

平成 30 年 2 月 28 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 経カテーテルブタ心のう膜弁
[販 売 名] コアバルブ Evolut R
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 平成 29 年 3 月 31 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

平成 30 年 2 月 28 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象に期間を 7 年間として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。生物由来製品として指定する。

なお、部会の審議において、別添の意見があり、承認条件 5 を加えることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

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。
4. 使用成績評価の調査対象となる 23mm 弁の周術期の成績については、一定症例数毎に速やかに機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずる

こと。

5. 関連学会と連携の上、本品が適応対象となる患者以外に使用されることのないよう必要な対応を行うこと。

1. 適応が厳密に守られた上で本品が使用されるよう、適正使用の推進について早急に対応を図るべきであるとの意見があった。

審査報告書

平成 30 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [類 別] : 機械器具 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 Evolut R
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 29 年 3 月 31 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第三部

審査結果

平成 30 年 2 月 8 日

[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 Evolut R
[申請者] 日本メドトロニック株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 31 日

【審査結果】

「コアバルブ Evolut R」（以下「本品」という。）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デリバリーカテーテルシステム、TAV をデリバリーカテーテルに装填するために用いる装填システムから構成される。本品は、既に平成 28 年 11 月 8 日に「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、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非慢性透析患者」に対する適応で承認を取得（承認番号：22800BZX00414000）している。今般の申請（製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。））は、外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全に対する適応追加が主な目的である。

非臨床試験成績の資料としては、物理的・化学的特性、機械的安全性及び機器の性能を裏付ける試験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。生物学的安全性、安定性及び耐久性、本品に使用されているブタ心のう膜に関する評価については、既承認品との形状、構造及び原材料の同一性により省略された。

臨床試験成績として、本品の前世代品であるコアバルブ（承認番号：22700BZX00100000）を用いて米国で実施された前向き多施設共同非無作為化試験「CoreValve 米国 Expand Use Study TAV in SAV コホート臨床試験」（以下「本臨床試験」という。）の成績が提出された。本臨床試験は、外科手術リスクが高い患者の植込み済みの大動脈生体弁に対して、コアバルブを用いて経カテーテル的に新しい生体弁を留置する手技（Transcatheter aortic valve (TAV) -in-Surgical aortic valve (SAV) implantation：以下「TAV in SAV」という。）の有効性及び安全性を評価するために実施された。本臨床試験は、コアバルブの承認申請時に提出された自己大動脈弁に対する単群多施設共同試験「コアバルブ US ピボタル Extreme Risk 臨床試験」（以下「ER ピボタル試験」という。）のサブコホート試験である。対象は植込み済み大動脈生体弁が狭窄や逆流などの機能不全を呈し、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 30 日時点で 50%以上と予測される Extreme Risk 患

者（233 例）で、主要評価項目は「12 か月時における全死因死亡又は重度脳卒中」と設定され、ER ピボタル試験及びコアバルブを用いた「コアバルブ High Risk 試験」（以下「HR 試験」という。）との比較が行われた。HR 試験は、大動脈弁置換術（以下「AVR」という。）の実施リスクが高いと判断された患者（High risk 患者）795 例を対象として、コアバルブ群の有効性及び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ために米国で実施された多施設共同無作為化比較試験である。

手技後 12 か月までの血行動態の評価では、点推定値で ER ピボタル試験及び HR 試験に比べて、本臨床試験における有効弁口面積（以下「EOA」という。）は小さく、平均圧較差は高く、TAV の小さい径ほどその傾向が顕著に認められたが、本邦ガイドラインで示されている外科手術施行の判断基準（平均圧較差 40 mmHg、EOA 1.0 cm²）に比べ良好な成績であった。加えて、全てのサイズについて手技後 12 か月まで安定した成績が確認され、心不全症状も改善傾向が確認されていることから、植込み済み生体弁の機能不全を改善するという治療目的は達成され、他に治療方法がない当該患者における本品を用いた TAV in SAV の有効性はあると判断した。

12 か月までの主な有害事象については、主要評価項目（12 か月時における全死因死亡又は重度脳卒中）を含め、ER ピボタル試験及び HR 試験と同等あるいは良好な成績が確認されたが、再介入治療率や留置時の複数弁使用率は、本臨床試験で高い傾向が認められた。再介入や複数弁の使用は、留置時の位置ずれなど手技が影響していることが確認され、医師へのトレーニングや情報提供によりリスク低減化が可能と考える。また、日本胸部外科学会の年次報告（再 AVR 施行後の 30 日死亡率 5.4%、院内死亡率 9.4%）や再 AVR 施行後の成績をまとめた文献報告（脳卒中発生率 3.6%、12 か月死亡率 13.4%）と比べても、本臨床試験により示された成績（30 日での死亡率がカプランマイヤー法で 2.2%、12 か月で 13.1%、全脳卒中率 3.4%（障害を来す脳卒中率 1.5%））は、臨床上許容可能と専門協議での議論も踏まえ判断した。

本臨床試験における本品の有効性と安全性は、留置対象となる生体弁の種類毎に特徴があり、リスク低減措置も対象とする生体弁毎に異なると考えられることから、非臨床試験及び臨床試験により本品との適合性が確認でき、申請者が術前評価法や留置手技等に関する情報を使用者に提供できる生体弁製品を本品の TAV in SAV の対象として特定することが、本品の有効性と安全性を担保するためには必要と判断した。本品を用いた TAV in SAV を有効かつ安全に実施するためには、生体弁ごとの術前評価や生体弁の特徴を踏まえた留置手技の習得に加え、EOA が小さくなるなどの TAV in SAV 特有のリスクも踏まえた慎重な適用の判断が重要と考えることから、生体弁ごとの留意点についてトレーニング等を介して医師へ周知するとともに、使用成績調査により国内導入後の手技成功率と有害事象発生状況等について情報収集し、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した。また、本品を用いた TAV in SAV の長期成績は海外も含め知見が少ないことから、その長期成績を定期的に確認することが必要と判断した。

総合機構は、上述の情報提供及び必要に応じたリスク低減化措置を十分行った上であれば、植込み済み大動脈生体弁の機能不全に起因し、外科的手術ができないと判断された弁膜症に対する新しい治療デバイスとして本品のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、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、又は外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、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。
4. 使用成績評価の調査対象となる 23mm 弁の周術期の成績については、一定症例数毎に速やかに機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

平成 30 年 2 月 8 日

審議品目

[類 別]	機械器具 7 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称]	経カテーテルブタ心のう膜弁
[販 売 名]	コアバルブ Evolut R
[申 請 者]	日本メドトロニック株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 29 年 3 月 31 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動脈生体弁（ブタ心のう膜弁）システムであり、自己動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度動脈弁狭窄を有し、又は外科的に留置した動脈生体弁の障害（狭窄、機能不全又は複合的障害）による症候性の心疾患を有し、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。

[目次]

1. 審議品目の概要	7
2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要	7
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	8
ロ. 設計及び開発に関する資料	12
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料	14
ホ. 製造方法に関する資料	14
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	15
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	37
チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	39
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	39
4. 総合評価	39

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
AR	Aortic Regurgitation	大動脈弁逆流
AS	Aortic Valve Stenosis	大動脈弁狭窄（症）
AVR	Aortic Valve Replacement	外科的大動脈弁置換術
BAV	Balloon Aortic Valvuloplasty	経皮的バルーン大動脈弁拡張術
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DCS	Delivery Catheter System	デリバリーカテーテルシステム
EOA	Effective Orifice Area	有効弁口面積
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation	ヨーロッパ心臓手術リスク評価システム
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ICD	Implantable Cardiac Defibrillator	植込み型除細動器
K-M	Kaplan-Meier	カプランマイヤー
LS	Loading System	装填システム
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
MACCE	Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event	主要有害心／脳血管事象
MAE	Major Adverse Event	主要有害事象
MI	Myocardial Infarction	心筋梗塞
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PVL	Paravalvular Leak	弁周囲漏れ
STS	The Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
TAV	Transcatheter Aortic Valve	経カテーテル大動脈生体弁
TAV in SAV	Transcatheter Aortic Valve in Surgical Aortic Valve implantation	外科的生体弁内経カテーテル大動脈弁留置術
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation	経カテーテル大動脈弁留置術
TIA	Transient Ischemic Attack	一過性脳虚血発作

1. 審議品目の概要

「コアバルブ Evolut R」（以下「本品」という。）は、経カテーテル大動脈弁留置術（Transcatheter Aortic Valve Implantation：以下「TAVI」という。）に使用する人工心臓弁システムである。本品は、ブタ心臓の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装填システム（Loading System：以下「LS」という。）から構成されている（図 1）。

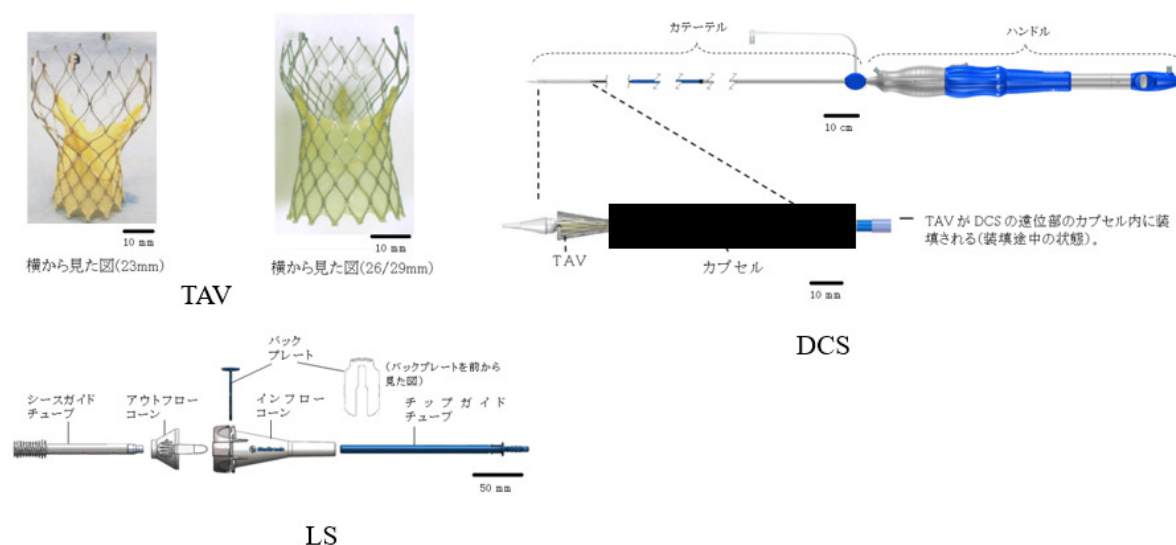


図 1 外観図

本品は、「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、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非慢性透析患者」に対する適応を平成 28 年 11 月 8 日に取得している（承認番号:22800BZX00414000）。本申請は、「外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全」に対する適応を追加することを主な目的とする製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。）である。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本一変申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

本邦においては、高齢者の増加に伴い、退行変性による症候性重度大動脈弁狭窄症（Aortic Valve Stenosis：以下「AS」という。）の患者数とASに対する外科的大動脈弁置換術（Aortic Valve Replacement：以下「AVR」という。）の施行数が増加している。AVRは、症候性のAS又は大動脈弁閉鎖不全症の患者に対する標準治療であり、本邦では年間20,000例以上実施されている^{1*}。一方、高齢や全身状態の悪化等の理由からAVRができないAS患者に対する治療法として、TAVIシステムが開発され、本邦においても、本品、「サピエンXT（承認番号：22500BZX00270000）」、「エドワーズ サピエン3（承認番号：22800BZX00094000）」及び「コアバルブ（本品の前世代品、承認番号：22700BZX00100000）」が承認されている。

AVRでは、主に機械弁やブタやウシの心膜を用いた生体弁が用いられる。日本胸部外科学会の年次報告¹では、AVRの約80%に生体弁が使用されたことが報告されており、その耐久性については、15年で約30%が再手術となるとの報告²もある。術後、生体弁の狭窄や機能不全等が生じ、臨床上必要と判断された場合には再度AVRが行われる。国内における初回AVR（単独）時の30日死亡率は1.6%、再AVR（単独）は5.4%と報告され¹、再AVR施行後の成績をまとめた海外の論文でも、手術死亡率は10.7%、手技後12か月時の死亡率は13.4%と報告されており³、併存疾患等を有する外科手術高リスク患者では、再AVRの死亡率は更に上昇すると考えられる。

このような背景を踏まえ、近年、欧米では、生体弁の機能不全により再AVRの必要があるが、その手術リスクが高い患者の植込み済みの生体弁に対して経カテーテル的に新しい大動脈生体弁を留置する手技（Transcatheter aortic valve（TAV）-in-Surgical aortic valve（SAV）implantation：以下「TAV in SAV」という。）が導入され始めている。本邦でも再AVRリスクの高い患者への治療選択肢としてTAV in SAVが求められていることから、申請者は、従来の自己大動脈弁を対象とした本品の使用目的にTAV in SAVの適応を追加する本一変申請を行った。

(2) 国内外における使用状況

本邦では、本品は「自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度ASを有し、外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された非慢性透析患者」を使用目的とした承認を平成28年11月8日に取得している。欧米では、表1に示す使用目的で許認可を取得している。

表1 欧米での適応と許可年月日

	使用目的又は効果	許可年月日
米国	本品は、重度の自己大動脈弁石灰化による症候性 AS を有し、心臓外科医を含むハートチームにより外科手術によるリスクが中等度または高いと判断された（（米国胸部外科学会（The Society of Thoracic Surgeons:以下「STS」という。）リスクスコアと STS リスク予測では計算されない併存疾患に基づき、術後 30 日時点の予測死亡率が 3% 以上）患者に使用する。本品は、外科的に植込まれた生体弁の障害（狭窄、機能不全又は複合的障害）に起因する症候性心疾患を有し、心臓外科医を含むハートチームにより外科手術によるリスクが高いと判断された（STS スコアが予測する手術死亡リスクが 8%以上又は 30 日時点の死亡リスクが 15%以上）患者に使用する。	平成 27 年 6 月 22 日
欧州	本品は、重度の自己大動脈弁石灰化による症候性 AS を有する、又は外科的に植込まれた生体弁の障害（狭窄、機能不全又は複合的障害）を有する、大動脈弁置換術が必要とされる患者に使用する。外科的大動脈弁置換術のリスクが高いあるいは極めて高い患者又は 75 歳以上で外科的 AVR によるリスクが中等度と判断された（STS スコアが 4%以上又は院内での予測死亡率が 4%以上とハートチームによって評価された）患者を対象とする。	23 mm サイズ： 平成 26 年 8 月 12 日 26/29 mm サイズ： 平成 27 年 1 月 30 日

