

令和 5 年 6 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 7 内臓機能代用器
[一般的名称] 合成心筋パッチ
[販 売 名] シンフォリウム
[申 請 者] 帝人メディカルテクノロジー株式会社
[申 請 日] 令和 5 年 1 月 23 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 5 年 6 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、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 7 年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 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、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、必要により適切な措置を講ずること。
2. 製造販売後、本品を大動脈に使用する症例については、関連学会との協力により作成された適正使用指針を遵守の上、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

令和 5 年 5 月 17 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] : 合成心筋パッチ
- [販 売 名] : シンフォリウム
- [申 請 者] : 帝人メディカルテクノロジー株式会社
- [申請年月日] : 令和 5 年 1 月 23 日
- [特 記 事 項] : 先駆け審査指定医療機器 (指定番号: 先駆け審査 (29 機) 第 1 号)
医療機器先駆け総合評価相談実施品目
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和5年5月17日

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 合成心筋パッチ
- [販売名] : シンフォリウム
- [申請者] : 帝人メディカルテクノロジー株式会社
- [申請年月日] : 令和5年1月23日

【審査結果】

「シンフォリウム」(以下「本品」という。)は、先天性心疾患の外科手術における血流の修正、血液流路の確保及び周辺組織の構築・再建に用いられる合成心筋パッチである。本品は、生分解性合成高分子のポリ L-乳酸 (Poly-L-Lactic Acid : 以下「PLLA」という。) 糸と非生分解性合成高分子のポリエチレンテレフタレート (Polyethylene Terephthalate : 以下「PET」という。) 糸からなる編物を架橋ゼラチン (ゼラチン及びグリセリン) 膜で覆い一体化させた構造を有する。本品は開発コンセプトとして、本品埋植後に生分解性 PLLA 糸が分解吸収され、残った非生分解性の PET 糸が再生した自己組織の強度を保持する役割を担いながら、組織の成長に追従して伸長するように設計されている。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、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、先天性心疾患患者を対象として国内 6 施設で実施された OFT-G1-301 試験 (以下「本治験」という。) の試験成績が提出された。主要評価項目である「術後 1 年での手術成功の割合」が点推定値 100% (34/34 例)、90%信頼区間は 91.6~100.0%であり、その下限値である 91.6%は、事前に設定した閾値■%を上回ったため、治験実施計画書に定めた本品の有効性は検証された。

血圧による負荷が最も大きい大動脈への使用については、本治験において使用実績はなかったが、比較的高圧の血管壁への埋植例において懸念となる有害事象は発生しなかったこと、また、イヌ下行大動脈埋植例で組織再生等が確認されていることも踏まえ、本品の適応から除外する必要はないと判断した。しかしながら、製造販売後、大動脈については使用可能な施設を限定し、使用成績調査において一定期間の成績を確認したうえで段階的に使用施設を拡大していくことが適切と判断した。

また、本品の開発コンセプトでもある成長に伴う伸長性、石灰化を含む材料劣化の抑制、内膜過剰増生による狭窄の回避という本品特有のメリットについては、治験での長期的な評価の難し

さのため臨床評価資料からは十分な評価はできていないと考える。しかしながら、非臨床試験から本品の伸長性、PLLA の分解挙動、本品埋植部における組織再生等が確認されており、臨床試験においても懸念すべき有害事象を認めていないことから、将来的に本品特有のメリットは期待できると考える。ただし、本品特有のメリットについては、使用成績調査での評価はもちろんのこと、関連学会との協力のもと更なる長期の臨床成績を収集し、医療現場に情報提供していくことが肝要と考える。

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>

先天性心疾患の外科手術における血流の修正、血液流路の確保及び周辺組織の構築・再建に用いる。

<承認条件>

1. 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、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、必要により適切な措置を講ずること。
2. 製造販売後、本品を大動脈に使用する症例については、関連学会との協力により作成された適正使用指針を遵守の上、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。

以上

審査報告

令和5年5月17日

審議品目

- [類 別] : 機械器具7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 合成心筋パッチ
[販 売 名] : シンフォリウム
[申 請 者] : 帝人メディカルテクノロジー株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和5年1月23日
[申請時の使用目的] : 心・血管系の外科手術における血流の修正、血液流路の確保及び
周辺組織の構築・再建に用いる。埋植された箇所は自己組織が再生され、石灰化等の劣化を抑制する。
[特 記 事 項] : 先駆け審査指定医療機器（指定番号：先駆け審査（29機）第1号）
医療機器先駆け総合評価相談実施品目

[目次] 審議品目	4
1. 審議品目の概要	6
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	6
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	6
ロ. 設計及び開発に関する資料	8
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	15
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	16
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	35
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	36
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	37
4. 総合評価	37

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
ADME	Absorption Distribution Metabolism Excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	日本医療研究開発機構
BSA	Body Surface Area	体表面積
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
ECG	Electrocardiogram	心電図
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GA	Glutaraldehyde	グルタルアルデヒド
DMC	Data Monitoring Committee	効果安全性評価委員会
MD	Machine Direction	縦方向
FIH	First in Human	ファーストインヒューマン
HE	Hematoxylin Eosin	ヘマトキシリン・エオジン
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
FS	Fractional shortening	左室内径短絡率
MAPCA	Major Aortopulmonary Collateral Artery	主要体肺側副血行路
LQT	Long QT Syndrome	QT 延長
PBS	Phosphate Buffered Saline	リン酸緩衝液
PET	Polyethylene Terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
PLLA	Poly-L-Lactic Acid	ポリ L-乳酸
PPS	Per Protocol Set	プロトコル遵守集団
PTFE	Polytetrafluoroethylene	ポリテトラフルオロエチレン
QOL	Quality of Life	生活の質
TD	Transverse Direction	横方向

1. 審議品目の概要

「シンフォリウム」（以下「本品」という。）は、先天性心疾患の外科手術における血流の修正、血液流路の確保及び周辺組織の構築・再建に用いる合成心筋パッチである。本品は、生分解性合成高分子のポリL-乳酸（Poly-L-Lactic Acid：以下「PLLA」という。）糸と非生分解性合成高分子のポリエチレンテレフタレート（Polyethylene Terephthalate：以下「PET」という。）糸からなる編物を架橋ゼラチン（ゼラチン及びグリセリン）膜で覆い一体化させた構造を有する（図1）。PLLA糸の分解吸収過程と併行して自己組織が本品に浸潤しながら再生し、栄養血管を伴う新たな血管様組織が形成される。PET糸は再生した自己組織の強度を保持する役割を担うとともに、PLLA糸分解後、組織の成長に追従した伸長が可能なように設計されている。

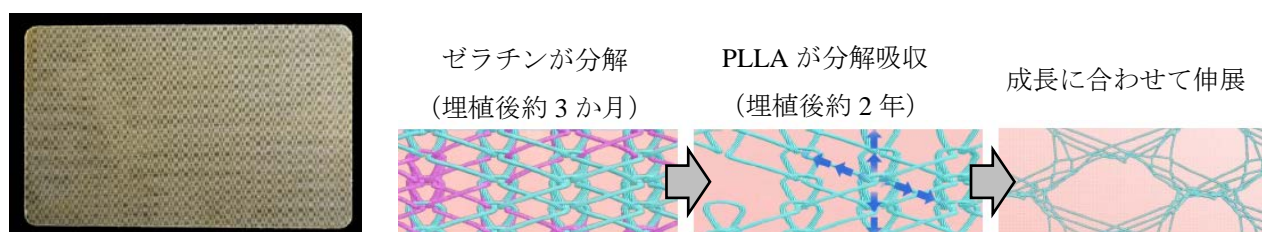


図1 本品の外観図及び吸収・伸張過程の模式図

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

先天性心疾患児は約1%の頻度で出生しており¹、国内で年間約9,000件の手術治療が実施されている²。先天性心疾患は、心房位、心室位、大血管の3つの部位、及びこれらの位置関係、結合関係に異常形態が存在し、複数の異常が合併して見られることもあり、新生児から成人例を含み約200種類の疾患に対して約160種類の術式が適応されている³。2種類以上の疾患が合併している複雑な症例もあり、救命が困難な場合もある。

多くの先天性心疾患患者では、血流の修正、血液流路の確保のために小児期に補綴材を用いた外科手術が行われる。補綴材は、心臓の中隔や血管壁等の不足部分を補うために使用される。医療機器として本邦で承認されている補綴材（以下「既存パッチ」という。）には、ウシの心臓のう膜をグルタルアルデヒド（GA）処理した「ウシ心臓のう膜パッチ」（承認番号：22200BZX00841000）やPTFEを原材料とする「ゴアテックス®EPTFEパッチII（心臓修復用パッチ）」（承認番号：

16000BZY00180000。以下「ゴアテックス EPTFE パッチ II」という。)がある。また、自己組織を用いた再建手術が普及してきており、自己心膜が多く用いられている。

近年、医療技術の進歩に伴い手術成績が向上し、先天性心疾患患者の長期生存が可能となり、先天性心疾患の小児の約90%が成人期に達するようになった¹。一方で、埋植された手術材料に起因する長期的な問題として、劣化や石灰化、血管の再狭窄等の合併症、続発症の発現があげられる。これらが進行する要因は様々で、再建、形成箇所成長に伴う変形、あるいは相対的成長障害、渦流などの血流異常による組織増殖や瘤化、人工物の硬化変性や膨隆、感染による二次的変性などがある。近年における高精度の診断技術により、わずかな遺残症、続発症でも診断可能であり、必ずしもすべてに治療が必要ではないものの、再手術やカテーテル治療などの適応になるものがあり、患者及びその家族にとって大きな身体的、経済的負担となっている。

特に、小児では、自己組織を使用しても形成、再建された直接侵襲部位と非侵襲部位との発育バランスが異なることにより形態的变化が進行する可能性がある。既存パッチはいずれも心臓及び血管の成長に伴う伸長性を有さず、共通した課題として、術後遠隔期に血管の再狭窄等の問題が発生している。

既存の治療法に対する臨床ニーズや本品に要求される性能を精査する目的で、申請者は日本小児循環器学会の協力を得て、右室流出路から肺動脈領域の拡大再建に使用するパッチの種類、再治療介入（再手術、カテーテルインターベンション）の発生頻度とその原因に関して、2020年に心臓血管外科医及び小児循環器内科医を対象としたアンケート調査を実施した⁴。31名の回答を得た結果、パッチの使用頻度はゴアテックスEPTFEパッチIIが6割、自己心膜が3割、ウシ心のう膜パッチが1割で、再治療介入回避率は3年間で80.2%であった。再治療介入の原因として挙げられた上位3つは、「材料劣化（石灰化を含む）」、「内膜過剰増生による狭窄」、「パッチの非伸長性」で、パッチの種類に関わらず共通であり、これら3つの原因で再治療介入の約8割を占めることが判明した。

