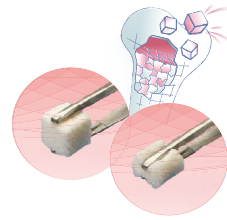


# Collagen Hybrid ReFit リフィット®



**HOYA**  
TECHNOSURGICAL

医療機器承認番号  
22400BZX00222000  
滅菌済  
単回使用

医療用品 4. 整形用品 高度管理医療機器(クラスⅣ) コラーゲン使用人工骨

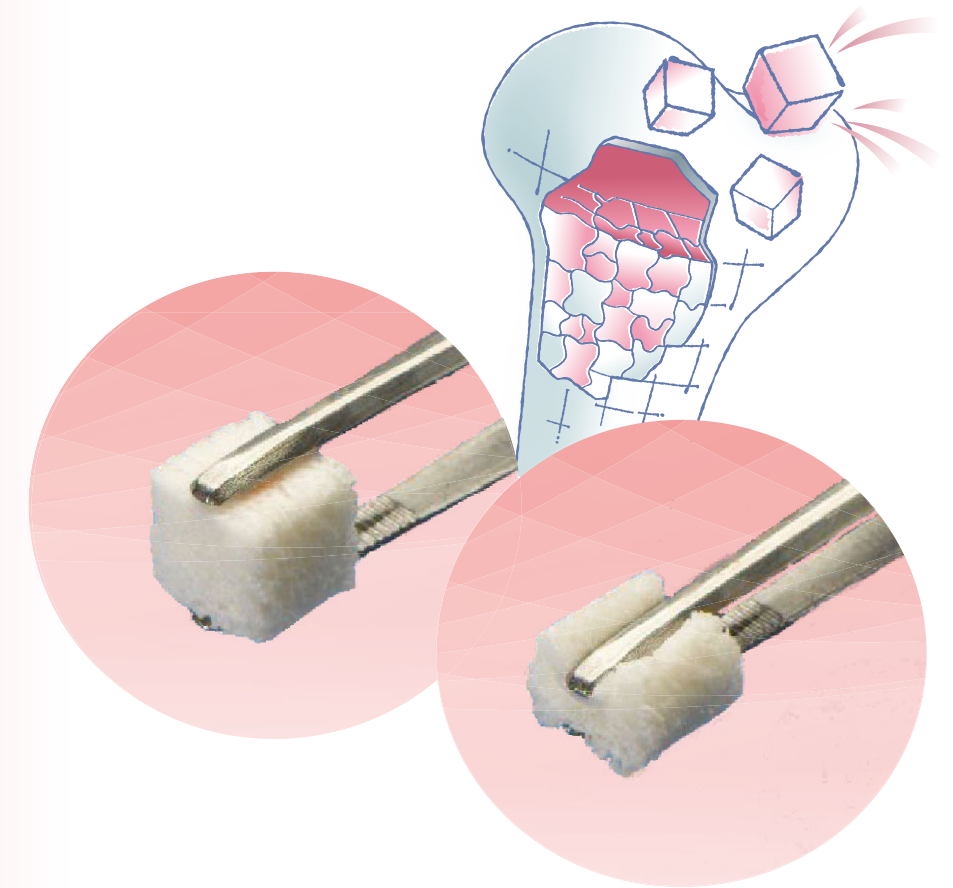
## 製品一覧

償還分類 ; 078 人工骨 (1) 汎用型 ②吸収型 イ多孔体 ii 蛋白質配合型



形状	品番	寸法	包装単位/箱	区分名略称
ブロック	PB-101010	10×10×10 mm	1個 (1.0mL)	人工骨 : AB-06-2
	PB-103020	10×30×20 mm	1個 (6.0mL)	

# Collagen Hybrid ReFit リフィット®



# PENTAX

製造販売業者

**HOYA Technosurgical 株式会社**

〒160-0004 東京都新宿区四谷4-28-4  
TEL 03-5369-1710 FAX 03-5369-1711

- 札幌オフィス 〒060-0007 札幌市中央区北七条西13-9-1 TEL:011-241-3473 FAX:011-241-3472
- 仙台オフィス 〒981-3133 仙台市泉区泉中央1-7-1 TEL:022-371-6944 FAX:022-371-8924
- 名古屋オフィス 〒461-0001 名古屋市東区泉1-21-27 TEL:052-955-8572 FAX:052-955-8573
- 大阪オフィス 〒542-0081 大阪市中央区南船場1-17-9 TEL:06-6263-1679 FAX:06-6263-1686
- 福岡オフィス 〒810-0802 福岡市博多区中洲中島町3-8 TEL:092-281-6860 FAX:092-281-6869

URL [www.hoyatechnosurgical.co.jp](http://www.hoyatechnosurgical.co.jp)

※仕様、形状は一部変更することもあります。  
※掲載の写真・形状図は実物大ではございません。

ご注文先

**益子工場**

〒321-4292 栃木県芳賀郡益子町大字塙858  
TEL 0285-72-6253 FAX 0285-72-6259

販売店

### 【使用目的又は効果】

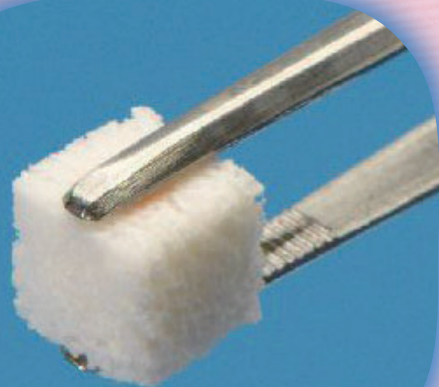
- 以下の骨欠損における骨再生の促進
  - ・骨腫瘍等、疾病の治療により生じた骨欠損
  - ・骨折等、外傷により生じた骨欠損
  - ・自家骨採取により生じた骨欠損
- 自家骨(同種骨)移植の補助/代替

### 【禁忌・禁止】

- ・再使用禁止
- ・アナフィラキシーの既往のあるアレルギー患者または 重度のアレルギー患者、もしくは他のブタコラーゲン含有製剤に対するアレルギーのあることが知られている患者。

