても背部痛が改善されない症例。
1. 骨折椎体の整復、椎体高の復元、椎体内へのキャビティ形成。
2. 骨折椎体の固定、背部痛の緩和、QOL の改善

2. 審査品目の概要

KYPHON BKP システム及び KYPHON BKP 骨セメント HV-R（以下、2 品目をあわせて「本品」という。）は、脊椎圧迫骨折に対して骨折椎体の椎体高の復元、椎体固定及び疼痛緩和を目的とした経皮的後弯矯正術（Balloon Kyphoplasty、以下「BKP」という。）を行う際に使用する。KYPHON BKP システム（以下、「BKP システム」と略す。）はインフレイタブル・ボーン・タンブ（以下、「IBT」という。）、ボーン・アクセス・ニードル、オステオ・イントロデューサー、プレジジョン・ドリル、ガイドピン、ボーン・フィラー・デバイス、インフレーション・シリンジセットから構成される（図 1）。BKP システムは、

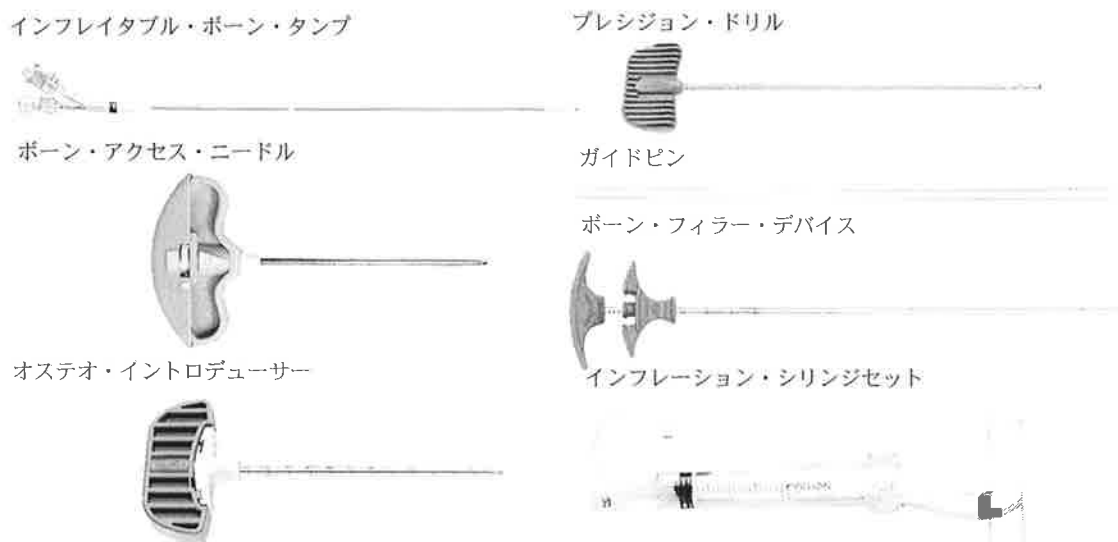


図 1 外観図（BKP システム）

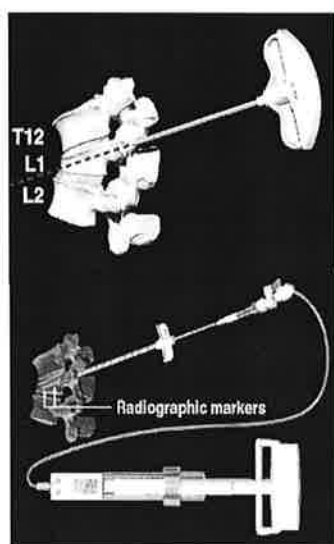


図2 使用方法概略図



図3 BKP 骨セメント HV-R 外観図

骨折椎体への経皮的経椎弓根的挿入経路を作成し、IBT のバルーンを拡張することで椎体高の復元、椎体内のキャビティの形成を行うものである(図2)。KYPHON 骨セメント HV-R (以下、「BKP 骨セメント」と略す。図3)は粉末ポリマー及び液体モノマーを重合させ、IBT で形成した椎体内のキャビティに注入することで、骨折椎体の固定を行う。BKP 骨セメントは、硫酸バリウムを増量することにより X 線透視下での視認性を向上させている。

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】

1. 脊椎圧迫骨折の既存治療

骨粗鬆症に関連する骨折で頻度の最も高い脊椎圧迫骨折では、続発する機能障害や慢性疼痛により QOL (Quality of Life、「生活の質」) 及び ADL (Activities of Daily Living、「日常生活動作」) の低下につながることが多い。本骨折の治療としては安静、装具療法、物理療法及び薬物療法による保存治療がある。保存治療に奏功しない症例には、骨移植、インストゥルメントによる固定術等の外科的治療が検討されるものの、外科的治療においては術中、術後合併症が 2.9%、16.5%と比較的高いこと、外科的治療にハイリスクの患者には

