

平成 29 年 9 月 29 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 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 経皮的僧帽弁接合不全修復システム（新設予定）
[販 売 名] MitraClip NT システム
[申 請 者] アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申 請 日] 平成 28 年 10 月 28 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 29 年 9 月 29 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当しない。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 6 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

1. 外科手術が困難な症候性の高度僧帽弁閉鎖不全治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、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。
3. 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験の対象患者についての長期予後について、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。

審査報告書

平成 29 年 9 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかか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 07 内臓機能代用器
[一般的名称]	: 経皮的僧帽弁接合不全修復システム (新設予定)
[販売名]	: MitraClip NT システム
[申請者]	: アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申請年月日]	: 平成 28 年 10 月 28 日
[特記事項]	: 優先審査
[審査担当部]	: 医療機器審査第三部

審査結果

平成 29 年 9 月 12 日

- [類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] 経皮的僧帽弁接合不全修復システム (新設予定)
- [販売名] MitraClip NT システム
- [申請者] アボット バスキュラー ジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 10 月 28 日
- [特記事項] 優先審査

【審査結果】

MitraClip NT システム (以下「本品」という。)は、外科的開心術が困難な症候性の高度の僧帽弁閉鎖不全 (Mitral regurgitation : 以下「MR」という。)を有する患者に対して、MR を経カテーテル的に治療することを目的に開発された。本品は、クリップを搭載したクリップデリバリーシステム (Clip Delivery System : 以下「CDS」という。)、CDS を左心房内へ送達するためのステイラブルガイドカテーテル、ダイレーター及びこれらを設置する際の補助をするアクセサリー (スタビライザー、リフト、サポートプレート) から構成される。

本品に関する非臨床試験成績の資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験並びに機器の使用方法を裏付ける試験成績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。

本品の臨床評価資料として、外科手術適応患者に対して本品と外科手術の比較を行った海外臨床試験「EVEREST II RCT 試験」、外科手術困難な高度 MR を有する患者を対象とした海外臨床試験「EVEREST II High Risk Registry」及び「EVEREST II REALISM Continued Access Study High Risk Cohort」、これら 2 試験成績を統合したデータ解析結果「Integrated High Risk Cohort」、並びに国内臨床試験「AVJ-514 治験」の試験成績が提出された。また、参考資料として「EVEREST II Roll-In 試験」及び「Realism Non-HR 試験」の試験成績が提出された。

本品の有効性及び安全性については、外科手術困難な高度 MR (MR 重症度 3+/4+) を有する患者を対象とした Integrated High Risk Cohort の結果を用いて、病因が異なる器質性 MR と機能性 MR に分けてそれぞれ評価を行った。

Integrated High Risk Cohort において、外科手術困難な症候性の器質性 MR 105 例における急性期手技成功 (定義: 本品の留置に成功し、退院時の MR 重症度が 2+以下となること) は 79.0% (83/105 例)、12 か月時点で MR が 2+以下であった症例は 85.3% (58/68 例) であった。NYHA ≤II の患者の割合は、手技前 18.1% (19/105 例) から手技後 12 か月で 87.3% (62/71 例) に増加し、1 患者・年当たりの心不全入院率も 0.68 から 0.18 に改善された。本品による介入治療のリスクを内科的治療と比較するために Duke 大学が所有する既存の内科的治療患者のデータ [] 例から外科手術困難な症候性の MR 患者 953 例を抽出し (以下「DUKE データ」という。)、さらに傾向スコアマッチングを行った器質性 MR 65 例同士の比較を行った。その結果、12 か月時の死亡率は本品群

20.0%、DUKE データ群 30.6%、本品群の 12 か月時の死亡の発生リスクのハザード比は 0.63 (95% 信頼区間 0.25-1.61) であり、ハザード比に差は認められなかった。本品の対象は外科困難な患者であり、原疾患である MR を改善可能な他の有効な治療方法がないことを踏まえると、器質性 MR における本品の有効性はあり、そのベネフィットはリスクを上回ると判断した。

外科手術困難な症候性の機能性 MR 患者については、急性期手技成功は 85.0% (209/246 例)、12 か月時点で MR が 2+以下であった症例は 82.8% (130/157 例) であった。NYHA \leq II の患者の割合は手技前 13.8% (34/246 例) から手技後 12 か月で 81.0% (132/163 例) に増加し、1 患者・年当たりの心不全入院率も 0.81 から 0.39 に改善された。DUKE データと傾向スコアマッチングを行った 246 例同士の比較では、12 か月時の死亡率は本品群 21.9%、DUKE 群 34.3%、本品群の 12 か月時死亡の発生リスクのハザード比は 0.56 (95%信頼区間 0.38-0.82) であり、本品群は内科的治療群より死亡の発生リスクのハザード比が有意に低く、本品群の方が死亡率は低くなることが示唆された。適切な内科的治療を含めた原疾患に対する治療を十分に行っているにも関わらず症状がある機能性 MR 患者の予後は不良であり、外科手術困難な患者に対しては他に有効な治療方法もないことから、本品を用いた治療のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

一方、本品は低侵襲に MR の改善が可能となるものの、本品の特徴から手技不成功とそれに伴う合併症の一定の発生リスクは避け難いことから、対象患者における本品のリスクベネフィットバランスを最大とするためには、本品を用いた治療の特徴を十分に理解し、既存療法である内科的治療及び外科手術も含め、本品の適切な適応を判断することが最も重要と考える。加えて、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品を用いた治療は、高度 MR を有する重症心不全患者に対する内科的及び外科的治療の十分な経験と対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要と判断した。

また、AVJ-514 治験においても海外臨床試験と同様な試験成績が示されたが、少数例での試験成績であり、経カテーテル的に MR を治療する医療機器は本品が本邦で初めての導入となることから、使用成績調査により、国内導入後の手技成功率と有害事象発生状況等について情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した。さらに、本品の長期成績は海外も含め知見が少ないことから、提出された臨床試験の経年報告を求め、その長期成績を確認していくことが必要であると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

左室駆出率 30%以上で症候性の高度僧帽弁閉鎖不全（クラス 3+又は 4+）を有する患者のうち、外科的開心術が困難な患者の僧帽弁逆流の治療。ただし、以下の場合を除く。

- ・ 本邦のガイドラインに準じた至適薬物療法が十分に行われていない機能性僧帽弁閉鎖不全患者
- ・ 急性増悪
- ・ 強心薬（カテコラミン）依存患者
- ・ 補助循環を使用している患者

承認条件

1. 外科手術が困難な症候性の高度僧帽弁閉鎖不全治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、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。
3. 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験の対象患者についての長期予後について、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。

審査報告

平成 29 年 9 月 12 日

審議品目

- [類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 経皮的僧帽弁接合不全修復システム (新設予定)
[販売名] MitraClip NT システム
[申請者] アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 28 日
[申請時の使用目的] 左室駆出率 30%以上で症候性の高度僧帽弁閉鎖不全 (クラス 3+又は 4+) を有する患者のうち、外科的開心術が困難な患者の僧帽弁逆流の治療。
[特記事項] 優先審査

[目次]

1. 審議品目の概要.....	7
2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要	8
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	8
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	11
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	17
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	17
ホ. 製造方法に関する資料.....	18
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	18
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	72
チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料.....	73
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	74
4. 総合評価.....	74

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ASTM	American Society for Testing and Materials	米国試験材料協会
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting	冠動脈バイパス移植術
CAD	Coronary Artery Disease	冠動脈疾患
CDS	Clip Delivery System	クリップデリバリーシステム
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy	心臓再同期療法デバイス
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator	除細動機能付き心臓再同期療法デバイス
ECL	Echocardiography Core Laboratory	心エコーコアラボ
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
IABP	Intra-Aortic Balloon Pumping	大動脈内バルーンポンピング
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
ITT	Intent to Treat	治療意図基準
LVEDD	Left Ventricular End Diastolic Dimension	左室拡張末期径
LVEDV	Left Ventricular End Diastolic Volume	左室拡張末期容積
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
LVESD	Left Ventricular End Systolic Dimension	左室収縮末期径
LVESV	Left Ventricular End Systolic Volume	左室収縮末期容積
LVIDd	Left Ventricular Internal Diameter - diastolic	左室拡張期内径
LVIDs	Left Ventricular Internal Diameter - systolic	左室収縮期内径
MCS	Mental Component Score	精神的側面サマリースコア (SF-36)
MI	Myocardial Infarction	心筋梗塞
MR	Mitral regurgitation	僧帽弁閉鎖不全症
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈血管形成術
PCS	Physical Component Score	身体的側面サマリースコア (SF-36)
PP	Per Protocol	プロトコール準拠
QOL	Quality of Life	生活の質
RCT	Randomized Controlled Trial	無作為化対照試験
RNT	Randomized Not Treated	割り付けられた治療を受けなかった
SEM	Scanning Electron Microscope	走査型電子顕微鏡
SGC	Steerable Guide Catheter	ステューラブルガイドカテーテル
STS	Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
TEE	Transesophageal Echocardiogram	経食道心エコー
TTE	Transthoracic Echocardiogram	経胸壁心エコー

1. 審議品目の概要

MitraClip NT システム（以下「本品」という。）は、クリップ（図1）を搭載したクリップデリバリーシステム（Clip Delivery System：以下「CDS」という。）（図2）、CDSを左心房内へ送達するためのステイラブルガイドカテーテル（Steerable Guide Catheter：以下「SGC」という。）（図3）、ダイレーター及びこれらを設置する際の補助をするアクセサリー（スラビライザー、リフト、サポートプレート）から構成される。経皮的に挿入したクリップで僧帽弁の前尖及び後尖を接合することで、僧帽弁からの逆流を低減する（図4）。



図1 クリップ部の外観

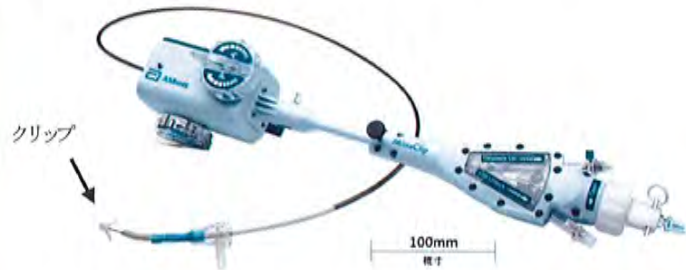


図2 CDSの外観

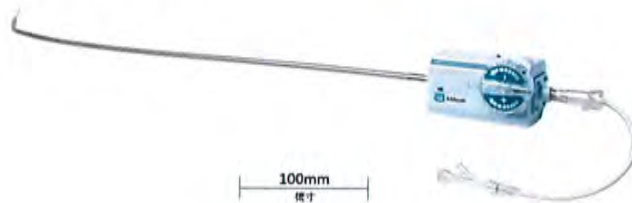


図3 SGCの外観

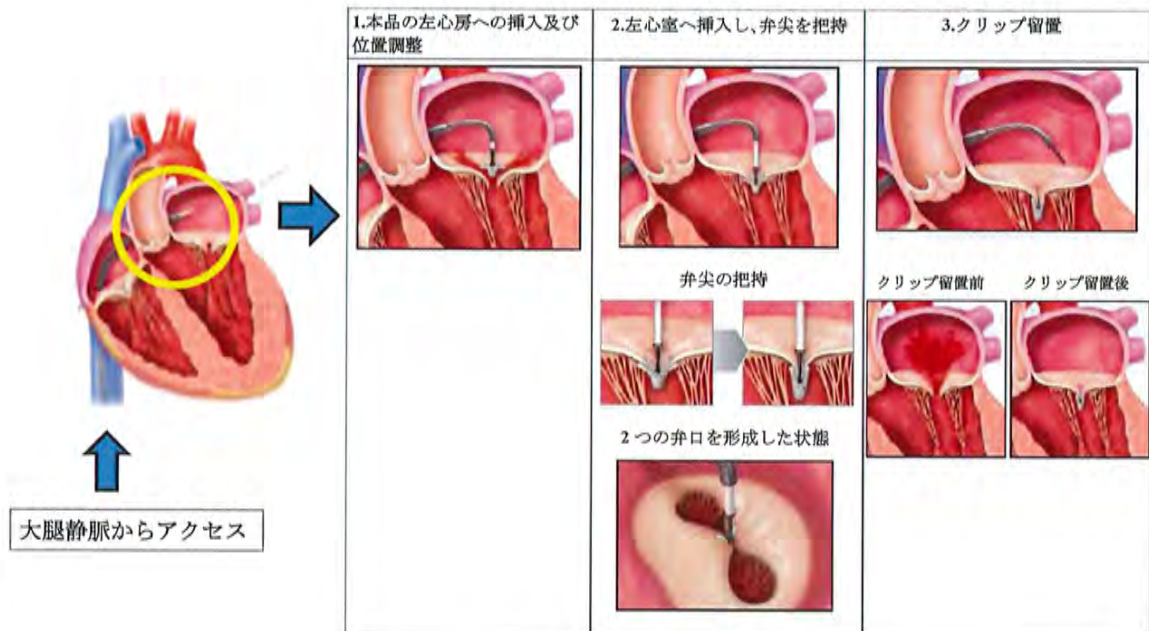


図4 治療の手順

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料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。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

