



医機連

一般社団法人  
日本医療機器産業連合会

JFMDA

The Japan Federation of  
Medical Devices Associations

## 臨床評価報告書の記載事例（2）

2020年11月1日に公表した「臨床評価報告書及び臨床評価相談用資料作成の手引き」（part1：作成手順）に基づき、臨床評価報告書の記載事例（2）を作成しました。内容については、PMDAにも確認いただいております。臨床評価報告書を利用したPMDAへの相談や承認申請を行う際、参考にしてください。

（一社）日本医療機器産業連合会

臨床評価委員会

2022年11月 1日

## 本事例の背景情報と注意点

本事例2では、PMDAホームページに公開されている情報から、企業様のご了解の下、以下の臨床評価報告書を記載事例の見本として紹介させていただきます。また、参考資料として、公開されている承認申請書の添付資料4.3項（総括）を末尾に添付しました。

**\*販売名：Nykanen RFワイヤ**

**\*審査報告書のURL：**

[http://www.pmda.go.jp/medical\\_devices/2014/M201400006/530381000\\_22600BZX00134000\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2014/M201400006/530381000_22600BZX00134000_A100_1.pdf)

### \*品目概要：

- ・本品は、小児において心房中隔孔を作成するために、または肺動脈閉鎖症の患者において閉鎖病変部を穿刺するために使用される機器である。特定の高周波発生装置と組み合わせ、高周波電流により組織を焼灼し、心房中隔孔の作成または病変部の穿刺を行う。心房中隔穿刺については、新生児あるいは乳児早期に体循環と肺循環との間に血液の交通が必要となる重症先天性心疾患が対象となる。心房中隔欠損を伴わない左心低形成症候群（Hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: 以下「HLHS/IAS」という。）、大血管転位（Transposition of the great arteries: 以下「TGA」という。）、三尖弁閉鎖（Tricuspid atresia: 以下「TA」という。）などである。これらの疾患では、肺で酸素化された血液を体循環に流すため、もしくは体からの静脈血を肺循環に流すために心房間交通が必要となる。しかしながら、心房中隔欠損が存在しない場合には、速やかに人工的に心房中隔孔を作製することが生存するために必要となる。肺動脈閉鎖症の患者における膜様閉鎖部の穿刺については、先天的に肺動脈が閉鎖している心室中隔欠損を伴わない純型肺動脈閉鎖（Pulmonary atresia with intact ventricular septum: 以下「PA-IVS」という。）が対象となる。PA-IVSでは肺循環は動脈管に依存しており、生後動脈管の閉鎖とともに低酸素血症が急激に進行する。PA-IVSの80%が肺動脈弁の膜様閉鎖であり、動脈管及び心房間交通の確保とともに、2心室修復が可能な場合であれば肺動脈弁形成術を行い、肺動脈への血流を確保することが必要になる。

### \*背景情報：

- ・本品は、心房中隔等を高周波電流で穿刺する機器である。本品を用いた介入治療の目的は心房間交通、あるいは肺動脈への血流の確保であり、その効果は、穿刺の後に引き続き行われるバルーン裂開術の効果により得られる。従って、本品に求められる性能は「目標とする部位に必要な穿刺が可能であること」であるため、本品による物理的性能がもたらす臨床的な効果については、ある程度公知である。
- ・既に米国等において使用実績があり、有効性及び安全性に関する臨床評価として、海外の本品及び類似品に関する文献調査（17報）の結果が提出された。（本品の対象患者は希少であり、緊急性が高く大規模症例報告はない。類似品の使用経験等も評価に利用。）
- ・本品の対象は中隔裂開術を行わなければ死亡する症例であり、ベネフィットが高い。海外のガイドラインにおいても使用が推奨されている。ニーズの高い医療機器に選定された。

ただし、本事例はひとつの例である。臨床評価報告書は手引きを参照の上、それぞれの医療機器の新規性、利用可能な非臨床データ及び臨床データ（類似医療機器も含む）の質、当該医療機器（類似医療機器も含む）の臨床での使用状況などを勘案し、適切に作成されるべきである。



本文中の吹き出しは当該事例に係る注意事項等を示す。  
また、審査報告書に記載されたポイントに黄色マーカーを付した。

臨床評価報告書  
△△(製品名)

相談者又は申請者名 … 事業者名を記載

作成日:XXXX年XX月XX日

## 目 次

【目的】 .....	3
1 臨床データの特定 .....	3
1.1 文献検索によるデータ .....	3
1.1.1 データ収集の概略 .....	3
1.1.2 類似医療機器のデータに関する取り扱い.....	3
1.1.3 収集したデータの抽出 .....	4
1.2 臨床経験によるデータ .....	5
1.3 臨床試験によるデータ .....	5
2 臨床データの評価の要約 .....	6
2.1 評価に用いた臨床データの一覧表 .....	6
2.1.1 臨床データの評価方針について .....	6
2.1.2 心房中隔の穿刺 .....	7
2.1.3 純型肺動脈閉鎖に対する経皮的肺動脈形成術.....	8
2.2 臨床経験によるデータ .....	10
2.2.1 外国におけるガイドライン .....	10
2.2.2 外国での使用状況及び報告された有害事象.....	11
3 臨床データの分析 .....	13
3.1 有効性 .....	13
3.1.1 心房中隔の穿刺に対する有効性 .....	13
3.1.2 純型肺動脈閉鎖に対する有効性 .....	13
3.2 安全性 .....	13
3.2.1 心房中隔の穿刺に対する安全性 .....	13
3.2.2 純型肺動脈閉鎖に対する安全性 .....	13
4 考察 .....	14
4.1 有効性 .....	14
4.2 安全性 .....	15
4.3 適正使用のための方策について .....	16
5 結論 .....	17
本文中引用先出典考文献 .....	17

# 臨床評価報告書

## 【目的】

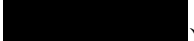
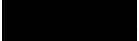

文献等から高周波を使用したガイドワイヤ（Nykanen RF wire、以下、本品という）を使用した以下の手技における成功率及び合併症の発生頻度等を調査し、有効性、安全性について検討する。

- (1) 膜様閉鎖を伴う肺動脈閉鎖症の患者に対する経皮的肺動脈形成術における閉鎖部穿孔
- (2) 生存するためには心房中隔欠損が必須の重症先天性心疾患のうち、心房間交通が閉鎖した患者に対する心房中隔孔の作成

