

令和元年 8 月 5 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 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] AMPLATZER ピッコロオクルーダー  
[申請者] アボットメディカルジャパン株式会社  
[申請日] 平成 30 年 12 月 21 日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

令和元年 8 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 6 年とすることが適当とされた。

#### 本製造販売承認申請の承認条件

1. 動脈管開存症の治療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。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告書

令和元年 7 月 16 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 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 ] : AMPLATZER ピッコロオクルーダー
- [ 申 請 者 ] : アボットメディカルジャパン株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 30 年 12 月 21 日
- [ 特 記 事 項 ] : 希少疾病用医療機器
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

令和元年 7 月 16 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 ] : AMPLATZER ピッコロオクルーダー

[ 申請者 ] : アボットメディカルジャパン株式会社

[ 申請年月日 ] : 平成 30 年 12 月 21 日

### 【審査結果】

「AMPLATZER ピッコロオクルーダー」(以下「本品」という。)は、先天性心疾患である動脈管開存症 (Patent Ductus Arteriosus : PDA。以下「PDA」という。)に対し、経カテーテル的に動脈管を閉鎖する機器である。本品は、既承認品「PDA 閉鎖セット」(承認番号 : 22000BZX01768000) や「PDA 閉鎖セット II」(承認番号 : 23000BZX00350000) では対象とならなかった体重 2.5 kg 未満の PDA 患者に対する治療を可能にすることを目的に開発された。

本品は、ダクトオクルーダー、デリバリーワイヤー、プラスチックバイス及び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本品の前世代品である既承認品「PDA 閉鎖セット II」と同一である。ダクトオクルーダーは、ニチノール合金のワイヤーを編み込んだ自己展開型で、ワイヤーブレイドは 72 本又は 144 本の 1 層構造であり、中心部のウエストの両端に同形状の保持ディスクを備えた構造を有している。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、機械的安全性及び性能に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、PDA を有する患者を対象に米国 8 施設で実施された単群非盲検多施設共同試験である AMPLATZER DUCT OCCLUDER II ADDITIONAL SIZES 臨床試験 (以下「本臨床試験」という。)の成績が提出された。本臨床試験は、低出生体重児 (出生体重 2.5 kg 未満の新生児) を含む PDA 患者における本品の有効性及び安全性を確認することを目的として実施された。なお、本臨床試験では、体重 2 kg 以下の患者で心臓カテーテル手技中の有害事象発現率が増加するとの報告を参考として、対象患者を体重「2 kg 以下」と「2 kg 超」の 2 群に分けて評価が行われた。

主要有効性評価項目である「留置後 6 か月フォローアップ時の動脈管の有効閉鎖率」は「2 kg 以下」及び「2 kg 超」のいずれの群でも 100% (「2 kg 以下」群 : 17/17 例、「2 kg 超」群 : 27/27 例、全体 : 44/44 例) であった。また、本臨床試験の主要安全性評価項目である「留置試行後 180 日までの機器又は手技に関連する重大な合併症の発現率」は 0% (0/50 例) であった。臨床事象判定委員会により重篤と判定された有害事象 2 件 (酸素飽和度低下 1 件、大動脈縮窄 1 件) について、

酸素飽和度低下は、本品の留置手技中に発生したため、留置手技に関連する重篤な有害事象と判定されたが、翌日には回復した。大動脈縮窄は、本品の留置手技前から認められており、機器又は手技への関連は否定された。いずれの症例も本品の留置は成功しており、術後 30 日には回復が確認された。

参考資料として提出された継続使用試験（Continued Access Protocol：CAP。以下「CAP 試験」という。）の 6 か月フォローアップ時における経胸壁心エコー図検査に基づく動脈管の有効閉鎖率は 98.1%（52/53 例）であった。CAP 試験における機器又は手技との関連性がある重篤な有害事象の発現率は 4.0%（6/150 例）であり、その発現率を体重別にみると 2 kg 以下では 4.9%（4/82 例）、2 kg 超では 2.9%（2/68 例）であった。本品に関する公表論文 7 本から 175 例の解析データが得られた患者レベルのメタ解析（以下「メタ解析」という。）においては、留置成功率は 93.7%（164/175 例）、フォローアップ時（1～73 か月）の動脈管閉鎖率は 100%（164/164 例）であった。対象患者全体における重大な合併症の発現率は 4.6%（8/175 例）であり、2 kg 以下の患者に限ると 7.9%（7/89 例）であった。

CAP 試験及びメタ解析においては、重篤な有害事象の発現率が本臨床試験より高い傾向が確認されたが、本品の類似医療機器である既承認品「PDA 閉鎖セット」や「PDA 閉鎖セット II」で確認されていない未知の有害事象の発生はなかった。発生した有害事象は、デバイス塞栓や心穿孔など、主にデバイスのサイズ選択や手技に起因する事象であることから、トレーニングや添付文書による適切な注意喚起を行うことでリスクの低減化が可能と判断した。

提出された臨床評価資料から、本品を用いた経カテーテル的動脈管閉鎖術の有効性は高く、想定されるリスクについてもトレーニング等により低減化可能と考えられたことから、本品を用いた治療のリスク・ベネフィットバランスは、現在体重 2.5 kg 以上を対象としている既承認品と同等以上であり、低出生体重児の PDA に対しても新たな治療選択肢の 1 つとなり得ると判断した。

一方、全身状態が不安定で組織が脆弱な体重 2.5 kg 未満の低出生体重児に対するカテーテル治療は、2.5 kg 以上の場合に比べてカテーテル手技の難易度が高くなり、血管損傷などの有害事象の潜在的リスクは高まると考えられる。外科的結紮術が比較的安全に実施可能である現状を踏まえると、体重 2.5 kg 未満の患者へ本品を使用する際には、小児循環器内科及び小児心臓外科、新生児科を含む専門の医療チームにより、外科的結紮術の施行を含めた治療戦略を慎重に検討・判断することが重要と考える。さらに、体重 1,000 g 未満の患者の動脈管や組織は非常に脆弱であることが臨床経験上知られており、本品やその留置手技により組織損傷が生じた場合には、外科的対処でも相当な困難を伴うことが想定される。当該症例が非常に限られている本臨床試験では十分にその安全性が評価できないため、体重 1,000 g 未満の患者に対しては、原則、外科的結紮術を検討する旨を添付文書などにより注意喚起する必要があると判断した。また、本品の留置手技を安全かつ確実に実施するためには、本品の留置が適した患者の解剖学的要件や動脈管の計測方法、留置手技に関する適切な情報提供も重要となることから、トレーニング等により必要な知識及び技術を習得するとともに、PDA 治療に関する十分な知識と経験を有し、緊急時や合併症などへの適切な対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要と判断した。

本品は、体重 2.5 kg 未満の低出生体重児に対する国内初の経カテーテル的動脈管閉鎖機器となることから、本品の対象となる患者情報、手技成功率及び有害事象発生状況等について、使用成

績調査により、国内導入後一定症例数に達するまで本品を使用した全症例を対象に情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した。

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、次の承認条件を付した上で、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>

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。

- ・動脈管の直径が 4 mm 以下であること。
- ・動脈管の長さが 3 mm 以上であること。
- ・体重が 700 g 以上であること。

#### <承認条件>

1. 動脈管開存症の治療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。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

以上

## 審査報告

令和元年 7 月 16 日

### 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 ] : AMPLATZER ピッコロオクルーダー  
[ 申 請 者 ] : アボットメディカルジャパン株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] : 平成 30 年 12 月 21 日  
[ 申請時の使用目的 ] : 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。  
・動脈管の直径が 4 mm 以下であること。  
・動脈管の長さが 3 mm 以上であること。  
・体重が 700 g 以上であること。  
[ 特 記 事 項 ] : 希少疾病用医療機器

### [目次]

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. 審議品目の概要 .....                                                       | 7  |
| 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 .....                                    | 8  |
| 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 .....                                      | 8  |
| 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 .....                                | 13 |
| ニ. リスクマネジメントに関する資料 .....                                               | 14 |
| ホ. 製造方法に関する資料 .....                                                    | 14 |
| 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 .....                     | 15 |
| 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 ..... | 27 |
| チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料 .....             | 29 |
| 3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ..                          | 29 |
| 4. 総合評価 .....                                                          | 30 |

[略語等一覧表]

| 略語又は略称    | 内容                                                       |
|-----------|----------------------------------------------------------|
| ADO II    | AMPLATZER Duct Occluder II : PDA 閉鎖セット II                |
| ADO II AS | AMPLATZER Duct Occluder II Additional Sizes (本品の開発時の名称)  |
| CAP       | Continued Access Protocol : 継続使用試験                       |
| CEC       | Clinical Events Committee : 臨床事象判定委員会                    |
| ECG       | Electrocardiogram : 心電図                                  |
| FDA       | Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局                  |
| FEA       | Final element analysis : 有限要素解析                          |
| IDE       | Investigational Device Exemption : 治験機器の適用免除             |
| ISO       | International Organization for Standardization : 国際標準化機構 |
| JIS       | Japanese Industrial Standards : 日本産業規格 (旧称 : 日本工業規格)     |
| JPIC      | 日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会                |
| MRI       | Magnetic Resonance Imaging : 磁気共鳴画像                      |
| NICU      | Neonatal Intensive Care Unit : 新生児特定集中治療室                |
| PDA       | Patent Ductus arteriosus : 動脈管開存症                        |
| PMA       | Premarket Approval : 市販前承認                               |
| SD        | Standard Deviation : 標準偏差                                |
| TTE       | Transthoracic Echocardiography : 経胸壁心エコー                 |

## 1. 審議品目の概要

「AMPLATZER ピッコロオクルーダー」(以下「本品」という。)は、先天性心疾患である動脈管開存症 (Patent Ductus Arteriosus : PDA。以下「PDA」という。)に対し、経カテーテル的に動脈管を閉鎖することを目的とする血管内塞栓促進用補綴材である。

