

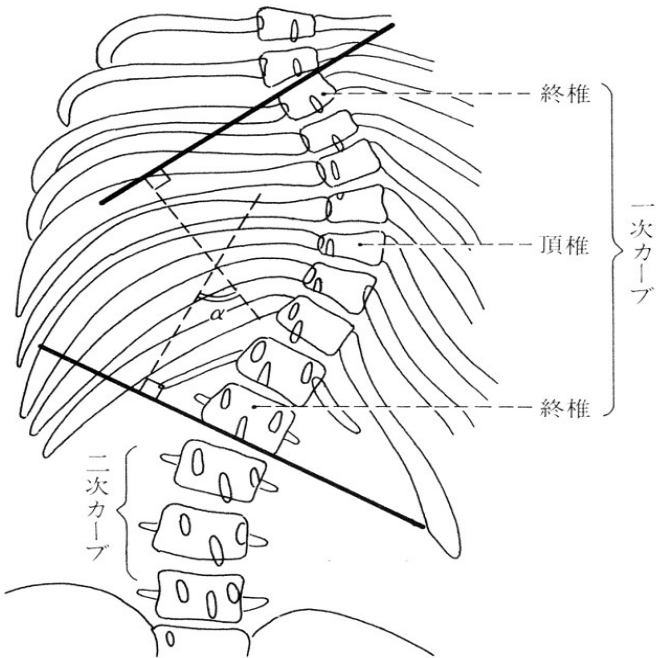
再審査報告書

令和 4 年 2 月 15 日

独立行政法人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	体内固定システム
販売名	VEPTR システム
申請者名	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 (申請時：シンセス株式会社)
承認の 使用目的、 効能又は効果	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
承認年月日	平成 20 年 12 月 22 日
承認事項一部変更 年月日	平成 25 年 9 月 1 日 シンセス株式会社はジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社と合併
再審査期間	平成 23 年 12 月 21 日まで

用語集

用語	内容
AVR	Assisted Ventilation Rating (補助換気評価)
ICU	Intensive Care Unit (集中治療室)
CS	Congenital Scoliosis (先天性)
SS	Syndromic Scoliosis (症候群性)
SD	Spinal Dysraphis (脊椎披裂／脊柱管癒合不全)
NS	Neuromuscular Scoliosis (神経・筋原性)
MEP	Motor Evoked Potential (運動誘発電位)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (持続的気道陽圧法)
Cobb 角	側弯の程度を角度で表わしたものであり、下図の$\angle\alpha$である。 
SAL	Space Available of the Lung (左右バランス改善度)

1. 製造販売後調査全般

VEPTR システム（以下「本品」という。）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製の体内固定システムである。本品は、植込み後に患者の成長に応じて機器の伸展又は置換の追加手術を繰り返し行う。

本使用成績調査は、本品を使用した際の不具合等による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性・安全性に関する情報の検出又は確認を目的とし、以下の条件の下で実施された。

再審査期間：平成 20 年 12 月 22 日から平成 23 年 12 月 21 日

目標症例数：平成 23 年 12 月 21 日までの全例調査

追跡観察期間：5 年間

調査期間：平成 20 年 12 月 22 日から平成 28 年 12 月 21 日

本調査においては、再審査期間中に登録された 56 例（4 施設）を対象とした。本品植込み後に、患者の成長に応じて基本的に 6 か月ごとに機器の伸展又は置換の追加手術が行われ、これに合わせて追加手術前の追跡観察、追加手術に対する調査が行われた（表 1）。また、調査期間中に骨格成熟によって機器の伸展が必要でなくなる患者に対しても、年一回の調査が行われた。

表 1 調査時期及び調査項目

項目	術前	植込手術	術直後 ¹	追跡観察 ²	追加手術 ³
患者背景	○	—	—	—	—
身長・体重	○	—	—	○	—
肺機能（AVR）	○	—	—	○	—
X 線検査	○	—	○	○	—
手術情報	—	○	—	—	○
不具合の有無	—	○	○	○	○

¹ 本品の植込み手術後、退院前の観察である

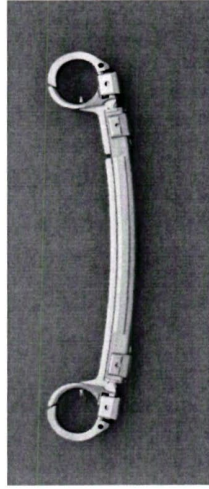
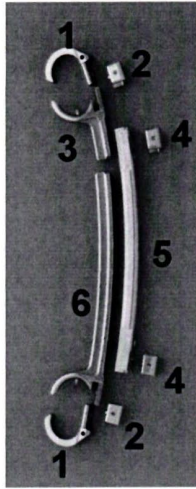
² 本品の植込み後、基本的に 6 か月ごとに伸展又は置換のために来院する際の観察であり、身長・体重、肺機能及び X 線検査、不具合の有無を評価する

³ 患者成長に応じて基本的に 6 か月ごとに、本品の伸展又は置換のための手術

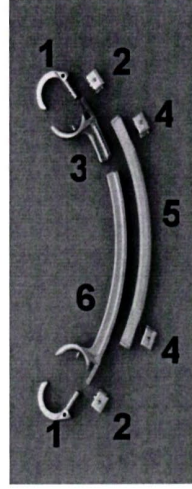
承認時臨床試験において、骨格成熟後の本品の使用継続の是非を含めた長期成績がなかったことと有害事象として機器のマイグレーションや感染が多く見られていたことから、本使用成績調査では、肺機能評価及びマイグレーションや破損事例の原因分析を重点評価項目とした。

なお、平成 26 年 5 月付けで本品の改良品である「VEPTR II システム（承認番号：22600BZX00203000）」が承認された。「VEPTR II システム」は、ユーザビリティの向上と複数の肋骨把持を目的とし、一部の構成品の改良や追加が行われている。「VEPTR II システム」は構成品によって本品と互換性があり、追加手術の過程で本品から「VEPTR II システム」へ変更された症例又は両方の構成品が混在して使用された症例が全症例 87 例のうち 21 症例存在する。構成品のデザインが異なるため、「VEPTR II システム」の構成品に置換された解析対象 56 例のうち 13 症例については、置換後は有効性の解析対象から除外された。一方、安全性については「VEPTR II システム」に置換した後に発現した有害事象も重要な情報であるため併せて評価が行われた。

VEPTR クレードル型

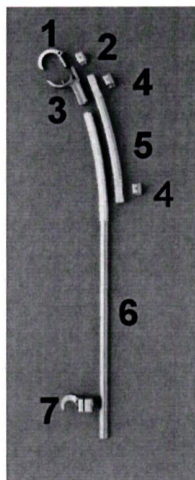


1. ハーフコネクター又はエクステンデド
ハーフコネクター (計2個)
2. ロッキングクリップ (2個)
3. 頭側クレードル (1個)
4. ディストラクションロッキングクリップ (2個)
5. リブスリーブ R220mm (1本)
6. 尾側クレードル R220mm (1本)

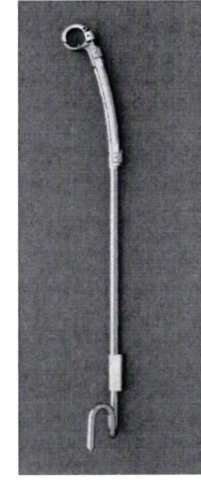
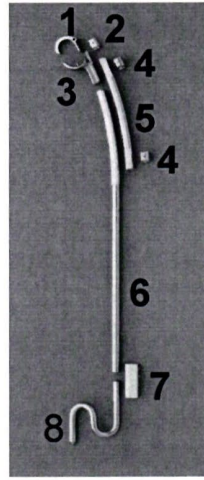


1. ハーフコネクター又はエクステンデド
ハーフコネクター (計2個)
2. ロッキングクリップ (2個)
3. 頭側クレードル (1個)
4. ディストラクションロッキングクリップ(2個)
5. リブスリーブ R70mm (1本)
6. 尾側クレードル R70mm (1本)