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。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

僧帽弁閉鎖不全症（Mitral Regurgitation：以下「MR」という。）は、米国において年間25万人が新たに診断されており、その頻度は、大動脈弁、肺動脈弁、三尖弁疾患と比較して高く、弁疾患全体の約70%を占めるとされている。

MRは、病態生理により原発性（1次性）と続発性（2次性）に分類される。原発性MRは、粘液腫性変性や弾性線維機能不全などが原因で弁組織の器質的異常により弁尖接合不良となるもので、器質性MRと呼ばれる。一方、続発性MRは、僧帽弁の構造は正常であるが、虚血性心筋症（冠動脈疾患など）や非虚血性心筋症（拡張型心筋症など）に伴う左室拡大などの左室機能不全が原因で弁尖が心室側に引っ張られ、弁尖接合不良となるもので、機能性MRと呼ばれる。どちらのMRも僧帽弁尖の接合不良により逆流が発生し、これによる容量負荷が生じる。MR進行の初期では心臓に備わる代償機能によって心拍出量は維持されるが、長期に及ぶ代償は左室拡大（左室リモデリング）の要因となり、結果として進行性左室機能不全に陥り心不全症状が発生する。

MRが軽度～中等度で無症状であれば特に治療は行わず経過観察となるが、左室機能不全に陥り、症状が出現してきた場合には、心不全に対する内科的投薬治療を行うか、外科的手術（弁形成術や弁置換術）が行われる。外科手術は根治療法になり得るが、人工心肺を使用して心停止下で実施されるなど侵襲性が高く、手術合併症による死亡や高度障害のリスクがあるため、高齢や胸部開胸手術の治療歴があるなど、患者の外科手術リスクが高いと判断された場合には、内科的治療が継続されることもある。

米国 Evalve 社（現 米国 Abbott Vascular 社）は、開胸を伴う心臓外科手術や内科的治療継続の代替治療として、心臓を停止させず拍動下で、経皮的にMRの治療が可能となる本品を開発した。本品は、外科的僧帽弁形成術の手技の一つとして確立されたダブルオリフィス形成法（edge-to-edge repair）を応用し、経皮的に挿入したクリップで僧帽弁弁尖の前尖及び後尖を接合することでMRを軽減する医療機器である。

本品は、本邦において2011年に開催された第17回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会において、「MRに対して、前尖と後尖の中央部をクリップにて接合することにより、2つの弁口を作成する僧帽弁形成術を目的として使用する」クリップとして、早期導入すべき医療機器に指定された。

CEマーク取得後、本品の開発過程において、CDSについて生産性の向上、機器性能の向上を目的として種々の変更が行われている。本品の変更の経緯は表1のとおりである。

表1 本品に至るまでの変更の経緯

モデル	前世代品からの変更点 (概要)
CDS01	—
CDS02	
CDS05 (本品)	

注) CDS01 は海外臨床試験で使用されたモデル、CDS02 は海外臨床試験と国内臨床試験で使用されたモデル。

(2) 外国における使用状況

本品の主要な諸外国における許認可情報及び販売状況は表2のとおりである。なお、CDSについては、前世代品 (CDS02) と本品 (CDS05) の実績を分けて記載した。

表2 主要な諸外国における使用状況 調査年月：2017年3月

	認可/承認年月日 販売実績			
	欧州	米国	その他	計
CDS01	2008年3月4日 —	— —	—	—
CDS02	2009年11月12日 ■	2013年10月24日 ■	■	■
CDS05 (本品)	2015年12月19日 ■	2016年5月10日 ■	■	■
SGC	2008年3月4日 ■	2009年4月27日 ■	■	■

注) 調査対象期間:2015年7月~2017年2月

本品の主要な諸外国における使用目的は表3のとおりである。

表3 主要な諸外国における使用目的

欧州	米国
組織の接合による機能不全の僧帽弁の再建を行うこと。	経皮的にMRを軽減することを目的とし、僧帽弁外科手術に精通した心臓外科医及び僧帽弁疾患に精通した循環器内科医を含むハートチームにより、極めてリスクが高く僧帽弁外科手術が困難と判断された器質的異常を伴う症候性の重症MR (器質性MR、MR重症度3+以上) を有し、かつ、併存疾患によりMRの軽減によって期待されるベネフィットが妨げられないと判断された患者に適用される。

(3) 外国における不具合の発生状況

本品の外国における主な不具合及び有害事象の発生状況（0.1%以上を記載）は表4～7のとおりである。

表4 外国における不具合発生状況（CDS05（本品）） 調査年月：2017年3月

不具合の種類	件数（件）	発生率（%）
不完全な接合（留置したが、片弁尖把持となったもの）		0.7901
弁尖把持、デバイス同士の接合困難（機器の部品、他の機器、患者の生体内への付着・接合困難があったもの）		0.3523
デバイス誤使用		0.3096
クリップ開閉困難		0.2990
抜去困難（術者が抜去時に抵抗や障害を感じたもの）		0.2669
留置困難（困難であったが留置は成功したもの）		0.2135
デバイスの動作不良（意図していないデバイスの動作）		0.2029
位置決め困難		0.1922
構成部品の分離（意図せず離断したもの）		0.1922
デバイスの動作制限（クリップ、ロックライン又はグリッパーラインの動きに制限や妨害があったもの）		0.1708
デバイスの破損		0.1602
物理的な抵抗（デバイスの回転や移動に支障があったもの）		0.1281
デバイス同士の接触による損傷		0.1281

表5 外国における不具合発生状況（SGC） 調査年月：2017年3月

不具合の種類	件数（件）	発生率（%）
リーク、空気混入		0.3738
材質の裂け		0.1095
他のデバイスとの接続不良		0.1095

表6 外国における有害事象発生状況（CDS05（本品）） 調査年月：2017年3月

有害事象の種類	件数（件）	発生率（%）
追加処置（非外科的）（損傷の修復又は予防のため、追加で非外科的治療があったもの）		0.9609
僧帽弁逆流		0.5872
組織の損傷（手技中に弁尖の裂傷や穿孔、腱索の断裂があったもの）		0.4378
入院、入院期間の延長		0.3950
外科処置		0.1495
体内遺残、病変外留置		0.1388

表7 外国における有害事象発生状況（SGC） 調査年月：2017年3月

有害事象の種類	件数（件）	発生率（%）
追加処置（非外科的）		0.2794
心房穿孔		0.1246

<総合機構における審査の概略>

本品の不具合情報に関するリスク低減化措置を申請者に確認したところ、設計上の問題ではなく、主に使用方法に起因するものであるため、術者トレーニングや添付文書による注意喚起により対応を実施し、現状において残存リスクは許容可能と説明された。

総合機構は、海外で報告された不具合事象において、片弁尖把持、弁尖把持の困難、デバイス同士の接合困難、デバイス誤使用、クリップ開閉困難等、本品の植込み手技に関連した事象が確認されていることから、有害事象も含め、後述する「へ項 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の結果も踏まえ評価することとした。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1)性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、CDS について、クリップ性能、デリバリーシステム性能、ステイラブルスリーブ性能、クリップイントロデューサー、引張強度、トルク強度、圧縮強度、親水性コーティング、止血弁、視認性、MRI 適合性、腐食耐性、疲労耐性が設定された。SGC については、SGC 性能、引張強度、トルク強度、親水性コーティング、止血弁、視認性が設定された。システム共通の規格として、生物学的安全性、無菌性の保証、エチレンオキサイドガス滅菌残留物、エンドトキシンが設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の有効性と安全性を担保するためには、クリップの弁尖をとらえ把持する性能及びアームを完全閉鎖した状態で把持を維持する性能が重要と考えられることから、これらに係る規格を設定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

クリップの弁尖把持の際の力に関しては、弁尖の大きさや状態などさまざまな解剖学的条件のため、性能として規格値を設定することができない。しかしながらクリップの機能として、弁尖を把持するためのクリップの開閉動作と、把持した角度を維持するロック機能を有することが必要であり、これらに関する規格をクリップ機能及び疲労耐性として設定している。なお、弁尖把持の状態については、クリップを CDS から離脱する前に確認する手技手順となっており、また疲労試験において 15 年相当の拍動負荷をかけてもクリップのロック状態が維持できることを確認している。疲労試験機でクリップに荷重をかける際、試験検体に [REDACTED] lbf ([REDACTED] N) がかかる条件で評価した。これは、以下の [REDACTED] を元に算出した値である。

[REDACTED]

なお急性期ではあるが、[REDACTED] lbf ([REDACTED] N) という荷重を [REDACTED] として用い、クリップを閉じた状態のロック機能を確認している。これらによって、クリップ把持性能を担保できると考える。

総合機構は、申請者の見解は妥当と考え、その他、性能及び安全性に関する規格に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 機器の安全性を裏付けるための試験

1) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

物理的・化学的特性に関する資料として、長期植込み機器であるクリップについて、本品を用いてニッケルイオン溶出 (ISO 10993-15)、動電位分極試験 (ASTM F2129)、ガルバニック腐食 (ASTM F3044) 及び MRI 適合性試験 (ASTM F2052、F2182 及び F2119) が実施された。

本品の MRI 適合性については、旧タイプ (CDS01) を用いた試験結果から評価が行われた。本品との差分は [REDACTED] %、[REDACTED] % の差でしかない。また [REDACTED] [REDACTED] についても、その [REDACTED] を鑑みると、かかる磁力やアーチファクトは本品の方が小さく、温度上昇にもほとんど差がないと評価・考察された。MRI 適合性試験の結果、クリップ 2 個までを留置した場合、静磁場強度 3 テスラ以下、傾斜磁場強度 2500 ガウス/cm (25 T/m) 以下、SAR3.0W/kg で 15 分間以下の MRI 条件において、患者に危険を及ぼす移動や脱落、生理学的に重大な発熱は生じないことが確認された。ただし、アーチファクトによる MRI 画像の乱れが観察された。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、MRI 適合性試験においてアーチファクトが観察されたことから、添付文書等にて使用者に情報提供することを求め、申請者は了承した。その他、物理的・化学的特性の資料に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日付薬食機発 0301 第 20 号) 及び ISO 10993 等に準拠した生物学的安全性試験成績が提出された。

クリップについては、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜慢性毒性/埋植試験、遺伝毒性試験 (復帰突然変異、染色体異常、小核)、発熱性試験、血液適合性試験 (溶血、凝固、補体活性) が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。なお、亜慢性毒性/埋植試験、遺伝毒性試験については、旧タイプ (CDS01) の製品を試験検体として使用した試験成績であるが、旧タイプと本品との原材料の差分は [REDACTED] [REDACTED] 変更であり、[REDACTED] [REDACTED] は、旧タイプにおいても

