

## 審査報告書

平成 17 年 2 月 18 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用具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 ] : 器具器械 7 内臓機能代用器
- [ 一 般 的 名 称 ] : その他の生体内移植器具（塞栓形成インプラントキット）
- [ 販 売 名 ] : ASD 閉鎖セット
- [ 申 請 者 ] : 日本ライフライン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 12 年 12 月 4 日
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査部

## 審査結果

平成 17 年 2 月 18 日

- [ 類 別 ] : 器具器械 7 内臓機能代用器
- [ 一般的名称 ] : その他の生体内移植器具（塞栓形成インプラントキット）
- [ 販売名 ] : ASD 閉鎖セット
- [ 申請者 ] : 日本ライフライン株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 12 年 12 月 4 日

### 審査結果

本品は、経皮的にセプタロクルーダーを心房中隔欠損に留置し、欠損孔を閉鎖するものである。本品の臨床使用上の有効性、安全性を担保するために実施された国内及び海外の臨床試験によると、主要な有効性評価基準である 12 ヶ月後の心房中隔欠損の閉鎖成功率は、既存の治療法である外科的閉鎖とほぼ同等であり、安全性の評価項目である主要合併症は治験用具群の方が少なく、本品の開発時のコンセプトの 1 つである低侵襲性を裏付ける成績であった。また、機械的な性能としては、耐久試験、完全性試験、本材料の物理的・化学的性質に関する資料、生体適合性に関する資料から、本品が心房中隔の欠損部に長期間留置された際に、十分に意図した性能を発揮することができ、その際に起こりうるリスクも許容範囲にあると考える。従って、総合機構は提出されたこれらの成績から、本品の有効性、安全性は担保できると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目を以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療材料部会で審議されることが妥当と判断した。

### 使用目的

本品は、細い金属のワイヤーをメッシュ状に形成した円形の器具及びその付属品であり、以下の適応基準を満たす患者の二次孔心房中隔欠損の欠損孔を経皮的に閉鎖するために使用する。

### 適応基準

- 欠損孔の径が 38mm を超えないこと
- 肺体血流比（ $Q_p/Q_s$ ）が 1.5 以上または、容量負荷による右室の拡張があること
- 欠損縁から冠状静脈洞、房室弁及び右上肺静脈までの距離が 5mm 以上であること

- 軽微な短絡がある場合に奇異性塞栓または心房律動異常といった臨床症状を持つこと

#### 承認条件

1. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行なうとともに、登録症例については留置後5年間に生じる全ての重篤な有害事象を把握し、適切な措置を講じること。
2. 先天性心疾患のカテーテルインターベンションに関する十分な経験を有する医師が勤務し、経食道心エコーモニタリング、先天性心疾患の開心術ができる体制が整った医療機関で、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
3. 適切な教育プログラムを受講し、本品の有効性、安全性に関する十分な知識・経験を有する医師が使用するよう必要な措置を講じること。

## 審査報告

平成 17 年 2 月 18 日

### 1. 審査品目

|               |                                                                             |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| [ 類 別 ]       | 器具器械 7. 内臓機能代用器                                                             |
| [ 一 般 的 名 称 ] | その他の生体内移植器具（塞栓形成インプラントキット）                                                  |
| [ 販 売 名 ]     | ASD 閉鎖セット                                                                   |
| [ 申 請 者 ]     | 日本ライフライン株式会社                                                                |
| [ 申 請 年 月 日 ] | 平成 12 年 12 月 4 日（輸入承認申請）                                                    |
| [申請時の使用目的]    | 本品は、経皮的に心房中隔欠損を閉鎖する器具であり、細い金属のワイヤーをメッシュ状に形成した円形の器具を欠損部分に留置する。対象疾患 二次孔心房中隔欠損 |

