

平成 25 年 8 月 28 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 医療用品 04 整形用品
[一般的名称] 全人工肩関節
[販 売 名] エクリス・リバーズ人工肩関節
[申 請 者] TORNIER S.A.S
[申 請 日] 平成 23 年 8 月 26 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 8 月 28 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品の使用については関連学会との連携が必要であると判断されたことから、承認条件にその旨を明記することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

肩関節置換術に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 25 年 8 月 2 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] : 全人工肩関節

[販 売 名] : エクリス・リバーズ人工肩関節

[申 請 者] : TORNIER S.A.S

(選任製造販売業者 : バイオジェネシス株式会社)

[申 請 年 月 日] : 平成 23 年 8 月 26 日

[特 記 事 項] : なし

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審 査 結 果

平成 25 年 8 月 2 日

[類別] : 医療用品(04) 整形用品
[一般的名称] : 全人工肩関節
[販売名] : エクリス・リバーズ人工肩関節
[申請者] : TORNIER S.A.S
(選任製造販売業者：バイオジェネシス株式会社)
[申請年月日] : 平成 23 年 8 月 26 日

審査結果

「エクリス・リバーズ人工肩関節」(以下「本品」という。)は、関節窩コンポーネントを球状ヘッドに、上腕骨頭コンポーネントを凹型の半円形シェルとしたリバーズ型(解剖学的形状を反転させた)人工肩関節システムである。リバーズ型人工肩関節システムは、アナトミカル型の成績不良因子であった肩腱板機能不全を伴うような症例においても有効性が期待されている。

非臨床試験として、機械的安全性及び性能等に関する試験成績が提出され、臨床使用において特段の問題はないことを確認した。臨床評価として、腱板断裂関節症や修復不能な広範囲腱板断裂に対する類似のリバーズ型人工肩関節システムを含む海外文献に基づいた有効性及び安全性の臨床評価報告及び本品を用いた韓国市販後調査が提出された。本品の評価にあたって、まず、海外類似医療機器を含む臨床成績に基づき、海外でのリバーズ型人工肩関節システム一般の公知性を評価した。次に、本品の臨床上的有効性及び安全性について、本品と海外類似品の構造・臨床成績の同等性、及び本品を用いた韓国市販後調査が類似品の文献報告と同等であることなどから評価を行った。有効性については腱板断裂患者等において、アナトミカル型では得ることができない肩関節機能の改善が確認された。安全性に関しては、合併症発生率や再手術率がアナトミカル型よりもやや高いものの、個々の合併症自体は既知の事象でリスク管理可能であり、肩甲骨ノッチングなどの機器特有の有害事象も手術手技の成熟とともに減少傾向にあることから、リバーズ型人工肩関節システムであることでメリットのある病態をもつ患者群に限定した使用をすることで本品を臨床現場に提供することは意義があるものと考えた。本品使用にあたっては、本品特有の合併症を最小限に抑えるため、適切な患者選択を実施でき、かつ本品の手技に習熟した医師により使用されるよう、安全性を向上する手段として、講習会・トレーニングプログラムなどを講ずる必要があると考えた。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を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

本品は、腱板断裂性関節症、腱板広範囲断裂などの腱板機能不全を呈する症例に対して用いる人工肩関節である。

承認条件

肩関節置換術に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

以上

審 査 報 告

平成 25 年 8 月 2 日

1. 審議品目

[類 別] : 医療用品(04) 整形用品
[一 般 名 称] : 全人工肩関節
[販 売 名] : エクリス・リバーズ人工肩関節
[申 請 者] : TORNIER S.A.S.

(選任製造販売業者: バイオジェネシス株式会社)

[申 請 年 月 日] : 平成 23 年 8 月 26 日

[申請時の使用目的] : [使用目的]

本品は、肩関節面を全置換するための全人工肩関節である。

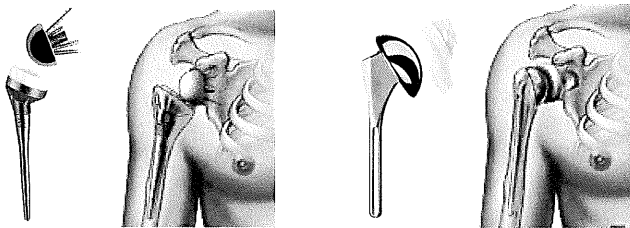
[主な適応症]

- ・変形性肩関節症
- ・リウマチ性関節炎
- ・外傷性肩関節症
- ・上腕骨骨頭壊死
- ・肩関節固定術や切除関節形成術では満足できる結果が得られないと考えられる場合
- ・リビジョン

[特 記 事 項] なし

2. 審議品目の概要

「エクリス・リバーズ人工肩関節」(以下「本品」という。)は、従来の臼蓋側と骨頭側が解剖学的形状で再現されるアナトミカル型と異なるコンセプトを採用し、関節窩コンポーネントを球状ヘッドに、上腕骨頭コンポーネントを凹型の半円形シェルとした、解剖学的形状を反転させたリバーズ型人工肩関節システムである。本品使用時には、関節窩をリーミングした平坦部分にベースプレートを設置し半球状のヘッドを取り付け、また上腕骨にステムを挿入後凹型のポリエチレンインサートを設置する。



左図: リバーズ型人工肩関節(本品)とリバーズ型人工肩関節置換術の例

右図: アナトミカル型人工肩関節とアナトミカル型肩関節置換術の例

本品は、以下のコンポーネントから構成される。

A. 上腕骨コンポーネント

A-1. ステム

A-3. スペーサー

B. 関節窩コンポーネント

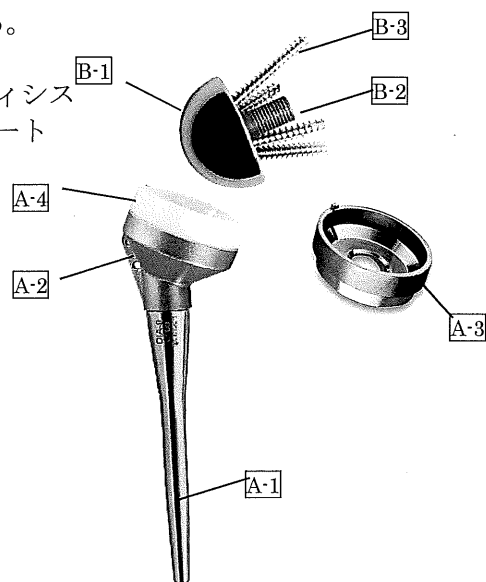
B-1. グレノイドスフェア

B-2. ベースプレート

B-3. ボーンスクリュー

A-2. メタフィシス

A-4. インサート



3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

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、以下のようなものであった。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通達」（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】

腱板断裂に対しては、まずは安静や活動の制限、筋力をつけるための理学療法、鎮痛剤が試される。これらの保存療法では、腱板機能が回復しない又は疼痛が続く場合は腱板を修復する手術の適応となる。しかし腱板断裂関節症や修復不能な広範囲腱板断裂に対しては、このような手術をしても疼痛の緩和にはある程度効果があるが、肩の挙上能、自動可動域を獲得することは困難である。また、従来のアトムカル型人工肩関節は、腱板機能に依存しているため、腱板機能が修復不能な肩関節症の適応ではない。このような患者に対しては、リバース型人工肩関節開発までは有効な治療は事実上存在していなかった。

リバース型人工肩関節システムは 1985 年フランスの Grammont によって開発され、肩関節中心が従来よりも肩甲骨の内側に移動することで三角筋が上腕骨の動作をより大きくコントロールし、腱板機能が欠損していても関節の安定化が図られるため、肩関節機能を回復できる。このモデルに改良が加えられ、1992 年 Depuy 社の Delta 人工肩関節システムが欧州で CE マークを取得した。1999 年 Tornier 社は、XXXXXXXXXX、リバース型人工肩関節の開発に着手し、2002 年より欧州及び豪州にて販売を開始し、2004 年に

FDA510(k)を取得した。その後、2005年から、ベースプレートとグレノイドスフェアの接続及びベースプレートと関節窩の固定性の向上を目的に、スクリューとベースプレートに改良を加えた第2世代品である本品を販売開始した。

近年では、近隣アジア諸国でも本品を含む“リバー型人工肩関節”が認可され、欧米人に比較して体格の小さいアジア人にも十分使用可能であることが証明されつつあり、腱板断裂関節症に対する世界的な標準的治療法となっている。しかしながら、本邦ではこれまでリバー型人工肩関節は導入されておらず、高い臨床的ニーズがある。

なお、申請者は本品を国内に導入すべく、海外臨床試験を添付したとして「改良医療機器・臨床あり」区分で申請を行ったが、総合機構は、本品が「従来のアナトミカル型の適応とならない、広範囲腱板断裂を呈する病態」（新規治療法）を適応とすること、手術手技がアナトミカル型とは異なることから合併症頻度が高い懸念や、本品特有の合併症が存在することなどから、専門協議の意見を踏まえ、「新医療機器」区分において審査を行うことが妥当であると判断した。

【外国における使用状況及び不具合発生状況】

第1世代品は、欧州 CE マーク：2002年、米国 510(k)：2004年、豪州：2002年に承認され、第2世代品である本品は2005年に認可が取得されている。以後、カナダ：2007年、韓国：2007年、香港：2011年、メキシコ：2012年に承認され、2012年までに第1世代品と合わせて2万症例以上の販売実績がある。

本品である第2世代品の海外市販後不具合の報告状況としては、2005～2012年において計 11 件（約0.4%）報告されている。最も報告件数の多かった内容はスフェア固定スクリュー関連のトラブル（グレノイドスフェアとベースプレートの接続に関するもの）であり計 10 件（約0.3%）認めている。定期的にリスク分析・評価を行い、固定スクリューを使用前に手締めするなど手技書に従った操作の徹底等のリスク低減措置が講じられている。

ロ．仕様の設定に関する資料

人工肩関節について引用する公的基準及びガイダンス等はない。本品の特性を踏まえて「人工股関節審査ガイドライン」および「人工膝関節審査ガイドライン」を参考に、可動域、摺動面の摩耗特性、上腕骨コンポーネントの接続部強さ、関節窩コンポーネントの接続部強さ、疲労強度が品目仕様に設定された。また、生物学的安全性、無菌性の保証についても設定された。