VEPTR L-フック型



1. ハーフコネクター又はエクステンデド
ハーフコネクター (1個)
2. ロッキングクリップ (1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 R70mm・R220mm (1本)
6. 腰椎用エクステンション R220mm(1本)
7. オフセットラミナフック (1個)



1. ハーフコネクター又はエクステンデド
ハーフコネクター (1個)
2. ロッキングクリップ (1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 R70mm・R220mm (1本)
6. 腰椎用エクステンション R220mm (1本)
7. エクステンションコネクター 5.0mm-6.0mm(1個)*
8. S-フック (1個)

*は本品に含まれない。他品目に含まれるものを使用する。

図1 本品の組み合わせ図

2. 使用成績調査の概要

2-1. 患者背景等

本調査報告まで全 87 症例に本品が埋め込まれたが本邦上市前に個人輸入で使用した症例 6 例と期間外登録症例 25 例を除いた 56 例を解析対象とした (図 2)。また、前述したとおり、「VEPTR II システム」の構成品に置換された 13 症例については、置換後に有効性の解析対象から除外された。安全性については、「VEPTR II システム」に置換した後に発現した有害事象も集計された。患者背景を表 2 に、診断名ごとの原疾患分類を表 3 に示す。表 3 のとおり、本使用成績調査において、「高度な胸郭変形を伴う進行性側弯症」群の構成比が大きかった。本品の設置部位の概要を表 4 に示す。

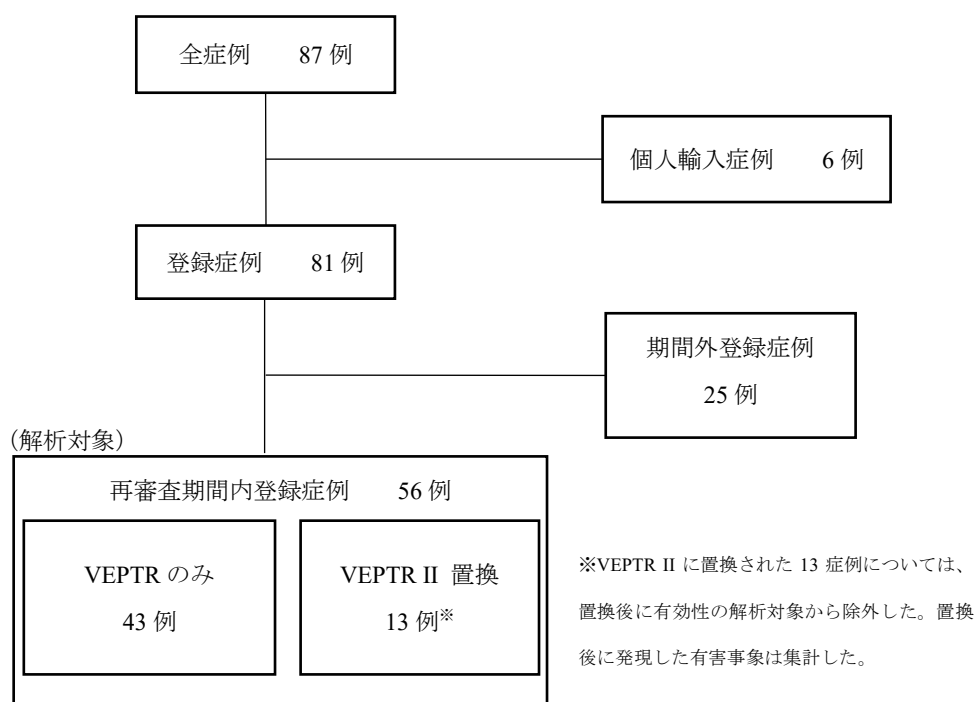


図 2 症例構成

表 2 患者背景

		例数 (%)
性別	男	25 (44.6)
	女	31 (55.4)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差 [最小/最大]	5.7±1.8 [2-9]
	0-3 歳	5 (8.9)
	4-6 歳	32 (57.1)
	7-9 歳	19 (33.9)
	10 歳以上	0 (0.0)
立位身長 (cm)	平均値±標準偏差 [最小/最大]	99.23±12.39 [73-127.5]
座高 (cm)	例数	11
	平均値±標準偏差 [最小/最大]	54.32±6.80 [41.7-65]

体重 (kg)	平均値±標準偏差 [最小/最大]	15.30±4.72 [9-30.75]
診断名※	フレイルチェスト	0 (0.0)
	胸郭形成不良もしくは胸郭形成異常	10 (17.9)
	重度の肋骨癒合	10 (17.9)
	高度な胸郭変形を伴う進行性側弯症	39 (69.6)
原疾患※	先天性側弯症	27 (48.2)
	二分脊椎	6 (10.7)
	SOTOS 症候群	2 (3.6)
	Jercho-Levine 症候群	3 (5.4)
	Spondylothoracic dysostosis	3 (5.4)
	Spondylocostal dysostosis	1 (1.8)
	脳性麻痺	2 (3.6)

※ 診断名及び原疾患は重複があり、合計とは一致しない。

表 3 診断名ごとの原疾患分類

診断名	症例数 (n=56)	原疾患	症例数
胸郭形成不良もしくは 胸郭形成異常	10	CS:先天性	8
		SS:症候群性	1
		SD:脊椎披裂 (脊柱管癒合不全)	1
		NS:神経・筋原性	0
重度の肋骨癒合	10	CS:先天性	10
		SS:症候群性	0
		SD:脊椎披裂 (脊柱管癒合不全)	0
		NS:神経・筋原性	0
高度な胸郭変形を伴 う進行性側弯症	39	CS:先天性	20
		SS:症候群性	7
		SD:脊椎披裂 (脊柱管癒合不全)	4
		NS:神経・筋原性	8

注) 診断名は重複があり、合計とは一致しない。

表 4 本品の設置部位

疾患分類	設置部位		
	(n=56)	片側	両側
CS : 先天性	35	26	9
SS : 症候群性	8	5	3
SD : 脊椎披裂 (脊柱管癒合不全)	5	0	5
NS : 神経・筋原性	8	3	5

2-2. 安全性

安全性については、「VEPTR II システム」に置換した後に発現した有害事象も集計された。手術に関する情報、不具合・感染症の発現状況及び本品との関連を否定できない不具合・有害事象発現状況が調査された。

① 手術に関する情報

ラーニングカーブの有無を確認するため、手術回数別に分類し、手術に要した時間、術中出血量及びICU日数が調査された。手術の1回目は全員本品の植込みが行われ、1回目の手術に要した時間は 157.1 ± 47.2 分（59～298分）であった。2回目以降は本品の伸展又は置換（抜去後に再植込み）が多く、症例の難易度に左右されたため、表5のとおりラーニングカーブを回数で評価することは困難であった。

表5 手術時間

	測定値				
	例数	平均値（分）	標準偏差	最小（分）	最大（分）
1回目	56	157.1	47.2	59	298
2回目	55	70.2	66.0	14	407
3回目	55	55.8	37.9	12	177
4回目	55	71.2	49.6	14	210
5回目	53	66.0	60.4	11	356
6回目	53	69.9	85.6	10	480
7回目	49	43.2	37.1	10	191
8回目	47	65.2	82.9	11	491
9回目	42	76.8	88.7	12	388
10回目	35	68.1	91.7	12	415
11回目	21	80.1	97.4	11	375
12回目	6	36.8	28.8	14	92
13回目	3	47.7	48.8	18	104

出血量について、1回目は 40.8 ± 48.0 mL（0～210mL）、2回目は 56.4 ± 282.8 mL（1～2100mL）、3回目は 10.9 ± 14.7 mL（0～68mL）と、インプラントの植込み、伸展又は置換と症例に応じて出血量は変化し、6回目、8回目、10回目、11回目はインプラントの抜去及び最終固定が行われた症例を含むため、出血量が多くなっている（表6）。また、初回の植込み手術後のICU在室日数は 5.0 ± 2.5 日（1～15日）であった。

