

令和 4 年 9 月 5 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 3 年 9 月 29 日

### 【審議結果】

令和 4 年 9 月 5 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。

本承認事項一部変更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。

なお、使用成績評価の調査期間は 7 年とし、新しく次の下線部の条件を付すことが適当である。

#### 承認条件

#### 1. 経カテーテル大動脈弁留置術

(1) ～ (5) (略)

(6) 経カテーテル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への治療

1) 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. (略)

## 審査報告書

令和4年8月15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3年9月29日
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

令和4年8月15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3年9月29日

### 【審査結果】

「エドワーズ サピエン3」（承認番号：22800BZX00094000。以下「本品」という。）は、経カテーテル的大動脈弁置換術（Transcatheter Aortic Valve Replacement：以下「TAVR」という。）及び経カテーテル的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。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。

本品は TAVR に使用する医療機器として、「自己大動脈弁の症候性の重度大動脈弁狭窄症患者」及び「外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全による症候性の弁膜症を有し、外科的手術を施行することができない患者」への治療に対して承認を取得している。本申請は、「経カテーテル的に留置した大動脈生体弁の機能不全による症候性の弁膜症を有し、外科的手術を施行することができない患者」に対する適応を追加することを目的とした医療機器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。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、性能に関する試験成績が提出され、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、米国胸部外科学会及び米国心臓学会主導で実施されている Transcatheter Valve Therapies Registry（以下「TVT Registry」という。）において、経カテーテル的に留置した大動脈弁用生体弁（Transcatheter Aortic Valve：以下「TAV」という。）の内側に経カテーテル的に TAV を重ねて留置する手技（Transcatheter Aortic Valve in Transcatheter Aortic Valve：以下「TAV in TAV」という。）を実施した患者に関する成績が提出された。TVT Registry は、米国における TAVR の適応拡大も見据えて構築された大規模なリアルワールドデータベースである。なお、本一変申請で適応追加する TAV in TAV の対象となる患者は限定的であり、かつ対象となる患者の年齢等を考慮すると臨床試験の実施には困難を伴うと考えられる。一方で、本治療の臨床ニーズが高いこと、日米における TAVR の医療環境等が大きく異なること等を踏まえ、TVT Registry のデータを活用して評価を行うことは受入れ可能と判断した。また、TVT Registry におけるデータの信頼性については、承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査の結果、担保

されていると判断した。

TVT Registry では、米国内の実施医療機関 238 施設で合計 587 例に本品を用いた TAV in TAV が実施され、結果として 584 例に本品が留置された。データ抽出時点で 479 例 (89.0%) が手技後 30 日の経過観察を完了し、250 例 (66.5%) が手技後 1 年の経過観察を完了した。

平均圧較差はベースライン時の  $33.5 \pm 1.06$  mmHg に対し、手技後 30 日では  $14.5 \pm 0.42$  mmHg、手技後 1 年では  $13.8 \pm 0.61$  mmHg と、本品を用いた TAV in TAV 施行による血行動態の改善が確認された。加えて、NYHA 心機能分類及び KCCQ スコアのベースライン時からの改善が確認された。これらの結果から、TAV の機能不全を改善するという治療目的は確認され、他に治療方法がない患者に対する本品を用いた TAV in TAV の有効性はあると判断した。

手技後 30 日及び 1 年における Kaplan-Meier 推定死亡率は、それぞれ 5.0%、17.0%であった。手技後 1 年における主な有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率は、脳卒中が 2.7%、大動脈弁再インターベンションが 1.7%、新規ペースメーカ留置を要する伝導障害が 9.2%、弁に関連する再入院が 5.2%であった。TVT Registry における、大動脈弁位の機能不全の外科的生体弁の内側に TAV を留置する手技 (Transcatheter Aortic Valve in Surgical Aortic Valve : TAV in SAV) の成績 (手技後 30 日及び 1 年における Kaplan-Meier 推定死亡率がそれぞれ 2.8%、10.0%) や、TAV の機能不全に対する外科的弁置換術の文献報告における成績 (院内死亡率 11.8%、院内死亡及び手技後 30 日の死亡率 17.1%) と比べても、本レジストリにより示された本品の TAV in TAV の成績は、臨床上許容可能と専門協議での議論も踏まえ判断した。また、本邦においては、外科的手術を施行することができない患者を対象とし、かつ本品の対象となる留置済み TAV は自社製品とするものとして申請がなされたため、当該対象を抽出した臨床成績についても確認を行い、特段の問題がないことを確認した。

なお、本邦における TAV in TAV の成績は確認されていないことから、使用成績調査により本邦における TAV in TAV の手技成功率や有害事象発生状況等について情報収集し、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ず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。

- 外科的又は経カテーテル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。ただし、大動脈弁位に生体弁が複数留置されている患者を除く。
- 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 20 mm 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。
- (6) 経カテーテル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への治療
- 1) 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4年8月15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3年9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。
- 外科的又は経カテーテル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。ただし、大動脈弁位に生体弁が複数留置されている患者を除く。
- 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 .....	9
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 .....	10
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 .....	10
ロ. 設計及び開発に関する資料 .....	15
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.....	19
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.....	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.....	46
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.....	47
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..	48
4. 総合評価 .....	48



[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AI	Attempted Implant	弁の留置が試みられた集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザス市心筋症についての質問表
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
QOL	Quality of Life	生活の質
SAV	Surgical Aortic Valve	外科用大動脈生体弁
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement	外科的大動脈弁置換術
SD	Standard Deviation	標準偏差
STS	Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
TAV	Transcatheter Aortic Valve	経カテーテル的大動脈生体弁
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement	経カテーテル的大動脈弁置換術
THT	Transcatheter Heart Valve Therapy	経カテーテル的心臓弁治療
TVT Registry	Transcatheter Valve Therapies Registry	経カテーテル的弁治療レジストリ
VI	Valve Implant	弁が留置された集団

## 1. 審議品目の概要

「エドワーズ サピエン 3」(承認番号: 22800BZX00094000。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)。生体弁はアウトースカートの高さと布の種類、弁尖処理等により3つのモデル(9600TFX、9750TFX、9755RSL)がある(表1)。また、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がある。



(A) 生体弁 (モデル 9600TFX の例)



(B) デリバリーシステム (経大腿/経鎖骨下・腋窩アクセス用の例)



(C) シース (経大腿/経鎖骨下・腋窩アクセス用の例)

図1 本品の主な構成品の外観図

表1 本品の生体弁の種類

モデル番号	9600TFX	9750TFX	9755RSL
外観	 アウトースカート		
サイズ	20/23/26/29 mm	20/23/26 mm	20/23/26/29 mm
アプローチ	経大腿/経鎖骨下・腋窩 経心尖/経大動脈	経大腿/経鎖骨下・腋窩 経心尖/経大動脈	経大腿/経鎖骨下・腋窩
アウトースカート	織布	ニット布	ニット布
弁尖処理	ThermaFix 処理	ThermaFix 処理	RESILIA 処理
滅菌方法	グルタルアルデヒド	グルタルアルデヒド	エチレンオキシド

本品は、経カテーテル的大動脈弁置換術（Transcatheter Aortic Valve Replacement：以下「TAVR」という。）及び経カテーテル的肺動脈弁置換術に使用する医療機器として、既に承認されている。TAVR に使用する医療機器として、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（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）」、及び②「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」への治療に対して適応を有する。本申請は、「経カテーテル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」への治療に対する適応追加を目的とした医療機器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、対象となる経カテーテル的に留置した大動脈生体弁は、本品又は本品の前世代品である「サピエン XT」（承認番号：22500BZX00270000）であり、大動脈弁位に生体弁が複数留置されている患者は除かれる。

## 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の重度大動脈弁狭窄症の患者数が増加している。大動脈弁狭窄症に対する外科的大動脈弁置換術（Surgical Aortic Valve Replacement：以下「SAVR」という。）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 ができない大動脈弁狭窄症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。本邦においては、本品の前世代品である「サピエン XT」が 2013 年に承認を取得した。その後、弁周囲逆流及び血管合併症のリスク低減を目的とし、逆流を防止するためのアウトースカートの追加とデリバリーシステム等の細径化を図った本品が開発され、2016 年に承認を取得した。

その後、本品は大動脈弁位の機能不全の外科的生体弁の内側に経カテーテル的生体弁（TAV）を

留置する手技（Transcatheter Aortic Valve in Surgical Aortic Valve：以下「TAV in SAV」という。）の適応について 2020 年 1 月に承認を取得した。また、自己大動脈弁の症候性の重度大動脈弁狭窄、又は外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全による症候性の弁膜症を有し、外科的手術が施行できない慢性透析患者への適応について、2021 年 1 月に承認を取得した。さらに、外科的手術が施行可能な自己大動脈弁の症候性の重度大動脈弁狭窄症患者（慢性透析患者を除く）への適応について、2021 年 4 月に承認を取得した。

これまで多くの大動脈弁狭窄症患者に TAVR による治療が行われてきたが、開胸手術により留置された外科的生体弁と同様に、経カテーテル的に留置された生体弁の耐久性にも限りがあり、機能不全を起こすことが知られている<sup>1,2</sup>。TAVR 導入初期は高齢かつ外科的手術を施行できない患者を対象に使用されてきたため、TAV の長期耐久性に関するデータは限定的である<sup>3,4,5,6</sup>。TAVR の普及に伴い TAV の機能不全による再治療を必要とする患者が増加すると考えられるが、これらの患者の多くは外科的手術のリスクが高く、外科的処置による再治療が困難である。また、機能不全の TAV は周辺組織に癒着しているため、TAV の外科的摘出には大動脈基部の損傷のリスクを伴う<sup>7</sup>。TAV の機能不全の再治療として外科的処置を実施した場合、Jawitz らの報告<sup>8</sup>では手術死亡率（院内死亡及び手技後 30 日以内の死亡）は 17.1%、Fukuhara らの報告<sup>9</sup>では院内死亡率は 11.8%と、死亡リスクが高いことが報告されている。そのため、外科的処置を伴わない再治療の方法として、TAV の内側に経カテーテル的に TAV を重ねて留置する手技（Transcatheter Aortic Valve in Transcatheter Aortic Valve：以下「TAV in TAV」という。）による治療の医療ニーズが高まっている。

本品の TAV in TAV の適応については、2019 年 7 月に欧州で CE マークを取得し、2020 年 9 月に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：以下「FDA」という。）の許認可を取得している。本邦においても治療選択肢として TAV in TAV の導入が求められていることから、申請者は TAV in TAV の適応を追加する本一変申請に至った。

## (2) 国内外における使用状況

欧米における承認取得状況を表 2 に示す。2015 年 1 月 1 日から 2022 年 4 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 2 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	TAV in TAV の 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 score and other clinical co-morbidities unmeasured by the STS risk calculator).	2019 年 7 月 CE マーク (2103732CE01, 2103732DE12)

	1) 自己大動脈弁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) 大動脈弁位の生体弁又は僧帽弁位の外科的生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全、又は複合）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, a surgical bioprosthetic mitral valve, or a native mitral valve with an annuloplasty ring 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) 大動脈弁位の外科的生体弁又は経カテーテル的生体弁、又は僧帽弁位の外科的生体弁又は弁形成リングの機能不全（狭窄、閉鎖不全、又は複合）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。	2020年9月 PMA (P140031/S112)

### (3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

2015年1月1日から2022年4月30日までの本品の主な構成品の不具合発生状況の内訳を表3～10に示す。なお、生体弁モデル9755RSLは、2022年7月時点で国内外において販売されていない。

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（生体弁：モデル9600TFX）

有害事象／不具合の種類	生体弁 [件数 (%) ]				
	20 mm径	23 mm径	26 mm径	29 mm径	不明
<b>主な有害事象</b>					
心臓伝導障害（心ブロック）	■(0.35)	■(0.61)	■(0.35)	■(0.23)	■(0.03)
弁輪破裂／解離	■(0.04)	■(0.07)	■(0.10)	■(0.14)	■(0.00)
脳血管障害／脳卒中	■(0.09)	■(0.15)	■(0.08)	■(0.05)	■(0.01)
冠動脈閉塞／血栓	■(0.07)	■(0.10)	■(0.05)	■(0.03)	■(0.00)
死亡（原因不明）	■(0.09)	■(0.09)	■(0.05)	■(0.03)	■(0.01)
心内膜炎	■(0.06)	■(0.07)	■(0.05)	■(0.05)	■(0.00)
人工弁血栓	■(0.07)	■(0.07)	■(0.04)	■(0.02)	■(0.00)
異所留置	■(0.04)	■(0.03)	■(0.04)	■(0.04)	■(0.00)
<b>主な不具合</b>					
逆流	■(0.43)	■(0.23)	■(0.18)	■(0.23)	■(0.01)

生体弁 [件数 (%) ]					
有害事象／不具合の種類	20 mm径	23 mm径	26 mm径	29 mm径	不明
位置異常	■ (0.22)	■ (0.13)	■ (0.10)	■ (0.11)	■ (0.00)
温度インジケータの 損傷／表示不良	■ (0.15)	■ (0.09)	■ (0.09)	■ (0.07)	■ (0.00)
塞栓	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.07)	■ (0.10)	■ (0.00)
圧較差上昇	■ (0.11)	■ (0.07)	■ (0.03)	■ (0.02)	■ (0.00)
弁尖動作不良 (患者体内)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.03)	■ (0.03)	■ (0.00)
狭窄	■ (0.09)	■ (0.04)	■ (0.02)	■ (0.02)	■ (0.00)
クリンプ困難	■ (0.08)	■ (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 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：モデル 9750TFX）

生体弁 [件数 (%) ]					
有害事象／不具合の種類	20 mm径	23 mm径	26 mm径	29 mm径	不明
<b>主な有害事象</b>					
心臓伝導障害（心ブ ロック）	■ (0.01)	■ (0.05)	■ (0.05)	■ (0.00)	■ (0.00)
異所留置	■ (0.01)	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.00)	■ (0.00)
弁輪破裂／解離	■ (0.01)	■ (0.02)	■ (0.05)	■ (0.08)	■ (0.00)
冠動脈閉塞／血栓	■ (0.05)	■ (0.02)	■ (0.01)	■ (0.00)	■ (0.00)
<b>主な不具合</b>					
弁損傷	■ (0.06)	■ (0.12)	■ (0.34)	■ (0.00)	■ (0.00)
塞栓	■ (0.06)	■ (0.13)	■ (0.13)	■ (0.00)	■ (0.00)
逆流	■ (0.23)	■ (0.10)	■ (0.10)	■ (0.04)	■ (0.00)
クリンプ困難	■ (0.16)	■ (0.11)	■ (0.02)	■ (0.00)	■ (0.00)
位置異常	■ (0.03)	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.00)	■ (0.00)
圧較差上昇	■ (0.14)	■ (0.06)	■ (0.02)	■ (0.00)	■ (0.00)
準備時の弁尖の接合 状態に関する事象	■ (0.08)	■ (0.03)	■ (0.01)	■ (0.00)	■ (0.00)

