

平成 29 年 5 月 12 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] ウシ心のう膜弁
[販 売 名] EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム
[申 請 者] エドワーズライフサイエンス株式会社
[申 請 日] 平成 28 年 6 月 29 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 29 年 5 月 12 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器には該当しない。また、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。

なお、使用成績の調査期間は 7 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、関連学会と連携して適正使用指針の遵守及び講習の受講等の必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。

審査報告書

平成 29 年 4 月 24 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、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] : ウシ心のう膜弁
- [販 売 名] : EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム
- [申 請 者] : エドワーズライフサイエンス株式会社
- [申請年月日] : 平成 28 年 6 月 29 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第三部

審査結果

平成 29 年 4 月 24 日

[類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] : ウシ心のう膜弁
[販 売 名] : EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム
[申 請 者] : エドワーズライフサイエンス株式会社
[申請年月日] : 平成 28 年 6 月 29 日

審査結果

「EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム」(以下「本品」という。)は、生体弁を外科的に大動脈弁位にデリバリーするシステムである。本品は、既存の大動脈弁置換術(Aortic Valve Replacement: 以下「AVR」という。)用生体弁よりも少ない縫合数で植込みが可能となるよう、自社既承認品「カーペンターエドワーズ牛心のう膜生体弁マグナ EASE TFX」(承認番号: 22300BZX00320000、以下「マグナ EASE TFX」という。)に固定用のフレーム・アウター布を追加した構造となっており、胸骨正中切開手術だけでなく低侵襲心臓手術においても短時間での植込みが可能となる生体弁として開発された。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理・化学特性試験、生物学的安全性試験、安定性及び耐久性試験、性能を裏付ける試験並びに使用方法を裏付ける試験が提出され、特段の問題がないことが示された。また、本品に使用されているウシ心のう膜は、マグナ EASE TFX と同一であり、動物細胞組織原料基準に適合し、当該動物由来原材料の外來性感染性物質に係る安全性に問題はないと判断した。

本品の臨床試験成績に関する資料として、AVR を必要とする大動脈弁狭窄症又は大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症を有する患者に対する本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした米国多施設共同非無作為化臨床試験(以下「本臨床試験」という。)の成績が提出された。

本品の有効性については、本品植込み後の血行動態は良好であり、症状の改善が認められたとともに、本品の開発コンセプトの1つであった大動脈遮断時間及び人工心肺時間を従来の AVR 用生体弁よりも短縮でき、術後 30 日死亡率も良好(単独 AVR では 0.4%)であることが確認されたことから、本品の有効性はあると判断した。また、デバイス技術的成功(適切な大動脈弁

位への本品の留置成功)率は94.5%(1回目成功率が87.0%)であったが、適切なトレーニングの実施により改善できることが確認された。

安全性については、主要安全性評価項目のうち、遠隔期成績において、出血・重度出血が5.1%・2.5%/患者・年、弁周囲逆流・重度弁周囲逆流が1.8%・0.8%/患者・年となり、いずれも事前に設定されたISO5840: Cardiovascular implants - Cardiac valve prosthesesに示された性能基準よりも高い発生率であることが確認された。このうち、出血については、マグナEASE TFXに比べ本品に追加されたフレーム・アウター布が出血事象の増加に寄与する可能性は低いこと、症例を確認した結果、出血事象の発生時期や部位を踏まえると本品との直接的な因果関係は想定し難いこと、出血を生じた患者における抗凝固・抗血小板薬の服用率が高い傾向もあることから、本品の構造由来ではなく、併用される抗凝固・抗血小板療法や患者背景による影響が大きいと考えられた。また、本臨床試験で確認された技術的不成功や弁周囲逆流の大半は、植込み時の縫合数を減少させたことにより、既存のAVR用生体弁と比べ、より正確なサイズ選択や植込み手技等、本品特有の技術が必要となったことが要因と分析された。これらのリスクについては、本臨床試験中より改訂導入されたトレーニングや最新知見に基づく術前診断により、低減化できることが確認された。

本品は、既存のAVR用生体弁よりも手技を簡便化し、大動脈遮断時間等を短縮できる利点がある一方で、縫合操作が簡便化されたことに伴い、技術的不成功、術後の弁周囲逆流や再介入のリスクは、従来の人工弁よりも潜在的に高くなる可能性があると考ええる。本品を国内導入するにあたっては、本品の適切な植込み方法や潜在的リスクについてトレーニングや添付文書等により周知・徹底した上で、使用成績調査により、国内導入後の手技成功率や安全性について情報収集するとともに、必要に応じてリスク低減措置を講ずる必要があると判断した。また、本品の適用可否については、対象患者における本品のリスク・ベネフィットを踏まえ慎重に判断することが重要となることから、日本心臓血管外科学会及び日本胸部外科学会と協力の上、適正使用指針を策定し、本品の有効性と安全性に関する情報やトレーニング受講の必要性等について周知徹底を図ることが適切と判断した。

