

製造販売業者
ORTHOReBIRTH株式会社
本社
〒224-0032 横浜市都筑区茅ヶ崎中央15-3
TEL(045)532-3650 FAX(045)532-3691
<https://www.orthorebirth.com>

販売名:レボシス-MC
医療機器承認番号:30300BZX00095A04

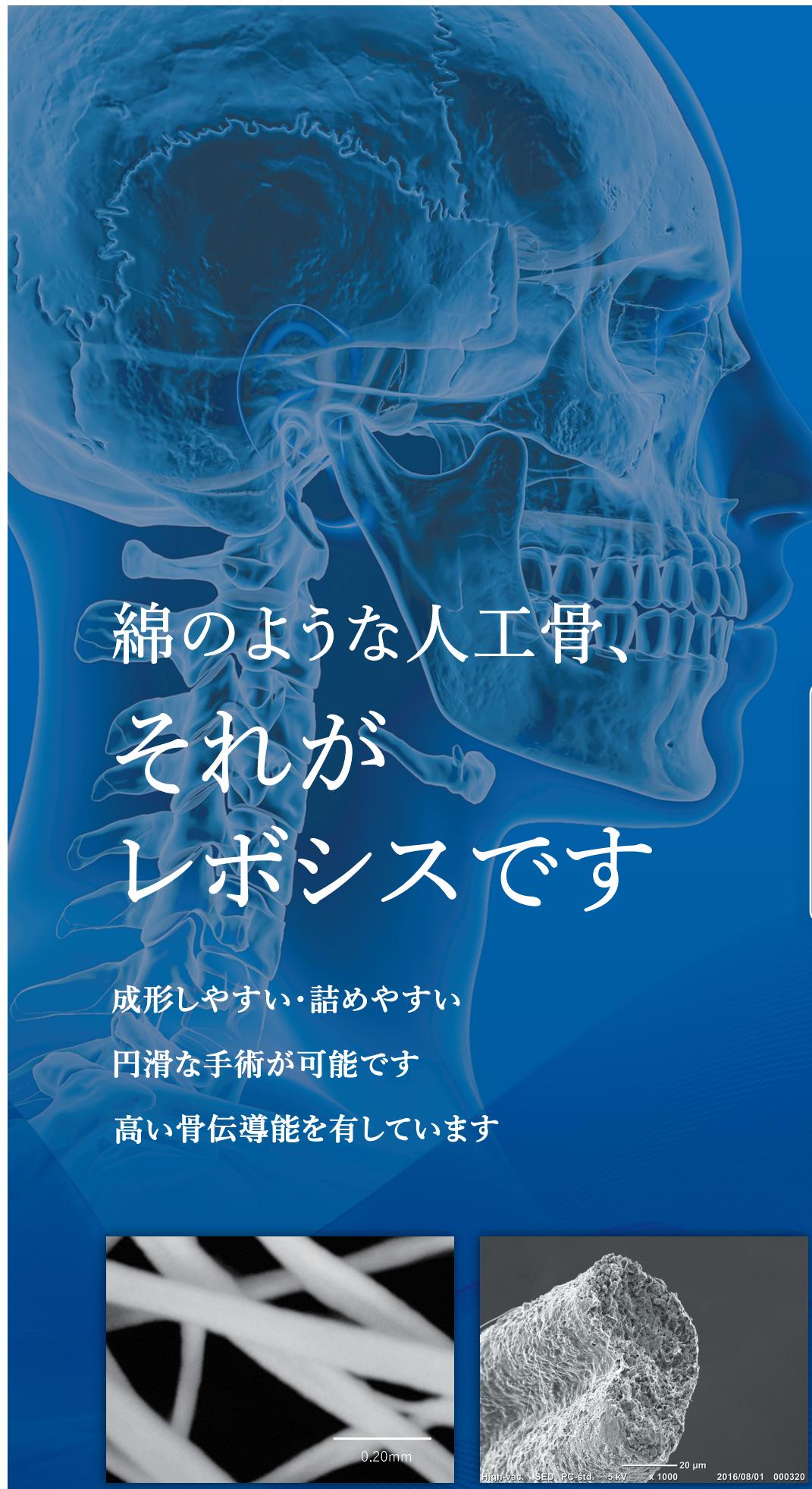
L096-02



レボシス

「綿形状」吸収性骨再生用材料

脳外科



01 治験データ

治験データは整形外科症例ですが、本製品は脳外科での販売となります。

01 | 試験デザイン

治験デザイン	多施設共同、オープンラベル試験																																												
治験の目的	骨欠損部に対するレボンスの有効性及び安全性を評価し、併せて補填時の操作性を検討することを目的とする																																												
対象	骨補填材料による補填を必要とする骨欠損患者																																												
評価項目	<p>1. 有効性評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 副次評価項目 <p>術後24週時点の ① 術後4、8、12、18及び24週の各時点における画像評価基準による合計スコア ② 治験機器の操作性</p> <p>1) 成形性 2) 埋め込み易さ 3) 漏出性</p> <p>2. 安全性評価</p> <p>1. 有害事象 2. 不具合</p>																																												
判定基準	<p>有効性評価は、独立する3名の画像判定医が実施する。画像判定医は、「有効性判定基準代表例」及び各被験者の「術前、術直後のX線画像」を参考資料として、「画像評価基準」及び「画像評価基準模式図」に定める骨形成状態を評価する。</p> <p>● 画像評価基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th rowspan="2">スコア</th> <th colspan="2">骨形成状態</th> </tr> <tr> <th>「A」+「B」の合計スコア</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A 周囲の骨との連続性</td> <td>2</td> <td>補填部全周にわたって骨性の連続性がある</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>補填部の一部に骨性の連続性がある</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>補填部に骨性の連続性が全くない</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>B 補填部の骨再生</td> <td>2</td> <td>補填部がすべて骨に置換した</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>補填部の一部に骨の置換がある</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>補填部に骨の置換が全くない</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>● 