

高度管理医療機器

機械器具 (07) 内臓機能代用器
経カテーテルプタ心のう膜弁

JMDNコード: 60245114

生物由来製品

Harmony 経カテーテル肺動脈弁システム

再使用禁止

【警告】

- 適用対象(患者)
 - 解剖学的要件について以下の内容を確認、検討すること。
 - 自己弁又は弁付きパッチを有する患者において、逆流と狭窄をきたしている場合、形態的狭窄が先行バルーン拡大術により完全に解除されていること。[本品の正確な留置、展開が困難となるおそれがあるため。]
 - 弁下狭窄及び弁上狭窄、分岐部狭窄の合併がないこと。[本品を安全に植込むための適切な解剖学的適合(適切なサイジング)を有するとは考えにくい。]
 - REV 手術を受けた患者など、主肺動脈の長さが短い患者に対しては、慎重に適応を検討すること。[本品の留置後に肺動脈分岐部の閉塞を惹起するおそれがあるため。]
 - 修正大血管転位症でダブルスイッチ術が行われていない患者など、初期診断に対する外科手術の術式により右室流出路に刺激伝導系が走行している患者においては、慎重に適応を検討すること。[本品留置後の不整脈リスクが懸念されるため。]
 - 本品による治療により起こりうる重篤な合併症について、患者に十分に説明し、理解したことを確認した上で使用すること。[患者は、本品を用いた治療に関連するリスクを十分に説明され、理解することが重要であるため。]
 - カルシウム代謝異常のある患者または透析施行中の患者には慎重に適応を検討すること。[石灰化により、生体弁の劣化が加速される可能性があるため。]
- 使用方法
 - 本品の対象となる重度肺動脈弁逆流症患者に対しては、外科手術が第一選択であることを考慮し、本品による治療が最善であると判断された患者に対して、本品を用いること。[耐久性を含む長期成績が外科手術ほど確立していないため。]
 - 本品を用いた治療を選択する際には、心臓外科医、循環器内科医および成人先天性疾患に対する診療経験の多い医師を含む医療チームにより、本品のリスク・ベネフィットについて慎重に検討すること。[本品を用いた治療では、一定頻度で重篤な合併症を伴うため。]
 - 本品は関連学会の定める適正使用指針に示す症例選択等を守って使用すること。[不適切な適応判断により、ベネフィットが得られない可能性があるため。]
 - 本品は関係学会の定める実施施設基準を満たす施設で使用する。[適切な施設で使われない場合、安全性が担保されないため。]
 - 本品の植込みは、日本メドトロニック株式会社のトレーニングを受講した上で、実施基準を満たす医師及び施設のみで行うこと。[本品の性能上の特性や想定するリスクを熟知していない場合、安全性が担保されないため。]
 - 緊急時に肺動脈弁外科手術が直ちに実行できる実施医療機関でのみ本手技を実施すること。[本品を用いた治療で起こり得る生命を脅かす合併症は、遅延なく心臓外科手術で治療される必要があるため。]

【禁忌・禁止】

- 適用対象(患者)
 - 活動性の細菌性心内膜炎又はその他の進行中の感染症を有する患者[感染による弁不全のリスクが高くなるため。]
 - ニチノール(チタン又はニッケル)、抗凝固薬/抗血小板薬に対する既知の過敏症を有する患者[これらの材料を使用した適切な療法を行うことができないため。]
- 使用方法

1) 再使用、再滅菌禁止

* 【形状・構造及び原理等】

本品は肺動脈弁置換が臨床的に必要とされる肺動脈弁逆流症の患者に使用するために開発された経皮的に留置する人工弁である。経カテーテル肺動脈弁(TPV)はニッケルチタン合金製の自己拡張型ステントグラフトに縫合したプタ心のう膜組織弁及びポリエステル製の被覆布で構成されている。TPVはローディングシステム(LS)によりデリバリーカテーテルに装填され、血管を介して右室流出路(RVOT)まで経皮的に送達される。

* 1. 経カテーテル肺動脈弁(TPV)

TPVにはTPV22とTPV25の2つのサイズがある。各サイズの肺動脈分岐部及び右室流出路の適応径を表1、表2に示す。

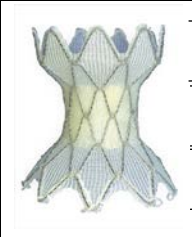
主な原材料: ニッケルチタン合金、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン、超高分子量ポリエチレン、プタ心のう膜組織、 α アミノオレイン酸、グルタルアルデヒド(保存液)

表1: TPV22の患者の適応径(サイジング表)

TPV22	肺動脈部分	解剖学的サイズ
	流出部	22 ~ 28 mm*
	遠位肺動脈/分岐部	
	弁ハウジング部	> 22 mm*
	流入部	23 ~ 39 mm*
	近位肺動脈/右室流出路	
	右室流出路から肺動脈分岐頂部までの長さ	≥ 55mm

* 周囲長由来の直径

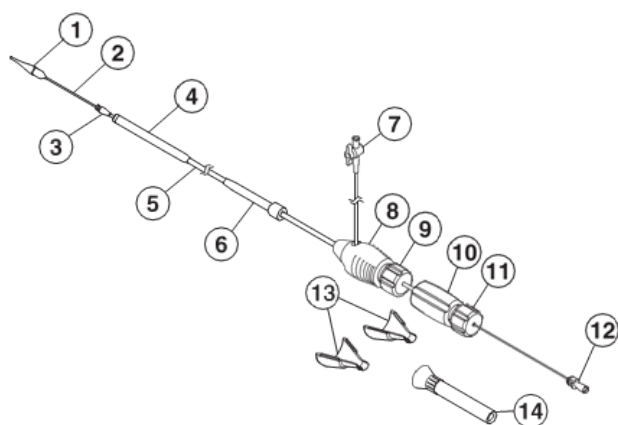
表2: TPV25の患者の適応径(サイジング表)

