

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	① 吸収性体内固定用プレート ② 吸収性体内固定用ネジ
販 売 名	① スーパーフィクソープMX 4 0 ② スーパーフィクソープMX 3 0
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 、 効 能 又 は 効 果	① 【使用目的】 本品は下記の目的に使用する。 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. 骨再建術における骨変形の修復時及び再建時の骨片の固定 適用領域別の使用目的を以下に示す。 (1) 顎顔面骨に対する使用目的 ・下顎骨、上顎骨、頬骨及びその他の顔面骨の骨折に対する骨接合。ただし、力学的に負荷がかかりやすい下顎頭頸部骨折を適応から除外する。 ・下顎骨、上顎骨、頬骨及びその他の顔面骨の骨移植術時の骨片の固定 ・下顎骨、上顎骨、頬骨及びその他の顔面骨の骨切り術時の骨片の固定 ・顎変形症などに代表される変形性疾患の整復（骨切り、骨再建など） ・骨折・骨切りにより生じた骨欠損部（骨表面の開窓部）の骨片の固定 (2) 四肢の骨、骨盤、肋骨、胸骨に対する使用目的 ・足関節、手関節及び肘関節の簡易な骨折における小骨片の骨接合 ・手足の指の小骨の骨折に対する骨接合 ・漏斗胸における胸骨の整復 ・心臓や肺等の手術に伴う骨切り術後の肋骨、胸骨の骨再建時の骨片の固定 ・骨折・骨切りにより生じた骨欠損部（骨表面の開窓部）の骨片の固定 (3) 頭蓋骨に対する使用目的 ・頭蓋骨骨折に対する骨接合 ・頭蓋骨の骨移植術時の骨片の固定 ・頭蓋骨の骨切り術時の骨片の固定 ・頭蓋骨手術に対する頭蓋骨閉頭後の骨片の固定

	② 【使用目的】 本品は下記の目的に使用する。 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. 骨再建術における骨変形の修復時及び再建時の骨片の固定 5. 靱帯・軟部組織の固定（内眥固定など） ただし、アンカリングスクリューは、「靱帯・軟部組織の固定（内眥固定など）」に限定して使用する。 また、山径が $\phi 2.4\text{mm}$ 以上のスクリュー、全長が 7mm を上回るスクリュー及びタックは、頭蓋骨への使用を適用から除外する。 適用領域別の使用目的を以下に示す。 (1) 顎顔面骨に対する使用目的 ・下顎骨、上顎骨、頬骨及びその他の顔面骨の骨折に対する骨接合。ただし、力学的に負荷がかかりやすい下顎頭頸部骨折を適応から除外する。 ・下顎骨、上顎骨、頬骨及びその他の顔面骨の骨移植術時の骨片の固定 ・下顎骨、上顎骨、頬骨及びその他の顔面骨の骨切り術時の骨片の固定 ・顎変形症などに代表される変形性疾患の整復（骨切り、骨再建など） ・骨折・骨切りにより生じた骨欠損部（骨表面の開窓部）の骨片の固定 ・靱帯・軟部組織の固定（内眥固定など） (2) 四肢の骨、骨盤、肋骨、胸骨に対する使用目的 ・足関節、手関節及び肘関節の簡易な骨折における小骨片の骨接合 ・手足の指の小骨の骨折に対する骨接合 ・漏斗胸における胸骨の整復 ・心臓や肺等の手術に伴う骨切り術後の肋骨、胸骨の骨再建時の骨片の固定 ・骨折・骨切りにより生じた骨欠損部（骨表面の開窓部）の骨片の固定 (3) 頭蓋骨に対する使用目的 ・頭蓋骨骨折に対する骨接合 ・頭蓋骨の骨移植術時の骨片の固定 ・頭蓋骨の骨切り術時の骨片の固定 ・頭蓋骨手術に対する頭蓋骨閉頭後の骨片の固定
承認年月日 承認事項一部変更年月日	平成 18 年 5 月 10 日 (再審査期間終了後) ① 平成 20 年 9 月 17 日 使用目的に頭蓋骨への適応の追加 平成 23 年 6 月 16 日 寸法の追加

