

令和 2 年 8 月 21 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] 経カテーテルウシ心のう膜弁
[販 売 名] エドワーズ サピエン 3
[申 請 者] エドワーズライフサイエンス株式会社
[申 請 日] 令和元年 12 月 26 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 2 年 8 月 21 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。また、生物由来製品に該当し、特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 11 年とすることが適当とされた。

審査報告書

令和 2 年 7 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 経カテーテルウシ心のう膜弁
- [販 売 名] : エドワーズ サピエン 3
- [申 請 者] : エドワーズライフサイエンス株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和元年 12 月 26 日
- [特 記 事 項] : 革新的医療機器条件付早期承認制度の対象
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和2年7月30日

[類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 経カテーテルウシ心のう膜弁
[販 売 名] : エドワーズ サピエン3
[申 請 者] : エドワーズライフサイエンス株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和元年12月26日

【審査結果】

「エドワーズ サピエン3」(以下「本品」という。)は、外科手術が施行できない症候性重度大動脈弁狭窄及び植込み済みの大動脈生体弁の機能不全による症候性の弁膜症の治療に使用する経カテーテル生体弁留置システムである(承認番号:22800BZX00094000)。

本申請は、革新的医療機器条件付早期承認制度(以下「早期承認制度」という。)を利用し、外科的手術リスクの高い、先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路心外導管又は肺動脈弁位の生体弁の機能不全に対する適応を追加することを目的とした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。本品は、生体弁、デリバリーシステム、イントロデューサーシースセット、バルーンカテーテル等から構成される。

本申請に伴い、追加される対象部位での有効性及び安全性を評価するため、本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的試験、加速耐久性試験、性能を裏付ける試験及び使用方法を裏付ける試験が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、米国で本品を用いて実施された「COMPASSION S3 試験」の術後30日成績が提出された。また、参考資料として、「COMPASSION S3 試験」の術後1年成績、本品の前々世代品であるSAPIENを用いて実施された「COMPASSION 試験」の術後5年成績、及び、本品の前世代品であるサピエンXTを用いて米国で実施された「COMPASSION XT 製造販売後臨床試験」の術後1年成績が提出された。

COMPASSION S3 試験では、参考資料ではあるものの、主要評価項目である「手技後1年における人工弁機能不全(右室流出路再インターベンション、経胸壁エコー(以下「TTE」という。)所見に基づく中等度以上の肺動脈弁逆流、TTE所見に基づく40mmHgを超える肺動脈弁平均圧較差)」が4.3%(2/47例)(95%信頼区間上限値14.5%)であったことが確認され、事前に設定された性能目標を達成した。人工弁機能不全2例の内容は、中等度以上の肺動脈弁逆流、40mmHgを超える肺動脈弁平均圧較差が確認された症例が1例ずつで、死亡例や再インターベンションが実施された症例はなかった。弁径が小さいほど肺動脈弁圧較差が高くなる傾向と5例で軽度の右室

流出路心外導管の裂けが確認されたものの、臨床使用上許容できないほどのリスクは認められなかった。

術後 5 年までのフォローアップが完了した COMPASSION 試験においては、主要評価項目「手技後 1 年における機器又は手技に関連した死亡、及び／又は再インターベンションの回避率」は、術後 1 年時 97.1%、3 年時 94.0%、5 年時 87.1%と経時的に低下する傾向が確認された。また、術後 5 年まで、死亡例は認められなかったが、生体弁の再狭窄や逆流等により 8 例で 14 件の再インターベンションが実施された。COMPASSION XT 試験については登録数が 26 例と少なかったものの、現時点において臨床使用上許容できないほどの懸念すべき臨床成績は確認されなかった。

提出された臨床評価資料から、本品が対象とする外科手術ができない患者の予後は不良であることを踏まえれば、その長期成績に懸念はあるものの、本品の有効性及び安全性は許容可能であり、早期承認制度に基づく十分なリスク管理を行うことで外科手術ができない患者に対する有用な治療法になり得ると判断した。

一方、長期成績も含めて、臨床試験において本品の有効性及び安全性が確認できた症例数は限られており、本品の有効性と安全性が十分に検証されたとは言えないことから、早期承認制度の趣旨に則り、市販後の安全対策と追加的な有効性調査のため、関連学会と連携したリスク管理計画が設定された。国内導入時は、本品の手技経験や先天性心疾患の治療経験が十分にある医師及び医療機関に使用を限定した上で、本品を用いた治療が適切な患者に対し使用することとし、使用状況や患者の経過を使用成績調査により慎重に確認しながら、リスク低減化対策の見直しと実施施設を段階的に拡大することが適切と判断した。また、肺動脈弁位への本品の国内使用実績はないことから、国内使用成績については、本品を使用する医師及び医療機関、連携する関連学会、並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に定期的に情報提供することで、さらなるリスク低減化を図る必要もあると考える。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。本一変申請にて追加となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<使用目的>

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、以下の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。

- 自己大動脈弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、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。
- 先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路心外導管又は肺動脈弁位に外科的に留置した生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が最善であると判断された患者。ただし、本品留置部位にステントが留置されている又は留置が必要な場合を除く。

<承認条件>

1. 経カテーテル大動脈弁留置術

- (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 20mm 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。

2. 経カテーテル肺動脈弁留置術

- (1) 医療機器製造販売後リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 先天性心疾患治療及び経皮的な大動脈弁置換術に関連する十分な知識・経験を有する医療チームにより、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限られ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。
- (3) (2)に掲げる医療チームの医師が、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。
- (4) 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。
- (5) 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、その成績を定期的に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、関連学会と連携の上で適切な措置を速やかに講ずること。

以上

審査報告

令和2年7月30日

審議品目

[類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 経カテーテルウシ心のう膜弁
[販 売 名] : エドワーズ サピエン3
[申 請 者] : エドワーズライフサイエンス株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和元年12月26日
[申請時の使用目的] : 本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、以下の患者に使用することを目的とする。

- 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。
 - 先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路心外導管又は肺動脈弁位に外科的に留置した生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）を有し、かつ外科的手術の施行が困難であり、本品による治療が最善であると判断された患者。
- ただし、慢性透析患者を除く。

[特 記 事 項] : 革新的医療機器条件付早期承認制度の対象

[目次] 審議品目	5
1. 審議品目の概要	7
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	8
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	14
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	17
ニ. リスクマネジメントに関する資料	18
ホ. 製造方法に関する資料	18
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	19
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	45
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	51
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	51
4. 総合評価	51

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
CEC	Clinical Events Committee：臨床事象判定委員会
CTEPH	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension：慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CT	Computed Tomography：コンピュータ断層撮影
ePTFE	Expanded polytetrafluoroethylenylene：延伸ポリテトラフルオロエチレン
FDA	US Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HDE	Humanitarian Device Exemption：人道機器適用免除
IVUS	Intravascular ultrasound：血管内超音波検査
MACCE	Major Adverse Cadiac and Cerebrovascular events：主要心／脳血管有害事象
MRI	Magnetic Resonance Imaging：磁気共鳴画像
PTPV	Percutaneous transluminal pulmonary valvuloplasty：経皮的バルーン肺動脈弁形成術
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation：経カテーテル大動脈弁留置術
TAV-in-SAV	Transcatheter Aortic Valve in Surgical aortic valve：既に植え込まれた外科用生体弁への TAVI による大動脈弁治療
TPVI	Transcatheter Pumonal Valve Implantation：経カテーテル肺動脈弁留置術
THT	Transcatheter Heart Valve Therapy Association：経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会（THT 協議会）
TTE	Transthoracic Echocardiography：経胸壁エコー

1. 審議品目の概要

「エドワーズ サピエン3」(以下「本品」という。)は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁(ウシ心のう膜弁)システムである。本品は、生体弁、デリバリーシステム、イントロデューサーシースセット、バルーンカテーテル等から構成される(図1)。生体弁には20mm～29mmの4つの径がある。本品は、経大腿動脈、経大腿静脈、経心尖又は経大動脈からのアクセスが可能であり、経大腿アクセス用と経心尖・経大動脈アクセス用のシステム(デリバリーシステム、イントロデューサーシースセット及びバルーンカテーテル)がある。

本品は、経カテーテル大動脈弁留置術(Transcatheter Aortic Valve Implantation: TAVI。以下「TAVI」という。)に使用する医療機器として、「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」の適応を既に取得している(承認番号: 22800BZX00094000)。本申請は、外科的手術リスクの高い、先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路心外導管又は肺動脈弁位に外科的に留置した生体弁の機能不全(図2及び3)に対する適応を追加することを目的とした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。なお、本一変申請で追加される肺動脈弁位に対しては、経大腿静脈アクセスにより本品が留置される。

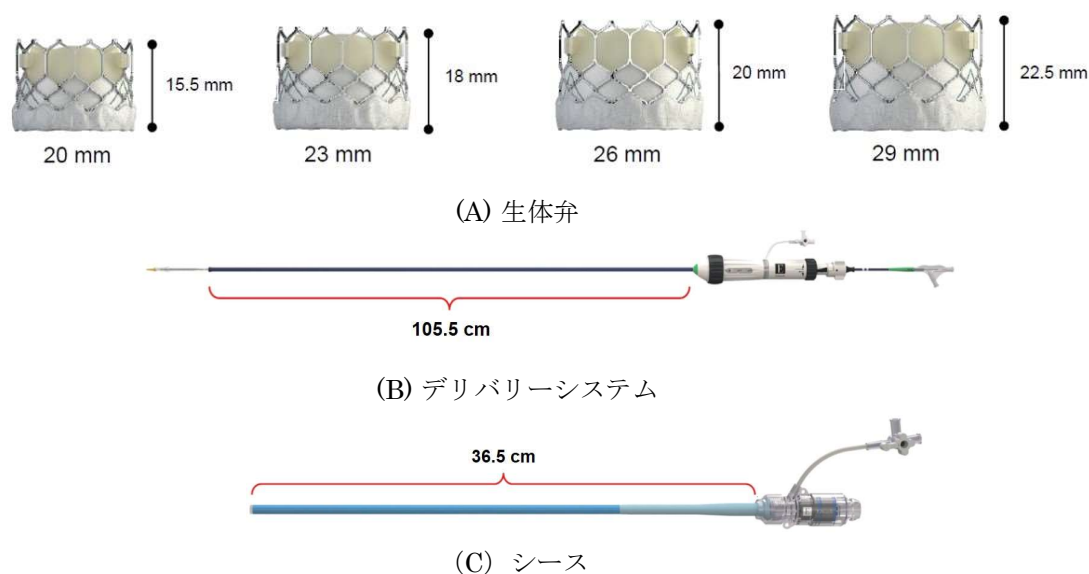


図1 本品の主な構成品の外観図

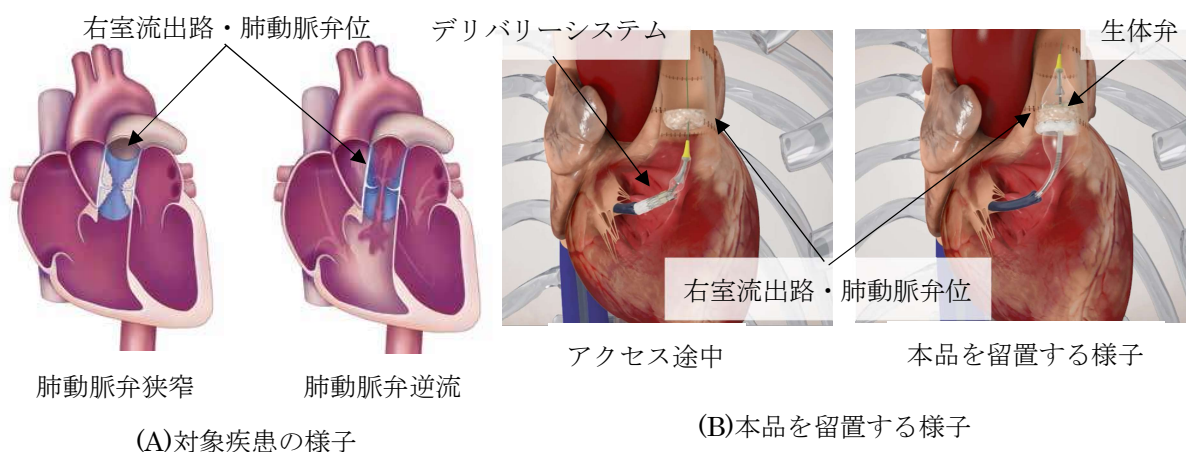


図 2 本品の肺動脈弁位への留置



図 3 右室流出路心外導管及び外科用生体弁

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本一変申請において、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

本邦における先天性心疾患の発生頻度は 1%程度といわれている。特に多い先天性心疾患として、心室中隔欠損症、肺動脈狭窄症、心房中隔欠損症、ファロー四徴症などが挙げられ、複数の疾患が併発した患者も認められる¹。肺動脈弁狭窄は先天性心疾患全体の 10~12%に認められると

報告されている²。

肺動脈弁狭窄症は、先天的に肺動脈弁に狭窄があり、右心系の圧負荷が増大する病態である。介入治療が必要な肺動脈弁狭窄症に対しては、収縮期の右室―肺動脈圧較差や解剖学的状況、併存疾患（他の先天性心疾患の併発も含む）の有無などにより、経皮的バルーン肺動脈弁形成術（Percutaneous transluminal pulmonary valvuloplasty：PTPV。以下「PTPV」という。）や直視下肺動脈弁交連切開術、開胸下での右室流出路形成術が行われる³。右室流出路形成術には、延伸ポリテトラフルオロエチレン（Expanded polytetrafluoroethylene：ePTFE。以下「ePTFE」という。）等のパッチを用いて右室流出路を部分修復する Tranannular patch 法や人工血管などの心外導管（コンデュイット）を用いて右室から肺動脈へ流路を再建するラステリ手術等がある⁴。右室流出路再建に使用されるデバイスとして、欧米では主にホモグラフトが使用されているが、本邦においては、ePTFE 製の医師による手作り弁付き心外導管が使用されることが多く、ウシ由来弁付人工血管である「コンテグラ肺動脈用弁付きコンデュイット」（承認番号：22400BZX00355000、日本メドトロニック社）や外科用生体弁が使用されることもある。手作りの ePTFE 製弁付き心外導管の成績の検証はまだ十分ではないものの、再置換回避率が 5 年で 96.3%、10 年で 87.4%、15 年で 84.2%⁵といった、ホモグラフトやコンテグラと比べて長期的にも良好な成績を示す報告もある。

肺動脈弁狭窄症に対する外科的再建術は根治的ではあるが、使用された弁付き心外導管や外科用生体弁の劣化に伴う再狭窄や逆流等により、再手術が必要になることがある。そのため、乳幼児期に初回手術が施行される先天性心疾患の場合、長時間の体外循環と全身麻酔を伴う再手術を生涯繰り返すこととなり、再手術は、その回数に応じてリスクが高くなることに加え、術後の心機能にも影響を及ぼすとされている。日本胸部外科学会の 2017 年度年次報告によると、右室流出路再建・修復術における術後 30 日死亡率は 0.3%（2/583）、再手術を含む肺動脈の再建・修復術の術後 30 日死亡率は 1.5%（6/406）であったことが報告されている⁶。

再手術を繰り返す先天性心疾患患者の開胸手術の回数を減らし、その心機能の温存を図ることは臨床的に重要な課題となっており、機能不全を起こした右室流出路心外導管や外科用生体弁を低侵襲に治療できる方法として、植え込み済心外導管等に対して経カテーテル的に留置可能な肺動脈用生体弁の開発が期待されてきた。

このような臨床的ニーズが高まる中、米国においては、2010 年 1 月に人道機器適用免除（Humanitarian Device Exemption：HDE。以下「HDE」という。）の制度を利用してメドトロニック社の肺動脈弁用の経カテーテル生体弁「Melody® Transcatheter Pulmonary Valve」（以下「Melody valve」という。）が承認を取得している。

申請者は、大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的生体弁として欧米で導入されていた本品の前々世代品となる「SAPIEN」を用いて、肺動脈弁としての開発を開始した。2010 年に EU で SAPIEN の CE マークを取得し、SAPIEN を用いた米国臨床試験「COMPASSION 試験」の成績を用いて、2016 年に前世代品のサピエン XT の米国承認を取得した。その後、サピエン XT を用いた製造販売後臨床試験「COMPASSION XT 試験」、本品を用いた「COMPASSION S3 試験」が開始された。本品については、現在、米国で申請中となっている。

なお、本邦において本品は「革新的医療機器条件付早期承認制度」（以下「早期承認制度」という。）の該当品目として承認申請されている。

表 1 本品、前世代品、及び前々世代品の主な違い

	SAPIEN (前々世代品)	サピエン XT (前世代品)	本品
			
本邦での初回承認	未承認	2013 年	2016 年
フレーム	ステンレス製	コバルトクロム製	コバルトクロム製
弁周囲逆流防止用 スカート	なし	なし	あり
弁径	23, 26 mm	20, 23, 26, 29 mm	20, 23, 26, 29mm
シースサイズ	22, 24 Fr	16, 18, 20 Fr	14, 16 Fr
デリバリーシャフト の屈曲機構	可	可	さらに遠位端での 屈曲が可

(2) 早期承認制度への該当性

1) 革新的医療機器条件付早期承認制度の利用に対する要望

本品の肺動脈弁位への適応取得にあたり、2018年5月に日本先天性心疾患インターベンション学会（旧日本Pediatric Interventional Cardiology学会）、日本小児循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本成人先天性心疾患学会及び日本経カテーテル心臓弁治療学会より経カテーテル肺動脈弁留置術（Transcatheter Pumonaly Valve Implantation: TPVI。以下「TPVI」という。）に使用する医療機器の早期導入に関する要望書が提出された。これを受け、申請者が早期承認制度への申請を希望した。