TPV25	肺動脈部分	解剖学的サイズ
	流出部	25 ~ 38 mm*
	遠位肺動脈/分岐部	
	弁ハウジング部	> 25 mm*
	流入部	32 ~ 48 mm*
	近位肺動脈/右室流出路	
	右室流出路から肺動脈分岐頂部までの長さ	≥ 51mm

* 周囲長由来の直径

* 2. デリバリーカテーテルシステム(DCS)

主な原材料: ポリエーテルエーテルketon、ポリエーテルブロックアミド、硫酸バリウム、ステンレス鋼、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、シリコン、ポリフェニルスルホン、ポリカーボネート、シアノアクリレート、高密度ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、シクロヘキサノン



①ディスタルチップ、②ガイドワイヤルーメン、③DCSコイル、④カプセル、⑤アウターシャフト、⑥止血スリーブ、⑦ストップコック、⑧止血弁本体、⑨止血アクチュエータ、⑩プロキシマルハンドル、⑪プロキシマルハンドルアクチュエータ、⑫ガイドワイヤルーメン、⑬ローディングファネル、⑭カプセルサポートチューブ

図1 デリバリーカテーテルシステム(DCS)

【原理等】

本品は、自己拡張型経カテーテル肺動脈弁とデリバリーカテーテルシステムで構成されている。TPV はポリエステル製被覆布を縫い付けたニチノールフレーム内にプラチナの膜弁を縫合して構成されている。TPV の流入部端のクラウンにはアタッチメントループを備えており、装填の際に DCS コイルに通して使用する。TPV は DCS コイルによってデリバリーカテーテルの遠位端に装填され、送達中はカプセルにより保護される。アウターシャフトを引き戻すことにより自己拡張型 TPV を展開できる。デリバリーカテーテルの近位端にあるプロキシマルハンドルを回転させるとDCSコイルが回転し、TPV が解放されて展開が完了する。

【使用目的又は効果】

本品は、右室流出路への外科的修復又は経カテーテルのインターベンション（バルーン弁形成術）の既往があり、肺動脈弁置換が臨床必要とされる重度肺動脈弁逆流症の患者に使用する。ただし、外科的手術のリスクが高く、本品による治療が最善であると判断された患者を対象とする。なお、右室肺動脈コンデュイットもしくは人工弁が留置されている患者は本品の対象とはならない。

【使用方法等】

【使用方法】

植込み手順は以下の通りである。

診断用カテーテル、ガイドワイヤ、その他必要なツールについては、医師の判断に委ねる。

1. アクセス部位の準備及び植込み前の画像撮影

TPV の植込み前にアクセス部位を消毒し、手技中は無菌操作を保つこと。TPV の植込みの成功に適した解剖学的構造であることを確認するため、植込み前に解剖学的構造の画像を撮影する。

注記：周術期の抗菌薬投与は、施設の方針に従う。

- 1) 無菌操作にて静脈アクセス部位の準備処置を行い、ドレーブを広げて滅菌野を確保する。
- 2) 静脈及び動脈アクセスを確保する。
- 3) 活性化凝固時間 (ACT) が目標値である 250 秒超となるようにヘパリンを投与する。
- 4) エンドホール型カテーテルを静脈イントロデューサに挿入して、右房圧、右室圧、肺動脈圧を測定する。
- 5) 必要に応じて、側面投影及び頭部側方向投影で右室造影を行う。右前斜位又は左前斜位 (RAO 又は LAO) 投影も必要となる可能性がある。
- 6) 形態が植込みに適したサイズであることを確認するため、予定の植込み部位を直接測定し、寸法を把握する。
- 7) 動脈イントロデューサにピグテールカテーテルを挿入し、大動脈まで進め、体血圧を測定する。植込み部位に関連する冠

動脈の解剖学的形態を把握するため、大動脈起始部の造影を行う。

- 8) 大動脈圧及び右室圧を同時に記録し、収縮期の右室圧／体血圧比を算出する。
- 9) ガイドワイヤを確実に配置するため、エンドホール型カテーテルを静脈アクセス部位から肺動脈遠位部にまで進める。
- 10) エンドホール型カテーテルを介して、0.889 mm (0.035 インチ) のウルトラスティッフガイドワイヤを肺動脈内の最遠位部に留置する。
- 11) エンドホール型カテーテルを抜き、ガイドワイヤはそのまま留置しておく。

2. DCS の準備

- 1) 開封する前に包装を慎重に点検する。
- 2) 外箱のラベル表示が外袋のラベル表示と一致していることを確認する。
- 3) 無菌操作にて製品を保護包装から取り出す。保護包装は廃棄する。
- 4) 製品に欠陥がなく、ローディングシステムの部品が入っていることを目視で確認する。欠陥がみられる場合は使用しないこと。
- 5) トレイからローディングファネルを取り出す。生理食塩液が入った清潔なボウルの中で洗い、装填に用いるまでボウルの中に置いておく。
- 6) トレイにはめ込まれているデリバリーカテーテル (カプセルサポートチューブを含む) を適切に把持し、取り出す。滅菌作業台の上に DCS を真っすぐな状態で置き、トレイは廃棄する。

3. TPV の準備

TPV は容器内に滅菌包装され、気密シール及び不正開封防止シールが貼付されている。開封前に、容器と蓋に損傷や漏れ、シールの損傷がないか慎重に点検すること。容器の中に十分な量の保存液が入っており、TPV は完全に浸っていないなければならない。

