

平成 27 年 2 月 25 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 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] サピエン XT
[申 請 者] エドワーズライフサイエンス株式会社
[申 請 日] 平成 26 年 3 月 28 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

平成 27 年 2 月 25 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

使用成績評価の対象に指定することが適当である。

なお、使用成績の調査期間は 7 年とすることが適当とされ、本製造販売承認事項一部変更承認申請により追加される 20mm 弁を慎重に国内導入するために、新たに承認条件 4 を付すことが了承された。また、部会の審議において、委員より別添の意見があり、承認条件 1 及び 2 に「関連学会と連携の上で」という記載を加えることが適当とされた。

承認条件

1. 外科手術リスクの高い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. 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。

4. 使用成績評価の調査対象となる 20mm 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。

1. これまで承認したハイリスクな医療機器と同様に、実施施設や実施医要件の要件に関する承認条件には、「関連学会と連携の上で」という文言を追記すべきである。

使用成績評価の指定に係る審査報告書

平成 27 年 2 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

製造販売承認事項一部変更承認申請のあった下記医療機器の使用成績評価の指定に係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。

なお、本報告書は、使用成績評価の指定について医療機器・体外診断薬部会における審議を要することから、本報告書を作成したものである。

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] サピエン XT
- [申 請 者] エドワーズライフサイエンス株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 26 年 3 月 28 日
- [審 査 担 当 部] 医療機器審査第一部

使用成績評価の指定に係る審査結果

平成 27 年 2 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] サピエン XT
[申請者] エドワーズライフサイエンス株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 28 日

審査結果

サピエン XT (以下「本品」という。)は、外科的な大動脈弁置換術の施行が困難な症候性重度大動脈弁狭窄症の患者に対して、経カテーテル的に自己大動脈弁上に弁留置を行う (Transcatheter aortic valve implantation : 以下「TAVI」という。)人工心臓弁システムである。本品は、平成 25 年 6 月 21 日に承認され (23 mm 及び 26 mm 弁)、今般、20 mm 及び 29 mm 弁を追加するため製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「総合機構」という。)は、提出された国内臨床試験及び米国臨床試験等から、追加するサイズ (20mm 及び 29 mm 弁) の弁留置後の有効性と安全性は既存サイズと大きく変わらないと考える。しかしながら、特に 20 mm 弁を用いた国内臨床試験成績において、対象患者の体格が小さくなることに伴い、本手技の難易度が高くなる可能性が示唆された。よって、追加されたリスク低減化措置の妥当性を確認すると共に、未知のリスクが生じた際に迅速な安全対策を講じるためには、製造販売承認事項一部変更承認の取得後、使用成績評価により、20 mm 弁についても既存サイズと同等の手技成功と安全性が担保されることを確認する必要があると判断した。また、国内臨床試験使用例が少数もしくは存在せず、かつ長期成績も確認されていない本品の 20/29 mm 弁については、長期的な安全性も合わせて使用成績評価により確認する必要があると判断した。

総合機構は、申請者が提示した使用成績評価の対象症例数 (20/29 mm 弁 : 合計 100 例) については、本品の臨床試験成績から手技不成功率を 10-20%、1 年後の死亡率を 5-20% 及び主要心脳血管有害事象発生率を 10-20% と保守的に見積もった場合においても、これらの事象を精度良く検出できる (95%信頼区間) 例数であることから、受入れ可能と判断した。

本品の使用成績評価を行う期間については、長期成績の確認を行う必要があるため、既承認サイズと同様のフォローアップ期間を設定し、7 年間とすることが妥当と判断した。

以上、総合機構における審査の結果、使用成績評価の対象として、本品の 20 mm 及び 29 mm 弁を指定することが妥当と判断した。

使用成績評価の指定に係る審査報告書

平成 27 年 2 月 2 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
医療機器審査第一部

1. 審議品目

- [類 別] 機械器具 7 内臓機能代替器
[一般的名称] 経カテーテルウシ心のう膜弁
[販売名] サピエン XT
[申請者] エドワーズライスサイエンス株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 28 日
[使用目的 (変更なし)] 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、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患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

2. 審議品目の概要

サピエン XT (以下「本品」という。) は、外科的な大動脈弁置換術の施行が困難な症候性重度大動脈弁狭窄症の患者に対して、経カテーテル的に自己大動脈弁上に弁留置 (Transcatheter aortic valve implantation : 以下「TAVI」という。) を行う人工心臓弁システムである。

本品は、生体弁に加えて、それぞれのアプローチ方法において用いる経大腿システム (Trans-femoral system : 以下「TF システム」という。) 及び経心尖システム (Trans-aortic system : 以下「TA システム」という。) から構成されている (図 1)。

