平 成 ２ ８ 年 ９ 月 ２ １ 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

［類　　別］　医療用品 04　整形用品
［一般的名称］　全人工手関節
［販 売 名］　DARTS 人工手関節
［申 請 者］　帝人ナカシマメディカル株式会社
［申 請 日］　平成 27 年 5 月 29 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 28 年 9 月 21 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、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。

なお、使用成績の調査期間は 5 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

関節リウマチ等による手関節機能不全の治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会と協力して作成された適正使用指針を遵守し、講習の受講により本品を用いた治療に関する技術を得る等、本品が適切に用いられるよう、必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 28 年 9 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］: 全人工手関節

［販売名］: ＤＡＲＴＳ人工手関節

［申請者］: 帝人ナカシマメディカル株式会社

［申請年月日］: 平成 27 年 5 月 29 日

［特記事項］: なし

［審査担当部］: 医療機器審査第一部

審査結果

平成 28 年 9 月 2 日

［　類　別　］: 医療用品 04　整形用品

［一般的名称］: 全人工手関節

［　販　売　名　］: ＤＡＲＴＳ人工手関節

［　申　請　者　］: 帝人ナカシマメディカル株式会社

［申請年月日］: 平成 27 年 5 月 29 日

審査結果

「ＤＡＲＴＳ人工手関節」（以下「本品」という。）は、関節リウマチ等を原疾患とする手関節機能不全の患者の治療に用いる半拘束型の人工手関節であり、機能不全に陥った手関節と置換することにより、関節機能の改善や除痛が期待される。本品は、手根骨ステム、骨頭及びボーンスクリューから成る手根骨コンポーネント及び橈骨ステムから成る橈骨コンポーネントから構成される。手根骨ステムと骨頭はテーパー嵌合にて組合せ可能であり、強固な固定性を得る目的で、骨への固定には骨セメントとボーンスクリューを併用し、橈骨コンポーネントは橈骨ステム単体で使用し、骨セメントにて固定を行う。

非臨床試験の成績として、機械的安全性及び性能に関する試験の資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験の成績として、国内医師主導治験（以下「本臨床試験」という。）に関する資料が提出された。本臨床試験は、関節リウマチを原疾患とする手関節機能不全の患者 20 例を対象とし、本品の有効性及び安全性を評価する目的で実施された単群、オープンラベル多施設共同試験である。

有効性については、主要評価項目である埋植後 18 か月時点における Wrist Scoring System by Figgie が 70 点以上かつ Range of Motion のスコアが 10 点以上を達成した被験者の割合は 85%(17 例)、副次評価項目で有効とされた被験者の割合は、THE DASH the JSSH version スコアが 90.0%、Visual Analogue Scale（VAS）が 100%、可動域については掌屈 55%、背屈 85%、橈屈 50%、尺屈 50%、回内 75%、回外 60%、握力が 79%であった。安全性については、有害事象・不具合等が評価され、本品との因果関係が否定できない有害事象が 1 例、2 事象、不具合が 2 件、X 線学的評価で 18 か月に緩みありと判断された被験者が 4 例であった。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品は関節リウマチ等を原疾患とする手関節機能不全の患者に対し、一定の有効性及び安全性が見込

まれると判断した。しかしながら、本品を用いた長期の有効性及び安全性の評価は重要であると考え、製造販売承認後も継続して評価し確認するために、使用成績調査が必要であると判断した。さらに、本品の機械的特性を考慮すると適切な適応患者の選択や使用方法等が、本品の有効性及び安全性を担保する上で重要であることから、本品の特性を理解し手技に習熟した医師が適応を遵守し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。

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の製造販売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、関節リウマチ等を原疾患とし、高度に破壊され、機能不全に陥った手関節と置換することにより、手関節の代替として機能する。

承認条件

関節リウマチ等による手関節機能不全の治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会と協力して作成された適正使用指針を遵守し、講習の受講により本品を用いた治療に関する技術を得る等、本品が適切に用いられるよう、必要な措置を講じること。

審査報告

平成 28 年 9 月 2 日

1. 審議品目

［　　類　　別　　］: 医療用品 04　整形用品

［ 一 般 的 名 称 ］: 全人工手関節

［　販　売　名　］: ＤＡＲＴＳ人工手関節

［　申　請　者　］: 帝人ナカシマメディカル株式会社

［ 申 請 年 月 日 ］: 平成 27 年 5 月 29 日

［申請時の使用目的］: 機能不全に陥った手関節と置換することにより、手関節の代替として機能する。

［ 特 記 事 項 ］: なし

2. 審議品目の概要

「ＤＡＲＴＳ人工手関節」（以下「本品」という。）(図 1)は、関節リウマチ等を原疾患とする手関節機能不全の患者の治療に用いる半拘束型の人工手関節であり、機能不全に陥った手関節と置換することにより、関節機能の改善や除痛が期待される。本品は、手根骨コンポーネント及び橈骨コンポーネントから構成され、手根骨コンポーネントは、チタン合金製の手根骨ステム及びボーンスクリュー、コバルト-クロム合金製の骨頭から成り、橈骨コンポーネントは超高分子量ポリエチレン製の橈骨ステムから成る。手根骨ステムと骨頭はテーパー嵌合にて組合せ可能であり、強固な固定性を得る目的で、骨への固定には骨セメントとボーンスクリューを併用し、橈骨コンポーネントは橈骨ステム単体で使用し、骨セメントにて固定を行う（図 2)。



図 1　製品外観

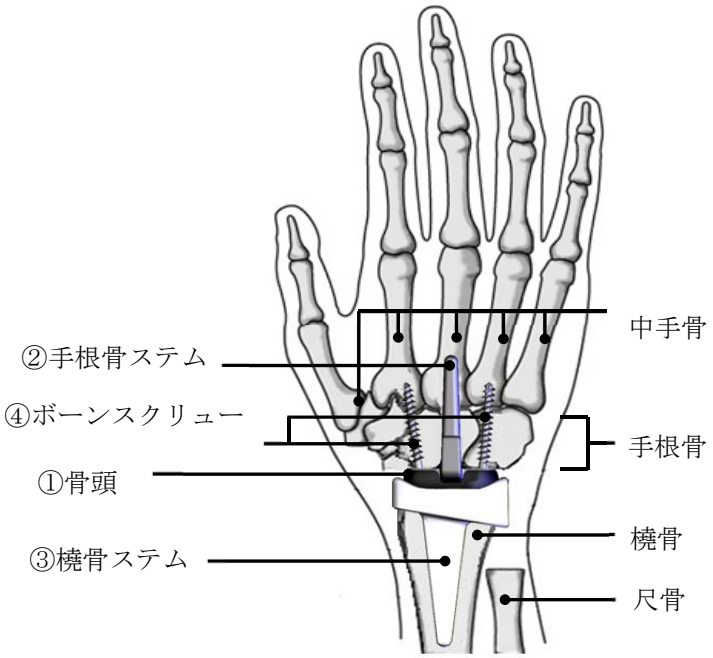


図 2　埋植された本品のイメージ

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、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 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．開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【開発の経緯】