表6 出血量

	測定値				
	例数	平均値（ml）	標準偏差	最小（ml）	最大（ml）
1回目	56	40.8	48.0	0	210
2回目	55	56.4	282.8	1	2100
3回目	55	10.9	14.7	0	68
4回目	55	25.1	44.8	2	250
5回目	53	20.9	35.8	0	198
6回目	53	118.7	465.6	0	2647

7 回目	49	21.8	62.5	0	352
8 回目	47	144.0	574.7	1	3600
9 回目	42	88.4	223.3	1	965
10 回目	35	120.3	430.5	1	2331
11 回目	21	253.7	808.7	1	3640
12 回目	6	4.8	3.8	2	12
13 回目	3	13.3	20.5	1	37

② 不具合・有害事象の発現状況

報告された本品との関連が否定できない不具合・有害事象は 30 例/56 例（53.6%）62 件であり、主な不具合・有害事象は、創部感染 7 例 10 件（12.5%）、クレードル脱転 7 例 9 件（12.5%）、肋骨骨折 9 例 9 件（16.1%）、フック脱転 5 例 5 件（8.9%）、後彎 4 例 6 件（7.1%）、椎弓骨折 3 例 3 件（5.4%）、創癒合不全 2 例 2 件（3.6%）であった（表 7）。重点調査項目である機器のマイグレーション又は破損に関しては、機器のマイグレーションが 1 例 1 件（1.8%）、破損は 2 例 2 件（3.6%）発現した。また、6 か月ごとに確認された不具合・有害事象の経時的推移を表 8 に示す。

表 7 承認時臨床試験と使用成績調査における機器との因果関係が否定できない不具合・有害事象の比較

有害事象名	承認時臨床試験			使用成績調査 (24 ヶ月時点)			使用成績調査 (60 ヶ月時点)					
	214 例			56 例			56 例			56 例 (VEPTR II 除外)		
全体	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
発現件数/症例数	141	71	33.2	34	21	37.5	66	31	55.4	62	30	53.6
筋骨格系	52	34	15.9	20	12	21.4	41	27	48.2	38	25	44.6
機器のマイグレーション	49	34	15.9	1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
クレードル脱転				4	4	7.1	10	8	14.3	9	7	12.5
フック脱転				3	3	5.4	6	6	10.7	5	5	8.9
クレードル突出							2	2	3.6	2	2	3.6
インプラント露出							1	1	1.8	1	1	1.8
肋骨骨折				7	7	12.5	9	9	16.1	9	9	16.1
椎弓骨折				2	2	3.6	4	4	7.1	3	3	5.4
後彎				3	2	3.6	6	4	7.1	6	4	7.1
機器の破損	3	3	1.4				2	2	3.6	2	2	3.6
全身	47	29	13.6	7	5	8.9	17	9	16.1	16	9	16.1
感染（膿瘍/細菌感染/真菌感染を含む）	30	20	9.3	3	2	3.6	11	7	12.5	10	7	12.5
背部痛	2	2	0.9									
疼痛	6	5	2.3									
発熱	3	3	1.4									
事故による外傷	3	3	1.4									
創癒合不全				1	1	1.8	2	2	3.6	2	2	3.6
血腫				1	1	1.8	2	2	3.6	2	2	3.6
皮膚壊死												
創部褥瘡				2	2	3.6	2	2	3.6	2	2	3.6
壊死	1	1	0.5									
胸膜損傷												
胸痛	1	1	0.5									
頸部痛	1	1	0.5									

呼吸器	16	11	5.1	3	3	5.4	4	4	7.1	4	4	7.1
肺炎	6	6	2.8									
胸水	3	3	1.4									
気胸	3	3	1.4									
血胸				1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
呼吸不全							1	1	1.8	1	1	1.8
血気胸				1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
呼吸性アシドーシス	1	1	0.5									
無気肺	1	1	0.5	1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
呼吸障害	1	1	0.5									
呼吸窮迫症候群	1	1	0.5									
皮膚及び付属器	13	7	3.3									
剥脱性皮膚炎	11	5	2.3									
治癒異常	1	1	0.5									
小胞水泡性皮疹	1	1	0.5									
代謝及び栄養の問題	4	4	1.9	1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
治癒異常	4	4	1.9									
術後創遷延治癒				1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
神経	4	3	1.4	2	2	3.6	2	2	3.6	2	2	3.6
痙攣	1	1	0.5									
運動低下	1	1	0.5									
神経痛	1	1	0.5									
人格障害	1	1	0.5									
横隔神経麻痺				1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
手のしびれ				1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
心血管	3	3	1.4	1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
心血管障害	1	1	0.5									
出血	1	1	0.5									
低血圧	1	1	0.5									
サチュレーション低下				1	1	1.8	1	1	1.8	1	1	1.8
消化器官	1	1	0.5									
下痢	1	1	0.5									
特殊感覚	1	1	0.5									
中耳炎	1	1	0.5									

表 8 不具合・有害事象の経時的推移

	手術時	～6 カ月	7～12 カ月	13～18 カ月	19～24 カ月	25～30 カ月	31～36 カ月	37～42 カ月	43～48 カ月	49～54 カ月	55～60 カ月
評価例数	56	56	55	55	54	53	53	52	49	43	35
発現件数（VEPTR II 除外）	8	10	1	7	8	6	8	6	5	1	2
累積件数（VEPTR II 除外）	8	18	19	26	34	40	48	54	59	60	62
創部感染		1			2	1	4	1	1		1（VEPTR II 1）
クレードル脱転	2			1	1	2	1	1	1		1（VEPTR II 1）
肋骨骨折	5			1	1	2					
フック脱転		1			2			1	1	1（VEPTR II 1）	
後弯				2	1	1		1	1		
椎弓骨折		1			1			1		1（VEPTR II 1）	
創癒合不全		1					1				
S フック折損							1				
クレードル突出											2
機器のマイグレーション				1							
血胸		1									
血腫				1					1		
呼吸不全							1				
創部褥瘡		2									
VEPTR 折損										1	
インプラント露出								1			
サチュレーション低下	1										
横隔神経麻痺		1									
血気胸				1							
手のしびれ			1								
術後創遷延治癒		1									
無気肺		1									

承認時臨床試験と比較し本使用成績調査において不具合・有害事象の発現率が高い器官系は、筋骨格系 15.9% (34 例/214 例) : 44.6% (25 例/56 例)、全身 (感染、疼痛等) 13.6% (29 例/214 例) : 16.1% (9 例/56 例)、呼吸器系 5.1% (11 例/214 例) : 7.1% (4 例/56 例)、神経系 1.4% (3 例/214 例) : 3.6% (2 例/56 例) であった (承認時臨床試験 : 本使用成績調査)。

承認時臨床試験と差異を生じたことについて、申請者は、本使用成績調査では「高度な胸郭変形を伴う進行性側弯症」群が承認時臨床試験と比較して構成比として大きいこと、また、承認時臨床試験では発現しなかった骨折について、患者の骨質が脆弱であったこと、伸展手術を繰り返すことによる金属疲労が原因と考えられることを踏まえて、既に添付文書の「不具合・有害事象」欄、「使用方法等に関連する使用上の注意」欄、及び「重要な基本的注意」欄に追記し注意喚起を行っていることを説明している。

注意喚起事項

- ・患者の骨が脆弱である場合には、必要以上の負荷が加わらない様十分注意をして本品を使用すること
- ・本品が金属疲労により破損するおそれがあること
- ・患者が成長し、伸展手術を行うため本品が肋骨の適用した部位からマイグレーションしたり、緩んだりする (新たに形成された骨を突き抜ける) ことがあるため、設置位置の変更を行う、または抜去して新たな本品を設置するなど、予定外の入院や手術が必要になる場合があること
- ・本品の折損やマイグレーションによって、肺、心臓、胸部付近の血管が損傷し、手術が必要になる場合があること

