

平成 27 年 2 月 25 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 経カテーテルブタ心のう膜弁
[販 売 名] コアバルブ
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 平成 26 年 4 月 2 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 27 年 2 月 25 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

使用成績評価の対象に指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当しない。また、生物由来製品に該当する。

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、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 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、使用成績の調査期間は 7 年とすることが適当とされ、部会の審議において、委員より別添の意見があり、承認条件 1 及び 2 に「関連学会と連携の上で」という記載を加えることが適当とされた。

1. これまで承認したハイリスクな医療機器と同様に、実施施設や実施医要件の要件に関する承認条件には、「関連学会と連携の上で」という文言を追記すべきである。

審査報告書

平成 27 年 2 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] 経カテーテルプタ心のう膜弁（新設予定）
- [販 売 名] コアバルブ
- [申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 26 年 4 月 2 日
- [審 査 担 当 部] 医療機器審査第一部

審査結果

平成 27 年 2 月 2 日

[類 別] 機械器具 7 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称] 経カテーテルブタ心のう膜弁（新設予定）
[販 売 名] コアバルブ
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 26 年 4 月 2 日

審査結果

コアバルブ（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。

また、本品に使用されているブタ心のう膜は、動物細胞組織原料基準に適合し、当該動物由来原材料の外來性感染性物質に係る安全性に問題はないと判断した。

臨床試験の評価資料として、本品を用いた米国臨床試験成績（US ピボタル High Risk 臨床試験、US ピボタル Extreme Risk 臨床試験）及び国内臨床試験（Japan 26/29 mm 臨床試験）が提出された。

米国臨床試験の結果、外科ハイリスクの患者を対象とした US ピボタル High Risk 臨床試験における手技後 12 ヶ月の全死因死亡率は、AVR 群に対して非劣性（本品群：14.2%、AVR 群：19.1%）、外科手術適応外患者を対象とした US ピボタル Extreme Risk 臨床試験では、本品群の「12 ヶ月の全死因死亡又は重度脳卒中の発生率」は 26.0%（95%信頼区間の上限値 29.9%）であり、米国での先行開発された類似デバイス SAPIEN の臨床試験「PARTNER-US Cohort-B」の対照群（内科的治療）の成績から設定された達成目標（43.0%）を有意に下回ることが示された。安全性については、主要血管合併症、大動脈弁逆流、人工弁機能障害、植込み型心臓ペースメーカーの新規留置等が本品群に高い頻度で認められた。国内臨床試験では、米国臨床試験と同等の有効性及び安全性、手技成功が確認された。

本品は、US ピボタル Extreme Risk 臨床試験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、US ピボタル

High Risk 臨床試験に相当する外科手術ハイリスク患者に対しては、12 ヶ月の生存率で AVR に対し非劣性が示されているものの、植込み型心臓ペースメーカーの新規留置や人工弁機能障害などのリスクが AVR 群に比して有意に高いことから、長期成績も確立している AVR ほどの有用性は本品には示されていないと考える。また、国内既承認品であるサピエン XT と比べ、有害事象の発生傾向に差分はあるものの、本品を用いた治療のリスク・ベネフィットバランスは臨床上同等と判断した。本品により治療を行った場合でも 1 年後の死亡率は 10～20%程度であること、一定頻度で重篤な合併症が発生すること、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であったとしても、本品の適応については、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。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手術が困難な症例に対しても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自己拡張型の経皮的動脈生体弁（ブタ心嚢膜弁）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、関連学会と連携の上で^{*1} 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、関連学会と連携の上で^{*2} 必要な措置を講ずること。

^{*1} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。）

^{*2} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：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

平成 27 年 2 月 2 日

1. 審議品目

[類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器

[一 般 的 名 称] : 経カテーテルブタ心のう膜弁（新設予定）

[販 売 名] : コアバルブ

[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 4 月 2 日

[申請時の使用目的] : 本品は、経皮的心臓弁留置に用いる自己拡張型の経皮的大動脈生体弁（ブタ心嚢膜弁）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困難であり、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。

2. 審議品目の概要

本品は、外科的手術が困難な重度大動脈弁狭窄症（Aortic Valve Stenosis。以下「AS」という。）の患者に対して経カテーテル大動脈弁留置術（Transcatheter Aortic Valve Implantation。以下「TAVI」という。）を行う人工心臓弁システムである。本品は、ブタ心のう膜由来の経カテーテル大動脈生体弁（Transcatheter Aortic Valve。以下「TAV」という。）とこれを大動脈弁位に送達する専用のデリバリーカテーテルシステム（Delivery Catheter System。以下「DCS」という。）、TAV を DCS に装填するために用いる圧縮装填システム（Compression Loading System。以下「CLS」という。）から構成されている（図 1～3）。



図 1. 経カテーテル大動脈生体弁（TAV）



デリバリーカテーテル先端部

図 2. デリバリーカテーテルシステム（DCS）

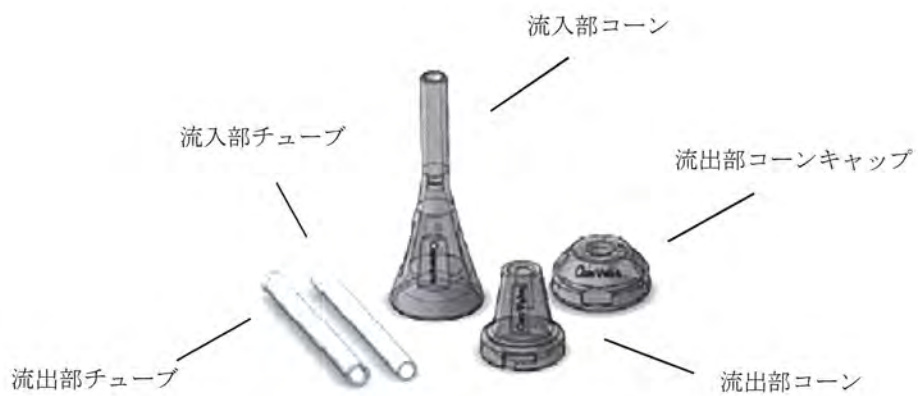


図 3. 圧縮装填システム（CLS）

3. 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、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（添付資料イ-1、2）

（1）起原又は発見の経緯

AS 患者は、長期にわたって無症候状態が続くことがある。しかし、症状が発現した重度 AS 患者には、迅速な介入治療（大動脈弁置換術；Aortic Valve Replacement。以下「AVR」という。）が推奨される^[1]。1986 年、複数の合併症を有する高齢患者のような外科手術が非適応又はハイリスクな変性 AS 患者に対する治療法として、経皮的バルーン大動脈弁形成術（Balloon Aortic Valvuloplasty。以下「BAV」という。）が Cribier ら^[2]により発表された。BAV は、このような患者に対する唯一の経皮的インターベンション治療であり、鬱血性心不全の症状や再入院率を効果的に軽減できる一方で、再狭窄率が高く、一年経過時点における死亡率は約 37%にも及ぶという課題が残されていた。1992 年、Andersen ら^[3]が発表した動物試験により、ステントを用いて弁を支持することで、開胸を行わずに経血管的に人工弁を留置することが可能であることが報告された。この報告により、経カテーテル弁留置術の開発が実現可能であることが示されたものの、弁のデリバリーに要するアクセス血管のサイズ又は人工弁の早期機能不全という問題があったため、臨床応用されることはなかった。2000 年、白金—イリジウム合金製フレームにウシ頸静脈を装着したデバイスを用いて、小児患者の肺動脈に対する肺動脈弁の留置に成功したことが Bonhoeffer ら^[4]により報告され、経カテーテル弁留置術がヒトに対して適用可能であることが初めて示された。2002 年、Cribier らにより^[2]、Percutaneous Valve Technologies, Inc.社と共同開発したバルーン拡張型のステンレス鋼ステントにウマ心のう膜弁尖を縫合した人工弁が、高度石灰化 AS 及び合併症を有する患者に初めて適用された。

このような状況の中で、CoreValve 社は、TAVI のデバイスとして、「XXXXXXXXXX」を開発した。当時の TAV は、金属製フレームに拡張型スカート付きXXXXウシ心のう膜の生体弁を取り付けたものであったが、その後、ウシの伝達性海綿状脳症のリスク回避及びウシ心のう膜からでは適切な厚さの組織が入手困難であったことから、ブタ心のう膜への変更が行われた。

2009 年 4 月、CoreValve 社が Medtronic 社により買収され、本システムの名称が「Medtronic CoreValve システム」に変更された後も、TAV のサイズや DCS の改良は継続され、本品が開発された。本品の TAV にはニチノール製の自己拡張フレームが採用されており、デバイス全体のプロファイル低減により、複雑な構造を有するさまざまな自己大動脈弁輪及び上

行大動脈に対応できるようになった。また、本品の TAV に対しては、構成するブタ組織の石灰化を防ぐために、自社既承認品の「フリースタイル生体弁（承認番号：20900BZY00908000）」や「モザイク生体弁（承認番号：21100BZY00508000）」に使用されている抗石灰化（Alpha Amino Oleic Acid。以下「AOA」という。）処理が施され、
 がなされた。本品の DCS は、大腿/腸骨動脈アクセス、鎖骨下動脈アクセス、直接大動脈アクセスに対応できるよう設計されている。

（2）外国における使用状況

欧州において、2006 年 11 月に CE マークを取得している。米国では米国 Extreme Risk 臨床試験に相当する外科手術不適合患者を対象に 2014 年 1 月に、米国 High Risk 臨床試験に相当する外科手術ハイリスク患者を対象に 2014 年 6 月に承認されている。2014 年 11 月現在、70 を超える国々で上市されており、その出荷状況については、TAV 個、DCS 本であった。

（3）本品もしくは前世代品における不具合発生状況

CoreValve 社によって、2007 年 5 月より海外で計 個出荷され、2007 年 7 月～2009 年 7 月までに報告・収集された不具合は、表 1 のとおりであった。

表 1. CoreValve 社によって収集された不具合の発現状況

内容	発現頻度(%)*
装填困難	0.5432*
弁尖の接合部-植込み前	0.2453*
展開困難	0.2278*
流入部チューブ（ストレート）/流出部コーンキャップの不適合-CLS	0.0876*
シースガイドチューブ（フレア）内径が小さい-CLS	0.0701*
ラベル	0.0701*
包装	0.0526*
包装の損傷	0.0350*
CLS のロック機構の不具合	0.0350*
不明	0.0350*
抜去困難	0.0175*
アウターシャフトの破損	0.0175*
ブランジャーの破損	0.0175*
損傷	0.0175*
ページチューブの不具合	0.0175*

2009 年 8 月～2014 年 11 月までに Medtronic 社によって報告・収集された不具合は表 2 のとおりであった。不具合の発現状況には、TAV（本申請に含まれないサイズを含む）ならびに前世代品及び本品の DCS に関する不具合が含まれる。

* 情報提供時に置き換え

表 2. Medtronic 社によって収集された主な不具合の発現状況
(発生頻度が 0.1000%以上の事象を掲載) 調査日：2014 年 11 月 30 日

事象名	発生件数	発生頻度 (%) [N=]
左脚ブロック		2.5301
永久ペースメーカーの植込み		2.4757
完全心ブロック		1.7381
軽度の弁周囲の漏れ		1.4646
心電図の変位		1.4374
中等度の弁周囲の漏れ		0.9507
バルブの位置ずれ		0.8509
心房細動		0.7315
心筋梗塞-酵素の上昇		0.6212
徐脈		0.6212
出血-アクセス部位		0.5864
大動脈弁逆流		0.5864
位置決め困難		0.5577
腎不全		0.5124
低血圧		0.5018
血腫		0.4066
出血		0.4005
滲出液		0.3325
展開困難		0.3325
重度の弁周囲漏れ		0.3265
心室性頻脈		0.2902
死亡-原因不明		0.2857
脳卒中		0.2766
うっ血性心不全		0.2736
血管内膜解離		0.2585
貧血		0.2554
死亡		0.2418
その他/詳細不明		0.2207
デリバリー不良		0.2192
高血圧		0.2010
キンク		0.1920
展開不良		0.1889
カプセル閉鎖困難		0.1889
右脚ブロック		0.1678
血管閉塞		0.1587
仮性動脈瘤		0.1572
血管穿孔		0.1527
外観異常 (組織、色、接合状態)		0.1527
フレーム異常		0.1436
心静止		0.1406
挿入困難		0.1300
部品の破損		0.1300
フラッシュの不可		0.1179
心室細動		0.1149
心停止		0.1028

機器に関連する不具合として、「チップの脱落」「上行大動脈損傷」及び「フレームの折込み」が予期せぬ有害事象として報告され、下記の原因分析と対応がなされた。実施されたりリスク低減化措置により、各有害事象が減少することが確認された。

- チップの脱落は、DCS 先端のプランジャーチップがプランジャーチューブから外れる事象で0.1073%* 報告され、うち7.0423%* は外科的介入が必要となった。原因は、主にDCSの抜去時にTAVを収納するデリバリーシステムのカプセル部が完全に閉じられていなかったこと(0.0514%*)や推奨されていないTAVの回収を行ったこと(0.0469%*)により、プランジャーチップがイントロデューサシース等に引っかかったことであつた。チップ脱落発生時の状況が得られていないため原因不明とされたものが0.0091%* 報告されている。是正措置として、ドクターレターを配布すると共に、取扱説明書や添付文書、トレーニング資料の改訂が行われた。
- 上行大動脈損傷は1件報告された。術後57日後にショック状態を呈し、縦隔出血が認められたため開胸手術を実施したところ、TAV フレームループ上部に上行大動脈の損傷(血管壁を突出)が認められた。本事象は製品のリスク分析時に潜在的な有害事象として特定されていたが、治験計画書や取扱説明書には記載されていなかったため、治験計画書、同意説明文書、取扱説明書の改定が実施され、注意喚起が行われた。
- フレームの折込みは、TAV ニチノールフレームに生じる折り目/しわであり、0.0862%* 報告されている。本事象の発生原因は、植込み前におけるTAVのCLSへの装填工程が主要原因と考えられたことから、当該事象の周知を目的としたドクターレターを配布するとともに、TAV装填工程及び装填時のTAV観察要点について再トレーニングが実施された。

