

再審査報告書

平成 30 年 4 月 18 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                         | 合成人工硬膜                      |
| 販 売 名                             | シームデュラ                      |
| 申 請 者 名                           | ゲンゼ株式会社                     |
| 承 認 の<br>使 用 目 的 、<br>効 能 又 は 効 果 | 脳硬膜欠損部の補綴                   |
| 承 認 年 月 日                         | 平成 19 年 10 月 31 日           |
| 承認事項一部変更<br>年 月 日                 | 平成 22 年 12 月 2 日：原材料及び供給元変更 |
| 再 審 査 期 間                         | 承認日から 3 年                   |

## 1. 製造販売後調査全般

シームデュラ（以下「本品」という。）は、L-ラクチドとε-カプロラクトンとから成る共重合体フィルムにグリコール酸重合体不織布を挟み込んだフィルムであり、脳硬膜欠損の修復に用いられる。自家硬膜欠損部に本品を縫合固定することで、代用硬膜として用いられ、本品は生体内で徐々に加水分解され、最終的には再生された自家硬膜様組織に置換される。

本品の使用成績調査は、本品の使用実態を把握すると同時に安全性及び有効性を評価することを目的として行われた。

本調査は、平成20年6月から平成21年5月までを症例登録期間とし、60施設、660例を登録目標として開始された。期間内での予定組入れ数の到達が困難と判断され、平成21年10月21日に調査期間を延長し、平成23年3月まで症例登録を行い、60施設において753例の登録が行われた。

評価時期は原疾患が脳腫瘍以外の場合は術後1年の評価で終了し、原疾患が脳腫瘍の場合は術後2年まで評価を行った。

## 2. 使用成績調査の概要

### （1）患者背景

調査期間中、除外症例が1例であり、症例の内訳を図1に示す。原疾患が脳腫瘍以外であるため術後1年で解析終了となった症例が370例存在した。患者背景を表1に示す。年齢は0-93歳に使用され、平均 $58.5 \pm 16.8$ 歳であった。原疾患として脳腫瘍が382例（50.8%）と最も多かった。また、本品の使用状況を表2に示す。使用枚数や補綴面積に関して情報収集可能であった748例において、その補綴面積は0.8-125.0cm<sup>2</sup>であり、平均 $19.8 \pm 20.49$ cm<sup>2</sup>であった。使用枚数は、1症例あたり最大2枚使用し、平均使用枚数は $1.0 \pm 0.14$ 枚であった。

図1. 症例の内訳

|                             |       |                                                          |
|-----------------------------|-------|----------------------------------------------------------|
| 症例登録症例                      | 753 例 |                                                          |
| 調査票回収症例                     | 753 例 |                                                          |
|                             |       | 完全除外症例 1 例<br><除外理由><br>・適応外使用(脳硬膜以外での使用)<br>・原疾患名：胸髄脂肪腫 |
| 安全性解析対象症例                   | 752 例 |                                                          |
| 有効性解析対象症例                   |       |                                                          |
| ・術中解析対象症例数                  | 752 例 |                                                          |
| ・術後1週間解析対象症例数 <sup>*1</sup> | 719 例 |                                                          |
| ・術後1ヶ月解析対象症例数 <sup>*2</sup> | 726 例 |                                                          |
| ・術後1年解析対象症例数 <sup>*3</sup>  | 602 例 |                                                          |
| ・術後2年解析対象症例数 <sup>*4</sup>  | 248 例 |                                                          |

\*1：除外症例数33例、\*2：除外症例数26例、\*3：除外症例数150例

\*4：除外症例数504例（原疾患が脳腫瘍以外で評価対象外370例を含む）

表 1. 患者背景

|            |          | 例数 (n=752)  | (%)  |
|------------|----------|-------------|------|
| 性別         | 男        | 385         | 51.2 |
|            | 女        | 367         | 48.8 |
| 年齢(歳)      | 平均値      | 58.5 ± 16.8 |      |
| 原疾患 (重複あり) | 脳腫瘍      | 382         | 50.8 |
|            | 脳血管障害    | 282         | 37.5 |
|            | 頭部外傷     | 47          | 6.3  |
|            | その他      | 48          | 6.4  |
| 合併症 (重複あり) | 膠原病      | 4           | 0.5  |
|            | 糖尿病      | 65          | 8.6  |
|            | アレルギー性疾患 | 13          | 1.7  |
|            | 薬物過敏症    | 11          | 1.5  |
|            | その他      | 70          | 9.3  |