＜提出された資料の概略＞

関節リウマチ（以下「RA」という。）患者の RA 病期が進行した場合、骨・軟骨・靭帯・腱等全てに広範な変形・破壊、重度の機能障害が生じ、手関節におけるリウマチ関節では特有の変形を呈する。上肢機能は食事動作・整容動作等・トイレッティング動作等、患者の尊厳や生活の質（QOL)に関わる重要な機能であるため、上肢機能再建手術治療は長年行われているものの、関節としての要素（無痛性、可動性、安定性及び適合性）を全て保ったままの関節機能再建は困難で、これらの要素のいずれかを犠牲にせざるを得ないのが現状である。手関節におけるリウマチ関節に対する手術療法としては滑膜切除を基本とし、遠位橈尺

関節の破壊に対しては、尺骨遠位端切除術（Darrach 法）、手関節形成術（Sauvé-Kapandji 法、hemi-resection interposition arthroplasty）等が行われ、橈骨手根関節の破壊に対しては、部分手関節固定、全手関節固定、人工手関節置換等が行われている[1]。1967 年に Swanson が RA 手関節に対してシリコン人工関節を応用したが、シリコン滑膜炎やインプラントの破損等の問題点があり[1]、本邦では現在臨床使用可能な人工手関節は製造販売されておらず、橈骨手根関節の破壊に対しては部分手関節固定、全手関節固定術が標準的な術式として選択されてきた。これにより除痛は得られるものの、固定術による可動域消失は日常生活動作（以下「ADL」という。）に障害をもたらしている。

海外においては、種々のボール・ソケット型や半拘束型の人工手関節が開発、臨床応用されているが、他の部位の人工関節置換術と比較するといずれの機種においても長期の failure rate が高く、中長期的な成績は一定していない[2-5]。

本品は、上記を踏まえ、海外で臨床応用されている種々の人工手関節の成績の検討結果から抽出された、インプラント設置後のアライメント、コンポーネントの固定、軟部組織のバランスといった問題点を解決すべく、正常手関節の運動解析から得られた、より生理的で手関節周囲軟部組織に加わるストレスが少ない Dart thrower（投げ矢）面での伸展・屈曲運動を可能とするデザインの人工手関節として、平成 16-18 年度厚生労働科学研究費補助金／免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究」の研究成果として開発された[6-11]。当初、非臨床試験による検証結果を以て、ナカシマプロペラ株式会社（現帝人ナカシマメディカル株式会社）が 2007 年 3 月に医療機器の製造販売承認申請を行ったものの、専門協議の結果を踏まえ、提出された非臨床試験成績のみでは本品の臨床的な有効性及び安全性の評価が困難であり、臨床試験が必要という考えのもと、一旦申請を取り下げ、2009 年の対面助言を経て医師主導治験が施行された。本申請は、当該治験結果を添付して再申請されたものである。

【外国における使用状況】

＜提出された資料の概略＞

外国における本品の承認、認可、販売の実績はない。

海外類似製品における不具合・有害事象としては、手根骨側コンポーネントの緩みや周囲軟部組織の拘縮、手関節伸筋腱の作用低下による掌尺屈変形、掌側脱臼等が報告されている。

【機器に関する情報】

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する規格として、手根骨ステムの静的曲げ強度、組合せ静的強度、組合せ疲労強度、ボーンスクリューの四点曲げ静的強度、ボーンスクリューの四点曲げ疲労強度、ボーンスクリューのねじ込みトルク、ボーンスクリューの引抜き強度、ボーンスクリューの破壊トルク及び可動域評価が設定された。安全性に関する規格として、無菌性保証水準及び

生物学的安全性が設定され、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、後述するロ．設計及び開発に関する資料【機械的安全性】において、申請者に組合せ疲労強度試験の追加実施を求めた。申請者は、当該試験を実施するとともに、試験結果を踏まえて、組合せ疲労強度に係る規格を追加設定した。

総合機構は、審査の結果、本品の規格設定に特段の問題はないと判断した。

ロ．設計及び開発に関する資料

【物理的、化学的特性】

＜提出された資料の概略＞

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、試験が省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

＜提出された資料の概略＞

本品は電気を使用しないため、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性】

＜提出された資料の概略＞

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るため、本品の生物学的安全性に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【放射線に関する安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品は、放射線を放出する機器ではないとして、放射線に関する安全性に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、放射線に関する安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【機械的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性について、手根骨ステムの静的曲げ強度、組合せ静的強度、組合せ疲労強度及び可動域、ボーンスクリューについては、4 点曲げ静的強度、4 点曲げ疲労強度、ねじ込みトルク、引き抜き強度及び破壊トルクが評価され、いずれも設定された規格値を満たすことが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、提出された組合せ疲労強度試験は、[redacted]ものであり、日常生活においては想定困難な負荷条件であったこと、申請サイズのうち、治験ではサイズ 2 及び 3 での使用経験しかなく、サイズ 1 が臨床使用下でどの程度の機械的強度を有するか不明であったことから、専門協議の結果も踏まえ、日常生活で頻度の高い動作（起居時に手関節背屈位にて手部で姿勢を保持する等）で、本品に加わる負荷を想定した条件（角度・規格値等）での試験の実施を求めた。

申請者は、実使用における評価を行うため、[redacted]状態を想定し、設置角度[redacted]度、最大荷重値[redacted]N、[redacted]サイクルにて追加試験を実施した。サイズ 1 及びサイズ 2 ともに全ての検体に亀裂・損傷等は認められず、当該条件での耐久性が確保されていることが示された。また、申請者により、手関節に過剰な負荷をかけないよう患者に対し術後指導を十分行うよう、添付文書上で注意喚起がなされた。

総合機構は、追加実施された試験成績及び添付文書上の対応に基づき審査した結果、本品の機械的安全性に関して特段の問題はないと判断した。

【安定性及び耐久性】

＜提出された資料の概略＞

本品には、ガンマ線滅菌を行う構成品とエチレンオキサイド滅菌を行う構成品があるが、いずれも同一の原材料、製造方法、滅菌方法、滅菌条件及び包装条件を有する既承認品があ

るため、本品の安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

【性能】

＜提出された資料の概略＞

本品の性能について、摺動部材の摩耗特性及び可動性能を確認する目的で、骨頭摺動面及び橈骨ステム摺動面の表面粗度、並びに組合せ疲労強度試験後の橈骨ステムの摩耗評価が行われた。いずれも設定された適合基準を満たすことが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、審査の結果、本品の摩耗特性及び可動性能について、特段の問題はないと判断した。

【使用方法】

＜提出された資料の概略＞

臨床試験の試験成績により説明され、使用方法を裏付ける試験に関する資料の提出が省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の使用方法を裏付ける試験に関する資料については、臨床試験の試験成績により確認可能であるため、特段の問題はないと判断した。

ハ．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

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

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、医療機器の意図する性能及び機能について定めた第 3 条に対する適合性については、前述のロ項の【機械的安全性】の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、当初申請者が実施した評価項目では、実使用条件を考慮した組合せ疲労強度試験に関する評価が不十分であると判断した。