ロ. 仕様の設定に関する資料(添付資料ロ-1、2)

<提出された資料の概略>

性能に関する仕様として、TAVについては、拍動流圧試験、加速耐久性試験、完全性、TAVの移動抵抗性、形状記憶回復温度、TAVのX線不透過性、フレームの耐腐食性、MRI適合性、クリンピング後の寸法、ラジアル強度試験が設定され、DCS及びCLSについては、接合部強度試験、引張試験、DCSの止血性、圧縮強度試験、マクロ及びマイクロコントロール機能確認試験、TAVの展開に要する力、キンク試験、TAV留置位置試験、DCSの耐食性試験、ガイドワイヤとの適合性、イントロデューサとの適合性、DCSのX線不透過性、TAV XXXXXXXXXX試験、CLSによる装填が設定された。

また、安全性に関する仕様として、生物学的安全性、無菌性の保証及び担保の方法、エンドトキシン試験(20EU/デバイス未満)、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物が設定された。

<総合機構における審査の概要>

* 情報提供時に置き換え

総合機構は、品目仕様に DCS のトルク試験を設定する必要性について、申請者に説明を求めたところ、申請者は DCS のトルク試験を品目仕様に設定すると回答した。総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料（添付資料ハ-1～5、ホ-1-6-1）

<提出された資料の概略>

TAV に対して、2 年間の実時間保存検体を用いて、収縮温度、プロナーゼ残存重量パーセント、ヒドロキシプロリン定量法、組織病理学的試験、流体力学的試験に関する試験成績が提出された。また、TAV の包装は、寸法を除き、モザイク生体弁に使用した包装材料と同一であるため、包装完全性を示す資料として、モザイク生体弁を用いた包装完全性及び外観試験に関する試験成績が提出された。いずれの試験成績においても、実保存 2 年時点では、TAV の安定性を担保する上で特段問題となり得るような材質や品質上の変化は認められていない。

DCS、CLS については、同一一般名の原材料が従来の医療機器に使用され、安定性が確認されていること、また社内において DCS では 1 年間、CLS では 2 年間の安定性を確認していることから、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 DCS では 1 年間、CLS では 2 年間の有効期間が設定された。

また、CLS は放射線滅菌が施されていることから、規定線量範囲（ $\blacksquare \sim \blacksquare$ kGy）を上回る照射線量（ $\blacksquare \sim \blacksquare$ kGy）で滅菌した CLS について、滅菌後及び $\blacksquare$ ヶ月経過後での寸法試験及び機能/模擬使用試験を実施した結果、すべて性能規格に適合した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、CLS の放射線滅菌に対する耐久性について、平成 17 年 2 月 16 日付薬食機発 0216001 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（以下、0216001 号通知）という。）に基づき、最大照射線量（ワーストケースに相当する線量）で滅菌したもの又は 2 倍の効果を持つ滅菌条件（例えば、線量、時間）で滅菌したものに対する評価がなされていないことの妥当性について申請者に回答を求めた。

申請者は以下のように回答した。

製造元での規定照射線量について、滅菌保証水準（ $SAL10^{-6}$ ）を担保する最小吸収線量を維持した上で、最大吸収線量を $\blacksquare$ kGy から $\blacksquare$ kGy に変更することで、本申請書に添付した CLS 材質劣化試験データは、0216001 号通知における最大照射線量での滅菌直後及び 6 ヶ月経過後の CLS の材質劣化を確認するという要求事項を満たすため、耐久性の評価に問

題はないと考える。

総合機構は、申請者の回答を踏まえて、本品に関する安定性及び耐久性に関する資料について審査を行った結果、申請者の見解を妥当と判断した。

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（添付資料ニ-1、2）

＜提出された資料の概略＞

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）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への適合性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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＞

物理的、化学的特性に関する資料として、①TAV、②DCS、③CLS 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。

① TAV の物理的、化学的特性（ホ-1-1-1～38、ホ-1-2-1～3、ホ-1-3-1～2、ホ-1-4-1、2）

TAV の物理的、化学的特性に関する資料として、原材料の化学組成、形状記憶回復温度 AF、長期腐食試験、周期動電位分極試験、拍動流圧試験、拍動目視試験、ベルヌーイ方程式による弁圧較差試験、加速耐久性試験、寸法試験、フレームの金属比率、フレームの短縮検証、フレームラジアル強度特性試験、フレーム圧縮剛性試験、原材料の機械的特性、熱加工処理後の原材料の機械的特性、応力腐食割れ、トラッキング及び展開後のフレームの完全性、MRI 適合性、X 線不透過性、拍動下での弁移動耐性、FEA（有限要素分析）、半径方向疲労試験、原材料の疲労限界及び安全係数、フレーム、力学的故障モード試験、ブタ心のう膜組織の機械的特性、定常前方流試験、後圧漏れ試験、植込み後バルーン拡張径の特性試験、植込み後バルーン拡張における性能特性試験、植込み後バルーン拡張における FEA（有限要素解析）、クリンピング後の寸法評価が提出された。

TAV 開発中に、A) ニチノールフレーム原材料 変更、B) 縫合糸の 変更、C) 処理の追加、D) の変更が行われた。この変更により、TAV の物理的、化学的特性に影響が考えられる以下の試験項目については、変更前後の

検体を使用した比較試験等により、当該変更が評価結果に影響しないことが確認された。

- A) フレームのラジアル強度特性試験、フレームの圧縮剛性試験
- B) ■■■■■縫合糸適格性試験、縫合糸の引張強度
- C) ブタ心のう膜の機械的特性、加速耐久性及び拍動流圧試験、原材料の疲労強度
- D) ブタ心のう膜の引張試験、流体力学的試験

② DCS の物理的、化学的特性（ホ-1-5-1～8）

DCS の物理的、化学的特性に関する資料として、表面仕上げ処理、寸法試験、接合部強度試験、引張試験、圧縮強度試験、パージ試験、マクロ及びマイクロコントロール試験、DCS の X 線不透過性試験、止血性試験、ガイドワイヤとの適合性試験、イントロデューサとの適合性試験、腐食試験、展開に要する力、正確性（TAV 留置位置）試験、トルク試験、ユーザビリティ試験 1、ユーザビリティ試験 2、TAV ■■■■■試験が提出された。寸法試験、接合部強度試験、引張試験、腐食試験、ユーザビリティ試験 1 における試験検体に、■■■■■DCS が使用されたが、本品と同一の基本構造又は原材料を有するため、本品の評価に外挿可能と説明された。

③ CLS の物理的、化学的特性（ホ-1-6-1）

CLS の物理的、化学的特性に関する資料として、寸法試験と模擬使用評価が提出された。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、DCS の止血維持性能を評価した止血性試験に設定された圧力（■■■mmHg）は、試験条件の工夫により理論上 ■■■mmHg の血圧に相当するとした根拠が明確ではなかったため、本品の臨床使用よりも過酷条件下での評価を行い、DCS に適切な止血維持性能が担保されていることを示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

安全性のマージンを考慮し、ISO5840 で規定される重度高血圧患者の収縮期血圧 210 mmHg 下での試験を実施し、規格に適合することを確認した。

総合機構は、申請者の回答を含め、物理的、化学的特性試験について提出された試験成績及び試験検体の妥当性を確認し、特段の問題はないと判断した。

2) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>（ホ-2-1-1～12、14、15、19、24、25、32、ホ-2-2-1～8、ホ-2-2-9、ホ 2-3-1、2、ホ-6）

生物学的安全性に関して、製造工程変更前^aの TAV (縫合糸)、製造工程変更前^aの TAV (縫合糸)、縫合糸、DCS 及び CLS を試験検体とした生物学的安全性試験が実施された。

TAV は、血液・体液に、長期間接触する体内植込み医療機器に、また DCS は循環血に一時的に接触する体内と体外とを連結する医療機器に該当することから、ISO10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices – part1: evaluation and testing within a risk management process に基づき評価項目が選択され、平成 15 年 3 月 19 日付厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡医療機器審査 No.36、平成 24 年 3 月 1 日付薬食機発 0301 第 20 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、ISO 10993 シリーズ、USP 及び OECD に記載された試験方法に準じて以下の試験が実施された。なお、TAV に使用されている縫合糸、及び DCS に使用されているポリテトラフルオロエチレン (以下「PTFE」という。) チューブについては、別途生物学的安全性試験が実施されている。また、CLS は、血液又は体液に直接接触することは想定されないが、埋植部位である TAV を圧縮し、DCS に装填する際に使用されるためリスク評価の一環として、ISO 10993 及び ASTM に従って細胞毒性及び溶血性試験が実施された。

TAV の細胞毒性試験のコロニーアッセイ法において、軽度の細胞毒性が認められた。申請者は、直接血流が流れるネイティブ大動脈弁上に本品が留置されるため抽出物が局所に留まらないこと、埋植試験において細胞毒性が疑われる所見が認められないこと、同一検体を用いた MEM 抽出法、寒天重層法では細胞毒性が認められていないことなどの理由により、TAV の移植部位周辺への細胞毒性は臨床上許容できると説明した。その他の試験については、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。

製造工程変更前の TAV には、処理の追加及びの変更が実施されているが、生物学的安全性試験では、これらの追加・変更が反映されていない検体を使用されており、申請者は以下のように説明している。

処理については、既承認品の「フリースタイル生体弁」や「モザイク生体弁」と同一の処理であり、長期臨床実績により処理工程の安全性が示されていると考える。また、処理後の生体弁の生物学的安全性については文献報告もあることから、生物学的安全性は確保されているものと判断し、試験検体として未処理のものを使用した。の変更は、試験検体よりもの変更であることから、当該変更による生物学的安全性への影響はないと判断した。

DCS に使用されている PTFE については、(以下「」という。)を含む原材料を用いた構成部品を有する DCS について生物学的安全性が確認されているが、を除去しても最終物の PTFE に影響を与えるものではないことから、環境汚染の有害物質として懸念されるを含まない原材料を DCS に用いることは、最終的な DCS の生物学的安全性に影響を与えるものではないと考える。これを裏付けるために、

^a 本品の開発段階において、原材料及び製造工程 (処理工程の追加、の変更) が変更された。

変更後の原材料（PTFE）を用いて「⑤DCS に使用されている PTFE チューブ」に示す試験が実施された。

なお、各構成品に対して実施された試験は以下の通りである。また、①製造工程変更前の TAV（縫合糸）、及び④DCS について確認のため血栓形成試験が参考資料として提出された。

① 製造工程変更前の TAV（縫合糸）

細胞毒性試験（コロニーアッセイ法、MEM 抽出法、寒天重層法）、感作性試験（Maximization 法）、皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験（小核試験、細菌復帰突然変異試験、染色体異常試験）、発熱性物質試験、血液適合性試験（溶血性試験、部分 tromboplastin 時間試験、補体活性化試験）

② 変更前 TAV（縫合糸）

埋植試験（亜急性毒性試験/亜慢性毒性試験）

③ TAV に使用されている 縫合糸

短期筋肉内埋植試験、長期筋肉内埋植試験、亜慢性毒性試験

④ DCS

細胞毒性試験（MEM 溶出法）、感作性試験（Maximization 法）、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（溶血性試験、部分 tromboplastin 時間試験、補体活性化試験）

⑤ DCS に使用されている PTFE チューブ

細胞毒性試験（MEM 抽出法）、溶血性試験、試験

⑥ CLS

細胞毒性試験（MEM 溶出法）、血液適合性（溶血性試験）

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、提出された生物学的安全性に関わる資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

（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-3-1～3）

性能を裏付ける試験に関する資料として、「ヒツジモデルによる下行大動脈への慢性期模擬植込み試験 ISO 5840（異所性）」及び「慢性期同所性植込み試験：Micro-Yucatan ブタ」が提出された。また、DCS の性能を裏付ける試験として、ブタモデルを用いた「*in vivo* ユーザビリティ試験」が提出された。

「ヒツジモデルによる下行大動脈への慢性期模擬植込み試験 ISO 5840（異所性）」は、TAV の *in vivo* での長期の安全性及び性能を評価することを目的として、TAV を経皮的にヒツジに 150 日間植込み、外科用生体弁 Perimount 2900 を対照として実施された。なお、本試

験は、ヒツジの大動脈弁に人為的に大動脈弁閉鎖不全（Aortic Insufficiency。以下「AI」という。）を作製し、TAV を下行大動脈内に植え込む Hufnagel モデルが用いられた。本品埋植後 150 日を経過した時点で、血行動態の評価後、剖検が実施された。また、摘出した生体弁は、組織過形成及びカルシウム沈着に関わる検査、及び肉眼的検査が実施された。試験群全 14 頭中 8 頭が試験完了前に死亡した。死亡 8 頭のうち 3 頭は、AI の作製が適切ではなかったことが原因と考えられ、他の 1 頭はフレームに付着した弁尖の機能不全が原因と考えられた。残りの 4 頭については、植え込んだ TAV の弁尖がフレームに接触し、TAV の機能不全を引き起こした。意図したとおり機能しないモデルでの試験継続は、適切ではないと判断し安楽死させた。生存した 6 頭については、150 日経過時に、各種検査が実施され、血行動態の評価、剖検、組織病理学的検査、石灰化等、いずれの評価項目についても異常な所見は認められないこと、並びに生体弁における組織過形成、カルシウム沈着及び肉眼的検査についても、対照群と同等の試験成績を示すことが確認された。