## スポンジのような人工骨

湿潤時



リフィットはハイドロキシアパタイトとコラーゲンからなる人工骨です。



### フレキシブルな操作性

スポンジのような弾力性を有しているため、患部に隙間なくフィットすることができます。また、容易に加工ができます。

### 自家骨類似の構造・組成

ナノレベルまで、自家骨の骨構造・組成に近づけました。

### 生体内での吸収置換性

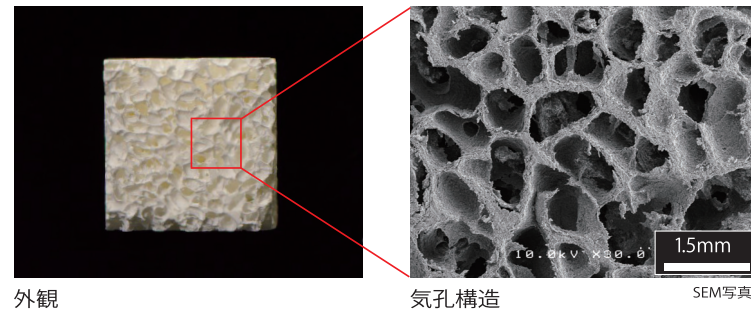
生体内の骨リモデリングサイクルに取り込まれ、骨組織へ置換されます。

### 骨再生の促進

骨の再生に優位性があることを臨床試験にて確認しています。\*

- 骨腫瘍等、疾病の治療により生じた骨欠損
- ※ 骨折等、外傷により生じた骨欠損
- 自家骨採取により生じた骨欠損

◎物理化学的特性

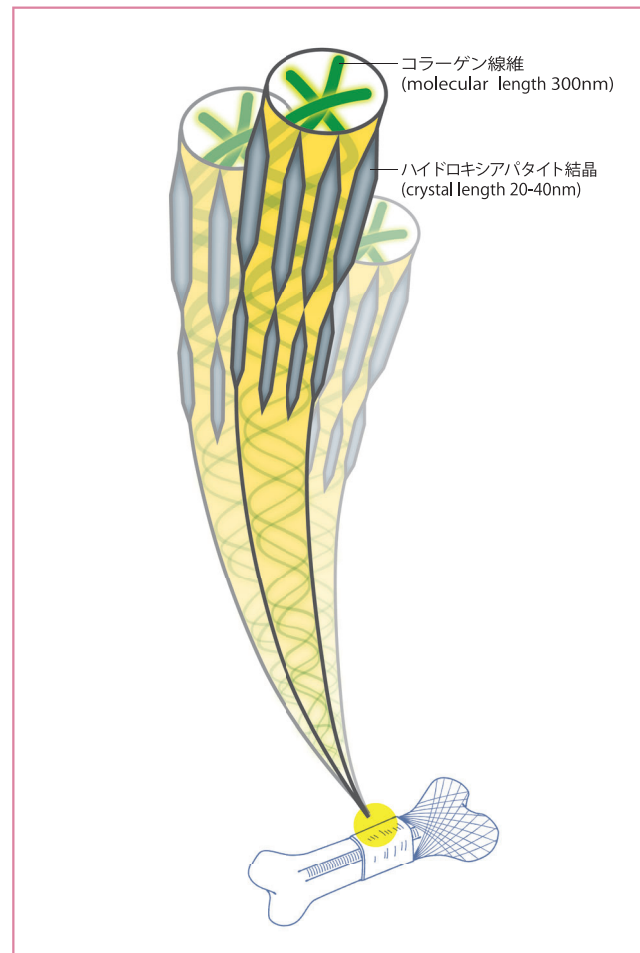


組成	無機成分:ハイドロキシアパタイト(低結晶性) 有機成分:アテロコラーゲン(ブタ真皮由来I型コラーゲン)
組成比(重量比)	ハイドロキシアパタイト(HAp):約80wt% コラーゲン(Col):約20wt%
気孔率	95%
気孔径	100—500 $\mu$ m

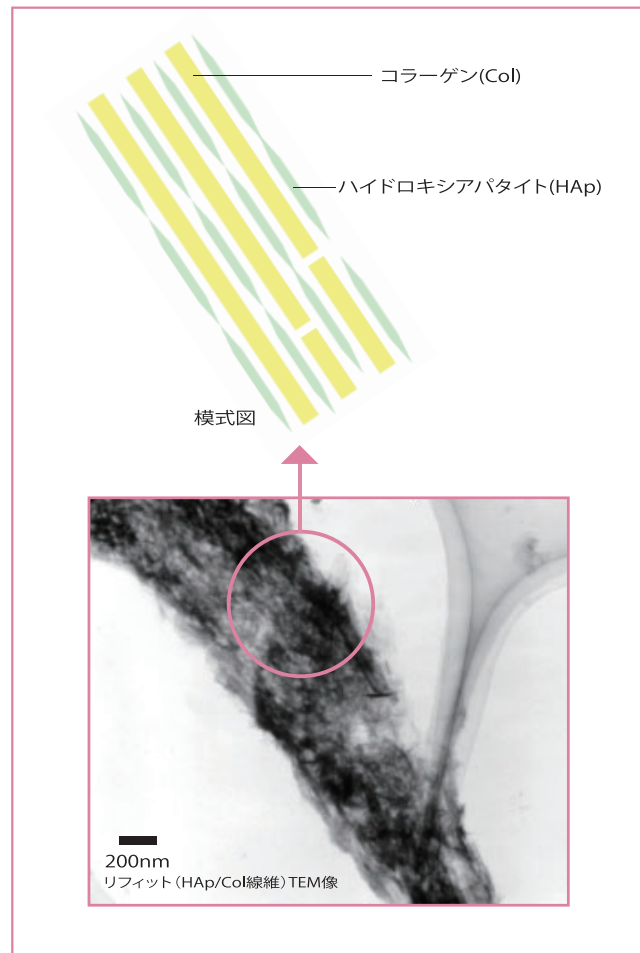
◎骨類似構造

リフィットは実際の骨組織にナノレベルまで近づけた構造をとっています。  
コラーゲンの線維に沿って低結晶性のハイドロキシアパタイト結晶がナノオーダーで整列しており、組成比は、HAp:Col = 80:20 (wt%) で自家骨とほぼ同じです。

骨構造模式図

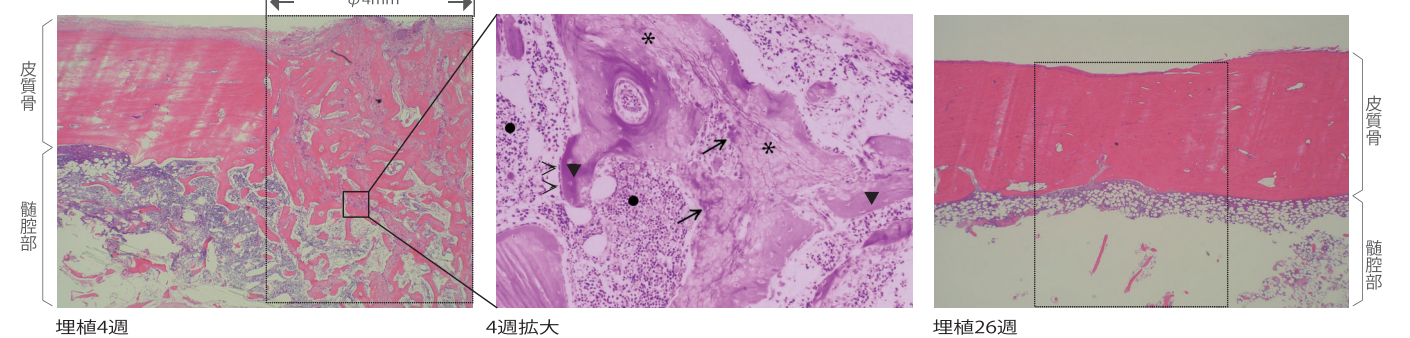


リフィットの微細構造



◎動物実験-1 (吸収置換性)

