

再審査報告書

令和 4 年 8 月 12 日

医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
一 般 的 名 称	中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
販 売 名	PDA 閉鎖セット
申 請 者 名	アボットメディカルジャパン合同会社 (申請時：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	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使用する。 ・動脈管の最小径が 2mm 以上、12mm 以下であること。 ・肺血管抵抗 (PVR) 8 単位未満又は肺体血管抵抗比 (Rp/Rs) 0.4 未満であること。
承 認 年 月 日 承認事項一部変更等 年 月 日	平成 20 年 12 月 26 日 一部変更年月日：平成 23 年 1 月 27 日 原材料の製造業者の追加 (再審査期間終了後) 一部変更年月日：平成 24 年 3 月 16 日 原材料の製造業者の追加 一部変更年月日：平成 24 年 11 月 15 日 デリバリーケーブルのサイズ、製造工程の追加 など
再 審 査 期 間	承認日より 3 年

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
Ao	Aorta：大動脈
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia：へパリン起因性血小板減少症
PDA	Patent ducts arteriosus：動脈管開存症
TTE	Transthoracic echocardiography：経胸壁心エコー

1. 製造販売後調査全般

「PDA 閉鎖セット」（以下「本品」という。）は、動脈管開存症（Patent ducts arteriosus、以下「PDA」という。）の治療において、動脈管の閉鎖栓として、経皮的に動脈管開口部に留置する器具であり、留置するダクトオクルーダーと、ダクトオクルーダーを送達するために用いるデリバリーシステムからなる。ダクトオクルーダーは、72 本の形状記憶合金のワイヤーを編み込んだ自己展開式の器具で、内部には閉鎖効果を高める繊維布（エンドパッチ）が縫い付けられている。また、閉鎖する血管径に合わせて、7 種類のサイズがある。

本品の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、薬事法第 14 条の 4 第 4 項の規定に基づき、新医療機器の有効性及び安全性について使用成績等の調査を実施することを目的として実施された。調査実施期間は、平成 20 年 12 月 26 日から平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日（最終症例の植込み 5 年後）で、再審査期間（平成 20 年 12 月 26 日～平成 23 年 12 月 25 日）中に本品が使用された全症例、29 施設から 434 例が登録された。

