

再審査報告書

平成 26 年 9 月 17 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	医療用品（４）整形用品
一 般 的 名 称	人工心膜用補綴材
販 売 名	ASD 閉鎖セット
申 請 者 名	セント・ジュード・メディカル株式会社
承 認 の 使 用 目 的、 効 能 又 は 効 果	本品は、細い金属のワイヤーをメッシュ状に形成した円形の器具及びその付属品であり、以下の適応基準を満たす患者の二次孔心房中隔欠損症の欠損孔を経皮的に閉鎖するために使用する。 ・ 欠損孔の径が 38 mm を超えないこと。 ・ 肺体血流比(Qp/Qs)が 1.5 以上または、容量負荷による右室の拡張があること。 ・ 欠損縁から冠状静脈洞、房室弁及び右上肺静脈までの距離が 5mm 以上であること。 ・ 軽微な短絡がある場合に奇異性塞栓または心房律動異常といった臨床症状を持つこと。
承 認 年 月 日	平成17年3月25日
承認事項一部変更 年月日	平成19年3月15日 製造所の追加 平成22年4月28日 複数孔に使用できるMFタイプの追加 平成25年3月29日 デリバリーシステム及びサイジングバルーンの変更
再 審 査 期 間	3 年

1. 市販後調査全般

ASD閉鎖セット（以下、「本品」という。）は二次孔心房中隔欠損を有する患者に対して経皮的に欠損孔を閉鎖するデバイスである。本品は欠損孔を閉鎖するセプタロークルーダーとこれを欠損孔に送達するデリバリーシステムによって構成されている。セプタロークルーダーは72本の形状記憶合金のワイヤーを編み込んだ自己展開式の機器であり、大小2枚（スタンダードタイプ）又は同径（MFタイプ）のディスク部とこれらの中に短い筒状のウエスト部からなる。ディスク部及びウエスト部には繊維布が縫い付けられている（MFタイプのウエスト部には繊維布が縫い付けられていない）。

本品の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、再審査期間中は、本品の使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行うとともに、登録症例については留置後5年間に生じる全ての重篤な有害事象を把握し、適切な措置を講じることとの承認条件が課され、再審査期間中、全国19施設から711例が登録された。

本品は平成17年3月25日にスタンダードタイプに対して承認を受け、再審査期間終了後の平成22年4月28日にMFタイプが追加承認されたものである。そのため、MFタイプの市販後調査は実施されていない。なお、本品は平成23年4月30日付で日本国内にて当初の製造販売承認を有していた日本ライフライン株式会社からセント・ジュード・メディカル株式会社へ承継されている。

2. 使用成績調査の概要

（1）患者背景等

再審査期間中に711例が登録され、留置が成功した症例数は692例、留置不成功は19例であった。留置成功692例のうち1年経過時まで中止症例が4例あった。中止の原因は欠損孔へのサイズ不適合1例や心侵食によるデバイスの回収1例、植込み4日後の外科的回収1例、他病死1例であった。従って、安全性解析対象例は711例、有効性の解析対象症例は688例であった。患者背景の詳細については表1のとおりであった。

表1 術前・手技時情報

患者背景		内訳等
性別（n=710）	男	233(32.8%)
	女	477(67.2%)
年齢（才）（n=711）		23.4±18.8
身長（cm）（n=711）		149.2±18.8
体重（kg）（n=711）		45.6±16.5
症状（n=711）	無症状	533(75.0%)
	呼吸速迫	64(9.0%)
	心不全	46(6.5%)
	反復呼吸器感染	33(4.6%)
	発育不全	4(0.6%)
	奇異性塞栓	15(2.1%)
	不整脈	36(5.1%)
	その他	27(3.8%)
合併症あり		47(6.6%)
既往歴（n=711）	うっ血性心不全	36(5.1%)
	心停止の既往	0(0.0%)
	脳卒中	7(1.0%)
	発育不全	4(0.6%)
	慢性閉塞性肺疾患	1(0.1%)
	冠動脈疾患	3(0.4%)
	高血圧	27(3.8%)
	糖尿病	10(1.4%)
	一過性脳虚血発作	7(1.0%)
	呼吸器感染の再発	14(2.0%)
	脳卒中／一過性脳虚血発作の再発	8(1.1%)
	その他	32(4.5%)

