

8. 臨床試験の試験成績等

添付資料へ-1~2, 参考資料へ-1

総括

本申請では、EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム（本品）の臨床使用上の安全性及び有効性を評価するため、米国で実施された TRANSFORM 試験の試験成績を添付資料とした。本邦での承認申請に当該米国臨床試験の試験成績を外挿するにあたっては、外国臨床試験データの受け入れ基準〔“医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて”（平成 18 年 3 月 31 日薬食機発第 0331006 号）及び“医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて”に関する Q&A について”（平成 18 年 6 月 23 日事務連絡）〕に適合することを確認した。また、本品の CE マーク取得を目的に欧州で実施された TRITON 試験の試験成績を参考資料として示した。

1. 米国臨床試験（TRANSFORM 試験）

以下に TRANSFORM 試験の概要及び試験成績について示した。

<試験の概要>

項目	内容
試験名	Multi-Center Experience with the Rapid Deployment EDWARDS INTUITY Valve System for Aortic Valve Replacement (TRANSFORM 試験)
試験の種類	オープンラベル, 前向き, 非無作為化, 多施設共同, 非同時対照試験
対象患者	大動脈弁置換術を必要とする大動脈弁狭窄症あるいは大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症を有する患者
被験機器	<ul style="list-style-type: none"> • EDWARDS INTUITY バルブシステム [第 1 世代品] <ul style="list-style-type: none"> ○ 大動脈弁用生体弁：モデル 8300ACA ○ デリバリーシステム：モデル 8300DCA • EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム [第 2 世代品]（本品） <ul style="list-style-type: none"> ○ 大動脈弁用生体弁：モデル 8300ACD ○ デリバリーシステム：モデル 8300DCD
登録症例数	889 例（Roll-in 症例：115 例）
被験者登録期間	初回患者登録日：20 年 月 日 最終患者登録日：20 年 月 日（被験者登録継続中）
観察期間	手技後 5 年間（フォローアップ継続中） 最終経過観察日：20 年 月 日 データ固定日：20 年 月 日

(次頁へ続く)

項目	内容
安全性評価項目	<p>【主要安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 血栓塞栓症 ● 弁血栓症 ● 出血／重度出血 ● 弁周囲逆流／重度弁周囲逆流 ● 心内膜炎 <p>【副次的安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 死亡 ● 再手術／再インターベンション ● 機器に関連した伝導障害の新規発現又は悪化 ● 非構造的弁機能不全 ● 構造的弁劣化 ● 臨床的に意義のある検査値異常
有効性評価項目	<p>【主要有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NYHA 心機能分類の改善 ● 血行動態パラメータ <ul style="list-style-type: none"> ○ 有効弁口面積 ○ 平均圧較差 ○ 大動脈弁逆流 <p>【副次的有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● デバイス技術的成功 ● 手技成功 ● 大動脈遮断時間 ● 人工心肺時間 ● QOL (SF-12v2) ● その他の血行動態パラメータ <ul style="list-style-type: none"> ○ 最大圧較差 ○ 有効弁口面積指数 ○ 心機能指標 ○ 心拍出量 ○ 心係数
代表施設名 及び施設数	<p>██████████, 他</p> <p>全 29 施設</p>
資料番号	添付資料へ-1

(次頁へ続く)

<試験成績>

本試験では、血栓塞栓症、弁血栓症、出血／重度出血、弁周囲逆流／重度弁周囲逆流、及び心内膜炎を主要安全性評価項目として、それらの遠隔期（手技後 31 日以降）リニアライズドレートを BS EN ISO5840:2009「心臓血管用インプラントー人工心臓弁」に基づく客観的性能指標（Objective Performance Criteria: OPC）と比較した。その結果、血栓塞栓症、弁血栓症、及び心内膜炎で遠隔期リニアライズドレートの 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を下回り、従来用いられてきた外科用生体弁と比較して被験弁で有意に低率であることが示された。一方、出血／重度出血、及び弁周囲逆流／重度弁周囲逆流では遠隔期リニアライズドレートの 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を上回った。しかしながら、出血の大部分は後遺症なく回復しており、未知の出血、並びに新たなリスク評価を要する臨床上の知見も認められなかった。加えて、治験機器に関連した出血は 1 件のみであったことから、本品が出血リスクの増大に寄与するとは考えにくかった。弁周囲逆流については、自己弁輪径に比し著しく小さい被験弁を留置することが弁周囲逆流の主な原因と考えられ、弁サイズを選択に際してサイジングを適切に行い、標準的な相対サイズの被験弁を留置することで臨床的に許容可能な程度までリスクを低減できると考えられた。手技後 30 日以内の死亡率は 0.8% (7/839) と低く、Kaplan-Meier 解析による手技後 1 年の死亡回避率は 96.4% であった。有効性については、手技後 1 年時点で 73.1% (399/546) の被験者に NYHA 心機能分類 I 度以上の改善が認められ、被験弁留置後の血行動態も良好であった。デバイス技術的成功は 94.5% (839/888)、手技成功は 94.1% (834/886) であった。また、単独大動脈弁置換術、及び冠動脈バイパス術（グラフト 3 本まで）との同時手術のいずれにおいても大動脈遮断時間及び人工心肺時間が STS 成人心臓血管外科手術データベースの成績と比較して統計学的に有意に短縮された ($p < 0.05$)。

従って、本品を用いた治療は既存の外科用生体弁を用いた場合と同様に有効で安全な治療法であると考えられた。

2. 欧州臨床試験（TRITON 試験）

以下に TRITON 試験の概要及び試験成績について示した。

<試験の概要>

項目	内容
試験名	Surgical Treatment of Aortic Stenosis with a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON 試験)
試験の種類	非無作為化、前向き、単群、多施設共同
対象患者	大動脈弁置換術を必要とする大動脈弁狭窄症あるいは大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症を有する患者

(次頁へ続く)

項目	内容
被験機器	<ul style="list-style-type: none"> • EDWARDS INTUITY バルブシステム (第1世代品) <ul style="list-style-type: none"> ○ 大動脈弁用生体弁：モデル 8300ACA ○ デリバリーシステム：モデル 8300DCA • EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム (第2世代品) <ul style="list-style-type: none"> ○ 大動脈弁用生体弁：モデル 8300ACB ○ デリバリーシステム：モデル 8300DCB
登録症例数	295 例
被験者登録期間	初回患者登録日：20■■年■■月■■日 最終患者登録日：20■■年■■月■■日
観察期間	手技後5年間 (フォローアップ継続中) データ固定日：20■■年■■月■■日
安全性評価項目	<p>【主要安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 機器に関連した死亡 • 血栓塞栓症 • 弁血栓症 • 重度出血 • 機器に関連した心内膜炎 • 弁周囲逆流 <p>【副次的安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 死亡 • 溶血 • 機器に関連した再手術／再インターベンション • 弁摘出 • 構造的弁劣化 • 全ての有害事象
有効性評価項目	<p>【主要有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> • デバイス技術的成功 • 手技成功 • NYHA 心機能分類の改善 • 血行動態パラメータ <p>【副次的有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 弁留置時間 • 大動脈遮断時間 • 人工心肺時間

(次頁へ続く)

項目	内容
その他評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • QOL • 血液検査値異常 • 伝導障害の新規発現又は悪化
代表施設名 及び施設数	<div style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</div> , 他 全6施設
資料番号	添付資料へ-1, 参考資料へ-1

<試験成績>

血栓塞栓症, 弁血栓症, 出血/重度出血, 弁周囲逆流/重度弁周囲逆流, 及び心内膜炎について, それらの遠隔期リニアライズドレートを BS EN ISO5840:2009「心臓血管用インプラント-人工心臓弁」に基づく OPC と比較した. その結果, 血栓塞栓症, 弁血栓症, 弁周囲逆流, 及び心内膜炎で遠隔期リニアライズドレートの 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を下回り, 従来用いられてきた外科用生体弁と比較して被験弁で有意に低率であることが示された. 一方, 出血については遠隔期リニアライズドレートの 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を上回ったものの, 治験機器に関連する遠隔期出血は認められなかった. Kaplan-Meier 解析による手技後 1 年の死亡, 及び再手術/再インターベンションの回避率は, それぞれ 95.4%, 及び 97.5%であった. 有効性については, 手技後 1 年時点において 74.9% (191/255) の被験者に NYHA 心機能分類 I 度以上の改善が認められ, 被験弁留置後の血行動態も良好であった. デバイス技術的成功率は 97.3% (287/295), 手技成功率は 93.9% (277/295) であった. また, 単独大動脈弁置換術, 及び冠動脈バイパス術 (グラフト 3 本まで) との同時手術のいずれにおいても大動脈遮断時間及び人工心肺時間が STS 成人心臓血管外科手術データベースの成績と比較して統計学的に有意に短縮された ($p < 0.05$).

従って, 当該試験成績からも本品を用いた治療は既存の外科用生体弁を用いた場合と同様に有効で安全な治療法であると考えられると共に, 本品の手技後 2 年以降の安全性及び有効性についても既存の外科用生体弁と遜色ないものであると考えられた.

3. 結論

以上より総合的に判断し, 本品を用いた治療は既存の外科用生体弁を用いた場合と同等以上の治療効果が得られ, 大動脈弁狭窄症又は大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症を有する患者に対する安全で有効な治療法であると考えられた. また, 本品を用いた治療は手術時間の短縮及び低侵襲心臓手術への応用が可能な点から, 特に手術リスクの高い患者や複合手術を要する患者に有用と考えられた.

8.1 臨床試験成績等

8.1.1 米国臨床試験 (TRANSFORM 試験)

添付資料へ-1

大動脈弁置換術を必要とする大動脈弁狭窄症あるいは大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症を有する患者を対象に本品の安全性及び有効性を評価するため、米国にてTRANSFORM試験（以下、「本試験」）が実施された。本試験の試験成績は、本品のPMA申請のため2015年10月8日にFDAに提出されたが、治験実施計画書で規定した主要解析に必要な経過観察期間に達していなかったことから、20■■年■■月■■日に必要な経過観察期間を満了した後の試験成績が再提出された。本邦での承認申請には、20■■年■■月■■日付でFDAに提出された本試験の試験成績を添付資料とした。

8.1.1.1 臨床試験の概略

表8.1.1.1-1にTRANSFORM試験の概要を示した。

表 8.1.1.1-1: TRANSFORM 試験の概要

項目	内容
試験名	Multi-Center Experience with the Rapid Deployment EDWARDS INTUITY Valve System for Aortic Valve Replacement (TRANSFORM 試験)
試験実施計画書番号	2011-02
IDE 番号	G110189
試験の目的	大動脈弁置換術を必要とする大動脈弁狭窄症あるいは大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症を有する患者を対象に EDWARDS INTUITY Elite バルブシステムの安全性及び有効性を評価すること。
試験の種類	オープンラベル, 前向き, 非無作為化, 多施設共同, 非同時対照試験
対象患者	大動脈弁置換術を必要とする大動脈弁狭窄症あるいは大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症を有する患者。
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 18歳以上の男性又は女性 術前評価で大動脈弁置換術を必要とする大動脈弁狭窄症あるいは大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症と診断された患者 冠動脈バイパス手術の併施の有無に関わらず、大動脈弁置換術が予定されている患者 治験手技の施行前に文書によるインフォームドコンセントが得られている患者 地理的に困難なく、全ての被験者が手技後5年の経過観察を完了するまで経過観察を受けることに同意している患者

(次頁へ続く)

項目	内容
除外基準	<p><u>手技前除外基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 単独大動脈弁閉鎖不全症患者 2. 緊急外科手術を要する患者 3. 大動脈弁置換術歴を有する患者 4. 過去に僧帽弁, 三尖弁, 又は肺動脈弁に対する外科手術を受け, 生体弁, 機械弁, 又は人工弁輪が留置されている患者 5. 複数の弁に対する置換術/修復術を要する患者 6. 心臓領域以外の外科的手技 (例: 血管内膜切除術, 血管バイパス手術, 腫瘍除去術) を要する患者 7. 大動脈基部及び/又は上行大動脈に外科的介入が必要な動脈瘤を有する患者 8. 手技前 3 ヶ月以内に活動性又は非活動性を呈する心内膜炎/心筋炎を認めた患者 9. 手技前 30 日以内に心筋梗塞を発症した患者 10. スクリーニング時のクレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の腎不全, 又は慢性透析が必要な末期腎疾患を有する患者 11. 副甲状腺機能亢進症患者 12. 手技前 6 ヶ月 (180 日) 以内に MRI 又は CT スキャンにて脳血管障害, 又は一過性脳虚血発作が確認された患者 13. 非心臓病のため余命が 12 ヶ月未満の患者 14. 肥大型閉塞性心筋症患者 15. 左室駆出率が 25%以下である患者 16. 過去 5 年以内に物質 (薬物又はアルコール) 乱用の既往を有する 17. 心エコー所見にて心臓内腫瘍, 血栓, 疣贅が確認された患者 18. 手技前 30 日以内に強心療法, 機械的循環補助, 又は機械的換気法を要する不安定な血行動態又は呼吸状態を認めた患者 19. 妊娠中, 授乳中, 又は妊娠の予定がある患者 20. 現在, 収監されている, 若しくは自由意志に基づく説明同意が不可能な患者 21. 白血球減少症 (白血球数 $3.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満), 急性貧血 (ヘモグロビン値 10.0 gm/dL 未満, 又は 6 mmol/L 未満), 血小板減少症 (血小板数 $50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満), 若しくは出血素因又は凝固異常の既往を有する患者 22. 粘液腫性疾患/結合組織障害 (例: マルフアン症候群) の既往を有する患者

