

平成24年8月29日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類別] 機械器具7 内臓機能代用器
[一般的名称] ウシ由来弁付人工血管
[販売名] コンテグラ肺動脈用弁付きコンデュイット
[申請者] 日本メドトロニック株式会社
[申請日] 平成20年3月21日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成24年8月29日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を4年間として承認することが適当である。生物由来製品に該当し、特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、右室流出路再建術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、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、必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、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あ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。

審査報告書

平成 24 年 8 月 6 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 7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] ウシ由来弁付人工血管（新設予定）
- [販 売 名] コンテグラ肺動脈用弁付きコンデュイット
- [申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 20 年 3 月 21 日
- [特 記 事 項] 優先審査品目
- [審 査 担 当 部] 生物系審査第二部

審査結果

平成 24 年 8 月 6 日

- [類 別] 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] ウシ由来弁付人工血管（新設予定）
- [販 売 名] コンテグラ肺動脈用弁付きコンデュイット
- [申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 20 年 3 月 21 日

審査結果

コンテグラ肺動脈用弁付きコンデュイット（以下「本品」という。）は、右室流出路（Right Ventricular Outflow Tract、以下「RVOT」という。）の修復・再建が必要な先天性心疾患（肺動脈閉鎖症・狭窄症、ファロー四徴症等）やロス手術に伴う肺動脈弁置換、既に植込まれた肺動脈グラフトの再置換に使用される生体由来の弁付きコンデュイットである。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性に関する資料、生物学的安全性や物理的、化学的特性を含む性能に関する資料等が提出され、通常右室流出路環境下で使用の上では問題がないことが示された。

本品に使用されているウシ由来原材料については、反芻動物由来原料基準に適合する。動物細胞組織製品原料基準については、(2) エ、オ及び (5) ウ以外は適合していると判断した。動物細胞組織製品原料基準 (2) エ、オ及び (5) ウについては、オーストラリア、カナダ及び米国の各農場が自主的に従う管理プログラムに関して、すべての農場における遵守状況は完全には明確になっていないものの、製品のトレーサビリティ及び製造工程における不活化工程等により感染性物質に対して一定の対応がなされていることから、生物由来原料基準の主旨は満たすと判断した。以上のことから、本品の品質及び安全性は、確保されていると判断した。

臨床試験の評価資料として、欧米で実施された多施設共同非盲検非対照試験（18 施設、386 症例）の成績が添付資料として提出された。本臨床試験においては、設定された主要評価項目及び事前に設定された有効性評価のための基準値の妥当性を示すことができず、本品の有効性を検証することはできなかった。しかし、本臨床試験成績と文

献報告に基づき有効性の評価を行った結果、本品術後1年時の「原因を問わない死亡回避率」は88.3%、「原因を問わない再手術回避率」は93.3%、「原因を問わないコンデュイット機能不全回避率」は62.2%であり、ホモグラフトの文献成績と大きな差異はなかった。また、現在国内で使用されている医師の手作りによる延伸ポリテトラフルオロエチレン（expanded polytetrafluoroethylene、以下「ePTFE」という。）弁付きコンデュイットの文献成績にも明らかに劣るものではなかった。したがって、RVOT再建・修復及び肺動脈弁置換を必要とする重篤心疾患に対して、ホモグラフトと同様の有効性及び安全性が期待できるだけでなく、製品上の特性として柔軟性や操作性も期待できるため、類似医療機器の既承認品がない本邦の医療環境下に、本品を導入する臨床的な意義はあり、有用性も期待できると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で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

本品は、以下の臨床的条件のある患者への植込みを目的とする。

- 先天性心奇形（肺動脈閉鎖症、肺動脈狭窄症、ファロー四徴症等）における RVOT の修復又は再建
- ロス手術における肺動脈弁置換術
- 正常に機能しなくなった植込み済み肺動脈ホモグラフト又は破損した人工肺動脈グラフトの置換

承認条件：

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、右室流出路再建術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、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、必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、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あ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。

審査報告

平成 24 年 8 月 6 日

1. 審議品目

- [類 別] 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] ウシ由来弁付人工血管（新設予定）
- [販売名] コンテグラ肺動脈用弁付きコンデュイット
- [申請者] 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 3 月 21 日
- [申請時の使用目的] 本品は、以下の臨床的条件のある患者への植込みを目的とする。
- 先天性心奇形（肺動脈閉鎖症、肺動脈狭窄症、ファロー四徴症等）における RVOT の整復又は再建
 - ロス手術における肺動脈弁置換術
 - 正常に機能しなくなった植込み済み肺動脈ホモグラフト又は破損した人工肺動脈グラフトの置換
- [特記事項] 優先審査品目

2. 審議品目の概要

コンテグラ肺動脈用弁付きコンデュイット（以下「本品」という。）は、右室流出路（Right Ventricular Outflow Tract、以下「RVOT」という。）の修復・再建が必要な先天性心疾患（肺動脈閉鎖症・狭窄症、ファロー四徴症等）やロス手術に伴う肺動脈弁置換、既に植込まれた肺動脈グラフトの再置換に使用される。本品は、3つの弁尖を有するウシ頸静脈を利用することで、弁と人工血管の継ぎ目のない完全一体化を可能とした生体由来の肺動脈用弁付きコンデュイットである（図 1、2）。サイズや柔軟性等の適合性に関する問題により、一般的な人工血管・人工弁を用いることが非常に困難な小児患者に対しては、適切なサイズバリエーションと操作性、柔軟性を有するホモグラフトやそれに相当する本品は極めて有用とされている。欧米ではホモグラフトや本品が広く用いられているものの、本邦ではホモグラフトの供給が極めて限定されているためにその使用は事実上不可能であり、本品やこれに相当する類似品も販売されていないため、現状では医師手作りの弁付き人工血管やパッチ術等によって対応せざるを得ず、本品に対する医療現場のニーズは高くなっている。



図 1. 外観写真 (下: サポート付きモデル)

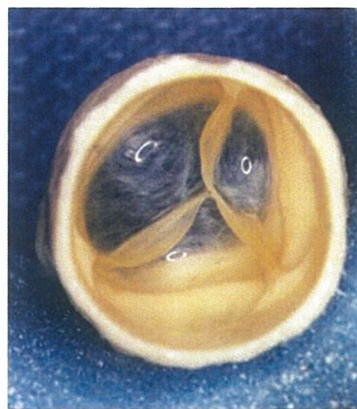


図 2. 内部三尖弁の写真

3. 提出された資料の概略並びに医薬品医療機器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並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「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、以下のようなものであった。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. 起源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

【起源又は発見の経緯】

先天性心疾患は 1,000 出生あたり 8 人の発生率である。その中でいくつかの疾患はきわめて重症で、新生児期に強いチアノーゼ又は心不全を発症し、適切な治療なしには早晩死亡する。中等症であっても、新生児期は生き延びるが、乳幼児期になると心不全やチアノーゼを生じ、小児期に外科的手術が必要となる。

先天性心疾患に対する治療として、心臓の RVOT の外科的再建が必要となるケースがある。具体的には、肺動脈狭窄症、肺動脈閉鎖症、ファロー四徴症等の RVOT に解剖学的異常を伴う疾患、大動脈疾患に対して自己肺動脈弁を採取して大動脈弁位に置換するロス手術における肺動脈弁再建、そして過去の RVOT 再建に使用されたコンデュイットの不全等による再手術がある。

RVOT の再建や整備に際しては、ホモグラフトに加え、従来は人工血管や人工弁を用いた弁付きコンデュイットが使用されていたが、一定のサイズを有する人工血管又は硬い台座にマウントされた人工弁を用いるには、4～5 歳程度の年齢まで手術を待機する必要があるため適用が制限されること、柔軟性に欠ける人工血管は脆弱な小児の心筋や肺動脈壁と縫合する際の操作性、適合性に欠けること、比較的早期に再手術が必要になること、狭窄や血栓症、血栓塞栓症等の合併症が生じる可能性があること等、人工布製のコンデュイットは様々な問題を抱えていた。

従来品の欠点を考慮して、VenPro 社（米国）は、人工布を含まず、弁との継ぎ目が

ない完全一体化された生体由来の弁付きコンデュイットである本品を開発した。本品は、ウシ頸静脈組織から作製されているため、RVOT 再建に必要な強度と柔らかさを有し、多種多様な心形態にあわせてトリミングしやすく、操作性にも優れることが期待されている。また、良好な弁機能を有する三尖弁を有し、同サイズの人工弁に比べ大きな有効弁口面積を得られること等の機能的利点に加え、患者の体格に適したサイズ選択が可能となること、抗血小板療法の併用が不要であること等の利点もあると考えられる。19■■年■■月■■日より本品を用いた臨床試験が開始され、20■■年■■月■■日に Medtronic 社(米国) が本品の開発・販売権を取得し、現在に至っている。

本邦においては、RVOT の再建に使用できる既承認の弁付きコンデュイットは販売供給されておらず、欧米で標準的に用いられるホモグラフトも入手困難であるため、代わりに医師手作りの延伸ポリテトラフルオロエチレン (expanded polytetrafluoroethylene、以下「ePTFE」という。) 製の弁付きコンデュイットや弁付きパッチを用いるか、肺動脈弁機能を犠牲にした自己組織を用いて治療が行われている。しかし、これら手作りの弁付きコンデュイット等は、製作者の技術の影響を受けるため、安定した品質及び性能を担保することが難しく、生産できる量も使用できる施設も限定されているのが現状である。

このような状況を踏まえ、本品は 2007 年 7 月 20 日開催の第 4 回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において、疾病の重篤性が高く、医療上の有用性が高い医療機器に選定され、今般、日本メドトロニック株式会社より薬事承認申請された。