\* 発生率が0.05%以上の不具合を記載。N=■。

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	20 mm径	23 mm径	26 mm径	29 mm径	不明
<b>主な有害事象</b>					
血管・アクセス部位関連合併症	■ (0.03)	■ (0.05)	■ (0.05)	■ (0.07)	■ (0.00)
心室・心臓の穿孔	■ (0.05)	■ (0.04)	■ (0.02)	■ (0.02)	■ (0.00)
<b>主な不具合</b>					
抜去困難	■ (0.04)	■ (0.06)	■ (0.15)	■ (0.21)	■ (0.00)
バルーン破裂	■ (0.07)	■ (0.08)	■ (0.13)	■ (0.14)	■ (0.00)
損傷	■ (0.04)	■ (0.06)	■ (0.12)	■ (0.18)	■ (0.00)
弁アライメント困難	■ (0.02)	■ (0.04)	■ (0.05)	■ (0.16)	■ (0.00)
リーク	■ (0.02)	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.08)	■ (0.00)
バルーン上での弁の移動	■ (0.03)	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.08)	■ (0.00)

経大腿デリバリーシステム [件数 (%) ]					
有害事象／不具合の種類	20 mm径	23 mm径	26 mm径	29 mm径	不明
準備困難	■ (0.05)	■ (0.06)	■ (0.07)	■ (0.04)	■ (0.00)
微調整困難	■ (0.02)	■ (0.03)	■ (0.04)	■ (0.12)	■ (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。N=■ (経鎖骨下／腋窩システムを含む)。

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 (経大腿バルーンカテーテル)

経大腿バルーンカテーテル [件数 (%) ]					
有害事象／不具合の種類	20 mm径	23 mm径	26 mm径	29 mm径	不明
主な有害事象					
心臓伝導障害 (心ブロック)	■ (0.06)	■ (0.03)	■ (0.02)	■ (0.01)	■ (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 7 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：モデル 914ES/916ES/9610ES14/9610ES16)

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	20/23/26 mm径	29 mm径	不明
主な有害事象			
血管・アクセス部位関連合併症	■ (0.13)	■ (0.14)	■ (0.02)
主な不具合			
デバイス間抵抗	■ (0.25)	■ (0.23)	■ (0.00)
損傷	■ (0.20)	■ (0.36)	■ (0.00)
キンク、屈曲	■ (0.04)	■ (0.09)	■ (0.00)
患者体内への挿入困難	■ (0.04)	■ (0.05)	■ (0.00)
ライナー剥離	■ (0.03)	■ (0.05)	■ (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 8 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：モデル 914ESP/916ESP)

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	20/23/26 mm径	29 mm径	不明
主な不具合			
デバイス間抵抗	■ (0.46)	■ (0.27)	■ (0.00)
損傷	■ (0.42)	■ (0.32)	■ (0.00)
キンク、屈曲	■ (0.09)	■ (0.05)	■ (0.00)
患者体内への挿入困難	■ (0.09)	■ (0.14)	■ (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 9 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	■ (0.04)	■ (0.19)	■ (0.40)	■ (0.18)	■ (0.00)
バルーン破裂	■ (0.17)	■ (0.21)	■ (0.25)	■ (0.12)	■ (0.00)
抜去困難	■ (0.09)	■ (0.10)	■ (0.16)	■ (0.10)	■ (0.00)
バルーン上での弁の移動	■ (0.04)	■ (0.05)	■ (0.10)	■ (0.16)	■ (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
留置位置の通過困難	0.00)	(0.09)	(0.06)	(0.09)	(0.00)
分離	0.09)	0.04)	(0.08)	(0.06)	(0.00)
キンク、屈曲	0.00)	0.03)	(0.05)	0.03)	(0.00)
準備困難	0.00)	(0.07)	(0.04)	0.01)	(0.00)

\* 発生率が 0.05%以上の不具合を記載。N=

表 10 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	(0.05)	0.04)

\* 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、外国において TAV in TAV に関連する不具合、有害事象の問題は発生していないか、また是正措置の有無について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本品の大動脈弁位の Valve in Valve (TAV in SAV、TAV in TAV、初回 TAVR 中のペイルアウトとしての TAV in TAV を含む) に伴い発現した不具合及び有害事象について確認した結果、報告された不具合及び有害事象は自己弁への TAVR や TAV in SAV にも共通したものであり、TAV in TAV に特有の問題はなかった。そのため、既存のリスク低減措置で十分と判断され、現時点で是正措置は実施されていない。

総合機構は、本一変申請に伴う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ていないこと、また TAV in TAV で特有の問題は発生していないとの申請者の説明を踏まえ、現時点において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

### <提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性に関する資料として、本品及び「サピエン XT」の TAV に本品による TAV in TAV を行うことを考慮した、フレーム疲労有限要素解析、生体弁寸法試験、マイグレーション試験に関する試験成績が提出され、いずれもその特性に問題ないことが確認された。フレーム疲労試験は、

、追加の試験は不要と判断された。ガルバニック腐食試験は、本品及び「サピエン XT」の TAV への本品の TAV in TAV では異種金属接触はないため、ガルバニック腐食のリスクはなく、試験は不要と判断された。MRI 適合性試験は、

追加の試験は不要と判断された。バルーン拡張圧/破裂圧試験

追加の試験は不要と判断された。

### <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) 生物学的安全性

### <提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料について、本一変申請に伴う構成品の変更はなく、また自己弁への植込みや TAV in SAV と比較して機器が曝露される環境（接触部位及び接触期間）は同等であることから、追加の生物学的安全性試験は不要と判断し、評価資料は省略された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

## (4) 安定性及び耐久性

### <提出された資料の概略>

本品の安定性に関する資料について、本一変申請に伴う構成品の変更はないため、安定性に関する追加の試験は不要と判断された。

本品の耐久性に関する資料について、過去に TAV in SAV 条件で実施した試験結果を TAV in TAV に適用することができるとして、新たな試験の実施は不要と判断された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

#### (5) 性能

##### <提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、本品及び「サピエン XT」の TAV に本品による TAV in TAV を行うことを考慮した、拍動流試験、数値流体解析に関する試験成績が提出された。拍動流試験では、いずれのサイズの組合せにおいても有効弁口面積及び逆流率率は適合基準を満たした。また、数値流体解析では、TAV 単独条件と TAV in TAV 条件の流速分布に有意な差は認められなかった。

定常流圧較差試験、定常流逆流漏れ試験、流れの可視化試験、

については、過去に実施した TAV in SAV の試験結果を適用できるとして、TAV in TAV に対する新たな試験の実施は不要と判断された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能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。

#### (6) 使用方法

##### <提出された資料の概略>

本品の使用方法に関する資料として、TAV in TAV の設計の妥当性評価に関する資料が参考資料として提出された。本品の TAV in TAV の使用法は、自己弁への TAVR や TAV in SAV における使用法と共通していることから、本評価では、米国胸部外科学会（Society of Thoracic Surgeons : 以下「STS」という。）及び米国心臓学会（American College of Cardiology : 以下「ACC」という。）主導で実施されている Transcatheter Valve Therapies Registry（以下「TVT Registry」という。）から、本品を用いた TAV in TAV におけるデバイス成功率や使用方法に関わる有害事象発生率のデータを評価することにより、使用方法に問題ないことが確認できると判断された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はなく、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」の臨床成績を含め確認することが適切と判断した。

#### 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＞で述べるように、本品の対象患者の適切な選択や TAV in TAV 手技に関する留意事項は重要であり、これに対する知識や技能が必要となることから、必要な措置を講ずるよう承認条件を付すこととした。

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

後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価するとともに、本品が使用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措置を講ずる必要があると判断し、使用成績評価の実施を指示した。

- (3) 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、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3条及び第6条への適合性は問題ないと判断した。

- (4) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）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、使用者が本品のリスクを理解したうえで、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用ステートメント、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 「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>

本申請における臨床評価資料として、米国胸部外科学会（STS）及び米国心臓学会（ACC）主導で実施されている TVT Registry から、本品を用いて TAV in TAV を実施した患者のデータが抽出され、提出された。

TVT Registry は、TAVR の安全性及び有効性に関する実臨床データを広く収集し、デバイスの適正使用や患者治療の最適化に加え、TAVR の適応拡大を見据えて 2011 年 12 月より米国にて実施されているレジストリであり、FDA をはじめ、Centers for Medicare & Medicaid Services 及び Duke Clinical Research Institute と連携して実施されている。米国では、TVT Registry における本品を用いた TAV in TAV の成績（データ抽出日：2019 年 8 月 9 日）を用いて申請がなされ、2020 年 9 月に FDA の許認可を取得している。本邦における本一変申請にあたっては、更新された成績（データ抽出日：20 年 月 日）が提出された。以下に、「(1) TVT Registry における本品を用いた TAV in TAV の成績」、「(2) (1) の症例からさらに本邦で想定される対象患者を抽出した成績」を示す。

#### (1) TVT Registry における本品を用いた TAV in TAV の成績

TVT Registry における本品を用いた TAV in TAV の評価概要を表 11 に示す。

表 11 TVT Registry における本品を用いた TAV in TAV の評価概要

項目	内容
試験の種類	前向き、多施設共同、登録研究
解析対象患者	経カテーテル的に留置した大動脈弁用生体弁の機能不全に対して、本品を留置する手技（TAV in TAV）を実施した患者（ただし、大動脈弁位に生体弁が複数留置されている患者を除く）
解析対象症例	587 例 モデル 9600TFX：529 例 モデル 9750TFX：58 例
患者登録期間	初回患者手技日：20 年 月 日 最終患者手技日：20 年 月 日
観察期間	手技後 1 年間
データ抽出日	20 年 月 日
評価項目	[安全性評価項目] • 死亡率

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 有害事象発現率</li> </ul> <p>[有効性評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• エコーパラメータ <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 大動脈弁逆流</li> <li>➤ 弁周囲逆流</li> <li>➤ 平均圧較差</li> <li>➤ 左室駆出率</li> </ul> </li> <li>• NYHA 心機能分類</li> <li>• 入院期間</li> <li>• KCCQ による QOL 評価</li> </ul>
施設数	米国内全 238 施設

解析対象集団について図 2 に示す。20■年■月■日から 20■年■月■日までに米国内の実施医療機関 238 施設で合計 647 例に本品を用いた TAV in TAV が実施された。なお、TVT Registry では、本品を用いた TAV in TAV が実施された患者の留置済み TAV（以下「ホスト弁」という。）の情報としてモデル番号がデータ収集されているが、企業側へデータが提供される時点で当該情報は削除される。そのため、企業側は、TVT Registry から提供を受けた自社製品を用いて初回 TAVR が施行された症例のデータセットと、本品を用いて TAV in TAV が施行された症例のデータセットを照合することで、本品の TAV in TAV の対象となったホスト弁の情報について自社製品かそれ以外かの特定が可能となる。本解析においては、ホスト弁に自社のサピエンシリース及び他社製品が含まれる。また、647 例のうち 18 例は、ホスト弁の留置日が米国における PARTNER-US 試験の第一症例の TAVR 施行日（20■年■月■日）より前又は不明であったため、本品の適正使用が確保されていない可能性を考慮し、解析対象から除外された。さらに、大動脈弁位に生体弁が複数留置されている患者（TAV in TAV in TAV 症例や TAV in TAV in SAV 症例等）42 例についても解析対象から除外された。そのため、全解析対象症例を含む Attempted Implant (AI) 集団は 587 例で構成された。なお、本品の留置が試みられたが、SAVR へ移行した症例が 3 例認められたことから、Valve Implant (VI) 集団は 584 例で構成された。データ抽出時点で 479 例（89.0%）が手技後 30 日の経過観察を許容期間内に完了し、250 例（66.5%）が手技後 1 年の経過観察を許容期間内に完了した。

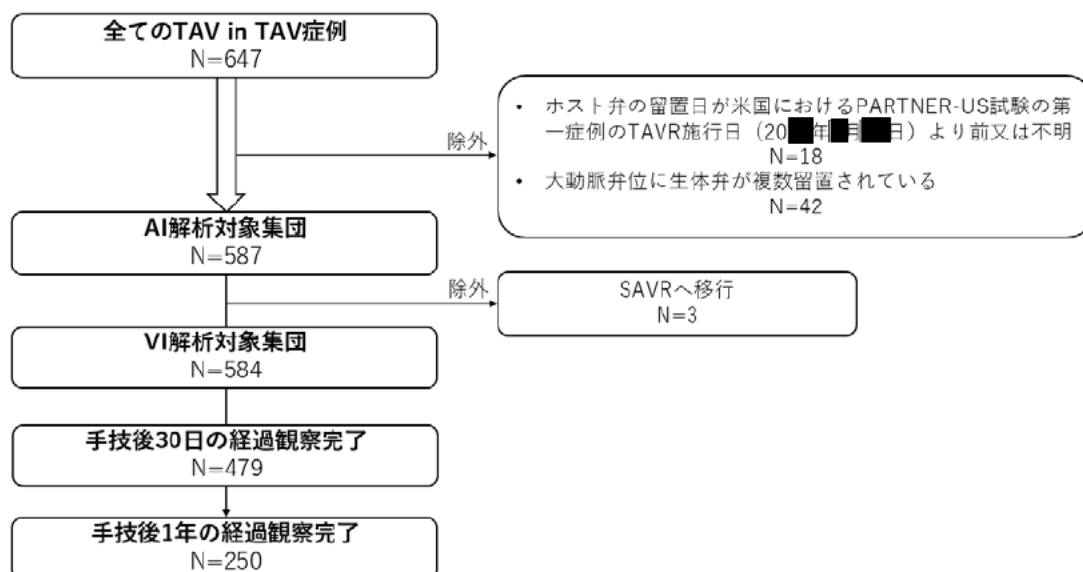


図2 解析対象集団

AI 集団における手技後 1 年までの経過観察実施状況を表 12 に示す。手技後 1 年において、経過観察対象となった患者は 376 例であり、そのうち 66.5% (250/376 例) の患者が許容期間内の経過観察を完了した。データ抽出時点までに中止に至った患者又は来院保留（経過観察来院の許容期間に達していない、若しくは許容期間に達しているものの現時点で来院を完了していない）の患者は 211 例認められ、その内訳は、来院保留が 96 例、死亡が 77 例、同意撤回が 6 例、追跡不能が 32 例であった。

表 12 手技後 1 年までの経過観察実施状況 (AI 集団)

項目	手技後 30 日	手技後 1 年
経過観察対象症例	538	376
許容期間内の経過観察完了 <sup>1</sup>	479 (89.0%)	250 (66.5%)
許容期間外の経過観察完了	59(11.0%)	126 (33.5%)
中止又は来院保留	49	211
来院前の死亡	ND	77
来院前の同意撤回	ND	6
追跡不能	ND	32
来院保留 <sup>2</sup>	ND	96