総合機構は、仕様の設定に関する資料について、設定項目及び規格値に関して、後述の「ホ．性能及び効能に関する資料」の結果も踏まえて承した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

安定性及び耐久性について、本品と同一の原材料、製造工程、滅菌方法及び包装材料の既承認品があるため、試験が省略された。

総合機構はこれを了承した。

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（以下、「基本要件」という。平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器の製造管理及び品質管理規則（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ．機器の性能を裏付ける試験に関する資料

[物理化学的特性]

物理的、化学的特性について、本品と同一の原材料を有する既承認品があるため、試験が省略され、総合機構はこれを了承した。

[生物学的安全性]

生物学的安全性について、本品と同一の原材料、製造工程、滅菌方法を有する既承認品があり、特に不具合も報告されていないため、試験が省略され、総合機構はこれを了承した。

[機械的安全性]

機械的安全性に関する資料として、仕様にも設定された、上腕骨コンポーネントの接続部強さ試験、関節窩コンポーネントの接続強さ試験、摩耗試験が提出された。上腕骨コンポーネントの接続部強さ試験及び関節窩コンポーネントの接続部強さ試験において、本品は後述の海外類似医療機器である DeltaⅢ人工肩関節と同等以上の接続強度が得られた。摩耗試験において、本品は文献より報告された既承認品のアナトミカル型人工肩関節の高分子量ポリエチレンインサートと同等の耐摩耗性を有することが確認された。総合機構は機械的安全性に関する資料について妥当と判断し、これを了承した。

[性能]

性能に関する資料として、仕様にも設定された、可動域試験及び疲労強度試験が提出され、可動域試験については人工肩関節に関する規格である ASTM F1378-05 の規格値を満たし、疲労強度試験については既承認品のアナトミカル型人工肩関節と同等以上の疲労強度を有することが確認された。総合機構は、これらについて了承した。

[臨床評価に関する資料]

本申請は、本品を用いた韓国での臨床成績を添付して申請されたが、審査において、当該臨床成績は、市販後の後ろ向き調査であること、本品と HA コートの有無について違いがあることが判明した。総合機構は、当該臨床成績のみで本品の十分な評価は困難であると考えた。しかしながら、リバー型人工肩関節に関しては、海外で既に多くの使用実績があり、そのコンセプトは確立していることから、文献等を用いて評価を補足することは可能ではないかと考え、海外文献等を追加することで臨床評価が可能であるかについて申請者の見解を求めた。これに対して、申請者より以下に示す臨床評価報告書が提出された。なお、臨床評価は本品以外の海外の類似製品を含む文献をもとに、リバー型人工肩関節のコンセプト検証と広範囲な腱板断裂患者等に対するリバー型人工肩関節の治療成績が臨床的に受け入れ可能であることを示したうえで、韓国市販後調査において本品でも同等の臨床結果が得られていることをもって、本品の臨床上的有効性及び安全性評価を実施している。

(1) 文献検索結果に基づく臨床評価について

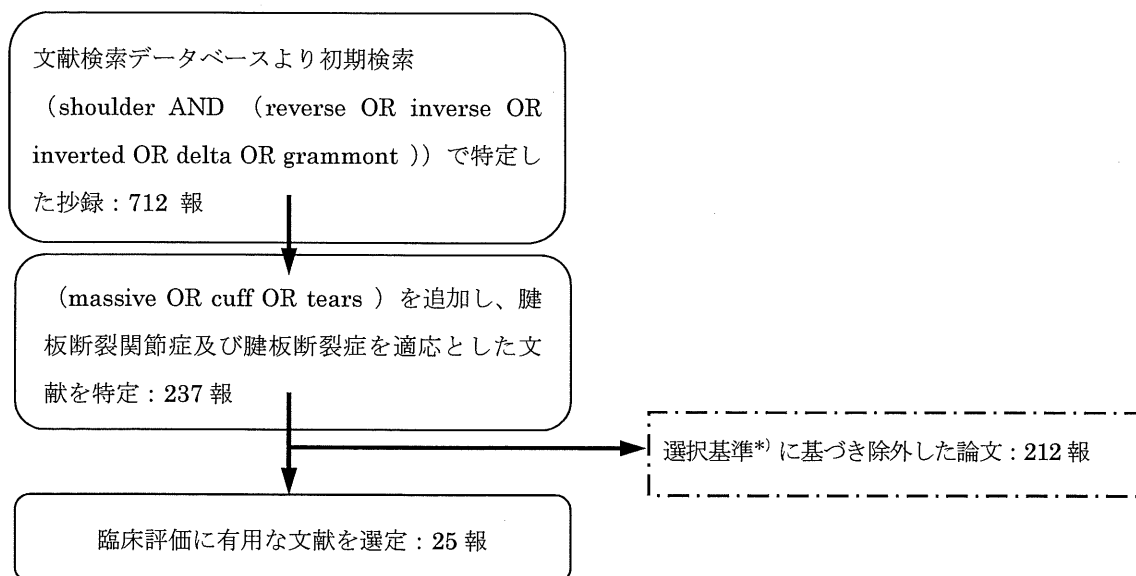
文献検索は、医学・生物学データベース PubMed を用い、下図に示すフローチャートのとおり抽出した結果、25 報が該当し、これらを臨床評価に供した。

・文献検索方法

検索データベース： PubMed (医学・生物学データベース)

検索キーワード： 以下の検索フローに明記

検索フロー：



選択基準*)

受入基準	・ 関連するコンポーネント (reverse glenoid component types) ・ 調査に含めるインプラントのタイプ (Aequalis Reversed, Delta/Delta III※)
除外基準	・ 動物試験 ・ 英語、ドイツ語、フランス語以外の言語 ・ リバース型肩関節以外のインプラント・他の関節又は技術・異なる手術手技 ・ 症例研究 (出来るだけ 50 例以上の多数症例の評価のため) ・ 生体力学的研究又は推測 (臨床評価が目的のため)

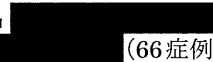
※) Delta/DeltaIIIを調査に含めることとした妥当性の根拠は後に述べる。

以下の表 1 に 25 報を示す。なお、選定文献中に使用されたエクリス・リバース人工肩関節のベースプレートについて、申請者が特定し得た内容を右列に記す。

表 1. 臨床評価に用いた 25 報

No	タイトル／著者／出典	症例数と使用された機器 (本品についてはベース プレートの詳細を記載)
1	Indications for reverse shoulder replacement A systematic review (リバース型人工肩関節全置換術の適応: 系統的レビュー) Smith CD, Guyver P, Bunker TD J Bone Joint Surg Br. 2012 May;94(5):577-83.	全 455 例中 本品  DeltaIII含む
2	A Systemic Review of the Reverse Shoulder Replacement in Rotator Cuff Arthropathy, Rotator Cuff Tears, and Rheumatoid Arthritis (回旋筋腱板関節症、回旋筋腱板断裂および関節リウマチにおけるリバース型人工肩関節全置換術に関する系統的レビュー) Khan WS, Longo UG, Ahrens PM, denaro V, Maffulli N. Sports Med Arthrosc.2011 Dec;19(4):366-79.	全 697 例中 本品  DeltaIII他含む
3	An evaluation of the radiological changes around the Grammont reverse geometry shoulder arthroplasty after eight to12 years (埋植 8~12 年後の Grammont リバース型人工肩関節形成術周囲の放射線学的変化の評価) Melis B, DeFranco M, Ladermann A, MoleD, Favard L, Nerot C, Maynou C, Walch G. J Bone Joint Surg Br. 2011 Sep;93(9):1240-6.	全 68 例 本品なし (Delta IIIを使用)
4	The Classic: Delta shoulder Prothesis for Rotator Cuff Rupture (古典: 回旋腱板断裂に対する Delta 肩プロテーゼ) Grammont PM, Baulot E. Clin Orthop Relat Res. 2011 Sep;469(9):2424.	全 14 例 本品なし (Delta IIIを使用)
5	Impact of previous rotator cuff repair on th outcome of reverse shoulder arthroplasty (リバース型人工肩関節形成術のアウトカムに対する回旋腱板修復既往の影響) Sadoghi P, Vavken P, Leithner A, Hochreiter J, Weber G, Pietschmann MF, Muller PE.	全 68 例 本品なし (Delta IIIを使用)

	J Shoulder Elbow Surg.2011 Oct20(7):1138-46.Epub2011 Mar 30.	
6	The DeltaIIIreverse shoulder replacement for cuff tear arthropathy –a single centre study of 50 consecutive procedures (腱板断裂関節症に対する DeltaIIIリバーズ型人工肩関節置換術:一連の 50 症例に関する単一施設研究) Naveed MA, Kitson J, Bunker TD. J Bone Joint Surg Br.2011 Jan;93(1):57-61.	全 50 例 本品なし (Delta IIIを使用)
7	Scapular Notching Recognition and Strategies to Minimize Clinical Impact (肩甲骨ノッチング:臨床的な影響を最小限にするための認識と戦略) Nicholson GP, Strauss EJ, Sherman SL. Clin Orthop Relat Res.2011Sep;469(9):2521-30.	全症例数不明 [Redacted] DeltaIII含む
8	Scapular Notching in Reverse Shoulder Arthroplasty: Is It Important to Avoid It and Now? (リバーズ型人工肩関節形成術における肩甲骨ノッチング:回避することは重要であるか?またその方法とは?) Levigne C, Garret J, Boileau P, Alami G, Favard L, Walch G. Clin Orthop Relat Res.2011 Sep;469(9):2512-20.	全 461 例中 [Redacted] DeltaIII含む
9	Shoulder arthroplasty: Evolving techniques and indications (肩関節形成術:進化していく術式と適応) Walch G, Boileau P, Noel E. Joint Bone Spine.2010 Dec77(6):501-5.Epub 2010 Oct 18.	全症例数不明 [Redacted] DeltaIII含む
10	Medium term results of reverse total shoulder replacement in patients with rotator cuff arthropathy (腱板断裂関節症患者におけるリバーズ型人工肩関節全置換術の中期成績) Sayana MK, Kakarala G, Bandi S, Wynn-Jones C. Ir J Med Sci.2009 Jun;178(2):147-50. Epub 2008 Dec 4.	全 19 例 本品なし (Delta IIIを使用)
11	Total Reverse Shoulder Arthroplasty: European Lessons and Future Trends (リバーズ型人工肩関節形成術:欧州の教訓および今後の傾向) Seebauer L. Am J Orthop(Belle Mead NJ). 2007 Dec;36(12 Suppl 1):22-8.	全 457 例中 [Redacted] DeltaIIIシリーズ含む
12	Glenosphere Disengagement A Potentially Serious Default in Reverse Shoulder Surgery (グレンスフェア離脱:リバーズ型人工肩関節手術における潜在的に深刻な欠陥) Middernacht B, De Wilde L, Mole D, Favard L, debeer P. Clin Orthop Relat Res.2008 Apr;466(4):892-8. Epub 2008 Feb 21.	全 407 例中 本品 [Redacted] (65 症例) DeltaIIIシリーズ含む
13	Predictors of Scapular Notching in Patients Managed with the DeltaIII Reverse Total Shoulder Replacement (DeltaIIIリバーズ型人工肩関節置換術で加療した患者における肩甲骨ノッチング予測因子) Simovitch RW, Zumstein MA, Lohri E, Helmy N, Gerber C. J Bone Joint Surg Am. 2007 Mar;89(3):588-600.	全 77 例中 本品なし (Delta IIIを使用)