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の製造販売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

本品は、ヒト以外の動物由来(ウシ心のう膜)の弁開閉部を有する異種心のう膜弁留置システムであり、機能不全に陥った大動脈弁の機能を代用することを目的とする。

承認条件

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、関連学会と連携して適正使用指針の遵守及び講習の受講等の必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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。

審査報告

平成 29 年 4 月 24 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] : ウシ心のう膜弁
[販 売 名] : EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム
[申 請 者] : エドワーズライフサイエンス株式会社
[申請年月日] : 平成 28 年 6 月 29 日
[申請時の使用目的] : 本品は、ヒト以外の動物由来（ウシ心のう膜）の弁開閉部を有する異種心のう膜弁迅速留置システム（バルーン拡張型）であり、機能不全に陥った心臓弁の機能を代用することを目的とする。

2. 審議品目の概要

「EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム」（以下「本品」という。）は、生体弁を外科的に大動脈弁位にデリバリーするシステムであり、フレームを持つことにより、既存の大動脈弁置換術（Aortic Valve Replacement：以下「AVR」という。）用生体弁よりも少ない縫合数（3箇所）で留置可能となる。本品は、ウシ心のう膜由来の生体弁、生体弁を大動脈弁位に留置するためのバルーンカテーテル及び挿入ツール（バルーンイントロデューサ）、インフレーションデバイス（届出品）から構成される。本品の生体弁は、弁開閉部、縫着輪及び拡張型フレームから成る（図 1）。本品のフレームやアウター布部分以外は、「カーペンターエドワーズ牛心のう膜生体弁マグナ EASE TFX」（承認番号：22300BZX00320000、以下「マグナ EASE TFX」という。）と同一である。

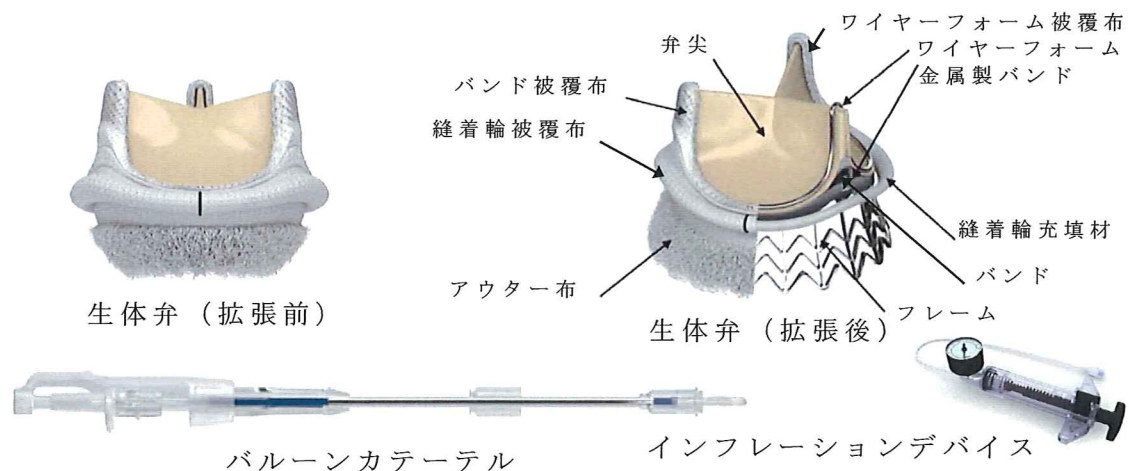


図 1 本品の外観図

3. 提出された資料の概略及び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、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 開発の経緯