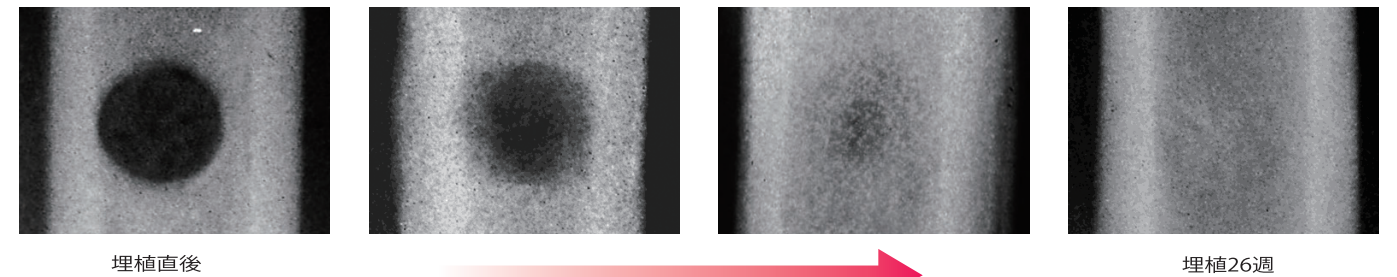
ビーグル犬の大腿骨遠位に $\phi 4 \times 12$ mmの骨孔を作製、リフィットを埋植し、組織学的観察(H.E.染色)およびレントゲン観察を行った。



□ 材料埋植部	● 骨髄細胞
> 骨芽細胞	▼ 新生骨
→ 破骨細胞	* 材料

- 4週 リフィット内部へと細胞が侵入し、破骨細胞による材料の吸収および骨芽細胞の活性化に伴う骨形成が認められ、自家骨移植と同様に正常な骨リモデリングサイクルに取り込まれる材料であることがわかる。
- 26週 完全にリフィットは吸収され、自家骨組織と置き換わっていることが確認された。

◎レントゲン像

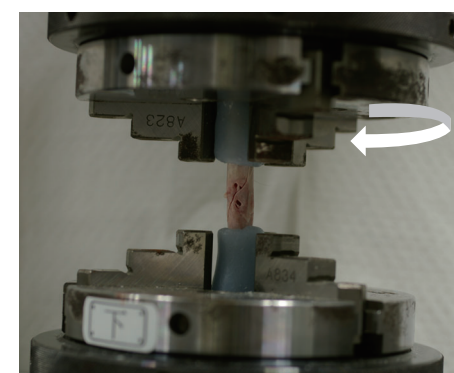


リフィットは気孔率が95%と高いため、撮影条件によってはX線を透過する場合がある。骨再生が進むにつれ骨様不透過象を呈する。

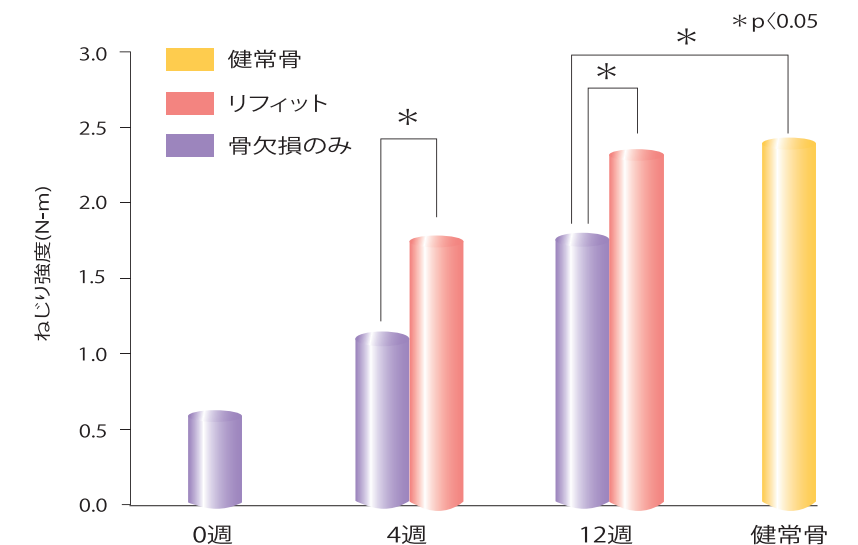
◎動物実験-2 (強度復元) <sup>10),11)</sup> 主要参考文献

