

■ 総 説 ■

Device lag ; 我が国の現状と課題

中川 直美, 鎌田 政博, 石口 由希子, 森藤 祐次, 岡田 清吾, 松扉 真祐子

Device Lag: The Status Quo and Problems in Japan

Naomi Nakagawa, Masahiro Kamada, Yukiko Ishiguchi, Yuji Moritoh, Seigo Okada, and Mayuko Shohi

doi: 10.20599/jpic.1.2

■ 要 約 ■ 先天性心疾患に対するカテーテル治療は今や普遍的治療となっているが、種々のdeviceで国内導入が遅れていたり、使用適応範囲外であったりするなどの問題が存在する。それだけ国内では治療選択肢の制限や、off-label useに迫られる現状に苦しんでおり、第27回JPIC学術集会におけるアンケート調査でもその実情が浮き彫りとなった。他の代替療法との十分な比較検討のもとにoff-label useの決断が下されているのは言うまでもない。しかし有害事象の発生を避けて通れない側面を有しており、ひとたび発生すると公に認められている使用法でないが故に個々の医師の責任追及に終わったり、使用拡大がさらに困難になったりする危険性をはらんでいる。現状打開には、off-label use経験の共有、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、厚生労働省医政局経済課医療機器政策室などへの働きかけが必要である。

■ Abstract ■ Cardiac catheterization is a ubiquitous treatment of congenital heart diseases. However, issues such as delayed introduction of various devices and the use of these approved devices off-label, in ways unrelated to their intended applications have been seen in Japan. And there is the scarcity of treatment options, and the numerous cases of off-label use are seen in Japan. Although the decisions to select off-label use are based on sufficient comparison studies on alternative therapies of course, adverse events might happen and this is unavoidable problem. The full burden of responsibility would lie on the physician if the off-label use of the devices would inevitably result in adverse events, because off-label use of devices is not officially sanctioned. Thus the expansion of the application of off-label devices would be even more difficult. Breaking the present deadlock requires the sharing of experiences in off-label device use and proactive lobbying of nationally authorized institutions.

■ Key words ■ Catheter Intervention, device lag, off-label use, congenital heart disease, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

はじめに

先天性心疾患に対するカテーテル治療は技術およびdeviceの進歩により幅が広がり、現在では治療選択肢の一つとして不可欠である。しかしながら、世界的に広く使用されていながらわが国では未導入のdeviceが多いというのが実情であり、また導入されているものでも、CE (Conformité Européenne: EU) やFDA (Food and Drug Administration: USA) で認可されてから国内に導入されるまでに非常に長いTime lagがあったり、使用適応範囲が限られていたりするなど、カテーテル治療の選択肢は諸外国に比較して明らかに後れを取っていると言わざるを得ない。いわゆる“Device lag”である。

本稿ではカテーテル治療の中でも特に体内に留置するdeviceを中心に、Device lagの現状と今後の課題について考える。

我が国におけるdevice選択肢の現状

まず我が国に未導入のdeviceに関しては (Table 1: 網掛け部分)、2012年に「先天性心疾患に対するカテーテル治療～本邦への導入が期待されるdevice～」と題したReviewが日本小児循環器学会雑誌に掲載された¹⁾。すでに4年もの歳月が経過したが、取り上げられた10のdevicesのうち実際に導入されたものはNykanen RF Puncture Wire (Baylis Medical, Canada) (2014年)、およびFigulla® Flex II ASD devices (Occlutech GmbH, Jena, Germany) (2016年)の2つに過ぎ

ない。残る8つのdevices: GORE® HELEX® Septal Occluder (現: GORE® CARDIOFORM Septal Occluder) (W.L. Gore & Associates, Inc. USA), Amplatzer® Duct Occluder (ADO) II およびII AS (Additional Sizes) (St. Jude Medical Co. USA),

Table 1 Devices used for catheter intervention in congenital heart diseases.

Device		CE (EU)	FDA (USA)	Japan	
Occluder	ASD	Amplatzer® Septal Occluder	1998	2001	2005
		Occlutech® Figulla® Flex II ASD device	2012	Unapproved	2016
		GORE® CARDIOFORM Septal Occluder	2011	2006	Unapproved
	PFO	Amplatzer® PFO Occluder	1998–2007	Unapproved	Unapproved
		Occluthch® Figulla® Flex II PFO device	2012	Unapproved	Unapproved
	PDA	Amplatzer® Duct Occluder	1998	2003	2008
		Amplatzer® Duct Occluder II/II AS	2008	2014 (AS: Unapproved)	Unapproved
		Occluthch® PDA Occluder	2012	Unapproved	Unapproved
	vessel	Amplatzer® Vascular Plug	2004	2003	2012 (except for heart and intracranial vessels)
		Amplatzer® Vascular Plug II	2007	2007	2013 (except for heart and intracranial vessels)
		Amplatzer® Vascular Plug III	2008	Unapproved	Unapproved
		Amplatzer® Vascular Plug 4	2009	2012	2014 (except for heart and intracranial vessels)
	VSD	Amplatzer® Muscular VSD Occluder	1998	2007	Unapproved
		Amplatzer® Membranous VSD Occluder	2006	Unapproved	Unapproved
Stent	PALMAZ® Medium stent	1998 (peripheral vessel, biliary duct)*	1991 (iliac artery)*	1996 (peripheral vessel)	
			2002 (renal artery)*		
	PALMAZ® Large stent	1998 (iliac artery)*	1991 (iliac artery)*	1996 (peripheral vessel)	
	PALMAZ® EX Large stent	1998 (peripheral/great vessel, biliary duct)	1999 (biliary duct)	2004 (biliary duct)	
	PALMAZ® GENESIS® Medium stent	2001 (peripheral vessel/biliary duct)	2001 (biliary duct)	2004 (renal artery)	
	PALMAZ® GENESIS® Large/EX Large stent	2001 (peripheral vessel, biliary duct)	2001 (biliary duct)	Unapproved	
	Express™ Vascular SD stent	2003 (peripheral vessel)	2008 (renal artery)	2010 (renal artery)	
	Express™ Vascular LD stent	2002 (peripheral vessel)	2010 (iliac artery)	2007 (iliac artery)	
	Omnilink Elite® Peripheral stent system	2009 (biliary tree, atherosclerotic lesions)	2012 (iliac artery)	2014 (iliac artery)	
	Cheatham-Platinum Stent™	2004	2016	Unapproved (under clinical trial)	
Covered Cheatham-Platinum Stent™	2004	2016	Unapproved		
Valve	Melody® Transcatheter Pulmonary Valve	2006	2010	Unapproved	
	Edwards SAPIEN XT® Transcatheter Heart Valve	2007	2016	Unapproved	

* PALMAZ® Medium/Large stent: handling end in EU and USA, Hatching: Unapproved in Japan

AS: additional size, ASD: atrial septal defect. PDA: patent ductus arteriosus, PFO: patent foramen ovale, VSD: ventricular septal defect