(次頁へ続く)

項目	内容																														
除外基準（続き）	<p>23. 現在, 又は最近（手技前6週間以内）, 医薬品又は医療機器の臨床試験に参加している／していた患者</p> <p><u>手技中除外基準</u></p> <p>24. 被験弁の留置が禁忌となる下記の解剖学的特性を有する患者</p> <ol style="list-style-type: none"> a. 冠動脈奇形 b. 弁輪変形, あるいは切除できない程極度に石灰化した弁輪又は大動脈基部 c. 著しいカルシウム沈着を呈した僧帽弁前尖 d. 明らかな中隔石灰化 e. 冠動脈開口部と被験弁の位置関係が血流障害を来し得る <p>25. 大動脈弁輪径に適したサイズの被験弁がない患者</p>																														
登録症例数	<p>889例（Roll-in症例：115例）</p> <p>本試験は, 2016年3月末までに米国内の最大35施設から最大950例（Roll-in症例：最大210例）の被験者を登録することを目標とし, データ固定された20██年██月██日時点で889例が本試験に登録された。なお, 少なくとも8施設で手技後1年経過観察を完了した被験弁留置症例が30例以上となる必要があり, また, 被験弁の各サイズで最低15例を登録するものとした。</p>																														
治験機器	<ul style="list-style-type: none"> • EDWARDS INTUITY バルブシステム [第1世代品] <ul style="list-style-type: none"> ○ 大動脈弁用生体弁：モデル 8300ACA*1 ○ デリバリーシステム：モデル 8300DCA*1 • EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム [第2世代品]（本品） <ul style="list-style-type: none"> ○ 大動脈弁用生体弁：モデル 8300ACD*2 ○ デリバリーシステム：モデル 8300DCD*2 <p>*1 2012年2月14日にCEマークを取得したモデル（8300A/8300D）と同一 *2 2014年4月3日にCEマークを取得したモデル（8300AB/8300DB）と同一</p> <p>使用可能な被験弁のサイズは以下の通り。</p> <table border="1" data-bbox="485 1552 1318 1771"> <thead> <tr> <th>サイズ</th> <th>弁口径 (mm)</th> <th>全弁高 (mm)</th> <th>縫着輪外径 (mm)</th> <th>ステント外径 (mm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>19 mm</td> <td>18</td> <td>13</td> <td>24</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>21 mm</td> <td>20</td> <td>14</td> <td>26</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>23 mm</td> <td>22</td> <td>15</td> <td>28</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>25 mm</td> <td>24</td> <td>16</td> <td>30</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>27 mm</td> <td>26</td> <td>17</td> <td>32</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table>	サイズ	弁口径 (mm)	全弁高 (mm)	縫着輪外径 (mm)	ステント外径 (mm)	19 mm	18	13	24	19	21 mm	20	14	26	21	23 mm	22	15	28	23	25 mm	24	16	30	25	27 mm	26	17	32	27
サイズ	弁口径 (mm)	全弁高 (mm)	縫着輪外径 (mm)	ステント外径 (mm)																											
19 mm	18	13	24	19																											
21 mm	20	14	26	21																											
23 mm	22	15	28	23																											
25 mm	24	16	30	25																											
27 mm	26	17	32	27																											
使用方法	<p>各実施医療機関における標準的な大動脈弁置換術に従い, デリバリーシステム（バルーン拡張型）を用いて外科的に生体弁を病変部へ留置する。</p>																														

(次頁へ続く)

項目	内容
併用療法	手技後の抗凝固療法は、被験者の状態に応じて医師の判断で実施する。
検査・観察項目 及び時期	8.1.1.2項、表8.1.1.2-1に示した通り。
被験者登録期間	初回患者登録日：20■■年■■月■■日 最終患者登録日：20■■年■■月■■日（被験者登録継続中）
観察期間	手技後5年間（フォローアップ継続中） 最終経過観察日：20■■年■■月■■日 データ固定日：20■■年■■月■■日 本試験では、遠隔期経過観察が 800 患者・年に達し、少なくとも 300 例が手技後 1 年の経過観察を完了した時点で解析を実施した。
安全性評価項目	<p>【主要安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 血栓塞栓症 ● 弁血栓症 ● 出血／重度出血 ● 弁周囲逆流／重度弁周囲逆流 ● 心内膜炎 <p>【副次的安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 死亡 ● 再手術／再インターベンション ● 機器に関連した伝導障害の新規発現又は悪化 ● 非構造的弁機能不全 ● 構造的弁劣化 ● 临床上重要な検査値異常
有効性評価項目	<p>【主要有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NYHA 心機能分類の改善 ● 主要血行動態パラメータ <ul style="list-style-type: none"> ○ 有効弁口面積 ○ 平均圧較差 ○ 大動脈弁逆流 <p>【副次的有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● デバイス技術的成功 ● 手技成功 ● 大動脈遮断時間 ● 人工心肺時間 ● QOL (SF-12v2)

(次頁へ続く)

項目	内容
有効性評価項目 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> ● その他の血行動態パラメータ <ul style="list-style-type: none"> ○ 最大圧較差 ○ 有効弁口面積指数 ○ 心機能指標 ○ 心拍出量 ○ 心係数
代表施設名 及び施設数	<p>██████████, 他</p> <p>全 29 施設</p>
解析の方法	<p>主要安全性評価項目である血栓塞栓症, 弁血栓症, 出血/重度出血, 弁周囲逆流/重度弁周囲逆流, 及び心内膜炎について, 各事象の遠隔期リニアライズドレートを BS EN ISO5840:2009「心臓血管用インプラント-人工心臓弁」に基づく OPC と比較した. 遠隔期リニアライズドレートの 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を下回った場合に被験弁の安全性が従来用いられてきた外科用生体弁と比較して同等以上であることが示されるものであった. また, 本試験に登録された全ての被験者を登録患者集団とし, ITT 解析を行うデバイス技術的成功等の手技上の転帰に係る有効性評価項目は登録患者集団にて解析された. 安全性評価項目及びその他の有効性評価項目については, 被験弁の留置に成功した全ての被験者から成る被験弁留置患者集団にて As-treated 解析が実施された. なお, 本試験では手技を実施する各治験責任医師及び分担医師につき最初の 2 例が Roll-in 症例として登録されたが, 治験手技及び手技後の経過観察に差がないことから, Roll-in 症例も含めて解析を実施した.</p>
試験成績の概略	<p>主要安全性評価項目について遠隔期リニアライズドレートを OPC と比較した結果, 血栓塞栓症, 弁血栓症, 及び心内膜炎で遠隔期リニアライズドレートの 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を下回り, 従来用いられてきた外科用生体弁と比較して被験弁で有意に低率であることが示された. 一方, 出血/重度出血, 及び弁周囲逆流/重度弁周囲逆流では遠隔期リニアライズドレートの 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を上回った. しかしながら, 出血の大部分は後遺症なく回復しており, 治験機器に関連した出血は 1 件のみであった. 未知の出血, 並びに新たなリスク評価を要する臨床上の知見も認められなかった. 弁周囲逆流については, 自己弁輪径に比し著しく小さい被験弁を留置することが弁周囲逆流の主要な原因と考えられ, 弁サイズの選択に際してサイジングを適切に行い, 標準的な相対サイズの被験弁を留置することで臨床的に許容可能な程度までリスクを低減できると考えられ</p>

(次頁へ続く)

