

## 先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付 されない費用 <sup>1 2</sup> ('高度医療に係る費用')	保険給付 される費用 <sup>2</sup> ('保険外併用療養費')	総評	その他
006	経カテーテル大動脈弁留置術	弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄症	Edwards Lifesciences製 (製品名) Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve (未承認医療機器)	556万7千円 <sup>3</sup>	38万5千円	適	別紙1

- 1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
- 2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。
- 3 患者負担は一律150万円であり、差額は研究助成金で医療機関が負担予定。

### 【備考】

「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

高度医療の名称： 経カテーテル大動脈弁留置術

適応症： 弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄症（詳細は別添参照）

内容：

（先進性）

大動脈弁狭窄症は、炎症性反応・癒着・硬化・石灰化等によって大動脈弁が機能不全に陥り、狭心症・失神・心不全等の症状をきたす進行性の弁膜疾患である。狭窄が重度になって初めてこうした症状を呈するケースが多いことから、症状出現後の予後は悪く、患者の QOL も著しく障害される。

従来、こうした重度の大動脈弁狭窄症に対しては、①薬物治療 ②バルーン大動脈形成術<sup>※1</sup> ③外科的大動脈弁置換術<sup>※2</sup> が行われるが、①は対症療法であり、②は外科手術よりも低侵襲だが治療効果の持続時間が短い。また、唯一根治的である③については、ア)胸骨正中切開を行い、イ)体外循環を用いて、ウ)心停止下に人工弁置換を行うものであり、このア)～ウ)の手術侵襲が著しいため、高齢者や重篤な術前合併症のある患者（同症患者の約3割）は手術適応外となり、根治術の選択肢がないことが課題とされてきた。

これに対して本技術は、病的な大動脈弁の位置に留置される生体弁<sup>※3</sup>と、それを適正位置まで送達するバルーンカテーテル等のデリバリーシステムからなる医療機器（製品名：Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve）を用いて、従来は手術の適応となり得なかった患者を対象として、侵襲性の低いカテーテル治療でありながら根治的な弁置換を実施するものである。本技術はすでに欧米にて1,000例以上の臨床実績があり、高い成功率が得られている。

※1： K556-2 経皮的な大動脈弁拡張術 22,800 点

※2： K555 弁置換術(1弁のもの) 57,000 点

※3： ステンレス製のステント状フレームに、ウシの心嚢膜弁を設置したもの。

〔参考〕 特定保険医療材料 異種大動脈弁 861,000 円

（概要）

術前に、患者の解剖学的特徴等を踏まえて A)経大腿アプローチ又は B)経心尖アプローチを選択する。A)の場合は、大腿動脈（又は総腸骨動脈）を直視下に穿刺してガイドワイヤを左心室まで進める。B)の場合は、第5又は6肋間を小切開し、心膜を切開して露出させた心尖部に穿刺してガイドワイヤを左心室内に挿入する。いずれの場合も、全身麻酔下とし、経食道心臓超音波検査及び体外ペーシングを併用する。

こうして留置したガイドワイヤに沿って、まず、バルーンカテーテルを挿入し、通常のバルーン大動脈形成術を実施した後、一旦カテーテルを抜去する。次に、カテーテルのバルーン周囲に、新たに留置する生体弁を圧縮して装着した上で、このカテーテルを再び挿入し、病的な大動脈弁の位置まで送達する。続いて、体外ペーシングで数秒間の心停止状態とし、その間にバルーンを拡張させて折り畳まれていた生体弁を展開して、病的な大動脈弁の弁口部に留置する。最後に、カテーテルを抜去して終了する。

（効果）

これまで根治術を実施できなかった患者において、大動脈弁狭窄に起因する症状が速やかに改善することが期待される。また、低侵襲であるため、外科手術に比べて術後の回復が早く、入院期間の短縮が期待される。

