

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合同会社
[申 請 日] 令和 7 年 5 月 26 日

【審 議 結 果】

令和 8 年 3 月 13 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、この内容で薬事審議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. (略)

2. 経カテーテル僧帽弁留置術

- (1) 僧帽弁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。

(4) 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. (略)

審査報告書

令和 8 年 3 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : 経カテーテルウシ心のう膜弁
- [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合同会社
- [申 請 年 月 日] : 令和 7 年 5 月 26 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和 8 年 3 月 2 日

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 経カテーテルウシ心のう膜弁
- [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合同会社
- [申請年月日] : 令和 7 年 5 月 26 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、経皮的心臓弁留置術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、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、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承認を取得してい
る。本申請は、外科的に留置した僧帽弁用生体弁の機能不全による症候性の弁膜症を有する
患者のうち、外科的手術リスクが高く(以下「外科ハイリスク」という。)、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。

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、安定性及び耐久性、並
びに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病学会主導で
実施されている Transcatheter Valve Therapies Registry (以下「TVT Registry」という。)におい
て、外科的に留置した僧帽弁用生体弁の内側に経カテーテル的に生体弁を重ねて留置する
手技(Mitral Transcatheter Heart Valve in Surgical Valve: 以下「Mitral VinV」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 Mitral VinV 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や全身状
態等を考慮すると新たな前向き臨床試験の実施には困難を伴うと考えられる。本治療の臨
床ニーズが高いこと、日米における僧帽弁疾患の治療に関する医療環境等が大きく異なら
ないこと等を踏まえ、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 460 施設で合計 3,763 例に本品を用いた Mitral VinV が実施され、結果として 3,686 例に本品が留置された。データ抽出時点で 3,116 例 (82.8%) が手技後 30 日の経過観察を完了し、2,186 例 (58.1%) が手技後 1 年の経過観察を完了した。

ベースライン時における僧帽弁平均圧較差は 12.9 ± 0.09 mmHg であったのに対し、手技後 30 日では 7.6 ± 0.06 mmHg、手技後 1 年においても 7.4 ± 0.08 mmHg であり、本品を用いた Mitral VinV 施行による血行動態の改善が確認された。また、NYHA 心機能分類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、僧帽弁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 Mitral VinV 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 4.6%、14.7%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、心不全入院が 12.0%、退院後の生命を脅かす又は重度の出血が 4.6%、心房細動が 3.4%、脳卒中が 3.3%、新規の永久ペースメーカ留置が 3.1%、僧帽弁再インターベンションが 1.2%であった。僧帽弁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（手技後 1 年死亡率 11.9%～25.9%）と比べても、本レジストリにより示された本品の Mitral VinV 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。

本品は、Mitral VinV の治療に用いる本邦初の経カテーテル的治療デバイスである。本品を有効かつ安全に本邦へ導入するためには、使用者がトレーニング等により本品の手技に関する必要な知識・技術を習得するとともに、多職種からなるハートチームが本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存療法である外科的治療も含め、本品の適応を判断することが重要と考える。また、使用成績調査により本邦における Mitral VinV 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、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品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。
- 外科的に留置した僧帽弁用生体弁の機能不全（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 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. 経カテーテル僧帽弁留置術

- (1) 僧帽弁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。
- (4) 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. 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。

審査報告

令和8年3月2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合同会社

[申 請 年 月 日] : 令和7年5月26日

[申請時の使用目的] : 本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、以下の患者に使用することを目的とする。

- 自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、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。
- 外科的に留置した僧帽弁用生体弁の機能不全（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

つ外科的手術がハイリスクであり、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者。

[目次]

1. 審議品目の概要.....	10
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.....	11
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	11
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	18
ニ. リスクマネジメントに関する資料	19
ホ. 製造方法に関する資料	19
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	20
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	48
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	49
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.....	50
4. 総合評価.....	50

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
BSA	Body Surface Area	体表面積
EN	European Norm	欧州規格
iASD	Iatrogenic Atrial Septal Defect	医原性心房中隔欠損
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザスシティ心筋症質問票
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
Mitral VinV	Mitral Transcatheter Heart Valve in Surgical Valve	僧帽弁位に外科的に留置した生体弁に対して経カテーテル的に生体弁を留置する手技
M-TEER	Mitral Transcatheter Edge-to-Edge Repair	経皮的僧帽弁修復術
Neo-LVOT	Neo Left Ventricular Outflow Tract	経カテーテル生体弁の植込みにより僧帽弁前尖が心室流各側に突出することで形成される新たな左室流出路
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像診断
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PPM	Prosthesis-Patient Mismatch	人工弁患者不適合
Redo-SMVR	Redo-Surgical Mitral Valve Replacement	外科的僧帽弁再置換術
SAV	Surgical Aortic Valve	大動脈弁用の外科的生体弁
SVD	Structural Valve Deterioration	構造的弁劣化
SMV	Surgical Mitral Valve	僧帽弁用の外科的生体弁
SMVR	Surgical Mitral Valve Replacement	外科的僧帽弁置換術
STS	Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
TAV in SAV	Transcatheter Aortic Valve in Surgical Aortic Valve	大動脈弁位に外科的に留置した生体弁に対して経カテーテル的に生体弁を留置する手技
TAV in TAV	Transcatheter Aortic Valve in Transcatheter Aortic Valve	大動脈弁位に経カテーテル的に留置した生体弁に対してさらに経カテーテル的に生体弁を留置する手技
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement	経カテーテル的大動脈弁置換術
THV	Transcatheter Heart Valve	経カテーテル人工心臓弁
TVT Registry	Transcatheter Valve Therapies Registry	経カテーテル的弁治療レジストリ

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、鎖骨下・腋窩動脈等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）



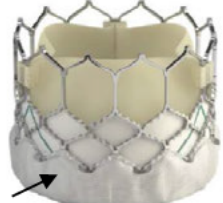
(B) デリバリーシステム（経大腿/経鎖骨下・腋窩アクセス用の例）



(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	エチレンオキサイド

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(大動脈弁位に生体弁が複数留置されている患者は除く)」への治療に対して適応を有する。本申請は、外科的に留置した僧帽弁用生体弁の機能不全による症候性の弁膜症を有する患者のうち、外科的手術リスクが高く(以下「外科ハイリスク」という。)、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。

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3章5節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

僧帽弁の弁膜症は、僧帽弁閉鎖不全症/僧帽弁逆流症(Mitral Regurgitation: 以下「MR」という。)と僧帽弁狭窄症(Mitral Stenosis: 以下「MS」という。)に大別される。MRは、弁組織の器質的異常、虚血性心筋症等に伴う左室拡大等を主因とした僧帽弁の弁尖接合不良により逆流が発生し、左心房及び左心室の容量負荷が生じる¹。MR進行初期では心臓の代償機構により血行動態は保たれるが、病態の進行に伴い、代償機構が低下し息切れや易疲労感が生じるとともに、左室リモデリングが進行することで、心不全症状が発現する。また、MSは、弁尖の変性、弁輪の石灰化等を主因とした僧帽弁の狭窄により弁口面積が減少し、心拍出量の減少及び左房圧の上昇が生じる。病態の進行に伴い、左房圧が高い状態が維持されると、肺うっ血や肺高血圧を来し、呼吸困難を呈する¹。

これらの僧帽弁の弁膜症の治療の一つとして、外科的僧帽弁置換術(Surgical Mitral Valve

Replacement：以下「SMVR」という。)が国内外で実施されている。主に機械弁やブタ又はウシ心のう膜を用いた生体弁が用いられる。日本胸部外科学会の年次報告では、SMVR の78.4%に生体弁が使用されたことが報告されている²。近年、生体弁の使用割合が増加する一方、生体弁は狭窄等の構造的弁劣化 (Structural Valve Deterioration：以下「SVD」という。)を生じるとされ、生体弁を用いた SMVR 後の SVD の回避率は手技後 10 年で 84%～93%³、再 SMVR ((以下「Redo-SMVR」という。))の実施率は 10%以上との報告もある⁴。

本邦の診療ガイドラインにおいても、重度の人工弁機能不全を来しており、かつ症状を呈する場合には Redo-SMVR が推奨 (クラスI) されている¹。しかしながら、再開胸を要する Redo-SMVR は初回の SMVR よりも死亡リスクが高いとされ、SMVR の院内死亡率は初回 SMVR で 5.0%であったのに対し、Redo-SMVR では 8.1%であると報告されており⁵、Redo-SMVR の術後 1 年における死亡率は 11.9%～25.9%との報告もある^{6,7}。したがって、僧帽弁位に植え込んだ外科的生体弁が機能不全に陥った患者に対する Redo-SMVR は、初回手術に比べて死亡リスクが高く、併存疾患等を有する外科ハイリスク患者ではさらに死亡リスクが上昇すると考えられる。

このような背景を踏まえ、近年、欧米では、僧帽弁位においても大動脈弁位と同様に、生体弁の機能不全により Redo-SMVR の必要があるが、その手術リスクが高い患者の植込み済みの生体弁 (以下「ホスト弁」という。) に対して経カテーテル的に新しい生体弁を留置する手技 (Mitral Transcatheter Heart Valve in Surgical Valve：以下「Mitral VinV」という。) が導入されている。本邦においても外科ハイリスク患者への治療選択肢として Mitral VinV が求められていることから、申請者は、従来の本品の使用目的に Mitral VinV 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

欧米における本品の承認取得状況を表 2 に示す。2023 年 3 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日までの本品の生体弁の全世界での販売数は 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	Mitral VinV の 承認／認証 取得時期
米国	- 自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する無症候性の重度大動脈弁狭窄を有する患者に使用し、症候性重度大動脈弁狭窄への進行のリスクを低減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に使用し、大動脈弁狭窄を解消することを目的とする。 - 外科的又は経カテーテル的に留置した大動脈生体弁又は人工弁輪により外科的に形成した自己僧帽弁の機能不全 (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	- 外科ハイリスク以上 2017 年 6 月 PMA (P140031/S028) - 外科中等度リスク以上 2024 年 5 月 PMA

	た患者に使用することを目的とする。 ・ 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中等度以上（STS スコア 4%以上）と判断された患者に使用することを目的とする。	(P140031/S162)
欧州	・ 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。 ・ 外科的又は経カテーテル的に留置した大動脈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。	・ 外科ハイリスク以上 2019 年 7 月 CE マーク (2103732CE01) (2103732DE12)

(3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

本品の構成品における主な不具合及び有害事象の発生状況（0.05%以上を記載）を表 3～表 8 に示す（調査期間：2023 年 3 月 1 日～2025 年 3 月 31 日）。なお、経大腿バルーンカテーテル、経心尖／経大動脈イントロデューサーシースセット及び経心尖／経大動脈バルーンカテーテルに関連した有害事象及び不具合のうち、発生率が 0.05%以上の事象は認められていない。

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	件数	発現頻度
主な有害事象		
心内膜炎	■	0.18%
心臓伝導障害（心ブロック）	■	0.14%
弁輪破裂／解離	■	0.10%
人工弁血栓	■	0.08%
脳血管障害／脳卒中	■	0.06%
主な不具合		
石灰化	■	0.41%
狭窄	■	0.40%
変質	■	0.39%
手技後の弁周囲逆流	■	0.23%
手技後の逆流	■	0.15%
位置異常	■	0.13%
圧較差上昇	■	0.12%
弁尖の肥厚化	■	0.10%
塞栓	■	0.10%
手技中の弁周囲逆流	■	0.09%
手技中の弁尖動作不良（患者体内）	■	0.07%
手技中の逆流	■	0.05%

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）

有害事象／不具合の種類	件数	発現頻度
主な有害事象		
心内膜炎	■	0.08%
弁輪破裂／解離	■	0.06%
心臓伝導障害（心ブロック）	■	0.05%
主な不具合		
塞栓	■	0.13%
手技後の弁周囲逆流	■	0.12%
弁損傷	■	0.11%
狭窄	■	0.11%
圧較差上昇	■	0.08%
位置異常	■	0.08%
石灰化	■	0.07%
手技後の逆流	■	0.06%
手技中の弁周囲逆流	■	0.05%
クリンプ困難	■	0.05%
弁尖の肥厚化	■	0.05%

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（生体弁：モデル 9755RSL）

有害事象／不具合の種類	件数	発現頻度
主な有害事象		
心臓伝導障害（心ブロック）	■	0.23%
脳血管障害／脳卒中	■	0.07%
心内膜炎	■	0.05%
主な不具合		
手技後の弁周囲逆流	■	0.15%
弁損傷	■	0.11%
手技中の弁周囲逆流	■	0.11%
位置異常	■	0.08%
塞栓	■	0.08%
手技中の逆流	■	0.08%

