

令和 3 年 2 月 12 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 2 年 6 月 29 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 3 年 2 月 12 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せず、承認することが適当である。

審査報告書

令和 3 年 1 月 22 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 2 年 6 月 29 日
[審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和3年1月22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2年6月29日

【審査結果】

「エドワーズ サピエン 3」(以下「本品」という。)は、経カテーテル大動脈弁置換術(Transcatheter Aortic Valve Replacement : TAVR。以下「TAVR」という。)及び経カテーテル肺動脈弁置換術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)。TAVRに使用する医療機器として、症候性重度自己大動脈弁狭窄を有する患者に対して既に承認されている適応は、「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」である。本申請は、当該適応に加え、外科的手術が施行可能な患者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。

本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、使用環境も変わらないことから、本品の非臨床試験成績に関する資料は省略された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、国内を含む国際共同治験である「PARTNER 3 試験」の手技後1年成績が提出された。また、参考資料として、PARTNER 3 試験の手技後3年までの成績、本邦における近年の外科的大動脈弁置換術(Surgical Aortic Valve Replacement : 以下「SAVR」という。)の成績(「CURRENT AS レジストリ」における手技後1年成績)等が提出された。

PARTNER 3 試験の結果、主要評価項目である「手技後1年の死亡、脳卒中、及び再入院(治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院)からなる複合事象」が、TAVR 群で8.5%、対照とした SAVR 群で15.1%であったことが確認された。両群の差(TAVR 群-SAVR 群)の95%信頼区間上限値は-2.52%であり、非劣性マージン6.0%を下回ったことから、TAVR 群の SAVR 群に対する非劣性が示された。手技後の平均圧較差、弁周囲逆流、及び永久ペースメーカの新規留置について、SAVR 群よりも TAVR 群で高い値が確認されたが、手技後3年程度までは各事象が予後に大きな影響を与えないことが確認された。

これまで実施された外科的手術が施行できない患者に対する TAVR の治験成績は、国内外で大きな違いは確認されていない。また、SAVR 成績については、上述の CURRENT AS レジストリと PARTNER 3 試験の比較から、国内外で SAVR 成績が大きく異なるとは考えにくい。以上のことか

ら、本邦の外科的手術が施行可能な患者に対する有効性及び安全性を PARTNER 3 試験の結果から評価することは可能と判断した。

一方、その有用性が確立されている SAVR と比べ、本品の長期臨床成績は限定されているため、外科的手術が施行できない患者と同様に、本品の適応を判断する際には、患者にとって最善の治療を医療チームにより検討することが重要と考える。また、長期耐久性を考慮した適切な患者選択が重要となるため、関連学会から発出される適正使用に関するステートメントを遵守するよう周知するとともに、PARTNER 3 試験の手技後 10 年までのフォローアップ成績を、医療現場及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ経年報告することで、さらなるリスク低減化を図る必要があると判断した。

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、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。本一変申請にて変更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。

- 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、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。ただし、慢性透析患者においては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限る。
- 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、及び慢性透析患者を除く。

<承認条件>

1. 経カテーテル大動脈弁留置術

(1) 全対象患者への治療

- 1) 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) 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) 自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された慢性透析患者への治療
 - 1) 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。
 - (3) 自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することが可能で、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への治療
 - 1) 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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) 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非慢性透析患者への治療
 - 1) 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。
 - 2) 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) 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慢性透析患者への治療
 - 1) 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。
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。

以上

審査報告

令和3年1月22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2年6月29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する患者。
 - 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、及び慢性透析患者を除く。

[目次]

1. 審議品目の概要	8
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	9
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	14
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.....	38
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..	38
4. 総合評価	38

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
AS	Aortic Valve Stenosis：大動脈弁狭窄症
AT	As Treated：実際に行われた治療に基づく解析
AVR	Aortic Valve Replacement：大動脈弁置換術
BMI	Body Mass Index：体格指数
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法
EQ-5D-5L	EuroQOL 5 Dimensions 5-Level：ユーロ QOL 評価尺度
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
ITT	Intention-to-Treat：意図した治療に基づく解析
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire：カンザス市心筋症についての質問表
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
QOL	Quality of Life：生活の質
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement：外科的大動脈弁置換術
SF-36	Short Form 36-item Health Survey：SF-36 健康状態調査票
STS	Society of Thoracic Surgeons：米国胸部外科学会
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement：経カテーテル的大動脈弁置換術
TPVR	Transcatheter Pulmonary Valve Replacement：経カテーテル肺動脈弁置換術
TVT レジストリ	STS/ACC Transcatheter Valve Therapies Registry：経カテーテル的弁治療レジストリ
VARC	Valve Academic Research Consortium：弁学術研究コンソーシアム
VI	Valve Implant：治験弁の留置に基づく解析

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20 mm～29 mmの4つの径がある。本品は、腸骨・大腿動脈、心尖部又は上行大動脈、鎖骨下・腋窩動脈からのアクセスが可能であり、経大腿アクセス及び経鎖骨下・経腋窩アクセス用と、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置換術(Transcatheter Aortic Valve Replacement: TAVR。以下「TAVR」という。)及び経カテーテル肺動脈弁置換術(Transcatheter Pulmonary Valve Replacement: TPVR。)に使用する医療機器として、既に承認されている(承認番号:22800BZX00094000)。TAVRに使用する医療機器として、症候性重度自己大動脈弁狭窄を有する患者に対して既に承認されている適応は、「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」(以下「外科的手術が施行できない患者」という。)である。本申請は、当該適応に加え、外科的手術が施行可能な患者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。

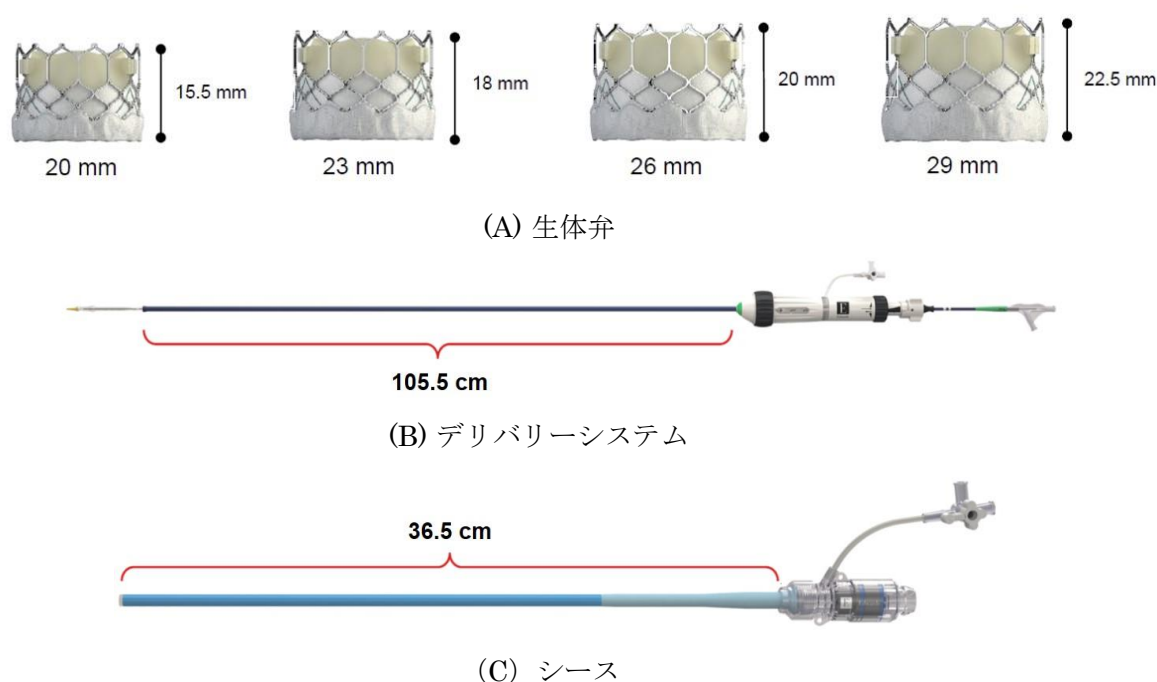


図1 本品の主な構成品の外観図

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 (Surgical Aortic Valve Replacement : 以下「SAVR」という。) の施行数が増加している。SAVR 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、本邦では年間約 13,000 例実施されている^[1]。しかしながら、SAVR は体外循環を必要とし、全身麻酔を必須とすることから、高齢の患者や重度の術前合併症を有する患者、心肺機能が著しく低下している患者等では、周術期死亡や合併症の発現等の手術リスクが高くなる。そこで、高齢や全身状態の悪化等の理由から SAVR ができない AS 患者に対する治療法として、外科的手術よりも侵襲性の低い TAVR が開発された。本邦においても、本品、「サピエン XT」(本品の前世代品。承認番号 : 22500BZX00270000)、「コアバルブ Evolut R」(承認番号 : 22800BZX00414000) 等が承認されている。

本品の前世代品であるサピエン XT を評価した初期の臨床試験では、本品の手技合併症として脳卒中や血管合併症、弁機能不全のリスクが懸念され、外科的手術が施行できない患者が対象となっていた。しかしながら、TAVR 導入後 10 年程度が経過し、デバイスの改良、術者経験及び臨床成績の蓄積を経て、本品を用いた臨床試験で手技合併症の発現率は SAVR と同程度であることが示されたため、申請者は、TAVR の適応を外科的手術が施行可能な患者に拡大する本一変更申請に至った。

(2) 国内外における使用状況

本邦では、本品は、TAVR 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、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」を使用目的とした承認を 2016 年 3 月 11 日に取得している。欧米における承認取得状況を表 1 に示す。2014 年 1 月 1 日から 2020 年 7 月 31 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 1 欧米での適応

国名/ 地域	承認/認証を取得している使用目的	承認/認証 取得時期
欧州	1) The Edwards SAPIEN 3 system is indicated for use in patients with heart disease due to native calcific aortic stenosis at any or all levels of surgical risk for open heart surgery. 2) The Edwards SAPIEN 3 system is indicated for use in patients with symptomatic heart disease due to a failing aortic bioprosthetic valve or a failing mitral surgical bioprosthetic valve (stenosed, insufficient, or combined) who are judged by a heart team to be at high or greater risk for open surgical therapy (i.e., predicted risk of surgical mortality $\geq$ 8% at 30 days, based on the Society of Thoracic Surgeons (STS) risk	2019 年 11 月 CE マーク (2103732CE01, 2103732DE01, 2103732DE09)

	score and other clinical co-morbidities unmeasured by the STS risk calculator). 1) 自己大動脈弁尖の硬化変性に起因する弁膜症を有する全ての外科的手術リスク患者に使用することを目的とする。 2) 外科的に留置した生体弁の機能不全による症候性の弁膜症を有し、外科的手術リスクが高い（STS スコア 8%以上）と判断された患者に使用することを目的とする。	
米国	1) The Edwards SAPIEN 3 and SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve system is indicated for relief of aortic stenosis in patients with symptomatic heart disease due to severe native calcific aortic stenosis who are judged by a Heart Team, including a cardiac surgeon, to be appropriate for the transcatheter heart valve replacement therapy. 2) The Edwards SAPIEN 3 and SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve system is indicated for patients with symptomatic heart disease due to failing (stenosed, insufficient, or combined) of a surgical or transcatheter bioprosthetic aortic valve or a surgical bioprosthetic mitral valve who are judged by a heart team, including a cardiac surgeon, to be at high or greater risk for open surgical therapy (i.e., predicted risk of surgical mortality $\geq 8\%$ at 30 days, based on the Society of Thoracic Surgeons (STS) risk score and other clinical co-morbidities unmeasured by the STS risk calculator). 1) 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する患者に使用することを目的とする。 2) 外科的に留置した生体弁の機能不全による症候性の弁膜症を有し、外科的手術リスクが高い（STS スコア 8%以上）と判断された患者に使用することを目的とする。	2019 年 8 月 PMA (P140031/S085)

(3) 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 2020 年 7 月 31 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 2～6 に示す。

