

再審査報告書

平成 27 年 7 月 30 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	1. 医療用品 (4) 整形用品 2. 機械器具 (58) 整形用機械器具
一 般 的 名 称	1. 整形外科用骨セメント 2. 単回使用椎体用矯正器具
販 売 名	1. KYPHON BKP 骨セメント HV-R 2. KYPHON BKP システム
申 請 者 名	メドトロニックソファモアダネック株式会社
承 認 の 使 用 目 的、 効 能 又 は 効 果	【使用目的】 1. 「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。 2. 「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。 【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 <u>多発性骨髄腫又は転移性骨腫瘍による 3 椎体までの有痛性脊椎圧迫骨折で、既存療法に奏効しない、又は奏効しないと考えられる症例</u>
承 認 年 月 日	平成 22 年 2 月 5 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 23 年 6 月 3 日 製造販売承認事項一部変更承認。「多発性骨髄腫又は転移性骨腫瘍による 3 椎体までの有痛性脊椎圧迫骨折で、既存療法に奏効しない、又は奏効しないと考えられる症例」に対する適応追加
再 審 査 期 間	<u>平成 24 年 12 月 23 日まで (先発品の残余期間)</u>

下線部：今回の審査対象

1. 製造販売後調査全般

「KYPHON BKP システム」及び「KYPHON BKP 骨セメント HV-R」（以下、2 品目を合せて「本品」という。）は、椎体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。BKP システムは、骨折椎体への経皮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。「KYPHON 骨セメント HV-R」（以下、「BKP 骨セメント」という。）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、椎体に適用するため、人工関節等の骨固定を目的とする従来の整形外科用骨セメントより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。

本品は、平成 22 年 2 月 5 日に「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」との適応に対して初回の製造販売承認を取得し、現在、当該適応については対象症例の追跡調査中である。

その後、海外臨床試験に基づき、「多発性骨髄腫又は転移性骨腫瘍による 3 椎体までの脊椎圧迫骨折で、既存療法に奏効しない、又は奏効しないと考えられる症例」に対する適応追加のための製造販売承認事項の一部変更申請がなされ、平成 23 年 6 月 3 日に承認された。同じ適応を有する「ストライカー脊椎専用骨セメント（22100BZX01112000）」が平成 21 年 12 月 24 日に承認取得し、平成 24 年 12 月 23 日までの 3 年間を再審査期間として設定されているため、本品の当該適応に対する再審査期間もそれに合せて平成 24 年 12 月 23 日までと設定された。

本使用成績調査は、一部変更承認申請にて追加された適応である「多発性骨髄腫又は転移性骨腫瘍による 3 椎体までの脊椎圧迫骨折で、既存療法に奏効しない、又は奏効しないと考えられる症例」に対する本品の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、平成 23 年 6 月 3 日から平成 24 年 12 月 23 日まで症例登録された（目標症例数：■症例）。調査終了までに全国 6 施設で実施された 13 症例が登録され、観察期間は術後 1 年と設定された。

2. 使用成績調査の概要

（1）患者背景

本使用成績調査において、全国 16 施設に実施依頼を行い、7 施設と契約締結し、結果 6 施設で 13 症例が登録された（図 1）。調査途中の脱落症例が多く、術後 12 ヶ月までの観察満了症例は 5/13 症例のみであった。原疾患が腫瘍性疾患であり、脊椎転移がある患者が本品の適応となるため、罹病による転科・転院、来院困難による調査継続困難症例が多い旨、申請者より説明があった。