承認時臨床試験に報告がなく調査開始以降に新たに報告された未知の有害事象は 4 事象 (血胸、血腫、横隔神経麻痺及び肩痛・可動域制限) あった。血胸については、本品設置時に肺が伸展することで発生し得ると考えられたため、平成 23 年 1 月に添付文書への追記を行った。血腫については、本品による物理的負荷により発生しうると考えられたため、平成 24 年 8 月に添付文書への追記を行った。横隔神経麻痺及び肩痛・可動域制限については、医師により本品と因果関係ありと判断されたものの、本品の使用を継続したにもかかわらず自然治癒が認められ、本品に起因する可能性は低いと考えられたことから、特段の措置は講じなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下「総合機構」という。) は以下のように判断した。

本調査では、承認時臨床試験と比べて発現率が増加している事象もあるが、申請者の説明のとおりに、「高度な胸郭変形を伴う進行性側弯症」群の構成比が大きいことが一因であると考えられる。情報提供のため、本使用成績調査の有害事象を添付文書に記載することを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、承認時臨床試験では筋骨格系の有害事象はマイグレーションと破損のみであったが、使用成績調査ではマイグレーションと破損のほか、クレードルの脱転、フックの脱転、インプラント露出、クレードル突出、肋骨骨折と椎弓骨折といった新たな有害事象が発現した。

クレードルの脱転及びフックの脱転は機器のマイグレーションに起因すると考えられることか

ら、マイグレーションの評価基準に差があることも推測されるが、承認時臨床試験（追跡期間平均 22.6 ヶ月）の 15.9%に比べて、本使用成績調査での機器のマイグレーション発現率は追跡期間 24 か月時点で 14.3%（クレードルの脱転及びフックの脱転も含む）、追跡期間 60 ヶ月時点で 23.2%（クレードルの脱転及びフックの脱転も含む）であったため、同等の発現率であると考え。マイグレーション及び破損の原因は手技のほか、患者の骨質、生活様式や金属疲労であること、既に添付文書に注意喚起を行っていることを踏まえると、今後は引き続き関連学会が策定した使用基準を遵守し、トレーニングの実施を行うことでおおむね問題ないと判断した。しかし、延長を繰り返す場合、機器のマイグレーションが生じやすくなること、インプラント周囲の自然骨化が生じ、延長効果が下がることもあるため、延長手術を繰り返す際に慎重に判断する必要があることについて添付文書で情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

一方、インプラント露出とクレードル突出は追跡期間 42 ヶ月以降に発現した事象であり、患者の成長や日常活動に伴い発現する事象であると考えられること、既に添付文書に注意喚起を行っていることを踏まえ、申請者の説明を了承した。

肋骨骨折及び椎弓骨折について、既に添付文書で注意喚起を行っているものの、症候群性側弯症患者に骨の脆弱性が多くみられることを踏まえ、骨の脆弱性がある症候群性側弯症について慎重に使用する旨、添付文書に追記するよう指示し、申請者はこれを了承した。また、早期に手術を行うことにより骨折を引き起こす可能性が高くなることについても、添付文書に追記するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、表 8 のとおり、途中から「VEPTR II システム」の構成品に置換した 13 例の患者において、創部感染、クレードル脱転、フック脱転、椎弓骨折がそれぞれ 1 件 1 例発現したが、すべてが既知の有害事象であり、本品及び「VEPTR II システム」の添付文書において注意喚起を行っていることから、特段の問題はないと判断した。

2-3. 有効性

有効性については、本品が使用された症例を集計対象とし、追加手術の過程で「VEPTR II システム」が使用された成績は集計から除外された。

有効性評価は、1) 肺機能の改善、2) 胸郭の成長、3) 全身の成長の 3 項目が評価された。

1) 肺機能の改善

患者肺機能の測定には AVR（Assisted Ventilation Rating、補助換気評価）スコアが用いられた。AVR スコアでは、被験者の呼吸を 0：室内気（補助換気なし）、1：酸素補給、2：夜間の人工呼吸器使用、3：一時的な人工呼吸器使用又は CPAP（Continuous Positive Airway Pressure、持続的気道陽圧法）、4：終日にわたる人工呼吸器使用で評価し、AVR 成功は、術前のベースラインに対する AVR スコアの改善又は安定（全評価時点で同一スコア）と定義された。

術後以降の肺機能検査データが存在する 55 例中、最終時点の AVR スコアが安定した症例は 54 例（98.2%）であった（表 9）。また、0 から 2 に悪化した症例が 1 例認められたが、悪化の原因は原疾患の影響によるものであった。なお、承認時臨床試験においては、最終追跡時のデータがある症例の AVR の変化は、安定 79 例/83 例（95.2%）、1 又は 2 レベルの悪化 4 例/83 例（4.8%）であった。

表 9 各群での肺機能改善率

AVR の変化 (術前 AVR=0)	使用成績調査結果			
	胸郭形成不良 もしくは 胸郭形成異常	重度の肋骨癒合	高度な胸郭変形 を伴う進行性側 彎症	症例数*2 (%)
最終来院時*1	10	9	38	55 (100.0)
安定	10	9	37	54 (98.2)
改善	0	0	0	0 (0.0)
改善 (+1)	0	0	0	0 (0.0)
改善 (+2)	0	0	0	0 (0.0)
改善 (+3)	0	0	0	0 (0.0)
悪化	0	0	1	1 (1.8)
悪化 (-1)	0	0	0	0 (0.0)
悪化 (-2)	0	0	1	1 (1.8)
悪化 (-3)	0	0	0	0 (0.0)

*1: 最終来院時とは 12 ヶ月以降 AVR データのある最後の来院のこと。

*2: 診断名が重複しているため、診断名の症例数と合計数は一致しない。

注: 「VEPTR II システム」使用症例は使用前の最終時点の評価を用いた。

2) 胸郭の成長

術後以降の胸郭成長の評価 (Cobb 角、胸椎高、胸郭高、胸郭幅) が検討され、各項目の成功の判断基準は以下のとおりとされた。

- ・ Cobb 角: 安定 (ベースラインから ± 5 度の変化) 又は改善 (ベースラインから > 5 度の低減)
- ・ 胸椎高: 術前のベースラインより増加
- ・ 胸郭高: 手術側 (両側植込み時は左右平均値) が術前のベースラインより増加
- ・ 胸郭幅: 手術側 (両側植込み時は左右平均値) が術前のベースラインより増加

① Cobb 角測定による側彎の矯正

Cobb 角 (メインカーブ) の推移は、術前評価が 77.54 ± 31.86 ($5.0 \sim 148.0$) 度、術直後評価が 53.08 ± 21.16 ($5.0 \sim 95.0$) 度で、術前評価からの変化は -24.46 ± 17.57 度 ($p < 0.0001$)、矯正率は 28.34 ± 17.95 ($-40.0 \sim 58.3$) % であり ($p < 0.0001$)、手技は成功とされた。また、術後 60 ヶ月時点でも 55.80 ± 21.57 度であり、長期にわたり矯正が維持された (表 10)。

表 10 Cobb 角の術前からの推移

経過期間	例数	測定値		Cobb 角の術前評価からの差の推移				1 標本 t 検定
		平均値 (度)	標準偏差	平均値 (度)	標準偏差	最小 (度)	最大 (度)	
術前評価	56	77.54	31.86	-	-	-	-	-
術直後評価	56	53.08	21.16	-24.46	17.57	-73.0	7.0	$p < 0.0001$
6 ヶ月	54	60.08	22.63	-17.23	14.45	-57.0	10.0	$p < 0.0001$
12 ヶ月	52	59.44	21.11	-18.58	18.01	-65.0	18.0	$p < 0.0001$
18 ヶ月	52	58.61	19.67	-20.66	18.40	-66.0	24.0	$p < 0.0001$
24 ヶ月	50	57.75	20.47	-20.55	19.95	-70.0	15.0	$p < 0.0001$
30 ヶ月	42	57.90	21.63	-15.46	21.83	-57.0	21.0	$p < 0.0001$
36 ヶ月	43	57.66	22.62	-15.02	19.66	-72.0	25.0	$p < 0.0001$
42 ヶ月	38	60.18	19.95	-16.89	22.09	-66.0	16.0	$p < 0.0001$
48 ヶ月	37	58.14	20.89	-14.13	22.43	-76.0	42.0	$p = 0.0005$
54 ヶ月	29	59.59	16.82	-16.49	22.07	-62.0	25.0	$p = 0.0004$
60 ヶ月	20	55.80	21.57	-17.00	26.08	-77.0	37.0	$p = 0.0089$