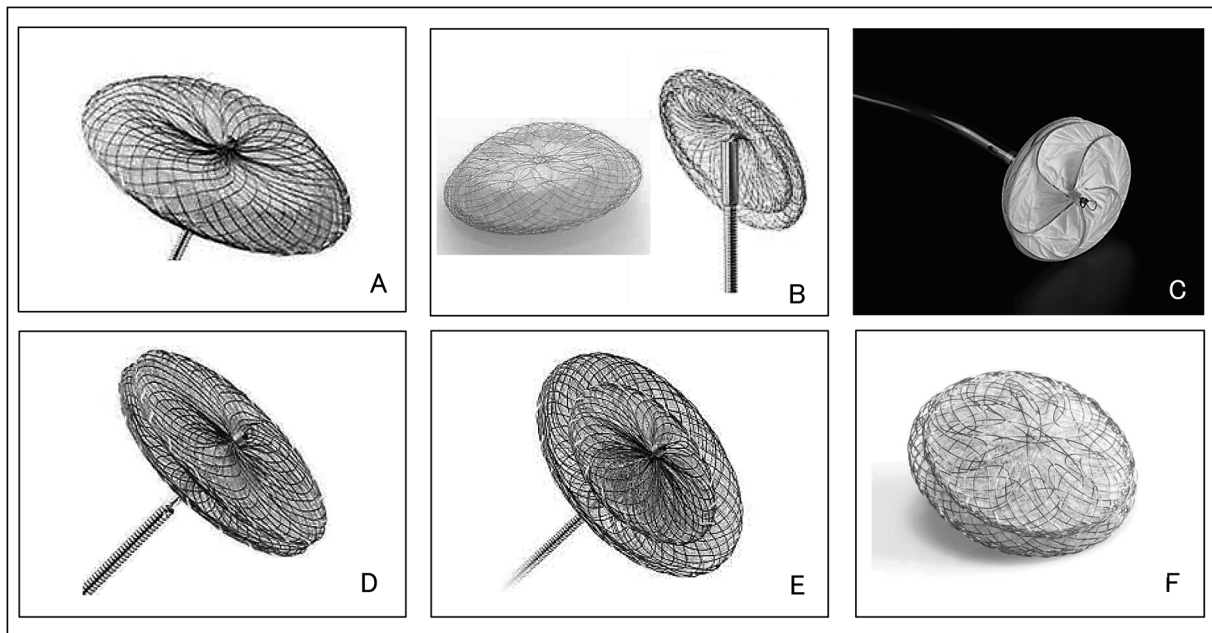


Fig. 1 The occluders that are mainly used for the closure of the intra-atrial communication

A: Amplatzer® Septal Occluder, B: Occlutech® Figulla® Flex II ASD device, C: GORE® CARDIOFORM Septal Occluder, D: Amplatzer® Cribriform Septal Occluder, E: Amplatzer® PFO Occluder, F: Occlutech® Figulla® Flex II PFO device, PFO: patent foramen ovale.
A, D, E: セント・ジュード・メディカル(株) 提供.

Amplatzer® Muscular VSD Occluder (St. Jude Medical Co. USA), Covered Cheatham-Platinum (CP) Stent™ (NuMED Inc. USA), Advanta® V12 Covered Stent (Atrium Medical Inc. USA), Melody® Transcatheter Pulmonary Valve (Medtronic Heart Valve Inc. USA), Edwards SAPIEN XT® Transcatheter Heart Valve (Edwards Lifesciences Co. USA) がまだ導入されていない (ただし CP Stent™ に関しては医師主導治験が進行中).

さらに、導入された device の承認年度を見ると、CE, FDA の承認と日本での承認にはいずれも 5~10 年の time lag がある (Table 1). いかに本邦への導入に時間を要するかが明らかである.

続いて主要疾患におけるカテーテル治療の選択肢と、それに適した device が日本で入手可能か、適応を取得しているかについて検討する.

まず心房中隔二次孔欠損の閉鎖では、2005 年に Amplatzer® Septal Occluder (ASO) (St. Jude Medical Co. USA) (Fig. 1-A) が、2016 年に Occlutech® Figulla® Flex II ASD device (Fig. 1-B) が導入され、第一選択治療法の地位を確立している. 国内未導入の GORE® CARDIOFORM Septal Occluder (Fig. 1-C) は前2者と異なり self-centering ではなく、device 径は欠損孔径の2倍以上が推奨されていることから、閉鎖できる欠損孔の大きさは通常 17mm 以下という限界がある. しかしその形態および柔軟な材質のため心侵食のリスクが低く²⁾、この点において導入に一考の価値はある. 多孔性欠損に対しては Amplatzer® cribriform septal

occluder (St. Jude Medical Co. USA) (Fig. 1-D) が用いられ、国内でも認可されている.

卵円孔に関しては、Amplatzer® PFO Occluder (St. Jude Medical Co. USA) (Fig. 1-E), Occlutech® Figulla® Flex II PFO device (Occlutech GmbH, Jena, Germany) (Fig. 1-F) が専用の閉鎖 device である. 卵円孔閉鎖の主目的は脳梗塞の再発抑制および偏頭痛の抑制であるが、device による閉鎖と従来の薬物療法のいずれが優れているか、いまだ一定の見解に達していないことから^{3,4)} FDA では認可されておらず、国内にも導入されていない.

動脈管に関しては Amplatzer® Duct Occluder (ADO) (St. Jude Medical Co. USA) (Fig. 2-A) の登場により、coil では閉鎖が困難な症例にもカテーテル治療の可能性が広がり、かつ短時間で安全に閉鎖できるようになった. わが国でも 2008 年の承認以来、中心的治療法になっている. ただし ADO の適応は、合併症の面から体重 6kg 以上の症例とされている. ADO II および II AS (Fig. 2-B, C) は、より細いワイヤーを用い、かつポリエステル膜を除くことでより細いデリバリーシースに適合し、さらに肺動脈側、大動脈側の双方に retention disc を装着したことで、肺動脈側、大動脈側のいずれからも留置できるように改良されており、体格の小さい症例へ治療域が拡大した^{5,6)}. また体格の小さい症例や特殊な形態の動脈管に対しては Amplatzer® Vascular Plug (AVP), AVPII, AVP4 (St. Jude Medical Co. USA) (Fig. 2-D, E, G) や ASO, Amplatzer® Muscular VSD occluder (Fig. 3-B) を用いることの有用性も報告されてい

