

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	医療用品 4 整形用品
一 般 的 名 称	整形外科用骨セメント
販 売 名	バータプレックス 骨セメント
申 請 者 名	日本ストライカー株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	【使用目的】 既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折に対する経皮的椎体形成術に用いて、疼痛の軽減を図ることを目的とする。 【適応】 既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折
承 認 年 月 日	平成 23 年 7 月 21 日
承認事項一部変更等 年 月 日	平成 24 年 12 月 18 日（品目仕様の変更に係る承認事項一部変更）
再 審 査 期 間	平成 24 年 12 月 23 日まで（先発品の残余期間）

1. 製造販売後調査全般

「パータプレックス 骨セメント」（以下「本品」という。）は、既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫等の悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折に対する経皮的椎体形成術（percutaneous vertebroplasty; 以下「PVP」という。）を行う際に使用するアクリル性整形外科用骨セメントである。

本品は本邦で既に承認されている「ストライカー脊椎専用骨セメント」（承認番号：22100BZX01112000、以下「既承認品」という。）の原材料を一部変更しワーキングタイムがより長く、かつ、視認性の優れる製品として開発された。本品は粉末ポリマーと液体モノマーより構成され、これらを全量混合すると発熱性の重合反応が生じ、軟質の練り生地状の塊が形成される。これをシリンジに充填し、穿刺針を用いて椎体内に注入した後、重合反応が進むと硬質のセメント状の合成物が形成される。なお、本品は硫酸バリウムを 30%含むことにより X 線不透過性を高めている。

「既承認品」は、平成 19 年 12 月 18 日に開催された「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」において、末期の悪性椎体腫瘍における有痛性の骨病変に対して実施する PVP に使用する骨セメントとして、早期導入の対象に指定され、平成 21 年 12 月 24 日に「既存療法に奏効しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折」への適応に対して製造販売承認を取得し、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た。

本品は「既承認品」の発売後、市場から得られた意見を参考に、より視認性が高く、より長いワーキングタイムが得られることを主な目的として原材料の一部を変更し開発された製品である。本品は「既承認品」同様、臨床試験は実施されておらず、各種非臨床試験を実施し「既承認品」と同等の安全性及び有効性を有することを確認し、本邦にて平成 23 年 7 月 21 日に製造販売承認を取得した。また、その後、品目仕様に設定されているセッティングタイム（硬化時間）を変更するために、平成 24 年 12 月 18 日に製造販売承認事項の一部変更承認を取得した。

本使用成績調査は、承認時の承認条件の如く、本品が使用された症例全例について、その有害事象、不具合の発生率、有効性等を確認し長期予後の調査を行うことを目的として、平成 23 年 7 月 21 日～平成 24 年 12 月 23 日（「既承認品」の残余期間）まで実施された。

2. 使用成績調査の概要

(1)患者背景

本調査では全国 6 施設で施行された 7 症例が登録され、全例の調査票が回収された。7 症例の患者背景を表 1 に示す。原発巣は多発性骨髄腫 3 症例、肝癌 1 症例、胆嚢癌 1 症例、乳癌 1 症例、未記入 1 症例であった。複数の前治療を施行された患者については最も長い治療期間を採用した。

表 1 患者背景

背景因子		各因子の要約統計量
年齢（歳） （N=7）	平均値±SD	70.0±8.7
	最大値、中央値、最小値	79, 70, 56
身長（cm） （N=7）	平均値±SD	162.5±7.1
	最大値、中央値、最小値	172.0, 162.5, 151.0
性別 （N=7）	男	4（57.1%）
	女	3（42.9%）
診断名 （N=7）	転移性骨腫瘍	4（57.1%）
	原発巣 肝臓	1（14.3%）