2. 使用成績調査の概要

本調査期間内に得られた症例の内訳を図 1 に示す。なお、同一被験者であっても 2 回留置手技を行った場合は、別の症例として集計した。

本調査が実施された 434 例全例を安全性評価の対象とした。また、1 年フォローアップが実施された 391 例を有効性評価の対象とした。

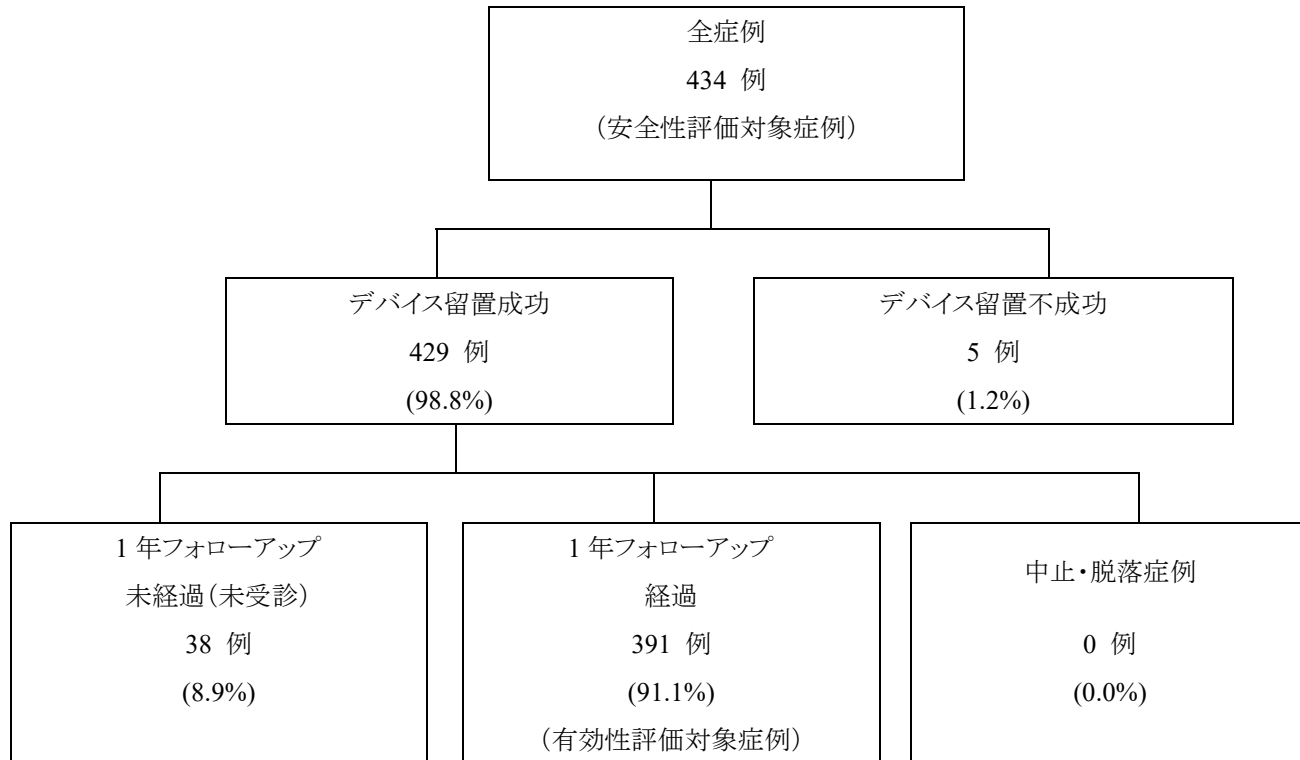


図 1 症例数内訳

(1) 安全性

1) 患者背景

安全性解析対象とされた 434 例の主な患者背景を表 1 に示す。平均年齢は 11.7 歳であり、年齢層の内訳は、0~9 歳が 335 例(77.2%)と最も多く、10~19 歳が 20 例(4.6%)、20~29 歳が 11 例(2.5%)、30~39 歳が 10 例(2.3%)、40~49 歳が 12 例(2.8%)、50~59 歳が 16 例(3.7%)、60~69 歳が 24 例(5.5%)、70~79 歳が 4 例(0.9%)、80~89 歳が 2 例(0.5%)であった。安全性評価対象のうち 15 歳未満の 347 例の患者背景を表 2 に示す。また病変背景を表 3 に示す。

表 1 患者背景

対象例数		434
性別	男	122 (28.1%)
	女	312 (71.9%)
年齢(歳)	平均±標準偏差(最小～最大)	11.7±19.8 (0.5~87)
	中央値	3.0
身長(cm)	平均±標準偏差(最小～最大)	102.7±32.6 (57.0~175.4)
	中央値	90.30
体重(kg)	症例数	21.7±18.9 (5.9~101.5)
	中央値	13.00
症状 (重複集計)	無症状	257 (59.2%)
	呼吸速迫	47 (10.8%)
	心不全	100 (23.0%)
	肺高血圧	39 (9.0%)
	発育不全	80 (18.4%)
	感染性心内膜炎	1 (0.2%)
	その他※1	20 (4.6%)
合併症	なし	362 (83.4%)
	あり	72 (16.6%)
既往歴 (重複集計)	なし	287 (66.1%)
	うつ血性心不全	69 (15.9%)
	感染性心内膜炎	3 (0.7%)
	発育不全	57 (13.1%)
	肺血管閉塞疾患	1 (0.2%)
	息切れ	36 (8.3%)
	肺高血圧	30 (6.9%)
	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2%)
	その他※2	30 (6.9%)

※1 その他内訳: 心房細動、心雑音、呼吸困難、疲労、易感染性亢進、下気道感染、動悸、動脈管開存修復、肺炎、失神、喘鳴

※2 その他内訳: 強直性脊椎炎、心房中隔欠損症、完全房室ブロック、乳癌、心筋症、先天性サイトメガロウイルス感染、糖尿病、エーラス・ダンロス症候群、水頭症、高血圧、甲状腺機能低下症、肺膿瘍、肺障害、マルファン症候群、動悸、肺動脈弁狭窄、側弯症、21トリソミー、子宮平滑筋腫、心室中隔欠損症、心室性頻脈、体重増加不良、治療手技、高脂血症、自閉症スペクトラム障害、慢性腎臓病、低出生体重児等

表 2 15 歳未満の患者背景 (347 例)

		新生児/乳児 (1 歳未満)	幼児 (1 歳以上 7 歳未満)	小児 (7 歳以上 15 歳未満)
対象例数		54	265	28
性別	男	21 (38.9%)	75(28.3%)	10(35.7%)
	女	33 (61.1%)	190(71.7%)	18(64.3%)
年齢(歳)	平均±標準偏差	8.7±1.7	2.4±1.5	9.6±2.2
	(最小～最大)	(6～11 か月)	(1～6)	(7～14)
	中央値	9 か月	2.0	9.0
身長(cm)	平均±標準偏差	68.3±3.6	88.3±12.7	136.6±12.9
	(最小～最大)	(57.0～78.0)	(65.0～125.0)	(118.0～167.5)
	中央値	68.0	87.0	136.75
体重(kg)	平均±標準偏差	7.5±1.0	12.4±3.8	33.3±11.2
	(最小～最大)	(5.9～9.7)	(6.0～25.0)	(17.3～55.0)
	中央値	7.3	11.7	30.0
症状 (重複集計)	無症状	10 (18.5%)	175(66.0%)	25(89.3%)
	呼吸速迫	19 (35.2%)	18(6.8%)	0(0.0%)
	心不全	26 (48.1%)	38(14.3%)	2(7.1%)
	肺高血圧	14 (25.9%)	19(7.2%)	0(0.0%)
	発育不全	22 (40.7%)	57(21.5%)	1(3.6%)
	感染性心内膜炎	0 (0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	その他	4 (7.4%)	10(3.8%)	0(0.0%)
合併症	なし	43 (79.6%)	237(89.4%)	25(89.3%)
	あり	11 (20.4%)	28(10.6%)	3(10.7%)
既往歴 (重複集計)	なし	19 (35.2%)	201(75.8%)	21(75.0%)
	うつ血性心不全	18 (33.3%)	32(12.1%)	0(0.0%)
	感染性心内膜炎	0 (0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)
	発育不全	22 (40.7%)	34(12.8%)	1(3.6%)
	肺血管閉塞疾患	0 (0.0%)	1(0.4%)	0(0.0%)
	息切れ	6 (11.1%)	12(4.5%)	1(3.6%)
	肺高血圧	10 (18.5%)	15(5.7%)	0(0.0%)
	慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	その他 ^{※2}	3 (5.6%)	8(3.0%)	5(17.9%)