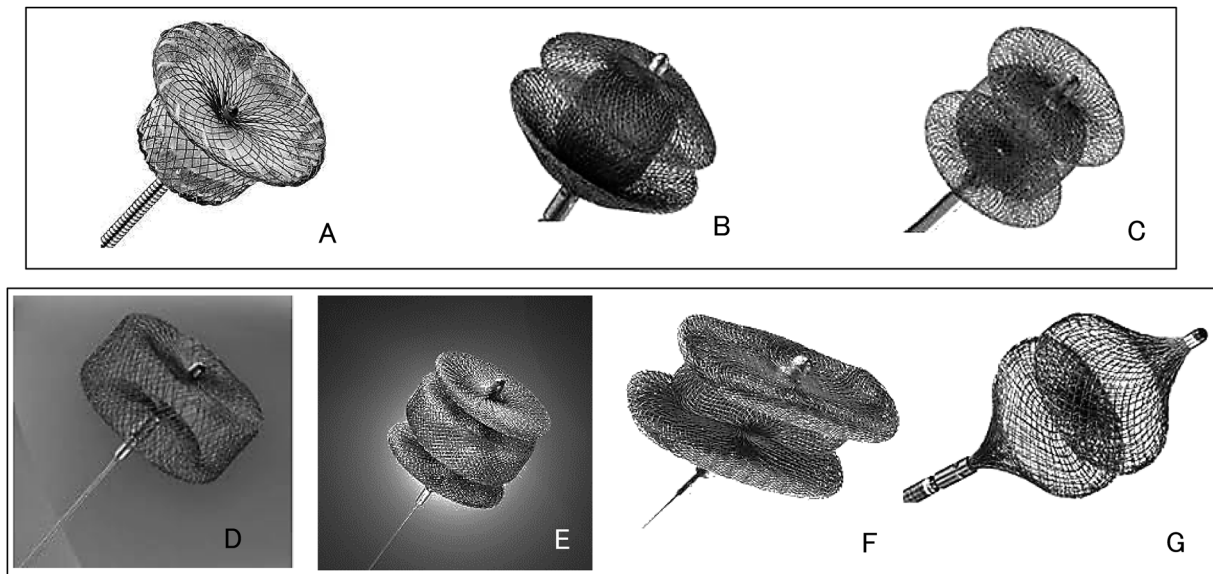


Fig. 2 The occluders that are mainly used for the closure of patent ductus arteriosus and vessels

A: Amplatzer® Duct Occluder, B: Amplatzer® Duct Occluder II, C: Amplatzer® Duct Occluder IIAS (additional sizes), D: Amplatzer® Vascular Plug, E: Amplatzer® Vascular Plug II, F: Amplatzer® Vascular Plug III, G: Amplatzer® Vascular Plug 4.
セント・ジュード・メディカル(株) 提供.

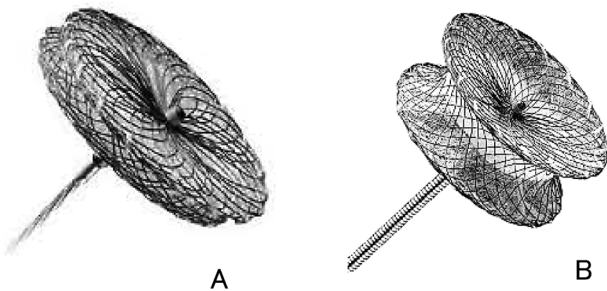


Fig. 3 The occluders that are mainly used for the closure of the ventricular septal defect

A: Amplatzer® Membranous VSD Occluder, B: Amplatzer® Muscular VSD Occluder, VSD: ventricular septal defect.
セント・ジュード・メディカル(株) 提供.

るが⁷⁻¹⁰⁾, ADO II/II AS, Amplatzer® Muscular VSD occluder は未導入, AVP family, ASO は off-label use である.

血管の閉塞に関しては近年相次いで AVP family (Fig. 2-D-G) が国内に導入されたことにより (III を除く) 治療の幅が広がった. かつ micro coil の種類が豊富であり, 側副血行路の閉塞に関しては選択の幅が広い. 冠動脈瘻は coil での閉塞が困難な場合, AVP や ADO での閉鎖が考慮されるが^{10, 11)}, 冠動脈瘻は心臓に関連する血管との見解から AVP family の適応外とみなされ, AVP, ADO とも off-label use となる.

心室中隔欠損では, 傍膜様部欠損に対して Amplatzer® Membranous VSD Occluder (St. Jude Medical Co. USA) (Fig. 3-A) が開発されたが, 房室ブロック, 房室弁逆流等の合併症が 8.6% に見られ¹²⁾ FDA および国内では認可されて

いない. 現在, 改良型の Amplatzer® Membranous VSD Occluder 2 (St. Jude Medical Co. USA) での検討が行われている¹³⁾. 筋性部欠損では, 外科的閉鎖が困難な症例の閉鎖に Amplatzer® Muscular VSD Occluder (Fig. 3-B) が用いられる¹⁴⁾. AHA による Scientific Statement では, 体重 5kg 以上の例でのカテーテル治療の推奨レベルはクラス IIa, 体重 5kg 未満の例での hybrid 治療はクラス IIa となっているが¹⁵⁾, 国内には導入されていない.

Fontan 循環の Fenestration に関しては, バルーン閉鎖試験で十分に血行動態が維持できる場合, カテーテルによる閉鎖術の推奨レベルはクラス IIa となっている¹⁵⁾. device に関しては各種 ASD occluders, PFO occluders, VSD occluders, embolization coils, vascular plugs, covered stents が挙げられている. Side by side に作成した hole 状の fenestration には ASD occluders が¹⁶⁾, Goretex graft を用いた筒状の fenestration には vascular plugs の有用性がうたわれている¹⁷⁾ が, 国内ではいずれも off-label use となる.

血管形成術においては, バルーン形成術の効果が十分でない場合, stent 留置が考えられる. 小児では必然的に体格の成長という問題が付随するため, stent 留置はすべての血管において成人相当サイズの stent が留置可能な場合, もしくは将来そのサイズにまで拡大可能な場合が適応とされている¹⁵⁾. わが国では特に大径の stent の選択肢が少ないこと, 我々の領域で主に対象となる肺動脈, 肺静脈, 大動脈, 大静脈, 動脈管にはいずれの stent も適応がないことが問題となる (2016 年 5 月末現在). PALMAZ® series では, PALMAZ® stent (Cordis Corporation, USA) (Fig. 4-A) の直線型のス TENT デザインに S 型形状を追加した PALMAZ®

