

## 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 ] : 機械器具 51. 医療用嘴管及び体液誘導管
- [ 一 般 的 名 称 ] : 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
- [ 販 売 名 ] : PDA 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 18 年 8 月 31 日
- [ 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 ] : 機械器具 51. 医療用嘴管及び体液誘導管  
[ 一般的名称 ] : 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材  
[ 販売名 ] : PDA 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 18 年 8 月 31 日

### 審査結果

本品は、ニッケル・チタニウム合金製の 72 本の形状記憶ワイヤーを編み込んだ自己拡張式のダクトオクルーダーを、デリバリーシステムによって経皮的に動脈管開存部に留置し、動脈管を閉鎖する機器である。

大動脈から肺動脈への短絡を認める動脈管開存症（PDA）患者を対象に、米国で多施設非無作為化臨床試験（24 施設 486 例）が行われた。486 例中ダクトオクルーダーが留置された 441 例に対し、12 ヶ月時の閉鎖有効性（心エコー図カラードップラー法によるシャントの有無）及び臨床的有效性（連続心雑音の有無）を有効性評価項目として評価し、留置時から試験終了時までの重篤及び主要な有害事象発生率を安全性評価項目として評価した。なお有効性及び安全性の客観性評価基準として、「閉鎖有効性あり 85%以上」、「臨床的有效性あり 95%以上」、「重篤及び主要な有害事象発生率 6%以下」を用いて判定した。

12 ヶ月評価時の閉鎖有効性ありは、233 例中 227 例（94.7%）であり、臨床的有效性ありは 100%であった。重篤な有害事象の発生率は 0.4%（不適切サイズの適用による外科処置を要するデバイス塞栓 1 例、感染による死亡 1 例）、重篤及び主要な有害事象発生率は 2.5%であった。また、12 ヶ月以上の追加フォローアップが得られた患者（361 名、平均 754.3 日、最長 7 年間）の全例で、PDA の完全閉鎖が確認された。以上の結果から、本品は従来の外科手術と比較して臨床上的有効性及び安全性に特段の問題を有さないと判断した。

本品の物理的な性能等については、*in vitro* での設計検証に関する試験等の非臨床試験によって評価され、特に問題がないとする試験成績が提出された。提出された添付資料の試験成績について実施した審査、及び専門協議の議論を踏まえ、以下の使用目的における本品の有効性及び安全性が確認できると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付した上で、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

以下の全てを満たす動脈管開存症に適用し、経皮的に動脈管を閉鎖するために使用する。

- ・動脈管の最小径が 2 mm 以上、12 mm 以下であること。
- ・肺血管抵抗 (PVR) 8 単位未満又は肺体血管抵抗比 (Rp/Rs) 0.4 未満であること。

#### 承認条件

1. 動脈管開存症に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、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. 先天性心疾患に対する経皮的血管内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が可能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 ]	中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
[ 販売名 ]	PDA 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 18 年 8 月 31 日
[ 申請時の使用目的 ]	本品は、動脈管開存症(PDA)に適用し、経皮的に動脈管を閉鎖するために用いる器具である。

### 2. 審議品目の概要

本品は、ニッケル・チタニウム合金（以下「ニチノール」という。）製の 72 本の形状記憶ワイヤーを編み込んだ自己展開式のダクトオクルーダーを、デリバリーシステムによって経皮的に静脈系より動脈管開存部を経て下行大動脈に進めた後、ダクトオクルーダーを展開させ引き戻し、動脈管開存部に留置することにより、動脈管を閉鎖する機器である。本品は、動脈管開存部に留置するダクトオクルーダー、ダクトオクルーダーを送達するために用いるデリバリーシステムから構成され、デリバリーシステムはダクトオクルーダーを目的部位へ送達するための (A) デリバリーシース、デリバリーシースへのオクルーダー挿入に用いる (B) ローディングデバイス、デリバリーシースの体内への挿入を容易にする (C) ダイレーター、ダクトオクルーダーに接合させ目的部位への送達及び留置に用いる (D) デリバリーケーブル及びプラスチックバイスから構成される (図 1)。