## 1. 臨床データの特定

### 1.1 文献検索によるデータ

#### 1.1.1 データ収集の概略

文献・報告等の臨床データは、製造業者により、、 および  を使用して行われた。検索のキーワードとしては以下の語句を使用した。

- ・ 
- ・ 
- ・ 
- ・ 
- ・ 

その結果、文献が計 65 報検索された。これらの報告に関しその抄録を確認し、本品の臨床評価の対象となる可能性のある報告に関し内容を確認した。


#### 1.1.2 類似医療機器のデータに関する取り扱い

本品の標的疾患は先天性心疾患であり、かつその適応は限られている。また重篤な状態からの離脱を目的に、患者の出生後緊急的に手技が行われることが多いため、本品の有用性を評価するための報告は少数例での検討が多い。

しかしながら外国では、経皮的肺動脈形成術に関して本品に類似した本邦未承認の機器による報告も行われている。以下に本品と当該機器（以下、類似医療機器という）の比較を示す。

類似医療機器の臨床データを用いる場合には、本品と類似医療機器の差分、及びその差分が臨床評価に与える影響について記載する。

表 1.1-1 類似医療機器との比較表

項目	本品	類似医療機器	差分に関する考察
製品名	Nykanen RFWire	Cerablate PA120	—
外国製造業者	Baylis Medical Company (カナダ)	Dr. Osypka GmbH (ドイツ)	—
外国における使用目的	本品は心房中隔欠損の作製に用いる。また、欧州においては心組織での制御された穿孔を作製するためにも使用される。	本品は肺動脈閉鎖の穿孔に用いる高周波カテーテルである。	類似医療機器は肺動脈への適応のみが認可されている。
外観			金属導体を通じ高周波を遠位端から送達する構造は同一である。本品はガイドワイヤ/カテーテル交換が容易となるようにより長いワイヤ状の構造をしている。
有効長	2,650mm	1,200mm	
外径	最小：0.304mm 最大：0.610mm	0.55mm	
作動原理	遠位端チップを標的組織に一時留置して、本品専用的高周波発生装置より発生する高周波エネルギーを通电、焼灼することで、組織に孔を作成する。	遠位端を標的組織に一時留置して、高周波発生装置より発生する高周波エネルギーを通电、焼灼することで、組織に孔を作成する。	
使用周波数	460kHz	400kHz～500kHz (高周波発生装置は限定されていない)	特段の差分はない。

類似医療機器で行われた成績を直接的に本品の臨床評価に用いることはできないが、その使用目的、構造、原理、使用方法等には類似性が認められ、類似医療機器の臨床上的位置づけは本品と同等である。また純型肺静脈閉鎖に関する文献報告では、症例群の中に本品及び類似医療機器を使用した症例がまとめて報告されているものも存在する。

以上の背景より類似医療機器にて行われた報告に関しても、補足的に本品を用いた手技の評価として取り扱うこととした。

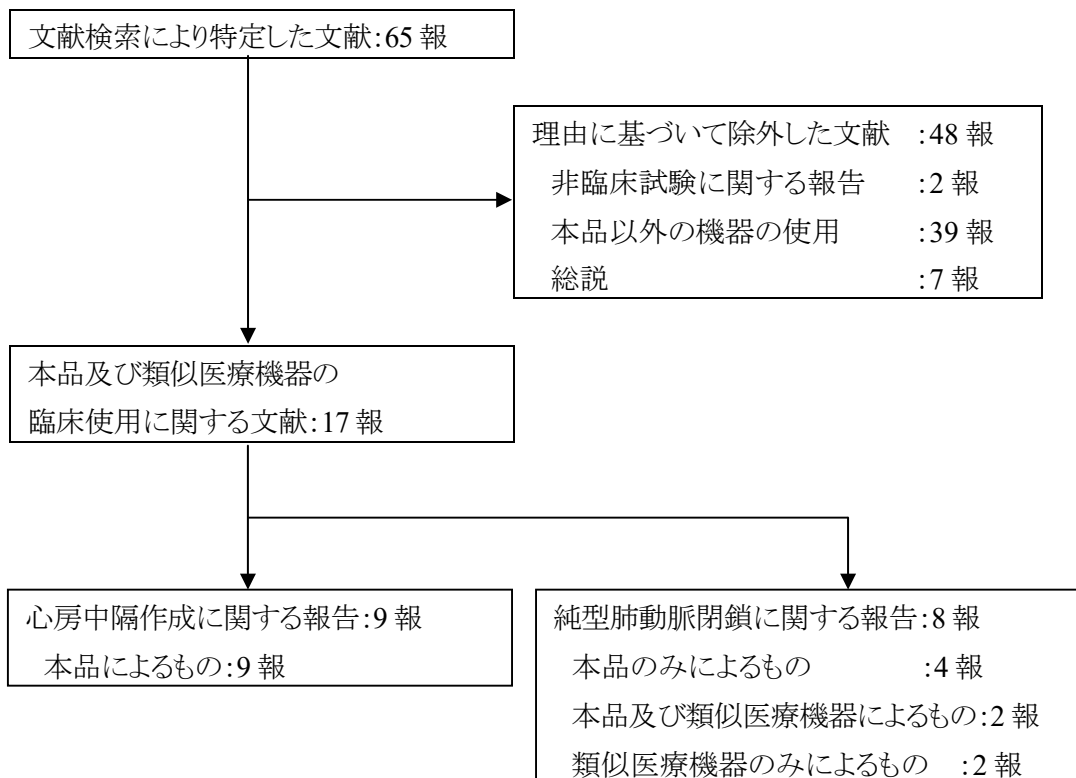
### 1.1.3 収集したデータの抽出

1.1.1 に従い収集されたデータのうち、以下に該当する報告については本品の臨床評価を行うものとして妥当ではないと考えられたため、後の評価から除外した。

- ・ 非臨床試験に関する報告
- ・ 本品及び類似医療機器ではない機器の使用に関する報告（異なる適応における報告を含む）
- ・ 実際の使用経験に基づくものではない総説

以上の方針のもとに 46 報が除外された。

最終的に選択された 17 報につき、本品に予定される適応別に選別し以降の評価を行った。以上を整理した図を以下に示す。



## 1.2 臨床経験によるデータ

臨床試験同様、製造業者による市販後調査等はこれまで行われていない。

本品は外国において販売承認されており臨床使用実績を有し、関連学会より本品を使用した手技に関するガイドライン等が存在するため、その内容に関し調査を行った。

また外国での製造販売後、製造業者には本品の使用時における不具合の報告が、各国および地域の審査当局に求められている。そのため本品の安全性を評価するためのデータとして製造業者が報告した当該報告である MDR（米国）および Vigilance report の有無およびその内容に関して調査を行った。