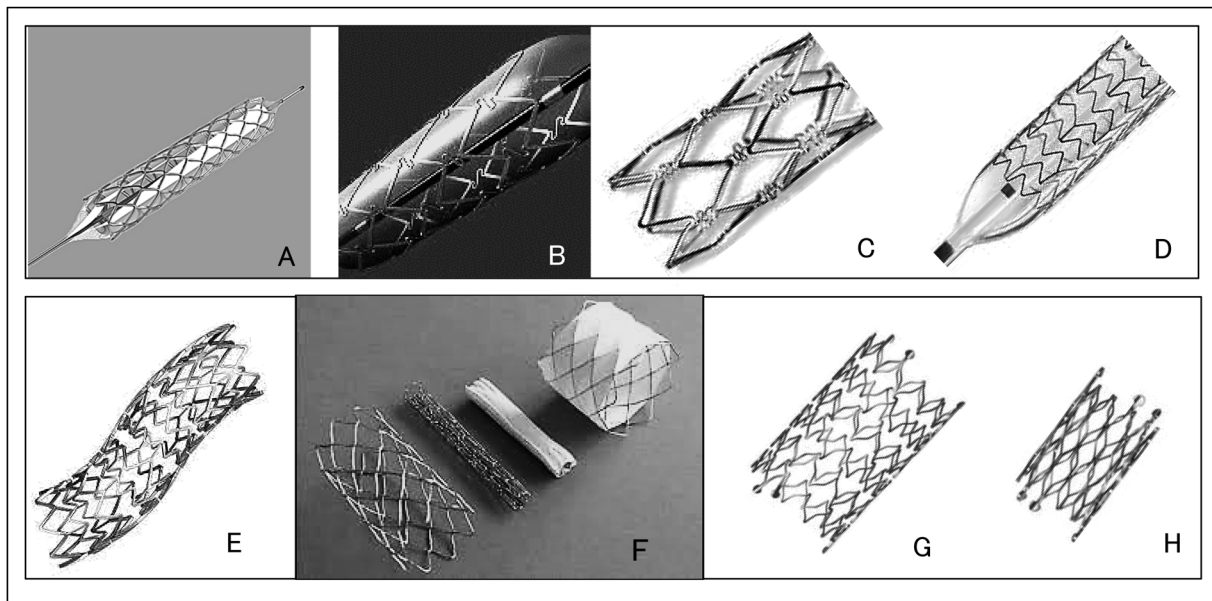


Fig. 4 The stents

A: PALMAZ® stent, B: PALMAZ® GENESIS stent, C: PALMAZ® BLUE stent, D: Omnalink Elite® Peripheral stent, E: Express™ Vascular stent, F: Cheatham-Platinum Stent™ and covered Cheatham-Platinum Stent™, G: sinus-SuperFlex-DS stent, H: sinus-Repo-DS stent.

GENESIS® stent (Cordis Corporation, USA) (Fig. 4-B)が登場した。柔軟性が高く病変部への到達が容易なこと、よりlow profile化され血管合併症が低減したことにより、EU, USAではすでにPALMAZ® Medium/Large stentの供給は終了し、PALMAZ® GENESIS® stentに置き換わっている。また316Lステンレス鋼を用いていたPALMAZ® stentおよびPALMAZ® GENESIS® stentに対し、L605 cobalt chromiumを用いることでより放射線不透過性が増し、low profile化されたPALMAZ® BLUE® stent (Cordis Corporation, USA) (Fig. 4-C)も市場化されている。国内にはPALMAZ® GENESIS® Large/Extra Large stentおよびPALMAZ® BLUE® stentが未導入である。

大動脈縮窄の治療においては、治療部位の動脈瘤形成、解離のリスクはバルーン血管形成術に比較し、stent留置のほうが低いと言われている¹⁵⁾。CP Stent™ (Fig. 4-F)はplatinum iridium合金ワイヤーを“zig”型に形成し24K金を用いてレーザー接合したstentで、径12~24mmに拡大可能である。従来のstentに比較して硬度を増しradial方向の強度を高くしたことで、成人の術後再狭窄などに適している。Covered CP Stent™はCP Stent™を伸長可能な筒状のePTFE (expanded polytetrafluoroethylene) でカバーしたstentである。USAにおけるCP Stent™留置の多施設臨床試験：COAST (Coarctation of the Aorta Stent Trial) で、通常バルーン血管形成術に比較して良好な成績が報告された¹⁸⁾。この試験に続いて①内腔3mm未満の重症縮窄、マルファン症候群、ターナー症候群を含む結合組織異常、60歳以上 (バルーン血管形成術やstent留置ではリスクが高いと考えられる例)、②外科治療やカテーテル治療

に合併した大動脈壁損傷例 (COAST登録例を含む) を対象にCovered CP Stent™を用いた多施設臨床試験が行われ (COAST II)、すでに短期の有用性は報告されている¹⁹⁾。大動脈壁損傷に関しては術後遠隔期のみならず、カテーテル治療中に発生した瘤、解離の緊急治療としてもこのCovered Stent留置を考慮すべきとされている^{19,20)}。

また経皮的バルーン肺動脈弁形成術、右室流出路stent留置術、後述する経皮的肺動脈弁留置術において、特に術後で高度石灰化が見られる例では治療中の破裂のリスクが有意に高いため、緊急的回避手段としてCovered Stentを備えておくよう推奨されている^{15,21,22)}。CP Stent™に関しては国内での治験が進行している (2016年5月末現在)。USAと同様に先天性心疾患に適応のある初のstent導入となる見込みである。

肺静脈狭窄では、バルーン血管形成術、stent留置術などが試みられるが、周知のとおり成績は決して良好とは言えない。このため内膜増殖による狭窄を抑制する目的でdrug eluting stent (DES) 留置が試みられ、有用例の報告も見られる²³⁾。国内ではCYPHER™ DES (シロリムス) (Cordis Corporation, USA)、TAXUS® DES (パクリタキセル) (Boston Scientific, USA)、XIENCE™ DES (エベロリムス) (Abbott Vascular, USA)、Endeavor™ DES (ゾタロリムス) (Medtronic Heart Valve Inc. USA)、Resolute DES (ゾタロリムス) (Medtronic Heart Valve Inc. USA)、Nobori®DES (バイオリムス) (Terumo Corporation, Japan) が入手可能だが、いずれも冠動脈が適応であり、肺静脈への使用はoff-label useとなる。

また左心低形成症候群およびそのvariantに対する1st.

stageとしてのhybrid治療においては、専用の動脈管用stentとしてself-expandingのsinus-SuperFlex-DS stent (OptiMed, Germany) (Fig. 4-G) が市場化されている。径は4~9mm, 長さは径によって12または15から24mmで、いずれも4Frシーすに適合する。またCoA合併症例に対してはCoA部分に専用のsinus-Repo-DS stent (OptiMed, Germany) (Fig. 4-H) が用いられるが、いずれも国内には未導入である。

肺動脈弁に関しては、狭窄に対しては経皮的バルーン弁形成術が選択肢だが、効果は一定でなくかつ逆流増加のデメリットも併存する。これを解決し、かつ逆流に対しても効果を発揮するのが経皮的肺動脈弁留置術である²⁴⁾。Melody[®] Transcatheter Pulmonary Valve (Fig. 5-A) は右室流出路の弁機能不全に対してデザインされた人工弁で、グルタルール処理されたウシ静脈弁を、platinum iridium合金のstent内に縫着したものである。ウシ静脈弁は低圧でも良好に開放・閉鎖し、かつ弁尖のcoaptationが深いため、広範囲の直径に対応してその形態を維持できる。ウシ静脈弁の径が16mmのものでは20mmまで、18mmものは22mm

