

令和7年7月18日  
医 薬 局  
医療機器審査管理課

## 審議結果報告書

[類 別] 医療用品4 整形用品  
[一般的名称] 癒着防止吸収性バリア  
[販 売 名] コシール  
[申 請 者] バクスター・ジャパン株式会社  
[申 請 日] 令和5年3月31日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

令和7年7月18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、この内容で薬事審議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せず、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。

## 審査報告書

令和7年7月2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 ] : 医療用品4 整形用品
- [ 一 般 的 名 称 ] : 癒着防止吸収性バリア
- [ 販 売 名 ] : コシール
- [ 申 請 者 ] : バクスター・ジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 令和5年3月31日
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

令和7年7月2日

- [ 類 別 ]: 医療用品4 整形用品
- [ 一 般 的 名 称 ]: 癒着防止吸収性バリア
- [ 販 売 名 ]: コシール
- [ 申 請 者 ]: バクスター・ジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ]: 令和5年3月31日

### 【審査結果】

「コシール」(以下「本品」という。)は、ポリエチレングリコール (Polyethylene Glycol、以下「PEG」という。)誘導体を用いた吸収性の癒着防止材である。本品は、2種類のPEG誘導体を充填したPEGシリンジ及び溶液コンポーネント(溶液A-PEG溶解剤:塩酸溶液、溶液B-重合開始剤:リン酸二水素ナトリウム/炭酸ナトリウム溶液)からなるコシールキット、コシールスプレーセット並びにイージースプレー(レギュレータ)から構成され、心臓、心臓周囲組織及び大血管の表面に使用する。

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、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能、並びに使用方法に関する資料が提出され、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、国内の3施設で実施された医師主導治験(以下「本治験」という。)の試験成績が提出された。本治験は、体外設置式補助人工心臓(以下「体外設置式VAD」という。)の装着術を施行する12歳以上の患者を対象として、計30例(本品群16例、無処置群14例)が登録された。主要評価項目は、本品を噴霧した部位における全体的及び局所的な癒着に対する癒着防止効果を確認するため、初回手術後2週以降の「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度」(癒着スコアの合計点)及び「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着のGradeが2点以上であった部位の個数」と設定された。「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度」について、各群の平均値±標準偏差は本品群 $3.5 \pm 2.4$ 、無処置群 $12.1 \pm 2.7$ であり、本品群は無処置群と比較して有意に低値であった(Welchのt検定、 $p < 0.0001$ )。「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着のGradeが2点以上であった部位の個数」について、癒着スコアがGrade 2以上であった部位の個数は、本品群は無処置群と比較して有意に低値であった(Fisherの正確検定、 $p < 0.0001$ )。副次評価項目及び追加解析項目において、症例数は限定的ではあるが、本品群は無処置群と比較して癒着剥離による出血を理由とした輸血の実施は少なく、癒着剥離時間は短い傾向が確認され、本品の臨床的有用性が確認された。また、本治験において本品の安全性に関する特段の懸念は確

認められなかった。

一方で、本治験における初回手術から癒着評価を行った再開胸手術までの平均日数は本品群 31.5 日、無処置群 48.0 日であり、最長日数は本品群 74 日、無処置群 195 日であった。本品の早期導入の観点から、申請者は本治験成績に基づき術後遠隔期の癒着防止効果を説明しているが、術後急性期の癒着形成の抑制が遠隔期の癒着形成を抑制することを直接的に説明可能な臨床エビデンスは現時点で乏しく、術後遠隔期の癒着状態に関する臨床的知見は十分に得られていないことを踏まえると、本治験成績から本品による術後遠隔期の癒着防止効果が示されたと判断することは困難である。そのため、本品の使用は術後早期に再開胸手術の実施が想定される患者に限定し、本治験成績に基づき体外設置式 VAD 手術の手術患者とすることが適切であると、専門協議における議論も踏まえ判断した。

本品の製造販売後安全対策については、本品の操作自体は複雑ではなく安全性の懸念は認められないことから、注意事項等情報における使用方法に関する注意喚起や情報提供を行うことで十分なリスク低減が可能であると考ええる。また、本品は海外において一定の使用経験が蓄積されており、本治験においても本品の安全性に関して特段の懸念は確認されなかったことから、使用成績調査も不要と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品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、体外設置式補助人工心臓手術の手術患者に対して、心臓、心臓周囲組織及び大血管の表面に適用し、術後癒着の頻度、範囲、程度を軽減する。

以 上

## 審査報告

令和7年7月2日

### 審議品目

- [ 類 別 ] : 医療用品 4 整形用品  
[ 一般的名称 ] : 癒着防止吸収性バリア  
[ 販売名 ] : コシール  
[ 申請者 ] : バクスター・ジャパン株式会社  
[ 申請年月日 ] : 令和5年3月31日  
[ 申請時の使用目的 ] : 本品は、12歳以上の心臓血管手術の手術患者に対して、心臓、心臓周囲組織、及び大血管の表面に適用し、術後癒着の頻度、範囲、程度を軽減する。

### [目次]

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 .....	7
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.....	13
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.....	21
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	22
ホ. 製造方法に関する資料.....	22
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...	22
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.....	51
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.....	52
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...	52
4. 総合評価.....	52



## 1. 審議品目の概要

「コシール」(以下「本品」という。)は、ポリエチレングリコール (Polyethylene Glycol、以下「PEG」という。)誘導体を用いた吸収性の癒着防止材であり、心臓、心臓周囲組織及び大血管の表面に使用する。本品は、2種類のPEG誘導体を充填したPEGシリンジ及び溶液コンポーネント(溶液A-PEG溶解剤:塩酸溶液、溶液B-重合開始剤:リン酸二水素ナトリウム・炭酸ナトリウム溶液)から成るコシールキット、コシールスプレーセット並びにイーゼースプレー(レギュレータ)から構成される(図1及び図2)。PEGシリンジには、4本鎖の末端にN-ヒドロキシスクシンイミド基(N-Hydroxysuccinimide、以下「NHS基」という。)を有するPEG誘導体(以下「COH102」という。)及びチオール基(Thiol、以下「SH基」という。)を有するPEG誘導体(以下「COH206」という。)の粉末が充填されており、コシールキット(PEGシリンジ及び溶液コンポーネント)には内容量別に2、4及び8mLの3種類がある。

PEG誘導体を溶液Aで溶解後、溶液Bとコシールスプレーセットを介して接続し、術者はイーゼースプレーを用いて心臓・大血管等の組織表面に噴霧する。噴霧されたPEG誘導体のNHS基及びSH基は、中性付近のpHにおいて、その分子間でチオエステル結合してハイドロゲルを形成するとともに、組織表面上のタンパク質と共有結合してハイドロゲル層を形成する(噴霧後60秒以内)(図3)。架橋したハイドロゲル層は組織への接着性、弾性及びシール性を有し、損傷表面と隣接組織との接触を防止することで癒着形成を抑制する。また、ハイドロゲルは生体吸収性であり、適用後7日以内に加水分解され、30日以内に体内に吸収・排泄される。



図1 本品の概観

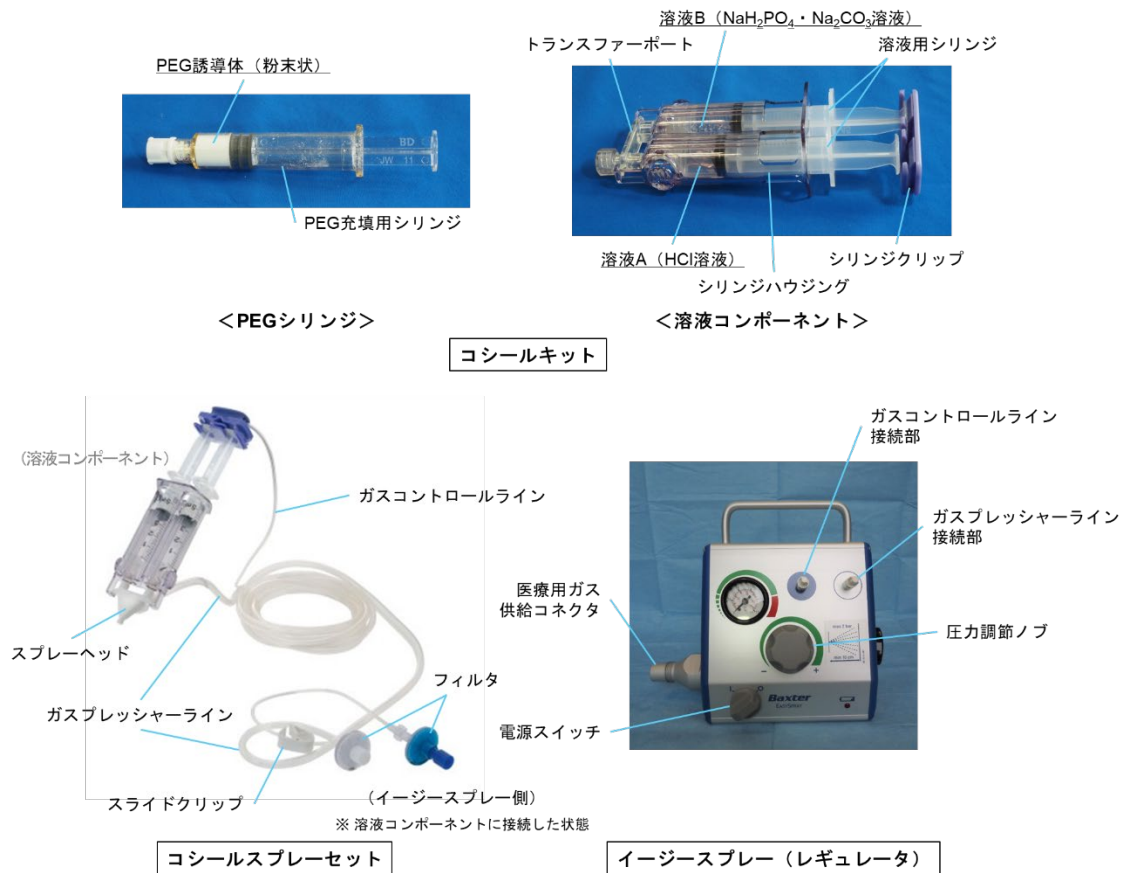


図2 本品の構成品

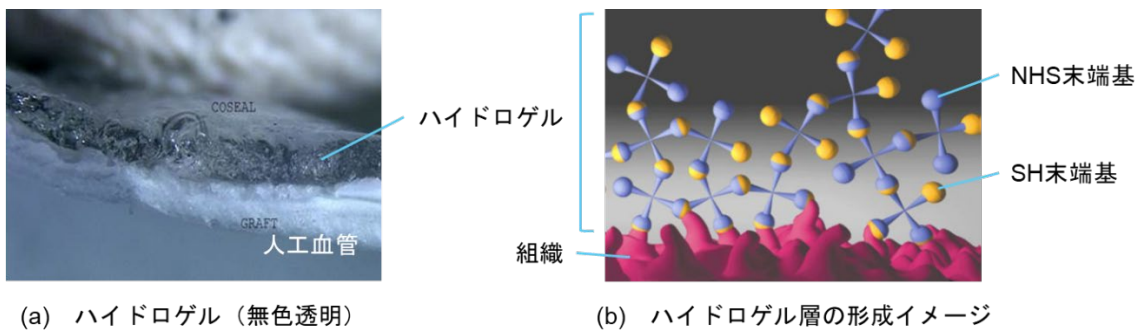


図3 ハイドロゲルの形成

## 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3章第5節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

心臓血管手術では、胸骨切開による初回手術後に再度胸骨切開を伴う再手術（以下「再開胸手術」という。）を必要とする場合があり、小児の先天性心疾患に対する計画的かつ段階的な外科的治療が広く実施されている<sup>1</sup>。成人患者においても、心臓血管手術後の追加治療又は新規の心疾患治療として、再開胸手術が必要となる場合がある<sup>2</sup>。再開胸手術は、初回手術と比較して全死亡率の増加が報告されており<sup>3</sup>、初回手術後に心臓周囲で形成される強固な癒着により解剖学的構造が不明瞭となることで、再開胸手術時における手技の困難性及び合併症リスクが増大する<sup>2,4,5</sup>。再開胸手術の合併症には、慎重な胸骨切開及び癒着剥離による手技時間の延長、胸骨骨折並びに臓器・血管損傷があり、致命的な出血をもたらす可能性がある。

再開胸手術における術中の有害事象の発現頻度及びリスク因子を調べた後ろ向き研究では、再開胸手術のうち7%で術中の有害事象を認め、発生したタイミングとしては開胸時が23%、人工心肺開始前の癒着剥離時が39%であり、術中に有害事象を認めた患者では転帰不良リスクが有意に高いことが報告されている<sup>6</sup>。また、再開胸手術の合併症は4%～11.3%で発生し<sup>3,7,8</sup>、成人において1.6%の患者で死亡が報告されている<sup>7</sup>。他の報告では、再開胸手術時の院内死亡率（術後30日）は2.9%との報告もある<sup>9</sup>。一方、小児の再開胸手術における院内死亡率は3.7%で発生し、初回及び再開胸手術での周術期リスクを比較した結果、バイパス時間、クロスクランプ時間、集中治療室での滞在期間及び入院期間について、再開胸手術患者において有意に長いことが示されている<sup>4</sup>。

癒着形成を抑制する従来の方法として、閉胸時に心膜を再縫合する処置が行われることがあるが、補助人工心臓（以下「VAD」という。）等の治療によっては心膜を完全に再縫合することが困難な場合も多い。また、再縫合しても心臓・大血管等の組織と心膜の間に癒着がしばしば形成され、当該方法による効果は限定的である。

本品は、Cohesion Technologies 社（米国）により「COSEAL Surgical Sealant」（以下「前世代品」という。）として、当初は局所止血材として開発され、海外において血管外科手術等に広く用いられてきた。前世代品は、COH102 及び COH206 が個別のシリンジに充填されており、COH102 はリン酸水素二ナトリウム溶液（pH ■■■）に、COH206 はリン酸二水素ナトリウム/炭酸ナトリウム溶液にそれぞれ溶解し、2本のシリンジの溶解液を同時に押し出すことによりスプレーヘッドで2液が混合され、架橋反応が開始するように設計されていた（表1）。本品では、溶解準備作業の簡素化のために1本のシリンジに粉末のCOH102 及び COH206 を充填し、PEGの溶解液中での反応を防止するために溶解液が塩酸に変更されている。欧米での市販後に、本品を心臓・大血管表面に噴霧することで心臓・大血管表面と周囲組織の癒着形成を抑制する副次的な効果が判明し、現在では欧州において外科手術後の癒着防止材としても使用されている。

一方、本邦では、「アドスプレー」（承認番号：22800BZX00234000）等の複数の癒着防止材が上

市されているが、既承認品はいずれも腹部又は骨盤腔の手術患者に対する適応であり、心臓血管手術に使用可能な癒着防止材は承認されていない。

以上の背景を踏まえ、本品の本邦への導入を目的に、体外設置式補助人工心臓（以下「体外設置式 VAD」という。）の装着術を施行する、主として成人の患者を対象とした国内医師主導治験（UMIN000038998）が実施された。また、申請者は、先天性心疾患で計画的多段階の手術を受ける小児患者を対象とした国内企業主導治験<sup>i</sup>（jRCT2032220540、以下「小児治験」という。）を別途計画し、現在実施中である。申請者は、本品の早期導入を目的に、先に実施した体外設置式 VAD の国内医師主導治験の試験成績を以って、12 歳以上の心臓血管手術の手術患者を対象とする本品の承認申請に至った。なお、本品は、2023 年 3 月にバクスター株式会社より申請された後、2024 年 1 月にバクスター・ジャパン株式会社に承継された。

表 1 本品及び前世代品の差分の概要

		前世代品	本品
海外での販売名		COSEAL Surgical Sealant	COSEAL Surgical Sealant, Premixed
コシール キット	PEG 誘導体	・ COH102 ・ COH206	・ COH102 + COH206
	溶液	・ リン酸水素二ナトリウム溶液 ・ リン酸二水素ナトリウム/炭酸ナトリウム溶液	・ 塩酸溶液 ・ リン酸二水素ナトリウム/炭酸ナトリウム溶液
	滅菌方法	電子線滅菌	ガンマ線滅菌
適用時の生成物		ハイドロゲル	

## (2) 外国における使用状況

主要な諸外国における本品の許認可状況を表 2 に示す（調査期間：2009 年 1 月～2024 年 12 月）。なお、米国においては、本品は局所止血材としてのみ許認可を得ており、癒着防止材としての適応は取得していない。

