

## 審査報告書

平成 25 年 4 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] 機械器具 7 内臓機能代用器
- [ 一 般 的 名 称 ] 経カテーテルウシ心のう膜弁（新設予定）
- [ 販 売 名 ] サピエン XT
- [ 申 請 者 ] エドワーズライフサイエンス株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 24 年 3 月 23 日
- [ 審 査 担 当 部 ] 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 4 月 26 日

- [ 類 別 ] 機械器具 7 内臓機能代用器
- [ 一 般 的 名 称 ] 経カテーテルウシ心のう膜弁 (新設予定)
- [ 販 売 名 ] サピエン XT
- [ 申 請 者 ] エドワーズライフサイエンス株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 24 年 3 月 23 日

### 審査結果

サピエン XT (以下「本品」という。)は、外科的な大動脈弁置換術 (Aortic Valve Replacement、以下「AVR」という。)の施行が困難な症候性重度大動脈弁狭窄症の患者に対して、経カテーテル的に自己大動脈弁上に弁留置を行う人工心臓弁システムである。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性に関する資料、物理的・化学的特性及び生物学的安全性を含む性能に関する資料、製造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。

本品に使用されているウシ由来原材料は、動物細胞組織製品原料基準に適合する。また、当該原材料は米国産であるため、反芻動物由来原料基準に適合しないが、平成 13 年 10 月 2 日付医薬発第 1069 号の記 2 (1) の②に示されている BSE 発生国を原産国とするウシ由来原材料をやむを得ず使用する際に満たすべき条件を満たしていることを確認した。以上のことから、本品の品質及び安全性は、確保されていると判断した。

臨床試験の評価資料として、本品の前モデル「SAPIEN」を用いた米国臨床試験成績 (多施設共同前向き無作為化比較試験、Cohort A 699 例、Cohort B 358 例) と外科手術ハイリスク患者を対象に本品を用いた国内臨床試験成績 (多施設共同前向き非無作為化単群試験、64 例) が提出された。

米国臨床試験の結果、術 1 年後の生存率は、外科手術ハイリスク患者を対象とした Cohort A では AVR 群に対して非劣性 (試験群 75.8%、AVR 群 73.2%)、外科手術適応外患者を対象とした Cohort B では内科的治療群に対して優越性 (試験群 69.3%、内科的治療群 49.3%) を示した。安全性については、Cohort A において、脳卒中又は一過性脳虚血発作 (試験群 8.4%、AVR 群 4.3%)、重度血管合併症 (試験群 11.1%、AVR 群 3.5%)、動脈血管への介入 (試験群 14.2%、AVR 群 3.0%) のリスクが試験群で有意に高いことが示された。また、Cohort B 試験群で最も多く認められた有害事象は、血管合併症 (1 年時点で 72 件、事象回避率 66.8%)

であった。本品は、Cohort B に相当する他に有効な治療法がない重篤な患者にとって、その予後を改善できる有用な治療法となり得ると考える。一方、Cohort A に相当する外科手術ハイリスク患者に対しては、1年時生存率で AVR に劣らないものの、脳卒中や血管合併症などのリスクは有意に高く、長期成績の確立した AVR ほどの有用性は提出された臨床試験成績からは示されていないと判断した。加えて、これら外科手術ハイリスク患者に対し、本品または AVR による介入治療をした場合の死亡率は術1年後で 20-30%にも及ぶこと、本品を用いた治療には一定頻度で重篤な合併症が発生すること、本品の主な対象患者は 80 歳を超える高齢者であることから、AVR が施行できない患者に対してであったとしても、本品の適応を判断する際には、内科的治療法の継続も含め、関連する心臓外科医や循環器内科医を含む医療チームにより慎重に検討し、患者にとって最善の治療方法を選択することが最も重要と判断した。また、本品の手技及び治療に伴う合併症は重篤であり、そのデリバリー及び留置に失敗した場合には緊急開胸手術による対応も必要となることから、本品の対象患者である外科ハイリスク症例に対して、迅速な外科的及び内科的対応ができる医師及び医療機関において使用されることが、本品の安全性を担保するためには必要と判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 使用目的

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

#### 承認条件：

1. 外科手術リスクの高い症候性重度大動脈弁狭窄症に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
2. 1 に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 25 年 4 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医療機器審査第一部

### 1. 審議品目

[ 類 別 ]	機械器具 7 内臓機能代用器
[ 一般的名称 ]	経カテーテルウシ心のう膜弁（新設予定）
[ 販売名 ]	サピエン XT
[ 申請者 ]	エドワーズライスサイエンス株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 24 年 3 月 23 日
[ 申請時の使用目的 ]	本品は、経皮的心臓弁置換に用いる人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄症を有し、かつ外科的手術を安全に施行することが困難な患者に使用することを目的とする。

### 2. 審議品目の概要

サピエン XT(以下「本品」という。)は、外科的な大動脈弁置換術(Aortic Valve Replacement、以下「AVR」という。)の施行が困難な症候性重度大動脈弁狭窄症(大動脈弁狭窄症:Aortic Valve Stenosis、以下「AS」という。)の患者に対して、経カテーテル的に自己大動脈弁上に弁留置を行う人工心臓弁システムである。

本品には、経大腿アプローチ及び経心尖アプローチの 2 つのアプローチ方法が設定されている。本品は、生体弁に加えて、それぞれのアプローチ方法において用いる経大腿システム(デリバリーシステム、イントロデューサーシースセット、ダイレータキット、バルーンカテーテル、及びクリンパ)及び経心尖システム(デリバリーシステム、イントロデューサーシースセット、バルーンカテーテル、及びクリンパ)から構成されている(図 1～3)。



図 1. 外観写真（生体弁）

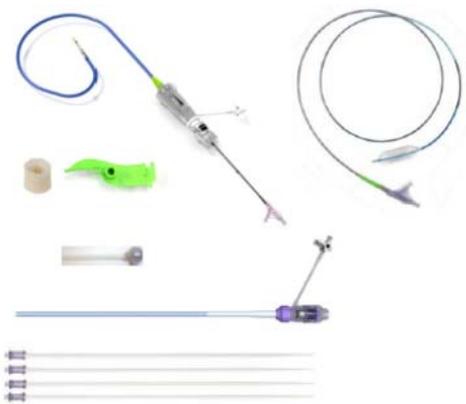


図 2. 経大腿システム

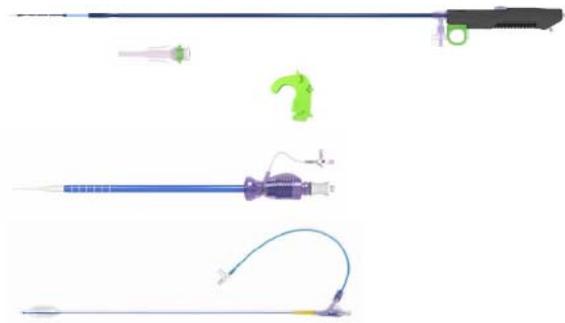


図 3. 経心尖システム

### 3. 提出された資料の概略並びに医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料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、平成 20 年 12 月 25 日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料（イ-1~3）

##### （1）起原又は発見の経緯

症候性の重度 AS 患者に対しては、根治的治療法として、人工心臓弁による AVR が実施されている。一方、高齢者、心肺機能低下患者、あるいは複数の術前合併症を有する患者等では、手術及び術後合併症のリスクが高いために AVR が行われない場合がある。これらの患者に対しては、利尿薬や血管拡張薬等による内科的な保存療法が実施されるが、当該治療は、心不全症状のコントロールが目的であり、根治療法とはなり得ない。また、狭窄を解除する目的で経皮的バルーン大動脈弁形成術（Balloon Aortic Valvoplasty、以下「BAV」

という。)を行うこともあるが、施術後1年以内に多くの患者で再狭窄するため、本邦では積極的な治療手段としては実施されていない。

このような状況の中で、ASを有するがAVRの実施が困難な患者に対する代替治療法として、インターベンション治療の利点と外科的なAVRの利点を組み合わせることで、カテーテルにより留置可能な人工弁を用いた経皮的な大動脈弁置換術が考案された。1992年にこのコンセプトを具体化した経皮的人工弁に関する動物実験の論文がAndersenら<sup>1)</sup>より報告され、2002年には、Percutaneous Valve Technologies社(現米国エドワーズライフサイエンス株式会社)を設立したCribierら<sup>2)</sup>により、ウマ心のう膜を弁尖原材料とした本品のプロトタイプ弁(モデル「9000」)の臨床使用が初めて報告された。その後、弁尖原材料をThermaFix(以下「TFX」という。)処理したウシ心のう膜へ変更し、スカート高の変更も行った本品の前世代モデル「9000TFX(以下「SAPIEN」という。)」が開発された。

SAPIENの開発当初、経大腿アプローチとして順行性及び逆行性の2つのアプローチが設定されていたが、順行性アプローチは大腿静脈から経中隔的に弁留置するため、手技が非常に煩雑であり、安全性にも懸念があったため、現在では大腿動脈を介した逆行性アプローチのみが採用されている。また、経大腿アプローチが困難な患者も想定されたことから、肋骨の間を小切開し、左心心尖部を介して弁を留置する経心尖アプローチも開発された。

本品は、経大腿アプローチによる生存率向上を達成するために、SAPIENから弁尖及びステントフレームの形状変更、ステント材料が変更され、カテーテルの低プロファイル化が行われた。今般、SAPIENを用いた海外臨床試験成績並びに本品を用いて海外及び国内で実施された臨床試験成績に基づいて、「弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を安全に施行することが困難な患者に使用すること」を適応としてエドワーズライフサイエンス株式会社により申請されたものである。

## (2) 外国における使用状況

欧州において、本品の経大腿システムは2010年3月に、経心尖システムは2010年7月にCEマークを取得している。米国では、前世代モデルSAPIENについて、米国臨床試験Cohort Bに相当する外科手術不適合適合患者を対象に経大腿アプローチが2011年11月に、Cohort Aに相当する外科手術ハイリスク患者を対象に経大腿アプローチ及び経心尖アプローチが2012年10月に承認されているが、本品については臨床試験を実施中である。

2013年4月現在、本品は56カ国で市販されており、使用状況は表1のとおりである。

表 1. 使用状況 (2012 年 12 月末時点での販売数)

構成品名	販売数	
	本品	SAPIEN
① 生体弁		
② 経大腿システム		
デリバリーシステム		
イントロデューサーシース		
バルーンカテーテル		
ダイレータキット		
③ 経心尖システム		
デリバリーシステム		
イントロデューサーシース		
バルーンカテーテル		
④ その他		
クリンパ		

(3) 本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況

2012 年 12 月末時点において、米国エドワーズライフサイエンス社の顧客経験レポートに登録された、本品の各構成品の使用に伴い発生した不具合の発生件数及び頻度は、表 2 の通りであった。機器に関連する不具合として、経大腿デリバリーシステムでの弁アライメント困難（本品： ████████ 件、0.11%、SAPIEN：アライメント機能がないため該当せず）とデリバリーカテーテルのキンク（本品： ████████ 件、0.03%、SAPIEN： ████████ 件、0.09%）が報告された。弁アライメント困難は、患者の血管内で生体弁をバルーン上に配置する際に使用されるロック機能の不良に起因していたことから、ロック機能に関わる規格の厳正化と製造工程中にロック機能の動作を全数確認する改善が行われた。手技中に生じたデリバリーカテーテルのキンクは、製造工程で用いる金属棒残存が原因であったことから、当該ロットの全数回収を行い、金属棒の構造を変更、金属棒が残存しない製造工程に変更する改善が実施された。

表 2. 不具合の発生状況 (2012 年 12 月末時点での販売数)

構成品名	不具合の種類	不具合発生数 (発生率)	
		本品	SAPIEN
① 生体弁 本品： n= ████████ SAPIEN： n= ████████	心臓伝達傷害／心臓ブロック	例 (0.24%)	例 (0.13%)
	弁輪破裂／冠動脈解離	例 (0.24%)	例 (0.24%)
	原因不明の死亡	例 (0.09%)	例 (0.24%)
	冠動脈閉塞／血栓	例 (0.09%)	例 (0.15%)
	心不全／心室不全	例 (0.09%)	例 (0.10%)
	心室性不整脈／心停止	例 (0.07%)	例 (0.12%)
	心嚢液貯留／心タンポナーデ	例 (0.06%)	例 (0.06%)
	低血圧／血行動態不安定	例 (0.06%)	例 (0.12%)
	大動脈解離	例 (0.05%)	例 (0.03%)
	心拍異常／不整脈	例 (0.03%)	例 (0.04%)
	出血	例 (0.02%)	例 (0.02%)
	心内膜炎	例 (0.02%)	例 (0.04%)

	脳血管障害／脳卒中	例 (0.02%)	例 (0.07%)
	貧血	例 (0.02%)	例 (0.01%)
	心原性ショック	例 (0.01%)	例 (0.10%)
	上室性不整脈	例 (0.01%)	例 (0.02%)
	人工心臓弁血栓	例 (0.01%)	例 (0.02%)
	僧帽弁機能不全	例 (0.01%)	例 (0.03%)
	心筋梗塞／急性冠症候群	例 (0.01%)	例 (0.01%)
	心不全兆候／症状	例 (0.01%)	例 (0.01%)
	多臓器不全	例 (0.01%)	例 (0.01%)
	呼吸器不全	例 (0.00%)	例 (0.03%)
	大動脈瘤／大動脈解離	例 (0.00%)	
	アレルギー反応	例 (0.00%)	例 (0.01%)
	可動性デブリ／塞栓子	例 (0.00%)	
	神経学的徴候及び神経内分泌癌症状	例 (0.00%)	例 (0.01%)
	感染／敗血症	例 (0.00%)	例 (0.02%)
	胸水		例 (0.02%)
	腎不全／腎機能不全		例 (0.01%)
	失神		例 (0.01%)
	腱索断裂		例 (0.01%)
② 経大腿システム			
デリバリーシステム 本品：n= [ ] SAPIEN：n= [ ]	心室損傷	例 (0.11%)	
	血管・アクセス部位関連合併症	例 (0.06%)	例 (0.10%)
	心室穿孔		例 (0.18%)
	腱索断裂		例 (0.02%)
	可動性デブリ／塞栓子		例 (0.02%)
	心嚢液貯留／心タンポナーデ		例 (0.02%)
	弁輪破裂／冠動脈解離		例 (0.01%)
	低血圧／血行動態不安定		例 (0.01%)
	大動脈瘤／大動脈解離		例 (0.01%)
	イントロドゥーサーシース 本品：n= [ ] SAPIEN：n= [ ]	血管アクセス関連合併症	例 (0.30%)
	大動脈瘤／大動脈解離		例 (0.02%)
	末梢血管収縮／壊死／機能不全		例 (0.01%)
	低血圧／血行動態不安定		例 (0.01%)
バルーンカテーテル 本品：n= [ ] SAPIEN：n= [ ]	弁輪破裂／冠動脈解離	例 (0.01%)	例 (0.01%)
	心室性不整脈／心停止	例 (0.01%)	例 (0.02%)
	大動脈瘤及び解離	例 (0.01%)	
	房室ブロック	例 (0.01%)	例 (0.05%)
	心室穿孔	例 (0.01%)	
	冠動脈閉塞／血栓	例 (0.01%)	例 (0.02%)
	心原性ショック	例 (0.00%)	
	低血圧／血行動態不安定	例 (0.00%)	例 (0.02%)
	心不全／心室不全		例 (0.01%)
	ダイレータキット 本品：n= [ ] SAPIEN：n= [ ]	血管・アクセス部位関連合併症	例 (0.18%)
低血圧／血行動態不安定			例 (0.00%)
③ 経心尖システム			
デリバリーシステム 本品：n= [ ] SAPIEN：n= [ ]	心室穿孔	例 (0.04%)	
	低血圧／血行動態不安定		例 (0.01%)
イントロドゥーサーシース 本品：n= [ ] SAPIEN：n= [ ]	アクセス部位合併症	例 (0.07%)	例 (0.16%)
	低血圧／血行動態不安定		例 (0.01%)

バルーンカテーテル 本品、SAPIEN：n=	低血圧／血行動態不安定	例 (0.05%)	例 (0.05%)
	大動脈弁逆流	例 (0.02%)	例 (0.02%)
	心室性不整脈／心停止	例 (0.02%)	例 (0.02%)
	心原性ショック	例 (0.02%)	例 (0.02%)
	心不全／心室不全	例 (0.01%)	例 (0.01%)
	冠動脈閉塞／血栓	例 (0.01%)	例 (0.01%)
	房室ブロック	例 (0.01%)	例 (0.01%)
	僧帽弁不全	例 (0.00%)	例 (0.00%)
	心不全兆候／症状	例 (0.00%)	例 (0.00%)
	胸水	例 (0.00%)	例 (0.00%)
	大動脈瘤及び解離	例 (0.00%)	例 (0.00%)