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（経大腿デリバリーシステム）

有害事象／不具合の種類	件数	発現頻度
主な不具合		
バルーン破裂	■	0.14%
抜去困難	■	0.08%
弁アライメント困難	■	0.07%
ローダキャップ不良	■	0.05%

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)

有害事象／不具合の種類	件数	発現頻度
主な不具合		
デバイス間抵抗	■	0.44%
損傷	■	0.29%
患者体内への挿入困難	■	0.09%
キンク、屈曲	■	0.07%
シース先端チップの裂け	■	0.06%
シームの問題	■	0.05%

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
(経心尖／経大動脈デリバリーシステム)

有害事象／不具合の種類	件数	発現頻度
主な不具合		
バルーン破裂	■	0.26%
抜去困難	■	0.16%
デバイス間抵抗	■	0.14%
バルーン上での生体弁の移動	■	0.11%
分離	■	0.09%
留置位置の通過困難	■	0.07%
ガイドワイヤとの抵抗	■	0.06%
ローダを介した抵抗	■	0.06%

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、外国における Mitral VinV に関連する不具合、有害事象による問題が生じていないか、またそれらに対するリスク低減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 Mitral VinV に伴い発生した不具合及び有害事象について確認し、患者への危害がない事象を除いた結果、Mitral VinV 特有の事象と考えられる生体弁の位置異常又は経大腿デリバリーシステムの中隔通過困難に伴い報告された不具合又は有害事象の発生率はいずれも 0.5%以下であり、想定される範囲内であった。そのため、追加のリスク低減措置は実施していない。

総合機構は、申請者の説明を了承し、本邦でも適切にリスク低減が実施されることを後述するへ項において併せて評価することとした。

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 Mitral VinV の適応拡大に伴い、生体弁の流体力学的試験及び加速耐久性試験の規格について、従前の規格に僧帽弁位に関する追記がなされた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の性能及び安全性に関する規格の設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性に関する資料として、ホスト弁に対して本品による Mitral VinV を行うことを考慮した、ガルバニック腐食試験及び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がないことが確認された。MRI 適合性試験について、

、Mitral VinV 条件下での試験の実施は省略された。また、フレーム疲労試験についても、

、試験の実施は省略された。バルーン拡張圧/破裂圧試験については、

、試験の実施は省略された。経中隔アプローチにおけるデリバリーシステムのキンク試験、

、試験の実施は省略された。

<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、自己弁への植込みや Valve-in-Valve で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され、評価資料の添付は省略された。

＜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、追加の安定性試験は不要とし、評価資料の添付は省略された。

本品の耐久性に関する資料として、ホスト弁に対して本品による Mitral VinV を行うことを考慮した加速耐久性試験に関する試験成績書が提出され、その特性に問題がないことが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(5) 機器の性能を裏付けるための試験

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、ホスト弁に対して本品による Mitral VinV を行うことを考慮した、拍動流試験及び流れの可視化試験に関する試験成績が提出され、その特性に問題がないことが確認された。定常流圧較差試験及び定常流逆流量漏れ試験は、
、試験の実施は省略された。

＜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、Mitral VinV 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 Mitral VinV の使用法は、自己弁への TAVR、TAV in SAV 及び大動脈弁位に経カテーテル的に留置した生体弁に対してさらに経カテーテル的に生体弁を留置する手技（Transcatheter Aortic Valve in Transcatheter Aortic Valve：以下「TAV in TAV」という。）における使用方法と共通していることから、米国胸部外科学会（Society of Thoracic Surgeons：以下「STS」という。）及び米国心臓病学会（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 Mitral VinV 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したところ、使用方法に問題がないことが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、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。

(7) ユーザビリティ

＜提出された資料の概略＞

本品について、医療機器のユーザビリティエンジニアリングプロセスを規定した国際規格 (EN 62366-1) に適合すること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、EN 62366-1 への適合性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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、本品を用いた Mitral VinV の対象患者の適切な選択や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、本邦での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、製造販売後調査等の実施を指示した。

- (3) 医療機器の性能及び機能については、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、本品を用いた Mitral VinV の臨床成績を踏まえ、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、本品を用いた Mitral VinV のリスクベネフィットバランスを保つためには、僧帽弁治療及び TAVR に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、使用者がリスクを理解した上で使用することが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、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ため、製造方法及び動物由来原料に関する資料の添付は省略された。

＜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＞

本一変申請における臨床評価資料として、STS 及び ACC 主導で実施されている TVT Registry から、本品を用いて Mitral VinV を実施した患者のデータが抽出され、提出された。

TVT Registry は、経皮的心臓弁治療の有効性及び安全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、経皮的心臓弁治療デバイス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る。米国では、TVT Registry における本品及び前世代品「サピエン XT」（承認番号：22500BZX00270000）を用いた Mitral VinV の手技後 1 年の成績（データ抽出日：2016 年 8 月 4 日）を用いて外科的手術リスクがハイリスク以上の患者を対象とした Mitral VinV の申請がなされ、2017 年 6 月に FDA 承認を取得している。本邦における本一変申請にあたっては、FDA での承認取得後からの成績（データ抽出：20 年 月 日、Mitral VinV 手技実施期間：20 年 月～20 年 月。以下「本臨床成績」という。）が提出された。

(1) TVT Registry における本品を用いた Mitral VinV の成績

TVT Registry における本品を用いた Mitral VinV の評価概要を表 9 に示す。

表 9 TVT Registry における本品を用いた Mitral VinV 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	外科的に留置した僧帽弁用生体弁が機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）を来たし、かつ外科ハイリスク以上のために、本品を用いて Mitral VinV を実施した患者
解析対象症例	3,763 例 モデル 9600TFX：2,837 例 モデル 9750TFX：887 例 モデル 9755RSL：39 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	2024 年 4 月 26 日
評価項目	[安全性評価項目] ・ 死亡率 ・ 全死亡 ・ 心臓死 ・ 有害事象発現率 ・ 全ての脳卒中

項目	内容
	・ 一過性脳虚血発作 ・ 心不全入院 ・ 僧帽弁再インターベンション ・ 僧帽弁再弁置換 ・ 機器の機能不全及び不具合による計画されていない僧帽弁手術 ・ 新規の透析 ・ 心筋梗塞 ・ 生命を脅かす又は重度の出血 ・ 重度血管合併症 ・ 新規の心房細動の発現 ・ 新規のペースメーカー留置 ・ 新規の植込み型除細動器（以下「ICD」という。）留置 ・ 機器血栓 ・ 機器のマイグレーション ・ 施設報告に基づく全ての有害事象 [有効性評価項目] ・ 入院期間 ・ デバイス成功 ・ 心エコーパラメータ ・ 僧帽弁逆流 ・ 僧帽弁周囲逆流 ・ 僧帽弁平均圧較差 ・ 僧帽弁口面積 ・ 左室駆出率 ・ 左室流出路最大流速 ・ NYHA 心機能分類 ・ KCCQ による QOL 評価 ・ 6 分間歩行試験
施設数	米国 460 施設

解析対象集団を図 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 460 施設で Mitral VinV が実施された患者のうち、外科ハイリスク以上の患者 3,763 例を解析対象集団とし、当該患者集団を Attempted Implant（以下「AI」という。）集団とした。そのうち、手技の中止や外科的開胸手術への移行で本品が留置されなかった患者、及び手技は開始されたが最終的な本品の留置の有無が不明な患者が計 77 例認められたことから、Valve Implant（以下「VI」という。）集団は 3,686 例で構成された。データ抽出時点で 3,116 例（82.8%）が手技後 30 日の許容期間内の経過観察来院を完了し、2,186 例（58.1%）が手技後 1 年の許容期間内の経過観察来院を完了した。

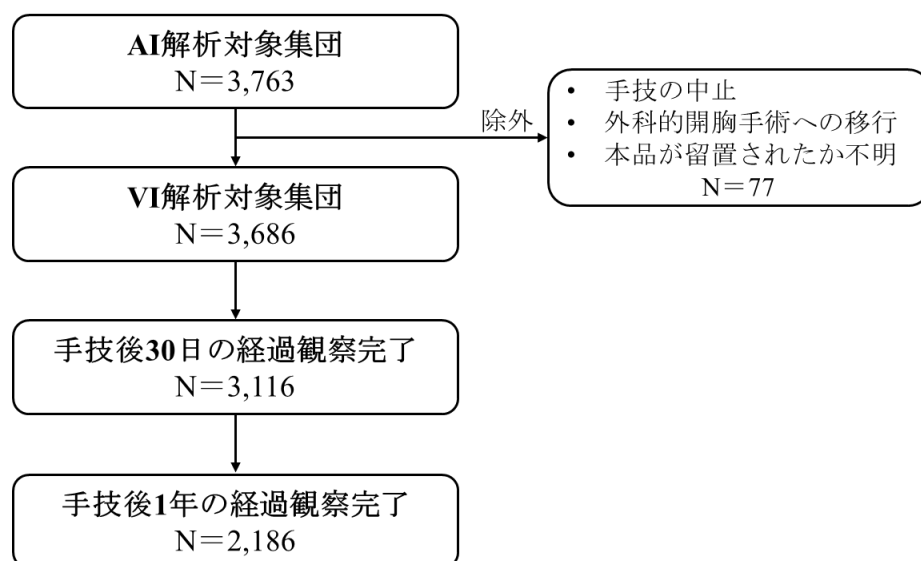


図2 解析対象集団

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 10 に示す。手技後 1 年において、生存又は死亡が確認された患者は 75.4% (2,838/3,763 例) であり、そのうち 2,186 例が許容期間内の経過観察来院を完了した。また、手技後 1 年で生存又は死亡を確認できていない患者は 24.6% (925/3,763 例) であり、その内訳は、中止 6 例、追跡不能 220 例、未来院 699 例であった。

表 10 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 (N=3,763)	手技後 1 年 (N=3,763)
生存又は死亡が確認された患者	95.2% (3,582/3,763)	75.4% (2,838/3,763)
来院完了	3,116	2,186
死亡	169	464
生存しているが未来院	297	188
生存又は死亡を確認できていない患者	4.8% (181/3,763)	24.6% (925/3,763)
中止	1	6
追跡不能	56	220
未来院	124	699
来院保留 ¹	0	0

¹経過観察来院の許容期間に達していない、又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 11 に示す。平均年齢は 73.7 ± 11.08 歳であり、STS スコアの平均は $10.3 \pm 8.44\%$ であった。また、ベースライン時の僧帽弁口面積は $1.4 \pm 0.81 \text{ cm}^2$ 、僧帽弁平均圧較差は $12.9 \pm 5.52 \text{ mmHg}$ であり、中等度以上の僧帽弁逆流を有する患者の割合は 52.9% (1,975/3,734 例) であった。

表 11 患者背景及びベースライン特性 (AI 集団)

項目	AI 集団 (N=3,763)
年齢 (歳)	73.7 ± 11.08 (3,763)
性別	
男性	40.5% (1,523/3,763)
女性	59.5% (2,240/3,763)
人種	
白人	82.9% (3,119/3,763)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9.8% (369/3,763)
アジア人	2.4% (89/3,763)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0.5% (20/3,763)
ハワイ諸島先住民又はほかの太平洋諸島先住民	0.3% (13/3,763)
多人種	1.3% (48/3,763)
その他又は不明	2.8% (105/3,763)
STS スコア (%)	10.3 ± 8.44% (3,516)
NYHA 心機能分類	
クラスI	1.5% (57/3,709)
クラスII	13.9% (516/3,709)
クラスIII	55.5% (2,060/3,709)
クラスIV	29.0% (1,076/3,709)
僧帽弁病態分類	
器質性僧帽弁逆流	59.7% (2,054/3,438)
機能性僧帽弁逆流	6.5% (224/3,438)
炎症性僧帽弁逆流	2.1% (72/3,438)
心内膜炎	3.0% (103/3,438)
その他	36.1% (1,241/3,438)
僧帽弁輪石灰化	42.5% (613/1,441)
僧帽弁弁尖石灰化	57.3% (877/1,531)
心エコー所見	
僧帽弁狭窄	75.5% (2,775/3,677)
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.4 ± 0.81 (2,610)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	12.9 ± 5.52 (3,541)
左室駆出率 (%)	55.0 ± 11.91% (3,725)
中等度以上の大動脈弁逆流	9.3% (348/3,728)
中等度以上の僧帽弁逆流	52.9% (1,975/3,734)