本品は、平成 25 年 6 月 21 日に承認され (23 mm 及び 26mm 弁)、今般、20 mm 及び 29 mm 弁の追加のための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた (表 1)。

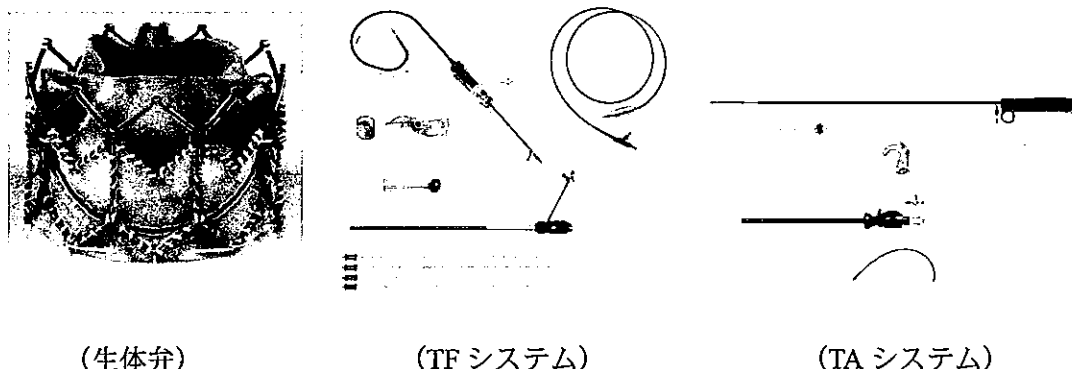


図 1. 外観写真

表 1: 本品のサイズバリエーション

生体弁サイズ		<u>20 mm</u> (本申請)	23 mm (既承認)	26 mm (既承認)	<u>29 mm</u> (本申請)
生体弁	フレーム外径 [mm]	<u>20±</u>	23±	26±	<u>29±</u>
	弁高 [mm]	<u>13.5±</u>	14.3±	17.2±	<u>19.1±</u>
	ストラット厚 [mm]	±	±	±	±
自己弁輪径 (経食道心エコー測定)		<u>16~19</u>	18~22	21~25	<u>24~27</u>
TF システム	シース内径 [Fr (mm)]	<u>16 (5.3)</u>	16 (5.3)	18 (5.9)	<u>20 (6.6)</u>
	デリバリカテーテル外径 [mm]				
	最小血管径 [mm]	<u>6.0</u>	6.0	6.5	<u>7.0</u>
TA システム	シース内径 [Fr (mm)]		24 (7.9)	24 (7.9)	<u>26 (8.6)</u>
	イントロデューサ 最大外径 [mm]		7.8	7.8	<u>8.4</u>

3. 使用成績評価を指定する根拠について

本申請において、申請者が提出した使用成績評価に係る資料の概略、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。）における審査の概略は、以下の通りである。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達 第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

<提出された資料の概略>

非臨床試験成績として、安定性及び耐久性に関する資料、物理的・化学的特性及び生物学的安全性を含む性能に関する資料及び製造方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験成績としては、20 mm 及び 29 mm 弁の有効性と安全性が既存サイズと大きく変わらないことを確認する目的で実施された国内臨床試験（20 mm 弁；PREVAIL 20 Japan 試験）及び米国臨床試験（29 mm 弁；PARTNER II Nested Registry 5 及び 6）の成績が提出され

た。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、本申請にて追加する 20/29 mm 弁について、各臨床試験結果等に基づき以下のように判断した。

(1) 20mm サイズ弁の有効性と安全性について

有効性評価については、表 2 に示すとおり、主要評価項目である「手技後 6 ヶ月における有効弁口面積指数 (Effective Orifice Area index : 以下「EOAi」という。) ≥ 0.65 及び NYHA 心機能クラス分類 1 度以上の改善 (医師の判定)」、並びに副次評価項目である「有効弁口面積 (Effective Orifice Area : 以下「EOA」という.)」、「平均圧較差」及び「大動脈弁逆流重症度のエコーコアラボの成績」において、既承認品である 23mm 弁 (初回承認時の国内臨床試験、PREVAIL Japan 試験) と同等の成績が得られた。また、1 年フォローアップ時までには劣化傾向も認められていないことから、総合機構は、本品の 20 mm 弁も既存サイズと同等の有効性が期待できると判断した。

表 2. PREVAIL 20 Japan 試験成績 (有効性)