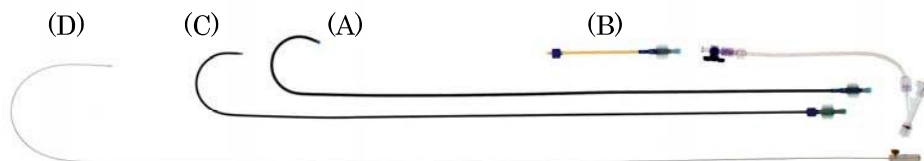


図 1 デリバリーシステム

ダクトオクルーダー部は、心房中隔欠損症 (Atrial septal defect、以下「ASD」という。) の治療に用いる医療機器である ASD 閉鎖セット (承認番号: 21700BZY00201000) の閉鎖栓 (セプタルオクルーダー) にて展開安定性等が検証されているニチノールワイヤーを用

いて形成され、ASD 閉鎖セットと同じく閉鎖効果を高める目的でポリエチレンテレフタレート製の繊維布（エンドパッチ）が縫いつけられている。ダクトオクルーダーは上面にフランジを有する凸型の形状をしており、閉鎖する血管系に合わせて、7種類のサイズがある（図2）。



図2 本体図（ダクトオクルーダー）

### 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】

動脈管開存症（Patent ductus arteriosus、以下「PDA」という。）は、胎生期の動脈管が出生後も閉鎖しない先天性心疾患であり、大動脈から肺動脈への短絡が生じ、肺及び左心系に負荷が生じる疾患で、中等度以上の短絡で心不全兆候が観察されることが知られている。PDAは、先天性心疾患の約8%を占める、もっともよく知られた先天性心疾患の一つであり、発生率は早産の新生児及び妊娠初期の母体風疹ウイルス感染において高いことが知られている。PDAの治療法として、外科手術と経皮的な閉鎖術があるが、外科手術は経皮的な閉鎖術に比して侵襲性が高いものの、汎用性があり閉塞が術後すぐに期待できること、閉鎖率が高い等、安定して良好な結果が得られることから、PDA閉鎖術の主流となっている。しかし、石灰化の強い開存等解剖学的形態から結紮が困難な場合や、癒着等の影響で外科的手術が難しい症例が存在する等、外科手術においても解決すべき問題が残されている。

一方、経皮的閉鎖術は数多く試みられてきたが、施術に時間と技術を要する、留置失敗

時には外科的な手技による回収を必要とする場合があること等から、依然として外科的 PDA 閉鎖術が主流である。しかし、経皮的 PDA 閉塞術は外科手術に比べ患者に対し低侵襲であること、外科的手術が困難な患者にとってはより安全性が高い方法であり、広く様々な病態の PDA に適応可能であれば、有用な治療方法であると考えられている。

そこで、本申請品目は、経皮的 PDA 閉鎖術の一般的な欠点である留置時の手技が複雑であること、留置時の位置決めが制御が困難であること、留置失敗時に器具の回収が不可能であること等を克服し、広く様々な病態の PDA に適応する、汎用性の高い PDA 塞栓用の機器として、心房中隔欠損に対する塞栓材である ASD 閉鎖セットの製品技術を応用し開発された。

#### 【外国における使用状況】

本品は、平成 20 年 10 月現在で、世界 56 の国、地域において使用されている。欧州では、平成 10 年 2 月に CE マークを取得し、販売を開始している。米国では、平成 15 年 5 月に承認を受け、その後、デリバリーシステム部の変更が、平成 19 年 4 月に承認された、本申請のデリバリーシステム部は変更後のシステムと同一である。

#### 【本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況】

平成 20 年 10 月までの集計によると、本品は世界で■■■■セットの販売実績があり、不具合は■■■件 (0.530%) 発生している。そのうち、重篤なものは死亡 (不適正使用による死亡■■件、本品との因果関係が不明な死亡■■件、合計■■件、0.004%) であり、本品の不具合としては、展開時の歪み (■■件、0.160%)、スクリュー不良 (■■■件、0.197%)、パッチ不良 (■■■件、0.020%) 等であった。

#### ロ. 仕様の設定に関する資料

PDA におけるオクリュージョンデバイスの性能、有効性及び安全性を確保する製造元規格に従い、無菌性保証水準、残留エチレンオキサイド濃度、エンドトキシン濃度、接合部強度 (ダクトオクルーダー (エンドマーカー部-ワイヤー部、エンドスクリュー部-エンドマーカー部、エンドスクリュー部-デリバリーケーブルねじ部)、デリバリーシステム (ケーブル部-ねじ部))、ニッケル溶出量、ニチノール腐食、耐久性、負荷試験、引張り試験の各項目について品目仕様が設定されている。

総合機構は、「ホ.性能に関する資料」中の製品仕様評価試験 (機械的特性) の結果を含め、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