連続変数は平均±SD (総数)、カテゴリ変数は% (該当する患者数/総数) の形式で示す。

1) 手技の状況

AI 集団における手技の状況を表 12 に示す。本品を用いて Mitral VinV が実施された患者のうち、約 8 割が外科ハイリスク患者であった。アクセス方法は、経中隔アプローチが 92.3% (3,475/3,763 例) と大部分を占めた。留置された生体弁のモデルは、9600TFX が 75.4% (2,837/3,763 例)、9750TFX が 23.6% (887/3,763 例)、9755RSL が 1.0% (39/3,763 例) であった。使用された生体弁のサイズは、29 mm 径が 47.9% (1,803/3,762 例) と最も多く、次いで 26 mm 径が 45.3% (1,705/3,762 例)、23 mm 径が 6.7% (253/3,762 例)、20 mm 径が 0.03% (1/3,762 例) であった。外科的手術へ移行した患者は 0.8% (30/3,763 例) で、その原因は

心タンポナーデが 14 例と最も多かった。

表 12 手技の状況 (AI 集団)

項目	AI 集団 (N=3,763)
外科的手術リスク	
外科的手術適応外／困難	21.5% (808/3,763)
ハイリスク	78.5% (2,955/3,763)
本手技を施行する主たる理由	
僧帽弁逆流	35.9% (567/1,579)
僧帽弁狭窄	64.1% (1,012/1,579)
アクセス方法	
経中隔	92.3% (3,475/3,763)
経心尖	5.4% (205/3,763)
直接左房	0.3% (12/3,763)
その他	1.9% (71/3,763)
留置された生体弁のモデル	
モデル 9600TFX	75.4% (2,837/3,763)
モデル 9750TFX	23.6% (887/3,763)
モデル 9755RSL	1.0% (39/3,763)
留置された生体弁サイズ	
20 mm 径	0.03% (1/3,762)
23 mm 径	6.7% (253/3,762)
26 mm 径	45.3% (1,705/3,762)
29 mm 径	47.9% (1,803/3,762)
手技の状況	
待機手術	71.0% (2,671/3,761)
準緊急手術	26.3% (989/3,761)
緊急手術	2.1% (78/3,761)
救済手術	0.6% (23/3,761)
人工心肺	1.3% (47/3,613)
人工心肺の使用状況	
待機的	15
緊急的	32
人工心肺時間 (分)	119.0 ± 10.03 (46)
麻酔の種類	
全身麻酔	93.9% (3,530/3,760)
深鎮静／鎮痛	0.1% (4/3,760)
中等度鎮静／鎮痛	5.9% (222/3,760)
その他	0.1% (4/3,760)
手技時間 (分)	110.3 ± 1.52 (3,761)
デバイス成功 ¹	96.8% (3,642/3,763)
手技中止	0.2% (6/3,763)
アクセス後の生体弁のデリバリーに関する問題	2
新規の臨床所見	1
経中隔アクセス関連	3
外科的手術への移行 ²	0.8% (30/3,763)
弁の左室への移動	1

項目	AI 集団 (N=3,763)
弁輪破裂	1
心室破裂	2
アクセス関連	1
心タンポナーデ	14
適切な位置に留置できない	1
機器塞栓	4
その他	8

連続変数は平均±SE（総数）、カテゴリ変数は%（該当する患者数/総数）の形式で示す。

¹ 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した。

² 外科的手術へ移行理由について、複数回答された症例も含む。

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 13 に示す。手技後 30 日までに 169 例、手技後 1 年までに 464 例が死亡し、Kaplan-Meier 推定死亡率は手技後 30 日で 4.6%、手技後 1 年で 14.7%であった。また、心臓死の Kaplan-Meier 推定発現率は、手技後 30 日で 2.3%、手技後 1 年で 5.2%であった。

表 13 手技後 1 年までの死亡率（AI 集団）

項目	Kaplan-Meier 推定発現率 ¹	
	手技後 30 日 (Patients at risk = 3,316)	手技後 1 年 (Patients at risk = 1,781)
死亡	4.6% (169)	14.7% (464)
心臓死	2.3% (84)	5.2% (163)

¹ Kaplan-Meier 推定発現率は%（死亡した患者数）の形式で示す。

② 主要な有害事象発現率

AI 集団における施設報告に基づく主要な有害事象発現率を表 14 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心不全入院であり、Kaplan-Meier 推定発現率は 12.0%であった。次いで、退院後の生命を脅かす又は重度の出血は 4.6%、心房細動は 3.4%、脳卒中は 3.3%、新規の永久ペースメーカー留置は 3.1%であった。その他、手技後 1 年までの僧帽弁再インターベンションは 1.2%、機器のマイグレーションは 0.5%、弁血栓は 0.4%であった。

表 14 主要な有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率（AI 集団）

項目	Kaplan-Meier 推定発現率 ¹	
	手技後 30 日	手技後 1 年
脳卒中	1.6% (62, 60)	3.3% (108, 102)
一過性脳虚血発作	0.2% (8, 8)	0.6% (17, 17)
心不全入院	2.6% (94, 91)	12.0% (424, 346)
僧帽弁再インターベンション	0.5% (18, 18)	1.2% (39, 36)
新規の透析	1.6% (57, 57)	2.2% (73, 73)

項目	Kaplan-Meier 推定発現率 ¹	
	手技後 30 日	手技後 1 年
心筋梗塞	0.2% (7, 7)	0.7% (20, 19)
生命を脅かす又は重度の出血 ²	1.3% (49, 47)	4.6% (164, 135)
重度血管合併症	1.5% (55, 55)	1.7% (61, 61)
心房細動	1.7% (64, 62)	3.4% (120, 107)
新規の永久ペースメーカー留置	1.6% (41, 41)	3.1% (71, 71)
新規の ICD 留置	0.2% (8, 8)	0.5% (15, 15)
僧帽弁再弁置換	0.3% (11, 11)	0.6% (20, 20)
機器の機能不全及び不具合による計画されていない僧帽弁手術	0.1% (4, 4)	0.3% (10, 10)
弁血栓	0.2% (7, 7)	0.4% (12, 12)
機器のマイグレーション	0.5% (19, 18)	0.5% (19, 18)

¹ Kaplan-Meier 推定発現率は% (件数, 事象を発現した患者数) の形式で示す。

² 入院期間において当該事象が収集されていなかったため、退院以降に報告された出血が収集された。

3) 有効性評価項目

① 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 15 に示す。ベースライン時における僧帽弁平均圧較差は 12.9 ± 0.09 mmHg であったのに対し、手技後 30 日では 7.6 ± 0.06 mmHg、手技後 1 年においても 7.4 ± 0.08 mmHg であり、本品を用いた Mitral VinV 施行による血行動態の改善が確認された。

表 15 心エコーパラメータ (VI 集団)

項目	ベースライン時	手技後 30 日	手技後 1 年
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	12.9 ± 0.09 (3,468)	7.6 ± 0.06 (2,490)	7.4 ± 0.08 (1,393)
僧帽弁口面積 (cm ²)	1.36 ± 0.016 (2,560)	1.82 ± 0.021 (1,336)	1.79 ± 0.030 (705)
左室駆出率 (%)	54.9 ± 0.20 (3,648)	53.9 ± 0.23 (2,553)	54.0 ± 0.30 (1,468)
左室流出路最大流速 (m/s)	NA	2.0 ± 0.09 (693)	1.9 ± 0.10 (466)

連続変数は平均 $\pm$ SE (総数) の形式で示す。

NA: Not Applicable. 本レジストリではベースライン時の左室流出路最大流速に関するデータは収集されていない。

② 僧帽弁逆流

VI 集団における手技後 1 年までの僧帽弁逆流の推移を図 3 に示す。中等度以上の僧帽弁逆流を認めた患者の割合は、ベースライン時で 53.0% (1,937/3,658 例) であったのに対し、手技後 30 日では 0.5% (14/2,547 例)、手技後 1 年では 0.7% (10/1,428 例) と減少した。

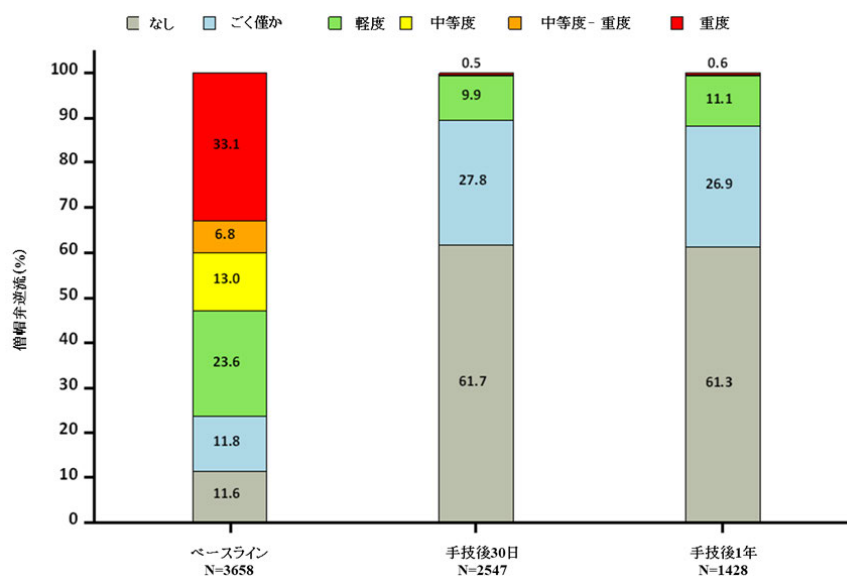


図3 手技後1年までの僧帽弁逆流の推移 (VI 集団)

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は、ベースライン時で12.7% (210/1,656例)であったのに対し、手技後30日で0.2% (5/2,082例)、手技後1年で0.3% (3/1,153例)のみであった。

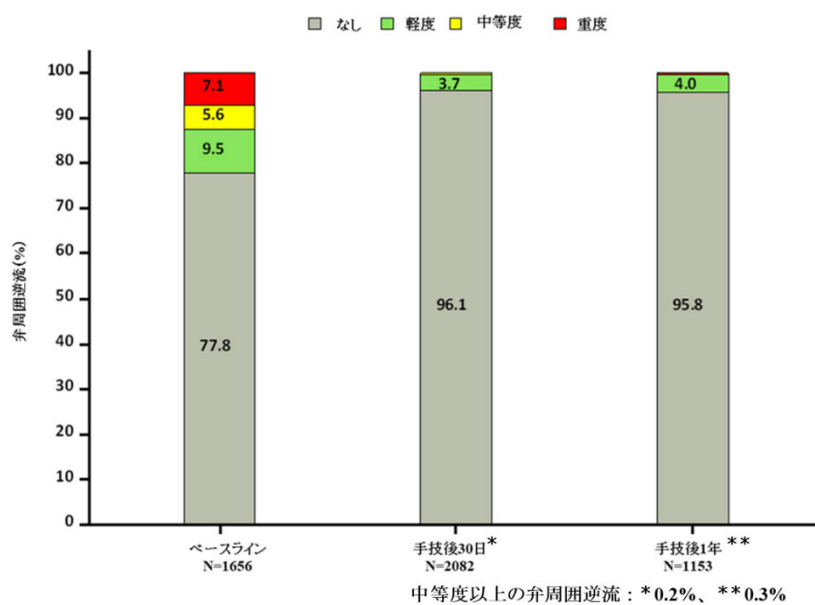


図4 手技後1年までの弁周囲逆流の推移 (VI 集団)

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であった患者が 84.5% (3,070/3,633 例) を占めていたのに対し、手技後 30 日では 15.7% (386/2,453 例)、手技後 1 年では 14.1% (209/1,485 例) と減少した。

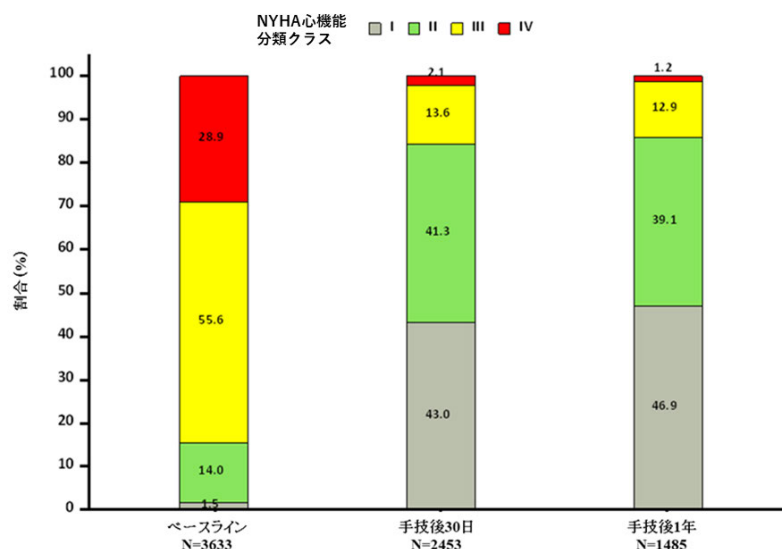


図 5 NYHA 心機能分類の推移 (VI 集団)