経胸壁(n=709) 心エコー所見	欠損孔個数	1 個	678 (95.6%)
		複数	31 (4.4%)
	欠損孔サイズ (複数回答)	A 次元 (n=709)	13.2±5.4
		B 次元 (n=612)	12.7±4.8
	右心房の拡張		なし：122(17.2%)
	右心室の拡張		なし：74(10.5%)
心カテーテル検 査所見	中隔の奇異性運動		なし：367(51.8%)
	右心房平均圧 mmHg (n=708)		5.9±2.1
	左心房平均圧 mmHg (n=699)		7.2±2.3
	右心室収縮期圧 mmHg (n=705)		25.8±6.0
	左心室収縮期圧 mmHg (n=690)		88.5±12.6
	肺動脈収縮期圧 mmHg (n=707)		22.8±5.2
	肺動脈楔入圧 mmHg (n=175)		7.5±7.1
	大動脈収縮期圧 mmHg (n=585)		91.6±13.9
	肺体血流量比 (Qp/Qs) (n=708)		2.3±1.1
	肺血管抵抗 (Rp) (n=676)		1.2±0.8
	短絡方向 (n=709)	左心房→右心房	694(97.9%)
		双方向	11(1.6%)
		右心房→左心房	4(0.6%)
経食道 心エコー所見	欠損孔個数(n=710)	1 個	656(92.4%)
		複数	54(7.6%)
	欠損孔サイズ (複数回答) (mm)	A 次元 (n=706)	12.9±5.9
		B 次元 (n=655)	12.5±5.2
	欠損孔の位置 (mm)	上縁 (SVC) より	11.8±5.2
		冠状静脈洞より	15.2±5.4
		下縁 (IVC) より	16.8±6.3
		三尖弁より	16.1±5.5
		前縁 (AV) より	4.0±3.6
		僧帽弁より	14.9±5.2
		後縁より	12.5±4.8
		右上肺静脈より	16.9±5.3

(2) 安全性

使用成績調査において、有害事象を 110 例 (154 件) 認めた。このうち本品との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 79 例 (115 件) であり、詳細は表 2 のとおりである。

表 2 不具合・感染症の発現状況一覧

	臨床試験 (1 年)	使用成績調査 (5 年)
調査施設数	23	19
調査症例数	477	711
不具合等の発現症例数	33	110
不具合等の発現件数	35	154
不具合等の発現率	6.9%	15.5%
不具合等の種類	不具合等の種類別発現件数 (%)	
心タンポナーデ	0(0%)	1(0.1%)
心侵食/心穿孔	0(0%)	1(0.1%)
大動脈穿孔/心穿孔	0(0%)	1(0.1%)
溶血	0(0%)	1(0.1%)
左房右房間短絡*	0(0%)	1(0.1%)
経皮的摘出を要する	4(0.8%)	1(0.1%)
緊急外科手術を要するデバイス塞栓	4(0.8%)	1(0.1%)
出血性ショック	0(0%)	1(0.1%)
頭痛	2(0.4%)	58(8.2%)
吐き気/嘔吐	0(0%)	11(1.5%)
眩暈	0(0%)	2(0.3%)
治療を要する不整脈	18(3.8%)	5(0.7%)
治療不要の不整脈	0(0%)	8(1.1%)
EKG 異常 (治療を要さない不整脈をむ)	0(0%)	10(1.4%)

