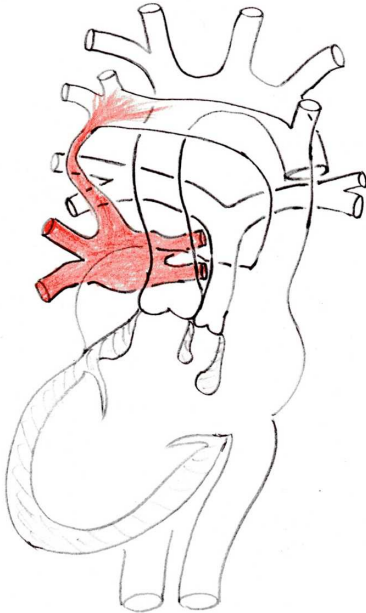


8.ワーキンググループにおける評価結果 還流静脈ステント (No.30-2)

8-0. 要望品目に関する情報	
要望書受付	平成 30 年 6 月
選定候補品の名称	PALMAZ GENESIS on OPTA PRO (Large) PALMAZ GENESIS on Amiia
要望学会	日本 Pediatric Interventional Cardiology (JPIC) 学会
関連する企業	Cardinal Health Japan 合同会社
開発要請・公募	開発要請
要望区分	欧米未承認医療機器等
対象疾患 及び使用目的等	<p>重度の還流静脈狭窄合併総肺静脈還流異常を伴った機能的単心室の新生児に対し、新生児期に施行すると死亡率の高い総肺静脈還流異常修復術の新生児期施行を回避するため、還流静脈の狭窄部を拡張して、狭窄のない肺静脈を維持するために使用する。重度の還流静脈狭窄合併総肺静脈還流異常とは、出生後から、重度の還流静脈狭窄から肺鬱血を呈し、多呼吸、努力呼吸などの呼吸困難や重度の低酸素血症を伴う重症例とする。</p> <p>(参考) 還流静脈狭窄合併総肺静脈還流異常を伴った機能的単心室について</p>  <p>単心室は、全ての房室弁が一側の心室に挿入されているものと定義され、通常、総肺静脈還流異常などその他の構造異常を伴う複雑心血管奇形である。</p> <p>総肺静脈還流異常とは、全ての肺静脈が左房との交通を失い、直接右房または体静脈と交通を有する先天性疾患で、生存のためには右→左シャントの心房間交通が必須である。血行動態に大きく影響するのは、肺静脈あるいは還流静脈狭窄の有無であり、狭窄のある症例が多い。</p>
機器の概要	<p>本品は、ステンレス鋼製のバルーン拡張式ステントと、ステントを病変部に送達させるために用いるデリバリーカテーテルである。</p> <p>PALMAZ GENESIS on OPTA PRO (Large)は、販売名「パルマッツ ジェネシス ステント (オプタプロ) 胆管用」(承認番号: 21600BZY00520000) として、PALMAZ GENESIS on Amiia は「腎動脈用パルマッツ ジェネシス」(承認番号: 22100BZX00458000)</p>

として本邦にて承認を取得している。



8-1. 要望の妥当性について

医療上の有用性

ア イ ウ (該当しない)

疾患の重篤性

ア イ ウ エ (該当しない)

【医療上の有用性に関するコメント】

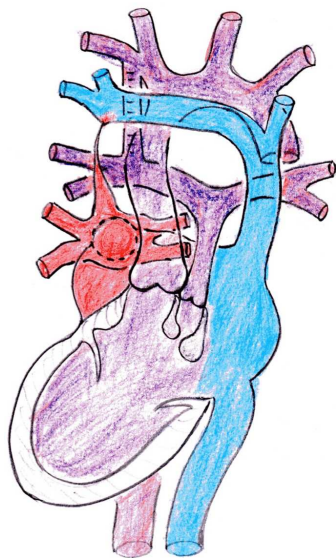
既存の治療法である外科治療（総肺静脈還流異常修復と肺血流調節の同時手術）は、高侵襲であるため、手術そのものが成功しても、術後管理に難渋する。①新生児期に特有な血管透過性亢進からほとんどが全身浮腫をきたす。②術後数日は肺血管抵抗が不安定なため、しばしば急に肺血流増加状態または肺高血圧クリーゼとなり、全身循環不全・ショックに陥る。③血圧を維持するために多くの血漿製剤等を輸注するので、房室弁閉鎖不全や心機能低下を合併する場合がある。④術後管理に難渋していると感染を併発しやすくなる。これらの悪条件が重なることから、救命率が低い。

これに対して、還流静脈ステント留置術は、低侵襲で施行できるだけでなく、肺静脈狭窄が解除され、肺血管抵抗が十分に低下した後に肺血流調節手術が施行できるので、手術侵襲は軽減され、術後管理は安定する。また、ステント再拡大や追加留置をすることで、乳児期中期まで発育した後に総肺静脈還流異常修復術が施行できるので、手術操作の幅が広がり、その完成度が高まる可能性がある。さらに、肺血圧が低い場合には次期手術である両方向性 Glenn 手術を同時に施行できる。心停止を伴う開心術の回数が減ることで、将来単心室の心機能が温存される可能性も高くなると考えられる。

症例数は9例と少ないが還流静脈ステント留置術の成功率は100%で、合併症は認められていないとの報告がある⁽¹⁾。留置後約2か月で、ステント内狭窄を来す(9/9)が、より大口径のバルーンで再拡大することで解消できる。また、還流静脈の別の部位（上大静脈、無名静脈、門脈、静脈管、垂直静脈等）に狭窄が出現する場合があるが、ステント留置で対応可能である。これらの留置されたステントは、次期手術の際に、肝臓内に留置されたもの以外は、通常体外へ摘出される。