ND : No Data

<sup>1</sup>手技後 30 日の許容期間は手技後 21 日～75 日、手技後 1 年の許容期間は手技後 305 日～425 日と設定された。

<sup>2</sup>経過観察来院の許容期間に達していない、あるいは許容期間中であるが現時点で経過観察を完了していない患者。

AI 集団における患者背景及びベースライン特性を表 13 に示す。

表 13 患者背景及びベースライン特性 (AI 集団)

患者背景及びベースライン特性	要約統計量*
年齢 (歳)	78.5 ± 9.7 (587)
性別	
男性	55.2% (324/587)

患者背景及びベースライン特性	要約統計量*
女性	44.8% (263/587)
人種/民族	
白人	92.2% (541/587)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5.5% (32/587)
アジア人	0.9% (5/587)
その他又は不明	1.5% (9/587)
STS スコア (%)	8.8±7.6 (529)
グループ化した NYHA 心機能分類	
クラス I/II	18.2% (106/581)
クラス III/IV	81.8% (475/581)
過去の心筋梗塞	25.7% (151/587)
過去のインターベンション	
冠動脈バイパス術	24.0% (141/587)
経皮的冠動脈形成術	34.6% (203/586)
過去の大動脈弁形成術	11.8% (69/587)
脳血管障害	15.2% (89/587)
末梢血管疾患	29.6% (173/585)
心房細動/粗動	46.0% (270/587)
永久ペースメーカ	29.4% (172/585)
大動脈の全周性石灰化	6.0% (35/586)
胸部変形	7.7% (45/587)
心エコー所見	
弁口面積 (cm <sup>2</sup> )	1.0±0.5 (308)
平均圧較差 (mmHg)	33.4±19.7 (345)
左室駆出率 (%)	51.0±14.4 (582)
中等度以上の大動脈弁逆流	73.5% (431/586)
中等度以上の僧帽弁逆流	39.4% (204/518)

\*連続変数は平均±SD (例数)、カテゴリ変数は% (n/例数) の形式で示す。例数は、データが得られた患者のみを集計した。

## 1) 手技の状況

AI 集団における手技の状況を表 14 に示す。本品を用いて TAV in TAV が施行された患者のうち、約 8 割が外科的手術適応外/困難、又は高リスクの患者であった。アクセス方法は、経大腿アプローチが 94.4% (554/587 例) と大部分を占めた。留置された生体弁のモデルは 9600TFX が 90.1% (529/587 例)、9750TFX が 9.9% (58/587 例) であり、サイズは 23 mm が 35.4% (208/587 例) と最も多く、次いで、26 mm が 33.9% (199/587 例)、29 mm が 26.9% (158/587 例)、20 mm が 3.7% (22/587 例) であった。手技中止に至った症例は認められなかったが、0.5% (3/587 例) の患者で SAVR への移行が行われ、その原因は心室破裂が 1 例、大動脈弁輪破裂が 1 例、その他 (詳細不明) が 1 例であった。

表 14 手技の状況 (AI 集団)

項目	要約統計量*
外科的手術リスク	
外科的手術適応外/困難	16.6% (96/579)
高リスク	62.2% (360/579)
中等度リスク	18.1% (105/579)
低リスク	3.1% (18/579)

項目	要約統計量*
アクセス方法	
経大腿	94.4% (554/587)
経心尖	1.0% (6/587)
経大動脈	0.5% (3/587)
経鎖骨下/腋窩	2.0% (12/587)
経腸骨	0.2% (1/587)
経中隔	0.2% (1/587)
経頸動脈	0.9% (5/587)
その他	0.5% (3/587)
留置された生体弁のモデル	
モデル 9600TFX	90.1% (529/587)
モデル 9750TFX	9.9% (58/587)
留置された生体弁のサイズ	
20 mm	3.7% (22/587)
23 mm	35.4% (208/587)
26 mm	33.9% (199/587)
29 mm	26.9% (158/587)
人工心肺	0.9% (5/586)
人工心肺の状況	
待機的	40.0% (2/5)
緊急	60.0% (3/5)
人工心肺の時間 (分)	101.0±40.7 (5)
麻酔の種類	
全身麻酔	60.6% (355/586)
意識下鎮静	38.9% (228/586)
併用	0.5% (3/586)
手技時間 (分)	104.6±2.8 (587)
弁留置成功 <sup>1</sup>	99.0% (581/587)
手技中止	0.0% (0/587)
SAVR への移行	0.5% (3/587)
心室破裂	1
大動脈弁輪破裂	1
その他	1
手技開始時からの機械的補助デバイスの使用	0.7% (4/586)
大動脈内バルーンパンピング	2
カテーテル式補助デバイス	2

\*連続変数は平均±SD (例数)、カテゴリ変数は% (n/例数) の形式で示す。例数はデータが得られた患者のみを集計した。

<sup>1</sup> 弁留置成功は、複数の生体弁を必要とすることなく意図した部位に生体弁が留置されたことと定義された。

## 2) 安全性評価項目

### ① 死亡

AI 集団における手技後 1 年までの死亡率を表 15 に示す。手技後 30 日までに 28 例、手技後 1 年までに 69 例が死亡し、Kaplan-Meier 推定死亡率は手技後 30 日で 5.0%、手技後 1 年で 17.0%であった。なお、手技後 1 年までに死亡した 69 例の死因は、心臓疾患（弁膜疾患以外）が 19 例、神経系疾患が 4 例、腎疾患が 4 例、感染症が 3 例、呼吸器系疾患が 4 例、血管系疾患が 1 例、弁膜疾患が 1 例、その他 9 例、死因不明が 24 例であった。



表 15 手技後 1 年までの死亡率 (AI 集団)

項目	Kaplan-Meier 推定発現率 <sup>1</sup>	
	手技後 30 日 (Patients at risk=467)	手技後 1 年 (Patients at risk=191)
死亡	5.0% (28)	17.0% (69)

<sup>1</sup>手技後30日又は1年までのKaplan-Meier推定値で、各患者の最初の事象までの時間を使用した。括弧内は事象発現例数を示した。

## ② 施設報告に基づく有害事象発現率

AI 集団における施設報告に基づく手技後 1 年までの有害事象発現率を表 16 に示す。手技後 1 年までに最も多く報告された有害事象は弁に関連しない再入院で、Kaplan-Meier 推定発現率は 29.9%であった。次いで、新規ペースメーカー留置を要する伝導障害が 9.2%、弁に関連する再入院が 5.2%、計画されていないその他の心臓外科的手術/インターベンションが 3.5%であった。その他、手技後 1 年における Kaplan-Meier 推定有害事象発現率は、脳卒中が 2.7%、大動脈弁再インターベンションが 1.7%、一過性脳虚血発作が 1.5%、弁血栓症が 0.5%、冠動脈閉塞又は冠動脈圧迫が 0.5%等であった。

表 16 施設報告に基づく手技後 1 年までの有害事象発現率 (AI 集団)

項目	Kaplan-Meier 推定発現率 <sup>1</sup>	
	手技後 30 日	手技後 1 年
弁に関連しない再入院	6.2% (34, 32)	29.9% (143, 107)
新規ペースメーカー留置を要する伝導障害	6.9% (39, 39)	9.2% (46, 46)
弁に関連する再入院	0.9% (5, 5)	5.2% (21, 18)
計画されていないその他の心臓外科的手術/ インターベンション	2.0% (11, 11)	3.5% (15, 15)
計画されていない血管外科的手術/ インターベンション	2.0% (12, 12)	3.2% (16, 16)
軽度血管合併症	3.1% (18, 18)	3.1% (18, 18)
心停止	2.9% (17, 17)	2.9% (17, 17)
全ての脳卒中	2.5% (14, 14)	2.7% (15, 15)
重度出血	0.9% (5, 5)	2.6% (12, 10)
その他の出血	2.5% (14, 14)	2.5% (14, 14)
虚血性脳卒中	2.1% (12, 12)	2.3% (13, 13)
心筋梗塞	0.7% (5, 4)	2.3% (9, 8)
経皮的冠動脈インターベンション	0.9% (5, 5)	2.1% (9, 9)
新規の透析	0.5% (3, 3)	2.0% (7, 7)
大動脈弁再インターベンション	0.7% (4, 4)	1.7% (7, 7)
アクセス部位の血腫	1.6% (9, 9)	1.6% (9, 9)
植込み型除細動器(ICD)を要する伝導障害	0.6% (3, 3)	1.5% (6, 6)
一過性脳虚血発作	0.9% (5, 5)	1.5% (7, 7)
心房細動	1.4% (8, 8)	1.4% (8, 8)
消化管出血	1.1% (6, 6)	1.1% (6, 6)
重度血管合併症	0.7% (4, 4)	1.0% (5, 5)
アクセス部位出血	1.0% (6, 6)	1.0% (6, 6)
心タンポナーデを伴う又は伴わない穿孔	0.7% (4, 4)	0.7% (4, 4)
弁血栓症	0.2% (1, 1)	0.5% (2, 2)
冠動脈閉塞又は冠動脈圧迫	0.5% (3, 3)	0.5% (3, 3)
心室破裂	0.3% (2, 2)	0.3% (2, 2)
弁摘出	0.3% (2, 2)	0.3% (2, 2)

項目	Kaplan-Meier 推定発現率 <sup>1</sup>	
	手技後 30 日	手技後 1 年
心内膜炎	0.0% (0, 0)	0.3% (2, 1)
生命を脅かす出血	0.0% (0, 0)	0.2% (1, 1)
不明の脳卒中	0.2% (1, 1)	0.2% (1, 1)
出血性脳卒中	0.2% (1, 1)	0.2% (1, 1)
泌尿生殖器出血	0.2% (1, 1)	0.2% (1, 1)
大動脈解離	0.2% (1, 1)	0.2% (1, 1)
経心尖アプローチに関連する有害事象	0.2% (1, 1)	0.2% (1, 1)

<sup>1</sup>手技後 30 日及び 1 年までの Kaplan-Meier 推定値。括弧内は (件数、例数) で、各患者の最初の事象までの時間を使用した。

### 3) 有効性評価項目

#### ① 主要心エコーパラメータ

VI 集団におけるベースライン時、手技後 30 日及び 1 年の主要心エコーパラメータについて表 17 に示す。また、本品の弁サイズ別の結果を表 18 に示す。ベースライン時における平均圧較差は 33.5±1.06 mmHg であったのに対し、手技後 30 日では 14.5±0.42 mmHg に改善し、手技後 1 年においても 13.8±0.61 mmHg と、本品を用いた TAV in TAV 施行による血行動態の改善が確認された。20 mmHg を超える平均圧較差を認めた患者の割合は、ベースライン時で 67.9% (233/343 例) であったが、手技後 30 日及び 1 年ではそれぞれ 18.5% (69/373 例)、19.7% (28/142 例) に減少した。

表 17 主要心エコーパラメータ (VI 集団)

評価項目	要約統計量*		
	ベースライン時	手技後 30 日	手技後 1 年
平均圧較差(mmHg)	33.5±1.06 (343)	14.5±0.42 (373)	13.8±0.61 (142)
弁口面積(cm <sup>2</sup> )	1.0±0.03 (306)	NA	NA
左室駆出率(%)	51.0±0.60 (579)	52.1±0.70 (380)	54.2±0.98 (144)
平均圧較差>20 mmHg	67.9% (233/343)	18.5% (69/373)	19.7% (28/142)
平均圧較差>40 mmHg	36.2% (124/343)	1.6% (6/373)	0.0% (0/142)

\*連続変数は平均±SD (例数)、カテゴリ変数は% (n/例数) の形式で示す。例数はデータが得られた患者のみを集計した。

NA : Not Applicable. 本レジストリでは手技後の弁口面積に関するデータは収集されていない。

表 18 本品の弁サイズ別の心エコーパラメータ (VI 集団)

評価項目	要約統計量*			
	20 mm(N=22)	23 mm(N=207)	26 mm(N=199)	29 mm(N=156)
ベースライン時				
平均圧較差(mmHg)	36.7±4.42 (18)	39.4±1.54 (157)	30.6±1.80 (109)	22.3±2.24 (59)
左室駆出率(%)	56.7±2.86 (22)	55.5±0.85 (207)	49.9±1.07 (195)	45.6±1.16 (155)
手技後 30 日				
平均圧較差(mmHg)	20.7±2.73 (12)	17.2±0.76 (149)	13.9±0.67 (116)	10.2±0.45 (96)
左室駆出率(%)	62.1±1.53 (12)	55.8±0.96 (149)	51.5±1.31 (120)	46.1±1.40 (99)
手技後 1 年				
平均圧較差(mmHg)	17.5±2.50 (2)	17.7±1.05 (57)	12.4±0.84 (46)	9.2±0.67 (37)
左室駆出率(%)	60.0±2.00 (2)	58.2±1.23 (57)	53.4±1.90 (46)	48.9±1.91 (39)

\*連続変数は平均±SD (例数)、カテゴリ変数は% (n/例数) の形式で示す。例数はデータが得られた患者のみを集計した。

## ② 大動脈弁逆流

VI 集団における手技後 1 年までの大動脈弁逆流の推移を図 3 に示す。中等度以上の大動脈弁逆流を認めた患者の割合は、ベースライン時で 73.6% (429/583 例) であったのに対し、手技後 30 日では 3.4% (13/383 例)、手技後 1 年では 2.8% (4/145 例) と減少した。

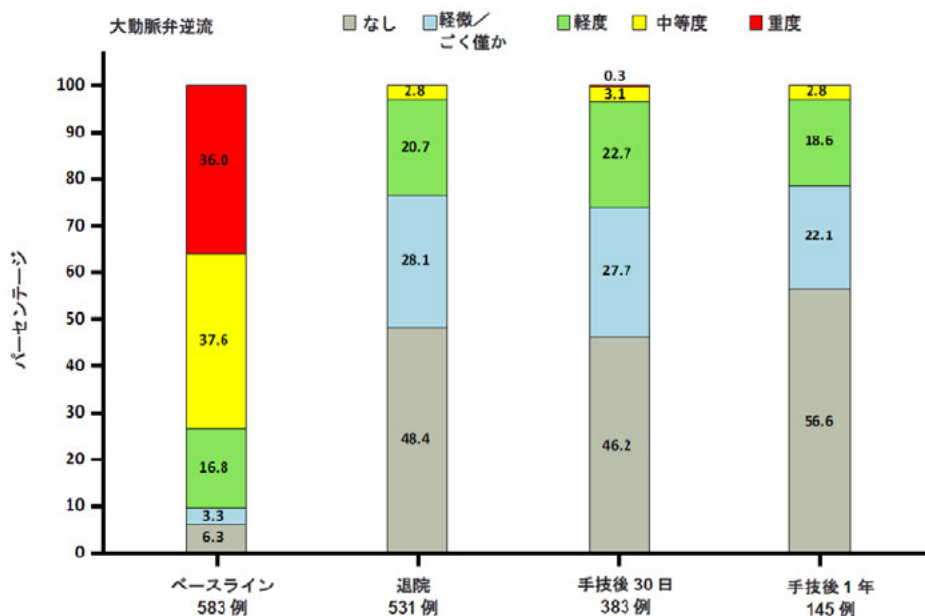


図 3 手技後 1 年までの大動脈弁逆流の推移 (VI 集団)

