

平成 26 年 3 月 5 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] アブレーション向け循環器用カテーテル
[販 売 名] Nykanen RF ワイヤ
[申 請 者] 日本ライフライン株式会社
[申 請 日] 平成 25 年 6 月 27 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 26 年 3 月 5 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 先天性心疾患に対するカテーテル治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療の合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1 に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行うこと。

審査報告書

平成 26 年 2 月 6 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]: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一般的名称]: アブレーション向け循環器用カテーテル
- [販 売 名]: Nykanen RF ワイヤ
- [申 請 者]: 日本ライフライン株式会社
- [申 請 年 月 日]: 平成 25 年 6 月 27 日
- [特 記 事 項]: 優先審査
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第一部

審査結果

平成 26 年 2 月 6 日

[類 別]: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: アブレーション向け循環器用カテーテル

[販 売 名]: Nykanen RF ワイヤ

[申 請 者]: 日本ライフライン株式会社

[申 請 年 月 日]: 平成 25 年 6 月 27 日

審査結果

「Nykanen RF ワイヤ」(以下「本品」という。)は、左心低形成症候群、三尖弁閉鎖、大血管転位等、生存するためには心房間交通が必須の重症先天性心疾患の患者に対する心房中隔孔の作製、又は膜様閉鎖を伴う純型肺動脈閉鎖症の患者に対する膜様閉鎖部の穿刺に用いる器具である。本品は、特定の高周波発生装置と組み合わせて用い、遠位端部の電極から高周波電流を出力することにより組織を焼灼し、心房中隔孔の作製又は肺動脈膜様閉鎖部の穿刺を行う。本品により穿刺を行った後バルーンカテーテル等を用いて孔を開大し、適切な血流が得られるようにする。

非臨床試験成績として、物理的・機械的性能試験、電気的性能試験、生物学的安全性試験等の成績が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品を用いた臨床試験は国内外ともに行われておらず、有効性及び安全性に関する臨床評価として、国外の本品及び類似品に関する文献調査(心房中隔穿刺 9 報及び肺動脈閉鎖部の穿刺 8 報)の結果が提出された。有効性については、心房中隔穿刺は 16 例中 16 例(100%)、肺動脈閉鎖の穿刺は 46 例中 43 例(93.5%)で成功している。文献から穿刺成功率を厳密に評価することは困難であるが、本品により穿刺可能な症例があることが示されていることから、緊急救命のため、あるいは外科治療よりも血管内治療が最善と判断された患者にとって、本品の有効性は臨床的に許容可能と判断した。安全性については、心房中隔穿刺については本品及び手技に起因すると考えられる有害事象は報告されていない。肺動脈閉鎖については 46 例中 5 例(10.9%)で重篤な合併症が報告されており、2 例は総肺動脈穿孔によるもので外科的な修復が必要であった。残る 3 例は右室流出路穿孔で 1 例では外科的修復が必要であった。海外における不具合報告も含め、本品のリスクは主に誤穿刺によるものであると考えられ、本品の留置位置を正確に把握するよう注意喚起を行うこと、さらに手技中の患者の鎮静処置について留意すること、について十分な注意喚起を添付文書にて行う必要があると考える。また、本品の安全性を担保するためには、穿刺手技の安全性を

確保することと合併症が生じた際に適切に対応することが必須であるため、本品による治療にあたっては、緊急的に外科的手術が可能な施設において、十分な経験を有する小児循環器を専門とする医師と小児心臓血管外科医のチームで適応も含めて検討し、両者が共同して治療にあたる必要がある。また、国内で本手技を経験した医師がいないことから、海外での使用時に確認された問題点及び本品の承認審査中に明らかになった問題点等への対策も踏まえた十分なトレーニングが必要であると判断した。

心房中隔穿刺においては、中隔裂開術を行わなければ死亡する症例に対する緊急的な救命治療を迅速に行うことができるという面でベネフィットはリスクを上回っていると考えられる。一方、肺動脈閉鎖については、外科手術を第一選択とし、「本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者」に適応を限定することにより、ベネフィットがリスクを上回ると判断した。

以上から専門協議の議論も踏まえ、総合的に評価した結果、本品はこれまで外科手術以外に治療方法がなかった小児の重症先天性心疾患患者に対して本品を治療選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的意義があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品の使用目的、効能又は効果について以下のように整備し、次の承認条件を付した上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、効能又は効果】

本品は、血管内治療が最善であると判断された患者に対して以下の目的で使用する。

- (1) 心房中隔穿刺術（左心低形成症候群、三尖弁閉鎖、大血管転位等、生存するために心房間交通が必須の重症先天性心疾患の患者に対する心房中隔孔の作製）
- (2) 経皮的肺動脈弁穿刺術（膜様閉鎖を伴う純型肺動脈閉鎖症の患者に対する膜様閉鎖部の穿刺）

【承認条件】

1. 先天性心疾患に対するカテーテル治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療の合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1 に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行うこと。

以上

審査報告

平成 26 年 2 月 6 日

1. 審議品目

[類 別]: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: アブレーション向け循環器用カテーテル

[販売名]: Nykanen RF ワイヤ

[申請者]: 日本ライフライン株式会社

[申請年月日]: 平成 25 年 6 月 27 日 (製造販売承認申請)

[申請時の使用目的]: 本品は次に掲げるいずれかの使用目的において使用する。

(1) 本品は左心低形成症候群、三尖弁閉鎖、大血管転位など、生存するためには心房中隔欠損が必須の重症先天性心疾患のうち、心房間交通が閉鎖した患者に対する心房中隔孔の作成のための心房中隔穿刺に用いる。

(2) 本品は、緊急的に肺動脈裂開術を行う必要がある、膜様閉鎖を伴う肺動脈閉鎖症の患者に対する経皮的肺動脈形成術における膜様閉鎖部の穿刺に用いる。

[特記事項]: 優先審査

2. 審議品目の概要

本品は、小児において心房中隔孔を作製するために、又は肺動脈閉鎖症の患者において閉鎖病変部を穿刺するために使用される器具である。本品により穿刺を行った後バルーン等を用いて孔を開大し、適切な血流が得られるようにする。

本品はワイヤ (図 1、図 2 参照) 及び接続ケーブル (図 3 参照) からなる。絶縁被覆された柔軟な金属製のワイヤ構造の遠位端部には高周波出力のための金属製の電極が備えられている。本品は特定の高周波発生装置 (本品には含まない。以下同じ。) と組み合わせて用い、チップから高周波電流を出力することにより組織を焼灼し、心房中隔孔の作製又は病変部の穿刺を行う。本品は高周波 (Radio frequency: RF) 電流を発生する「BMC RF ジェネレーター」(承認番号: 22400BZX00411000。以下「併用医療機器 1」という。) 又は「BMC RF ジェネレーターⅡ」(承認番号: 22500BZX00493000。以下「併用医療機器 2」という。) と併用する (図 4)。図 3 に示す接続ケーブルのうち「IC チップ非内蔵型」は「併用医療機器 1」との接続に使用し、「IC チップ内蔵型」は「併用医療機器 2」との接続に使用する。