<提出された資料の概略>

本邦においては高齢者が増加し、その結果、退行変性による重度症候性大動脈弁狭窄症（Aortic Valve Stenosis：以下「AS」という。）患者数が増加するとともに、AVRを必要とする患者の数も増加している。一般に、AS患者は、疾患末期になるまで無症状であるが、いったん症状が顕在化すると、その予後は不良であることが知られている。突然死を含む死亡は主に症候性患者で起き、生存解析によれば、発症から死亡までの期間は心不全患者で約2年、失神がある患者で約3年、狭心症患者で約5年と報告されている¹。AVRを必要とする高齢患者層の増加に伴い、侵襲性が低く安全なAVRに対する医療ニーズも増加している。近年、外科的手術困難なAS患者に対する治療法として経カテーテル大動脈弁留置術（Transcatheter Aortic Valve Implantation：以下「TAVI」という。）が開発され、本邦においてもTAVI用デバイスが承認されている。一方、冠動脈疾患等、他の併存疾患に対しても心臓外科手術が必要なAS患者群についてはTAVIの役割は限定的であり、また手術リスクの低い患者は高齢者においてもAVRが第一選択の治療法とされている。AVRの標準的な術式は、胸骨正中切開を行い、人工心肺回路を使用し、心拍動を停止して手術を行うものであり、その利点は大動脈弁及び周辺構造へ直接アクセスし、確実な人工弁留置が可能なことである。一方、人工心肺回路使用時間や大動脈遮断時間の延長はAVRの手術成績のリスクファクターとなり得ること、特に、90分を超える場合には様々なイベントリスクが大きく上昇することが報告されている²⁻³ことから、近年では、患者の負担を軽減することを目的に、小さな切開創で手術を行う低侵襲心臓手術（Minimally Invasive Cardiac Surgery：以下「MICS」という。）の普及も進んでいる。申請者は、胸骨正中切開手術だけでなくMICS手術においても短時間での植込みが可能となる生体弁として、本品の開発を行った。なお、本品のように既存のAVR用生体弁に比べて少ない縫合数で植込み可能な生体弁「スーチャレス生体弁」に関しては、日本胸部外科学会及び日本心臓血管外科学会より早期導入の要望書が提出されている。

本品の前世代品である「EDWARD INTUITY バルブシステム」（以下「INTUITY」という。）は、既承認のAVR用生体弁であるマグナ EASE TFXに拡張型フレー

ムを付与した生体弁をデリバリーシステムにて外科的に植込む生体弁システムであり、欧州においては2012年2月にCEマークを取得し市販されている。本品は、INTUITYに比べ、弁輪への設置性を向上させるためにアウター布の取り付け位置を拡張型フレームのより流入部へ変更し、植込みを容易とするためにフレームクリンプ時のプロファイルを小さくしている。また、デリバリーシステムについても、ディスタルハンドルをバルーンカテーテルに組み込みカテーテルシャフトの角度を変えられるように改良されている。本品の生体弁には、サイズ19 mm、21 mm、23 mm、25 mm、27 mmの5種類がある。

(2) 外国における使用状況

<提出された資料の概略>

本品は2014年4月に欧州にてCEマークを、2016年8月に米国にてPMAを取得した。2016年12月末までに諸外国において■■■■個販売されている。INTUITYは2012年2月にCEマークを取得後■■■■個販売されている（2014年3月以降は出荷停止）。

(3) 本品又は本品に類似した医療機器における不具合発生状況

<提出された資料の概略>

INTUITY及び本品について海外において報告された不具合の発生状況を表1に示す。

表1 海外における不具合発生状況

有害事象カテゴリー	発現件数	発現頻度 (%)	発現件数	発現頻度 (%)
	INTUITY* ¹		本品* ²	
狭心症	●	0.0000	●	0.0000
抗凝固剤関連の出血	●	0.0000	●	0.0000
不整脈	■■	0.6818	■■■	0.9826
心停止	●	0.1136	●	0.0000
心内膜炎	●	0.0758	●	0.0330
心不全	●	0.0379	●	0.0000
溶血	●	0.0000	●	0.0000
心筋梗塞	●	0.0000	●	0.0066
非構造的弁機能不全	■■	1.5909	■■■	0.8243
弁周囲逆流	■■	1.4394	■■■	0.9101
構造的弁劣化	●	0.0379	●	0.0066
血栓塞栓症	●	0.0000	●	0.0132
血栓弁	●	0.0000	●	0.0066
許容できない血行動態* ³	●	0.2273	●	0.0396
不明	●	0.0758	●	0.0396
その他	■■	1.0985	■■	0.5671
合計	■■■	5.3788	■■■	3.4292

*1 2012年2月からの出荷数量■■■■個をもとに算出した。なお、2014年3月以降は出荷していない。

*2 2014年4月から2016年12月末までの出荷数量■■■■個をもとに算出した。

*3 「許容できない血行動態」とは、「顧客経験レポート」原本に十分な詳細記載がない、及び/又は摘出弁が入手できず製造元による分析不能の理由により、より正確な分類が見出せない場合に使用される総体的な有害事象のカテゴリーである。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、本品の不具合情報の中で「非構造的機能不全」及び「その他」の事象の内容について申請者に確認したところ、その内訳（表2及び3）が提出された。