## 1.3 臨床試験によるデータ

本品は外国における製造販売のための審査時に治験の実施を求められなかった。

そのため製造業者はこれまで本品に関して臨床試験を実施していない。したがって本品に関する臨床試験によるデータは入手不可能であった。

## 2. 臨床データの評価の要約

### 2.1 評価に用いた臨床データの一覧表

#### 2.1.1 臨床データの評価方針について

1.1.3 により収集された臨床データは、本品及び類似医療機器による高周波を使用した心房中隔穿刺及び閉鎖肺動脈弁の開孔に関する成績を含むものである。しかしながら多くの文献では穿刺術に関する有効性及び安全性のみではなく、経皮的治療後の外科的治療（BT（Blalock-Taussig）シャント術等）の成績及びその転帰等にも関して報告されており、原因疾患である左心低形成症候群（Hypoplastic Left Heart Syndrome：以下「HLHS」という。）や純型肺動脈閉鎖の治療全体に関わる評価も含まれている。

本品及び類似医療機器は心房中隔や膜状肺動脈弁閉鎖の開孔のみを目的とした医療機器である。本品には HLHS 等による致命的な血行動態から離脱が経皮的な手技により姑息的に行えること、及び純型肺動脈閉鎖の経皮的治療のために膜状閉鎖部を穿刺できることが求められるため、本品の有用性を評価するに当たっては、穿刺術における成績を抽出して評価することが妥当であると考えられる。そのため、収集された臨床データからは高周波による穿刺に関する成績に着目し検討することとした。

以下の情報を説明する。

- ・ 評価の目的、妥当性、評価対象医療機器



## 2.1.2 心房中隔の穿刺

評価に用いた臨床データの一覧を以下に示す。

用いた文献の概要を示す。  
 ・書誌事項、概要（臨床試験の場合はデザインも含め）、有効性と安全性のデータが含まれるかどうかなど

表 2.1-1 心房中隔穿刺に関する評価に用いた臨床データの一覧

番号	書誌事項	概要	有効性	安全性
A1	Justino H et al., Transcatheter Creation of an Atrial Septal Defect Using Radiofrequency Perforation, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 54:83-87 (2001)	チアノーゼを有し、僧帽弁閉鎖をはじめとする先天性心疾患を有する 1 例にて、左房圧降下を目的に本品を用いた経皮的心房中隔作成術を行った。本品を用いた穿刺は成功し、十分ブロッケンブロー針の代替となりうる結果であった。	○	○
A2	Fraisse A et al., Protein-losing Enteropathy: Radiofrequency Fenestration of the atrial septum after failure of transeptal needle puncture, <i>Pediatric Cardiology</i> , Vol. 25, pp. 84-86, 2004	たんぱく質喪失性腸症を伴う三尖弁閉鎖の患者 1 例に対し、本品を用いた経皮的心房中隔作成術を行った。患者は過去 3 回、ブロッケンブロー針による中隔穿刺に失敗していたが、術後 6 ヶ月にて容態が悪化し、本品による手技を施行した。高周波による穿刺は成功し、また続く三尖弁拡張術も成功した。	○	○
A3	Hill S, et al., Radiofrequency Perforation and Cutting Balloon Septoplasty of Intact Atrial Septum in a Newborn With Hypoplastic Left Heart Syndrome Using Transesophageal ICE Probe Guidance, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 64:214-217 (2005)	HLHS/IAS の生後 1 日の患者に対し、本品及び経食道エコーを用い緊急的に経皮的心房中隔作成術を行った。本品による中隔穿刺は成功し、それに続く通常のバルーン及びカッティングバルーンによる心房中隔開存に成功した。	○	○
A4	Javois A, et al., Novel Approach to the Newborn With Hypoplastic Left Heart Syndrome and Intact Atrial Septum, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 66:268-272 (2005)	出生前にHLHS/IAS が診断されていた患者に対し、カテーテル室にて分娩を行い、出生直後に本品を用いた経皮的心房中隔開存術を行った。エコーでの所見では心房中隔に肥厚が認められた。本品により複数回の穿刺を試みたが、高インピーダンスが認められ穿刺は不成功に終わった。しかし 2 本目の製品を使用し、穿刺は成功した。続くカッティングバルーンでの中隔開存術も成功した。	○	○
A5	Kim E, et al., Restrictive Tunnel Patent Foramen Ovale and Left Atrial Hypertension in Single-Ventricle Physiology: Implications for Stent Placement Across the Atrial Septum, <i>Pediatric Cardiology</i> , Vol. 29, pp. 1087-1094, 2008	心房中隔が閉鎖し、HLHS 等のために左房圧が上昇している患者 5 例のうち、2 例において本品を用いた経皮的心房中隔作成術が行われた。両症例において本品による心房中隔穿刺は成功し、合併症等の報告もなかった。手術は成功し、心房間の圧較差は 1 ~2mmHg となった。	○	○
A6	Lim D, et al., Risk-Stratified Approach to Hybrid Transcatheter-Surgical Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome, <i>Pediatric Cardiology</i> , Vol. 27, pp. 91-95, 2006	HLHS の 26 例の患者のうち、特に生存リスクが高いと判断された治療予定の 12 症例中、5 症例に対し本品を用いた経皮的心房中隔開存術が行われた。全例に対し心房中隔穿刺及びその後の術式も成功し、術後生存率は 100%であった。医師の判断及び家族の希望で本品を用いず、直接外科的に Norwood 手術を行った 7 例では術後生存率が 29%であった。	○	○

表 2.1-1 心房中隔開孔に関する評価に用いた臨床データの一覧 (続き)

番号	書誌事項	概要	有効性	安全性
A7	Pedra C, et al., New Transcatheter Techniques for Creation or Enlargement of Atrial Septal Defects in Infants With Complex Congenital Heart Disease, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 70:731-739 (2007)	本報告は、TGA またはHLHS/IAS の計8例の心房中隔開孔術に関する報告であるが、2例のHLHS/IASの症例に対し、本品を用いた経皮的心房中隔作成術が行われた。本品による心房中隔穿刺は成功し、両症例において心房中隔にステント留置を行い、手技は成功した。特段の合併症は認められなかった。	○	○
A8	Petit C, et al., Transthoracic Echocardiographic Assistance for Interatrial Stenting in Low Birth-Weight Neonates with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Intact Atrial Septum, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 76:425-430 (2010)	HLHS/IAS の2症例に対し、本品を用いた経皮的心房中隔作成術が行われた。1例は通常のIAS、もう1例は拘束性のIASであったが、両症例において1度の高周波通電で心房中隔穿刺が成功した。その後心房中隔にステント留置を行ったが、一連の心房中隔作成術を通じ合併症等は発現しなかった。	○	○
A9	Leonard GT, et al., Atrial septal stent implant: Atrial septal defect creation in the management of complex congenital heart defects in infants, <i>Congenital Heart Disease</i> , 1, 129-135, 2006	左房圧の亢進した左心閉塞の患者5例のうち、僧帽弁形成不全の患者1例に対し、本品を用いた経皮的心房中隔作成術が行われた。本品による穿刺は成功し、合併症等も認められなかった。続くステント留置術も成功した。	○	○