### 2. 審査品目の概要

本品は、本体（セプタルオクルーダー）をデリバリーシステムによって経皮的に二次孔心房中隔欠損に留置し、欠損孔を閉鎖するものである。本品は心臓内に留置するセプタルオクルーダー、デリバリーシステム、サイジングバルーン及びサイジングプレートからなる。セプタルオクルーダーは 72 本の形状記憶合金のワイヤーを編み込んだ自己展開式の用具であり、大小 2 枚のディスク部とこれらの中にある短い筒状のウエスト部からなる（図 1）。セプタルオクルーダーにはプラチナイリジウム製のマーカ部、デリバリーカテーテルとの連結部であるステンレス製のエンドスクリュー部があり、ニチノールワイヤーを束ねている。ディスク部及びウエスト部には繊維布（エンドパッチ）が縫いつけられている。繊維布の形状は全て円形であるが、ウエスト部は円筒状に形付けをしている。

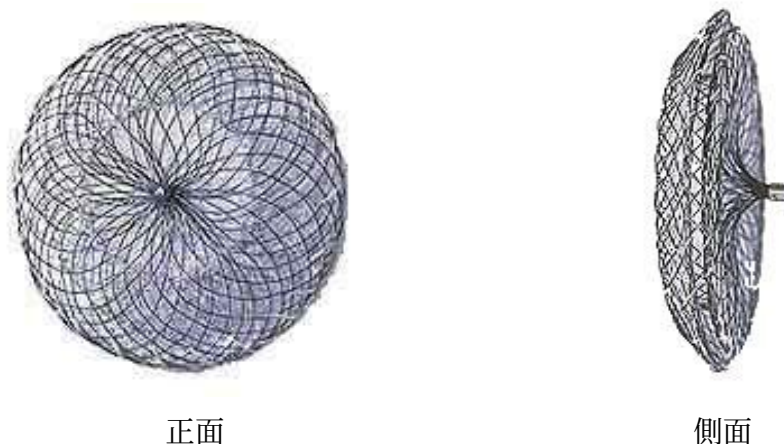


図 1 本体図（セプタルオクルーダー）



強制的に延ばした状態  
図2 本体図（セプタルオクルーダー）



図3 サイジングバルーン

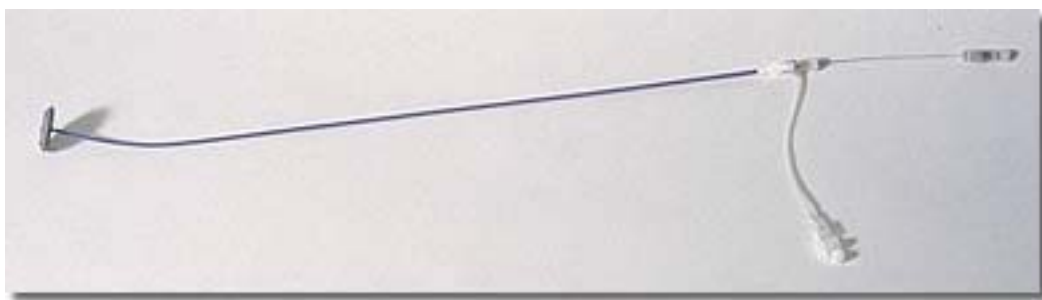


図4 デリバリーシステム

### 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並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」）（平成16年3月末日まで）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」）（平成16年4月1日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 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】

心房中隔欠損症（Atrial septal defect :ASD）は、生後も心房中隔が開存し、両心房の短絡が生じる先天性心疾患である。中隔の欠損はどの部位でも起こりうるが、最も多いのは心房中隔の中位部、卵円窩の部分であり、二次孔型心房中隔欠損と呼ばれる。著しい左右短絡を持つ ASD の場合、左心房の血液が右心房に直接流れ込むことにより、右心房及び右心室の血液量が過剰となると、年齢とともに右心系の負荷増大、内腔拡大、さらには肺動脈高血圧、心房性不整脈へ進行する。