なお、本技術の国内実績としては申請医療機関における2例があり、いずれも術後症状及び血行動態の改善が認められている。

（高度医療に係る費用）

556 万 7 千円

（注：上記の費用のうち、患者負担額は一律 150 万円であり、差額は研究助成金で医療機関が負担予定）

申請医療機関（診療科）

大阪大学医学部附属病院（心臓血管外科）

【別添】 「経カテーテル的大動脈弁留置術」の適応症（申請書類より抜粋）

#### 選択基準

1. 平均圧較差が 40mmHg 超、あるいは血流速度が 4.0m/sec 超、または弁口面積が 0.8cm<sup>2</sup> 未満（あるいは弁口面積指数が 0.5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> 未満）である大動脈弁狭窄を有する患者。
2. 大動脈弁狭窄に起因する NYHA クラス分類Ⅱ度以上の症候を有する患者。
3. STS スコアが 10 以上である患者。ただし、STS スコアが 10 以上を満足しない患者であっても、術前合併症等により手術死亡のリスクが高く外科手術が困難であると心臓血管外科医及び循環器内科医が判断した患者。
4. 被験者が試験に関する説明を受け、試験に同意し、各々の医療機関の審査委員会によって承認されたインフォームドコンセントに書面で同意していること。
5. 手技施行後の必要とされる全ての経過観察日に被験者が来院することについて、被験者及び治療を行う医師が同意していること。

#### 除外基準

（一般除外基準）

1. 当該試験開始前 1 ヶ月以内に急性心筋梗塞のエビデンスがみられる患者（以下の Q 波あるいは非 Q 波心筋梗塞と定義；CK-MB が正常値の 2 倍以上である CK 上昇。このとき CK-MB 上昇かつ／あるいはトロポニンレベル上昇を認めている。）
2. 大動脈弁が先天的に単尖弁、あるいは二尖弁である患者。あるいは大動脈弁が石灰化を呈していない患者。
3. 重度（4+以上）の大動脈弁逆流を合併している患者。
4. 当該試験手技の 30 日以内に心臓に対する侵襲的処置を施した患者（薬剤溶出ステントが留置された場合は 6 ヶ月以内）。
5. いずれかの部位に既に人工弁が植え込まれている、人工弁輪がある、あるいは重度僧帽弁閉鎖不全（3+以上）の患者。
6. 以下に定義する血液疾患を有する患者。白血球減少症、急性貧血、血小板減少症の患者。出血性素因あるいは凝固障害の既往を有する患者。
7. 血行再建を必要とする未治療で臨床上顕著な冠動脈疾患を有する患者。
8. 機械的循環補助を必要とする不安定な血行動態を有する患者。
9. 何らかの理由による緊急手術の必要性を有する患者。
10. 閉塞性あるいは非閉塞性肥大型心筋症を有する患者。
11. LVEF（左室駆出率）が 20%未満の重度心室機能不全を有する患者。
12. 心エコーによる心臓内腫瘍、血栓、疣贅のエビデンスを有する患者。
13. 活動性消化性潰瘍あるいは過去 3 ヶ月以内に上部消化管出血の既往がある患者。
14. 薬剤による適切な前治療が不可能な、アスピリン、ヘパリン、チクロピジン塩酸塩への既知の過敏症または禁忌、造影剤への感受性のある患者。
15. 心エコーにより、左室流出路から推定した大動脈弁輪サイズ（自己弁）が、16mm 未満であるか、24mm を超える患者。
16. 最近（6 ヶ月以内）CVA（脳血管障害）あるいは TIA（一過性虚血発作）を呈した患者。
17. 非心臓関連の術前合併症によって余命が 12 ヶ月未満とされている患者。
18. 現在、治験薬または他の医療機器の治験に参加している患者 [注：治験製品であったが、その後に市販された製品について、延長追跡調査を必要とする試験は、治験とはみなさない]。
19. その他、心臓血管外科医及び循環器内科医が当該試験の対象として不相当と判断した患者。

（経大腿アプローチ除外基準）

20. 最大 5cm 以上の径と定義された腹部大動脈瘤あるいは胸部大動脈瘤、アテローム（特に 5mm を超える厚さ、突出状のあるいは潰瘍化）、留置が困難とされる程の胸腹部大動脈に重篤な変性や解剖学的特徴を有する患者。
21. 22F あるいは 24F のシースイントロデューサの安全な留置を不可能にするような重度の石灰化、極度の蛇行、7mm 未満の腸骨大腿血管を有する患者。

先進技術としての適格性	
技術の名称	経カテーテル大動脈弁留置術
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 10px; margin: 5px 0;">                         本技術の普及・拡充に際し、学会による指針の策定がなされるべきである。その際、研修の在り方も併せて議論される必要がある。                     </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否  コメント: 適応が厳選された場合には既に保険導入されている技術よりも大幅に効率的であると言えるが、一般化された場合にはむしろ効率性に劣ることから、適応症の適切な設定が特に重要である。こうした観点から、普及に先立ち、関係学会による指針の策定が必要であると考え。

