

平成30年6月29日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

- [類別] 機械器具 29 電気手術器
[一般的名称] ラジオ波焼灼システム
[販売名] Cool-tip RFA システム E シリーズ
[申請者] コヴィディエンジャパン株式会社
[申請日] 平成29年12月25日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

平成30年6月29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。

本承認申請については、使用成績評価の対象に指定せず、次の条件を付した上で、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。

本製造販売承認申請の承認条件

無心体双胎に対するラジオ波焼灼術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 30 年 6 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、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 29 電気手術器
- [一般的名称] : ラジオ波焼灼システム
- [販 売 名] : Cool-tip RFA システム E シリーズ
- [申 請 者] : コヴィディエンジャパン株式会社
- [申請年月日] : 平成 29 年 12 月 25 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

[類 別] : 機械器具 29 電気手術器
[一般的な名称] : ラジオ波焼灼システム
[販 売 名] : Cool-tip RFA システム E シリーズ
[申 請 者] : コヴィディエンジャパン株式会社
[申請年月日] : 平成 29 年 12 月 25 日

【審査結果】

Cool-tip RFA システム E シリーズ（以下「本品」という。）は、肝腫瘍の一部または全体、並びに無心体双胎における無心体への血流遮断を目的とした凝固及び焼灼を行うラジオ波焼灼システムであり、凝固及び焼灼する組織を穿刺するために使用するアクティブ電極、アクティブ電極に電源を供給するジェネレータ本体等から構成されている。無心体双胎では、健常である胎児（以下「ポンプ児」*という。）が、無心体（臓器構造を有さず体外では成育しない組織塊）に対し、胎盤内の異常な血管吻合を通じて血液を供給することがあり、進行すればポンプ児は過剰な心負荷から心不全に至り死亡する。本品は、既に「肝腫瘍の一部または全体」に対する適応を平成 23 年 8 月 2 日に取得している（承認番号：22300BZX00335000）。今般の申請（製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。））は、「無心体双胎における無心体への血流遮断」に対する適応追加が目的である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料が提出され、特段問題がないことが示された。物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、並びに安定性及び耐久性に関する資料については、初回承認時に提出された資料により本適応に対する評価が可能であるため、省略された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、無心体双胎に対して治療を行わない場合（以下「待機的管理」という。）のポンプ児の予後を記した文献 13 報、無心体双胎に対して本品を含めた類似機器によるラジオ波焼灼術（Radio Frequency Ablation：以下「RFA」という。）が実施されたことを記した文献 12 報（のべ 710 例）に基づく臨床評価報告書が提出された。有効性について、①待機的管理でのポンプ児の生存率は 42.9%であったとの報告がある一方、本品を含めたラジオ波焼灼システムによる RFA を実施した症例において、ポンプ児の生存率は約 80%以上との報告があること、及び②本邦で本品による RFA を実施した症例の 88%（22/25 例）でポンプ児が生存に至ったとの報告があること、からポンプ児の救命に対する本品の有効性が示された。また、安全性について、母体に対する有害事象としては対極板貼付部位の熱傷及び感染症が、ポンプ児に対する有害事象としては前期破水及び早産が主に報告されている。母体の対極板貼付部位の熱傷は、対極板の位置、枚数及び剥がれに注意することで予防でき、感染症は、消毒及び抗生物質投与でリスク低減が可能と考えられた。本品の使用により、前期破水及び早産が一定程度発生するリス

* 正常な胎児の心臓が、無心体へ血流を供給するポンプの役割を果たしてしまうことから、正常な胎児を「ポンプ児」と呼ぶ。

クは避けられないが、治療適応のある症例で待機的管理を行ったポンプ児の予後は非常に悪いとする報告もあることから、臨床的に許容可能であると判断した。

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。）は、提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、無心体双胎が希少な疾患であることに鑑み、関連学会が作成する適正使用指針を遵守して本品が使用されるのであれば、無心体双胎のポンプ児に対する救命デバイスとして、本品のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

以上、総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を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

本システムは、以下のような経皮、腹腔鏡下及び開腹術での組織凝固及び焼灼に使用する。

- 肝腫瘍の一部または全体の凝固及び焼灼

また、本システムは、以下のような経皮での組織凝固及び焼灼に使用する。

- 無心体双胎における無心体への血流遮断を目的とした凝固及び焼灼

承認条件

無心体双胎に対するラジオ波焼灼術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

以上

審査報告

平成 30 年 6 月 6 日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 29 電気手術器
[一般的名称] : ラジオ波焼灼システム
[販売名] : Cool-tip RFA システム E シリーズ
[申請者] : コヴィディエンジャパン株式会社
[申請年月日] : 平成 29 年 12 月 25 日
[申請時の使用目的] : 本システムは、以下のような経皮、腹腔鏡下及び開腹術での組織凝固及び焼灼に使用する。
- 肝腫瘍の一部または全体の焼灼
また、本システムは、以下のような経皮での組織凝固及び焼灼に使用する。
- 血流を有する無心体双胎に対する胎児治療を目的とした焼灼

[目 次]

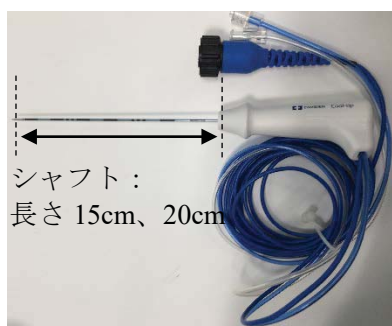
1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	7
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	7
ロ. 設計及び開発に関する資料	10
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	11
ニ. リスクマネジメントに関する資料	12
ホ. 製造方法に関する資料	12
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	12
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	23
3. 総合評価	24

[略語等一覧表]

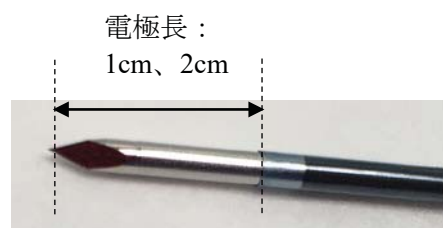
略語	英語	日本語
RFA	Radio Frequency Ablation	ラジオ波焼灼術
TRAP sequence	Twin Reversed Arterial Perfusion sequence	—
SMFM Clinical Guideline	Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Guideline	—
MFICU	Maternal-Fetal Intensive Care Unit	母体胎児集中治療室

1. 審議品目の概要

Cool-tip RFA システム E シリーズ（以下「本品」という。）は、肝腫瘍の一部または全体、並びに無心体双胎における無心体への血流遮断を目的とした凝固及び焼灼を行うラジオ波焼灼システムであり、凝固及び焼灼する組織を穿刺するために使用するアクティブ電極、アクティブ電極に電源を供給するジェネレータ本体等から構成されている（図1）。無心体双胎は、健常である胎児（以下「ポンプ児」*という。）が無心体（臓器構造を有さず体外では成育しない組織塊）と子宮内で共存する状態をいう。ポンプ児が胎盤内の異常な血管吻合を通じて無心体に血液を供給する病態（Twin Reversed Arterial Perfusion sequence（以下「TRAP sequence」という。））を呈する場合、進行すればポンプ児は過剰な心負荷から心不全に至るため、ポンプ児救命のためには無心体への血流を遮断する必要がある。本治療は、超音波ガイド下において、本品のアクティブ電極のシャフト部分を母体腹壁から穿刺し、子宮腔内まで進め、さらに無心体の臍帯付着部周囲を穿刺しシャフト先端部よりラジオ波にて凝固及び焼灼を行い、ポンプ児から無心体への血流を遮断する（図2）。アクティブ電極のシャフト先端部は、図1アクティブ電極（シャフト先端部）のように針形状を有しており、焼灼範囲に応じて2種類の電極長（1cm、2cm）を使い分けることができる。また、アクティブ電極は、母体腹壁から無心体までの距離に対応できるように、2種類のシャフト長（15cm、20cm）がある。