項目	内容																																																																																																																																																																							
試験成績の概略 (続き)	<p>た. さらに, 手技後 1 年時点において 73.1% (399/546) の被験者で NYHA 心機能分類 I 度以上の改善が認められ, 被験弁留置後の血行動態も良好であった. 本試験の主な試験成績は下表の通りである.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性に関する主な成績 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th>周術期 (N=839)</th> <th colspan="3">遠隔期 (患者・年=844.5)</th> <th rowspan="2">手技後 1 年時点 の回避率^{*1} (標準誤差)</th> </tr> <tr> <th>n, m (%)</th> <th>n, m (%/患者・年)</th> <th>95%信頼区間 上限値</th> <th>2×OPC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">【主要安全性評価項目】</td> </tr> <tr> <td>血栓塞栓症</td> <td>29, 29 (3.5)</td> <td>22, 22 (2.6)</td> <td>3.7</td> <td>5.0</td> <td>0.939 (0.009)</td> </tr> <tr> <td>弁血栓症</td> <td>0, 0 (0.0)</td> <td>0, 0 (0.0)</td> <td>0.2</td> <td>0.4</td> <td>1.000 (0.000)</td> </tr> <tr> <td>出血</td> <td>13, 13 (1.5)</td> <td>37, 43 (5.1)</td> <td>6.5</td> <td>2.8</td> <td>0.941 (0.009)</td> </tr> <tr> <td> 重度出血</td> <td>11, 11 (1.3)</td> <td>19, 21 (2.5)</td> <td>3.5</td> <td>1.8</td> <td>0.962 (0.007)</td> </tr> <tr> <td>弁周囲逆流</td> <td>9, 9 (1.1)</td> <td>15, 15 (1.8)</td> <td>2.7</td> <td>2.4</td> <td>0.977 (0.005)</td> </tr> <tr> <td> 重度弁周囲逆流</td> <td>2, 2 (0.2)</td> <td>7, 7 (0.8)</td> <td>1.5</td> <td>1.2</td> <td>0.993 (0.003)</td> </tr> <tr> <td>心内膜炎</td> <td>0, 0 (0.0)</td> <td>0, 0 (0.0)</td> <td>0.2</td> <td>2.4</td> <td>1.000 (0.000)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">【副次的安全性評価項目】</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>7, 7 (0.8)</td> <td>25, 25 (3.0)</td> <td>4.1</td> <td>N/A</td> <td>0.964 (0.007)</td> </tr> <tr> <td>再手術/再インターベンション</td> <td>2, 2 (0.2)</td> <td>7, 8 (0.9)</td> <td>1.6</td> <td>N/A</td> <td>0.993 (0.003)</td> </tr> <tr> <td>機器に関連した伝導障害</td> <td>21, 22 (2.5)</td> <td>5, 5 (0.6)</td> <td>1.2</td> <td>N/A</td> <td>0.974 (0.006)</td> </tr> <tr> <td>非構造的弁機能不全</td> <td>6, 6 (0.7)</td> <td>3, 3 (0.4)</td> <td>0.8</td> <td>N/A</td> <td>0.989 (0.004)</td> </tr> <tr> <td>構造的弁劣化</td> <td>0, 0 (0.0)</td> <td>0, 0 (0.0)</td> <td>0.2</td> <td>N/A</td> <td>1.000 (0.000)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N/A : 該当なし ^{*1} Kaplan-Meier 解析, 標準誤差 : Greenwood 近似式</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 有効性に関する主な成績 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="4">評価時期</th> </tr> <tr> <th>退院時</th> <th>手技後 3 ヶ月</th> <th>手技後 1 年</th> <th>手技後 2 年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">【主要有効性評価項目】</td> </tr> <tr> <td>NYHA 心機能分類の改善</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>73.1% (399/546)</td> <td>65.8% (131/199)</td> </tr> <tr> <td>有効弁口面積 (cm²)^{*1}</td> <td>1.7 ± 0.3 (703)</td> <td>1.7 ± 0.3 (687)</td> <td>1.7 ± 0.3 (491)</td> <td>1.6 ± 0.3 (149)</td> </tr> <tr> <td>平均圧較差 (mmHg)^{*1}</td> <td>12.3 ± 4.4 (794)</td> <td>10.3 ± 3.6 (715)</td> <td>10.3 ± 3.8 (509)</td> <td>10.7 ± 4.7 (159)</td> </tr> <tr> <td>大動脈弁逆流 0/+1</td> <td>95.0% (763/803)</td> <td>91.4% (662/724)</td> <td>91.2% (475/521)</td> <td>90.3% (149/165)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">【副次的有効性評価項目】</td> </tr> <tr> <td>デバイス技術的成功^{*2}</td> <td colspan="4">94.5% (839/888)</td> </tr> <tr> <td>手技成功^{*2}</td> <td colspan="4">94.1% (834/886)</td> </tr> <tr> <td>大動脈遮断時間 (分)^{*1, *2}</td> <td colspan="4">68.8 ± 36.9 (885)</td> </tr> <tr> <td>人工心肺時間 (分)^{*1, *2}</td> <td colspan="4">91.4 ± 47.4 (886)</td> </tr> <tr> <td>最大圧較差 (mmHg)^{*1}</td> <td>23.0 ± 9.9 (794)</td> <td>18.8 ± 6.7 (715)</td> <td>18.8 ± 7.0 (509)</td> <td>19.4 ± 8.3 (159)</td> </tr> <tr> <td>有効弁口面積指数 (cm²/m²)^{*1}</td> <td>0.8 ± 0.2 (700)</td> <td>0.8 ± 0.2 (686)</td> <td>0.8 ± 0.2 (488)</td> <td>0.8 ± 0.1 (146)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N/A : 該当なし ^{*1} 平均 ± SD ^{*2} 登録患者集団で解析, その他の項目は被験弁留置患者集団で解析</p>					項目	周術期 (N=839)	遠隔期 (患者・年=844.5)			手技後 1 年時点 の回避率 ^{*1} (標準誤差)	n, m (%)	n, m (%/患者・年)	95%信頼区間 上限値	2×OPC	【主要安全性評価項目】						血栓塞栓症	29, 29 (3.5)	22, 22 (2.6)	3.7	5.0	0.939 (0.009)	弁血栓症	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	0.4	1.000 (0.000)	出血	13, 13 (1.5)	37, 43 (5.1)	6.5	2.8	0.941 (0.009)	重度出血	11, 11 (1.3)	19, 21 (2.5)	3.5	1.8	0.962 (0.007)	弁周囲逆流	9, 9 (1.1)	15, 15 (1.8)	2.7	2.4	0.977 (0.005)	重度弁周囲逆流	2, 2 (0.2)	7, 7 (0.8)	1.5	1.2	0.993 (0.003)	心内膜炎	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	2.4	1.000 (0.000)	【副次的安全性評価項目】						死亡	7, 7 (0.8)	25, 25 (3.0)	4.1	N/A	0.964 (0.007)	再手術/再インターベンション	2, 2 (0.2)	7, 8 (0.9)	1.6	N/A	0.993 (0.003)	機器に関連した伝導障害	21, 22 (2.5)	5, 5 (0.6)	1.2	N/A	0.974 (0.006)	非構造的弁機能不全	6, 6 (0.7)	3, 3 (0.4)	0.8	N/A	0.989 (0.004)	構造的弁劣化	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	N/A	1.000 (0.000)	項目	評価時期				退院時	手技後 3 ヶ月	手技後 1 年	手技後 2 年	【主要有効性評価項目】					NYHA 心機能分類の改善	N/A	N/A	73.1% (399/546)	65.8% (131/199)	有効弁口面積 (cm ²) ^{*1}	1.7 ± 0.3 (703)	1.7 ± 0.3 (687)	1.7 ± 0.3 (491)	1.6 ± 0.3 (149)	平均圧較差 (mmHg) ^{*1}	12.3 ± 4.4 (794)	10.3 ± 3.6 (715)	10.3 ± 3.8 (509)	10.7 ± 4.7 (159)	大動脈弁逆流 0/+1	95.0% (763/803)	91.4% (662/724)	91.2% (475/521)	90.3% (149/165)	【副次的有効性評価項目】					デバイス技術的成功 ^{*2}	94.5% (839/888)				手技成功 ^{*2}	94.1% (834/886)				大動脈遮断時間 (分) ^{*1, *2}	68.8 ± 36.9 (885)				人工心肺時間 (分) ^{*1, *2}	91.4 ± 47.4 (886)				最大圧較差 (mmHg) ^{*1}	23.0 ± 9.9 (794)	18.8 ± 6.7 (715)	18.8 ± 7.0 (509)	19.4 ± 8.3 (159)	有効弁口面積指数 (cm ² /m ²) ^{*1}	0.8 ± 0.2 (700)	0.8 ± 0.2 (686)	0.8 ± 0.2 (488)	0.8 ± 0.1 (146)
項目	周術期 (N=839)	遠隔期 (患者・年=844.5)			手技後 1 年時点 の回避率 ^{*1} (標準誤差)																																																																																																																																																																			
	n, m (%)	n, m (%/患者・年)	95%信頼区間 上限値	2×OPC																																																																																																																																																																				
【主要安全性評価項目】																																																																																																																																																																								
血栓塞栓症	29, 29 (3.5)	22, 22 (2.6)	3.7	5.0	0.939 (0.009)																																																																																																																																																																			
弁血栓症	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	0.4	1.000 (0.000)																																																																																																																																																																			
出血	13, 13 (1.5)	37, 43 (5.1)	6.5	2.8	0.941 (0.009)																																																																																																																																																																			
重度出血	11, 11 (1.3)	19, 21 (2.5)	3.5	1.8	0.962 (0.007)																																																																																																																																																																			
弁周囲逆流	9, 9 (1.1)	15, 15 (1.8)	2.7	2.4	0.977 (0.005)																																																																																																																																																																			
重度弁周囲逆流	2, 2 (0.2)	7, 7 (0.8)	1.5	1.2	0.993 (0.003)																																																																																																																																																																			
心内膜炎	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	2.4	1.000 (0.000)																																																																																																																																																																			
【副次的安全性評価項目】																																																																																																																																																																								
死亡	7, 7 (0.8)	25, 25 (3.0)	4.1	N/A	0.964 (0.007)																																																																																																																																																																			
再手術/再インターベンション	2, 2 (0.2)	7, 8 (0.9)	1.6	N/A	0.993 (0.003)																																																																																																																																																																			
機器に関連した伝導障害	21, 22 (2.5)	5, 5 (0.6)	1.2	N/A	0.974 (0.006)																																																																																																																																																																			
非構造的弁機能不全	6, 6 (0.7)	3, 3 (0.4)	0.8	N/A	0.989 (0.004)																																																																																																																																																																			
構造的弁劣化	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	N/A	1.000 (0.000)																																																																																																																																																																			
項目	評価時期																																																																																																																																																																							
	退院時	手技後 3 ヶ月	手技後 1 年	手技後 2 年																																																																																																																																																																				
【主要有効性評価項目】																																																																																																																																																																								
NYHA 心機能分類の改善	N/A	N/A	73.1% (399/546)	65.8% (131/199)																																																																																																																																																																				
有効弁口面積 (cm ²) ^{*1}	1.7 ± 0.3 (703)	1.7 ± 0.3 (687)	1.7 ± 0.3 (491)	1.6 ± 0.3 (149)																																																																																																																																																																				
平均圧較差 (mmHg) ^{*1}	12.3 ± 4.4 (794)	10.3 ± 3.6 (715)	10.3 ± 3.8 (509)	10.7 ± 4.7 (159)																																																																																																																																																																				
大動脈弁逆流 0/+1	95.0% (763/803)	91.4% (662/724)	91.2% (475/521)	90.3% (149/165)																																																																																																																																																																				
【副次的有効性評価項目】																																																																																																																																																																								
デバイス技術的成功 ^{*2}	94.5% (839/888)																																																																																																																																																																							
手技成功 ^{*2}	94.1% (834/886)																																																																																																																																																																							
大動脈遮断時間 (分) ^{*1, *2}	68.8 ± 36.9 (885)																																																																																																																																																																							
人工心肺時間 (分) ^{*1, *2}	91.4 ± 47.4 (886)																																																																																																																																																																							
最大圧較差 (mmHg) ^{*1}	23.0 ± 9.9 (794)	18.8 ± 6.7 (715)	18.8 ± 7.0 (509)	19.4 ± 8.3 (159)																																																																																																																																																																				
有効弁口面積指数 (cm ² /m ²) ^{*1}	0.8 ± 0.2 (700)	0.8 ± 0.2 (686)	0.8 ± 0.2 (488)	0.8 ± 0.1 (146)																																																																																																																																																																				

8.1.1.2 検査・観察項目及び時期

表 8.1.1.2-1 に検査・観察項目及びその実施時期について示した。

表 8.1.1.2-1: 検査・観察項目及び時期

観察項目	観察時期							
	ベースライン時 (手技前 90 日以内)	手技時	退院時	手技後 1 ヶ月経過観察*1 (手技後 31~46 日)	手技後 3 ヶ月経過観察 (手技後 90~135 日)	手技後 6 ヶ月経過観察*2 (手技後 180~240 日)	手技後 1 年経過観察 (手技後 365~435 日)	手技後 2~5 年経過観察 (-25 日, +45 日)
説明/同意取得	X							
人口統計学的特性	X							
既往歴/身体所見	X							
診断/病因	X	X						
選択・除外基準	X	X						
QOL	X						X	
NYHA 心機能分類	X		X	X	X	○	X	X
経胸壁心エコー検査 (TTE)	X	X*3	X*4		X	○	X	X
心電図	X		X		X	○	X	X
血液凝固能検査	X		X		X	○*5	○*5	○*5
服薬状況	X		X	X	X	○	X	X
血液検査	X		X		X	○	X	X
バイタルサイン	X		X		X	○	X	X
胸部 X 線検査			X					
手技情報		X						
有害事象		X	X	X	X	○	X	X

X: 全被験者で実施, ○: 該当被験者でのみ実施

*1 電話による経過観察。

*2 手技後 6 ヶ月経過観察は、心エコーコアラボ評価に基づく手技後 3 ヶ月経過観察時の弁周囲逆流が軽度を上回る場合、若しくは手技後 3 ヶ月経過観察時の心電図所見において心室内伝導障害の新規発現又は悪化が治験参加医師によって報告された場合にのみ実施する。

*3 手技時は経食道心エコー検査 (TEE) を実施する。

*4 退院日が手技後 10 日を超える場合、手技後 10 日に経胸壁心エコー検査 (TTE) を実施する。

*5 手技後 6 ヶ月から手技後 5 年経過観察時の血液凝固能検査は、抗凝固療法が行われた被験者でのみ実施する。

8.1.1.3 客観的性能指標（OPC）の設定根拠

本試験では、血栓症、弁血栓症、出血／重度出血、弁周囲逆流／重度弁周囲逆流、及び心内膜炎を主要安全性評価項目として、それらの遠隔期（手技後 31 日以降）リニアライズドレートを BS EN ISO5840:2009「心臓血管用インプラントー人工心臓弁」で定義された OPC と比較した。表 8.1.1.3-1 に各事象の OPC を示した。

表 8.1.1.3-1: OPC

	合併症発現率 (%/患者・年)
血栓塞栓症	2.5
弁血栓症	0.2
出血	1.4
重度出血	0.9
弁周囲逆流	1.2
重度弁周囲逆流	0.6
心内膜炎	1.2

帰無仮説（ H_0 ）及び対立仮説（ H_A ）は下記の通りであり、各事象の遠隔期リニアライズドレートの 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を下回った場合に被験弁の安全性が従来用いられてきた外科用生体弁と比較して同等以上であることが示されるものであった。

$$H_0: p \geq 2 \times \text{OPC}$$

$$H_A: p < 2 \times \text{OPC}$$

8.1.1.4 症例数の設定根拠

本試験の症例数は、2010 年 1 月 20 日付 FDA Draft Guidance “Heart Valves – IDE and PMA Application” に従って設定された。ポアソン分布で真の値を OPC と等しいと仮定し、第一種の過誤及び第二種の過誤が起こる確率をそれぞれ $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ とした場合に、OPC が 1.2%/患者・年以上の各事象（血栓塞栓症、出血、弁周囲逆流、及び心内膜炎）で帰無仮説（ $H_0: p \geq 2 \times \text{OPC}$ ）を棄却するために必要な観察例は 800 患者・年と算出された。この場合、血栓塞栓症、出血、弁周囲逆流、及び心内膜炎で検出力 80%が得られる。なお、弁血栓症については統計学的に十分な検出力は得られず、検出力 80%を得るためには遠隔期経過観察 4860 患者・年が必要となる。