# 経カテーテル大動脈弁留置術

## 経大腿アプローチの場合

1



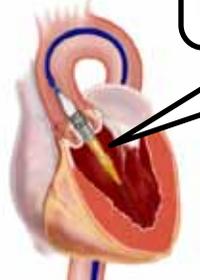
大腿動脈又は腸骨動脈からバルーンカテーテルを挿入し、狭窄をきたしている大動脈弁をバルーンで予め拡張しておく

2



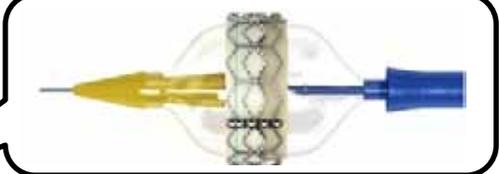
折り畳まれた人工弁がついたバルーンカテーテルを病変部位まで送達する

3



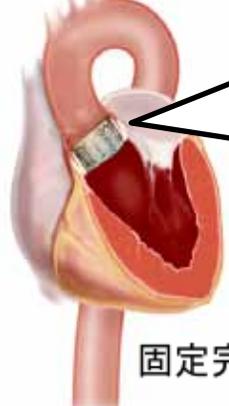

病変部位でバルーンカテーテルを固定する

4

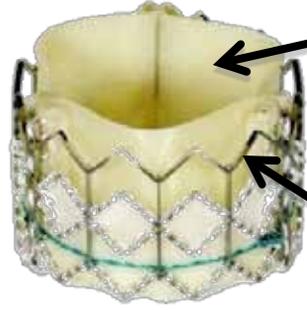



バルーンを膨張させると同時に人工弁を展開する

5



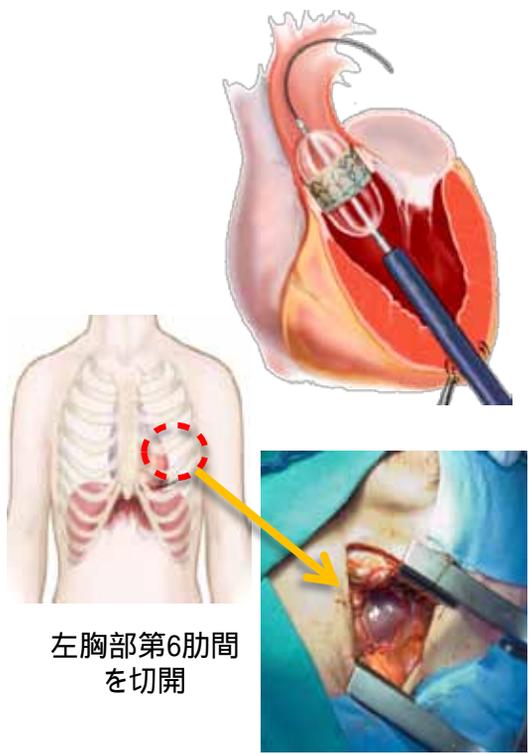
固定完了



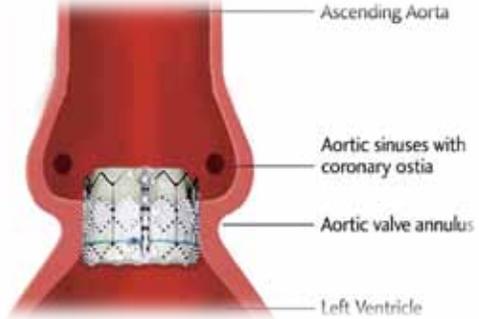
ウシ心嚢膜  
 ・ グルタルアルデヒド処理  
 ・ ThermoFix処理

フレーム  
 ・ ステンレス316L

経心尖アプローチの場合



左胸部第6肋間を切開



Ascending Aorta  
 Aortic sinuses with coronary ostia  
 Aortic valve annulus  
 Left Ventricle

バルーン拡張・弁固定後の状態

## 参考資料 2

### 1. 高度医療評価会議における審議概要

#### 1) 第1回審議

開催日時：平成21年5月28日(木) 13:00～15:00

(第8回 高度医療評価会議)

##### 議事概要

平成21年4月17日付で大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を条件付き適とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

##### (事前評価におけるコメント)

本技術を実施するに当たり、実施責任医師および実施者のいずれも術者、もしくは助手としての経験症例数が1例もない。実施までに受ける予定とされるトレーニングによって当該高度医療を開始するに必要十分な準備が可能であるかどうかについて全く情報がない。