## ③ 弁周囲逆流

VI 集団における手技後 1 年までの弁周囲逆流の推移を図 4 に示す。中等度以上の弁周囲逆流を認めた患者の割合は退院時 2.9% (14/485 例)、手技後 30 日で 3.5% (12/344 例)、手技後 1 年で 1.5% (2/131 例) であり、大きな変化はなかった。

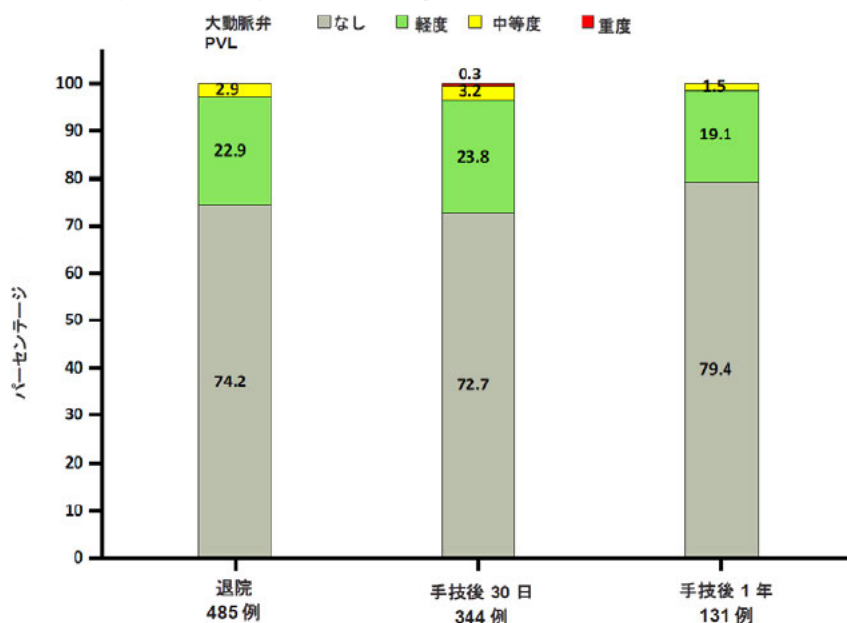


図 4 手技後 1 年までの弁周囲逆流の推移 (VI 集団)

#### ④ NYHA 心機能分類

VI 集団における手技後 1 年までの NYHA 心機能分類の推移を図 5 に示す。ベースライン時では NYHA 心機能分類がクラス III 又は IV であった症例が 81.7% (472/578 例) を占めたのに対し、本品留置後は大部分 (85%以上) の症例がクラス I 又は II に改善し、手技後 30 日及び 1 年でクラス III 又は IV であった症例はそれぞれ 14.2% (56/393 例)、12.8% (23/180 例) であった。

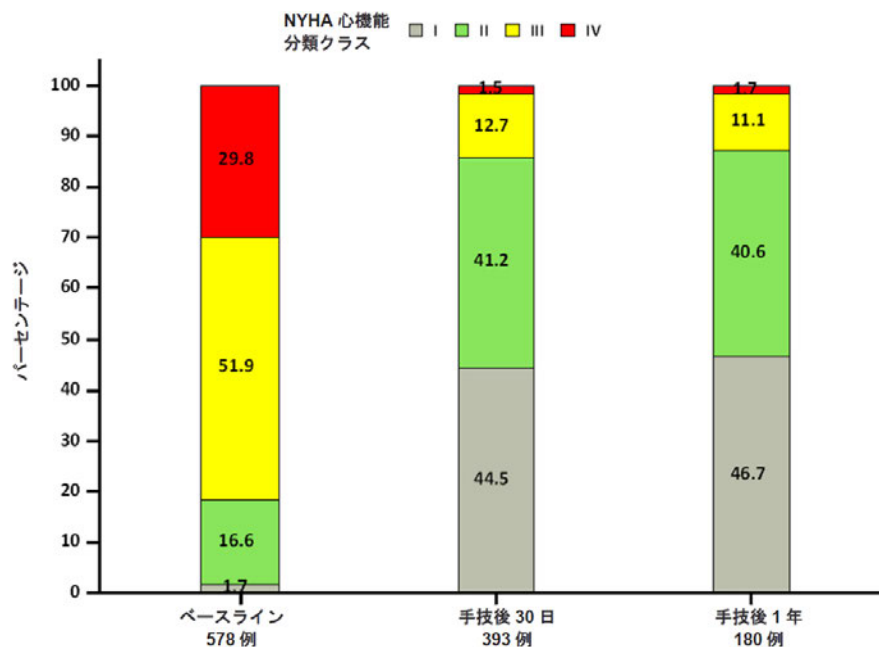


図 5 NYHA 心機能分類の推移 (VI 集団)

#### ⑤ KCCQ による QOL 評価

VI 集団における KCCQ スコアは、ベースライン時で  $39.1 \pm 1.2$  (N=467) であったのに対し、手技後 30 日で  $70.1 \pm 1.3$  (N=368) に改善し、手技後 1 年においても  $73.7 \pm 1.8$  (N=167) と改善が維持された。

#### (2) 本邦で想定される対象患者の成績

TVTRegistry において本品を用いて TAV in TAV が施行された患者は、約 8 割が外科的手術適応外/困難、又は高リスクの患者であったが、中等度リスク及び低リスクの患者も一部含まれていた。一方、本邦における弁膜症治療のガイドライン<sup>10</sup>では、外科的手術リスクが高く、有症状で重度人工弁狭窄又は重度人工弁逆流を来している場合に経カテーテル的 Valve in Valve 術を考慮するよう推奨されている。また、人工弁狭窄は同ガイドラインにて平均圧較差 35 mmHg 以上の場合に有意狭窄と定義されている。そこで、本邦で想定される本品による TAV in TAV の対象患者を、「手術リスクが外科的手術適応外/困難及び高リスクに該当し、かつベースライン時の平均圧較差が 35 mmHg 以上、及び/又は重度の大動脈弁逆流を有する患者」とし、当該患者層で本品による TAV in TAV の有効性及び安全性が評価された。

さらに、本一変申請において対象となるホスト弁は本品又は「サピエン XT」とされ、TVT Registry からホスト弁が自社製か否かの確認はできるため、本邦で想定される対象患者のうちホスト弁がサピエンシリーズの患者を抽出し、有効性及び安全性が評価された。TVT Registry に登録された TAV in TAV 症例から抽出した本邦で想定される対象患者 276 例、そのうちホスト弁がサピエンシリーズであった患者 116 例、TAV in TAV 症例全体（587 例）の成績を表 19 に示す。

表 19 本邦で想定される対象患者の成績

項目	本邦で想定される対象患者		TVT Registry TAV in TAV 全体集団 (N=587)
	全体 (N=276)	サピエンシリーズ (N=116)	
患者背景及びベースライン特性			
年齢 (歳)	78.6±10.47 (276)	78.7±10.21 (116)	78.5±9.7 (587)
女性比率	53.3% (147/276)	68.1% (79/116)	44.8% (263/587)
STS スコア (%)	11.2±9.06 (251)	12.4±11.51 (106)	8.8±7.6 (529)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV	86.4% (236/273)	81.7% (94/115)	81.8% (475/581)
平均圧較差 (mmHg)	43.0±1.34 (175)	45.7±1.74 (83)	33.4±19.7 (345)
中等度以上の大動脈弁逆流	75.9% (208/274)	75.0% (87/116)	73.5% (431/586)
左室駆出率 (%)	50.1±0.90 (272)	51.3±1.32 (116)	51.0±14.4 (582)
手技情報			
手技時間 (分)	109.5±4.19 (276)	101.6±4.76 (116)	104.6±2.8 (587)
弁留置成功 <sup>1</sup>	98.9% (273/276)	98.3% (114/116)	99.0% (581/587)
SAVR への移行	0.4% (1/276)	0.0% (0/116)	0.5% (3/587)
手技後 30 日の主な成績			
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率 <sup>2</sup>			
死亡	6.5% (17, 17)	8.9% (10, 10)	5.0% (28,28)
大動脈弁再インターベンション	0.4% (1, 1)	0.9% (1, 1)	0.7% (4, 4)
新規ペースメーカー留置を要する伝導障害	9.1% (24, 24)	7.3% (8, 8)	6.9% (39, 39)
心筋梗塞	1.2% (4, 3)	1.9% (3, 2)	0.7% (5, 4)
脳卒中	4.9% (13, 13)	4.4% (5, 5)	2.5% (14, 14)
一過性脳虚血発作	1.1% (3, 3)	1.8% (2, 2)	0.9% (5, 5)
弁に関連する再入院	0.4% (1, 1)	1.0% (1, 1)	0.9% (5, 5)
重度出血	2.0% (5, 5)	1.0% (1, 1)	0.9% (5, 5)
重度血管合併症	1.5% (4, 4)	2.6% (3, 3)	0.7% (4, 4)
弁血栓症	0.4% (1, 1)	0.0% (0, 0)	0.2% (1, 1)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV	16.1% (30/186)	15.0% (12/80)	14.2% (56/393)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善	83.8% (155/185)	83.5% (66/79)	80.1% (313/391)
平均圧較差 (mmHg)	15.0±0.63 (183)	16.5±0.80 (82)	14.5±0.42 (373)
中等度以上の大動脈弁逆流	2.7% (5/187)	1.2% (1/82)	3.4% (13/383)
手技後 1 年の主な成績			
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率 <sup>2</sup>			
死亡	18.8% (37, 37)	23.0% (20, 20)	17.0% (69,69)
大動脈弁再インターベンション	2.6% (4, 4)	0.9% (1, 1)	1.7% (7, 7)
新規ペースメーカー留置を要する伝導障害	11.3% (27, 27)	9.1% (9, 9)	9.2% (46, 46)
心筋梗塞	1.9% (5, 4)	1.9% (3, 2)	2.3% (9, 8)
脳卒中	5.3% (14, 14)	4.4% (5, 5)	2.7% (15, 15)
一過性脳虚血発作	1.9% (4, 4)	1.8% (2, 2)	1.5% (7, 7)
弁に関連する再入院	6.2% (10, 9)	1.0% (2, 1)	5.2% (21, 18)
重度出血	3.4% (8, 7)	2.5% (2, 2)	2.6% (12, 10)

項目	本邦で想定される対象患者		TVT Registry TAV in TAV 全体集団 (N=587)
	全体 (N=276)	サピエンシリーズ (N=116)	
重度血管合併症	1.5% (4, 4)	2.6% (3, 3)	1.0% (5, 5)
弁血栓症	1.1% (2, 2)	0.0% (0, 0)	0.5% (2, 2)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV	12.8% (10/78)	13.3% (4/30)	12.8% (23/180)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善	87.0% (67/77)	86.2% (25/29)	77.5% (138/178)
平均圧較差 (mmHg)	14.7±0.99 (67)	18.1±1.48 (30)	13.8±0.61 (142)
中等度以上の大動脈弁逆流	0.0% (0/69)	0.0% (0/30)	2.8% (4/145)

<sup>1</sup>弁留置成功は、複数の生体弁を必要とすることなく意図した部位に生体弁が留置されたことと定義された。

<sup>2</sup>手技後 30 日及び 1 年までの Kaplan-Meier 推定値。括弧内は (件数、例数) で、各患者の最初の事象までの時間を使用した。

手技後 30 日及び 1 年の主要心エコーパラメータについて、本邦で想定される対象患者全体の成績を表 20 に、このうちホスト弁がサピエンシリーズであった患者の成績を表 21 に示す。

**表 20 本品の弁サイズ別の心エコーパラメータ (本邦で想定される対象患者全体)**

評価項目	要約統計量 <sup>*</sup>				
	20 mm	23 mm	26 mm	29 mm	
本邦で想定される対象患者 全体 (N=276)	ベースライン時				
	平均圧較差(mmHg)	47.8±7.62 (8)	47.0±1.65 (92)	42.3±2.36 (47)	29.4±3.67 (28)
	中等度以上の大動脈弁逆流	80.0% (8/10)	65.2% (75/115)	79.0% (64/81)	89.9% (62/69)
	左室駆出率(%)	56.3±5.39 (10)	55.4±1.12 (115)	46.3±1.74 (79)	44.7±1.80 (68)
	手技後 30 日				
	平均圧較差(mmHg)	22.2±4.63 (6)	17.8±0.99 (85)	13.9±1.16 (44)	10.3±0.69 (48)
	中等度以上の大動脈弁逆流	0.0% (0/6)	3.5% (3/86)	2.2% (1/46)	2.0% (1/49)
	手技後 1 年				
	平均圧較差(mmHg)	ND	18.5±1.56 (32)	13.1±1.38 (19)	8.9±0.98 (16)
	中等度以上の大動脈弁逆流	ND	0.0% (0/32)	0.0% (0/19)	0.0% (0/18)

ND : No Data

<sup>\*</sup>連続変数は平均±SD (例数)、カテゴリ変数は% (n/例数) の形式で示す。例数はデータが得られた患者のみを集計した。

**表 21 本品の弁サイズ別の心エコーパラメータ (サピエンシリーズ)**

評価項目	要約統計量 <sup>*</sup>				
	20 mm	23 mm	26 mm	29 mm	
サピエンシリーズ (N=116)	ベースライン時				
	平均圧較差(mmHg)	36.2±6.61 (5)	46.5±2.07 (51)	45.4±3.95 (20)	48.4 ± 7.33 (7)
	中等度以上の大動脈弁逆流	80.0% (4/5)	68.8% (44/64)	84.8% (28/33)	78.6% (11/14)
	左室駆出率(%)	46.4±7.34 (5)	55.0±1.60 (64)	47.6±2.60 (33)	44.4±3.74 (14)
	手技後 30 日				
	平均圧較差(mmHg)	21.3±3.90 (4)	18.1±1.10 (46)	14.6±1.55 (18)	12.4±1.41 (14)
	中等度以上の大動脈弁逆流	0.0% (0/4)	2.2% (1/46)	0.0% (0/18)	0.0% (0/14)
	手技後 1 年				
	平均圧較差(mmHg)	ND	20.8±1.81 (19)	15.3±2.58 (6)	10.8±2.52 (5)
	中等度以上の大動脈弁逆流	ND	0.0% (0/19)	0.0% (0/6)	0.0% (0/5)

