

令和 2 年 11 月 20 日  
医 薬 ・ 生 活 衛 生 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株式会社  
[申 請 日] 令和 2 年 2 月 28 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

### 【審 議 結 果】

令和 2 年 11 月 20 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として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た。

## 使用成績評価の指定に係る審査報告書

令和2年10月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医療機器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、以下のとおりである。

### 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株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] 令和2年2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

令和 2 年 10 月 29 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株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] 令和 2 年 2 月 28 日

### 審査結果

エドワーズ サピエン 3（以下「本品」という。）は、ウシ心のう膜由来の経カテーテル大動脈生体弁と、これを大動脈又は肺動脈弁位に送達するデリバリーカテーテルシステム等から構成される経カテーテル生体弁留置システムである。本品は、①自己大動脈弁の症候性重度弁狭窄又は植込み済み大動脈生体弁の機能不全による症候性弁膜症、又は、②植込み済み右室流出路心外導管又は肺動脈弁位の生体弁機能不全を有し、かつ外科的手術が施行できない非慢性透析患者への治療において承認を取得している（承認番号：22800BZX00094000）。今般、①の所見を有する慢性透析患者に対する適応拡大を目的とし、医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請された。

本適応拡大に係る臨床試験成績に関する資料として、慢性透析患者 28 例を対象とした前向き単群試験である国内臨床試験の手技後 1 年までの成績、慢性透析患者 13 例を対象とした前向き単群試験である人道的見地から実施される治験（拡大治験）の手技後 30 日成績が提出された。また、参考資料として、前世代品「サピエン XT」（承認番号：22500BZX00270000）等を慢性透析患者 25 例に使用した国内臨床研究の手技後 1 年及び手技後 3 年成績が提出された。

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。）は、提出された臨床試験成績に関する資料から、本品の対象となる外科的手術を施行することができない慢性透析患者に対する経カテーテル的大動脈弁留置術の長期予後は、臨床的に許容可能であると考え。しかしながら、提出された臨床試験の症例数、観察期間及び実施施設は限られており、本邦での臨床使用下における留置後長期的な有効性及び安全性は確認されていない

ため、使用成績評価の対象とすることが妥当と判断した。

総合機構は、本品の導入開始予定施設において、[REDACTED]、最低 100 例を目標症例数とすることは妥当と判断した\*。また、国内臨床研究において、手技後 3 年の観察期間を通じて 3 例に構造的弁劣化が確認されたことから、手技後 3 年以降の発現状況についても確認する必要があると考え、経過観察期間 5 年を設定し、総調査期間を 7 年とすることは妥当と判断した。

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

令和2年10月29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株式会社  
[ 申請年月日 ] 令和2年2月28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、又は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。

### 2. 審議品目の概要

エドワーズ サピエン3（以下「本品」という。）は、ウシ心のう膜由来の経カテーテル大動脈生体弁と、これを大動脈又は肺動脈弁位に送達するためのデリバリーカテーテルシステム等から構成される経カテーテル生体弁留置システムである。本品は、既に以下の①又は

②に該当する非慢性透析患者へ使用することについて承認を取得している（承認番号：22800BZX00094000）。

- 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、又は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患者。
- ② 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を除く。

今般の医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本申請」という。）は、①の所見を有する慢性透析患者に対する適応拡大を目的としたものである。心血管系へ負荷がかかっている慢性透析患者へ本品を適用するリスクは、非慢性透析患者に比べ高くなると考えられたこと、また、慢性透析患者では、一般的に生体弁の劣化が早いことが知られていたことから、本品がこれまでに取得した承認時において、臨床試験成績がなく、使用経験も極めて限られていた①の所見を有する慢性透析患者は対象から除外された。しかしながら、今般、当該患者に対する臨床試験成績が得られたため、本申請に至った。