表 2 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）

有害事象／不具合の 種類	生体弁 [件数 (%)]				
	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）	■ (0.36)	■ (0.52)	■ (0.30)	■ (0.27)	■ (0.02)
弁輪破裂／解離	■ (0.05)	■ (0.08)	■ (0.12)	■ (0.17)	■ (0.00)
脳血管障害／脳卒中	■ (0.07)	■ (0.11)	■ (0.06)	■ (0.05)	■ (0.01)
死亡（原因不明）	■ (0.09)	■ (0.07)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.01)
人工弁血栓	■ (0.06)	■ (0.08)	■ (0.05)	■ (0.03)	■ (0.00)
冠動脈閉塞／血栓	■ (0.07)	■ (0.08)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.00)
心内膜炎	■ (0.05)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.04)	■ (0.00)
異所留置	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.04)	■ (0.05)	■ (0.00)
主な不具合					
逆流	■ (0.43)	■ (0.20)	■ (0.16)	■ (0.21)	■ (0.01)
位置異常	■ (0.22)	■ (0.13)	■ (0.10)	■ (0.12)	■ (0.00)
温度インジケータの 損傷／表示不良	■ (0.19)	■ (0.11)	■ (0.11)	■ (0.10)	■ (0.00)
塞栓	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.06)	■ (0.09)	■ (0.00)

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
弁尖動作不良 (患者体内)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.03)	■ (0.03)	■ (0.00)
圧較差上昇	■ (0.09)	■ (0.05)	■ (0.01)	■ (0.01)	■ (0.00)
クリンプ困難	■ (0.07)	■ (0.04)	■ (0.02)	■ (0.01)	■ (0.00)

* 発生率が0.05%以上の不具合を記載。N=■。

表3 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)	■ (0.07)	■ (0.10)	■ (0.00)
心室・心臓の穿孔	■ (0.06)	■ (0.05)	■ (0.03)	■ (0.03)	■ (0.00)
主な不具合					
抜去困難	■ (0.04)	■ (0.05)	■ (0.15)	■ (0.21)	■ (0.00)
損傷	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.13)	■ (0.20)	■ (0.00)
バルーン破裂	■ (0.06)	■ (0.07)	■ (0.13)	■ (0.13)	■ (0.00)
微調整困難	■ (0.04)	■ (0.05)	■ (0.07)	■ (0.18)	■ (0.00)
リーク	■ (0.02)	■ (0.06)	■ (0.08)	■ (0.11)	■ (0.00)
バルーン上での弁の移動	■ (0.04)	■ (0.07)	■ (0.07)	■ (0.09)	■ (0.00)
弁アライメント困難	■ (0.01)	■ (0.03)	■ (0.05)	■ (0.15)	■ (0.00)
準備困難	■ (0.03)	■ (0.06)	■ (0.07)	■ (0.03)	■ (0.00)
分離	■ (0.01)	■ (0.01)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.00)

* 発生率が0.05%以上の不具合を記載した。N=■（経鎖骨下／腋窩システムを含む）

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（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	■ (0.16)	■ (0.19)	■ (0.02)
主な不具合			
損傷	■ (0.12)	■ (0.43)	■ (0.00)
デバイス間抵抗	■ (0.12)	■ (0.22)	■ (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。N=■（経鎖骨下／腋窩システムを含む）

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（経心尖・経大動脈デリバリーシステム）

経心尖・経大動脈デリバリーシステム [件数 (%)]					
有害事象／不具合の種類	20 mm	23 mm	26 mm	29 mm	不明
主な不具合					
デバイス間抵抗	■ (0.00)	■ (0.27)	■ (0.43)	■ (0.19)	■ (0.00)
バルーン破裂	■ (0.13)	■ (0.20)	■ (0.27)	■ (0.15)	■ (0.00)
抜去困難	■ (0.07)	■ (0.08)	■ (0.17)	■ (0.10)	■ (0.00)
バルーン上での弁の移動	■ (0.07)	■ (0.06)	■ (0.11)	■ (0.14)	■ (0.00)
留置位置の通過困難	■ (0.00)	■ (0.10)	■ (0.08)	■ (0.09)	■ (0.00)
分離	■ (0.07)	■ (0.03)	■ (0.09)	■ (0.08)	■ (0.00)

経心尖・経大動脈デリバリーシステム [件数 (%)]					
有害事象／不具合の種類	20 mm	23 mm	26 mm	29 mm	不明
準備困難	■ (0.00)	■ (0.09)	■ (0.05)	■ (0.01)	■ (0.00)
キンク、屈曲	■ (0.00)	■ (0.03)	■ (0.09)	■ (0.04)	■ (0.00)

* 発生率が 0.05%以上の不具合を記載。N=■。

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

(経心尖・経大動脈イントロデューサシステム)

経心尖・経大動脈イントロデューサシステム [件数 (%)]		
有害事象／不具合の種類	20/23/26 mm	29 mm
主な有害事象		
アクセス部位関連合併症	■ (0.06)	■ (0.03)

* 発生率が 0.05%以上の不具合を記載。N=■。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、顕著な発現率を示す有害事象及び不具合は認められなかったことから、特段の問題はないと判断した。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格について、本一変申請に伴う変更はなく、従前の仕様が設定された。

<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ついて、従前の仕様を設定して差し支えないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料について、本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、使用環境も変わらないことから、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、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

(3) 使用方法

<提出された資料の概略>

経鎖骨下・腋窩アプローチにより本品が適切に留置できることは、後述するへ項「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」の＜提出された資料の概略＞の「(4) 経鎖骨下・腋窩アプローチの有効性及び安全性」で評価されたことから、使用方法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、経大腿アプローチ及び経心尖・経大動脈アプローチについて、手技及び使用される構成品に変更がないことから、使用方法に関する資料を省略して差し支えないと判断した。また、本一変申請において追加される経鎖骨下・腋窩アプローチについて、使用される構成品に変更はなく、当該アプローチにより本品が適切に留置できることは、後述するへ項「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」の＜提出された資料の概略＞の「(4) 経鎖骨下・腋窩アプローチの有効性及び安全性」で評価されたことから、本項の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、本品の基本要件への適合性について審査した。

- ① 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。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞の「(2) 本品の臨床的位置づけ」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・使用施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要である。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。

- ② 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、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、外科的手術が施行可能な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 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- ③ 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 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、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、本品の適応患者やアプ

ローチを適切に選択することが最も重要であるため、添付文書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、本品の基本要件への適合性について総合的に評価した結果、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。

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

<提出された資料の概略>

本申請における臨床評価資料として、大動脈弁置換術（Aortic Valve Replacement：以下「AVR」という。）を必要とする重度の AS を有し、かつ手術リスクの低い患者に対して実施された以下の臨床試験成績が提出された（表 7）。

- ① 多施設共同無作為化比較試験「PARTNER 3 試験」のグローバル無作為化コホートにおける手技後 1 年までの成績
- ② 多施設共同無作為化比較試験「PARTNER 3 試験」の日本無作為化コホートにおける手技後 1 年までの成績

また、参考資料として、以下の臨床成績が提出された。

- ①' 多施設共同無作為化比較試験「PARTNER 3 試験」のグローバル無作為化コホートにおける手技後 3 年までの成績
- ②' 本邦における近年の SAVR 成績「CURRENT AS レジストリ」における手技後 1 年成績

- ③' 手術リスクが中程度の重度 AS 患者を対象とした「PARTNER II 試験サピエン 3 コホート中間リスク患者群」における手技後 1 年成績
- ④' 経カテーテル的弁治療レジストリ (STS/ACC Transcatheter Valve Therapies Registry : 以下「TVT レジストリ」という。) における手技後 1 年成績

表 7 本一変申請において提出された臨床試験成績等の一覧

試験名	実施国 (施設数)	観察期間	提出された資料
①及び①' PARTNER 3 試験 グローバル無作為化コホート	全 5 か国 (71)	10 年	手技後 30 日成績：添付資料 手技後 1 年成績：添付資料 手技後 3 年までの成績：参考資料
② PARTNER 3 試験 日本無作為化コホート	日本 (6)	10 年	手技後 30 日成績：添付資料 手技後 1 年成績：添付資料
②' CURRENT AS レジストリ	日本 (27)	-	手技後 1 年成績：参考資料
③' PARTNER II 試験 サピエン 3 コホート中間リスク患者群	米国 (51)	5 年	手技後 1 年成績：参考資料
④' TVT レジストリ	米国 (418)	1 年	手技後 1 年成績：参考資料

(1) PARTNER 3 試験 (実施期間：2011 年 1 月～2011 年 12 月)

PARTNER 3 試験は、AVR を必要とする重度の AS を有し、かつ手術リスクの低い患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価すること目的として実施された多施設共同無作為化比較試験である (図 2)。本品の評価資料として提出されたグローバル無作為化コホート及び日本無作為化コホートの概要を表 8 に示す。

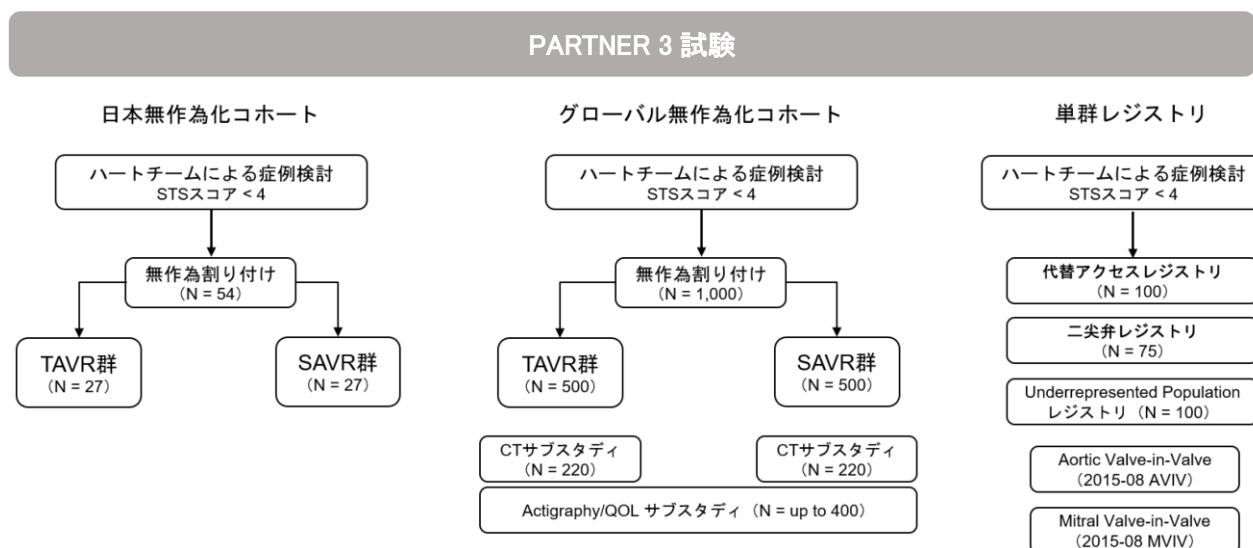


図 2 PARTNER3 試験 (症例の内訳)

表 8 PARTNER 3 試験の概要

項目	概略
試験の種類	前向き、無作為化、対照比較、多施設共同試験
対象患者	大動脈弁置換術を必要とする重度の石灰化大動脈弁狭窄症を有し、かつ手術リスクの低い患者
被験機器	本品 - 被験弁（サイズ：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、インフレーションデバイス/インフレーションシリンジ）
対照機器	市販の外科用生体弁
アプローチ	経大腿アプローチ
登録症例	<グローバル無作為化コホート> 合計 1,000 例（TAVR 群：503 例、SAVR 群：497 例） うち日本人症例 6 例（TAVR 群：3 例、SAVR 群：3 例） <日本無作為化コホート> 合計 13 例（TAVR 群：6 例、SAVR 群：7 例） 日本無作為化コホートの総括報告書作成にあたっては、グローバル無作為化コホートに登録された日本人被験者 6 例と日本無作為化コホートに登録された日本人被験者 13 例を併合した合計 19 例（TAVR 群：9 例、SAVR 群：10 例）で解析が実施された。
施設数	<グローバル無作為化コホート> 全 71 施設 米国：65 施設、日本：3 施設、カナダ：1 施設、オーストラリア：1 施設、ニュージーランド：1 施設 <日本無作為化コホート> 全 6 施設
主要評価項目	手技後 1 年の死亡、脳卒中、及び再入院（治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院）から成る複合事象。
副次評価項目	- 手技後 30 日及び 1 年の死亡（全因死亡、及び心血管死） - 手技後 30 日及び 1 年の脳卒中（障害を伴う、及び障害を伴わない） - 手技後 1 年の死亡及び脳卒中 - 手技後 30 日及び 1 年の死亡及び障害を伴う脳卒中 - 手技後 30 日及び 1 年の重度血管合併症 - 手技後 30 日及び 1 年の出血合併症（生命を脅かす、障害を伴う、又は重度） - 手技後 30 日及び 1 年の心筋梗塞 - 手技後 30 日の急性腎障害 - 手技後 1 年の腎代替療法 - 手技後 30 日及び 1 年の伝導障害の新規発症又は悪化による永久ペースメーカーの新規留置 - 手技後 30 日及び 1 年の介入を要する冠動脈閉塞 - 手技後 30 日及び 1 年の NYHA*¹ 心機能分類 - 手技後 30 日、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、7 年及び 10 年の心エコーによる大動脈弁狭窄及び大動脈弁逆流（弁周囲及び中心部）に関する血行動態的弁機能評価 - 手技後 30 日、1 年及びその後毎年時（10 年まで）の再入院（治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院）

