

令和 5 年度

開発が困難な小児用医療機器の
実用化推進事業
報告書

令和 6 年 3 月

国立医薬品食品衛生研究所
医療機器部 山本栄一

目次

0. 委員名簿	1
I. 小児期および先天性心疾患の経カテーテル的治療に用いる医療機器の非臨床評価における留意点（バルーンカテーテル、ステント、閉鎖栓、塞栓子、弁等）	3
II. 小児期および先天性心疾患用ステントの非臨床評価における成人用血管ステントとの概念的・要求事項の違い	15
III. 小児期および先天性心疾患用ステントの早期実用化に資する非臨床評価活用に向けた今後の検討事項	17

参考資料

① 議事概要	19
② 小児期および先天性心疾患の経カテーテル的治療に用いるデバイスの使用、承認等の変遷	39
③ 小児期および先天性心疾患の経カテーテル的治療に用いる閉鎖栓の適応外使用の状況	41
④ 小児用ステント開発企業（Renata 社）へのヒアリング結果	59
⑤ 小児期および先天性心疾患用デバイスの拍動評価装置の検討結果	63

令和５年度 開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
委員名簿

委員

富田 英	昭和大学病院	小児循環器・成人先天性心疾患センター	特任教授
藤井隆成	昭和大学病院	小児循環器・成人先天性心疾患センター	教授
喜瀬広亮	昭和大学病院	小児循環器・成人先天性心疾患センター	准教授
白石泰之	東北大学加齢医学研究所	非臨床試験推進分野	准教授
中村匡徳	名古屋工業大学	電気・機械工学科	教授

厚生労働省

高橋彩来	医薬局	医療機器審査管理課	プログラム医療機器審査管理室 プログラム医療機器審査調整官・革新的製品審査調整官
大場崇史	医薬局	医療機器審査管理課	

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

相澤浩一	医療機器審査第一部	審査役
白土治己	医療機器審査第二部	審査役

国立医薬品食品衛生研究所

山本栄一	医療機器部	部長
岡本吉弘	医療機器部	性能評価室 室長
坪子侑佑	医療機器部	性能評価室 主任研究官

I. 小児期および先天性心疾患の経カテーテル的治療に用いる
医療機器の非臨床評価における留意点
(バルーンカテーテル、ステント、閉鎖栓、塞栓子、弁等)

I. 小児期および先天性心疾患の経カテーテル的治療に用いる医療機器の
非臨床評価における留意点
(バルーンカテーテル、ステント、閉鎖栓、塞栓子、弁等)

1. 背景と目的

● これまでの小児用医療機器の実用化促進に関する研究について

小児用医療機器の早期実用化の要望は強いが、症例数の少なさからくる採算性の問題等で実用化がなかなか進まないことが課題である。このような状況の中、これまでも、小児用医療機器の早期実用化を目的にした研究・調査が実施されており、以下の様な事業が実施されている。令和元年～3 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業における「小児用医療機器の日米同時開発に係る課題抽出等に関する研究」（代表：坂本喜三郎）の報告書、平成 27 年度に実施された独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）科学委員会にて検討し公表された「医療機器の小児への適応評価のあり方に関する議論のまとめ」（部会長：楠岡英雄）、令和元年度に実施された、厚生労働省「小児用医療機器の使用実態を踏まえた設計・評価における留意事項に関する研究事業」（座長：富田英）等では、小児用医療機器の実用化における課題や対応方法について報告、提言されている。

● PMDA の科学委員会専門部会で提示された考え方について

PMDA の専門部会である医療機器の小児への適応評価のあり方に関する専門部会から 2015 年に公表された「医療機器の小児への適応評価のあり方に関する議論のまとめ」では、小児への適応評価における留意すべき事項として、以下の 5 項目について提言がされている。

- ① 小児への適応判断については、画一的に判断せず、それぞれの医療機器と対象となる疾患の特性に応じて判断する必要がある。また、小児に限定した疾患だけではなく、成人疾患のうち、適応範囲に小児が含まれると予測される場合も含まれるべきである。
- ② 医療機器の小児使用に関する情報提供については、症例数や罹患率としては完全な正確性を持った集計ではない学会登録等の情報も有用な情報と考えられるので、有効活用できる体制の構築が望まれる。
- ③ 小児における有効性と安全性の評価方法においては、小児の脆弱性に留意すること。非臨床試験においては、生体適合性や無菌性へ留意し、臨床試験では、対象疾患の詳細や既存データの外挿性、小児使用を意図した新規開発もしくは既存医療機器の改良による固有のリスクの存在等を考慮して、治験の必要性を判断するべきである。
- ④ 成人データを小児へ外挿、評価する際の留意点については、判断する際に示されたフローチャートを参考とし、詳細な判断は PMDA との相談を活用することが望まれる。
- ⑤ 海外臨床データを用いて国内での有効性と安全性を評価する際の留意点については、海外データの積極的な活用を推進するとともに、臨床試験における患者集団の定義、体格、医療環境の違いについて留意するべきである。

- 小児用医療機器を製品開発する際の課題

小児用医療機器を開発する際は、多くの場合、成人用医療機器のサイズを小さくするところから開発をスタートすることが考えられるが、サイズを小さくする以外の小児の特徴である成長することや組織の脆弱性等の特有の性質について、どの様に評価すべきか、留意すべき特性やその特性に応じた評価における具体的な対応方法については言及されておらず、開発時に有用なより具体的な留意点の提言があれば実用化促進に役立つものと考えられる。

技術的な課題以外にも、症例数が少ないことに加え、多様な形態の病変、年齢・体格に対応できる幅広い仕様を準備しなければならないことから、開発経費に見合う販売数を確保することが難しく、製品開発が進んでいないのが実情である。また、現在本邦で使用されているデバイスのほとんどが適応外使用であるが、製品の提供はされていることもあり、それらの製品をあえてコストのかかる小児用での適応を取得するメリットが製販業者には少ないことも、適応拡大が進まない原因の一つと考えられる。しかしながら、適応外使用することにより、医師や患者が適応品の使用時よりも大きい自己責任を負う懸念が存在することも事実であり、性能が検証され小児での適応で承認された製品が望まれているのは明らかな状況だと考えられる。

- 本研究事業の目的

本研究においては、小児期および先天性心疾患の治療に用いるデバイス実用化促進のため、特に経カテーテル的治療に使用するデバイスの非臨床評価に着目して、留意点を整理することを目的とした。また、in silico 試験の活用についても現状の活用状況や課題を確認し、留意点を取りまとめることとした。

2. 小児期および先天性心疾患の経カテーテル的治療に用いるデバイスの使用状況と製品の承認取得状況

小児期および先天性心疾患の治療に用いるデバイスとしては、主にバルーンカテーテル、ステント、閉鎖栓、塞栓子、弁などが挙げられる。

バルーンカテーテルは、国内外の比較的多くの製品を入手できるが、多くは成人の末梢血管用バルーンを使用しており、小児期および先天性心疾患に特化して開発された製品は少ない。トライテック社の Z-MED（販売名：弁拡張カテーテル Z-MED II、承認番号：22700BZX00101000）、同 TYSHAK（販売名：NuMED 弁拡張カテーテル、承認番号：22700BZX00154000）、東海メディカルプロダクツ社の販売名：TMP PED バルーンカテーテル（承認番号：22600BZX00334000）、GOKU（販売名：VT PTA バルーンカテーテル、承認番号：21100BZZ00509A01）などは小児期および先天性心疾患を意識して開発された数少ないバルーンである。

ステントは、国内に小児期および先天性心疾患に対して適応を持つ承認されたステントは存在せず、腸骨動脈、腎動脈、冠動脈などのステントが適応外使用されている（図 1）。

「先天性心疾患、心臓大血管の構造的疾患に対するカテーテル治療のガイドライン（2021 年改訂版）」等の各種ガイドラインでは、成人の血管径まで拡大できるステントを留置できる場合にクラス I の推奨とされているが 2024 年 2 月現在、この条件を満たす血管用ステントは国内に存在しない。海外でも小児期および先天性心疾患に適応のあるステントは少ないが、成人の血管径まで拡大しうるステントは複数入手できる状態であり適応外で使用されている（図 2）。

先天性心疾患に使用されるバルーン拡張型ステント

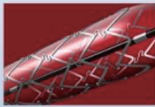
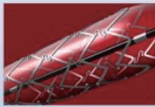
	Palmaz XL	Palmaz large/medium	Palmaz Genesis	Express Vascular LD/SD	Ominilink Elite	Coronary
						
Industry	Cordis	Cordis	Cordis	Boston Scientific	Abbott	Several
In Japan, approved for	Biliary	Peripheral artery	Renal artery	Iliac & Renal artery	Iliac artery	Coronary
Possible off-label use in Japan	CoA/PA	CoA / PA SIVC/PV/PDA 販売終了	PA (peripheral) PV/PDA	PA (peripheral) SIVC/PV/ PDA	PA (peripheral) PV/PDA	Neonate, small infant(PDA, PA, CoA, PV)

図1 小児期および先天性心疾患に国内使用されるバルーン拡張型ステント

海外では

- Extra-large
 - CP 8 and 10 zig (NuMED)
 - G-ARMOR 8 and 10 zig (NuMED)
 - Palmaz XL (Cordis)
 - Intrastent Max LD (Medtronic)
 - Andra XL, XXL (Andramed)
 - Optimus XL, XXL (AndraTec)
- Large
 - Palmaz Mullins XD (Cordis)
 - Intrastent Mega LD, Intrastent Double Strut LD (Medtronic)
- Medium-Large
 - Formula (Cook)
 - Valeo (Becton Dickinson)

先天性心疾患に適用

図2 海外でのステントの適応外使用状況

心房中隔欠損の経皮的閉鎖は1976年に初めて報告され、各種の閉鎖栓が開発されたが、第一選択の治療になるには至らなかった。1996年、Amplatzer Septal Occluderによる心房中隔欠損の閉鎖が報告されて以来、心房中隔欠損の経皮的閉鎖は広く行われるようになった。Amplatzer Septal Occluder（販売名：ASD 閉鎖セット、承認番号：21700BZY00201000）は2001年に米国食品医薬局（FDA）の承認を得ているが、国内では1998－1999年の臨床試験後2005年から臨床使用が開始された。2016年にはFigulla Flex II ASD Occluder（販売名：Figulla Flex II ASD 閉鎖セット、承認番号：22800BZX00005000）、2021年にはGore Cardioform ASD Occluder（販売名：ゴア® カーデ

イオフォーム ASD オクルーダー、承認番号：30300BZX00165000）が国内での治験なしで承認され、現在では3機種が使用できるが、国内で入手できる閉鎖栓は最大 38 mm であり、閉鎖できる欠損孔のサイズには限界がある。また、海外ではメタルフリーの生体吸収材料による閉鎖栓が開発されており、reCept ASD Occluder（atHeart Medical 社）は米国にて治験が実施されている。

動脈管開存の経皮的閉鎖は 1974 年 Porstmann らにより初めて報告された。1990 年代に入り、コイルによる閉鎖が報告されて以来、広く行われるようになり、1998 年には Amplatzer Duct Occluder による動脈管開存の閉鎖が初めて報告され、2003 年に FDA に承認されたが、国内で Amplatzer Duct Occluder（販売名：PDA 閉鎖セット、承認番号：22000BZX01768000）が承認されたのは、2011 年である。以後、2018 年に Amplatzer Duct Occluder II、Amplatzer ピッコロオクルーダー（販売名：AMPLATZER ピッコロオクルーダー、承認番号：30100BZX00140000）が承認され、多くの動脈管開存を経皮的に閉鎖できるようになったが、太く長い動脈管開存の閉鎖には限界があり、Amplatzer Vascular Plug II（販売名：AMPLATZER バスキュラープラグⅡ、承認番号：22500BZX00157000）が適応外で使用されることがある。海外ではこのような動脈管開存には筋性部心室中隔欠損の閉鎖栓 Amplatzer Muscular VSD Occluder（国内未承認）や Occlutech PDA Occluder（国内未承認）が使用されている。

心室中隔欠損の経皮的閉鎖栓は国内未承認である。米国では筋性部欠損用 Amplatzer Muscular VSD Occluder のみが FDA の承認を得ており、他に海外では Occlutech、Lifetech（国内未承認）などの mVSD Occluder（国内未承認）などが存在する。

傍膜様部用に承認された経皮的閉鎖栓は米国にも存在しない。しかし、ヨーロッパやアジアでは Occlutech Perimembranous VSD Occluder（国内未承認）、Lifetech KONAR-MF VSD Occluder（国内未承認）、Cocoon VSD Occluder（国内未承認）、Nit-Occlud VSD Occluder（国内未承認）など多数存在し、多数例での報告も見られる。傍膜様部心室中隔欠損の経皮的閉鎖では Amplatzer Duct Occluder I や II の適応外使用の報告も見られる。

日本では自己組織で再建された右室流出路を対象として Harmony TPV（販売名：Harmony 経カテーテル肺動脈弁システム、承認番号：30300BZX00235000）があるが、海外では Venus P-valve（CE マーク取得、米国治験中）、Pulsta valve（韓国で開発、CE マーク取得のための治験中）、PT-valve（中国で開発）など複数の製品が存在する。

自己組織ではなく人工導管または生体弁内に留置するための経皮的肺動脈弁として日本では Sapien 3（販売名：エドワーズ サピエン 3、承認番号：22800BZX00094000）が存在するが、革新的医療機器早期承認制度を利用して治験なしで承認され、適正使用基準が設けられ選択基準等が厳密であるため普及していない（欧米ではすでに 1000 例を超える症例があるが、日本ではまだ 2 例のみ）。

人工導管、生体弁に留置する弁として Melody valve（2006 年 CE マーク取得、2015 年 FDA 承認、国内未承認）があるが、Melody とセットで使われることが多い導管内に留置するためのステントが国内に存在しないため、本邦では承認申請が進んでいない。

3. 小児期および先天性心疾患に対する治療実態・課題と製品化が期待されるデバイス

① 対象疾患と使用状況、製品化が期待されるデバイスについて

2016 年に行われた、適応外使用について日本先天性心疾患インターベンション学会（JCIC）でまとめた結果を示す。適応外使用されるデバイスは頻度の高い順に、ステント、Vascular Plug、心房中隔欠損閉鎖栓、動脈管開存閉鎖栓、その他であった（図 3）。ステ