(2) 本邦で想定される対象患者の成績

本邦の診療ガイドラインでは、人工弁置換後に重症人工弁狭窄又は重症人工弁逆流を来し、かつ症状を有する場合に外科的又は経カテーテル的治療介入を考慮するよう推奨されている¹⁾。そこで、当該推奨内容及び本邦における本品のアクセス方法(経中隔アプローチ)を考慮し、以下に示す条件を全て満たす患者を「本邦で想定される対象患者」として当該患者集団における本品の有効性及び安全性が評価された(表 16)。

- ・ 外科ハイリスク以上であること。
- ・ ベースライン時の平均圧較差が 10 mmHg を超える又は重度の僧帽弁逆流であること。
- ・ NYHA 心機能分類がクラスⅡ以上であること。
- ・ 経中隔アプローチにより Mitral Valv が施行されていること。

本邦で想定される患者集団における Kaplan-Meier 推定死亡率は手技後 30 日で 4.7%、手技後 1 年で 13.9%であり、全体集団の Kaplan-Meier 推定死亡率(手技後 30 日 4.6%、手技後 1 年 14.7%)と比較して特段違いは認められなかった。また、その他の主要な有害事象発現率や心エコーパラメータにおけるベースラインからの改善についても、同様に両集団間で差はみられなかった。

表 16 本邦で想定される対象患者における成績

項目	本邦で想定される対象患者 (N=2,687)	全体集団 (N=3,763)
患者背景及びベースライン特性		
年齢 (歳)	73.5 ± 11.22 (2,687)	73.7 ± 11.08 (3,763)
女性比率	60.0% (1,611/2,687)	59.5% (2,240/3,763)
STS スコア (%)	10.3 ± 8.49 (2,519)	10.3 ± 8.44 (3,516)
NYHA 心機能分類クラス III/IV ¹	86.3% (2,272/2,632)	84.5% (3,070/3,633)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.35 ± 0.019 (1,855)	1.36 ± 0.016 (2,560)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	14.0 ± 0.11 (2,529)	12.9 ± 0.09 (3,468)
中等度以上の僧帽弁逆流	55.6% (1,458/2,620)	53.0% (1,937/3,658)
左室駆出率 (%)	55.3 ± 0.23 (2,609)	54.9 ± 0.20 (3,648)
外科的生体弁の留置期間 (年)	10.0 ± 5.05 (2,620)	9.9 ± 4.92 (3,665)
過去の僧帽弁手術歴		
僧帽弁置換術のみ	88.6% (2,380/2,687)	87.6% (3,297/3,763)
僧帽弁置換術及び僧帽弁形成術	11.4% (307/2,687)	12.4% (466/3,763)
手技情報		
手技時間 (分)	107.0 ± 1.13 (2,686)	110.3 ± 1.52 (3,761)
デバイス成功	96.7% (2,598/2,687)	96.8% (3,642/3,763)
手技中止	0.1% (3/2,687)	0.2% (6/3,763)
外科的手術への移行	0.8% (21/2,687)	0.8% (30/3,763)
入院期間中における有害事象発現率		
死亡	3.3% (89, 89)	3.4% (127, 127)
僧帽弁再インターベンション	0.5% (13, 13)	0.5% (17, 17)
左室流出路閉塞	0.5% (13, 13)	0.5% (17, 17)
機器のマイグレーション	0.4% (11, 11)	0.5% (18, 18)
手技に伴い合併した心房中隔欠損の閉鎖術	9.6% (257, 257)	8.6% (323, 323)
手技後 30 日の主な成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率		
死亡	4.7% (122, 122)	4.6% (169, 169)
僧帽弁再インターベンション	0.5% (12, 12)	0.5% (18, 18)
脳卒中	1.6% (43, 41)	1.6% (62, 60)
心不全入院	2.3% (61, 58)	2.6% (94, 91)
心筋梗塞	0.2% (6, 6)	0.2% (7, 7)
生命を脅かす又は重度の出血 ²	1.5% (39, 37)	1.3% (49, 47)
重度血管合併症	1.4% (38, 38)	1.5% (55, 55)
心房細動	1.6% (42, 41)	1.7% (64, 62)
新規の永久ペースメーカー留置	1.4% (27, 27)	1.6% (41, 41)
弁血栓	0.2% (5, 5)	0.2% (7, 7)
機器のマイグレーション	0.4% (12, 11)	0.5% (19, 18)
NYHA 心機能分類クラス III/IV ¹	14.7% (259/1,757)	15.7% (386/2,453)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善 ¹	84.4% (1,483/1,757)	81.1% (1,967/2,426)

項目	本邦で想定される対象患者 (N=2,687)	全体集団 (N=3,763)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.81 ± 0.025 (965)	1.82 ± 0.021 (1,336)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	7.6 ± 0.07 (1,795)	7.6 ± 0.06 (2,490)
中等度以上の僧帽弁逆流	0.3% (6/1,836)	0.5% (14/2,547)
手技後 1 年の主な成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率		
死亡	13.9% (316, 316)	14.7% (464, 464)
僧帽弁再インターベンション	1.1% (27, 24)	1.2% (39, 36)
脳卒中	3.4% (82, 76)	3.3% (108, 102)
心不全入院	10.7% (276, 223)	12.0% (424, 346)
心筋梗塞	0.6% (14, 14)	0.7% (20, 19)
生命を脅かす又は重度の出血 ²	4.8% (123, 101)	4.6% (164, 135)
重度血管合併症	1.6% (41, 41)	1.7% (61, 61)
心房細動	3.3% (84, 73)	3.4% (120, 107)
新規の永久ペースメーカ留置	2.9% (48, 48)	3.1% (71, 71)
弁血栓	0.4% (9, 9)	0.4% (12, 12)
機器のマイグレーション	0.4% (12, 11)	0.5% (19, 18)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV ¹	13.6% (147/1,077)	14.1% (209/1,485)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善 ¹	85.4% (920/1,077)	83.6% (1,225/1,466)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.81 ± 0.034 (528)	1.79 ± 0.030 (705)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	7.5 ± 0.10 (1,036)	7.4 ± 0.08 (1,393)
中等度以上の僧帽弁逆流	0.8% (9/1,062)	0.7% (10/1,428)

Kaplan-Meier 推定発現率は% (件数, 事象を発現した患者数)、連続変数は平均 ±SE (総数)、カテゴリ変数は% (該当する患者数/総数) の形式で示す。ただし、年齢 (歳) 及び STS スコア (%) は平均 ±SD (総数) の形式で示す。

¹ VI 集団の成績を示す。

² 入院期間において当該事象が収集されていなかったため、退院以降に報告された出血が収集された。

また、抽出された患者集団に対し、本適応の対象となる人工弁機能不全の病態別、並びに本邦で想定される患者の年齢及び体格における本品の有効性及び安全性を評価するため、本邦の診療ガイドラインに基づく部分集団解析が実施された。病態別解析については僧帽弁疾患の評価基準ごとの集団、年齢については生体弁を用いた SMVR が 70 歳以上で推奨されること、及び生体弁の想定される耐久年数を踏まえた集団、体格については僧帽弁逆流の手技を検討する上で補正が必要となる体表面積 (以下「BSA」という。) を踏まえた集団が抽出された。

部分集団解析結果は、表 17 に示すとおりであり、いずれの部分集団解析結果においても顕著な差は認められなかった。

表 17 本邦の想定される対象患者集団における部分集団解析

項目	病態別解析※1			年齢別解析		体格別解析	
	僧帽弁狭窄のみ (N=1,565)	僧帽弁逆流のみ (N=690)	併発 (N=432)	80 歳以上 (N=877)	80 歳未満 (N=1,810)	BSA ≤ 1.7 m ² (N=831)	BSA > 1.7 m ² (N=1,850)
患者背景及びベースライン特性							
年齢 (歳)	71.6 ± 11.77 (1,565)	78.2 ± 8.66 (690)	72.8 ± 10.65 (432)	84.4 ± 3.43 (877)	68.2 ± 9.81 (1,810)	76.1 ± 10.76 (831)	72.4 ± 11.21 (1,850)
STS スコア (%)	10.9 ± 9.21 (1,467)	9.6 ± 6.95 (651)	9.5 ± 7.85 (401)	11.9 ± 8.63 (835)	9.5 ± 8.31 (1,684)	12.3 ± 9.53 (778)	9.5 ± 7.84 (1,736)
心エコーパラメータ※2							
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	16.3 ± 0.11 (1,534)	7.1 ± 0.08 (569)	14.9 ± 0.19 (426)	12.1 ± 0.17 (817)	14.9 ± 0.13 (1,712)	13.8 ± 0.20 (780)	14.1 ± 0.13 (1,744)
中等度以上の僧帽弁逆流	23.7% (360/1,522)	100.0% (672/672)	100.0% (426/426)	63.7% (545/855)	51.7% (913/1,765)	59.5% (484/814)	53.9% (970/1,800)
手技後 30 日の主な成績							
死亡率	5.1% (78)	4.6% (31)	3.1% (13)	4.6% (40)	4.7% (82)	5.0% (40)	4.5% (81)
心エコーパラメータ※2							
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	7.8 ± 0.09 (1,027)	7.0 ± 0.11 (473)	8.0 ± 0.17 (295)	7.1 ± 0.10 (613)	7.9 ± 0.09 (1,182)	7.2 ± 0.11 (552)	7.9 ± 0.08 (1,239)
中等度以上の僧帽弁逆流	0.3% (3/1,044)	0.4% (2/483)	0.3% (1/309)	0.2% (1/628)	0.4% (5/1,208)	0.5% (3/569)	0.2% (3/1,263)
手技後 1 年の主な成績							
死亡率	15.7% (207)	11.8% (70)	10.8% (39)	13.5% (102)	14.2% (214)	13.0% (94)	14.3% (220)
心エコーパラメータ※2							
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	7.6 ± 0.13 (597)	7.1 ± 0.17 (262)	8.0 ± 0.24 (177)	6.9 ± 0.15 (352)	7.8 ± 0.12 (684)	6.9 ± 0.16 (347)	7.8 ± 0.12 (688)
中等度以上の僧帽弁逆流	1.0% (6/607)	0.7% (2/267)	0.5% (1/188)	0.0% (0/357)	1.3% (9/705)	0.6% (2/351)	1.0% (7/710)

※1：各病態の分類は以下の定義に従って行った。

- ・ 僧帽弁狭窄のみ：ベースライン時の平均圧較差が 10 mmHg を超える、かつ僧帽弁逆流が中等度以下である。
- ・ 僧帽弁逆流のみ：ベースライン時の平均圧較差が 10 mmHg 以下である、かつ僧帽弁逆流が重度である。
- ・ 併発：ベースライン時の平均圧較差が 10 mmHg を超える、かつ僧帽弁逆流が重度である。

※2：VI 集団の成績を示した。

(3) 弁サイズごとの成績

本臨床成績における本品の弁サイズ別の手技後 30 日及び手技後 1 年の成績を表 18 に示す。なお、20 mm 径の本品が使用された患者は 1 例のみであったため、20 mm 径と 23 mm 径については一集団として解析が行われた。手技後 30 日の Kaplan-Meier 推定死亡率は 20/23 mm 径で 4.9%、26 mm 径で 5.2%、29 mm 径で 4.0%であった。手技後 1 年の Kaplan-Meier 推定死亡率は、20/23 mm 径で 22.3%、26 mm 径で 14.8%、29 mm 径で 13.6%であった。手技後 1 年における僧帽弁平均圧較差について、20/23 mm 径で 8.5 ± 0.33 mmHg、26 mm 径で 7.8 ± 0.13 mmHg、29 mm 径で 6.9 ± 0.11 mmHg であった。