項目	概略
	15. 手技後 1 年の心房細動の新規発現 16. ICU 滞在日数及び退院先 17. 手技後 1～5 年、7 年及び 10 年時の構造的弁劣化 18. 手技後 1 年の退院後生存日数 19. 手技後 30 日及び 1 年の 6 分間歩行試験 20. QOL 質問票を用いて評価する健康状態 ・ 手技後 30 日及び 1 年の KCCQ*² ・ 手技後 30 日及び 1 年の EQ-5D-5L*³ ・ 手技後 30 日及び 1 年の SF-36*⁴
選択基準	1. 重度の石灰化大動脈弁狭窄症を有し、以下の全ての基準に該当する患者。 ・ ベースライン時の大動脈弁弁口面積が 1.0 cm² 以下、又は弁口面積指数が 0.6 cm²/m² 以下 ・ 血流速度が 4.0 m/秒以上、又は平均圧較差が 40 mm Hg 以上、及び ・ 1) NYHA 心機能分類がクラス II 以上、又は 2) 運動負荷試験で運動能力制限、血圧反応異常、又は不整脈を認める、又は 3) 無症候で左室駆出率が 50%未満 2. 手術死亡リスクが低く、かつ STS スコアが 4%未満であることにハートチームが合意する患者。
主な除外基準	3. 被験者が治験に関する説明を受け、治験に同意し、各実施医療機関の治験審査委員会によって承認された同意文書に文書で同意していること。
	1. 3D 画像診断により測定した自己大動脈弁輪サイズが被験弁サイズ 20、23、26 又は 29 mm に適合していない患者。 2. 腸骨-大腿動脈の血管特性により、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患者。 3. 無作為化前 1 か月（30 日）以内に急性心筋梗塞の所見が認められた患者。 4. 大動脈弁が単尖弁又は二尖弁である、あるいは大動脈弁が石灰化を呈していない患者。 5. 重度（>3+）の大動脈弁閉鎖不全症を合併している患者。 6. 重度（>3+）の僧帽弁閉鎖不全症、又は中等度以上の僧帽弁狭窄症を合併している患者。 7. いずれかの弁位に既に機械弁又は生体弁が植え込まれている患者（僧帽弁リングは除外基準に含まれない）。 8. 以下に示す複雑な冠動脈疾患を有する患者。 ・ 保護されていない左冠動脈主幹部を有する ・ Syntax スコアが 32 を超える（血行再建術歴なし） ・ ハートチームが血行再建術を適切に施行することが不可能と判断している 9. 症候性の頸動脈疾患又は椎骨動脈疾患を有する、あるいは無作為化前 30 日以内に頸動脈狭窄の治療を受けた患者。 10. 白血球減少症（白血球数 3,000 個/mL 未満）、貧血（ヘモグロビン 9 g/dL 未満、血小板減少症（血小板数 50,000 個/mL 未満）、出血性素因又は凝固障害の既往を有する、あるいは血液凝固亢進状態を呈している患者。
観察期間	手技後 10 年

*¹NYHA：New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）

*²KCCQ：Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（カンザス市心筋症についての質問表）

*³EQ-5D-5L：EuroQOL 5 Dimensions 5-Level（ユーロ QOL 評価尺度）

*⁴SF-36：Short Form 36-item Health Survey（SF-36 健康状態調査票）

AS の治療においては生命予後の改善が主要目的であることから、Valve Academic Research Device Consortium ガイドライン（以下「VARC ガイドライン」という。）^[2]において、臨床試験では手技後 1 年の死亡率を主要評価項目とするよう推奨されている。また、TAVR 施行後の主要な合併症である脳卒中についても、死亡に加えて複合的に評価するよう Valve Academic Research

Device Consortium-2 ガイドライン（以下「VARC-2 ガイドライン」という。）^[3]にて推奨されている。さらに、PARTNER 3 試験は TAVR が SAVR に匹敵する安全かつ有効で、有用な治療法であることを検証することを目的としていることから、TAVR 又は SAVR の施行により AS 治療が十分に達成されたか否かを包括的に評価する指標として、再入院についても主要評価項目に含めることとされた。したがって、「手技後 1 年の死亡、脳卒中、及び再入院（治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院）からなる複合事象」を主要評価項目として、本品を用いた TAVR の安全性及び有効性が SAVR と比較して非劣性であることが評価された。PARTNER 3 試験では、FDA との協議に基づいて非劣性マージンを 6.0 %、主要評価項目の複合事象発現率推定値を TAVR 群で 14.6 %、SAVR 群で 16.6 %と設定された。SAVR 群における実際の複合事象発現率が 16.6 %であったと仮定した場合、非劣性マージンを 6 %として SAVR 群に対する TAVR 群の非劣性を示す上で許容される TAVR 群の複合事象発現率は 22.6 %となる。過去に実施した本品の臨床試験成績を踏まえ、本試験で対象となる外科的手術が施行可能な患者における SAVR 群の複合事象発現率は、22 %程度までの範囲が想定されることを考慮すると、非劣性マージンを 6 %とすることは臨床的に妥当であると考えられた。

1) PARTNER 3 試験グローバル無作為化コホート

解析対象集団の内訳は図 3 のとおりである。ITT（Intent-to-Treat）集団は無作為化された集団、AT（As Treated）集団は治験手技が開始された集団、VI（Valve Implant）集団は治験弁が留置された集団とされた。

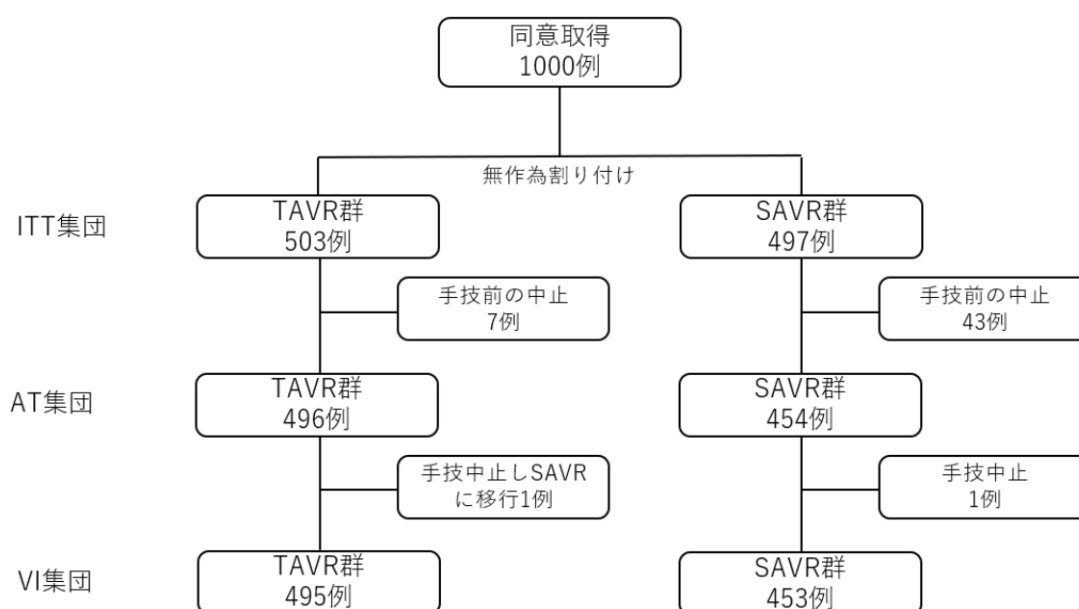


図 3 グローバル無作為化コホートの解析対象集団

AT 解析対象集団の患者背景は表 9 のとおりである。両群の患者背景及びベースライン特性に顕著な差異は確認されなかった。

表 9 グローバル無作為化コホートの患者背景 (AT 解析対象集団)

項目	TAVR (N=496)	SAVR (N=454)	P 値
年齢 (歳)	73.3 ± 5.83 (496) [53.0, 87.0]	73.6 ± 6.08 (454) [50.0, 85.0]	0.5388
性別 (%)	男性 67.5 (335/496) 女性 32.5 (161/496)	男性 71.1 (323/454) 女性 28.9 (131/454)	0.2324
身長 (cm)	171.5 ± 10.13 (496) [144.7, 193.0]	172.3 ± 9.31 (454) [139.7, 193.0]	0.2182
体重 (kg)	90.5 ± 18.97 (496) [41.9, 164.2]	89.9 ± 17.02 (454) [43.7, 137.9]	0.6167
BMI (kg/m ²)	30.7 ± 5.52 (496) [18.6, 49.8]	30.3 ± 5.13 (454) [18.4, 48.6]	0.2111
体表面積 (m ²)	2.0 ± 0.24 (496) [1.3, 2.8]	2.0 ± 0.21 (454) [1.4, 2.6]	0.9072
STS スコア (%)	1.9 ± 0.67 (496) [0.6, 3.8]	1.9 ± 0.62 (454) [0.5, 3.9]	0.3118
NYHA心機能分類 クラス III 又は IV (%)	31.1 (155/496)	23.8 (108/454)	0.0111
脳卒中又は脳血管発作 (%)	3.4 (17/496)	5.1 (23/453)	0.2575
冠動脈疾患 (%)	27.7 (137/494)	28.0 (127/454)	0.9423
中等度以上の 大動脈弁逆流 (%)	3.9 (19/484)	2.5 (11/446)	0.2653
平均圧較差 (mmHg)	49.4 ± 12.79 (484) [24.8, 105.8]	48.3 ± 11.76 (442) [17.4, 101.0]	0.1554
最大圧較差 (mmHg)	81.0 ± 19.70 (484) [41.2, 156.8]	79.9 ± 18.89 (442) [28.3, 151.3]	0.3902
弁口面積 (cm ²)	0.8 ± 0.16 (459) [0.4, 1.5]	0.8 ± 0.15 (424) [0.4, 1.3]	0.6957
左室駆出率 (%)	65.7 ± 8.97 (472) [26.6, 89.4]	66.2 ± 8.57 (436) [26.1, 86.0]	0.4038

平均±SD (n) [最小値, 最大値]

TAVR 群で留置された被験弁のサイズは 26 mm が最も多かった (47.6 %, 236/496)。SAVR 群で留置された外科用生体弁のサイズは 23 mm が最も多かった (36.6 %, 166/453) (表 10)。

表 10 グローバル無作為化コホートの手技 (AT 解析対象集団)

TAVR (N=496)		SAVR (N=454)	
被験弁のサイズ		外科用生体弁のサイズ	
20 mm	11/496 (2.2%)	19 mm	13/453 (2.9%)
23 mm	145/496 (29.2%)	21 mm	78/453 (17.2%)

TAVR (N=496)		SAVR (N=454)	
26 mm	236/496 (47.6%)	23 mm	166/453 (36.6%)
29 mm	104/496 (21.0%)	25 mm	161/453 (35.5%)
-	-	27 mm	31/453 (6.8%)
-	-	29 mm	4/453 (0.9%)

n／合計数 (%)

主要評価項目である「手技後1年の死亡、脳卒中、及び再入院（治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院）からなる複合事象」について、TAVR群で8.5%、SAVR群で15.1%であった。両群の差（TAVR群-SAVR群）の両側95%信頼区間の上限値は-2.52%であり、非劣性マージン6.0%を下回ったことから、TAVR群のSAVR群に対する非劣性が示された（表11）。さらに、追加評価として優越性検証が実施され、TAVR群のSAVR群に対する優越性が示された（ $p=0.0016$ ）。