表 2. 使用状況

| 項目                     | 内訳                                        | 例数    | (%)  |
|------------------------|-------------------------------------------|-------|------|
| 補綴面積(cm <sup>2</sup> ) | 5cm <sup>2</sup> 未満                       | 147   | 19.5 |
|                        | 5cm <sup>2</sup> 以上 10cm <sup>2</sup> 未満  | 148   | 19.7 |
|                        | 10cm <sup>2</sup> 以上 20cm <sup>2</sup> 未満 | 173   | 23.0 |
|                        | 20cm <sup>2</sup> 以上 30cm <sup>2</sup> 未満 | 146   | 19.4 |
|                        | 30cm <sup>2</sup> 以上 35cm <sup>2</sup> 未満 | 12    | 1.6  |
|                        | 35cm <sup>2</sup> 以上 50cm <sup>2</sup> 未満 | 36    | 4.8  |
|                        | 50cm <sup>2</sup> 以上                      | 86    | 11.4 |
|                        | 不明                                        | 4     | 0.5  |
|                        | 平均値                                       | 19.8  |      |
|                        | 標準偏差                                      | 20.49 |      |
| 縫合糸 (重複あり)             | 非吸収糸                                      | 671   | 89.2 |
|                        | 吸収糸                                       | 91    | 12.1 |
|                        | 未使用                                       | 2     | 0.3  |
|                        | 不明                                        | 1     | 0.1  |

## (2) 安全性

### 不具合・有害事象発現状況

安全性の解析対象は、本調査に登録された 753 例のうち、適応外使用により除外となった 1 例を除いた 752 例とした。本調査における全ての不具合・有害事象を生じた症例は、268 例 (35.6%) 408 件、本品との因果関係が否定できなかったものは 62 例 (8.2%) 87 件であり、そのうち因果関係が「あり」とされた症例は髄液漏 8 例、髄液皮下貯留 3 例の計 11 例であった。なお、重篤なものは 37 例 (4.9%) 56 件であった。詳細を表 3 に示す。安全性における髄液漏は針穴からの髄液漏出、硬膜からの髄液漏出、体外への髄液漏出と定義された。

髄液漏 16 例のうち 12 例が重篤であり、14 例で皮膚縫合やドレナージ術、硬膜閉鎖術などの追加処置が必要であった。髄液皮下貯留 14 例のうち 1 例のみが重篤であり、1 例でドレナージ術、8 例で穿刺もしくは圧迫が必要であった。

既知の有害事象から予測できないものとして、痙攣・てんかん (11 例、1.5%)、腫瘍再発 (4 例、0.5%)、肺癌の進行 (2 例、0.3%)、原疾患の悪化、激しい頭痛、骨弁融解、水頭症、脳腫脹、脳浮腫、肺炎、嘔吐、死亡が各 1 例 (0.1%) 認められた。未知の事象に関しては、本調査結果をもって添付文書を変更した。

重点調査項目として脳表との癒着、腫瘍再発の2項目が設定された。承認申請時に添付された臨床試験（以下「臨床試験」という。）にて脳表との癒着に関して、本品との関連がありと判断された症例が1例認められたため、「脳表との癒着」が設定されたが、本調査では、本品との関連が否定できない脳表との癒着は認めなかった。また、本品の触媒であるスズ化合物の影響を確認するために「腫瘍再発」が設定され、脳腫瘍症例においては2年間の追跡を施行した。本品による腫瘍再発率は0.5%であり、有意な上昇傾向は認められなかった。

本調査において、102例の死亡例が確認された。そのうち、本品との関連がなし94例、本品との関連が否定できない、又は不明8例であった。腫瘍の再発2例、他臓器原発悪性腫瘍による悪化2例、原疾患（脳腫瘍）の悪化1例、肺炎1例、炎症反応1例であり、1例は転院先での死亡にて評価不能であった。