表 18 Mitral VinV に用いられた本品の弁サイズごとの成績

項目	20/23 mm 径 (N=254)	26 mm 径 (N=1,705)	29 mm 径 (N=1,803)
ベースライン特性			
年齢 (歳)	74.5 ± 10.24 (254)	74.0 ± 10.73 (1,705)	73.3 ± 11.50 (1,803)
STS スコア (%)	11.9 ± 9.02 (244)	11.0 ± 8.91 (1,591)	9.4 ± 7.77 (1,680)
心エコーパラメータ			
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	12.7 ± 0.34 (237)	13.2 ± 0.14 (1,561)	12.7 ± 0.14 (1,669)
中等度以上の僧帽弁逆流	55.7% (137/246)	50.7% (837/1,651)	54.7% (962/1,760)
手技後 30 日の主な成績			
死亡率	4.9% (12)	5.2% (86)	4.0% (71)
心エコーパラメータ			
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	9.3 ± 0.24 (165)	7.8 ± 0.09 (1,133)	7.1 ± 0.07 (1,191)
中等度以上の僧帽弁逆流	0.0% (0/170)	0.7% (8/1,161)	0.5% (6/1,215)
手技後 1 年の主な成績			
死亡率	22.3% (46)	14.8% (213)	13.6% (205)
心エコーパラメータ			
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	8.5 ± 0.33 (83)	7.8 ± 0.13 (632)	6.9 ± 0.11 (678)
中等度以上の僧帽弁逆流	1.2% (1/83)	0.6% (4/645)	0.7% (5/700)

Kaplan-Meier 推定発現率は% (件数)、連続変数は平均 $\pm$ SE (総数) の形式で示す。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

- (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ことの妥当性について
 - (2) MitralVinV 患者に対する本品の有効性及び安全性について
 - (3) Mitral VinV の潜在的リスクについて
 - (4) 使用目的について
 - (5) 製造販売後安全対策について
-
- (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ことの妥当性について

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 Mitral VinV 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 STS 及び ACC 主導でデバイスの適正使用や患者治療の最適化に加え、デバイスの適応拡大を見据えたレジストリであり、FDA 等とも連携して実施されている。そのため、当該レジストリは、薬事承認における有効性及び安全性の評価に利用できるよう設計され、Mitral Valve Academic Research Consortium によるコンセンサスステートメントで推奨されている全死亡、心臓死、心不全入院等のデータを収集している^{8,9,10}。また、当該レジストリの成績は米国での薬事申請に活用され、本邦においても、本品の TAV in TAV 適応拡大に係る承認申請の際に活用した実績があり、レジストリデータの信頼性の点においても特段の懸念はないと考える。

総合機構は以下のように考える。

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。Mitral VinV 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や全身状態等を踏まえると、本邦での新たな前向き臨床試験の実施は困難を伴うと想定される。また、TVTRegistry 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-SAV、TAV in TAV 及び Mitral VinV の適応拡大のほか、本邦における TAV-in-TAV の適応拡大にも用いられている。以上を踏まえ、Mitral VinV 症例に関する多くのデータ集積を行っている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。

本一変申請に提出された本臨床成績は仮説検証を行うものではないが、約 3 千例の手技後 1 年成績（死亡、心不全入院、僧帽弁平均圧較差や僧帽弁口面積等の心エコーパラメータ等）のデータが収集されている。また、本品の対象患者は外科ハイリスクを含む外科的手術を施行できない患者であり、本品を用いた Mitral VinV は保存治療に代わる治療方法であるため、本邦における医療ニーズは高いと考える。本品は既に大動脈弁位における適応を有し、THV としての基本性能は評価されていることも踏まえ、本臨床成績を用いて、本品を用いた Mitral VinV の有効性及び安全性を評価することは受入れ可能であると判断した。

2) TVT Registry データの国内外挿性について

本臨床成績を本邦へ外挿することの妥当性について、申請者は以下のとおり説明した。

ACC/AHA ガイドラインにおいて、人工弁機能不全に対する再治療の第一選択は Redo-SMVR であり、外科ハイリスク以上の場合に経カテーテル的治療を考慮するよう推奨されている¹¹。本邦における Mitral VinV の対象も外科ハイリスク患者であり、日米で外科的手

術リスクの考え方は類似している。

本品の留置方法を踏まえると、ホスト弁の違いによる影響が懸念されるが、本邦で本品を用いた Mitral VinV の対象となるホスト弁はいずれも FDA で承認されており、ホスト弁の種類は日米で共通している。また、本邦では米国と比較して小柄な患者が多いため、使用される THV サイズの分布が小径サイズに偏ることが想定されるが、日本人の体格を想定した部分集団解析において Mitral VinV の成績に体格による大きな違いは認められなかった(表 17)。なお、左室サイズが小さい患者で左室流出路閉塞リスクの増加が懸念されるが、患者スクリーニングを徹底することで、当該リスクの低減は可能である。

以上を踏まえ、本臨床成績を本邦に外挿することは問題ないと考える。

総合機構は以下のように考える。

僧帽弁疾患に関する治療方針や判断基準は日米で同等であり、医療環境に関して、本品の治療成績に影響を及ぼすような差は認められていない。また、Mitral VinV の留置対象は植込み済みの僧帽弁のため、送達経路及び留置位置に違いはあるが、Mitral VinV の留置方法や手技の技術的要素は大動脈弁を対象とした TAVR と基本的に同じである。TAVR 手技の習熟度や治療成績、留置対象となる生体弁の種類も日米で類似していることから、トレーニングやプロクター医師による技術支援等を行うことにより、本邦においても本治療を適切に実施可能であると判断した。

ただし、本邦で Mitral VinV の対象となる患者は、米国と比較し、高齢で小柄であることが想定されるため、年齢、体格、THV サイズごとの部分集団解析結果を踏まえ、本邦で想定される患者に対する有効性及び安全性を慎重に評価する必要があると考える（へ項く総合機構における審査概要＞（2）2）本邦で想定される患者に対する成績について参照）。

(2) Mitral VinV 患者に対する本品の有効性及び安全性について

1) 本品の有効性及び安全性について

本品を用いた Mitral VinV の有効性及び安全性について、申請者は以下のように説明した。

標準治療である Redo-SMVR に関する文献報告では、Redo-SMVR の手技後 30 日の死亡率は 3.3%～11.1%と報告されており、本臨床成績（4.6%）との点推定値の比較において顕著な差は認められなかった（表 19）。また、Redo-SMVR の手技後 1 年の死亡率については 11.9%～25.9%と報告されており、年齢や STS スコアの違いを考慮すると、本臨床成績の死亡率（14.7%）は Redo-SMVR と同等であると考え（表 20）。僧帽弁平均圧較差については、点推定値の比較において本品を用いた Mitral VinV で高い傾向であったが、これは治療原理によるものであり、Mitral VinV ではホスト弁の内側に本品を留置するため有効弁口面積が制限されるが、Redo-SMVR は新たな人工弁を置換することになるため、より有効弁口面積を大きく確保できることが影響したと考える。

表 19 Redo-SMVR の手技後 30 日の成績との比較

項目	本品群	Redo-SMVR		
		Mehaffey, et al ¹²	Zia, et al ¹³	Yoshimura, et al ¹⁴
症例数	N=3,763	N=1,096	N=2,250	N=527
実施国	米国	米国	米国	日本
データベース	TVT Registry	Regional STS	NIS	JCVSD
患者背景				
年齢（平均）	73.7	63	68（中央値）	NA
院内成績				
在院死亡	3.4%	NA	6.7%	6.5%
入院期間（日）	4.4 ± 0.12	9 ± 8	9（中央値）	NA
手術後 30 日の成績				
死亡	4.6%	11.1%	NA	3.3%
再手術	0.5% ¹	14.7% ²	NA	NA
脳卒中	1.6%	2.8%	3.6%（周術期）	NA
新規の透析	1.6%	9.4%	NA	NA
永久ペースメーカー留置	1.6%	NA	8.9%（周術期）	NA

NA: Not Applicable, 文献で収集されていないデータ

NIS: National Inpatient Sample database, JCVSD: Japanese Cardiovascular Surgery Database

¹僧帽弁再インターベンションの発現率、²出血や弁の機能不全等を含む心臓関連手術

表 20 Redo-SMVR の手技後 1 年の成績との比較

項目	本品群	Redo-SMVR		
		Zubarevich, et al ⁷	Kamioka, et al ⁶	Vohra, et al ¹⁵
症例数	N=3,763	N=58	N=59	N=49
実施国	米国	ドイツ	米国	英国
患者背景				
年齢（歳）	73.7 ± 11.08	63.6 ± 12.5	63.7 ± 14.9	63 ± 13
STS スコア	10.3 ± 8.44%	4.8%（中央値）	8.7 ± 10.1%	NA
心エコーパラメータ				
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	12.9 ± 0.09	NA	13.9 ± 6.7	NA
中等度以上の僧帽弁逆流	53.0%	NA	67.8%	NA
LVEF (%)	54.9 ± 0.20	NA	55.7 ± 11.7	NA
院内死亡率	3.4%	NA	3.4%	12.0%
手技後 1 年の成績				
死亡	14.7%	25.9%	11.9%	18.4%
心エコーパラメータ				
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	7.4 ± 0.08	NA	5.5 ± 1.8	NA
中等度以上の僧帽弁逆流	0.7%	NA	4.2%	NA
LVEF (%)	53.9 ± 0.30	NA	55.8 ± 9.2	NA

NA: Not Applicable, 文献で収集されていないデータ

総合機構は、Mitral VinV に対する本品の有効性及び安全性を評価するために、本品の特

徴、対象疾患等を踏まえ、手技成功、血行動態の改善（僧帽弁平均圧較差、僧帽弁口面積の改善等）、臨床的アウトカム（死亡、脳卒中、外科的手術への移行を含む再介入等）及びデバイス関連事項（デバイスの移動、デバイス関連の血栓事象等）を評価する必要があると考える。また、上述の評価項目に関する本品の臨床成績は、文献に基づく Redo-SMVR 臨床成績との点推定値の比較であるが、本品群の平均年齢やSTSスコアが高いことを考慮すると、臨床上許容されると判断した。

2) 本邦で想定される患者に対する成績について

総合機構は、年齢及び体格に基づく部分集団解析の結果から、各患者群における臨床成績は同等であり、各患者群において懸念されるリスク等も認められないと考えるため、本邦で想定される患者集団に対する本品の臨床成績として受入れ可能であると判断した（表 17）。

病態別の解析について、点推定値の比較において、僧帽弁狭窄を有する患者群で手技後 1 年での死亡率が高くなる傾向が認められたが、当該死亡率（15.7%）は文献報告における Redo-SMVR 後の 1 年死亡率の範囲（11.9%～25.9%）であること、及び手技後 1 年の心エコーパラメータに関する成績が各群で同等であることを踏まえ、臨床上許容可能な成績であると、専門協議での議論も踏まえ判断した。

3) 本邦で Mitral VinV の対象となるホスト弁ごとの成績について

総合機構は、留置対象となるホスト弁の種類により、本品を用いた Mitral VinV の有効性及び安全性に違いがない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。

本邦で本品による Mitral VinV の対象となるホスト弁は、いずれもステント付き生体弁に限定しているため、

、ホスト弁をステント付き生体弁としてまとめて評価することは可能であるとする。非臨床試験では、に基づき選択した試験検体を用いて網羅的な評価を実施し、設定した判定基準に適合することを確認した。また、ステント付き生体弁が使用された患者集団の臨床成績は、点推定値の比較において、全体集団と同等であり、ステント付き生体弁をホスト弁とすることに対する有効性及び安全性上の懸念はないと考える（表 21）。

表 21 ステント付き生体弁に対する本品を用いた Mitral VinV の成績

項目	ステント付き生体弁 (N=1,943)	全体集団 (N=3,763)
患者背景及びベースライン特性		
年齢（歳）	73.6 ± 11.01 (1,943)	73.7 ± 11.08 (3,763)