表 11 主要評価項目（手技後1年）（AT解析対象集団）

評価項目	TAVR (N=496)	SAVR (N=454)	発現率の差 TAVR-SAVR	差の 95%信頼区間
死亡、脳卒中、及び再入院から成る複合事象	8.5% (50, 42)	15.1% (84, 68)	-6.65%	[-10.77%, -2.52%]
死亡	1.0% (5, 5)	2.5% (11, 11)	-1.44%	[-3.13%, 0.24%]
脳卒中	1.2% (6, 6)	3.1% (14, 14)	-1.90%	[-3.77%, -0.02%]
再入院*	7.3% (39, 36)	11.0% (59, 49)	-3.74%	[-7.45%, -0.02%]

Kaplan-Meier 推定発現率 % (件数, 事象が発現した症例数)

*治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院

表 12 に、手技後1年時のコアラボ評価に基づく心エコーパラメータを示す。平均圧較差及び最大圧較差はTAVR群でそれぞれ 13.7 ± 0.26 mmHg、 25.0 ± 0.46 mmHg、SAVR群でそれぞれ 11.6 ± 0.25 mmHg、 21.3 ± 0.44 mmHg と、SAVR群で有意に良好な血行動態の改善が得られた（ $p < 0.0001$ ）。

表 12 心エコーパラメータ（手技後1年）（VI解析集団）

項目	TAVR (N=495)	SAVR (N=453)	P 値
平均圧較差 (mmHg)	13.7 ± 0.26 (469) [4.6, 49.0]	11.6 ± 0.25 (390) [2.9, 49.2]	<0.0001
最大圧較差 (mmHg)	25.0 ± 0.46 (470) [8.6, 86.1]	21.3 ± 0.44 (390) [5.4, 82.8]	<0.0001
有効弁口面積 (cm ²)	1.7 ± 0.02 (446) [0.8, 2.7]	1.8 ± 0.02 (371) [0.7, 3.7]	0.1115
左室駆出率 (%)	66.4 ± 0.37 (449) [23.0, 86.2]	66.5 ± 0.41 (365) [37.5, 83.6]	0.8826

平均±SE (n) [最小値, 最大値]

手技後 1 年時の人工弁機能不全について表 13 に示す。手技後 1 年時の非構造的人工弁機能不全は、TAVR 群で 71.7 % (324/452)、SAVR 群で 57.0 % (212/372) に認められ、SAVR 群と比較して TAVR 群で顕著に高かった ($p < 0.0001$)。非構造的人工弁機能不全の内訳は、患者-人工弁ミスマッチが最も多く、TAVR 群で 58.7 % (262/446)、SAVR 群で 55.5 % (206/371) であった。弁周囲逆流は TAVR 群で 30.0 % (140/466)、SAVR 群で 2.6 % (10/381) であり、心内膜炎は両群とも 1 例で発現したのみであった。

表 13 人工弁機能不全 (手技後 1 年) (VI 解析対象集団)

項目	TAVR (N=495)	SAVR (N=453)	P 値
非構造的人工弁機能不全	324/452 (71.7%)	212/372 (57.0%)	<0.0001
弁周囲逆流	140/466 (30.0%)	10/381 (2.6%)	-
心内膜炎	1/495 (0.2%)	1/453 (0.2%)	-
患者 - 人工弁ミスマッチ	262/446 (58.7%)	206/371 (55.5%)	-
構造的人工弁機能不全	82/473 (17.3%)	61/391 (15.6%)	0.5206
血行動態的弁機能不全	70/473 (14.8%)	49/391 (12.5%)	0.3724
構造的劣化	12/473 (2.5%)	12/392 (3.1%)	0.6812
生体弁不全	0/473 (0.0%)	1/392 (0.3%)	0.4532

n/合計数 (%)

安全性評価項目について、臨床事象判定委員会 (Clinical Events Committee : CEC。以下「CEC」という。) 判定に基づく手技後 1 年時の発現率を表 14 に示す。永久ペースメーカーの新規留置は TAVR 群で 7.3 % (36/496)、SAVR 群で 5.4 % (24/454) と、TAVR 群が SAVR 群と比較して高率であったが、その差は有意ではなかった。

表 14 安全性評価項目 (手技後 1 年) (AT 解析対象集団)

評価項目	TAVR (N=496)	SAVR (N=454)	P 値*
死亡	1.0% (5, 5)	2.5% (11, 11)	0.0847
脳卒中	1.2% (6, 6)	3.1% (14, 14)	0.0411
死亡又は脳卒中	1.8% (11, 9)	4.9% (25, 22)	0.0079
死亡又は障害を伴う脳卒中	1.0% (6, 5)	2.9% (15, 13)	0.0335
重度血管合併症	2.8% (15, 14)	1.5% (8, 7)	0.1866
生命を脅かす/障害を伴う、又は重度出血	7.7% (45, 38)	25.9% (132, 117)	<0.0001
心筋梗塞	1.2% (6, 6)	2.2% (10, 10)	0.2282
腎代替療法*	0.2% (1, 1)	0.7% (3, 3)	0.2747
伝導障害の新規発現又は悪化による永久ペースメーカーの新規留置	7.3% (36, 36)	5.4% (24, 24)	0.2144
介入を要する冠動脈閉塞	0.2% (1, 1)	0.7% (3, 3)	0.2752
心房細動の新規発現	7.0% (29, 29)	40.9% (150, 150)	<0.0001
再入院	7.3% (39, 36)	11.0% (59, 49)	0.0457

Kaplan-Meier 推定発現率 % (件数, 事象を発現した症例数)

*腎代替療法は実施医療機関の報告による事象に基づく。

CEC 判定に基づく手技後 1 年時のその他の有害事象を表 15 に示す。TAVR 群の 6 例で弁血拴症が報告されたが、うち 1 件は弁血拴症の基準を満たさないことが判明した。したがって、TAVR 群で発現した弁血拴症の最終的な件数は 5 件であった。いずれの事象も、脳卒中又は死亡には関連していなかった。

表 15 CEC 判定に基づくその他の有害事象（AT 解析対象集団）

有害事象	TAVR (N=496)	SAVR (N=454)
一過性脳虚血発作	1.0% (5, 5)	1.1% (5, 5)
大動脈弁再インターベンション	0.6% (3, 3)	0.5% (2, 2)
心内膜炎	0.2% (1, 1)	0.5% (2, 2)
不整脈／伝導障害	44.4% (306, 220)	63.4% (427, 285)
人工弁機能不全	2.8% (14, 14)	1.1% (5, 5)
弁の移動	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
弁の塞栓形成	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
弁の異所留置	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
弁の破損	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)
弁血拴症	1.2% (6, 6)	0.2% (1, 1)

Kaplan-Meier 推定発現率 % (件数, 事象を発現した症例数)

参考資料として提出された当該臨床試験の手技後 3 年までの結果を、表 16 に示す。データ固定時点で、TAVR 群の 96.6 % (453/469) 及び SAVR 群の 93.9 % (383/408) が手技後 2 年の経過観察を完了し、TAVR 群の 73.6 % (218/296) 及び SAVR 群の 75.9 % (189/249) が手技後 3 年の経過観察を完了した。手技後 2 年及び 3 年の死亡率は、TAVR 群では 2.5 %、5.4 %、SAVR 群では 3.2 %、4.6 %と、手技後 3 年では SAVR 群より TAVR 群で高率だった。しかしながら、心血管死の発現率は SAVR 群より TAVR 群で低く、本品による TAVR 施行後の長期予後が SAVR より顕著に不良になるとは考えられなかった。その他の事象については、TAVR 群において手技後 2 年以降に大きく発現が増加した事象はなかった。また、いずれの治療群においても平均圧較差及び有効弁口面積の改善は手技後 2 年及び 3 年において維持されており、中等度以上の弁周囲逆流を認めた被験者の割合も、両群間に顕著な差はなかった。

表 16 評価項目（手技後 2 年及び 3 年）（VI 解析対象集団）

評価項目	手技後 2 年		手技後 3 年	
	TAVR (N=495)	SAVR (N=453)	TAVR (N=495)	SAVR (N=453)
死亡	2.5% (12, 12)	3.2% (14, 14)	5.4% (20, 20)	4.6% (17, 17)
心血管死	1.6% (8, 8)	2.7% (12, 12)	2.8% (11, 11)	3.2% (13, 13)
脳卒中	2.5% (12, 12)	3.6% (16, 16)	3.3% (16, 14)	4.3% (18, 18)
再入院*	8.6% (49, 42)	12.5% (68, 55)	10.3% (55, 46)	13.3% (75, 57)
その他の事象				
永久ペースメーカーの 新規留置	9.0% (47, 44)	6.8% (31, 30)	9.8% (51, 46)	8.5% (35, 34)
介入を要する 冠動脈閉塞	0.4% (2, 2)	0.7% (3, 3)	0.4% (2, 2)	0.7% (3, 3)
心内膜炎	0.2% (1, 1)	0.9% (4, 4)	0.2% (1, 1)	0.9% (4, 4)
弁血拴症	2.7% (13, 13)	0.7% (3, 3)	2.9% (14, 14)	0.7% (3, 3)

評価項目	手技後 2 年		手技後 3 年	
	TAVR (N=495)	SAVR (N=453)	TAVR (N=495)	SAVR (N=453)
構造的弁劣化	0.6% (3, 3)	0.5% (2, 2)	0.6% (3, 3)	1.0% (3, 3)
心エコーパラメータ				
平均圧較差 (mmHg)	13.7 ± 5.52 (433)	11.8 ± 4.82 (355)	13.4 ± 5.94 (150)	12.3 ± 4.98 (123)
有効弁口面積 (cm ²)	1.7 ± 0.37 (412)	1.7 ± 0.42 (339)	1.8 ± 0.44 (145)	1.7 ± 0.38 (118)
中等度以上の 弁周囲逆流	0.5% (2/433)	0.0% (0/354)	1.4% (2/142)	0.0% (0/112)

Kaplan-Meier 推定発現率 % (件数, 事象が発現した症例数)

平均±SD (n)

*治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院

2) PARTNER 3 試験日本無作為化コホート

グローバル無作為化コホートに登録された日本人症例は 6 例のみで、日本人症例の目標症例数 60 例に満たなかった。そのため、日本における被験者登録を継続するために日本無作為化コホートを実施し、目標症例数 60 例から既にグローバル無作為化コホートに登録された 6 例を除いた 54 例を目標とした。しかしながら、グローバル無作為化コホートにおける TAVR 群の優越性が示されたため、目標 54 症例に対し 13 例で終了した。解析対象集団の内訳は図 4 のとおりであり、グローバル無作為化コホートに登録された日本人症例 6 例と日本無作為化コホートに登録された 13 例が合わせて解析された。

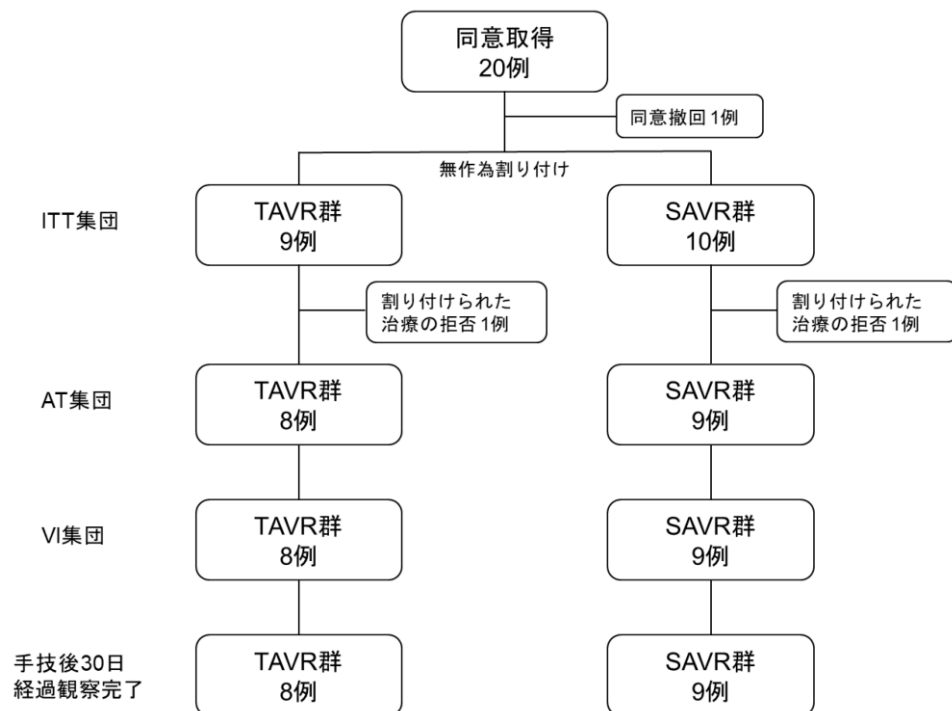


図 4 日本無作為化コホートの解析対象集団

AT 解析対象集団の患者背景は表 17 のとおりである。両群の患者背景及びベースライン特性は類似していた。

表 17 日本無作為化コホートの患者背景 (AT 解析対象集団)