ントが適応外で使用される頻度が高い病変は、肺動脈、肺静脈、動脈管、大動脈縮窄の順だが幅広い血管に使用されている（図 4）。

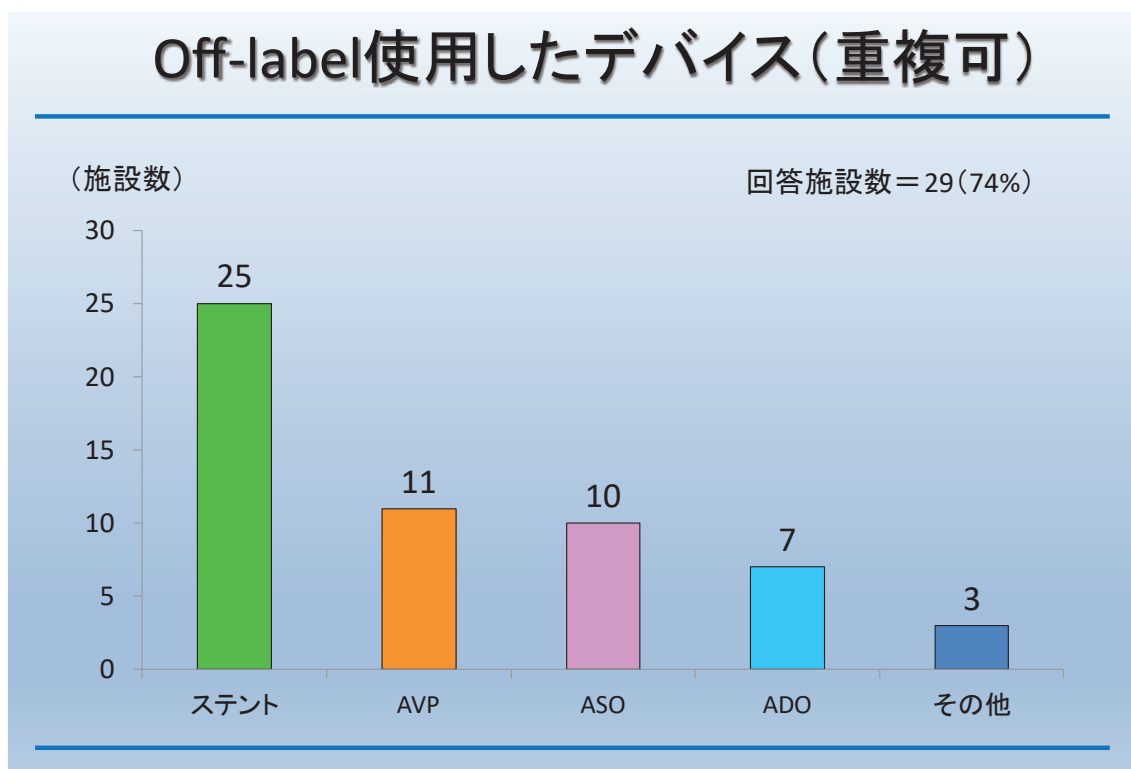


図 3 適応外で使用したデバイス

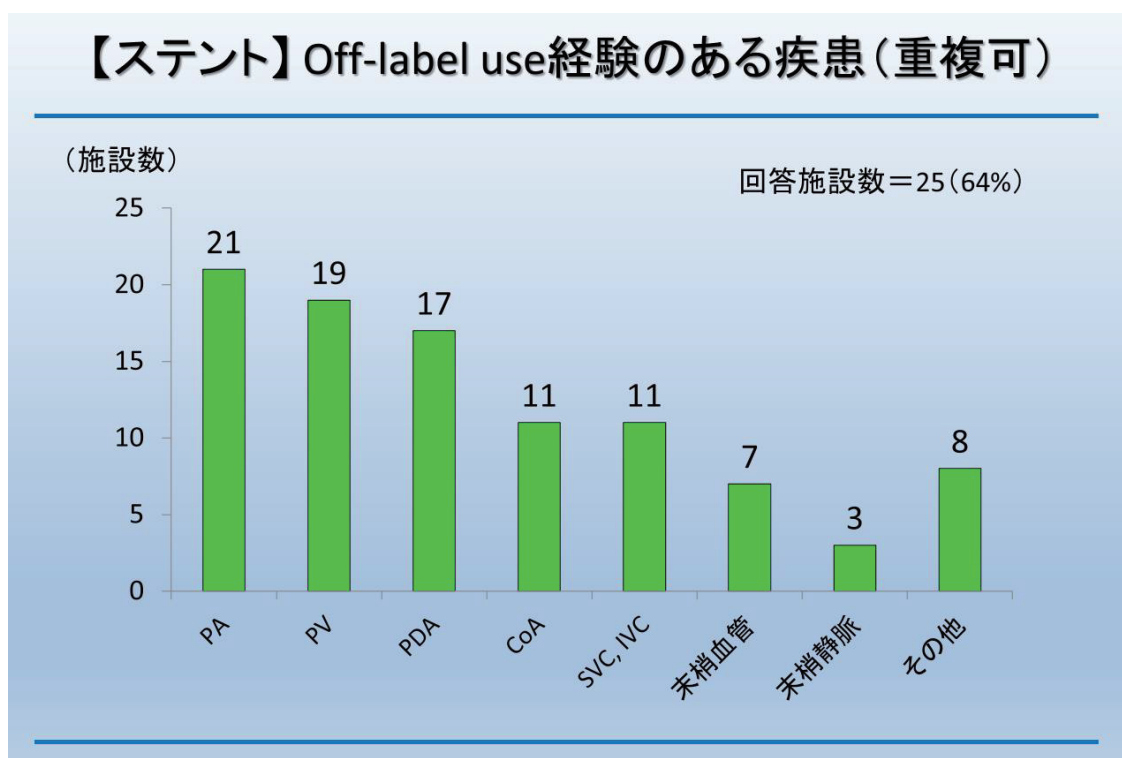
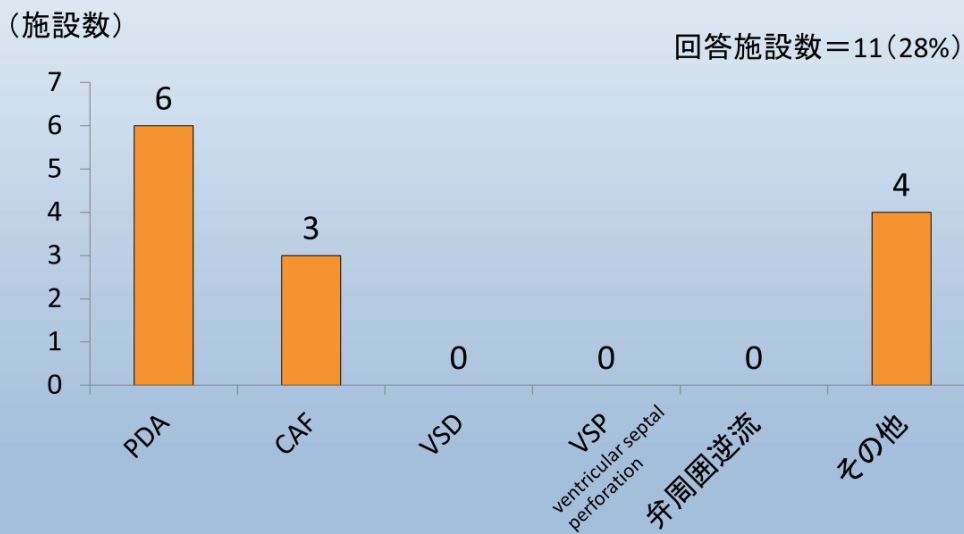


図 4 ステントを適応外使用した経験のある部位

【AVP】Off-label use経験のある疾患（重複可）



主な対象疾患はPDAおよびCAF

図5 Vascular plug の適応外使用状況

Vascular plug の適応外使用は動脈管または冠動脈瘻の頻度が高い（図5）。

心房中隔欠損閉鎖栓の適応外使用は開窓フォンタンの開窓、動脈管開存、心室中隔欠損などの使用であった（図6）。

2016年当時入手できた動脈管開存閉鎖栓はAmplatzer Duct Occluder Iであり、当時、体重6 kg未満は適応外であった。体重の制限以外に頻度が高いのは動脈管以外の血管塞栓、心室中隔欠損、冠動脈瘻であった（図7）。

早期導入の要望が強かったのはステントであり、この状況は現在も変わりはないと思われる。Melody valveは導入されていないが、Sapient 3、Harmony TPVなどによる肺動脈弁留置は開始された。動脈管開存閉鎖栓は3製品が揃ったが、依然、限られた症例ではあるがAmplatzer Vascular Plug IIや心房中隔欠損閉鎖栓の適応外使用が続いている（図8）。

筋性部心室中隔欠損閉鎖栓承認申請の用途は立っていない。

医療機器は原則、一品目一適応とされている。しかし、閉鎖栓は、例えば動脈管開存の閉鎖栓は心室中隔欠損の閉鎖や異常血管の塞栓に流用できる。つまりは一品目が複数の適応を持つことができれば、多様な病態ごとに多数の機器を開発するコストを削減できる可能性はある。しかし、企業が複数の適応取得に応じない、複数の適応を取得するための臨床データとしては十分ではないなど、なかなか解決しづらい問題がある。

国内においてSapient 3の臨床応用が進まない要因の一つに、Sapient 3の留置に際して補完的使われる周辺機器が国内では入手困難であることがあげられる。右室流出路導管への留置に適応を有する大径ステント、カバードステント（カバードCPステントなど）、留置前の前拡大に用いられる超高耐圧の大径バルーン（Atlas Goldバルーン）製品が使用できない状況である。

【ASO】Off-label use経験のある疾患（重複可）

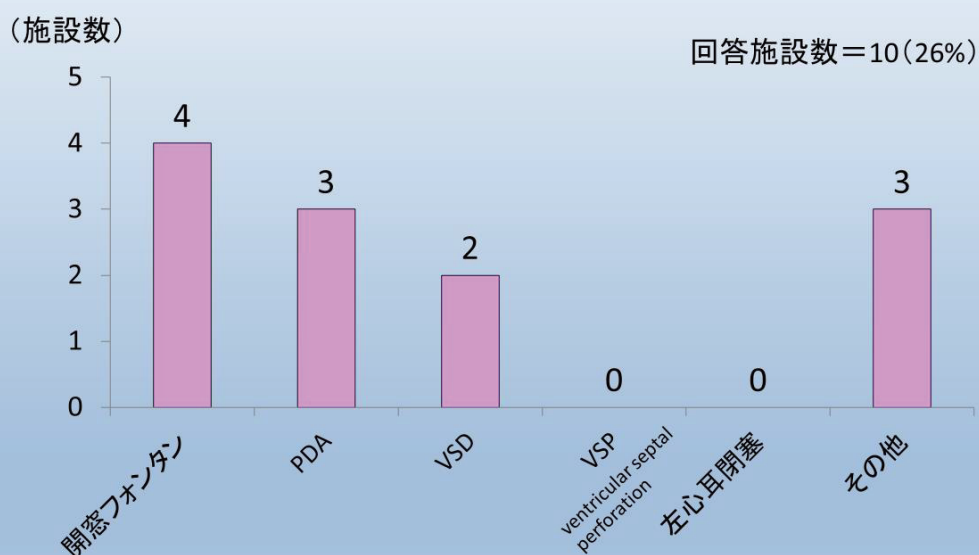
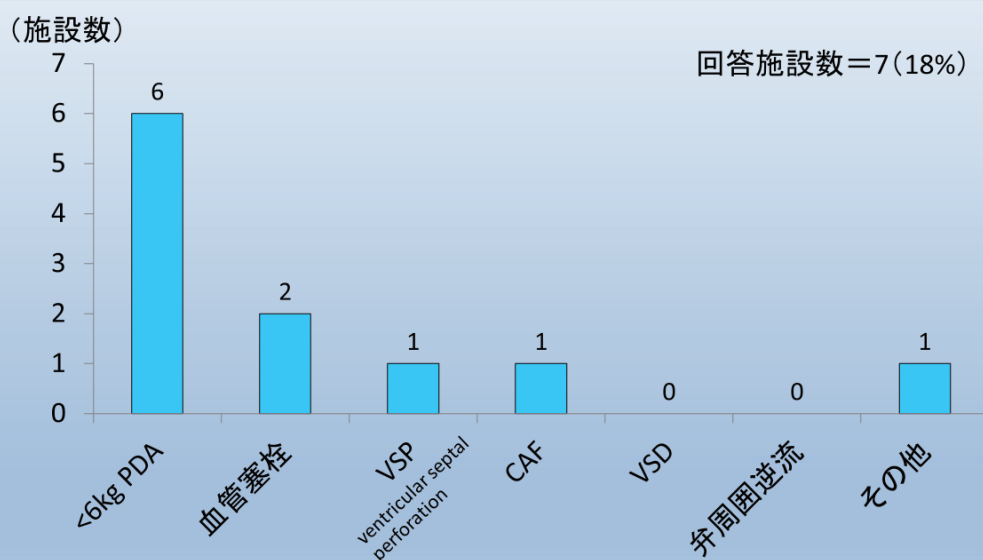


図6 心房中隔欠損閉鎖栓の適応外使用状況

【ADO】Off-label use経験のある疾患（重複可）



多くは<6kg PDAに対して使用.

図7 Amplatzer Duct Occluder における適応外使用状況

Q. 早期導入が望まれるデバイスについて、
必要度が高いと感じているものを3種類記載してください

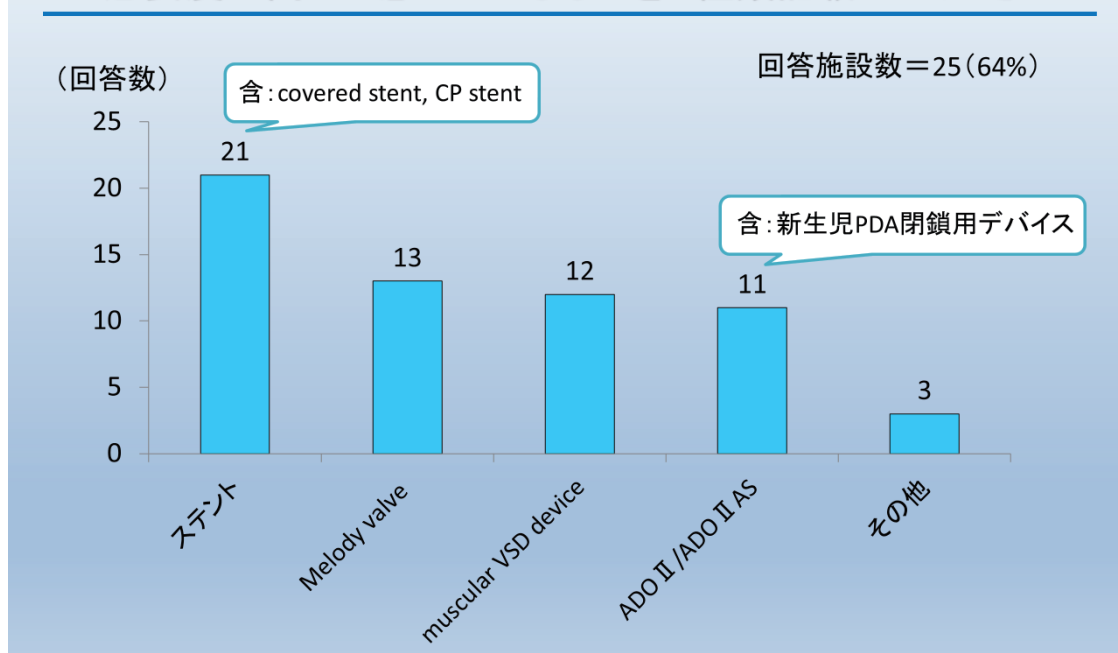


図8 早期導入が望まれるデバイス

② 先天性心疾患カテーテル治療の現状と位置づけ

- 米国心臓協会 (AHA)、JCIC、日本循環器学会などのガイドラインに記載されており、適応外使用は多いが治療成績は概ね受け入れ可能なレベルと考えられる。本邦における代表的な適応外使用としては血管狭窄に対するステント留置と閉鎖栓があげられる。

ステント留置術

国内におけるステント使用はすべて適応外使用であるが、レジストリーデータを解析した富田らの報告¹⁾においては、2016年～2018年の先天性心疾患のステント留置を受けた患者での手技件数は470件であり96.4%で手技的に成功し、94%がカテーテル治療後30日まで生存した。392例の入院患者のうち、91%が退院まで生存し、ステント留置に直接関連した死亡は4例のみであった。先天性心疾患に対するステント留置術は安全性と有効性をもって使用されている状況と考えられた。

動脈管開存閉鎖栓による心室中隔欠損の閉鎖

動脈管開存閉鎖栓を適応外使用した心室中隔欠損閉鎖は海外から多数例の報告があるが、国内においては限定された施設からの症例報告²⁾である。

- 各種ガイドラインにおける、エビデンスレベルはクラスBまたはCのものが多いが、クラスIまたはIIaの推奨とされる手技は多く、先天性心疾患に対するカテーテル治療の包括的データベース (JCIC レジストリー) に登録される有害事象も受け入れ可能な頻度と考えられる。

- JCIC レジストリーは悉皆性が高く、アカデミアによる監査により信頼性を向上する努力も行われており、実臨床におけるカテーテル治療の位置づけや安全性を検討するうえで有用である。

4. 小児期および先天性心疾患用医療機器の設計における留意点

非臨床評価における機器の設計における一般的要求事項を以下にまとめる。小児期および先天性心疾患用医療機器で考慮すべきと考えられる成長を伴う加齢プロセス、成人とは異なる病態生理に関する情報について、あらためて臨床治療の知見・ガイドライン等の探索が必要と思われる。

非臨床評価では、臨床での使用目的と適応、使用期間、使用に伴うリスクおよび障害をデバイス評価の背景として明示する必要がある。このとき、構成する要素について、例えば、解剖学的、形態学的合理性に基づく設計選択、操作手順、機器構成、性能、使用限界も明示する必要がある。

小児期の適応となるデバイスの設計合理性に留意する必要がある。すなわち、血液との適合性、併用診断機器・治療機器との整合性、安全性・信頼性のほか、小児特有の解剖学的形状を考慮したデバイスの形状と機能、製品の経時的な性能を検討しておくことは重要である。また、小児期の治療デバイスでは、小児であること自体による未熟性や体格の問題、解剖学的異常の多様性、不安定な血行動態、全身疾患の合併などのリスク因子を考慮し、操作の正確性や難度の高い操作に対するユーザビリティを検討することも必要であると考えられる。

小児期および先天性心疾患治療用デバイスの設計において、治療のリスク因子の他に、製品のリスクアナリシスを行い、適応時期と使用期間を検討しておくことが重要である。デバイス性能、耐久性については、成長に伴う生理学的、血行力学的条件を考慮し、デバイス使用環境での心拍数、力学的損失、流量または圧力損失などのパラメーターを適応範囲で検討することが重要である。

また、ステントの追加拡張などの追加的治療の可能性があり、追加治療がデバイスに与える影響や、追加的治療が与える生理学的、組織学的影響も想定される。

5. 小児用医療機器の非臨床評価における留意点

4. の内容を考慮した、小児用医療機器の非臨床評価における留意点を以下に示す。

(1) 試験条件

小児期および先天性心疾患治療用デバイスの試験条件（流量、圧力等）は、ISO 14798-5:2020 Annex B に *in vitro* 非臨床評価試験に用いる生理学的範囲が示されている。しかし、デバイスの試験条件については、小児期および先天性心疾患の治療目的と適応に対応した個別の流量、圧力等の条件を検討する必要がある。

(2) 非臨床評価のためのレジストリー等の活用

日本国内のレジストリーデータから臨床成績に関わる合併症の予防および小児期および先天性心疾患治療用デバイスの非臨床評価で実施すべき評価項目や方法を決定することは現時点では困難がある。一方で、適応外使用を含む治療実績を踏まえてこれらのレジストリーデータから治療戦略と課題、ステント選択の要求事項を非臨床試験での評価に使用できる可能性がある。他に海外における臨床研究やレジストリーにて、同一製品の成績や不

具合が評価可能な場合は、国内との使用可能な併用機器等の違いによる影響を考慮し活用する必要がある。

(3) 非臨床 in vivo、in vitro、in silico 評価の活用

一般に、デバイスの非臨床試験では、治療目的の部位に相当する動物試験 (in vivo)、力学試験や流体回路試験 (in vitro)、数値解析試験 (in silico) を実施して定量評価を行うことができる。in vivo、in vitro、in silico での非臨床評価は使用環境を考慮したデバイスの有効性や安全性を評価する際に有用である。非臨床 in vivo 試験では、急性期および慢性期の血行動態を評価することが可能であり、in vitro 試験では、in vivo 試験では評価が難しい流量や圧力等の計測を実施できる。ただし、小児期および先天性心疾患の汎用評価モデルは学術的にも発展段階にあり、デバイス開発と適応部位と使用方法の検討においてはこれら非臨床試験の特徴と結果の関連性を考慮することが重要である。

(4) 小児期の成人とのリスク因子の差違

解剖学的多様性 (単心室、低形成等) だけでなく、小児期および先天性疾患での成育状態の影響を受けた血流量・血圧等や、生体の組織反応 (形状変化、血栓、溶血、リモデリング等) の影響に留意して非臨床試験での有効性安全性評価を実施することが重要である。