肺体血流比 ( $Q_p/Q_s$ ) が 1.5 以上を示す著しい左右短絡が見られる二次孔心房中隔欠損患者は、理想的には 5 歳、5 歳以上であれば診断された時点で外科手術をするのが望ましい。このような ASD 患者は、欠損部を外科的手術により閉鎖することにより軽快するが、本手術は人工心肺回路のもとで右心房切開を伴う手術であるため、侵襲性が高い。そのため、手術に伴う死亡も、技術の向上に伴い 1% 以下にまで減少してはいるが発生しており、低侵襲の治療手技の開発が待ち望まれた。経皮的に動脈管や動脈奇形、動脈瘤を閉鎖する医療用具は存在するが、心房中隔欠損専用の医療用具はないことから、心房中隔欠損を閉塞を目的とした医療用具の開発が進行し、形状記憶合金であるニッケルチタン製ワイヤーをメッシュ状に編んだ自己拡張型の 2 つの円形ディスクで欠損部を挟み込む形式の製品として、本品が米国 AGA Medical Corporation から開発された。

#### 【外国における使用状況】

本品は平成 16 年 6 月現在、米国、EU をはじめ、世界 47 カ国で使用されており、米国における年間概算使用数は 〇〇〇個となっている。

外国における市販後に生じた不具合のうち多いものを列記すると、セプタルオクルーダーの展開時の歪み (0.29%)、ハブの不良 (0.06%)、外科処置を要する塞栓症 (0.04%)、エンドパッチの不良 (0.04%) であった。また、中でも多かったセプタルオクルーダーの展開時の歪みの発生原因は、本品留置中に過度な湾曲、屈曲等によるデリバリーケーブルのねじれと考えられることから、添付文書に「本品が本来の形状にならない場合や位置が不安定な場合は、デリバリーケーブルから本品を離脱してはならない。本品をデリバリーシステム内に回収し再留置を試みる。それでも不十分であれば、新しいデバイスに交換して留置を試みる」と記載し、注意喚起することとした。これら外国で発生した不具合、有害事象については、原因を分析し、添付文書に起こりうる不具合として注意喚起したが、不具合の幾つかは留置手技に起因していることから、本品を使用する医師は、本品に関する十分な知識・経験を有する医師に限定することが適正使用の上で必須であると考ええる。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本品の物理的・化学的性質に関する資料として、ニチノールに関して、〇〇〇〇、〇〇〇試験 (〇〇〇〇)、異種金属接触 (セプタルオクルーダー部の両端にプラチナイリジウム合金製マーカー部があること、デリバリーカテーテルとの連結部であるエンドスクリューにステンレス合金が採用されていることから、異種金属接触による腐食を評価することが必要である。) による腐食試験、〇〇〇〇試験の各試験、エンドパッチに関して、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇を行った資料が添付された。本品はニチノールに関するいずれの試験においても、規格に適合しているとする試験成績が提出されている。また、エンドパッチ

に関する [REDACTED]、[REDACTED]においても、想定された分析結果が提出されている。

総合機構は、物理的・化学的性質に関する試験に係る以下の内容について、申請者に回答を求めた。

1. ASTM G61-86 に基づいて行なわれたセプタルオクルーダーの腐食試験で、何が評価できるのか説明すること。
2. 本品が生体環境下において腐食し、健康被害を及ぼす可能性について、[REDACTED]、セプタルオクルーダーの腐食試験、ニッケル溶出試験等から、総合的に考察すること。