表 3. 不具合・有害事象発現状況

|                                                                                           | 臨床試験   |        | 本調査      |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|----------|----------|
| 調査症例数（施設数）                                                                                | 66（8）  |        | 752（60）  |          |
| 不具合等の総発現症例数（件数）                                                                           | 25（45） |        | 268（408） |          |
| 不具合等の総発現症例率                                                                               | 37.9%  |        | 35.6%    |          |
| 本品との関連が否定できない不具合等の発現症例数（件数）                                                               | 3（4）   |        | 62（87）   |          |
| 本品との関連が否定できない不具合等の発現症例率                                                                   | 4.5%   |        | 8.2%     |          |
| 本品との関連が否定できない不具合等の内容                                                                      |        |        |          |          |
| 髄液漏                                                                                       | 0      | (0.0%) | 16       | (2.1%)   |
| 髄液皮下貯留                                                                                    | 2      | (3.0%) | 14       | (1.9%)   |
| 炎症反応                                                                                      | 0      | (0.0%) | 10       | (1.3%)   |
| 痙攣                                                                                        | 0      | (0.0%) | 9        | (1.2%)   |
| 髄膜炎                                                                                       | 0      | (0.0%) | 5        | (0.7%)   |
| 腫瘍再発                                                                                      | 0      | (0.0%) | 4        | (0.5%)   |
| てんかん                                                                                      | 0      | (0.0%) | 2        | (0.3%)   |
| 硬膜下血腫                                                                                     | 0      | (0.0%) | 2        | (0.3%)   |
| 硬膜外膿瘍                                                                                     | 0      | (0.0%) | 2        | (0.3%)   |
| 肺癌の進行                                                                                     | 0      | (0.0%) | 2        | (0.3%)   |
| 発熱                                                                                        | 0      | (0.0%) | 2        | (0.3%)   |
| 皮下膿瘍                                                                                      | 0      | (0.0%) | 2        | (0.3%)   |
| 創部感染                                                                                      | 1      | (1.5%) | 1        | (0.1%)   |
| 脳表との癒着                                                                                    | 1      | (1.5%) | 0        | (0.0%)   |
| 運動感覚障害、感染、激しい頭痛、原疾患の悪化、硬膜外血腫、死亡、水頭症、骨弁融解、硬膜外膿瘍による骨欠損、肺炎、嘔吐、術後硬膜外血腫、脳腫脹、髄液細胞数増加、製品の脆弱化、脳浮腫 | 0      | (0.0%) | 各 1      | (各 0.1%) |

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、主な有害事象である髄液漏と髄液皮下貯留を含めた広義での髄液漏の発生率（4.0%）は、臨床試験における発生率3.0%とほぼ同等であり、また、後述する適正使用情報を配布したことで発生率の低下が見られており、臨床上許容可能と考えた。また、既知の有害事象から予測できない事象に対して添付文書の変更などの対策を行っており、安全性について現時点で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）有効性

術中の有効性評価を表4に示す。この中で重点評価項目として髄液漏があげられており、針穴からの髄液漏は30.1%で認められた。そのうち、処置が必要なものは81.4%であった。処置は99.5%で生体組織接着剤が使用されており、0.5%が吸収性組織補強材などの医療機器が使用された。髄液漏による髄液皮下貯留に関して表5に示す。

表 4. 術中の有効性評価

| 項目             | 内訳      | 例数 (n=752) | (%)  |
|----------------|---------|------------|------|
| 操作性            | 極めて良好   | 265        | 35.2 |
|                | 良好      | 304        | 40.4 |
|                | 普通      | 160        | 21.3 |
|                | 不良      | 23         | 3.1  |
| 透見性            | 極めて良好   | 390        | 51.9 |
|                | 良好      | 283        | 37.6 |
|                | 普通      | 74         | 9.8  |
|                | 不良      | 5          | 0.7  |
| 針穴からの髄液漏       | 無       | 526        | 69.9 |
|                | 有       | 226        | 30.1 |
| 髄液漏の程度 (n=226) | 処置の必要なし | 41         | 18.1 |
|                | 処置が必要   | 184        | 81.4 |
|                | 不明      | 1          | 0.4  |

表 5. 髄液皮下貯留の有無

| 評価時期    | 評価例数 | 発現例数 | 発現率(%) |
|---------|------|------|--------|
| 術後 1 週間 | 719  | 139  | 19.3   |
| 術後 1 か月 | 724  | 73   | 10.1   |
| 術後 1 年  | 594  | 19   | 3.2    |
| 術後 2 年  | 247  | 5    | 2.0    |

針穴からの髄液漏に関して、申請者は以下のように説明した。

原因の特定には至らなかったが、縫合部に過度の張力が加わると、術中及び術後に本品が裂けるおそれがあるため、トリミング時に縫いしろ分の余裕を持たせ縫合を行うことで、本品の縫合部への張力がかかることを予防できると考えられた。その安全確保措置として添付文書の改訂を行った（2008 年 11 月 1 日改訂 第 2 版）。当該文書配布後は発生率が減少しており、総じて改善がみられたことが確認された。また、縫合方法の工夫例や各種縫合方法による髄液漏の程度に関する試験を行い、その結果を適正使用情報として提供し、安全啓蒙に努めている。また、針穴からの髄液漏に対して処置を行った症例が 81.4%に見られているが、臨床現場において 8 割の医者が生体組織接着剤を使用している結果を反映しているものと考えた。