「慢性同所性植込み試験：Micro-Yucatan ブタ」は、TAV の *in vivo* での慢性期の性能を評価することを目的として、TAV がブタに最長 90 日間植え込まれた。TAV 埋植後 45 日又は 90 日を経過した時点で、血液学的検査及び血行動態の評価後、剖検が実施された。また、摘出した生体弁には、組織過形成に関わる検査及び肉眼的検査が実施された。全 30 頭中 16 頭が試験完了前に死亡した。死亡した 16 頭の死亡原因は、TAV の左心室側への移動（5 頭）及び TAV の留置失敗（3 頭）による安楽死、心室細動（3 頭）、心タンポナーデ（1 頭）、急性代謝アシドーシス（1 頭）、出血死（1 頭）、呼吸機能障害（1 頭）、TAV の移動に伴う心室細動（1 頭）であった。急性代謝アシドーシス及び呼吸機能性障害については、TAV との関連がないと判断された。出血死及び心タンポナーデについても、TAV は適切な部位に留置されていることから関連なしと判断された。心室細動に関しては、ブタに麻酔及び心臓の処置を実施した際に認められる典型的な事象である可能性が考えられたが、TAV の移動により心臓伝達系が傷害された可能性もあるため、TAV との因果関係については否定されなかった。当該有害事象のみならず、TAV の移動は本試験で頻発しており重大な合併症ではあるが、動物モデルとヒトとの解剖学的な相違点が TAV の移動を引き起こすと分析されていることから、使用上懸念すべき問題はないと判断された。生存した 12 頭のうち、4 頭は中間評価の 45 日経過時に、8 頭は 90 日経過時に、各種検査が実施され、血液学的検査、血行動態、生体弁における組織過形成及び肉眼的検査等、いずれの評価項目についても異常と考えられるような所見が認められないことから、TAV は、標的部位に問題なく埋め込まれ、意図通りに安定して機能することが確認された。

「*in vivo* ユーザビリティ試験」は、DCS の特性を評価することを目的として実施された。本品を用いた経大腿動脈アクセスにより、TAV がブタの大動脈弁位に植え込まれた。TAV の植込み直後、動物を安楽死させ、剖検及び組織病理学的検査が実施された。試験の結果、TAV を目的部位に問題なく留置可能であることが示された。また、TAV が植え込まれた 3 頭に関して、急性血栓塞栓症の徴候は認められず、DCS が挿入された各血管においても問

題となる所見は認められなかった。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品の DCS について、3 つのアクセス方法全ての検証が行われてはいないが、最も複雑なアクセス経路であり、手技の難易度、煩雑さにおいてワーストケースとなる大腿動脈アクセス法を対象として DCS の性能評価を行うことは妥当と考える。鎖骨下動脈アクセス法及び直接大動脈アクセス法については、解剖学的に心臓血管の構造がヒトと同一ではない動物試験で評価するよりも、本品の DCS を用いて TAV を送達、留置することができることを臨床試験成績により確認することが重要と考える。後述するように本品を用いた米国臨床試験成績から、3 つのアクセス法の技術的成功を示す指標（手技に関連する成功率、機器に関連する成功）に差異は認められないことから、本 DCS を 3 つのアクセス方法に使用することが可能と判断した。

以上を踏まえ、本品の性能を裏付ける試験に関する資料について審査を行った結果、特段の問題はないと判断した。

へ．リスク分析に関する資料（添付資料へ-1、2）

＜提出された資料の概略＞

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低減措置については、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、特段の問題はないと判断した。

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、ト-2-1、ト-2-5）

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、特段の問題はないと判断した。

(2) 動物由来原料の安全性

<提出された資料の概略> (添付資料ト-2-10~12)

生体弁の弁尖及びスカート部分は、米国農務省の食品安全検査局による査察を受けた屠畜場において、連邦政府規則タイトル9：動物及び動物製品 Part309 及び 310 に従った検査が実施された食用ブタの心臓の膜に由来する。当該ブタ心臓の膜は、申請者が実施する受入検査に適合したものが用いられており、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）第4動物由来原料総則 2動物細胞組織原料基準へ適合することが確認されている。

本品の製造工程におけるウイルスの不活化工程として、[REDACTED]工程 [REDACTED] グルタルアルデヒド溶液 [REDACTED] 生菌数減処理工程 [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] 工程 [REDACTED] が設定されている。

上記不活化工程の生体弁組織表面及び内部に対するウイルスの不活化能については、「フリースタイル生体弁（承認番号：20900BZY0090800）」の開発に際しブタの大動脈弁及び大動脈基部を試験検体として実施したウイルスクリアランス試験成績及びグルタルアルデヒド浸透試験成績に基づき、以下のように説明された。

ブタ大動脈弁を用いて実施した [REDACTED] グルタルアルデヒド溶液による [REDACTED] 工程 [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] 溶液による [REDACTED] 工程 [REDACTED] に関するウイルスバリデーションの結果、この二つの工程を経ることによるモデルウイルスに対する一定のウイルス不活化能が確認されている。この条件は、本品製造工程における処理条件よりも [REDACTED] においてウイルス不活化に不利な条件である。

また、[REDACTED]%グルタルアルデヒド溶液で [REDACTED]日間処理した後のブタ大動脈基部から最も内部の組織層を切り出し、[REDACTED]種類の細菌（[REDACTED]）懸濁液をそれぞれ添加して保温培養した結果、いずれの細菌の生育も観察されなかったことから、これらの細菌を不活化するには十分な濃度のグルタルアルデヒド溶液が組織内部に浸透していることが確認されている。本品の製造工程における処理条件は、以下の理由から、当該試験の不活化処理条件よりもグルタルアルデヒドの組織内部への浸透に有利であると考えられるため、当該試験成績を本品に外挿することは可能と考える。

① 心臓の膜にグルタルアルデヒド溶液の浸透を妨げるような特殊な組織構造はなく、大動脈基部と心臓の膜とでは組織の構成成分に大きな違いはない。大動脈基部は心臓の膜の10倍の厚さがあることから、グルタルアルデヒド溶液の浸透に関しては大動脈基部の方がより過酷な条件にあたること。

② 本品の製造工程における [REDACTED]%グルタルアルデヒド溶液への浸漬時間は最短で [REDACTED]時間であるが、それに加えて、製品の日本への輸送時、[REDACTED]日間以上の検疫期間中も [REDACTED]%グルタ

ルアルデヒド溶液に浸漬されていることから、結果的により長時間グルタルアルデヒド溶液処理を受けること。

以上より、ブタ心のう膜の感染性物質に対する安全性は確保されている。

<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、動物由来原材料の外来性感染性物質に係る安全性に特段の問題はないと判断した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の有効性及び安全性を評価する資料として、国内臨床試験「Japan 26/29 mm 臨床試験」、米国臨床試験「US ピボタル High Risk 臨床試験」及び「US ピボタル Extreme Risk 臨床試験」の成績が提出された。なお、本臨床試験では [REDACTED] 未処理の TAV が用いられたが、当該処理が本品の有効性及び安全性に影響を与えないことは非臨床試験にて示されている。

(1) Japan 26/29 mm 臨床試験（国内臨床試験、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、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な、症候性重度 AS を有する患者を対象として、本品の有効性及び安全性、国内医療適合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 4 施設において実施された。被験者数は 55 症例で、アクセス方法別の内訳は、大腿/腸骨動脈（Iliofemoral。以下「IF」という。）アクセス 44 症例、鎖骨下動脈（Subclavian。以下「SC」という。）アクセス 5 症例、直接大動脈（Direct Aorta。以下「DA」という。）アクセス 6 症例であった。

本臨床試験に組み入れられ手技が実施された 55 症例（As Treated 集団^{b)}）が安全性の解析集団とされ、これから中止症例 1 例（IF アクセス）を除いた 54 症例（Implanted 集団^{c)}）が有効性評価の解析集団とされた。

主要評価項目は、IF アクセス群における「6 ヶ月フォローアップ時にニューヨーク心臓協会心機能分類（以下「NYHA 心機能分類」という）が少なくとも 1 レベル改善し、かつ、有効弁口面積（Effective Orifice Area。以下「EOA」という。）が 1.2 cm^2 を超えた植込み被験者の割合」とされた。主要評価項目に対する性能目標は、米国での従来治療成績（薬物治療と手術治療）を基に 62%と算出されたが、薬物治療のみで期待される改善率が 20%であること及び本国内治験の主たる目的は米国臨床試験成績の国内外挿可能性の確認であることを考慮し、[REDACTED] 本邦の従来治療成績の平均値 50%

^{b)} As Treated 集団：植込み術が試みられた全被験者。植込み術の試みは、被験者が手術室に入室し、麻酔の投与、血管ラインの留置、TEE プローブの挿入又はなんらかのモニタリングラインの留置のいずれかが行われた場合と定義した。

^{c)} Implanted 集団：実際に本品が植え込まれたすべての As Treated 集団の被験者を Implanted 集団とした。

が性能目標として採用された。

本国内臨床試験において手技が施行された症例の患者背景は表 3 のとおりであった。

表 3. 国内臨床試験の主な患者背景

	IF (n=44)	SC (n=5)	DA (n=6)
年齢 (歳)	82.5±5.4	84.0±3.9	80.5±7.6
体表面積 (m ²)	1.5±0.2	1.6±0.1	1.4±0.1
性別 (男性)	29.5% (13/44)	60.0% (3/5)	16.7% (1/6)
NYHA クラス分類	II 0.0% (0/44)	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)
	III 90.9% (40/44)	60.0% (3/5)	100.0% (6/6)
	IV 9.1% (4/44)	40.0% (2/5)	0.0% (0/6)
STS スコア (%)	8.0±4.4	7.6±0.8	8.4±4.9
Logistic EuroScore (%)	21.2±10.0	24.2±6.3	21.2±13.1
糖尿病	34.1% (15/44)	20.0% (1/5)	50.0% (3/6)
脳卒中	25.6% (11/43)	60.0% (3/5)	16.7% (1/6)
心筋梗塞の既往歴	6.8% (3/44)	0.0% (0/5)	33.3% (2/6)

IF アクセスを実施した症例の 91.7% (95%信頼区間の下限值 77.5%) が主要評価項目の要件を満たし、事前に設定された成功基準を達成した。SC アクセス群及び DA アクセス群には成功基準は設定されていなかったが、両アクセス群ともすべての被験者が 6 ヶ月まで生存し、IF アクセス群の主要評価項目である NYHA 心機能分類 1 レベル以上の改善と 1.2 cm² を超える EOA の改善が認められた。

副次評価項目のうち、本品を用いた治療手技に関する評価項目「手技に関連する成功^d」と「治験機器に関連する成功^e」については、表 4 に示す通りであった。IF アクセス群で「手技に関連する成功」に至らなかった 8 例の要因は、退院時の EOA が 1.2 cm² 以下であったこと (n=2)、中等度以上の大動脈弁逆流 (Aortic Regurgitation。以下「AR」という。) の残存 (n=2)、及び主要有害心/脳血管事象 (Major Adverse Cardiac And Cerebrovascular Events。以下「MACCE」という。) ^fの発現 (n=4) であった。また、SC アクセス群では、中等度以上の AR が認められた 1 例が、「手技に関連する成功」及び「治験機器に関連する成功」に至らなかった。

^d 手技に関連する成功：治験機器に関連する成功かつ院内 MACCE が発生しない場合と定義する。

^e 治験機器に関連する成功：定義は以下の通りである。

- ・血管アクセスの成功、治験機器のデリバリー、植込み成功、及びDCSの抜去成功。
- ・適切な解剖学的部位への治験機器の正しい位置決め (治験機器の機能を妨げることなく大動脈弁輪に植込み)。
- ・人工弁が意図された性能を発揮している [大動脈弁弁口面積が>1.2 cm² (心エコー図検査と連続方程式で求めた値) 並びに大動脈弁の平均圧較差が20 mmHg未満又は最大値流速が3 m/秒未満で中等度又は重度の人工弁ARが認められない]。
- ・適切な解剖学的位置に弁が1個だけ植込まれている。

^f MACCE：「あらゆる死因による死亡」、「心筋梗塞」、「全脳卒中」、「再インターベンション (過去に植え込まれた人工弁を修復、修正、調節又は交換する心臓外科手術又は経皮的再カテーテルインターベンション術と定義) から成る複合事象と定義する。

表4. 治療手技に関する評価項目

機器及び手技の成功 % (n/N)	IF (N=44)	SC (N=5)	DA (N=6)	合計 (N=55)
指標手技の数	43	5	6	54
治験機器に関連する成功	90.5% (38/42)	80.0% (4/5)	100.0% (6/6)	90.6% (48/53)
①血管アクセスの成功、治験機器のデリバリー及び植込み成功、及びデリバリー装置の抜去成功	100.0% (43/43)	100.0% (5/5)	100.0% (6/6)	100.0% (54/54)
②適切な解剖学的部位への治験機器の正しい位置決め	100.0% (43/43)	100.0% (5/5)	100.0% (6/6)	100.0% (54/54)
③人工弁の性能目標	90.5% (38/42)	80.0% (4/5)	100.0% (6/6)	90.6% (48/53)
④適切な解剖学的部位に対する弁植込み (1 個)	100.0% (43/43)	100.0% (5/5)	100.0% (6/6)	100.0% (54/54)
手技に関連する成功	81.4% (35/43)	80.0% (4/5)	83.3% (5/6)	81.5% (44/54)
入院中のMACCE発現	9.1% (4/44)	0.0% (0/5)	16.7% (1/6)	9.1% (5/55)

安全性評価について、IF アプローチを実施した症例の手技後 30 日、6 ヶ月「全死因死亡又は重度脳卒中の発現率」はそれぞれ 6.9%、13.9%であった（Kaplan-Meier 法。以下「K-M」という）。IF アクセスを実施した症例における 6 ヶ月の有害事象の発現率は心血管死 6.9%、全脳卒中 9.4%（うち重度脳卒中 4.7%）、重度出血 23.0%、生命を脅かす又は障害を来す出血 16.1%、重度血管合併症 11.4%、MACCE 発現率は 20.7%、主要有害事象（Major Adverse Events。以下「MAE」という。）[§]発現率は 54.9%であり、植込み型心臓ペースメーカー新規留置率は 28.5%であった（表 5）。SC 及び DA アクセスについては、限られた症例数であることを踏まえると、IF と比較して有害事象の発症傾向に問題となるような違いは認められなかった。術後 6 ヶ月の間に発生した有害事象は 72 例 120 件であり、このうち、機器に関連する事象が 12 例 22 件、手技関連の事象が 28 例 51 件であった。死亡例は 5 例認められ、機器に関連する事象は 1 例、手技に関連する事象は 3 例であった（表 6）。

§ MAE: MACCE、急性腎不全、心タンポナーデ、人工弁機能障害、心原性ショック、弁心内膜炎、生命を脅かす/機能不全を起こす出血又は重大な出血、主要血管合併症、心穿孔、機器の移動/弁塞栓を主要有害事象とする。