6. 小児用医療機器における in silico 評価を活用する上での留意点

小児用医療機器の in silico での非臨床評価を有効活用するために、現状の活用状況や課題を確認し、留意点を以下に示す。

(1) in silico の有効性について

in silico 評価は、in vivo および in vitro 評価と比較して、概して安価である。特に、設計変数 (パラメーター) が与える影響をしたいというような場合などは、実際にモノを作って実験するよりも安価であり、結果を迅速に得られるというメリットがある。ただし、in silico 評価においては、入力値が結果を左右するが、その入力値が不明な場合もある。例えば、小児の血管の材料物性データは乏しく、さらに先天性心疾患がある場合の血管となればデータはほぼない。このような場合において、(8) で記載するように成人の外挿として小児データを設定することも可能であるが、その解釈には注意が必要である。そのような場合、定量的解釈には十分注意し、前記したメリットに鑑みて、定性的な形で活用が望まれる。

(2) in silico の適応範囲について

in silico 評価においては、材料物性に代表される物理特性の精度が重要である。そのため、in silico での評価は材料物性が比較的確かなデバイス (ステント等) 内の応力評価等に留め、デバイス接触により生体組織 (例えば、血管壁) 内に生じる応力評価には慎重を期すべきである。

(3) in silico 評価の活用留意点

in silico 評価では、種々の仮定や簡略化が必要となる。特に、デバイス使用が不適切 (適応範囲外) であることを示すには、in silico 評価は向いている。例えば、ステントを一定程度拡張した際に生じる応力が許容応力を超えた場合、破損が想定される。これに基づいて、これ以上の拡張は適応範囲外であると示すことは可能である。

in silico 評価では、計算条件の設定も重要である。例えば、ステント変形に伴う応力を評価したい場合、ステント変形が弾性変形範囲内なのか、塑性変形範囲であるのかによって、設定が異なることに注意する。また、微小変形であるのか、大変形であるのかについても注意を払う。

材料特性の設定は、応力値などの出力に影響を与える。特に、大変形を伴う場合、線形弾性体近似が不適な場合もあるので、注意が必要である。

(4) 安全性評価に使用する場合

in silico 評価では、種々の仮定をおいているため、値の解釈には注意が必要である。特に、in silico 評価から対象デバイスの安全性を保証する数値が示されたとしても、それはその背景にある仮定やモデルにおいて成立するものであるもので、それらの妥当性を吟味した上で、判断するべきである。

(5) 検証 (verification)

in silico 評価では、計算プログラム（ソフトウェア）を使用するが、そのプログラムが正しく動くかを示す必要がある。これは、すでに解が既知である形状や設定条件での結果が、使用するプログラムで再現できることを示せばよい。また、計算格子の解像度が十分であることも示す (mesh independency テスト) 必要がある。

(6) 妥当性評価 (validation)

計算結果の妥当性評価は、デバイス単体であれば、工業試験などとの比較により行う。一方、デバイス留置に伴う生体組織内応力の評価は困難で、現状、標準化された手法はない。

(7) 不確かさ評価

in silico 評価では、1 セットの入力値に対しては 1 つの解を出力する。しかし、入力値のどこかに不確かさ (ばらつき) がある場合、それらを考慮した評価が必要となる。具体的には、ある特定の物理量に対して、想定される最小値と最大値を入力として評価を行い、それによって生じる結果のばらつきの範囲 (不確かさ) を示すべきである。

(8) 成人データの外挿

小児と成人の間で十分に類似していると推定できる場合には、成人データを外挿し、小児のデータとして利用が可能となる場合がある。ただし、その根拠を十分に示すことが必要である。例えば、血管に作用する応力評価を行う場合、成人の血管形状を小児に合わせて相似的に縮小することで、小児の血管形状モデルとする場合などである。ただし、この際、血管の材料力学モデルのパラメータ値については、形状と同じ変化率 (相似比) で設定するとは限らないことに留意するべきである。

(9) 条件設定

デバイスの使用が想定される状況に合わせた条件を設定すること。例えば、拍動性が強い血管に留置する場合、静的解析ではなく、動的解析の必要性を検討する。

(10) 評価

成人に比べて長期に使用する可能性があるため、それを考慮した安全率の設定が重要である。

(11) 生体組織への影響評価

(1) および (8) に記載したが、デバイス使用による生体組織への影響評価および成人データの外挿は、以下の理由により現状では困難である。

- 生体組織 (血管壁) の材料物性は金属材料に比べて複雑であり、その詳細はわかっていない。特に、小児血管の血管物理特性基礎データはない。
- 血管構造 (血管内腔直径と血管壁厚さとの比) や材料物性が小児と成人で異なる可能性がある。
- 血管の材料力学的特性や形状 (径や長さ) は成長と共に変化するため、治療時のデータだけでは十分な評価にはならない。

- 血管壁内の残留応力が成人よりも小さい（年齢によって血管壁内の残留応力は増加する³⁾）。
- 血管軸方向の残留応力は成人よりも大きい（年齢によって軸方向残留応力は低下する⁴⁾）。
- デバイスを留置することで、対象部位およびその周囲組織における血管組織構造が変化する（リモデリング）。
- デバイスを留置することで、対象部位およびその周囲組織の成長が通常と異なる可能性がある。
- 先天性心疾患を有する場合、通常とは材料力学的特性が異なる可能性がある。

以上を踏まえた上で、現状、in silico 評価はデバイスのみでの評価に留め、生体組織への影響評価に使用することは慎重を期すべきである。

引用文献

1. Tomita H, Kim SH, Inuzuka R, Matsui H, Tachimori H, Kobayashi T, Kato A, Fujii T, Haishima Y, Okamoto Y, Sakoda H. Stent Implantation for Congenital Heart Diseases in Japan - Comprehensive Analysis From the Japanese Society of Congenital Interventional Cardiology Registry. *Circ J*. 2021 Aug 25;85(9):1517-1524. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0915.
2. Fujii T, Higaki T, Tomita H, Nagaoka K, Yamaguchi H, Shimizu T, Oyama N, Sasaki T, Asada D, Hata Y, Tarui S, Miyahara Y, Ishino K, Soga T, Ota M. Transcatheter Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defects with Amplatzer® Duct Occluder I; The First Case Report in Japan. *J Cardiol Cases*. 2019 Aug 21;20(4):147-150. doi: 10.1016/j.jccase.2019.08.004. PMID: 31969946;PMCID: PMC6962719.
3. Saini A, Berry C, Greenwald S. Effect of Age and Sex on Residual Stress in The Aorta. *J Vasc Res*. 1995 Nov-Dec;32(6):398-405. doi: 10.1159/000159115. PMID: 8562812.
4. Horny L, Adamek T, Kulvajtova. Analysis of Axial Prestretch in The Abdominal Aorta with Reference to Post Mortem Interval and Degree of Atherosclerosis. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2014 May;33:93-98. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.01.033. PMID: 23676503.

II. 小児期および先天性心疾患用ステントの非臨床評価における 成人用血管ステントとの概念的な要求事項の違い

II. 小児期および先天性心疾患用ステントの非臨床評価における 成人用血管ステントとの概念的な要求事項の違い

小児期および先天性心疾患治療用デバイスのうち、特にステント治療に準じた要求事項をまとめ、治療戦略と課題を述べた上で、実施すべき非臨床試験に対して考慮すべき項目指標は以下に示されると考えられる。

1. 小児期および先天性心疾患ステント治療に対する要求事項

(1) 先天性心疾患治療（肺循環系）：肺動脈狭窄

- ・心負荷低減（右室）
- ・留置精確性
- ・血流整流、肺動脈分配
- ・成長過程での解剖学的整合性
- ・周辺組織（大動脈、胸骨、気管・気管支など）に近接する場合の適切な放射支持力

(2) 先天性小児血管治療（動脈血管系）：大動脈縮窄

- ・心負荷軽減（左室）
- ・留置精確性
- ・成長過程での解剖学的整合性

2. 小児期および先天性心疾患ステントの治療戦略と課題

- ・長期留置（destination therapy）：小児用ステントの実用化に期待
- ・姑息術（palliation therapy）
- ・解剖学的多様性（狭窄部等）に対応する分枝開存性

3. 小児期および先天性心疾患治療のステント治療の現状

- ・目的部位の血管径によってデバイス選択（iliac、coronary、renal 適応品の使用）
- ・多段階の再拡張（追加拡張）
- ・使用ステントの最大拡張径によって制限

4. 小児期および先天性心疾患用ステントの非臨床評価において成人用と比較して変更して考慮すべき項目

ISO 25539-2:2020 に示されている血管ステントの非臨床評価の際の概念的な要求事項と比較して、小児および先天性心疾患用ステント評価の際の概念的な要求事項として追加・変更が必要と考えられる項目は以下である。

なお、本概念的な要求事項は、承認申請時に必要な試験を列挙したものではないことに留意する必要がある。

本邦におけるステントの承認申請時に提出が必要な評価内容については、「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」（平成 15 年 9 月 4 日付薬食審査発第 0904001 号）および「経皮的冠動脈形成術用カテーテル承認基準の制定について」（平成 17 年 4 月 1 日付薬食発第 0401038 号）等の通知を参考とし、米国 FDA への申請の際は、FDA ガイダンス「Guidance for Industry and FDA Staff - Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery

Systems, April 2010」、および「FDA Guidance: Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies, March 2008」等を参考に評価内容を検討する必要がある。

(1) 故障の臨床的影響

構造的完全性：小径から拡大（多段階）が想定され、ISO 25539-2:2020 に定義される故障に関わるパラメーター複数項が相互的に依存、オーバーラッピング時の密着性指標とも関連

周囲血流：肺動脈狭窄時の適応で左右肺動脈分枝血流による成育への影響可能性

(2) 故障のデバイスへの影響

IFU 定義との合理性整合性

(3) 設計評価

故障モード（疲労耐久性）：多段階拡張は材料の破壊的塑性変形を伴う可能性

III. 小児期および先天性心疾患用ステントの早期実用化に 資する非臨床評価活用に向けた今後の検討事項

III. 小児期および先天性心疾患用ステントの早期実用化に資する 非臨床評価活用に向けた今後の検討事項

小児期および先天性心疾患治療用デバイスの有効性、安全性評価においては、成人用デバイスや適応部位の異なる既存デバイスの非臨床 in vivo、in vitro、in silico 試験を適正な条件へ変更して実施し、要求事項を満たすことが確認できた場合は、評価項目の削減、臨床試験の症例数削減につながる可能性がある。一般に、デバイスの非臨床試験では、治療目的の部位に相当する動物試験 (in vivo)、力学試験や流体回路試験 (in vitro)、数値解析試験 (in silico) を実施して定量評価を行うことができる。一方、小児期循環器疾患では、体格や心血管系の未熟性だけでなく、解剖学的多様性 (単心室、低形成等) や、血圧や血流量が容易に変化することで不安定な血行動態を示すなどの治療リスク因子が多い。これらのリスク因子は、レジストリーデータを用いて解析報告されているが、しかしながら、これまでにレジストリーデータを活用した有効な非臨床試験方法は構築されていない。

本報告では、小児期および先天性心疾患治療用デバイスのうち、とくにカテーテル治療の現状と位置づけを考察し、設計および評価の観点から要求事項を明らかにし、さらに、先天性心疾患治療に対する要求事項として必要とされる疾患ごと (大動脈縮窄、肺動脈狭窄) の評価項目を、成人用デバイスとの差違に着目してまとめた。これらの小児カテーテル治療用ステントの要求事項は、小児期および先天性心疾患治療用デバイスの一般的要求事項として活用できる重要な項目を含み、小児用デバイスの迅速評価活用に資する試験条件・方法等の提案となると考えられる。

具体的には、小児期および先天性心疾患治療用デバイスの非臨床評価において、以下の項目が検討に値するものと考えられる。

- (1) 姑息的使用と長期留置においては、要求性能が異なる可能性があり、使用期間を限定することで適応に合わせたリスク評価を行うことが可能となりうる。
- (2) 多段階で追加的拡張を行う場合など、最大拡張径等の仕様に基づいてステント選択を行う非臨床試験指標が構築できれば、成長に伴う体格や心臓血管系臓器のサイズ変化に対して有効な治療戦略をもって合併症リスクの少ないデバイス適応が行いうる。
- (3) 生体血管にステント留置を行う場合でも、周辺組織や成長に伴う臓器との解剖学的干渉があることが考えられるが、留置後の変形が来す合併症については、レジストリーや非臨床試験で発生率が少ないことが確認できれば、評価項目の削減につながる可能性がある。
- (4) 小児期および先天性心疾患のステントを用いたカテーテル治療では、ステント材料の大変形を伴う解析が重要であり、in silico 試験が利用できれば、設計開発コストだけでなく、応力の許容範囲からステント拡張時の破断領域を予測できる可能性がある。
- (5) 小児期および先天性心疾患治療の目的部位の材料物性を定量的に得ることは困難であるが、一方で、要求項目に則った評価が可能になれば、早期の実用化が可能となり、小児期の血管内治療用デバイスが広く一般に活用されることが期待できる。

- (6) 非臨床 in vivo 試験（動物試験）において、成長過程の心疾患治療評価を行うことで、ステント追加拡張の要求事項を満たしたステント形状保持形状と生体の組織反応や臓器血流血圧等の変化等を総合的に検討できる可能性がある。

参考資料①

議事概要

開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
事業説明と意見交換会議 議事概要

2023 年 5 月 12 日

事務局（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）

1. 開催日時 2023 年 5 月 11 日（木）20:00-
2. 開催場所 国立医薬品食品衛生研究所 4 階 セミナー室 4a（Webex 併用）
神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26
3. 出席者（敬称略）
富田 英*、藤井 隆成*、喜瀬 広亮*（昭和大学病院小児循環器・成人先天性心疾患センター）、中村 匡徳*（名古屋工業大学）、高橋 彩来*（厚生労働省）、岡本 吉弘、迫田 秀行、坪子 侑佑（国立医薬品食品衛生研究所）
* Web 出席者
4. 議事内容
 - 4.1 本事業の実施事項案
本事業の目的と実施事項案と、本日の会議の目的について事務局の岡本より説明された。
 - 事業目的：
この事業は、医療上の必要性は高いものの、患者数が少ないため、臨床試験の実施による製品開発が困難な小児用医療機器について、既存の成人用医療機器の臨床データを小児用医療機器に外挿する評価手法を構築し、将来的にガイドライン化することにより、小児患者による臨床試験の省略できる範囲を明確化し、小児用医療機器の早期実用化につなげることを目的とする。
 - 実施事項等
開発ニーズの高い小児用医療機器を対象として、以下の事項を実施する。
 - (1) 小児用として評価すべきポイント及び評価の考え方を科学的に検討する。
 - (2) 成人用医療機器の臨床データを用いて、小児用としての有効性及び安全性等を外挿する in silico 等の新たな評価法の開発における留意点、課題や解決法等を整理する。
 - 事前の厚生労働省医薬局医療機器審査管理課との打合せ結果（抜粋）
 - ・ 小児全体だと対象が広すぎるので、基本は循環器領域等絞り込んだ領域とすることにより。
 - ・ 小児医療機器の実用化に資する内容であれば、実施事項は柔軟に考えてよい。
 - ・ 評価すべきポイントや留意点の検討会は、次世代事業のように大がかりにしなくても良いが、臨床の専門家と工学の専門家も含めた構成としていただきたい。

- 本日の目的

上記を踏まえた計画案についてご意見をいただきたい。

4.2 実施計画案

全体方針

- 検討会にて課題の抽出、対応方法等議論し取りまとめる内容
- 小児用医療機器の非臨床評価における留意点（モデル、in silico、動物実験の利用を想定）
- 小児用として評価すべきポイント及び評価の考え方および成人用医療機器の臨床データを用いて、小児用としての有効性及び安全性等を外挿する in silico 等の新たな評価法の開発における留意点、課題や解決法等を整理
- 対象は循環器領域とする。他の領域でも使えるところは利用。その中でも、ステント、弁、導管にニーズがある。それらのうち、海外で開発が進んでいるものが検討対象としては良いかもしれない。
- 一般的な留意点としては、形状が小さい、流量、流速、圧力、拍動等の違い、組織の硬さの違い、成長＝大きくなる 等 ←他にあるか？
- 具体的な症例や製品でより詳しく検討すべき項目はないか？
- 成人用医療機器の臨床データの活用については、上記一般的留意点に基本的には含まれると考えて良いか。←別途検討すべき課題があるか？
- 検討会のメンバーとして推奨する方（案）中大型動物実験を多く実施している国循人工臓器部の方（獣医の水野先生あたりか？）

実験での実施事項案

- 成長に合わせた血管コンプライアンス特性の変化を動物（ヤギかブタかウシ）で確認エコーで評価 生後直ぐと成体の比較だけでも動物組織を採取して物理特性を評価してみたいが、いろいろ難しそうと考えている ←他に基礎データとして取得することが有用と考えられるデータ等ないか？
- 数値計算で基礎的なデータ取得 例：大きさの違いで流速やせん断応力の違いがどの程度になるか確認する ←具体的な案はないか？

上記に対して、

- 今まで小児関係の様々な事業を実施してきたが、概念的な提言が多いため、本事業では、具体的に小児用医療機器の承認申請にも役立つような成果を期待する。
→実際に薬事承認等を見据えた小児用医療機器の評価において、困難を伴っている課題等を考慮した提案が望ましい。例えば、少しでも臨床試験数、市販後調査の負担の低減が可能となる非臨床評価方法の提案など、今までの非臨床評価方法では充足されて