安定性を示す資料として、デリバリーシステム部の■■年間の加速劣化試験の結果が提出された。加速劣化試験では、■■年実時間保存相当の加速劣化を受けた検体を用いて、品目仕

様に設定する項目について製品性能試験を実施し、■年間相当の加速劣化後も有効性及び安全性が変わらないとする試験成績が提出された。なお、ダクトオクルーダーの安定性試験については、同一原材料であり本申請品目と同様の形状である ASD 閉鎖セットの審査時に確認されているという理由で、試験成績の添付が省略された。

総合機構は、デリバリーシステム部の安定性試験において、加速劣化試験のみで実時間保存検体を用いた試験を省略した妥当性について、申請者に見解を求めたところ、申請者から以下のような回答を得た。

- ・ デリバリーシステム部に使用されている原材料の多くは ASD 閉鎖セットのデリバリーシステムと同一であり、既に安定性について確認された原材料であるが、デリバリーシースの ■■■■■ 及び ■■■■■ に用いられている、ポリエーテルブロックアミド、及びダイレーターの ■■■■■ に用いられている ■■■■■ について承認前例が確認できない。これらの原材料は化学的に安定なポリマーで、保管条件下での劣化反応は化学反応であり、その反応速度は温度に依存することが知られている。よって、当該加速条件による加速劣化試験により、デリバリーシステムの長期安定性が予測可能である。

この回答に対し総合機構は、ポリエーテルブロックアミド及び ■■■■■ は化学的に安定なポリマーであり、エチレンオキシドガスに対しても比較的安定であること、及び安定性が確認されていない原材料の使用部位、求められる性能等を考察し、当該加速劣化試験により、滅菌後の有効期間を 3 年とする申請者の見解を妥当なものとして判断した。

本品は動脈管に留置される製品であることから、耐久性に関する評価が必要であるが、同一の原材料を用いた類似製品である ASD 閉鎖セットのセプタルオクルーダーについて実施した耐久性試験の成績から、本品の耐久性は担保可能であるとして、本申請においては資料の添付が省略されている。

総合機構は、ASD 閉鎖セットのセプタルオクルーダーの耐久性データが本品のダクトオクルーダーに外挿可能であると判断した妥当性について、申請者に見解を求めたところ、申請者から以下のような回答を得た。

- ・ ASD 閉鎖セットのセプタルオクルーダーの耐久性試験の成績から、ダクトオクルーダーの耐久性を担保するために考慮すべき主要因は、原材料、■■■■■、留置部位の解剖学的特性の 3 点と考える。両者において原材料は全て同一であり、■■■■■ は本品の方が小さく柔軟性が向上しているため、受ける力学的なストレスは本品の方が小さいことが推察される。また、ダクトオクルーダーは動脈管に留置されることから、デバイスに対するストレスは心房中隔に留置されるセプタルオクルーダーと比較すると小さく、求められる耐久性はセプタルオクルーダーと比較し低いと

考える。また、ASD 閉鎖セットと同様に、形状記憶合金であるニチノールワイヤーが使用されており、たとえ破断が起こった場合でもダクトオクルーダーの形状は保持されることが示唆される。以上より、本品の耐久性は、ASD 閉鎖セットのセプタルオクルーダーの耐久試験により担保可能であると判断する。

この回答に対し、総合機構はダクトオクルーダーにかかる負荷は ASD 閉鎖セットより小さいと想定されること、ニチノールワイヤーが形状記憶合金としての特性を有すること、及び本品の使用においては、留置初期に形状を保持することが最も重要であること等を考察し、本品の耐久性に対する申請者の見解を妥当なものと判断した。

総合機構は、以上の結果から、安定性及び耐久性に関する資料について了承した。

## 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】

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的、化学的試験及び生物学的安全性試験の各結果が提出された。

物理的、化学的試験として、ダクトオクルーダー（本体）の負荷試験、エンドトキシン試験が行われ、すべて仕様に適合する結果が提出された。

また、本申請品目と同等のニチノール使用量及び類似形状をもつ ASD 閉鎖セットの承認時に確認されているという理由で、ダクトオクルーダーのニッケル溶出量試験及びニチノール腐食試験、残留エチレンオキサイドガス濃度試験については添付が省略された。

生物学的安全性試験は、ISO10993 に従い、デリバリーシステムについて、細胞毒性試験、皮膚感作性試験、血液適合性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験が行われ、いずれも問題ないとする試験成績が提出されている。