有効性判定基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th rowspan="2">スコア</th> <th colspan="2">「A」+「B」の合計スコア</th> </tr> <tr> <th>著効</th> <th>有効</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A 周囲の骨との連続性</td> <td>4</td> <td>著効</td> <td>有効</td> </tr> <tr> <td>B 補填部の骨再生</td> <td>2</td> <td></td> <td>1または0</td> </tr> </tbody> </table>	評価項目	スコア	骨形成状態		「A」+「B」の合計スコア		A 周囲の骨との連続性	2	補填部全周にわたって骨性の連続性がある	2		1	補填部の一部に骨性の連続性がある	1		0	補填部に骨性の連続性が全くない	0	B 補填部の骨再生	2	補填部がすべて骨に置換した	2		1	補填部の一部に骨の置換がある	1		0	補填部に骨の置換が全くない	0	評価項目	スコア	「A」+「B」の合計スコア		著効	有効	A 周囲の骨との連続性	4	著効	有効	B 補填部の骨再生	2		1または0
評価項目	スコア			骨形成状態																																									
		「A」+「B」の合計スコア																																											
A 周囲の骨との連続性	2	補填部全周にわたって骨性の連続性がある	2																																										
	1	補填部の一部に骨性の連続性がある	1																																										
	0	補填部に骨性の連続性が全くない	0																																										
B 補填部の骨再生	2	補填部がすべて骨に置換した	2																																										
	1	補填部の一部に骨の置換がある	1																																										
	0	補填部に骨の置換が全くない	0																																										
評価項目	スコア	「A」+「B」の合計スコア																																											
		著効	有効																																										
A 周囲の骨との連続性	4	著効	有効																																										
B 補填部の骨再生	2		1または0																																										

02 | 症例内訳

完了 48例(FAS解析対象)

● 外傷性損傷

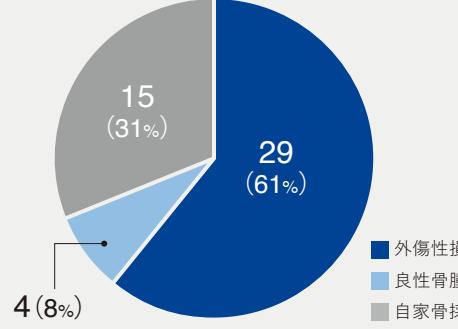
29例(橈骨 24例、上腕骨 2例、踵骨 2例、脛骨 1例)

● 良性骨腫瘍

4例(基節骨 2例、中手骨 1例、脛骨 1例)

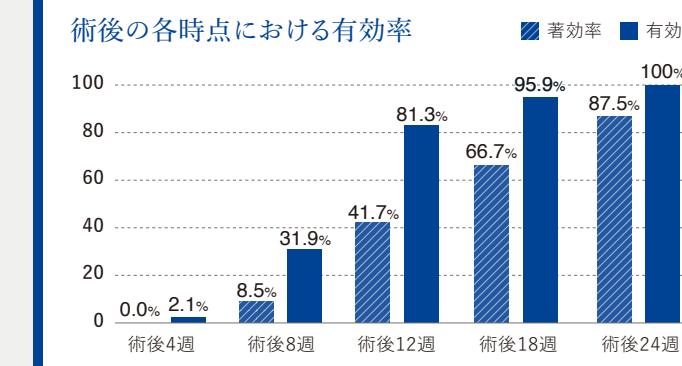
● 自家骨採取

15例(腸骨 15例)



03 | 有効性評価(術後24週)