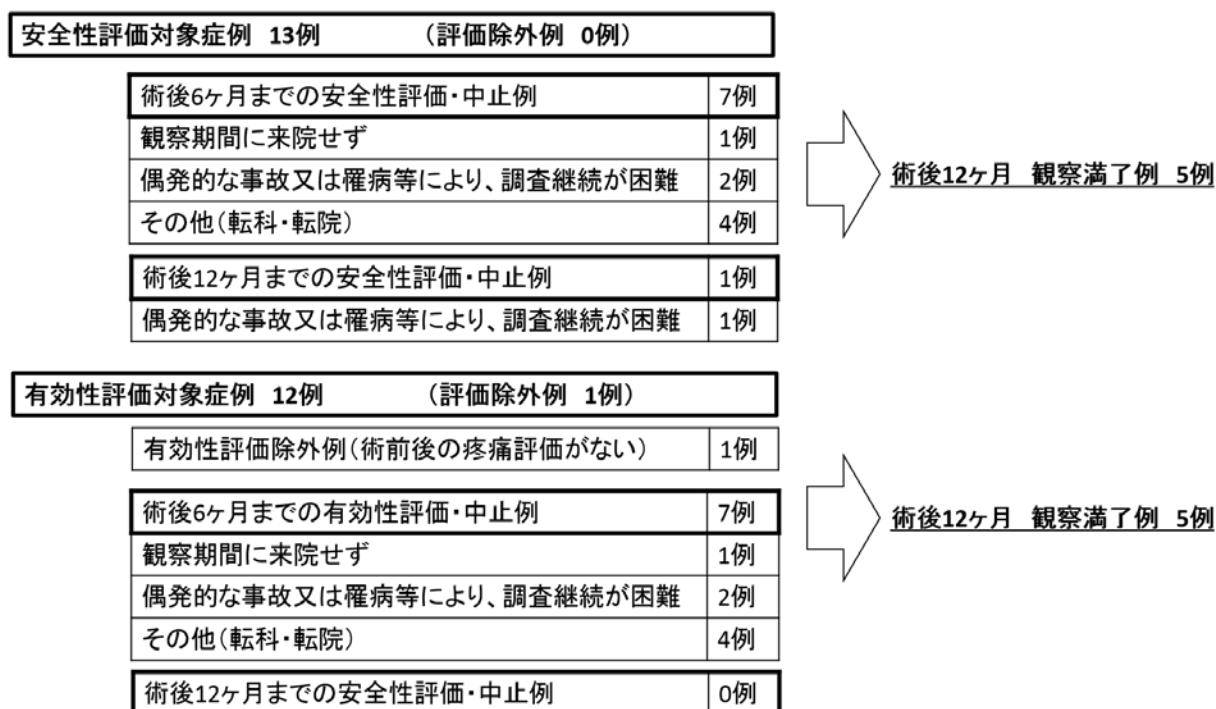


図 1. 評価対象症例の概要

目標症例数を大幅に下回った点について、申請者は、以下のような理由により調査症例数は想定以下となったと説明した。

- 本品の対象患者は、化学療法、放射線療法が主であり、多くは原疾患の主科及び放射線科にて加療されているものの、本品の承認条件である「脊椎外科の専門知識を有する」医師に該当しないことから、本品が整形外科及び脊椎外科医師によって用いられる機会に乏しかったため、表 1 の如く本適応における使用実績がわずかであったこと。
- 類似の先行医療機器である「ストライカー脊椎専用骨セメント (22100BZX01112000)」が市場に存在すること。
- 発売日が平成 23 年 12 月 1 日であり、類似の先行医療機器の再審査期間に合わせるため、調査期間が実質 1 年間のみであったこと。

表 1. 出荷数の推移と使用実績

報告回数	調査期間	出荷数量 ^{*1}	使用実績 ^{*2}
第 1 回	2011/6/3～2012/6/2	■箱/■箱	腫瘍への適用による使用実績は■症例
第 1 回～再審査時	2012/6/3～2012/12/23	■箱/■箱	腫瘍への適用による使用実績は■症例
合計		■箱/■箱	腫瘍への適用による使用実績は■症例

*1 骨粗鬆症性椎体骨折への使用を含む

*2 申請者営業担当者を介して情報収集された社内データより症例数を集計

機構は、登録症例数が少なかった点について、多発性骨髄腫又は転移性骨腫瘍による脊椎圧迫骨折で本品の適応となる症例が国内に存在するにも関わらず本調査に限り症例登録数が少なかったのか、そもそも上記のような症例が少なかったのか、更に申請者に照会したところ、以下の回答が得られた。

- 同様の適応症例に対する臨床試験（日本腫瘍 IVR 研究グループが実施した「有痛性椎体

腫瘍に対する経皮的椎体形成術についての臨床試験報告」)においても、3年3ヶ月間の試験で33症例のみ報告されていること

- 当該適応症例を可能な限り登録するために、最大限の配慮を行った結果、使用全数■症例の内13症例(■%)が本調査に組み込まれること
- 本調査の登録症例数は限られるものの、海外の使用実績及び有害事象・不具合の発現状況等を加味することで必要十分な評価ができると考えられること

機構は、本調査の登録症例数は現実的であると考えている。また、本品の適応が腫瘍性疾患であり、脊椎転移がある患者であるため、罹病により転科・転院、来院困難による調査継続困難な症例が多く生じることについても致し方ないと考えた。さらに、海外の使用実績及び有害事象・不具合の発現状況等を加味することで必要十分な評価ができるという点について、海外実績と国内の臨床成績で有効性及び有害事象における傾向に違いがないことが確認できれば受け入れる余地があると判断した。