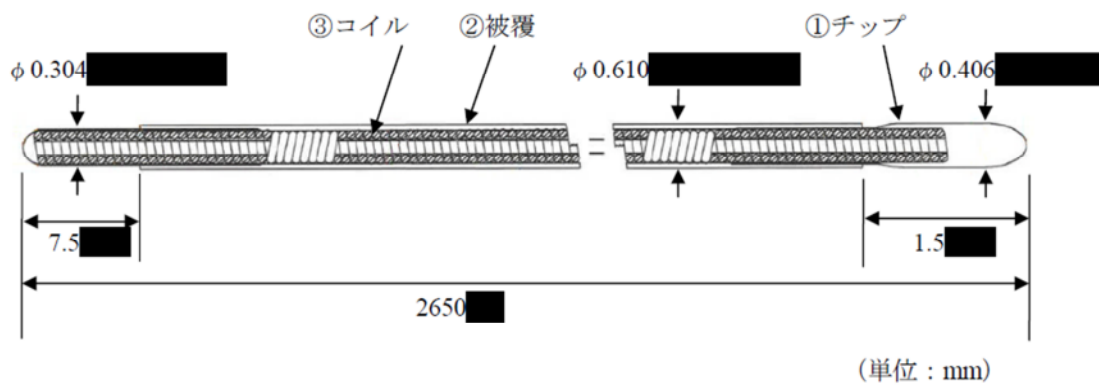


図1 本品（ワイヤ）の形状及び寸法

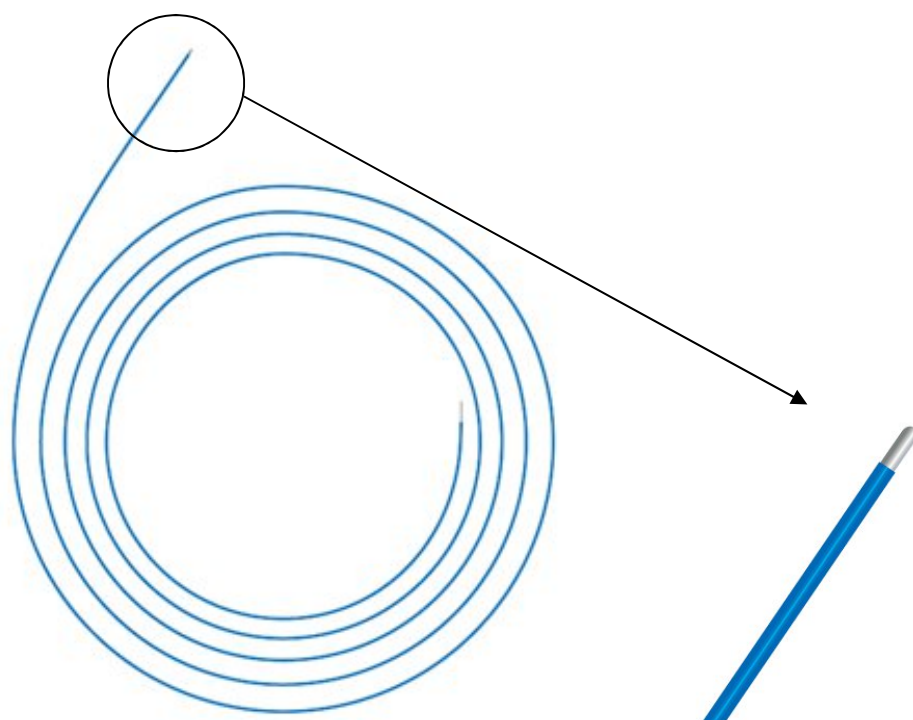
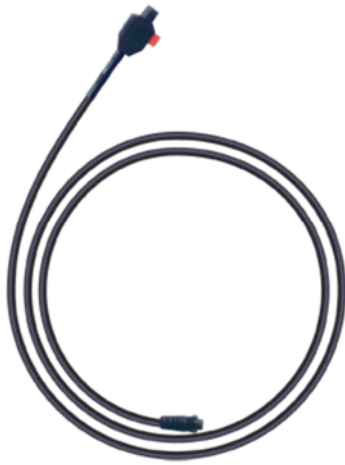


図2 本品（ワイヤ）の外観及び先端の拡大図



IC チップ非内蔵型



IC チップ内蔵型

図3 本品（接続ケーブル）



図4 併用する高周波発生装置（本申請には含まれない。）の例示
（「BMC RF ジェネレーター（併用医療機器 1）」（承認番号 22400BZX00411000））

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

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、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 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】

①本品の対象となる疾患

心房中隔穿刺については、新生児あるいは乳児早期に体循環と肺循環との間に血液の交通が必要となる重症先天性心疾患が対象となる。心房中隔欠損を伴わない左心低形成症候群（Hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: 以下「HLHS/IAS」という。）、大血管転位（Transposition of the great arteries: 以下「TGA」という。）、三尖弁閉鎖（Tricuspid atresia: 以下「TA」という。）などである。これらの疾患では、肺で酸素化された血液を体循環に流すため、もしくは体からの静脈血を肺循環に流すために心房間交通が必要となる。しかしながら、心房中隔欠損が存在しない場合には、速やかに人工的に心房中隔孔を作製することが生存するために必要となる。

肺動脈閉鎖症の患者における膜様閉鎖部の穿刺については、先天的に肺動脈が閉鎖している心室中隔欠損を伴わない純型肺動脈閉鎖（Pulmonary atresia with intact ventricular septum : 以下「PA-IVS」という。）が対象となる。PA-IVS では肺循環は動脈管に依存しており、生後動脈管の閉鎖とともに低酸素血症が急激に進行する。PA-IVS の 80%が肺動脈弁の膜様閉鎖であり、動脈管及び心房間交通の確保とともに、2心室修復が可能な場合であれば肺動脈弁形成術を行い、肺動脈への血流を確保することが必要になる。

②現状での治療方法と問題点

現在、上記の疾患に対する治療法としては、外科的な方法又は経皮的にカテーテルを用いて穿刺する方法がある。外科的な方法は開胸手術であり侵襲が大きい。特に心房中隔穿刺については人工心肺を用いる必要があり、より侵襲が大きい。

経皮的にカテーテルを用いて穿刺する方法としては、中隔穿刺については既存の中隔穿刺針を用いて機械的に穿刺する方法が用いられる。既存の機械的経中隔針は、針を目標部位に到達させるために細いものでも 6Fr（外径約 2mm） のカテーテルを使用する必要があること、柔軟性や操作性及び形状が小児には適しておらず、新生児に対しては使用できないこともある。また、近年高周波電流を用いた経中隔針も本邦にて使用可能となったが、主に成人への使用を目的とした寸法及び形状を有しているため、新生児の体格や血管等の解剖学的構造が挿入やその後の操作に適していない。

肺動脈弁膜様閉鎖の経皮的穿刺を目的として承認された機器は本邦には存在しない。このため、現状では血管造影用ガイドワイヤの近位端を用いて機械的に穿刺を行う施設もある。機械的に穿刺を行う方法では治療機器を正確に固定した上で、穿刺に必要な物理的な力を加えることが必要となり、力を加えた際に先端が滑ることなどから目標部位以外を誤穿孔するリスクがある。さらに、膜構造が厚い症例では機械的な穿刺が不可能なことも多い。

③本品の開発経緯

②で示したような課題に対応するため、カナダの Baylis Medical Company（以下「Baylis 社」という。）は、高周波電流を使用することにより、物理的な力をほとんど加えずに穿刺

することが可能な本品を [REDACTED] と共同で開発した。

本品は、より細い 4Fr（外径約 1.3mm） 又は 5Fr（外径約 1.7mm） のガイディングカテーテルに対応しており、本品自体もガイドワイヤ同様柔軟性が高いため、患者の心血管系の解剖学的構造や血管アクセス部位に制限されることなく、新生児に対しても使用可能である。

本品は海外で開発されてから日本への導入が 10 年以上遅れており、適応外使用に関する本邦の状況も踏まえ、日本小児循環器学会から「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」（厚生労働省開催）に要望が挙げられ、平成 24 年 2 月 3 日に開催された第 18 回検討会において早期承認対象品目に選定された。さらに、同検討会における検討結果を踏まえ、今回の申請品目について、平成 25 年 11 月 12 日付で厚生労働省から優先審査の対象品目に指定された。

日本先天性心臓血管外科手術データベースによる集計によれば、外科的な心房中隔欠損拡大術は 2010 年に 195 例に対して行われているが、このうち心房中隔の穿孔を要する例は 10%（20 例前後）と推測される。また、日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会の調査によると、カテーテルによる閉鎖肺動脈弁の穿孔は 2009 年 22 例、2010 年 16 例に対して行われており、年間 20 例前後と予測される。

【外国における使用状況】

<提出された資料の概略>

本品の海外における使用状況は表 1 のとおりである。

表 1 外国における認可（承認）・販売状況（平成 26 年 1 月調査）

国又は地域	販売名	承認（認可）年月日	使用目的	出荷数量（本）
カナダ	Nykanen Radiofrequency Wire	1999 年 11 月 2 日	・心房中隔孔の作製 ・心組織における穿孔の作製	[REDACTED]
米国	Nykanen RF Septostomy Catheter	2001 年 2 月 1 日 (510(k))	心房中隔孔の作製	[REDACTED]
	Baylis Medical RF Perforation Probe*	2001 年 4 月 9 日 (510(k))	柔軟組織の切開又は／及び凝固	
EU	Nykanen Radiofrequency	2001 年 8 月 17 日 (CE マーク)	・心房中隔孔の作製 ・心組織における穿孔の	[REDACTED]

	Wire		作製	
その他				■
合計				■

*” Baylis Medical RF Perforation Probe”は本品と同じものであるが、米国では別品目として承認を取得している。

本品の外国での使用における重篤な有害事象として、肺動脈穿孔及び心穿孔各 1 例計 2 例が報告されている。いずれも PA-IVS の患者に対し肺動脈弁形成術を行うための穿刺中の発生であった（表 2）。

表 2 外国での市販後の有害事象（1999 年 11 月～2014 年 1 月）

内容 (市販本数から見た発生率)	転帰	概要
肺動脈穿孔 (■%)	死亡	PA-IVS の患者に対し肺動脈弁形成術のために本品で膜様閉鎖部を穿孔した。高周波穿孔は成功し、本品を抜去して通常のガイドワイヤに交換した後、患者のバイタルサインが急変し、心膜液貯留が確認された。心膜穿刺後、緊急外科手術の準備がなされたが、手術前に患者は死亡した。医師は、高周波穿孔後に本品が主肺動脈を穿孔したと考えている。
心穿孔 (■%)	不変	PA-IVS の患者に対し肺動脈弁形成術のために本品で膜様閉鎖部を穿孔した。高周波穿孔は成功しワイヤを進めた。ワイヤ等を含む機器の位置は良好と思われたが、急に血圧低下と心穿孔が確認された。心膜穿刺によりタンポナーデは解消し患者は安定していたが、肺動脈閉鎖は治療しなかった。

報告された 2 例はいずれも標的以外の組織に対する穿孔による出血性の合併症であった。いずれも重篤な有害事象であるが、心穿孔及び心タンポナーデは心血管内にて使用される医療機器に共通の既知の有害事象であり、本品に特有のものではない。また、これまでの販売数より、その発生率は約■%と非常に低い。本品を使用しない場合、心房中隔孔の作製及び膜様閉鎖部の形成には外科的手術が行われるが、本邦における体外循環を伴う心臓手術の新生児における死亡率は 10.7%、乳児においても 3.7%¹⁾と非常に高く、当該手技における本品の安全性は現行の方法より高いことが認められる。本品は高周波電流を利用して

心組織を焼灼及び穿刺するため、心穿孔などの有害事象の発生に関しては慎重に検討すべきであり、適切な注意喚起と情報提供を講じることにより、本品は比較的安全に使用できると考えられる、と申請者は説明した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、これらの有害事象は血管内治療に際して生じる既知のものであるとしても、重篤な有害事象であると考え、適応患者を適切に設定した上で、適切なリスク低減措置を設ける必要があると考える。リスク対策については、臨床評価も踏まえて判断することとする。