TPV の保存液を十分に洗浄するため、以下の手順で正しく洗浄すること。

- 1) 無菌操作にて、滅菌されたボウルを 3 つ用意する。2 つのボウルに洗浄用の等張食塩水 (500mL/TPV を完全に浸漬することが可能な量) を入れ、1 つのボウルは何も入れない。
- 2) 以下の手順に従い、TPV を容器から取り出す。
(TPV22 の場合) TPV の被覆布を鉗子で把持し、容器から TPV を取り出す。
(TPV25 の場合) TPV の流入端に取り付けられているシリアルタグを鉗子で把持し、容器から TPV を取り出す。シリアルタグに届かない場合は、TPV の被覆布を鉗子で把持し、容器から TPV を持ち上げることも可能である。
容器の外側は滅菌されていないため、TPV が容器の外側に接触しないよう注意すること。
注記：TPV25 のシリアルタグは TPV 流入部端に取り付けられているが、TPV22 のシリアルタグは TPV 中央部の周りに取り付けられている。
- 3) シリアルタグに表示されているシリアル番号が容器ラベルのシリアル番号と一致していることを確認する。異なる場合は、TPV を使用しないこと。
- 4) 以下の手順に従い、シリアルタグを取り外す。
(TPV22 の場合) TPV を空の滅菌ボウルの上で把持し、シリアルタグの端と端を結ぶ一本の縫合糸をはさみで切断する。シリアルタグの結び目を切断しないこと。ポリエステル被覆布又はニチノール製ストラットは掴まず、切断をしないこと。縫合糸を切断すると、すぐに TPV からシリアルタグと縫合糸が外れる。シリアルタグを取り付けていた縫合糸が TPV から完全に除かれていることを確認すること。
(TPV25 の場合) TPV を空の滅菌ボウルの上で把持する。アタッチメントループ間の一箇所緑色の縫合糸をはさみで切断する。シリアルタグの結び目を切断しないこと。ポリエステル被覆布又はニチノール製ストラットは掴まず、切断をしないこと。縫合糸を切断した後、シリアルタグを手で引っ張り、TPV からシリアルタグと緑色の縫合糸を取り外す。シリアルタグを取り付けていた緑色の縫合糸が TPV から完全に除かれていることを

確認すること。

- 5) TPV の流出側を下向きにして保持し、TPV に残存する保存液を空の廃棄用槽(ボウル 1)に排水する。
- 6) TPV を 1 回目洗浄用ボウル(ボウル 2)に移す。溶液を除去したり、TPV を浸漬したり、反転させたり、ゆらしたりしながら 1 分以上洗浄する。TPV から排出する洗浄溶液をボウルに捨てる。
- 7) 溶液を除去した TPV を 2 回目洗浄用ボウル(ボウル 3)に移し、上記 6)の手順を 1 分間以上繰り返す。TPV 組織の乾燥を防ぐため、装填するまで洗浄用ボウルに浸漬しておく。
- 8) TPV をデリバリーカテーテルに装填する前には TPV から洗浄溶液を確実に除去すること。また、TPV をデリバリーカテーテルに装填する前に生体弁が開いた状態にあることを確認しておくこと。

4. DCS への装填

- 1) 装填を開始する前に止血弁本体をフラッシュし、内側のシールを湿らせる。
- 2) 予め組み立てたカプセルサポートチューブをデリバリーカテーテルのカプセル上に配置する。端が広がった側がデリバリーカテーテルの遠位側に向いていることを確認する。
- 3) ガイドワイヤルアーがアクチュエータに接触するまでディスタルチップを前進させる。
- 4) プロキシマルハンドルが動かないように保持した状態で止血弁本体を近位側に引き、アウターシャフトを後退させて DCS コイルを露出させる。
- 5) アクチュエータを時計回りに回して止血弁本体をロックする。止血弁本体を滅菌生理食塩液でフラッシュする。アクチュエータを反時計回りに回して、止血弁本体のロックを解除する。
- 6) TPV の流入部端からデリバリーカテーテルのディスタルチップに沿って TPV をスライドさせる。ディスタルチップは尖っているため、弁尖を穿孔しないように注意すること。
- 7) 各アタッチメントループを順に DCS コイルに通す。TPV を DCS コイル上で 2 回完全に回転させ、TPV をデリバリーカテーテルにしっかりと取り付ける。アタッチメントループが DCS コイルのカラーに絡まないように注意すること。
注記:アタッチメントループの取付け中に何らかの infolding の兆候を確認した場合、アタッチメントループを再取付けすること。
- 8) ローディングファネル 2 個を TPV の流入部端に取り付ける。2 個のローディングファネルは慎重に接合させること。この操作中に TPV やカプセルの遠位端を引っかけないようにすること。
- 9) ローディングファネルを動かさないように保持した状態で、カプセルサポートチューブを時計回りに一杯まで回し、ローディングシステムを組み立てる。ローディングファネルのショルダー部分がカプセルの遠位端で停止するまで、組み立てたローディングシステムを引き戻す。
- 10) 組み立てたローディングシステムとアウターシャフトを動かないように保持する。プロキシマルハンドルを近位方向に引き戻し、TPV をカプセル内に装填する。TPV の装填中は DCS のフラッシュを続けること。
注意:装填中に TPV 又は DCS に必要以上の負荷をかけないこと。
- 11) カプセル遠位端と TPV のフレーム遠位端の間隔が約 1cm となるようにカプセル内の TPV の位置を調整する。
- 12) TPV がカプセル内に完全に格納されたら、アクチュエータを時計方向に回して止血弁本体をロックする。
- 13) カプセルサポートチューブを反時計回りに回し、ローディングファネルを取り外してローディングシステムを分解する。カプセルサポートチューブをディスタルチップ側にスライドさせて、デリバリーカテーテルから取り外す。
- 14) ディスタルチップを上に向けてデリバリーカテーテルを保持する。(TPV が早期に展開するおそれがあるため)DCS コイルを回転させないように注意しながらデリバリーカテーテルを生理食塩水でフラッシュする。
- 15) ディスタルチップをカプセル内に収容するため、ディスタル