従って、限定的な症例数であるものの、本調査に基づき承認申請時と同等の有効性及び安全性に関する知見を確認することは妥当と判断した。

(2) 解析対象集団

前述のとおり、調査途中の脱落症例が多く、術後12ヶ月までの観察満了症例は5/13症例のみであったことから、全登録症例の臨床成績を用いた本使用成績調査を実施することとし、安全性解析対象集団は表2のとおり計13症例、有効性解析対象集団は表3のとおり計12症例であった。

表2. 安全性評価対象の詳細

性別	男：女	7:6	53.8%:46.2%
年齢		62.9±10.7 歳	
身長		160.3±9.5 cm	
体重		55.5±11.7 kg	
背部痛発症からの手術待機日数	計	183.0±141.8 日	
	2年以上	0	0.0%
	1年～2年	1	7.7%
	6ヵ月～1年	4	30.8%
	6ヵ月未満	8	61.5%
椎体骨折高位	Th9	2	15.4%
	Th11	3	23.1%
	Th12	4	30.8%
	L1	2	15.4%
	L2	1	7.7%
	L3	5	38.5%
	L4	2	15.4%
	L5	2	15.4%
手術対象椎体数	1椎体	7	53.8%
	2椎体	4	30.8%
	3椎体	2	15.4%
既存椎体骨折	なし	9	69.2%
	あり	4	30.8%

表 3. 有効性評価対象の詳細

性別	男：女	7:5	58.3%:41.7%
年齢		62.4±11.0	歳
身長		160.4±9.9	cm
体重		56.0±12.2	kg
背部痛発症からの手術待機日数	計	196.0±139.7	日
	2 年以上	0	0.0%
	1 年～2 年	1	8.3%
	6 ヶ月～1 年	4	33.3%
	6 ヶ月未満	7	58.3%
椎体骨折高位	Th9	2	16.7%
	Th11	3	25.0%
	Th12	4	33.3%
	L1	2	16.7%
	L2	1	8.3%
	L3	5	41.7%
	L4	1	8.3%
	L5	2	16.7%
手術対象椎体数	1 椎体	6	50.0%
	2 椎体	4	33.3%
	3 椎体	2	16.7%
既存椎体骨折	なし	8	66.7%
	あり	4	33.3%

原発性癌腫としては多発性骨髄腫 5 症例、乳がん 1 症例、肺癌 3 症例、その他であり、転移は全症例の約 90%に存在していた（主に骨転移）。放射線治療、ホルモン療法、化学療法等が約 75%で実施されていた。

（３）安全性に関する事項

全 13 症例、21 椎体で本品が使用され、周術期の状況、画像診断に基づく不具合・有害事象が調査された。結果は、表 4 のとおりであった。

なお、BKP システム及び BKP 骨セメントについて、安全対策上重篤な健康被害と考えられている項目として、米国食品医薬品局（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が指摘されている。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が報告されている。これらの知見に基づき「セメント漏出、心停止・血圧低下」及び「新規椎体骨折」が重点調査項目に設定された。

① セメント漏出、心停止・血圧低下

セメント漏出は承認時の海外臨床試験では 2/70 症例（2.9%）であったのに対して、本調査において 1/13 症例（7.7%）で認められた。なお、心停止・血圧低下は発生しなかった。

表 4. 承認時からの不具合・有害事象の発現状況一覧

時期	承認時迄の状況 (海外市販後臨床試験)	使用成績調査累計	合計
調査施設数	22 施設	6 施設	28 施設
調査症例数	70 症例	13 症例	83 症例
不具合の発現症例数	10 症例	2 症例	12 症例
不具合の発現件数	13 件	2 件	15 件
不具合の発現率	14.3%	15.4%	14.5%

不具合・有害事象の種類	不具合・有害事象の種類別発現件数 (率 (%))		合計
下肢伸展挙上試験陽性	3 件 (4.3%)	0 件 (0%)	3 件 (3.6%)
背部痛	2 件 (2.9%)	0 件 (0%)	2 件 (2.4%)
反射異常	2 件 (2.9%)	0 件 (0%)	2 件 (2.4%)
セメント漏出	2 件 (2.9%)	1 件 (7.7%)	3 件 (3.6%)
バルーン破損	1 件 (1.4%)	0 件 (0%)	1 件 (1.2%)
周辺機器の破損	0 件 (0%)	1 件 (7.7%)	1 件 (1.2%)
胸椎骨折	1 件 (1.4%)	0 件 (0%)	1 件 (1.2%)
腰椎骨折	1 件 (1.4%)	0 件 (0%)	1 件 (1.2%)
創傷感染	1 件 (1.4%)	0 件 (0%)	1 件 (1.2%)