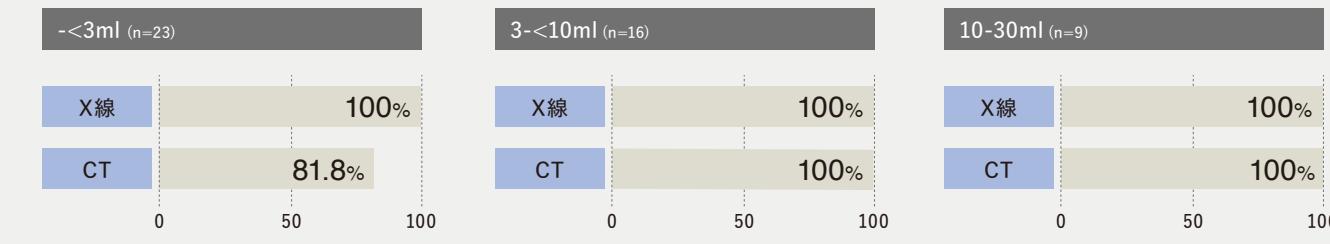
	被験者数	有効者数/著効者数	有効率/著効率	95%信頼区間	
				下限値	上限値
有効率	48	48	100%	92.6	100.0
著効率	48	42	87.5%	74.8	95.3



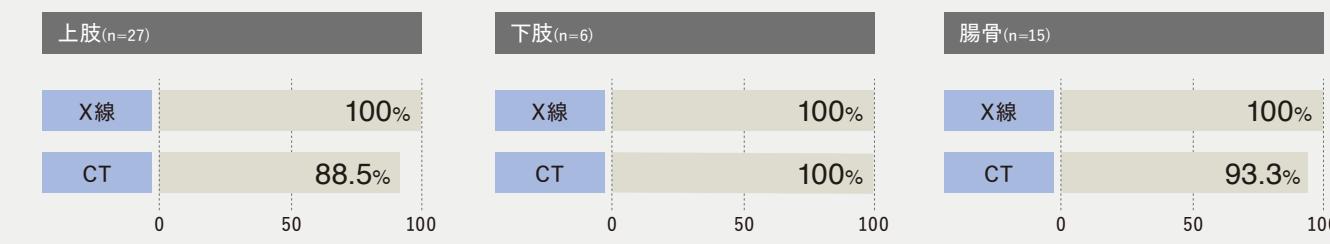
04 | CT画像における有効性評価(術後24週)

	被験者数	有効者数/著効者数	有効率/著効率	95%信頼区間	
				下限値	上限値
有効率	47	43	91.5%	79.6	97.6
著効率	47	40	85.1%	71.7	93.8

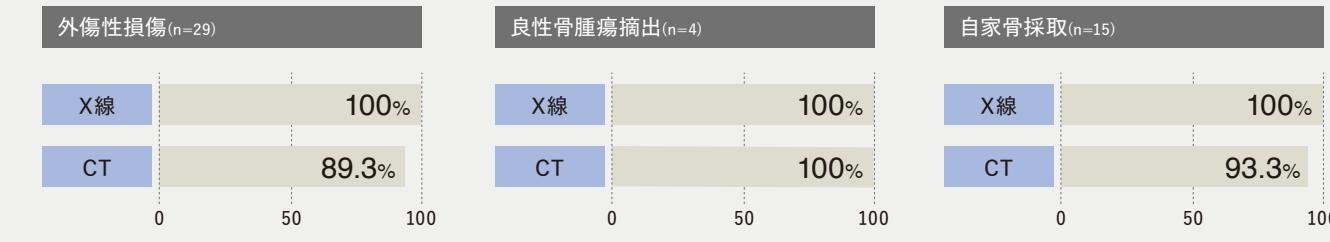
05 | 補填容積における有効性(術後24週)



06 | 補填部位における有効性(術後24週)



07 | 対象疾患における有効性(術後24週)



治験データ

Clinical Trial Data

08 | 操作性評価

術中の治験機器の操作性を
 ●「補填材の補填部位へ合わせた成形性」
 ●「補填部位への埋め込み易さ」
 ●「術中の補填部からの治験機器の漏出性」
 の3項目について評価した(48例)。

① 補填材の補填部位へ合わせた成形性	容易	48
	困難	0
② 補填部位への埋め込み易さ	容易	48
	困難	0
③ 術中の補填部からの治験機器の漏出性	なし	48
	あり	0

09 | 安全性評価

■評価対象になった54例のうち、治験機器との因果関係が否定できない軽～中等度の有害事象は4例(7.4%)であった。
 内訳は「アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「埋植部の異常感」、「感覚鈍麻」及び「そう痒症」であった。なお、治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。