アクティブ電極（全体）



アクティブ電極（シャフト先端部）



ジェネレータ本体

図1 本品の外観

・寸法、質量

高さ	幅	奥行き
235mm	433mm	475mm

・電氣的定格

電源電圧	周波数	電源入力
100-120/220-240VAC	50/60Hz	385W

・ラジオ波の仕様

作動周波数	電力出力特性	タイマ設定
472kHz±1%	最大 200W	0～30分

* 正常な胎児の心臓が、無心体へ血流を供給するポンプの役割を果たしてしまうことから、正常な胎児を「ポンプ児」と呼ぶ。

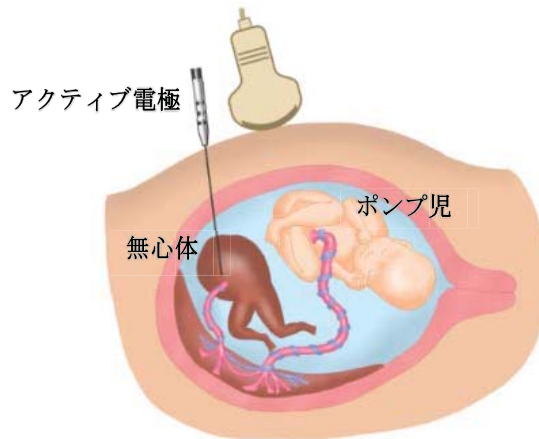


図2 無心体双胎に対するRFA

本品は、平成23年8月2日に「肝腫瘍の一部または全体」に対する適応で承認され（承認番号：22300BZX00335000）、今般、「血流を有する無心体双胎」に対する適応を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。）が行われた。本一変申請において、本品の仕様及び構成品に変更はない。

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本一変申請において、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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

無心体双胎は、一般的にいう双生児のうち、一絨毛膜性双胎（双生児が一つの胎盤を共有する状態）に発症する特有の病態で、健常であるポンプ児が、無心体と子宮内で共存する状態をいう。無心体はヒトとしての臓器構造を有さず、体外では成育しない組織塊であり、胎盤内の動脈-動脈吻合血管及び静脈-静脈吻合血管を通じて、ポンプ児から血液を供給され、持続的に増大することがある。このような病態を TRAP sequence と呼ぶ。ポンプ児は、自身の体循環以外に無心体にも血液を供給するため、心負荷が増大し、重症な場合は高拍出性心不全から胎児死亡・新生児死亡となる。

無心体双胎の発生頻度は全出生の1/35,000と報告されており、年間約100万人が出生する日本では約30症例/年の発生数となる。このうち本品の治療の適応となる症例は、15~20症例/年程度である。

1990年代以降から、ポンプ児を救命するため、ポンプ児の心負荷の原因となっている無心体への血流を物理的に遮断する治療が実施されるようになった。無心体双胎に対する治療としては、

主に、胎児鏡下でバイポーラ鉗子を用いて臍帯の血流を遮断する「臍帯血流遮断術」と、ラジオ波又はレーザーを用いて無心体内の血流を遮断する「無心体凝固術」に分けられる。無心体凝固術のうち、海外及び本邦においては、ラジオ波を用いたラジオ波焼灼術（Radio Frequency Ablation：以下「RFA」という。）が現在の主流となっている。無心体双胎に対する RFA は、国内外の産婦人科学・胎児医学に関する教科書、ガイドライン等に記載されている治療法で、「産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017（日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編）」（以下「産婦人科診療ガイドライン（2017）」という。）ⁱⁱ及び「Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis（2015）」（以下「SMFM Clinical Guideline（2015）」という。）ⁱⁱⁱでは、無心体双胎に対して RFA が推奨されているが、本邦において、無心体凝固術を目的とする RFA 用の医療機器は承認されておらず、適応外で使用されている。

本品は、組織の凝固及び焼灼を目的としたラジオ波焼灼システムとして開発され、本邦においては「肝腫瘍の一部または全体」に対する適応を平成 23 年 8 月 2 日に取得している（承認番号：22300BZX00335000）。今般、本邦において無心体双胎に対する適応拡大が望まれている現状に鑑み、本品の肝腫瘍に対する組織凝固技術が無心体双胎に応用するため、本品の適応拡大に関する一変申請が行われた。

なお、本申請については、日本胎児治療学会、日本産科婦人科学会及び日本周産期・新生児学会より早期導入の要望書が提出されている。

(2) 国内外における使用状況

本邦では、本品は「経皮、腹腔鏡下及び開腹術での肝腫瘍の一部または全体の凝固及び焼灼」を使用目的とした承認を平成 23 年 8 月 2 日に取得している。欧州では、表 1 に示す使用目的で許認可を取得している。

表 1 欧州での適応と許可年月日

地域名	使用目的	許可年月日
欧州	経皮的、腹腔鏡下、開腹手術中の組織（例えば切除不能な肝腫瘍の部分的又は完全な焼灼や骨内部の類骨骨腫等）の凝固及び焼灼	2010 年 3 月 17 日

国内では、平成 25 年 11 月～平成 29 年 6 月までに、アクティブ電極■■■■セット、ジェネレータ本体■■■■台、海外では、平成 25 年 12 月～平成 29 年 6 月までに、欧州において、アクティブ電極■■■■セット、ジェネレータ本体■■■■台が販売された。

(3) 国内外における不具合の発生状況

規制当局に報告されている国内外における不具合の発生状況を表 2～5 に示す。

表 2 国内における不具合発生状況（アクティブ電極等）（平成 25 年 11 月～平成 29 年 6 月）

不具合の種類	発生件数	発現率*1 (%)
熱傷、発赤*2	26	■■■■
表示不良	72	■■■■

不具合の種類	発生件数	発現率*1 (%)
エラー発生	38	■
出力・通電・インピーダンス上昇不良	19	■
絶縁コーティングの破損	7	■
器具認識不良	7	■
組織温度が上がらない	6	■
還流不良	6	■
焼灼範囲が不十分、焼灼不良	4	■
水漏れ	4	■
インフローチューブの破損	2	■
対極板ジェル剥がれ	1	■

*1 発現率 (%) = (発生件数 / ■ セット) × 100

*2 3件は、穿刺部位の熱傷であり、原因及び本品との関連性は不明。4件は、穿刺部位の熱傷であり、アクティブ電極の絶縁皮膜が剥がれたために発生したと考えられた。絶縁皮膜の剥がれは、既に注意喚起がなされている。19件は、対極板の貼り付け部位等の熱傷であり、原因及び本品との関連性は不明。対極板の貼付については、既に注意喚起がなされている。

表3 国内における不具合発生状況（ジェネレータ本体）（平成25年11月～平成29年6月）

不具合の種類	発生件数	発現率*1 (%)
表示不良	8	■
出力不良	6	■
エラー発生	5	■
焼灼範囲が不十分、焼灼不良	5	■
器具認識不良	5	■
還流不良	2	■
組織温度が上がらない	1	■
電磁干渉	1	■
消化管穿孔、気胸*2	1	■

*1 発現率 (%) = (発生件数 / ■ 台) × 100

*2 穿刺操作時に、アクティブ電極が意図せず接触したために発生した可能性が考えられたが、既に注意喚起がなされている。

表4 外国における不具合発生状況（アクティブ電極等）（平成25年11月～平成29年6月）

不具合の種類	発生件数	発現率*1 (%)
対極板貼付部位の熱傷*2	5	■
表示不良	19	■
組織温度が上がらない	3	■
エラー発生	2	■
出力されない	1	■
出力が上がらない	1	■
還流不良	1	■
絶縁コーティングの破損	1	■

*1 発現率 (%) = (発生件数 / ■ セット) × 100

*2 因果関係は不明。既に注意喚起がなされている。

表5 外国における不具合発生状況（ジェネレータ本体）（平成25年11月～平成29年6月）

不具合の種類	発生件数	発現率*1 (%)
エラー発生	2	■
起動不良	1	■

*1 発現率 (%) = (発生件数 / ■台) × 100

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本一変申請において、本品の仕様及び構成品に変更はないため、性能及び安全性に関する規格の設定項目に初回承認時から変更はなく、以下に示す仕様を設定された。

