

審査報告書

平成 20 年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[類 別] : 医療機器 4. 整形用品
[一般的名称] : 体内固定システム
[販 売 名] : VEPTR システム
[申 請 者] : シンセス 株式会社
[申請年月日] : 平成 20 年 5 月 28 日 (医療機器製造販売承認申請)
[審査担当部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 20 年 11 月 14 日

[類 別] : 医療機器 4. 整形用品
[一般的名称] : 体内固定システム
[販売名] : VEPTR システム
[申請者] : シンセス 株式会社
[申請年月日] : 平成 20 年 5 月 28 日 (医療機器製造販売承認申請)

審査結果

本品は、胸郭不全症候群患者の胸郭に、体軸方向に伸展可能な金属製ロッドを設置することで、胸郭の変形を矯正するとともに、矯正を維持したまま成長に対応するチタン合金及び純チタンからなる体内固定システムである。

生後 6 ヶ月から骨格成熟までの胸郭不全症候群の一次診断を受け、かつ臨床上及び X 線写真上でフレイルチェスト症候群、先天的拘束性胸壁症候群(胸郭低形成・肋骨癒合)、進行性脊柱変形(側彎症/後彎症)のいずれか一つに該当する患者を対象とした前向き非無作為化多施設共同試験(7 施設 214 例)が米国で実施された。安全性については、本品との因果関係がある全有害事象(71 例)のうち、マイグレーションが 34 例に、感染が 20 例に認められた。マイグレーションの主な原因は骨の成長によるものと報告され、いずれも半年毎に予定される追加手術時に本品を交換する等により対応可能であった。感染については、本品を埋め込む際に手術侵襲が大きいこと、追加手術を要すること、重篤な患者が多いことを考慮すると臨床上許容できる範囲であると考えた。その他、「生命を脅かす」又は「致命的」な有害事象で本品と因果関係があるとみなされたものはなかった。有効性については、補助換気評価(Assisted Ventilation Rating)スコア(0~+4)で表した肺機能の術前からの変化量を評価した。その結果、本品使用により最終来院時(平均 22.6 ヶ月)において肋骨癒合患者の 93%(40/43 例)及び胸郭低形成患者の 90%(47/52 例)に補助換気評価スコアの改善・安定が認められた。一方、フレイルチェスト症候群と進行性側彎症については、ほとんどの患者で正常であった術前の肺機能が悪化することなく保持され、胸郭の成長評価において術前と比較して有意な増加が認められた。これらの小児疾患の治療は、生命予後のみならず社会復帰を見据えた成長を促すことであり、胸郭変形を矯正する代替療法がない現状を踏まえ、本品を医療現場に導入する臨床的意義は大きいものとする。

非臨床試験として、機械的安全性試験、性能試験等の試験成績が提出され、本品の機械的安全性及び性能が確認された。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

骨格未成熟な以下のいずれかの胸郭不全症候群患者における胸郭変形を機械的に安定・矯正するために使用する。

- ①重度の肋骨癒合
- ②胸郭形成不良もしくは胸郭形成異常
- ③高度な胸郭変形を伴う進行性側彎症

承認条件

1. 本品を用いた胸郭不全症候群患者に対する治療に関する講習の受講などにより、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 胸郭不全症候群患者の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品全症例を対象に使用成績調査を実施し、適正使用に必要な措置を講じること。なお、登録症例については、留置後一定期間の長期安全性及び有効性に関する情報を収集すること。

審査報告

平成 20 年 11 月 14 日

1. 審査品目

- [類 別] 医療機器 4. 整形用品
[一般的名称] 体内固定システム
[販売名] VEPTR システム
[申請者] シンセス 株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 28 日 (医療機器製造販売承認申請)
[申請時の使用目的] 骨格未成熟な胸郭不全症候群患者の治療に使用する。以下の疾患により胸郭不全症候群が診断される：
重度の肋骨癒合
肋骨癒合はないか、軽度であるが肋骨形成不良
肋骨異常は認められないが、重度の進行性側彎症
本品は、胸郭不全症候群における胸郭変形を機械的に安定または矯正し、胸郭及び肺が成長できるようにする。
- [特記事項] 優先審査

2. 審査品目の概要

本品は、胸郭不全症候群 (Thoracic Insufficiency Syndrome、以下、「TIS」という。) 患者における胸郭変形を機械的に安定又は矯正し、胸郭及び肺が成長できるようにするチタン合金 () 及び純チタン () からなるインプラントシステムである。構成はクレードル、コネクター、クリップ、フック、ロッド、リブスリーブからなり (図 1 参照)、使用に先立ち高圧蒸気滅菌してから使用する。症例に応じて適切な構成部品を組み合わせ、クレードル型、L-フック型、S-フック型として、それぞれ肋骨と肋骨、腰椎、腸骨に設置する (図 2 参照)。