	平成 24 年 9 月 5 日 使用目的に骨盤への適応の追加 平成 26 年 3 月 11 日 外観図の記載の整備 平成 26 年 9 月 10 日 寸法、形状の追加 平成 27 年 10 月 20 日 寸法、形状の追加 平成 29 年 2 月 2 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 平成 30 年 9 月 19 日 形状の追加 令和 2 年 4 月 27 日 使用方法に眼窩内骨折に対する整復の追加 令和 3 年 1 月 27 日 使用方法に上腕骨等整復時の髓腔設置の追加 ② 平成 20 年 9 月 17 日 使用目的に頭蓋骨への適応の追加 平成 23 年 6 月 16 日 記載の整備 平成 24 年 9 月 5 日 使用目的に骨盤への適応の追加 平成 26 年 3 月 11 日 外観図の記載の整備 平成 26 年 9 月 10 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
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MX 40」は、40wt%ハイドロキシアパタイト（以下、「HA」という。）粒子及び 60wt%ポリ-L-乳酸（以下、「PLLA」という。）からなる吸収性体内固定用プレートであり、プレート、シート及びメッシュで構成される。「スーパーフィクソープMX 30」は、30wt%HA 粒子及び 70wt%PLLA からなる吸収性体内固定用ネジであり、スクリュー及びタックから構成され、「スーパーフィクソープMX 40」の固定又は単独で使用する。（以下、「スーパーフィクソープMX 30」及び「スーパーフィクソープMX 40」を総称して「本品」という。）

本品は、頭蓋骨、顎顔面骨、四肢、骨盤、肋骨、胸骨等において骨折の接合、移植骨の固定、骨片の固定等に使用する。

本品は、PLLA のみからなる既承認品「フィクソープMX」（承認番号：20900BZZ00232000）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。「スーパーフィクソープMX 30」の比率は、自社既承認品「スーパーフィクソープ 30」（承認番号：21500BZZ00473000）と同一である。単体で骨の固定に使用するスクリュー等から構成される「スーパーフィクソープ 30」と異なり、「スーパーフィクソープMX 30」は、プレート等から構成される「スーパーフィクソープMX 40」と併用して使用される。

本品の承認時（平成 18 年 5 月 10 日）に、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使用成績調査が計画されたが、本品の調査期間は、自社既承認品「スーパーフィクソープ 30」の承認日（平成 15 年 8 月 28 日）から起算して 3 年となる平成 18 年 8 月 27 日までであったため、調査期間が短く患者登録は困難であった。このため調査期間終了後に、

自主的に使用成績調査に準じた調査（以下「本調査」という。）が平成 19 年 4 月から平成 27 年 3 月の期間において実施された。

2. 使用成績調査の概要

（１）患者背景

本調査において、全国 27 施設で実施され、結果 536 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 19 年 4 月から平成 27 年 3 月の期間において 〇〇〇例であり、本調査における抽出率は 〇〇%であった。

（２）解析対象集団

本調査では、536 症例が登録された。安全性解析対象集団から除かれた症例はなく、解析対象集団は 536 症例であった。有効性解析対象集団からは未記載項目があり評価ができなかった 4 症例を除き、解析対象集団は 532 症例であった。その詳細は以下の通りである。

表 1. 安全性及び有効性評価対象の詳細

年齢	男性	女性	不明	合計
0～9 歳代	1	3	—	4 (0.7%)
10 歳代	58	63	1	122 (22.8%)
20 歳代	94	97	1	192 (35.8%)
30 歳代	42	55	—	97 (18.1%)
40 歳代	22	24	—	46 (8.6%)
50 歳代	9	12	—	21 (3.9%)
60 歳代	16	13	—	29 (5.4%)
70 歳代	9	9	—	18 (3.4%)
80 歳代	2	1	—	3 (0.6%)
不明	3	1	—	4 (0.7%)
合計	256 (47.8%)	278 (51.9%)	2 (0.3%)	536
経過観察期間				
1 年 6 ヶ月～2 年	7 (1.3%)			
1 年～1 年 6 ヶ月	37 (6.9%)			
6 ヶ月～1 年	135 (25.2%)			
3 ヶ月～6 ヶ月	342 (63.8%)			
3 ヶ月未満	14 (2.6%)			
評価不能	1 (0.2%)			
術式の分類				
骨接合術	226 (42.2%)			
骨接合術、その他	1 (0.2%)			
骨接合術、骨移植術	1 (0.2%)			
骨接合術、骨切り術	1 (0.2%)			
骨移植術	2 (0.4%)			
骨切り術	266 (49.6%)			
骨切り術、その他	1 (0.2%)			
骨移植術、骨切り術	1 (0.2%)			
骨再建術	6 (1.1%)			
その他	31 (5.8%)			