【外国における使用状況】

本品は、欧州において 1999 年 10 月 29 日に CE マークを、米国においては 2003 年 11 月 21 日に Humanitarian Device Exemption (以下「HDE」という。) の承認を取得、カナダにおいて 2007 年 7 月 24 日に承認を取得した。Medtronic 社が VenPro 社から本品の開発・販売権を取得した 20■■年■■月から 2012 年 6 月 7 日までの総出荷数量は、■■■■本である。同時点までの上記総出荷量のうち、海外で自発報告されている主な不具合の発生率は 0.347% (■■例、うちサポート付きモデル■■例) であり、血栓 0.034% (■■例、うちサポート付きモデル■■例)、狭窄 0.114% (■■例、うちサポート付きモデル■■例)、逆流 0.038% (■■例、うちサポート付きモデル■■例) であった。

ロ. 仕様及び設定に関する資料

<提出された資料の概略> (添付資料ロー1)






本品の性能に関する仕様として、縫合孔伸長試験、サポートリングの変形が拍動流に与える影響試験、サポートリング応力解析試験、流体力学的試験、加速耐久性試験及びヒツジを用いた植込み試験が設定された。安全性については、生物学的安全性、無菌性保証水準及びエンドトキシンが設定された。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料について審査を行った結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略> (添付資料ハ-1)

本品の安定性については、4年以上経過した本品を用いて、目視検査、
、弁尖の適格性及び可動性に関する機能、サポートリングの、滅菌溶液のグルタルアルデヒド濃度及び pH、一次包装の質量、真空漏洩、無菌性、ラベル接着及び可読性、不正開封防止シールの完全性及び冷凍表示器の安定性確認、に関する試験成績がそれぞれ提出された。いずれの試験成績においても、本品の安定性を担保する上で問題となり得るような材質や品質上の変化は認められなかったことから、本品の有効期間は4年と設定された。

<機構における審査の概略>

機構は、本品に関する安定性試験成績について審査を行った結果、有効期間を4年とする申請者の説明は受け入れ可能と判断し、これを了承した。

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

<提出された資料の概略> (添付資料ニ-1~2)

「法第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準」(平成17年厚生労働省告示第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。

<機構における審査の概略>

機構は、法第41号第3号に規定する基準への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【物理的、化学的特性】

<提出された資料の概略> (添付資料ホ-1-1~3)

本品の物理的、化学的特性について、機械的試験、流体力学的試験及び加速耐久性試験に関する資料が提出された。

(1) 機械的試験

縫合孔伸張、サポートリングが拍動流に与える影響及びサポートリング応力解析に関

する試験成績が提出された。その結果、本品の縫合に対する組織強度は、その臨床使用において十分な強度を有しており、永久的な縫合孔の伸長も起こらないことが示された。また、本品サポート付きモデルは、そのサポートリングが大きく変形すると、コンデュイット圧較差が上昇する（たわみ率■■■■、■■■■%の時、圧較差は各■■■■、■■■■mmHg）傾向が認められたが、この変形が生じるのは過酷条件下であるため、本品サポート付きモデルは、その臨床使用時に想定される胸骨圧迫に対して必要な強度と応力を有していると判断された。

(2) 流体力学的試験

本品の使用部位である RVOT の脈圧環境（肺動脈収縮期圧を 15-30 mmHg、肺血管抵抗を約 100-300 dyne·sec·cm⁻⁵と想定した）と ISO5840 Cardiovascular Implants – Cardiac Valve Prostheses の評価法を参考に設計された定常流圧較差、定常流逆流漏れ、拍動流圧較差、拍動流逆流漏れに関する試験成績が提出された。結果として、設定された試験条件下（流速 3-30 Lpm、後圧 10-30 mmHg、心拍出量 2-7 Lpm、拍動数 50-120 bpm）において、本品は臨床上問題となり得る過度の圧較差や逆流を生じないことが確認された。

定常流圧較差試験では、定常流量下における本品の圧較差について評価され、流量増加（3-30 Lpm）に伴う圧較差の上昇が認められた。サポート付きモデルは、サポートリングによる弁流入側断面積が制限されるため、同サイズのサポートなしモデルに比べ常に高い圧較差を示した。特に、12 mm 及び 14 mm サイズのサポート付きモデルは、高流量（20-25 Lpm 以上）下で過度に膨張することが観察されたが、これらのサイズを用いる患者において 20 Lpm 以上の高流量を示すことはないため、この膨張は本品の臨床使用上問題となることはない判断した。

定常流逆流漏れ試験では、静水圧下（10-30 mmHg）における本品の漏れ量について評価された。22 mm のサポートなしモデルと 20 mm のサポート付きモデルの漏れ量は、他サイズに比べ大きかった（各最大値■■■■、■■■■mL/s）が、これらの値は本品の臨床使用上十分に小さいと判断できることから、本品は静的定常流後圧の持続的な増加に耐え、過度の逆流漏れ量が生じないことが確認された。

拍動流圧較差試験では、拍動流下（心拍出量 2-7 Lpm、拍動数 70 bpm、収縮時間 35 ±5%）における本品の圧較差について評価された。サポートなしモデルでは、心拍出量と圧較差に線形関係が認められ、サイズ 12 mm を除けば、圧較差の最大値は■■■■mmHg であった。サイズ 12 mm では、心拍出量 7 Lpm 時に■■■■mmHg の比較的高い圧較差を示したが、本サイズの適用患者の心拍出量が 7 Lpm となることは、臨床上あり得ないため問題とならないと判断した。一方、サポート付きモデルでは、サポートリングによりコンデュイットの拡張（膨張）と有効弁口面積が制限されるため大幅に高い圧較差を示した。特に、小サイズにおいてその傾向が強く、12 mm サイズでは最大値■■■■±■■■■mmHg（心拍出量 7 Lpm 時）にも達したが、これら高心拍出量下での結果は、実際の臨床使用

を反映しているものではないため、これらの試験結果についても許容可能なものであると考えられた。したがって、RVOTの整備に用いられる場合において、本品は過度に高い圧較差を起こすことなく、右室拍出に耐えることができると判断した。

拍動流逆流試験では、拍動流下（心拍出量 2-7 Lpm、拍動数 50-120 bpm）における本品の逆流について評価された。サポートリングの有無で逆流量率に有意な差は認められなかったが、口径の大きな弁サイズほど、また、低い心拍出量下ほど、逆流量が顕著になる傾向が認められた。これは本品に限らず人工弁にも認められる傾向であり、その大半の逆流率も 20%以下と臨床的に軽度とされる規模であるため、問題としないと考ええる。一方、本品最大サイズ 22 mm に 2 Lpm の低心拍出量下で 20%超の逆流率が観察されたが、本サイズの使用が想定される成人や成長した小児において、このような低心拍出量は発生しないため問題としないと考ええる。以上のことから、RVOTの整備に用いられる場合において、本品は過度に高い逆流を起こすことなく、右室拍出に耐えることができると判断した。

(3) 加速耐久性試験

本品の耐久性を評価することを目的として、加速条件下における流体力学性能（圧較差、逆流率、閉鎖過程逆流量）に関する評価を実施した。その結果、5年半の使用に相当する2億サイクル終了後までにコンデュイットの機能不全は認められず、流体力学性能にも臨床使用上問題となり得るような劣化傾向は認められなかったことから、本品は想定される臨床使用に耐えるものと判断した。

<機構における審査の概略>

機構は以下の点について申請者に回答を求めた。

1. 縫合孔伸張試験について、各サイズ1サンプルの試験成績を基に縫合伸張が起こらないと判断した適切性について説明すること。
2. 流体力学試験について、臨床使用時に本品が受ける脈圧負荷は健常成人のそれを超えるケースも少なくなく、最大 30 mmHg までとした現行の試験条件のみでは不十分と考えられることから、より高負荷条件下における本品の性能についても評価を加えること。
3. 流体力学的試験成績から、本品は圧力上昇に伴い膨脹し、逆流量が増加する等、その性能が低下すること認められている。このような特性を踏まえ、本品の臨床使用における有効性と安全性を担保するために必要と考える対策（使用条件の設定等）について説明すること。
4. 本品の適用患者に想定される高心圧の使用環境下における耐久性について説明すること。