1. ハーフコネクター又は
エクステンデッドハーフコネクター(計2個)
2. ロッキングクリップ (2個)
3. 頭側クレードル (1個)
4. ディストラクションロッキングクリップ(2個)
5. リブスリーブ R220mm (1本)
6. 尾側クレードル R220mm (1本)

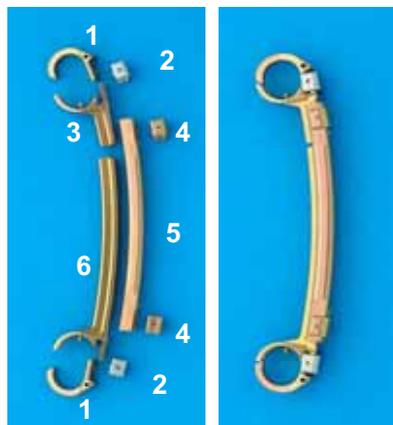


図 1 クレードル型の構成



クレードル型

[肋骨(頭側-尾側)に設置]



L-フック型

[肋骨と腰椎に設置]



S-フック型

[肋骨と腸骨に設置]

図2 各システムの設置方法

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という。)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下の通りであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成19年5月8日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1及び2(1)の各項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

胸郭低形成・肋骨癒合・進行性側彎症・フレイルチェスト症候群などの患者の多くは、胸郭を含む脊椎の強度の変形や肋骨癒合のために内部にある肺が圧迫され、機能する肺容量が減少することで、呼吸困難、呼吸不全を経て重篤な場合においては死に至る。また、死に至らないまでも、胸郭の成長障害のため生命を脅かす重篤な肺機能への影響を認める。

これまで、このような病態の患者に対しては、金属製の内固定材料や growing rod を用いた固定術等が行われているが、従来品はいずれも脊柱に取り付けるため、胸郭変形を直接矯正するものではなく十分な効果が得られない等の問題が見られた。また、肋骨にキルシュナーワイヤー等を巻きつけて固定する方法も試みられたものの、胸郭固定を目的とした医療機器ではないため、緩みが生じる等により十分な効果が得られていない。こうした背景から、骨格の成長に合わせて延長可能であり、かつ胸郭変形を直接矯正する体内固定システムが臨床上強く望まれている。

本品は、1994年、米国 Synthes 社及び米国 Campbell 医師により開発されたものであり、変形した胸郭の体軸方向に直接取り付けることによって、胸郭を固定するとともに、患者の成長に合わせて機器を延長できるという特徴を有しており、胸郭の変形を矯正し、

呼吸のための容積を確保し肺の成長を促すことが期待されている。

なお、2003年、前述の Campbell 医師により当該病態は「胸郭が正常な呼吸または肺の成長を支持することができない病態」と定義され、胸郭不全症候群（Thoracic Insufficiency Syndrome）として提唱されている。

【外国における使用状況】

本品は、2008年7月7日現在で、世界14の国及び地域において使用されている。欧州では2003年9月17日にCEマークを取得し、販売を開始している。米国では、年間4000例未満の発症と、症例数が少なく既存療法が存在しない技術を対象とした HUD（Humanitarian Use Device）に指定され、2004年8月に HDE（Humanitarian Device Exemption）の承認を受けている。本品は、2008年7月7日までの集計によると、世界で延べ[]回の手術に使用されている。

【不具合発生状況】

米国の Medical Device Reporting として2004年8月の承認から2008年7月7日までに提出された不具合は4件（0.57%）であり、そのうち、リブスリーブの破損が1件（0.14%）、腰椎用エクステンションの破損が3件（0.43%）であった。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の品目仕様として、静的圧縮曲げ試験、動的圧縮曲げ試験、構成する部品による組合せ試験、接続強度試験、及び生物学的安全性の各項目が設定され、すべてにおいて規格に適合する結果が示された。

総合機構は、「ホ. 性能及び効能に関する資料」を含め、仕様に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品は、材質、製造工程、最終製品の使用目的等において、既承認品の []
[]
[]
[]
[]^A及び []^Bとの同等性が認められることから、有効期限に関する資料が省略されている。

総合機構は、本品の安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、後述の機械的安全性の議論も踏まえ、これを了承した。

