

審査報告書

平成 23 年 10 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一 般 的 名 称] : 胎児胸水排出用シャント (新設予定)

[販 売 名] : 胎児シャント

[申 請 者] : 株式会社 八光

[申 請 年 月 日] : 平成 22 年 11 月 25 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 23 年 10 月 31 日

[類 別]: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: 胎児胸水排出用シャント (新設予定)

[販 売 名]: 胎児シャント

[申 請 者]: 株式会社 八光

[申 請 年 月 日]: 平成 22 年 11 月 25 日

審査結果

「胎児シャント」(以下、「本品」という。)は、胎児胸水を母体の羊水腔に持続的に排出することを目的として、胎児胸腔に超音波ガイド下で留置するシャントチューブ及びデリバリーシステムである。

非臨床試験として、安全性、性能及び安定性等に関する試験成績が提出され、臨床使用において特段の問題はないことを確認した。臨床評価として、重症の胎児胸水に対する胎児胸腔-羊水腔シャント術(以下、「胎児シャント術」という。)の有効性及び安全性を評価した、海外文献、国内臨床経験及び国内での臨床研究結果が提出され、胎児胸水に対する胎児シャント術が海外で確立したものであるかどうか(公知性)、本品とは異なる製品を用いた海外の臨床成績が本邦へ外挿できるかどうか、国内外の文献により胎児シャント術の安全性が許容範囲にあるかどうか、の観点から検討を行った。胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性については、提出されたレビュー文献等により、胎児胸腔穿刺術で繰り返し再貯留が認められる重症例に最も施行されている介入治療は胎児シャント術であること、水腫併発例に対する胎児シャント術の生存率は 44~66%であること、英国における胎児シャント術に関するガイドラインにより胎児シャント術の有効性及び安全性は実証されているとしていることが示されたことから、重症の胎児胸水における胎児シャント術は海外で一定の治療上の評価を得ていることが確認できたと考えた。海外成績の本邦への外挿性については、胎児治療学会が実施した後ろ向き実績調査結果及び高度医療評価制度下で実施された前向き臨床研究結果より児の生存率が海外成績と同等あるいはより良好であることを確認し、海外成績を外挿することは可能と判断した。本治療に関わるシャントチューブの移動、偏位、脱落等の有害事象については、添付文書において適切に情報提供し、十分なインフォームドコンセントの上で、リスク低減及び有害事象発生時に速やか

に適切な処置を講じることのできる専門の医師及び管理体制のもとで、本治療を実施することが重要と考えた。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

胎児胸水に対し、胸腔穿刺術が奏効しなかった場合に、胸水を羊水腔に持続的に排出することを目的とする。

承認条件

1. 本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 適応領域の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた手技に伴う緊急時の対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査により、本品の使用による有効性及び安全性に関する情報を収集し、必要により適切な措置を講じること。

以上

審査報告

平成 23 年 10 月 31 日

1. 審議品目

[類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称] : 胎児胸水排出用シャント (新設予定)

[販売名] : 胎児シャント

[申請者] : 株式会社 八光

[申請年月日] : 平成 22 年 11 月 25 日

[申請時の使用目的] : 本品は内腔を有するシャントチューブを胎児の胸腔から母体の羊水腔まで通して留置し、胎児胸腔に貯留した胸水を羊水腔へ持続的に排出することを目的とする。これにより胎児水腫を改善し、肺低形成を予防し、妊娠期間を延長させる。

[特記事項] : 希少疾病用医療機器

2. 審議品目の概要

本品は、胎児胸水を母体の羊水腔に持続的に排出することを目的として留置するシャントチューブと、シャントチューブを留置部位まで送るデリバリーシステム等から構成される胎児シャントシステムである。シャントチューブ (留置部 1.5mm φ、長さ 50~70mm) は両端がダブルバスケット形状を有しており (図 1)、胎児胸腔-母体羊水腔間の留置に適した形状となっている。超音波ガイド下でデリバリーシステム (1.5mm φ) を用いて経皮的に子宮を通し留置される。今般、胎児胸水の患者に対する胎児水腫の改善、肺低形成の予防及び妊娠期間の延長を使用目的として株式会社 八光より承認申請がなされた。

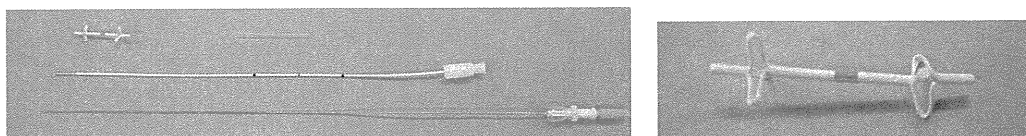


図 1 シャントチューブ及びデリバリーシステム (左)、シャントチューブ拡大図 (右)

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下の通りであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

胎児胸水は、胎児の胸腔に体内分泌物が貯留する症状を示す疾患である。胎児胸水は原発性と続発性に大別でき、原発性胎児胸水は胸水以外に異常を認めないもので、発症率は10000人から15000人の妊婦に1人の割合とされており¹⁾²⁾、通常は先天性乳び胸による。続発性は、他の疾患の一部分症として胸水がみられるものであり、原疾患として心疾患、血液疾患、感染症、染色体異常、肺嚢胞性疾患などが知られている。原発性胎児胸水は、自然寛解するものも認められ、Aubardらは、22%が自然寛解したと報告している³⁾。一方、胸腔内の体液貯留によって肺低形成、心臓の圧迫及び静脈環流の閉塞が引き起こされ、水腫、羊水過多に至る重篤なケースも見られる。原発性胎児胸水の自然予後については、文献によるばらつきが見られるものの、全体で22～53%の周産期死亡率が報告されている⁴⁾。そのうちで、水腫胎児の周産期死亡率は52%²⁾、75%⁵⁾との報告があり、水腫を伴う胎児胸水の重篤性を示している。