項目	TAVR (N=8)	SAVR (N=9)
年齢 (歳)	74.8 ± 7.30 [59.0, 81.0]	72.8 ± 6.20 [64.0, 84.0]
性別 (%)	男性 62.5 % (5/8) 女性 37.5 % (3/8)	男性 22.2 % (2/9) 女性 77.8 % (7/9)
身長 (cm)	160.1 ± 8.77 (8) [145.9, 170.0]	156.6 ± 8.39 (9) [146.3, 169.5]
体重 (kg)	62.4 ± 13.72 (8) [41.9, 80.8]	62.3 ± 11.30 (9) [49.6, 83.7]
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 3.08 (8) [19.7, 28.6]	25.5 ± 4.45 (9) [18.4, 33.2]
体表面積 (m ²)	1.6 ± 0.22 (8) [1.3, 1.9]	1.6 ± 0.15 (9) [1.4, 1.9]
STS スコア (%)	2.2 ± 1.04 (8) [0.8, 3.7]	2.2 ± 0.96 (9) [1.1, 3.7]
NYHA心機能分類 クラス III 又は IV (%)	0 (0/8)	0 (0/9)
脳卒中又は脳血管発作 (%)	12.5 (1/8)	11.1 (1/9)
冠動脈疾患 (%)	12.5 (1/8)	33.3 (3/9)
中等度以上の 大動脈弁逆流 (%)	0.0 (0/8)	0 (0/9)
平均圧較差 (mmHg)	53.8 ± 14.18 (8) [30.7, 73.3]	49.0 ± 10.65 (8) [38.7, 69.7]
最大圧較差 (mmHg)	87.4 ± 20.89 (8) [55.1, 116.2]	80.5 ± 13.04 (8) [66.6, 104.5]
弁口面積 (cm ²)	0.7 ± 0.12 (8) [0.6, 0.9]	0.8 ± 0.19 (8) [0.6, 1.2]
左室駆出率 (%)	67.6 ± 6.55 (8) [61.5, 82.0]	73.3 ± 3.17 (9) [70.0, 79.5]

平均±SE (n) [最小値, 最大値]

TAVR 群で留置された被験弁のサイズは 26 mm が最も多かった (50.0 %, 4/8)。SAVR 群で留置された外科用生体弁のサイズは 21 mm 及び 23 mm が最も多かった (44.4 %, 4/9) (表 18)。

表 18 日本無作為化コホートの手技 (AT 解析対象集団)

TAVR (N=8)		SAVR (N=9)	
被験弁のサイズ		外科用生体弁のサイズ	
20 mm	0/8 (0.0%)	17 mm	0/9 (0.0%)
23 mm	3/8 (37.5%)	19 mm	1/9 (11.1%)

TAVR (N=8)		SAVR (N=9)	
26 mm	4/8 (50.0%)	21 mm	4/9 (44.4%)
29 mm	1/8 (12.5%)	23 mm	4/9 (44.4%)
-	-	25 mm	0/9 (0.0%)
-	-	27 mm	0/9 (0.0%)
		29 mm	0/9 (0.0%)

n／合計数 (%)

主要評価項目である「死亡、脳卒中、及び再入院（治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院）からなる複合事象」について、手技後 1 年までに認められた複合事象発現率は TAVR 群で 25.0 %、SAVR 群で 0.0 %であった。TAVR 群において認められた構成事象の内訳は、脳卒中 1 例 1 件（12.5 %）、再入院 2 例 2 件（25.0 %）であった（表 19）。

表 19 主要評価項目（日本無作為化コホート）（AT 解析対象集団）

評価項目	TAVR (N=8)	SAVR (N=9)	発現率の差 TAVR-SAVR	差の 95%信頼区間
死亡、脳卒中、及び再入院から成る複合事象	25.0% (3, 2)	0.0% (0, 0)	25.0%	[-5.01%, 55.01%]
死亡	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.0%	[0.00%, 0.00%]
脳卒中	12.5% (1, 1)	0.0% (0, 0)	12.5%	[-10.42%, 35.42%]
再入院*	25.0% (2, 2)	0.0% (0, 0)	25.0%	[-5.01%, 55.01%]

Kaplan-Meier 推定発現率 %（件数，事象が発現した症例数）

*再入院は治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院

続いて、表 20 に、主な副次評価項目である手技後 1 年時のコアラボ評価に基づく心エコーパラメータを示す。平均圧較差及び最大圧較差は TAVR 群でそれぞれ 12.8 ± 2.18 mmHg、 24.0 ± 3.64 mmHg、SAVR 群でそれぞれ 9.9 ± 0.88 mmHg、 20.2 ± 2.04 mmHg と、SAVR 群で良好な血行動態の改善を認めた。

表 20 心エコーパラメータ（手技後 1 年）

項目	TAVR (N=8)	SAVR (N=9)
平均圧較差 (mmHg)	12.8 ± 2.18 (5) [7.6, 19.1]	9.9 ± 0.88 (8) [6.2, 13.5]
最大圧較差 (mmHg)	24.0 ± 3.64 (5) [15.2, 32.5]	20.2 ± 2.04 (8) [14.1, 30.5]
有効弁口面積 (cm ²)	1.7 ± 0.13 (5) [1.4, 2.1]	1.7 ± 0.11 (8) [1.0, 2.0]
左室駆出率 (%)	64.5 ± 2.27 (6) [58.0, 73.2]	69.5 ± 2.34 (8) [60.8, 77.9]

平均±SE (n) [最小値, 最大値]

大動脈弁（人工弁）狭窄について、手技後 1 年時までに、両群ともに、中等度以上の狭窄、中等度以上の弁周囲逆流又は中心部逆流、及び構造的弁劣化は確認されなかった。

CEC 判定に基づく手技後 1 年時までの有害事象は TAVR 群で確認された弁摘出及び大動脈弁再インターベンションを要した 1 症例のみであった。当該症例は、感染性心内膜炎を発症して再入院した後、入院中に弁尖の疣贅に起因する虚血性脳卒中をきたし、血栓回収術後に弁摘出及び SAVR による新たな弁の植込みを実施した。

(2) CURRENT AS レジストリ（参考資料）

本一変申請では、外科的手術が施行可能な患者への適応拡大を目的としている。国内外においては医療環境差や患者背景に大きな差分はないと考えられるものの、既存療法である本邦の SAVR 成績が海外よりも良好となる可能性がある。このため申請者は、外科的手術が施行可能な患者に対する TAVR 成績が、国内の SAVR 成績と同等であることを評価することを試みた。しかしながら、PARTNER 3 試験に登録された日本人被験者は 19 例（TAVR 群：9 例、SAVR 群：10 例）と少なく、PARTNER 3 試験成績のみから国内外での SAVR 成績の差や国内患者における TAVR 治療の有用性について十分に検討することが困難であった。そのため、京都大学主導の Contemporary outcomes after sURgery and medical tREatmeNT in patients with severe Aortic Stenosis レジストリ（以下「CURRENT AS レジストリ*」という。）の SAVR 成績を用いて、PARTNER3 試験の SAVR 群成績の本邦への外挿可能性及び国内患者における TAVR の有用性について考察が行われた。

国内外の外科的手術が施行可能な重度 AS 患者に対する SAVR 成績に大きな差がないかを確認するため、CURRENT AS レジストリに含まれる SAVR 又は TAVR を要する患者 1,197 例のうち、実際に SAVR が施行された日本人 SAVR 症例 1,163 例から、外科的手術リスクが低く（STS スコア<4%）、PARTNER 3 試験と同等の適格基準を満たす重度 AS 患者で、外科的生体弁による SAVR が施行された患者（以下「CURRENT AS-SAVR 群」という。）を抽出した。この CURRENT AS-SAVR 群と、PARTNER 3 試験の SAVR 群（以下「PARTNER 3-SAVR 群」という。）の成績を比較した（図 5）。CURRENT AS レジストリの概要を表 21 に示す。

* 本邦の重度 AS 患者における初期治療戦略として保存的治療と AVR（TAVR 又は SAVR を指す。）を比較することを目的とした、多施設後向き観察研究。本レジストリは、[] の主導により 2013 年から 2014 年にかけて実施され、[] 及び国内関連病院の計 27 施設で 2003 年 1 月から 2011 年 12 月の間に重度 AS と診断された連続 3,815 例が登録され、患者背景、手技情報、及び予後が調査された。

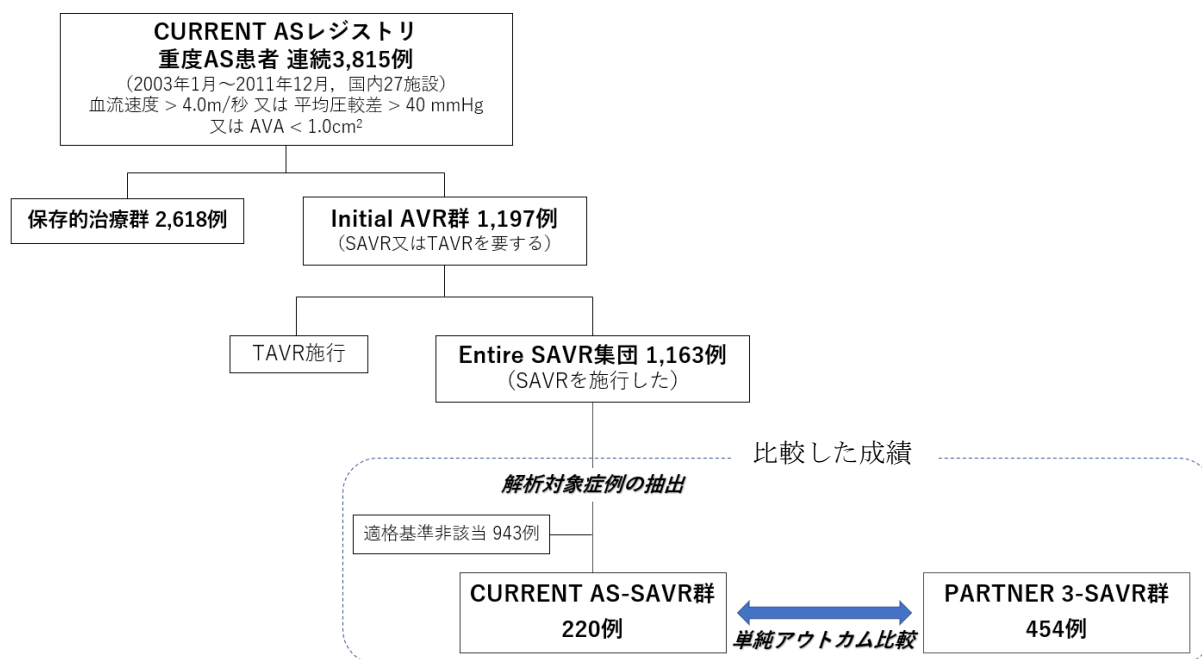


図 5 CURRENT AS レジストリの症例構成

表 21 CURRENT AS レジストリの概要

項目	概略
研究デザイン	後ろ向き、多施設共同、観察研究
対象患者	2003 年 1 月から 2011 年 12 月に重度 AS と診断された患者
登録症例	合計 3,815 例 (Initial AVR 群 : 1,197 例)
施設数	合計 27 施設 (日本)
主要評価項目	・ 全死亡 ・ 心不全による入院 死因は VARC-2 の定義に基づき、CEC により判定された。また、心不全による入院は、静脈注射による投薬を要する心不全の悪化と定義された。
選択基準	以下で定義される重度 AS 患者 ・ 血流速度が 4.0 m/秒を超える、又は ・ 平均圧較差が 40 mmHg を超える、又は ・ 大動脈弁口面積が 1.0 cm² 未満
除外基準	大動脈弁位における外科的／内科的インターベンション歴を有する患者