ニ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

法第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準：平成17年厚生労働省告示第122号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

a. 機械的安全性

機械的安全性に関する資料として、本品の強度評価として米国 FDA における脊椎内固定器具の機械的強度評価のガイドラインを参考に ASTM F1717 に準拠した静的圧縮曲げ試験、動的圧縮曲げ試験、静的ねじり試験結果が、また複数の構成部品を組み合わせて使用することから、接続強度試験及び組み合わせ試験結果が提出された。本品の3つの型の中で最も回旋、曲げ等の運動の支軸となる S-フック型（肋骨－腸骨間の固定）をワーストケースとして試験を行った結果、静的圧縮曲げ試験では、2%オフセットにおける最大荷重が [REDACTED] N であった。体重 [REDACTED] kg の患者を想定し適用部位に体重の約 1/2 の負荷がかかると考えた場合⁽¹⁾であっても、適用部位にかかる荷重は [REDACTED] N 未満であることから、本品が適用部位への十分な機械的強度を有すると考えられた。また、使用中、本品にかかる屈曲のモーメントや呼吸による繰り返し荷重に対する耐久性を確認する目的で ASTM F1717 に準拠した動的圧縮曲げ試験（[REDACTED] N、[REDACTED] サイクル）を実施した結果、摩耗は試験固定具表面に観察されたのみであり、破壊されることなく形状を維持することが確認された。また、臨床試験で最も長期使用されたクレードル型（最短 4.4～最長 74.8 ヶ月：平均 28.7 ヶ月）の標準長（サイズ 8 80mm）について、ASTM F1717 に準拠した動的圧縮曲げ試験（[REDACTED] N、[REDACTED] サイクル）を行い、自然状態で最も負荷がかかる呼吸活動にて考えられる負荷⁽²⁻⁶⁾（[REDACTED]）で破壊しないことが確認された。静的ねじり試験では、2%オフセットにおけるねじり角度が [REDACTED] ° であり、胸腰椎及び腸骨の回旋角度の参考値 [REDACTED] ° 以下⁽⁷⁻⁹⁾ を大きく上回ることが確認された。組み合わせ試験では、組み立てた頭側クレードルの緩みがないこと、接続強度試験では、最も緩みやすいと思われる組み合わせにおいて静的圧縮曲げ強度の規格値を上回る荷重でも緩みがなかったことから、使用環境下での本品の接続部の完全性が確認された。

総合機構は、本品の機械的安全性について専門協議の議論を踏まえ妥当なものと判断した。

b. 生物学的安全性

本申請品目は、材質と製造工程、最終製品の使用目的などにおいて既承認品の [REDACTED]

[REDACTED] A 及び [REDACTED] B

との同等性が認められることから、生物学的安全性に関する資料を省略した。

総合機構は、本品の安全性を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

：新医療機器承認情報を提供時に置き換え

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971:2003 に準拠したリスクマネジメントの社内規定について、その実施体制及び実施状況を示す資料が添付された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

製造方法に関する情報として、陽極酸化処理に関する資料、原材料としての管理に関する資料及び製造工程管理と検査に関する資料が提出されいずれも本品の仕様や品質を担保するため適切に実施されることを確認した。

総合機構は、製造方法に関する資料について確認した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、米国で行われた多施設共同試験（7施設 214例）の結果が提出された。本試験は、①潜在的患者数が少ない、②TIS患者にはその他の効果的な治療がない等の理由から前向き非無作為化試験とし、生後6ヶ月から骨格成熟までのTISの一次診断を受け、かつ临床上及びX線写真上でフレイルチェスト症候群、先天的拘束性胸壁症候群（胸郭低形成・肋骨癒合）、進行性脊柱変形（側彎症/後彎症）のいずれか一つに該当する患者を対象として、安全性及び有効性を評価した。安全性は本品と因果関係がある有害事象の発生率、有効性は補助換気評価（Assisted Ventilation Rating：以下、「AVR」という。）による肺機能、Cobb角測定による側彎の矯正、胸椎高・片側胸郭高・片側胸郭幅の増加について、術後2年までは4ヶ月毎、その後は年一回の頻度で測定し、最終来院時と術前の測定値について比較評価を行った。

患者背景としては、胸郭低形成（40.7%）・肋骨癒合（35.0%）・進行性側彎症（20.6%）・フレイルチェスト症候群（3.7%）となっており、使用した治療機器については、初回手術では、使用本数325本のうち、63.1%がクレードル型、L-フック型28.3%、S-フック型8.6%であった。本品で治療を受けた患者は成長中の小児であったため、患者の成長に合わせて約6ヶ月毎に機器の伸展又はより大きいサイズの構成品への置換などの定期的な追加手術を行う必要があり、デバイスの伸展が74.7%、構成部品の置換が13.4%に行われ、感染等の原因で抜去したものは1.5%であった。

安全性の評価項目の結果を表1に示す。本試験の平均追跡期間は22.6ヶ月であり、214例中119例（55.6%）356件の有害事象が報告され、うち本品との因果関係があるとみなされた有害事象は71例（33.1%）141件であった。なお、8例の死亡例を認めたが、いずれも術前からAVRの状態が不良であり、肺実質に不可逆的な変化が生じていた可能性が高いため、本品による効果が十分には得られず、原疾患の悪化により死亡したものと評価された。このうちの2例で認められたウイルス性肺炎については、いずれも死