表5. 臨床事象判定委員会で判定された有害事象（6ヵ月まで）

有害事象	IFアクセス (N=44)		SCアクセス (N=5)		DAアクセス (N=6)		全症例 (N=55)	
	件数/例数	K-M 事象 発現率	件数/例 数	K-M 事象 発現率	件数/例 数	K-M 事象 発現率	件数/例 数	K-M 事象 発現率
全死因死亡又は重度脳卒中	7/6	13.9%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	7/6	11.0%
全死因死亡	5/5	11.6%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	5/5	9.2%
心血管	3/3	6.9%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	3/3	5.5%
弁関連	1/1	2.3%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	1/1	1.8%
非心血管	2/2	5.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	2/2	3.9%
再インターベンション	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%
神経系事象	4/4	9.4%	0/0	0.0%	1/1	16.7%	5/5	9.3%
全脳卒中	4/4	9.4%	0/0	0.0%	1/1	16.7%	5/5	9.3%
重度脳卒中	2/2	4.7%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	2/2	3.7%
軽度脳卒中	2/2	4.7%	0/0	0.0%	1/1	16.7%	3/3	5.6%
一過性脳虚血発作	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%
脳症	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%
脳梗塞-無症候性	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%
頭蓋内出血	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%
出血								
生命を脅かす又は障害を来す出血	8/7	16.1%	0/0	0.0%	1/1	16.7%	9/8	14.7%
重度出血	11/10	23.0%	1/1	20.0%	2/2	33.3%	14/13	23.8%
血管合併症								
重度	5/5	11.4%	0/0	0.0%	1/1	16.7%	6/6	10.9%
急性腎不全	4/4	9.1%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	4/4	7.3%
心筋梗塞	2/2	4.5%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	2/2	3.6%
心穿孔	3/3	6.8%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	3/3	5.5%
心原性ショック	4/4	9.1%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	4/4	7.3%
心タンポナーデ	2/2	4.5%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	2/2	3.6%
人工弁機能障害	2/2	4.5%	1/1	20.0%	0/0	0.0%	3/3	5.5%
弁心内膜炎	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%
弁血栓症	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%
弁塞栓/機器の移動	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%	0/0	0.0%
MACCE	11/9	20.7%	0/0	0.0%	1/1	16.7%	12/10	18.4%
MAE	50/24	54.9%	2/1	20.0%	5/4	66.7%	57/29	52.9%
大動脈弁に起因した入院	2/2	5.1%	0/0	0.0%	1/1	16.7%	3/3	5.9%
あらゆる再入院	19/16	39.6%	0/0	0.0%	4/4	66.7%	23/20	39.0%
永久ペースメーカーの植込み（新定義） ¹	12/12	30.8%	2/2	40.0%	0/0	0.0%	14/14	27.9%
永久ペースメーカーの植込み ²	12/12	28.5%	2/2	40.0%	0/0	0.0%	14/14	26.3%

¹ ベースライン時にペースメーカー又は ICD の植込まれている被験者は分母に含まれていない（母数；IF アクセス 41 例、SC アクセス 5 例、DA アクセス 6 例）。

² ベースライン時にペースメーカー又は ICD の植込まれている被験者は分母に含まれている（母数；IF アクセス 44 例、SC アクセス 5 例、DA アクセス 6 例）。

表 6. 国内臨床試験における死亡症例一覧

年齢/ 性別	事象発 生まで の日数	指標手技及び事象の内容	CEC 判定	手技/機器 関連の別
9歳/女	1	2019/10/10、指標手技施行。手技後の心エコー図検査で、TAV に不具合等は認められない。同日、出血性ショックの報告。心タンポナーデにより血行動態が不安定となった。左後腹膜出血(血腫)の出血部位は左外腸動脈)。翌日、出血性ショック後の急性腎不全、CHDF 開始。手技から 2 日後に呼吸循環動態が悪化、さらに DIC/多臓器不全のため死亡。	死亡－心血管 (他の弁関連)	手技/ 機器
8歳/男	113	2019/10/10、指標手技施行。手技から 105 日後、発熱及び呼吸状態の悪化のため入院。専門医により間質性肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断。改善せず、手技から 113 日後に死亡。	死亡－非心血管 (感染症/敗血症)	関連なし
8歳/女	88	2019/10/10、指標手技施行。治験機器留置前の手技において、左室に留置の Extra stiff wire が左室後壁を穿破したと報告された。手技中の心タンポナーデによる循環不全が原因とみられる急性腎不全及び胆嚢虚血により、手技から 8 日後に緊急胆嚢切除術の施行。その後、脳梗塞、下部消化管出血、消化管穿孔/消化管出血等の報告。手技から 87 日後、アシドーシス進行。回腸穿孔により部分的回腸切除術及び人工肛門造設術の施行。手技から 88 日後、消化管穿孔、びまん性腹膜炎及び肺酸化能低下による全身状態の悪化のため死亡。	死亡－心血管 (その他)	手技
8歳/男	35	2019/10/10、指標手技施行。手技から 19 日後、肺炎の疑いと報告される。手技から 25 日後にクロピドグレルの処方停止。手技から 29 日後、異常行動の発生、意識レベルの低下。手技から 35 日後、呼吸停止により死亡。生存中の心エコー図データでは弁移動は認められず、弁周囲逆流悪化もなく、感染性心内膜炎を示唆する所見もなかった。施設からは肺炎の疑いと報告。	死亡－心血管 (その他)	手技
8歳/女	104	2019/10/10、指標手技施行。手技から 54 日後、胃腸出血のため内視鏡による粘膜切除術を施行。手技から 70 日後、タンポナーデを呈する心のう液貯留を認める。手技から 90 日後、多臓器不全の報告。高熱、播種性血管内凝固、敗血症を発症。施設からは、クッシング症候群による副腎切除術と、その後の高用量ステロイド投与及び栄養不良のため、手技から 104 日後に多臓器不全により死亡と報告された。	死亡－非心血管 (感染症/敗血症)	関連なし

(2) US ピボタル High Risk 臨床試験 (HR 試験、2019 年 10 月 10 日～2020 年 10 月 10 日、添付資料チ-1-7)

AVR の施行のリスクが高いと判断された患者^h795 症例を対象として、本品の有効性及び

^h併存疾患を有し、少なくとも循環器内科医 (1 名) 及び心臓外科医 (2 名) が、30 日時点で手術による死亡のリスクが 15%以上 (かつ手術による死亡又は不可逆性の重篤な合併症のリスクが 50%未満) と予測されると判断していること。

安全性が対照群である AVR 群に非劣性であることを検証する多施設共同無作為化比較試験（本品群 394 症例、AVR 群 401 症例）が米国で実施された。本米国臨床試験では、組み入れられた症例は最初に IF アクセスが検討され、IF アクセスの解剖学的要件を満たすことができない症例が SC アクセス、DA アクセスに組み入れられた。

本品群に割り付けられた 394 症例のうち手技前に中止となった 4 例（死亡 2 例、同意撤回 1 名、医師の判断による中止 1 例）を除く 390 症例が As Treated 集団とされ、主要評価項目の解析対象とされた。As Treated 集団のうち 1 例は植込みが実施されず、IF アクセス群 323 例、SC アクセス群 13 例、DA アクセス群 53 例に植込みが実施された。本品又は外科的人工弁のいずれかが植込まれた全被験者が Implanted 集団とされた。

全アプローチ群を併合した本品群が AVR 群に対して非劣性であることを検証するため、主要評価項目は「手技後 12 ヶ月の全死因死亡率」と設定され、非劣性マージンは TAVI として米国先行開発されていた Edwards SAPIEN 弁の米国臨床試験 PARTNER-US Cohort-A 試験と同様に 7.5%とされた。

As Treated 集団における主な患者背景は、表 7 のとおりであった。また、アクセス別の患者背景を表 8 に示した。

表 7. 被験者の主な患者背景 - As Treated 集団

	本品群 N=390	AVR 群 N=357	p 値
年齢（歳） 平均値±標準偏差	83.1±7.1	83.2±6.4	0.8341
体表面積（m ² ） 平均値±標準偏差	1.8±0.2	1.9±0.2	0.6435
性別（男性）	53.1% (207/390)	52.4%(187/357)	0.8491
NYHA 心機能分類			0.6638
I	0.0% (0/390)	0.0% (0/357)	-
II	14.4% (56/390)	13.2% (47/357)	-
III	65.4% (255/390)	69.5% (248/357)	-
IV	20.3% (79/390)	17.4% (62/357)	-
STS スコア（%） 平均値±標準偏差	7.3±3.0	7.5 ± 3.4	0.3066
STS スコア（%）			0.5138
4 未満	8.5% (33/390)	11.2% (40/357)	-
4～10	77.9% (304/390)	70.3% (251/357)	-
10 超	13.6% (53/390)	18.5% (66/357)	-
Logistic EuroSCORE（%） 平均値±標準偏差（n）	17.7±13.1 (390)	18.6±13.0 (356)	0.3149
糖尿病	34.9% (136/390)	45.4% (162/357)	0.0034
脳卒中の既往	12.6% (49/390)	14.0% (50/356)	0.5515
心筋梗塞の既往	25.4% (99/390)	25.2% (90/357)	0.9563

表8. 本品群におけるアクセス別の患者背景

	IF (N=323)	SC (N=13)	DA (N=53)
年齢（歳）	83.4±6.9	83.8 ± 6.2	81.5 ± 8.3
体表面積（m ² ）	1.9±0.2	1.8 ± 0.2	1.7 ± 0.2
性別（男性）	53.3% (172/323)	69.2% (9/13)	47.2% (25/53)
NYHA心機能分類			
I	0.0% (0/323)	0.0% (0/13)	0.0% (0/53)
II	12.7% (41/323)	15.4% (2/13)	24.5% (13/53)
III	65.6% (212/323)	69.2% (9/13)	62.3% (33/53)
IV	21.7% (70/323)	15.4% (2/13)	13.2% (7/53)
STSスコア（%）	7.3±3.1	7.1 ± 2.5	7.1 ± 2.7
Logistic EuroScore（%）	18.0±13.2	17.4 ± 12.5	16.1 ± 12.5
糖尿病	34.1% (110/323)	30.8% (4/13)	39.6% (21/53)
脳卒中の既往	13.0% (42/323)	0.0% (0/13)	11.3% (6/53)
心筋梗塞の既往	22.9% (74/323)	15.4% (2/13)	41.5% (22/53)

主要評価項目である手技後 12 ヶ月の全死因死亡率は、本品群で 14.2%、AVR 群で 19.1% であり、差は－4.9%（本品群－AVR 群）、95%信頼区間の上限値は－0.37%であり、本品群が AVR 群に対して非劣性であるという対立仮説が支持された（図 4）。また、本臨床試験の副次評価項目のうち、「手技に関連する成功ⁱ」は 81.7%（313/383）、「機器に関連する成功^j」は 87.0%（328/377）であった。

臨床事象判定委員会により判定された有害事象は表 9 のとおりであった。術後 12 ヶ月において、弁に関連する死亡、主要血管合併症、心穿孔及び植込み型心臓ペースメーカーの留置で本品群が AVR 群に比べ有意（ $p<0.05$ 、ログランク検定）に高い発生率を示した。一方、神経学的事象、急性腎不全及び MACCE の発生率では、本品群が AVR 群に対し有意に低い発生率を示した。両群ともに、弁塞栓／機器の移動や弁血栓症は認められなかった。本品の摘出は 3 例（摘出弁は計 5 個）発生し、全例に AVR が施行されたが、このうち 2 例は術後 30 日以内に死亡した。

ⁱ 定義は国内臨床試験に同じ

^j 定義は国内臨床試験に同じ



図 4. 手技後 12 ヶ月後の全死因死亡率

表 9. 臨床事象判定委員会により判定された有害事象 (As Treated 集団)

有害事象	0～30 日					0～12 ヶ月				
	本品群 N=390		AVR 群 N=357		p 値 ³	本品群 N=390		AVR 群 N=357		p 値 ³
	例数	KM 発生率	例数	KM 発生率		例数	KM 発生率	例数	KM 発生率	
全死因死亡	13	3.3%	16	4.5%	0.4280	55	14.2%	67	19.1%	0.0655
心血管死	12	3.1%	16	4.5%	0.3240	40	10.4%	44	12.8%	0.3053
弁に関連する死亡	9	2.3%	2	0.6%	0.0490	21	5.6%	7	2.2%	0.0209
非心血管死	1	0.3%	0	0.0%	0.3422	15	4.2%	23	7.3%	0.0757
再インターベンション	4	1.0%	0	0.0%	0.0551	8	2.2%	0	0.0%	0.0080
神経学的事象	56	14.5%	79	22.2%	0.0081	79	20.8%	110	31.9%	0.0008
全脳卒中	19	4.9%	22	6.2%	0.4576	33	8.8%	42	12.6%	0.1045
重度脳卒中	15	3.9%	11	3.1%	0.5518	22	5.8%	23	7.0%	0.5890
軽度脳卒中	4	1.0%	12	3.4%	0.0286	11	3.0%	20	6.0%	0.0458
TIA	3	0.8%	1	0.3%	0.3576	6	1.6%	5	1.6%	0.9285
脳症	36	9.4%	61	17.2%	0.0018	49	13.0%	69	19.7%	0.0097
無症候性脳梗塞	0	0.0%	0	0.0%	NA	0	0.0%	0	0.0%	NA
頭蓋内出血	0	0.0%	0	0.0%	NA	3	0.9%	2	0.7%	0.7809
全死因死亡又は重度脳卒中	23	5.9%	24	6.7%	0.6769	63	16.3%	79	22.5%	0.0312
出血	150	38.5%	--	--	NA	160	41.2%	--	--	NA
生命を脅かす又は障害を来す出血	48	12.3%	--	--	NA	59	15.3%	--	--	NA
重度出血	106	27.3%	--	--	NA	110	28.4%	--	--	NA
主要血管合併症	23	5.9%	6	1.7%	0.0029	24	6.2%	7	2.0%	0.0041
急性腎不全	23	6.0%	54	15.1%	<0.0001	23	6.0%	54	15.1%	<0.0001
心筋梗塞	3	0.8%	3	0.8%	0.9171	7	1.9%	5	1.5%	0.7027
心穿孔	5	1.3%	0	0.0%	0.0318	5	1.3%	0	0.0%	0.0318
心原性ショック	9	2.3%	11	3.1%	0.5132	9	2.3%	11	3.1%	0.5132
心タンポナーデ	6	1.5%	4	1.1%	0.6174	7	1.8%	5	1.4%	0.6704
弁心内膜炎	0	0.0%	0	0.0%	NA	2	0.6%	4	1.4%	0.3012

