

令和3年8月4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] 経カテーテルブタ心のう膜弁
[販売名] Harmony 経カテーテル肺動脈弁システム
[申請者] 日本メドトロニック株式会社
[申請日] 令和2年11月27日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和3年8月4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、承認することが適当である。また、生物由来製品に指定することが適当である。

なお、使用成績評価の調査期間は7年6か月とすることが適当とされた。

また、本品の使用目的は、「本品は、右室流出路への外科的修復又は経カテーテル的インターベンション（バルーン弁形成術）の既往があり、肺動脈弁置換が临床上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。」とすることが適当とされた。

審査報告書

令和3年7月8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7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 経カテーテルプタ心のう膜弁
- [販売名] : Harmony 経カテーテル肺動脈弁システム
- [申請者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日] : 令和2年11月27日
- [特記事項] : 希少疾病用医療機器
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和3年7月8日

- [類 別] : 機械器具7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 経カテーテルブタ心のう膜弁
[販 売 名] : Harmony 経カテーテル肺動脈弁システム
[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和2年11月27日

【審査結果】

「Harmony 経カテーテル肺動脈弁システム」(以下「本品」という。)は、右室流出路への外科的修復又は経カテーテル的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経カテーテルブタ心のう膜弁である。本品は、経カテーテル肺動脈弁、デリバリーカテーテル及びローディングシステムから構成される。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する試験成績が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、米国及びカナダで実施されたフィージビリティ試験である「Native EFS 試験」、並びに本邦、米国及びカナダで実施された「Harmony TPV 試験」の2試験の試験成績を統合したデータ解析結果が提出された。

当該統合解析において、主要有効性評価項目である「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」が89.2%(評価可能被験者65例中58例、95%信頼区間下限値79.1%)であったことが確認され、性能目標である75%を達成した。主要安全性評価項目である「植込み後30日時点における手技又は機器に関連する死亡」について、植込み後30日時点での死亡はなかった(0/71例)。本品の長期成績について、Native EFS 試験では5年フォローアップが完了して試験終了した被験者が17例、Harmony TPV 試験では2年フォローアップが完了した被験者が11例、3年フォローアップが完了した被験者が2例確認されていた。 Kaplan-Meier法を用いて算出したデバイス不具合の回避率は、1年で82.8%、5年で69.4%であった。

提出された臨床評価資料から、本品の留置後比較的早期における人工弁としての一定の有効性及び安全性が確認されたが、再インターベンションが必要となった症例や弁機能不全が生じた症例も認められた。本邦における既存の外科手術成績は長期成績を含め良好であること、本品留置後の再手術には相当のリスクが想定されることから、本品の臨床的位置づけは、外科的手術が施行できず、他に有効な治療法がない患者に対する治療選択肢とすることが現時点では適切と判断

した。また、本品は外科的手術に比べ、低侵襲に肺動脈弁逆流の改善が可能となるが、手技不成功とそれに伴う合併症の発生リスクは残存する。このことから、対象患者における本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、使用者がトレーニング等により本品の留置にあたって必要な技術を修得し、本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存治療法である外科的手術も含め、患者にとって本品による治療が最適かを適切に判断することが最も重要であると考えられる。加えて、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品を用いた治療は、先天性心疾患患者に対する内科的及び外科的治療の十分な経験を有し、適切な対応が可能な医師及び医療機関において実施されることが必要であると判断した。

本邦においては、経カテーテル的に肺動脈弁逆流を治療する臨床経験は限られている。また、本品の長期成績は海外も含め知見が少ない。そのため、提出された臨床試験の経年報告を含め、上述した製造販売後安全対策を踏まえた使用成績調査により手技成功率及び有害事象等、本品の臨床成績を確認し、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断した。

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、次の承認条件を付した上で、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、右室流出路への外科的修復又は経カテーテル的インターベンション（バルーン弁形成術）の既往があり、肺動脈弁置換が临床上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、外科的手術を施行することができず、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。

<承認条件>

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。

以上

審査報告

令和3年7月8日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 経カテーテルブタ心のう膜弁
[販 売 名] : Harmony 経カテーテル肺動脈弁システム
[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和2年11月27日
[申請時の使用目的] : 本品は、右室流出路への外科的修復（パッチ修復術）又は経カテーテル的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上必要とされる重度肺動脈弁逆流症の患者に使用する。右室肺動脈（RV-PA）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。
[特 記 事 項] : 希少疾病用医療機器

[目次] 審議品目	5
1. 審議品目の概要	7
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	8
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	8
ロ. 設計及び開発に関する資料	10
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	14
ニ. リスクマネジメントに関する資料	16
ホ. 製造方法に関する資料	16
ヘ. 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	17
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	45
チ. 法第63条の2第1項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	45
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	46
4. 総合評価	46

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
ASTM	American Society for Testing and Materials	米国材料試験協会
BBB	Borate Buffered Biocide	ホウ酸緩衝殺菌液
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DORV	Double-Outlet Right Ventricle	兩大血管右室起始症
EFS	Early Feasibility Study	フィージビリティ試験
ePTFE	Expanded Polytetrafluoroethylene	延伸ポリテトラフルオロエチレン
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
LVEDV	Left Ventricular End-Diastolic Volume	左室拡張終期容積
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
PA	Pulmonary Artery	肺動脈
PRF	Pulmonary Regurgitant Fraction	肺動脈弁逆流分画
QOL	Quality of Life	生活の質
RV	Right Ventricle	右室
RVEDV	Right Ventricular End-Diastolic Volume	右室拡張終期容積
RVEDVi	Right Ventricular End-Diastolic Volume index	右室拡張終期容積指数
RVEF	Right Ventricular Ejection Fraction	右室駆出分画
RVESV	Right Ventricular End-Systolic Volume	右室終末収縮期容積
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	SF-36 健康状態調査票
THT	Transcatheter Heart Valve Therapy Association	経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会 (THT 協議会)
TPV	Transcatheter Pulmonary Valve	経カテーテル肺動脈弁

1. 審議品目の概要

「Harmony 経カテーテル肺動脈弁システム」(以下「本品」という。)は、右室流出路への外科的修復又は経カテーテル的インターベンション(バルーン弁形成術)の既往があり、肺動脈弁置換が临床上必要とされる重度肺動脈弁逆流症の患者に使用する経カテーテルブタ心臓の膜弁である。本品は、経カテーテル肺動脈弁(Transcatheter Pulmonary Valve: 以下「TPV」という。)とTPVを留置するためのデリバリーシステム(デリバリーカテーテル及びローディングシステム)から構成される(図1)。本品の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ブタ心臓の膜組織弁及びポリエステル製の被覆布で構成されており、TPV22とTPV25の2つのサイズがある。TPVはローディングシステム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まで経皮的に送達される(図2)。

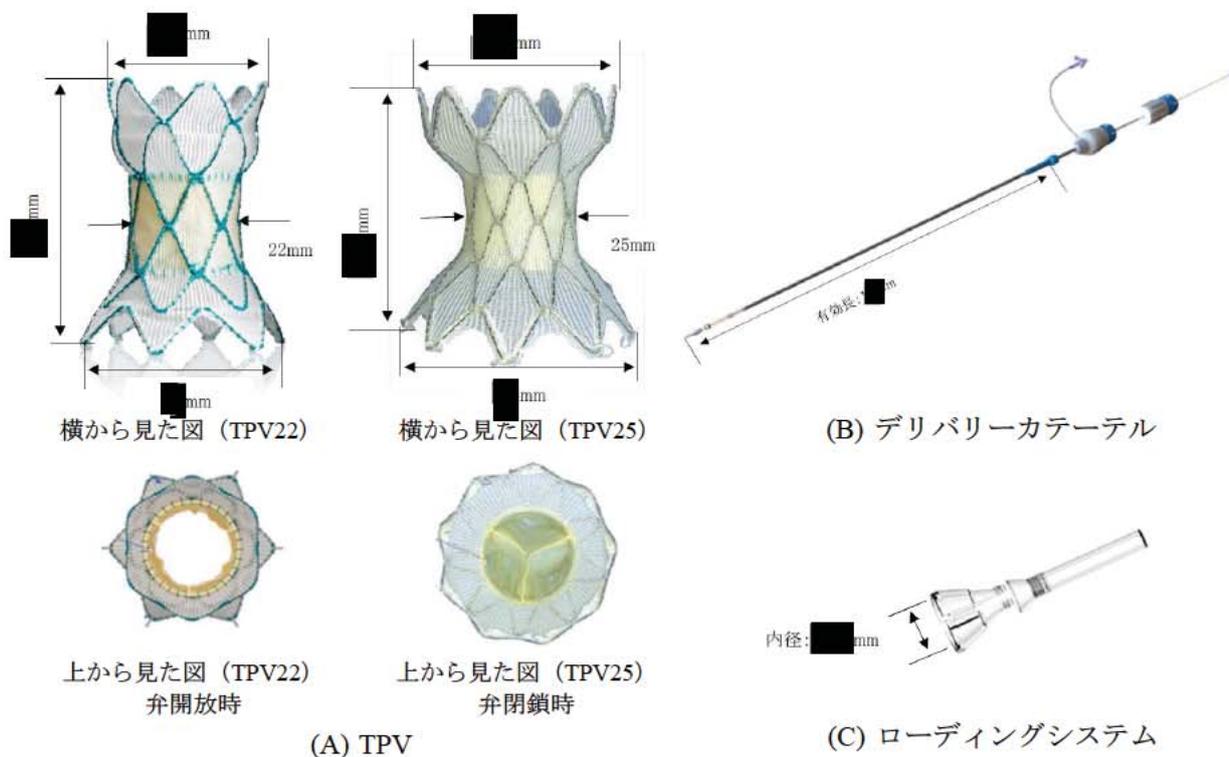


図1 本品の構成品の外観図

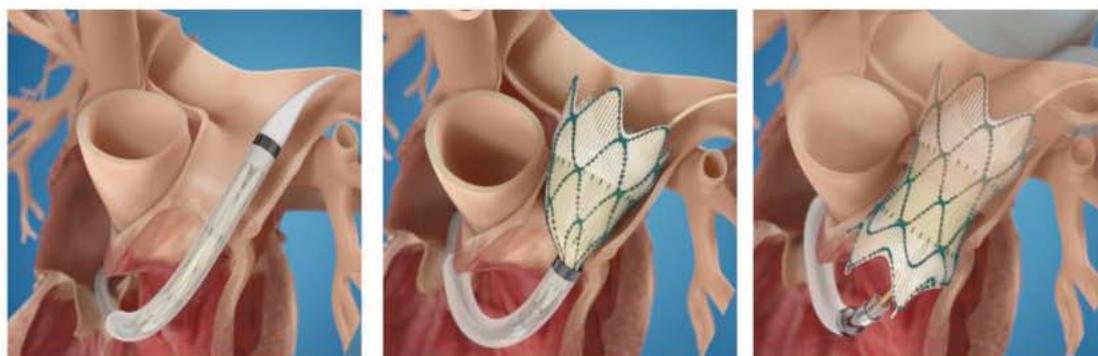


図2 本品の肺動脈弁位への留置

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下の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

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

フォロー四徴症や肺動脈弁狭窄症等の先天性心疾患患者は、右室流出路及び肺動脈弁の異常が最も多く認められ、一般的に生後早期（乳幼児期）に外科的手術又は他の介入が必要となる。生後早期に施された右室流出路及び肺動脈弁の修復は、成長に伴い無効となり、肺動脈弁閉鎖不全を発症する頻度が高い。肺動脈弁閉鎖不全症（肺動脈弁逆流症）は、患者により忍容性は様々であるが、長期フォローアップにおいて、右心室及び左心室機能に有害であることが明らかにされている。すなわち、右心室に対して慢性的に容量過負荷がもたらされ、心室の拡張、収縮機能や拡張機能の障害につながる。右心室の容量過負荷状態が長期に及ぶと、運動耐性の低下、不整脈や突然死リスクの増大をもたらす、最終的には青年期に再手術を行う場合が多い。適切な時点で肺動脈弁機能を回復させれば、右心室機能、不整脈の発生率及び運動耐容能の改善が期待される。

肺動脈弁機能を回復させるため、現在、右心室と主肺動脈をつなぐ心外導管（以下「右室肺動脈コンデュイット」という。）の留置、人工生体弁の外科的留置、弁を残す矯正のアプローチ等が行われている。これらの外科的処置により、死亡率を下げることはできるが、心肺バイパス使用によるリスク、感染、出血及び心室機能不全増悪のリスクは残る。また、死亡や心臓損傷等の重篤な処置関連合併症のリスクが、再手術を複数回受けた患者で増大することがこれまでに報告されており^{1,2}、特定の合併症（院内死亡、機械的循環補助を要する状態、不整脈）の累積リスクが手術を受けるたびに増加する³。

経カテーテル肺動脈弁留置術は、右室肺動脈コンデュイット又は人工生体弁が奏功しなかった患者のために開発された。本邦未承認の Medtronic Melody™ TPV（以下「Melody TPV」という。）は、機能不全となった右室肺動脈コンデュイット又は外科的に留置した人工生体弁を有し、中等度以上の逆流又は右室流出路圧較差が 35 mmHg 以上で、臨床的に介入が必要な患者を適応として、2015 年に米国で承認されている。この Melody TPV を用いた臨床経験から、この手技を患者に対して安全に実施可能であることが示され、急性期、中期（3～5 年）及び長期（7～10 年）における心機能の客観的指標の改善が認められた。しかしながら、右室肺動脈コンデュイット及び人工生体弁の留置を受けた患者は、右室流出路異常患者のうちの約 25%にすぎない。残り約 75%の右室流出路異常患者は、右室肺動脈コンデュイット及び人工生体弁の留置を受けておらず、右室流出路を温存したパッチ修復術等の外科的手術やバルーン弁形成術が行われているが、術後遠隔期における肺動脈弁閉鎖不全が臨床上の課題となっている。この患者集団に対し、Melody TPV による治療と同様に経カテーテル肺動脈弁留置術を行うことによって、低侵襲な治療が可能とな

り、生涯にわたって必要になる外科的手術回数が減少する可能性がある。

本品は、右室流出路に右室肺動脈コンデュイットを有さず、かつ、肺動脈弁置換が臨床上必要な先天性心疾患患者向けに開発された。20■年に米国及びカナダにてフィージビリティ試験「Native EFS 試験」が開始された。その後、製品改良を行い、20■年に米国及びカナダで「Harmony TPV 試験」が開始され、本邦も20■年より参加した。本品の開発過程において、製品サイズの追加、原材料や形状の変更、操作性の向上を目的とした種々の変更を行っている。本品の開発の経緯は表1のとおりである。

表1 本品に至るまでの開発の経緯

TPV22

モデル	前世代品からの主な変更点	臨床試験（留置症例数）
TPV22 初期モデル	—	Native EFS（20例）
TPV22 先行モデル（cTPV22）	<ul style="list-style-type: none"> ■に変更。 	Harmony TPV（21例）
本品（申請品目）	<ul style="list-style-type: none"> ■の変更。 ステントのワイヤ破損を防止するため、■に変更。 	—