表 3 病変背景 動脈管のサイズおよび PDA 分類 (Krichenko 分類)

PDA サイズ	長さ(mm)	平均±標準偏差 (n) 範囲 (最小値、最大値)	8.89±4.38 (424) (2.80, 40.80)
	最小径(mm)	平均±標準偏差 (n) 範囲 (最小値、最大値)	3.08±1.23 (432) (1.30, 9.00)
	最大径(mm)	平均±標準偏差 (n) 範囲 (最小値、最大値)	10.70±4.87 (422) (2.60, 44.00)
PDA 分類 (Krichenko 分類)	症例数(434)	A B C D E その他	375 (86.4%) 12 (2.8%) 12 (2.8%) 11 (2.5%) 23 (5.3%) 1 (0.2%)

安全性評価対象の術前の検査所見では、心雑音なし 4 例(0.9%)、連続性雑音 419 例(96.5%)、収縮期雑音 12 例(2.8%)、その他 13 例(3.0%)であった。胸部 X 線所見で、心拡大なし 235 例(25.6%)、軽度拡大 209 例(48.2%)、中等度拡大 100 例(23.0%)、重度拡大 14 例(3.2%)であった。また、カテーテル検査所見では、肺血管抵抗(PVR)1.76±1.18(0.04~11.2, 1.50)(平均値±標準偏差、最小~最大、中央値: 以下同様)、肺体血管抵抗比(Rp/Rs) 0.13±0.12(0.01~1.56, 0.10)、肺体血流量比(Qp/Qs) 1.75±0.72(1.00~6.10, 1.50)、平均肺動脈圧(mmHg) 21.6±8.8(8~73, 19.0)であった。

本調査で使用されたダクトオクルーダーのサイズ等を表 4 に示す。

表 4 ダクトオクルーダーのサイズ等

使用したデバイス モデル番号	デバイス径 下行大動脈側-肺動脈側	n (434 例)
9-PDA-003	5mm-4mm	42 (9.7%)
9-PDA-004	6mm-4mm	126 (29.0%)
9-PDA-005	8mm-6mm	222 (51.2%)
9-PDA-006	10mm-8mm	58 (13.4%)
9-PDA-007	12mm-10mm	17 (3.9%)
9-PDA-008	14mm-12mm	5 (1.2%)
9-PDA-009	16mm-14mm	2 (0.5%)

* 重複集計

2) 不具合発現状況

対象症例となった 434 例において、有害事象は 22 例 (23 件) (不具合 10 例 (10 件)を含む) 報告された。全体の発現率は 5.1%で、3 件以上発現した有害事象は、肺動脈狭窄、ダクトオクルーダーの操作困難(3 件)、血小板数減少、デリバリーシステムの操作困難(4 件)、末梢脈拍数減少(6 件)、血腫(7 件)であった。重篤として報告された事象は 5 例 (5 件)であり、機器との関連が疑われる重篤な有害事象は、1 例(1 件)のみであった。重篤として報告された症例の詳細を表 5 に示す。

表 5 使用成績調査における重篤な有害事象の詳細

1	有害事象名 ^{※1}	僧帽弁逆流の出現 (先天性)		僧帽弁閉鎖不全症
	手技時年齢	■ 歳		
	PDA 分類	A	デバイスモデル番号	9-PDA-005
	PDA サイズ	長さ 5.5mm, 最小直径 3.4mm, 最大直径 5.4mm		
	転帰	不変		
	因果関係	なし		
	詳細	担当医師は、■■■■■による先天性僧帽弁逆流が僧帽弁裂隙より生じ、軽度の左房拡大が認められた。本品との因果関係については、先天的な僧帽弁の変形によるもので■■■■■によくみられる僧帽弁裂隙より生じているものでデバイスやカテーテル操作との関係性はないと報告。		
2	有害事象名 ^{※1}	溶血性貧血		溶血性貧血
	手技時年齢	■ 歳		
	PDA 分類	A	デバイスモデル番号	9-PDA-007
	PDA サイズ	長さ 15.1mm, 最小直径 5.9mm, 最大直径 14.1mm		
	転帰	軽快		
	因果関係	なし		
	詳細	担当医師は、カテーテル治療翌日から、ヘモグロビン値、血小板値の低下を認め、血清ハプトグロビン低値を認めたため、補充を行い治療後 16 日で退院となったと報告(Hgb ■■g/dl まで、血小板 ■■万/μl まで低下)。 担当医師は、本品と当該疾患の因果関係はないと報告。		
3	有害事象名 ^{※1}	左肺動脈狭窄		肺動脈狭窄
	手技時年齢	■ 歳		
	PDA 分類	D	デバイスモデル番号	9-PDA-005/9-PDA-006
	PDA サイズ	長さ 15.4mm, 最小直径 6.3mm, 最大直径 7.8mm		