② 新規椎体骨折

承認時の海外臨床試験では術後 1 ヶ月目までに続発性骨折が 12 症例 (19.4%) で発生した。一方、本調査では 1 ヶ月未満が 13 症例、3 ヶ月未満が 9 症例、6 ヶ月未満が 7 症例、12 ヶ月未満が 6 症例で観察されたが、全症例で新規椎体骨折は発生しなかった。

③ その他

周辺機器 (キュレット) の破損が本調査内で 1/13 症例確認されたが、健康被害はなく、初回承認時に評価された海外臨床試験と同程度であった。また、死亡症例は 3 症例であり、術直後の全身状態の悪化はなく、原疾患 (癌) による死亡で本品との因果関係はなしと報告された。

承認時の海外臨床試験におけるセメント漏出は 2.9%、椎体骨折 (治療後 1 ヶ月) は 19% であり、機器に関連性あり又は関連性があるかもしれないと判断された有害事象の発現率は、BKP 群及び移行群で 5% 未満であり、神経学的検査では安全性上の問題は認めず、本調査でもセメント漏出 1 症例 (7.7%) のみで、大きな差異はなかった。また、類似の適用疾患を対象とした臨床成績に関する文献におけるセメント漏出頻度が 21.1% (La Madia GA, et al.)、37.5% (Julka A, et al.) と報告され、いずれも無症候性であったこと、隣接椎体骨折の発生頻度が 18% (Burton AW, et al.) であったことから、申請者は本調査結果を受け入れ可能であると説明した。

機構は、承認時の臨床試験及び他の海外での使用実績と本調査による国内の臨床成績で有害事象の傾向に違いがないか、また、初回承認時の骨粗鬆症性椎体骨折に対する本品の臨床成績と差異はないか、申請者に照会したところ、さらに以下のような回答がなされた。

- 有害事象の発現率 (表 5) を比較すると、本調査の結果から、承認時の海外臨床試験及び他の海外での臨床試験の発現率を異常に上回る事象は確認されておらず、関連性の否定

できない致死的な心停止や重篤な血圧低下も海外報告と大きな相違はなく、同等の安全性を有しているものと判断できる。

表 5. 国内外の主要調査に係る有害事象の発現率一覧

調査名	本使用成績調査	CAFÉ	欧州 FREE	治験	米国 2000-1
調査国	日本	米国、欧州等	欧州	日本	米国
適応	Cancer	Cancer	VCF, Cancer	OVCF	VCF
調査概要	登録期間： 2011/6/3-2012/12/23 観察期間：術後 1 年	実施期間： 2005/5-2009/4 観察期間： 術後 1 年	登録期間： 2003/1-2005/12 観察期間：術後 2 年	実施期間： 2005/9-2009/5 観察期間：術 後 2 年	登録期間： 2000/8-2001/6 観察期間：術 後 2 年
症例数等	13	70	実施症例：141 治療椎体数： 188 登録例数：149	実施症例：81	実施症例：155 治療椎体数： 214
セメント漏出	1(7.7%)	2(2.9%)	51(27.1%)	10(12.3%)	22(14.2%)
新規椎体骨折	0(0%)	12(19.4%)	59(41.8%)	18(22.2%)	34(21.9%)
隣接椎体骨折	0(0%)	-	32(22.7%)	8(9.9%)	20(12.9%)
心停止	0(0%)	0(0%)	1(0.7%)	0(0%)	0(0%)
血圧低下	0(0%)	0(0%)	2(1.4%)	0(0%)	0(0%)

1)表内は発現数を示す、()内は発現率を示す、2) ※1:隣接か非隣接の別は再調査中
OVCF: 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折、VCF: 椎体圧迫骨折、Cancer: 癌

機構は、症例数は少ないものの発生した有害事象は初回承認時と同様であり、発生頻度も高率に増加している懸念はなく、海外の文献報告と大きな相違がなかったことから、リスク回避に必要な情報提供も適切になされているものと考えた。