国内では、平成 28 年 11 月 8 日の承認時～平成 29 年 9 月 30 日までに 〇〇 個、海外では、平成 26 年 9 月～平成 29 年 9 月 30 日までに、米国、欧州、カナダ等において、自己大動脈弁への留置例も含め 〇〇 個の TAV、〇〇 個の DCS が販売された。

(3) 国内外における不具合の発生状況

国内外における不具合の発生状況（発現率 0.1%以上を記載）を表 2、3 に示す。

表2 国内における不具合発生状況（平成 28 年 11 月 8 日～平成 29 年 9 月 30 日）

不具合の種類	発現件数	発現率 %* (N= 〇〇)
伝導系障害	〇〇	9.92
血管解離	〇〇	2.46
TAV in TAV	〇〇	1.61
脳血管障害	〇〇	1.23
冠動脈閉塞	〇〇	0.94
外科的処置	〇〇	0.76
心タンポナーデ	〇〇	0.66
不整脈	〇〇	0.57
逆流**	〇〇	0.57
血圧低下	〇〇	0.57
穿孔	〇〇	0.57
追加手術	〇〇	0.47
心停止	〇〇	0.38
血管閉塞	〇〇	0.28
心不全	〇〇	0.28
血栓症	〇〇	0.28
損傷	〇〇	0.19
麻痺	〇〇	0.19
心筋梗塞	〇〇	0.19

*各不具合の報告には複数の健康被害状況が含まれている場合がある。発生頻度(%)は(各事象の発現件数/TAV の販売数)×100とした。

**逆流発生率には、「弁周囲漏れ(Paravalvular Leak:以下「PVL」という。)(グレード:軽度、中等度、重度、不明)、大動脈弁、僧帽弁又は三尖弁のいずれかの弁口逆流(軽度、中等度、重度、不明)、部位が特定できない逆流、及び僧帽弁との相互作用による逆流が含まれている。

表3 外国における不具合発生状況（平成26年9月～平成29年9月30日）

不具合の種類	発現件数	発現率 %* (N=)
機器関連の不具合		
位置決めに関連		2.00
DCS 構成部品の分離		1.64
展開に関連		1.41
装填に関連		0.98
挿入/進行困難		0.53
DCS－その他		0.38
生体弁の外観異常		0.27
フレーム異常		0.23
フレーム拡張		0.22
包装及びラベル関連		0.20
DCS のキンク/歪み		0.15
弁の移動		0.12
患者関連の不具合		
伝導障害－追加手技を伴わない		2.90
逆流**		2.14
伝導障害－追加手技を伴う		1.13
高血圧/低血圧		0.40
血管損傷		0.36
死亡－不明又は機器との関連なし		0.29
出血		0.28
脳卒中		0.26
その他の有害作用		0.19
狭窄/閉塞		0.19
滲出液		0.11
死亡－機器との関連あり		0.11
容認できない血行動態		0.10

*発生頻度(%)は(発現件数/TAV の販売数)×100 とした。なお、1 件の不具合に対して複数の不具合コード(事象)が付けられる場合がある。例えば、「位置決め困難」によって PVL 及び「伝導障害」に至った事例では、1 件の不具合に対して3つの異なるコードが付けられて報告されることになる。

**逆流発生率には、PVL(グレード:軽度、中等度、重度、不明)、大動脈弁、僧帽弁又は三尖弁のいずれかの弁口逆流(軽度、中等度、重度、不明)、部位が特定できない逆流、及び僧帽弁との相互作用による逆流が含まれている。

国内外にて発生率が高い傾向が確認されている「位置決めに関連する不具合」(国内で確認された「TAV in TAV」は当該項目に関連した項目であり、国内のみ「TAV in TAV」という項目も作って情報収集している)及び「血管解離」について、申請者は以下のように説明した。

● 位置決めに関連する不具合

海外における不具合では、機器に関連する苦情の中で、「位置決めが困難」である事象が最も多かった。この事象には、標的部位に TAV を植え込む際の初期の植込み深さの程度、展開中の弁の位置変更に伴う事象、TAV を標的の深さに留置することを妨げる患者の解剖学的構造などが含まれる。これらの事象は通常、弁の位置変更、弁の除去後に別の新しい弁の留置、2 個目の弁の植込み(2 個目の弁は 1 個目の弁の内側に留置されるか、あるいは位置決めが困難な状況で最適と思われる位置に他の弁と直列に配置される)、又はバルーン弁形成術により軽減又は解消される。

位置決めが困難となる事象の中で最も多く見られる事象は、TAVの初期配置が不適切であることに関連しており、これは術者の経験及び／又は患者の解剖学的構造に依存する。これらの事象は、コンピュータ断層撮影（Computed Tomography：以下「CT」という。）又は心エコーでは確認することができない解剖学的留意事項等に関連する可能性もある。位置決めにおける最善の方法及び植込み深さの決定方法は、新規ユーザのトレーニングでは非常に重要であり、これらの情報はトレーニング資料に含まれている。申請者の品質手順に基づき当該事象を精査したところ、現時点で、これらの事象に対する追加の措置の必要性は認められなかった。これらの事象については今後も精査及び評価を継続する予定である。

● 血管解離

国内で「血管解離」として報告された■件のうち、■件は大腿動脈／腸骨動脈アクセス、■件は鎖骨下アクセス、■件は直接大動脈アクセスにおいて発生したものであった。

大腿動脈／腸骨動脈アクセスにおいて発生した■件のうち■件の事象に対してステント又はグラフト等による追加治療が行われたが、これら■件に対する血管解離以外の有害事象は報告されなかった。

大動脈アクセスで血管解離が確認された■件のうち■件では追加治療が行われず、患者に対する血管解離以外の有害事象は報告されなかった。■件では修復又は血圧管理による治療が行われたがその後は患者に対するその他の有害事象は報告されなかった。■件で患者の死亡が確認された。このうち■件では解離のために治療は処方されなかったが、患者の状態は悪化し、手技1日後に死亡した。また、他■件は手技中に患者の状態が悪化し、その後、患者は死亡した。

鎖骨下動脈で発生した事象■件では、解離の治療のためステント1本を解離部位に留置したが、患者の状態は悪化し、死亡した。この死亡は、留置前の患者の状態が不良であったこと、その手技時間、手技の侵襲性によるものであり、デバイスとは無関係と判断された。

血管損傷（解離）のリスクを最小限に抑えるため、医師に対して血管外傷リスクを増大させるような複雑な解剖学的形態、事前のX線透視下での評価方法、抵抗を感じた時の対処方法等を医師に対して情報提供するとともにトレーニングプログラムにも含めている。

＜総合機構における審査の概略＞

国内外において発生した不具合について、総合機構は、以下のように考える。

位置決めに関する不具合については、本品を用いた TAVI の術前診断及び手技にはラーニングカーブがあり、2. へ. <総合機構における審査の概略> (4) にて後述するように、国内での導入時には、トレーニングだけでなく本品の手技の経験が豊富な医師によるプロクタリングなどの技術的支援も整備されることを踏まえると、更なる改善が見込まれることから、申請者の回答は受け入れ可能と判断した。

血管解離を含む血管損傷は、経カテーテル治療を行う際の既知のリスクではあるものの、死亡につながる重篤な合併症となる可能性があるため、できうる限りのリスク低減措置をとる必要がある。TAV in SAV においても、自己大動脈弁への治療と同様に、医師が患者の解剖学的形態に応

じた手技方法や事前の評価方法を理解し、トレーニング等を経て経験を積むことが、本品の手技のリスク低減には極めて重要と考えられることから、申請者の回答は受け入れ可能と判断した。一方、国内の不具合報告から、大動脈アクセス及び鎖骨下動脈アクセスで発生した血管解離は、死亡につながる可能性が高いことが示唆される。大腿動脈からのアクセスが困難な患者において、これらのアクセスルートが検討されていること、国内ではより体格が小さな患者も対象となることから、血管解離を生じた症例についての情報提供を行うとともに、これらのアクセスルートの適応についてはより慎重に判断するよう注意喚起を行う必要があると判断した。申請者は、これらについてもトレーニング等にて注意喚起を行う旨説明した。

「DCS 構成部品の分離」については、本品の初回製造販売承認（以下「初回承認」という。）申請時に評価を行い、リスク低減化措置として、その原因と考えられた患者の解剖学的要件や医師による取扱い方などに対するトレーニングの充実化が行われた。その結果、是正措置後は、追加苦情は報告されていないことが確認されたため、現時点においては特段の問題はないと判断した。

本品の初回承認申請時に、本品の有効性及び安全性を評価するための資料として提出されたコアバルブを用いた臨床試験において、新規ペースメーカ植込み率は約 20%程度と高かったため、リスク低減化措置が講じられた。国内における伝導系障害の発生率は 9.92%と低減されていることから、現時点において特段の問題はないと考える。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本一変申請において、性能及び安全性に関する規格の設定項目に変更はなく、以下に示す初回承認時の仕様が設定された。TAV の拍動流圧試験についてののみ、TAV in SAV 時の規格値が追加された。

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、全逆流量、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た。DCS 及び LS については、接合部強度試験、引張試験、DCS の止血性、トラッキング強度、DCS のハンドル機能性、TAV の展開及び再収納に要する力、キンク試験、TAV 留置位置、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、トルク試験、LS 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、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について設定項目、試験方法及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性、機械的安全性

<提出された資料の概略>

物理的・化学的特性及び機械的安全性に関する資料として、フレームの耐腐食性、TAV 移動性、MRI 適合性、フレーム疲労評価、流体力学的試験（拍動流圧試験を含む）、流体力学に関する追加検討評価事項の評価（XXXXXXXXXX）、加速耐久性、力学的故障モード、XXXXXXXXXX、ベルヌーイ方程式による検証）、TAV 及び DCS のユーザビリティ試験が提出された。なお、流体力学的試験、XXXXXXXXXX評価及びユーザビリティ試験を除き、初回承認申請時に提出された試験資料等をもとに、TAV in SAV を行った際の有効性及び安全性について考察が行われた。流体力学的試験及びXXXXXXXXXXの評価については、本品の留置対象となる既承認の AVR 用生体弁のうち、本品が構造的に最も制約を受けると想定される「モザイク生体弁（承認番号：21100BZY00508000）」に留置したサンプルを用いた評価が行われた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性及び機械的安全性に関する資料に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 機器の性能を裏付ける試験

<提出された資料の概略>

機器の性能を裏付ける試験に関する資料として、初回承認申請時に提出されたベンチ試験や動物試験の資料をもとに、流体力学性能、耐移動性、外科的操作特性、心臓弁置換に対する生物学的反応・肉眼検査・組織学的評価及び留置正確性に関する考察を行った評価資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機器の性能を裏付ける試験に関する資料に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 生物学的安全性、安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本一変申請においては、生物学的安全性並びに安定性及び耐久性に関する評価資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性並びに安定性及び耐久性に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき

厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について審査した。

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

後述する、2. ヘ. <総合機構における審査の概要> (2) ～ (4) 及びト. <総合機構における審査の概要> で述べるように、本品の適用患者の選択や TAV in SAV 手技に関する留意事項は重要であり、これに対する知識や技能が必要となることから、必要な措置を講ずるよう条件を付すこととした。

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

後述する、2. ヘ. <総合機構における審査の概要> (2) ～ (4) 及びト. <総合機構における審査の概要> で述べるように、本邦における臨床成績を使用成績調査において情報収集し、必要に応じて適切なリスク低減策を講ずることが必要と考え、これについても必要な措置を講ずるよう条件を付すこととした。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

ISO 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、2. ハ. <総合機構における審査の概要> で述べた事項も踏まえて総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本一変申請においては、本品の製造方法及び動物由来原料に変更はない。このため、製造方法及び動物由来原料に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の製造方法に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

へ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料
＜提出された資料の概略＞

1. CoreValve 米国 Expand Use Study TAV in SAV コホート臨床試験（実施期間：20■年■月■
日～20■年■月■日）

本品の有効性及び安全性を評価する臨床試験成績として、本品の前世代品であるコアバルブを用いて米国で実施された臨床試験「CoreValve 米国 Expand Use Study TAV in SAV コホート臨床試験」（以下「本臨床試験」という。）が提出された。本臨床試験は、AS や大動脈弁逆流（Aortic Regurgitation：以下「AR」という。）^Aといった植込み済み生体弁の機能不全を有し、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 30 日時点で 50%以上と予測される Extreme Risk 患者 233 例を対象に、コアバルブを用いた TAV in SAV の有効性及び安全性を評価するために米国 38 施設において実施された前向き多施設共同非無作為化試験であり、主要評価項目は「12 か月時における全死因死亡又は重度脳卒中」と設定された。

本臨床試験は、自己大動脈弁を治療するための TAVI デバイスとして承認されたコアバルブの製造販売承認申請時に提出された単群多施設共同試験「コアバルブ US ピボタル Extreme Risk 臨床試験」（以下「ER ピボタル試験」という。）のサブコホート試験である。本臨床試験は、TAV in SAV の有効性及び安全性に関する追加的データの収集に加え、米国での承認取得まで対象患者に対する治療を継続的に提供することを目的に行われたため、特定の仮説や症例数決定を算出する検出力を設定することなく、当初登録数 110 例を目標に開始され、最終的に 233 例が登録された。登録された 233 例のうち、患者の死亡や医師の判断等により、手技前に 6 例が参加中止、2 例が解剖学的な理由からコアバルブを用いた手技を実施しなかったため、実際に植込みが実施された症例数は 225 例となった。なお、本一変申請時には、138 例が 12 か月時点での評価を終了した時点での成績に基づき作成された報告書が提出された（図 2）。本臨床試験の主な選択・除外基準を表 4 に示す。