総合機構は、海外で報告された不具合事象において、弁周囲逆流や人工弁の設置困難、サイジング、移動等、本品の植込み手技に関連した事象が多く確認されていることから、これらの事象に対するリスク低減措置が重要と考える。詳細はへ項で後述するが、これら植込み手技に関連する事象については、トレーニングにより改善できることが海外臨床試験や市販後データから確認されており、本品の国内導入時にもトレーニングの徹底や患者要件の周知を含めたリスク低減化措置が行われる必要があると考える。

表 2 「非構造的弁機能不全」の事象の内訳

事象	*発現頻度(%)
損傷	0.0066
留置が困難	0.0066
縫合が困難	0.0066
弁輪への人工弁の設置が困難	0.1121
過度な拡張	0.0066
フレーム拡張前／拡張後に認められた不適切な人工弁の設置	0.1385
閉塞	0.0066
サイジングに関する不具合	0.4880
ST ジャンクションの通過困難	0.0528

*新医療機器情報提供時に置換え

表 3 「その他」の事象の内訳

事 象		*発 現 頻 度 (%)
偶発的な穿刺又は裂傷		0.0066
大動脈損傷		0.1121
弁置換に伴う合併症		0.0066
弁挿入に伴う合併症		0.0066
縫合糸の抜け	フレーム拡張後	0.0528
	フレーム拡張中	0.0132
	デリバリーシステム抜去中	0.0066
	縫合糸の縫合中	0.0659
人工弁の移動	フレーム拡張後	0.2440
	フレーム拡張前	0.0066
	デリバリーシステム抜去中	0.0330
	縫合糸の縫合中	0.0132

*新医療機器情報提供時に置換え

ロ．設計及び開発に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

生物由来材料に関する要求事項として動物細胞組織製品原料基準及び反芻動物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日付 厚生労働省告示第 375 号）が、生物学的安全性要求事項として生物学的安全性試験及びエンドトキシン試験が設定された。物理学的要求事項については、生体弁に対しては、縫着輪の完全性試験、流体力学的試験、耐久性試験、たわみ試験、ラディアlstレングス試験、フレーム離脱試験、耐腐食性試験、アウター布引張試験及び MRI 安全性試験が

設定され、デリバリーシステムに対しては、ハンドル曲げ試験、接合部強度試験、寸法及び接続部確認試験並びにフレーム拡張試験が設定された。その他に、動物による前臨床試験が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格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、設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的、化学的特性に関する資料

<提出された資料の概略>

物理的、化学的特性に関する資料として、生体弁については、縫合輪の完全性試験、MRI 安全性試験、フレーム材料引張試験、ラディアルストレングス試験、フレーム離脱強度試験、耐腐食性試験、ホルダー取外し試験、ホルダートルク試験、アウター布引張試験及びエンドトキシン試験が提出された。なお、縫着輪の完全性試験、MRI 安全性試験、フレーム離脱強度試験、耐腐食性試験の一部、エンドトキシン試験については、INTUITY 及び本品の試験部位の構造同一性又は類似性、原材料及び製造方法の同一性等を考慮し、INTUITY の生体弁を用いて試験が行われた。フレーム材料引張試験、ラディアルストレングス試験、耐腐食試験の一部、ホルダートルク試験については、試験部位（部材）や本品と試験部位の構造が同一の試験モデルを用いて試験が実施された。これ以外の試験は本品の生体弁を用いて試験が実施された。デリバリーシステムについては、ハンドル曲げ試験、接合部強度試験、寸法及び接合部確認試験、フレーム拡張試験、並びにエンドトキシン試験が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 生物学的安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

生体弁は血液・体液に長期間接触する体内植込み医療機器に、デリバリーシステムは循環血液に一時的に接触する体内と体外とを連結する医療機器に該当することから、ISO10993-1 : Biological evaluation of medical devices-part1: evaluation and testing within a risk management process に基づき評価項目が選択され、本品の生物学的安全性に関する資料として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成 24 年 3 月 1 日付 薬食機発 0301 第 20 号）、ISO 10993 に記載された試験方法に準じて実施された以下の試験が提出された。なお、生体弁に関する亜急性毒性評価につい

ては、(5) に示す動物試験より評価されていることが説明された。生体弁に関しては、INTUITY と本品の原材料同一性を考慮して、INTUITY を用いて試験が実施された。

① 生体弁

細胞毒性試験（細胞増殖阻害率、MEM 抽出法、寒天重層法）、血液適合性試験（溶血性、凝固時間）、遺伝毒性試験（エームス試験、CHO 遺伝子変異試験、マウス小核試験）、急性全身毒性試験、発熱性試験、皮内反応試験、感作性試験、埋植試験