視覚障害	0(0%)	13(1.8%)
心のう液貯留	0(0%)	3(0.4%)
アレルギー反応	2(0.4%)	0(0%)
血栓	3(0.6%)	0(0%)
尿路障害	1(0.2%)	0(0%)
手足の刺痛/麻痺	1(0.2%)	0(0%)
貧血	0(0%)	1(0.1%)
低血圧	0(0%)	1(0.1%)
息切れ	0(0%)	1(0.1%)
治療の不要な心内膜滲出	0(0%)	5(0.7%)
胸痛	0(0%)	5(0.7%)
紅皮症	0(0%)	1(0.1%)
網膜動脈分枝閉塞症	0(0%)	1(0.1%)
左下腿のしびれ	0(0%)	1(0.1%)
背部痛	0(0%)	1(0.1%)
術中の輸血	0(0%)	1(0.1%)
高血圧	0(0%)	1(0.1%)
後腹膜血腫	0(0%)	1(0.1%)
仮性動脈瘤	0(0%)	1(0.1%)
大腿動静脈ろう	0(0%)	3(0.4%)
咽頭痛	0(0%)	1(0.1%)
左鼠径部動静脈ろう	0(0%)	1(0.1%)
胸部違和感	0(0%)	1(0.1%)
肝機能障害	0(0%)	1(0.1%)
大腸癌	0(0%)	1(0.1%)
前立腺癌	0(0%)	1(0.1%)
多発性肝臓癌	0(0%)	1(0.1%)
オクルーダーの変形	0(0%)	2(0.3%)
ロングシース変形によるデバイス回収不能	0(0%)	1(0.1%)
欠損孔へのサイズ不適合	0(0%)	2(0.3%)

機構は、使用成績調査における有害事象の発現率が国内治験や海外臨床試験と比較して高かった要因について申請者に尋ねたところ、申請者は、各試験における安全性評価基準が異なること、及び使用成績調査は5年間の追跡調査であり、臨床試験とは調査期間が異なっていたことから、頭痛や吐き気などの症状が多く含まれたことも原因であると回答した。

また、留置後に本品を回収した症例が5例（経皮的2例、外科的3例）あり、その原因は留置部位からの本品の脱落、組織侵食等であった。機構はその発生を軽減する対策について申請者に尋ねた。申請者は、エコーにより欠損孔の解剖を評価し適切なサイズを選択することで回避できることから、欠損孔評価の重要性等について添付文書を改訂したと回答した。また、合併症の防止に向けた認定施設の担当医師を対象とする定期的な症例検討会やトレーニング等を従来から実施しており今後も継続して行う旨の回答がなされた。

機構は今後も引き続きこれらの情報提供を適切に行い、リスクの低減に努めるように指導し、以上の結果から安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

（３）有効性

新規植込みを有効性の評価対象とし、留置後1年における残存短絡の程度について経胸壁心エコーの結果をもとに評価した（表3）。

表3：有効性に関する結果※

	使用成績調査	国内臨床試験	海外臨床試験
有効	95.9%(660/688例)	100%(34/34例)	98.5%(326/331例)
完全閉塞	93.9%(646/688例)	97.1%(33/34例)	91.8%(304/331例)

※判定基準

有効：標的中隔欠損孔に残存短絡が認められない、又は残存短絡が2 mm以下である。

無効： 標的中隔欠損孔に2 mmを超える残存短絡を有する、又は本品による治療後、標的中隔欠損孔の閉鎖の目的で外科的治療を行った時。

不明： 本品植込み1年後の観察・評価が行えなかったとき、又は本品単独での欠損孔閉鎖が評価できないと判断される（標的中隔欠損孔閉鎖以外の目的で外科治療を行い、本品を摘出した場合等）時。

また、欠損孔数と残存短絡の関係は表4のとおりであり、完全閉鎖に影響を及ぼす背景因子としては、肺体血流量比、経胸壁エコー評価による欠損孔数適用を満たしたアローワンス内症例が挙げられた。また、留置後1年で22例（3.3%）に認められた残存短絡は、5年後には10例（1.8%）。うち2 mm以上の短絡は2例（0.4%）に減少した。

表4：欠損孔数と残存短絡

欠損孔の数	1 個	複数個
手技当日の残存短絡※ ¹	52.1%(336/645 例)	64.7%(33/51 例)
留置後1年の残存短絡※ ²	2.7%(17/619 例)	10.2%(5/49 例)
有害事象発現率	15.5%(102/657 例)	18.5%(10/54 例)