以上より、本品の有効性、安全性は一定程度示され医療上の有用性があると考えられることから、医療上の有用性は「イ」に該当すると判断した。

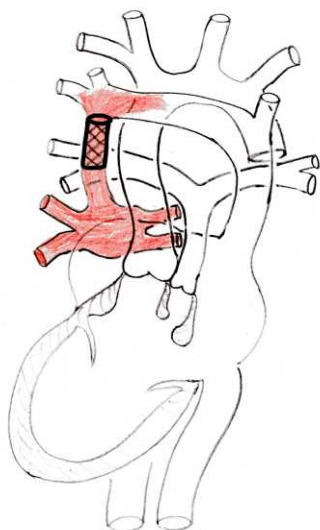
(参考) 総肺静脈還流異常修復と肺血流調節の同時手術について



総肺静脈還流異常修復術としては、体外循環を使用し心停止下、左心房と共通肺静脈を吻合する術式が取られ、肺静脈血が体循環に流れ込む。

肺血流量調整術 (Blalock-Taussig 手術) は、鎖骨下動脈から肺動脈へのシャント (B-T シャント) を作成し、肺血流の増加によって血液中の酸素飽和度が高くなりチアノーゼが改善され、肺血管の発達も促す。

(参考) 還流静脈ステント留置術について



低侵襲で施行できるだけでなく、肺静脈狭窄が解除され、肺血管抵抗が十分に低下した後に肺血流調節手術が施行できるので、手術侵襲は軽減され、術後管理は安定する。

【疾患の重篤性に関するコメント】

重度の還流静脈狭窄合併総肺静脈還流異常を伴った機能的単心室の新生児は、新生児期から呼吸困難や重度の低酸素血症を呈し、早期に狭窄を解除しない場合は死亡する (死亡率 95~100%)^(2,3)。既存の外科治療 (総肺静脈還流異常修復と肺血流調節の同時手術) の転帰は改善しているが、近年でも術後早期死亡率は 14~50%、術後 1 年生存率は 13~57%、両方向性 Glenn 到達率は 13~56%といまだ良好ではない^(4~14)。

以上より、適応疾患の重篤性は「ア」に該当すると判断した。

8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて

PALMAZ GENESIS on OPTA PRO (Large)及び PALMAZ GENESIS on Amiia については、日米欧にて他部位を適応とした承認実績はあるが、還流静脈狭窄合併総肺静脈還流異常に対するステント留置術は主に本邦で行われており、対象症例が限られ企業として開発困難であることから、いずれの国・地域においても還流静脈狭窄合併総肺静脈還流異常

に対する適応は未承認である。

8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）

- ・治療の成否が生存に影響する疾患であること、また、患児の生命に関わる合併症が発生する場合があるため、難易度の高い外科治療が施行可能な施設、特に機能的単心室の治療に精通した施設で施行されるなど、施設基準を設ける必要がある。
- ・状態が良好とは限らない新生児に対するステント留置術になるので、手技を滞りなく遂行する必要がある。高い成功率を維持し、また合併症を低減するために、術者は新生児のカテーテル治療とステント留置術に精通していることが望ましく、医師基準の策定が必要である。
- ・総肺静脈還流異常の狭窄解除後に出現する、還流静脈の別の部位の狭窄に対するステント留置に関しては、外科手術と比較した有効性及び安全性について、慎重に判断する必要がある。
- ・治療成績の維持・向上のため、関連学会と協力の上、適正使用指針等を作成する必要がある。
- ・市販後のリスク管理の観点から使用成績調査、市販後臨床試験、関連学会主導のレジストリ等が必須と考える。

8-4. 結論

可とする。

【保留又は不可の理由】

【参考文献】

- 1) Masataka Kitano, Takaya Hoashi, Takashi Kakuta, Kazuto Fujimoto, Akira Miyake, Ken-ichi Kurosaki, Hazime Ichikawa, Isao Shiraishi. Primary Draining Vein Stenting for Obstructive Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in Neonates with Right Atrial Isomerism and Functional Single Ventricle Improves Outcome. *Pediatr Cardiol.* 2018; Epub ahead of print.
- 2) Hashmi A, Abu-Sulaiman R, McCrindle BW, Smallhorn JF, Williams WG, Freedom RM. Management and outcomes of right atrial isomerism: a 26-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Apr;31(5):1120-6
- 3) Cheung YF, Cheng VY, Chau AK, Chiu CS, Yung TC, Leung MP. Outcome of infants with right atrial isomerism: is prognosis better with normal pulmonary venous drainage? *Heart.* 2002;87(2):146-52
- 4) Morales DL, Braud BE, Booth JH, Graves DE, Heinle JS, McKenzie ED, Fraser CD Jr. Heterotaxy patients with total anomalous pulmonary venous return: improving surgical results. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1621-7
- 5) Yun TJ, Al-Radi OO, Adatia I, Caldarone CA, Coles JG, Williams WG, Smallhorn J, Van Arsdell GS. Contemporary management of right atrial isomerism: effect of evolving therapeutic strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1108-13
- 6) Foerster SR, Gauvreau K, McElhinney DB, Geva T. Importance of totally anomalous pulmonary venous connection and postoperative pulmonary vein stenosis in outcomes of heterotaxy syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(3):536-44.
- 7) Nakata T, Fujimoto Y, Hirose K, Osaki M, Tosaka Y, Ide Y, Tachi M, Sakamoto K. Functional single ventricle with extracardiac total anomalous pulmonary venous connection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):49-56
- 8) Ota N, Fujimoto Y, Murata M, Tosaka Y, Ide Y, Tachi M, Ito H, Sugimoto A, Sakamoto K. Improving outcomes of the surgical management of right atrial isomerism. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(3):832-8
- 9) Nakayama Y, Hiramatsu T, Iwata Y, Okamura T, Konuma T, Matsumura G, Suzuki K, Hobo K, Nakanishi T, Kurosawa H, Yamazaki K. Surgical results for functional univentricular heart with total anomalous pulmonary venous connection over a 25-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(2):606-13.
- 10) Hoashi T, Kagisaki K, Oda T, Kitano M, Kurosaki K, Shiraishi I, Yagihara T, Ichikawa H. Long-term results of treatments for functional single ventricle associated with extracardiac type total anomalous pulmonary venous connection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(5):965-70.
- 11) Khan MS, Bryant R 3rd, Kim SH, Hill KD, Jacobs JP, Jacobs ML, Pasquali SK, Morales DL. Contemporary Outcomes of Surgical Repair of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in Patients With Heterotaxy Syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(6):2134-9; discussion 2139-40
- 12) Sinzobahamvya N, Arenz C, Reckers J, Photiadis J, Murin P, Schindler E, Hraska V, Asfour B. Poor outcome for patients with totally anomalous pulmonary venous connection and functionally single ventricle. *Cardiol Young.* 2009;19(6):594-600