14	Treatment of Painful Pseudoparesis Due to Irreparable Rotator Cuff Dysfunction with the Delta III Reverse-Ball-and-Socket Total Shoulder Prosthesis (Delta III リバースボールソケット全人工肩関節を用いた修復不能な回旋腱板機能不全による有痛性偽性麻痺の治療) Werner CM, Steinmann PA, Gilbert M, Gerber C. J Bone Joint Surg Am. 2005 Jul;87(7):1476-86.	全 58 例中 本品なし (Delta III を使用)
15	Grammont reverse prosthesis: Design, rationale, and biomechanics (Grammont リバース型人工肩関節: デザイン、原理および生体力学) Boileau P, Watkinson DJ, Hatzidakis AM, Balg F. J Shoulder Elbow Surg. 2005 Jan-Feb;14(1 Suppl S):147S-161S.	全 45 例中 本品なし (Delta III を使用)
16	Grammont inverted total shoulder arthroplasty in the treatment of glenohumeral osteoarthritis with massive rupture of the cuff: Result of a multicentre study of 80 shoulders (腱板広範囲断裂を伴う上腕骨関節窩変形性関節炎の治療における Grammont リバース全人工肩関節形成術-80 肩に関する多施設共同試験結果-) Sirveaux F, Favard L, Oudet D, Huquet D, Walch G, Mole D. J Bone Joint Surg Br. 2004 Apr;86(3):388-95.	全 80 例中 本品なし (Delta III を使用)
17	Inferior tilt of the glenoid component does not decrease scapular notching in reverse shoulder arthroplasty: results of a prospective randomized study (グレンオイドコンポーネント下部の傾斜はリバース型人工肩関節における肩甲骨ノッチングを低減しない: 前向き無作為研究の結果) Edwards TB, Trappey GJ, Riley C, O'Connor DP, Elkousy HA, Gartsman GM. J Shoulder Elbow Surg. 2012 May;21(5):641-6.	全 42 例中 本品   (42 症例)
18	Scapula Fractures After Reverse Total Shoulder Arthroplasty: Classification and Treatment (リバース型人工肩関節全置換術後の肩甲骨骨折: 分類と治療) Crosby LA, Hamilton A, Twiss T. Clin Orthop Relat Res. 2011 Sep;469(9):2544-9.	全 400 例中 本品なし (Delta III 及び Equinox を使用)
19	Reverse Prostheses in Arthropathies with Cuff Tear: Are Survivorship and Function Maintained Over Time? (腱板断裂関節症に対するリバース型人工肩関節置換術: 生存率および機能は長期にわたり維持されているか) Favard L, Levigne C, Nerot C, Gerber C, De Wilde L, Mole D. Clin Orthop Relat Res. 2011 Sep;469(9):2469-75.	全 527 例中 本品   (66 症例) Delta III 含む
20	A radiographic analysis of the effects of prosthesis design on scapular notching following reverse total shoulder arthroplasty (人工関節のデザインがリバース型人工肩関節全置換術後の肩甲骨ノッチングに及ぼす影響に関する X 線画像分析) Kempton LB, Balasubramaniam M, Ankerson W, Wiater JM. J Shoulder Elbow Surg. 2011 Jun;20(4):571-6.	全 65 例中 本品  Zimmer 社製品含む
21	Reverse Total Shoulder Arthroplasty Improves Function in Cuff Tear Arthropathy (腱板断裂関節症におけるリバース型人工肩関節全置換術による機	全 71 例 機種: 非特定

	能改善) Nolan BM, Ankerson E, Wiater JM. Clin Orthop Relat Res.2011 Sep;469(9):2476-82.	
22	Indications for Reverse Total Shoulder Arthroplasty in Rotator Cuff Disease (回旋腱板症におけるリバース型人工肩関節全置換術の適応) Drake GN, O'Connor DP, Edwards TB. Clin Orthop Relat Res. 2011 Jun;468(6):1526-33.	全症例数不明 本品 [REDACTED] DeltaIIIその他含む
23	Scapular notching in reverse shoulder arthroplasty (リバース型人工肩関節置換術における肩甲骨ノッチング) Leveigne C, Boileau P, Favard L, Garaud P, Mole D, Sirveaux F, Walch G. J Shoulder Elbow Surg 2008	全 337 例中 本品 [REDACTED] (46 症例) DeltaIII含む
24	Reverse Total Shoulder Arthroplasty: A Review of Results According to Etiology (リバース型人工肩関節全置換術: 病因による成績のレビュー) Wall B, Nove-Josserrand L, O'Connor DP, Edwards TB, Walch G. J Bone Joint Surg Am.2007 Jul;89(7):1476-85.	全 240 例中 本品 [REDACTED] (31 症例) DeltaIII含む
25	Reverse prosthesis and os acromiale or acromion stress fracture (リバース型人工肩関節と肩峰または肩峰突起の疲労骨折) Mottier F, Wall B, Nove-Josserrand L, Galosy Guibal L, Walch G. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.2007 Apr;93(2):133-41.	全 240 例 [REDACTED] で左記に該当する 21 名 DeltaIIIその他含む

なお、文献検索により抽出されたリバース型人工肩関節に関する報告のうち、本品および本品の前世代品単独の成績は 25 報中 1 報(No.17)である一方、本品および本品の前世代品と類似医療機器が混在した文献が 25 報中 14 報、類似医療機器のみの文献が 25 報中 10 報であった。類似医療機器として、[REDACTED] となった、DeltaIII人工肩関節（本邦未承認）も評価の対象とした。

また、文献から知見をまとめるにあたり、以下のような重み付けを行った。

A：システマティックレビュー/レビュー

B：前向き研究で、研究デザイン、被験者背景、試験成績に関する記載が為されている

C：後ろ向き研究で、研究デザイン、被験者背景、試験成績に関する記載が為されている

D：その他、客観的に臨床評価が可能な情報が含まれるか、または安全性評価に重要な情報が含まれる

上記を基に、有効性に関する報告と安全性に関する報告に区分した。有効性及び安全性については A を主体に臨床評価を行い、B 及び C の報告は A 内容を支持しうるものか否かについて考察するにとどめることとした。D の報告は参考データとして記載した。

重み付けの結果は以下の表 2 のとおりであった。

表 2. 臨床データの重み付けの結果

評価	A	B	C	D	合計
報告 (No.)	5 報 (1,2,7,11,22)	5 報 (4,5,6,14,16)	6 報 (3,10,15,18,21,24)	9 報 (8,9,12,13,17,19,20,23,25)	25 報

<A の文献の概要>

文献No.1及び2はシステマティックレビューであり、2011-2012年に報告され、最近の知見に基づいた内容であることから、以下にこれらの文献を中心にその概要を記載する。

これらのレビューはいずれも、リバース型人工肩関節は開発当初腱板断裂関節症に用いられていたが、徐々に腱板断裂関節症と同様に“偽性麻痺”を呈する広範囲で修復不能な腱板断裂にも用いられるようになり、更には関節リウマチ、人工関節置換術失敗の再置換症例、上腕骨近位端骨折、腫瘍切除後の再建術などにも使用が拡大したものの、合併症発生率に大きなばらつきがあることから、腱板断裂関節症に使用した場合と、その他の場合について比較検討するために行われた研究である。

文献 No.1

22 報の文献に基づいて、リバース型人工肩関節の適応病態ごとの成績、臨床スコア、合併症発生率について確認し、リバース型人工肩関節の適応について検討を行ったシステマティックレビューである。評価対象の文献の詳細は表 3 に提示する。

主に以下の 6 つの病態に使用した際の成績について検討されている。

・ 腱板断裂関節症 (3 報)

偽性麻痺を呈する症例で、8 から 24 カ月の追跡期間において、疼痛は改善し、機能的な可動域についても、回旋を除き良好に回復した (外旋平均 7 から 14° 内旋平均 L3 レベル) 結果であった。

・ 修復不能な広範囲の腱板断裂 (3 報)

腱板断裂関節症とほぼ同等の疼痛スコア、臨床スコア、可動域の改善を認めた。術前挙上 90 度未満の患者の方が、90 度以上可能であった患者よりも成績良好で満足度が高いという考察があった。

・ 関節リウマチ (2 報)

他の適応よりも、60 歳未満の患者が多く、術前の機能スコア・疼痛スコアが低かった。改善の程度は術前の状態に依存し、感染症など合併症も 11 から 17% で発生し高値であった。

・上腕骨近位端骨折（6 報）

腱板断裂関節症よりも臨床成績の改善はやや不良で、外転 90 から 100 度で、外旋、内旋もばらつきがあると報告があった。RDS（反射性交感神経性ジストロフィー）の合併症報告が散見され、異所性骨化も 2 報で確認された。これらはフォローアップ期間の違いによる可能性も示唆された。