注: VEPTR II 使用症例は VEPTR II 使用時点以降の評価を集計から除外

注: 側彎の無い場合の Cobb 角は 0 度

なお、承認時臨床試験において、Cobb 角は術前 52.3 ± 25.8 度だったのに対して、術後 40.7 ± 19.26 度、最終追跡時（平均 22.6 か月） 42.5 ± 20.78 度で、術前に比べて平均 -9.6 ± 18.98 度減少している。本使用成績調査の矯正後 Cobb 角が大きい原因として、本使用成績調査では高度な胸郭変形を伴う進行性側弯症例が多く、術前の Cobb 角が大きかったことが考えられると申請者は説明した（表 11）。また、承認時臨床試験の最終追跡時に最も近い本使用成績調査の術後 24 か月時の変化量は -20.55 ± 19.95 度であり、成長に伴い、改善が維持されていた。

表 11 承認時臨床試験における Cobb 角の術前からの変化

分類	術前			術後			最終追跡 ^{*1}			術前からの変化			
	n	平均値 (度)	標準 偏差	n	平均値 (度)	標準 偏差	n	平均値 (度)	標準 偏差	n	平均値 (度)	標準 偏差	p 値 ^{*2}
フレイムチェスト (n=8)	7	39.7	28.2	5	21.6	20.61	5	25.6	21.23	5	-10.4	14.88	0.193
肋骨癒合(n=75)	71	60.5	19.2	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	27.1	75	36.5	22.35	80	37.1	23.47	75	-3.5	17.45	0.083
進行性側弯症(n=44)	38	63.2	23.1	40	43.6	16.72	41	45.8	17.78	37	-15.9	20.57	<0.001
計	192	52.3	25.8	188	40.7	19.26	198	42.5	20.78	187	-9.6	18.98	<0.001

注:側弯の無い場合の Cobb 角は 0 度

*1:術後、4 ヶ月以降の最終追跡調査時の評価

*2:最終追跡における、術前からの変化について対応のある t 検定を行った。複数の試験機器をいれた被験者は、一度しか数えない。

② 胸椎高の変化

胸椎高は術前 129.61 ± 27.77 mm（74.6～212.0mm）であったのに対し、術直後評価は 140.11 ± 26.10 mm（86.0～198.0mm）、術前評価からの変化は 10.50 ± 19.07 mm（-100～54.0mm）（ $p=0.0001$ ）と増加しており、手技は成功とされた。また、術後 60 ヶ月時点で 158.77 ± 28.35 mm で、長期にわたり、患者の継続的な成長がみられた（表 12）。

表 12 胸椎高の推移

経過期間	例数	測定値		胸椎高の術前評価からの変化				1 標本 t 検定
		平均値 (mm)	標準偏差	平均値 (mm)	標準偏差	最小 (mm)	最大 (mm)	
術前評価	56	129.61	27.77	-	-	-	-	-
術直後評価	56	140.11	26.10	10.50	19.07	-100.0	54.0	$p=0.0001$
6 ヶ月	54	138.47	27.96	9.06	16.61	-59.0	47.0	$p=0.0002$
12 ヶ月	52	141.58	30.54	13.01	19.83	-50.0	80.0	$p<0.0001$
18 ヶ月	52	145.46	31.52	14.90	21.05	-35.0	80.0	$p<0.0001$
24 ヶ月	50	150.02	27.76	19.89	19.22	-22.0	78.0	$p<0.0001$
30 ヶ月	42	151.68	28.75	20.43	21.30	-19.0	84.0	$p<0.0001$
36 ヶ月	43	150.11	27.22	19.26	19.71	-26.0	73.0	$p<0.0001$
42 ヶ月	38	152.13	28.36	23.94	22.45	-14.0	90.0	$p<0.0001$
48 ヶ月	37	157.63	29.22	25.97	22.24	-26.0	90.0	$p<0.0001$
54 ヶ月	29	157.27	34.66	28.86	24.74	-19.0	100.0	$p<0.0001$
60 ヶ月	20	158.77	28.35	31.16	20.16	7.0	96.0	$p<0.0001$

注) VEPTRII 使用症例は VEPTRII 使用時点以降の評価を集計から除外

なお、承認時臨床試験において、胸椎高は術前が 13.7 ± 3.94 cm だったのに対して、術後 14.6 ± 3.92 cm、最終追跡時（平均 22.6 か月） 15.3 ± 4.05 cm で、術前に比べて平均 1.7 ± 1.78 cm 増加していることから、本使用成績調査では術後の胸椎高変化量及び承認時臨床試験に最も近い術後 24 か月時の胸椎高変化量において同等な結果が得られた（表 13）。

表 13 承認時臨床試験における胸椎高の術前からの変化

分類	術前			術後			最終追跡*1			術前からの変化			
	n	平均値 (cm)	標準 偏差	n	平均値 (cm)	標準 偏差	n	平均値 (cm)	標準 偏差	n	平均値 (cm)	標準 偏差	p 値*2
フレイルチェスト (n=8)	7	16.2	5.16	6	17.5	4.94	6	18.4	5.99	6	2.6	1.28	0.004
肋骨癒合(n=75)	69	13.1	3.59	65	14.3	3.85	70	15.0	3.84	67	1.8	1.64	<0.001
胸郭低形成(n=87)	77	13.2	4.37	71	13.9	4.08	76	15.1	4.43	75	1.9	2.01	<0.001
進行性側弯症 (n=44)	39	15.1	2.96	36	16.1	3.01	37	16.0	3.04	34	0.8	1.27	0.001
計	192	13.7	3.94	178	14.6	3.92	189	15.3	4.05	182	1.7	1.78	<0.001

*1:術後、4 ヶ月以降の最終追跡調査時の評価

*2:術前からの変化について対応のある t 検定を行った。複数の試験機器をいれた被験者は、一度しか数えない。

③ 胸郭高の変化

胸郭高は右側、左側に分けて評価された。右側の胸郭高の推移は、術前評価 123.29±28.81mm (63.0～186.0mm) であるのに対し、術直後評価は 128.56±31.70mm (50.0～210.0mm) であり、術前評価から術直後への変化は 5.27±16.77mm (-80.0～37.0mm) (p=0.0224) に増加していた (表 14)。

表 14 胸郭高 (右側) の術前からの推移

経過期間	例数	測定値		胸郭高(右)の術前評価からの変化				1 標本 t 検定
		平均値 (mm)	標準偏差	平均値 (mm)	標準偏差	最小 (mm)	最大 (mm)	
術前評価	56	123.29	28.81	-	-	-	-	-
術直後評価	56	128.56	31.70	5.27	16.77	-80.0	37.0	p=0.0224
6 ヶ月	54	132.73	29.18	9.43	18.58	-45.0	47.0	p=0.0005
12 ヶ月	52	136.75	26.64	12.77	18.80	-42.0	49.0	p<0.0001
18 ヶ月	52	138.20	29.04	13.39	24.85	-34.0	108.7	p=0.0003
24 ヶ月	50	146.36	27.97	22.23	25.11	-26.0	107.0	p<0.0001
30 ヶ月	42	147.03	29.83	21.56	22.43	-20.2	77.0	p<0.0001
36 ヶ月	43	143.16	26.56	19.62	24.85	-42.0	64.0	p<0.0001
42 ヶ月	38	148.53	27.30	24.40	22.42	-21.0	77.0	p<0.0001
48 ヶ月	37	149.38	25.42	25.58	22.71	-14.8	83.0	p<0.0001
54 ヶ月	29	148.69	31.53	26.90	28.85	-23.0	76.0	p<0.0001
60 ヶ月	20	146.52	24.95	19.50	21.18	-14.0	62.0	p=0.0006

左側の胸郭高の推移は、術前評価 114.39±28.88mm (56.0～183.4mm) であるのに対し、術直後評価は 128.23±24.82mm (70.0～196.0mm) であり、術前評価から術直後への変化は 13.84±17.19mm (-35.6～49.0mm) (p<0.0001) であり、術前より増加していた (表 15)。

