

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 北村 惣一郎

技術委員： _____

先進技術としての適格性(試験実施計画の変更に係るもの)

先進医療 の 名 称	【既評価技術(告示番号 019)に係る試験実施計画の変更】 経カテーテル大動脈弁植込み術（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。ただし、慢性透析患者に限る。）
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 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="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 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="radio"/> 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。 〔 〕 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： ・ 先進医療の技術名称において、対象患者が慢性透析患者に限られることを明確にすること。 ・ 新たに実施する31症例の先進医療に係る費用について、患者負担分の運用方法を明確にすること。

先進医療申請様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：経カテーテル的大動脈弁植込み術	
適応症：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。ただし慢性透析患者に限る。	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (心臓血管外科又は循環器科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (10)年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として (2) 例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要〕
その他 (上記以外の要件)	術者は Edwards Lifesciences の提供するトレーニングを修了していること。 「医療機器「サピエン XT」の適正使用について平成 25 年 7 月 18 日薬食機発 0718 第 1 号」にある経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会の策定した経カテーテル的大動脈弁置換術の実施施設基準を遵守していること。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (心臓血管外科及び循環器科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：「その他」項目を参照すること。
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：「その他」項目を参照すること。
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要 () ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
病床数	要 () 床以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要 (対 1 看護以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> () ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	「医療機器「サピエン XT」の適正使用について平成 25 年 7 月 18 日薬食機発 0718 第 1 号」にある経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会の策定した経カテーテル的大動脈弁置換術の実施施設基準を遵守していること。

「経カテーテル大動脈弁留置術（大臣告示番号019）」の試験実施計画の変更に係る技術的妥当性について

先進医療技術審査部会
座長 猿田 享男

国立大学法人大阪大学医学部附属病院が実施中の先進医療、経カテーテル大動脈弁留置術について、先進医療技術審査部会において、適応症を「慢性維持透析中の大動脈弁狭窄症」とした試験実施計画に変更し、先進医療 B として継続することの技術的妥当性を評価し、継続することが妥当であると判断し、その結果を以下のとおり、とりまとめたので報告いたします。

1. 経緯

先進医療として実施中の告示番号 019 経カテーテル大動脈弁留置術において使用している医療機器、経カテーテルウシ心のう膜弁*（販売名：サピエン XT、エドワーズライフサイエンス株式会社）が平成 25 年 6 月 21 日に薬事承認、平成 25 年 10 月 1 日に保険適用となった。

先進医療の実施に際し、当該技術が保険適用となった場合、先進医療の告示から取り消すこととなっている。しかしながら、薬事承認および保険適用となった本医療機器の適応症は、透析患者を除く重度大動脈弁狭窄症であった一方、先進医療として承認されている同技術の適用範囲は透析患者を含む重度大動脈弁狭窄症であり、先進医療として実施する際の適応症と薬事承認を得た適応症が必ずしも一致しないことから、当該技術が保険適用された時点では先進医療 B から取り消さないこととし、以下の対応を行うことが平成 25 年 9 月 6 日の第 10 回先進医療会議で決定された（別紙 1）。

- ① 先進医療技術審査部会において、適応症を「慢性維持透析中の大動脈弁狭窄症」とした試験実施計画に変更し、先進医療 B として継続することの技術的妥当性を評価する。
- ② ①において、先進医療 B として継続することが妥当とされた場合、先進医療会議において、変更された試験実施計画に基づいて先進医療 B として継続することの社会的妥当性を評価する。
- ③ ②において、先進医療 B として継続することが妥当とされた場合、先進医療 B として継続する。
- ④ 当該技術が保険適用された後、①～③の評価が終了するまでの間は、当該先進医療の実施を行わないこととする。

*:先進医療では薬事承認を取得した機器、サピエン XT の旧機器である Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve が使用されている。

2. 申請医療機関による試験実施計画の変更申請

申請医療機関は上記に対して、本邦における透析医療の特殊性から、慢性透析合併の大動脈弁狭窄症患者にも当該治療の有用性が期待されることから、先進医療を

通じて、本技術を慢性透析患者にも薬事承認を取得する目的で慢性維持透析患者に限定した当該技術の安全性、有効性を評価するための試験実施計画の変更を申請した（資料2）。

3. 先進医療技術審査部会における審議概要と審議結果（平成25年10月23日）

審議に先立って、申請医療機関からこれまでに実施した慢性維持透析例の大動脈弁狭窄症に関する非無作為比較研究の結果が非公開資料として提出され、事務局が以下の結果を説明した。

- ① 当該医療機器を留置した慢性透析例において、非慢性透析例と比べて死亡率、心事故発生率に統計学的有意差を認めず、有害事象発生率について両群で差異を認めなかった。
- ② 当該医療機器を留置した慢性透析例において、従来の開心術を施行した慢性透析例と比べて、死亡率、心事故発生率に統計学的有意差を認めず、有害事象発生率について両群で差異を認めなかった。
- ③ 開心術を実施した慢性透析症例において生体弁と機械弁との間で死亡率、心事故発生率に差異を認めず、生体弁の劣化が著しくなかった。