・骨折後後遺症（3 報）

少数報告例であるが、腱板関節断裂症とほぼ同様に術前の機能制限や高いレベルの疼痛が手術によって改善し、合併症発生は低率であった。

・再置換術（9 報）

様々な原因で再置換術が行われるが、いずれも可動域改善と除痛は限定的であり、合併症が他の適応に比べ高頻度であった。

合併症に関して、腱板断裂関節症に使用した際に認められる主要な事象（括弧内は腱板断裂関節症での合併症発生率）は、脱臼[2 から 2.8%]、感染症[0 から 4%]、グレンオイド緩み[0 から 4%]、肩峰骨折[1.4 から 4%]、神経麻痺 [0 から 1.4%]、の 5 項目と、画像上明らかだが末期まで顕在化しない合併症である肩甲骨ノッチング[49 から 70%]であるとされた。腱板断裂関節症以外の使用症例に関しても同様の項目について主に調査が行われた（表 3）。前記のように、項目にもよるが、適応病態ごとに合併症発生率にも違いがあった。

なお、考察にて、これらリバーズ型人工肩関節の有効性及び安全性について、選択機器のデザイン、セメント使用の有無、アプローチ手法の違い、リハビリプロトコル、術者経験など多様な要因が関連することが指摘された。

表 3. 文献 No.1 において抽出された文献の成績詳細

< リバース型人工肩関節の適応毎の有効性及び安全性評価 >

適応	著者	症例数	疼痛スコア		臨床スコア		自動挙上 (°)		合併症		他
			改善率	最終 (0% = BEST)	改善率	最終	改善	最終	脱臼	感染	
腱板断裂関節症	Wall et al	59	67%	21%	43% (CS)	65 (CS)	66	142	NR	NR	NR
	Nolan et al	71	56%	14%	35% (CS)	62 (CS)	41	121	2例	0	1例
	Naveed et al	50	NR	84% Mild or no pain	46% (ASES)	65 (ASES)	NR	105	1例	2例	0
	Wall et al	34	56%	19%	36% (CS)	63 (CS)	49	143	NR	NR	NR
広範囲腱板断裂	Boileau et al	25	52%	26%	30% (CS)	56 (CS)	41	123	0	0	2.3%
	Mullen et al	60	44%	19%	42% (CS)	75 (CS)	81	134	1.6%	1.6%	NR
	Rittmeister et al	6	89%	6%	46% (CS)	63 (CS)	NR	NR	0%	17%	経肩峰アプローチ後癒合不全 75%
	Holcomb et al	9	71%	3%	65% (ASES)	90 (ASES)	74	131	0%	11%	肩甲棘骨折 11%
関節リウマチ	Buquin et al	41	17%	4%	44 (CS)	69 (CS)	97	140	2.4%	0%	2.4%
	Terragoli et al	18	NR	NR	59 (CS)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Klien et al	20	NR	NR	68 (CS)	NR	123	NR	5%	10%	0%
	Gallinet et al	16	13%	NR	53 (CS)	NR	98	NR	0%	15%	0%
上腕骨近位端骨折	Cazenave et al	36	20%	NR	53 (CS)	NR	NR	NR	11%	3%	0%
	YOUNG et al	10	20%	NR	65 (ASES)	NR	115	NR	0%	0%	0%
	Boileau et al	4	NR	26%	42% (CS)	61 (CS)	66	122	0%	0%	0%
	Klic et al	19	NR	21%	39% (CS)	48 (CS)	50	91	NR	NR	NR
骨折後後遺症	Wilts et al	16	40%	30%	35% (ASES)	63 (ASES)	52	105	0%	0%	0%

(NR : Not reported CS : Constant score ASES : 米国肩肘関節外科学会スコア)

< 人工肩関節置換例のリバース型人工肩関節への再置換術に対する有効性及び安全性評価 >

適応	著者	症例数	疼痛スコア		臨床スコア		自動挙上 (°)		合併症		他
			改善率	最終 (0% = BEST)	改善率	最終	改善	最終	脱臼	感染	
上腕骨骨折術後失敗例	Boileau et al	17	NR	45%	32% (CS)	46 (CS)	57	113	12%	19%	上腕骨スラム緩み 6%、血腫 6%
	Levy et al	29	44%	31%	30% (ASES)	52 (ASES)	35	73	10%	3%	上腕骨スラム緩み 3%
	Wall et al	45	47%	25%	33% (CS)	52 (CS)	60	118	NR	NR	上腕骨スラム緩み 2%、上腕骨骨折 24%
	Cuff et al	22	28%	35%	25% (ASES)	57 (ASES)	36	80	5%	0%	5%
再置換	ベースプレート不具合	14	50%	26%	47%	70 (ASES)	61	118	7%	0%	血腫 7%
	上腕骨骨折術後失敗例	8	32%	46%	27% (CS)	41 (CS)	50	94	0%	0%	12.5%
	挫傷の適応混在	28	NR	NR	NR	56 (ASES)	35	83	0%	4%	骨折 11%、血腫 8%、上腕骨溝浸食 4%
	感染	11	NR	NR	10% (CS)	55 (CS)	NR	NR	9%	9%	血腫 9%
人工肩関節術後腱板不全	Flury et al	21	57%	30%	39%	56 (CS)	54	97	0%	10%	上腕骨骨折 38%、血腫 14%、静脈血栓 5%

(NR : Not reported CS : Constant score ASES : 米国肩肘関節外科学会スコア)

Constant Shoulder Score (コンスタントスコア: 疼痛、日常生活機能、可動域、筋力 最高 100 点)

ASES (米国肩肘関節外科学会スコア: 疼痛、不安定性、日常動作、関節可動域、特定の理学的徴候及び強度 最高 100 点)

文献 No.2

腱板断裂関節症、関節症を伴わない腱板断裂、関節リウマチの 3 適応を代表して、本システマティックレビューが行われた。18 報（腱板断裂関節症 7 報、腱板断裂 7 報、関節リウマチ 4 報）が抽出され、計 678 名、697 肩（内訳として、腱板断裂関節症群 213 肩（30.6%）、関節症を伴わない腱板断裂群 430 肩（61.7%）、関節リウマチ群 54 肩（7.7%））が検討された。平均年齢は、腱板断裂関節症群 69（34 から 87）歳、腱板断裂群 70（42 から 88）歳、関節リウマチ群 67（34 から 86）歳であった。

<有効性>

表 4. 文献 No.2 における有効性のまとめ

	Constant Score (CS)		疼痛 (CS 副次項目)		ASES		疼痛 (ASES 副次項目)		自動挙上(°)		自動外転(°)		外旋(°)	
	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後
腱板断裂関節症 (213肩)	19 (4~55)	63 (18~93)	3	13 (4~15)	/	/	/	/	61 (30~130)	132 (90~160)	/	140	12 (-40~50)	16 (0~45)
関節症を伴わない 腱板断裂 (430肩)	23 (4~59)	59 (34~85)	3 (0~11)	12 (3~15)	34 (0~87)	75 (15~100)	18 (0~50)	42 (5~50)	72 (0~180)	131 (10~180)	45 (0~160)	117 (0~180)	14 (-60~90)	30 (-60~90)
関節リウマチ (54肩)	18 (4~25)	61 (34~86)	1 (0~5)	13 (5~15)	30 (10~63)	79 (23~98)	/	/	59 (10~85)	126 (0~180)	63 (30~93)	120 (0~180)	21 (-5~90)	45 (-10~75)

3 群に関して大きな傾向の変化はなく、臨床スコアは上昇し、疼痛・可動域とも改善した。

<安全性>

3 群全体において、96 肩（13.1%）で術後合併症が発生していた。なお、全体の 15.9%に当たる腱板断裂関節症群 111 肩で再手術/再置換の記述がないため、腱板断裂関節症の再手術・再置換術に関しては 102 肩での発生率である。各群の合併症の詳細は以下の通りである。

- 腱板断裂関節症群 213 肩（再手術・再置換に関しては 102 肩）
：合併症 24 例（11.2%）、再手術 9 例（8.8%）、再置換術 8 例（6.0%）
（内容）感染症 8 例、脱臼・亜脱臼 6 例、インプラント周囲骨折 1 例、インサート早期摩耗 1 例、腋窩神経麻痺 1 例、RSD1 例、肺塞栓 1 例
- 関節症を伴わない腱板断裂群（430 肩）
：合併症 56 例（13%）、再手術 28 例（6.5%）、再置換術 22 例（5.1%）
（内容）：コンポーネント脱転・緩み 24 例、インプラント周囲骨折 13 例、感染 9 例、脱臼・亜脱臼 6 例、血腫 2 例、腋窩肉芽腫 1 例、スクリュー折損 1 例
- 関節リウマチ群（54 肩）
：合併症 16 例（29.6%）、再手術 7 例（12.5%）、再置換術 4 例（7.4%）
（内容）：インプラント周囲骨折 7 例、コンポーネント脱転・緩み 5 例、感染 2 例、ドリル折損 2 例

他の 2 群に比し、関節リウマチ群で合併症・再手術の頻度が高かった。全体で最も多い合併症はコンポーネント脱転であり、特にベースプレートの不具合について初期デザイン

の影響を受けていたとの指摘があった。

以上、A の文献をまとめると以下のようであった。

当初腱板断裂関節症を適応としていたが徐々に、関節リウマチ、人工肩関節置換術失敗の再置換症例、上腕骨近位端骨折、腫瘍切除後の再建術などに適応が拡大しているものの、機器のデザイン・コンセプトによる有効性に関しては、適応によらず効果をもたらすことが確認できている。ただし、関節症を伴わない修復不能な広範囲腱板断裂以外の適応については、腱板断裂関節症に比してやや改善率が低いことや、特に関節リウマチ・再置換症例において、合併症発生率が高いことに懸念がある。合併症発生頻度に関しては、機器以外にも、手術手技の影響や適応患者が高齢であることなど複合的な要因から報告にばらつきがあることが述べられている。また、合併症発生を抑制する手技・機器の改良なども認められていることから、徐々に減少傾向にあり、今後も改善していく期待があると結論づけられていた。