<sup>i</sup> 「小児先天性心疾患患者の再開胸手術時の癒着防止材「BAX602」を用いた心臓大血管周囲癒着防止における安全性及び有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験」：国内 6 施設にて 2022 年 9 月より実施中である。先天性心疾患の小児患者の再開胸手術の実施状況を踏まえ、術後遠隔期の癒着を含めて評価が行われるよう、初回手術後 3 か月以上経過して再開胸手術を実施した症例を評価対象としている。

表2 主要な諸外国における使用状況

国・地域	販売名 <sup>†</sup>	許認可取得年月日	使用目的	販売数
米国	COSEAL Surgical Sealant	2001年12月14日	本品は、血管再建術において、漏出部位を機械的に封鎖することにより補助的止血を達成するために使用される。	■■■■ 個
	COSEAL Surgical Sealant, Premixed	2003年2月4日		
欧州	COSEAL Surgical Sealant	2004年1月2日	本品は、縫合部位のシーラントとして機能し、術後の癒着を予防又は軽減するように設計された合成ハイドロゲルである。	
		2005年11月3日 <sup>‡</sup>		
	COSEAL Surgical Sealant, Premixed	2004年1月2日		
		2005年11月3日 <sup>‡</sup>		
その他*	—	—	—	

\* アジア太平洋地域：オーストラリア、ニュージーランド、韓国、中国、台湾、インド、シンガポール、マレーシア、タイ、香港、インドネシア、ベトナム

<sup>†</sup> 「COSEAL Surgical Sealant」：前世代品、「COSEAL Surgical Sealant, Premixed」：本品

<sup>‡</sup> 癒着防止材への適応拡大

### (3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

本品の外国における主な不具合及び重篤な有害事象の発生状況（心臓血管手術以外での使用又は局所止血材としての使用を含む。）は表3～表5のとおりである。また、報告された有害事象のうち致命的な転帰であった事象は15件であり、そのうち本品と関連が否定できない事象は3件であった（表6）。

表3 外国における不具合の発現状況（コシールキット）

（調査期間：2009年1月～2024年12月）

不具合事象の種類	件数	発現率*
漏れ	902	■■■■ %
混合困難	189	■■■■ %
液体コンポーネント不具合	156	■■■■ %
破損	77	■■■■ %
異物混入	61	■■■■ %
不明	54	■■■■ %
構成品不足	48	■■■■ %
表示材料不具合	15	■■■■ %
輸送・保管の問題	14	■■■■ %
使用効果欠如	13	■■■■ %
変色	9	■■■■ %
誤使用	9	■■■■ %
噴出不良	1	■■■■ %
その他の不具合 <sup>†</sup>	127	■■■■ %

\* 調査期間における総販売数（■■■■ 個）を母数として算出した。

<sup>†</sup> 異物混入、排出不能、混合不能、変色疑い、部品の亀裂による液漏れ、汚れ、期待する効果の欠如

表4 外国における不具合の発現状況（コシールスプレーセット及びイーゼースプレー）

（調査期間：2021年1月～2024年12月）

不具合事象の種類	件数	発現率*
電池による動作不良（イーゼースプレー）	6	■%
破損（イーゼースプレー）	4	■%
その他動作不良（イーゼースプレー）	2	■%
破損（コシールスプレーセット）	3	■%

\* 調査期間におけるコシールスプレーセットの総販売数(■個)及びイーゼースプレーの総販売数(■台)を母数として算出した。

表5 外国における重篤な有害事象の発現状況

（調査期間：2009年1月～2024年12月）

有害事象の種類	件数	発現率*
手術部感染	13	■%
術後血腫	10	■%
癒着形成	8	■%
炎症反応	7	■%
感染	6	■%
脳梗塞	5	■%
吻合部漏出	4	■%
心膜炎	4	■%
心室補助装置閉塞	4	■%
心室補助装置血栓症	4	■%
心タンポナーデ	4	■%
腹部膨満	4	■%
神経麻痺	3	■%
心不全	3	■%
発熱	3	■%
アレルギー／アナフィラキシー反応	3	■%
肺炎	3	■%
術後縦郭炎	3	■%

\* 調査期間における総販売数(■個)を母数として算出し、発現率が0.0003%以上の事象を記載した。

表6 外国において発生した本品と関連又は関連の可能性を否定できない重篤な有害事象

有害事象の種類	有害事象の詳細
心室補助装置閉塞	本品を血管シーリングに使用した後、植込み型左室補助人工心臓（以下「植込み型 LVAD」という。）の流入管の閉塞が発生し、家族は植込み型 LVAD の交換を拒否したため、患者は死亡した。剖検において、流入管の人工血管内腔の潰れが確認され、本品が人工血管を閉塞し、流入管の流量を減少させたものと考えられた。本品が流入管及び人工血管の内腔に侵入した理由は不明であったが、本品が 32 mL 使用されており、過剰な使用量が潜在的な要因として考えられた。
処置後出血	本品を局所止血材として使用した緊急開腹動脈瘤手術の患者において、術後出血の再手術時に死亡した。術者は本品の使用に関するトレーニングを受けておらず、活動性出血に本品が使用された。死亡は本品に関連するものではなく、不適切な使用及び使用方法、並びに患者状態によるものと考えられた。
心タンポナーデ	数年前の手術で行った場合に本品を使用したことが、本品の膨潤により圧迫が発生し、患者が死亡した可能性があるとの報告であった。詳細な情報が得られなかったが、数年前に発生した事象であることを考慮すると、因果関係を確定することはできないと判断された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、植込み型 LVAD 患者の流入管が閉塞した事象に対するリスク低減措置について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本品がパッチや人工血管等の人工物に付着した際には、組織表面での作用機序と同様に、噴霧後 60 秒以内に人工物の表面上に存在する組織成分と共有結合したハイドロゲル層が形成される。本品の分解機構はプロテアーゼによる加水分解であり、人工物に付着した場合においても組織表面と同様に加水分解され、主に尿中に排泄される。そのため、海外製造元においては、植込み型 LVAD 患者の流入管が閉塞した事象は本品の安全性上の最大使用量が 24 mL であるところ 32 mL 使用したことが要因の一つと分析している。以上を踏まえ、当該事象のリスク低減措置として、以下の注意喚起を添付文書等で周知する。

- ・ 本品又は心臓の表面と術後早期に抜去する機器（チューブ、カテーテル、ペーシングワイヤ等）の接着を防ぐために、本品の噴霧後にこれらの機器を留置する又は組織表面に直接本品を噴霧できるように機器を一時的に移動させて噴霧すること。また、機器を本品の上に配置する場合には、噴霧から 60 秒後に行うこと。
- ・ 推奨適用量（1 mL/10 cm<sup>2</sup>）を、推奨の噴霧圧及び噴霧距離を保って噴霧し、ハイドロゲルが均一な層となるよう噴霧すること。
- ・ 本品の噴霧は最小限に留め、過剰な噴霧を避けること。

総合機構は、申請者の説明を了承し、後述するへ項において併せて評価することとした。

## 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>

本品の性能及び安全性に関する規格として、PEG シリンジについて、COH102 の NHS 置換率、COH206 の SH 置換率、溶液 A 及び溶液 B の pH、並びに PEG シリンジ性能（乗り上げ抵抗、正圧液漏れ、潤滑剤の量）が設定された。

溶液コンポーネント及びコシールスプレーセットについては、気密性、流量、耐圧性、機能性、潤滑剤の量及びエチレンオキサイド滅菌の残留物（コシールスプレーセット）が設定された。

システム共通の規格として、生物学的安全性及びエンドトキシンが設定された。

#### <総合機構における審査の概要>

本品は、形成するハイドロゲルのゲル化時間及び膨張特性が臨床使用上必要な仕様を満たし、ハイドロゲルの物理的バリアとして十分な強度を有することが要求される製品である。したがって、総合機構は、ハイドロゲルの特性及び強度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、イーゼースプレーの性能及び安全性を担保するため、電気的安全性、電磁両立性、圧力調整範囲及び過圧保護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。

ハイドロゲルに関する規格として、ゲル化時間、膨潤、引張強度及び破裂強度を設定する。また、イーゼースプレーに関する規格として、電気的安全性、電磁両立性、圧力調整範囲及び過圧保護を設定する。

総合機構は、申請者の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の資料について設定項目、評価方法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>

本品の物理的、化学的特性に関する資料として、PEG 誘導体の NHS 及び SH 置換率、溶液 A 及び溶液 B の pH、溶液シリンジの機能並びに PEG 充填用シリンジの機械的特性に関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について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### (3) 電気的安全性及び電磁両立性

#### <提出された資料の概略>

イーゼースプレーの電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格（IEC 60601-1:2005/AMD1:2012 1/AMD2:2020）、並びに医用電気機器の電磁両立性を定めた規格（IEC 60601-1-2:2014）に適合すること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、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### (4) 生物学的安全性

#### <提出された資料の概略>

#### 1) 生物学的安全性

本品の生物学的安全性について、「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正について」（令和2年1月6日付薬生機審発0106第1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。

ハイドロゲルについて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、材料由来の発熱性試験、急性全身毒性試験、亜急性全身毒性試験（埋植の評価も含む。）、血液適合性試験（材料由来の溶血、血液凝固、血液学及び補体）及び遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験）が実施され、いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。

PEG 充填用シリンジについて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、材料由来の発熱性試験及び急性全身毒性試験が実施され、いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。

溶液コンポーネントについて、本品とはトランスファーポートの原材料が異なる試験検体を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、材料由来の発熱性試験及び急性全身毒性試験が実施され、いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。本品と試験検体のトランスファーポートの原材料の差分については、化学的特性評価及び毒性学的リスク評価が実施され、分析結果に基づき本品のトランスファーポートの原材料の毒性学的リスクは試験検体を超えないことが説明された。

コシールスプレーセットのスプレーヘッドについて、本品と同一の原材料を使用している本邦未承認品（Duplocath<sup>ii</sup>）を試験検体とした細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、材料由来の

---

<sup>ii</sup> Duplocath：外科手術の止血補助又は組織閉鎖に使用されるスプレー状のシーリング材の構成品で、腹腔内等でシーリング材を投与するために使用されるカテーテル。

発熱性試験、急性全身毒性試験及び血液適合性試験（材料由来の溶血）が実施され、いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。

## 2) 体内動態

生体吸収性材料であるハイドロゲルの体内動態について、以下に示す反応機構を踏まえ、ハイドロゲルの構成成分である PEG 及びハイドロゲルの形成過程で放出される NHS を評価対象とした体内動態試験の試験成績が提出された。

- ・ 2 種類の PEG 誘導体 (COH102 及び COH206) を溶液 A (塩酸溶液) に溶解後、溶液 B (リン酸二水素ナトリウム/炭酸ナトリウム溶液) と混合することにより COH102 及び COH206 の架橋結合が開始され、この過程で NHS が放出される。また、COH102 分子が組織内のアミンと反応し、4-armed COH206 PEG の表面及び反応性 SH 末端基に共有結合することで、ハイドロゲルが形成される。
- ・ 形成されたハイドロゲルにおいて、COH102 に結合するアミド/チオエステル部分のエステル結合がプロテアーゼにより加水分解され、free-OH 末端 4-armed XXXXXXXXXX Da PEG 分子が产生される。さらに、free-OH 末端 4-armed XXXXXXXXXX Da PEG 分子はプロテアーゼによりグルタル酸と COH206 に分解される。

PEG の体内動態評価として、<sup>14</sup>C 標識した COH102 及び COH206 を用いたラットにおける体内動態試験が実施された。試験検体として前世代品を用いて、形成したハイドロゲルをラット腹腔内に埋植した後の血中放射能濃度、組織分布及び排泄・マスバランスが評価された。試験結果から、PEG は腹腔内から速やかに吸収され、最大血中濃度 (C<sub>max</sub>) は埋植後 36 時間 (T<sub>max</sub>) で 693 µg/g、半減期 (t<sub>1/2</sub>) は 197 時間であった。また、大半の組織において埋植後 36 時間で最高濃度に達し、各組織の埋植後 24 時間～48 時間における最高放射線濃度は、脂肪 (生殖) 1830 µg/g、膵臓 1120 µg/g、膀胱 (尿) 946 µg/g、腎臓 530 µg/g、脾臓 327 µg/g、前立腺 243 µg/g、リンパ節 (腸間膜) 240 µg/g、肝臓 219 µg/g、副腎 210 µg/g であった。72 時間以内に投与量の約 72% の放射活性量が尿中に排泄された。埋植後 672 時間において埋植した前世代品の放射活性のうち、尿中で 84.7%、糞中で 6.25% 回収され、平均放射活性回収量は 98.6% であった。なお、試験検体に前世代品を用いたことについては、形成されるハイドロゲルは本品と前世代品で同一であるため、試験結果を本品に外挿可能であると説明された。

NHS の体内動態評価として、<sup>14</sup>C 標識した COH102 を用いたラット腎擦過傷モデルにおける体内動態試験が実施された。試験検体に本品と同一の NHS 原材料を含む本邦未承認品の吸収性局所止血材 (Hemopatch<sup>iii</sup>) を使用し、ラットの左腎に作製した表層病変の出血面に適用し閉腹した後の血中放射能濃度、組織分布、代謝プロファイル及び排泄・マスバランスが評価された。試験

---

<sup>iii</sup> Hemopatch : ウシ真皮由来微線維性コラーゲンを原料としたパッド状の吸収性局所止血材であり、組織接着面に COH102 をコーティングしている。

結果から、NHS は適用後速やかに吸収され、最大血中濃度 ( $C_{max}$ ) は適用後 0.5 時間 ( $T_{max}$ ) で 46,100 ng eq/g、 $\alpha$  相の半減期 ( $t_{1/2,\alpha}$ ) は 15.2 時間、 $\beta$  相の半減期 ( $t_{1/2,\beta}$ ) は 98.6 時間であった。また、大半の組織において埋植後 0.5 時間で最高濃度に達し、放射能濃度が高かった組織は腎髄質 (左・右)、腎臓 (左)、腎皮質 (左)、肝臓、小腸内容物、腎臓 (右)、腎皮質 (右) 及び精嚢であった。24 時間以内に投与量の約 84% の放射活性量が代謝物を含め主に尿中及び呼気中に排泄されることが確認された。代謝プロファイルにおいて投与量の 30% 近くの成分 (181 種類) が未同定であったが、呼気中への排出が約 27% と一定量確認されたことから、加水分解及び酸化を受けた可能性が推察された。なお、試験検体に Hemopatch を用いたことについては、本品と Hemopatch の分解過程で生成される NHS、PEG 及びグルタル酸は同等であり、投与量についても本品の実臨床における投与量を考慮して設定されていることから、試験結果を外挿可能であると説明された。また、COH102 の未反応物については、ハイドロゲルの形成時に COH102 が過剰となる場合、COH102 は組織表面上のタンパク質と反応する、又は組織液中で加水分解されると考えられ、5 kDa より大きな PEG はほとんど代謝されないこと、及び PEG の主要消失経路は尿中排泄であることが報告されていることから、 $\blacksquare$  Da の PEG 分子を基本骨格とする COH102 においても同様と考えられると説明された。

本品と各試験の適用部位の差分による全身曝露量及び代謝への影響については、以下の事項を踏まえ、本品を心臓に適用した場合においても、本品の分解生成物は腹腔内に適用した場合と同様に主に尿中に速やかに排泄され、安全性において懸念となる全身曝露量の増大や代謝経路の変化は生じない旨説明された。

- ・ 適用部位の組織又は器官の表面において、分解生成物は適用された器官内の間質液及び腹水又は胸水中に放出され、さらに分子量の大きい分解生成物は最終的にリンパ系に集められて血液循環に入ると考えられる。
- ・ PEG の主要な消失経路については尿中排泄であることが報告されており<sup>10,11,12,13</sup>、NHS についても腹腔内適用後の主な排泄経路は尿中であり、NHS の組織移行性は低いことが報告されている<sup>14</sup>。ハイドロゲル及び NHS の体内動態試験においても、PEG 及び NHS は 72 時間以内に大部分が尿中に排泄されることが確認されている。
- ・ また、後述する前世代品を用いたウサギ心臓擦過モデルを対象に癒着防止効果を評価した動物試験においても、処置後 20 日～21 日時点でハイドロゲルの残存は認められなかった。