本品は、ダクトオクルーダー、デリバリーワイヤー、プラスチックバイス及びデリバリーシステムから構成される。デリバリーシステムは本品の前世代品である自社既承認品「PDA 閉鎖セット II」(承認番号: 23000BZX00350000)のデリバリーシステムと同一である(図1及び図2)。ダクトオクルーダーは、ニチノール合金のワイヤーを編み込んだ自己展開型で、72本又は144本のワイヤーからなる1層構造であり、中心部のウエストの両端に同形状の保持ディスクを備えた構造を有している。本品には閉鎖する動脈管の直径及び長さに合わせて9種類のサイズがある(図3)。本品は大腿静脈又は大腿動脈より動脈管に送達され、動脈側及び肺動脈側へディスクを展開して留置することで動脈管を閉鎖する。なお、デリバリーワイヤーからの離脱前であれば、展開していた本品を再度デリバリーシステム内に回収可能であり、位置を調節した上で再留置することも可能である。

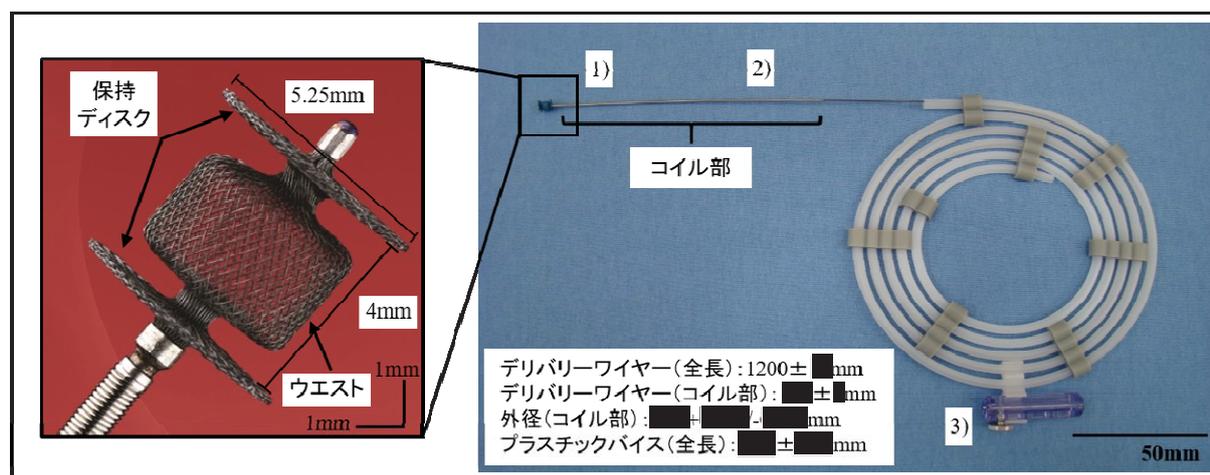


図1 本体

1) ダクトオクルーダー、2) デリバリーワイヤー、3) プラスチックバイス

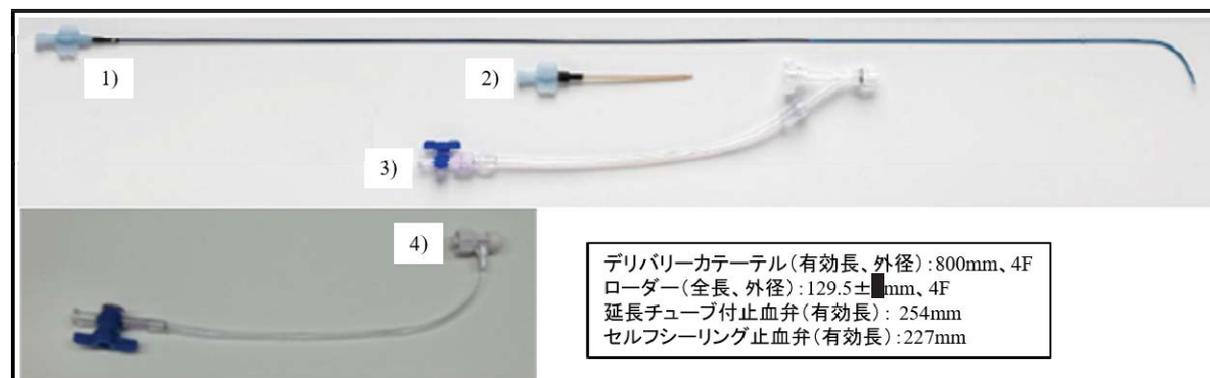


図2 デリバリーシステム

1) デリバリーカテーテル、2)ローダー、3)延長チューブ付止血弁、4)セルフシーリング止血弁

| モデル名9-PDAP- | A (mm) | B (mm) | C (mm) |
|-------------|--------|--------|--------|
| 03-02-L     | 4      | 3      | 2      |
| 03-04-L     | 4      | 3      | 4      |
| 03-06-L     | 4      | 3      | 6      |
| 04-02-L     | 5.25   | 4      | 2      |
| 04-04-L     | 5.25   | 4      | 4      |
| 04-06-L     | 5.25   | 4      | 6      |
| 05-02-L     | 6.50   | 5      | 2      |
| 05-04-L     | 6.50   | 5      | 4      |
| 05-06-L     | 6.50   | 5      | 6      |

図3 サイズバリエーション

## 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>

##### (1) 開発の経緯

動脈管とは、胎児期において肺動脈と大動脈とをつなぐ血管である。出生後、肺呼吸の開始に伴って動脈管は収縮し始め、10～15時間で機能的に閉鎖し、2～3週間で器質的にも閉鎖される。PDAは動脈管が機能的な閉鎖をせずに残存した先天性心疾患である。動脈管を通して大動脈から肺動脈に短絡血流が発生することにより、うっ血性心不全を引き起こし、乳児では多呼吸、頻脈、多汗、哺乳不良、体重増加不良がみられる。PDAは、出生児の0.02～0.04%に見られ<sup>[1]</sup>、先天性心疾患の中では5～10%を占めると報告されている<sup>[2]</sup>。

本品は、自社既承認品である「PDA閉鎖セット」（承認番号：22000BZX01768000）及び「PDA閉鎖セットII」の類似品として開発された。既承認品では、そのサイズ及び形状の特徴から留置が困難な症例があり、とりわけ体重2.5kg未満の低出生体重児を含む体の小さい患者については、血管や組織の脆弱性より経カテーテル治療そのものが困難であったため、これらの患者に対しては動脈管の外科的結紮術が行われてきた。このような現状を踏まえ、保持ディスク径とウエスト径の差を小さくし、ディスクを含めたダクトオクルーダー全体を動脈管内に留置することで、体重2.5kg未満の患者の動脈管でも経カテーテル的に閉鎖することを可能とした本品が開発された。

本品は、平成29年4月28日開催の第27回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において早期導入すべき医療機器に指定されており、平成30年10月19日付薬生機審発1019第2号にて希少疾病用医療機器にも指定されている。

なお、先天性心疾患を有する新生児は年間 1 万人程度であり<sup>[3]</sup>、PDA 患者はそのうちの 5~10% を占める<sup>[2]</sup>。本品が使用可能な動脈管は、直径が 4mm 以下、長さが 3mm 以上と限定されていることから、本品の対象患者数はさらに少数と考えられ、「第 27 回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」では、本品の年間使用数は 30 件前後と推測されている<sup>[4]</sup>。

## (2) 外国における使用状況

2019 年 5 月 31 日時点までの本品の外国における使用状況を表 1 に示す。「AMPLATZER Piccolo Occluder」と「AMPLATZER Duct Occluder II Additional Sizes」は同一品である。欧州では、体重 6 kg 以上、月齢 6 か月以上の患者を適応対象として、販売名「AMPLATZER Duct Occluder II Additional Sizes」で 2011 年に CE マークを取得しているが、現在、適応対象を体重 700 g 以上、月齢 3 日以上に拡大することを目的とし、販売名「AMPLATZER Piccolo Occluder」として申請を行っている。

表 1 外国における許認可状況及び販売状況（2015 年 8 月～2019 年 5 月）

| 国名/地域           | 販売名                                         | 使用目的                                                           | 主な禁忌                 | 承認（許可）年月日                         | 販売数（個） |
|-----------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------|
| 米国              | AMPLATZER Piccolo Occluder                  | AMPLATZER Piccolo オクリューダ―は、動脈管開存症の非外科的閉鎖を目的とする経皮的カテーテル閉鎖機器である。 | 体重< 700 g<br>年齢< 3 日 | 2019 年 1 月 11 日<br>[P020024/S052] | ■      |
| 欧州<br>(仏、独、英)   |                                             |                                                                |                      | 申請中<br>(■)                        | -      |
| その他<br>(122 か国) | AMPLATZER Duct Occluder II Additional Sizes | -                                                              | 体重< 6 kg<br>年齢< 6 か月 | 2011 年 1 月 7 日<br>[CE 594295]     | ■      |
| 合計              |                                             |                                                                |                      |                                   | ■      |

## (3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2019 年 5 月 31 日時点までに規制当局に報告された、海外における本品の不具合及び有害事象の発生状況を表 2 に示す。

表 2 外国における不具合及び有害事象の発生状況（2015 年 8 月～2019 年 5 月）

| 報告事象    | 件数 | 発生率※   | 原因・対策・転帰                                                                              |
|---------|----|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| デバイス塞栓症 | ■  | 0.025% | 留置の 2 時間後、経胸壁心エコーにて左肺動脈へのデバイス塞栓が確認され、経皮的に回収を行った。                                      |
|         |    |        | 生後 7 か月、体重 5.2 kg の患者。留置の 6 時間後、下肢の低温及び足・脛骨の脈拍消失を認めた。翌朝、左肺動脈へのデバイス塞栓が確認され、外科的に回収を行った。 |

※ 発生率は件数÷販売数（■）で算出

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、海外で報告された不具合及び有害事象において、本品と留置手技及び留置部位が類似する既承認品「PDA 閉鎖セット II」にて報告されていない新たな不具合及び有害事象はないが、デバイス塞栓症が確認されていることから、本品の国内導入時には、へ項で後述するとおり、トレーニングの徹底や本品が適した患者の解剖学的要件等の周知を含めた当該事象に対するリスク低減措置が必要と考える。

### 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>

本品の性能に関する規格として、引張強度（ダクトオクルーダー）、引張強度（デリバリーシステム）、ニチノールの腐食、耐久性、回収性能、止血弁の漏れ、デリバリーカテーテルの耐キンク性、デリバリーカテーテルのトルク耐性、デリバリワイヤーのトルク耐性が設定された。本品の安全性に関する規格として、MR（Magnetic Resonance）適合性（移動、回転、発熱、アーチファクト）、生物学的安全性、無菌性保証水準、エチレンオキサイド滅菌の残留物及びエンドトキシンが設定された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について、設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### (2) 機器の安全性を裏付けるための試験