チップの最大外径部分とカプセルの遠位端が重なるまでディスタルチップを近位側に引き戻す。

注記:ガイドワイヤルアーを引っ張りディスタルチップを DCS 内に引戻さないこと。

- 16) カプセル内でディスタルチップと TPV の間に隙間がある場合は、アクチュエータを反時計回りに回して止血弁本体のロックを解除する。隙間が最小になるように、クランプした TPV の位置を調節する。アクチュエータを時計回りに回して、止血弁本体をロックする。
- 17) アクチュエータを時計回りに回して、プロキシマルハンドルをロックする。
- 18) ガイドワイヤルアーを通してデリバリーカテーテルをフラッシュする。
- 19) 止血スリーブを、カプセルの近位端と重なるまで前進させる。
注意:TPV 又は DCS を患者に挿入した後は、TPV を DCS に装填又は再装填しないこと。TPV 又は DCS を患者に挿入していない場合に限り、TPV に損傷がなければ 2 度目の装填が可能である。TPV の DCS への装填は 3 回以上行わないこと。

5. TPV の植込み

- 1) ガイドワイヤがずれないように慎重に静脈ダイレータで静脈を拡張する。
- 2) 静脈ダイレータを静脈から抜去し、止血スリーブの有効長が完全に挿入されるまでデリバリーカテーテルをガイドワイヤ上で前進させる。
- 3) デリバリーカテーテルをスリーブに沿って植込みの標的部位まで進める。この動作には、デリバリーカテーテル及びガイドワイヤの操作が必要である。
注記:ガイドワイヤの適切な位置を維持するため、常時注意を払うこと。
- 4) TPV が植込み部位に到達した後、TPV の位置を血管造影で確認する。
注意:TPV が植込みの標的部位に留置されるよう慎重に検討すること。標的部位ではない位置に TPV が植込まれた場合、望ましくない展開又は最適ではない留置となる可能性があり、操作が必要となって TPV の損傷又は故障、患者に損傷を招くおそれがある。
- 5) アクチュエータを反時計回りに回してプロキシマルハンドルのロックを解除し、ディスタルチップを前進させる。
- 6) アクチュエータを反時計回りに回して、止血弁本体のロックを解除する。TPV の位置を制御するため、片方の手でプロキシマルハンドルを固定しながら、止血弁本体をゆっくりと引き戻して、アウターシャフトを後退させる。2 つ目のニチノールストラットまで露出させ、血管造影で TPV の正確な展開と位置を確認する。
- 7) 正確な展開を確認したら、プロキシマルハンドルを動かないように固定したまま、引き続き止血弁本体をゆっくりと引き戻してアウターシャフトを後退させ、TPV は植込みの標的位置に維持する。TPV の位置を維持しながら、TPV のフレームが RVOT 内で完全に露出するまで TPV の展開を続ける。X 線透視下でカプセルのマーカーバンドを確認し、カプセルが完全に後退していることを確認する。
- 8) TPV の位置を維持したまま、プロキシマルハンドルを反時計回りに少しずつ回転させ、TPV のクラウンを 1 つずつリリースする。心拍の乱れが検知された場合は、カテーテルの位置を維持し、乱れが解消するまで TPV のリリースを中断する。操作の再開後は、TPV 流入部のすべてのアタッチメントループが DCS コイルからリリースされるまで、プロキシマルハンドルを反時計回りに少しずつ回転させる。
- 9) ディスタルチップと TPV の位置関係を維持しながら、アウターシャフトを引き戻す。
- 10) DCS コイルを慎重に引き戻し、カプセル内に格納する。
- 11) ガイドワイヤとインナーシャフトを慎重に操作し、TPV の内側を通過させてデリバリーカテーテルのディスタルチップを引き抜く。
注意:TPV の脱落又は移動を避けるため、ガイドワイヤの取扱いに十分に注意すること。

- 12) X線透視下でガイドワイヤを操作し、インナーシャフトを引いて、ディスタルチップをデリバリーカテーテル内に引き戻す。アクチュエータを時計回りに回して、プロキシマルハンドルをロックする。デリバリーカテーテルを患者から抜去する。
注記：インナーシャフトを過度に引き、ディスタルチップが引戻しすぎないように注意すること。
- 13) この時点で、再度、圧力を測定し、弁の機能を確認する。右室圧を動脈アプローチで測定した体血圧と比較する。
- 14) 肺動脈主幹部に造影剤を注入し、弁の機能及び位置を確認する。ガイドワイヤによって弁が開いたままの状態にすると誤って肺動脈弁逆流があると誤認識する可能性があるため、注意すること。
- 15) 右室血管造影を行い、TPVの位置及び弁周囲漏出の可能性を評価する。
- 16) ガイドワイヤとイントロデューサシースを抜去し止血する。