いないと思われる評価方法に対する、評価方法の改良・変更の提案等が望ましい。

- 臨床試験では適応範囲に対して、性能担保が充分でない部分の補足が可能な非臨床評価方法の提示
→具体的な製品での適応、使い方においては、性能確認ができていないと思われる例を知りたい
 - 大人用の非臨床評価では、小児の適さない試験方法、試験条件の提示（例：ステントの耐久評価において、直線状の拍動負荷だけでは条件的に不足）
→屈曲部における拍動時のステントおよび血管への負荷評価←基礎的データとして数値解析も可能か？
 - 小児特有の不具合に対する非臨床試験での性能確認方法の提示（例：外力によるステント破損）
→他の不具合例はないか、また破損の不具合症例の詳細確認を希望する。血管形状、ステントの破損部位、外力のかかり方、外力の算出等実施したい。
 - 小児用医療機器の交換が必要になる要因は、1) 留置時の患児の解剖学的要因、2) 留置後の機器の経年劣化、3) 患児の成長による機器-生体のサイズミスマッチがあり、複合的にも効いてくる。
→初回留置時の性能と、体が成長していくときにどこ程度までなら性能が維持できるかというところは計算できそう。機器によっては短期使用を目的とする場合もあるため、初回の留置時とその後短期の性能が担保できれば良いものもある。
 - 提案された非臨床試験方法では臨床に即していないと思われるものに対して改良の提言（例：動脈管用オクルーダー 但し今後新製品の申請は期待薄）
→他にもないか PMDA へ確認。
 - デリバリーシステムは大人用をそのまま使うのが難しいので、組合せを含め小児用の評価方法が構築できれば役立つ。
→非臨床（モデル、動物実験）、特に検証すべき形状等の条件は何か？良く問題になる症例や条件を確認したい。
 - 実験内容として、将来の非臨床試験を実施するための基礎的データ取得を行う。
→成長過程における血管の物理特性の変化の測定
 - 動物でのコンプライアンス特性だけでなく、非侵襲でならヒトからデータを取ることも可能（もちろん倫理申請等の手続きは必要）
 - 数値計算にて取得すべき基礎データとしては、単純に径が小さくなることでせん断応力等によどの程度影響するのか分かるだけでも有用
- 等のコメントがなされた。

5. 今後の方針

上記の議論に基づいて、

- ステント耐久性評価を具体例として、実態の確認、非臨床評価で何ができるか検討し、評価方法に関する提案および評価における留意点を検討する実施計画案を作成する
- ステント破損症例に関する勉強会・物理的な負荷状況の詳細解析（製品分析、臨床フォローアップデータの共有体制）等、富田先生に依頼
- PMDA に他に検討したい課題等ニーズの確認（担当者確認後）を実施することとした。

以上

開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
小児用血管内治療症例勉強会と意見交換会議 議事概要

2023 年 6 月 2 日

事務局（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）

1. 開催日時 2023 年 5 月 29 日（月）19:00-21:00
2. 開催場所 国立医薬品食品衛生研究所 4 階 セミナー室 4a（Webex 併用）
神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26
3. 出席者（敬称略）
富田 英*（昭和大学病院小児循環器・成人先天性心疾患センター）、中村 匡徳*
（名古屋工業大学）安藤 麻里子*、高橋 彩来*（厚生労働省）、相澤 浩一*、白土
治己*（医薬品医療機器総合機構）、山本 栄一、岡本 吉弘、迫田 秀行、坪子 侑佑
（国立医薬品食品衛生研究所）
* Web 出席者

4. 議事内容

4.1 事業目的説明

事務局の岡本より、本事業の目的について説明された。

本事業は、医療上の必要性は高いものの、患者数が少ないため、臨床試験の実施による製品開発が困難な小児用医療機器について、既存の成人用医療機器の臨床データを小児用医療機器に外挿する評価手法を構築し、将来的にガイドライン化することにより、小児患者による臨床試験の省略できる範囲を明確化し、小児用医療機器の早期実用化につなげることを目的とする。

4.2 症例勉強会

富田 英 先生より、先天性心疾患における血管内治療機器の不具合が起こりやすい疾患について紹介いただき、各疾患・不具合毎に参加者からの質疑と意見交換を行った。

1. 大血管転位症の動脈スイッチ術後の肺動脈弁上狭窄
 - バルーン拡張では効果がなく、ステントを留置したが 7 か月後にステント変形・再狭窄→追加のステント留置→ステント変形再狭窄→追加のステント留置→ステント変形・再狭窄→外科的に摘出となった。
 - 先天性心疾患では大動脈径拡大を併発することもあり、胸骨と拡大した大動脈に圧迫された部位に狭窄が起きやすいと考えられる

確認事項

- ① 使用ステント:Palmaz 初回留置 P188 ステント 10mm バルーンにマウントと思われる。
追加留置は P308 ステントだが、過去のデータのためバルーンサイズについては確認

できず。

- ② 年間症例数、ステント変形不具合発生率：JCIC レジストリーデータと最近のまとめですが、In-hospital の範囲では報告なし。遠隔期のまとまったデータがないので調査が必要。なお、昭和大学でのステント関連カテーテル治療は年間 20 例前後だが、破損は年 1 例あるかないかの頻度。破損のリスクについて経験が集積されたのちは、リスクの高い場所への留置は極力回避しているため少ないものと思われる。

右室流出路導管へのステント留置が始まれば症例が出てくるものと思われる（現時点では日本ではデバイスの関係でほとんど行われていない。

- ③ 臨床での非臨床試験のニーズ（3 段階評価、数値高い方がニーズあり）：2

理由・条件：既存のステントについては経験的にリスク評価が可能（経験がある医師であれば）。新規導入が予定されるステントについては、拡大径の幅が広いので拡大径や留置形態ごとに非臨床データが欲しい。

- ④ 非臨床試験の実施可能性（3 段階評価）：3

実施試験の内容：初期数か月分の繰り返し変形試験

考慮すべき条件等：拍動、呼吸、日常活動における動きでの変形を確認

- ⑤ 数値計算の応用可能性：

考慮すべき条件や懸念事項：変形シミュレーションにより、留置後に生じる応力を計算可能。また、発生応力が許容座屈応力を超えていないかどうかの評価が可能。本件の場合、肺動脈内に留置したステントが大動脈の（収縮期中の）拡大により胸骨へと圧迫されることで変形が生じるが、これを境界条件でどのように設定するかが課題である。繰り返し変形が作用すること、また、生体反応が生じることによる材料特性の変化が懸念事項。

2. 肺動脈分岐部への Y-ステント留置時に拡張用バルーンが破裂し、ステントも破損

- 破損ステント内に追加でステント留置する際、2 本のバルーンで拡張していた際に片方が破裂して、ステントも破損

→ニーズは理解できるが、対策品の製品化の可能性は低いと思われ、本事業の検討対象からは除外することとした。

3. Melody 経カテーテル肺動脈弁（Medtronic）のステント変形

- 胸骨と大動脈に圧迫され、比較的柔らかいステント骨格が扁平に変形
- 先に別のステントで管腔を確保する手技も海外では実施されている
- ステント破損の発生も想定される

確認事項

- ① 年間症例数、ステント変形不具合発生率：日本には導入されていないため国内データなし

② 臨床での非臨床試験のニーズ（3段階評価）：

理由や条件等：3

今後の導入にあたっては非臨床データが必須と思われる。

③ 非臨床試験の実施可能性（3段階評価）：3

実施試験の内容：初期数か月分の繰り返し変形試験（項目1.の類似系）

考慮すべき条件等：拍動、呼吸、日常活動における動きでの変形を確認

その他：ステントの特性が不明

④ 数値計算の応用可能性：

考慮すべき条件や懸念事項：変形シミュレーションにより、留置後に生じる応力を計算可能。ステント内で発生する応力が、許容降伏応力および許容座屈応力を超えていないかどうか評価可能。本件の場合、肺動脈内に留置したステントが大動脈の（収縮期中の）拡大により胸骨へと圧迫されることで変形が生じるが、これを境界条件でどのように設定するかが課題。繰り返し変形が作用すること、また、生体反応が生じることによる材料特性の変化が懸念事項。

4. 右室-肺動脈間の心外導管（右室流出路再建時の人工血管部等）へのステント留置の約4割にステント破断

● 胸骨と心臓に圧迫される

● 欧米では同種/異種グラフトが使用でき、そこへのステント留置が行われているが、本邦では使用基準やグラフト不足の問題もあり、ePTFE 製導管が使用される

● ePTFE 製導管へのステント、カテーテル弁の留置は認められていない

→ePTFE への適応拡大は困難か？海外治験データの外挿ができない？対象とできるか要検討

● ePTFE 以外で日本での使用状況は？

→右室流出路導管については現状、国内ではほとんど行われていない。今後、右室流出路導管への経皮的肺動脈弁導入にあたって検討が必要。

確認事項

① 非臨床試験の実施可能性（3段階評価）：2

実施試験の内容：初期数か月分の繰り返し変形試験

考慮すべき条件等：留置前後の負荷条件の確認

② 数値計算の応用可能性：

考慮すべき条件や懸念事項：変形シミュレーションにより、留置後に生じる応力を計算可能。発生応力が、許容破断応力を超えていないかどうか評価可能。本件の場合、肺動脈内に留置したステントが大動脈の（収縮期中の）拡大により胸骨へと圧迫されることで変形が生じるが、これを境界条件でどのように設定するかが課題。繰り返し変形が作用すること、また、生体反応が生じることによる材料特性の変化が懸念事項。

5. 右肺動脈部の狭窄

- 上行大動脈の後ろを走行する右肺動脈では、上行大動脈の拡大を併発している場合狭窄を起こしやすい

確認事項

項目 1 と同様。現状では P188 または 308 の使用が多いと思われるが、今後導入が予定されている CP、Palmaz-Mullins、Formula、Renata などから対象を絞り込んで非臨床データが欲しいところである。

非臨床試験の実施可能性（衛研、中村先生記載、3 段階評価）：2

実施試験の内容：初期数か月分の繰り返し変形試験

考慮すべき条件等：留置前後の負荷条件の確認

① 数値計算の応用可能性：

考慮すべき条件や懸念事項：変形シミュレーションにより、留置後に生じる応力を計算可能。発生応力が許容破断応力を超えていないかどうか評価可能。状況を境界条件によりどのように設定するかが問題。繰り返し変形が作用すること、また、生体反応が生じることによる材料特性の変化が懸念事項。

6. 大動脈縮窄

- 大動脈弓部の頭頸部分枝付近に縮窄がある場合、特にカバードステントの留置時には分枝血管の血流阻害に配慮する必要がある
- 成人期には血管の硬化が進んでいることもある

確認事項

① 使用ステント：現在国内で使われているのは P308 または P4010。

② 非臨床試験の実施可能性（3 段階評価）：2

実施試験の内容：初期数か月分の繰り返し変形試験

考慮すべき条件等：留置前後の負荷条件の確認

③ 数値計算の応用可能性：

考慮すべき条件や懸念事項：カバーステントの配置位置が血流に与える影響について、流体シミュレーションによって調査可能。大動脈分枝や下行大動脈の解析領域末端に与える出口境界条件が検討事項。ステントを留置した時、血管形状に変化が生じるかどうかとも考慮する。

7. 心房中隔欠損症（ASD）

- 主に金属で編まれた 2 枚の傘（ディスク）で欠損孔を挟み込む
- 欠損部の位置・大きさ、個数などのバリエーションに富むため、合併症のリスクを勘案しながら治療

- Erosion、Device embolization が主な合併症で、デバイス塞栓はカテーテルで回収できるが、傘が大静脈などの周囲組織に接触しており破れたりした場合緊急手術（年間 2-3 件だがリスク大きい）

確認事項

- ① 非臨床試験の実施可能性（3 段階評価）：不明
実施試験の内容：
考慮すべき条件等：不具合発生時の症例で状況解析が必要
- ② 数値計算の応用可能性：
考慮すべき条件や懸念事項：本件については、現状、数値計算では対応しづらいと思われる。

8. 動脈管開存症（PDA）

- 出生後自然に閉鎖する大動脈と肺動脈間の交通路が開存している状態
- 形態により A-E 型の 5 分類
- Amplatzer Duct Occluder I/II、Amplatzer Piccolo Occluder の 3 機種が現在本法で使用可能
- ASD と同様ディスク様のデバイスだが、大動脈側に傘部がせり出した場合血流障害になるおそれ

確認事項

- ① 非臨床試験の実施可能性（3 段階評価）：不明
実施試験の内容：
考慮すべき条件等：不具合発生時の症例で状況解析が必要
- ② 数値計算の応用可能性：
考慮すべき条件や懸念事項：傘部がせり出した状態を種々に変えた場合の血流計算は可能であり、これにより、デバイス留置状態の許容性を見出すことは可能と思われるが、それ以上に踏み込むのは困難ではないかと思われる

9. 心室中隔欠損症（VSD）

- 現在本邦では承認されているデバイスは存在しない
- 欧州ではオクルーダデバイスによる治療が行われている
- 三尖弁に近接している Premembranous 型 VSD だと、傘の接触により刺激伝導系を障害することもある
- VSD の反対側（左室側）には大動脈弁があることにも注意する必要がある

確認事項

- ① 臨床でのニーズ（3 段階評価）：1
- ② 非臨床試験の実施可能性（3 段階評価）：不明

実施試験の内容：

考慮すべき条件等：

③ 数値計算の応用可能性：

考慮すべき条件や懸念事項：デバイスの位置により心臓内の刺激伝導がどのようになるか評価する。しかし、刺激伝導系の個体差が把握できないと難しい。

⑦ その他

JCIC レジストリーのデータからは、一般的に ASD の心侵食発生は 0.2%，脱落塞栓では 0.5%

10. 総論

- 本事業の検討対象としては、適応外使用における手技やデバイス選択の指針ではなく、承認を取り実用化を目指すために有用な報告、提言作成を目的とする。
- 最近では、リスクが想定される部位へのステント留置はなるべく避けている
- 一般に日本で手に入るステントは冠動脈用で $\phi 5$ mm、腎動脈用で 5-8 mm、ほか 6-12 mm、8-18 mm の製品だが、サイズ交換が必要になってしまう
- 5, 6-18 mm まで対応できるステントが US でデザインされているが、その拡張径と Radial force との関係性はブラックボックス
- 未だに Palmaz ステントを使用しているが、P308 ステントに相当する Palmaz Genesis 18 mm は欧米のみでしか使えない（FDA も最近承認）
- Genesis は本邦では胆管の適応で 12 mm、腎動脈用は 8 mm 程度までしか使用できない

4.3 総合討論・意見交換

- 今回の不具合については、成長期のものではなく、留置後初期における繰り返し負荷が原因で起こったものと推察されるが、まずは成長を考慮しない条件での非臨床評価で良いか
→ 良いと思われる
- ステントの変形は弾性変形なのか、塑性変形なのか？
→ バルーン拡張型なので、塑性変形だと思う
- 患児の成長による再手術はどの程度の頻度で行われるのか？
→ 例えば、初回の右室流出路再建術を 2-3 歳で行った場合、小学校低-中学年ぐらいで再手術、そこから 15 年、20 年といったタイミングで再手術する。初回手術で成人でも血流を維持できるサイズ（ $\phi 18$ mm）を植え込めることはあまりないため、弁や導管の寿命も考慮しつつサイズ拡大を行う。上記いずれかの外科手術をカテーテル治療に代替えすることが検討されている。
- 解剖学的要因によりステントが外力によって受ける負荷は、変位の入力として考えると計算がしやすくなる。

- 大部分の機器が適応外使用されている。この事業の対象を、「適応外使用されている製品の適応拡大」か、「既存品が存在しない新規機器の承認」とするのか？着眼点をどこに置くかでゴールも変わるため、そこをはっきりさせるべき。
→臨床現場のニーズの大きさにより判断したい、実用化に役立つならばどちらでも良いと考える。製造販売業者も実用化を目指しているものが良い。別途打合せにて、方針を確認したい。
- リスク予測においては非臨床評価が重要であると思うが、評価すべき項目を増やすことは開発者への負担にもつながりうるため、バランスをどうとるのか？
→臨床試験では適応範囲の全ての条件を確認することはできないことを考慮した上で、最低限このような条件の非臨床試験は追加が必要であると学会や専門家も判断するような条件での試験となるのが良い。審査において必要性が高いと感じる試験について議論を進めたい。
- 動脈管開存症の例では、市販前の臨床試験で A-E 型の症例をまんべんなく集めることは困難である。小さな臨床試験としておき、病態のバリエーションを考慮した非臨床評価で補間・承認後に臨床で予測されるリスクを予見したうえで承認、というような考え方ができれば審査の役にも立つ。
- PMDA は発症率の低い疾患や予測・予見不可能な事象について無理なことは要求していない。特定の条件の疾患や使用状況に気を付けるべき点などを抽出・予測するために非臨床試験はよいバックアップになると思うが、承認申請時にそれを求めるというのはまた別の話である。

5. 今後の方針

上記議論に基づき

- ① 説明いただいた症例より、今後、非臨床試験方法（数値解析を含む）について検討を進める対象を絞り込む。
- ② 厚労省、PMDA、国立衛研とで事業の方針について打ち合わせを実施する。
例えば、米国で承認済みの製品が申請された場合、追加の非臨床試験を求めるようなことはあり得るのか、あり得ない場合は、新たな非臨床試験系の構築は必要なのか。国内メーカーが同等品を申請するような場合は必要となり得る。
- ③ 実験系、計算でできそうなこと、その場合に必要となりそうな臨床データを国立衛研より富田先生にご相談する。

こととした。

以上

開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
第1回工学タスクフォース会議 議事概要

2023 年 9 月 22 日

事務局（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）

1. 開催日時 2023 年 9 月 19 日（火）9:00～10:00
2. 開催場所 国立医薬品食品衛生研究所 4 階 セミナー室 4a（Webex 併用）
神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26
3. 出席者（敬称略）
白石 泰之*（東北大学加齢医学研究所）、中村 匡徳*（名古屋工業大学）、岡本 吉弘、
迫田 秀行（国立医薬品食品衛生研究所） * Web 参加者

4. 議事内容

4.1 基本方針

現状の、小児用医療機器における非臨床評価に関する留意事項の草案では、一般的な概念の項目が多く、実際の非臨床試験で使用するにはより具体的な項目や試験に使えるデータを提供するため、対象は肺動脈＋ステントに絞る方針が合意された。

