

8.ワーキンググループにおける評価結果 動脈管閉鎖デバイス (No.26-7)

8-0. 要望品目に関する情報																																							
選定候補品の名称	Amplatzer™ Duct Occluder II																																						
要望学会	日本小児循環器学会																																						
関連する企業	セント・ジュード・メディカル株式会社																																						
開発要請・公募	開発要請																																						
要望区分	未承認医療機器																																						
対象疾患 及び使用目的等	動脈管開存症 ・ 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。 ・ 動脈管の長さが 12 mm より長くないこと。 ・ 動脈管の最小径が 5.5 mm 未満であること。																																						
機器の概要	本品は、形状記憶合金（ニチノール）のワイヤー形成されたデバイスで大動脈側と動脈管側に脱落防止用のディスクがあり、経動静脈または動脈的に留置可能な構造になっている。 径が 5.5mm まで、長さが 12mm までの動脈管に対応するサイズバリエーションがあり、動脈管の形態に合わせて適切な製品を選択する。  <table border="1" data-bbox="486 1164 1436 1444"> <thead> <tr> <th></th> <th>承認 状況</th> <th>ディスク</th> <th>ディスク径 (mm)</th> <th>ウェスト径 (mm)</th> <th>適応となる動脈管 の形状 (Krichenko 分類*)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADO</td> <td>既承認</td> <td>片側</td> <td>9～18</td> <td>5～12</td> <td>A 型、B 型の一部</td> </tr> <tr> <td>ADO II (本品)</td> <td>未承認</td> <td>両側</td> <td>9～12</td> <td>3～6</td> <td>B 型の一部、C 型、 D 型、E 型</td> </tr> <tr> <td>ADO II AS</td> <td>未承認</td> <td>両側</td> <td>4～6.5</td> <td>3～5</td> <td>大動脈径の細い小児 (主に乳児期早期)</td> </tr> </tbody> </table> *Krichenko 分類 <table border="1" data-bbox="486 1489 1436 1747"> <thead> <tr> <th>A 型 円錐型(65%)</th> <th>B 型 窓型(10-15%)</th> <th>C 型 管型(5-10%)</th> <th>D 型 動脈瘤型(5%)</th> <th>E 型 伸展円錐(5-10%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						承認 状況	ディスク	ディスク径 (mm)	ウェスト径 (mm)	適応となる動脈管 の形状 (Krichenko 分類*)	ADO	既承認	片側	9～18	5～12	A 型、B 型の一部	ADO II (本品)	未承認	両側	9～12	3～6	B 型の一部、C 型、 D 型、E 型	ADO II AS	未承認	両側	4～6.5	3～5	大動脈径の細い小児 (主に乳児期早期)	A 型 円錐型(65%)	B 型 窓型(10-15%)	C 型 管型(5-10%)	D 型 動脈瘤型(5%)	E 型 伸展円錐(5-10%)					
	承認 状況	ディスク	ディスク径 (mm)	ウェスト径 (mm)	適応となる動脈管 の形状 (Krichenko 分類*)																																		
ADO	既承認	片側	9～18	5～12	A 型、B 型の一部																																		
ADO II (本品)	未承認	両側	9～12	3～6	B 型の一部、C 型、 D 型、E 型																																		
ADO II AS	未承認	両側	4～6.5	3～5	大動脈径の細い小児 (主に乳児期早期)																																		
A 型 円錐型(65%)	B 型 窓型(10-15%)	C 型 管型(5-10%)	D 型 動脈瘤型(5%)	E 型 伸展円錐(5-10%)																																			
																																							