※1：留置不成功等により評価のなかった症例を除く、※2：来院なし等により評価不能な症例を除く。

機構は、以上の結果から有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

（4）特別な背景を有する患者

本調査において80歳以上の症例は4例登録され、特段問題となる事象は認めなかった。

3. 不具合及び感染症

本調査期間中、重篤な不具合として45件報告された。このうち自発報告のなかで外科的対処を必要とした事象として、オクルーダーの塞栓2件、心穿孔を含む心侵食1件が報告された。本品留置後に塞栓を起こす原因として、選択されたオクルーダーのサイズが欠損孔に対して不適切なために不安定となること等が考えられた。心侵食の原因としては、オクルーダーのサイズが不適切であることに加え、部分欠損があるリムや、短いリムを有する欠損孔へ本品を留置すると、留置されたオクルーダーの縁が心腔内組織を圧排するリスクが増加する。圧排した状態で経時的な心収縮に暴露されるため心筋に摩擦を生じ組織（心筋）侵食に至る可能性が推察された。

また、未知の不具合として、心腔内圧の上昇に伴う短絡再発、及び血小板数の減少が報告された。当該症例は本品留置後に妊娠、出産されたものであり、その影響により左心房圧が上昇し、デバイス端が中隔にあたり、心房中隔下側の一部が損傷したことによると推察された。また血小板数が減少した原因としては、オクルーダー留置部を通過する残存短絡の血流により血小板が破壊され、血小板凝集能亢進による消費性血小板数の減少等が推測された。なお、短絡再発、及び血小板数の減少については、その後のフォローアップで回復していることを確認している。これらの事例は、今後も発生が予測される事象であると判断し、添付文書の【使用上の注意】＜有害事象＞の項に追記された。

4. 研究報告

本品について、承認後から現時点までに特に安全性・有効性について問題となる研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品は米国、カナダ、EU諸国で販売されている。海外における措置としては、平成24年5月、本品留置に伴う心侵食に関して米国FDAで循環器系医療機器諮問委員会が開催され、心侵食の推定発生率は0.1-0.3%であり、長期発生率に変化はないと報告された。心侵食の随伴症状（胸痛、息切れ、失神、呼吸困難等）が発症すると重篤な健康被害に至る可能性があることから、予兆を早

期に発見し重篤化を防ぐことを目的として、経過観察の推奨事項及び心侵食の随伴症状について、医師及び患者へ情報提供を行う等の対策を講ずるよう当該諮問委員会は勧告した。米国製造元では当該勧告を受け、本品のIFU（Instruction for use）の改訂等が行なわれ、国内の添付文書も改訂された。

6. 承認条件

本品の承認時に3項目の承認条件が付されている。

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

申請者は承認条件の履行状況について、以下のように説明した。

1) 承認条件1について

本調査において登録症例の21.9%（156/711例）で5年間の長期追跡が困難であった。これについては、本品の販売開始当初は使用施設基準を満たす施設が限定されていたことから、遠方から来院した患者も多く、再来院がなく長期追跡が困難であったケースが散見されたが、不具合自発報告のプロセスにおいて重篤な有害事象の情報を収集した旨が回答された。

2) 承認条件2について

本品の使用にかかる施設基準及び教育プログラムは、日本小児循環器学会の分科会であった日本Pediatric Interventional Cardiology研究会（以下「JPIC」という。）により策定され、この施設基準を満たす施設のみに本品が出荷された。

3) 承認条件3について

本品使用にかかる教育プログラムを製造販売業者はJPICと連携して実施した。このことにより、医師の受講状況及び施設認定状況を把握でき、基準を満たした施設にのみ販売を行う体制を構築することが可能であった。

機構は申請者の説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保のために今後も適切な施設基準の下で、本品の操作に際し十分な知識・経験を有した術者のみが使用することが望ましいと考える。したがって、承認条件2、3については、引き続き適切に対応することが適当であると機構は判断した。

7. 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

承認条件：

1. 先天性心疾患のカテーテルインターベンションに関する十分な経験を有する医師が勤務し、経食道心エコーモニタリング、先天性心疾患の開心術ができる体制が整った医療機関で、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。

2. 適切なプログラムを受講し、本品の有効性、安全性に関する十分な知識・経験を有する医師が使用するよう必要な措置を講じること。