(別添様式1)

- 13) Lodge AJ, Rychik J, Nicolson SC, Ittenbach RF, Spray TL, Gaynor JW. Improving outcomes in functional single ventricle and total anomalous pulmonary venous connection. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1688-95.
- 14) Masataka Kitano, Takaya Hoashi, Takashi Kakuta, Kazuto Fujimoto, Akira Miyake, Ken-ichi Kurosaki, Hazime Ichikawa, Isao Shiraishi. Primary Draining Vein Stenting for Obstructive Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in Neonates with Right Atrial Isomerism and Functional Single Ventricle Improves Outcome. *Pediatr Cardiol.* 2018; Epub ahead of print.

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

<input type="checkbox"/> 未承認医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 適応外医療機器等 (欧米承認品)	<input checked="" type="checkbox"/> 欧米未承認医療機器等
--	--	--

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会（団体）の概要（必須）		
学会（団体）名	日本 Pediatric Interventional Cardiology (JPIC) 学会	
代表者	氏 名	大月 審一
	所 属	██
学会（団体）連絡先	住 所	東京都新宿区山吹町358-5 アカデミーセンター国際文献社内
	T E L	████████████████
	F A X	████████████████
	E-mail	██
1-2. 要望に係る担当者（必須）		
担 当 者	氏 名	██████████
	所 属	██
担当者連絡先	住 所	██
	T E L	████████████████
	F A X	████████████████
	E-mail	██
1-3. 関連する学会（団体）名		
学会（団体）名	日本小児循環器学会	
代 表 者	氏 名	坂本喜三郎
	所 属	██
連 絡 先	住 所	東京都新宿区山吹町 358-5 アカデミーセンター国際文献社内
	T E L	████████████████
	F A X	████████████████
	E-mail	██
学会（団体）名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

(別添様式1)

2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ① 海外での承認等について確認している
- ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ③ 要望品目の臨床試験等について関連する学術論文等を精査し記載している
- ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優先順位	(2/2)	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	米国
	製品名	PALMAZ GENESIS on OPTA PRO (Large) PALMAZ GENESIS on Amiia
	企業名	製造業者：Cordis Corporation 米国
	備考	製造販売業者：Cardinal Health Japan 合同会社
要望する 適応疾患	<ul style="list-style-type: none">・ 重度還流静脈狭窄合併総肺静脈還流異常を伴った機能的単心室の治療。・ 重度還流静脈狭窄合併総肺静脈還流異常とは、出生後から、重度の還流静脈狭窄から肺鬱血を呈し、多呼吸、努力呼吸などの呼吸困難や重度の低酸素血症を伴う重症例（これらの症状が出生前から十分に予測される胎児例を含む）とする。・ 形態的診断分類からの単心室だけでなく、左心低形成症候群や三尖弁閉鎖などを含む。	
	・ PALMAZ GENESIS on OPTA PRO (Large)、PALMAZ GENESIS on Amiia とともに米国、欧州、および日本で肺静脈の還流静脈には未承認	
使用目的	新生児期に施行すると死亡率が高い総肺静脈還流異常修復術の新生児期施行を回避するため、還流静脈の狭窄部を拡張して、狭窄のない肺静脈の還流を維持するために留置する。ステント留置後に肺鬱血は改善する。	
機器の概要	ステントはデリバリーシステムのパルーン (OPTA PRO または Amiia) に装着されている。Genesis on OPTA PRO は 0.035 インチの、Genesis on Amiia は 0.014 インチのガイドワイヤーにそれぞれ対応している。ステント支柱が S 型結合しているため (別紙概要資料イメージ参照)、柔軟性が向上し、病変部への配達を容易にしている。	

(別添様式1)

	<p>【構成品】 ステント：316 ステンレス鋼 デリバリーシステム： Genesis on OPTA PRO:ナイロン、シリコーン油（コーティング） Genesis on Amiaa：ポリエチレン、ポリウレタン、ポリアミド</p> <p>【動作原理】 ガイドワイヤーを通した還流静脈狭窄部へデリバリーシステムを用いて配達し、バルーンを拡張させることで同部にステントを圧着させて留置する。</p>
国内における類似医療機器	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 エクスプレス SD 腎動脈拡張用ステントシステム エクスプレス LD 血管拡張用ステントシステム