これに対して、申請者は新たに当該強度に関する試験を追加実施した。追加提出された当該試験結果について審査した結果、総合機構は特段の問題はないと判断した。

また、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条に対する適合性については、後述するヘ項の臨床試験の試験成績に関する資料の＜総合機構における審査の概要＞の「(4) 製造販売後安全対策[i]」で述べるように、申請当初に申請者が設定した事項だけでは不十分と判断し、必要な措置を講ずるよう指示し、申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ．リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品のリスクマネジメントに関する資料については、JIS T 14971：2012「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し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提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料並びに滅菌方法に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ．臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

臨床試験に関する資料として、国内医師主導治験として実施された臨床試験の成績が提出された。本臨床試験は、関節リウマチを原疾患とする手関節機能不全で、全手関節固定が適応となる患者を対象とし、手関節機能再建を目的として実施された。本品埋植後、本品の有効性と安全性を評価することを目的として、国内 2 施設において 2010 年 3 月[redacted]日（最初

[i] 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「(4) 製造販売後の安全対策」）

の被験者の同意取得日）～2013 年 9 月[redacted]日（最終被験者の最終観察終了日）に実施された単群オープン試験である。主な患者選択基準、除外基準の概要は表 1 のとおりである。

表 1　本臨床試験における主な患者選択基準・除外基準の概要

選択基準	・人工手関節置換術以外で手関節全固定が適応となる関節リウマチの患者 ・Wrist Scoring System by Figgie（表 3）において、スコアが 50 点未満の患者 ・Larsen 分類 grade※においてⅣ～Ⅴの患者 ・20 歳以上の患者 ・本人が同意説明文書の内容を十分に理解することができる患者 ・本人が同意説明文書に日付を記載し、署名する能力のある患者、又は病状により本人が署名できない場合は、本人が同意し、本人が認める代筆者が署名できる患者
除外基準	・人工手関節再置換の患者 ・神経病性関節症の診断を受けた患者 ・手関節内部または周囲に感染症がある、若しくは潜在的感染の疑いがある患者 ・精神・神経疾患を有し、医師の指導を守れないと考えられる患者 ・妊娠中、あるいは妊娠している可能性のある患者 ・医師の指導による後療法が実施できないと考えられる患者 ・他の治験に参加している患者 ・本品を埋植されたことのある患者 ・骨量が極めて少なく強固な固定が見込めない患者や、筋肉、腱の再建が困難で機能の回復が見込めない患者 ・骨セメントの使用に伴う血圧低下、ショック、肺塞栓等の重篤な副作用の既往のある患者 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者

※＜Larsen の X 線の Grade 分類＞
0：正常 辺縁部骨化など、関節炎と関係のない変化はあってもよい。
Ⅰ：軽度変化 次のうち１つ以上が見られる
関節周辺部軟部組織腫脹
関節周囲の骨粗鬆
軽度の関節裂隙狭小化
Ⅱ：明らかな初期変化 standard-X 線にみられる侵食像と関節裂隙狭小化をみる。荷重関節の侵食像は除外する。
Ⅲ：中等度破壊性変化 standard-X 線にみられる侵食像と関節裂隙狭小化があり、侵食像はいずれの関節にもみられる。
Ⅳ：高度破壊性変化 standard-X 線にみられる侵食像と関節裂隙狭小化があり、荷重関節に骨変形をみるもの。
Ⅴ：ムチランス型変形 本来の関節構造が消失し、荷重関節に著しい変化を見る。
脱臼や骨性強直は二次的なもので、grade 分類とは無関係である。

同意を取得した 21 例のうち、同意撤回をした 1 例を除外し、本試験に登録され、本品を

埋植された 20 例が安全性及び有効性の解析対象とされた。埋植を行った 20 例の背景因子は表 2 のとおりであった。

表 2　患者背景

項目	内訳
性別	男性： 5 症例（25.0%） 女性：15 症例（75.0%）
年齢（平均±標準偏差）	64.0±8.8 歳
身長（平均±標準偏差）	155.2±9.8cm
体重（平均±標準偏差）	53.8±10.8kg
治験の対象となる手関節	右：12 症例（60.0%） 左： 8 症例（40.0%）
利き手	右：17 症例（85.0%） 左： 3 症例（15.0%）
Larsen 分類 Grade	gradeⅣ：16 症例（80.0%） gradeⅤ： 4 症例（20.0%）
手関節に関する手術歴	なし：12 症例（60.0%） あり： 8 症例（40.0%）
手関節以外に関する手術歴	なし： 1 症例（5.0%） あり：19 症例（95.0%）
合併症	なし： 1 症例（5.0%） あり：19 症例（95.0%）
術前随伴症状	なし：12 症例（60.0%） あり： 8 症例（40.0%）

（1）有効性評価

有効性の主要評価項目は、人工手関節の機能評価に適当と考えられた Wrist Scoring System by Figgie とされ、本品を埋植後 18 か月時点において、Wrist Scoring System by Figgie のトータルのスコア（以下「Figgie 総スコア」という。）が 70 点以上かつ Range of Motion（Flexion＋Extension）のスコアが 10 点以上である症例が「臨床的に有効」と定義された。

表 3　Wrist Scoring System by Figgie

Pain relief	
None/Ignores	50
Slight	45
Moderate	25
Severe	0
Range of Motion	
Flexion（1point for each 5°）	0-50°（Maximum 10）
Extension（1point for each 5°）	0-50°（Maximum 10）
Function	
Stable all positions arc of motion＞40°	30
Stable all position 40°＞arc of motion ＞20°	25
Stable in neutral only	20
Unstable for power use	10
Cannot position wrist actively or unstable	0

疼痛判定は以下の基準に従った。
・None/Ignore：常時全く痛みを感じないか、まれに感じてもほとんど気にならない。
・Slight：安静時には痛みはないが、手作業を行ったときや天候・季節の変化により痛みを感ずるが、鎮痛剤はほとんど必要ない。
・Moderate：安静時にはほとんど痛みがないが、日常生活動作において痛みを感じ、時に鎮痛剤の服用が必要になる。
・Severe：安静時でも痛みを感じる。

なお、Figgie 総スコアの 70 点は、手関節固定術で疼痛がない場合の最高点（Pain relief 50 points + Range of Motion 0 point + Function 20 points = total 70 points）が基準とされ、Range of Motion の 10 点は人工関節の機能として可動性を有していることが必要との考えから、あわせて設定された。

本品を埋植後 18 か月時点において、Figgie 総スコアが 70 点以上かつ Range of Motion（Flexion＋Extension）のスコアが 10 点以上である症例の割合は、85.0%（17 例/20 例、95%信頼区間 62.1%～96.8%）であった。本治験における被験者と同様の背景を有する RA 患者（手関節固定術が適応となる患者）においては、前述のとおり Figgie 総スコアは最高で 70 点と考えられる。そこで、「本品を埋植した場合と手関節固定術施行の場合とで Figgie 総スコアに差がない」ことを仮説（帰無仮説）とし、その有意水準を 5%として検定したところ、当該仮説は棄却され、本品の埋植により Figgie 総スコアは統計的に有意に改善していることが示された（p＜0.0001：カイ二乗検定）。