の原材料として使用されていることから、旧タイプを用いた試験成績により本品の評価が行われた。

CDS については、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験、血液適合性試験（溶血、凝固）が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。また、SGC 及びダイレーターについて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験、血液適合性試験（溶血、凝固）が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

3) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

CDS、SGC の安定性に関しては、本品に使用されている原材料はすべて医療機器において一般的な原材料であることから、平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知に基づく、自己宣言書が提出された。

本品のクリップに関して、本品又は旧タイプ（CDS01、CDS02）を用いて疲労耐久性を評価するために実施された有限要素解析及び疲労試験の成績が提出された。有限要素解析では、クリップが生体内で受ける負荷に対する疲労安全性を解析し、安全率が 1.0 を上回った。疲労試験では、生理食塩水中でクリップに計 6 億サイクルの拍動負荷（15 年相当）を与え、試験検体のロック状態及びクリップ部品の破損が評価された。その結果、少なくとも 15 年の心周期（6 億サイクル）の拍動負荷に耐え、ロック状態を保ち、クリップが外れ塞栓を生じるようなクリップ破損はないことが確認された。

以上の評価結果から、本品のクリップが 15 年以上の臨床使用において耐え得る疲労耐久性を有すると申請者は説明した。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、提出された安定性及び耐久性に関する資料について確認した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 機器の性能を裏付けるための試験

本品の性能を裏付ける資料として、設計検証試験、動物試験及び性能試験に関する資料が提出された。

1) 設計検証試験

<提出された資料の概略>

設計検証試験として、CDS（本品又は旧タイプ：CDS01、CDS02）、SGC 及びダイレーターに対して、以下の試験が実施され、設定された規格又は基準にすべて適合する試験成績が提出された。

CDS の旧タイプの製品を試験検体として使用した試験においては、試験検体の部品が本品と同一の部品又は同一の原材料であるため、旧タイプで評価することは妥当であると説明がされた。

① CDS

クリップ性能、デリバリー性能、スティーラブルスリーブ性能、クリップイントロデューサー、引張強度、トルク強度、圧縮強度、親水性コーティング、止血弁、視認性、エンドトキシン

② SGC 及びダイレーター

SGC 性能、引張強度、トルク強度、親水性コーティング、止血弁、視認性、エンドトキシン

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、設計検証試験に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 動物試験、性能試験

<提出された資料の概略>

① 動物試験

本品の性能、急性期及び長期安全性を確認するために、動物（ブタ）を用いて以下の3種類の試験が実施された（表8）。

表8 動物試験一覧

	項目	試験目的、試験検体数
i	急性期・長期安全性及び性能	<ul style="list-style-type: none"> ・生理的条件下でのクリップ機能及び弁尖接合の評価 ・僧帽弁尖の長期的治癒反応の確認 <観察期間と試験検体数> <ul style="list-style-type: none"> ・4週（3匹）、12週（9匹）、17週（1匹）、24週（6匹）、29週（1匹）、52週（1匹） ・各動物に1個留置
ii	急性期デリバリー性能及び安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・プッシュビリティ、トラッカビリティ、反応性、抜去の評価（SGC視認性についても本評価におけるX線透視下及びエコー下での操作過程で確認） ・急性心臓外傷及び大血管外傷の評価 <試験検体数> <ul style="list-style-type: none"> ・ブタ4匹
iii	反復把持の安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・クリップによる弁尖把持の繰り返しによる僧帽弁及び腱索を損傷しないことの確認 <試験検体数> <ul style="list-style-type: none"> ・ブタ3匹

i 本品の急性期及び長期安全性、性能の評価

本試験では、本品の急性期及び長期安全性及び性能を評価することを目的として、ブタ21匹に最長52週間、動物1匹につきクリップ1個を留置した。なお、試験検体は開発段階の [] の変更前後の試験検体（ [] の変更）を用いており、その差分は [] であり、変更後の試験検体は [] と [] である。本品では、さらに [] や [] を更に変更しているが、後述の「②性能試験」にて、その把持性能は同等以上であることが確認されている。

クリップの植込みは、開胸下で実施された。ブタの左心房に挿入した SGC を介して CDS を挿入し、X 線透視下及び心エコー下にて、クリップ 1 個を僧帽弁に留置した。クリップ留置手技の実施中は、操作性（向き調整の容易さ、弁尖の把持、クリップのアーム及びグリッパーの作動、クリップのアーム反転、留置（離脱）、ロックライン及びグリッパーラインの除去）、並びに X 線透視下及びエコー下での視認性の評価が実施された。また、クリップ留置後 4、12、17、24、29、52 週の各時点において、クリップ全体の動き及び僧帽弁の機能の評価、心房圧及び心室圧の測定、並びに剖検が実施された。摘出したクリップについては、組織病理学的評価及び走査型電子顕微鏡（Scanning Electron Microscope：以下「SEM」という。）分析が実施された。操作性については 21 匹中 1 匹が、弁尖の把持が「機能したが軽度から中等度の困難を伴った」と分類されたが、本来の挿入方法ではない開胸術で本品を左心房に挿入した後、刺入部位を縫合したためであった。その他はすべて「意図されたとおり機能した」と評価された。本品の視認性については、すべての手技中に、視認性に問題ないとする評価が得られた。

本品を植込んだ動物において死亡は認められず、いずれの評価時点においても、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳等の各臓器に、特筆すべき血栓、血栓塞栓症又は梗塞は認められなかった。うち 1 匹については、臓器摘出後、当該動物の臓器検体の特定ができなかったため評価されなかった。

組織病理学的評価において、時間経過とともにクリップ表面及びグリッパー・アーム間を組織が覆い、成熟過程の強固な組織ブリッジが僧帽弁前尖及び後尖の端で認められた。SEM 分析により、12 週間までにクリップが内皮細胞に覆われ、24 週間以降は成熟した内皮細胞にしっかり覆われていることが明らかになった。

一方で、2 匹が臨床的に活動性感染性心内膜炎であると診断され、僧帽弁の検体より細菌の存在が確認された。また、無症候性の 4 匹も、僧帽弁の検体の組織病理学的検査により細菌の存在による感染性心内膜炎が疑われた。その他、無症候性の 3 匹の僧帽弁の検体には、多形核白血球浸潤を伴う限局性炎症反応が認められた。これらの要因として、以下の 3 点の理由が考えられた。

要因 1：本品をブタに使用するにあたり、ヒトに使用する手順と同一では困難であり、ヒトでは不要な開胸術を伴った。無菌環境を維持し、可能な限り短時間で手技を完了するよう努めたが、ヒトの手術室環境を達成することは不可能であり、手技は完了までに平均 2～4 時間かかった。術後感染率は手術時間に比例することは周知のことである。さらに、クリップを挿入するまでの間、臨床現場ではなされない、クリップを保護カバーなしで直接操作するということがあった。

要因 2：本品を製造した時点では管理された無菌環境はなく、当時の最低限の清潔環境下で製造され、滅菌パラメータは明確に定義されていなかった。

要因 3：術後の血液を介した感染症リスクは、術後及び動物の飼育条件によって増大するが、これを単純にヒトに適用することは不可能であり、比較はできない。

これらの結果はヒト実臨床環境下の結果とは異なるものの、潜在的リスクと捉えて低減のための対策が講じられた。本品のヒトへの実臨床までに製造上の無菌環境条件や手順、滅菌条件が確立され、クリップの使用直前までクリップ保護カバーを取り外さないこととし、添付文書に反映された。なお、本品の臨床使用における感染症発生は認められていない。

ii 本品の急性期デリバリー性能及び安全性の評価

本試験は、本品の急性期デリバリー性能及び安全性を評価することを目的として実施された。ブタ4匹の大腿静脈から左心房に挿入したSGCを介して開発段階の[]変更後のクリップであるCDS（[]が同等）を挿入し、X線透視下及び心エコー下にてクリップ1個を僧帽弁に留置した。この際、準備中及び手技中の本品の性能（プッシュビリティ、トラッカビリティ、反応性、抜去）を評価し、その後、剖検及び組織病理学的検査が実施された。なお、1匹については、準備中の経中隔穿刺及びガイドワイヤー挿入後に心室細動により死亡したため、評価対象から外された。もう1匹については、プロトコルからの逸脱により評価対象から外された。試験の結果、準備中及び手技中の本品の性能（プッシュビリティ、トラッカビリティ、反応性、抜去）は表9のとおりであり、X線透視下及び心エコー下で本品は容易に視認可能であった。また、摘出した心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳等の各臓器及び大血管、及び組織病理学的評価においても特筆すべき重大な異常は認められなかった。

表9 本品の性能評価

個体番号	評価結果
1	適切な位置での弁尖把持能力及びグripperラインの抜去について「機能したが、許容可能な軽度から中等度の困難を伴った」であり、その他はすべて「意図されたとおりに機能した」であった。
2	ステイラブルガイドカテーテル及び交換前後のクリップデリバリーシステムのステイラブルスリーブともに「機能したが、許容可能な軽度から中等度の困難を伴った」であり、また交換前のデリバリーカテーテルについて「機能したが、許容できない困難を伴った」、その他は「意図されたとおりに機能した」であった。
3	すべて「意図されたとおりに機能した」と評価された。
4	クリップの離脱において、「機能したが、許容可能な軽度から中等度の困難を伴った」であり、グripperラインの抜去は「機能したが、許容できない困難を伴った」、その他は「意図されたとおりに機能した」であった。

困難が伴った原因として、被験動物がブタであり、左心房が小さく操作が制限されたためであり、ヒトで生じる可能性は極めて低いと考察されたが、得られた結果を踏まえて、[]改良が施され、[]に変更した。また、術者トレーニング及び添付文書による注意確認等の手順の修正を行い、リスク低減を図った。

iii 反復把持の安全性

本試験は、ブタ3匹を用いて開発段階の[]変更後のクリップ（[]が同等）による弁尖把持を[]回繰り返した際、僧帽弁及び腱索に損傷を与えないことを評価することを目的として実施された。開胸術により、SGCを介してCDSを用いたクリップの僧帽弁への送達とクリップにより弁尖を把持し、僧帽弁の機能を[]以上評価した後、僧帽弁からクリップを取り外し、左心房にCDSを引き戻して、クリップを外した僧帽弁の機能を評価した。この操作を[]回繰り返した後、各臓器（心臓、肝臓、脾臓、腎臓、脳等）の剖検が実施された。また、僧帽弁については、病理組織学的評価が実施された。

その結果、本品の性能評価を行ったが、クリップをブタの左心房に容易に挿入でき、弁尖把持のための操作中、1) 向き調整の容易さ、2) 弁尖の把持、3) クリップのアーム及びグリップアーの作動、4) クリップのアーム反転、5) 離脱の5項目の本品の性能は、「意図されたとおり機能した」であり、項目6) X線透視下及び心エコー環境下での視認性は「明確に視認可能」であった。

摘出した各臓器に特筆すべき重大な異常は認められなかった。

組織病理学的評価においては、3匹中1匹の僧帽弁では赤血球の血管外露出及びクリップを把持した箇所ではない箇所に弁尖組織内部の急性断裂が確認されたが、すべての動物で重大な僧帽弁損傷は認められなかった。また、赤血球の血管外露出は、クリップデバイスのグリップアーの接触部分と弁尖の接触によるものと考察された。その他の臓器では、1匹の肝臓に単核細胞の軽度の限局性浸潤が認められ、1匹の腎臓に単核細胞の軽度の限局性浸潤及び中等度の気管支肺炎が認められた。これらの所見は、偶発的で手技とは無関係であると判断された。