従来の胎児胸水の治療方法としては、胸腔穿刺術（Thoracocentesis：以下、「TC療法」という。）が挙げられる。TC療法は穿刺針が細いため、1回の穿刺による侵襲性が低く、1982年Petreらによって超音波ガイド下で穿刺針により母体表面から胎児胸水を吸引して取り除く方法が試みられて以来、胎児胸水に対する標準的な治療方法として施行されてきた。一方、TC療法後短時間で体液再貯留が発生するケースにおいては、複数回のTC療法による穿刺の刺激、感染による破水や切迫早産のリスクを回避するため、1986年Seedsらにより、胎児胸腔－羊水腔シャント術（以下、「胎児シャント術」という。）が報告され、以来、その有用性が多数の文献により報告されてきた。本邦では、2005年に国立循環器病センターで胎児胸水に対する胎児シャント術が高度先進医療として認定され、その後4施設が承認を受けた。2008年4月より、本品は、高度医療評価制度へ移行し、（平成20年厚生労働省告示第129号第3項先進医療（高度医療）に掲げる胎児胸腔－羊水腔シャントチューブ留置術）本制度下で本邦における臨床研究が行われた（2008～2011年）。

なお、本品は、2010年3月19日に希少疾病用医療機器に指定されている（平成22年3月19日薬食機発0319第1号）。

【外国における使用状況】

本品の外国における認可及び臨床使用実績はない。なお、「起原又は発見の経緯」の項に記載のとおり、胎児胸水に対する胎児シャント術に使用する類似品として、海外では Rocket double pigtail silastic catheter (Rocket 社)、Harrison shunt (COOK 社)、Angiographic single pigtail catheter (Johnson & Johnson 社) 等のピッグテール型のカテーテルが挙げられるものの、胎児胸腔-羊水腔シャント術を適応として認可されたものではなく、本品とは、形状、材質等に相違がある。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の仕様として、シャントチューブについては展開性、外観、デリバリーシステムについては引張強さ、外観、操作性が、シャントチューブ及びデリバリーシステムについては溶出物試験、生物学的安全性が、イントロデューサ針については外観、曲げ強さ、引張強さ、溶出物試験、生物学的安全性、操作性が設定された。また、製品全体に対して無菌性保証、残留エチレンオキサイドが設定された。

総合機構は、シャントチューブについては、胎児に留置した後、①ドレナージ効果を持続的に発揮するために開存性を維持すること、②活動性のある胎児に対して用いることから、力学的な強度を維持していることが重要であると考えた。また、シャントチューブを胎児胸腔までガイドするにあたり、スタイレット針についても力学的な強度を有することが必要であると考えた。以上をふまえ、品目仕様を見直すよう申請者に求めた。

これに対し、申請者は、以下の通り回答した。

シャントチューブの開存性担保として、展開性及びつぶれを設定する。展開性については申請時には「開き部が展開すること」を目視にて確認する試験方法であったが、より定量的な管理とするため、展開時のダブルバスケット部の長さを測定し、申請書に記載の寸法となることを確認するものに変更した。つぶれについては、1N の荷重を加えた際にシャントチューブ内腔が閉塞しないことを確認する。チューブへの接触面積を考慮すると、1N の荷重は mmHg となり、一般的な胸水貯留患者の胸腔内圧が 39mmHg であることと、羊水腔が 21mmHg であることを踏まえ、それよりも大きな荷重を設定することで本品の荷重に対する開存性は十分に担保できると考える。また、シャントチューブの力学的強度担保として引張強さを設定し、15N の荷重を加えたときに破断しないことを確認する。荷重設定については、「JIS T 3269 胆膵管用ステント及びドレナージカテーテル」で定められた引張強さの値が 4.9N であること、また、「JIS T 3270 長期使用尿管用チューブステント」で定められた引張強さの値が 3.9N であることを踏まえ、胆膵管用ステント及びドレナージカテーテルの約 3 倍の強度を設定した。これらのデバイスはその留置環境、留置期間、臨床使用条件等を考慮しても本品よりも苛酷な条件であると判断し、その 3 倍の強度を担保する

ことで本品の引張強さの設定値としては十分であると考え。また、デリバリーシステムのスタイレットに対する力学的強度担保として曲げ強さを「JIS T 3209 滅菌済み注射針」に準拠して試験方法及び規格を設定した。またシャントチューブ及びデリバリーシステムは同一原材料であり、同一径であるため、共通試験項目としてキック試験を設定し、「JIS C 6851 光ファイバケーブルの特性試験方法」を参考に試験方法及び規格値を設定した。なお、上記の品目仕様に適合する本品を用いた臨床研究において、各試験項目に関係する重篤な有害事象はこれまで見られておらず、品目仕様の設定は総合的に妥当であると判断した。

総合機構は、後述する「性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

シャントチューブ及びデリバリーシステムに関しては自社既承認品「内瘻化カテーテルセット」(20100BZZ01274000)と、イントロデューサ針については自社既承認品「エラストマー注入穿刺針」(16300BZZ01584000)と原材料、製造方法及び滅菌方法が同一である旨の陳述書が提出された。内瘻化カテーテルセットのチューブは胆道ドレナージを目的とするデバイスであり、その留置環境、留置期間、臨床使用条件等を考慮しても本品よりも苛酷な条件であると判断し、またイントロデューサ針は本品と同一製品であり、本品においてもその使用目的を逸脱するものではないことから、改めて試験を行わずとも本品の安定性は担保されていることが説明され、総合機構はこれを了承した。

なお、本品の使用前及び使用後のシャントチューブを用いて外観、破断強度、及びチューブの変質について試験が行われ、使用後も両端の開きが保たれていること、破断強度が同等であったこと、及びフーリエ変換赤外分光法 (FTIR) にて測定の結果、チューブに変質が認められなかったことが参考資料として示された。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第41条第3項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準：平成17年3月29日 厚生労働省告示 第122号、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令：平成16年12月17日 厚生労働省令 第169号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