### 2.1.3 純型肺動脈閉鎖に対する経皮的肺動脈形成術

評価に用いた臨床データの一覧を以下に示す。P1～P3 が本品使用症例による報告、P4～P6 が本品及び類似医療機器両方の症例が含まれる報告、P7 及びP8 は類似医療機器のみによる症例の報告である。

表 2.1-2 経皮的肺動脈形成術に関する評価に用いた臨床データの一覧

番号	書誌事項	概要	有効性	安全性
P1	Pedra C, et al., New Percutaneous Techniques for Perforating the Pulmonary Valve in Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum, <i>Arq Bras Cardiol</i> , 77:479-486 (2001)	純型肺動脈閉鎖の3症例のうち、2症例において本品を用いた経皮的肺動脈形成術を行った。1症例では1回の通電で、もう1症例では2回の通電で閉鎖肺動脈を穿孔することに成功した。本品による手技に関連する合併症等は発現せず、操作性等も良好であった。	○	○
P2	Lofland G et al., Pulmonary atresia with intact ventricular septum: A brief overview of management strategies and rationale, <i>Progress of Pediatric Cardiology</i> , Vol. 26, pp. 55-59, 2009	純型肺動脈閉鎖を有する新生児16症例に対し、本品を使用した経皮的肺動脈形成術を行った。すべての症例において、穿刺は良好に完了した。5例においては新生児期の姑息的手技が本手技にて完了し、残り11例では右室低形成のため後にシャント作成が必要であった。体外循環を必要とした患者はいなかった。	○	○

表 2.1-2 経皮的肺動脈形成術に関する評価に用いた臨床データの一覧（続き）

番号	書誌事項	概要	有効性	安全性
P3	Stern H, et al., Catheter-based Therapy for Small Preterm Infants with Pulmonary Atresia/Intact Ventricular Septum, <i>Congenital Heart Disease</i> , 4, 369-372, 2009	純型肺動脈閉鎖を有する新生児に対し本品を使用した経皮的肺動脈形成術を行った。本品を用いた穿刺は成功した。続くバルーンによる弁形成術も成功した。手技に関連する有害事象は認められなかった。	○	○
P4	Walsh M, et al., Radiofrequency Perforation of the Right Ventricular Outflow Tract as a Palliative Strategy for Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect, <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> , 69:1015-1020 (2007)	肺動脈閉鎖を有する患者 8 名に対し、類似医療機器による穿刺 3 例、本品による穿刺を 5 例行った。類似医療機器では 1 例にて至適部位に機器を配置できず、本品では 1 例にて RVOT での穿孔により心膜血腫を呈し手技を中止した。残りの 6 例では穿刺が成功し、続くバルーンによる形成術を行った。	○	○
P5	Humpl T, et al., Septum : Impact on Patient Care Percutaneous Balloon Valvotomy in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular, <i>Circulation</i> , 108, 826-832, 2003	30 例の純型肺動脈閉鎖を有する患者に対し、経皮的肺動脈形成術を行った。ガイドワイヤの近位端による穿孔が 2 例、類似医療機器によるものが 6 例、本品によるものが 22 例であった。本品使用群では 20/22 例(91%)にて穿刺の成功を取めた。失敗した 2 例では、主肺動脈への誤穿刺による動脈解離と心タンポナーデが認められたが、緊急外科手術により回復した。その他、経皮的肺動脈形成術における有害事象は報告されなかった。	○	○
P6	Marashini M, et al., Long-term results of catheter-based treatment of pulmonary atresia and intact ventricular septum, <i>Heart</i> , 95, 1520-1524, 2009	イタリアの 4 施設で 1994 年より 2007 年までに行われた純型肺動脈閉鎖を有する患者 40 例に対する経皮的肺動脈形成術の成績をまとめた回顧的研究報告である。1994 年より 2001 年までは類似医療機器、2002 年以降は本品を用いて穿刺術が行われた。各々の機器の症例数は不明である。高周波通電による穿刺は 39 例にて成功した。穿刺成功例のうち 1 例において RVOT 開裂による心タンポナーデが、他の 1 例においては腸骨動脈解離が認められた。穿刺に失敗した 1 例は、漏斗部に対する誤穿刺による手技中止によるものであった。	○	○
P7	Alwi M, et al., Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum Percutaneous Radiofrequency-Assisted Valvotomy and Balloon Dilation Versus Surgical Valvotomy and Blalock Taussig Shunt, <i>Journal of American College of Cardiology</i> , 35, 2, 2000	33 例の純型肺動脈閉鎖を有する患者中、19 例を類似医療機器による経皮的肺動脈形成術にて、14 例を外科手術にて治療した成績を検討した。類似医療機器にて高周波通電を行った 19 例全例について閉鎖膜動脈弁への穿刺は成功した。3 例にて右室流出路への穿刺が認められたが、特段の処置を要しなかった。1 例にて腸骨動脈解離に起因する術後死亡症例が認められた。	○	○
P8	Alwi M, et al., Concomitant stenting of the patent ductus arteriosus and radiofrequency valvotomy in pulmonary atresia with intact ventricular septum and intermediate right ventricle: Early in-hospital and medium-term outcomes, <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> , 141, 2011	37 例の純型肺動脈閉鎖を有する患者において類似医療機器による経皮的肺動脈形成術の成績を報告した。手技に起因する死亡例は認められず、1 例にて PDA に留置したステントの閉塞、2 例にて低心拍出量症候群、1 例にて術後右心不全による遠隔期の死亡が認められた。経皮的肺動脈形成術及び動脈管ステント留置術を行った後の 6 ヶ月生存率は 94%、5 年生存率は 91%であった。	○	○

## 2.2 臨床経験によるデータ

### 2.2.1 外国におけるガイドライン

2.2.2 にて示すように本品は外国において 10 年を超える使用実績がある。本品は主に限定された先天性心疾患の治療に使用されるが、心房中隔閉鎖による致命的な状態からの離脱や、出生直後における外科的手術の回避など、本品の使用によるメリットは大きいと考えられる。その一方で適正に使用しないと重篤な有害事象を起こすことが考えられる。

