

## W G 報 告 書

医療技術の名称	小児の胸郭不全症候群に用いる胸郭矯正器具
対象疾患、使用目的	胸郭不全症候群に対する手術治療時のインプラントとして用いる
検討医療機器名 (医療機器名・開発者名)	VEPTR (Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib) 開発者 ・ Robert M. Campbell Jr. (米国、テキサス州) ・ シンセス株式会社
外国承認状況	2003年9月17日、CE mark 取得 2004年8月24日、米国FDA HUD(Humanitarian Use Device) として認可 (HDE 番号 H030009)
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>VEPTR(以下「本品」という)は、骨格が未成熟な患者における胸郭不全症候群 (TIS : Thoracic Insufficiency Syndrome) を適応とする。TISとは、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状態と定義される。本品は、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、さらに成長に応じてロッドの長さを調整することで、その矯正を維持したまま成長に対応するものである。本品の構成部品であるクレードル、ハーフコネクター、ロックングクリップ、リブスリーブ、腰椎用エクステンション、フック、コネクター、ロッドから個々の患者の症状にあわせて適切なサイズのインプラントを選択して、L-フック型、クレードル型、S-フック型いずれかに組立て、肋骨と肋骨、肋骨と腰椎、又は肋骨と腸骨の間に設置することができる。本品はチタニウム (ASTM F67:S-フック、ロッド) 及びチタン合金 (ASTM F1295:S-フック、ロッド以外) からなる。本品は未滅菌品であるので、使用に先立ち滅菌を要する。本品は、ディスプレイブル品であるので1回限りの使用で再使用できない。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>本品の開発者である Dr.Cambell は、TIS の概念を胸郭が正常な呼吸または肺の成長を支持できない病態と定義づけた。潜在的な TIS 患者のみられる症候群は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Flail Chest症候群</li> <li>・ 拘束性胸郭症候群 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 肋骨癒合および側弯症等を含む</li> </ul> </li> <li>・ 胸郭低形成症候群 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeune's 症候群</li> </ul> </li> </ul>	

- 軟骨形成不全症
  - Jarcho-Levin症候群
  - Ellis van Creveld 症候群等を含む
- ・ 肋骨異常を伴わない先天性あるいは神経原性の進行性側弯症
- このような病態を持つ患者は、成長の過程で側弯が進行したり、胸郭の短小化が進行したりするにつれて、胸壁の運動低下及び胸腔容積の減少が生じる。その結果、肺が圧迫され、機能する肺容量が減少することで、呼吸困難が生じ、その後生存に必要な動脈血酸素濃度を維持するために酸素補給又は人工呼吸器が必要となり、呼吸不全に至る。また Jeune's 症候群等先天的な短肋骨症候群の患者では、胸郭の成長障害がみられ、小児では生存できても成人で必要とされる肺の大きさを支持するほどには成長しない場合がある。いずれの場合にも、肋骨形成不全による胸郭形成不全は、新生児期より呼吸機能不全が強く死の転帰をとることが多い、生命を脅かす病態である。
- TIS のうちでも禁忌等を考慮すると、本医療機器の適応となる患者数は、極めてまれであると考えられるが、正確に推定することは難しい。米国では、15年間で 247 症例が対象となった IDE 試験を行っており、年間症例4000例未満の HUD に指定されている。我が国の対象患者数を推定することも困難であるが、米国 IDE 試験対象者数等から推測すると、年間で10症例未満となると考えられる。

#### 【医療上の有用性について】

体幹（脊椎および肋骨）の変形が不可逆的に進行し、胸郭変形のために肺機能及び肺の成長が阻害され、呼吸器障害を頻発する TIS の幼小児患者は、決して症例数は多くはないが、本邦における日本側弯症学会の死亡例調査においては過去5年間に少なくとも7名の10歳未満の側弯症患者が主に呼吸器疾患で死亡している。非常に稀な疾患ではあるが、生命を脅かす疾患であり、その治療として側弯のみならず胸郭にも直接作用し、変形を矯正する医療機器はこれまでない。

これまで上記のような病態をもつ患者に対しては、インストゥルメンテーション手術を行って矯正範囲を骨癒合させる矯正固定術を行っていた。しかし、手術範囲の脊椎の成長が停止してしまうことがひとつの問題であった。矯正固定術が変形脊柱に対して良好な固定と矯正を得たとしても、その後の患児の成長により、手術範囲の頭尾側の脊柱を含めて再変形を生じる可能性があった。ロッドを伸延させ骨の成長に対応しようとする側弯症デバイスもあるが、従来品同様に脊柱に取り付けるものであり、胸郭変形を直接矯正するものではない。

本品は、TISの根本的な原因を治療することを意図したものではないが、本品を使用することで、胸郭の三次元的な変形を矯正し、呼吸のための容積を改善し正常な肺の成長を促すことができる。

【諸外国における使用状況について】

2003年に欧州でCEマーク取得、2004年に米国FDAよりHUDとして認可され、現在以下の世界25カ国で使用実績がある。

米国・フランス・ドイツ・英国・カナダ・スペイン・スイス・オーストリア・チェコ共和国・デンマーク・フィンランド・ノルウェー・ポーランド・ポルトガル・ルクセンブルグ・トルコ・サウジアラビア・イスラエル・カタール・中国・日本（医師による個人輸入のみ）・オーストラリア・ニュージーランド・アルゼンチン・ブラジル

主に欧米で行われている。2004年～2006年の3年間の総手術件数は954症例である。（そのうち5割以上を米国にて実施。）

米国において1989年から2003年までに、フィージビリティ試験として33症例に、多施設共同試験として7施設224例の計257例に使用された（解析対象は247例）。臨床試験の有効性評価として用いたAVR（Assisted Ventilation Rating：補助換気評価）スコアの安定又は改善は、フィージビリティスタディの84.4%の患者、多施設共同試験の93.4%の患者、両試験で92.0%の患者で示された。また生存率は95.1%であった。