TPV25

モデル	前世代品からの主な変更点	臨床試験（留置症例数）
TPV25 先行モデル（cTPV25）	—	Harmony TPV（19例）
本品（申請品目）（mTPV25）	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験においてcTPV25の展開不良を認め、これを防止するために■を行った。加えて■した。 ■に変更した。 	Harmony TPV（10例）

デリバリーシステム

モデル	前世代品からの主な変更点	臨床試験
Clinical デリバリーカテーテルシステム	—	Native EFS 及び Harmony TPV
本品（申請品目）	<ul style="list-style-type: none"> ■に変更。 ■に変更。 ■に変更。 	—

なお、本品は、令和2年12月17日付薬生機審発1217第1号にて希少疾病用医療機器に指定されている。

(2) 外国における使用状況

本品の外国における許認可状況を表2に示す。本品は米国でのみ承認を取得しており、2021年6月7日時点でTPV22が■個、TPV25が■個、デリバリーカテーテルシステムが■個販売されている。

表 2 外国における許認可状況

国名	販売名	許認可年月日	使用目的又は効果
米国	Harmony Transcatheter Pulmonary Valve (TPV) System	2021年3月26日	Harmony Transcatheter Pulmonary Valve (TPV) システムは、ネイティブの右室流出路又は外科的に修復した右室流出路を有し、外科的肺動脈弁置換が臨床上必要とされる重度肺動脈弁逆流症（重度肺動脈弁逆流症とは心エコー検査により認められる及び/又は心臓 MRI によって測定される肺動脈弁逆流分画が 30%以上を呈する患者）の小児及び成人患者に使用する。

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2021年6月7日時点において、不具合は発生していない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する規格について、TPV については、拍動流圧試験、加速耐久性試験、全逆流流量（ ）、X線不透過性、フレームの耐腐食性、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 適合性、展開後の寸法、慢性拡張力試験が設定された。デリバリーカテーテルについては、接合部強度試験、止血性試験、耐食性試験、X線不透過性が設定された。また、システム全体に関して、ガイドワイヤとの適合性、TPV の装填/送達/展開が設定された。安全性に関する規格として、生物学的安全性、無菌性、エンドトキシン試験、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、TPV の拍動流圧試験における全逆流率の規格値を %以下と設定した根拠について申請者に説明を求めた。また、慢性拡張力試験の規格値については、下限値のみの規定であったため、肺動脈組織への影響を踏まえて本品の拡張力を規定する観点から、上限値を設定することを検討するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

拍動流圧試験における全逆流率の規格値について、 の肺動脈弁逆流症は %未満の の逆流として定義されていること⁴、及び ISO5840-3:2013 において としての性能の全逆流率の上限は %とされており、逆流の影響を受けにくい肺動脈側に の要件を適用するのは保守的な設定であることから、妥当であるとする。

慢性拡張力試験について、上限許容値として N 未満であることを規定する。これは、ヒツジモデルでのオーバーサイズステント植込み試験で特定された力の傾向の比較に基づいて設定しており、慢性拡張力が N を超えると の損傷、 N を超えると の損傷を誘発する可能性が文献から示唆されている⁵。当該文献にて報告されているヒツジ及び に基づく、ヒツジの慢性拡張力の限界は に損傷が誘発

される限界を下回っており、ヒツジの[]での試験結果に基づいて本品の慢性拡張力の上限許容値を設定することは保守的であり、妥当であると考える。

総合機構は、申請者の見解及び対応は妥当と考える。その他、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、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

1) TPVに関する試験

TPVの物理的・化学的特性に関する資料として、本品（申請品目）、初期モデル又は先行モデル（表1参照）を用いた、流体力学的試験、加速耐久性試験、全逆流試験（[]）、慢性拡張力試験、弁移動耐性試験、構造完全性試験、展開後の寸法試験、コンディショニング後の検査、腐食試験、MRI適合性試験（1.5、3テスラのMRシステム使用時における発熱、磁気変位力、トルク、画像アーチファクトの評価）、組織の単軸引張強度試験、力学的故障モード、粒子画像流速測定、動的逆流試験及びTPVの短縮試験に関する試験成績が提出された。

流体力学的試験、全逆流試験（[]）、慢性拡張力試験、展開後の寸法試験、コンディショニング後の検査、粒子画像流速測定、動的逆流試験及びTPVの短縮試験は、本品TPV22及びTPV25を用いた試験が実施され、問題ないことが確認された。弁移動耐性については、本品TPV22を用いた移動試験、本品TPV22及びTPV25を用いた慢性拡張力試験、及びその他臨床試験データ等による総合的な評価が行われ、本品は許容可能な移動耐性を有することが説明された。

加速耐久性試験は先行モデルであるcTPV22及びcTPV25を用いた試験が実施され、許容基準に適合することが確認された。先行モデルを用いて本品の評価を行う妥当性については、cTPV22と本品TPV22の[]があるが、[]ことから説明された。力学的故障モードは、加速耐久性試験に使用した検体を継続して用い、超高圧条件下で弁の劣化に関連する潜在的な故障モードを評価するために実施され、弁尖の脆弱化、縫合糸切れ、ワイヤの破断等が故障モードとして確認された。構造完全性試験は、有限要素解析によるステントストラットの歪み、疲労等の特性確認とともに、本品のステントストラット切片を用いた疲労試験が実施され、破損がないことが確認された。

腐食試験は、[] cTPV25を用いた試験が実施され、問題ないことが確認された。MRI適合性試験は、TPV22初期モデル及びcTPV25を用いて実施され、条件付きの環境下でMRI検査が可能であることが示され、MRIの撮像条件については添付文書内で適切に注意喚起された。組織の単軸引張強度試験は、本品に使用するブタ心膜組織を用いた試験が実施され、問題ないことが確認された。

2) デリバリーカテーテルシステムに関する試験

デリバリーカテーテルシステムの物理的・化学的特性に関する資料として、本品を用いた、外観検査、寸法試験、装填・展開試験、止血性試験、接合部強度試験、腐食抵抗性試験及び人間工学試験が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

<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

<提出された資料の概略>

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)及びISO10993-1に準拠した生物学的安全性試験の試験成績が提出された。

TPVについては、先行モデルであるcTPV22(表1参照)を用いた、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験(細菌復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験)、発熱性物質試験、埋植試験(筋肉内埋植試験(4週)、筋肉内埋植試験(13週)、皮下埋植後の全身毒性試験(13週))、血液適合性試験(ASTM溶血性試験、C3a補体活性化試験、SC5b-9補体活性化試験及び部分トロンボプラスチン時間試験)が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。cTPV22と本品TPV22は

安全性に問題ないことが説明された。また、cTPV22と本品TPV25とでは、が、本品TPV25に使用される被覆布は自社既承認品「」(承認番号：)等の体内植込み機器に使用されている原材料と同一であり、安全性に問題ないことが説明された。

デリバリーカテーテルシステムについては、本品を用いた、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験及び血液適合性試験(ASTM溶血性試験、SC5b-9補体活性化試験、*in vivo*血栓抵抗性試験)が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

また、本品TPVは%グルタルアルデヒド溶液中で滅菌及び包装されており、植込み前に必ず滅菌生理食塩水で洗浄することとしているが、洗浄が有効であることを示すために実施したTPV洗浄後のグルタルアルデヒド残留試験の試験成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全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。

(4) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

TPVの安定性に関して、先行モデルであるcTPV22及び本品TPV25(表1参照)の1年間の実時間保存検体を用いて安定性試験(流体力学的特性)が実施され、実時間保存した全ての検体が

許容基準に適合する試験成績が提出された。cTPV22 を用いて本品 TPV22 の評価を行う妥当性について、本試験では弁部分の評価を行うことを目的としており、XXXXXXXXXX であることから妥当であると説明された。

デリバリーカテーテルシステムの安定性に関しては、本品に使用されている原材料がいずれもディスプレイ医療機器に一般的に使用されている原材料であることから、平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号「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り扱いについて」に基づく、自己宣言書が提出された。

なお、耐久性については、(2)物理的・化学的特性の項に記載した、加速耐久性試験、構造完全性試験及び力学的故障モードの各試験が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について確認した結果、特段の問題はないと判断した。

(5) 性能

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、ヒツジを用いた慢性動物試験の試験成績が提出された。試験の概要を表 3 に示す。

表 3 慢性動物試験の概要

試験機器（試験検体数）	評価内容
被験機器：TPV22 初期モデル*（7 頭） 対照機器：Hancock 弁付きコンデュイット（3 頭）	ヒツジに被験機器及び対照機器を留置し、20～24 週間の長期埋植を行った。急性試験、長期モニタリング、長期埋植後の解剖所見により以下の項目を評価した。 <被験機器と対照機器を直接比較した項目> 血栓形成、血液学的検査、弁機能、弁周囲漏出 <被験機器での評価項目> デリバリーシステムの操作性、病理学的検査、病理組織学的検査、感染症、ステント塞栓、ステント破損、外科的摘出

*先行モデルよりも前に開発されたモデル。表 1 参照。

被験機器と対照機器を直接比較した評価項目（血栓形成、血液学的検査、弁機能、弁周囲漏出）について、被験機器は対照機器と同等の結果であった。

被験機器における評価項目のうち、デリバリーシステムの操作性、病理学的検査、病理組織学的検査及びステント塞栓については特段の問題は認められなかった。感染症について、被験機器を植え込んだ 1 頭は急速な臨床症状の悪化のため植込み後 10 週目に安楽死させ、剖検の結果、弁が感染していることが明らかとなった。当該動物は植込み後 8 週目に麻酔下で X 線撮像を行った個体であり、X 線撮像時期と臨床症状悪化の時期から、弁膜感染は麻酔下での操作が原因と考えられた。対照機器を含む他の 9 頭については、剖検時に感染症の徴候はなかった。ステント破損について、被験機器を植え込んだ 4 頭の剖検においてステントストラットの一部破損が認められ

たが、これらの破損はデバイスの移動、血管穿孔、ステント塞栓、弁機能の明らかな侵害には至らなかった。ステントストラットの破損に対しては、試験結果に加え、ステントストラットは被覆布に縫着されているために構造完全性は維持され、血管穿孔のリスクは低いと考えられること、内皮化によって本品が被包されるために弁の完全性及びその機能は保たれると考えられることから、リスクは許容可能である旨説明された。外科的摘出について、動物の安楽死後、外科医による被験機器の摘出が行われ、摘出及び標準的手技による流出路修復が可能であ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、被験機器として TPV22 初期モデルを用いて評価を行う妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

TPV22 は、ヒツジモデルの形態に対しては適切なサイズの弁であると考ええる。なお、先天性心疾患患者の右室流出路の解剖学的構造は多様であり、動物モデルでの再現に限界がある。本品 TPV22 及び TPV25 は設計及び材料が類似しているため、実施した慢性動物試験の結果は、TPV22 及び TPV25 の非臨床試験（慢性拡張力、弁移動耐性、全逆流試験等）の試験成績も踏まえ、適用可能であると考えられる。なお、ステントストラットが破損した被験機器は、本品 TPV22 ではない TPV22 初期モデルであり、XXXXXXXXXX。本品 TPV22 及び TPV25 はXXXXXXXXXX、疲労試験においても本品の疲労強度が優れていることが示唆されているため、リスクは低減されていると考える。本品の性能はこれらの非臨床試験成績に加え、臨床試験成績により補完されると考える。

総合機構は、本品の対象患者の右室流出路の解剖学的構造は非常に多様であり、動物モデルでの再現に限界があるとする申請者の見解は理解する。実施した慢性動物試験において対照機器と同等の結果が確認されており、上述の(2)物理的・化学的特性の項に記載の試験において、本品 TPV22 及び TPV25 の弁機能や移動抵抗性などの基本性能に問題ないことが確認されていることを踏まえ、本品の性能に関しては、後述する臨床試験の試験成績を含め確認することが適切と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、性能に関する資料に関して審査した結果、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）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要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について審査した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第一条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、適切な使用者及び実施施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用基準の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

- ② 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第二条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本邦における本品の対象患者の臨床成績は限られていることから、本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性（耐久性を含む。）及び有効性を評価するとともに、本品が使用された患者の適切性についても確認を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断し、承認条件を付すこととした。

- ③ 医療機器の性能及び機能について定めた第三条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第六条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、臨床試験における本品の成績を踏まえ、本品の特性を理解し適切な患者選択を行うことで、外科的手術ができない患者において有効かつ安全に使用可能であると考えられたことから、第三条及び第六条への適合性は問題ないと判断した。

- ④ 医療機器の耐久性について定めた第四条への適合性については、以下のとおり判断した。

上述のロ項(2)、(4)及び(5)並びに後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、非臨床試験では本品の長期耐久性について一定の評価は行われているが、臨床上の長期耐久性は確立していないことから、製造販売後においても継続して評価を実施する必要があると判断し、承認条件を付すこととした。

- ⑤ 動物由来組織等を用いた医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第八条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するホ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、TPVの原材料であるブタ心のう膜について、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）第4動物由来原料総則2動物細胞組織原料基準への適合状況が説明された。これにより、TPVの原材料であるブタ心のう膜の動物由来原料としての安全性は確保されていると判断した。

- ⑥ 他の医療機器と併用される場合の使用環境に対する配慮について定めた第九条への適合性については、以下のとおり判断した。

上述のロ項(2)の<総合機構における審査の概要>で述べたように、本品は条件付きの環境下でMRI検査が可能であることが示され、MRIの撮像条件については添付文書内で適切に注意喚起されたことから、第九条への適合性は問題ないと判断した。

⑦ 添付文書等による使用者への情報提供について定めた第十七条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、術者が本品のリスクを理解したうえで、本品の適応患者やデバイスサイズを適切に選択することが重要であるため、添付文書をはじめ、適正使用基準、トレーニング等により情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、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「Medical devices－Application of risk management to medical devices」に準じ、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要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、八項「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」の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の製造工程中に実施される検査項目及び本品の滅菌方法に関する資料（滅菌バリデーション、エンドトキシン試験、エチレンオキサイド滅菌の残留物及び██████）が提出された。

また、本品のTPVの原材料であるブタ心のう膜について、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）第4動物由来原料総則 2動物細胞組織原料基準への適合状況が説明された。なお、ブタ心のう膜及びウイルス不活化に関する工程処理条件は、既承認品「██████ ████████」(承認番号：██████)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添付は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法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。

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
 <提出された資料の概略>

本品に関する臨床試験成績として、多施設共同・前向き・単群試験である、Native EFS 試験（フイージビリティ試験）及び Harmony TPV 試験（ピボタル試験）に関する試験成績が提出された。