	転帰	軽快		
	因果関係	あり		
	詳細	担当医師は、デバイス留置後、徐々に PA 側へ移動し、残存血流が増加、左肺動脈の狭窄が出現したため、外科的に除去、手術の方針とすると報告。本品との因果関係については、PDA の形態がデバイス閉鎖に適しておらず、留置後、徐々にデバイスが移動した。サイズアップでも適切な留置は困難と判断した。		
4	有害事象名※1	心室性頻脈		心室性頻脈
	手技時年齢	6 歳		
	PDA 分類	A	デバイスモデル番号	9-PDA-009
	PDA サイズ	長さ 28mm, 最小直径 7.5mm, 最大直径 44mm		
	転帰	消失(回復)		
	因果関係	なし		
	詳細	担当医師は、カテーテル治療翌日に 1/分の頻拍発作(心室頻拍と考えられる)が出現した。左心耳血栓があるため電氣的除細動を行わず、カテーテルによる内科治療を行ったが停止せず、治療 5 日後に電氣的除細動施行し、心房細動に復したと報告した。術前より心房細動の既往歴、心室頻拍に対するカテーテル焼灼術施行の治療歴があった。担当医師は本品及び本品植込術と心室頻拍の因果関係はないと報告。		
5	有害事象名※1	死亡		血小板減少・脳梗塞
	手技時年齢	6 歳		
	PDA 分類	D	デバイスモデル番号	9-PDA-007
	PDA サイズ	長さ 32.9mm, 最小直径 6.5mm, 最大直径 14.5mm		
	転帰	なし		
	因果関係	死亡		
	詳細	うつ血性心不全、クッシング症候群、血小板減少性紫斑病を有する 6 歳児の症例に対し、本品の留置を行った。留置時、動脈管が完全閉塞せず、同日、動脈管を通る血流によると思われる消費性の血小板減少を認めた。特発性血小板減少症があり、手技前の血小板数 15 万/μL が手技後 5 万/μL に減少した。約半年後には軽快が確認されている。 手技 13 か月後、自宅で意識消失し脳梗塞にてそのまま当日死亡した。 担当医師は、基礎疾患である血小板減少症に原因して、凝固能が低		

		下し、動脈管が完全閉塞しなかった。その為、残存短絡が残り、その血流により血小板が破壊され、消費性の血小板減少をきたした。また、動脈管は死亡以前のエコー検査で閉塞しており、脳梗塞と血小板減少やデバイスとの関係はないと報告。
--	--	--

※1 有害事象名は、左側が調査票の記載名、右側が MedDRA の基本語に読み替えたものを示している。

3) 留置の成否

本品の留置成功率は 98.8%であった。詳細な結果を表 6、留置不成功例の詳細を表 7 に示す。

表 6 留置結果

対象例数				434
留置結果	デバイス留置	成功		429 (98.8%)
			術中のダクトオクルーダー交換なし	398 (91.7%)
			術中のダクトオクルーダー交換あり	31 (7.1%)
		不成功	5 (1.2%)	
	デバイスの位置		安定	429 (98.8%)
		不安定※2	1 (0.2%)	
	追加処置		なし	431 (99.3%)
			あり	3 (0.7%)
	残存短絡	有無※3	なし	277 (63.8%)
			あり	154 (35.5%)
		サイズ※1	trivial	103 (66.9%)
			small	45 (29.2%)
			large	6 (3.9%)
		場所※2※4	デバイス内側	125 (81.2%)
			デバイス外周	31 (20.1%)
左肺動脈と主肺動脈の圧力差(mmHg)n=19		2.3±2.8 (0~8.0, 0.0) 平均値±標準偏差(最小～最大、中央値)	19 例	
下行大動脈と動脈管上下の圧力差(mmHg)n=31		1.3±4.2 (0~20.0, 0.0) 平均値±標準偏差(最小～最大、中央値)	31 例	
不具合／合併症		なし	428 (98.6%)	
		あり	6 (1.4%)	

(%) : 対象例数に占める割合

※1 残存短絡「あり」を対象。

※2 当該症例は留置不成功症例。

※3 対象症例 434 例のうち、残存短絡データ欠損 3 例を除く

※4 残存短絡がデバイス内側及び外周の両方で確認された 2 例については、デバイス内側及び外周の両方でカウント

表 7 留置不成功例

1	年齢	5 歳		
	PDA 分類	A	PDA サイズ	長さ 15.4mm, 最小直径 2.9mm, 最大直径 15.4mm
	デバイスモデル番号	9-PDA-005		有害事象：なし
	詳細：9-PDA-005 を留置したが本品の長さが PDA 長に比して短かく、そのまま留置すると迷入の可能性が高いため ASD 閉鎖セットに変更			
2	年齢	歳		
	PDA 分類	E	PDA サイズ	長さ 未記入, 最小直径 未記入, 最大直径 未記入
	デバイスモデル番号	9-PDA-003		有害事象：なし
	詳細：動脈管内で retention Skirt が開かず形状が不良なため留置断念し回収			
3	年齢	1 歳		
	PDA 分類	D	PDA サイズ	長さ 15mm, 最小直径 1.8mm, 最大直径 4.2mm
	デバイスモデル番号	9-PDA-003, 9-PDA-004		有害事象：なし
	詳細：9-PDA-003 の留置を試みた後、9-PDA-004 を再度試みたが、デバイスが安定せず留置を断念し、コイルにて完全閉塞			
4	年齢	歳		
	PDA 分類	A	PDA サイズ	長さ 6.2mm, 最小直径 2.91mm, 最大直径 7.06mm
	デバイスモデル番号	9-PDA-005		有害事象：なし
	詳細：リリース前に経胸壁エコーでデバイスの位置確認後、リリースした。リリース直後に経胸壁エコーでスカート部の上行大動脈側の突出が指摘され、造影にて確認。突出の遠位部（上行大動脈側）と近位部（下行大動脈側）で引き抜き圧差はないものの、形態的に問題ありと判断し、回収			
5	年齢	1 か月		
	PDA 分類	A	PDA サイズ	長さ 12.5mm, 最小直径 4.8mm, 最大直径 9.2mm
	デバイスモデル番号	9-PDA-006, 9-PDA-007		有害事象：なし
	詳細：9-PDA-006 を留置を試みたが、動脈管が長く留置後の残存短絡が大量に認められたため、9-PDA-007 で再度留置。しかし、残存短絡が多く、しっかり固定されない可能性があるために断念し、外科治療へ変更			