## ロ. 仕様の設定に関する資料

### <提出された資料の概略> (添付資料ロ-1)

物理学的要求事項として、生体弁には、拡張寸法試験、流体力学的試験（ISO5840：心臓血管用インプラントー人工心臓弁）、加速耐久性試験（ISO5840）、たわみ試験、ラディアールストレングス試験及び耐腐食性試験（ASTM F2129）が、経大腿及び経心尖の各デリバリーシステムには、外観試験、放射線不透過性試験、止血試験、挿入試験、バルーン拡張及び収縮時間試験、バルーン破裂試験、バルーン疲労試験、引張試験並びに拡張後外観試験が設定された。また、生物由来材料に関する要求事項として、生物由来原料基準 第4動物由来製品原料総則 2動物細胞組織製品原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）、生物学的要求事項として、生物学的安全性試験（ISO10993）及びエンドトキシン試験が設定された。その他、動物による前臨床試験（ISO5840）、無菌性の保証（無菌性保証水準（SAL）として $10^{-6}$ ）及びエチレンオキサイド滅菌残留物の限度値（ISO10993-7）が設定された。

### <総合機構における審査の概略>

総合機構は、拡張寸法試験の各サイズ弁（23 mm 弁、26 mm 弁）に設定された規格の下限值（22 及び 25 mm）は、各サイズの対象となる最大患者弁輪径（22 及び 25 mm）と同一であり、留置部位で十分な固定力を発揮できない可能性があるため、本品を構成する生体弁（以下「本弁」という。）の固定力を担保する規格値を妥当とする根拠について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本弁の最小拡張径と患者の最大弁輪径が同一であったとしても、重度の石灰化を呈している病変部が残存するため、本弁の拡張径と留意部位の弁輪径が同じになることは理論上なく、本弁の固定は可能である。また、国内臨床試験において、適切な部位に留置された本弁が移動した症例は認められなかった。したがって、設定した規格の下限値は適切であると考える。

総合機構は、申請者の説明を妥当なものとして判断し、品目仕様に関する資料について了承した。

## ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞（添付資料ハ-1-1~18）

本品を構成する生体弁に対して、2年間の実時間保存検体を用いて安定性試験（流体力学的試験、加速耐久性試験、拡張寸法試験）が実施され、実時間保存した全ての検体が、設定された規格又は基準にすべて適合する試験成績が提出された。

また、本弁の耐久性に関する資料として、仕様にも設定された ISO5840 に基づく加速耐久性試験が実施された。本加速耐久性試験は、設計通り通常拡張された生体弁に加えて、臨床使用時に起こりうる不均等拡張（拡張不足、楕円拡張、過拡張）された生体弁も用いて実施された。5年分の拍動に相当する  $200 \times 10^6$  周期経過後にも、ISO5840 で要求される有効弁口面積（Effective Orifice Area、以下「EOA」という。）、及び逆流率の最低性能要件を満たし、弁機能に影響を及ぼすような兆候は認められなかった。加えて、対照弁である既承認生体弁「カーペンターエドワーズ牛心のう膜生体弁マグナ EASE TFX」（承認番号：22300BZX00320000、以下「マグナ EASE TFX」という。）と同等の耐久性が認められたことから、仕様にも適合することが確認された。また、本弁と参照弁である本品の前世代モデル「SAPIEN」が同程度の耐久性を有することも確認された。

なお、本品の構成品のうち、生体弁を除いたデリバリーシステム等については、従来の医療機器に使用され、安定性が確認されている原材料が使用されていること及び米国エドワーズライフサイエンス社において実施した安定性評価により、平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知に基づいて、自己宣言書により 2 年間（経大腿システム中のダイレータキットは 3 年間）の有効期間が設定された。

### ＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、提出された本品の安定性及び耐久性に関わる資料について審査した結果、これを了承した。

## ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞（添付資料ニ-1~2）

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器の製造管理及び品質管理規則（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

### ＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品に関する基本要件等への適合性について審査した結果、これを了承した。

## ホ. 性能に関する資料

### (1) 安全性を裏付ける試験

#### 1) 物理的、化学的特性

##### <提出された資料の概略> (添付資料ホ-1-1~63)

物理的、化学的特性に関する資料として、①生体弁 (SAPIEN 及び本品)、②経大腿システム、③経心尖システムに対して以下の試験が実施され、設定された規格又は基準にすべて適合する試験成績が提出された。また、試験成績から SAPIEN と本品が同等の性能を有することが確認された。

#### ① 生体弁

- 本品を用いた試験

Co-Cr ( ) 化学分析試験、Co-Cr ( ) 機械的特性試験、Co-Cr ( ) 弾性特性試験、外観試験、拡張寸法試験、フレーム表面検査試験、耐腐食性試験、フレーム表面積試験、フレーム短縮率試験、MRI 安全性試験、X 線不透過性試験、エンドトキシン試験

- 本品及び SAPIEN を用いた試験

フレームクラッシュ抵抗試験、ラディアルストレングス試験、  
試験、リコイル試験、フレーム疲労試験

#### ② 経大腿システム

- デリバリーシステム/イントロデューサーシーセット

放射線不透過性試験、外観試験、寸法試験、  
試験、  
試験、止血試験、挿入試験、ガイドワイヤ適合性試験、  
試験、  
試験、トルク/バルーンプッシュフォース試験、バルーン拡張/収縮時間試験、回収試験、キンク試験、バルーン疲労/破裂試験、引張試験、屈曲力試験、  
試験、  
試験、エンドトキシン試験

- ダイレータキット

引張試験、エンドトキシン試験

- バルーンカテーテル

外観試験、寸法試験、バルーン拡張/収縮時間試験、回収試験、バルーン疲労/破裂試験、引張試験、ねじれ強度試験、放射線不透過性試験、エンドトキシン試験

- クリンピングアクセサリ

寸法試験、  
試験、  
試験、  
試験、  
試験、  
試験

- クリンパ

外観検査、繰り返し試験、寸法試験、挿入試験、外観試験-生体弁、  
試験、試験、エンドトキシン試験

### ③ 経心尖システム

- デリバリーシステム／イントロデューサーシースセット

外観試験、ガイドワイヤ可動性試験、寸法試験、放射線不透過性試験、イントロデューサ挿入／抜去試験、シース止血試験、シース／ローダ挿入試験、ローダ／デリバリーシステム挿入試験、ローダ／生体弁挿入試験、デリバリーシステム挿入／生体弁移動量確認試験、バルーン拡張／収縮時間試験、バルーン寸法試験、生体弁拡張径試験、デリバリーシステム抜去試験、デリバリーシステム止血試験、ローダ抜気試験、バルーン疲労試験／破裂試験、バルーンコンプライアンス／破裂試験、キック試験、引張試験、エンドトキシン試験

- バルーンカテーテル

外観試験、ガイドワイヤ可動性試験、放射線不透過性試験、バルーン準備試験、バルーン寸法試験、シース挿入試験、バルーン拡張及び収縮時間試験、バルーン収縮試験、バルーンカテーテル抜去試験、バルーンコンプライアンス／破裂試験、バルーン疲労試験、引張試験、エンドトキシン試験

- クリンパ

外観／機能検査、試験、挿入試験、外観検査-生体弁、繰り返し試験、試験

### <総合機構における審査の概略>

総合機構は、バルーンカテーテルに関する試験成績で示された物理的・化学的特性を有する本バルーンカテーテルにより、重度 AS 患者の石灰化した大動脈弁輪を適切に拡張できると判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

ISO10555-1、ISO0555-4、ISO11070、及び FDA の「Balloon Valvuloplasty Guidance」を参考に、大動脈弁狭窄部拡張に用いるバルーンカテーテルに求められる基本的な性能を有していることを非臨床試験により確認している。また、国内臨床試験においては、不具合として 3 例 4 件のバルーンカテーテル破裂が報告された。そのうち 1 例は、前拡張時のバルーン破裂であったが、新しいバルーンカテーテルを用いて適切に拡張することが可能であった。その他の 2 例 3 件については、前拡張後の不具合であり、患者弁輪の拡張には問題を認めなかった。また、海外では、本バルーンカテーテルは、経大腿システムで約 本以上、経心尖システムで約 本以上が使用されてきているが、デバイスに関連した不具合発生率は、それぞれ 0.04%、0.06%であり、ほとんど発生していない。したがって、本バルーンカテーテルは、適切に重度 AS 患者の石灰化した大動脈

弁輪を拡張することが可能であると考える。

総合機構は、申請者の説明は妥当なもの判断し、性能に関する資料について了承した。

## 2) 生物学的安全性

### <提出された資料の概略> (添付資料ホ-1-4)

本品の構成品で体内に植え込まれ、血液・体液に接触する部材のうち、既承認品により生物学的安全性が担保されていない原材料について、最新のガイドラインへの適合性を確認する目的で ISO10993-1 に準じて以下の試験が実施された。生体弁に対して実施された細胞毒性試験を除き、問題がないとする試験成績が提出された。

生体弁に対して実施された細胞毒性試験のうち、MEM Elution 法では陽性所見は認められなかったが、細胞増殖阻害試験と寒天重層試験では陽性所見が認められた。細胞増殖阻害試験では、1×Complete MEM (CMEM) 20 mL 当たり弁 1 個 (1.8 g) の比で抽出した場合では、細胞増殖阻害率は 53.72% であり、寒天重層法では、弁アセンブリのスカート部と弁尖組織部において細胞溶解率は 100% であった。本品を洗浄し、苛酷な抽出処理後であっても、本弁には微量のグルタルアルデヒドが残存する。グルタルアルデヒドは ppm を超えると細胞毒性を生じることが自社の試験成績から明らかであることから、本試験で認められた陽性所見は、本弁に残存しているグルタルアルデヒドに起因すると考えられた。実際の臨床使用時には、本弁に含まれるグルタルアルデヒドは 3.5 L を超える血液により希釈され、血液中のタンパク質と反応して不活性化されるため、生体組織への影響は少なく、臨床使用時のリスクは低いと考える。

#### ① 生体弁

細胞毒性試験 (細胞増殖阻害試験、MEM Elution 法及び寒天重層法)、血液適合性 (溶血評価及び凝固時間評価)、遺伝毒性試験 (エームス試験、CHO 細胞遺伝子変異試験及びマウス小核試験)、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、皮内反応試験、感作性試験、埋植試験

#### ② 経大腿システム及び経心尖システム

細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、血液適合性試験

### <総合機構における審査の概略>

総合機構は、本品に含まれるハザード物質について説明した上で、感作性及び遺伝毒性試験における検体の抽出方法の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品の製造工程中でのみ使用されるホルムアルデヒド、エタノール及び Tween80 については、検出限界以下しか残存しない。一方、本品と同様の構造、寸法、原材料及び洗浄方法の類似品（9000MISTFX：SAPIEN の改良品）において、残存グルタルアルデヒド濃度を測定した結果、約 3.3 ppm（約 1 mg）が検出されている。本品を用いた細胞毒性試験において陽性所見が認められており、自社の試験成績によりグルタルアルデヒドは、弱い陽性反応も含めれば ■ ppm の範囲で細胞毒性を生じることが明らかとなっている。したがって、細胞毒性試験における陽性所見の原因物質は、グルタルアルデヒドであるとする。

本品をメタノール、アセトン及びシクロヘキサン+2-プロパノール（1:1）を用いた有機溶媒抽出試験の結果、いずれも非常に抽出率が低く、適切にハザード物質を抽出できないと判断した。前述したように、本品に残存する主なハザード物質はグルタルアルデヒドであり、当該物質は揮発性であるため、有機溶媒抽出法では溶媒除去の過程で、溶媒と共にグルタルアルデヒドが蒸発し、ハザード物質の適切な抽出が困難である。したがって、グルタルアルデヒドが自由混合することが知られている水系溶媒である細胞増殖培地を用いて、ハザード物質の抽出を実施した。

総合機構は、本品の亜急性毒性試験が実施されていないことから、本品の亜急性毒性について評価を加えるよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品を用いた筋肉内埋植試験及び性能を裏付ける動物試験の亜急性期において有害事象が認められず、その他の安全性評価項目についても異常所見が認められなかった。また、前述したように、本品に存在するハザード物質はグルタルアルデヒドであり、文献調査の結果、SLC-SD シラットに 1 mg/kg のグルタルアルデヒドを背部皮下に連日投与した場合に亜急性毒性所見は認められない<sup>3)</sup>。本品に残存するグルタルアルデヒド量が約 1 mg であることから、本品に残存するグルタルアルデヒドによる亜急性毒性のリスクは極めて低いと考える。

総合機構は、申請者の説明については妥当なものと判断し、生物学的安全性に関する資料について了承した。

## (2) 性能を裏付ける試験

### <提出された資料の概略>（添付資料ホ-1-5）

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

流体力学的試験（定常流圧較差試験、定常流逆流漏れ試験、拍動流圧較差試験及び拍動流逆流試験）により、弁の圧較差、EOA、逆流量、漏れ特性の評価が行われ、本弁は、対照弁（マグナ EASE TFX 及び SAPIEN）と同等の流体力学性能を有すると共に、ISO5840 及



スの挿入及び追従性能、デリバリーシステムの挿入及び抜去にも問題がないことが示された。また、経心尖システムについては、本品一連の手技を模擬した経心尖システム急性期評価試験が実施され、問題ないとする結果が示された。

#### ＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、提出された性能を裏付ける試験に関わる資料について審査した結果、これを了承した。

#### へ. リスク分析に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞（添付資料へ-1-1～2 及びへ-2）

リスク分析に関する資料については、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添付された。また、重要なハザードとリスク軽減措置については、リスク分析及び行ったリスク軽減措置の結果について要約した資料が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### ト. 製造方法に関する資料

##### (1) 製造方法

##### ＜提出された資料の概略＞（添付資料ト-1-1～4）

製造方法に関する資料については、製造工程と製造所、滅菌方法及び品質管理に関する資料が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

##### (2) 動物由来原料の安全性

##### ＜提出された資料の概略＞（添付資料ト-2-1～3 及びト-3）

生体弁の弁尖部分の主たる原材料であるウシ心のう膜は、米国を原産国とする健康な動物に由来し、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）第 4 動物由来製品原料総則 1 反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう採取されている。

申請者は、「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」（平成 13 年 10 月 2 日付医薬発第 1069 号、以下「医薬発第 1069 号通知」という。）の記 2 (1) の② (ア) ～ (エ) における要求事項である政府等公的機

関の証明書として、欧州医薬品品質理事会(EDQM)より発行される証明書を入手している。また、申請者が独自に構築したトレースシステムにより、製品ごとのシリアル番号から原材料が採取された農場までの追跡が可能であること、農場及び屠畜場との契約により動物に与える飼料及びその健康状態が管理されていること、並びに米国の連邦規則に準拠していることを説明している。以上の点より、当該原材料が、BSE 発生国を原産国とするウシ由来原材料をやむを得ず使用する際に満たすべき条件が示されている医薬発第 1069 号通知の記 2 (1) の②への適合性が示されている。

本品の製造工程における病原体の不活化/除去工程として、グルタルアルデヒド処理 (① 〇%グルタルアルデヒド緩衝溶液、pH 〇±〇、〇、〇日以上、② 〇%グルタルアルデヒド緩衝溶液、pH 〇±〇、〇~〇℃、〇時間以上) が行われている。当該工程のウシ心のう膜組織表面及び組織内部における病原体不活化能については、以下の 1 試験及び文献情報により説明されている。

- 1) ウシ心のう膜組織表面のウイルス不活化能については、モデルウイルスとして 〇 〇を用いたウイルスバリデーション試験を実施している。当該モデルウイルスは、グルタルアルデヒド溶液に対して高耐性を示すことが知られていることから選択した。ウイルスバリデーション試験の結果、本品最終液体滅菌液/保存液である 〇%グルタルアルデヒド溶液によるウイルス不活化の  $D_{10}$  値 (90%のウイルスを不活化するのに要する時間) は 〇分であり、本品の最終液体滅菌の工程はウイルスの不活化/除去能を有することが確認されたと判断した。
- 2) Cunliffe ら<sup>4)</sup> は、リノウイルス、エンテロウイルス、豚コレラウイルス及びアフリカブタ熱ウイルスをそれぞれブタに感染させ、各ウイルスが感染したブタ心臓弁組織を摘出し、摘出組織を 0.2%グルタルアルデヒド溶液で室温、11 日間処理した。処理したブタ心臓弁組織の懸濁液上清を投与されたブタは、上記 4 種のウイルスに感染することなく、ウイルスに対する抗体産生も認められなかった。よって、当該処理は、ウイルスの不活化/除去能を有すると考えられ、本機器のグルタルアルデヒドによる処理工程についても同様のウイルスの不活化能を有すると判断した。
- 3) 全てのブタは、ブタ内在性レトロウイルス (Porcine Endogenous Retrovirus、以下「PERV」という。) に感染していることが知られており、処理前のブタ心臓弁組織からは PCR 法により PERV 由来 DNA あるいは RNA が検出される。申請者が過去に製造販売承認を受けたブタ心臓組織由来の製品について、0.625%グルタルアルデヒド溶液にて 11 日間以上処理したブタ心臓組織からは PERV 由来 DNA 又は RNA が検出されないことが報告されている<sup>5)</sup>。したがって、当該工程の処理条件下では、組織内部のウイルスを不活化するに十分な濃度のグルタルアルデヒドがブタ心臓弁組織深部まで浸透することが確認されたと判断した。