性能に関する仕様として、ジェネレータ本体について、■、■、■、■、■及び■が設定された。安全性に関する仕様として、アクティブ電極等については、電気的安全性（IEC60601-1：2005、IEC60601-2-2：2009）、電磁両立性（IEC60601-1-2：2007）、無菌性の保証及びエチレンオキサイド滅菌残留物が、ジェネレータ本体については、電気的安全性（IEC60601-1：2005、IEC60601-2-2：2009）及び電磁両立性（IEC60601-1-2：2007）が設定された。

<総合機構における審査の概要>

本品の性能及び安全性に関する規格のうち、性能に関する仕様として、初回承認時の設定項目及び仕様を設定することについて、総合機構は、以下のように考える。

無心体双胎に対するRFAを達成するために本品に求められる性能は、アクティブ電極のシャフト部分が母体腹壁から無心体まで穿刺可能で、かつ意図したとおりに目的組織を凝固及び焼灼できることである。母体腹壁から無心体までは、母体皮膚（上皮組織及び結合組織）、筋層（筋肉組織及び結合組織）、腹膜（結合組織）及び子宮壁（上皮組織、筋肉組織及び結合組織）から成り、それぞれ上皮組織、筋肉組織及び結合組織から構成される。これらの組織は、肝腫瘍を穿刺する場合と同等の性質の組織である。また、凝固及び焼灼の対象である無心体の臍帯付着部周囲は、肝腫瘍及びその周辺の正常肝組織と同様、血管及び血流が豊富である。また、本品の操作原理（アクティブ電極のシャフト部分により標的部位を穿刺し、凝固及び焼灼する。）は、初回承認時と同等であり、解剖学的背景の違いを考慮しても、無心体の凝固及び焼灼部位周囲の環境による本品の性能への影響はないと考えられる。

したがって総合機構は、本品の性能及び安全性に関する規格のうち、性能に関する仕様として、初回承認時の設定項目及び仕様を設定することについて、特段の問題はないと判断した。

(2) 安全性に関する資料

1) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概略>

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、本品に含まれる全ての構成品が、性能及び安全性に関する規格に設定した規格（IEC60601-1:2005 及び IEC60601-2-2:2009）に適合することを示すリスク分析結果が提出され、いずれの規格にも適合することが確認された。本品に

含まれる全ての構成品が、性能及び安全性に関する規格に設定した規格（IEC60601-1-2：2007）に適合することについては、初回承認時から変更がないため、評価資料は省略された。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立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。

2) 物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

本一変申請において、本品の仕様及び構成品に変更はないため、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、並びに安定性及び耐久性に関する評価資料は省略された。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品の仕様及び構成品に変更はないため、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、並びに安定性及び耐久性に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

(3) 性能に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本一変申請において、本品の仕様及び構成品に変更はない。無心体双胎を治療対象とする場合に穿刺する組織と肝腫瘍を治療対象とする場合に穿刺する組織は、それぞれ上皮組織、筋肉組織及び結合組織から構成されるため、同等の性質の組織である。また、凝固及び焼灼の対象である無心体の臍帯付着部周囲は、肝腫瘍及びその周辺の正常肝組織と同様、血管及び血流が豊富な軟組織である。

したがって、①穿刺の難易度、及び②治療対象による本品の凝固及び焼灼性能に、差はないと考えられることから、初回承認時に実施された性能試験の結果より、無心体双胎に対する本品の性能は評価可能であるため、本一変申請における性能に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品の仕様及び構成品に変更はなく、既承認品の性能試験の結果から無心体双胎に対する本品の性能は担保されると判断し、性能試験に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

ハ. 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

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令 169 号）への適合を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した。

医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第1条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の＜総合機構における審査の概要＞の「(2) 本品の有効性及び安全性」（特に「2) 本品の安全性」）及び「(3) 製造販売後安全対策」で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な使用者・使用施設の選定、適正使用指針の遵守等が重要である。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の基本要件への適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971「医療機器－医療機器に対するリスクマネジメントの適用」に準じて、本品について実施され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。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査を行い、ハ項（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）の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本一変申請において、本品の製造方法に変更はないため、製造方法に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の製造方法に変更はないため、本品の製造方法に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本一変申請では、待機的管理でのポンプ児の予後、本品又は本品以外の機器を用いて無心体双胎に対しRFAを行った場合の有効性及び安全性を、公表文献や国内外のガイドライン等により評価した臨床評価報告書が提出された。

無心体双胎に対するRFAは、既に国内外の教科書やガイドライン等で推奨され、治療法として記載されている。また無心体双胎は希少な疾患であり、本邦において本品の治療の適応となる症例は15～20症例／年程度と限られているが、無心体双胎に対するRFAは国内外で報告されているだけでも170例を超える治療が行われている。このような状況に鑑み、本品のリスクベネフィ

ット評価に影響を及ぼすほどの情報が治験実施により得られる可能性は低く、公表文献等から本品の評価を行うことは可能と考えられた。

(1) 臨床評価報告書に用いた公表文献と選定方法

文献検索は、データベースとして MEDLINE (掲載開始年: 1950 年、以下同様。)、Embase (1974 年) 及び医学中央雑誌 (1983 年) を用い、各データベースの掲載開始年から 2017 年 1 月までを対象として調査が行われた。調査は各検索課題 (表 6) に対する論理和検索を行うことで実施され、検索課題 A の検索語は「TRAP sequence」、「自然史」及び「ヒト」、検索課題 B は「TRAP sequence」、「RFA などの治療法」及び「ヒト」、検索課題 C は「TRAP sequence」、「RFA」及び「有害事象」とされた。

表 6 文献の検索課題

検索課題 A	無心体双胎に対して治療を行わない場合のポンプ児の予後 (生存率等)
検索課題 B	無心体に対して RFA を実施した場合のポンプ児の予後 (生存率等)
検索課題 C	無心体に対して RFA を実施した場合の母体及びポンプ児における有害事象

調査の結果、検索課題 A、B 及び C に関して、重複を含む 636 報の文献 (MEDLINE : 118 件、Embase : 185 件、及び医学中央雑誌 : 333 件) が該当した。このうち、系統的レビュー、国内外の標準的な教科書、関連学会によるガイドラインのほか、検索課題 A については、待機的管理でのポンプ児の予後が 5 症例以上記述されている原著論文、検索課題 B については、無心体双胎に対して RFA を実施した場合のポンプ児の予後が 5 症例以上記述されている原著論文、検索課題 C については、症例数によらず無心体双胎に対して RFA を実施した場合の母体及びポンプ児に生じた有害事象が報告されている原著論文が抽出された。その結果、検索課題 A、B 及び C について、それぞれ 15 報、20 報及び 20 報が該当した。検索課題 A については、検索条件に該当した 15 報のうち、診断方法が近年の医療環境と全く異なる 2 報 (1953 年及び 1960 年の論文) が除外され、13 報が評価対象とされた。検索課題 B 及び C については、検索課題に該当した 20 報全てが重複した。このうち、同一施設から重複して報告されていると考えられた 8 報が除外され、12 報が評価対象とされた。

臨床評価報告書に用いられた計 25 報の文献を、表 7 (検索課題 A) 及び表 8 (検索課題 B、C) に示す。

表 7 「無心体双胎に対して治療を行わない場合のポンプ児の予後 (生存率等)」に関する文献 (検索課題 A)

文献	タイトル/著者/出典
1	Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence (TRAPS): An Illustrative Series of 13 cases Ruiz-Cordero R, et al. Fetal Pediatr Pathol 2016; 35:63-80.
2	Treatment of twin reversed arterial perfusion sequence with alcohol ablation or bipolar cord coagulation Corbacioglu A, et al. Int J Gynaecol Obstet 2012; 117: 257-9.
3	Prenatal diagnosis and outcome of multiple pregnancies with reversed arterial perfusion (TRAP-sequence) Hartge DR, et al. Arch Gynecol Obstet 2012; 286: 81-8.
4	The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester Lewi L, et al. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 213.e1-4.