項目	ステント付き生体弁 (N=1,943)	全体集団 (N=3,763)
女性比率	60.5% (1,176/1,943)	59.5% (2,240/3,763)
STS スコア (%)	10.3 ± 8.29 (1,830)	10.3 ± 8.44 (3,516)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV ¹	84.5% (1,581/1,871)	84.5% (3,070/3,633)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.36 ± 0.022 (1,328)	1.36 ± 0.016 (2,560)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	13.0 ± 0.13 (1,784)	12.9 ± 0.09 (3,468)
中等度以上の僧帽弁逆流	53.1% (999/1,881)	53.0% (1,937/3,658)
左室駆出率 (%)	55.1 ± 0.27 (1,877)	54.9 ± 0.20 (3,648)
手技情報		
手技時間 (分)	113.2 ± 2.62 (1,942)	110.3 ± 1.52 (3,761)
デバイス成功	96.7% (1,878/1,943)	96.8% (3,642/3,763)
手技中止	0.2% (3/1,943)	0.2% (6/3,763)
外科的手術への移行	1.0% (20/1,943)	0.8% (30/3,763)
入院期間中における有害事象発現率		
死亡	3.6% (69, 69)	3.4% (127, 127)
僧帽弁再インターベンション	0.7% (13, 13)	0.5% (17, 17)
左室流出路閉塞	0.3% (6, 6)	0.5% (17, 17)
機器のマイグレーション	0.6% (11, 11)	0.5% (18, 18)
手技に伴い合併した心房中隔欠損の閉鎖術	9.2% (179, 179)	8.6% (323, 323)
手技後 30 日の主な成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率		
死亡	4.9% (93, 93)	4.6% (169, 169)
僧帽弁再インターベンション	0.6% (12, 12)	0.5% (18, 18)
脳卒中	1.9% (35, 35)	1.6% (62, 60)
心不全入院	2.9% (52, 52)	2.6% (94, 91)
心筋梗塞	0.2% (3, 3)	0.2% (7, 7)
生命を脅かす又は重度の出血 ^{*2}	1.2% (23, 22)	1.3% (49, 47)
重度血管合併症	1.8% (34, 34)	1.5% (55, 55)
心房細動	2.0% (38, 37)	1.7% (64, 62)
新規の永久ペースメーカー留置	1.7% (22, 22)	1.6% (41, 41)
弁血栓	0.2% (3, 3)	0.2% (7, 7)
機器のマイグレーション	0.6% (12, 11)	0.5% (19, 18)
NYHA 心機能分類 クラス III/IV ¹	15.3% (206/1,348)	15.7% (386/2,453)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善 ¹	81.3% (1,085/1,335)	81.1% (1,967/2,426)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.86 ± 0.031 (738)	1.82 ± 0.021 (1,336)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	7.6 ± 0.08 (1,327)	7.6 ± 0.06 (2,490)
中等度以上の僧帽弁逆流	0.6% (8/1,358)	0.5% (14/2,547)
手技後 1 年の主な成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率		
死亡	14.8% (248, 248)	14.7% (464, 464)
僧帽弁再インターベンション	1.3% (22, 21)	1.2% (39, 36)
脳卒中	3.2% (54, 53)	3.3% (108, 102)
心不全入院	12.2% (237, 187)	12.0% (424, 346)

項目	ステント付き生体弁 (N=1,943)	全体集団 (N=3,763)
心筋梗塞	0.8% (13, 12)	0.7% (20, 19)
生命を脅かす又は重度の出血 ²	4.5% (84, 68)	4.6% (164, 135)
重度血管合併症	2.1% (39, 39)	1.7% (61, 61)
心房細動	3.2% (60, 54)	3.4% (120, 107)
新規の永久ペースメーカ留置	3.2% (38, 38)	3.1% (71, 71)
弁血栓	0.2% (4, 4)	0.4% (12, 12)
機器のマイグレーション	0.6% (12, 11)	0.5% (19, 18)
NYHA 心機能分類クラス III/IV ¹	14.5% (124/856)	14.1% (209/1,485)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善 ¹	82.8% (702/848)	83.6% (1,225/1,466)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.80 ± 0.041 (377)	1.79 ± 0.030 (705)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	7.6 ± 0.11 (759)	7.4 ± 0.08 (1,393)
中等度以上の僧帽弁逆流	0.6% (5/775)	0.7% (10/1,428)

Kaplan-Meier 推定発現率は% (件数, 事象を発現した患者数)、連続変数は平均 ± SE (総数)、カテゴリ変数は% (該当する患者数/総数) で表す。ただし、年齢 (歳) 及び STS スコア (%) は平均 ± SD (総数) で表す。

¹VI 集団の成績を示す。

²入院期間において当該事象が収集されていなかったため、退院以降に報告された出血が収集された

総合機構は、Mitral VinV の対象となるホスト弁について、非臨床試験でマイグレーション試験や拍動流試験、耐久性試験により本品と組み合わせた際の性能が評価されていること、及びいずれのホスト弁についても適切な留置ができるようトレーニングや情報提供が実施されることを踏まえると、申請者の説明のとおり、ホスト弁ごとではなく、ステント付き生体弁の成績と全体成績を比較することは妥当であると判断した。また、ステント付き生体弁が使用された患者集団の臨床成績についても、全体集団と比較して違いは認められなかったことから、当該臨床成績は許容可能であると判断した。

4) 慢性透析患者における成績について

総合機構は、慢性透析患者について、心血管系への負荷が非慢性透析患者に比べ高く、また生体弁の劣化が早いとされていることを踏まえ、当該患者に対する本品を用いた Mitral VinV の有効性及び安全性の説明を申請者に求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本臨床成績において、本品による Mitral VinV が施行された慢性透析患者 219 例及び非慢性透析患者 3,538 例の成績を比較した (表 22)。

表 22 慢性透析患者に対する本品を用いた Mitral VinV の成績

項目	慢性透析患者 (N=219)	非慢性透析患者 (N=3,538)
患者背景及びベースライン特性		
年齢 (歳)	62.5 ± 13.11 (219)	74.4 ± 10.55 (3,538)
女性比率	53.9% (118/219)	59.8% (2,117/3,538)
STS スコア (%)	19.3 ± 16.58 (196)	9.8 ± 7.36 (3,316)
NYHA 心機能分類クラス III/IV ¹	87.9% (189/215)	84.3% (2,876/3,413)
手技の状況		
待機手術	47.0% (103/219)	72.5% (2,565/3,536)
準緊急手術	40.2% (88/219)	25.4% (898/3,536)
緊急手術	8.7% (19/219)	1.7% (59/3,536)
救済手術	4.1% (9/219)	0.4% (14/3,536)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.25 ± 0.069 (142)	1.36 ± 0.016 (2,413)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	16.2 ± 0.44 (204)	12.7 ± 0.09 (3,258)
中等度以上の僧帽弁逆流	29.9% (64/214)	54.4% (1,869/3,438)
左室駆出率 (%)	55.7 ± 0.88 (215)	54.9 ± 0.20 (3,427)
外科的生体弁の留置期間 (年)	5.7 ± 3.83 (210)	10.2 ± 4.86 (3,450)
過去の僧帽弁手術歴		
SMVR のみ	90.0% (197/219)	87.5% (3,094/3,538)
SMVR 及び僧帽弁形成術	10.0% (22/219)	12.5% (444/3,538)
手技情報		
デバイス成功	96.8% (212/219)	96.8% (3,424/3,538)
手技中止	0.0% (0/219)	0.2% (6/3,538)
外科的手術への移行	0.0% (0/219)	0.8% (30/3,538)
入院期間中における有害事象発現率		
死亡	13.2% (29/219)	2.8% (98/3,538)
僧帽弁再インターベンション	0.9% (2, 2)	0.4% (15, 15)
左室流出路閉塞	1.8% (4, 4)	0.4% (13, 13)
機器のマイグレーション	0.0% (0, 0)	0.5% (18, 18)
手技に伴い合併した心房中隔欠損の閉鎖術	10.0% (22, 22)	8.5% (301, 301)
手技後 30 日の主な成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率		
死亡	14.6% (31, 31)	4.0% (137, 137)
僧帽弁再インターベンション	1.0% (2, 2)	0.5% (16, 16)
脳卒中	3.4% (8, 7)	1.5% (53, 52)
心不全入院	1.7% (3, 3)	2.7% (91, 88)
心筋梗塞	0.0% (0, 0)	0.2% (7, 7)
生命を脅かす又は重度の出血 ^{*2}	3.7% (8, 7)	1.2% (41, 40)
重度血管合併症	1.8% (4, 4)	1.5% (51, 51)
心房細動	0.9% (2, 2)	1.7% (61, 59)
新規の永久ペースメーカ留置	0.6% (1, 1)	1.6% (40, 40)
弁血栓	0.9% (2, 2)	0.1% (5, 5)
機器のマイグレーション	0.0% (0, 0)	0.5% (19, 18)
NYHA 心機能分類クラス III/IV ¹	27.0% (30/111)	15.2% (355/2,341)

項目	慢性透析患者 (N=219)	非慢性透析患者 (N=3,538)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善 ¹	77.3% (85/110)	81.3% (1,882/2,315)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	2.02 ± 0.097 (66)	1.81 ± 0.022 (1,269)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	9.7 ± 0.36 (115)	7.5 ± 0.06 (2,373)
中等度以上の僧帽弁逆流	0.0% (0/114)	0.6% (14/2,431)
手技後 1 年の主な成績		
主要有害事象の Kaplan-Meier 推定発現率		
死亡	39.8% (73, 73)	13.2% (390, 390)
僧帽弁再インターベンション	1.7% (4, 3)	1.2% (35, 33)
脳卒中	5.6% (11, 10)	3.1% (96, 91)
心不全入院	10.4% (20, 15)	12.1% (404, 331)
心筋梗塞	0.7% (1, 1)	0.7% (19, 18)
生命を脅かす又は重度の出血 ²	9.0% (16, 14)	4.4% (148, 121)
重度血管合併症	1.8% (4, 4)	1.7% (57, 57)
心房細動	1.5% (4, 3)	3.5% (115, 103)
新規の永久ペースメーカ留置	3.1% (3, 3)	3.2% (68, 68)
弁血栓	1.7% (3, 3)	0.3% (9, 9)
機器のマイグレーション	0.0% (0, 0)	0.5% (19, 18)
NYHA 心機能分類クラス III/IV ¹	12.7% (7/55)	14.1% (202/1,429)
NYHA 心機能分類のベースライン時からの改善 ¹	88.9% (48/54)	83.3% (1,176/1,411)
心エコーパラメータ ¹		
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	1.65 ± 0.197 (18)	1.80 ± 0.030 (685)
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	9.5 ± 0.59 (46)	7.3 ± 0.08 (1,344)
中等度以上の僧帽弁逆流	0.0% (0/44)	0.7% (10/1,381)

Kaplan-Meier 推定発現率は% (件数, 事象を発現した患者数)、連続変数は平均 ± SE (総数)、カテゴリ変数は% (該当する患者数/総数) の形式で示す。ただし、年齢 (歳) 及び STS スコア (%) は平均 ± SD (総数) の形式で示す。

¹ VI 集団の成績を示す。

² 入院期間において当該事象が収集されていなかったため、退院以降に報告された出血が収集された。

STS スコアは慢性透析患者で 19.3 ± 16.58%、非慢性透析患者で 9.8 ± 7.36%と慢性透析患者で著しく高値であり、50%を超える慢性透析患者で準緊急を含む緊急的な手技が実施されたが、デバイス成功の割合は非慢性透析患者と同じく 96.8%であった。

手技後 30 日の死亡率は慢性透析患者で 14.6%、非慢性透析患者で 4.0%、手技後 1 年ではそれぞれ 39.8%、13.2%と慢性透析患者で高く、脳卒中や生命を脅かす又は重度の出血についても点推定値の比較において高い傾向が認められた。しかしながら、本臨床成績における慢性透析患者の STS スコアは非慢性透析患者よりも約 10%高く、手技後 1 年までに死亡した症例の死因別の内訳から、慢性透析患者、非慢性透析患者のいずれも、非心臓関連の原因で死亡した患者が多かった (表 23)。また、文献報告において慢性透析患者に対する生体弁を用いた SMVR の手技後 1 年の死亡率は 50%を超えており¹⁶、本邦でも 40%程度と報告さ

れていることを踏まえると¹⁷⁾、本品を用いた慢性透析患者の手技後 1 年の死亡率 (39.8%) は許容可能であると考ええる。

表 23 手技後 1 年までに死亡した症例の死因別の内訳

死因	慢性透析患者 (N=73)	非慢性透析患者 (N=390)
急性心筋梗塞	0	1
心臓関連の突然死	4	14
心不全	6	35
心臓関連	5	53
弁膜疾患	0	3
脳卒中	2	3
心血管出血	1	7
心血管の手技関連	2	7
その他の心血管死亡	3	19
肺疾患	8	27
腎臓疾患	5	5
血管系疾患	2	4
消化器疾患	0	1
出血	0	6
肝疾患	0	2
感染症	10	34
悪性腫瘍	0	4
神経系疾患	2	13
その他の非心血管原因	8	71
その他	1	19
不明	14	62