日本白色家兔の脛骨骨幹部内側に8×3mmの骨窓を作製、直方体8×3×3mmのリフィットを埋植し、4週、12週経過後、ねじり強度試験を実施した。

◎測定方法

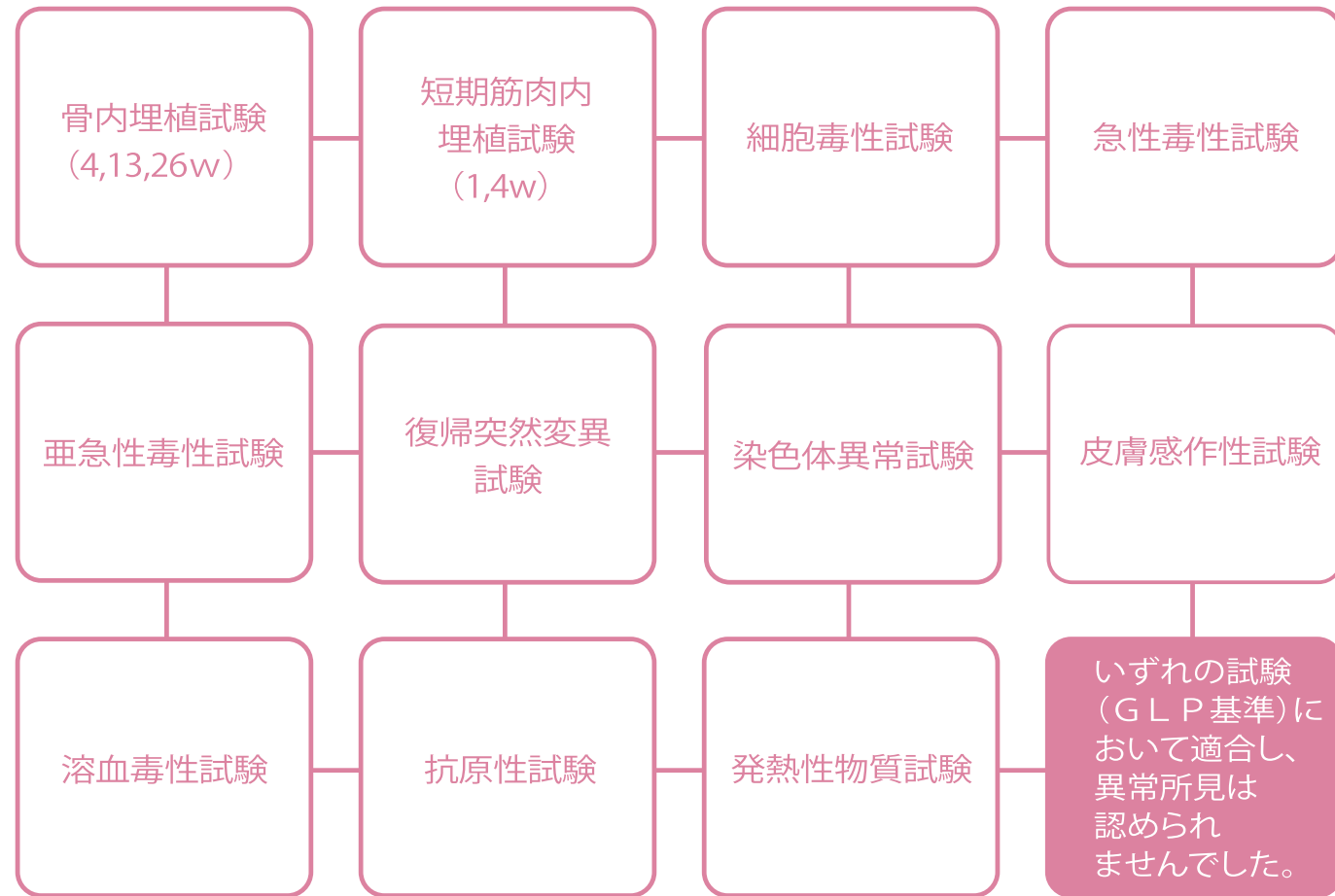


■ 試験条件: 速度: 60°/min  
支持点間スパン: 20mm



健康骨と比較すると、埋植4週の時点ではリフィットは骨リモデリングにより70%以上の強度回復を果たしており、埋植12週では、95%まで強度回復が達成されていることが確認された。

◎生物学的安全性試験



◎コラーゲンの安全性

リフィットの原料であるコラーゲンは「ブタ」真皮由来のⅠ型アテロコラーゲンを使用しており、食用に適した健康なブタのみを厳選しています。

さらに

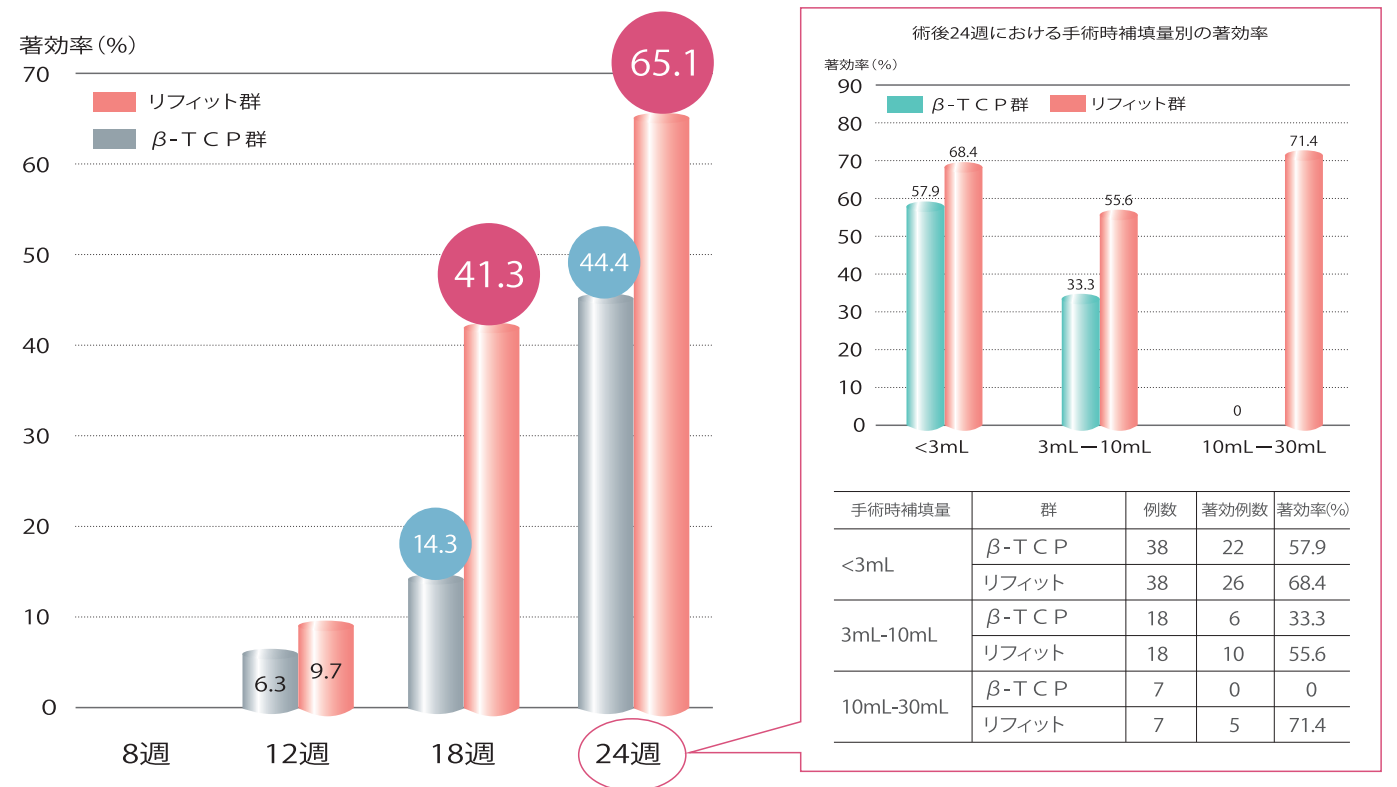
製造段階で、酸処理、熱処理、滅菌処理等を実施しているため、真菌、細菌、ウイルス等が不活化、除去されていることを確認※しており、安全性を十分に確保しています。  
(※国際基準ICHQ5Aに準拠)

医療機器の臨床試験の実施に関する基準 (医療機器GCP) に従って、リフィットの臨床試験を実施した。吸収置換型人工骨として一般的なβ型リン酸三カルシウム (β-TCP・他社製品) を対照機器に用いて、比較試験を実施した。 8) 主要参考文献

- 観察期間: 術後24週
- 臨床試験実施施設: 7機関
- 症例数: リフィット: 63例、β-TCP: 63例

有効性評価

X線画像を用いて骨形成を評価した結果、術後18週以降において、リフィット群のβ-TCP群に対する優越性が示された。また、術後24週における手術時補填量別の著効率を比較すると、リフィット群では補填容量に依存することなく、いずれの補填容量においても著効率は50%以上であり、補填容量: 10mL-30mLでは著効率71.4%であった。一方、β-TCP群は補填容量が増加すると著効率が低下し、補填容量: 10mL-30mLでは著効率0%であった。