その他、B5 報および C7 報の結果をまとめると以下の通りとなった。

<B 及び C の文献 12 報によるリバース人工肩関節の有効性について>

腱板断裂関節症及び修復不能な広範囲腱板断裂を対象疾患とし、平均年齢 60 歳代後半から 70 歳代前半の患者に対してリバース型人工肩関節全置換術を施行した際、Constant Score は術前平均 14-38 点から術後平均 53-78 点まで、ASES スコアは術前平均 19 点から術後平均 65 点まで、OSS スコア (The Oxford Shoulder Score : QOL 評価 (最高 12 点、最低 60 点)) は術前平均 44 点から術後平均 23 点までいずれの臨床スコア評価においても有意な改善を認め、また可動域も前方挙上が術前平均 34 から 73 度から術後平均 100 から 138 度へ、自動外転が術前平均 36 から 63 度から術後平均 90 から 118 度へ統計学的に有意な改善を認めた。外旋は術後改善したという報告が大半であったが、1 報告で有意な減少を認めた。内旋は術前平均 25 度から術後平均 40 度へ改善した報告と、有意な改善は認めなかったという報告があった。いずれにせよ、挙上・外転の著明な可動域の改善により日常生活動作の改善が大きく、患者の満足度は総じて高かった。

<B 及び C の文献 12 報によるリバース肩関節の安全性について>

合併症発生率は 5.2 から 50%、再手術率は 5 から 33%であった。合併症として、感染 4 から 8.6%、関節窩コンポーネントの緩み 5.2 から 6.3%、上腕骨ステムの緩み 1.7 から 4.4%、脱臼・不安定性 2 から 8.6%、骨折 (肩甲棘・肩峰・ステム近傍) 4 から 6.9%、神経症状 1.5 から 1.7%、等が報告されている。

再手術となった主な原因は、脱臼 (観血的整復、インサート入れ替え)、関節窩コンポーネントのゆるみ・脱転 (再置換術)、上腕骨ステムのゆるみ (再置換術)、感染 (洗浄・イ

ンプラント抜去・再置換術)、骨折(整復固定術)であった。これらはアナトミカル型人工肩関節でも認められる既知の事象であり許容範囲であると判断された。

単純 X 線評価において、上腕骨周囲 X 線透亮像が 17 から 57%に、関節窩ベースプレート周囲 X 線透亮像が 3 から 25%、異所性骨化が 75%に認められ、また肩甲骨ノッチングは 30 から 100%に認められた。1 報告を除くすべての報告で、ノッチングの有無と臨床成績とは関連しないという結果であった。ノッチングの出現頻度は、経過観察期間、ベースプレートの設置位置・設置角度、外科的アプローチと関連があった。そのうちノッチングが明らかな原因となり関節窩コンポーネントのゆるみを生じ、再手術を要した症例は文献 No.3 及び 7 に 2 例ずつ計 4 例が存在した。文献 No.3 では、再手術が必要なため脱落症例となった 2 例で術後早期に緩みが生じていた。手術時に関節窩コンポーネントが上方に傾いて設置されたことに起因し、いずれも手術手技が原因と考察されていた。文献 No.7 の 2 例は肩甲骨ノッチングが進行し、関節窩コンポーネントに緩みが生じたと記載がある。これら 4 例とも 2002 年以前に手術された症例であった。その頃から、リバーズ型人工肩関節の手術において、ノッチング等の防止を目的として、ベースプレートをニュートラルもしくは下方に傾けてできる限り低い位置に設置するよう推奨された。なお、関節窩コンポーネントのゆるみを生じたのは、術中関節窩の脆弱性を認め、関節窩骨折を生じた症例、関節窩の著明な骨欠損を有する症例が大半であった。上腕骨 X 線透亮像の有無と臨床成績にも、関連は認めなかったとされている。

また 10 年後のインプラント生存率は全体で 89 から 91% (No.9 及び 19)、腱板断裂関節症に症例を絞ると 94% (No.9) で安定した生存率であり、アナトミカル型人工肩関節の 10 年生存率 95%、15 年生存率 77.7%と同程度であった。

(2) 「韓国市販後調査」による有効性・安全性について

上記 (1) の文献調査においては、リバーズ型人工肩関節について、広範囲腱板断裂患者等に対して一定の有効性及び安全性上大きな問題がないことが確認されたが、これらの文献では、本品使用例に関する報告はわずかであったため、本品に HA コートをした製品を主に使用されたとされる韓国市販後調査における臨床成績の内容を記載する。

ア) 調査計画

アジア人患者に本品を使用した際に有効性及び安全性を評価することを目的に、韓国で行われた試験である。

対象は三角筋の損傷がない患者で、「広範囲にわたる修復不能な腱板断裂や腱板断裂関節症」による疼痛緩和と肩関節機能の回復のために人工肩関節全置換術を行うアジア人で 12 ヶ月以上後ろ向きに追跡できた者と設定された。術後最終観察の時点での臨床所見 (KSSS 総合スコア (韓国肩関節評価システム: 機能、疼痛、充足感、関節可動域、筋力 (強度及び耐久力) 最低 0 点~最高 100 点)、ASES 総合スコア、単純 X 線、合併症・副作用につい

て評価が行われた。

イ) 調査結果

キョンヒ大学付属病院他 4 施設にて本品使用例を後ろ向きに収集し、12 ヶ月以上の経過が確認できた全 59 症例中、プロトコルの逸脱（観察期間不足 5 例、骨折に対する適応 3 例）を認めた 8 名を除外した計 51 例についてデータ解析が行われた。平均年齢 69.1 ± 6.6 歳であった。

なお、疾患別の内訳は、腱板断裂関節症 28 例、広範囲腱板断裂 17 例、その他 6 例（外傷後合併症＋腱板広範囲断裂、腱板広範囲断裂＋反復性脱臼、腱板広範囲断裂＋腱板断裂関節症、腱板広範囲断裂＋変形性肩関節症、腱板断裂関節症＋上腕骨頭壊死による関節症＋関節リウマチ性肩関節症など複合的な病態を含む）であった。

また、本品の構成品である HA コートなしベースプレートは全 59 例中 1 例、解析対象の 51 例中 1 例で使用され、他は HA コートありベースプレートが使用された。

有効性に関して、51 例において、KSSS 総合スコアの平均値は術前 34.2 点から術後 70.6 点に改善し、ASES 総合スコアの平均値は 26.2 点から 69.2 点に改善した。（表 5）。ASES 総合スコア内の副次項目である疼痛 (VAS) は術前 7.4 ± 1.7 から術後 2.3 ± 2.0 に低下した。

表 5. 術前後における臨床所見の推移

	術前	術後	平均改善幅	P 値
KSSS 総合スコア（ポイント）				
総合（0～100）	34.2 (6 - 63)	70.6 (33 - 95)	36.4	<0.0001
機能（0～30）	10.2 (0 - 23)	21.9 (8 - 30)	11.7	<0.0001
疼痛（0～20）	5.4 (0 - 15)	14.6 (5 - 20)	9.2	<0.0001
満足度（0～10）	1.5 (0 - 9)	7.8 (2 - 10)	6.3	<0.0001
可動域（0～20）	9.0 (0 - 20)	13.0 (5 - 20)	4.0	<0.0001
筋力（0～10）	4.7 (4 - 8)	6.7 (4 - 10)	2.0	<0.0001
持久力（0～10）	3.4 (0 - 10)	6.3 (0 - 10)	2.8	<0.0001
ASES 総合スコア（ポイント）				
総合（0～100）	26.2 (0 - 57)	69.2 (25 - 97)	43.0	<0.0001
疼痛 VAS（0～10）	7.4 (2 - 10)	2.3 (0 - 9)	-5.1	<0.0001
累積 ADL（0～30）	7.8 (0 - 25)	8.5 (4 - 30)	10.7	<0.0001

安全性に関して、全 51 症例において、合併症・不具合は術中 8 例(15.7%)、術後 4 例(7.8%)であり、詳細は以下の表 6 及び表 7 の通りであった。

表 6. 術中の合併症・不具合一覧表

合併症・不具合内容	症例数	本品との関連性
上腕骨骨折	5	否定できない
亜脱臼	1	否定できない
過下方設置と下方傾斜	1	関連なし（関節窩が小さい）
下方スクリューの挿入不可	1	関連なし（関節窩が小さい）

表 7. 術後の合併症・不具合一覧表

合併症・不具合内容	症例数	本品との関連性
上腕骨骨折	1	否定できない
脱臼	1	否定できない
関節窩コンポーネントのゆるみ	1	関連なし (関節窩骨量が十分でない症例は元来適応外)
肩甲骨ノッチング（症状あり）	1	否定できない
肩峰の骨折	1	否定できない

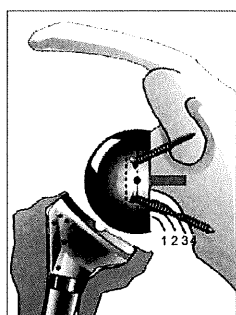
（上腕骨骨折と脱臼は同一症例であり、4 例で、有害事象としては延べ 5 件発生した。）

最もよく見られた術中合併症は上腕骨骨折であった。これらについて、1 例は軽度の骨折で特定の措置を必要としなかったが、3 例は術中のワイヤー締結が実施され、1 例は術後 2 ヶ月時にワイヤー締結による追加手術が実施された。なお、術中合併症を呈した 8 例について、上腕骨骨折（術中ワイヤー締結）1 例を除き、有意に臨床スコアが改善していた。

リバース型人工肩関節特有な不具合である肩甲骨ノッチングも本試験において 10 例（19.6%）認め、その内訳は、グレード 4（ベースプレート固定のスクリューが完全に露出）が 1 例、グレード 3 が 2 例、グレード 2 が 4 例、グレード 1 が 3 例であった。（図 I）。グレード 4 の 1 例のみ疼痛・可動域制限を生じたため、合併症・不具合として報告された。他の合併症に関してもアナトミカル型人工肩関節における合併症と同様であった。

インプラントの生存率は 12 ヶ月間で 98%（50/51 例）であった。（術後 2 ヶ月経過時点での脱臼及び上腕骨骨折が発生した 1 例で再手術を要した。）

図 I. 肩甲骨ノッチング（Sirveaux 分類）



リバース型のインプラントデザインでは肩を過内転することで上腕骨側の内側の隆起がグレンオイド下方に衝突し骨を切削することがあり、この事象を肩甲骨ノッチングと呼ぶ。グレード 1・4 まで分類される。