CURRENT AS-SAVR 群及び PARTNER 3-SAVR 群の患者背景及び手技関連情報を表 22 に示す。両群の患者背景は概ね類似しており、患者の年齢及び平均 STS スコアに両群で顕著な差はなかった。BMI は PARTNER 3-SAVR 群に比して CURRENT AS-SAVR 群で低く、NYHA 心機能分類がクラス III 又は IV であった患者の割合も PARTNER 3-SAVR 群より CURRENT AS-SAVR 群で低率であった。併用手技の実施は、CURRENT AS-SAVR 群で 45.9 %、PARTNER 3-SAVR 群で 26.4 %と、CURRENT AS-SAVR 群で顕著に高く、留置された弁サイズも CURRENT AS-SAVR 群でより小さかった。

表 22 患者背景及び手技情報

	CURRENT AS-SAVR群 (N=220)	PARTNER 3-SAVR群 (N=454)
患者背景		
年齢 (歳)	75.1 ± 5.7 (220)	73.6 ± 6.1 (454)
男性 (%)	43.2 (95/220)	71.1 (323/454)
STSスコア (%)	2.3 ± 0.8 (220)	1.9 ± 0.6 (454)
NYHA心機能分類 クラスIII又はIV	22/220 (10.0%)	108/454 (23.8%)
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.6 (206)	30.3 ± 5.1 (454)
手技情報		
SAVR弁のサイズ		
19mm	90/220 (40.9%)	13/453 (2.9%)
21mm	79/220 (35.9%)	78/453 (17.2%)
23mm	35/220 (15.9%)	166/453 (36.6%)
25mm	11/220 (5.0%)	161/453 (35.5%)
27mm	2/220 (0.9%)	31/453 (6.8%)
29mm	0/220 (0.0%)	4/453 (0.9%)
不明	3/220 (1.4%)	0/453 (0.0%)
併用手技*の有無		
併用手技なし	119/220 (54.1%)	334/454 (73.6%)
併用手技あり	101/220 (45.9%)	120/454 (26.4%)

平均±SE (n)

n／合計数 (%)

*：冠動脈バイパス術、メイズ手術、大動脈弁基部拡張術、上行大動脈置換術、僧帽弁置換術又は形成術、三尖弁置換術又は形成術。

CURRENT AS-SAVR 群及び PARTNER 3-SAVR 群の手技後 1 年までの臨床成績を表 23 に示す。死亡及び脳卒中において両群に顕著な差は認められなかった。各試験で設定された評価項目のうち、事象の定義の観点から、心不全入院は探索的評価項目とされたが、両群に大きな差は認められなかった。

表 23 手技後 1 年までの臨床成績

項目	手技後 30 日		手技後 1 年	
	CURRENT AS-SAVR 群 (N=220)	PARTNER 3-SAVR 群 (N=454)	CURRENT AS-SAVR 群 (N=220)	PARTNER 3-SAVR 群 (N=454)
主要評価項目				
死亡及び脳卒中	2.3% (5)	3.3% (15)	4.1% (9)	4.9% (22)
副次評価項目				
死亡	0.9% (2)	1.1% (5)	2.8% (6)	2.5% (11)
脳卒中	1.4% (3)	2.4% (11)	1.4% (3)	3.1% (14)
重度出血	0.9% (2)	13.5% (61)	0.9% (2)	14.2% (64)
ICU 滞在期間 (日)	3.0 (220) (2.0, 4.0)	3.0 (453) (2.0, 4.0)	-	-

項目	手技後 30 日		手技後 1 年	
	CURRENT AS-SAVR 群 (N=220)	PARTNER 3-SAVR 群 (N=454)	CURRENT AS-SAVR 群 (N=220)	PARTNER 3-SAVR 群 (N=454)
探索的評価項目				
心不全入院	0.0% (0)	0.9% (4)	1.4% (3)	3.6% (16)
Kaplan-Meier 推定発現率 % (事象が発現した症例数)				
中央値 (n) (Q1, Q3)				

(3) 経心尖・経大動脈アプローチの有効性及び安全性 (参考資料)

PARTNER3 試験では、経大腿アプローチによる本品留置例を対象として SAVR 群と比較し、本品の安全性及び有効性が評価されたため、外科的手術が施行可能な患者における経心尖・経大動脈アプローチの臨床データはない。このため、重度 AS を有し、かつ手術リスクが中等度の患者に対して実施された多施設共同非無作為化単群試験である PARTNER II 試験サピエン 3 コホート中間リスク (STS スコア 4-8 %) 患者群 (以下「PIIS3i」という。) の試験成績が評価に用いられた。申請者は、本一変申請は外科的手術が施行可能な患者に対する適応拡大であることから、新たな懸念は想定されにくいと考え、当該試験成績が評価に用いられた。比較対象とした SAVR 群の試験成績には、同様の理由から、外科的手術リスクが中等度以上 (STS スコア 4 %以上) の患者を対象とした PARTNER II 試験コホート A の SAVR 群、及び PARTNER 3 試験の SAVR 群が用いられた。

外科的手術が施行可能な患者における経心尖・経大動脈アプローチの有効性及び安全性の評価として、PIIS3iの経心尖・経大動脈アプローチの成績が、PARTNER II試験コホートAのSAVR群及びPARTNER 3試験のSAVR群の成績と比較された (表 24)。外科的手術リスクが低い患者と比べ、外科的手術リスクが中等度の患者の死亡率は増加する傾向が想定されることを考慮しても、PARTNER3-SAVR群における手技後1年の死亡率2.5 %は、他群と比べ、顕著に低い値だった。

表 24 経心尖・経大動脈アプローチによる TAVR 及び SAVR 成績の比較

	PARTNER II 試験 サピエン 3 コホート 中間リスク患者群 (PIIS3i)		PARTNER II 試験 コホート A	PARTNER 3 試験
	経心尖 (N=81)	経大動脈 (N=45)	SAVR (N=1021)	SAVR (N=454)
対象患者	外科的手術リスクが中等度 (STS スコア 4-8%) の患者		外科的手術リスク が中等度以上 (STS スコア 4% 以上) の患者	外科的手術リスク が低い (STS スコ ア 4%未満) の患者
年齢 (歳)	81.0 ± 6.30	80.0 ± 7.38	81.7 ± 6.71	73.6 ± 6.08
STS スコア (%)	5.7 ± 1.26	5.5 ± 1.33	5.8 ± 1.87	1.9 ± 0.62
NYHA 心機能分類 クラス III/IV	59/81 (72.8%)	35/45 (77.8%)	776/1020 (76.1%)	108/454 (23.8%)
手技後 30 日の 死亡率	1.2%	2.2%	4.1%	1.1%
手技後 1 年の 死亡率	12.3%	18.2%	12.9%	2.5%
入院期間 (日)	9.3 ± 7.93	9.3 ± 7.21	11.9 ± 7.58	7.4 ± 3.48

	PARTNER II 試験 サピエン 3 コホート 中間リスク患者群 (PIIS3i)		PARTNER II 試験 コホート A	PARTNER 3 試験
	経心尖 (N=81)	経大動脈 (N=45)	SAVR (N=1021)	SAVR (N=454)
平均圧較差 (mmHg)				
ベースライン	46.4 ± 11.59	44.8 ± 14.07	44.7 ± 12.55	48.3 ± 11.76
手技後 30 日	9.2 ± 3.15	9.4 ± 2.94	10.9 ± 4.30	11.2 ± 0.21
手技後 1 年	9.6 ± 3.72	10.1 ± 3.31	11.5 ± 4.39	11.6 ± 0.25
中等度以上の大動脈弁逆流発生率				
手技後 30 日	2/70 (2.9%)	0/43 (0%)	5/764 (0.7%)	1/428 (0.2%)
手技後 1 年	1/64 (1.6%)	1/35 (2.9%)	2/616 (0.3%)	2/389 (0.5%)
平均±SE n/合計数 (%)				

(4) 経鎖骨下・腋窩アプローチの有効性及び安全性 (参考資料)

経心尖・経大動脈アプローチと同様に、PARTNER 3 試験では経鎖骨下・腋窩アプローチの有効性及び安全性は評価されていないことから、TVT レジストリの成績を用いて評価された。経鎖骨下・腋窩アプローチは、外科的手術の施行可否に関わらず、経大腿アプローチが困難な患者に対する代替アクセス方法であり、代替アクセスとしての位置づけは経心尖・経大腿アプローチと同様である。そのため、TVT レジストリにおける経鎖骨下・腋窩アプローチと経心尖・経大腿アプローチの成績が比較された。TVT レジストリにおいて、経鎖骨下・腋窩アプローチが施行された外科的手術が施行可能な患者 47 例の患者背景は、経心尖・経大動脈アプローチが施行された外科的手術が施行可能な患者 28 例と同様で、死亡率は手技後 30 日で 0.0 %、手技後 1 年で 9.5 %と、経心尖・経大動脈アプローチと比較して良好だった。また、手技後 1 年までに中等度以上の大動脈弁逆流をきたした症例及び大動脈弁再インターベンションに至った症例は認められず、平均圧較差や NYHA 心機能分類が手技後に改善が維持されていたこと等から、経鎖骨下・腋窩アプローチは経心尖・経大動脈アプローチに遜色ない結果だった (表 25)。

表 25 外科的手術が施行可能な患者に対する経鎖骨下・腋窩アプローチ及び
経心尖・経大動脈アプローチの臨床成績の比較

	経鎖骨下・腋窩アプローチ (N=47)	経心尖・経大動脈アプローチ (N=28)
年齢 (歳)	73.9 ± 8.4 (47)	72.3 ± 6.5 (28)
STS スコア (%)	3.0 ± 1.0 (47)	2.9 ± 0.9 (28)
ベースライン時の平均圧較差 (mmHg)	40.5 ± 2.8 (46)	41.3 ± 2.5 (24)
手技後 30 日		
死亡 (%) *	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 0)
脳卒中 (%) *	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 0)
大動脈弁再インターベンション (%) *	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 0)
平均圧較差 (mmHg)	13.6 ± 1.4 (35)	10.7 ± 0.9 (18)
中等度以上の大動脈弁逆流 (%)	0.0	0.0
NYHA 心機能分類の ベースラインからの改善 (%)	60.7% (17/28)	68.8% (11/16)
手技後 1 年		

	経鎖骨下・腋窩アプローチ (N=47)	経心尖・経大動脈アプローチ (N=28)
死亡 (%) *	9.5 (2, 2)	12.6 (2, 2)
脳卒中 (%) *	0.0 (0, 0)	9.1 (1, 1)
大動脈弁再インターベンション (%) *	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 0)
平均圧較差 (mmHg)	12.5 ± 1.1 (13)	9.4 ± 1.2 (7)
中等度以上の大動脈弁逆流 (%)	0.0 (0, 0)	0.0 (0, 0)
NYHA 心機能分類の ベースラインからの改善 (%)	83.3% (10/12)	77.8% (7/9)

平均±SD (n)

*Kaplan-Meier 推定発現率 % (件数, 事象が発現した症例数)

% (n/合計数)

<総合機構における審査の概要>

(1) 外科的手術が施行可能な患者に対する本品の有効性及び安全性

1) PARTNER 3 試験の本邦への外挿性について

TAVR が症候性重度 AS の経カテーテル的治療手段として本邦へ導入されたのは 2013 年であり、現在、有効な治療選択肢の一つとして世界中で広く手技が行われている。また、これまで実施された外科的手術が施行できない患者に対する TAVR の治験成績から、日本には小さな体格の患者が比較的多く、用いられるサイズが小さいと、一般的に成績が悪くなることは知られているが、日米の医療環境や本品の対象となる患者背景の差異は大きくなく、治療成績に日米で大きな違いは確認されていない。

一方、海外 SAVR 成績を外挿することの妥当性については、海外に比べて国内 SAVR 成績が良好な傾向にあるとの報告^[4,5]もあるため、総合機構は、申請者に対して PARTNER 3 試験の本邦への外挿性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

CURRENT AS レジストリを活用し、PARTNER3 試験の SAVR 群の成績と国内の SAVR 治療成績に大きな相違がないか評価した。PARTNER3-SAVR 群 (454 例) と同格の適格基準を満たすとして抽出された CURRENT AS-SAVR 群 (220 例) の治療成績は、PARTNER 3-SAVR 群と CURRENT AS-SAVR 群で手技後 30 日死亡は 1.1 % vs 0.9 %、脳卒中は 2.4 % vs 1.4 %、手技後 1 年死亡は 2.5 % vs 2.8 %、脳卒中は 3.1 % vs 1.4 % と、大きな違いはなかった。また、探索的評価での心不全入院率は、PARTNER 3-SAVR 群、CURRENT AS-SAVR 群それぞれ 3.6 %、1.4 % であった。両群の患者背景及び併用手技のうち、若干の違いがあった点は以下のとおりであった。しかしながら、患者の年齢、平均 STS スコア、及び評価項目は概ね類似しているため、海外 SAVR 成績を外挿することは妥当であり、PARTNER 3 試験成績をもって本邦の患者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。