申請者は以下のように回答した。

1. 本品の組織強度を示すデータとして、縫合孔伸張測定試験だけでは不十分と考えたため、各サイズで3サンプルを用いて実施した縫合糸保持強度試験の成績を資料として追加提出する。複数のサンプルを用いて実施した本試験成績により、本品の組織が破損する前に縫合糸が切れ、その際の荷重も各サイズ間でほぼ同一であることが示されたことから、既に提出している縫合孔伸長試験成績と合わせ縫合孔伸長が起こらないと結論することは妥当であると考えます。
2. 流速値については、平成11年12月28日付医薬発第1439号「人工肺および人工心肺用血液回路基準等について」の人工心臓弁基準に準じて設定しているため、妥当と考えます。一方、圧力については、より高圧条件下における本品の流体力学性能、コンプライアンス特性、構造的完全性を評価した試験成績（「流体力学的性能」及び「コンプライアンス及び構造的完全性の評価」）を提出する。平均圧力10～60 mmHgでのサポート無しモデルの拍動流逆流量を評価したところ、逆流量が線形的に上昇し、最大で■■%にも達することが確認された。この逆流量の増加は、本品の拡張（膨張）が主因と考えられることから、本品のコンプライアンスについて検討したが、■■ mmHgまでの静水圧にも破裂することなく圧力に耐え、さらに■■ mmHg以上の高圧下では、本品の拡張も横ばい状態になることが確認された。また、本品は少なくとも■■時間■■ mmHgの静水圧を維持することができ、構造上のズレを起こすことなく元の寸法に戻ることも確認された。本品の臨床試験成績においても、右室収縮期圧（right ventricular systolic pressure、以下「RVSP」という。）と逆流重症度、高値のRVSPと関連する可能性のある動脈瘤、拡張及び狭窄に関しても明らかな関連性は認められなかったことから、臨床使用で想定される高圧力下においても、本品は破裂することなく耐えることができ、その流体力学性能及び安全性は担保されたと考える。
3. 本品の臨床試験成績において、RVSPが正常範囲（30 mmHg）を超える患者が72%認められた。これら正常範囲を超えるRVSPとの関連性について本臨床試験成績を解析したところ、コンデュイット直径のみがRVSP>30 mmHgの患者の方が大きい傾向を示し、臨床試験においても圧力に伴う本品の拡張が示唆された。一方、本臨床試験において、臨床上有意な逆流（中等度以上）が認められたのは、RVSP≤30 mmHgで24.1%、RVSP>30 mmHgで18.0%であり、逆流重症度とRVSPの間に相関性は認められなかった。罹患については、「すべての死亡」及び「非機器関連の死亡」がRVSP≤30 mmHgの患者でむしろ高く、RVSPが正常範囲を超えることにより、本品の有効性と安全性を損なうことはないと考えます。一方、本臨床試験被験者の14%を占める非常に高いRVSPを示す患者（≥75 mmHg）においては、逆流重症度とRVSPに関連性が示唆された。罹患については「非構造的機能不全」、「修復（再手術）」、「機器関連のカテーテルインターベンション」がRVSP≥75 mmHgの患者

で有意に高かった。RVSP が非常に高いこれらの患者では、上記のように、逆流及び罹患と圧との関連が認められたものの、逆流については約 6 割の患者の逆流重症度は軽度以下であり、罹患についても有意差のある項目は限られていたことから、高圧下でも本品はその有効性と安全性を大きく損なうことなく機能できると考える。ただし、高心圧によってリスクが高まることは否定できないため、その旨を添付文書にて注意喚起すると共に、柔軟性の高い本品に起こる可能性がある縫合時の狭窄を防止するために、術者を十分に教育し、リスク軽減措置を行うことを検討している。

4. 高心圧条件下における非臨床試験データは存在しないが、海外での臨床試験及びこれまでの市販後の実績において、左心系での使用禁止以外に特に適用を制限することなくとも、耐久性の観点から問題は無いと判断する。本品は、主に小児に植込まれるものであり、小児の成長に伴い再手術することは避けられないため、製品の特性上半永久的な耐久性は求められていない。上記 3 でも回答したように、本臨床試験成績から、本品は高値の RVSP 下でも逆流を起こさずに機能することが可能であり、その血行動態性能及び弁の完全性は許容可能な結果であったことから、本品の適用患者において、高心圧に注意喚起することで対応する。

機構は、物理的、化学的特性に関する資料及び上記回答を審査した結果、高心圧下における本品の膨張、性能変化及び耐久性については、この本品の特性を医師が十分に理解した上で使用し、適切な術後対応を準備することが重要と考えることから、教育プログラムの設定と添付文書における注意喚起により対応することは妥当と考え、本品の物理的、化学的特性に問題ないとする申請者の考えは妥当なものであると判断した。

【生物学的安全性】

＜提出された資料の概略＞（添付資料ホー1-4）

申請者は、本品に対して、生物学的安全性にかかる最新のガイドラインへの適合性を確認する目的で、ISO10993-1 に準じて生物学的安全性試験を実施した。また、本品サポート付きモデルを被験検体とし、細胞毒性（MEM Elution 法）及び感作性、皮内反応、急性全身性毒性、遺伝毒性（エームス試験及び姉妹染色分体交換試験*、マウス小核試験）、発熱性に関する試験、埋植試験、血液適合性（溶血評価及び凝固時間評価）に関する試験成績が、それぞれ提出された。慢性毒性については、埋植試験により評価可能と判断し、試験の実施は省略された。発がん性については、本遺伝毒性試験成績及び文献情報から、本品の変異原性が示唆されなかったため省略された。

感作性、遺伝毒性、発熱性及び埋植試験において[†]陽性所見は認められなかった。細

* 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「CHO 遺伝子変異試験」）

† 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「埋植試験においては」）

胞毒性、皮内反応（生理食塩液抽出液[‡]）、急性全身毒性（生理食塩液抽出液[‡]）及び血液適合性（生理食塩液抽出液[‡]）においては陽性所見が認められ、その原因は保存溶液に用いられ、本品から溶出されるグルタルアルデヒド[§]と推測された。グルタルアルデヒドは、血液中タンパク質と反応することで非反応性物質となるものの、陽性所見が認められたいずれの試験（細胞毒性試験を除き）においても、抽出液は生理食塩水であるため、グルタルアルデヒドが非反応化されず陽性所見が発現したと考えられた。陽性所見が認められた各試験において、陰性を示す検体の最大抽出比率は、皮内反応及び血液適合性試験で 1.5 cm²/mL、急性全身毒性試験で 0.75 cm²/mL であった。本品の対象患者の血液量を 400 mL（体重 5 kg の 2 ヶ月齢患者の場合、80 mL/kg と仮定）、本品表面積を 40.43 cm² とした場合、血液量に対する本品の抽出比率はワーストケースで 0.10 cm²/mL 程度である。この抽出比率と比較して、皮内反応及び急性全身毒性、血液適合性試験で陰性となった被験検体の抽出比率の方が約 7-15 倍も高く、十分な安全係数を有していることを踏まえると、これらの試験項目で認められた陽性所見は、本品の臨床使用時には問題とはならないと考えた。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点について申請者に回答を求めた。

1. 本品に使用されている一部のポリマー材料については、既承認前例が存在しないこと及び細胞毒性試験においては、特に強い陽性所見が認められたことから、生物学的安全性試験の各項目において認められた陽性所見の原因物質がグルタルアルデヒドのみと考えた根拠を説明すること。
2. 本品をウサギの筋肉内に埋め込んだ埋植試験成績では、常時循環血液に晒される本品の全身性の亜急性毒性に対して評価が十分ではないと考えられることから、亜急性毒性について評価を加えること。

申請者は以下の旨の回答をした。

1. 本品を構成する材料のうち、ポリマー材料及びグルタルアルデヒド処理済ウシ肺静脈組織（以下「固定組織」という。）を用いて実施された細胞毒性試験の追試成績をあらたに提出する。その結果、ポリマー材料には細胞毒性が認められなかった。固定組織を用いた場合では、24 時間抽出液及び 72 時間抽出液を用いて試験すると、24 時間抽出において軽度（20% < 細胞溶解率 ≤ 50%）、72 時間抽出において軽微（細胞溶解率 ≤ 20%）な細胞毒性が認められた。一般にグルタルアルデヒドの毒性は、血中タンパク質と結合することで弱まることが知られている。固定組織の検体を用いた細胞毒性試験の結果において、72 時間抽出では毒性所見が弱くなった原因としては、検体から溶出されたグルタルアルデヒドが、培地

[‡] 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「生理食塩抽出液」）

[§] 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「用いられているグルタルアルデヒド」）

中に含まれるたんぱく質に結合することにより毒性が低減されたためであると考えた。以上の結果から、ポリマー材料では細胞毒性が認められず、固定組織では24時間よりも72時間において毒性所見が弱まる傾向にあることから、毒性所見の原因物質は、グルタルアルデヒドであると考えられる。

2. 前述したように、本品に存在する毒性物質はグルタルアルデヒドであり、亜急性毒性所見は、少なくとも数日以上、最大で1週間以上連続してグルタルアルデヒドに暴露されることにより発現すると考えられる。本品からの溶出される大半のグルタルアルデヒドは、数時間で大きく減少するため、本品の植込みに伴う亜急性毒性の健康リスクをもたらす可能性は低いと考える。したがって、本品の亜急性毒性について試験により評価する必要はないと判断した。

機構は、以上の考察は受け入れられると考えるが、保存液中のグルタルアルデヒドの本品への残留低減化**を目的に臨床使用前に実施される洗浄方法の適切性について説明することを申請者に求めた。

申請者は以下の旨の回答をした。

5分×3回、合計15分間洗浄したときの洗浄液中のグルタルアルデヒド量は平均 \pm mg、3分×3回合計9分間洗浄した場合は \pm mgであり、洗浄時間に1.7倍の差があったにも関わらず、除去されるグルタルアルデヒドの量はあまり変わらなかった。一方、1回目の洗浄と2回目以降の洗浄で除去されるグルタルアルデヒドの量は大きく異なり、1回目で大半が除去されることから、現行の3回を超えて洗浄を行っても、これ以上除去されるグルタルアルデヒド量は少ないと予想されたことから、本品の洗浄は5分×3回と設定された。この洗浄方法を用いて実施した本品の生物学的安全性試験において、残留グルタルアルデヒドの毒性については臨床上許容可能と考えられる。以上より、現行定められている5分×3回の洗浄方法により、毒性リスクは許容可能な範囲まで低減化されており適切であると判断し、本品の使用前には、必ず5分×3回以上の洗浄を行うことを添付文書にて注意喚起することとした。

機構は、申請者の説明を了承し、本品の生物学的安全性が確保されていると判断した。

【性能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞（添付資料ホ-1-5）

本品の性能を裏付ける試験に関する資料として、本品サポートなしモデル（サイズ22 mm）をヒツジに移植した動物試験成績が提出された。

月齢6ヶ月未満の雌または去勢雄の若齢ヒツジを用い、ブタ心臓弁及び人工血管からなる弁付きコンデュイットである Medtronic-Hancock Model 100 Valved Conduit（以下「対