			胆嚢	1 (14.3%)
			乳房	1 (14.3%)
			未記入	1 (14.3%)
			多発性骨髄腫	3 (42.9%)
骨折診断 (N=17)	胸椎	高位別		4 (23.5%)
			T11	1 (5.9%)
			T12	3 (17.6%)
	腰椎	高位別		13 (76.5%)
			L1	2 (11.8%)
			L2	4 (23.5%)
			L3	3 (17.6%)
			L4	2 (11.8%)
			L5	2 (11.8%)
合併症 (N=7)	あり なし			5 (71.4%)
				2 (28.6%)
前治療内容 (N=7)	投薬 投薬＋放射線治療 放射線治療 無			2 (28.6%)
				1 (14.3%)
				1 (14.3%)
				3 (42.9%)
前治療期間 (月) ¹ (N=4)	平均値±SD 最大値、中央値、最小値			1.3±0.9
				2.0, 1.3, 0.5
手術時間 (分) (N=7)	平均値±SD 最大値、中央値、最小値			42.3±10.6
				60, 40, 28
治療椎体高位 (N=17)	胸椎	高位別		4 (23.5%)
			T11	1 (5.9%)
			T12	3 (17.6%)
	腰椎	高位別		13 (76.5%)
			L1	2 (11.8%)
			L2	4 (23.5%)
			L3	3 (17.6%)
			L4	2 (11.8%)
			L5	2 (11.8%)
治療椎体数 (N=17)	1 椎体 2 椎体 3 椎体 4 椎体			2 (28.6%)
				2 (28.6%)
				1 (14.3%)
				2 (28.6%)
セメント注入量 (mL) (N=7)	平均値±SD 最大値、中央値、最小値			3.7±1.9
				7.0, 3.2, 1.5

1. 複数の前治療を施行された患者については最も長い治療期間を採用した。また、前治療歴が「無」の患者については除外した。

(2)解析対象集団

調査票が回収された7症例においてFAS、PPSから除外される患者は存在しなかった。また、中止・脱落例が3症例存在したが、術後1週までの評価は行われており、主要評価項目、副次評価項目の評価は可能であった。したがって、全症例を安全性及び有効性の評価対象とした。図1に解析対象集団を示す。

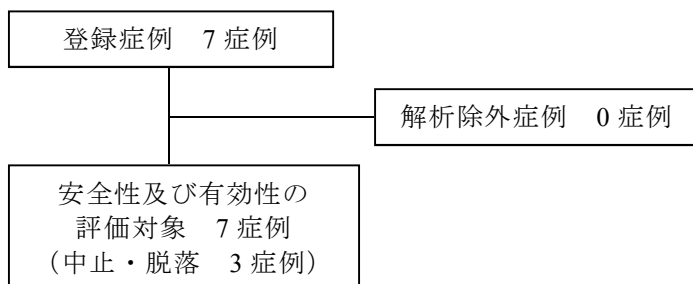


図 1 解析対象集団

(3)安全性に関する事項

全 7 症例、17 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 2 のとおりであり、本調査では、1 件の不具合（隣接・遠位椎体骨折）が報告された。

表 2 不具合・感染症の発現状況

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	0 施設	6 施設	6 施設
調査症例数	0 症例	7 症例	7 症例
不具合等の発現症例数	0 症例	1 症例	1 症例
不具合等の発現件数	0 件	1 件	1 件
不具合等の発現率	0%	14.3%	14.3%
不具合等の種類	不具合等の種類別発現件数（率（％））		
*隣接・遠位椎体折	0 件	1 件	1 件

なお、本調査において、これまでに文献等で報告されている PVP 治療の有害事象である、「骨セメントの椎体外漏出」、「血圧低下」及び「肺塞栓症」に関して、またその他の有害事象として「死亡」、「隣接・遠位椎体骨折」が重点調査項目に設定された。

① 骨セメントの椎体外漏出

「既承認品」の承認申請時に臨床試験の成績として用いられた日本腫瘍 IVR 研究グループ（JIVROSG）による JIVROSG-0202 試験（参考文献：6）において「サージカルシンプレックス」に硫酸バリウムを混合した類似品が使用された症例の■■■症例（■■■%）で骨セメント漏出が見られた。また、「既承認品」では、11/35 症例（31.4%）、15/52 椎体（28.4%）で認められた。それらに対して、本調査における骨セメントの椎体外漏出は、患者別で 5/7 症例（71.4%）、椎体別では 6/17 椎体（35.3%）で認められた（表 3）。また、椎体別の骨セメントの椎体外漏出部位は表 4 のとおりであった。