##### 1) 物理的、化学的特性

##### <提出された資料の概略>

物理的、化学的特性に関する資料として、本品と既承認品「PDA 閉鎖セット II」の有限要素解析（Final Element Analysis：FEA。以下「FEA」という。）の試験成績に関する資料が提出された。MR 適合性（移動、回転、発熱、アーチファクト）については、既承認品「AMPLATZER バスキュラープラグ II」（承認番号：22500BZX00157000）との構造や原材料の同等性により試験成績の添付が省略され、ニチノール腐食及びニッケル溶出量については既承認品「PDA 閉鎖セット II」との同等性により試験の添付が省略された。なお、MRI の撮像条件等については、添付文書内で注意喚起された。

### <総合機構における審査の概要>

耐久性について、申請者は当初、既承認品「PDA 閉鎖セット II」との同等性により、新たな試験を実施せずとも本品の耐久性は担保可能と説明した。しかしながら、本品と「PDA 閉鎖セット II」では形状・構造やサイズ、留置方法等の差分により、負荷のかかる位置や程度が異なることが懸念されるため、既承認品「PDA 閉鎖セット II」の耐久性試験結果を本品に外挿することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりである。

FEAにより、本品と既承認品「PDA 閉鎖セット II」におけるひずみ量及び負荷のかかる位置を検証した試験成績を提出する。本品では大動脈側と肺動脈側に保持ディスクを引っかけて留置する方法と保持ディスクごと動脈管内に留置する方法（以下「動脈管内留置」という。）がある。前者は、動脈管内の局所的な動きによる負荷に加え、保持ディスクが大動脈及び肺動脈のそれぞれ独立した負荷を受けるが、後者は、動脈管内で受ける負荷のみであることから、FEA では前者の留置方法をワーストケースとして選択した。FEA では、本品及び既承認品「PDA 閉鎖セット II」が留置された患者[ ]を基に適切な FEA モデルを構築し、各機器のワースト条件下にて実施した。本品と既承認品「PDA 閉鎖セット II」の解析条件には差分が見られたが、FEA の結果、両機器におけるひずみの傾向は同等であることが示された。本品は、既承認品「PDA 閉鎖セット II」と形状・構造が類似していること、原材料が同一であり使用方法も同等であることに加え、解析条件は各機器の実使用時のワースト条件を想定して設定されたものであることから、既承認品「PDA 閉鎖セット II」の耐久性試験結果をもって、本品の耐久性が評価可能と判断した。

申請者の説明を踏まえた総合機構の見解は以下のとおりである。

FEA は、本来であれば、同一の解析条件下で実施されることが望ましいと考える。しかしながら、当該 FEA の解析条件は、本品及び既承認品「PDA 閉鎖セット II」の実臨床データを基に設定されており、本品が実際に患者に使用された際の負荷が想定されていることに加え、本品の留置部位である動脈管は拍動による影響を受けにくいことを踏まえると、申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

以上、総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## 2) 生物学的安全性

生物学的安全性に関する試験については、自社既承認品「PDA 閉鎖セット II」及び「AMPLATZER バスキュラープラグ 4」（承認番号：22600BZX00240000）と同一の原材料が使用されており、接触部位、接触期間及び滅菌方法も同一であることから、試験成績の添付は省略された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

## 3) 機械的安全性

### <提出された資料の概略>

機械的安全性に関する資料として、引張強度（ダクトオクルーダー）、回収性能、デリバリーワイヤーのトルク耐性及びローダー装填の試験成績に関する資料が提出された。デリバリーシステムに関する引張強度、止血弁の漏れ、耐キンク性及びトルク耐性については、既承認品「PDA 閉鎖セット II」の構成品と同一のため試験成績の添付は省略された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### 4) 安定性及び耐久性

##### <提出された資料の概略>

安定性に関する試験については、本品と同一の原材料が既承認品「PDA 閉鎖セット II」及び「AMPLATZER バスキュラープラグ 4」で使用されているため試験成績の添付が省略された。有効期間については、本体（ダクトオクルーダー、デリバリーワイヤー及びプラスチックバイス）が■年、デリバリーシステムが■年と設定された。

耐久性に関しては、ロ. (2) 1) に記載したとおり、既承認品「PDA 閉鎖セット II」の耐久性試験成績によって本品の耐久性が評価可能であることを説明する資料が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### (3) 機器の性能を裏付けるための試験

##### <提出された資料の概略>

本品の性能を裏付ける資料として、急性期動物試験、慢性期動物試験 1 及び 2 の成績に関する資料が提出された。

##### 1) 急性期動物試験

急性期動物試験は、ダクトオクルーダー及びデリバリーシステムの操作性を評価することを目的として、本品をイヌの大腿静脈又は大腿動脈に挿入し、展開及び回収の手順を 2 回行ったときの操作性（1：容易、2：良好、3：許容される、4：困難、5：不可能）が評価された。

すべての操作手順について評価結果が 3 以下であったことから、本品のダクトオクルーダー及びデリバリーシステムは意図した操作性を有することが確認された。

##### 2) 慢性期動物試験 1

慢性期動物試験 1 は、本品の前モデルの有効性及び安全性を確認することを目的として、当該モデルをブタの動脈管モデルに最長 90±■日間植込み、留置後から動脈管が閉鎖するまでの時間（閉鎖時間）、送達性及び性能、手技時間及び透視時間、留置の安定性及び閉鎖性（7±■日目、30±■日目及び 90±■日目）、留置前後の肺動脈圧及び大動脈圧（圧較差）並びに病理組織学的検査について評価された。本品と前モデルの差分は、9-PDAP-03-02-L、9-PDAP-03-04-L 及び 9-PDAP-03-06-L の 3 サイズにおける使用ワイヤーの直径及び本数であり、本品が直径 ■mm のワイヤー 72 本からなるのに対し、前モデルは直径 ■mm のワイヤー ■本からなる。

本試験の結果、全 8 頭で送達及び動脈管内での展開に成功し、留置手技中に動脈管の閉鎖が達成された。平均閉鎖時間は ■分であり、平均手技時間は ■時間 ■分、平均透視時間は ■秒であった。術後 90 日までの血管造影検査又は心エコー検査による追跡検査により、ダクトオクルーダーが安定して留置されていること及び動脈管が問題なく閉鎖されていることが確認され、いずれの時点においても有意な圧較差は認められなかった。全頭とも、留置時及び追跡期間を通し



あると判断し、承認条件を付すこととした。

医療機器の性能及び機能について定めた第三条への適合性及び医療機器の有効性について定めた第六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、〈総合機構における審査の概要〉、「(3) 本品の有効性及び安全性について」で述べるように、臨床試験における本品の成績は良好であり、これまで外科的結紮術が行われてきた体重 2.5 kg 未満の PDA を有する患者においても本品の有効性が示唆されたことから、第三条及び第六条への適合性は問題ないと判断した。

添付文書等による使用者への情報提供について定めた第十七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、〈総合機構における審査の概要〉、「(4)市販後の安全対策について」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、本品の適応患者を適切に選択すること及び適切なデバイスサイズを選択し、安定した留置位置を得ることが最も重要であるため、添付文書や適正使用基準、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、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 14971:2012「Medical devices – Application of risk management to medical devices」に準じ、本品について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、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審査した結果、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〉

本品の製造工程中に実施される検査項目及び本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準保証条件、エチレンオキサイド滅菌の残留物、エンドトキシン限度値）が提出された。

### 〈総合機構における審査の概要〉

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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>

本品の臨床評価資料として、米国で実施された「AMPLATZER DUCT OCCLUDER II ADDITIONAL SIZES 臨床試験」(ADO II AS 臨床試験。以下「本臨床試験」という。)の成績が提出された。また、参考資料として、本臨床試験の Continued Access Protocol 試験 (CAP 試験。以下「CAP 試験」という。)の中間成績及び本品に関する公表文献 7 本<sup>[5]-[11]</sup>に基づくメタ解析 (以下「メタ解析」という。)の結果が提出された。

**(1) ADO II AS 臨床試験 (実施期間：2017 年 6 月 5 日～■■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 [データ固定日])**

本臨床試験は、動脈管の閉鎖に必要な PDA を有する生後 3 日以上、体重 700 g 以上の患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価することを目的として米国にて実施された多施設共同単群試験である。本臨床試験は、米国における市販前承認 (Premarket Approval : PMA。以下「PMA」という。)を取得することを目的に計画された。なお、FDA との協議により、本臨床試験では統計的な仮説設定はされず、本品の有効性及び安全性を確認するための試験として実施された(表 3)。

**表 3 ADO II AS 臨床試験の概略**

| 項目     | 概略                                                                                                                                                                                             |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験目的   | PDA を有する被験者を対象に本品の安全性及び有効性を評価すること。                                                                                                                                                             |
| 試験の種類  | 単群・非盲検・多施設共同試験                                                                                                                                                                                 |
| 対象患者   | 閉鎖に必要な PDA を有する生後 3 日以上、体重 700 g 以上の患者                                                                                                                                                         |
| 登録症例   | 50 例                                                                                                                                                                                           |
| 施設数    | 8 施設 (米国)                                                                                                                                                                                      |
| 主要評価項目 | <安全性><br>留置試行後 180 日までの重大な合併症 <sup>1</sup> の発現率<br><有効性><br>留置成功例における 6 か月フォローアップ時の経胸壁心エコー検査(TTE)による動脈管の有効閉鎖 <sup>2</sup> 率                                                                    |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PDA と診断されている</li> <li>• PDA 径が 4mm 以下である</li> <li>• PDA 長が 3mm 以上である</li> </ul>                                                                       |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 手技時の体重が 700 g 未満である</li> <li>• 手技時に生後 3 日未満である</li> <li>• 大動脈縮窄が認められる</li> <li>• 左肺動脈狭窄が認められる</li> <li>• 肺高血圧のため、心拍出量が PDA を介した右左短絡に依存している</li> </ul> |
| 観察期間   | 留置成功例：手技後、手技後 30 日時、6 か月時、12 か月時、24 か月時、36 か月時<br>留置不成功例：手技後 30 日フォローアップ来院の完了時まで追跡                                                                                                             |