上記を踏まえ、本試験の目標症例数を最大 950 例と設定した。1 ヶ月あたりの登録症例数を平均 35 例と仮定した場合、初回患者登録日から約 27 ヶ月で遠隔期経過観察 800 患者・年が達成されることになる。

8.1.1.5 試験成績

8.1.1.5.1 被験者の内訳

データ固定された20██年██月██日時点において、合計889例の被験者が米国内の実施医療機関29施設より本試験に登録された。889例中840例に被験棄が留置され、留置された被験棄の内訳は第1世代品が109例、第2世代品が731例であった。ただし、データ固定時点でデータ入力完了していなかった第2世代の被験棄留置例1例(██)が解析対象から除外されたため、被験棄留置患者集団は839例で構成された。また、本試験では、手技を実施する各治験責任医師及び分担医師の最初の2例をRoll-in症例とし、889例中118例がRoll-in症例であった。なお、Roll-in症例か否かで治験手技及び手技後の経過観察に差がないことから、解析はRoll-in症例も含めて実施した。実施医療機関毎の登録症例数を表8.1.1.5-1、解析対象集団の構成を図8.1.1.5-1に示した。

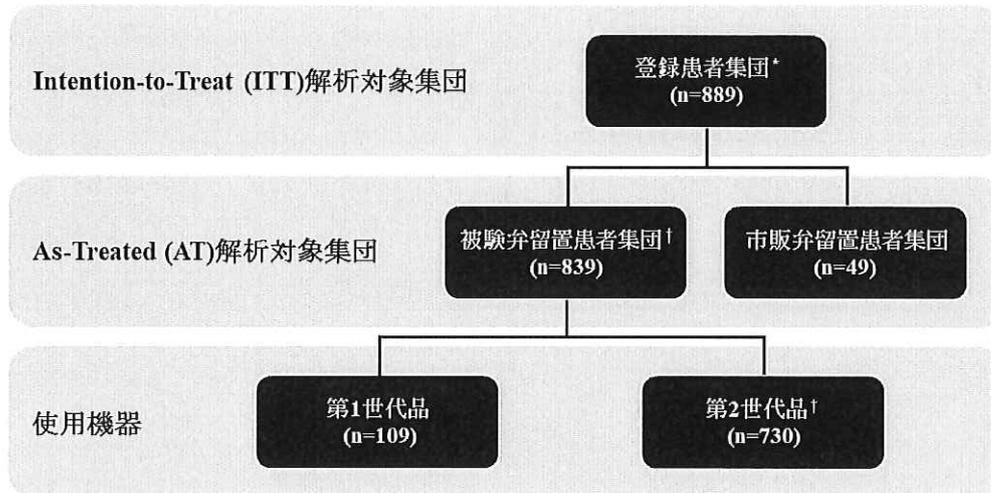
表 8.1.1.5-1: 実施医療機関別登録症例数

施設番号	実施医療機関名	登録症例数	被験棄留置症例数	使用機器	
				第1世代品	第2世代品
001	██	33	28	11	17
028	██	8	8	3	5
045	██	23	20	0	20
064	██	10	10	0	10
082	██	75	74	0	74
083	██	101	100	15	86
175	██	23	18	0	18
176	██	19	15	0	15
177	██	17	17	0	17
183	██	11	11	0	11
186	██	9	8	0	8
190	██	9	6	0	6
254	██	49	48	25	23
302	██	19	18	0	18
321	██	21	18	5	13
324	██	49	45	8	37
367	██	37	36	0	36
368	██	11	9	3	6
407	██	122	122	0	122
411	██	30	27	11	16
488	██	67	65	0	65
532	██	10	10	0	10
534	██	7	6	0	6
551	██	10	10	0	10
633	██	23	22*	0	22*
636	██	60	57	25	31
653	██	12	9	3	6
669	██	14	13	0	13
674	██	10	9	0	9
合計		889	839*	109	730*

* データ固定時点で手技時のデータが入力されていなかった1例(██)を除く。当該症例は第2世代品を用いて問題なく手技が行われた。

添付資料へ-1：臨床試験報告書（34ページ）表3より引用

図 8.1.1.5-1: 解析対象集団



* Roll-in 症例 118 例を含む。

† データ固定時点で手技時のデータが入力されていなかった 1 例 () を除く。当該症例では第 2 世代品を用いて問題なく手技が行われた。

添付資料へ-1：臨床試験報告書（32 ページ）図 3 より引用

また、表 8.1.1.5-2 に経過観察の実施状況、表 8.1.1.5-3 に人年法による経過観察患者・年を示した。データ固定時点で被験弁留置患者集団の 575 例が手技後 1 年の経過観察許容期間に達しており、そのうち 554 例（96.3%）が経過観察を完了した。手技後 1 年の経過観察までに 25 例が死亡し、7 例が同意を撤回した。さらに被験弁が摘出された 4 例中 1 例 () が当時の治験実施計画書の規定に従い経過観察の打ち切りに至ったことから、合計 33 例が手技後 1 年の経過観察までに本試験への参加を終了した。また、データ固定時点の平均観察期間は 1.1 ± 0.7 年であり、総経過観察患者・年は 912.2 患者・年、手技後 31 日以降の遠隔期経過観察患者・年は 844.5 患者・年であった。

表 8.1.1.5-2: 経過観察の実施状況 (被験弁留置患者集団)

時期	経過観察完了				経過観察未完		試験中止/終了		
	被験弁留置患者集団 % (n/N ¹)	被験弁を保持する患者集団 % (n/N ²)	許容期間内の来院 % (n/N ³)	心エコー検査実施 % (n/N ³)	来院せず % (n/N ¹)	来院遅延/ eCRF 未入力 % (n/N ¹)	死亡 (n)	試験中止/終了 ⁴ (n)	弁摘出 (n)
ベースライン時	100.0% (839/839)	100.0% (839/839)	---	100.0% (839/839)	0.0% (0/839)	0.0% (0/839)	-	-	-
退院時	99.9% (831/832)	99.9% (830/831)	---	95.8% (796/831)	0.0% (0/832)	0.1% (1/832)	6	6	1
手技後 1 ヶ月	98.9% (808/817)	98.9% (807/816)	93.8% (758/808)	---	0.7% (6/817)	0.4% (3/817)	10	12	1
手技後 3 ヶ月	97.0% (756/779)	97.0% (755/778)	94.8% (717/756)	99.2% (750/756)	1.8% (14/779)	1.2% (9/779)	15	20	2
手技後 6 ヶ月 ⁵	100.0% (108/108)	100.0% (108/108)	85.2% (92/108)	99.1% (107/108)	---	---	19	25	3
手技後 1 年	96.3% (554/575)	96.3% (552/573)	92.8% (514/554)	98.9% (548/554)	1.7% (10/575)	1.9% (11/575)	25	33	4
手技後 2 年	94.5% (205/217)	94.4% (203/215)	92.7% (190/205)	99.5% (204/205)	2.3% (5/217)	3.2% (7/217)	30	44	5
手技後 3 年	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	32	46	5

¹ 被験弁が留置された患者集団において各経過観察の許容期間に達した被験者数

² 被験弁を保持している患者集団において各経過観察の許容期間に達した被験者数

³ 各経過観察来院を完了した被験者数

⁴ 「試験中止/終了」には死亡、同意撤回、追跡不能、及び治験実施計画書で規定された経過観察来院完了が含まれる。経過観察完了後、許容期間内に本試験の中止/終了に至った場合は「経過観察完了」と「試験中止/終了」の両方で集計される。

⁵ 手技後 6 ヶ月の経過観察は、機器に関連する伝導障害又はエコーコアラが評価に基づく軽度 (+2) を超える弁周囲逆流を認めた被験者でのみ必要とされた。

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (36 ページ) 表 4 より引用

表 8.1.1.5-3: 経過観察患者・年 (被験弁留置患者集団)

	合計	平均観察期間 平均 ± SD (n)	範囲 最小 - 最大
総経過観察患者・年	912.2	1.1 ± 0.7 (839)	0.0 - 2.9
遠隔期経過観察患者・年*	844.5	1.0 ± 0.7 (839)	0.0 - 2.9

* 遠隔期経過観察患者・年は手技後 31 日からデータ固定時点で最終の経過観察時点までで算出された。

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (36 ページ) 表 5 より引用

8.1.1.5.2 死亡、中止・脱落症例

表 8.1.1.5-4 に死亡症例の一覧を示した。本試験に登録された 889 例中 34 例がデータ固定までに死亡し、そのうち 32 例が被験弁留置例であった。残りの 2 例 ([REDACTED], [REDACTED]) は被験弁の留置が不成功に終わり、最終的に市販の人工弁が留置された症例であった。被験弁留置例の死亡時期については、6 例が手技後退院日までに死亡し、25 例が手技後 1 年の経過観察までに死亡した。手技中に死亡した症例は認められなかった。死亡症例の概要は表 8.1.1.5-41 を参照のこと。

表 8.1.1.5-4: 死亡症例 (登録患者集団)

施設番号	症例番号	被験弁留置	使用機器	手技後経過日数	死亡理由	因果関係	
						心血管	機器
045		はい	第2世代品	44	敗血症	なし	なし
045		はい	第2世代品	14	血栓塞栓症 - 脳卒中	あり	なし
082		はい	第2世代品	333	癌	なし	なし
082		はい	第2世代品	134	突然死, 詳細不明	なし	あり
082		はい	第2世代品	13	多臓器不全	なし	なし
083		はい	第2世代品	639	血液/リンパ管系 - その他(選択的頸動脈内膜剥離術の合併症)	なし	なし
083		はい	第2世代品	556	心停止	あり	あり
083		はい	第2世代品	189	突然死, 詳細不明	あり	あり
083		はい	第2世代品	343	突然死, 詳細不明	あり	あり
186		はい	第2世代品	535	敗血症	なし	なし
190		はい	第2世代品	61	肺/呼吸器系 - その他(慢性閉塞性肺疾患の憎悪及び気管支炎)	なし	なし
190		はい	第2世代品	455	慢性心不全	あり	なし
254		はい	第1世代品	818	心停止	あり	あり
254		はい	第1世代品	2	重度心血管系出血	あり	あり
254		はい	第2世代品	177	呼吸機能障害/呼吸不全	なし	なし
254		はい	第2世代品	62	慢性心不全	あり	なし
254		はい	第2世代品	3	消化器系 - その他	あり	あり
321		はい	第1世代品	953	癌	なし	なし
321		いいえ	第1世代品	1091	癌	未判定	未判定
324		はい	第2世代品	319	突然死, 詳細不明	あり	あり
367		はい	第2世代品	193	突然死, 詳細不明	あり	あり
407		はい	第2世代品	310	突然死, 詳細不明	なし	あり
407		はい	第2世代品	338	重度神経学的出血	なし	なし
488		はい	第2世代品	26	突然死, 詳細不明	あり	あり
488		はい	第2世代品	62	呼吸不全 - 肺炎	なし	なし
488		はい	第2世代品	144	腎不全 - 急性期	なし	なし
534		はい	第2世代品	278	癌	なし	なし
633		はい	第2世代品	57	呼吸器感染症 - 肺炎	なし	なし
633		はい	第2世代品	29	血小板減少症 - ヘパリン起因性	あり	あり
633		はい	第2世代品	5	消化器系 - その他(イレウスの合併症)	なし	なし
636		はい	第1世代品	32	呼吸不全 - 肺炎	なし	なし
636		いいえ	第2世代品	7	心原性ショック	あり	なし
636		はい	第2世代品	612	癌	未判定	未判定
669		はい	第2世代品	31	消化器系 - 感染症	なし	なし

* データ固定時点で CEC による死因及び因果関係の判定が完了しておらず、施設から報告された死亡理由を記載した。

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (37, 38 ページ) 表 6 より引用

また、表 8.1.1.5-5 に死亡以外の理由で本試験の中止・脱落に至った症例の一覧を示した。データ固定までに合計 36 例が死亡以外の理由で本試験の中止・脱落に至り、そのうち 15 例が同意撤回、1 例が追跡不能であった。残りの 20 例は当時の治験実施計画書に従って経

過観察の打切りに至った症例で、20 例中 19 例は手技中に被験弁から市販の人工弁に切り替えられたことにより、1 例 () は被験弁の摘出によるものであった。同意撤回した 15 例の同意撤回に至った理由は表 8.1.1.5-6 に示した通りである。

表 8.1.1.5-5: 中止・脱落症例 (登録患者集団)