4.2 実施事項確認

10 月 3 日（火）を期限として、以下の項目を実施することとした。

- ① 小児用医療機器の使用実態を踏まえた設計・評価における留意事項に関する研究事業報告書（令和 2 年度、座長：富田 英）からの、留意事項・希望事項に対する回答案や回答に必要なデータ等情報の抽出
 - 必要とされる範囲・製品
 - ステントに求められる性能
 - サイズミスマッチの判断基準・判断根拠
 - 再手術（再拡大）実施の判断基準、手技
 - 治療、再治療タイミングの判断基準、許容範囲

その他項目の抽出を行うこととした。

- ② ISO 14798-5 Annex B（reference データ）の病態版の作成

当該規格の設定数値は健常者のものであるため、先天性心疾患の肺動脈にステント留置が必要な患者の術前、術後の血行データ（圧力、流量、波形、形状等）が必要であるとした。

年内に 3 回程度の会議開催を予定し、上記をまとめることを目標にすることとした。

以上

開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
第1回 非臨床試験系構築のための課題検討会

2023年12月25日

事務局（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）

1. 開催日時 2023年12月1日（金）15:30～17:30
2. 開催場所 昭和大学9号館
東京都品川区旗の台1-11-12
3. 参加者（敬称略）
富田 英（昭和大学病院小児循環器・先天性心疾患センター）、白石 泰之（東北大学加齢医学研究所）、岡本 吉弘、坪子 侑佑（国立医薬品食品衛生研究所）
4. 議事内容
 - 4.1 非臨床試験系開発の現状
白石委員より、医療機器の非臨床試験系における ISO 規格に関する説明と、それらを踏まえた非臨床試験の例について説明された。
循環補助デバイス（ISO 14708-5:2020）、血管用ステント（ISO 25539-2:2020）、心臓代用弁（ISO 5840-1:2021）の要求事項が説明され、当該規格を小児用医療機器の非臨床評価へ応用できる項目と、小児用として別途定義すべき項目とをそれぞれ整理することが重要である旨が報告された。
 - 4.2 小児用医療機器の現状
富田委員より、現在小児循環器領域で比較的使用頻度が高く、開発ニーズがある医療機器として大動脈縮窄・肺動脈狭窄用バルーン拡張型ステントが提示された。
現状として、
 - 患児の成長に応じて段階的にステントの拡張が必要
 - 治療目的として、
 - ① 外科的介入までの姑息的使用（外科術適応となるまでの成長期間を待つため）
 - ② 外科、もしくは前回ステント治療後の再狭窄解除
 - ③ DT 的使用（成人期の血管径に対応できるφ18程度まで段階的に拡張）
 - 姑息的使用（palliative）では腎、長期留置（destination）では腸骨動脈用ステントが選択される場合が多い
 - 本邦で承認されたデバイスが存在しない
 - 適応外使用されているデバイス（Genesis、Express SD/LD、Omnilink Elite など）においても拡張可能径が小さく、成人期まで一つのデバイスで対応できない

- CP ステントはφ10-25 まで拡張可能だが、長軸方向にステントが短縮してしまう点に注意が必要
- 米国では、最近 Cook 社の Formula ステント（φ8-18、7 Fr.）や Genesis XD ステントが使用されている
- 細径カテーテルで留置でき、φ20 程度まで拡張可能かつある程度の長さを稼げ、deliverability のよいステントが望まれる
- 米国で小児大動脈縮窄・肺動脈狭窄の双方の適応で Minima stent (Renata Medical Inc.) の臨床試験 (Growth Trial) が進行中
などが報告された。

5. 今後の方針

上記を踏まえ、今後、

- 小児用ステントに関する非臨床試験の要求事項の整理・検討
- 小児右心系疾患の非臨床試験に活用できる循環動態の数値指標の検討
- Minima stent の大動脈・肺動脈の適応獲得の経緯を調査し、本邦で同様な申請が可能かの検討
- 数値解析で可能な評価の検討
- 1/25～1/27 に開催される第 34 回日本先天性心疾患インターベンション学会（名古屋）にて、関連情報を収集するとともに、可能であれば富田委員紹介で Minima ステントの開発関係者に面会し、FDA 申請時の要求項目についてヒアリングを実施を行うこととした。

以上

開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
工学タスクフォース会議 議事概要

2023 年 12 月 25 日

事務局（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）

1. 開催日時 2023 年 12 月 13 日（水）14:30-17:30
2. 開催場所 国立医薬品食品衛生研究所 4 階 セミナー室 4a
神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26
3. 参加者（敬称略）
白石 泰之（東北大学加齢医学研究所）、中村 匡徳（名古屋工業大学）、岡本 吉弘、
坪子 侑佑（国立医薬品食品衛生研究所）
4. 議事内容
 - 4.1 第 1 回会議の情報共有
12 月 1 日に実施した「第 1 回非臨床試験系構築のための課題検討会」において富田委員、白石委員、岡本、坪子で議論した内容を中村委員と共有し、
 - 大動脈縮窄、および肺動脈狭窄に対する段階的拡張が可能なバルーン拡張型ステントを対象とする
 - 非臨床試験における既存の規格（ISO 14708-5:2020、25539-2:2020、5840-1:2021）の活用可能性と、別途項目や方法論を定義すべき点を整理し、評価における留意点をまとめることとした。
 - 4.2 第 1 回検討会を踏まえた非臨床試験系構築における課題・留意点の検討
議事 4.1 の情報共有に基づいて、小児用医療機器の非臨床試験系構築における留意点について議論した。
 - ISO 25539-2（ステントシステム）との差異として、
 - ① 小児用デバイスが未定義
 - ② 拡張の多段階性、複数デバイスのオーバーラップ留置の想定
 - ③ 肺動脈狭窄への適用における、留置後の左右肺動脈血流分配と生育への影響等の検討が必要である
 - 血栓形成や炎症反応、内皮化等の評価については、動物実験での考慮が望ましい
 - 数値解析は、肺動脈狭窄解除後の左右肺動脈への血流分配や、多段階拡張における材料の破壊的塑性変形の予測に有用であると考えられる

5. 今後の方針

上記議論に基づき、

- これまでに作成中の留意点のまとめに、既存規格を流用できる項目と新たに検討すべき項目を整理して追記
- PMDA および本省医療機器審査管理課に方針（対象領域を循環器、モデルケースを大動脈縮窄・肺動脈狭窄用ステントとすること）を共有して合意形成
- 留意点のまとめについて、富田委員との意見交換・議論
- 1月下旬を目途に報告書のたたき台を作成

することとした。

以上

開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
第2回非臨床試験系構築のための課題検討会 議事概要

2024年2月7日

事務局（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）

1. 開催日時 2024年2月6日（火）19:00-21:00
2. 開催場所 オフィス東京 3階B3会議室
東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋ビル
3. 参加者（敬称略）
富田 英*、藤井 隆成*、喜瀬 広亮*（昭和大学病院小児循環器・成人先天性心疾患センター）、白石 泰之（東北大学加齢医学研究所）、中村 匡徳*（名古屋工業大学）、高橋 彩来（厚生労働省）、山本 栄一、岡本 吉弘、坪子 侑佑（国立医薬品食品衛生研究所）
* Web参加者
4. 議事内容
 - 4.1 Renata Medical, Inc. 社との面談の議事概要案の確認
1月25日（土）のRenata Medical 社との面談の議事概要案の内容確認と修正が行われ、主な変更点として、
 - 米国での動物実験に使用された動物種（ミニブタ→子豚）
 - 数値計算関連の質疑応答の追加
 - 先天性心疾患に対してステント留置が始まってから30年間で、血管径や外科的介入の必要性について、部位による違いがあるという明確な臨床データはない旨を追記
が修正された。
 - 4.2 事業報告書案の確認
作成中の事業報告書案の内容確認と修正が行われた。主に、
 - In vitro 評価に関する記載内容の再整理
 - In silico 評価における現状の利用実績がないこと、小児の血管物理特性の基礎データは文献等では詳細報告がないこと考慮した、利活用における課題の追記
 - 現状の血管用ステント（冠動脈、腸骨動脈、腎動脈等を含む）、バルーン用の通知やFDAのガイダンスを引用し、現状の承認審査において要求される試験項目等を追記
 - 小児用ステントで考慮すべきであると想定される項目・指標を、血管用ステントのISO規格（ISO 25539-2）との差異として追記

等を修正することとして、各委員の主担当箇所の修正を進めることとした。

5. 今後の方針

上記議論を踏まえ、報告書案の修正を進め、3月5日の次回検討会にて再度確認することとした。

以上

開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
第3回非臨床試験系構築のための課題検討会 議事概要

2024年3月9日

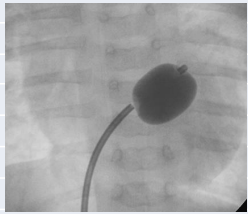
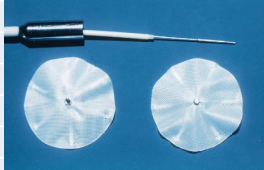
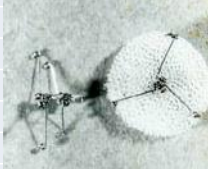
事務局（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）

1. 開催日時 2024年3月5日（火）19:00～21:00
2. 開催場所 オフィス東京 3階B3会議室
東京都中央区京橋1-6-8 コルマ京橋ビル
3. 出席者（敬称略）
富田 英*、藤井 隆成*、喜瀬 広亮*（昭和大学病院小児循環器・先天性心疾患センター）、白石 泰之（東北大学加齢医学研究所）、中村 匡徳（名古屋工業大学）、高橋 彩来、大場 崇史*（厚生労働省）、岡本 吉弘、坪子 侑佑（国立医薬品食品衛生研究所）
* Web参加者
4. 議事内容
 - 4.1 事業報告書案の確認
事業報告書案の内容確認と修正が行われた。主に、
 - 各委員の担当箇所の追記部分の確認、読み合わせ
 - 用語の表記、記載ぶれの統一
 - 特に in vitro、in silico 評価に関する、委員・医療機器審査管理課・PMDAからのコメントに対する説明の追記等を修正することとして、各委員の主担当箇所の修正を進めることとした。
 - 4.2 今後の方針
上記議論を踏まえ、報告書案の修正を進め、3月中旬を目途に報告書の初回入稿を印刷会社に依頼することとした。

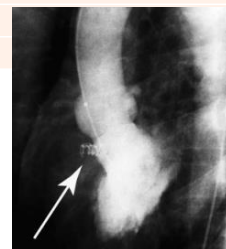
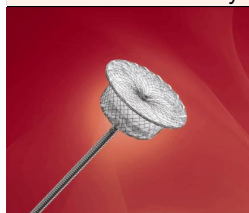
以上

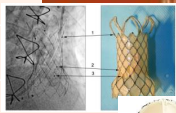
参考資料②

小児期および先天性心疾患の経皮的治療に用いるデバイスの使用、
承認等の変遷

海外の主な出来事		日本の主な出来事
Rashkind W. BAS	1966	
	1967	
	1968	
	1969	Porstmann 法（非開胸的動脈管閉鎖法）による動脈管再開通症例の治療経験
	1970	
	1971	
	1972	青柳成明* 山本英正* 横倉義武*
	1973	熊手宗隆* 中島一博* 堤 宣敬*
	1974	押領司篤茂* 星野芳弘* 赤須 敏*
Porstmann W. Nonsurgical closure of PDA	1975	大石喜六* 古賀道弘* 宇津典彦* 心臓10巻1号 1978年
Mills NL, King TD. Non-operative ASD Closure	1976	
	1977	熊手ら Porstmann
	1978	
	1979	井上ら 井上バルーンによるBAS
	1980	
	1981	
Kan J. PTPV	1982	
Lock JE. PTA for peripheral PS and CoA	1983	
	1984	先天性肺動脈弁狭窄に対する
Rupprath G. PTA	1985	横地ら PTPV 経皮的 balloon valvuloplasty
	1986	の試み
Lock JE. Rashkind Duct Occluder	1987	
	1988	横地一興* 三ヶ島尊利* 一ノ瀬英世*
	1989	坂本博文* 豊田 温* 加藤裕久*
		鈴木和重**
Rome JJ, Lock JE. Clamshell occluder for ASD	1990	第1回JPIC 小池ら Rashkind動脈管開存閉鎖システム

海外の主な出来事		日本の主な出来事
O'Laughlin MP, Mullins CE. Stent in congenital heart disease	1991	布施ら PCI for KD 第2回JPIC
Qureshi SA. PTPV for PA/IVS		
Cambier PA. Coil occlusion for PDA	1992	越後ら 形状記憶樹脂による人工栓
Gibbs JL. Stent for PDA.		
	1993	Nakanishi T et al. Balloon angioplasty for postoperative pulmonary artery stenosis in transposition of the great arteries 中西ら PSに対するステント 日小児循環器会誌
	1994	小池ら Clamshell occluder for ASD
	1995	PDAに対するコイル閉鎖 第6回JPICで2題
	1996	Flipper Coil for PDA
第1回PICS		
Masura J. ASO	1997	
Justo RN, Nykanen DG. RF wire for PA/IVS and intact IAS		
Masura J. ADO	1998	羽根田ら VSDに対するコイル閉鎖
Tofeig M. Amplatzer mVSD Occluder	1999	
Bonhoeffer P. Melody valve	2000	



海外の主な出来事		日本の主な出来事
	2001	
Akintuerk H. Hybrid for HLHS Hijazi ZM. Amplatzer membranous VSD occluder	2002	小林ら II型VSDに対する閉鎖栓
 	2003	富田ら Re-expandable covered stent
	2004	
	2005	
	2006	ASO
	2007	
Halabi A. Occutech	2008	ADO
	2009	
	2010	
ADO II AS	2011	
 	2012	
Sinus DS	2013	AVP, AVP II, CP stent医師主導治験
Cao QL. Venus P-valve	2014	RFワイヤー
	2015	
Sapien Valve in Pulmonic Position Occlutech mVSD occluder	2016	Figulla Flex II, HBD-Children
Harmony valve EFS	2017	
	2018	ADO II, CP stent
		

参考資料③

小児期および先天性心疾患の経皮的治療に用いる閉鎖栓の適応外使用の状況

Off -label use of Amplatzer devices in congenital heart disease



Takanari Fujii, Kota Nagaoka, Hideki Yamaguchi, Takeshi Shimizu, Keihiro Ibuki,
Suguru Tarui, Yoshinori Miyahara, Kozo Ishino, Hideshi Tomita
Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center,
Showa University Hospital

Takashi Soga
Child Medical Center, Showa University Northern Yokohama Hospital

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery



COI Disclosure

Takanari Fujii, Kota Nagaoka, Hideki Yamaguchi, Takeshi Shimizu,
Keihiro Ibuki, Suguru Tarui, Yoshinori Miyahara, Kozo Ishino,
Hideshi Tomita, Takashi Soga

The authors have no financial conflicts of interest to disclose concerning the presentation during past three years.

AMPLATZER Family



Device lag in our country constitutes a serious obstacle for introduction of new devices.

ASD



PFO



PDA



VSD



Vessels



LAA



Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

“Off –label” use



- Using devices outside of their production purposes is called “off-label” use, which will contribute to improved prognosis of patients with congenital heart diseases.
- Although there have been many reports of positive results, the lack of studies testing the safety and efficacy of the therapies resulted in further “off-label” use.

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

National survey on “off –label” use in CHD



Questionnaire survey from 39 centers (JPIC and CVIT) in 2016

Amplatzer device used	Indication used off-label	No of patients
ASO		11
	Fontan fenestration	4
	PDA	3
	Others	4
ADO		5
	Vessels	2
	VSP	1
	CAF	1
	Others	1
AVP		13
	PDA	6
	CAF	3
	Others	4

Modified from Nakagawa et al. Journal of JPIC. 2016

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

National survey on “off –label” use in CHD



Questionnaire survey from 39 centers (JPIC and CVIT) in 2016

Amplatzer device used	Indication used off-label	No of patients
ASO		11
	Fontan fenestration	4
	PDA	3
	Others	4
ADO		5
	Vessels	2
	VSP	1
	CAF	1
AVP		13
	PDA	6
	CAF	3
	Others	4

Modified from Nakagawa et al. Journal of JPIC. 2016

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

Single center experience in Showa Univ. Jan 2009-June 2018



Total 235 Amplatzer devices

ASO	193
ADO	58
AVP	14



4.3 %

Off-label devices were used for 10 patients

Amplatzer device	Indication used off-label	No of patients
ASO		6
	Fontan fenestration	3
	PFO	3 (Cribriiform 1)
ADO		1
	VSD	1
AVP		3
	PDA	2
	CAF	1

**Procedural success;
10/10**

**No severe
complication related
to Off-label use**

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

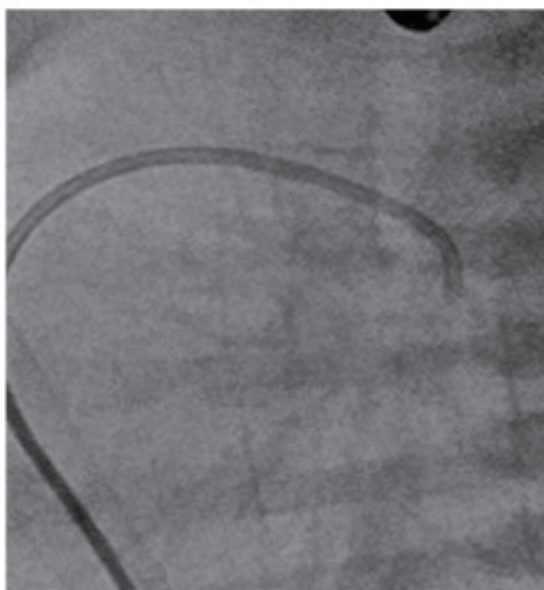
Cases



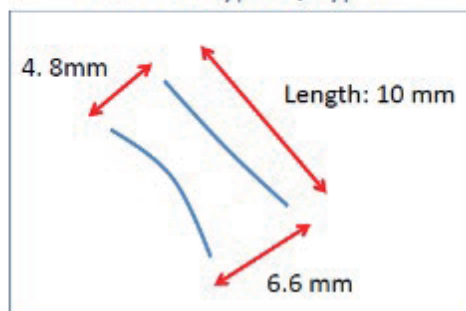
- 1) PDA closure with AVP
- 2) Fontan fenestration with ASO
- 3) VSD closure with ADO
- 4) CAF embolization with AVP