機構は、本調査の結果から安全性に特段の対応が必要となる問題点はないと判断した。

(4) 有効性に関する事項

全 12 症例、20 椎体で本品が使用された。

有効性評価項目として、臨床的有效性（背部痛の有無）、背部痛の程度（NRS スコア）、機能状態の評価（RDQ スコア、Karnofsky Performance スコア）について調査がなされた。また、その他有効性に影響を及ぼすと考えられる項目として、鎮痛薬等の使用状況及び放射線治療状況について調査がなされた。

① 臨床的有效性

担当医師による有効性の評価について、術後 6 ヶ月及び 12 ヶ月に「有効であった」、「有効ではなかった」、「判断できない」の 3 段階で調査が行われた。

術後 6 ヶ月時点では、12 症例中 10 症例（83.3%）で「有効であった」と判断され、1 症例は神経痛の出現により評価困難で「有効ではなかった」と判断され、1 症例は全身状態の悪化により「判断できない」とされた。術後 12 ヶ月の時点では、5 症例中 4 症例（80.0%）で「有効であった」と判断され、1 症例は術後 6 ヶ月時点で「有効ではなかった」と判断された症例であった。

② 背部痛

背部痛の程度を反映する NRS スコアについて、術前から術後 7 日後には、スコアが 6.8 から 3.4 に半減し有意差を認めた（図 2）。一方、背部痛の有無については、術後 7 日目に 2/12 症例のみ背部痛「なし」であったが、術後 3 ヶ月では全症例で「あり」と報告された（図 3）。

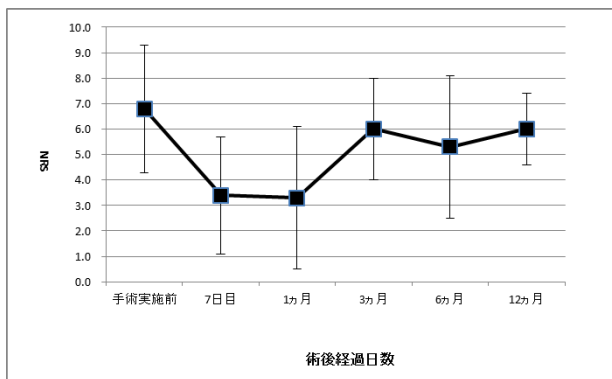


図 2. NRS スコアの変化

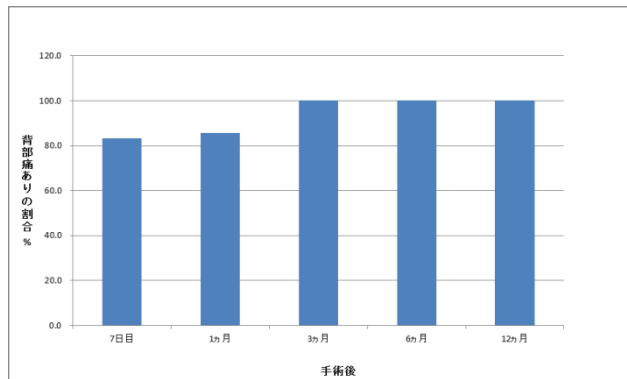


図 3. 背部痛ありの割合の推移

③ 機能状態の評価（RDQ スコア）

RDQ スコアは、24 項目のアンケートで「はい」の項目数が多いほど、日常生活の障害程度が大きいことを示す評価スコアである。結果は図 4 のとおりであり、術後 1 ヶ月では低下する傾向にあるものの、術後 3 ヶ月以降では、観察できた症例が少なくなり手術実施前と変わらない結果であった。

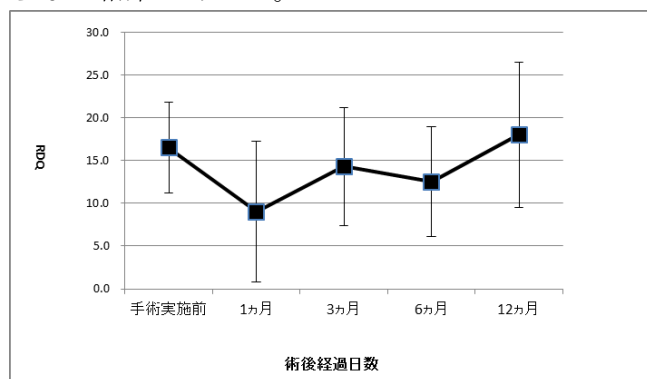


図 4. RDQ スコアの変化

④ 機能状態の評価（Karnofsky Performance スコア）

Karnofsky Performance スコアは、調査担当医師が患者の全身状態を 0%（死）から 100%（正常）まで 11 段階で評価するスコアである。結果は図 5 のとおりであった。