表 3 骨セメントの椎体外漏出

	骨セメントの椎体外漏出	
	あり	なし
患者別（N=7）	5（71.4%）	2（28.6%）
椎体別（N=17）	6（35.3%）	11（64.7%）

表 4 椎体外漏出部位の内訳

	椎体数 (N=17)
なし	11 (64.7%)
椎間板	1 (5.9%)
その他*	5 (29.4%)

*「椎弓」、「椎体前方 椎弓」各 1 椎体、「漏出部位記載なし」3 椎体

機構は、「既承認品」の初回承認申請時及び使用成績調査結果と比較して高値となっていることについて照会したところ、申請者は以下のように回答した。

- 過去に発表された種々の文献において PVP における骨セメントの椎体外漏出は 8%～72%と報告されている（参考文献：1-5）。本調査における椎体数を分母とした椎体外漏出の発現頻度は 17 椎体中 6 椎体（35.3%）であり、極端に高い頻度ではないと考えられる。さらに本調査は収集された症例数が少なく、それが発現頻度の上昇に影響した可能性も考えられる。
- 上記を踏まえ、添付文書の「【使用上の注意】1. 重要な基本的注意」に「10 骨セメントの椎体外漏出に注意すること。特に複数椎体に使用する場合は十分に注意すること。」を追記し、今後の、注意喚起を行っていく。また今後も市販後の安全性情報を収集していく中で当該事象の発現頻度を注意深く検討し、必要に応じ更なる安全確保措置を講じていく予定である。
- 承認申請時に添付資料として添付した粘度試験（ASTM F451 に準拠）において、バータプレックス骨セメントは、ストライカー脊椎骨セメントと比較してワーキングタイムが長く硬化が緩やかに進む一方、初期粘性はストライカー脊椎専用骨セメントより高いことが確認されている。さらに、椎体注入後は周辺温度が室温より高いため、椎体内での両骨セメントの硬化時間の差はより小さくなると推測され、骨セメント自体の特性が椎体外漏出の発現頻度に影響を与えたとは考えにくい。
- 死亡した 3 例を除き 48 週時点でのフォローアップを実施した結果、いずれの症例も椎体外漏出と因果関係のある有害事象は報告されていないことから、本調査で発現した椎体外漏出はいずれも無症候性・処置不要であったと判断されている。
- 本品は多発性骨髄腫及び転移性骨腫瘍に対する複数椎体への使用時に漏出した症例が多かったことから、症例あたりの漏出リスクが高かったことが一因と推測される。

② 血圧低下・肺塞栓症

本調査期間中に PVP 治療中の血圧低下及び肺塞栓症は報告されなかった。

③ 死亡

本調査期間中に 3 例の死亡が報告され、死亡患者数及びその内訳は表 5 のとおりであった。死亡原因の内訳は原疾患の増悪が 2 例（28.6%）、下血が 1 例であり、本品との因果関係は否定された。

表 5 死亡時期

死亡時期(日) (N=3)	平均値±SD	170.7±66.4
	最大値、中央値、最小値	209, 209, 94

④ 隣接・遠位椎体骨折

本調査期間中に 1 件（14.3%）の隣接・遠位椎体骨折の発現が報告され、本品と「多分関連あり」と判定されたため、不具合として扱った（表 2）。また、当該症例については、非重篤であり、治療は行われなかった。なお、本不具合は添付文書中にその他の有害事象として追加された。

また、申請者は、隣接・遠位椎体骨折について以下のように説明した。

- 新規椎体骨折は、一般的に骨粗鬆症に起因した椎体脆弱性骨折の患者において PVP で 8～52%、BKP（経皮的後弯矯正術）で 3～29%みられるとの報告がされている（参考文献 7-11）。使用成績調査終了後から平成 27 年 7 月 22 日現在、本品は 1 個が販売されているが、その中で隣接・遠位椎体骨折は医療機関から報告されていない。本調査で隣接・遠位椎体骨折を発現した患者は 75 歳以上の高齢男性であったことや、全身状態の悪化に伴う下血により PVP 治療後 209 日で死亡していることを鑑みると、骨粗鬆症や悪性腫瘍の転移等により治療椎体以外の椎体が脆弱であったことも想定される。今後も市販後の安全性情報を収集していく中で当該事象が報告された場合は速やかに社内にて添付文書改訂等の安全確保措置を講じる予定であるとの説明がされた。