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

PDA 1mo, 2.8kg



Krichenko type C / type F



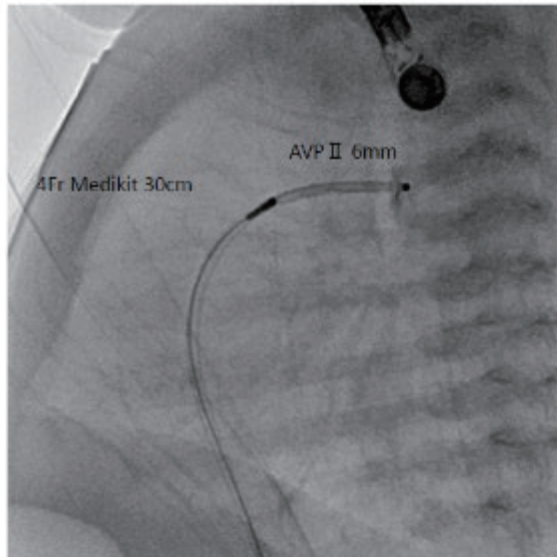
Class I (AHA statement 2011)

ADO-I is not suitable for long tubular PDA

Originally not recommended for Pt with BW<6kg

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

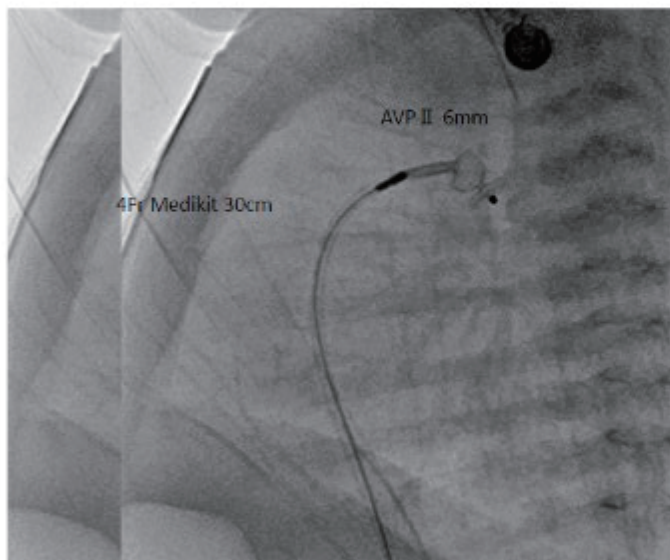
PDA closure with AVP II 6mm



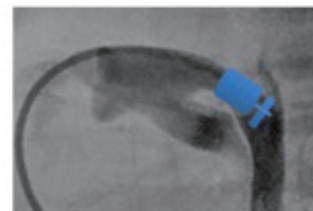
1. Distal disc was deployed in DAO

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Cent.

PDA closure with AVP II 6mm

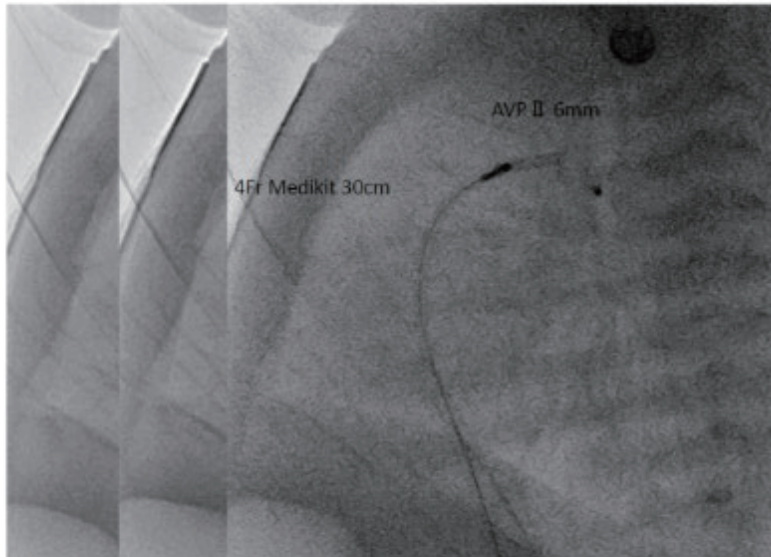


2. Column part of device was deployed in the body of PDA

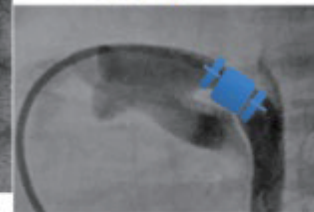


Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Cent.

PDA closure with AVP II 6mm

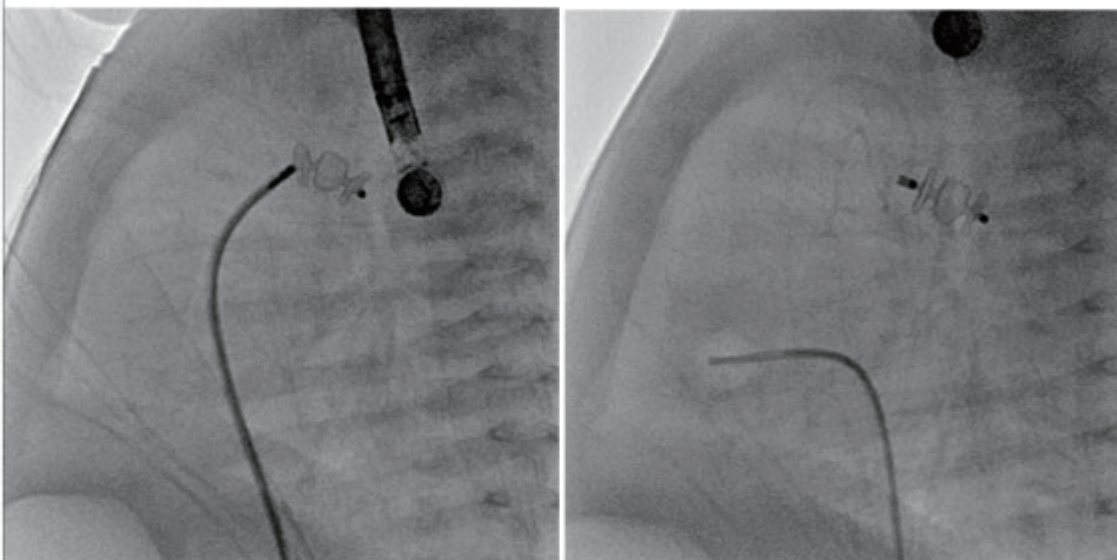


3. Proximal disk was deployed at the PA side of narrow portion of the PDA



Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Cent.

PDA closure with AVP II 6mm



No obstruction of LPA and Ao
No residual shunt
Fluoro time 16min

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Cent.

PDA closure with AVP



- Advantage
 - Suitable for Type C/Type F *Catheter Cardiovasc Interv. 2015*
 - Lower profile than ADO-I (4Fr sheath)
 - Applicable to Premature infant *Catheter Cardiovasc Interv. 2016*
- Disadvantage
 - Lack of aortic retention skirt
- Technical aspects
 - The final length of the deployed device is dependent on the degree of oversizing
 - The device never protrude to PA and Ao in PDA with length longer than 6mm

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

Cases



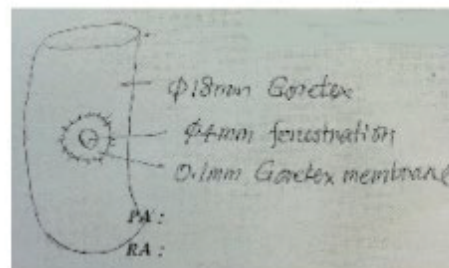
- 1) PDA closure with AVP
- 2) Fontan fenestration with ASO
- 3) VSD closure with ADO
- 4) CAF embolization with AVP

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

Fenestrated TCPC 7yo, female



f-TCPC (18mm Conduit with 4mm fenestration) SAT 85%



Class IIa (AHA statement 2011)
(...if the patient tolerates test occlusion)

Improve exercise tolerance
Reduce risks of embolic event

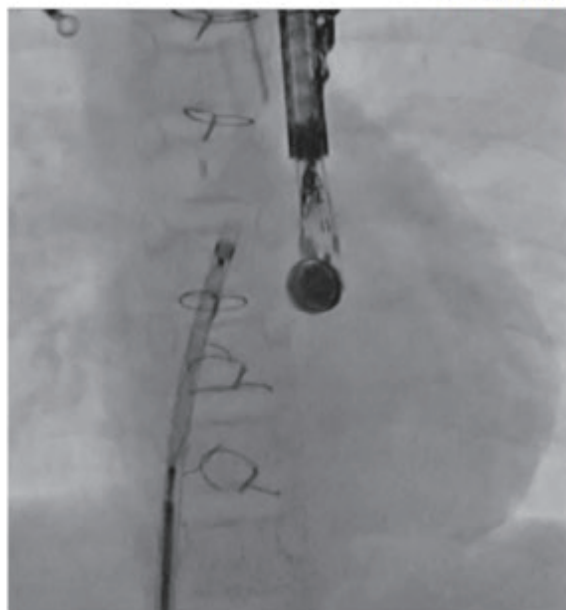
Approved by FDA and CE mark

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

Fontan fenestration closure with ASO 6mm



SAT 95%



	Pre	Occlusion test	Post
PAP (mmHg)	(9)	(10)	(13)
FA (mmHg)	(55)	(60)	(60)
CI (L/min/m ²)	4.5	2.7	1.9
Qp/Qs	0.7	0.9	0.9
Sat	91	96	95

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

Fontan fenestration closure with ASO



- Advantage

- Technically uncomplicated
- Retrieval option
(vs coils / covered stent)
- Well shown in a number of case reports

Int J Cardiovasc Imaging. 2011
Pediatr Cardiol. 2010
Catheter Cardiovasc Interv. 2008
Catheter Cardiovasc Interv. 2000

- Disadvantage

- Thrombus formation in the atrium by LA side disc
- Obstruction of conduit by RA side disc
(Not approved devices < 6mm in Japan)

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

Fontan fenestration closure with ASO



Alternative device options

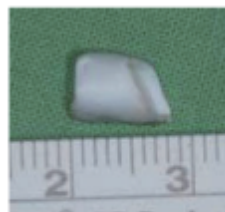
ADO II



- Low profile (4 or 5Fr catheter)
- Smaller and softer disc
- Well conform to curved conduit shape

Arch Med Sci. 2017

AVP II



- Suitable for conduit-type fenestration

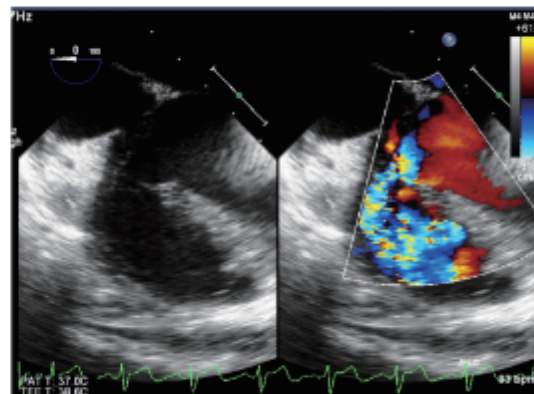
Pediatr Cardiol. 2010

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

- 1) PDA closure with AVP
- 2) Fontan fenestration with ASO
- 3) VSD closure with ADO
- 4) CAF embolization with AVP

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

Perimembranous VSD 13yo, male, 42.9kg



$Q_p/Q_s = 1.9$
 $LVEDV = 174\%N$
 $R_p = 0.8$ Wood Units



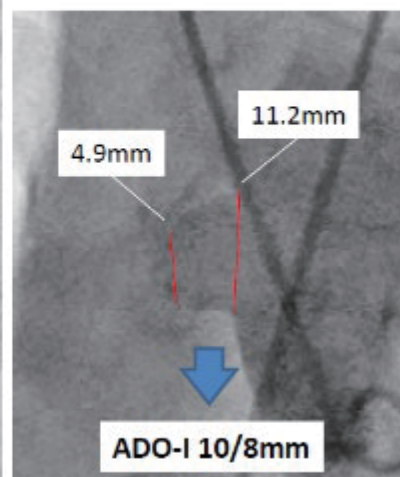
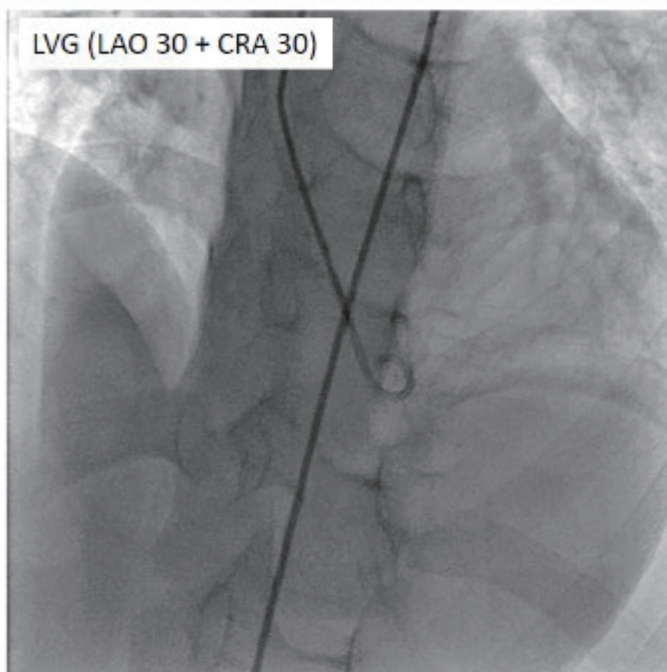
Amplatzer pmVSD occluder
- cAVB 5.7% (2003)

AHA statement 2011

“In the absence of device availability AHA has not recommended transcatheter device closure for pmVSD, but the utility of pmVSD occluding devices is being tested internationally.”

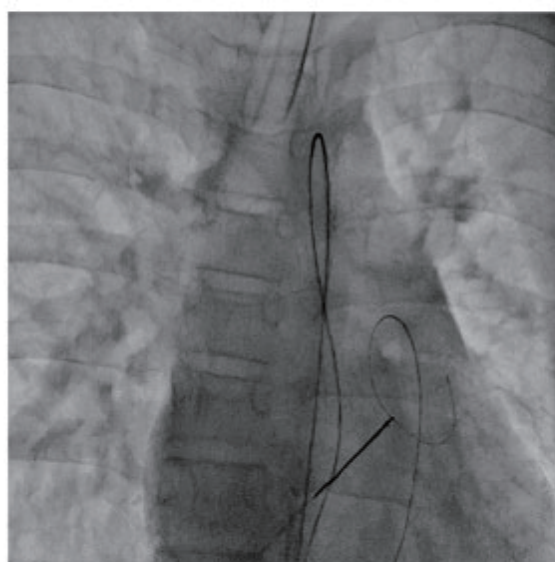
Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