ウ) 結論

本品のベースプレートは 1 サイズのみであるが、全症例で術前後に臨床的症状が改善し良好な成績が得られたことから、欧米人と同様にアジア人にも使用可能であることが 12 ヶ月の期間において示された。

以上、“(1) 文献検索結果に基づく臨床評価報告書について” 及び“(2) 「韓国市販後調査」による有効性・安全性について” から、有効性を表 8 に、合併症発生率などを表 9 にまとめた。有効性について、文献検索による臨床スコアの改善は韓国市販後調査とほぼ同様の傾向が示された。また、安全性については合併症発生率・再手術率とも韓国市販後調査は文献報告と同等である。

表 8. 文献調査と韓国市販後調査の有効性の比較表

	文献調査		韓国市販後調査	
	術前	術後	術前	術後
Constant スコア	14-38	53-78	NR	NR
ASES スコア	19	65	26.2±13.2	69.2±16.5
KSSS 総合スコア	NR	NR	34.2±13.7	70.6±14.6

(NR : Not reported)

表 9. 文献調査と韓国市販後調査の合併症発生率などの比較表

	合併症発生率	再手術率	肩甲骨ノッチング	生存率
文献調査	5.2-50	5-33	30-100	89-91
韓国市販後調査	15.7/7.8	1.6	19.6	98

(韓国合併症発生率は術中/術後で記載 いずれの数値も%)

以上の評価から申請者は以下の通り結論づけた。

文献に基づく臨床評価より、腱板断裂関節症および修復不能な広範囲腱板断裂及び腱板機能不全を伴う症例に対して、臨床評価スコアがいずれも統計学的に有意に改善し、疼痛が軽減し、肩の自動挙上能が回復したことから、これらの患者に対するリバーズ型人工肩関節の有効性が示された。また、韓国市販後調査においても、文献検索結果と同様の有効性が確認されたことから、本品のアジア人に対する有効性及び安全性が確認され、日本人に用いた際にも同様の臨床効果が期待できると考える。

【審査の概要】

総合機構は、以下の点について申請者の見解を求めた。

- 1) 類似医療機器を含む文献報告及び本品にHAコートした製品による韓国市販後調査に基づき本品の有効性及び安全性を評価する妥当性
- 2) 本品の使用目的について
- 3) 本品の安全性について
- 4) 長期成績について

- 1) 類似医療機器を含む文献報告及び本品にHAコートした製品による韓国市販後調査に基づき本品の有効性及び安全性を評価する妥当性

文献検索により抽出されたリバース型人工肩関節に関する文献において、本品及び前世代品の成績は少数であり、本邦未承認の海外類似医療機器であるDeltaⅢ人工肩関節シリーズに関する文献が主体であった。これらの文献に基づく臨床評価の妥当性について総合機構は説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

検索により抽出されたリバーズ型人工肩関節に関する文献は、本品及び前世代品を使用したものは少なく、**DeltaⅢ**人工肩関節を用いたものが多かった。当該文献での評価は、リバーズ型人工肩関節のコンセプト検証とリバーズ型人工肩関節がどのような対象に対して臨床的に治療可能であるか、リバーズ型人工肩関節特有の有害事象はどのようなものであるかなどを確認する目的で実施したことから、以下の通り本品と類似性の高い**DeltaⅢ**人工肩関節の文献評価で当該目的は達成され则认为する。

- ① 文献の大部分の対象品であるDeltaⅢ人工肩関節シリーズは、[REDACTED]
[REDACTED]、コンセプトも同一で形状、構造及び[REDACTED]が極めて類似する製品である。
- ② 差分は、より長いステム（本品100・210mm、DeltaⅢ人工肩関節85・180mm）、より厚みのあるインサート、ロングペグのベースプレートなど、リビジョン症例に対応可能なバリエーションが本品に追加されていることのみである。
- ③ DeltaⅢ人工肩関節シリーズがリバーズ型人工肩関節として最も世界的に実績があることから、リバーズ型人工肩関節の一般的な評価には有用である。

また、韓国市販後調査製品と本邦申請品はベースプレートの HA コートの有無に差分があるが、韓国市販後調査を本品の臨床評価に用いることの妥当性と、なぜ本邦への申請を HA コートなしとしたか、今後の申請についてどのように予定するかについて申請者の考えを改めて求めたところ、申請者は以下のように説明した。

本品の構成品であるベースプレートは HA コートなしであるが、韓国市販後調査では 51 例が HA コートありであった。この差分について、関節窩コンポーネントの固定性はスクリュー固定が主であり、HA コートに関してはボーンイングロースによる固定性の向上を期待しているものの臨床上大きな成績の差異がないと考える。なお、現在までの海外での販売状況の参考として、米国の販売実績として 2004~2006 年に第 1 世代品を含めた HA コートなしベースプレートは 例であり、これらに限定したベースプレート関連の不具合の報告はなく、HA コートありベースプレートと不具合発生上に大きな差はなく、関節窩の固定に関わる問題も報告されていない。

また、我が国の申請品を HA コートなしとした点については、早期に認可を取得するために、当初はより評価資料が少なく済むと考えられる HA コートなしの申請を先行させた。しかし、海外では HA コートあり製品に移行しており、日本においても承認取得後速やかに追加のための申請を行いたい。

総合機構は、これに対し、以下のように考える。

・類似医療機器を含む文献に基づく臨床評価について

本品と DeltaⅢ人工肩関節の主な相違点はステム長、 などであり、これらの相違は患者の個人差により適切に対応する、骨との親和性を上げる等の目的で改良されたものであり、Grammont Type のリバーズ型肩関節の主たる性能・機能に大きく影響する形状、 、構成等は類似している。また、本品を使用した韓国市販後調査の結果は、DeltaⅢ人工肩関節等での文献結果と大きな差がないこと、非臨床試験の結果でも本品と DeltaⅢ人工肩関節に大きな違いは見られないことから、DeltaⅢ人工肩関節を用いた文献の結果でリバーズ型肩関節一般のコンセプト検証と、様々な対象疾患に対するリバーズ型人工肩関節の有効性及び安全性を論じ、DeltaⅢ人工肩関節と本品との非臨床試験での同等性及び本品を用いた韓国市販後調査を以て、本品の臨床上の有効性及び安全性を評価するとする申請者の見解は受け入れ可能と判断した。唯一、両者の差を示唆するものとして、グレンオイドスフェアの部分的離脱が本品の方が高い可能性がある（本品 5/65 例 7.7% DeltaⅢ人工肩関節 9/372 例 2.4%）との報告がある（No.12）。専門協議で議論した結果、本品の症例数が少ないことからこれが製品の違いによるものか不明であること、韓国市販後調査からは大きな差は認められていないことから、製品の問題よりはむしろ手術手技によるものである可能性が高く、ただちに問題となるものではないが、本品の使用にあたっては、本品の特性を十分に理解しトレーニングを受けた医師が適応を守って使用することが重要であると判断した。

なお、製造販売後調査について、申請者からは、主な観察項目を日本整形外科学会肩関節疾患治療成績判定基準（JOA score）や不具合による各種症状の発現状況とする市販後調査

計画案が提出された。総合機構は、本品を使用した日本人の臨床データがないことから、市販後に日本人の臨床成績の収集が必要であると考えた。申請者は年間の本品の使用数を25例程度と想定しており、症例収集においては関連学会の協力を得て実施する必要性も考慮すべきと考える。

・本品をHAコートした製品による韓国市販後調査に基づく臨床評価について

総合機構は、韓国市販後調査に関する申請品との関係について、申請者の当初説明が事実と異なっていたことについては、極めて遺憾と考えるものの、この申請者の説明については、以下の根拠に基づき受け入れ可能と判断した。

- ・ 文献調査上は関節窩コンポーネントの緩みに関して、HAコートの有無について大きく言及した内容は確認できないこと。
- ・ 関節窩コンポーネントにおいて、HAコートの有無がセメントの要否に関わる事象ではなく、原則4本スクリュー固定することで固定性を得ることから、HAコートなしであっても短期的な固定性は十分に得られると考えられること。

2) 本品の使用目的について

申請者からは次の通り説明された。

臨床評価報告書において、腱板断裂関節症及び修復不能な広範囲腱板断裂症例を中心に本品の有効性は確認されている。患者背景、術者手技等の様々なバイアスが存在するが、いずれのリバース型人工肩関節に関する文献でも臨床評価スコアは改善傾向で患者満足度も高く日常生活動作の再獲得が可能であること、韓国市販後調査において少なくとも術後12ヶ月時点までの有効性が示されていることなどを踏まえると当該対象に対する有効性は確認できると考える。

また、臨床評価報告書のAの複数のシステマティックレビューにおいて、リバース型人工肩関節の使用は腱板断裂関節症に限定されることなく、徐々に拡大しており、修復不能な広範囲腱板断裂症、腱板断裂を伴う関節リウマチ、上腕骨近位端骨折、骨折後後遺症、人工肩関節全置換術後の再置換術、腫瘍・感染後の肩関節再建術などにも使用されており、その有効性及び安全性は提出された内容から確認できる。

さらに、腱板断裂関節症及び腱板断裂を中心に検索した文献にて臨床評価報告書を作成したが、これらの適応以外についても追加文献調査を行ったところ、Aの文献と同様の内容が確認できる。

これに対し、総合機構は、本品の有効性とその適応範囲について、臨床現場でのニーズとして本品の使用が想定される病態を確認し、臨床評価として申請者の説明が充足しているか、改めて検討する必要があると判断した。

① AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons : 米国整形外科学会) 発行の教本との比較

2013年にAAOSから人工肩関節置換術に関する教本が発行され、リバーstype肩関節についても説明されている。その中で、適応に関しては、腱板断裂関節症の他、関節症の伴わない腱板断裂、上腕骨近位端骨折、人工肩関節置換術失敗例の再置換、関節リウマチ、感染や腫瘍による摘出術後の再建術で用いられているとの記載がある。なお、合併症発生率については、関節症を伴わない腱板断裂13から50%、上腕骨近位端骨折28%、再置換28から50%、関節リウマチ14%と記載があり、これらは長期成績について追跡の必要があると述べており、上記内容は申請者のA 評価の参考文献が示す内容とほぼ同一であることを確認した。