安全性評価

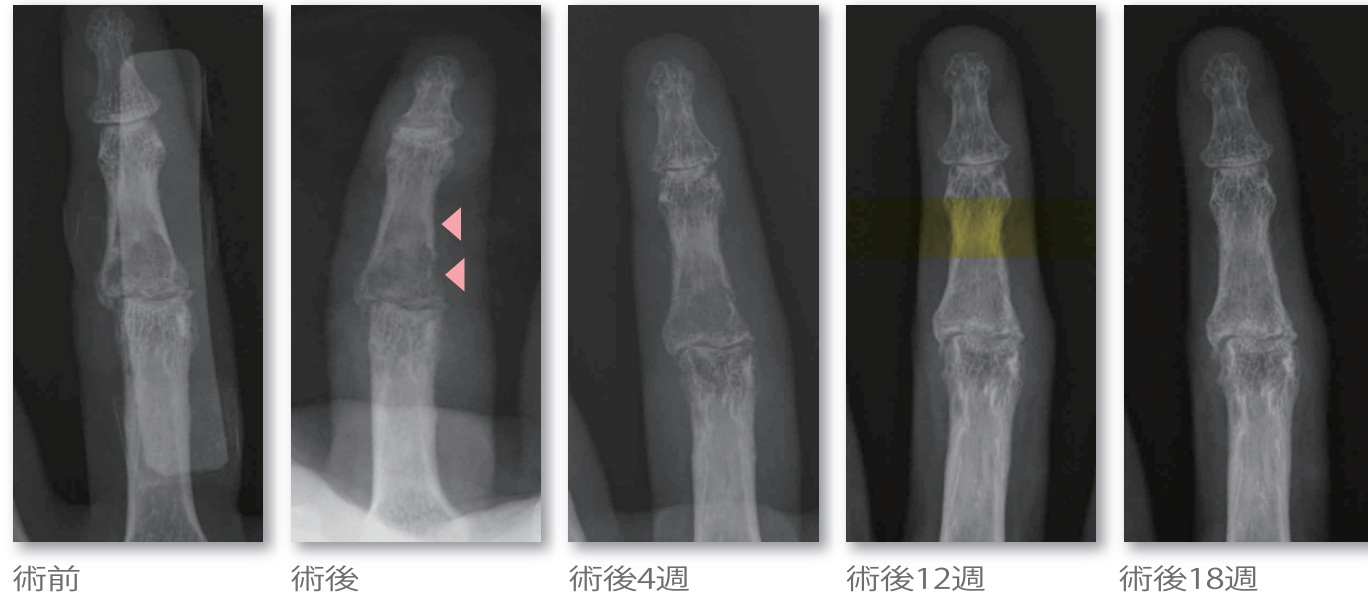
発生した重篤な有害事象 (本品との因果関係が否定されなかったもの) は以下のとおり、リフィット群において6.3%であった。一方、β-TCP群では1.6%であった。

重篤な有害事象の内容	リフィット群	β-TCP群
局所熱感	1.6% (1例)	N/A
創部腫脹・発赤・浸出液の増加	3.1% (2例)	N/A
補填部の感染	1.6% (1例)	1.6% (1例)
計	6.3% (4例)	1.6% (1例)

※なお非重篤を含む「創部腫脹・発赤・浸出液の増加」の発生率はリフィット群で9.5%(6例)、β-TCP群で0.0%(0例)であった。

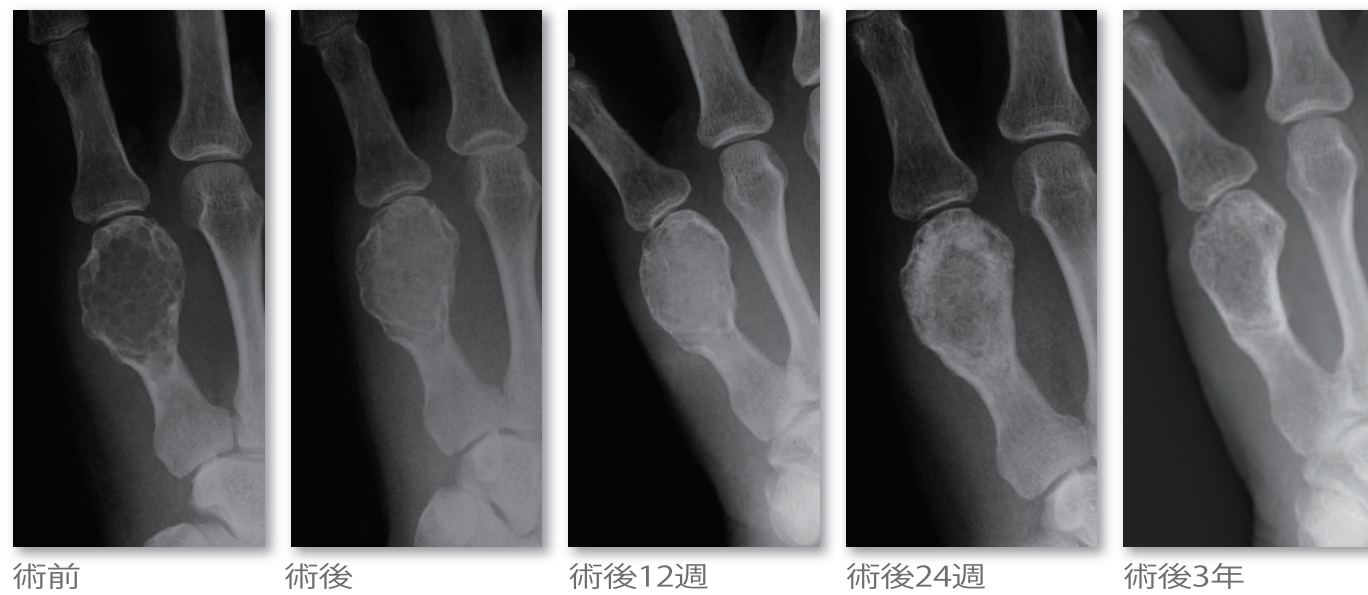
**腫瘍** 左中指中節骨腫瘍 37歳 男性 帝京大学医学部附属病院 整形外科

手技:左中指中節骨腫瘍搔爬後、10×10×10mmブロック1個を分割し、約0.375mLを補填。(補填部▼)  
経過:術後4週より周囲の骨との連続性がみられ、18週では完全な骨の再生が確認され良好な経過である。