ND : No Data

<sup>\*</sup>連続変数は平均±SD (例数)、カテゴリ変数は% (n/例数) の形式で示す。例数はデータが得られた患者のみを集計した。

<総合機構における審査の概要>

(1) TVT Registry から本邦における本品の有効性及び安全性を評価する妥当性

1) レジストリデータを用いて評価することの妥当性について

本品の TAV in TAV の有効性及び安全性を評価するにあたり、レジストリデータを用いて評価することの妥当性について、申請者は以下のように説明した。

TVTRegistry は、TAVR の安全性及び有効性に関する実臨床データを広く収集し、デバイスの適正使用や患者治療の最適化に加え、TAVR の適応拡大も見据えて 2011 年 12 月より米国にて実施されているレジストリであり、FDA 等とも連携して実施されている。本レジストリデータの品質管理については、データの完全性及び整合性に関する品質点検がコンピュータシステム上で実施され、品質基準に適合したデータのみレジストリデータとして受け入れられる。さらに、第三者による監査も毎年実施されており、データの正確性及び完全性の観点から重大な問題点は確認されていない。米国では、TVTRegistry における本品を用いた TAV in TAV の成績をもとに、2020 年 9 月に FDA の許認可を取得している。本邦の承認申請にあたっては、本レジストリの保持者である STS 及び ACC とレジストリデータの活用等のための資料提供について契約を締結し、データの信頼性についても確認している。このような背景から、活用するレジストリデータは適切であると考えられる。

次に、TVT Registry は仮説検証試験ではないため、試験の成功基準を予め設定して本品の TAV in TAV の有効性及び安全性が評価されていないことについては留意が必要と考える。しかしながら、既存治療である TAV in SAV の成績と記述統計により比較を行うことで、TAV in SAV と同等の有効性及び安全性が TAV in TAV で認められるか否かを一定の確度をもって評価することは可能と考える。

TVT Registry に登録された本品による TAV in SAV 症例（データ抽出日：20■■年■■月■■日）と TAV in TAV 症例（データ抽出日：20■■年■■月■■日）の手技後 30 日及び 1 年の成績を表 22 に示す。

表 22 TAV in SAV 症例と TAV in TAV 症例の成績の比較

	TVT Registry	
	TAV in SAV (N=6,382)	TAV in TAV (N=587)
使用機器	本品	本品
患者背景及び手技情報		
年齢（歳）	73.8±11.26	78.5±9.7
男性比率	66.8%	55.2%
STS スコア（%）	6.8±6.08	8.8±7.6
NYHA 心機能分類クラス III/IV	77.4%	81.8%
外科的手術リスク		
外科的手術適応外／困難	12.8%	16.6%
高リスク	52.1%	62.2%
中等度リスク	28.6%	18.1%
低リスク	6.4%	3.1%
平均圧較差（mmHg）	38.9±16.97	33.4±19.7

	TVT Registry	
	TAV in SAV (N=6,382)	TAV in TAV (N=587)
アクセス方法		
経大腿アプローチ	94.1%	94.4%
留置された生体弁のモデル		
モデル 9600TFX	87.2%	90.1%
モデル 9750TFX	12.8%	9.9%
留置された生体弁のサイズ		
20 mm	12.9%	3.7%
23 mm	49.6%	35.4%
26 mm	29.0%	33.9%
29 mm	8.5%	26.9%
手技時間 (分)	95.2±0.67	104.6±2.8
手技後 30 日の成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率		
死亡	2.8%	5.0%
脳卒中	1.3%	2.5%
大動脈弁再インターベンション	0.4%	0.7%
新規ペースメーカー留置を要する伝導障害	2.2%	6.9%
心筋梗塞	0.5%	0.7%
一過性脳虚血発作	0.2%	0.9%
弁に関連する再入院	0.5%	0.9%
重度出血	0.4%	0.9%
重度血管合併症	1.0%	0.7%
弁血栓症	0.2%	0.2%
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善	85.4%	80.1%
平均圧較差 (mmHg)	19.9±0.13	14.5±0.42
中等度以上の大動脈弁逆流	0.9%	3.4%
手技後 1 年の成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率		
死亡	10.0%	17.0%
脳卒中	2.4%	2.7%
大動脈弁再インターベンション	1.8%	1.7%
新規ペースメーカー留置を要する伝導障害	3.6%	9.2%
心筋梗塞	1.3%	2.3%
一過性脳虚血発作	0.3%	1.5%
弁に関連する再入院	2.3%	5.2%
重度出血	2.2%	2.6%
重度血管合併症	1.3%	1.0%
弁血栓症	0.9%	0.5%
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善	85.4%	77.5%
平均圧較差 (mmHg)	19.8±0.20	13.8±0.61
中等度以上の大動脈弁逆流	1.3%	2.8%

手技後 30 日及び 1 年の平均圧較差は TAV in SAV でそれぞれ 19.9±0.13 mmHg、19.8±0.20 mmHg、TAV in TAV でそれぞれ 14.5±0.42 mmHg、13.8±0.61 mmHg と、TAV in SAV に比べて TAV in TAV で低く、良好な血行動態が確認された。手技後 30 日及び 1 年の全因死亡率は TAV in SAV の 2.8%、10.0%に対し、TAV in TAV で 5.0%、17.0%と、TAV in SAV より TAV in TAV で高い死亡率が認めら



れた。これは、TAV in SAV に比べて TAV in TAV では高齢で外科的手術リスクが高い患者が多いことが要因と考えられた。また、外科的手術の施行が困難な患者（平均 STS スコア：9.9%）を対象に「サピエン XT」による TAV in SAV を評価した PARTNER II 試験コホート B NR3 における手技後 1 年の死亡率は 19.7%であったことを踏まえると、TAV in SAV に比べて TAV in TAV で死亡率が顕著に高くなるとは考えられなかった。

さらに、外科的手術を施行できない患者を対象とした PARTNER-US 試験の内科的治療群において手技後 1 年の死亡率は 50.2%であったことから、TAV の機能不全を有する患者に姑息的治療を実施した場合の死亡率は当該成績と同程度又はそれを上回ると予測される。これを踏まえると、本品を用いた TAV in TAV 後の死亡率は臨床的に許容可能であると考ええる。また、Jawitz らの文献<sup>8</sup>において TAV の機能不全に対する外科的再弁置換術後 30 日の死亡率は 17.1%と報告されており、本品による TAV in TAV の治療成績が外科的再弁置換術の治療成績に著しく劣るとは考えにくい。

以上より、TVT Registry は仮説検証試験ではないものの、本邦既承認の TAV in SAV の成績と本臨床成績を比較することにより、本品を用いた TAV in TAV の有効性及び安全性は十分に評価できると考える。また、本一変申請のデータは米国における適応拡大時よりも更新し、約 5 年間の 587 例のデータを用いており、症例数や解析期間の観点からも十分であると考ええる。

総合機構は以下のように考える。

近年、医薬品、医療機器等の開発において、実際の医療環境下で取得されたリアルワールドデータの利活用を試みる国内外の取組みが活発化しており、本邦においても「承認申請等におけるレジストリ活用に関する基本的考え方」について（令和 3 年 3 月 23 日付薬生薬審発 0323 第 1 号、薬生機審発 0323 第 1 号）、「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について（令和 3 年 3 月 23 日付薬生薬審発 0323 第 2 号、薬生機審発 0323 第 2 号）が発出されている。希少疾病や緊急性の高い疾病等のため、適応拡大に係る開発等に際して十分な被験者が確保できず、臨床試験の実施が困難な場合に、臨床試験の代わりにレジストリデータを用いて有効性及び安全性を評価する場合が考えられるが、TAV in TAV の対象となる患者は限定的であり、対象となる患者の年齢等を踏まえると前向きな臨床試験の実施は相当の困難を伴うと考えられる。また、TVT Registry は、米国における TAVR の適応拡大も見据えて構築された大規模なリアルワールドデータベースであり、米国における TAV in TAV の適応拡大にも用いられている。そのため、当該レジストリデータを活用して本邦における承認申請を行う申請者の方針は理解できる。

また、TVT Registry は GCP に準拠した臨床試験ではないものの、TVT Registry の承認申請への活用に関して、後述する「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」のとおり、TVT Registry のデータの信頼性は担保できると判断する。

さらに、本品を用いた TAVR は本邦においても既に標準治療として定着し、本品を用いた TAV in SAV の有効性及び安全性は評価済みで承認を得ており、TAV in SAV と TAV in TAV は、ホスト弁の形態や留置手技は異なるものの、大動脈弁位において Valve in Valve が行われるという点では

類似している。これら手技の類似性も考慮すると、TAV in SAV の成績と比較を行うことで一定の確度をもって評価できるとする申請者の方針は受入れ可能であり、TVT Registry における評価項目も問題ないと判断した。

## 2) 米国レジストリデータの本邦への外挿性について

米国のレジストリデータを本邦へ外挿することの妥当性について、申請者は以下のように説明した。

- 本品を用いた TAV in TAV の対象患者について

米国において、人工弁機能不全に対する再治療は外科的再弁置換が第一選択となり、外科的手術が困難又は高リスクな場合に経カテーテル的治療を考慮するよう ACC/AHA ガイドライン<sup>11</sup>において推奨されている。本邦においても弁膜症治療のガイドライン<sup>10</sup>にて外科的手術リスクが高く、有症状で重度の人工弁機能不全を来している場合に経カテーテル的 Valve in Valve 術を考慮するよう推奨されており、人工弁機能不全に対する再治療の考え方に日米で相違はないと考える。

人工弁機能不全に対する外科的再弁置換が困難になる理由としては、外科的手術に適さない解剖学的胸部特性や、高齢、心肺機能の低下及び透析施行等による全身状態の悪化等が考えられ、中でも年齢は治療選択の上で重要な因子である。本邦ではガイドラインにおいて、大動脈弁狭窄症患者の治療選択の際の目安として、80歳以上で TAVR、75歳未満で SAVR が優先的に考慮されるべきとの指針が示されている。一方、米国ではガイドラインにおいて、80歳以上で TAVR を優先的に考慮すべきとする点は本邦と同じであるが、65歳以上の患者で TAVR 及び SAVR の両者が Class I 適応とされており、最初の TAV の留置時期は本邦より米国のほうが若年となる可能性が考えられる。しかしながら、米国においても本品による TAV in TAV の適応は外科的手術ができない又は高リスクな患者に限られること、及び生体弁の耐久性に民族間で差があるとは考えにくいことから、本品による TAV in TAV の対象患者の年齢が日米で著しく異なるとは考え難い。

したがって、本品を用いた TAV in TAV の対象患者に日米で顕著な差は認められないと考える。

- 本品を用いた TAV in TAV の対象となるホスト弁について

本邦において本品を用いた TAV in TAV の対象となるホスト弁は、自社のサピエンシリーズに限定するものとし、他社製品については自社製品と同等の設計検証を実施することが困難であったことから対象から除外するものとした。米国で承認されているサピエンシリーズには、本邦既承認の「サピエン XT」及び本品に加え、第一世代の「Edwards SAPIEN」が含まれる。「Edwards SAPIEN」は、「サピエン XT」及び本品と主にステントフレームの材質が異なるが、内側に TAV を留置した際にホスト弁が過拡張しないことが確認されている。そのため、日米で対象となるサピエンシリーズのホスト弁に違いがあるものの、「Edwards SAPIEN」と本邦既承認品のデバイスの同等性にに基づき、当該差分が本品を用いた TAV in TAV の成績に影響するとは考えにくい。したがって、本品を用いた TAV in TAV の対象となるホスト弁について、

日米で試験成績に影響を及ぼすような差はないと判断した。また、米国においては本邦未承認のタイプのデリバリーシステム、ローダ、イントロデューサーシースセットが一部使用されているが、いずれも生体弁拡張時の操作性や留置後の弁の性能には影響しない形状構造等の差異であり、臨床成績を外挿することは問題ないとする。

- 本品を用いた TAV in TAV における医療環境差について

日米のガイドラインで推奨される人工弁機能不全の診断方法に違いはない。加えて、本品を用いた TAVR の医療環境について、日米で治療成績に影響を及ぼすような差はないことが過去の国内外の臨床試験成績等から確認されており、本品による TAV in TAV 手技にあたり、日米で新たな医療環境差を認めるとは考えられない。さらに、本品を用いた TAV in TAV と TAV in SAV における手技の類似性を考慮すると、TAV in SAV と同様に TAV in TAV についても本邦にて安全に実施することが可能であるとする。

総合機構は以下のように考える。

大動脈弁疾患に関する治療方法や判断基準は日米で同等であり、これまでの TAVR の臨床試験成績に日米で大きな違いは確認されていない。また、留置済み TAV が対象となっても、留置方法や手技の技術的要素は、自己大動脈弁に対する TAVR や TAV in SAV と基本的に同じであり、TAVR 手技の習熟度や治療成績、本品の留置対象となるホスト弁の種類も日米で類似していることから、TAV in TAV の手技について、日米で新たな医療環境差を認めるとは考えられないとする申請者の説明は受け入れ可能とする。また、本品の留置対象となるホスト弁について、ホスト弁の種類により TAV in TAV の有効性及び安全性は異なる可能性があることから、非臨床試験及び臨床成績により本品との適合性が確認でき、留置手技等に関する情報を使用者に提供できる自社製のホスト弁を本品の TAV in TAV の対象とする申請者の対応は適切とする。

ただし、TAV in TAV の対象となる患者の年齢に関して、本邦において外科的手術が施行できず、自己大動脈弁に「サピエン XT」が留置された患者の使用成績調査では、患者の平均年齢は  $86.5 \pm 3.67$  歳 (20 mm)、 $84.4 \pm 7.99$  歳 (23/26 mm)、 $82.1 \pm 6.63$  歳 (29 mm) であったことが申請者から説明されており、TAV の機能不全が生じるまでの期間を考慮すると、TVT Registry における TAV in TAV 患者の平均年齢  $78.5 \pm 9.7$  歳よりも、本邦においてはより高齢の患者が対象となることが想定されるため、評価にあたっては留意が必要とする (へ項<総合機構における審査の概要>(2)2) ③超高齢者への使用を考慮した評価について 参照)。

## (2) 本品の有効性及び安全性

### 1) 全体の成績

有効性について、本品による TAV in TAV の弁留置成功率は 99.0%であり (表 14)、大動脈弁平均圧較差はベースライン時の  $33.5 \pm 1.06$  mmHg に対し、手技後 30 日では  $14.5 \pm 0.42$  mmHg と改善し (表 17)、NYHA 心機能分類も改善している (図 5)。さらに手技後 1 年まで良好な血行動態、NYHA 心機能分類の改善が維持されている。一方、安全性について、手技後 1 年の死亡率は TAV in SAV では 10.0%であったのに対し、TAV in TAV では 17.0%と高い死亡率が認められている (表