サピエン XT が薬事承認された際、以下の理由から慢性透析患者は適用から除外された。

- ① 慢性透析患者は非透析患者にくらべて全身状態だけでなく、心血管系へ負荷が大きく、透析患者への本医療機器のリスクはより高くなる。
- ② これまで透析患者には、生体弁の劣化が早いため機械弁が用いられてきた。

しかしながら、申請医療機関から示された結果からは非透析患者と比べて透析患者の本医療機器のリスクは必ずしも高くなく、生体弁の劣化も機械弁と差異はないことから本医療機器の透析患者への適応拡大の妥当性は認められるとした。

これらの結果をもとに議論した結果、先進医療技術審査部会は安全性、有効性の観点から本技術の技術的妥当性は認められると判断し、申請された試験実施計画の変更を承認した。

ただし、今後の検討課題として以下の点に留意する必要があるとした。

- ① 試験期間短縮のため、協力医療機関の参加を考慮すること。
- ② 症例数、評価項目等、薬事承認申請・添付文書改訂に必要な項目について独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談し、その上で、試験実施計画の再変更申請を考慮すること。
- ③ 透析症例に本医療機器を適用した場合のリスク・ベネフィット評価、有用性評価にあたっては、透析症例に対する既存の標準治療（薬物治療、開心術）との相対的な関係の検討が必要となる。そのため、本医療機器を留置した非透析症例を対照とした比較のみならず、既存の標準治療を実施した大動脈弁狭窄を有する透析症例を外部対照とした分析を行うことも考慮すること。

以上

先進医療 B において使用される未承認等の医療機器について薬事承認があった場合の取り扱いについて（告示番号 19：経カテーテル大動脈弁留置術）

1. 前提等

(1) 先進医療における取り扱いについて

「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」においては、下記の通りとされている。

「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成 24 年 7 月 31 日付医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号）

6 先進医療において使用される未承認等又は適応外使用の医薬品若しくは医療機器について薬事承認があった場合の取扱い

(2) 先進医療 B（第 2 の 3 に該当する場合に限る。）において使用される医薬品・医療機器のすべてについて薬事法上の承認等が得られた結果、当該技術が保険適用の対象となる場合には、当該先進医療について、先進医療告示から取り消すものとする。

(2) 検討の対象となる先進医療 B について

告示番号	19
先進医療名	経カテーテル大動脈弁留置術
先進医療における適応症	重度大動脈弁狭窄症（慢性維持透析患者を含む。）
医療機器情報	経カテーテルウシ心のう膜弁（販売名：サピエン XT） エドワーズライフサイエンス株式会社
申請医療機関	大阪府 大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし
薬事承認年月日	平成 25 年 6 月 21 日
保険適用年月日 （予定）	平成 25 年 10 月 1 日
薬事承認における適応症	重度の大動脈弁狭窄症（慢性維持透析患者を除く。）

2. 対応（案）

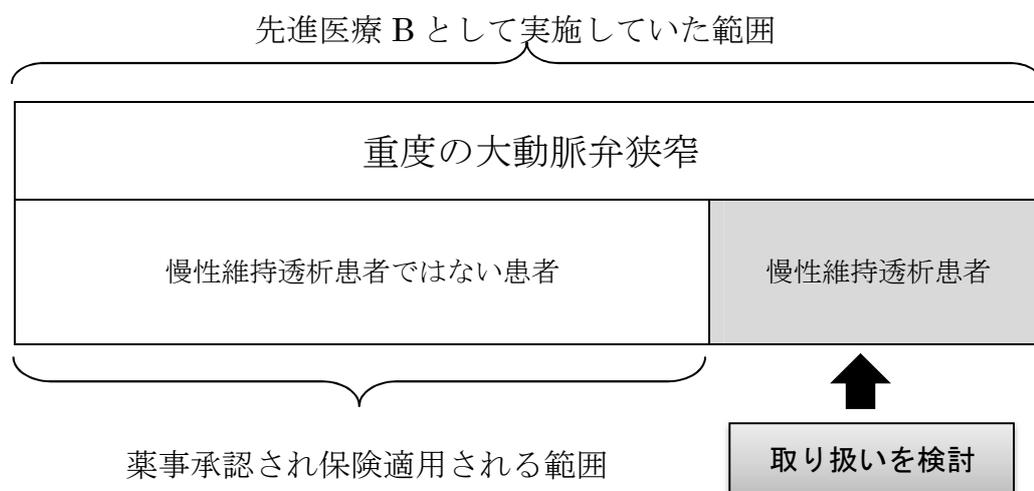
下記、（１）及び（２）の通りとしてはどうか。

（１） 先進医療として実施する際の適応症と薬事承認を得た適応症が必ずしも一致しないことから、当該先進医療については、当該技術が保険適用される時点では先進医療 B から取り消さないこととし、下記の評価を行うこととする。