これらの指摘に対し、申請者は以下のように回答した。

1. 本試験方法は生体条件と比して [REDACTED] 倍 [REDACTED] ([REDACTED]%) で実施されていること、標準的な方法である試験片を使用せずに、セプタルオクルーダーをそのまま試料として使用するため、本試験の測定値を直接ニッケルチタン合金自体の腐食評価に使用するには、不適當である。本試験では [REDACTED]、[REDACTED] を [REDACTED] と [REDACTED] の成績を比較して、異種金属接触による腐食を評価することが妥当であると考える。本試験において、[REDACTED] に関らず孔食電位の増加は認められなかったことから、[REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED] により腐食性に大きな変化はないと判断した。
2. [REDACTED] を用いた生体条件下における本合金の腐食耐性はステンレスよりも優れており、[REDACTED] 日浸漬した検体による 10 年拍動を加えた耐久試験からも、孔食の兆候は認められない。また、ASTM G61-86 に基づいて行なわれたセプタルオクルーダーの腐食試験からは、異種金属接触による腐食は観察されていない。ニッケル溶出試験においては、生体環境に比べ pH が低く、ニッケルの一般的溶出挙動からは過酷な条件と想定されるが、そのような過酷条件下であっても、既存のニッケルチタン合金に比べ特段に溶出量が多いわけではないことから、臨床使用において問題となる溶出量ではないと考えられる。以上の結果を総合的に評価すると、通常のニッケルチタン合金同様、生体環境下では容易に溶出せず、腐食も生じないことが想定され、本品の臨床使用下における本合金の腐食による生体へのリスクは許容できる範囲にあると考える。

本品の構造・原理に関する試験として、セプタルオクルーダー部については、製品の [REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、デリバリーシステムについては、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、デリバリーケーブルに関して [REDACTED] 試験、サイジングバルーンについては、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験に関する試験が行われ、いずれも規格に適合していると

する試験成績が提出された。心房中隔欠損部に留置されるセプタロクルーダー部は、その構成材料であるニッケルチタン合金の持つ形状記憶能が大きな役割を果たすため、何らかのストレスでワイヤー切断が生じた際に形状を維持していることが、安全性確保の観点から臨床的に重要である。従って、■本、■本あるいは■の■の■試験が実施され、ワイヤーの破断がセプタロクルーダー全体形状の完全性に影響を与えないとする試験成績が提出された。

総合機構は、構造・原理に関する試験に係る以下の内容について、申請者に回答を求めた。

- セプタロクルーダーをデリバリーシース内に出し入れ可能である構造が本品の利点となっている。デリバリーシース内への出し入れ操作により変形が起こらないことをどのように担保しているか説明すること。

本件について、申請者は以下のように回答した。

- シースへの挿入、抜去前後のセプタロクルーダーの変形については規格試験(■試験)で確認している。海外での使用中に生じたセプタロクルーダーの変形は、ローディングデバイスへの挿入時、及びデリバリーシースからの露出時の操作において、セプタロクルーダーに異常な力が加わったことが原因で発生しており、複数回の出し入れによる変形は報告されていない。ただし、実際に変形が起きた場合の対応を誤ると、重大な有害事象に発展することが考えられるため、添付文書警告欄において注意喚起し、さらなる安全性を確保することとした。

また、本品の規格及び試験方法に関する資料として、本体については、■試験、■試験、外観、包装、デリバリーシステムについては、外観、包装、■試験、■試験、■試験、■試験、サイジングバルーンについては、外観、包装、■試験、■試験、■試験、■試験、サイジングプレートについては、外観、包装、■試験に関する試験が実施され、本品はいずれの試験においても、規格に適合しているとする試験成績が提出されている。

総合機構は、以上の物理的・化学的性質、構造・原理に関する試験、並びに規格及び試験方法に関して専門協議での意見を踏まえて審査した結果、これを妥当なものとして了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

本品の安定性を評価するために、セプタロクルーダーについては、■年以上実時間保存した検体と■年間の加速劣化した検体を用いて、その試験成績が安定性試験として

提出された。また、デリバリーシステム、サイジングバルーンについては、■年間の加速劣化後の検体を用いて、安定性試験が行われ、いずれも規格を満たすとする試験成績が提出された。