- BMI については PARTNER 3-SAVR 群に比して CURRENT AS-SAVR 群で低かったが、高 BMI については、SAVR 施行後の死亡に対し有意な危険因子とはならなかったとの報告^[6,7]がある。
- NYHA 心機能分類がクラス III 又は IV であった患者の割合は PARTNER 3-SAVR 群より CURRENT AS-SAVR 群で低率であり、NYHA 心機能分類については、SAVR 施行後の死亡及

び脳卒中に対する有意な危険因子であると報告^[8,9]されていることから、試験成績に影響を及ぼす可能性は否定できない。

- 併用手技の実施は、CURRENT AS-SAVR 群で 45.9 %、PARTNER 3-SAVR 群で 26.4 %と、CURRENT AS-SAVR 群で顕著に高く、留置された弁サイズも CURRENT AS-SAVR 群でより小さかったため、手技に伴うリスクは PARTNER 3-SAVR 群より CURRENT AS-SAVR 群で高いと考えられた。

申請者の説明を踏まえ、総合機構は以下のように考える。

CURRENT AS レジストリは後ろ向き研究であり、PARTNER 3 試験と評価項目等の定義も異なるレジストリデータではあるが、CURRENT AS レジストリのように手技後 1 年以上の国内 SAVR 治療成績がまとめられたデータは限られる。CURRENT AS レジストリとの比較評価から、申請者が説明した PARTNER 3 試験との患者背景等の違いを考慮しても、SAVR に対する TAVR の非劣性を否定するほどの国内外の SAVR 成績の違いはないと考える。したがって、日本無作為化コホートの症例数は 19 例と少数ではあるが、主要評価項目に係る事象が生じた症例は TAVR 群の 2 例（鼠径部出血による再入院、感染性心内膜炎による再入院）のみであったことも踏まえ、総合機構は、本邦の外科的手術が施行可能な患者に対する有効性及び安全性を、PARTNER 3 試験の結果から評価することは可能と、専門協議の議論も踏まえて判断した。

2) PARTNER3 試験の試験デザインの妥当性

総合機構は、SAVR 群との無作為化比較にて、手技後 1 年の死亡、脳卒中、及び再入院（治験弁又は手技に関連した入院及び心不全による入院）からなる複合事象が主要評価項目として設定されたことは、本対象疾患への介入治療の目的や安全性評価も含まれており、臨床効果を評価する指標として妥当と考える。また、本品が外科的手術が施行可能な患者に対して使用することを目的とするならば、SAVR に係る 20 年の長期成績が報告され、その有用性が確立されていることを踏まえ、長期予後を評価することが重要と考える。本試験には、実現可能性を踏まえて 10 年の観察期間が設定され、本品の長期的な有効性及び安全性が確認されることから、当該試験成績をもって本品を評価することは受入れ可能と判断した。

3) 手技後長期成績も踏まえた本品の有効性及び安全性について

PARTNER 3 試験グローバル無作為化コホートにおいて、平均圧較差 (TAVR 群 13.7 ± 0.26 mmHg、SAVR 群 11.6 ± 0.25 mmHg)、弁周囲逆流 (TAVR 群 30.0 %、SAVR 群 2.6 %)、及び永久ペースメーカーの新規留置 (TAVR 群 7.3 %、SAVR 群 5.4 %) が TAVR 群において SAVR 群よりも高い発現率を示していた。総合機構は、これらの事象が TAVR の潜在的リスクと考え、手技後長期の臨床アウトカムを踏まえてもこれらリスクが臨床上許容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、以下のとおり、それぞれの事象が予後に与える影響は小さく、臨床上許容可能であることを説明した。

- 圧較差については、平均圧較差 20 mmHg 以上の症例が TAVR 群 9.5 % (47/495)、SAVR 群 4.6 % (21/453) であり、平均圧較差が 20 mmHg 以上か否かで、構造的弁劣化、大動脈弁再インターベンション、再入院の発現率に顕著な差はなかった。また、手技後 1 年までに死亡した 16 例 (TAVR 群: 5 例、SAVR 群: 11 例) の手技後 30 日の平均圧較差はいずれも 20 mmHg 未満であり、急性心筋梗塞や心臓突然死等の死亡の原因に鑑みても、20 mmHg 以上の高い圧較差が手技後 1 年の生命予後に大きく影響を及ぼすとは考えられなかった。
- 弁周囲逆流については、中等度以上の弁周囲逆流を認めた症例が TAVR 群 0.6 % (3/466)、SAVR 群 0.5 % (2/381) であり、その発現率に両群間で顕著な差は認められず、重度の弁周囲逆流も両群で認められなかった。また、TAVR 群において中等度以上の弁周囲逆流を認めた 3 例で手技後 1 年までに死亡、あるいは大動脈弁再インターベンションに至った症例はなく、手技後に NYHA 心機能分類の悪化を認めた症例もなかった。一方、SAVR 群については、手技後 1 年までに死亡、大動脈弁再インターベンションに至った症例はなかったが、手技後に NYHA 心機能分類が悪化した症例が 1 例認められた。
- 手技後 1 年までに永久ペースメーカーの新規留置が行われた症例における手技後 1 年の死亡率は、TAVR 群で 0.0 %、SAVR 群で 8.3 % と、SAVR 群より TAVR 群で低く、手技後 1 年の NYHA 心機能分類がクラス III 又は IV を呈した症例は両群ともなかった。
- 参考資料として提出した PARTNER 3 試験グローバル無作為化コホートの手技後 3 年までの成績においても、手技後 1 年以降 2 年までに死亡した症例 10 例 (TAVR 群: 7 例、SAVR 群: 3 例) の平均圧較差はいずれも 20 mmHg 未満だったことが確認された。また、手技後 2 年までに中等度以上の弁周囲逆流を認めた 8 例 (TAVR 群: 6 例、SAVR 群: 2 例) で死亡や大動脈弁再インターベンションに至った症例はなく、手技後 1 年以降 2 年までに永久ペースメーカーの新規留置が行われた症例 11 例 (TAVR 群: 6 例、SAVR 群: 5 例) で死亡に至った症例もなかった。

高い圧較差や弁周囲逆流の発生は、手技後一定程度時間が経過した後の早期再手術につながる可能性があること、永久ペースメーカーの新規留置についても、患者に対して侵襲的なペースメーカー植込み術を必要とし、手技後長期的な患者の予後に影響を与えることが推測される。総合機構は、これらの事象が予後に大きな影響を与えないとする申請者の説明は、手技後長期の臨床アウトカムに影響しないとする説明として不十分と考える。しかしながら、参考資料として提出された PARTNER3 試験グローバル無作為化コホートの手技後 3 年までの成績においても、手技後 1 年成績と同様、SAVR 群に劣らない成績が示されていることを踏まえ、手技後 3 年程度までは一定の有効性及び安全性が担保されていると判断した。

なお、外科的手術が施行可能な患者の長期成績のエビデンスについては十分に蓄積されていない現状を踏まえ、本品を国内導入するにあたっての長期成績を踏まえた治療選択の考え方については、本項＜総合機構における審査の概要＞の「(2) 本品の臨床的位置づけ」で述べる。

4) 経大腿動脈以外アプローチの有効性及び安全性

PARTNER3 試験グローバル無作為化コホートの SAVR 群における手技後 1 年の死亡率は 2.5 %

であったことからわかるように、外科的手術が施行可能な患者では、外科的手術が安全に施行でき、長期成績も確立していることを踏まえ、PARTNER 3 試験で評価されていない経心尖・経大動脈アプローチ及び経鎖骨下・腋窩アプローチが、本邦の外科的手術が施行可能な患者に対して臨床上許容可能な手技であるかについて、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。

TVT レジストリにおいて、経心尖・経大動脈アプローチが施行された外科的手術が施行可能な患者 28 例の手技後 1 年の死亡率は 12.6 % であり、PARTNER 3 試験グローバル無作為化コホートの SAVR 群における手技後 1 年の死亡率 2.5 % と比較して顕著に高率だった (表 26)。しかしながら、死亡した 2 例は、肺疾患による死亡 1 例、原因不明 1 例であり、大動脈弁再インターベンションを要した症例はなかった。また、手技後 1 年の左室駆出率は 63.0 ± 3.0 % と良好で、経心尖・経大動脈アプローチを用いた弁留置による心機能低下の懸念はなく、次回手術への大きな影響はないと考える。

表 26 外科的手術が施行可能な患者に対する
経心尖・経大動脈アプローチ及び SAVR の臨床成績の比較 (1)

	TVT レジストリ 経心尖・経大動脈アプローチ (N=28)	PARTNER3 試験 SAVR 群 (N=454)
年齢 (歳)	72.3 ± 6.5 (28)	73.6 ± 6.08 (454)
STS スコア (%)	2.9 ± 0.9 (28)	1.9 ± 0.62 (454)
ベースライン時の平均圧較差 (mmHg)	41.3 ± 2.5 (24)	48.3 ± 11.76 (454)
手技後 1 年		
死亡 (%) *	12.6 (2, 2)	2.5 (11, 11)
脳卒中 (%) *	9.1 (1, 1)	3.1 (14, 14)
大動脈弁再インターベンション (%) *	0.0	0.4 (2/454)
平均圧較差 (mmHg)	9.4 ± 1.2 (7)	11.6 ± 0.25
中等度以上の大動脈弁逆流 (%)	0.0	0.5 (2/389)

平均 $\pm$ SE (n)

*Kaplan-Meier 推定発現率 % (件数, 事象が発現した症例数)

さらに、PARTNER 3 試験の代替アクセスレジストリに登録された 18 例の成績によると、手技後 1 年までに死亡した症例はなく、脳卒中を発現した症例も認められなかった (表 27)。永久ペースメーカーの新規留置や生命を脅かす出血も認められず、構造的弁劣化や大動脈弁再インターベンションに至った症例も確認されなかった。症例数は限定的であるが、PARTNER 3 試験の SAVR 群と同一プロトコール下で実施された当該レジストリにおいて、SAVR 群と同等以上の成績が確認されたことは、外科的手術が施行可能な患者に対する経心尖・経大動脈アプローチの有効性及び安全性を評価する上で重要なエビデンスになると考える。

なお、経鎖骨下・腋窩アプローチについては、TVT レジストリの結果から、経心尖・経大動脈アプローチと比較して遜色ないことが示されており、より低侵襲である経鎖骨下・腋窩アプローチでは同等以上の臨床成績が得られると考える。

表 27 外科的手術が施行可能な患者に対する
経心尖・経大動脈アプローチ及び SAVR の臨床成績の比較 (2)

	PARTNER3 試験 代替アクセスレジストリ 経心尖・経大動脈アプローチ (N=18)	PARTNER3 試験 SAVR 群 (N=454)
年齢 (歳)	72.4 ± 3.33 (18)	73.6 ± 6.08
STS スコア (%)	2.0 ± 0.56 (18)	1.9 ± 0.62
ベースライン時の平均圧較差 (mmHg)	43.8 ± 6.98 (17)	48.3 ± 11.76
手技後 1 年		
死亡 (%)	0	2.5 (11, 11)
脳卒中 (%)	0	3.1 (14, 14)
伝導障害の新規発現又は悪化による 永久ペースメーカーの新規留置 (%)	0	3.5 (16/454)
生命を脅かす／障害伴う出血 (%)	0	1.1 (5/454)
構造的弁劣化 (%)	0	3.1 (12/392)
大動脈弁再インターベンション (%)	0	0.4 (2/454)

平均±SE (n)

Kaplan-Meier 推定発現率 % (件数, 事象が発現した症例数)

総合機構は、腹部大動脈の高度狭窄・閉塞病変や局所的動脈解離を有する患者等、解剖学的な理由から経大腿アプローチが適さない患者において、経大腿以外のアプローチを選択肢として提供する臨床的意義はあると考える。一方、外科的手術が施行可能な患者については、外科的手術が安全に施行でき、長期成績も確立していることから、経大腿アプローチが難しい場合には、各治療選択肢のリスクとベネフィットを考慮し、患者にとって最適な治療法を選択する必要があると考える。したがって、専門協議での議論も踏まえ、経心尖・経大動脈アプローチや経鎖骨下・腋窩アプローチを選択する際には、SAVR や各アプローチでの TAVR における臨床試験成績等を考慮した上で慎重に適用する必要があることを、添付文書や医師へのトレーニングにて注意喚起し、患者にとって最善の治療を選択するよう情報提供することが重要と判断した。