適応が難しいこと等から、より低侵襲の治療法が求められてきた。

海外では低侵襲手術の 1 つとして、椎体復元を行わず、骨セメントを注入することにより椎体の固定を行う経皮的椎体形成術（Percutaneous Vertebroplasty、以下、「PVP」という。）が行われているが、当該治療法は開発当初、高圧充填による骨セメント漏出が問題となっていた。このような背景のもと、1980 年代、米国の Mark A. Reiley は骨折椎体内にバルーンを挿入・拡張し、形成されたキャビティに人工物を留置することにより骨折部を安定化する低侵襲手術を考案し、米国 KYPHON 社と共同して BKP システムを開発し、椎体骨折の整復及び椎体内のキャビティ形成を使用目的として、米国で 1998 年に 510(k)を、欧州で 2000 年に CE マーキングを取得した。一方、骨セメントに関しては、開発当初既に市販されていた人工関節用の PMMA 骨セメントが使用された。PMMA 骨セメントは人体への使用実績、安全性、強度等の面から問題はなかったものの、BKP 使用においては、骨セメント充填時の視認性が低いこと、骨セメント調整時及び充填時の操作時間が不十分であること等の課題があり、これらの改良を施し BKP 骨セメントが開発され、2002 年に欧州で CE マーキングを、2004 年に米国で 510(k)を取得した。

【外国における使用状況】

BKP システムは、米国で 1998 年 7 月に 510(k)を取得し、欧州では 2000 年 2 月に CE マークを取得した。販売使用数は、2009 年 3 月現在で、 本（米国 本、その他 本）である。また、BKP 骨セメントは、欧州で 2002 年 10 月に CE マーキングを、米国で 2004 年 4 月に 510(k)を取得した。販売使用数は、2009 年 3 月現在で、 本（米国 本、その他 本）である。

【不具合発生状況】

BKP システムについては、2009 年 3 月までに 93 件の有害事象が報告されており、因果関係が否定できない報告数は 47 件である。一方、BKP 骨セメントについては、2009 年 3 月までに 109 件の有害事象が報告されており、すべてにおいて因果関係が否定できないとされた。骨セメントについては FDA が「Complications related to the use of bone cement and bone void fillers in treating compression fractures of the spine」という安全性情報を発出し、PVP 及び BKP 実施時の骨セメント使用に伴うリスクとして、骨セメントの漏出による急激な血圧低下、心不全・心停止による死亡、神経障害、肺塞栓及び呼吸不全並びに新規椎体骨折等の報告がなされていることを指摘している。さらに日米の安全性情報の中で、心血管疾患を有する患者において急激な血圧低下及びセメント塞栓等が発生していることを報告している。

不具合の種類	報告件数
バルーンの破損	12 件
心停止、血圧低下	6 件
穿孔	16 件
椎体後方突出	2 件
椎弓根骨折	2 件
カニューラの破損	1 件
デバイス抜去困難	1 件
感染	1 件
市販のセメント漏出	4 件
上位椎体骨折	1 件
出血	1 件
合計	47 件

BKP システム

不具合の種類	報告件数
心停止、血圧低下	16 件
セメント漏出	①椎体外 45 件
	②血管内 14 件
	③皮下 2 件
新規椎体骨折	6 件
新規椎体骨折/治療椎体の再骨折	1 件
治療椎体の再骨折	5 件
既存の近位椎体骨折の圧潰進行	1 件
椎体後方突出	1 件
セメントの定着不十分	2 件
転倒による麻痺	1 件
アレルギー反応	1 件
感染	14 件
計	109 件

BKP 骨セメント

表 1 不具合発生状況（本品との因果関係が否定できないとされたもの）

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、BKP システムの中心をなす IBT がバルーン拡張式血管形成術用カテーテルの形状及び特性に近いと考え、「FDA Guidance for the submission of research and marketing applications for interventional cardiology devices : PTCA Catheters Atherectomy catheters lasers Intravascular stents」（以下、「PTCA カテーテル FDA ガイダンス」と言う。）を参考に物理・化学的、機械的特性（バルーン最大保証拡張容量及び最大保証拡張圧、カニューラ内への挿入力、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、無菌性保証、外観、寸法及び生物学的安全性の各項目が設定された。また、BKP 骨セメントに関しては、骨セメントの材料特性及び使用方法におけるセッティングタイムの設定を考慮し、「Class II Special Controls Guidance Document : Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone Cement」（以下、「骨セメント FDA ガイダンス」と言う。）を参考に物理・化学的、機械的特性（軟塊形成時間、硬化時間、硬化時最大発熱温度、圧縮強度、圧縮疲労強度）、無菌性保証及び生物学的安全性の各項目が設定された。

