

令和 8 年 5 月 13 日
医 薬 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合同会社
[申 請 日] 令和 7 年 7 月 30 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 8 年 5 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せず、承認することが適当である。

なお、次の取消線部を削除し、新しく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） 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) （略）

3) （略）

（2）～（6） （略）

（7） 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。

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。

2. (略)

3. (略)

審査報告書

令和 8 年 4 月 28 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 7 月 30 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和 8 年 4 月 28 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 7 月 30 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。)、経カテーテル的僧帽弁置換術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。TAVR に使用する医療機器として既に承認されている適
応は、「自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性重度大動脈弁狭窄患者」及び「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による症候性の弁膜症を有する
患者」である。本申請は、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する無症候性重度大動脈弁狭
窄症(以下「AS」という。)への治療に対する適応追加を目的とした製造販売承認事項一部
変更承認申請(以下「一変申請」という。)である。

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

本品の臨床試験成績に関する資料として、海外臨床試験である「EARLY TAVR 試験」の
手技後 2 年成績が提出された。

EARLY TAVR 試験の結果、主要評価項目である「死亡、脳卒中及び予定外の心血管入院
の複合事象」が、TAVR 群で 26.8%、対照とした保存的治療群(以下「CS 群」という。)で
45.3%であり、TAVR 群の CS 群に対する優越性が示された($p < 0.0001$)。各構成事象につい
て、死亡及び脳卒中の発生については両群で有意な差はなく、主要評価項目の達成に寄与し
た事象は予定外の心血管入院であり、その発生率は本品群で 20.9%、CS 群で 41.7%であっ
た。本品による早期介入のリスクについて、本品群の弁機能不全の発生率は、手技後 1 年で
2.1%、手技後 2 年で 3.5%であり、特段のリスクは認められなかった。

EARLY TAVR 試験により示された本品の有効性は主に心血管入院の低減に寄与するものであったが、早期介入による特段のリスクは認められていないこと、実臨床においては保存的治療を継続した場合に AS の急速な進行により治療タイミングを逃し、介入困難や死に至る患者も認められる実情にあることを踏まえ、EARLY TAVR 試験により示された本品による TAVR の成績は臨床上許容可能であると専門協議での議論も踏まえ判断した。また、慢性透析患者については、EARLY TAVR 試験では除外されていたが、症候性重度 AS における本品の臨床試験及び使用実績を踏まえ、症候性重度 AS と同様に、無症候性重度 AS を有する透析患者においても外科的手術を安全に施行することができない慢性透析患者に限り、本品の適応に含めることは臨床上許容可能であると判断した。

一方、本品の適応を判断する際には、患者にとって最善の治療をハートチームにより慎重に検討する必要があると判断し、関連学会により策定される適正使用に関するステートメントの遵守が重要であると判断した。また、EARLY TAVR 試験の手技後 5 年までのフォローアップ成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ経年報告することで、さらなるリスク低減化を図る必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、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。使用目的及び承認条件について、本一変申請にて追加となる箇所を下線にて、削除となる箇所を取消し線にて示す。

<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。
- (7) 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。
 - 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。

2. 経カテーテル僧帽弁留置術

- (1) 僧帽弁治療及び経皮的な大動脈弁置換術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、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な大動脈弁置換術に関連する十分な知識・経験を有する医療チームにより、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った限られた医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

- (3) (2)に掲げる医療チームの医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
- (4) 関連学会と連携の上、本品が適応対象となる患者以外に使用されることのないよう必要な対応を行うこと。
- (5) 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査を行い、その成績を定期的に医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ、関連学会と連携の上で適切な措置を速やかに講ずること。

審査報告

令和 8 年 4 月 28 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 7 月 30 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無症候性又は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.....	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	16
ニ. リスクマネジメントに関する資料	16
ホ. 製造方法に関する資料	17
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	17
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	36
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	36
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.....	37
4. 総合評価.....	37

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓学会
AHA	American Heart Association	米国心臓病学会
AS	Aortic Valve Stenosis	大動脈弁狭窄症
AVR	Aortic Valve Replacement	大動脈弁置換術
BMI	Body Mass Index	体格指数
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CS	Clinical Surveillance	保存的治療
EQ-5D-5L	EuroQOL 5 Dimensions 5-Level	ユーロ QOL 評価尺度
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
ITT	Intention-to-Treat	意図した治療に基づく解析
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザス市心筋症についての質問表
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PP	Per Protocol	治験実施計画書に基づく解析
QOL	Quality of Life	生活の質
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement	外科的大動脈弁置換術
SD	Standard Deviation	標準偏差
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	SF-36 健康状態調査票
STS	Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement	経カテーテル的大動脈弁置換術
TVT レジストリ	STS/ACC Transcatheter Valve Therapies Registry	経カテーテル的弁治療レジストリ
VARC	Valve Academic Research Consortium	弁学術研究コンソーシアム
VI	Valve Implant	治験弁の留置に基づく解析
Vmax	Maximum Velocity	最大血流速度

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、生体弁をデリバリーシステムに装填するためのクリンパ等から構成される（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）



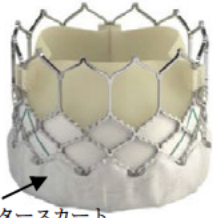
(B) デリバリーシステム（経大腿/経鎖骨下・腋窩アクセス用の例）



(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。)、経カテーテル的肺動脈弁置換術及び経カテーテル的僧帽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、上述の適応①に無症候性の重度大動脈弁狭窄症(Aortic Valve Stenosis: 以下「AS」という。)患者に対する適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本一変申請」という。)である。

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

本邦においては、症候性の重度 AS に対する治療として、外科的大動脈弁置換術(以下「SAVR」という。)又は TAVR が施行されている。一方、無症候性重度 AS 患者においては、症状が現れる前に早期介入を行うことの有効性に関するエビデンスレベルが患者の状態、認められる兆候によって異なる。本邦ガイドライン^[1]では、無症候性重度 AS 患者における現状の手術介入の基本的な考え方として、①心機能低下(左室駆出率(以下「LVEF」という。)<50%)を認める患者、他の開心術を施行する患者及び運動負荷試験で症状を呈する患者に対しては早期手術を推奨(推奨クラス I)、②運動負荷試験で有意な血圧低下を呈する患者、超重症 AS 患者及び著明な肺高血圧を呈する患者は早期手術が妥当(推奨クラス IIa)、③AS の急速な進行(最大血流速度(以下「Vmax」という。) 年 0.3 m/秒以上増加)を認める患者は早期手術を考慮してもよい(推奨クラス IIb)、④以上の所見がない患者は経過観察の継続が適切(早期手術は推奨されない)とされている。実臨床においては、SAVR の侵襲

性の高さを踏まえ、心機能低下症例等の一部の症例を除き基本的には経過観察（保存的治療）が継続され、症状又は心機能低下が発現した時点で手術介入が行われている。本品による TAVR の施行は、適応が症状発現後に限定されており、症状発現後に急速に疾患が進行する場合や、症状が主観的であるため無症候か否かの判断が困難な場合があることが課題である。また、手術介入前の検査や医療体制の理由で、症状発現から手術介入までの待機期間が存在する。以上の理由等により、保存的治療を継続することで適切な時期での治療介入を逃し、介入困難に至ることや、突然死、不可逆的左室心筋障害等が引き起こされる場合がある。急な症状発現により緊急的な手術介入に至る症例も認められるが、本邦で実施されている J-TVT レジストリにおいて、緊急 TAVR を受けた患者は選択的 TAVR を受けた患者と比較し、手技後 1 年の生存率は緊急 TAVR 群 77.2%、選択的 TAVR 群 92.2%と、有意に予後が悪いことが報告されている（ $p < 0.001$ ）^[2]。

そこで、申請者は無症候性重度 AS 患者を対象とした本品による TAVR と保存的治療の無作為化比較試験を実施し、本品による早期介入の有効性及び安全性が評価されたため、TAVR の適応を無症候性重度 AS 患者に拡大する本一変申請に至った。

(2) 国内外における使用状況

欧米における自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する重度 AS に対す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 12 月 31 日までの本品の全世界での販売数は、生体弁が 個であった。

表 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	承認／認証 取得時期
米国	1. 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 AS への進行のリスクを低減することを目的とする。 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。	・ 無症候性 2025 年 4 月 ・ 症候性 2015 年 6 月
欧州	自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する無症候性又は症候性の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。	・ 無症候性 2025 年 7 月 ・ 症候性 2014 年 1 月

