

再審査報告書

令和 4 年 10 月 28 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	吸収性体内固定用ネジ
販 売 名	スーパーフィクソープ 30 (複数販売名) オステオトランス・プラス
申 請 者 名	帝人メディカルテクノロジー株式会社 (申請時: タキロン株式会社)
承 認 の 使 用 目 的、 又 は 効 果	1. 骨接合術における骨折の接合 2. 骨移植術における移植骨の固定 3. 骨切り術における骨片の固定 4. 靱帯・軟部組織の固定 5. その他: 関節の一時的固定 (脛腓関節の一時的固定など) ただし、「靱帯・軟部組織の固定」には、ヘッドレススクリューを用いる場合に限定する。 また、ヘッドレススクリューは、Bone Tendon Bone 法 (BTB 法) 及び SemiTendinosus and Gracilis tendon 法 (STG 法) による十字靱帯再建術に限定して使用する。
承 認 年 月 日	平成 15 年 8 月 28 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 15 年 12 月 19 日 販売名の追加 平成 18 年 3 月 1 日 色素マーキングの追加、寸法追加等。 (再審査期間終了後) 平成 22 年 11 月 9 日 寸法、形状の追加 平成 24 年 9 月 28 日 セルフタッピングの使用方法的追加 平成 26 年 5 月 13 日 形状の追加 平成 26 年 11 月 14 日 寸法、形状の追加 平成 27 年 8 月 26 日 形状の追加 平成 29 年 7 月 3 日 帝人メディカルテクノロジー株式会社に承継 令和 3 年 3 月 8 日 形状の追加
再 審 査 期 間	平成 18 年 8 月 27 日まで

1. 製造販売後調査全般

「スーパーフィクソープ 30」(以下、「本品」という。)は、30wt%ハイドロキシアパタイト(以下、「HA」という。)粒子及び 70wt%ポリ-L-乳酸(以下、「PLLA」という。)からなる吸収性体内固定用ネジであり、骨折の接合、移植骨の固定、骨片の固定等に使用する。

本品は、スクリュー、ピン、釘及びワッシャーで構成される。

本品は、PLLA のみからなる既承認品「フィクソープ」（承認番号：20600BZZ00331000）の以下の問題点を解決することを目的として開発された。

- （１）骨癒合後の分解速度が遅く、完全に吸収され消失するまでに時間を要する。
- （２）骨伝導性、骨との結合能などの生体活性がない。
- （３）人の皮質骨と比較して剛性が低い。
- （４）X線が透過するため、レントゲン写真による経過観察が困難である。

HA 及び PLLA の比率については、曲げ弾性率、トルク強度及び骨伝導性等の観点から、本品の使用に際して十分な物性を確保した上で、高い骨伝導性を得られるよう決定した。

本使用成績調査は、本品の市販後の安全性及び有効性を確認することを目的として、平成 15 年 8 月 28 日から平成 18 年 8 月 27 日の期間中に実施された。

2. 使用成績調査の概要

（１）患者背景

本使用成績調査は、全国 4 施設で実施され、結果 79 症例が登録された。出荷数量に基づく推定される使用患者数は、平成 16 年 1 月から平成 18 年 8 月の期間において 〇〇例であり、本調査における抽出率は 〇〇%であった。

（２）解析対象集団

本使用成績調査では、79 症例が登録され、安全性及び有効性の解析対象集団から除かれた症例はなく、それぞれの解析対象集団は 79 症例であった。その詳細を表 1 に示す。

表 1. 安全性及び有効性評価対象の詳細

年齢	男性	女性	合計
10 歳代	1	2	3 (3.8%)
20 歳代	1	8	9 (11.4%)
30 歳代	3	26	29 (36.7%)
40 歳代	0	25	25 (31.6%)
50 歳代	0	8	8 (10.1%)
60 歳代	0	2	2 (2.5%)
70 歳代	0	2	2 (2.5%)
80 歳代	0	1	1 (1.3%)
合計	5 (6.3%)	74 (93.7%)	79
経過観察期間			
1 年～1 年 6 ヶ月	6 (7.6%)		
6 ヶ月～1 年	20 (25.3%)		
3 ヶ月～6 ヶ月	51 (64.6%)		
3 ヶ月未満	2 (2.5%)		
術式の分類			
骨切り術	64 (81.0%)		
骨移植術	8 (10.1%)		
骨接合術、骨切り術	7 (8.9%)		
疾患名			
頰椎症	2		
変形性股関節症	77		