- ① 先進医療技術審査部会において、適応症を「慢性維持透析中の大動脈弁狭窄症」とした試験実施計画に変更し、先進医療 B として継続することの技術的妥当性を評価する。
- ② ①において、先進医療 B として継続することが妥当とされた場合、先進医療会議において、変更された試験実施計画に基づいて先進医療 B として継続することの社会的妥当性を評価する。
- ③ ②において、先進医療 B として継続することが妥当とされた場合、先進医療 B として継続する。

（２） 当該技術が保険適用された後、（１）の①～③の評価が終了するまでの間は、当該先進医療の実施を行わないこととする。

（図 1） 対応のイメージ



第 10 回先進医療技術審査部会	資料 2-1
平成 25 年 10 月 23 日	

先進医療 B の試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立大学法人 大阪大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 19

経カテーテル大動脈弁留置術

【適応症】

重度大動脈弁狭窄症（弁尖の硬化変性に起因するものに限る。）

【試験の概要】

①目的

当該機器を用いて本邦における経カテーテル大動脈弁留置の安全性、有用性を検討すること。特に本邦での治験で対象外となった心機能低下症例や、高度腎機能障害患者に対して、積極的に当該技術を適応することで、その安全性、有用性を検討する。

②評価項目

●主要エンドポイント

-手技施行後 6 ヶ月における NYHA クラス分類の I 度以上の改善

●副次的エンドポイント

・有効性

-手技的成功

-手技施行後 30 日、6 ヶ月における QOL

-手技施行後 30 日、6 ヶ月における大動脈弁弁口面積

・安全性

-手技施行後 30 日、6 ヶ月、における死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎不全の発現率

-弁機能不全の徴候

-上記以外の有害事象

③対象症例

適応は、弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄症患者であるが、以下

の選択基準を設ける。

〈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 0.8cm² 未満（あるいは弁口面積指数が 0.5cm²/m² 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

④治療方法

アプローチ法には経大腿動脈と経心尖部がある。

〈経大腿動脈アプローチ〉

1. 大腿動脈を穿刺し、ガイドワイヤを左室まで進める。大腿動脈が狭小でありシースの挿入に危険が伴うと判断された場合は、後腹膜経路にて総腸骨動脈に至り、同様の手技を施行する。
2. イントロデューサシースを挿入し、ガイドワイヤを左室内に留置する。
3. 前拡張用のバルーンカテーテルをシースから挿入し、ラピッドペーシング下に大動脈弁を拡張させる。
4. 弁を洗浄した後クリンパ（圧縮器）を用いてバルーンカテーテル上に圧縮し、装着する。
5. 生体弁を装着したバルーンカテーテルをシースから挿入し、大動脈弁位まで進める。
6. ラピッドペーシング下、造影にて大動脈弁輪部レベルを確認し、バルーンを拡張させ弁を植込む。
7. 造影及び経食道エコー検査にて植込み後の弁機能を評価する。カテーテル類を抜去、閉創する。

〈経心尖部アプローチ〉

1. 左小開胸でアプローチし、心膜を切開後、心尖部を露出する。
2. 心尖部に二重巾着縫合をおき、同部位を穿刺し、ガイドワイヤを下行大動脈まですすめる。
3. イントロデューサシースを挿入する。
4. バルーンカテーテルを挿入し、ラピッドペーシング下に大動脈弁を拡張させる。

5. 洗浄した弁をクリンパ（圧縮器）により圧縮しバルーンカテーテルに装着する。シースに弁・バルーンカテーテルアセンブリを挿入、前拡張した大動脈弁まで進める。
6. ラピッドペーシング下、バルーンを拡張させ、弁を植込む。
7. 弁植込み後の評価を行った後、カテーテル類を抜去する。左胸腔ドレーンを留置後、閉創する。

⑤試験デザイン

被無作為化、前向き、単一施設、シングルアーム試験

⑥試験のアウトライン

ベースライン検査（患者背景、身体的所見、臨床検査、弁機能/心機能、血管造影像、QOL）

試験手技（血行動態、弁機能/心機能、手技に関する情報）

経過観察（手技後 36 時間以内、退院時または 7 日時、30 日時、6 ヶ月時）

弁植込み後の抗血小板剤投与であるが、被験者毎の臨床的事情を考慮し、医師の判断の下、投与量、投与薬の併剤及び投与時期は決定されるものとする。

【医薬品・医療機器情報】

本試験で使用される機器 Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve は、大動脈弁に植え込まれる生体弁とそれを適正な位置まで送達するデリバリーシステムで構成される。生体弁は PET 製のカフを伴うステンレス製のステント状フレームに、ウシ心のう膜弁（三葉の組織弁）がマウントされたものである。デリバリーシステムは、バルーンカテーテルとシースイントロデューサおよびダイレータ等で構成される。