(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 12 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、クリンパ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）	■	0.11%
弁輪破裂／解離	■	0.06%
人工弁血栓	■	0.06%
主な不具合		
変質	■	0.48%
石灰化	■	0.47%
狭窄	■	0.42%
手技後の弁周囲逆流	■	0.23%
手技後の逆流	■	0.15%
位置異常	■	0.11%
圧較差上昇	■	0.11%
弁尖の肥厚化	■	0.10%
塞栓	■	0.09%
手技中の弁周囲逆流	■	0.08%
手技中の弁尖動作不良（患者体内）	■	0.06%
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%
主な不具合		
狭窄	■	0.13%
手技後の弁周囲逆流	■	0.12%
塞栓	■	0.11%
弁損傷	■	0.11%
石灰化	■	0.10%
圧較差上昇	■	0.08%
手技後の逆流	■	0.07%
位置異常	■	0.07%
弁尖の肥厚化	■	0.06%
クリンプ困難	■	0.05%
手技中の弁周囲逆流	■	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）	■	0.14%
心内膜炎	■	0.05%
主な不具合		
手技後の弁周囲逆流	■	0.14%
弁損傷	■	0.12%

有害事象／不具合の種類	件数	発現頻度
手技中の弁周囲逆流	■	0.09%
手技中の逆流	■	0.07%
位置異常	■	0.07%
塞栓	■	0.07%
クリンプ困難	■	0.05%

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	■	0.45%
損傷	■	0.30%
患者体内への挿入困難	■	0.10%
シース先端チップの裂け	■	0.08%
キンク、屈曲	■	0.07%
シームの問題	■	0.06%

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	■	0.23%
抜去困難	■	0.14%
デバイス間抵抗	■	0.12%
バルーン上での生体弁の移動	■	0.12%
留置位置の通過困難	■	0.08%
分離	■	0.08%
ガイドワイヤとの抵抗	■	0.07%
ローダを介した抵抗	■	0.05%

＜総合機構における審査の概要＞

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

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

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

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格について、従前の仕様を設定して差し支えないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料について、本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、使用環境も変わらないことから、評価資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

(3) 使用方法

<提出された資料の概略>

本品の使用方法に関する資料について、本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、使用方法及び使用環境も変わらないことから、評価資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

(4) ユーザビリティ

<提出された資料の概略>

本品のユーザビリティについて、本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、使用方法及び使用環境も変わらないことから、評価資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、ユーザビリティに関する資料を省略して差し支えないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品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、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには適切な使用者・使用施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要である。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

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

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床成績を踏まえ、本品の特性を理解し適切な患者選択を行うことで、無症候性重度 AS 患者において有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (3) 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、術者が本品のリスクを理解したうえで、適切な患者を選択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、無症候性重度 AS を有する患者に対して米国及びカナダで実施された海外臨床試験である EARLY TAVR 試験（以下「本試験」という。）の試験成績が提出された。本試験は、日米の診療ガイドライン^{[1][3]}において早期手術が推奨される（手術介入の推奨：クラス I）患者等を除く無症候性重度 AS 患者を対象として、本品を用いた TAVR を行った群（以下「本品群」という。）の保存的治療群（以下「CS 群」という。）に対する優越性を検証することを目的とした無作為化比較試験である。

(1) EARLY TAVR 試験（NCT 番号：03042104、実施期間：2017 年 7 月～実施中）

本試験の概要を表 9 に示す。

表 9 本試験の概要

項目	概略
試験の種類	前向き、無作為化、対照比較、多施設共同試験
対象患者	無症候性の重度石灰化大動脈弁狭窄症を有する患者で、本品を用いた経大腿アプローチによる TAVR 施行が解剖学的に適切である患者
被験機器	本品
対照治療	保存的治療
アプローチ	経大腿アプローチ

項目	概略
登録症例	合計 901 例（本品群 455 例、CS 群 446 例）
施設数	75 施設（米国 72 施設、カナダ 3 施設）
主要 評価項目	死亡、脳卒中及び予定外の心血管入院*から成る非階層的複合事象
評価項目	[副次評価項目] 2 年時の 1) 生存、2) Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) スコア 75 以上、及び 3) KCCQ スコアの低下が 10 以下から成る複合評価項目 2 年時の左室の状態 [左室の長軸方向グローバルストレイン、左室心筋重量係数、及び左房容積係数] 2 年時の左室駆出率の変化 - 心房細動の新規発現 - 死亡又は障害を伴う脳卒中 [安全性及び有効性に関する追加の評価項目] 2 年時の左室の長軸方向グローバルストレイン 2 年時の左室心筋重量係数 2 年時の左房容積係数 2 年時の中等度から重度の僧帽弁閉鎖不全症 1 年及び 2 年時までの死亡（全因死亡及び心血管死） 1 年及び 2 年時までの脳卒中（全脳卒中、障害を伴う脳卒中、及び障害を伴わない脳卒中） 1 年及び 2 年時までの死亡又は脳卒中 1 年時までの死亡又は障害を伴う脳卒中 1 年、2 年及び 5 年時までの予定外の心血管入院 2 年時の NYHA 心機能分類 2 年時の 6 分間歩行試験 - QOL 質問票を用いて評価する健康状態 2 年時の KCCQ 2 年時の EQ-5D-5L 2 年時の 36-item Short Form Health Survey (SF-36) [手技後の経過観察時期に基づく評価項目] 30 日時までの死亡又は脳卒中 30 日、1 年及び 2 年時までの心房細動の新規発現 1 年及び 2 年時の 1) 生存、2) KCCQ スコア 75 以上、及び 3) KCCQ スコアの低下が 10 以下から成る複合評価項目 30 日時の NT-proBNP 30 日時までの重度血管合併症 30 日時の出血合併症 30 日時までの心筋梗塞 30 日時までの急性腎障害

* 以下のいずれかに該当する予定外の入院又は病室への 24 時間以上の滞在（事前に計画された手技や検査のための入院は除く。）。

①大動脈弁疾患による心不全、狭心症又は失神による入院。

②客観的な徴候を伴う心不全による入院で、利尿薬の静脈内投与又は強心薬の投与、機械的補助（大動脈内バルーンポンピング又は人工呼吸）の開始、又は血液透析の実施を伴うもの。

項目	概略
	9. 30 日時までの介入を要する冠動脈閉塞 10. 30 日時までの伝導障害の新規発現又は悪化による永久ペースメーカーの新規留置 11. 30 日時までの予定外の心血管入院 12. 30 日、1 年及び 2 年時の左室駆出率 13. 30 日及び 1 年時の左室の長軸方向グローバルストレイン 14. 30 日及び 1 年時の左室心筋重量係数 15. 30 日及び 1 年時の左房容積係数 16. 30 日、1 年及び 2 年時の左室状態の総合的指標 17. 30 日及び 1 年時の中等度から重度の僧帽弁閉鎖不全症 18. 30 日、1 年、2 年及び 5 年時の心エコーによる大動脈弁狭窄及び大動脈弁逆流（弁周囲及び中心部）に関する血行動態的弁機能評価 19. 1 年、2 年及び 5 年時の構造的弁劣化 20. 入院期間、集中治療室滞在日数及び退院先 21. 30 日及び 1 年時の NYHA 心機能分類 22. 30 日及び 1 年時の 6 分間歩行試験
主な 選択基準	1. 無作為化時点で 65 歳以上の患者 2. 以下に定義する重度大動脈弁狭窄症を有する患者 - 大動脈弁口面積が 1.0 cm^2 以下又は大動脈弁口面積係数が $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 以下かつ - 最大血流速度が 4.0 m/s 以上、又は平均圧較差が 40 mmHg 以上 3. 以下の 1) 又は 2) の定義に該当する無症候性の患者 - トレッドミル運動負荷試験が陰性である患者。運動負荷試験中、又は試験後に以下のいずれの症状も呈さない場合に無症候性とみなす。 - 重度の浮動性めまいを含む失神又は前失神発作 - 狭心症 - 活動を制限する呼吸困難又は運動耐容能の低下（年齢及び性別で補正した代謝当量が 60%に到達しない場合） - 収縮期血圧の低下（20 mmHg 以上の漸進的低下が 1 分以上持続する、もしくは 40 mmHg の急激な低下と定義される） - 顕著な心室性不整脈（心室性期外収縮が連続して 4 回以上発生） - 又は - トレッドミル運動負荷試験が実施できない場合、医師が患者の病歴を十分に評価した上で無症候性と判断された患者 4. 左室駆出率が 50%以上の患者 5. 米国胸部外科学会（Society of Thoracic Surgeons、以下「STS」という。）スコアが 10%以下の患者
主な 除外基準	1. 症候性の患者 2. AVR クラス I 適応に該当する外科手術を要する弁膜症、大動脈疾患、冠動脈疾患のいずれかを併発している患者 3. 3D 画像診断により測定した自己大動脈弁輪サイズが被験弁サイズ 20、23、26 又は 29 mm に適合していない患者 4. 腸骨-大腿動脈の血管特性により、イントロデューサーシースの安全な配置が不可能である患者 5. 無作為化前 30 日以内に急性心筋梗塞の所見が認められた患者 6. 大動脈弁が単尖弁又は二尖弁で、TAVR に適さない特性を有する、又は石灰化を呈していない患者