② デリバリーシステム

細胞毒性試験（MEM 抽出法、寒天重層法）、血液適合性試験（溶血性、凝固時間、補体活性化）、急性全身毒性試験、皮内反応試験、感作性試験、発熱性試験

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料を審査した結果、本品の生物学的安全性に特段の問題はないと判断した。

(4) 安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 安定性

生体弁の安定性については、フレーム及びアウター布以外については既承認品マグナ EASE TFX の使用実績により評価された。フレームについては植込み型医療機器に広く使用されているステンレスであること、アウター布については使用実績のある原材料と一般名レベルで同一であり滅菌方法（グルタルアルデヒド溶液）も同一であることを踏まえ、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて（平成 24 年 12 月 27 日付 薬食機発 1227 第 5 号）」に基づき、自己宣言書が提出された。以上より、生体弁の有効期間は、10～25℃で 4 年と設定された。

デリバリーシステムの安定性については、最大照射線量にて電子線滅菌を行ってから 2 年経過後の検体を用いて評価された、ハンドル曲げ試験、接合部強度試験、寸法及び接続部確認試験、フレーム拡張試験が提出された。以上より、デリバリーシステムの有効期間は 2 年と設定された。

2) 耐久性

本弁の耐久性に関する資料として、人工弁の非臨床及び臨床評価方法がまとめられた ISO 5840 : Cardiovascular implants-Cardiac valve prostheses に基づく加速耐久性試験の成績が提出された。本試験では、INTUITY と本品の生体弁の血行動態に関与する部位（生体弁の内側構造）は同一であることから、INTUITY を用いて試験が実施された。

5 年分の拍動に相当する 200×10^6 周期経過後にも、ISO5840 で要求される有効弁口面積（Effective Orifice Area：以下「EOA」という。）、及び逆流率の最低性能要件を満たし、弁機能に影響を及ぼすような兆候は認められなかった。また、目視、各種画像で弁尖の破れは確認されなかった。対照弁であるマグナ EASE TFX と同等の耐久性が認められたことから、仕様にも適合することが確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(5) 性能を裏付ける資料

<提出された資料の概略>

性能を裏付ける試験に関する資料として、ISO5840 及び FDA の「Replacement Heart Valve Guidance」（以下「FDA ガイダンス」という。）に準拠して実施された流体力学的試験成績及び動物試験成績が提出された。

1) 流体力学試験

耐久性試験と同様に INTUITY を用いた流体力学的試験（定常流圧較差試験、定常流逆流漏れ試験、拍動流圧較差試験及び拍動流逆流試験）により、弁の圧較差、EOA 及び逆流量の評価が行われ、本弁は、対照弁であるマグナ EASE TFX と同等の流体力学性能を有すると共に、ISO5840 及び FDA ガイダンスに設定されている、EOA 及び逆流率の最低性能要件を満たすことが示された。以上の試験結果から、すべての流体力学的試験において仕様を満たすことが確認された。

2) 動物試験

動物試験は、生体内植込み時の本弁の特性と性能を確認することを目的として、本品を雄ヒツジに最長 20 週間植込み、マグナ EASE TFX を対照に、一般状態、血液学的検査、血行動態、剖検及び組織病理学的検査が評価された。本品埋植後 20 週を経過した時点で、血液学的検査及び血行動態の評価後、剖検が実施された。また、摘出した生体弁は、組織過形成及びカルシウム沈着に関わる検査、並びに肉眼的検査が実施された。

全 13 頭中 3 頭が試験完了前に死亡した。早期死亡した 2 例（1 例は 24 時間以内に死亡、1 例は 11 日後に死亡）については手術合併症による死亡であり、試験弁によるものではないと判断された。その他 1 例については、弁周囲逆流による重度大動脈弁閉鎖不全を発症し、心不全を招いたことから 55 日時点で安楽死させた。この逆流は、弁機能不全ではなく、ヒツジの解剖学的な要因による弁輪との間隙が原因であると考えられた。解剖の結果、人工弁に明らかな逆流（中心）や構造損傷があることは確認されず、組織増殖は正常であり、縫

合糸にも損傷はなく、弁尖は正常に機能していた。血液学的検査、血行動態、治癒状況、石灰化等いずれの評価項目についても異常な所見は認められないこと、並びに生体弁における組織過形成、カルシウム沈着及び肉眼的検査についても対照のマグナ EASE TFX と同等の試験成績を示すことが確認された。デリバリーシステムについても手技実施者の意図したとおりに機能し、目的とした弁輪上部に弁を展開、位置決めをすることができていることが確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された性能を裏付ける試験に関わる資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(6) 使用方法を裏付ける資料