また、前述 3) で示したブタ心臓弁に関する論文を用いて本品の組織内部の病原体不活化能を説明する妥当性について、申請者は以下の通り説明している。

- ① ブタ心臓弁に使用されているブタ大動脈壁は、ウシ心のう膜に比べて 2 倍以上の厚さがあることから、グルタルアルデヒドの組織深部への浸透を確認する上ではより厳しい条件となる。
- ② グルタルアルデヒド緩衝液の拡散に重要な含水率は、ブタ大動脈壁とウシ心のう膜でほぼ同じであった。
- ③ ブタ心臓弁組織は、3 層構造（線維層、海綿層、空洞層）を有しており、ウシ心のう膜も同様の 3 層構造（蔴膜層、線維層、心膜上層）を有している。これらの組織構造には、グルコサミノグリカンが取り囲むコラーゲン線維及びエラスチン線維が含まれており、その含量もコラーゲン 52~74%及びエラスチン約 4%である。よって、組織学的な相違によるグルタルアルデヒドの拡散に差はないと考える。

以上の説明から、申請者は、本品の原材料であるウシ心のう膜の安全性は確保されていると説明している。

#### <総合機構における審査の概略>

総合機構は、動物由来原材料に関する資料について審査した結果、動物由来原材料の安全性に関する説明を了承した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

##### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 1 試験及び海外臨床試験 1 試験の成績が提出された（表 3）。また、参考資料として、海外臨床試験 2 試験の成績が提出された。以下、評価資料の成績を中心に記載する。

表 3. 臨床試験に関する資料一覧

試験名 使用機器	地域	試験期間	試験デザイン	被験者数	主要評価項目
添付資料					
国内臨床試験 【PREVAIL JAPAN】 サピエン XT	日本	20██年██ 月～20██ 年██月	単群前向き非 無作為化多施 設共同臨床試 験	64 例（経大腿アプローチ 37 例、 経心尖アプローチ 27 例）	大動脈弁弁口面積及び NYHA クラス分類
米国臨床試験 【PARTNER US】 SAPIEN	米国 カナダ	2007 年 5 月～2009 年 9 月	前向き無作為 化多施設ピボ タル試験	Cohort A ; 699 例（試験群 348 例、 AVR 群 351 例）  Cohort B ; 358 例（試験群 179 例、 内科的治療群 179 例）	1 年時における死亡回避 率（非劣性）  試験期間を通じての死亡 回避率（優越性）、死亡及 び再入院の複合事象
参考資料					
PREVAIL EU サピエン XT	EU	2008 年 12 月～2010 年 12 月	単群前向き非 無作為化多施 設検証試験	213 例（経大腿アプローチ）	手術後 30 日時における 死亡回避率
PREVAIL TA サピエン XT	EU	2008 年 12 月～2010 年 12 月	単群前向き非 無作為化多施 設検証試験	220 例（経心尖アプローチ）	手術後 30 日時における 死亡回避率

**(1) 国内臨床試験 (PREVAIL JAPAN、20●●年●●月～20●●年●●月、添付資料チ-1-1)**

外科的手術を安全に施行することが困難<sup>a</sup>な、弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有する患者（目標症例数 69 例：経大腿アプローチ 42 例、経心尖アプローチ 27 例）を対象として、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同前向き非無作為化単群試験が国内 3 施設において実施された。

本臨床試験に組み入れられた 69 例のうち、5 例（除外基準及び医師の判断による）を除く 64 例（経大腿アプローチ 37 例、経心尖アプローチ 27 例）に手技が実施され、安全性の解析集団とされた。このうち中止症例 4 例（経大腿アプローチ 2 例：同意撤回及び下行大動脈に留置各 1 例、経心尖アプローチ 2 例：治験弁留置困難により AVR に移行 1 例、114 日目に心不全のため治験弁摘出後 AVR に移行 1 例）、有害事象（大腿骨頸部内側骨折）のため 6 ヶ月のフォローアップが不可能であった経心尖アプローチ 1 例を除く 59 例（経大腿アプローチ 35 例、経心尖アプローチ 24 例）が有効性解析対象集団とされた。主要評価項目については、評価困難（廃用症候群及び弁口面積の評価不能）とされた経大腿アプローチ 1 例を除いた 58 例（経大腿アプローチ 34 例、経心尖アプローチ 24 例）を対象に評価された。

主要有効性評価項目は、「手技施行後 6 ヶ月における大動脈弁口面積及び NYHA 心機能分類（SAS<sup>b</sup>からの読み替え）の改善」とし、大動脈弁口面積が 1.0 cm<sup>2</sup> 以上であること及び NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善していることを共に満たしている症例の割合（改善率）が評価された。成功基準は、各アプローチについて、改善率の 95%信頼区間の下限値が、文献<sup>6)</sup>を参考とした薬物療法による改善率の 95%信頼区間の上限値 28.4%（改善率 0% (0/11、95%信頼区間 [0, 28.4])）を上回ることであった。

手技が施行された経大腿アプローチ 37 例、経心尖アプローチ 27 例の主な患者背景は表 4 のとおりであった。

---

<sup>a</sup> 外科的手術を安全に施行する事が困難であると担当医師（主たる手技実施者）を除く少なくとも各 1 名以上の心臓血管外科医及び循環器内科医が判断した患者

<sup>b</sup> SAS (Specific Activity Scale : 身体活動能力質問票) : 基本的な日常活動と酸素摂取量を対応させた質問表、特に日常生活で自覚症状が出現する中等症から重症の慢性心不全の運動能力評価に有用とされる (慢性心不全治療ガイドライン [2010 年改訂版])。

表 4. 主な患者背景

	経大腿アプローチ (n=37)	経心尖アプローチ (n=27)
年齢 (歳)	83.2±6.5	85.9±5.3
身長 (cm)	151.10±7.82	147.47±8.55
体重 (kg)	49.89±9.90	47.20±6.85
性別	男性	13 (35.1%)
	女性	24 (64.9%)
NYHA クラス分類 (SAS 読替)	II	8 (21.6%)
	III	26 (70.3%)
	IV	3 (8.1%)
STS リスクスコア (%)	7.79±3.43	10.55±5.28
Logistic EuroSCORE (%)	13.32±5.99	18.59±9.55
糖尿病	7 (18.9%)	4 (14.8%)
最近の心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (3.7%)
過去 12 ヶ月での脳卒中	1 (2.7%)	1 (3.7%)

主要有効性評価項目評価において、経大腿アプローチを実施した症例における改善率は 38.2% (95%信頼区間 [22.2, 56.4])、及び経心尖アプローチを実施した症例における改善率は 45.8% (95%信頼区間 [25.6, 67.2]) であり、いずれの信頼区間下限値も事前に設定した 28.4%を上回ることができなかった (表 5 及び 6)。

表 5. 経大腿アプローチにおける主要有効性評価項目の成績

		NYHA クラス分類 (SAS からの読み替え)			
		1 度以上改善	不変	悪化	死亡
弁口面積 (6 ヶ月時)	1.0cm <sup>2</sup> 以上	38.2% (13/34)	50.0% (17/34)	5.9% (2/34)	5.9% (2/34)
	1.0cm <sup>2</sup> 未満	0.0% (0/34)	0.0% (0/34)	0.0% (0/34)	

改善率の 95%信頼区間 : [22.2, 56.4]

表 6. 経心尖アプローチにおける主要有効性評価項目の成績

		NYHA クラス分類 (SAS からの読み替え)			
		1 度以上改善	不変	悪化	死亡
弁口面積 (6 ヶ月時)	1.0cm <sup>2</sup> 以上	45.8% (11/24)	29.2% (7/24)	4.2% (1/24)	20.8% (5/24)
	1.0cm <sup>2</sup> 未満	0.0% (0/24)	0.0% (0/24)	0.0% (0/24)	

改善率の 95%信頼区間 : [25.6, 67.2]

副次的評価項目のうち、経大腿アプローチを実施した症例における手技的成功<sup>c</sup>は 81.1%

<sup>c</sup> 手技的成功とは 1) デバイス成功、2) 入院中または 30 日 (±7 日) 以内、いずれか長い方で MACCE (死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎不全と定義) の発現が無い、3) 大動脈弁逆流が 2+よりはより軽度、の全てを満足することとする。

(30/37 例)、デバイス成功<sup>d</sup>は 91.7% (33/36 例) であった。手技的不成功の 7 例は、デバイス不成功が 3 例 (弁留置不全 2 例及び弁口面積 1.0 cm 以下 1 例) 及び主要心脳血管有害事象 (Major Adverse Cardiac And Cerebrovascular Events、以下「MACCE」という) 4 例 (死亡及び脳卒中各 2 例) であった。また、経心尖アプローチを実施した症例における手技的成功は 61.5% (16/26 例)、デバイス成功は 92.3% (24/26 例) であった。手技的不成功であった 10 例は、デバイス不成功 2 例 (いずれも弁の留置不全 (Valve in Valve<sup>e</sup> 及び AVR に移行)) 及び MACCE 発現が 8 例 (死亡 3 例、脳卒中 6 例、重複あり) であった。

安全性評価について、経大腿アプローチを実施した症例のうち死亡例は 2 例 (5.4%、バルサルバ洞破裂による心タンポナーゼ及び心肺停止 (重症不整脈) 各 1 例) であり、30 日及び 6 ヶ月間における Kaplan-Meier 全死亡回避率は、それぞれ 94.4% 及び 94.4% であった。経大腿アプローチを実施した症例において、6 ヶ月間の観察期間に発現した有害事象は 30 例、68 件であり、そのうち治験機器・手技関連有害事象 (因果関係が「関連性あり」「多分関連性あり」「多分関連性なし」とされたもの) は、機器関連では 13 例、17 件、手技関連が 18 例、26 件であった (表 7)。なお、機器/手技の因果関係が否定できない重篤な有害事象は、完全房室ブロック及び出血が各 2 例、心タンポナーデ、心肺停止、脳梗塞、洞不全症候群、大動脈破裂、腎機能障害、大動脈弁輪からの治験弁離脱、バルーン収縮不全が各 1 例にみられ、いずれも手技施行後 30 日以内に発現した。また、完全房室ブロックが発現した 2 例及び洞不全症候群が発現した症例 1 例の計 3 例は、ペースメーカーの植え込みが実施された。手技中に 4 例の不具合 (10.8%、バルーン破裂 3 例 (このうち 1 例はバルーン収縮不良も併発) 及び位置決めによる機器塞栓 1 例) が認められた。

---

<sup>d</sup> デバイス成功とは 1) 弁のデリバリー及び展開、デリバリーシステムの回収の成功による最も早い時期の評価可能な心エコーで大動脈弁逆流が 2+ またはより軽度である、2) 大動脈弁弁口面積が 1.0cm<sup>2</sup> 以上である、3) 適切な解剖学的位置に人工弁が一つ留置されている、の全てを満足することとする。

<sup>e</sup> 本弁の内側に本弁を留置すること。

表 7. 経大腿アプローチにおける機器／手技の因果関係が否定できない有害事象

	有害事象	因果関係が否定できない有害事象	
		治療機器	手技
総発現例数	30	13	18
総発現件数	68	17	26
肝機能異常	5 (13.5%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
左脚ブロック	3 (8.1%)	3 (8.1%)	3 (8.1%)
大動脈弁閉鎖不全症	2 (5.4%)	2 (5.4%)	2 (5.4%)
脳梗塞	2 (5.4%)	2 (5.4%)	2 (5.4%)
出血	2 (5.4%)	2 (5.4%)	2 (5.4%)
完全房室ブロック	2 (5.4%)	2 (5.4%)	0 (0.0%)
心肺停止	2 (5.4%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
腎機能障害	2 (5.4%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
心タンポナーデ	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
洞不全症候群	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
心室性期外収縮	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
房室ブロック	1 (2.7%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)
貧血	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
心房細動	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
肺うっ血	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
心室性期外収縮	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
末梢性浮腫	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
発熱	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
血管損傷	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
大動脈破裂	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
カテーテル留置部位腫脹	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
大動脈弁輪からの治験弁離脱	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
バルーン収縮不全	1 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)

経心尖アプローチを実施した症例のうち死亡例は 5 例（心不全 2 例、敗血症、腎機能障害及び急性副腎不全各 1 例）であり、30 日及び 6 ヶ月間における Kaplan-Meier 全死亡回避率はそれぞれ 88.5%及び 80.8%であった。経心尖アプローチを実施した症例において、6 ヶ月間の観察期間に発現した有害事象は 27 例 78 件であり、そのうち治療機器・手技関連有害事象は、機器関連が 22 例 34 件、手技関連が 19 例 36 件であった（表 8）。なお、機器／手技の因果関係が否定できない重篤な有害事象は、完全房室ブロック 6 例、出血 3 例、胸水 2 例、大動脈弁置換、心不全、冠動脈閉塞、乳腺炎、腎不全、敗血症各 1 例が手技施行後 30 日以内に発現した。また、心不全、心房細動、心嚢液貯留各 1 例が手技施行後 31～180 日に発現した。重篤な心房細動が発現した 1 例、完全房室ブロックが発現した 4 例の計 5 例はペースメーカーの植え込みが実施された。

表 8. 経心尖アプローチにおける機器／手技の因果関係が否定できない有害事象

	有害事象	因果関係が否定できない有害事象	
		治療機器	手技
総発現例数	27	22	19
総発現件数	78	34	36
完全房室ブロック	8 (29.6%)	8 (29.6%)	5 (18.5%)
心不全	5 (18.5%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)
胸水	5 (18.5%)	2 (7.4%)	5 (18.5%)
脳梗塞	4 (14.8%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)
心房細動	3 (11.1%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)
出血	3 (11.1%)	3 (11.1%)	2 (7.4%)
左脚ブロック	2 (7.4%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)
心嚢液貯留	2 (7.4%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)
貧血	2 (7.4%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)
冠動脈閉塞	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
三尖弁閉鎖不全症	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
小脳梗塞	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
腎機能障害	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
乳腺炎	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
血中クレアチニンホスホキナーゼ MB 増加	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
大動脈弁置換	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
敗血症	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)
右脚ブロック	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0 (0.0%)
術中出血	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)
腎不全	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)
肋骨骨折	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)
創合併症	1 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)

## (2) 米国臨床試験 (PARTNER US、2007年5月～2009年9月、添付資料チ1-2)

ハイリスクで症候性の重度大動脈弁狭窄を有する患者<sup>f</sup> (目標症例数 1,040 例：外科手術ハイリスク群 [Cohort A] 690 例、外科手術適応外 [Cohort B] 350 例) を対象として、本品の前モデルである SAPIEN の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同前向き無作為化比較試験が海外 27 施設において実施された。

Cohort A においては、組入れられた症例は最初に経大腿アプローチ群、及び経大腿アプローチの解剖学的要件を満たすことのできない症例が経心尖アプローチ群に分けられ、アプローチ群ごとに試験群及び外科的 AVR 群 (対照群) への 1:1 の無作為割付けが行われた。一方、Cohort B においては、経大腿アプローチの解剖学的要件を満たす症例を経大腿アプローチ群 (試験群) 及び内科的治療群 (対照群) に分ける、1:1 の無作為割付けが行われた。

### 1) Cohort A

試験群に割りつけられた 348 例 (経大腿アプローチ群 244 例、経心尖アプローチ群 104

<sup>f</sup> Cohort A については、心臓血管外科医及び循環器内科により手術リスク 15%以上と結論され、STS リスクスコアが 10 以上かつ、あるいは logistic EuroSCORE が 20%以上である患者が組み入れられた。また、リスクスコアの 1 つが満足しない場合でも少なくとも 1 名以上の外科医が手術死亡 15%以上であると結論付け、文書化した場合に、Cohort A に登録される。Cohort B については心臓血管外科医及び循環器内科の協議の後、死亡や重篤で回復不能な疾患にかかる確率が 50%を超える患者が組み入れられることとした。