項目	概略
	7. 重度 (>3+) の大動脈弁閉鎖不全症を合併している患者 8. 重度 (>3+) の僧帽弁閉鎖不全症、又は中等度以上の僧帽弁狭窄症を合併している患者 9. いずれかの弁位に既に機械弁又は生体弁が植え込まれている患者（僧帽弁リングは除外基準に含まれない） 10. 症候性の頸動脈疾患又は椎骨動脈疾患を有する、あるいは無作為化前 30 日以内に頸動脈狭窄の治療を受け狭窄が解消した患者 11. 白血球減少症（白血球数 3,000 個/mL 未満）、貧血（ヘモグロビン 9 g/dL 未満）、血小板減少症（血小板数 50,000 個/mL 未満）、出血性素因又は凝固障害の既往を有する、あるいは血液凝固亢進状態を呈している患者
観察期間	手技後 5 年

本試験では、スクリーニング時にトレッドミル運動負荷試験又はトレッドミル運動負荷試験が実施できない場合には病歴による確認で無症候性重度 AS と判断された患者を登録し、本品群及び CS 群に 1:1 の比率で無作為化割付が行われた（図 2）。なお、CS 群において、経過観察中に症状の発現又は大動脈弁置換術（Aortic Valve Replacement、以下「AVR」という。）を必要とする大動脈弁閉鎖不全症等のその他の適応症を発現した場合には AVR を実施する（以下「Delayed AVR」という。）こととされ、原則として、本品を用いた TAVR が実施された。

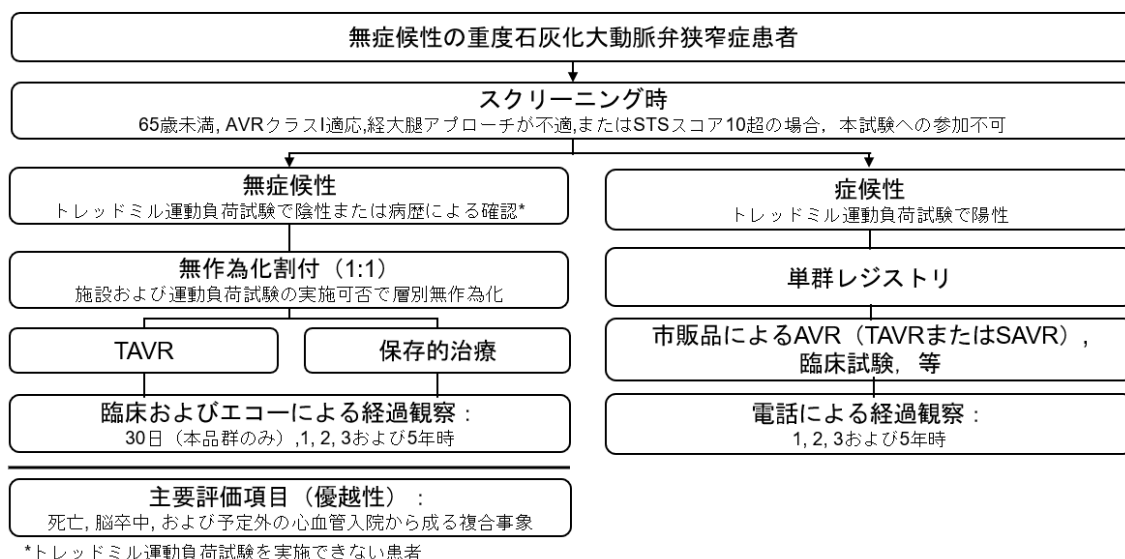


図 2 本試験のフローチャート

解析対象集団の内訳は図 3 のとおりである。ITT (Intent-to-Treat) 集団は無作為化された集団、PP (Per Protocol) 集団は ITT 集団から本品を留置しなかった本品群の症例、ベースラインデータ以外の臨床データが得られなかった CS 群の症例及び無作為化後に SAVR 又は

本品以外の TAVR による Delayed AVR を受けた CS 群の症例を除外した集団、VI (Valve Implant) 集団は本品、外科弁又は本品以外の経カテーテル生体弁が留置された集団とされた。

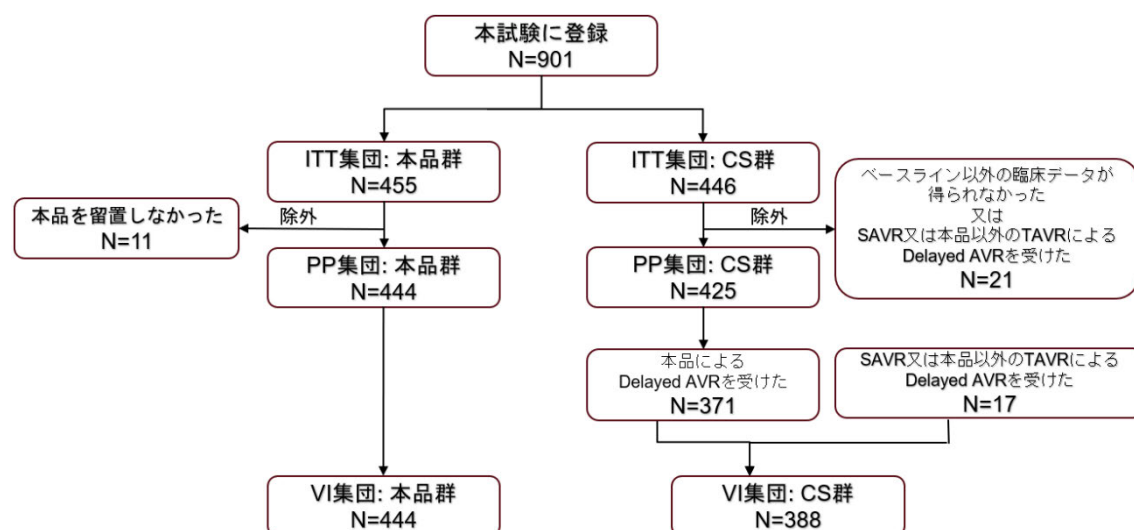


図3 本試験の登録患者の内訳

本試験の主要評価項目として、「死亡、脳卒中及び予定外の心血管入院の複合事象」が設定され、最終登録患者が経過観察2年に達した時点で入手可能なデータ（経過観察期間の中央値3.8年、無作為化からの平均年数は本品群で3.6 ± 1.31年、CS群で3.7 ± 1.29年）を用いて解析が行われた。無症候性重度ASに対する早期手術の目的は、緊急的な対応を要するAS進行の回避及び予後改善を図ることであるため、死亡により生命予後への影響を、脳卒中によりTAVRの主要な合併症であるリスクを、予定外の心血管入院により保存的治療を継続した場合のリスクを評価することを意図し、当該項目による複合評価として設定された。また、日米の診療ガイドラインで推奨される重度AS患者の経過観察の頻度が6～12か月ごとであることを踏まえ、CS群における無作為化後6か月以内の大動脈弁インターベンション、本品群における手技後6か月以内の大動脈弁再インターベンションを予定外の心血管入院に含めることとされた。

また、主要評価項目の評価に必要な症例数については、以下の想定等に基づき検討した結果を踏まえ、脱落率10%を考慮し900例（本品群：450例、CS群：450例）と設定した場合に主要評価項目の両側5%の有意水準で検出力88%となったため、900例とされた。

- ・ 本試験の中間データに基づき、無作為化後2年における本品群及びCS群の併合累積事象発現率の推定値を20.7%と想定した。
- ・ 無作為化後2年における事象発現率の群間差を7%以上と仮定し、2年時推定事象発現率を本品群：17.2%、CS群：24.2%と想定した。

ITT 集団における患者背景及びベースライン特性を表 10 に示す。両群の患者背景及びベースライン特性に顕著な差異は確認されなかった。

表 10 患者背景及びベースライン特性 (ITT 集団)