施設番号	症例番号	被験弁留置	使用機器	手技後経過日数	中止・脱落理由
001		はい	第 1 世代品	582	同意撤回
001		いいえ	第 1 世代品	31	必要な経過観察完了*
001		はい	第 2 世代品	757	同意撤回
001		はい	第 2 世代品	721	同意撤回
001		いいえ	第 2 世代品	44	必要な経過観察完了*
082		はい	第 2 世代品	662	同意撤回
082		はい	第 2 世代品	356	同意撤回
082		いいえ	第 2 世代品	228	同意撤回
175		いいえ	第 2 世代品	77	必要な経過観察完了*
175		いいえ	第 2 世代品	28	必要な経過観察完了*
176		いいえ	第 2 世代品	34	必要な経過観察完了*
176		いいえ	第 2 世代品	33	必要な経過観察完了*
176		いいえ	第 2 世代品	31	必要な経過観察完了*
177		はい	第 2 世代品	140	同意撤回
190		いいえ	第 2 世代品	33	必要な経過観察完了*
190		いいえ	第 2 世代品	44	必要な経過観察完了*
190		いいえ	第 2 世代品	39	必要な経過観察完了*
254		はい	第 2 世代品	773	同意撤回
254		いいえ	第 2 世代品	43	必要な経過観察完了*
302		いいえ	第 2 世代品	3	同意撤回
302		はい	第 2 世代品	38	同意撤回
321		はい	第 1 世代品	231	同意撤回
321		はい	第 2 世代品	263	同意撤回
324		いいえ	第 1 世代品	33	必要な経過観察完了*
324		いいえ	第 2 世代品	37	必要な経過観察完了*
368		いいえ	第 1 世代品	37	必要な経過観察完了*
368		はい	第 2 世代品	507	追跡不能
368		いいえ	第 2 世代品	36	必要な経過観察完了*
411		いいえ	第 2 世代品	758	同意撤回
411		いいえ	第 2 世代品	43	必要な経過観察完了*
488		はい	第 2 世代品	128	同意撤回
636		いいえ	第 1 世代品	40	必要な経過観察完了*
636		いいえ	第 2 世代品	31	必要な経過観察完了*
636		はい	第 2 世代品	32	必要な経過観察完了†
653		いいえ	第 1 世代品	33	必要な経過観察完了*
669		はい	第 2 世代品	135	同意撤回

* 手技中に被験弁から市販の人工弁に切り替えられた。

† 被験弁が摘出された。

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (39, 40 ページ) 表 8 より引用

表 8.1.1.5-6: 同意撤回の理由（登録患者集団）

施設番号	症例番号	中止日 (手技後経過日数)	同意撤回の理由
001	■	20■年■月■日 (582日)	当該被験者は、本試験の検査項目及びそれに係る支払いに困惑した。本試験に関する十分な説明を行ったものの、当該被験者は全ての検査に支払いが発生すると思い込み、本試験の参加中止を希望した。
001	■	20■年■月■日 (757日)	複数の医学的問題から経過観察のために来院することを拒否した。
001	■	20■年■月■日 (721日)	当該被験者は、現在、認知症のため介護施設に入っており、医学的事由から経過観察のために来院することが不可能であった。被験者の家族は、本試験の参加中止を希望した。
082	■	20■年■月■日 (662日)	これ以上長距離運転して来院することを拒否した。
082	■	20■年■月■日 (356日)	当該被験者は遠方在住であることから、長距離運転して来院することを拒否した。
082	■	20■年■月■日 (228日)	当該被験者は被験弁の留置を受けていないこと、また遠方在住であることから、経過観察のために来院することを拒否した。
177	■	20■年■月■日 (140日)	被験弁の摘出に伴い、これ以上経過観察のために来院することを被験者の家族が拒否した。
254	■	20■年■月■日 (773日)	経過観察のために来院することを拒否し、別の医療機関で検査を受けることとなった。当該被験者は、今後連絡を受けることを強く拒否した。
302	■	20■年■月■日 (3日)	当該被験者は被験弁の留置を受けていないことから、本試験の参加継続を拒否した。
302	■	20■年■月■日 (38日)	経過観察のために来院することを拒否した。
321	■	20■年■月■日 (231日)	来院のための交通手段を確保することが困難になった。
321	■	20■年■月■日 (263日)	経過観察のために来院することを拒否した。
411	■	20■年■月■日 (758日)	当該被験者は、頻回に検査を受けることは困難であるとして、本試験より必要な検査項目が少ない循環器内科医の下で経過観察を行うことを希望した。
488	■	20■年■月■日 (128日)	当該被験者は、個人的理由により本試験の参加中止を希望した。
669	■	20■年■月■日 (135日)	当該被験者は、心停止による後遺症として神経学的障害を患い、コミュニケーションをとることが困難になったため、医師の判断で本試験の参加中止に至った。

8.1.1.5.3 弁摘出症例

表 8.1.1.5-7 に弁摘出症例の一覧、表 8.1.5-8 に弁摘出症例の転帰及び治療等の詳細を示した。データ固定までに 5 例で大動脈弁逆流のため被験弁が摘出された。そのうち 4 例は手技後 1 年の経過観察前に弁摘出に至った。弁摘出症例のうち 1 例（■）は当時の治験実施計画書の規定に従って被験弁の摘出を以って経過観察が打ち切られ、1 例（■）は弁摘出後に同意を撤回した（8.1.1.5.2 項を参照）。残りの 3 例については経過観察を継続中である。

表 8.1.1.5-7: 弁摘出症例（登録患者集団）

施設番号	症例番号	被験弁留置	使用機器	手技後経過日数	弁摘出に至った理由	機器との関連性
083	████████	はい	第2世代品	712	弁周囲逆流	あり
177	████████	はい	第2世代品	102	弁周囲逆流/弁輪内逆流	あり
177	████████	はい	第2世代品	413	弁周囲逆流	あり
321	████████	はい	第1世代品	140	弁周囲逆流	あり
636	████████	はい	第2世代品	14	弁周囲逆流	あり

添付資料へ-1：臨床試験報告書（38 ページ）表 7 より引用

表 8.1.1.5-8: 弁摘出症例の詳細（登録患者集団）

症例番号	詳細
████████	<p>被験者は 61 歳, 男性で, 冠動脈疾患, 高血圧, 高脂血症, 左脚ブロック, 僧帽弁閉鎖不全+1 の既往を有し, BMI は 30.6, ベースライン時の NYHA 心機能分類はクラス II であった。ベースライン時の TTE 所見による大動脈弁輪径は施設で評価されなかったが, 心エコーコアラボ評価では 24mm であった。手技中の TEE 所見による大動脈弁輪径は, 施設報告, 心エコーコアラボ評価共に 28mm であった。被験者は胸骨正中切開にて CABG (グラフト 1 本) 及び大動脈弁置換術を受け, 23mm サイズの被験弁が植え込まれた。広範囲なデブリードマンのもと 8 字縫合を 3 針行い, 左冠尖/無冠尖交連部で綿撒糸を用いて 1 針縫縮 (外から内に) した。施設報告では手技中の TEE 所見による弁周囲逆流は認められなかったが, 心エコーコアラボは 3 箇所逆流ジェットが観察されたとして, 弁周囲逆流+1 と判定した。手技当日 (0 日), 血液検査の結果, 被験者は急性失血性貧血と診断され, 濃厚赤血球製剤 1 単位の輸血を受けた。手技後 4 日, 退院時の TTE 所見にて弁周囲逆流+1 (施設報告及び心エコーコアラボ評価) を認めた。手技後 6 日, 被験者は退院し, 帰宅した。手技後 40 日, 手技後 30 日の経過観察を完了した。NYHA 心機能分類はクラス I であった。手技後 120 日, 被験者は手技後 3 ヶ月の経過観察を完了した。NYHA 心機能分類はクラス I であった。TTE 所見による弁周囲逆流は施設報告で+2, 心エコーコアラボ評価で+1 であった。手技後 411 日, 被験者は手技後 1 年の経過観察を完了した。NYHA 心機能分類はクラス I であった。TTE 所見による弁周囲逆流は施設報告で+3, 心エコーコアラボ評価で+2 であった。手技後 585 日, 被験者は手技後 18 ヶ月の経過観察 (規定外来院) を完了した。NYHA 心機能分類はクラス I であった。TTE 所見による弁周囲逆流は, 施設報告, 心エコーコアラボ評価共に+3 であった。手技後 712 日, 被験者は呼吸困難, 疲労感, 及び慢性貧血の憎悪により来院し, その日に被験弁摘出を受けた。弁摘出手術前の TEE 所見において, 大動脈弁輪のおよそ 3 分の 1 にあたる広範囲な弁周囲逆流を伴う重度大動脈弁逆流が認められた。また, 手技中に静脈グラフト吻合部近位と縫合線の間まで拡大した慢性解離が確認された。被験弁は左冠尖及び右冠尖に内皮化されており, 安定しているように見えた。しかしながら, 無冠尖部分では被験弁のストラットから別のストラットにかかる癒着が認められなかった。被験弁は困難なく摘出され, 23mm 径の被験弁に取り替えられた。CABG (グラフト 1 本) が同時施行された。術後, 被験者は出血に関連した貧血及び血小板減少症を合併した。手技後 716 日, 被験者は退院した。手技後 826 日, 被験者は手技後 2 年の経過観察を完了した。NYHA 心機能分類はクラス I であった。TTE 所見にて弁周囲逆流は確認されなかった (施設報告及び心エコーコアラボ評価)。</p>

(次頁へ続く)

表 8.1.1.5-8: 弁摘出症例の詳細（登録患者集団）（続き）

症例番号	詳細
[REDACTED]	<p>被験者は77歳、男性で、冠動脈疾患、CABG歴(3回)、高血圧、心筋梗塞、II型糖尿病、腎機能不全、心房細動/心房粗動、僧帽弁閉鎖不全+2、大動脈弁逆流+2の既往を有し、BMIは32.4、ベースライン時のNYHA心機能分類はクラスIIであった。ベースライン時のTTE所見による大動脈弁輪径は、施設報告で21mm、心エコーコアラボ評価で26mmであった。被験者は胸骨正中切開にて大動脈弁置換術を受け、マトレス縫合3針により23mmサイズの被験弁が植え込まれた。完全なデブリードマンが実施された。手技中のTEE所見において弁周囲逆流は認められなかった(施設報告)。手技後2日、被験者は見当識障害及び全身倦怠感を呈した。手技後26日、頭部CTにより左後側頭葉から後頭葉に亘る急性梗塞が確認された。手技後98日、当該事象は回復したものの、発語障害及び表出性統語理解障害の後遺症を伴った。手技後139日、頭部CTの再実施により、左頭頂部に急性虚血を伴わない梗塞が確認された。施設は、当該事象の発現日を手技後2日として報告した。CECは、当該事象を被験弁に関連しない脳卒中と判定し、その発現日を手技当日(0日)とした。手技後7日、退院時のTTE所見により収縮性心外膜炎及び弁周囲逆流+2(施設報告及び心エコーコアラボ)を認めた。手技後15日、被験者は退院し、帰宅した。手技後39日、被験者は手技後30日の経過観察を完了した。NYHA心機能分類はクラスIIであった。手技後68日、被験者は脱力感及び倦怠感のため入院した。血液培養検査が行われ、抗生物質が投与された。手技後79日、TEE所見にて被験弁の右冠尖及び左冠尖に8×4mmの疣贅が見られ、心エコーコアラボにより心内膜炎と判定された。血液培養検査の結果、ブドウ球菌に対する陽性反応が得られた。手技後87日、被験者は退院した。心内膜炎は弁摘出の時点で継続していた。CECは、当該心内膜炎を本試験における事象の定義に合致しないと判定した。手技後98日、被験者は手技後3ヶ月の経過観察を完了した。NYHA心機能分類はクラスIIIであった。TTE所見にて弁周囲逆流+2が確認された(施設報告)。心エコーコアラボは、弁周囲逆流+4、弁輪内逆流+4、及び被験弁の軽度のぐらつきを認めると判定した。手技後102日、被験者は被験弁の摘出のため再入院した。被験弁は問題なく摘出され、21mm径の非被験弁に取り替えられた。被験者は、中心静脈-右室不全のため人工心肺の解除後は右室補助装置に切り替えられた。手技後108日、右室補助装置が取り外された。手技後112日、被験者はデブリードマン及び胸骨閉鎖のため再び手術室に入った。被験者は呼吸不全のため人工呼吸器の装着が継続されたが、後に人工呼吸器から離脱し、気管切開術が実施された。被験者は血液透析及び完全静脈栄養法を必要とした。手技後140日、被験者は退院し、長期介護施設へ移った。CECは再手術の原因を心血管に関連した大動脈弁逆流(弁輪内逆流+4)と判定し、被験弁との関連性ありと結論付けた。</p>
[REDACTED]	<p>被験者は67歳、女性で、高血圧、うっ血性心不全、大動脈弁逆流+1、僧帽弁閉鎖不全+1、三尖弁閉鎖不全+2、左室駆出率30%、洞性頻脈、左脚前枝ブロック、高脂血症、乳癌の既往を有し、BMIは37.1、ベースライン時のNYHA心機能分類はクラスIIであった。ベースライン時のTTE所見による大動脈弁輪径は24mmであった(心エコーコアラボ評価)。手技中のTEE所見による大動脈弁輪径は28mmであった(心エコーコアラボ評価)。被験者は胸骨正中切開にて大動脈弁置換術を受け、マトレス縫合3針により25mmサイズの被験弁が植え込まれた。完全なデブリードマンが実施された。施設は手技中のTEE所見にて弁周囲逆流+1を認めたと報告した。心エコーコアラボは、心エコー画像の質が悪く、弁周囲逆流の重症度を確定することはできないものの、弁輪の僧帽弁前尖/心室中隔側から顕著な弁周囲逆流が生じているのが確認できると報告した。手技後5日、退院時のTTE所見にて弁周囲逆流+2及び弁輪内逆流+1が認められた(施設報告)。心エコーコアラボによる評価は、弁周囲逆流+4及び弁輪内逆流+1であった。手技後5日、被験者は退院し、帰宅した。手技後33日、被験者は手技後30日の経過観察を完了した。NYHA心機能分類はクラスII</p>