(3) 安全性に関する事項

79 症例のうち、すべての症例で不具合・有害事象の発生は認められなかった。なお承認時の臨床試験における不具合・有害事象の発生率は 23.3%であった。

表 2. 承認時からの不具合・有害事象の発現状況一覧

時期	承認時の臨床試験	使用成績調査
調査施設数	6 施設	4 施設
調査症例数	60 症例	79 症例
不具合の発現症例数	14 症例	0 症例
不具合の発現件数	14 件	0 件
不具合の発現率	23.3%	0%

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	
臨床検査値の異常 (肝酵素の上昇)	5 件 (8.3%)	0 件 (0%)
術後の破損	1 件 (1.7%)	0 件 (0%)
術中の破損	8 件 (13.3%)	0 件 (0%)

総合機構は、承認時の臨床試験と本調査での不具合・有害事象の傾向に違いがあるが、その理由について申請者に照会したところ、以下のような回答がなされた。

- 大きな違いは、調査症例の疾患がほぼ変形性股関節症であり、当該症例に対する寛骨臼回転骨切り術が多くを占めたことである。承認時の臨床試験では、主に骨折症例による骨接合術が 1/3、移植骨の固定である骨移植術が 1/3 を占めていた。結果として、年齢及び性別等患者背景、並びに使用した構成品等使用状況の傾向に差分が生じた。しかし、術式等の違いはあっても骨の固定による維持という使用目的は同等であること、調査症例は既承認の吸収性骨接合材の適応症例でもあり、原材料の違いに係る評価が主な論点であること等から、本品は既承認品と同等の安全性を有しているものと判断できる。
- 本調査では評価時期を術後 3 ヶ月以上、臨床試験では最終 1 年としたことから、経過観察期間において、本調査では 3 ヶ月～6 ヶ月の症例が最も多く、承認時の臨床試験では 1 年～1 年 6 ヶ月の症例が最も多かった。一般的に骨癒合に要する期間は 8～12 週であることから、本調査においても骨癒合までの期間の観察はできており、また不具合が発生した場合は評価時期でなくとも報告されるため、安全性の評価には影響がない。
- 承認時の臨床試験では、軽度の有害事象が 5 例 (8.3%) 報告されたが、いずれも治療を要しない臨床検査値 (血液検査) の異常 (軽度の肝酵素の上昇) であり、本品との因果関係は「多分なし」と評価された。また 5 例中 3 例は術前より軽度の肝障害を認めていた。本調査において、血液検査は対象としていないが、臨床上問題がある場合は一般に検査の結果が有害事象として報告されると考えられる。術後の破損 1 例 (1.7%) について、本調査では骨折等外傷の治療よりも、術後の管理が容易であったものと推測された。術中の破損 8 例 (13.3%) について、注意事項等情報で過剰なトルク負荷をかけないこと等の取扱いに係る注意喚起をしたことにより、本調査では報告されなかったものと考えられた。以上より、安全性における実質的な傾向の違いはないと判断した。

総合機構は、本調査において症例の偏り及び経過観察期間の差分はあるものの、不具合の発生はなく、承認時の臨床試験において原材料に起因すると考えられる不具合として術中の

破損が確認されたが、本邦での販売開始後の発生頻度もおさえられていることから、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。

総合機構は、新規承認時において、本品は既存の PLLA 製の吸収性骨接合材料と使用目的等は同等であるが、HA 及び PLLA の複合材料であることが差分であり、当該差分に係る評価が本調査の主な目的と考えることから、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

本調査の有効性評価項目として、局所所見（発赤、腫脹、熱感、圧痛及び感染のスコア）及び X 線所見（骨片の転位、骨癒合の状態、インプラント周囲の骨吸収及び術後のインプラントの折損（変位）のスコア）について調査された。また、総合評価として、局所所見及び X 線所見のスコア合計による有効性、並びに有効性及び安全性のスコア合計による有用性について調査された。

なお、下記の表中において、承認時臨床試験の結果「評価不能」とされた項目は、経過観察期間の不足等により評価ができなかった症例である。

① 局所所見

発赤、腫脹、熱感、圧痛及び感染について、0～3 のスコアによる調査が行われた。79 症例のうち 3 例（3.8%）に軽度の圧痛が認められたが、その他の所見は認められなかった。

表 3. 局所所見の結果

	なし	軽度	中等度	重度
発赤	79 (100%)	0	0	0
腫脹	79 (100%)	0	0	0
熱感	79 (100%)	0	0	0
圧痛	76 (96.2%)	3 (3.8%)	0	0
感染	79 (100%)	0	0	0