	本品群 (N=455)	CS 群 (N=446)	p 値*
年齢 (歳)	76.0 ± 6.03 (455)	75.6 ± 5.97 (446)	0.2269
男性	71.2% (324/455)	67.0% (299/446)	0.1942
人種			0.9261
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	0.0% (0/455)	0.0% (0/446)	
アジア人	1.5% (7/455)	2.0% (9/446)	
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2.0% (9/455)	2.5% (11/446)	
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民	0.0% (0/455)	0.0% (0/446)	
白人	95.8% (436/455)	94.6% (422/446)	
多人種	0.4% (2/455)	0.4% (2/446)	
不明	0.2% (1/455)	0.4% (2/446)	
身長 (cm)	171.5 ± 9.55 (455)	170.8 ± 10.13 (446)	0.4143
体重 (kg)	83.9 ± 16.22 (455)	83.6 ± 16.30 (446)	0.6761
BMI (kg/m ²)	28.4 ± 4.63 (455)	28.6 ± 4.76 (446)	0.8056
体表面積 (m ²)	2.0 ± 0.21 (455)	2.0 ± 0.22 (446)	0.4568
STS スコア	1.8 ± 1.00 (455)	1.7 ± 0.96 (446)	0.1554
トレッドミル負荷試験の実施率	90.3% (411/455)	90.8% (405/446)	0.8207
病歴			
冠動脈疾患	29.2% (133/455)	25.3% (113/446)	0.2038
心房細動	15.6% (71/455)	13.2% (59/446)	0.3433
末梢血管疾患	7.3% (33/455)	4.7% (21/446)	0.1230
脳卒中	4.2% (19/455)	4.5% (20/446)	0.8708
一過性脳虚血発作	2.6% (12/455)	4.0% (18/446)	0.2689
治療歴			
ペースメーカー又は植込み型除細動器	4.6% (21/455)	2.0% (9/446)	0.0397
経皮的冠動脈インターベンション	18.0% (82/455)	13.9% (62/446)	0.1018
冠動脈バイパス術	5.9% (27/455)	6.5% (29/446)	0.7832
大動脈弁最大血流速度 (m/s)	4.3 ± 0.45 (451)	4.4 ± 0.43 (441)	0.1011
大動脈弁平均圧較差 (mmHg)	46.5 ± 10.08 (451)	47.3 ± 10.61 (442)	0.1121
大動脈弁口面積 (cm ²)	0.9 ± 0.23 (436)	0.8 ± 0.23 (425)	0.5639
大動脈弁口面積係数 (cm ² /m ²)	0.44 ± 0.100 (436)	0.44 ± 0.106 (425)	0.8582
LVEF (%)	67.4 ± 6.54 (451)	67.4 ± 6.68 (444)	0.8538
大動脈弁逆流			0.6688
なし	20.0% (90/449)	18.4% (81/441)	
微小	34.1% (153/449)	34.9% (154/441)	
軽度	34.7% (156/449)	35.6% (157/441)	
軽度～中等度	8.9% (40/449)	7.9% (35/441)	
中等度	1.8% (8/449)	2.3% (10/441)	

	本品群 (N=455)	CS 群 (N=446)	p 値*
中等度～重度	0.2% (1/449)	0.9% (4/441)	
重度	0.2% (1/449)	0.0% (0/441)	

カテゴリ変数は% (被験者数/総被験者数) の形式で示す。

連続変数は平均±SD (総数) で示す。

*p 値は、フィッシャーの正確検定又はウィルコクソンの順位和検定に基づく。多重性の調整は行わない。

1) 主要評価項目に関する試験成績

表 11 に主要評価項目である「死亡、脳卒中及び予定外の心血管入院の複合事象」の最終登録患者が経過観察 2 年に達した時点の発生率を、図 4 に主要評価項目の発生率の推移を示す。主要評価項目の発生率は本品群で 26.8%、CS 群で 45.3%であり、本品群の CS 群に対する優越性が検証された ($p < 0.0001$)。各構成事象の解析から、死亡及び脳卒中の発生については両群で有意な差はなく、主要評価項目の達成に寄与した事象は予定外の心血管入院であり、本品群で 20.9% (95/455 例)、CS 群で 41.7% (186/446 例) であった。なお、心不全治療を要した事象である心不全入院†は、本品群で 3.3% (15/455 例)、CS 群で 9.9% (44/446 例) に認められた。

表 11 主要評価項目 (ITT 解析対象集団) (N=901)

	本品群 (N=455)	CS 群 (N=446)	p 値
死亡、脳卒中及び心血管入院の複合評価	122 (26.8%)	202 (45.3%)	< 0.0001
死亡	38 (8.4%)	41 (9.2%)	---
脳卒中	19 (4.2%)	30 (6.7%)	---
予定外の心血管入院	95 (20.9%)	186 (41.7%)	---

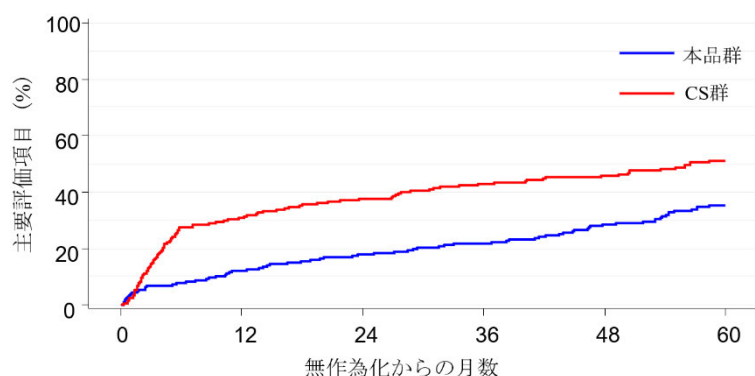


図 4 主要評価項目の Kaplan-Meier プロット (ITT 解析対象集団) (N=901)

CS 群で予定外の心血管入院が発現した 186 例のうち、105 例の入院理由は無作為化後 6 か月以内に Delayed AVR を受けるためであり (表 12)、その主な理由は AS による症状発現 (95.2%、100/105 例) であった (表 13)。

† 利尿薬の静脈内投与、強心薬投与、大動脈内バルーンパンピング、肺水腫のための人工呼吸、又は体液貯留に対する血液透析治療を行った症候性心不全入院。

表 12 予定外の心血管入院の内訳 (ITT 集団) (N=901)

	本品群 (N=455)	CS群 (N=446)
予定外の心血管入院	95	186
6か月以内の大動脈弁インターベンション ／再インターベンション	1	105
不整脈／伝導系障害	30	22
出血	4	1
慢性心不全	8	18
心停止	2	1
冠動脈虚血／アテローム性動脈硬化症	6	5
その他の心血管系疾患	12	7
人工弁機能不全	1	0
脳卒中／一過性脳虚血発作	16	11
生体弁機能不全	1	0
失神	4	7
血栓塞栓症	4	1
血管損傷	3	0
CEC未判定	3	8

表 13 CS 群で 6 か月以内の Delayed AVR を実施した理由

	Delayed AVR を受けた CS 群の被験者 (N=105)
AS による症状	95.2% (100/105)
心エコー所見	2.9% (3/105)
LVEF 低下 < 50%	1.0% (1/105)
AS 重症度の進行	2.9% (3/105)
他の外科手術/処置の必要性	2.9% (3/105)
心臓外科手術	1.0% (1/105)
心臓以外の外科手術	1.9% (2/105)
その他の理由	6.7% (7/105)

なお、CS 群の経過観察中に実施された Delayed AVR の状況については、CS 群の 95.2% の症例 (388/446 例) で Delayed AVR が実施されており、無作為化から 6 か月で 116 例 (26.2%)、1 年で 208 例 (47.2%)、2 年で 312 例 (71.4%) の患者に Delayed AVR が実施された。Delayed AVR の主な実施理由は、AS による症状発現によるものが 93.6% (363/388 例)、心エコー所見 (LVEF 低下<50%、AS 重症度の進行) の発現によるものが 9.0% (35/388 例)、他の外科手術に併せて実施されたものが 2.8% (11/388 例)、その他のものが 12.9% (50/388 例) であった。

2) 副次評価項目に関する試験成績

表 14 に、副次評価項目である生存及び KCCQ スコアから成る複合評価項目、左室の状態の評価項目、LVEF の変化を示す。KCCQ スコア複合評価、2 年時の良好な左心健康状態の