また、本申請品目と同一原材料を用い、使用部位も類似の ASD 閉鎖セットにおいて、生物学的安全性は担保されているという理由で、ダクトオクルーダーについての生物学的安全性試験の添付が省略された。

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。



#### 【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能に関する資料として、ダクトオクルーダーの性能特性を検証する、  
試験、引張り試験（エンドマーカークワイヤーブレイド間、エンドマーカークエンドスクリュー間、エンドスクリューデリバリーケーブル間）、デリバリーシステム部の性能特性を検証する、破断強度試験（  
）、  
試験、  
試験、  
試験が行われ、その試験成績が提出された。  
また、操作性、及びダクトオクルーダー部のポリエステル製エンドパッチの臨床使用上の性能特性を確認するための動物試験（イヌ、動脈管）が行われ、その試験成績が提出された。

ダクトオクルーダーにおいて留置ミスが起きた場合、シースへの引き戻し及び再留置が必要となるが、ダクトオクルーダーの  
より、引張り試験の規格値を設定し、その規格を満たしたことから、シースへの引き戻し等に対しても十分な強度を持つことが示された。その他、性能を裏付ける試験について、いずれも規格値を満たし、特段の問題がないとする成績が添付された。

成犬 32 頭に対し、外科的に下行大動脈－主肺動脈間に細い管（異種イヌ頸動脈又はポリテトラフルオロエチレン製人工血管）を縫合することにより人工的に作成した動脈管を用いて、生体内における操作性、エンドパッチの性能試験が行われた。32 頭のうち、動脈管の作成が成功した 19 頭に対し、6 頭にポリエステル製エンドパッチを充填した試料を、残り 13 頭にはエンドパッチ非充填試料を経皮的に留置した。ポリエステル製エンドパッチを充填した試料について、留置に成功した全てのイヌ（5 頭）において動脈管は 30 分以内に閉塞し、閉塞に要する時間は有意に短かった。閉鎖術後 1 ヶ月及び 3 ヶ月後で病理解剖が行われ、閉鎖に成功した全頭において基質化が確認され、短絡の開口部両側には新生内膜が認められた。以上より、本品の留置における操作性、及びエンドパッチの有用性が確認された。

総合機構は、以上の性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これらの試験成績から本品の性能が担保されるとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえて承した。

#### へ、リスク分析に関する資料

ISO 14971：2000 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

製造方法に関する資料として、滅菌パラメーターに関する資料、及び工程内の検査項目に関する資料が提出され、何れも本品の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. 臨床試験に関する資料

臨床使用上の有効性及び安全性を評価することを目的として、血管造影法又は心エコー検査により大動脈から肺動脈への短絡を認める動脈管開存症患者を対象に、多施設非無作為化臨床試験（米国 24 施設 486 例）が行われた。解剖学的理由等により機器の留置が行われなかった 45 例を除外し、ダクトオクルーダーが留置された 441 例に対し、12 ヶ月時の閉鎖有効性（心エコー図カラードップラー法によるシャントの有無）及び臨床的有效性（連続心雑音の有無）を主要有効性評価項目、留置時から試験終了時までの重篤及び主要な有害事象発生率を主要安全性評価項目として本品の有用性を評価した（図 3）。客観的性能基準を、既存の外科的治療成績、及びカテーテル治療成績の文献レビューを基に策定された PDA 閉鎖デバイスのための客観的性能基準（OPC）に基づき<sup>1)</sup>、閉鎖有効性は、カラードップラーにより評価した動脈管の完全閉塞が認められた症例が有効症例の 85%以上、臨床的有效性は連続心雑音を認めない患者が有効症例の 95%以上、安全性評価は全期間における本品に関連する重篤及び主要な有害事象の発生率が 6%以下と定義し、客観的性能基準を満たした場合、本品は有効かつ安全であると判定した。