CE マーク取得

経大腿動脈アプローチ 2007 年 8 月

経心尖部アプローチ 2007 年 12 月

FDA 承認

経大腿動脈アプローチ 2011 年 11 月

経心尖部アプローチ 2011 年 12 月

【実施期間】

2010 年 4 月 ～ 2015 年 3 月

【予定症例数】

53 症例

【現在の登録状況】

(2013年9月30日の時点)

先進医療下での経カテーテル的大動脈弁植込み術施行 45例

うち慢性透析患者 7例 (15.6%)

【主な変更内容】

サピエン XT が薬事承認された際、以下の理由から慢性透析患者は適用から除外されている。

- i)慢性透析患者は非透析患者にくらべて全身状態だけでなく、心血管系へ負荷が大きく、透析患者への本医療機器のリスクはより高くなること、
- ii)これまで透析患者には、生体弁の劣化が早いため機械弁が用いられてきたこと

今般、先進医療を通じて、本技術を慢性透析患者にも薬事承認を取得する目的で慢性維持透析患者に限定した試験を実施する計画に変更を申請する。

①先進医療の名称の変更

旧：経カテーテル大動脈弁留置術

新：経カテーテル的大動脈弁植込み術

②使用医療機器の変更（当該機器の改良版となるサピエン XT が本邦において薬事承認されたため）

旧：Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve

新：サピエン XT

③適応症および被験者の適格基準及び選定方法（対象患者を慢性透析患者に限るため）

適応症：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。ただし、慢性透析患者に限る。

〈選択基準〉に新たに、「慢性透析患者であること」を追加する。

④予定試験期間（今から新たに31症例の慢性透析患者を対象に研究を行うため）

旧：5年

新：8年

⑤観察期間（対象が慢性透析患者に限られるため、安全性評価には、さらに長期の追跡調査期間が必要と判断したため）

旧：6ヶ月

新：12ヶ月

⑥予定症例数（対象を慢性維持透析患者に限ってプロトコルを変更するため）

旧：53症例

新：76症例（新たに慢性透析の大動脈弁狭窄症例のみ31例を登録する）

⑦病院長、事務担当者、研究実施者の変更（現時点でのものに更新）

【変更申請する理由】

- ①最新の医学情勢から同手技の名称としてより一般的な、「経カテーテル的大動脈弁植込み術」を使用するのが適切と思われたことから、先進医療名称を変更する。
- ②当該研究における使用医療機器はEdwards SAPIEN Transcatheter Heart Valveであったが、その後本邦においてこの改良版となるサピエン XT の治験が施行され、2013年6月21日に薬事承認を受けたことから、これを用いるのが適切と判断されたため、使用機器をサピエン XT に変更する。両機器とも、経カテーテル的大動脈弁植込み術としての治療概念は同一であるが、サピエン XT では弁デザインの變更により、弁尖同時の接合面積の増加や、マウントするカテーテルのサイズダウンが可能となった。海外からの報告でも、血管関連合併症が有意差をもって軽減するなど示されている。なお、サピエン XT は2010年3月にCEマークを取得済みである。
- ③④⑤⑥サピエン XT の薬事承認後、厚生労働省より発せられた同機器の適正使用に関する注意として、治療対象から慢性透析患者が除かれることとなった。しかしながら、本邦における透析医療の特殊性から、慢性透析合併の大動脈弁狭窄症患者こそ当該治療の最もいい適応と期待される部分もあり、この点において当該治療の安全性、有効性を評価することがきわめて重要と判断した。したがって当該研究の対象患者を慢性透析患者に限ることとし、慢性透析患者に対する当該手技のデータが、非慢性透析患者のものとは比して非劣性であることを示すため、少なくとも、これまでに先進医療で得られた非透析の38症例以上の透析症例が必要と判断し、既に得られている7症例を差し引き、31症例の透析症例データを今後収集することとした。よって、シングルアームとしてさらに31症例が必要と計算し、これまで先進医療を施した45症例に加え、合計76症例を予定症例数として変更する。また透析合併の患者群は極めてハイリスクであることが予想されることから、観察期間も当初の6ヶ月から12ヶ月に延長し、術後早期のみならず中期成績も検討する。特に副次的エンドポイントである各種安全性評価項目を手技施行後12ヶ月の時点でも収集する点も変更した。さらに、透析群と非透析群との比較のため、部分集団解析として両群間の結果の差異（主要エンドポイント及び副次的エンドポイント）を統計学的に検討することも新たに加えた。

以 上

【別添1】「経カテーテル的大動脈弁植込み術」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

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。ただし、慢性透析患者に限る。

効能・効果：

弁機能を改善することにより、大動脈弁狭窄に起因する症状を速やかに改善する。

【重度大動脈弁狭窄症の病態】

一般的に、大動脈弁狭窄症の患者は病態が徐々に進行し、重度になると狭心症や失神、心不全等の心血管疾患症状を呈する。こうした症状が一度発症すると、患者の予後は非常に悪く、米国でのデータによれば、症状を呈してから心不全なら2年、失神で3年、狭心症症状でも5年で死亡するとされており、また心不全症状のため生活の質が著しく損なわれる。