2) 早期承認制度への該当性

早期承認制度への該当性については、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会ワーキンググループ及び第 29 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会⁷での議論も踏まえ、対象患者を限定し、表 2 に示す理由により、早期承認制度へ該当すると総合機構は判断した。

表 2 早期承認制度への該当性に対する機構の判断

要件*	各要件に該当性すると考えた理由
ア	先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路導管又は肺動脈弁位に留置された外科用生体弁の機能不全は、患者の予後に致死的な影響を与えるとともに、疾患の進行が不可逆的で日常生活にも著しい影響を及ぼす。
イ	本邦における外科手術の長期成績が COMPASSION 試験から確認される SAPIEN の臨床成績に比べて優れていることや、本品を肺動脈弁位に留置した際の 5 年を超える長期成績は不明確であること、本邦で主に使用される ePTFE 製弁付き導管への留置後に圧較差が残存する可能性があることを踏まえると、低侵襲であることを理由に既存療法である外科的置換術に比べて有用性が高いとは必ずしも言えない。しかしながら、弁置換術が必要にも関わらず、過去の複数回の外科手術等により全身状態が悪く、再外科手術のリスクが極めて高いと考えられる患者に対しては、現時点において有効な治療法が無いことから、本品により低侵襲に弁機能を回復させるベネフィットは大きいと考えられる。植え込まれた弁付き導管の機能不全に対して外科的置換術が必要で、かつ再外科手術の実施リスクが極めて高く、本品を用いた治療が適切と判断される患者に使用される場合に限っては、本品を用いた治療には高い有用性が期待される。
ウ	30 日までのフォローアップデータでありかつ症例数は少ないものの、本品を用いて実施された COMPASSION S3 試験成績があり、さらに参考資料ではあるものの前世代品を用いて実施された海外臨床試験成績より長期フォローアップデータが示されており、これらの臨床データから一定の臨床成績が確認できる。
エ	関連学会と協力して適正使用基準を策定し、関連学会と協力の上、関連学会主導のレジストリを利用した製造販売後調査及びその評価を行う方針で関連学会との調整が進められていることが提示された。
オ	国内における該当疾患数は年間で数十例となることが想定され、国内にて新たに治験を実施することは困難と考えられる。

*各要件は以下のとおり。

- ア. 生命に重大な影響がある疾患又は病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患を対象とすること。
- イ. 既存の治療法、予防法若しくは診断法がないこと、又は既存の治療法等と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること。
- ウ. 一定の評価を行うための適切な臨床データを提示できること。
- エ. 関連学会と緊密な連携の下で、適正使用基準を作成することができ、また、市販後のデータ収集及びその評価の計画を具体的に提示できること。
- オ. 新たな治験の実施に相当の困難があることを合理的に説明できること。

(3) 外国における使用状況

本品は肺動脈弁位での海外承認を取得していないため、2019 年 12 月時点での SAPIEN 及びサピエン XT の欧米における右室流出路心外導管又は外科用生体弁に対する承認取得状況を表 3 に示す。欧米以外では、イスラエル及び香港で肺動脈弁位の承認を取得している。

2014 年 1 月 1 日から 2019 年 9 月 30 日までの本品の全世界での販売数は、生体弁が 個であった。

表3 欧米での右室流出路心外導管又は外科用生体弁に対する承認取得状況

国名/ 地域	モデル 径	承認を取得している使用目的	承認/認証 取得時期
欧州	SAPIEN 23/26mm	The Edwards SAPIEN THV, RetroFlex delivery system and accessories are indicated for use in symptomatic patients with a regurgitant pulmonary valved conduit with or without stenosis. 肺動脈用弁付き導管の逆流を有する患者に使用することを目的とする	2010年5月 CEマーク (販売終了)
	サピエン XT 23/26/29mm	The Edwards SAPIEN XT THV, NovaFlex+ delivery system and accessories are indicated for use in patients with a dysfunctional, previously repaired or replaced non-compliant Right Ventricular Outflow Tract/Pulmonary Valve (RVOT/PV). 過去に修復又は置換を受けた右室流出路心外導管又は肺動脈弁の機能不全を有する患者に使用することを目的とする	2016年1月 CEマーク (2103732CE01)
米国	サピエン XT 23/26/29mm	The Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve (THV) Systems are indicated for use in pediatric and adult patients with a dysfunctional, non-compliant Right Ventricular Outflow Tract (RVOT) conduit with a clinical indication for intervention and: ● pulmonary regurgitation $\geq$ moderate and/or ● mean RVOT gradient $\geq$ 35 mmHg. 以下の臨床条件にある、処置が必要な右室流出路心外導管機能不全又は右室流出路心外導管閉塞を有する患者に使用することを目的とする。 ● 中等度以上の肺動脈弁逆流 ● 平均 RVOT 圧較差 35 mmHg 以上	2016年2月 PMA (P130009/S037)

(4) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

2014年1月1日から2019年9月30日までの本品の主な構成品の不具合発生状況（大動脈弁位への使用例）の内訳を表4～6に示す。

表4 国内外における主な有害事象及び不具合の発生状況（生体弁）

生体弁 [件数 (%)]					
有害事象／不具合の種類	20mm径	23mm径	26mm径	29mm径	不明
主な有害事象					
心臓伝導障害（心ブロック）	■ (0.47)	■ (0.81)	■ (0.62)	■ (0.58)	■ (0.02)
弁輪破裂／解離	■ (0.04)	■ (0.09)	■ (0.12)	■ (0.21)	■ (0.00)
脳血管障害／脳卒中	■ (0.11)	■ (0.14)	■ (0.11)	■ (0.10)	■ (0.01)
死亡（原因不明）	■ (0.06)	■ (0.09)	■ (0.09)	■ (0.08)	■ (0.01)
人工弁血栓	■ (0.06)	■ (0.09)	■ (0.06)	■ (0.04)	■ (0.01)
冠動脈閉塞／血栓	■ (0.06)	■ (0.08)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.00)
心内膜炎	■ (0.06)	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.06)	■ (0.00)
主な不具合					
逆流	■ (0.62)	■ (0.28)	■ (0.22)	■ (0.24)	■ (0.01)
位置異常	■ (0.24)	■ (0.15)	■ (0.12)	■ (0.13)	■ (0.00)
温度インジケータの損傷／表示不良	■ (0.24)	■ (0.13)	■ (0.13)	■ (0.12)	■ (0.00)
塞栓	■ (0.04)	■ (0.05)	■ (0.05)	■ (0.09)	■ (0.00)
圧較差上昇	■ (0.20)	■ (0.08)	■ (0.04)	■ (0.02)	■ (0.00)
弁尖動作不良（患者体内）	■ (0.07)	■ (0.05)	■ (0.03)	■ (0.03)	■ (0.00)
狭窄	■ (0.22)	■ (0.05)	■ (0.01)	■ (0.01)	■ (0.00)
弁損傷	■ (0.04)	■ (0.04)	■ (0.02)	■ (0.03)	■ (0.00)
クリンプ困難	■ (0.10)	■ (0.04)	■ (0.02)	■ (0.01)	■ (0.00)
マイグレーション	■ (0.04)	■ (0.01)	■ (0.02)	■ (0.04)	■ (0.00)
インターベンション不要の中等度の弁周囲逆流	■ (0.10)	■ (0.02)	■ (0.02)	■ (0.01)	■ (0.00)

* 発生率が0.05%以上の不具合を記載。

表5 国内外における主な有害事象及び不具合の発生状況（経大腿デリバリーシステム）

経大腿デリバリーシステム [件数 (%)]					
有害事象／不具合の種類	20mm径	23mm径	26mm径	29mm径	不明
主な有害事象					
血管・アクセス部位関連合併症	■ (0.03)	■ (0.05)	■ (0.08)	■ (0.09)	■ (0.00)
心室・心臓の穿孔	■ (0.08)	■ (0.07)	■ (0.03)	■ (0.03)	■ (0.00)
主な不具合					
損傷	■ (0.06)	■ (0.07)	■ (0.15)	■ (0.22)	■ (0.00)
抜去困難	■ (0.05)	■ (0.05)	■ (0.15)	■ (0.21)	■ (0.00)
微調整困難	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.09)	■ (0.27)	■ (0.00)
バルーン破裂	■ (0.06)	■ (0.08)	■ (0.13)	■ (0.12)	■ (0.00)
リーク	■ (0.01)	■ (0.07)	■ (0.09)	■ (0.13)	■ (0.00)
バルーン上での弁の移動	■ (0.05)	■ (0.07)	■ (0.08)	■ (0.11)	■ (0.00)
弁アライメント困難	■ (0.01)	■ (0.04)	■ (0.06)	■ (0.18)	■ (0.00)
準備困難	■ (0.04)	■ (0.07)	■ (0.08)	■ (0.04)	■ (0.00)
ローダキャップ不良	■ (0.01)	■ (0.03)	■ (0.05)	■ (0.03)	■ (0.00)
分離	■ (0.01)	■ (0.01)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.00)
キンク、屈曲	■ (0.02)	■ (0.02)	■ (0.03)	■ (0.05)	■ (0.00)

* 発生率が0.05%以上の不具合を記載した。

表 6 国内外における主な有害事象及び不具合の発生状況(経大腿イントロデューサーシースセット)

経大腿イントロデューサーシースセット [件数 (%)]			
有害事象／不具合の種類	20/23/26mm径	29mm径	不明
主な有害事象			
血管・アクセス部位関連合併症	■ (0.25)	■ (0.25)	■ (0.02)
主な不具合			
損傷	■ (0.12)	■ (0.45)	■ (0.00)
デバイス間抵抗	■ (0.13)	■ (0.23)	■ (0.00)
キンク、屈曲	■ (0.02)	■ (0.08)	■ (0.00)

* 発生率が 0.05%以上の不具合を記載。

＜総合機構における審査の概要＞

提出された不具合及び有害事象は TAVI としての使用において報告された不具合及び有害事象である。総合機構は、本品は国内外において本品を TPVI に使用した際の臨床成績は、へ項に記載する臨床試験成績が主であり、十分な臨床データが得られていないことを踏まえ、本品の国内導入にあたっては、ト項で後述するリスク管理計画に基づいたリスク低減措置の徹底が必要と考える。

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＞

本品の性能に関する規格について、本一変申請で追加された項目はなかったが、動物による前臨床試験、生体弁の物理学的要求事項である流体力学試験及び加速耐久性試験、システムの物理学的要求事項であるキンク試験については、適応が追加されたことに伴い、仕様の見直しが行われた。

＜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、設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的、化学的特性

＜提出された資料の概略＞

1) 生体弁に関する試験

生体弁の物理的、化学的特性に関する資料として、右室流出路心外導管やステントレス外科用生体弁を留置対象とした場合を想定した試験と、ステント付き外科用生体弁を留置対象とした場合を想定した試験が提出された。

右室流出路心外導管やステントレス外科用生体弁を留置対象とした場合を想定した試験として、フレーム疲労応力解析が提出された。当該試験は、SAPIEN のフレームを用いて実施され、大動脈弁輪内及び右室流出路心外導管内での生体弁のフレームにかかる最大有効疲労応力を有限要素解析によりそれぞれ算出し、比較を行った。その結果、フレームが受ける最大有効疲労応力は、大

動脈弁輪内より右室流出路心外導管内で小さくなることが確認されたことから、大動脈弁位条件の疲労試験成績（既承認時に提出）の結果を肺動脈弁位に外挿可能であることが説明された。

ステント付き外科用生体弁を留置対象とした試験として、フレーム疲労応力解析、ガルバニック腐食試験、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging：MRI。以下「MRI」という。）適合性試験、拡張寸法測定及びマイグレーション試験が実施された。フレーム疲労応力解析は、本品のフレーム構造を用いて解析を行い、[REDACTED]で受ける最大有効疲労応力を有限要素解析により算出した。その結果、ステント付き外科用生体弁内よりも自己大動脈弁内に生体弁を留置した場合でやや大きい応力がかかることが確認されたことから、ステント付き外科用生体弁内への植込みと比較して生体弁単体条件のほうがワーストケースになると判断し、ステント付き弁内への留置条件での新たなフレーム疲労試験は不要であると説明された。ガルバニック腐食及びMRI適合性試験については、本品と同一原材料で類似構造のフレームを持つサピエンXTを用いて試験が実施された。また、対象となる外科用生体弁のステントポストの原材料を考慮して試験検体の選択及び評価が実施された。拡張寸法試験及びマイグレーション試験については、本品と本品の各径に適合する既承認の外科用生体弁等が使用され、外科用生体弁については、実際の使用環境を再現するため、[REDACTED]が使用された。また、マイグレーション試験については[REDACTED]実施された。各試験の結果から、対象となる右室流出路心外導管や外科用生体弁に対して安全かつ有効に留置でき、人工弁として必要な仕様を満たすことが説明された。X線不透過性試験については、留置位置による影響は受けないとして大動脈弁位への評価結果が外挿された。

2) 経大腿システムに関する試験

経大腿システムの物理的、化学的特性に関する資料のうち、右室流出路心外導管及びステントレス外科用生体弁、ステント付き外科用生体弁を留置対象とした試験として、デリバリーシステムキンク試験が実施された。デリバリーシステムキンク試験については、本品との構造同一性から類似モデルが試験検体として使用された。また、ステント付き外科用生体弁を留置対象とした試験として、デリバリーシステムバルーン拡張圧／破裂圧試験が提出された。デリバリーシステムバルーン拡張圧／破裂圧試験では、[REDACTED]も考慮した試験条件が設定された。各試験の結果、肺動脈弁位に安全にアクセスでき、システムとして必要な仕様を満たすことが説明された。

先端チップテーパー、[REDACTED]試験、[REDACTED]試験、デリバリーシステム有効長、放射線不透過性試験、引張試験、ガイドワイヤ適合性試験、止血試験、挿入試験、デリバリーシステムバルーン疲労／破裂試験、生物学的安全性試験については、大動脈弁位への留置評価により外挿可能又は留置位置による影響を受けないという理由で省略された。

<総合機構における審査の概要>

以上、総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 安定性及び耐久性試験

<提出された資料の概略>

右室流出路心外導管を対象とした場合については、既承認である自己大動脈弁への植込みの条件での耐久性試験結果がワーストケースとして適用できると考えられることから、耐久性に関する追加の試験は省略された。

ステント付き外科用生体弁を対象とした場合については、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX加速耐久性試験が提出された。本品と本品の各径に適合する既承認の外科用生体弁等が使用され、外科用生体弁については、実際の使用環境を再現するため、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXが使用された。試験の結果、本品又はサピエン XT を自己大動脈弁位に留置する場合と同等の耐久性を示すことが確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性試験を裏付ける試験に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 性能試験

<提出された資料の概略>

右室流出路心外導管、ステントレス外科用生体弁、ステント付き外科用生体弁を留置対象とし、肺動脈弁位の血行動態条件を模擬した拍動流試験が本品を用いて実施された。加えて、ステント付き外科用生体弁を留置対象とした定常流圧較差試験、定常流逆流漏れ試験、フロー可視化試験及び拡張フレーム構造を持つ「インスピリス RESILIA 大動脈弁 (承認番号: 22900BZX00053000)」を留置対象とした Valve-in-Valve 拡張寸法試験・流体力学的試験・マイグレーション試験が実施された。試験検体には、本品と本品の各径に適合する既承認の外科用生体弁等が使用され、インスピリス RESILIA 大動脈弁の試験以外の試験においては、外科用生体弁については、実際の使用環境を再現するため、XXXXXXXXXXが使用された。各試験の結果から、対象となる右室流出路心外導管や外科用生体弁に留置した際の人工弁としての性能が担保されていることが説明された。右室流出路心外導管及びステントレス外科用生体弁に対する定常流圧較差試験、定常流逆流漏れ試験については、様々な試験条件の下、留置位置に依存しない評価が実施されていた過去の承認申請に添付した試験結果が適用できると説明された。さらに、参考資料として、本品の植込み深さと圧較差の関係性に関する評価資料及び植え込み深さガイダンスの設定資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

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

(5) 使用方法

<提出された資料の概略>

使用方法を裏付ける試験として、本品と使用方法が同等な SAPIEN を用いた肺動脈弁位での経大腿システム評価試験が提出された。各試験の結果、肺動脈弁位へ安全に留置できることが説明

された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、使用方法を裏付ける試験に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ．法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項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）を定めた第一条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、適切な使用者及び実施施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用基準の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

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二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、ヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の対象患者の臨床成績は不明であることから、臨床使用実態下において一定症例に達するまでは本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品が留置された患者の適切性についても確認を行い、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、承認条件を付すこととした。

医療機器の性能及び機能について定めた第三条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第六条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験における本品の成績は良好であり、本品の特性を理解し適切な患者選択を行うことで、外科手術ができない患者において有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第三条及び第六条への適合性は問題ないと判断した。

添付文書等による使用者への情報提供について定めた第十七条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、術者が本品のリスクを理解したうえで、本品の適応患者やデ

バイスサイズを適切に選択することが最も重要であるため、添付文書や適正使用基準、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

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

ニ．リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971:2012「Medical devices－Application of risk management to medical devices」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本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>

表 7 に示すとおり、本品の臨床評価資料として、米国で本品の 20～29mm 径を用いて実施された COMPASSION S3 試験の留置後 30 日成績が提出された。また、参考資料として、COMPASSION S3 試験の留置後 1 年成績、SAPIEN の 23 及び 26mm を用いて実施された COMPASSION 試験の留置後 5 年成績、サピエン XT の 23、26、29mm を用いて米国実施された COMPASSION XT 製造販売後臨床試験の留置後 1 年成績が提出された。

表 7 本一変申請にあたり提出された臨床試験成績一覧

試験名	実施国（施設数）開始年	治験機器（径 mm）	治療対象	観察期間	提出資料
COMPASSION S3	米国（11） 20 年	本品 (20～29)	心外導管、 外科用生体弁	5 年	術後 30 日成績：添付資料 術後 1 年成績：参考資料
COMPASSION	米国（7） 20 年	SAPIEN (23、26)	心外導管	5 年	術後 5 年成績：参考資料
COMPASSION XT	米国（最大 20） 20 年	サピエン XT (23～29)	心外導管	1 年	術後 5 年成績：参考資料