トレーニングの内容と、トレーニングによって実施可能となることの根拠を示すべき。もし、十分な根拠を示しえないのであれば、少なくとも実施当初の2-3例には本治療に精通した術者が立ち会うなどの体制を取ることが望ましい。

##### (本会議での指摘事項)

モニタリングの実施方法について、具体的な記載がなされていない。

費用負担に関して、実際に高度医療に要する総費用と患者負担分とに差があるがその理由が明記されていない。

実施医師もしくは実施医療機関の要件に、トレーニング修了を入れるべきである。

実施経験症例が1例もないことから、「臨床試験開始から 例の時点で 例以上の死亡例がある場合には中止する(ないしは臨床試験計画を見直す)」などといった基準を設ける、もしくは、「有害事象を頻回に認め、病院長が未来医療臨床研究審査・評価委員会の意見を受けて必要と認めた場合には、中間解析を行う。」という部分には、必要と判断する目安を記すべきであること。

#### 第1回審議を踏まえた申請書の主な変更内容

##### (申請書)

別添資料でトレーニングに関する資料を追加。

申請様式第9号の .その他について、所定のトレーニング終了を条件に追加。

代諾者による同意ではなく、必ず本人の同意を得て実施する内容に修正(それに伴い、選択基準の記載も修正)。

様式第3号「8.2.3)(2)報告の流れ」の項目での試験計画の見直し基準として、「臨床試験開始から予定症例数の1/3の17例に対し手技が実施され、30日を経過した時点で4例以上の死亡例がある場合には臨床試験計画を見直す。」との記載に変更。

## 2) 第2回審議

開催日時：平成21年12月9日(水) 10:30~12:30  
(第12回 高度医療評価会議)

### 議事概要

大阪大学医学部附属病院から研究計画の変更申請のあった高度医療技術(対象疾患：当該機器は弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄を有する患者)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。その結果、当該技術を適とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

### 変更申請後の主な変更内容

#### (申請書)

高度医療申請様式第3号

#### 5. 被験者の適格基準および選定方法

##### [選択基準] より

1. 「加齢変性性大動脈弁狭窄」を削除し、「大動脈弁狭窄」に変更した。

これは大動脈弁狭窄症の発生原因としては、加齢変性性に加え、高度石灰化変性<sup>(1)</sup>や、生体弁置換術後の弁機能不全<sup>(2)</sup>などがあり、これらも有効な治療対象と考えられるため。

(1) Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis.* 2004 Jan;13(1):134-41.

(2) Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):1072-80.

##### [除外基準] より、

8. 強心剤あるいは機械的循環補助を必要とする不安定な血行動態を有する患者の一文より「強心剤あるいは」の文言を削除した。

これは当治療の対象が従来の開心術が危険と考えられる症例であり、低心機能の症例を多数含むことから(NYHA分類IV=42%<sup>(1)</sup>)、強心剤の使用を要求される症例が多く、これらを除外することは本来の治療対象群を大部分除外することとなり、不適當と考えられたため。

(1) Nawwar Al-Attar, Dominique Himbert, Fleur Descoutures, Bernard Lung, Richard Raffoul, David Messika-Zeitoun, Eric Brochet, Fady Francis, Hassan Ibrahim, Alec Vahanian, and Patrick Nataf. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Selection Strategy Is Crucial for Outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1757-63

17. 現在、以下のいずれかの1つに該当する末期腎疾患を有する患者。

(a) 腎機能障害（クレアチニン 3.0mg/dL 超）

(b) 慢性的に人工透析を必要とする患者

(c) (a)および(b)に該当する患者

を削除した。以下にその理由を述べる。

末期腎機能障害患者には電解質異常が発生しやすく、その結果大動脈弁に高度石灰化を来し狭窄症を生じる頻度が高いことが知られている<sup>(1)</sup>。またこれら末期腎機能障害患者は通常の開胸術を行う上でリスクが高いことが報告されており<sup>(2),(3)</sup>、開胸術困難なハイリスク症例を適応とする当治療の対象に多く含まれる患者群であると考えられる。よってこれを対象から除外することが不適當であると考えられたため。

(1) Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis.* 2004 Jan;13(1):134-41.

(2) Foot CL, Chinthamuneedi M, Fraser JF, Smith SE, Fayers T, Tesar P, Mullany DV. The association between preoperative eGFR and outcomes in cardiac surgical patients. *Crit Care Resusc.* 2009 Sep;11(3):184-90.