<sup>1</sup> 重大な合併症の定義：以下のいずれかに至る被験機器又は手技に関連する有害事象

- 死亡
- 生命を脅かす有害事象
- 永続的又は顕著な障害/機能不全
- 全身麻酔下で外科医による大きな開胸外科的処置

<sup>2</sup> 有効閉鎖の定義：TTE 検査による短絡グレード 0(短絡なし)又は 1(軽微な短絡：PDA によるデバイス隣接部の狭細なジェット幅)

本臨床試験では、体重 2 kg 以下の患者で心臓カテーテル手技中の有害事象発現率が増加するとの報告がある<sup>[12]</sup>ことから、対象患者を体重「2 kg 以下」と「2 kg 超」の 2 群に分けて評価された。「2 kg 以下」では平均月齢 1.2 か月、平均体重 1.3kg の 18 名、「2 kg 超」では平均月齢 24.9 か月、平均体重 10.3kg の 32 名が登録された。また、動脈管の解剖学的形態については、A~F 型に分類した Krichenko 分類（図 4）が広く用いられており<sup>[13], [14]</sup>、本臨床試験では、低出生体重児に特有の形態であり、これまで主に外科的に治療されてきた Krichenko 分類の F 型が「2 kg 以下」の群で 38.9%（7/18 例）、「2 kg 超」の群で 12.5%（4/32 例）見られた。

本臨床試験に組み入れられた患者背景及び手技背景は表 4 及び表 5 のとおりである。

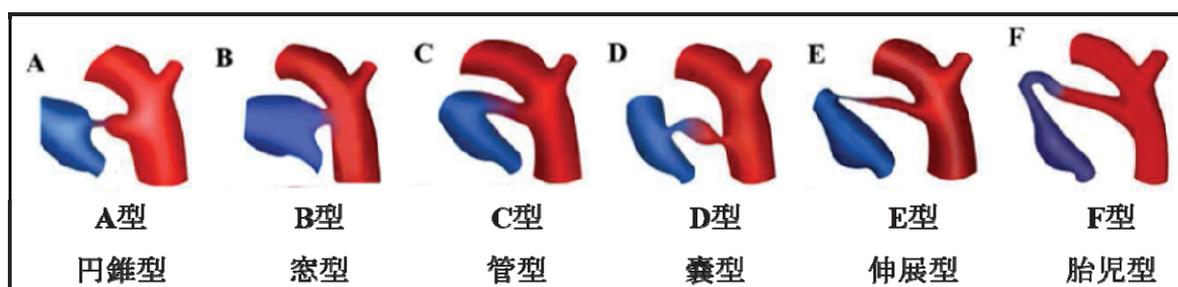


図 4 動脈管の Krichenko 分類

表 4 本臨床試験の患者背景

|           |     | 体重 2 kg 以下         | 体重 2 kg 超             |
|-----------|-----|--------------------|-----------------------|
| 平均月齢 (月)  |     | 1.2±0.6 [0.5 -2.3] | 24.9±38.2 [0.7-168.5] |
| 平均体重 (kg) |     | 1.3±0.4 [0.8-1.9]  | 10.3±10.4 [2.0-47.8]  |
| 動脈管 (mm)  | 最小径 | 2.7±0.7 [1.4-4.0]  | 2.6±0.6 [1.5-4.0]     |
|           | 最大径 | 3.8±0.4 [3.0-4.7]  | 4.34±1.4 [2.0-8.7]    |
|           | 長さ  | 8.8±2.6 [4.6-14.0] | 8.0±2.8 [3.1-16.0]    |
| 動脈管形態     | A   | 16.7% (3/18 例)     | 53.1% (17/32 例)       |
|           | B   | —                  | 6.3% (2/32 例)         |
|           | C   | 38.9% (7/18 例)     | 6.3% (2/32 例)         |
|           | D   | —                  | 6.3% (2/32 例)         |
|           | E   | 5.6% (1/18 例)      | 15.6% (5/32 例)        |
|           | F   | 38.9% (7/18 例)     | 12.5% (4/32 例)        |

連続変数は平均±標準偏差、[-]内は最小値及び最大値を示す。

表 5 本臨床試験の手技背景

| 手技の特性                                     | 2 kg 以下                     | 2 kg 超                        | 合計                            |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 手技時間 (分)<br>平均値±SD (n)<br>範囲 [最小値、最大値]    | 55.5±25.7 (18)<br>[29, 130] | 60.7±35.9 (32)<br>[23, 202]   | 58.8±32.4 (50)<br>[23, 202]   |
| X線透視時間(分)<br>平均値±SD (n)<br>範囲 [最小値、最大値]   | 9.8±4.9 (18)<br>[4, 22]     | 10.9±8.5 (32)<br>[5, 43]      | 10.5±7.3 (50)<br>[4, 43]      |
| 順行性アプローチによる留置術※                           | 100% (18/18)                | 64.3% (18/28)                 | 78.3% (36/46)                 |
| 大腿動脈アクセス使用                                | 0% (0/18)                   | 46.9% (15/32)                 | 30.0% (15/50)                 |
| 造影剤使用量 (cc)<br>平均値±SD (n)<br>範囲 [最小値、最大値] | 2.9±1.4 (18)<br>[0.0, 5.5]  | 21.8±20.3 (32)<br>[1.4, 80.0] | 15.0±18.6 (50)<br>[0.0, 80.0] |
| ヘパリン使用                                    | 27.8% (5/18)                | 65.6% (21/32)                 | 52.0% (26/50)                 |

※：分母は留置に成功した被験者のみ

主要有効性評価項目である「留置成功例における 6 か月時の経胸壁心エコー（Transthoracic Echocardiography：TTE。以下「TTE」という。）による動脈管の有効閉鎖率」は、「2 kg 以下」及び「2 kg 超」のいずれの群でも 100%（「2 kg 以下」群：17/17 例、「2 kg 超」群：27/27 例、全体：44/44 例）であり、主要安全性評価項目である「留置試行後 180 日までの機器又は手技に関連する重大な合併症の発現率」は 0%（0/50 例）であった（表 6）。なお、「留置後 6 か月フォローアップ時の動脈管の有効閉鎖率」のコアラボによる評価は、留置成功症例 46 例中 44 例を対象に行われた。2 例は、画像が不完全であったためコアラボでの評価が困難であったが、実施医療機関の報告では当該症例の動脈管の有効閉鎖が確認されている。

表 6 本臨床試験における主要評価項目結果

| 評価項目                      |          | 体重 2 kg 以下   | 体重 2 kg 超    | 合計           |
|---------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|
| 留置試行後 180 日までの重大合併症の発現率   |          | 0% (0/18)    | 0% (0/32)    | 0% (0/50)    |
| 6 か月時の TTE による動脈管の有効閉鎖の割合 | コアラボ評価   | 100% (17/17) | 100% (27/27) | 100% (44/44) |
|                           | 実施医療機関評価 | 100% (18/18) | 100% (28/28) | 100% (46/46) |

臨床事象判定委員会（Clinical Events Committee：CEC。以下「CEC」という。）により重篤と判定された有害事象が 2 件報告されており、その内訳は、酸素飽和度低下が 1 件、大動脈縮窄が 1 件であった（表 7）。酸素飽和度低下は、体重 2 kg 超の患者における本品の留置手技中に発生しており、留置手技に関連する重篤な有害事象と判定されたが、翌日には回復した。大動脈縮窄は、本品の留置手技前から認められており、本臨床試験の除外基準に抵触していた症例にも関わらず、医師の判断によって本品の留置が行われた。当該事象の機器及び留置手技との関連は否定された。非重篤な有害事象としては、無気肺 2 件、術中のデバイス塞栓（手技不成功）2 件、発熱 1 件、肺気腫 1 件、輸血を要する貧血 1 件、呼吸障害 1 件、嘔声 1 件、心房中隔左側の新たな組織 1 件が

報告されたが、いずれも後遺症を伴うことなく回復した。

表7 本臨床試験における CEC により重篤と判断された有害事象

| 重篤な有害事象    | 発現率         | 発現件数 | 手技<br>関連 | 機器<br>関連 | 手技又は機器に<br>関連しない事象 |
|------------|-------------|------|----------|----------|--------------------|
| 飽和度低下      | 2.0% (1/50) | 1    | 1        | 0        | 0                  |
| 大動脈縮窄      | 2.0% (1/50) | 1    | 0        | 0        | 1                  |
| 合計 (全登録症例) | 4.0% (2/50) | 2    | 1        | 0        | 1                  |

副次評価項目は「被験機器の留置成功症例における 6 か月フォローアップ来院時までの左肺動脈又は大動脈の顕著な閉塞の割合」と設定された。結果、2 kg 以下の患者 1 例に大動脈縮窄を認めたが、前述のように本品の留置手技前から認められていた事象であり、本試験の適格性基準を満たした被験者における左肺動脈又は大動脈に顕著な閉塞は認められなかった。

その他の項目の結果を以下に示す。

#### ① 留置成功

本臨床試験における留置成功は「動脈管に本品が留置された状態でカテーテル検査室を退室した場合」と定義され、留置成功率は、全体で 92.0% (46/50 例)、2 kg 以下で 100% (18/18 例)、2 kg 超で 87.5% (28/32 例) であった。

留置不成功となった 4 例はすべて「2 kg 超」の群であり、その内訳は、留置直後のデバイス塞栓 2 例、被験者の動脈管形態により安定した位置を確保できなかった (リリースしていない) 2 例であった。4 例の留置不成功例のうち、デバイス塞栓 2 例は本品を経カテーテル的に摘出後、既承認品「PDA 閉鎖セット II」又は「AMPLATZER バスキュラープラグ II」によって動脈管を閉鎖した。被験者の動脈管形態により安定した位置を確保できなかった 2 例については、本品をリリースせず、1 例は既承認品「PDA 閉鎖セット」を用いて動脈管を閉鎖し、残りの 1 例は外科的結紮術が施行された。

#### ② 圧較差

心エコーコアラボに提出されたベースライン時、30 日時及び 6 か月フォローアップ時の TTE 画像により計測された左肺動脈及び大動脈の圧較差を表 8 に示す。左肺動脈及び下行大動脈の最大・平均圧較差はともに経時的に低下していた。