(1) COMPASSION S3 試験（実施期間：20 年 月 日～実施中）

COMPASSION S3 試験は、表 8 に示すように、右室流出路心外導管あるいは肺動脈弁位に過去に植え込まれた生体弁の機能不全を有し、かつ介入治療を必要とする患者を対象に本品の有効性及び安全性を評価することを目的として米国にて実施された多施設共同単群試験である。被験機器として本品の 20、23、26、29mm 径が使用された。

表 8 COMPASSION S3 試験の概要

項目	概略
試験の種類	単群・非盲検・多施設共同試験
対象患者	右室流出路心外導管あるいは肺動脈弁位に過去に植え込まれた生体弁の機能不全を有し、かつ介入治療を必要とする患者
被験機器	本品 ・被験弁（径：20, 23, 26, 29 mm） ・経大腿デリバリーシステム（デリバリーシステム、イントロデューサーシースセット、バルーンカテーテル） ・その他の構成品（クリンパ、クリンピングアクセサリ、インフレーションデバイス）
登録症例	58 例 ・右室流出路心外導管機能不全を有する被験者：38 例（先に登録） ・外科用生体弁機能不全を有する被験者：20 例（後に登録） ・必要に応じて各施設 1 例の Roll-in 症例が可能とされたが、登録症例数には含まれていない。
施設数	11 施設（米国）
主要評価項目	手技後 1 年における人工弁機能不全（性能目標：25%） 人工弁機能不全は以下の事象から成る非階層的複合事象と定義される； ・右室流出路再インターベンション ・経胸壁エコー（Transthoracic Echocardiography：TTE。以下「TTE」という。）所見に基づく中等度以上の肺動脈弁逆流

	• TTE 所見に基づく 40 mmHg を超える肺動脈弁平均圧較差
副次評価項目	有効性評価項目 デバイス成功、手技後 6 か月における血行動態的弁機能（TTE 所見に基づく肺動脈弁平均圧較差、TTE 所見に基づく弁周囲逆流／肺動脈弁逆流、右室流出路再インターベンション） デバイス成功は以下のとおり定義される； • 複数の被験弁を必要とすることなく、意図した部位に被験弁が留置された • 被験弁留置後の右室—肺動脈の最大圧較差が 35 mmHg 未満 • 退院時の TTE 所見（又は手技後最も早く実施された評価可能な TTE）による軽度以下の肺動脈弁逆流 • 手技後 24 時間の時点で被験弁の摘出を認めない 安全性評価項目 • 手技後 30 日までの介入治療を必要とする冠動脈圧迫 • 手技後 30 日の重度血管合併症 • 手技後 30 日の生命を脅かす又は障害を伴う出血 • 手技後 6 か月の被験弁フレーム破損 • 手技後 1 年の機器に関連した心内膜炎 • 手技後 1 年の死亡
主な選択基準	• 体重が 20 kg 以上である。 • 右室流出路心外導管あるいは過去に植込まれた生体弁の機能不全を有し、かつ介入治療を必要とする患者で、使用説明書にしたがって被験機器の挿入前に速やかにランディングゾーンの直径が 16.5 mm 以上、29 mm 以下を確保できる患者。 • 中等度以上の肺動脈弁閉鎖不全を有する、及び／又は肺動脈弁平均圧較差が 35 mmHg 以上である。
主な除外基準	• 現在抗生物質による治療を必要とする活動性感染症を有する。 • 手技前 180 日以内に活動性心内膜炎（抗生物質による治療を実施）の既往を有する。 • 白血球減少症（白血球数 2000 個/μL 未満）、貧血（ヘモグロビン 7 g/dL 未満）、血小板減少症（血小板数 50,000 個/μL 未満）を有する、あるいは血液凝固障害を有する。 • 心房中隔欠損又は心室中隔欠損の閉鎖術、あるいはその他介入治療（主肺動脈／肺動脈分枝のステント留置術又はバルーン形成術を除く）の同時施行を必要とする。 • 血管造影所見にて、TPVI の実施により冠動脈圧迫を来す可能性が示唆される。 • TPVI の実施前 30 日以内に緊急心臓血管手術（インターベンション手術／外科的手術）を必要とする。 • TPVI 手技後 30 日以内に外科的手術、経皮的冠動脈インターベンション、あるいは経皮的末梢血管インターベンションの施行が予定される。 • 重度又は進行性の非心臓病のため推定余命が 1 年未満である。 • アスピリン又はヘパリンに対する過敏症を有することが既知である。 • 適切な前治療が不可能な、コバルト、クロム、ニッケル又は造影剤に対する過敏症を有することが既知である。
観察期間	手技後 5 年

本品による治療の意義が問われる血行動態不良又は血行動態不良による再治療の有無を評価する目的で主要評価項目は「手技後 1 年における人工弁機能不全」と設定された。これは米国既承認の Melody valve の IDE 試験における主要評価項目と同様であった。なお、性能目標 25%は、Melody valve の IDE 試験成績を参考に米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration：FDA。以下「FDA」という。）との協議により設定された。

解析集団の内訳は図 4 のとおりである。AT（All Treated）集団は治験手技が開始された集団、AI（Attempted Implant）集団は被験弁留置手技が実施された集団、VI（Valve Implant）集団は被験弁が留置された集団とされた。

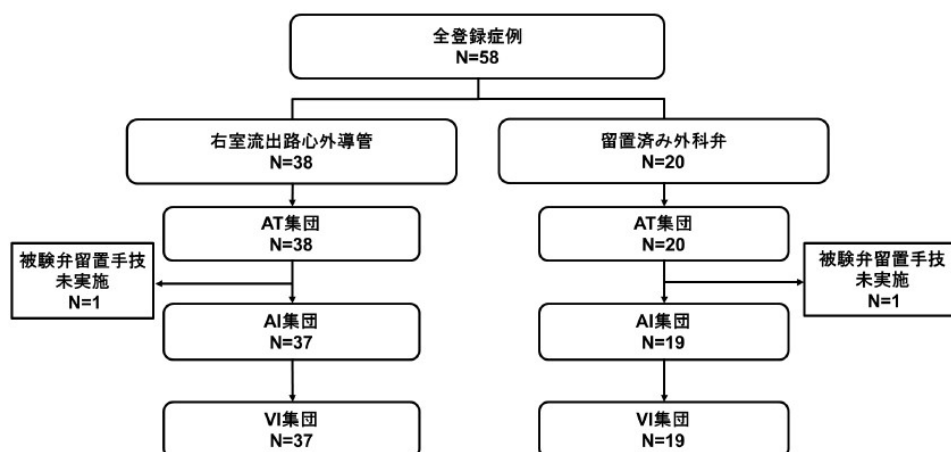


図 4 解析対象集団

COMPASSION S3 試験に組み入れられた AT 集団の患者背景及びベースライン特性は表 9 のとおりである。なお、手技後 1 年時の報告時点で、フォローアップ期間は平均 601.9 日（最大 1133.0 日）、95.5 患者・年であった。本品の留置前にバメタルステントあるいはカバードステントを留置（プレス Tent 法）した症例が心外導管 38 例のうち 31 例（31/38、81.6%）認められた。

表 9 COMPASSION S3 試験の患者背景及び手技関連情報

項目	概略 (N=58)	
年齢（歳）[min, max]	31.8±13.2 [8, 70] 12 歳未満 5 名 (8.6%)、12-21 歳 8 名 (13.8%)、22 歳以上 45 名 (77.6%)	
性別	男性 40 (69.0%)、女性 18 (31.0%)	
身長(cm)[min, max]	167.8 ± 13.32 [117.7, 196.0]	
体重(kg) [min, max]	74.1 ± 21.22 [28.9, 121.6]	
BMI(kg/m ²) [min, max]	26.0 ± 6.33 [13.2, 44.1]	
体表面積(m ²) [min, max]	1.8 ± 0.30 [1.0, 2.4]	
NYHA*心機能分類	Class I 9/57 (15.8%), Class II 42/57 (73.7%), Class III 6/57 (10.5%), Class IV 0/57 (0.0%)	
肺動脈弁狭窄／閉塞	46/57 (80.7%) (軽度 4/46 (8.7%), 中等度 20/46 (43.5%), 重度 22/46 (47.8%))	
肺動脈弁逆流	なし／ごく僅か 4/50 (8.0%), 軽度 1/50 (2.0%), 中等度 18/50 (36.0%), 重度 27/50 (54.0%)	
原疾患	ロス手術を必要とした大動脈弁機能不全	12/57 (21.1%)
	心房中隔欠損症	10/58 (17.2%)
	大動脈縮窄	1/58 (1.7%)
	両大血管右室起始症	3/58 (5.2%)
	肺動脈閉鎖	10/58 (17.2%)
	肺動脈弁狭窄	29/58 (50.0%)
	フォロー四徴症	32/58 (55.2%)

	大血管転位		4/58 (6.9%)	
	総動脈幹症		3/58 (5.2%)	
	心室中隔欠損症		20/58 (34.5%)	
	その他		19/58 (32.8%)	
治療対象	ホモグラフト		29/58 (50.0%)	
	生体由来右 RVOT 心外導管		8/58 (13.8%)	
	人工素材 RVOT 心外導管		1/58 (1.7%)	
	外科用生体弁	20/58 (34.5%)	Edwards 社製 11/20 (55.0%)	
			Medtronic 社製 5/20 (25.0%)	
St Jude 社製 4/20 (20.0%)				
被験機器弁径		20 mm 11/56 (19.6%), 23 mm 21/56 (37.5%), 26 mm 21/56 (37.5%), 29 mm 3/56 (5.4%)		
手技時間 (分)		120.4 ± 97.84 (N=57)		
X 線透視時間 (分)		41.7 ± 20.81		
麻酔時間 (分)		227.7 ± 93.25 (N=55)		
造影剤量 (mL)		205.2 ± 110.10		
プレセント実施**	31/58 (53.4%) (全て手技中)	ホモグラフト	24/29 (82.8%)	
		生体由来右室流出路心外導管	6/8 (75.0%)	
		人工素材右室流出路心外導管	1/1 (100.0%)	
		外科用生体弁	0/20 (0.0%)	
前拡張実施	46/57 (80.7%)	RVOT 心外導管	33/38 (86.8%)	
		外科用生体弁	13/20 (65.0%)	
後拡張		15/56 (26.8%)		
入院期間 (日) [min, max]		1.2±0.52 [1, 4]***		

*NYHA : New York Heart Association (ニューヨーク心臓協会)

**プレスメントには、PALMAZ® XL Transhepatic Biliary Stent (Cordis 社) 30 本 (n=16)、Cheatham-Platinum Stent™ (NUMED 社) 3 本 (n=2)、Covered Cheatham-Platinum Stent™ (NUMED 社) 15 本 (n=13)、不明(NUMED 社) 2 本 (n=2)が用いられた。

*** 全員が退院した。

主要評価項目である「手技後 1 年における人工弁機能不全」については、術後 30 日報告時点で症例が 1 例確認された。この症例は術後 30 日時点で、肺動脈弁圧較差が 40mmHg を超えていたが追加処置は実施されなかった。

参考資料として提出された当該臨床試験の 1 年報告結果では、主要評価項目「手技後 1 年における人工弁機能不全」は 4.3% (2/47 例 : 95%信頼区間上限値 14.5%) であり、達成基準 25%を下回り、基準を満たした (表 10)。術後 1 年で 40 mmHg を超える肺動脈弁圧較差を認めた症例は上述の 1 例のみであり、20 mm 径を右室流出路心外導管内に留置した症例であった。本品留置に先立って前拡張及び 2 本のプレスメントが留置され、後拡張は実施されなかった。ベースライン時より 40 mmHg を超える重度狭窄と重度肺動脈弁逆流を有しており、手技施行後退院時点では 20 mmHg を下回る圧較差まで改善したが、術後 30 日で 40 mmHg を超える圧較差を示した。当該被験者は心室中隔欠損症合併例であり、担当医師は異常筋束の残存が圧較差上昇の原因であるとの

見解を示した。術後1年で中等度の肺動脈弁逆流を認めた1例は、20 mm 径の本品が右室流出路心外導管内に留置された症例であった。ベースライン時は、20 mmHg を超える肺動脈弁平均圧較差と重度の肺動脈弁逆流が認められ、本品留置に先立って前拡張及び3本のプレステントが留置され、後拡張は実施されなかった。術直後の肺動脈弁平均圧較差は20 mmHg を下回り、肺動脈弁逆流も術後30日までは認められなかったが、術後6か月で軽度の弁中心部逆流、術後1年では中等度に悪化した。データ固定時点で当該肺動脈弁逆流に対する治療は実施されておらず、術後2年のコアラボエコーデータによると肺動脈弁逆流は軽度に改善していた。また、主要評価項目を達成しなかった2例とも術後1年までに死亡及び再インターベンションは認められず、術後1年のNYHA 心機能分類はクラスIと心不全症状も認められなかった。

表 10 主要評価項目（手技後1年時）

主要評価項目	N=56 [95%信頼区間]
手技後1年における人工弁機能不全	2/47 (4.3%) [0.5%, 14.5%]
RVOT 再インターベンション	0/56 (0.0%) [0.0%, 6.4%]
TTE 所見に基づく中等度以上の肺動脈弁逆流	1/47 (2.1%) [0.1%, 11.3%]
TTE 所見に基づく 40mmHg を超える肺動脈弁平均圧較差	1/48 (2.1%) [0.1%, 11.1%]

副次評価項目であるデバイス成功率ⁱは98.1% (53/54) であった。デバイス不成功となった1例は、プレステントなしで本品23mm 径を留置したが、留置対象の植え込み済み右室流出路心外導管から突き出た弁尖の影響で肺動脈弁中心部逆流が生じたため、本品23mm 径の追加留置が行われた。また、AT 集団において術中合併症が7件、機器の不具合が3件報告された。処置合併症7件のうち、5例で軽度の右室流出路心外導管の断裂が生じ、4例にステント留置による修復が行われた。残り1例は裂けが小さく追加治療は実施されなかった。処置合併症7例中残りの1例は、石灰化病変によるバルーンカテーテルの破裂で抜去が困難となり、外科的な静脈切開が施行された。もう1例は、血管の蛇行により大腿アプローチで本品が留置できず、内頸静脈アプローチにより他の弁が留置された。機器関連の不具合のうち2例はバルーンカテーテルの破裂、1例はクリンプ失敗であった。

血行動態的弁機能評価結果について表11～13に示す。肺動脈弁圧較差については、生体弁26と29mm 径に比べて20と23mm 径では高くなる傾向があった。右室流出路心外導管群と外科用生体弁群とでは大きな差分は確認されなかった。また、プレステントの有無が血行動態に与える影響も確認されなかった(表14)。NYHAについては、術後1年時点でクラスIが46/51例(90.2%)、クラスIIが5/51例(9.8%)であった。術後1年時点でNYHA改善が見られたのは40/50例(80%)、変化なしが10/50例(20%)であった。図5にVI 集団における術後1年までの肺動脈弁逆流の重症度の推移を、図6にNYHAの推移を示す。

ⁱ デバイス成功の定義：(1) 複数の被験弁を必要とすることなく、意図した部位に被験弁が留置された、(2) 被験弁留置後の右室-肺動脈の最大圧較差が35 mmHg 未満、(3) 退院時のTTE 所見（又は手技後最も早く実施された評価可能なTTE）による軽度以下の肺動脈弁逆流、かつ(4) 手技後24時間の時点で被験弁の摘出を認めない。

表 11 血行動態的弁機能評価結果（肺動脈弁周囲逆流）

評価項目 (N=56)		評価時期			
		ベースライン時	退院時	術後 30 日	術後 1 年
なし	全体	-	45/51 (88.2%)	45/51 (88.2%)	44/47 (93.6%)
	20mm 径	-	10/10 (100.0%)	11/11 (100.0%)	9/9 (100.0%)
	23mm 径	-	16/19 (84.2%)	17/18 (94.4%)	17/17 (100.0%)
	26mm 径	-	17/19 (89.5%)	16/19 (84.2%)	16/18 (88.9%)
	29mm 径	-	2/3 (66.7%)	1/3 (33.3%)	2/3 (66.7%)
	心外導管	-	27/33 (81.8%)	27/33 (81.8%)	28/31 (90.3%)
	外科用生体弁	-	18/18 (100%)	18/18 (100%)	16/16 (100.0%)
ごく僅か	全体	-	4/51 (7.8%)	3/51 (5.9%)	0/47 (0.0%)
	20mm 径	-	0/10 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	23mm 径	-	3/19 (15.8%)	1/18 (5.6%)	0/17 (0.0%)
	26mm 径	-	0/19 (0.0%)	1/19 (5.3%)	0/18 (0.0%)
	29mm 径	-	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)
	心外導管	-	4/33 (12.1%)	3/33 (9.1%)	0/31 (0.0%)
	外科用生体弁	-	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/16 (0.0%)
軽度	全体	-	2/51 (3.9%)	3/51 (5.9%)	3/47 (6.4%)
	20mm 径	-	0/10 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	23mm 径	-	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/17 (0.0%)
	26mm 径	-	2/19 (10.5%)	2/19 (10.5%)	2/18 (11.1%)
	29mm 径	-	0/3 (0.0%)	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)
	心外導管	-	2/33 (6.1%)	3/33 (9.1%)	3/31 (9.7%)
	外科用生体弁	-	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/16 (0.0%)
中等度	全体	-	0/51 (0.0%)	0/51 (0.0%)	0/47 (0.0%)
	20mm 径	-	0/10 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	23mm 径	-	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/17 (0.0%)
	26mm 径	-	0/19 (0.0%)	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)
	29mm 径	-	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	心外導管	-	0/33 (0.0%)	0/33 (0.0%)	0/31 (0.0%)
	外科用生体弁	-	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/16 (0.0%)
重度	全体	-	0/51 (0.0%)	0/51 (0.0%)	0/47 (0.0%)
	20mm 径	-	0/10 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	23mm 径	-	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/17 (0.0%)
	26mm 径	-	0/19 (0.0%)	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)
	29mm 径	-	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	心外導管	-	0/33 (0.0%)	0/33 (0.0%)	0/31 (0.0%)
	外科用生体弁	-	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/16 (0.0%)