まで拡大できる。これを、Balloon-in-balloon (BIB) 上にマウントして留置する。BIBを用いることで、拡大中に弁が最適な位置に留置できるよう調整がしやすくなる。さらに、三尖弁位への経皮的留置や²⁵⁾、特に体格の小さい乳児において僧帽弁位へのhybrid法を用いた留置にも用いられるなど²⁶⁾ 使用範囲が拡大している。Edwards SAPIEN[®] Transcatheter Heart Valveは成人の大動脈位への留置を目的として開発されたが、肺動脈弁位へその適応が拡大し、欧米ではEdwards SAPIEN XT[®] Transcatheter Heart Valve (Fig. 5-B) が肺動脈弁位の適応となっている。石灰化を低減するCarpentier-Edwards ThermaFix Tissue Processという手法を用いて処理したウシ心膜で三尖弁を形成し、cobalt chromium合金のstentに縫着したものである。径23mm, 26mm, 29mmの3種類あり、20~29mmの右室流出路徑に対応している²⁷⁾。すなわちMelody[®] Transcatheter Pulmonary Valveより径の大きい症例にも挿入可能である。国内には上記いずれのvalveも導入されていない。

我が国における off-label use の現状

以上のように、日本ではdeviceの導入が遅い上に、先天性心疾患への適応がないdeviceが非常に多いことから、適応に準じた使用のみに頼っていたのでは治療の幅が極めて狭くなることが明らかである。したがって我々はoff-label useを選択せざるを得ない状況下に置かれているのであるが、実際にはどのようなoff-label useがどのくらいの頻度で施行されているのであろうか。第27回JPIC学術集会 (於：広島国際会議場, 会長：鎌田政博) ではこの問題を主要テーマの一つとして取り上げアンケート調査を行った。off-label useはある意味“公然の秘密”とも呼べる使用法であり、実情をすべて把握するのが困難であることは

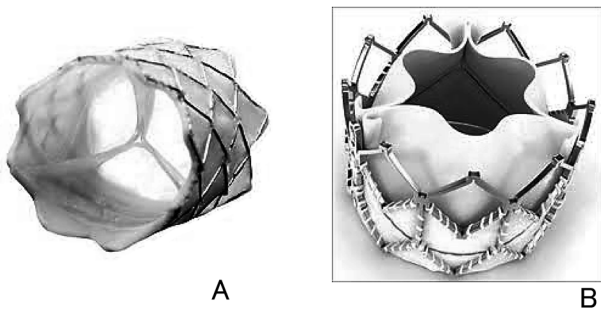


Fig. 5 The valves
A: Melody[®] Transcatheter Pulmonary Valve, B: Edwards SAPIEN XT[®] Transcatheter Heart Valve.

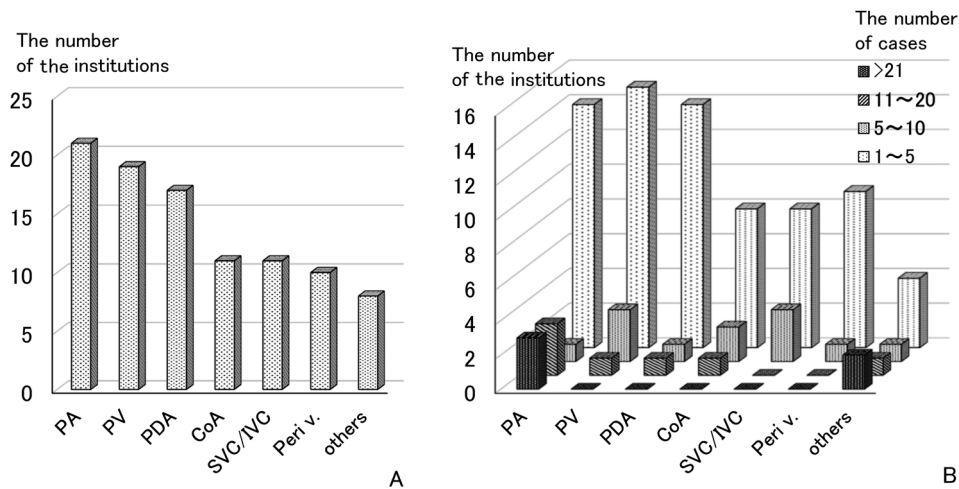


Fig. 6 A: This figure shows the number of the institutions where off-label use of stents was prevalent for each disease. B: This figure shows the number of institutions based on the number of cases treated
CoA: Coarctation of the Aorta. IVC: inferior vena cava, PA: pulmonary artery, PDA: patent ductus arteriosus, Peri v: peripheral vessels, PV: pulmonary vein, SVC: superior vena cava,.

想像に難くない。この調査は敢えてその領域に踏み込み、off-label useの問題に対する“breakthrough”として重要な意味をもつものと考えられる。対象は日本小児循環器学会修練施設の133施設、および日本心血管インターベンション治療学会（CVIT: Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics）所属の27施設で、各施設にe-mailまたは郵送でoff-label useとdevice lagに関する質問票を配布し、専用web siteでのon line入力で回答を収集した。質問票を送付した160施設のうち39施設（小児循環器学会修練施設33施設、CVIT関連6施設）から回答を得た（回収率24%）。Off-label useの経験がある施設は29施設（74%）に上り、off-label useがもはやある意味一般化して

いることが示唆された。stentが最も多くの施設でoff-label useの経験があり25施設、続いてAVPが11施設、ASOが10施設、ADOが7施設、その他のdeviceが3施設であった。Stentでは、使用の対象病変部位は肺動脈が最も多く（21施設）、肺静脈（19施設）、動脈管（17施設）、大動脈縮窄（11施設）、大静脈（11施設）、末梢血管・静脈（10施設）、その他（8施設）であった（Fig. 6-A）。使用症例数に関しては肺動脈への使用が21例以上に上る施設が3施設、11~20例の施設が3施設と、他の疾患に比較してもかなり肺動脈へのstent off-label useが行われていることがうかがわれた（Fig. 6-B）。

stentのoff-label useの効果に関しては著効、有効が圧倒

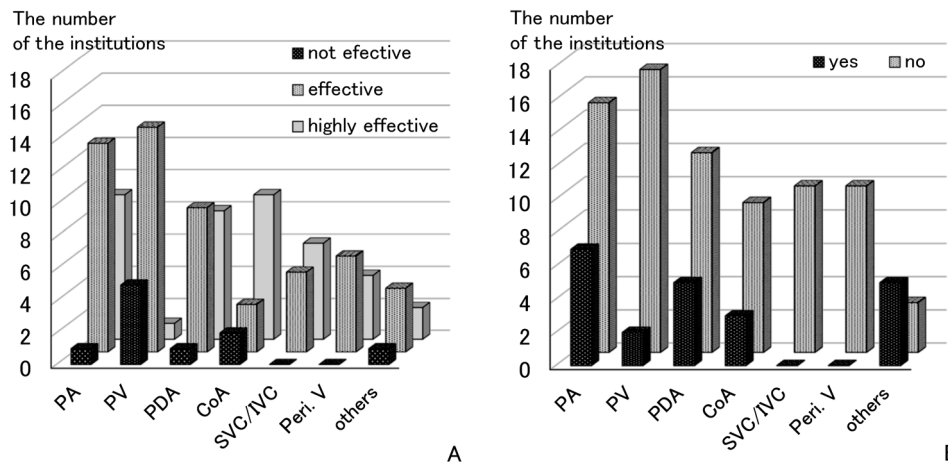


Fig. 7 A: This figure shows the number of the institutions based on the effectiveness of the procedure. B: This figure shows the number of the institutions based on the presence of severe complications.