表 8 本臨床試験における左肺動脈及び大動脈の圧較差

|                       | ベースライン                                     | 30 日時                       | 6 か月時                       |
|-----------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 左肺動脈近位部径<br>(mm)      | 5.8±2.7 (41 <sup>※1</sup> )<br>[2.7, 12.9] | 6.3±2.8 (31)<br>[3.2, 13.8] | 6.6±1.6 (35)<br>[3.8, 10.1] |
| 左肺動脈の最大圧較差<br>(mmHg)  | 9.4±4.5 (16)<br>[3.5, 17.6]                | 8.7±4.6 (28)<br>[3.1, 19.7] | 5.8±2.9 (38)<br>[2.0, 13.2] |
| 左肺動脈の平均圧較差<br>(mmHg)  | 4.7±2.6 (16)<br>[1.7, 10.8]                | 4.4±2.5 (28)<br>[1.3, 11.7] | 2.8±1.5 (38)<br>[1.1, 6.8]  |
| 下行大動脈の最大圧較差<br>(mmHg) | 14.0±6.8 (40)<br>[5.3, 28.5]               | 8.5±4.9 (37)<br>[3.4, 25.8] | 8.3±4.4 (40)<br>[3.6, 29.2] |
| 下行大動脈の平均圧較差<br>(mmHg) | 6.7±3.4 (40)<br>[2.5, 16.2]                | 4.0±2.1 (36)<br>[1.5, 11.1] | 3.8±1.7 (40)<br>[1.7, 10.3] |

平均値±SD (n), [最小値、最大値]

※1: 左肺動脈近位部径、並びに左肺動脈及び大動脈の圧較差の測定に必要な画像がコアラボで判読できた症例のみを含めた。

(2) Continued Access Protocol 試験（実施期間：■■■■年■■月■■日～■■■■）（参考資料）

CAP 試験は、本品の IDE 試験の登録完了後から PMA 取得まで、本品の有効性及び安全性に関するデータを前向きに収集すること及び本臨床試験の施術者に対し、本品の留置に関する技術的熟練度の維持を可能にすることを目的に設計された試験である。対象患者、主要評価項目及び選択除外基準は本臨床試験と同一であり、事前に統計的な仮説設定もなされなかった。CAP 試験の概略を表 9 に示す。

表 9 CAP 試験の概略

| 項目     | 概略                                                                                                                          |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験目的   | PDA を有する被験者を対象に本品の安全性及び有効性を評価すること。                                                                                          |
| 対象患者   | 閉鎖が必要な PDA を有する生後 3 日以上、体重 700 g 以上の患者                                                                                      |
| 登録症例   | 150 症例                                                                                                                      |
| 施設数    | 9 施設（米国）                                                                                                                    |
| 主要評価項目 | <安全性><br>留置試行後 180 日までの重大な合併症 <sup>1</sup> の発現率<br><有効性><br>留置成功例における 6 か月フォローアップ時の経胸壁心エコー検査(TTE)による動脈管の有効閉鎖 <sup>2</sup> 率 |
| 観察期間   | 留置成功例：手技後、手技後 30 日時、6 か月時、12 か月時、24 か月時、36 か月時<br>留置不成功例：手技後 30 日フォローアップ来院の完了時まで追跡                                          |

<sup>1</sup> 重大な合併症の定義：以下のいずれかに至る被験機器又は手技に関連する有害事象

- ・ 死亡
- ・ 生命を脅かす有害事象
- ・ 永続的又は顕著な障害/機能不全
- ・ 全身麻酔下で外科医による大きな開胸外科的処置

<sup>2</sup> 有効閉鎖の定義：TTE 検査による短絡グレード 0(短絡なし)又は 1(軽微な短絡) (軽微な短絡：PDA によるデバイス隣接部の狭細なジェット幅)

CAP 試験の患者背景を表 10 に、結果を表 11、12 に示す。なお、以下に示す結果は 150 症例の 6 か月フォローアップデータであり、データカットオフ日は■■■■年■■月■■日である。

主要有効性評価項目である「留置成功例における 6 か月時の TTE による動脈管の有効閉鎖率」は、全体で 98.1% (52/53 例)、「2 kg 以下」の群で 100% (30/30 例)、「2 kg 超」の群で 95.7% (22/23 例)であった。留置成功率は、全体で 96.7% (145/150 例)、「2 kg 以下」の群で 98.8% (81/82 例)、「2 kg 超」の群で 94.1% (64/68 例)であり、本臨床試験と同等の成績であった。機器又は手技との関連性がある重篤な有害事象の発現率は、全体で 4.0% (6/150 例)、体重「2 kg 超」の群では 2.9% (2/68 例)、体重 2 kg 以下では 4.9% (4/82 例)であり、本臨床試験よりも高くなっていた。

表 10 CAP 試験の患者背景

|           |     | 体重 2 kg 以下         | 体重 2 kg 超             |
|-----------|-----|--------------------|-----------------------|
| 平均月齢 (月)  |     | 1.3±0.6 [0.3 -3.2] | 27.4±47.2 [0.5-216.8] |
| 平均体重 (kg) |     | 1.2±0.3 [0.7-2.0]  | 11.7±14.8 [2.0-68.5]  |
| 動脈管形態     | A   | 3.7% (3/81)        | 40.6% (26/64)         |
|           | B   | 1.2% (1/81)        | 0% (0/64)             |
|           | C   | 11.1% (9/81)       | 15.6% (10/64)         |
|           | D   | 0% (0/81)          | 4.7% (3/64)           |
|           | E   | 4.9% (4/81)        | 10.9% (7/64)          |
|           | F   | 77.8% (63/81)      | 26.6% (17/64)         |
|           | その他 | 1.2% (1/81)        | 1.6% (1/64)           |

データカットオフ時の登録症例は 150 例。うち 4 例は動脈管形態が不明、1 例はデータ入力待ち。連続変数は平均±標準偏差、[-]内は最小値及び最大値を示す。

表 11 CAP 試験の結果—有効性

| 評価項目      | 2 kg 以下 (N=82) | 2 kg 超 (N=68) | 合計 (N=150)      |
|-----------|----------------|---------------|-----------------|
| 留置成功率 (%) | 98.8% (81/82)  | 94.1% (64/68) | 96.7% (145/150) |
| 有効閉鎖 (%)  | —              | —             | —               |
| 手技後       | 95.1% (77/81)  | 93.8% (60/64) | 94.5% (137/145) |
| 30 日時     | 93.8% (61/65)  | 97.7% (42/43) | 95.4% (103/108) |
| 6 か月時     | 100% (30/30)   | 95.7% (22/23) | 98.1% (52/53)   |

表 12 CAP 試験の結果—安全性

| 重篤な有害事象 | 発現率 (n/N)    | 事象数 (n) | 2 kg 以下 発現率 | 2 kg 超 発現率  | 手技との 関連性あり | 機器との 関連性あり |
|---------|--------------|---------|-------------|-------------|------------|------------|
| デバイス塞栓  | 0.7% (1/150) | 1       | 0% (0/82)   | 1.5% (1/68) | 1          | 1          |
| デバイス移動  | 0.7% (1/150) | 1       | 1.2% (1/82) | 0% (0/68)   | 1          | 1          |
| 呼吸障害    | 0.7% (1/150) | 1       | 0% (0/82)   | 1.5% (1/68) | 1          | 0          |
| 溶血      | 0.7% (1/150) | 1       | 1.2% (1/82) | 0% (0/68)   | 0          | 1          |
| 貧血      | 0.7% (1/150) | 1       | 1.2% (1/82) | 0% (0/68)   | 1          | 0          |
| 手技に伴う失血 | 0.7% (1/150) | 1       | 1.2% (1/82) | 0% (0/68)   | 1          | 0          |
| 合計      | 4.0% (6/150) | 6       | 4.9% (4/82) | 2.9% (2/68) | 5          | 3          |

### (3) 文献解析 (参考資料)

2018年2月に文献検索を行い、本品の安全性及び有効性を裏付けると考えられた公表論文7本から得られた175例の患者レベルのメタ解析が行われた。これらの公表論文はすべて後ろ向き研究として実施されていた。結果を表13、14に示す。

留置成功率は、全体で93.7% (164/175例)、「2kg以下」の群で92.1% (82/89例)、「2kg超」の群で95.3% (82/86例)であり、フォローアップ時 (1~73か月) の動脈管閉鎖率は、「2kg以下」及び「2kg超」のいずれの群でも100% (「2kg以下」群: 82/82例、「2kg超」群: 82/82例、全体: 164/164例)であった。また、重大な合併症の発現率は、全体で4.6% (8/175例)であり、「2kg以下」の群では7.9% (7/89例)、「2kg超」の群では1.2% (1/86例)であり、本臨床試験よりも高い傾向が認められた。

表13 公表文献の患者レベルのメタ解析結果—有効性

| 評価項目                      | 2 kg 以下 (N=89) | 2 kg 超 (N=86) | 合計 (N=175)      |
|---------------------------|----------------|---------------|-----------------|
| 留置成功率                     | 92.1% (82/89)  | 95.3% (82/86) | 93.7% (164/175) |
| フォローアップ時 (1~73か月) の動脈管閉鎖率 | 100% (82/82)   | 100% (82/82)  | 100% (164/164)  |

動脈管閉鎖の定義: TTE 検査による短絡グレード 0(短絡なし)又は 1(軽微な短絡: PDA によるデバイス隣接部の狭細なジェット幅)

表14 公表文献の患者レベルのメタ解析結果—安全性

| 評価項目        | 2 kg 以下 (N=89) | 2 kg 超 (N=86) | 合計 (N=175)   |
|-------------|----------------|---------------|--------------|
| デバイス塞栓、外科手術 | 2.2% (2/89)    | 1.2% (1/86)   | 1.7% (3/175) |
| 心穿孔/死亡      | 2.2% (2/89)    | 0%            | 1.1% (2/175) |
| 心穿孔、外科手術    | 1.1% (1/89)    | 0%            | 0.6% (1/175) |
| 大動脈縮窄、外科手術  | 1.1% (1/89)    | 0%            | 0.6% (1/175) |
| 左肺動脈閉塞、外科手術 | 1.1% (1/89)    | 0%            | 0.6% (1/175) |
| 合計          | 7.9% (7/89)    | 1.2% (1/86)   | 4.6% (8/175) |