② 性能試験

本試験は、ブタ心臓を用いた模擬拍動モデルを用いて、XXXXXXXXXX変更前後のクリップ把持性能を比較することを目的に実施された。試験検体には本品、対照検体にはXXXXXXXXXXのクリップ（CDS02）が用いられた。臨床使用を模した操作を行い、弁尖把持（クリップアーム 120°の状態グリップアーを降ろす）をXXXX回試み、確実に把持できるまでの回数を評価した。その結果、変更後のクリップは全試験検体が1回の試行で確実に弁尖を把持することができ、変更前と比較して把持性能が向上したことが示された。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、設計検証試験、動物試験及び性能試験に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成17年厚生労働省告示第122号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

ISO 14971「医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料及び本品の滅菌方法に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された試験の概略>

本品の有効性及び安全性を評価する臨床試験成績として、海外臨床試験である EVEREST II 臨床試験（以下「E II 試験」という。）と国内臨床試験「AVJ-514 治験」の試験結果が別添資料として提出された。E II 試験は複数の臨床試験から成り、その中で、外科手術適応患者に対して本品と外科手術との無作為化比較（Randomized Controlled Trial：以下「RCT」という。）を行った海外臨床試験「EVEREST II RCT 試験」（以下「E II RCT 試験」という。）の12か月経過観察結果、外科手術困難な高度 MR を有する患者を対象とした単群の海外臨床試験「EVEREST II High Risk Registry」（以下「E II HRR 試験」という。）の12か月経過観察結果、単群で継続評価を行った「EVEREST II REALISM Continued Access Study Risk Cohort」（以下「Realism HR 試験」という。）の初期登録273例の24か月経過観察結果、及びE II HRR 試験78例とRealism HR 試験の初期登録273例の成績の統合データ解析結果「Integrated High Risk Cohort」が別添資料として提出された（表10）。

表10 別添資料として提出された臨床データの概要

別添資料					
試験名	試験デザイン	対象	被験機器群	対象群	実施国
E II RCT 試験	前向き、多施設、無作為化比較対照試験	MR 重症度 3+/4+ 外科手術適応患者	184 例	外科手術 95 例	米国・カナダ
E II HRR 試験	前向き、多施設、単群試験	MR 重症度 3+/4+ 外科手術困難患者	78 例	—	米国・カナダ
Realism HR 試験	前向き、多施設、単群試験 初期登録 273 例	MR 重症度 3+/4+ 外科手術困難患者	273 例	—	米国
Integrated High Risk Cohort	E II HRR 試験 78 例と Realism HR 試験の初期登録 273 例を統合したデータセット解析	MR 重症度 3+/4+ 外科手術困難患者	351 例	—	米国・カナダ
AVJ-514 治験	前向き、多施設、単群試験	MR 重症度 3+/4+ 外科手術困難患者	30 例		日本

注) 各臨床試験に用いられた CDS は、前世代品（Realism HR 試験は CDS01 と CDS02、AVJ-514 治験は CDS02、それ以外の試験は CDS01）であった。

また、参考資料として「E II RCT 試験」の5年経過観察結果、「E II HRR 試験」の5年経過観察結果、「Realism HR 試験経年報告」(年 月 日でデータを固定した試験成績¹⁾、「EVEREST II Roll-In 試験」の12か月経過観察結果、外科手術適応患者を対象とした「Realism Non-HR 試験」の24か月経過観察結果、「Realism Non-HR 試験経年報告」(年 月 日でデータを固定した試験成績)、「AVJ-514 治験の中間成績報告書」及び「Integrated High Risk Cohort 経年報告」(年 月 日でデータを固定した試験成績)が提出された。

<各臨床試験の位置づけ>

E II RCT試験及びE II HRR試験の被験者登録がいずれも完了した後、本品の継続試験 (Realism試験) が行われた。Realism試験は、外科手術適応の被験者群 (Realism Non-HR試験) と手術困難な被験者群 (Realism HR試験) の2群で構成された。Realism HR試験は、「1年以内に死亡する可能性の高い患者」が除外基準に設定されていることを除き、E II HRR試験と選択・除外基準は同等であり、主要な評価項目、経過観察時期などの試験プロトコルに大きな違いはない。Realism試験の目的の一つは、米国における製造販売承認申請をサポートするための有効性及び安全性データの追収集であったため、Realism試験のプロトコルにIntegrated High Risk Cohortでの評価が定義され、E II HRR試験の78例とRealism HR試験の 年 月 日時点で12か月の経過観察が終了している273例 (2013年3月20日のFDAのAdvisory Committee Meeting²のために利用可能な最大症例数) を統合した計351例のデータセット (Integrated High Risk Cohort) を用いて、本品の有効性及び安全性について評価が行われ、本データをもとに米国での承認を取得している (図5)。

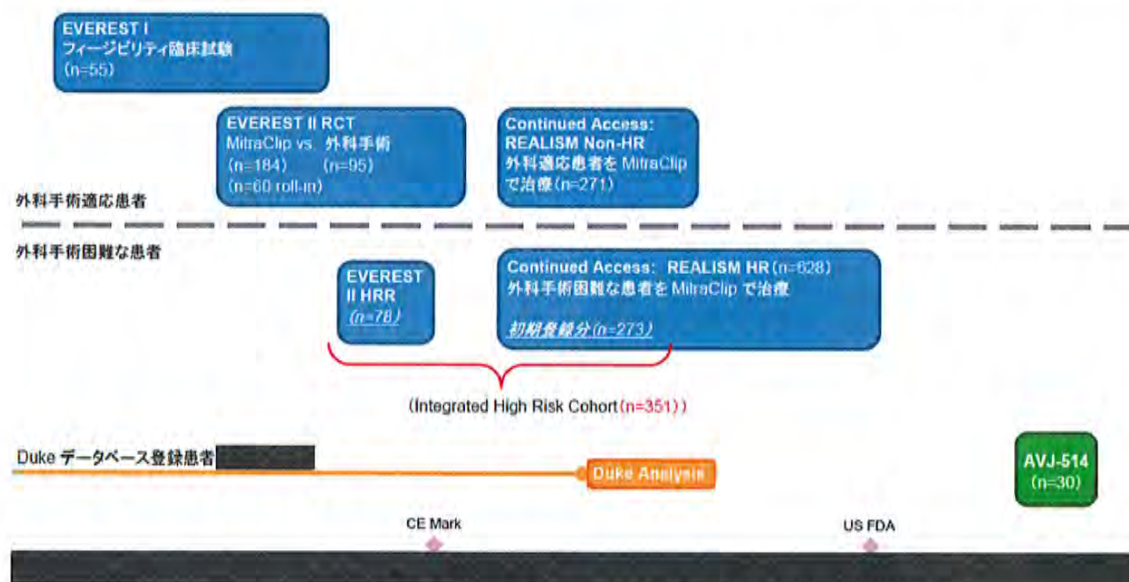


図5 MitraClip を用いた臨床試験

¹ 初期登録の273例以降も登録は継続され、米国で承認がされるまでに登録された合計628例の試験成績

² <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/>

(1) E II RCT 試験（実施期間：■■■■年■■月～■■■■年■■月）

E II RCT 試験は、外科手術適応である高度³MR 患者を対象として、本品の外科手術に対する有効性及び安全性を検証するために行われた前向き多施設共同無作為化比較対照試験である（表 11）。

表 11 E II RCT 試験の試験デザイン

<p>主な選択基準</p>	<p>以下の条件を満たす 18 歳以上の患者とされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中等度～高度（3+）又は高度（4+）の症候性慢性 MR があり、 且つ： 症候性患者で LVEF > 25% 及び LVIDs ≤ 55 mm、又は無症候性で下記のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> －LVEF 25%以上 60%以下 －LVIDs ≥ 40 mm －心房細動の新規発症 －肺動脈収縮期圧：安静時 > 50 mmHg 又は運動時 > 60 mmHg ・ 人工心肺による僧帽弁形成術又は僧帽弁置換術が適応となる被験者 ・ 主たる逆流ジェットが A2 及び P2 領域のもの。二次性ジェットが存在する場合、臨床上重要ではないとみなされること
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の左室機能不全（LVEF ≤ 25%及び/又は LVIDs > 55 mm）が認められる被験者 ・ 僧帽弁位の弁口面積が 4.0 cm² 未満を有する被験者 ・ 弁尖の Flail が存在する場合 <ul style="list-style-type: none"> －Flail 幅：Flail 幅が 15 mm 以上 －Flail ギャップ：Flail ギャップが 10 mm 以上 ・ 弁尖の tethering が存在する場合 <ul style="list-style-type: none"> －接合深度：僧帽弁接合深度が 11 mm より大きい －弁尖接合面の長さ：2 mm 未満 ・ 僧帽弁弁輪の高度石灰化を認める被験者 ・ 弁尖の解剖学的所見により、本品の留置、又は弁尖の適切な位置へ本品の留置ができない、あるいは本品により MR の十分な軽減が得られないおそれがある被験者： <ul style="list-style-type: none"> －A2 及び/又は P2 の把持領域に石灰化が認められる －A2 又は P2 に重度のクレフトが認められる －除外基準の限界に近い解剖学的構造が 2 項目以上存在する －両弁尖の Flail 又は両弁尖の逸脱がある －一次腱索及び二次腱索のサポートが得られない ・ 以下を含む血行動態の不安定な被験者 後負荷軽減措置がない収縮期血圧 < 90 mmHg の被験者、心原性ショックの被験者、あるいは強心剤の投与、IABP の実施が必要な被験者
<p>主要評価項目</p>	<p>【主要有効性評価項目】</p> <p>PP 群による解析で、外科手術に対する本品群の非劣性（非劣性マージン 31%）を検証する目的で、「術後 12 か月時の死亡、僧帽弁外科手術（本品群）又は弁機能不全のための再手術（外科手術対照群）、及び MR>2+（中等度～高度（3+）又は高度（4+））の回避（以下「臨床的成功」という。）」と設定された。</p> <p>【主要安全性評価項目】</p> <p>PP 群による解析で、外科手術対照群に対する本品群の優越性（6%の差）を示す目的で、「術後 30 日以内に認められる主要有害事象*の発生率」が設定された。</p>

³ 2003 年に American Society of Echocardiography（米国心エコー図学会）が発表した Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography のガイドラインに従い、コアラボにて MR 重症度の判定を行う。軽度（1+）、中等度（2+）、中等度～高度（3+）、高度（4+）までである。

	<p>* 主要有害事象は、以下の複合臨床評価項目と定義する： 死亡、心筋梗塞、外科的形成術又は置換術失敗のため再手術、有害事象のため非待機的心臓血管手術、脳卒中、腎不全、深部創感染、48 時間を超える人工呼吸、手術を要する消化管合併症、永続性心房細動の新たな発症、敗血症、2 単位以上の輸血。</p>
--	---

注) LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) : 左室駆出率、LVIDs (Left Ventricular Internal Dimension) : 左室収縮末期径 (以降、別途注釈が無い場合は、同じ意味を示す。)

本臨床試験では計 279 例が登録され、無作為に割り付けられた本品群 184 例、外科手術対照群 95 例を Intent to Treat 群 (以下「ITT 群」という。) とした。このうち割り付けられた治療を受けなかった 21 例 (本品群 6 例、外科手術対照群 15 例) (RNT (Randomized Not Treated) 群) を除き、各治療を受けた被験者は本品群 178 例、外科手術対照群 80 例であった。さらに、本品留置手技を施行され、急性期手技成功⁴を達成した本品群 137 例、外科手術対照群 80 例を Per Protocol 群 (以下「PP 群」という。) とした (図 6)。