表 4　Wrist Scoring System by Figgie（FAS※）の解析結果

設定基準	症例数	割合（%）
総スコア 70 点以上 かつ Range of Motion 10 点以上を満たす	17	85.0
総スコア 70 点以上 かつ Range of Motion 10 点以上を満たさない	3	15.0

※FAS（Full Analysis Set）：最大解析対象集団

また、Wrist Scoring System by Figgie の各スコアについて、術前から 6、12 及び 18 か月までの推移は、Pain relief（疼痛緩和）のスコアの改善の程度が最も顕著であり（術前 2.5→18 か月後 48.8）、次いで Function の改善が明らかであった（術前 16.5→18 か月後 29.3）。これらの改善は 6 か月後の改善以降はほぼ横ばいで推移し、被験者毎の推移もほぼ同様の傾向であった。Range of Motion は、これらの指標に比較し改善が顕著でなく、Flexion はほぼ横ばい、Extension 及び Flexion＋Extension は全体としては緩やかな改善傾向を示した。

表 5　Wrist Scoring System by Figgie 各スコアの推移（FAS）

測定項目	検査時期	症例数	平均点	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Pain Relief	術前	20	2.5	7.7	0	0.0	25
	6 か月後	20	48.8	2.2	45	50.0	50
	12 か月後	20	49.3	1.8	45	50.0	50
	18 か月後	20	48.8	2.2	45	50.0	50
Range of Motion：Flexion	術前	20	4.6	3.2	-1	4.0	12
	6 か月後	20	5.6	3.1	1	6.0	12
	12 か月後	20	4.7	2.9	1	4.5	12
	18 か月後	20	4.8	2.8	1	5.0	11
Range of Motion：Extension	術前	20	3.9	2.3	1	4.0	8
	6 か月後	20	6.8	3.6	-3	8.0	10
	12 か月後	20	7.2	4.1	-4	8.0	12
	18 か月後	20	7.4	4.5	-5	9.0	12
Range of Motion：Flexion＋Extension	術前	20	8.5	4.5	1	9.5	17
	6 か月後	20	12.4	4.0	5	13.0	20
	12 か月後	20	11.9	3.6	6	12.5	18
	18 か月後	20	12.2	3.4	5	13.5	16
Function	術前	20	16.5	6.3	10	20.0	25
	6 か月後	20	29.3	1.8	25	30.0	30
	12 か月後	20	29.3	1.8	25	30.0	30
	18 か月後	20	29.3	1.8	25	30.0	30
Total	術前	20	27.5	7.2	17	28.0	46
	6 か月後	20	90.4	5.2	80	90.0	100
	12 か月後	20	90.4	5.0	81	91.0	98
	18 か月後	20	90.2	4.8	80	90.0	96

有効性の副次評価項目として、THE DASH the JSSH version（以下「DASH」という。）、Visual Analogue Scale による疼痛スコア（以下「VAS」という。）、可動域及び握力が設定され、それぞれ術後 18 か月における成績が評価された。なお、DASH の選択項目のうちスポーツ/芸術活動及び仕事についての回答は、被験者の自由意思として、全ての被験者に求めないこととされた。

表 6　THE DASH the JSSH version

【機能障害/症状】
先週 1 週間に次にあげる動作ができたかどうか
1：全く困難なし、2：やや困難、3：中等度困難、4：かなり困難、5：できなかった
1. きつめのまたは新しいビンのフタをあける
2. 書く
3. カギを回す
4. 食事の支度をする
5. 重いドアを開ける
6. 頭上の棚に物を置く
7. 重労働の家事をする（壁ふきや床掃除など）
8. 庭仕事をする
9. ベッドメーキングまたは布団を敷く
10. 買い物バックや書類かばんを持ち運ぶ

11. 重い物を運ぶ（5kg 以上）
12. 頭上の電球を交換する
13. 洗髪やヘアードライヤーを使用する
14. 背中を洗う
15. 頭からかぶるセーターを着る
16. 食事でナイフを使う
17. 軽いレクリェーションをする（例：トランプ、編み物、碁、将棋など）
18. 肩､腕や手に筋力を必要とするか､それらに衝撃のかかるレクリェーション活動をする(ゴルフ・テニス・キャッチボールをする、ハンマーを使うなど)
19. 腕を自由に動かすレクリェーション活動をする（フリスビー、バドミントンなど）
20. 交通機関の利用が自由にできる（移動の際に）
21. 性生活をする
22. 腕・肩・手の障害が、家族、友人、隣人、あるいは仲間との正常な社会生活をどの程度妨げましたか
23. 腕・肩・手の障害によって先週の仕事・日常生活に制限がありましたか

先週 1 週間の症状について

1：まったくなかった、2：ややあった、3：中等度あった、4：かなりあった、5：何もできないほど

24. 腕・肩・手に痛みがある
25. 特定の運動をしたときに腕・肩・手に痛みがある
26. 腕・肩・手がチクチク痛む（ピンや針を刺したような痛み）
27. 腕・肩・手に力がはいらない
28. 腕・肩・手にこわばり感がある
29. 腕・肩・手の痛みによって眠れないときがありましたか
30. 腕・肩・手の障害のために、自分の能力に自信がないとか、使いづらいと思っていますか

【スポーツ/芸術活動】（選択項目）

1：全く困難なし、2：やや困難、3：中等度困難、4：かなり困難、5：できなかった

1. スポーツ、もしくは楽器演奏においていつもの活動ができましたか
2. 腕、肩、手の痛みのために活動がどの程度制限されましたか
3. 自分の思うように活動ができましたか
4. いつもと同じ時間できましたか

【仕事】（選択項目）

1：全く困難なし、2：やや困難、3：中等度困難、4：かなり困難、5：できなかった

1. 仕事において、いつもの活動ができましたか
2. 腕・肩・手のために仕事が制限されましたか
3. 自分の思うように仕事ができましたか
4. いつもと同じ時間仕事ができましたか

自他覚所見である DASH 及び VAS については、埋植 18 か月後におけるスコアが術前よりもスコアが低下していれば臨床的に有効と判定された。DASH の機能障害/症状スコアにおいて有効と判断された症例の割合は、90.0%（18 例/20 例）であった。スポーツ/芸術活動スコアにおいては無効が 2 例、その他は欠測であった。仕事スコアにおいて有効とされた症例の割合は 54.5%（6 例/11 例）、無効が 45.5%（5 例/11 例）、9 例が欠測であった。
VAS が臨床的に有効であった症例の割合は 100%（20 例/20 例）であり、主要評価項目における Pain Relief と高い相関を示した。また、それぞれのスコアの推移は表 7 及び表 8 のようであった。