#### <総合機構における審査の概要>

##### (1) 本品の臨床的位置づけについて

体重 2.5 kg 以上の患者に対する経カテーテル的動脈管閉鎖術は、国内において既承認品を用いて既に実施されており、2012年版「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」<sup>[15]</sup>でも推奨され、一定程度確立された治療方法と考えられることから、本品を体重 2.5 kg 以上の患者に用いる際の臨床的位置づけも既承認品と同じと考える。一方、低出生体重児 (体重 2.5 kg 未満) に対しては、経カテーテル的コイル塞栓術が実施されるケースもあるが、①コイルの脱落やコイルの肺動脈への突出リスクがあること、②低出生体重児の PDA に適した専用デバイスがなかったこと、③外科的結紮術が比較的安全に施行可能であったことなどから、上記のガイドラインでも外科的結紮術が推奨されている。低出生体重児を含め PDA に対する外科的結紮術は比較的良好な成績とされている<sup>[16]</sup>が、長期的に慢性肺疾患、死亡もしくは神経発達障害などとのリスクと関連がある可能性も報告されている<sup>[17]</sup>。したがって、PDA を有する低出生体重児においても、本品の有効性及び安全性が既承認品を用いた経カテーテル的動脈管閉鎖術と遜色

なく、臨床上許容できることが示されるのであれば、低侵襲に PDA を閉鎖する本品を治療選択肢の 1 つとして本邦へ導入する臨床的意義はあると考える。

## (2) 海外臨床試験成績により本邦における本品の有効性及び安全性を評価する妥当性について

米国で実施された本臨床試験成績により、本邦における本品の有効性と安全性を評価する上での人種差及び医療環境差に関する申請者の説明は以下のとおりである。

### ● 動脈管の解剖学的形態について

本臨床試験成績と既承認品「PDA 閉鎖セット」及び「PDA 閉鎖セット II」の米国 IDE 臨床試験成績並びに「PDA 閉鎖セット」の本邦における使用成績調査結果の比較を表 15 に示す。体重 2 kg 超<sup>\*1</sup>の患者においては、日米ともに A 型の割合が最も多く、次いで E 型の割合が高くなり、B、C 及び D 型の割合は同程度であった。このことから、解剖学的形態に関しては、人種による偏りはないことが確認された。一方、本臨床試験の体重 2 kg 以下<sup>\*1</sup>の患者においては、F 型の動脈管が多く認められた。F 型は、胎児期の動脈管に類似しており、低出生体重児に特徴的な形状であると指摘されている<sup>[14]</sup>。体重 2.5 kg 未満の小児における動脈管の人種差に関する文献は確認できなかったが、当該患者の動脈管の解剖学的形態は、人種差よりも患者個人の発育度による影響が大きいと考える。

表 15 各試験における動脈管形態の割合

| 動脈管<br>形態 | 米国 IDE 臨床試験        |                       |                 |                  | 本邦使用<br>成績調査        |
|-----------|--------------------|-----------------------|-----------------|------------------|---------------------|
|           | PDA 閉鎖セット<br>N=441 | PDA 閉鎖セット II<br>N=192 | 本品              |                  | PDA<br>閉鎖セット<br>N=■ |
|           |                    |                       | 2 kg 以下<br>N=18 | 2 kg 超<br>N=32   |                     |
| A-1       | 55.6% (245/441)    | 48.4% (93/192)        | 16.7%<br>(3/18) | 53.1%<br>(17/32) | ■%<br>(■/■)         |
| A-2       | 11.1% (49/441)     | 16.1% (31/192)        |                 |                  |                     |
| A-3       | 8.2% (36/441)      | 7.3% (14/192)         |                 |                  |                     |
| B-1       | 0.9% (4/441)       | 0.5% (1/192)          | —               | 6.3% (2/32)      | ■% (■/■)            |
| B-2       | 1.4% (6/441)       | 0.5% (1/192)          |                 |                  |                     |
| B-3       | 0.7% (3/441)       | —                     |                 |                  |                     |
| C         | 7.9% (35/441)      | 2.1% (4/192)          | 38.9% (7/18)    | 6.3% (2/32)      | ■% (■/■)            |
| D         | 2.5% (11/441)      | 5.2% (10/192)         | —               | 6.3% (2/32)      | ■% (■/■)            |
| E         | 11.8% (52/441)     | 19.8% (38/192)        | 5.6% (1/18)     | 15.6% (5/32)     | ■% (■/■)            |
| F         | —                  | —                     | 38.9% (7/18)    | 12.5% (4/32)     | —                   |

### ● 日米間の医療環境について

PDA を有する小児への治療は、日米ともにカテーテル治療が一般的である。本邦の「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」<sup>[3]</sup>では、PDA に対する治療としてカテーテル治療が推奨（クラス I、エビデンスレベル B）されており、米国の「Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease」に関する AHA Scientific

\*1 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：34 頁参照）

Statement<sup>[18]</sup>においても、本邦同様、カテーテル治療が推奨（クラス I、エビデンスレベル B）されている。また、体重 2.5 kg 未満の PDA を有する患者においては、日米ともに薬物療法の次の選択肢が外科的結紮術である点も同一である。

総合機構は、申請者の説明は概ね妥当であり、専門協議での議論も踏まえ、動脈管に解剖学的な人種差が存在するとは考えにくく、既存療法を含めた医療環境においても国内外差は大きくないため、海外で実施された本臨床試験成績を用いて、本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは受け入れ可能と判断した。

本臨床試験は、仮説検証として設計されておらず、症例数も十分とは言えないが、次の理由から、本臨床試験により本品の有効性と安全性を評価することは受け入れ可能と判断した。

- 本品の対象となる PDA は希少疾病であり、症例数の確保が難しいこと。
- PDA は重篤な疾患であり、外科的結紮術以外の治療選択肢として本品の臨床的ニーズは高いこと。
- PDA 閉鎖セットなどの既承認品の国内使用実績は豊富であり、経カテーテル的動脈管閉鎖術に関連する診断及び手技、術後管理等は確立していると考えられること。
- 本品と既承認品との主な差分は閉鎖栓の形状及び低出生体重児を対象に含む点のみであり、CAP 試験等の成績も含めれば、一定の確度で本品の有効性及び安全性を評価可能と考えられること。

### (3) 本品の有効性及び安全性について

現在、既承認品は、体重 2.5 kg 以上の患者を対象としており、身体の脆弱性、カテーテル手技及び術前後管理の困難さ等の違いから、低出生体重児（2.5 kg 未満）とそれ以外の患者（2.5 kg 以上）については分けて評価する必要がある。本臨床試験は「2 kg 以下」と「2 kg 超」の 2 群に分けているが、当該患者群は、体重 2.5 kg 未満及び 2.5 kg 以上の患者群それぞれに対して、身体の脆弱性、手技及び管理においてより厳しい条件の患者群と考えられることから、本臨床試験成績を用いて臨床評価を行うことは可能と考える。

#### 1) 本品の有効性

本臨床試験では、主要有効性評価項目である「留置後 6 ヶ月フォローアップ時の動脈管の有効閉鎖率」は「2 kg 以下」及び「2 kg 超」のいずれの群でも 100%であった。また、主に低出生体重児に認められる F 型の動脈管が「2 kg 以下」群で 38.9% (7/18 例)、「2 kg 超」群で 12.5% (4/32 例) 登録されており、その全ての症例において良好な閉鎖が確認された。CAP 試験の 6 ヶ月時成績では、留置成功率は 96.7% (145/150)、TTE に基づく動脈管の有効閉鎖率が 98.1% (52/53 例) であり、メタ解析においても、留置成功率が 93.7% (164/175 例)、フォローアップ時 (1~73 ヶ月) の動脈管閉鎖率は 100% (164/164 例) と良好な成績が示された。2 kg 以下の患者の成績が 2 kg 超の患者と比べても大きく劣らないことも確認された。

以上のことから、体重「2 kg 超」及び「2 kg 以下<sup>\*2</sup>」のいずれの PDA 患者に対しても、本品の

<sup>\*2</sup> 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：34 頁参照）

有効性は確認されたと総合機構は判断した。

## 2) 本品の安全性

### ① 体重 2 kg 超群における安全性

本臨床試験では、体重 2 kg 超の患者において CEC により重篤と判定された有害事象が 1 件 (3.1%、1/32 例) 報告された。事象は酸素飽和度低下であり、本品の留置手技中に発生し、翌日には回復した。当該事象は、主要安全性評価項目である「留置試行後 180 日までの機器又は手技に関連する重大な合併症の発現率」の発現には該当しなかった。CAP 試験においては、機器又は手技との関連性がある重篤な有害事象の発現率は 4.0% (6/150 例) であり、体重 2 kg 超では 2.9% (2/68 例) であった。また、メタ解析では、重大な合併症の発現率は 4.6% (8/175 例) であり、体重 2 kg 超ではその発現率は 1.2% (1/86 例) と良好な成績であった。

既承認品「PDA 閉鎖セット II」の承認申請時に提出された生後 6 か月以上かつ体重 6kg 以上の PDA 患者を対象とした ADO II 臨床試験の成績を表 16 に示す。ADO II 臨床試験において、主要安全性評価項目である「手技時から術後 180 日以内に報告された機器及び/又は手技関連の重篤な有害事象の発現率」は 1.6% (3/188 例) であり、「手技、機器又は試験に関連した重篤な有害事象」の発現率は 2.1% (4/192 例) であった。

総合機構は、有害事象の発現状況は既承認品「PDA 閉鎖セット II」と同等であり、既承認品で確認されていない未知の有害事象の発生もなかったことから、体重 2 kg 超の患者における本品の安全性は臨床上許容できるものと判断した。

表 16 ADO II 臨床試験における手技、機器又は試験に関連した重篤な有害事象

| 有害事象                         | 発現例数<br>n/N (%) | 発現件数<br>n | 手技<br>関連 | オクルーダー<br>関連 | デリバリー<br>システム<br>関連 |
|------------------------------|-----------------|-----------|----------|--------------|---------------------|
| デバイス塞栓                       | 0.5% (1/192)    | 1         | 0        | 1            | 0                   |
| 閉鎖を有する<br>残存短絡 <sup>※1</sup> | 1.0% (2/192)    | 2         | 2        | 2            | 0                   |
| 洞性頻脈 <sup>※2</sup>           | 0.5% (1/192)    | 1         | 1        | 0            | 0                   |
| 合計                           | 2.1% (4/192)    | 4         | 3        | 3            | 0                   |