シャントチューブ及びデリバリーシステムに関しては上述の自社既承認品と原材料、製造方法及び滅菌方法が同一であり、使用状況等を考慮した上で、改めて試験を行わずとも

本品の生物学的安全性は担保されていることが説明され、総合機構はこれを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

性能を裏付ける資料として、以下の試験が行われた。

(1) シヤントチューブ

シヤントチューブに関して、品目仕様に設定した試験項目について規格を満たすことが確認された。

総合機構は、展開性試験について、本品が羊水腔内に留置されることに鑑み、内圧等を考慮した試験系であるか、また当該試験の適合基準については「開き部が展開すること」を目視にて確認する試験であるが、判断基準が主観的であると考えられ、その妥当性について追加の説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

当該試験は 37°C の生理食塩水中にて 10 分間形状を維持することを確認するものであるが、この試験の他、実使用時の胸腔内圧は 39mmHg、羊水内圧は 21mmHg としたとき、39mmHg に相当する水圧 (530mmH₂O) 下において本品が圧力の影響を受けず展開することを確認した。また、適合基準については、展開時のダブルバスケット部の長さを測定し、申請書に記載の寸法となることを確認するものに変更することにより、定量的な適合基準とした。

(2) その他の項目

品目仕様に設定されたその他の項目については、規格を満たすことを示す資料が提出された。

【効能を裏付ける試験に関する資料】

本品の効能を裏付ける資料として、前記「ホ.性能に関する資料」の【性能を裏付ける試験に関する資料】における展開性の試験結果により、本品留置後の開存性が示された。また、使用後の本品を回収し、外観を確認しても開存性の維持を確認できたことから、ドレナージ効果が十分期待できるものであると説明された。

【使用方法を裏付ける資料に関する資料】

本品の使用方法を裏付ける資料として、「粗面加工付シヤントチューブの視認性確認」が提出された。本品のチューブ中央には超音波ガイド下にて視認できる粗面加工が施されており、その性能は 37°C 水中の本品を超音波にて視認できることで確認された。

【臨床評価に関する資料】

本品の臨床評価に関する資料として、海外における胎児胸水治療に対する胎児シャント術に関する文献、及び本邦における臨床研究結果に関する文献等が提出された。文献検索は以下のように行った。データベース MEDLINE を用い「fetal pleural effusion」「shunt」のキーワードで検索し、360 文献を抽出した。ここから公的なガイドライン、及び後の JMEDPlus における国内文献検索との重複を排除した上で、胎児シャント術施行の症例報告が行われており、不具合事象の記載がある文献に絞ったところ、14 件が該当した（表 1）。同様に JMEDPlus を用いて「胎児水腫」「羊水腔シャント」「胎児胸腔穿刺」のキーワードを用いて検索し 130 文献を抽出し、さらに 2000 年以降の文献について、胎児シャント術施行の症例報告が行われており、不具合事象が記載されている条件として絞り込んだ結果、15 件が該当し、これを臨床評価に供した（表 2）。

表 1 臨床評価に用いた海外文献 14 報のリスト

No.	要約／タイトル／著者／出典
1	シャント術を施行した胎児胸水の周産期転帰の報告 Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusions. Yoav Yinon MD, Sorina Grisaru-Granovsky MD, Vandana Chaddha MD, Rory Windrim MB, P Gareth R. Seaward MB, Edmond N. Kelly MB, Olena Beresovska MD, Greg Ryan MB Ultrasound Obstet Gynecol , 2009;Dec 9
2	胎児胸水に対するシャント術の有効性及びアプローチの説明 Fetal pleural effusions. Yoav Yinon MD, Edmond Kelly MD, Greg Ryan MD Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2008; Vol.22, No.1, pp77-96
3	胎児胸水に対する介入治療(治療方法:胸腔穿刺、シャント術、胸膜癒着術)の有効性 Fetal pleural effusion. Maria Angela Rustico, Maroano Lanna, Dario Coviello, John Smoleniec and Umberto Nicolini Prenat Diagn, 2007;27:793-799
4	出生前治療により、水腫を伴う胎児胸水を合併した場合の周産期転帰の報告 Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. K.L.Deurloo, R.Devlieger, E.Lopriore, F.J.Klumper, D.Oepkes Prenat Diagn, 2007;27:893-899
5	双胎妊娠の胎児胸水に対するシャント術の報告 Intrathoracic Pressure in Congenital Chylothorax:Keystone for the Rationale of Thoracoamniotic shunting ? Masami Yamamoto, Alvaro Insunza, Jorge Carrillo, Luis Alberto Caicedo, Enrique Paiva, Yves ville Fetal Diagnosis Therapy, 2007;22:169-171
6	NHS によるシャント術に関する介入治療報告 Interventional procedure overview of insertion of pleural-amniotic shunt for fetal pleural effusion. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE NHS march 2006
7	NHS のシャント術に対するガイドライン Insertion of pleuro-amniotic shunt for fetal pleural effusion. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE Interventional procedure guidance 190, september 2006