^A大動脈弁の機能不全により AR が生じた状態であり、弁中央逆流と PVL を含む 2011 年 1 月 6 日付けの European Heart Journal 誌に掲載された「Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium」で発表された定義に従う。

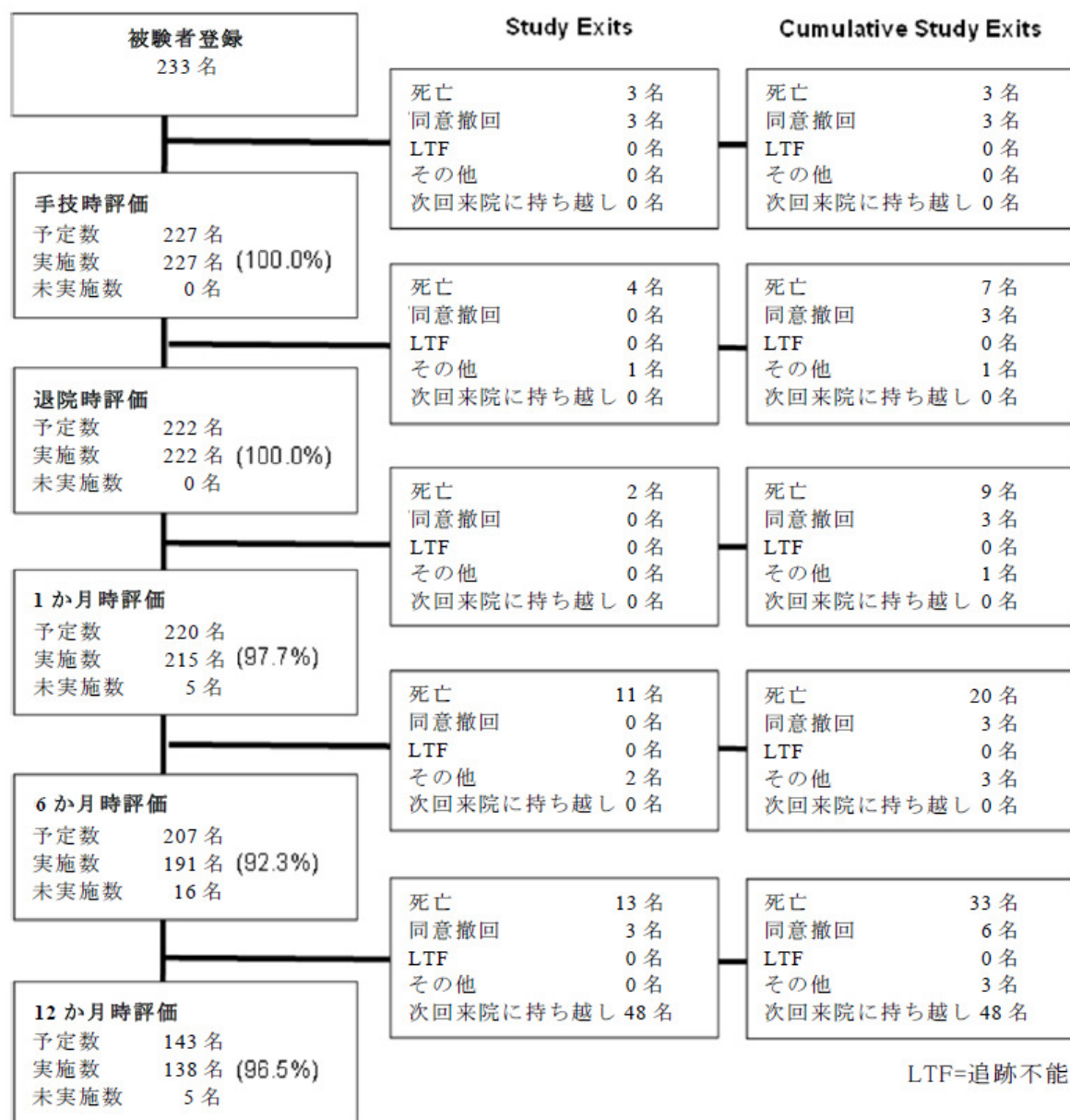


図 2 被験者の登録、評価フロー

表 4 主な選択・除外基準

主な 選択 基準	◆ 少なくとも循環器内科医（1 名）及び心臓外科医（2 名）が、様々な併存疾患があり、外科的手術による死亡又は重篤疾患罹患の可能性が有意な改善の可能性を上回っているという医学的要因により、外科的手術が困難と判断していること。（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 30 日時点で 50%以上と予測される。） ◆ 1) ～3) のいずれか 1 つ以上に関して、以下に示す基準をすべて満たすこと。 1) 加齢変性 AS を有し、以下の基準を満たす。 ● 以下の併存症状を 1 つ以上有する。 ・ 心エコー図検査の評価による重度（3～4+以上）の僧帽弁逆流 ・ 心エコー図検査の評価による重度（3～4+以上）の三尖弁逆流 ・ 腎代替療法を必要とする末期腎疾患（KDOQI CKD（Kidney Disease Outcomes Quality Initiative）分類でステージ 5）又は腎代替療法を必要としないがクレアチニンクリアランスが 20 cc/分未満 ● 安静時又はドブタミン負荷（左室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction：以下「LVEF」という。）が 50 %未満の場合）心エコー図検査、あるいは安静時又はドブタミン負荷（LVEF が 50%未満の
----------------	--

	場合)による心カテーテル検査での同時圧測定において、平均圧較差が 40 mmHg 超又は最大流速が 4.0 m/秒超。 ● 安静時心エコー図検査又は心カテーテル検査での同時圧測定において、初期 EOA が 0.8 cm^2 以下 (又は大動脈弁口面積指数が $0.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 以下)。 2) 以下の 3 つの症状をすべて有することで定義される低圧較差/低拍出量の AS。 ● LVEF が 50%未満の場合は、収縮予備能がなく、ドブタミン負荷心エコー図検査又はドブタミン負荷による心カテーテル検査での同時圧測定において平均圧較差が 25 mmHg 以上 40 mmHg 未満かつ最大流速が 4.0 m/秒未満。 又は LVEF が 50%以上の場合は、心エコー図検査又は心カテーテル検査での同時圧測定において平均圧較差が 25 mmHg 以上 40 mmHg 未満かつ最大流速が 4.0 m/秒未満。 ● 安静時心エコー図検査又は心カテーテル検査での同時圧測定において、初期 EOA が 0.8 cm^2 以下 (又は大動脈弁口面積指数が $0.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 以下)。 ● 大動脈弁の石灰化の放射線検査所見。 3) 狭窄、閉鎖不全、又は両者の混在による生体弁の機能不全が認められる。 ◆ 症候性 AS であり、ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association : 以下「NYHA」という。) 心機能分類のクラスが II 以上に相当。
主な除外基準	臨床的要素 ◆ 手技前 30 日以内に急性心筋梗塞 (Myocardial Infarction : 以下「MI」という。) を発現。 ◆ 手技前 30 日以内に経皮的冠動脈インターベンション又は末梢血管インターベンションを施行。 ◆ 臨床的に重大な未治療の冠動脈疾患を有し、血行再建術を要する。 ◆ 心拍出量の減少による心原性ショックを呈している、昇圧剤依存が認められる、又は機械的血液循環補助を要する。 ◆ 安静時心エコー図検査により LVEF が 20%未満である重度心室機能障害である。 ◆ 6 か月以内に脳血管障害 (CVA) 又は一過性脳虚血発作 (Transient Ischemic Attack : 以下「TIA」という。) が発現。 ◆ 敗血症 (活動期心内膜炎を含む) が継続中。 ◆ 非心臓性併発併存疾患のため、余命が 12 か月未満である。 ◆ 症候性の頸動脈又は椎骨動脈疾患を有する。 解剖学的要素 ◆ 植込み済み AVR 用生体弁の弁輪が 17 mm 未満又は 29 mm。(ステント付き生体弁の場合は製造販売業者の添付文書記載の内径、ステントレス生体弁の場合はベースライン時画像診断検査による判断。) ◆ 僧帽弁又は三尖弁部位に剛性の支持構造を有する心臓人工弁が植込まれている。 ◆ 中等度から重度の僧帽弁狭窄を有する。 ◆ 混合型大動脈弁疾患を有する : AR を主症状とする AS 及び AR [植込み済み AVR 用生体弁の機能不全の場合を除き、AR が中等度～重度から重度 (3~4+以上)]。 ◆ 閉塞性肥大型心筋症を有する。 ◆ 新規又は未治療の心臓内腫瘍、血栓又は疣贅の心エコー図検査所見。 ◆ 流出路圧較差を有する重度心室中隔基底部肥大。 ◆ 大動脈起始部の角度 (大動脈弁輪面と水平面/椎骨との角度) が 70° を超える (大腿動脈アクセス又は左鎖骨下/腋窩動脈アクセスの場合)、又は 30° を超える (右鎖骨下/腋窩動脈アクセスの場合)。 ◆ 上行大動脈の直径がネイティブ大動脈弁輪又は植込み済み AVR 用生体弁の弁輪の大きさに対応した最大径を上回っている。 ◆ バルサルバ洞の解剖学的構造が十分な冠動脈灌流を妨げる。 ◆ 変性を来しており、重大な (人工弁及びネイティブ弁輪間の) PVL も認められる植込み済み AVR 用生体弁が、ネイティブ弁輪に確実に固定されていない、又は構造的に完全な状態ではない。 ◆ 植込み済み AVR 用生体弁が変性を来して、弁尖の一部が剥離し、大動脈弁部位で冠動脈口を塞ぐおそれがある。 血管関連 ◆ 経動脈アクセス部位で 18 Fr のシースを使用することができない。

(1) ER ピボタル試験との比較

本臨床試験と ER ピボタル試験群の患者背景について、主な比較を表 5 に示す。

表 5 ER ピボタル試験との比較（患者背景）

患者背景	本臨床試験	ER ピボタル試験	P 値
年齢 歳	76.7 ± 10.8 (n=227)	83.2 ± 8.4 (n=639)	< 0.0001
体表面積 m ²	1.9 ± 0.3 (n=227)	1.8 ± 0.3 (n=639)	< 0.0001
男性 %	63.0 (143/227)	47.3 (302/639)	< 0.0001
STS score	9.0 ± 6.7 (n=227)	10.4 ± 5.6 (n=639)	0.0048
NYHA I %	0.0 (0/227)	0.0 (0/639)	0.0041
II %	13.2 (30/227)	8.1 (52/639)	
III %	67.0 (152/227)	64.3 (411/639)	
IV %	19.8 (45/227)	27.5 (176/639)	
脳血管障害 %	17.6 (40/227)	19.5 (124/636)	0.5363
脳卒中の既往 %	12.8 (29/227)	13.8 (88/637)	0.6943
心臓に関する病歴			
開胸心臓手術 %	99.6 (226/227)	40.3 (257/638)	< 0.0001
冠動脈疾患 %	72.7 (165/227)	81.4 (520/639)	0.0057
MI の既往 %	19.8 (45/227)	31.3 (200/639)	0.0010
併存疾患			
在宅酸素療法 %	15.9 (36/227)	33.2 (212/639)	< 0.0001
虚弱度			
5m 歩行速度 秒	8.2 ± 4.4 (n=201)	15.3 ± 29.5 (n=456)	< 0.0001
6 分間歩行距離 m	179.3 ± 114.8 (n=171)	168.8 ± 118.8 (n=420)	0.3240
大動脈石灰化			< 0.0001
なし %	19.1 (43/225)	9.6 (61/637)	-
軽度 %	42.7 (96/225)	38.3 (244/637)	-
中等度 %	26.7 (60/225)	29.4 (187/637)	-
重度 %	10.2 (23/225)	17.1 (109/637)	-
全周性 %	1.3 (3/225)	5.7 (36/637)	-
アクセス部位			
左右大体動脈 %	88.9 (200/225)	74.9 (475/634)	-
左右腸骨動脈 %	0.9 (2/225)	2.1 (13/634)	-
左右鎖骨下腋窩動脈 %	4.0 (9/225)	10.7 (68/634)	-
直接大動脈 %	6.2 (14/225)	12.3 (78/634)	-

1) 主要評価項目

Kaplan-Meier（以下「K-M」という。）法での「12 か月時における全死因死亡又は重度脳卒中」の発生率は、本臨床試験で 15.4%、ER ピボタル群で 29.1%であった（図 3、表 6）。