表 7　THE DASH the JSSH version スコアの推移（FAS）

測定項目	検査時期	症例数	平均（点）	標準偏差	最小値	中央値	最大値
機能障害/症状	術前	20	61.22	18.59	17.5	67.50	88.3
	6 か月後	20	52.10	25.24	8.3	57.75	87.0
	12 か月後	20	46.69	24.46	7.5	45.85	87.9
	18 か月後	20	44.75	23.76	4.2	44.95	80.8
スポーツ/芸術活動	術前	4	29.70	25.71	0.0	28.15	62.5
	6 か月後	2	15.65	22.13	0.0	15.65	31.3
	12 か月後	2	50.00	70.71	0.0	50.00	100.0
	18 か月後	2	12.50	17.68	0.0	12.50	25.0
仕事	術前	12	51.05	25.68	0.0	53.15	87.5
	6 か月後	12	34.39	24.79	0.0	25.0	75.0
	12 か月後	11	30.71	30.40	6.3	25.0	100.0
	18 か月後	11	32.40	25.58	0.0	25.0	75.0

表 8　VAS による疼痛スコアの推移（FAS）

測定項目	検査時期	症例数	平均（点）	標準偏差	最小値	中央値	最大値
VAS スコア	術前	20	57.9	19.7	22	68.0	83
	6 か月後	20	9.4	12.9	0	6.5	52
	12 か月後	20	4.3	6.8	0	0.0	22
	18 か月後	20	4.5	8.7	0	0.0	32

可動域については、掌屈、背屈、橈屈、尺屈、回内、回外の 6 項目が評価された。埋植 18 か月後における可動域が術前よりも可動域が拡大していれば、臨床的に有効と判断され、各可動域における有効症例の割合は表 9 のとおりであった。また、各可動域の推移は表 10 のとおりであった。

表 9　可動域に関する臨床的有効性の解析（FAS）

項目	掌屈	背屈	橈屈	尺屈	回内	回外
症例数	20	20	20	20	20	20
有効症例数	11	17	10	10	15	12
有効症例割合（%）	55.0	85.0	50.0	50.0	75.0	60.0

表 10　可動域の推移（FAS）

可動域（度）							
測定項目	検査時期	症例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
掌屈	術前	20	23.0	16.0	-5	20.0	60
	6 か月後	20	28.0	15.6	5	30.0	60
	12 か月後	20	23.5	14.3	5	22.5	60
	18 か月後	20	24.0	14.0	5	25.0	55
背屈	術前	20	19.3	11.6	5	20.0	40
	6 か月後	20	33.8	18.3	-15	40.0	50
	12 か月後	20	36.0	20.4	-20	40.0	60
	18 か月後	20	36.8	22.4	-25	45.0	60

橈屈	術前	20	4.9	4.3	0	5.0	15
	6 か月後	20	4.4	5.3	-10	5.0	15
	12 か月後	20	4.0	4.2	0	5.0	15
	18 か月後	20	6.0	5.2	-8	5.0	15
尺屈	術前	20	9.9	6.0	3	10.0	25
	6 か月後	20	13.2	6.5	5	14.0	25
	12 か月後	20	12.0	6.6	5	10.0	30
	18 か月後	20	13.1	6.9	5	10.0	30
回内	術前	20	68.5	13.0	40	70.0	90
	6 か月後	20	81.5	8.1	65	80.0	90
	12 か月後	20	82.0	5.7	65	80.0	90
	18 か月後	20	82.0	5.7	70	80.0	90
回外	術前	20	80.8	8.2	60	80.0	90
	6 か月後	20	83.5	6.3	70	85.0	90
	12 か月後	20	85.3	6.6	70	90.0	90
	18 か月後	20	86.8	5.7	70	90.0	90

握力については、握力計又は血圧計（被験者の手関節機能の状態により握力計による測定が不可能な場合）を用いて、治験対象側の握力を測定し、18 か月後における握力が術前よりも上昇していれば、臨床的に有効と判断され、有効とされた割合は 79.0%（15 例/19 例）であった。1 例の被験者については、術前が握力計、埋植後 18 か月が血圧計で評価され、測定方法が異なったため、有効性の評価が行えなかった。推移では、握力計により測定が行われた症例ではほぼ横ばいで推移したが、血圧計により測定が行われた症例では改善傾向が認められた。

表 11　握力の推移（FAS）

測定方法	検査時期	症例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
握力計（kg）	術前	13	7.5	4.3	2	7.0	19
	6 か月後	13	8.5	4.4	2	8.0	16
	12 か月後	12	8.5	3.8	3	8.5	14
	18 か月後	12	9.1	4.5	2	8.5	18
血圧計（mmHg）	術前	7	60.9	32.4	20	50.0	100
	6 か月後	7	80.6	61.1	10	56.0	180
	12 か月後	8	113.3	52.7	42	120.0	190
	18 か月後	8	113.9	48.0	52	127.0	168

(2) 安全性評価

安全性評価として、有害事象及び不具合の確認並びに X 線評価が行われた。

1) 有害事象

有害事象については、本品埋植後から 18 か月までに発現した有害事象が解析対象とされ、症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA（医薬品規制用語集)/J（Ver.16.1）を用いて読み替えられた。発現者数は、同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には 1 件として集計された。

有害事象は 20 例中全ての症例で発現し（発現割合 100%）、発現件数は器官別大分類（以下「SOC」という。）では 94 件、基本語（以下「PT」という。）では 187 件であった。本品との因果関係の否定できない有害事象は 1 例、2 件認められたが、死亡例及び治験を中止された例はなかった。

SOC 別の有害事象は、障害、中毒及び処置合併症が 20 例（100%）、一般・全身障害及び投与部位の状態が 17 例（85.0%）、皮膚及び皮下組織障害が 11 例（55.0%）、筋骨格系及び結合組織障害が 8 例（40.0%）、胃腸障害、臨床検査が各 6 例（30.0%）、代謝及び栄養障害が 5 例（25.0%）、心臓障害、神経系障害、精神障害が各 4 例（20.0%）、外科及び内科処置、感染症及び寄生虫症、眼障害が各 2 例(10.0%)、血管障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害、腎及び尿路障害が各 1 例（5.0%）であった。

PT 別の有害事象で発現率が 10.0%以上であったものは、表 12 のとおりであった。

これらのうち、本品との因果関係が否定できない事象（副作用）とされたものは、「手関節背側部の腫脹・熱感（右）」（SOC：障害、中毒及び処置合併症、PT：適応部位腫脹）及び「第 3 中手骨の骨透亮像の出現」（SOC：骨格筋系及び結合組織障害、PT：骨障害）の 2 件で、同一症例に認められたものであり、その程度はいずれも軽度かつ非重篤であった。「手関節背側部の腫脹・熱感（右）」は、埋植後 41 日後において認められ、発現から 35 日後に消失が確認された。「第 3 中手骨の骨透亮像の出現」は、埋植後 468 日目に認められたが後述する X 線評価で設定した透亮線最大値 2mm を超えず、18 か月最終確認時においても不変であったため、この時点で観察が終了された。その他の事象は全て本品との因果関係が否定され、その判断理由の多くは、手術に伴う事象、偶発かつ一過性に伴う事象、原疾患の悪化に伴う事象等であった。