表 12 血行動態的弁機能評価結果（肺動脈弁逆流）

評価項目(N=56)		評価時期			
		ベースライン時	退院時	術後 30 日	術後 1 年
なし	全体	4/55 (7.3%)	37/51 (72.5%)	35/51 (68.6%)	38/47 (80.9%)
	20mm 径	2/11 (18.2%)	9/10 (90.0%)	9/11 (81.8%)	8/9 (88.9%)
	23mm 径	1/20 (5.0%)	11/19 (57.9%)	12/18 (66.7%)	15/17 (88.2%)
	26mm 径	1/21 (4.8%)	16/19 (84.2%)	14/19 (73.7%)	14/18 (77.8%)
	29mm 径	0/3 (0.0%)	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)	1/3 (33.3%)
	心外導管	3/36 (8.3%)	21/33 (63.6%)	19/33 (57.6%)	24/31 (77.4%)
	外科用生体弁	1/19 (5.3%)	16/18 (88.9%)	16/18 (88.9%)	14/16 (87.5%)
ごく僅か	全体	1/55 (1.8%)	10/51 (19.6%)	12/51 (23.5%)	3/47 (6.4%)
	20mm 径	0/11 (0.0%)	1/10 (10.0%)	2/11 (18.2%)	0/9 (0.0%)
	23mm 径	1/20 (5.0%)	6/19 (31.6%)	5/18 (27.8%)	1/17 (5.9%)
	26mm 径	0/21 (0.0%)	1/19 (5.3%)	3/19 (15.8%)	1/18 (5.6%)
	29mm 径	0/3 (0.0%)	2/3 (66.7%)	2/3 (66.7%)	1/3 (33.3%)
	心外導管	1/36 (2.8%)	9/33 (27.3%)	10/33 (30.3%)	3/31 (9.7%)
	外科用生体弁	0/19 (0.0%)	1/18 (5.6%)	2/18 (11.1%)	0/16 (0.0%)
軽度	全体	7/55 (12.7%)	4/51 (7.8%)	4/51 (7.8%)	5/47 (10.6%)
	20mm 径	1/11 (9.1%)	0/10 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	23mm 径	4/20 (20.0%)	2/19 (10.5%)	1/18 (5.6%)	1/17 (5.9%)
	26mm 径	2/21 (9.5%)	2/19 (10.5%)	2/19 (10.5%)	3/18 (16.7%)
	29mm 径	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	1/3 (33.3%)	1/3 (33.3%)
	心外導管	7/36 (19.4%)	3/33 (9.1%)	4/33 (12.1%)	3/31 (9.7%)
	外科用生体弁	0/19 (0.0%)	1/18 (5.6%)	0/18 (0.0%)	2/16 (12.5%)
中等度	全体	14/55 (25.5%)	0/51 (0.0%)	0/51 (0.0%)	1/47 (2.1%)
	20mm 径	2/11 (18.2%)	0/10 (0.0%)	0/11 (0.0%)	1/9 (11.1%)
	23mm 径	7/20 (35.0%)	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/17 (0.0%)
	26mm 径	4/21 (19.0%)	0/19 (0.0%)	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)
	29mm 径	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	心外導管	8/36 (22.2%)	0/33 (0.0%)	0/33 (0.0%)	1/31 (3.2%)
	外科用生体弁	6/19 (31.6%)	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/16 (0.0%)
重度	全体	29/55 (52.7%)	0/51 (0.0%)	0/51 (0.0%)	0/47 (0.0%)
	20mm 径	6/11 (54.5%)	0/10 (0.0%)	0/11 (0.0%)	0/9 (0.0%)
	23mm 径	7/20 (35.0%)	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/17 (0.0%)
	26mm 径	14/21 (66.7%)	0/19 (0.0%)	0/19 (0.0%)	0/18 (0.0%)
	29mm 径	2/3 (66.7%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/3 (0.0%)
	心外導管	17/36 (47.2%)	0/33 (0.0%)	0/33 (0.0%)	0/31 (0.0%)
	外科用生体弁	12/19 (63.2%)	0/18 (0.0%)	0/18 (0.0%)	0/16 (0.0%)

表 13 血行動態的弁機能評価結果（圧較差）

評価項目(N=56)		評価時期			
		ベースライン	退院時	術後 30 日	術後 1 年
肺動脈-右室最大圧較差 (mmHg)	全体	40.7 ± 3.10 (40)	19.5 ± 1.77 (43)	20.5 ± 2.25 (40)	19.1 ± 1.41 (45)
	20mm 径	43.7 ± 11.34 (4)	20.6 ± 6.07 (4)	29.2 ± 14.38 (5)	21.3 ± 3.42 (7)
	23mm 径	45.5 ± 4.93 (18)	25.0 ± 3.00 (17)	22.9 ± 2.71 (15)	22.7 ± 2.87 (16)
	26mm 径	34.2 ± 4.52 (16)	14.7 ± 2.30 (19)	15.7 ± 2.03 (18)	15.2 ± 1.68 (19)
	29mm 径	42.8 ± 1.64 (2)	17.2 ± 1.40 (3)	24.6 ± 3.95 (2)	19.4 ± 0.21 (3)
	心外導管	41.4 ± 4.33 (24)	18.9 ± 1.92 (27)	23.0 ± 3.32 (25)	21.0 ± 1.82 (28)
	外科用生体弁	39.7 ± 4.40 (16)	20.6 ± 3.58 (16)	16.3 ± 2.04 (15)	16.0 ± 2.09 (17)
肺動脈弁平均圧較差 (mmHg)	全体	28.0 ± 1.71 (56)	14.0 ± 0.84 (56)	14.4 ± 1.07 (50)	14.2 ± 1.04 (48)
	20mm 径	37.5 ± 3.35 (11)	15.4 ± 1.70 (11)	19.6 ± 3.78 (10)	20.4 ± 3.61 (9)
	23mm 径	30.3 ± 2.63 (21)	16.7 ± 1.48 (21)	14.3 ± 1.56 (18)	15.2 ± 1.46 (17)
	26mm 径	22.1 ± 2.43 (21)	11.0 ± 1.10 (21)	11.8 ± 1.00 (19)	10.9 ± 0.99 (19)
	29mm 径	17.7 ± 5.75 (3)	11.2 ± 1.92 (3)	13.4 ± 1.83 (3)	10.7 ± 0.54 (3)
	心外導管	29.0 ± 2.25 (37)	13.8 ± 0.96 (37)	14.7 ± 1.51 (33)	15.0 ± 1.46 (31)
	外科用生体弁	26.0 ± 2.47 (19)	14.5 ± 1.63 (19)	13.6 ± 1.20 (17)	12.7 ± 1.23 (17)

表 14 プレステント有無での血行動態評価

術後 1 年時	プレステント有り (N=31)	プレステント無し (N=25)
肺動脈弁平均圧較差(mmHg)	15.5±1.73 (25)	12.7±1.06 (23)
中等度以上の肺動脈弁逆流	1/25 (4.0%)	0/22 (0.0%)
中等度以上の肺動脈弁周囲逆流	0/25 (0.0%)	0/22 (0.0%)

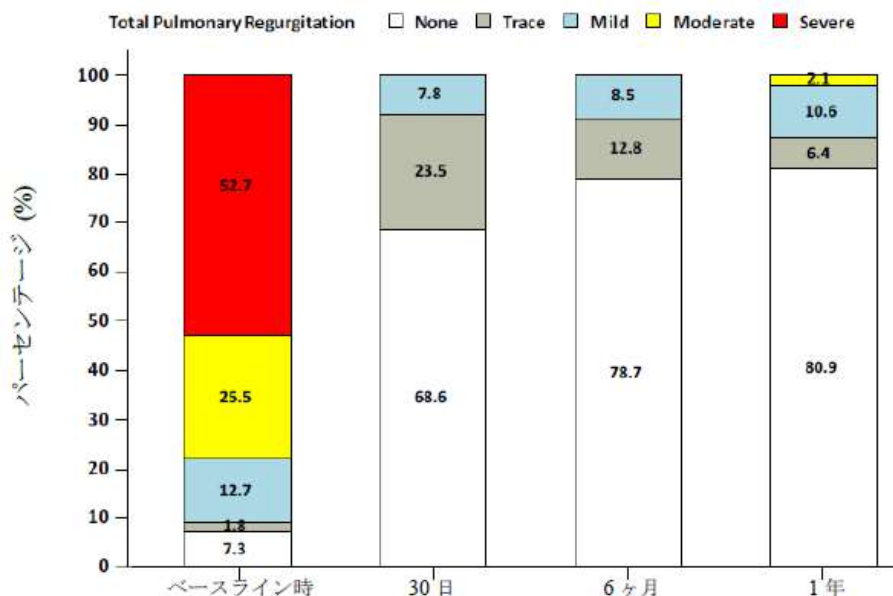


図 5 術後 1 年までの肺動脈弁逆流（VI 集団）

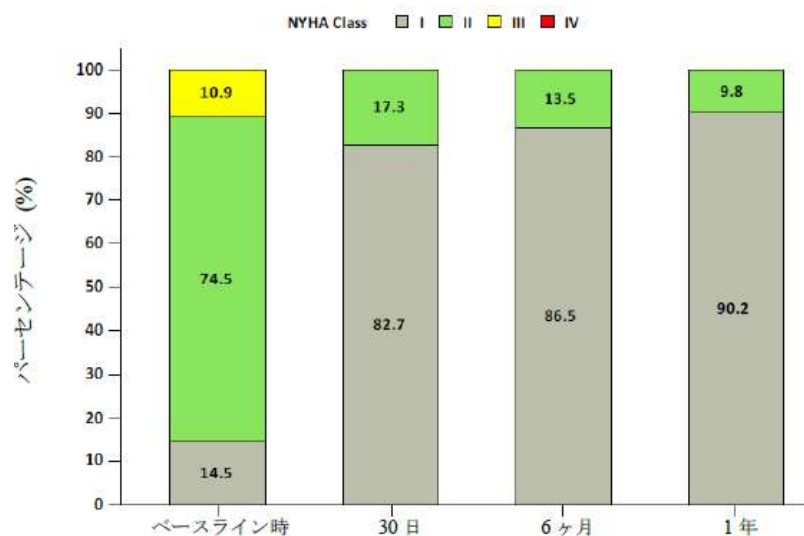


図6 手技後1年までのNYHA心機能分類 (VI解析集団)

三尖弁逆流については、術後1年時点での中等度逆流が5/49例（10.2%）生じており、ベースライン時と比較して1例が悪化した。

安全性について、臨床事象判定委員会（Clinical Events Committee : CEC。以下「CEC」という。）判定に基づく有害事象発現状況を表15に示す。術後1年時点までの再インターベンション、全死亡、手技又は機器関連の死亡、機器関連の心内膜炎の回避率は100%であった。

表15 CEC判定に基づく有害事象発現率 (AT解析集団)

有害事象	術後 0-30 日 (N=58)*	術後 31-180 日 (N=57)*	術後 181-365 日 (N=55)*	全体*
死亡	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
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)
不整脈	3.4% (2, 2)	3.5% (3, 2)	0.0% (0, 0)	6.9% (5, 4)
永久ペースメーカ留置	0.0% (0, 0)	1.8% (1, 1)	0.0% (0, 0)	1.7% (1, 1)
急性腎障害	0.0% (0, 0)	—	—	0.0% (0, 0)
出血**	10.3% (6, 6)	—	—	10.3% (6, 6)
冠動脈圧迫	0.0% (0, 0)	—	—	0.0% (0, 0)
心内膜炎	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
心筋梗塞	0.0% (0, 0)	—	—	0.0% (0, 0)
肺塞栓症	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
脳卒中	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
一過性脳虚血発作	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
血管損傷／アクセス部位合併症	12.1% (7, 7)	—	—	12.1% (7, 7)
重度	0.0% (0, 0)	—	—	0.0% (0, 0)
軽度	12.1% (7, 7)	—	—	12.1% (7, 7)

*括弧内は（件数，例数）を示した。

**確認された出血事象はすべて軽度であった。

(2) COMPASSION 試験（実施期間：2019年11月1日～実施中）

COMPASSION 試験は、表 16 に示すように、右室流出路心外導管機能不全を有する患者を対象に、SAPIEN の有効性及び安全性を評価すること目的として米国にて実施された多施設共同単群試験である。COMPASSION 試験では、被験機器として SAPIEN の 23、26mm 径が使用された。

表 16 COMPASSION 試験の概要

項目	概略
試験の種類	単群・前向き・非無作為化・多施設共同試験
対象患者	過去に右室流出路－肺動脈（RT-PV）に心外導管の留置を受け、現在、処置が必要な右室流出路心外導管機能不全を有する患者で、TTE 所見に基づく中等度又は重度の肺動脈弁閉鎖不全（3+ 以上）及び／又は右室流出路心外導管閉塞（肺動脈弁平均圧較差 35 mmHg 以上）を有する患者
被験機器	SAPIEN - 被験弁（径：23、26 mm） - 経大腿デリバリーシステム（デリバリーシステム、イントロデューサーシースセット、ガイドレータースキット、パルーンカテーテル） - その他の構成品（クリンパ、クリンピングアクセサリ、インフレーションデバイス）
登録症例	81 例（被験弁留置症例数 69 例）
施設数	7 施設（米国）
主要評価項目	手技後 1 年における機器又は手技に関連した死亡、及び／又は再インターベンションの回避率
副次評価項目	- 手技後 6 ヶ月における主要心／脳血管有害事象（Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular events：MACCE。以下「MACCE」という。）*の回避率 *MACCE の定義：死亡、心筋梗塞、再インターベンション、予定外の血管インターベンションを要した血管損傷、脳卒中及び肺塞栓症 - 手技後 6 か月における以下の定義に基づく機能改善 a) TTE 所見に基づく弁血行動態の改善、かつ i) 逆流箇所における肺動脈弁逆流の軽度以下への減少 ii) 狭窄部位における肺動脈弁平均圧較差 30 mmHg 未満 iii) 上記 i) 及び ii) の両方に該当 b) ベースライン時の NYHA 心機能分類が II 以上であった被験者における NYHA 心機能分類 I 度以上の改善、かつ c) 肺動脈弁再狭窄の回避率 [その他のエンドポイント] 【有効性評価項目】 - 心エコー評価項目：退院時、手技後 30 日、6 か月、1-5 年 - 肺動脈弁最高血流速度、肺動脈弁逆流の最高血流速度、肺動脈弁平均圧較差／肺動脈弁最大圧較差、三尖弁逆流の最高血流速度、三尖弁流入路平均圧較差、右室拡張末期面積（心尖部像）、推定右室収縮期圧 - 心臓 MRI 評価項目*：手技後 6 か月 - 右室容積（収縮末期、拡張末期、1 回拍出量）、右室駆出率、左室容積（収縮末期、拡張末期、1 回拍出量）、左室駆出率 *MRI が禁忌の場合、コンピュータ断層撮影（Computed Tomography：CT。以下「CT」という。）で代替可 【安全性評価項目】 - 手技後 30 日、6 か月、1-5 年 - 下記事象の発現率 - 弁の移動／弁塞栓、弁血栓症、血栓塞栓症、出血、弁周囲逆流、心内膜炎、構造的弁劣化、非構造的弁機能不全、溶血、不整脈 - 弁摘出

	• 死亡
主な選択基準	• 体重が 35 kg 以上である • 導管正常部位の直径が 16 mm 以上、24 mm 以下である • TTE 所見による中等度又は重度の肺動脈弁閉鎖不全（+3 以上）、又は TTE 所見による肺動脈弁平均圧較差 35 mmHg 以上の右室流出路心外導管閉塞を認める • 心肺運動負荷試験による症候性所見を認める
主な除外基準	• 現在抗生物質による治療を必要とする活動性感染症を有する。 • 重度の胸郭変形を有する。 • 白血球減少症（白血球数 3000 個/mm³ 未満）を有する。 • 急性又は慢性貧血（ヘモグロビン 9 g/dL 未満）を有する。 • 血小板減少症（血小板数 100,000 個/mm³ 未満）を有する。 • 任意の理由で緊急心臓血管手術（肺動脈塞栓除去術を含む）を必要とする。 • 心エコー所見にて心臓内腫瘍、血栓又は疣贅が確認されている。 • 心内膜炎の既往（過去 6 か月以内）又は活動性心内膜炎を有する。 • アスピリン又はヘパリンに対する過敏症を有することが既知である。 • 重度又は進行性の非心臓病のため推定余命が 1 年未満である。 • 心臓へ治験弁送達を妨げる中心静脈の閉塞を認める。 • 右室流出路に動脈瘤を有する。 • 腸骨大腿動脈の特性により、22 Fr 又は 24 Fr イントロデューサーシースの安全な配置が不可能である。 • 心房中隔欠損又は心室中隔欠損の閉鎖術等の同時手技を必要とする。 • 過去の冠動脈造影所見にて冠動脈圧迫を認める。
観察期間	手技後 5 年