※1：1 例は 180 日以降に発現した。

※2：本事象は一過性のものであり、機器との関連は否定されている。

### ② 体重 2 kg 以下群における安全性

本臨床試験では、体重 2 kg 以下の患者群において、CEC により重篤と判定された有害事象は、機器又は手技との関連性がないとされた大動脈縮窄 1 例 (5.6%、1/18 例) のみであった。また、CAP 試験における機器又は手技との関連性がある重篤な有害事象の発現率は、体重 2 kg 以下では 4.9% (4/82 例)、体重 2 kg 超では 2.9% (2/68 例) であった。一方、メタ解析では、体重 2 kg 超ではその発現率は 1.2% (1/86 例) に対し、体重 2 kg 以下の患者においては 7.9% (7/89 例) と、体重 2 kg 超より合併症発現率が高くなる傾向が認められた。

総合機構は、低出生体重児である体重 2 kg 以下の患者は、全身状態の不安定性と組織の脆

弱性により、本品又は手技に関連する有害事象発生率が高まる懸念があると考え、申請者に有害事象の分析及び安全対策について説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりである。

低出生体重児における PDA の外科的結紮術は、短期的な安全性については、比較的良好な成績と考えられるが、治療を全く行わない場合より転帰が悪化し、長期的には慢性肺疾患及び死亡もしくは神経発達障害の発生リスクが増加するという報告もある<sup>[19-21]</sup>。

一方、経カテーテル的動脈管閉鎖術は外科的結紮術より侵襲性が低いため、短期間で回復が可能であることに加え、肺の回復が早まることで、術後に人工呼吸器の使用を中止することができる。有害事象の発現率が最も高かったメタ解析のデータについては、本臨床試験と CAP 試験が実施される以前の留置成績であり、推奨留置方法などが確立する以前の結果である。経カテーテル的動脈管閉鎖術のリスクである、デバイス塞栓、心穿孔、大動脈又は肺動脈へのデバイス突出に対しては、施設及び術者基準を設定し、また本臨床試験と CAP 試験結果を通じて得られた以下の推奨留置方法及び予防策について添付文書、教育プログラム及びトレーニング資料などで周知を徹底することで、リスクは低減できると考える。

- 動脈損傷のリスクが高いため、静脈アプローチで送達すること。
- ダクトオクルーダーが大動脈あるいは肺動脈へ突出するリスクを低減するため、動脈管内留置を行うこと。
- 組織の脆弱性や外科的対処への移行を考慮し、留置手技はサイズ変更も含め 2 回までとすること。

申請者の説明を踏まえた総合機構の考えは以下のとおりである。

本品と外科的治療の臨床成績の比較に関しては、単一施設での小規模な後ろ向き調査から、体重 2 kg 以下の PDA 患者において、本品を含めた経カテーテル的動脈管閉鎖術の臨床成績（死亡、神経発達障害、気管支肺異形成症）は外科的治療より有利とする報告もある<sup>[11]</sup>。しかしながら、前向きに本品を用いた経カテーテル治療と外科的治療を直接比較した臨床成績に関する文献は確認されなかった。CAP 試験及びメタ解析において、2 kg 以下の患者では、2 kg 超と比較して、有害事象発現率が高い傾向が認められたが、既承認品「PDA 閉鎖セット」及び「PDA 閉鎖セット II」でも確認されていない未知の有害事象の発生はなかった。発生した有害事象は、デバイス塞栓や心穿孔など、主に手技に起因する事象であり、その大半は、外科治療などの追加処置によって救命された。以上を踏まえ、実施施設及び術者基準等により本品に必要とされる技術や緊急時の体制を確保した上で、適切な留置方法などについて周知徹底することにより、本品に想定されるリスクの低減化は可能と考えられることから、体重 2 kg 以下の患者における本品の安全性についても臨床上許容可能と判断した。

B 型又は D 型は低出生体重児では非常に稀と報告されている<sup>[14]</sup>とおり、本臨床試験及び CAP 試験においても「2 kg 以下」群で B 型及び D 型の症例はほとんど確認されなかった。使用方法やアプローチ、留置可否の判断基準は基本的にその他の動脈管タイプと同じであり、2 kg 超を含めれば少数例ではあるが留置実績はある（留置成功：5/8 例）ことから、B 型及び D 型に本品を使用する際には慎重に検討する旨を添付文書にて注意喚起することとした。

### 3) 留置不成功について

本臨床試験で確認された「留置不成功」の発生率は8.0% (4/50例)であり、全て「2 kg超」群で発生していた。内訳は、2例が留置直後のデバイス塞栓、2例が被験者の動脈管形態により安定した位置を確保できなかった(リリースしていない)ことによる不成功であった。4例の留置不成功例のうち、デバイス塞栓2例は本品を摘出後、既承認品「PDA 閉鎖セット II」又は「AMPLATZER バスキュラープラグ II」によって動脈管が閉鎖された。被験者の動脈管形態により安定した位置を確保できなかった2例では本品をリリースせず、1例は既承認品「PDA 閉鎖セット」を用いて動脈管を閉鎖、残りの1例は外科的結紮術が施行された。留置不成功は、デバイス塞栓などの重篤な有害事象にも繋がる可能性があることから、その原因分析とリスク低減化措置について、申請者に説明を求めた。申請者の説明は以下のとおりであった。

デバイス塞栓の原因として、アンダーサイズのデバイス選択が挙げられる。本品を安全に留置するため、術前・術中の心エコー検査にて正確な動脈管径を計測し、さらに本品のデリバリーワイヤーの離脱前には、大動脈造影又は心エコーによって、閉鎖デバイスが適切な位置で安定し、重大な残存短絡を確認することが重要である。デバイスサイズの選択や本品の安全な留置方法については、添付文書やトレーニング等で周知する予定である。

総合機構は、本品の安全な留置を行うために申請者が提示したリスク低減化措置については専門協議の議論も踏まえ、妥当と判断した。

以上の1)~3)の内容を踏まえ、本品のベネフィットはリスクを上回ると総合機構は判断した。なお、重篤な有害事象の発生に関しては、ト項にて後述する製造販売後の使用成績調査により、その発生頻度や未知の有害事象の有無について確認を行うとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが必要と考える。

### (4) 市販後の安全対策について

本品により、これまで外科的結紮術が推奨されてきた体重2.5 kg未満の患者に対しても、経カテーテル動脈管閉鎖術による治療が可能となる。身体的に十分な成熟度に達していない低出生体重児は「出生体重2.5 kg未満の新生児」とWHOにより定義されており、国内の医療機関においても、適切な発育や合併症に対応するための管理・対応が行われている。また、国内での低出生体重児に対するカテーテル治療の経験は少なく、本臨床試験でも体重2 kg以下の方が合併症リスクが高くなる傾向が示唆されており、低出生体重児における心臓カテーテルの合併症リスクが高まるとの報告もある<sup>[5]</sup>ことから、本品の市販後安全対策は、低出生体重児の定義である体重2.5 kgを基準として下記のリスク対策を行うことが適切と判断した。

#### <体重2.5 kg以上の患者に対する対策>

本臨床試験成績(体重2 kg超)において、既承認品と同等の有効性及び安全性が確認できたことから、現在、既承認品で実施されている関連学会が定める基準「経皮的動脈管閉鎖キット使用に関する施設基準とプログラム」に沿って本品が使用されることが適切と判断した。

#### <体重 2.5 kg 未満の患者に対する対策>

体重 2.5 kg 未満の患者においては、身体の脆弱性及びカテーテル手技の技術的な困難さが高くなるため、合併症や外科的対処が必要となるリスクも高くなると考えられる。したがって、本品を用いた治療に伴う合併症や緊急時への対応が可能な体制が整った医療機関において、PDA や先天性心疾患に対する経カテーテル治療に関する十分な経験のある医師により本品が使用される必要があると考える。また、国内での標準治療である PDA 外科的結紮術の成績も比較的良好とされていることから、小児循環器内科、小児心臓外科、新生児科を含む専門の医療チームにより、外科的結紮術を含めた治療戦略が慎重に検討・判断されることも必要と考える。さらに、体重 1,000 g 未満の患者の動脈管や血管組織は非常に脆弱であることが臨床経験上知られており、本品やその留置手技による組織損傷が生じた際には、外科的対処でも相当な困難を伴うことが想定される。本臨床試験に登録された体重 1,000 g 未満の症例数は 5 例と限定的であり、体重 1,000 g 未満の患者に対する本品の安全性が十分に評価されていると判断することは困難であった。したがって、専門協議の議論も踏まえ、体重 1,000 g 未満の患者に対しては、原則、外科的結紮術を検討する旨を添付文書などにより注意喚起する必要があると判断した。

なお、体重 2.5 kg 未満の患者に対する施設基準、医師基準及び教育プログラムの設定に加え、適切な患者選択ができるよう日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会（JPIC 学会）、小児循環器学会及び日本新生児成育医学会と連携し、適正使用指針を作成中である。

上述の通り、体重 2.5 kg 未満及び 2.5 kg 以上のいずれの患者においても、本品を用いた経カテーテル治療を行うにあたっては、トレーニングにより必要な知識及び技術を修得するとともに、PDA 治療に関する十分な知識と経験を有し、緊急時や合併症などへの適切な対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要となることから、これを承認条件 1 として付すこととした。