この結果を受け、申請者は材料が劣化しにくく、内膜過剰増生を惹起せずに生体血管が有している機能と遜色のない状態に修復され、かつ、組織の成長とともに伸長する特性を有するパッチが臨床現場から必要とされていると考えた。ただし、再狭窄、石灰化、劣化等の低減、成長に伴うサイズミスマッチ等による遠隔期の再手術回避率等の開発コンセプトの達成を評価するには十年単位の評価期間が必要となることから、まずは既存パッチとの同等性を示す方向で開発を進めることとした。

なお、本品は2014年度から経済産業省及び日本医療研究開発機構（AMED）の医工連携事業化推進事業の支援を受け、大阪医科大学（現 大阪医科薬科大学）、帝人株式会社、帝人メディカルテクノロジー株式会社、福井経編興業株式会社により共同開発が進められた製品である。また、本品は幼少期に複数回の手術が必要となりうる重篤性の高い先天性心疾患患者を対象とし、既存パッチとは異なる原理に基づく特徴を有することで、患者の成長に伴って必要となる再手術を回避しうる画期性も期待されることから、世界に先駆けて本邦で早期開発される品目として、平成30年3月27日に厚生労働省より医療機器に係る先駆け審査指定制度の指定を受けている。

(2) 外国における使用状況

本品は国内開発品であり、海外での使用実績はない。

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、引張強度及び透水性が設定された。また、安全性に関する規格として、エンドトキシン、生物学的安全性、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>

本品は、一定期間パッチとしての十分な強度や柔軟性を有し、生分解性成分が吸収される過程においても、漏血や破裂等が生じないことが要求される製品である。したがって、総合機構は、生分解性成分の分解特性について性能及び安全性に関する規格に設定するよう申請者に対応を求めた。また、パッチとしての強度等を担保するため、 強度及び針孔漏れについて性能及び安全性に関する規格に設定するよう申請者に対応を求めた。

申請者は以下のように回答した。

PLLA の分解特性に関する規格として、初期の PLLA の 平均分子量並びに に か月及び か月 後の 強度を設定する。また、パッチとしての強度を担保するため、 強度、針孔漏れに関する規格を設定する。

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) 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の改定について」（令和 2 年 1 月 6 日付薬生機審発 0106 第 1 号）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。

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（復帰突然変異試験、染色体異常試験）、発熱性物質試験、埋植試験、血液適合性試験、幼若動物全身毒性試験が実施され、弱い毒性を示した細胞毒性試験以外は問題がないとする試験成績が提出された。

また、吸収性材料であるゼラチン及び PLLA の ADME については、原材料に関する既知の情報及び長期埋植試験の結果から問題ないことが評価された。

<総合機構における審査の概要>

細胞毒性試験については、弱い細胞毒性を有すると判定され、申請者はその原因は細胞増殖抑

制効果のある██████によるものと推察したが、総合機構は新生児に本品を使用した際の安全性について申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。

██████は、██████ v/v%の濃度で培養細胞に細胞増殖抑制効果を発現することが示されており⁵、██████の比重(██████)⁶から換算すると██████ mg/mLとなる。当該試験条件で培養中に溶出した██████濃度は██████ mg/mLであり、細胞増殖抑制効果を発現する濃度であるため、コロニー形成能が30%を超えて低下した。一方で、50%抽出液中の██████濃度である██████ mg/mLでは、コロニー形成率に異常は見られない。以上の結果より、「弱い細胞毒性を有する」と判定された原因は、培地抽出液中に溶出した██████であると考ええる。

また、仮に3 kgの新生児に██████ cmの楕円形の本品を使用した場合の想定血中██████濃度は██████ mg/mLであるため、細胞死を引き起こす可能性は極めて低いと考える。加えて、埋植試験では組織傷害を示す所見はみられず、皮内反応試験においても組織傷害性や炎症誘発性がないことより、慢性的な組織傷害を惹起する可能性は低いと判断した。

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品に使用されている原材料がいずれも人工血管などの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。

<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。

(4) 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、引張強度試験、縫合糸保持強度試験、██████強度試験、透水性試験、針孔漏れ試験、伸長試験、*in vitro* 分解性試験、動物血管壁埋植試験、動物血管壁長期埋植試験(██年、██年)、動物血管壁長期埋植比較試験、動物血管壁長期埋植試験(██年)の試験成績が提出された。

本品の開発コンセプトに係る評価(伸長試験、*in vitro* 分解性試験、動物試験)の概要は以下のとおりである。

	<p><全身状態> 一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査</p>
<p>動物血管壁長期埋植試験 (■年、■年)</p> <p>被験機器：医療用でない PLLA を使用した試作品 (■年■頭、■年■頭)</p>	<p>ビーグル犬の胸部下行大動脈に部分パッチとして楕円形 (1 cm×2 cm) の被験機器を埋植し、■年及び■年後に以下の項目を評価した。</p> <p><組織再生></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肉眼的検査による埋植部位の外観の観察 ・ 組織学的検査による埋植部位の組織再生状態の評価 <p><力学的評価></p> <p>引張強度試験、伸長試験、PLLA 分子量</p>
<p>動物血管壁長期埋植比較試験</p> <p>被験機器：本品 (■年■頭)</p> <p>対照機器：ゴアテックス EPTFE パッチ II (■年■頭)、ウシ心のう膜パッチ (■年■頭)</p>	<p>ビーグル犬の胸部下行大動脈に部分パッチとして楕円形 (1 cm×2 cm) の被験機器及び対照機器を埋植し、■年後に以下の項目を評価した。</p> <p><組織再生></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肉眼的検査による埋植部位の外観の観察 ・ 組織学的検査による埋植部位の組織再生状態の評価 <p><石灰化></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ■■■■■による埋植部位の石灰化の状態の評価 ・ 検量線を用いたカルシウム量の算出
<p>動物血管壁長期埋植試験 (■年)</p> <p>被験機器：本品 (■年■頭)</p>	<p>ビーグル犬の胸部下行大動脈に部分パッチとして楕円形 (1 cm×2 cm) の被験機器を埋植し、■年後に以下の項目を評価した。</p> <p><組織再生></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肉眼的検査による埋植部位の外観の観察 ・ 組織学的検査による埋植部位の組織再生状態の評価 <p><力学的評価></p> <p>引張強度試験、伸長試験、PLLA 分子量</p> <p><石灰化></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ■■■■■による埋植部位の石灰化の状態の評価

動物血管壁埋植試験は、本品をビーグル犬の胸部下行大動脈に埋植し、埋植後早期（埋植後■週及び■週）における埋植部位の外観、内腔面の血栓形成性、破裂、瘤化、血流、組織治癒及び局所反応への影響を検討するために実施された。本品の全身への影響及び埋植部血管壁内腔面の血流、破裂、狭窄、瘤化への影響はなく、特殊染色の結果、埋植後■週では本品の血管内腔側に組織再生の指標となる■■■■■と考えられる■■■■■を有しており、治癒・安定化が進んでいた。埋植後■週における有効性及び安全性にも明らかな問題がないことが確認された。また、本品は表面と裏面のどちらを内腔側にしても差は認められず、ゴアテックス EPTFE パッチ II と比較しても明らかな相違はなかった。

動物血管壁長期埋植試験 (■年、■年) は、生分解性成分である PLLA が分解吸収された後の有効性及び安全性を評価するため、試験試料をビーグル犬の胸部下行大動脈に埋植し、埋植後長期

(■年、■年)の埋植部位の外観、組織再生状態、力学的評価、及び PLLA 分子量への影響を検討するために行われた。試験試料は本品と比べ PLLA の純度が若干劣るが、PLLA の分解挙動に大きな違いはない試作品が使用され、組織再生及び力学強度を評価することは妥当と判断された。埋植後■年及び■年の肉眼的検査及び組織学的検査において、典型的な血管壁修復を示し、遠隔期における形態学的異常(破裂、瘤化、狭窄等)、炎症反応、石灰化等、本品に起因する安全性上の問題は認められなかった。試験試料埋植部の内腔側から外膜まで生体組織が認められた部分の幅は、埋植後■年と比較して埋植後■年では広くなり、PLLA の貪食、消失の進行に伴い、膠原線維を主体とする自己組織と栄養血管がその間を埋めるように増殖していた。力学的評価(引張強度試験、伸長試験)により、埋植後■年、■年ともに、PLLA 系の分解が進行していたにも関わらず、引張強度試験の結果から本品埋植部は、血管壁として生理学的条件下の想定を上回る応力を有していると考えられた。

動物血管壁長期埋植比較試験は、本品の開発コンセプトである術後遠隔期の材質劣化、石灰化、及び狭窄等を起こしにくくすることを評価する目的で行われた。ビーグル犬の胸部下行大動脈に本品並びに既承認品であるゴアテックス EPTFE パッチ II 及びウシ心のう膜パッチを埋植した結果、術後■年の肉眼的検査及び組織学的検査において、内腔には内皮細胞を有する内膜が形成されており、肉眼的には形態的な異常はなかった。再生組織の状態はパッチ材料により異なり、既承認品では継続的な生体反応が確認されたが、本品は血管壁全層で連続的な組織が再生し、埋植部の再生組織近傍では貪食や炎症性細胞浸潤を認められなかった。また、石灰化の確認は、

■及び■及びカルシウム量の検量線からカルシウム量を算出し、石灰化の指標とされた。本品埋植部及び既承認品「ゴアテックス EPTFE パッチ II」の埋植部では、縫合部周辺で石灰化が認められ、「ウシ心のう膜パッチ」を使用した■頭ではパッチ材料への顕著なカルシウム量が確認された。

動物血管壁長期埋植試験(■年)では、より長期の有効性及び安全性等を評価するため、本品をビーグル犬の胸部下行大動脈に埋植し、組織再生、力学的評価、石灰化を評価した。本品は主に膠原線維からなる組織で全体が被包されていた。本品埋植部の内腔側表面は一層の内皮細胞によって全域が覆われていた。埋植部における■の増生は、ごく一部でみられる程度であり、■の増生はみられなかった。広範囲にわたり血管壁内外の連通を伴う自己組織の形成が確認された。炎症反応は終息し、本品による再生組織に石灰化及びその原因となるカルシウム沈着は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点について申請者に説明を求めた。

- ① 本品の長期的なベネフィットとなる伸長機能について、短期間での臨床試験では評価が困難であることから、動物試験よりどのように解釈するか
- ② ゼラチンの分解、PLLA の分解、組織再生、心臓や血管の成長速度を考慮し、1) 本品の分解が追い付かずに狭窄等が生じる可能性がないか、2) 本品の分解と臓器の成長が早く、組織再生が追い付かないために漏血等が生じる可能性がないか