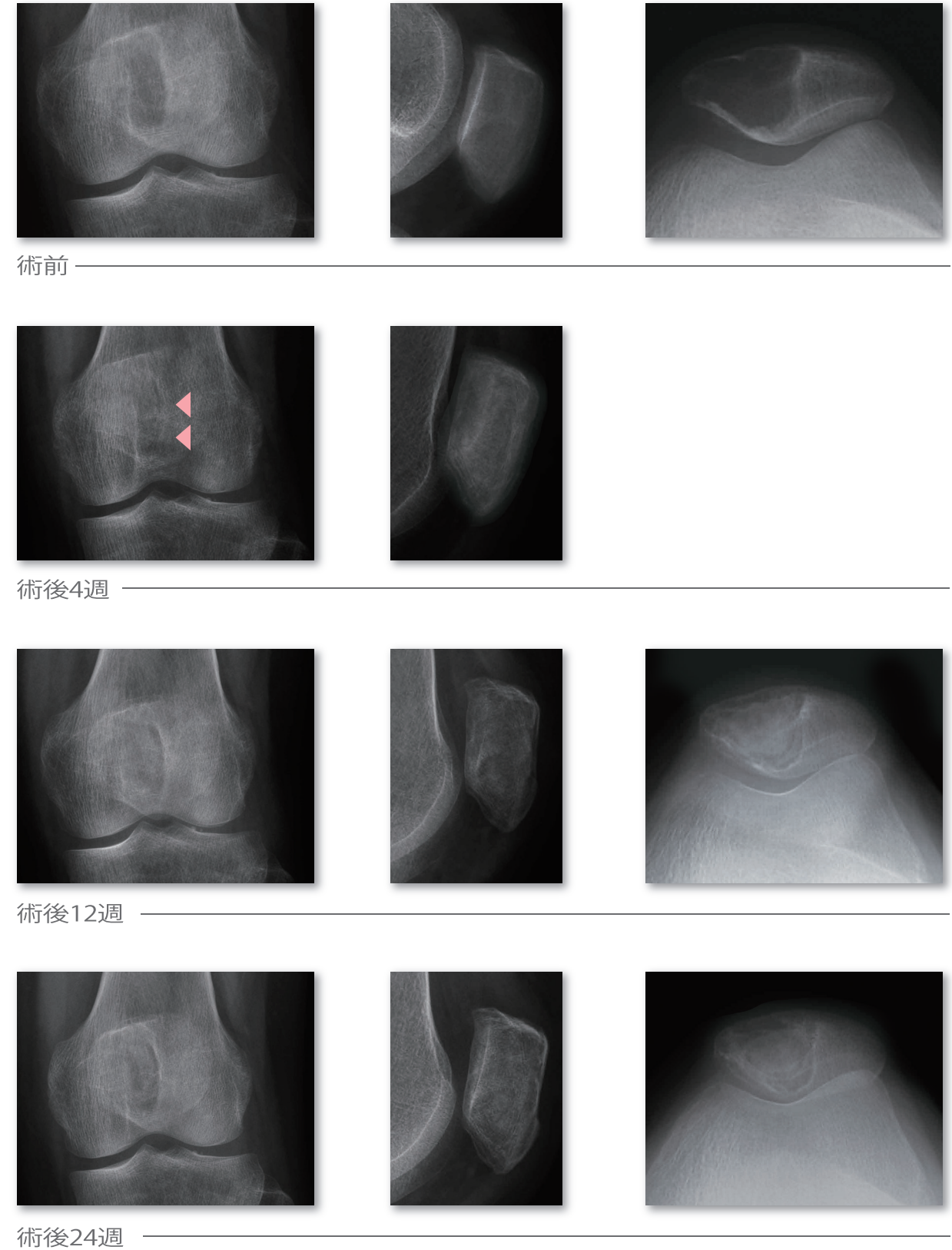
**腫瘍** 左小指中手骨腫瘍 72歳 男性 がん研究会有明病院 整形外科

手技:左小指中手骨腫瘍搔爬後、10×10×10mmブロック6個(合計6mL)を補填。



**腫瘍** 左膝蓋骨良性骨腫瘍 33歳 女性 国立がんセンター中央病院 整形外科

手技:左膝蓋骨動脈瘤様骨嚢腫搔爬後、10×10×10mmブロック8個(合計8mL)を補填。(補填部▼)  
経過:術後4週で一部、骨再生が進展し、術後12週で周囲の骨との連続性および骨再生が確認され、良好な経過である。

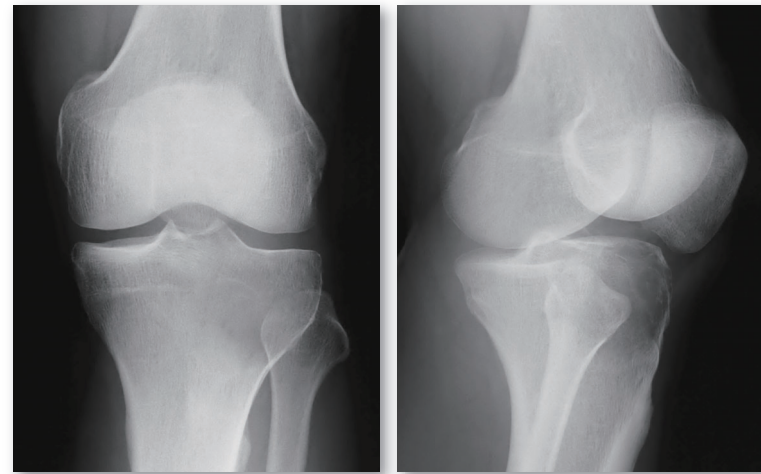


腫瘍 左脛骨骨巨細胞腫 39歳 男性

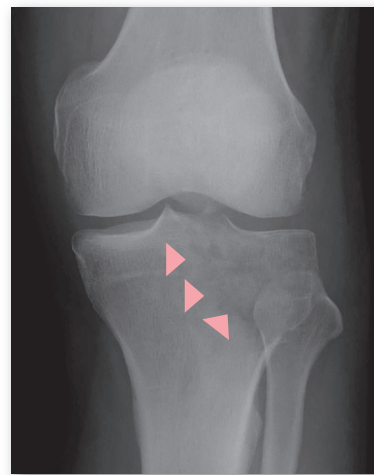
総合病院土浦協同病院 整形外科

手技:左脛骨骨巨細胞腫掻爬後、10×10×10mmブロック30個(合計30mL)を補填。(補填部▼)

経過:術後12週で、すでに補填部位の骨再生が進展し周囲の骨と同化している様子がみられ、良好な経過である。



術前



術後4週



術後12週



術後24週

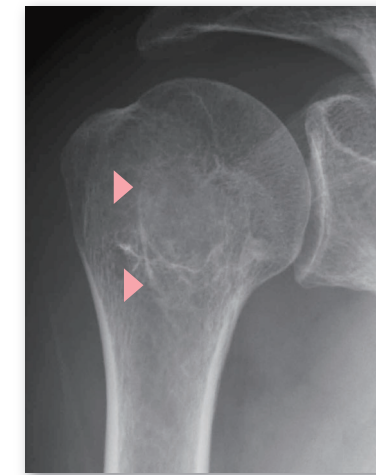
腫瘍 右上腕骨腫瘍 48歳 男性

東京医科歯科大学医学部附属病院 整形外科

手技:右上腕骨骨嚢腫掻爬後、10×10×10mmブロック12個(合計12mL)を補填。(補填部▼)