生体弁が留置不成功となった場合の安全性を評価することを目的として、生体弁摘出試験が実施された。本試験では、INTUITY は本品よりもアウター布の取り付け部位が流出側にあるものの、内部のフレーム構造が同一であることを踏まえ、ヒツジ 2 頭に INTUITY を約半年間植え込み、摘出して周辺組織の観察を行った。摘出前の心エコー検査においては、1 例において重度逆流が確認された。この試験弁は心室側に突出し、弁輪に設置されておらず、逆流となる間隙を形成していた。2 頭とも、検体摘出後の周辺組織は損傷を受けていないことを確認した。また、逆流部位を除いて試験弁は組織によって覆われており僧帽弁前尖、腱索、乳頭筋は損傷を受けておらず、冠動脈は開存していた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された使用方法を裏付ける資料に関わる資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ．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>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（以下「基本要件」という。）（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旨、説明された。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ．リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

ISO 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」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の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

1) 製造方法及び滅菌方法

<提出された資料の概略>

製造方法に関する資料については、製造工程と製造所、滅菌方法に関する資料が提出された。なお、生体弁の原材料受入れ規格、処理工程等はマグナ EASE TFX と同一であることから、ウイルス不活化に関する試験資料の提出は省略された。

<総合機構における審査の概略>

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、特段の問題はないと判断した。

2) 動物由来原料の安全性

<提出された資料の概略>

生体弁の弁尖部分の主たる原材料であるウシ心のう膜は、マグナ EASE TFX とドナースクリーニングの内容、処理工程、原材料受入れ規格等が同一であることが説明された。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、動物由来原材料に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

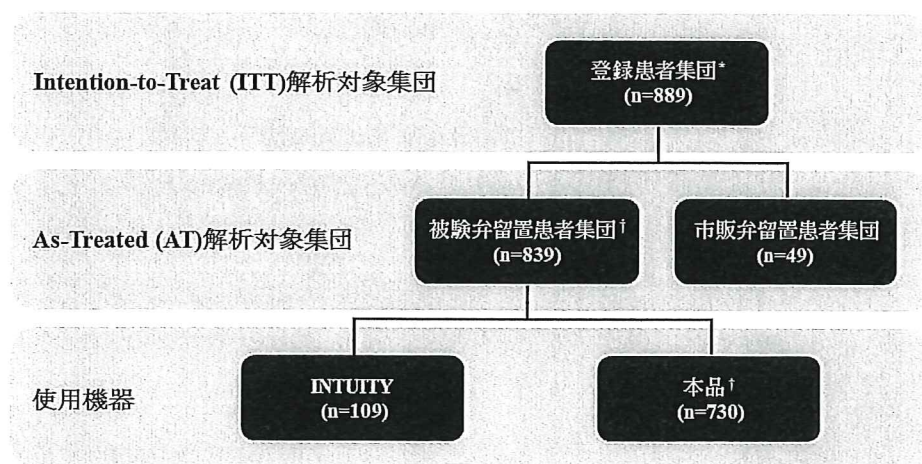
へ。臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

本品の有効性及び安全性を評価する資料として、米国臨床試験「Multi-CenTer Experience with the Rapid Deployment EDWARDS INTUITY Valve System FOR Aortic Valve Replacement 試験」(TRASFORM 試験、以下「本臨床試験」という。)の成績が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) TRASFORM 試験 (20 年 月 日～20 年 月 日)

AVR を必要とする AS 又は AS 兼閉鎖不全症を有する患者を対象として、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同前向き、非無作為化単群試験が米国内 29 施設において実施された。本臨床試験では、当初、被験弁として INTUITY が使用されていたが、途中で本品に切り替えられた。登録被験者数 889 例のうち 840 例に被験弁が留置され、留置された症例のうち、109 例に INTUITY が、731 例に本品が留置された。本品と INTUITY の生体弁の違いは、アウター布の取り付け位置や拡張前のクリンプ形状の軽微な変更のみであり、植込み後の生体弁の有効性と安全性に影響を与える変更ではないため、INTUITY と本品を合わせて評価することは妥当と判断された(実際に、両生体弁の血行動態や安全性事象の発現率に違いは認められなかった)。なお、本品が留置された症例のうち、1 例においてデータ固定時点でデータ入力が完了していなかったため、被験弁留置患者集団は 839 例で構成されている(図 2)。総経過観察患者・年は 912.2 患者・年、遠隔期経過観察患者・年は 844.5 患者・年だった(表 4)。各弁サイズ、モデル別の使用数を表 5 に示す。