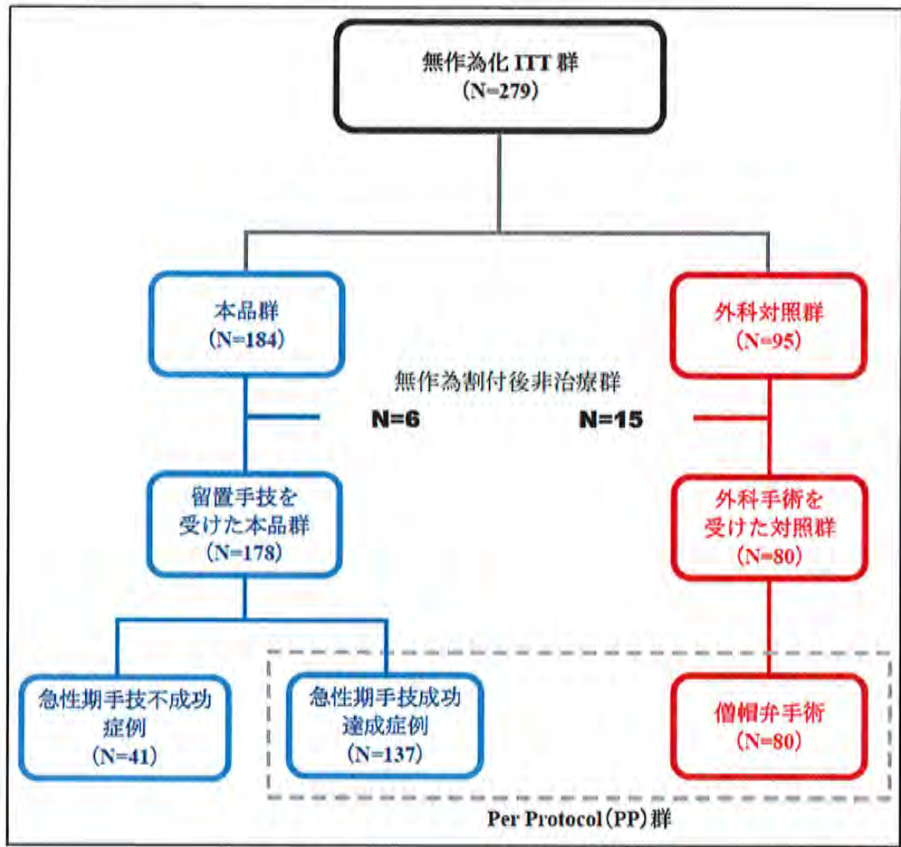


図 6 症例構成フローチャート

有効性及び安全性評価の主要解析集団である PP 群の本品群と外科手術対照群の患者背景の比較において、うっ血性心不全は有意な差が認められたが (本品群 : 92.0% (126/137 例)、対照群 : 80.0% (64/80 例))、その他の項目では有意な差が認められなかった。

⁴ 本品の留置に成功し、退院時の MR 重症度が 2+以下となること

本品の留置手技を受けた 178 例のうち、88.8% (158/178 例) に本品が留置され、77% (137/178 例) で急性期手技成功が達成された。なお、本品未留置例 11.2% (20/178 例) の内訳は表 12 のとおりであった。

表 12 本品未留置例の内訳

経中隔穿刺を施行できない／経中隔穿刺時合併症	5 例
弁尖の把持が困難	6 例
MR の軽減が不十分	8 例
本手技時にたこつぼ型心筋症及び 2 回目の留置手技時に除外基準に該当する二次性 MR ジェットを認めた	1 例

1) 主要評価項目の結果

主要安全性評価項目「PP 群における術後 30 日の主要有害事象の発生率」は本品群で 9.6% (13/136 例)、外科手術対照群で 57.0% (45/79 例) であり、本品群の優越性を示す仮説は達成された (表 13)。また、主要有害事象の個々の発生率は表 14 のとおりであった。

表 13 主要安全性評価項目の解析結果 (術後 30 日の主要有害事象発生率)

術後 30 日の 主要有害事象 発生率	本品群 (N = 137)	外科手術 対照群 (N = 80)	本品群－対照群の差 (%) (95%両側信頼区間) ^a	p 値 ^b	検定結果
Complete Case ^c % (n/N)	9.6% (13/136)	57.0% (45/79)	-47.4% (-60.4%, -34.4%)	< 0.0001	達成 ^d

^a 信頼区間は、連続補正を施した 2 つの独立した二項比率の差について漸近法により算出した。

^b 仮説検定の p 値: $H_0: \pi_{\text{本品}} + 0.06 \geq \pi_{\text{対照}}$ vs. $H_A: \pi_{\text{本品}} + 0.06 < \pi_{\text{対照}}$ 。p 値は Farrington-Manning の最尤法により計算している。エンドポイントが達成されたかどうかの結論は、p 値に基づいている。

^c 本品群の 1 例及び外科手術対照群の 1 例は手技後 25 日以降の経過観察を受けていなかったため、Complete Case 解析に含まれていない。

^d PP 群の p 値の有意性は、中間解析を実施したために有意水準 0.0246 に基づいている。

表 14 E II RCT 試験—術後 30 日の主要有害事象の一覧 (PP 群 : N=217) Complete Case^a

事象の内容	本品群 (N = 137)		外科手術対照群 (N = 80)		差 本品群—対照群 % (95%両側 CI) ^b
	被験者の割合 % (n/N)	事象 数	被験者の割合 % (n/N)	事象 数	
死亡	0.0% (0/136)	0	2.5% (2/79)	2	-2.5% (-7.0%, 1.9%)
心筋梗塞	0.0% (0/136)	0	0.0% (0/79)	0	0.0% NA
外科的形成術又は置換術失敗 のための再手術	0.0% (0/136)	0	1.3% (1/79)	1	-1.3% (-4.7%, 2.2%)
有害事象のため非待機的心臓 血管手術	0.0% (0/136)	0	5.1% (4/79)	5	-5.1% (-10.9%, 0.8%)
脳卒中	0.0% (0/136)	0	2.5% (2/79)	2	-2.5% (-7.0%, 1.9%)
腎不全	0.0% (0/136)	0	0.0% (0/79)	0	0.0% NA
深部創感染	0.0% (0/136)	0	0.0% (0/79)	0	0.0% NA
48 時間を超える人工呼吸	0.0% (0/136)	0	5.1% (4/79)	5	-5.1% (-10.9%, 0.8%)
手術を要する消化管合併症	0.7% (1/136)	1	0.0% (0/79)	0	0.7% (-1.7%, 3.2%)
永続性心房細動の新たな発症	0.0% (0/136)	0	0.0% (0/79)	0	0.0% NA
敗血症	0.0% (0/136)	0	0.0% (0/79)	0	0.0% NA
2 単位以上の輸血	8.8% (12/136)	13	53.2% (42/79)	49	-44.3% (-57.3%, -31.3%)
全体 ^c	9.6% (13/136)	14	57.0% (45/79)	64	-47.4% (-60.4%, -34.4%)
全体 (2 単位以上の輸血を除く)	0.7% (1/136)	-	11.4% (9/79)	-	-10.7% (-18.9%, -2.5%)

^a 本品群の 1 例及び外科手術対照群の 1 例は Complete Case 解析に含まれていない。

^b 信頼区間は、連続補正を施した 2 つの独立した二項比率の差について漸近法により算出した。

^c 症例総数は、1 名の被験者が複数の事象を経験することもあるため、各列の症例数の合計と等しくならない場合がある。

本臨床試験の主要有効性評価項目である「PP 群における術後 12 ヶ月の臨床的成功」は、表 15 のとおりであり、事前に設定された達成基準を達成した。また、臨床的成功を達成できなかった症例の理由は表 16 であった。

表 15 主要有効性評価項目 (術後 12 か月の臨床的成功率) の解析結果—
(N = 217)

術後 12 か月の 臨床的成功率	本品群 (N = 137)	外科手術 対照群 (N = 80)	本品群—対照群 (95%信頼限界 下限値) ^a	p 値 ^b	検定結果
Complete Case ^c % (n/N)	72.4% (97/134)	87.8% (65/74)	-15.4% (-25.4%)	0.0012	達成 ^d

^a 信頼区間は、連続補正を施した 2 つの独立した二項比率の差について漸近法により算出した。

^b 有効性仮説の検定の p 値 : $H_0 : p_{\text{本品}} \leq p_{\text{対照}} - 0.31$ vs. $H_A : p_{\text{本品}} > p_{\text{対照}} - 0.31$ 。エンドポイントが達成されたかどうかの結論は、p 値に基づいている。

^c 本品群の 3 例の内 1 例は脱落、2 例は手技後 12 か月時のデータ欠測のため Complete Case 解析に含まれていない。対照群の 6 例の内 4 例が同意撤回又は追跡不可能、2 例は手技後 12 か月時のデータ欠測のため Complete Case 解析に含まれていない

^d p 値の有意性は有意水準 0.05 に基づいている。

表 16 術後 12 か月時において臨床的成功を達成できなかった症例の理由：PP 群 (N = 217) ^a

理由	本品 % (n/N)	外科手術 対照群 % (n/N)	本品群と外科手術 対照群の差 (95%両側信頼区間 ^b)
死亡	4.5% (6/134)	6.8% (5/74)	-2.3% (-10.0%、5.5%)
僧帽弁外科手術 (本品群) 又は再手術 (外科手術対照群) 施行	6.7% (9/134)	2.7% (2/74)	4.0% (-2.7%、10.7%)
MR 重症度 > 2+	16.4% (22/134)	2.7% (2/74)	13.7% (5.4%、22.0%)
合計	27.6% (37/134)	12.2% (9/74)	15.4% (3.8%、27.1%)

^a 本品群の 3 例及び対照群の 6 例は Complete Case 解析には含まれていない。

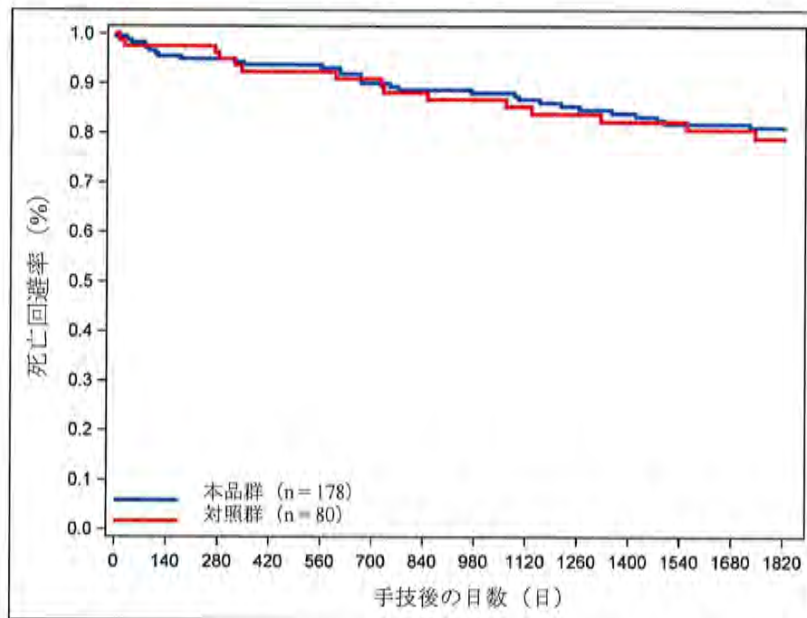
^b 信頼区間は、連続補正を施した 2 つの独立した二項比率の差について漸近法により算出した。

通常外科手術においては残存 MR が軽度 (1+) 以下となることが手術成功と判断されていることを踏まえ、本試験の臨床的成功の MR に関する要件を「MR 重症度 ≤ 1+」に置き換えた追加解析が行われた。その結果、PP 群において認められた差は -23.8% (95%LCB = -37.7%、p=0.1692) であり、臨床的成功を「MR 重症度 ≤ 1+」と定義した場合は、非劣性を示すことはできなかった。