②専門協議を踏まえた適応症に関する検討

リバーstype人工肩関節が臨床上必要とされる病態について、専門協議での意見を踏まえ、以下のような疾患群が適応になると考えられた。なお、これらの病態は AAOS の人工肩関節に関する教本におけるリバーstype人工肩関節の適応に包含される。

A) 絶対的適応

- 腱板断裂性関節症
- 腱板広範囲断裂

B) 相対的適応

- ・ 関節リウマチ
- ・ 感染後の変形性肩関節症
- ・ 人工肩関節全置換術後の再置換術
- ・ 高齢者の 3、4 パート骨折新鮮例
- ・ 骨折変形治癒、続発症
- ・ 人工肩関節全置換術後の再置換術
- ・ 関節窩骨欠損が大きな変形性肩関節症
- ・ その他 腫瘍、陳旧性の肩関節脱臼（前方、後方）などの特殊例

総合機構は、いずれの病態に関しても、本品のコンセプト通り広義の「腱板機能不全」を呈していると判断し、下記のように3つに分類できると考える。

- i) 腱板実質が損傷している病態（腱板断裂関節症、修復不能な腱板広範囲断裂、および上腕骨骨折、関節リウマチなどで腱板が損傷しているもの）
- ii) 腱板付着部に問題がある病態（高齢者の 3、4 パート骨折新鮮例で結節部修復が困難なもの、骨折変形治癒・続発症で結節部が正常位になく腱板があっても機能しないもの）
- iii) 肩甲上腕骨関節において腱板が正常に機能するような構造ではない病態（関節窩骨欠損が大きな変形性肩関節症、腫瘍、陳旧性の肩関節脱臼（前方、後方）などの特殊例など）

これら3つの病態に対する本品の有効性について、臨床評価として申請者の説明が充足しているかについて、総合機構は以下の通り検討した。

リバース型人工肩関節では、腱板断裂は元より、臼蓋側コンポーネントの緩みにより生じた骨欠損に対しても、長いスクリューを用いることで臼蓋側骨欠損への植骨やベースプレートの固定が容易となり、肩甲上腕関節の不安定性に関してもアノミカル型に比してグレンオイドスフェアとインサートが半拘束型（Semi-constrained design）であることから比較的安定しやすい性質を持つ。i）～iii）の複合的な病態である再置換術症例においても、文献による臨床評価においてリバース型人工肩関節の有効性が確認できていることから、「腱板機能不全」を有するi）～iii）のいずれの病態に関しても本品の有効性は期待できると考えられ、安全性の面で本品の使用を慎重に行うことを前提にすれば適用可能とする申請者の考えは妥当であると総合機構は判断した。

以上の議論に基づき、総合機構は本品の使用目的を「本品は、腱板断裂性関節症、腱板広範囲断裂などの腱板機能不全を呈する症例に対して用いる人工肩関節である。」とすることが妥当と判断した。

これに対し、申請者は「本品は、広範囲の腱板断裂など腱板機能が再建不能で、肩挙上困難な症例を対象に実施される肩関節面を全置換するための全人工肩関節である。」とした旨回答した。総合機構は検討の結果、関節窩骨欠損が大きな変形性肩関節症など相対的適応の一部は腱板自体に損傷がなく「腱板機能が再建不能」な症例に限定されないのではないかと考え、その旨を指摘したところ、総合機構が妥当と判断した内容に記載整備することで同意を得た。

なお、各々の症例の病態を踏まえた適応の判断基準については、学会が定める肩関節置換術に精通した医師が適切に適応を判断することが必要であると考えます。

3) 本品の安全性について

総合機構は安全性に関して、以下の点について申請者の考えを検討した。

- ① 合併症・不具合の発生頻度
- ② リバース型人工肩関節に特有の有害事象である肩甲骨ノッチングのリスク

① 合併症・不具合の発生頻度

申請者が臨床評価報告書内で述べた意見をまとめると以下の通りであった。

- ・ 合併症として、感染4から19%、関節窩コンポーネントのゆるみ5.2から17%、上腕骨ステムのゆるみ1.7から4.4%、脱臼・不安定性2から12%、骨折（肩甲棘・肩峰・ステム近傍）4から24%、神経病変1.5から12% 等が報告されており、文献上合併症発生率・再手術率は比較的高値であり、かつばらつきがある。

- ・ 合併症の発生率はアナトミカル型人工肩関節と比較して同等レベルまで改善されているという文献考察があり、自社の市販後調査においてもアナトミカル型人工肩関節よりも高率ではなかった。
- ・ 海外における販売状況として ■■■症例以上に使用されている本品において、不具合報告は計 ■■■件（約 0.4%）程度であった
- ・ 本品の韓国市販後調査でも、合併症の発生とその事象は同様の傾向であった。

総合機構は以下の 2 点に関して、申請者に説明を求めた。

(i)合併症・不具合発生率の報告にばらつきが大きい理由

(ii)文献上頻度の高い事象である、関節窩コンポーネントの緩みは製品に依存する可能性があることから、本品の当該事象が許容可能範囲にあるか

(i) 合併症・不具合発生率の報告にばらつきが大きい理由

申請者は文献 No.11 の内容に基づいて、以下のように説明した。

文献 No.11

本文献は、1992 年から 2002 年のフランスの多施設研究 457 例の前向き研究と、1997 年から 2006 年の 400 例以上の臨床評価、2005・2007 年の 2 年間に発表された論文に基づいた Delta リバース人工肩関節に関するレビューである。

レビュー中の各文献における合併症発生率、合併症の内容等を適応及び術式に分けて検討した内容が含まれており、以下の表に示す。

<適応毎の合併症発生率の比較>

著者	リバース型人工肩関節手術の適応	症例数	術中合併症	術後合併症
Werner et al	初回手術	17	53%	
	人工関節術後の再置換	21	62%	
	その他の肩関節手術後の再手術	20	55%	
	合計	58	50%	
Boileau et al	初回手術	21	19%	
	人工関節術後の再置換	19	47%	
	骨折後後遺症	5	20%	
	合計	45	24%	
Walch et al	初回手術	297	2.7%	12.6%
	人工関節術後の再置換	90	31%	33%
	その他の肩関節手術後の再手術	70	NR	
	合計	457	25.6%	

(NR : Not reported)

＜アプローチ毎の合併症発生率・合併症内容の比較＞

	Walch et al		Seebauer et al		Werner et al	
アプローチ	DP	SL	DP	SL	DP	DP
適応	混在	混在	再置換	腱板断裂 関節症	初回	再置換
追跡期間	1992-2002		1997-2004	1997-2002	不明	
症例数	363	94	26	56	17	41
合併症						
不安定性	5.8%	1.0%	11.5%	0.0%	6.3%	9.8%
感染	3.3%	2.1%	7.7%	5.4%	18.8%	7.3%
上腕骨骨折	3.0%	1.0%	3.8%	0.0%	0.0%	0.0%
グレンオイド緩み	1.1%	3.2%	3.8%	1.8%	0.0%	7.3%
上腕骨緩み	1.4%	0.0%	3.8%	0.0%	0.0%	2.4%
グレンオイドスクリュー緩み	0.2%	3.2%	0.0%	1.8%	0.0%	0.0%
上腕骨スクリュー緩み	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
肩甲骨骨折	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	6.3%	7.3%
血腫	0.5%	1.0%	3.8%	1.8%	18.8%	22.0%
神経障害	0.8%	2.1%	7.7%	1.8%	0.0%	2.4%
その他	0.2%	2.1%	7.7%	1.8%	0.0%	0.0%
ポリエチレン摩耗	0.0%	0.0%	3.8%	1.8%	6.3%	0.0%
合計	18.20%	15.70%	53.80%	16.10%	56.3%	58.5%

(DP : Deltopectoral アプローチ SL : Superolateral アプローチ)

これらの結果により、再置換症例において合併症発生率が高い傾向があること、手術アプローチの違いにより合併症発生率にばらつきがあることが示された。その他、主な適応患者層が高齢であり、骨質・軟部組織の質が不良であることなど複合的な要因が高率な合併症の発生に関与していると考えられている。

なお、文献 No.1 及び 2 においても考察部分で同様の指摘があり、合併症発生率のばらつきが大きいことに関してはやむを得ないと考えられる。

総合機構はこの申請者の説明について了承したが、合併症等は手技によるものも見られ、本品の特性を理解し、トレーニングを積んだ医師が本品を使用することにより、合併症リスクを低減することができると考える。

(ii) 文献上頻度の高い事象である、関節窩コンポーネントの緩みは製品に依存する可能性

があることから、本品の当該事象が許容可能範囲にあるか

申請者は以下のように説明した。

本品の外国における不具合の発生状況として、第 1 世代品を販売開始した 2002 年から、スクリー・ベースプレート及びインサートに変更を加えた本品を販売開始した 2005 年までの状況と、それ以降での状況で、ベースプレートとスクリー、グレノイドスフェアに関連する事象は 1 から 5%程度から 0.1%以下にまで減少している。文献の記載同様に、ベースプレート関連の不具合はリバー型人工肩関節初期には多く発生していたものの、機器デザインの改良で改善を認めており、更に手技書に従った操作（使用前に固定スクリーを時計方向に手締めする）を徹底するなど手技によるリスクの回避も講じられている。

総合機構はこの申請者の説明は妥当であると判断した。なお、申請者によれば、現在海外で販売されている製品の大部分が HA コートありとしているとのことであり、HA コートによって長期的な固定性向上の期待も見込まれることから、総合機構は本邦にも可及的速やかに HA コートあり製品を導入すべきと考え、申請者に早急な追加対応を行うことを指示した。