図1 生体弁



図2 デリバリーシステム

### 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、以下のとおりである。

<提出された資料の概略>

本適応拡大に係る臨床試験成績に関する資料として、慢性透析患者 28 例を対象とした前向き単群試験である国内臨床試験の手技後 1 年までの成績、慢性透析患者 13 例を対象とした前向き単群試験である人道的見地から実施される治験（以下「拡大治験」という。）の手技後 30 日成績が提出された。また、参考資料として、前世代品「サピエン XT」（承認番号：22500BZX00270000）等を慢性透析患者 25 例に使用した国内臨床研究の手技後 1 年及び手技後 3 年成績が提出された。

#### < 総合機構における審査の概略 >

総合機構は、本適応拡大に係る臨床試験成績に関する資料に基づき以下のように判断した。

#### (1) 本品の有効性及び安全性について

国内臨床試験の主要評価項目「手技後 1 年の死亡率」の達成目標は 45.0 % と設定された。達成目標について、国内臨床研究報告によると、本邦の慢性透析患者に対して外科的大動脈弁置換術を実施した場合、手技後 1 年の死亡率は 21.0 ~ 25.5 % であり、その加重平均は 24.4 % と算出されたことから、手技後 1 年の死亡率推定値が 25.0 % とされた。慢性透析患者に対する外科的大動脈弁置換術において年齢は遠隔期死亡の有意なリスク因子となり、国内臨床試験の主な対象集団と想定される 75 歳以上では、44 歳以下の患者と比較して相対死亡リスクは 1.7 倍と報告されている。したがって、国内臨床研究報告から算出した推定値 25.0 % の 1.7 倍にあたる達成目標 45.0 % が設定された。

試験の結果、主要評価項目「手技後 1 年の死亡率」は 10.7 % であった（表 1）。また、主な副次評価項目の結果として、手技後 1 年までに生じた構造的弁劣化は認められず、大動脈弁再インターベンション又は弁摘出に至った症例も認められなかった。New York Heart Association 心機能分類において弁留置後の心不全症状の改善が確認されたのに加え、弁留置後の歩行能力の改善や QOL の改善も認められた。

表 1 国内臨床試験成績

| 評価項目         | 評価期間（30 日）     | 評価期間（1 年）      |
|--------------|----------------|----------------|
| 死亡           | 3.6 %（1/28）    | 10.7 %（3/28）   |
| 中等度以上の大動脈弁逆流 | 0.0 %（0/26）    | 0.0 %（0/23）    |
| 平均圧較差（mmHg）  | 11.9±3.5（N=26） | 12.4±3.7（N=23） |

拡大治験において、手技後 30 日までに死亡した症例はなく、脳卒中を発現した症例も認められなかった（表 2）。

表 2 拡大治験成績

| 評価項目         | 評価期間（30 日）   |
|--------------|--------------|
| 死亡           | 0.0 %（0/13）  |
| 中等度以上の大動脈弁逆流 | 0.0 %（0/7）   |
| 平均圧較差（mmHg）  | 8.1±3.1（N=7） |

国内臨床研究において、手技後 1 年の死亡回避率は 80.0 %、手技後 3 年の死亡回避率は 55.7 %であった。

総合機構は、国内臨床試験において、主要評価項目「手技後 1 年の死亡率」が事前に設定された達成目標を満たしており、慢性透析患者特有の懸念点も確認されなかったこと、外科的大動脈弁置換術を実施した本邦の慢性透析患者の手技後 3 年の生存率は 42.1 %とする報告<sup>1</sup>を踏まえ、慢性透析患者に対する本品による治療においても一定程度の長期的な有効性及び安全性が見込まれると判断した。また、国内臨床研究において、手技後 3 年の観察期間を通じて 3 例（12 %、3/25）に構造的弁劣化が確認された。一般的に、慢性透析患者は二次性副甲状腺機能亢進症による異所性カルシウム沈着が生じやすい特徴を有することから、本品の構造的弁劣化のリスクは、非透析患者に比べ慢性透析患者で高くなると考えられる。一方、外科的大動脈弁置換術を実施した日本人慢性透析患者に対する手技後 5 年の構造的弁劣化回避率が 82 %という報告<sup>2</sup>もあることから、外科的大動脈弁置換術を実施した慢性透析患者と顕著に劣るわけではないと判断した。