また、ハイドロゲルの分解生成物であるグルタル酸の体内動態については、グルタル酸に関する既知の情報から評価され、申請者は以下のように説明した。

グルタル酸はアミノ酸の代謝過程で生成される内因性物質であり、親水性と低分子性から体液中に広範に分布すると考えられ、組織内への蓄積は通常想定されない。グルタル酸のラット代謝試験では、アセテートとアセトアセテートの形成により主たる *in vivo* グルタル酸代謝経路がつかわれ、 $\alpha$ -ケトグルタル酸の形成は第 2 の代謝経路となることが示されている<sup>15,16</sup>。グルタル酸と構造が類似するアジピン酸については、アジピン酸のラット代謝試験において、二酸化炭素、尿

素、グルタミン酸、乳酸、クエン酸及びケトアジピン酸が代謝物として特定されている<sup>17</sup>。グルタル酸の代謝プロファイルについて、ケトアジピン酸ではなくケトグルタル酸が形成されることを除きアジピン酸と類似していると仮定すると、グルタル酸においても大部分が代謝され、呼気中及び尿中に排出されることが推察される。

PEG、NHS 及びグルタル酸の耐容摂取量及び毒性学的リスク評価については、上述の生物学的安全性試験の結果及び既知の情報から評価された。本品の実臨床における最大投与量は 24 mL/患者であり、これまでの臨床経験からも忍容性が認められている。また本品の想定される対象患者を考慮し、過酷条件として体重 20 kg における最大投与量 24 mL を想定した場合の本品の各分解物の耐容摂取量が既知の情報から算出された。上述の過酷条件における本品適用後 7 日間で放出された各分解物の 1 日あたりの曝露量に基づき、各分解物の毒性学的リスクを既知の情報及びハイドロゲルについて実施した生物学的安全性試験の結果から検討した結果、各分解物の毒性学的リスクの懸念は想定されない旨説明された。

#### <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について総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### (5) 安定性及び耐久性

##### <提出された資料の概略>

PEG 誘導体の安定性について、製造後 25 か月経過した COH102 の NHS 置換率及び COH206 の SH 置換率の試験成績が提出された。また、放射線滅菌による材質劣化について、最大線量以上の照射線量 ( $45 \pm 4.5$  kGy) で滅菌後 6 か月経過した COH102 の NHS 置換率及び COH206 の SH 置換率の試験成績が提出された。

PEG 充填用シリンジ、溶液コンポーネント及びコシールスプレーセットの安定性については、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）に基づき試験成績の添付が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。また、放射線滅菌による材質劣化については、「『医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について』の一部改正について」（平成 30 年 2 月 28 日付薬生機審発 0228 第 7 号）に基づき試験成績の添付が省略され、製造方法に関する資料に記載された線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体を使用して試験を行い、材質劣化に関して製品の性能が担保されることを確認した旨の宣誓書が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、PEG 誘導体の安定性及び放射線滅菌による材質劣化に関して、提出された試験成

績の判定基準の設定根拠、並びに COH102 の NHS 置換率及び COH206 の SH 置換率の試験成績のみで評価することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

PEG 誘導体の NHS 置換度は、周囲の湿気により NHS 基と PEG を連結するグルタリルエステルで加水分解が起こり、低下する。本品の COH102 の NHS 置換に関して、NHS 置換率■%以下ではハイドロゲルが形成されず、■%以上で本品に必要な機械的強度を満たすハイドロゲルが形成されることを別途実施した非臨床試験により確認しており<sup>18</sup>、その情報に基づいて判定基準を設定した。

PEG 誘導体の SH 置換度は経時的にチオール基が酸化することで低下するため、SH 置換率の割合を複数条件で調製した COH206 を用いてハイドロゲルの機械的特性を評価し、その結果に基づき判定基準を設定した。

以上より、PEG 誘導体の NHS 置換率及び SH 置換率の判定基準については、NHS 置換度及び SH 置換度の経時的な低下によるハイドロゲルへの影響を考慮して設定しており、当該規格を満たすことでハイドロゲルの仕様が担保されると考える。

総合機構は、申請者の説明を了承し、安定性及び耐久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。

## (6) 性能

### <提出された資料の概略>

本品の性能を裏付ける資料として、ハイドロゲルの性能試験、コシールスプレーセットの性能試験、イーゼースプレーの設計検証試験及び動物試験に関する資料が提出された。

ハイドロゲルの性能試験として、引張強度、混合特性、ゲル化時間、膨潤、破裂強度及び分解特性に関する試験成績が提出された。また、コシールスプレーセットの性能試験として、気密性、流量、耐圧性、フィルタ性能、溶液コンポーネントとの適合性及びスプレーヘッドの漏れに関する試験成績が提出された。イーゼースプレーの設計検証試験として、過圧保護及び圧力調整範囲に関する試験成績が提出された。各試験の結果、設定された規格に適合すること、又は本品が意図する性能を有することが示された。

また、本品の癒着防止作用及び分解性を評価するために、表 7 に示す動物試験が実施された。

本品の癒着防止作用の評価を行った動物試験について、本品の適応部位である心臓ではなく腹腔内で評価することは、以下の事項を踏まえて適切である旨説明された。

- ・ 本品の作用機序は 2 種類の PEG 誘導体がチオエステル結合してハイドロゲルを形成すると同時に組織と共有結合するものであり、この作用機序において腹腔内と心臓とで差分はないこと。

- ・ 本品の癒着防止効果はハイドロゲルが組織に対して物理的バリアとして機能することで発揮するものであり、適用部位の影響は受けにくいと考えられること。
- ・ 適用部位の違いによる全身曝露量や代謝経路への影響については、(4) 生物学的安全性に示したとおり大きな懸念とならず、後述するウサギ心臓擦過モデルにおける本品の癒着防止作用試験においても、腹腔内に適用した各動物試験と同様の結果が確認されていること。

表7 動物試験の概要

試験名	試験検体・試験数	試験目的
ウサギ腹膜損傷癒着モデルにおける本品の癒着防止作用	被験機器：本品 対照群： ①TISSEEL <sup>†</sup> ②Adept <sup>‡</sup> ③TISSEEL + Adept ④本品 + Adept ⑤乳酸リンゲル液 試験数：1群あたり10匹	ウサギ腹膜損傷癒着モデルを用いて、癒着剥離した部位において拡散性及び局所性の再癒着に対する本品の癒着防止効果を本品と類似する癒着防止材（本邦未承認品）や乳酸リンゲル液と比較評価した。
ウサギ腹膜損傷モデルにおける本品の癒着防止作用及び分解性	被験機器：本品 ①低用量群（0.05 mL/cm <sup>2</sup> ） ②中用量群（0.1 mL/cm <sup>2</sup> ） ③高用量群（0.2 mL/cm <sup>2</sup> ） 対照群：無処置 試験数：1群あたり10匹	ウサギ腹膜損傷モデルを用いて本品を用量別に噴霧し、本品の <i>in vivo</i> での分解特性及び癒着防止作用を肉眼的に評価した。
ウサギ心臓擦過モデルにおける本品の癒着防止作用 (参考資料)	被験機器：前世代品 対照群： ①TISSEEL ②無処置 試験数：1群あたり6匹	ウサギ心臓擦過モデルを用いて、前世代品の安全性及び癒着防止効果を無処置群と比較評価した。

<sup>†</sup>TISSEEL：外科手術の止血補助又は組織閉鎖に使用されるスプレー状のシーリング材（承認番号：63E 輸第 644 号、承認整理済み）

<sup>‡</sup>Adept：婦人科における腹腔鏡下癒着溶解術で使用する溶液状の癒着防止材（本邦未承認）

[ウサギ腹膜損傷癒着モデルにおける本品の癒着防止作用試験]

本試験は、癒着剥離した部位において拡散性及び局所性の再癒着に対する癒着防止効果を評価するために実施された。ウサギの漿膜表面約 30 cm<sup>2</sup> を点状出血が観察されるまでガーゼで擦過した後、盲腸表面に指圧を加え、漿膜下出血を誘発した。また、盲腸の位置に対応する腹壁腹膜及び腹横筋（4.5×3 cm）を切除し閉腹した。処置後 14 日に開腹して癒着部の寸法を測定し、癒着剥離後、2 つの病変部位を各癒着防止材にて処置した。癒着防止材の処置後 14 日に剖検を行い、癒着形成（病変部／非病変部の癒着面積、癒着強度）を評価した。

癒着防止材の処置後 14 日の病変部の癒着面積は、癒着防止材の処置前と比較して本品群で 90% の減少が認められ、癒着強度も大きく低下していた。乳酸リンゲル液群と比較しても良好な結果

が確認された。

#### [ウサギ腹膜損傷モデルにおける本品の癒着防止作用及び分解性試験]

本試験は、本品の *in vivo* での分解特性及び癒着防止作用を肉眼的に評価するために実施され、段階的に剖検を行うことで本品の分解特性（経時的変化）の評価が行われた。ウサギの盲腸の約 30 cm<sup>2</sup> を擦過した後、右側腹壁の腹横筋を分離し、損傷部位 15 cm<sup>2</sup> を作製した。その後、腹壁の病変部に本品を各用量にて噴霧した。噴霧後 2 日、4 日、6 日、7 日及び 8 日（各群 2 匹、計 6 匹/日）に目視にて本品の有無及び癒着形成（病変部の癒着面積、癒着強度）を評価した。

その結果、本品群では、2 日目に 2 匹（低用量群 1 匹、高用量群 1 匹）、8 日目に 1 匹（低用量群 1 匹）の計 3 匹で癒着が認められたが、癒着面積は 0.28 cm<sup>2</sup>～0.81 cm<sup>2</sup> であった。無処置群では 7 匹で癒着形成が認められ、癒着面積は 0.25 cm<sup>2</sup>～19.9 cm<sup>2</sup> であった。癒着強度は無処置群と本品群で同等であった。処置部位における本品の残存の有無については、2 日目（5 匹）、4 日目（4 匹）及び 6 日目（1 匹）で本品の残存が観察され、残存物質は透明なゼラチン状であった。7 日目及び 8 日目では本品の残存は認められず、本品は腹膜内において 7 日目までに分解することが確認された。また、本品の投与量の範囲（0.05 mL/cm<sup>2</sup>～0.2 mL/cm<sup>2</sup>）では用量依存性は認められず、本品による組織への完全な被覆及び膨潤の影響を考慮し、推奨使用量は 1 mL/10 cm<sup>2</sup> と設定された。

参考資料としてウサギ心臓擦過モデルに対する前世代品を使用した癒着防止作用試験が提出された。ウサギを胸骨正中切開後、前面の心膜を約 4 cm～5 cm 切開し、左心室心外膜の表面を乾燥ガーゼで 5 分間擦過し、点状出血を誘発した。心外膜の擦過部位及び心膜の切開部を各癒着防止材にて処置した（2 mL～3 mL）。処置後 20 日～21 日に病理組織学的検査及び癒着形成（病変部/心臓の癒着面積、癒着強度）を評価した。その結果、本品群の 50%（3 匹）に癒着は認められず、擦過部位及び心臓の癒着面積の割合は無処置群と比較して本品群で有意に低値であった（ $p=0.015$ ）。癒着強度についても同様に有意に低値であった（ $p=0.022$ ）。なお、本品群においてハイドロゲルの残存は確認されなかった。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の癒着防止効果を発揮するためにはハイドロゲルの形成時に組織と接着して物理的バリアとして機能する必要があることから、ハイドロゲルの接着性能に関する評価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回答した。

ハイドロゲルの接着性能については、ウサギ腹膜組織を用いたハイドロゲルの接着性能試験により評価しており、当該試験成績を追加提出する。当該試験では、ハイドロゲルの硬化程度による接着性能の特性を評価するために、本品を腹膜組織に噴霧して 0 秒、60 秒、120 秒、180 秒放置したハイドロゲルに腹膜組織を重ねて接着し、剥離強度を測定した。硬化したハイドロゲルと

比較して、未硬化のハイドロゲルは組織との接着強度が高く、噴霧後 60 秒のゲル硬化で一定の接着強度を有することが確認された。

総合機構は、追加提出された資料を含め、性能に関する資料について総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### **(7) ユーザビリティ**

##### **<提出された資料の概略>**

本品について、医療機器のユーザビリティエンジニアリングプロセスを規定した国際規格 (IEC 62366-1:2015) に適合すること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、IEC 62366-1 への適合性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### **(8) 使用方法**

##### **<提出された資料の概略>**

本品の使用方法に関する資料として、PEG 誘導体の溶解後 2 時間経過したハイドロゲルを用いた混合特性、ゲル化時間、膨潤、引張強度及び破裂強度に関する資料が提出された。

##### **<総合機構における審査の概要>**

総合機構は、使用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。

#### **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 項の規定により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、本品の基本要件への適合性について審査した。

- (1) 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、提出された臨床試験成績を踏まえ、術後遠隔期の癒着防止効果は示されておらず、予定する再開胸手術の有無に関わらず心臓血管手術全般に本品を使用することの臨床的意義及び有用性について確認でき

なかった。そのため、本品の対象患者は、臨床試験成績に基づき体外設置式 VAD 手術の手術患者に限定することで、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (2) 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。

上述のイ項及び後述するヘ項の〈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使用方法の遵守が重要であり、注意事項等情報等により適切な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、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 14971:2019 「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、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〉

本品の滅菌方法に関する資料（滅菌バリデーシヨンの実施状況、エチレンオキサイドガス滅菌残留物（コシールスプレーセット）及び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について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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

### 〈提出された資料の概略〉

本品の有効性及び安全性を評価する臨床試験成績として、国内 3 施設で実施された多施設共同前向き無作為化比較試験である医師主導治験（以下「本治験」という。）の試験成績が提出された。本治験は、本品の国内への早期導入を目的に、体外設置式 VAD の装着術を施行する 12 歳以上の患者を対象に実施され、本品群及び無処置群の計 30 例が登録された。体外設置式 VAD の装着手

術（以下、複数回手術を想定した1回目手術を「初回手術」という。）において、本品群に割り付けられた症例では体外設置式 VAD を装着した後、閉胸前に本品を心臓表面から大血管にかけて噴霧して閉胸した。その後、体外設置式 VAD の離脱、治療移行等の再開胸手術時において癒着状況を評価し、二群間で比較した。

本治験の概要を表 8 に示す。

表 8 本治験の概要

項目	概要										
試験目的	心原性循環不全に対して開胸下に体外設置式 VAD の装着術を施行する患者を対象として、本品の心臓・大血管表面散布による癒着防止効果及びその安全性を検証すること。										
試験デザイン	多施設共同、前向き、非盲検、無作為化二群間比較試験（本品群：無処置群＝1：1）										
対象患者	急性循環不全に対して開胸下に体外設置式 VAD 装着術を施行する患者										
選択基準	(1) 同意取得時の年齢が 12 歳以上 80 歳未満の患者 (2) 急性うっ血性心不全に対して体外設置式 VAD を装着する患者 (3) 本人又は代諾者・近親者から文書による同意の得られた患者										
除外基準	(1) 過去に心臓大血管手術歴のある患者 (2) 他の治験に参加中又は本治験期間中に参加する予定がある患者 (3) その他の理由により、治験責任医師又は分担医師が本治験への参加を不相当と判断した患者										
症例数	登録症例数 30 例（本品群 16 例、無処置群 14 例）										
有効性評価項目											
主要評価項目	<p>(1) 心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度（初回手術後 2 週以降）</p> <p>(2) 心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の Grade が 2 点以上であった部位の個数（初回手術後 2 週以降）</p> <p>&lt;癒着評価&gt; 癒着評価者 再開胸手術時の術者及び第三者評価者（本治験の初回手術及び再開胸手術に関与しない心臓外科医とし、治験開始前にあらかじめ各治験実施施設の治験責任医師が指名）の 2 名で実施した。第三者評価者は再開胸手術に立ち会い、各評価部位の癒着評価を行った。両者の意見が異なる場合は、合意が得られるまで協議して決定した。</p> <p>評価基準 癒着状況は、以下の表のとおり定義した Grade によりスコア付けして定量化した。肉眼的評価と外科的評価の Grade が異なる場合は、外科的評価の Grade を優先した。癒着剥離の際は必ず先に鈍的剥離から実施することとし、鈍的剥離の可否を確認した上で鋭的剥離を行った。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>定義</th> <th colspan="2">定義詳細</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">全く癒着なし</td> <td>肉眼的</td> <td>目視で癒着が確認できない</td> </tr> <tr> <td>外科的</td> <td>鈍的・鋭的剥離が全く必要ない</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	定義	定義詳細		0	全く癒着なし	肉眼的	目視で癒着が確認できない	外科的	鈍的・鋭的剥離が全く必要ない
Grade	定義	定義詳細									
0	全く癒着なし	肉眼的	目視で癒着が確認できない								
		外科的	鈍的・鋭的剥離が全く必要ない								