⑤ その他の有害事象の発現

本調査において、因果関係が否定された有害事象が 2 件（28.6%）報告された（表 6）。また、有害事象として報告されていないが、調査の中止・脱落理由として原疾患の増悪による死亡が 1 症例（14.3%）報告された。

表 6 その他の有害事象

有害事象名	発現件数（N=7）（発現率）
腫瘍増悪	1（14.3%）
下血	1（14.3%）

機構は、本品の治療について、根治術の適応が無い患者に対する終末期医療の一環として捉えるべきであって、保存治療の適応が無い、又は効果が期待できない症例に対して、早期に本治療を適用することで、患者の QOL の改善につながるものと捉えている。少ない母数のほとんどに対して多椎体使用されたという本調査の結果から、リスク回避に必要な情報提供という対策が適切になされているものと考えた。

機構は、以上の本調査の結果から安全性について特段の対応が必要となる問題はないものと判断した。

(4)有効性に関する事項

本品が使用された全 36 症例、53 椎体において、本調査の有効性の評価項目として、VAS（Visual analog scale）スコアを用いた患者の疼痛改善率評価（表 7 及び図 2）及び P.S.（ECOG）（Performance Status）を用いた患者の全身状態（表 4）について調査された。

① VAS スコアを用いた患者の疼痛改善率評価

術前 VAS スコア、術後 VAS スコア及び疼痛改善率の要約統計量及び各スコアの分布を以下に示す。7 症例に対して解析を行った。

$$\text{疼痛改善率（\%）} = \left(\frac{\text{術前VASスコア} - \text{術後VASスコア}}{\text{術前VASスコア}} \right) \times 100$$

表 7 術前 VAS スコア、術後 VAS スコア

術前 VAS スコア (N=7)	平均値±SD	8.1±2.3
	最大値、中央値、最小値	10.0, 9.0, 4.0
術後 VAS スコア (N=7)	平均値±SD	1.7±1.4
	最大値、中央値、最小値	3.8, 2.0, 0.0
疼痛改善率 (N=7)	平均値±SD	71.0±32.2
	最大値、中央値、最小値	100, 77.8, 5.0

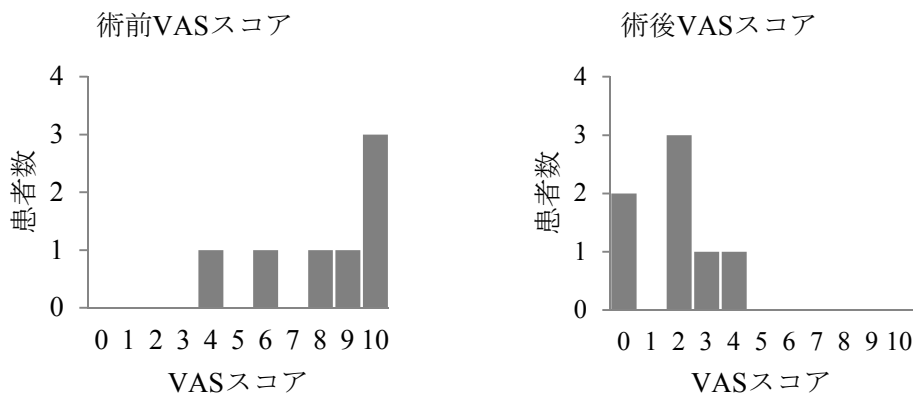


図 2 術前 VAS スコア及び術後 VAS スコアの分布

術前 VAS スコアは 10 付近で最も患者数が多く、術後 VAS スコアは 2 付近で最も患者数が多かった。申請者は、術前 VAS スコアおよび術後 VAS スコアの分布（図 2）が高値から低値に移行していることから、多くの患者で疼痛の改善が得られたことが推測できると説明した。