22)。

総合機構は、TAV in SAV より TAV in TAV で高い死亡率が認められたことについて、以下のよう  
に考える。

TAVR 導入初期は外科的手術が施行できない患者を対象に使用されてきたため、再治療を必要  
とする患者の多くは、外科的に人工弁が留置され再治療が必要となった TAV in SAV の対象患者よ  
りも、より外科的手術リスクが高く、外科的処置による再治療が困難と考えられる。TVT Registry  
においても、患者の平均年齢、STS スコア、及び外科的手術リスクは、TAV in SAV よりも TAV in  
TAV で高く、より状態が深刻な患者が TAV in TAV の対象になっており、これが TAV in TAV で死  
亡率が高い要因のひとつになっていると考えられる。これらの患者背景や弁関連の有害事象発生  
率も考慮すると、適応対象へ TAV in TAV の治療介入を行ったことが高い死亡率へつながったとは  
考え難い。

現在、ホスト弁の機能不全による再治療を必要とする患者には、保存的治療又は外科的処置が  
治療選択肢であるが、今回の適応拡大の対象が外科的手術を施行できない TAV in TAV 患者である  
ことを踏まえると、他に有用な治療方法がない当該患者における本品を用いた TAV in TAV の有効  
性はあり、安全性も臨床的に許容可能と考えられ、リスクベネフィットバランスは保たれている  
と考える。

## 2) 本邦で想定される対象患者及びサピエンシリーズをホスト弁とした患者における有効性及び 安全性について

総合機構は、表 19 に示されるように、本邦で想定される対象患者\*において、手技後 1 年にお  
ける脳卒中の発現リスクが 5.3% (ホスト弁がサピエンシリーズの場合は 4.4%) と、TVT Registry  
全体集団の 2.7%と比べて高い傾向がみられたことから、考えられる要因について申請者に説明を  
求めた。また、ホスト弁がサピエンシリーズの場合において、症例数が限定的ではあるものの、  
手技後 1 年における死亡率が 23.0%と高かったことについても説明を求めた。さらに、上述のと  
おり、本邦において TAV in TAV の対象となる患者の平均年齢は、TVT Registry における本品によ  
る TAV in TAV 全体集団の平均年齢より高齢になると予想されるため、これを踏まえた本品による  
TAV in TAV の本邦の対象患者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。

### ① 脳卒中の発現リスクについて

申請者は以下のとおり説明した。

脳卒中について、本邦で想定される患者は外科的手術が困難な患者であることから、その STS  
スコアが  $11.2 \pm 9.06\%$ と TVT Registry 全体 ( $8.8 \pm 7.6\%$ ) と比較して高く、末梢動脈疾患や透析等  
の脳卒中のリスク因子を有する患者の割合が本レジストリ全体より多くなることに起因すると考  
えられた (末梢動脈疾患は本邦で想定される対象患者：33.0%、本レジストリ全体：29.6%、透析  
は本邦で想定される対象患者：9.4%、本レジストリ全体：7.7%)。また、自己大動脈弁の重度大動

---

\* 手術リスクが外科的手術適応外/困難及び高リスクに該当し、かつベースライン時の平均圧較差が 35 mmHg 以上、及び/又は重度の大動脈弁逆流を有する患者。

脈弁狭窄を有する外科的手術を施行できない患者を対象とした過去の臨床試験（PARTNER-US 試験コホート B）において、内科的治療群の手技後 1 年の重度脳卒中回避率は 95.1%であり、外科的手術を施行できず、姑息的治療を実施せざるを得ない患者において手技後 1 年の脳卒中発現率は少なくとも 4.9%になると考えられる。これらの成績及び本邦で想定される対象患者は本レジストリ全体と比較して STS スコアが高いことを踏まえると、本邦における対象患者を想定した母集団において認められた手技後 1 年の脳卒中発現率 5.3%（ホスト弁がサピエンシリーズの場合は 4.4%）は臨床的に許容可能な数値であると考えられる。

総合機構は、脳卒中の発現リスクに関する申請者の説明は妥当なものとして了承した。

### ②サピエンシリーズをホスト弁とした場合の死亡率について

申請者は以下のとおり説明した。

本邦で想定される対象患者における死因の内訳を表 23 に示す。手技後 1 年までに死亡した 37 例のうち、死因が心臓疾患（弁膜疾患以外）であった症例は 7 例であった。本邦で想定される対象患者のうち、ホスト弁がサピエンシリーズの患者において、手技後 1 年までに死亡した 20 例の死因は心臓疾患（弁膜疾患以外）が 6 例であり、本邦で想定される対象患者全体の成績と比較して心臓疾患による死亡が多いためではなく、本邦において想定されるサピエンシリーズの TAV に対する本品を用いた TAV in TAV において死亡率が高くなることは考えられなかった。

表 23 手技後 1 年までに死亡した症例の死因別の内訳  
(本邦で想定される対象患者全体とサピエンシリーズをホスト弁とした場合)

死因	本邦で想定される対象患者	
	サピエンシリーズ (N=20)	全体 (N=37)
心臓疾患（弁膜疾患以外）	6	7
神経系疾患	2	4
腎疾患	1	2
感染症	0	2
呼吸器系疾患	2	4
血管系疾患	1	1
弁膜疾患	0	0
その他	1	2
死因不明	7	15

総合機構は、申請者の説明に加え、手技後 1 年における大動脈弁再インターベンション、心筋梗塞、弁に関連する再入院、弁血栓症の発生率に差がない、もしくはサピエンシリーズをホスト弁とした患者で低いことから、サピエンシリーズをホスト弁とした患者においてホスト弁に起因して死亡率が高くなることは考え難く、当該成績は許容可能と判断した。

### ③ 超高齢者への使用を考慮した評価について

申請者は以下のとおり説明した。

本邦における TAV in TAV 対象患者で想定される平均年齢（90 歳前後）、及び解析を実施する上での症例数の確保を踏まえ、85 歳をカットオフ値として層別解析を行い、本邦における本品による TAV in TAV の有効性及び安全性について評価した。本邦で想定される患者群のうち 85 歳以上の患者を層別解析した結果を示すと共に、これらの患者のうちホスト弁がサピエンシリーズであった患者の解析結果についても併せて表 24 に示す。

表 24 本邦で想定される対象患者で 85 歳以上の患者の TAV in TAV の成績

項目	本邦で想定される患者群：85 歳以上		本邦で想定される患者群（全体） （N=276）
	全体 （N=98）	サピエンシリーズ （N=43）	
患者背景及びベースライン特性			
年齢（歳）	88.8±2.83 (98)	88.9±3.06 (43)	78.6±10.47 (276)
女性比率	59.2% (58/98)	76.7% (33/43)	53.3% (147/276)
STS スコア（%）	11.8±7.63 (92)	12.2±9.52 (41)	11.2±9.06 (251)
NYHA 心機能分類クラスIII/IV	89.6% (86/96)	83.3% (35/42)	86.4% (236/273)
平均圧較差（mmHg）	40.8±15.40 (62)	47.6±12.78 (32)	43.0±1.34 (175)
中等度以上の大動脈弁逆流	78.6% (77/98)	76.7% (33/43)	75.9% (208/274)
左室駆出率（%）	53.6±13.20 (97)	55.5±12.36 (43)	50.1±0.90 (272)
手技情報			
手技時間（分）	102.6±6.69 (98)	95.8±7.31 (43)	109.5±4.19 (276)
弁留置成功 <sup>1</sup>	100.0% (98/98)	100.0% (43/43)	98.9% (273/276)
SAVR への移行	0.0% (0/98)	0.0% (0/43)	0.4% (1/276)
手技後 30 日の主な成績			
主要有害事象のKaplan-Meier 推定発現率 <sup>2</sup>			
死亡	7.5% (7, 7)	4.7% (2, 2)	6.5% (17, 17)
大動脈弁再インターベンション	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.4% (1, 1)
新規ペースメーカ留置を要する伝導障害	6.4% (6, 6)	4.9% (2, 2)	9.1% (24, 24)
心筋梗塞	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	1.2% (4, 3)
脳卒中	5.4% (5, 5)	5.0% (2, 2)	4.9% (13, 13)
一過性脳虚血発作	1.0% (1, 1)	2.3% (1, 1)	1.1% (3, 3)
弁に関連する再入院	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.4% (1, 1)
重度出血	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	2.0% (5, 5)
重度血管合併症	3.1% (3, 3)	4.7% (2, 2)	1.5% (4, 4)
弁血栓症	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	0.4% (1, 1)
NYHA 心機能分類 クラスIII/IV	10.1% (7/69)	6.3% (2/32)	16.1% (30/186)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善	89.7% (61/68)	87.1% (27/31)	83.8% (155/185)
平均圧較差（mmHg）	13.1±0.81 (62)	14.1±0.86	15.0±0.63 (183)
中等度以上の大動脈弁逆流	1.6% (1/62)	0.0% (0/27)	2.7% (5/187)
手技後 1 年の主な成績			
主要有害事象のKaplan-Meier 推定発現率 <sup>2</sup>			
死亡	20.9% (14, 14)	26.8% (7, 7)	18.8% (37, 37)
大動脈弁再インターベンション	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	2.6% (4, 4)
新規ペースメーカ留置を要する伝導障害	6.4% (6, 6)	4.9% (2, 2)	11.3% (27, 27)
心筋梗塞	2.3% (1, 1)	0.0% (0, 0)	1.9% (5, 4)
脳卒中	6.9% (6, 6)	5.0% (2, 2)	5.3% (14, 14)
一過性脳虚血発作	1.0% (1, 1)	2.3% (1, 1)	1.9% (4, 4)
弁に関連する再入院	4.6% (2, 2)	0.0% (0, 0)	6.2% (10, 9)
重度出血	0.0% (0, 0)	0.0% (0, 0)	3.4% (8, 7)
重度血管合併症	3.1% (3, 3)	4.7% (2, 2)	1.5% (4, 4)
弁血栓症	2.2% (1, 1)	0.0% (0, 0)	1.1% (2, 2)

項目	本邦で想定される患者群：85歳以上		本邦で想定される患者群（全体） （N=276）
	全体 （N=98）	サピエンシリーズ （N=43）	
NYHA 心機能分類 クラスIII/IV	3.3% (1/30)	11.1% (1/9)	12.8% (10/78)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善	89.7% (26/29)	75.0% (6/8)	87.0% (67/77)
平均圧較差（mmHg）	11.7±1.34 (21)	16.7±2.85 (7)	14.7±0.99 (67)
中等度以上の大動脈弁逆流	0.0% (0/21)	0.0% (0/5)	0.0% (0/69)

<sup>1</sup> 弁留置成功は、複数の生体弁を必要とすることなく意図した部位に生体弁が留置されたことと定義された。

<sup>2</sup> 手技後 30 日及び 1 年の Kaplan-Meier 推定値、括弧内は（件数、例数）で、各患者の最初の事象までの時間を使用した。

85 歳以上の患者では、手技後 1 年までに 14 例が死亡し、Kaplan-Meier 推定死亡率は手技後 30 日で 7.5%、手技後 1 年で 20.9%と、本邦で想定される患者群全体の死亡率（手技後 30 日：6.5%、手技後 1 年：18.8%）と比較してやや高率であった。しかしながら、手技後 1 年までに大動脈弁再インターベンションに至った症例はなく、弁に関連する再入院は手技後 1 年で 4.6%と、本邦で想定される患者群全体（6.2%）より低率であった。また、89.7%（26/29 例）の患者で手技後 1 年における NYHA 心機能分類の改善が認められた。平均圧較差はベースライン時の 40.8±15.40 mmHg に比べ、手技後 30 日で 13.1±0.81 mmHg、手技後 1 年で 11.7±1.34 mmHg と大幅に改善し、手技後 1 年において中等度以上の大動脈弁逆流を認めた患者もみられなかった。

さらに、85 歳以上の患者のうちホスト弁がサピエンシリーズであった患者においても新たにリスク評価すべき安全性及び有効性上の懸念は認められず、死亡率は手技後 1 年で 26.8%と、本邦で想定される患者群全体でホスト弁がサピエンシリーズであった患者の死亡率（23.0%）（表 19）と比較して顕著な差は見られなかった。

総合機構は、本品を用いた TAV in TAV の有効性及び安全性について、本邦で想定される患者年齢を踏まえても、TVT Registry の成績からは現時点で特段の懸念は確認されておらず、臨床的に許容可能であると考え。ただし、本邦の臨床使用実態下における本品の有効性及び安全性は使用成績調査により確認し、必要により適切な措置を講ずることが重要と考える。

### 3) 小径サイズの有効性及び安全性について

総合機構は、TVT Registry において TAV 径が小さくなるほど圧較差が高い傾向が確認されていること、また本品 20 mm 径の成績は他サイズと比べても症例数及び長期成績のデータが少ないことから、本品 20 mm 径を用いた TAV in TAV の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。

本邦の対象患者は欧米諸国に比べ小柄な体型を有していることから、小径サイズを必要とする患者は相対的に多く、本邦において小径サイズの導入は不可欠なものとする。一方で、TAV in TAV では、ホスト弁の内側にさらに TAV を留置するため、TAV in SAV 同様、自己大動脈弁に対する TAVR と比較して手技後の圧較差が高くなり、特に小径サイズで圧較差残存が課題になる。しかしながら、硬い縫着輪を有するステント付き外科的生体弁の内側に本品を留置する症例が多くを占める本邦既承認の TAV in SAV と比較して、縫着輪を持たない TAV の内側に本品を留置する

TAV in TAV では、TAV in SAV より有効弁口面積が大きく確保できると考えられ、圧較差残存リスクは TAV in SAV より低くなると考えられる。

本品 20 mm 径を用いた自己大動脈弁に対する TAVR、TAV in SAV 及び TAV in TAV の平均圧較差について表 25 に示す。

表 25 20 mm 径サイズにおける平均圧較差 (mmHg) の比較

	自己大動脈弁に対するTAVR <sup>1</sup> (N=11)	TAV in SAV <sup>2</sup> (N=82)	TAV in TAV <sup>3</sup> (N=10)
ベースライン時	50.6±12.7 (11)	44.3±15.27 (72)	47.8±7.62 (8)
手技後30日	15.7±6.0 (11)	26.8±10.50 (47)	22.2±4.63 (6)
手技後1年	22.6±5.6 (6)	ND	ND

ND: No Data

1 : PARTNER II 試験サピエン3 コホート外科的手術適応外/高リスク患者群

2 : TVT Registry における TAV in SAV 症例のうち外科的手術適応外/高リスク患者の成績

3 : TVT Registry における TAV in TAV 症例のうち本邦で想定される対象患者 (手術リスクが外科的手術適応外/困難及び高リスクに該当し、かつベースライン時の平均圧較差が 35 mmHg 以上、及び又は重度の大動脈弁逆流を有する患者) の成績