8	<p>シャント術を施行した胎児胸水 3 症例の長期追跡評価報告 Intrathoracic dislodgement of pleuro-amniotic shunt.three case reports with long-term follow-up. Waldo Sepulveda、Alberto Galindo、Alberto Sosa、Luis Diaz、Ximena Flores、Pedro de la Fuente Fetal Diagn Ther, 2005 ;20:102-105</p>
9	<p>胸水又は嚢胞型先天性嚢胞性腺腫様形成の患者にシャント術を施行した場合と、無治療の場合の転帰を報告 Thoracoamniotic Shunts:Fetal Treatment of Pleural Effusions and Congenital Cystic Adenomatoid Malformations. R.Douglas Wilson、Jason K. Baxter、Mark P. Johnson、Mary King、Stefanie Kasperski、Timothy M. Crombleholme、Alan W. Flake、Holly L.Hedrick、Lori J. Howell、N. Scott Adzick Fetal Diagn Ther, 2004 ;19:413-420</p>
10	<p>胎児水腫を呈する胎児胸水に対するシャント術の周産期転帰を報告 Thoracoamniotic Shunting for fetal pleural effusions with hydrops. Olivier Picone MD、Alexandra Benachi MD PhD、Laurent Mandelbrot MD、Rodrigo Ruano MD、Yves Dumez MD、Marc Dommergues MD American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004 ;191:2047-2050</p>
11	<p>肺分画症患者に対するシャント術施行の転帰を報告 Fetal thoracoamniotic shunting as the only treatment for pulmonary sequestration with hydrops: favorable long-term outcome without postnatal surgery. L. J.SALOMON、F.AUDIBERT、M.DOMMERGUES、M.VIAL、R.FRYDMAN Ultrasound Obstet Gynecol, 2003 ;21:299-301</p>
12	<p>64 文献をレビューし、出生前に発見された胎児胸水への臨床的治療戦略を提案 Primary Fetal Hydrothorax:A Literature Review and Proposed Antenatal Clinical Strategy. Aubard Y、Derouineau I、Aubard V、Chalifour V、Preux PM Fetal Diagn Ther, 1998Nov-Dec ;13(6):325-33</p>
13	<p>胎児胸水患者に対する自然史と管理の転帰の報告 Primary Fetal Hydrothorax: Natural History and Management. Longaker MT、Laberge JM、Dansereau J、Langer JC、Crombleholme TM、Callen PW、Golbus MS、Harrison MR Journal of pediatric surgery, 1989 Jun ;24(6):573-576.</p>
14	<p>両側胎児胸水に対するシャント術施行の転帰の報告 Case Reports:Results of Treatment of Severe Fetal Hydrothorax with Bilateral Pleuroamniotic Catherers. John W.Seed MD、Watoson A.Bowes,jr MD Obstetrics&Gynecology, Vol. 68,No.4,October 1986</p>

表 2 臨床評価に用いた国内文献 15 報のリスト

No.	要約／タイトル／著者／出典
15	<p>胎児胸水に対する胸腔穿刺術及びシャント術の有効性及び安全性の報告 胎児胸水に対する胎児治療の検討 三浦裕美子、左合治彦、高橋宏典、林聡、中村知夫、伊藤裕司、久保隆彦、北川道弘 日本周産期・新生児医学会雑誌 第 45 巻 4 号 2009 p1311-1316</p>
16	<p>「胎児輸血」「胎児胸水」「胎児顔脈性不整脈」「無心体双胎」「下部尿路閉塞」の治療法及び有効性の説明 アウトカムからみた周産期管理 胎児治療 左合治彦、林聡、青木宏明 周産期学会 第 39 巻 10 号 2009 p1381-1385</p>

17	肺葉外肺分画症に対しシャント術を施行後、カテーテル脱落が起きた症例の報告 出生前診断され新生児期に手術された肺葉外肺分画症の1例 加藤充純、日比将人、奥村尚威、冨重博一、原普二夫、橋本俊 日本小児外科学会雑誌 第45巻 2号 2009 p249
18	シャント術に対する説明及び国立病院機構長良医療センターの臨床結果報告 クリニカルカンファレンス6 胎児治療の最近の進歩 1) 子宮内シャント術による胎児胸水の治療 高橋雄一郎 日本産科婦人科学会雑誌 第60巻 9号 2008 N.278-281
19	聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターにおいて胸腔穿刺術又はシャント術を施行した胎児胸水の症例報告 胎児胸水症12例の臨床的検討 上田敏子、村越毅、沼田雅裕、坪倉かおり、松本美奈子、安達博、渋谷伸一、成瀬寛夫、鳥居裕一、上田昌代 日本周産期・新生児医学会雑誌 第43巻 4号 2007 p1043-1047
20	肺分画症に対するシャント術の有効性の評価報告 胎児外科のup-to-date 肺分画症による胎児胸水症に対する胸水羊水腔シャント 窪田昭男、奥山宏臣、高橋剛、池上玲一、川原央好、中井弘、吉田英樹、高間勇一、末原則幸 小児外科 第37巻 6号 2005 p674-679
21	シャント術施行患者が出生後、気胸を発生した事例報告 胸腔—羊水腔シャント不全により生後胸腔に free air を残した原発性胎児胸水の1例 倉辻言、北東功、飛弾麻里子、池田一成、松本直、田中守 日本周産期・新生児医学会雑誌 第41巻 2号 2005 p231
22	本邦における胎児治療の歴史及びシャント術の紹介 胎児診断と胎児治療 千葉喜英 日本小児泌尿器科学会雑誌 第13巻 2号 2004 p107-111
23	神奈川県立子ども医療センターにおいてシャント術を施行した胎児胸水の症例報告 胸腔—羊水腔シャントにて胎内治療を行った胎児左乳糜胸水の1例 橋本栄、瀬戸山琢也、平吹知雄、豊島勝昭、川滝元良、猪谷泰史、山中美智子 日本周産期・新生児医学会雑誌 第40巻 第1号 2004 p81-85
24	神奈川県立子ども医療センターにおいてシャント術を施行した胎児胸水の症例報告 胎児胸水例に対する胎児胸腔—羊水腔シャント術における合併症 山中美智子、平吹知雄、橋本栄、瀬戸山琢也、青山美加、猪谷泰史 日本新生児学会雑誌 第39巻 2号 2003 p347
25	シャントチューブを介して羊水腔から胸腔へ羊水の逆流を認めた症例報告 バスケットカテーテル挿入により羊水胸腔内逆流を認めた胎児乳び胸の一例 島田勝子、鈴木則嗣、亀山良亘、菅原準一、岡村州博 日本新生児学会雑誌 第39巻 2号 2003 p347
26	両側胎児胸水患者へシャント術を施行した症例報告 ダブルバスケットカテーテルにて胎内治療を行った両側胎児胸水の1例 鈴木大輔、塩崎有宏、酒井正利、田畑実香、佐々木泰、米田哲、吉田丈俊、二谷武、斎藤滋 日本新生児学会雑誌 第39巻 第2号 2003 p346
27	本邦における胎児治療の現状紹介 これからの胎児管理 胎児医療の現状と将来 千葉喜英 産婦人科治療 第84巻 1号 2002 p1-9
28	OK-432 を使用し、胸腔膜を癒着する治療方法の報告 A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432