申請者は以下のとおり説明した。

- ① 出生後から学童期までの主肺動脈径の増加の割合は大きく、本品の伸長機能が最も期待される。一般的に、本品を埋植するような初回の手術は1歳頃に実施されることが多く、再手術は5歳頃が多いとの見解を臨床医から得ており、既存品の非伸長性も再手術の原因の一つとなっている。本品は、主に肺動脈系への使用を想定していることから、1歳（BSA 0.4 m²）から5歳（BSA 0.7 m²）⁹の主肺動脈径は、約1.14cmから約1.61 cmの約1.41倍になると推測される。*in vitro*分解性試験の結果、[REDACTED]に[REDACTED]後[REDACTED]年以降、本品の[REDACTED]強度は[REDACTED]であったこと、また、動物血管壁長期埋植試験の結果、埋植後[REDACTED]年にPET糸からなる構造体が、外力を受けてほどけたことにより伸長した結果が得られている。臨床での手術時期と本品の非臨床試験結果を踏まえ、1歳頃の初回手術後、再手術に至る年齢より前に生体内でPLLAが分解し、本品の伸長機能が発揮されると推察する。なお、18歳（BSA 1.6 m²）の主肺動脈の径は約2.22 cmであり、1歳児の約1.95倍と推測されるが、伸長試験の結果、本品はPLLA分解後に2倍以上伸長することが示されており、1歳頃の初回手術後、18歳に至るまでその伸長機能は発揮されると推察する。
- ② 非臨床試験結果（ゼラチンの分解、PLLAの分解、及び組織再生）を以下に示し、これらをまとめた概念図を図2に示す。

動物血管壁埋植試験より、埋植から[REDACTED]週間後には、本品全体が組織（主に内皮細胞（endothelial cells）及びコラーゲン線維（Collagen fiber））で覆われ、ゼラチンは[REDACTED]により徐々に分解され、[REDACTED]週間後には大幅に減少することが確認された。PLLAの分解については、*in vitro*分解性試験及び動物血管壁長期埋植試験から、非特異的な加水分解により[REDACTED]年以上かけて分解されることが示された。

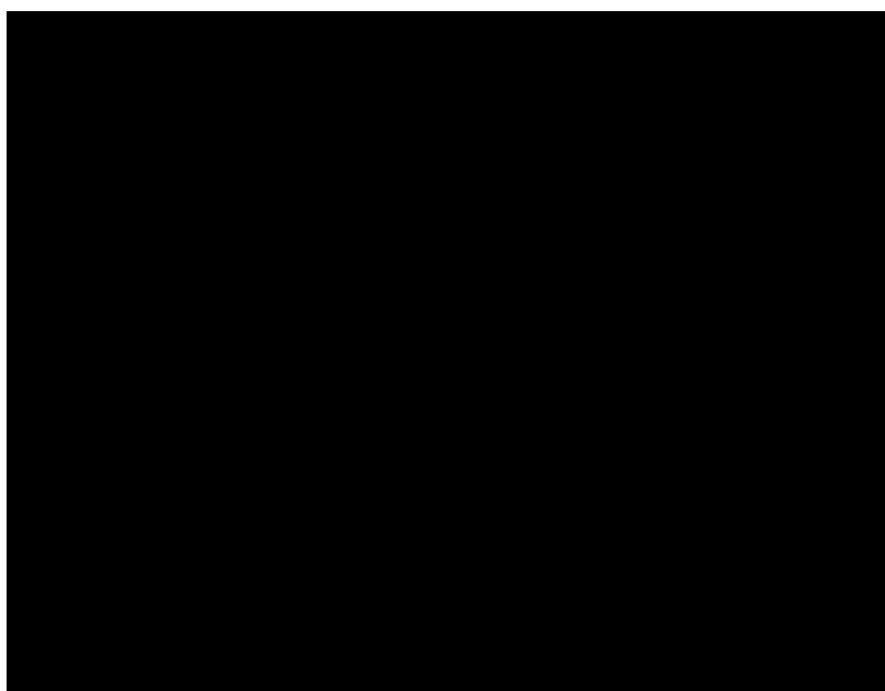


図2 非臨床試験結果のまとめ（概念図）

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、臨床試験において登録のなかった大動脈への使用については、適切な使用者及び実施施設の選定、適正使用指針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 2 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、本品の臨床成績は限られていることから、臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価するとともに、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、使用成績調査の実施を指示した。なお、臨床試験において登録のなかった大動脈への使用については全例を対象とすることとし、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 3 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 6 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、詳細な手技上の留意点等について情報提供を行うことで既承認品と同等に有効かつ安全に使用可能であることから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (4) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第 17 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、本品の特性を理解した上で使用する必要があるため、添付文書をはじめ、適正使用指針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〉

JIS T 14971「医療機器 - リスクマネジメントの医療機器への適用」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、上述のハ項「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の実施状況、エチレンオキサイド滅菌の残留物、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、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 OFT-G1-301 試験（以下「本治験」という。）の試験成績が提出された。

本治験は、先天性心疾患で心臓修復術を受け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て国内 6 施設で実施され、被験者 34 例に本品が使用された。本治験の概要を表 2 に示す。

表 2 本治験の概要

項目	概要
目的	先天性心疾患で心臓修復手術を受ける患者を対象として、心・血管修復パッチ OFT-G1 の安全性及び有効性を評価すること
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
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を被験者とした。 (1) 開胸手術が必要な先天性心疾患患者 (2) 下記のいずれかの術式を施行予定の患者 1) 心房中隔欠損閉鎖術 2) 心室中隔欠損閉鎖術* 3) 右室流出路形成術 4) 肺動脈形成術 5) 大動脈形成術 *ただし、Cohort 1 では心室中隔欠損閉鎖術を単独で施行予定の患者のみとした (3) 本品を心臓の中隔、外壁、血管壁のいずれかに、補綴する部位を少なくとも一つ以上有する患者 (4) 本人又は代諾者より文書による同意が得られる患者
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は被験者から除外した。 (1) 術前の除外基準 1) 緊急手術が必要な患者 2) 手術難易度を示す Aristotle Score ¹⁰ がレベル 4 に該当する術式が必要な患者 3) 手術リスクを有意に高める非心臓疾患、あるいは、余命 6 か月未満と予測される重大な非心臓疾患、又は、進行性の非心臓疾患（肝不全、腎不全、癌等）に罹患した患者 4) 体重が 3 kg 未満の患者 5) 凝固系検査の値に異常（各施設での基準値を逸脱する値）があり、かつ、治験責任医師又は治験分担医師（以下「治験担当医師」という。）が本治験への参加を不適格と判断した患者 6) 血小板減少症、貧血、白血病等の血液疾患があり、かつ、治験担当医師が本治験への参加を不適格と判断した患者 7) 家族性不整脈（ブルガダ症候群、LQT 症候群等）と診断された患者

	<p>8) 術前検査の ECG 診断上で不整脈が認められ、かつ、治験担当医師が本治験への参加を不適格と判断した患者</p> <p>9) 活動性の全身性感染症のある患者</p> <p>10) 同意取得前 3 か月以内に手術歴のある患者 ただし、以下に該当する場合は、この限りではない。 -先天性心疾患に対する先行手術を受けた場合 -全身に対する侵襲が大きくなり、かつ、術後の経過が臨床的に問題ないと治験担当医師が判断した場合</p> <p>11) 同意取得後 3 か月以内に本治験に関わる手術以外の手術を受ける予定がある患者 ただし、以下に該当する場合は、この限りではない。 -全身に対する侵襲が大きくなり、かつ、治験担当医師が本治験への参加に問題ないと判断した場合</p> <p>12) 同意取得前 3 か月以内に他の治験に参加した患者、又は、現在参加している患者、若しくは、今後 1 年以内に他の治験への参加が予定される患者</p> <p>13) 下記薬剤等に対してアレルギーや過敏症の既往がある患者 -造影剤 -抗凝固薬、抗血小板薬 -ブタ由来製品</p> <p>14) 同意取得時に妊娠、又は、授乳している患者、同意取得日以降、術後 1 年間まで避妊を遵守できない患者</p> <p>15) その他、治験担当医師が本治験への参加を不適格と判断した患者</p> <p>(2) 術中の除外基準</p> <p>1) 埋植予定部位に局所感染を有する患者</p> <p>2) その他、術中に治験担当医師が本治験の実施に不適当と判断した患者</p>
症例数	<p>計画時 30 例（「肺動脈形成術又は/及び右室流出路形成術が施行された被験者」が 6 割以上となるように登録する）</p> <p>同意取得例 36 例</p> <p>解析時 有効性[最大の解析対象集団（FAS）]: 34 例 有効性[治験実施計画書適合集団（PPS）]: 34 例 安全性: 34 例</p>
主要評価項目	<p>術後 1 年での手術成功の割合</p> <p>手術成功の定義： 被験者ごとに以下の何れにも該当しなかった場合、手術成功と定義する。 ・本品による不具合が原因となる死亡がないこと ・本品による不具合が原因となる再手術、又は埋植部に対する再治療介入*の必要がないこと</p> <p>*以下を参考に判断する。 ・本品の不具合が原因となる再手術:本品を右室流出路拡大パッチとして補綴し、同時にゴアテックスによる弁尖設置を行った場合に、ゴアテックス弁尖が原因となる肺動脈弁逆流などによる再手術は含めない。ただし、本品の強度低下により、血管や弁の基部の形状、構造が崩れ、それが弁機能不全に繋がったと推定される場合には、不成功と判断する。 ・本品の不具合が原因となる埋植部に対する再治療介入：薬物治療は含めない。</p>
副次評価項目	<p>(1) 心臓超音波検査による遺残病変の有無</p> <p>1) 遺残病変の有無 遺残病変の有無の定義：治験機器を埋植した部位において、以下の場合に遺残病変「無」と判断する。 ・遺残病変の項目がすべて「無」となった場合 ・遺残病変の項目のうちStructural leak*、Residual leak**のいずれか一方、又は両方とも「有」であるが、追加の止血処置が「無」で、かつ臨床的に意味のない所見と判断され、さらに残りの項目がすべて「無」となった場合 *本品の物性に起因する病変であり、埋植後の亀裂及び破裂等による遺残短絡や漏血</p>

	<p>***埋植された材料の種類に関係なく手術手技に起因する病変であり、本品と患者の組織に生じる隙間からの遺残短絡や漏血</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) 埋植部位の漏血 3) 再狭窄回避率 4) 心臓超音波検査の M モード法による心機能評価 <ol style="list-style-type: none"> (2) 本品による不具合が原因となる再手術又は埋植部に対する再治療介入の有無 (3) 手術時間、術中出血量、術中輸血量 (4) 再治療介入の有無 (5) 操作性、有用性 (6) 有害事象等
観察期間	3年
治験実施施設	6施設
治験期間	2019年5月～2024年2月