表 15 胸郭高 (左側) の術前からの推移

経過期間	例数	測定値		胸椎高(左)の術前評価からの変化				1 標本 t 検定
		平均値 (mm)	標準偏差	平均値 (mm)	標準偏差	最小 (mm)	最大 (mm)	
術前評価	56	114.39	28.88	-	-	-	-	-
術直後評価	56	128.23	24.82	13.84	17.19	-35.6	49.0	p<0.0001
6 ヶ月	54	126.57	25.93	11.64	22.92	-68.0	53.6	p=0.0005
12 ヶ月	52	131.57	25.98	15.72	22.94	-65.0	81.0	p<0.0001
18 ヶ月	52	136.55	26.39	21.42	26.69	-59.8	96.3	p<0.0001
24 ヶ月	50	140.61	26.23	26.56	24.11	-33.8	96.8	p<0.0001
30 ヶ月	42	142.25	25.94	24.50	23.38	-32.8	76.0	p<0.0001
36 ヶ月	43	140.58	26.68	24.32	22.06	-31.8	77.0	p<0.0001
42 ヶ月	38	141.70	25.18	25.00	27.81	-72.4	97.0	p<0.0001
48 ヶ月	37	144.78	27.68	29.88	21.29	-8.0	77.0	p<0.0001
54 ヶ月	29	141.46	28.71	23.22	27.08	-49.4	70.0	p<0.0001
60 ヶ月	20	135.38	23.60	19.37	29.93	-60.4	66.6	p=0.0093

また、本使用成績調査では、胸郭を大きくするとともに胸郭の左右のバランスをとることが目的であるため、片側設置症例を対象に、左右のバランスの改善度が（SAL: Space Available of the Lung、左右胸郭高が同じ場合に 100%）により評価され、術前評価 72.9%だったのに対し術直後が 82.7%で、12 ヶ月の時点では 85.4%、60 ヶ月時点では 86.3%となり、長期にわたり改善が認められた（表 16）。

表 16 片側設置症例の SAL(Space Available of the Lung)

経過期間	症例数	胸郭高小/平均	胸郭高大/平均	SAL (%)*
術前評価	50	102.0	139.9	72.9
術直後	50	117.3	141.8	82.7
6 ヶ月	48	118.8	142.2	83.5
12 ヶ月	42	125.3	146.8	85.4
18 ヶ月	47	127.8	147.7	86.5
24 ヶ月	42	133.1	149.5	89.0
30 ヶ月	36	136.3	153.2	89.0
36 ヶ月	33	140.0	159.7	87.7
42 ヶ月	32	136.5	155.7	87.7
48 ヶ月	27	134.7	155.0	86.9
54 ヶ月	18	137.4	151.2	90.9
60 ヶ月	11	133.1	154.3	86.3

*: SAL(Space Available of the Lung)、左右胸郭高が同じときに 100%になる。

なお、承認時臨床試験においては、SAL の評価は行われていないものの、本使用成績調査と共通の評価項目である片側胸郭高において、術前 $11.7 \pm 3.40\text{cm}$ であったのに対して、術後 $13.0 \pm 3.36\text{cm}$ 、平均 22.4 か月の最終追跡時 $13.8 \pm 3.59\text{cm}$ であった。本使用成績調査の術前、術後及び術後 24 か月時（承認時臨床試験の追跡時期に最も近い時期）の胸郭高変化量において、ほぼ同様な結果が得られた（表 17）。

表 17 承認時臨床試験における初回手術側の片側胸郭高の術前からの変化

分類	術前			術後			最終追跡*1			術前からの変化			
	n	平均値 (cm)	標準偏差	n	平均値 (cm)	標準偏差	n	平均値 (cm)	標準偏差	n	平均値 (cm)	標準偏差	p 値*2
フレイルチェスト (n=8)	7	13.9	6.02	6	15.4	4.92	6	16.1	5.86	6	2.9	1.73	0.010
肋骨癒合(n=75)	68	11.2	2.91	66	12.5	3.06	70	13.6	3.20	66	2.3	2.23	<0.001
胸郭低形成 (n=87)	75	11.5	3.54	70	12.6	3.50	75	13.5	3.93	74	2.0	2.93	<0.001
進行性側彎症 (n=44)	35	12.9	3.02	32	14.6	2.74	33	14.6	2.88	30	1.5	1.64	<0.001
計	185	11.7	3.40	174	13.0	3.36	184	13.8	3.59	176	2.1	2.46	<0.001

*1:術後、4 ヶ月以降の最終追跡調査時の評価

*2:術前からの変化について対応のある t 検定を行った。複数の試験機器をいれた被験者は、一度しか数えない。

④ 胸郭幅の変化

胸郭幅は右側と左側に分け、それぞれの胸郭幅の推移及び術前評価からの変化が評価された（表 18、19）。

胸郭幅（右側）の推移は、術前評価 $74.44 \pm 21.03\text{mm}$ ($30.0 \sim 122.0\text{mm}$) であったのに対し、術直後評価は $77.30 \pm 21.03\text{mm}$ ($34.0 \sim 128.0\text{mm}$) で、術前評価からの変化は $2.86 \pm 12.14\text{mm}$ ($-32.0 \sim 48.0\text{mm}$) ($p=0.0834$) であった（表 18）。

胸郭幅（左側）の推移は、術前評価 83.48±21.15mm（32.0～126.0mm）であったのに対し、術直後評価は 86.19±19.61mm（39.0～126.0mm）で、術前評価からの変化は 2.72±8.94mm（-16.0～46.0mm）（ $p=0.0268$ ）であった（表 19）。両側共に術後に胸郭幅は増加しており、手技は成功とされた。

表 18 胸郭幅（右側）の推移

経過期間	例数	測定値		胸郭高(右)の術前評価からの変化				1 標本 t 検定
		平均値 (mm)	標準偏差	平均値 (mm)	標準偏差	最小 (mm)	最大 (mm)	
術前評価	56	74.44	21.03	-	-	-	-	-
術直後評価	56	77.30	21.03	2.86	12.14	-32.0	48.0	$p=0.0834$
6 ヶ月	54	76.09	21.80	1.20	12.20	-39.0	44.0	$p=0.4722$
12 ヶ月	52	76.43	24.62	1.97	14.11	-38.0	56.0	$p=0.3190$
18 ヶ月	52	77.56	20.91	3.55	12.48	-20.0	52.0	$p=0.0454$
24 ヶ月	50	78.01	21.29	3.59	13.39	-22.0	52.0	$p=0.0637$
30 ヶ月	42	76.20	19.86	3.01	13.11	-38.0	50.0	$p=0.1438$
36 ヶ月	43	83.05	19.19	4.89	12.41	-13.0	54.0	$p=0.0133$
42 ヶ月	38	80.12	21.73	6.03	19.42	-16.0	93.0	$p=0.0636$
48 ヶ月	37	81.67	19.93	8.14	17.36	-18.0	60.0	$p=0.0071$
54 ヶ月	29	79.36	22.36	4.65	12.04	-12.0	44.0	$p=0.0469$
60 ヶ月	20	78.10	20.51	4.15	13.10	-15.0	42.0	$p=0.1727$

表 19 胸郭幅（左側）の推移

経過期間	例数	測定値		胸郭高(左)の術前評価からの変化				1 標本 t 検定
		平均値 (mm)	標準偏差	平均値 (mm)	標準偏差	最小 (mm)	最大 (mm)	
術前評価	56	83.48	21.15	-	-	-	-	-
術直後評価	56	86.19	19.61	2.72	8.94	-16.0	46.0	$p=0.0268$
6 ヶ月	54	87.61	22.99	3.95	13.14	-41.0	48.0	$p=0.0314$
12 ヶ月	52	90.05	24.82	5.30	15.34	-40.0	50.0	$p=0.0160$
18 ヶ月	52	89.82	22.69	5.23	14.87	-19.0	81.2	$p=0.0143$
24 ヶ月	50	91.01	21.49	6.70	13.79	-14.0	50.0	$p=0.0012$
30 ヶ月	42	92.92	24.50	9.29	15.13	-23.0	48.0	$p=0.0003$
36 ヶ月	43	90.06	21.30	7.71	12.83	-18.0	50.0	$p=0.0003$
42 ヶ月	38	90.39	18.69	6.88	14.98	-19.0	49.0	$p=0.0075$
48 ヶ月	37	93.80	19.11	9.56	17.94	-19.0	65.0	$p=0.0026$
54 ヶ月	29	90.89	22.04	7.39	17.08	-28.0	66.0	$p=0.0273$
60 ヶ月	20	94.32	18.19	10.08	21.95	-19.0	80.0	$p=0.0541$