	Tanemura M, Nishikawa N, Kojima K, Suzuki Y, Suzumori K Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Oct;18(4):p371-375
29	OK-432 を使用し、胸腔膜を癒着する治療方法の報告 A new fetal therapy for chylothorax: pleurodesis with OK-432 Okawa T, Takano Y, Fujimori K, Yanagida K, Sato A Ultrasound Obstet Gynecol 2001 Oct;18(4):376-377

提出資料のうち、文献4、12はシステマティックレビュー、文献2、3はレビュー（システマティックに文献を検索したものではない）であり、文献7は英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Clinical Excellence；以下、NHSという。）における胎児胸水シャント術に関するガイドライン及び文献6はその処置概要書である。以下にこれらの文献を中心にその概要を記載する。また、本邦での臨床研究結果概要も記載した。なお、その他の論文は臨床試験、症例報告であるが、それらの結果は、以下の内容を否定するものではないと考えられた。安全性については、提出された資料から有害事象を評価した。

<海外文献の概要>

文献4

水腫を伴う孤立性胎児胸水を合併した妊娠の周産期転帰に対する出生前治療法の効果を評価することを目的に、1982年1月～2006年1月の文献のシステマティックレビューをおこなったものである。選択基準に適合した44報をもとに調査した結果、治療法としては、TC療法（1回：n=13、反復：n=18）、胎児シャント術（n=100）、TC療法と胎児シャント術併用（n=36）であったことから、胎児シャント術が最も多く報告され、生存率はTC療法後で67%、胎児シャント術単独で61%とされている。胎児シャント術に伴うリスクとしては、留置失敗、再インターベンション、シャントの偏位、移動、まれではあるが、胎児の四肢又は臍帯の拘縮としている。一方、文献検索において無作為化試験や対照比較試験は認められなかったことは待機的管理での生存率が低いことからやむを得ないものの、出版バイアスもあること等を考慮すると、信頼性の高い転帰データを収集するには限界があることも考察されている。以上より、観察された生存率の解釈には注意が必要としたうえで、水腫を伴う孤立性胸水胎児の出生前治療には一定の役割があること、胎児シャント術などの侵襲的胎児療法は経験のある専門医療機関で行うことを推奨するとしている。

文献12

原発性胎児胸水の予後因子を調査し、臨床的戦略を提案すること目的に、1977年から1996年にフランス語又は英語で発表された原発性胎児胸水の症例を対象とし、システマティックレビューを実施したものである。選択基準に適合した64報をもとに、予後因子の評価、子宮内治療（TC療法、胎児シャント術、胸腔皮膚ドレナージ等の治療成績の評価）がなされているが、ここではそのうち無治療の予後因子及び水腫の有無と使用された治療について以下に結果を示す。胸水が悪化し、予後因子が不良である場合（水腫の存在等）管理法は

妊娠期間により異なるものの、32 週以前であれば、胎児シャント術によって最も高い胎児生存率が得られるとしている。また、不具合として、カテーテル偏位、カテーテル閉塞、シャント逆流、留置後の母胎の腹水の報告があるとされている。

表 3 (文献 12) 無治療原発性胎児胸水 (PFHT) の予後因子

	周産期死	新生児の生存	p
診断時平均在胎期間(週)	28.25(4.79)	27.02(7.63)	NS
水腫あり(%)	76	24	
水腫なし(%)	25	75	<0.001
自然寛解	0	100	
自然寛解せず	51	49	<0.001
両側性	47	53	
片側性	23	77	<0.05
分娩時平均在胎期間(週)	31.97(4.04)	34.78(2.56)	<0.001

表 4 (文献 12) 水腫の有無と使用された治療の関数としてみた胎児の転帰

	胸腔穿刺後の生存	シャント後の生存	無治療での生存	p
水腫あり %	10(19)	66.6(63)	23.5(17)	<0.01
水腫なし %	60(10)	100(17)	21.3(48)	<0.05
※カッコ内は症例数				

文献 2

原発性胎児胸水の治療に関する総論であり、両側性胸水、水腫、早産及び出生前治療の欠如は予後不良に結びつくとし、構造異常及び染色体異常が除外された場合、最適な治療は、在胎齢、進行の割合、水腫の発症、及び関連する母体の症状に異存する。縦隔偏位、水腫及び/又は羊水過多を伴う大量の胸水に対して、もしくは胸水が急速に増加している場合、胎児への介入が正当化され、胎児シャント術による周産期生存率は、水腫なしで 60~100%、水腫ありで 44~66%と報告している (表 5 参照)。一方、Rustico らが報告した胎児シャント術を受けた 53 例の胎児に関する報告によれば、追跡調査 (1~7 年の範囲) で、乳児 10 例に臨床的異常が認められ、異常なく生存した乳児は 24 例であったとしている。