総合評価では、CS 群に対する本品群の優越性が示された。なお、2 年時の LVEF の変化では本品群と CS 群の間に有意差はなかった。

表 14 副次評価項目（ITT 解析対象集団）

	本品群（N=455）	CS群（N=446）	p値*
2年時の生存及びKCCQの複合評価	86.6%（354/409）	68.0%（266/391）	< 0.0001
生存	96.4%（425/441）	97.2%（418/430）	---
KCCQスコア ≥ 75	94.4%（373/395）	80.3%（313/390）	---
KCCQスコアの低下が10以下	90.8%（356/392）	72.6%（281/387）	---
2年時の左室の状態	48.1%（180/374）	35.9%（121/337）	0.0011
左室長軸方向グローバルストレイン ≥ 15%	96.1%（367/382）	92.8%（320/345）	---
左室心筋重量係数：男性で < 115 g/m ² ，女性で < 95 g/m ²	82.6%（319/386）	72.1%（253/351）	---
左房容積係数 ≤ 34 mL/m ²	55.0%（214/389）	45.6%（161/353）	---
2年時のLVEFの変化	-1.2 ± 0.40（393）	-1.3 ± 0.39（355）	0.6637
心房細動の新規発現	50（13.0%）	48（12.4%）	---
死亡又は障害を伴う脳卒中	44（9.7%）	50（11.2%）	---
死亡	38（8.4%）	41（9.2%）	---
障害を伴う脳卒中	8（1.8%）	13（2.9%）	---

カテゴリ変数は%（被験者数／総被験者数）の形式で示す。

連続変数は平均±SD（総数）の形式で示す。

time-to-event変数は事象発現被験者数（%）の形式で示す。

3) 安全性評価項目に関する試験成績

安全性評価項目について、臨床事象判定委員会（以下「CEC」という。）判定に基づく手技後 2 年の安全性評価項目の結果を表 15 に示す。いずれの項目においても、本品による早期介入による明らかなリスクは認められなかった。

表 15 安全性評価項目（ITT 解析対象集団）

	1年		2年	
	本品群 (N=455)	CS群 (N=446)	本品群 (N=455)	CS群 (N=446)
全死亡	1.1%（5, 5） 439	1.1%（5, 5） 436	3.6%（16, 16） 425	2.7%（12, 12） 418
心血管死	0.9%（4, 4） 439	0.7%（3, 3） 436	2.7%（12, 12） 425	1.8%（8, 8） 418
非心血管死	0.2%（1, 1） 439	0.5%（2, 2） 436	0.9%（4, 4） 425	0.9%（4, 4） 418
脳卒中	1.3%（6, 6） 433	1.8%（8, 8） 429	2.7%（12, 12） 415	3.7%（17, 16） 406
障害を伴う脳卒中	0.0%（0, 0） 439	0.7%（3, 3） 434	0.9%（4, 4） 423	1.6%（7, 7） 414

	1年		2年	
	本品群 (N=455)	CS群 (N=446)	本品群 (N=455)	CS群 (N=446)
障害を伴わない脳卒中	1.3% (6, 6) 433	1.1% (5, 5) 431	1.8% (8, 8) 417	2.1% (10, 9) 410
死亡又は脳卒中の複合評価	2.5% (11, 11) 433	2.9% (13, 13) 429	5.9% (28, 26) 415	5.7% (29, 25) 406
死亡又は障害を伴う脳卒中の複合評価	1.1% (5, 5) 439	1.8% (8, 8) 434	4.1% (20, 18) 423	3.9% (19, 17) 414
予定外の心血管入院	10.5% (61, 47) 393	9.3% (51, 41) 397	14.9% (88, 66) 366	17.4% (96, 76) 347

Kaplan-Meier推定値は%（事象数、事象発現被験者数）、リスク被験者数の形式で示す。

4) 本品による早期介入の弁関連リスク

VI 集団における手術情報を表 16 に示す。両群の手術の内容に顕著な差異は確認されなかった。

表 16 手術情報（VI 集団）

	本品群 (N=444)	Delayed AVRを受けたCS群 (N=388)
麻酔の種類		
全身麻酔	18.9% (84/444)	18.8% (73/388)
意識下鎮静	80.0% (355/444)	80.2% (311/388)
意識下鎮静から全身麻酔へ移行	1.1% (5/444)	1.0% (4/388)
麻酔時間（分）	117.2 ± 2.19 (444)	119.2 ± 2.40 (386)
手技時間（分）	40.0 ± 0.84 (443)	45.0 ± 2.02 (380)
総透視時間（分）*	12.8 ± 0.31 (442)	13.8 ± 0.35 (374)
前拡張施行*	28.2% (125/444)	33.6% (128/381)
最終的な弁の種類		
本品	100% (444/444)	95.6% (371/388)
SAVR	---	1.8% (7/388)
治験弁以外の経カテーテル生体弁	---	2.6% (10/388)
最終的な本品のサイズ†		
20 mm	3.2% (14/444)	0.8% (3/371)
23 mm	28.6% (127/444)	34.8% (129/371)
26 mm	48.9% (217/444)	45.8% (170/371)
29 mm	19.4% (86/444)	18.6% (69/371)
後拡張の実施*	14.0% (62/444)	13.7% (52/380)
脳保護デバイスの使用	21.6% (96/444)	26.8% (102/381)
複数の経カテーテル生体弁留置*	0.9% (4/444)	0.5% (2/381)

カテゴリ変数は%（被験者数／総被験者数）の形式で示す。

連続変数は平均±SD（総数）の形式で示す。

*報告はTAVRを受けた被験者のみであった。

†報告は本品植込み被験者でのみであった。

Valve Academic Research Device Consortium-3（以下「VARC-3」という。）の定義によるステージ 2～3 の弁機能不全の発生率を表 17 に示す。手技後 1 年で本品群 2.1% (9/436 例)、Delayed AVR を受けた CS 群 1.9% (6/324 例)、手技後 2 年では本品群 3.5% (13/376 例)、

Delayed AVR を受けた CS 群 5.0% (12/240 例) であった。

表 17 弁機能不全の発生率及び原因 (VARC-3) (VI 集団)

	1年		2年	
	本品群 (N=444)	DAVR-CS群* (N=388)	本品群 (N=444)	DAVR-CS群* (N=388)
ステージ2～3弁機能不全	2.1% (9/436)	1.9% (6/324)	3.5% (13/376)	5.0% (12/240)
構造的弁劣化	0.2% (1/436)	0.0% (0/324)	0.5% (2/376)	1.3% (3/240)
血栓症	1.8% (8/436)	1.9% (6/324)	2.4% (9/376)	2.9% (7/240)
心内膜炎	0.0% (0/436)	0.0% (0/324)	0.3% (1/376)	0.4% (1/240)
測定不能	0.0% (0/436)	0.0% (0/324)	0.3% (1/376)	0.4% (1/240)

* Delayed AVRを受けたCS群
発生率は% (被験者数/総被験者数) の形式で示す。

また、手技後 2 年以降 3 年までに発生した弁関連事象のうち、人工心臓弁逆流の発生率は本品群で 2.4% (10/455 例)、CS 群で 3.8% (16/446 例)、人工心臓弁血栓症については本品群で 1.2% (6/455 例)、CS 群で 2.9% (12/446 例)、人工心臓弁狭窄については本品群で 2.6% (11/455 例)、CS 群で 2.2% (9/446 例)、人工弁心内膜炎については本品群 0.2% (1/455 例)、CS 群 0.7% (3/446 例) であった (表 18)。

表 18 治験実施医療機関から報告された弁関連事象 (ITT 集団)

	手技後2年以降3年まで	
	本品群 (N=455)	CS群 (N=446)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
人工心臓弁逆流	2.4% (10, 10)	3.8% (16, 16)
人工心臓弁血栓症	1.2% (6, 5)	2.9% (12, 12)
人工心臓弁狭窄	2.6% (11, 11)	2.2% (9, 9)
感染症		
人工弁心内膜炎	0.2% (1, 1)	0.7% (3, 3)
細菌性心内膜炎	0.2% (1, 1)	0.0% (0, 0)
連鎖球菌性心内膜炎	0.2% (1, 1)	0.0% (0, 0)