4) 術中の本品交換

本調査の安全性評価対象 434 例のうち、ダクトオクルーダーを交換した症例は 35 例、うち術中にダクトオクルーダーを交換した症例は 33 例確認されている。交換の理由（重複あり）としては動脈管へのサイズ不適合が 22 例（62.9%）を占めた。その他の理由としては、ダクトオクルーダーの展開不良 6 例（17.1%）、ダクトオクルーダーの操作困難 3 例（8.6%）、ダクトオクルーダーの変形 3 例（8.6%）等が挙げられていた。

また、デリバリーシステムの交換が 31 件確認されているが、これらに伴う健康被害は確認されていない。主な交換理由は、デリバリーシステムの操作困難 8 例（25.8%）、ダクトオクルーダーの動脈管へのサイズ不適合 7 例（22.6%）等が挙げられていた。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、ダクトオクルーダー本体、デリバリーシステムの交換が 1 割弱の症例に生じていることを踏まえ、リスクが臨床上許容可能か、また追加のリスク低減措置の必要性について、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。

① 本システムの不具合との関連性が否定できない交換について

本使用成績調査においては、医師の判断で報告された不具合が収集され、ダクトオクルーダー本体およびデリバリーシースについて不具合との関連性があるものについては次のとおりであった。

● ダクトオクルーダー本体

ダクトオクルーダー本体の交換が報告された 35 例のうち、医師より不具合として報告されている症例は、次の 1 例のみであった。

交換理由	オクルーダー本体の展開不良
詳細	9-PDA-005 のスカート部の展開が不十分で肺動脈側にデバイスが脱落した。サイズアップ（9-PDA-006）を試みたが、Ao の圧較差が出現したため、サイズを戻して新しいデバイス（9-PDA-005）を再留置し、問題なく留置し手技を終えた

一方、以下の事象については、本品の不具合が原因であった可能性は否定できないとも考えられる。

- ダクトオクルーダーの展開不良 6 例（上述の 1 例を含む）
- ダクトオクルーダーの変形 3 例
- ダクトオクルーダーの操作困難 3 例（2 例は、セットアップ中のダクトオクルーダーとケーブルの接合部の違和感およびシースへの挿入困難、残りの 1 例は、シース内での操作困難）

これらダクトオクルーダー本体の展開不良および変形と報告があった計 9 例のうち、6 例は最終的にサイズアップしたデバイスを留置し、手技終了しているため、動脈管とのサイズ不適合による展開不良および変形が原因であった可能性が高いと推察される。しかしながら、オクルーダー本体の展開不良および変形と報告があったうち 9 例のうち 3 例は、最終的にデバイスのサイズに変更はなく同じサイズを選択して留置していることから、動脈管とのサイズ不適合による展開不良および変形が原因であった可能性は低いと考えられた。よって、施設から不具合として報告されていないものの、これらは 3 症例については、オクルーダー本体の展開不良および変形の不具合の可能性を完全に否定することはできないと考えられる。なお、交換理由の大半である、ダクトオクルーダーの動脈管へのサイズ不適合（22 例）およびダクトオクルーダーの脱落（1 例）については、本品の不具合との関連性はないと考える。

したがって、ダクトオクルーダー本体の不具合と交換の関連を否定できない症例は、合計 7 例（展開不良 2 例、変形 2 例、操作困難 3 例）であったと推察される。

● デリバリーシース

デリバリーシステム交換症例に関しては、ダクトオクルーダー本体と密接に関係しているため、交換理由については一部、ダクトオクルーダー本体に起因する交換理由も含まれる。

デリバリーシステムの交換が報告された 31 例のうち、医師より不具合として報告されている症例は以下の 8 例であった。

- デリバリーシースの折れ／変形／断裂 2 例
- デリバリーシステムの操作困難 3 例
- ダクトオクルーダーの操作困難 2 例
- ダクトオクルーダー展開不良 1 例

その他、医師からの不具合報告はなかったが、交換理由からダクトオクルーダー由来ではなくシースの不具合が完全に否定できない症例は、次のとおりである。

- デリバリーシステムの操作困難 5 例
- デリバリーシースの折れ／変形／断裂 1 例
- ケーブルの折れ／変形／断裂 1 例

上記より、デリバリーシステムの不具合との関連性を否定できない症例は医師からの報告も含めて、合計 15 例（操作困難 8 例、デリバリーシースの折れ/変形/断裂 3 例、ケーブルの折れ/変形/断裂 1 例、ダクトオクルーダーの操作困難 2 例、ダクトオクルーダー展開不良 1 例）であったと推察される。

② 本邦の市販後と初回承認時に提出された臨床試験成績との比較

米国で実施された臨床試験（US IDE 試験）において、不具合として報告された件数等の一覧を表 8 に示す。ダクトオクルーダーの操作困難、展開不良ならびに変形は本邦の使用成績調査のみに報告されているが、発生件数は各々 3 件（0.7%）、2 件（0.5%）、2 件（0.5%）と 1%未満の発生率であった。また、デリバリーシースの不具合においては、いずれの事象においても本邦の使用成績調査の方が US IDE 試験よりも発生頻度は低かった。