*Roll-in 症例 118 例を含む。

†データ固定時点で手技時のデータが入力されていなかった 1 例()を除く。当該症例では本品を用いて問題なく手技が行われた。

図 2 解析対象集団

表 4 経過観察患者・年

	合計	平均観察期間±SD (n)	範囲(最小-最大)
総経過観察患者・年	912.2	1.1 ± 0.7 (839)	0.0 - 2.9
遠隔期経過観察患者・年*	844.5	1.0 ± 0.7 (839)	0.0 - 2.9

*手技後 31 日からデータ固定時点における最終の経過観察時点まで。

表 5 被験弁のサイズ別使用状況

弁のサイズ	INTUITY	本品	全体
19 mm	10.1% (11/109)	5.2% (38/730)	5.8% (49/839)
21 mm	27.5% (30/109)	19.5% (142/730)	20.5% (172/839)
23 mm	30.3% (33/109)	33.2% (242/730)	32.8% (275/839)
25 mm	25.7% (28/109)	29.7% (217/730)	29.2% (245/839)
27 mm	6.4% (7/109)	12.5% (91/730)	11.7% (98/839)

主な選択基準は、以下の条件を満たす 18 歳以上の患者とされた。

- ① 術前評価で AVR を必要とする AS あるいは AS 兼閉鎖不全症と診断された患者
- ② 冠動脈バイパス手術の併施の有無に関わらず、AVR が予定されている患者
- ③ 本臨床試験手技の施行前に文書による同意が得られている患者
- ④ 地理的に困難なく、全ての被験者が手技後 5 年の経過観察を完了するまで経過観察を受けることに同意している患者

また、主な手技前・手技中除外基準は以下のとおりである。

<手技前>

- ① 複数の弁に対する置換術／修復術を要する患者
- ② 心臓領域以外の外科的手技（血管内膜切除術、血管バイパス術など）を要する患者
- ③ 手技前 3 か月以内に活動性又は非活動性を呈する心内膜炎／心筋炎を認めた患者
- ④ 手技前 30 日以内に心筋梗塞を発症した患者
- ⑤ 肥大型閉塞性心筋症患者
- ⑥ 左室駆出率が 25%以下である患者
- ⑦ 心エコー所見にて心臓内腫瘍、血栓、疣贅が確認された患者

<手技中>

- ⑧ 被験弁の留置が禁忌となる下記の解剖学的特性を有する患者
 - ・冠動脈奇形
 - ・弁輪変形、あるいは切除できない程極度に石灰化した弁輪又は大動脈基部
 - ・著しいカルシウム沈着を呈した僧帽弁前尖
 - ・血流障害を来し得る冠動脈開口部と被験弁の位置関係

本臨床試験において手技が施行された症例の手技の状況は表 6、患者背景は表 7 のとおりである。外科的アプローチ方法としては、胸骨正中切開が 59.0% (495/839 例)、上部胸骨部分切開 32.8% (275/839 例)、右前肋間開胸 8.2% (69/839 例) だった。また、単独 AVR は 62.5% (524/839 例) であり、その他の症例については冠動脈バイパス術などの同時手技を行っていた。

表 6 手技の状況

外科的アプローチ (N=839)	
胸骨正中切開	59.0% (495/839)
上部胸骨部分切開	32.8% (275/839)
右前肋間開胸	8.2% (69/839)
同時手技の有無 (N=839)	
単独 AVR	62.5% (524/839)
AVR + 冠動脈バイパス術	24.9% (209/839)
AVR + 冠動脈バイパス術 + その他	3.6% (30/839)
AVR + その他	9.1% (76/839)

表 7 登録患者の背景

ベースライン（N=839）		
年齢（歳）（平均±SD）		73.5 ± 8.3
性別（男性）		64.5% (541/839)
NYHA 心機能分類	クラス I	15.6% (130/836)
	クラス II	52.2% (436/836)
	クラス III	30.5% (255/836)
	クラス IV	1.8% (15/836)
STS スコア*（平均±SD）		2.5 ± 1.8
EuroSCORE II（平均±SD）		3.3 ± 3.4
心血管系の併存症及び危険因子（N=839）		
AS		100% (839/839)
僧帽弁閉鎖不全症		95.9% (805/839)
三尖弁閉鎖不全症		95.9% (805/839)
全身性高血圧		86.4% (725/839)
脂質異常症（高脂血症，又は高コレステロール血症）		82.4% (691/839)
大動脈弁閉鎖不全症		82.4% (691/839)
心リズム異常／伝導障害		66.6% (559/839)
冠動脈疾患		53.8% (451/839)
非心血管系の併存症及び危険因子（N=839）		
喫煙		58.0% (486/838)
肥満症（BMI 30 以上）		46.7% (392/839)
糖尿病		33.1% (278/839)
治療歴（N=839）		
経皮冠動脈インターベンション		16.8% (141/839)
冠動脈バイパス術		6.6% (55/838)
永久ペースメーカー，又は植込み型除細動器		6.2% (52/839)
大動脈弁形成術		0.4% (3/839)