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】

動脈管開存症の治療としては、外科的結紮術、動脈管クリッピング術、動脈管切離術などの外科的手技があるが、縦隔炎などの感染症、肺損傷、大血管損傷の合併症等の問題がある。また、既存のカテーテル手技として、動脈管開存閉鎖デバイス（ADO）等を用いた閉鎖術があり、未熟児動脈管開存を除いて多くの症例でカテーテル治療が選択されており、有効性及び安全性が確立されている。しかし、既存の ADO ではサイズや形状の問題（Krichenko 分類 C 型、D 型及び E 型等）から留置後のデバイスの脱落や大動脈に突出するなどの理由により閉鎖ができない症例も多く、そのような症例においては現在も開胸による外科的手技が行われている。本品は両端にディスクがあるため、Krichenko 分類 C 型、D 型及び E 型等においても、脱落のリスクが軽減され、またディスクのサイズが既存の ADO と比較して小さいため、大動脈突出のリスクが軽減される。

本品による動脈管開存症を対象とした米国臨床試験が行われており、留置成功 92.7%（178/192 例：A 型 71.8%, B 型 1%, C 型 2.1%, D 型 5.2%, E 型 19.8%）、不具合・有害事象としてはデバイスの脱落 1 例、洞性頻脈 1 例、残存短絡 1 例あり、重篤な合併症は見られなかったと報告されている。また、別の報告でも 27 例を対象とした本品による動脈管開存症治療では留置成功は 100%、合併症や死亡はなかったと報告されている（A 型 81.5%, B 型 3.7%, C 型 3.7%, D 型 7.4%, E 型 3.7%）。

以上より、本品の有効性、安全性は一定程度示されてい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。

【疾患の重篤性に関するコメント】

乳児期に心不全を生じた動脈管開存症は早急に閉鎖することが望ましく、心不全がなくても肺高血圧のある動脈管開存症では 1~2 歳までに閉鎖するのが望ましい。肺高血圧を合併しない動脈管開存症は適当な年齢で手術またはカテーテル治療により閉鎖する。4 歳以降で Eisenmenger 症候群*になることがあり、そのような患者に閉鎖術を行うと数年後に死亡することがある。

以上より、適応疾患は、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と考えられ、適応疾患の重篤性は「イ」に該当すると判断した。

*肺血流の増加が持続することにより著明な肺高血圧となり、その結果、右→左シャントが加わることでチアノーゼを認める病態。

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

本品について、海外での承認状況は以下のとおりである。

米国	・ PMA 取得年月日：2013 年 8 月 15 日 ・ 適応の内容：
----	---

	動脈管開存症の非外科的閉鎖（カテーテルによる閉鎖）
欧州	・ CE マーク取得年月日：2008 年 2 月 ・ 適応の内容： 動脈管開存症のカテーテルによる閉鎖
8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）	
動脈管開存症に対する既存品「PDA 閉鎖セット」（承認番号：22000BZX01768000）の仕様に関して、施設基準・医師基準が策定されており、Krichenko 分類 C 型、D 型及び E 型の適応に関しても既存品と同様に関連学会と協力して、施設基準・医師基準の策定の実施が必要と考える。また、学会ガイドラインの遵守や市販後調査も必要と考える。	
8-4. 結論	
可とする。	
----- 【保留又は不可の理由】	

【参考】

（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こと
- 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*/**
- ウ 該当しない

（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）であること
- 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であること
- 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
- エ 該当しない

* 要望された医療機器等について、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比して、侵襲性の低下、合併症の発生の減少、小型化・軽量化による小児への適応、手技の安全性・簡便性の向上、耐久性の向上、操作性の向上、医療従事者への安全性の向上などが期待できる場合、医療上の有用性の評価基準イに該当するものとする。