類似医療機器との同等性を確認することにより本品の有効性及び安全性を評価するという本治験の目的を踏まえ、主要評価項目は「術後1年での手術成功の割合」と設定された。達成基準は類似医療機器の成績から、90%信頼区間の下限値が閾値■%を上回ることで設定された。なお、すべての術式は網羅できないことから、心房中隔欠損症修復術やファロー四徴症修復術（肺動脈部分）等の低圧系と心室中隔欠損症修復術等の高圧系の双方の術式が組み入れられるよう計画された。手技の新規性はないことから、Roll-in 症例は設けられなかったが、本治験が First in Human 試験（FIH 試験）であることを踏まえ、安全性を確認しながら進められた。Cohort 1 として、本品を心室中隔欠損閉鎖術の単独施行とし、第1例目の■か月の安全性評価項目の結果を確認後、治験責任医師は2例目以降の使用の可否を判断し継続した。Cohort 1 の ■、効果安全性評価委員会（Data Monitoring Committee : 以下「DMC」という。）において ■安全性上の懸念がないことが確認され、Cohort 2 へ移行した。

本治験の解析集団について図3に示す。同意を取得した36例のうち、術中の術式変更のため本品を使用しなかった2例を除いた34例に本品を使用して心臓修復術が実施された。そのうち、治験実施計画書から逸脱した被験者は10例であった。その内訳は、同意取得に関する逸脱1例、検査及び観察に関する逸脱2例、治験実施手順に関する逸脱8例を認めたが、治験実施計画書からの重大な逸脱ではなく、FAS、PPS 及び安全性解析集団から除外されなかった。

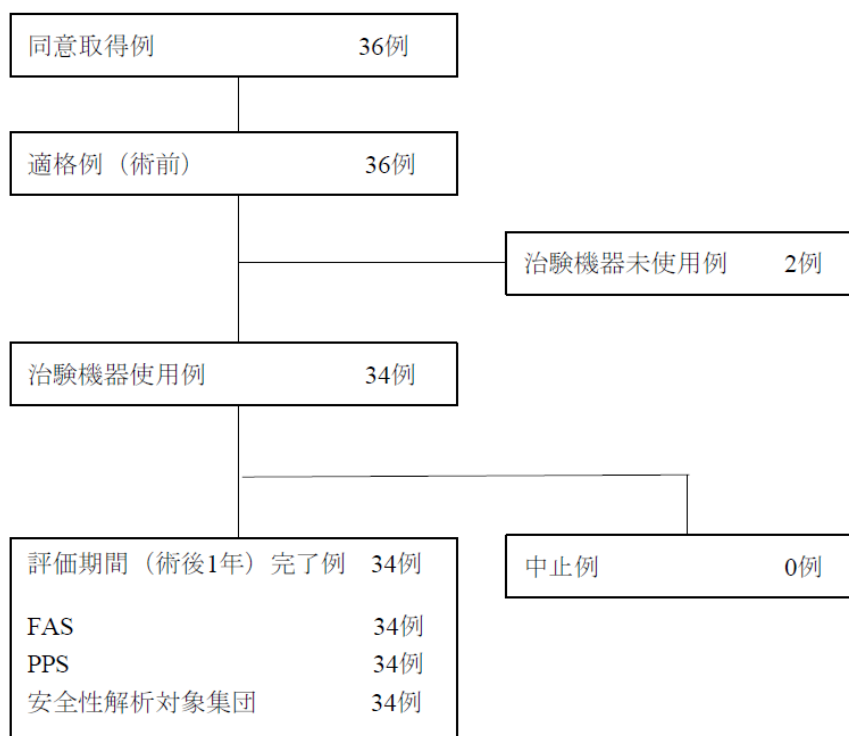


図3 解析集団の内訳

(1) 患者背景

解析集団における人口統計学的特性及びベースライン特性を表3に示す。被験者34例の年齢中央値（最小～最大）は1.5歳（0～59歳）であり、1歳未満の被験者8例のうち、月齢4、8、9か月がそれぞれ1例、10か月が2例、11か月が3例であった。

施行された術式は、心房中隔欠損修復術17.6%（6/34例）、心室中隔欠損修復術11.8%（4/34例）、肺動脈形成術58.8%（20/34例）、右室流出路形成術26.5%（9/34例）であり、大動脈形成術が施行された症例はなかった。肺動脈形成術又は/及び右室流出路形成術が施行された被験者を合計すると70.6%（24/34例）であり、術式が心房中隔欠損閉鎖術及び心室中隔欠損閉鎖術に偏らないよう治験実施計画書に定めた「試験全体で肺動脈形成術又は/及び右室流出路形成術に本品を使用した被験者が全体の6割以上となる」を達成した。複数の術式に本品が使用された被験者は「右室流出路形成術、肺動脈形成術」の組合せで、14.7%（5/34例）であった。手術の難易度を示すAristotle Scoreレベルでは、レベル1が■%（■/34例）、レベル2が■%（■/34例）、レベル3が■%（■/34例）であった。肺動脈弁再建術として肺動脈弁置換術または肺動脈弁形成術を施行された患者は、83.3%（10/12例）であった。なお、本治験では、埋植予定部位を低圧系と高圧系に大別し、それらに埋植する術式を選択基準に設定していた。心房中隔欠損症修復術やファロー四徴症修復術（肺動脈部分）等の低圧系に30例、心室中隔欠損症修復術等の高圧系に4例埋植され、当初の計画のとおり、低圧系及び高圧系の両方に使用された。

表3 人口統計学的特性及びベースライン特性 (N=34)

患者背景及びベースライン特性	
年齢 (歳) 平均±標準偏差 (中央値) 最小値、最大値	9.1±14.6 (1.5) 0, 59
年齢 (歳), N(%) <1 1≦、<2 2≦、<6 6≦、<18 18≦	8 (23.5) 9 (26.5) 6 (17.6) 4 (11.8) 7 (20.6)
身長 (cm) 平均±標準偏差 (中央値) 最小値、最大値	102.39±38.96 (80.30) 51, 171
体重 (kg) 平均±標準偏差 (中央値) 最小値、最大値	21.33±19.56 (11.10) 5, 61
体重 (kg), N(%) <3 3≦、<10 10≦、<20 20≦、<50 50≦	0 (0.0) 16 (47.1) 8 (23.5) 4 (11.8) 6 (17.6)
性別, N(%) 男性 女性	20 (58.8) 14 (41.2)
原疾患, N(%) 心房中隔欠損症 心室中隔欠損症 肺動脈閉鎖症 肺動脈弁狭窄症 ファロー四徴症 動脈管開存症 その他	4 (11.8) 3 (8.8) 2 (5.9) 0 (0.0) 10 (29.4) 0 (0.0) 15 (44.1)
Aristotle Score レベル, N(%) 1 2 3	2 (5.9) 18 (52.9) 14 (41.2)
手術回数, N(%) 初回手術 再手術	16 (47.1) 18 (52.9)
埋植部位, N(%) 心室中隔 心房中隔 大動脈 肺動脈 右室流出路形成術 心内中隔欠損閉鎖 (心室中隔+心房中隔) 心血管外壁拡大 (肺動脈+右室流出路)	4 (11.8) 6 (17.6) 0 (0.0) 17 (50.0) 12 (35.3) 10 (29.4) 24 (70.6)
術式, N(%) 心房中隔欠損閉鎖術 心室中隔欠損閉鎖術 肺動脈形成術 大動脈形成術 右室流出路形成術 肺動脈形成術、右室流出路形成術	6 (17.6) 4 (11.8) 20 (58.8) 0 (0.0) 9 (26.5) 24 (70.6)

患者背景及びベースライン特性	
肺動脈弁再建, N(%)	
有	12 (35.3)
無	22 (64.7)
肺動脈弁再建の術式, N(%)	
肺動脈弁置換術又は肺動脈弁形成術	10 (29.4)
右室流出路形成術	1 (2.9)
交連切開	1 (2.9)
肺動脈弁再建に使用した材料, N(%)	
無	1 (2.9)
Mosaic 25 mm ^{a)}	5 (14.7)
INSPIRIS 25 mm ^{b)}	2 (5.9)
Yamagishi conduit 20 mm	2 (5.9)
Yamagishi conduit 18 mm	1 (2.9)
0.1 mm ePTFE Patch	1 (2.9)
術中の輸血, N(%)	
有	27 (79.4)
無	7 (20.6)
遺残病変, N(%)	
有	11 (32.4)
無	7 (20.6)
遺残病変 (カテゴリ) , N(%)	
表面の肥厚	0 (0.0)
血栓形成	0 (0.0)
石灰化	0 (0.0)
再狭窄	6 (17.6)
Baffle leak 閉鎖	1 (2.9)
遺残心室中隔欠損	1 (2.9)
肺動脈弁逆流	3 (8.8)
拡大変形又は瘤、及び肺動脈弁逆流	1 (2.9)
ドレナージ期間 ^{c)} (日)	
平均±標準偏差 (中央値)	3.5 ±1.7 (3.0)
最小値、最大値	2, 11
入院期間 ^{d)} (日)	
平均±標準偏差 (中央値)	19.1±10.6 (16.5)
最小値、最大値	8, 52

a) 「モザイク生体弁」(承認番号: 21100BZY00508000)

b) 「インスピリス RESILIA 大動脈弁」(承認番号: 22900BZX00053000)

c) ドレナージ期間 = ドレナージ終了日 - ドレナージ開始日

d) 入院期間 = 退院日 - 手術日

(2) 本品の使用状況

被験者34例における本品の使用面積 [$\pi \times (\text{長軸 mm}/2) \times (\text{短軸 mm}/2)$] (平均値±標準偏差) は $821.27 \pm 920.03 \text{ mm}^2$ であり、埋植部位ごとの使用面積 (平均値±標準偏差) は、心室中隔で $90.28 \pm 15.03 \text{ mm}^2$ 、心房中隔で $536.68 \pm 512.23 \text{ mm}^2$ 、肺動脈で $407.05 \pm 379.11 \text{ mm}^2$ 、右室流出路で $1451.86 \pm 1221.06 \text{ mm}^2$ であった (表4)。

表 4 本品の使用面積（埋植部位別）

埋植部位	N	使用面積 ^{a)}
		平均±標準偏差（中央値） 最小値、最大値
全体	34	821.27±920.03 (562.85) 78.5, 3925.0
(埋植部位別)		
心室中隔	4	90.28±15.03 (86.35) 78.5, 109.9
心房中隔	6	536.68±512.23 (411.73) 91.8, 1413.0
大動脈	0	-
肺動脈	17 ^{b)}	407.05±379.11 (254.34) 153.1, 1648.5
右室流出路	12 ^{b)}	1451.86±1221.06 (1314.88) 212.0, 3925.0

a) 治験機器の使用面積 = $\pi \times (\text{長軸(mm)}/2) \times (\text{短軸(mm)}/2)$

b) 両方の部位に埋植された被験者を含む

(3) 手技状況

埋植部位は、心室中隔が11.8%（4/34例）4箇所、心房中隔が17.6%（6/34例）7箇所、肺動脈が50.0%（17/34例）18箇所、右室流出路が35.3%（12/34例）12箇所の合計41箇所であり、大動脈には使用されなかった。