2-3. 海外での承認状況

米国

承認年月日	2001年9月7日
PMA / 510K / HDE Number	K012590
承認されている適応の内容	PALMAZ GENESIS on OPTA PRO (Large)：胆管
承認年月日	2001年8月1日
PMA / 510K / HDE Number	K012056
承認されている適応の内容	PALMAZ GENESIS on Slalom：胆管 (SlalomにマウントされているステントはAmiaaにマウントされているものと同じ製品)

欧州

CE マーク年月日	2001年9月25日
承認されている適応の内容	PALMAZ GENESIS on OPTA PRO (Large)：大動脈弓より下位の末梢動脈および悪性腫瘍の胆管
CE マーク年月日	2003年5月28日
承認されている適応の内容	PALMAZ GENESIS on Amiaa：大動脈弓より下位の末梢動脈

欧米未承認

① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの

② 医師主導型治験を実施中または終了したもの

③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

(文献15)

書誌事項	Masataka Kitano, Takaya Hoashi, Takashi Kakuta, Kazuto Fujimoto, Akira Miyake, Ken-ichi Kurosaki, Hazime Ichikawa, Isao Shiraishi. Primary Draining Vein Stenting for Obstructive Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in Neonates with Right Atrial Isomerism and Functional Single Ventricle Improves Outcome. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2018; Revision has submitted.
試験・研究デザイン	単施設、後方視的研究
対象	2007年から2017年に国立循環器病研究センターで、6mm径のPalmaGenesisステントを用いた還流静脈ステント留置術(中央値日齢0日)が施行された、重度の狭窄性総肺静脈還流異常を伴う右側相同心、機能的単心室の新生児連続9症例(中央値在胎週数38週、中央値出生体重2.8kg、女児4例)。8例に肺血管抵抗低下後に肺血流調節手術(中央値日齢21.5日)が施行された。
目的	右側相同心、機能的単心室、狭窄性総肺静脈還流異常の新生児に対する低侵襲治療である還流静脈ステント留置術がその転帰を改善するか検討した。
結果	<p>同施設では1999年から2010年に同疾患新生児に対して総肺静脈還流異常修復と肺血流調節同時手術(中央値日齢1日)を施行したが、1年後の生存率は3/10(30%)と不良であった。死亡例の主因は、手術が不成功なためではなく、新生児の術後に特有な重度の血管透過性亢進状態からの全身浮腫が基盤にあることに加え、不安定な肺血管抵抗に起因した急激な肺血流増加状態または肺高血圧クリーゼからの循環の破綻、房室弁閉鎖不全の増悪、さらに感染症の合併などの悪条件が重なることであった。</p> <p>ステント留置群の1年後の生存率は7/9(77%)に改善した。ステント留置術は9例全例で成功し、合併症は認められなかった。肺血管抵抗が低下してから施行された肺血流調節手術後の経過は安定していて、浮腫は殆ど認められなかった。死亡した2例の原因は、それぞれ房室弁閉鎖不全の増悪と感染症であった。退院した7例全例で2か月後に内膜増殖からのステント内狭窄をきたしたが、8mm径のバルーンを用いたステント再拡張を施行し、狭窄は改善した。また還流静脈の別の部位に新たに出現した狭窄に対しては、ステント留置術が施行された。中央値2.5回のステント再拡大と中央値1回のステント追加留置の後、7例は中央値月齢8か月で次期手術へ到達した:両方向性Glennと総肺静脈還流異常修復の同時手術が4例に、総肺静脈還流異常修復術が3例に施行され、その3例中の2例は両方向性Glennへ到達した。</p> <p>低侵襲治療である還流静脈ステント留置術は狭窄性総肺静脈還流異常を伴った右側相同心、機能的単心室の新生児の転帰を改善した。</p>

2-4. 国内の承認内容	
承認年月日	2004年10月7日
承認番号	21600BZY00520000
製造販売業者	Cardinal Health Japan 合同会社
承認されている適応の内容	PALMAZ GENESIS on OPTA PRO (Large) : 胆管
承認年月日	2009年4月20日
承認番号	22100BZX00458000
製造販売業者	Cardinal Health Japan 合同会社
承認されている適応の内容	PALMAZ GENESIS on Amia : 腎動脈

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

単心室は、全ての房室弁が一側の心室に挿入されているものと定義され、通常その他の構造異常を伴う複雑心血管奇形である。すなわち、両側房室弁一室挿入、一側房室弁閉鎖、アンバランス共通房室弁、両大血管右室起始、大血管転位、肺動脈弁閉鎖・狭窄、総肺静脈還流異常、大動脈縮窄・大動脈弓離断、両側上大静脈、下大静脈欠損などの形態異常を伴う。その発生率は先天性心疾患のうちの2%以下と希少疾病である¹⁾。通常段階的な外科治療が施行されてきた：第一期、新生児期に体循環の維持（必要時に大動脈弓再建術など）と肺血流を調節する手術（体肺シャント手術や肺動脈絞扼術）；第二期、両方向性 Glenn 手術；第三期、Fontan 手術。

機能的単心室に重度の狭窄性総肺静脈還流異常を伴ったものは、新生児期から呼吸困難や重度の低酸素血症を呈し、早期に狭窄を解除しない場合は死亡する（死亡率95～100%^{2,3)}。この組み合わせは、内蔵錯位症候群、特に無脾症候群に多く合併する。無脾症候群の場合は、その殆どが右側相同心を呈する。重度の狭窄性総肺静脈還流異常を伴った機能的単心室の新生児に対しては、新生児期に総肺静脈還流異常修復術と同時に肺血流を調節する姑息術が施行されてきたが、2002年までの報告では術後早期（30日以内）死亡率は50～95%と極めて高い^{2～4)}。近年、その転帰が改善してきているが、その術後早期死亡率は12～50%、術後1年の生存率は13～57%、両方向性 Glenn 到達率は13～56%といまだ良好ではない^{5～15)}。