このような背景の下、米国心臓病協会(以下、AHA という)より本品を使用する手技の適応につき、以下のように心臓カテーテル法による小児の循環器病治療ガイドライン<sup>2)</sup>に記載されている。

以下の情報を説明する。

- ・臨床評価に関係すると考えられる情報（国内外のガイドライン・教科書で推奨されているか否か、適用患者が少なく治験の実施が実質的に困難であること等）
- ・治療法に対するエビデンスレベル

#### (1) 高周波を用いた心房中隔開孔に関して

心房中隔交通開孔の手段として高周波による手段が記載。

高周波経中隔穿孔は比較的最近開発された技術である。高周波エネルギーを心房中隔の穿孔に用いる；本技術は小さな左心房を有する非常に小さな患者（左心低形成を有する新生児など）や、心房中隔を通じて適用もしくは力をこめて押し出す穿刺針の使用にあたり、経大腿的経路がない、もしくは適用が不可能であるときに特に有用である。（一部抜粋）

心房中隔穿刺又は高周波穿孔のための適応として以下が記載。

クラス II a 4. 通常の穿刺術では左房の血行動態や、診断もしくは治療のための左心系へのアクセスが得られない場合における、心房中隔への高周波穿孔の適用は推奨される。  
(エビデンスレベル：B)

#### (2) 高周波を用いた肺動脈閉鎖の穿孔に関して

肺動脈閉鎖を穿孔する手技の一つとして高周波による手段が記載。

肺動脈閉鎖の選択された患者において、弁を穿孔するために多くの技術が用いられてきた。ガイドワイヤの固い端、経中隔穿刺針、レーザー、そして最近では高周波穿刺カテーテル又はワイヤを使用し、閉鎖性の肺動脈弁の穿孔が可能となっている。本手技は非常に注意して行うことが必要であり、またいくつかの施設では手技に際し、これらの混合戦略を採用している。（一部抜粋）

新生児における肺動脈形成術につき適応として以下が記載。

クラス II a 2. 純型肺動脈閉鎖(PA-IVS)に罹患した新生児における、

右室依存性冠循環を有さないような好ましい構造を有する場合の経皮的肺動脈形成術の施行。（エビデンスレベル：C）

両適応において高周波を用いた穿孔術に関しては、穿孔の手段として明確に記載があり、またガイドライン上の適応に関してもクラス IIa（相対適応）として記載されている。

以上より本品を用いた手技に関しては、外国の学会にてその適応が評価されている技術であることが認められる。

以下の情報を説明する

- ・外国における承認状況、出荷状況
- ・その出展（有害事象データベース（MAUDE）により臨床データを取得したこと（期間、対象製品絞り込み条件）等）

## 2.2.2 外国での使用状況及び報告された有害事象

本品の主要な外国における販売認可状況と、2014年1月31日までの本品の製品出荷数は以下のとおりである。

表 2.2 外国における出荷数量

国または地域	販売承認日	出荷数
アメリカ	2001年2月1日	■本
カナダ	1999年11月2日	■本
ヨーロッパ	2001年8月17日	■本
全外国合計	—	■本

以上のように本品は外国にて10年を超える販売期間において、■本を超える出荷実績を有する。この期間を通じ、米国FDAに報告された有害事象等報告は2件であった。その内容につき表2.2に示す。

使用するデータが複数ある場合は、一覧表に記載する（特に重症例及び死亡例は当該医療機器との因果関係の有無に因らず記載する）。

表 2.3 米国における有害事象報告

発生日	転帰	事象の要約
2007/11/2	死亡	純型肺動脈閉鎖の患者に対し肺動脈形成術のために、本品にて膜状弁を穿孔した。高周波穿孔は成功し、本品を抜去ののち通常のガイドワイヤに交換した後、患者のバイタルサインが急変し、心膜液貯留が確認された。心膜穿刺後、緊急外科手術の準備がなされたが、手術前に患者は死亡した。医師は、高周波穿刺後に本品が主肺動脈を穿孔したと考えている。

2008/4/17	不変	純型肺動脈閉鎖の患者に対し肺動脈形成術のために、本品にて膜状弁を穿孔した。高周波穿孔は成功しワイヤを進めた。ワイヤ等を含む機器の位置は良好と思われたが、急に血圧低下と心穿孔が確認された。心膜穿刺によりタンポナーデは解消し患者は安定していたが、肺動脈閉鎖は治療しなかった。
-----------	----	---

報告された 2 例はいずれも標的以外の組織に対する穿刺による出血性の合併症であった。いずれも重篤な有害事象であるが、心穿孔及び心タンポナーデは心血管内にて使用される医療機器に共通の既知の有害事象であり、本品に特有のものではない。また外国においても当該有害事象を防止するための注意喚起を図っており適切に対処がなされている。またこれまでの販売数より、その発生率は約 % と非常に低いものとなっている。本品を使用しない場合、心房中隔欠損孔作成及び閉鎖した肺動脈の形成には外科的手術が行われるが、本邦における体外循環を伴う心臓手術の新生児における死亡率は 10.7%、乳児においても 3.7%<sup>1)</sup> と非常に高く、当該手技における本品の安全性は現行の方法より高いことが認められる。

本品は高周波を利用して心組織を焼灼及び穿孔するため、心穿孔などの有害事象の発生に関しては慎重に検討すべきであるが、報告された内容及び発生率より、適切な注意喚起と情報提供を講じることにより、本品は比較的 safely に使用できると考えられる。

以下の情報を説明する。

- ・有害事象の発生の予測
- ・実施された措置（例えば、回収、注意喚起の通知）
- ・その発生が当該医療機器の作動原理の観点から予測可能であったか否かの検討
- ・必要なリスク低減措置の概要

### 3. 臨床データの分析

#### 3.1 有効性

##### 3.1.1 心房中隔の穿刺に対する有効性

2.1.2 に掲げた 9 報にて報告された総症例数は 16 例であったが、そのすべての症例において心房中隔欠損作成のための本品による穿刺が成功していた。1 報 (A4) にて 1 本目の本品での使用にて複数回の高周波通電を試みるも穿刺に至らなかったが、製品を交換し施行したところ、1 度の通電で穿刺に至っている。筆者は 1 本目にて穿刺に至らなかった原因は不明としながらも、遠位端チップと心房中隔の不完全な接触の可能性、遠位端チップのシースからの不完全な露出、及び遠位端チップへの血栓付着の可能性を挙げているが、本品の不具合によるものではないと考えられる。