術前



術直後



術後12週



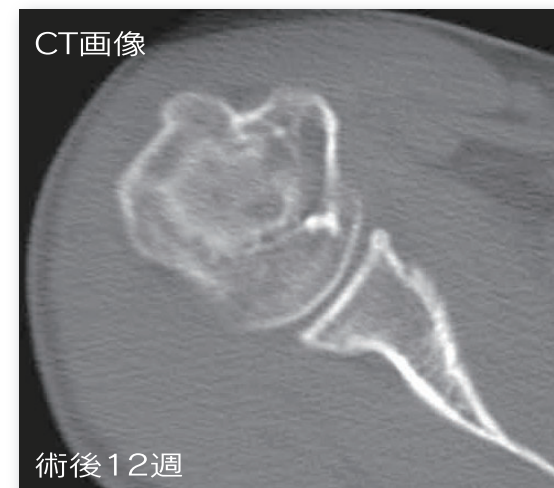
術後24週



術後1年



術後3年



CT画像

術後12週



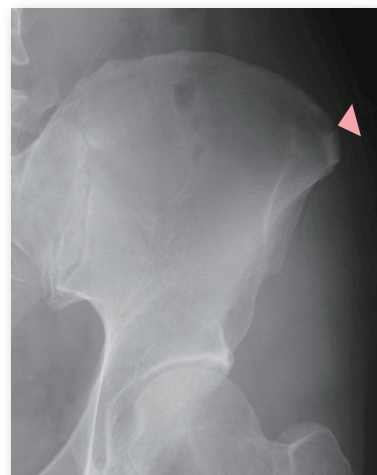
CT画像

術後24週

採骨部への補填 腸骨採骨 47歳 男性  
原疾患(頸椎椎間板ヘルニア)

京都大学医学部附属病院 整形外科

手技:腸骨採骨部に10×10×10mmブロック3個(合計3mL)を補填。(補填部▼)



術直後



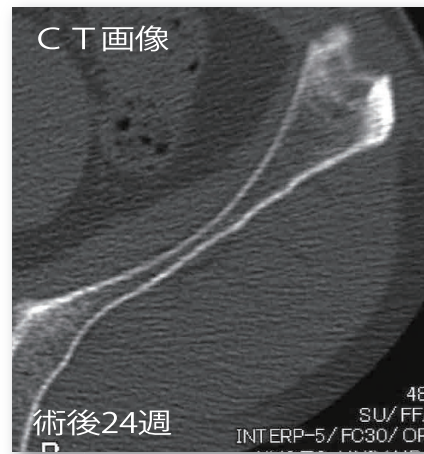
術後12週



術後24週



術後12週

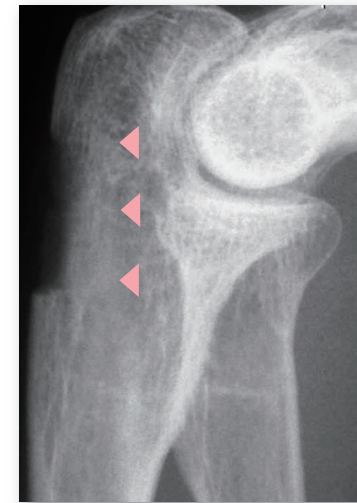


術後24週

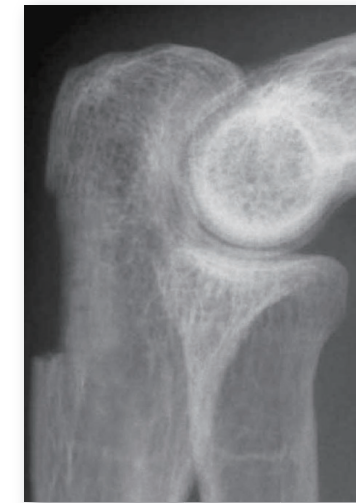
採骨部への補填 尺骨採骨 59歳 女性  
原疾患(キーンベック病)

慶應義塾大学病院 整形外科

手技:月状骨部に尺骨より採骨した自家骨を補填し、尺骨採骨部に10×10×10mmブロック2個(合計2mL)を補填。(補填部▼)



術直後



術後4週



術後24週

### 主要参考文献

- 1) Masanori Kikuchi et al, Self-organization mechanism in a bone-like hydroxyapatite/collagen nanocomposite synthesized in vitro and its biological reaction in vivo. *Biomaterials*, 22(13), 1705-1711(2001)
- 2) 小林尚俊 他, 骨組織再生とナノテクノロジー. *バイオマテリアル-生体材料*-22(6),415-421 (2004)
- 3) Shinichi Sotome et al, In Vivo Evaluation of Porous Hydroxyapatite/Collagen Composite as a Carrier of OP-1 in a Rabbit PLF Model *Key Engineering Materials (Volumes 309 - 311)Bioceramics* 18 977-980(2006)
- 4) Akio Tsuchiya et al, Effects of pore size and implant volume of porous hydroxyapatite/collagen (HAp/Col) on bone formation in a rabbit bone defect model. *J Med Dent Sci.* 55(1):91-99 (2008)
- 5) Hidetsugu Maehara et al, Repair of large osteochondral defects in rabbits using porous hydroxyapatite/collagen (HAp/Col) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2). *J Orthop Res.* 28(5):677-686 (2010)
- 6) Yuichi Kawasaki et al, Effects of gamma-ray irradiation on mechanical properties, osteoconductivity, and absorption of porous hydroxyapatite/collagen. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 92(1):161-167 (2010)
- 7) Yumi Sugata et al, Effects of the systemic administration of alendronate on bone formation in a porous hydroxyapatite/collagen composite and resorption by osteoclasts in a bone defect model in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 93(4):510-516 (2011)
- 8) Masanori Kikuchi et al, Synthesis of Hydroxyapatite/Collagen Bone-Like Nanocomposite and Its Biological Reactions *Advances in Nanocomposites-Synthesis, Characterization and Industrial Applications*
- 9) 四宮謙一 他, 第III相多施設共同無作為割付け並行群間比較試験:自己組織化したハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合体vs β-リン酸三カルシウム. *整形外科*63(9),921-926 (2012)
- 10) 正岡智和 他, 多孔質ハイドロキシアパタイト・コラーゲン複合体(HAp/Col)移植による骨欠損治療後の骨形成・力学的特性の評価. 第27回日本整形外科学会基礎学術集会抄録(2012)
- 11) 上坂優子 他, 多孔質ハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合体のウサギ脛骨欠損モデルにおける骨形成・力学的強度の評価. 第32回整形外科/バイオマテリアル研究会抄録(2012)
- 12) 望月直美, 骨再生に優れた次世代人工骨の開発と臨床応用-アパタイト/コラーゲン多孔体-*細胞*45(1)30-33,(2013)

文献請求先

HOYA Technosurgical 株式会社 営業部 〒160-0004 東京都新宿区四谷4-28-4 TEL 03-5369-1710 FAX 03-5369-1711

# 使用方法

## ①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してください。
- 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、本品の種類、寸法及び充填量、充填方法を決定してください。
- 3.使用の前に、滅菌袋及び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でください。