平均圧較差について、慢性透析患者では手技後 30 日で $9.7 \pm 0.36 \text{ mmHg}$ 、手技後 1 年で $9.5 \pm 0.59 \text{ mmHg}$ であり、非慢性透析患者では手技後 30 日で $7.5 \pm 0.06 \text{ mmHg}$ 、手技後 1 年で $7.3 \pm 0.08 \text{ mmHg}$ と慢性透析患者で高い圧較差が確認された。平均圧較差の違いは、慢性透析患者では人工弁狭窄のために Mitral VinV が施行された患者が多く、ベースライン時の平均圧較差が顕著に高かったことが一因であると考えられる。一方、慢性透析患者における平均圧較差の推移は安定しており、僧帽弁再インターベンションの手技後 1 年での発現率が 1.7% であったことから、慢性透析患者においても弁の機能は維持されていると考ええる。

以上を踏まえ、外科ハイリスクであり、他の治療の選択肢がない慢性透析患者にとって、本品を用いた Mitral VinV は有効な治療になり得ると考える。

総合機構は、手技後 1 年の死亡率は非慢性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 SMVR の手技後 1 年の死亡率を踏まえると、外科ハイリスクを対象とした本品の成績は臨床許容可能であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。ただし、慢性透析患者の成績は

非慢性透析患者に比べ不良であるため、既承認の大動脈弁適応と同様に、適応判断にあたっては患者の予後も踏まえて、ハートチームによる慎重な判断が肝要であると考える。

5) 小径サイズの有効性及び安全性について

総合機構は、本臨床成績における本品の 20/23 mm 径で死亡率や僧帽弁平均圧較差が高くなる傾向が確認されたこと、及び 20 mm 径の使用は 1 例のみであったことを踏まえ、本品の 20/23 mm 径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。

20/23 mm 径使用群における手技後 1 年の死亡率は 22.3%ではあるが、Redo-SMVR の手技後 1 年の死亡率は 11.9%~25.9%であったと報告されており、年齢や STS スコアの違いを考慮すると、20/23 mm 径使用群の死亡率は臨床上許容可能であると考える。また、手技後 1 年の僧帽弁平均圧較差は 8.5 ± 0.33 mmHg であるが、ベースライン (12.7 ± 0.34 mmHg) から改善しており、本邦の診療ガイドラインにおいて外科的手術適応となる重症人工弁狭窄の指標が 10 mmHg 以上であることから、臨床的に意義のある血行動態の改善が得られたと考える。

本品の 20 mm 径の臨床成績について、網羅的に収集する目的で本臨床成績の解析対象外の外科的手術リスクが中等度以下の患者、解析対象期間の前後に実際された患者も含め、TVT Registry 全体での使用実績を確認したところ、計 5 例の使用が確認された (表 24)。

表 24 TVT Registry 全体で 20 mm 径の本品が留置された Mitral VinV 患者

項目	患者 ID				
	■	■	■	■	■
患者背景及びベースライン特性					
年齢 (歳)	21	81	41	71	71
性別	■	■	■	■	■
STSスコア (%)	5.381	8.613	NA	5.576	20.0
NYHA心機能分類 クラス	IV	III	IV	III	III
体表面積 (m ²)	1.34	1.76	1.69	1.61	1.74
外科的手術リスク	ハイリスク	ハイリスク	ハイリスク	中等度リスク	ハイリスク
心エコーパラメータ					
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	19	NA	11	15	3
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	NA	0.70	0.80	0.60	1.94
僧帽弁逆流	NA	中等度	軽度	中等度	なし
LVEF (%)	41	58	45	58	43
KCCQスコア	NA	35.42	NA	73.96	14.58
手技情報					
手技状況	準緊急	待機的	準緊急	待機的	準緊急
デバイス成功	成功	成功	成功	成功	成功
外科的手術への移行	なし	なし	なし	なし	なし
観察期間 (日)	10	344	431	322	48

項目	患者 ID				
	■	■	■	■	■
観察期間中に死亡 (POD)	該当 (10日)	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず
観察期間中に発現した主要有害事象 (POD)	新規透析の導入 (8日)	なし	なし	なし	なし
手技後30日の成績					
NYHA心機能分類クラス	NA	NA	NA	II	NA
心エコーパラメータ					
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	NA	5	NA	8	NA
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	NA	2.86	NA	NA	NA
僧帽弁逆流	NA	なし	NA	なし	NA
KCCQスコア	NA	34.38	NA	70.83	100
手技後1年の成績					
NYHA心機能分類クラス	NA	NA	NA	I	NA
心エコーパラメータ					
僧帽弁平均圧較差 (mmHg)	NA	NA	NA	6	NA
僧帽弁弁口面積 (cm ²)	NA	NA	NA	NA	NA
僧帽弁逆流	NA	NA	NA	なし	NA
KCCQスコア	NA	77.78	NA	95.83	NA

NA: Not Applicable、POD: Post-operative days, 手技後経過日数

20 mm 径が使用された 5 例のうち、ベースラインの僧帽弁圧較差が 19 mmHg と非常に高く、NYHA 心機能分類がクラス IV で準緊急に手技が実施された 1 例 (患者 ID : ■) の死亡が確認された。当該患者は、留置手技は成功したが、手技後 8 日に透析を開始し、手技後 10 日に死亡に至った。当該患者を除き、死亡及び主要な有害事象は認められず、観察期間中に僧帽弁再インターベンションが実施された患者も認められなかった。また、評価可能な症例は限定的であるが、小径サイズの使用による弁口面積の減少、平均圧較差の増大等の病態の悪化は認められなかった。一般的に体表面積の大きい患者に対して小径の生体弁を留置する場合において、体格に比較して小さな有効弁口面積しか確保できない Prosthesis Patient Mismatch (以下「PPM」という。) のリスクが想定されるが、体表面積が最も大きい患者の手技後 30 日の有効弁口面積から算出された有効弁口面積指数は 1.63 cm²/m² であり、PPM (1.25 cm²/m² 未満) は認められなかった。

本邦における本品を用いた Mitral VinV の導入に際しては、既承認の大動脈弁適応の導入時と同様に、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の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 Mitral VinV 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。また、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、僧帽弁位に留置する生体弁が小径である場合、僧帽弁圧較差は高くなり、血行動態の悪化により臨床転帰にも影響すると考えるため、本臨床成績における 20/23 mm 径使用群の手技後 1 年の死亡率も 26 mm 径及び 29 mm 径と比較して高値であったと考える。

一方、Redo-SMVR の手技後 1 年の死亡率は 11.9%~25.9%であったと報告されており、本臨床成績との年齢や STS スコア等の患者背景の違いを踏まえると、20/23 mm 径使用群の死亡率は臨床上許容可能であると考ええる。また、僧帽弁圧較差について、ベースラインからの改善が認められ、手技後 1 年まで維持されていることから、20/23 mm 径の成績は許容可能であると判断した。

20 mm 径を用いた Mitral VinV の臨床成績は限定的であるが、上述の 1 例を除き死亡、入院期間中の有害事象及び主要な有害事象は認められていないことから、適切な患者選択を含めた適正使用指針の策定及び使用成績調査を含めた十分な市販後安全対策を講じることが前提に、20 mm 径のリスクベネフィットバランスは保たれると、専門協議における議論も踏まえ判断した。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とともに、使用成績調査において更なる情報収集を行うことが必要と判断した。

(3) Mitral VinV の潜在的リスクとその低減策について

総合機構は、本品による Mitral VinV の特徴も踏まえ、以下の想定されるリスクとそのリスク低減策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。

1) 左室流出路閉塞

本品の留置に伴い、外科的生体弁の弁尖、温存される前尖がある場合には前尖が外側に広がること等により、左室流出路閉塞を引き起こすことが想定される。左室流出路閉塞は、術後の予後に影響するため、当該リスク低減のために術前に考慮すべき患者の主な解剖学的特徴は、「大動脈弁輪面と僧帽弁輪面が成す角度」、「左心室の解剖」（サイズ及び肥大、心室中隔）、「僧帽弁前尖の長さ」と可動性」（外科的生体弁の植込み後に前尖が温存されていた場合）及び「Neo-LVOT¹」（収縮期の評価）である（図 6）。本臨床成績における入院期間中の左室流出路閉塞の発現率は 0.5%（17/3,763 例）であったことから、上述の事項を踏まえた患者スクリーニングによりリスク低減は可能であると考ええる。なお、本品の導入時には、左室流出路閉塞のリスク評価方法及び適切な留置方法を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予定である。

¹ THV の植込みにより僧帽弁前尖が心室中隔側に突出することで形成される新たな左室流出路を指す。

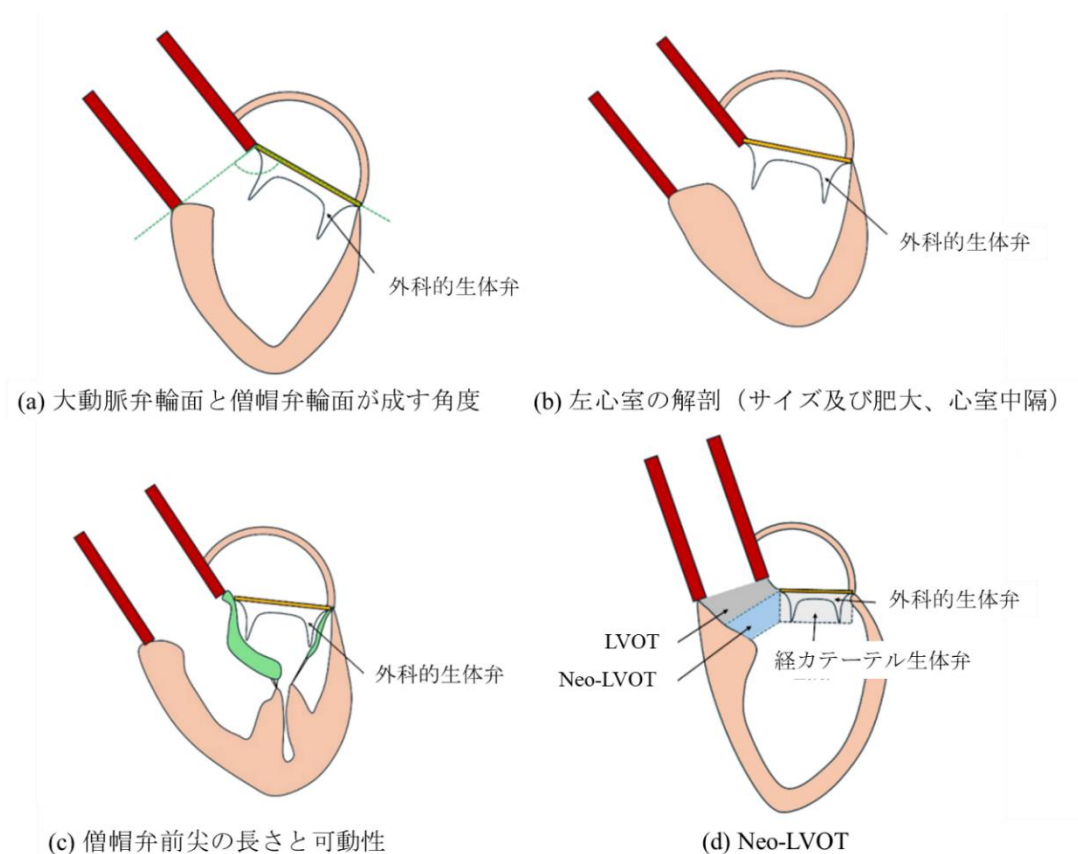


図 6 左室流出路閉塞のリスク因子となる解剖学的特徴

2) 心房中隔穿刺に関連した有害事象

Mitral VinV では、本品を送達するにあたり心房中隔の穿刺及び拡張を行うことから、医原性心房中隔欠損（以下「iASD」という。）の発生リスクがあり、iASD は自然に閉鎖することが多いが、閉鎖しない場合には心不全や不整脈を引き起こすリスクとなる。本臨床成績では、入院期間中に 8.6%（324/3,763 例）の患者で、手技に伴い合併した心房中隔欠損閉鎖術が実施されたことから、本邦でも同様に iASD 閉鎖術を要する可能性が考えられる。

本邦でも実施されている経皮的左心耳閉鎖術や経皮的僧帽弁形成術（以下「M-TEER」という。）においても、当該事象が一定の割合で報告されていることを踏まえ、本品の Mitral VinV の導入時には、iASD の評価方法及び心房中隔欠損閉鎖術を検討する基準について、トレーニング資料にて情報提供を行う。また、Mitral VinV の施設基準の一つとして、iASD 閉鎖認定施設であることを要件とする予定である。