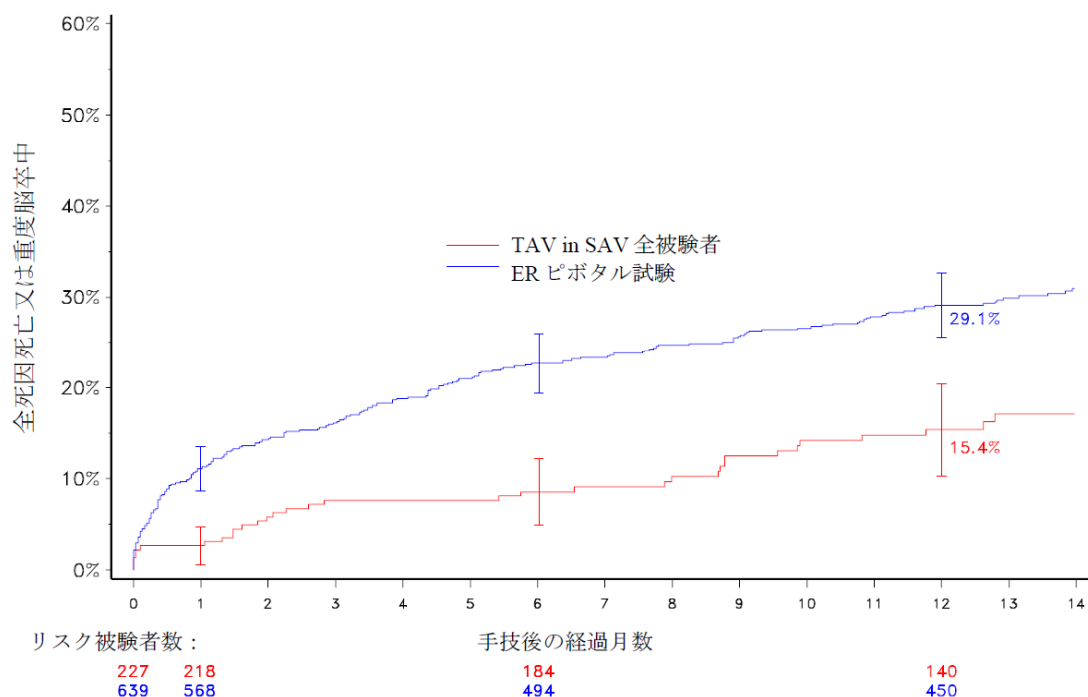


図 3 ER ピボタル試験との比較（全死因死亡又は重度脳卒中発生率）

表 6 ER ピボタル試験との比較（全死因死亡又は重度脳卒中発生率）

	手技後の期間（月）*1							
	本臨床試験（N=227）				ER ピボタル試験（N=639）			
	0	1	6	12*3	0	1	6	12
期間開始時の被験者数	227	218	184	140	639	568	494	450
期間中の事象数	6	13	12	3	71	74	41	55
累計の事象数	6	19	31	34	71	145	186	241
期間中に観察されたうちきり数	3	21	32	108	0	0	3	320
治験終了	1	1	3	2	0	0	1	2
保留	2	20	29	106	0	0	2	318
累計の観察数	3	24	56	164	0	0	3	323
K-M 法による事象発生率 %*2	1.3	2.6	8.6	15.4	2.2	11.1	22.7	29.1
95%信頼区間の下限值 %	0.4	1.2	5.4	10.7	1.3	8.9	19.6	25.7
95%信頼区間の上限値 %	4.0	5.8	13.4	21.8	3.7	13.8	26.1	32.8

*1 0 か月=0～29 日、1 か月=30～182 日、6 か月=183～364 日、12 か月=365～729 日

*2 事象の累積発生率の推定値は K-M 法により求めている。

*3 本臨床試験全被験者の 12 か月時来院におけるデータ収集は継続中である。

2) 血行動態

本臨床試験と ER ピボタル試験における血行動態及び NYHA 心機能分類の推移を表 7 及び 8 に示す。本臨床試験では、ER ピボタル試験に比べ、点推定値において、平均圧較差が高く、有効弁口面積 (Effective Orifice Area : 以下「EOA」という。) が小さかった。また、術後 12 か月においてベースライン時から NYHA 心機能分類の改善が確認された患者の割合は、本臨床試験 74.4% (119/160 例)、ER ピボタル試験 63.3% (380/600 例) であった。

表 7 ER ピボタル試験との比較 (血行動態)

評価時期	本臨床試験（TAV サイズ別）					ER ピボタル試験	
	23 mm	26 mm	29 mm	31 mm*	All		
平均圧較差 平均値 mmHg							
術前	43.93 ± 16.32 (n=113)	34.20 ± 17.33 (n=73)	27.04 ± 17.30 (n=29)	24.25 ± 18.14 (n=8)	37.84 ± 18.03 (n=223)	48.46 ± 14.18 (n=632)	
退院	24.02 ± 11.47 (n=101)	15.54 ± 6.55 (n=65)	12.60 ± 5.20 (n=29)	15.10 ± 6.98 (n=7)	19.34 ± 10.35 (n=202)	9.67 ± 4.44 (n=577)	
6 か月	20.04 ± 8.24 (n=85)	12.47 ± 7.40 (n=63)	12.63 ± 4.58 (n=19)	13.90 ± 5.57 (n=6)	16.26 ± 8.37 (n=173)	9.16 ± 4.29 (n=457)	
12 か月	19.96 ± 9.18 (n=62)	12.24 ± 6.32 (n=37)	13.68 ± 6.69 (n=15)	15.68 ± 11.46 (n=5)	16.59 ± 8.86 (n=119)	8.98 ± 4.45 (n=413)	
EOA 平均値 cm ²							
術前	0.77 ± 0.30 (n=110)	1.09 ± 0.55 (n=70)	1.56 ± 0.93 (n=28)	1.96 ± 0.88 (n=7)	1.02 ± 0.61 (n=215)	0.66 ± 0.25 (n=616)	
退院	1.06 ± 0.39 (n=80)	1.45 ± 0.46 (n=52)	1.90 ± 0.66 (n=27)	1.75 ± 0.59 (n=5)	1.34 ± 0.56 (n=164)	1.78 ± 0.51 (n=509)	
6 か月	1.03 ± 0.34 (n=71)	1.72 ± 0.70 (n=54)	1.93 ± 0.78 (n=17)	2.21 ± 1.00 (n=5)	1.43 ± 0.70 (n=147)	1.88 ± 0.54 (n=409)	
12 か月	1.12 ± 0.31 (n=48)	1.61 ± 0.69 (n=28)	1.92 ± 0.80 (n=12)	1.85 ± 0.66 (n=5)	1.41 ± 0.62 (n=93)	1.87 ± 0.54 (n=381)	
AR %							
術前	軽度	43.8 (49/112)	27.4 (20/73)	17.9 (5/28)	0.0 (0/8)	33.5 (74/221)	67.1 (422/629)
	中等度	19.6 (22/112)	21.9 (16/73)	39.3 (11/28)	12.5 (1/8)	22.6 (50/221)	11.0 (69/629)
	重度	8.0 (9/112)	27.4 (20/73)	35.7 (10/28)	87.5 (7/8)	20.8 (46/221)	0.2 (1/629)
退院	軽度	21.8 (22/101)	25.4 (17/67)	37.0 (10/27)	83.3 (5/6)	26.9 (54/201)	38.8 (226/582)
	中等度	1.0 (1/101)	7.5 (5/67)	3.7 (1/27)	16.7 (1/6)	4.0 (8/201)	11.0 (64/582)
	重度	2.0 (2/101)	0.0 (0/67)	0.0 (0/27)	0.0 (0/6)	1.0 (2/201)	1.4 (8/582)
6 か月	軽度	20.9 (18/86)	25.0 (16/64)	18.2 (4/22)	57.1 (4/7)	23.5 (42/179)	36.3 (168/463)
	中等度	1.2 (1/86)	6.3 (4/64)	13.6 (3/22)	0.0 (0/7)	4.5 (8/179)	8.6 (40/463)
	重度	0.0 (0/86)	0.0 (0/64)	0.0 (0/22)	14.3 (1/7)	0.6 (1/179)	0.2 (1/463)
12 か月	軽度	23.4 (15/64)	32.4 (12/37)	20.0 (3/15)	16.7 (1/6)	25.4 (31/122)	29.4 (121/411)
	中等度	0.0 (0/64)	5.4 (2/37)	20.0 (3/15)	66.7 (4/6)	7.4 (9/122)	5.6 (23/411)
	重度	0.0 (0/64)	0.0 (0/37)	0.0 (0/15)	0.0 (0/6)	0.0 (0/122)	0.2 (1/411)

* 31 mm サイズは本邦未導入であり、本一変申請にも含まれていない。

表8 ER ピボタル試験との比較 (NYHA 心機能分類)

評価時期	本臨床試験（TAV サイズ別）					ER ピボタル試験
	23 mm	26 mm	29 mm	31 mm*	All	
術前						
NYHA I	0.0% (0/113)	0.0% (0/74)	0.0% (0/29)	0.0% (0/8)	0.0% (0/224)	0.0% (0/639)
NYHA II	9.7% (11/113)	17.6% (13/74)	10.3% (3/29)	25.0% (2/8)	12.9% (29/224)	8.1% (52/639)
NYHA III	75.2% (85/113)	55.4% (41/74)	65.5% (19/29)	62.5% (5/8)	67.0% (150/224)	64.3% (411/639)
NYHA IV	15.0% (17/113)	27.0% (20/74)	24.1% (7/29)	12.5% (1/8)	20.1% (45/224)	27.5% (176/639)
術後						
NYHA I	0.0% (0/111)	0.0% (0/74)	0.0% (0/29)	0.0% (0/8)	0.0% (0/222)	0.0% (0/633)
NYHA II	10.8% (12/111)	16.2% (12/74)	10.3% (3/29)	12.5% (1/8)	12.6% (28/222)	8.5% (54/633)
NYHA III	70.3% (78/111)	58.1% (43/74)	69.0% (20/29)	87.5% (7/8)	66.7% (148/222)	65.9% (417/633)
NYHA IV	18.9% (21/111)	25.7% (19/74)	20.7% (6/29)	0.0% (0/8)	20.7% (46/222)	25.6% (162/633)
6 か月						
NYHA I	61.4% (54/88)	61.2% (41/67)	65.2% (15/23)	87.5% (7/8)	62.9% (117/186)	52.7% (248/471)
NYHA II	31.8% (28/88)	32.8% (22/67)	34.8% (8/23)	12.5% (1/8)	31.7% (59/186)	38.4% (181/471)
NYHA III	5.7% (5/88)	6.0% (4/67)	0.0% (0/23)	0.0% (0/8)	4.8% (9/186)	8.1% (38/471)
NYHA IV	1.1% (1/88)	0.0% (0/67)	0.0% (0/23)	0.0% (0/8)	0.5% (1/186)	0.8% (4/471)
12 か月						
NYHA I	70.4% (57/81)	65.0% (39/60)	78.3% (18/23)	87.5% (7/8)	70.3% (121/172)	56.2% (240/427)
NYHA II	21.0% (17/81)	31.7% (19/60)	17.4% (4/23)	12.5% (1/8)	23.8% (41/172)	34.0% (145/427)
NYHA III	7.4% (6/81)	3.3% (2/60)	4.3% (1/23)	0.0% (0/8)	5.2% (9/172)	8.7% (37/427)
NYHA IV	1.2% (1/81)	0.0% (0/60)	0.0% (0/23)	0.0% (0/8)	0.6% (1/172)	1.2% (5/427)

* 31 mm サイズは本邦未導入であり、本一変申請にも含まれていない。

3) 機器又は手技成功

機器や手技に関連する成功率を表9に示す。手技後の機器に関連する血行動態は本臨床試験及びER ピボタル試験ともに全般的に良好であった。

表9 ER ピボタル試験との比較 (機器又は手技に関連する成功率)

	本臨床試験 (N=227)	ER ピボタル 試験(N=639)
指標手技*1の件数	225	634
機器に関連する成功*2	93.3% (210/225)	85.6% (522/610)
その他の評価項目 (植込み後 24~48 時間以内での評価)		
EOA 1.2 cm ² 超 (26, 29, 31 mm ^{*3}) 又は EOA 0.9 cm ² 超 (23 mm)	87.8% (194/221)	92.8% (567/611)
中等度又は重度の AR がない	97.3% (218/224)	96.3% (603/626)
大動脈弁の平均圧較差 20 mmHg 未満 又は 最大流速 3 m/秒未満	77.7% (174/224)	98.4% (617/627)
手技に関連する成功*4	90.2% (203/225)	77.5% (480/619)
MACCE	3.1% (7/227)	9.9% (63/639)

*1 指標手技は、コアバルブの DCS が初めて被験者に挿入された最初の手技とする。

*2 機器に関連する成功：①血管アクセスの確保、デバイスの送達及び展開、DCS の抜去に成功した、②適切な解剖学的位置へデバイスが正確に配置されている（デバイスの機能を損なうことなく弁輪に配置）、③人工弁が意図された性能を発揮している [EOA が 26、29 及び 31 mm 弁では 1.2 cm² 超、23 mm 弁では 0.9 cm² 以上（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] 本臨床試験群には適用されない、④適切な解剖学的位置に弁が 1 個だけ植込まれている。

*3 31 mm サイズは本邦未導入であり、本一変申請にも含まれていない。

*4 手技に関連する成功：機器に関連する成功かつ院内主要有害心／脳血管事象（Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event：以下「MACCE」という。）が発生しない場合。

一方、留置時に複数の弁を使用した症例は 27 例 (11.9%) あり、原因の内訳は留置位置不良 13 例、弁の飛び出し 11 例、TAV 弁展開不良 1 例、TAV のマイグレーション 1 例、中等度から重度の AR 1 例であった。手技中にデバイス回収、抜去が必要となった症例は、本臨床試験で 8.0% (18/225 例^{B)})、ER ピボタルで 1.1% (7/634 例) であった。