現在のところ、外科的に大動脈弁置換術（以下 AVR）を行うのが最善とされているが、高齢者や重篤な術前合併症のある患者は、死亡や合併症のリスクが高いため、約3割が手術不可能と判断され、症状の緩和を目的とした内科治療を姑息的に行わざるを得ないのが現状である。

【既存治療法と比較した優位性】

既存の大動脈弁置換術は1) 胸骨正中切開を行い、2) 体外循環を用いて、3) 心停止下に、人工弁置換を行うが、この3つの手技が手術侵襲の3大要因となっている。本技術は、経大腿アプローチでは鼠径部の小切開から、経心尖アプローチでは左小開胸からカテーテルを用いて人工弁を留置するものであり、前述の3項目を回避できることから、その低侵襲性は明らかである。実際北米のデータでは経大腿アプローチの術後在院日数は平均5日、最短2日と報告されている。さらに低侵襲なカテーテル治療でありながら、既存の開心術と同様に根治的な弁置換を行うことが可能であり、同様の効果が期待できる。

本治療の手技的成功率は経大腿アプローチで97.6%、経心尖部アプローチで94.7%（エドワーズライフサイエンス社の欧州における市販後データベース情報である SOURCE レジストリより）と、非常に高い成功率を示している。このように、本治療法はリスクが極めて高く、既存の手術の適応から外れる患者に対し、唯一の効果的な治療を提供できることが期待されている。

Dewey らの報告によると、自施設にて本治療法の適応が検討された105例において、16例（15.2%）が大動脈弁バルーン形成術、16例（15.2%）が大動脈弁置換術、52例（49.5%）が薬物療法、21例（20.0%）が経カテーテル的大動脈弁植込み術により治療された結果、6ヶ月生存率は大動脈弁置換術群で84.4%、経カテーテル弁治療群で74.6%、薬物療法群で58.0%、大動脈バルーン形成術群で52.0%と大動脈弁置換術群が高値を示した。しかし、大動脈弁置換術群が良好な結果であった理由は、唯一大動脈弁置換術が実施された患者群では術前の予測死亡率（STS スコア）が $6.3 \pm 3.5\%$ と有意に低値を示したためと報告されている。一方、薬物療法及び本療法の患者群における術前予測死亡率は、各々 $11.3 \pm 6.7\%$ 及び $10.9 \pm 3.5\%$ と非常に高い値を示しており、予測死亡率がほぼ同等であった両治療群の中期成績は経カテーテル的大動脈弁植込み術が薬物療法と比較して著明に優れた成績を示した（74.6% vs. 58.0%）。また、術前の予測死亡率に大きな差が認められてはいるが、本治療法は大動脈弁置換術と比較しても非常に良好な成績であることが示唆されている。

（別添資料 参考・引用文献一覧 6 参照）

現在、米国において大動脈弁置換術や薬物療法を対照とした無作為化ピボタル試験が進行中であるため結論を出すことはできないが、このような報告は本治療法の有効性を強く示

唆するものであると考えられる。

表 ベースライン患者背景

項目	大動脈弁 バルーン形成術 (n=16)	大動脈弁置換術 (n=16)	薬物療法 (n=52)	本治療法 (n=21)	P 値
年齢	78.4±8.9	78.3±8.9	81.3±10.1	81.3±8.7	0.552
STS スコア	11.8±6.5	6.3±3.5	11.3±6.7	10.9±3.5	0.019
EuroScore	33.3±23.2	19.0±16.4	31.4±20.9	33.1±13.7	0.103
AVA (cm ²)	0.54±0.14	0.62±0.15	0.63±0.16	0.56±0.12	0.094
EF	0.450±0.177	0.497±0.197	0.554±0.125	0.531±0.107	0.081
Vmax (m/s)	3.96±0.58	4.59±0.80	4.06±0.75	4.39±0.63	0.067
最大圧較差 (mm Hg)	56.8±23.3	68.7±27.2	70.2±31.4	70.3±21.4	0.452
BSA (m ² /kg)	1.8±0.2	1.8±0.3	1.8±0.3	1.9±0.3	0.506