表 8 US IDE 試験不具合件数等

US IDE 試験不具合件数			使用成績調査		
441 例	件数	内容	434 例	件数	内容
ダクトオクルーダー本体	12 件	・ ケーブルにデバイスを取り付けることができない (12 件)	ダクトオクルーダー本体	7 件	・ 操作困難 (3 件) ・ 展開不良 (2 件) ・ 変形 (2 件)
デリバリーシース	49 件	・ 操作困難 (19 件) ・ ケーブル・スクリューに関する不具合 (16 件) ・ キンク (12 件) ・ その他 (2 件)	デリバリーシース	12 件	・ 操作困難 (8 件) ・ ケーブルの折れ/変形/断裂 (1 件) ・ デリバリーシースの折れ/変形/断裂 (3 件)

③ サイズ選択と交換についての関連性について

ダクトオクルーダーの交換の有無による動脈管の最小径と選択されたダクトオクルーダーのサイズ比較を表 9 に示す。また、添付文書の使用方法に記載されている内容（動脈管の最小径よりも 2mm 以上大きな径（肺動脈側）のデバイスを選択）との合致およびダクトオクルーダー交換の有無について表 10 に示す。

表 9 デバイス交換の有無による最小径とデバイス比較

	デバイス交換なし※ ¹ 401 例	デバイス交換あり 33 例
最小径(n) ※ ²	3.08±1.24 (400)	3.55±1.35 (32)
9-PDA-003	37 (9.2%)	4(6.0%)
9-PDA-004	110 (27.4%)	14(20.9%)
9-PDA-005	197 (49.1%)	25(37.3%)
9-PDA-006	39 (9.7%)	18(26.9%)
9-PDA-007	11 (2.7%)	6(9.0%)
9-PDA-008	5 (1.3%)	0(0.0%)

9-PDA-009	2 (0.5%)	0(0.0%)
-----------	----------	---------

※1:セットアップ中のデバイス交換症例は、デバイス交換なしに含む

※2: Angio 未記入症例 2 例除く

表 10 使用方法の合致とデバイス交換の有無

モデル番号	2mm 未満の径を選択			2mm 以上の径を選択		
	Total	交換なし	交換あり	Total	交換なし	交換あり
モデル番号	■	■(78%)	■(22%)	■	■(89%)	■(11%)
9-PDA-003	■(16%)	■(91%)	■(9%)	■(6%)	■(89%)	■(11%)
9-PDA-004	■(60%)	■(88%)	■(12%)	■(12%)	■(90%)	■(10%)
9-PDA-005	■(16%)	■(55%)	■(45%)	■(61%)	■(93%)	■(8%)
9-PDA-006	■(6%)	■(25%)	■(75%)	■(15%)	■(76%)	■(24%)
9-PDA-007	■(2%)	■(33%)	■(67%)	■(4%)	■(71%)	■(29%)
9-PDA-008	-	-	-	■(2%)	■(100%)	-
9-PDA-009	-	-	-	■(1%)	■(100%)	-

動脈管最小径については、交換なし症例に比べ、交換あり症例の方が少し大きい傾向があるため、選択されたデバイスも動脈管径に合わせ大きいデバイスが留置されている傾向であった。デバイスのサイズ選択については、添付文書の使用法等に記載している内容と合致し、動脈管最小径よりも 2mm 以上のデバイス（肺動脈側の径）を選択している症例の交換率は全体の 11%であったのに対し、2mm 未満のデバイスを選択している症例の交換率は 22%であり、添付文書の記載と合致していない症例は交換率が高い傾向があることが認められた。

①～③の結果を含め交換率が臨床上許容可能と考える根拠と追加のリスク低減措置の必要性について以下の通りと考える。

ダクトオクルーダー本体のサイズ選定、デリバリーシースのサイズ選択および操作方法については、ある程度のラーニングカーブがあると考えられる。さらに、ダクトオクルーダー本体およびデリバリーシースの操作困難、展開不良等については、シース内での送達時の回転、ねじり負荷や展開時の周辺組織との干渉等、複雑な要因が推察される。本調査期間中は、本品承認後、学会と連携し、PDA 閉鎖セット施設基準および教育プログラムを設定し、本品の適応となる解剖学的形態の選択および治療に関する教育など十分な知識と経験を有する認定された医師のみが、使用できるよう出荷の管理等を行っていた。現在も学会主体の認定医制度は継続し、十分な教育プログラムの提供および添付文書での注意喚起等の徹底を行っている。現在、市販後安全管理として収集している不具合報告について、現段階では、問題視する発生頻度とは考えていない。そのため、特別な注意喚起等

は、不要と考えている。

なお、発生推移については、今後もモニタリングを継続し、新規導入施設および術者については、引き続き学会と協力し、十分な教育プログラムの提供および添付文書の注意喚起を徹底することで、追加のリスク低減措置については不要と考える。

機構は、本品が使用される解剖学的特徴の多様性に鑑み、不具合発生率のモニタリングを継続し、十分な教育プログラムの提供および添付文書の注意喚起を徹底するとして申請者の対応は妥当と考える。