(次頁へ続く)

表 8.1.1.5-8: 弁摘出症例の詳細（登録患者集団）（続き）

症例番号	詳細
<p>(続き)</p>	<p>であった。手技後 108 日、被験者は手技後 3 ヶ月の経過観察を完了した。NYHA 心機能分類はクラス II であった。TTE 所見にて弁周囲逆流+2 が確認された(施設報告)。心エコーコアラボによる評価は、弁周囲逆流+4 であった。手技後 213 日、被験者は手技後 6 ヶ月の経過観察(規定外来院)を完了した。被験者は労作時呼吸困難を呈しており、NYHA 心機能分類はクラス II であった。ECG 所見により、I 度房室ブロックが確認された。TTE 所見による弁周囲逆流は施設報告で+2、心エコーコアラボ評価で+4 であった。手技後 395 日、被験者は手技後 1 年の経過観察を完了した。NYHA 心機能分類はクラス III であった。被験者に息切れの進行及び疲労感を認めた。TTE 所見による弁周囲逆流は+4 であった(施設報告及び心エコーコアラボ)。血漿中遊離ヘモグロビン値は正常範囲内であった。手技後 413 日、被験者は被験弁摘出のため再入院した。手技中、弁輪と縫着輪及びカフの間に約 4-6mm の間隙があり、大動脈弁の左冠尖/右冠尖交連部から弁尖まで伸展していた。間隙は交連部から両方向に等しく広がっており、縫合箇所は全て問題なく、カフも構造的に正常であった。被験弁は摘出され、弁輪部のデブリードマン後、25mm 径の被験弁が植え込まれた。手技後 413 日、弁周囲逆流は回復した。CEC は再手術の原因を被験弁に関連した非構造的な弁周囲逆流+4 と判定した。手技後 418 日、被験者は退院した。</p>
	<p>被験者は 69 歳、男性で、高血圧、大動脈弁逆流+1、僧帽弁閉鎖不全+1、三尖弁閉鎖不全+1、高脂血症の既往を有し、BMI は 31.0、ベースライン時の NYHA 心機能分類はクラス II であった。ベースライン時の TTE 所見による大動脈弁輪径は、施設報告で 22.5mm、心エコーコアラボ評価で 26mm であった。被験者は胸骨正中切開にて大動脈弁置換術を受け、広範囲なデブリードマンのもとマットレス縫合 3 針で 23mm サイズの被験弁が植え込まれた。被験弁の植え込みに先立って、左主幹部及び右冠動脈部分に 2 針縫合し、過剰なデブリードマンに対する大動脈弁輪の再建を実施した。さらに、大動脈弁の外側から内側の縫合箇所に向かって 2 針縫合した。手技中の TEE 所見にて、追加縫合した箇所に最小限の弁周囲逆流が認められた(施設報告)。手技後 4 日、退院時の TTE 所見で弁周囲逆流は見られなかった(施設報告)。心エコーコアラボ評価でも弁周囲逆流は見られず、カラードブラでは見られなかった大動脈弁逆流を示すスペクトルドブラ所見が参照された。心エコーコアラボは、限られたデータに基づいて大動脈弁逆流を+1 から+2 程度と推察した。手技後 6 日、被験者は退院し、帰宅した。手技後 31 日、被験者は右目に一過性の視力変化を認めた。臨床検査の結果、プロトロンビン時間-国際標準比は 5.7 であった。被験者は治療され、抗凝固薬の投与量が調整された。手技後 46 日、当該事象は回復した。CEC は、当該事象を軽度出血と判定し、被験弁との関連性なしと結論付けた。手技後 98 日、被験者は手技後 3 ヶ月の経過観察を完了した。被験者はこの時点で呼吸困難及び浮腫を呈していた。TTE 所見により、弁周囲逆流+1、及び大動脈弁逆流+3 が認められた(施設報告)。心エコーコアラボによる評価は、弁周囲逆流+3 であった。手技後 109 日、TEE 所見にて+3 から+4 程度の弁周囲逆流が確認された(施設報告)。手技後 119 日、被験者は弁周囲逆流の修復のため入院し、AMPLATZER バスキュラープラグを用いた経カテーテル的再インターベンションを受けることになった。手技後 120 日、AMPLATZER バスキュラープラグによる再インターベンション中に合併症が発現した。血栓に起因する左冠動脈のほぼ完全な閉塞が生じ、心筋梗塞を来していた。被験者は抗血栓薬による治療を受けた。その後、心原性ショックが続発したため、薬剤及び静脈内輸液による治療が施された。手技後 122 日、当該血栓塞栓性事象は回復した。施設は当該心筋梗塞を心血管事象として報告した。CEC は、当該心筋梗塞を血栓塞栓性事象と判定し、被験弁との関連性ありと結論付けた。弁周囲逆流に対する修復手技は不成功に終わった。CEC は当該再手術の原因を非構造的な弁周囲逆流+3 と判定し、被験弁との関連性ありと結論付けた。手技後 120 日、被験者は AVR の再施行のため入院を継続していた。カテーテル/シース穿刺部における静</p>

(次頁へ続く)

表 8.1.1.5-8: 弁摘出症例の詳細（登録患者集団）（続き）

症例番号	詳細
(続き)	<p>脈出血に続発した鼠径部血腫が発現し、施設は当該事象を軽度出血として報告した。手技後 171 日、当該出血は回復した。CEC は、当該鼠径部血腫を重度出血と判定し、発現日は手技後 121 日、被験弁と関連性ありと結論付けた。手技後 120 日、被験者は急性失血性貧血を認めた。手技後 120 日及び 121 日に被験者は濃厚赤血球製剤 2 単位の輸血を受けた。手技後 139 日、当該事象は回復した。当該貧血は、治験依頼者によって本試験における出血事象の定義に合致しないと判定された。手技後 140 日、被験弁が問題なく摘出され、23mm 径の非被験弁が植え込まれた。CEC は、当該再手術の原因を非構造的な弁周囲逆流+4 と判定し、被験弁との関連性ありと結論付けた。また、手技後 140 日、被験者は再 AVR に伴う急性失血性貧血を認め、濃厚赤血球製剤 3 単位の輸血を受けた。手技後 158 日、当該事象は回復した。当該貧血は、治験依頼者によって本試験における出血事象の定義に合致しないと判定された。手技後 150 日、被験者は退院し、リハビリ施設へ移った。手技後 554 日、被験者は弁摘出後 1 年の経過観察を受けた。NYHA 心機能分類はクラス I であった。TTE 所見にて弁周囲逆流は認められなかった（施設報告及び心エコーコアラボ評価）。手技後 722 日、被験者は手技後 2 年の経過観察を完了した。NYHA 心機能分類はクラス I であり、TTE 所見で弁周囲逆流も認められなかった（施設報告及び心エコーコアラボ評価）。</p>
	<p>被験者は 63 歳、女性で、高血圧、うっ血性心不全、大動脈弁逆流+1、僧帽弁閉鎖不全+3、三尖弁閉鎖不全+3、心房細動、ペースメーカー留置の既往を有し、BMI は 24.0、ベースライン時の NYHA 心機能分類はクラス II であった。ベースライン時の TTE 所見による大動脈弁輪径は 25mm であった（施設報告）。心エコーコアラボは大動脈弁輪径 23mm、三尖弁閉鎖不全+3 の合併と判定した。手技中の TEE 所見による大動脈弁輪径は、施設報告、心エコーコアラボ評価共に 23mm であった。被験者は胸骨正中切開にて大動脈弁置換術を受け、マットレス縫合 3 針及び左冠尖/無冠尖交連部での追加縫合 2 針により 23mm サイズの被験弁が植え込まれた。また、同時手術としてメイズ手術及び左心耳結紮術が施行された。手技中の TEE 所見にて弁周囲逆流は認められず、腱索断裂を伴う三尖弁閉鎖不全+4 が確認された（施設報告）。心エコーコアラボ評価では、弁周囲逆流+1、三尖弁閉鎖不全+3 であった。手技後 1 日、被験者は急性失血性貧血を認めたため、濃厚赤血球製剤 2 単位の輸血を受けた。手技後 14 日、被験者は濃厚赤血球製剤 2 単位及び血小板製剤 1 単位の輸血を受けた。手技後 20 日、当該貧血は回復した。当該貧血は、治験依頼者によって本試験における出血事象の定義に合致しないと判定された。手技後 4 日、TEE 所見にて弁周囲逆流+2 及び三尖弁閉鎖不全+4 が確認された（施設報告）。心エコーコアラボ評価では、弁周囲逆流+3、三尖弁閉鎖不全+4 であった。手技後 9 日、TTE 所見により、弁周囲逆流+2、三尖弁閉鎖不全+4 が認められた（施設報告）。手技後 14 日、被験者は三尖弁閉鎖不全の修復のため再手術を受けた。目視評価でペースメーカーリードの弁葉絞扼による三尖弁中隔尖のテザリングが確認された。三尖弁弁輪形成術が問題なく施行され、逆流の残存も認められなかった。被験弁については、スカート部分が大動脈弁輪部よりも上部に位置しており、無冠尖部で弁周囲逆流が確認された。被験弁は摘出され、21mm 径の非被験弁に取り替えられた。手技後 14 日、当該弁周囲逆流は後遺症なく回復したことが施設より報告された。CEC は、当該再手術の原因を弁周囲逆流+3 と判定し、被験弁との関連性ありと結論付けた。手技後 20 日、被験者は自宅退院した。手技後 32 日、被験者は本試験への参加を中止した。施設は、治験実施計画書第 J 版に基づいて当該被験者の本試験への再登録を試みたが、被験者はそれを拒否した。</p>

8.1.1.5.4 治験実施計画書からの逸脱

被験者の安全性又は福祉、あるいは本試験成績に影響を及ぼし得る逸脱を重度逸脱として表 8.1.1.5-9 にまとめた。データ固定までに治験実施計画書からの重度逸脱は 15 件報告された。その内訳は、説明/同意取得に関する逸脱が 4 例/4 件、選択・除外基準違反が 11 例/11 件であった。説明/同意取得に関する逸脱はいずれも治験手技前 90 日を超えて同意を取得したことによるものであった。選択・除外基準違反は表 8.1.1.5-10 に示した通りであり、いずれも本試験成績へ影響を及ぼすようなものではないと判断された。

表 8.1.1.5-9: 治験実施計画書からの重度逸脱（登録患者集団）

逸脱項目	% (n/N)
スクリーニング時	
不適切な説明/同意取得	0.4% (4/889)
選択・除外基準違反	1.2% (11/889)
治験実施計画書からの重度逸脱	0.2% (15/6146)

添付資料へ-1：臨床試験報告書（43 ページ）表 11 より引用

表 8.1.1.5-10: 選択・除外基準違反例

違反内容	症例数	症例番号
除外基準#21 に抵触：血液検査値の基準超え又は凝固異常	5 例	
除外基準#16 に抵触：慢性アルコール依存症	3 例	
除外基準#10 に抵触：手技前の低用量ドーパミン服用	1 例	
除外基準#11 に抵触：副甲状腺機能亢進症	1 例	
除外基準#14 に抵触：閉塞性肥大型心筋症	1 例	