##### 3.1.2 純型肺動脈閉鎖に対する有効性

2.1.3 に掲げた 8 報にて報告された症例のうち、明確に本品により経皮的肺動脈形成術が行われた症例は 46 例で、うち 43 例(93.5%)で穿刺が成功した。穿刺失敗症例の原因は、標的部位以外への穿刺に起因する有害事象の発生による手技の中止であった。本品を標的部位に適切に留置し高周波を通電した症例では、全例において穿刺に成功した。

また類似医療機器による手技を含めた高周波による経皮的肺動脈形成術の成功率は、154 症例中 148 例(96.1%)であった。

#### 3.2 安全性

##### 3.2.1 心房中隔の穿刺に対する安全性

本品を用い心房中隔穿刺を施行した 16 例全例において、本品及びその手技に起因すると考えられる有害事象は報告されなかった。

##### 3.2.2 純型肺動脈閉鎖に対する安全性

本品を用い経皮的肺動脈形成術を施行した 46 例において、5 例(10.9%)にて本品の手技に関連する重篤な合併症が報告された。2 例は総肺動脈穿孔によるもので、うち 1 例は動脈解離、もう 1 例は心タンポナーデを呈し緊急外科手術を行い処置が行われた。また残る 3 例は右室流出路を穿孔したもので、1 例では心膜血腫を発現し外科手術による治療を行い、残る 2 例は無症候性であり処置を行わなかった。

また類似医療機器による症例では、後の処置を要しない右室流出路における穿孔が 3 例報告されている。

文献にて報告された類似医療機器を含む、高周波による穿刺術に関連する重篤な合併症の発生率は、154 症例中 8 症例 (5.2%) であった。

以下の情報を説明する。

- ・当該医療機器が使用される患者数
- ・患者観察の方法とその妥当性
- ・有害事象の件数と重篤度

文献が限定される場合は、エビデンスレベルに関わらず、様々なバイアス（選択基準、評価方法、試験方法、フォローアップ等）を考慮し、当該医療機器の有効性・安全性について、これらの文献等からどのように評価できるかを説明する。

有効性と安全性に関する臨床データの分析結果の要約  
本品の有効性及び安全性に係る分析結果について、それぞれに項目を立てて記載する。

#### 4. 考察

文献検索によって収集された報告、および海外臨床経験として製造業者の収集した不具合等報告の状況を用いて本品の有用性に関する検討を行った。

臨床データの有効性の分析に際して配慮すべき項目

- ・当該医療機器が使用される患者数
- ・患者観察の方法、その期間とその妥当性
- ・診断又は治療される疾患の重症度等

代替の診断法や治療及び現行の標準治療の利用可能性についても考慮する。  
人種差、医療環境の差について考察することが望ましい。

有効性に関する結果がどの程度当該医療機器に起因する影響なのか、交絡因子の影響（疾患の自然経過、併用療法）なのか、もしくはバイアスによるものなのかを評価する。

##### 4.1 有効性

本品を用いた高周波による穿刺の成功率は、心房中隔に対しては 16/16 (100%)、純型肺動脈閉鎖に対しては 43/46 (93.5%) であり、合計で 59/62 (95.1%) と高い成功率が得られた。また穿刺に失敗した 3 例は、本品の高周波通電部分である遠位端チップを標的部位に留置し通電を行う前に手技を中止したものであるため、適切に通電が行えた症例では全例において穿刺を達成している。

高周波による組織の焼灼／開孔を行う原理は古くから臨床応用されており、電気メス、アブレーション向け循環器用カテーテル及び高周波を利用した経中隔用針など本邦においても多数の承認全例を有する。本品の作動原理もこれらの医療機器と同様であり、膜状組織の穿刺に対する高い有効性が確認された。



失敗が報告された 3 例の原因からも、本品の穿刺成功のための大きな要因は、遠位端チップの適切な標的部位への留置であると考えられる。本品は経皮的手技にて一般的に使用されるガイドワイヤを設計の基本としており、その使用方法及び操作性も類似している。そのため、他の心血管用カテーテル類同様慎重な操作が求められるものの、今回得られた高い成功率は、経皮的インターベンション術を行う医師にとって、本品の留置手技のために特段のトレーニング等を行わなくても本品を有効に使用できることを反映している。

以上より、本品は経皮的心房中隔作成術、及び純型肺動脈閉鎖に対する経皮的肺動脈形成術にて有効であることが確認された。

予定する使用目的における当該医療機器の臨床上的有効性及び安全性が立証されたか否かについて、総合的な判定結果を述べる。

臨床データの安全性の分析に際して配慮すべき項目

- ・有害事象の件数と重篤度
- ・特定されたハザードに伴うリスクの予測の妥当性及び診断又は治療される疾患の重症度等

代替の診断法や治療及び現行の標準治療の利用可能性についても考慮する。人種差、医療環境の差について考察することが望ましい。

安全性に関する結果がどの程度当該医療機器に起因する影響なのか、交絡因子の影響（疾患の自然経過、併用療法）なのか、もしくはバイアスによるものなのかを評価する。

#### 4.2 安全性

本品の使用により認められた重篤な有害事象は、心房中隔に対しては 0/16 例 (0%)、純型肺動脈閉鎖に対しては 5/46 (10.9%)であり、合計で 5/62 (8.1%)であった。

認められた有害事象はすべて、右室流出路や主肺動脈など標的部位以外の箇所における通電による結果であると考えられる。

本品を使用しなかった場合、本邦における心房中隔欠損の作成及び純型肺動脈閉鎖の治療には大きく分けて 2つのアプローチが考えられる。

ひとつは本品同様に経皮的に治療する方法である。本邦においては心房中隔の穿刺に関して経中隔用針が使用可能であるが、当該製品は硬く長い金属製の棒状のデバイスであり、新生児の体格や血管走行によっては使用することが困難である。また当該製品は肺動脈形成術への適応を有していない。

経皮的治療におけるもうひとつの方法は、心血管用ガイドワイヤの近位端を用いて穿刺を行う方法である。2.1.3 にて示した文献(P5)でも報告されている方法だが、ガイドワイヤの近位端を血管内に挿入する手技は適応外使用となっており、その安全性等は確立されていない。

2 つ目のアプローチは従来行われている外科的手術の施行である。先天性心疾

患の治療としては様々な術式が確立されている一方、外科的な心房中隔欠損作成術及び肺動脈形成術には体外循環が必須となる。新生児または小児患者に対する体外循環技術は年々向上しているものの、新生児に対する先天性疾患治療の体外循環を伴う手術における院内死亡率は 10.7%)であり、依然リスクが高い方法であるといえる。なお本品の使用により、新生児期の外科的手術を回避でき、根治のための一連の外科手術を乳児期に行うことが出来れば、その院内死亡率は 3.7%)となりリスクを低減することが出来る。