また機構は、年齢と有害事象の発現に関連がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、15 歳未満の患者における手技情報と有害事象発現率について、年齢と有害事象発現に明らかな関連は認められないと説明した（表 11）。

表 11 15 歳未満の患者の手技情報および有害事象発現率

		新生児／乳児 (1 歳未満)	幼児 (1 歳以上 7 歳未満)	小児 (7 歳以上 15 歳未満)
対象例数		54	265	28
留置結果	デバイス留置 成功	53 (98.1%)	263 (99.2%)	27 (96.4%)
	術中のダクトオクル ーダー交換なし	48 (90.6%)	245 (93.2%)	27 (100.0%)
	術中のダクトオクル ーダー交換あり	5 (9.4%)	18 (6.8%)	0 (0.0%)
	不成功	1 (1.9%)	2 (0.8%)	1 (3.6%)
	デバイスの位置 安定	53 (98.1%)	263 (99.2%)	27 (96.4%)
	不安定	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
有害事象	なし	52 (96.3%)	262 (98.9%)	28 (100.0%)
	あり	2 (3.7%)	3(1.1%)	0 (0.0%)

() : 対象例数に占める割合 (%)

さらに機構は、埋植機器である本品の長期安全性について、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った。

本調査の 5 年間の追跡調査の結果より、全観察期間を通じて発生した有害事象の発現率は 5.1% (22 例) であり、重篤な有害事象は 1.2% (5 例) であった。本品と関連が疑われる重篤な有害事象は 1 例のみであった。有効性評価項目として規定された、術後 1 年の観察時期までに行われた経胸壁心エコー検査（術後、6 カ月、1 年）すべてにおいて残存短

絡が全く認められなかった症例は全体の 88.7% (347/391 例) であり、また、術後 1 年時の経胸壁心エコー検査において、残存短絡がなかった症例は 99.0% (387/391 例) であり、ほぼ全例で閉鎖が確認された。

以上より、本品は中心循環系血管内塞栓促進用補綴材として十分な安全性および有効性を有するものとする。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないと判断した。

(2) 有効性

1 年フォローアップが実施された 391 例を有効性評価の対象とし、残存短絡について、評価を行った。術後 1 年時、経胸壁心エコーを施行した 391 例では残存短絡を認めなかった例が 99.0%(387/391 例)、残存短絡を認めた例が 0.3%(1/391 例)、判定不能（経胸壁心エコー検査が実施できなかった）が 0.8%(3/391 例)であった。これは、初回承認時の結果と同等（残存短絡なし 97.4%、あり 2.6%）であった。なお、本市販後調査で残存短絡を認めた 1 例は、術後 3 年時経胸壁心エコーで残存短絡がないことが確認されている。

表 12 に術後 1 年における連続性心雑音を示した。初回承認時に添付した臨床試験結果とほぼ同等の成績を示した。

表 12 術後 1 年における連続性心雑音の比較

連続性心雑音		使用成績調査結果	臨床試験の結果 (初回承認時)
なし		380/391 (97.2%)	225/225 (100.0%)
あり	連続性雑音	0/391 (0.0%)	0/225 (0.0%)
	収縮期雑音	10/391 (2.6%)	—
	その他の所見	1/391 (0.3%)	—

安全性評価対象とされた 429 例のフォローアップ所見は表 13 に示すとおりであった。

表 13 フォローアップ時所見（安全性評価対象症例）

対象例数			退院時 429	1 年時 391	3 年時 368	5 年時 330
聴診所見	心雑音	なし	387 (90.2%)	380 (97.2%)	350 (95.1%)	315 (95.5%)
胸部 X 線所見	心拡大	正常	262 (61.1%)	361 (92.3%)	345 (93.8%)	311 (94.2%)
経胸壁	有無	なし	388 (90.4%)	387 (99.0%)	366 (99.5%)	323 (97.9%)
心エコー所見		あり	37 (8.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		判定不能	4 (0.9%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	7 (2.1%)

対象例数		退院時	1 年時	3 年時	5 年時
		429	391	368	330
サイズ *	trivial	23 (62.2%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	small	12 (32.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	large	2 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
場所 *	デバイス内側	16 (43.2%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	デバイス外周	22 (59.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

* 残存短絡ありの症例についての情報

機構は、有効性について特段の対応が必要となる問題点はないと判断した。

(3) 特別な背景を有する患者

本品は動脈管開存症の閉鎖栓であることから、77.2%は 0～9 歳の小児であった。80 歳以上の高齢者は 2 例（0.5%）であったが、不具合・有害事象等は確認されていない。

3. 不具合及び感染症

ア. 重篤な不具合

不具合・感染症症例報告を行った重篤な症例は 22 例であり、使用成績調査登録症例が 7 例、登録終了後調査期間中の自発報告が 15 例であった。使用成績調査登録症例で、重篤な不具合として報告された症例のうち 4 例は、表 5 使用成績調査における重篤な有害事象発生例(5 例)と同一症例である(1 例は、本品との因果関係が否定され、報告対象外となった)。使用成績調査において、医師が重篤ではないと判断したものの、その後、申請者の判断により報告対象とした 3 例の詳細を表 14 に示す。