pmVSD closure with ADO-I



Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

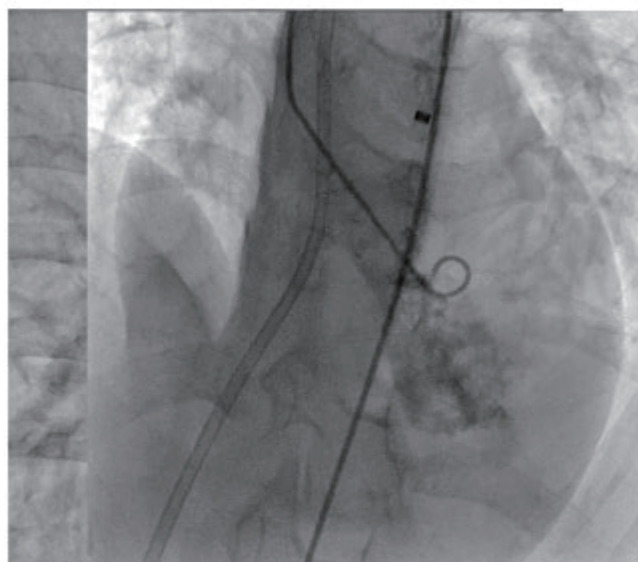
pmVSD closure with ADO-I



Establish wire loop with 0.035 wire and
GooseNeck Snare 15mm

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

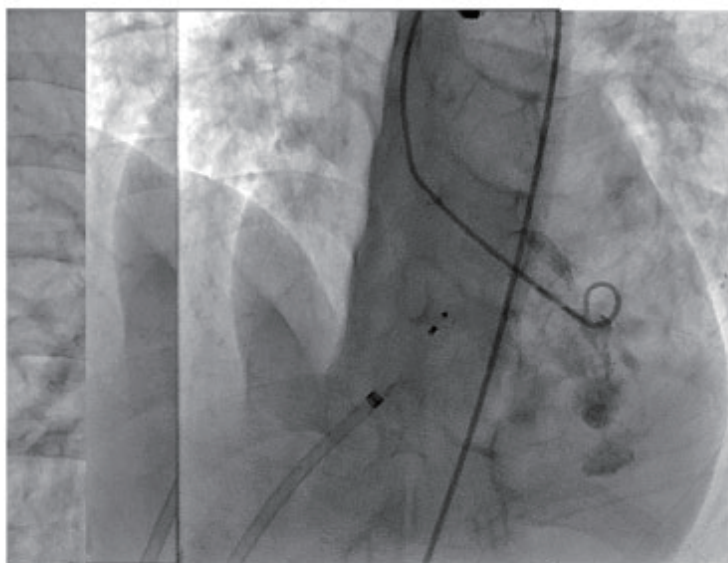
pmVSD closure with ADO-I



Cross the VSD with 7Fr TorqVue delivery system

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

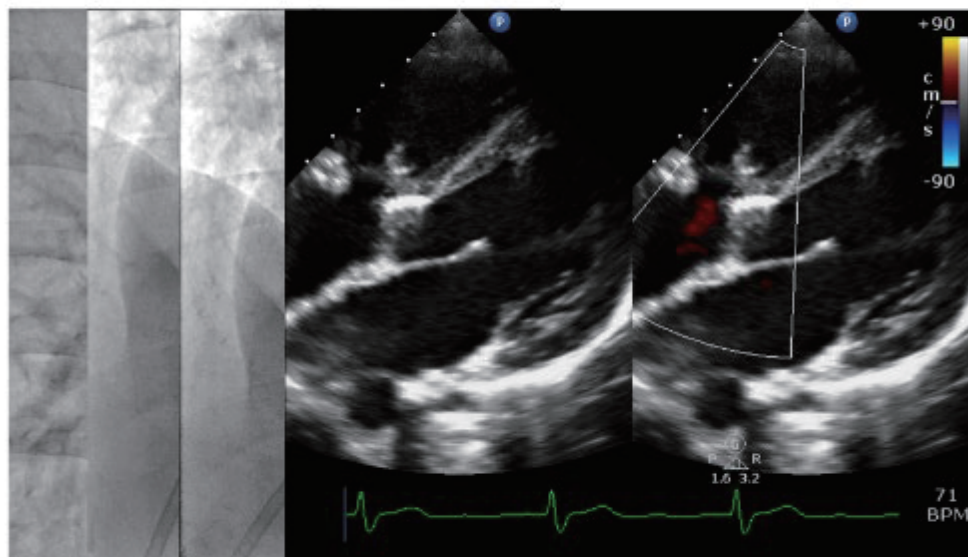
Transcatheter Closure



Deploy ADO-I 10/8mm

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

pmVSD closure with ADO-I

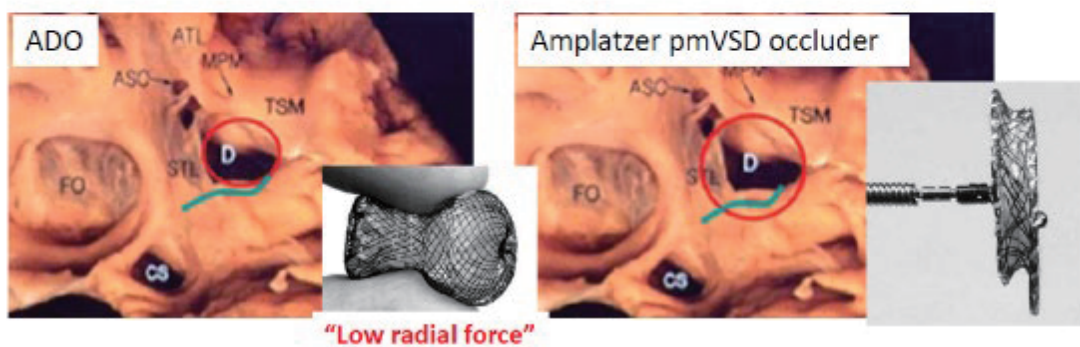


Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

pmVSD closure with ADO-I



- Theoretically lower incidence of CAVB due to the lack of right ventricular disc
 - No gripping the conduction bundle (SY Ho. J Interven Cardiol. 2004)
 - no squeezing effect (Lee SM. Catheter Cardiovasc Interv. 2012)

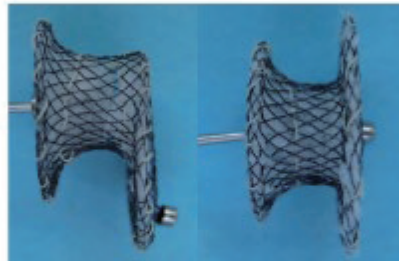


Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

pmVSD closure with ADO-I



Alternative device options



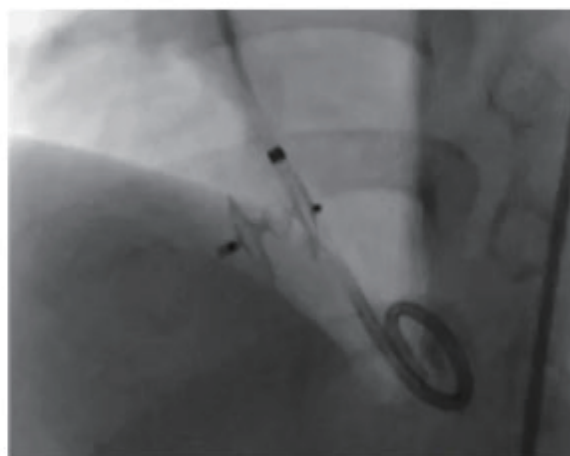
Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

pmVSD closure with ADO-I



Alternative device options

ADO II



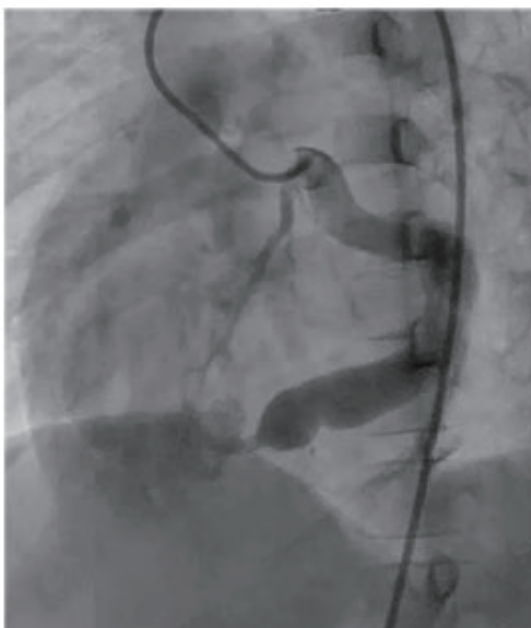
Courtesy of Dr. Do Nguyen Tin

- Low profile (4 or 5Fr catheter)
- Smaller and softer disc
- Well conform to VSD shape

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

- 1) PDA closure with AVP
- 2) Fontan fenestration with ASO
- 3) VSD closure with ADO
- 4) CAF embolization with AVP

CAF 5Y, 18kg



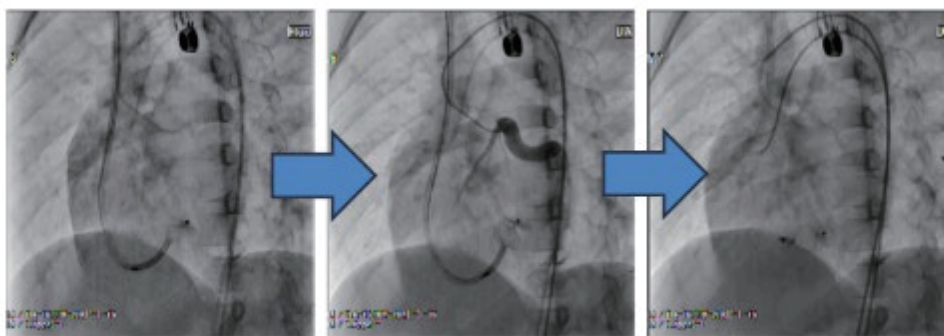
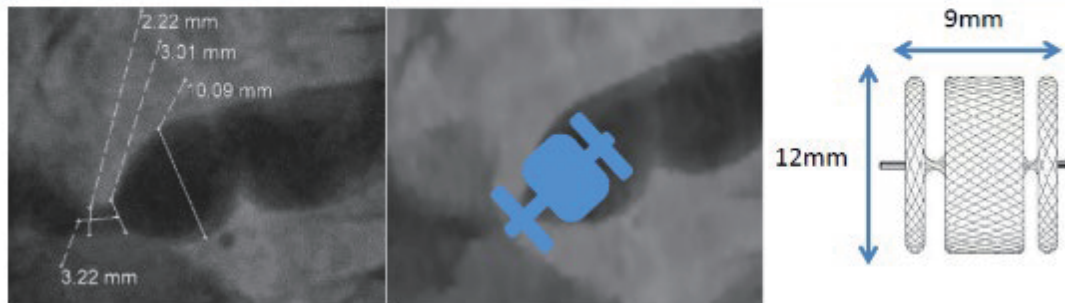
LCX-RV (proximal type)
Large size
Single exit

Test occlusion at the distal end of
CAF did not cause ischemic change
on ECG

Class I (AHA statement 2011)
(...for patients with symptomatic CAF)

Approved **except for heart and
intracranial vessels**

CAF embolization with AVP



Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

CAF embolization with AVP



• Advantage

- Technically uncomplicated
- Retrieval option
- Useful in larger fistulae, which have straight access from the right heart
- Commonly used to close fistulae



JACC Cardiovasc interv. 2017
Jpn J Radiol. 2014
J invasive cardiol. 2013

• Disadvantage

- Coil occlusion may be superior in fistulae which has multiple exit or tortuous access

Pediatric Heart Disease & Adult Congenital Heart Disease Center, Showa University Hospital

- There is no doubt that off-label use in some situations is safe and effective.
- The technical features of devices should be evaluated well to provide maximum patient safety, because the major problem in off-label use is the possibility of inapplicable insurance system in the case of a complication.

参考資料④

小児用ステント開発企業（Renata Medical, Inc.）へのヒアリング結果

開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業
小児用ステント開発企業（Renata Medical Inc. 社）へのヒアリング結果 概要

2024 年 2 月 5 日

事務局（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）

1. 開催日時 2024 年 1 月 27 日（土）9:00-10:00
2. 開催場所 ウィンクあいち
(第 34 回日本先天性心疾患インターベンション学会学術集会場)
愛知県名古屋市中村区名駅 4-38
3. 参加者（敬称略）
Evan M. Zahn (Cedars Sinai Medical Center/Renata Medical Inc.)、Eason Abbott、
Dustin Armer (Renata Medical, Inc.)、酒井 肇 (株)メディコスヒラタ)、富田 英、
藤井 隆成、喜瀬 広亮 (昭和大学病院小児循環器・成人先天性心疾患センター)、
白石 泰之 (東北大学加齢医学研究所)、中村 匡徳 (名古屋工業大学)、岡本 吉弘、
坪子 侑佑 (国立医薬品食品衛生研究所)
4. 議事内容
- 4.1 Minima ステントの米国での非臨床評価の結果、臨床試験の状況
Renata Medical 社が開発中の Minima ステントの米国での非臨床評価結果、ならびに
臨床試験の状況について、検討班委員から事前に以下の質問が集められた。
 - FDA で求められる非臨床試験項目は心血管用ステントの項目と同じであったか。また、小児用として追加される項目はあるか。
 - 要求される非臨床試験項目は適応部位毎に異なるのか（肺動脈、肺静脈、大動脈）
 - FDA と合意した治験プロトコールは適応部位毎に求められるのか。適応部位毎で求められないならばなぜそれが認められたか。要求性能は同じで良いのか、それともワーストケースは想定可能なのか。
 - FDA から耐久性としての性能評価は求められたか。
 - FDA から成長に伴う形状変更に対応する性能評価は求められたか。
 - 小児用ステント開発時の数値解析の活用事例、FDA で認められている範囲。
 - 日米の要求事項（非臨床、治験）の違いはあるか。

上記質問に対して、Evan M. Zahn 教授、Eason Abbott 氏、Dustin Armer 氏より回答された。

- 小児用を想定し、ISO で規定された 4 億サイクル（10 年相当）を参照し、結果的に 6 億サイクル（15 年相当）までの有限要素解析を実施した。コバルトクロム合

金ステントは臨床での 50 年もの使用実績があるため、それを超えるような解析は実施していない。

- 適用部位については、肺動脈、大動脈のワーストケースの理解のため、両方の条件で試験を実施した。肺動脈は低流量だが弾力性に富み、大動脈は高圧で血管壁も厚いという特徴を考慮した。
- 耐久性に関する物理的な試験は、最小径 5 mm、最大径 18 mm の 2 種類で各 4 億サイクルの疲労試験を実施している。
- FDA は留置部位の 5-24 mm の範囲における成長について、耐久性に加えて再拡張の内膜、中膜、瘤形成、解離への影響を懸念していたため、動物実験でこれらの評価を行った。動物実験、臨床試験の結果として、これまでにステント破断やその兆候も起こっていない。
- Minima ステントは新規なデバイスだが、小児の成長に合わせてステントを再拡張する手法そのものはこれまでに臨床で 30 年間にわたる実績・報告がある。
- 動物実験においては、新生児期を想定した子ブタ（生後 22~27 週齢）への留置後 6 か月（体重 4-100 kg）までを対象とした。左右肺動脈と胸部大動脈を留置部位として、再拡張後の組織学的所見を取得した。COVID-19 が原因で、初回留置後に予定していた 2 か月後の再拡張が行えず、重度狭窄が生じた。しかし、3 か月後の再拡張で狭窄は解除され、6 か月後の再拡張も無事実施された。ある意味では臨床で想定されるワーストケースに近いともいえる。
- 再拡張後急性期、遠隔期の病理像からは、これまでの報告と同様に、再拡張時に内膜を破壊しても治癒が得られ、ステントは中膜内にとどまるという結果が得られている。
- 先天性心疾患に対してステント留置が始まってから 30 年間だが、血管径や外科的介入の必要性について、部位による違いがあるという臨床データはない。
- 適応ごとのステント留置後の影響（肺動脈分岐の血流分配、留置部位の周辺組織の考慮）の評価は臨床試験では評価していない。単心室、二心室など構造が多岐にわたることもあり、数値流体解析も行っていない。
- 申請時のデータのみですべての先天性心疾患の患者をカバーすることはできないため、レジストリーにより承認後のフォローアップを厳格に行うことを FDA には主張した。おそらく FDA は理解してくれていると思う。
- 米国で承認予定の適応はあくまで小児用ステントであり、再拡張ステントというわけではない。5-8 mm、10 mm、12 mm への再拡張例の症例を集積し、再拡張可能で生涯使用できるステントとしての適応を獲得したいと考えている。
- 数値解析の実施においては、境界条件の設定と、どのようなモデル化を行うかが課題であったが、動物実験のステントの変形のデータや CT 像、圧力のデータに基づいて、大動脈への留置、肺動脈への留置の 2 つのモデルを構築し、最初は 6 mm

の留置に始まり、血管の状態や血圧、24 mm までの再拡張を考慮した計算モデルを構築し、ステントのヒンジにかかる応力からワーストケースを特定し、物理試験での最小・最大径での疲労試験の条件を決定した。

- 患者間には実際には個体差があるが、数値計算上も一般的なデータを想定して行うしかないとしている。
- 小児血管の力学性状は不明であるので、数値計算もステントを拡張させた場合のステント内に発生する応力を評価するのみにとどまり、血管壁内応力等の評価については行っていない。
- 実際の解剖では、対象血管周囲に臓器や他の血管があることが想定されるが、シミュレーションではそれらを考慮せず、独立した血管（周囲組織等を考慮しない）のみを対象としてシミュレーションを行っている。
- 現在は、ステントの変形挙動解析（応力解析）のみにシミュレーションを用いており、流体シミュレーションは行っていない。
- 数値シミュレーションの妥当性評価は、動物実験との比較で担保しており、小児血管への留置状態を正しくシミュレーションできているかどうかについては確認していない（そもそも比較するデータがないと判断している）。
- 狭窄に対する処置ということでステント開発がなされているが、そもそも狭窄の定義（単に直径だけで決まるのか、血管組成がどうなのかなど）があいまいであり、狭窄をどのように定義づけるかが肝要である。
- 開発段階で実際に数値解析結果を活用しており、最終的な疲労試験を行う前に設計改良を行った。耐圧は生理学的圧力の 3 倍で実施、3 セットの動物実験データを別途 Cock formula/CP で試験し基礎データとして利用。
- IFU においては大動脈、肺動脈ともに、医師がデバイスを留置する際の操作方法は同じであるため同等であると考えている。indication は拡張性能と拡張力である。
- 現在、Minima ステントの使用に際しての施設基準、術者ガイドラインを策定中である。FDA 申請に用いた非臨床データは揃っており、臨床のデータも 2 月中には準備される予定である。

5. 今後の方針

上記議論を踏まえ、今後の連携を検討することとした。また、Renata Medical 社とメディコスヒラタ社とで、検討班への非臨床試験の詳細資料の共有について調整がされることとなった。

以上

参考資料⑤

小児期および先天性心疾患用デバイスの拍動評価装置の検討結果

小児期および先天性心疾患用デバイスの拍動評価装置の検討結果

1. 目的

本事業にて取り纏めた非臨床評価における留意点を踏まえ、非臨床評価における実験系構築の事例として小児右心循環シミュレータの開発に着手し、その基礎検討及び課題点の抽出を行った。

2. 方法

2.1 シミュレータ構成

拍動生成装置（IMIX-690296、株式会社イワキ）を心室モデルとして、流入出弁、コンプライアスタンク、リザーバータンクから構成される一巡回路の拍動循環シミュレータを構築した（図1）。流出部には超音波血流計プローブ（ME 16PXL、Transonic Systems）および計測用コンソール（TS410、Transonic Systems）、流出弁前後には圧力トランスデューサ（TruWave、Edwards Lifesciences）、末梢血管部には可変管路抵抗を接続し、心拍出量、心室・動脈圧計測が行えるようにした。作動流体には生理的食塩水を使用した。また、ハイスピードカメラ（Phantom v1212、Vision Research）、ズームレンズ（AI AF Zoom-Nikkor 24-85mm f/2.8-4D IF、Nikon）、テレコンバージョンレンズ（K2.0PR0300DG-N、Kenko）によって、流入出弁の挙動を 1000 fps にて観察・記録できるようにした。血圧・血流情報はデータロガー（PowerLab 16/35, AD Instruments）にて 1 kHz で記録した。