なお、承認時臨床試験においては、左右の胸郭幅の片方しか測定しなかったが、術前 8.9±2.46cm であったのに対して、術後 9.2±2.13cm、平均 22.6 か月の最終追跡時に 9.8±2.45cm であり、最終追跡時の胸郭幅の増加量は 1.0±1.80cm であった。本使用成績調査では、承認時臨床試験の追跡時期に最も近い 24 か月時の胸郭幅の増加量は右側 3.59±13.39cm、左側 6.70±13.79cm であり、増加量に差があるものの、術後 60 ヶ月時点まで継続的に胸郭幅の増大が認められていた。

表 20 承認時臨床試験における初回手術側の片側胸郭幅の術前からの変化

分類	術前			術後			最終追跡*1			術前からの変化			p 値*2
	n	平均値 (cm)	標準偏差	n	平均値 (cm)	標準偏差	n	平均値 (cm)	標準偏差	n	平均値 (cm)	標準偏差	
フレイルチェスト (n=8)	7	8.1	1.42	6	8.5	1.62	6	8.5	1.95	6	0.3	1.27	0.589
肋骨癒合(n=75)	69	8.9	2.24	66	9.0	1.88	71	9.8	2.40	68	0.9	1.89	<0.001
胸郭低形成 (n=87)	76	8.2	2.57	71	8.7	2.27	76	9.5	2.53	75	1.4	1.83	<0.001
進行性側彎症 (n=44)	35	10.5	2.04	33	10.4	1.97	34	10.8	2.24	31	0.4	1.40	0.125
計	187	8.9	2.46	176	9.2	2.13	187	9.8	2.45	180	1.0	1.80	<0.001

*1:術後、4 ヶ月以降の最終追跡調査時の評価

*2:術前からの変化について対応のあるt検定を行った。複数の試験機器をいれた被験者は、一度しか数えない。

3) 全身の成長

身長は、6か月以降のいずれの時点でも術前評価と比較して増加しており、術前評価からの変化は、6か月（53例）では、 $4.56 \pm 3.20\text{cm}$ （-2.0～13.9cm）、12か月（52例）では $7.78 \pm 3.82\text{cm}$ （1.7～23.9cm）、60ヶ月（20例）では $24.27 \pm 4.19\text{cm}$ （17.0～34.0cm）であり、経時的な成長がみられた（表21）。

表 21 身長の術前評価からの推移

経過期間	例数	測定値		身長の術前評価からの変化				1 標本 t 検定
		平均値 (cm)	標準偏差	平均値 (cm)	標準偏差	最小 (cm)	最大 (cm)	
術前評価	56	99.23	12.39	-	-	-	-	-
6ヶ月	53	104.61	11.41	4.56	3.20	-2.0	13.9	p<0.0001
12ヶ月	52	106.38	11.41	7.78	3.82	1.7	23.9	p<0.0001
18ヶ月	52	109.63	11.70	9.60	4.44	1.8	27.9	p<0.0001
24ヶ月	49	112.27	11.91	12.87	5.37	5.1	28.0	p<0.0001
30ヶ月	42	114.75	12.51	14.56	4.28	8.7	28.0	p<0.0001
36ヶ月	43	117.79	11.27	17.29	4.89	9.0	34.0	p<0.0001
42ヶ月	38	118.62	12.72	19.35	4.59	10.9	34.0	p<0.0001
48ヶ月	36	120.11	12.49	21.09	4.29	13.9	29.0	p<0.0001
54ヶ月	29	120.64	11.46	22.68	4.13	15.3	31.8	p<0.0001
60ヶ月	20	123.64	10.89	24.27	4.19	17.0	34.0	p<0.0001

体重は、術前評価 $15.30 \pm 4.72\text{kg}$ （9.0～30.8kg）から、3か月後評価 $15.58 \pm 5.28\text{kg}$ （9.0～25.0kg）、6か月後評価 $16.90 \pm 5.04\text{kg}$ （9.0～31.8kg）へと増加し、術前評価からの変化は、6か月（54例）では $1.46 \pm 1.22\text{kg}$ （-1.0～4.2kg）、12か月（52例）では $2.31 \pm 1.80\text{kg}$ （-1.5～11.0kg）、60ヶ月（20例）では 9.03 ± 3.97 （1.4～19.7）であり、経時的な成長がみられた（表22）。

表 22 体重の術前評価からの推移

経過期間	例数	測定値		身長の術前評価からの変化				1 標本 t 検定
		平均値 (kg)	標準偏差	平均値 (kg)	標準偏差	最小 (kg)	最大 (kg)	
術前評価	56	15.30	4.72	-	-	-	-	-
6ヶ月	54	16.90	5.04	1.46	1.22	-1.0	4.2	p<0.0001
12ヶ月	52	17.19	5.06	2.31	1.80	-1.5	11.0	p<0.0001
18ヶ月	52	19.02	6.12	3.50	2.15	0.3	13.8	p<0.0001
24ヶ月	50	20.13	6.92	4.70	2.81	1.0	17.0	p<0.0001
30ヶ月	42	20.89	6.84	5.43	2.61	1.3	12.0	p<0.0001
36ヶ月	43	21.99	7.26	6.39	3.44	2.0	16.8	p<0.0001
42ヶ月	38	22.72	7.71	7.29	3.88	2.8	23.0	p<0.0001
48ヶ月	37	22.66	7.17	7.72	3.72	3.8	18.0	p<0.0001
54ヶ月	29	23.45	7.45	8.65	4.26	1.6	20.1	p<0.0001
60ヶ月	20	24.31	7.43	9.03	3.97	1.4	19.7	p<0.0001

なお、承認時臨床試験では身長と体重の評価を行われなかった。

総合機構は、本使用成績調査の結果、①肺機能の改善、②Cobb 角の改善、③胸郭の改善（胸椎高、胸郭高、胸郭幅）の各項において承認時臨床試験と同等の改善が認められこと、④全身の成長（身長、体重）において患者の経時的な成長が認められことから、胸郭変形を伴う症例における本品の有効性に特段の問題はないと考える。

2-4. 重点調査項目

承認時臨床試験の結果を踏まえて、安全性については、機器のマイグレーションや破損の原因分析を、有効性については、肺機能評価が重点調査項目として設定された。

重点調査事項のうち、「機器のマイグレーションや破損」(本品との関連が否定できない不具合)の発現については、2.2 安全性に記載のとおりである。

重点調査項目のうち、「肺機能評価」については、申請者は次のとおり説明している。

術後の肺機能検査データが存在する 55 例中 54 例 (98.2%) で最終時点の AVR が安定であり (悪化は 1 例、悪化の原因は原疾患の影響によるもの)、観察期間 5 年にわたって肺機能が良好に維持されたことを踏まえると、骨格成熟後の本品の継続使用も可能である。

総合機構は、観察期間において、患者の肺機能が維持され、Cobb 角を含めて胸郭の成長が得られたことから、本品の有効性が認められると考える。「機器のマイグレーションや破損」について、本使用成績調査では機器のマイグレーション、機器の破損のほか、マイグレーションに起因するものと考えられるクレードルの脱転及びフックの脱転も考慮に入れると、使用成績調査の追跡期間 60 か月時点での「機器のマイグレーション又は破損」の発現率は 15 例 (26.8%) 17 件と承認時臨床試験よりも高率になる。一方で、①本使用成績調査では「高度な胸郭変形を伴う進行性側弯症」群の構成比が大きいこと、②マイグレーションと破損の原因が手技のほか、患者の骨質、生活様式や伸展手術を繰り返すことによる金属疲労であること、一部既に添付文書での注意喚起を行っていることを踏まえると、2.2 安全性で述べたとおり、添付文書への追加の注意喚起を行った上、引き続き関連学会が策定した使用基準を遵守し、トレーニングの実施を行うことで、リスクの低減を図り本品の安全性を担保することは可能と判断した。