総合機構は、後述する性能に関する資料等の試験結果を踏まえ、仕様の設定に関して了承した。

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、BKP システムについては、IBT の 36 ヶ月実時間保存検体を用いた安定性試験が行われている。BKP システムに含まれる他の構成品につ

いては、既承認医療機器との同一性が説明された。また、BKP 骨セメントは粉末ポリマーと液体モノマーとしてそれぞれ包装され、粉末ポリマーはガンマ線滅菌、液体モノマーは [REDACTED] されており、 [REDACTED] ヶ月以上の実時間保存検体を用いた安定性試験が行われている。それぞれ、品目仕様に設定された規格試験を満たすとの成績書が提出され、特記する劣化が認められなかったことから、いずれも 3 年以上の有効期間を担保していることが確認された。

二、法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準、平成 17 年厚生労働省告示第 122 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

ホ、性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

a. 機械的安全性

BKP 骨セメントについては、骨セメント FDA ガイダンスを参考に、機械的安全性評価を実施した。市販品の PMMA 骨セメントは人工関節インプラントを生体骨に接着する目的で使用されたが、BKP 骨セメントは椎体のキャビティ内に充填して用いるため、本品の使用環境を考慮して、引張及び圧縮負荷をかけた場合の疲労特性、並びに BKP 骨セメントを $37 \pm 1^\circ\text{C}$ の恒温槽に [REDACTED] 時間及び [REDACTED] ヶ月間浸漬させた場合の疲労特性を確認した結果、全てにおいて規格値に適合していた。以上より、BKP 骨セメントの機械的安全性に問題がないと判断した。なお、BKP システムの機械的安全性については、性能及び効能を裏付ける資料において確認している。

b. 生物学的安全性

血液・組織に接触する本品の構成品の最終製品を用いて、「医療機器の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性の基本的な考え方について（平成 15 年 2 月 13 日医薬審第 0213001 号）」に準じ生物学的安全性の評価が実施された。BKP システムに関しては、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験、全身毒性試験、発熱性物質試験、筋肉内埋植試験、亜急性毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。その結果、すべての試験で陰性となり、生物学的安全性が確認された。BKP 骨セメントに関しては、細胞毒性試験、皮膚感作性試験、遺伝毒性試験、埋植試験が実施された。申請者は、本骨セメントの使用方法に鑑み、 [REDACTED] の試料を使用すべきと考えたが、本骨セメントの特性である硬化時間が短く試験実施において試料の状態をコントロールすることが困難であること、本骨セメントは長期間埋植使用品であることから、 [REDACTED] ものを試料として用いることが妥当と判断し、 [REDACTED] を用いて試験を実施した。その結果、BKP 骨セメントにおけるすべての試験は陰性を示し、完全に硬化した後では、生物学的に安全であることが示された。

であり、本品の特性を理解した医師が、患者の状態を観察しながら透視下で慎重に圧力をコントロールするのであれば安全性は確保できると考え、申請者の見解を了承した。

総合機構は以下の点につき申請者の見解を求めた。

1. BKP 骨セメントについて、設定された混合開始から硬化終了までの時間（以下、「Working time」と言う。）の妥当性を BKP 治療に用いた場合の実使用に即して説明すること。
2. 骨セメントの硬化時に発生する重合熱に対する生体への影響について安全性が確保されていることを説明すること。