手技後30日の平均圧較差は、TAV in SAV に比べTAV in TAV で低かった。手技後1年の平均圧較差については、表 25 に示す TAV in TAV の10例はいずれも手技後1年の平均圧較差のデータが得られておらず確認することができなかった。しかしながら、表 18 に示す TVT Registry 全体では20 mm 径の本品が使用された22例のうち12例で手技後30日、2例で手技後1年の圧較差のデータが得られており、手技後30日及び1年のいずれにおいても良好な平均圧較差が確認されている (手技後30日 : 20.7±2.73 mmHg、手技後1年 : 17.5±2.50 mmHg)。TVT Registry 全体でも手技後1年の平均圧較差を評価する上で十分な症例数が得られているとは言い難いが、TAV in TAV 手技後の平均圧較差はおおむね一定になること、及び手技後30日で TAV in SAV より良好な平均圧較差が確認されていることから、手技後1年の平均圧較差がTAV in SAV より顕著に悪化するとは考えにくい。さらに、TVT Registry において 20 mm 径の本品が留置された 22 例のうち、手技後 30 日又は 1 年において平均圧較差が 20 mmHg 以上であった症例は 8 例であった。当該 8 例において、手技後 1 年までに死亡又は弁に関連する再入院に至った症例は認められていない。大動脈弁再インターベンションは 1 例で認められたが、手技後 4 日において弁の破損のためバルーン大動脈弁形成術が実施された症例であり、TAV in TAV 後の圧較差残存が大動脈弁再インターベンションの要因になったわけではなかった。

本邦における本品を用いた TAV in TAV の導入に際しては、TAV in SAV の導入時と同様に注意事項等情報及びトレーニング資料にて小径サイズを用いる場合の圧較差残存について注意喚起を行うとともに、小径サイズを用いる場合は TAV in TAV の治療意義を十分に考慮した患者選択が行われるよう、医療機関に情報提供を行うことによってリスクの低減を図る。さらに、使用成績調査の実施により実臨床におけるデータ収集及び評価を行い、必要に応じ、安全性の確保に向けた対応を速やかに実施していく。

総合機構は、TVT Registry では有効弁口面積のデータは蓄積されていないことから、TAV in TAV



患者で十分な有効弁口面積が確保されていたかは確認できず、かつ 20 mm 径の本品を使用した際の平均圧較差のデータが非常に限られていることを懸念する。一方、ホスト弁の構造的な特徴から TAV in TAV では TAV in SAV よりも有効弁口面積が大きく確保でき、TAV in TAV では自己大動脈弁の弁輪径に基づいて本品の弁サイズが選択されるため、TAV in SAV と比べて圧較差残存リスクは低くなるとする申請者の見解は理解できる。したがって、20 mm 径の本品を用いた TAV in TAV の有効性及び安全性は一定程度担保されると考える。ただし、20 mm 径の本品を用いたデータは十分に確認されておらず、手技の実施は慎重に判断する必要があるため、注意事項等情報やトレーニングにてその旨を注意喚起することを申請者に指示し、申請者は了承した。

#### 4) 慢性透析患者の有効性及び安全性について

申請者は以下のとおり説明した。

一般に慢性透析患者は非透析患者と比較してカルシウム沈着が生じやすく、生体弁の早期の石灰化や機能不全が懸念される。また、慢性透析患者は複数の合併疾患を有し、出血傾向や易感染性等から全身状態が悪く、外科的手術リスクが非常に高くなることから、機能不全を来した TAV の治療として、外科的再弁置換術より低侵襲な本品による TAV in TAV を必要とする患者は多いと考えられる。そのため、本申請では本品による TAV in TAV の対象患者として慢性透析患者を含めることとし、外科的手術が施行できない慢性透析患者における本品を用いた TAV in TAV の有効性及び安全性について検討した。TVT Registry において本品による TAV in TAV が施行された慢性透析患者 45 例及び非透析患者 542 例の成績を比較し、表 26 に示す。また、手技後 1 年までに死亡した症例の死因別の内訳を表 27 に示す。

表 26 慢性透析患者に対する本品を用いた TAV in TAV の成績

項目	TVT Registry	
	慢性透析患者 (N=45)	非透析患者 (N=542)
患者背景及びベースライン特性		
年齢 (歳)	68.9±10.06 (45)	79.3±9.22 (542)
女性比率	33.3% (15/45)	45.8% (248/542)
STS スコア (%)	16.2±15.23 (40)	8.2±6.28 (489)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV	82.2% (37/45)	81.7% (438/536)
平均圧較差 (mmHg)	39.6±15.94 (33)	32.7±20.01 (312)
中等度以上の大動脈弁逆流	60.0% (27/45)	74.7% (404/541)
手技情報		
外科的手術リスク		
外科的手術適応外/困難	17.8% (8/45)	16.5% (88/534)
高リスク	73.3% (33/45)	61.2% (327/534)
中等度リスク	8.9% (4/45)	18.9% (101/534)
低リスク	0.0% (0/45)	3.4% (18/534)
アクセス方法		
経大腿	93.3% (42/45)	94.5% (512/542)
経心尖	0.0% (0/45)	1.1% (6/542)
経大動脈	2.2% (1/45)	0.4% (2/542)
経鎖骨下/腋窩	2.2% (1/45)	2.0% (11/542)
上記以外	2.2% (1/45)	1.7% (9/542)
手技時間 (分)	104.6±7.04 (45)	104.6±2.94 (542)

項目	TVT Registry	
	慢性透析患者 (N=45)	非透析患者 (N=542)
弁留置成功 <sup>1</sup>	97.8% (44/45)	99.1% (537/542)
SAVR への移行	0.0% (0/45)	0.6% (3/542)
手技後 30 日の主な成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率 <sup>2</sup>		
死亡	7.0% (3, 3)	4.9% (25, 25)
大動脈弁再インターベンション	0.0% (0, 0)	0.8% (4, 4)
新規ペースメーカー留置を要する伝導障害	13.8% (6, 6)	6.3% (33, 33)
心筋梗塞	2.5% (2, 1)	0.6% (3, 3)
脳卒中	4.6% (2, 2)	2.3% (12, 12)
一過性脳虚血発作	0.0% (0, 0)	1.0% (5, 5)
弁に関連する再入院	2.5% (1, 1)	0.8% (4, 4)
重度出血	0.0% (0, 0)	1.0% (5, 5)
重度血管合併症	0.0% (0, 0)	0.7% (4, 4)
弁血栓症	0.0% (0, 0)	0.2% (1, 1)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV	5/27 (18.5%)	51/366 (13.9%)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善	22/27 (81.5%)	291/364 (79.9%)
平均圧較差 (mmHg)	16.2±1.57 (26)	14.3±0.44 (347)
中等度以上の大動脈弁逆流	1/26 (3.8%)	12/357 (3.4%)
手技後 1 年の主な成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率 <sup>2</sup>		
死亡	26.2% (8, 8)	16.3% (61, 61)
大動脈弁再インターベンション	0.0% (0, 0)	1.9% (7, 7)
新規ペースメーカー留置を要する伝導障害	13.8% (6, 6)	8.7% (40, 40)
心筋梗塞	2.5% (2, 1)	2.2% (7, 7)
脳卒中	4.6% (2, 2)	2.5% (13, 13)
一過性脳虚血発作	0.0% (0, 0)	1.6% (7, 7)
弁に関連する再入院	7.1% (3, 2)	5.1% (18, 16)
重度出血	4.5% (1, 1)	2.4% (11, 9)
重度血管合併症	0.0% (0, 0)	1.1% (5, 5)
弁血栓症	0.0% (0, 0)	0.5% (2, 2)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV	2/10 (20.0%)	21/170 (12.4%)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善	6/10 (60.0%)	132/168 (78.6%)
平均圧較差 (mmHg)	15.3±2.37 (10)	13.6±0.63 (132)
中等度以上の大動脈弁逆流	0/10 (0.0%)	4/135 (3.0%)

<sup>1</sup>弁留置成功は、複数の生体弁を必要とすることなく意図した部位に生体弁が留置されたことと定義された。

<sup>2</sup>手技後 30 日及び 1 年までの Kaplan-Meier 推定値、括弧内は (件数, 例数) で、各患者の最初の事象までの時間を使用した。

表 27 手技後 1 年までに死亡した症例の死因別の内訳  
(慢性透析患者及び非透析患者)

死因	慢性透析患者 (N=8)	非透析患者 (N=61)
心臓疾患 (弁膜疾患以外)	0	19
神経系疾患	0	4
腎疾患	2	2
感染症	1	2
呼吸器系疾患	2	2
血管系疾患	0	1
弁膜疾患	0	1
その他	1	8
死因不明	2	22

手技後 1 年の死亡率は、慢性透析患者で 26.2%、非透析患者で 16.3%と、非透析患者に比べ慢性透析患者で顕著に高率であったが、表 27 に示す死亡症例の死因から本品を用いた TAV in TAV 手技に起因したとは考えにくく、両患者群の STS スコアの違いを考慮すると当該成績は臨床的に許容可能であると考えられた。さらに、外科的手術が施行可能な慢性透析患者に対する初回外科的大動脈弁置換術においても手技後 1 年の死亡率は 21~25.5%であったと報告されていることを踏まえると<sup>12,13</sup>、慢性透析患者にとって本品を用いた TAV in TAV は有用な治療になり得ると言える。

また、平均圧較差について、慢性透析患者において手技後 30 日で  $16.2 \pm 1.57$  mmHg、手技後 1 年で  $15.3 \pm 2.37$  mmHg、非透析患者において手技後 30 日で  $14.3 \pm 0.44$  mmHg、手技後 1 年で  $13.6 \pm 0.63$  mmHg と、非透析患者に比べ慢性透析患者でやや高い圧較差が確認されたが、慢性透析患者を対象とした本品に関する国内治験において、TAVR 後の平均圧較差は手技後 30 日で  $11.87 \pm 3.5$  mmHg、手技後 1 年で  $12.42 \pm 3.6$  mmHg と、平均圧較差が経年的に高くなる傾向は認められておらず、非透析患者と比べて慢性透析患者で顕著に平均圧較差が経年的に増加するとは考えにくい。

以上より、外科的手術を施行できない慢性透析患者にとって、本品を用いた TAV in TAV は有効かつ安全で、有用な治療法になり得ると考える。

総合機構は、手技後 1 年の死亡率は非透析患者に比べ慢性透析患者で顕著に高率であったが、両患者群の STS スコアの違い及び死因を考慮すると、死亡率の違いは主に患者要因に起因する可能性が高いと考える。外科的手術が施行可能な慢性透析患者に対する初回 SAVR においても、手技後 1 年の死亡率は 21~25.5%であったとの報告を踏まえると、当該成績は臨床的に許容可能であり、慢性透析患者にとって本品を用いた TAV in TAV は有用な治療選択肢となり得るため、リスクベネフィットバランスは保たれると考える。ただし、慢性透析患者の成績は非透析患者に比べ不良であるため、適応判断にあたっては患者の予後も踏まえて、医療チームによる慎重な判断が必要と考える。また、本邦においては長期的に透析を受ける患者も多く、米国と患者背景が異なる可能性があるため、使用成績調査により患者選択の適切性を含めて確認し、必要により適切な措置を講ずることが重要と考える。

### (3) TAV in TAV の潜在的リスクとその低減策

総合機構は、本品による TAV in TAV の特性も踏まえ、以下のリスクについて申請者に詳細な説明を求めた。

#### 1) 冠動脈閉塞

申請者は以下のとおり説明した。

自己大動脈弁への TAVR や TAV in SAV と異なり、TAV in TAV ではホスト弁の弁尖が外側に広がることのないため、冠動脈閉塞のリスクは比較的低いと考えられる。自己大動脈弁への TAVR 及び TAV in SAV と比べて TAV in TAV で冠動脈閉塞のリスクが高まるか否かを確認するため、本品を用いた各手技時の手技後 30 日時点の冠動脈閉塞発現率を比較した。

表 28 に示すとおり、冠動脈閉塞発現率は、本品による自己大動脈弁に対する TAVR で 0.2%、TAV in SAV で 1.0%であった。TAV in TAV では、手技後 30 日まで 3 例（ホスト弁の種類：サピエンシリーズが 1 例、サピエンシリーズ以外が 2 例）で冠動脈閉塞又は冠動脈圧迫が報告され、その Kaplan-Meier 推定発現率は 0.5%と、他の手技と比べて顕著な差は認められなかった。そのため、自己大動脈弁に対する TAVR 及び TAV in SAV と同様に、TAV in TAV においても術前の血管造影による冠動脈閉塞の有無の評価及び適切な留置方法について、トレーニング資料にて情報提供することでリスク低減を図る。

表 28 各手技に伴う冠動脈閉塞リスクの比較

	自己大動脈弁 に対する TAVR	TAV in SAV	TAV in TAV
	PARTNER II 試験 S3HR <sup>1</sup> (N=583)	TVT Registry (N=6,382)	TVT Registry (N=587)
手技後 30 日の冠動脈 閉塞 <sup>2</sup>	0.2%	1.0% <sup>3</sup>	0.5% <sup>3</sup>

1：PARTNER II 試験サピエン 3 コホート外科的手術適応外/高リスク患者群

2：Kaplan-Meier 推定発現率

3：TVT Registry では「冠動脈閉塞又は冠動脈圧迫」としてデータ収集された。

総合機構は、本品を用いた TAV in TAV で冠動脈閉塞のリスクが顕著に高くなることは現時点では確認されておらず、トレーニングにより適切な情報提供を実施してリスク低減を図る申請者の対応は妥当と判断した。

## 2) TAV in TAV 後の冠動脈アクセス困難

申請者は以下のとおり説明した。

自己大動脈弁に対して本品を単独留置する場合には、ステントフレームの網目が開放されており、手技後の冠動脈アクセスは比較的容易であると考えられる。しかしながら、本品をホスト弁に重ねて留置する TAV in TAV の場合は、ステントフレームの網目がホスト弁の弁尖で塞がってカテーテルを通すことが難しくなるため、将来的な冠動脈インターベンションの手技的難易度を上げる可能性が考えられる。そのため、手技前に冠動脈入口部の位置やバルサルバ洞径等を適切に評価し、本品を用いた TAV in TAV の実施を慎重に判断することが重要と考える。加えて、TAV in TAV 実施前より存在する冠動脈狭窄については、TAV in TAV の実施に先立って冠動脈インターベンションを施行する等、冠動脈疾患の治療を含めた治療戦略を医療チームで慎重に検討することが重要と考える。

当該リスクを踏まえた術前評価や本品留置手技の留意事項に関して、手技後は冠動脈アクセスが困難となり冠動脈疾患の治療が困難となる可能性があること、また手技前に冠動脈入口部の位置やバルサルバ洞径等を適切に評価し手技の実施を慎重に判断するよう、注意事項等情報及びトレーニング資料にて注意喚起を行う。