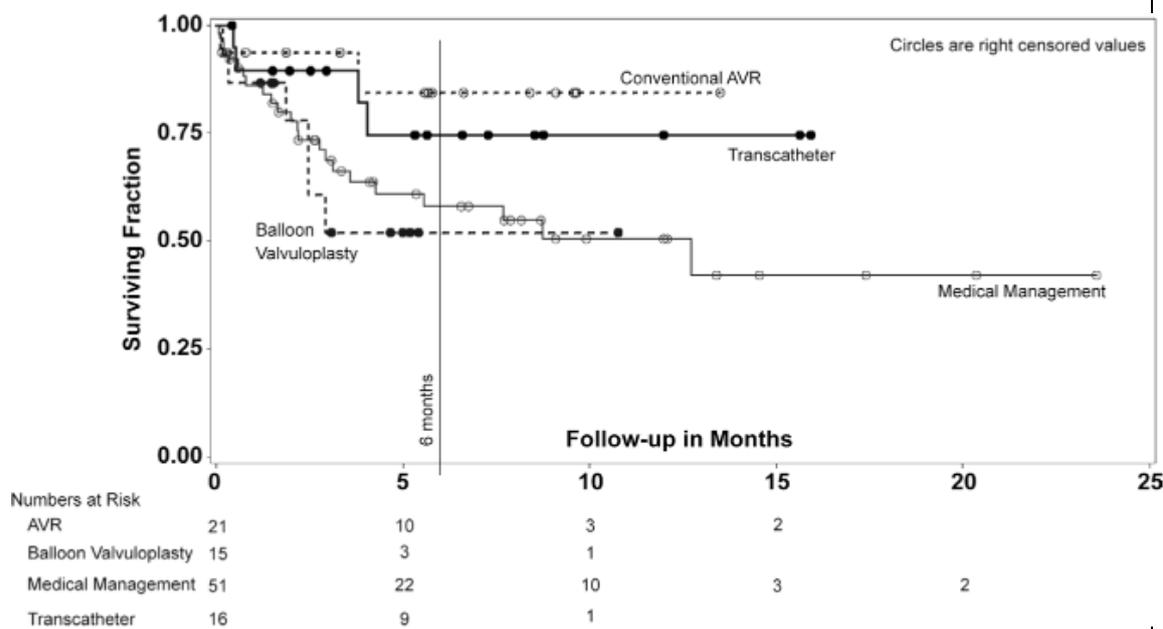


図 治療法別 Kaplan-Meier 生存曲線

【経心尖アプローチと経大腿アプローチの相違点】（別添資料 参考・引用文献 添付文献 参照）

経心尖アプローチと経大腿アプローチの選択は、心臓外科医及び循環器内科医が協同し、腸骨大腿動脈の径や走行等を含む患者の解剖学的特徴や、他の医学的背景を考慮した上で、どちらのアプローチが適切か判断される。当該治療の初期では両アプローチの長期成績に差を認めていたが、経心尖アプローチが EuroSCORE の高い、合併症等により全身状態の悪化している重症な患者に対して選択される傾向にあったことがその一因であるとされている。しかし、その後得られた知見の蓄積により、患者選択及び施術者に対するトレーニングが洗練化し、両アプローチの成績は急速に向上しており、その差は僅少となってきた。

また、医学的条件がそれぞれ異なる個々の患者に対して、2 種類のアプローチから最適な方法を選択できることは、偏りの無い適切な手術適応の決定につながり、短期成績の一指標である手技的成功率のみならず、近年の良好な中・長期成績が得られていることに対しても寄与している。

【別添2】「経カテーテル的大動脈弁植込み術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

【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 0.8cm² 未満（あるいは弁口面積指数が 0.5cm²/m² 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。
6. 慢性透析患者であること。

【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で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、16 mm 未満であるか、24 mm 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適当と判断した患者。

経大腿アプローチ除外基準

20. 最大 5 cm 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 5 mm 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. 22 F あるいは 24 F 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、7 mm 未満の腸骨大腿血管を有する患者。

【選定方法】

1. 患者へ当該試験に関する説明を実施する。
2. 同意が得られる場合には、同意文書を取得する。
(同意が得られない場合には、試験不参加とする。)
3. 選択/除外基準に基づきスクリーニングを実施する。
4. 3 にて適格性がある場合には、除外基準 20 及び 21 に基づきアプローチ方法を決定する。
(適格性がない場合には、試験不参加とする。)

【別添3】「経カテーテル的大動脈弁植込み術」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

評価項目	評価方法
【主要エンドポイント】	
手技施行後 6 ヶ月における NYHA クラス分類*の I 度以上の改善	ベースラインからの NYHA が I 度以上改善する症例が悪化症例を上回ることを符合検定により評価する。(改善指数=改善率/悪化率とした場合、統計学的有意となるためには改善指数 2.4 程度が必要となる)
【副次的エンドポイント】	
〈有効性〉	
1. 手技的成功†	手技情報及び心エコーにより成功・不成功を下記の定義に基づき判定し、集計する。
2. 手技施行後 30 日、6 ヶ月における QOL‡	EuroQoL の質問票により得られたスコアを基に効用値を表から読取し、ベースライン時と 6 ヶ月時での比較を、対応のある t 検定により実施する。
3. 手技施行後 30 日、6 ヶ月における大動脈弁弁口面積	心エコーにより計測した弁口面積を、ベースライン時及び 6 ヶ月時で比較する。改善の有無の評価を対応のある t 検定により実施する。
〈安全性〉	
1. 手技施行後 30 日、6 ヶ月、12 ヶ月における死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎不全の発現率	有害事象の発現率をそれぞれ集計、算出する。算出した手技施行後 30 日死亡率は、ベースライン時の STS スコアと比較する。ただし、STS スコアは推定死亡率であるため、統計学的な検定は実施しない。
2. 弁機能不全の徴候	弁周囲逆流や弁血栓等については、心エコーにより個別に評価する。また、溶血の有無に関しては、血液検査にてヘマトクリット値、LDH 値、ビリルビン値、腎機能の評価する。
3. 上記 1.2.以外の有害事象	試験期間中観察された有害事象及びその発現率を集計、算出する。