図1 拍動循環シミュレータ外観

2.2 駆動条件

成人、小児の心拍数を模擬することとしてポンプ拍動数はそれぞれ 70、140 bpm と設定した。設定した拍動数において、シリンダのストローク量、末梢抵抗、前・後負荷のコンプライアンスタンクの空気量、リザーバータンク水位を調整することで収縮期/拡張期血圧、流量の調整を行った（図 2）。

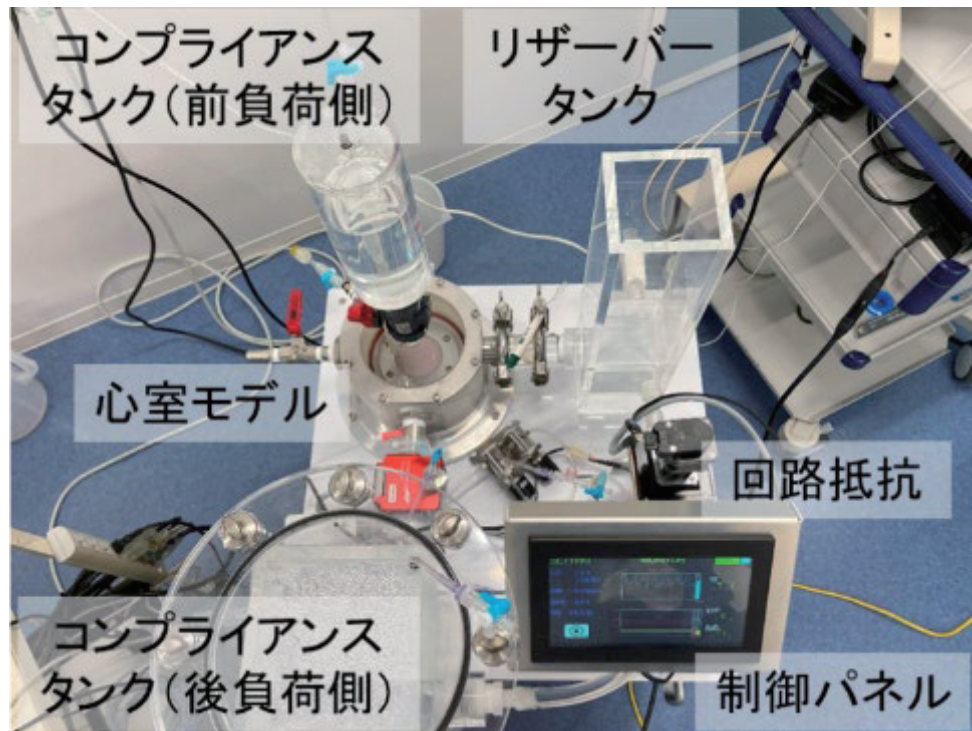


図 2 回路構成要素

3. 結果

3.1 血行動態

小児期および成人先天性心疾患の循環動態模擬を目的として、拍動循環シミュレータを構築し、成人・小児それぞれの左心系・右心系の心室前後圧、拍出流量を計測した（図 3～4）。

まず、成人の血行動態模擬として、ポンプ拍動数 70 bpm において、血圧（収縮期圧/拡張期圧）波形は左心室圧で 120/7 mmHg、大動脈圧 120/80 mmHg、分時心拍出量 5.0 L/min と、生理的範囲の左心系の血行動態模擬が達成できた（図 3a)）。また、図 3b)に示すように、右心系の模擬において、生成された波形は右心室圧 33/7 mmHg、肺動脈圧 30/13 mmHg、分時心拍出量 5.0 L/min であった。

左心系の模擬が達成された一方、右心系においては弁開放時の比較的大きな圧較差に加えて心室拡張末期の圧上昇を認め、生理的な範囲の達成には至らなかった。

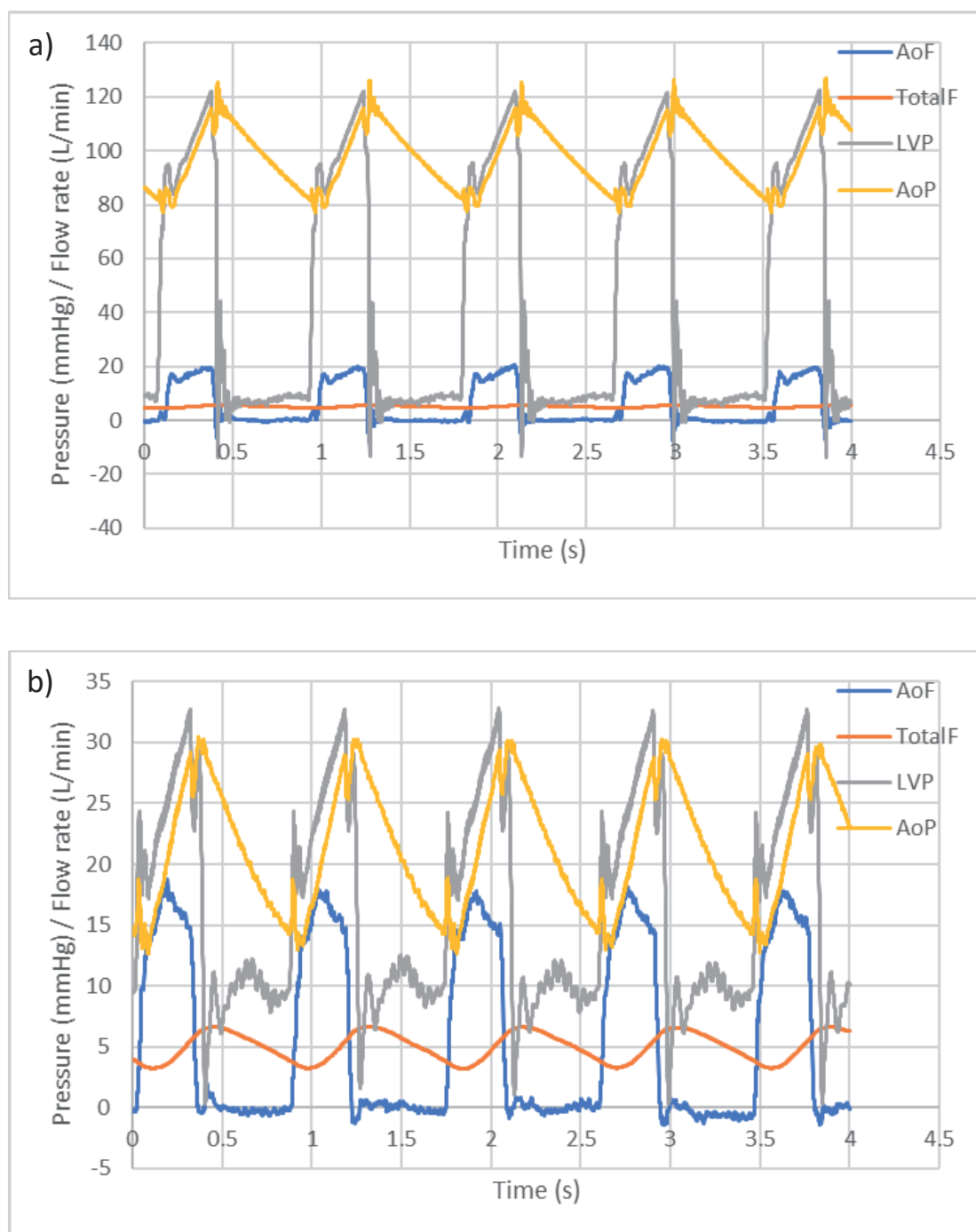


図3 成人の血行動態模擬における取得波形

a) 左心系条件、b) 右心系条件

AoF：経時大動脈流量、PAF：肺動脈流量、TotalF：平均大動脈（肺動脈）流量、LVP：左心室圧、RVP：右心室圧、AoP：大動脈圧、PAP：肺動脈圧

次に、回路の条件を変更した小児の血行動態模擬の結果を示す（図 4）。

図 4a)において、ポンプ拍動数 140 bpm において、左心室圧でおおよそ 100/-1 mmHg、大動脈圧 100/75 mmHg、分時心拍出量 2.0 L/min が得られた。また、図 4b)に示すように、右心系の模擬においては、生成された波形は右心室圧 27/-1 mmHg、肺動脈圧 26/17 mmHg、分時心拍出量 2.0 L/min であった。

ポンプ拍動数の高い小児の条件において、成人の条件と比して大きな流出弁閉鎖に伴う水撃が認められたほか、特に低圧の右心系においては流出弁開放時の圧較差を認めた。

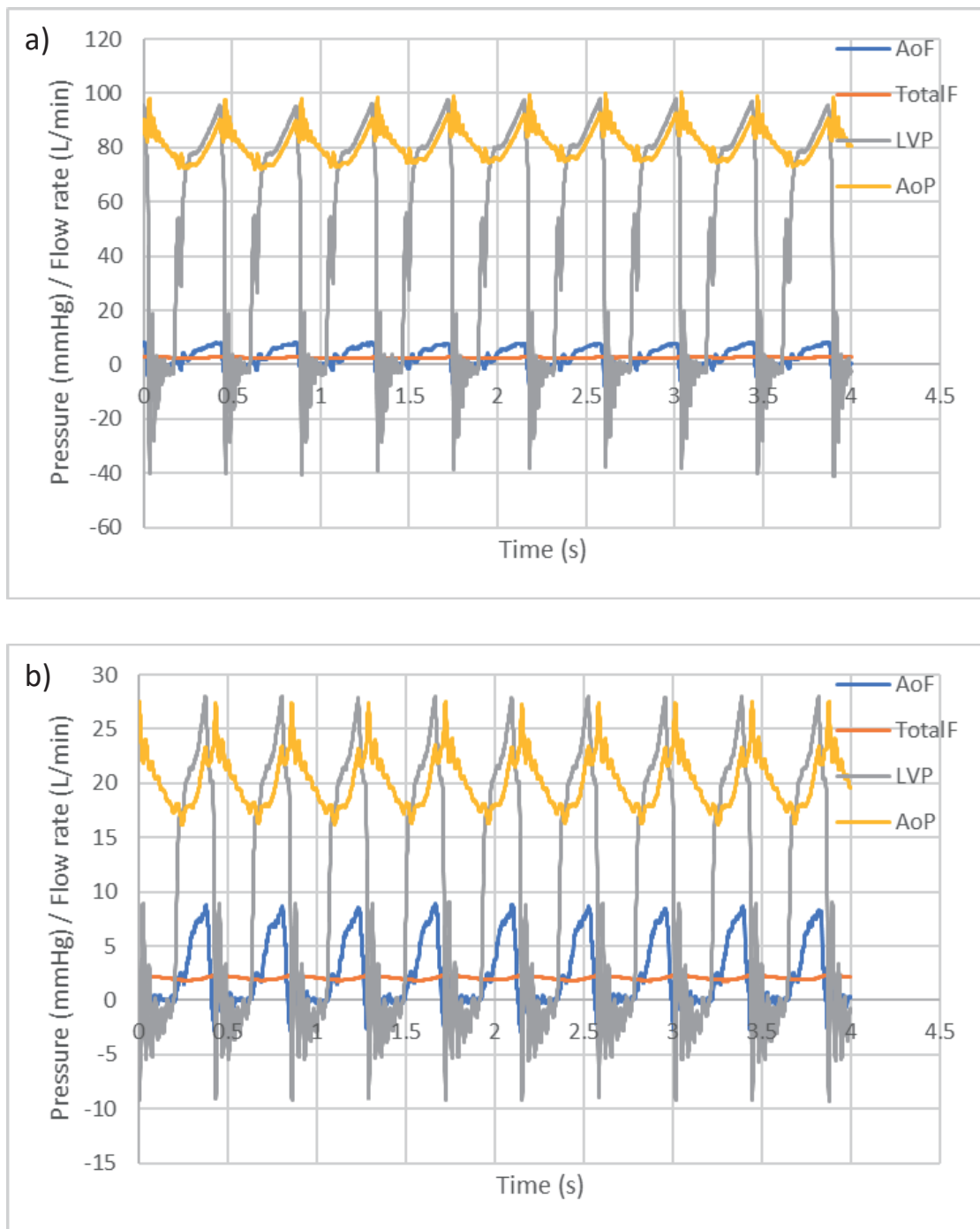


図4 小児の血行動態模擬における取得波形

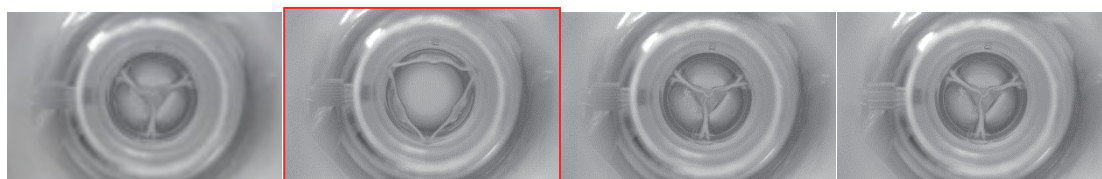
a) 左心系条件、b) 右心系条件

AoF：経時大動脈流量、PAF：肺動脈流量、TotalF：平均大動脈（肺動脈）流量、LVP：左心室圧、RVP：右心室圧、AoP：大動脈圧、PAP：肺動脈圧

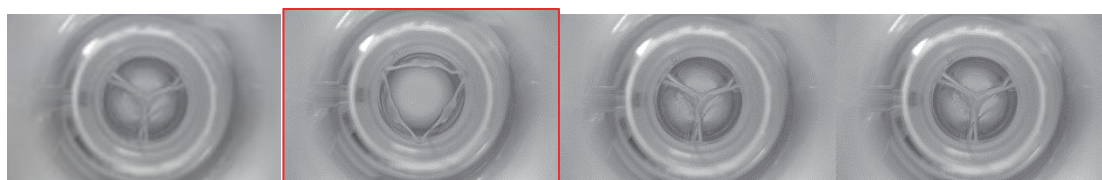
3.2 弁開閉挙動評価

3.1 項での血行動態模擬とあわせて、ハイスピードカメラによる流出弁位の開閉挙動の時系列観察を実施した。図 5 に示すように、成人条件（図 5a）、b）において一心周期内において良好な弁葉挙動が得られた一方で、小児条件（図 5c）、d）においては、左心系・右心系ともに、収縮期における最大流速到達時においても弁葉の開放が十分に得られていないことが判明した。

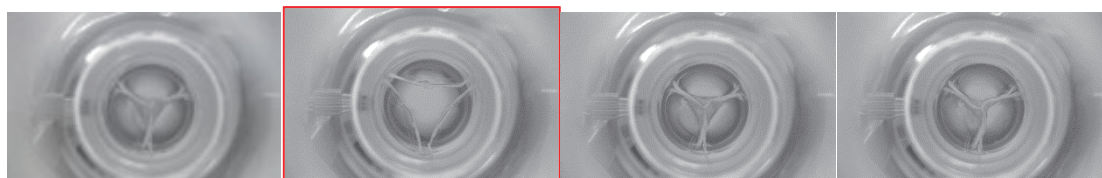
a)



b)



c)



d)

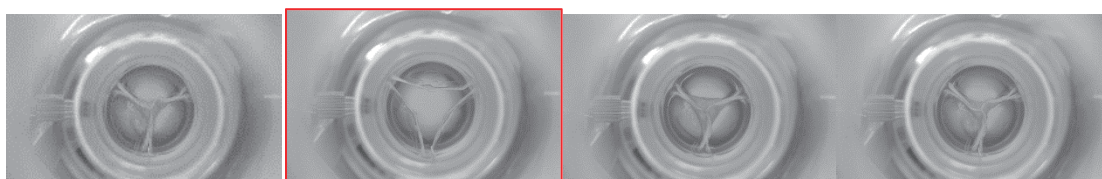


図 5 取得した経時的弁葉開閉挙動

a) 成人・左心系条件、b) 成人・右心系条件、c) 小児・左心系条件、d) 小児・右心系条件

各条件で左から、収縮期開始、収縮期弁葉最大開放時、弁閉鎖直後、拡張末期

4. 考察

小児右心系における右室圧、肺動脈圧、肺動脈基部流量の正常域の模擬を達成した一方、三尖弁、肺動脈弁の良好な開閉応答が得られなかったことについて考察する。

まず、右心系の模擬において重要となるのは、循環における血圧の低さである。左心系と比して最高血圧が約 $1/4 \sim 1/5$ である右心系において、循環する血液は圧較差より運動エネルギーの影響を大きく受ける。また、小児循環の特徴として成人と大きく異なるのは、体格の違いによる弁輪径が小さいことである。今回構築した循環シミュレータにおいては、流入弁（三尖弁位）で 32 mm、流出弁（肺動脈弁位）で 23 mm 径を用いたが、乳幼児期や小児期といった成長過程の弁輪径に対して明らかに大きなものであった。循環系全体が低圧・低流量であることから収縮期に弁に適切な圧較差、流体慣性力が生じず、図 5 に示したように、良好な開放が得られなかったものと考えられる。また、用いた流入出弁モデルはシリコーン製の弁葉内部をメッシュシートで補強した構造となっており、慣性抵抗が大きくなる設計としていた。今後、低圧・低流量循環下で小児の体格に応じた小口径かつ開閉応答性を担保できる、弁モデルの性能向上が必要であることが本事業における基礎検討で明らかになった。

また、心室モデル部には電動シリンダを組込んでおり、シリンダの往復駆動とそれに伴うダイヤフラムの変形によって流体駆出を行っている。現状でシリンダ往復動の加減速度は一定としているが、より生理的な波形の駆出のため、駆動条件の調整による改良を行う予定である。

今後は、循環シミュレータの性能改善と並行して、小児期および先天性心疾患の解剖学的形状や病変の物性を模擬する病態モデル開発を進めることで、大血管用ステント・バルーン、経カテーテル的肺動脈弁デバイス等の治療機器評価が実施可能な評価系構築を進める。

5. まとめ

小児期および先天性心疾患用デバイスの拍動評価のための循環シミュレータ装置開発の基礎検討を行い、特に小児右心系の血行動態、ならびに房室弁の挙動の模擬における今後の開発・改良方針決定に資する基礎データを得ることができた。