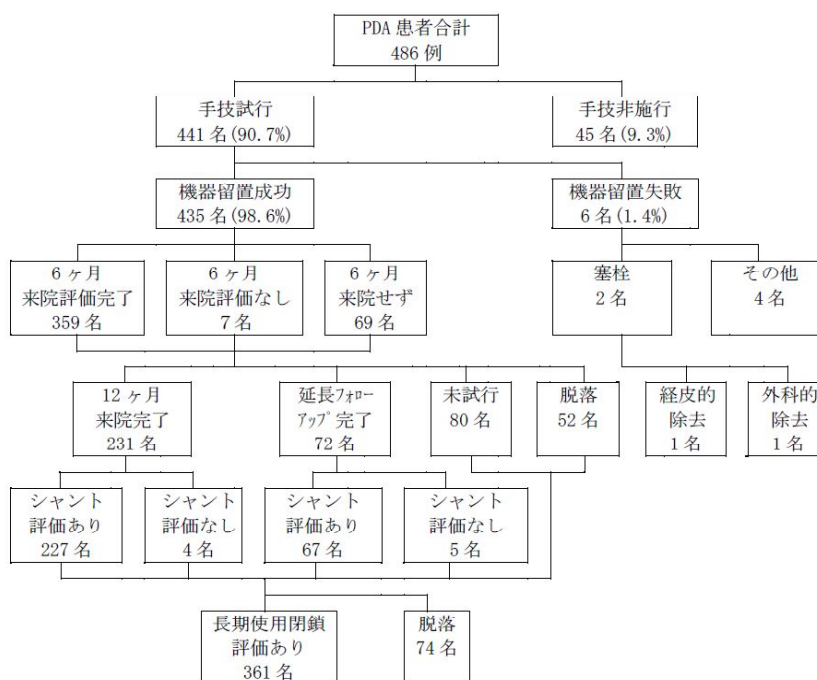


図 3 症例数内訳

本品による閉鎖有効性については、ダクトオクルーダーを留置した 435 例のうち、留置 12 ヶ月後に来院しシャントの評価を受けた 227 例と留置を試みたが失敗した 6 例の合計 233 例を対象とし、経胸壁心エコー検査により動脈管の状態を評価した。6 例の留置不成功例は急性期における手技の不成功であり、ダクトオクルーダーの留置は行われていないが、以後の解析では不成功例と見なした。233 例中 227 例（94.7%）の患者において動脈管が完全閉鎖しており、本品は有効であると評価された。本品の臨床的有効性を、留置 12 ヶ月後に連続心雑音について検査を実施した 225 例を対象として評価した。225 例中全ての患者において連続心雑音が認められず、本品は有効であると評価された（表 1）。

表 1 主要有効性評価結果

	症例数	%		症例数	%
閉鎖有効性					
あり	227/233	(97.4%)	なし	6/233	(2.6%)
臨床的有効性					
あり	225/225	(100%)	なし	0/225	(0%)

表 2 その他の有効性評価項目

	症例数	%		症例数	%
機器留置成功					
成功	435/441	(98.6%)	失敗	6/441	(1.4%)
術後閉鎖有効性					
あり	330/441	(74.8%)	なし	105/441	(23.8%)
			機器留置失敗	6/441	(1.4%)
退院前閉鎖有効性					
あり	384/439	(87.5%)	なし	55/439	(12.5%)
6ヶ月有効性					
閉鎖有効性					
あり	350/359	(97.5%)	なし	9/359	(2.5%)
臨床的有効性					
あり	356/357	(99.7%)	なし	1/357	(0.3%)
持ち越し閉鎖有効性（各症例のフォローアップが得られた最後の時点での有効性評価）					
持ち越し閉鎖成功	426/435	(97.9%)	シャント残存	9/435	(2.1%)
長期使用閉鎖有効性（12ヶ月以降の追加フォローアップで得られた有効性評価）					
あり	361/361	(100%)	なし	0/361	(0%)

その他の有効性評価項目に関する試験成績を表 2 に示す。機器留置成功、術後閉鎖有効性、退院前閉鎖有効性、6 ヶ月閉鎖有効性及び臨床的有効性、持ち越し閉鎖有効性の項目が評価され、何れの評価においても、本品の有効性が示された。

本臨床試験で 486 例中 435 例にダクトオクルーダーが留置されたものの、12 ヶ月時点では、閉鎖有効性は 227 例、臨床的有効性は 225 例の評価に留まっているが、その後、12 ヶ月以後の追跡調査の成績により、最終的には 435 例中 361 例（83.0%）の追跡データ（平均 754.3 日、最長 7 年間）が提出され、長期使用閉鎖有効性として評価した。長期閉鎖有