3. 不具合及び感染症

海外及び本調査対象外の安全性情報による重篤な不具合は、担当医により本品との因果関係はないと判断された肺水腫の不具合報告 (1 件) を除き、いずれも本品の承認審査で確認された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。本調査において、本品との因果関係があるとみなされた有害事象 (5%以上の発現) は、機器のマイグレーション (クレードル脱転、フック脱転を含む) 15 件 13 例 (23.2%)、肋骨骨折 9 件 9 例 (16.1%)、椎弓骨折 3 件 3 例 (5.4%)、後彎 6 件 4 例 (7.1%)、感染 (膿瘍/細菌感染/真菌感染を含む) 10 件 7 例 (12.5%) が報告され、未知の有害事象 (血腫、血胸) については (前述の 2-2 安全性参照)、添付文書に追記され、注意喚起されることになった。その他の不具合・有害事象の発現状況は海外と本調査で大きな差異を認めず、発現率も増加傾向になかった。また、本品に生物由来の構成成分が含まれておらず、これまでに本品に起因する感染症例は報告されなかった。

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。

4. 研究報告

本品について、再審査期間中における研究報告は行われていなかったが、再審査期間終了後、現在までに 4 報が報告されている。このうち 3 報については、未知の有害事象は確認されず、不

具合の発生頻度は従前より把握されているものから逸脱するものではなかった。平成 29 年に報告された *Journal of Pediatric Orthopedics* に掲載された論文では、肋骨奇形のない早発性側弯症患者 63 名を対象に行われた 2 年間フォローアップの結果、側弯角度及び後弯角度、冠状面及び矢状面の脊椎長においてもインプラント後の改善が認められたが、31%の患者において肺炎、組織損傷、感染、肋骨骨折、呼吸障害、機器のマイグレーション等の不具合・有害事象が少なくとも 1 つ認められた。

これに対して、申請者は以下のように説明した。

本報告のみでは、本品の使用と報告された重篤な健康被害の因果関係は不明であるものの、肺炎および呼吸困難の要因としては、本品は胸郭変形の患者に使用されることから、患者の肺機能が低下していた等の影響に生じた可能性が考えられる。組織損傷の要因としては、インプラントを覆う軟部組織が十分ではなかった可能性に加え、インプラントの一部が皮膚に強く干渉する状態となったことによる影響等が考えられる。感染の要因は患者の抵抗力が低下していた可能性や、創部に存在した菌が関節内部へ進行した可能性、他の感染巣からの血行感染等が考えられ、肋骨骨折の要因は、患者の骨質が影響した可能性や、コルセット装着時の継続的な負荷、もしくは外部衝撃による一時的な過負荷が加わったことにより、骨折に至った可能性等が考えられる。また、製品のマイグレーションの原因としては、患者の骨質の影響等により、日常生活に伴う負荷や、伸展に伴いインプラントから加わる負荷を支えきれない状態となり、固定位置からマイグレーションしたと考える。肺炎、組織損傷、感染、骨折、呼吸障害、機器のマイグレーションについては、いずれも既に添付文書において注意喚起されていることから既知と判断した。また、本文献では、申請者が把握している本品使用時の当該不具合、有害事象の発生頻度よりも高い頻度が確認されているが、本文献において明確な原因について記載されていないため、本文献のみで安全対策の検討は困難であると判断し経過を観察することとした。

総合機構は、報告されている有害事象と本品との因果関係が不明であること、いずれも既知の有害事象として既に添付文書において注意喚起がなされていることを踏まえると、申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品について、再審査期間中における外国措置報告、回収、販売中止等を講じた措置は以下のとおりであった。

本品は令和 2 年 11 月 5 日現在、世界 21 の国及び地域で使用されているが、外国における回収措置は 6 件であり、海外製造元の検品調査にて、尾側クレードルの一部ロットについて、近位側の穴を使用した場合に強度が不十分な可能性があることが判明したため、海外製造元（米国）、イギリス、ドイツ、スイス、オーストラリア及びフランスにおいて、当該ロット製品が自主回収された。なお、本件に伴う健康被害の報告はなかった。

本邦においては、回収及び販売中止等の措置が 2 件実施され、うち 1 件は上記の尾側クレードルの強度不十分のおそれに伴う自主回収であった。既に 14 例の患者に 15 個の回収対象機器が使用されていたが、当該製品の使用に関連する不具合・有害事象の発生はなく、また、当該製品を留置されている患者は全員特定されているため、対象施設の医師に対し、延長手術時の抜去・置換を依頼するとともにモニタリングが実施された。

また、本品を設置した患者の延長手術時に使用する脊椎手術用器械（USS ハーフリング）の自主回収が行われた。当該製品はクラスⅡ医療機器として登録認証機関から認証を受けるべきところ、誤ってクラスⅠ医療機器として届出を行っていたため、当該製品を自主回収したものであり、当該製品の使用に関連する不具合・有害事象の発生は報告されていない。

6. 承認条件

本品は承認時に以下の3つの承認条件が付されている。

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。

承認条件への対応について、申請者より以下のような説明がなされた。

施設基準及び術者基準として、添付文書の【警告】欄において、以下のような規定がなされている。

- ・本品を用いた手術を行う施設は、関連学会が制定する実施施設基準に適合すること
- ・本品を用いた治療を実施する医師は、以下の要件を満たしていること
 - (1) トレーニングプログラムを受講すること
 - (2) 関連学会が制定する実施医基準に適合すること

承認条件を受けて、再審査（使用成績調査）期間においては以下の対応を行った。

1. 本品を用いた手術を行う施設は、日本側弯症学会が制定する実施施設基準に適合する施設に限ることとした。
2. 本品を用いた治療を実施する医師は、VEPTRスペシャリストの立会いのもと植え込み術を施行し、安全に手技を実施することが可能とスペシャリストが判断した者にのみ、製品を提供することとした。
3. 承認日より3年間の全症例の登録を行い、本品を継続して使用する患者に対して初回植え込み後の5年後まで調査を行うこととした。
4. 本品の開発医師による講習会が開催され、講習会受講医師によりVEPTR手術が施行されていることを確認した。

総合機構は、本使用成績調査資料及び日本側弯症学会より上記対応が適切に取られていたことを確認した。なお、本調査終了後の体制として、日本側弯症学会により、以下のようにVEPTRの施設基準及び術者基準が改訂されたが、承認条件には適切に対応がなされており、特段の問題は

ないと考える。

<VEPTR 使用基準>

【施設基準】

- ・ 10 才以下の小児脊柱変形手術が年間 5 件以上行われていること
- ・ 小児の周術期サポート体制が整っていること

【術者基準】

- ・ 日本側彎症学会主催の VEPTR 研修会を受講していること
- ・ VEPTR スペシャリストの手術見学を経験していること（ここでいう VEPTR スペシャリストとは VEPTR 手術を 5 例以上術者として経験している医師のこと）
- ・ 初回手術時は VEPTR スペシャリストのサポート下に手術を行うこと

総合機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査における安全性評価においても特段の懸念が生じていないことから、リスク回避に必要な措置が適切になされているものと考え、承認条件は満たされていると判断した。

なお、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保のために適切な施設基準の下で、本品の操作に際し十分な知識・経験を有した術者のみが使用することが望ましいと考える。

したがって、承認条件1及び2については、引き続き対応することが妥当であると総合機構は判断した。

なお、承認条件3については、本再審査結果に基づき、不要と判断した。

7. 総合評価

以上の有効性及び安全性の評価に基づき、本品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。継続される承認条件は以下のとおりである。

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。

以上