亡前に実施した追加手術の周術期を過ぎていることから、本品との因果関係は否定されている。従って、因果関係があると判断された「死亡」や「生命を脅かす」又は「致命的」な有害事象は認めなかった（表 2）。本品と因果関係がある有害事象としては、機器のマイグレーション（肋骨の近位側に本品（頭側クレードル）が移動等）が 49 件（34 例）と最も多く認められた（表 1）。原因としては、成長に起因するもののほか、構成品の変形や破損 6 件（6 例）や術中の手技 1 件（1 例）によるものなどが含まれていた。いずれも外科的処置による復位や機器の交換等により軽快した。また、手術の創傷部等の感染が 30 件（20 例）認められ、軽度が 3 件（3 例）、中等度が 21 件（13 例）、重度が 6 件（4 例）であった。このうち、重度の 3 件（3 例）及び中等度の 2 件（2 例）では本品を抜去したことにより症状は軽快した。その他については保存的療法などで症状は軽快している。

表 1 本品との因果関係がある有害事象

有害事象	件数	患者数 (N=214)	有害事象	件数	患者数 (N=214)
筋骨格系	52	34 (15.9 %)	呼吸器官	16	11 (5.1 %)
機器のマイグレーション	49	34 (15.9 %)	肺炎	6	6 (2.8 %)
機器の破損	3	3 (1.4 %)	胸水	3	3 (1.4 %)
全身	47	29 (13.6 %)	気胸	3	3 (1.4 %)
感染 ^a	30	20 (9.3 %)	呼吸性アシドーシス	1	1 (0.5 %)
うち真菌感染	2	2 (0.9 %)	無気肺	1	1 (0.5 %)
背部痛	2	2 (0.9 %)	呼吸障害	1	1 (0.5 %)
疼痛	6	5 (2.3 %)	呼吸窮迫症候群	1	1 (0.5 %)
発熱	3	3 (1.4 %)	皮膚と付属器	13	7 (3.3 %)
事故による外傷	3	3 (1.4 %)	剥脱性皮膚炎	11	5 (2.3 %)
壊死	1	1 (0.5 %)	治癒異常	1	1 (0.5 %)
胸痛	1	1 (0.5 %)	小胞水疱性皮疹	1	1 (0.5 %)
頸部痛	1	1 (0.5 %)	代謝及び栄養の問題 (治癒異常)	4	4 (1.9 %)
			神経	4	3 (1.4 %)
			心血管	3	3 (1.4 %)
			消化器官	1	1 (0.5 %)
			特殊感覚 (中耳炎)	1	1 (0.5 %)

a:感染には、膿瘍、細菌感染、真菌感染を含む。

表 2 死亡例一覧

診断カテゴリー	主な死因	術前AVR状態	植込み時年齢	死亡前AVR状態	死亡時期 (術後月数)
1 胸郭低形成	呼吸、腎臓、及び肝臓の不全 (原疾患のJeune's症候群によるもの)	人工呼吸器使用 (夜間)	8ヶ月	人工呼吸器使用 (夜間)	5.3
2 肋骨癒合	呼吸不全及び肺炎 (進行性胸椎側弯症を伴う重度な肋骨癒合によるもの)	酸素補給	3歳	一時的な人工呼吸器使用 又は CPAP	55.6
3 胸郭低形成	酸素飽和、頻脈及び心停止を伴う呼吸不全及びウイルス性肺炎 (原疾患のアミノプテリン症候群によるもの)	人工呼吸器使用 (夜間)	2歳	人工呼吸器使用 (夜間)	3.4
4 胸郭低形成	ウイルス性肺炎、呼吸窮迫、及び粘液栓塞 (原疾患のゴールデンハー症候群によるもの)	人工呼吸器使用 (夜間)	4歳	人工呼吸器使用 (夜間)	19.5
5 胸郭低形成	進行性呼吸不全 (原疾患の胸郭原性側弯症によるもの)	人工呼吸器使用 (夜間)	11歳	人工呼吸器使用 (終日)	17.6
6 胸郭低形成	敗血症及び肝不全 (原疾患のJeune's症候群によるもの)	人工呼吸器使用 (終日)	9ヶ月	人工呼吸器使用 (終日)	7.3
7 胸郭低形成	窒息性胸郭異形成 (原疾患のJeune's症候群によるもの)	人工呼吸器使用 (終日)	7ヶ月	人工呼吸器使用 (終日)	10.5
8 胸郭低形成	窒息性胸郭異形成による続発的な呼吸不全 (原疾患のJeune's症候群によるもの)	人工呼吸器使用 (終日)	7ヶ月	人工呼吸器使用 (終日)	6.3