その死亡原因は手術が成功しないからではない。新生児期に施行される高侵襲な手術は危険が高い^{2,5,6,9～11,13～15)}。通常、術後に血管透過性が亢進し、全身浮腫の状態となりやすい；血圧を維持するために多量の血漿製剤等の輸注が必要となるため、心房・心室が拡大し、房室弁閉鎖不全が悪化する場がある^{2,7,8,15,16)}；また、術後数日はまだ肺血管抵抗が不安定なために、しばしば急に肺血流が増加した状態あるいは肺高血圧クリーゼになり、全身循環不全やショック状態になる^{13,15)}；術後管理に難渋していると感染を併発する、などの悪条件が重なることが主な死亡原因である¹⁵⁾。さらに、術後急性期を生存しても、遠隔期に肺静脈狭窄や感染を合併する 경우가多く^{7,8,10,13,15)}、また、房室弁閉鎖不

全の増悪、加えて心機能の低下などを併発して死亡する症例がある。

これに対し、還流静脈ステント留置術を施行することで、侵襲の高い新生児期の手術を回避でき、また肺血流を調節する手術を肺血管抵抗が低下した後に施行できるので、術後経過は安定しており、術後早期の死亡率は0%で、大部分が退院できている7/9(78%)。ステント留置後約2か月までにステント内に内膜増殖をきたして、ステント内狭窄が出現するが、より大口径のバルーンで再拡大することで、その狭窄は改善される。また、還流静脈の別の部位に新たに生じた狭窄に対してはステント追加留置で対応できる。その結果、発育後の乳児期中期に次期手術が施行される。肺血圧が低い場合は総肺静脈還流異常修復と同時に次期手術である両方向性 Glenn 手術が施行され、また軽度の肺高血圧がある場合は総肺静脈還流異常修復術を先行し、肺血圧が低下した後に両方向性 Glenn 手術へ進むのが安全作である。報告症例数は9例と少ないが、その1年生存率は78%(7/9)、両方向性 Glenn 到達率は66%(6/9)と、現時点までの全ての外科治療報告よりも良好である(別紙(概要資料イメージ)11頁参照)¹⁵⁾。

同疾患新生児に対する還流静脈ステント留置術の報告は、文献15を除くと数件の症例報告があるだけである^{17~21)}。国立循環器病研究センターからの報告¹⁹⁾を除くと、冠動脈用のステントが留置されており、これらのステントは最大径が4~5mm程度までしか拡張されない。内膜増殖を抑制する薬剤溶出性ステントであっても、絶対径が足りないので、乳児期中期の体格まで維持するのは困難と思われる。

3-2. 治療対象患者数

約5~15人/年

【推定方法】

- ・ 日本心臓血管外科手術データベースから、2013年~2015年の3年間に新生児の総肺静脈還流異常修復と体肺シャントの同時手術が50症例に施行されていた(未公開)。これらの症例が単心室であるかの判定は不可能であるが、この術式の組み合わせは通常単心室に対して施行されるもので、また、対象疾患に施行される肺血流調節手術の術式の多くは体肺シャントであることから、治療対象患者数と大きくは変わらないと推測される。
- ・ 日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会データベースの2016年年次報告から、新生児の肺静脈ステント留置術が4症例に施行されていた²²⁾。その内の2例は国立循環器病研究センターで還流静脈ステント留置が施行された対象症例であった。残りの2例が、単心室であるか、その肺静脈が総肺静脈還流異常の還流静脈であるかの判定はできないが、新生児期のステント留置術であるなら通常は単心室症例における総肺静脈還流異常の還流静脈と推測される。
- ・ 日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会が2018年6月に施行したアンケート調査から、2015年~2017年の3年間に日本の主要27施設で施行された治療対象の新生児の手術症例数は43例、ステント治療症例数は25例であった(未公開)。
- ・ 以上の結果から年間治療対象患者数を推定した。

【文献22】

金 成海, 松井 彦郎, 犬塚 亮, 芳本 潤, 宮田 裕章, 須田 憲治, 杉山 央, 富田 英, 矢崎 諭, 小林 俊樹, 大月 審一。2016年における先天性心疾患および小児期頻拍性不整脈に対するカテーテルインターベンション・アブレーション全国集計~日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会データ

ベース (JPIC-DB) からの年次報告～。Journal of JPIC。2017;2(2):43-55

- ・ 本品の対象となる患者数を推定してその根拠を示し記載してください。
- ・ 性別、年齢などの特徴があれば記載してください。
- ・ 記載内容の根拠となる医学書、教科書、公表論文等を【出典】に記載し、当該資料 (医学書、教科書の場合は該当する部分) を添付してください。
- ・ ウェブサイトで公開されている資料を根拠とする場合は、その資料が特定できる情報を記載してください。また、未公開の資料に関しては別に資料の添付を求めています。