したがって現在の経皮的治療は、適用に制限のある機器を使用しなくてはならない場合や、有用性が確立されていない機器による手段のみであり、また外科手術では本品より安全性に懸念があるという状況である。

本品の使用により、リスクが高い新生児期の外科手術が姑息的に回避でき、経皮的治療にて心房中隔欠損作成術及び肺動脈形成術が可能となる。そのため文献により分析した有効性及び有害事象の種類及び発生率を鑑み、本品の使用により期待されるベネフィットはそのリスクよりも大きいものであると考える。

また文献により確認された有害事象では死亡例はなかったが、うち 3 例に関しては緊急外科手術により対応されていた。本品使用時には適切な外科のバックアップ体制を整えることで、有害事象発生時のリスクをより低減できると考えるため、当該注意喚起は必須であると考えます。

以上より、本品における安全性は許容可能であると考えます。

予定する使用目的における当該医療機器の臨床上的有効性及び安全性が立証されたか否かについて、総合的な判定結果を述べる。

評価の結果、使用に際し訓練の必要性についても考察することが望ましい。

#### 4.3 適正使用のための方策について

4.2 項で述べたとおり、本品の使用においては、高い有効性が期待される一方、重篤な有害事象が発生する可能性がある。2.2.1 にて述べたように外国においては本品を使用する手技に係るガイドラインが制定されているが、本邦においても日本循環器学会より経皮的心房中隔形成術及び肺動脈形成術を含む、先天性心疾患の診断及び治療に関するガイドライン<sup>3)</sup>が存在する。

本品の使用に当たっては、ガイドライン、患者の状態及びその後の治療方針を鑑み、本品使用のベネフィットが想定されるリスクを上回ると判断されたときのみ使用することで、より有効で安全な使用が可能になると考えられる。

当該医療機器について、下記の事項を確認できているかを総合的に判定・考察する。

- ・ 相談者又は申請者の意図したとおり動作すること。
- ・ 予定する使用方法、使用目的において臨床上の有効性があること。
- ・ 患者、使用者のいずれに対しても安全性上特段の問題がないこと。
- ・ 使用に伴うリスクは、患者のベネフィットと比較した場合に許容し得ること。

## 5. 結論

確認した臨床データより以下のことが結論付けられる。

- ・ 本品を使用した手技は外国にて広く認知されており、確立した手技であること。
- ・ 本品はその予定される使用目的に対し高い有効性を有すること。
- ・ 本品の臨床使用上の位置づけから、本品の安全性は許容でき得るものであると考えられること。
- ・ 本品に関する適応及び使用方法等に関し適切に注意喚起を行うことで有用に使用できることが期待されるものであること。

以上より、本品は本邦における使用においても、有効かつ安全に使用できることが結論付けられる。

## 本文中引用先出典

- 1) Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009. Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery, *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 59, 636-667, 2011
- 2) Feltes TF, et al., Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation*, 123, 2607-2652, 2011
- 3) 濱岡ら、先天性心疾患の診断、病態把握、治療選択のための検査法の選択ガイドライン (JCS2009)、*Circulation Journal*, 73, Suppl. III, 1187-1239, 2009

## ※参考

### 4.3 臨床試験の試験成績

添付資料ホ-1-13、参考資料参-1~21

#### 総括

#### 1. 本品の臨床評価について

本品は1.3項にて述べたとおり、米国及び欧州においてすでに製造販売承認を取得している。その審査の際に治験の実施は不要であったため、本品を用いた治験は海外において行われていない。

したがって本品の臨床評価としては、日本医療機器産業連合会GCP委員会による臨床評価相談資料作成の手引き（案）及び GHTF SG5/N2 を参考に、文献報告等の臨床データにより、本品の有効性及び安全性を評価した。

作成した臨床評価報告書を添付資料ホ-1-13に添付する。以下にその要約を述べる。

#### (1) 外国における不具合等報告

本品は外国にて市販されており、2014年1月31日までの本品の製品出荷数は、米国、カナダ及び欧州にて [REDACTED] 本以上であった。この販売期間を通じ、当該国または地域の行政機関等に報告が必要な不具合報告は 2 件であった（1.3.2項参照）。

2件の不具合はともに肺動脈弁閉鎖の症例に対し、標的部位以外の箇所を穿刺し心膜液貯留またはタンポナーデを発現したものである。前者では死亡、後者では心膜穿刺により回復している。

重篤な有害事象が発現しているものの、これらの事象は本品及び類似する高周波を応用した医療機器にて既知の事象であり、海外においても当該事象の発生に関しては注意喚起している。したがって本邦においても、その発生率を鑑み、いわゆる誤穿刺の可能性とそのリスクに対し注意喚起することで低減措置を行えば許容可能であると考えられる。

外国における不具合等報告にて有効性に関する懸念事項は報告されていなかった。

#### (2) 外国におけるガイドライン

米国心臓病協会(AHA)より、心臓カテーテル法による小児の循環器病治療ガイドラインが制定されている。

当該ガイドラインでは、新生児、特に左心低形成などで小さな左房を有する患者における、心房中隔欠損作成のための方法として、高周波による穿刺が記述されている。また心房中隔への高周波穿刺に関してはクラスIIa適応となっており、その使用が認められている。

また肺動脈閉鎖の穿孔に関しても、既存の技術と並び高周波による手段が記述されている。その上で純型肺動脈閉鎖患者に対する経皮的肺動脈形成術はクラスIIa適応となっている。

以上より、経皮的心房中隔欠損作成術及び経皮的肺動脈形成術における、本品を用いた高周波による心房中隔または膜状肺動脈弁閉鎖部への穿刺術は、外国にて適応が評価されており、その有用性が認められていると考えられる。

#### (3) 本品の臨床使用に関して報告された文献報告

本品を外国にて使用し、その有効性及び安全性に関して行われた文献報告に関し、製造業者により文献検索が行われた。本品に関連すると考えられる報告が65報抽出された。その後本品及び類似医療機器による手技の成績に関するもののみをスクリーニングし、最終的に17報を評価対象とした。心房中隔作成に関するものは9報、