4) 有害事象

表 10 に 12 か月までの主な有害事象を示す。

表 10 臨床事象判定委員会判定による 12 か月までの主な有害事象^{*1}

	本臨床試験 (N=227)		ER ピボタル試験 (N=639)		P 値
	被験者数 (事象数)	発生率 % (K-M 法)	被験者数 (事象数)	発生率 % (K-M 法)	
全死因死亡又は重度脳卒中	31 (33)	14.0	186 (206)	29.1	< 0.0001
あらゆる死因による死亡	29 (29)	13.1	173 (173)	27.1	< 0.0001
再インターベンション	8 (8)	3.9	9 (10)	1.6	0.0699
神経学的事象	17 (20)	8.1	157 (187)	26.1	< 0.0001
全脳卒中又は TIA	10 (12)	4.8	57 (61)	9.7	0.0197
全脳卒中	7 (9)	3.4	49 (53)	8.4	0.0121
重度脳卒中	3 (4)	1.5	32 (33)	5.4	0.0131
出血	59 (69)	26.8	302 (342)	48.0	< 0.0001
主要血管合併症	25 (27)	11.6	55 (59)	8.7	0.0022
急性腎不全	9 (9)	4.1	78 (78)	12.4	0.0005
MI	2 (2)	0.9	12 (12)	2.0	0.2917
心穿孔	2 (2)	1.0	11 (11)	1.7	0.3677
心原性ショック	5 (5)	2.2	22 (22)	3.4	0.3608
心タンポナーデ	2 (2)	0.9	12 (12)	1.9	0.2977
弁心内膜炎	0 (0)	0.0	7 (7)	1.4	0.0966
弁血栓症	1 (1)	0.5	1 (2)	0.2	0.4764
冠動脈閉塞 ^{*2}	2 (2)	0.9	NA	NA	
弁の配置不良-弁の異所配置	5 (5)	2.2%	2 (2)	0.3%	0.0061
TAV in TAV 配置 (手技時)	10 (10)	4.4%	15 (15)	2.3%	0.1093
人工弁機能障害 ^{*3}	31 (35)	14.3%	NA	NA	
MACCE ^{*4}	43 (48)	19.3	205 (248)	32.1	0.0002
MAE ^{*5}	110 (194)	49.0	427 (878)	66.8	< 0.0001
大動脈弁関連入院	23 (34)	11.8	121 (161)	21.6	0.0020
永久ペースメーカ新規植込み ^{*6}	24 (24)	14.3	151 (155)	33.5	< 0.0001

^{*1} 参考資料として提出された手技後 24 か月時点の臨床試験成績より引用。

^{*2} ER ピボタル試験において、冠動脈閉塞の事象は臨床事象判定委員会 (Clinical Events Committee : 以下「CEC」という。) によって判定されておらず、評価検討可能なデータ存在しなかった。

^{*3} ER ピボタル試験群では、手技中における弁の配置不良及び TAV in TAV 配置は人工弁機能障害 (PVD) として収集された。

^{*4} MACCE には、あらゆる死因による死亡、MI、全脳卒中及び再インターベンションが含まれる。

^{*5} 主要有害事象 (Major Adverse Event : 以下「MAE」という。) には、VARC 1 の定義に基づくあらゆる死因による死亡、MI、全脳卒中、再インターベンション、心穿孔、心タンポナーデ、心原性ショック、弁血栓症/デバイスの移動、人工弁機能障害、急性腎不全、主要血管合併症、生命を脅かす/障害を来す出血、重大な出血及び弁心内膜炎が含まれる。

^{*6} ペースライン時にペースメーカ又は植込み型除細動器 (Implantable Cardiac Defibrillator : 以下「ICD」という。) を使用していた被験者は集計に含まれていない。

^{B)}症例報告書の「TAV 回収の必要性」欄にチェックが入っている 8 例に加え、手術記録から回収と判断された 10 例を含む。

多くの項目で ER ピボタル試験よりも良好な結果であったが、本臨床試験での弁の配置不良の発生率は 2.2% (5/227 例) であり、ER ピボタル試験 (0.3% (2/639 例)) より高かった。また、手技時に患者に対して複数個の TAV が植込まれた症例 (TAV in TAV) は本臨床試験で 4.4% (10/227 例)、ER ピボタルで 2.3% (15/639 例)、再インターベンション^cも本臨床試験で 3.9% (8/227 例)、ER ピボタル試験で 1.6% (9/639 例) と、統計的な差分はないものの、ER ピボタル試験に比べて高い傾向であった。本臨床試験において再インターベンションが行われた 8 例の概要を表 11 に示す。

表 11 再インターベンション実施症例の詳細

	再介入までの日数	植込み済み生体弁	初回手技と再治療の概要・転帰
1	10 日	同種弁	29 mm を用いた手技後、重度 AR が残存し、TAV のサイズが小径（サイズ選択ミス）と指摘。経皮的バルーン大動脈弁拡張術（Balloon Aortic Valvuloplasty、以下「BAV」という。）を 3 回施行するも効果なく、スネアを用いて TAV を大動脈弓まで移動し、AVR を実施。退院後の血行動態は安定している。
2	45 日	ステント付き生体弁	初回、弁の留置位置不正により、2 個目の弁（26 mm）が留置された。1 か月後の心エコー検査にて平均圧較差の悪化が確認され、AVR 及び大動脈起始部拡張を施行。大動脈弁圧較差が生じた主な原因は、植込み済み生体弁との不適合と考えられた。術後心原性ショックを起こすも、10 日後に退院。
3	261 日	ステント付き生体弁	初回手技に用いた弁は 23 mm。1 か月後に認めた中等度 PVL が、6 か月後には重度となり、心不全症状も伴っていたため、AVR を実施し、退院。
4	267 日	ステント付き生体弁	被験者は 94 歳、経皮的冠インターベンション、腸骨動脈に対するインターベンション既往あり。23 mm を用いて行った初回手技後、度々心不全症状を起こし、6 か月後の心エコーにて、中等度～重度の PVL を認めたため、プラグによる PVL の修復を試みたが、左室穿孔を合併し、心タンポナーデに至り、死亡した。
5	26 日	ステント付き生体弁	初回手技時に用いた 23 mm の弁が逸脱し、上行大動脈に位置するも、閉塞を認めずそのまま留置。BAV が行われ 2 個目の弁は留置されず手技は不成功だった。その後、植込み済み生体弁機能不全が進行し、AVR を実施した。
6	335 日	ステントレス生体弁	被験者は 47 歳、心内膜炎、冠動脈バイパス術等のため 3 回の心臓外科手術歴あり。初回手技に用いた弁は 26 mm。6 か月後の心エコーにて、主に AR が悪化し、既に植込み済みの TAV に対して本品による置換を施行した。初回手技の TAV は通常的位置よりやや高位に位置していた。
7	223 日	ステント付き生体弁	初回手技は 26 mm を用いて行われた。手技後 7 か月後に心不全により入院し、重度症候性 AS を認めたため、AVR を施行。その後は安定している。
8	63 日	ステントレス生体弁	初回手技時、1 個目の弁が逸脱し回収された。2 個目の弁が展開されたがずれたため、3 個目の弁（31 mm）が展開され中等度の PVL が残存した。約 2 か月後重度の症候性大動脈弁閉鎖不全により入院し、TAV が左室流出路側に逸脱したことによる著明な PVL を認め、AVR を施行。その後は安定している。

^c 再インターベンションの定義：過去に植込まれた人工弁を修復、修正、調節又は交換する手術又は経皮的再カテーテルインターベンション術。外科的な再手術以外にも、弁関連合併症に対するバルーン拡張、インターベンション操作、位置修正又は回収などのカテーテルインターベンションも再インターベンションとみなす。再インターベンションは、外科的再インターベンションと経皮的再インターベンションに分類される。

(2) 外科手術ハイリスク患者に対する自己大動脈弁治療成績との比較

TAV in SAV の対象患者には、外科手術が施行できずに主に内科的治療を行う患者（Extreme risk 患者）だけでなく、主に再手術によるリスク上昇の懸念が大きい患者も含まれることも想定されることから、ER ピボタル試験との比較に加え、コアバルブを用いた「コアバルブ High Risk 試験」（以下「HR 試験」という。）との比較が行われた。

HR 試験は、AVR の施行のリスクが高いと判断された患者 795 例を対象として、自己大動脈弁に対する TAVI におけるコアバルブ群の有効性及び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ために米国で実施された多施設共同無作為化比較試験（コアバルブ群 394 例、AVR 群 401 例）である。患者背景を表 12 に、K-M 法での 12 か月までの事象発生率を表 13 に示す。本臨床試験、HR 試験のコアバルブ群との比較の結果、主要評価項目（12 か月時における全死因死亡又は重度脳卒中）やその他の事象、弁の血行動態については、おおむね同等の成績であることが確認された。一方で、ER ピボタル試験との比較結果と同様に、平均圧較差については高く、EOA は小さくなる傾向が確認された（表 14）。

表 12 HR 試験との比較（患者背景）

	本臨床試験	HR 試験	P 値
年齢 歳	76.7 ± 10.8 (n=227)	83.1 ± 7.1 (n=390)	< 0.0001
対表面積 m ²	1.94 ± 0.26 (n=227)	1.85 ± 0.22 (n=390)	< 0.0001
女性 %	37.0 (n=227)	46.9 (n=390)	0.0165
STS スコア %	9.0 ± 6.7 (n=227)	7.3 ± 3.0 (n=390)	0.0003
NYHA I %	0.0 (0/227)	0.0 (0/390)	0.8935
II %	13.2 (30/227)	14.4 (56/390)	
III %	67.0 (152/227)	65.4 (255/390)	
IV %	19.8 (45/227)	20.3 (79/390)	
平均圧較差 mmHg	37.8 ± 18.0 (n=226)	49.5 ± 14.5 (n=390)	< 0.0001
弁口面積 cm ²	1.0 ± 0.6 (n=217)	0.7 ± 0.2 (n=383)	< 0.0001
LVEF %	53.0 ± 14.1 (n=226)	56.9 ± 12.5 (n=390)	0.0006

表 13 HR 試験との比較（手技後 12 か月までの事象発生率（K-M 法））

	本臨床試験 (N=227)	HR 試験 (N=390)	P 値
全死因死亡 %	14.4	14.2	0.9851
心血管死 %	8.4	10.4	0.3395
脳卒中又は TIA %	5.4	10.4	0.0230
全脳卒中 %	3.6	8.8	0.0143
障害を来す %	1.6	5.8	0.0130
障害を来さない %	2.0	3.0	0.4564
TIA %	1.8	1.6	0.9512
血管アクセス部位及びアクセス手順に関連する合併症 %	11.5	8.8	0.2636
重大事象 %	10.1	6.2	0.0720
出血事象 %	29.7	41.2	0.0010
生命を脅かす/障害を来す出血 %	11.6	16.6	0.0533
重大な出血 %	17.0	28.4	0.0007
再インターベンション %	4.3	1.9	0.1133
新規永久ペースメーカー* %	14.8	28.6	0.0003

*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集計に含まれない。

表 14 HR 試験との比較（手技後 12 か月の血行動態）

		本臨床試験	HR 試験
AR	中等度 %	7.4 (9/122)	6.7 (20/297)
	重度 %	0.0 (0/122)	0.3 (1/297)
PVL	中等度 %	4.1 (5/121)	5.8 (17/295)
	重度 %	0.0 (0/121)	0.3 (1/295)
EOA cm ²		1.41 ± 0.62 (n=93)	1.91 ± 0.51 (n=274)
平均圧較差 mmHg		16.6 ± 8.9 (n=119)	9.1 ± 3.5 (n=291)

<総合機構における審査の概要>

(1) 本臨床試験成績により本邦における本品の有効性及び安全性を評価する妥当性

1) コアバルブを用いた臨床試験成績の本品への外挿性について

本品と前世代品のコアバルブの主な形状・構造の違いは、留置時の変形をおさえるために流出部の径及び長さを短くしたこと、再収納可能なようにデリバリーシステムを変更したことである。これら本品への変更点は、本品の人工弁としての臨床成績に大きく影響する変更ではなく、本品の初回承認時において、非臨床試験及び臨床試験より両者が同等の弁性能、有効性及び安全性を持つことが確認されていることから、コアバルブを用いた臨床試験結果を用いて本品の TAV in SAV での有効性及び安全性を評価することは妥当と総合機構は考える。

2) 米国臨床試験の国内外挿性について

当該 TAV in SAV は、現行承認と同様、外科手術が困難な患者を対象としている。大動脈弁疾患に関する治療方法や判断基準は、自己大動脈弁か植込み済み生体弁かに関わらず、日米で同等であり、本品やコアバルブの初回承認時に提出された米国臨床試験成績（ER ピボタル試験や HR 試験等）や国内治験成績により、日米で患者背景や医療環境差は小さく臨床成績も同等であること

が確認されている。また、植込み済みの生体弁が留置対象となっても、留置方法や手技の技術的要素は自己大動脈弁を対象とした TAVI と基本的に同じであり、TAVI 手技の習熟度や治療成績、留置対象となる生体弁の種類も日米で類似していることから、TAV in SAV の手技に国内治験による評価が必要なほどの新規性はないと考える。以上を踏まえ、総合機構は、当該米国臨床試験成績により本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

3) 本臨床試験デザインの妥当性について

総合機構は、本臨床試験が仮説検証試験ではないため、試験デザインの妥当性と症例数の設定根拠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。

ER ピボタル試験は外科手術ができない Extreme risk 患者を対象として行われたが、この試験からも除外された被験者のために、一定の症例数における TAVI 手技のリスク・ベネフィット評価が行われるよう、複数のサブコホート試験が設定された。本臨床試験はこのサブコホートの 1 つである。本臨床試験の主要目的は、TAV in SAV におけるコアバルブの 12 か月時点での全死因死亡率又は重症脳卒中の発生率を確認し、有効性及び安全性を示すことであった。当初の本臨床試験のサンプルサイズ 110 例については米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration：以下「FDA」という。）と合意しており、サンプルサイズについての統計的仮説はなかった。FDA により Continued Access としての 198 例の登録及び最大 308 例まで登録することが承認された。症例数について統計学的な根拠はなかったが、重大な併存疾患を有し、手術のリスクが高い又は非常に高いとされる被験者の機能不全の外科的生体弁の治療に対して、コアバルブが安全かつ有効であることを本臨床試験成績に基づいて示すことが重要であり、当該試験結果により、コアバルブ及びコアバルブと同等品である本品を用いた TAV in SAV の安全性及び有効性は十分に実証されていると考える。

総合機構は、本品が外科手術のできない患者への自己大動脈弁治療に用いる TAVI デバイスとして既に有効性及び安全性が検証され、留置後 1 年以降の成績も確認されていること、生体弁の機能不全のために再 AVR が必要であるが、これを施行することができない患者における本品の臨床ニーズは高いことを踏まえ、当該患者に対するコアバルブが安全かつ有効であることを臨床データに基づいて示すことが重要であるとする申請者の考えは理解できる。したがって、仮説検証試験ではないが、機能不全の生体弁に対して本品を適切かつ安全に留置でき、留置後も人工弁として安定した血行動態が保たれることを、本臨床試験成績から一定の確度をもった評価することは可能と判断した。ただし、仮説検証ではない単群の試験結果については慎重に評価する必要がある（2. へ、＜総合機構における審査の概要＞（2）参照）。