これに対し、申請者より以下の回答が得られた。

1. BKP 骨セメントを BKP に使用する場合は、あらかじめ骨セメントの経皮的注入経路を作成しておいてから、ボーン・フィラー・デバイスを介して骨セメントを経皮的に注入すること、骨折椎体への充填時に骨セメントは適度な粘度をもっている必要があり、適切な注入量を得られるまでは骨セメントが硬化しないこと、さらにいったん体内に充填された後は、骨セメントが短時間で硬化することが必要である。
セメント練和によって、骨セメントは軟塊よりやや粘度の低い状態で骨折椎体に注入され则认为られ、骨折椎体への骨セメント充填量が適切量であることが確認されるまでの時間は、当社で実施した硬化時間測定での軟塊形成時間（約 11 分）より短縮することが予想される。一方で、海外での不具合報告から、セメント漏出による生体への影響も指摘されており、骨セメントの硬化時間があまり長期化するのは BKP 手術にとって不都合であると考え。現状では、FDA 骨セメントガイダンス等の安全性情報で、脊椎使用の骨セメントにおける硬化時間の規格値が定められていないこともあり、上記考察及び海外、国内の治験医師からのクレームも挙がっていないことから、BKP 骨セメントにおける Working time の設定値は妥当であると考えた。
2. 椎体 BKP 擬似モデルとして、22℃の温度環境下で混合した骨セメントの軟塊を、BKP システムの構成品であるボーン・フィラー・デバイスを介して充填し、37℃の恒温槽に設置したモールド内に保持させ、硬化終了までの骨セメント表面の最大発熱温度を測定した。充填した BKP 骨セメント量は最大 13.2mL であり、その際の硬化時最大発熱温度は $74 \pm 4.3^{\circ}\text{C}$ であった。しかし、臨床試験での使用量（1.3mL～9.0mL）を考慮すると、実際の臨床において、椎体のキャビティ内に充填する注入量は 13.2mL より少量であることが予想される。また、人工関節に使用される既存の骨セメントにおいても同等の重合熱が発生するものの、生体への重合熱の影響は少なく、臨床的には問題とならないことを勘案すれば、BKP 骨セメントの重合熱による生体への影響は少な

いものと考えられ、その安全性は担保可能と考えた。

総合機構は、造影剤を含めた原材料配合比が Working time に大きく影響を与えると考えられ、これを変更することにより、Working time のみならず、硬化後の強度等へも大きく影響を及ぼすことが想定されることから、申請者が回答した BKP 骨セメントの Working time については十分な根拠はないものの、Working time に関する不具合、苦情が臨床試験、製造元の情報で多くはないことを踏まえ、了承可能と考えた。また、重合熱の生体への影響については、使用量から考え、通常使用の骨セメントと同等以下のリスクであると判断し、これらに関する申請者の見解を妥当と判断した。

ヘ．リスク分析に関する資料

「JIS T14971:2003 医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に準拠し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況を示す資料が添付された。

本品及び類似医療機器について、国内外の行政機関等から安全対策上の対応を求められた重要なハザードは、国内では骨セメントに対するハザード「医薬品・医療機器等安全性情報 No.216（平成 17 年 8 月）」等、海外では米国 FDA より椎体圧迫骨折治療における骨セメントとセメント充填機器の使用に関連した合併症について（「Complication related to the Use of Bone Cement and Bone Void Fillers in Treating Compression Fractures of the Spine」（2004 年））である。いずれのハザードについても、添付文書において注意喚起することで対応している。そのほかの海外の行政機関から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

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

製造方法に関する資料として、検査工程・検査項目を含めた製造工程の資料と、無菌性保証水準を担保するための滅菌条件に関する資料、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。

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、本邦で行われた多施設共同非対照オープン試験成績が添付資料として提出された。さらに、本品の長期成績として、国内臨床試験の術後 24 ヶ月の試験成績及び米国で行われた多施設共同市販後臨床試験が、BKP 治療と保存治療の比較検討として欧州にて行われた多施設共同前向き無作為化試験（FREE 試験）⁽¹⁾の成績が参考資料として提出された。

【国内臨床試験】

本試験は、腰椎骨密度が若年成人平均（Young adult mean、以下「YAM」という。）80%未満の骨量減少及び原発性骨粗鬆症が素因にあつて、胸・腰椎（第5胸椎から第5腰椎までの間を対象とする。）に1椎体の急性期脊椎圧迫骨折を有し、かつ8週間の保存治療にても背部痛が緩和されない患者（8施設81例）を対象に、本品を用いたBKPの有効性及び安全性を評価する目的で行われた。統計解析の対象は、BKPを実施した81例をFAS集団とした。なお、試験中止例は14例であり、ほとんどが治験期間中の新規骨折発生例であった。術後3ヶ月を解析対象期間とし、安全性については術後12ヶ月まで観察を行った。主要評価項目は、①BKPの術直前、術後1ヶ月のX線画像における椎体高復元率、②スクリーニング時、術後7日目の疼痛スコア（Numerical Rating Scale、以下「NRS疼痛スコア」という。）による背部痛の変化量とし、いずれの項目も術前値との比較により評価した。副次評価項目は、①術直前、術直後、術後1ヶ月、術後3ヶ月でのX線画像による椎体高復元率、②スクリーニング時、術後7日目、術後1ヶ月、術後3ヶ月でのNRS疼痛スコアによる背部痛の変化量、③スクリーニング時、術後1ヶ月、術後3ヶ月でのSF-36によるQOLの変化量、④スクリーニング時、術後7日目、術後1ヶ月、術後3ヶ月での背部痛に対する鎮痛剤の使用量の変化、⑤BKPの術後から退院までの入院期間とした。安全性については、①有害事象・不具合、②臨床検査値の異常変動、③新規骨折発生率、④バイタルサイン、⑤手術状況（セメント充填量、充填時間、硬化時間、手術時間）を評価した。患者背景は表2に示す通りである。