Native EFS 試験は米国とカナダの3施設で行われたフイージビリティ試験であり、被験者20例にTPV22初期モデル（先行モデルよりも前に開発されたモデル。表1参照）の植込みが行われた。Native EFS 試験において主要評価項目の達成が確認された後、米国、カナダ及び日本から最大15施設で最大40例の被験者にTPV22先行モデル（cTPV22）（表1参照）の植込みが行われる計画でHarmony TPV 試験が開始された。Harmony TPV 試験の開始後、cTPV22に対するスクリーニング脱落率が高いことから、より大きいデバイスであるTPV25先行モデル（cTPV25）（表1参照）を開発し、被験機器として追加した。しかしながら、cTPV25で意図した形状で展開されない事象が5件発生したため、cTPV25の植込みを中断した。展開不良の原因分析後、デザインを変更して改良したmTPV25（本品）が被験機器として使用された。Native EFS 試験の概要を表4に、Harmony TPV 試験の概要を表5に示す。

なお、本邦及び米国の承認申請にあたり、実施した2つの臨床試験について、1) TPV22は両試験に含まれていること、2) データの統合により多くのデータを用い堅牢な評価ができること、3) 両試験の選択除外基準は概ね同様であったことから、Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験のデータを統合した解析結果が提出された。

表4 Native EFS 試験の概要（実施期間：20■年■月～20■年■月）：フイージビリティ試験
 被験機器：TPV22初期モデル

項目	概要
試験の目標	5年間のフォローアップによる臨床転帰を集計するとともに、製品開発仕様に必要とされるデバイスの <i>in vivo</i> の負荷条件を評価する。
試験デザイン	多施設共同、前向き、単群試験
対象	先天性心疾患患者であり、肺動脈弁置換が臨床上必要な患者
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • 以下の基準のうちの1つ以上にあてはまる肺動脈弁逆流症がある被験者 <ul style="list-style-type: none"> a) 連続波ドップラー心エコー検査によって測定される重度の肺動脈弁逆流症 b) 心臓MRIによって測定される肺動脈弁逆流分画が30%以上 • 右室肺動脈コンデュイット又は人工肺動脈弁の外科的留置の臨床上的適応が、以下の基準のうちの1つ以上にあてはまる場合 <ul style="list-style-type: none"> a) 肺動脈弁閉鎖不全症に伴う症状（例：運動不耐性、水分過負荷）を呈していると治験担当医師が判断した b) 右室拡張終期容積指数（RVEDVi）が150 mL/m²以上 • 本試験への参加に同意する意思があり、フォローアップの要求事項すべての完了を確約する被験者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 25 Fr のデリバリーシステムを挿入できない解剖学的構造 • 中心静脈の閉塞 • 活動性心内膜炎を含む臨床上又は生物学上の感染症の徴候 • Harmony TPV 植込み時に肺動脈分岐狭窄への介入に適応がある • ベースライン時（CT 血管造影前及び植込み手技前）に妊娠検査陽性である出産可能な女性被験者 • 右室肺動脈コンデュイット植込みの外科的治療を受けた右室流出路閉塞病変を有する • 余命1年未満の原因となる主要な又は進行性の非心臓性疾患（例：肝不全、腎不全、がん）

	<ul style="list-style-type: none"> 左心への Harmony TPV の植込み計画がある 機器の固定に適さない右室流出路の解剖学的構造又は形態 アスピリン、ヘパリン又はニッケルに対するアレルギー 心エコー検査で認められた心臓内腫瘍、血栓又は疣腫のエビデンス 既に人工心臓弁又は人工弁輪が植え込まれている 被験者が本試験成績に影響を及ぼす可能性のある別の医療機器又は薬の臨床試験に既に参加している
主要評価項目	CT によって植込み前の解剖学的構造、及び植込み前後の <i>in vivo</i> の負荷条件を評価する。
被験者評価	<ul style="list-style-type: none"> 植込み前、退院時、1 か月、3 か月、6 か月、1 年、及び 5 年まで年 1 回の臨床評価 植込み前、退院時、1 か月、3 か月、6 か月、1 年、及び 5 年まで年 1 回の経胸壁心エコー検査 植込み前、1 か月、3 か月、6 か月、及び 1 年時の X 線透視検査 植込み前、及び 1 年時の心臓 MRI 検査 植込み前、及び退院時の CT 心臓血管造影検査
観察期間	5 年
症例数	20 例の植込み (カテーテル挿入 21 例)
試験実施地域 (実施医療機関数)	米国 (2)、カナダ (1)

表 5 Harmony TPV 試験の概要 (実施期間：20 年 月～実施中)：ピボタル試験
被験機器：① TPV22 先行モデル、② TPV25 先行モデル (中断)、③ mTPV25 (本品)

項目	概要
試験の目標	本試験の主要目標は、Harmony TPV システムの安全性及び有効性について、30 日時点で手技関連又は機器関連の死亡がないこと及び好ましい血行動態機能を 6 か月時点で有する被験者の割合により実証することである。
試験デザイン	多施設共同、前向き、単群試験
対象	先天性心疾患患者であり、肺動脈弁置換が临床上必要な患者
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 以下の基準のうちの 1 つ以上にあてはまる肺動脈弁逆流症がある被験者 <ul style="list-style-type: none"> a) 連続波ドップラー心エコー検査によって測定される重度の肺動脈弁逆流症 b) 心臓 MRI によって測定される肺動脈弁逆流分画が 30%以上 右室肺動脈コンデュイット又は人工肺動脈弁の外科的留置の临床上の適応が、以下の基準のうちの 1 つ以上にあてはまる場合 <ul style="list-style-type: none"> a) 肺動脈弁閉鎖不全症に伴う症状 (例：運動不耐性、水分過負荷) を呈していると治験担当医師が判断した b) 右室拡張終期容積指数 (RVEDVi) が 150 mL/m² 以上 c) 左室拡張終期容積 (LVEDV) に対する右室拡張終期容積 (RVEDV) の比が 2.0 以上 本試験への参加に同意する意思があり、フォローアップの要求事項すべての完了を確約する被験者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 25 Fr のデリバリーシステムを挿入できない解剖学的構造 中心静脈の閉塞 活動性心内膜炎を含む临床上又は生物学上の感染症の徴候 Harmony TPV 植込み時に計画されている併用手技の存在 ベースライン時 (CT 血管造影前及び植込み手技前) に妊娠検査陽性である出産可能な女性被験者 右室肺動脈コンデュイット植込みの外科的治療を受けた右室流出路閉塞病変を有する 余命 1 年未満の原因となる主要な又は進行性の非心臓性疾患 (例：肝不全、腎不全、がん) 左心への Harmony TPV の植込み計画がある 機器の固定に適さない右室流出路の解剖学的構造又は形態 アスピリン、ヘパリン又はニッケルに対するアレルギー 心エコー検査で認められた心臓内腫瘍、血栓又は疣腫のエビデンス

	<ul style="list-style-type: none"> 既に人工心臓弁又は人工弁輪が植え込まれている
主要評価項目	<p><有効性></p> <p>6か月時点で次に示す好ましい血行動態機能を有する被験者の割合：</p> <ul style="list-style-type: none"> 「連続波ドップラー心エコー検査で測定される平均右室流出路圧較差 40 mmHg 以下」もしくは「心臓カテーテル検査で測定される最大圧較差が 40 mmHg 以下」 及び 「MRI で測定された肺動脈弁逆流分画が 20%未満」もしくは「連続波ドップラー心エコー検査で測定される肺動脈弁逆流が中等度未満」 及び 6か月以内に TPV の再インターベンションが行われないこと <p><安全性></p> <p>30日時点で手技関連又は機器関連の死亡がないこと</p>
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> カテーテル検査室／手術室からの退出時点での技術的成功 30日時点での手技成功 MRI によって評価される TPV 植込み後の右室リモデリングの特性評価 経時的な生活の質 (QOL) スコアの特性評価 5年までの機器成功 5年までの TPV 機能不全 安全性の評価
観察期間	5年* (心エコー等による血行動態評価を含む)
症例数	<p>cTPV 22 : 21 例の植込み (カテーテル挿入 21 例)</p> <p>cTPV 25 : 19 例の植込み (カテーテル挿入 19 例)</p> <p>mTPV 25 : 10 例の植込み (カテーテル挿入 10 例)</p>
試験実施地域 (実施医療機関数)	米国 (9)、日本 (2)、カナダ (2)

*2021年6月7日時点において、米国では10年に延長されている。本邦においては、製造販売後臨床試験に移行する時期に5年から10年に変更予定。

Native EFS 試験の被験者の内訳について、図 3 に示す。

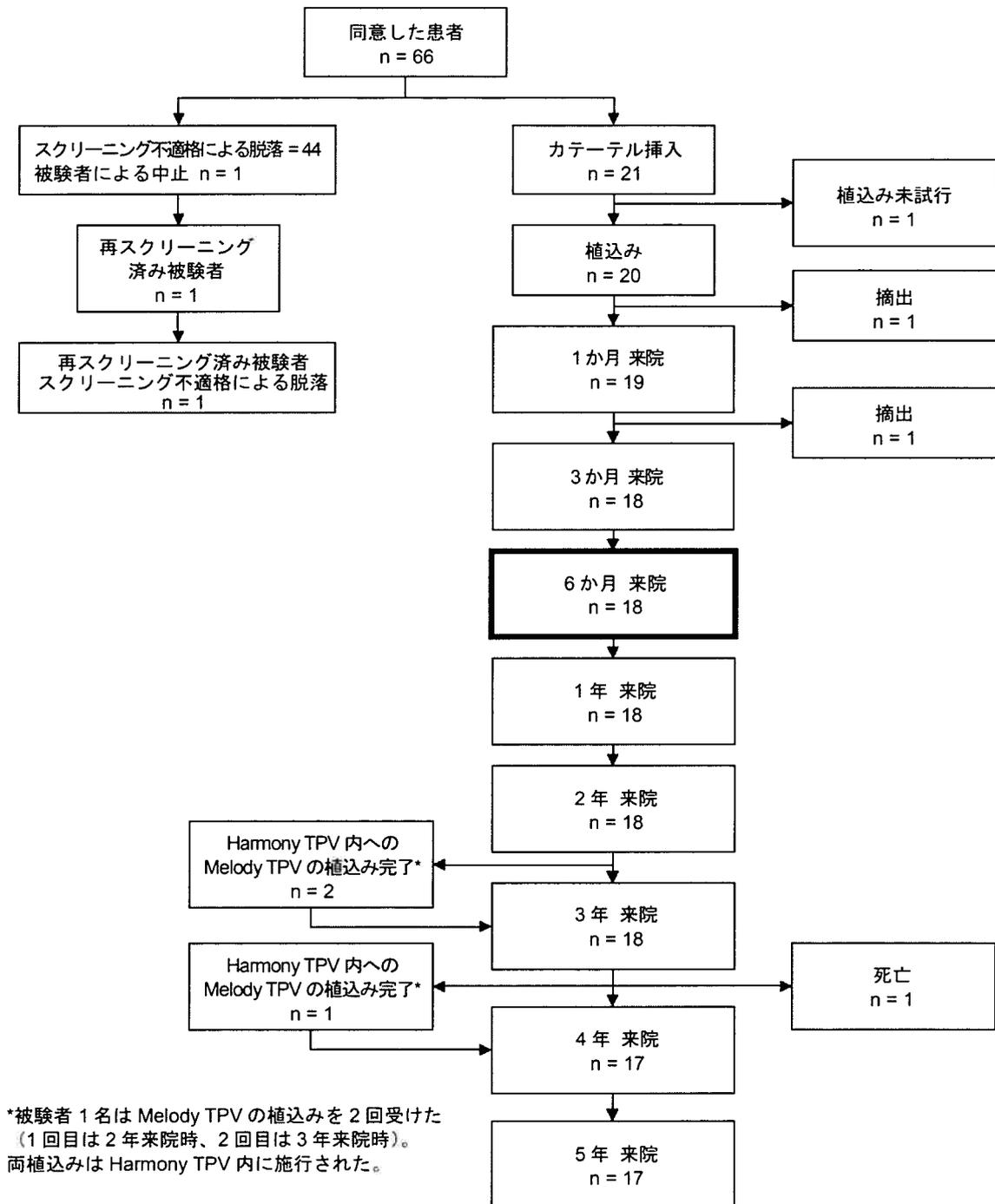


図 3 Native EFS 試験 (フィージビリティ試験) の被験者の内訳

Harmony TPV 試験の被験者の内訳を図 4 に示す。なお、20 年 月 日時点において、1 年フォローアップが完了した被験者は 37 例、2 年フォローアップが完了した被験者は 11 例、3 年フォローアップが完了した被験者は 2 例であった。

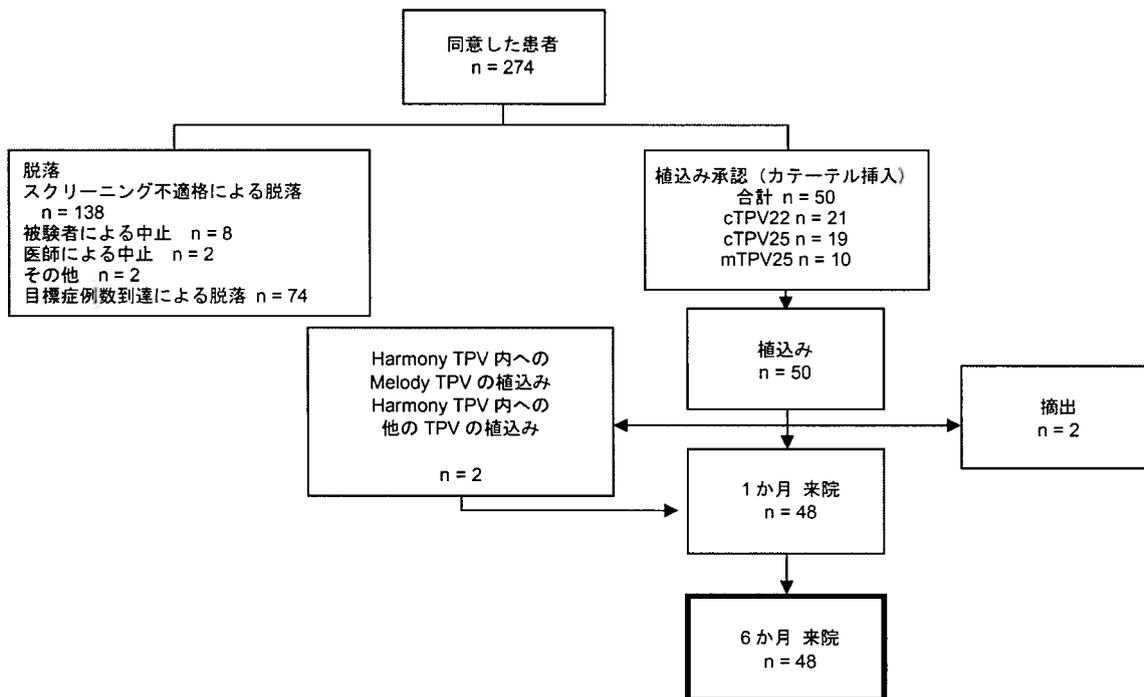


図 4 Harmony TPV 試験 (ピボタル試験) の被験者の内訳

(1) 患者背景

Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験の TPV 挿入コホートⁱ集団の患者背景及びベースライン特性は表 6 のとおりである。男性 42 例及び女性 29 例であり、年齢中央値 (最小値、最大値) は 27 歳 (12、59) であった。被験者 71 例のうち、63 例の初期診断にはファロー四徴症が含まれており、残りの被験者はその他と診断され、そのうち最も多かったのは肺動脈弁狭窄症 (3 例) であった。データ固定時点で心エコー検査データが存在したすべての被験者は中等度又は重度の肺動脈弁逆流を呈しており、平均右室流出路圧較差は 9.7 ± 5.3 mmHg であった。