項目	評価時期	PREVAIL 20 Japan		(参考) PREVAIL Japan
		20 mm (n=17)	23 mm (n=11)	23 mm (n=25)
EOAi ≥ 0.65 かつ NYHA クラス 1 度以上の改善	30 日	70.5% (12/17)*	88.8% (8/9)*	**
	6 ヶ月	87.5% (14/16)	87.5% (7/8)	95.7% (22/23)*
	1 年	88.2% (15/17)	88.8% (8/9)	85.7% (18/21)*
EOAi [cm ² /m ²]	手技前	0.39 \pm 0.08	0.40 \pm 0.10	0.35 \pm 0.10
	30 日	0.99 \pm 0.31	0.94 \pm 0.15	1.01 \pm 0.24
	6 ヶ月	0.98 \pm 0.30	0.97 \pm 0.15	1.04 \pm 0.24
	1 年	0.92 \pm 0.30	0.97 \pm 0.13	1.00 \pm 0.20
平均圧較差 [mmHg]	手技前	58.5 \pm 21.5	54.6 \pm 23.6	59.3 \pm 23.2
	30 日	14.2 \pm 3.4	12.4 \pm 4.1	11.8 \pm 4.0
	6 ヶ月	15.6 \pm 4.3	11.0 \pm 3.8	13.1 \pm 4.6
	1 年	19.4 \pm 5.4	12.8 \pm 2.4	12.8 \pm 5.3
逆流重症度	手技前	1.2 \pm 0.7	1.7 \pm 0.8	1.4 \pm 0.7
	30 日	1.3 \pm 0.6	1.0 \pm 0.0	1.0 \pm 0.7
	6 ヶ月	1.2 \pm 0.8	1.0 \pm 0.5	1.0 \pm 0.7
	1 年	1.3 \pm 0.8	0.9 \pm 0.3	0.9 \pm 0.7

* NYHA (コアラボ) データは収集されていないため、施設判定データによる。

** NYHA (コアラボまたは医師の判断) データは収集されていない。

表 3 に示した安全性に関する主要な項目の発生頻度については、20 mm 弁と既承認の 23 mm 弁に大きな違いは認められなかった。しかしながら、20 mm 弁の試験では、3 例の重篤な手技関連有害事象 (20 mm 弁 : 心穿孔 1 例及び人工血管置換を要する大動脈損傷 1 例、23 mm 弁 : 心穿孔 1 例) が認められ、手技的成功率も既承認の 23/26 mm 弁に比べ低い傾向

が認められた（表 4）。

なお、申請者は、リスク分析の結果、対象患者の体格が小さくなる 20 mm 弁の方が、既存サイズと比べアクセスする血管径や左心室のサイズが小さくなることにより、本品留置時の手技リスクが高くなることが主な要因と考えられると説明した（表 4、体表面積値及び手技成功率）。

表 3. PREVAIL 20 JAPAN 試験成績（安全性）

試験名	PREVAIL 20 Japan				(参考) PREVAIL Japan	
	20mm (n=17)		23mm (n=10)		23/26mm (n=37)	
サイズ	30 日	1 年	30 日	1 年	30 日	1 年
フォローアップ						
再入院	0 (100.0%)	1 (93.8%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	2 (93.9%)
主要心脳血管有害事象*						
死亡	2 (88.2%)	2 (88.2%)	2 (80.0%)	2 (80.0%)	3 (91.7%)	4 (88.9%)
心筋梗塞	1 (94.1%)	2 (88.2%)	1 (90.0%)	1 (90.0%)	2 (94.4%)	3 (91.6%)
脳卒中	0 (100.0%)	1 (93.8%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)
腎不全	1 (93.8%)	1 (93.8%)	1 (90.0%)	1 (90.0%)	2 (94.2%)	2 (94.2%)
腎不全	1 (93.8%)	1 (93.8%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)

() 内は回避率。

* PREVAIL 20 Japan 試験において、「主要心脳血管有害事象」は、死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎不全と定義された。

表 4. 手技的成功率の比較

試験名	PREVAIL 20 Japan		(参考) PREVAIL Japan	
	20 mm	23 mm	23 mm	26 mm
サイズ				
体表面積 [m ²]	1.302 ± 0.146	1.327 ± 0.085	1.404 ± 0.154	1.495 ± 0.127
手技的成功 (%)	12/17 (70.6)	8/11 (72.7)	20/25 (80.0)	10/12 (83.3)
デバイス成功率 (%)	12/16 (75.0)	9/10 (90.0)	33/36 (91.7)	

申請者は、20 mm 弁における当該手技リスクについては、次の 2 つの対応により十分に低減化できると説明した。

- ① アクセスルートや左室の形状及びサイズの慎重な術前評価、並びに手技関連有害事象の回避策の周知徹底等を含めたトレーニング強化を行うこと。
- ② 既存サイズでの十分な使用経験を有する施設であること（既承認サイズでのプロクタリング独立施設として認定されること）。