デリバリーシステム、サイジングバルーンについては、実時間経過検体の試験が省略されているが、使用される原材料が既に承認されている医療機器において、十分な使用実績があること等を総合的に判断した結果、実時間経過検体の試験を省略することが可能であるとする申請者の見解を了承した。

専門協議の議論を踏まえ、総合機構は本申請品の有効期間を3年と設定した申請者の見解を妥当なものと判断した。

## 二. 電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

本品の生物学的安全性については、体内に挿入留置されるセプタロクルーダー部、及びエンドパッチ部、体内に本品を留置する際に使用するデリバリーシステム部及びサイジングバルーン部について、米国薬局方、ISO10993等の試験方法により実施され、その試験成績が提出された。

セプタロクルーダー部については、既に当該原材料が、体内での永久留置を目的とした既承認の医療機器において使用された実績が十分存在するものであるが、更なる安全性の確保のために、急性毒性試験および亜急性毒性試験を除く本邦のガイドラインに準じた生物学的安全性試験が行なわれ、いずれも問題がないとする成績が提出されている。また、エンドパッチ部、デリバリーシステム部及びサイジングバルーン部については、米国薬局方、ISO10993に準じた試験が行われ、エンドパッチ部の埋植試験において中等度の陽性がみとめられたことを除いて、いずれも問題がないとする成績が提出されている。

総合機構は、エンドパッチ部の埋植試験に関する以下の内容について、申請者に回答を求めた。

1. 本埋植試験においては、埋植後90日で評価しており、論文等で報告されているポリエステル由来の炎症が認められる時期と、解離しているように思われる。炎症像から見て、炎症の遷延化が生じている可能性が考えられないか考察すること。
2. 本埋植試験において中等度の炎症が確認されたにも関わらず、臨床使用上問題がないと結論付けた理由について説明すること。

これらの指摘に対し、申請者は以下のように回答した。

1. ポリエステルの埋植による亜慢性期の所見では、同様の炎症反応が認められたが、長期に渡りポリエステル製ステントグラフトを血管内に留置した報告（■■■■■）では、留置3ヶ月後には、本試験で観察されたような炎症反応の継続は

認められず、内皮化が観察されており、炎症反応が 90 日後まで継続している本試験成績とは異なる。本所見が観察された理由は、外科的に背部筋肉内に埋植された試験片が、動物の動作等により摩擦を生じ、長期埋植後においても炎症反応が沈静化しなかったことが原因と考えている。

2. 今回見られた炎症反応は検体と筋肉組織の摩擦が、その要因として考えられたが、臨床使用では十分に内皮化が進行した場合においても、エンドパッチ部は筋肉組織等と大きな摩擦を生じる可能性は低いと考えている。また、後述のブタを用いたセプタルオクルーダーのブタ心房中隔欠損への埋植試験では、3 ヶ月までの観察期間中の組織病理学観察においても炎症反応は全く認められていない。これらの結果及び、海外での使用経験においてエンドパッチ部における炎症の発生に起因する有害事象の報告がないことから、臨床使用上のリスクは許容できるものと考えている。

これらの回答に対し、総合機構はポリエステル繊維による炎症反応は既知の反応であること、人工血管等に多く使用されている原材料であること等を併せて考慮した結果、これらの試験成績から本品の生物学的安全性が担保できるとする申請者の見解を、専門協議の議論も踏まえ妥当であると判断した。

#### ホ. 性能に関する資料

本品の機械的性能については、添付資料口項の構造・原理に関する試験として提出された、セプタルオクルーダー部に関する製品の■■■■試験、■■■■試験等によって、十分に担保されていると考えられることから、性能に関する資料については添付が省略された。