例) 及び AVR 群に割りつけられた 351 例 (経大腿アプローチ対照群 248 例、経心尖アプローチ対照群 103 例) が ITT 解析集団とされ、主要評価項目の解析対象集団とされた。このうち試験群では 4 例 (手技施行前死亡 2 例、手技前状態悪化及び手技の拒否各 1 例)、AVR 群では 38 例 (手術拒否 28 例、手技施行前死亡及び手技前状態悪化各 5 例) が手技の実施前に試験を中止したため、これらを除く試験群 344 例 (経大腿アプローチ群 240 例、経心尖アプローチ群 104 例) 及び AVR 群 313 例 (経大腿アプローチ対照群 221 例、経心尖アプローチ対照群 92 例) が As treated 解析集団とされ、安全性解析対象集団とされた。

主要エンドポイントは両アプローチを併合した「1 年時における死亡回避率」とし、対照群の生存率に対して非劣性であることを検証するため、非劣性マージンは 0.075 とされた。

ITT 解析集団の主な患者背景は、表 9 のとおりであった。

表 9. ITT 解析集団における主な患者背景

	経大腿アプローチ		経心尖アプローチ		全体		
	対照群 (n=248)	試験群 (n=244)	対照群 (n=103)	試験群 (n=104)	対照群 (n=351)	試験群 (n=348)	
年齢	84.89±6.56 (n=247)	83.93±6.73 (n=244)	83.62±5.82 (n=102)	82.87±7.04 (n=104)	84.52±6.37 (n=349)	83.61±6.83 (n=348)	
身長 (cm)	165.28±12.37 (n=247)	166.04±13.51 (n=244)	169.98±23.44 (n=99)	164.82±10.95 (n=102)	166.62±16.41 (n=346)	165.68±12.80 (n=346)	
体重 (kg)	74.39±17.62 (n=247)	76.27±19.99 (n=244)	73.77±17.79 (n=101)	74.07±22.53 (n=103)	74.21±17.65 (n=348)	75.62±20.76 (n=347)	
性別	男性	136 (55.1%)	148 (60.7%)	62 (60.8%)	53 (51.0%)	198 (56.7%)	201 (57.8%)
	女性	111 (44.9%)	96 (39.3%)	40 (39.2%)	51 (49.0%)	151 (43.3%)	147 (42.2%)
NYHA クラス 分類	II	17/247 (6.9%)	13/244 (5.3%)	4/102 (3.9%)	7/104 (6.7%)	21/349 (6.0%)	20/348 (5.7%)
	III	107/247 (43.3%)	102/244 (41.8%)	44/102 (43.1%)	43/104 (41.3%)	151/349 (43.3%)	145/348 (41.7%)
	IV	123/247 (49.8%)	129/244 (52.9%)	54/102 (52.9%)	54/104 (51.9%)	177/349 (50.7%)	183/348 (52.6%)
STS リスクスコア	11.61±3.48 (n=247)	11.84±3.21 (n=244)	11.89±3.44 (n=102)	11.77±3.64 (n=103)	11.69±3.47 (n=349)	11.82±3.34 (n=347)	
Logistic EuroSCORE	29.04±15.62 (n=241)	29.11±16.66 (n=237)	29.69±15.75 (n=95)	29.86±16.06 (n=100)	29.23±15.64 (n=336)	29.34±16.47 (n=337)	
糖尿病	97/247 (39.3%)	104/244 (42.6%)	44/102 (43.1%)	43/104 (41.3%)	141/349 (40.4%)	147/348 (42.2%)	
Q 波/非 Q 波 心筋梗塞	63/247 (25.5%)	65/244 (26.6%)	40/102 (39.2%)	27/104 (26.0%)	103/349 (29.5%)	92/348 (26.4%)	
過去 6-12 カ月の 脳卒中又は一過 性脳虚血発作	3/247 (1.2%)	9/244 (3.7%)	6/102 (5.9%)	1/104 (1.0%)	9/349 (2.6%)	10/348 (2.9%)	

主要エンドポイントである 1 年時の死亡回避率は、試験群と AVR 群の群間差が 0.0256、95%信頼区間下限は-0.0295 であり、下限が-0.075 を超えることから試験群の AVR 群に対する非劣性が示された (表 10、図 4)。また、Cohort A における副次的エンドポイントの

うち、手技的成功<sup>g</sup>は 76.1% (248/326 例)、デバイス成功<sup>h</sup>は 81.9% (267/326 例) であった。

表 10. Cohort A における主要評価項目の成績 (ITT 解析集団)

1 年時生存率 (Kaplan-Meier)		生存率の差	1 年時の標準誤差		標準誤差 差の差	差の 95% 片側信頼 下限	z スコア	P 値 (Log Rank 検定)
AVR 群	試験群		AVR 群	試験群				
0.7320	0.7576	0.0256	0.0244	0.0230	0.0335	-0.0295	3.0014	0.0013

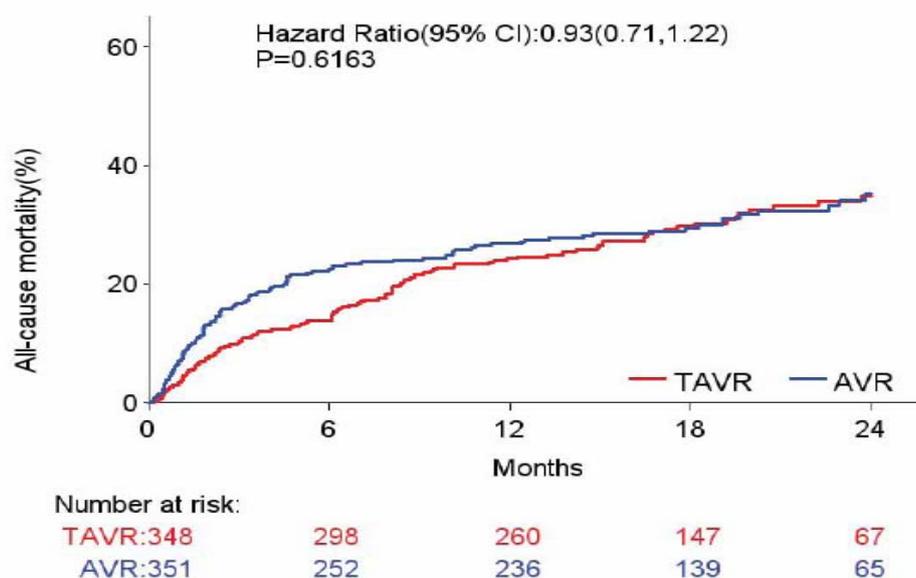


図 4. Cohort A における全死因死亡 (ITT 解析集団、TAVR : 試験群)

安全性評価については、臨床事象判定委員会による判定では、1年時における脳卒中又は一過性脳虚血及び試験期間中における重度血管合併症<sup>i</sup>、動脈血管への介入<sup>i</sup>の発現率が試験群で有意 ( $P < 0.05$ 、Log-rank検定、以下同様) に高かった (表11)。実施医療機関の報告では、術後30日及び1年までに発生した重篤な有害事象において、大動脈弁逆流 (弁周囲逆流なし)、機器塞栓<sup>j</sup>、発熱の発現率が試験群で有意に高かった。また、予測できない有害事象として、経心尖アプローチでの心尖部縫合側の穿孔 (死亡) が1例、生体弁の

g 本試験における手技的成功は、「デバイス成功及び入院中または  $30 \pm 7$  日以内のいずれか長い方で MACCE の発現がなく、かつ大動脈弁逆流が 2+またはより軽度であること」と定義した。

h 本試験におけるデバイス成功は、「弁のデリバリー及び展開、デリバリーシステムの回収の成功による最も早い時期の評価可能な心エコーで大動脈弁逆流が 2+またはより軽度であること、大動脈弁弁口面積が  $0.9\text{cm}^2$  以上大きいこと、かつ適切な解剖学的位置に人工弁が一つ留置されていること」定義した。

i 血管合併症は、5 cm を超えるアクセス部位の血腫、偽大動脈瘤、動静脈瘻、後腹膜出血、末梢神経損傷、血管穿孔、血管解離、消化管虚血を含む病態であり、このうち重度血管合併症は次のように分類された。①胸部大動脈解離、②死亡、3 単位以上の輸血の必要性あるいは、経皮的、外科的インターベンションに至るアクセス部位またはアクセス関連の血管損傷 (解離、狭窄症、穿孔、破裂、動静脈瘻、仮性動脈瘤、血腫)、③血管内の発生源から生じ、手術を必要とするか、切断又は不可逆的な末端器官障害に至る遠位塞栓 (非脳塞栓)

j 定義：展開後に生体弁が自己の弁輪から左室または大動脈に移動し、塞栓すること。

摘出例として、経大腿アプローチで1例が試験群に発生した。機器の不具合は、弁尖機能不全が1件、デリバリーシステムの不具合（生体弁留置時のバルーン破裂、サイドアーム破損、シース破損、シースキック、各1件）が4件、全5件が報告された。また、外科手術への移行も11件（機器塞栓5例、自己弁輪径の不適合4例、及びアクセス部位問題2例）報告された。

表11. 臨床事象判定委員会により判定された有害事象(症例数、Kaplan-Meier発生率)

		経大腿アプローチ		経心尖アプローチ		全体	
		対照群	試験群	対照群	試験群	対照群	試験群
動脈血管への介入	30日	4 (1.8%)	41 (17.1%)	4 (4.3%)	3 (2.9%)	8 (2.6%)	44 (12.8%)
	1年	5 (2.4%)	42 (17.6%)	4 (4.3%)	6 (6.6%)	9 (3.0%)	48 (14.2%)
新規永久ペースメーカー	30日	9 (4.2%)	11 (4.6%)	5 (5.6%)	4 (4.0%)	14 (4.6%)	15 (4.4%)
	1年	9 (4.2%)	13 (5.5%)	7 (8.1%)	5 (5.2%)	16 (5.3%)	18 (5.4%)
一過性脳虚血発作	30日	0 (0.0%)	3 (1.3%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
	1年	1 (0.6%)	4 (1.8%)	3 (3.9%)	3 (3.7%)	4 (1.5%)	7 (2.3%)
脳卒中	30日	3 (1.4%)	8 (3.3%)	5 (5.5%)	8 (7.9%)	8 (2.6%)	16 (4.7%)
	1年	3 (1.4%)	10 (4.3%)	6 (7.0%)	10 (10.4%)	9 (3.0%)	20 (6.1%)
脳卒中または一過性脳虚血発作	30日	3 (1.4%)	11 (4.6%)	5 (5.5%)	8 (7.9%)	8 (2.6%)	19 (5.6%)
	1年	4 (1.9%)	14 (6.1%)	8 (9.7%)	13 (14.1%)	12 (4.3%)	27 (8.4%)
重度脳卒中	30日	3 (1.4%)	6 (2.5%)	4 (4.4%)	7 (7.0%)	7 (2.3%)	13 (3.8%)
	1年	3 (1.4%)	8 (3.5%)	5 (5.9%)	9 (9.4%)	8 (2.7%)	17 (5.2%)
軽度脳卒中	30日	0 (0.0%)	2 (0.8%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
	1年	0 (0.0%)	2 (0.8%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
出血	30日	58 (26.3%)	40 (16.7%)	20 (21.8%)	10 (9.8%)	78 (24.9%)	50 (14.6%)
	1年	65 (29.9%)	51 (21.7%)	25 (28.2%)	13 (13.2%)	90 (29.4%)	64 (19.2%)
重度出血	30日	52 (23.5%)	27 (11.3%)	20 (21.8%)	8 (7.8%)	72 (23.0%)	35 (10.2%)
	1年	58 (26.7%)	37 (15.9%)	25 (28.2%)	11 (11.2%)	83 (27.1%)	48 (14.5%)
心筋梗塞	30日	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	1年	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)
血管合併症	30日	8 (3.6%)	55 (23.0%)	5 (5.4%)	5 (4.8%)	13 (4.2%)	60 (17.5%)
	1年	9 (4.1%)	55 (23.0%)	6 (6.8%)	6 (6.0%)	15 (4.9%)	61 (17.8%)
重度血管合併症	30日	7 (3.2%)	34 (14.2%)	4 (4.3%)	4 (3.9%)	11 (3.5%)	38 (11.1%)
	1年	7 (3.2%)	34 (14.2%)	4 (4.3%)	4 (3.9%)	11 (3.5%)	38 (11.1%)
再入院	30日	10 (4.8%)	13 (5.5%)	6 (6.8%)	4 (4.0%)	16 (5.4%)	17 (5.1%)
	1年	29 (15.2%)	39 (17.5%)	11 (13.5%)	14 (15.6%)	40 (14.7%)	53 (17.0%)
腎不全	30日	7 (3.2%)	8 (3.4%)	7 (7.7%)	5 (5.0%)	14 (4.6%)	13 (3.8%)
	1年	11 (5.5%)	11 (4.7%)	8 (8.9%)	6 (6.2%)	19 (6.5%)	17 (5.2%)
縦隔洞炎	30日	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
	1年	3 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (5.1%)	0 (0.0%)	7 (2.5%)	0 (0.0%)

Cohort A の死亡例は、30日時において試験群で18例（5.2%、大腿アプローチ群9例、心尖アプローチ群9例）、AVR群で25例（8.0%、大腿アプローチ対照群18例、心尖アプローチ対照群7例）であり、1年時においては試験群で81例（25.7%、大腿アプローチ群51例、心尖アプローチ群30例）、AVR群で78例（25.2%、大腿アプローチ対照群55例、心尖アプローチ対照群23例）であった。

## 2) Cohort B

経大腿アプローチ群（試験群）及び内科的治療群（対照群）に割り付けられた各 179 例が ITT 解析集団とされ、主要評価項目の解析対象集団とされた。このうち試験群の 4 例（手技施行前死亡及び最適薬物療法への変更各 2 例）を除く試験群 175 例、試験群からの移行した 2 例を加えた内科的治療群 181 例が As treated 解析集団とされ、安全性解析対象集団とされた。

なお、試験群の 7 例で手技が中止され、このうち 6 例で BAV が行われた。手技中止の理由は、アクセス血管の問題（生体弁の自己弁通過困難、生体弁の大動脈通過困難、シース留置困難、総腸骨動脈及び外腸骨動脈閉塞、詳細不明、計 5 例）と自己弁輪径の不適合（2 例）であった。また、内科的治療群の 140 例（78.2%）で BAV が実施された。このうち、36 例（20.1%）は複数回実施され、9 例（5.0%）で 3 回、3 例（1.7%）で 4 回実施された。本試験では、外科手術適応外であったにもかかわらず、11 例（6.1%）で AVR、6 例（3.4%）で左室心尖大動脈バイパス術が施行され、4 例（2.2%）が米国外で経カテーテル大動脈弁置換術が施行された。これらの症例は試験医師の患者管理の一環であると考えられることから、ITT 解析集団及び As Treated 解析集団のいずれにおいても対照群として取り扱われた。

主要エンドポイントは「試験期間を通じての死亡回避率」及び「Finkelstein and Schoenfeld 法を用いた死亡及び再入院の複合事象」とし、内科的治療群に対する優越性を検証することとされた。

ITT 解析集団の主な患者背景は表 12 のとおりであった。

表 12. ITT 解析集団における主な患者背景

	薬物群 (n=179)	試験群 (n=179)
年齢	83.18±8.292	83.12±8.597
身長 (cm)	165.05±9.395	164.87±12.238
体重 (kg)	73.43±20.149	72.81±21.522
性別	男性	84 (47%)
	女性	95 (53%)
NYHA クラス分類	II	11 (6.1%)
	III	87 (48.6%)
	IV	81 (45.3%)
		78 (43.6%)
STS リスクスコア	11.88±4.830	11.18±5.798
Logistic EuroSCORE	30.38±19.093	26.45±17.206
糖尿病	63 (35%)	57 (32%)
Q 波/非 Q 波心筋梗塞	47 (26.3%)	33 (18.4%)
過去 6-12 ヶ月の脳卒中 又は一過性脳虚血発作	4 (2.2%)	5 (2.8%)

主要有効性評価項目である試験期間を通じての死亡回避率は、1 年時の Kaplan-Meier 生存率が試験群で 69.3%、内科的治療群で 49.3%であり、試験群の優越性が示された（表 13、