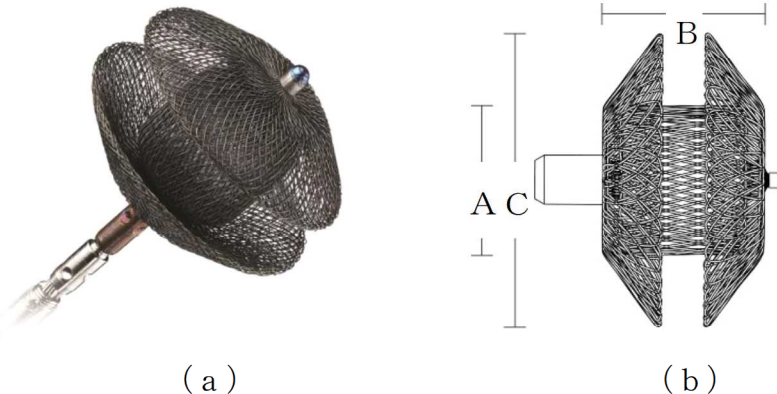
**医療上の有用性の評価基準イについて、欧米承認医療機器等の場合は、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比した医療上の有用性について、欧米承認時に提出された臨床試験成績等により示されていること。

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

1. 要望者に関する情報

要望学会（団体）の概要（必須）		
学会（団体）名	日本小児循環器学会	
代表者	氏 名	安河内 聡
※学会の場合、学会長	所 属	
学会（団体）連絡先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E・m a i l	
連絡調整が可能な担当者の情報（必須）		
担 当 者	氏 名	
	所 属	
担当者連絡先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E・m a i l	
関連する学会（団体）名		
学会（団体）名	日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会	
代 表 者	氏 名	富田 英
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E・m a i l	
学会（団体）名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E・m a i l	

2. 要望品目に関する情報

優先順位（必須）		
優先順位	2/3	
製品情報		
機器関連情報	製造国	アメリカ合衆国
	製品名	Amplatzer™ Duct Occluder II
	企業名	St.Jude Medical, Inc
	備考	
機器の概要	AMPLTZER Duct Occuluder II（以下 ADO・II）は形状記憶合金（ニチノール）のワイヤー形成されたデバイスで大動脈側と動脈管側に脱落防止用のディスクがあり、経動静脈または動脈的に留置可能な構造になっている。 径が 5.5mm まで、長さが 12mm までの動脈管に対応するサイズバリエーションがあり、動脈管の形態に合わせて適切な製品を選択する。  図 1：ADO・II の外観（a）と模式図（b） A：ウェスト径、B：デバイス長、C：ディスク径	
適応疾患	動脈管開存症 ・肺血管抵抗（PVR）8 単位未満又は肺体血管抵抗比（R_p/R_s）0.4 未満であること。 ・動脈管の長さが 12mm より長くないこと。 ・動脈管の最小径が 5.5mm 未満であること。	
使用の目的及び方法	前項の適応疾患の要件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ことを目的に使用する。	
海外での承認状況	米 国	・承認年月日：2013 年 8 月 15 日 ・承認区分：PMA 承認（P020024 S037） ・承認されている適応の内容： 動脈管開存症の非外科的閉鎖（カテーテルによる閉鎖）

	欧 州	・ CE マーク取得年月日：2008 年 2 月 ・ 適応の内容： 動脈官開存症のカテーテルによる閉鎖																	
	そ の 他	・ CE Marking 取得後、下記の国において使用されている。 <table border="0"> <tr> <td>オーストリア</td><td>ベルギー</td><td>キプロス</td></tr> <tr> <td>デンマーク</td><td>グルジア</td><td>ハンガリー</td></tr> <tr> <td>アイスランド</td><td>アイルランド</td><td>リヒテンシュタイン</td></tr> <tr> <td>ルクセンブルク</td><td>オランダ</td><td>ノルウェー</td></tr> <tr> <td>スロベニア</td><td>スウェーデン</td><td>スイス</td></tr> <tr> <td>英国</td><td></td><td></td></tr> </table>	オーストリア	ベルギー	キプロス	デンマーク	グルジア	ハンガリー	アイスランド	アイルランド	リヒテンシュタイン	ルクセンブルク	オランダ	ノルウェー	スロベニア	スウェーデン	スイス	英国	
オーストリア	ベルギー	キプロス																	
デンマーク	グルジア	ハンガリー																	
アイスランド	アイルランド	リヒテンシュタイン																	
ルクセンブルク	オランダ	ノルウェー																	
スロベニア	スウェーデン	スイス																	
英国																			