(2) 本品の有効性及び安全性

1) 有効性について

手技後 12 か月までの血行動態の評価では、ER ピボタル試験及び HR 試験に比べて、本臨床試験における点推定値は、EOA は小さく、平均圧較差は高く、TAV の小さい径ほどその傾向が顕著に認められた（表 7）。これは、植込み済み生体弁内に TAV を留置するため、生体弁よりも TAV の内径が小さくならざるを得ないためであるが、その成績は本邦ガイドライン⁴において外科手術施行の判断基準として示されている平均圧較差 40 mmHg や EOA 1.0 cm² に比べても良好な成績であった。加えて、その血行動態は、全てのサイズで手技後 12 か月まで安定した成績が確認されているおり、NYHA 心機能分類についても改善傾向が維持されていることを踏まえると、植込み済み生体弁の機能不全を改善するという治療目的は達成されていると考える。したがって、他に治療方法がない当該患者において、本品を用いた TAV in SAV の有効性はあると考える。ただし、特に小さいサイズについては、中程度の圧較差が残存し、EOA が小さくなる可能性があることについて情報提供を行い、より慎重に適応を判断するよう注意喚起を行うことが必要と考える。

2) 安全性について

12 か月までの主な有害事象については、主要評価項目（12 か月時における全死因死亡又は重度脳卒中）を含め、ER ピボタル試験及び HR 試験と同等あるいは良好な成績が確認された。しかしながら、2. へ、＜提出された資料の概略＞1. (1) 4) 及び (2) にも記載したように、統計的な差分は認められないが、再インターベンションの発生率は本臨床試験で高い傾向が認められた（表 10 及び 13）。また、留置時の複数弁使用率は、ER ピボタル試験（5.6%, 36/639 例）よりも本臨床試験（11.9%, 27/227 例）において高かった。複数弁留置となった原因の多くは、TAV 留置時に位置がずれたことによるものであった。

総合機構は、複数弁使用は、体内に留置される TAV 数の増加による手技関連合併症及び術後合併症のリスクを上昇させる可能性があるだけでなく、AR の悪化など有効性への悪影響も考えられることから、その原因と対策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。

石灰化がほとんどない生体弁への植込みについては、デリバリーカテーテルのカプセルから露出する際の TAV 流入部の「フラワー形状」と、弁口からの漏れが生じている機能不全に陥った生体弁からの顕著な逆行性の血流との組合せにより、TAV が心室の方へ移動する可能性がある。このような状況においては、トレーニング資料に具体的な注意事項及び説明を記載し、医師に対して、TAV の移動の可能性を予期し、弁輪内に TAV を保持するために TAV の展開及び必要に応じた位置調整をゆっくり行うよう、注意喚起する。また、臨床試験で使用されたコアバルブと異なり、本品は再収納機能により TAV を再配置できるため、植込み条件が困難である場合や、最初に展開を試みた際に TAV を適切な位置で展開出来なかった場合には、本機能を利用して TAV を最適な位置に植込み直すことが可能になる。実際、米国で実施されている The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology (STS/ACC) Transcatheter Valve Therapy (TVT) レジストリーの初期データ（平成 28 年 10 月時点）では、TAV in SAV 手技において複数の TAV の使用が

報告された患者の割合は、本品では 2.1% (20/932 例) であり、コアバルブで治療した患者の 5.2% (20/504 例) と比べると低かったことが示されている。

総合機構は、複数弁使用を回避する対策についての申請者の見解は受け入れ可能と考える。リスク低減化策として、石灰化が少ない又は AR が残存している植込み済み生体弁を本品の対象とする場合には、位置ずれなどにより留置が困難になることを踏まえ、本品の適用可否を判断した上で、慎重に手技を実施する旨を注意喚起することが必要と総合機構は判断した。

本臨床試験における再インターベンションの原因は、多くが留置手技に関連して生じたものと考えられる。トレーニング等による適切な手技の徹底やサイズ選択の適正化を図る等、複数弁使用への対策も含め、十分なリスク低減化措置を設定するのであれば、再インターベンションのリスクは、臨床上許容可能と判断した。

本臨床試験は単群で行われ、比較考察が行われた試験群とは患者背景が多少異なるが、日本胸部外科学会の年次報告¹において再 AVR 施行後の 30 日死亡率は 5.4%、院内死亡率 9.4%であったことや、再 AVR 施行後の成績をまとめた文献³にて、脳卒中発生率が 3.6%、12 か月死亡率が 13.4%と報告されていることも踏まえると、本臨床試験により示された成績 (30 日での死亡率が K-M 法で 2.2%、12 か月で 13.1%、全脳卒中率 3.4% (障害を来す脳卒中率 1.5%) (表 10)) は臨床上許容可能と、専門協議の議論も踏まえ判断した。

以上を踏まえ、総合機構は本品の有効性と安全性について次のように考える。

後述するリスク低減化措置を十分行った上であれば、外科的手術ができないと判断された患者の植込み済み生体弁に対する TAVI デバイスとして本品のベネフィットはそのリスクを上回ると判断した。なお、本臨床試験で確認された留置手技に関する有害事象については、承認条件 3 に記載したように、本邦における使用成績調査においても情報収集し、必要に応じて適切なリスク低減策を講ずることが必要と考える。また、2. へ、＜総合機構における審査の概要＞ (2) 1) に記載したように、特に、小径サイズの植込み済み生体弁に対する治療においては、中程度の圧較差が残存し、EOA が小さくなる可能性があるため、本品を用いた TAV in SAV 治療の必要性については、心臓外科医を含めたハートチームによる慎重な判断が重要と考える。したがって、使用成績調査の中で、特に 23 mm 径 TAV を用いた周術期成績については定期的に情報収集し、必要に応じてリスク低減策を講ずることが重要と考え、初回承認時と同様に、承認条件 4 を付すこととした。

さらに、申請者は、TAV in SAV に本品を用いるにあたり、自己大動脈弁と各生体弁の構造的な違いや接触方法の違いを理解し、植込み済み生体弁からの AR、石灰化を考慮した各生体弁やバルサルバ洞の内径、冠動脈口との位置関係を手技前に確認する等、患者選択や植込み手技に関する注意に関しても、添付文書や使用者へのトレーニング等において情報提供を行うと説明しており、総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、申請者の考えは妥当と判断した。

(3) 植込み済み生体弁種類別の本品の有効性と安全性

総合機構は、留置対象となる植込み済み生体弁の種類により、本品の有効性と安全性が異なる可能性について申請者に説明を求めた。申請者は、本臨床試験における生体弁種類別の手技背景や臨床成績は、表 15～17 のとおりと回答した。その結果、ステントレス生体弁・同種弁に TAV in SAV を行った群において、TAV in TAV を含む複数弁の使用や周術期から遠隔期にかけての AR の発生率が、ステント付き生体弁と比べて高い傾向が確認された。

表 15 生体弁の種類別での患者・治療背景及び故障原因*1

	全被験者 (N=226)	植込み済み生体弁の種類別成績		
		ステント付 生体弁 N=185	ステントレス生体 弁・同種弁 N=41	P 値
患者背景				
年齢 歳	76.7 ± 10.8 (n=226)	78.8 ± 9.0 (n=185)	67.1 ± 13.2 (n=41)	< 0.0001
体表面積 m ²	1.9 ± 0.3 (n=226)	1.9 ± 0.3 (n=185)	2.0 ± 0.3 (n=41)	0.0915
男性 %	63.3% (143/226)	61.6% (114/185)	70.7% (29/41)	0.2736
NYHA I %	0.0% (0/226)	0.0% (0/185)	0.0% (0/41)	0.1078
NYHA II %	13.3% (30/226)	14.1% (26/185)	9.8% (4/41)	
III %	66.8% (151/226)	68.1% (126/185)	61.0% (25/41)	
IV %	19.9% (45/226)	17.8% (33/185)	29.3% (12/41)	
STS スコア(死亡率)	9.0 ± 6.7 (n=226)	9.5 ± 6.9 (n=185)	6.5 ± 4.6 (n=41)	0.0010
Logistic EuroSCORE ^{*2}	23.6 ± 16.5 (n=226)	24.6 ± 16.7 (n=185)	19.3 ± 14.9 (n=41)	0.0627
脳卒中既往 %	12.8% (29/226)	12.4% (23/185)	14.6% (6/41)	0.7029
冠動脈疾患 %	72.6% (164/226)	77.3% (143/185)	51.2% (21/41)	0.0007
冠動脈バイパス手術 %	50.4% (114/226)	54.6% (101/185)	31.7% (13/41)	0.0080
経皮的冠動脈形成術 %	29.2% (66/226)	31.4% (58/185)	19.5% (8/41)	0.1314
狭心症 %	20.8% (47/226)	21.1% (39/185)	19.5% (8/41)	0.8228
心筋梗塞の既往 %	19.9% (45/226)	20.5% (38/185)	17.1% (7/41)	0.6149
不整脈 %	51.8% (117/226)	50.8% (94/185)	56.1% (23/41)	0.5399
植込み済み生体弁留置期間年 ^{*3}	10.2 ± 4.3 (n=213)	10.1 ± 4.3 (n=175)	10.8 ± 4.2 (n=38)	0.3178
生体弁の機能不全				
混在 %	21.7% (49/226)	23.8% (44/185)	12.2% (5/41)	< 0.0001
逆流 %	22.1% (50/226)	12.4% (23/185)	65.9% (27/41)	
狭窄 %	56.2% (127/226)	63.8% (118/185)	22.0% (9/41)	
生体弁のサイズ ^{*4}				
19 mm %	7.5% (16/214)	8.9% (16/180)	0.0% (0/34)	< 0.0001
21 mm %	25.7% (55/214)	28.9% (52/180)	8.8% (3/34)	
23 mm %	30.8% (66/214)	33.3% (60/180)	17.6% (6/34)	
25 mm %	22.9% (49/214)	21.7% (39/180)	29.4% (10/34)	
27 mm %	10.7% (23/214)	5.6% (10/180)	38.2% (13/34)	
29 mm %	2.3% (5/214)	1.7% (3/180)	5.9% (2/34)	
TAV サイズ				
23 mm %	50.4% (113/224)	58.7% (108/184)	12.5% (5/40)	< 0.0001
26 mm %	33.0% (74/224)	33.2% (61/184)	32.5% (13/40)	
29 mm %	12.9% (29/224)	8.2% (15/184)	35.0% (14/40)	
31 mm ^{*5} %	3.6% (8/224)	0.0% (0/184)	20.0% (8/40)	

*1 参考資料として提出された手技後 24 か月時点の臨床試験成績より引用。

*2 ヨーロッパ心臓手術リスク評価システム (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

*3 生体弁の留置期間：コアバルブの初回手技日ー生体弁の手技日

*4 生体弁のサイズ：同種弁でサイズが偶数値の場合は 1 mm 上の奇数値のサイズとした。

*5 31 mm サイズは本邦未導入であり、本一変申請にも含まれていない。

表 16 手技後 12 か月までの生体弁別の事象発生状況*

	全て N=226		植込み済み生体弁の種類別成績				P 値
			ステント付き生体弁 N=185		ステントレス生体弁・同種弁 N=41		
	例数 (事象数)	発生率% (K-M 法)	例数 (事象数)	発生率% (K-M 法)	例数 (事象数)	発生率% (K-M 法)	
全死因死亡又は重度脳卒中	31 (33)	14.0	25 (27)	13.8	6 (6)	14.6	0.8958
全死亡	29 (29)	13.1	24 (24)	13.3	5 (5)	12.2	0.8760
心血管死	16 (16)	7.4	13 (13)	7.4	3 (3)	7.5	0.9742
弁に関連する死亡	1 (1)	0.5	1 (1)	0.6	0 (0)	0.0	0.6306
再インターベンション	8 (8)	3.9	5 (5)	3.0	3 (3)	8.0	0.1472
外科的	5 (5)	2.4	4 (4)	2.3	1 (1)	2.6	0.9141
経皮的	3 (3)	1.5	1 (1)	0.6	2 (2)	5.3	0.0294
神経学的事象	17 (20)	8.1	14 (17)	8.1	3 (3)	8.0	0.9474
全脳卒中又は TIA	10 (12)	4.8	9 (11)	5.3	1 (1)	2.8	0.4816
全脳卒中	7 (9)	3.4	6 (8)	3.5	1 (1)	2.8	0.7733
重度脳卒中	3 (4)	1.5	2 (3)	1.1	1 (1)	2.8	0.5094
TIA	3 (3)	1.5	3 (3)	1.8	0 (0)	0.0	0.4086
主要血管合併症	23 (24)	10.2	21 (22)	11.4	2 (2)	4.9	0.2159
MI	2 (2)	0.9	1 (1)	0.6	1 (1)	2.4	0.2372
冠動脈閉塞	2 (2)	0.9	1 (1)	0.5	1 (1)	2.4	0.2413
弁の配置不良-弁の異所配置	5 (5)	2.2	4 (4)	2.2	1 (1)	2.5	0.9157
TAV in TAV 配置(手技時)	10 (10)	4.4	5 (5)	2.7	5 (5)	12.2	0.0076
人工弁機能不全	31 (35)	14.3	23 (26)	12.9	8 (9)	20.9	0.2546
AS	17 (17)	7.8	16 (16)	8.9	1 (1)	2.6	0.1773
AR	17 (18)	7.9	9 (10)	5.0	8 (8)	20.9	0.0012
MACCE	43 (48)	19.3	34 (38)	18.7	9 (10)	22.0	0.6486
MAE	110 (194)	49.0	88 (159)	47.9	22 (35)	53.7	0.6845
永久ペースメーカーの新規植込み**	24 (24)	14.3	21 (21)	15.6	3 (3)	9.3	0.3830