図 5)。また、死亡及び再入院の複合事象について Finkelstein and Schoenfeld 法により解析した結果、両群の患者間の全ての組み合わせの比較結果において、内科的治療群の患者が先に死亡した割合は 45.1%、先に入院した割合は 12.4%であるのに対して、試験群が先に死亡した割合は 26.5%、先に入院した割合は 4.2%であり、比較の結果は有意となった（表 14）。死亡及び再入院に基づく事象回避率は図 6 に示す通りであった。

Cohort B における副次的評価項目のうち、手技的成功は 71.8%（122/170 例）、デバイス成功は 78.2%（133/170 例）であった。

表 13. Cohort B における全死亡（ITT 解析集団）

	期間	試験群	内科的治療群
症例数		179	179
総患者年		221.3	169.3
死亡件数 (%)	早期 (≤30 日)	9 (5.2%)	5 (2.8%)
	1 年	55 (30.7%)	89 (49.7%)
	遠隔期 (>30 日)	62 (34.6%)	102 (57.0%)
100 患者年に対する死亡率	早期 (≤30 日)	62.65	34.72
	1 年	38.38	71.79
	遠隔期 (>30 日)	29.96	65.87
Kaplan-Meier 生存率 (%)	30 日 (95%CI)	95.0 (91.8, 98.2)	97.2 (94.8, 99.6)
	1 年 (95%CI)	69.3 (62.5, 76.0)	49.3 (41.8, 56.7)
Log Rank 検定による p 値		<0.0001	
ハザード比		0.55 (0.40, 0.74)	

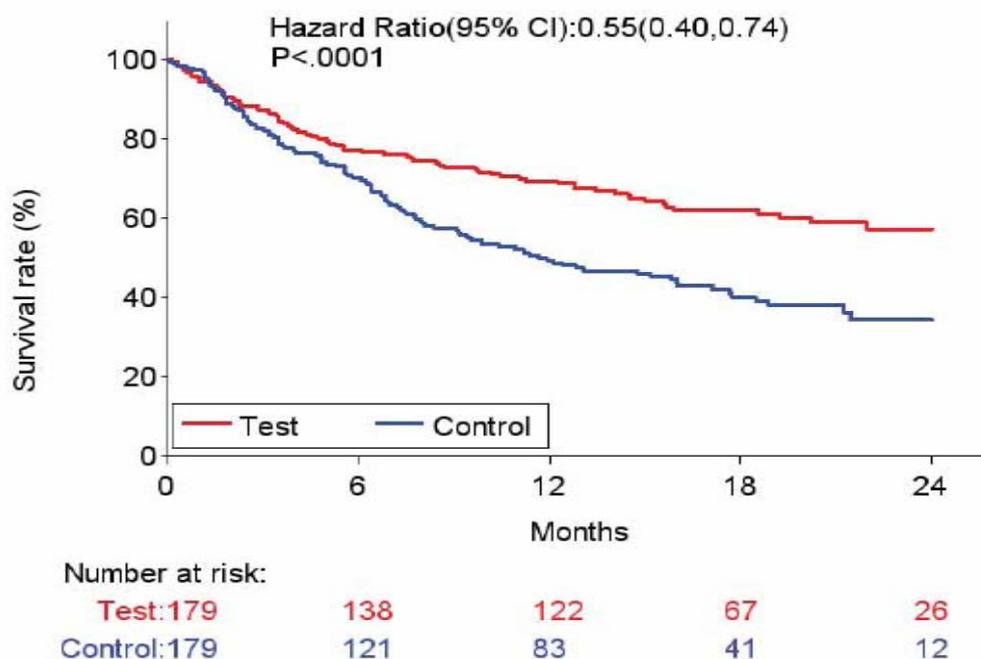


図 5. Cohort B における生存率（ITT 解析集団、Test：試験群、Control：内科的治療群）

表 14. Cohort B における死亡及び再入院 (ITT 解析集団)

統計量	試験群 vs 内科的治療群
N	32041
a) 内科的治療群の患者が先に死亡	14466 (45.1%)
b) 内科的治療群の患者が先に入院	3979 (12.4%)
c) その他	3753 (11.7%)
b) 試験群の患者が先に入院	1345 (4.2%)
b) 試験群の患者が先に死亡	8498 (26.5%)
p 値	< 0.0001

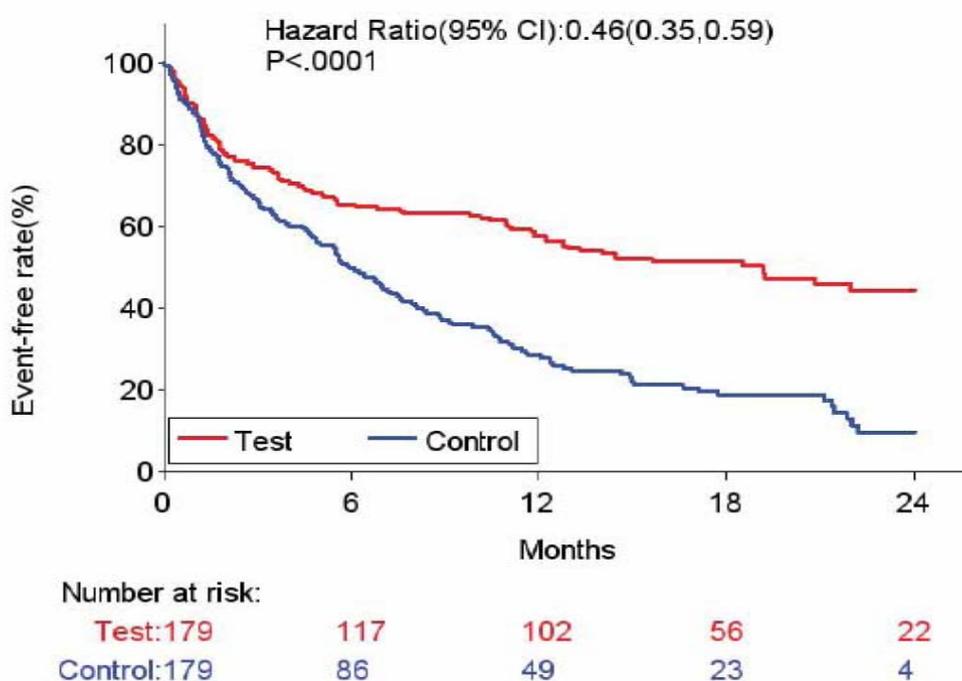


図 6. Cohort B における死亡及び再入院 (ITT 解析集団 Test : 試験群、Control : 内科的治療群)

臨床事象判定委員会により判定された有害事象は表 15 のとおりであった。また、実施医療機関が報告した重篤な有害事象のうち、内科的治療群よりも試験群で発現率が高かった主な事象は、神経学的事象（一過性脳虚血発作及び神経運動障害を含む）（内科的治療群 3.9%、試験群 14.9%）、出血（内科的治療群 8.3%、試験群 13.7%）、出血／血管事象（内科的治療群 5.0%、試験群 13.1%）、胃腸合併症（内科的治療群 5.0%、試験群 8.0%）であった。一方、内科的治療群よりも試験群で発現率が低かった主な事象は、うっ血性心不全（内科的治療群 51.9%、試験群 17.1%）、弁狭窄（内科的治療群 22.1%、試験群 1.7%）であった。

予測できない有害事象として、デバイスの遊離が報告された。当該症例では、デリバリーシステムを挿入し進めたところ、シース内に引っかかりクリンプされた生体弁がバルーン遠位側に遊離した。しかし、ガイドワイヤが生体弁内を通したままであったため、生体弁を腹部大動脈位まで移動し、腹部大動脈で展開した。また、1例で生体弁の摘出が行われた。当該症例は、生体弁の位置は良好であったが、弁尖の肥厚、軽度大動脈弁逆流、肺動脈弁逆流、僧帽弁逆流、三尖弁逆流が認められたため、外科的 AVR が施行された。

機器の不具合は8件（デリバリーシステムの問題6件、生体弁の問題1件及びデリバリーシステム又は生体弁の問題1件）報告された。また、外科手術への移行も11件（機器塞栓5件、弁輪計径の違い4件及びアクセス部位問題2件）報告された。

Cohort B の30日時の死亡率は、試験群で3.3%（11例）、内科的治療群で2.8%（5例）であり、1年時においては試験群で30.9%（54例）、内科的治療群で49.7%（89例）であった。

表15. 臨床事象判定委員会により判定された有害事象（As Treated解析集団）

	早期（30日以内）		遠隔期（31日以降）	
	内科的治療群 (n=181)	試験群 (n=175)	内科的治療群 (n=181)	試験群 (n=175)
動脈血管に対する手技	6 (3.3%)	48 (27.4%)	4 (2.2%)	3 (1.7%)
大動脈弁の再介入	121 (66.9%)	4 (2.3%)	62 (34.3%)	2 (1.1%)
徐脈性不整脈	9 (5.0%)	7 (4.0%)	5 (2.8%)	2 (1.1%)
脳卒中又は一過性脳虚血発作	3 (1.7%)	11 (6.3%)	5 (2.8%)	10 (5.7%)
重度脳卒中	2 (1.1%)	8 (4.6%)	5 (2.8%)	6 (3.4%)
血管合併症	9 (5.0%)	58 (33.1%)	5 (2.8%)	0 (0.0%)
塞栓事象	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
出血事象	10 (5.5%)	51 (29.1%)	20 (11.0%)	17 (9.7%)
心筋梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
腎不全	3 (1.7%)	3 (1.7%)	5 (2.8%)	2 (1.1%)
再入院	17 (9.4%)	11 (6.3%)	83 (45.9%)	32 (18.3%)
再入院（主要エンドポイント）	1 (0.6%)	5 (2.9%)	2 (1.1%)	7 (4.0%)

例数 (%)

### <総合機構における審査の概略>

総合機構は、次の論点を中心に審査を行った。

#### (1) 本品の臨床的位置付けについて

申請者は以下のように説明した。

現在、AS に対しては内科的治療、BAV、AVR の3種類の治療法が行われている。内科的治療は心不全症状の進行を抑えるために行われ、BAV も弁部自体の病理に対する治療ではないため、根治的治療とは言い難い。患者の予後改善に最も効果的と考えられる AVR も、そのリスクの高さから高齢者等への適応は難しい場合があるといった問題を抱えている。

本品は、インターベンション治療の利点及び外科的な AVR の利点を融合した複合的デバイスであるため、低侵襲的でありながら、外科手術のような根治的治療が可能となる。し

たがって、本品は外科手術が困難であり、これまで決定的な治療法がなかった高齢者を含むハイリスクな患者に対する新しい治療戦略を臨床医にもたらしものとする。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて以下のように考える。

重度 AS に対する根治療法は AVR であるが、術前合併症を有する患者、高齢患者、心肺機能低下患者等では、開胸及び体外循環が必要となる AVR は侵襲性が高く、手術や術後合併症の危険が極めて高くなると判断され、AVR の適応とはならない例もある。このような外科手術の実施が困難な症例に対しては、利尿薬や血管拡張薬といった薬物療法が行われているものの、対症療法のため、著しい生命予後の改善には至っていない。また、一時期、本邦においても BAV が大動脈弁狭窄に対するインターベンション治療として実施されていたが、多くの患者で 1 年以内に再狭窄を来すことから現在では積極的な治療手段としては実施されていない。

このような現状を踏まえると、本品は、周術期合併症リスクが高く外科的弁置換術が実施困難な大動脈弁狭窄患者に対して新しい治療選択肢を臨床現場にもたらし意味において臨床的意義はあると考える。

## (2) 本品の臨床評価について

無作為化比較臨床試験は米国でのみ実施されていることから、米国臨床試験 Cohort A 試験を手術ハイリスク症例における外科手術に比した本品の非劣性を示す主要な資料、米国臨床試験 Cohort B 試験を手術不能症例における薬物治療に比した本品の優越性を示す主要な資料、国内臨床試験を国内医療環境適合性を確認する資料として評価を行った。

### 1) 前モデルを用いた米国臨床試験成績により本品の臨床評価を行う妥当性について

申請者は以下のように説明した。

米国試験には、本品の前モデル「SAPIEN」が用いられている。SAPIEN を低プロファイル化した本品は、生体弁の [ ] 変更とデリバリーシステムの小径化、これに伴うクリンピングの変更が施されている。これらの変更点は、生体弁の血行動態性能やデリバリーシステムの性能に影響することが想定される。

本品及び SAPIEN の生体弁については、非臨床試験成績の比較から同等の物理的・化学的特性、耐久性及び性能を有するものであると判断した。さらに、各生体弁を用いた海外臨床試験成績（米国臨床試験及び PREVAIL EU、PREVAIL TA）においても、留置後 1 年時における有効弁口面積、平均圧較差、最大圧較差、左室駆出率及び弁周囲逆流に関して両生体弁が同等の性能と安全性を有することが示されているため、本品を評価するに際し、SAPIEN を用いた臨床試験成績を利用することは可能であると考えられる。

一方、デリバリーシステムについては、経大腿用では、体内挿入後にクリンピングされた生体弁をバルーン上に移動させる使用方法に変更、デリバリーシステムも小径化された。経心尖用では、[ ] と [ ] が変更された。これらの変更点は、操作性に関わる可能性があり、手技の成功率や手技関連の有害事象に影響すると考えられる

ため、デリバリーシステムについては、その変更前後の臨床試験成績の比較を行った。手技的な成否の指標となる「留置成功率」、「デバイス成功率」、「手技的成功率」において、本品を用いた国内臨床試験成績と SAPIEN を用いた米国臨床試験成績に大きな差は認められず、良好な成績を示していることから、両デリバリーシステムの基本的性能に差はないと考える。安全性については、デリバリーシステムが関連する有害事象及び不具合の発現率について検討を行った。表 16 及び 17 に示す通り、両アプローチにおいて本品と SAPIEN の成績に大きな差は認められなかったことから、本品と SAPIEN のデリバリーシステムの変更点はその安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。したがって、本品のデリバリーシステムについては、国内臨床試験成績及び米国臨床試験成績を用いて評価することは妥当と考える。

表 16. 手技に関連する有害事象発現率 (30 日、経大腿アプローチ)

事象名	国内臨床試験		米国臨床試験			
	経大腿		Cohort A		Cohort B	
	症例数	回避率 (Kaplan-Meier)	症例数	回避率 (Kaplan-Meier)	症例数	回避率 (Kaplan-Meier)
脳梗塞	2/37	94.2%	20/240	91.6%	18/175	89.6%
出血	2/37	94.6%	25/240	89.5%	31/175	82.1%
胸水	1/37	97.2%	14/240	94.1%	16/175	90.7%
腎機能不全	1/37	97.2%	7/240	97.1%	8/175	95.4%

表 17. 手技に関連する有害事象発現率 (30 日、経心尖アプローチ)

事象名	国内臨床試験		米国臨床試験	
	経心尖		Cohort A	
	症例数	回避率 (Kaplan-Meier)	症例数	回避率 (Kaplan-Meier)
脳梗塞	3/27	88.6%	10/104	90.1%
出血	3/27	88.9%	12/104	88.2%
胸水	5/27	80.7%	14/104	86.1%
腎機能不全	1/27	96.3%	12/104	88.1%

総合機構は、生体弁に関する申請者の見解を妥当なものとして了承した。一方、デリバリーシステムへの変更点については、申請者が説明するように変更点に関与する臨床試験成績に両システムの差が認められないことだけでなく、非臨床試験によっても変更前後の同等性が示唆されていることから、前モデル SAPIEN を用いた米国試験成績を本品の評価に用いることは可能と判断した。

## 2) 米国臨床試験デザインの妥当性

総合機構は、Cohort A においては、外科手術との無作為化比較にて、1 年時における死亡回避率が、Cohort B においては、最適内科的治療との無作為化比較にて、試験期間を通じての死亡回避率が主要評価項目として設定されたことは、本対象疾患への介入臨床効

果を評価する指標として妥当と考える。AVR の施行が困難な患者にとって、本品が AVR に代わりうる根治を目指した治療であれば、長期予後についても評価することが重要である。長期成績については、提出された米国臨床試験の留置後 5 年間の継続調査及び市販後調査に対する経年解析を行い、本品の有効性と安全性を確認する共に、必要に応じて適切なリスク低減化処置を行う必要があると考える。なお、当該経年解析結果については、総合機構に報告すること。

一方、Cohort A の非劣性マージンを 7.5%と設定しているが、その設定根拠について、申請者は FDA との話し合いにおいて決定されたと説明している。生存率における差 7.5%を臨床的に同等と考えることには懸念が残るため、実際の臨床試験成績を踏まえて判断することとした（「3) 本品の有効性について」の項参照）。