表 5 (文献 2) 大規模単施設における胎児シャント術の結果

実施施設	年	症例数		シャント挿入時の在胎期間(中央値)	分娩時の在胎期間(中央値)	水腫の寛解	周産期生存率	
		水腫あり	水腫なし				水腫あり	水腫なし
ロンドン[1]	1997	41(59%)	28(41%)	29	36	19(46%)	19(46%)	28(100%)
パリ[2]	2004	47	0	30.5	34		31(66%)	
プリストル[3]	2005	16(76%)	5(24%)	24	32		7(44%)	3(60%)
ミラノ[4]	2007	43(81%)	10(19%)	NA	NA	NA	25(58%)	9(90%)

[1] Pattersen HN & Nicolaidis KH. Pleural effusions. In Fisk NM & Moise KJ(eds.). Cambridge: Cambridge University Press, 1997, pp. 261-272
[2] Picone O, Benachi A, Mandelbrot L et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 2047-2050
[3] Smith RP, Illanes S, Denbow ML et al. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26: 63-66
[4] Rustico MA, Lannna M, Coviello D et al. Fetal pleural efusion. Prenat Diagn 2007 Jun 29

文献 3

持続性胸水を呈する胎児における子宮内インターベンション（反復的 TC 治療、胎児シャント術、胸膜癒着術）による生存率の改善を評価するレビュー。原発性胸水で水腫がある胎児の生存率は、子宮内治療を施行していない場合が 35%であり、胎児シャント術を行った場合が 62%であった。（表 6 参照）無水腫胎児及び水腫胎児のいずれも最良の転帰は胎児シャントで得られているとしている。結論として、胎児シャント術の無作為化試験は実施されていないが、蓄積された文献の情報から、この手術は特に水腫を有するか発現する胎児の転帰を改善すると推測されるとしている。

表 6（文献 3） 異なる治療法を施行した原発性胸水とみられる胎児 203 例（文献報告）の転帰(症例数及びパーセンテージ)並びに初回観察時の在胎期間（平均及び範囲）

	水腫あり	水腫なし	計
胸腔穿刺	n=22	n=13	n=35
治療時の在胎期間(週)	-	-	29(17-36)
妊娠中絶	3(14%)	-	3(9%)
子宮内死	1(4%)	-	1(3%)
新生児死	7(32%)	3(23%)	10(28%)
生存	11(50%)	10(77%)	21(60%)
胸腔一羊水腔シャント術	n=125	n=33	n=158
治療時の在胎期間(週)	-	-	26(16-35)
妊娠中絶	4(3%)	3(9%)	7(4%)
子宮内死	20(16%)	-	20(13%)
新生児死	24(19%)	3(9%)	27(17%)
生存	77(62%)	27(82%)	104(66%)
胸膜癒着術	n=6	n=4	n=10
治療時の在胎期間(週)	-	-	25(14-31)
妊娠中絶	-	-	-
子宮内死	2	-	2(20%)
新生児死	1	1	2(20%)
生存	3	3	6(60%)

文献 6、7

英国 NHS インターベンション処置に関するプログラム（胎児胸水の胸腔一羊水腔シャント挿入に関するインターベンション処置概要書）及びそのガイドンスである。

2006 年に発出された当該ガイドンスにおいて、「胎児胸水の水抜きをする胸腔一羊水腔シャントの安全性及び有効性は実証されているが、胎児性胸水の自然経過及び患者選択については不確定要素がある」としており、自然経過及び症例選択の不確定要素を理解するように親族等への明確な書面での情報提供と同意取得、胎児治療をする医師と多くの専門家チームのいる状況下で専門のセンターで実施されなければならないこと等が盛り込まれている。また、NHS のインターベンション処置に関するプログラム（胎児胸水の胸腔一羊水腔シャント挿入に関するインターベンション処置概要書）においては、現行の治療法の選択肢として、出生前インターベンションには、正常な肺の発育を可能にし、水腫を予防するための胸腔穿刺及び胸水ドレナージなどがあること、最初の治療は穿刺吸引ドレナー

ジであり、再スキャンで再貯留が認められれば、シャントの挿入を検討するとしている。

<本邦における使用実績及び高度医療制度下における臨床研究>

本邦における本品を用いた胎児シャント術の実績として、胎児治療学会が公表する、2002～2006年の胎児シャント術に対する後ろ向き実績調査の結果が引用された。期間中に5例以上の胎児シャント術を施行した施設は7施設のみであった。71症例が集積され、このうち42例が生存し生存率は59%であった。

また、国立成育医療センター日本胎児治療グループのホームページにおいて公表されている、高度医療評価制度下にて実施された臨床研究結果も示された。当該臨床研究は2008年から2010年にかけて行われ、多施設共同単群試験、主要評価項目は児の出生後28日間生存率として評価された。患者選択基準は妊娠18週0日から妊娠33週6日までの単胎患者であり、片側または両側に大量胸水を発症し、TC療法を施行後7日以内に再貯留を来した症例とされた（胎児水腫の有無は問わない）。また、生命予後に影響する形態異常、胎児不整脈、頭蓋内石灰化、胎児貧血、重篤な染色体異常、母体間クームス陰性、Mirror症候群、妊娠高血圧症候群、重症切迫早産（頸管長10mm以下、破水症例）兆候の患者は除外された。2年間で24例が集積され、治療を拒否した1例を除く23例に対して本品を用いた胎児シャント術が施行された。結果の概要は表7示す。

表7 高度医療評価制度下臨床研究結果概要

周産期情報			有害事象概要	
術前背景			術当日	
治療週数	27週3日(20週6日-32週6日)		疼痛	軽度12例/中等度1例
児推定体重	1311g(383-2348)		胎児出血	軽度2例
			母体出血	軽度6例
生後28日生存率			胎児徐脈	0例
水腫あり	12/17(70.6%)		破水	0例
水腫なし	7/7(100%)		切迫早産管理	17/24(71%)
計	19/24(79.2%)			
出生時平均体重(SD)			分娩まで	
	2272g(553.7)		実施後の羊水過多	6/11(54.8%)
シャント術施行後の皮膚浮腫変化(出産前)			子宮内感染	0/22(0%)
完全寛解	7(43.8%)	0	妊娠高血圧症候群	1/22(4.5%)
部分寛解	4(25%)	1	常位胎盤早期剥離	0/22(0%)
変化なし	2(12.5%)	0	胎児機能不全	0/22(0%)
進行	3(18.8%)	3	カテーテル脱落	4/42手技(9.5%)
		※脱落例を除く	ミラー症候群	3/24(13%)
			早期破水(施行後7日以内)	0/24(0%)
			早期破水(施行後28日以内)	1/24(4.2%)