表 14 不具合・感染症症例報告における重篤な不具合

1	事象名	ダクトオクルーダーの突出
	発現時の状況・経過	動脈管内に本品を留置した直後の TTE で大動脈側のデバイスが血管内に想定以上に突出していると判断された。 上行大動脈から下行大動脈の引き抜き圧較差は問題はなかったが、形態的に問題ありと判断し経皮的に回収を行うこととした。
	転帰	軽快
	因果関係	担当医師は当該事象は製品との因果関係はないと判断していたが、一旦ケーブルから本品が切り離されているため、回収時に脱落し迷入する等、さらなる有害事象に発展する恐れがある。また、患者の動脈管の形状と、選択された本品のサイズ、形状が適合していなかった可能性も推測される。よって、申請者判断で健康被害は重篤のおそれありとし、重篤と同等の扱いで報告を行った。

2	事象名	血小板数の減少
	発現時の状況・経過	本品留置手技はトラブルなく終了したが、留置翌日に軽度血小板数低下を確認。その後、約2週間徐々に数値が低下し点状出血斑も認められた。 その後自然回復し、留置3か月後には術前の数値まで回復した。
	転帰	軽快
	因果関係	術前より患者が血小板数減少を起こすような疾患を有していたとの情報はなく、血小板数低下以外の所見は確認されていなかった。凝固活性の亢進があった場合は血小板が活性化し、消費過多となるため血小板数が低下することも起こり得る。具体的な臨床所見は入手していないが、凝固活性が亢進する背景としてHIT（ヘパリン起因性血小板減少症）の可能性も考えられる。
3	事象名	血小板数の減少
	発現時の状況・経過	本品留置翌日残存短絡が増大し、肺動脈への本品移動、脱落が懸念されたため、経皮的回収が行われた。最終的に当初の留置サイズから2サイズアップしたものを再留置したが、手技に伴う侵襲で心不全が増悪し、三尖弁逆流増悪も認められ、その後血小板数減少が確認された。 心不全症状の軽快が確認され患者は本品留置約1週間後に軽快退院した。 血小板数は自然に上昇し正常値まで回復した。
	転帰	軽快
	因果関係	術前より患者が血小板数減少を起こすような疾患を有していたとの情報はなく、血小板数低下以外の所見は確認されていなかった。 また、凝固活性の亢進があった場合は血小板が活性化し、消費過多となるため血小板数が低下することも起こり得る。具体的な臨床所見は入手していないが凝固活性が亢進する背景としてHIT（ヘパリン起因性血小板減少症）の可能性も考えられる。その他の因子として、カテーテル治療時に出血量が増加し、輸血、輸液を行ったため一時的に血小板濃度が薄まり見かけ上の血小板数減少があった点も考えられた。

登録終了後調査期間中の自発報告15例37事象のうち、複数報告された事象としては、ダクトオクレーダー留置術との因果関係が否定できない心タンポナーデ、大動脈狭窄、不整脈の発現、留置後のダクトオクレーダーのずれに対する経皮的、外科的回収術の施行、残存短絡増悪に起因すると考えられる溶血および溶血性貧血等であった。

イ. 未知の不具合

最終報告時までに全例調査の対象患者に発現した未知の不具合は、血小板数減少2例であった。

ウ. まとめ

本調査期間中、重篤な不具合として、企業判断により重篤な有害事象とした3例を含め、22例(51事象)確認されているが、いずれも本品の不具合等に起因する可能性は低い事象であると考ええる。また、未知の不具合として報告された「血小板数の減少」については、当該医療機器添付文書内<有害事象>欄へ追記し、注意喚起を行うこととした。

4. 研究報告

当該調査期間中(2008年12月26日からフォローアップ期間を含めた20■■年■■月■■日まで)、当該医療機器の有効性及び安全性への懸念が示される研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品の本調査期間内における回収、販売中止等の措置はない。

6. 承認条件

本品の承認時に以下の3項目が承認条件として付されている。

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 動脈管開存症に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。2. 先天性心疾患に対する経皮的血管内治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応が可能な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。3. 再審査期間中は、本品全症例を対象に使用成績調査を実施し、適正使用に必要な措置を講じること。なお、登録症例については、留置後一定期間の長期安全性及び有効性に関する情報を収集すること。 |
|---|

申請者はそれぞれの承認条件を踏まえ、本品の市販後における対応について、以下のよう
に説明した。

1) 承認条件1:

本品を用いた血管内治療に関する講習の受講の機会として、日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会(以下「JPIC」という。)の定める教育プログラムを策定している。JPICでは、本プログラムを受講した医師を有し、JPICの定める施設基準を満たした施設のみが本品を使用できるものと規定しており、製造販売業者としては、本プログラムをJPICと共同で実施している。

2) 承認条件 2 :

本品に関連する手術及び検査を実施する体制を備えた医療機関の要件として、JPIC の定める教育プログラムを受講し、且つ JPIC の定める施設基準を満たした施設にのみ販売を行った。当該施設基準は本品に関連する手術及び検査を実施するために必要な体制につき規定しており、本承認条件を充足するものであると考えられる。

3) 承認条件 3 :

登録対象を本品使用全例とした実施要綱等を作成の上、使用成績等調査実施計画書を提出し、調査を行った。登録症例においては、5 年間のデータを収集し、経年報告含め長期安全性及び有効性に関する情報を収集した。

機構は、承認条件における申請者の説明を了承し、承認条件3は達成されたと判断した。なお、再審査期間終了後においても、安全性及び有効性確保のために承認条件1及び承認条件2については引き続き対応することが必要であると機構は判断した。

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ー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。

継続される承認条件は以下のとおりである。

承認条件 :

1. 動脈管開存症に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 先天性心疾患に対する経皮的血管内治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応が可能な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。

以上