項目		FAS(n=81)
女性		64(79.0%)
平均年齢(歳)		74(51-89)
年齢分布(歳)	65未満	7(8.6%)
	65-75	34(42.0%)
	75以上	40(49.4%)
既存骨折(個)	0	50(61.7%)
	1	21(25.9%)
	2	10(12.3%)
ビスフォスフォネート	投与あり	46(56.8%)
	8-12	28(34.6%)
背部痛持続期間(週)	12以上	53(65.4%)
骨密度(YAM)	70%未満	43(53.1%)
	70%-80%	38(46.9%)

表2 FAS集団の患者背景

有効性の評価結果を示す。まず、椎体高復元率の評価に関して、BKP を施す骨折椎体に最も近い上下 2 つの正常椎体の椎体高を「参照椎体高； a 」、術前の骨折椎体の椎体高を b 、術後の骨折椎体の椎体高を c とすると、椎体高復元率は以下の式で表され、全例に対して椎体の前縁部、中央部、後壁部の 3 ヶ所における椎体高復元率を算出した。

$$\text{椎体高復元率} = \frac{c-b}{a-b} \times 100(\%)$$

BKP の術前後における X 線画像での椎体高復元率は、椎体中央部において術後 1 ヶ月で 31.3%、術後 3 ヶ月で 33.9% と術前に比べて有意差を認めた ($p < 0.0001$) が、一方で前縁部、後壁部の復元率は標準偏差が大きく、有意な傾向を示してはいなかった。次に、スクリーニング時及び術後の NRS 疼痛スコアによる背部痛の変化量は、表 3 に示す通り有意に減少した。さらに、SF-36 のスコアは 7 つの下位尺度すべてにおいて、スクリーニング時と比較して術後 1 ヶ月、3 ヶ月のスコアは有意差を認めており ($p < 0.0001$)、BKP による QOL の改善傾向が示された。最後に、入院期間は平均 12.5 ± 23.2 日であった。以上より、BKP により椎体高が復元し、術後早期から疼痛改善したと考えられた。

	FAS	
	実測値	変化量
スクリーニング時	6.0±1.44	—
術後 7 日目	2.4±1.86	-3.6±1.97*
術後 1 ヶ月	2.4±2.14	-3.7±2.24*
術後 3 ヶ月	2.0±1.79	-4.1±1.91*

*: $p < 0.0001$ (スクリーニング時 vs 術後)、平均±SD

表 3 NRS 疼痛スコアの変化

安全性の評価結果を表 4 に示す。治験期間中に発現した有害事象は 27 例 (33.3%) 30 件報告され、そのうち健康被害が 13 件、機器の不具合が 17 件であった。健康被害のうち、重篤な健康被害は 3 件 (中等度の新規隣接椎体骨折 2 件、骨セメントの前方移動による骨折不安定性 1 件) 発生し、本品との因果関係が否定できなかった。また、本品との因果関係にかかわらず発生した重篤な有害事象は、表 5 に示す通り 6 件発生した。また、死亡例は認めなかった。骨折不安定性の 1 例については、治験を中止した後に脊椎再建術及び骨セメント除去を施行し、BKP の術後 112 日目に患者退院となった。隣接椎体骨折の 2 例は、治験中止した後、1 例は疼痛改善、1 例は疼痛残存し慢性化した。

重篤及び非重篤の健康被害を含め、新規椎体骨折は 12 件発生した。そのうち隣接椎体の骨折が 7 件に認められ、重篤と報告された 2 件とも隣接椎体骨折を起こしていた。また、12 件の椎体骨折のうち 9 件が術後 1 ヶ月までに発生していた。BKP 骨セメントとの因果関

係は「関係あり」「否定できない」が2件、「関係なし」が10件であった。いずれも鎮痛剤等の保存治療にて症状回復した。

次に、不具合については、バルーン破損5件、セメント漏出10件、セメント前方移動による不安定性1件、インフレーション・シリンジ不良（インフレーション・シリンジからIBTバルーンへの加圧不良）1件発生した。全例とも健康被害は認められなかった。セメント漏出はX線画像上で認められたが、血圧低下などの臨床症状を伴わなかった。その他、臨床検査値の異常変動、バイタルサインに大きな異常は認めなかった。