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の品質、有効性に関わる仕様として、血管用ガイドワイヤに関する規格である ISO11070:1998 に基づき、外観及び清浄度、腐食抵抗性、破損試験、屈曲耐久性及び接合部強度の各項目が設定された。また、電氣的性能に関わる仕様としては、本品と同様に高周波電流を使用する電気手術器(電気メス)に関する規格である IEC60601-2-2:2009 に基づき、高周波漏れ電流、高周波絶縁耐力及び商用周波数耐電圧の各項目が設定された。本品の安全性に係る仕様として、生物学的安全性 (ISO10993-1)、エンドトキシン (米国薬局方)、無菌性保証水準 (SAL) 及びその担保の方法並びにエチレンオキサイド滅菌における滅菌残留物 (ISO 10993-7:2008) の各項目が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、X線不透過性を仕様に設定するよう指示した。

申請者は、X線不透過性を仕様に設定すると回答した。

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を含め、仕様の設定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

<提出された資料の概略>

本品は、使用されている原材料を踏まえたとき、特定の貯蔵方法によらなければその品質を確保することが困難であるもの又は経時的に品質の低下をもたらすものには該当しないこと及び製造元である Baylis 社において実施した安定性評価の結果により有効期間が3年を超えることを確認したことから、「医療機器製造販売承認(認証)申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」(平成24年12月27日付薬食機発1227第5号)に基づき、有効期間を設定不要とした。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、提出された本品の安定性及び耐久性に関わる資料について審査した結果、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

薬事法第 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。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【生物学的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の生物学的安全性に関する評価は ISO 10993-1:2009 に基づき行われた。本品の構成品である「ワイヤ」を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験及び血液適合性試験が実施され、いずれの試験においても毒性反応が見られなかったことを示す試験成績が提出された。

本品の構成品である「接続ケーブル」については、血液又は体液に接触する部分を有さないため、生物学的安全性に関する評価は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品使用時に先端部の温度が高温になることが想定されることから、試験条件の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品使用時に標的組織の温度は 100℃程度まで上昇すると考えられる。本品の遠位端部は、その組織発熱により温度が上昇すると考えられるが、温度上昇の程度は接触時間、接触の程度及び周囲環境が影響する。本品の通電開始後、周囲組織に孔が形成されるまでの時間は後述の動物試験で報告している通り 1 秒未満の非常に短い時間であり、孔が形成された直後に温度上昇は停止する。また、周囲には血液が存在しているため、一定程度冷却される。したがって、本品の遠位端チップの接触部位において、極めて短い時間において 100℃近くの温度上昇の可能性はあるが、遠位端チップの近位部、被覆部及びコイル部の温度上昇はほとんどないものとする。使用時に温度上昇が想定される短い時間に比べて、非常に長い 24 時間という抽出時間を設けていることから、本抽出条件における試験にて生物学的安全性を評価することは妥当であるとする。また、後述の動物試験で示すとおり動物組織に対し、最大出力 50W、3 秒間での通電を 20 回行い本品の耐久性の試験を行ったが、本品の遠位端部における異常や変性は認められなかったことから、本品の使用時の温度

上昇により懸念される影響がないことが評価できると考える。

総合機構は、申請者の回答を踏まえて生物学的安全性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。

【性能に関する資料】

本品の性能に関する試験として、(1) 物理・機械的性能試験、(2) 電気的性能試験、(3) 高周波発生装置との適合性確認試験、(4) 動物試験（使用模擬試験）が実施された。

(1) 物理・機械的性能試験

＜提出された資料の概略＞

本品の物理・機械的性能に関して、仕様に設定した外観及び清浄度、腐食抵抗性、破損試験、屈曲耐久性、接合部強度の各項目について ISO11070:1998 にしたがって試験を行ったとき、これに適合することが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理・機械的性能について審査した結果、これを了承した。

(2) 電気的性能試験

＜提出された資料の概略＞

本品の電気的性能に関して、仕様に設定した高周波漏れ電流、高周波絶縁耐力、商用周波数耐電圧の各項目について IEC60601-2-2:2009 にしたがって試験を行ったとき、これに適合することが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的性能について審査した結果、これを了承した。

(3) 高周波発生装置との適合性確認試験

＜提出された資料の概略＞

本品の高周波発生装置との適合性確認試験について、以下のように説明した。

本品による動物試験、及び後述する臨床評価においては高周波発生装置として「併用医療機器 1」を併用し、評価が行われている。一方、本品の製造元において、先行品である「併用医療機器 1」の後継機種として、「併用医療機器 2」が開発された。この「併用医療機器 2」は、「併用医療機器 1」と同様、本品と併用し高周波電流による穿刺を行うことを意図して開発された製品であり、本邦では平成 25 年 11 月 13 日に製造販売承認を取得している。また、「併用医療機器 2」は、「併用医療機器 1」に比べ、周波数を含めた基本作動原理は同一であるものの、最大出力やデューティーサイクル等が変更されているほか、接続ケーブルに内蔵された IC チップによる電圧の自動設定機能が追加されている。このため、本品に後継機種を併用した時の有効性及び安全性を確認する目的で性能に関する試験を行った。

の設定)における穿刺孔の直径は■■■■～■■■■インチ (■■■～■■■ μm) で平均値 \pm 標準誤差は■■■■ \pm ■■■■インチ (■■■ \pm ■■■ μm)、「併用医療機器 1」における穿刺孔の直径は■■■■～■■■■インチ (■■■～■■■ μm) で平均値 \pm 標準誤差は■■■■ \pm ■■■■インチ (■■■ \pm ■■■ μm)であった。

この結果から「併用医療機器 2」を用いた場合の穿刺孔直径が「併用医療機器 1」を用いた場合と同等であることが検証された。穿刺孔周辺部の損傷についても、「併用医療機器 2」を用いた方がややその範囲が小さいものの、「併用医療機器 1」を用いた場合とほぼ同等であることが確認された。このことから、どちらの高周波発生装置を使用した場合でも本品の穿刺性能には差がないことが検証された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の穿孔後の孔の通過について、本試験で「併用医療機器 2」を使用して「併用医療機器 1」と同等の穿刺性能が確認できたこと、「併用医療機器 1」を使用した動物試験及び臨床での使用経験により本品が通過することが見られていること、「併用医療機器 2」の海外での使用において不具合情報が報告されていないことから、本品の使用において「併用医療機器 2」も問題なく使用できると判断した。

(4) 動物試験 (使用模擬試験)

<提出された資料 (参考資料) の概略>

製造元において本品を用いた動物試験 (使用模擬試験) は行われていないが、本品を用いた心房中隔穿刺について、カナダの医療機関において、動物を用いたフィージビリティ試験が行われ、その要旨が学会に報告されており、当該要旨が参考資料として提出された。

ブタ 6 例 (19～25kg) に対し本品を使用して中隔穿刺を行い、続いて 18mm のバルーンにより、静止バルーン拡張術を行った。一連の手技における焼灼性能や焼灼組織の組織学的特性を評価した。動物は術直後 (2 例)、7 日後 (2 例)、12 日後 (1 例) 及び 14 日後 (1 例) にそれぞれ屠殺した。外観検査とともにヘマトキシリン/エオジン及びモバット・ペンタクローム染色による組織学的検討のための組織を採取した。

心房中隔の穿刺はすべての動物で達成された。5 例は初期設定の 10W で穿刺を達成したが、1 例では 15W の設定を要した。しかしながら、実際の出力は 8W であった。また、肥厚した心房中隔を有する 1 例では複数回高周波電流の適用が必要であった。

1 例において大動脈を穿孔したため、心房中隔穿刺を再施行した。その他の動物では有害事象は認められなかった。

組織学的所見としては、タンパク質の変性を伴う内皮細胞下の急性凝固壊死、及び制御された温度損傷による収縮体心筋壊死が認められた。焼灼領域は予期された周囲組織損傷の線維化により良好に治癒した。

全動物にて心房中隔穿刺が成功し、本品の高周波エネルギーによる穿刺の有効性に関し

ては適切に示された。1例にて出力の不安定な例が認められたが、高周波通電エネルギーは適用組織の形状や電極と組織の接触状態により若干の変動が認められること、また、結果的に穿刺が成功していることから、本品の有効性に大きな懸念をもたらすものではないと考えられた。また、1例にて大動脈穿孔が認められた。これは標的組織である心房中隔以外の部位（右房）に遠位端電極が位置した状態で通電したことに起因すると考えられる。このような誤穿刺による有害事象は、本品の臨床使用でも報告されており、通電前の慎重な位置確認を行う旨の注意喚起を行うことで、そのリスクを低減する方策をとっている。また、組織学的評価の結果、本品による焼灼組織は良好に治癒することが示され、特段懸念される安全性上の事項は認められなかった。以上のブタを用いた動物試験の報告より、本品はその設計意図どおり作動し、心房中隔穿刺における性能及び安全性が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品による通電時間（推奨通電時間 1 秒又は 2 秒）を通じて、新生児の 140bpm 程度の速い心拍動により本品の留置位置がずれるリスクが本試験で評価できているかどうか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ブタの心周期は新生児のように速いものではないと推測するが、速い心周期をもちかつ本品での試験が可能な動物種が存在しないことから、評価のために適切な動物モデルが入手不可能である。このため、心周期に比べて十分に短時間で穿刺が可能であることを示すためブタを用いた心房中隔穿刺の試験を追加で行った。本試験成績を添付資料として追加提出する。この追加動物試験の概要は以下の通りである。成ブタ 1 頭（35kg）に対し本品を使用して 10 回の中隔穿刺を行った。また、高周波発生装置による差がないことを示すために 5 回は「併用医療機器 1」を使用し、5 回は「併用医療機器 2」を使用した。高周波発生装置のモードは「併用医療機器 1」は 10W/2 秒間、「併用医療機器 2」はパルスモード/1 秒間に設定した。