3-3. 既存の治療方法

【出典 2～13】

重度の狭窄性総肺静脈還流異常を伴った機能的単心室の新生児に対しては、新生児期に総肺静脈還流異常修復術と同時に体肺シャント手術や肺動脈絞扼術などの肺血流を調節する姑息術が施行されてきたが、2002年までの報告では術後早期死亡率は50～95%と極めて高い^{2～4)}。近年、その転帰が改善してきているが、術後早期死亡率は14～50%、術後1年生存率は13～57%、両方向性 Glenn 到達率は13～56%といまだ良好とは言えない^{5～15)}。近年米国の65施設のデータを含むデータベースからの後方視的検討では、2002年から2012年の間に内蔵錯位症候群の機能的単心室の3か月以下の新生児・乳児 (中央値体重 3.1kg) に対して中央値日齢 7 日に施行された総肺静脈還流異常修復術の早期死亡率は43%といまだ高い¹²⁾。

3-4. 既存の治療方法の問題点

【出典 2～16】

同疾患新生児に施行される総肺静脈還流異常修復と肺血流を調節する同時手術はいまだ死亡率が高いが、その死亡原因は手術そのものが成功しないからではない。新生児期に施行される高侵襲な手術は、単心室循環で終わる場合は危険が高い^{2, 5, 6, 9～11, 13～15)}。通常、血管透過性が亢進し、全身浮腫の状態となりやすい；血圧を維持するために多量の血漿製剤等の輸注が必要となるため、心房・心室が拡大し、房室弁閉鎖不全が悪化する場合がある^{2, 7, 8, 15, 16)}；また、術後数日はまだ肺血管抵抗が不安定なために、しばしば急に肺血流増加状態あるいは肺高血圧クライゼになり、全身循環不全やショック状態に陥る^{13, 15)}；術後管理に難渋していると感染を併発する、などの悪条件が重なることが主な原因であると考えられる¹⁵⁾。さらに、術後急性期を生存しても、遠隔期に肺静脈狭窄や感染を合併する 경우가多く^{7, 8, 10, 13, 15)}、また、房室弁閉鎖不全の増悪、加えて心機能の低下などを併発して死亡する症例がある。

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

治験の実施

- ・ 治験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

治験機器	(要望品目と同一である場合はその旨を記載してください。要望品目と異なる場合は差分を説明してください。)
------	---

治験実施国	
-------	--

(別添様式1)

治験実施期間	
治験デザイン	(ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等の治験デザインを記載してください。)
治験プロトコルの概要	(対象症例、症例数、評価項目等を含む治験プロトコルの概要を記載してください。)
治験成績の概要	

4-2. 公表論文としての報告状況

- ・ 要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。
- ・ 引用する公表論文を添付してください。
- ・ 各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。
- ・ 有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。

【検索方法】

データベース	PubMed
検索日	2017年10月1日～2018年1月31日
検索式	Total anomalous pulmonary venous connection に single ventricle、surgery、stent、outcome などにかけて隈無く検索した。更に該当文献に記載されている引用文献についても検索した。
検索結果	有用な文献 22 が得られた。

海外における臨床試験等

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	(システマティック・レビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等、エビデンスレベルが分かるように記載してください。)
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。)
目的	(試験・研究の目的について、評価項目、達成基準等を含めて記載してください。)
結果	

日本における臨床試験等

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	(システマティック・レビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス、ラ

(別添様式1)

	ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等、エビデンスレベルが分かるように記載してください。)
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。)
目的	(試験・研究の目的について、評価項目、達成基準等を含めて記載してください。)
結果	

4-3. 先進医療における実施状況

先進医療B

先進医療の名称	
適応疾患	
効果	
実施施設	
実施期間と実施件数	
実績	(「2-3. 海外での承認状況」の「欧米未承認」において記載した公表論文を基に当該先進医療の実績を記載してください。)

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- ・ ガイドラインの内容(要件等)について記載してください(ガイドラインがあれば添付してください)。
- ・ 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。

米国

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

欧州

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連す	

る記載箇所とその概要	
<input type="checkbox"/> 日本	
ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない
- イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法、もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】(3. 及び4. の内容を基に詳細に記載してください。)

重度の狭窄性総肺静脈還流異常を伴った機能的単心室の患児は、新生児期早期に治療をしないと死亡する。その発生頻度は極めて少ないので、治験を施行すること自体が困難と思われる。また、治験を施行したとしても文献15にあるエビデンス以上のものが得られる見込みは少ないと思われる。

既存の治療法である外科治療（総肺静脈還流異常修復と肺血流調節の同時手術）は、高侵襲であるため、手術そのものが成功しても、術後管理に難渋する。①新生児期に特有な血管透過性亢進からほとんどが全身浮腫をきたす。②術後数日は肺血管抵抗が不安定なため、しばしば急に肺血流増加状態または肺高血圧クリーゼとなり、全身循環不全・ショックに陥る。③血圧を維持するために多くの血漿製剤等を輸注するので、房室弁閉鎖不全や心機能低下を合併する場合がある。④術後管理に難渋していると感染を併発しやすくなる。これらの悪条件が重なることから、救命率が低い。

これに対して、還流静脈ステント留置術は、低侵襲で施行できるだけでなく、肺静脈狭窄が解除され、肺血管抵抗が十分に低下した後に肺血流調節手術が施行できるので、手術侵襲は軽減され、術後管理は安定する。また、ステント再拡大や追加留置をすることで、乳児期中期まで発育した後に総肺静脈還流異常修復術が施行できるので、手術操作の幅が広がり、その完成度が高まる可能性がある。さらに、肺血圧が低い場合には次期手術である両方向性 Glenn 手術を同時に施行できる。心停止を伴う開心術の回数が減ることで、将来単心室の心機能が温存される可能性も高くなるとと思われる。

(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)

文献15にあるように、症例数は9例と少ないが、還流静脈ステント留置術の成功率は100%であり、合併症は認められていない。一定の水準以上の施設・術者で施行されれば、還流静脈ステント留置術は手技の成功率が高く、また合併症も少ない治療法と判断される。留置後約2か月で、ステント内狭