2) 長期成績について

① 全死因死亡の回避率

5 年経過観察時の全死亡回避率は、本品群 81.2%、外科手術対照群 79.0%と同等であった (図 7)。



術後の月/年数	0日	12か月	24か月	3年	4年	5年
本品群						
リスク被験者数	178	158	143	133	119	58
打ち切り被験者数	0	9	18	24	32	90
事象数	0	11	17	21	27	30
事象の回避率	100%	93.7%	90.0%	87.5%	83.4%	81.2%
95%信頼区間	-	[88.8%, 96.5%]	[84.2%, 93.8%]	[81.1%, 91.8%]	[76.2%, 88.5%]	[70.1%, 88.5%]
対照群						
リスク被験者数	80	70	65	57	52	24
打ち切り被験者数	0	4	7	12	15	41
事象数	0	6	8	11	13	15
事象の回避率	100%	92.3%	89.6%	85.3%	82.3%	79.0%
95%信頼区間	-	[83.5%, 96.5%]	[79.9%, 94.7%]	[74.3%, 91.9%]	[70.5%, 89.8%]	[59.9%, 89.7%]

注) 5年(1,825日)以降に発生した死亡例2例(1834日及び1839日)は含まれていない。

図7 5年までの全死因死亡回避率 (Kaplan-Meier法) - ITT 集団 (N=258)

② MR 重症度

外科手術対照群の被験者は、本品群の被験者と比較し、経過観察期間を通じてMRがより軽減された。術後5年までに、本品群の約81~85%及び外科手術対照群の約94~100%がMR重症度2+以下となった。また、本品群の約36~53%及び対照群の約77~93%がMR重症度1+以下となった(表17)。

表 17 術前及び経過観察時の MR 重症度
本品群 (治療実施群 : N = 178)

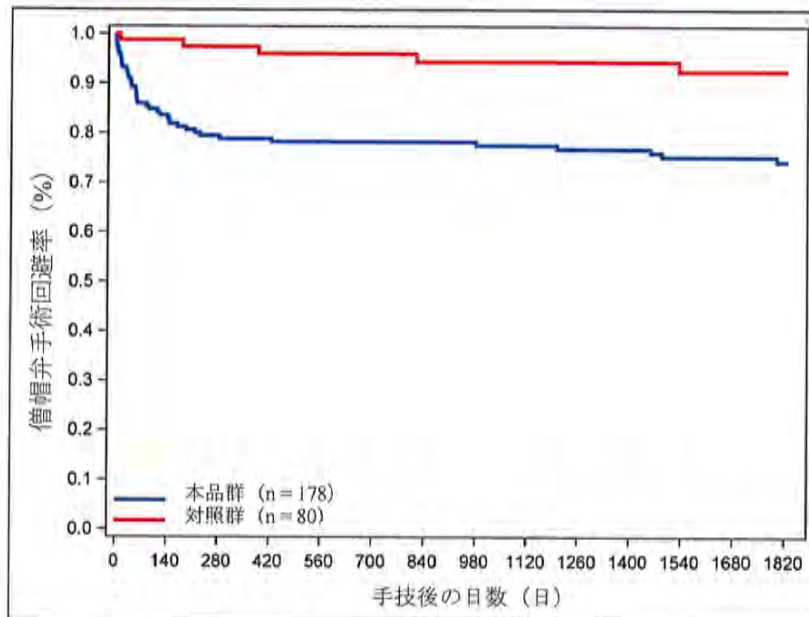
項目	観察時期	N	術前	経過観察時	差 (経過観察時－術前)
MR ≤ 2+ (被験者%)	退院時	173	4.0%	83.8%	79.8%
	12 か月	149	4.0%	81.2%	77.2%
	24 か月	127	3.9%	85.0%	81.1%
	3 年	122	3.3%	84.4%	81.1%
	4 年	105	2.9%	81.0%	78.1%
	5 年	106	1.9%	82.1%	80.2%
MR ≤ 1+ (被験者%)	退院時	173	0.0%	52.6%	52.6%
	12 か月	149	0.0%	43.0%	43.0%
	24 か月	127	0.0%	36.2%	36.2%
	3 年	122	0.0%	39.3%	39.3%
	4 年	105	0.0%	42.9%	42.9%
	5 年	106	0.0%	50.0%	50.0%

外科手術対照群 (治療実施群 : N = 80)

項目	観察時期	N	術前	経過観察時	差 (経過観察時－術前)
MR ≤ 2+ (被験者%)	退院時	76	6.6%	100%	93.4%
	12 か月	66	7.6%	98.5%	90.9%
	24 か月	57	10.5%	96.5%	86.0%
	3 年	50	8.0%	96.0%	88.0%
	4 年	49	8.2%	93.9%	85.7%
	5 年	41	9.8%	97.6%	87.8%
MR ≤ 1+ (被験者%)	退院時	76	0.0%	84.2%	84.2%
	12 か月	66	0.0%	77.3%	77.3%
	24 か月	57	0.0%	84.2%	84.2%
	3 年	50	0.0%	86.0%	86.0%
	4 年	49	0.0%	85.7%	85.7%
	5 年	41	0.0%	92.7%	92.7%

③ 僧帽弁手術からの回避率

Kaplan-Meier 法による術後 5 年の僧帽弁手術からの回避率は、本品群では 74.3%及び対照群では 92.5%であった (図 8)。



術後の月/年数	0日	12か月	24か月	3年	4年	5年
本品群						
リスク被験者数	178	128	117	109	98	45
打ち切り被験者数	0	13	23	30	39	90
事象数	1	37	38	39	41	43
事象の回避率	99.4%	78.9%	78.2%	77.6%	76.0%	74.3%
95%信頼区間	[96.1%, 99.9%]	[71.7%, 84.4%]	[70.7%, 84.0%]	[69.7%, 83.6%]	[67.7%, 82.5%]	[61.3%, 83.5%]
対照群						
リスク被験者数	80	69	63	54	49	21
打ち切り被験者数	0	9	14	22	27	54
事象数	0	2	3	4	4	5
事象の回避率	100%	97.4%	96.0%	94.4%	94.4%	92.5%
95%信頼区間	-	[89.5%, 99.4%]	[87.2%, 98.8%]	[84.2%, 98.1%]	[83.4%, 98.2%]	[70.4%, 98.3%]

注) 5年 (1,825日) までのKaplan-Meier法による推定には、本品群の被験者1例において、手技後55日での一回目の外科手術を含むが、1,015日での追加手術は除外している。

図8 5年までの本品群の僧帽弁手術回避曲線及び対照群の追加手術回避曲線 (Kaplan-Meier法)
- ITT 集団 (N=258)

(2) E II HRR 試験及び Realism HR 試験

1) E II HRR 試験 (実施期間: 〇〇年〇月～〇〇年〇月)

E II HRR 試験は、外科手術困難 (僧帽弁置換術用の STS リスクスコア⁵が 12%以上、又は危険因子を有するため外科医により外科手術困難と判断された患者) な症候性重症 MR 患者 (MR 重症度 3+/4+) を対象に、本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした前向き多施設共同単群試験である。主な試験デザインは表 18 のとおりである。

⁵ 米国胸部外科学会 (STS) の算出方法による予測手術死亡率

表 18 E II HRR 試験の試験デザイン

<p>主な選択基準</p>	<p>以下の条件を満たす 18 歳以上の患者とされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・僧帽弁置換術用の STS リスクスコアが 12%以上、又は規定の危険因子*を有するため外科医により外科手術困難と判断された被験者 <p>*危険因子とは、次のとおりである。 大動脈石灰化又は上行大動脈の可動性アテローム、縦隔の放射線治療歴、縦隔炎の既往歴、機能性 MR かつ LVEF < 40%、75 歳を超え LVEF < 40%、開存性グラフトを伴う再手術、2 回以上の心臓血管手術歴、肝硬変、3 つ以上手術危険因子（クレアチニン値 > 2.5 mg/dL、心臓血管手術歴、75 歳超、LVEF < 35%）を有する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度～高度（3+/4+）の症候性の慢性 MR を有する被験者のうち、治験医師により MR 軽減によって症状が軽減される可能性が高いと判断された被験者 ・主たる逆流ジェットが僧帽弁の A2 と P2 の接合不良によって生じる、同部位起源とする MR
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・重度の左室機能低下（LVEF ≤ 20%、及び/又は LVIDs > 60 mm）を有する被験者 ・僧帽弁位の弁口面積が 4.0 cm² 未満を有する被験者 ・以下に該当する解剖学的所見を有する被験者 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 弁尖の Flail が認められる場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ Flail 幅が 15 mm 以上 ・ Flail ギャップが 10 mm 以上 ➢ 弁尖のテザーリングが認められる場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ 接合長が 2 mm 未満 ➢ 弁尖の解剖学的所見により、本品の留置、又は弁尖の適切な位置へ本品の留置ができない、あるいは本品により MR の十分な軽減が得られないおそれがある被験者 <ul style="list-style-type: none"> ・ A2 及び/又は P2 の把持領域に石灰化が認められる ・ A2 又は P2 に重度のクレフトが認められる ・ 解剖学的除外基準の境界に近い所見が 2 項目以上認める ・ 両弁尖の Flail 又は両弁尖の逸脱がある ・ 一次腱索及び二次腱索のサポートが得られない ・ 血行動態不安定な被験者（後負荷軽減や心原性ショックがない状態で収縮期血圧 < 90mmHg、あるいは強心剤の投与や、IABP を必要とする）
<p>主要評価項目</p>	<p>ITT 解析により本品による治療の手技死亡率が外科手術予測死亡率より下回ることを示すことを目的で、「術後 30 日間又は術後退院時のいずれか長期間における死亡率」が設定された。</p>

外科手術予測死亡率は、STS Calculator を用いて算出し、STS Score が 12%以上の場合にはその算出された値を、STS Score が 12%未満の場合は、外科医により見積もられた被験者の周術期における外科手術予測死亡率が使用された。

① 主要評価項目の結果

主要評価項目「手技後 30 日間又は手技後退院時のいずれか長期間における死亡率」は 7.7% (6/78 例) となり、上記規定により見積もられた外科手術予測死亡率 18.2%に対して有意差が認められた (p=0.006)。一方、FDA 審査時の要求により、より保守的に全ての患者に STS Calculator を用いて算出した STS Score による予測外科手術死亡率 (14.2%) と比較評価した結果、本手技死亡率との有意差は得られなかった (p=0.057)。

なお、本品の留置手技を受けた 78 例における急性期手技成功率は 71.8% (56/78 例) であった。

②後ろ向きに収集したデータとの比較

本手技後 30 日及び 12 か月の死亡回避率を内科的治療群と比較する目的のため、本試験においてスクリーニングされた被験者のうち、本試験での MR 重症度及び外科手術困難の選択基準に合致したが本品留置のための弁解剖学的所見に合致しない等の理由で本試験に登録できなかった被験者を対照群として後ろ向きにデータが収集された。

最終的にはこれらの被験者を除いた全 36 例が対照群の被験者として登録された。

E II HRR 試験において本品留置手技が行われた全 78 例のうち、手技後 12 か月時までに 19 例の死亡が認められた。参考までに手技後 12 か月時点の死亡回避率を比較したところ、本品群 75.6% (59/78 例) と対照群 55.6% (20/36 例) と、本品群で有意に高かった ($p=0.0482$)。

2) Realism HR 試験 (実施期間 : 年 月 ~ 年 月)

Realism HR 試験は、E II HRR 試験の被験者登録がいずれも完了した後、本品の継続試験として行われた 年 月 日時点で 12 か月の経過観察が終了している初期登録 273 例 (2013 年 3 月 20 日の FDA の Advisory Committee Meeting のために利用可能な最大症例数) を E II HRR 試験 78 例と統合した合計 351 例のデータセット (Integrated High Risk Cohort) として評価された。

なお、Realism HR 試験はその後も登録され、FDA で承認がされるまでに 628 例が登録された (成績は後述する「(5) Realism HR 試験」参照)。

