

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

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