全被験者に全身麻酔下で手技を施行し、静脈アクセスは大腿静脈 67 例、内頸静脈 4 例であった。総手技時間の中央値 (最小値、最大値) は 126 分 (41、345) であり、総透視時間の中央値 (最小値、最大値) は 34 分 (7、109) であった。なお、被験者 71 例のうち、Native EFS 試験の被験者 1 例に植込み目的でカテーテルが挿入されたが、さらなる評価で肺動脈圧高値が認められたため、治験担当医師の判断により、TPV22 の植込み施行に至らなかった。

ⁱ TPV 挿入コホート：TPV を植込むために TPV カテーテルを挿入した全被験者。

表 6 患者背景及びベースライン特性 - TPV 挿入コホート (n = 71)

評価 性別	Harmony TPV 被験者					Native EFS、 TPV22及び mTPV 25 (n = 52)	全被験者 (n = 71)
	Native EFS 被験者 (n = 21)	TPV22 (n = 21)	cTPV25 (n = 19)	mTPV25 (n = 10)	TPV22 及び mTPV25 (n = 31)		
女性	47.6% (10/21)	47.6% (10/21)	26.3% (5/19)	40.0% (4/10)	45.2% (14/31)	46.2% (24/52)	40.8% (29/71)
男性	52.4% (11/21)	52.4% (11/21)	73.7% (14/19)	60.0% (6/10)	54.8% (17/31)	53.8% (28/52)	59.2% (42/71)
ベースライン時の年齢 (歳)							
中央値 (最小値、最大値)	25 (12, 57)	26 (12, 43)	24 (12, 59)	36 (18, 50)	29 (12, 50)	29 (12, 57)	27 (12, 59)
体重 (kg)							
中央値 (最小値、最大値)	66.5 (34.1, 116.7)	61.7 (42.2, 130.0)	76.8 (36.5, 121.0)	76.1 (54.9, 85.1)	68.3 (42.2, 130.0)	66.8 (34.1, 130.0)	68.3 (34.1, 130.0)
初期診断							
フローア四徴症	95.2% (20/21)	95.2% (20/21)	84.2% (16/19)	70.0% (7/10)	87.1% (27/31)	90.4% (47/52)	88.7% (63/71) ²
肺動脈弁狭窄症の併発	100.0% (20/20)	65.0% (13/20)	37.5% (6/16)	57.1% (4/7)	63.0% (17/27)	78.7% (37/47)	68.3% (43/63)
肺動脈閉鎖症の併発	0.0% (0/20)	10.0% (2/20)	12.5% (2/16)	14.3% (1/7)	11.1% (3/27)	6.4% (3/47)	7.9% (5/63)
肺動脈弁欠損	0.0% (0/20)	0.0% (0/20)	0.0% (0/16)	0.0% (0/7)	0.0% (0/27)	0.0% (0/47)	0.0% (0/63)
肺動脈弁狭窄症	NA	0.0% (0/21)	5.3% (1/19)	20.0% (2/10)	6.5% (2/31)	6.5% (2/31)	6.0% (3/50)
純型肺動脈閉鎖 (心室中隔 を伴わない肺動脈閉鎖症)	NA	0.0% (0/21)	5.3% (1/19)	0.0% (0/10)	0.0% (0/31)	0.0% (0/31)	2.0% (1/50)
大血管転位	0.0% (0/21)	0.0% (0/21)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	0.0% (0/31)	0.0% (0/52)	0.0% (0/71)
総動脈幹	0.0% (0/21)	0.0% (0/21)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	0.0% (0/31)	0.0% (0/52)	0.0% (0/71)
肺動脈分枝狭窄症	0.0% (0/21)	NA	NA	NA	NA	0.0% (0/21)	0.0% (0/21)
その他の診断 ¹	14.3% (3/21)	4.8% (1/21)	5.3% (1/19)	10.0% (1/10)	6.5% (2/31)	9.6% (5/52)	8.5% (6/71)
外科的パッチ材料の種類							
なし	0.0% (0/15)	20.0% (4/20)	10.5% (2/19)	20.0% (2/10)	20.0% (6/30)	13.3% (6/45)	12.5% (8/64)
ダクロン	6.7% (1/15)	5.0% (1/20)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	3.3% (1/30)	4.4% (2/45)	3.1% (2/64)
ゴアテックス	20.0% (3/15)	0.0% (0/20)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	0.0% (0/30)	6.7% (3/45)	4.7% (3/64)
自己心臓	40.0% (6/15)	10.0% (2/20)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	6.7% (2/30)	17.8% (8/45)	12.5% (8/64)
ウシ心臓	6.7% (1/15)	5.0% (1/20)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	3.3% (1/30)	4.4% (2/45)	3.1% (2/64)
不明	26.7% (4/15)	45.0% (9/20)	42.1% (8/19)	60.0% (6/10)	50.0% (15/30)	42.2% (19/45)	42.2% (27/64)
その他	0.0% (0/15)	15.0% (3/20)	47.4% (9/19)	20.0% (2/10)	16.7% (5/30)	11.1% (5/45)	21.9% (14/64)

評価	Harmony TPV 被験者							全被験者 (n = 71)
	Native EFS 被験者 (n = 21)	TPV22 (n = 21)	cTPV25 (n = 19)	mTPV25 (n = 10)	TPV22 及び mTPV25 (n = 31)	全Harmony TPV (n = 50)	Native EFS、 TPV22及び mTPV25 (n = 52)	
ベースメーカー又はICDの植込み	14.3% (3/21)	4.8% (1/21)	5.3% (1/19)	20.0% (2/10)	9.7% (3/31)	8.0% (4/50)	11.5% (6/52)	9.9% (7/71)
エコーで確認された肺動脈弁逆流								
なし	0.0% (0/21)	0.0% (0/21)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	0.0% (0/31)	0.0% (0/50)	0.0% (0/52)	0.0% (0/71)
軽微	0.0% (0/21)	0.0% (0/21)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	0.0% (0/31)	0.0% (0/50)	0.0% (0/52)	0.0% (0/71)
軽度	0.0% (0/21)	0.0% (0/21)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	0.0% (0/31)	0.0% (0/50)	0.0% (0/52)	0.0% (0/71)
中等度	4.8% (1/21)	4.8% (1/21)	5.3% (1/19)	0.0% (0/10)	3.2% (1/31)	4.0% (2/50)	3.8% (2/52)	4.2% (3/71)
重度	95.2% (20/21)	95.2% (20/21)	94.7% (18/19)	100.0% (10/10)	96.8% (30/31)	96.0% (48/50)	96.2% (50/52)	95.8% (68/71)
エコーで測定した平均右室流出路圧較差 (mmHg)								
n	21	17	14	4	21	35	42	56
平均値±SD	10.5±5.0	10.3±6.4	9.0±4.4	4.9±3.1	9.2±6.2	9.1±5.5	9.9±5.6	9.7±5.3
過去の閉胸心臓手術施行数								
n	21	21	19	10	31	50	52	71
平均回数±SD	1.2±0.4	1.4±0.6	1.2±0.5	1.4±0.5	1.4±0.6	1.3±0.5	1.3±0.5	1.3±0.5
心内膜炎の既往	NA	4.8% (1/21)	0.0% (0/19)	0.0% (0/10)	3.2% (1/31)	2.0% (1/50)	3.2% (1/31)	2.0% (1/50)

¹初期診断が「その他の診断」であった被験者は以下を有していた。両大血管右室起始症 (DORV)、心房中隔欠損症、肺動脈弁狭窄を伴うDORV、左肺動脈「欠損」、ヌーナン症候群及び異形成肺動脈弁狭窄症、又は異型のファロー四徴症 (肺動脈弁狭窄を伴うDORV、二次孔型心房中隔欠損症及び動脈管開存症)。

²ファロー四徴症(63/71名)のうち、2名は「その他の診断」に複数選択されていることを確認した。2名の詳細は以下のとおりである。

- Native EFS 症例1：ファロー四徴症+その他の診断 (左肺動脈「欠損」)
- Native EFS 症例2：ファロー四徴症+その他の診断 (心房中隔欠損症)

(2) 主要評価項目の結果

1) 有効性

主要有効性評価項目「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」の評価は、コアラボデータを用いて行われ、解析コホートは指標手技から6か月が経過した植込み後24時間超コホート²とされた。有効性の主要目標は記述的統計解析であり、6か月時点で血行動態機能が好ましい被験者の割合の点推定値が達成目標である75%以上であれば、主要有効性評価項目が達成されると設定された。好ましい血行動態機能とは、以下のすべてを満たす状態と定義された。

- ① 心エコー検査で測定した平均右室流出路圧較差が40 mmHg以下
- ② MRIで測定した肺動脈弁逆流分画が20%未満、又は心エコー検査で判定する肺動脈弁逆流が中等度未満
- ③ TPVの再インターベンション施行がない

その結果、主要解析コホートにおける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は89.2% (95%信頼区間79.1% - 95.6%)であり、達成目標75%以上であった(表7)。

主要解析では、mTPV25(本品。表1参照)が植え込まれ、エコー検査データが評価不能であったHarmony TPV被験者3例が除外された。好ましい血行動態機能が未達成であった症例について、Native EFS試験では、被験者2例に6か月来院前のTPV摘出が実施された。Harmony TPV試験では、先行モデルであるcTPV25(表1参照)が植え込まれた被験者3例に、再インターベンションが実施された。また、先行モデルcTPV25が植え込まれた被験者1例に重度の肺動脈弁逆流が、mTPV25(本品)が植え込まれた被験者1例に中等度の肺動脈弁逆流が生じていた。

表7 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

解析の種類	Harmony TPV 被験者						Native EFS、TPV22及びmTPV25 (n=51)	全被験者 (n=68)
	Native EFS (n=20)	TPV22 (n=21)	cTPV25 (n=17)	mTPV25 (n=10)	TPV22及びmTPV25 (n=31)	全 Harmony TPV (n=48)		
主要解析								
解析被験者数	20	21	17	7	28	45	48	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	18 (90.0%)	21 (100.0%)	13 (76.5%)	6 (85.7%)	27 (96.4%)	40 (88.9%)	45 (93.8%)	58 (89.2%)
標準誤差	6.7%	0.0%	10.3%	13.2%	3.5%	4.7%	3.5%	3.8%
両側95%信頼区間 ¹	68.3% - 98.8%	83.9% - 100.0%	50.1% - 93.2%	42.1% - 99.6%	81.7% - 99.9%	75.9% - 96.3%	82.8% - 98.7%	79.1% - 95.6%
目標達成 ²	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

¹ 両側 Clopper-Pearson 区間を示す。

² 点推定値が達成目標である75%以上であれば、主要有効性評価項目を達成することになる。

² 植込み後24時間超コホート：カテーテル治療を受け、Harmony TPVが24時間を超えて植え込まれたままであった全被験者。

2) 安全性

主要安全性評価項目「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」は、臨床事象判定委員会（Clinical Events Committee：以下「CEC」という。）が判定したデータを用いて行われ、TPV 挿入コホートが解析コホートとされた。安全性の主要目標は記述的統計解析であり、手技後 30 日の手技又は機器に関連する死亡回避率の点推定値が達成目標である 95%以上であれば、主要安全性評価項目を達成することと設定された。

安全性の主要評価項目の結果は、Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験のいずれの試験においても植込み後 30 日時点で死亡はなく、達成目標を上回った（Native EFS 試験：0%（0/21 例）、Harmony TPV 試験：0%（0/50 例））。

(3) 副次的評価項目

1) エコー検査（コアラボデータ）

Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験における植込み完了被験者ⁱⁱⁱのエコー検査（コアラボデータ）の結果を表 8 に示す。植込み後 6 か月時のエコーで測定した平均右室流出路圧較差は 14.0 ± 5.3 mmHg であった。中等度以上の肺動脈弁逆流を認めた被験者は 6 か月時点で 5%（3/60 例）、1 年時点で 7.4%（4/54 例）であった。また、中等度以上の弁周囲漏出を認めた被験者は、6 か月時点で 3.4%（2/58 例）、1 年時点で 5.7%（3/53 例：うち 2 例は先行モデルである cTPV25 が植え込まれた被験者）であった。

表 8 来院時エコー検査データの要約（コアラボデータ） - 植込み完了コホート（n = 70）

測定項目	植込み前 (n = 69)	退院 (n = 67)	1 か月 (n = 64)	6 か月 (n = 63)	1 年 (n = 54)	2 年 ¹ (n = 28)	3 年 ² (n = 17)
肺動脈弁逆流							
なし	0.0% (0/64)	64.2% (43/67)	70.3% (45/64)	81.7% (49/60)	72.2% (39/54)	75.0% (21/28)	81.3% (13/16)
軽微	0.0% (0/64)	16.4% (11/67)	20.3% (13/64)	8.3% (5/60)	16.7% (9/54)	17.9% (5/28)	18.8% (3/16)
軽度	0.0% (0/64)	16.4% (11/67)	6.3% (4/64)	5.0% (3/60)	3.7% (2/54)	3.6% (1/28)	0.0% (0/16)
中等度	15.6% (10/64)	0.0% (0/67)	3.1% (2/64)	3.3% (2/60)	7.4% (4/54)	3.6% (1/28)	0.0% (0/16)
重度	84.4% (54/64)	3.0% (2/67)	0.0% (0/64)	1.7% (1/60)	0.0% (0/54)	0.0% (0/28)	0.0% (0/16)
弁周囲漏出							
なし	NA	79.7% (47/59)	77.8% (49/63)	87.9% (51/58)	79.2% (42/53)	81.5% (22/27)	87.5% (14/16)
軽微	NA	6.8% (4/59)	15.9% (10/63)	3.4% (2/58)	11.3% (6/53)	14.8% (4/27)	12.5% (2/16)
軽度	NA	11.9% (7/59)	4.8% (3/63)	5.2% (3/58)	3.8% (2/53)	0.0% (0/27)	0.0% (0/16)
中等度	NA	0.0% (0/59)	1.6% (1/63)	3.4% (2/58)	5.7% (3/53)	3.7% (1/27)	0.0% (0/16)
重度	NA	1.7% (1/59)	0.0% (0/63)	0.0% (0/58)	0.0% (0/53)	0.0% (0/27)	0.0% (0/16)