本試験の結果、手技中に X 線画像を確認しながら 10 回すべてで高周波の通電直後に穿刺が達成することが確認できた。また、穿刺達成までの時間が非常に短いため、定量的な評価は不可能であったが、「併用医療機器 2」においてはパルスモード/1 秒の通電設定を用いたことから、当該モードはデューティーサイクルが 0.3 秒通電/0.7 秒休止となっていることを踏まえると、実質的な高周波の通電時間は 0.3 秒となり、穿刺達成までの時間は 0.3 秒未満であると考えられる。本試験結果より、穿刺に要する通電時間が非常に短いため、速い心周期下においても、通電中に位置がずれるリスクは許容可能なまでに低減されていると考える。

また、十分に位置固定がなされていることを確認した後に高周波通電を行うことにより、位置ずれのリスクを軽減することが必要と考えたことから、添付文書に「本品の遠位端位置が最適な部位に配置されていることを、複数方向からの X 線透視等を用い慎重に確認す

ること。留置後、本品が標的位置に確実に固定されていることを十分な時間をかけて確認すること」と記載し、注意喚起を行うこととした。

総合機構は、申請者の見解について以下のように考える。新生児の心拍数を動物で模擬することは困難であることは理解でき、今回追加提出された動物試験で0.3秒以下（心拍数140bpmであれば1周期は約0.43秒）と十分に短い時間で穿刺が可能であることが示されていること、さらに後述する文献による臨床評価で、症例数は少ないながらもヒトでの穿刺が安全に行えることが動物試験の例数を上回る症例数で示されていることから、本品の位置ずれのリスクが心拍動により大きな影響は受けないと考える。しかしながら、誤穿孔も含めて市販後に十分に情報収集していく必要があると考える。これらの点を踏まえ、後述する「臨床評価報告書」も含めて評価することが適当であると判断した。

【臨床評価に関する資料】

<提出された資料の概略>

本品及び類似医療機器に関する文献調査の結果等を基に作成された臨床評価報告書が提出された。

臨床評価報告書は、(1) 文献検索によるデータ、(2) 外国のガイドラインの記載及び(3) 臨床経験によるデータから本品の国外での臨床での使用状況を示している。

(1) 文献検索によるデータ

文献・報告等の臨床データについて、申請者は以下の通り説明した。

文献・報告等の臨床データの検索は、製造業者により、[]、[]及び[]を使用して[]年[]月までの文献について行われた。検索のキーワードとしては以下の語句を使用した。

- []
- []
- []
- []
- []

その結果、文献が計65報検索された。これらの報告の抄録を確認し、本品の臨床評価の対象となる可能性のある報告を確認したところ、本品の有効性及び安全性を評価するための大規模症例による報告はなかった。この理由として、本品の対象疾患は先天性心疾患であり、かつその適応が限られていること、重篤な状態からの離脱を目的に患者の出生後緊急的に手技が行われることが多いことが考えられる。

文献検索の結果、外国において、本品に使用目的、構造、原理、使用方法等が類似した本邦未承認の機器を使用して経皮的肺動脈形成術を行ったとする報告があった。当該機器（以下「類似医療機器」という。）はDr. Osypka GmbH（ドイツ）が販売している「Cerablate

PA 120」で、肺動脈閉鎖の穿刺に用いることを使用目的とする高周波アブレーションカテーテル（本邦未承認）である。肺動脈閉鎖症における臨床上的位置づけは本品と同等である。PA-IVS に関する文献報告では、症例群の中に本品及び類似医療機器を使用した症例がまとめて報告されているものも存在する。類似医療機器にて行われた報告に関しても、高周波アブレーションを用いた肺動脈閉鎖の穿刺という手技の評価として取り扱うこととした。

収集されたデータのうち、以下に該当する報告については本品の臨床評価を行うものとして妥当ではないと考えられたため、後の評価から 46 報を除外し、最終的に選択された 17 報（すべて海外での使用例）につき、本品に予定される適応別に選別し評価を行った。

- ・非臨床試験に関する報告
- ・本品及び類似医療機器ではない機器の使用に関する報告
- ・実際の使用経験に基づくものではない総説

なお、多くの文献では穿刺術に関する有効性及び安全性のみではなく、経皮的治療後の外科的治療の成績及びその転帰等にも関して報告されており、原因疾患である左心低形成症候群 や PA-IVS の治療全体に関わる評価も含まれている。

本品及び類似医療機器は心房中隔や肺動脈閉鎖の穿刺のみを目的とした医療機器である。本品は左心低形成症候群等による致命的な血行動態からの離脱が経皮の手技により姑息的に行えること、及び PA-IVS の経皮的治療のために肺動脈膜様閉鎖部を穿刺できることが求められるため、本品の有用性を評価するに当たっては、穿刺術における成績を抽出して評価することが妥当であると考え。そのため、収集された臨床データからは高周波による穿刺に関する成績に着目し検討することとした。

また、文献はすべて症例報告でありエビデンスレベルの高い論文はなかったため、エビデンスレベルによる評価の重み付けは行われなかった。

(1) -1. 心房中隔の穿刺

心房中隔の穿刺の評価に用いた臨床データの一覧を表 4 に示す。

表 4 心房中隔穿刺に関する評価に用いた臨床データの一覧

番号	タイトル	概要
A1	Justino H et al., Transcatheter Creation of an Atrial Septal Defect Using Radiofrequency Perforation, Catheterization and Cardiovascular Interventions, 54:83–87 (2001)	チアノーゼを有し、僧帽弁閉鎖をはじめとする先天性心疾患を有する 1 例に対して、左房圧降下を目的に本品を用いた経皮的心房中隔孔作製術を行った。本品を用いた穿刺は成功し、ブロックンブロー針の代替となりうる結果であった。

A2	Fraisie A et al., Protein-Losing Enteropathy: Radiofrequency Fenestration of the atrial septum after failure of transseptal needle puncture, <i>Pediatric Cardiology</i> , Vol. 25, pp.84-86, 2004	タンパク質喪失性腸症を伴う TA の患者 1 例に対し、本品を用いた経皮的心房中隔孔作製術を行った。患者は過去 3 回、ブロッケンブロー針による中隔穿刺に失敗していたが、術後 6 ヶ月にて容態が悪化し、本品による手技を施行した。高周波による穿刺は成功し、続く三尖弁拡張術も成功した。
A3	Hill S, et al., Radiofrequency Perforation and Cutting Balloon Septoplasty of Intact Atrial Septum in a Newborn With Hypoplastic Left Heart Syndrome Using Transesophageal ICE Probe Guidance, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 64:214–217 (2005)	左心低形成症候群の患者 1 例に対し、本品及び経食道エコーを用い緊急的に経皮的心房中隔孔作製術を行った。本品による中隔穿刺は成功し、それに続く通常のバルーン及びカッティングバルーンによる心房中隔開存に成功した。
A4	Javois A, et al., Novel Approach to the Newborn With Hypoplastic Left Heart Syndrome and Intact Atrial Septum Guidance, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 66:268–272 (2005)	出生前に HLHS/IAS が診断されていた患者 1 例に対し、カテーテル室にて分娩を行い、出生直後に本品を用いた経皮的心房中隔孔作製術を行った。エコーでの所見では心房中隔に肥厚が認められた。本品により複数回の穿刺を試みたが、高インピーダンスが認められ穿刺は不成功に終わった。しかし、2 本目の製品を使用し、穿刺は成功した。続くカッティングバルーンでの中隔開存術も成功した。
A5	Kim E, et al., Restrictive Tunnel Patent Foramen Ovale and Left Atrial Hypertension in Single-Ventricle Physiology: Implications for Stent Placement Across the Atrial Septum, <i>Pediatric Cardiology</i> , Vol. 29, pp.1087-1094, 2008	心房中隔が閉鎖し、HLHS 及び TGA のために左房圧が上昇している患者 5 例のうち、2 例において本品を用いた経皮的心房中隔孔作製術が行われた。両症例において本品による心房中隔穿刺は成功し、合併症等の報告もなかった。手術は成功し、心房間の圧較差は 1~2mmHg となった。

A6	Lim D, et al., Risk-Stratified Approach to Hybrid Transcatheter-Surgical Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome, <i>Pediatric Cardiology</i> , Vol. 27, pp.91-95, 2006	HLHS の 26 例の患者のうち、特に生存リスクが高いと判断された治療予定の 12 例中、5 例に対し本品を用いた経皮的心房中隔開存術が行われた。全例に対し心房中隔穿刺及びその後の術式も成功し、術後生存率は 100%であった。
A7	Pedra C, et al., New Transcatheter Techniques for Creation or Enlargement of Atrial Septal Defects in Infants With Complex Congenital Heart Disease, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> ,70:731–739 (2007)	本報告は、TGA 又は HLHS/IAS の計 8 例の心房中隔開存術に関する報告であるが、2 例の HLHS/IAS の症例に対し、本品を用いた経皮的心房中隔作製術が行われた。本品による心房中隔穿刺は成功し、両症例において心房中隔にステント留置を行い、手技は成功した。特段の合併症は認められなかった。
A8	Petit C, et al., Transthoracic Echocardiographic Assistance for Interatrial Stenting in Low Birth-Weight Neonates with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Intact Atrial Septum, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 76:425–430 (2010)	HLHS/IAS の 2 症例に対し、本品を用いた経皮的心房中隔作製術が行われた。1 例は通常の IAS、もう 1 例は highly restrictive atrial septum であったが、両症例において 1 度の高周波通電で心房中隔穿刺が成功した。その後心房中隔にステント留置を行ったが、一連の心房中隔孔作製術を通じ合併症等は発現しなかった。
A9	Leonard GT, et al., Atrial septal stent implant: Atrial septal defect creation in thr management of complex congenital heart defects in infants, <i>Congenital Heart Disease</i> , 1,129-135, 2006	左房圧の亢進した左心閉塞の患者 5 例のうち、僧帽弁形成不全の患者 1 例に対し、本品を用いた経皮的心房中隔孔作製術が行われた。本品による穿刺は成功し、合併症等も認められなかった。続くステント留置術も成功した。