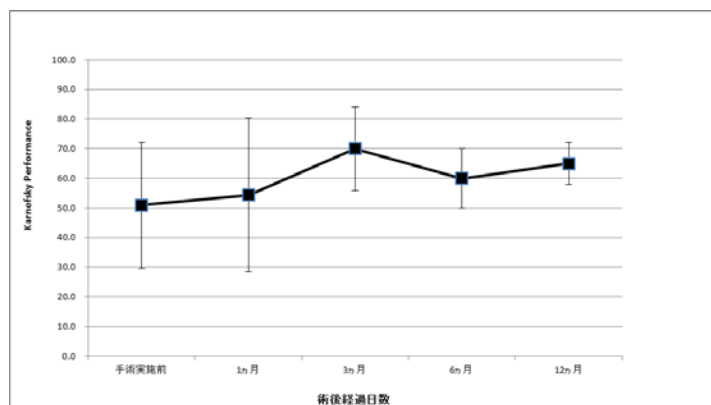


図 5. 機能状態の評価（Karnofsky Performance スコア）の変化

⑤ 鎮痛薬等の使用状況について

有効性解析対象集団 12 症例において、術後 7 日目に 2/12 症例（16.7%）で鎮痛薬を中止されたとの報告があったが、術後 1 ヶ月以降の評価では全症例で鎮痛薬処方「あり」であった。

⑥ 放射線治療状況について

2/12 症例で実施され、1 症例は術後 1 ヶ月目に腫瘍治療の目的に合計 30Gy が照射され、もう 1 症例は術後 9 ヶ月目に背部痛を軽減する目的に合計 300cG の照射が行われていた。

以上①～⑥のとおり、各評価項目について、術後 7 日前から術後 1 ヶ月にかけて、各評価項目とも改善する傾向にあったものの、術後 3 ヶ月以降になると症状が悪化する傾向であった。一方で、承認時の海外臨床試験において、②～④は術後 3 ヶ月以降も除痛効果等の有効性が持続していた（図 6～8）。