以上より、総合機構は、慢性透析患者においては、構造的弁劣化のリスクが高まる可能性はあるが、本品の対象となる外科的手術を施行することができない症候性大動脈狭窄症患者の予後は不良であることを踏まえると、構造的弁劣化のリスクを踏まえた治療計画や適応の判断を医療チームで慎重に行うことを注意喚起する必要があると考える。また、透析期間が長期にわたる国内医療環境下における臨床使用実績は少なく、その長期成績も明確とはいえないことから、導入開始予定施設を限定した上で、使用成績を確認しながら安全に国内導入することが重要と判断した。

## (2) 使用成績評価の必要性について

提出された臨床試験成績に関する資料から、本品を用いた慢性透析患者に対する治療において一定程度の有効性及び安全性が示されたが、臨床試験の症例数、観察期間及び実施施設は限られており、本邦での臨床使用下における留置後長期的な有効性及び安全性は十分に確認されていないため、使用成績評価の対象とすることが妥当と考える。

## 4. 使用成績評価を行う期間及びその根拠について

本適応拡大に対する使用成績評価を行う期間については、国内臨床研究において、手技後 3 年の観察期間を通じて 3 例に構造的弁劣化が確認されたことから、手技後 3 年以降の発現状況についても確認する必要があると考え、経過観察期間 5 年を設定し、総調査期間を 7 年（販売準備期間 0.5 年、登録期間 1 年、経過観察期間 5 年、解析期間 0.5 年）とすることが妥当と判断した（表 3）。

<sup>1</sup> 東 修平, 東上 震一, 川平 敏博, 松林 景二, 頓田 央, 薦岡 成年, 平松 範彦, 降矢 温一, 西村 真人; 日心外会誌, 慢性透析患者の大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術の遠隔成績および予後因子の検討. 2013; 42 (4): 274-278.

<sup>2</sup> Okada N, Tajima K, Takami Y, Kato W, Fujii K, Hibino M, Munakata H, Sakai Y, Hirakawa A, Usui A; Ann Thorac Surg., Valve selection for the aortic position in dialysis patients. 2015; 99(5): 1524-1531.

表 3 本適応拡大に対する使用成績調査計画案の概要

| 使用成績調査計画案の概要 |                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------|
| 調査目的         | 慢性透析患者に対する本品の有効性及び安全性                            |
| 調査を予定する症例数   | 最低 100 例*                                        |
| 設定根拠         | 調査を予定する施設において、<br>、最低 100 例を目標症例数とした*。           |
| 調査を予定する施設    |                                                  |
| 評価期間         | 7 年（販売準備期間 0.5 年、登録期間 1 年、経過観察期間 5 年、解析期間 0.5 年） |

以上の結果を踏まえ、総合機構は、本品の慢性透析患者に対する適応拡大を使用成績評価の対象として指定し、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

審査報告書の正誤表

[販 売 名] エドワーズ サピエン3  
[一般的名称] 経カテーテルウシ心のう膜弁  
[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] 令和2年2月28日

上記品目に係る令和2年10月29日付け審査報告書を次表のように訂正する。

| 修正前                  |                                                       | 修正後                                                                                                                    |
|----------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 頁                  | 総合機構は、本品の導入開始予定施設において、<br>、最低100例を目標症例数とすることは妥当と判断した。 | 総合機構は、国内臨床研究の結果から、手技後1年の構造的弁劣化の発生率を10%、手技後5年の死亡回避率を40%と仮定し、±10%の精度で評価するために必要な目標症例数を100例とすることは妥当と判断した。                  |
| 8 頁 表3<br>調査を予定する症例数 | 最低100例                                                | 100例                                                                                                                   |
| 8 頁 表3<br>設定根拠       | 調査を予定する施設において、<br>、最低100例を目標症例数とした。                   | 長期的な弁劣化や死亡を主に観察するため、経過観察期間を5年とした。国内臨床研究の結果から、手技後1年の構造的弁劣化の発生率を10%、手技後5年の死亡回避率を40%と仮定し、±10%の精度で評価するために必要な目標症例数を100例とした。 |

なお修正による審査結果の変更はない。