** 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「本品に残留するグルタルアルデヒド（保存液）の低減化」）

照弁」という。)を対照弁として、植え込み後 20 週間までの臨床状態の観察を行った。本品植え込み後 20 週に血液学的評価、心エコー検査、血行動態評価を実施した後、剖検が実施された。摘出された本品に対して、肉眼検査、組織病理学的評価、X 線検査、組織検査及び定量的カルシウム(石灰化)測定が実施された。本品群全 7 頭中 1 頭が植え込み後 103 日目に死亡しており、剖検の結果、心内膜炎が認められ、本品の汚染に起因すると分析され、本品の性能に起因する死亡ではないと判断された。また、1 頭が開胸中に死亡した。残った 5 頭のヒツジに対する評価結果から、いずれの評価項目においても異常な所見は認められないこと、本品群が対照群と比較して石灰化の程度が低い傾向があることが確認された。以上の結果から、本品は、RVOT の欠損または機能不全において RVOT 再建術によって RVOT に代用することができると判断された。

<機構における審査の概略>

機構は、本品に関する性能を裏付ける試験成績について審査を行った結果、これを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

<提出された資料の概略> (添付資料へー1~2)

医療機器へのリスクマネジメントの適用に関する規格である ISO14971 を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況を示す資料が提出された。

<機構における審査の概略>

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

<提出された資料の概略>

【生物由来原料の安全性】 (添付資料トー1-1~4)

(1) 反芻動物由来原料基準への対応について

本品の原材料には、オーストラリア産、カナダ産及び米国産のウシ由来の頸静脈が用いられている。

オーストラリア産ウシ由来頸静脈については、生物由来原料基準(平成 15 年厚生労働省告示第 210 号) 第 4 動物由来製品原料総則 1 反芻動物由来原料基準(以下「反芻動物由来原料基準」という。)への適合性が確認されている。

カナダ産及び米国産ウシ由来頸静脈については、反芻動物由来原料基準(3)以外は適合性が確認されている。当該原材料は、反芻動物由来原料基準(3)に掲げられている原産国に該当しないが、以下の①の理由から、当該原材料を使用せざるを得ず、また

②に示す理由から当該原材料は反芻動物由来原料基準（5）「治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合」に該当すると考える。

① カナダ産及び米国産のウシを使用せざるを得ない理由

- オーストラリア、カナダ及び米国以外の原産国では、伝達性海綿状脳症（以下「TSE」という。）以外の家畜の疾病に対する対策や、家畜及び畜産物の衛生環境の管理の問題から、本品の原材料に適するウシが飼育されていないこと。
- 本品には 12、14、16、18、20 及び 22 mm の 6 サイズがあり、原材料の頸静脈もそれぞれに対応する太さのものが必要となる。と畜されるウシの体格の傾向から、オーストラリア産ウシから採取可能な頸静脈の太さは、12、14、16 mm の 3 サイズに対応するものに限られる上、18 mm 以上に対応するものは確保可能な数が少ない。したがって、18 mm 以上のサイズに使用する頸静脈を安定的に入手するには、オーストラリアのみでは限界があり、当該サイズに使用する頸静脈の安定した入手のためにはカナダ産及び米国産ウシを使用する必要があること。

② 治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回ると考える理由

本品の対象となる先天性心疾患の中のいくつかの疾患は、きわめて重症で、新生児期に強いチアノーゼ又は心不全を発症し、適切な治療なしには早晚死亡する。中等症であっても新生児期は生き延びるが、乳幼児期になると心不全やチアノーゼを生じ、小児期に外科的手術が必要となる。海外では当該疾患に対しては、主にホモグラフトが用いられるが、本邦ではホモグラフトの使用は供給問題により極めて限られており、本品の対象患者の治療には、ホモグラフトは事実上使用されていない。以上の医療現場の状況を考慮すると、カナダ産及び米国産ウシを使用することによる TSE 感染リスクは完全には否定できないが、反芻動物由来原料基準（5）「治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合」に該当すると考える。

以上①、②より、カナダ産及び米国産ウシについても、反芻動物由来原料基準に適合すると判断する。なお、製品ごとに原材料のウシ原産国が特定可能であることから、現状でオーストラリア産ウシを用いた^{††}製品のみ供給が可能な 12、14、16 mm の 3 サイズについては、オーストラリア産ウシを原材料に用いた製品のみが本邦に供給される。

(2) 動物細胞組織製品原料基準への対応について

本品の原材料であるウシ頸静脈の動物細胞組織製品原料基準への対応状況は以下の通りである。

^{††} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「ウシからを用いた」）

- ① ドナー動物であるウシは、オーストラリア、カナダ及び米国において、オーストラリア農務省検疫検査局（DAFF/AQIS）、カナダ農務・農産食品省食品検査庁（AAFC/CFIA）及び米国農務省食品安全検査局（USDA/FSIS）の規制下で運営された農場において飼育されている。また、と畜場では、各国政府機関より認定された獣医又は訓練を受けた検査官によって、ドナー動物のと畜前及びと畜後検査が実施されており、健康状態及び微生物検査において問題のないドナー動物のみから、自社手順書に沿って頸静脈が採取される。
- ② 申請者が頸静脈を受入れる際には、原産国、組織採取日、と畜前後検査結果、ロット番号を記載した適合証明書の確認、頸静脈の保存状態及び外観の確認並びに細菌検査を行い、本品の原材料としての適格性が確認された頸静脈のみを製造工程に供する。
- ③ ドナーウシを供給する農場は、業界団体が定める自主的な管理プログラムを遵守していると考えられる。しかし、ウシの頸静脈が3つの弁尖を有することは稀であり、と畜したウシから採取した頸静脈のうち原材料として使用可能なものは0.5%と収率が非常に低いことから、ドナーウシの供給農場の範囲は広くならざるをえず、オーストラリア、カナダ及び米国ともに、すべての農場における当該プログラムへの遵守状況を確認することができていない。
- ④ 本品のトレーサビリティについて、最終製品からと畜場まで、また、その逆も追跡調査が可能である。なお、感染症等の問題が発生した場合には、オーストラリアのすべての農場では、The National Livestock Identification System（以下「NLIS」という。）の遵守が義務づけられていることから、オーストラリア政府がNLISを用いることで、オーストラリア産のすべてのウシは最終製品から農場まで、また、その逆も追跡調査が可能である。また、カナダ及び米国においては、すべての農場に遵守が義務づけられ、と畜場から農場までの追跡調査が可能となるNLISに相当する制度はない。そのため、感染症等の発生による緊急時には、カナダ産ウシの追跡調査は、「C.R.C.,c.296 Health of Animals Regulations Identification Requirement」によって義務づけられている認可タグにより、米国産ウシの追跡調査は、各と畜場が保管しているウシの取引記録により、各国の政府が調査することとなる。この調査の結果、カナダ及び米国産ウシは、と畜場がウシを購入した出荷農場までの追跡調査が可能となる。

以上、本品の原材料は、上記①②より動物細胞組織製品原料基準（1）、（2）のA、イ、ウ、カ、（5）のA、イ、エ、オ、カ、（6）に適合する。本品に対して同基準（3）は適用されない。また、（4）への適合性については以下の3）に示すとおり、動物細胞組織原料基準（4）に適合する。動物細胞組織製品原料基準（2）エ、オ及び（5）ウに関しては、③に示すように全ての農場における遵守状況が確認できていないものの、

④に示すトレーサビリティが確保されていること及び後述する3)に示すように、本品の製造工程中にウイルス不活化工程が設定されていることから、感染性物質に対して一定の安全性が確保されていると考える。

(3) 病原体の不活化・除去について

本品の製造工程においては、病原体の不活化・除去工程として、
が設定されている。

に関して、グルタルアルデヒド耐性菌を用いて、バリデーションが実施された。のウシ頸静脈に細菌を添加し、した結果、細菌は完全に死滅し、 10^{-6} 以下の無菌性保証水準（以下「SAL」という。）が担保されることが示された。

また、に関して、モデルウイルスを用いたウイルスバリデーションが実施され、ウイルスクリアランス指数が算出されており、本工程で一定のウイルス不活化能が確認されていた。

組織内部における病原体の不活化については、フリースタイル生体弁（承認番号：20900BZY00908000）を検体としたグルタルアルデヒド浸透試験成績によって説明された。不活化処理後（）のブタ大動脈の最も内部の層に細菌懸濁液を添加し、細菌の成育に与える影響を観察した。その結果、グルタルアルデヒド処理を行うことで、細菌も生育は観察されなかった。当該試験で用いられた不活化処理条件は、以下の理由から、本品の不活化処理条件よりも弱い条件であり、当該試験成績を本品に外挿することは可能と考える。

- ① フリースタイル生体弁の原材料であるブタ大動脈は、ウシ頸静脈の約2倍の厚さがあり、グルタルアルデヒド溶液の浸透に関しては、ブタ大動脈がより過酷条件にあたること。
- ② 本品のグルタルアルデヒド溶液への浸漬時間が、製造工程で最短時間、日本において出荷までに要する検疫期間が最短で日間であるため、上記試験の検体としたフリースタイル生体弁よりも長時間、グルタルアルデヒド溶液に処理されること。

以上のことから、本品の不活化処理条件が組織内部の病原体に対して不活化能を有することが示された。

以上の1)～3)より、申請者は、本品の原材料であるウシ頸静脈の感染性物質に対する安全性は確保されていると説明した。

【製造方法、滅菌及び品質管理】（添付資料ト-2-1~3 及びト-3）

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（グルタルアルデヒドによる滅菌）、及び品質管理に関する資料が提出された。また、無菌性保証に関する情報として、滅菌バリデーション、滅菌後の組織及び保存液における微生物の生育に関する無菌試験及びエンドトキシン試験に関する資料が提出された。