* STS スコアは AVR 単独, 又は AVR 及び冠動脈バイパス手術の両者を受けた 733 名の被験者で算出された。

本臨床試験の主要安全性評価項目は、主要評価項目（血栓塞栓症、弁血栓症、出血・重度出血、弁周囲逆流・重度弁周囲逆流、心内膜炎）として設定され、それらの遠隔期（手術後 31 日以降）成績の 95%信頼区間上限値について、一般的な人工弁の評価基準である ISO5840 に示された客観的性能基準（Objective Performance Criteria：以下「OPC」という。）の 2 倍値との比較が行われた。また、副次安全性評価項目として、全死亡・機器関連死亡、再手術/再インターベンション・弁摘出、機器に関連した伝導障害・永久ペースメーカー留置、非構造的弁機能不全、構造的弁劣化、临床上重要な検査値異常が設定された。

本臨床試験の主要有効性評価項目として、New York Heart Association 心機能分類（以下「NYHA」という。）の改善、主要血行動態パラメータ（EOA、平均圧較差、大動脈弁逆流（弁周囲逆流を含む））が設定され、副次有効性評価項目

として、デバイス技術的成功、手技的成功、大動脈遮断時間、人工心肺時間、QOL、その他の血行動態パラメータが設定された。

1) 有効性評価項目

臨床症状の指標である NYHA 心機能分類は、手技後 1 年において 96.7% (528/546 例) で改善又は術前から変化なしであることが確認された。また、ベースラインと比較して弁口面積と圧較差も改善され、遠隔期にわたって良好な血行動態が維持されていることが確認された。(表 8 及び 9)

表 8 有効弁口面積及び平均圧較差

	弁サイズ毎の有効弁口面積 被験者数: 平均 ± SD (cm ²)				
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27 mm
ベースライン	45: 0.6±0.2	162: 0.6±0.1	264: 0.7±0.2	232: 0.8±0.2	89: 0.8±0.2
退院時	44: 1.1±0.1	153: 1.3±0.2	239: 1.7±0.2	184: 1.9±0.2	83: 2.1±0.2
手技後 1 年	36: 1.1±0.1	113: 1.3±0.1	157: 1.7±0.2	127: 1.9±0.2	58: 2.2±0.2
手技後 2 年	15: 1.1±0.1	40: 1.3±0.1	42: 1.7±0.1	40: 1.8±0.2	12: 2.1±0.3

	弁サイズ毎の平均圧較差 被験者数: 平均 ± SD (mmHg)				
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27 mm
ベースライン	48: 47.5±13.0	166: 44.1±15.4	268: 45.0±16.0	234: 42.3±14.8	91: 43.6±15.2
退院時	48: 17.7±6.2	166: 13.1±4.2	263: 12.5±4.0	227: 11.2±3.8	90: 9.9±3.2
手技後 1 年	36: 13.9±3.9	115: 11.6±3.6	165: 10.4±3.5	132: 9.1±3.2	61: 8.3±3.7
手技後 2 年	16: 14.1±5.7	42: 11.9±4.4	44: 10.2±3.7	42: 9.5±3.4	15: 8.2±7.2

表 9 大動脈弁逆流及び弁周囲逆流

	大動脈弁逆流 重症度 % (該当症例数/全被験者数)			
	なし(0)/ごく僅か(+1)	軽度(+2)	中等度(+3)	重度(+4)
退院時	95.0% (763/803)	3.6% (29/803)	1.0% (8/803)	0.4% (3/803)
手技後 3 か月	91.4% (662/724)	6.8% (49/724)	1.5% (11/724)	0.3% (2/724)
手技後 1 年	91.2% (475/521)	7.3% (38/521)	1.2% (6/521)	0.4% (2/521)
手技後 2 年	90.3% (149/165)	9.7% (16/165)	0.0% (0/165)	0.0% (0/165)

	弁周囲逆流 重症度 % (該当症例数/全被験者数)			
	なし(0)/ごく僅か(+1)	軽度(+2)	中等度(+3)	重度(+4)
退院時	95.2% (760/798)	3.6% (29/798)	0.8% (6/798)	0.4% (3/798)
手技後 3 か月	92.0% (663/721)	6.2% (45/721)	1.5% (11/721)	0.3% (2/721)
手技後 1 年	91.5% (475/519)	6.9% (36/519)	1.2% (6/519)	0.4% (2/519)
手技後 2 年	90.3% (149/165)	9.7% (16/165)	0.0% (0/165)	0.0% (0/165)