ⁱⁱⁱ 植込み完了コホート：カテーテル挿入を実施し、Harmony TPV が植え込まれた全被験者。

測定項目	植込み前 (n=69)	退院 (n=67)	1か月 (n=64)	6か月 (n=63)	1年 (n=54)	2年 ¹ (n=28)	3年 ² (n=17)
エコーで測定した平均右室流出路圧較差 (mmHg)							
n	65	64	62	61	54	28	17
平均値±SD	9.1±4.1	13.5±6.3	13.3±6.9	14.0±5.3	15.7±6.0	18.1±6.4	15.9±5.2
連続波ドップラーデータから算出した最大右室流出路圧較差 (mmHg)							
n	65	64	62	61	54	28	17
平均値±SD	16.5±7.5	23.4±10.5	22.3±10.6	24.3±8.7	27.4±10.0	31.1±9.6	27.2±9.5
最大右室流出路速度 (m/s)							
n	65	64	62	61	54	28	17
平均値±SD	2.0±0.5	2.4±0.5	2.3±0.5	2.4±0.4	2.6±0.5	2.8±0.4	2.6±0.4
三尖弁逆流							
なし	0.0% (0/65)	0.0% (0/64)	0.0% (0/62)	0.0% (0/59)	2.0% (1/49)	3.6% (1/28)	0.0% (0/15)
軽微	21.5% (14/65)	21.9% (14/64)	33.9% (21/62)	37.3% (22/59)	40.8% (20/49)	50.0% (14/28)	53.3% (8/15)
軽度	61.5% (40/65)	64.1% (41/64)	46.8% (29/62)	50.8% (30/59)	53.1% (26/49)	39.3% (11/28)	46.7% (7/15)
中等度	16.9% (11/65)	12.5% (8/64)	16.1% (10/62)	10.2% (6/59)	2.0% (1/49)	7.1% (2/28)	0.0% (0/15)
重度	0.0% (0/65)	1.6% (1/64)	3.2% (2/62)	1.7% (1/59)	2.0% (1/49)	0.0% (0/28)	0.0% (0/15)
最大三尖弁逆流ジェット速度 (m/sec)							
n	55	46	55	52	43	23	10
平均値±SD	2.5±0.4	2.7±0.4	2.7±0.5	2.6±0.4	2.7±0.5	2.8±0.6	2.8±0.4

¹ 被験者 28 名中 11 名は Harmony TPV 試験の被験者

² 被験者 17 名中 2 名は Harmony TPV 試験の被験者

2) カテーテル検査室／手術室からの退出時点での技術的成功

Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験の TPV 展開試行コホート^vにおける全体的な技術的成功率^vは 92.9% (65/70 例) であった。技術的な成功を達成できなかった 5 例は、すべて先行モデルである cTPV25 を留置した症例であり、内容は「単一の対象機器の展開及び正確な位置決め（必要に応じたわずかな位置変更含む）」、「計画されていない若しくは緊急の外科手術又は本機器若しくはアクセス手技に関連した再介入がないこと」に合致しなかった症例がそれぞれ 3 例であった（重複例 1 例を含む）。

^v TPV 展開試行コホート：TPV 挿入を実施し、Harmony TPV 植込みが試みられた（Harmony TPV が被験者の身体に挿入された）全被験者。

^v 技術的成功の定義：「機器又は手技に関連する死亡が発生しないこと」、「デリバリーシステムによるアクセス、送達及び抜去の成功」、「単一の対象機器の展開及び正確な位置決め（必要に応じたわずかな位置変更含む）」、「計画されていない若しくは緊急の外科手術又は本機器若しくはアクセス手技に関連した再介入を追加で行う必要がないこと」。

3) 30日の手技成功

Harmony TPV試験のTPV展開試行コホート全50例における30日時点での全体的な手技成功^{vii}は84.0% (42/50例)であった。手技成功が得られなかった8例は、すべてデバイス不具合であり、先行モデルであるcTPV25で7例、同じく先行モデルであるcTPV22で1例に生じた。また、「計画されていない再インターベンションや手術が必要な主要な血管又は心構造の合併症がない」に合致しなかった症例をcTPV25で1例認めた。

4) MRI検査による右心室リモデリング評価

Native EFS試験及びHarmony TPV試験の植込み後のMRI検査による右心室リモデリング評価については、MRIが禁忌ではない被験者に対してのみ実施された。植込み完了被験者において、Native EFS試験では植込み前及び植込み後1年にMRIの評価を実施し、Harmony TPV試験では植込み前、植込み後6か月及び2年にMRIの評価を実施した。平均右室拡張終期容積 (Mean RVEDV)、右室拡張終期容積指数 (RVEDVi)、右室収縮終期容積 (RVESV)、肺動脈弁逆流分画 (PRF)、右室駆出分画 (RVEF) の全てにおいて術後に減少した (表 9)。

表 9 MRI検査による右室リモデリング評価

測定項目	Native EFS 試験		Harmony TPV 試験		
	植込み前 (n = 17)	1年 (n = 14)	植込み前 (n = 43)	6か月 (n = 33)	2年 (n = 6)
MRI					
RVEDV (ml)					
n	16	13	37	30	6
中央値	281.0	177.0	284.0	221.2	178.0
最小値、最大値	120.7, 472.3	74.0, 251.0	170.2, 438.8	124.0, 349.5	116.0, 263.0
RVEDV 指数(ml/m²)					
n	16	13	36	30	6
中央値	160.8	94.7	158.0	114.9	106.2
最小値、最大値	111.8, 253.6	67.3, 146.0	115.0, 220.5	88.5, 221.2	64.4, 133.5
RVESV (ml)					
n	16	13	37	30	6
中央値	130.6	96.0	157.0	119.5	112.0
最小値、最大値	50.4, 268.2	33.0, 163.0	86.2, 264.9	55.0, 231.6	69.0, 147.0
PRF (%)					
n	11	10	32	28	6
中央値	42.2	2.0	42.4	0.9	0.6
最小値、最大値	1.1, 53.2	0.0, 7.2	23.3, 72.1	0.0, 13.0	0.0, 4.9
RVEF (%)					
n	16	13	37	30	6
中央値	50.6	46.3	45.6	44.9	39.9
最小値、最大値	35.6, 61.5	31.5, 58.4	36.3, 66.2	29.4, 55.7	31.5, 51.6

^{vii} 手技成功の定義：「デバイス不具合がない」、「生命を脅かす重大な出血がない」、「計画されていない再インターベンションや手術が必要な主要な血管又は心構造の合併症がない」、「ステージ2又は3の急性腎障害（新たに透析を開始した場合も含む）がない」、「肺塞栓症がない」、「重度の心不全もしくは変力物質の静脈内投与が必要な低血圧、限外濾過、又は機械的な循環補助がない」、「挿管（48時間以内）」の7項目で評価。なお Native EFS 試験では挿管時間を収集していないため副次的評価項目の解析には含まれていない。

5) 経時的な QOL スコアの特性評価

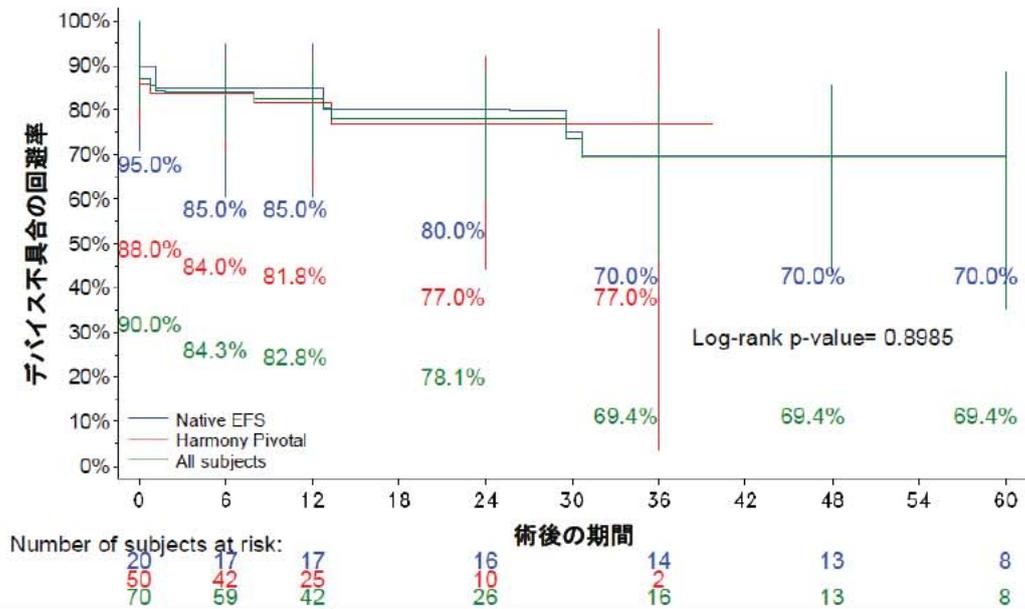
Harmony TPV試験の植込み後24時間超コホートにおけるSF-36健康状態調査票を用いたQOL評価では、身体的機能の平均スコアがベースライン80.5±25.6から植込み後1年には91.3±16.2まで改善を示し、QOLの評価において中程度の改善が認められた。なお、Native EFS試験の被験者では、QOL評価を規定していなかったため実施されなかった。

(4) 長期成績について

TPV 展開試行コホートにおける Kaplan・マイヤー法を用いて算出したデバイス不具合の回避率^{vii}を図 5 に示す。術後 5 年におけるデバイス不具合の回避率は 69.4%であった。また、先行モデルである cTPV25 を除き、TPV 22 初期モデル又は先行モデル、mTPV 25（本品）の展開が試行された被験者を対象に Kaplan・マイヤー法で算出したデバイス不具合の回避率について図 6 に示す。

vii デバイス不具合回避の定義：

「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（肺動脈弁逆流症が中等度未満）で、反対の状況（平均右室流出路圧較差が 40 mmHg 超）が発生しないこと。」、「機器周囲に合併症（中等度以上の弁周囲漏出、びらん、右室流出路若しくは肺動脈の破裂）が認められないこと」

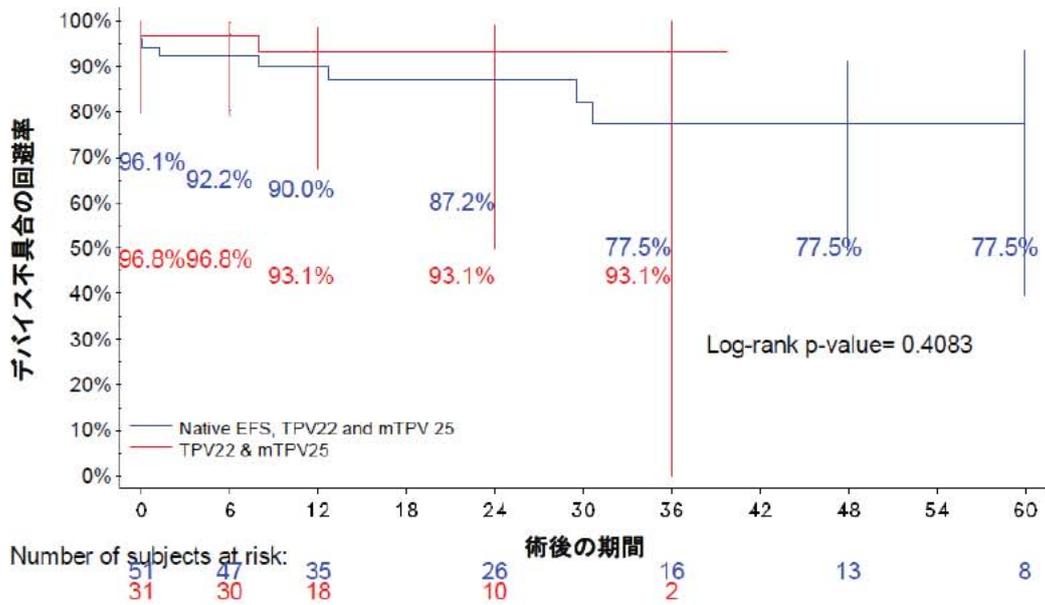


	術後の期間 (月) ¹							
	0	1	6	12	24	36	48	60
Native EFS試験 (n = 20)								
期間時症例数	20	18	17	17	16	14	13	8
期間内事象数	1	1	1	0	1	2	0	0
累積事象数	1	2	3	3	4	6	6	6
期間内打ち切り数	0	0	0	0	0	0	1	5
累積打ち切り数	0	0	0	0	0	0	1	6
K-M法で算出した事象回避率%	95.0	90.0	85.0	85.0	80.0	70.0	70.0	70.0
95% 信頼区間下限値	70.7	65.6	60.4	60.4	55.1	45.1	44.0	35.6
95% 信頼区間上限値	99.2	97.4	94.9	94.9	92.0	85.3	85.7	88.4
Harmony TPV試験 (n = 50)								
期間時症例数	50	42	42	25	10	2	0	0
期間内事象数	6	2	0	1	1	0	0	0
累積事象数	6	8	8	9	10	10	10	10
期間内打ち切り数	0	0	0	16	14	8	2	0
累積打ち切り数	0	0	0	16	30	38	40	40
K-M法で算出した事象回避率%	88.0	84.0	84.0	81.8	77.0	77.0	NA	NA
95% 信頼区間下限値	76.3	70.5	70.5	63.0	44.2	3.6	NA	NA
95% 信頼区間上限値	94.1	91.7	91.7	91.6	91.9	98.0	NA	NA
全被験者 (n = 70)								
期間時症例数	70	60	59	42	26	16	13	8
期間内事象数	7	3	1	1	2	2	0	0
累積事象数	7	10	11	12	14	16	16	16
期間内打ち切り数	0	0	0	16	14	8	3	5
累積打ち切り数	0	0	0	16	30	38	41	46
K-M法で算出した事象回避率%	90.0	85.7	84.3	82.8	78.1	69.4	69.4	69.4
95% 信頼区間下限値	80.8	75.1	73.4	69.2	59.9	46.4	43.5	35.2
95% 信頼区間上限値	94.9	92.0	91.0	90.7	88.7	84.0	85.2	88.0

¹ 0=0日、1=1~30日、6=31~183日、12=184~365日、24=366~730日、36=731~1,095日、48=1,096~1,460日、60=1,461~1,825日。

事象回避率における推定値の累積確率はカプラン・マイヤー法 (K-M法) に基づく。95%信頼区間はPeto標準誤差を用いてログログ変換した95% 信頼区間である。