効性が評価された、361 例全例において、動脈管の完全閉鎖が認められ、本品の長期的な有効性が示された（表 2）。

本品の安全性を、ダクトオクルーダーの留置を試みた 441 例を対象に解析した。PDA 手技試行群において発生した死亡を含む重篤な有害事象は 2 例（2 件）でみられ、1 例は本品との因果関係は証明されていないが、血液培養により感染が認められ治療中止の決定後 4 日目に死亡した症例であり、1 例は不適切サイズの適用により外科的な処置を必要としたデバイス塞栓であった。441 例中の主要な有害事象は 9 例（10 件）でみられ、内訳は偽動脈瘤 2 件、肺動脈の部分的閉鎖 2 件、輸血を必要とする出血 2 件、血圧不安定 1 件、末梢パルスの損失 1 件、デバイス上の血栓、経皮的に回収可能なデバイス塞栓 1 件であった。以上のことから、441 例中の重篤及び主要な有害事象発生率は 2.5% であり、安全性のエンドポイントである 6% を下回っていたことから、本品は安全であると評価された（表 3）。

表 3 重篤及び主要な有害事象

	発現数	%		発現数	%
<b>重篤な有害事象</b>					
死亡	1/441	(0.2%)	外科処置を要する塞栓	1/441	(0.2%)
<b>主要な有害事象</b>					
偽動脈瘤	2/441	(0.5%)	肺動脈の部分的閉鎖	2/441	(0.5%)
輸血を要する出血	2/441	(0.5%)			
高血圧	1/441	(0.2%)	デバイス上の血栓	1/441	(0.2%)
大腿動脈パルスの損失	1/441	(0.2%)	経皮的除去を伴う塞栓	1/441	(0.2%)
重篤/主要な有害事象総数	11/441	(2.5%)			

#### 【本臨床試験の評価基準について】

本臨床試験では、有効性評価の基準を閉鎖有効性あり 85% 以上、臨床的有效性あり 95% 以上、安全性評価の基準を重篤及び主要な有害事象の発生率が 6% 以下と設定し、評価が行われている。総合機構は、本邦における PDA の既存の治療法の有効性及び安全性を踏まえ、当該基準の数値が妥当であるか申請者の見解を求めたところ、申請者から以下のような回答を得た。

- ・ 本臨床試験における有効性及び安全性評価項目は、PDA 閉鎖デバイスのための OPC に基づき設定されたが、当該 OPC は内科及び外科学会の代表者によるアドバイザー委員会にて、既存の外科的治療成績、及びカテーテル治療成績の文献レビューを基に策定されたものである。

本邦における外科的治療の再疎通率は、3% と報告されており<sup>2)</sup>、海外においても、外科的な PDA の結紮手術を受けた 145 例中 4 例に再疎通が認められ、再疎通率は 2.8% であったとの報告があり<sup>3)</sup>、本臨床試験における、12 ヶ月時の閉鎖有効性 97.4% 及び臨床的有效性 100% は、既存療法の有効性と比較しても、同等又はそれ以上の有効性を有していると判断されることから、本評価は妥当であると考えられる。

一方、本邦における外科的療法の有害事象発生率は、人工心肺を用いない閉鎖術で死亡率 1.3%、人工心肺を用いた閉鎖術で死亡率 2%と報告<sup>4)</sup>されている。一方、コイルを用いたカテーテル治療の有害事象発生率は、2003 年の全国集計<sup>5)</sup>にて死亡例は認められないものの、4~7%のコイル落下症例が認められている。本臨床試験において、死亡は 1 例 (0.2%)、重篤及び主要な有害事象発生率は 2.5%であり、既存療法の有害事象発生率と比較しても、同等又はそれ以上の安全性を有していると判断されることから、本品の臨床上的有効性及び安全性は担保できると考える。

総合機構は、本品の使用が想定される動脈管径の PDA については、従来血管内治療はほとんど行われていないことを踏まえ、外科治療だけでなく血管内治療の成績を用いて設定されている OPC に対する比較評価により、本品の有効性及び安全性を評価するのは困難であると考え、本品の臨床試験成績は本邦における外科療法の文献報告と比べ同程度であることが示されていることから、本品の臨床上的有効性及び安全性は、外科治療に劣るものではないと判断する。

#### 【本品の適応について】

PDA の標準的治療である外科的治療は、安全性が高い治療であることから、本品においてはより高い安全性と手技の確実性が求められる。そのためには、本品の安全性を高めるためのデバイス選択、及び解剖学的適応の選択が適切になされることが重要と考え、総合機構は以下の通り申請者の見解を求めた。

1. 本品による重篤な有害事象として報告されているデバイス塞栓の原因とその対策について説明すること。
2. 本臨床試験に登録された症例の動脈管の解剖学的形態と有効性及び安全性の関係について考察すること。