解析集団の内訳は図 7 のとおりである。全登録症例は、同意が得られ、スクリーニング検査により本試験への登録が適切であると判断された全ての被験者とされた。安全性解析集団は、本試験に登録された被験者のうち、被験弁が留置されたか否かに関わらず、治験手技が開始された全ての被験者とされた。治験手技は、アクセス部位に切開又は穿刺を行った時点で開始と見なされ、安全性評価の対象となる。AI（Attempted Implant）解析集団は、安全性解析集団のうち、被験弁の留置手技が開始された被験者で、a)標的部位に被験弁が留置された、あるいは b)被験弁が送達されたものの、留置されなかった又は手技終了まで維持されなかった又は標的部位以外に留置された被験者を示す。VI（Valve Implant）解析集団は、AI 解析集団のうち、標的部位に被験弁が留置された全ての被験者を示し、有効性評価の対象とされた。

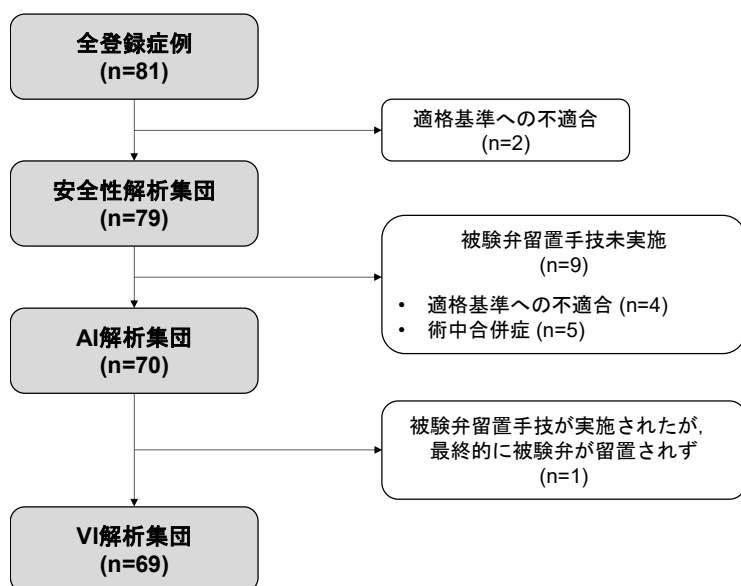


図 7 解析対象集団

COMPASSION 試験に組み入れられた患者の患者背景は表 17 のとおりである。原疾患としては、ファロー四徴症が 42%、ロス手術を必要とした大動脈弁機能不全が 33%、総動脈幹症が 6%、肺動脈弁狭窄症が 5%、大血管転位が 5%、肺動脈弁閉鎖不全症が 5%含まれていた。手技中に治験機器の不具合である弁の移動が 2 例生じた。また、12 例で手技中合併症（治験機器の不具合を含む）が報告され、そのうち 5 例は被験弁の留置を試みることなく当該試験から脱落した。

表 17 COMPASSION 試験の患者背景及び手技関連情報

	安全性解析集団(N=79)	VI 解析集団(N=69)
ベースライン特性		
年齢 (歳)	28.0 ± 13.97	28.3 ± 14.41
12 歳未満 (小児期)	3 (3.8%)	3 (4.3%)
12-21 歳 (青年期)	26 (32.9%)	24 (34.8%)
22 歳以上 (成人期)	50 (63.3%)	42 (60.9%)
性別		
男性/女性	52 (65.8%)/27 (34.2%)	44 (63.8%)/25 (36.2%)
体重 (kg) [min, max]	71.2 ± 22.26 [33.3, 147.8]	70.9 ± 22.47 [33.3, 147.8]
身長 (cm) [min, max]	166.1 ± 12.99 [139.7, 190.0]	165.5 ± 12.94 [139.7, 190.0]
BMI (kg/m ²) [min, max]	25.5 ± 6.58 [14.8, 51.1]	25.6 ± 6.83 [14.8, 51.1]
NYHA 心機能分類		
クラスI	18/79 (22.8%)	15/69 (21.7%)
クラスII	36/79 (45.6%)	32/69 (46.4%)
クラスIII	23/79 (29.1%)	20/69 (29.0%)
クラスIV	2/79 (2.5%)	2/69 (2.9%)
肺動脈弁狭窄		
なし	10/79 (12.7%)	9/69 (13.0%)
軽度	13/79 (16.5%)	11/69 (15.9%)
中等度	25/79 (31.6%)	22/69 (31.9%)
重度	31/79 (39.2%)	27/69 (39.1%)
肺動脈弁閉鎖不全		
なし	4/78 (5.1%)	4/68 (5.9%)
ごく僅か	2/78 (2.6%)	2/68 (2.9%)

軽度	1/78 (1.3%)	1/68 (1.5%)
中等度	5/78 (6.4%)	4/68 (5.9%)
重度	66/78 (84.6%)	57/68 (83.8%)
手技情報		
肺動脈弁狭窄症	7/79 (8.9%)	7/69 (10.1%)
肺動脈弁閉鎖不全症	10/79 (12.7%)	9/69 (13.0%)
肺動脈弁狭窄症兼肺動脈弁閉鎖不全症	62/79 (78.5%)	53/69 (76.8%)
留置された被験弁		
23mm	48/79 (60.8%)	47/69 (68.1%)
26mm	22/79 (27.8%)	22/69 (31.9%)
手技時間 (分)	170.4 ± 83.26 (N=78)	166.5 ± 83.33 (N=69)
透視時間 (分)	43.5 ± 19.69 (N=77)	42.9 ± 18.98 (N=67)
造影剤使用量 (mL)	203.4 ± 100.00 (N=77)	209.1 ± 97.17 (N=67)
前拡張	46/75 (61.3%)	42/66 (63.6%)
プレステントあり	59/78 (75.6%)*	55/69 (79.7%)
意図した部位への被験留置成功	69/77 (89.6%)	69/69 (100.0%)
手技中の治験機器不具合	2/79 (2.5%)	1/69 (1.4%)
手技中合併症**	12/79 (15.2%)	6/69 (8.7%)

* 本試験への参加前にステント留置された症例が22/78例あり、これも含めるとプレステント実施症例は71/78例。

** 1例で原資料から手技中合併症の発現が確認できなかった。EDCデータ入力エラーと考えられる。

主要評価項目「手技後 1 年における機器又は手技に関連した死亡、及び／又は再インターベンションの回避率」の術後 30 日～術後 5 年の成績を示す（表 18）。

表 18 術後 5 年までの機器又は手技に関連した死亡及び／又は再インターベンションの回避率

イベント\術後 FU 期間	30 日	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
At risk (n)	69	67	66	64	58	31
機器又は手技に関連した死亡及び／又は再インターベンションの回避率	97.1%	97.1%	97.1%	94.0%	89.2%	87.1%
機器又は手技に関連した死亡回避率	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
再インターベンション回避率	97.1%	97.1%	97.1%	94.0%	89.2%	87.1%

手技後 5 年までに 8 例で 14 件の再インターベンションが実施された（表 19）。

表 19 術後 5 年までに実施された再インターベンション

症例番号	被験弁径 (mm)	再インターベンション		
		施行時期 (術後)	治療内容	実施理由
1	23	938 日	PTPV	詳細不明
		1457 日	外科的肺動脈弁置換術	肺動脈弁逆流のため外科用生体弁を留置。
2	23	813 日	外科的肺動脈弁置換術	被験弁の狭窄のため右室-肺動脈 (RV-PA) 導管の植込み、外科用生体弁の留置及び PTPV を実施。
3	23	1557 日	TPVI	被験弁に対するバルーン形成術後、被験弁を用いた TPVI による弁の追加留置を実施。
4	23	1181 日	TPVI	被験弁の狭窄のためバルーン形成術実施後、Melody valve 弁を用いた TPVI による弁の追加留置を実施。
5	23	2 日	PTPV	退院時（手技後 1 日）に実施された心エコーで肺動脈弁圧較差の増加が確認され、また弁尖の 1 つの機能に懸念があったことから入院。血管内超音波検査（Intravascular ultrasound : IVUS）により弁尖の 1 つが可動せず有効弁
		3 日	TPVI	

				口面積が狭くなっているのが確認された。バルーン拡張を2回行ったが肺動脈弁圧較差に変化は見られなかった。手技後3日、2本目の被験弁を用いてTPVIによる弁の追加留置を実施。
		223日	外科的肺動脈弁置換術	右室拡大、重度肺動脈弁狭窄及び肺動脈弁逆流に関連した易疲労感の増加及び息切れにより入院。外科手術により被験弁が摘出され、外科用生体弁を留置。
		714日	外科的肺動脈弁置換術	肺動脈弁逆流のため、留置済みの外科用生体弁に別の外科用生体弁を留意。
6	26	1282日	PTPV	被験弁の狭窄のためPTPVを実施。
		1374日	PTPV	被験弁の狭窄のためPTPVを実施。
7	23	1323日	TPVI	プレセントが破損した小片によって左下肺葉が閉塞し、被験弁が圧縮された状態となった結果、弁尖が十分に拡張できなくなった。肺動脈弁逆流はなく、肺動脈弁狭窄は軽度～中等度であった。血管造影にてプレセントの破損及び左肺にステントの小片が確認されたため被験弁を用いたTPVIによる弁の追加留置が実施された。
		1821日	TPVI	詳細不明
8	26	28日	TPVI	残存した重度の肺動脈弁逆流のため本品を用いたTPVIによる弁の追加留置を実施。

術後5年までのMACCE回避率は表20のとおりであった。

表20 術後5年までのMACCE回避率（VI解析集団）

	30日	1年	2年	3年	4年	5年
At risk (n)	69	67	66	64	58	31
MACCE	95.7% (4,3)	94.2% (6,4)	92.7% (8,5)	88.0% (11,8)	81.7% (17,12)	79.7% (19,13)
全死亡	100.0% (0,0)	100.0% (0,0)	98.5% (1,1)	98.5% (1,1)	96.9% (2,2)	96.9% (2,2)
心筋梗塞	100.0% (0,0)	100.0% (0,0)	100.0% (0,0)	98.4% (1,1)	98.4% (1,1)	98.4% (1,1)
再インターベンション	97.1% (3,2)	97.1% (4,2)	97.1% (5,2)	94.0% (7,4)	89.2% (12,7)	87.1% (14,8)
血管損傷*	98.6% (1,1)	98.6% (1,1)	98.6% (1,1)	98.6% (1,1)	98.6% (1,1)	98.6% (1,1)
脳卒中	100.0% (0,0)	100.0% (0,0)	100.0% (0,0)	100.0% (0,0)	100.0% (0,0)	100.0% (0,0)
肺塞栓症	100.0% (0,0)	98.5% (1,1)	98.5% (1,1)	98.5% (1,1)	98.5% (1,1)	98.5% (1,1)

*予定外の血管インターベンションを要した血管損傷

機器関連の有害事象は27件（16/69症例、23.2%）確認され、そのうち21件は重篤な有害事象とされた。内訳は、弁狭窄が10.1%（9件、7例）と最も多く、続いて弁の損傷・機能不全が5.8%（4件、4例）であった。弁機能不全回避率のカプランマイヤー曲線を図8に示す。

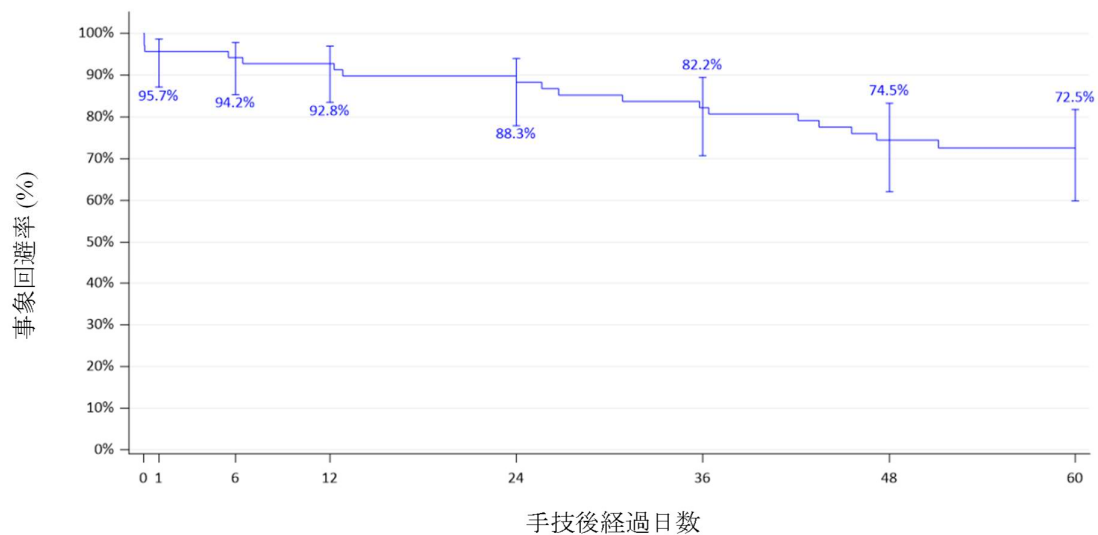


図 8 術後 5 年までの弁機能不全回避率

術後 5 年までの肺動脈弁機能及び心機能の評価結果を表 21 に、術後 5 年までの肺動脈弁逆流の推移を図 9 に示す。

表 21 術後 5 年までの肺動脈弁機能及び心機能評価

イベント\術後 FU 期間	30 日	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
全体的な血行改善	58/67 (86.6%)	54/62 (87.1%)	46/55 (83.6%)	44/54 (81.5%)	31/42 (73.8%)	24/34 (70.6%)
肺動脈弁逆流の改善*1	59/60 (98.3%)	52/54 (96.3%)	47/49 (95.9%)	43/47 (91.5%)	34/36 (94.4%)	26/28 (92.9%)
NYHA 心機能分類の改善*2	47/54 (87.0%)	49/52 (94.2%)	43/46 (93.5%)	45/49 (91.8%)	34/39 (87.2%)	31/31 (100.0%)
肺動脈弁再狭窄の改善*3	60/60 (100.0%)	58/59 (98.3%)	52/54 (96.3%)	52/55 (94.5%)	42/48 (87.5%)	33/41 (80.5%)
肺動脈弁圧較差の改善*4	17/19 (89.5%)	17/19 (89.5%)	12/14 (85.7%)	15/16 (93.8%)	11/11 (100.0%)	7/7 (100.0%)

*1 ベースライン時に中等度以上の肺動脈弁逆流を認めた被験者のうち、手技後 6 か月時点で肺動脈弁逆流が軽度以下に改善していることが TTE 所見で確認された被験者。

*2 ベースライン時の NYHA 心機能分類がクラス II 以上の被験者のうち、手技後 6 か月時点で NYHA 心機能分類 I 度以上の改善を認めた被験者。

*3 手技後 6 か月時点で肺動脈弁狭窄の再発を認めない被験者。

*4 ベースライン時に肺動脈弁狭窄部位の平均圧較差が 30 mmHg 以上であった被験者のうち、手技後 6 か月時点で平均圧較差が 30 mmHg 未満に減少した被験者。

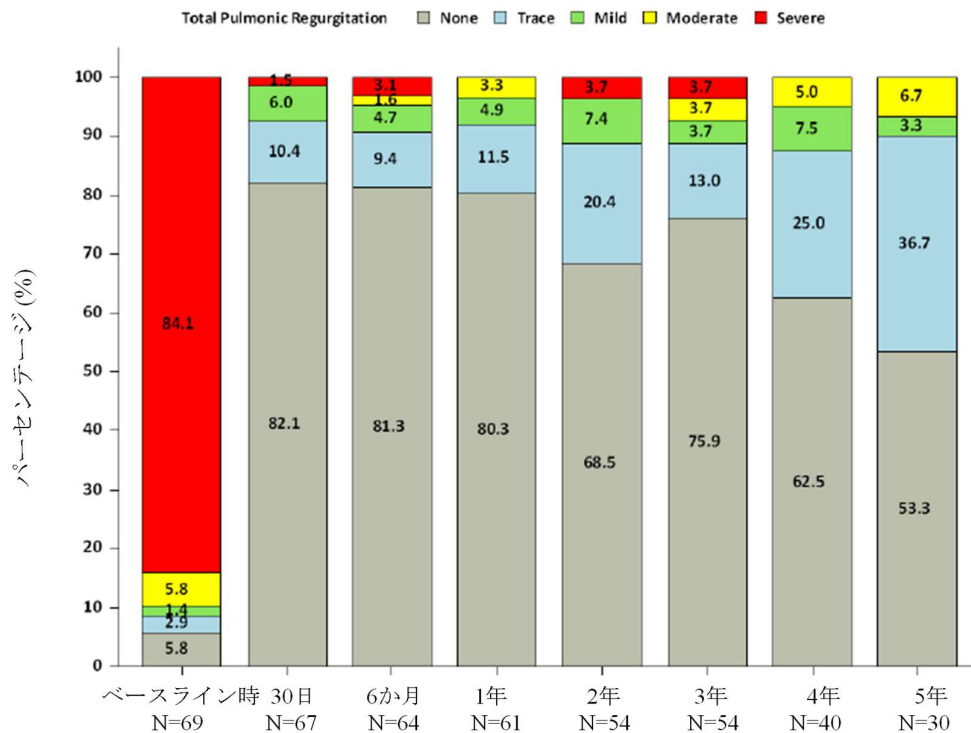


図9 肺動脈弁逆流 (VI 集団)

(3) COMPASSION XT 試験 (実施期間：20██年██月██日～実施中)

COMPASSION XT 試験は、右室流出路心外導管機能不全を有する患者を対象に、肺動脈弁位におけるサピエン XT の有効性及び安全性を評価することを目的として、米国にて実施されている製造販売後臨床試験である。