機構は、臨床現場での生体組織接着剤の使用状況を考慮すると、針穴からの髄液漏に対する本試験の追加処置が多かった結果は受入れ可能と考えた。また、臨床試験における針穴からの髄液漏を認めた症例の割合は 34.4%であり、本調査において髄液漏の発生率が高くなってはならず、有効性について現時点で特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

#### (4) 特別な背景を有する患者

本品は吸収性という特性を有しているため、本調査では再開頭時に、本品の再生硬膜様組織の状態や製品の残存の程度を確認した。再開頭の実施は術後 1 か月において 752 例中 37 例（39 件）であり、術後 1 年において 702 例中 34 例（39 件）、術後 2 年において 284 例中 7 例（8 件）であった。再開頭の理由を表 6 に、再開頭時の状況を表 7 に示す。再生硬膜様組織の状態は、術後 1 年では約半数が再生完了又はほぼ完了しており、術後 2 年では症例数は少ないながら、すべての症例で再生完了又はほぼ完了していた。製品の残存の程度は、本品の吸収分解と同様の経過であり、本品使用時に、硬膜様組織が補綴部において十分に再生され、硬膜補綴の機能を果たしていることが確認された。承認時データでは、約 8 か月で完全に吸収され、数か月で硬膜様組織に置換された。一方、本調査による術後 1 年で約半数例において、硬膜再生が完了していない点からは、硬膜様組織への置換にやや時間がかかるこ

とが推測されたが、吸収期間による影響が疑われる有害事象等の報告はなく、現時点では対応は不要と申請者は説明し、機構は受入れ可能と判断した。

脳表との癒着は術後 2 年で割合が増加しているが、症例数も少なく、臨床状況を考慮すると、本品による影響は少ないと機構は判断した。

表 6. 再開頭の理由

| 再開頭の理由                                                                                             | 件数  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 頭蓋形成術                                                                                              | 23  |
| 腫瘍再発                                                                                               | 17  |
| 髄液漏                                                                                                | 7   |
| 腫瘍増大                                                                                               | 5   |
| 後出血、創部感染                                                                                           | 各 4 |
| 急性硬膜下血腫、硬膜下血腫、硬膜外膿瘍、残存腫瘍摘出                                                                         | 各 3 |
| 硬膜外血腫                                                                                              | 2   |
| 感染、硬膜外膿瘍（血腫）、残存病変、髄膜炎、脳血管攣縮、脳腫脹、髄液漏閉鎖及び皮下膿瘍に対する骨片除去、他の動脈瘤のクリッピング、転倒による陥没骨折、脳出血、脳膿瘍（硬膜外膿瘍）、反対側の脳内出血 | 各 1 |

表 7. 再開頭時の状況

| 項目           | 術後 1 か月 |       | 術後 1 年 |       | 術後 2 年 |       |
|--------------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|
|              | 例数      | 割合(%) | 例数     | 割合(%) | 例数     | 割合(%) |
| 評価例数         | 36      |       | 31     |       | 6      |       |
| 再生硬膜様組織の状態   |         |       |        |       |        |       |
| 再生完了、又はほぼ完了  | 1       | 2.8   | 14     | 45.2  | 6      | 100.0 |
| 未成熟な部分が認められる | 8       | 22.2  | 8      | 25.8  | 0      | 0.0   |
| 硬膜再生がされていない  | 27      | 75.0  | 9      | 29.0  | 0      | 0.0   |
| 製品の残存の程度     |         |       |        |       |        |       |
| ほとんど残っている    | 30      | 83.3  | 6      | 19.4  | 0      | 0.0   |
| 半分程度残っている    | 6       | 16.7  | 11     | 35.5  | 0      | 0.0   |
| ほとんど残っていない   | 0       | 0.0   | 14     | 45.2  | 6      | 100.0 |
| 脳表との癒着       |         |       |        |       |        |       |
| 無            | 29      | 80.6  | 23     | 74.2  | 1      | 16.7  |
| 軽度           | 6       | 16.7  | 5      | 16.1  | 3      | 50.0  |
| 強固           | 1       | 2.8   | 1      | 3.2   | 2      | 33.3  |
| その他の組織との癒着   |         |       |        |       |        |       |
| 無            | 28      | 77.8  | 24     | 77.4  | 4      | 66.7  |
| 軽度           | 8       | 22.2  | 6      | 19.4  | 1      | 16.7  |
| 強固           | 0       | 0.0   | 1      | 3.2   | 1      | 16.7  |
| 硬膜閉鎖         |         |       |        |       |        |       |
| 再縫合が可能       | 12      | 33.3  | 9      | 29.0  | 0      | 0.0   |
| 本品をもう一枚使用    | 5       | 13.9  | 5      | 16.1  | 2      | 33.3  |
| 他の製品を使用      | 8       | 22.2  | 6      | 19.4  | 3      | 50.0  |
| 自己の別の組織を使用   | 9       | 25.0  | 5      | 16.1  | 1      | 16.7  |
| その他          | 2       | 5.6   | 6      | 19.4  | 0      | 0.0   |