事象が発現した被験者の割合 (事象数, 事象発現被験者数)。
割合の分母は、各経過観察期間開始時点でのリスク被験者数である。

5) 75 歳以上の患者群における臨床成績

本邦の診療ガイドラインでは TAVR の推奨年齢が 75 歳以上とされていることから、75 歳以上に限定した部分集団解析が実施された。各群の平均年齢は、本品群で 80.2 ± 4.08 歳、CS 群で 80.1 ± 3.97 歳であった。主要評価項目の成績は、本品群で 31.8% (82/258 例)、CS 群で 52.7% (126/239 例) であり、予定外の心血管入院は、本品群で 24.0% (62/258 例)、CS 群で 48.1% (115/239 例) に認められ、いずれも全体集団と同様の結果であった。なお、手技後 2 年の心不全入院は、本品群で 6 例 (2.4%)、CS 群で 23 例 (9.8%) に認められた。

6) 早期手術の推奨クラスごとの臨床成績

早期手術の推奨クラスごとに蓄積されているエビデンスレベルが異なり、日米で推奨クラスが一部異なる条件も存在することから、本試験において本邦の診療ガイドラインに準じた早期手術の推奨クラスごとの部分集団解析が実施された。本試験の対象は、早期手術の推奨クラス IIa、IIb 又は早期手術が推奨されない患者とされたが、推奨クラス IIa に該当する運動負荷試験で有意な血圧低下を呈する患者及び超重症 AS を呈する患者以外の患者において介入に至った理由が収集データから特定できなかったため、当該部分集団解析では、以下の 2 グループに分けて解析が行われた。

グループ 1：本邦の診療ガイドラインのクラス IIa の患者のうち、有意な血圧低下を呈する患者及び超重症 AS 患者に該当する患者集団

グループ 2：著明な肺高血圧を呈する患者（クラス IIa）、AS の急速な進行（Vmax 年 0.3 m/秒以上増加）を認める患者（クラス IIb）及び推奨なしに該当する患者集団

追加解析の結果、患者背景は両集団で同様であった。主要評価項目については両集団とも本品群で低い結果であり（グループ 1：本品群 25.6% (31/121 例)、CS 群 44.8% (47/105 例)、グループ 2：本品群 27.2% (91/334 例)、CS 群 45.5% (155/341 例)、予定外の心血管入院についても両集団とも本品群で低下が認められた（グループ 1：本品群 20.7% (25/121 例)、CS 群 39.0% (41/105 例)、グループ 2：本品群 21.0% (70/334 例)、CS 群 42.5% (145/341 例)）（表 19）。なお、手技後 2 年の心不全入院は両集団とも本品群で低下が認められた（グループ 1：本品群 1.7% (2/121 例)、CS 群 10.6% (11/105 例)、グループ 2：本品群 1.6% (5/334 例)、CS 群 6.9% (23/341 例)）。

表 19 早期手術介入の推奨クラスごとの部分集団解析（ITT 集団）

	グループ 1 (N=226)		グループ 2 (N=675)	
	本品群 (N=121)	CS 群 (N=105)	本品群 (N=334)	CS 群 (N=341)
死亡、脳卒中及び 心血管入院の複合評価	25.6% (31/121)	44.8% (47/105)	27.2% (91/334)	45.5% (155/341)
死亡	8.3% (10/121)	13.3% (14/105)	8.4% (28/334)	7.9% (27/341)
脳卒中	2.5% (3/121)	10.5% (11/105)	4.8% (16/334)	5.6% (19/341)
予定外の心血管入院	20.7% (25/121)	39.0% (41/105)	21.0% (70/334)	42.5% (145/341)

発生率は%（被験者数/総被験者数）の形式で示す。

7) 外科手術リスクごとの臨床成績

対象患者の手術リスクによって、TAVR による早期手術介入の臨床的意義が異なると考えられることから、外科手術リスクごとの部分集団解析が実施された。当該部分集団解析において、ACC/AHA ガイドラインに基づき、STS スコア 3%未満の患者集団を「低リスク集団」、

STS スコア 3-8%の患者集団を「中等度リスク集団」及び STS スコア 8%より大きい患者集団を「高リスク集団」とされた。なお、本試験の選択基準において、STS スコアが 10%以下の患者を登録する規定となっていた。

部分集団解析の結果、低リスク集団は 807 例（本品群 404 例、CS 群 403 例）、中等度リスク集団は 94 例（本品群 51 例、CS 群 43 例）であり、登録された患者の大多数が低リスクに該当する患者であった。

主要評価項目については表 20 に示すとおりであり、両集団ともに点推定値の比較において本品群が低い結果であった（低リスク集団：本品群 24.5%、CS 群 43.9%、中等度リスク集団：本品群 45.1%、CS 群 58.1%）。また、予定外の心血管入院についても、両集団ともに点推定値の比較において本品群が低い結果であった（低リスク集団：本品群 19.6%、CS 群 40.4%、中等度リスク集団：本品群 31.4%、CS 群 53.5%）。

表 20 外科手術リスクごとの部分集団解析（ITT 集団）

	低リスク集団 (N=807)		中等度リスク集団 (N=94)	
	本品群 (N=404)	CS群 (N=403)	本品群 (N=51)	CS群 (N=43)
死亡、脳卒中及び心血管入院の複合評価	24.5% (99/404)	43.9% (177/403)	45.1% (23/51)	58.1% (25/43)
死亡	6.2% (25/404)	8.7% (35/403)	25.5% (13/51)	14.0% (6/43)
脳卒中	4.2% (17/404)	6.2% (25/403)	3.9% (2/51)	11.6% (5/43)
予定外の心血管入院	19.6% (79/404)	40.4% (163/403)	31.4% (16/51)	53.5% (23/43)

発生率は%（被験者数/総被験者数）の形式で示す。

中等度リスク集団における死亡率は本品群で 25.5% (13/51 例)、CS 群で 14.0% (6/43 例)であった。死亡した本品群 13 例のうち、心血管死亡 6 例及び非心血管死亡 7 例であり、心血管死亡 6 例のうち、原因不明 2 例、及び目撃者のいない死亡 1 例についても心臓血管死として保守的に取り扱われ、明確に心臓血管死と判明された症例は 3 例のみであった（表 21）。申請者は、死亡の状況、理由が不明確である事象も保守的に心臓血管死と判断していること、及び中等度リスク集団の総数が少なかったことも踏まえ、中等度リスク集団における本品による早期手術介入のリスクは許容範囲内であると考察した。なお、手技後 2 年の心不全入院は両集団とも本品群で低下が認められた（低リスク集団：本品群 1.0%、CS 群 7.1%、中等度リスク集団：本品群 6.5%、CS 群 14.2%）。

表 21 中等度リスク集団の本品群の死亡症例（心血管死）の概要

被験者 ID	術後日数（日）	死亡原因の分類	死亡の主要原因
██████████	390	心血管死	原因不明
██████████	714	心血管死	心停止
██████████	418	心血管死	心原性ショック死
██████████	189	心血管死	目撃者のない死亡*
██████████	323	心血管死	原因不明

	1615	心血管死	急性心筋梗塞
--	------	------	--------

*死亡証明書には、死亡原因として冠動脈疾患及び心房細動が記載されていた。

＜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) 本試験の試験成績を踏まえた本品の有効性及び安全性について
- (2) 本試験に含まれなかった患者における本品の有効性及び安全性について
- (3) 使用目的について
- (4) 製造販売後安全対策について

(1) 本試験の試験成績を踏まえた本品の有効性及び安全性について

1) 本試験の試験成績を踏まえた本品による早期手術介入の臨床的意義について

総合機構は、無症候性重度 AS に対する本品による早期手術介入の目的は、保存的治療を継続した際に生じうる突然死、不可逆的左室心筋障害等を回避し、生存率向上を図ることと考える。また、本品による手術リスクや生体弁に関連する合併症等のリスクが、保存的治療の継続と比べて臨床上許容できるかを確認することが重要と考える。以上を踏まえ、本試験においては、上述の事項を評価可能な主要評価項目（死亡、脳卒中及び予定外の心血管入院）及び副次評価項目が設定されていることから試験デザインとしては受入れ可能と判断した。

一方、本試験では主要評価項目を達成したが、主要評価項目の達成に寄与した事象は予定外の心血管入院であったことを踏まえ（表 11）、総合機構は申請者に対し、本試験の試験成績を踏まえた本品の無症候性重度 AS 患者に対する有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

AS は進行性の疾患であり、心不全の症状が急速に進行し患者の状態が悪化するため、予定外の心血管関連の入院が必要となることがある。予定外の心血管入院は、患者、介護者、家族に対し、身体的、精神的、経済的に大きな負担を強いるものであり、予定外の心血管入院を減少させることの臨床的意義は大きいと考える。