	1	膜状癒着、 血管新生なし	肉眼的	目視で一部癒着が確認できる
			外科的	鈍的剥離（手手的）で全ての癒着剥離が可能であり、特段の止血処置が不要な状態
	2	中等度の厚さの癒着、 部分的に血管新生を認める	肉眼的	目視で癒着が確認できる
			外科的	鈍的剥離で剥離可能な部位と、鋭的剥離及び止血処置が必要な部位が混在した状態 (Grade 1 と 3 の中間の状態)
	3	密着した癒着、 著名な血管新生を認める	肉眼的	目視で癒着が確認できる 癒着の剥離部位の判断が困難である（視認できない・密着した癒着）
			外科的	ほぼ全ての部分の癒着剥離に鋭的剥離と止血処置が必要な状態
<p><u>評価部位</u> 以下の5部位ごとに癒着のGradeを評価した（癒着スコア）。 ①右室前面、②右房側面、③横隔膜面、④左室側壁、⑤大動脈周囲</p> <p><u>評価方法</u> 症例ごとに「5部位の癒着スコアの合計点」及び「5部位のうち癒着スコアがGrade 2以上であった部位の個数」を算出し、二群間の癒着状況を比較した。</p>				
副次評価項目	(1) 心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度（初回手術後1週以降） (2) 心臓・大血管表面と周囲組織の癒着のGradeが2点以上であった部位の個数（初回手術後1週以降） (3) 死亡回避 (4) 再開胸止血術の実施 (5) 再開胸手術時の輸血量 (6) 外科的処置を要する縦隔洞炎の回避			
追加解析項目	・ 輸血理由ごとの再開胸手術時の輸血量 ・ 再開胸手術時の癒着剥離時間			
安全性評価項目	（初回手術後4週） ・ 有害事象 ・ 不具合			
観察期間	各症例の再開胸手術実施又は安全性評価終了（初回手術後4週）のいずれか遅い方とした。ただし、有効性評価可能症例数達成後の最終症例の観察期間は初回手術後12週までとし、その時点で観察中の全ての症例を治験終了とした。			
使用方法	体外設置式VADを装着後、閉胸前に本品の全量（1症例あたり8mL）を心臓表面から大血管にかけて残らず噴霧する。			
併用治療	「ゴアテックス EPTFE パッチII」（承認番号：16000BZY00180000） 原則、併用は行わないこととするが、再開胸手術での胸骨切開による組織又はグラフト損傷が危惧される症例に限り心膜補填を目的として併用を許容する。			
治験実施施設	3施設			
治験期間	2020年1月～2021年8月			

本治験の主要評価項目について、本品を噴霧した部位における全体的及び局所的な癒着に対する癒着防止効果を確認するため、初回手術後2週以降の「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度」（癒着スコアの合計点）及び「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の Grade が2点以上であった部位の個数」と設定された。初回手術後から癒着評価を行う再開胸手術までの期間については、癒着の形成機序に関する基礎研究において術後1週間～2週間で癒着形成が起こることが報告されていること、及び実臨床下において体外設置式 VAD 患者の大半は1か月以内に離脱する傾向にあることを考慮し、初回手術後2週以降に再開胸手術を施行した症例を主要評価項目の評価対象と規定した。再開胸手術の実施時期及び処置内容は、通常診療においてハートチームでの協議により決定され、癒着評価は、評価部位への介入が生じる再開胸手術時に行われた。

主要評価項目の評価に必要な症例数については、検定の多重性の調整を考慮し、以下の想定及び検討を踏まえ、脱落症例の割合を最大30%程度と仮定し、30例と設定された。

- ・ 先天性心疾患の小児患者を対象とした本品の観察研究<sup>19)</sup>に基づき、二群間における「5部位の癒着スコアの合計点」の平均値の差を5（本品群5、無処置群10）、癒着スコアの範囲を10と仮定し、各群の癒着スコアの合計点の標準偏差を3.5と想定した。
- ・ 両側5%の有意水準を各主要評価項目に2.5%ずつ均等に分配し、「5部位の癒着スコアの合計点」について検出力85%、有意水準2.5%と設定した場合の症例数は24例と算出された。
- ・ 症例数24例と設定した場合の「5部位のうち癒着スコアが Grade 2 以上であった部位の個数」の二群比較における検出力をシミュレーションし、おおよそ80%～90%の範囲と想定した。

本治験の解析対象集団の内訳について図4に示す。同意を取得した31例のうち、選択基準を満たさなかった1例を除いた30例が登録され、本品群16例、無処置群14例に割り付けられた上で体外設置式 VAD の装着術が実施された。このうち、癒着評価を伴う再開胸手術は観察未完了の本品群2例を除いた28例（本品群14例、無処置群14例）で実施された。観察未完了の2例の内訳は原疾患の回復見込みがなく再開胸手術の可能性がないため中止に至った1例、治験期間中に死亡した1例（脳梗塞）であった。また、治験実施計画書から逸脱した症例が本品群で1例認められた。逸脱内容はイーゼースプレーの不具合により本品を噴霧散布ではなく用手的に適用したことによる、本品の使用方法に関する逸脱であった。

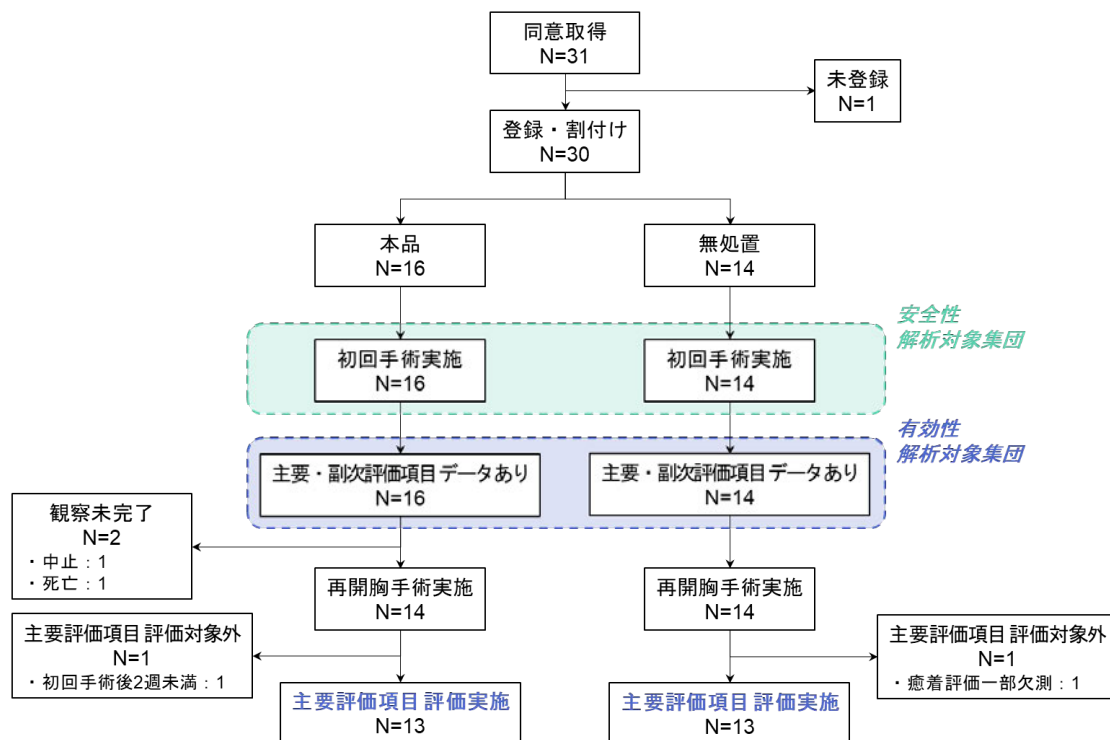


図4 解析対象集団の内訳

### (1) 患者背景

安全性解析対象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9に示す。被験者の年齢の中央値（最小値、最大値）は本品群 49.5 歳（31, 62）、無処置群 38.5 歳（17, 78）であり、無処置群に若年層が含まれていたが、その他の患者背景に二群間で特段の差異は確認されなかった。

表9 人口統計学的特性及びベースライン特性 (安全性解析対象集団)

項目		本品群 (N=16)	無処置群 (N=14)
性別	男性	7 (43.8)	11 (78.6)
	女性	9 (56.2)	3 (21.4)
年齢 [歳]	平均値±標準偏差	50.5 ± 9.1	39.2 ± 17.8
	中央値 (最小値, 最大値)	49.5 (31, 62)	38.5 (17, 78)
身長 [cm]	平均値±標準偏差	162.05 ± 6.89	164.01 ± 9.97
	中央値 (最小値, 最大値)	163.00 (148.0, 175.0)	163.50 (141.5, 180.0)
体重 [kg]	平均値±標準偏差	61.21 ± 14.48	62.58 ± 13.09
	中央値 (最小値, 最大値)	60.55 (40.0, 85.0)	63.50 (27.8, 80.0)
原疾患	急性心筋梗塞	3 (18.8%)	4 (28.6%)
	劇症型心筋炎	5 (31.2%)	5 (35.7%)
	拡張型心筋症	6 (37.5%)	3 (21.4%)
	その他心原性循環不全	2 (12.5%)	2 (14.3%)
併存症	無	1 (6.3%)	1 (7.1%)
	有	15 (93.8%)	13 (92.9%)
飲酒	無	10 (62.5%)	8 (57.1%)
	有	6 (37.5%)	6 (42.9%)
喫煙	現在喫煙	3 (18.8%)	3 (21.4%)
	過去喫煙	2 (12.5%)	0 (0.0%)
	喫煙歴無	11 (68.8%)	11 (78.6%)
収縮期血圧 [mmHg]	平均値±標準偏差	98.4 ± 23.3	101.8 ± 18.4
拡張期血圧 [mmHg]	平均値±標準偏差	64.8 ± 17.1	63.2 ± 17.1
脈拍数 [bpm]	平均値±標準偏差	88.9 ± 21.5	98.1 ± 21.7
胸部 X 線異常	無	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	有	14 (87.5%)	14 (100.0%)
	未実施	1 (6.3%)	0 (0.0%)
僧帽弁逆流症	Trivial	4 (25.0%)	7 (50.0%)
	Mild	6 (37.5%)	3 (21.4%)
	Moderate	3 (18.8%)	0 (0.0%)
	Severe	1 (6.2%)	2 (14.3%)
	なし	2 (12.5%)	2 (14.3%)
左室駆出率 [%]	平均値±標準偏差	15.9 ± 7.4	14.6 ± 11.7
左室拡張末期径 [mm]	平均値±標準偏差	56.9 ± 16.5	51.6 ± 14.8
左室収縮末期径 [mm]	平均値±標準偏差	51.5 ± 16.0	46.9 ± 15.4

※カテゴリ変数はn(%)で表す。

## (2) 初回手術の実施状況

初回手術時における体外設置式 VAD 装着術の実施状況及び手技状況を表 10 に、体外設置式 VAD の構成機器の使用状況を表 11 に示す。心膜補填のための「ゴアテックス EPTFE パッチ II」の使用は、本品群 1 例、無処置群 1 例で確認された。また、本品群における本品の使用量は、全例で規定量 (8 mL) が散布された。

表 10 初回手術時における体外設置式 VAD 装着術の実施状況及び手技状況

項目	実施状況	本品群 (N=16)	無処置群 (N=14)
治療目的	LVAD 単独	13 (81.2%)	9 (64.3%)
	RVAD*単独	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	BiVAD†	3 (18.8%)	5 (35.7%)
<b>LVAD</b>			
脱血部位	左心室	16 (100.0%)	14 (100.0%)
送血部位	上行大動脈	16 (100.0%)	14 (100.0%)
人工肺	無	7 (43.7%)	8 (57.1%)
	有	9 (56.3%)	6 (42.9%)
<b>RVAD</b>			
脱血部位	右心室	0 (0.0%)	1 (20.0%)
	右心房	2 (66.7%)	2 (40.0%)
	大腿静脈	1 (33.3%)	2 (40.0%)
送血部位	上行大動脈	1 (33.3%)	0 (0.0%)
	肺動脈	2 (66.7%)	5 (100.0%)
人工肺	無	0 (0.0%)	2 (40.0%)
	有	3 (100.0%)	3 (60.0%)
<b>心膜補填</b>			
パッチ	無	15 (93.8%)	13 (92.9%)
	ゴアテックス EPTFE パッチ II	1 (6.2%)	1 (7.1%)

\*RAVD : Right Ventricular Assist Device † BiVAD : Biventricular Assist Device

表 11 体外設置式 VAD の構成機器の使用状況

種類	機器の名称*	本品群 (N=16)	無処置群 (N=14)
<b>LVAD</b>		N=16	N=14
血液ポンプ	単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ	0 (0.0%)	1 (7.1%)
	ニプロ 補助人工心臓セット	0 (0.0%)	1 (7.1%)
	単回使用遠心ポンプ	16 (100.0%)	13 (92.9%)
	バイオフロート	12 (75.0%)	12 (85.7%)
	メラ遠心ポンプ	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	Terumo Capiox EBS	3 (18.8%)	0 (0.0%)
	Terumo Capiox FX	0 (0.0%)	1 (7.1%)
脱血管	ニプロ 補助人工心臓セット (脱血用カニューレ)	14 (87.5%)	14 (100.0%)
	体外循環用カニューレ フレックスメイト	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	マリアブルカニューレ	1 (6.3%)	0 (0.0%)
送血管	ニプロ 補助人工心臓セット (送血用カニューレ)	7 (43.8%)	3 (21.4%)
	ゼルウィーブ	6 (37.5%)	9 (64.3%)
	J Graft シールド	3 (18.8%)	2 (14.3%)
人工肺	無	7 (43.8%)	8 (57.1%)
	バイオフロート	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	バイオキューブ	4 (25.0%)	5 (35.7%)
	メラ NHP エクセラシ NSH-R	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	Terumo Capiox EBS	3 (18.8%)	0 (0.0%)
	Terumo Capiox FX	0 (0.0%)	1 (7.1%)
<b>RVAD</b>		N=3	N=5
血液ポンプ	単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	単回使用遠心ポンプ	3 (100.0%)	5 (100.0%)
	バイオフロート	0 (0.0%)	1 (20.0%)
	メラ遠心ポンプ	1 (33.3%)	0 (0.0%)
	ROTAFLOW	0 (0.0%)	1 (20.0%)
	Terumo Capiox EBS	2 (66.7%)	3 (60.0%)

種類	機器の名称*	本品群 (N=16)	無処置群 (N=14)
脱血管	ニプロ 補助人工心臓セット (脱血用カニューレ)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
	バイオメディカス	2 (66.7%)	3 (60.0%)
	エドワーズ体外循環カニューレ NC	1 (33.3%)	1 (20.0%)
送血管	ニプロ 補助人工心臓セット (送血用カニューレ)	1 (33.3%)	1 (20.0%)
	バイオメディカス	2 (66.7%)	2 (40.0%)
	ゼルウィープ	0 (0.0%)	1 (20.0%)
	体外循環用カニューレ フレックスメイト	0 (0.0%)	1 (20.0%)
人工肺	無	0 (0.0%)	2 (40.0%)
	バイオキューブ	0 (0.0%)	1 (20.0%)
	メラ NHP エクセラシオン NSH-R	1 (33.3%)	0 (0.0%)
	Terumo Capiox EBS	2 (66.7%)	2 (40.0%)

\* 機器の名称は、治験実施施設の報告に基づいて記載した。

### (3) 再開胸手術の実施状況

再開胸手術及び癒着評価が実施された 28 例について、癒着評価を行う再開胸手術までの観察期間中に実施された開胸手術の実施回数及び理由を表 12 に示す。いずれの群も半数以上の症例で、観察期間中に止血術のための開胸手術が実施された。癒着評価を行った再開胸手術の実施理由を表 13 に、初回手術から癒着評価を行った再開胸手術までの日数を表 14 に示す。初回手術から癒着評価を行った再開胸手術までの日数の中央値(最小値, 最大値)は、本品群 23.0 日 (15, 74)、無処置群 35.0 日 (15, 195) と無処置群で長い傾向であった。