純型肺動脈閉鎖に関するものは8報であった。

本品を用いた高周波による穿刺の成功率は、心房中隔に対しては16/16(100%)、純型肺動脈閉鎖に対しては43/46(93.5%)であり、合計で59/62(95.1%)と高い成功率が得られた。また適切に通電が行えた症例では全例において穿刺を達成している。本品による高周波焼灼はその意図通りに心房中隔及び膜状肺動脈弁閉鎖部位を高い成功率のもと穿孔することができた。本結果は本品がインターベンションを行う医師にとり使用しやすい設計となっており、かつ本品の高周波焼灼が臨床使用上十分な性能を有していることを裏付けている。

以上より、本品は経皮的心房中隔作成術、及び純型肺動脈閉鎖に対する経皮的肺動脈形成術にて有効であることが確認された。

本品の使用により認められた重篤な有害事象は、心房中隔に対しては0/16例(0%)、純型肺動脈閉鎖に対しては5/46(10.9%)であり、合計で5/62(8.1%)であった。認められた有害事象はすべて、右室流出路や主肺動脈など標的部位以外の箇所における通電による結果であると考えられる。

本品の使用により、一定の重篤な有害事象発生リスクが認められるが、本品を使用しない従来の方法では、経中隔用針の使用が患者の体格等で使用不可能なことがあること、ガイドワイヤの近位端等を使用する方法は適応外であり安全性を含む有用性が確立されていないこと、また体外循環を伴う外科手術では、本品よりも明らかに重篤な有害事象の発生が高い。

本品にて高い有効性が示されたことを踏まえ、本品の適用となる現在の治療法及びその成績を踏まえると、当該有害事象の発生を防ぐための注意喚起等を行い、緊急手術などのバックアップ体制の整備等可能な限りリスクを低減した上で行うことにより、本品の安全性に関しては許容可能であると考ええる。

#### (4) 結論

以上確認した臨床データは、本品がその設計の意図通りに作動し、本品による穿刺が有効に行えることを示している。また対象疾患の特性上、一定の確率で重篤な有害事象の発生が懸念されるが、対象患者の重篤度や現在の治療法を鑑み、本品を使用するリスクよりベネフィットのほうが高いと判断できる。

また外国のガイドライン等より、本品の手技は広く普及しているものであり、その有用性には一定の評価がなされていると判断できる。

したがって本品の臨床上的有効性および安全性は、これらの臨床データより十分評価可能であり、担保可能であると判断される。

## 2. 対面助言

### (1) 対面助言の結果について

本品にかかる対面助言として、本申請に先立ち [ ] 相談が平成 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日 (機 [ ] 号) 実施された。本相談において、 [ ] との助言がなされた。本相談の相談記録を参考資料参-1 に添付する。

### (2) 対面助言における検討指示事項について

当該対面助言時の指示事項として、 [ ] の指示があり、また相談記録にも記載されている。

本指示に基づき、 [ ] を行った。以下に示す。



以下の事項を警告欄に記載することとした。

- ・ 本品の使用は、本品の製造販売業者によるトレーニングを受講した医師のみにより行うこと。[不適切な使用により重篤な有害事象が発現する恐れがあるため]
- ・ 高周波通電の前には、本品の遠位端位置が最適な部位に配置されていることを、X線透視等を用い慎重に確認すること。遠位端位置が標的部位に配置していない可能性があるときには絶対に高周波を通電しないこと。[意図しない部位を焼灼または穿刺することで、重篤な有害事象が発現する恐れがある]

以上、本邦で使用可能な併用医療機器及び注意喚起事項の内容を鑑み、本品を本邦にて使用した際にも、海外での報告と同様の安全性の担保は可能であると考える。

## 医機連 臨床評価委員会臨床評価のあり方検討 WG(T4) 委員名簿

主査 委員	安田 典子	東レ・メディカル(株)	(一社)日本医療機器テクノロジー協会	
	越後 雅博	日本光電工業(株)	(一社)電子情報技術産業協会	
	谷岡 寛子	京セラ(株)	(一社)日本医療機器テクノロジー協会	
	山梨 有香	京セラ(株)	(一社)日本医療機器テクノロジー協会	
	平田 一郎	日本メトロニック(株)	(一社)日本医療機器テクノロジー協会	
	松林 敬道	日機装(株)	(一社)日本医療機器テクノロジー協会	
	森脇 かをる	第一医科(株)	(一社)日本医療機器工業会	
	西澤 智恵	ジンマー・バイオメット合同会社	(一社)日本医療機器テクノロジー協会	
	樋口 多恵	日本メトロニック(株)	(一社)日本医療機器テクノロジー協会	
	関口 幸児	(株)キアゲン	(一社)日本分析機器工業会	
	小田 文子	ボストン・サイエンティフィック・ジャパン(株)	(一社)米国医療機器・IVD 工業会	
	府川 由紀子	スリーエム ジャパン(株)	(一社)米国医療機器・IVD 工業会	
	田中 志穂	ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)	(一社)米国医療機器・IVD 工業会	
	オブザーバー	大森 綾子	(株)カネカ	(一社)日本医療機器テクノロジー協会
		柏木 政宏	日本メトロニック(株)	(一社)米国医療機器・IVD 工業会
		久保 明弘	旭化成メディカル(株)	(一社)日本医療機器テクノロジー協会
		太田 雅也	バイオトロニックジャパン(株)	欧州ビジネス協会 医療機器・IVD 委員会
事務局	森 栄泰	ゲンゼメディカル(株)	欧州ビジネス協会 医療機器・IVD 委員会	
	河辺 信克	(一社)日本医療機器産業連合会 企画部 部長		
事務局	高木 奈穂子	(一社)日本医療機器産業連合会 規制対応部 部長		



【お問い合わせについて】

本資料の掲載事項に関するお問い合わせは、(一社)日本医療機器産業連合会ホームページの「お問い合わせ」よりご連絡をお願いいたします。

「お問い合わせ」

<https://www.jfmda.gr.jp/contact/notes/>

※自由記載の「ご意見・お問い合わせ内容」欄には、次の事項を必ず記載してください。

<記載事項>

- ① 資料のタイトル
- ② お問い合わせ内容の掲載ページ番号

※各製造販売業者等の個別製品に係るご質問はご遠慮ください。

なお、内容によっては回答いたしかねる場合や回答までに時間を要する場合がありますので、あらかじめご了承ください。

禁無断転載

臨床評価報告書の記載事例(2)

2022年11月1日 発行

協力 (独)医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部、第二部

編集・発行 (一社)日本医療機器産業連合会

〒162-0822 東京都新宿区下宮比町 3-2 飯田橋スクエアビル 8階B

TEL:03-5225-6234 FAX:03-3260-9092

<https://www.jfmda.gr.jp/>

©2022- The Japan Federation of Medical Devices Associations. All Rights Reserved.