【使用方法等に関連する使用上の注意】

- 1) 本品TPVには温度センサが同梱されている。本品を凍結させないこと。本品を極端な温度に曝露しないこと。センサ上の矢印が、限界温度を超過したことを表すシンボルマークを指している場合は、本品を使用しないこと。
- 2) 本品をアルコールなどの有機溶媒にさらさないこと。
- 3) カテーテルに空気を混入しないこと。
- 4) 生体弁を保存液又は洗浄溶液以外の液体にさらさないこと。
- 5) 本品、保存液、洗浄溶液に抗生物質を加えないこと。
- 6) 生体弁を乾燥させないこと。洗浄又は浸漬により、組織の湿った状態を保持すること。
- 7) 損傷した生体弁を修復しようとしなないこと。
- 8) 生体弁の弁尖組織を操作するのに触ったり、鉗子を使用したりしないこと。
- 9) 展開の開始後は、本品を再収納しないこと。
- 10) TPVの流出部ストラットのいずれかがカプセルからはみ出ている場合、TPVを回収しようとしなないこと。TPVの流出部ストラットのいずれかをカプセルから展開させた場合、カテーテルを抜去する前にカテーテルからTPVをリリースしなければならない。
- 11) 処置中に後拡張バルーン(PID)を使用しないこと。TPVの損傷又は故障を引き起こし、患者に損傷が生じ再介入が必要となるおそれがある。
- 12) 操作中は、デリバリーカテーテルからガイドワイヤを絶対に抜去しないこと。
- 13) 保存液であるグルタルアルデヒドへ曝露されることにより皮膚、目、鼻、喉を刺激することがある。気体化したグルタルアルデヒドへの長期曝露又は反復曝露は避けること。十分な換気の下でのみ使用すること。皮膚が接触した場合はその部分を直ちに水で洗い流すこと(15分間以上)。目に接触した場合は、15分間以上水で洗い流し、直ちに医師の診察を受けること。
- 14) TPV及びグルタルアルデヒド保存溶液は滅菌されている。TPVの容器の外側は滅菌されていないため、滅菌されている領域には置かないこと。
- 15) TPV及びデリバリーカテーテルは無菌カテーテル検査室(カテ室)環境下でのみ使用すること。常時、無菌操作が行われていることを確認すること。
- 16) TPV、保存溶液、DCSを手袋の粉で汚染しないこと。
- 17) デリバリーカテーテルにTPVを装填する前に、TPVの向きを確認すること。アタッチメントループが付いたTPVの流入端から先に装填すること。
- 18) デリバリーカテーテルの正常な機能は、完全性によって決定する。デリバリーカテーテルの取扱いは慎重に行うこと。デリバリーカテーテルのキンク、無理な引き伸ばし、拭き取りにより、損傷するおそれがある。
- 19) デリバリーカテーテルを圧測定又は液輸送に使用しないこと。
- 20) デリバリーカテーテルに気泡が入らないよう十分にフラッシュし、接続部をしっかりと閉めること。
- 21) TPV部分は硬いため、血管内走行が困難な場合がある。抵抗が生じた場合、デリバリーカテーテルを前進させないこと。
- 22) 抵抗が生じた場合、ガイドワイヤ、デリバリーカテーテル、又は他のコンポーネントを前進させないこと。ガイドワイヤ、デリバリーカテーテルを引き続き進める前に、X線透視下において

抵抗の原因を特定し、問題解決に向けて適切な処置を講じること。

- 23) デリバリーカテーテルの抜去時にTPVが移動しないよう、ガイドワイヤは慎重に操作すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 1) TPVのサイズは、周囲長を基準として測定した患者の解剖学的構造に適合する適切なものであること。TPVの適切なサイジングを行うことは、担当医師の責任である。サイジング表に記載のサイズを逸脱したTPVが植込まれると、【使用上の注意】の2. 不具合・有害事象に記載しているものをはじめとする有害作用が起こるおそれがある。
- 2) 肺動脈分岐部の解剖学的構造を踏まえ、留置後の分岐部閉塞を惹起しないよう、デバイスの植込み位置に留意すること。
- 3) TPVには2つのサイズ(TPV22及びTPV25)があり、それぞれ表1、表2に示す範囲の肺動脈主幹部のサイズに適應する[拡張末期(心周期の90%の時点)の心電図同期CT血管造影(CTA)で測定]。以下の点にも注意すること。
 - ・本品は解剖学的構造に対して十分な径を確保するため、遠位、近位及び軸方向の径が適切な主肺動脈部[右室流出路(RVOT)から主肺動脈分岐部まで]への植込みを意図している。
 - ・植込みを行う可能性があるすべての位置又は植込み部位内で考えられるすべての植込みのシナリオ(主肺動脈内及びRVOTから肺動脈分岐頂部まで)において、主肺動脈の周囲長を本品の周囲長と比較すること。
 - ・主肺動脈の植込み部位内のPA遠位部及び近位部の断面周囲長が表1、表2に記載のサイズであれば、植込みに適切な候補者とみなされる。
 - ・TPV22及びTPV25の両サイズが適應できる患者においては、流出部及び流入部におけるランディングゾーン並びに弁ハウジング部の圧迫の程度を踏まえて総合的に判断した上でサイズを選択すること。
 - ・右室流出路から肺動脈分岐頂部までの長さがTPVの長さ以上であること。
 - ・静脈の解剖学的構造が8.33mm(25Fr)のデリバリーカテーテルを挿入可能であること。
- 4) 本品の植込み前に先行してバルーン拡大術を行った場合は、拡大後に表1及び表2のサイジング表に従ってデバイスが解剖学的構造に適合することを確認すること。
- 5) 本品はステント内に留置するように設計したものではない。
- 6) TPVの臨床上の長期耐久性は確立されていない。必要に応じて、患者のフォローアップ中にTPVの性能を評価すること。
- 7) 一旦展開を開始した場合、患者体内からTPVを回収しないこと。部分的に展開した弁の回収は、デリバリーカテーテルシステムの機械的故障や、患者に損傷を招くおそれがある。
- 8) 展開時にデリバリーカテーテルを前進又は後退させる操作はカプセルから流出部ストラットを露出させる前に行うこと。展開中、TPVストラットが解剖学的構造に接触した後に機器の位置調整を行うことはできない。TPVのストラットが解剖学的構造と接触した後にカテーテルを前進させると、望ましくない展開になるか、TPVの損傷又は故障を引き起こし、患者に損傷を招くおそれがある。
- 9) 展開が完了した後に(スネアや鉗子などを使用して)TPVの位置調整を検討する場合、医師が判断を行うこと。差し迫った重篤な損傷又は死亡の可能性がある場合(例：主肺動脈、左肺動脈、又は右肺動脈の閉塞)を除いて、生体弁の位置調整は推奨されない。展開した弁の位置調整は、TPVの損傷又は故障を引き起こし、患者に損傷を招くおそれがある。
- 10) デリバリーカテーテルを抜去する前に、カプセルが閉じていることを確認すること。イントロデューサシースを介してデリバリーカテーテルを抜去する際に、抵抗が大きくなる場合は、無理に引き戻さないこと。抵抗が大きき場合は問題を生じている可能性があり、無理に引き戻そうとすると機器の損傷につながり、患者に損傷を招くおそれがある。抵抗の原因が特定又は修正できない場合、ガイドワイヤ上を移動させてデリバリーカテーテルとイントロデューサシースを同時に抜去し、デリバリーカテーテルを点検して操作が完了したことを確認すること。
- 11) 冠動脈攣縮のリスクがある場合、リスクを評価し、必要な予防策を講じること。