■術中から術後24週時点又は中止日までに、全症例で不具合は発現しなかった。

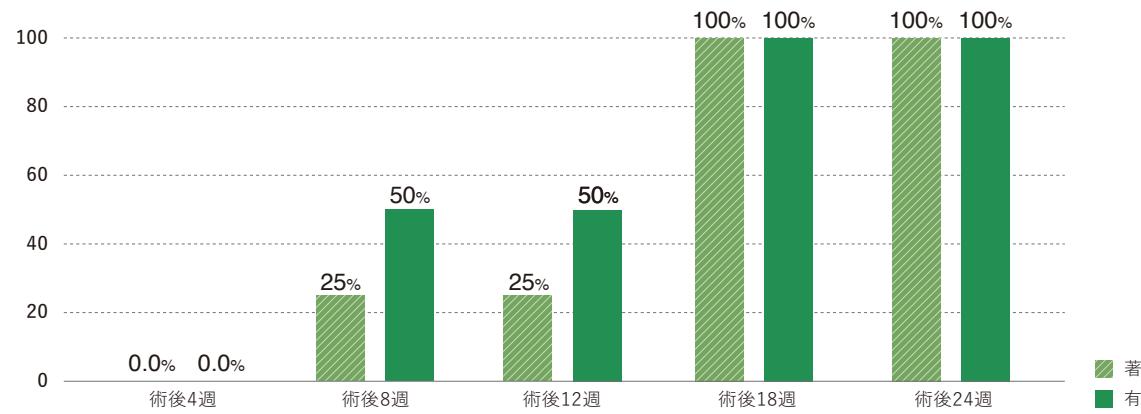
自家骨併用症例

外傷性損傷で粉碎を伴い顕著な皮質骨欠損がある患者などは、一般症例と比較し損傷が大きく、自家骨との併用、内・外固定具が併用されるため、治験症例とは分け個々の症例として評価した(4例)。

治験機器と自家骨の混合補填(血液添加後の容積比目安1:1)を実施した。

安全性評価として評価対象となった4例のうち治験機器との因果関係が否定できない軽度の有害事象が2例で認められた。
 内訳は「 γ -グルタミントランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」であった。
 なお、治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。

全症例で不具合は発現しなかった。



09 | 非臨床試験データ

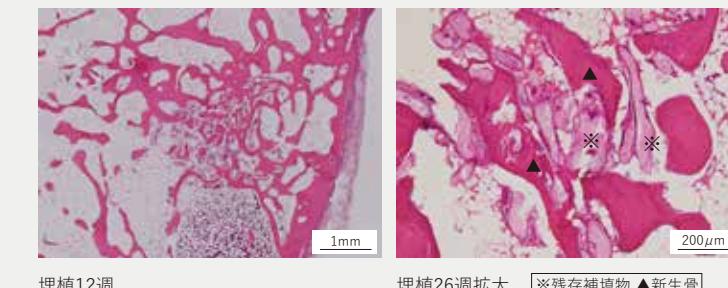
Nonclinical studies data

本製品は脳外科での販売となります。

01 | 骨内埋植試験

ウサギ左右大腿骨の骨端部に $\Phi 2 \times 6\text{mm}$ の埋植孔を各1箇所作製し、各被験物質を骨孔に埋植し、埋植4、12及び26週後に組織学的評価(H.E.染色)を行った。