総合機構は、本品の構造上 TAV in TAV 後は冠動脈アクセスが困難になるため、手技前に冠動脈周囲の解剖学的所見を十分に確認する、また術前に治療が必要な冠動脈へのインターベンション

を医療チームで検討するよう、注意事項等情報やトレーニングにて注意喚起を行うとする申請者の対応は妥当と判断した。

### 3) 血栓症

申請者は以下のとおり説明した。

TAV in TAV ではホスト弁の内側に TAV が留置され、生体弁が重なることによって、血栓塞栓症事象、すなわち乱流による血小板の活性化に起因する血栓と、血液の滞留による血小板の凝集に起因する血栓の発生率が高くなる可能性が考えられる。しかしながら、TVT Registry の TAV in TAV 全体集団において、弁血栓症は手技後 1 年までに 2 例で認められたのみであり、その発現率は手技後 1 年で 0.5%と低率であった。これら 2 例に生じた弁血栓症の転帰は不明であるが、いずれの症例も大動脈弁再インターベンションには至っておらず、観察期間を通じて生存が確認されている。なお、当該症例はいずれもサピエンシリーズ以外のホスト弁に対して本品が留置された症例であり、サピエンシリーズのホスト弁に対して本品が留置された症例においては弁血栓症は認められなかった。

米国では、本品による自己大動脈弁に対する TAVR 及び TAV in SAV 時の抗凝固・抗血小板療法として、脳卒中リスクに応じてアスピリン及びクロピドグレルの 2 剤を併用するよう推奨されている。TVT Registry の成績から、本品による TAV in TAV 時に血栓塞栓性の合併症発現リスクが増加するとは考えにくいことから、自己大動脈弁に対する TAVR 及び TAV in SAV 時と同じ抗凝固・抗血小板療法が TAV in TAV 時においても推奨されている。本邦においても米国と同様、自己大動脈弁に対する TAVR 及び TAV in SAV と同じ抗凝固・抗血小板療法を TAV in TAV 時に推奨するものとする。

総合機構は、TVT Registry における弁血栓症の発現率は低く、またサピエンシリーズをホスト弁にした場合には現時点で弁血栓症は認められていないことも踏まえ、術後の抗血栓療法にかかる申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、後述する使用成績調査において、本邦における抗血栓療法の使用実態と有害事象について十分な調査を行い、リスク低減化につなげることが重要と考える。

### 4) 伝導障害

申請者は以下のとおり説明した。

本品による自己大動脈弁に対する TAVR、TAV in SAV 及び TAV in TAV 施行後の永久ペースメーカの新規植込みの発現率を表 29 に示す。TAV in SAV に比べて、TAV in TAV で高い発現率が認められたが、自己大動脈弁に対する TAVR と比較して顕著な差はなく、TAV in TAV でリスクが高くなるわけではないと考えられた。そのため、本品を用いた TAV in TAV にあたり、適切なサイジング、植込み深さ及び術前のホスト弁の評価を実施するよう情報提供を行うことで、当該リスクは許容可能と判断した。

表 29 各手技における永久ペースメーカーの新規植込みリスクの比較

永久ペースメーカーの新規植込み <sup>1</sup>	自己大動脈弁に対する TAVR			TAV in SAV	TAV in TAV	
	PARTNER II 試験 S3HR <sup>2</sup> (N=583)	PARTNER 3 試験 <sup>3</sup> (N=496)	透析治療 <sup>4</sup> (N=28)	TVT Registry (N=6,382)	TVT Registry (N=587)	TVT Registry サビエンシリーズ (N=116)
手技後 30 日	14.1%	6.5%	7.1%	2.2%	6.9%	7.3%
手技後 1 年	16.8%	7.3%	7.1%	3.6%	9.2%	9.1%

1：Kaplan-Meier 推定発現率

2：自己大動脈弁の重度大動脈弁狭窄を有する外科的手術が施行できない患者を対象とした過去の臨床試験

3：自己大動脈弁の重度大動脈弁狭窄を有する外科的手術が施行可能な患者を対象とした過去の臨床試験

4：自己大動脈弁の重度大動脈弁狭窄を有する外科的手術が施行できない慢性透析患者を対象とした過去の臨床試験

総合機構は、TAV in SAV に比べ TAV in TAV で高い発現率が認められた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

TAV in SAV で伝導障害の発現率が低い要因として、ホスト弁の位置が考えられる。本品の TAV in TAV の対象となるホスト弁は全て弁輪内に留置する (Intra-annular) のに対し、TAV in SAV の対象となるステント付外科的生体弁の多くは弁輪の上に置くように留置する (Supra-annular) ため、これらの外科的生体弁をホスト弁とする場合は弁の留置位置 (左室流出路におけるフレームの深さ) が高位になる。本品の植込み推奨深さはホスト弁の位置を基準としているため、ホスト弁の位置が Supra-annular の場合は本品の植込み位置も高くなり、留置した弁のフレームが心室中隔を走る刺激伝導系を圧排し、伝導障害が生じるリスクは低くなる。したがって、TAV in SAV に比し TAV in TAV で伝導障害のリスクが高くなると考える。

総合機構は、本品による TAV in TAV において伝導障害のリスクは一定程度あり、そのリスクも低くはないと考える。しかしながら、自己大動脈弁における TAVR の伝導障害リスクと比較して顕著な差はなく、また本品による TAV in TAV の対象は外科的手術が施行できない患者であることも踏まえ、当該成績は許容可能と判断した。

#### (4) 製造販売後安全対策

申請者は以下のとおり説明した。

予定している製造販売後安全対策は、表 30 のとおりである。また、TAV in TAV の導入は従来からの TAVR の施設基準等を緩和するものではなく、大動脈弁狭窄症患者の初回治療の選択は従来どおり SAVR の適応を厳密に医療チームにて検討する必要がある。加えて、TAV in TAV の対象は超高齢者が含まれることから、患者の意向も踏まえ、治療介入の適応について医療チームでの十分な検討が必要である。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 TAV in TAV の適応拡大に関する適正使用ステートメントを遵守するよう、関連学会とも連携し周知する予定である。

表 30 本品の TAV in TAV に関する製造販売後安全対策

施設基準		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAVR 指導施設及び TAVR 専門施設、かつエドワーズ社 TAVR システムのデバイス指導医が在籍していること</li> <li>• 施設で行われた TAVR 症例について、レジストリデータ登録が 100%行われていること</li> <li>• エドワーズ社の TAV in TAV トレーニングを受講していること</li> </ul> <p>(ただし、慢性透析患者に対する TAV in TAV を実施するためには、慢性透析患者に対する TAVR の施設基準も満たす必要がある)</p>
トレーニング	集合トレーニング	<p>米国より TAV in TAV 手技の経験を有する医師を招聘し、トレーニングマニュアルを含む以下の内容についてトレーニングを実施</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAV in TAV 弁のサイズ選択及び植込み位置ガイダンス</li> <li>• ホスト弁の位置の評価及び機能不全のメカニズム</li> <li>• 冠動脈アクセスに関するスクリーニング基準 冠動脈とホスト弁の相対的な位置関係に関するエビデンス (Valve to Aorta distance など)</li> </ul>
	オンサイトトレーニング	必要に応じて、トレーニングマニュアルを用いたリスク評価及び手技プランニングのサポート
技術支援体制	患者スクリーニング	少なくとも初期 4 例に対するスクリーニングプロクター医師による TAV in TAV のリスク評価
	手技選択支援	必要に応じて、日本人プロクター医師へ相談することが可能
	症例立ち合い	必要に応じて、日本人プロクター医師へ相談することが可能

総合機構は、本品を用いた TAV in TAV は、TAV in SAV の手技と類似する一方で、対象患者の年齢など患者背景が異なることが想定されるため、対象患者における本品のリスクベネフィットバランスを最適化するためには、トレーニングやプロクター制度等により必要な技術を修得し、本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存療法である内科的治療や外科的手術も含め、本品の適応を適切に判断することが最も重要と考える。申請者が提示した施設基準、トレーニング、技術支援体制、ならびに関連学会が発出する適正使用ステートメントを使用者が遵守するよう必要な対策を講ずるとした申請者の方針は妥当であると判断した。

#### 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>

本品に予定される使用成績調査実施計画（案）の概要を表31に示す。症例数については、本邦における本品の対象患者数は少数と予想されるため、登録期間中の全例を登録するよう設定された。なお、本邦の対象患者は米国に比べて小柄な体型を有しており、また透析治療の環境も本邦と米国で異なることから、20 mm径の本品を使用した患者、慢性透析患者のデータについては特に重要であり、可能な限り登録されるよう、その他の患者よりも長い登録期間（5年）が設定された。

表 31 使用成績調査実施計画（案）の概要

項目	内容
調査の目的	本品の適応対象となる TAV in TAV の患者を対象として、本品の使用実態下での安全性と有効性を評価すること。
目標症例数	登録期間の全例
設定根拠	TVT Registry において、安全性検討事項とした死亡に関する重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、本品を留置する手技を実施した患者で手技 1 年後のカプレンマイヤー推定率が 17.0%であった。17.0%の発現率の事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出できる必要症例数は 17 例であることと、本品市場シェアからの累計での調査対象予測例数を考慮して、調査予定症例数を登録期間 3 年に登録された全例とした。 ただし 20 mm 径を使用した患者、慢性透析患者は最大限収集するために登録期間 5 年間に登録された全例とした。
調査期間	調査期間：7 年間（販売準備 0.5 年、登録期間+フォローアップ期間：計 6 年、データ入力/集計等期間 0.5 年） 登録期間：3 年 ただし 20 mm 径を使用した患者、慢性透析患者は登録期間 5 年 フォローアップ期間：最大 5 年
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全死亡</li> <li>● 脳卒中</li> <li>● 圧較差残存（平均圧較差 &gt; 20 mmHg）</li> <li>● 中等度/重度の大動脈弁逆流</li> </ul>

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の理由から、本品を使用した TAV in TAV の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確認を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断した。

- 国内における TAV in TAV の臨床成績は確認されていないことから、本邦での使用成績を速やかに臨床現場に提供することで、本品の適正使用を支援する必要があること。
- 設定された製造販売後安全対策の充足性を確認し、必要に応じて追加の措置を講ずる必要があること。

また、本邦と米国での対象患者の体型及び透析治療の環境の差異の可能性を踏まえ、20 mm 径の本品を使用した患者、慢性透析患者のデータについてはさらに登録期間を長く設け、調査期間内で可能な限り情報収集できるよう工夫されており妥当と考える。

総合機構は、申請者が計画する使用成績調査実施計画案は妥当と判断し、これを承認条件として付すこととした。

#### 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、注意事項等情報（案）が添付された。



### <総合機構における審査の概要>

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、上述したへ項の<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。なお、本申請に先立ち[ ] [ ] 相談も併せて実施された。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、TAV in TAV に対する適応を追加することを目的とした医療機器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) 本品を用いた TAV in TAV の有効性及び安全性、(2) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

#### (1) 本品を用いた TAV in TAV の有効性及び安全性

TVT Registry の成績から、本品を用いた TAV in TAV は、TAV in SAV と同程度の有効性が確認された。安全性については、TAV in SAV と比べて TAV in TAV で高い死亡率が確認されたが、TAV の機能不全に対する外科的弁置換術に関する成績も踏まえ、臨床上許容可能と判断した。また、本邦においては、外科的手術を施行することができない患者を対象とし、かつ本品の対象となる留置済み TAV は自社製品とするものとして申請がなされたため、当該対象を抽出した臨床成績についても確認を行い、特段の問題がないことを確認した。したがって、本邦においても経カテーテル的に留置した大動脈生体弁の機能不全による症候性の心疾患を有し、かつ外科的手術を施行することができない患者に対する新しい治療選択肢として、本品のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

#### (2) 製造販売後安全対策

TAV in TAV の手技は TAV in SAV の手技と類似する点があるが、対象患者の年齢など背景が異なることが想定される。対象患者における本品のリスクベネフィットバランスを最適化するためには、トレーニングやプロクター制度の導入等により、必要な技術を修得し、本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存療法である内科的治療や外科的手術も含め、本品の適応を適切に判断することが最も重要と考える。また、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、重度大動脈弁狭窄症に対する TAVR 治療経験を十分に有し、合併症に対する対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要であると判断した（承認条

件 1.(1))。また、本品を用いた TAV in TAV の国内治療成績は確認されていないことから、使用成績調査により、本邦における実臨床下における治療成績や有害事象の発生状況等について情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断した（承認条件 1.(6)）。使用成績評価の調査期間は 7 年（販売準備期間 0.5 年、登録期間及びフォローアップ期間 6 年、解析期間：0.5 年）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の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。
- 外科的又は経カテーテル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。ただし、大動脈弁位に生体弁が複数留置されている患者を除く。
- 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 20 mm 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。
- (6) 経カテーテル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への治療
- 1) 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。

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7年とすることが妥当と判断した。

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

以上

## 参考文献

---

- <sup>1</sup> Latib A, Naim C, De Bonis M, et al. TAVR associated prosthetic valve infective endocarditis: results of a large, multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2176-2178.
- <sup>2</sup> Mylotte D, Piazza N. Transcatheter aortic valve replacement failure: déjà vu ou jamais vu? *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(4):e002531.
- <sup>3</sup> Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, et al. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):537-545.
- <sup>4</sup> Salaun E, Zenses AS, Clavel MA, et al. Valve-in-Valve Procedure in Failed Transcatheter Aortic Valves. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):198-202.
- <sup>5</sup> Fauvel C, Capoulade R, Durand E, et al. Durability of transcatheter aortic valve implantation: A translational review. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(3):209-221.
- <sup>6</sup> Sathananthan J, Lauck S, Polderman J, et al. Ten year follow-up of high-risk patients treated during the early experience with transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(3):E431-E437.
- <sup>7</sup> Nakazato T, Toda K, Kuratani T, et al. Redo surgery after transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve. *JTCVS Tech*. 2020;3:72-74.
- <sup>8</sup> Jawitz OK, Gulack BC, Grau-Sepulveda MV, et al. Reoperation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Database. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(13):1515-1525.
- <sup>9</sup> Fukuhara S, Brescia AA, Shiomi S, et al. Surgical explantation of transcatheter aortic bioprostheses: Results and clinical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162(2):539-547.e1.
- <sup>10</sup> 日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会；弁膜症治療のガイドライン（2020年改訂版）
- <sup>11</sup> Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2021;143(5).
- <sup>12</sup> 東 修平、東上 震一、川平 敏博、松林 景二、頓田 央、薦岡 成年、平松 範彦、降矢 温一、西村 真人. 慢性透析患者の大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の遠隔成績および予後因子の検討. *日本心臓血管外科学会雑誌*. 2013;42(4):274-278.
- <sup>13</sup> Yamamura M, Mitsuno M, Tanaka H, et al. Risk factors for open heart surgery in hemodialysis patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(5):235-238.