これらに対し、申請者から以下のような回答を得た。

1. デバイス塞栓を認めた症例は、縮窄を引き起こす可能性が懸念されたため、適切なサイズより小さいダクトオクルーダーが選択された結果、リリース直後に左肺動脈を塞栓したものである。複数のカテーテル及びスネアを用いてデバイスの回収を試みたが、不成功であり、外科的にデバイスの摘出及び PDA の結紮が実施された。患者は 7 日後に退院し、状態は良好であった。本症例のデバイス塞栓は、動脈管径に対しサイズの小さいダクトオクルーダーを留置したことが原因であると考えられる。動脈管の最小径よりも 2mm 大きな径を持つデバイスの留置を推奨しており、適切なサイズを留置することにより本症例のような有害事象を防止できると考える。
2. 本臨床試験において、登録された 486 例について、留置成功例、留置失敗例及び留置を試みなかった症例の 3 群につき、開存していた動脈管の径（最小径、最大径）及び長さの平均値を比較した。

留置未施行例は、動脈管径が細く本品の留置が困難であった症例であり、塞栓コイルを用いて経皮的に閉鎖された。未施行例の動脈管最小径の平均値は  $1.7 \pm 0.2 \text{ mm}$  であり、他の 2 群に比べ細かった。留置失敗例の動脈管径、長さは他の 2 群より大きい傾向が認められるものの、留置失敗の原因は下行大動脈の血管径が小さい、又は膨大部がない動脈管であった等の、動脈管径、動脈管の長さの問題よりも、デバイスを留置するにあたっての解剖学的な問題が大きいものと思われる。以上より、少なくとも  $2 \text{ mm}$  以上の最小径を有し、留置を妨げる上述のような解剖学的な問題がない場合には、ダクトオクルーダーを安全に留置可能であると考えられる。

短い動脈管においては、留置したダクトオクルーダーが肺動脈内に突出し、肺動脈を閉塞する可能性を有する。よって、ダクトオクルーダーが肺動脈内へ  $3 \text{ mm}$  以上突出している場合、又はダクトオクルーダーが肺動脈内腔の半分以上を占める場合にはダクトオクルーダーを留置せずに回収する旨を添付文書の警告に記載する。

総合機構は、本品を安全に留置するためには、最小径が  $2 \text{ mm}$  以上であることが必要であることから、使用目的に適応として追記することが妥当であると判断した。加えて、本品は動脈側にフランジを有し、動脈圧により動脈管内に固定されるという特性上、より安全にダクトオクルーダーを留置する条件として、適応に『肺血管抵抗 (PVR) 8 単位未満又は肺体血管抵抗比 (Rp/Rs) 0.4 未満であること。』を追記することが妥当であると判断した。また、留置したダクトオクルーダーが肺動脈を閉塞することを予防するために、添付文書の警告欄に『ダクトオクルーダーが肺動脈内へ  $3 \text{ mm}$  以上はみ出しているか、肺動脈内腔の半分以上を占める場合は回収すること。』と記載することが妥当であると判断した。

なお、本品の安全な使用には適切なデバイスのサイズ選択、適応となる解剖学的形態の選択及び PDA に対する専門的な知識が必須であることから、教育講習等により十分な知識、経験を有する医師によって本品が使用されることが重要であると考え。また、本品の使用により、デバイス塞栓等のような緊急の外科的処置を必要とする有害事象が発生する可能性があることから、本品は外科的処置等の対応が可能な体制が整った医療機関において使用されることが必須と考える。

#### 【本品の長期的な有効性及び安全性について】

総合機構は、本品について実施した追加フォローアップの詳細について、申請者に説明を求めたところ、申請者から以下のような回答を得た。

長期的な有効性及び安全性について検証するため実施した追跡調査において、有害事象に関しては、留置後約 2 年 11 ヶ月に胃がんによる死亡症例 1 例が報告され、留置 6 年後のダクトオクルーダー留置部位とは異なる部位での肺動脈狭窄例 1 例が報告されたが、いずれもデバイスとは因果関係のない有害事象と判定された。追加フォローアップにおいて特段の問題はなかったことから、長期的な有効性及び安全性について問題ないと考える。