### 3) 本品の有効性について

#### ① 手術不能症例における保存的治療に対する優越性

米国臨床試験の Cohort B では、対照である内科的治療群 78.2%に BAV が実施されていたことから、有効性の評価への影響が懸念された。米国臨床試験の分析の結果、BAV を実施した症例の 1 年生存率は 51.9%、BAV を実施しなかった症例の 1 年生存率は 39.8%であり、BAV を実施した方が患者の予後が良い傾向が認められたことから、内科的治療群の多くで BAV が行われていたことは本品の評価において不利なバイアスになると考えられた。それにもかかわらず、試験群の生存率が内科的治療群に比べて大幅に改善していること（表 18）から、内科的治療群に対する試験群の優越性は検証されたと総合機構は判断した。

#### ② 手術ハイリスク症例における外科手術に対する非劣性

外科手術に対して試験群が非劣性であると考えた根拠について、申請者は以下のように説明した。

実際の試験成績から試験群の 1 年死亡率は 24.3%、AVR 群の 1 年死亡率は 26.8%であったことから、死亡率の差は-2.5%、95%信頼区間の上限は 3.0%となり、仮に非劣性マージン $\Delta=0.03$ の場合においても試験群は AVR 群に対する非劣性を示している。

総合機構は、以下のように考える。

Cohort A では非劣性マージンは 7.5%と設定されており、2) の項で述べたように、生存率における差 7.5%を臨床的に同等と考えることには懸念があるが、本品群と AVR 群の死亡率の差は-2.5%、95%信頼区間の上限は 3.0%であり、非劣性が示されたとする申請者の判断は受入れ可能である。ただし、試験群では脳卒中や血管合併症などのリスクが AVR 群と比較して有意に高く（「4) ①本品特有のリスクについて」の項参照）、大動脈弁逆流や弁周囲逆流も高率で見られること（「③大動脈弁逆流」の項参照）から、長期成績の確立した AVR ほどの有用性は提出された臨床試験成績からは示されていない

いと考えた。さらに、アプローチ別の1年生存率では、試験群が、経大腿アプローチにおいて優越傾向（試験群 78.7%、AVR 群 74.8%）であるのに対して、経心尖アプローチにおいては劣性傾向（試験群 70.9%、AVR 群 74.7%）と逆転しており（表 18）、経心尖アプローチについては、より慎重な判断が必要と考えた（「(3) 経心尖アプローチの位置づけとリスク低減化策について」の項参照）。

表 18. 米国臨床試験成績（1年時）

1年時	Cohort A				Cohort B	
	経大腿		経心尖		経大腿	
	試験群	AVR 群	試験群	AVR 群	試験群	薬物群
生存率	78.7% (51/240)	74.8% (55/221)	70.9% (30/104)	74.7% (23/92)	69.1% (54/174)	49.8% (89/181)
	P=0.3283		P=0.5534		P=0.0001	

P : Log Rank 検定

### ③ 大動脈弁逆流

大動脈弁逆流及び弁周囲逆流ともに、術後に試験群で外科治療に比して高い比率で逆流が認められた（表 19、20）。総合機構は、通常 AVR 後に認めることのない弁周囲逆流は、軽度であっても患者の生命予後に悪影響を及ぼすことが最近報告されている<sup>7,8)</sup>ことから、本品の長期成績には不確実性が残り、AVR の代替えとして安易に用いられるべきではないと考えた。

表 19. 米国臨床試験における大動脈弁逆流の発生頻度

大動脈弁逆流	Cohort A				Cohort B	
	経大腿		経心尖		経大腿	
	試験群	AVR 群	試験群	AVR 群	試験群	内科的治療群
術前	n=233	n=211	n=100	n=90	n=169	n=176
無し	25 (10.7%)	29 (13.7%)	12 (12.0%)	13 (14.4%)	21 (12.4%)	21 (11.9%)
僅か	68 (29.2%)	62 (29.4%)	28 (28.0%)	25 (27.8%)	36 (21.3%)	46 (26.1%)
軽度	121 (51.9%)	86 (40.8%)	53 (53.0%)	43 (47.8%)	76 (45.0%)	80 (45.5%)
中等度	15 (6.4%)	30 (14.2%)	5 (5.0%)	8 (8.9%)	31 (18.3%)	20 (11.4%)
重度	3 (1.3%)	4 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	4 (2.4%)	3 (1.7%)
NA	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	6 (3.4%)
30日	n=209	n=156	n=79	n=75	n=151	n=127
無し	17 (8.1%)	77 (49.4%)	16 (20.3%)	35 (46.7%)	9 (6.0%)	8 (6.3%)
僅か	52 (24.9%)	52 (33.3%)	27 (34.2%)	28 (37.3%)	29 (19.2%)	37 (29.1%)
軽度	107 (51.2%)	24 (15.4%)	31 (39.2%)	10 (13.3%)	88 (58.3%)	60 (47.2%)
中等度	31 (14.8%)	2 (1.3%)	4 (5.1%)	2 (2.7%)	21 (13.9%)	17 (13.4%)
重度	2 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	4 (3.1%)
NA	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)
6ヵ月	n=185	n=121	n=62	n=54	n=111	n=89
無し	16 (8.6%)	57 (47.1%)	15 (24.2%)	28 (51.9%)	15 (13.5%)	5 (5.6%)
僅か	48 (25.9%)	47 (38.8%)	18 (29.0%)	18 (33.3%)	15 (13.5%)	24 (27.0%)
軽度	89 (48.1%)	17 (14.0%)	24 (38.7%)	8 (14.8%)	68 (61.3%)	43 (48.3%)
中等度	28 (15.1%)	0 (0.0%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)	11 (9.9%)	13 (14.6%)
重度	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)

	NA	2 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	2 (2.2%)
1年		n=164	n=112	n=61	n=47	n=96	n=54
	無し	17 (10.4%)	56 (50.0%)	12 (19.7%)	18 (38.3%)	11 (11.5%)	4 (7.4%)
	僅か	50 (30.5%)	41 (36.6%)	26 (42.6%)	22 (46.8%)	19 (19.8%)	20 (37.0%)
	軽度	81 (49.4%)	12 (10.7%)	21 (34.4%)	6 (12.8%)	49 (51.0%)	21 (38.9%)
	中等度	13 (7.9%)	3 (2.7%)	2 (3.3%)	1 (2.1%)	13 (13.5%)	9 (16.7%)
	重度	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
	NA	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)

NA : Not Available

表 20. 米国臨床試験における弁周囲逆流の発生頻度

弁周囲逆流	Cohort A				Cohort B		
	経大腿		経心尖		経大腿		
	試験群	AVR 群	試験群	AVR 群	試験群	内科的治療群	
術前	n=234	n=212	n=100	n=91	n=169	n=176	
	無し	234 (100.0%)	212 (100.0%)	100 (100.0%)	91 (100.0%)	169 (100.0%)	176 (100.0%)
	僅か	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	軽度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中等度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	重度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	NA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
30日	n=212	n=157	n=79	n=75	n=151	n=127	
	無し	41 (19.3%)	112 (71.3%)	24 (30.4%)	56 (74.7%)	22 (14.6%)	1 (0.8%)
	僅か	47 (22.2%)	30 (19.1%)	23 (29.1%)	13 (17.3%)	29 (19.2%)	2 (1.6%)
	軽度	90 (42.5%)	10 (6.4%)	27 (34.2%)	5 (6.7%)	75 (49.7%)	0 (0.0%)
	中等度	29 (13.7%)	2 (1.3%)	3 (3.8%)	0 (0.0%)	17 (11.3%)	0 (0.0%)
	重度	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
	NA	3 (1.4%)	3 (1.9%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	7 (4.6%)	124 (97.6%)
6ヵ月	n=186	n=121	n=62	n=54	n=111	n=89	
	無し	40 (21.5%)	94 (77.7%)	23 (37.1%)	45 (83.3%)	28 (25.2%)	2 (2.2%)
	僅か	40 (21.5%)	17 (14.0%)	17 (27.4%)	5 (9.3%)	13 (11.7%)	0 (0.0%)
	軽度	76 (40.9%)	8 (6.6%)	17 (27.4%)	4 (7.4%)	57 (51.4%)	0 (0.0%)
	中等度	22 (11.8%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)
	重度	2 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	NA	6 (3.2%)	2 (1.7%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	6 (5.4%)	87 (97.8%)
1年	n=164	n=112	n=63	n=47	n=96	n=54	
	無し	45 (27.4%)	87 (77.7%)	28 (44.4%)	36 (76.6%)	23 (24.0%)	1 (1.9%)
	僅か	44 (26.8%)	18 (16.1%)	15 (23.8%)	6 (12.8%)	19 (19.8%)	0 (0.0%)
	軽度	60 (36.6%)	4 (3.6%)	15 (23.8%)	4 (8.5%)	39 (40.6%)	0 (0.0%)
	中等度	11 (6.7%)	2 (1.8%)	3 (4.8%)	1 (2.1%)	10 (10.4%)	0 (0.0%)
	重度	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	NA	3 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	4 (4.2%)	53 (98.1%)

NA : Not Available

#### 4) 本品の安全性について

##### ① 本品特有のリスクについて

脳卒中及び血管合併症については、Cohort A の 30 日及び 1 年時において、AVR に比して一貫して発生率が高い傾向が認められた。脳卒中については、大半の症例が 30 日以内に発生していることから、本品留置手技に脳卒中リスクが存在するものと思われる

た。Cohort Bにおいても30日以内の脳卒中発生率が内科的治療群に比べ、顕著に高いことから示唆された（表21、22）。

表21. 本品に関する臨床試験成績のまとめ（30日時）

30日時	米国臨床試験						国内臨床試験	
	Cohort A				Cohort B		経大腿	経心尖
	経大腿		経心尖		経大腿			
Kaplan-Meier 回避率	試験群	AVR群	試験群	AVR群	試験群	内科的治療群	経大腿	経心尖
死亡	96.3%	91.8%	91.3%	92.4%	93.7%	97.2%	94.5%	88.5%
	(6/240)	(18/221)	(9/104)	(7/92)	(11/175)	(5/181)	(2/37)	(3/27)
	P=0.0457		P=0.7871		P=0.408		P=0.567	
MACCE	92.5%	89.1%	82.7%	84.8%	89.1%	94.5%	91.7%	88.5%
	(18/240)	(24/221)	(18/104)	(14/92)	(19/175)	(10/181)	(3/37)	(3/27)
脳卒中	96.7%	98.6%	92.1%	94.5%	93.1%	98.3%	97.1%	100.0%
	(8/240)	(3/221)	(8/104)	(5/92)	(12/175)	(3/181)	(1/37)	(0/27)
血管合併症	77.0%	96.4%	95.2%	94.6%	66.8%	95.0%	83.7%	85.2%
	(55/240)	(8/221)	(5/104)	(5/92)	(58/175)	(9/181)	(6/37)	(4/27)

P：Log Rank 検定

表22. 本品に関する臨床試験成績のまとめ（1年時）

1年時	米国臨床試験						国内臨床試験	
	Cohort A				Cohort B		経大腿	経心尖
	経大腿		経心尖		経大腿			
Kaplan-Meier 回避率	試験群	AVR群	試験群	AVR群	試験群	内科的治療群	経大腿	経心尖
死亡	78.7%	74.8%	70.9%	74.7%	69.1%	49.8%	91.7%	75.0%
	(51/240)	(55/221)	(30/104)	(23/92)	(54/174)	(89/181)	(3/37)	(6/27)
	P=0.3283		P=0.5534		P=0.0001		P=0.102	
MACCE	77.1%	73.3%	66.3%	70.7%	65.7%	47.6%	88.9%	71.4%
	(55/240)	(59/221)	(35/104)	(27/92)	(60/175)	(93/181)	(4/37)	(7/27)
脳卒中	95.7%	98.6%	89.6%	93.0%	88.3%	94.6%	97.1%	95.7%
	(10/240)	(3/221)	(10/104)	(6/92)	(19/175)	(8/181)	(1/37)	(2/27)
血管合併症	77.0%	95.9%	94.0%	93.2%	66.8%	91.8%	83.7%	85.2%
	(55/240)	(9/221)	(6/104)	(6/92)	(58/175)	(13/181)	(6/37)	(5/27)

P：Log Rank 検定

総合機構は、Cohort Aにおける手技的成功<sup>k</sup>は76.1%、デバイス成功<sup>l</sup>は81.9%であり、脳卒中、血管合併症が外科手術よりも多く認められる本品について、現時点において、手技が確立されておらず、十分な低侵襲性のベネフィットが示されているとはいえないと判断した。したがって、留置手技に対する十分なトレーニングを行うとともに、本品による治療により重篤な合併症が一定頻度で発生することについても、十分な理解が必要であり、これに対処できることが重要と考える。さらに治療を受ける患者に対しても、これらの情報提供は必要と考え、添付文書等にて注意喚起を行い、文書等

<sup>k</sup> 本試験における手技的成功は、「デバイス成功及び入院中または30日（±7日）以内のいずれか長い方でMACCEの発現がなく、かつ大動脈弁逆流が2+またはより軽度であること」と定義した。

<sup>l</sup> 本試験におけるデバイス成功は、「弁のデリバリー及び展開、デリバリーシステムの回収の成功による最も早い時期の評価可能な心エコーで大動脈弁逆流が2+またはより軽度であること、大動脈弁弁口面積が0.9cm<sup>2</sup>以上大きいこと、かつ適切な解剖学的位置に人工弁が一つ留置されていること」定義した。

による十分な説明が必要であると判断した。

## ② Valve in Valve 手技

本品のトレーニングマニュアルにおいては、本品留置時の bail-out 術として Valve in Valve が許可されており、臨床試験においては、Cohort A にて 7 例、Cohort B にて 4 例、国内治験にて 1 例が施行されている。本品を用いた Valve in Valve の有効性と安全性について、申請者は以下のように説明した。

現在までに得られた臨床試験成績から、本品を用いた Valve in Valve の安全性及び有効性は確認されていないが、術者により Valve in Valve が救命措置として唯一の対処法と判断された場合には、Valve in Valve が考慮される必要があると考える。

総合機構は、臨床試験だけでなく、非臨床試験による評価も行われていないことから、Valve in Valve での使用を想定した本品の有効性と安全性については担保されていないと考える。ただし、本品留置後の弁閉塞など、速やかに弁機能を回復させることが救命措置として必要とされる場合に限り、緊急避難的処置として Valve in Valve を施行することも医学的に許容せざるを得ないと考え、本品を用いた Valve in Valve 手技の有効性と安全性については十分な評価されていない旨を添付文書において注意喚起することとした。

## 5) 米国臨床試験成績の国内への外挿性について

### ①米国臨床試験の対照群の成績について

米国臨床試験に設定された対照群の成績を日本人の成績として外挿することの妥当性について、申請者は以下のように説明した。

#### Cohort A について

日本成人心臓血管外科データベース機構のデータベースを活用した 7,883 例の AVR に関する Handa らの報告<sup>9)</sup>における年齢群別の層別解析から、米国臨床試験 Cohort A の対照群は、日本人の高齢群（80 歳以上）より外科手術リスク因子の罹患率が高く、より重症であると考えられる。日本人高齢群の 26.5%で冠動脈バイパス術（Coronary Artery Bypass Graft Surgery、以下「CABG」という。）が同時に施行されており、その 30 日死亡率は 5.2%である。この値は、欧米からの報告による AVR 単独での 2~5%、AVR+CABG での 5~7%の死亡率と同等であり、米国臨床試験 Cohort A の対照群の 30 日死亡率 6.5%と比べても、患者背景がより重篤であることを考慮すれば、日米のハイリスク患者における AVR の成績は同等であると考えられる。国立循環器病センターにおける 80 歳以上の高齢者に対する AVR の 1 年生存率については、80~88.1%<sup>10)</sup>との報告があり、米国臨床試験 Cohort A の対照群の 1 年生存率 73.2%はやや低値だが、米国臨床試験 Cohort A の対照群の方がより重篤である可能性があることを踏まえると、日米で

ハイリスク患者における AVR 後の長期成績は同等であると考え。したがって、米国臨床試験 Cohort A の対照群の試験成績を本邦へ外挿することは可能であると判断した。

### Cohort B について

米国臨床試験 Cohort B の対照群においては医師の判断により最適な治療が選択されたことから、多くの患者で BAV が施行された。米国臨床試験 Cohort B の対照群において BAV を施行した患者集団における 1 年生存率は 51.9%であり、Otto らによる米国成績<sup>11)</sup> 55%と同等であった。一方、本邦では、BAV は 80 年代より開始されたが<sup>12)</sup>、大動脈弁逆流<sup>13),14)</sup>や再狭窄<sup>15),16)</sup>等の有害事象のため一般に普及することはなかった。したがって、本邦においては BAV に関する報告は少ないものの、Hashimoto らの報告<sup>17)</sup>によれば本邦における BAV の成績（遠隔期死亡、AVR 及び再 BAV）は欧米からの報告や米国臨床試験対照群の BAV の成績と同等であると考えられる。また、米国臨床試験 Cohort B の対照群において BAV を行わなかった群の 1 年生存率は 39.8%であり、本邦における内科的治療の治療成績も、Ohno らの報告<sup>18)</sup>では、内科的治療 26 例の 1 年生存率は 46.9%である。したがって、米国臨床試験 Cohort B 対照群の試験成績を本邦に外挿することは可能であると判断した。