ブタの心臓内に外科的に心房中隔欠損を作成し、本品を経皮的に留置する試験が行なわれ、参考資料として提出された。ブタ 19 匹を用いた検討において、7 匹が留置する前に死亡したが、いずれも外科的に心房中隔の欠損孔を作成するなどといった留置に関連しない手技中に死亡した。生存した 12 匹にエンドパッチを有するセプタルオクルーダーを 8 匹に留置し、残り 4 匹にはエンドパッチのないセプタルオクルーダーを留置した。手技を行なった 12 匹では、全例留置に成功し、技術的成功率は 100%であった。留置術が行なわれた 12 匹のうち、8 匹で短絡が完全閉鎖、一過性のわずかな短絡が 3 匹、小さい短絡が 1 匹に観察された。また、短絡が残存した 4 匹のうち 3 匹がエンドパッチを有さないセプタルオクルーダー留置群であることから、エンドパッチの有無は急性期の閉鎖性に影響が与えることが示唆された。申請者は、これらの成績から、本品は心房中隔欠損の欠損孔を閉鎖する医療機器として必要な性能は有していることが推測されたとしている。

なお、臨床使用した際の本品の性能については、米国、日本で行なわれた臨床試験に

において確認されている。

#### へ. 臨床試験成績に関する資料

海外（米国）において左右短絡が確認される二次孔心房中隔欠損を有する被験者を対象に、治験用具群 459 例、外科的修復群 155 例を用いた多施設共同非無作為化試験が行われ、その試験成績が添付された。本試験の主要有効性評価基準は 12 ヶ月目の閉鎖成功（12 ヶ月の来院時に外科的修復を要しない残存短絡が 2 mm 以内）、主要安全性評価基準は本品による心房中隔欠損の閉鎖に関連した主要合併症（デバイスまたは手技に関連する死亡、重篤な治療を要する不整脈、デバイス塞栓、タンポナーデを伴う心内膜液浸出、肺浮腫、再手術、外科創傷合併症）の発生率が 10%以下であること、及び本品による心房中隔欠損の閉鎖に関連した死亡率が 2%以下であることとして実施された。副次的有効性評価基準は、急性期（術直後）の技術的成功（デバイスの留置成功、もしくは外科的修復の完了）、手技的成功（技術的成功群において 2mm 以上の残存短絡を認めない）、24 時間後の閉鎖成功（手技的成功と同義）、早期（術後 30 日以内）の総合的閉鎖成功（留置を試みた被験者において、2mm 以上の残存短絡、主要な合併症、塞栓形成がなく、外科的再処置の必要がないこと）、6 ヶ月目の閉鎖成功、12 ヶ月目の総合的閉鎖成功、第二次有効性（主要合併症、治療を有する不整脈または外科的再処置のないこと）、入院日数と定め、評価した。

主要有効性評価基準である 12 ヶ月目の閉鎖成功率は治験用具群 98.5%、外科群 100% であり、統計的に同等であった ( $p=0.33$ )。主要安全性評価基準である主要合併症の発生率は治験用具群 1.6%、外科群 5.2%と、有意に低く ( $p=0.03$ )、心房中隔欠損の閉鎖に関連する死亡率がいずれも 0%と、いずれの群においても安全性評価基準を満たしていた。副次的有効性評価項目である急性期の技術的成功率は治験用具群 95.7%(423/442) であり、19 例が留置失敗例であった。急性期の手技的成功では、治験用具群 97.6%(413/423)、外科群 100%(154/154)であった。一方、早期の総合的閉鎖成功については、治験用具群 90.7%(401/442)、外科群 96.1%(148/154)であり、両群間に差が認められた ( $p=0.036$ )。しかし、治験用具群では技術的失敗の割合が多く、それを除いた場合は 96%となり、外科群と差は認められない。また、治験用具群の技術的失敗は、欠損孔が辺縁部に存在したために留置を断念した例、解剖学的構造上留置を断念した例といったものであり、留置手技中に留置を断念し治験用具を回収したことから、心房中隔欠損の治療への影響は大きくないものと考えられる。その他の副次的有効性評価基準のうち両群間に有意な差が認められたのは、入院日数であり、治験用具群 1.0 日、外科群 3.4 日 ( $p<0.001$ ) であったが、この点は侵襲性を反映した結果と考えられた。