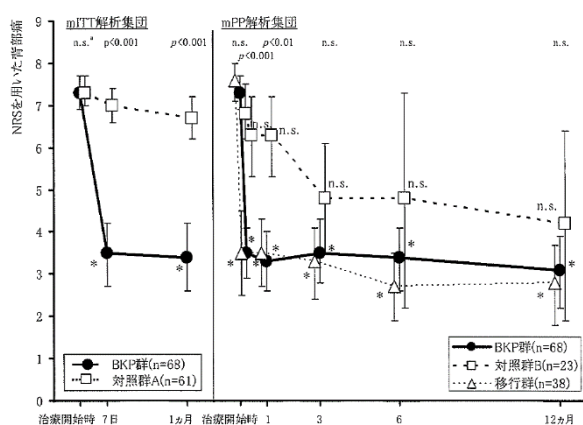


図 6. 承認時臨床試験での NRS スコア推移

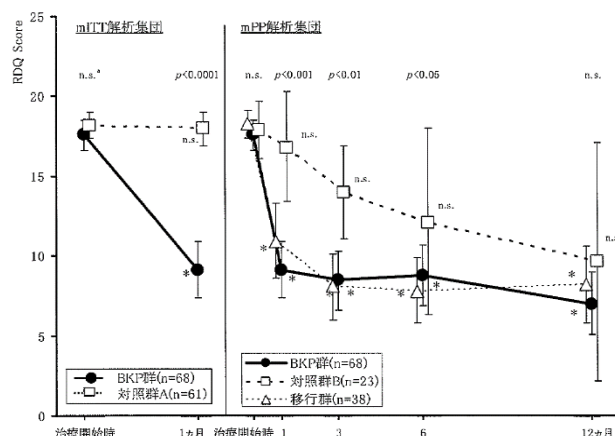


図 7. 承認時臨床試験での RDQ スコア推移

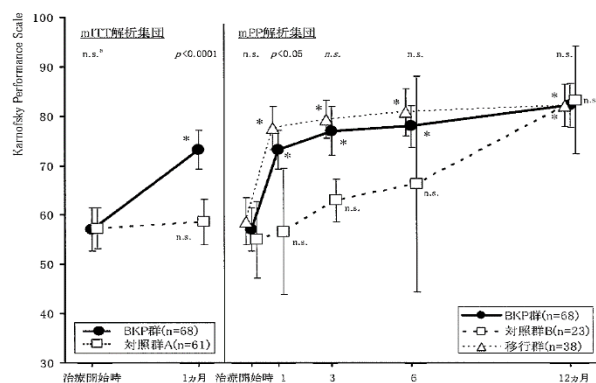


図 8. 承認時臨床試験での Karnofsky Performance スコア推移

機構は、本調査では承認時の海外臨床試験と異なる結果となった点について、申請者に尋ねたところ、以下の回答がなされた。

- 承認時臨床試験の結果と比較すると、各評価指標の平均値の推移は 3 ヶ月以降で約 20%に減少しているものの、各症例の推移で検討すると、50%以上半減していた症例に中止症例（理由：患者都合で来院せず）が多く、6 ヶ月以上追跡できた症例においても治療開始時の NRS スコアに戻っている症例はないことから、短期的な除痛効果は明確であると共に 6 ヶ月以降も疼痛改善は期待できると考える（表 6）。

- 除痛効果が短期間だったとしても、転移性癌及び多発性骨髄腫による脊椎圧迫骨折の進行に伴う強度の疼痛や麻痺の併発によって日常生活動作(ADL)が困難で寝たきりとなるよりは、短期間を疼痛が軽減された状態で過ごすことは患者にとって大きなメリットであり、承認時の海外臨床試験における患者満足度スコアにおいて、7日目及び1ヶ月目で対照群よりもBKP群の方が統計学的に有意に高かったことから推察できる。

表 6. 本調査の各症例における NRS スコアの推移（治療開始前を 100 とした場合の変化）

患者コード	治療開始前	7 日目	1 ヶ月目	3 ヶ月目	6 ヶ月目	12 ヶ月目
001-001	100.0		100.0	77.8	88.9	
004-001	100.0	60.0	40.0			
004-002	100.0	100.0		100.0	57.1	71.4
004-003	100.0	28.6				
005-001						
012-001	100.0	66.7			33.3	
012-002	100.0	0.0				
008-001	100.0	50.0	37.5	87.5	87.5	87.5
008-002	100.0	50.0	33.3	50.0		
008-003	100.0	66.7	33.3			
008-004	100.0	50.0				
008-005	100.0	37.5	50.0			
006-001						
平均値	100.0	50.9	49.0	78.8	66.7	79.5

機構は、本品は終末期医療の一環として、既存療法に奏効しない有痛性転移性骨腫瘍患者の ADL 及び QOL の改善につながるものと捉えている。除痛効果が仮に短期間だったとしても、一定の臨床的意義があると考えた。

また、機構は、本治療実施後の放射線治療等への影響に関して、添付文書内の「有効性及び安全性が確立されていない適応、部位、治療時期」に関する新たな知見の有無について、申請者に尋ねたところ、特記すべき内容は無く、現在の情報提供で支障はないと判断した。

機構は、以上の結果から有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

3. 不具合及び感染症

海外及び本調査対象外の安全性情報も含めた重篤な不具合は、表 7 のとおりであった。いずれも本品の承認審査で確認された既知の不具合であり、使用上の注意から予測できない重篤な不具合は報告されなかった。不具合・有害事象の発現状況は海外と本調査で大きな差異を認めず、発現率も増加傾向になかった。また、本品に生物由来の構成品が含まれておらず、これまでに本品に起因する感染症例は報告されなかった。

表 7. 重篤な不具合（海外及び使用成績調査対象外も含む）

	海外安全性情報		使用成績調査 対象外	使用成績調査 対象	合計
	承認前 ※1	承認後※3			
調査症例数	■症 例	■症例	■症例※4	13 症例	■症 例
不具合の発現件数	40 件	94 件	1 件	1 件	136 件
不具合・有害事象の種類	不具合・有害事象の種類別発現件数				
下肢伸展挙上試験陽性	3 件	0 件	0 件	0 件	3 件
背部痛	2 件	0 件	0 件	0 件	2 件
反射異常	2 件	0 件	0 件	0 件	2 件
バルーン破損	1 件	0 件	0 件	0 件	1 件
血圧低下	0 件	5 件	0 件	0 件	5 件
血腫	0 件	3 件	0 件	0 件	3 件
新規椎体骨折※2	21 件	25 件	0 件	0 件	46 件
隣接椎体骨折	0 件	2 件	0 件	0 件	2 件
再骨折	2 件	0 件	0 件	0 件	2 件
セメント漏出※2	4 件	23 件	1 件	1 件	29 件
深部静脈血栓症	0 件	1 件	0 件	0 件	1 件
創傷感染	2 件	0 件	0 件	0 件	2 件
術後感染	2 件	0 件	0 件	0 件	2 件
脊髄梗塞	0 件	1 件	0 件	0 件	1 件
脂肪塞栓の可能性	0 件	1 件	0 件	0 件	1 件
心停止	1 件	1 件	0 件	0 件	2 件
心内膜炎	0 件	1 件	0 件	0 件	1 件
心不全	0 件	1 件	0 件	0 件	1 件
閉塞性肺疾患	0 件	1 件	0 件	0 件	1 件
再手術・追加手術	-	28 件	0 件	0 件	28 件
死亡	0 件	1 件	0 件	0 件	1 件