総合機構は、Cohort A の対照群を日本の成績として外挿することの妥当性については、Handa らの報告<sup>9)</sup>における日本人の患者背景と Cohort A の対照群の患者背景が異なるため、申請者の説明は推測の域を脱しないが、外科ハイリスク群における AVR の国内外差は、米国臨床試験の仮説検証試験結果を外挿できない程には大きくないと考えた。国内外の治療ガイドラインにおいて、心不全症状などを有する症候性重度 AS 患者の予後は不良とされていることから、Cohort B の患者層あっても、その自然予後や介入治療の必要性における国内外の差はほとんどないと考えられたが、Cohort B 対照群では BAV 使用率が 78.2%と、国内で想定される BAV 施行頻度よりも高い可能性があったため、米国臨床試験成績の外挿性について懸念が生じた。しかし、米国臨床試験において、手技後 1 年時の生存率は BAV を実施した方が患者の予後が良い傾向が認められたことから、BAV の実施率に国内外差が認められたとしても、本邦において内科的治療群に対する本品の優越性が覆ることはない判断した。以上、専門協議での議論も踏まえ、米国臨床試験に設定された対照群は、本品の国内における有効性と安全性を評価する上で妥当であると判断した。

### ②国内医療環境への適合性について

総合機構は、事前に設定された基準を達成していない国内臨床試験成績により、本品の有効性と安全性を評価することの妥当性について、次のように考える。

申請者は副次評価項目の結果を踏まえ、本品の性能及び有効性は確認できると説明

していたが、副次評価項目に設定されていた「医師の判定に基づく NYHA クラス分類の評価結果」については、①その判定の根拠が記録されておらず、評価項目としての信頼性と客観性に欠けること、②SF-36 サマリースコアと NYHA クラス分類（医師の判定）の各評価成績が合致しない症例が多く認められ、申請者が回答した SF-36 質問項目などによる事後的な検討では、症例ごとの NYHA クラス分類の妥当性を示すことは不可能であることから、本国内臨床試験成績から統計的根拠を持って本品の有効性を示すことは困難と判断した。

総合機構は、本国内臨床試験成績については、本品を用いた治療の国内医療環境への適合性を確認する試験と位置づけることが適切と考え、本品の国内医療環境への適合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。

本品の国内医療環境への適合性について、手術成功に関する評価項目であるデバイス成功、手技的成功及び機器・手技関連有害事象に関する臨床試験成績の検討を行った。表 23 に示す通り、国内臨床試験の経心尖アプローチにおける手技的成功率を除き、国内臨床試験は、米国臨床試験と同等以上の成績が認められた。国内臨床試験における経心尖アプローチの手技的成功率が低値となった要因は、主要心脳血管有害事象（MACCE）の発現が高いこと、中でも脳卒中の発現が米国臨床試験より多かったためと考えられたが、米国臨床試験と同様に有症状例のみを脳卒中として解析すると、国内臨床試験における経心尖アプローチの手技的成功率は 70.4%であった。安全性については、死亡や重篤な有害事象の発生率において、国内臨床試験と米国臨床試験の成績に大きな差異は認められないことから、本品を用いた治療の国内医療環境へ適合性が示されていると考える。

表 23. 手術成功率の比較

項目	国内臨床試験		米国臨床試験		
			Cohort A		Cohort B
	経大腿	経心尖	経大腿	経心尖	経大腿
留置成功	35/37 (94.6%)	25/27 (92.6%)	228/233 (97.9%)	96/100 (96.0%)	167/175 (95.4%)
デバイス成功	33/37 (91.7%)	24/27 (92.3%)	267/326 (81.9%)		133/170 (78.2%)
手技的成功	30/37 (81.1%)	16/27 (61.5%)	248/326 (76.1%)		122/170 (71.8%)

また、国内臨床試験においては米国臨床試験と異なり、選択基準に「STS リスクスコアが 10 以上であること」という基準が設定されておらず、これが国内臨床試験に組み入れられた患者のリスクスコアが低い傾向であった要因であると考えられる。米国臨床試験データを外挿するに際し、国内臨床試験患者集団に対応する適切な患者集団を抽出するため、差異があると考えられた STS スコアに着目し、国内臨床試験患者集団の STS

スコアの四分位範囲 (5.35-11.475) に相当するサブセット (日本サブセット) を米国臨床試験患者集団より抽出した (表 23)。一部の変数において日米間で差異が認められるが、共変量解析の結果よりこれらの変数は米国臨床試験の主要エンドポイントである死亡率に影響を与えない因子であることが明らかになっている。

表 23. 米国臨床試験日本サブセット及び国内臨床試験患者背景

変数	米国臨床試験日本サブセット			国内臨床試験	
	Cohort B		Cohort A	経大腿 (N=37)	経心尖 (N=27)
	経大腿 (N=70)	経心尖 (N=54)	経大腿 (N=134)		
年齢	80.8 ± 8.0	81.7 ± 7.1	83.1 ± 7.0	83.2 ± 6.5	85.9 ± 5.3
性別-男性	31/70 (44.3%)	29/54 (53.7%)	77/134 (57.5%)	13/37 (35.1%)	9/27 (33.3%)
体表面積 (lbs/in <sup>2</sup> )	27.2 ± 9.2	27.6 ± 7.7	27.9 ± 7.6	21.9 ± 4.1	21.8 ± 3.3
STS スコア	8.8 ± 1.8	9.9 ± 1.3	10.1 ± 1.0	7.79 ± 3.43	10.55 ± 5.28
Logistic EuroSCORE	21.5 ± 14.1	29.1 ± 14.4	26.7 ± 14.5	13.32 ± 5.99	18.59 ± 9.55
最近の MI	13/70 (18.6%)	12/54 (22.2%)	35/134 (26.1%)	0/37 (0.0%)	1/27 (3.7%)
過去 12 ヶ月での脳卒中歴	0/70 (0.0%)	1/54 (1.9%)	8/134 (6.0%)	1/37 (2.7%)	1/27 (3.7%)
冠動脈疾患	47/70 (67.1%)	41/54 (75.9%)	99/134 (73.9%)	10/37 (27.0%)	8/27 (29.6%)
不整脈	33/70 (47.1%)	25/54 (46.3%)	57/134 (42.5%)	21/37 (56.8%)	10/27 (37.0%)
末梢血管障害	17/69 (24.6%)	36/54 (66.7%)	41/134 (30.6%)	7/37 (18.9%)	8/27 (29.6%)
冠動脈バイパス術歴	23/70 (32.9%)	29/54 (53.7%)	55/134 (41.0%)	4/37 (10.8%)	2/27 (7.4%)
糖尿病	20/70 (28.6%)	18/54 (33.3%)	55/134 (41.0%)	7/37 (18.9%)	4/27 (14.8%)
肺高血圧症	38/70 (54.3%)	24/54 (44.4%)	68/134 (50.7%)	6/37 (16.2%)	11/27 (40.7%)
慢性閉塞性肺疾患	15/70 (21.4%)	7/54 (13.0%)	12/134 (9.0%)	10/37 (27.0%)	5/27 (18.5%)
高度石灰化上行大動脈	12/70 (17.1%)	1/54 (1.9%)	0/134 (0.0%)	5/37 (13.5%)	6/27 (22.2%)
腎機能障害	11/70 (15.7%)	6/54 (11.1%)	20/134 (14.9%)	9/37 (24.3%)	12/27 (44.4%)
弁口面積 (cm <sup>2</sup> )	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.53 ± 0.15	0.58 ± 0.11
平均圧較差 (mmHg)	44.3 ± 13.4	40.8 ± 13.3	44.1 ± 15.5	58.7 ± 21.8	60.7 ± 23.3
左室駆出率	55.7 ± 11.8	53.7 ± 12.6	53.6 ± 13.7	60.0 ± 8.9	58.7 ± 11.4

総合機構は、国内外の登録患者における患者背景の差異について、これらの差異が死亡率に影響を与える因子ではなかったとする申請者の見解は理解できるが、国内で登録されたリスクがより低い傾向である患者に対する本品の有用性については、十分な検証が行われていないと考える。一方、手技成功に関する申請者の見解は妥当と考える。本品の施行経験が全くない国内の医師が、指定のトレーニングプログラムを受け実施された国内臨床試験において、技術的な留置成功を示すデバイス成功率が 91% 超と海外臨床試験と比べても高値を示していることから、提出されたトレーニングプログラムは、本品に必要な留置技術を習得する上で妥当であると判断した。

### (3) 経心尖アプローチの位置づけとリスク低減化策について

米国臨床試験の Cohort A において、比較的侵襲性の高い経心尖アプローチは、経大腿アプローチの解剖学的要件を満たすことのできない症例に対する第二選択肢として位置づけられ、臨床試験が実施され、Cohort B においては、経大腿アプローチの解剖学的要件を満た

すことのできない症例は除外とされた。

「(2)3) 本品の有効性について」の項で述べたように、アプローチ別の1年生存率では、経大腿アプローチにおいて優越傾向[試験群 78.7% (51/240 例)、AVR 群 74.8% (55/221 例)]であったのに対して、経心尖アプローチは劣性傾向[試験群 70.9% (30/104 例)、AVR 群 74.7% (23/92 例)]と逆転していたため、経心尖アプローチも経大腿アプローチと同様に AVR 群に対して非劣性と結論づけることには懸念がある。しかし、本品の対象患者は AVR の施行が困難であるが、介入治療が必要な患者であることを考慮し、経大腿アプローチを施行できない症例に対する第二のアプローチ法として承認することは差し支えないと、専門協議の議論を踏まえ判断した。ただし、経心尖アプローチについては、よりリスクが高い Cohort B の臨床試験成績がないこと、国内臨床試験成績において、術後 1 年時の死亡回避率、MACCE 発生率、脳卒中発生率も経大腿アプローチに比べ悪い傾向が認められることから、経大腿アプローチが適用できない症例に対してであっても、経心尖アプローチについては、本品の適応も含めより慎重に検討すべきであると考え、これらの試験成績を添付文書等により情報提供した上で、その適用の可否については慎重に判断する旨を注意喚起することとした。

#### (4) 透析患者への適応について

申請者は以下のように説明した。

極めて限られた症例に関する報告であるものの透析患者において本品を用いた手技は実施可能であることが示唆され<sup>19)</sup>、欧米で実施されている製造販売後レジストリにおいて非常に少ない割合ではあるものの透析患者における本品の使用が確認されている<sup>20)-25)</sup>ことから、本品の対象となる高齢者においては選択可能であると考えられた。しかし、弊社の実施した臨床試験において透析患者は除外しており、透析患者における本品の使用経験も極めて限られているため、本品の透析患者における有効性及び安全性を十分に確認することはできない。したがって、本品の透析患者への適用は原則禁忌とすることが適切であると考ええる。

総合機構は、以下のように考える。

長期的に透析を受ける患者が多い本邦においては、透析患者は本品の適用対象となることが予想されるものの、全身状態だけでなく、心血管系へ負荷がかかっている透析患者へ本品を適用するリスクは、非透析患者に比べ格段に高くなると考える。また、これまで透析患者には、生体弁の劣化が早いこと機械弁が用いられてきたことを踏まえると、透析患者における本品の有効性と安全性については、臨床試験などの成績により確認する必要があると考えた。専門協議での議論も踏まえ、慢性透析患者については、本申請の「使用目的、効能又は効果」から除くことが妥当と判断した。

#### (5) 本品の使用目的、効能又は効果について

総合機構は、以下のように考える。

本品について提出された臨床試験成績から、外科手術に高いリスクを伴う患者に対して、本品を用いた治療は1年時の生存率で AVR に匹敵するものの、脳卒中や血管合併症、大動脈逆流などのリスクは有意に高く、長期成績の確立した AVR ほどの有用性は示されていない。本品の国内臨床試験には米国臨床試験よりリスクが低い患者が登録されており、本邦における本品の臨床的有用性と位置づけを確認するためには、本品の対象となり得る患者における内科的治療成績との比較が必要と考える。しかし、本邦の症候性重度 AS 患者に対する内科的治療成績に関する文献は 1 報のみで、予後不良であることを示唆する内容であったが、内科的治療の継続期間や患者背景が開示されておらず、症例数も限定的であった。したがって、当該文献報告に基づき、国内の内科的治療成績に対する本品の有用性を明確にすることは困難と考えた。内科的治療との臨床的位置づけを明確にすることはできないものの、国内外の治療ガイドラインにおいて、心不全症状などを有する症候性重度 AS 患者の予後は不良とされ、AVR が推奨されていることから、AVR を施行することができない患者に対する治療選択肢としての本品の臨床的意義はあると判断した。

一方、外科手術ハイリスク患者に対して、本品または AVR による介入治療をした場合の死亡率は、米国臨床試験成績から術 1 年後で 20-30%にも及ぶことも踏まえ、本品の適応を内科的治療の継続も含め慎重に検討し、判断することが重要であると判断した。

上記(4)も踏まえ、総合機構は、申請者に「使用目的、効能又は効果」の記載の修正を求め、以下の記載に修正する旨を回答したことから、これを了承した。

#### 【使用目的、効能又は効果】

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、自己大動脈弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

#### (6) 併用する抗血小板療法の適切性について

申請者は以下のように説明した。

米国臨床試験における抗血小板・抗凝固療法は、薬剤溶出ステントの事例を参考に FDA との協議の上設定された。また、国内臨床試験における抗血小板・抗凝固療法は米国臨床試験を参考に設定されたが、本邦においては手技に関連する出血のリスクを考慮し、手技前の抗凝固・抗血小板療法は不要とした（表 24）。両試験とも、医師の判断により被験者毎の臨床的事情を考慮し、適切な投与量、投与薬の併用及び投与時期が決定された。

表 24. 米国臨床試験及び国内臨床試験における抗血小板・抗凝固療法

	手技前	手技中	手技後 6 ヶ月まで	手技 6 ヶ月以降
ヘパリン	(米国) 必要に応じて (日本) なし	(共通) 5,000 IU/回、以後 ACT が 250 秒以上に到達し維持 できるように必要に応じて	(共通) なし	(共通) なし
アスピリン	(米国) 75-100 mg 1 日 1 回 (日本) なし	(共通) なし	(共通) 75-100 mg 1 日 1 回	
チクロピジン 塩酸塩又は硫酸クロ ピドグレル*	(米国) 300 mg 経口 (長期投与していない場合) (日本) なし	(米国) クロピドグレル 75 mg 経口、1 日 1 回 (日本) なし	(米国) クロピドグレル 75 mg 経口、1 日 1 回 (日本) チクロピジン 200-300 mg を 1 日 2-3 回に分けて	(共通) なし

米国臨床試験では、医師の判断によりクロピドグレルの代わりにチクロピジンを使用することができるとされた。国内臨床試験ではチクロピジン塩酸塩のみ規定された。

国内臨床試験では、アスピリン及びチクロピジンの 2 剤併用は経大腿アプローチ群の 37.8%、経心尖アプローチ群の 25.9%で実施された。他の症例においては、冠動脈ステントを留置していた症例や心房細動の既往を持つ症例において、クロピドグレルやワルファリンカリウムが術前より投与されていたことから、医師の判断によりこれらの薬剤が試験手技後も使用された。一方、米国試験のプロトコルにおいてもアスピリンとクロピドグレルの 2 剤を併用することが推奨されたが、2 剤併用の正確な状況を把握することは出来なかった。しかし、Cohort A では、クロピドグレルの 6 ヶ月時の服用率が経大腿アプローチ試験群で 30.5%、経心尖アプローチ試験群で 25.2%であり、これらの症例がアスピリンとの 2 剤併用を行っていたと仮定すると、国内臨床試験と同様な結果と考える。国内臨床試験、米国臨床試験ともに推奨されていた抗血小板療法が必ずしも行われていないケースが存在するが、①国内臨床試験では症候性脳卒中は 3 件と非常に少なく、弁血栓も報告されていないこと、②米国臨床試験における血栓性有害事象（神経学的事象、血栓塞栓症、血栓弁）、重篤な血栓性有害事象（神経学的事象、血栓塞栓症、血栓弁）のいずれも試験群と対照群において発現率（KM 回避率）に差は認められなかったこと、③血栓塞栓症の発現頻度は非常に低く、さらに血栓弁の事象は Cohort A と、Cohort B のいずれの試験群、対照群においても発現は認められなかったことから、設定された抗凝固療法及び抗血小板療法は適切であると考えられる。また、米国エドワーズライフサイエンス社の顧客経験レポート（Customer Experience Report、以下「CER」という。）のデータベースより得られた血栓性有害事象の発現頻度（表 25）を踏まえると、本品の本邦導入にあたり、国内試験における抗凝固療法及び抗血小板療法を推奨することは妥当であると考えられる。