これらの成績より、有効性である閉鎖成功率、残存短絡の有無などについては、治験用具群は外科群と比してほぼ同等であること、また安全性の評価項目である主要合併症の発生率については、治験用具群は外科群より低い数値を示すこと、及び基準に設定し

た基準値を下回ったことから、本品の臨床使用上の有効性、安全性が確認された。

海外臨床試験データを補完する目的で、米国の臨床試験とほぼ同じ患者の選択基準を満たす、二次孔心房中隔欠損の被験者を対象に、国内において 35 症例のオープン試験が行われた。有効性の評価として 1 年後の残存短絡の有無、安全性評価として製品に起因する不具合、合併症の有無を指標として評価した。1 年後の左右短絡の残存については、34 例中 33 例が完全閉鎖であり、安全性評価では 1 例に本品に起因する有害事象（房室ブロック）が発生した。これらの成績より本品は二次孔心房中隔欠損の経皮的治療に有用であると考えられた。

審査センターは臨床試験に関連した以下の内容について、申請者に見解を求めた。

1. 本試験は被験者の選択基準の異なる外科群との非無作為化試験として行われている。試験成績を外科群と比較して評価する妥当性について説明すること。
2. 本品を留置することにより、伝導路障害を発症することが考えられる。本臨床試験の成績、これまでの臨床経験から、このリスクを回避するためにとり得る対策について具体的に検討すること。

これらに対して、申請者は以下のように回答した。

1. 治験用具群の選択基準、除外基準は、外科群の基準に加え、欠損孔の大きさの制限や欠損孔の位置といった治験用具の留置が困難である病変が登録されないように配慮された基準が追加されている。しかし、追加された基準は外科群の成績に影響を及ぼすものではないことから、試験成績を外科群と比較することは妥当であると考えます。
2. 本品の留置による心臓伝導路に対する影響については、これまでの海外の使用経験では、明確な因果関係が確認できていないことから、伝導路障害に対するリスクを回避するためにとり得る対策は、本品との因果関係と共に今後検討すべき課題であると考えます。しかし、米国の臨床試験において AV ブロックの発症による術後のペースメーカ埋植例が 1 例認められたこと、及び心房中隔欠損症の合併症として不整脈がみられることから、本品留置後の不整脈に関して注意喚起することが必要であると考え、添付文書に追記することとした。

以上、海外の臨床試験において、主要有効性評価基準である 12 ヶ月の閉鎖成功率は、治験用具群は外科群と同等であり、副次的有効性評価に関しても、治験用具群の成績は、留置が不可能であった留置失敗例を除いて評価する限りでは、外科群と同等の有効性を示した。また、安全性については主要安全性評価基準の基準値を満たし、主要合併症の発症率としては、外科群よりも良好な成績を示した。これらの成績から、本品の有効性は外科群と同等であり、安全性については外科群よりも高い安全性が確認できた。本臨床試験において生じた 19 例の留置失敗例については、1 例を除いて経皮的に本品の回

収が行なわれている。これら留置失敗例の中には、欠損孔が辺縁部によっている、もしくは欠損孔の形状が歪であることなどから、留置を断念している例もある。また、たとえば留置が出来たとしても、残存短絡が生じること、その他の合併症の引き金となることが考えられる。このように、適応基準を遵守して実施した臨床試験においても、欠損孔の位置等が原因で、留置を断念している例があることから、本品を適応する患者の選択については、より注意深く取り扱うことが必要である。このため、申請書の使用目的に適応基準として、①欠損孔の径は 38mm を超えない、②Qp/Qs が 1.5 以上または、容量負荷による右室の拡張があること、③欠損縁から冠状静脈洞、房室弁及び右上肺静脈までの距離が 5mm 以上であること、④軽微な短絡がある場合に奇異性塞栓または心房律動異常といった臨床症状を持つ患者、これら 4 点を追記することにより、適応患者を明確にするとともに、十分に訓練された医師によってのみ本品の適応の可否を判断されるよう、使用医師を適切に限定することを承認条件とした。