28日後の児の生存は19/24例(79.2%)であった。そのうち、治療前の胎児水腫合併例は12例/17例(70.6%)、水腫非合併例は7例/7例(100%)の生存率であった。胎児水腫合併例においては、子宮内での胎児水腫改善が11例(69%)(皮下水腫の完全消失7例、皮下水腫の改善4例)に認められたが、3例で増悪を認めた。治療週数の中央値は27週3日であり、出生週数の中央値は34.8週であった。有害事象として28日以内(7日以降)前期破水

が 1 例、胎児胸腔へのカテーテル脱落が 4 例にみられたがいずれも重篤ではなく、死亡の原因に繋がるものではなかった。

手技当日の有害事象として軽度疼痛 (12/24 例)、切迫早産管理 (17/24 例)、中等度疼痛 (1/24 例)、胎児出血 (2/24 例)、母体出血 (6/24 例)、手技当日以降分娩までの有害事象として前期破水 (1/24 例)、羊水過多 (6/24 例)、妊娠高血圧症候群(1/24 例)、ミラー症候群 (3/24 例) が報告された。また、カテーテル脱落は 42 手技のうち 4 回であった。子宮内感染、常位胎盤早期剥離、胎児機能不全、手技当日の胎児徐脈、手技当日の破水は予想される有害事象として挙げられてはいたが、本研究結果においてはみられなかった。これらの有害事象のうち本品に関連する致死的な有害事象はみられなかった。

<国内外文献における安全性の概要>

提出された国内外 29 文献全てから不具合情報が抽出された。

表 8 有害事象一覧

有害事象(合併症)	文献 No.	
	海外	国内
閉塞	1、5	15、18、20、21、24
カテーテル脱落(子宮内脱落)	1、10	15、19
カテーテル脱落(胎児胸腔内脱落)	1、8、10	15、19、20、17、24、26
母体腹壁内脱落		20
子宮前壁筋層内留置		23
子宮外留置		23
膀胱子宮窩に迷入		24
母体子宮壁に迷入		24
前期破水	1、10	19、24
シャントチューブ留置 4 週以内の前期破水		15
気胸	10	20、23
胎児胸腔の血管損傷	8、9	
絨毛膜羊膜炎	10	

表 9 有害事象発生率

文献	シャント術施行症 例者数	発症例数 (発生率)	有害事象 (合併症)	
国内	15	2例(14%)	胎児胸腔内脱落	
		2例(14%)	閉塞	
		1例(7%)	子宮内脱落	
		4例(29%)	シャントチューブ留置 4 週以内の前期破水	
	17	1例	1例(100%)	胎児胸腔内脱落
	18	8例	2例(25%)	閉塞
	19	11例	1例(9%)	前期破水
			1例(9%)	子宮内脱落
			1例(9%)	胎児胸腔内脱落
	20	2例	1例(50%)	胎児胸腔内脱落
			1例(50%)	腹腔内脱落
			1例(50%)	閉塞
			1例(50%)	気胸
	21	1例	1例(100%)	閉塞
23	1例	1例(100%)	子宮前壁筋層内留置	
		1例(100%)	子宮外留置	
		1例(100%)	気胸	
24	9例	2例(22%)	前期破水	
		1例(11%)	胎児胸腔内脱落	
		1例(11%)	膀胱子宮窩に迷入	
		1例(11%)	母体子宮壁に迷入	
		1例(11%)	閉塞	
26	1例	1例(100%)	胎児胸腔内脱落	
海外	1	9例(10%)	閉塞	
		5例(6%)	前期破水	
		4例(5%)	子宮内脱落	
		1例(1%)	胎児胸腔内脱落	
	5	1例	1例(100%)	閉塞
	8	3例	1例(33%)	胎児胸腔の血管損傷
			3例(100%)	胎児胸腔内脱落
	9	19例	1例(5%)	胎児胸腔の血管損傷
	10	54例	5例(9%)	絨毛膜羊膜炎
			9例(17%)	前期破水
9例(17%)			気胸	
1例(2%)			胎児胸腔内脱落	
		1例(2%)	子宮内脱落	

本品を用いた胎児シャント術の有害事象は母体、胎児、新生児に発生するものに分類され、提出された文献より有害事象を抽出した。母体に発生する有害事象はカテーテル脱落（子宮内脱落）、母体腹壁内脱落、子宮前壁筋層内留置、子宮外留置、膀胱子宮窩に迷入、母体子宮壁に迷入、前期破水、シャントチューブ留置 4 週以内の前期破水である。胎児に発生する有害事象は閉塞、カテーテル脱落（胎児胸腔内脱落）、胎児胸腔の血管損傷が報告されている。新生児に発生する有害事象としては気胸が報告されている。

総合機構は、本品について、提出された資料に基づいて臨床評価を行うことについて、

1. 胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性、2. 海外臨床成績の本邦への外挿性、3. 国内外文献による安全性評価を踏まえ以下の通り評価した。