文献	タイトル／著者／出典
5	Perinatal Outcome of Conservative Management versus Fetal Intervention for Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence with a Small Acardiac Twin Jelin E, et al. Fetal Diagn Ther 2010; 27: 138-41.
6	Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence Quintero RA, et al. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 982-91.
7	The management of acardiac twins: a conservative approach Sullivan AE, et al. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1310-3.
8	Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence Dashe JS, et al. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 135-9.
9	Prognostic Markers in Twin Pregnancies with an Acardiac Fetus Brassard M, et al. Obstet Gynecol 1999; 94: 409-14.
10	Acardiac twins: pathophysiology, diagnosis, outcome and treatment. Six cases and review of the literature. Søgaard K, et al. Fetal Diagn Ther 1999; 14:53-9
11	Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival Healey MG. Teratology 1994; 50: 205-13
12	Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. Moore TR, et al. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 907-12
13	Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. Van Allen MI, et al. Semin Perinatol 1983; 7: 285-93.

表 8 「無心体双胎に対して RFA を実施した場合のポンプ児の予後（生存率等）」
「無心体双胎に対して RFA を実施した場合の母体及びポンプ児における有害事象」
に関する文献（検索課題 B、C）

文献	タイトル／著者／出典
14	Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: a systematic review Mone F, et al. J Perinat Med 2016; 44: 619-29.
15	Systematic review and metaanalysis of perinatal outcomes after radiofrequency ablation and bipolar cord occlusion in monochorionic pregnancies Gaetry K, et al. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 637-43.
16	Optimal Method and Timing of Intrauterine Intervention in twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: Case Study and Meta-Analysis Chaveeva P, et al. Fetal Diagn Ther 2014; 35: 267-79.
17	Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities Tan TYT, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 409-19.
18	Clinical Outcomes after Selective Fetal Reduction of Complicated Monochorionic Twin with Radiofrequency Ablation and Bipolar Cord Coagulation Peng R, et al. Gynecol Obstet Invest 2016; 81: 552-8.
19	Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multistep coagulation method: a single-center experience Sugibayashi R, et al. Prenat Diagn 2016; 36: 437-43
20	Radiofrequency Ablation with an Internally Cooled Electrode for Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence Wagata M, et al. Fetal Diagn Ther 2016; 40: 110-5.
21	Early vs late intervention in twin reversed arterial perfusion sequence Berg C, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 43: 60-4
22	Perinatal- and procedure-related outcomes following radiofrequency ablation in monochorionic pregnancy Kumar S, et al. Am J Obstet Gynecol 2014; 210: 454.e1-6.
23	The North American Fetal Therapy Network Registry data on outcomes of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence

文献	タイトル／著者／出典
	Lee H, et al. Fetal Diagn Ther 2013; 33: 224-9.
24	The use of radiofrequency in the treatment of twin reversed arterial perfusion sequence: a case series and review of the literature Cabassa P, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166: 127-32.
25	Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies van den Bos EM, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 653-8.

(2) 主要論文の概要

主要論文の概要を表 9 及び表 10 に示す。

表 9 「無心体双胎に対して治療を行わない場合のポンプ児の予後（生存率等）」
に関する文献の概要（検索課題 A）

文献	目的・方法	結果
1 (自験例)	目的：TRAP sequence の母体、及び胎児の臨床的・病理学的特徴の検討する。 方法：米国の産科病院 1 施設において、1990～2013 年に TRAP sequence と診断された症例の診療情報、胎盤と胎児の病理組織検査、画像検査を後方視的に解析した。	13 例が対象となり、12 例は双胎、1 例は三胎であった。ポンプ児は、6 例が生存、3 例は胎児死亡、4 例が出生後死亡であった。生存したポンプ児 6 例のうち 4 例の体重は 1685-3135g、6 例の無心体の体重は 358-1079 g であった。分娩週数はポンプ児の生存例で 31-38 週、死産は 15-19 週、出生後死亡では 26-33 週であった。
2 (自験例)	目的：TRAP sequence の周産期予後を評価する。 方法：トルコの産科病院 1 施設を紹介受診した TRAP sequence 15 症例の周産期予後を検討した。	全 15 例中、6 例で待機的管理を行い、5 例でアルコール凝固術が行われ、4 例でバイポーラー鉗子による臍帯凝固術が行われた。全 15 例中 12 例で、妊娠中にポンプ児の状態悪化が認められ、腹囲周囲長の比（無心体/ポンプ児）は 50%を超えていた。 待機的管理を行った 6 例中 3 例で、腹囲周囲長の比は 50%未満であった。待機的管理を行った 6 症例のうち 3 症例で、ポンプ児の子宮内胎児死亡が起こった。アルコール凝固術を行った 5 症例のうち、3 症例は成功して 36-38 週で生存に至り、1 症例で子宮内胎児死亡、1 症例は流産した。バイポーラー鉗子による臍帯凝固術を行った 4 症例のうち、2 症例が 39 週で生存に至り、1 症例は 18 週で前期破水したのち流産し、1 症例は脳室拡大のため妊娠中絶された。
3 (自験例)	目的：一絨毛膜性双胎における TRAP sequence の出生前診断と妊娠予後について検討 方法：産科三次病院 1 施設へ 16.5 年間に紹介された症例の後方視的検討。ポンプ児の出生後のフォローアップは 6 か月以上行った。	一絨毛膜性双胎 412 例のうち、6 例の TRAP sequence を認めた（発生率 1.46%）。診断週数は平均 20.4 週（13.1-28.0）であった。2 症例でポンプ児に非代償性心不全を発症（31 週、及び 32 週）したため、また 2 症例で前期破水のため、帝王切開で分娩した。全てのポンプ児は早産となったが、明らかな中長期的な障害なく生存した。症例の中には出生前診断できなかった症例や、誤って TRAP sequence と診断した症例は含まれなかった。無心体の重量は平均 1400g（830-2800）であった。6 症例中 5 症例で正常核型であった。
4 (自験例)	目的：第 1 三半期から 16-18 週での治療までの TRAP sequence の死亡率を検討 方法：第 1 三半期に TRAP sequence と診断された一絨毛膜性双胎の予後を後方視的に検討した。	26 症例が第 1 三半期に TRAP sequence と診断された。2 症例が妊娠中絶を選択し、24 症例が 16-18 週に血流を遮断する予防的介入を選択した。24 症例中 8 例（33%）で、診断から治療までの間に、ポンプ児が死亡した。24 症例中 5 例（21%）で血流の自然消失が起こったが、11 症例（46%）では 16-18 週まで無心体への血流が持続した。