また、手術状況としては、セメント充填量が $3.95 \text{ mL} \pm 1.70 \text{ mL}$ ($1.3 \text{ mL} \sim 9.0 \text{ mL}$) であり、非臨床試験における最大セメント充填量 13.2 mL を超えた症例はなかった。操作時間については、軟塊形成時間が ■分±■分 (■～■分)、充填時間が ■分±■分 (■～■分)、硬化時間が ■分±■分 (■～■分) であり、手術時間が $53.2 \text{ 分} \pm 19.1 \text{ 分}$ ($23 \sim 103 \text{ 分}$) であった。

有害事象 (N=81)	あり (件)	有害事象 (N=81)	あり (件)
健康被害	13	機器不具合	17
骨セメント移動	1	バルーン破損	5
新規椎体骨折	12	セメント漏出	10
隣接椎体骨折	7	骨セメント移動	1
		インフレーション シリンジ不良	1

表4 本臨床試験での有害事象 (件数)

有害事象	術後発現期間	本品との因果関係	転帰
新規椎体骨折 (隣接)	13 日	否定できない	回復
新規椎体骨折 (隣接)	16 日	否定できない	慢性化
骨折不安定性	18 日	関係あり	回復
急性腰椎症	12 日	関係なし	回復
下痢	23 日	関係なし	回復
脳梗塞	18 日	関係なし	回復 (後遺症あり)

表5 本臨床試験での重篤な有害事象一覧

総合機構は、以下の点につき申請者の見解を求めた。

1. 非対照試験である本臨床試験成績をもって、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。
2. 海外不具合報告と比較し、国内臨床試験におけるバルーン破損が多いことから、その原

因と回避方法を考察すること。

3. 本治療は新規骨折や重篤な有害事象発生のリスクを伴うものの、主に疼痛を緩和する対症療法であることから、本治療に伴うリスクが許容範囲内である根拠を説明すること。また、本治療のベネフィットがリスクを上回ると予想される適切な対象を示すこと。

4. 本品の臨床における長期成績につき考察すること。

申請者より以下のごとく回答が得られた。

1. 一般に骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折では、受傷後すぐに安静、硬性型フレームコルセット装着等の保存治療が開始され、これにより多くの場合、一定の治療成績が得られる^②ため、本臨床試験で選択基準となった「8週間の保存加療にても背部痛が緩和されない」患者の数は非常に少ない。また、本品によるBKP治療は、疼痛緩和が短期間で得られることが期待されていることから、重度の疼痛性の患者において無処置群の脱落が想定され、二群間比較が成立しないことが懸念された。非対照試験での本臨床試験で本品の評価が可能と判断した理由は、以下の通りである。まず、提出したFREE臨床試験結果から、保存治療群で認められる疼痛改善は推移が緩慢であるのに対し、BKP群では術後早期より顕著な改善が見られ、保存治療群と比較して、術後早期に有意に疼痛が改善していた。FREE臨床試験における患者背景は国内臨床試験の治験群と概ね同様で、BKP治療の比較対象とした保存療法もベッド上安静、薬物治療、装具治療、理学治療であり、これらは骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の標準的治療法として認識されているため、FREE試験における保存治療群は骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の保存治療における自然予後を反映するものとして本邦における臨床試験に外挿可能であると考えた。本臨床試験は、8週間の保存治療にても背部痛が緩和されない患者を対象としており、疼痛改善傾向はFREE試験よりもさらに緩慢であると予想され、また保存療法にて椎体高復元がおこることは考えがたいため、主要評価項目の術前後の比較は妥当であり、本臨床試験成績をもって本品の有効性は検証できたと考える。
2. 国内臨床試験におけるバルーン破損は、最大保証拡張圧以下で発現していることから、椎体内に作製した空隙に残った一部の硬い骨がバルーンに接触したために破損したものと考えられる。患者の骨の状態を慎重に観察し、必要な場合はキュレットを使用しバルーン破損の原因となり得る部分の骨を切削するなど、トレーニングを受け本品の使用方法を熟知した医師が施術することで、リスクは低減可能と考える。
3. 本品の治療の最大のメリットは術後早期に疼痛が改善する点にあり、患者のQOLが大幅に改善することが期待される。一方で、本品の対象疾患は骨粗鬆症が素因にあることが多く、新規骨折発生のリスクは常に存在する。新規骨折発生率は、FREE試験において治験開始後3ヶ月での保存療法群で14.0%であるのに対し、国内治験では14.8%とほ

ば同等である。文献報告では、PVP 後 1 年以内の疼痛性椎体圧迫骨折は 19・26%と報告されている^(3,4)。一方で、Lindsay らは保存療法後の新規骨折に関して、閉経後女性患者 2725 名を対象とした無作為比較試験では、1 年以内に新たな椎体圧迫骨折を生じる頻度は既存骨折のない患者群で 4%、1 椎体の既存骨折のある群では 19%である⁽⁵⁾と報告している。これらの報告より、本品を用いた BKP 治療の新規椎体骨折発生率は、骨粗鬆症と比べて顕著に増加しているとは言えない。