対象疾患の概要

動脈管開存症は、先天性心疾患の中でも頻度が高く 5～10%を占める。胎児循環遺残である動脈管が何らかの理由で機能的閉鎖をせずに残存し、出生後の肺血管抵抗の低下にともない、動脈管を通して大動脈から肺動脈に短絡血流が発生し、肺血流増加によるうっ血性心不全を引き起こすことがある。

乳児期に心不全を生じた動脈管開存症は早急に閉鎖することが望ましく、心不全がなくても肺高血圧のある動脈管開存症では1～2歳までに閉鎖するのが望ましい。肺高血圧を合併しない動脈管開存症は適当な年齢で手術またはカテーテル治療により閉鎖する。4歳以降で Eisenmenger 症候群になることがあり、Eisenmenger 化した動脈管開存症を閉鎖すると数年後に死亡することがある。^{1,2)}

動脈管開存症の手術件数は、558 症例（胸部外科学会 2011 年、添付資料）³⁾、カテーテル治療は 375 例であり、このうち Amplatzer duct occluder（本品の前世代品、国内販売名「PDA 閉鎖セット」、承認番号:22000BZX01768000、以下 ADO）が 189 例 その他が 186 例（日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会全国調査、2011 年⁴⁾）、合計は 933 例であった。

文献

1. 臨床発達心臓病学 高尾篤良 2001 年 中外医学社
2. Patent Ductus Arteriosus, Douglas J. Schneider, MD; John W. Moore, *Circulation*. 114:1873-1882 2006
3. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2011 Jun Amano, Hiroyuki Kuwano, Hiroyasu Yokomise. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*
4. JPIC News Letter No.25 2012.12

治療対象患者数

・ 2012 年 USA 以外の Amplatzer duct occluder シリーズの使用状況は、ADO が 60%、ADO-II が 30%、Amplatzer duct occluder II Additional Size（以下 ADO-II-AS）が 10%の割合である。 ・ 2011 年 JPIC 全国調査によると⁴⁾、ADO の使用例が 189	4) JPIC News Letter No.25 2012.12
--	------------------------------------

件であることから推測すると ADO・II の年間使用数は 100 件前後と推測される。

既存の治療方法

治療法としては、外科的手技による動脈管結紮術、動脈管クリッピング術、動脈管切離術、カテーテル手技による Flipper® PDA Detachable Embolization Coil System (国内販売名「クックエンボライゼーションコイル」、承認番号: 15800BZY00720000) によるコイル塞栓術⁵⁾、ADO を用いた閉鎖術がある。近年は未熟児動脈管開存を除いて多くの例がカテーテル治療で治療が選択されており、成績及び安全性が確立されている。

一方、動脈管開存症はその形態から5つの型 (Krichenko分類) に分類されているが²⁾、既存の Amplatzer duct occluder では Krichenko C 型 D 型及び E 型等の閉鎖ができないことが多く、現在も開胸による外科的治療が必要となる。要望している ADO・II 及び ADO・II-AS であれば、デバイスの両端にディスクがある形状のため従来閉鎖できなかった C 型、D 型、E 型等の形態でも閉鎖が可能になると考えられる。また、ディスクが従来の ADO よりコンパクトなため乳児でも大動脈に突出することなく留置可能になることが期待される。

文献

5. Comparison between the safety profile and clinical results of the Cook detachable and Gianturco coils for transcatheter closure of patent ductus arteriosus in 272 patients. Galal MO, Bulbul Z, Kakadekar A, Fatani AE, de Moor M; el-Oufi S; Solymar L; al-Fadley F; Fawzy ME. et al. *J Intervent Cardiol.* 14(2):169-77, 2001