文献	目的・方法	結果
5 (自験例)	目的：無心体の重量がポンプ児の体重の50%以下である TRAP sequence の予後を検討 方法：1994～2009年に、TRAP sequence を疑われた全76症例の診療録から、無心体の重量がポンプ児の体重の50%以下であった TRAP sequence 21例のうち3例（フォローアップできなかった1症例、ポンプ児に症候性の異常があった2症例）を除く18例を解析対象とした。	解析対象とした18例中7例（39%）がRFAを受け、11例（61%）が待機的管理を受けた。 生存率は、RFA群で100%（7/7）、待機的管理群で91%（10/11）であった。待機的管理群11例の生存率は、受診時に無心体に血流を認めなかった症例で66%（2/3）、血流を認めた症例で88%（7/8）であった。無心体に血流を認めず待機的管理を行った症例のうち、1例が子宮内胎児死亡した。無心体の血流の有無で層別しても、RFA群と待機的管理群の間に、分娩週数、ポンプ児の出生体重、ポンプ児の生存率に統計学的に有意な差は認めなかった。
6 (自験例)	目的：TRAP sequence に推奨できる管理法の検討 方法：1993～2004年に紹介された TRAP sequence 全症例の診療録の後方視的解析を実施した。 臍帯血流遮断術の適応は、無心体の腹囲がポンプ児より大きい、羊水過多、ポンプ児の血流ドプラ異常、胎児水腫、一羊膜性双胎であった。臍帯血流遮断は、種々の外科的方法を用いた。	対象となる TRAP sequence は74例であった。65例に治療の適応があり、51例に臍帯血流遮断術が試みられた。周産期生存率は、治療適応があり臍帯血流遮断術実施例では65%（33/51例）で、治療適応があるにも関わらず臍帯血流遮断術を実施しなかった例では42.9%（6/14例）であった（ $p=0.1$ ）。しかし、周産期予後は隔膜破綻がない臍帯血流遮断術で有意に良好であった（22/28例；78.5%； $p=0.02$ ）。23.5%が無心体の羊膜内で臍帯血流遮断術が可能であり、前期破水例がなく、生存率は83%で、分娩週数も著明に遅かった（妊娠36週）。
7 (自験例)	目的：無心体双胎の待機的治療例の予後の検討 方法：1994年～2001年までに待機的治療を行った無心体双胎全症例の診療録の後方視的解析を実施した。	10例が対象となり、9例が生存し、1例は胎児死亡に至った。平均診断時週数は20.3週、平均分娩週数は34.2週で、ポンプ児の平均体重は2279g、無心体の平均重量は1372gであった。10例の内5例は無心体/ポンプ児の体重比が50%以上であった。ポンプ児が生存した9例中4例は無心体内の血流が消失し、全例36週以降の分娩となった。胎児死亡の1例は21週で診断され、23週から羊水過多を認め、29週で胎児死亡となった。
8 (自験例)	目的：TRAP sequence 症例における超音波ドップラー所見と妊娠予後との関連性を検討 方法：1990～1997年に、TRAP sequence の診断で超音波ドップラー検査を受けた6症例が対象。臍帯動脈 Resistance index が計測され、ペアとなるポンプ児と無心体でその値と妊娠予後の関係が検討された。	6症例中5症例が生存した。無心体双胎5症例で臍帯血流ドップラー指数の異常な上昇を認めたが、無心体の臍帯動脈収縮期/拡張期血流速度比、あるいは臍帯動脈 Resistance index はポンプ児の予後と関連していなかった。予後良好であった3症例において、Resistance index 差が0.20を超えていた。予後不良であった3症例において、Resistance index 差が小さかった（ <0.05 ）。
9 (自験例)	目的：TRAP sequence のポンプ児の予後予測因子となる超音波所見を検討 方法：TRAP sequence 10症例のうち9症例でフォローアップが可能であった。予後不良を死亡、心不全、30週未満での分娩と定義した。両方について、臍帯動脈の Pulsatility Index が計測された。	9例中4例でポンプ児が死亡し、内訳は子宮内胎児死亡（22週）2例、帝王切開（26週及び31週）後の、重篤な心不全による死亡が2例であった。9例中5例の予後は良好であった。ポンプ児の心胸郭比、無心体の嚢胞の有無、遺残心臓の有無は予後と関連しなかった。無心体の Pulsatility Index はポンプ児のそれと比較し有意に低く、第2三半期での左心室短縮率の上昇や、無心体の急激な増大は予後不良に関連していた。
10 (自験例)	目的：単施設で経験した無心体双胎6例の病態生理、診断、予後、治療の検討 方法：1993-1997年に超音波検査で無心体双胎と診断された6例を対象とした。	6例全例が待機的管理をうけた。5例が双胎、1例が三胎であった。6例中1例が生存、3例が出産後早期に死亡、1例が子宮内胎児死亡、1例が妊娠中絶された。分娩週数は、出産後早期死亡の3例でそれぞれ28、29、30週、生存児は31週であった。

文献	目的・方法	結果
11 (自験例)	目的：TRAP sequence におけるポンプ児の予後予測因子の検討 方法：1960-1991年にMEDLINEに報告された症例、及び自施設からの5例を加えた合計184例（双胎166例、三胎14例、結合双胎1例）を対象として、無心体の構造、出生前の超音波所見について後方視的に解析した。	分娩週数は平均31.1週で正常の双胎妊娠（36.8週）よりも早産が多かった。ポンプ児の死亡率は双胎で35%、三胎で45%であった。ポンプ児の死亡と関連のあった因子は32週以前の早産、有頭無心体、上肢、耳、喉頭、気管、膀胱、腎臓、小腸を有する無心体であった。
12 (自験例)	目的：無心体双胎の予後に関連する因子の検討 方法：米国の大学病院1施設での49例の分娩記録、新生児記録、病理学的所見から後方視的に解析した。	ポンプ児の死亡率は55%で、主な原因は児の未熟性であった。平均分娩週数は29±7.3週、ポンプ児の平均出生体重は1378±1047g、無心体の平均重量は651±571gであった。羊水過多、早産は無心体とポンプ児の体重比と関連があった。全症例での無心体とポンプ児の体重比は52%±42%であったが、34週以前の早産と34週以降の分娩ではそれぞれ60%と29%であった（ $P < 0.04$ ）。早産は羊水過多とポンプ児の心不全に強い相関があった（ $P < 0.01$ ）。無心体とポンプ児の体重比が70%以上の場合は早産率、羊水過多、心不全の発症率がそれぞれ90%、40%、30%で、体重比が70%未満ではそれぞれ75%、30%、10%であった（ $P < 0.05$ ）。無心体の体重は $1.2L^2 - 1.7L$ （ L =無心体の最長の長さ）で表され、相関係数0.79（ $P < 0.01$ ）であった。
13 (自験例)	目的：TRAP sequenceの無心体の形態、及び胎盤の異常血管吻合に関する検討 方法：米国の1施設で収集した12例と研究協力者2名から提供された14例のTRAP sequenceを対象とし後方視的に解析した。	胎盤に関する情報が10例からえられ、全例で胎盤内の動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合が同定された。10例中6例は二羊膜性双胎、4例は一羊膜性双胎であった。ポンプ児は14例中5例が生存、5例が死亡、4例は不明であった。14例中7例が早産であった。死亡したポンプ児5例に病理解剖がされ、全例に心拡大、肝腫大、腹水、発育不全がみられた。ポンプ児の構造異常はみられなかった。

表10 「無心体双胎に対してRFAを実施した場合のポンプ児の予後（生存率等）」及び「無心体双胎に対してRFAを実施した場合の母体及びポンプ児における有害事象」に関する文献の概要（検索課題B、C）

文献	症例数	生存率	有害事象
14 (系統的レビュー)	227	80.6% (183/227) (他治療も含む)	子宮内胎児死亡：19.4% (44/227)
15 (系統的レビュー)	156	79.1%(121/153)	子宮内胎児死亡：14.7% (47/320) (他疾患含む) 流産：5.3% (7/133) (他疾患含む) 37週未満の前期破水：17.7% (39/220) (他疾患含む) 32週未満の早産：23.7% (50/211) (他疾患含む)
16 (系統的レビュー)	108	80.8%	—
17 (系統的レビュー)	13	84% (26/31) (他治療も含む)	子宮内胎児死亡：13% (4/31) (他治療も含む) 32週未満の前期破水：23% (7/31) (他疾患含む) 術後2週間以内の前期破水：19% (6/31) (他疾患含む)
18 (自験例)	12	64.3% (9/14) (他治療も含む)	37週未満の前期破水：33.3% (14/45) (他疾患含む) 28週未満の早産：35.6% (16/45) (他疾患含む) 37週未満の早産：71.1% (32/45) (他疾患含む)
19 (自験例)	40	85% (34/40)	子宮内胎児死亡・流産：12.5% (5/40) 34週未満の前期破水：2.9% (1/35) 34週未満の早産：8.6% (3/35)