その他の軽度逸脱については、血液検査項目の不備が最も多く認められた。これは溶血に関する血液検査項目として血漿中遊離ヘモグロビンの測定が治験実施計画書で規定されたが、当該項目を血液検査の標準項目としていない実施医療機関が多く認められたことによるものであった。当該逸脱の発生頻度が高かったことを受け、代替となる溶血検査項目を認めるよう治験実施計画書が改訂されている。治験実施計画書からの軽度逸脱は表 8.1.1.5-11 に示した通りである。

表 8.1.1.5-11: 治験実施計画書からの軽度逸脱（登録患者集団）

逸脱項目	% (n/N)
スクリーニング時	
不適切な説明／同意取得 ^{*1}	1.6% (14/889)
その他	0.6% (5/889)
ベースライン時	
血液検査項目の不備	8.4% (75/889)
血液検査未実施	1.0% (9/889)
血液凝固能検査未実施	0.8% (7/889)
心エコー検査未実施	0.6% (5/889)
許容期間外での心エコー検査実施	1.5% (13/889)
心電図検査未実施	0.9% (8/889)
NYHA 心機能分類の評価未実施	0.3% (3/889)
QOL の評価未実施	1.7% (15/889)
その他	9.3% (83/889)
手技時	
手技情報の欠測	3.1% (28/889)
その他	1.2% (11/889)
退院時	
血液凝固能検査未実施	3.6% (32/881)
心エコー検査未実施	1.1% (10/881)
許容期間外での心エコー検査実施	2.5% (22/881)
心電図検査未実施	1.1% (10/881)
その他 ^{*2}	15.9% (140/881)
手技後 1 ヶ月	
許容期間外での経過観察来院	6.5% (56/865)
服薬状況に関する調査未実施	0.1% (1/865)
NYHA 心機能分類の評価未実施	0.8% (7/865)
来院せず	0.9% (8/865)
その他	2.4% (21/865)
手技後 3 ヶ月	
血液検査項目の不備	5.3% (42/799)
血液検査未実施	2.6% (21/799)
許容期間外での血液検査実施	2.1% (17/799)
血液凝固能検査未実施	5.5% (44/799)
心エコー検査未実施	1.8% (14/799)
許容期間外での心エコー検査実施	2.9% (23/799)
心電図検査未実施	3.6% (29/799)
許容期間外での心電図検査実施	2.6% (21/799)
許容期間外での経過観察来院	4.8% (38/799)
服薬状況に関する調査未実施	0.5% (4/799)
許容期間外での服薬データ収集	1.0% (8/799)
NYHA 心機能分類の評価未実施	1.0% (8/799)
身体検査未実施	1.0% (8/799)

^{*1} 同意・説明文書旧版を用いた同意取得：11 例，治験責任医師か患者の署名前に同意・説明文書に署名したことによる逸脱：1 例，治験責任医師が手技前に同意・説明文書に署名しなかったことによる逸脱：2 例

^{*2} 大部分が血漿中遊離ヘモグロビンの測定未実施による逸脱であった。退院時の逸脱項目に「血液検査項目の不備」が別途設定されていなかったため，当該逸脱は「その他」として報告された。

(次頁へ続く)

表 8.1.1.5-11: 治験実施計画書からの軽度逸脱（登録患者集団）（続き）

逸脱項目	% (n/N)
来院せず	1.0% (8/799)
その他	9.5% (76/799)
手技後 6 ヶ月	
血液検査項目の不備	5.4% (6/111)
血液検査未実施	6.3% (7/111)
許容期間外での血液検査実施	2.7% (3/111)
血液凝固能検査未実施	0.9% (1/111)
心エコー検査未実施	1.8% (2/111)
許容期間外での心エコー検査実施	6.3% (7/111)
心電図検査未実施	4.5% (5/111)
許容期間外での心電図検査実施	5.4% (6/111)
許容期間外での経過観察来院	13.5% (15/111)
服薬状況に関する調査未実施	1.8% (2/111)
許容期間外での服薬データ収集	1.8% (2/111)
NYHA 心機能分類の評価未実施	0.9% (1/111)
身体検査未実施	2.7% (3/111)
来院せず	1.8% (2/111)
その他	8.1% (9/111)
手技後 1 年	
血液検査項目の不備	4.6% (27/593)
血液検査未実施	1.5% (9/593)
許容期間外での血液検査実施	0.3% (2/593)
血液凝固能検査未実施	0.8% (5/593)
心エコー検査未実施	1.2% (7/593)
許容期間外での心エコー検査実施	1.5% (9/593)
心電図検査未実施	1.7% (10/593)
許容期間外での心電図検査実施	2.0% (12/593)
許容期間外での経過観察来院	7.3% (43/593)
服薬状況に関する調査未実施	1.0% (6/593)
許容期間外での服薬データ収集	1.0% (6/593)
NYHA 心機能分類の評価未実施	0.5% (3/593)
身体検査未実施	0.8% (5/593)
QOL 調査未実施	2.5% (15/593)
来院せず	1.2% (7/593)
その他	6.6% (39/593)
手技後 2 年	
血液検査項目の不備	4.0% (9/225)
血液検査未実施	1.3% (3/225)
許容期間外での血液検査実施	2.2% (5/225)
心エコー検査未実施	0.9% (2/225)
許容期間外での心エコー検査実施	2.2% (5/225)
心電図検査未実施	1.3% (3/225)
許容期間外での心電図検査実施	1.8% (4/225)
許容期間外での経過観察来院	6.7% (15/225)
服薬状況に関する調査未実施	0.4% (1/225)

(次頁へ続く)

表 8.1.1.5-11: 治験実施計画書からの軽度逸脱（登録患者集団）（続き）

逸脱項目	% (n/N)
許容期間外での服薬データ収集	1.3% (3/225)
身体検査未実施	0.4% (1/225)
来院せず	2.2% (5/225)
その他	4.4% (10/225)
有害事象/その他	
その他	0.0% (2/6146)
治験実施計画書からの軽度逸脱	20.8% (1279/6146)

添付資料へ-1：臨床試験報告書（43～46 ページ）表 12 より引用

8.1.1.5.5 患者背景及びベースライン特性

(1) 人口統計学的特性

表 8.1.1.5-12 にベースライン特性、表 8.1.1.5-13 に人種及び民族学的特性を示した。被験弁留置患者集団 839 例における手技時平均年齢は 73.5 ± 8.3 歳であり、24.6% (206/839) が 80 歳以上であった。男性比率は 64.5% (541/839) であった。32.3% (270/836) の被験者が NYHA 心機能分類クラス III 又は IV に該当し、STS スコア及び EuroSCORE II の平均は、それぞれ $2.5 \pm 1.8\%$ 及び $3.3 \pm 3.4\%$ であった。また、92.1% (773/839) の被験者が単一人種であり、その 96.9% (749/773) が白人であった。

表 8.1.1.5-12: ベースライン特性（被験弁留置患者集団）

年齢	N:	平均 \pm SD (最小 - 最大)
年齢 (歳)	839:	73.5 ± 8.3 (34 - 95)
性別		% (n/N)
女性		35.5% (298/839)
男性		64.5% (541/839)
NYHA 心機能分類		% (n/N)
クラス I		15.6% (130/836)
クラス II		52.2% (436/836)
クラス III		30.5% (255/836)
クラス IV		1.8% (15/836)
リスクスコア	N:	平均 \pm SD (最小 - 最大)
STS スコア*	733:	2.5 ± 1.8 (0.4 - 14.6)
EuroSCORE II	839:	3.3 ± 3.4 (0.5 - 31.6)

* STS スコアは AVR 単独、又は AVR 及び CABG の両者を受けた被験者でのみ算出された。

添付資料へ-1：臨床試験報告書（46 ページ）表 13 より引用

表 8.1.1.5-13: 人種及び民族学的特性 (被験弁留置患者集団)

人種	民族性			合計
	ヒスパニック又はラテンアメリカ系	ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外	不明	
複合人種	0.0% (0/25)	0.4% (3/754)	0.0% (0/60)	0.4% (3/839)
単一人種	84.0% (21/25)	99.5% (750/754)	3.3% (2/60)	92.1% (773/839)
不明	16.0% (4/25)	0.1% (1/754)	96.7% (58/60)	7.5% (63/839)
人種別				
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0.0% (0/24)	0.3% (2/754)	0.0% (0/2)	0.3% (2/780)
アジア人	0.0% (0/24)	0.7% (5/754)	0.0% (0/2)	0.6% (5/780)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0.0% (0/24)	2.9% (22/754)	0.0% (0/2)	2.8% (22/780)
ハワイ諸島先住民又は他の太平洋諸島先住民	0.0% (0/24)	0.1% (1/754)	0.0% (0/2)	0.1% (1/780)
白人	87.5% (21/24)	96.6% (728/754)	100.0% (2/2)	96.3% (751/780)
人種別 (単一人種のみ)				
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0.0% (0/21)	0.0% (0/750)	0.0% (0/2)	0.0% (0/773)
アジア人	0.0% (0/21)	0.4% (3/750)	0.0% (0/2)	0.4% (3/773)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0.0% (0/21)	2.8% (21/750)	0.0% (0/2)	2.7% (21/773)
ハワイ諸島先住民又は他の太平洋諸島先住民	0.0% (0/21)	0.0% (0/750)	0.0% (0/2)	0.0% (0/773)
白人	100.0% (21/21)	96.8% (726/750)	100.0% (2/2)	96.9% (749/773)

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (47 ページ) 表 14 より引用

(2) 併存症及び危険因子

表 8.1.1.5-14 に心血管系の併存症及び危険因子について示した。被験弁留置患者集団において、100% (839/839) の被験者が大動脈弁狭窄症を有し、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症を合併した被験者は共に 95.9% (805/839) であった。主要な危険因子である高血圧及び脂質異常症の保有率はそれぞれ 86.4% (725/839) , 82.4% (691/839) であり、冠動脈疾患の合併は 53.8% (451/839) で認められた。

表 8.1.1.5-14: 心血管系の併存症及び危険因子 (被験弁留置患者集団)

	% (n/N)
大動脈弁狭窄症	100% (839/839)
僧帽弁閉鎖不全症	95.9% (805/839)
三尖弁閉鎖不全症	95.9% (805/839)
全身性高血圧	86.4% (725/839)
脂質異常症 (高脂血症, 又は高コレステロール血症)	82.4% (691/839)
大動脈弁閉鎖不全症	82.4% (691/839)
心リズム異常/伝導障害	66.6% (559/839)
冠動脈疾患	53.8% (451/839)
うっ血性心不全	48.8% (409/839)
肺高血圧症	40.0% (334/836)
頸動脈疾患	28.0% (235/839)
末梢動脈/血管疾患	16.8% (141/839)
心筋梗塞	9.9% (83/839)
一過性脳虚血発作	7.0% (59/839)
脳血管障害	5.5% (46/839)
心筋症	5.1% (43/839)
リウマチ熱	4.5% (38/838)
僧帽弁狭窄症	2.3% (19/839)
三尖弁狭窄症	1.0% (8/838)
心内膜炎	0.2% (2/839)
心筋炎	0.1% (1/839)

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (48 ページ) 表 15 より引用

また, 表 8.1.1.5-15 に非心血管系の併存症及び危険因子について示した. 主な非心血管系併存症及び危険因子の保有率は, 喫煙 58.0% (486/838), 筋骨格障害 52.2% (438/839), BMI 30 以上の肥満症 46.7% (392/839), 糖尿病 33.1% (278/839), 癌 30.0% (252/839) であった.