表 12　PT 別　有害事象

PT	発現件数	発現割合※	PT	発現件数	発現割合
処置による疼痛	20	100.0%	食欲減退	3	15.0%
適用部位腫脹	20	100.0%	水疱	3	15.0%
状態悪化	13	65.0%	不眠症	3	15.0%
処置による出血	11	55.0%	便秘	3	15.0%
創部分泌	5	25.0%	ヘモグロビン減少	2	10.0%
そう痒症	4	20.0%	関節形成	2	10.0%
感覚鈍麻	4	20.0%	関節痛	2	10.0%
処置による嘔吐	4	20.0%	血圧上昇	2	10.0%
発熱	4	20.0%	処置による高血圧	2	10.0%
術後発熱	3	15.0%	創合併症	2	10.0%
処置による悪心	3	15.0%	低血糖症	2	10.0%
処置による低血圧	3	15.0%	背部痛	2	10.0%
処置部位反応	3	15.0%	嘔吐	2	10.0%
徐脈	3	15.0%	その他※※	各 1	各 5.0%

※ 発現割合＝発現件数/症例数×100（表 13 及び表 14 も同じ）

※※ 医療機器位置異常、関節可動域低下、局所腫脹、筋断裂、限局性感染、骨壊死、骨障害、処置後出欠、処置合併症等

重篤な有害事象の発現件数は、SOC では 16 件、PT では 20 件認められたが、本品との因果関係が否定できないとされたものはなかった。

表 13　SOC 別　重篤な有害事象

MedDRA SOC	発現件数	発現割合（%）
一般・全身障害及び投与部位の状態	7	35.0
胃腸障害	2	10.0
外科及び内科処置	2	10.0
筋骨格系及び結合組織障害	2	10.0
血管障害	1	5.0
心臓障害	1	5.0
腎及び尿路障害	1	5.0

表 14　PT 別　重篤な有害事象

MedDRA PT	発現件数	発現割合（%）
状態悪化	7	35.0
関節形成	2	10.0
プリンツメタル狭心症	1	5.0
医療機器位置異常	1	5.0
下部消化管出血	1	5.0
感染性腸炎	1	5.0
関節可動域低下	1	5.0
偽膜性大腸炎	1	5.0
血栓性閉塞性血管炎	1	5.0
骨壊死	1	5.0
発熱	1	5.0
疲労	1	5.0
膀胱結石	1	5.0

2）不具合

不具合は、橈骨ステムの外包の左右表示間違いが 1 件認められたが、予備の橈骨ステムを使用して手術が施行され、被験者への影響は発生しなかった。また、本品埋植後、12 か月から 18 か月の間に発生したと考えられるボーンスクリューの折損が 1 例（5.0%）認められた。折損は 2 本使用しているうちの 1 本のみであった。18 か月観察時の X 線撮影から発見されたが、当該被験者には痛み、安定性の低下等、折損に基づく自覚症状、緩み、関節機能の低下は認められなかったため、特に処置は行われず、経過観察とされた。なお、折損の原因は明らかではなかったが、約 1 か月後に再度観察を行ったところ、変化が認められなかったため、この時点で治験としての観察が終了された。

3）X 線評価

X 線評価は、各観察期間の X 線撮影（掌正面、側面）によって得られた画像から、①透亮線（lucent line）の確認、②沈み込み、偏位及び③皮質骨の侵食により、インプラントの緩みについて評価が行われた。表 15 の評価方法に基づき、①～③のいずれか一つでも認められた場合は、インプラントの緩み有りと判定された。②に関しては、手根骨ステムについてのみ判定された。

表 15　X 線評価方法

評価項目	評価方法
透亮線（lucent line）の確認	各 Zone において透亮線の最大値を測定し、その値が、術直後の値よりも 2mm 以上増加した場合、進行有りと判定
沈み込み、偏位	第 3 中手骨頭－中手骨ステム先端の距離、及び中手骨ステム先端と中手骨ステムの長軸が骨頭近位と交わった点の距離を測定し、術直後と比較し 3mm 以上の変化がある場合、進行有りと判定（人工指関節置換術を行っている症例では、「第 3 中手骨頭」を「第 3 中手骨骨切り部」と読み替えて測定）
皮質骨の侵食	インプラント先端周囲の皮質骨の侵食像の出現の有無を確認

X 線評価上から緩み有りとされた症例は埋植後 3 か月時点までは認められなかったが、6 か月後に 1 例（発現率 5.0%）、12 か月後及び 18 か月後に 4 例となった。これら 4 例のうち、18 か月後時点において、沈み込み・偏位が 3mm を超えた症例は 3 例、皮質骨の侵食が 2 例認められたが、透亮線最大 2mm を超えた症例は 1 例であった。

4）臨床検査値

本品埋植後の感染症の有無をモニターするため、術前、埋植後 1 週目及び 2 週目に、実施医療機関の標準的検査法に従い CRP 及び WBC が測定された。施設基準値を外れた軽度の異常値が認められたが、その変動の程度はいずれも軽度であり、埋植手術の侵襲に伴うもの、原疾患の状態に関連するものと考えられ、本品と因果関係のある有害事象とされたものはなかった。

5）概括安全度

概括安全度について、ボーンスクリューの折損が認められた 1 症例（5.0%）で問題ありと判定された他は、埋植後 18 か月時点で安全性上問題とされたものはなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

（1）本品の使用目的又は効果について

（2）本品の有効性について

（3）本品の安全性について

（4）市販後の安全対策について

（1）本品の使用目的又は効果について

現在、RA 等の高度に破壊され、機能不全に陥った手関節に対しては、関節固定術が標準的な術式として用いられているが、少なからず当該術式により満足な成績が得られない症例が存在すること、また、前述のとおり本邦で実質的に使用可能な全人工手関節が存在しないことから、本品を臨床現場に導入する意義はあると考える。一方で、本品の治験の対象患者は RA を原疾患とする手関節機能不全の患者のみであり、治験において認められた不具合・有害事象を踏まえると、RA と特に若年の変形性関節症との活動性の違いや、骨質や骨残存量の違い等、患者背景の違いにより、本品の有効性及び安全性に影響が出る可能性が懸念され、総合機構は、申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者より、本品の手術においては、ボーンストック量が重要であることから、出来るだけ多く骨が残存している患者への適応が望ましいと考えており、患者選択とセメンティング技術等を含めて添付文書で適切に注意喚起することが説明された。また、重労働者、若年者、スポーツ活動を行う者等、活動性の高い患者は、過負荷が予期され、本品が適切に機能しなくなる可能性があることから、申請者により、当該患者には慎重に使用する旨と医師により患者に対し過度な負荷や可動がなされないよう適切に注意喚起をする旨が添付文書に反映された。

総合機構は、本品の使用目的又は効果は、臨床試験の内容や以上の議論も踏まえ、申請時の使用目的又は効果に対し、関節リウマチ等の原疾患により、高度に破壊された結果、手関節機能不全に陥ったことが明確になるよう整備するとともに、具体的な疾患グレード等については、添付文書の使用目的又は効果に関連する使用上の注意に記載することで差し支えないと判断した。

（2）本品の有効性について

総合機構は、臨床試験で得られた有効性の成績について、主要評価項目の有効性が示されなかった症例が 3 例の報告された要因について、申請者に説明を求めた。また、副次評価項目の可動域では項目により相違は見られるものの、約半数程度の症例において有効性が認められなかったこと及び術後 5 年の経過観察時には、約 9 割で有効性を認めない状況となった要因について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