心房中隔欠損については従来外科手術により治療しており、侵襲性は高いもののその手術成績は良好である。一方、本品による欠損孔の閉鎖術の侵襲性は低いものの、欠損孔の位置、大きさ、形状により適応できない場合もあることから、事前に経食道心エコーによる確認が重要である。また、留置手技も複雑で熟練した技術が必要であること、留置中に本品が脱落すると開心術に移行しなければいけないこと、患者の多くが乳幼児、小児であることから、総合機構としては、本品を安全に使用するためには、施設基準を設け、使用医師についても所定の基準を満たした医師に限定する旨を承認条件に課すことが必要であると考ええる。

総合機構は、以上の内容に関して審議した専門協議の議論を踏まえ、これらの臨床試験の成績から、本品の臨床使用上の有効性、安全性が確認されたとする申請者の見解を妥当なものと判断した。

#### 4. GCP に係る書面及び実地調査結果

GCP に係る書面及び実地調査の結果、一部試験計画から逸脱している症例があったが GCP 不適合とはせず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、経皮的にセプタロークルーダーを心房中隔欠損に留置し、欠損孔を閉鎖するものである。本品の臨床使用上の有効性、安全性を担保するために実施された国内及び海外の臨床試験によると、主要な有効性評価基準である 12 ヶ月後の心房中隔欠損の閉鎖成功率は、既存の治療法である外科的閉鎖とほぼ同等であり、安全性の評価項目である主要合併症は治験用具群の方が少なく、本品の開発時のコンセプトの 1 つである低侵

襲性を裏付ける成績であった。また、機械的な性能としては、■試験、■試験、本材料の物理的・化学的性質に関する資料、生体適合性に関する資料から、本品が心房中隔の欠損部に長期間留置された際に、十分に意図した性能を発揮することができ、その際に起こりうるリスクも許容範囲にあると考える。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、申請当初の使用目的である『本品は、経皮的に心房中隔欠損を閉鎖する器具であり、細い金属のワイヤーをメッシュ状に形成した円形の器具を欠損部分に留置する。対象疾患 二次孔心房中隔欠損』を、以下のように変更するとともに、次に示す承認条件を課すことにより、承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

本品は、細い金属のワイヤーをメッシュ状に形成した円形の器具及びその付属品であり、以下の適応基準を満たす患者の二次孔心房中隔欠損の欠損孔を経皮的に閉鎖するために使用する。

#### 適応基準

- ・ 欠損孔の径が 38mm を超えないこと
- ・ 肺体血流比（ $Q_p/Q_s$ ）が 1.5 以上または、容量負荷による右室の拡張があること
- ・ 欠損縁から冠状静脈洞、房室弁及び右上肺静脈までの距離が 5mm 以上であること
- ・ 軽微な短絡がある場合に奇異性塞栓または心房律動異常といった臨床症状を持つこと

#### 承認条件

1. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行なうとともに、登録症例については留置後 5 年間に生じる全ての重篤な有害事象を把握し、適切な措置を講じること。
2. 先天性心疾患のカテーテルインターベンションに関する十分な経験を有する医師が勤務し、経食道心エコーモニタリング、先天性心疾患の開心術ができる体制が整った医療機関で、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
3. 適切な教育プログラムを受講し、本品の有効性、安全性に関する十分な知識・経験を有する医師が使用するよう必要な措置を講じること。

なお、本品は新性能医療用具であるため、再審査期間は 3 年とすることが適当と考える。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。

本件は医療材料部会において審議されることが妥当であると判断する。