代表的な疾患は、頬骨、下顎骨、上顎骨などの骨折による骨接合術が約 200 例（約 40%）、顎変形症の治療による骨切り術が約 200 例（約 40%）であった。

（３）安全性に関する事項

536 症例のうち、10 例で不具合の発現が認められた。その内、本品との因果関係が否定できない不具合は 7 例であった。なお、承認時の臨床試験における発生率は 0%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	本調査
調査施設数	3 施設	27 施設
調査症例数	91 症例	536 症例
不具合の発現症例数	0 症例	10 症例
不具合の発現件数	0 件	10 件
不具合の発現率	0.0%	1.9%

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 (%)	
感染（創離開を含む）	0 件 (0.0%)	3 件 (0.6%)
露出	0 件 (0.0%)	2 件 (0.4%)
骨片の偏位	0 件 (0.0%)	2 件 (0.4%)
膿瘍	0 件 (0.0%)	2 件 (0.4%)
違和感、腫脹、骨吸収	0 件 (0.0%)	1 件 (0.2%)

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。

- 承認時の臨床試験では、形成外科、顎顔面外科及び脳外科領域を対象としたが、本調査では顎顔面外科領域を対象とした。脳外科領域では脳腫瘍等の治療後の閉頭への使用等、高齢の患者が多いと推測されるため、平均年齢が低下したと考えられる。術式及び疾患名についても、脳外科領域が含まれていないことによる差分があるが、骨接合術及び骨切りが大半である傾向に差分はない。
- 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 6 ヶ月としたことから、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 6 ヶ月～1 年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、不具合の発現は 0 件であったが、本調査では 10 件確認され、その内、本品との因果関係がないものは 3 件であった。ただし、本調査で認められた不具合は、全て注意事項等情報の不具合・有害事象欄に記載されているものであり、未知の不具合はなかった。

総合機構は、本調査において対象領域に差分はあるものの、未知の不具合の発生はないこと、また、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、感染及び皮膚への突出のスコア）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、本調査の結果「ブランク」とされた項目は、評価が未記載の症例である。また、承認時臨床試験の結果「評価不能」とされた項目は、治験の中止や来院が途絶えたこと等、経過観察期間の不足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、感染及び皮膚への突出について、0～3のスコアによる調査が行われた。

表 3. 局所所見の結果

	なし	軽度	中等度	重度
発赤	532 (99.3%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0
腫脹	528 (98.5%)	7 (1.3%)	1 (0.2%)	0
熱感	535 (99.8%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0
圧痛	531 (99.1%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	0
感染	530 (98.9%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	0
皮膚への突出	521 (97.2%)	13 (2.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)

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	81 (89.0%)	0	0	0	10 (11.0%)
腫脹	80 (87.9%)	1 (1.1%)	0	0	10 (11.0%)
熱感	81 (89.0%)	0	0	0	10 (11.0%)
圧痛	80 (87.9%)	1 (1.1%)	0	0	10 (11.0%)
感染	81 (89.0%)	0	0	0	10 (11.0%)
皮膚への突出	74 (81.3%)	6 (6.6%)	0	1 (1.1%)	10 (11.0%)

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。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	ブランク
526 (98.1%)	5 (0.9%)	0	1 (0.2%)	4 (0.7%)
骨癒合の状態				
きわめて良好	良好	やや不良	不良	ブランク
425 (79.3%)	102 (19.0%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)
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	ブランク
526 (98.1%)	6 (1.1%)	0	0	4 (0.7%)

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	ブランク
526 (98.1%)	4 (0.7%)	0	2 (0.4%)	4 (0.7%)

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
78 (85.7%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	11 (12.1%)
骨癒合の状態				
きわめて良好	良好	やや不良	不良	評価不能
67 (73.6%)	11 (12.1%)	1 (1.1%)	0	12 (13.2%)
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
79 (86.8%)	0	0	1 (1.1%)	11 (12.1%)
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
80 (87.9%)	0	0	0	11 (12.1%)

③ 総合評価

未記載項目があり評価ができなかった 4 症例を除く有効性解析対象集団 532 症例について、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、「著効」が 529 例、「有効」が 2 例、「無効」が 1 例であった。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は、「きわめて有用」が 524 例、「有用」が 4 例、「どちらともいえない」が 4 例であった。

表 7. 総合評価の結果

有効性の評価				
著効	有効	無効	評価不能	
529 (98.7%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	
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	
529 (98.7%)	6 (1.1%)	1 (0.2%)	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	評価不能
524 (97.8%)	4 (0.7%)	4 (0.7%)	0	4 (0.7%)

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
76 (83.5%)	1 (1.1%)	0	0	14 (15.4%)
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
80 (87.9%)	0	0	0	11 (12.1%)
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
76 (83.5%)	1 (1.1%)	0	0	14 (15.4%)