図 5 カプラン・マイヤー法で算出したデバイス不具合の回避率 - TPV 展開試験コホート



	術後の期間 (月) ¹							
	0	1	6	12	24	36	48	60
Native EFS、TPV22 及び mTPV 25 (n = 51)								
期間時症例数	51	48	47	35	26	16	13	8
期間内事象数	2	1	1	1	1	2	0	0
累積事象数	2	3	4	5	6	8	8	8
期間内打ち切り数	0	0	0	11	8	8	3	5
累積打ち切り数	0	0	0	11	19	27	30	35
K-M 法で算出した事象回避率%	96.1	94.1	92.2	90.0	87.2	77.5	77.5	77.5
95% 信頼区間下限値	85.6	82.9	80.4	75.2	68.8	53.0	49.6	39.6
95% 信頼区間上限値	99.0	98.1	97.0	96.2	95.1	90.3	91.2	93.2
TPV22 及び mTPV25 (n = 31)								
期間時症例数	31	30	30	18	10	2	0	0
期間内事象数	1	0	0	1	0	0	0	0
累積事象数	1	1	1	2	2	2	2	2
期間内打ち切り数	0	0	0	11	8	8	2	0
累積打ち切り数	0	0	0	11	19	27	29	29
K-M 法で算出した事象回避率%	96.8	96.8	96.8	93.1	93.1	93.1	NA	NA
95% 信頼区間下限値	79.8	79.2	79.2	67.7	49.9	0.0	NA	NA
95% 信頼区間上限値	99.5	99.5	99.5	98.7	99.3	100.0	NA	NA

¹0 = 0 日、1 = 1~30 日、6 = 31~183 日、12 = 184~365 日、24 = 366~730 日、36 = 731~1,095 日、48 = 1,096~1,460 日、60 = 1,461~1,825 日。

事象回避率における推定値の累積確率は Kaplan-Meier 法 (K-M 法) に基づく。95% 信頼区間は Peto 標準誤差を用いてログログ変換した 95% 信頼区間である。

図 6 カプラン・マイヤー法で算出したデバイス不具合の回避率 - Native EFS 試験、TPV 22 又は mTPV 25 展開試験コホート

(5) 有害事象等

1) 有害事象

Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験の TPV 挿入コホート被験者において、CEC で判定された全ての有害事象 (20 年 月 日時点) の概要を表 10 に示す。なお、心不全による再入院は報告されなかった。

表 10 CEC が判定した有害事象の概要 - TPV 挿入コホート(n = 71)

	Harmony TPV 被験者									
	Native EFS (n = 21)		TPV22 及び mTPV25 (n = 31)		全 Harmony TPV (n = 50)		Native EFS、 TPV22 及び mTPV 25 (n = 52)		全被験者 (n = 71)	
CEC が判定した 有害事象	事象	被験者	事象	被験者	事象	被験者	事象	被験者	事象	被験者
CEC 判定された 有害事象を伴う 被験者数	31	57.1% (12/21)	17	45.2% (14/31)	39	54.0% (27/50)	48	50.0% (26/52)	70	54.9% (39/71)
腕神経叢損傷	0	0.0% (0/21)	1	3.2% (1/31)	1	2.0% (1/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)
心停止	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)
うっ血性心不全	2	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	2	1.9% (1/52)	2	1.4% (1/71)
TPV による塞栓	0	0.0% (0/21)	0	0.0% (0/31)	2	4.0% (2/50)	0	0.0% (0/52)	2	2.8% (2/71)
びらん	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)
第三度心ブロッ ク	0	0.0% (0/21)	0	0.0% (0/31)	1	2.0% (1/50)	0	0.0% (0/52)	1	1.4% (1/71)
出血：軽度	0	0.0% (0/21)	3	9.7% (3/31)	5	10.0% (5/50)	3	5.8% (3/52)	5	7.0% (5/71)
TPV のマイグレ ーション	2	9.5% (2/21)	1	3.2% (1/31)	1	2.0% (1/50)	3	5.8% (3/52)	3	4.2% (3/71)
TPV の位置異常	0	0.0% (0/21)	0	0.0% (0/31)	1	2.0% (1/50)	0	0.0% (0/52)	1	1.4% (1/71)
弁周囲漏出： 重度	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)
弁周囲漏出： 軽度	1	4.8% (1/21)	1	3.2% (1/31)	5	10.0% (5/50)	2	3.8% (2/52)	6	8.5% (6/71)
偽動脈瘤	0	0.0% (0/21)	1	3.2% (1/31)	1	2.0% (1/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)
ステント破損： 重度	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)
構造的劣化	3	9.5% (2/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	3	3.8% (2/52)	3	2.8% (2/71)
上室性頻脈	0	0.0% (0/21)	2	6.5% (2/31)	2	4.0% (2/50)	2	3.8% (2/52)	2	2.8% (2/71)
上気道感染	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)

	Harmony TPV 被験者									
	Native EFS (n = 21)		TPV22 及び mTPV25 (n = 31)		全 Harmony TPV (n = 50)		Native EFS、 TPV22 及び mTPV 25 (n = 52)		全被験者 (n = 71)	
CEC が判定した 有害事象	事象	被験者	事象	被験者	事象	被験者	事象	被験者	事象	被験者
弁の機能不全： 逆流	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	1	2.0% (1/50)	1	1.9% (1/52)	2	2.8% (2/71)
弁の機能不全： 狭窄	6	23.8% (5/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	6	9.6% (5/52)	6	7.0% (5/71)
心室性期外収縮	0	0.0% (0/21)	2	6.5% (2/31)	4	8.0% (4/50)	2	3.8% (2/52)	4	5.6% (4/71)
心室性頻脈	1	4.8% (1/21)	4	12.9% (4/31)	9	18.0% (9/50)	5	9.6% (5/52)	10	14.1% (10/71)
その他	2	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	2	1.9% (1/52)	2	1.4% (1/71)
その他の心臓イ ベント	2	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	2	1.9% (1/52)	2	1.4% (1/71)
その他の中枢神 経系	3	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	3	1.9% (1/52)	3	1.4% (1/71)
その他の機器関 連有害事象	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	4	8.0% (4/50)	1	1.9% (1/52)	5	7.0% (5/71)
その他の血液学 的/腫瘍学的	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)
その他の植込み /カテーテル挿 入関連	0	0.0% (0/21)	2	6.5% (2/31)	2	4.0% (2/50)	2	3.8% (2/52)	2	2.8% (2/71)
その他の腎関連	1	4.8% (1/21)	0	0.0% (0/31)	0	0.0% (0/50)	1	1.9% (1/52)	1	1.4% (1/71)

2) 死亡

Harmony TPV 試験における死亡は認められなかったが、Native EFS 試験の長期追跡期間中に 1 例が死亡した。当該症例（■歳。初期診断：ファロー四徴症で肺動脈弁狭窄症を併発。既往歴：冠動脈疾患）は、植込み後 1,311 日に心停止で死亡した。実施医療機関の報告によると、仕事中に突然死亡し、剖検は実施されておらず、実施医療機関は追加情報を入手できなかった。3 年間の追跡期間中、当該症例の TPV は、エコーコアラボにより平均右室流出路圧較差 14.7 mmHg 以下、肺動脈弁逆流は「なし、もしくは軽微」と評価され、肺動脈弁機能は保たれていた。当該症例は、Harmony TPV 植込み後に胸部不快感を訴えたため、冠動脈疾患の既往があることを考慮し、植込み 1 か月後に診断カテーテル検査が実施されたが、カテーテル検査では冠動脈の変化はなく、その時点でのさらなるインターベンション実施は必要なかった。

3) 外科的処置 (TPV 摘出)

Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験において、4 例の被験者から TPV が摘出された。概要を表 11 に示す。

表 11 外科的処置 (TPV 摘出症例) の概要

	試験/機器	概要
症例 1	Native EFS / TPV22 初期モデル	植込み手技中に合併症は発生しなかったが、同被験者は1か月後のフォローアップ来院時に疲労を感じると訴え、上気道感染が判明した。弁領域に向かって内側に折れた弁フレームの断片がX線検査で確認された。TPVの摘出は成功し、25mmの人工生体弁に置換された(植込み後40日時点)。外科手術における重篤な合併症は認められなかった。病理学コアラボは、弁フレームが破損し、機器の流入側端部が破損領域内で揺らいでいたと報告した。
症例 2	Native EFS / TPV22 初期モデル	植込み手技中に合併症は発生しなかったが、機器が主肺動脈に移動し不安定な状態にあることを示すエビデンスが植込み後1日時点の退院時エコーで得られた。被験者は移動に関連した軽度肺動脈弁逆流及び中等度弁周囲漏出を呈していた。TPVが植込み後2日時点で摘出され、26mmのHancockコンデュイットが外科的に留置され、重篤な合併症は見られなかった。弁フレームの破損により、主肺動脈分岐領域の患者生来の解剖学的構造が部分的にびらん化していることが、摘出時に判明した。
症例 3	Harmony TPV/ TPV 25 先行モデル	植込み手技は困難を伴った。最初の弁は留置位置が部分的に低すぎたため回収された。植込みが再度試みられたが、弁が右心室内に移動した。被験者を手術室に移し、弁の回収及び弁の外科的留置が行われ、安定した状態で退院した。
症例 4	Harmony TPV/ TPV 25 先行モデル	植込み手技は困難を伴った。最終留置及びリリース時に弁が右心室に向かって移動した。被験者は安定していたが、植込み執刀医はTPVが長期にわたり安定であることに確信をもてなかった。翌日、外科的弁置換術が行われた。被験者は安定した状態で退院した。

3) 経皮的再インターベンション

Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験において、6例の被験者が合計14件の経皮的再インターベンションを受けており、一部の被験者に対して2種類以上実施されていた。概要を表12に示す。

表 12 経皮的再インターベンションの概要

	試験/機器	概要
症例 1	Native EFS /TPV22 初期モデル	植込み手技中に合併症は発生しなかったが、1年来院時の心エコー検査において、中等度から重度の肺動脈弁狭窄(平均右室流出路圧較差 33 mmHg)と評価され、血行動態評価のために診断カテーテル検査が実施された。平均右室流出路圧較差は 15 mmHg であり、介入治療は要さなかった。5年後の来院時心エコー検査においても、肺動脈弁狭窄は認めなかった(平均右室流出路圧較差 21 mmHg)。
症例 2	Native EFS /TPV22 初期モデル	植込み手技中に合併症は発生しなかったが、2年来院時の心エコー検査で中等度肺動脈弁逆流とともに平均右室流出路圧較差が 23 mmHg に上昇していた。CT検査で高値の RVEDVi (170.5 mL/m ²)、RVEF 38%及び肺動脈弁逆流分画 33%が示された。植込み後 881 日時点でバルーン血管形成術を連続的に実施後、ベアメタルステント、さらに Melody TPV が留置された。さらに卵円孔開存が認められ、25 mm の Amplatzer Cribriform (心房中隔欠損閉鎖デバイス)により閉鎖された。5年後の来院時の心エコー検査で肺動脈弁逆流は認められず、平均右室流出路圧較差は 5 mmHg であった。

症例 3	Native EFS / TPV22 初期モデル	植込み手技中に合併症は発生しなかった。2年来院時心エコー検査で平均右室流出路圧較差が 37 mmHg と高値であることが判明した。X 線透視、血管造影等精査し、弁ハウジング下側の閉塞が確認された。TPV の弁尖は正常であった。植込み後 899 日時点でバルーン血管形成術を連続的に実施後、Melody TPV が留置された。3 年来院時心エコー検査で平均右室流出路圧較差が 42 mmHg と高値であったが、肺動脈弁逆流は認められなかった。被験者は指標手技後 1,458 日の時点で再インターベンションをうけ、バルーン拡張型ベアメタルステント 3 個、さらに Melody TPV が植え込まれた。5 年来院時心エコー検査で肺動脈弁逆流は認められず、平均右室流出路圧較差は 4 mmHg であった。
症例 4	Harmony TPV/ TPV 25 先行モデル	植込み手技は困難を伴った。cTPV25 は意図した位置に植え込まれたが、近位端及び遠位端ともに backfolding がみられた。植込み直後にバルーン拡張を行い、弁機能を最適化した。1 年後の来院時に機器の塞栓形成及び移動、並びにステント破損のエビデンスはみられなかったが、軽度肺動脈弁逆流が認められた。
症例 5	Harmony TPV/ TPV 25 先行モデル	解剖学的構造上の問題のため、弁が非常に遠位に植え込まれ、流入側のストラットが折り込まれた。infolding の解消をバルーン拡張によって数回試みた後、Harmony TPV 内にステントが留置され、Melody TPV が Harmony TPV 内に植え込まれた。1 年来院時に機器の塞栓形成及び移動、並びにステント破損のエビデンスはみられず、弁周囲漏出及び肺動脈弁逆流も認められなかった。
症例 6	Harmony TPV/ TPV 25 先行モデル	植込み手技中に合併症は発生しなかった。被験者は手技後 1 日時点から胸痛を訴え始めた。被験者は手技後 23 日時点で再インターベンションを受け、Harmony TPV フレームが部分的に内側に逸脱していたため右室流出路全体に狭窄が発生していることが判明した。このため、ステントを留置し、さらに 26 mm の Edwards Sapien S3 経カテーテル心臓弁が植え込まれた。6 か月後の来院時に機器の塞栓形成及び移動、並びにステント破損のエビデンスはみられず、肺動脈弁逆流及び弁周囲漏出も認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

(1) 提出された臨床試験成績から評価することの妥当性について

1) 本邦への外挿性について

総合機構は、臨床試験における国内症例数が限定的であったことから、本臨床試験成績の本邦への外挿性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本品の対象と考えられる患者集団について、以下の点から患者背景、医療環境差及び民族差に関して、日本と米国の患者にはほとんど差はない、又はその差が有効性および安全性に影響を与える可能性は少ないと考えることができる。そのため、本臨床試験成績を用いて、本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは可能である。

- ① 本品の適応対象は、右室流出路への外科的修復（パッチ修復術）又は経カテーテル的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上必要とされる重度肺動脈弁逆流症の患者であり、このような患者における、基礎疾患等の背景、介入タイミング等の治療方針に日米間で大きな違いはない。

- ② 治療対象病変の違いとして、以前に受けたパッチ修復術の違いが想定されるが、Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験で示されているように、以前に受けたパッチ修復術で使用している材料に関係なく、本品 TPV の植込みを検討することができる。
- ③ 治療手技に関する日米間の違いとしては、米国においては本邦未承認の Melody TPV 等、複数の経カテーテル肺動脈弁留置デバイスを使用することが可能であり、治療手技に精通している可能性がある。一方で本邦における経カテーテル肺動脈弁留置術の治療経験は少ない。しかしながら、Harmony TPV 試験に参加する治験実施施設の医師に対しては、日本、海外とも治療実施前の製品トレーニングを実施しており、市販後にも医師に対して使用開始前に同様のトレーニングを実施する予定であることから、この差は大きなものとはみなされないと考える。
- ④ Harmony TPV 試験では、国内植込み被験者数が 2 例のみと限定的ではあるが、患者背景に特有のものは観察されていない（表 13）。先天性心疾患の成人有病率は日本と他の地域で差異はなく、本試験結果は日本人患者にも適用可能と考えられる。なお、本邦の 2 被験者は、ともに良好な血行動態（平均右室流出路圧較差は 15 mmHg 未満、肺動脈弁逆流は軽微以下、弁周囲漏出はなし）で 1 年時のフォローアップを完了しており、フォローアップ中にカテーテル又は外科的介入を必要としていない。なお、1 例の被験者は手技中の腕の位置に関連して腕神経叢の損傷を有していたが、理学療法によって回復している。