<ORTHOREBIRTH株式会社社内データ>

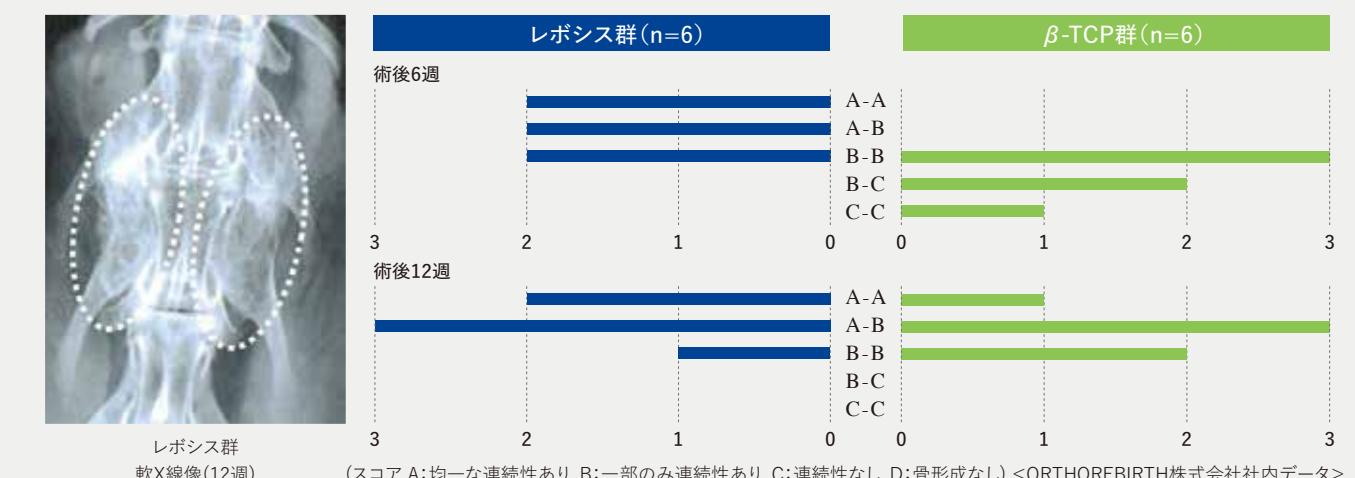


埋植12週 埋植26週拡大 ※残存補填物 ▲新生骨

02 | 腰椎後側方固定術試験

■ウサギの第4及び第5腰椎の横突起間を架橋するように、両側に被験材料(末梢血・自家骨混合)を埋植し、埋植6及び12週後にX線観察と組織学的評価(H.E.染色)を行った。

■埋植6週目の腰椎間の癒合は、 β -TCP群比べてレボシス群の方がより進行している傾向が確認された。埋植12週目の同評価では、両群の骨形成に大きな差は認められなかった。



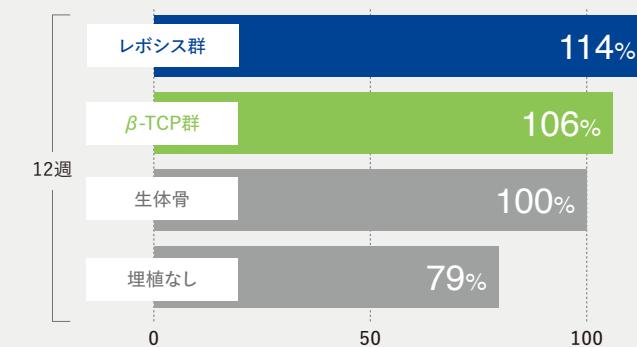
03 | 強度回復試験

■ウサギの左右脛骨に孔(膝関節面より約25mm遠位に1箇所、 $\Phi 4 \times 5\text{mm}$)を作製、各被験体を埋植し12週後の摘出骨の圧縮強度を測定した。他、骨孔を作製しない生体骨群及び骨孔に何も埋植しない対照群を設定した。

■レボシス群・埋植部位の強度の回復は、 β -TCP群、生体骨とほぼ同等であった。

レボシス使用時の骨再生により骨欠損部の骨強度は β -TCP群と同程度に回復することが明らかとなった。

<ORTHOREBIRTH株式会社社内データ>



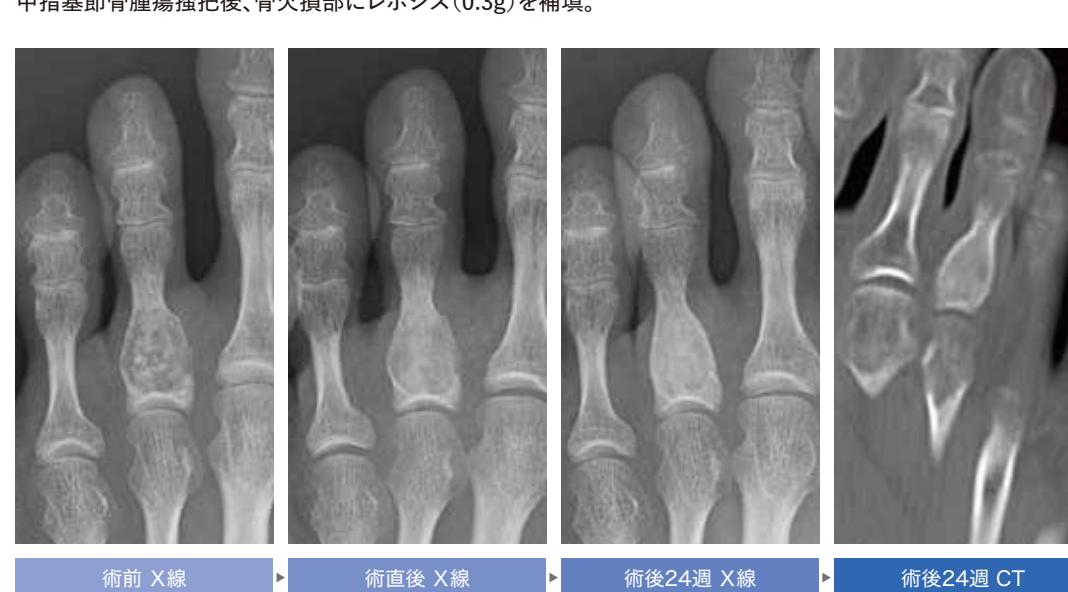
症例提示

治験データは整形外科症例ですが、本製品は脳外科での販売となります。

CASE

01

左第3基節骨腫瘍[46歳、男性]