② P.S.（Performance Status）を用いた患者の全身状態の評価

術前 P.S.及び術後 P.S.の各グレードにおける症例数は表 8 のとおりである。

< ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）の P.S.の Grade の定義 >

0. 無症状で社会的行動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
1. 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。
2. 歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。
3. 身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。
4. 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

術前では「2」が 2 症例（28.6%）、「3」が 5 症例（71.4%）であったが、術後では「1」が 2 症例（28.6%）、「2」が 4 症例（57.1%）、「3」が 1 症例（14.3%）であった。なお「0」及び「4」と判定された症例は存在しなかった。

表 8 術前と術後 P.S.スコアの比較

P.S.	術前P.S.(N=7)	術後 P.S.(N=7)
0	0(0.0%)	0(0.0%)
1	0(0.0%)	2(28.6%)
2	2(28.6%)	4(57.1%)
3	5(71.4%)	1(14.3%)
4	0(0.0%)	0(0.0%)

機構は、本品の承認申請時よりも短期的効果の臨床的意義について申請者に照会したところ、以下の回答が得られた。術前、術後における P.S.の分布は以下の図 3 のとおりであった。術前は「日中の 50%以上は就床している」と定義される「3」が 5 症例(71.4%)であったが、術後は 1 症例 (14.3%)に減少し、「日中の 50%以上は起居している」と定義される「2」が 4 症例 (57.1%) 及び「歩行、軽労働や座業はできる」と定義される「1」が 2 症例 (28.6%) と判定され、本品を用いた PVP 治療により活動性が向上した。申請者は、本品を用いた PVP 治療は既存療法で奏功しない有痛性椎体骨折において即時的に疼痛の改善のみならず、それに付随した全身状態の改善をもたらしたことが推察できると説明した。

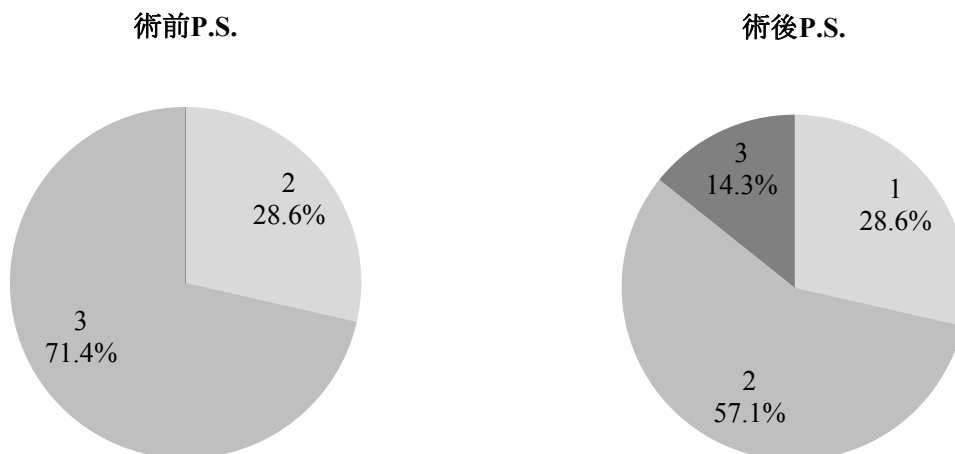


図 3 術前 P.S.、術後 P.S.の分布

本調査の有効性評価は本品の PVP 治療後 1 週間までの短期評価であり、その後の経緯については不明確であるものの、既承認品「ストライカー脊椎用骨セメント」が使用された臨床試験結果と概ね相違ない結果であった。

即時的な疼痛緩和および全身状態の改善が得られる本治療は、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機構は判断した。

以上の結果を踏まえて、本品の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

本調査では、1件の不具合（隣接・遠位椎体骨折）が報告された。なお、当該不具合は安全性の重点調査項目である。調査時には、当該不具合は添付文書中に記載されていなかったため予測できない不具合として取り扱われたが、2014年3月12日付で添付文書を改訂し、有害事象として記載することで注意喚起が行われている。