表 13 国内症例の患者背景

	症例 1	症例 2
性別	女性	女性
年齢（歳）	■	■
体重（kg）	59.3	45.0
初期診断	両大血管右室起始症（DORV）	ファロー四徴症 （肺動脈閉鎖症の併発）
外科的パッチ材料の種類	自己心膜	ウマ心膜
過去の開胸手術施行数	2	2

総合機構は、申請者の説明については概ね受入れ可能と考えるが、パッチ修復術の方法が本邦と海外で異なり、本邦においては弁付きのパッチが一般的に多用されていることに対し、海外においては弁付きのパッチはほとんど使用されていないことに留意が必要と考える。この差異については、弁を有する患者で狭窄が合併している場合に、狭窄が解除できず本品の留置に適さない症例は本品の適応から除外することで、評価上の問題はないと考えた（へ項＜総合機構における審査の概要＞（4）3）①対象となるパッチについて 参照）。

現時点においてパッチ修復術又はバルーン弁形成術の既往がある患者への治療に対して、本邦で承認を得た経カテーテル肺動脈弁がないことを踏まえると、本来であれば本邦において一定程度の症例数をもって、本臨床試験全体の試験成績と傾向が異ならないことを確認することが望ましいと考える。しかしながら、右室流出路の解剖学的形態や病態等に関する民族差は小さいと考えられ、本邦での症例において留置手技に関して特段の懸念はなかったことから、十分な市販後安全対策を講じることを前提に、本臨床試験成績を用いて本邦の患者における本品の有効性及び

安全性を評価することは受入れ可能と、専門協議の議論も踏まえて判断した。

2) 試験デザインの妥当性について

提出された臨床試験成績から本品の有効性及び安全性を評価するにあたり、以下の点について申請者に説明を求めた。

- ① 有効性の主要評価項目を「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」と設定することの妥当性。また、当該性能目標を 75%と設定することの妥当性。
- ② 記述統計により解析を行うことの妥当性。

申請者は以下のとおり説明した。

① 有効性の主要評価項目と性能目標の妥当性について

本品の対象となる重度肺動脈弁逆流症における治療目標は、順方向の血行動態を損なうことなく肺動脈弁逆流を排除することであるため、血行動態機能を有効性の主要評価項目とした。また、本品のフィービリティ試験である Native EFS 試験で収集された臨床データでは、他部位に用いられる生体弁と同様、6 か月における血行動態の性能が 12 か月の性能と非常に一致していることが示されていることから、6 か月時点での評価により弁植込み後の安定化した血行動態を評価することは可能であると考えた。

性能目標である 75%については、右室肺動脈コンデュイット内の経カテーテル肺動脈弁留置に関する 2 試験 (Melody 試験、COMPASSION S3 試験) から設定した。Melody 試験は Melody TPV を用いた市販後臨床試験であり、6 か月時点で再インターベンションがなく TPV の血行動態は許容可能であるという、本試験と類似の主要評価項目が設定され、達成目標は 75%であった。Melody TPV と Harmony TPV では平均圧較差のカットオフをそれぞれ 30 mmHg 及び 40 mmHg としているため、基準に差異はある。また、COMPASSION S3 試験は SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve を肺動脈弁位に用いた試験であり、植込み後 1 年時の TPV 機能不全を調査するために類似の主要評価項目が設定され、達成目標は 25%の失敗 (75%の成功とする達成目標と同義) であった。本品は Melody TPV 及び SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve と同様に、先天性心疾患患者の肺動脈弁機能を回復するための低侵襲経カテーテル治療オプションとして設計されている。本品は、パッチ修復術又は経カテーテル的インターベンション (バルーン弁形成術) を受けた患者の治療を対象としている点異なるが、生涯にわたって必要な手術の回数を減らすことが期待される他の経カテーテル治療と同様の潜在的なベネフィットを考慮し、他の経カテーテル TPV デバイスと同様の成功基準を設定することは適切と考える。

② 記述統計により解析を行うことの妥当性について

先天性心疾患の患者数は比較的少なく (人口の約 1%)、その中で約 20%に右室流出路の異常があるとされている。また、本品の解剖学的適格性のスクリーニングにより、本品を使用できる患者はさらに限られる。このような背景から、仮説検証を伴う臨床試験では、患者登録において非常に長い時間を要すると予想された。本品の対象患者に対する低侵襲な経皮的肺動脈弁治療のニーズ及び開発可能性を踏まえると、記述統計による解析は適切であると考えられる。

総合機構は、有効性の評価については人工弁の基本的性能としての狭窄及び逆流の有無を評価する必要があり、Native EFS 試験において6か月以降の血行動態に大きな変動がなかったことが確認されていたことも踏まえ、有効性の主要評価項目に対する申請者の考え方は理解する。ただし、有効性の性能目標については、対象患者の標準治療である外科的手術の成績を踏まえると保守的な設定とは言い難く、当該試験結果については慎重に評価する必要があると考える。また、記述統計により解析を行うことについて、本品の対象は希少疾病であり、かつ、本品の適応となる患者は解剖学的要件等の制限からより限定され少数であること、本品の臨床ニーズ、開発可能性の観点も踏まえ、記述統計により評価を行うこととした申請者の考えは理解する。

以上のことから、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は、提出された臨床試験成績から本品の有効性及び安全性を総合的に評価することは受入れ可能と判断した。ただし、仮説検証によらない当該試験結果を慎重に評価する必要があることに加え、本品は対象患者の再手術の延期や生涯における再手術回数を減少させることを目的とした製品であることを踏まえると、耐久性を含めた長期成績は本品のリスクベネフィットを評価する上で重要と考える。

(2) 本品の有効性及び安全性について

総合機構は、主要有効性評価項目が性能目標を上回ったとしても、性能目標は保守的な設定とは言い難いこと、主要有効性評価は植込み後24時間超コホートを解析対象としていること、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は89.2%であったことから、本品の有効性を慎重に評価する必要があると考える。また、本品の長期成績について、展開試行コホートにおけるデバイス不具合回避率は1年で82.8%、5年で69.4%であったことも踏まえ、既存の外科手術成績を踏まえた本品の有効性について、より詳細な説明を申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

5年の経過観察が終了しているのはフィージビリティ試験であるNative EFS 試験17例のみであり、Native EFS 試験及びHarmony TPV 試験において、これまでに収集されたフォローアップデータは、多くの外科的治療で報告された長期フォローアップデータと比較してはるかに短い。このため、現時点で本品と既存治療である外科的手術の複数年の結果を十分比較することはできない。

既存の外科手術成績として、10年の再介入回避率については、ePTFE製弁付きパッチ及びePTFE製弁付き心外導管は76.1-93.1%^{6,7}、FreeStyle ステントレスゼノグラフトは74%⁸、ホモグラフトは69-88%^{9,10}、ステント付き生体弁は75-89%^{11,12}、Contegra コンデュイットは75-79%^{10,13}と報告されている。一方、これらの結果は患者背景や製品サイズの多様性に影響され、例えば、手術時の患者年齢が低く、コンデュイットのサイズが小さいほど、早期再介入のリスクは高くなる。

本品のデバイス不具合のうち、留置手技に関連する事象は主に先行モデルであるcTPV25に生じている。また、TPV22初期モデル及び先行モデル、mTPV25(本品)の展開が施行された被験者のデバイス不具合回避率は1年で90%であった。ステント破損について、TPV22初期モデル及び先行モデルが24時間超植え込まれた被験者を対象に、カプラン・マイヤー法で算出したステント破損の回避率は、1年で80.5%であった。なお、cTPV25及びmTPV25(本品)を対象にした場合

risk の数：193)、10 年時点で 90.5% (at risk の数：45) であった。

2) 本品の潜在的リスクについて

本品は経カテーテル肺動脈弁留置デバイスであり、患者の解剖学的要件が非常に多様であることに鑑みると、常に最適な留置が行えるとは限らず、現時点で提出された臨床試験成績も踏まえると、本品植込み後、術後早期又は数年経過してからの再置換や、逆流、弁周囲漏出等のリスクが懸念される。また、本品の留置部位は右室流出路から肺動脈分岐部まで広範囲に及び、本品のサイズや形状も踏まえると遠隔期には癒着が生じ得ることから、その後の外科的再建には、ホモグラフトの入手が困難な本邦においては相当のリスクと困難を伴うことも懸念される。さらに長期的な有効性と安全性を評価できるデータは乏しく、耐久性への懸念も残る。

以上、現時点での本品の臨床試験成績や本品留置後の再手術リスクが高くなることを考慮すると、申請者が説明するような、本品を用いることにより再手術を一定期間回避できるベネフィットは明確に示されていないと考える。しかしながら、本品の適応対象のうち、既存の外科的治療では対処できない患者であれば、このような患者に使用できる経カテーテル肺動脈弁は本邦に存在しないことを踏まえ、本品のリスクベネフィットバランスは保たれると考える。適応判断に関しては、患者背景や留置時の年齢、解剖学的要件、心機能や併存疾患等のリスクも十分に考慮し、心臓外科医を含む医療チームが、本品による治療が有効かつ安全と考える患者を適応とすることが重要と考える。

なお、提出された臨床試験は外科的手術を施行できない患者を対象とした試験成績ではない。一方、外科的手術を施行できないとする判断は、上述のとおり解剖学的要件や年齢のみによらず、総合的に判断されるものであり、提出された臨床試験成績から対象患者を後から抽出することは困難である。

提出された臨床試験成績において、

- ① 人工弁として一定程度の有効性及び安全性が確認されていること
- ② 本品以外に本品と対象患者が同じ既承認の経カテーテル人工弁がないこと

を踏まえると、本品を用いた治療法以外に有効かつ安全な治療選択肢がない限られた対象患者であれば、本臨床試験成績を踏まえて本品を適応することは可能と、専門協議での議論も踏まえ判断した。

また、提出された臨床試験の長期成績や使用成績調査等の情報を踏まえ、製造販売後の本邦の対象患者における本品の安全性及び有効性、並びに本品の耐久性も含めた長期成績を確認し、必要に応じてリスク低減措置を講じることが重要と考え、承認条件を付すことが妥当と判断した。

(4) リスク低減措置について

総合機構は、臨床試験結果から懸念されるリスクに対する低減措置について、以下のように検討した。

1) TPV22 について

臨床試験におけるフォローアップ中に平均圧較差が 20 mmHg を超えていた被験者 21 例中 18 例は TPV22 の被験者（TPV22 初期モデル及び先行モデルを使用）であった。弁サイズが小さいほど圧較差が大きいという関係性が示唆されていたことから、総合機構はリスク分析の内容につき申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

大部分の症例で、重度肺動脈弁逆流を処置した結果としてフォローアップ時の平均圧較差が植込み前より高値となったが、植込み医師によるとこれは予測された所見であった。フォローアップ時の平均圧較差の値はフォローアップ期間を通じて比較的安定していたことから、20 mmHg を上回っていたとしても TPV 機能は損なわれず、再インターベンションの必要性の指標となるわけでもないことが示唆されている。

全解析コホート（n=70）の平均圧較差の平均値は 6 か月時点で 14.0 ± 5.3 mmHg であり、Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験の植込み医師は、Harmony TPV 被験者に予測される好ましい圧較差であると評価している。圧較差は経過観察時の重要な評価項目であるが、再介入の単独指標になるとの知見は現在得られていない。現時点において、中等度から重度の圧較差による潜在的な危害のリスクは合理的に可能な限り低く抑えられており、治療ベネフィットと比較して、残留リスクは許容できるとみなされる。

総合機構は、平均圧較差が 20 mmHg を超えていた被験者が TPV22 で高率に確認されたことについて、臨床上的リスクは許容されるという申請者の説明は概ね理解するが、小径弁で圧較差が残存することはこれまでの経カテーテル人工弁においても同様である。現時点で肺動脈弁位の圧較差が再介入の単独指標になるとのエビデンスが得られていないとしても、潜在的なリスクになる可能性は否定できず、慎重な経過観察を行う上での重要な要素と考える。そのため、TPV22、TPV25 のサイズ別の成績（圧較差や逆流等）について添付文書等にて情報提供する必要があると考える。また、TPV22、TPV25 の適応径（解剖学的サイズ）を踏まえ、患者の解剖学的構造によっては両サイズとも選択肢となる場合もある。そのため、サイズ選択にあたっては患者の解剖学的構造に加え、右室流出路／肺動脈への圧迫の程度、術後圧較差等を考慮して選択するよう、添付文書等にて注意喚起することを指示し、申請者はこれを了承した。

2) アクセス部位について

臨床試験において、本品の静脈アクセス部位として大腿静脈が 67 例、内頸静脈が 4 例で選択された。総合機構は、内頸静脈からのアクセスが選択された理由、及びそれぞれのアクセスにおけるリスク分析の内容について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

内頸静脈からのアクセスが選択された理由は、大腿静脈が閉塞した症例であったことによる。なお、内頸静脈アクセスを受けた 4 例中 2 件に、手技に関連する有害事象（末梢挿入中心静脈カ

テータルに関連するその他の感染症、腕神経叢損傷)が生じたが、アクセス部位との関連性はなかった。大腿静脈又は内頸静脈への静脈アクセスの確保は標準的な心血管インターベンション手技と考える。本品の設計及び臨床試験で評価された内容を踏まえ、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よう、添付文書においてアクセス部位選択に関する注意喚起を行う。また、市販後のトレーニングにおいても本品のアクセスに関する内容を含めて対応を行う。

総合機構は、大腿静脈が閉塞した場合等において内頸静脈を選択する必要性については理解する。少数例ではあるが臨床試験においてアクセス部位に関連する特段の問題は生じていないことも踏まえ、添付文書による注意喚起やトレーニングにより安全対策を行う申請者の対応は受け入れ可能と判断した。なお、使用成績調査においてもアクセス部位に関する情報を収集し、必要に応じてトレーニング内容の更新等の追加のリスク低減措置を講じることが必要と考える。

3) 外科的修復術の既往について

① 対象となるパッチについて

総合機構は、パッチ修復術後に本品を用いる場合、パッチの種類が多様であることを踏まえ、パッチの種類や使用面積等の観点から、本品の使用にあたり留意すべき点はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本品は修復術で使用したパッチ材料に関わらず右室流出路に植え込むことを意図しており、Native EFS 試験及び Harmony TPV 試験の結果から、パッチの原材料が被験者の転帰に影響したエビデンスは確認できなかった。パッチ使用面積は臨床試験において情報収集されなかったが、パッチは心内膜又は内皮で覆われている。内皮で覆われたパッチと内皮で覆われた肺動脈の摩擦係数に大きな違いはないと予想され、パッチの使用面積が患者の臨床転帰に影響を与えることはないと考えられる。