表 12 癒着評価を行う再開胸手術までの期間中に実施された開胸手術の実施回数及び理由

実施回数及び理由	本品群 (N=14)	無処置群 (N=14)
0 回	5 (35.8%)	5 (35.8%)
1 回	7 (50.0%)	6 (42.9%)
止血術施行	6 件	6 件
血液ポンプ交換	1 件	0 件
2 回	1 (7.1%)	1 (7.1%)
止血術施行	2 件	2 件
3 回	1 (7.1%)	2 (14.3%)
止血術施行	3 件	6 件
平均値±標準偏差	0.86±0.83 回	1.0±1.0 回

表 13 癒着評価を行った再開胸手術の理由

理由	本品群 (N=14)	無処置群 (N=14)
縦隔洞炎治療	0 (0.0%)	1 (7.1%)
止血術施行	0 (0.0%)	1 (7.1%)
VAD 離脱*	14 (100.0%)	8 (57.1%)
RVAD 装着	0 (0.0%)	3 (21.4%)
その他	0 (0.0%)	1† (7.1%)

\* 植込み型 LVAD、IABP 等への移行を含む。

† 法定脳死判定による臓器摘出・VAD 抜去症例

表 14 初回手術から癒着評価を行った再開胸手術までの日数\*

日数 [日]	本品群 (N=13)	無処置群 (N=13)
平均値±標準偏差	31.5±20.5	48.0±49.2
中央値 (最小値, 最大値)	23.0 (15, 74)	35.0 (15, 195)

\* 再開胸手術及び癒着評価が実施された 28 例のうち、主要評価項目の解析対象 26 例について、開胸日を Day 1 として算出した。

#### (4) 主要評価項目の結果

再開胸手術及び癒着評価が実施された 28 例のうち、BiVAD から RVAD の離脱のため安全性を考慮して左室側壁の癒着評価を実施しなかった 1 例、及び初回手術後 2 週未満で再開胸手術及び癒着評価を実施した 1 例を除く 26 例 (本品群 13 例、無処置群 13 例) を解析対象とした。各評価部位の癒着スコアの結果は表 15 のとおりであった。

表 15 各評価部位の癒着スコア

評価部位	本品群 (N=13)	無処置群 (N=13)
①右室前面	平均値±標準偏差	0.8±0.9
	中央値 (最小値, 最大値)	1.0 (0, 2)
②右房側面	平均値±標準偏差	0.5±0.5
	中央値 (最小値, 最大値)	1.0 (0, 1)
③横隔膜面	平均値±標準偏差	0.8±0.6
	中央値 (最小値, 最大値)	1.0 (0, 2)
④左室側面	平均値±標準偏差	0.7±0.6
	中央値 (最小値, 最大値)	1.0 (0, 2)
⑤大動脈周囲	平均値±標準偏差	0.7±0.6
	中央値 (最小値, 最大値)	1.0 (0, 2)

#### 1) 心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度 (初回手術後 2 週以降)

「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度 (初回手術後 2 週以降)」(5 部位の癒着スコアの合計点) の結果を表 16 に示す。各群の平均値±標準偏差は本品群 3.5±2.4、無処置群 12.1±2.7 であり、本品群は無処置群と比較して有意に低値であった (Welch の t 検定、 $p < 0.0001$ )。

表 16 主要評価項目「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度 (初回手術後 2 週以降)」の結果

5 部位の癒着スコアの合計点	本品群 (N=13)	無処置群 (N=13)
平均値±標準偏差	3.5±2.4	12.1±2.7
中央値 (最小値, 最大値)	4.0 (0, 7)	12.0 (8, 15)
[平均値の 95%信頼区間]	[2.1, 5.0]	[10.5, 13.7]
Welch の t 検定	$p < 0.0001$	
平均値の差	-8.5	
[平均値の差の 95%信頼区間]	[-10.6, -6.5]	

また、癒着状況と再開胸手術までの期間との関連性を検討するため、「癒着評価を行った再開胸手術までの日数」を調整因子として、5 部位の癒着スコアの合計点に対する共分散分析を実施した結果を図 5 及び表 17 に示す。各群の平均値±標準誤差は、本品群  $3.8 \pm 0.6$ 、無処置群  $11.8 \pm 0.6$ 、平均値の差-8.0 (95%信頼区間: -9.9, -6.1) であった。さらに、「癒着評価を行った再開胸手術までの日数」を「初回手術後 2 週～4 週」、「初回手術後 4 週～6 週」、「初回手術後 6 週～8 週」及び「初回手術後 8 週以降」の 4 つに区分して、二群間で癒着スコアを比較した結果を表 18 に示す。いずれの期間においても、無処置群と比較して本品群で癒着スコアが改善することが確認された。

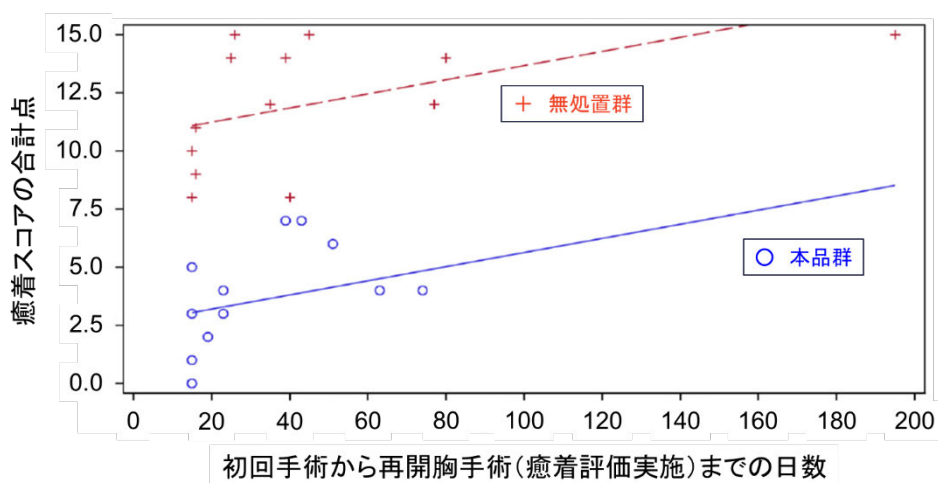


図 5 共分散分析による癒着スコアの合計点の比較

表 17 共分散分析による癒着スコアの合計点 (平均値±標準誤差) の比較

	無処置群 (N=13)	本品群 (N=13)	差 [95%信頼区間]
癒着スコア	$12.1 \pm 0.7$	$3.5 \pm 0.7$	-8.5 [-10.6, -6.5]
共分散分析による癒着スコア	$11.8 \pm 0.6$	$3.8 \pm 0.6$	-8.0 [-9.9, -6.1]

表 18 癒着評価を行った再開胸手術の実施時期別の「癒着スコアの合計点」の分布

初回手術から再開胸手術までの期間	2 週～4 週		4 週～6 週		6 週～8 週		8 週以降	
	本品群	無処置群	本品群	無処置群	本品群	無処置群	本品群	無処置群
症例数	8	6	1	3	2	1	2	3
平均値±標準偏差	$2.3 \pm 1.8$	$11.2 \pm 2.8$	7.0	$11.3 \pm 3.1$	$6.5 \pm 0.7$	15.0	$4.0 \pm 0.0$	$13.7 \pm 1.5$
中央値 (最小値, 最大値)	2.5 (0, 5)	10.5 (8, 15)	7.0 (-, -)	12.0 (8, 14)	6.5 (6, 7)	15.0 (-, -)	4.0 (4, 4)	14.0 (12, 15)
[平均値の 95%信頼区間]	[0.7, 3.8]	[8.2, 14.1]	[-, -]	[3.7, 18.9]	[0.1, 12.9]	[-, -]	[4.0, 4.0]	[9.9, 17.5]
平均値の差	-8.9		-4.3		-8.5		-9.7	
[平均値の差の 95%信頼区間]	[-11.9, -5.9]		[-, -]		[-, -]		[-13.5, -5.9]	

2) 心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の Grade が 2 点以上であった部位の個数（初回手術後 2 週以降）

「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の Grade が 2 点以上であった部位の個数（初回手術後 2 週以降）」（5 部位のうち癒着スコアが Grade 2 以上であった部位の個数）について、結果を表 19 に示す。癒着スコアが Grade 2 以上であった部位の個数は、本品群で無処置群と比較して有意に低値であった（Fisher の正確検定、 $p < 0.0001$ ）。

表 19 主要評価項目「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の Grade が 2 点以上であった部位の個数（初回手術後 2 週以降）」の結果

5 部位のうち癒着スコアが Grade 2 以上であった部位の個数	本品群 (N=13)	無処置群 (N=13)
0 個	9 (69.2%)	0 (0.0%)
1 個	2 (15.4%)	0 (0.0%)
2 個	1 (7.7%)	0 (0.0%)
3 個	1 (7.7%)	2 (15.4%)
4 個	0 (0.0%)	3 (23.1%)
5 個	0 (0.0%)	8 (61.5%)
Fisher の正確検定	$p < 0.0001$	

また、癒着状況と再開胸手術までの期間との関連性の検討として、癒着評価を行った再開胸手術の実施時期別の結果を表 20 に示す。本品群において癒着スコアが Grade 2 以上であった部位の個数について、初回手術後 4 週～6 週で 2 か所認めた症例が 1 例、初回手術後 6 週～8 週で 3 か所認めた症例が 1 例確認されたが、初回手術後 8 週以降では 2 か所以上認めた症例はなかった。本品群において癒着スコアが Grade 2 以上であった部位について経時的な増加傾向は確認されなかった。

表 20 癒着評価を行った再開胸手術の実施時期別の「癒着スコアが Grade 2 以上であった部位の個数」の分布

初回手術から再開胸手術までの期間	2 週～4 週		4 週～6 週		6 週～8 週		8 週以降	
	本品群	無処置群	本品群	無処置群	本品群	無処置群	本品群	無処置群
症例数	8	6	1	3	2	1	2	3
0 個	8 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
1 個	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
2 個	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3 個	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
4 個	0 (0.0%)	3 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
5 個	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	3 (100.0%)

### (5) 副次評価項目及び追加解析項目の結果

#### 1) 心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度（初回手術後 1 週以降）

再開胸手術及び癒着評価が実施された 28 例のうち、BiVAD から RVAD の離脱のため安全性を考慮して左室側壁の癒着評価を実施しなかった無処置群 1 例を除く 27 例（本品群 14 例、無処置群 13 例）を解析対象とした。

「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度（初回手術後 1 週以降）」（5 部位の癒着スコアの合計点）の結果は、本品群  $3.3 \pm 2.5$ 、無処置群  $12.1 \pm 2.7$  であり、主要評価項目（初回手術後 2 週以降）の結果と同様に、無処置群と比較して本品群において癒着の程度は有意に低値であった（Welch の t 検定、 $p < 0.0001$ ）。

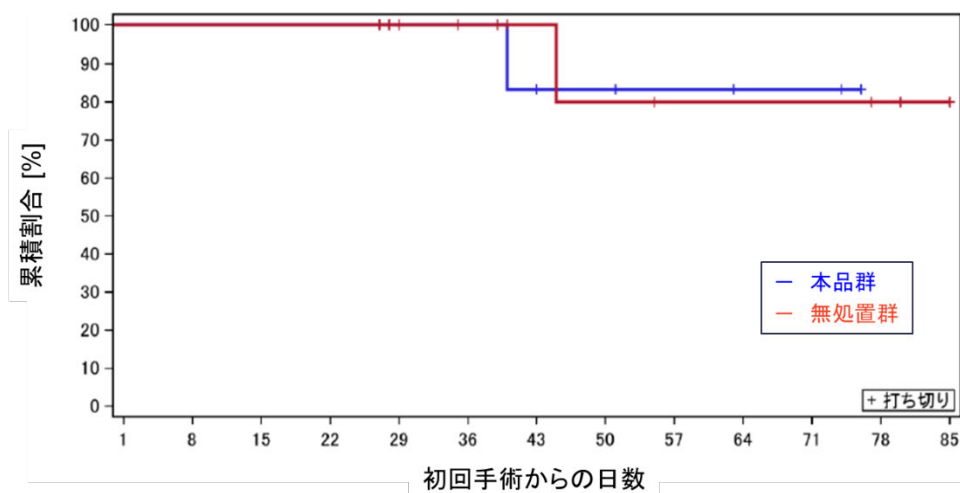
#### 2) 心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の Grade が 2 点以上であった部位の個数（初回手術後 1 週以降）

「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の Grade が 2 点以上であった部位の個数（初回手術後 1 週以降）」（5 部位のうち癒着スコアが Grade 2 以上であった部位の個数）の結果は、本品群において 0 個が 10 例（71.4%）、1 個が 2 例（14.3%）、2 個及び 3 個が各 1 例（7.1%）であり、主要評価項目（初回手術後 2 週以降）の結果と同様に、本品群で無処置群と比較して有意に低値であった（Fisher の正確検定、 $p < 0.0001$ ）。

#### 3) 死亡回避

有効性解析対象集団における、初回手術後 12 週までの死亡回避の Kaplan-Meier 曲線を図 6 に示す。有害事象調査期間中に本品群 1 例（脳梗塞）、有害事象調査期間外の有効性評価期間中に無処置群 1 例（脳出血）の死亡が確認されたが、二群間で有意な差は認められなかった（ログラン

グ検定（正確な方法）、 $p=0.9372$ ）。



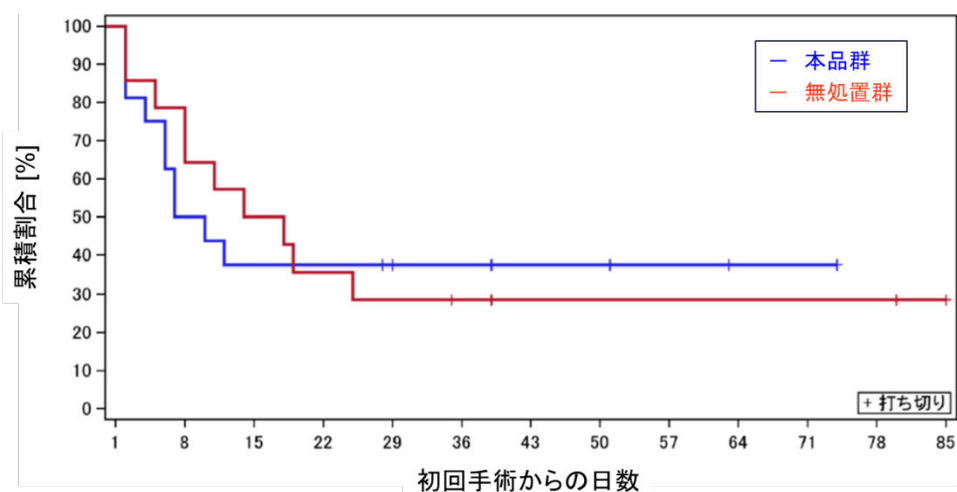
	日数	初回手術日	14	28	84
本品群	At risk	16	16	14	-
	累積死亡数		0	0	-
	累積生存割合(%)		100.0	100.0	-
無処置群	At risk	14	14	11	1
	累積死亡数		0	0	1
	累積生存割合(%)		100.0	100.0	80.0

ログランク検定（正確な方法）： $p=0.9372$

図6 Kaplan-Meier 曲線による全生存割合の推定

#### 4) 再開胸止血術の実施

有効性解析対象集団における、初回手術後 12 週までに実施した止血術施行による再開胸手術の回避推移を図 7 に示す。本治験では癒着評価を行う再開胸手術までに最大 3 回の再開胸止血術が確認されたが（表 12）、結果として再開胸止血術の実施状況について二群間で有意な差は認められなかった（ログランク検定（正確な方法）、 $p=0.9394$ ）。



	日数	初回手術日	14	28	84
本品群	At risk	16	6	5	-
	累積再開胸止血数		10	10	-
	累積回避割合(%)		37.5	37.5	-
無処置群	At risk	14	7	4	1
	累積再開胸止血数		7	10	10
	累積回避割合(%)		50.0	28.6	28.6

ログランク検定 (正確な方法) :  $p = 0.9394$

図7 Kaplan-Meier 曲線による再開胸止血術の回避の推定

### 5) 再開胸手術時の輸血量

再開胸手術及び癒着評価が実施された 28 例について、癒着評価を行った再開胸手術時の輸血量の要約統計量を表 21 に示す。再開胸手術時の輸血量は、本品群  $2909.3 \pm 1106.8$  mL、無処置群  $1890.0 \pm 955.6$  mL であり、本品群に対し無処置群の輸血量は有意に低値であった (Wilcoxon の順位和検定 (正確な方法)、 $p = 0.0469$ )。