弁血栓症	0	0.0%	0	0.0%	NA	0	0.0%	0	0.0%	NA
弁塞栓/機器の移動	0	0.0%	0	0.0%	NA	0	0.0%	0	0.0%	NA
MACCE	31	7.9%	37	10.4%	0.2790	80	20.6%	96	27.3%	0.0322
MAE	200	51.3%	--	--	NA	229	58.8%	--	--	NA
大動脈弁に関連する入院	15	3.9%	18	5.2%	0.4270	59	16.1%	43	13.5%	0.3012
永久ペースメーカーの植込み (新定義) ¹	76	25.7%	24	8.6%	<0.0001	84	28.6%	36	13.5%	<0.0001
永久ペースメーカーの植込み ²	76	19.8%	25	7.1%	<0.0001	85	22.3%	38	11.3%	<0.0001

¹ ベースライン時にペースメーカー又は ICD を使用していた被験者は含まれていない (母数: 本品群 299 例、AVR 群 281 例)。

² ベースライン時にペースメーカー又は ICD を使用していた被験者も含まれている。(母数: 本品群 390 例、AVR 群 357 例)

³ 参考値であるログランク検定結果のノミナル P 値のため、TAVR 治療群と SAVR 治療群間の有害事象発生率の統計学的有意差を結論付けるものではない。

大動脈弁口逆流の発生傾向に両群間に大きな差は認められなかったが、大動脈弁周囲逆流については本品群の方が AVR 群と比較して高い比率で認められた (表 10)。

表 10. 大動脈弁逆流の発生率

逆流 % (n/N)	大動脈弁口逆流		大動脈弁周囲逆流	
	本品群 N=389	AVR 群 N=353	本品群 N=389	AVR 群 N=353
1 ヶ月 評価件数	365	318	365	318
なし	72.2% (257/356)	71.8% (219/305)	16.9% (60/356)	85.7% (263/307)
ごくわずか	23.0% (82/356)	19.3% (59/305)	38.5% (137/356)	10.1% (31/307)
軽度	4.2% (15/356)	8.5% (26/305)	35.7% (127/356)	3.3% (10/307)
中等度	0.6% (2/356)	0.3% (1/305)	7.3% (26/356)	1.0% (3/307)
重度	0.0% (0/356)	0.0% (0/305)	1.7% (6/356)	0.0% (0/307)
6 ヶ月 評価件数	323	257	323	257
なし	75.4% (239/317)	65.9% (164/249)	29.4% (93/316)	85.6% (214/250)
ごくわずか	19.2% (61/317)	25.3% (63/249)	32.6% (103/316)	10.0% (25/250)
軽度	4.4% (14/317)	8.0% (20/249)	28.2% (89/316)	4.0% (10/250)
中等度	0.6% (2/317)	0.8% (2/249)	9.2% (29/316)	0.4% (1/250)
重度	0.3% (1/317)	0.0% (0/249)	0.6% (2/316)	0.0% (0/250)
12 ヶ月 評価件数	299	229	299	229
なし	77.9% (229/294)	77.8% (172/221)	38.3% (113/295)	86.0% (190/221)
ごくわずか	16.3% (48/294)	16.3% (36/221)	29.8% (88/295)	9.0% (20/221)
軽度	5.8% (17/294)	5.0% (11/221)	25.8% (76/295)	4.5% (10/221)
中等度	0.0% (0/294)	0.5% (1/221)	5.8% (17/295)	0.5% (1/221)
重度	0.0% (0/294)	0.5% (1/221)	0.3% (1/295)	0.0% (0/221)

(3) US ピボタル Extreme Risk 臨床試験 (ER 試験、20 年 月 日～20 年 月 日、添付資料チ-1-13)

ER 試験は、AVR を必要とする症候性の重度 AS を有するが、手術による死亡率又は不可逆性の重篤な合併症のリスクが術後 30 日時点で 50%以上と予測される患者を対象として米国にて実施された多施設共同非無作為化単群試験である。IF アクセス群が 500 例、IF アクセスが不適格と判断された非大腿/腸骨 (Non-Iliofemoral。以下「NIF」という。) アクセス

群 156 例、合計 656 例が登録された。結果として、IF アクセス群では 17 例（術前死亡 4 例、被験者の同意撤回 3 例、医師の判断による手術中止 4 例、IF アクセス群から NIF アクセス群への移行 6 例）を除き、NIF アクセス群から IF アクセス群への移行 6 例を加えた計 489 例、NIF アクセス群では 12 例（被験者の同意撤回 3 名、医師の判断による中止 3 名、NIF アクセス群から IF アクセス群への移行 6 例）を除き、IF アクセス群から NIF アクセス群への移行 6 例を加えた計 150 例（SC アクセス群 70 例、DA アクセス群 80 例）に本品の留置術が試みられ、これが Attempted Implant 集団として本品の有効性と安全性の解析対象とされた。

主要評価項目は「12 ヶ月時における全死因死亡又は重度脳卒中」と設定し、IF 群を主要解析対象とした達成目標は、既報論文 7 報^{[5]-[11]}及び米国で先行開発されていた TAVI デバイス Edwards SAPIEN 弁の米国臨床試験 PARTNER-US Cohort-B 試験の対照群（内科的治療）の成績を参考に 43.0%を有意に下回ることとされた^[12]。

Attempted Implant 集団の主な患者背景は、表 11 のとおりであった。

表11. Attempted Implant集団の主な患者背景

	IF (N=489)	NIF (N=150)
年齢（歳）	83.2±8.7	81.3±7.4
体表面積(m ²)	1.8±0.3	1.8±0.2
性別（男性）	47.9% (234/489)	45.3% (68/150)
NYHA心機能分類		
I	0.0% (0/489)	0.0% (0/150)
II	8.2% (40/489)	8.0% (12/150)
III	64.0% (313/489)	65.3% (98/150)
IV	27.8% (136/489)	26.7% (40/150)
STSスコア（%）	10.3±5.5	10.7±5.7
Logistic EuroScore（%）	22.6±17.1	22.9±15.9
糖尿病	41.5% (203/489)	34.0% (51/150)
脳卒中の既往	13.7% (67/488)	14.1% (21/149)
心筋梗塞の既往	30.9% (151/489)	32.7% (49/150)

IF アクセス群において、主要評価項目である「12 ヶ月時の全死因死亡又は重度脳卒中の発生率」は 26%、両側 95%の信頼区間の上限値は 29.9%となり、事前に設定された達成目標（43.0%）を有意に下回ることが示された。副次評価項目である「手技に関連する成功^k」は 77.6%（370/477）、「機器に関連する成功^l」は 84.6%（397/469）であった。

臨床事象判定委員会により判定された有害事象は表 12 のとおりであった。手技に関連する有害事象は 510 件 269 例（55.0%）に発生した。治験機器に関連した有害事象の内訳は、

^k 定義は国内臨床試験に同じ

^l 定義は国内臨床試験に同じ

TAV 関連 174 件 105 例 (21.5%)、DCS 関連 73 件 57 例 (11.7%) であった。

一方、サブ解析対象とされた NIF サクセス群における主要評価項目「12 ヶ月時の全死因死亡又は重度脳卒中の発生率」の K-M 事象発生率は 39.3% (95%信頼区間の上限値 47.2%) となり、IF 群よりも高い傾向が示された。有害事象（臨床事象判定委員会による判定）についても、術後 30 日時点及び術後 12 ヶ月時点の双方で、IF と比べて発生率が高い傾向が示された（表 12）。

表 12. 臨床事象判定委員会により判定された有害事象

有害事象 (K-M 事象発生率)	IF (N=489)		NIF (N=150)	
	0～30 日	0～12 ヶ月	0～30 日	0～12 ヶ月
全死因死亡又は重度脳卒中	9.8%	26.0%	15.3%	39.4%
全死因死亡	8.4%	24.3%	11.3%	36.0%
心血管死	8.4%	18.3%	11.3%	28.8%
弁に関連する死亡	2.5%	5.1%	2.8%	5.4%
非心血管死	0.0%	7.4%	0.0%	10.2%
再インターベンション	1.1%	1.8%	0.0%	1.0%
外科的	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
経皮的	1.1%	1.8%	0.0%	1.0%
全脳卒中	4.0%	7.0%	8.8%	13.0%
重度脳卒中	2.3%	4.3%	7.5%	9.1%
軽度脳卒中	1.9%	3.2%	2.1%	4.7%
出血性合併症				
生命を脅かす又は障害を来す出血	12.7%	17.6%	24.2%	29.4%
重大な出血	24.9%	28.5%	37.1%	41.9%
主要血管合併症	8.2%	8.4%	8.7%	9.5%
心筋梗塞	1.2%	2.0%	2.1%	2.1%
MACCE	12.3%	29.2%	17.3%	41.4%
MAE	53.8%	62.8%	69.3%	80.0%
永久ペースメーカ植込み ¹	29.4%	34.9%	22.0%	28.8%
永久ペースメーカ植込み ²	21.6%	26.2%	16.4%	21.5%

¹ ペースライン時にペースメーカ又は ICD を使用していた被験者は含まない。(母数：IF 362 例、NIF 112 例)

² ペースライン時にペースメーカ又は ICD を使用していた被験者を含む。(母数：IF 489 例、NIF 150 例)

IF 群における大動脈弁口逆流と大動脈弁周囲逆流の発生率は表 13 の通りであった。

表 13. IF 群における大動脈弁逆流の発生率

逆流 % (n/N)	弁口逆流 (N=486)	弁周囲逆流 (N=486)
1 ヶ月 評価件数	431	431
なし	64.7% (266/411)	15.5% (64/412)
ごくわずか	26.0% (107/411)	31.6% (130/412)
軽度	7.8% (32/411)	41.5% (171/412)
中等度	1.5% (6/411)	10.9% (45/412)
重度	0.0% (0/411)	0.5% (2/412)

6 ヶ月 評価件数		375	375
なし		72.7% (263/362)	24.5% (89/364)
ごくわずか		20.4% (74/362)	34.1% (124/364)
軽度		6.4% (23/362)	33.0% (120/364)
中等度		0.6% (2/362)	8.5% (31/364)
重度		0.0% (0/362)	0.0% (0/364)
12 ヶ月 評価件数		335	335
なし		73.2% (238/325)	29.1% (95/327)
ごくわずか		19.7% (64/325)	37.6% (123/327)
軽度		7.1% (23/325)	29.1% (95/327)
中等度		0.0% (0/325)	4.3% (14/327)
重度		0.0% (0/325)	0.0% (0/327)

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、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、HR 試験を手術ハイリスク症例における AVR 群に比した本品の非劣性を示す主要な資料、ER 試験を手術不能例における薬物治療に比した本品の有効性及び安全性を示す主要な資料、国内臨床試験を国内医療適合性について確認する資料として評価を行い、次の論点を中心に審査を行った。

(1) 米国臨床試験について

総合機構は、HR 試験のデザインは、国内既承認品「サピエン XT (SAPIEN の改良モデル、承認番号：22500BZX00270)」の承認時に提出された PARTNER-US 試験と主要評価項目や非劣性マージンも含め同一であり、対照群及び評価項目の選定は妥当と考える。また、ER 試験は、HR 試験の主要評価項目に重度脳卒中が加えられているものの、脳卒中は既存療法である内科的治療には想定されない TAVI 治療特有の重篤な合併症であることから、達成目標の設定根拠も含め ER 試験のデザインについても妥当と考える。

1) 有効性と安全性について

① 手術ハイリスク症例における外科手術に対する有効性及び安全性

HR 試験では、主要評価項目である「手技後 12 ヶ月の全死因死亡率」は、AVR 群 19.1%、本品群 14.2% ($p < 0.0001$) であり、本品群が AVR 群に非劣性であることが検証された。安全性に関しても、MACCE の発生率は本品群が有意に低かった ($p = 0.0322$)。しかしながら、弁関連死亡 ($p = 0.0209$)、主要血管合併症 ($p = 0.0041$)、人工弁機能障害 ($p < 0.0001$)、植込み型心臓ペースメーカー新規留置 ($p = 0.0015$) については、本品群の発生率が有意に高いことが示された。植込み型心臓ペースメーカー新規留置や人工弁機能障害（大動脈弁逆流や弁周囲逆流等）など患者の QOL や長期成績に影響を及ぼすことが懸念される評価項目^{[13],[14]}で本品群の発生率が AVR 群よりも有意に高いことも示されている。これらのことを踏まえると、本品を用いた治療の有用性については、長期成績を含めた検討が必要であり、現時点で提

出された臨床試験成績からは、長期成績が確立している AVR と同等の有用性は本品には示されていないと考える。

② 手術不能症例における内科的治療に対する有効性及び安全性

ER 試験の対象となった外科手術不適合患者の既存療法である内科的治療の成績は、PARTNER-US Cohort-B 試験の成績に依れば、1 年後の死亡回避率は 49.8%と予後不良である。本品 (IF アクセス) 群の術後 1 年時の死亡回避率は 75.7%であり、重度脳卒中の発生率も加味した主要評価項目でも本品群は達成基準を大幅に上回る良好な成績を示している。本品を用いた治療は、植込み型心臓ペースメーカーの新規留置や血管合併症などが一定頻度で生じるリスクは避けられないものの、他に有効な治療法がないこれら重篤な患者にとっては、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。

③ Valve in Valve 手技について

留置時の本品の配置不良や大動脈弁閉鎖不全 (弁逆流) の対応として、大動脈弁輪に 2 個の本品を重ねるように植え込む Valve in Valve 手技が、ER 試験で 2.1% (13/634)、HR 試験で 3.6% (14/389) 実施された。国内臨床試験では実施されなかった。本品を用いた Valve in Valve の有効性及び安全性について、申請者は以下のように説明した。