総合機構は、承認時の臨床試験と本調査で傾向の違いがないか、許容可能な結果であるか、

申請者に照会したところ、以下のような回答がなされた。

- 局所所見について

承認時の臨床試験においては、重度の皮膚への突出 1 例（1.1%）以外では、軽度の腫脹及び圧痛が各 1 例（1.1%）、軽度の皮膚への突出が 6 例（6.6%）認められた。承認時の臨床試験における有害事象の事例が少なく、判断は困難だが、軽度の皮膚への突出が多く認められる傾向は同等である。

- X 線所見について

承認時の臨床試験においては、骨片の転位において「わずかな偏位」1 例（1.1%）、「明らかな偏位」1 例（1.1%）、骨癒合の状態において「やや不良」1 例（1.1%）、インプラント周囲の骨吸収において「重度の骨吸収」1 例（1.1%）が認められ、本調査における有害事象の発生率と同程度であった。一方、「術後のインプラントの折損（変位）」については、承認時の臨床試験では発生しておらず、本調査での「重度」2 例（0.4%）と比較して若干の差分があった。承認時の臨床試験に対して本調査では、臨床実態に即してより固定に条件の悪い症例に使用されたことが推測された。ただし、発生率は低く、折損等のない症例が 98.1%と多数を占めていることから、特段の問題はないと判断した。

- 総合評価について

承認時の臨床試験とは異なり、本調査では安全性について本品との因果関係が否定できない不具合 7 例が認められたことから、有用性についても「どちらともいえない」が 4 例（0.7%）となったが、有効性における「著効」529 例（98.5%）および「有効」2 例（0.4%）は、評価不能を除き、承認時の臨床試験と同程度であった。不具合 7 例は未知の事象ではないこと、また、本調査では広く一般的に使用されるため、承認時の臨床試験よりも条件の悪い症例にも使用されることが考えられることも鑑み、特段の問題はないと判断した。

総合機構は、術後のインプラントの折損（変位）において重度の所見が少数例認められる等、承認時の臨床試験において認められなかった所見があったものの、その発生率は低く、大多数の症例において問題は認められなかったこと、また当該所見についても未知の事象ではないこと等から、有効性の評価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

2007 年度から 2020 年度の 14 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 217 件あった。同一症例について 2 品目として報告された症例があったため、症例としてまとめると 126 症例であり、感染及び炎症反応 97 例、愁訴 12 例、偏位 11 例、骨吸収 3 例及びその他 3 例であった。14 年間の出荷数量に基づく推定症例数は 126 例であり、不具合発生率は 100%であった。

感染及び炎症反応の 97 例、愁訴の 12 例について、原因を特定することは困難であるが、受傷経緯、手術操作、本品の分解細片による機械的刺激、患者の体質及び日常生活における動き等様々な要因で発生したことが考えられた。

偏位の 11 症例について、9 例が 2007 年度から 2012 年度までに発生し、その後は 2018 年度と 2019 年度に 1 例ずつ発生したが、その後は報告されていないことから、術者が本品の使用を習熟したことで発生頻度が低下している可能性が考えられた。

骨吸収の 3 例について、1 例は尺骨遠位への使用であったが、骨吸収を生じた部位には本品は直接使用されておらず、本品が使用される前に尺骨遠位部を 2 回骨折していたことが要因と考えられた。1 例は下顎骨骨折への観血的整復固定術への使用であり、2 枚使用したブレ

ートの内、片方のプレートのように骨吸収が生じたが、当該部位を患者が頻繁に触れたことが要因と考えられた。残りの 1 例は顎変形症患者のオトガイ形成術への使用であり、咀嚼運動による機械的刺激によるものと考えられた。

その他の 3 例について、1 例は小児患者への頭蓋骨形成術への使用 3 年 6 ヶ月時点で認められたプレートの埋没であり、小児の活発な骨成長が要因と考えられた。1 例は第 2 中手骨折患者への使用において、医師の指示に従わず過度なリハビリを行ったことが原因と考えられるプレート破損であった。残りの 1 例は冠動脈バイパス手術後の閉胸時のメッシュ型プレートの使用において、術後の容態急変時に心臓マッサージを行った際の SVG グラフトの損傷であった。

いずれも本品が原因であることが明らかな不具合ではなく、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。

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

本品について、承認時から現時点において、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。

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。また、再審査申請後において、欧州等で販売されている。承認時から現時点において、海外において、パッケージの表示不良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。また、本邦においては、承認時から現時点までに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。