(別添様式1)

窄を来す(9/9)が、より大口径のバルーンで再拡大することで解消できる。また、還流静脈の別の部位に狭窄が出現する場合があるが、ステント留置で対応可能である。これらの留置されたステントは、次期手術の際に、肝臓内に留置されたもの以外は、通常体外へ摘出される。

5-2. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】(3.に記載した内容を基に詳細に記載してください。「ウ」に該当する場合は、適応疾病の重篤性は比較的低いものの、多くの患者に有用であるなど、臨床上の位置付けについても併せて記載してください。)

重度の狭窄性総肺静脈還流異常を伴った機能的単心室の新生児は、新生児期から呼吸困難や重度の低酸素血症を呈し、早期に狭窄を解除しない場合は死亡する(死亡率95~100%)^{2,3)}。既存の外科治療(総肺静脈還流異常修復と肺血流調節の同時手術)の転帰は改善しているが、近年でも術後早期死亡率は14~50%、術後1年生存率は13~57%、両方向性Glenn到達率は13~56%といまだ良好ではない^{5~15)}。

6. 導入に際しての状況(※)

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

必要 不要

【必要/不要と思われる理由】

治療の成否が生存に影響する疾患である。患児を救命するためには、状態が良好とは限らない新生児に対するカテーテル治療が施行された後に、難易度が高い外科治療が施行される必要がある。特に機能的単心室の治療に精通した施設で施行されることが望ましい。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

施設における機能的単心室に対するカテーテル治療件数と手術件数

6-2. 使用する医師への要件

必要 不要

【必要/不要と思われる理由】

状態が良好とは限らない新生児に対するステント留置術になるので、手技を滞りなく遂行する必要がある。高い成功率を維持し、また合併症を低減するために、術者は新生児のカテーテル治療とステント留置術に精通していることが望ましい。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

・術者の先天性心疾患新生児に対するカテーテル治療経験(件数)

・術者のステント留置経験（件数）	
6-3. 研修・トレーニング	
<input checked="" type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要	
【必要／不要と思われる理由】 術者が 6-2 の条件を満たしていない場合に、実際の治療に携わり、経験を積む必要があると思われる。	
【要件を設定する際に考慮すべき点】	
・術者の先天性心疾患新生児に対するカテーテル治療経験（件数） ・術者のステント留置経験（件数）	
6-4. 診療ガイドラインの策定	
<input checked="" type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要	
【必要／不要と思われる理由】 治療成績を向上するために、基本に基づいた安全で有用な手技で治療を遂行することが望まれる。	
【要件を設定する際に考慮すべき点】 ワーキンググループを結成して、治療マニュアルを作成することが有効と思われる。	
6-5. 学会による使用症例の収集	
<input checked="" type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要	
【必要／不要と思われる理由】 新治療法であるので、学会主導でレジストリーを構築する。厳密に遂行された市販後調査によって、還流静脈ステント留置術の有効性と安全性の更なるエビデンスを蓄積してゆく必要がある。	
【対象とする使用症例】	
<input checked="" type="checkbox"/> 全例 <input type="checkbox"/> 一部の症例	
（一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください）	
6-6. その他学会が取り組むべき事項	
（上記以外で学会が取り組むべき事項があれば記載してください。）	

7. 国内の開発状況

7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等	
企業の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
企業名	Cardinal health Japan 合同会社

企業に関する情報	〒163-1034 東京都新宿区西新宿 3-7-1 新宿パークタワー34階 [Redacted] [Redacted] [Redacted]
7-2. 国内での開発状況	
【学会等から企業に対する開発要請の有無】 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
【要請の時期】(複数回実施した場合は、全て記載してください)	
・ 2018年6月6日 小児循環器学会・JPIC 学会から [Redacted] Cardinal Health Japan 合同会社 [Redacted] へ本ステントの適応拡大に関する開発要請に関して提案した。	
・ 2018年6月21日に開催された厚生労働省医療機器審査管理課・PMDA 医療機器審査部との全般相談に [Redacted] 同席していただき、Cardinal Health Japan 合同会社へ本ステントの適応拡大に関する開発要請を促した。	
【結果】	
(開発要請の結果を踏まえ、国内での開発状況を記載してください。)	
<input type="checkbox"/> 承認申請済み 承認申請年月日：	
<input type="checkbox"/> 承認申請準備中 承認申請予定時期：	
<input checked="" type="checkbox"/> 承認申請検討中 検討状況・検討内容： 上記全般相談の結果、革新的医療機器条件付き早期導入制度が適応されないか検討してゆく方針となった。	
<input type="checkbox"/> 治験実施中 治験計画届の提出年月日：	
<input type="checkbox"/> 承認申請予定なし 理由：	
7-3. 学会による協力	
・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。	
<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 否	

文献

- 1) Samánek M, Slavík Z, Zborilová B, Hrobonová V, Vorísková M, Skovránek J. Prevalence, treatment,