主要評価項目の有効性が示されなかった症例は、いずれも本品埋植前より可動域が大きくなく、本品を埋入しても可動域に劇的な改善が認められなかったことが要因と考えられた。また、脱臼するリスクを考慮してややテンションを張った状態で埋入したことも可動域にて有効性が認められなかった要因と考えられた。また、術後 5 年における評価について、可動域が減少している理由としては、RA の病勢の悪化（軟部組織の拘縮等)、関節包周囲の異所性骨化、測定誤差（5～10°程度の減少に関して）及びコンポーネントの沈下が考えられた。さらに、本品埋植時に手術部位に負担をかけない旨の注意喚起を行ったことから、患者自身が手関節を積極的に動かさなかったため、逆に可動域を減少させた可能性が考えられた。ただし、カルテデータからの評価であり、Figgie 総スコア自体の有効性は維持しているため、可動域低下の原因を特定することは困難と考えられた。

総合機構は、上記症例を含め全体として、可動域の大幅な改善は認められなかったものの、手関節の安定性（Figgie Score‐Function）及び疼痛緩和が得られていること（Figgie Score‐Pain Relief 及び VAS)、握力や患者の ADL（DASH スコア）の改善が認められていることを踏まえると、手関節全固定術が対象となるような関節リウマチ患者に対する本品の有効性は十分認められると判断した。また、申請者より提示された治験後のフォローアップデータを踏まえ、5 年経過した症例においても疼痛緩和が維持されていること及び可動域も一定程度維持されていることから、その後の手関節機能の維持の観点からも、本品の臨床的意義は十分にあると判断した。

(3) 本品の安全性について

1）有害事象

総合機構は、本品の安全性情報として、治験から既に 5 年程度経過していることから、治験終了後に生じた不具合等がないか、申請者に説明を求めた。申請者により治験後のフォローアップの情報が提出され、それらの情報も含めて以下、審査を行った。

1）不具合について

本品の不具合として、本品埋植後 12 か月から 18 か月の間（治験中）に第 2 中手骨側で 1 例、また、本品埋植後 3 年 6 か月に第 4 中手骨側で 1 例、ボーンスクリューの折損が認められた。総合機構は、折損の原因について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

治験中に第 2 中手骨側に刺入したスクリューに折損が認められた症例は、スクリューの沈み込んだ形跡があり、骨質等の問題によりスクリューが適切に固定できていなかった可能性がある。また、第 4 中手骨側で折損した症例については、固定は適切にできていたものの、患者の活動性が高く、過度な負荷による折損と考えられた。なお、両症例において痛み、安定性の低下等折損に基づく自覚症状、関節機能の低下は認められていないこと、及び本品はあくまでセメントによる固定を主体としており、スクリューは回旋予防等の補助的な役割であることから追加処置は不要と判断された。当初、ボーンスクリューは長い方が固定性

がよく、CM 関節（carpometacarpal joint：手根中手関節）の動きがあった場合でもボーンスクリューの折損に至ることは予想していなかったが、これらの事例を踏まえ、同様の事例が発生しないよう、適用患者や手技について適切な注意喚起を行う。

総合機構は、申請者により、適切な長さのボーンスクリューの選択を行うこと及び本品に過負荷が予期される患者に対しては慎重に使用することが添付文書において注意喚起されたことを確認し、申請者の対応について問題はないと判断した。

2）X 線評価について

総合機構は、治験中に 4 例の緩みが報告されたことから、その他の症例についても経過観察中に認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、治験における X 線評価では、4 例に沈み込みが認められたが、その他の症例においては緩みや沈み込み等の症状は確認できておらず、沈み込みを認めた 4 例においても再置換術に至る等、症状が悪化した症例はなかったと説明した。

総合機構は、沈み込みの要因として、患者の骨質と活動性が考えられたが、既に申請者により注意喚起がなされていることから、追加の対応は不要と判断した。

（4） 製造販売後安全対策

1）使用者及び施設の要件

総合機構は、専門協議の結果を踏まえ、本品使用時の有効性及び安全性を担保するために、医師の専門性や施設の基準、本品に関する講習を含む適正使用基準等の整備等について、関連学会の協力が得られることが望ましいと判断し、関連学会へ全人工手関節置換術に係る適正使用基準の策定を依頼した。

総合機構は、日本手外科学会により策定された指針の内容を確認した結果、実施医及び実施施設要件が遵守される必要があると判断し、申請者に対し、添付文書上に明記することを求め、申請者により適切に対応された。なお、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）第 79 条第 2 項の観点から、本品の適応並びに関連学会と協力して作成された適正使用指針の実施医及び実施施設要件が遵守され、関節リウマチ等による手関節機能不全に対する十分な知識・経験を有する医師により、本品が適切に用いられるよう医師及び施設の要件の承認条件としての付与は必要と考える。

2）トレーニング

総合機構は、治験において認められた本品の不具合・有害事象を踏まえると、本品の使用者は、本品の特徴を理解して使用する必要があると考え、本品のトレーニングについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品を使用する医師については、DVD 閲覧や手術講習によるトレーニングを予定している。また、治験にて本品を使用した医師には DVD 閲覧のみの講習とする等も考慮して基準を設定し、学会の確認を得る予定である。

総合機構は、関連学会との連携を図るとの申請者の説明を踏まえ、申請者の対応に特段問題はないと判断した。

3）添付文書

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「へ．臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜総合機構における審査の概要＞に記載したとおり必要な注意喚起等を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

＜提出された資料の概略＞

申請時においては未定のため提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、海外における使用経験もなく、本邦において類似製品が実質的に製造販売されていないこと、治験症例数が限られ安全性、有効性に関して引き続き確認し、適切な使用方法等の最適化を図る必要があることから、製造販売後の使用成績評価が必要と考え、申請者に使用成績調査実施計画書（案）の提出を求めた。

申請者から提出された使用成績調査実施計画書（案）の概要を表 18 に示す。

表 18　使用成績調査実施計画書（案）

目的	市販後に係る本品の有効性及び安全性の確認
予定症例数	50 症例
調査期間	5 年 (販売準備：[redacted]か月、症例登録：[redacted]年、症例追跡期間：2 年、解析期間：[redacted]か月)
調査項目	臨床機能スコア（Wrist Scoring System by Figgie 、DASH)、X 線評価、不具合・有害事象

申請者は、使用成績評価について以下のように説明した。

治験においては 20 症例で評価を行っており、多施設で 2 倍以上の症例数にて評価を行うことができれば、使用成績に関するデータは十分収集できると判断し、50 症例とした。治験では 2 施設で 20 症例の埋植に 2 年間を要したが、使用成績調査では待機患者もおり、2

施設以上で行う予定のため、目標症例数が登録可能と見込まれる。

調査事項は、機能評価（Wrist Scoring System by Figgie 及び DASH）、X 線評価、有害事象・不具合等とし、症例追跡期間は 24 か月とする。以上より、調査期間は 5 年とする（販売準備期間：[redacted]か月、症例登録期間：[redacted]年、症例追跡期間：最終症例登録から 2 年、評価分析期間：[redacted]か月）。