主要評価項目は「手技後 1 年における機器又は手技に関連した死亡、及び／又は再インターベンションの回避率」であり、被験機器としてサピエン XT の 23、26、29mm 径が使用された。目標症例数 191 例のうち、20██年██月の定期報告の時点において 26 例が登録され、25 例（1 例はデータ固定時点で被験弁に関するデータが入力されていなかった）に対してサピエン XT が留置された。1 例は手技中合併症により被験弁が留置されなかった。24 例中 13 例で後拡張が実施され、被験弁の追加留置が必要な症例はなかった。手技中合併症は 4 例確認され、導管の避けによりカバードステントを用いて処置が行われた症例が 2 例、バルーン破裂により 2 本目のバルーンが使用された症例が 1 例、心室細動及び心停止に繋がる冠動脈圧迫が 1 例であった。冠動脈圧迫が認められた 1 例は外科手術へ移行し、右室流出路心外導管の置換が実施されたため、被験弁は留置されなかった。また、25 例中 19 例でプレス Tent が実施された。データ固定時点において、機器又は手技に関連した死亡、及び／又は再インターベンションはなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 提出された海外臨床試験から評価することの妥当性について

1) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性について

海外臨床試験成績の外挿性について、申請者は以下のとおり説明した。

2018 年の ACC/AHA 成人先天性心疾患ガイドライン⁹では、機能不全を来した右室流出路心外導管及び留置済み外科用生体弁のいずれも TPVI の適応となることが推奨されており、その推奨レベルは外科的手術と同じである。米国の実臨床では、外科的手術と比較して低侵襲で術後合併症のリスクが低く、入院期間の短縮が期待される TPVI が機能不全を来した右室流出路心外導管及び留置済み外科用生体弁の治療の第一選択となっている。ただし、冠動脈圧迫のリスクがある患者や肺動脈弁下部狭窄を有する患者では外科的手術が第一選択となる。また、経皮的ステント留置術は重度の肺動脈弁逆流につながるリスクがあるため単独では実施されない傾向にあるが、若年の患者において、次の肺動脈弁置換までの時間を延長する一時的な治療として選択される場合がある。なお、バルーン形成術は過去に修復又は留置を受けていない右室流出路狭窄の治療に用いられ、機能不全を来した右室流出路心外導管又は留置済み外科用生体弁の治療では選択されない。一方、本邦では TPVI デバイスが承認されておらず、右室流出路心外導管の狭窄例に対してバルーンカテーテルによる拡大術が外科手術とともに考慮される。なお、自己肺動脈弁の狭窄単独症例では日米共にバルーンカテーテルによる拡大術が実施される。

米国では、右室流出路心外導管としてホモグラフトを用いた外科的肺動脈弁置換が主流であり、COMPASSION S3 試験においても右室流出路心外導管機能不全例 38 例中 29 例 (76.3%) がホモグラフトを有した。一方、ホモグラフトの入手が困難な本邦においては、自己心膜や異種心膜で作成した導管が使用されてきた。近年では高い生体適合性を有する ePTFE (ゴアテックス社) 製の導管が有用視されているが、現在、本品を用いた TPVI を必要とする患者の多くは自己心膜や異種心膜で作成された生体由来の右室流出路心外導管と有する患者と考えられる。このように対象患者が有する右室流出路心外導管の種類が日米で異なるが、ホモグラフト及び生体由来右室流出路心外導管に対する本品留置に際する本品のサイジングや植込み方法等に違いはなく、COMPASSION S3 試験においてもホモグラフトと生体由来右室流出路心外導管で周術期の成績に臨床的に意義のある差は確認されなかった。したがって、COMPASSION S3 試験の試験成績を本邦に外挿することは可能であると考えられた。なお、ePTFE を含む人工素材右室流出路心外導管については、COMPASSION S3 試験で 1 例しか組み入れられておらず、その安全性及び有効性を評価することができなかったため、本一変申請における本品の適用対象から除外することとした。

総合機構は、以下のよう考える。

申請者の説明、日米でのガイドライン及び専門協議での議論を踏まえ、肺動脈弁狭窄症の病態及び解剖、初回手術も含めた治療方針や治療法に日米で大きな違いはないが、本品の留置対象となる植え込み済み心外導管の種類と医療環境 (既承認の TPVI デバイスの有無) には日米で差分があると考えられる。

植え込み済み心外導管の種類の違いについては、申請者の説明のとおり、ホモグラフトとその他の生来由来心外導管の臨床成績に大きな差がなく、米国臨床試験で実績の乏しい ePTFE を含む

生体由来以外の心外導管については国内での適用対象から除外していることから、評価上受け入れ可能と考える。

医療環境の違いについては、TPVI デバイスの臨床経験やエビデンスから本品と外科手術が同等の位置づけである米国と、外科手術成績が良好な本邦では差分があるものの、外科手術ができない対象に対しては、日米ともに本品が選択されることとなり、その臨床的位置づけに大きな差は生じないと考える。ただし、米国臨床試験は、本邦の適応となる外科手術ができないハイリスク患者のみを対象とはしていないため、国内で想定される対象患者における本品の有効性と安全性を評価するには限界もある。

TPVI に用いるデバイスが導入されていない本邦では外科手術ができない患者に対する有効な治療法はないことから、TPVI デバイスに対する臨床現場からの要望は高い。また、本品が早期承認制度の該当品目であることを踏まえると、適切な市販後リスク管理を計画、遂行することを前提として、当該海外臨床試験成績を用いて本品の有効性及び安全性を評価することは受け入れ可能と総合機構は判断した。

2) COMPASSION S3 試験の試験デザイン妥当性

提出された臨床試験から本品の有効性及び安全性を評価するにあたり、以下の点について申請者に説明を求めた。

- ① 主要評価項目をサロゲートエンドポイントである「手技後 1 年における人工弁機能不全」と設定することの妥当性
- ② 性能目標 25%の妥当性
- ③ 添付資料として提出された成績が COMPASSION S3 試験の留置後 30 日データのみであることについて

申請者は①～③について以下のとおり説明した。

- ① 右室流出路機能不全を解消する治療目的は、心不全改善による生存率向上又は QOL 改善である。一方、再手術を繰り返す先天性心疾患患者における TPVI の臨床的意義は、開胸回数を減らし、心機能の温存を図ることにあると考える。開胸手術は、長時間の体外循環と全身麻酔を伴うため、再手術を繰り返すことによる心機能の低下が懸念され、また、早期死亡率は初回手術で 4%、再手術 1 回目で 7%、2 回目で 11%、3 回目以降で 13%と増加すると報告されており¹⁰、開胸回数が多くなるにつれて手術リスクは高まると言える。TPVI は、開胸回数を減らし、心機能の温存を図ることで生存率向上又は QOL 改善を得ることを目的に開発された低侵襲治療であり、その臨床的位置付けを踏まえると、本品には TPVI 施行による確実な弁機能改善と維持を達成することが求められる。すなわち本品による治療の意義が問われるような血行動態不良（中等度以上の肺動脈弁逆流又は 40 mmHg を超える肺動脈弁平均圧較差）が生じることを回避することが求められ、さらに留置した本品の弁機能不全による再インターベンションを回避することが求められる。COMPASSION 試験では手技後 5 年までに 8 例で 14 件の再インターベンションが実施され、その多くが弁狭窄又は逆流に対する介入治療であった。外科的再介入に至った症例も 3 例認められており、人工弁機能不全を回避すること

は再介入、特に外科的再介入のリスクを軽減させ、心機能の温存に繋がると言える。さらに、機能不全を解除することは生命予後又は QOL の改善に繋がることが期待される。ACC/AHA 成人先天性心疾患ガイドライン⁹では、右室流出路心外導管を有し、中等度以上の肺動脈弁逆流又は中等度以上の導管狭窄を認める症候性の患者に対する治療法として、TPVI は外科的導管置換術及び経皮的ステント留置術と共に Class IIa の推奨となっている。サロゲートエンドポイントではあるが COMPASSION S3 試験で本品により人工弁機能不全を改善できることを確認することはある程度妥当と考える。なお、副次評価項目ではあるが、本品による TPVI 治療により、NYHA 心機能分類による心不全症状の改善、血行動態の改善を確認している。

- ② 性能目標 25%は、Melody valve の IDE 試験である TPV New Enrollment Post-market Approval Study を参考に FDA との協議により設定された。TPV New Enrollment Post-market Approval Study の主要評価項目は「手技後 6 か月における人工弁機能不全の発現率」であり、米国 5 施設で先行して実施された Melody Valve の臨床試験成績に基づいてヒストリカルコントロールが 25%と設定されている。「人工弁機能不全」の定義は COMPASSION S3 試験とほぼ同等だったが、肺動脈弁平均圧較差を 35mmHg 以上と定義していた。術後 6 か月よりも術後 1 年で事象発現率が高くなると想定されたこと、本品に比べて Melody の弁径は小さく、対象患者の年齢層・体格や、植込み対象の外科用生体弁の割合に違いが生じると考えられるものの、COMPASSION 試験結果も踏まえると、その差分が主要評価項目である手技後 1 年の人工弁機能不全発現率に大きく影響を及ぼすとは考えにくいことから、本試験の性能目標を 25%とすることは臨床的に妥当であると考ええる。
- ③ 手技後 30 日を経過した遠隔期で出現する本品又は TPVI 手技に関連する事象として、人工弁狭窄及び逆流を含む非構造的又は構造的な弁機能不全、その結果として発症し得る心不全や狭心症、失神等の心疾患及び感染性心内膜炎等が考えられるが、COMPASSION 試験や COMPASSION S3 試験にて発現した有害事象を確認したところ、手技後 31 日から手技後 1 年までの間に発生頻度が大幅に増加する事象は認められなかった。本品又は手技に関連する有害事象は概ね手技後 30 日以内に発現すると考えられ、手技後 31 日から手技後 1 年までの遠隔期に発現頻度が大幅に増加するような重大な事象は認められなかったことを踏まえると、手技後 30 日の成績を以って遠隔期における本品を用いた TPVI の安全性上のリスクを一定程度予測することは可能であると考ええる。また、有効性に関しては、周術期の心エコーパラメータ等により少なくとも TPVI 施行後に弁機能の改善が得られたか否かが確認できる。TPVI 施行後の弁機能改善が維持されているか否かを確認するためには中・長期の成績が求められるが、早期承認制度下において、本品を用いた TPVI の一定の安全性及び有効性を手技後 30 日の成績をもって評価することは可能であると考ええる。

総合機構は、本来であれば、生存率向上といったエンドポイントを主要評価項目とし、手技後 1 年以上の有効性及び安全性を評価した臨床試験により本品の有効性及び安全性を評価する必要があると考える。しかしながら、本一変申請の対象は本邦においては外科手術が施行できない患

者であること、さらに本品の臨床的意義の 1 つであり、開発の意図が患者にとって生涯で受ける外科手術の回数を減らすことにあるため、1 年後の人工弁機能不全を主要評価項目として、本品の臨床的有効性及び安全性を評価することは、受け入れ可能と判断した。また、COMPASSION 試験における「手技後 1 年の人工弁機能不全発現率」は 6.7%であったことを考慮すると、性能目標 25%は保守的な数値目標とは言い難いと考える。一方、本品と使用目的が類似する Melody valve の米国 HDE 承認時には、約 2 年弱で前向きに収集された新規植え込み 17 例、既に植え込まれた症例の長期観察例 8 例、後ろ向きの 5 年間のデータ 100 例を収集し、このうち 1 年時観察が行われている 71 例、1 年以上の観察 10 例により、総合的に評価が行われている¹¹。本品の対象患者は比較的少なく、生存率や十分に保守的な性能目標を設定した場合に必要な大規模臨床試験は実現困難と考えられ、臨床試験成績から総合的に判断することは受け入れ可能と考える。本一変申請にて提出された各臨床試験成績においても、術後 1 年における血行動態等は良好であり、有害事象の発現率等においても特段の懸念点は確認されていない。また、1 年以降も成績が急激に悪化する傾向はみられていない。以上を踏まえ、早期承認制度の趣旨に則り、当該試験成績をもって本品を評価することは受け入れ可能と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性、並びに適切な対象について

提出された海外臨床試験は、対象が外科手術が施行できない患者に限定されておらず、プレステント併用の症例が多いことから、これらの臨床成績より、外科手術が施行できず、プレステントを併用しない対象患者の有効性、安全性を評価することが可能と考えた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者の説明は以下のとおりであった。

本邦での対象患者は外科的治療が困難な患者であり、外科的治療が可能な患者が対象とされた COMPASSION 試験及び COMPASSION S3 試験とは異なるが、本品の大動脈弁位の臨床成績からも外科手術リスクの程度が本品留置後の圧較差や逆流に影響を及ぼすとは考えにくく、外科的治療が困難な患者においても同様の成績が期待できると考える。

本邦ではプレステントに使用できるステントがないこと、また、本品の適用対象導管に ePTFE 導管が含まれないことから、患者の年齢は欧米と比較して高くなると考えられる。さらに、開胸による外科手術の施行が困難な患者が主な対象患者と想定され、3 回以上の開胸手術を既に受け、心機能低下のため再度の開心術に耐えられない患者も次いで多くなると想定される。また、関連学会による患者スクリーニング基準では、全身状態による開心術が困難・高リスクな患者の基準として高齢（45 歳以上）が挙げられており、形態学的要件に関わらず、45 歳以上の患者は開心術高リスクと見なされる。

COMPASSION S3 試験における 45 歳未満かつ開胸回数が 3 回未満の患者群と、45 歳以上又は開胸回数が 3 回以上の患者群でのサブ解析を行った結果を表 22 に示す。デバイス成功率、手技中合併症、手技後 1 年における肺動脈弁平均圧較差等において大きな差分は確認されなかったが、血管損傷／アクセス部位合併症は 45 歳以上又は開胸回数が 3 回以上の患者群では 15.6% (5/32) であり、45 歳未満かつ開胸回数が 3 回未満の患者群に比べて高かった。また、表 23 に示すように、

COMPASSION 試験においては、45 歳以上又は開胸回数が 3 回以上の患者群ではデバイス成功率が 82.4% (42/51) と、45 歳未満かつ開胸回数が 3 回未満の患者群の 94.7% (18/19) に比べてやや低く、手技合併症は 15.8% (9/57) と、45 歳未満かつ開胸回数が 3 回未満の患者群の 9.1% (2/22) に比べてやや高い傾向が確認された。また、手技後 1 年までの不整脈、出血及び血管損傷／アクセス部位合併症の発現率に両群で臨床的に意義のある差は認められなかった。以上より総合的に判断し、45 歳未満かつ開胸回数が 3 回未満の患者群と 45 歳以上又は開胸回数が 3 回以上の患者群で本品の安全性及び有効性に大きな問題があるとは考えにくく、本邦で想定される対象患者においても本品による TPVI を安全かつ有効に実施可能と考える。

また COMPASSION S3 試験においては、プレステントの有無による成績の違いはなかったことから、プレステントを必要としない対象患者にも、有効性と安全性は確認できると考える。

表 22 患者背景の違いによる比較 (COMPASSION S3 試験)

	本邦の対象患者層よりも手術リスクが低いと想定される患者群 (N=26)	本邦の対象患者層と同等の手術リスクであると想定される患者群 (N=32)
患者背景		
年齢 (歳)	26.5 ± 1.82	36.2 ± 2.55 (32)
NYHA 心機能分類クラス III/IV	7.7% (2/26)	12.9% (4/31)
肺動脈弁圧較差 (mmHg)	33.1 ± 2.27	24.5 ± 2.20
中等度以上の肺動脈弁逆流	84.6% (22/26)	87.5% (28/32)
デバイス成功 (AI 集団)	95.7% (22/23)	100.0% (31/31)
手技中合併症	11.5% (3/26)	12.5% (4/32)
手技後 1 年における CEC 判定に基づく有害事象発現率		
不整脈	3.8% (1/26)	9.4% (3/32)
出血	11.5% (3/26)	9.4% (3/32)
血管損傷／アクセス部位合併症	7.7% (2/26)	15.6% (5/32)
手技後 1 年における弁機能		
肺動脈弁平均圧較差	15.0 ± 1.64 (20)	13.6 ± 1.37 (28)
中等度以上の肺動脈弁逆流	5.3% (1/19)	0.0% (0/28)
手技後 1 年における NYHA 心機能分類クラス III/IV	0.0% (0/21)	0.0% (0/30)

表 23 患者背景の違いによる比較 (COMPASSION 試験)

	本邦の対象患者層よりも手術リスクが低いと想定される患者群 (N=22)	本邦の対象患者層と同等の手術リスクであると想定される患者群 (N=57)
患者背景		
年齢 (歳)	25.0 ± 2.02	29.2 ± 2.02
NYHA 心機能分類クラス III/IV	27.3% (6/22)	33.3% (19/57)
肺動脈弁圧較差 (mmHg)	23.3 ± 3.30	20.5 ± 1.79 (54)
中等度以上の肺動脈弁逆流	90.9% (20/22)	91.2% (52/57)
デバイス成功 (AI 集団)	94.7% (18/19)	82.4% (42/51)
手技中合併症	9.1% (2/22)	15.8% (9/57)
手技後 1 年における CEC 判定に基づく有害事象発現率		
不整脈*	31.8% (7/22)	21.1% (12/7)
出血*	18.2% (4/22)	10.5% (6/57)
血管損傷/アクセス部位合併症**	0.0% (0/22)	1.8% (1/57)
手技後 1 年における弁機能		
肺動脈弁平均圧較差	10.7 ± 2.29 (19)	9.3 ± 0.81 (43)
中等度以上の肺動脈弁逆流	0.0% (0/19)	4.5% (2/44)
手技後 1 年における NYHA 心機能分類クラス III/IV	0.0% (0/20)	2.0% (1/50)

*施設による報告に基づく

**CEC 判定に基づく

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、外科手術困難な患者への治療において合併症等のリスクが高まる懸念はあるものの、外科ハイリスク患者におけるリスクベネフィットバランスが大きく損なわれることはないと考えます。また、プレステント無しの症例においても、有効性の欠如や懸念される安全性事象は確認されていない。