術前 X線

術直後 X線

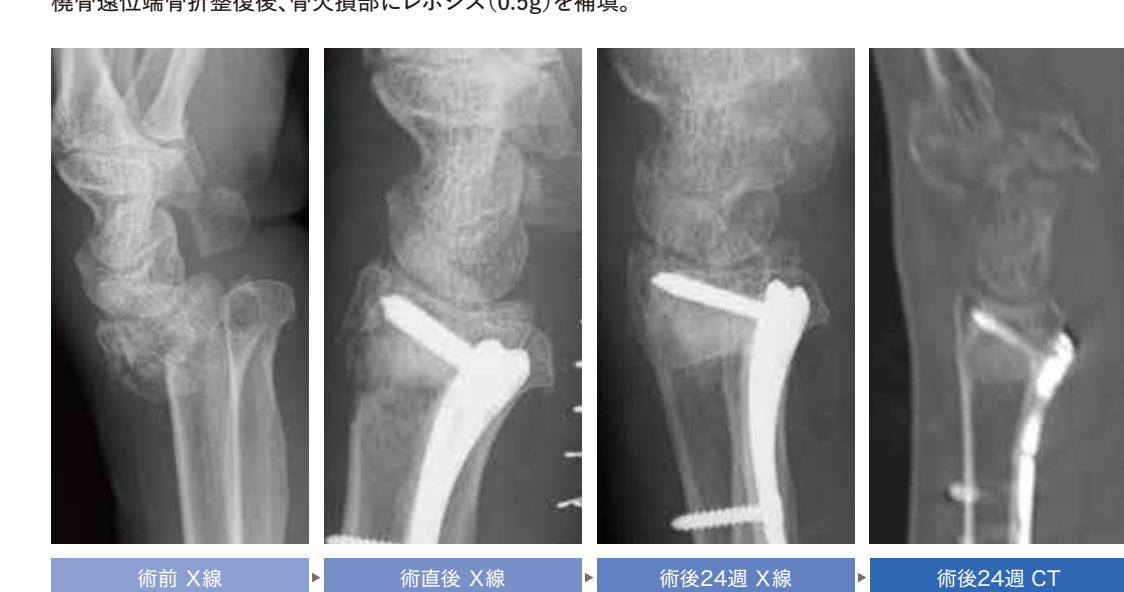
術後24週 X線

術後24週 CT

CASE

03

左桡骨遠位端骨折[62歳、女性]



術前 X線

術直後 X線

術後24週 X線

術後24週 CT

CASE

02

左腸骨採取[74歳、女性]