滅菌バリデーション試験では、ISO14160 及び ISO11737-1 を参照して、指標菌として [REDACTED] を用いたフラクシオンサイクル法によって SAL を算出した結果、SAL は [REDACTED] であった。

無菌試験では、滅菌後の本品及び保存液について、日局無菌試験法の直接法に準じて試験を実施した結果、微生物の生育が認められなかった。

エンドトキシン試験では、本品を滅菌注射用水で抽出し、LAL 試薬を用いてエンドトキシン量を定量したところ、[REDACTED] EU/mL 未満であった。

以上より、申請者は、本品の滅菌方法は適切に設定されていると説明した。

<機構における審査の概略>

機構は、本品の原材料の生物由来原料基準への適合性について、以下のように考える。

カナダ産及び米国産ウシ由来原材料の使用に関して、本品を使用することによる TSE 伝播のリスクよりも、本品の治療上のベネフィットが高いとする申請者の説明について理解可能であり、反芻動物由来原料基準へは適合していると判断する。また、動物細胞組織製品原料基準（2）エ、オ及び（5）ウ以外については、適合していると考え。動物細胞組織製品原料基準（2）エ、オ及び（5）ウについては、オーストラリア、カナダ及び米国の各農場が自主的に従う管理プログラムに関して、遵守状況は完全に明確にはなっていない。しかしながら、すべての農場における遵守状況を確認することの困難性は理解できること、並びに、本品の原材料については、①感染症等が発生した場合に必要なトレーサビリティが確保されていること及び②ウイルス・細菌に対しては製造工程における不活化・除去について、不活化能が確認されていることから、感染性物質に対して一定の対応がなされており、生物由来原料基準の主旨を満たしていると考えられ、本品の品質及び安全性は確保されていると判断した。当該判断は、専門協議においても支持された。

機構は、製造に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、海外臨床試験 1 試験の成績が提出された。

【海外臨床試験】（添付資料チ-1~2<1999年5月~2006年9月>）公表論文なし

18歳未満のRVOTの異常又はホモグラフト・コンポジット人工弁の機能不全を有する患者（目標症例数：386症例）を対象に、本品（各サイズ、サポートリングあり及びなし）の有効性及び安全性を検討する事を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が米国10施設欧州8施設において実施された。

本臨床試験には386例が組み入れられ、全例に本品の植込みが行なわれた。このうち12症例（植込みに先立ち他部位の弁置換術施行：2例、植込み時に他部位の弁置換術施行：2例及び臨床試験参加同意の署名を得ないまま本品の植込みが行なわれた：8例）が逸脱例となり、374例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。

本臨床試験の結果、主要評価項目は、本品植込み1年後における成功例の割合（機器関連不具合回避率）とされた。成功例は下記のように定義された。

<成功の定義>

- (1) 1年後の機器関連性死亡及び罹患がないこと（罹患には大量及び少量出血、心内膜炎、溶血、非構造的機能不全、構造的劣化、血栓塞栓症、及び機器における血栓症が含まれる）。
- (2) 1年後に機器置換の必要性がないこと。
- (3) 機器機能不全がないこと、なお、機器機能不全は以下と定義する。
 - 1) 術前にRVSP高値と診断されていない又は他の明らかな根本的原因のない場合にRVSP \geq 75 mmHgが持続
 - 2) 重度の肺動脈弁逆流をもたらす弁の肥厚、若しくは可動性低下又はその両方
なお、主要評価項目は成功例の割合とされたが、実際の評価は、初めに起こった不具合の事象（機器再置換、機器関連死亡及び罹患、又は機器関連機能不全）までの時間を用いて、機器関連不具合回避率として評価することとされた。

主要評価項目である1年後の機器関連不具合回避率(カプラン・マイヤー法)は71.0 \pm 2.5(標準誤差) %、片側95%信頼区間の下限値は66.9%であり、公開されている文献レビューに基づいた肺動脈ホモグラフトにおけるデータから事前に設定された基準値である75%を下回った。

安全性に関する主な有害事象に関する術後30日及び術後1年における成績、並びに参考として術後2、3年時における追跡調査の結果を表1に示す。本品植込み1年以内の原因を問わない死亡は43例、再手術は22例、及びカテーテルインターベンションは43例52件であった。このうち、本品に関連した不具合は、死亡4例（心肺代償不全1例、心内膜炎及び心停止2例、及び肺動脈弁血栓1例）、本品摘出12例（狭窄4例、偶発的3例、血栓症3例、機能不全及び仮性動脈瘤各1例）、及びカテーテルインターベンション16例22件（全て遠位狭窄）であり、術後1年における回避率はそれぞれ98.8 \pm 0.5%（回避率 \pm 標

準誤差、以下同)、 $96.3\pm 1.1\%$ 及び $95.0\pm 1.3\%$ であった(カプラン・マイヤー法)。その他、報告された術後1年における機器に関連した不具合の内訳を表2に示す。

表1. 死亡、再手術及びコンデュイット機能不全に関する回避率

	早期事象		術後1年		術後2年		術後3年	
	n	患者%	事象回避率	95%信頼区間 n (n)	事象回避率	95%信頼区間 n (n)	事象回避率	95%信頼区間 n (n)
すべての死亡	32	8.6	88.3	84.4~91.3 43 (301)	87.4	83.1~90.7 46 (263)	87.0	81.9~90.8 47 (196)
非機器関連	30	8.0	89.9	86.2~92.7 37 (301)	89.9	85.9~92.9 37 (263)	89.5	84.6~92.9 38 (196)
機器関連又は原因不明	2	0.5	98.2	96.0~99.2 6 (301)	97.2	94.4~98.6 9 (263)	97.2	93.7~98.8 9 (196)
機器関連	0	0.0	98.8	96.7~99.6 4 (301)	97.7	95.1~99.0 7 (263)	97.7	94.4~99.1 7 (196)
原因不明	2	0.5	99.4	97.5~99.9 2 (301)	99.4	97.2~99.9 2 (263)	99.4	96.4~99.9 2 (196)
構造的劣化	0	0.0	99.7	97.7~100.0 1 (300)	99.3	97.1~99.8 2 (262)	99.3	96.3~99.9 2 (195)
非構造的機能不全	3	0.8	95.0	91.8~97.0 16 (286)	92.5	88.7~95.1 23 (247)	90.9	85.9~94.2 27 (180)
再手術	3	0.5	93.3	89.9~95.6 22 (291)	88.7	84.4~91.8 36 (255)	85.1	79.7~89.2 45 (187)
摘出	1	0.3	96.3	93.6~98.0 12 (301)	91.7	87.9~94.4 26 (263)	88.9	83.9~92.3 33 (196)
修復	2	0.5	96.6	93.8~98.2 11 (291)	95.9	92.7~97.7 13 (255)	95.1	91.0~97.4 15 (187)
カテーテルインターベンション	2	0.3	86.5	82.1~89.9 43 (263)	80.6	75.3~84.8 60 (217)	77.0	70.7~82.1 69 (162)
機器関連	2	0.3	95.0	91.8~96.9 16 (287)	91.1	87.0~94.0 27 (242)	88.6	83.3~92.3 33 (175)
非機器関連	0	0.0	91.5	87.8~94.2 27 (277)	89.4	85.0~92.5 33 (238)	87.8	82.5~91.6 37 (183)

早期事象 : 患者が退院した場合の術後30日以内に起こった事象、又は患者が退院していない場合の術後全時に起こった事象

n : 患者の最初の事象数

(n) : Patient at riskの数

表2. 全患者における機器関連性不具合の内訳

機器に関連した不具合の内訳	n
RVSP \geq 75 mmHg	39
非構造的機能不全	27
重度の肺動脈弁逆流	18
溶血	16
血栓症	15
心内膜炎	11
出血	6
構造的劣化	3

n: 事象数

また、術後 2、3 年時の追跡調査の結果を含む心エコー検査による中等度及び重度の逆流発生率は以下の通りであった（表 3）。

表 3. 中等度及び重度の逆流発生率の例数及び 95%信頼区間

	術後 1 年		術後 2 年		術後 3 年	
	n	%	n	%	n	%
中等度又は重度	48	19.6	34	19.1	19	14.5
95%信頼区間		14.8~25.0		13.6~25.7		9.0~21.7
評価対象患者数	246		178		131	

n：評価時点において中等度又は重度の逆流を認めた患者数

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点について申請者に回答を求めた。

1. 海外で実施された本臨床試験の本邦への外挿可能性について説明すること。特に、供給問題により本対象疾患に対して海外では標準的に用いられているホモグラフの使用が本邦では極めて限定されていることが、治療に与える影響についても説明すること。
2. 本臨床試験成績においては、主要評価項目である本品植込み 1 年後における機器関連不具合回避率の片側 95%信頼区間の下限値が、文献情報に基づき事前に設定された主要評価項目の評価基準値を上回っていない。基準値を上回ることができなかった理由と共に本試験成績により有効性及び安全性を評価することの妥当性を説明すること。
3. 1 と 2 を踏まえ、本邦における本品の有効性及び安全性について説明すること。

4. 本臨床試験の観察期間中に本品に起因する血栓症が 15 件発生している。本品との因果関係の詳細を説明した上で、本品植込みの際に推奨される抗凝固・抗血小板療法の内容とその妥当性について説明すること。