提出された COMPASSION S3 試験の手技後 1 年成績においても、主要評価項目である「手技後 1 年における人工弁機能不全（右室流出路再インターベンション、TTE 所見に基づく中等度以上の肺動脈弁逆流、TTE 所見に基づく 40mmHg を超える肺動脈弁平均圧較差）」は 4.3% (2/47 例、95%信頼区間上限値 14.5%) と事前に設定された性能目標を達成した。人工弁機能不全の内容は、中等度以上の肺動脈弁逆流、40 mmHg を超える肺動脈弁平均圧較差が確認された症例が 1 例ずつで、死亡例や再インターベンションが実施された症例はなく、本品特有の懸念すべき有害事象も確認されなかった。後述する長期耐久性に懸念はあるが、必要なリスク低減策を講じることで、対象となる外科手術ができない患者における本品の有効性及び安全性はあると判断した。

(3) 本品の臨床的位置づけについて

「イ項 (2) 早期承認制度への該当性」において前述したとおり、国内の外科手術成績は、術後 5 年後でも再置換回避率が 95%を超える等、長期的にも良好な成績であるという報告もある。また、(1) 及び (2) での議論も踏まえ、術後の血行動態改善に一定の限界があり、長期成績も未だ不明確な本品については、現時点で有効な治療法がない外科手術が施行できない患者を対象とすることが適切と総合機構は判断した。また、提出された臨床試験においても比較的多く併用されていたプレステント法（ベアメタルステントあるいはカバードステントの留置後に本品を留置す

る。)については、肺動脈に適応を取得した既承認ステントがないため、本品の対象患者をプレス
テントを必要としない症例に限定するとした申請者の考えは妥当と判断した。

(4) 本邦導入にあたってのリスク低減措置について

総合機構は、臨床試験結果から懸念されるリスクに対する低減策について検討した。

1) 小径弁の有効性及び安全性

COMPASSION S3 試験成績において、術後 1 年時の肺動脈弁平均圧較差は 20mm 径で $20.4 \pm 3.61 \text{ mmHg}$ と、小さい径になるほど高い圧較差が残存する傾向が確認された。治療を行っても圧較差が残存するリスクが想定されることから、小径弁における有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

COMPASSION S3 試験において手技後 1 年で中等度以上の肺動脈弁逆流を認めた被験者は 20 mm 径の被験弁が留置された 1 例のみであった。手技後 1 年までの肺動脈弁平均圧較差では、被験弁の径に相関して肺動脈弁平均圧較差は減少し、小径で高い圧較差が確認された。しかしながら、20 mm 径における肺動脈弁平均圧較差の中央値は 18.1 mmHg であり、ベースライン時からの大幅な圧較差の改善を考慮すると、20 mm 径の肺動脈弁平均残存圧較差は他の径と比較して高いものの、臨床的に許容可能な程度であると考ええる。

総合機構は、申請者の説明は理解できるものの、本品の対象は外科手術が施行できない患者であり、本品の小径弁を用いて十分な血行動態改善が得られなかった場合、追加的治療を困難とし患者に不利益となることも想定されることから、特に小さい弁口面積の患者に対して本品を使用する際には、その治療の適切性について外科医を含めた医療チームによって十分に検討する必要があると考える。

したがって、既承認の大動脈弁位に使用する際と同様に、添付文書において、当該小径弁に対する注意喚起を行い、適正使用を促すことが必要と考える。申請者は添付文書にて注意喚起を行うことを了承した。

2) アクセス中の三尖弁損傷リスク

本品は、大腿静脈から穿刺を行い、下大静脈から三尖弁位を通過し、肺動脈弁位へと送達される。先天性疾患患者においては、心腔内の構造が複雑かつ異常を伴うだけでなく、過去の手術による修復・再建により解剖学的な多様性もあるため、本品のアクセスが困難となる場合も想定される。実際に、COMPASSION S3 試験においては、58 例中 2 例においてアクセス困難のため、被験弁留置が試みられることなく治験中止となり、手技中合併症 7 例のうち、1 例がアクセス困難で、他の弁が留置されている。さらに、術後 1 年時点で、三尖弁の中等度逆流が 5/49 例 (10.2%)

生じており、ベースライン時から比較して悪化した症例も 1 例確認された。総合機構は、本品のアクセス時に三尖弁損傷、逆流を生じた可能性もあることから、COMPASSION S3 試験において三尖弁逆流が残存している症例の詳細と、三尖弁の損傷リスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

手技後 1 年で中等度の三尖弁逆流を認めたこれらの 5 症例は、ベースライン時から中等度の三尖弁逆流を有しており、手技後 1 年においても中等度の三尖弁逆流が残存していたが、三尖弁逆流に対する介入治療、関連する有害事象は認めなかった。また、NYHA 心機能分類は 5 例全てでベースライン時と比較して手技後 1 年でクラス I に改善しており、手技後 1 年までに死亡及び再インターベンションに至った症例は確認されなかった。手技後 1 年で三尖弁逆流がベースライン時と比較して悪化した 1 例については、ベースライン時にごく僅かの三尖弁逆流を認めたのに対し、退院時には中等度に悪化し、手技後 30 日及び手技後 6 か月においても中等度の三尖弁逆流が認められた。手技後に悪化していることから、本品の留置手技に関連して三尖弁損傷が起きた可能性が考えられる。その後、手技後 1 年で軽度で軽減しているが、これは当該三尖弁損傷が比較的軽く、TPVI 施行によって肺動脈弁逆流が改善したことで右室が縮小し、右室機能が改善したことで三尖弁逆流が目立たなくなったことによると考えられた。

欧米とは異なり、本邦での適応は外科手術困難な患者に限られ、患者スクリーニング基準においては右室駆出率 45%未満、右室収縮末期容積 95 mL/m²以上の患者を本品の治療対象として設定している。これらの患者は右室機能の可逆性が乏しく、三尖弁逆流が生じた場合に逆流が悪化するリスクが考えられる。手技に関連して生じる三尖弁逆流を手技前に患者スクリーニングにより解剖学的に予測することは困難だが、手技トレーニングやプロクタリングによる技術的支援により、一定のリスク低減を図ることは可能であると考ええる。また、術前より三尖弁逆流を有する患者については、右室機能を考慮し、本品を用いた TPVI の施行が当該被験者にとって最善の治療か否か、リスク・ベネフィットを考慮して手技前に医師が慎重に判断する必要があると考ええる。

総合機構は、デバイス成功率は 98.1% (53/54) と高率ではあったものの、本品が外科手術を施行できない患者を対象とすることを踏まえ、アクセス困難による三尖弁損傷等のリスクを低減するために、手技トレーニングやプロクタリングによる技術支援によりリスク低減を図るとする申請者の考えは妥当と考える。本邦での導入にあたり、アクセス困難による三尖弁損傷等のリスクについて術者に適切に情報提供を行うとともに、使用成績調査において情報収集を行い、必要に応じてトレーニングや患者スクリーニング要件等を修正するなどの追加のリスク低減化措置を適宜講じることが重要と考える。

3) 長期的な耐久性

COMPASSION 試験成績において、術後 4 年以降で約 5%前後の中等度以上の肺動脈逆流(図 9)、術後 5 年で 10%以上の再インターベンション(表 18 及び 19)が認められた。本品を留置後、一定の頻度で弁機能不全や治療が必要となるリスクがあるものの、本品の対象患者が外科手術が施行できず、他により適切な治療選択肢がない患者であることを踏まえると、本品のベネフィット

は当該リスクを上回ると考える。なお、本品を使用するにあたっては、術後比較的早期にこれらの事象が一定の頻度で生じうることを理解した上で、本品の治療を選択しフォローしていくことが重要と考える。申請者は、市販後において長期成績を収集するとともに、添付文書やトレーニング等で長期成績の周知と注意喚起を行うと説明しており、総合機構は、申請者の対応は妥当と判断した。

4) 右室流出路心外導管にて生じうるリスクとその低減策

右室流出路心外導管の裂けが確認された 5 例のうち 4 例はステントにより修復され、1 例は、術後の血管造影にて小さな裂けが確認されたものの追加治療は行われなかった。申請者は、右室流出路心外導管の裂けについて、本邦では使用例が少ないホモグラフトで生じやすいが、そのリスク低減化には、導管径を超えない径のバルーンカテーテルを選択することが重要であり、トレーニングで注意喚起を行うと共に、ケーススタディとしても情報提供すると説明した。また、心外導管と心臓の癒着の状態が裂けが生じた際の重篤性に影響を及ぼすことから、術前画像診断で心外導管の裂けが生じた場合のリスクが高いと判断される症例については、本品による治療を実施しないよう注意喚起すると説明した。

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。

5) 対象となる外科用生体弁について

申請者は、本品を外科用生体弁へ留置した場合の有効性及び安全性を評価するにあたり、本品の構造を踏まえ、外科用生体弁の弁尖組織の違いやステント構造の違いに応じて、対象となる外科用生体弁を 4 つのカテゴリ（ステントレス弁、ステント付きウシ心のう膜弁、ステント付きブタ心のう膜弁、インスピリス RESILIA 大動脈弁ⁱⁱ）に分類した。非臨床試験や COMPASSION S3 試験において本品が留置された 19 例の成績に基づき、各カテゴリに分類された外科用生体弁へ本品を留置した場合の有効性及び安全性について評価を行った。その結果、特段の問題は認められなかったが、臨床試験成績で使用された外科用生体弁は限られていたことから、その旨、並びに、外科用生体弁毎に必要な事前評価方法及び留置時の注意点についても情報提供を行うと説明した。なお、本一変申請で対象となる外科用生体弁は、既に大動脈弁位で本品が留置可能な外科用生体弁としても指定されており、現時点において特段の問題は報告されていない。

総合機構は、申請者が提示した評価により、本品が対象となる外科用生体弁へ留置可能であり、留置後も本品が生体弁として安定した成績を示すことが確認されていることから、申請者が提案した外科用生体弁を本品の留置対象とすることは妥当と判断した。ただし、外科用生体弁への留置実績は現時点で COMPASSION S3 試験の 19 例のみであることから、得られている臨床成績及び各外科用生体弁に本品を留置するにあたっての留置点を使用者に情報提供するとともに、適応の判断や手技を慎重に行うことを添付文書等により注意喚起がすることが必要と考える。また、使用成績調査においては、外科用生体弁の製品情報を取得するとともに、外科用生体弁の製品毎に有効性及び安全性評価を行い、必要に応じて適切な対応をとることも重要と考える。

ⁱⁱ 一部のサイズにおいてステント拡張機能を持つが、基本構造はステント付きウシ心のう膜弁と類似している。

6) 留置後の薬物療法について

術後の抗凝固・抗血小板療法について、申請者は以下のように説明した。

COMPASSION S3 試験における術後 1 年時の服用状況においては、手技後 30 日と同様に、小児・成人期の患者においてはアスピリン単剤投与が基本となり、成人期の患者については患者の状態に応じてアスピリン単剤、あるいはクロピドグレル又はワーファリンとの併用内服が実施されていた。本品と同様に先天性心疾患の血管内治療デバイスを用いた経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術では、術後の薬物療法として、循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン¹²においては、成人の場合は手技後早期はアスピリンとクロピドグレルの併用内（アスピリンについては手技後 6 か月時点で継続の有無を判断）、小児の場合はアスピリン単剤を少なくとも手技後 6 か月間継続するよう推奨されている一方、既承認の経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術用デバイスでは、手技後 6 か月間のアスピリン投与が推奨されている。

また、本品を用いた TAVI では、本邦で TAVI 後の服用に対して承認を得ていないクロピドグレルに代わる抗血小板薬としてチクロピジン塩酸塩の使用が推奨されているが、複雑な病態を有する先天性心疾患患者においてチクロピジン塩酸塩の確立された投薬基準がないこと、小児等における安全性は確立されていないことから、COMPASSION S3 試験で推奨された本品留置後の薬物療法をクロピドグレルをチクロピジン塩酸塩に代えて本邦に適用することは困難であると考ええる。

したがって、本邦における本品留置後の薬物療法は、経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術に使用される既承認品と同様に、成人及び小児のいずれの場合もアスピリンを少なくとも手技後 6 か月間は継続投与するよう推奨し、患者の個々の状態を考慮して医師の判断でその他の抗血小板／抗凝固薬の併用や手技後 6 か月以降の継続投与等の適切な抗血小板／抗凝固療法を実施するのが望ましいと考える（表 24）。

表 24 本邦において推奨予定の本品留置後の薬物療法

薬剤	術前	術中	術後	
			手技後6か月まで	手技後6か月以降
ヘパリン	なし	5000 IU/回、以後活性化全血凝固時間（ACT）が250秒以上に到達し維持できるように必要に応じて	なし	なし
アスピリン	なし	なし	75-100mg毎日	なし*

*手技後 6 ヶ月以降の継続投与は医師の判断による。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、申請者の方針は妥当と考える。なお、術後の抗凝固・抗血小板療法の実施状況についても使用成績調査においてその実態を調査し、必要に応じて適切な療法について情報提供を行うことが必要と考える。

7) 使用目的

以上の議論を踏まえ、対象患者を明確にするため、使用目的を下記のとおりとすることが妥当と総合機構は判断した。

<使用目的>

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、以下の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。

- 自己大動脈弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、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。
- 先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路心外導管又は肺動脈弁位に外科的に留置した生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が最善であると判断された患者。ただし、本品留置部位にステントが留置されている又は留置が必要な場合を除く。

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>

早期承認制度を利用した本一変申請にあたり、医療機器製造販売後リスク管理計画（案）が提出された。医療機器製造販売後リスク管理計画（案）の概要を表25に示す。また、申請者は、医療機器製造販売後リスク管理計画の一環として使用成績調査を実施することも説明した。申請者が提示した使用成績調査計画（案）を表26に示す。

表25 医療機器製造販売後リスク管理計画（案）の概要

1. リスク管理計画の概要	
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：導管破裂／裂け、手技中合併症、小径サイズでの圧較差残存
	重要な潜在的リスク：長期的な肺動脈弁逆流、生体弁の長期耐久性、肺塞栓症
	重要な不足情報：使用成績調査の安全性に係る重点評価項目（主要臨床事象）、外科的生体弁の種類別の成績、プレスレントなしで治療可能な解剖学的要件
有効性検討事項	デバイス成功、心不全症状の改善（NYHA 心機能分類）、心機能の改善（右室面積変化率）、血行動態の改善（肺動脈弁圧較差及び肺動脈弁逆流）、三尖弁逆流、再インターベンションの回避
2. 医療機器安全性監視計画	
通常の医療機器安全性監視活動	● GVP 省令に則った対応 ● 国内外での有害事象及び安全性情報について、総合機構及び関連学会へ情報提供を行う。
追加の医療機器安全性監視活動	● 使用成績調査 ● 小児循環器科医、心臓血管外科医、及び心臓 CT/MRI に精通した画像診断医から成る委員会によるデータモニタリング（開催頻度等の具体的な手順は今後本委員会委員と協議し決定される。申請者が予定している手順を以下に示す。） - 初期2年間は10例毎／半年で10例に満たない場合は半年毎にデータモニタリング会議を行う。 - 手技（必要に応じて通常の医療機器安全性監視活動の情報も含む）や手技後1年までの成績、同施設での成績の推移、プロクター有無による成績の推移、施設拡大に伴った成績の変化も確認する。 - 基準の見直しや追加の安全対策の必要性について協議し、対応が必要と判断された場合は総合機構及び経カテーテル的心臓弁治療関連学会協

	議会（Transcatheter Heart Valve Therapy Association：THT 協議会。以下「THT 協議会」という。）に報告する。
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
	使用成績調査
4. リスク低減化計画の概要	
通常のリスク低減化活動	添付文書による情報提供
追加のリスク低減化活動	- 日本小児循環器学会、日本先天性心疾患インターベンション学会、日本成人先天性心疾患学会合同のワーキンググループによる協力の下、THT 協議会が適正使用基準（実施施設基準、術者基準）を策定する。主要医療機関 8 施設程度に限定して初期導入を行う。使用成績調査に登録された初期 2 年の登録症例（最低 40 例、右室流出路心外導管症例：最低 10 例、外科的生体弁症例：最低 10 例）における手技後 1 年の成績に鑑みて適正使用基準が見直される。 - 本品による TPVI の実施にあたり、申請者によるトレーニングプログラム（講習及びハンズオン）の受講を必須とする。実施医としての独立には、プロクター医師の監督下で右室流出路心外導管及び外科用生体弁の各々について少なくとも 3 症例実施していることが求められる。右室流出路心外導管及び外科用生体弁の各々について少なくとも最初の 3 症例については、プロクター医師が手技に立ち会って技術的支援を行うこととする。また、独立後も必要に応じてプロクター医師に技術的支援を受けることが可能な体制を整える。 - 各年、使用成績調査年次報告書の主要な調査結果を申請者ホームページ等に掲載する。 - 合同のワーキンググループによる協力の下、THT 協議会が患者スクリーニング基準を定める。使用成績調査においては、右室流出路心外導管及び外科用生体弁の各々について少なくとも最初の 5 例は症例審査委員会（小児循環器科医、心臓血管外科医及び心臓 CT/MRI に精通した画像診断医の少なくとも各 1 名）による症例審査を受ける。
実施施設基準及び術者基準 （初期導入施設） * 国内導入の 2 段階目（以下「Phase 2」という。）の基準については国内導入初期の 1 段階目（以下「Phase 1」という。）終了後、関連学会との協議の上最終決定する。	<実施施設基準> 診療体制、設備、人的要件の全てを満たすこと。ただし、行政の強い要望により、静岡県立こども病院、長野県立こども病院においては、Phase 1 においても、TAVI 施設と連携のうえ、当該デバイスの既に植え込まれた外科用生体弁への TAVI による大動脈弁治療（Transcatheter Aortic Valve in Surgical aortic valve：TAV-in-SAV。以下「TAV-in-SAV」という。）の認定を有する TAVI 指導医（非常勤）で特別に認める。 - 診療体制 - 成人先天性心疾患の診療体制 - 成人先天性心疾患学会総合修練施設、かつ - 日本循環器学会専門医研修施設又は日本小児循環器学専門医修練施設 - 肺動脈弁へのインターベンション実績 - 経皮的肺動脈又は肺動脈弁形成術を過去 3 年で平均年 5 例以上※ ※経験を有する術者が所属すること。慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH。以下「CTEPH」という。）に対する治療は除く - TAVI 実績 - 当該デバイスの TAVI 指導医（常勤又は非常勤）が 1 名以上在籍すること。ただし、Phase 1 については、以下の①～③を満たす施設とする。 ①当該デバイスの TAVI 指導医が常勤、②当該デバイスの TAV-in-SAV 認定施設、③TAVI 症例数が過去 3 年で平均 30 例以上 - 手術の実績 - 人工心肺を用いた開心術が 1 年間で 40 例以上 - 設備 - 設置型透視装置を備えている開心術可能な手術室（ハイブリッド手術室）又は 2 方向シネアンジオ装置を備え、清潔度クラス II 以上のカテーテル