CoA: Coarctation of the Aorta. IVC: inferior vena cava, PA: pulmonary artery, PDA: patent ductus arteriosus, Peri. V: peripheral vessels, PV: pulmonary vein, SVC: superior vena cava.

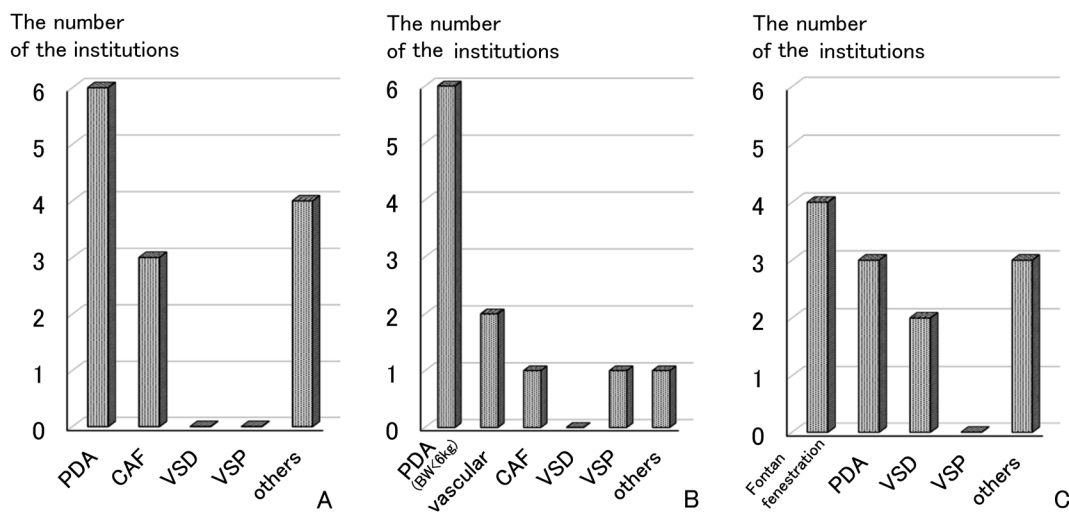


Fig. 8 A: This figure shows the number of the institutions where there was off-label use of AVPs for each disease. B: This figure shows the number of the institutions where there was off-label use of ADOs for each disease. C: This figure shows the number of the institutions where there was off-label use of ASOs for each disease.

CAF: coronary artery fistula, PDA: patent ductus arteriosus, VSD: ventricular septal defect, VSP ventricular septal perforation.

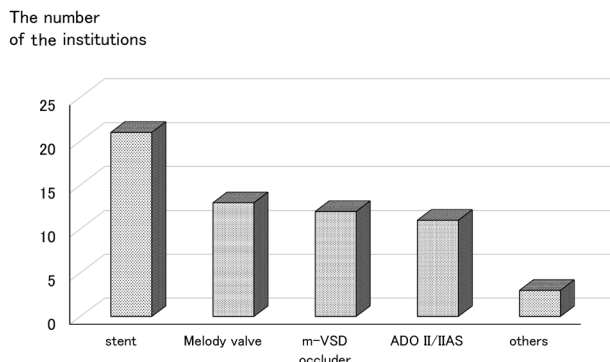


Fig. 9 This figure shows the number of the institutions where the directors think respective should be introduced in Japan
ADO: Amplatzer® Duct Occluder, AS additional size, VSD: ventricular septal defect.

的に多かったが、肺静脈に関しては無効との回答が使用した20施設中5施設で見られた (Fig. 7-A)。ただしこれには原疾患の質が大きく関与しているであろうことは、これまでの報告からも容易に推測され²³⁾、stentのoff-label useを否定的に捉える根拠とはならないものと考えられる。重篤な有害事象 (死亡、外科治療など侵襲的な治療を必要とする、あるいは永続的な障害が残ったもの) に関しては、大静脈、末梢血管へ施行した施設ではその経験がなかったが、肺動脈、肺静脈、動脈管、大動脈縮窄では11~32%の施設でその経験があった (Fig. 7-B)。ただしこれは過去に一例でも有害事象を経験したことのある施設の数を集計した結果であって、有害事象を認めた症例数を示すものではない。しかしながら“適応外”という性質上、見過ごせない数字である。

そのほかのdeviceでは、AVP, ADOとも動脈管へのoff-label use経験を有する施設が最も多く、冠動脈瘻がこれに続いていた (Fig. 8-A, B)。ASOではFontanの開窓が最も多く、動脈管、心室中隔欠損への使用も見られた (Fig. 8-C)。

早期の導入が望まれるdeviceとしてはstentを挙げる声が最も多く、Melody® Transcatheter Pulmonary Valve, muscular VSD device, ADOII/IIASが続いていた (Fig. 9)。AVP, ADOとも前述のとおり動脈管へのoff-label useが多く、これにはADOの適応が体重>6kgであることが関与していることは容易に推測され、ADOII/IIASの導入が望まれる背景となっていると考えられる。

わが国の先天性心疾患に対するカテーテル治療のレベルを周辺諸外国と比較してどう感じるか、という質問に関しては、アジア諸国と比較しても63%が、欧米諸国のとの比較では82%と非常に多くの施設が遅れを感じていた。

最後に、自由記載のコメントには、

- ・海外で手技の安全性および必要性が担保されているdeviceに関しては、早期導入、Off-label useの容認

- ・臓器特異的な保険適応の廃止
 - ・希少使用における治験などの簡略化や負担軽減など、企業にインセンティブを与える方策の確立
- などの提案が見られた。

考 察

各種deviceのoff-label useは先天性心疾患領域のみの問題ではなく、かつ国内のみの問題でもない。例えばTAXUS® drug eluting stentの使用に関しては、その約65%がoff-label useであったとの調査結果が出ている²⁸⁾。またTable 1の承認状況、承認年度を見ても明らかのように、CEに比較してFDAで認可を得る方が基準が厳しく、一般に長い調査期間を要している。このためUSAにおいても先天性心疾患領域では非常に多くのdeviceをoff-label useに頼っているのが現状で、Sutherlandらの3年間の経験では、先天性心疾患のカテーテル治療に使用されたdeviceのうち63%がoff-label useで、特にstentでは99%がoff-label useであった²⁹⁾。これにはUSAでもCP Stent™, Covered CP Stent™が大動脈縮窄症に対して認可 (2016年3月) されるまで、先天性心疾患に認可されているstentは一つとして存在しなかったという背景が関連している。