(3) Integrated High Risk Cohort

E II 試験の治験実施計画書に定義された手法に基づいて外科手術困難な症候性重症 MR の患者を対象に行われた E II HRR 試験の 78 例及び Realism HR 試験初期登録 273 例のデータの統合解析が行われた。事前に規定されていた背景因子 (表 19) について Poolability が評価され、年齢及び併存疾患を有する被験者の割合は両群に差は認められず、LVEF、LVIDs に有意差を認めたが、両試験とも重度を除く左心機能不全患者を対象としており、poolability はあると考えられた。なお、器質性 MR と比べ機能性 MR は、LVEF が低く、LVIDs は大きくなる。Realism HR 試験では機能性 MR の症例の割合が増えているため、E II HRR 試験に比較して、被験者背景において、LVEF は低い値で、LVIDs は大きい値であった。このため、器質性 MR と機能性 MR に分けた層別解析が行われた (後述する「(5) 器質性 MR と機能性 MR の評価」参照)。

表 19 E II HRR 試験 (N = 78) 及び Realism HR 試験 (N = 273) の被験者背景

背景因子 % (n/N)	E II HRR 試験 (N = 78)	Realism HR 試験 (N = 273)	P 値 ^a
年齢(歳)、平均 ± SD (N)	76.7 ± 9.8 (78)	75.5 ± 10.7 (273)	0.353
女性	37.2% (29/78)	39.6% (108/273)	0.793
BMI (kg/m ²)、平均 ± SD (N)	26.6 ± 5.0 (78)	26.9 ± 12.9 (273)	0.749
心房細動の既往歴	61.6% (45/73)	70.5% (172/244)	0.155
糖尿病	41.0% (32/78)	39.0% (106/272)	0.793
心筋梗塞	55.8% (43/77)	49.3% (134/272)	0.366
慢性閉塞性肺疾患			0.223
在宅酸素療法あり	10.3% (8/78)	11.4% (31/272)	
在宅酸素療法なし	24.4% (19/78)	15.8% (43/272)	
なし	65.4% (51/78)	72.8% (198/272)	
脳卒中	10.3% (8/78)	13.6% (37/273)	0.565
NYHA 心機能分類クラス III/IV	89.7% (70/78)	83.5% (228/273)	0.211
機能性 MR	59.0% (46/78)	73.3% (200/273)	0.018
心臓血管手術の既往歴	59.0% (46/78)	60.1% (164/273)	0.896
LVIDs (cm)、平均 ± SD (N)	3.9 ± 1.1 (78)	4.5 ± 1.1 (245)	< 0.0001
LVEF (%), 平均 ± SD (N)	54.4 ± 13.7 (78)	45.2 ± 13.6 (240)	< 0.0001

^a 連続数は対応の無い検定、2値変数はFisher正確検定、カテゴリ変数はBowker法。
注) 各試験の例数よりも例数又は分母が小さい場合、欠測値があることを示す。

当該 351 例中 151 例は STS スコア ≥ 12% に該当し、残りの 200 例は STS スコアが 12% 未満であるが、治験実施計画書に予め規定された外科手術危険因子が 1 つ以上あり、心臓外科医により僧帽弁外科手術が困難と判断された (表 20)。

表 20 外科手術危険因子の内訳

治験実施計画書で規定された外科手術危険因子 ^a	STS スコア < 12% (N = 200)
機能性 MR を有し LVEF < 40%	52.0% (104/200)
開存性グラフトを伴う再手術	49.0% (98/200)
2 回以上の心臓血管手術歴	20.5% (41/200)
75 歳を超え LVEF < 40%	25.5% (51/200)
3 項目以上の危険因子を有する ^b	8.0% (16/200)
肝硬変	3.0% (6/200)
大動脈石灰化、又は上行大動脈の可動性アテローム	3.5% (7/200)
縦隔の放射線治療歴	4.0% (8/200)

^a 被験者は複数のカテゴリーに含まれる場合がある

^b クレアチニン > 2.5 mg/dL、心臓血管手術歴、75 歳超、LVEF < 35%

Integrated High Risk Cohort における、急性期手技成功は 83.2% (292/351 例) であった。また、その他有効性及び安全性に関する評価結果は下記のとおりである。

1) 手技後 30 日間又は手技後退院時のいずれか長い方における死亡率

本品留置手技後 30 日以内の死亡率は 4.8% (17/351 例) であり、当該被験者が仮に外科手術を受けた場合の予測外科手術死亡率 11.3% と比較すると、有意に低い値であった (表 21)。

表 21 本手技で観察された周術期実死亡率と予測外科手術死亡率の比較

	(N = 351)
本手技での死亡率 (実死亡率)	4.8% (17/351)
95.0% 信頼限界上限 ^a	7.6%
予測外科手術死亡率の平均 (全ての被験者で算出された STS Score を使用)	11.3% (p < 0.0001) ^b
95% 信頼区間	(10.5%, 12.1%)

^a 信頼限界上限は Clopper-Pearson に基づくものである。

^b p 値は Monte-Carlo シミュレーションによる。

2) 有害事象

① 臨床事象判定委員会 (Clinical Events Committee : 以下「CEC」という。) 判定による有害事象

CEC 判定による手技 30 日以内及び 12 か月以内 (手技後 30 日以内で認められたものを含む) に認められた主要有害事象の発生状況は表 22 のとおりであった。

表 22 手技 30 日以内及び手技後 12 か月以内の主要有害事象発生率 - CEC 判定による -

主要有害事象の項目	(n/N)	
	手技 30 日以内	手技後 12 か月以内
死亡	4.8% (17/351)	22.8% (80/351)
心筋梗塞	1.1% (4/351)	2.3% (8/351)
外科的成形術又は置換術失敗のため再手術	0.0% (0/351)	0.0% (0/351)
有害事象のため非待機的な心臓血管手術	0.3% (1/351)	0.3% (1/351)
脳卒中	2.6% (9/351)	3.4% (12/351)
腎不全	1.7% (6/351)	5.4% (19/351)
深部創感染	0.0% (0/351)	0.0% (0/351)
48 時間を超える人工呼吸	2.8% (10/351)	5.4% (19/351)
手術を要する消化管合併症	0.3% (1/351)	1.4% (5/351)
永続性心房細動の新たな発症	0.3% (1/351)	0.3% (1/351)
敗血症	0.9% (3/351)	4.3% (15/351)
2 単位以上の輸血	13.4% (47/351)	22.5% (79/351)
合計 ^a	18.8% (66/351)	37.6% (132/351)
合計 ^a (2 単位以上の輸血除く)	9.1% (32/351)	27.9% (98/351)

^a 同一被験者で複数の有害事象が報告されることがあるため、各列の被験者数の合計は被験者総数と必ずしも一致しない。

手技後 12 か月以内 (410 日まで) の死亡例は 80 例であった。この内、20 例に関して、CEC は手技又は機器との関連性あり (判定不能も含む) と報告され、機器・手技に関連した死亡率は 5.7% (20/351 例) であった。

CEC 判定では、機器との関連性が「あり」とされた例は一例もなく、「多分関連あり」も 1 例であった。「関連あるかもしれない」も 6 例に留まっており、「判定不能」の 1 例、「ほとんど関連なし」の 1 例を含めても、機器と関連が疑われる死亡は 9 例 (2.3%) であった。他方、手技との

関連性に関しては、「あり」が4例、「多分関連あり」が7例、「関連あるかもしれない」が2例であった。

主要有害事象の中で最も多かったのは2単位以上の輸血であり、その詳細を表23に示す。30日以内の輸血は、手技に関連する出血に関連するものが多いが、31日以降の輸液は貧血9例と消化管出血10例が主であった。

表23 2単位以上の輸血の理由-(N=351) - CEC判定による -

理由	手技後 30 日以内		手技後 31 日以降 12 か月以内	
	例数	割合	例数	割合
本品留置手技時のアクセス部位の出血	19	40.4%	1	3.1%
心臓手術時のアクセス部位の出血	2	4.3%	2	6.3%
胸壁/胸郭の出血	1	2.1%	1	3.1%
貧血	9	19.1%	9	28.1%
消化管出血	7	14.9%	10	31.3%
TTE/気管チューブによる障害による消化管出血	1	2.1%	0	0.0%
心嚢液貯留	1	2.1%	0	0.0%
胸水	0	0.0%	1	3.1%
予防	3	6.4%	3	9.4%
その他/特定されない出血	4	8.5%	5	15.6%
合計	47	100%	32	100%

その他の有害事象は表24のとおりであり、発生頻度が高かったのは重大な出血性合併症であった。本試験において、重大な出血性合併症は、手技に関連した2単位以上の輸血及び／又は外科的介入を要する本手技に関連する出血と定義された。手技後30日以内に発生した重大な出血性合併症の内訳で、本品アクセス部位からのものが多く(20/34件)、原因の一つとして大径のカテーテルシステム(24F)を使用していることが考えられた。

表24 手技30日以内及び手技後12か月以内のその他の有害事象 - CEC判定による -
- (N=351例) -

事象	% (n/N)	
	手技後 30日以内	手技後 12か月以内
重大な出血性合併症	9.7% (34/351)	11.7% (41/351)
主要血管系合併症	3.4% (12/351)	4.0% (14/351)
脳以外の血栓塞栓症	0.3% (1/351)	0.6% (2/351)
心内膜炎	0.0% (0/351)	0.3% (1/351)
血栓症	0.0% (0/351)	0.0% (0/351)
溶血	0.0% (0/351)	0.0% (0/351)
介入を要する心房中隔欠損症	1.7% (6/351)	3.1% (11/351)
永続性心房細動の新たな発症	2.6% (9/351)	6.8% (24/351)
永久ペースメーカーの植込みを要する心ブロック／その他の不整脈	1.1% (4/351)	2.6% (9/351)

② 施設報告の重篤な有害事象

施設から報告された重篤な有害事象は表 25 のとおりであり、被験者・年あたりの発生率 0.2 以上の重篤な有害事象は、30 日までで心臓系-伝導障害、うっ血性心不全、消化器系-出血、血液系-貧血、腎臓系-腎機能不全／腎不全、呼吸器系-胸水、呼吸不全、血管系-出血性合併症、血行動態不安定、30 日～12 か月で心臓系-うっ血性心不全があった。

表 25 施設報告の重篤な有害事象の発生率

有害事象カテゴリー	発生率:	発生率:	発生率:
	30 日目まで	30 日～12 か月	12 か月～3 年
心臓系	2.21 (61)	0.71 (188)	0.39 (80)
消化器系	0.51 (14)	0.23 (62)	0.09 (19)
血液系	1.05 (29)	0.13 (35)	0.07 (15)
筋骨格系	0.00 (0)	0.01 (3)	0.00 (1)
神経系	0.29 (8)	0.08 (21)	0.07 (15)
腎臓系	0.87 (24)	0.13 (35)	0.08 (17)
呼吸器系	1.30 (36)	0.30 (80)	0.21 (43)
血管系	1.45 (40)	0.08 (22)	0.04 (9)
その他	0.80 (22)	0.26 (70)	0.15 (31)

注) 表中の () 内の数値は発生件数を示す。

発生率は被験者・年あたりの発生率である。死亡や脱落などで被験者が試験を中止した場合、該当被験者の被験者・年は (中止日 - 手技日) / 365 で計算される。

3) 心エコー評価項目

① 12 か月経過観察までの MR 重症度の経時変化

MR 重症度の判定は、米国心エコーガイドラインに従い、心エコーコアラボにて行われた。手技後 12 か月までの MR 重症度の経時的変化は表 26 のとおりであった。退院時の生存患者における MR 重症度 2+以下の割合は 85.8% (290/338 例) であり手技前と比べ改善が認められ、また、手技後 12 か月の評価可能な MR 重症度 2+以下の割合は、84.3% (198/235 例) であり MR 軽減効果の維持が確認された。

表 26 手技前及び経過観察時の MR 重症度 (N = 351)