本試験における手技後 2 年の予定外の心血管入院は、点推定値の比較において本品群（20.9%）は CS 群（41.7%）と比べて低く、その差はその後の経過観察においても持続していた。また、本試験における CS 群での AVR の実施時の臨床的な状態を解析した結果、保存的治療を継続した場合には AS の症状悪化により入院し、その後 Delayed AVR に至っており、CS 群で Delayed AVR に移行した症例のうち、約 40%が Delayed AVR への移行時に症状が重症であった^[4]。症状が重篤になると、予定された入院ではなく緊急的な予定外の入院となる可能性が高くなる。

本邦で実施されている J-TVT レジストリにおいて緊急 TAVR と選択的 TAVR を受けた患者の治療成績が比較されており、手技後 1 年の生存率は緊急 TAVR 群 77.2%、選択的 TAVR

群 92.2%であり、緊急的に治療を受けた患者は統計学的に予後が悪いことが報告されている ($p<0.001$)^[2]。また、緊急入院では通常の入院より健康状態が悪いため、薬物療法やその他治療にかかる費用が高くなることも報告されており、緊急及び予定外の入院は、健康状態の悪化に加え、医療システム及び患者への経済的負担をもたらすと推察される。

また、保存的治療の継続によるリスクをより明確に示すことを目的として、心不全治療を要した事象に特化した評価を行うために、本試験の主要評価項目のうち、「予定外の心血管入院」を「心不全入院」に変更した探索的評価を行った。その評価結果においても、手技後 2 年の複合事象発現率は CS 群で 21.3%であったのに対し、本品群では 13.6%であり、点推定値の比較において本品群で低いことが示された。

なお、本試験において死亡率に差が認められなかった理由については、CS 群の患者に対して、症状発現に対する事前の患者教育が実施されていたこと、症状発現時は既に AVR のためのスクリーニング評価が実施済みであり、経過観察も入念に行われていたこと等により、症状発現が早期発見され、迅速に AVR に移行したため、CS 群で治療機会の損失が少なかったことが要因であると考え（CS 群での症状発現後の Delayed AVR までの期間：中央値 32 日）。

総合機構は以下のように考える。

本来であれば、死亡率の低減、不可逆的左室心筋障害の回避等を臨床試験成績により示す必要があると考えるが、本試験の試験プロトコル等により厳密に経過観察等が行われており、CS 群の大半の症例（71.4%）が無作為化後 2 年までに Delayed AVR が実施されていたこと等を踏まえると、死亡率等への影響を評価することは困難であったとする申請者の説明は一定の合理性があると考え。また、主要評価項目の達成に寄与した予定外の心血管入院の主な内容は、CS 群における Delayed AVR の実施、不整脈／伝導系障害、慢性心不全等であり（表 12）、Delayed AVR の実施の主な理由が「AS による症状及び悪化」（95.2%）であり（表 13）、かつ無作為化後 6 か月以内に約 3 割、1 年で約 5 割の症例が Delayed AVR の実施に至っていたこと等を踏まえると、予定外の心血管入院に一定の緊急性が認められると考える。

したがって、以下の事項も踏まえ、適切な患者選択を行うことを前提に、本品の「無症候性重度 AS」の適応拡大は臨床上許容可能であると専門協議の議論も踏まえて判断した。

- AS は進行性の疾患で急速に進行することもあり、実臨床においては治療タイミングを逃し、介入困難や死に至る患者も認められること。
- 本品による早期介入によるリスクについて、手技後 3 年までの弁関連リスクの結果も踏まえ、特段のリスクは認められていないこと。

2) 早期手術の推奨クラスごとの臨床成績について

早期手術の推奨クラスごとの臨床成績について、申請者は以下のとおり説明した。

本試験の部分集団解析においてグループ 1 とグループ 2 で全体集団と同様の臨床成績が示されたことから、早期手術が推奨されない患者を含むいずれの患者においても、全体集団と同様の有効性及び安全性が得られると考える（表 19）。

総合機構は以下のように考える。

本試験の部分集団解析において、グループ 1 とグループ 2 のいずれにおいても全体集団と同様の結果が示されており、本邦の診療ガイドラインで示されている推奨クラス IIa、IIb 及び早期手術の推奨がない患者のいずれにおいても、本品の適応に含めることは許容可能と判断した。一方、早期手術が推奨されない患者（推奨クラス I、IIa、IIb のいずれにも該当しない）への使用については、本試験において介入に至った理由等の詳細が不明であること、現時点では入院率の低減のみが示されていること等を踏まえ、ハートチームにより保存的治療を含めた治療選択肢を十分に検討した上で、より慎重に判断する必要があると専門協議の議論も踏まえ判断した。

3) 外科手術リスクごとの臨床成績について

外科手術リスクごとの臨床成績について、申請者は以下のとおり説明した。

本試験の部分集団解析において、外科手術リスクが低リスクの患者集団と中等度リスクの患者集団のいずれにおいても、主要評価項目及び予定外の心血管入院について全体集団と同様の結果が示された。そのため、いずれの外科手術リスクにおいても、全体集団と同様の有効性及び安全性が得られると考える（表 20）。

総合機構は以下のように考える。

本試験に登録された症例の大多数は、外科手術リスクが低リスクに該当する患者であり、低リスク集団において全体集団と同様の結果が示されているため、低リスクに該当する無症候性重度 AS 患者において本品のリスクベネフィットバランスに特段の懸念はないと考える。中等度リスク集団については、本品群において死亡率が高い傾向が認められたが、症例数が限定的であり非心血管死も含まれること、症候性重度 AS 患者の既存の臨床データにおいて中等度リスク患者への本品の適応に関し懸念される成績は認められないことも踏まえると、本品群特有に死亡リスクが増加するとは考え難く、許容できると考える。

以上を踏まえ、無症候性重度 AS 患者への本品の使用に際し、外科手術リスクに関する特段の懸念はないと判断した。

4) 本試験成績の国内外挿性について

本試験成績の国内外挿性について、申請者は以下のとおり説明した。

本試験の選択基準では年齢を 65 歳以上と規定したが、実際の登録症例の平均年齢は 75.8 ± 6.0 歳であり、本邦においても無症候であることにより対象年齢が著しく下がるとは考

えにくく、無症候性重度 AS の適応が追加された場合であっても、現在の症候性重度 AS 患者と同様に 75 歳以上で本品の使用が考慮され则认为。また、本邦の診療ガイドラインにおいて TAVR の治療対象とされている 75 歳以上の患者集団の臨床成績は全体集団と同様であったこと、及び年齢以外に日米の医療環境に大きな差はないことから、本試験成績を本邦に外挿することは問題ない则认为。

総合機構は以下のように考える。

75 歳以上の患者集団においても全体集団と同様の結果であったことから、TAVR の適応年齢の違いに関して、本試験の臨床成績を用いて評価するにあたり大きな影響はないと判断した。また、症候性重度 AS における TAVR の国内外の臨床成績等を踏まえ、年齢以外に日米の医療環境に大きな差はないとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(2) 本試験に含まれなかった患者における本品の有効性及び安全性について

1) 早期手術の推奨クラス I の患者について

早期手術の推奨クラス I の患者における本品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。

本試験に含まれなかった本邦の診療ガイドラインで早期手術が推奨される患者(クラス I)のうち、心機能低下 (LVEF < 50%) を認める患者については文献報告に基づく評価を行った。なお、他の開心術を施行する患者は外科手術適応であるため本品の対象外であり、運動負荷試験で症状を呈する患者については、実質的には症候性重度 AS に相当する患者であることから、既に現在の本品の適応に含まれるため、追加の評価は行わなかった。

LVEF の低下は、無症候性重度 AS の疾患進行の過程で症状発現に先行する傾向にある所見であり、予後不良であること及び生存率の予測因子である。本邦で実施された CURRENT AS レジストリでは、保存的治療を継続した無症候性重度 AS 患者において LVEF の低下率ごとに大動脈弁関連死亡又は心不全入院の複合事象発現率を評価したところ、LVEF < 50% の患者群で大動脈弁関連死亡又は心不全入院の複合事象発現率が最も高かった(診断後 5 年時点 : LVEF < 50% の患者群 63.1%、LVEF $\geq$ 70% の患者群 26.6%)^[5]。また、同レジストリにおいて、LVEF < 50% かつ AVR を受けた患者群の複合事象発現率は点推定値の比較において保存的治療を継続した患者群より低かった(診断後 5 年時点 : AVR を受けた患者群 5.3%、保存的治療を継続した患者群 63.1%)。したがって、無症候性重度 AS 患者において保存的治療と比較し、早期 AVR により予後が改善することが示唆された。なお、同レジストリにおける AVR の治療は主に SAVR であるが、過去の臨床試験成績等により TAVR の有効性及び安全性は SAVR と同等以上であることが示されており、TAVR による早期介入についても良好な成績が推察される。