1 例を除いた 15 例は新生児・乳児であった。

この 15 例について体重は 2kg 以下が 2 例（詳細は不明）、他は 2.2kg～6.0kg であった。

申請者は、この 9 報の文献から計 16 例の心房中隔穿刺における本品の有効性及び安全性について以下のように説明した。

有効性について、上記の 9 報にて報告された総症例数は 16 例であったが、そのすべての症例において心房中隔孔作製のための本品による穿刺が成功していた。1 報（A4）にお

いて、1 本目の本品での使用で複数回の高周波通電を試みるも穿刺に至らなかったが、製品を交換し施行したところ、1 度の通電で穿刺に至っている。筆者は 1 本目にて穿刺に至らなかった原因は不明としながらも、遠位端チップと心房中隔の不完全な接触の可能性、遠位端チップのシースからの不完全な露出、及び遠位端チップへの血栓付着の可能性を挙げているが、本品の不具合によるものではないと考えられる。

安全性について、本品を用い心房中隔穿刺を施行した 16 例全例において、本品及びその手技に起因すると考えられる有害事象は報告されなかった。

(1) -2. 肺動脈膜様閉鎖部の穿刺

肺動脈膜様閉鎖部の穿刺の評価に用いた臨床データの一覧を表 5 に示す。

表 5 肺動脈膜様閉鎖部の穿刺に関する評価に用いた臨床データの一覧

番号	タイトル	概要
P1	Pedra C, et al., New Percutaneous Techniques for Perforating the Pulmonary Valve in Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum, Arq Bras Cardiol, 77:479-486 (2001)	PA-IVS の 3 例のうち、2 例において本品を用いた経皮的肺動脈形成術を行った。1 例では 1 回の通電で、もう 1 例では 2 回の通電で膜様閉鎖部の穿刺をすることに成功した。本品による手技に関連する合併症等は発現せず、操作性等も良好であった。
P2	Lofland G et al., Pulmonary atresia with intact ventricular septum: A brief overview of management strategies and rationale, Progress of Pediatric Cardiology, Vol. 26, pp. 55-59, 2009	PA-IVS を有する新生児 16 例に対し、本品を使用した経皮的肺動脈形成術を行った。すべての症例において、穿刺は良好に完了した。5 例においては新生児期の姑息的手技が本手技にて完了し、残り 11 例では右室低形成のため後にシャント作製が必要であった。体外循環を必要とした患者はいなかった。
P3	Stern H, et al., Catheter-based Therapy for Small Preterm Infants with Pulmonary Atresia/Intact Ventricular Septum, Congenital Heart Disease, 4, 369-372, 2009	PA-IVS の新生児 1 例に対し本品を使用した経皮的肺動脈形成術を行った。本品を用いた穿刺は成功した。続くバルーンによる弁形成術も成功した。手技に関連する有害事象は認められなかった。
P4	Walsh M, et al., Radiofrequency Perforation of the Right Ventricular	PA-IVS を有する患者 8 名に対し、類似医療機器による穿刺 3 例、本品による穿刺

	Outflow Tract as a Palliative Strategy for Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect, Catheterization and Cardiovascular Interventions, 69:1015–1020 (2007)	を 5 例行った。類似医療機器では 1 例にて至適部位に機器を配置できずに、本品では 1 例にて右室流出路の穿孔により心膜血腫を呈し手技を中止した。残りの 6 例では穿刺が成功し、続くバルーンによる形成術を行った。
P5	Humpl T, et al., Septum : Impact on Patient Care Percutaneous Balloon Valvotomy in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular, Circulation, 108, 826-832, 2003	30 例の PA-IVS を有する患者に対し、経皮的肺動脈形成術を行った。ガイドワイヤの近位端による穿刺が 2 例、類似医療機器によるものが 6 例、本品によるものが 22 例であった。本品使用群では 20/22 例 (91%) にて穿刺の成功を収めた。失敗した 2 例では、主肺動脈への誤穿刺による動脈解離と心タンポナーデが認められたが、緊急外科手術により回復した。その他、経皮的肺動脈形成術における有害事象は報告されなかった。
P6	Marashini M, et al., Long-term results of catheter-based treatment of pulmonary atresia and intact ventricular septum, Heart, 95, 1520-1524, 2009	イタリアの 4 施設で 1994 年より 2007 年までに行われた PA-IVS を有する患者 40 例に対する経皮的肺動脈形成術の成績をまとめた後ろ向き研究報告である。1994 年より 2001 年までは類似医療機器、2002 年以降は本品を用いて穿刺術が行われた。各々の機器の症例数は不明である。高周波通電による穿刺は 39 例にて成功した。穿刺成功例のうち 1 例において右室流出路穿孔による心タンポナーデが、他の 1 例においては腸骨動脈解離が認められた。穿刺に失敗した 1 例は、漏斗部に対する誤穿刺による手技中止によるものであった。
P7	Alwi M, et al., Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum Percutaneous Radiofrequency-Assisted Valvotomy and Balloon Dilation Versus Surgical Valvotomy and Blalock Taussig Shunt,	33 例の PA-IVS を有する患者中、19 例を類似医療機器による経皮的肺動脈形成術にて、14 例を外科手術にて治療した成績を検討した。類似医療機器にて高周波通電を行った 19 例全例について閉鎖膜動脈弁への穿刺は成功した。3 例にて右室流出

	Journal of American College of Cardiology, 35, 2, 2000	路への穿刺が認められたが、特段の処置を要しなかった。1 例にて腸骨動脈解離に起因する術後死亡症例が認められた。
P8	Alwi M, et al., Concomitant stenting of the patent ductus arteriosus and radiofrequency valvotomy in pulmonary atresia with intact ventricular septum and intermediate right ventricle: Early in-hospital and medium-term outcomes, J Thorac Cardiovasc Surg, 141, 2011	37 例の PA-IVS を有する患者において類似医療機器による経皮的肺動脈形成術の成績を報告した。手技に起因する死亡例は認められず、1 例に PDA に留置したステントの閉塞、2 例に低心拍出量症候群、1 例に術後右心不全による遠隔期の死亡が認められた。経皮的肺動脈形成術及び動脈管ステント留置術を行った後の 6 ヶ月生存率は 94%、5 年生存率は 91%であった。

本品による治療対象 46 例はすべて新生児・乳児であった。

この 46 例について体重は 1.5kg～7.6kg であった。

申請者は、上記の 8 報にて報告された症例のうち、明確に本品により肺動脈膜様閉鎖部の穿刺が行われた症例 46 例の有効性及び安全性について以下のように説明した。

有効性について、46 例のうち 43 例 (93.5%) で穿刺が成功した。穿刺失敗症例の原因は、標的部以外への穿孔に起因する有害事象の発生による手技の中止であった。本品を標的部に適切に留置し高周波電流を通電した症例では、全例で穿刺に成功した。また、類似医療機器による手技を含めた高周波電流による経皮的肺動脈弁穿刺術の成功率は、154 例中 148 例 (96.1%) であった。

安全性について、上述の 46 例中 5 例 (10.9%) で本品の手技に関連する重篤な合併症が報告された。2 例は肺動脈穿孔によるもので、うち 1 例は動脈解離、もう 1 例は心タンポナーデを呈し緊急外科手術を行い処置が行われた。また、残る 3 例は右室流出路を穿孔したもので、1 例では心膜血腫を発現し外科手術による治療を行い、残る 2 例は無症候性であり処置を行わなかった。さらに、類似医療機器による症例では、後の処置を要しない右室流出路における穿孔が 3 例報告されている。文献にて報告された類似医療機器を含む、高周波電流による穿刺術に関連する重篤な合併症の発生率は、154 例中 8 例 (5.2%) であった。

本品を使用したことが確認できる文献での使用経験で見られた有害事象を表 6 に示す。

表 6 本品による有害事象一覧 (すべて肺動脈膜様閉鎖部の穿刺)

	発生した有害事象	必要となった処置	文献番号
1	右室流出路穿孔による心膜血腫	経過観察	P4 (本品)

2	主肺動脈への穿孔による動脈解離	外科的修復	P5 (本品)
3	主肺動脈への穿孔による心タンポナーデ	外科的修復	P5 (本品)
4	右室漏斗部の穿孔による心タンポナーデ	外科的修復	P6 (本品)
5	右室流出路への穿孔	経過観察	P6 (本品)

以上から、申請者は本品の有効性及び安全性について以下の通り考察した。

本品を用いた高周波電流による穿孔の成功率は、心房中隔に対しては 16/16 例 (100%)、PA-IVS に対しては 43/46 例 (93.5%) であり、合計で 59/62 例 (95.1%) と高い成功率が得られた。また、穿孔に失敗した 3 例は、本品の高周波通電部分である遠位端チップを標的的部位に留置し通電を行う前に手技を中止したものであるため、適切に通電が行えた症例では全例で穿孔を達成している。失敗が報告された 3 例の原因からも、本品の穿孔成功のための大きな要因は、遠位端チップの適切な標的部位への留置であると考えられる。本品は経皮の手技で一般的に使用されるガイドワイヤを設計の基本としており、その使用方法及び操作性も類似している。このため、他の心血管用カテーテル類同様慎重な操作が求められるものの、今回得られた高い成功率を踏まえ、経皮的インターベンション術を行う医師に適切なトレーニングを行えば、本品を有効に使用できると考える。