<部分集団解析>

透析症例と非透析症例における、主要及び副次的エンドポイントの比較を統計学的に行い、両群間での臨床成績の差異を検討する。

*: 下記に NYHA クラス分類の定義を示す

†: デバイス成功‡及び入院中または 30 日 (±7 日) 以内いずれか長い方で死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎不全の発現がなく、かつ大動脈弁逆流が 2+またはより軽度であること

‡: 弁のデリバリー及び展開、デリバリーシステムの回収の成功により最も早い時期の評価可能な心エコーで大動脈弁逆流が 2+またはより軽度であること。大動脈弁口面積が 0.9 cm²より大きいこと。かつ、適切な解剖学的位置に人工弁一つが留置されていること。

§: EuroQoL(EQ-5D)を使用

NYHA クラス分類

クラス I	身体活動を制限する必要のない心臓病患者で、日常生活における身体活動の程度では疲れ、動悸、息切れ、狭心痛が起こらないもの
クラス II	身体活動を軽度ないし中等度に制限しなければならないもの。安静にしていればなんともないが、日常生活において身体活動の程度でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心痛を起こすもの
クラス III	身体的活動が著明に制限されているもの。安静時には、なんの愁訴もないが、日常生活において普通以下の身体的活動でも、疲れ、動悸、息切れ、狭心痛を起こすもの
クラス IV	軽い身体的活動の程度で、必ず愁訴を生じる患者。安静にしても心不全の症状や狭心痛があり、少しでも安静をはずし軽い身体活動を行うと愁訴が増強するもの

「循環器病学」第 3 版 (医学書院) から転記

【別添4】「経カテーテル的大動脈弁植込み術」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間： 8年（各被験者の観察期間： 12ヶ月）

予定症例数： 76症例

うち、既に実績のある症例数： 45症例（慢性透析患者 7症例を含む）

試験期間及び症例数の設定根拠：

（試験期間の設定根拠）

試験期間は、予定症例数が実施可能な期間として設定した。

米国エドワーズライフサイエンス社が実施した REVIVAL II フィージビリティ試験において、本試験の主要エンドポイントである NYHA クラス分類は手技施行後 30 日において改善が認められた。しかしながら、当該機器の留置後には抗凝固療法が必要となり、現時点では 6 ヶ月の投与期間が推奨されていることから、6 ヶ月の観察期間を設定した。

その後、適応を慢性透析患者に限ることとした。次に述べるように、慢性透析患者への当該治療の適応が 31 症例以上今後必要となり、この症例を登録するに十分な期間として 4 年は必要と判断し、これまでの 4 年と合わせ、合計 8 年とした。

また、慢性透析合併の患者群はきわめてハイリスクであることが予想され、安全性の評価のためには観察期間 12 ヶ月が必要と判断した。

（症例数の設定根拠）

本試験対象集団は、適切な治療法がないため、疾患の自然史としては、主要エンドポイントである NYHA クラス分類は時間的経緯にともなって悪化あるいは不変しかとれない。ゆえに、代替法のない治療領域で NYHA クラス分類の改善が認められれば、当該機器の有効性は認められる。

ここで、改善指数を

改善率(%)=s/n s：改善例数、n：評価可能例数、

悪化率(%)=f/n f：悪化例数、n：評価可能例数、の比とした場合、

改善指数=改善率/悪化率

となる。

米国エドワーズライフサイエンス社が実施した REVIVAL II フィージビリティ試験において、経大腿アプローチによる手技施行後 6 ヶ月の NYHA クラス分類の改善率は、63.6% (35/55) であり、悪化率は 18.2% (10/55)、改善指数は 3.18 であった。これに、経心尖デリバリーの症例が加わることへのリスク対策として、NYHA クラス分類の改善率は 60%、悪化率は 25%、改善指数 2.40 と仮定し、この改善指数が 1.00 より大きなことを有意水準方側 2.5% の符号検定で検定すると、検出力 0.80 で保証する評価可能例数は 50 例 (100,000 回のコンピュータシミュレーション) であった。これに、評価不能例を 5% と仮定して、試験例数は 53 例と設定した。当該治療の適応患者を慢性透析患者に限ることとなったが、当該治療を施した慢性透析患者の臨床成績が非透析患者のものに比して非劣性であることを示すため、少なくとも、これまでに得られた非透析の 38 症例と同数以上の慢性透析症例が必要と判断した。既に慢性透析患者のデータが得られている 7 症例を差し引き、31 症例の慢性透析症例データを今後収集することとした。よって、シングルアームとしてさらに 31 症例が必要と計算し、これまで先進医療を施行した 45 症例に加え、合計 76 症例を予定症例数とした。