(4) 本品以外のパッチの併用

本治験では、本品以外のパッチの併用が、使用目的を限定して認められていた。併用を認められていたゴアテックスEPTFEパッチIIを使用した被験者は47.1%（16/34例）であり、その使用目的は心室又は心房中隔欠損部位の補綴が29.4%（10/34例）と最も多く、その他、心膜の補綴の目的14.7%（5/34例）、癒着防止の目的8.8%（3/34例）で併用された。

(5) 試験結果

1) 主要評価項目

主要評価項目「術後1年での手術成功の割合」は、点推定値100%（34/34例）であり、90%信頼区間は91.6～100.0%であった。信頼区間の下限値である91.6%は、事前に設定した閾値■%を上回り、本品の性能目標を達成した。また、95%信頼区間は89.7～100.0%であり、信頼区間の下限値である89.7%は事前に設定した閾値■%を上回った。

2) 副次的評価項目

① 心臓超音波検査による遺残病変の有無

i) 遺残病変の有無

各検査時点の全埋植部位について、7項目（表面の肥厚、血栓形成、Structural leak、Residual leak、石灰化、再狭窄、拡大変形又は瘤）に関する心臓超音波検査結果を治験担当医師が確認し、遺残病変の有無を評価した。その結果、右室流出路に本品が埋植された被験者1例に「再狭窄」が術後6か月及び1年で認められ、遺残病変「有」と判定された。

ii) 埋植部位の漏血

Residual leakが3例で認められ、その程度は4段階評価（1. severe、2. moderate、3. mild、4. trivial）のうちすべてtrivialと判断された。いずれの漏血に対しても追加処置は実施されず、臨床的な意味のある所見と判断された漏血はなかった。なお、臨床的な意味はないと判断した理由として、2例は「循環動態に変動がない」、1例は「心不全症状がない」と報告された。

iii) 再狭窄回避率

心臓超音波検査の検査時点（退院時、術後3か月、術後6か月、及び術後1年）の再狭窄回避率（再狭窄しなかった箇所/血管に埋植した部位の全数×100）を算出した。各検査時点での再狭窄回避率は、それぞれ100.0%（30/30箇所）、100.0%（30/30箇所）、96.7%（29/30箇所）、及び96.7%（29/30箇所）であった。

術後6か月及び1年で確認された狭窄は、事前に0.1 mmのゴアテックスEPTFEパッチIIによる1弁を本品に設置し、1弁付き右室流出路パッチとして、肺動脈（右室流出路を含む）に埋植された被験者の埋植部以遠の主肺動脈で発生した。狭窄の程度は、軽度と判断され、追加処置は実施されず、本品を使用しなくても生じた可能性があるため、本品との関係は不明な狭窄と報告された。

iv) 心臓超音波検査の M モード法による心機能評価

左室内径短絡率（FS）を算出し心機能評価を行うことを目的に M モード法による超音波検査を行い、特筆する変化はなかった。

② 本品による不具合が原因となる再手術又は埋植部に対する再治療介入の有無

被験者 34 例のうち 1 例で本品埋植部付近に対する再手術及び再治療介入が実施されたが、当該症例は併用した人工血管が短く自己肺動脈にひきつれが生じたことが主因であったため、本品による不具合が原因となる再手術又は再治療介入を実施した被験者はいないと判断された。

③ 手術時間、術中出血量、術中輸血量

本品を使用した被験者 34 例の手術時間（平均値±標準偏差）は 358.7±184.6 min、術中出血量は 312.5±440.6 mL、術中輸血量は赤血球、血漿、血小板、及び全血でそれぞれ 372.3±396.7 mL、402.4±490.0 mL、201.1±187.2 mL、及び 480.0 mL であった。本治験の埋植部位、術式を踏まえ、特筆すべきことはなかった。

術中に輸血された被験者は27例であった。無輸血の被験者における本品埋植部位は、心内中隔4例、及び心血管外壁3例であり、心血管外壁3例はいずれも肺動脈弁置換術を実施した成人の被験者であった。

埋植部位ごとの部分集団解析では、右室流出路、肺動脈、心房中隔、心室中隔の順で手術時間は長く、術中出血量についても同様であった。また心血管外壁（肺動脈、右室流出路）に埋植した被験者は、心内中隔（心房中隔及び心室中隔）に埋植した被験者より、手術時間は長く、術中出血量も多かった。

手術回数ごと（原疾患に対し初回、又は2回以上の手術）の部分集団解析では、原疾患に対し2回以上の手術を実施した被験者は、初回手術の被験者より、手術時間は長く、術中出血量も多かった。

④ 再開胸止血術の有無

被験者34例中1例で再開胸止血術が実施されたが、原疾患に対する手術時の癒着剥離により生じた気胸修復、止血及び血種除去のためであり、本品による不具合が原因ではないと判断された。

⑤ 操作性、有用性

操作性の5項目〔切りやすさ、針や糸の通りの良さ、ほつれにくさ、フィッティング（組織とのなじみ具合）、及び埋植後の漏血の程度〕、及び有用性の2項目（満足度及び推奨度）のパラメータについて、集計した。

i) 操作性

操作性の各パラメータの5（良い）、4（やや良い）、及び3（普通）を合計した結果は、切りやすさ94.1%（32/34例）、針や糸の通りの良さ97.1%（33/34例）、ほつれにくさ91.8%（31/34例）、フィッティング82.4%（28/34例）、及び埋植後の漏血の程度67.6%（23/34例）であった。

ii) 有用性

有用性の満足度は5（良い）及び4（やや良い）を合計すると58.8%（20/34例）、推奨度は5（強く勧める）及び4（勧める）を合計すると64.7%（22/34例）であった。

3) 有害事象等

① 有害事象

本治験で報告された有害事象の状況について表5に示す。治験担当医師が本品との因果関係が否定できない（「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」又は「不明」）と判断した有害事象を「機器関連有害事象」として取り扱った。また、DMCは、客観的な専門家の意見を反映できる独立した組織として、治験担当医師による本品との因果関係の評価結果の妥当性を確認した。

有害事象の発現割合は88.2%（30/34例）であり、「手術日から術後3か月までに発現した有害事象」が76.5%（26/34例）、「術後3か月以降1年まで」が55.9%（19/34例）であった。機器関連有害事象の発現割合は11.8%（4/34例）で、内訳は、「肺動脈狭窄」、「縦隔血種」、「発熱」、及び「処置後出血」が各2.9%（1/34例）であり、すべて術後3か月以内に発現した。

重篤な有害事象の発現割合は 14.7% (5/34 例) であり、「手術日から術後 3 か月までに発生した重篤な有害事象」が 11.8% (4/34 例) であり、「術後 3 か月以降 1 年まで」が 2.9% (1/34 例) であった。内訳は「上気道感染」、「心房頻脈」、「肺動脈狭窄」、「肺静脈狭窄」、及び「処置後血腫」が各 1 例 (2.9%) であり、死に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。いずれも治験機器との因果関係はなしと判断された。なお、「埋植部位の瘤化」を特に注目すべき有害事象と設定していたが、評価期間中に当該事象は発現しなかった。

表5 有害事象 (N=34)

	術後3か月まで n (%) [m]	術後3か月以降1年まで n (%) [m]	全体 n (%) [m]
すべての有害事象	26 (76.5) [53]	19 (55.9) [39]	30 (88.2) [92]
すべての機器関連有害事象	4 (11.8) [4]	0 (0.0) [0]	4 (11.8) [4]
肺動脈狭窄	1 (2.9) [1]	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]
縦隔血腫	1 (2.9) [1]	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]
発熱	1 (2.9) [1]	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]
処置後出血	1 (2.9) [1]	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]
重篤な有害事象	4 (11.8) [4]	1 (2.9) [1]	5 (14.7) [5]
上気道感染	1 (2.9) [1]	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]
心房頻脈	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]	1 (2.9) [1]
肺動脈狭窄	1 (2.9) [1]	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]
肺静脈狭窄	1 (2.9) [1]	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]
処置後血腫	1 (2.9) [1]	0 (0.0) [0]	1 (2.9) [1]
機器関連有害事象	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

n : 発現被験者数、(発現割合 (Nをもとに算出))、[m : 有害事象の発現件数]

重篤な有害事象のうち肺動脈狭窄が生じた 1 例は、原疾患が三尖弁閉鎖症の症例であり、本品を左肺動脈に使用し、同時に 18 mm 径の PTFE 人工血管を右肺動脈に吻合する Fontan 手術及び肺動脈弁閉鎖術が施行された。術後 6 日に心臓超音波検査で PTFE 人工血管及び本品が埋植された間の左肺動脈狭窄が確認され (術後 18 日に確定診断)、術後 22 日に心臓カテーテルにより左肺動脈狭窄に対する経皮的バルーン血管拡張術が施行された。圧較差は減少したが、拡張不十分で狭窄が残存したため、術後 30 日に狭窄部分を PTFE パッチで拡大する肺動脈形成術が施行された。再手術時の所見から上述の肺動脈狭窄は Fontan 手術で用いた 18 mm 径の PTFE 人工血管が少し短く、自己肺動脈にひきつれが生じたことが主因であり、本品とは関係のない手技的な問題による狭窄と、治験責任医師より判断された。なお、DMC での審議では、本品と再手術及び再治療介入との因果関係について合理的な可能性が明確に示唆されるものではないため、表 6 の判定基準の分類に従い因果関係なしと判断された。

表 6 DMC における因果関係の判定基準

分類	判定基準
1. 因果関係なし	下記に該当しない場合
2. 因果関係あり	本品と有害事象との間の因果関係について、合理的な可能性が明確に示唆されるもの

② 不具合

評価期間中、本品の不具合に関する報告はなかった。

(6) 遠隔期の成績について

本治験では、術後3年までフォローアップが計画されており、2023年1月11日時点で術後2年を経過した症例は100%（34/34例）、術後3年を経過した症例は17.6%（6/34例）であった。

術後1年から3年までの期間で、重篤な有害事象として肺動脈狭窄2例が報告され、うち1例は上述の三尖弁閉鎖症を原疾患にもつ症例で、本品使用部位とは別部位に肺動脈狭窄が生じた症例であることから本品との因果関係はなしと判断され、術後372日に経皮的バルーン血管拡張術を施行し、回復した。

もう1例はファロー四徴症の症例で、本品及び生体弁（XXXXXXXXXX）を使用した右室流出路形成を伴う肺動脈弁置換術が施行され、その際、止血のため追加縫合が多数行われた。術後2年の診察（術後733日）にて、症状はなく心臓超音波検査では遺残病変「無」であったが、移行期医療前の精査を目的に治験実施計画書で定めていない心臓カテーテル検査目的に入院を行った。術後735日に心臓カテーテル検査が実施され、認められた左肺動脈の狭窄に対して経皮的バルーン血管拡張術が施行され、合併症なく拡大し、術後の経過も特に問題なく退院となった。本事象の本品との因果関係は「関連あるかもしれない」、手技との因果関係は「関連あり」と、治験責任医師に判断された。