5) 外科的手術が施行可能な慢性透析患者に対する本品の有効性及び安全性

本品は、TAVR に使用する医療機器として、外科的手術が施行できない慢性透析患者への適応を 2021 年 1 月 8 日に取得している。本一変申請において、外科的手術が施行可能な慢性透析患者に対する臨床成績は提出されていない。また、TVT レジストリには、外科的手術が施行可能な慢性透析患者が非常に少ない割合で含まれているが、予後等の詳細情報が不明なため、有効性及び安全性を評価することは困難である。

総合機構は、長期的に透析を受ける患者が多い本邦においては、外科的手術が施行可能な慢性透析患者が本品の適用対象となることが予想されると考える。一方、①慢性透析患者では生体弁の劣化が早いことが一般的に知られていること、②慢性透析患者の背景や医療環境は海外と日本で異なること、③本邦における外科的手術が施行できない慢性透析患者への適応は取得されたばかりで、臨床データも十分に蓄積されていないことを踏まえると、外科的手術が施行可能な慢性透析患者に対する本品の有効性及び安全性は、臨床試験成績等により確認する必要があると考え

る。専門協議での議論も踏まえ、外科的手術が施行可能な慢性透析患者については、本一変申請の「使用目的又は効果」から除くことが妥当と判断した。申請者もこれに同意した。

(2) 本品の臨床的位置づけ

症候性重度 AS に対する SAVR 成績は、機械弁置換術で人工弁関連死回避率が 10 年 90～95 %、20 年 85～90 %、再手術回避率は 10 年 98 %、20 年 95 %と報告^[10]されている。一方、生体弁を用いた SAVR 後の人工弁構造劣化は手術時の年齢によって異なり、若年であるほどリスクが高いとされている。また、短期成績においては TAVR が優れているとする成績はあるものの、長期成績は乏しく、耐久性の観点から若年者にまで TAVR の適応を広げるべきではないとの意見もある^[11]。

総合機構は、20 年の長期成績が報告され、その有用性が確立されている外科的手術を問題なく選択できる患者にも本品が使用可能となることについて、①外科的手術が施行可能な患者に対する本品の長期臨床成績が限られていること、②外科的手術が施行できない患者と施行可能な患者では、患者背景（特に年齢層の違い）、活動量、余命等が異なること、③留置した TAVR 弁が劣化した際の外科的手術リスクは高くなること等が想定されるため、再治療を含めた総合的な治療選択を見据え、慎重に判断する必要があると考える。本品の長期臨床成績が限られていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり、外科的手術が施行可能な患者に対する本品を用いた TAVR は、手技後 2 年を超える長期においても、SAVR と同等以上の有効性及び安全性を有することを説明した。

- PARTNER 3 試験グローバル無作為化コホートにおける手技後 2 年及び 3 年の構造的弁劣化の発現率は、TAVR 群でそれぞれ 0.6 %、0.6 %、SAVR 群でそれぞれ 0.5 %、1.0 %であった。構造的弁劣化の発現リスクに TAVR 群と SAVR 群で顕著な差はなく、本品の長期耐久性に大きな懸念はないと考えられる。
- 手技後 2 年及び 3 年の死亡率は、TAVR 群では 2.5 %、5.4 %、SAVR 群では 3.2 %、4.6 %であり、手技後 3 年では SAVR 群より TAVR 群で高率だった。しかしながら、心血管死の発現率は SAVR 群より TAVR 群で低く、本品による TAVR 施行後の長期予後が SAVR より顕著に不良になるとは考えられない。その他の主要な有害事象については、TAVR 群において手技後 2 年以降に大きく発現が増加した事象はなかった。
- いずれの治療群においても平均圧較差及び有効弁口面積の改善は手技後 2 年及び 3 年において維持されており、中等度以上の弁周囲逆流を認めた被験者の割合も、両群間に顕著な差はなかった。

総合機構は、手技後 3 年程度まで、本品の有効性及び安全性が確認できることは理解するが、その有用性が確立されている外科的手術と比べ、長期臨床成績が十分確認できているとはいえない状況と考える。したがって、専門協議での議論も踏まえ、外科的手術が施行できない患者と同様に、本品の適応を判断する際には、関連する心臓外科医や循環器内科医を含む医療チームにより慎重に検討し、患者にとって最善の治療方法を選択することが重要と判断した。また、引き続き、関連学会が設定する実施施設基準を満たした医療機関において、実施医認定基準を満たした

医師により本品が使用されることも重要と考える。さらに、外科的手術が施行可能な患者への適応拡大により、これまでよりも若年者への使用が広がる可能性が考えられ、これまで以上に長期耐久性を考慮した適切な患者選択が重要となるため、関連学会と連携の上、関連学会から発出される適正使用に関するステートメントを遵守するよう周知することが必要と判断した（承認条件1(1)）。

以上から、総合機構は、使用目的に「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」と追記することが妥当と判断した。

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

<提出された資料の概略>

申請者は、外科的手術が施行可能な患者への本品の適応拡大に伴い、①本品の仕様及び構成品の変更はなく、使用環境も変わらないこと、②これまでよりも手術リスクの低い患者への適応拡大であり、新たに評価すべき安全性及び有効性上の懸念はないと考えられること、③PARTNER 3試験において TAVR の SAVR に対する非劣性に加え優越性が示されたこと、④国内外で TAVR 及び SAVR の成績に顕著な差は認められなかったことから、製造販売後調査は不要と考える旨説明した。

<総合機構における審査の概要>

外科的手術が施行できない患者における治療については、本品の前世代品であるサピエン XT に対して製造販売後調査が実施されており、現時点において懸念される傾向は報告されていない。総合機構は、外科的手術が施行可能な患者への本品の適応拡大については、①外科的手術リスクの低い患者への適応拡大であり、対象患者のリスク因子は低くなることが想定されること、②PARTNER 3 試験において TAVR の SAVR に対する非劣性が示されたこと、③国内外で TAVR の成績にはこれまでも顕著な差、日本特有の有害事象なども認められなかったことから、本邦において製造販売後調査により確認すべき事項はないと考える。また、経心尖・経大動脈アプローチ及び経鎖骨下・腋窩アプローチを使用する場合は、外科的手術が施行可能な患者への適応であるため、非常に限定的になることが想定され、不具合報告による有害事象収集により対応可能であると判断した。しかしながら、外科的手術が施行できない患者と施行できる患者とでは、患者背景（特に年齢層の違い）、活動量、余命等が異なるため、本品留置後の長期有効性及び安全性をどのように評価し、医療現場へ情報提供していく予定であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

- PARTNER 3 試験のフォローアップを手技後 10 年まで継続することで評価する予定である。PARTNER 3 試験におけるグローバル無作為化コホート及び日本無作為化コホートのフォローアップ成績は総合機構へ経年報告を行うとともに、経年報告内容から主要な結果を抜粋し、医療現場へ情報提供する予定である。また、フォローアップ成績を踏まえ、必要に応じてリスク低減措置を講じる。

- PARTNER 3 試験における日本人症例が限られていることから、本邦における外科的手術が施行可能な患者の長期成績については、既存のレジストリの活用を視野に入れて市販後の臨床研究を実施し、データ収集を行う予定である。特に本品の長期耐久性が課題となることから、予定する臨床研究では、生命予後や大動脈弁再インターベンション等の評価項目について手技後 10 年間の経過観察を実施する方針とする。また、当該臨床研究成績に基づいて、本品の外科的手術が施行可能な患者における安全性及び有効性を追認し、その結果を総合機構へ報告すると共に、安全性及び有効性上の懸念を認めた場合は必要な対策を図る。

総合機構は、申請者の回答及び専門協議での議論を踏まえ、PARTNER 3 試験のフォローアップ成績や国内製造販売後データの総合機構への経年報告、医療現場への情報提供、及び当該情報に基づいた本品のリスク低減措置が実施されることにより、本品の製造販売後の安全性及び有効性を担保することは可能と判断した。したがって、PARTNER 3 試験フォローアップ成績の総合機構への経年報告に係る承認条件（承認条件 1(3)）を付すことにより、本品の外科的手術が施行可能な症候性重度 AS 非慢性透析患者への適応拡大に伴う製造販売後調査は不要と判断した。

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

<提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「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、TAVR に使用する医療機器として、外科的手術が施行可能な患者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) 本品の臨床的位置づけであり、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

提出された PARTNER 3 試験において、日本人症例は 19 例と少数だったが、これまで実施された外科的手術が施行できない患者に対する TAVR の治療成績から、日米で大きな違いは確認されていない。また、PARTNER 3-SAVR 群と CURRENT AS-SAVR 群の比較から、国内 SAVR の成績が海外と大きく異なることは示されなかったため、PARTNER 3 試験の結果から本品の外科的手術が施行可能な患者に対する有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

PARTNER 3 試験の結果から、手技後 3 年程度までの構造的弁劣化、心血管死、中等度以上の弁周囲逆流の発現率に TAVR 群と SAVR 群で顕著な差はなく、いずれの治療群における平均圧較差及び有効弁口面積の改善も維持されていたことから、本品の有効性及び安全性は確認できると判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけ

PARTNER 3 試験の結果から、手技後 3 年程度までの本品の有効性及び安全性は確認できるが、その有用性が確立されている SAVR と比べ、長期臨床成績は限られている。したがって、外科的手術が施行できない患者と同様に、基準を満たした医療機関において、基準を満たした医師により本品が使用され、患者にとって最善の治療方法を医療チームにより検討すること、また、長期耐久性を考慮した適切な患者選択を行うため、関連学会から周知されるステートメントを遵守することが必要と判断した（承認条件 1(1)）。さらに、提出された臨床試験の経年報告を求め、長期成績を確認し、当該情報に基づいた本品のリスク低減措置が実施される必要があると判断した（承認条件 1(3)）。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、一部の追記（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、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。ただし、慢性透析患者においては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限る。
- 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、及び慢性透析患者を除く。

<承認条件>

1. 経カテーテル大動脈弁留置術

(1) 全対象患者への治療

- 1) 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) 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) 自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された慢性透析患者への治療

- 1) 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。

(3) 自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することが可能で、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への治療

- 1) 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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) 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非慢性透析患者への治療

- 1) 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。
- 2) 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) 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慢性透析患者への治療

- 1) 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。

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。

本品は、生物由来製品に該当する。

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

以上

参考文献

- [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] Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW; Eur Heart J., Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. 2011; 32(2): 205-217.
- [3] Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium-2.; J Thorac Cardiovasc Surg., Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. 2013; 145(1): 6-23.
- [4] Harun Kundi, David J Cohen, Jordan B Strom, Linda Valsdottir, Changyu Shen, Eunhee Choi, Jeffrey J Popma, Robert W Yeh; Trends in isolated aortic valve replacement in the United States in the early phase of expansion of TAVR. International Journal of Cardiology. 2019; 292: 68-72
- [5] Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, et al. “Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2018 : Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery.” Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2021; 69(1): 179-212.
- [6] Smith RL 2nd, Herbert MA, Dewey TM, Brinkman WT, Prince SL, Ryan WH, Mack MJ; Does body mass index affect outcomes for aortic valve replacement surgery for aortic stenosis? Annals of Thoracic Surgery. 2012; 93(3): 742-746e
- [7] Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, Baumgartner H, Windecker S, Wendler O, Urban P, Mandinov L, Thomas M, Vahanian A; European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Intervention. 2015; 8(5): 657-669
- [8] Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, Dell'Amore A, Lamarra M, Contini GA, Gherli T, Gabbieri D, Ghidoni I, Cristell D, Zussa C, Pigni F, Pugliese P, Pacini D, Di Bartolomeo R; Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery. 2011; 141(4): 940-947
- [9] Kuwaki K, Amano A, Inaba H, Yamamoto T, Matsumura T, Dohi S, Matsushita S; Predictors of early and mid-term results in contemporary aortic valve replacement for aortic stenosis. Journal of Cardiovascular Surgery. 2012; 27(2): 139-145.15
- [10] Kuwaki K, Amano A, Inaba H, Yamamoto T, Matsumura T, Dohi S, Matsushita S; Predictors of early and mid-term results in contemporary aortic valve replacement for aortic stenosis. Journal of Cardiovascular Surgery. 2012; 27(2): 139-145.15
- [11] 2020 年改訂版「弁膜症治療のガイドライン」