- 12) 心内膜炎は生体弁に関連する潜在的な有害事象である(2. 不具合有害事象)。TPVを留置した患者は、手術前に必ず医療従事者に報告するよう患者に指導すること。人工弁感染及び心内膜炎のリスクがある患者について、手術後必要に応じて適切な抗生物質予防投与を行うこと。
- 13) TPVを留置した患者が歯科治療を受ける場合は、治療前に予防的な抗生剤投与を受けることが望ましい。
- 14) 過度の造影剤の使用は、腎不全を引き起こす可能性があるため、手技前に患者のクレアチニンレベルを測定すること。手技中に、造影剤の使用量をモニターすること。
- 15) 大腿静脈からのアクセスを推奨するが、大腿静脈血管の閉塞等により困難な場合は、内頸静脈からのアクセスを考慮すること。
- 16) 非臨床試験及びモデリングによって、本品は条件付 MR 適合 (MR conditional) であることが示され、以下の条件の下で安全に MR スキャンできることが確認されている。

- ・静磁場強度:1.5 及び 3 テスラ。
 - ・静磁場強度の勾配:2500gauss/cm(25T/m) 以下。
 - ・第一次水準管理操作モードで MR スキャンを行った場合の全身最大 SAR(Specific Absorption Rate):4.0W/kg 以下。
- 本品の生体弁は、上記の条件で 15 分間の MR スキャンを行う場合、3℃程度の温度上昇が想定される。

また、非臨床試験の評価に基づき、3 テスラでの MR スキャン画像のゆがみは、スピンエコー画像では本品留置部位から約 3 mm 程度、グラディエントエコー画像では約 5 mm 程度に生じると想定される。本品のガイドワイヤルーメンは、スピンエコー画像では明瞭で、グラディエントエコー画像では部分的に不明瞭であった。

- 17) 術後は医師の臨床判断及び/又は施設のプロトコルに従って抗凝固療法及び/又は抗血小板療法を実施すること。
Harmony TPV 試験では治験実施計画書のとおり「術後のケアはインターベンション心臓専門医の判断により、標準の術後ケアに基づいて実行される。治験担当医師は人工生体組織弁の AHA/ACC ガイドラインに従い、生涯にわたるアスピリン療法及び歯科手技前の予防的抗生物質療法を処方することが推奨される。」としていた。さらに日本においては、「日本循環器学会『弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン(2012 年改訂版)』を踏まえ、本邦ではアスピリン療法(75~100mg)に加え、術後 3 か月間の抗凝固療法(ワーファリン)を処方することを推奨する。術後は医師/臨床上の判断に従って抗凝固薬及び/又は抗血小板薬を投与すること。」としていた。

Harmony TPV 試験では、退院時において 75% (36 名/48 名) の被験者が抗血小板療法、2.1% (1 名/48 名) の被験者が抗凝固療法を受けていた。また、植込み後 6 か月において、83.3% (40 名/48 名) の被験者が抗血小板療法、2.1% (1 名/48 名) の被験者が抗凝固療法を受けていた。本品の臨床試験の経験に基づき、当該患者集団に対する抗凝固療法の副作用に関連する潜在的な罹患率を考慮すると、抗凝固療法よりも、施設の方針や医師の判断に基づく抗血小板薬(アスピリン等)による抗血小板療法が推奨される。

2. 不具合・有害事象

1) 重大な不具合

構成部品(生体弁、DCS)の不具合には以下が含まれるが、これらに限定されるものではない。

- 以下の事象による人工弁機能不全(逆流又は狭窄):
 - ・フレイムの破断
 - ・物理的又は化学的な TPV の劣化
 - ・組織の劣化
 - ・弁の劣化
 - ・フレイムの曲がり(円形状の歪み)
 - ・フレイムの拡張不全
 - ・内因性及び外因性の石灰化
 - ・パンヌス
 - ・弁尖の摩耗、裂傷、逸脱又は後退
 - ・生体弁弁尖の接合不良
 - ・縫合糸の切断又はほつれ
 - ・漏れ
 - ・不適切なサイズ(弁サイズと患者のミスマッチ)
 - ・不適切な植込み位置(浅過ぎ又は深過ぎ)/位置異常
- 生体弁移動/生体弁塞栓
- DCS の抜去困難
- DCS の破損/変形

- DCS の動作不良
- 手技所要時間の延長
- DCS 構成品の移動/塞栓

2) 重大な有害事象

上記の機器の不具合以外に心臓カテーテル治療には特定のリスクが伴う。発症の可能性がある合併症及び関連した副作用を示すが、以下に限定されるものではない。

- 死亡
- 心不全
- 脳血管障害
- 心血管損傷(血管裂傷、破裂、穿孔、解離)
- RVOT 破裂
- 大動脈起始部圧迫
- 冠動脈圧迫
- 感染症(敗血症含む)
- アクセス部位に関係する合併症(解離、穿孔、疼痛、出血、血腫、偽動脈瘤)
- びらん
- 不整脈
- 肺塞栓症
- 肺動脈閉塞
- 弁周囲漏出
- 圧較差の残留又は増加
- 冠動脈閉塞、生体弁内の進行性の狭窄及び閉塞
- 出血
- 心内膜炎
- 血栓症/塞栓症(生体弁血栓症含む)
- 血栓
- 輸血又は介入を必要とする大量又は軽度の出血(生命を脅かす又は障害を伴う出血を含む)
- 抗凝固薬使用による出血性素因
- 発熱
- 造影剤へのアレルギー反応
- 進行性肺高血圧
- 進行性新生内膜肥厚及び剥離
- 弁尖肥厚
- 溶血
- 外科的又は経カテーテル的インターベンション
- 異常検査値(電解質の不均衡を含む)
- 抗血小板薬、造影剤又は麻酔剤へのアレルギー反応
- X 線透視又は血管造影による放射線被曝
- 恒久的障害

3. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

妊婦または妊娠している可能性のある患者への安全性及び有効性は確立していない。

4. その他の注意

1) 患者情報登録

本品には、特定医療機器登録用紙が同封されている。必要事項を記入の上、様式 2 を同封の返信用封筒にて返送するか、又は製造販売業者の担当者に渡すこと。製造番号は、外箱、本体に取り付けられたシリアルタグに記載されている。

2) 摘出弁の回収

弊社は、摘出された生体弁の回収を積極的に行っている。摘出された生体弁は専門病理学者の指示の下に規定の病理学検査などが行われ、その分析結果報告書は医師の下へ送付される。摘出キットの入手は各営業所又は担当営業に連絡すること。万が一摘出キットを入手できない場合には、グルタルアルデヒド、もしくは 10%濃度の緩衝ホルマリンを入れた密閉容器に摘出直後の弁を保管する。摘出弁は米国本社に送付される。

【臨床成績】

本国際共同臨床試験(Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験)は、前向き、非無作為化、多施設共同臨床試験である。Native EFS 試験では TPV22 が 20 名の被験者に植込まれた。Harmony TPV 試験では、TPV22 が 21 名、cTPV25(TPV25 の先行モデル)が 19 名、TPV25 が 10 名に植込まれた。主要有効性評価項目は、6 か月時点で好ましい血行動態機能を有する被験者の割合である。Native EFS 試験及び Harmony TPV 両試験の植込み後 24 時間超の被験者において、植込み後 6 か月時点で好ましい血行動態機能を有した被験者の要約を表 3 に示す。本品

が植込まれた被験者の 89.2%において好ましい血行動態機能を有した。Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験の植込み完了被験者に関するエコー検査(コアラボデータ)の要約を弁サイズ別に表 4 及び表 5 に示す。また、Harmony TPV 試験の TPV25 植込み完了被験者に関するエコー検査(コアラボデータ)の要約を表 6 に示す。

TPV 挿入コホートにおける主要安全性評価項目は植込み後 30 日時点で手技又は機器に関連する死亡がないことである。Harmony TPV 試験及び Native EFS 試験の TPV 挿入コホートにおいて、手技又は機器に関連する植込み 30 日後の死亡はなかった。

Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験の植込み後 6 か月時点での CEC が判定した有害事象の要約を表 7 に示す。

また、カプラン・マイヤー法で算出した Native EFS 試験の術後 5 年におけるデバイス不具合回避^{*1}率及び TPV 機能不全^{*2}の回避率は、それぞれ 70.0%(累積事象数:6 件)及び 75.0%(累積事象数:5 件)であった。

※1. デバイス不具合回避:「機器又は手技に起因する死亡が発生しないこと」、「当初意図したとおりに機器が留置されていること」、「当初の手技(すなわち、カテーテル検査室から退出時点)の完了以降に、アクセス若しくは機器に関連する手術又は介入手技が追加で行われないこと」、「意図したとおりの TPV の性能(移動、塞栓症、脱離、ステントの重大な破損、溶血、血栓症、心内膜炎が認められないこと。連続波ドップラー心エコー検査で測定される、不全症の軽減(肺動脈弁逆流症(PR)が中等度未満)で、反対の状況(平均 RVOT 圧較差が 40 mmHg 超)が発生しないこと。)を有していること」、「機器周囲に合併症(中等度以上の弁周囲漏出(PVL)、びらん、RVOT 若しくは肺動脈(PA)の破裂)が認められないこと」。

※2. TPV 機能不全: 次のうちいずれか一つ。機器に関連する RVOT への再手術、TPV へのカテーテル再インターベンション、TPV の血行動態不全(中等度以上の肺動脈弁逆流症、及び／又は平均 RVOT 圧較差が 40mmHg を上回る場合)。

表 3: 手技後 6 か月時点で TPV による好ましい血行動態機能を有した被験者 - 植込み後 24 時間超コホート

主要解析	全被験者 (N=68)
解析被験者数 ¹	65
TPV による好ましい血行動態機能を有する被験者数及び割合	58 (89.2%)
標準誤差	3.8%
両側 95%信頼区間 ²	79.1% - 95.6%
¹ エコーデータが評価不可の被験者を主要解析から除外した。	
² Clopper-Pearson の両側信頼区間	

表 4: 来院時エコー検査データの要約(コアラボデータ) - Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験における TPV 22 植込み完了コホート

エコー測定項目	植込み前 (N=41)	1 か月 (N=40)	6 か月 (N=39)
肺動脈弁逆流			
なし	0.0% (0/38)	75.0% (30/40)	86.8% (33/38)
軽微	0.0% (0/38)	22.5% (9/40)	10.5% (4/38)
軽度	0.0% (0/38)	2.5% (1/40)	2.6% (1/38)
中等度	23.7% (9/38)	0.0% (0/40)	0.0% (0/38)
重度	76.3% (29/38)	0.0% (0/40)	0.0% (0/38)
平均 RVOT 圧較差 (mmHg)			
n	38	38	38
平均値 ± SD	9.5 ± 4.0	15.7 ± 7.5	15.5 ± 5.3
中央値	9.5	13.9	14.5
最小値、最大値	3.5, 20.2	5.1, 43.3	7.8, 29.6