有効性の評価結果を表 3～5 に示す。

AVR による肺機能評価については、214 例中 212 例について術前の AVR が測定され、

そのうちの 162 例の患者は術前 AVR= 0 であり、このうち 12 ヶ月以上の追跡調査が実施できた 83 例中 79 例で肺機能が安定しており、肺機能が悪化した患者は 4 例であった。術前 AVR=+1~+4 (補助換気が必要であった) であった患者は 50 例であり、12 ヶ月以上の追跡調査が実施できた 29 例のうち、最終来院時における AVR の改善は 16 例、安定は 9 例、悪化は 4 例であった (表 3)。

胸郭の矯正の指標として Cobb 角を測定したところ、フレイルチェスト症候群、肋骨癒合、胸郭低形成、進行性側彎症の全ての診断カテゴリーについて最終来院時は術前より改善し、特に肋骨癒合及び進行性側彎症では術前と比較して有意差が認められた (表 4)。

胸郭の成長の指標として胸椎高、片側胸郭高、片側胸郭幅を測定したところ、いずれの項目においても有意な変化が認められ胸郭の成長が示唆された (表 5)。

表 3 最終来院時 AVR の術前からの変化

	術前AVR=0					術前AVR=+1~+4				
	フレイル チェスト	肋骨 癒合	胸郭 低形成	進行性 側彎症	合計	フレイル チェスト	肋骨 癒合	胸郭 低形成	進行性 側彎症	合計
術前	7	68	47	40	162	1	7	40	2	50
最終追跡調査時 ^a	4	38	29	12	83	1	5	23	0	29
うち 改善	—	—	—	—	—	1	3	12	0	16
安定	4	36	27	12	79	0	1	8	0	9
悪化	0	2	2	0	4	0	1	3	0	4

a 術後 12 ヶ月以降の最終追跡調査

表 4 Cobb 角の変化

	術前			術後			最終追跡調査 ^a				術前からの変化		P値 ^b
	N	平均値 (°)	S.D.	N	平均値 (°)	S.D.	N	平均値 (°)	S.D.	N	平均値 (°)	S.D.	
フレイルチェスト (N=8)	7	39.7	28.17	5	21.6	20.16	5	25.6	21.23	5	-10.4	14.88	0.193
肋骨癒合 (N=75)	71	60.5	19.15	68	45.1	14.95	72	47.8	17.15	70	-12.6	18.46	<0.001
胸郭低形成 (N=87)	76	40.2	27.12	75	36.5	22.35	80	37.1	23.47	75	-3.5	17.45	0.083
進行性側彎症 (N=44)	38	63.2	23.12	40	43.6	16.72	41	45.8	17.78	37	-15.9	20.57	<0.001

a 術後、4 ヶ月以降の最終追跡調査

b 術前からの変化について対応のある t 検定。複数の試験機器を入れた患者は、一度しか数えない。

表 5 胸椎高・片側胸郭高・片側胸郭幅の変化

	胸椎高(cm)			片側胸郭高(cm)			片側胸郭幅(cm)		
	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差
術 前	192	13.7	3.94	185	11.7	3.40	187	8.9	2.46
術 後	178	14.6	3.92	174	13.0	3.36	176	9.2	2.13
最終追跡調査 ^a	189	15.3	4.05	184	13.8	3.59	187	9.8	2.45
術前からの変化	182	1.7	1.78	176	2.1	2.46	180	1.0	1.80
P値 ^b	<0.001			<0.001			<0.001		

a 術後、4 ヶ月以降の最終追跡調査

b 術前からの変化のための対応のある t 検定。複数の試験機器を入れた患者は一度しか数えない。

総合機構は、以下の内容について申請者に回答を求めた。

1. 本臨床試験の成績を本邦へ外挿することの妥当性について、人種差、医療環境差を踏まえて説明すること。
2. 本品と因果関係がある有害事象として機器のマイグレーション及び感染が多かったことから、その原因及び対応について説明すること。
3. TIS は呼吸困難・不全などの重篤な肺機能の障害が懸念されるものの、本臨床試験において、診断カテゴリーによっては、AVR の改善などの明確な効果は認められなかったことから、本品の有効性はどの様な点にあるかを明確にしたうえで、本品を使用することによるベネフィットが複数回の手術を要するリスクを上回ることを説明すること。
4. 本品は小児を対象とし、その成長を促す目的もあることから、成長期が終了した患者においては、どのような措置が講じられているのかを長期成績も含め説明すること。