文献	症例数	生存率	有害事象
20 (自験例)	25	88% (22/25)	子宮内胎児死亡：12% (3/25) 32 週未満の前期破水：8% (2/25) 37 週未満の前期破水：32% (8/25) 32 週未満の早産：23% (5/22) 37 週未満の早産：64% (14/22)
21 (自験例)	7	100% (7/7)	新生児死亡：14.3% (1/7) 37 週未満の前期破水：42.9% (3/7) 37 週未満の早産：71.4% (5/7)
22 (自験例)	12	75% (9/12)	子宮内胎児死亡・流産：25% (3/12) 34 週未満の早産：26.9% (21/78) (他疾患含む)
23 (自験例)	98	83.7% (82/98)	子宮内胎児死亡：16.3% (16/98) 新生児死亡：4.1% (4/98) 37 週未満の前期破水：17.3% (17/98)
24 (自験例)	7	71.4% (5/7)	子宮内胎児死亡：14.3% (1/7) 中絶：14.3% (1/7) 37 週未満の前期破水：57.1% (4/7) 早産：57.1% (4/7)
25 (自験例)	5	80% (4/5)	子宮内胎児死亡：36.4% (4/11) (他疾患含む) 37 週未満の前期破水：9.1% (1/11) (他疾患含む)

(3) 無心体双胎に対する RFA の有効性に関する文献データの評価

無心体双胎におけるポンプ児の予後は、ポンプ児から無心体への血流の有無、無心体の大きさ、ポンプ児の心負荷の程度によって異なるとされ、重症化する要素のない症例（ポンプ児から無心体への血流がない症例、無心体がポンプ児に比して小さい症例等）では待機的管理が可能と考えられている。RFA を実施する適応があっても待機的管理を選択した場合のポンプ児の生存率は 42.9% (6/14 例) と報告されている⁶。

海外における無心体双胎に対する RFA の報告をまとめた系統的レビューによると、RFA を行った場合のポンプ児の生存率は 80%前後であり¹⁴⁻¹⁷、RFA はポンプ児の生存率を向上させると考えられた。

本邦における無心体双胎に対する RFA の治療成績によると、RFA を行ったポンプ児の生存率は 85%を超えていた^{19,20}。

(4) 無心体双胎に対する RFA の安全性に関する文献データの評価

無心体双胎に対して行われる RFA の有害事象は、母体とポンプ児（胎児期及び新生児期）に発生するものに分類される。RFA に伴って発生したと考えられる母体の有害事象としては、対極板貼付部位の熱傷、子宮内感染症及び絨毛膜羊膜炎が報告されていた（表 11）。国内及び海外において、無心体双胎に対する RFA による母体への重篤な有害事象は報告されていなかった。

ポンプ児（胎児期）に発生する有害事象としては、前期破水、早産、流産、子宮内胎児死亡、及び術後血流再開による再実施が報告され、ポンプ児（新生児期）に発生する有害事象としては、新生児死亡が報告されていた（表 10、12）。無心体双胎に対する RFA では、前期破水及び早産が一定程度発生するリスクを伴うが、無治療の場合には原疾患の増悪に伴うポンプ児の状態悪化から、帝王切開により人工的に早産させざるを得ない症例もあるため、RFA による治療のベネフィットを勘案すれば、許容可能なリスクと考えられた。

表 11 無心体双胎に対して RFA を行った場合の母体の有害事象

有害事象（合併症）	文献	
	海外	国内
母体熱傷（対極板貼付部位）	23	19
子宮内感染症	18	—
絨毛膜羊膜炎	21	—

表 12 無心体双胎に対して RFA を行った場合のポンプ児の有害事象

文献	RFA 実施症例数	発症症例数（発生率）	有害事象（合併症）
国内	19	40 例	1 例（2.5%）
			3 例（7.5%）
	20	25 例	2 例（8.0%）
			5 例（20.0%）
海外	15* ¹	220 例	39 例（17.7%）
		211 例	50 例（23.7%）
	17* ¹	31 例	7 例（22.6%）
			6 例（19.4%）
	18* ¹	45 例	14 例（31.1%）
			16 例（35.6%）
			32 例（71.1%）
	21	7 例	3 例（42.9%）
			5 例（71.4%）
	22* ¹	78 例	21 例（26.9%）
	23	98 例	17 例（17.3%）
			2 例（2.0%）
	24	7 例	4 例（57.1%）* ²
25* ¹	11 例	1 例（9.1%）	

*¹ 無心体双胎以外の疾患に対し RFA を実施した症例も含む。

*² うち 1 例は妊娠 21 週 4 日に前期破水したため人工妊娠中絶術を行った。

(5) 本品の有効性及び安全性

無心体双胎に対する RFA に本品を用いた際の有効性については、本邦における後方視的な解析報告がある²⁰。無心体とポンプ児の腹囲周囲径比が 1.0 以上、ポンプ児に対する無心体の体重が 50%以上、羊水過多、心不全徴候及び胎児水腫を呈する症例を適応対象とし、2008～2014 年に治療された 25 症例の主な妊娠転帰は表 13 のとおりであった。本邦において、本品を用いたポンプ児の生存率は 88%であり、他報告の成績（表 10）と同様であった。本品を用いた際の安全性については、本品に特異的に発生した有害事象の報告はなく、発生した有害事象については他の報告の成績と同様であった。

表 13 本品を用いた RFA の妊娠転帰

ポンプ児生存率	88% (22/25)
ポンプ児子宮内死亡	12% (3/25)
前期破水 (37 週未満)	36% (8/25)
前期破水 (32 週未満)	8% (2/25)
早産 (37 週未満)	64% (14/22)
早産 (32 週未満)	23% (5/22)
生存児の分娩週数	36 週 3 日 (25 週 2 日-40 週 5 日)
生存児の出生体重	2,293g (778-3,294)

(6) 本邦における無心体双胎に対する治療実態

無心体双胎に対する本邦における治療実態は、国内で行われた過去の研究により調査、報告されている²⁶。これは 2000 年 1 月～2013 年 10 月に、宮城県立こども病院、国立成育医療研究センター、昭和大学病院、聖隷浜松病院、長良医療センター、大阪母子医療センター及び徳山中央病院において、治療が実施された無心体双胎 73 症例の診療録を後方視的に解析したものである (表 14)。本邦では、無心体双胎に対する治療として RFA が最も多く行われており、治療成績も他報告 (表 10) と大きな差異はなかった。

表 14 無心体双胎に対する本邦における各治療法の治療成績

治療法	症例数	生後 30 日時点での生存率*1
RFA	77% (56/73)	88% (28/32)
胎児鏡下レーザー凝固術	16% (12/73)	83% (10/12)
高出力収束超音波	5% (4/73)	50% (2/4)
バイポーラー臍帯凝固術	1% (1/73)	不明

*1 解析可能な症例でのみ検討された。

(7) 無心体双胎に対する RFA の国内外での公知性

無心体双胎に対する治療法として、RFA は国内外で広く認知され、実際に行われている。国内外のガイドライン、教科書、本邦の母体・胎児治療専門家グループのマニュアル等で、無心体双胎に対する RFA は有効であり、かつ安全な治療法として推奨または治療法として記載されていた (表 15)。

表 15 国内外のガイドライン等における無心体双胎に対する RFA に関する記載概要

タイトル	概要
産婦人科診療ガイドライン (2017) ²⁷	ポンプ児は、双胎間の吻合血管 (動脈—動脈吻合) を介した血流で、TRAP sequence の循環を負担するため、心不全を惹起することがある。無心体の体重比が 50%以上ある場合はポンプ児の死亡率は 45%で、無心体が大きいほど死亡率が高くなる。また、第 1 三半期に診断された TRAP sequence のうち、16～18 週までにポンプ児の 33%が胎児死亡となったが、TRAP sequence への血流が自然消失したのが 21%あったという報告もある。そのため、ポンプ児の心負荷軽減 (心不全予防) のため、TRAP sequence への血流遮断術 (ラジオ波、バイポーラー、レーザーなど) が治療の選択肢としてある。治療適応症例で無治療の場合のポンプ児の生存率は 43%との報告がある。ラジ