- and outcome of heart disease in live-born children: a prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol.* 1989;10(4):205-211.
- 2) Hashmi A, Abu-Sulaiman R, McCrindle BW, Smallhorn JF, Williams WG, Freedom RM. Management and outcomes of right atrial isomerism: a 26-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Apr;31(5):1120-6
 - 3) Cheung YF, Cheng VY, Chau AK, Chiu CS, Yung TC, Leung MP. Outcome of infants with right atrial isomerism: is prognosis better with normal pulmonary venous drainage? *Heart.* 2002;87(2):146-52
 - 4) McElhinney DB, Reddy VM. Anomalous pulmonary venous return in the staged palliation of functional univentricular heart defects. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(2):683-7.
 - 5) Morales DL, Braud BE, Booth JH, Graves DE, Heinle JS, McKenzie ED, Fraser CD Jr. Heterotaxy patients with total anomalous pulmonary venous return: improving surgical results. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1621-7
 - 6) Yun TJ, Al-Radi OO, Adatia I, Caldarone CA, Coles JG, Williams WG, Smallhorn J, Van Arsdell GS. Contemporary management of right atrial isomerism: effect of evolving therapeutic strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1108-13
 - 7) Foerster SR, Gauvreau K, McElhinney DB, Geva T. Importance of totally anomalous pulmonary venous connection and postoperative pulmonary vein stenosis in outcomes of heterotaxy syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(3):536-44.
 - 8) Nakata T, Fujimoto Y, Hirose K, Osaki M, Tosaka Y, Ide Y, Tachi M, Sakamoto K. Functional single ventricle with extracardiac total anomalous pulmonary venous connection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):49-56
 - 9) Ota N, Fujimoto Y, Murata M, Tosaka Y, Ide Y, Tachi M, Ito H, Sugimoto A, Sakamoto K. Improving outcomes of the surgical management of right atrial isomerism. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(3):832-8
 - 10) Nakayama Y, Hiramatsu T, Iwata Y, Okamura T, Konuma T, Matsumura G, Suzuki K, Hobo K, Nakanishi T, Kurosawa H, Yamazaki K. Surgical results for functional univentricular heart with total anomalous pulmonary venous connection over a 25-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(2):606-13.
 - 11) Hoashi T, Kagisaki K, Oda T, Kitano M, Kurosaki K, Shiraishi I, Yagihara T, Ichikawa H. Long-term results of treatments for functional single ventricle associated with extracardiac type total anomalous pulmonary venous connection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(5):965-70.
 - 12) Khan MS, Bryant R 3rd, Kim SH, Hill KD, Jacobs JP, Jacobs ML, Pasquali SK, Morales DL. Contemporary Outcomes of Surgical Repair of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in Patients With Heterotaxy Syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(6):2134-9; discussion 2139-40
 - 13) Sinzobahamvya N, Arenz C, Reckers J, Photiadis J, Murin P, Schindler E, Hraska V, Asfour B. Poor outcome for patients with totally anomalous pulmonary venous connection and functionally single ventricle. *Cardiol Young.* 2009;19(6):594-600
 - 14) Lodge AJ, Rychik J, Nicolson SC, Ittenbach RF, Spray TL, Gaynor JW. Improving outcomes in functional single ventricle and total anomalous pulmonary venous connection. *Ann Thorac Surg.*

(別添様式1)

2004;78(5):1688-95.

- 15) Masataka Kitano, Takaya Hoashi, Takashi Kakuta, Kazuto Fujimoto, Akira Miyake, Ken-ichi Kurosaki, Hazime Ichikawa, Isao Shiraishi. Primary Draining Vein Stenting for Obstructive Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in Neonates with Right Atrial Isomerism and Functional Single Ventricle Improves Outcome. *Pediatr Cardiol.* 2018; Epub ahead of print.
- 16) Anagnostopoulos PV, Pearl JM, Octave C, Cohen M, Gruessner A, Wintering E, Teodori MF. Improved current era outcomes in patients with heterotaxy syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(5):871-7
- 17) Wong DT, Yoo SJ, Lee KJ. Implantation of drug-eluting stents for relief of obstructed infra-cardiac totally anomalous pulmonary venous connection in isomerism of the right atrial appendages. *Cardiol Young.* 2008;18(6):628-30
- 18) Jhang WK, Chang YJ, Park CS, Oh YM, Kim YH, Yun TJ. Hybrid palliation for right atrial isomerism associated with obstructive total anomalous pulmonary venous drainage. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(2):282-4
- 19) Kitano M, Yazaki S, Kagisaki K, Kurosaki K. Primary palliative stenting against obstructive mixed-type total anomalous pulmonary venous connection associated with right atrial isomerism. *J Interv Cardiol.* 2009;22(4):404-9
- 20) Kobayashi D, Forbes TJ, Aggarwal S. Palliative stent placement in vertical vein in a 1.4 kg infant with obstructed supracardiac total anomalous pulmonary venous connection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(4):574-80
- 21) 中野 克俊, 平田 陽一郎, 笠神 崇平, 進藤 考洋, 清水 信隆, 犬塚 亮, 平田 康隆, 安東 治郎, 岡 明。上心臓型総肺静脈還流異常症の垂直静脈狭窄に対し薬剤溶出性ステントを用い良好な開存を得られた右側相同の一例。 *Journal of JPIC.* 2016;1(1):24-28
- 22) 金 成海, 松井 彦郎, 犬塚 亮, 芳本 潤, 宮田 裕章, 須田 憲治, 杉山 央, 富田 英, 矢崎 諭, 小林 俊樹, 大月 審一。2016年における先天性心疾患および小児期頻拍性不整脈に対するカテーテルインターベンション・アブレーション全国集計～日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会データベース (JPIC-DB) からの年次報告～。 *Journal of JPIC.* 2017;2(2):43-55

(別添様式1)

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について
医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ (該当しない)
疾患の重篤性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ <input type="checkbox"/> エ (該当しない)
【医療上の有用性に関するコメント】 ・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。
【その他要望の妥当性に関するコメント】 (記載例) ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。 ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。
8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて
8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)
・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。
8-4. 結論
可／保留／不可
【保留又は不可の理由】