申請者より以下の回答が得られた。

1. 本臨床試験の対象とした TIS は、主に、肋骨癒合、胸郭低形成症候群、フレイルチェスト症候群、進行性側彎症の 4 つの診断カテゴリーが含まれる。TIS の概念が比較的新しいため、発症率、重篤性の国内外差は明らかではないものの、いずれの診断カテゴリーについても文献調査などから対象患者が極めて少なく、TIS 患者に効果的な既存療法が存在しない点は日米で共通しており、臨床試験にて評価すべき事項等を含め医療環境においても日米に大きな差は見られないことから、米国で行われた臨床試験を本邦での臨床評価に外挿することは可能であると考えます。
2. 本品と因果関係がある機器のマイグレーション 34 例について、骨の成長に起因する生理的なもの (27 例) が最も多いものの、構成品の変形や破損 (6 例) や術中の手技によるもの (1 例) も認められた。本品の変形・破損については、その原因を詳細に解析することには限界があるものの、動的圧縮曲げ試験により本品に必要とされる耐久性を有していることから、一部の症例においては過激な運動や負担によると思われる記録もあり、これらが変形や破損の一因となっている可能性がある。従って、適切な留置及び術後管理により破損等によるマイグレーションはある程度は回避できると考えられることから、添付文書の【操作方法又は使用方法等】欄に適切な埋植方法を示すとともに、【使用上の注意】欄に「過度または早すぎる筋肉運動の結果、インプラントの彎曲、弛緩、脱転や破損が合併症として起こり、再手術が必要となる場合があるということを患者に対して警告すること」を明記し、不具合再発防止策を喚起する。また、本品と因果関係がある感染症例 30 件 (20 例) のうち、胸郭低形成が 16 件 (11 例)、肋骨癒合が 7 件 (4 例)、進行性側彎症が 5 件 (4 例)、フレイルチェスト症候群が 2 件 (1 例) であり、胸郭低形成、肋骨癒合では多くの併発疾患があり、感染しやすい状況にある患者が多く含まれる。なお、感染時期から判断して手術そのものと関連すると考えられる感染が、7 件 6 例 (2.8%) であり、その他の感染が 23 件 14 例 (6.5%) であった。また、表層感染が 3 件 3 例 (1.4%)、深部感染が 25 件 15 例 (7.0%) であった。これら感染の原因を詳細に解析するには限界があるが、本品の埋込みには侵襲性の

高い手術を要することが一因となっていると考えられ、創傷部の感染率を減少させるために、術前・術中の感染予防措置や術後の創傷部の保護などの管理を行う旨を添付文書にて注意喚起している。

3. TISは胸郭不全状態を示す概念であるため、様々な疾患が含まれる。本臨床試験において、胸郭低形成患者及び肋骨癒合患者の46%（40/87例）及び9%（7/75例）が術前AVR=+1～+4であり、そのうちの87%及び80%が最終評価時に肺機能の安定又は改善が確認された。また、悪化例が8例（術前AVR=0が4例、+1～+4が4例）見られたが、8例中5例がAVRスコア+1レベル、3例がAVRスコア+2レベルと著しく悪化した症例は認められなかった。これらの疾患においては、病態の進行とともに、肺機能が急速に低下することが知られており、これによる呼吸不全から乳幼児期に死亡する確率が高いこと⁽¹⁰⁻¹²⁾を勘案すると、本品による有効性は評価できるものとする。一方、フレイルチェスト症候群においては胸椎高及び胸郭高について、進行性側彎症においてはCobb角について術前と比較して有意に改善しており、胸郭の矯正において効果が見られた。本品の埋め込みは侵襲的な手術により強制的に肋間を広げるために胸壁動揺が起り、術後に人工呼吸器による管理が必要となる可能性や、傷口が大きいことによる感染の危険性があるほか、定期的な追加手術が必要であるなど小児の身体への負担も大きい。しかしながら、これらの小児疾患の治療は、生命予後のみならず社会復帰を見据えた成長を促すことであり、胸郭変形を矯正する代替療法がない現状を踏まえると、本品を医療現場に導入する臨床的意義は大きいものとする。

4. 成長後の患者における本品の使用の状況については、十分なデータの蓄積はなく、現時点では限られた報告しかない。参考資料として提出したフィージビリティ試験の中間解析結果については米国における最長14年までの治療成績もあり、本品の長期的な有効性及び安全性について大きな問題は生じていない。また、追加提出した米国臨床試験の被験者のフォローアップデータ（最長19年）においては、伸展術が不要となった39名の治療についての学会報告⁽¹³⁾のうち、VEPTRのみの治療11例中、9例においては（治療終了後）骨格成熟後もVEPTRが留置されたままである。これらの症例においては、内臓保護、本品原材料の生体適合性、抜去手術に対するリスク、抜去の緊急性等を総合的に判断して留置が継続されており、骨格成熟後の留置に伴う大きな問題は確認されていない。