#### 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>

本品に予定される使用成績調査の計画概要を表 17 に示す。

表 17 使用成績調査実施計画の概要 (案)

| 項目       | 概略                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査目的     | 本調査は、本品の機器関連の有害事象及び有害事象の頻度、種類、程度を観察することで本品の安全性を確保するとともに、安全性及び有効性情報を収集することで、臨床での使用成績を評価することを目的とする。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 対象患者     | 本品による治療を試行した以下の全てを満たす PDA を有する患者。<br><ul style="list-style-type: none"> <li>・動脈管の直径が 4 mm 以下であること。</li> <li>・動脈管の長さが 3mm 以上であること。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 症例数      | 70 名 (体重 2.5 kg 未満の患者を 32 例以上含む全例登録)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 設定根拠     | JPIC 全国調査結果 <sup>[22]</sup> より、約 2 年間の本調査実施期間中に見込まれる登録数は約 70 症例と推定される。本品のメタ解析における重大な合併症 (本臨床試験の主要評価項目と同定義) の発現率は 4.6% (8/175 例) であり、当該発現率を本調査の目標症例数である 70 症例に当てはめた。発現率 4.6% の二項分布モデルを仮定し、事象数 x の範囲を 0 から 6 としたところ、6 件以下の事象が発現する確率が 0.958 と非常に高く、5 件以下の確率は 0.897 となった。また、6 件を超える事象が発現する確率は 0.042 と低かったことから、本調査の目標症例数を 70 症例とした。<br>また、本臨床試験における 2.5 kg 未満の被験者の割合は 46% (23/50 例) であったことから、本調査においても同じ割合である 45.7% (32/70 例) にて 2.5 kg 未満の患者を登録することとした。 |
| 調査期間     | 本品承認日より 6 年間 (準備期間: 約 6 か月、登録期間: 承認日から約 2 年、フォローアップ期間: 3 年、再審査最終報告書: 約 6 か月)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 調査項目     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベースライン情報</li> <li>・ 手技情報</li> <li>・ 手技後情報</li> <li>・ 30 日経過観察情報</li> <li>・ 6 か月経過観察情報</li> <li>・ 1 年～3 年経過観察 (1 年毎)</li> <li>・ 不定期来院 (報告が必要な有害事象が発生した場合のみ)</li> <li>・ 本品の不具合情報</li> <li>・ 有害事象 (報告対象のもの)</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |
| その他の調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺動脈や下行大動脈の径</li> <li>・ 肺動脈や下行大動脈への突出程度</li> <li>・ 患者の PDA 形状の詳細 (Krichenko 分類、長さ、最小径及び最大径など)</li> <li>・ 肺動脈左右分岐部径比</li> <li>・ 左肺動脈分岐角度</li> <li>・ PDA の肺動脈側開口部の位置</li> <li>・ オクルーダーの留置状況 (肺動脈及び大動脈にディスクをひっかけたか、あるいはディスクを含めて PDA 内に留置したか)</li> <li>・ 回収、再留置の有無</li> <li>・ 有害事象の有無</li> <li>・ 有害事象が発生した場合、その内容の詳細 (有害事象名、発生時期、原因、転帰)</li> </ul>                                                             |

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の理由から、国内臨床使用実態下において、体重2.5 kg未満の患者を一定数含んだ本品を使用した全症例の情報を一定症例数に達するまで収集し、本品が留置された患者の特徴、安全性及び有効性を評価するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが重要と判断した。

- 本品を用いた治療は、既存の経カテーテル的動脈管閉鎖術と手技上は同等ではあるが、体重2.5 kg未満の患者に対しては本邦初の経カテーテル的動脈管閉鎖術の導入となること。
- 本臨床試験は少数例で実施された海外臨床試験であり、本邦において本品の対象となる患者背景及び解剖学的特徴並びに長期成績に関する臨床データはないこと。
- 体重2.5 kg未満の患者における本品又は留置手技に関連する有害事象が増加する懸念に対するリスク低減措置が適切であるか確認する必要があること。

本邦における本品の年間使用数が30件前後と推測されており、本臨床試験で認められた留置不成功や手技又は機器に関連する有害事象を一定の確度で収集可能と考えられることから、計70症例の全例調査とすることは受け入れ可能と判断した。

総合機構は、申請者が計画している使用成績調査案は妥当と判断し、これを承認条件2として付すこととした。

### チ. 法第63条の2第1項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

#### <提出された資料の概略>

平成26年11月20日付 薬食発1120第5号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

### <総合機構における審査の概要>

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、へ項の<総合機構における審査の概要>に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

### 3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

#### <適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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総合機構は判断した。

#### 4. 総合評価

本品は、経カテーテル的に PDA を閉鎖する医療機器である。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)市販後安全対策であり、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について

本臨床試験において、体重「2 kg 超」及び「2 kg 以下」のいずれの群においても本品を用いた経カテーテル的動脈管閉鎖治療の有効性が確認された。安全性については、体重 2 kg 超の患者における有害事象の発現状況は既承認品「PDA 閉鎖セット II」と同等であり、既承認品で確認されていない未知の有害事象の発生もなかったことから、体重 2 kg 超の患者における本品の安全性は臨床上許容できると考える。また、体重 2 kg 以下の患者については、CAP 試験及びメタ解析の結果より、体重 2 kg 超の患者と比較して有害事象の発現率が高い傾向が認められたが、既承認品では確認されていない未知の有害事象の発生は認められなかった。適切な留置方法などをトレーニングや添付文書等で周知徹底するとともに、治療経験を積むことで、リスク低減化は可能な事象と考えられることから、体重 2 kg 以下<sup>\*3</sup>の患者における本品の安全性についても臨床上許容できると判断した。

以上より、本品を用いた治療のリスク・ベネフィットバランスは既承認品と同等以上と考えられ、低出生体重児の PDA に対しても新たな治療選択肢の 1 つとなり得ると判断した。

##### (2) 市販後安全対策について

全身状態が不安定で組織が脆弱な体重 2.5 kg 未満の低出生体重児に対するカテーテル治療は、健常な体重の場合に比べてカテーテル手技の難易度が高くなり、血管損傷などの有害事象の潜在リスクは高まると考えられる。外科的結紮術が比較的安全に実施可能である現状を踏まえると、体重 2.5 kg 未満の患者における本品の適応については、PDA の治療に関する十分な知識と経験を有した小児循環器内科、小児心臓外科、新生児科を含む専門の医療チームにより、外科的結紮術の施行も含め慎重に検討・判断されることが、本品のリスク・ベネフィットバランスの最適化には重要と考える。また、本臨床試験では留置不成功率が 8.0% (4/50 例) 認められている。本品の留置手技を安全かつ確実に実施するためには、本品の留置が適した患者の解剖学的要件や動脈管の計測方法、留置手技に関する適切な情報提供が必要となることから、トレーニング等により必要な知識及び技術を習得するとともに、PDA 治療に関する十分な知識と経験を有し、緊急時や合併症などへの適切な対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要と判断した（承認条件 1）。

また、使用成績調査により、国内導入後の有害事象の発生状況及び手技成功率、本品の留置が難しい患者の解剖学的特徴等について情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが必要と判断した（承認条件 2）。本品の国内臨床成績に関する知見はないことから、経過観察期間は 3 年とし、使用成績評価の調査期間は 6 年（調査準備期間 6 か月、症例登録期間 2 年、経過観察期間 3 年、解析期間 6 か月）とすることが妥当と判断した。

---

<sup>\*3</sup> 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：34 頁参照）

以上の結果を踏まえ、総合機構は、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>

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。

- ・動脈管の直径が4 mm 以下であること。
- ・動脈管の長さが3 mm 以上であること。
- ・体重が700 g 以上であること。

<承認条件>

1. 動脈管開存症の治療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。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は6年とすることが妥当と判断した。

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

<引用文献>

- [1] Cassidy HD, et al. Incidental discovery of a patent ductus arteriosus in adults. *J Am Boad Fam Med* 2009;22:214-218
- [2] Schneider DJ, et al. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006;114:1873-1882
- [3] 2015年 日本循環器学会・日本胸部外科学会・日本産科婦人科学会・日本小児循環器学会・日本心臓病学会「成人先天性心疾患診療ガイドライン（2011年改訂版）」
- [4] 平成29年4月28日 第27回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資料 1-6
- [5] Gabriella A, et al. Closure of the Patent Ductus Arteriosus with the New Duct Occluder II Additional Sizes Device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2012;79:1169-1174
- [6] Damien Kenny, et al. Early Clinical Experience With a Modified Amplatzer Ductal Occluder for Transcatheter Arterial Duct Occlusion in Infants and Small Children. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013;82:534-540
- [7] Metin Sungur, et al. Closure of Patent Ductus Arteriosus in Children, Small Infants, and Premature Babies with Amplatzer Duct Occluder II Additional Sizes: Multicenter Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013;82:245-252
- [8] Osman Baspinar, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Under 6 kg and Premature Infants. *Journal of Interventional Cardiology* 2015;28:No.2
- [9] Patrice Morville, et al. Transcatheter Closure of Hemodynamic Significant Patent Ductus Arteriosus in 32 Premature Infants by Amplatzer Ductal Occluder Additional Size-ADOIIAS. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2017;90:612-617
- [10] Ozge Pamukcu, et al. Patent Ductus Arteriosus closure in preterms less than 2 kg: Surgery versus transcatheter. *International Journal of Cardiology* 2018;250:110-115
- [11] A. Rodríguez Ogando, et al. Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Weight Preterm Infants: Which are the Real Benefits of the Percutaneous Approach? *Pediatr Cardiol* 2017
- [12] Carl H. Backes, et al. Low Weight as an Independent Risk Factor for Adverse Events During Cardiac Catheterization of Infants. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;82:786-794
- [13] Antoninho Krichenko, et al. Angiographic Classification of the Isolated, Persistently Patent Ductus Arteriosus and Implications for Percutaneous Catheter Occlusion. *THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY* 1989;63:877-880
- [14] Ranjit Philip, et al. Morphologic Characterization of the Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant and the Choice of Transcatheter Occlusion Device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2016;87:310-317
- [15] 2012年 日本小児循環器学会・日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会「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」

- [16] Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014 - Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Springer 2016
- [17] Juliette C. Madan, et al. Patent Ductus Arteriosus Therapy: Impact on Neonatal and 18-Month Outcome. PEDIATRICS 2009;123;674-681
- [18] Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2011;123:2607-2652
- [19] Nandkishor S. Kabra, et al. Neurosensory Impairment after Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. The Journal of Pediatrics 2007;150:229-234
- [20] Nancy Chorne, et al. Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity. PEDIATRICS 2007;119:1165-1174
- [21] Dany E. Weisz, et al. Patent Ductus Arteriosus Ligation and Adverse Outcomes: Causality or Bias? Journal of Clinical Neonatology 2014;3.2:67-75
- [22] JPIC News Letter. 2012;25

審査報告書の訂正

変更箇所：太字

|                         | 訂正前                                                                         | 訂正後                                                                       |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 22 頁<br>9 行目及び<br>11 行目 | 体重 2 kg <u>以上</u> の患者においては・・・<br>同程度であった。一方、本臨床試験の体<br>重 2 kg <u>未満</u> の患者 | 体重 2 kg <u>超</u> の患者においては・・・同<br>程度であった。一方、本臨床試験の体重<br>2 kg <u>以下</u> の患者 |
| 23 頁<br>34 行目           | 体重「2 kg 超」及び「2 kg <u>未満</u> 」の                                              | 体重「2 kg 超」及び「2 kg <u>以下</u> 」の                                            |
| 30 頁<br>14 行目           | 体重 2 kg <u>未満</u> の患者における                                                   | 体重 2 kg <u>以下</u> の患者における                                                 |