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて以下のように説明した。

本品の類似医療機器として、ゴアテックス EPTFE パッチ II 及びウシ心のう膜パッチがある。本品との適応部位の比較を表 7 に示す。本品の適応部位である血管壁には、主要ターゲットである肺動脈（主肺動脈から末梢肺動脈）に加え、大動脈が含まれ、心臓外壁には右室流出路が含まれる。また、本品は、小児及び成人先天性心疾患患者（ただし、心膜を除く）への使用に限定する予定である。

表7 類似医療機器との適応部位の比較

	本品	ゴアテックス EPTFE パッチ II	ウシ心のう膜パッチ
使用目的又は効果	先天性心疾患の外科手術における血流の修正、血液流路の確保及び周辺組織の構築・再建に用いる。	心臓中隔及び外壁、又は心膜補填として用いる。脳硬膜補填及び代用、又は脳表面と硬膜などの皮下組織との癒着防止用として用いる。ただし、心臓修復用パッチは、心臓中隔及び外壁としてのみ用いること。	次の部位の修復又は手技に使用する。 ・心房中隔欠損 ・心室中隔欠損 ・大腿動脈 ・大腿静脈 ・右心室流路 ・僧房弁輪形成術 ・心膜閉鎖
適応部位 先天性心疾患に対する適応部位	<u>心臓中隔</u> <u>心臓外壁</u> 血管壁	<u>心臓中隔</u> <u>心臓外壁</u> 心膜	<u>心臓中隔</u> <u>右心室流路</u> 心膜
先天性心疾患以外の適応部位	(なし)	脳硬膜	大腿動脈 大腿静脈 僧房弁輪形成術

※下線は類似医療機器と同じ適応部位を示す

表7の記載のとおり、本品は先天性心疾患に対する適応について、外科手術に用いられる既存パッチと、心膜の補綴を除き、同様である。本治験では、類似医療機器と同等の臨床成績であることを確認し、本品特有の有害事象の発現がない、もしくは臨床上許容可能であることを示している。本品は、その形状及び構造（原材料を含む）から、身体の成長を阻害せず追従可能であり、生体の血管壁を構成する細胞及び成分から成り、栄養血管を伴う組織の形成が非臨床試験で確認されている。

総合機構は、申請者が本品の適応を開発コンセプトに沿って先天性心疾患に対する心臓中隔、心臓外壁及び血管壁とすることについて、既承認品の範囲内の適応であり、特段の問題はないと考える。また、既存パッチ等が用いられている先天性心疾患以外の外傷や、心室瘤、大動脈解離、弁尖、左室自由壁等を本品の適応に含めないことについても、特段の異論はないと考える。

一方で、材料が劣化しにくく、内膜過剰増生を惹起せずに生体血管が有している機能と遜色のない状態に修復され、かつ、組織の成長とともに伸長する特性を有するという本品の開発コンセプトについては、1) 非臨床試験の結果は示されているが、動物試験の結果を完全にヒトへ外挿することは困難であること、2) 臨床試験という限られた期間での評価は困難であることから、成長に伴う伸長性、石灰化を含む材料劣化の抑制、内膜過剰増生による狭窄の回避という特有のメリットについて十分評価されていない。したがって、現時点での評価からは、本品の臨床的位置づけは、先天性心疾患に対して既存パッチと同等に用いられるパッチとして評価することが妥当と判断する。一方、本品の開発コンセプトについては、引き続き実臨床で長期データを収集していくことが重要と考える。

(2) 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) 試験デザインの妥当性について

本治験により本品の有効性及び安全性を評価可能であると考えた根拠、並びに主要評価項目及び性能目標の妥当性について、申請者は以下のように説明した。

本治験は本品をヒトに初めて使用する臨床試験であり、更に本品は手術時に使用する埋込み型の治験機器であること、及び治験の実施可能性から、非盲検、単群での実施が適切と判断した。

主要評価項目は、「術後1年での手術成功の割合」と設定した。その根拠は、本品の適応となる先天性心疾患は、多くの構造異常を含んでおり、その組合せも複雑で、一部の疾患を除き、多数の症例数を対象とした長期予後に関する分析結果は少ない。また、術後遠隔期の合併症の発生頻度について、明確なエビデンスはない¹¹。本品の埋植後、安全性を担保しながら、本品により再建、修復された部位が維持されることで、術後遠隔期に発生する死亡や再手術などを回避することが本品の臨床的な意義である。さらに、本品が非生分解性と生分解性の素材を組み合わせた機器であることから、本品の吸収反応等による組織反応性が安定し、長期的な有効性及び安全性が予測できる期間として術後1年を設定した。本治験における成功の基準として、本品の有効性及び安全性が評価可能な複合的エンドポイントとして術後1年での手術成功の割合を設定することは妥当と判断した。

一方、先天性心疾患の手術治療では、根治性の高い一部の軽症疾患を除いて、小児期から成人期に至るまでは特に慎重な経過観察及び専門施設での治療が必要とされており¹¹、通常診療では、長期間のフォローアップを行っているとの専門医の見解を得ている。本品のPLLA系の吸収期間は [redacted] 術後3年までをフォローすることとした。

本治験は非盲検、非対照試験であるが、本治験が対象とする難易度の手術・観察期間に限定すると、 [redacted] 統計学的に示すことは困難である。したがって、治験の実施可能性を踏まえて検討し、既存品の臨床成績等を参考にして症例数を算出した。本品の期待成功割合については、 [redacted] [redacted] との報告¹²を踏まえ、本品はこれと同等又はそれ以上と仮定し、 [redacted] %と設定した。また、 [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] %、 [redacted]
[redacted] 例 [redacted]
[redacted] 例と設定した。

なお、既存品に対する臨床ニーズや要求される性能を精査する目的で、日本小児循環器学会の協力を得て、心臓血管外科医及び小児循環器内科医を対象としたwebアンケートを実施した(2020年2~3月)。その結果、右室流出路から肺動脈領域の拡大再建での再治療介入回避率(再手術、

本治験結果と比較考察することを目的として、国内の先天性心疾患の手術成績について、本治験と同様の術式で、かつパッチに着目した実臨床での手術成績を網羅的に調査した結果、最終的に主に肺動脈にパッチを埋植した際の成績を示す 5 報が抽出された。当該 5 報の報告に対し、本治験の主要評価項目である「死亡、再手術、再治療介入の有無」に合わせて「再治療介入回避率」を算出したところ、観察期間は本治験と一致しないものの、結果は 95.6%、70.0%、85.4%、88.0%、96.5%であった¹⁴⁻¹⁸。海外での報告に対しても国内と同様に調査した結果、本邦で使用されているウシ心のう膜の他に、CardioCel、PhotoFix、CorMatrix、ホモグラフト、ウマ心のう膜パッチといった本邦では使用されていない製品も含まれていたが、国内と同様の成績であった¹⁹⁻²⁷。

以上のことから、本品の有効性及び安全性は示されたと考える。

総合機構は、主要評価項目「術後 1 年での手術成功の割合」の結果に関連して、術後 6 日に重篤な肺動脈狭窄が生じた症例について、本品との因果関係の有無に関する詳細な説明を申請者に求めた。

申請者は、治験責任医師が記した絵図及び再手術時の所見から、肺動脈狭窄は Fontan 手術で用いた 18 mm 径の PTFE 人工血管の長さが少し短く、自己肺動脈にひきつれが生じたことが主因であり、本品とは関係のない手技的な問題による狭窄である旨説明した。

総合機構は、申請者の説明を妥当であると判断した。

また、総合機構は、術後 735 日に肺動脈狭窄に対して経皮的バルーン拡張術が実施された症例について、止血のため追加縫合が多数行われたことが原因で手技との因果関係ありと判断されたことから、出血の詳細、本品の安全性及び取扱いについてどのような注意が必要か、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本治験において、出血や止血に対する確認操作は、ほとんどの場合、被験者の臓器を鉗子で掴み、術者側に牽引し、奥側を覗き込むように操作されていたが、当該症例は本品の表面を鉗子で掴み、手前側に牽引する操作によってゼラチン膜が損傷したことが原因であった。当該出血に対しては、縫合糸単独または自己心膜を縫合部の補強に用いた縫合を追加し、フィブリン糊の塗布及び圧迫により止血された。本品と既存パッチの取扱いの差異等について、本治験の医学専門家及び治験責任医師らは、既存パッチと同様の手技で使用可能であるものの、慎重な操作は当然ながら必要であり、本品の特性等を正しく理解した上で、手技経験を積み使いにくさなどを感じることはないと述べていた。そのため、後述する製造販売後安全対策を行うことでリスクへの対処は可能と考える。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、後述する製造販売後安全対策を行うことで、既存パッチとの操作上の差分は受入れ可能と判断した。

以上を踏まえ、本品の有効性及び安全性については、既存パッチと同等の製品であることを評価するために事前に設定していた性能目標を達成していること、及び本品と関連のある特筆すべ

き安全性事象がないことから、本品の臨床的有効性及び安全性は許容可能と判断した。ただし、症例数は限定的であり、かつ後述する高圧系の大動脈への使用症例がなかった点を踏まえ、市販後の安全対策については慎重な判断が必要と考える。

(3) 市販後のリスク低減化措置について

1) 大動脈に本品を使用することの有効性及び安全性について

本治験における埋植部位は、心室中隔が 11.8% (4/34 例) 4 箇所、心房中隔が 17.6% (6/34 例) 7 箇所、肺動脈が 50.0% (17/34 例) 18 箇所、右室流出路が 35.3% (12/34 例) 12 箇所、大動脈については組入れがなかった。漏血等が生じた場合に心室中隔よりも大動脈の方がリスクが高いと考えられること、差圧を考慮すると心室中隔より大動脈の方が高圧であることから、大動脈を適応に含めることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

- ・ 大動脈の症例は少なく、治験症例数からは大動脈の組入れがない可能性は事前に想定されていた。
- ・ 漏血については、ISO 7198 : 2016 (Cardiovascular implants and extracorporeal systems – Vascular prostheses – Tubular vascular grafts and vascular patches) に規定される 16 kPa (120 mmHg) の試験圧力で、本品の漏水量は ■ g/min であり、合格基準である ■ g/min を満たしていた。大動脈へ適用可能な人工血管である「トリプレックス」(承認番号: 21900BZY00013000) の同試験での基準値は <1.0 mL/cm²/min であり、これは本品の透水性試験で使用した試験機に換算すると ■ g/min であることから、本品の漏水量はトリプレックスの基準値より少ないことを示している。
- ・ イヌを用いた動物血管壁埋植試験及び動物血管壁長期埋植試験では胸部下行大動脈に本品を埋植し、高圧に耐えきれない場合に発生すると考えられる形態的異常(破裂、瘤化等)は埋植後 ■、■、■年において認められていない。また、埋植後 ■、■年の本品埋植部位の組織片に、生理学的条件下における ■ の負荷を機械的にかけた場合も埋植部位の破断はなく、自己動脈壁より高い応力を有していた。
- ・ 本治験において大動脈埋植例はなかったが、比較的圧の高い血管壁への埋植例があった。当該症例は、肺動脈圧が高いとされる主要体肺側副血行路 (MAPCA) を合併した肺動脈閉鎖症の症例で、本品を肺動脈形成に使用し、肺動脈圧は大動脈圧の7割程度であった。術時の出血について治験実施医師が気になる点はなく、本品埋植部位の安全性を懸念する有害事象は生じなかった。
- ・ 動物試験はこれまで計 ■ 頭に対して実施しているが、そのうち ■ 頭には本品よりも編み目が密な試作品が使用され、本品を用いたのは ■ 頭であった。■ 頭のうち、下行大動脈に本品を埋植したのは、埋植中の ■ 例を含む ■ 頭で、最長 ■ 年の観察期間において、いずれも瘤化、破裂は確認されていない。
- ・ 参考資料のイヌ下大静脈の埋植例ではあるが、手技上発生する狭窄に対して、埋植後 ■ か月及び ■ か月にバルーン拡張術を行い、処置の成功とその後の飼育期間において異常がないこ