申請者は、以下のように回答した。

1. 以下の理由から、本品の対象疾患及びその治療において、海外臨床試験による本品の評価を困難にするほどの人種差及び医療環境差は認められないことから、海外で実施された本臨床試験を本邦の承認申請に利用することは適切と考える。
 - 近年本邦で実施された数件の大規模臨床試験の文献報告等から、本邦の RVOT 再建・修復術の主な対象疾患は、ファロー四徴症、大血管転位症、総動脈幹症[‡]、兩大血管右室起始症及びコンデュイット機能不全であり、本海外臨床試験の患者集団と類似していたことから^{1)~3)}、本品の対象疾患に人種差は認められないこと。
 - RVOT 再建・修復術は、確立された臨床的概念・手技であり、本邦において新規性はなく、本臨床試験で用いられた手技及び心エコーによる診断並びに評価方法は、本邦と同様であること。
 - 現在は国内販売されていないものの、本邦には、本品の類似医療機器である『カーペンターエドワーズ生体弁付きコンデュイット (エドワーズライフサイエンス株式会社)』が使用されていた実績がある上に、現行本邦で主に用いられている ePTFE 製の手作り弁付きコンデュイットに比べても本品の構造的新規性はないこと。
 - ホモグラフト及び人工コンデュイットの再置換の判定における欧米との違いを検討したところ、欧米における再インターベンションの関連ガイドライン「ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease」と文献情報に基づく本邦の判断基準は同様であった^{1),2)}。本邦においては、使用可能な弁付きコンデュイットの選択肢が欧米に比べ限られるものの、ホモグラフトの有無が再置換やカテーテルインターベンション実施の判断等の治療内容に影響するものではないこと。
2. 申請者は、本臨床試験実施中にVenPro社より本品の開発・販売権を取得した。しかし、VenPro社が本臨床試験開始前に定めた評価基準の根拠となるホモグラフトの予測される機器関連不具合回避率の根拠論文が特定できなかったため、主要評価項目の設定内容については再検討が必要であると考えた。その後、FDAとの協議のなかで、本臨床試験の複合主要評価項目の定義の一つである「RVSP \geq 75 mmHgの回避」について、心エコー検査による評価は三尖弁逆流による評価であるため、全患者で信頼性のある評価を実施できないことを指摘され、主要評価項目を「コンデュイッ

[‡] 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「三尖弁閉鎖」）

トの関連の不具合（1年目の経コンデュイット最大圧較差 ≥ 50 mmHg、肺機能不全 $>2+$ 、機器関連再手術又は機器関連死亡とする）」に変更することを提案された。しかし、経コンデュイット最大圧較差について本臨床試験計画では評価されていなかったため、合意には至らなかった。その後も修正協議は継続されたが、本品の市場規模を考慮し、2004年にHDE承認を取得したため、本臨床試験は主要評価項目を修正せず終了となった。したがって、申請者として主要評価項目の達成基準の妥当性については説明することはできないが、本品の有効性及び安全性については、ホモグラフトに関する文献情報と比較することにより評価することとした。

3. 以下の評価・考察により、RVOTの再建・修復、及び過去に植え込まれた機能不全のホモグラフトあるいは人工弁付きコンデュイットの置換を要する患者において、本臨床試験結果、文献で報告されたホモグラフト及び本邦で用いられている手作りコンデュイットが同等の有効性及び安全性を有すると考察されたため、日本への導入は、適用患者に対する有用性が高いと考える。

1) 文献を用いた本品の評価について

1996~2007年（第1回目検索^{4)~38)}及び2007~2011年（第2回目検索^{1),3),39)~56)}の文献調査を行い、ホモグラフトまたは本邦で用いられている手作りコンデュイットを用いたRVOT再建及び肺動脈置換術の成績の比較を行った。

<ホモグラフトとの比較>

① 術後1年時の生存率（死亡回避率）

ホモグラフトの術後1年時の原因を問わない死亡の回避率は、66~100%（第1回目検索、35文献）及び86.7~97.4%（第2回目検索、3文献）であった。早期死亡率は0~9.8%（第2回目検索、9文献）であった。本臨床試験における本品術後1年時の原因を問わない死亡回避率は88.3%、早期死亡率は8.6%であった。

② 術後1年時の再手術回避率

ホモグラフトの術後1年時の原因を問わない再手術回避率は91~100%（第1回目検索、35文献）及び97~100%（第2回目検索、10文献）であった。本臨床試験における本品術後1年時の原因を問わない再手術回避率は93.3%であった。

③ 術後1年のコンデュイット機能不全回避率

術後1年時のコンデュイット機能不全を、中等度及び重度の逆流、50 mmHg以上の最大圧較差、逆流又は狭窄に対する再手術、又はカテーテルインターベンションと定義するとホモグラフトの術後1年時のコンデュイット機能不全回避率は、45~82%（第1回目検索、3文献）であった。本臨床試験において同様の定義による、コンデュイット機能回避率は62.2%であった。

④ 血行動態データ

術後1年以降の時期（任意）での血行動態データとしては、中等度又は重度の逆流発生率、経コンデュイット最大圧較差及びコンデュイット弁尖遠位最大圧較差を

検討した。

- 術後1年評価以降の中等度又は重度の逆流発生率

コンデュイット機能不全の中から、術後1年評価以降の中等度又は重度の逆流発生率を検討したところ、ホモグラフトにおける中等度又は重度の逆流発生率は8~36%（第1回目検索、35文献）であった。本臨床試験において、本品の術後1年時評価以降の中等度又は重度の逆流の発生率は22%であった。

- 術後1年評価以降の経コンデュイット最大圧較差、コンデュイット弁尖遠位最大圧較差

コンデュイット機能不全の中から、術後1年評価以降の経コンデュイット最大圧較差及びコンデュイット弁尖遠位の最大圧較差を検討したところ、ホモグラフトにおける直近の評価（術後1年評価以降）での経コンデュイット最大圧較差は24 mmHg（平均値、以下同様）、及び47 mmHg（第1回目検索、2文献）であった。本臨床試験において、参考として行った直近の評価（術後1年評価以降）での本品のピーク経コンデュイット最大圧較差は32.6 mmHgであり、コンデュイット弁尖のすぐ遠位で測定したピーク最大圧較差の平均値は9.1 mmHgであった。

⑤ 比較試験

本品の性能をホモグラフト及び異種グラフトと直接比較した5論文を選択し、全文レビューを行った。

- Schoenhoff FS et.al., (J. Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 141(3): 654-61)
The Contegra bovine jugular vein graft versus the Shelhigh pulmonic porcine grafts for reconstruction of the right ventricular outflow tract: a comparative study.
- Christenson JT et.al., (Ann Thorac Surg. 2010; 90(4): 1287-93)
Homografts and xenografts for right ventricular outflow tract reconstruction: long-term results.
- Sierra et.al., (Ann Thorac Surg. 2007; 84(2): 606-10)
Right ventricular outflow tract reconstruction: What conduit to use? Homograft or Contegra?
- Urso et.al., (Eur J Cardiothorac Surg. 2010; 40(3): 606-9)
The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract is an independent risk factor for graft replacement.
- Cebotari et.al., (Circulation . 2011; 124(11 Suppl): S115-23)
Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: early report.

<本邦の医療実態との比較>

本邦における 2007 年までの 167 報 (2,485 例) の文献報告では、ホモグラフト 87 例 (4%)、自己心膜つき自己心膜導管 322 例 (13%)、自作コンデュイット及び自作パッチ 848 例 (34%)、人工素材 (人工素材パッチ、人工素材導管及び機械弁) 329 例 (13%)、異種パッチ、異種導管、異種弁付きコンデュイット、ステント付き異種弁及びステントレス異種弁 99 例 (36%) などの多様な基材が用いられていた。生存率 (死亡回避率)、再手術回避率、中等度以上の逆流発生率及び最大圧較差について 167 報の文献が該当した。これによると、自作コンデュイットを用いた RVOT 再建及び肺動脈弁置換術の 5 年生存率は 78.8~100% (9 文献)、再手術回避率 78.8~100% (7 文献)、中等度以上の逆流発生率 0~68.3% (14 文献) 及び最大圧較差は、1 年で 11.4~20.8 mmHg、2 年で 17.9~25.1 mmHg であった (22 文献)。

2) 本品の安全性について

本臨床試験成績において、術後 1 年までに報告された不具合は、安全性解析対象とされた 374 例のうち、機器関連性死亡は 4 例、機器置換 12 例、機器関連性罹患が 78 例、機器機能不全が 57 例で機器機能不全のうち RVSP \geq 75 mmHg の持続例 39 例、重度の肺動脈弁逆流は 18 例であった。また、機器関連性罹患は、非構造的機能不全 27 例、溶血 16 例、血栓症 15 例、心内膜炎 11 例、出血 6 例及び構造的劣化 3 例であった。参考観察期間を含めた術後 7 年までの全観察期間において報告された不具合は、安全性解析対象とされた 374 例 (このうち 2 年時は 246 例、3 年時は 205 例、4 年時は 141 例、5 年時 77 例、6 年時は 32 例、及び 7 年時は 5 例が追跡可能であった。) のうち、機器関連死亡は 7 例、機器関連再手術は 65 例 (このうち摘出は 51 例)、機器関連カテーテルインターベンションは 60 例であった。

術後早期に認められた機器関連性不具合 (摘出、死亡及びカテーテルインターベンション) の原因について解析を実施した。術後 2 年以内に機器関連性不具合が認められた主な原因として、①心疾患の重篤度、②本品植込み時の年齢、③併用処置の有無が挙げられたことから、これらの不具合は、本品の性能及び安全性が要因ではなく、心疾患の重篤度、植込み時の年齢及び併用処置の有無が、本品の安全性に大きく影響しているものと考えた。