以上より、本品は経皮的心房中隔穿孔術、及び PA-IVS に対する経皮的肺動脈形成術において有効であることが確認された。

本品の使用により認められた重篤な有害事象は、心房中隔に対しては 0/16 例 (0%)、PA-IVS に対しては 5/46 例 (10.9%) であり、合計で 5/62 例 (8.1%) であった。認められた有害事象はすべて、右室流出路や主肺動脈等標的部位以外の箇所における通電による結果であると考えられる。本品を使用しなかった場合、本邦における心房中隔孔の作製及び PA-IVS の治療には大きく分けて 2 つのアプローチが考えられる。1 つ目のアプローチは、本品同様に経皮的に治療する方法である。本邦においては、心房中隔の穿孔に関して経中隔用針が使用可能であるが、当該製品は硬く長い金属製の棒状の医療機器であり、新生児の体格や血管走行によっては使用が困難である。また、当該製品は肺動脈形成術への適応を有していない。経皮的治療における他の方法としては、心血管用ガイドワイヤの近位端を用いて穿孔を行う方法が行われている。表 5 にて示した文献 (P5) でも報告されている方法だが、ガイドワイヤの近位端を血管内に挿入する手技は適応外使用となっており、その安全性等は確立されていない。2 つ目のアプローチは、従来行われている外科的手術の施行である。先天性心疾患の治療としては様々な術式が確立されている一方、外科的な心房中隔孔作製術には体外循環が必須となる。新生児又は小児患者に対する体外循環技術は年々向上しているものの、新生児に対する先天性疾患治療の体外循環を伴う手術における院内死亡率は 10.7%¹⁾であり、依然リスクが高い方法であるといえる。なお、本品の使用により、新生児期の外科的手術を回避でき、根治のための一連の外科手術を乳児期に行うこ

とができれば、その院内死亡率は3.7%¹⁾となりリスクを低減することができる。現在の経皮的治療は、適用に制限のある機器の使用や、有用性が確立されていない機器による手段のみであり、外科手術では本品より安全性に懸念があるという状況である。本品の使用により、リスクが高い新生児期の外科手術を回避でき、経皮的治療による心房中隔孔作製術及び肺動脈弁形成術が可能となる。文献から分析した有効性及び有害事象の種類及び発生率を考慮すると、本品の使用により期待されるベネフィットはそのリスクよりも大きいものであると考える。なお、文献により確認された有害事象では死亡例はなかったが、うち3例に関しては緊急外科手術により対応されていた。本品使用時には適切な外科のバックアップ体制を整えることが重要であり、それにより有害事象発生時のリスクを低減できると考えられるため、当該事項の注意喚起を行うことが必要である。

以上より、本品における安全性は許容可能であると考え、と申請者は説明した。

(2) 外国のガイドラインの記載

本品は既に外国において販売が認可され、10年以上の臨床使用実績を有しており、関連学会より本品を使用した手技に関するガイドライン等も作成されているため、その内容に関し調査を行った。外国での治療ガイドラインにおける本品の記載について、申請者は以下の通り説明した。

本品は外国において10年を超える使用実績がある。このような背景の下、米国心臓病協会（American Heart Association：AHA）が作成した”Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association”²⁾においては、本品を使用する手技の適応として、以下のように記載されている。

心房中隔穿刺に関して、心房中隔交通開孔の手段として「高周波経中隔穿刺は比較的最近開発された技術である。高周波エネルギーを心房中隔の穿刺に用いる；本技術は小さな左心房を有する非常に小さな患者（左心低形成を有する新生児など）や、心房中隔において穿刺針に力を加えて押し出すことが不可能と考えられるときに特に有用である。」（一部抜粋）と記載されている。また、心房中隔穿刺又は高周波穿刺のための適応として「クラスIIa：通常の穿刺術では診断又は治療のための左心系へのアクセスが得られない場合における、心房中隔への高周波穿刺の適用は考慮される。（エビデンスレベル：B）」と記載されている。

肺動脈閉鎖の穿刺に関して、「肺動脈閉鎖の患者において、弁を穿刺するために多くの技術が用いられてきた。ガイドワイヤの硬い端、経中隔穿刺針、レーザー、そして最近では高周波穿刺カテーテル又はワイヤを使用し、閉鎖性の肺動脈弁の穿刺が可能となっている。本手技は非常に注意して行うことが必要であり、またいくつかの施設では手技に際し、これらの混合戦略を採用している。」（一部抜粋）と記載されている。また、新生児における肺動脈形成術についての適応として次のように記載されている。「クラスIIa：PA-IVSに罹患した新生児における、右室依存性冠循環を有さないような好ましい構造を有する場合の

経皮的肺動脈形成術の施行。(エビデンスレベル：C)」

両適応において、高周波を用いた穿刺術は穿刺の手段として明確に記載されており、ガイドライン上の適応に関してもクラス IIa (相対適応) として記載されている。以上より、本品を用いた手技は、外国の学会でその適応が評価されている技術であることが認められる。

(3) 臨床経験によるデータ

製造業者による市販後調査等はこれまで行われていない。外国での製造販売後、製造業者は製造販売を認められた国又は地域の規制当局から、本品の使用時における不具合報告の実施を求められている。そのため、本品の安全性を評価するためのデータとして、製造業者がこれら規制当局に対して報告した MDR (Medical Device Reporting, 米国)、Vigilance report (EU) 等の有無及びその内容に関して調査を行った。結果については、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【外国における使用状況】に記載した通りである。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本品の有効性及び安全性を文献により評価することの妥当性について

本品は主に新生児に使用されることが想定され、本邦においては既承認の類似機器はなく、新規性が高い機器であり、非臨床試験成績のみからその有効性及び安全性を担保することは困難であるため、臨床試験成績をもって、その有効性及び安全性を確認すべきと考える。総合機構は、本品の有効性及び安全性を文献により評価することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品は外国において 10 年を超える使用実績があり、臨床で■■■■本以上使用されている医療機器である。また、米国心臓病学会 (AHA) の”Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association”²⁾において両適応における高周波を用いた穿刺術は、穿刺の手段として明確に記載があり、また、ガイドライン上の適応に関してクラス IIa (相対適応) として記載されている。本邦においても、日本小児循環器学会による「先天性および小児期発症心疾患に対するカテーテル治療の適応ガイドライン (2012)」³⁾にて、心房間交通の作製法として「心房中隔穿孔術」が挙げられており「クラス I : 心房中隔穿刺針による心房中隔穿刺」と記載されている。また、「わが国では入手不可能ではあるが、NRG Transseptal Needle や Nykanen RF Wire を用いた中隔穿孔も手技的には中隔穿刺針を用いた手技とほぼ変わらない」(一部抜粋) と記載されている。また、PA-IVS については「心室中隔欠損を有さない膜様の肺動

脈閉鎖例に対し、肺動脈弁の穿破が試みられる。種々のガイドワイヤが使用されるが、経験や技術が要求され、右室流出路の損傷に注意しながら慎重に行う」(一部抜粋)と記載され、バルーンを用いた経皮的肺動脈弁形成術については、患者によってはクラス I としての記載があることから、本品を用いる治療の有効性及び安全性については、確立していると考ええる。

また、心房中隔穿刺については、体格の大きな乳児(体重 10kg 以上)には中隔穿刺針を用いた穿刺と引き続いて行われるバルーンを用いた裂開術は本邦においても以前から施行されており、手技における新規性は乏しいこと、治療後の血行動態に大きな影響を与えるとされる中隔孔の大きさは、本品ではなく引き続いて行われるバルーン裂開術に依存するものであり、本品については穿孔できることが確認できればよいと考えられることなどを踏まえ、有効性については、組織を穿通可能かという非臨床試験及び実際に新生児を含む体重 10kg 以下での本品の臨床使用実績が確認できれば評価可能であると考ええる。

PA-IVS における膜様閉鎖部の穿刺についても、肺動脈弁をバルーンで開大する肺動脈弁形成術は以前から行われている手技であり、病変部へのアプローチ方法における新規性は乏しいこと、治療後の血行動態に大きな影響を与えるとされる裂開孔の大きさは本品ではなく引き続いて行われるバルーン形成術に依存するものであり、本品については、穿孔できることが確認できればよいと考えられることなどを踏まえ、有効性については、組織を穿通可能かという非臨床試験及び実際に新生児を含む体重 10kg 以下での本品の臨床使用実績が確認できれば評価可能であると考ええる。

安全性については、文献等のみでは詳細な安全性情報を得ることは困難であるが、焼灼の原理は既知のものであり、リスクについては一定程度予測可能であると考ええる。

以上、本品を使用する手技は確立されたものであり、非臨床試験により穿孔の性能については評価可能であり、また、心房中隔穿刺及び膜様閉鎖部穿刺において本品の対象症例数は国内で年間それぞれ 20 例程度と少ないことが予想され、治験の実現可能性が乏しいことを踏まえると、その有効性及び安全性を文献により評価することは妥当と考える。