速やかに弁機能を改善することが必要な場合は Valve in Valve が考慮される場合があるが、米国臨床試験成績及び国内臨床試験成績からは、Valve in Valve が行われた症例が非常に少ないため、本品を用いた Valve in Valve の有効性及び安全性については確認されていない。ただし、本品留置後の弁塞栓など、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、緊急措置として Valve in Valve を施行することは臨床上に許容できると考え、本品を用いた Valve in Valve 手技の有効性及び安全性については十分な評価が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。

総合機構は、申請者の説明の通り、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、本品の対象患者は外科手術が困難な患者であり、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っては、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、申請者の対応は妥当と判断した。

2) バルーンカテーテル後拡張について

本品は自己拡張型ステントであるものの、本品の配置不良やフレーム拡張不良による弁機能 (弁逆流など) を改善するために、留置術中にバルーンカテーテルによる後拡張が、国内臨床試験で 14.8% (8/54)、ER 試験 19.1% (121/634)、HR 試験 20.3% (79/389) で実施された。留置後の本品に対するバルーンカテーテル後拡張は、TAV の損傷やこれに伴う弁機能低下、手技関連の合併症の要因となる懸念がある。非臨床試験により後拡張が TAV の

変形や弁機能の劣化の要因とならないことは示されているが、バルーンカテーテル後拡張の有効性（AR の制御など）と安全性については、臨床試験成績で確認する必要があるため、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

主に AR を伴う弁機能の改善及び転帰不良のリスクの低減を目的として、TAV 留置後にバルーンカテーテルによる後拡張が施行される。国内臨床試験及び米国臨床試験（ER 試験、HR 試験）における TAV 留置直後の中等度以上の AR 発生率は、後拡張非施行群ではいずれの試験でも 6.5% 以下であるのに対し、後拡張実施群は 59.8~75.0% と顕著に高かったが、後拡張により 68.3%（86/126）の大動脈弁逆流が 1 段階以上軽減された（表 14）。後拡張施行群で手技後の大動脈弁周囲逆流が軽度以下と評価された被験者の割合は、1 ヶ月時で 81.8%（148/181）、1 年時では 88.1%（126/143）であった。一方、後拡張後において、重度の大動脈弁口逆流は認められておらず、中等度の大動脈弁口逆流の発生率も 1 ヶ月時で 2.2%（4/181）、1 年時では 0.0%（0/142）と低いことから、後拡張により TAV の弁尖機能が損なわれないことが示唆されている。

安全性については、全死因死亡及び重度脳卒中をはじめとする有害事象の発生率（術後 0~30 日及び 0~12 ヶ月時まで）は、後拡張施行群と後拡張非施行群とで類似していた。また、EOA や NYHA 心機能分類など本品の有効性に関連する臨床転帰も、後拡張施行群と非施行群は同程度に改善した。したがって、本品の弁機能を改善するためにバルーンカテーテル後拡張の施行は有効であり、被験者の安全性又は臨床転帰に悪影響を及ぼさないことが示唆されている。

表 14. 後拡張を実施した群の AR の変化

	国内臨床試験		米国 ER		米国 HR	
	留置直後	後拡張後	留置直後	後拡張後	留置直後	後拡張後
AR	100.0% (8/8)	87.5% (7/8)	96.6% (113/117)	87.7% (100/114)	94.6% (70/74)	94.8% (73/77)
なし	0.0% (0/8)	12.5% (1/8)	3.4% (4/117)	12.3% (14/114)	5.4% (4/74)	5.2% (4/77)
軽微	25.0% (2/8)	50.0% (4/8)	36.8% (43/117)	63.2% (72/114)	27.0% (20/74)	70.1% (54/77)
中等度	75.0% (6/8)	37.5% (3/8)	53.8% (63/117)	23.7% (27/114)	52.7% (39/74)	23.4% (18/77)
重度	0.0% (0/8)	0.0% (0/8)	6.0% (7/117)	0.9% (1/114)	14.9% (11/74)	1.3% (1/77)

総合機構は、バルーンカテーテル後拡張については次のように考える。

申請者は、本品のフレームが自己拡張機能を有していることから、通常の使用条件下ではフレームを密着させるための追加操作は必要無いが、留置部位の過度の石灰化などにより本品の弁機能やシーリングが損なわれる場合には後拡張を行うことができるとしている。本品の臨床試験成績でも、バルーンカテーテル後拡張は主に TAV 留置直後の中等度以上の

AR を低減する目的に実施されている。従来の AVR でも中等度以上の AR の残存は、臨床上問題とされており、中等度以上の AR に対して後拡張を実施する意義はあると考える。一方、中等度未満の AR であっても、TAVI 治療に特有の弁周囲逆流は患者の予後に悪影響を及ぼす可能性が報告されており、後拡張により臨床上問題となる有害事象も発生していないことを踏まえると、留置直後の弁機能や留置部位とのシーリングの状況に応じて、バルーンカテーテル後拡張を施行する必要性はあると考える。また、後拡張を安全に実施するために、後拡張に使用するバルーン径が患者の大動脈弁輪径を超えないことを添付文書で注意喚起した申請者の対応もリスク低減化措置として適切と考える。

本品に併用される後拡張用バルーンカテーテル「弁拡張カテーテル Z-MED II (株式会社トライテック)」については、本品に関する物理的・化学的特性試験のうち「植込み後バルーン拡張径の特性試験」、「植込み後バルーン拡張における性能特性試験」により、本品の後拡張用バルーンカテーテルとしての適合性も検証されている。本品留置直後に、必要に応じてバルーンカテーテル後拡張を施行することについては、特段の問題はないと考えるが、臨床試験においては症例数も限られていることから、使用成績調査において情報を収集し、必要に応じてリスク低減措置につなげる必要があると判断した。

3) 鎖骨下動脈アクセス法と直接大動脈アクセス法について

アクセス毎の臨床試験成績を表 15 に示した。

表 15. 各アクセスにおける臨床成績の概要

		HR 試験			ER 試験		
		IF N=323	SC N=13	DA N=53	IF N=489	SC N=70	DA N=80
全死因死亡又は重度脳卒中	0-30 日	5.9%	0.0%	7.5%	9.8%	14.3%	16.2%
	0-12 ヶ月	15.6%	15.4%	21.0%	26.0%	37.2%	41.2%
MACCE	0-30 日	8.0%	0.0%	9.4%	12.3%	14.3%	20.0%
	0-12 ヶ月	20.2%	15.4%	24.8%	29.2%	40.1%	42.5%
全脳卒中	0-30 日	5.0%	0.0%	5.7%	4.0%	8.6%	9.1%
	0-12 ヶ月	9.0%	0.0%	9.7%	7.0%	13.9%	12.2%
出血性合併症（重篤）	0-30 日	9.9%	23.1%	24.5%	12.7%	10.2%	36.4%
	0-12 ヶ月	13.2%	23.1%	26.6%	17.6%	19.6%	37.8%
出血性合併症（重大）	0-30 日	23.6%	23.1%	51.5%	24.9%	39.2%	35.3%
	0-12 ヶ月	25.0%	23.1%	51.5%	28.5%	41.4%	42.7%
主要血管合併症	0-30 日	6.5%	15.4%	0.0%	8.2%	14.3%	3.8%
	0-12 ヶ月	6.8%	15.4%	0.0%	8.4%	14.3%	5.4%
機器に関連する成功		86.9%	92.3%	85.7%	84.6%	84.8%	92.0%
手技に関連する成功		81.5%	92.3%	80.0%	77.6%	77.3%	77.6%

HR 試験では、IF アクセスが出来ない患者も全症例数の 30% を上限として組み入れられ、NIF アクセス集団における本品群と AVR 群の成績を比較、解析できる試験デザインとされている。その結果、本品群の 12 ヶ月後の全死因死亡率は、NIF アクセスでも AVR に対し非

劣性（本品群 18.12%、AVR 群 27.26%）であることが示唆された。ER 試験の NIF アクセスについては、主要解析から除外する試験デザインであったため、達成基準は設定されていないが、12 ヶ月の全死因死亡又は重度脳卒中の発生率は 39.4%であった。表 15 のとおり、HR 及び ER 試験いずれの試験においても、IF アクセスに比べ NIF アクセスの方が、重篤な有害事象の発生リスクが高い傾向が認められた。申請者はこの要因について次のように説明した。

本臨床試験では、IF アクセスが適さず、SC アクセス又は DA アクセスが可能であった被験者が NIF 群として登録された。NIF アクセスに登録された患者は、IF 群と比較して、末梢血管疾患や慢性肺疾患を有する患者が多かった。末梢血管疾患は、死亡率の予測因子であることが知られており^[15]、慢性肺疾患についても、TAVI 及び AVR 後の生存率の悪化に関連することが報告されている^{[16]-[18]}。一方、SAPIEN 臨床試験では、IF アクセスに適さない被験者は、PARTNER-US Cohort B の機器治療群と内科的治療群の療法から除外されている。したがって、ER 試験の達成目標の参考とされた PARTNER-US Cohort B の内科的治療群で観察された全死因死亡又は重度脳卒中の発生率 50.3%（95%信頼区間下限値 43.0%）は、IF アクセスには適さない患者は含まれていない。ER 試験の NIF 群の 12 ヶ月の全死因死亡又は重度脳卒中の 95%信頼区間の上限値は 47.2%であり、PARTNER-US Cohort B の内科的治療群での全死因死亡又は重度脳卒中の発生率より低い値であった。また、本品の NIF 群と PARTNER-US Cohort B の内科的治療群の 2 年時の全死因死亡又は重度脳卒中の発生率は、それぞれ 49.8%（95%信頼区間上限値 58.0%）、68.0%^[19]であったことから、本品の NIF 治療群の成績は内科的治療群の成績を上回る可能性が示唆される。

総合機構は、各アクセスの手技に関連する成功率に差が認められないことから、急性期の成績は各アクセス群では同等であると考ええる。また、申請者が説明するように PARTNER-US Cohort B の内科的治療群の成績に対し、非劣性は示されていないものの、合併症発生リスクが高いと推測される患者が登録された NIF 群の術後 6 ヶ月及び 2 年後の全死因死亡又は重度脳卒中の発生率は、PARTNER-US Cohort B の内科的治療群と比較して低い傾向が認められることから、これらの患者に対して本品による介入治療の意義はあると考える。さらに、本品の対象患者のアクセスルートは複雑かつ多様で有り、患者の解剖学的特徴に応じた選択肢を提供することは臨床的に意義があると考ええる。

しかしながら、ER 試験に相当するリスクが非常に高い患者においては、NIF アクセスの方が重篤な有害事象の発生リスクが高い傾向が認められ、アクセス法ごとの成績については、内科治療の継続も踏まえて本品の適用を判断する上で重要な知見となり得ることから、本臨床試験成績を添付文書において情報提供を行い、注意喚起を行う必要があると判断した。

(2) 国内医療適合性について

国内臨床試験で主要評価項目を達成した患者の割合は 91.7%であり、国内の対象患者においても本品により AS の解消と臨床症状の改善が得られることが示唆された。また、本品の有効性と安全性を評価する上で重要な死亡回避率や重篤な有害事象の発生率についても、表 16 のように、国内臨床試験と米国試験の成績に有意な差は認められていないことから、本邦でも米国試験成績と同様の本品の治療成績が期待できると考える。また、手技成功の指標となる「機器に関する成功率」及び「手技に関する成功率」は、国内臨床試験でそれぞれ 90.6% (48/53 例) と 81.5% (44/54 例) と米国試験成績と同等であったことから、国内臨床試験時に実施されたトレーニング等を実施することで、本品を用いた新規性の高い治療手技も海外に劣らない成績で導入可能と判断した。

表16. 有害事象（0～12ヵ月）の日米比較－IFアクセス群 AT集団

有害事象	国内 (N=44)	米国ER (N=489)	p値 ³	米国HR (N=323)	p値 ³
	K-M 事象発生率	K-M 事象発生率		K-M 事象発生率	
全死因死亡又は重度脳卒中	18.8%	26.0%	0.3773	15.6%	0.6917
全死因死亡	16.7%	24.3%	0.3280	13.4%	0.6803
心血管死	6.9%	18.3%	0.0491	10.1%	0.5856
弁に関連する死亡	2.3%	5.1%	0.4178	5.7%	0.3308
非心血管死	10.5%	7.4%	0.6440	3.7%	0.3073
全脳卒中	9.4%	7.0%	0.7033	9.0%	0.9453
重度脳卒中	4.7%	4.3%	0.9245	5.8%	0.8269
軽度脳卒中	4.7%	3.2%	0.7493	3.3%	0.7652
出血性合併症					
生命を脅かす又は障害を来す出血	18.8%	17.6%	0.8942	13.2%	0.5320
重度出血	23.0%	28.5%	0.5415	25.0%	0.8268
主要血管合併症	11.4%	8.4%	0.6748	6.8%	0.5201
心筋梗塞	4.5%	2.0%	0.5848	2.3%	0.6335
MACCE	25.6%	29.2%	0.6923	20.2%	0.5552
MAE	57.2%	62.8%	0.5629	54.8%	0.8063
永久ペースメーカーの新規植込み ¹	30.8%	34.9%	0.7267	29.1%	0.8933
永久ペースメーカーの新規植込み ²	28.5%	26.2%	0.8221	22.4%	0.5599

¹ ペースライン時にペースメーカー又はICDを使用していた被験者は含まない（母数：国内41例、ER362例、HR244例）

² ペースライン時にペースメーカー又はICDを使用していた被験者を含む（母数：国内44例、ER489例、HR323例）

³ 2項比率の検定

(3) 本品の臨床的位置づけについて

総合機構は、(1) 1) ①－②で上述したように、本品を用いた治療には長期成績も確立した 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る。したがって、本品の臨床的位置づけは、国内既承認品のサピエン XT と同様に、AVR が施行できないとハートチームにより判断された患者を対象とした治療デバイスとして位置づけることが妥当と判断した。