4. 本治験における抗凝固・血小板療法については、個々の患者の臨床状態に基づき担当医により決定され、全 374 症例のうち 206 例に抗血小板薬 (アスピリン 189 例、ヘパリン 40 例、ビタミン K 拮抗薬^{SS}18 例、イブプロフェン 3 例、その他 7 例) などが投与された。血栓症は、術後 30 日以内に 8 例、術後 30 日超に 14 例発生した。また、埋め込み時の年齢及び術前の肺動脈閉鎖と血栓症との関連が示唆された。臨床試験の結果からは、本品の使用による血栓のリスクは否定されず、本治験と同様、

^{SS} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正 (訂正前:「ビタミン K」)

本品の使用時にも各患者に合わせた適切な抗凝固・血小板療法を選択する必要があると考えることから、その旨を添付文書にて注意喚起することとした。また、抗凝固・血小板療法を実施できない患者へ本品を用いる場合には、本品を使用しないリスクと血栓事象のリスクを比較検討した上で、本品の適用可否について決定する必要があると考える。

以上の回答に対して、機構は以下のように考える。

1. 本品の対象疾患及び手術手技について人種差や国内外差がないとする申請者の説明は妥当と考えられることから、海外で実施された臨床試験成績を本邦の承認申請に用いることは可能と考える。
2. 臨床試験における主要評価項目を設定する際には、臨床的な意義等も踏まえて、その妥当性を十分に検討することは非常に重要である。本臨床試験の主要評価項目の設定に関しては、計画当時の設定根拠が明らかにできず、その妥当性を説明できないことは申請者として問題であり、基本的に再度臨床試験を実施する等も含め適切な対応を検討する必要があると考える。また、機器不具合の内訳をみると、FDAとの協議においても修正が検討された項目である「RSVP \geq 75 mmHg」の持続例が多く見られ、本主要評価項目によって本品の有効性を評価することを複雑にしている。しかしながら、ホモグラフトや既承認品がない国内状況下、本品の早期導入が学会等により強く要望されていること、疾患が稀少且つ重篤で、危急性もある小児を主な対象としているために臨床試験の実施可能性が低いことを踏まえると⁵⁷⁾、新たな臨床試験を行うことの困難性があることは理解できる。また、申請者が主張するように、本臨床試験成績から本品の有効性及び安全性を評価する上では、本臨床試験データの中から臨床的に重要と考えられる副次評価項目（術後1年後の死亡率、再手術回避率、コンデュイット機能不全回避率、中等度又は重度の逆流発生率、経コンデュイット最大圧較差、及びコンデュイット弁尖遠位の最大圧較差）について、ホモグラフト等の既存文献情報との比較により、本品の有効性及び安全性を評価・考察することに一定の意義はあると考える。
3. 本品の対象疾患である先天性心疾患の重篤性及び合併症の多様性を踏まえると、本品に期待される有効性及び安全性については、RVOTを形態学的及び血行動態的に再建・修復し、維持できることを、臨床試験等で安全性を担保しながら達成されることを確認することが重要と考える。RVOT再建・修復の評価項目に関する文献情報及び本臨床試験の主要評価項目に関する申請者とFDAとの議論内容等を踏まえ、本品に確認すべき安全性については、術後1年間の死亡及び再手術を、本品の有効性に係るRVOTの形態学的及び血行動態的再建・修復については、弁逆流（中等度以上）及び最大圧較差（50 mmHg以上）若しくはカテーテルインターベンションで定義される機器機能不全を1つの重要な指標として注目し、文献情報との比較を

行った。

その結果、本品の有効性と安全性について、文献との比較では、観察期間・評価方法の統一性や有害事象に関するデータ量における文献間の差異が多少認められたものの、本臨床試験における「原因を問わない死亡率」、「原因を問わない再手術回避率」及び「原因を問わないコンデュイット機能不全回避率」は、ホモグラフトの文献成績に劣らない傾向であった。また、申請者が考察したとおり、弁逆流及び最大圧較差についても問題となるような血行動態は発生していなかった。なお、本邦における本品の臨床評価を行う上では、手作りコンデュイットが使用される国内医療環境下での有効性及び安全性を確認することも重要と考えることから、本邦の手作りコンデュイットに関する文献情報をもとに検討を行った。結果として、Miyazaki らの報告では、少なくとも術後 1 年間に死亡、罹患及び再手術は発生しておらず^{1), 58)}、Koh らの報告では、術後 5 年の死亡回避率及びコンデュイット再置換回避率はそれぞれ 79.2%、及び 93.9%と報告されていた⁶⁾。これに比べて、本臨床試験における術後 5 年の死亡回避率 86.4% (カプラン・マイヤー法)、コンデュイット再置換回避率 80.7%であり、本品でのコンデュイット再置換回避率は若干低いように見受けられるものの、ホモグラフトが使用できない国内医療環境下において、本品の有効性は一定の意義が認められ、また安全性についても忍容可能と判断した。この機構の判断は専門協議で支持された。また、その他の安全性に関する項目については、申請者が考察したとおり、対象疾患の重篤性と多様性を踏まえると患者背景が不具合発生に関連した可能性も高く、報告されたいずれの不具合もホモグラフトや手作りコンデュイットの文献に認められる既知の事象であり、注目すべき未知で重篤な不具合は発生していない。本品は 2008 年 6 月までに 個と比較的多くの海外販売実績があり、血栓、狭窄、逆流、拡張、パンヌス形成、不全、保存液の変色、縫合部からの漏れ及び心内膜炎などが報告されているものの、いずれも 0.12%以下と低い発生率であった。本品の長期成績については、臨床試験症例の追跡調査結果において、術後 3 年までにカテーテルインターベンション例の増加傾向が認められたものの、死亡例、再手術例は術後 1 年以降ほぼ変化なく、中等度又は重度の弁逆流発生率等の血行動態指標の増悪及び構造的劣化の報告が少数に留まることから、大きな懸念はないと判断した (表 1、3)。この機構の判断は専門協議で支持された。

本品には、通常の肺動脈圧を超える脈圧負荷より膨張し弁性能も低下する特性があることについては、「ホ. 性能に関する資料、物理的、化学的特性」に上述した通り、本臨床試験においても、右室収縮期圧が非常に高い (75 mmHg 超) 場合に弁逆流等の罹患との関連性が示唆されており、本品の高心圧環境下での使用はリスクが高くなる可能性がある。したがって、当該リスクについては、使用する医師に十分な情報提供と注意喚起を行う必要があると判断した。また、グルタルアルデヒ

ドの溶出により、特に新生児・乳幼児期の末梢肺動脈を狭窄させる潜在的リスクについて専門協議で議論され、末梢肺動脈狭窄については、本臨床試験でも観察されておらず、これまでの臨床経験からも頻度は低いと予想されるものの、末梢肺動脈狭窄が発生し進行した場合には、肺移植が必要になるなど重篤化する可能性が想定される旨の意見が出された。機構は、当該リスクについては、使用する医師に十分な注意喚起し、早期発見、早期対処を促すと共に、本品使用前にグルタルアルデヒドを含有する保存液の洗浄を徹底する旨を添付文書にて注意喚起することが重要と判断した。

4. 本臨床試験で発生した血栓症については、植え込み時の年齢及び術前の肺動脈閉鎖との関連が示唆されている。本臨床試験で実施された抗凝固・血小板療法の薬剤の種類及び治療期間が一定ではなく、本品の対象疾患、手術時期及び術式が多様である点を踏まえると、臨床試験成績から血栓症のリスク因子を特定することは困難と考える。しかし、本品使用時には、基本的に抗凝固・血小板療法を併用する必要がある。本品を使用する際には、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）」を参考に、患者の状態や生体弁などの類似品目における経験を考慮しつつ、適切な抗凝固・血小板療法を併用することを注意喚起することが重要と判断した。この機構の判断は専門協議で支持された。

また、血栓症や併用された抗凝固・血小板療法については、使用成績調査の重点調査項目に指定し、血栓症とその背景について情報を収集・分析することとし、新たな情報が得られた場合には速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

前述の3及び4の必要な注意喚起については、申請者に注意喚起を指示し、申請者は対応する旨を回答した。

以上の審査から、機構は、本邦ではホモグラフトが事実上使用できず、類似の既承認医療機器もない状況であり、RVOT 再建・修復及び肺動脈弁置換を必要とする重篤な先天性心疾患に対して、ホモグラフトと同様の有効性及び安全性が期待でき、製品上の特性として柔軟性と操作性も期待できる本品を国内へ導入する臨床的意義はあると考える。一方、RVOT 再建・修復術は、確立された手術法であるものの、本品と同様に柔軟性をもつホモグラフトの使用経験が本邦ではほとんどなく、本品の国内臨床試験も実施していないことを踏まえると、国内での使用経験の全くない本品を安全に導入するためには、まずはRVOT 再建術に習熟した医師のいる医療機関に限定して本品の使用を慎重に開始した上で、一定の使用経験と成績を確認した後に実施施設を拡大することが適切と考える。また、本臨床試験で仮説が検証されず、本品の機器関連不具合回避率も明確になっていない現時点においては、本品の性能上の特性や有効性及び安全性について十

分に理解した医師が、本品の使用に際したリスク・ベネフィットバランスを患者ごとに考慮した上で、緊急的に生じた不具合に対しても、十分対応し得る医師及び医療機関において使用することが必要と考える。以上の機構の考えについては、専門協議において支持された。

また、本品の海外臨床試験成績から得られる情報は限られていることから、市販後には全例を対象に使用成績調査を行うことで、詳細な安全性等の情報を収集し、医療現場に速やかにフィードバックすることが必要と判断した。この機構の判断は専門協議において支持された。