椎体外へのセメント漏出については、FDA の安全性情報の中でも明確であるように、BKP 治療の潜在的リスクと考えられる。文献的には、椎体内静脈が下大静脈へ還流する場合が問題となりやすく、肺梗塞などの重篤な合併症をきたすことを指摘している⁽⁶⁾。海外においても、20 年 月時点での市販後調査での不具合発生状況では、セメント漏出 61 件 (%)、心停止・血圧低下が 16 件 (%) 発生している。本臨床試験においても臨床症状として認められなかったものの、10 例のセメント漏出がみられている。従って、本品使用にあたってはセメント漏出のリスクを十分に考慮し、適切な患者選択のもと、X 線透視下で適切な粘度のセメントを慎重に充填することが重要であると考え、BKP 治療の実施医には、本システム特定のトレーニングを受ける必要があるという使用要件を周知徹底することとした。

以上を踏まえ、本品の適応については以下のように考えた。本品は術後短期で疼痛緩和が期待できる一方、セメント漏出及び新規骨折等の潜在的リスクを含めたりスクが存在する。従って、保存療法により除痛可能な患者に第一選択として行うことは適切ではないと考える。また、新規骨折については、治療椎体が 1 椎体の場合に比べて多数椎体の場合では、その後の新規椎体骨折の発生率が上昇するという指摘もある⁽³⁾ことから、本品の適応を保存療法が奏効しない原発性骨粗鬆症による 1 椎体の急性疼痛性脊椎圧迫骨折を適応疾患とすることが妥当であるとする。

- 国内臨床試験の 24 ヶ月の成績によれば、術後 12 ヶ月での椎体高復元率は中央部で $31.6 \pm 48.8\%$ 、NRS 疼痛スコアによる背部痛の程度が 1.5 ± 1.84 であった。一方、安全性についても、術後 3 ヶ月以降 24 ヶ月までに観察されたものは重篤な有害事象 8 件（糖尿病の悪化 2 件、膵臓癌、うつ病の悪化、胃癌、前立腺肥大症、冠攣縮性狭心症、両下肢静脈瘤 1 件ずつ。いずれも本品との因果関係は認められなかった。）、新規骨折 1 例（隣接椎体骨折）であり、重篤な有害事象はいずれも本品との因果関係は認められず、また新規骨折発生率は低下していた。以上より、24 ヶ月までの成績において有効性及び安全性上の問題はないと考える。また、米国で実施された疼痛性脊椎圧迫骨折における BKP 治療の臨床試験成績からも術後 24 ヶ月までの有効性及び安全性の確認がなされている。

海外文献等からは術後 36 ヶ月までの報告が最長であり、それによっても大きな問題は認められていない。しかしながら、海外の不具合報告において、新規骨折発生、骨

セメント漏出による臨床症状が発生していることは前述の通りであり、今後も BKP 術後の長期成績を追跡する必要があると考える。

総合機構は、本品の有効性及び安全性を評価する上で、保存治療との比較検討試験が望ましいが、本品の適応は 8 週間の保存加療にて背部痛が改善しない症例であり、症例数が少ないこと及び長期の保存治療を強いることにより対照群の設定が困難であることを考慮し、本臨床試験では単腕試験で実施したとする申請者の見解を了承した。また、本邦で実施された 3 ヶ月の臨床試験に加え、米国での 24 ヶ月の臨床試験及び欧州での保存治療の治療成績を参考とすることで保存治療による自然歴と BKP の治療成績を比較検討できるとする申請者の見解は概ね妥当であると考え、専門協議の結果も踏まえ本品の有効性及び安全性は評価可能であると判断した。

本品の有効性評価については、臨床試験において術後早期より骨折椎体の椎体高の復元及び除痛効果が得られており、本品の有効性が確認された。一方で、臨床試験では術後 3 ヶ月以内の新規骨折が特に BKP 実施椎体の隣接椎体に発生しており、無症候性のものが多く認められた。これらは BKP 治療による合併症の可能性とともに患者自身の持つ骨粗鬆症に由来する骨脆弱性の結果としての骨折の可能性も考慮されるが、BKP 術後の新規椎体骨折の発生に対しては X 線及び臨床所見による定期的なフォローアップの実施が必要であり、それらの情報を使用者に情報提供するとともに、新規骨折が発生した場合の治療等、適切な措置が必要と考える。また、セメント漏出については、臨床試験上無症状であったが有害事象として起こっており、現時点で考えられるあらゆるセメント漏出回避につながる情報は使用者に情報提供する必要があると考えるとともに、万一、セメント漏出による健康被害が発生した場合の適切かつ迅速な措置も重要と考える。従って、本品の使用にあたっては、本品の特性を十分に理解した医師が、緊急措置を行うことができる施設で、本品の使用方法、適応を遵守して使用することが必要であると考ええる。