3) 機器のマイグレーション

僧帽弁は、大動脈弁と比較し、閉鎖時により高い圧力が生じるため、機器のマイグレーションのリスクが想定される。当該リスクの低減策として、米国のトレーニング資料においてサイズ選択や適切な植込み深さに関する情報提供を行っている。また、本臨床成績において

は、手技後 30 日までに発生した機器のマイグレーションの発生率は 0.5%であり、手技後 30 日以降から手技後 1 年までに当該事象は発現しなかった。

したがって、Mitral VinV の導入時には、米国と同様に、推奨される適切なサイズ選択等についてトレーニング資料にて情報提供を行う予定である。

4) 弁血栓

Mitral VinVでは、手技後の血行動態変化に伴い、血流の乱流による血小板の活性化、血液の滞留による血小板の凝集等により、弁血栓のリスクが懸念される。本臨床成績においては、手技後1年までの弁血栓の発生率は0.4%であり、手技後1年までに弁血栓を認めた12例のうち、僧帽弁再インターベンションに至った患者は1例のみであった。また、長期成績については、経カテーテル的僧帽弁置換術の長期成績を評価することを目的として米国で実施された医師主導治験（Mitral Trial）において、手技後5年までの成績が確認されており、患者数は限定的ではあるが、手技後5年で弁血栓を発現した患者は1/28例（3.6%）のみであった¹⁸。

以上を踏まえ、本品を用いた Mitral VinV における弁血栓の発現リスクは許容可能であると考える。

5) 溶血

本品を用いた Mitral VinV は僧帽弁位への生体弁留置であり、留置後の生体弁は大動脈弁位よりも高圧条件にさらされることから、弁周囲逆流がある場合には溶血のリスクが想定される。本臨床成績では、溶血について直接的な評価は実施していないため、溶血の原因となる弁周囲逆流に関する成績を表 25 に示す。

表 25 VI 集団における弁周囲逆流の推移

項目	ベースライン時	手技後 30 日	手技後 1 年
弁周囲逆流			
なし	77.8% (1,288/1,656)	96.1% (2,000/2,082)	95.8% (1,104/1,153)
軽度	9.5% (158/1,656)	3.7% (77/2,082)	4.0% (46/1,153)
中等度	5.6% (92/1,656)	0.2% (5/2,082)	0.2% (2/1,153)
重度	7.1% (118/1,656)	0.0% (0/2,082)	0.1% (1/1,153)
グループ化した弁周囲逆流			
なし／軽度	87.3% (1,446/1,656)	99.8% (2,077/2,082)	99.7% (1,150/1,153)
中等度／重度	12.7% (210/1,656)	0.2% (5/2,082)	0.3% (3/1,153)

カテゴリ変数は%（該当する患者数/総数）の形式で示す。

本臨床成績において、中等度以上の弁周囲逆流を認めた患者は、手技後30日で0.2%（5/2,082例）、手技後1年で0.3%（3/1,153例）であった。その他、溶血の原因としてあげられる弁血栓の発生率（0.4%）も非常に低かったため、当該リスクは許容可能であると考える。また、上述のMitral Trialにおいて、手技後5年までに溶血性貧血は発現しておらず、僧帽弁再インターベンションは1例のみ（3.6%）であった¹⁸。当該成績を踏まえ、本邦における本品

のMitral VinVの導入時については、適切なTHVのサイズ選択及び適切な植込み深さについて、トレーニング資料にて情報提供する予定である。

総合機構は、本品を用いた Mitral VinV は本邦で初めて経カテーテル的に僧帽弁位に生体弁を留置する手技であるが、心房中隔の穿刺による僧帽弁位へのデバイス送達を経皮的左心耳閉鎖術や M-TEER においても実施されていること、及び本品の留置原理は大動脈弁位における TAV in SAV と類似していることを踏まえると、適切なトレーニングやプロクタリングにより、上述の事象の発生リスクの低減は可能であると判断した。

(4) 使用目的について

申請者は、本臨床成績の対象患者、本邦の診療ガイドライン等を踏まえ、本品の意図する対象患者を明確化するとして、本品を用いた Mitral VinV の使用目的の記載を既承認適応とは異なる「外科的手術がハイリスク」として申請を行ったが、対象患者の外科的手術リスクの考え方は既承認の TAV in SAV や TAV in TAV と同じである旨説明した。

総合機構は、本品の使用目的について以下のとおり考える。

本品の既承認適応である TAV in SAV や TAV in TAV の患者選択については、本邦の診療ガイドラインにおける外科的手術リスク評価、個々の患者背景等を踏まえ、患者ごとにハートチームで検討される。本品を用いた Mitral VinV の対象患者についても、既承認適応と同様に総合的にハートチームで判断されることを踏まえると、本適応のみ使用目的の記載が異なる場合、臨床現場での混乱が想定されるため、次のとおり既承認適応と同じ記載とすることが適切であると専門協議での議論を踏まえ判断した。

【使用目的又は効果】（下線部を変更）

外科的に留置した僧帽弁用生体弁の機能不全（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。

(5) 製造販売後安全対策について

申請者は、製造販売後安全対策について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を表 26 に示す。Mitral VinV は、左室流出路閉塞や iASD を生じるリスクが存在し、Mitral VinV の手技後に本品の機能不全が生じた場合に次の治療が困難となる等、患者の生涯における治療選択に影響を及ぼすことが想定されるため、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で慎重に患者選択を行うことが重要である。そのため、本品を用いた Mitral VinV は、本品の使用経験が豊富であり、かつ適切な治療選択及び安全な手技の施行が可能なハートチーム体制が整っている施設で実施する必要がある。したが

って、本品を用いた Mitral VinV の施設基準は、TAVR 指導施設・専門施設、M-TEER 実施施設及び iASD 閉鎖認定施設の全てを満たす施設とする。ただし、導入は TAVR 指導施設から段階的に行う計画である。

また、Mitral VinV の手技に関連するリスクが高い解剖学的特性を踏まえた患者選択が重要となるため、関連学会から発出予定の適正使用指針を遵守するよう、関連学会とも連携し周知する予定である。

表 26 本品を用いた Mitral VinV に関する製造販売後安全対策計画

施設基準		以下の全ての要件を満たす施設 ・ TAVR 指導・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（ただし、指導施設から段階的に導入）。 ・ M-TEER 実施施設であること。 ・ iASD 閉鎖認定施設であること。 ・ エドワーズ社の Mitral VinV トレーニングを受講していること。
トレーニング		Mitral VinV 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する。 ・ 生体弁のサイズ選択及び植込み位置ガイダンス ・ ホスト弁の位置の評価及び機能不全のメカニズム ・ Mitral VinV 特有のリスク評価（左室流出路狭窄、心房中隔閉鎖術を検討する基準等）
技術支援体制	患者スクリーニング	スクリーニングプロクター医師による Mitral VinV のリスク評価
	症例相談	必要に応じて、プロクター医師へ手技全般（手技の選択、生体弁のサイズ選択及び植込み位置等）について相談することが可能
	症例立合い	少なくとも 1 例目はプロクター医師の症例立合いを必須とし、2 例目以降も医療機関の希望によりプロクターリング支援を実施

総合機構は、本品のリスクベネフィットバランスの最適化のためには、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。申請者が設定するトレーニング及び技術的支援、並びに関連学会と協力して製造販売後安全対策を行う方針について、専門協議での議論も踏まえて適切であると判断し、これを承認条件 2. (1) ～ (3) として付すこととした。

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 27 に示す。症例数は 2 年間で登録された全例と設定された。なお、20 mm 径の臨床成績は限定的であったことを踏まえ、可能な限り登録されるよう 5 年の登録期間が設定された。

表 27 使用成績評価に係る実施計画（案）の概要

項目	内容
調査の目的	本品の対象となる Mitral VinV 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	登録期間に登録された全例
調査期間	7 年（準備期間 0.5 年、登録期間及び観察期間 6 年、解析期間 0.5 年） 登録期間：2 年 ただし、20 mm 径を使用した患者の登録期間は 5 年 観察期間：最大 5 年
設定根拠	本臨床成績の手技後 1 年の Kaplan-Meier 推定死亡率は 14.7%であった。発現率 14.7%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 19 例であること、及び自社の予測症例数を考慮して登録期間 2 年間に登録された全例と設定した。 ただし、20 mm 径を使用した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。
重点調査項目	・ 死亡 ・ 主要な有害事象及び不具合の発現状況 ・ 血行動態評価項目 ・ NYHA 心機能分類

＜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 Mitral VinV 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 Mitral VinV 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の差異の可能性を踏まえ、20 mm 径の本品を使用した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いることから妥当と考える。

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 2. (4) 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。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、経カテーテル的に生体弁を留置する医療機器として、Mitral VinV 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 Mitral VinV 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 Mitral VinV の有効性及び安全性

TVT Registry の成績から、本品を用いた Mitral VinV は、Redo-SMVR と同等の有効性及び安全性が確認された。本邦においては、TVT Registry に登録された患者よりも高齢で小柄な患者が想定されるため、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、本邦においても外科的に留置した僧帽弁用生体弁の機能不全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

Mitral VinV の手技は、既存の治療手技と類似する点はあるが、患者の解剖学的構造を踏まえたリスク評価が必要となる。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、必要な技術を習得し、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、僧帽弁治療及び重度大動脈弁狭窄症に対する TAVR 治療の経験を十分に有し、合併症に対する対応が可能となる医師及び医療機関のもと

で実施されることが必要であると判断した（承認条件 2.(1)）。加えて、本品を用いた Mitral VinV 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、本邦の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 2.(4)）。使用成績評価の調査期間は 7 年（準備期間 0.5 年、登録期間及び観察期間 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。
- 外科的に留置した僧帽弁用生体弁の機能不全（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. 経カテーテル僧帽弁留置術

- (1) 僧帽弁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。
- (4) 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. 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

- ¹ 日本循環器学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン：弁膜症治療のガイドライン（2020年改訂版）。
- ² Yoshimura, N, Sato, Y, Takeuchi, H, et al. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2023. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2025; 73, 526-565.
- ³ Malvindi PG, Mastro F, Kowalewski M, et al. Durability of Mitral Valve Bioprostheses: A Meta-Analysis of Long-Term Follow-up Studies. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(2):603-611.
- ⁴ Mohty D, Orszulak TA, Schaff H V, et al. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I1-I7.
- ⁵ Expósito V, García-Camarero T, Bernal JM, et al. Repeat mitral valve replacement: 30-years' experience. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(8):929-932.
- ⁶ Kamioka N, Babaliaros V, Morse MA, et al. Comparison of Clinical and Echocardiographic Outcomes After Surgical Redo Mitral Valve Replacement and Transcatheter Mitral Valve-in-Valve Therapy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(12):1131-1138.
- ⁷ Zubarevich A, Szczechowicz M, Zhigalov K, et al. Surgical redo mitral valve replacement in high-risk patients: The real-world experience. *J Card Surg.* 2021;36(9):3195-3204.
- ⁸ Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):278-307.
- ⁹ Stone GW, Adams DH, Abraham WT, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: A consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *Eur Hear J.* 2015;36(29):1878-1891.
- ¹⁰ Mack M, Carroll JD, Thourani V, et al. Transcatheter Mitral Valve Therapy in the United States: A Report from the STS/ACC TVT Registry. *Ann Thorac Surg.* 2022;113(1):337-365.
- ¹¹ Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71.
- ¹² Mehaffey HJ, Hawkins RB, Schubert S, et al. Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery. *Heart.* 2018;104(8):652-656.
- ¹³ Zia Khan M, Zahid S, Khan MU, et al. Redo Surgical Mitral Valve Replacement Versus Transcatheter Mitral Valve in Valve From the National Inpatient Sample. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(17):e020948.
- ¹⁴ Yoshimura N, Sato Y, Takeuchi H, et al. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2021 : Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;72(4):254-291.
- ¹⁵ Vohra HA, Whistance RN, Roubelakis A, et al. Outcome after redo-mitral valve replacement in adult

patients: a 10-year single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(5):575-579.

¹⁶ Iyengar A, Song C, Weingarten N, et al. Prosthesis Choice in Dialysis Patients Undergoing Mitral Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2023;116(5):963-970.

¹⁷ Ikeno Y, Mukohara N, Fukumura Y, et al. Outcomes of valve replacement with mechanical prosthesis versus bioprosthesis in dialysis patients: A 16-year multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(1):48-56.e4.

¹⁸ Guerrero ME, Eleid MF, Wang DD, et al. 5-Year Prospective Evaluation of Mitral Valve-in Valve, Valve-in-Ring, and Valve-in-MAC Outcomes: MITRAL Trial Final Results. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(18):2211-2227.