4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

【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、特に問題となる事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、RVOTの再建・修復に用いられるウシ頸静脈由来の肺動脈用弁付きコンデュイットである。本品の審査における主な論点は、1) 海外臨床試験成績に基づく本品の有効性及び安全性の評価について、2) 国内導入に当たり必要な対策について、3) 動物細胞組織製品原料基準への適合性について、の3点であった。専門協議結果を踏まえ、当該論点に対する機構の判断は以下の通りである。

- 1) 本品を用いた海外臨床試験においては、設定された主要評価項目及び事前に設定された有効性評価のための基準値の妥当性を示すことができず、本品の有効性を検証することはできなかった。しかしながら、本邦では、RVOTの再建・修復に対して海外では標準的に用いられるホモグラフトの使用が極めて制限される上、代替となり得る既承認医療機器もないため、本品に対する医療上の必要性は高く、対象疾患も稀少且つ重篤であるため、新たな臨床試験を行うことは困難であると考えられる。以上のことを踏まえ、提出された海外臨床試験成績と本品やホモグラフトに関する文献報告に基づき、本品の臨床評価を行った。その結果、本品は、RVOT再建・修復及び肺動脈弁置換を必要とする重篤な先天性心疾患に対して、ホモグラフトと同様の有効性及び安全性が期待できると考える。また、現在国内で使用される手作り

の ePTFE 弁付きコンデュイットに関する文献報告と比べても明らかに劣るものではなく、製品上の特性として柔軟性や操作性も期待できるため、類似医療機器の既承認品がない国内医療環境下に本品を導入する臨床的な意義があり、その有用性も期待できると考える。

- 2) 本邦では、RVOT 修復・再建には医師手作りの ePTFE 弁付きコンデュイットが主に使用され、RVOT 再建・修復術も確立された手術法であるものの、本品や本品に類似した柔軟性を有するホモグラフトの使用経験は限られていることから、本品を安全に導入するための対策が必要と考える。具体的には、①本品の性能上の特性、臨床使用上想定される有効性と安全性を十分に理解し、本品の使用に際したリスク・ベネフィットのバランスを考慮し患者毎に適用可否を判断できる医師が使用すること、②緊急的に生じた不具合に対して、既存の手作りコンデュイットによる再手術も含めた十分な対応ができる医師及び医療機関において使用することが必須となると考え、本品の承認に際しては、①及び②を承認条件として付すことが必要と判断した（承認条件 1、2）。また、本品の長期的な有効性と安全性については懸念が残るため、その成績については慎重に追跡することが重要と考え、一定数の症例が集積されるまでの間は、本品使用症例全例を対象とした使用成績調査を実施することを承認条件として付すことが妥当と判断した（承認条件 3）。
- 3) 本品に使用されているウシ由来原材料について、当該原材料の原産国であるカナダ及び米国は、反芻動物由来原料基準において、使用が可能とされている原産国に含まれていない。しかし、本品の治療上の効果を鑑み、反芻動物由来原料基準（5）に適合すると判断し、オーストラリア産ウシも含め、本品の原材料は、反芻動物由来原料基準に適合すると判断した。また、動物細胞組織製品原料基準（2）エ、オ及び（5）ウ以外については適合していると判断した。動物細胞組織製品原料基準（2）エ、オ及び（5）ウについては、オーストラリア、カナダ及び米国の各農場が自主的に従う管理プログラムに関して、すべての農場における遵守状況は完全には明確になっていないものの、製品のトレーサビリティ及び製造工程における不活性化工程等により感染性物質に対して一定の品質及び安全性の確保がなされていることから、生物由来原料基準の主旨を満たすと判断した。以上のことから、本品の品質及び安全性は確保されていると判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本品を以下に示す承認条件を付した上で、申請時の使用目的で承認しても差し支えないと判断した。

使用目的： 本品は、以下の臨床的条件のある患者への植込みを目的とする。

- 先天性心奇形（肺動脈閉鎖症、肺動脈狭窄症、ファロー四徴症等）における RVOT の修復又は再建

- ロス手術における肺動脈弁置換術
- 正常に機能しなくなった植込み済み肺動脈ホモグラフト又は破損した人工肺動脈グラフトの置換

承認条件：

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、右室流出路再建術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、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、必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、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あ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。

なお、本品は新構造医療機器であるため、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。本品の原材料としてウシ頸静脈組織が用いられているため、生物由来製品に該当すると判断する。また、特定医療機器に指定し、使用対象者の情報を記録、保存することが適当であると判断する。

本件は、医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- 1) Miyazaki T et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 ;142:1122-9.
- 2) Koh M et.al., Eur J Cardiothorac Surg. 2005 ;27:807-14.
- 3) Ando M, and Takahashi Y. J .Thorac Cardiovasc Surg. 2009 ; 137:124-31.
- 4) Albert JD et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 1993; 106: 228-36.
- 5) Ando M, et.al., Ann Thorac Surg. 1997; 64: 154-8.
- 6) Baskett RJ et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126: 232-9.
- 7) Bielefeld MR et.al., Ann Thorac Surg. 2001; 71: 482-7.
- 8) Boethig D et.al., Eur J Cardiothorac 2 Surg. 2005; 27: 58-66.
- 9) Bové T et.al., Ann Thorac Surg. 2002; 74: 536-41.
- 10) Brown JW et.al., Ann Thorac Surg. 2006; 82: 909-16.
- 11) Chard R et.al., Ann Thorac Surg. 2001; 71: S361-4.
- 12) Christenson JT et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127: 242-50.
- 13) Clarke DR and Bishop DA., J Heart Valve Dis. 1995; 4: 338-391.
- 14) Daenen W and Gewillig M., J Heart Valve Dis. 1997; 6: 347-53.
- 15) Dittrich S, et.al., Ann Thorac Surg. 2000; 70: 717-22.
- 16) Elkins RC et.al., J Heart Valve Dis. 2001; 10: 736-41.
- 17) Hopkins RA et.al., Ann Surg. 1996; 223: 544-53.
- 18) Ishizaka T et.al., Eur J Cardio-Thoracic Surgery 2003; 23: 715-718.
- 19) Lamberti JJ et.al., J Card Surg 1991; 6: 627-32.
- 20) LeBlanc JG et.al., Ann Thorac Surg. 1998; 66: S174-8.
- 21) Levine AJ et.al., Eur J Cardiothorac Surg. 2001; 19: 122-6.
- 22) Morales DLS et.al., J Thorac cardiovasc Surg. 2006; 132: 665-71.
- 23) Novick Wm et.al., Ann Thorac Surg 2004; 77: 1711-6.
- 24) Pearl JM et.al., Ann Thorac Surg. 2002; 74: 542-8.
- 25) Perron J et.al., Ann Thorac Surg. 1999; 68: 542-8.
- 26) Salim MA et.al., All Thorac Surg 1995; 59: 67-73.
- 27) Schorn K et.al., Eur J Cardiothorac Surg. 1997; 11: 62-9.
- 28) Schreiber C et.al., Ann Thorac Surg. 2006; 82: 179-86.
- 29) Sekarski N et.al., Ann Thorac Surg 2007; 84: 599-605.
- 30) Selamat Tierney ES et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 200; 130: 282-6.
- 31) Sierra J et.al., Ann Thorac Surg 2007; 84: 606-11.
- 32) Sinzobahamvya N et.al., Ann Thorac Surg 2001; 72: 2070-6.
- 33) Sinzobahamvya N et.al., Eur J Cardio-Thoracic Surgery 2007; 32: 209-214.
- 34) Tam RK et.al., J Heart Valve Dis. 1995; 4: 660-664.
- 35) Tiete AR et.al., Ann Thorac Surg. 2004; 77: 2151-6.

- 36) Vricella LA et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 125: 727-8.
- 37) Yankah AC et.al., J Heart Valve Dis. 1995; 4: 392-395.
- 38) Yankah AC et.al., Ann Thorac Surg 1995; 60: S71-7.
- 39) Askovich B et.al., Ann Thorac Surg. 2007; 84: 907-11.
- 40) Belli E et.al., Ann Thorac Surg. 2010; 89: 152-7.
- 41) Brown JW et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139: 339-48.
- 42) Burch PT et.al., Ann Thorac Surg. 2010 ;90: 1301-5.
- 43) Cebotari S et.al., Circulation. 2011; 124: S115-23.
- 44) Christenson JT et.al., Ann Thorac Surg. 2010; 90: 1287-93.
- 45) Hawkins JA et.al., Eur J Cardiothorac Surg. 2009; 35: 600-4.
- 46) Kalfa D et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 142: 950-3.
- 47) Konuma T et.al., Ann Thorac Surg. 2009; 88: 849-54.
- 48) Loukanov T et.al., Clin Res Cardiol. 2008; 97: 169-75.
- 49) Mokhles MM et.al., Eur J Cardiothorac Surg. 2011; 40: 571-8.
- 50) Nordmeyer J et.al., Eur Heart J. 2009; 30: 2147-54.
- 51) Schiralli MP et.al., J Card Surg. 2011; 26: 643-9.
- 52) Schoenhoff FS et.al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 141: 654-61.
- 53) Shih T et.al., Ann Thorac Surg. 2010; 90: 610-3.
- 54) Sierra J et.al., Ann Thorac Surg. 2007; 84: 606-10.
- 55) Urso S et.al., Eur J Cardiothorac Surg. 2011; 40: 603-9.
- 56) Yang JH et.al., Ann Thorac Surg. 2010; 89: 1821-6.
- 57) 第 4 回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における要望書
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/s0720-7.html>)
- 58) Miyazaki T et.al., Surg Congenital Heart Disease 2007; 134: 327-332