1. 胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性について

総合機構は胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性について、以下のよう
に考える。

本品の使用対象となる重症胎児胸水患者に対する治療法として、胎児シャント術は、1986年 Seed らが報告して以来、多くの症例に実施されており、申請者は本申請において、英国における胎児シャント術に関するガイドラインを含む海外 14 文献を用いてその公知性を説明している。提出された海外文献のうち、文献 4、12 はシステマティックレビューで、文献 2、3 はレビューである。いずれの文献も胎児胸水に対する胎児シャント術を含めた介入治療の成績をレビューしており、①胎児胸水は自然治癒するものが一定程度あるものの、重症なケースでは転帰が悪く、特に水腫併発例では生存率が 23.5～35%であること、②重症例については、介入治療が正当化されること、③最も施行されている介入治療は胎児シャント術であり、水腫併発例に対するシャント後の生存率は 44～66%であること、④有害事象としてシャント留置不成功、シャント偏位、脱落等が認められること、⑤胎齢、重症度等により適切な治療法が異なり、適応を適切に判断する必要があることから、専門医が行う必要があること、⑥胎児胸水の介入治療に対するエビデンスは限られており、無作為化試験等のエビデンスレベルの高い文献がないことから、介入治療の成績に関する精度、質については一定の限界があること、がまとめられている。さらに、NHS ガイダンス(2006)においても、当時公表されていた文献レビューをもとに、胎児シャント術に関する有効性及び安全性は実証されているとしたうえで、胎児胸水の自然経過及び患者選択には不確定要素があることから、親族等への同意取得、専門医・専門の実施施設で行うことの重要性を指摘している。総合機構は、以上の結果をもって、胎児胸水における胎児シャント術は特に水腫併発等の重症例において、海外で一定の治療上の位置づけであることが確認できたことから、海外におけるこれらの結果を日本へ外挿可能であるのであれば、改めて前向きな臨床試験を実施する必要はないと考えた。

2. 海外臨床成績の本邦への外挿性について

海外での臨床成績の本邦への外挿可能性について、総合機構は以下の通り考察する。本邦における胎児シャント術の報告は、胎児治療学会が 2002～2006 年に実施した後ろ向き実績調査の結果が同学会より公表されており、5 年間に 71 例の症例が報告されている。後ろ向きの調査であることから、患者背景や選択基準等にばらつきが認められるものの、その結果としては 59%の生存率であった。海外臨床試験成績も多くの場合、後ろ向き観察研究であることを踏まえ、これらの成績を比較すると、胎児生存率に関して大きな相違は認められないと考える。さらに、高度医療評価制度下において患者選択、除外基準等を定めた

前向き臨床研究結果が示され、生存率として全体 79.2%、水腫併発例で 70.6%が示されている。これらの成績は、海外成績及び国内の後ろ向き調査の成績に比べ良好であり、患者選択、留置手技、術後管理等においてコントロールされた場合に、成績の向上が期待できると考える。

以上より、総合機構は、本邦の臨床成績は限られたものではあるものの、海外臨床成績と大きな相違はなく、海外成績を本邦へ外挿することは可能であると考えた。また、前向き臨床研究において良好な結果を得たことから、本邦においても、NHS ガイドラインが述べているとおり、適応患者の適切な選択、有害事象回避のための専門知識等は重要であり、専門の医師が十分な設備のもと実施することが必要であると考えた。なお、対象としては原発性胎児胸水を原則とするものの、続発性であっても肺分画症等の胸腔内に限局した異常であれば、本品の効果が十分に期待でき、医師の慎重な判断のもと使用することが妥当と判断した

3. 国内外文献による安全性評価

本品の安全性について、総合機構は以下のように評価した。

胎児シャント術における母体に発生する有害事象は、いずれも手技関連であると考えられ、超音波ガイド下における手技について熟練した医師もしくはその指導下にて行うことが必要と考える

胎児に発生する有害事象のうち、カテーテル脱落に関しては、母体側、胎児側問わずある一定程度のリスクがあると考えられることから、申請者に脱落時の対応について確認した。申請者より、①胎児側については、出生後、超音波診断装置でシャントチューブを確認後、外科的または内視鏡的にシャントチューブを取り出す。②羊水腔へ脱落した場合、出生児に羊水と一緒に体外へ排出されることがあるが、排出されない場合、子宮鏡又は超音波診断装置を使用し、子宮内に留置されたシャントチューブを取り出す旨の回答を得た。

また、胎児シャント術を施行した児の管理は、気胸に代表されるシャントチューブを留置したことに伴う有害事象の発生リスク低減のためにも、新生児の管理が適切に行える施設にて行うことが重要であると考えた。

以上より、本品に比較的高頻度で認められるシャントチューブに関わる有害事象（脱落、閉塞、前期破水、穿刺による出血等）については、添付文書において適切に情報提供し、リスク低減及び有害事象発生時に速やかに適切な処置を講じることのできる専門の医師及び管理体制のもとで本手技を実施することを条件に、本品の安全性については許容できると判断した。

以上、本品の臨床評価として提出された文献と専門協議の結果を踏まえ、総合機構は臨床評価に関する資料を了承した。

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971に基づいたリスクマネジメントの組織体制、SOPに関する資料及びリスク分析の実施状況を示す資料が添付された。なお、本品の類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

製造工程と製造施設に関する情報、滅菌方法に関する情報、品質管理に関する情報の資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法第14条第5項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMSに係わる書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、TC療法が奏効しない胎児胸水に対して胸水を母体の羊水腔に持続的に排出することを目的として、胎児胸腔に超音波ガイド下で留置するシャントチューブ及びデリバリーシステムである。本品の臨床評価として提出された資料は、胎児胸水患者に対する胎児シャント術における有効性、安全性を評価した海外文献、国内臨床経験及び国内での臨床研究結果であった。本審査における論点は、これらの限られた知見から、本品の本邦における有効性及び安全性が評価できるかどうかであった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

総合機構は、(1) 胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性 (2) 海外臨床成績の本邦への外挿性 (3) 国内外文献による安全性評価の観点から検討を行った。

胎児胸水に対する胎児シャント術の海外における公知性については、提出されたシステムティックレビュー及びレビュー文献、英国における胎児シャント術に関するガイドライ