*参考資料として提出された手技後 24 か月時点の臨床試験成績より引用。

**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ない。

表 17 手技後 12 か月までの生体弁別の血行動態の推移*

	全て	植込み済み生体弁の種類別成績	
		ステント付き生体弁	ステントレス生体弁・同種弁
平均圧較差 mmHg			
術前	37.84 ± 18.03 (n=223)	41.15 ± 16.60 (n=183)	22.70 ± 16.68 (n=40)
退院時	19.31 ± 10.36 (n=201)	20.48 ± 10.62 (n=166)	13.76 ± 6.78 (n=35)
6 か月後	16.22 ± 8.36 (n=174)	17.10 ± 8.44 (n=142)	12.31 ± 6.83 (n=32)
12 か月後	15.81 ± 8.41 (n=151)	16.71 ± 8.19 (n=122)	12.06 ± 8.44 (n=29)
EOA cm ²			
術前	1.02 ± 0.61 (n=215)	0.87 ± 0.43 (n=177)	1.67 ± 0.85(n=38)
退院時	1.34 ± 0.57 (n=163)	1.23 ± 0.47 (n=135)	1.89 ± 0.66 (n=28)
6 か月後	1.43 ± 0.69 (n=148)	1.28 ± 0.50 (n=120)	2.06 ± 1.00 (n=28)
12 か月後	1.50 ± 0.75 (n=118)	1.32 ± 0.47 (n=90)	2.06 ± 1.14 (n=28)
AR %			
術前			
中等度	22.6 (50/221)	22.7 (41/181)	22.5 (9/40)
重度	20.8 (46/221)	13.3 (24/181)	55.0 (22/40)
退院時			
中等度	4.0 (8/200)	3.6 (6/166)	5.9 (2/34)
重度	1.0 (2/200)	1.2 (2/166)	0.0 (0/34)
6 か月後			
中等度	4.4 (8/180)	1.4 (2/146)	17.6 (6/34)
重度	0.6 (1/180)	0.0 (0/146)	2.9 (1/34)
12 か月後			
中等度	7.0 (11/158)	3.1 (4/128)	23.3 (7/30)
重度	0.0 (0/158)	0.0 (0/128)	0.0 (0/30)

*参考資料として提出された手技後 24 か月時点の臨床試験成績より引用。

1) ステントレス生体弁・同種弁に留置した際のリスク

① 複数弁の使用について

本臨床試験において、手技時に複数弁の使用が確認された 27 例について、植込み済み生体弁の背景情報を表 18 に示す。2. へ、＜総合機構における審査の概要＞(2) 2) で前述したとおり、本品を用いた TAV in SAV では、自己大動脈弁に対する留置時よりも複数弁の使用頻度が高い傾向が認められているが、特にステントレス生体弁・同種弁(22.0%、9/41 例)で複数弁の使用頻度が高かった(ステント付き生体弁；9.7%、18/185 例)。

表 18 複数の弁を使用した 27 例の機能不全となった植込み済み生体弁

	本臨床試験における被験者 (N=27)
生体弁の留置期間 (年)	10.2 ± 4.4
生体弁の種類	
同種弁	7.4% (2/27)
ステント付き生体弁	66.7% (18/27)
ステントレス生体弁	25.9% (7/27)
生体弁の機能不全となった理由	
混在	22.2% (6/27)
逆流	44.4% (12/27)
狭窄	33.3% (9/27)

複数弁使用の原因については、2. へ、＜総合機構における審査の概要＞（2）2）において前述したように、植込み済み生体弁内に石灰化が少ないことや残留した AR が原因となることが考察された。ステントレス生体弁や同種弁は、ステント付き生体弁に比べて、AVR 術後遠隔期の AR 残存率が高く（表 17）、石灰化も少ない傾向があるとされている⁵ことから、これがステントレス生体弁や同種弁での複数弁使用頻度の上昇の主な要因と考える。ステントレス生体弁・同種弁を本品の TAV in SAV の留置対象とする適切性及び安全に使用可能と考える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説明した。

ステントレス生体弁は、ステント付き生体弁とは異なり、円形の弁輪を持ってはいないが、この状態は自己大動脈弁の本来の状態に相当するため、新たに必要な手技はなく、危険をもたらすこともなく、TAV in SAV 手技においてステントレス生体弁あるいは同種弁が独立して禁忌に該当するとは考えていない。ただしステントレス生体弁は、X 線不透過性の構造を有しておらず、石灰化は自己大動脈弁よりも少ない可能性があるため、弁輪部の可視化が課題となる。これに対処するために、トレーニング文書で冠動脈入口部にガイドワイヤを挿入し、バルサルバ洞にピッグテールカテーテルを使用すること、又はそのどちらか一方を行うことといった推奨事項を提供している。

さらに、最小限の石灰化しなくても、早期又は術後長期における弁の移動や塞栓症の問題を生じることなく、機能不全に陥ったステントレス生体弁に本品を留置することは可能であると考ええる。本臨床試験では、植込み済み生体弁 226 個中 41 個がステントレス生体弁又は同種弁だったが、30 日後、1 年後及び 2 年後の各時点で弁移動及び弁塞栓の発生はなかった。留置後の弁移動及び弁塞栓は報告されていなかったが、ステントレス生体弁が機能不全に陥った一部の症例では留置自体が困難となる可能性があることは認識されている。しかしながら、ステントレス生体弁であるフリースタイル生体弁（承認番号：20900BZY00908000）に自己拡張型 TAV（コアバルブ及び本品）を留置した一連の症例に関する Sang らによる報告⁶では、デバイス成功率が 95%であったとされている。この報告では本品の再収納機能が使用されていた。同著者らは、結論として、機能不全に陥ったフリースタイル生体弁には問題なく対処できるが、経験豊富な使用者の手で行われるべきであるとしている。Grubitzsch らは、機能不全に陥ったステントレス生体弁に対する外科的再手術の結果を TAV in SAV 手技と比較し、機能不全に陥ったステントレス生体弁に対する外科的再介入は困難であり大きな周術期リスクが伴うため、TAV in SAV は妥当な選択肢であり、特に併存疾患や冠動脈バイパス術の既往があつて外科手術のリスクが高い高齢患者では適切であると報告している⁷。また、機能不全に陥ったステントレス生体弁に対する TAV in SAV 手技と外科的再手術において、両者の安全性の結果が同等であったとも報告している。同著者らは、弁を固定するのに十分な石灰化が生じていない場合、適切に TAV のサイズを選択することで留置時の配置不良及び術後長期の弁移動を防止できると推奨している。Duncan らは、同様のケースにおいて TAV in SAV 手技でバルーン拡張型の弁よりも自己拡張型の弁を好んで使用している⁸。以上のように、画像診断や適切にサイズ選択をするなど慎重な計画を実施することで、機能不全に陥ったステントレス生体弁又は同種弁に対し TAV in SAV 手技を安全に施行することが可能で、外科

的再手術と同等の結果を得ることができると考える。また、文献で報告されているように、機能不全に陥ったステントレス生体弁に対する TAV in SAV 手技において、十分な石灰化が生じていない場合、自己拡張型の弁がバルーン拡張型の弁よりも有用である可能性がある。さらに本品のような TAV では、リシース／再収納機能により TAV in SAV に伴う周術期の問題の一部が減少する可能性がある。

以上の申請者の説明に対して、総合機構は以下のように考える。

AR や石灰化の程度の違いはあるが、ステントレス生体弁と同種弁への TAV 留置に関する事前評価方法や手技方法は、自己大動脈弁への TAV 留置手技と基本的には類似しており、特定の留意事項について医師に対するトレーニングの実施や留置方法に関する工夫等の情報提供を十分に行うことにより、ステントレス生体弁・同種弁における複数弁使用のリスクは低減化可能と専門協議での議論も踏まえ判断した。植込み済み生体弁内に石灰化が少ない場合には、留置不成功などの手技リスクが高まる可能性があることから、このような状態の生体弁に対する本品の適用については、外科手術も含めた再介入が必要となる可能性も踏まえ、ハートチームで慎重に検討するよう添付文書等において注意喚起を行うとともに、使用成績調査においてさらなる情報収集を行うことが必要と判断した（承認条件 3）。

② 留置後遠隔期の AR について

ステントレス生体弁・同種弁群において、中等度以上の AR が退院時 5.9% (2/34 例) から 12 か月時 23.3% (7/30 例) と経時的に悪化する傾向が認められた（表 17）。手技後 12 か月時点において中等度以上の AR が確認された 6 例と、参考資料として提出された手技後 24 か月時点の臨床試験報告書において、手技後 12 か月時点又は 24 か月時点において中等度以上の AR があった 2 例の詳細を表 19 に示す。これら 8 例に 24 か月時まで再インターベンションは行われていない。また、これらの逆流の主要因は 8 例中 6 例が PVL であったが、その正確な原因を特定することはできなかった。

表 19 遠隔期に中等度以上の AR が確認された症例（ステントレス生体弁・同種弁）^{*1}

	生体弁の種類	逆流の重症度				逆流発生の原因 (CEC 判定による)
		退院時	術後 6 か月	術後 1 年	術後 2 年 ^{*3}	
1	同種弁	NA	軽度	中等度	なし	CEC 判定により原因不明と判断された。
2 ^{*2}	ステントレス弁	重度	軽度	NA	中等度	CEC 未判定
3	同種弁	軽度	NA	中等度	NA	デバイス配置不良・位置不良
4	同種弁	軽度	軽度	中等度	軽度	特記なし
5	ステントレス弁	中等度	重度	中等度	中等度	特記なし
6	ステントレス弁	軽度	軽度	中等度	中等度	CEC 判定により原因不明と判断された。
7	ステントレス弁	軽度	中等度	中等度	中等度	CEC 判定により原因不明と判断された。
8 ^{*2}	ステントレス弁	中等度	中等度	中等度	中等度	デバイス配置不良・位置不良

^{*1} 参考資料として提出された手技後 24 か月時点の臨床試験成績から引用。

^{*2} 症例 2 及び 8 の術後 2 年時は NYHA 心機能分類 III であり、それ以外は全て I 又は II であった。

^{*3} 施設評価による結果。

退院時や術後 6 か月時点においては AR が軽度であったにも関わらず、次第に AR が増えている症例は 8 例中 5 例であった。ステントレス生体弁・同種弁においては、生体弁の石灰化がないもしくは軽度であるために、TAV の固定が十分ではなく留置後に生体弁内で TAV の移動が起き易くなる懸念があると考ええる。この懸念について、申請者は以下のように説明した。

留置後の TAV の移動性については[]を用いたベンチ試験により評価し、必要とされる移動抵抗性を有していることを確認している。また、ステント又は縫合カフが存在することで、圧着部位（ランディングゾーン）に十分な剛性（堅さ）及び安定性が得られ、この生体弁の剛性が TAV フレームの外向きのラジアル強度とあわさることで、TAV の圧着及び心周期にわたる生理学的な力が加わる条件下で TAV を所定の位置に保つのに十分なものとなり、自己大動脈弁内への植込みの場合と比較して同等以下の移動性を持つと考える。生体弁の種類別に検討すると、ステント付き生体弁は一貫した剛性を持つランディングゾーンを有し、概して楕円率が最小の円形であるため、TAV から生体弁に一貫した慢性的な外向きの力が作用し、植込み位置を維持することができる。ステントレス生体弁・同種弁では外科的手術に対する治癒反応（弁輪付近の縫合グラフト周辺の輪状の線維化）により、石灰化のない自己大動脈弁の解剖学的構造よりもランディングゾーンの剛性が高くなる。機能不全に陥ったステントレス生体弁は楕円率の点では自己大動脈弁の解剖学的構造と同様であるが、弁輪（縫合リング）部は剛性の高い機械的特性を有することが予想され、安定性が保たれる。

手技後 2 年時のデータでは、1 年時から 2 年時にかけては AR の重症度が悪化していなかった（中等度以上の AR 発生率：術後 12 か月 7.0%（11/158 例）、術後 24 か月 4.6%（7/152 例））。さらに、いずれの症例でも 2 年時に弁の移動及び再インターベンションは報告されておらず、現時点でのデータからは石灰化等がないことで AR の悪化を誘導するような、遠隔期に弁のずれが生じることを示す証拠は確認されていない。また TAV in SAV の手技後に依然として PVL が残存していた理由については、サイジングが寄与している可能性があるが、サイジングが唯一の理由ではないと考える。留置の深度も AR の程度に影響を与える要因となる可能性もあり、本症例数からは一般化できないその他の要因が存在する可能性もある。

申請者の説明を踏まえ、総合機構は以下のように考える。

ステントレス生体弁や同種弁に TAV 留置をする際、外科手術時の縫合部の繊維化等による剛性により植込み位置の維持が期待されとの説明について、剛性が確保される部位は、植込み箇所の一部もしくは TAV 接触面積外であることも想定されるため、TAV 留置部位の石灰化や剛性不足により、術後 TAV に小規模なずれが生じる可能性は否定できないと考える。デバイス配置不良とされた 2 例を除き、AR 悪化例の多くの原因は不明であるため（表 19）、当該 AR に対して抜本的な解決策を講ずることは難しいが、①で述べた留置正確性を高め、手技直後の AR を可能な限り少なくすることにより、遠隔期の AR の程度を抑制することは期待できると考える。本臨床試験で AR の悪化が確認された 8 例中 5 例については NYHA 心機能分類が I 又は II 以下で推移し安定した臨床症状で、再介入が必要と判断された症例はなかった。本品を用いた治療の対象は、外

科手術ができない症候性の患者であることから、専門協議での議論も踏まえ、当該リスクについては臨床上許容可能であると判断した。ただし、遠隔期の AR については、さらなる情報収集や原因考察を行い、より適切なリスク低減措置を講じていく必要があるため、本臨床試験の経年結果を機構宛に報告することが必要と判断した。また、本邦における製造販売後の使用成績調査においても情報を収集し（承認条件 3）、より正確に留置するためのトレーニングや遠隔期の AR についての十分な情報を提供する必要があると判断した。