さらに TAVI デバイスとしての本品の位置づけを確認するために、国内唯一の既承認品で

あるサピエン XT との臨床試験成績の比較を行った（表 17）。サピエン XT の臨床試験成績には、その承認審査時にも提出された米国臨床試験「PARTNER-US Cohort-A」に関する文献報告の成績が用いられた^{[20], [21]}。

表 17. 本品と SAPIEN の比較（HR 試験 vs PARTNER-US Cohort-A）

有害事象	1 ヶ月		12 ヶ月	
	本品 HR 試験 (N=390)	SAPIEN Cohort-A (N=348)	本品 HR 試験 (N=390)	SAPIEN Cohort-A (N=348)
全死因死亡又は重度脳卒中	5.9%	6.9%	16.3%	26.5%
全死因死亡	3.3%	3.4%	14.2%	24.2%
心血管死	3.1%	3.2%	10.4%	14.3%
全脳卒中	4.9%	-	8.8%	-
重度脳卒中	3.9%	3.8%	5.8%	5.1%
TIA	0.8%	-	1.6%	-
心筋梗塞	0.8%	0.0%	1.9%	0.4%
主要血管合併症	5.9%	11.0%	6.2%	11.3%
重度出血 ^a	27.3%	9.3%	28.4%	14.7%
生命を脅かす又は障害を来す出血	12.3%	-	15.3%	-
大動脈弁逆流（中等度/重度 ^b ）	10%	12.2%	7.1%	6.8%
永久ペースメーカーの植込み ^c	19.8%	3.8%	22.3%	5.7%
大動脈弁に関連する入院	3.9%	4.4%	16.1%	18.2%

a HR 試験 (VARIC I の定義) と SAPIEN Cohort-A 試験は定義が異なる。

b コホート A 群では大動脈弁周囲逆流を示す。

c ベースライン時にペースメーカー又は ICD を使用していた被験者も集計に含まれている。

本品とサピエン XT を直接比較する無作為化臨床試験は実施されておらず、両者の有効性及び安全性を正確に比較することは困難と考えるが、「全死因死亡又は重度脳卒中」、「全死因死亡」又は「心血管死」の発生率において、本品の方が低い傾向が示唆されている。しかしながら、PARTNER-US Cohort-A 試験は、HR 試験よりも外科介入リスクのより高い患者を対象（STS スコア：Cohort-A 試験 11.8%，HR 試験 7.3%）としており、1 ヶ月時点での有害事象の発生率には大きな差が無いことを踏まえると、12 ヶ月時点での差分については、両試験の患者背景の違いが影響している可能性があると考えられる。総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、本品には、サピエン XT と臨床上同程度の治療成績が期待できると判断した。ただし、植込み型心臓ペースメーカー留置率については、PARTNER-US 試験に比べ、外科介入リスクの低かった HR 試験の本品群の方が高く（本品 22.3%、SAPIEN 5.7%）、HR 試験の対照群に比べても有意に高いことが示されていることから、本品はサピエン XT よりも植込み型心臓ペースメーカー留置のリスクが高い懸念があると考えた。

申請者は、本品による伝導系障害及び植込み型心臓ペースメーカー留置のリスクについて以下のように説明した。

サピエン XT と比較して本品が高い植込み型心臓ペースメーカ留置率を示す原因として、本品のフレームが大動脈弁輪下側の刺激伝導系左脚に隣接する位置に留置されることが原因と考えている。本品留置後の伝導障害は、本弁が心室側に深く留置された際に自己拡張型フレームが左脚を圧迫することによって左脚ブロックとなることに起因する可能性が高いと考えられたため、本弁の植込み位置をフレームが弁輪の 4～6mm 下の位置に留置することを推奨するリスク低減化措置を施している。実際に EU で実施されている市販後臨床試験 CoreValve ADVANCE II 試験において、本品の留置位置を調整（弁輪面より 6mm 以内）することで、13.3%程度まで植込み型心臓ペースメーカ留置リスクを低減できることが示唆されている。本品に伴う植込み型心臓ペースメーカ留置発生率は本品のデメリットであると認識している一方、自己拡張ステントである本品には、血行動態性能に優れていること^[22]（有効弁口面積が広く残存平均圧較差が低い傾向、表 18）、本品植込み時の重篤な手技合併症のリスクが低く（弁輪破裂^m、冠動脈閉塞ⁿ）、ラピッドペーシングが不要であること（前拡張時は必要）のメリットもあることから、本品には、植込み型心臓ペースメーカ留置リスクを上回るベネフィットがあると考えている。

表 18. 血行動態性能の比較

有害事象	12 カ月		
	CoreValve Japan 26/29 mm (N=55)	SAPIEN XT PREVAIL JAPAN	
		経大腿 (N=37)	経心尖 (N=27)
EOA (cm ²)	1.7±0.4	1.47±0.25	1.37±0.29
平均圧較差 (mmHg)	9.4±3.0	11.3±5.2	12.6±3.4

総合機構は、申請者が説明した血行動態に優れる等のメリットがあることは理解できるものの、このメリットが本来の治療目的である臨床予後の改善に繋がるエビデンスは現時点では確認できていない。一方で、バルーン拡張式のサピエン XT は、留置原理上、石灰化や変性により脆弱化した自己弁輪を規定径まで拡張することが必須となるため、バルーン拡張時の弁輪解離や穿孔といった術中死亡に繋がる可能性の高い重篤な不具合のリスクが

^m SAPIEN XT などのバルーン拡張型デバイスは、稀ではあるものの致命的な処置合併症である弁輪破裂を、CoreValve などの自己拡張型デバイスよりも引き起こしやすいことが知られている (Chiam PT, Future Cardiol 2013;9:733-747)。Pasic ら (Pasic M, Circ Cardiovasc Interv 2012;5:00-00) の論文で、Edwards Sapien 弁の経心尖アプローチによる植込み 478 例のうち 6 例で大動脈弁輪破裂を報告し、そのうち 3 例では患者が死亡した。US ピボタル試験である ER 及び HR 試験では、1 件の弁輪破裂が報告された (0.1%、879 名中 1 名)。

ⁿ 冠動脈閉塞は、同様に重大な手技合併症である。Sapien 弁による冠動脈閉塞の発生率は、Canadian Compassionate Use 試験の成績では 1.1%であり (Rodés-Cabau J, J Am Coll Cardiol 2010;55:1080-90.)、PARTNER EU 試験では 1.4%であった (Lefèvre T, Eur Heart J 2011;32:148-57.)。また、CoreValve HR 試験では、390 名中 2 名 (0.5%) の被験者が冠動脈閉塞のために開胸術に移行し (Adams DH, N Engl J Med. 2014)、ER 試験では冠動脈閉塞を発症した被験者はいなかった (489 名中 0 名)。

避け難いという課題もある。自己拡張型ステントを採用する本品は、穏やかに弁輪拡張することができるため、弁輪解離（発生頻度は低い）などの急性期の致死的风险はサピエン XT よりも少ないことは期待できると考える。申請者が説明した本弁の植込み位置を工夫することにより、植込み型心臓ペースメーカ留置リスクを約 10%程度まで低減化できることが示唆されていることから、総合機構は本品には潜在的に植込み型心臓ペースメーカ留置リスクのあることの周知とそのリスクを低減するためのトレーニングの徹底を図った上で、本品を留置原理の異なる TAVI デバイスの新しい選択肢の 1 つとして国内導入する臨床的意義はあり、既存のサピエン XT と同じ臨床的位置づけのデバイスとして承認することは許容可能と、専門協議での議論を踏まえ判断した。なお、添付文書において、本品には植込み型心臓ペースメーカ留置リスクが高くなる可能性があることから、本品を使用するリスクとベネフィットのバランスを慎重に検討する旨を注意喚起することとした。加えて本品承認後、使用成績評価により、植込み型心臓ペースメーカ留置リスク等の解析を行い、必要に応じてリスク低減化措置を講じていく必要があると判断した。

したがって、本品の【使用目的、効能又は効果】については、下記の通り、既存のサピエン XT と同じとすることが適切と判断した。

【使用目的、効能又は効果】

本品は、経皮的に心臓弁留置に用いる自己拡張型の経皮的に大動脈生体弁（ブタ心臓膜弁）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（申請時：施行することが困難であり）、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。

（4）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。

欧州心臓病学会及び欧州心臓胸部外科手術協会（the European Society of Cardiology and European Association for Cardio-Thoracic Surgery（ESC/EACTS））のガイドライン^[23]では、「根拠が不十分であるが、経カテーテル大動脈弁植込み術後及び percutaneous edge-to-edge repair 後早期に低用量アスピリンとチエノピリジンの併用を使用し、その後、アスピリン又はチエノピリジンを単独で使用する。」と記載されている。また、米国心臓病学会及び米国心臓協会（the American College of Cardiology and American Heart Association（ACC/AHA））のガイドライン^[24]では、「長期間の低用量アスピリン療法の継続を伴う経カテーテル大動脈弁植込み術の手技後 6 ヶ月まで、低用量アスピリンとの併用による抗血小板療法を検討しても差し支えない。」と記載されている。

国内臨床試験における抗血小板療法の大半は、上述のガイドラインに基づいて実施されている。アスピリンとチクロピジン又はクロピドグレルの 2 剤併用抗血小板療法は、術後

30 日までで全症例の 90.2%で実施された。また、術後 6 ヶ月及び 12 ヶ月では、本 2 剤併用抗血小板療法はそれぞれ全症例の 70.2%及び 60.0%で実施された。国内臨床試験において、規定された抗血小板療法を実施していない症例もあったが、術後 12 ヶ月までに報告された重度脳卒中は 3 症例と非常に少なかった。また、弁血栓の事象も報告されなかった。生命を脅かす又は障害を来す出血性事象については、術後 30 日までで 8 事象/7 症例、6 ヶ月では 9 事象/8 症例、12 ヶ月では 10 事象/9 症例であった。また、重度出血性事象については、術後 30 日までで 12 事象/12 症例、6 ヶ月では 14 事象/13 症例、12 ヶ月では変化がないまま 14 事象/13 症例という同様の結果となった。

手技後のフォローアップ期間早期におけるこれらの有害事象の発現度が低いことから、ガイドラインが推奨する薬剤療法は安全でかつ効果的であったことが示される。また、関連学会によるガイドライン^[23]、^[24]では、TAVI 後の抗血小板療法は手技後 6 ヶ月を妥当な期間として検討しているが、医師が個々の患者の出血性合併症リスクに対する血栓塞栓症リスクについて慎重に考慮し、適切な抗血小板療法の継続期間を決定しなければならないと考え、添付文書にて注意喚起を行う。

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自己拡張型のステントフレームが用いられていることから、血栓性有害事象のリスクを低減する目的から一定の抗血小板療法が必要と考えるが、現時点において適切な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い、医師が個々の患者の出血性合併症リスクに対する血栓塞栓症リスクについて慎重に考慮し、適切な抗血小板療法の継続期間を決定するという申請者の見解は妥当と考える。なお、本品承認後、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

(5) 市販後の導入基準について

総合機構は、国内初の TAVI デバイスである「サピエン XT」の臨床使用開始（平成 25 年 10 月）からあまり期間が経過しておらず、国内で TAVI 治療が十分に確立・成熟しているとは言えない現状と考える。加えて、サピエン XT と異なる留置原理を採用した本品には、サピエン XT とは異なる手技や有害事象の特徴があり、これを十分に理解した上での適応判断が必要となることから、手技難易度やリスクが高い本品を用いた治療をより有効でより安全に国内導入するためには、サピエン XT の国内導入時と同様、①本品の適応可否について適切な判断ができ、外科困難症例に対して、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のみ行われる必要があること、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、が重要と考える。

申請者は、国内に本品を有効かつ安全に導入するために、表 19 の導入支援を計画し、当該基準の見直しについては、総合機構と相談しながら進めることとしている。

総合機構は、申請者の計画は、サピエン XT の内容と比べても同等であり、専門協議での議論を踏まえ、特段の問題はないと判断した。

表 19. 本品の市販後導入支援の概要

基準・要件
I. 施設要件 - 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。 - 大動脈弁置換術（大動脈基部置換術を含む）が年間 20 例以上あること。 - 冠動脈に関する血管内治療（PCI）が年間 200 例以上あること。 - 大動脈に対するステントグラフト治療（TEVAR または EVAR）が年間 10 例以上あること。 - 経食道心エコー検査が年間 200 例以上行われていること。
II. 実施医基準（ハートチーム要件） - 心臓血管外科専門医が 3 名以上在籍すること。 - 循環器専門医が 3 名以上在籍すること。 - 日本心血管インターベンション治療学会専門医が 1 名以上在籍すること。 - 実際の手技に当たっては、循環器専門医と心臓血管外科専門医がそれぞれ 1 名以上参加すること。 - 上記基準のメンバーを含めたハートチームが、手術適応から手技および術前術中術後管理にわたりバランスよく機能していること。
III. プロクター資格基準 - 日本心血管インターベンション治療学会認定医、あるいは、日本心臓血管外科専門医認定医であること。 - 第一術者として本手技を実施していること。特に、以下の観点が考慮される： ✓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。 ✓スティフワイヤを安全に使用する技術を有すること。 ✓ペーシングを安全に行う技術を有すること。 ✓生体弁留置時に参考となる最適な透視画像を理解していること。 ✓生体弁を最適な位置に留置する技術を有し、その留置部位を理解していること。 ✓術中、術後に起こりうる合併症および不測の事態への対応に関する深い知識とその対処法を理解していること。 - 最低 30 例以上の経験症例を必要とし、最終的に Medtronic 社の認定をもって、指導医として認定されること。 - 成功症例数を最低 30 例以上有すること。 - Medtronic 社が推奨するインプラントガイドライン及びベストプラクティスを理解し、安全に本手技を指導、監督できること。 - 本手技に関する深い知識とそれを伝える優れたコミュニケーションスキルを有すること。
IV. 実施施設の独り立ち基準 - 解剖学的測定に造影 CT を主要測定法として使用している。 - 推奨するサイジング手順や弁輪のサイズを計算するための外周測定を行い、最適又は境界線上の患者