総合機構は、申請者のリスク低減化策については、リスク分析に基づき策定しており、一定の合理性があると考えた。しかしながら、20 mm 弁の臨床試験成績は、本国内臨床試験の 17 例のみに限られ、この限られた症例数においても重篤な有害事象が認められており、原理上、体格が小さい患者への留置手技はより難易度が高くなると予想される。加えて、本邦初の TAVI システムである既承認サイズが臨床使用開始から余り期間が経過しておらず（平成 25 年 10 月より上市）、国内における TAVI の手技が十分に習熟されているとはいえない現状である。以上より、使用成績評価により設定したリスク低減化策の適切性を随時確認

(術後7日の成績を10例ずつ総合機構に報告)すると共に、万が一、未知のリスクが生じた際には迅速に安全対策を講じることができる体制を整備した上で、20 mm 弁を慎重に国内導入することが必要と判断し、既承認サイズの承認条件に以下を追加することが妥当と判断した。

【追加する承認条件】

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。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、以上の対処に加え「体格が小さな患者における当該手技の実施可否については慎重に判断する」旨を添付文書により注意喚起することで、20 mm 弁のリスクを低減化し、既承認サイズと同等のリスクベネフィットの範囲とすることが可能と判断した。

(2) 29mm 弁の有効性と安全性について

29 mm 弁については、提出された海外で実施された米国臨床試験成績より、「術後30日までのNYHA心機能分類の改善及び血行動態に関する成績（EOA、平均圧較差、大動脈弁逆流）」、並びに「術後1年時における全死亡回避率及び重篤な有害事象の発生頻度」が既承認サイズの米国臨床試験成績と比べ大差ないことから、29 mm 弁の有効性及び安全性は既承認サイズと同等であると判断した。

(3) 使用成績評価の必要性について

(1)で述べたとおり、20 mm 弁を安全に導入するためには、使用成績評価と連動し、本サイズの安全性とリスク低減化措置の充足性について確認する必要があると考える。加えて、20 mm 弁については、海外情報を含めたとしても臨床使用実績が非常に少ないことから、長期成績を確認する必要があると考える。したがって、臨床使用実績が国内臨床試験17例のみとなる20 mm 弁の有効性と安全性については、手技的成功率、生存率及び主要心脳血管有害事象等を調査項目として設定した上で、長期的な成績も含め、既承認サイズと臨床許容できないほどの解離がないことを確認する必要があると判断した。また、申請者が提示した使用成績評価の対象症例数（20/29 mm 弁；合計100例）については、本品の臨床試験成績から手技不成功率を10-20%、1年後の死亡率を5-20%及び主要心脳血管有害事象発生率を10-20%と保守的に見積もった場合でも、これらの事象を精度良く検出できる（95%信頼区間）例数であることから受入れ可能と判断した。なお、29 mm 弁については、国内治験は実施されておらず、海外での使用実績も比較的少ないことから、本邦の実臨床における長期的な有効性と安全性を確認するため、20 mm 弁と合わせて使用成績評価の対象とすることが妥当と判断した。日本人における29 mm 弁の対象患者は非常に少ないことが想定され

るため、両サイズ合計 100 例としても 20 mm 弁の使用成績評価には大きな影響はないと考える。

4. 使用成績評価を行う期間及びその根拠について

本品の使用成績評価を行う期間については、人工弁として重要な長期成績の確認を行う必要があるため、既承認サイズと同様のフォローアップ期間を設定し、7 年間（販売準備期間 0.5 年及び症例登録期間 1.5 年と想定、フォローアップ期間 5 年）とすることが妥当と判断した。

表 5. 使用成績評価における調査計画案の概要

調査を予定する症例数	100 症例 (20/29 mm)
設定根拠	本品サピエン XT 生体弁 20/29mm の適用は、既承認品サピエン XT 生体弁 23/26mm の使用数の約 15%と予測される。既承認品サピエン XT 生体弁 23/26mm の使用成績評価の調査対象症例数は 600 症例と設定されたことからその約 15%となる 100 症例を調査対象症例数と設定する。
調査を予定する施設	本品を使用する全施設
フォローアップ時期	術後 7 日、30 日、6 ヶ月、1、2、3、4 及び 5 年

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用成績評価の対象として本品の 20 mm 弁及び 29 mm 弁を指定し、評価期間は 7 年とすることが妥当であると判断した。*

以上

* 医療機器・体外診断薬部会終了後に削除（訂正前：なお、原則としてこの評価期間において承認する本品と構造、使用方法、効能、効果等が同一性を有すると認められる医療機器についても、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は本品の評価期間の残余期間とすることが妥当と考える。）