総合機構は、治験期間中（18 か月）の不具合・有害事象の発現状況を考慮すると、2 年時まで追跡することで概ねその後の安全性の成績は予測可能と考えることから、症例追跡期間についての申請者の考えに問題はないと判断した。また、本邦で本品の適応と想定される症例数（約 50 症例/年）には限界があることに加え、実施医及び実施施設要件を満たす必要があることを踏まえると、本使用成績調査により概ね症例の情報が収集可能であり、設定された症例数は妥当と判断した。以上より、総合機構は、申請者の計画を受け入れ可能と判断した。

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及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、関節リウマチ等を原疾患とする手関節機能不全の患者に用いる半拘束型の人工手関節である。本品の臨床評価として、関節リウマチを原疾患とする手関節機能不全で、全手関節固定が適応となる患者を対象とした単群の臨床試験に関する資料が提出された。本品の審査における主な論点は、（1）機械的強度及びサイズ追加、（2）使用目的又は効果、（3）有効性及び安全性、（4）使用成績調査、（5）製造販売後安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

（1） 機械的強度及びサイズ追加

本品の骨頭、手根骨ステム及び橈骨ステムにはそれぞれ[redacted]のサイズ（サイズ 1 が最小）が存在するものの、本品の治験で使用されたサイズはサイズ 2 及び 3 のみで、最小サイズであるサイズ 1 は、治験終了後に医師の要望により追加された。

提出された組合せ疲労強度試験は、サイズ1で実施されており、[redacted]ものであり、日常生活においては想定困難な負荷条件であった。そのため、専門協議の結果も踏まえ、本品の臨床使用下での機械的強度を評価する目的で、サイズ 1 及びサイズ 2 を検体に用い、[redacted]状態を想定し、設置角度[redacted]度、最大荷重値[redacted]N、[redacted]サイクルにて追加試験を実施した。サイズ 1 及びサイズ 2 ともに全ての検体に亀裂・損傷等は

[ii] 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「水平報告」）

認められず、当該条件での耐久性が確保されていることが示された。また、申請者により、手関節に過剰な負荷をかけないよう患者に対し術後指導を十分行うよう、添付文書上で注意喚起がなされた。以上より、本品の臨床使用上の安全性は担保できると判断した。

（2） 使用目的又は効果

本品の使用目的又は効果は、臨床試験の内容や専門協議の結果を踏まえると、関節リウマチ等を原疾患とし、高度に破壊され、機能不全に陥った手関節で、人工手関節以外の手術では著しい可動域の低下や不安定性の出現が想定される活動性の低い高齢の患者とすることが適当と考える。ついては、より適応が明確化するよう、申請時の使用目的又は効果に、高度に破壊された手関節が対象となることを追記するよう求め、申請者により後述のとおり整備された。また、具体的な疾患グレード等については、申請者により添付文書の使用目的又は効果に関連する使用上の注意に記載が追加され、問題はないと判断した。なお、本品の使用目的又は効果は関連学会の適正使用基準に示された適応と齟齬がないことを確認している。

（3） 有効性及び安全性

国内で実施された医師主導治験による有効性評価の結果、主要評価項目で臨床的有効性有りと判断された症例は 85.0%（17 例/20 例)であり、15%（3 例/20 例）の症例で可動域のスコアが満たせずに有効性なしと判断されたが、これら症例は、本品埋植前より可動域が大きくなく、本品を埋入しても可動域に劇的な改善が認められなかったことが要因と考えられた。一方で、関節の安定性や疼痛緩和が得られていること等を考慮すると、本品を当該症例に埋植する臨床的意義はあると考える。

また、本品の安全性について、ボーンスクリューの折損が 2 例、X 線評価による緩みが 4 例発現したが、申請者により、患者選択や手技について添付文書上で適切に注意喚起がなされており、現時点において取り得る対策は講じられていることから、安全性上特段の問題はないと判断した。ただし、今後も耐久性の向上等、本品の改善や改良について、原疾患の病態や製造販売後の不具合情報等も踏まえて検討していくことが必要と考え、申請者にその旨を指示し、申請者はこれを了承した。

（4） 使用成績調査

本品は、海外における使用経験もなく、本邦において類似の全人工手関節も実質的に使用されていないこと、治験症例数が 20 例に限られ、5 年時の経過観察データも取得されつつあるものの、長期成績も十分に蓄積されているとは言えないことから、安全性及び有効性に関して引き続き確認し、適切な使用方法等の最適化を図る必要があることから、製造販売後の使用成績評価が必要と判断した。

（5）　製造販売後安全対策

本邦では、全人工手関節が実質上使用されていないことも踏まえ、本品承認後に本品の特性及び本品を用いた手関節全置換術について十分理解しない医師により安易に使用されることを防ぐため、十分な知識を得た上で本品が使用されるよう、本品に係る講習会の受講を義務づける必要があると判断した。また、関連学会により策定された適正使用に係る指針に基づき、実施者及び実施施設基準を遵守させることが必要と判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、総合機構は本品の承認条件を以下のとおり付与した上で、使用目的又は効果を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断した。

＜使用目的又は効果＞

本品は、関節リウマチ等を原疾患とし、高度に破壊され、機能不全に陥った手関節と置換することにより、手関節の代替として機能する。

＜承認条件＞

関節リウマチ等による手関節機能不全の治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会と協力して作成された適正使用指針を遵守し、講習の受講により本品を用いた治療に関する技術を得る等、本品が適切に用いられるよう、必要な措置を講じること。

＜指示事項＞

関節リウマチ等の原疾患の病態及び製造販売後の不具合情報等も踏まえて、本品の折損の原因分析を行い、製品の強度を上げる等の改善や改良について検討すること。

本品は、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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は5年とすることが妥当と判断した。

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。

引用文献

1. 石川淳一 他、RA 手関節の手術、整・災外 47:733-740, 2004
2. 平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金／免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 総括報告書「関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究」、p1-6
3. 平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金／免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 総合研究報告書「関節リウマチにおける手関節の動作解析学的研究」、p29-33
4. 平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金／免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 分担研究報告書「関節リウマチ上肢人工関節開発に関する研究 - 新しい人工手関節の研究 - 」 p25-31
5. H.KIRK WATSON, et.al. THE WRIST:660-682
6. 石川淳一 他、手関節周辺外傷、整形外科 56 巻 8 号:940-944, 2005
7. Ishikawa J, et.al. The effects of wrist distraction on carpal kinematics. The Journal of Hand Surgery.1999; 24-1:113-120
8. 石川淳一 他、牽引下での手根骨の運動解析、日手会誌、第 13 巻、第 6 号、p8-12
9. 平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金／免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 分担研究報告書「関節リウマチ上肢人工関節に関する研究 - 新しい手関節の研究 - 」 p28-34
10. 平成 16-18 年度厚生労働科学研究費補助金／免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 p41-46
11. 平成 16-18 年度厚生労働科学研究費補助金／免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 p1-19