一方、多施設共同試験の解析対象の214例において、累積1051回の追加術が行われ、1症例あたりの追加術は約5回。そのうち75%は、本品の伸展術であった。安全性については、フィージビリティ試験33症例のうち29例、408件、多施設214例のうち119例（56.0%）、1051件の有害事象が認められた。デバイスマイグレーションが頻繁にみられ（フィージビリティ試験25件、多施設共同試験49件）、L-フック型及びS-フック型に生じることが多かった。またデバイス欠損は、フィージビリティ試験では、7例13件、多施設共同試験では5例6件認められた。

本品の供給にあたって、米国をはじめ各国においては、世界共通の医師トレーニングの受講を原則としており、米国添付文書においても、本品の使用前に医師のトレーニングを推奨している。

【我が国における開発状況】

VEPTRは、2004年11月に日本側弯症学会がDr. Robert Campbellを招待した際に日本に紹介され、本邦における著名な側弯症専門医や学会が本製品の国内導入を要望していた。今回、本製品が医療ニーズの高い医療機器等の早期導入対象候補になったことを受け、シンセス株式会社は米国のIDE試験成績

を基に本邦での申請を検討している。米国の臨床試験成績を使用する際に人種差の問題として、日本人は、欧米人よりも体格が小さい場合があり問題となることが懸念されるが、本品の対象は骨格が未成熟な、生後6ヶ月から10代前半までの留置であること、また、本品の特徴として成長に合わせて延長術又はより大きいサイズのものへ置換術を施すことを前提にデザインされていることから、本品においてサイズの問題はないと考えられる。

これまで本邦における本品の使用は、医師の個人輸入により2004年に2例、2007年4月に3例の計5例の使用があった。

#### 【検討結果】

胸郭変形のために肺機能及び肺の成長が阻害され、呼吸器障害を頻発するTISの幼小児患者は、新生児期より呼吸機能不全の傾向を示し、死の転帰をたどることが多い。その治療として胸郭に直接作用し、変形を矯正する医療機器はこれまでない。VEPTRは本疾患を治療する唯一のデバイスと考えられ、早期の導入が望まれる。その対象患者はTISの患者と限定されるべきである。

導入にあたっては、本品は、構造的には新しい医療機器ではないこと、対象が小児における極めて重篤な疾病であること、かつ、我が国での対象患者が極めて少数であることを考慮し、米国で実施された臨床試験データ及び我が国における使用経験等のデータを利用して検討すべきである。さらに、FDAが供給に際して課している条件

- ・ 処方使用に制限されること。
- ・ 使用前に、医師が本機器の使用に必要な訓練を受けること。
- ・ IRBが設置される病院のみでの使用、かつ継続審査を受けること。
- ・ 出荷記録、病院IRBとの連絡記録の保管・管理
- ・ 年次報告、MDR（Medical Device Reporting）に基づく有害事象などの報告

と同等のものが我が国の市販後においても確保されるよう、学会等と協力しつつ、施設、使用者の限定、使用者のトレーニング、対象患者の評価の統一、全例調査等の適正使用のための基準作りとその徹底が必要であると考えられる。

## 新たな医療機器等の使用に係る体制等の要件の作成について（案）

## 1. 趣旨

ニーズの高い医療機器等の早期導入に係る検討会において、医療ニーズの高い医療技術が選定されたところ。

医療機器の場合、その性能が適正に発揮されるためには、適正な使用環境の確保や技能の習得が必要不可欠である。したがって、迅速な承認審査及び臨床現場への早期導入のため、本検討会において選定された医療技術のうち、リスクの高い新医療機器等については、医療現場における適正使用を確保するための方策を検討する必要がある。

## 2. 適正使用の確保策（案）

(1) 関係学会等の協力による要件の作成

本検討会で選定された医療技術のうち、特に高度な技術を要すると思われるリスクの高い新医療機器等については、別紙1の手順により、医療機関の体制や使用者が習得しておくべき技能等に関する要件を、関係学会等の協力を得て、作成することを検討する。

(2) 要件と承認条件との関係

(1)の要件が設定された新医療機器等の承認条件として、製造販売業者に対して、「本医療機器の使用についての講習を受け、本医療機器を用いた医療技術に関する十分な知識・経験を有する医師にのみ使用されるよう、必要な措置を講じること。」といった趣旨の承認条件を課すことを検討する。また、その場合には、使用者である医師等に対してその内容が適切に情報提供されるよう、添付文書にも記載する。

(3) 要件と保険償還との関係

(1)及び(2)により要件及び承認条件が追加された新医療機器等については、保険償還についてもこの要件の範囲内とするよう検討する。なお別途、保険上の算定要件が追加されることもありうる。

## 新たな医療機器等の使用に係る体制等の要件の作成について（案）

### 1. 要件を作成すべき対象技術の選定

医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会において選定された医療技術のうち、特に高度な技術を要すると考えられる医療機器等について要件を作成することとする。

### 2. 作成依頼

学会の活動内容や認定制度を有する等の一定基準を満たす主要な学会等と厚生労働省において協議の上、開発する医療機器等の内容に応じて、適切と考えられる関係学会に要件の作成を依頼する。

### 3. 要件の作成

- (1) 関係学会において原案を作成し、厚生労働省と協議する。
- (2) 協議の結果、適当とされたものについて、当該医療機器の使用要件として、厚生労働省より医療機関及び製造販売業者等に周知する。

### 4. 使用基準のフォローアップ

要件を作成した関係学会等と協議し、必要に応じて、基準の見直しを行うことができることとする。