	検査室。 (2) 心臓血管外科医が常勤し、緊急時には経皮の心肺補助装置、緊急開心・胸部大動脈手術が実施可能であること。 (3) 麻酔科医による全身麻酔管理が可能であること。 (4) 施設として、体外循環技術認定士の緊急動員に配慮すること。 (5) 術中経食道心エコー検査が実施できる体制を推奨する。 ● 人的要因 (1) 小児循環器専門医又は循環器専門医（常勤）が2名以上在籍すること。 (2) 成人先天性心疾患学会専門医（常勤）が1名以上在籍すること。 (3) 心臓血管外科を専門とする医師（常勤）が2名（うち心臓血管外科専門医が1名以上）以上在籍すること。 (4) 麻酔科医（常勤）が1名以上在籍すること。 (5) Phase 1 に限り、当該デバイスの TAVR 指導医（常勤）が1名以上在籍すること。 (6) 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。 <術者基準> プロクタリングを受ける術者は以下のすべてを満たさなければならない。ただし、肺動脈へのカテーテル治療の経験がある術者と、TAVI 術者が同一チームで治療に取り組むこと。また、初期 20 症例までの主術者は、バルーン肺動脈形成術又はバルーン肺動脈弁形成術を1年間で5例以上経験のある医師に限る。 (1) 小児循環器専門医、循環器専門医又は心臓血管外科医専門医であること。 (2) 主術者又は第一助手として以下のいずれかの経験を有すること。 1) 先天性心疾患のカテーテル治療を3年間30例以上（うち16歳以上を15例以上）又は年間10例以上（うち16歳以上を5例以上）。 2) TAVI を3年間30例以上又は年間10例以上。 (3) 主術者又は第一助手は、バルーン肺動脈形成術又はバルーン肺動脈弁形成術を1年間で5例以上経験していること。ただし CTEPH は除く。
--	--

表 26 使用成績調査実施計画（案）の概要

項目	内容
対象患者	先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路心外導管又は肺動脈弁位に外科的に留置した生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が最善であると判断された患者（ただし、本品留置部位にステントが留置されている又は留置が必要な場合を除く）
目標症例数	症例登録期間5年間に登録された症例全例
症例登録期間	5年
観察時期	術前、術中、7日、30日、6か月、1～5年（1年毎）
総調査期間	11年間（販売準備期間：0.5年、症例登録期間：5年、フォローアップ：5年、データ入力・解析等期間：0.5年）
重点調査項目	安全性評価項目：弁の機能不全、主要な有害事象の発現率（導管の破裂／避け、肺塞栓症、心筋梗塞、冠動脈圧迫、血管損傷／アクセス部位合併症）、死亡、右室流出路の再インターベンション 有効性評価項目：デバイス成功、右室面積変化率、肺動脈弁逆流、肺動脈弁圧較差、三尖弁逆流、NYHA 心機能分類

上述したとおり、長期成績も含めて本品の有効性と安全性に関する臨床試験成績は限られている。本品は、大動脈弁狭窄症に対する治療法としては普及しているものの、先天性心疾患に関連

する肺動脈弁疾患に対しては国内初めての導入となり、診察や治療を行う医師や医療機関も異なる。当該適応に対する国内使用実績はないことも踏まえ、本品を用いた治療を安全かつ有効に国内に導入するために、申請者が予定するリスク管理計画の主な要点は次の通りである。

- (1) 実施医及び実施施設基準の設定
- (2) 適応症例の選択支援
- (3) 使用施設の段階的拡大
- (4) 市販後使用成績を活用したリスク管理
- (5) トレーニング等の技術的支援

(1) 実施医及び実施施設基準の設定

本品の対象となる外科手術ができない患者は、先天性心疾患に対して複数回の再手術を受けた主に成人と想定されることから、本品を安全かつ有効に国内導入するためには、小児だけでなく成人の先天性心疾患に対する診断や治療（外科的及び内科的）に精通し、実績もある医師及び医療機関において、本品を用いた治療が実施されることが必要とされた。また、本品が TAVI にて使用されてきたことも踏まえ、本品による TAVI の経験を有することも必要とされた。本品の適正使用、使用する医師及び施設の基準については、次の条件を踏まえ、THT 協議会（構成学会：日本循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本経カテーテル心臓弁治療学会、日本小児循環器学会）により策定されている。

- 成人先天性心疾患の治療体制が整っていること。
- 適切な患者選択や万が一の際の外科手術への切り替えの可能性等も考慮し、成人先天性心疾患の外科治療経験を豊富に持つこと。
- 先天性心疾患への経カテーテル治療経験や TAVI の経験を有すること。

(2) 適応症例の選択支援

本品による適正な治療を確保するためには、外科手術の適応可能性や患者の解剖学的状況を考慮し、本品による治療のベネフィットが多いと判断される患者を適切に選択することが重要となる。本品の肺動脈弁としての国内使用経験はないことから、次の患者スクリーニング基準を関連学会との協力の下策定し、本品の治療に適した患者の選択支援を行うとされた。

- 右室流出路心外導管又は外科的生体弁の機能不全の基準。
- 開心術に対するリスクや解剖学的リスク等を考慮した外科手術の施行が困難な患者の基準。
- 対象となる狭窄部長等を考慮したプレステントなしで治療可能な患者の基準。

(3) 使用する医師及び施設の段階的拡大

本品の安全性を確保し、国内使用成績に応じたリスク対策を適切に実施していくために、本品を使用する医師及び施設は2段階に分けて拡大することとされている。

Phase 1は、前述の実施医・実施施設基準により本品が使用される施設を8施設程度とし、第一段階の使用成績に応じて、第二段階へ移行し、最終的に20施設程度まで拡大されることが見込まれている。Phase 2への移行に際しては、1段階目の初期2年間に登録された全症例（最低40例、右室

流出路心外導管症例：10例以上、外科的生体弁症例：10例以上）の術後1年の成績に大きな懸念がなく施設拡大が可能と、申請者の設置するExecutive Committeeにより判断された場合、総合機構も協力の上、関連学会で実施医・実施施設基準の見直しの可否及び基準緩和の内容について検討が行われる。

(4) 市販後使用成績を活用したリスク管理

申請者は、表26の使用成績調査を実施した上で、得られた使用成績からより適切にリスク抽出と分析を行う目的で、小児循環器科医、心臓血管外科医及び心臓CT/MRIに精通した画像診断医から成る委員会によるデータモニタリングを行うこととしている。初期2年間は10例毎、又は、半年で10例に満たない場合は半年毎にデータモニタリング会議を行うとともに、これらの10例毎又は半年毎に集められたデータについては総合機構にも報告される。手技に関する成績（必要に応じて通常の医療機器安全性監視活動の情報も含む）や手技後1年までの成績、施設毎の成績の推移、プロクター有無による成績の推移、施設拡大に伴った成績の変化についても確認される。基準の見直しや追加の安全対策の必要性について協議し、対応が必要と判断された場合には、関連学会や総合機構に報告される。

また、使用成績調査の年次成績については、使用成績調査年次報告書から主要な調査結果を、タイムリーに医療現場へ情報提供を行う予定である。

使用成績調査の症例登録期間（5年）終了後の使用成績については、医療機器安全性監視活動（医薬品医療機器等法・GVP省令等の関連法規に基づき行う。国内外の医療関係者からの自発報告、学会・文献情報、措置情報、製造元からの情報等の安全性情報の収集。）により情報収集し、長期耐久性も含めて確認される。

(5) トレーニング等の技術的支援

本品によるTPVIの実施にあたり、申請者が設定するトレーニングプログラム（講習及びハンズオン）の受講が必須となる。実施医には、プロクター医師の監督下で右室流出路心外導管及び外科用生体弁の各々について少なくとも3症例の実施が求められる。これは、心房中隔欠損症に対する経カテーテル的治療の適正使用基準や、欧州やCOMPASSION S3試験においてプロクタリングは1例とされていたこと等を踏まえ、保守的に設定された。また、本品の留置対象となる植え込み済み右室流出路心外導管及び外科用生体弁毎にも、少なくとも最初の3症例については、プロクター医師の技術的支援が行われ、4例目以降でも、必要に応じてプロクタリングを受けることが可能とされている。

<総合機構における審査の概要>

本品は、早期承認制度を利用し、限られた臨床試験成績によりその有効性と安全性を評価したTPVIに使用される本邦初の医療機器である。したがって、本品の国内導入に当たっては、本品の海外使用実績や海外臨床試験の実施環境を踏まえ、安全性を重視した国内実施体制を構築する必要があると考える。また、国内での市販後データについても、分析と情報共有を適宜行い、必要なリスク低減化措置を速やかに講じていくことが、本品を用いた治療の有効性と安全性の確保に

は不可欠と考える。

申請者が設定した上記（1）～（4）については、使用成績調査を含めた市販後データを活用しながら、安全性の確保を重視した計画となっていることから妥当と考える。関連学会が作成中の実施施設及び術者基準についても、次の理由から、本品を用いた治療を安全に施行する上で概ね妥当と考える。

- 対象患者の診療・治療実績が豊富な先天性心疾患を専門とする医師と本品の操作・特徴に精通するTAVIの施行医師がチームとして治療に取り組むことで、適切な適応の判断や手技の安全性の向上が期待できること。
- 緊急時の対応が可能な設備及び人的要件が整備されていること。
- Phase 1 は、本品に関連する治療実績や先天性心疾患治療に対して高い技術を持つ少数の医療機関で限定的に使用することで、国内初導入時の安全性の向上とデータ取得が可能になっていること。
- 総合機構の協力の下、Phase 1 の治療成績に基づいた Phase 2 における実施施設・術者基準の見直しが検討されること。
- Phase 1 における導入後初期 20 症例は、米国臨床試験と同様の実施体制（2 方向シネアンジオ装置下、先天性心疾患のカテーテル治療経験が豊富な術者による施行）での治療が実施されること。

トレーニングプログラムを含めた技術的支援内容についても、TAVIや本品を用いた海外経験を踏まえ、保守的に設定され、使用成績等に応じて、追加の対応が検討されることとなっていることから、妥当と考える。

以上を踏まえ、実施施設に関する要件として承認条件2.（2）を、術者に関する要件として承認条件2.（3）、適切な患者選択に関する要件として承認条件2.（4）を付すこととした。

本品の使用成績評価については、本申請で追加される使用目的に対する本品の年間使用数は40程度と少なく、早期承認制度の対象として市販後の使用成績に応じたリスク管理も必須となることから、全例調査としたことは妥当と考える。使用成績調査期間が11年に及ぶことについても、本品の実施医・実施施設基準が緩和後の使用成績の確認が重要であり、本品の長期成績の確認も必要となることから妥当と判断した。なお、市販後の使用成績に応じたリスク対策を速やかに検討するために、本品の使用成績調査結果については、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23条の2の9第6項に基づく年1回の報告に加え、定期的（10例毎又は半年毎）に総合機構に報告し、必要に応じて関連学会と連携の上適切な措置を講ずる体制を整えることも重要と考える。申請者はこれを了承し、総合機構は、これを承認条件2.（5）として付すこととした。

以上より、専門協議での議論も踏まえ、申請者が提示した医療機器製造販売後リスク管理計画（案）については妥当と判断し、これを承認条件2.（1）として付すこととした。医療機器製造販売後リスク管理計画については、本品の市販後の使用成績に応じて、見直しを適宜行うことも必要と考える。

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

＜提出された資料の概略＞

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

＜総合機構における審査の概要＞

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

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

＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本一変申請は、早期承認制度を利用し、先天性心疾患に対する外科手術で肺動脈弁位に植え込まれた心外導管又は生体弁に機能不全が生じたものの、外科的手術が施行できないと判断された患者に対する本品の適応を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の臨床的位置づけ、(2) 本品の有効性及び安全性、(3) 医療機器製造販売後リスク管理計画であり、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) 本品の臨床的位置づけ

長期成績も含め国内の外科手術成績が良好であることを踏まえると、術後の血行動態に一定の限界があり、現時点においては長期成績も明確ではない本品の臨床的位置づけは、現在、有効な治療法がなく外科手術が施行できない患者に対する新しい治療法とすることが現時点では適切と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性

提出された米国臨床試験には、本邦で本品の対象とならない外科手術が可能な患者やプレステントを使用した症例も含まれていた。層別解析等の結果、これらの因子により、合併症のリスクが高まる懸念はあるものの、手術が施行できない患者に対して他に有効な治療法がなく、その予後も不良であることを踏まえると、本品を用いた治療のリスクベネフィットバランスが大きく損なわれることはないと判断した。提出された臨床試験において、手技後 1 年までに死亡例や再インターベンションが必要になった症例は認められなかった。一方、本品との類似性が高い旧モデルを用いた 5 年フォローアップ成績によると、死亡例は認められなかったが、再インターベンシ

ョンや弁機能不全が経時的に増加する傾向が認められた。本品が対象とする外科手術ができない患者の予後は不良であることを踏まえれば、その長期成績に懸念はあるものの、本品の有効性及び安全性は許容可能であり、早期承認制度に基づく十分なリスク管理を行うことで外科手術ができない患者に対する有用な治療法になりうると判断した。

(3) 医療機器製造販売後リスク管理計画

早期承認制度の趣旨に則り、国内導入時は、本品の手技経験や先天性心疾患の治療経験が十分にある医療チーム及び医療機関に使用を限定した上で、本品を用いた治療が適切な患者に対し使用することとし、使用状況や患者の経過を使用成績調査により慎重に確認しながら、リスク低減化対策の見直しと実施施設を段階的に拡大することが適切と判断した〔承認条件 2 (2) ～ (5)〕。また、肺動脈弁位への本品の国内使用実績はないことから、国内使用成績については、本品を使用する医師及び医療機関、連携する関連学会、並びに総合機構に定期的に情報提供することで、さらなるリスク低減化を図る必要もあると考える〔承認条件 2 (5)〕。本品に設定されたリスク計画は、市販後の安全対策と追加的な有効性調査のため、本品の国内使用成績と関連学会との連携を活用した計画となっていることから、早期承認制度に基づく本品のリスク管理計画として妥当であり、必要に応じて適切に計画を修正することも重要と判断した〔承認条件 2 (1)〕。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。本一変申請にて追加となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<使用目的>

本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、以下の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。

- 自己大動脈弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、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。
- 先天性心疾患手術において植え込まれた右室流出路心外導管又は肺動脈弁位に外科的に留置した生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が最善であると判断された患者。ただし、本品留置部位にステントが留置されている又は留置が必要な場合を除く。

<承認条件>

1. 経カテーテル大動脈弁留置術

- (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 20mm 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。

2. 経カテーテル肺動脈弁留置術

- (1) 医療機器製造販売後リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 先天性心疾患治療及び経皮的動脈弁置換術に関連する十分な知識・経験を有する医療チームにより、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限られ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。
- (3) (2)に掲げる医療チームの医師が、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。
- (4) 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。
- (5) 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、その成績を定期的に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、関連学会と連携の上で適切な措置を速やかに講ずること。

本品は、生物由来製品に該当する。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 11 年とすることが妥当と判断した。

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

以上

参考文献

- ¹ 松岡瑠美子, 森克彦, 安藤正彦. 先天性心血管疾患の疫学調査(1990 年 4 月～1999 年 7 月, 2,654 家系の報告). 日本小児循環器学会雑誌, 第 19 巻: 第 6 号, 2003.
- ² Guihaire J, Haddad F, Mercier O, Murphy DJ, Wu JC, Fadel E. The right heart in congenital heart disease, mechanisms and recent advances. *J Clin Exp Cardiol*. 8(10): 1–11, 2012.
- ³ 医療情報科学研究所. 病気が見える vol.2 循環器. メディックメディア.
- ⁴ 難病情報センター. ファロー四徴症 (指定難病 215) . <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4741> (accessed on July 27, 2020)
- ⁵ Takako Miyazaki, MD, PhD, et al., Long-term outcomes of expanded polytetrafluoroethylene conduits with bulging sinuses and a fan-shaped valve in right ventricular outflow tract reconstruction, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018; Volume 155, Number 6, 2567-2576.
- ⁶ Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, et. al., Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017 (Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery). *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01298-2>
- ⁷ 厚生労働省. 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku_128705_old.html (accessed on July 27, 2020)
- ⁸ 平成 29 年 7 月 31 日付薬生発 0731 第 1 号「革新的医療機器条件付早期承認制度の実施について」
- ⁹ Stout et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation*. 139: e698–e800, 2019.
- ¹⁰ Dore A, Glancy DL, Stone S, et.al. Cardiac surgery for grown-up congenital heart patients: surgery of 307 consecutive operations from 1991-1994. *AM J Cardiol*, 80(7): p.906-13, 1997.
- ¹¹ US Food and Drug Administration, SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (P140017/S005). 2017.
- ¹² 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版) , 2015 年更新版.