総合機構は、提出された臨床試験は比較試験ではなく、本品の有効性を評価するには限界があるものの、術前の肺機能が顕著に低下している患者において、本品の使用により、肺機能の改善・安定が認められたこと、術前の肺機能に低下が見られなかった患者においても、肺機能の安定、胸郭測定値の有意な向上が認められたことから、当該疾患の重篤性及び自然歴を勘案すると胸郭変形に伴う症例における有効性は評価可能であるとする。術前の肺機能に対して悪化した例が8例見られたが、これらの症例は急速な胸郭変形及び肺機能低下が予測される胸郭低形成及び肋骨癒合患者であることを考慮すると、この結果をもって本品の有効性を否定するものではないとする。

また、本臨床試験の対象とされた疾患のすべてが胸郭変形を伴うとは限らない。本品

は胸郭変形を直接矯正する機器であることから、胸郭変形を伴う疾患に限定して用いられるべきであり、本品の使用にあたっては、TIS の診断が大変重要である。TIS の診断は、「疾病の進行」と「患者の成長」の経時的な因子も大きく関わり専門的な判断が必要となることに加えて、本品による治療は新しい医療技術であることから、米国においては専門家からなるチームにて経過を観察しながら診断を行っており、本邦においても重症度や適用時期等も考慮した適切な診断及び術後管理を行うことが重要である。

有害事象として機器のマイグレーションや感染が多く見られている。感染については9.3%において発生しており、抜去例も見られることから慎重に評価を行った。感染例を詳細に解析した結果、手術そのものの感染が全症例中の2.8%、その他の感染が6.5%であり、術前肺機能の低下などの合併症を併発しやすい重篤な疾患である胸郭低形成及び肋骨癒合の患者が全体の75.0%であった。さらに、本品の初回留置にあたっては、大きな構成品を埋め込むことによる手術侵襲が大きく、定期的に追加手術を行うために感染リスクが高くなることが想定される。外科手術における本邦での感染率が4~5%程度¹⁴⁾であるとの報告があること、患者背景が重篤であること、本品は代替療法がない胸郭変形患者を対象としていることを考慮すると、臨床試験で観察された感染率は臨床上許容可能であると考えられる。しかしながら、適切な留置手技や術後管理が重要と考えられることから、本品の使用方法に関するトレーニングを受けた医師が体制の整った医療機関で使用することが、本品の安全使用の観点から必要であると考えられる。本品と因果関係がある機器のマイグレーションについては、骨の成長に起因する生理的なものが最も多いものの、構成品の変形及び破損や術中の手技によるものも認められ、適切な留置及び術後管理によりある程度の回避は可能であると考えられる。

骨格成熟後の本品の使用継続の是非を含めた長期成績については、現時点で十分な情報がなく、市販後使用成績調査において全例を登録の上、本品を継続して使用しているものについて、本品の留置後一定期間の長期安全性及び有効性に関する調査を行い、肺機能評価及び不具合の発生に関してマイグレーションや破損事例の原因分析を重点評価項目として長期成績データを収集する必要があると考えられる。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法第14条第5項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【GCPに係る書面及び実地調査結果】

薬事法第14条第5項の規定に基づくGCPに係る書面調査が実施され、問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMSに係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、胸郭不全症候群（TIS）患者の胸郭に、体軸方向に伸展可能な金属製ロッドを設置することで、胸郭の変形を矯正するとともに、矯正を維持したまま成長に対応するチタン合金及び純チタンからなる体内固定システムである。本品の審査における論点は、（1）提出された臨床試験成績から本品の有効性及び安全性の評価が可能であるか、（2）本品を用いた治療の長期的成績をどのように評価するか、（3）本品の適応をどのようにするかであった。以上の論点を含め、専門協議結果をふまえた総合機構の判断は以下のとおりである。

（1）提出された臨床試験は比較試験ではなく、有効性を評価するには限界があるものの、術前の肺機能が顕著に低下している患者において、本品使用により AVR の改善・安定が認められたこと、術前の肺機能低下が見られない症例についても、肺機能の安定、胸郭測定値の有意な上昇が見られたことから、当該疾患の重篤性及び自然歴を勘案すると、胸郭変形を伴う症例における有効性は評価可能であると考え。しかしながら、臨床試験において有害事象として感染及び機器のマイグレーションが認められ、適切な留置手技及び術中、術後の管理が重要であり、本品の使用方法に関するトレーニングを受けた医師が体制の整った医療機関で使用する事が、本品の安全使用の観点から必要であると考え、「本品を用いた胸郭不全症候群患者に対する治療に関する講習の受講などにより、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。（承認条件1）」及び「胸郭不全症候群患者の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で本品が使用されるように必要な措置を講じること。（承認事項2）」を承認条件に付すことが妥当と考える。