また、本品を用いた治療の治験対象以外へ適応した場合の有効性及び安全性については、現時点で十分な情報が得られておらず、新規骨折やセメント漏出等の潜在的なリスク等を考えると、本品の適応は原則としては臨床試験で確認された範囲であることが妥当と判断し、適応を「原発性骨粗鬆症による 1 椎体の急性期脊椎圧迫骨折で、十分な保存加療によっても疼痛が改善されない患者」とすることが妥当と判断した。さらに、本品を用いた治療の長期成績は現時点で十分な情報がないことから、市販後の使用成績調査において長期成績を含めた本品の有効性及び安全性を確認することが必要と考えた。

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。

【GCPに係る書面及び実地調査結果】

薬事法第14条第5項の規定に基づくGCPに係る書面調査が実施され、問題は認められなかったことから、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

本品の審査における論点は、(1) 提出された臨床試験成績から本品の有効性及び安全性評価が可能か、(2) 本品の適応疾患の妥当性 (3)本品を用いた治療の長期成績についてであった。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) 本臨床試験は単腕試験であるが、保存療法を8週間行っても奏効しない患者を対象に本品を使用し、短期間で有意に疼痛が軽減されていること、外挿可能であると判断された欧州臨床試験においては保存療法との比較において、早期の除痛効果が確認されていることから、術前後の比較による本品の有効性及び安全性の検証は可能であると判断した。一方、本臨床試験において重篤ではないものの有害事象として新規椎体骨折、セメント漏出が認められたことから、本品の使用にあたっては、本品の特性を十分に理解した医師が、緊急措置を行うことができる施設で、本品の使用法、適応を遵守して使用することが必要であると考え、承認条件1及び2を付すことが妥当と判断した。

(2) 本品を用いた治療の試験対象以外へ適応した場合の有効性及び安全性については、現時点で十分な情報が得られておらず、新規骨折やセメント漏出等の潜在的なリスク等を考えると、本品の適応は原則としては臨床試験で確認された範囲である、原発性骨粗鬆症患者で1椎体の急性期脊椎骨折で十分な保存加療を行っても疼痛の改善されない症例とすることが妥当と判断した。

(3) 本品を用いた治療における長期成績については、現時点で十分な情報が得られていないことから、市販後使用成績調査において、長期有効性及び安全性を確認することが必要であると考え、承認条件3を付すことが妥当と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は「使用目的」及び「適応疾患」を次のように変更し、以下の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

<KYPHON BKP システム>

適応疾患に対し、骨折椎体内のキャビティを形成する。

<KYPHON BKP 骨セメント HV-R>

適応疾患に対し、骨折椎体の椎体高を復元し、疼痛を緩和させる。

適応

原発性骨粗鬆症による 1 椎体の急性有痛性脊椎圧迫骨折で、十分な保存治療によっても疼痛が改善されない症例。

承認条件

1. 適切な教育プログラムの受講により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び医療チームによって適用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. 適応領域の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた手技に伴う緊急時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. 市販後使用成績調査により長期成績を観察し、経年毎の解析結果を毎年報告すること。

なお、BKP システムは新使用方法医療機器、BKP 骨セメントは新効能医療機器であるため、いずれにおいても再審査期間は 3 年とすることが適当であるとする。また、生物由来材料及び特定生物由来材料のいずれにも該当しないとする。

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) Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ransam J, Eastell R, Shabe P, Talmadge K, Boonen S. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 373:1016-24, 2009.
- (2) 長谷川雅一, 市村正一, 里見和彦, 中川智之. 骨粗鬆症性椎体骨折の治療成績と X 線所見における予後不良因子の検討—硬性型フレームコルセットを用いて. 骨・関節・靱帯. 18:383-8, 2005.
- (3) 田中法瑞, 安陪等思, 内山雄介, 長田周治, 早瀬尚文. 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折と経皮的椎体形成術の適応: 椎体内クレフトの意義. 脳外誌. 18:106-12, 2009.
- (4) Fribourg D, Tang C, Sra P, Delamarter R, Bae H. Incidence of subsequent vertebral fracture after kyphoplasty. *Spine*. 29:2270-6, 2004.
- (5) Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 285:320-3, 2001.
- (6) FDA Public Health Web Notification*: Complications Related to the Use of Bone Cement and Bone Void Fillers in Treating Compression Fractures of the Spine. Original Publication: October 31, 2002.