既存の治療方法の問題点

外科的結紮術、クリッピング術、切離術に関しては開胸のリスクがあり、縦隔炎などの感染症、肺損傷、大血管損傷の合併症がある^{3,6)}。また、既承認の ADO では、デバイス形態が大動脈側のみディスクがある形状をしており動脈管形態 Krichenko 分類 C 型、D 型、E 型では留置に適さなかったり、肺動脈側の retention disc がいないため留置後のデバイスの脱落をおこしたり、大動脈側に突出することによる大動脈縮窄などの合併症のリスクがある。クックエンボライゼーションコイルでは複数個留置することが多くなるため肺動脈への突出による肺血流異常や、コイルの脱落等のリスクがある^{5,6,7)}。また、動脈管の太さや形態の制約で、肺動脈側から動脈管にカテーテルを通過出来ない場合には留置できない。ADO・II はデバイス両端にディスクがあるため、脱落のリスクが軽減される。また、ディスクのサイズが ADO に比較して小さいため大動脈突出のリスクが軽減される。肺動脈側に加え、大動脈側からも留置可能である。

文献

6. Catheterization Therapy vs Surgical closure in pediatric patients with patent ductus arteriosus: A meta-analysis Wang K, Pan X, Tang Q et al. *Clin Cardiol* 37;3:188-194
7. Pulmonary perfusion scans following transcatheter patent ductus arteriosus closure using the Amplatzer devices. Kharouf R; Heitschmidt M; Hijazi ZM. *Cath Cardiovasc Intervent.* 77(5):664-70, 2011

各国の学会によるガイドライン等の有無とその概要	
日 本	※有無：(■有 □無) ※概要：小児循環器学会・小児 Interventional Cardiology 学会による「先天性及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」によると〈動脈管開存〉は、クラス 1 (エビデンスレベル B) とされている⁸⁾。 8. 富田 英, 小林俊樹, 矢崎 諭, 他. 先天性及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 日小児循環器会誌 2012;28 (Supple 2)
米 国	※有無：(■有 □無) ※概要：2011 年に出された小児心疾患に対する心臓カテーテル及びカテーテル治療の AHA Scientific Statement によると PDA に対する経カテーテル閉鎖は Class 1 (Level of Evidence : B)とされている⁹⁾。 9. American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, et al. <i>Circulation</i> 7:123:2607-52. 2011
欧 州	※有無：(□有 ■無) ※概要： ※国名：

3. 臨床に関する情報

医療上の必要性
(1) 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 (2) 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 欧米において承認されており、有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法もしくは診断法よりすぐれている ☐ ウ その他

判断根拠の説明

(1) 適応疾病の重篤性について

- ・ 乳児期に心不全を生じた動脈管開存症は早急に閉鎖することが望ましく、心不全がなくても肺高血圧のある動脈管開存症では1～2歳までに閉鎖するのが望ましい。肺高血圧を合併しない動脈管開存症は適当な年齢で手術またはカテーテル治療により閉鎖する。4歳以降でEisenmenger症候群になることがあり、Eisenmenger化した動脈管開存症を閉鎖すると数年後に死亡することがある。(文献3)

(2) 医療上の有用性について

- ・ 動脈管開存症に対する本治療法の有用性は米国治験で192例(年齢6か月から18歳)が登録され、178例に留置が成功(成功率92.7%)。デバイスの脱落1例、同性頻脈1例、残存短絡1例であり、重篤な合併症は見られなかったと報告されている。(別添1)
- ・ ADO-IIによる27例の動脈管開存症治療では合併症、死亡はなかったと報告されている¹⁰⁾。
- ・ ADO(12例)とADO-II(4例)の比較ではADO群で大動脈への突出で手術が必要な例があったと報告されている¹¹⁾。

文献

10. The Amplatzer Duct Occluder II: a new device for percutaneous ductus arteriosus closure. Saliba Z; El-Rassi I; Abi-Warde MT; Chehab G; Daou L; Khater D; Gerbaka B; Jebara V. *J Intervent Cardiol*. 22(6):496-502, 2009
11. Clinical evaluation of the new Amplatzer duct occluder II for patent arterial duct occlusion. Bhole V; Miller P; Mehta C; Stumper O; Reinhardt Z; De Giovanni JV. *Cath Cardiovasc Intervent* 74(5):762-9, 2009