以上の文献評価及び本試験成績を踏まえ、心機能低下 (LVEF < 50%) を認める患者に対する本品の有効性及び安全性は問題ない则认为。

総合機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、心機能低下（LVEF < 50%）を認める無症候性重度 AS 患者に対する本品の適応については特段問題ないと判断した。

2) 慢性透析患者について

慢性透析患者における本品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。

透析治療に関する本邦の診療ガイドライン等を踏まえ、慢性透析患者では病状の進行が早く、日常生活動作の低下のために症状が乏しいこともあり、無症候性重度 AS 患者が多いこと、及び当該患者に対しては全身状態を評価しながら、病態が許すできるだけ早期の手術を考慮すべきとされていることから、症候性重度 AS と同様に、SAVR 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を本適応拡大の対象に含める。

本品を用いた症候性重度 AS の慢性透析患者に対する適応は国内臨床試験成績をもって承認を取得しており、無症候性重度 AS 患者は症候性重度 AS と比べて全身状態が良好であることから、より良い臨床成績が得られることが推察される。また、Kawase ら^[6] の報告では、CURRENT AS レジストリに登録された慢性透析を受けている重度 AS 患者の Initial AVR 群 135 例（患者の内訳：無症候性 24%、32/135 例）と保存的治療を継続した患者群 270 例（患者の内訳：無症候性 65%、175/270 例）の臨床転帰を比較しており、Initial AVR 群の長期死亡率及び心不全入院率は保存的治療を継続した患者群と比較し低減していた。

総合機構は、症候性重度 AS の慢性透析患者の臨床成績、本邦の透析患者の現状等を踏まえ、症候性重度 AS と同様に、SAVR を施行することができない無症候性重度 AS の慢性透析患者を本品の適応に含めることは临床上許容可能であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

3) 代替アクセスアプローチについて

本試験では、アクセスアプローチの違いによる試験成績への影響を除外するため、本品を用いた経大腿アプローチによる TAVR 施行が解剖学的に可能な患者のみが登録された。一方、実臨床においては血管径、血管の蛇行、高度石灰化等により経大腿アプローチが困難な患者が一定の割合で存在している。そのため、申請者は経大腿アプローチが第一選択となるが患者背景により実施困難な場合は、侵襲性が同程度に低い経頸動脈アプローチ及び経鎖骨下・腋窩アプローチを代替アクセスアプローチとして許容する旨説明した。代替アクセスアプローチの有効性及び安全性について、申請者は、これらのアプローチは既に症候性重度 AS 患者において評価済みであり国内外で実施されていること、及び AS 症状の有無により選択されるアプローチや手技リスクは変わるものではないため、追加の評価は不要と考える旨説明した。

総合機構は、医療ニーズ等を踏まえ、代替アクセスアプローチによる本品の適応判断はハートチームにより慎重に判断されることを前提に、無症候性重度 AS 患者に対しても申請者が説明を行った代替アクセスアプローチにより本品を留置することは臨床上許容可能であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

(3) 使用目的について

本一変申請にあたり、申請者は、追加する適応を明確にするために、既承認の「症候性重度 AS」に関する使用目的に「無症候性」を追記した旨説明した。

総合機構は、本適応拡大により、症候の有無によらず重度 AS 患者が本品の対象となることを踏まえ、その旨を明確にするために、次のとおり記載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】（申請時の使用目的より取消し部分を削除）

自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する無症候性又は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。

(4) 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。

無症候性重度 AS 患者への本品の適応拡大に伴い、本品の製品自体や留置手技に変更はないことから、無症候性重度 AS に関する内容を含めた医師向け資材を用いて、これまでの適応拡大と同様に、企業担当者から医師へ情報提供を行う予定である。また、患者向け資材についても、患者が正しい理解をした上で、保存的治療、SAVR 又は TAVR を適切に選択できるように、無症候性重度 AS の病態、早期介入のリスク・ベネフィット等の内容を追加予定である。

本品の適応判断については、重度 AS の進行予測は難しく、早期介入を行うべき患者を特定することは現時点では困難であるため、患者の全身状態、合併症等を考慮した上で、保存的治療、SAVR 及び TAVR の治療選択肢を含め、ハートチームにより慎重に検討し、患者への適切なインフォームドコンセントを前提とした共同意思決定が行われることが重要である。したがって、本品により早期介入が必要な患者及び患者選択時に考慮すべき事項については、本邦ガイドライン及び今後発出予定である学会ステートメントを基本とし、ハートチームにより適切な患者選択を行うことが重要である。また、本品の治療選択時の考慮事項（年齢、外科手術リスク、代替アクセスアプローチのリスクを含む。）についても、引き続き本邦ガイドラインを遵守することが重要である。適正使用については、関連学会より発出予定のステートメントを遵守するよう、関連学会とも連携して周知する予定である。

総合機構は以下のように考える。

本適応拡大にあたり、手技的な内容等には変更はなく、患者にとって最善の治療をハートチームにより慎重に検討することが重要であると考え。医師向け資材等を用いた医師への情報提供及び関連学会が策定する適正使用に関するステートメントを遵守するよう必要な対策を行うとする申請者の方針は受入れ可能であると判断し、これを承認条件 1.(1)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＞

申請者は、無症候性重度 AS への本品の適応拡大に伴い、①製品や留置手技に変更はなく、従来よりも全身状態の良好な患者への適応拡大であり、有害事象の発生は低い傾向になると想定されること、②本試験の手技後 3 年までの臨床成績において、新たに懸念となる有害事象及び不具合は確認されておらず、本邦で TAVR が考慮される 75 歳以上の患者を対象とした追加解析においても本品の有効性及び安全性が示されていることから、製造販売後調査は不要と考える旨説明した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造販売後調査を不要とする申請者の説明について、専門協議での議論を踏まえ受入れ可能と判断した。なお、本試験の長期成績については、引き続き確認を行い、必要に応じてリスク低減措置を講じることが重要と考え、承認条件 1. (7)を付すことが妥当と判断した。

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

＜提出された資料の概略＞

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、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は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、無症候性重度 AS 患者に対する適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 製造販売後安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性

提出された本試験において、主要評価項目である「死亡、脳卒中及び予定外の心血管入院の複合事象」について TAVR 群の CS 群に対する優越性が示されたが、主要評価項目の達成に寄与した事象は予定外の心血管入院であった。本試験では本品群と CS 群で死亡率等に差が生じにくい試験デザインであったこと、本品の早期介入による特段のリスクは認められていないこと、及び AS は進行性の疾患で急速に進行することもあり、実臨床においては治療タイミングを逃し、介入困難や死に至る患者も認められる実情も踏まえ、本試験の臨床成績により、無症候性重度 AS 患者に対する本品による早期介入の臨床的意義はあると判断した。

(2) 製造販売後安全対策

本品の適応を判断する際には、患者にとって最善の治療をハートチームにより慎重に検討する必要があると考える。したがって、症候性重度 AS 患者と同様に、基準を満たした医療機関において、基準を満たした医師により本品が使用され、患者にとって最善の治療方法をハートチームにより慎重に検討すること、また、適切な患者選択を行うため、関連学会から周知されるステートメントを遵守することが必要と判断した（承認条件 1.(1)）。さらに、提出された臨床試験の経年報告を求め、長期成績を確認し、当該情報に基づいた本品のリスク低減措置が実施される必要があると判断した（承認条件 1.(7)）。

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。使用目的及び承認条件について、本一変申請にて追加となる箇所を下線にて、削除となる箇所を取消し線にて示す。

<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。
- (7) 自己大動脈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。
 - 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。

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。

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] Kitahara H, Kumamaru H, Kohsaka S, et al. Clinical Outcomes of Urgent or Emergency Transcatheter Aortic Valve Implantation - Insights From the Nationwide Registry of Japan Transcatheter Valve Therapies. *Circ J*. 2024;88 (4) :438-447.
- [3] 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.
- [4] G  n  reux P, Schwartz A, Oldemeyer JB, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. Published online 2024;217-227.
- [5] Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Prognostic Impact of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11 (2) :145-157.
- [6] Kawase Y, Taniguchi T, Morimoto T, et al. Severe aortic stenosis in dialysis patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6 (7) :e004961.