術前 X線

術直後 X線

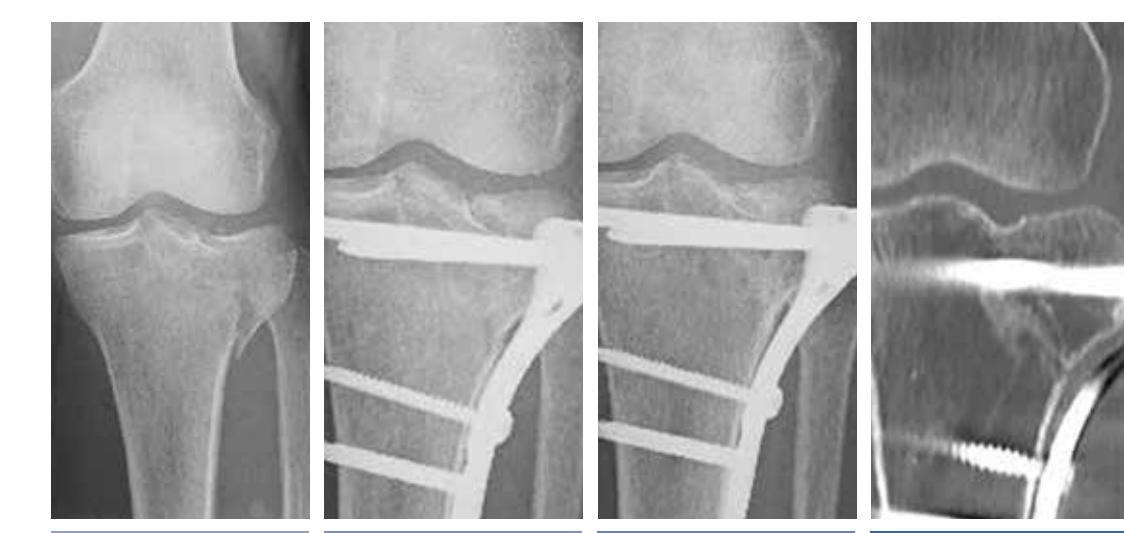
術後24週 X線

術後24週 CT

CASE

04

左脛骨高原骨折[67歳、女性] 自家骨併用症例



術前 X線

術直後 X線

術後24週 X線

術後24週 CT

製品規格

Product standards

品番	販売名	製品名	容量
ORB-0402J	レボンス-MC	レボンス-CMF	0.2g
ORB-0405J			0.5g



使用方法

Usage



【警告】

本品を補填する際、補填材が軟部組織や関節内など骨組織以外の部分に入ってしまった場合は、これを可及的に除去すること。[局所熱感、発熱、疼痛、腫脹、膿等が発現する場合がある。]

【禁忌・禁止】

<使用方法>
● 本品は再使用禁止 ● 本品は再滅菌禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 形状及び構造
本品は、繊維径0.04~0.32 mmの微細繊維からなる白色綿状を呈する。
2. 原理等
本品は、骨の無機成分に類似するβ-リン酸三カルシウムと生分解性ポリマーである乳酸・グリコール酸共重合体からなり、骨欠損部又は空隙部に補填し、該組織を修復する。

【使用目的又は効果】

1. 骨折等、外傷により生じた骨欠損の補填。
2. 自家骨採取により生じた骨欠損の補填。
3. 骨腫瘍等、疾患の治療により生じた骨欠損の補填。
4. 自家骨(同種骨)移植の補助。

<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>

1. 関節面直下など荷重が大きくなる部位、骨皮質の欠損や菲薄化などにより支持性が低下している症例に用いる際は、必要に応じて内外固定材と併用すること。
2. 本品を軟組織と直に接し、母床骨との接触が少ない(例えば、椎体間固定や後側方固定等)に使用する場合は、等量以上の自家骨(同種骨)と混合して使用する。
3. 本品は、歯槽骨への適応は意図していない。ただし下に示すような症例への適応は除く。
1)上下顎骨・顎頸面・顎口蓋の形成、切除および延長術
2)上下顎骨・顎頸面・顎口蓋の腫瘍、囊胞の切除および摘出術
3)上下顎・顎頸面の骨折、変形治癒骨折

【使用方法等】

(術前)

1. 全身及び局所の諸検査(血液学的、X線検査等)により本品の適用の可否を検討する。
2. 本品の適用に際しては骨欠損及び骨吸収の大きさならびに骨欠損及び骨吸収部近傍の骨の形態、性状等により、自家骨との混合の必要性の有無、充填量、充填方法を決定する。
3. 使用の前に、外箱に表示されている有効期限を確認し、有効期限が過ぎている場合は使用しない。
4. 本品が使用できないことによる手術の中断を避けるため、予備を用意する。

(開梱)

5. 外箱を開梱して、製品の入った滅菌袋(外袋と、内容器の二重包装になっている)をそのまま取り出す。
6. 滅菌袋に表示されている有効期限及び滅菌袋の破損がない事を確認する。
7. 外袋を開封後、無菌的に内容器を取り出す。
8. 汚染を避けるため、内容器の開封はなるべく補填直前に行い、滅菌袋が破れている場合、誤って開封した場合及び使い残した場合は使用しない。

(補填)

9. 患者の骨欠損部又は空隙部に本品を指圧又は、器具を用いて補填する。
10. 骨欠損部に十分な血液(本品0.1gにつき0.8mL以上)が認められる場合は、骨欠損部に本品をそのまま補填する。
11. 骨欠損部に十分な血液が認められない場合は、本品0.1gに対して0.8mLを目安に血液を添加し、成形後、骨欠損部に補填する。本品への血液添加及び成形は、補填前30分以内に実施する。
12. 本品を補填する際は、補填不良部を残さないように補填する。
13. 本品は母床骨と直接接し、血流を確保するように補填し、補填部位に応じて骨膜で覆う。
14. 荷重部では、内外固定材を併用して、直接本品に荷重が作用しないようにする。
15. 創部を完全に縫合閉鎖する。

(術後)