【別添5】「経カテーテル的大動脈弁植込み術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

以下のスケジュールに従って検査、手技を実施する。

1. ベースライン検査

ベースライン値を取得するための検査を受ける。この検査結果は症例報告書に記入されるほか、対象患者の適格性を判定する基準に合致しないことが判明した場合には、その時点で試験への参加を中止する。また、同意取得前あるいはスクリーニングのために実施した検査であっても、適切であると医師が判断した場合には、その検査結果をベースライン時のデータとして供する。収集されるデータには以下のものが含まれる。

- 患者背景
- 身体的所見
- 臨床検査
- 弁機能／心機能
- 血管造影像
- QOL

2. 試験手技

製造販売業者の使用説明書に従って、当該機器を留置する。

本試験で使用される機器は、狭窄した大動脈弁に植え込まれる生体弁とそれを適正位置まで送達するデリバリーシステムで構成される。生体弁はステンレス製のステント状フレームにウシの心臓の膜弁（三葉の組織弁）がマウントされたものである。デリバリーシステムは、経皮的冠動脈形成術と同様にバルーンカテーテルとシースイントロドューサおよびダイレータ等で構成される。

人工弁の植え込みまでの手順は以下の通りである。

【経大腿アプローチ】

1. 標準的な手順で大動脈を穿刺し、ガイドワイヤを左室まで進める。大動脈が狭小でありシースの挿入に危険が伴うと判断された場合は、傍腹直筋小切開を行い後腹膜経路にて総腸骨動脈に至り、同様の手技を施行する。前拡張用のバルーンカテーテルを腸骨大動脈部から挿入し、ラピッドペーシング下で狭窄した大動脈弁の弁口部を広げる。
2. ガイドワイヤを左室に残した状態でカテーテルを抜去した後、ダイレータを用いて穿刺部を広げシースイントロドューサを留置する。
3. 弁を洗浄した後クリンパ（圧縮器）を用いてバルーンカテーテル上に圧縮し、装着する。
4. フレックスカテーテルに弁が装着されたバルーンカテーテルを通し、シースから大動脈部に挿入、前拡張した大動脈弁まで進める。
5. ラピッドペーシングの下、狭窄した大動脈弁弁口部でバルーンを拡張し、弁を留置する。

【経心尖アプローチ】

1. 第5あるいは第6肋間を小切開し、心尖部心膜に達する。心膜を切開し心尖部を露出する。
2. 心尖部に二重巾着縫合を行い、18ゲージ針を穿刺、ガイドワイヤを左室内に挿入する。
3. 穿刺針を抜き、ガイドワイヤを用いて8Fシースイントロドューサを挿入した後、ガイドワイヤを抜去する。
4. シースイントロドューサからのエクストラスティッフガイドワイヤを挿入し、大動脈弁から下行大動脈に通す。8Fシースを抜去し、14Fシースを留置する。
5. 前拡張用のバルーンカテーテルをシースに挿入し、ラピッドペーシング下で狭窄した大動脈弁の開口部を広げる。
6. ガイドワイヤを左室に残した状態でカテーテルを抜去し、14Fシースも抜去する。その後、弁留置用のシースイントロドューサをガイドワイヤ上から挿入し、左室流出路まで進める。
7. 洗浄した弁をクリンパ（圧縮器）により圧縮しバルーンカテーテルに装着する。シー

- スに弁・バルーンカテーテルアセンブリを挿入、前拡張した大動脈弁まで進める。
8. ラピッドペーシングの下、狭窄した大動脈弁弁口部でバルーンを拡張し、弁を留置する。

収集されるデータには以下のものが含まれる。

- 血行動態
- 弁機能／心機能
- 手技に関する情報

3. 経過観察

試験手技施行後は、手技後 36 時間以内、退院時または 7 日時、30 日時、6 ヶ月時、12 ヶ月時に経過観察を実施する。収集されるデータには以下のものが含まれる。

- 身体的所見
- 臨床検査
- 弁機能／心機能
- QOL
- その他（退院日、併用療法、有害事象）

4. 弁留置後における抗凝固療法

弁留置後の抗凝固療法については、被験者毎の臨床的事情を考慮し、医師の判断の下、投与量、投与薬の併用及び投与時期は決定されるものとする。

5. その他（トレーニングに関する事項）

本手技を初めて実施する前にはトレーニングが実施される。トレーニングの詳細な内容については別添資料を参照のこと。