治験実施の有無等 (海外)

※実施の有無：(□有 ■無)

※実施企業名：

※実施国：

※治験の概要(プロトコール、対象疾患、実施施設数等の情報)：

臨床試験成績

【概要】

米国の臨床試験では192例(年齢6か月から18歳)が登録され、178例に留置が成功(成功率92.7%)。デバイスの脱落1例、同性頻脈1例、残存短絡1例であり、重篤な合併症は見られなかった。

【出典／根拠】

ADO-II Instruction for use (別添1)

主要諸外国での使用状況

主要諸外国の ADO・II の使用数については正確なデータはないが、出荷数から EU（中近東を含む）では、ADO が ■■■ 個、ADO・II が ■■■ 個、ADO・II-AS が ■■■ 個程度と推測される。

4. 導入に際しての状況

実施施設要件

※必要性の有無：(■要 □不要)

※必要と思われる理由：

動脈管開存症に対する ADO に関しては、現在本邦においては学会（日本小児 Pediatric Interventional Cardiology 学会（JPIC）及び日本心血管インターベンション治療学会(CVIT)の教育プログラムを修了し、認定を受けた施設でのみ施行可能である。実施認定施設には先天性心疾患に対するカテーテル治療件数・手術件数・全身麻酔対応の有無の実施要件もあり、かつ該当施設における ADO の使用経験は豊富であるため、ADO・II に関しても上記認定施設を実施施設要件とする。（<http://www.jp-pic-meeting.org/cathe/pda.shtml#01>、別添 2）

※要件設定時に考慮すべき点

医師に対する技術要件

※必要性の有無：(■要 □不要)

※必要と思われる理由： 実施施設要件と同様に、動脈管開存症に対する ADO 使用認定医師を ADO・II 使用の実施医師要件とする。

研修・トレーニングの必要性

※必要性の有無：(□要 ■不要 ADO・II の治療手技は ADO と同様であり、ADO 使用認定医師では研修・トレーニングは必要ないと判断した。

※必要と思われる理由：

学会ガイドライン策定の必要性

※必要性の有無：(□要 ■不要)

※必要と思われる理由：

その他学会が取組むべき事項

現在日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会の小児心血管インターベンションのデータベース（JPIC-DB）を構築しており、データベースにて ADO・II による動脈管開存症についても登録を行っていき、治療成績を明らかにする。

JPIC-DB は UMIN をベースとしたオンライン登録システムで、JCCVSD（日本先天性心臓血管外科手術データベース）及び NCD（National Clinical Database）とシステム及び患者基本情報を共有する。これにより、低コストでのシステム開発、高い登録率、同一患者の診断名や既往歴の共有（二重入力不要）を実現している。（<http://www.jp-pic-meeting.org/aboutdb/index.shtml>）

市販後調査の必要性
※必要性の有無：(□要 ■不要) 現在、日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会のデータベース (JPIC-DB) に ADO は全例レジストリしており ADO-II も全例レジストリを予定しているため、市販後調査と同等の評価が可能であると考えている。 ※必要と思われる理由： ※要件設定時に考慮すべき点
その他必要と思われる対策

5. 国内の開発状況

国内での申請状況	
☐ 申請済み (年 月 日に PMDA に提出) ☐ 申請準備中 (年 月 日に PMDA に提出予定) ☒ 申請検討中 ☐ 国内治験中 (年 月 日に PMDA に提出) ☐ 申請予定なし 理由：	
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	☒ 有 ☐ 無 ← (企業がある場合には有を ☒ に変更)
企 業 名	セント・ジュード・メディカル株式会社 (製造販売元)
企業に関する 情報	セント・ジュード・メディカル株式会社 東京都港区東新橋 1-5-2 汐留シティセンター15 階