表 8.1.1.5-15: 非心血管系の併存症及び危険因子 (被験弁留置患者集団)

	% (n/N)
喫煙	58.0% (486/838)
現在の喫煙	6.1% (51/838)
過去の喫煙	51.9% (435/838)
筋骨格障害	52.2% (438/839)
肥満症 (BMI 30 以上)	46.7% (392/839)
糖尿病	33.1% (278/839)
I 型糖尿病	1.9% (16/837)
II 型糖尿病	31.1% (260/837)
癌	30.0% (252/839)
慢性閉塞性肺疾患	15.5% (130/839)
腎不全/腎機能不全	11.6% (97/839)
出血素因	6.8% (57/839)
免疫抑制	6.4% (54/839)
肝臓疾患	3.9% (33/839)
カルシウム代謝障害	0.6% (5/839)

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (49 ページ) 表 16 より引用

(3) 臨床的特性

表 8.1.1.5-16 に被験機器を用いた大動脈弁置換術の対象疾患診断名とその成因について示した。被験弁留置患者集団における 68.9% (578/839) が大動脈弁狭窄症, 31.1% (261/839) が大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症と診断され, その大部分 (91.5%) が退行変性によるものであった。

表 8.1.1.5-16: 弁膜疾患の成因及び診断名 (被験弁留置患者集団)

成因	% (n/N)
退行変性	91.5% (768/839)
リウマチ性	0.7% (6/839)
心内膜炎	0.0% (0/839)
その他*	8.0% (67/839)
診断名	% (n/N)
大動脈弁狭窄症	68.9% (578/839)
大動脈弁狭窄症兼閉鎖不全症	31.1% (261/839)

注: 複数の成因に該当する被験者が認められた。

* 「その他」には, 先天性又は後天性二尖大動脈弁及び放射線治療が含まれた。

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (50 ページ) 表 17 より引用

(4) 治療歴

表 8.1.1.5-17 に心血管インターベンション歴を示した。大動脈弁形成術の既往を有した被験者は 3 例 (0.4%) のみであった。過去に僧帽弁、三尖弁、及び肺動脈弁に対する形成術が施行された被験者は認められなかった。

表 8.1.1.5-17: 心血管インターベンション歴 (被験弁留置患者集団)

	% (n/N)
経皮冠動脈インターベンション	16.8% (141/839)
冠動脈バイパス術	6.6% (55/838)
永久ペースメーカー、又は植込み型除細動器	6.2% (52/839)
頸動脈インターベンション	4.2% (35/839)
下肢動脈インターベンション	2.3% (19/839)
腹部大動脈インターベンション	1.0% (8/839)
大動脈弁形成術	0.4% (3/839)
僧帽弁形成術	0.0% (0/839)
三尖弁形成術	0.0% (0/839)
肺動脈弁形成術	0.0% (0/839)

添付資料へ-1 : 臨床試験報告書 (50 ページ) 表 18 より引用

(5) 手技前の血液検査値

表 8.1.1.5-18 に手技前の血液検査値を示した。临床上重要な検査値異常を認めた被験者は、白血球数で 2 例 (0.2%)、血漿中遊離ヘモグロビンで 7 例 (1.0%) であった。

表 8.1.1.5-18: 手技前の血液検査値 (被験弁留置患者集団)

検査項目	N: 平均 ± SD 中央値 (最小 - 最大)	異常値を示した 被験者の割合* % (n/N)	临床上重要な 検査値異常* % (n/N)
白血球数 (10 ³ /μL)	838: 7.3 ± 2.3 6.9 (3.5 - 27.1)	10.0% (84/838)	0.2% (2/838)
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	838: 4.4 ± 0.5 4.4 (2.2 - 6.5)	30.0% (251/838)	0.0% (0/838)
ヘモグロビン (g/dL)	838: 13.4 ± 1.8 13.5 (8.0 - 41.1)	30.3% (254/838)	0.0% (0/838)
ヘマトクリット (%)	838: 39.9 ± 4.0 40.0 (23.4 - 53.4)	28.0% (235/838)	0.0% (0/838)
血小板数 (10 ³ /μL)	838: 212.1 ± 61.7 205 (68 - 575)	11.6% (97/838)	0.0% (0/838)
血漿中遊離ヘモグロビン (mg/dL)	722: 15.3 ± 35.8 6.6 (0.3 - 800.0)	38.1% (275/722)	1.0% (7/722)

* 各種検査項目の正常値範囲は、各実施医療機関における基準に従った。また、検査値が正常値範囲外であった場合、実施医療機関によってそれが臨床的に重要と思われる検査値異常であるか否か評価された。

添付資料へ-1 : 臨床試験報告書 (51 ページ) 表 19 より引用

(6) 手技前の血液凝固能

手技前の抗血栓塞栓療法及び血液凝固能検査について、それぞれ表 8.1.1.5-19 及び表 8.1.1.5-20 に示した。被験弁留置患者集団において手技前に抗凝固療法、並びに抗血小板療法が実施された被験者はそれぞれ 12.3% (103/839) , 69.0% (579/839) であった。また、手技前のプロトロンビン時間は 12.5 ± 3.5 秒、プロトロンビン時間国際標準比は 1.1 ± 0.3 であった。部分トロンボプラスチン時間は 30.7 ± 6.6 秒であった。

表 8.1.1.5-19: 手技前の抗血栓塞栓療法 (被験弁留置患者集団)

	% (n/N)
抗凝固療法	12.3% (103/839)
ワルファリン	7.6% (64/839)
その他	5.2% (44/839)
抗血小板療法	69.0% (579/839)
ジピリダモール	0.1% (1/838)
アスピリン	65.9% (552/838)
チクロピジン	0.0% (0/838)
クロピドグレル	10.8% (91/839)
その他	1.4% (12/838)

添付資料へ-1 : 臨床試験報告書 (52 ページ) 表 20 より引用

表 8.1.1.5-20: 手技前の血液凝固能 (被験弁留置患者集団)

	N: 平均 \pm SD 中央値 (最小 - 最大)
プロトロンビン時間国際標準比	835: 1.1 ± 0.3 1.0 (0.8 - 4.3)
部分トロンボプラスチン時間 (秒)	758: 30.7 ± 6.6 29.8 (11.5 - 102.3)
プロトロンビン時間 (秒)	807: 12.5 ± 3.5 11.7 (9.2 - 44.6)

添付資料へ-1 : 臨床試験報告書 (52 ページ) 表 21 より引用

8.1.1.5.6 手技情報

(1) 手技の状況

表 8.1.1.5-21 に外科的アプローチ, 表 8.1.1.5-22 及び表 8.1.1.5-23 に同時手技について示した。被験弁留置患者集団の 59.0% (495/839) の被験者で胸骨正中切開が行われた。一方, 41.0% (344/839) の被験者では低侵襲な小切開法が用いられ, 上部胸骨部分切開が 32.8% (275/839), 右前肋間開胸が 8.2% (69/839) であった。また, 大動脈弁置換術単独施行例が 62.5% (524/839) を占め, 残りの 37.5% (315/839) の被験者では同時手技として他の手技が大動脈弁置換術に併せて施行された。同時手技は冠動脈バイパス術が最も多く 28.5% (239/839) で実施され, 次いで心房細動アブレーションが 5.5% (46/839) であった。

表 8.1.1.5-21: 外科的アプローチ (被験弁留置患者集団)

	% (n/N)
胸骨正中切開	59.0% (495/839)
上部胸骨部分切開	32.8% (275/839)
右前肋間開胸	8.2% (69/839)

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (53 ページ) 表 22 より引用

表 8.1.1.5-22: 同時手技の有無 (被験弁留置患者集団)

	% (n/N)
大動脈弁置換術単独	62.5% (524/839)
大動脈弁置換術 + 冠動脈バイパス術	24.9% (209/839)
大動脈弁置換術 + 冠動脈バイパス術 + その他	3.6% (30/839)
大動脈弁置換術 + その他	9.1% (76/839)

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (53 ページ) 表 23 より引用

表 8.1.1.5-23: 同時手技の内訳 (被験弁留置患者集団)

	% (n/N)
冠動脈バイパス術	28.5% (239/839)
グラフト 1 本	12.0% (101/839)
グラフト 2 本	10.1% (85/839)
グラフト 3 本	4.6% (39/839)
グラフト 4 本以上	1.1% (9/839)
不明	0.6% (5/839)
心房細動アブレーション	5.5% (46/839)
心房中隔欠損修復術	1.3% (11/839)
腹部大動脈瘤/解離修復術	0.1% (1/839)
その他*	9.9% (83/839)

* 「その他」には, 中隔心筋切除術, 大動脈基部拡張症手術, 左心耳結紮術, 心膜修復術, 上行大動脈修復術, 及び乳房組織伸張術が含まれた。

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (54 ページ) 表 24 より引用

また、本試験では、不適切なサイジング、弁配置等の手技の技術的問題、あるいは被験者の解剖学的特性による弁の圧着不良等のため、被験弁と大動脈弁輪との間に間隙が生じた場合や弁留置後に弁周囲逆流が生じた場合等、3箇所での縫合で被験弁の適切な留置が達成されなかった場合は、従来の大動脈弁置換術と同様に、間隙又は逆流の範囲や程度、被験者の状態等を考慮して医師の判断で追加縫合、あるいは新しい被験弁又は市販の外科用大動脈弁を用いた弁置換が行われた。ただし、本試験では被験機器の使用は2回までと規定されており、2回目も被験弁の留置が不成功に終わった場合はこれ以上被験弁の留置を試みることなく、市販の外科用大動脈弁を用いた手技に移行された(8.1.1.5.10項(1)を参照)。

表8.1.1.5-24に追加縫合の実施状況を示した。被験弁が留置された839例のうち80例(9.5%)で弁留置後の追加縫合が実施された。その大部分はデリバリーシステムの抜去後、大動脈切開線の縫合前に1針又は2針の追加縫合が行われており、弁周囲逆流の予防や弁固定の補強を目的に実施された症例が多いと考えられた。また、大動脈切開線の縫合後、弁周囲逆流が確認されたこと等により大動脈の再切開を行い、追加縫合された症例が8例認められた。表8.1.1.5-25に示した通り、これら8例中5例で手技後に弁周囲逆流の発現を認めたが、いずれもごく僅か(+1)であった。

表 8.1.1.5-24: 追加縫合の実施状況 (被験弁留置患者集団)

	N=839
本品留置後に追加縫合が行われた症例	80例
大動脈再切開を要する追加縫合	8例*
大動脈再切開を要しない追加縫合	74例*
追加された縫合回数	
1針	42例
2針	20例
3針	8例
4針	4例
6針	1例
7針	1例*
8針	1例*
不明	3例

* 大動脈切開線の縫合前に追加縫合を行い、さらに大動脈再切開を要する追加縫合が実施された症例が2例認められた。

表 8.1.1.5-25: 大動脈再切開を要する追加縫合が実施された症例 (被験弁留置患者集団)

症例番号	本品留置	追加縫合回数	手技後の弁周囲逆流		
			発現の有無	手技後経過日数	重症度
■	1回目	4	有	3	ごく僅か(+1)
■	1回目	3	有	11	ごく僅か(+1)
■	1回目	3	有	104	ごく僅か(+1)
■	1回目	1	無	---	---
■	1回目	2	有	4	ごく僅か(+1)
■	1回目	5	有	111	ごく僅か(+1)
■	1回目	2	無	---	---
■	1回目	2	無	---	---

---: 該当なし

なお、被験機器のバルーンカテーテルは単回使用を目的として設計されていることから、被験弁の拡張不足に至った場合は、被験弁を取り外して新しい被験弁又は市販の外科用大動脈弁を用いることとし、バルーンカテーテルによる被験弁の再拡張は実施不可とされた。

(2) 治験機器の使用状況

本試験では、試験期間中に被験弁及びデリバリーシステムのデザインに変更が加えられ、20■年■月から■月にかけて被験機器が変更前の第1世代品から変更後の第2世代品に切り替えられた。第1世代品は実施医療機関12施設に搬入され、合計109例の被験者に留置された。留置された被験弁のサイズは23mm径が30.3% (33/109) と最も多く、次いで21mm径が27.5% (30/109)、25mm径が25.7% (28/109) であった。一方、第2世代品は実施医療機関全29施設に搬入され、合計730例の被験者に留置された(データ固定時点でデータ入力されていなかった1例を除く)。留置された被験弁のサイズは、第1世代品と同様に23mm径が33.2% (242/730) と最も多く、次いで25mm径が29.7% (217/730)、21mm径が19.5% (142/730) であった。いずれの被験弁サイズについても15例以上に留置されており、ISO5840:2009で規定された機器の評価に係る要件を満たした。被験弁のサイズ別使用状況は表8.1.1.5-26に示した通りである。

表 8.1.1.5-26: 被験弁のサイズ別使用状況 (被験弁留置患者集団)

弁サイズ	モデル		全体
	第1世代品	第2世代品	
19 mm	10.1% (11/109)	5.2% (38/730)	5.8% (49/839)
21 mm	27.5% (30/109)	19.5% (142/730)	20.5% (172/839)
23 mm	30.3% (33/109)	33.2% (242/730)	32.8% (275/839)
25 mm	25.7% (28/109)	29.7% (217/730)	29.2% (245/839)
27 mm	6.4% (7/109)	12.5% (91/730)	11.7% (98/839)

添付資料へ-1: 臨床試験報告書 (54 ページ) 表 25 より引用