16. 術後、定期的に本品の補填状況をX線写真等で観察する。

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)
次の患者に対しては本品を使用する利点とその危険性を十分に考慮し、それぞれの専門の立場から適用の可否を判断すること。
- 1) 骨欠損部への骨補填材料による圧入補填が必要な患者[骨形成の遅延又は阻害の可能性がある。]
● 骨髓炎
● 骨欠損部に重度の骨髓炎の既往歴を有する。
● 骨欠損部に重大な血管障害又は神経障害を有する。
● 原発性骨粗鬆症を除く病的骨折を有する。
● 開放骨折を有する。
- 2) 骨状態が以下の患者[骨形成の遅延又は阻害の可能性がある。]
● 悪性腫瘍
● 重度の血液疾患
● 重度の糖尿病(薬剤療法等を行ってもコントロール不良な糖尿病)
● 人工透析中
● カルシウム代謝異常
● 骨標的ホルモン代謝異常
● 免疫不全
- 3) 全身状態が以下の患者[骨形成の遅延又は阻害の可能性がある。]
● 悪性腫瘍
● 重度の血液疾患
● 重度の糖尿病(薬剤療法等を行ってもコントロール不良な糖尿病)
● 人工透析中
● カルシウム代謝異常
● 骨標的ホルモン代謝異常
● 免疫不全

4) 本品の成分(β-リン酸三カルシウム、乳酸/グリコール酸共重合体)にアレルギー既往を有する患者

5) 過去3ヶ月以内にステロイド剤及びステロイド含有製剤(外用剤、点眼剤及び点鼻薬は除く)を投与した患者[骨形成の遅延又は阻害の可能性がある。]

6) 過去3ヶ月以内に免疫抑制療法を受けた患者[臓器移植後の免疫抑制剤の使用、重度の膠原病患者の治療等] [骨形成の遅延又は阻害の可能性がある。]

7) 妊婦・授乳婦又は妊娠している可能性のある患者[副作用発生リスクが高まる。]

8) その他医師が対象として不適当と判断した患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 補填時には、本品が母床骨と直接接し、血流を確保するように補填すること。補填部位に応じて骨膜で覆う、あるいは血液・骨髓液・自家骨などと混合補填し、骨形成に配慮すること。[本品の消失及び骨形成の遅延の可能性がある。]
- 2) 骨腫瘍症例については病変組織を完全に摘除・除去すること、炎症を伴う症例については炎症を沈静化させる等、患者の症状に応じて適切な処置を行い補填すること。[骨形成の遅延及び副作用リスクが高まる。]

3. 不具合・有害事象

本品の使用により次のような有害事象が発生する可能性があるので、症状が発現した場合は直ちに適切な処置を行うこと。

- 1) 重大な有害事象
 - 補填部の感染
 - 補填部の発熱、発赤、炎症、腫脹等
 - 骨組織外に本品飛散による局所熱感、発熱、疼痛、腫脹、膿等

2) その他有害事象

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
- γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
- 埋植部の異常感
- 感覚鈍麻
- そう痒症

【臨床成績】

1. 骨欠損に対する本品の有効性及び安全性評価

期間: 2018年7月~2020年1月(観察期間 術後24週)

対象: 外傷性骨損傷(骨折等)、良性骨腫瘍摘出及び自家骨採取により骨欠損を有する患者(骨欠損容積30mL以下)

症例数: 有効性評価症例数(48)、安全性評価症例数(54)

有効性: X線画像を用いて骨形成を評価した結果、術後24週における本品の有効率及び著効率は、それぞれ100.0及び87.5%であった。この時、全48症例で本品の吸収に伴う骨置換が観察され、内42症例でほぼ全てが骨に置換されていた。

	有効(%)	著効(%)
術後4週	2.1	0.0
術後8週	31.9	8.5
術後12週	81.3	41.7
術後18週	95.9	66.7
術後24週	100.0	87.5

安全性: 本品との因果関係が否定できない軽~中等度の有害事象は、4例7.4%であった。なお、本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。

有害事象の内容	発現率
アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.9% (1例)
埋植部の異常感	1.9% (1例)
感覚鈍麻	1.9% (1例)
そう痒症	1.9% (1例)
合計	7.4% (4例)

2. 自家骨との併用における有効性及び安全性評価

期間: 2018年7月~2020年1月(観察期間 術後24週)

対象: 脊柱骨高圧骨折(骨皮質・軟骨下骨に顕著な粉碎があり、自家骨との併用が必要な症例)

症例数: 有効性評価症例数(4)、安全性評価症例数(4)

有効性: X線画像を用いて骨形成を評価した結果、術後24週では全症例で著効を示した。

	有効	著効	合計
術後4週	0/4例	0/4例	0/4例
術後8週	1/4例	1/4例	2/4例
術後12週	1/4例	1/4例	2/4例
術後18週	0/4例	4/4例	4/4例
術後24週	0/4例	4/4例	4/4例

安全性: 本品との因果関係が否定できない軽度の有害事象が2例で認められた。なお、本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。

有害事象の内容	例数
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1例
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1例
合計	2例

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

水ぬれに注意し、多湿を避け常温で、直射日光の当たらない清潔な場所に保管すること。

2. 有効期間

外箱及び滅菌包装に表示された使用期限[自己認証(当社データ)による]を確認すること。

ご使用の際には最新版の添付文書をご確認下さい。