何がon-label useまでの道を困難なものにしているのだろうか。一つには我々の治療対象が多種多様にわたり、かつそれぞれがlow volumeであることが挙げられる^{29,30)}。血管形成術を例に挙げると、治療対象血管として主肺動脈、肺動脈枝、大動脈およびその分枝、動脈管、短絡血管 (人工血管を含む)、大静脈 (人工血管を含む)、肺静脈など多岐にわたる。これに対して現状では冠動脈stent, 末梢血管stent, 腸骨・腎動脈stent, 胆管stentなど様々なstentを用いている。加えてstentの新規開発、導入のサイクルは比較的早い。つまり、もともとの対象数が少ないうえに治療選択肢は多く、かつそれが短期間で入れ替わるといった現象が起き、それぞれにおいて十分な検討に至るまでの症例数は集積しないというのが実情である³⁰⁾。

また、胆管stentを例に挙げると、FDAで認可を取るために必要なデータは、血管への使用に比較して血管外使用のほうが決定的に少なく済む。したがって血管への使用で適応を取る代わりに血管外使用で適応を取るとは非常に安上がりな「裏口」になる。これは決して望ましい状況ではないが、胆管で認可を得たstentの血管内使用はもはや当然のように行われ、先天性心疾患に関連する血管内治療の軸にさえなっている³⁰⁾。そして国内ではFDAの認可があることを基礎に認可申請を行っていくことが多いため、FDAが上記のような状態では、国内での認可対象が血管に拡大されることは、ほぼ期待できない。

このように実際には非常に多数のoff-label useが行われることになっていくわけだが、明らかな適応上の警告を無視するのは安易なことではない。off-label useでは万が一

合併症が発生した際にはそれを施行した臨床医が法的に守られることは非常に難しく、法律家の目から見れば薄氷の上に立っているようなものと評される³¹⁾。そして臨床家たちも十分そのことは承知している。今回のアンケート調査でも、肺動脈、肺静脈、動脈管、大動脈縮窄の治療においては11~32%の施設で重篤な有害事象の経験があり、看過できない数字である。またアンケートの回答率も29%と高い数字ではなかった。ここには回答を躊躇する上記のような背景が影響している可能性も考えられる。

しかしながら、適応上の制限や警告は現実に即したものでないことも多く、そのdeviceの使用こそが病変部の問題解決に最適の方法であると考えられる場面に、臨床家であればほぼ誰もが遭遇する³⁰⁾。そして自分たちの危うい立場を十分承知のうえでも、off-label useが最善の手段という判断を下し、施行している。もちろんその際にはOff-label useによる有害事象の可能性も十分考慮に入れているはずである。有害事象は何もoff-label useのみで発生するものではない。他の認可されている治療法で病変部の問題が十分解決できるのか、それによる有害事象もしくは治療侵襲の大きさはどうかなどを検討したうえで臨床家はoff-label useの決断を下している。これが実情ではなかろうか。Off-label useに対する批判には、臨床医がこれだけ十分注意深く検討したうえでの決定だという点が看過されている向きがあるように思われる³⁰⁾。

この問題解決には、臨床家から国の認可機関への積極的な働きかけが必要になってくる。USAでも、小児に対してoff-label useされているdeviceに関して、適応拡大へ向けた調査が必要だと認識から、2007年に、Pediatric Medical Device Improvement and Safety Act (PL-110-85)が設立された³²⁾。この法制定は小児に使用されているdeviceの市販後安全性調査を徹底する必要性を強調し、小児適応のdeviceの発展、開発を促進するための非営利組織を作ることを推奨している。これにより小児、および先天性心疾患に特有の病変に特化したdeviceの発展を促進させる助けになることが期待されている³²⁾。

我が国には以下のような機関が存在する。まず一つ目は、厚生労働省所管の法人である、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) である。これは独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づいて、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構および財団法人医療機器センターの一部の業務を統合し平成16年4月1日に設立された法人である³³⁾。PMDAは①医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害に対して、迅速な救済を図ること (健康被害救済) ②医薬品や医療機器などの品質、有効性および安全性について、治験前から承認までを一貫した体制で指導・審査すること (承認審査) ③市販後における安全性に

関する情報の収集、分析、提供を行う (安全対策) が主な業務となる。

二つ目は、厚生労働省の「医政局経済課医療機器政策室」である³⁴⁾。厚生労働省の「医療上必要性が高いにもかかわらず、我が国において未承認又は適応外の医療機器および体外診断用医薬品 (以下「未承認医療機器等」という。) については、我が国に早急に導入されるべきである」という方針に基づき、平成18年よりこの医政局経済課医療機器政策室が「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」を開催し、学会などからの要望を踏まえて医療上必要性の高い未承認医療機器等の早期承認に向け動いている。

検討対象としては、

(1) 未承認医療機器および体外診断用医薬品

要望の対象となる医療機器等は、原則として主要諸外国にて承認されているものであって、医療上特に必要性が高いと認められるものであること。

(2) 適応外医療機器および体外診断用医薬品

要望の対象となる使用目的は、主要諸外国にて承認されている範囲であって、医療上特にその必要性が高いと認められるものであること。

と定められている。このうち、「医療上特に必要性が高いと認められるもの」は、[1] 適応疾病の重篤性と [2] 医療上の有用性の観点から総合的に評価され、[1] 適応疾病の重篤性は、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、である。[2] 医療上の有用性は、ア：既存の治療法、予防法もしくは診断法がないこと、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こと、ウ：その他、となっている。最近では平成27年5月にこの検討会が行われたが、今後の運用等について見直しを行っているところとなっている³⁴⁾。

これらの機関に対し、我々臨床家が、先天性心疾患の患者がおかれている現状を報告し、device治療の可能性を訴え、働きかけていくことが、今後の導入、認可への糸口となるものと考えられる。

Balloon angioplasty中の血管破裂では、covered stentをバックアップしておき、発生時には速やかに挿入するという方法が欧米では常識となっている。しかし日本ではこの方法はこれまで現実的でなかった。技術的には遅れていないと自負したところで、device lagのために一步国外に出ると同じ土俵に立って会話をするこさえできないという現状がある。この現状に我々各人が問題意識をもって臨み、今こそアクションを起こしていくことが必要であろう。