表 25. 不具合血栓性有害事象発現頻度

不具合の種類	発現件数	発現頻度(%)
モデル番号：9300TFX (n= )		
脳血管障害／脳卒中		0.02
人工心臓弁血栓		0.01
モデル番号：9000TFX (n= )		
脳血管障害／脳卒中		0.07
人工心臓弁血栓		0.02

総合機構は、以下のように考える。

本品は生体弁をカテーテルにより留置できるよう金属製のステントフレームが用いられ、血栓性有害事象を防止する観点から一定の抗血小板療法が必要と考えるが、現時点において至適とされる抗血小板療法のエビデンスは十分に蓄積されているとはいえない。したがって、臨床試験における抗凝固療法及び抗血小板療法を推奨とする申請者の見解は概ね妥当であるが、臨床試験における抗血小板療法の使用実態について添付文書で情報提供を行った上で、使用成績調査において抗血小板療法の使用実態と血栓性有害事象について十分な調査を行い、リスク低減化につなげることが重要であると考え。

#### (7) 市販後の安全対策について

総合機構は、治療コンセプトの新規性が高く、手技の難易度及び治療リスクも高い本品をより有効でより安全な医療機器として国内へ導入するためには、①本品の適応可否について適切な判断ができ、外科ハイリスク症例に対して、開胸手術を含む緊急時の十分な対応が可能な医療チーム（ハートチーム）を結成できる医療機関であること、②実施医は、本品を用いた治療を安全に施行でき、合併症に対しても十分に対応できる技術的要件を有すること、③プロクターによる本品の適切な導入支援があること、④一定の手技の習熟度を担保することができるトレーニングプログラムが設定されていること、⑤定期的に使用成績を確認しながら、段階的に施設数を拡大することが重要と考える。本品の市販後の導入計画について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SAPIEN は、2007 年後半より安全性を確保しながら販売が開始され、新規又は経験の非常に少ない施設が含まれる世界中の臨床試験においても、手技成績は徐々に改善されており、このような導入後の成功は、トレーニングプログラムとプロクターリングによるものであると考える。関連学会により検討されている本技術の施設基準を満足することが、本品を使用する施設に必要な最低限の要求事項であると考え、本品は新規性の高い手技による治療であり、学会の設定する基準に加えて、下表に示す要件に合致する施設において本品を導入して行くことを計画している。なお、当該要件の見直しについては、規制当局に相談しながら実施する予定である。

基準	要件
① 施設基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>大動脈弁置換術：年間 20 症例以上。</li> <li>経皮的冠動脈形成術（PCI）：年間 200 症例以上。</li> <li>緊急開心・胸部大動脈手術の経験が 5 例以上の心臓血管外科医による緊急手術への対応が可能であること</li> </ul>
② 実施医基準 (ハートチーム要件)	<ul style="list-style-type: none"> <li>日本心臓血管外科専門医及び日本心血管インターベンション治療学会認定医に必要な臨床経験を有する医師が含まれること。</li> <li>本品に係るトレーニングを受講していること。</li> </ul>
③ プロクター資格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>メインオペレーターとして手技を実施していること。特に以下の観点が考慮される： <ul style="list-style-type: none"> <li>自己弁にガイドワイヤを安全に通過させる技術を有すること。</li> <li>スティッフワイヤの使用経験があること。</li> <li>ペーシング及びバルーン拡張開始の指示を出していること。</li> </ul> </li> <li>症例数の他に経カテーテル的大動脈弁留置術の手技に関する幅広い知識を有すること。特に以下の観点が考慮される： <ul style="list-style-type: none"> <li>生体弁留置時の参考とするための透視像に関する理解していること。</li> <li>生体弁の位置決めに関する知識を有すること。</li> </ul> </li> <li>最低 25 例の経験症例数を必要とし、最終的にエドワーズ社の認定をもって、プロクターとして認定されること。</li> <li>術中に起こりうる合併症及びトラブルシューティングに関する深い知識とマネージメントスキルを有すること。</li> <li>成功症例数 25 例以上</li> </ul>
④ 実施施設の独り立ち基準	<p>プロクターが以下に示す項目について総合的に評価を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>オペレータのスキル</li> <li>チームとしての役割の明確化：明確な指示系統が確立されていること。</li> <li>チーム内のコミュニケーション：オペレータ間、オペレータとサポートスタッフ間のコミュニケーションが取れていること。</li> <li>サポートスタッフのトレーニングレベル</li> <li>手技前の状況確認／手技の計画：チーム全体が手技計画について理解していること、合併症の回避方法、解決するための準備ができていること。</li> <li>手技全体の流れ：手技を通じた行動、決定がスムーズであること。</li> <li>手術室の機能：X線装置、超音波診断装置、麻酔医、モニター、テーブル等の位置が適切であること。</li> <li>集中できる環境：特に手技の重要な段階、BAV、弁留置時において、全員が集中できる環境であり、静かであること。</li> <li>合併症を管理するためのツール、デバイス：バイルアウトのためのツール、デバイスが全て手術室内にあること。(例えば、適切なサイズのカバードステント、腸骨又は大動脈オクルージョンカテーテル、左主冠動脈・右冠動脈のためのガイドワイヤ／ステント、バイパスポンプのための技士又はセルセーバ等を備えること)。</li> <li>サイジングと適切な弁サイズ選択：弁輪測定、LVOT 解剖の評価（特に心室中隔の隆起）、大動脈基部の解剖（バルサルバ洞、ST ジャンクションの直径、弁輪部から冠動脈口までの距離）、大動脈弁石灰化の評価が正しくなされていること。</li> <li>適切な患者選択</li> <li>経験症例数 8 例以上</li> </ul>
⑤ 本品の適応に関する第三者判定委員会	<ul style="list-style-type: none"> <li>各施設における患者選択が適切に実施できるようになるまでの一定の症例数（25 症例）に関して当該判定委員会による症例検討を実施する。判定委員会からの独立は、プロクターリングを終了し、当該判定委員会の了承を得ることを条件とする。</li> <li>本判定委員会は、心臓外科及び循環器内科のプロクター、心不全の内科的治療のエキスパートが各々 1 名以上、全体で 4 名程度を想定する。</li> </ul>
⑥ トレーニングプログラム及び製造販売後調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>手技施行前にトレーニングプログラムの受講が義務付けられる。</li> <li>製造販売後調査の実施</li> </ul>

総合機構は、申請者の見解を妥当なものと考え、了承した。

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

薬事法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、提出された承認申請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。

#### 5. 総合評価

本品は、合併症等の理由により外科的な AVR の施行が困難な症候性重度大動脈弁狭窄症の患者に対して、経カテーテル的に弁留置を行う人工心臓弁システムである。本品の審査における主な論点は、(1) 米国臨床試験の成績 (2) 米国臨床試験成績の国内への外挿性と国内医療環境への適合性、(3) 国内における本品の有用性と臨床的位置づけ、(4) 市販後の安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

- (1) 米国臨床試験の結果、Cohort B の対象患者である、他に有効な治療法がない重篤な患者において、試験群の生存率が内科的治療群に比べて大幅に改善していることから、内科的治療群に対する試験群の優越性は検証されており、本品は予後を有意に改善できる有用な治療法となり得ると考える。一方、Cohort A の対象患者である、外科手術ハイリスク患者においては、1年時生存率で本品は AVR と比較して非劣性が示されているものの、脳卒中や血管合併症などの術後合併症の発現率が有意に高く、予後に影響を及ぼす大動脈弁逆流や弁周囲逆流も高率で見られることから、長期成績の確立した AVR ほどの有用性は提出された臨床試験成績からは示されていないと考えた。
- (2) 米国臨床試験成績を本邦へ外挿するにあたり、Cohort A の対照群 (AVR) の成績は日米でほぼ同等と考えられるが、Cohort B の対照群 (最適内科的治療) においては、BAV の施行率 (78.2%) が国内よりも高いことが想定された。米国臨床試験成績の分析により、BAV を実施した方が患者の予後が良い傾向が認められたことから、本邦において内科的治療群に対する本品の優越性が覆ることはない判断した。また、国内臨床試験における患者の術前外科手術リスクが低く、その患者背景に米国臨床試験との相違が認められた。しかし、国内臨床試験の外科手術リスク (STS リスクスコア) に基づき米国臨床試験成績から抽出された日本サブセットデータを分析したところ、Cohort A の1年生存率で試験群と対照群に有意差はなく、Cohort B でも試験群が有意に高い生存率を示し、米国臨床試験のオリジナル成績と同様の結果が示唆されたことから、外科手術リスクの国内外差については、米国臨床試験成績の解釈に大きな影響は与えず、米国臨床試験成績を国内へ外挿することは可能と判断した。

本品を用いた治療の新規性は高く、手技的難易度も高いため、国内臨床試験結果が

ら国内医療環境への適合性を確認したところ、本品の技術的成功の指標となるデバイス成功率や手技的成功率は米国臨床試験と比べて大差なく、術後 1 年時の生存率や MACCE 発生率も良好な成績を示していることから、国内臨床試験時と同様の術者及び施設トレーニングを行うことで、米国臨床試験成績に大きく劣ることなく、本品を用いた治療を導入することは可能と判断した。

- (3) 本品の国内臨床試験には米国臨床試験より術前外科リスクが低い患者が登録されており、本品の本邦における臨床的有用性と位置づけを確認するためには、本品の対象となり得る患者が既存治療として受けている内科的治療成績との比較が必要と考える。本邦の症候性重度 AS 患者に対する内科的治療成績に関する文献は 1 報のみで、当該文献報告に基づき国内の内科的治療成績に対する本品の有用性を明確にすることは困難と考えた。内科的治療との臨床的位置づけを明確にすることはできないものの、国内外の治療ガイドラインにおいて、心不全症状などを有する症候性重度 AS 患者の予後は不良で AVR が推奨されていることから、AVR を施行することができない患者に対する治療選択肢として、本品の臨床的意義はあると判断した。ただし、本品を用いた治療は、周術期の死亡も含め一定頻度での重篤な合併症が発生し、術 1 年後の死亡率は 20-30%にも及び、対象患者も 80 歳以上の高齢者が多いこと等を踏まえると、本品の適応を判断する際には、内科的治療法の継続も含め、関連する心臓外科医や循環器内科医を含む医療チームにより慎重に検討し、患者にとって最善の選択をすることが最も重要と判断した。したがって、「使用目的、効能又は効果」において、外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者を本品の対象とすることとし、本品の適応の可否については慎重に検討し、患者へもこれらの情報を十分に提供し、同意を得る旨を添付文書で注意喚起することが妥当と判断した。
- (4) 本品の手技及び治療に伴う合併症は重篤であり、そのデリバリー及び留置に失敗した場合には、緊急開胸手術による対応も必要となる。本品の対象患者は、外科手術リスクが高い上、80 歳超の高齢者が大半を占めることから、緊急時には、これらの外科手術ハイリスク症例に対して、迅速に外科的及び内科的対応ができる体制が整った医療機関において使用されることが必須と考えられることから、承認条件 1 を付すことが妥当と判断した。加えて、適応の判断も含め、本品を適切に使用するためには、本品及び対象疾患に対する治療法について十分な医学的知識を有し、本品に関するトレーニングが適切に行われることが重要と考えられることから、承認条件 2 を付すことが必要と判断した。これらを踏まえ、本品を国内へより安全に導入するためには、トレーニングとプロクタリングが重要であり、定期的に使用成績を確認しながら、段階的に実施施設数を拡大するとする申請者の市販後導入計画について、妥当と判断した。また、本品の臨床試験は、①術前合併症など限られた患者に対して実施されていること、②海外臨床試験と国内臨床試験の患者背景に差が認められたこと（国内臨床試験

の術前外科手術リスクが低く、臨床症状も軽度の患者が多い)、③併用される抗凝固・抗血小板療法の適切性を確認する必要があること、④本品の長期的成績は確認されていないことから、本品を用いた新しい治療が適切に実施できることを確認し、注意喚起の追加やトレーニングプログラムの変更なども含めた安全性対策を検討する必要があることから、承認条件3を付すことが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の承認条件を付したうえで、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

#### 承認条件

1. 外科手術リスクの高い症候性重度大動脈弁狭窄症に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
2. 1 に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その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。

なお、本品は新構造医療機器であるため、再審査期間は4年とすることが妥当と考える。本品の原材料としてウシ心のう膜が用いられているため、生物由来製品に該当すると判断する。また、特定医療機器に指定し、トラッキングすることが妥当であると判断する。

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

以上

## 引用文献

- 1) Andersen HR., Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J.* 1992;13(5):704-708.
- 2) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-3008.
- 3) 上満 信男ほか ; Glutaraldehyde の急性・亜急性毒性および眼粘膜・皮膚刺激試験, 応用薬理 12(1) 11-32 (1976)
- 4) Cunliffe H R et al. Glutaraldehyde inactivation of exotic animal viruses in swine heat tissue. *Appl Environ Microbiol* May 1979;Vol.37 No.5:1044-1046
- 5) Moza A K et al. Heart valves from pigs and the porcine endogenous retrovirus:experimental and clinical data to assess the probability of porcine endogenous retrovirus infection in human subjects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:697-701
- 6) Schwammenthal E, Vered Z, Moshkowitz Y, Rabinowitz B, Ziskind Z, Smolinski AK, Feinberg MS. Dobutamine Echocardiography in Patients With Aortic Stenosis and Left Ventricular Dysfunction. *Chest* 2001;119(6):1766-1777.
- 7) Philippe G et al. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC* 2013;61(11):1125-1136.
- 8) Stamatios L et al. Pravalvular Aortic Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*;2013;127:397-407.
- 9) Handa N et al. Procedure- and Age-Specific Risk Stratification of Single Aortic Valve Replacement in Elderly Patients Based on Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Circ J.* 2012;76:356-364.
- 10) 坂東興. 高齢者大動脈弁狭窄の手術適応. 2006 年JCC 教育プログラム「循環器疾患の病態評価と治療選択」
- 11) Otto CM et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994;89:642-650.
- 12) Ohtani K et al. Percutaneous aortic valvuloplasty in the aged using the antegrade or retrograde method: A report of two cases. *J of Cardiol.* 1989;19(2):566-608.
- 13) 杉田隆彰他 PTAV 後の AVR の 1 例 日胸外会誌 1990;38(8):1336-1340.
- 14) Tada N et al. Percutaneous Focused Force Aortic Valvuloplasty Using the Buddy-Catheter Technique. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(6):287-289.
- 15) Kitamura H et al. Percutaneous Transluminal Balloon Aortic Valvuloplasty with a Small Balloon as a Bridge to Surgery for Severe Aortic Stenosis in an 83-Year-Old Patient. *Japanese J of Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51(10):562-564.

- 16) 坂田芳人 経皮的大動脈弁バルーン形成術: Reappraisal. 心臓. 2010;42(10):1254-1259.
- 17) Hashimoto H et al. Comparison of Aortic Valve Replacement and Percutaneous Aortic Balloon Valvuloplasty for Elderly Patients With Aortic Stenosis. Japanese Circ J. 1996;60:142-148.
- 18) Ohno M, Hashimoto Y, Suzuki M, Matsumura A, Isobe M. Current State of Symptomatic Aortic Valve Stenosis in the Japanese Elderly. Circ J. 2011;75:2474-2481
- 19) Hamilton P et al. Transcatheter aortic valve implantation in end-stage renal disease. Clin Kidney J. 2012;5:247-249
- 20) Saia F et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and clinical outcome. Int J Cardiol. 2012 Nov 16.
- 21) Rodés-Cabau J et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol. 2011 May 17;57(20):1988-99.
- 22) Gilard M et al. FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. N Engl J Med. 2012 May 3;366(18):1705-15.
- 23) Buellesfeld L et al. German TAVI Registry Investigators. Age-stratified baseline and outcome characteristics of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: results from the German multicenter registry. J Invasive Cardiol. 2012 Oct;24(10):531-6.
- 24) D'Onofrio A et al. Clinical and hemodynamic outcomes of "all-comers" undergoing transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation (I-TA). J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Oct;142(4):768-75.
- 25) Di Mario C et al. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. EuroIntervention. 2012 Dec 21.