## ②開封

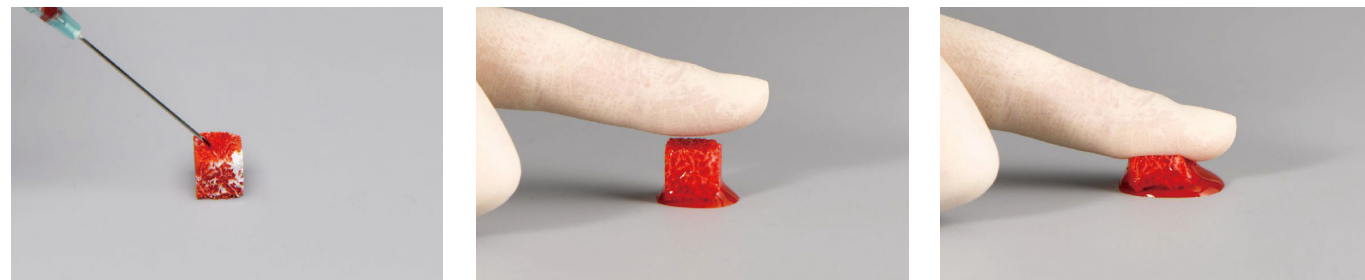
- 4.本品は二重に包装された滅菌済み製品です。外袋の内側より滅菌されているので、外袋を開封後、無菌的に内袋を取り出してください。
- 5.汚染を避けるため、内袋の開封はなるべく補填直前に行ってください。滅菌袋が破れている場合、誤って開封した場合及び使い残した場合は使用しないでください。

## ③補填

- 6.全身麻酔、腰椎麻酔又は局所麻酔下で、骨欠損部(骨膜、骨皮質、骨髄を含む)に補填してください。なお、補填する際は補填不良部を残さないように、本品を変形、必要に応じて切断し、補填してください。
- 7.創部は完全に縫合閉鎖し、必要に応じて免荷、安静等の指導の他、必要な措置を施してください。

## ◎補填方法 1

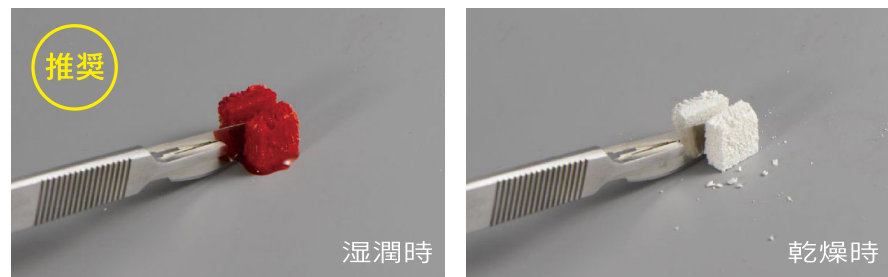
- 1) 骨欠損部に十分な血液(本品1mLにつき1mL以上)が認められ、本品を元の形状で補填できる場合は、骨欠損部に本品をそのまま補填してください。
- 2) 骨欠損部に十分な血液が認められない、又は、本品を元の形状で補填できない場合は、本品1mLにつき1mL以上の血液もしくは生理食塩液等を浸し、本品がスポンジ状の弾力性を示すことを確認した上で骨欠損部に補填してください。なお、血液もしくは生理食塩液等を浸す時間は1分を目安としてください。



本品に過度な力を加えると破損する恐れがあります(左図)。

## ◎補填方法 2

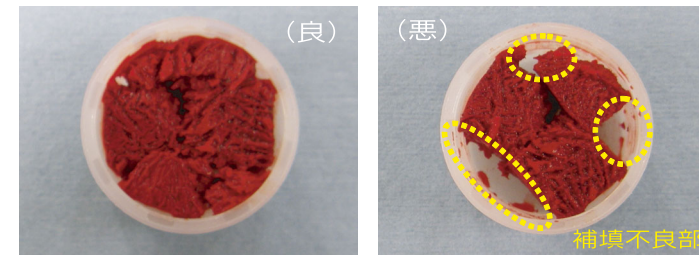
補填部が小さい場合や補填部が複雑な形状の場合において、本品を加工してご使用ください。



メス等で切断してください。湿潤時のほうが本品の破損を抑えられます。また、乾燥時に、やすりで加工すると本品が崩れる可能性があります。

## ◎補填方法 3

- 1) 補填不良部を残さないように、必要に応じて本品を変形、切断し補填してください。
- 2) 過度の補填は骨形成に有効な気孔構造の維持を妨げ、また本品の長期残存をもたらす可能性があります。



## 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)

- 1) 骨髄炎の患者又は骨欠損部に重度な骨髄炎の既往歴のある患者
  - 2) 過去3ヶ月以内に免疫抑制療法を受けた患者(例:臓器移植後に免疫抑制剤を使用している患者、重度の膠原病患者)
  - 3) 妊婦、授乳中の患者、あるいは妊娠している可能性のある患者
  - 4) 本品の各材料(コラーゲン、ハイドロキシアパタイト)にアレルギーの既往のある患者
  - 5) 人工透析中の患者
  - 6) 悪性腫瘍の患者
  - 7) コントロールができない重度の糖尿病患者
  - 8) カルシウム代謝系に異常のある患者
  - 9) 血友病などの重度の血液疾患の患者
  - 10) 骨標的ホルモン代謝異常の患者
  - 11) 免疫不全症の患者
- [1~11) 副作用発生のリスクが高まるおそれがある]
- 12) その他医師が対象として不適当と判断した患者

なお、骨粗鬆症などでビスフォスフォネート系薬剤を使用している患者に対しては、術後予後に影響を及ぼす可能性があるため、本品が吸収置換するまでの間、休薬を検討すること。

### 2. 重要な基本的注意

- 1) 荷重部では金属プレート等を併用して、直接本品に荷重が作用しないよう配慮すること。
- 2) 補填時には、本品が母床骨と直接接触し、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・骨髄液・自家骨などと混合補填し、骨形成に配慮すること。[本品が消失する恐れがある。]
- 3) 骨腫瘍症例については病変組織を完全に搔爬・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。[本品が消失する恐れがある。]

### 3. 不具合・有害事象

本品の使用に伴い、以下のような有害事象が発生する可能性がある。

- 1) 重大な有害事象
  - ・局所熱感
  - ・創部腫脹・発赤・浸出液の増加
  - ・補填部の感染
- 2) その他の有害事象
  - ・下記の臨床検査値異常
    - ①ALP値
    - ②AST(GOT)値・ALT(GPT)値・ $\gamma$ -GTP値
    - ③Ca値
    - ④P値
    - ⑤総ビリルビン値
    - ⑥総蛋白値
    - ⑦尿蛋白値
  - ・関節拘縮
  - ・創部白色浸出(崩壊による本品主成分の浸出と考えられる)
  - ・疼痛
  - ・消失

## ■貯蔵・保管方法

高温、多湿、直射日光を避け、室温で保管してください。