表 4. 承認時臨床試験における局所所見の結果

	なし	軽度	中等度	重度	評価不能
発赤	59 (98.3%)	0	0	0	1 (1.7%)
腫脹	58 (96.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
熱感	58 (96.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (1.7%)
圧痛	56 (93.3%)	3 (5.0%)	0	0	1 (1.7%)
感染	59 (98.3%)	0	0	0	1 (1.7%)

② X 線所見

骨片の転位、骨癒合の状態、インプラント周囲の骨吸収及び術後のインプラントの折損（変位）について、0～3 のスコアによる調査が行われた。79 症例のうち、3 例（3.8%）が骨癒合の状態において、「きわめて良好」より 1 ランク低い「良好」、4 例（5.1%）がインプラント周囲の骨吸収において「軽度の骨吸収」、1 例（1.3%）が術後のインプラントの折損（変位）において「軽度の所見あり」であった。

なお、骨片の転位において、ずれの量は患部の状態に応じるため一律の評価基準はないが、一例として、偏位は固定した骨片が角度を有する状態、転位は固定した骨片が他の骨片と重なる状態を指す。また、変位は、スクリューのヘッド部が折損しスクリューのネジ部と連続性がない状態等、折損に伴うインプラントの移動を指す。

表 5. X 線所見の結果

骨片の転位			
なし	わずかな偏位	明らかな偏位	転位
79 (100%)	0	0	0
骨癒合の状態			
きわめて良好	良好	やや不良	不良
76 (96.2%)	3 (3.8%)	0	0
インプラント周囲の骨吸収			
なし	軽度の骨吸収	中等度の骨吸収	重度の骨吸収
75 (94.9%)	4 (5.1%)	0	0
術後のインプラントの折損（変位）			
なし	軽度の所見あり	中等度の所見あり	重度の所見あり
78 (98.7%)	1 (1.3%)	0	0

表 6. 承認時臨床試験における X 線所見の結果

骨片の転位				
なし	わずかな偏位	明らかな偏位	転位	評価不能
56 (93.3%)	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)	2 (3.3%)
骨癒合の状態				
きわめて良好	良好	やや不良	不良	評価不能
51 (85.0%)	5 (8.3%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)
インプラント周囲の骨吸収				
なし	軽度の骨吸収	中等度の骨吸収	重度の骨吸収	評価不能
53 (88.3%)	3 (5.0%)	2 (3.3%)	0	2 (3.3%)
術後のインプラントの折損（変位）				
なし	軽度の所見あり	中等度の所見あり	重度の所見あり	評価不能
55 (91.7%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0	2 (3.3%)

③ 総合評価

局所所見及びX線所見のスコア合計において有効性を評価し、79 症例全例が「著効」であった。また、有効性及び安全性の結果から評価した有用性についても全例が「きわめて有用」であった。

表 7. 総合評価の結果

有効性の評価			
著効	有効	無効	
79 (100%)	0	0	
安全性の評価			
不具合なし	軽度の不具合	中等度の不具合	重篤な不具合
79 (100%)	0	0	0
有用性の評価			
きわめて有用	有用	どちらともいえない	好ましくない
79 (100%)	0	0	0

表 8. 承認時臨床試験における総合評価の結果

有効性の評価				
著効	有効	無効	悪化	評価不能
54 (90.0%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	4 (6.7%)
安全性の評価				
副作用なし	軽度の副作用	中等度の副作用	重篤な副作用	評価不能
53 (88.3%)	5 (8.3%)	0	0	2 (3.3%)
有用性の評価				
極めて有用	有用	どちらともいえない	好ましくない	評価不能
49 (81.7%)	6 (10.0%)	1 (1.7%)	0	4 (6.7%)

総合機構は、承認時の臨床試験と本調査による国内の臨床成績で有効性の傾向の違いの有無と、相違を認めるものについての評価及び考察について、申請者に照会し以下のような回答がなされた。

- 局所所見について

本調査において軽度の圧痛が3例（3.8%）認められたが、承認時の臨床試験においても、軽度の圧痛は3例（5.0%）認められており、傾向に特段の差分はなかった。その他の所見（発赤、腫脹、熱感、感染）についても、承認時の臨床試験において軽度の腫脹1例（1.7%）及び軽度の熱感1例（1.7%）と低頻度の発生であり、評価不能が1例あるものの、それ以外の症例は全て所見なしであったことから、傾向に特段の差分はなかった。