4. 研究報告

本調査中に、品質、有効性及び安全性の評価に影響を与えると考えられる研究報告は国内外において行われなかった。

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、欧州及び米国で販売されている。承認後から平成27年7月22日現在まで、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。

6. 承認条件

本品の承認時に以下の3つの承認条件が付されている。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 本品を用いた経皮的椎体形成術に関する講習の受講などにより、有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。2. 経皮的椎体形成術に関する十分な経験がある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で本品が使用されるように必要な措置を講じること。3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行うとともに、長期予後について解析結果を報告すること。 |
|--|

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。

本使用成績調査では承認条件1及び2で定められた経皮的椎体形成術に関する十分な経験のある医師を有しているか、合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関であるかについて調査開始時に医師を訪問し確認を行っている。今回の施設選定は本品承認申請時の臨床評価に使用した JIVROSG-0202 試験参加施設を中心に行っており、PVP に対する経験・知識のない施設は除外し、積極的に使用者を増やす取り組みも行っていない。また、過去に使用履歴の無い医師が使用する場合、事前に営業担当者が当該医療機関を訪問し、医師に対し承認条件、対象患者・禁忌禁止事項及び使用方法を含む資料を用いた講習を実施している。その上で、当該医療機関及び医師が承認条件を満たしていることを代表医師が文書へ署名することで確認している。さらに本品の受注があった場合、その医療機関で上記の講習の実施及び確認書への署名がなされていることを確認した上で出荷を行っていることから承認条件1及び2は遵守できていると考える。

機構は申請者の説明を了承し、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、引き続き適切に対応することが必要であると機構は判断した。また、承認条件3については、リスク・ベネフィットの観点に基づいた本調査結果より、本品使用症例全例の使用成績調査を継続する必要性はないと判断した。

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. 本品を用いた経皮的椎体形成術に関する講習の受講などにより、有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 経皮的椎体形成術に関する十分な経験がある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めて十分な体制が整った医療機関で本品が使用されるよう必要な措置を講じること。

：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：

参考資料一覧

1. Calmels V, Vallée J-N, Rose M, Chiras J. Osteoblastic and mixed spinal metastases: evaluation of the analgesic efficacy of percutaneous vertebroplasty. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Mar;28(3):570-4.
2. Jang J-S, Lee S-H. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. J Neurosurg Spine. 2005 Mar;2(3):243-8.
3. Martin J, Wetzel SG, Seium Y, Dietrich P, Somon T, Gailloud P, et al. Percutaneous vertebroplasty in metastatic disease: transpedicular access and treatment of lysed pedicles--initial experience. Radiology. 2003 Nov;229(2):593-7.
4. Fournay DR, Schomer DF, Nader R, Chlan-Fournay J, Suki D, Ahrar K, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. J Neurosurg. 2003 Jan;98(1 Suppl):21-30.
5. Weill A, Chiras J, Simon JM, Rose M, Sola-Martinez T, Enkaoua E. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. Radiology. 1996 Apr;199(1):241-7.
6. Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, Nakajima Y, Shioyama Y, Sone M, et al. Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202. Ann Oncol. 2009 Dec;20(12):1943-7.
7. FRIBOURG D, TANG C, SRA P, DELAMARTER R, BAE H. Incidence of Subsequent Vertebral Fracture after Kyphoplasty. Spine (Phila Pa 1976). 2004 Oct;29(20):2270-6.
8. Grados F, Depriester C, Cayrolle G, Hardy N, Deramond H, Fardellone P. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. Rheumatology (Oxford). 2000;39(12):1410-4.
9. Kim SH, Kang HS, Choi JA, Ahn JM. Risk factors of new compression fractures in adjacent vertebrae after percutaneous vertebroplasty. Acta Radiol. 2004 Jul;45(4):440-5.

10. Lin EP, Ekholm S, Hiwatashi A, Westesson P-L. Vertebroplasty: cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of adjacent vertebral body. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(2):175–80.
11. Uppin AA, Hirsch JA, Centenera L V, Pfiefer BA, Pazianos AG, Choi IS. Occurrence of new vertebral body fracture after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis. *Radiology*. 2003;226(1):119–24.