とを確認している。

- ・ 経時的な組織観察の結果から、以下のように下行大動脈における本品埋植部位での *in situ tissue regeneration* の経時変化が示されている (図4) ^{28,29}。
 - 埋植早期は一般的な線維性組織による反応が認められる (炎症性細胞の集積がないことが特徴)。
 - 埋植後 1 か月までにコーティングされた架橋ゼラチンが緩徐に消失し、繊維間に自己組織の貫通が生じる (この時点で内皮細胞による内腔の被覆が完成する)。
 - PLLA 系の消失にあわせ、残存 PET 系の間隙は経時的に拡大し、血管栄養血管 (vasa vasorum) を有する壁貫通組織が形成された (これにより出来上がる内膜組織への栄養供給が確立し、異常肥厚の抑制と PET 系への強固な固着が得られていると考えられる)。
 - 埋植後 1 年から 2 年まで一貫して組織構造は変化なく安定していた。

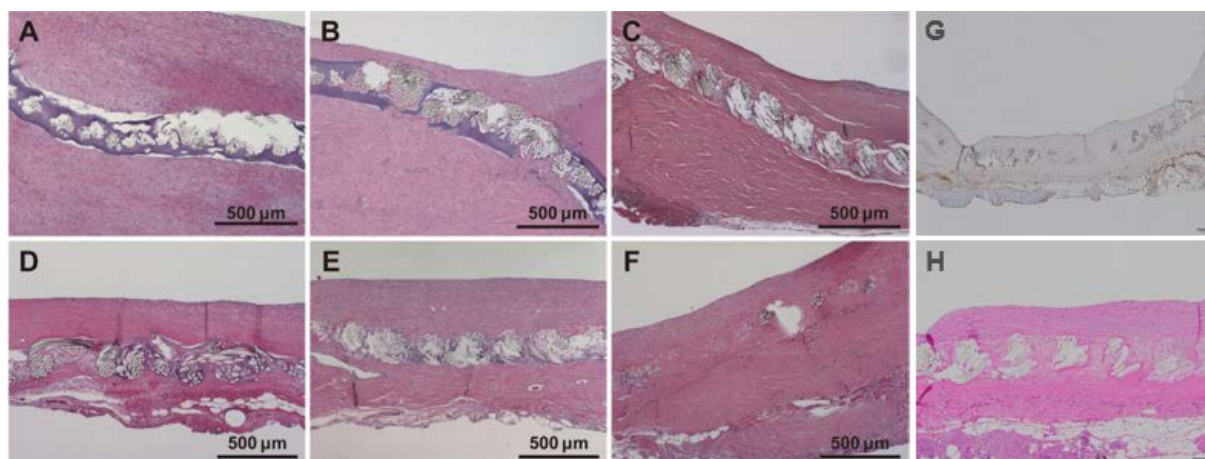


図 4 大動脈壁への埋植後の経時変化 (A: 1 か月、B: 3 か月、C: 6 か月、D: 1 年、E: 2 年、F: 3 年、G: vWF 染色)、H: HE 染色。G を除き HE 染色。写真の上側が内腔側)

- ・ 本治験 34 例中、2022 年 11 月 29 日までのフォローアップの間に 2 例に発生した狭窄病変に対し経皮的バルーン血管拡張術が施行されたが、いずれもバルーン血管拡張術は成功し、経過は良好である。



総合機構は、本品の大動脈への適応について、臨床使用のために必要な非臨床評価は揃っており、特段の懸念も認められていないことから、本品の承認にあたり大動脈を適応から除外することはせず、市販後、大動脈については使用施設を限定し、使用成績調査において一定期間の成績を確認したうえで段階的に使用施設を拡大していくことが適切と、専門協議での議論も踏まえ判断した。

2) 異素材と直接縫合した場合の有効性及び安全性について

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、ゴアテックス EPTFE パッチ II 等の異素材と本品を直接縫合した場合の有効性及び安全性に関する以下の点について懸念があると考え、申請者に説明を求めた。

- ① 遠隔期における縫合部の裂け及び出血
- ② 縫い付け方による縫合部の遠隔期強度
- ③ 既存治療よりも早く退縮する可能性
- ④ 自己組織が容易にはがれる可能性
- ⑤ 縫合部に狭窄が生じた場合にバルーン拡張を行う際の安全性

申請者は以下のように回答した。

- ・ 本治験で、本品と異素材を直接縫合した症例は 11/34 例 (32.4%) であり、内訳は、肺動脈拡大に用いた本品に PTFE 人工血管を縫着した 3 例、生体弁カフに本品を直接埋植した 7 例、PTFE0.1 mm を弁尖として本品に縫合した 1 弁付きパッチとして肺動脈形成に使用した 1 例であった。いずれの被験者も 2 年のフォローアップが完了しているが、心臓超音波検査による遺残病変の有無と有害事象の発現状況を踏まえ、本品と異素材を直接縫合した箇所にて特段の問題は生じていない。
- ・ 本品、ゴアテックス EPTFE パッチ II 及びウシ心のう膜パッチの物性（引張強度、縫合糸保持強度、針孔漏れ）は同等であり²⁹、本品と既存材料との直接縫合の際には、本品が既存材料の形状変化をきたすことやその逆は考えにくい。一般的な状況として、縫合の様式（パッチのトリミング、連続縫合、結節縫合等）や縫合糸により仕上がり状況（縫合部の変形や狭窄）が変化する可能性は、本品によらず既存材料でも同様と考える。本品又は既存材料が縫合によって断裂するリスクは、通常の使用で問題になることはないと考えます。
- ・ 本品のメッシュ構造は図 5 のとおりで、右図は   である。異素材との縫合時に限ったことではないが、本品の PLLA 糸部分のみを選択的に縫合するのは困難である。

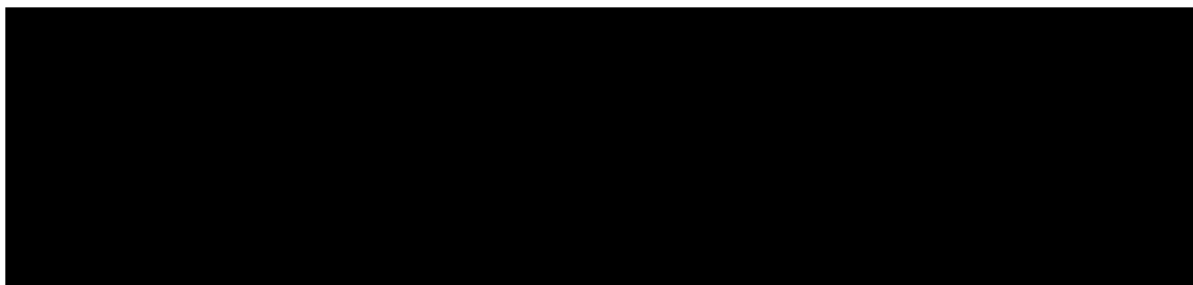


図 5 編物のメッシュ構造の写真（左：通常、中：2 倍、右：4 倍）

- ・ イヌ下行大動脈へのパッチ状の本品埋植において、縫合部の自己血管壁と再生組織との層状の連続的移行が組織学的にも成立していることを認めた。

- ・ 本品によって十分な強度と自己組織修復による典型的な組織学的構造を有する血管壁が形成されるため、本品と既存材料との縫合であったとしても相互作用（本品が既存材料の劣化を促進する、又はその逆）を起こすことは考えにくいと判断する。

総合機構は、異素材と本品を直接縫合した場合の有効性及び安全性について以下のように考える。

イヌ下行大動脈埋植例において、縫合部と自己血管壁と再生組織との層状の連続的移行が組織学的にも成立していることが認められた。また、編み目の細かさから、生分解性の PLLA 系の編み目部分を限定的に縫合することは困難であり、本治験や動物試験においても、縫合方法に起因すると考えられる事象は特段認められていない。そのうえで、治験において、本品と異素材を直接縫合した被験者 11 症例において、当該縫合部に特段の問題が生じていないことから、申請者の説明並びに専門協議での議論を踏まえ、総合機構は、異素材と本品の直接縫合について、適応から除外する必要はないと判断した。一方、治験組入れ症例の長期データについては引き続き情報を収集し、使用成績調査のデータ等においても新たな知見が得られた場合には遅滞なく医療現場に情報提供することが必要と考える。

(4) 製造販売後安全対策について

上述したように、本治験では副次評価項目として、医師の主観による操作性に関する評価が行われ、操作性の各パラメータの 5（良い）、4（やや良い）、及び 3（普通）を合計した結果は、切りやすさ 94.1%（32/34 例）、針や糸の通りの良さ 97.1%（33/34 例）、ほつれにくさ 91.2%（31/34 例）、フィットिंग 82.4%（28/34 例）、及び埋植後の漏血の程度 67.6%（23/34 例）という結果であった。

総合機構は、当該評価結果から、本品の使用上の注意としてトリミング及び運針の調整についてどのように情報提供を行う予定か、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品を導入するにあたり、特別なトレーニングは必要ないと考えており、添付文書による注意喚起を行う予定である。添付文書には、「使用方法等に関連する使用上の注意」欄を設け、裁断時の注意事項、運針時の留意事項を記載し、注意喚起を行う。

各医療施設の製品導入に際しては、使用開始前の医療機関に対する説明会やワークショップの機会を利用して、医師へ情報提供を行う。なお、説明会において情報提供予定の内容等は表8のとおりである。

また、既存パッチと比べて、本品は架橋ゼラチン膜にて成形されているが、既存パッチと同様に、鉗子などで強く把持すると製品が損傷し、その部分から出血する恐れがあり、愛護的に扱う必要があるため、添付文書にてその旨注意喚起することとした。その他、生体組織である自己心膜と比べて外観や質感が似ているものの、自己心膜とは物性（伸展時の抵抗感）が異なり、自己心膜と同じような感覚で運針すると隙間ができる恐れがあるため、自己組織と隙間ができないように運針をするなどの留意が必要である。