本調査において、妊婦に対しての特別な評価は行っていない。

本調査には、20 歳未満の小児が 26 例、65 歳以上の高齢者が 313 例含まれており、年齢に応じた安全性を表 8 に示す。小児において有害事象発現率は点推定値が高かったが、症例が限られており、小児特有の有害事象及び有害事象の発生傾向増加は認めなかった。有効性に関しては年齢による差は認めなかった。

表 8. 年齢別の安全性

| 項目         | 有害事象発現率(発現例数/評価例数) |          |         |          |
|------------|--------------------|----------|---------|----------|
|            | 小児(%)              | 成人(%)    | 高齢者(%)  | 合計(%)    |
| 評価例数       | 26                 | 413      | 313     | 752      |
| 発現例数合計     | 6 (23.1)           | 40(9.7)  | 16(5.1) | 62(8.2)  |
| 炎症反応、発熱、感染 | 3 (11.5)           | 13 (3.1) | 5 (1.6) | 21 (2.8) |
| 髄液漏        | 4 (15.4)           | 17 (4.1) | 7 (2.2) | 28 (3.7) |
| 腫瘍再発       | 0                  | 4 (1.0)  | 3 (1.0) | 7 (0.9)  |
| 脳腫瘍        | 0                  | 2 (0.5)  | 3 (1.0) | 5 (0.7)  |
| 他の部位の腫瘍    | 0                  | 2 (0.5)  | 0       | 2 (0.3)  |
| 痙攣         | 0                  | 7 (1.7)  | 3 (1.0) | 10 (1.3) |
| 出血         | 0                  | 3 (0.7)  | 1 (0.3) | 4 (0.5)  |
| その他の頭蓋内疾患  | 3 (11.5)           | 1 (0.2)  | 1 (0.3) | 5 (0.7)  |
| その他の頭蓋外疾患  | 1 (3.8)            | 0        | 0       | 1 (0.1)  |
| 死亡         | 0                  | 1 (0.2)  | 0       | 1 (0.1)  |

### 3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査は実施されていない。

### 4. 不具合及び感染症

これまで出荷数■■■■枚のうち、本調査を含め 58 例 82 件において不具合が報告され、主なものは、髄液漏 27 件、髄膜炎 7 件、腫瘍再発、痙攣、炎症反応が各 4 件であった。また本調査以外の重篤な不具合は 26 件（主なものは髄液漏、髄膜炎、血腫、肉芽、発熱、感染、後出血、硬膜内水腫等）報告された。なお、早期に報告した 3 件（うち 1 件は本調査）は、術後数か月に髄液漏が認められ、再開頭時に縫合部が外れていた症例であった。原因の特定には至らなかったが、縫合部に過度の張力が加わると、術中及び術後に本品が裂けるおそれがあるため、トリミング時に縫いしろ分の余裕を持たせ縫合を行うことで、本品の縫合部への張力がかかることを予防できると考え、安全確保措置として添付文書の改訂が行われた（2008 年 11 月 1 日改訂 第 2 版）。

### 5. 研究報告

本品について、安全性に関する報告が 11 報あり、原材料に使用される触媒の神経毒性を考慮し、一部変更申請において、■■■■スズ■■■■から、一般的に毒性が低く、安全性が高い■■■■スズへ変更された。

### 6. 重大な措置、海外からの情報

本品は欧州、中華人民共和国及び大韓民国において承認を取得し、欧州、中華人民共和国及び大韓民国にて販売を行っているが、海外における回収、販売中止等の措置はなかった。

### 7. 承認条件

なし

### 8. 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－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。

以上