(3) Yamamura M, Mitsuno M, Tanaka H, Kobayashi Y, Ryomoto M, Nishi H, Fukui S, Tsujiya N, Kajiyama T, Miyamoto Y. Risk factors for open heart surgery in hemodialysis patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 May;57(5):235-8. Epub 2009 May 15.

#### 高度医療申請様式第3号

##### 7 - 2 予定の試験期間および症例数

平成21年10月6日、平成21年10月30日に本邦において臨床研究手術として合計2例の当手術がおこなわれ、良好な成績が得られたためこの内容を追加した。

#### 高度医療申請様式第9号

・実施責任医師の要件 当該技術の経験症例数を0例から2例へ変更した。

これは当該技術が極めて綿密な術前からの解剖学的適応の検討の上に、術中の繊細なカテーテル操作および厳密な循環管理を要求し、その難易度として高いと考えられる為、当該技術の症例経験を経るべきであろうと考えられるからである。Edwards Lifesciences社も最低2例は海外における経験医師のレビューおよび立ち会いを推奨しており、この点からも当該技術の経験の上診療を行うことが望ましいと考えられる。

(患者説明文書および同意書)

特に変更無し。

## 2 . 高度医療評価会議での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規技術（対象疾患：弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その上で、本会議は当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

## 参考資料 3

### 経カテーテル大動脈弁留置術に係るトレーニング方法について

経カテーテル大動脈弁留置術は、従来の外科手技と異なり、非直視下でカテーテルによって生体弁を留置する手技であり、この新しい手技を、安全にかつ留置デバイスの効果が確実に発揮されるように、必要な教育トレーニングを受講することが製造元によって定められている。内容は次の6部によって構成されており、経大腿的アプローチと経心尖アプローチの術者である循環器内科医・心臓外科医、および手技の補助を行う医師とスタッフに対して行われる。

#### 1. トレーニングマニュアル

- 製品情報、患者スクリーニング方法、術前診断方法、術直前患者アセスメント方法、デバイス挿入手技、必要機材についての詳細が説明されている。

#### 2. トレーニング WEB サイト

- 自己学習するために用意された WEB サイトで、患者選択、手技手順、合併症および防止方法、カテーテル挿入部位の造影像、知っておくべき手技等が学習できるようになっている。また、最新の製品取扱説明書が参照できる。

#### 3. 講義およびケースレビュー

- 製品、患者選択、手技手順についての講義が行われる。加えて、手技上の困難点、トラブルシューティング、手技が困難となる解剖学的構造等も説明される。

また、これまでに実施された症例の造影像および超音波エコー像による症例検討が行われる。

#### 4. シミュレータートレーニング

- 製品および必要機材の説明を受けた後、手技ステップおよび手技で使用される機材の使用方法を確認するため、シミュレーターによるトレーニングを受ける。本シミュレータートレーニングによって、術者はデリバリーシステム、拡張用バルーン、ラピッドペーシング実施手順、デバイス留置方法を含めた手技手順を体感する。

#### 5. 症例観察

- 経験を積んだ術者による症例に最低1例立ち会い、手技を観察する。

#### 6. プロクタリング

- 初めてデバイスを留置する際、製造元が指定した、十分に留置経験を積んだ監督医師が少なくとも最初の2例に立ち会い、手技の監督を行う。監督医師がこの2例について評価し、一定の基準に達しなかったと判断した場合は、必要に応じ追加のプロクタリングを実施する。また監督医師は手技に先立ち、エコー像、造影像、検査結果等の患者情報に基づき、術者と議論を行い、治療計画を検討する。

また、訓練開始から 1 例目までの時間が長いと訓練効果が失われるため、第 1 例目の症例時期に合わせて上記トレーニングが実施される。訓練時期の基本的な流れは次のとおりとなっている。

1. 2~3 ヶ月前
  - トレーニングマニュアル配布
  - トレーニング WEB サイトのアドレスおよびパスワード連絡
  - 患者のスクリーニング開始
2. 2~3 週間前
  - 術者、補助を行う医師・スタッフに対して講義およびケースレビュー実施
  - 症例観察
  - 通常 3 日間
3. 1~2 週間前
  - 対象患者の決定
  - 施術日程決定、監督医師のスケジュール確定
4. 1~2 日前
  - 監督医師と対象患者の情報について検討
5. 手技当日
  - 監督医師によるプロクタリング実施
  - 2 例の手技においてプロクタリング