タイトル	概要
	才波で無心体を温熱凝固する血流遮断術は低侵襲で最も多く行われており、ポンプ児の生存率は80%以上であり、妊娠15週以降のTRAP sequenceの治療に有用である。
SMFM Clinical Guideline (2015) ²⁸	TRAP sequenceの治療法として、胎児水腫を含む重症な無心体双胎においてRFAが推奨される。
Williams Obstetrics 24th edition (2014) ²⁹	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠第2三半期のRFAによって約90%の生存率が得られた。 ・ 妊娠第1三半期でのTRAP sequenceの死亡率は高く、早期の医療介入の報告がほとんどない。絨毛膜と羊膜の癒合の前に行える安全な方法は示されていない。
Fetology 2nd edition (2010) ³⁰	RFAを実施した症例についてポンプ児の生存率は91%であった ²³ 。
MFICU マニュアル 改訂第3版 (全国周産期医療連絡協議会 編著) (2015) ³¹	<ul style="list-style-type: none"> ・ ポンプ児の心不全や羊水過多を来すことがあるが、その治療法としてRFAの効果が認められてきている。 ・ Intrafetal ablationはアルコールを用いた方法や、モノポーラー、レーザーを利用した方法、RFAが報告されている。RFA実施後の児生存率は71~92%と報告されている。 ・ 無心体双胎に対して日本で最も多く実施されている手術法はRFAである。
日本胎児治療グループのホームページ ³² (http://fetusjapan.jp/)	日本において、TRAP sequenceに対する治療はRFAが主流である。

<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) 本品の臨床評価を文献で行うことの妥当性について

総合機構は、本品の臨床評価を文献で行う妥当性について、以下のように考える。

無心体双胎に対するRFAは2000年以降多くの症例に実施されており、産婦人科診療ガイドライン(2017)²⁷及びSMFM Clinical Guideline(2015)²⁸では治療法として推奨され、国内外の教科書等においても治療法の一つとして記載されている。また無心体双胎は希少な疾患であり、本邦において本品の治療の適応となる症例は15~20症例/年程度と限られているが、無心体双胎に対するRFAは国内外で報告されているだけでも170例を超える治療が行われている。このため、医療現場においては治療法の一つとして認識され、治験を実施することで、有効性及び安全性に大きく影響するような新たな情報が得られる可能性は低いと考える。

さらに、ポンプ児から無心体への血流を遮断しなければ、ポンプ児が死に至る可能性が高い場合、胎児治療以外に有効な治療法がないことから、本品は救命デバイスとして位置づけられ、臨床的なベネフィットは大きいと考えられる。また、国内外における治療の選択肢及び手技に差はなく、無心体双胎に対する人種差の影響も考えられない。

したがって、専門協議の議論も踏まえ、文献報告における様々なバイアスを考慮しても、本品のリスクベネフィット評価は可能であると判断し、無心体双胎に対するRFAの有効性及び安全性を、文献等により評価することは妥当であると判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性

1) 本品の有効性

総合機構は、本邦における本品の有効性について、以下のように考える。

ポンプ児に心不全が生じた場合の予後は不良であることが知られており、待機的管理でのポンプ児の生存率は42.9%と報告されている⁶。一方、海外論文の系統的レビューにおいては、RFAにより低侵襲で確実な凝固が得られ、ポンプ児の生存率は80.8%であったと報告されている¹⁶。

国内外において、無心体双胎は超音波検査で診断されること、予後不良因子については専門分野において一定の共通見解があること、手技直後の治療効果判定は超音波検査で行われること、及びポンプ児の生存率の評価は国内外で同様に行われることから、国内外における無心体双胎に対するRFAの有効性には大きな相違はないと考えられる。本邦におけるRFAの臨床研究及び実態調査は、後ろ向き調査であり限定的ではあるが、国内における無心体双胎の実施施設がほぼ網羅され、いずれの報告においても、無心体双胎に対するRFA実施後のポンプ児の生存率は85%以上と良好であった^{19,26}。さらに、本品を用いた症例は、25症例と限定的ではあるが、ポンプ児の生存率は88%であった²⁰。

したがって、本申請に添付された臨床評価報告書の評価結果、国内外の医療環境差等を総合的に判断し、本邦における本品の有効性があると判断した。

2) 本品の安全性

総合機構は、本邦における本品の安全性について、以下のように考える。

無心体双胎に対し本品が使用された場合の安全性について、母体に対する有害事象としては「対極板貼付部位の熱傷」及び「感染症」が、ポンプ児に対する有害事象としては「前期破水」及び「早産」が主に報告された(表11、12)。

母体に対する「対極板貼付部位の熱傷」については、本品が電氣的焼灼を行う器具であることから、他の適応で使用された場合にも発生しており(表2、4)、無心体双胎に対する特有な事象ではなく、他の適応と同様に母体に対する対極板の位置、枚数及び剥がれに注意すれば予防できると考える。また、母体の「感染症」については、アクティブ電極のシャフト部分を子宮に穿刺せざるを得ないため、起こり得る可能性はあるが、消毒及び抗生物質投与で十分なリスクの低減が可能と考える。

ポンプ児に対する「前期破水」及び「早産」については、治療行為のない通常の妊娠経過と比べ、アクティブ電極のシャフト部分を子宮内に穿刺せざるを得ないため、一定程度の発生は避けることができない事象と考える。しかしながら、治療適応のある症例を待機的管理した場合のポンプ児の予後は非常に悪いとされ⁶、少なくとも、ポンプ児において早産の影響が大きい妊娠週数以前においては、前期破水や早産のリスクよりも治療のベネフィットが上回ると考える。一方、重症化する要素の少ない症例は待機的管理が可能であると考えられているため、治療実施の可否の判断は重要であり、早産によるポンプ児への影響が大きい場合は、治療時期を適切に判断することも重要である。

したがって、本品を用いたRFAにおけるリスクを低減化するため、①無心体双胎の病態についての専門知識、②胎児治療の経験、及び③有害事象回避のための専門知識を有する医師が、当該治療の必要性及び時期を適切に判断し、不測の事態における母児への治療が常時実施できる施設

において行う必要がある。前述の対応が実施されるのであれば、本邦における本品の安全性は臨床的に許容可能であると判断した。

(3) 製造販売後安全対策

総合機構は、本品の製造販売後安全対策について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦の臨床現場において、無心体双胎に対する RFA は適応外で使用されているが、無心体双胎の希少性から実施施設は限られており、2018 年現在では 6 施設（国立成育医療研究センター、聖隷浜松病院、大阪母子医療センター、長良医療センター、宮城県立こども病院及び福岡市立こども病院）に限定されている。このため、へ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の〈総合機構における審査の概要〉の「(2) 本品の有効性及び安全性、2) 本品の安全性」で述べられたリスク低減措置に記載したように、臨床実態としては、無心体双胎の病態についての専門知識と胎児治療に十分な経験をもった医師により、不測の事態に対し母児への対応が可能な施設において RFA が実施されており、製造販売承認後においても、これらが守られることが重要と考える。関連学会が作成する適正使用指針には、無心体双胎の希少性、無心体双胎に対する RFA の特殊性等も踏まえ、症例選択基準、実施医要件、実施施設要件、使用方法、インフォームドコンセントの取得等が含まれる予定であることから、当該適正使用指針の周知と遵守を徹底することで安全を担保できると考え、適正使用指針の遵守を添付文書に記載することとした。また、RFA 実施後に出生したポンプ児の長期予後に関する情報は、これまでの文献調査からは十分とはいえないことから、関連学会が収集調査する予定であり、その調査結果を受け、必要に応じてさらなるリスク低減措置を行う。

総合機構は、関連学会が作成する適正使用指針の内容を踏まえ、申請者の説明は受け入れ可能であり、本品の使用に当たっては、当該適正使用指針を遵守して使用すべきと判断し、承認条件を付すことが妥当と判断した。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

臨床評価報告書に記載された本邦での使用経験は、これまで実臨床の中で使用されてきた経験を取りまとめたものであることから、新たな使用成績調査を実施して検証しなければならない有効性及び安全性はなく、承認後の使用成績評価が不要であると説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、①本邦での使用経験は、これまで実臨床の中で使用されてきた経験を取りまとめたものであること、②無心体双胎が希少な疾患であること、③製造販売後に収集できる症例数は限定されること、から使用成績調査で得られる情報により、新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低いと考える。

なお、RFA 実施後に出生したポンプ児の長期予後に関する情報は限られているため、早期導入の要望を提出した関連学会により長期予後に関する情報収集が行われる。その中で収集された周