総合機構は、パッチの原材料や使用面積が臨床転帰に影響を与えないとする申請者の説明は理解する。パッチ修復術の方法について、海外においては弁なしの自己心膜、異種心膜、ePTFE パッチが使用されることが主である。一方、本邦においては、一般的に ePTFE 製弁付きパッチが多用されており、自己心膜パッチを用いる際も弁を取り付けることもあるため、この差異に係る追加のリスク分析が必要と考える。すなわちパッチ修復術の方法の差異から、本邦における本品の対象患者（パッチ修復術の既往）は、肺動脈弁位に弁が残存し、肺動脈弁逆流とともに狭窄を有する可能性が米国に比べ高くなる可能性がある。なお、本臨床試験においては、症例報告書においてパッチ材料以外の情報が収集されていなかったために、弁付きパッチ使用例について正確な情報を取得することはできなかった。

弁付きのパッチ又は自己弁を有し弁狭窄が合併している患者において、石灰化等の要因により弁が固定され、狭窄の解除が困難である場合は、本品の正確な留置や展開が困難となることが懸

念される。このため、本品の使用にあたり、弁を有する患者においては狭窄が解除され、本品の留置にあたって妨げとならない状態となっていることが重要であるため、添付文書等にて注意喚起することを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

② パッチ修復術以外の外科的修復について

総合機構は、本品の対象となる右室流出路の外科的修復の既往については、パッチ修復術を受けた患者を対象としていることから、例として肺動脈弁狭窄症に対する外科的弁切開術の既往を有する患者の本品の適応について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

申請時の使用目的においては、外科的修復としてパッチ修復術のみ記載していた。しかしながら、本品の適合性を検討する上で、バルーン弁形成術と外科的な弁切開術／交連切開術の間では解剖学的に区別するような差異はないことから、解剖学的に適切であると判断される場合には本品の植込み候補になると考える。Harmony TPV 試験（ピポタル試験）において、肺動脈弁狭窄を有し、弁切開術を受けた被験者が 2 例確認されている。弁切開術を受けた被験者とバルーン弁形成術を受けた被験者の転帰に明らかな違いは認められず、弁切開術を受けた被験者もスクリーニングに適格し、本品が使用できることを裏付けている。米国において承認された適応はパッチ修復術に限定されておらず、本邦においてもパッチ修復術以外にこれらの形成術を受けている患者が一定数見込まれることから、使用目的についてはパッチ修復術に限定されない記載としたい。

総合機構は、申請者の対応は受入れ可能と判断した。

4) 解剖学的要件について

申請者は、本品の対象患者について、大多数の患者はファロー四徴症の既往があると想定されるが、これに限定されるものではなく、他の先天性心疾患（総動脈幹遺残症、心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖、完全大血管転位症、修正大血管転位症、両大血管右室起始症、心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症、ヌーナン症候群等）や肺動脈弁狭窄の患者も、本品の使用目的や解剖学的要件等の条件を満たせば対象疾患となり得る旨説明している。患者スクリーニング時における解剖学的要件については、TPV のサイズに関する要件を添付文書にて提示するとともに、臨床試験時と同様にメドトロニック社からのデバイス選択の推奨情報を医師に提供する支援体制が市販後もとられることを説明した。

総合機構は、本品の適応に関して個別の疾患背景や術式を網羅的に規定することは困難であることは理解する。一方、本品が対象とする右室流出路異常を有する先天性心疾患患者の解剖学的構造は非常に多様であることも踏まえ、手技前の解剖学的要件のスクリーニングを適切に実施することが、本品の有効性及び安全性担保のために必須であると考え。専門協議の議論を踏まえ、申請者が提示する解剖学的要件の情報に加え、以下の事項について添付文書等にて注意喚起することを申請者に指示し、申請者は了承した。

- 主肺動脈の長さが短い患者に本品を留置した場合、肺動脈分岐部狭窄を惹起する恐れがあるため、慎重な検討が必要であること（例えば、右室流出路を自己組織を用いて再建する REV 手術後等）。
- 初期診断に対する外科的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場合、本品留置後の不整脈リスクが懸念される。本品留置後の不整脈リスクについて、前治療も踏まえ慎重な検討が必要であること（例えば、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症例等）。
- 本品が対象とする肺動脈弁逆流の患者は逆流病変だけでなく、狭窄病変を合併していることがある。本品の安全な植込みのため、弁部位以外にも弁下狭窄、弁上狭窄、分岐部狭窄の合併がないことを確認すること。

また、本品の適応にあたっては、解剖学的要件に加え、外科的手術の適応可能性を踏まえて、本品による治療が最善と判断される患者を適切に選択することが重要となることから、申請者に対応を求めた。申請者は、本邦への導入にあたり、一定期間は症例スクリーニングを必須とし、プロクター医師、小児循環器科医、心臓血管外科医を含めたスクリーニング委員会を設置し、第三者的に適応を判定できる体制を整える旨説明した。

総合機構は、申請者の方針は妥当なものと考え、了承した。

5) 術後の抗血栓療法について

Harmony TPV 試験（ピボタル試験）の国内治験実施計画書において、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、アスピリン療法（75～100mg）に加え、術後3か月間の抗凝固療法（ワルファリン）を処方することが推奨されていた。しかしながら、HarmonyTPV 試験における抗血栓療法の割合は、退院時においては抗血小板療法 75%、抗凝固療法 2.1%、植込み後6か月においては抗血小板療法 83.3%、抗凝固療法 2.1%であったことから、総合機構は市販後における本品の適切な術後の抗血栓療法について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本邦において確立された投薬基準がないことから、本品の臨床試験の経験に基づき、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を推奨することが適切であると考えます。

総合機構は、現時点で本邦において確立された投薬基準はなく、抗血栓療法は患者個人の血栓、出血リスクを考慮して決定することが適切であること、本品の臨床試験において問題となる血栓又は出血事象は確認されなかったことから、申請者の方針は妥当と考える。なお、後述する使用成績調査において抗血栓療法の使用実態と有害事象について十分な調査を行い、リスク低減化につなげることが重要と考える。

(5) 製造販売後安全対策について

申請者は、本品の市販後の安全対策について以下のように説明した。

本品による治療の実施は、申請者が設定するトレーニングプログラムの受講が必要となる。トレーニングプログラムは、臨床試験での経験をもとに包括的な内容となっている。また、実施医には、プロクター医師の監督下で少なくとも3症例の実施が必須と考えている。さらに、上述のとおり、本邦への導入後、一定期間は症例スクリーニングを必須とし、プロクター医師、小児循環器科医、心臓血管外科医を含めたスクリーニング委員会を設置し、第三者的に適応を判定する体制を整える。加えて、経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会（Transcatheter Heart Valve Therapy Association：THT 協議会）との協働のもとで、施設基準、術者基準、適応基準を含む適正使用基準を作成する。

総合機構は、臨床試験における国内症例は限られていたことも踏まえ、本品を用いた治療に精通したプロクター医師による技術的支援は適切と考える。また、本品のリスクベネフィットバランスを最適化するためには、本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存治療法である外科的手術も含め、本品の適切な適応を判断することが最も重要であると考えている。さらに、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品を用いた治療は、先天性心疾患患者に対する内科的及び外科的治療の十分な経験を有し、適切な対応が可能な医師及び医療機関において実施されることが必要であると考えている。関連学会との協働による適正使用基準の策定に加え、スクリーニング委員会による適応判断が行われることから、総合機構は申請者の見解を妥当なものと考え、了承した。

以上を踏まえ、実施施設、術者及び適切な患者選択に関する要件として承認条件を付すことが妥当と判断した。

(6) 使用目的

以上の議論を踏まえ、対象患者を明確にするため、使用目的を下記のとおりとすることが妥当と総合機構は判断した。

【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的インターベンション（バルーン弁形成術）の既往があり、肺動脈弁置換が临床上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、外科的手術を施行することができず、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。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、申請者が提示した使用成績調査計画（案）を表14に示す。症例数については、本邦における本品の対象患者数は少数と予想されるため、登録期間中の全例を登録するよう設定された。観察期間については、臨床試験における手技後5年成績にて再治療例が確認されており、本品の耐久性を引続き使用成績調査にて確認する必要があることから、5年と設定された。

表14 使用成績調査実施計画（案）の概要

項目	内容
対象患者	本品の適応対象となる重度肺動脈弁逆流症の患者
目標症例数	症例登録期間に登録された症例全例
設定根拠	本品の患者数は少数と予想されるため、登録期間中の全例を対象とし、症例登録期間は承認日から2年を設定した。観察期間は、本品の耐久性を確認する必要があることから5年とした。
調査期間	7年6か月（販売準備期間及び症例登録期間：承認日から2年、観察期間：5年、解析期間：6か月）
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 弁への再介入が行われず且つ好ましい血行動態機能を有する患者の割合（手技後6か月間） ● 手技成功率（手技後30日間） ● 全死因死亡、再手術、再インターベンション、弁機能不全、手技又は機器に関連する重篤な有害事象（手技後5年間）

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下の理由から、本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品が留置された患者の適切性について確認を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置を講じる必要があると判断した。

- 本品は、右室流出路への外科的修復又は経カテーテル的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上必要とされる重度肺動脈弁逆流症の患者に対する本邦初の経カテーテル的人工弁となること。
- 臨床試験における本邦の症例数は2例と限定的であり、また本邦での本品の対象となる患者背景及び解剖学的特徴、並びに長期成績を含む臨床データが乏しいこと。

総合機構は、申請者が計画している使用成績調査計画案は妥当と判断し、これを承認条件として付すこととした。

チ. 法第63条の2第1項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

＜提出された資料の概略＞

平成26年11月20日付薬食発1120第5号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基

づき、添付文書（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、へ項の<総合機構における審査の概要>に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品の審査における主な論点は、(1) 本品の臨床的位置づけ、(2) 本品の有効性及び安全性、(3) 製造販売後安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の臨床的位置づけ

国内の外科手術成績は長期成績も含め良好であるが、Native EFS 試験（フィージビリティ試験）及び Harmony TPV 試験（ピポタル試験）において、本品を留置した症例に一定の割合で血行動態機能の改善が認められず、本品の長期成績も明確ではない。また、本品留置後の再手術には相当のリスクが想定される。これらのことを踏まえ、本品の臨床的位置づけは、外科的手術を施行することができず、他に有効な治療法がない患者に対する新しい治療選択肢とすることが現時点では適切と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性

現時点での試験成績から、本品留置後に再インターベンションが必要となった症例や弁機能不全が生じた症例も見受けられた。本品が対象とする外科的手術が施行できない患者の予後は不良であることを踏まえれば、その長期成績に懸念はあるが、製造販売後の安全対策を十分に行うことで当該患者に対する本品の有効性及び安全性は臨床上許容可能と判断した。

(3) 製造販売後安全対策

外科的手術に比べ、本品は低侵襲に肺動脈弁逆流の改善が可能となるが、手技不成功とそれに伴う合併症の一定の発生リスクは避け難い。このことから、対象患者における本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、トレーニング等により、必要な技術を修得し、本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存治療法である外科的手術も含め、本品の適切な適応を判断することが最も重要であると考え。さらに、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切

な対応も必要となることから、本品を用いた治療は、先天性心疾患患者に対する内科的及び外科的治療の十分な経験を有し、適切な対応が可能となる医師及び医療機関において実施されることが必要であると判断した（承認条件1～3）。

また、本邦においては、経カテーテル的に肺動脈弁逆流を治療する臨床成績は限られ、本品の長期成績は海外も含め知見が少ない。そのため、使用成績調査により本品の対象となる患者情報、手技成功率及び有害事象等について情報収集するとともに、上述した製造販売後安全対策を踏まえた本品の臨床成績を確認し、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断した（承認条件4）。観察期間は5年とし、使用成績評価の調査期間は7年6か月（販売準備及び症例登録期間2年、観察期間5年、解析期間6か月）とすることが妥当と判断した。さらに、提出された臨床試験の経年報告を求め、長期成績を確認する必要があると判断した（承認条件5）。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的を以下のように整備し、以下の事項を承認条件として付した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、右室流出路への外科的修復又は経カテーテル的インターベンション（バルーン弁形成術）の既往があり、肺動脈弁置換が临床上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、外科的手術を施行することができず、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。

<承認条件>

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

本品は、生物由来製品に該当する。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の

調査期間は7年6か月とすることが妥当と判断した。

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

参考文献

- ¹ Holst KA, Dearani JA, Burkhart HM, et al. Risk factors and early outcomes of multiple reoperations in adults with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 122-8; discussion 129-30.
- ² Giamberti A, Chessa M, Abella R, et al. Morbidity and mortality risk factors in adults with congenital heart disease undergoing cardiac reoperations. *The Annals of thoracic surgery.* 2009;88:1284-9.
- ³ Khanna A, Hill K, Karamlou T, et al. Benchmark Outcomes for Pulmonary Valve Replacement using the Society of Thoracic Surgeons Databases. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:138-46.
- ⁴ Laura MR, Wei Y, Shelby K, et al. Quantifying pulmonary regurgitation and right ventricular function in surgically repaired tetralogy of Fallot: a comparative analysis of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012 Sep 1;5(5):637-43.
- ⁵ Cabrera MS, Oomens C W.J., Baaijens Frank P.T. Understanding the requirements of self-expandable stents for heart valve replacement: Radial force, hoop force and equilibrium. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials.* 68 (2017) 252–264.
- ⁶ Miyazaki T, Yamagishi M, Maeda Y, et al. Long-term outcomes of expanded polytetrafluoroethylene conduits with bulging sinuses and a fan-shaped valve in right ventricular outflow tract reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2567-2576.
- ⁷ Miyazaki T, Yamagishi M, Yamamoto Y, et al. Use of an expanded polytetrafluoroethylene valved patch with a sinus in right ventricular outflow tract reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(4):671-678.
- ⁸ Dunne B, Suthers E, Xiao P, et al. Medium-term outcomes after pulmonary valve replacement with the Freestyle valve for congenital heart disease: a case series. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(5):e105-11.
- ⁹ Bell D, Prabhu S, Betts KS, et al. Long-term performance of homografts versus stented bioprosthetic valves in the pulmonary position in patients aged 10-20 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(5):946-952.
- ¹⁰ Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, et al. Contegra versus pulmonary homografts for right ventricular outflow tract reconstruction: a ten-year single-institution comparison. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2011;2(4):541-549.
- ¹¹ Nomoto R, Sleeper LA, Borisuk MJ, et al. Outcome and performance of bioprosthetic pulmonary valve replacement in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(5):1333-1342.e3.
- ¹² Fiore AC, Rodefeld M, Turrentine M, et al. Pulmonary valve replacement: a comparison of three biological valves. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(5):1712-8; discussion 1718.
- ¹³ Fiore AC, Brown JW, Turrentine MW, et al. A bovine jugular vein conduit: a ten-year bi-institutional experience. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(1):183-90; discussion 190-2.
- ¹⁴ Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(4):414-449.
- ¹⁵ Hongu H, Yamagishi M, Maeda Y, et al. Expanded Polytetrafluoroethylene Conduits With Bulging Sinuses and a Fan-Shaped Valve in Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;S1043-0679(21)00106-4.