表 5: 来院時エコー検査データの要約(コアラボデータ) - Harmony TPV 試験における cTPV25 及び TPV25 植込み完了コホート

エコー測定項目	植込み前 (N=28)	1 か月 (N=24)	6 か月 (N=24)
肺動脈弁逆流			
なし	0.0% (0/26)	62.5% (15/24)	72.7% (16/22)
軽微	0.0% (0/26)	16.7% (4/24)	4.5% (1/22)
軽度	0.0% (0/26)	12.5% (3/24)	9.1% (2/22)
中等度	3.8% (1/26)	8.3% (2/24)	9.1% (2/22)
重度	96.2% (25/26)	0.0% (0/24)	4.5% (1/22)
平均 RVOT 圧較差 (mmHg)			
n	27	24	23
平均値 ± SD	8.4 ± 4.2	9.5 ± 3.2	11.5 ± 4.3
中央値	7.4	9.5	11.0
最小値、最大値	1.4, 17.5	4.6, 17.0	4.3, 20.9

表 6: 来院時エコー検査データの要約(コアラボデータ) - Harmony TPV 試験における TPV25 植込み完了コホート

エコー測定項目	植込み前 (N=10)	1 か月 (N=9)	6 か月 (N=9)
肺動脈弁逆流			
なし	0.0% (0/9)	77.8% (7/9)	71.4% (5/7)
軽微	0.0% (0/9)	11.1% (1/9)	0.0% (0/7)
軽度	0.0% (0/9)	11.1% (1/9)	14.3% (1/7)
中等度	11.1% (1/9)	0.0% (0/9)	14.3% (1/7)
重度	88.9% (8/9)	0.0% (0/9)	0.0% (0/7)
平均 RVOT 圧較差 (mmHg)			
n	10	9	9
平均値 ± SD	5.3 ± 1.8	7.9 ± 3.0	9.8 ± 3.4
中央値	5.5	7.2	9.4
最小値、最大値	1.4, 7.4	4.6, 11.9	4.3, 15.2

表 7: CEC が判定した有害事象の要約-TPV 挿入コホート(N=71)

有害事象	被験者の割合 (被験者数)			
	全被験者 (N=71)	Native EFS 試験	Harmony TPV 試験	
		TPV22 (N=21)	TPV22 TPV25 (N=31)	cTPV25 (N=19)
全死因死亡	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
TPV 塞栓	2.8% (2)	0.0% (0)	0.0% (0)	10.5% (2)
TPV のマイグレーション	4.2% (3)	9.5% (2)	3.2% (1)	0.0% (0)
TPV の方向異常	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
TPV の位置異常	1.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	5.3% (1)
その他の機器に関連する有害事象†	7.0% (5)	4.8% (1)	0.0% (0)	21.1% (4)
弁フレームの崩壊	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
心内膜炎	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
びらん	1.4% (1)	4.8% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
ステント破損: 重度	1.4% (1)	4.8% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
TPV 血栓症	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
構造的劣化	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

有害事象	被験者の割合 (被験者数)			
	全被検者 (N=71)	Native EFS 試験	Harmony TPV 試験	
		TPV22 (N=21)	TPV22 TPV25 (N=31)	cTPV25 (N=19)
弁機能不全	4.2% (3)	14.3% (3)	0.0% (0)	0.0% (0)
狭窄	4.2% (3)	14.3% (3)	0.0% (0)	0.0% (0)
逆流	0/0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
狭窄兼逆流	0/0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
弁周囲漏出	8.5% (6)†	4.8% (1)‡	3.2% (1)	21.1% (4)
重度	1.4% (1)	4.8% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
軽度	7.0% (5)	0.0% (0)	3.2% (1)	21.1% (4)
心筋虚血を引き起 こす冠動脈圧迫	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
心穿孔	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
血管穿孔	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
RVOT の破裂又は 解離	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
うっ血性心不全	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
心筋梗塞	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
出血	7.0% (5)	0.0% (0)	9.7% (3)	10.5% (2)
重度又は生命を 脅かすもの	0/0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
軽微	7.0% (5)	0.0% (0)	9.7% (3)	10.5% (2)
肺血栓塞栓症	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
偽動脈瘤	1.4% (1)	0.0% (0)	3.2% (1)	0.0% (0)
腕神経叢損傷	1.4% (1)	0.0% (0)	3.2% (1)	0.0% (0)
不整脈	23.9% (17)	4.8% (1)	25.8% (8)	42.1% (8)
第三度心ブロック	1.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	5.3% (1)
上室性頻脈	2.8% (2)	0.0% (0)	6.5% (2)	0.0% (0)
期外収縮	5.6% (4)	0.0% (0)	6.5% (2)	10.5% (2)
心室性頻脈	14.1% (10)	4.8% (1)	12.9% (4)	26.3% (5)
†その他の機器に関連する有害事象には cTPV25 の 4 例の不適切な配置と 1 例のフレームの崩壊が含まれていた。 ‡1 例において軽度の弁周囲漏出の報告に続き重度の弁周囲漏出が報告され、弁が摘出された。本症例は 1 例の重度の弁周囲漏出として報告されている。				

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

TPV: 5～25℃で保管。温度差が激しい場所及び凍結を避けること。
DCS: 直射日光、高温多湿の場所を避けること。

2. 有効期間

ラベルに表示された使用期限以内に使用すること。

【承認条件】

- 先天性心疾患治療に関連する十分な知識・経験を有する医療チームにより、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
1. に掲げる医療チームの医師が、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、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

- 関連学会と連携の上、本品が適応対象となる患者以外に使用されることのないよう必要な対応を行うこと。
- 製造販売後、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
- 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

文献請求先

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】を参照すること。

引用した循環器病ガイドライン

弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン(2012 年改訂版)

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者: 日本メドトロニック株式会社

カスタマーサポートセンター 0120-998-167

(文献請求先も同じ)

製造業者: メドトロニック社(米国、メキシコ)

[Medtronic, Inc.]