術期の安全性情報は、必要に応じて関連学会から医療現場へ提供される。申請者も、関連学会が行う長期予後に関する調査結果を踏まえ、必要に応じてリスク低減措置を行うことを説明している。

総合機構は、関連学会と申請者の連携により、RFA 実施後に出生したポンプ児の長期予後に関する情報収集と、当該情報に基づいた本品のリスク低減措置が実施されることは、本品の製造販売後の安全を担保する上で十分と考え、本品の使用成績評価の指定は不要と判断した。

3. 総合評価

本品は、肝腫瘍の一部または全体、並びに血流を有する無心体双胎に対する胎児治療を目的とした凝固及び焼灼を行うラジオ波焼灼システムである。本一変申請は、血流を有する無心体双胎への適応を追加する製造販売承認事項一部変更申請である。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、(2) 製造販売後安全対策、及び(3) 使用成績評価についてであり、専門協議の議論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

無心体双胎に対する RFA は、2000 年以降多くの症例に実施されており、国内外のガイドラインで推奨される等、広く臨床現場において認知された治療法である。本品の有効性について、臨床評価報告書において、無心体双胎に対する RFA により、ポンプ児の生存率が向上したことが確認された。安全性については、母体に対する「対極板貼付部位の熱傷」及び「感染症」、ポンプ児に対する「前期破水」及び「早産」が主に報告された。「対極板貼付部位の熱傷」及び「感染症」は、使用方法の遵守と適切な術後管理によりリスク低減が可能と考えられた。「前期破水」及び「早産」は、治療行為のない通常の分娩と比べ、子宮内にアクティブ電極のシャフト部分を穿刺せざるを得ないため、一定程度の発生は避けることができない事象であるが、治療適応のある症例を待機的に管理した場合のポンプ児の予後は非常に悪いとする報告も存在することから、前期破水や早産のリスクよりも治療のベネフィットが上回ると判断した。

(2) 製造販売後安全対策

無心体双胎の希少性から無心体双胎に対する RFA が行われてきた施設は限定されており、適応外使用であるが、十分な知識と経験をもった医師により、不測の事態に対する母子への対応が可能な施設において、治療が行われてきた。このため、製造販売承認後においても、不測の事態に対応可能な施設において、無心体双胎に対する RFA に十分な経験を有する医師が実施する、または、無心体双胎の病態に関する専門知識と胎児治療の十分な経験を有する医師が、無心体双胎に対する RFA に十分な経験を有する医師の監督下で実施する、ことが必要と考える。また、本品の使用に係るリスクを最小限にするため、治療実施の可否や治療時期を適切に判断し、インフォームドコンセントを取得することも重要であり、関連学会と協力のうえ作成された適正使用指針を周知、遵守することが必要であることから、承認条件を付すことが妥当と判断した。

(3) 使用成績評価

①臨床評価報告書に記載された本邦での使用経験は、これまで実臨床の中で使用されてきた経験を取りまとめたものであること、②無心体双胎が希少な疾患であること、及び③製造販売後に収集できる症例数は限定されること、から使用成績調査で得られる情報により新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低いと考える。

一方、関連学会と申請者の連携により、RFA 実施後に出生したポンプ児の長期予後に関する情報収集と、当該情報に基づいた本品のリスク低減措置が実施されるため、本品の製造販売後の安全を担保する上で十分と考え、本品の使用成績評価の指定は不要と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、一部の記載整備（下線部）を行った以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本システムは、以下のような経皮、腹腔鏡下及び開腹術での組織凝固及び焼灼に使用する。

- 肝腫瘍の一部または全体の凝固及び焼灼

また、本システムは、以下のような経皮での組織凝固及び焼灼に使用する。

- 無心体双胎における無心体への血流遮断を目的とした凝固及び焼灼

承認条件

無心体双胎に対するラジオ波焼灼術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

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。

以上

参考文献

1. Ruiz-Cordero R, et al. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence (TRAPS): An Illustrative Series of 13 Cases. *Fetal Pediatr Pathol*. 2016;35 : 63-80.
2. Corbacioglu A, et al. Treatment of twin reversed arterial perfusion sequence with alcohol ablation or bipolar cord coagulation. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117: 257–9.
3. Hartge DR, et al. Prenatal diagnosis and outcome of multiple pregnancies with reversed arterial perfusion (TRAP-sequence). *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:81–8.
4. Lewi L, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):213.e1-4.
5. Jelin E, et al. Perinatal Outcome of Conservative Management versus Fetal Intervention for Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence with a Small Acardiac Twin. *Fetal Diagn Ther*. 2010; 27: 138–41.
6. Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, Pankrac Z, Swiatkowska M, Bornick PW, et al. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:982-91.
7. Sullivan AE, Varner MW, Ball RH, Jackson M, Silver RM. The management of acardiac twins: a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1310-3.
8. Dashe JS, et al. Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:135-9.
9. Brassard M, et al. Prognostic Markers in Twin Pregnancies With an Acardiac Fetus. *Obstet Gynecol*. 1999;94:409-14.
10. Søgaard K, Skibsted L, Brocks V. Acardiac twins: pathophysiology, diagnosis, outcome and treatment. Six cases and review of the literature. *Fetal Diagn Ther*. 1999;14:53-9.
11. Healey MG. Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival. *Teratology*. 1994;50:205-13.
12. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:907-12.
13. Van Allen MI, Smith DW, Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol*. 1983;7:285-93.
14. Mone F, et al. Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: a systematic review. *J Perinat Med*. 2016;44:619-29.
15. Gaerty K, Greer RM, Kumar S. Systematic review and metaanalysis of perinatal outcomes after radiofrequency ablation and bipolar cord occlusion in monozygotic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:637-43.
16. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaides KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(4):267-79.
17. Tan TYT, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(4):409-19.
18. Peng R, et al. Clinical Outcomes after Selective Fetal Reduction of Complicated Monozygotic Twins with Radiofrequency Ablation and Bipolar Cord Coagulation. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81:552–558.

19. Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S, Ito Y, Sago H. Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multi-step coagulation method: A single-center experience. *Prenat Diagn.* 2016; 36: 437-43.
20. Wagata M, Murakoshi T, Ishii K, Muromoto J, Sasahara J, Murotsuki J. Radiofrequency Ablation with an Internally Cooled Electrode for Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence. *Fetal Diagn Ther.* 2016; 40: 110-5.
21. Berg C, Holst D, Mallmann MR, Gottschalk I, Gembruch U, Geipel A. Early vs late intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:60-4.
22. Kumar S, et al. Perinatal- and procedure-related outcomes following radiofrequency ablation in monochorionic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:454.e1-6.
23. Lee H, Bebbington M, Crombleholme TM. The North American Fetal Therapy Network Registry data on outcomes of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:224-9.
24. Cabassa P, Fichera A, Prefumo F, Taddei F, Gandolfi S, Maroldi R, et al. The use of radiofrequency in the treatment of twin reversed arterial perfusion sequence: a case series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166:127-32.
25. van den Bos, et al. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:653-8.
26. 厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）分担研究. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequenceに対する胎児治療（血流遮断術）の本邦での実施と成績に関する研究。（村越）
27. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編2017: 日本産科婦人科学会; 2017. p394-401.
28. Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:127-39.
29. Cunningham FG, Williams JW. *Williams Obstetrics.* 24th ed: McGraw-Hill Medical Pub; 2014. xviii, p1358.
30. Bianchi DW. *Fetology: diagnosis and management of the fetal patient.* 2nd ed: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2010. xix, p1004.
31. MFICU連絡協議会. MFICU母体・胎児ICUマニュアル. 改訂3版: メディカ出版; 2015. xiv, p735.
32. 日本胎児治療グループ（Japan Fetal Therapy Group）ホームページ（<http://fetusjapan.jp/>）

引用文献

- i. F. D. Napolitani and I. Schreiber. The acardiac monster. A review of the world literature and presentation of 2 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 80: 582-589.
- ii. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編2017: 日本産科婦人科学会; 2017. p394-401.
- iii. Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:127-39.