（2）参考資料として提出されたフィージビリティ試験の中間解析結果については最長14年までのフォローアップがなされた症例が含まれており、また追加提出された米国における最長19年までの治療成績により、本品の長期有効性及び安全性について大きな問題は生じていない。しかしながら、本品を用いた治療は未だ定着していない新しい治療法であり長期評価が可能なデータが現時点では十分には存在しないことから、「再審査期間中は、本品全症例を対象に使用成績調査を実施し、適正使用に必要な措置を講じること。なお、登録症例については、留置後一定期間の長期安全性及び有効性に関する情報を収集すること。（承認条件3）」を承認条件に付すことが妥当と考える。

（3）臨床試験の対象は TIS 患者であるが、TIS の診断基準は明確に確立しておらず、米国においても専門家からなるチームにて経過を観察しながら診断、治療を行っている。

疾患としては、①肋骨癒合、②胸郭低形成、フレイルチェスト症候群、③進行性側彎症等があげられる。このうち、重度の胸郭変形を伴うものを本品の適応対象と考えるべきである。従って、本品の適応患者が胸郭変形を伴うことを明確にするため、使用目的を、「骨格未成熟な以下のいずれかの胸郭不全症候群患者における胸郭変形を機械的に安定・矯正するために使用する。

- ①重度の肋骨癒合
- ②胸郭形成不良もしくは胸郭形成異常
- ③高度な胸郭変形を伴う進行性側彎症」

とすることが妥当であると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は使用目的を次のように変更した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

骨格未成熟な以下のいずれかの胸郭不全症候群患者における胸郭変形を機械的に安定・矯正するために使用する。

- ①重度の肋骨癒合
- ②胸郭形成不良もしくは胸郭形成異常
- ③高度な胸郭変形を伴う進行性側彎症

承認条件

1. 本品を用いた胸郭不全症候群患者に対する治療に関する講習の受講などにより、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 胸郭不全症候群患者の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品全症例を対象に使用成績調査を実施し、適正使用に必要な措置を講じること。なお、登録症例については、留置後一定期間の長期安全性及び有効性に関する情報を収集すること。

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが妥当であると考えられる。また、生物由来材料及び特定生物由来材料のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

引用文献

- 1) C.E.Clauser: Weight volume and center of mass of segments of the human body : AMRL technical report TR-69-70, 1969.
- 2) Nahum, A.M., Gadd, C.W., Schneider, D.C., and Kroell, C.R.: Deflections of human thorax under sternal impact.
- 3) Schultz, A., Benson, D., and Hirsch, C. :Force deformation properties of human ribs. J. Biomech., 7:303. 1974.
- 4) Agostoni, E., Mognoni, G., Torri, G., and Miserocki, G. : Forces deforming the rib cage. Respir. Physiol., 2:105, 1966.
- 5) Partrik, L., Kroell, G., and Mertz, H. : Forces on the human body in simulated crashes. Proceedings 9th Stapp Car Crash and Field Demonstration Conference, p 237, 1965
- 6) Nahum, A.M., Gadd, C.W., Schneider, D.C., and Kroell, C.R.: Deflections of human thorax under sternal impact.
- 7) Gary G., Gregersen, MD, and Donald B. Lucas, M.D. : An In Vitro study of the axial rotation of the human thoracolumbar spine. : The journal of bone and joint surgery : 247-262.
- 8) Miller JAA, et al. Load-displacement behavior of sacroiliac joints. J Orthop Res; 5: 92-101,1987.
- 9) Stuesson B, et al. Movements of the sacroiliac joints. A roentgen stereophotogrammetric analysis. : Spine; 14:162-5, 1989.
- 10) Day GA, et al. Pulmonary Functions in Congenital Scoliosis. Spine. ; 19(9) May ,1027-1031. 1994
- 11) 佐野博之(大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科), 北島博之【胎児・新生児の肺低形成を考える】 各種疾患と肺低形成 胸郭異常(解説/特集)周産期医学(0386-9881)35 巻 2 号 Page231-236(2005. 02)
- 12) Takada F, et al. Asphyxiating Thoracic Dystrophy: Surgical Correction and 2-year Follow-Up in a Girl. Jpn J Hum Genet. ; 39:269-273,1994.
- 13) J. Flynn, T. St. Hilaire, J. Emans, R. Betz, R. Campbell, J. Smith, D. Cameron and the CWSDSG: Is definitive spinal fusion, or VEPTR removal, needed after VEPTR expansions are over? An analysis of the 39 “VEPTR Graduates”; Scoliosis Research Society 43rd Annual Meeting
- 14) 渡會伸治ら: 横浜市立大学附属病院における SSI サーベイランス. 横浜医学,55-59,2008.