以上から、本品の安全性について総合機構は以下のように考える。

本品使用における術中・術直後の合併症に関して、アトミカル型人工肩関節での合併症の種類とほぼ同様であり、アトミカル型人工肩関節置換術で想定される合併症の範囲を越えるリスクは考えにくいという申請者の説明については、①アトミカル型人工肩関節の適応疾患の対象範囲と本品のようなリバー型人工肩関節の適応範囲は異なること、②リバー型人工肩関節では術者・手術手技等の要因やラーニングカーブによる影響もあり文献報告上もばらつきがあること、などから、むしろ単純な比較検討は困難であると考え。しかしながら、現時点で確認されている合併症自体はアトミカル型人工肩関節と同様の対応を行うことでリスク管理は可能と考えられ、また手術手技に習熟することで合併症発生軽減も期待できると考えられる。本品は既存治療では十分に効果がない腱板機能不全の患者に対し、新たな治療を提供するものであり、十分にトレーニングを積んだ医師により適応を慎重に判断した上で使用されれば、本品を臨床現場に提供する意義は大きいと判断した。

② リバー型人工肩関節に特有の有害事象である肩甲骨ノッチングのリスク

申請者はリバー型人工肩関節一般の文献に基づいて以下のように説明した。

初期の文献では、リバー型人工肩関節に特有の事象である肩甲骨ノッチングが問題として取り上げられ、グレノイドスフェアの根元の損傷によってコンポーネントの緩み、引

いては臨床スコアの悪化要因として指摘されてきた。注意すべき合併症として取り上げられることも多く、肩甲骨ノッチングの進行と共に臨床スコアも低下するとする報告も認められる一方、近年の複数の報告では肩甲骨ノッチングと臨床スコアの相関性は示されていないことから、未だリバース型人工肩関節におけるノッチングに関しては議論がある。

リバース型人工肩関節の臨床使用初期の中長期報告の分析により徐々にその原因についてコンセンサスがまとまりつつあり、Simovitch らはリバース型人工肩関節のグレンオイドスフェアの位置と肩甲骨ノッチングとの関係について調査し、グレンオイドスフェアを下方に設置することで予防可能であると報告している (No.13)。本品の臨床成績に関しても、手技の変化によりエビデンスに変容がある可能性があり、実際 2002 年以前に肩甲骨ノッチングによる再置換症例の文献上の報告があるものの、以降の文献では確認できていない。

総合機構は、申請者の説明について以下のように考えた。

申請者が文献評価を行った資料において、特に肩甲骨ノッチングに特化して記載された文献 No.7、8、13、17、20 及び 23 の内容と申請者の説明に相異はなかった。本品において、肩甲骨ノッチングに対する積極的な改良点はないものの、10-20 年の臨床経験で使用方法が成熟し、現在では設置位置を適切にすることで肩甲骨ノッチングに関するリスクの低減を講じることが可能であるという記載があり、申請者の説明は受け入れ可能であると判断した。なお、小さいベースプレートを選択することで下方設置の達成を容易にする手技も推奨されており、本品においても海外ではベースプレートのサイズバリエーションが追加されている。本品の適正な使用のためには患者の解剖学的状況に合わせた適切な構成品のサイズ選択が重要であることから、申請者に対し早急な追加対応を求めた。

総合機構は、以上①②の議論に基づく専門協議を踏まえ、リバース型人工肩関節をメリットのある患者群に適切な手技で使用するれば、リスク・ベネフィットの観点からその安全性は受け入れ可能であると判断した。したがって、本品の適応は人工肩骨頭置換術やアナトミカル型人工肩関節置換術と明らかに異なるものとして、「腱板機能不全」を呈する症例に使用する旨を記載することとした。また、合併症の軽減や生存率の改善のためには、適応症例の適切な選択と合わせて、術者手技の要因やラーニングカーブの影響が大きいと考えられ、適切な手技による安全性向上のための講習会・トレーニングプログラムなどの手段を講じる必要があると考えた。

以上 2)-3) の論点に基づいて、リバース型人工肩関節を適正かつ安全に用いるための注意喚起について、総合機構は以下の通り検討した。

- ・ 本品使用時の周術期リスク低減に関わる重要な内容として、本品を適正に使用するために肩関節置換術に習熟した医師により使用されることや、関連学会の定めるガ

イドラインに従った症例選択の徹底について明記する。

- ・ 関節リウマチ・上腕骨近位端骨折・再置換症例など適応症例によっては腱板断裂関節症と比較して合併症発生率や再手術率が高いことについて、臨床現場に情報提供すべきと考える。
- ・ 機器デザインとして、三角筋機能不全ではコンセプトが達成できず成績不良となるおそれがあること、肩挙上が可能となっても外旋筋力については改善の期待がないことについても記載の必要がある。

これらの検討事項について、総合機構は申請者に添付文書への注意喚起の追記を指示した。

4) 長期成績について

申請者は、リバー型人工肩関節一般の文献に基づいて以下のように説明した。

Favard らは 1986 年から 2003 年の間で腱板断裂関節症及び広範囲な腱板断裂症例に対して手術を行った 527 症例（DeltaⅢ人工肩関節 461 例 本品 66 例含む）を調査し、そのインプラント生存率は術後 10 年で 89%、Constant Score 30 点以上は 72%であったと報告している（No.19）。また、Melis B らは、セメント固定を行った 34 肩の 9.6 年間と、セメントレス 34 肩の 10 年間の追跡評価による比較を行い（本品は含まず）、コンポーネントの沈下や傾斜の発生、肩甲骨ノッチングの発生などがあったがグレノイドコンポーネントの緩みの進展はなく、機能評価スコアも改善を認め、患者満足度も高かったと報告している（No.3）。Walch G らは DeltaⅢ人工肩関節及び本申請品シリーズを含む約 100 例を 10 年以上経過観察した際の再置換をエンドポイントとするインプラント生存率は 91%と報告している（No.9）。

本品の韓国市販後調査による術後 1 年時でのインプラント生存率は 98%であり、1 年次の成績は海外文献と同等である。

総合機構は、申請者の説明について以下のように考えた。

中長期の成績の一致性を正確に見極めることは困難であるものの、先述の論点 1)を踏まえ、類似医療機器の成績に基づいた本品の中長期的な生存率に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。さらに以下の観点から申請者の示す説明に一定の合理性はある判断した。

- ・ 手術手技の改良により、肩甲骨ノッチングの発生率が初期の報告よりも減少しており、中長期的なコンポーネントの緩みは初期より減少する可能性があること
- ・ 本品の使用対象者の想定年齢は 70 歳前後であり、術後 10 年程度まで使用成績が推定できれば、平均健康寿命をカバーする耐久性は要していると判断できること

なお、骨折などの外傷例において、若年者にリバー型人工肩関節を用いた文献も海外

では存在する。ただし、申請者は、若年者を対象とした長期成績の報告はないことから現時点では高齢者のみの使用を想定しているとの説明があった。総合機構は、現在の臨床評価におけるエビデンスは高齢者のみであることをもって若年者の使用を禁忌とする必要は必ずしもないと考えるが、10年以上の長期的な臨床成績が不明であること、他の人工関節と同様に、再置換術に関してのリスクは初回よりも増大し、一方で成績は低下することなどから、若年の対象患者の選定はより慎重に行うように注意喚起を行う必要があると判断し、添付文書への注意喚起の追記を指示した。

へ．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。(ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、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の概要を示す資料が添付された。)

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

【製造方法及び滅菌方法】

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（乾熱滅菌）及び品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

薬事法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た。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、関節窩コンポーネントを球状ヘッドに、上腕骨頭コンポーネントを凹型の半円形シェルとしたリバーズ型（解剖学的形状を反転させた）人工肩関節システムである。リバーズ型人工肩関節システムでは、アナトミカル型の成績不良因子であった肩腱板機能不全を伴うような症例においても有効性がある。本品の臨床評価として提出された資料は、腱板断裂関節症や修復不能な広範囲腱板断裂等に対する海外類似品を含むリバーズ型人工肩関節システム一般の海外文献に基づいた有効性及び安全性の臨床評価報告、本品を用いた韓国市販後調査であった。

本審査における論点は、これらの限られた知見から、①本品における有効性及び安全性

が評価できるかどうか、②本品の使用目的が適切か、であった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

① 本品における有効性及び安全性が評価できるかどうか

類似医療機器を含むリバース型人工肩関節一般に関する評価結果に基づいて本品を評価することに関して、

- i. リバース型人工肩関節のコンセプトは海外文献などから確立しているといえること
- ii. 海外文献で使用された類似医療機器 DeltaⅢ人工肩関節はGrammont Typeの構造が本品と共通であること
- iii. DeltaⅢ人工肩関節と本品で非臨床上の比較を行い、形状、機械的強度などで同等性が示されていること
- iv. 海外文献と本品にHAコートした製品を用いた韓国市販後調査についての有効性及び安全性の比較において同等性が確認されていること

提出された臨床評価報告書により、新たに前向き臨床試験を実施せずとも本品の有効性及び安全性の臨床評価は可能であると総合機構は判断した。

なお、海外文献、韓国市販後調査のいずれにおいて認められた再手術を伴う合併症は手術手技も一因と考察されていることから、本品使用にあたっては、肩関節置換術に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずることを承認条件として付す必要があると判断した。

② 使用目的が適切か

リバース型人工肩関節は、開発当初は主に腱板断裂関節症に使用されていたが、広範囲で修復不能な腱板断裂、更には、関節リウマチ、人工肩関節置換術失敗の再置換症例、上腕骨近位端骨折、腫瘍切除後の再建術などにも使用が拡大している。腱板断裂関節症に関する文献評価は十分に可能である一方、その他の使用例に関する知見は限定的で、合併症や再手術の発生率が腱板断裂関節症に比して高率であることも指摘されている。しかしながら、いずれの病態でも広義の腱板機能不全をきたし得るものであり、①に記載した内容に基づき、既存のアナトミカル型人工肩関節で十分な効果が期待できない腱板機能不全の患者を対象に使用すれば、本品を医療現場に提供する意義はあるものと判断した。以上をふまえ、総合機構は本品については、以下に示す使用目的とすることが妥当と判断した。

総合機構は、提出された資料による上述の審査及び専門協議の議論を踏まえ、使用目的を以下のとおりとした上で、本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、腱板断裂性関節症、腱板広範囲断裂などの腱板機能不全を呈する症例に対して用いる人工肩関節である。

承認条件

肩関節置換術に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。

なお、本品は新効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。

以上