表 21 癒着評価を行った再開胸手術時の輸血量

輸血量 [mL]	本品群 (N=14)	無処置群 (N=14)
平均値±標準偏差	2909.3 ± 1106.8	1890.0 ± 955.6
中央値 (最小値, 最大値)	2520.0 (1960, 5600)	2190.0 (0†, 3360)
[中央値の 95%信頼区間]	[2240.0, 3360.0]	[1360.0, 2520.0]
中央値の差*	765.0	
[平均値の差の 95%信頼区間]*	[0.0, 1680]	

\* Hodges-Lehmann 推定法、中央値の差は Hodges-Lehmann 推定法に対応する差の中央値とした。

† 法定脳死判定による臓器摘出・VAD 抜去症例 1 例を含む。

癒着評価を行った再開胸手術時の輸血量について、主たる輸血理由ごとに追加解析した結果を表 22 に示す。主たる輸血理由は、症例ごとに治験実施医師により記録された。このときの再開胸

手術における人工心肺の使用は、本品群 14 例 (100.0%)、無処置群 9 例 (69.2%) で認められ、癒着剥離による出血を理由とした輸血の実施は本品群で少ない結果 (本品群 1 例、無処置群 6 例) であった。

表 22 癒着評価を行った再開胸手術時の輸血理由別の輸血量

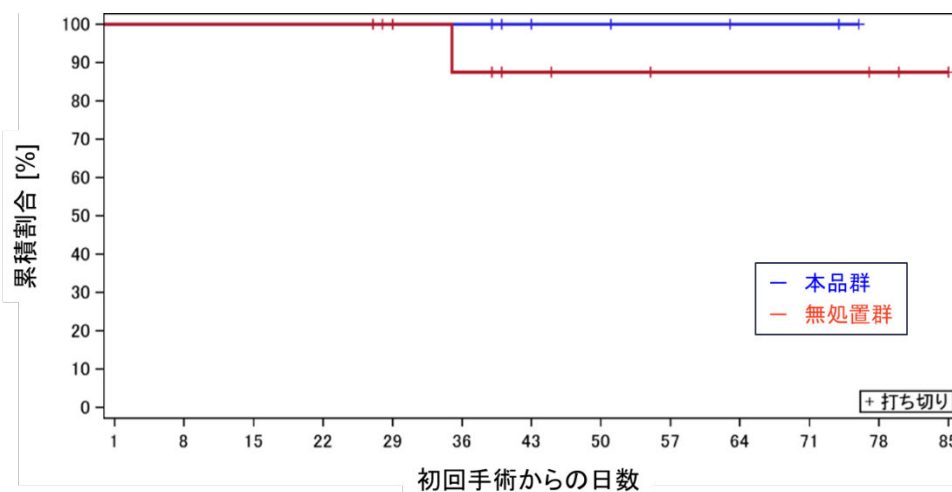
	全体		癒着剥離による出血		人工心肺の使用*		貧血	
	本品群	無処置群	本品群	無処置群	本品群	無処置群	本品群	無処置群
症例数	14	13 <sup>†</sup>	1 (7.1%)	6 (46.2%)	12 (85.7%)	6 (46.2%)	1 (7.1%)	1 (7.7%)
人工心肺の使用	14 (100.0%)	9 (69.2%)	1 (100.0%)	3 (50.0%)	12 (100.0%)	6 (100.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)
輸血量 [mL]								
平均値	2909.3	2035.4	2520.0	1750.0	2984.2	2566.7	2400.0	560.0
標準偏差	1106.8	817.7	—	661.6	1185.0	543.3	—	—
中央値	2520.0	2420.0	2520.0	1680.0	2660.0	2520.0	2400.0	560.0
最小値	1960	560	—	840	1960	1680	—	—
最大値	5600	3360	—	2520	5600	3360	—	—

\* VAD 離脱又は交換、RVAD 装着、植込み型 LVAD 等の次期治療への移行治療によるものを含む。

<sup>†</sup> 法定脳死判定による臓器摘出・VAD 抜去症例 1 例を除外した。

## 6) 外科的処置を要する縦隔洞炎の回避

有効性解析対象集団における、初回手術後 12 週までの外科的処置を要する縦隔洞炎の回避に関して Kaplan-Meier 曲線を図 8 に示す。その結果、二群間で有意な差は認められなかった (ログランク検定 (正確な方法)、 $p=0.3496$ )。



	日数	初回手術日	14	28	84
本品群	At risk	16	16	14	-
	累積外科的処置数		0	0	-
	累積回避割合(%)		100.0	100.0	-
無処置群	At risk	14	14	11	1
	累積外科的処置数		0	0	1
	累積回避割合(%)		100.0	100.0	87.5

ログランク検定（正確な方法）：p=0.3496

図8 Kaplan-Meier 曲線による外科的処置を要する縦隔洞炎の回避の推定

### 7) 再開胸手術時の癒着剥離時間

癒着防止の効果及び程度の臨床的意義の確認のため、再開胸手術時の癒着剥離時間をビデオから算出し追加解析が実施された。癒着剥離時間は「人工心肺確立操作時間を含む、胸骨を割った時点から癒着剥離を完了した時点」、人工心肺確立操作時間は「糸掛け時点から脱血管固定終了時点」と定義された。再開胸手術及び癒着評価が実施された28例のうち、BiVADからRVADの離脱のため安全性を考慮して左室側壁の癒着評価を実施しなかった1例を除く27例(本品群14例、無処置群13例)について、癒着剥離時間のヒストグラムを図9に、癒着剥離時間の解析結果を表23に示す。平均癒着剥離時間は全体で約23分であったが、長時間を要した症例が認められる等、症例ごとにばらつきが認められた。また、群別比較では本品群の癒着剥離時間は無処置群と比較して相対的に短いことが確認され、平均癒着剥離時間では本品で約12分、無処置群で約33分であり、本品群で有意な短縮を認めた (Welch の t 検定、 $p < 0.005$ )。

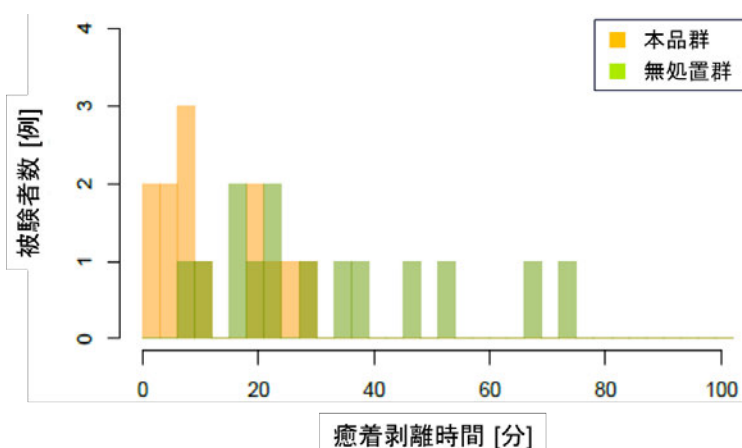


図9 癒着剥離時間のヒストグラム (群別比較)

表 23 癒着剥離時間の解析結果

癒着剥離時間 [分]	全体	本品群 (N=14)	無処置群 (N=13)
平均値	22.96	12.17	32.98
中央値	20.17	7.17	25.17
最小値	0.75	0.75	7.83
第一四分位点	7.50	5.83	18.29
第三四分位点	27.50	21.00	43.42
最大値	75.00	27.67	75.00
Welch の t 検定	—	$p < 0.005$	
平均値の差	—	-20.80	
[平均値の差の 95%信頼区間]	—	[-33.75, -7.86]	

## (6) 安全性

### 1) 有害事象

本治験で報告された有害事象の発現状況を表 24 に示す。本品群及び無処置群の全ての症例で有害事象が認められた。重篤な有害事象の発現状況は表 25 のとおり、本品群では 4 例 6 件（脳梗塞 2 件、脳出血 1 件、心タンポナーデ 1 件、急性膵炎 1 件、医療機器関連血栓症 1 件）、無処置群では 2 例 2 件（筋肉内血腫 1 件、多臓器機能不全症候群 1 件）認められた。本品群で発現した全ての有害事象について、本品との関連性は否定された。

死亡については、有害事象調査期間中に本品群で 1 例（脳梗塞）、有害事象の調査観察期間外の有効性評価期間中に無処置群で 1 例（脳出血）認められたほか、発現した有害事象の転帰が死亡であった症例が 2 例（急性膵炎 1 例、多臓器機能不全症候群 1 例）認められた。

表 24 有害事象の発現状況

事象	本品群 (N=16)		無処置群 (N=14)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
全体	64	16 (100.0)	59	14 (100.0)
感染症及び寄生虫症	10	9 (56.3)	6	5 (35.7)
肺炎	4	4 (25.0)	3	3 (21.4)
菌血症	2	2 (12.5)	0	0 (0.0)
尿路感染	2	2 (12.5)	0	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
全身性カンジダ	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
敗血症	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
真菌性敗血症	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
血管デバイス感染	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
血液及びリンパ系障害	1	1 (6.3)	2	2 (14.3)
白血球減少症	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
貧血	0	0 (0.0)	2	2 (14.3)
代謝及び栄養障害	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
高カリウム血症	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
精神障害	2	2 (12.5)	3	3 (21.4)
せん妄	2	2 (12.5)	3	3 (21.4)
神経系障害	10	8 (50.0)	2	2 (14.3)
脳出血	3	3 (18.8)	0	0 (0.0)
脳梗塞	3	3 (18.8)	2	2 (14.3)
くも膜下出血	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
脳浮腫	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
ICU 関連筋力低下	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
心臓障害	15	11 (68.8)	20	12 (85.7)
心タンポナーデ	11	8 (50.0)	11	10 (71.4)
心房細動	1	1 (6.3)	2	2 (14.3)
僧帽弁閉鎖不全症	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
心嚢液貯留	1	1 (6.3)	3	2 (14.3)
心室性不整脈	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
不整脈	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
上室性不整脈	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
心房頻脈	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
心嚢内出血	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
血管障害	2	2 (12.5)	0	0 (0.0)
出血性梗塞	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3	3 (18.8)	3	3 (21.4)
胸水	2	2 (12.5)	1	1 (7.1)
無気肺	1	1 (6.3)	1	1 (7.1)
呼吸不全	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
胃腸障害	6	5 (31.3)	1	1 (7.1)
急性膵炎	2	2 (12.5)	0	0 (0.0)
虚血性大腸炎	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
下痢	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
膵仮性嚢胞	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
膵炎	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
麻痺性イレウス	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
肝胆道系障害	0	0 (0.0)	3	3 (21.4)
胆嚢炎	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)

事象	本品群 (N=16)		無処置群 (N=14)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
肝腎不全	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
高ビリルビン血症	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
皮膚及び皮下組織障害	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
薬疹	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
筋肉内血腫	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
腎及び尿路障害	0	0 (0.0)	3	3 (21.4)
中毒性ネフロパシー	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
腎障害	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
腎機能障害	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	12	9 (56.3)	12	8 (57.1)
医療機器関連血栓症	8	7 (43.8)	9	7 (50.0)
発熱	2	2 (12.5)	2	2 (14.3)
疼痛	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
注射部位損傷	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
臨床検査	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
血小板減少	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
障害、中毒及び処置合併症	1	1 (6.3)	2	2 (14.3)
処置後出血	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
創離開	0	0 (0.0)	2	2 (14.3)

表 25 重篤な有害事象の発現状況

事象	本品群 (N=16)		無処置群 (N=14)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
全体	6	4 (25.0)	2	2 (14.3)
神経系障害	3	3 (18.8)	0	0 (0.0)
脳出血	2	2 (12.5)	0	0 (0.0)
脳梗塞	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
心臓障害	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
心タンポナーデ	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
胃腸障害	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
急性膵炎	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
筋肉内血腫	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1	1 (6.3)	1	1 (7.1)
医療機器関連血栓症	1	1 (6.3)	0	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	0	0 (0.0)	1	1 (7.1)

## 2) 不具合

本品群で不具合が1件（圧縮空気噴霧不能）認められた。圧縮空気噴霧不能の不具合は、初回手術時に本品を使用した際、イーゼースプレーから圧縮空気が放出されず、本品を噴霧ではなく滴下する状態で適用した事例であった（治験実施計画書からの逸脱症例）。不具合を認識した時点で担当医は既にPEGの滴下を開始していたため手技は中断せず、手動的に塗布された。なお、本不具合による健康被害はなしと判断された。

## ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

- (1) 本品の有効性及び安全性について
- (2) 本品の対象患者について
- (3) 製造販売後安全対策について

### (1) 本品の有効性及び安全性について

#### 1) 本品の臨床ニーズを踏まえた試験デザインについて

総合機構は、本治験の試験デザインについて以下のように考える。

本品の有効性及び安全性を評価する臨床試験は、臨床実態を考慮した十分な癒着形成期間を確保する必要があること、及び心臓手術における癒着防止材の主な臨床ニーズとして先天性心疾患を罹患した小児患者が想定されることを踏まえると、原則として、再開胸手術を行うまでに十分な癒着形成が見込まれる期間を確保可能な、計画的多段階の手術が予定される先天性心疾患を罹患した小児患者等を対象に評価することが望ましいと考える。しかしながら、申請者は早期導入を目的に、上述した症例と比較して早期に VAD 離脱等の再開胸手術が行われ、癒着状況を評価可能な体外設置式 VAD の装着術を受ける患者を対象として本治験を実施した。

総合機構は、申請者の意向は理解するものの、術後急性期の癒着形成の抑制が遠隔期の癒着形成を抑制することを直接的に説明可能な臨床エビデンスは現時点で乏しいため、体外設置式 VAD の装着術を受ける患者を対象とした試験デザインでは遠隔期の癒着防止効果を説明できない可能性があると考ええる。

以上を踏まえ、本品の有効性及び安全性については、本治験の対象患者である体外設置式 VAD の装着術を受ける患者に対する有効性及び安全性を確認した後に、本品の術後遠隔期の癒着防止効果について検討することとした。本品の術後遠隔期の癒着防止効果については、後述の「4) 遠隔期の癒着防止効果について」で述べる。

#### 2) 有効性について

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

本治験において、主要評価項目はいずれの項目についても無処置群に対する本品群の優越性が示されたが、本治験で使用された「体外設置式 VAD」において体外設置式 VAD としては未承認の構成機器の使用が多く確認されたこと、及び癒着評価前の開胸手術の実施が頻回に確認されたことから、これらの事項が本品の有効性に及ぼす影響について、使用された構成機器、実施された手技内容等の詳細を踏まえ、慎重に検討する必要がある。また、癒着評価を行う再開胸手術時の輸血量の結果は無処置群と比較して本品群で有意に高値であったことから、本品の癒着防止効果による臨床的有用性についても、個別症例の詳細を踏まえて検討する必要がある。

したがって、本治験に用いられた体外設置式 VAD の構成機器及び癒着評価前に実施された開胸手術による本品の有効性への影響、並びに本品の癒着防止効果の臨床的有用性について、以下

のように検討した。

#### ① 使用した体外設置式 VAD の構成機器の種類について

本治験では、表 10 及び表 11 のとおり、体外設置式 VAD として未承認の血液ポンプ、送血管、脱血管等の使用が多く認められ、脱血部位及び送血部位も複数確認されたこと、及び血液回路に体外式膜型人工肺（以下「人工肺」という。）を組み込んだ治療も一定数認められたことから、総合機構は、以下の事項について申請者に説明を求めた。

- i) 体外設置式 VAD として未承認の医療機器（血液ポンプ、送脱血管等）や人工肺を併用した症例が認められた理由について
- ii) 体外設置式 VAD として使用した構成機器等の差異による癒着評価への影響について

申請者は以下のように説明した。

- i) 体外設置式 VAD として未承認の医療機器（血液ポンプ、送脱血管等）や人工肺を併用した症例が認められた理由について

体外設置式 VAD は、診療ガイドラインにおいて、「ポンプ本体を体外におき、心機能を補助する機器。左心補助人工心臓の場合は胸部大動脈に接続した送血管と、左室又は左房に挿入した脱血管を皮膚に貫通させポンプ本体に接続する。右心補助人工心臓の場合は、肺動脈に接続した送血管と右室又は右房に挿入した脱血管を皮膚に貫通させポンプ本体に接続する。」と定義されており<sup>20</sup>、本治験では当該定義に準拠して規定された。本治験における体外設置式 VAD の構成機器の使用状況は当該定義に一致しており、個別症例の状態等を踏まえ、日常診療で実施されている治療の範囲内で実施されたことを示していると考ええる。