- X線所見について

承認時の臨床試験では、骨片の転位としてわずかな偏位1例（1.7%）、転位1例（1.7%）、骨癒合の状態として良好5例（8.3%）やや不良1例（1.7%）不良1例（1.7%）、インプラント周囲の骨吸収として軽度3例（5.0%）中等度2例（3.3%）、術後のインプラントの折損（変位）として軽度2例（3.3%）中等度1例（1.7%）が認められたが、殆どの症例は特段の問題はなかった。本調査においても同様の傾向であり、承認時の臨床試験と傾向に差分はなかった。傾向として、他の項目に比べてインプラント周囲の骨吸収が多く出ているが、骨切り骨片又は移植骨の固定を行う術式において、一時的な骨吸収は認められうるものと考えられる。

- 総合評価について

有用性は安全性の評価も影響するため、承認時の臨床試験では本調査よりも「きわめて有用」の評価が少ないが、実質的な差分はなかった。

総合機構は、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. 特定使用成績調査の概要〔特別調査の概要〕

本品において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

2003 年度から 2020 年度の 18 年間に、本調査対象外の安全性情報も含めた重篤な不具合は 37 件あり、感染 17 例、偏位 14 例、骨吸収 2 例、炎症反応 2 例及び術中破損 2 例であった。18 年間の出荷数量に基づく推定症例数は■■■■例であり、発生率は■■■■%であった。いずれも本品が原因であることが明らかな有害事象ではなく、一般的に骨接合材を使用する際に発生することが予測される既知の有害事象であり、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。

感染 17 例中の 16 例は、開胸手術後の閉胸時の使用に対する感染を原因とした胸骨の骨髄炎であった。当該 16 例の内、転帰において死亡が認められた 2 例について、1 例は多発性脳梗塞、1 例は MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）感染による敗血症・多臓器不全が原因であった。残りの 1 例は、両足の外反母趾手術において使用され、片側に感染が生じた。当該不具合について、本品は滅菌製品であることから感染源となることは考えにくく、手術中の感染防止処置及び患者自身の抵抗力等複数の要因が考えられた。本品との因果関係は不明ではあるものの、注意事項等情報の「使用方法等に関連する使用上の注意」欄において、本品を肋骨及び胸骨に使用する際に適切な感染予防処置を行うこと、及び肋骨に使用する際にはワイヤー固定等の補助固定材として本品を使用することについて注意喚起を追加し、併せて「重大な不具合・有害事象」欄に、本品の使用部位またはその周辺で生じる本品に起因しない感染により生じる骨髄炎を追記した。

偏位の 14 例について、13 例は術後の負荷による本品の破損、又は患者の動きに伴う一部突出又は脱落であった。残り 1 例は、固定ピンを使用せずに開胸手術後の閉胸を行ったダウン症及び先天性心疾患の小児において、術後胸部の凹みが認められたことによる胸骨整復術に縫合糸とともに本品が使用され、その後の脳症の発症に伴う CT 検査において胸骨からのピンの突出が認められた。脳症の発症後、肺炎及び血球貪食症候群を発症し、死亡が認められた。本品は、胸骨からのピンの突出後、CT 検査において心臓及び肺動脈への迷入が確認されたが、直接的な死因とは考えられなかった。

骨吸収の 2 例は、術後固定部への継続的な負荷によると考えられる周囲骨の吸収であった。炎症の 2 例は、創部の治癒が順調でなく創離開が生じた症例及び大転子滑膜炎が生じた症例であった。術中破損の 2 例は手術時の過大な負荷によるものと考えられた。

また、本品は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本品に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

総合機構は、以上の結果から、特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

5. 研究報告

本品の原材料である PLLA について、マウスへの埋植試験において、腫瘍形成につながるとされる Gap 結合による細胞間連絡（GJIC）機能の抑制が見られたとする研究報告があった。当該研究報告は、腫瘍形成性の高いマウス群にのみ GJIC 機能の抑制が見られている。本品の承認申請時に実施された生物学的安全性試験、動物試験及び臨床試験の結果、並びに市販後の不具合報告において、腫瘍形成に関する所見等がなかったこと等から、特段の処置は行わず、今後の研究動向を注視することとした。

総合機構は、報告されている有害事象は本品を直接起因とするものではないこと、及び本品を対象とした試験結果及び不具合報告等において腫瘍形成に関する所見等がないことを踏まえ、申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本品は、再審査申請の時点において、欧州で販売されている。承認時から現時点において、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、本邦においては、承認時から現時点までに包装材の損傷の恐れ及び誤包装による回収措置報告があったが、製品を原因とした製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

7. 承認条件

本品の承認時に承認条件は付与されていない。

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）であると総合機構は判断した。