総合機構は、それぞれの適応について以下のように考える。

① 心房中隔穿刺について

本品は米国、カナダ及び欧州においても「心房中隔欠損孔の作製」としての適応を取得しており、海外ガイドラインにも記載されるほど周知され、10 年以上の臨床使用実績がある。本品の対象は中隔裂開術を行わなければ死亡する症例であり、緊急性が高く、外科的手技も困難と予想されることから、本品による穿刺が成功し、その後にバルーン裂開術が行われれば、ベネフィットが高いと考える。体格の大きな乳児(体重 10kg 以上)には、中隔穿刺針を用いた穿刺に引き続いて行われるバルーンを用いた裂開術は本邦においても以前から施行されていること、心房中隔を高周波電流で穿刺する機器は本邦においても承認されていること、本品に求められる性能は穿孔ができることであること等も踏まえ、非臨床試験及び文献により本品のリスクベネフィット評価は可能と考える。

② 肺動脈膜様閉鎖部の穿刺について

本品の肺動脈膜様閉鎖部の穿刺については、本品の使用例で死亡や右室流出路・肺動脈穿孔といった重大な合併症の報告もあり既存療法である外科手術と比較したリスクベネフィット評価が必要と考えるものの、外科的な肺動脈弁形成術に耐えるのが困難と考えられる患者において、経皮的肺動脈弁形成術が選択される場合に限っては、ベネフィットが高いと考える。したがって、あくまでも外科手術を第一選択とした上で「本品を用いた血管内治療が当該患者にとって最善であると判断された患者」に適応を限る場合は、疾患が重篤であること、本品に求められる性能は穿孔ができることであること等に鑑み、「心房中隔穿刺」と同様の考え方で、非臨床試験及び文献で本品の有効性評価は可能と考えた。また、本邦では冠動脈用のガイドワイヤの近位端を医師の裁量により使用し、膜様閉鎖部の穿刺を行っていることが学会等で報告されているが、適応外であり誤穿孔も報告されていることから本品の早期導入が望まれている^{4) 5)}。バルーンを用いた肺動脈弁形成術は本邦においても施行されており、海外使用実績なども踏まえ、適応を限る場合においては本品のリスク及びベネフィットの評価を行うことは可能と考えた。

(2) 有効性について

総合機構は、本品の有効性について、以下のように考える。

本品を用いた介入治療の効果は、引き続き行われるバルーン裂開術の効果によるものであるため、本品の有効性についてはバルーンを通過させるために「本品で目標とする部位に必要な穿刺が可能であること」が担保されることと考えた。

心房中隔穿刺について、本品では現在用いられている中隔穿刺針と同様に心房中隔穿刺が行え、バルーンカテーテルが通過できることが非臨床試験にて検証され、少数例ではあるが体重 10kg 以下の新生児に対して本品の臨床使用実績が確認できている。

肺動脈閉鎖穿刺についても、少数例ではあるものの、合併症が発生しなかった症例では全例で穿刺に成功しており引き続きバルーンによる治療も行えたことが確認できている。

穿刺成功率については、少数の文献からでは十分評価することはできない。しかしながら、文献、非臨床試験等から、本品は目的とする標的部位に、ガイディングカテーテルを通した送達が可能であり、かつ、標的組織に適切な孔を作製できると考えられる。すなわち、本品により穿刺可能な症例があることが示されていると考えられることから、使用目的を考慮して、類似医療機器もない本邦の現状において、本品の有効性は認められると判断した。

(3) 安全性について

本品の使用により認められた有害事象はすべて、右室流出路や主肺動脈など標的部位以外の箇所における通電による結果であると考えられる。総合機構は、現在の経皮的治療は、適用に制限のある機器を使用しなくてはならない場合や、有用性が確立されていない機器

による手段のみである一方、対象は外科手術が行えない患者、あるいは外科手術では本品よりも安全性に懸念があるため、本品のリスクは許容可能であるとする申請者の考察は理解できる。ただし、死亡につながる重篤な有害事象も発生しており、本品の主なリスクである誤穿刺について、リスク低減措置も含め、これが許容可能とする根拠についてさらなる説明を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① 留置位置の担保

標的部位近傍までの本品のアプローチについては、併用するガイディングカテーテル等の操作によるところが大きいと考える。当該手技は本品を使用した場合以外でも、バルーンを用いた心房中隔裂開術（Rashkind 法）や膜状肺動脈閉鎖部の穿刺を伴わない経皮的肺動脈形成術、造影等をはじめとする血管内手技で既に行われているものであり、新規性の高いものではない。現在本邦において、心房中隔穿刺については、心房中隔穿刺針を用いた穿刺が行われている。この使用方法はガイディングカテーテル内を通して心房中隔まで中隔穿刺針を進め穿刺するもので、手技は本品と変わらない。また、施設によっては PA-IVS においてガイドワイヤ等を使用した肺動脈膜状閉鎖部の穿孔が行われている。この手技の方法は、ガイドワイヤを穿孔標的の部位に配置するまでは本品と同一で、穿刺に際し高周波電流又は物理的応力のどちらのエネルギーを使用するかのみが相違点であると考えられる。2011 年 JPIC アンケート集計⁶⁾によると、ガイドワイヤによる肺動脈膜様閉鎖部の穿刺成功率は 73.0%（19/26）、有害事象発生率は 7.7%（2/26：2 例とも右室流出路穿孔）と報告されており、穿刺を行う機器の遠位端部による標的部位の捕捉が手技の有効性及び安全性に大きく影響するとした場合、本品の使用によるリスクは、現在行われている治療法と同等であると考えられるため、臨床使用上許容可能なものであると考える。

X 線透視下にてより安全に手技を行う方法としては、いくつかの報告がある。経皮的肺動脈閉鎖術に関して著された Mullins の著書⁷⁾では、バイプレーンでの撮像が可能な X 線装置を用い、正面像及び側面像の二方向を同時に撮影することで、より正確に本品の位置を確認することを推奨している。さらに Lofland らの報告⁸⁾では、大腿動脈から動脈管開存を通じ、主肺動脈の閉鎖肺動脈弁近傍に、スネアカテーテル又は予めコイル状に形成したガイドワイヤを逆行性に留置する手技が行われている。これらのカテーテルも X 線での視認が可能のため、留置したスネアカテーテル等の遠位側を、穿刺部位の標的として使用することができ、本品の留置位置の確認がより正確に行えると報告されている。

また、本品の留置位置を正確に把握することについては、使用する機器だけではなく手技を行う者の技量も重要だと考える。このため、バルーン肺動脈弁形成術や心房中隔バルーン裂開術について十分な経験を持つ小児循環器科の医師が行う必要があると考える。

② 穿刺手技の安全性担保

穿刺手技の安全性を担保するためには、適切な患者を選択し、留置位置の把握に引き続

いて行われる穿刺手技及びバルーンによる手技等について十分な専門知識と経験を持つ小児循環器を専門とする医師が行う必要がある。さらに、外科的手術の適応や本品による治療後の患者の多くが最終的には外科的修復術を必要とすることを考えると小児心臓血管外科の協力も必須であると考え。

加えて、本品による穿刺術において穿刺部位に本品が固定できずに手技が難渋する場合は、誤穿孔も含むリスクが増大すると考えられるため、本品による手技に固執せず外科的な治療に移行することを検討することについて十分な注意喚起が必要と考える。

本品はこれまで本邦で行われたことがない手技であることから、医師に対するトレーニングを行う予定である。

③ 合併症が生じた際の対応

本品による合併症として表 2 及び表 6 に示すように、緊急的に外科的手術が必要となる事象が報告されている。このことから、本品による治療時に合併症が発生した場合には、外科的な開胸術が行える環境が必要であると考え。このため、全身麻酔管理が可能でその場で手術が行えるハイブリッドカテーテル室又はハイブリッド手術室にて、また、このような合併症に即座に対応可能な小児心臓外科医、麻酔科医及び臨床工学技士が緊急に対応できる環境で本品が使用される必要があると考える。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえて以下のように考える。

2 方向シネアングロでガイディングカテーテル及び本品の留置位置の把握はおおよそ可能と考えるが、特に肺動脈膜様閉鎖部への穿刺については、その状況でも誤穿刺が起きており、本品の留置位置をより正確に把握することが、本品のリスクを低減する上で、重要である。したがって、申請者が説明した方法に加えて、他の画像診断の併用、特に経胸壁や経食道超音波診断は積極的に使用するべきであると考え。一方、肺動脈閉鎖について文献で報告されている動脈管開存を通じ逆行性にスネアカテーテルなどを留置する方法については、現状でまだ評価が確立していないこと、大腿動脈穿刺に伴うリスクがあること、動脈管を刺激し閉鎖するリスクがあること、から現時点においては推奨するべきではないと考える。

また、本品の留置位置の正確性に患者の体動が与える影響があると考えられること、手技による合併症に対する対応として外科手術が必要になることがあることから、挿管、全身麻酔管理、筋弛緩の状態で行うことが必須であると考え。

このため、本品の留置位置の把握には 2 方向シネアングロと経食道を含む超音波診断装置で把握すること、さらに手技中の患者の鎮静処置について留意すること、について医療現場に情報提供するように申請者に指示し、申請者は添付文書で十分に注意喚起することとした。

上記留置位置の把握も含め、本品の安全性を担保するためには、穿刺手技の安全性と合

併症が生じた際に適切に対応することが必須であるため、本品による治療にあたっては、緊急的に外科的手術が可能な施設において、十分な経験を有する小児循環器を専門とする医師と小児心臓血管外科医のチームで適応も含めて検討し、両者が共同して治療にあたる必要があると考え、「1. 先天性心疾患に対するカテーテル治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療の合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること」及び「2. 1 に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること」の承認条件を付すことが妥当と判断した。また、手技の安全性を担保するに際し、国内で本手技を経験した医師がいないことから、座学だけでなく少なくとも摘出した動物の心臓を用いた手技のトレーニングが必要であると考え。また、導入に当たっては海外で使用した経験がある医師からの講義も有用であり、海外での使用時に確認された問題点及び本品の承認審査中に明らかになった問題点等への対策も踏まえた十分なトレーニングを行うよう申請者に指示し、申請者はこれを了解した。