また、単回使用遠心ポンプ「バイオフィロート 遠心ポンプ」（承認番号：22800BZX00321000）については、本治験で 24 例使用されたが、本治験の実施中に当該製品と同一の製品を含む「バイオフィロート補助人工心臓セット HC」（承認番号：30300BZX00093000）が単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプとして承認されており、実質的に体外設置式 VAD の既承認品を使用した症例と考えられる。本治験で使用されたその他の体外設置式 VAD として未承認の血液ポンプについては、駆出量等のポンプ機能は既承認の体外設置式 VAD と大きくは変わらないと考えられる。本治験で使用された体外設置式 VAD として未承認の脱血管及び送血管については、人工血管又は大動静脈カニューレとして、実臨床において既に汎用されている。したがって、体外設置式 VAD として未承認であるこれらの医療機器を使用すること自体に問題はないと考える。

- ii) 体外設置式 VAD として使用した構成機器等の差異による癒着評価への影響について

各評価部位の癒着スコア（表 15）を示したとおり、本品群及び無処置群のいずれにおいても各評価部位で同様の癒着スコアが示されており、本品群の癒着スコアは無処置群と比較して有意に低値であった。体外設置式 VAD 装着術の実施状況及び手技状況（表 10）と構成機器の使用状況（表 11）について二群間で特段の差異は認められないことも踏まえ、本治験において、体外設置

式 VAD の構成機器や RVAD の有無等の要素は癒着形成への影響に懸念となる事項ではなく、本品の癒着評価への影響は軽微である。

総合機構は以下のように考える。

本治験において体外設置式 VAD として未承認の血液ポンプ、送血管、脱血管等の使用が多く認められたことについては、本来であれば、治験手技等を行う上で未承認の医療機器の使用が避けられない場合には被験機器として規定し、安全性情報の収集や適切な評価を実施する必要がある。しかしながら、本治験の開始当初に既承認であった成人向けの体外設置式 VAD は拍動流式の「ニプロ 補助人工心臓セット」(承認番号:20200BZZ00035000)等に限られ、治療遂行上、患者状態等を考慮して最適な製品が選択されることは臨床実態も踏まえて理解できること、及び本治験での当該患者において安全性に関する著しい懸念は認められていないことから、当該症例を含めて評価を行うことは致し方ないと考ええる。

体外設置式 VAD として使用した構成機器等の差異による癒着評価への影響については、開胸術等の人工心肺回路の構成機器として用いられる「単回使用遠心ポンプ」及び「体外式膜型人工肺」は体外に設置され、接続する脱血管及び送血管の使用方法に大きな差異はないため、専門協議での議論も踏まえ、当該症例を含めて評価することは受入れ可能と判断した。

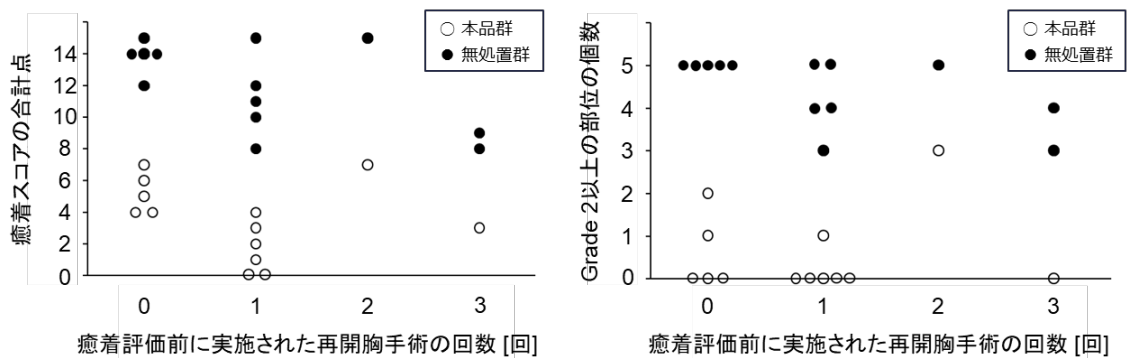
## ② 癒着評価前に実施された開胸手術について

癒着評価を行う再開胸手術までの期間中に止血等を目的とした開胸手術が実施されていたことから、総合機構は、癒着評価前に実施された開胸手術による癒着形成及び本品の評価への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本治験において患者の病状は ICU 管理下でモニターされ、再開胸手術の必要が生じた場合には速やかに手術が実施された。その際に癒着剥離が必要となる手術が実施される場合、癒着評価部位に何らかの処置が必要となる場合等、評価部位への介入が生じる場合にのみ癒着評価が行われた(表 13)。なお、癒着評価を行う再開胸手術の実施時期の妥当性については、ハートチームでの症例検討会で確認されている。

癒着評価前の開胸手術は、再開胸手術及び癒着評価が実施された 18/28 例において計 26 回実施された(表 12)。大半の症例での手術内容は止血術(主にドレナージ及び血腫除去)であり、評価部位への介入は行われていないこと、及び介入による患者への負担軽減や有害事象の発現回避のため、癒着評価は行われなかった。結果として、癒着評価前の開胸手術の実施回数について二群間で特段の差異は認められなかった。また、主要評価項目の解析対象集団において、癒着評価前の開胸手術の実施回数と癒着スコアに特記すべき関連は認められなかった(図 10)。したがって、癒着評価前に実施された開胸手術による癒着形成、及び本品の評価への影響は軽微であると考える。



(a) 5部位の癒着スコアの合計点

(b) 5部位のうち癒着スコアがGrade 2以上であった部位の個数

図 10 癒着評価前に実施された開胸手術の実施回数と癒着状況（初回手術後 2 週以降）

総合機構は以下のように考える。

本品の有効性及び安全性を評価するために、以下に示す理由により、本来であれば癒着評価前に実施された開胸手術の影響を考慮して治験を計画することが適切と考える。

- 癒着評価前に実施された開胸手術において、評価部位に直接的な介入を行わない場合でも、処置内容や処置後の閉胸状態によっては評価部位の体液等の接触や隣接組織との接触状態が変化する可能性があり、癒着形成への影響がないとは言い切れないこと。また、癒着形成の起因となる心臓周囲の炎症状態や炎症機転が、介入により体外設置式 VAD 以外の心臓手術と異なるおそれがあること。
- 癒着評価においては十分な癒着形成が見込まれる期間が経過した後に評価を行う必要があるが、途中の再開胸手術による癒着形成への影響について本治験では考慮されておらず、本品の癒着防止効果を適切に評価できないおそれがあること。

しかしながら、体外設置式 VAD の治療特性上、血腫除去等のための再開胸止血術の実施は一連の治療として必要であること、また癒着評価前に実施された開胸止血術の実施状況、再開胸手術の実施回数及び癒着状況については二群間で大きな差異は認められていないことから、専門協議での議論も踏まえ、当該症例を含めて評価することは受入れ可能と判断した。

### ③ 輸血量及び癒着剥離時間について

本治験において、癒着評価が行われた再開胸手術時の輸血量については、本品群  $2909.3 \pm 1106.8$  mL、無処置群  $1890.0 \pm 955.6$  mL であり、本品群で有意に高値であった（表 21）。また、癒着剥離時間については、本品群の平均癒着剥離時間は約 12 分であり、無処置群（約 33 分）と比較して有意な短縮を認めたが、症例ごとのばらつきが大きい結果であった（表 23）。

総合機構は、本品の臨床的有用性を検討するにあたり、以下の事項について申請者に説明を求めた。

- 本品群の輸血量が無処置群より高値であった理由について

- ii) 癒着剥離時間においてばらつきを認めた理由及び術者の手技・技量等の影響について
- iii) 輸血量及び癒着剥離時間の結果を踏まえた、本品の癒着防止効果の臨床的有用性について

申請者は以下のように説明した。

- i) 本品群の輸血量が無処置群より高値であった理由について

癒着評価が行われた再開胸手術時に実施された処置のうち、人工心肺の使用が本品群 14 例全例 (100.0%)、無処置群 9/13 例 (69.2%) であり、本品群で多く認められた (表 22)。人工心肺が使用された症例については、いずれも体外設置式 VAD の離脱、植込み型 LVAD への移行等の人工心肺の使用が必要となる外科的処置が行われていた。また、無処置群で人工心肺を使用しなかった 4 例のうち 2 例は、縦隔洞炎治療 1 例、止血術施行 1 例であり、明らかに人工心肺が不要な症例であった。再開胸手術時の輸血理由において、「人工心肺の使用」によるものは本品群 12 例 (85.7%)、無処置群 6 例 (46.2%) であったことを踏まえても、輸血量は再開胸手術時に実施した処置内容に依存するものである。

- ii) 癒着剥離時間においてばらつきを認めた理由及び術者の手技・技量等の影響について

癒着程度が強い部位では、癒着や新生血管を慎重に剥離するため、癒着剥離時間が長くなるとともに、外科的処置 (鈍的剥離、鋭的剥離、止血処理等) も複雑になることから、癒着程度や癒着の範囲が個別症例ごとに異なるため、癒着剥離時間にばらつきが生じやすいと考えられる。実際に、図 11 に示したとおり、無処置群では癒着程度 (5 部位の癒着スコアの合計点) が高い症例が多く、癒着剥離時間が長くなるとともにそのばらつきは大きい結果であった。

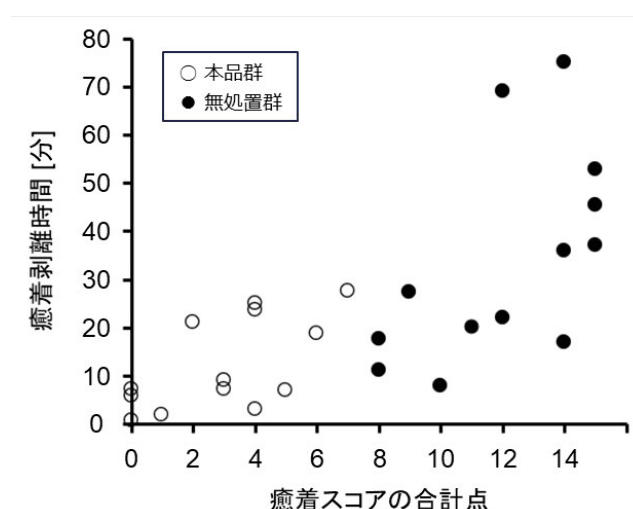


図 11 癒着スコアと癒着剥離時間 (初回手術後 2 週以降)

本品の癒着防止効果は、胸骨下面、心膜、臓側胸膜、及び心臓大血管の癒着に対して機能するものであり、皮膚切開から胸骨を割るまでの時間は癒着剥離操作と関連しないため、癒着剥離時

間の開始タイミングは「胸骨を割った時点」とした。また、癒着評価を行った再開胸手術における処置は、癒着剥離中に人工心肺を確立可能な症例を除いて基本的に癒着剥離が完了してから実施されること、及び再開胸手術は経験豊富な複数の術者（2名～3名）により行われたことから、本治験における癒着剥離時間の定義において、術者の手技・技量の影響は排除できていると考える。加えて、治験実施施設については、癒着評価を行った27例のうち無処置群の1例を除き同一施設で実施されていることから、治験実施施設の差異による影響は軽微である。試験デザインによる影響としては、本治験は非盲検試験であるため、評価者のバイアスが想定されるが、癒着評価を行った術者は患者の割り付けが確認できない状態で手技を行っており、癒着評価については術者のみならず盲検化された第三者も含めて判定を行っていることから、癒着剥離時間の評価に影響はないと考える。

iii) 輸血量及び癒着剥離時間の結果を踏まえた、本品の癒着防止効果の臨床的有用性について

輸血量について、「癒着剥離による出血」による輸血の実施は、本品群1例（7.1%）、無処置群6例（46.2%）であり、無処置群で多く認められており、本品の癒着防止効果による出血性合併症リスクの低減が示唆されていると考える。

再心臓手術において人工心肺を使用する場合には、人工心肺の迅速な確立が求められる。癒着剥離中に人工心肺を確立する場合は、まず大血管や右心房の癒着剥離を行った後、人工心肺確立操作として大血管への糸掛けからカニューレの挿入・固定までを実施し、癒着剥離を再開し完了させる。癒着評価を行った27例のうち、癒着剥離中に人工心肺の確立操作を行った9例における人工心肺確立操作前の癒着剥離時間及び総癒着剥離時間については、無処置群との点推定値の比較において、本品群で短縮される傾向が認められた（表26）。また、治験実施施設における日常診療において、癒着剥離操作中に人工心肺の確立を実施した癒着剥離操作完了までの総時間はおおむね60分程度とされている。本治験において無処置群6例の癒着剥離操作完了までの総時間は $52.3 \pm 26.2$ 分であったことから、本治験の無処置群で確認された癒着剥離時間は、本邦の臨床実態を反映していると考えられる。

以上のことから、本品の癒着防止効果により癒着剥離による手技の困難性及び合併症リスクを低減可能であり、本品の臨床的有用性は高いと考える。

表 26 癒着剥離中に人工心肺を確立した症例における癒着剥離時間の解析結果

	本品群 (N=3)	無処置群 (N=6)
癒着剥離操作完了までの総時間 [分]	34.6 ± 6.9	52.3 ± 26.2
総癒着剥離時間	22.5 ± 3.2	44.0 ± 24.2
－人工心肺確立操作前の癒着剥離時間 (大血管・右心房の癒着剥離完了)	16.9 ± 3.4	33.3 ± 18.6
－人工心肺確立後の癒着剥離時間	5.6 ± 0.6	10.6 ± 8.3
人工心肺確立操作時間	12.1 ± 4.3	8.3 ± 3.4
5 部位の癒着スコアの合計点	4.7 ± 1.2	13.5 ± 1.6
5 部位のうち癒着スコアが Grade 2 以上 であった部位の個数	0.7 ± 0.6	4.8 ± 0.4

総合機構は、本品の癒着防止効果の臨床的有用性について、以下のように考える。

癒着評価を行った再開胸手術時の輸血量について、本品群で無処置群よりも高値だった原因の一つとして、本品群で人工心肺の使用が必要となった外科的処置による影響であるとする申請者の説明には一定の合理性があると考え。また、事後的な解析ではあるが、「癒着剥離による出血」により輸血が必要と判断された症例は本品群 1 例、無処置群 6 例であり、無処置群で多く認められている。したがって、主要評価項目において本品群で良好な癒着防止効果が認められたことも考慮すると、本品の癒着防止効果による出血性合併症リスクの低減が示唆されていると、専門協議での議論も踏まえ判断した。

また、癒着剥離時間について、癒着剥離中に人工心肺の確立操作を行った症例数は限定的ではあるが、本品群において総癒着剥離時間及び人工心肺確立操作までの癒着剥離時間の短縮傾向が確認されており、各群全体の癒着剥離時間の状況及び主要評価項目の結果と矛盾しない結果であった。申請者の説明のとおり、人工心肺の使用が必要とされる心臓手術において人工心肺の迅速な確立は患者の安全性確保の観点から重要であり、当該結果から本品の癒着防止効果による癒着剥離時間の短縮が十分期待できると、専門協議での議論も踏まえ判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本治験成績より本品の有効性は担保されていると判断した。

### 3) 安全性について

本治験において、本品群でイーゼースプレーの不具合（圧縮空気噴霧不能）が 1 件認められたことに関して、総合機構は、当該不具合の原因及び実施したリスク低減措置について、申請者に説明を求めた。また、海外の使用状況において本品の過剰散布が原因と推定される有害事象が報告されていることを踏まえ、本治験における本品の使用量及び本品との因果関係が否定できない有害事象の発生状況について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

当該不具合について製造元で調査を実施したが、原因特定に至らなかった。その後、小児治験

において同様の不具合が確認された際の調査において、使用された国内流通品の 9V 積層電池とイーゼースプレー内部の電池ケースの接合部位の不具合による噴霧異常であることが判明した。そのため、本治験実施後に電池ケースの設計改良を行っており、本邦の導入時には改良品を流通させる。また、本治験においては本品群の全例で規定量 (8 mL) が散布され、本品との因果関係が否定できない有害事象も認められなかった。

総合機構は、本治験で発生した不具合への対応については妥当と判断した。また、本品の過剰使用に関連する有害事象の発生リスクを低減するために、上述のイ項 「(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況」 で示された本品の使用量及び使用方法に関する注意喚起に加えて、本治験における本品の使用量についても併せて情報提供するよう申請者に指示し、申請者もこれを了承した。