総合機構は、臨床試験のフォローアップにおいて、435 例中 361 例（83.0%）の評価が行われ、平均で約 2 年、最大 7 年の有効性及び安全性が確認されたことから、現時点で長期的な有効性及び安全性に対する懸念は大きくないものと判断する。しかしながら、現時点では本品の長期成績を評価するに足る十分なデータが出ていないこと、本品は体内に永年留置するという特性上、慎重に追跡することが重要であることから、承認条件として、『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。』を付すことが妥当と考える。

また上述のとおり、本臨床試験の成績が本邦の外科治療成績に劣らないことが確認できたものの、外科治療に比べ長期的な有効性及び安全性が確立していないこと、解剖学的形態によって本品の治療が困難になる場合があることなどを鑑みると、本品を使用する際には、院内の外科治療を行うスタッフとともに、外科治療の選択を含め、患者にとって最適な治療が選択されるよう適切な措置をとることが望ましいと考え、添付文書において注意喚起することが必要と考える。

総合機構は、以上の臨床試験に関する資料から、本品の臨床使用上の有効性及び安全性が担保できるとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。

#### 4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係わる適合性調査結果

##### 【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 項第 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、特に問題を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 に係わる書面及び実地調査の結果】

薬事法第 14 項第 5 項の規定に基づく GCP に係わる書面調査を実施し、問題を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。

##### 【QMS に係わる書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第 14 項第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題となる事項はないと判断した。

## 5. 総合評価

本品は、ダクトオクルーダーをデリバリーシステムによって経皮的に動脈管開存部に留置し、閉鎖する器具である。本品の審査における論点は、PDA が外科治療によって比較的 safely に治療されている現状を踏まえ、長期的な有効性及び安全性に関する情報が十分得られていない本品を用いて PDA を治療することが妥当と判断されるために必要な条件を、どのように定めることが適切であるかであった。以上の論点を含め、専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

1. 提出された臨床試験において見られた、不適切なサイズの本品の留置によると思われるデバイス塞栓の防止等、本品の適応を適切に選択するために、PDA に関する専門的な知識が必要であることから、教育講習等により十分な知識、経験を有する医師によって本品が使用されることが必須と考える。従って、承認条件として『動脈管開存症に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、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。』を付すことが妥当と考える。
2. 提出された臨床試験における重篤及び主要な有害事象の発生率は 2.5% であり、本品の安全性は臨床上許容できる範囲であると判断した。しかし、デバイスの脱落、デバイス塞栓等による合併症を重症化させないためには、外科的な手技によるデバイス摘出等、早急な対策が必要となる。従って、承認条件として『先天性心疾患に対する経皮的血管内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が可能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。』を付すことが妥当と考える。
3. 本品はニチノール製のダクトオクルーダーを動脈管開存部に永久留置することにより治療する機器であるため、長期的な有効性及び安全性が担保される必要がある。現時点で得られている長期的な追跡調査による情報からは、長期的に本品の有効性及び安全性が懸念される成績は得られていないものの、本品の特性上、長期的な有効性及び安全性については、慎重に追跡することが重要であると考えられる。従って、承認条件として、『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。』を付すことが妥当と考える。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す使用目的で、以下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

以下の全てを満たす動脈管開存症に適用し、経皮的に動脈管を閉鎖するために使用する。

- ・動脈管の最小径が 2 mm 以上、12 mm 以下であること。
- ・肺血管抵抗 (PVR) 8 単位未満又は肺体血管抵抗比 (Rp/Rs) 0.4 未満であること。

#### 承認条件

1. 動脈管開存症に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、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. 先天性心疾患に対する経皮的血管内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が可能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、本品は高性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であると判断する。

#### 引用文献

- 1) Multiorganization Advisory Panel to FDA for Pediatric Cardiovascular Devices. Proposed Standards for Clinical Evaluation of Patent Ductus Arteriosus Occlusion Devices. Catheter Cardiovasc Interv. 2000; 51: 293-6.
- 2) 西島早見, 美馬暉清. 動脈管開存症に関する検討. Jpn Circ J.1970; 34: 1159.
- 3) Yanagni-Angate H, Tanauh Y, Ake E et al. Surgical treatment of patent ductus arteriosus (PDA). Analysis of 145 cases operated on in Abidjan (Cote D'Ivoire). West Afr J Med. 1995; 14(1): 43-5.
- 4) 越後茂之, 角 秀秋, 富田 英, 他. 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005-2006年度合同研究班報告). Circ J.2007; 71(suppl IV): 1115-89.
- 5) 小野安生. JPIC アンケート集計からみた小児カテーテルインターベンションの変遷と最近の傾向. JPIC News Letter. 2004; 10: 17-24