集団においても、正確にサイズ測定することができる。 • 本品のサイズ選択時に、メドトロニック患者評価マトリックスを使用している。 • ハートチーム内で、術前の薬物治療方法や緊急対応を含め、明確な役割と責務が確立している。 • すべての症例において、術前の症例計画のカンファレンスが行われている。 • 病院内プロトコールに従い、血管アクセス手技（経皮的及び外科的）が安全で効果的に実施されている。 • 造影剤を使用し様々な血管造影角度で患者弁輪が水平になるような視野を特定できる。 ✓同一平面上の視野：同一視野平面上の3つの弁尖の確認 ✓同軸線上の視野：DCSのX線不透過マークが一直線に見える視野の確保 • 推奨されている適切な前拡張バルーンを使用できる。 • ピッグテールカテーテルの先端を無冠尖へ留置できる。 • 本品の安定した留置のために大動脈大彎側にDCSを沿わすことができる。 • 本品の留置のためにDCSと弁輪が同軸平面上となる様に操作することができる。 ✓DCSとガイドワイヤのテンションを調整する事によりDCSと弁輪が同軸平面になる様にする。TAVが弁輪と同軸平面上で一致しているかを確認する。 • ガイドワイヤ先端を適切な形状にして、本品の安定した留置ができる。 • 左室への植込み深さは、TAVの流入側のフレーム端が弁輪から左室内へ4～6mmの深さを目標としている。 • TAV留置は、最終留置目的部位より展開を始めている。 • 大動脈弁逆流、高血圧、あるいは大きな血管、弁輪を有する患者の場合は、留置中にコントロールペーシング（通常、90-130 bpm）を行う事を検討している。 • 本品の留置は、初期の1/3開放時までゆっくりリリース（開放）し、TAVのフレームが弁輪に接触するまでは必要に応じて留置位置を調整している。 • 初期の1/3開放時には、TAVが動脈側へ僅かにショートニングする事を考慮している。 • TAVをリリースする前にガイドワイヤを左室内の真ん中まで引く事によりテンション（心尖部へのテンション）を開放し、カテーテルを少し押すことで調整をしている。（DCSへのテンションを開放し、DCSからTAVがリリースするため） • PVL（弁周囲逆流）をエコー、血管造影、血行動態にて評価することができる。 • 推奨される適切な後拡張バルーンを使用している。 • LVOT（左室流出路）までおよぶ石灰化がない場合で、PVLが改善されない場合、バルーンのサイズを上げて後拡張を実施している。 • PVLが改善されない場合は、二回目のTAVの留置処置ができる。 • 大腿・腸骨動脈アクセス以外での術室のセットアップの違いを理解している。 ✓直接大動脈アクセスに関しては、大動脈へのカニューレションを考慮する。 ✓鎖骨下動脈アクセスに関しては、LIMA（左内胸動脈）を考慮する。 • 対側から挿入しているピッグテールカテーテルでアクセス部位の近位部より造影剤を投与して、DCSアクセス部位の血管を確認することができる。 • 定期的にハートチームで術後の症例報告を行っている。 • 経カテーテル的大動脈弁置換術後のペースメーカ植込みは、HRS/ACCFガイドラインを順守している。頸静脈からのテンポラリーペースメーカを術後24-48時間留置し、退院時までテレメトリーによるモニタリングを行っている。 【CoreValveの臨床治験施設以外の施設】 ◆ 経大腿・腸骨動脈アプローチ：最低8例 ◆ 鎖骨下動脈・直接大動脈アプローチ：最低2例（ただし、全アプローチで合計8例の立会いが必須） 【CoreValveの臨床治験施設】 ◆ 経大腿・腸骨動脈アプローチ：最低4例 ◆ 鎖骨下動脈・直接大動脈アプローチ：最低2例（ただし、全アプローチで合計4例の立会いが必須）	
V. 本品の適応に関する第三者判定委員会	
各施設のハートチームでの議論をもとに、本品の適応可否について、適切な患者選択の判断を行う。	

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は、一定の症例数（通常は最低 25 症例、また経皮的動脈弁置換術の経験があり、他機種 of 第三者判定委員会での判定が不要となっている施設においては最低 4 症例）に関して、本品の適応に関する第三者判定委員会による症例検討を実施する。判定委員会の症例検討が不要になるためには、本品の指導医による立会いが不要となり、また本判定委員会の了承を得ることが条件となる。本判定委員会は、心臓外科及び循環器内科のエキスパート及び当該製品指導医が各々 1 名以上、最低で 3 名を想定している。なお、患者のスクリーニング及び選定について、訓練を受けた Medtronic 社 TDS（Therapy Development Specialist）等が、必要に応じて適正使用に関しての助言を行う。

VI. トレーニングプログラム及び製造販売後調査

- ◆ 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。
- ◆ 製造販売後調査の実施

(6) 使用成績評価の指定の要否について

総合機構は、本邦初の TAVI システムであるサピエン XT の臨床使用開始からあまり期間が経過しておらず、国内における TAVI の手技が十分に習熟されているとはいえない現状であることに加え、本品にはサピエン XT と手技的にも治療成績にも異なる特徴（植込み型心臓ペースメーカーの新規植込み率が高い）があることを踏まえると、市販前に設定された安全対策や導入支援策の充足性、及び本品導入期の安全性については、本品承認後、使用成績調査により確認する必要があると考える。また、本品の導入により、TAVI デバイス選択肢が広がると同時に、国内での導入も加速すると予想されることから、調査症例数は、既に先行品であるサピエン XT が導入済みの施設と TAVI 新規導入施設ごとに設定し、TAVI の習熟度における安全対策の充足性についても確認する必要があると判断した。

上述の調査目的を踏まえ、調査項目は、手技的成功及び死亡、重度脳卒中、MACCE、重度血管合併症、植込み型心臓ペースメーカーの新規留置、アクセス経路、バルーン後拡張、抗血小板療法等とすることが妥当と考える。本品の臨床試験成績から推測される主な事象の発生率（手技不成功率 10-20%、1 年後の死亡率 10-20%、重度脳卒中 2-5%、MACCE が 20-30%、重度血管合併症 5-10%、植込み型心臓ペースメーカー留置率 20-30%）を考慮すると、申請者が提示した調査予定症例数を含む計画案（表 20）は、これらの事象を精度良く検出できる（95%信頼区間）ことから、受け入れ可能と判断した。なお、使用成績評価期間については、人工弁として重要な遠隔期の安全性の確認も必要となるため、7 年（調査準備・症例登録に想定される期間 2 年、フォローアップ期間 5 年）とすることが必要と判断した。

表 20. 使用成績評価における調査計画案の概略

	導入前期		導入後期
導入施設基準	PCI 200 例		PCI 200 例緩和後
予定症例数	300～400 例		200～300 例
サピエン XT	導入済施設	非導入施設	全施設
アクセス法	SC と DA 毎に一定数を確保	SC と DA 毎に一定数を確保	SC と DA 毎に一定数を確保

(7) 添付文書の記載内容について

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、上記の論点における必要な注意喚起等を行い、現時点において特段の問題はないと判断した。

4. 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

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の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 AS の患者に対して、経カテーテル的に弁留置を行う人工弁システムである。本品の審査における主な論点は、(1)国内医療適合性と(2)市販後安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

(1) 国内医療適合性について

予後を改善するために AVR が必要であるにも関わらず、併存疾患等により AVR の施行が困難とされた患者における本品の有効性と安全性については、米国大規模臨床試験により検証され、本品がこれらの患者にとって有用な治療法となり得ることが示されたと考える。

TAVI 治療の手技的難易度は高い上、国内に初めて導入されたサピエン XT と本品とは、人工弁の留置原理が異なり、手技的な特性や予測される有害事象も異なることから、本品を用いた治療の国内での実効可能性及び医療適合性については、個別に確認する必要がある。国内臨床試験における本品の技術的成功の指標となる「機器に関連する成功率」と「手技に関連する成功率」は、米国臨床試験成績と同等であった。術後 1 年時の生存率や臨床症状の改善、有害事象の発生率を比べても、国内と米国の臨床試験成績に大きな差は認められなかったことから、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国内導入することは可能と判断した。

既承認のサピエン XT と比べ、本品は、植込み型心臓ペースメーカー留置の潜在的リスクが高い懸念があるものの、留置原理やアクセス方法に異なる特徴がある本品を TAVI デバイスの新しい選択肢の 1 つとして国内導入する臨床的意義はあり、当該リスクに対して十分なリスク低減化措置を講じることで、本品をサピエン XT と同じ臨床的位置づけのデバイスとして承認することは可能と判断した。

(2) 市販後安全対策について

国内初の TAVI デバイスであるサピエン XT の臨床使用開始（平成 25 年 10 月）からあまり期間が経過しておらず、現時点では、新規性が高く、手技的にも難易度の高い TAVI 治療が国内で十分に普及、成熟するには至っていないと考える。サピエン XT と本品は、留置原理が異なり、手技的な特性や留意すべき有害事象にも差はあるものの、手技の難易度が高く、その治療に伴う合併症も重篤であることは共通していることから、本品を国内に安全に導入するためには、サピエン XT と同様に次の要件を承認条件として付すことが重要と判断した。

- ① 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、緊急時には、外科手術ハイリスク症例に対しても、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（承認条件 1）。
- ② 本品を適切に使用する（適応の判断も含む）ために、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（承認条件 2）。

また、本品を用いた治療に伴う伝導障害及び植込み型心臓ペースメーカの新規留置のリスクについては、トレーニングを含めたリスク低減化措置を徹底した上で、本品の適用については、当該リスクを踏まえ、対象となる患者のリスク・ベネフィットを考慮し慎重に判断する旨を添付文書で注意喚起することが重要と判断した。

上述のとおり、TAVI 治療は国内で十分に普及しているとは言えず、本品にはサピエン XT と手技的にも治療成績にも異なる特徴（植込み型心臓ペースメーカ新規留置のリスクが高い可能性があるなど）があることから、本品が安全に国内導入できることについては使用成績評価により確認する必要があると判断した（承認条件 3）。人工弁の有効性と安全性を評価する上で臨床上重要とされる本品の長期成績はまだ確認されていないため、フォローアップ期間は 5 年間とし、使用成績評価期間は 7 年（うち調査準備・症例登録に想定される期間 2 年間）とする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自己拡張型の経皮的動脈生体弁（ブタ心嚢膜弁）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、関連学会と連携の上で^{*3} 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、関連学会と連携の上で^{*4} 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。

本品の原材料としてブタ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。特定医療機器に指定し、トラッキングすることが適当であると判断する。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は7年とすることが妥当と判断した。

^{*5}

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

^{*3} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。）

^{*4} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。）

^{*5} 医療機器・体外診断薬部会終了後に削除（訂正前：なお、原則としてこの評価期間において承認する本品と構造、使用方法、効能、効果等が同一性を有すると認められる医療機器についても、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は本品の評価期間の残余期間とすることが適当と考える。）

引用文献

- [1] Bonow RO et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. (2006) 114 (5) :e84-231.
- [2] Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. (2002) 106:3006-3008.
- [3] 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: 704-708
- [4] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. (2000) 102:813-816.
- [5] Agarwal A, Kini AS, Attanti S, et al. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol*. 2005; 95(1):43-47.
- [6] Klein A, Lee K, Gera A, et al. Long-term mortality, cause of death, and temporal trends in complications after percutaneous aortic balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis. *J Interv Cardiol*. 2006; 19(3):269-275.
- [7] Shareghi S, Rasouli L, Shavelle DM, et al. Current results of balloon aortic valvuloplasty in high-risk patients. *J Invasive Cardiol*. 2007; 19(1):1-5.
- [8] Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, et al. Revival of an old method with new techniques: balloon aortic valvuloplasty of the calcified aortic stenosis in the elderly. *Clin Res Cardiol*. 2008; 97(5):288-297.
- [9] To AC, Zeng I, Coverdale HA. Balloon Aortic Valvuloplasty in Adults-A 10-Year Review of Auckland's Experience. *Heart Lung Circ*. 2008.
- [10] Kapadia SR, Goel SS, Svensson L, et al. Characterization and outcome of patients with severe symptomatic aortic stenosis referred for percutaneous aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(6):1430-1435.
- [11] Yamen E, Daniels DV, Van H, et al. Use of a low-profile, compliant balloon for percutaneous aortic valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(5):794-798.
- [12] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *New Eng J Med* 2010; 363:1597-607.
- [13] Généreux P, Head SJ, Hahn R, et al. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The New Achilles' Heel? A Comprehensive Review of the Literature. *JACC*. 2013;61(11):1125-1136.
- [14] Stamatios L et al. Paravalvular Aortic Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*;2013;127:397-407.

- [15] Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., & Group, T. I. W. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 45 Suppl S, S5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
- [16] Dvir, D., Waksman, R., Barbash, I. M., Kodali, S. K., Svensson, L., Tuzcu, E. M., Pichard, A. D. (2013). Outcomes of Patients with Chronic Lung Disease and Severe Aortic Stenosis Treated with Transcatheter- versus Surgical Aortic Valve Replacement or Standard Therapy: Insights from the PARTNER Trial. *J Am Coll Cardiol*. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.024
- [17] O'Brien, S. M., Shahian, D. M., Filardo, G., Ferraris, V. A., Haan, C. K., Rich, J. B., Anderson, R. P. (2009). The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 88(1 Suppl), S23-42. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.056
- [18] Rodes-Cabau, J., Webb, J. G., Cheung, A., Ye, J., Dumont, E., Osten, M., Horlick, E. (2012). Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*, 60(19), 1864-1875. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.960
- [19] Makkar, R. R., Fontana, G. P., Jilaihawi, H., Kapadia, S., Pichard, A. D., Douglas, P. S., Investigators, P. T. (2012). Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 366(18), 1696-1704. doi: 10.1056/NEJMoa1202277
- [20] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *New Eng J Med* 2010; 363:1597-607.
- [21] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New Eng J Med* 2011; 364:2187-98.
- [22] Sawa Y, Takayama M, et al. Clinical efficacy of transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients: the PREVAIL JAPAN trial. *Surg Today*. 2014 Mar 5.
- [23] Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, C., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal* 33, 2451-2496 (2012).
- [24] Nishimura, R.A., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 2438-2488 (2014).