#### 4) 遠隔期の癒着防止効果について

本治験における初回手術から癒着評価を行った再開胸手術までの平均日数は、本品群 31.5 日、無処置群 48.0 日とおおむね 1 か月程度であり、最長日数は本品群 74 日、無処置群 195 日であった (表 14)。

本治験成績を踏まえた本品の術後遠隔期の癒着防止効果について、申請者は以下のように説明した。

心臓手術後の癒着形成の機序については、研究報告<sup>21,22</sup>を踏まえると以下のとおりである。

- ・ 術後急性期 (～約 7 日) では、出血、炎症 (炎症性細胞の集積、各種生理活性物質の遊離等)、心膜中皮細胞の剥離が生じ、中皮細胞の欠損部にフィブリンの蓄積が生じる。
- ・ 術後中期 (～約 30 日) では、心膜表面に更なるフィブリン蓄積と炎症性細胞及び線維芽細胞で覆われた新生結合組織層が形成される。コラーゲン組織は変性した心膜表面と炎症性細胞集積部の間に沈着し、血管新生により新たな血管網が形成される。
- ・ 術後後期 (約 30 日～) では、心膜癒着部に結合組織が残存するものの、癒着部での組織反応や血管新生は退行に転じ、非癒着部分では心膜は正常な心膜中皮細胞で覆われる。

したがって、術後の癒着を促進する主要な生理活性物質は術後急性期に動員されることから、術後急性期において傷害を受けた組織や細胞の表面同士の物理的接触を防ぐことにより、以降の癒着形成を予防できると考える。

また、本治験の主要評価項目に関連した解析においても、無処置群の癒着の程度は評価期間を通じてほぼ一定して高い値を示したが、本品群では無処置群と比較して明らかに低い値を示していた (図 5 及び表 20)。本品を成人の植込み型 LVAD 症例に使用した海外での複数の症例報告<sup>23,24</sup>においても術後約 1 年及び 695 日での癒着形成抑制効果が報告されており、これらの結果から、本品の癒着防止効果は経時的に安定して得られることが示唆されていると考える。

総合機構は以下のように考える。

本治験の主要評価項目に関連した解析結果から、本治験の観察期間以降の術後一定期間の本品の癒着防止効果が期待されることは理解できるが、本治験の観察期間は、再開胸手術が見込まれる成人の心臓手術患者の多様性を踏まえると明らかに短く、本治験における観察期間と癒着程度の解析結果に基づく議論には限界がある。心臓血管手術後の心臓周囲の癒着形成機転について、基礎研究を中心として癒着の病態生理及び機序に関する報告は確認されるが、癒着反応の沈静化に要する期間と癒着状態との関係性に関する臨床的知見は十分には得られておらず、術後急性期の癒着形成の抑制により遠隔期の癒着形成が抑制されるとする臨床エビデンスは現時点で乏しい。加えて、海外においても、心臓手術に使用可能な癒着防止材は限定的であり、海外の類似製品も含めた臨床データも症例報告や少数例の臨床研究に留まり、成人の心臓手術患者に対する術後遠隔期の癒着状況が評価された臨床試験成績はこれまでに確認されていない。「1) 本品の臨床ニーズを踏まえた試験デザインについて」で述べたとおり、本品の有効性評価に際しては、計画的多段階の手術が予定される先天性心疾患を罹患した小児患者等を対象に評価することが望ましく、術後遠隔期における有効性については、少なくとも今後取得が見込まれる小児治験の結果も勘案した上で議論することが適切と考える。

以上のとおり、本品の早期導入の観点から申請者は、本治験成績に基づき術後遠隔期の癒着防止効果を説明しているが、本治験成績及び申請者の説明のみでは本品による術後遠隔期の癒着防止効果が十分に示されているとは言い難い。したがって、本品の使用は術後早期に再開胸手術の実施が想定される患者に限定する必要があると、専門協議における議論も踏まえ判断した。本品の対象患者については、「(2) 本品の対象患者について」にて後述する。

## **(2) 本品の対象患者について**

### **1) 本治験成績を踏まえた本品の対象患者の適切性について**

本品の対象患者について、申請者は以下のように説明した。

本品の対象となる成人の心臓血管手術として、以下に示す開胸術を伴う心臓血管手術全般での使用を想定している。

- ・ 重症心不全に対する手術：体外設置式 VAD・植込み型 VAD の装着術、心移植術
- ・ 冠動脈疾患・狭心症・心筋梗塞・虚血性心筋症に対する手術：冠動脈バイパス術、心室中隔破裂閉鎖術、心破裂修復術、心室瘤切除術
- ・ 弁膜疾患に対する手術：僧帽弁・大動脈弁・三尖弁の形成術及び置換術等
- ・ 大動脈に対する手術：人工血管置換術、大動脈基部形成術等
- ・ 不整脈（心房細動）に対する手術：メイズ手術
- ・ 成人先天性心疾患に対する手術：心室中隔欠損閉鎖術、大血管スイッチ手術、ファロー四徴症根治術、房室中隔欠損症手術、心外導管転換手術、TCPC 転換術等
- ・ その他：心臓腫瘍摘出術等

これらの初回手術後に再開胸手術が必要となる可能性や実施時期は様々であり、実施理由についても初回手術後の感染や合併症の発生、初回手術部位の再治療、新規病変の治療等があり、多

岐にわたる。いずれにおいても再開胸手術時の死亡及び重篤化のリスクは初回手術より高くなる  
ことが知られており、原因の一つに癒着による手技の困難性及び合併症リスクの影響が考えられ  
ることから、本品の対象としてこれらの心臓血管手術を含めることは適切であるとする。

総合機構は以下のように考える。

申請者が提示した成人の心臓血管手術は根治術が多く、再開胸手術の必要性が生じる場合にお  
いては、本治験の対象患者であった体外設置式 VAD を除いて、一般的に初回手術後数年～30 年  
に再開胸手術が実施されている。心臓血管手術においても、術後の合併症や新規病変等により、  
初回手術時に予定しなかった再開胸手術が比較的早期に実施される可能性は否定しないが、その  
ような場合にも、本品の術後遠隔期の癒着防止効果を明らかにした上で、対象患者について議論  
することが適切である。

したがって、本品の対象患者は、本治験成績に基づき、体外設置式 VAD 手術の手術患者とする  
ことが妥当であると、専門協議における議論も踏まえ判断した。

なお、申請者は、本品の術後遠隔期の癒着防止効果を踏まえた適応については現在実施中の小  
児治験の結果等も踏まえて改めて検討する旨説明し、総合機構はこれを了承した。

## 2) 対象患者を年齢により規定することについて

本品の対象患者を「12 歳以上」と年齢で規定することについて、申請者は、本治験における選  
択基準に基づいて規定したと説明した。

総合機構は、本品の対象患者における年齢の規定について以下のとおり考える。

本治験では「12 歳未満の患者」は除外されており、申請者は本品の適応から「12 歳未満の患  
者」を除外する方針であった。一方で、本品の評価において年齢の違いにより考慮すべき事項と  
しては、疾患に対する手術内容及び治療方針に加えて、患者の解剖学的及び組織学的状態、特  
に成長による癒着形成機序への影響についてであり、これらは個々の症例で状況は異なるため、症  
例ごとに判断する必要があると考える。

したがって、本品の適応を年齢のみで判断することは適切ではないと専門協議における議論も  
踏まえ判断し、注意事項等情報において「12 歳未満の患者」に対する本品の有効性及び安全性は  
評価されていないことの注意喚起、及び本治験における登録症例の年齢に関する情報提供を行う  
旨申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

## 3) 使用目的又は効果について

本品の治験成績において術後遠隔期の癒着防止効果は示されておらず、心臓血管手術において  
術後早期に再開胸手術の実施が想定される患者は体外設置式 VAD 患者のみであること等を考慮  
すると、本品の使用目的又は効果については次のとおりとすることが適切であると、専門協議で  
の議論を踏まえ、総合機構は判断した。

【使用目的又は効果】（下線部を変更）

本品は、体外設置式補助人工心臓手術の手術患者に対して、心臓、心臓周囲組織及び大血管の表面に適用し、術後癒着の頻度、範囲、程度を軽減する。

(3) 製造販売後安全対策について

申請者は、本品の製造販売後安全対策について以下のように説明した。

体外設置式 VAD 治療は、一般社団法人日本胸部外科学会、特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会及び特定非営利活動法人日本血管外科学会の3学会で構成される「三学会構成心臓血管外科専門医認定機構」により認定された心臓血管外科専門医及び認定修練施設で実施されており、本品の使用者及び実施施設は体外設置式 VAD の規定に準ずる。また、本品の適応検討は基本的に体外設置式 VAD と同様であり、使用方法については、上述の心臓血管外科専門医に対してハンズオントレーニング及び講習を実施することで特段の懸念は生じないと考える。

総合機構は以下のように考える。

本治験成績からは、本品の安全性に関する特段の懸念は確認されなかった。本品の有効性及び安全性の確保には、推奨使用量（1 mL/10 cm<sup>2</sup>）や推奨する噴霧圧及び噴霧距離での均一な噴霧を行うこと等の使用方法の遵守が重要と考えるが、操作自体は複雑ではなく安全性の懸念は認められないことから、注意事項等情報における使用方法に関する注意喚起や情報提供を行うことで十分なリスク低減が可能であると考え。使用後の患者管理についても本品特有の事項はなく、既存の体外設置式 VAD 治療における医師及び施設による管理に変更は生じない。

以上より、申請者が計画するトレーニング等の製造販売後安全対策は妥当であると、専門協議における議論も踏まえて判断した。

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>

申請者は、以下の理由から、使用成績調査により確認しなければならない懸念点はなく、使用成績調査は不要と考える旨説明した。

- ・ 本品はこれまで欧米において、前世代品を含めて20年以上の使用実績があり、直近15年では■■■個を超える販売実績があるが、その間に報告された有害事象で懸念となる事象は認められておらず、発現頻度も全体で117件（■■■%）と低率であったこと。
- ・ 本治験において、本品群に認められた有害事象はいずれも本品との因果関係が否定されており、本邦特有の事象も認められなかったこと。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の海外使用実績は局所止血材としての使用及び心臓血管外科以外の領域への使用を含むものの一定の使用経験が蓄積されていると考えられ、本治験において本品の安全性に関して特段の懸念は確認されなかったことを考慮すると、製造販売後、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。へ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べたとおり、本品について、通常の市販後不具合報告を含む安全対策の下でリスクコントロールが可能であり、本品の本邦における市販後の有効性及び安全性は確保可能であると考えることから、専門協議における議論も踏まえ、本品の使用成績調査は不要と判断した。

#### 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「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が添付された。

##### ＜総合機構における審査の概要＞

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、イ項及びへ項の＜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。

##### ＜GCP 実地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（へ-1-1 治験総括報告書）に対して GCP 実地調査を実施した。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は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についてであり、専門協議における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について

体外設置式 VAD の装着術を受ける主として成人患者を対象とした本治験において、主要評価項目である「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の程度（初回手術後 2 週以降）」及び「心臓・大血管表面と周囲組織の癒着の Grade が 2 点以上であった部位の個数（初回手術後 2 週以降）」について、本品群の無処置群に対する優越性が示された。また、本治験成績において、本品の安全性に関する特段の懸念は確認されなかった。

一方、本治験成績からでは、本品の術後遠隔期の癒着防止効果、並びに予定する再開胸手術の有無に関わらず心臓血管手術全般に本品を使用することの臨床的意義及び有用性について確認できなかったため、本品の対象患者は、本治験成績に基づき、体外設置式 VAD 手術の手術患者とすることが妥当と判断した。

## (2) 製造販売後安全対策について

本治験成績において本品の安全性に関する特段の懸念は確認されていないこと、及び本品は既存の体外設置式 VAD 治療における医師及び施設において使用されることも踏まえると、注意事項等情報における使用方法に関する注意喚起や情報提供を行うことで十分なリスク低減が可能であると判断した。また、海外使用実績に本品の安全性に関して特段問題となる報告は認められておらず、製造販売後に新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられるため、使用成績調査は不要と判断した。

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。

### <使用目的又は効果>

本品は、体外設置式補助人工心臓手術の手術患者に対して、心臓、心臓周囲組織及び大血管の表面に適用し、術後癒着の頻度、範囲、程度を軽減する。

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。

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]

---

- <sup>1</sup> 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, 日本心臓病学会, 日本成人先天性心疾患学会. 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. 2022年改訂版. 2022年3月11日発行
- <sup>2</sup> Konertz WF, et al. Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76:1270-1274.
- <sup>3</sup> Athanasiou T, De LSR, et al. Video assisted re sternotomy in high-risk redo operations - the St Mary's experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21:932-934.
- <sup>4</sup> Elahi MM, et al. The complications of repeat median sternotomy in paediatrics: six-months follow-up of consecutive cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005; 4:356-359.
- <sup>5</sup> Lodge AJ, Wells WJ, Backer CL, et al. A novel bioresorbable film reduces postoperative adhesions after infant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86:614-621.
- <sup>6</sup> Roselli EE, Pettersson GB, Blackstone EH, et al. Adverse events during reoperative cardiac surgery: frequency, characterization, and rescue. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135:316-323.
- <sup>7</sup> Elahi M, et al. Direct complications of repeat median sternotomy in adults. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005; 13:135-138.
- <sup>8</sup> Ellman PI, Smith RL, Girotti ME, et al. Cardiac injury during re sternotomy does not affect perioperative mortality. *J Am Coll Surg.* 2008; 206:993-997.
- <sup>9</sup> O'Brien MF, et al. How to do safe sternal reentry and the risk factors of redo cardiac surgery: a 21-year review with zero major cardiac injury. *J Card Surg.* 2002; 17:4-13.
- <sup>10</sup> Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly (ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. *Journal of pharmaceutical sciences.* 1994; 83 (4):601-606.
- <sup>11</sup> Longley CB, Zhao H, Lozanguiez YL, et al. Biodistribution and excretion of radiolabeled 40 kDa polyethylene glycol following intravenous administration in mice. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2013; 102 (7):2362-2370.
- <sup>12</sup> Schaffer C, Critchfield F. The absorption and excretion of a solid polyethylene glycol ("carbowax" compounds). *J Am Pharm Assoc Sci Ed.* 1947; 36 (5):152-157.
- <sup>13</sup> Carpenter CP, Woodside MD, Kinkead ER, et al. Response of dogs to repeated intravenous injection of polyethylene glycol 4000 with notes on excretion and sensitization. *Toxicology and applied pharmacology.* 1971; 18:35-40.
- <sup>14</sup> 「アドスプレー」(承認番号: 22800BZX00234000) 製造販売承認申請書 添付資料
- <sup>15</sup> Rothstein M, Miller L. The metabolism of glutaric acid-1,5-C<sup>14</sup>\* II. Conversion to  $\alpha$ -ketoglutaric acid in the intact rat. *J Biol Chem.* 1954; 211:859-865.
- <sup>16</sup> Hobbs DC, Koeppe RE. The metabolism of glutaric acid-3-C<sup>14</sup> by the intact rat. *J Biol Chem.* 1958; 230:655-660.
- <sup>17</sup> Rusoff II, Baldwin RR, Dominguez FJ et al. Intermediary metabolism of adipic acid. *Toxicology and*

applied pharmacology. 1960; 2:316-330.

<sup>18</sup> Wallace DG, et al., A tissue sealant based on reactive multifunctional polyethylene glycol. *J Biomed Mater Res.* 2001; 58(5):545-555.

<sup>19</sup> Pace Napoleone C, et al. An observational study of Coseal for the prevention of adhesions in pediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9:978-982.

<sup>20</sup> 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本胸部外科学会, 日本人工臓器学会, 日本心臓移植研究会, 日本心臓病学会, 日本心不全学会, 日本臨床補助人工心臓研究会. 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン. 2014年改訂版. 2014年4月28日発行

<sup>21</sup> Cannata, A., et al., Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013. 95(5):1818-1826.

<sup>22</sup> Capella-Monsonis, H., et al., Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed Eng.* 2019. 1:5.

<sup>23</sup> Cannata, A., et al., Use of CoSeal in a patient with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2009. 87(6):1956-1958.

<sup>24</sup> Cannata, A., et al., Histological findings following use of CoSeal in a patient with a left ventricular assist device. *Surg Innov.* 2013. 20(6):NP35-37.