※1：CAFÉ Study の不具合・有害事象情報と PMDA に報告した海外安全性情報より記載

※2：因果関係の否定できない新規骨折及び無症候性セメント漏出は重篤性に関わらず記載

※3：海外法人及び文献情報等から BKP を実施したと考えられる症例数を集計

※4：医療機関から収集された自発報告に基づく情報

4. 研究報告

本品について、承認時から本調査までに、有効性・安全性について特に問題となる研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品は、再申請の時点において、欧米、南米、中国等で販売されている。承認時から再申請時点において、海外における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。また、本邦においても承認時から現時点までに製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

6. 使用目的及び承認条件

本品の承認時に以下の使用目的及び3つの承認条件が付されている。

【使用目的（適応）】

多発性骨髄腫又は転移性骨腫瘍による3椎体までの有痛性脊椎圧迫骨折で、既存療法に奏効しない、又は奏効しないと考えられる症例

【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。

① 使用目的について

再審査の手術対象椎体数は1椎体が7症例（53.8%）、2椎体が4症例（30.8%）、3椎体が2症例（15.4%）であり、対象椎体数に偏りはなく、治療椎体数に関連すると考えられる有害事象・不具合の報告もないことから、本適応にて問題はないと申請者からの説明があった。

また、本調査の1症例において、NRSスコアが0であるにも関わらず、本手技が実施された。その理由に関して「今後出現しうる椎体の圧潰（溶解による圧潰）を防止するため」との説明が担当医師よりなされた。厳密には記載の範囲外の使用であるものの、適応疾患の特異性に鑑みてもやむを得ず、乱用などの特段の安全性の懸念も生じていないことから、機構は、使用目的欄の記載についても特段の対応は必要ないと判断した。

② 承認条件1及び2について

申請者より以下のような説明がなされた。

- 施設基準として、添付文書の【警告】欄において、以下のような規定がなされている。
 - 1) 全身麻酔下及びエックス線透視下で経皮的後弯矯正術（Balloon Kyphoplasty）を実施可能な施設
 - 2) 合併症発生時には、速やかに、全身麻酔下での脊椎除圧再建術や、血管修復術などの緊急対応を行うことができる施設
 - 3) 本機器を使用した手術は、脊椎外科の専門知識を有し、本システム特定のトレーニングを受けた医師のみが行うこと
- 本システムのトレーニングを受講できる医師の条件として、骨粗鬆症性椎体骨折研究会と協議の上、「放射線科及び麻酔科の標榜がなくとも、麻酔科医、術者及び日本脊椎脊髄病学会の指導医または日本脊椎外科学会の指導医による体制で、トラブル時にリカバリが実質的に対応可能な施設」、「日本脊椎脊髄病学会の外科指導医または日本脊椎外科学会の指導医の直接の指導または監督のもとに、トレーニング受講した修了書を有する医師がBKPを施行すること」、「本システム特定のトレーニングとは、座学＋カタパーワークショップ、または座学＋ドライボーンワークショップ＋ライブケース見学とする。」と定められている。（なお、腫瘍性病変のみを目的としたトレーニングではない。）
- これらの基準に合致した医師は平成27年7月の時点で■■■■名であり、トレーニング修了書を有しない医師に対しては当該製品が出荷されることはないという管理体制のもとで、安全性を重要視しながら、治療法の浸透に努めている。

機構は、申請者の説明を了承し、本調査における安全性評価においても特段の懸念が生じていないことから、リスク回避に必要な措置も適切になされているものと考え、承認条件は満たされていると判断した。なお、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保のために適切な

施設基準の下で、本品の操作に際し十分な知識・経験を有した術者のみが使用することが望ましいと考える。したがって、承認条件1及び2については、引き続き対応することが妥当であると機構は判断した。なお、承認条件3については、本再審査結果に基づき、経年毎の臨床成績報告は不要と判断した。

7. 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

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。