表8 医療機関に対する説明内容等

項目	内容
製品紹介	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用目的など添付文書に沿った説明 ・ 治験成績及び治験中に生じたハンドリング*に関する事例の紹介 <p>*ハンドリングについては以下の点を説明する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験中に出血が生じた原因（操作方法等）、出血が起きた時の対処方法 ・ 医学専門家、治験責任医師からの本品使用時のコツや注意点に関するコメント紹介
縫合練習	<ul style="list-style-type: none"> ・ 人工皮膚、針糸、ハサミ、持針器・鉗子・鑷子やピンセット等と本品の見本を用意し、医師がトリミングから縫合までの練習を実施。 ・ デスクサイドの担当者が、医師が心配と感じたところを適宜フォローする。 ・ 敢えて鉗子等でゼラチンを強く挟む、もしくは表面を擦過することで、ゼラチンの控減度合いを体験する。

総合機構は、本品について特別なトレーニングを必要とするほどの既承認品との操作上の差分はないとの申請者の説明は受入れ可能と考えるが、医療機関に対して詳細な留意点等について情報提供を行う必要があると考える。

(5) 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】

先天性心疾患の外科手術における血流の修正、血液流路の確保及び周辺組織の構築・再建に用いる。

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9に示す。

表9 使用成績調査実施計画（案）の概要

項目	内容
対象患者	先天性心疾患の外科手術において血流の修正、血液流路の確保及び周辺組織の構築・再建を行う患者（心室中隔、心房中隔、右室流出路、肺動脈、大動脈のいずれかに本品を縫着する患者）
目標症例数	150 症例（大動脈への使用については全例（少なくとも 10 例以上））
設定根拠	本使用成績調査では、使用実態下での本品の有効性及び安全性を評価するため、主要な解析項目を「術後5年での手術成功の割合」*とした。死亡を含めた再治療介入の発現率は、既存治療法で報告されている再手術率等を参考に、4.0%と設定し、99%以上の確率で少なくとも1件を検出できる症例数、かつ20%の脱落例を考慮して150例とした。 *本品との因果関係が否定できない死亡、再治療介入（再手術、バルーン拡張術）がないこと。薬物療法は再治療介入に含めない。
調査期間	7 年（販売準備期間及び症例登録期間：1 年 6 か月、観察期間：5 年、解析期間：6 か月）
重点調査項目	本品埋植部への再治療介入の有無

製造販売後、大動脈への使用については、使用可能な施設を小児循環器学会が作成する適正使用指針にて設定し、使用成績調査において術後 1 年の成績及び臨床で安全性について一定の見解が得られる 3 年後の成績を加味して、施設拡大の可否を判断することとした。

また、使用成績調査とは別に、追加の同意取得ができた国内治験患者については、術後 5 年までの再治療介入の有無、死亡・重篤な有害事象の発生情報について情報を収集する予定である。さらに、使用成績調査が終了した症例について、関連学会との協力のもと、臨床論文で一般的な指標である術後 10 年までのデータ収集を予定している。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、本品を用いて心臓外科手術を施した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、本治験では登録のなかった大動脈へ使用した場合の有効性及び安全性の情報収集を行い、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た。

なお、大動脈への使用については、非臨床にて評価可能な範囲は網羅しているものの、臨床での使用経験がないことから、使用成績調査契約施設から使用を開始し、実臨床下での安全性について一定の見解が得られる3年後を目途に使用施設の拡大の可否を関連学会と連携して検討するという申請者の説明は受入れ可能と判断した。

以上より、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) 本品の有効性及び安全性、(2) 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) 本品の有効性及び安全性

現時点での臨床成績から、本品は既存パッチと同等の成績が示されており、有効性及び安全性は臨床上許容可能と判断した。材料が劣化しにくく、内膜過剰増生を惹起せずに生体血管が有している機能と遜色のない状態に修復され、かつ、組織の成長とともに伸長する特性を有するという本品の開発コンセプトの評価については、非臨床試験において評価されている部分もあるが、より長期の臨床成績の収集が必要である。使用成績調査での評価の他、関連学会との協力のもと更なる長期成績に関する情報収集等を行い、継続して医療現場に情報提供することが重要と考える。

(2) 製造販売後安全対策

本治験において高圧にさらされる大動脈への使用実績はなかったが、比較的高圧の血管壁への埋植例において安全性を懸念する有害事象は生じなかったこと、また、イヌ下行大動脈埋植例で組織再生が確認されていることも踏まえ、本品の承認にあたり大動脈を適応から外すことは適切ではないと判断した。しかしながら、製造販売後、大動脈への使用については、関連学会との協力により作成された適正使用指針を遵守のうえ、使用施設を限定し、使用成績調査において一定期間の成績を確認したうえで段階的に使用施設を拡大していくことが適切と判断した。

また、本品は本邦において開発された品目であり、その臨床成績は限られ長期成績も少ない。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、再治療介入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。観察期間は5年とし、使用成績評価の調査期間は7年（販売準備及び症例登録期間1年6か月、観察期間5年、解析期間6か月）、大動脈に使用する症例については全症例を対象とすることが妥当と判断し、これを承認条件2として付すこととした。

加えて、長期の安全性については、使用成績調査に加え、先行して実施された本治験の経年報告を確認し、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、これを承認条件1として付すこととした。

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>

先天性心疾患の外科手術における血流の修正、血液流路の確保及び周辺組織の構築・再建に用いる。

<承認条件>

1. 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、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、必要により適切な措置を講ずること。
2. 製造販売後、本品を大動脈に使用する症例については、関連学会との協力により作成された適正使用指針を遵守の上、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。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。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 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本産科婦人科学会, 日本小児循環器学会, 日本心エコー図学会, 日本心臓血管外科学会ほか. 成人先天性心疾患診療ガイドライン. 2017年改訂版. 2018年3月23日発行.
- ² Hideyuki Shimizu, et al.;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.
- ³ 村上新, 北堀和男, 高岡哲弘, 高本眞一, 小沼武司, 松村剛毅, ほか. 「日本先天性心臓血管外科手術データベース」について. *日本小児循環器学会雑誌.* 2011;27(1):2-8
- ⁴ 根本慎太郎, 他. 新規医療機器開発における本学会のアンケートシステムの有用性. 第57回日本小児循環器学会総会・学術集会要旨集 (OR2-2)
- ⁵ J.P.Wiebe, C.J.Dinsdale et al., Inhibition of cell proliferation by glycerol. *Life Sciences*, Vol.48, No.16, 1991, pp.1511-1517
- ⁶ 安全データシート (SDS)、健栄製薬株式会社
- ⁷ David G.Scholz, M.D., et al. Age-Related Changes in Normal Human Hearts During the First 10 Decades of Life. Part I (Growth):A Quantitative Anatomic Study of 200 Specimens From Subjects From Birth to 19 Years Old. *Mayo Clin Proceedings*, 1988; 63:126-136.
- ⁸ Pettersen, et al. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Aug;21(8):922-34.
- ⁹ Michael D. Pettersen, Wei Du, et al. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *American Society of Echocardiography.* 2008 August:922-934.
- ¹⁰ Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, et al. The Aristotle score for congenital heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7:185-191.
- ¹¹ 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓血管外科学会. 先天性心疾患術後遠隔期の管理・侵襲的治療に関するガイドライン. 2012年改訂版.
- ¹² 平田康隆, 平原憲道, 村上新, 木村昇, 宮田裕章, 高本眞一. 本邦における心臓血管外科手術の現状: 2015年, 2016年の日本心臓血管外科手術データベースの検討1.先天性心疾患手術. *日本心臓血管外科学会雑誌.* 2019;48(1):1-5.
- ¹³ 青木満, ほか. 【動脈スイッチ手術の工夫と遠隔成績】長期遠隔成績動脈スイッチ手術における遠隔期の問題点と対策. *胸部外科.* 2008;61(4):268-273.
- ¹⁴ 森田紀代造. 目でみる新生児・乳児期心臓血管外科フォロー四徴症の治療戦略と長期予後—Conotruncal repair 法の術後遠隔成績—. *小児外科.* 2006;38(2):176-182
- ¹⁵ 森川雅之, ほか. 右室流出路再建術の工夫と成績 Fallot 四徴症に対する右室流出路拡大に用いた Rygg monocusp ventricular outflow patch の遠隔成績. *胸部外科.* 2001;54(8):624-630.
- ¹⁶ 杉田隆彰, ほか. 右室流出路再建に使用した Monocusp ventricular outflow patch の遠隔成績. *胸部外科.* 2000;53(10):853-856.
- ¹⁷ 芳村直樹, ほか. 心外導管を用いない右室流出路再建術. *胸部外科.* 2001;54(8):666-670.
- ¹⁸ 平松健司, ほか. 【先天異常の長期フォローアップ】フォロー四徴症. *周産期医学.* 2010; 40(8):1219-1221.
- ¹⁹ Douglas Bell, et al. Durability of tissue-engineered bovine pericardium (CardioCel) for a minimum of 24 months when used for the repair of congenital heart defects. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2019;28:284-290.
- ²⁰ Douglas Bell, et al. Multicenter Experience With 500 CardioCel Implants Used for the Repair of Congenital Heart Defects. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:1883-1888.
- ²¹ Christopher W. Baird, et al. Photo-oxidized bovine pericardium in congenital cardiac surgery:single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 24(2017):240-244.
- ²² Eliana Al Haddad, et al. Complete atrioventricular canal repair with a decellularized porcine small intestinal submucosa patch. *Congenit Heart Dis.* 2018;13:997-1004.
- ²³ Li Cai Haney, et al. More Than 400 Uses of an Intestinal Submucosal Extracellular Matrix Patch in a Congenital Heart Program. *Ann Thorac Surg.* 2021 Aug 8;S0003-4975(21):01384-9.
- ²⁴ JohannaWeis, et al. Cormatrix for vessel reconstruction in paediatric cardiac surgery—a word of caution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 34(2022):597-603.
- ²⁵ Traci M. Ashcraft, et al. Factors Affecting Long-Term Risk of Aortic Arch Recoarctation After the Norwood Procedure. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1397-1402.

²⁶ Keti Vitanova, et al. Recoarctation After Norwood I Procedure for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Impact of Patch Material. *Ann Thorac Surg* . 2017;103:617-621.

²⁷ Ingrid M. van Beynum, et al. Reconstruction of the Aortic Arch in Neonates and Infants: The Importance of Patch Material. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg*. 2021;12(4):487-491.

²⁸ Nemoto S, Konishi H, et al. Long-term viability and extensibility of an in situ regenerated canine aortic wall using hybrid warp-knitted fabric. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2021; 33: 165-172.

²⁹ Nemoto S, Konishi H, Shimada R, et al. In situ tissue regeneration using a warp-knitted fabric in the canine aorta and inferior vena cava. *European Journal of Cardio-Thorac Surgery*, 2018; 54: 318-327.