最後に第27回JPIC学術集会のアンケート調査にご協力いただいた施設の先生方に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 富田 英：先天性心疾患に対するカテーテル治療 ～本邦への導入が期待される device～. 日本小児循環器学会雑誌 2012; 28: 168-173
- 2) Javois AJ, Rome JJ, Jones TH, et al: Gore HELEX Continued Access Study Group: Results of the U.S. Food and Drug Administration continued access clinical trial of the GORE HELEX septal occluder for secundum atrial septal defect. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 905-912
- 3) Spencer FA, Lopes LC, Kennedy SA, et al: Systematic review of percutaneous closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *BMJ Open* 2014; 4: e004282. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004282
- 4) Li J, Liu J, Liu M, et al: Closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and a history of cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD009938. DOI: 10.1002/14651858.CD009938.pub2
- 5) Liddy S, Oslizlok P, Walsh KP: Comparison of the results of transcatheter closure of patent ductus arteriosus with newer Amplatzer devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 253-259.
- 6) Sungur M, Karakurt C, Ozbarlas N, et al: Closure of patent ductus arteriosus in children, small infants, and premature babies with Amplatzer duct occluder II additional sizes: Multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 245-252. DOI: 10.1002/ccd.24905
- 7) Garay FJ, Aguirre D, Cárdenas L, et al: Use of the Amplatzer vascular plug II device to occlude different types of patent ductus arteriosus in pediatric patients. *J Interv Cardiol* 2015; 28: 198-204. DOI: 10.1111/joic.12188
- 8) Cubeddu RJ, Babin I, Inglessis I: The off-label use of the Amplatzer muscular VSD occluder for large patent ductus arteriosus: A case report and review. *Cardiovasc Interv Ther* 2014; 29: 256-260. DOI: 10.1007/s12928-013-0223-7
- 9) Alwi M: PDA occlusion with the Amplatzer devices, in Sievert H (ed): *Percutaneous interventions for congenital heart disease*. London, Informa Healthcare, 2007, pp. 377-384
- 10) Baspinar O, Irdem A, Kilinc M: Off-label use of Amplatzer devices in congenital heart disorders during childhood. *Acta Cardiol* 2013; 68: 31-35
- 11) Qureshi SA: Transcatheter closure of coronary artery fistulas, in Sievert H (ed): *Percutaneous interventions for congenital heart disease*. London, Informa Healthcare, 2007, pp. 421-430
- 12) Fu YC, Bass J, Amin Z, et al: Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects using the new Amplatzer membranous VSD occluder: Result of the U.S. phase I trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 319-325
- 13) Tzikas A, Ibrahim R, Velasco-Sanchez D, et al: Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect with the Amplatzer membranous VSD occluder 2: Initial world experience and one-year follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: 571-580. DOI: 10.1002/ccd.25004
- 14) Kang SL, Tometzki A, Caputo M, et al: Longer-term outcome of periventricular device closure of muscular ventricular septal defects in children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85: 998-1005
- 15) Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, et al: 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; American Heart Association: Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association endorsed by the American Academy of Pediatrics and Society for Cardiovascular Angiography and Intervention. *Circulation* 2011; 123: 2607-2652. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31821b1f10
- 16) Al-Hay AA, Shaban LA, Al-Qbandi MA, et al: Occlusion of Fontan fenestration using Amplatzer septal occluder. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27: 483-490
- 17) Jeong SI, Huh J, Lee HJ, et al: Closure of conduit fenestration after extracardiac Fontan procedure using Amplatzer Vascular Plug: Comparison with detachable coil. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 44-49
- 18) Meadows J, Minahan M, McElhinney DB, et al: COAST Investigators: Intermediate outcomes in the prospective, multicenter Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST). *Circulation* 2015; 131: 1656-1664. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013937
- 19) Taggart NW, Minahan M, Cabalka AK, et al: COAST II Investigators: Investigators immediate outcomes of covered stent placement for treatment or prevention of aortic wall injury associated with Coarctation of the Aorta (COAST II). *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 14: 484-493. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.11.038
- 20) Qureshi SA: Stenting in aortic coarctation and transverse arch/isthmus hypoplasia, in Sievert H (ed): *Percutaneous interventions for congenital heart disease*. London, Informa Healthcare, 2007, pp. 475-485
- 21) Wilson N: Relief of right ventricular outflow tract obstruction, in Sievert H (ed): *Percutaneous interventions for congenital heart disease*. London, Informa Healthcare, 2007, pp. 439-445
- 22) Laston L: Pulmonary artery stenosis, in Sievert H (ed): *Percutaneous interventions for congenital heart disease*. London, Informa Healthcare, 2007, pp. 447-454
- 23) Balasubramanian S, Marshall AC, Gauvreau K, et al: Outcomes after stent implantation for the treatment of congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in children. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 109-117
- 24) Cheatham JP, Hellenbrand WE, Zahn EM, et al: Clinical and hemodynamic outcomes up to 7 years after transcatheter pulmonary valve replacement in the US melody valve investigational device exemption trial. *Circulation* 2015; 131: 1960-1970
- 25) Roberts PA, Boudjemline Y, Cheatham JP, et al: Percutaneous tricuspid valve replacement in congenital and acquired heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 117-122. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.044
- 26) Quinonez LG, Breibart R, Tworetzky W, et al: Stented bovine jugular vein graft (Melody valve) for surgical mitral valve replacement in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1443-1449
- 27) Wilson WM, Benson LN, Osten MD, et al: Transcatheter pulmonary valve replacement with the Edwards Sapien System: The To-

- ronto Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1819–1827
- 28) Russell ME, Friedman MI, Mascioli SR, et al: Off-label use: An industry perspective on expanding use beyond approved indications. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 432–438
- 29) Sutherland JS, Hirsch R, Beekman RH 3rd: Pediatric interventional cardiology in the United States is dependent on the off-label use of medical devices. *Congenit Heart Dis* 2010; 5: 2–7. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2009.00364.x
- 30) Holzer R, Hijazi Z: The off-versus on-label use of medical devices in interventional cardiovascular medicine?: Clarifying the ambiguity between regulatory labeling and clinical decision making, Part III: Structural heart disease interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 848–852
- 31) David Y, Hyman WA: Issues associated with off label use of medical devices. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007: 3556–3558
- 32) Bleicher EW: Encouraging research and development of pediatric medical devices through legislative and regulatory action: The Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act of 2007 in context. *Food Drug Law J* 2009; 64: 531–564
- 33) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/outline/0001.html>
- 34) 厚生労働省 ホームページ：医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集について。 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/soukidounyuu2/

AMPLATZER™ Family

Structural Heart Therapy



AMPLATZER™ Septal Occluder



AMPLATZER™ Duct Occluder



AMPLATZER™ Cribriform Occluder

AMPLATZER ファミリー。

THE PIONEER AND GLOBAL LEADER
FOR TREATING STRUCTURAL HEART DEFECTS
AND VASCULAR ABNORMALITIES

販売名: ASD閉鎖セット

承認番号: 21700BZY00201000

販売名: PDA閉鎖セット

承認番号: 22000BZX01768000

製造販売業者

セント・ジュード・メディカル株式会社

〒105-7115 東京都港区東新橋一丁目5番2号

汐留シティセンター

TEL 03-6255-5980 FAX 03-6255-5981

注 意: 本品のご使用に関しては、添付文書等を必ずお読みください。

Unless otherwise noted, ™ indicates that the name is a trademark of, or licensed to, St. Jude Medical or one of its subsidiaries. ST. JUDE MEDICAL and the nine-squares symbol are trademarks and service marks of St. Jude Medical, Inc. and its related companies. © 2014 St. Jude Medical, Inc. All Rights Reserved.

VER.13-AUG.

 ST. JUDE MEDICAL™