(4) 使用目的、効能又は効果の記載について

総合機構は、以下のように考える。

心房中隔穿孔においては、非常に重篤な新生児に対する緊急的な救命治療を迅速に行うことができるという面でベネフィットはリスクを上回っていると考え。

一方、肺動脈閉鎖について、弁を直視下で修復できる外科的修復術の方が安全、かつ、確実に行える可能性があり、肺動脈閉鎖に対する外科的裂開術は体外循環を実施せずに行えることから、心房中隔穿孔に比べて外科手術のリスクも低いと考えられる。また、本品では膜様閉鎖部の肺動脈弁葉部を穿孔してしまう可能性があり、その後の肺動脈弁機能に悪影響を及ぼす可能性も否定できない。現状での第一選択と考えられる外科的な修復術と本品によるカテーテル治療を比較したリスク及びベネフィットの評価は、提出された資料からは困難である。したがって、本品の肺動脈閉鎖の適応については、あくまでも外科手術を第一選択とし、「本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者」に適応を限定することにより、ベネフィットがリスクを上回ると判断した。本品の肺動脈閉鎖への適応を判断する際には、外科的治療を含め、関連する小児心臓血管外科医や小児循環器専門医を含む医療チームにより慎重に検討し、患者にとって最善の治療方法を選択することが最も重要と判断した。

また、右室依存性冠循環について、類洞交通が存在する症例は原則として禁忌とすべきであると考え。さらに筋性閉鎖についても本品の適応とならないことを注意喚起する必要があると考える。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の使用目的、効能又は効果を以下のように記載することが適切であると判断した。

【使用目的、効能又は効果】

本品は、血管内治療が最善であると判断された患者に対して以下の目的で使用する。

- (1) 心房中隔穿刺術（左心低形成症候群、三尖弁閉鎖、大血管転位等、生存するために心房間交通が必須の重症先天性心疾患の患者に対する心房中隔孔の作製）
- (2) 経皮的肺動脈弁穿刺術（膜様閉鎖を伴う純型肺動脈閉鎖症の患者に対する膜様閉鎖部の穿刺）

(5) 製造販売後調査について

申請者は、市販後調査の調査項目について、予定される再審査期間を 3 年間として、本邦での全症例（年間 40 例程度と予測し 3 年間で 120 例を目標症例数とする）について使用成績調査を行うこと、調査項目としては、本品による心房中隔又は肺動脈閉鎖部の穿刺成功率、本品使用時及び経過観察期間中（術後 1 週間まで）の有害事象の有無による発生率、を予定していると説明した。

総合機構は、以下のように考える。

本品の使用目的、使用方法に鑑み、術後の合併症については術後 1 週間までの経過をフォローすることで十分と考えるが、本品を用いた手技は、これまで本邦で行われたことがないこと、外科的修復を含む従来手技との十分な比較が行われていないこと等から、市販後の情報収集とこれに基づく安全対策を行う必要がある。このため、総合機構は申請者が提示する調査項目に加え、手技時間、本手技後 1 ヶ月までの経過（術後の SpO₂・心エコー評価、外科的介入の有無）、重篤な合併症が発現した場合には、合併症の転帰が明らかになるまでフォローするなど、さらに詳細な情報収集ができるような体制を追加するよう指示し、申請者はこれを了承した。また、本品について、本邦における使用経験がないこと、国内の症例数が非常に少ないと考えられることから、再審査期間中は一定数、本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性を確認し必要に応じて適切な措置を講ずる必要があると考え、「3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行うこと」の承認条件を付すことが妥当と判断した。

へ. リスク分析に関する資料

本品について、製造元の Baylis 社において EN ISO 14971:2007 Medical devices - Application of risk management to medical devices に準じて規定し、実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

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

本品の製造工程と製造所に関する資料並びに本品の滅菌方法に関する情報として、滅菌バリデーション、残留エチレンオキシド、エンドトキシン試験に関する資料が提出され

た。また、本品の品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

【適合性書面調査結果に対する総合機構の判断】

薬事法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た。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、高周波を通電することにより、小児において心房中隔孔を作製するために、又は肺動脈閉鎖症の患者において膜様閉鎖部を穿刺するために使用される機器である。本品の臨床評価として、海外における本品の使用経験に関する文献調査の結果を基に臨床評価報告書が提出された。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性を文献により評価することの妥当性、(2) 本品の安全性、(3) 本品の適応、の3点であった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性を文献により評価することの妥当性

本品は主に新生児に使用される新規性が高い機器であり、本来であれば臨床試験成績をもってその有効性及び安全性を確認すべきと考えるが、以下の理由から、非臨床試験成績及び文献による臨床評価を受け入れ可能と考えた。

①本品は、海外においては10年以上前に承認された医療機器であり、 本以上も使用されガイドラインにも記載されるほど周知されている。

②対象患者への治療における本品の役割は「穿刺すること」であると考えられる。中隔裂開術を行わなければ死亡する症例に対する心房中隔穿刺は治療の必要性が高く、本品によって適切に穿刺可能であることが確認されればベネフィットが高い。肺動脈膜様閉鎖部の穿刺については、穿刺後に行われるバルーンを用いた治療は本邦でも既に行われていることを踏まえ、あくまでも外科手術を第一選択とした上で「本品を用いた血管内治療が当該患者にとって最善であると判断された患者」に適応を限る場合は治療の必要性が高く、本品によって適切に穿刺可能であることが確認されればベネフィットが高いこと。

③焼灼の原理は既知のものであり、文献等で得られた情報を基にリスク低減措置を評価できると考えられること。

④本邦における対象患者は、それぞれ年間20例程度と予測され、治験実施が困難であること。

(2) 本品の安全性について

本品特有の重大なリスクである誤穿刺については、万が一合併症が発症した際の対応も含め、以下のように考える。

- ①2 方向シネアングロと経食道を含む超音波診断装置で本品の留置位置を正確に把握するよう注意喚起を行うこと、さらに手技中の患者の鎮静処置について留意すること、について十分な注意喚起を添付文書で行う必要がある。
- ②本品の安全性を担保するためには、穿刺手技の安全性と合併症が生じた際に適切に対応することが必須であるため、本品による治療にあたっては、緊急的に外科的手術が可能な施設において、十分な経験を有する小児循環器を専門とする医師と小児心臓血管外科医のチームで適応も含めて検討し、両者が共同して治療にあたる必要がある。また、国内で本手技を経験した医師がいないことから、海外での使用時に確認された問題点及び本品の承認審査中に明らかになった問題点等への対策も踏まえた十分なトレーニングが必要である。

以上の点を踏まえ、以下に示す承認条件 1 及び 2 を付すことが妥当と判断した。また、本品について、本邦における使用経験がないこと、国内の症例数が非常に少ないと考えられることから、再審査期間中は一定数、本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性を確認し必要に応じて適切な措置を講ずる必要があると考え、承認条件 3 を付すことが妥当と判断した。

(3) 本品の適応

心房中隔穿刺においては、中隔裂開術を行わなければ死亡する症例に対する緊急的な救命治療を迅速に行うことができるという面でベネフィットはリスクを上回っていると考えられる。一方、肺動脈閉鎖については、外科手術を第一選択とし、「本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者」に適応を限定することにより、ベネフィットがリスクを上回ると判断した。なお、本品による治療にあたっては、十分な経験を有する小児循環器を専門とする医師と小児心臓血管外科医のチームで適応も含めて検討し、両者が共同して治療にあたる必要があると考える。

以上の論点を踏まえ、これまで外科手術以外に治療方法がなかった小児の重症先天性心疾患患者に対して、本品を治療選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的意義があると判断した。総合機構は、本品の使用目的、効能又は効果を以下のように整備し、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

【使用目的、効能又は効果】

本品は、血管内治療が最善であると判断された患者に対して以下の目的で使用する。

- (1) 心房中隔穿刺術（左心低形成症候群、三尖弁閉鎖、大血管転位等、生存するために心房間交通が必須の重症先天性心疾患の患者に対する心房中隔孔の作製）
- (2) 経皮的肺動脈弁穿刺術（膜様閉鎖を伴う純型肺動脈閉鎖症の患者に対する膜様閉鎖部の穿刺）

【承認条件】

1. 先天性心疾患に対するカテーテル治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療の合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1 に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行うこと。

なお、本品は新効能医療機器であることから、再審査期間は3年とすることが適切と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品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と判断する。

以上

引用文献

1. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009. Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery, General Thoracic and Cardiovascular Surgery, 59, 636-667,2011.
2. Feltes TF, et al., Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, Circulation, 123,2607-2652, 2011.
3. 心臓カテーテル法による小児の循環器病治療ガイドライン.日本小児循環器学会雑誌. Vol.28, Supplement 2, 2012.
4. 田中ら、PA with IVS に対する PTPV の治療成績－成功例と不成功例の比較－. 日本小児循環器学会雑誌. Vol.29, Supplement, 2013, s298
5. 田中ら、CTO 用ガイドワイヤーを用いた PA/IVS に対する肺動脈穿通. 第 25 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会学術集会抄録集. P.119. 2014.
6. 2011 年 JPIC アンケート集計、日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会会報 No.25, 2012 年 7 月,p.33-p.35.
7. C E Mullins, Cardiac Catheterization in Congenital Heart Disease: Pediatric and Adult, Blackwell Publishing, 852-853, 2006.
8. Lofland G et al., Pulmonary atresia with intact ventricular septum: A brief overview of management strategies and rationale, Progress of Pediatric Cardiology, Vol. 26, 55-59, 2009.