2) 本品を用いた TAV in SAV の対象となる生体弁

申請者は、様々な種類の AVR 用生体弁が使用されていることから、非臨床試験及び本臨床試験成績を踏まえ、本品の対象となる植込み済み生体弁の径及び高さを表 20 のとおりとし、これを本品の各 TAV サイズに適合する植込み済み生体弁の寸法のガイドラインとして示すとともに、各 AVR 用生体弁の内径等を記載したサイジングガイドを配布すると説明した。

表 20 各 TAV サイズに対して適応となる生体弁サイズ

本品のサイズ	生体弁の寸法		
	最小径 mm ^{*2}	最大径 mm ^{*2}	最大高さ mm ^{*1,3}
23 mm 径	17	20	
26 mm 径	20	23	
29 mm 径	23	26	

*1 生体弁の高さの最小値に関する要求事項はない。

*2 生体弁径は術前 CT 画像に基づくものである。

*3 最大高さはステント付生体弁に適応とする。ステントレス生体弁は適応されない。

ステント付き生体弁については、ステントにより自己大動脈弁への植込みと同等以上の TAV 留置部位の剛性が得られると想定され、最も TAV の展開に対する自由度が低くなると想定される「モザイク弁」を用いた非臨床評価と本臨床試験成績から本品と生体弁の適合性評価を行うことは妥当と考える。しかしながら、臨床使用においては、申請者が示した内径やデバイス高さだけでなく、各生体弁の独自の三次元構造や強度などの物理的特性が複合的に本品の留置手技や弁性能に影響を与えると想定されることから、各生体弁に対するリスク低減措置もその構造や特性に応じて異なると総合機構は考える。

ステントレス生体弁・同種弁については、前述したとおり、TAV in SAV 時における TAV の不適切な留置や留置後の移動が懸念されており、各生体弁の構造や劣化状況、植込み方法などに応じた術前評価法や留置手技等に関する情報を踏まえ、本品との適合性を慎重に評価する必要がある。したがって、現時点においては、内径やデバイス高さだけでなく、本臨床試験成績での使用実績があり（または使用実績がある製品と同等と認められる）、申請者が、生体弁の製品ごとの術前評価法や留置手技等に関するガイドラインや情報を使用者に提供できる生体弁製品を、本品を用いた TAV in SAV の対象となる生体弁として特定（販売名や承認番号）することが、本品の有効性と安全性を担保するためには必要と総合機構は判断した。

申請者は、本品を用いた TAV in SAV が可能な各植込み済み生体弁について、その製品情報を特

定するとともに、添付文書やトレーニング資料等においてその製品情報や各生体弁の種類に応じた術前評価、留置手技等に関する留意点について情報提供を行うと説明した。

(4) 製造販売後安全対策

申請者は、本品を有効かつ安全に国内に導入するために、表 21 のトレーニングとプロクター（指導者）による技術的支援を行うことを予定している。

総合機構は、本品を用いた TAV in SAV は、各生体弁の種類に応じた留意事項を十分に理解した上で治療を行う必要があり、自己大動脈弁に対する治療に精通していても、本品特有の知識や経験が求められる手技でもあるため、プロクターによる技術的支援は適切と考える。

また、上述のとおり、TAV in SAV を有効かつ安全に実施するためには、正確な術前診断と留置手技が重要となることから、本品を用いた自己大動脈弁に対する TAVI 治療の知識や経験、使用実績が十分にある医師及び施設で本品を用いた TAV in SAV を行う必要があると考え、申請者に対応を求めた。申請者は、本邦への導入にあたり、本品を用いた TAV in SAV の実施施設は TAVI 認定更新に必要な症例数を有する施設に限定するとともに、自己大動脈弁治療の経験が十分にある施設及び医師によって行われるよう体制を整えると説明した（表 21）。

総合機構は、これを了承し、初回承認時と同様、TAV in SAV に対しても使用可能な医師及び施設に関する承認条件を付すこととした（承認条件 1 及び 2）。

表 21 トレーニング内容及び技術支援体制

施設基準	TAVI 認定更新に必要な症例数を有する施設であること（最低年間 20 症例）。
実施医基準	● コアバルブ又は本品の手技を少なくとも 30 症例経験していること ● メドトロニック社の TAV in SAV トレーニングを受講していること（実施医のみ対象） ● 各植込み済み生体弁のカテゴリ（ステント付、ステントレス）ごとにプロクターの監督下で少なくとも 1 症例を実施していること
トレーニング内容	集合研修（座学やハンズオントレーニング）により、各植込み済み生体弁に対する治療時の留意事項を学ぶ。
技術支援体制	● ステント付き生体弁、ステントレス生体弁・同種弁のそれぞれの初期症例治療時にプロクター同伴での治療を必須とする。 ● CT やエコー画像から医師に対して手技選択のアドバイスをを行うスクリーニングプロクターによるサポートを行う。

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

<提出された資料の概略>

本品に予定される使用成績評価の概要を表 22 に示す。目標とする調査対象症例数については、一般的な生体弁の評価精度として臨床試験において求められている 800 患者・年を上回る累積 1,000～1,500 患者・年のフォローアップが可能となるよう、最大 300 例を目標とすることが説明された。

表 22 使用成績評価の計画概要

調査目的	外科的生体弁の機能不全を示す患者に本品を植込み、その安全性と有効性を市販後の使用実態下にて確認する。
予定症例数	全例（最大 300 例*） *解析に必要な最低症例数は 200 例
調査期間	7 年 （販売準備期間及び症例登録期間：1 年 9 か月、症例追跡期間：5 年、解析期間 3 か月）
重点調査事項	(1) 手技に関連する成功 以下の基準を全て満たす場合を手技に関連する成功と定義する。 ● 血管アクセスの確保、デバイスの送達及び展開、DCS の抜去に成功した。 ● 適切な解剖学的位置へデバイスが正確に配置されている（デバイスの機能を損なうことなく弁輪に配置）。 ● 適切な解剖学的位置へ弁が 1 個だけ植込まれている。 ● 入院中の MACCE の発現がない。 (2) あらゆる死因による死亡 術後 7 日、30 日、6 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年の各フォローアップにおける発現率 (3) 重篤な脳卒中の発現 術後 7 日、30 日、6 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年の各フォローアップにおける発現率 (4) MACCE の発現 (5) 重篤な血管合併症の発現 (6) 植込み型心臓ペースメーカの新規留置 術後 7 日、30 日、6 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年の各フォローアップにおける留置率 (7) 血管アクセス経路 (8) バルーンカテーテル後拡張の実施 (9) 抗血小板療法に関する情報 (10) 血行動態（平均圧較差、EOA 等） 術後 7 日、30 日、6 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年の各フォローアップにおける留置率 (11) 留置時の複数弁使用の有無

<総合機構における審査の概要>

患者背景だけでなく、留置対象となる植込み済み生体弁の種類も多様となる TAV in SAV を安全に実施するためには、対象となる患者や生体弁の状況に適した術前診断や留置手技の技術と経験を習得しながら、改善を続けることが重要と考える。TAV in SAV は、海外での治療実績を含めても十分に確立した手技には至っておらず、留置対象となる生体弁の種類によっても治療成績や手技に違いがあることから、TAV in SAV の臨床経験がない本邦への導入後一定期間は、全例を対象として調査を実施し、注意喚起の追加やトレーニングプログラムの修正等、設定された安全対策の適切性について随時検討する必要があると考える（承認条件 3）。最大症例数（300 例）については、植込み済み生体弁の種類別における血行動態や不具合発生率等も一定の確度で評価できることを考慮し妥当と判断した。フォローアップ期間 5 年については、TAV in SAV 後の本品の長期成績を確認するために適切な期間が設定されていると判断した。

重点調査項目に関し、本臨床試験において論点となった再インターベンションの事象等に関しても、有害事象としてデータが収集、評価されることが申請者から説明されたことから妥当と判断した。

また、本臨床試験では弁が小さいほど圧較差は大きく EOA は小さくなる傾向が確認されているが、本邦で使用比率が比較的高い小径の生体弁（19, 21 mm）のデータは、本臨床試験では限られている（19 mm：16 例、21 mm：56 例）ことから、これら小径生体弁へ適用される最小 23 mm サイズの本邦における使用成績については、本治療の意義を十分に考慮した患者選択が行われるよう、適宜、医療現場へ情報提供する必要があると考える（承認条件 4）。

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

＜提出された資料の概略＞

平成 26 年 11 月 20 日付 薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

＜総合機構における審査の概要＞

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、2. へ.＜総合機構における審査の概要＞で詳述した必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された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。

4. 総合評価

本品は、外科的 AVR の施行ができないと判断された症候性重度 AS 患者に対して、経カテーテル的に弁留置を行う既承認の人工弁システムである。本申請は、植込み済み大動脈生体弁の機能不全に起因する症候性の弁膜症患者を本品の対象として追加する製造販売承認事項一部変更申請である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 植込み済み生体弁との適合性、(3) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性

海外臨床試験成績の結果、本品を用いた TAV in SAV は、自己大動脈弁を対象とした場合と比べ、平均圧較差は高く、EOA は小さくなる傾向が認められたが、機能不全を起こした植込み済み生体弁を持つ患者の血行動態及び臨床症状を改善することが確認された。安全性については、既承認である自己大動脈弁を対象とした場合とおおむね同等の成績であったが、再治療や留置時の

複数弁使用の頻度は高まる傾向が確認された。これらのリスクについては、術前診断や手技の最適化と習熟によってリスクの低減化が可能と考えられた。外科手術が必要な症候性大動脈弁弁膜症患者の予後は悪いとされていることから、十分なリスク低減化措置を講ずれば、植込み済み大動脈生体弁の機能不全に起因し、外科的手術ができないと判断された弁膜症患者に対する新しい治療デバイスとして、本品のベネフィットはそのリスクを上回ると判断した。

(2) 植込み済み生体弁との適合性

植込み済み生体弁の内側に本 TAV を留置するため、本品の有効性と安全性は、植込み済み生体弁から構造的な干渉だけでなく、併存する逆流や狭窄、石灰化など生体弁の性状・状態に大きな影響を受ける。実際に、ステントレス生体弁・同種弁では、ステント付き生体弁に比べて複数弁留置や遠隔期逆流の発生率が高い傾向が海外臨床試験成績において認められた。一方、ステント付き生体弁は、様々なフレーム構造を有するため、その三次元構造や物理的特性（強度や柔軟性など）が複合的に本品の留置手技や弁性能に影響を及ぼすと考えられる。生体弁の種類ごとに、本品の有効性と安全性、リスク低減措置も異なると考えられることから、生体弁の構造（内径や高さ、弁尖位置など）や非臨床試験による評価だけでなく、本臨床試験成績での使用実績があり（又は使用実績がある製品と同等と認められる）、申請者が術前評価法や留置手技等に関する情報を使用者に提供できる生体弁製品を、本品を用いた TAV in SAV の対象となる生体弁として特定することが、本品の有効性と安全性を担保するためには必要と判断した。

(3) 製造販売後安全対策

TAV in SAV は AVR より低侵襲に治療が可能となる一方、複数弁留置や留置後の逆流といった事象が一定程度発生するリスクは避けがたいと考える。このことから、対象患者における本品のリスク・ベネフィットバランスを最適化するためには、トレーニングやプロクター制度等により、必要な技術を修得し、本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存療法である内科的治療や外科手術も含め、本品の適応を適切に判断することが最も重要と考える。また、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、重度 AS に対する TAVI 治療経験を十分に有し、合併症に対する対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要であると判断した（承認条件 1 及び 2）。本品を用いた TAV in SAV の国内治療実績はなく、留置対象となる生体弁の種類によっても治療成績や手技に違いがあることから、使用成績調査により、本邦における TAV in SAV の治療成績や有害事象の発生状況等について情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した（承認条件 3 及び 4）。症例追跡期間は 5 年とし、使用成績評価の調査期間は 7 年（販売準備期間及び症例登録期間：1 年 9 か月、症例追跡期間：5 年、解析期間：3 か月）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、一部の記載整備（下線部）を行った以下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（ブタ心のう膜弁）システムであり、自己動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度動脈弁狭窄を有し、又は外科的に留置した動脈生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、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。
4. 使用成績評価の調査対象となる 23mm 弁の周術期の成績については、一定症例数毎に速やかに機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品に該当すると判断する。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は7年とすることが妥当と判断した。

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

以上

引用文献

- ¹ Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery et al., Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014, Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016.
- ² Karl Hammermeister, et al., Outcomes 15 Years After Valve Replacement With a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial., Journal of American College of Cardiology 2000, vol.36, No.4.
- ³ Manjula Maganti, MS et.al., Redo Valvular Surgery in Elderly Patients, Ann Thorac Surg 2009; 87:521–526.
- ⁴ 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン（2012年改訂版）
- ⁵ Danny Dvir, MD, et al., Transcatheter aortic valve-in-valve implantation for patients with degenerative surgical bioprosthetic valves. Curr Probl Cardiol, 2014, 39(1): 7-27.
- ⁶ Stephane Leung Wai Sang, MD et al., Early Outcomes for Valve-in-Valve TAVR in Degenerative Freestyle Bioprostheses., Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2017.
- ⁷ Herko Grubitzsch, et al. Redo procedures for degenerated stentless aortic xenografts and the role of valve-in-valve transcatheter techniques. Eur J Cardiothorac Surg., 2017, Apr 1;51(4):653-659.
- ⁸ Alison Duncan, MRCP, PhD, et al., Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic stentless bioprosthetic valves: a single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015;150:91–98.

令和3年2月18日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

審査報告書の正誤表

[販売名] コアバルブEvolut R
[一般的名称] 経カテーテルブタ心のう膜弁
[申請者] 日本メドトロニック株式会社
[申請年月日] 平成29年3月31日

上記1品目に係る平成30年2月8日付け審査報告書を次表のように訂正する。

変更箇所：太字

修正前		修正後
8頁(1)開発の経緯 上から4行目	本邦では年間 20,000 例以上 実施されている ¹ 。	本邦では年間約 13,000 例実施さ れている ¹ 。

なお修正による審査結果の変更はない。