MR 重症度	手技前 % (n/N)	退院時 % (n/N) ^a	手技後 12 か月 % (n/N)
0 : なし	0	0	0.9% (2/235)
1+ : 軽度	0.6% (2/337)	46.4% (157/338)	36.6% (86/235)
1+ ~ 2+ : 軽度~中等度	0.9% (3/337)	18.3% (62/338)	20.4% (48/235)
2+ : 中等度	12.2% (41/337)	21.0% (71/338)	26.4% (62/235)
3+ : 中等度~高度	61.7% (208/337)	10.9% (37/338)	11.9% (28/235)
4+ : 高度	24.6% (83/337)	3.3% (11/338)	3.8% (9/235)
評価無し合計	14 ^b	13	116
評価前死亡	0	2 ^c	80
脱落	0	3	16
経過観察実施せず	0	0	8
MR 未評価	0	8	12

^a退院時心エコー評価が行われていない場合にのみ手技後 30 日の評価データを使用。

^b症例登録時の施設判定では 3+以上であったが、コアラボにて評価できなかったもの。

^c30 日以内の死亡数。

なお、退院時 MR 重症度に基づく手技後 12 か月経過観察の MR 重症度の内訳を、評価可能な症例のみで算出した結果は表 27 のとおりである。

表 27 退院時及び手技後 12 か月の MR 重症度 ^a— 評価可能な症例のみの解析 —

退院時 MR 重症度	手技後 12 か月の MR 重症度				評価可能 例数
	≤ 1+	2+	3+	4+	
1+	54 (47.0%)	48 (41.7%)	13 (11.3%)	0	115
2+	26 (28.3%)	53 (57.6%)	10 (10.9%)	3 (3.3%)	92
3+	6 (26.0%)	7 (30.4%)	5 (21.7%)	5 (21.7%)	23
4+	0 (0%)	1 (50.0%)	0 (0%)	1 (50.0%)	2
評価可能例数	86 (37.1%)	109 (47.0%)	28 (12.1%)	9 (3.9%)	232

^a退院時 MR 重症度がコアラボで測定されているのは 338 例、12 か月時 235 例であるが、退院時及び 12 か月時の双方が測定されている被験者は 232 例となる。

なお、除外例（死亡例及び欠測値のある被験者）を MR 重症度 3+以上として解析に含めた保守的と考えられる MR 評価は表 28 のとおりであった。

表 28 手技後 12 か月の MR 軽減 – 保守的な解析の結果

対象例	除外例	手技後 12 か月時点で MR 重症度 2+以下の割合 % (n/N)
術前及び手技後 12 か月で対応のあるデータがある完了例	・ 12 か月評価前死亡例 (80 例) ・ 術前又は手技後 12 か月で欠測値のある生存被験者 (46 例)	83.6% (188/225)
術前及び手技後 12 か月で対応のあるデータがある完了例及び欠測値のある被験者 ・ 欠測値がある被験者の MR 重症度は 3+以上として補完した	・ 12 か月評価前死亡例 (80 例)	69.4%(188/271)
術前及び手技後 12 か月で対応のあるデータがある完了例及び死亡例 ・ 死亡例の MR 重症度は 3+以上として補完した	・ 術前又は手技後 12 か月で欠測値のある生存被験者 (46 例)	61.6% (188/305)
全被験者： ・ 死亡例及び欠測値のある被験者は MR 重症度 3+以上として補完した	なし	53.5% (188/351)

② 12 か月経過観察までの心機能評価

心エコーコアラボにより評価された手技前及び手技後 12 か月経過観察時における左室容量及び左室径の変化は表 29 のとおりであった。左室容量及び左室径の 4 つの測定項目全てにおいて手技前と比べ手技後 12 か月経過観察時に有意な減少が認められ、LVEDV で 17.9 mL、LVIDd で 0.2 cm の軽減が認められた。

表 29 左室容量及び左室径の変化^a

左室測定項目	N	手技前	手技後 12 か月	差 (手技後 12 か月－手技前)	p 値 ^b
LVEDV、mL 平均 ± SD	203	160.5 ± 55.9	142.6 ± 53.1	-17.9 ± 31.8	< 0.0001
LVIDd、cm 平均 ± SD	221	5.6 ± 0.8	5.4 ± 0.8	-0.2 ± 0.4	< 0.0001
LVESV、mL 平均 ± SD	202	87.0 ± 46.8	78.9 ± 43.9	-8.1 ± 23.2	< 0.0001
LVIDs、cm 平均 ± SD	210	4.3 ± 1.1	4.1 ± 1.1	-0.1 ± 0.6	0.0022

^a 両時点でデータが得られた被験者で解析

^b 対応のある t 検定

注) LVEDV (Left Ventricular End Diastolic Volume) : 左室拡張末期容積、LVIDd (Left Ventricular Internal Diameter - diastolic) : 左室拡張期内径、LVESV (Left Ventricular End Systolic Volume) : 左室収縮末期容積 (以降、別途注釈が無い場合は、同じ意味を示す。)

③ 僧帽弁狭窄

本試験においては、心エコーコアラボの測定値をもとに弁口面積が 1.5 cm² 未満となった場合を僧帽弁狭窄症と規定された。Integrated High Risk Cohort (N = 351) における手技後 12 か月までの弁口面積の経時的変化は表 30 のとおりであり、手技後 12 か月までに僧帽弁狭窄が 1 例 (0.3%) 認められた。

表 30 僧帽弁弁口面積 (N = 351) ^a

	手技前	手技後30日	手技後12か月
僧帽弁口面積 (cm ²)			
プラニメトリー法 平均 ± SD	5.2 ± 1.2	3.1 ± 0.9	2.9 ± 0.8
(n)	(307)	(234)	(157)
中央値	5.0	2.9	2.9

^a N は各観察時期で検査が実施された例数を示す

4) 臨床評価項目

① 心不全による入院率

本品留置手技前 12 か月間の心不全による入院率と、本品留置手技後の退院時から手技後 12 か月の観察期間における心不全による入院率の比較が行われた。「心不全による入院」は治験計画書において、下記の定義を全て満たす場合と規定された。

- 救急部門を含む入院施設や病棟での治療を伴う 24 時間以上の入院を要する。
- 心不全の臨床兆候及び／又は症状を有する（呼吸困難、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、疲労の亢進、機能低下、活動不耐、容量過負荷の兆候及び／又は症状の、新規発生又は増悪を含む）。
- 心不全治療として、静注（利尿薬、血管作用薬など）又は侵襲的治療（限外濾過、大動脈内バルーンパンピング、機械的補助など）を行った。

ポアソン回帰モデルを用いた解析の結果、本品留置手技後の退院時から手技後 12 か月間の心不全による入院率は、留置手技前 12 か月間の心不全による入院率に比べ、有意な低下が認められた（1 被験者年当たり 0.77 から 0.33 に減少）（ $p < 0.0001$ ）（表 31）。解析にあたり、退院後に死亡又は治験を中止した被験者も解析対象とし、経過観察期間を補正值としてモデルに含めている。

表 31 心不全による入院

	本品留置手技前 12 か月間	本品留置手技後の退院 時から手技後 12 か月	p 値
対象被験者数	351	351	—
対象被験者・年	351.00	292.17	
総入院被験者数	147	58	—
総入院回数	270	97	
経過観察 1 被験者年当たりの入院率 ^a (95%両側信頼区間)	0.77 (0.68, 0.87)	0.33 (0.27, 0.41)	< 0.0001

^ap 値及び信頼区間は、ポアソン回帰モデルを用いて算出した。

退院後の死亡及び治験中止によるデータ欠測の影響を評価するため、退院時から手技後 12 か月までの経過観察データがある被験者 (N = 247) のみを対象とした解析を行った結果、同様な結果（本品留置手技前 12 か月の入院率→本品留置後の退院時から手技後 12 か月の入院率:0.67→0.24）が得られた。また、心不全治療薬の服用率及び治療薬の内容については、本品の治療前後で大きな違いは認められず、手技後もほとんどの患者で同様の薬物治療が継続されていた。

② NYHA⁶心機能分類

手技前、手技後 12 か月経過観察時の NYHA の結果を表 32 に示す。手技後 12 か月の評価可能な NYHA II 以下の割合は 82.9% (194/234 例) であった。

表 32 手技前及び 12 か月経過観察時の NYHA (N = 351)

NYHA	手技前% (n/N)	手技後 12 か月% (n/N)
I	2.6% (9/351)	37.6% (88/234)
II	12.5% (44/351)	45.3% (106/234)
III	61.5% (216/351)	15.4% (36/234)
IV	23.4% (82/351)	1.7% (4/234)
評価無合計	0	117
評価前死亡	0	80
脱落	0	16
経過観察実施せず	0	8
NYHA 未評価	0	13

なお、評価可能な症例のみで算出した手技前及び手技後 12 か月経過時の NYHA 心機能分類クラスの結果は表 33 のとおりである。

表 33 NYHA 心機能分類手技前及び手技後 12 か月^a - 評価可能な症例での解析 -

手技前 NYHA 心機能分類クラス	手技後 12 か月の NYHA 心機能分類				評価可能 例数
	I	II	III	IV	
I	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (2.6%)
II	18 (50.0%)	17 (47.2%)	1 (2.8%)	0 (0%)	36 (15.4%)
III	54 (36.2%)	69 (46.3%)	24 (16.1%)	2 (1.3%)	149 (63.7%)
IV	12 (27.9%)	18 (41.9%)	11 (25.6%)	2 (4.7%)	43 (18.4%)
評価可能例数	88 (37.6%)	106 (45.3%)	36 (15.4%)	4 (1.7%)	234

^a手技前の NYHA 心機能分類は全被験者から得られているため、12 か月経過観察時の NYHA 心機能分類が得られた 234 例が解析対象となる。

なお、除外例（死亡例及び欠測値のある被験者）を NYHA III 以上として解析に含めた保守的と考えられる NYHA の評価は表 34 のとおりであった。

⁶ ニューヨーク心臓協会 New York Heart Association

身体活動能力により心不全の重症度を評価する方法である。無症候性 (I 度)、軽症 (II 度)、中等度～重度 (III 度)、難治性 (IV 度) までである。

表 34 手技後 12 か月の NYHA の評価- 保守的な解析の結果

対象例	除外例	手技後 12 か月時点の NYHA II 以下の割合 % (n/N)
術前及び手技後 12 か月で対応のあるデータがある完了例	・ 12 か月評価前死亡例 (80 例) ・ 術前又は手技後 12 か月で欠測値のある生存被験者 (37 例)	82.9% (194/234)
術前及び手技後 12 か月で対応のあるデータがある完了例及び欠測値のある被験者 ・ 欠測値がある被験者の NYHA は III 以上として補完した	・ 12 か月評価前死亡例 (80 例)	71.6% (194/271)
術前及び手技後 12 か月で対応のあるデータがある完了例及び死亡例 ・ 欠測値がある被験者の NYHA は III 以上として補完した	・ 術前又は手技後 12 か月で欠測値のある生存被験者 (37 例)	61.8% (194/314)
全被験者： ・ 死亡例及び欠測値のある被験者は NYHA III 以上として補完した	なし	55.3% (194/351)

③ SF-36 QOL スコア

QOL スコアに関して、手技前と手技後の比較を両時点でデータが得られた被験者を基に解析を行った結果、手技前と手技後 30 日及び 12 か月時の比較から、身体的側面サマリースコア（身体機能、身体的役割、体の痛み、全般的健康）及び精神的側面サマリースコアに有意差が認められた（表 35）。

表 35 SF-36 QOL スコアの変化 (N = 351)

評価項目	手技前 ^a	手技後 30 日 ^a	差 (p 値 ^b)
SF-36 QOL 身体的側面サマリースコア 平均 ± SD(N)	32.7 ± 8.9 (254)	38.5 ± 9.9 (254)	5.8 ± 9.0 (< 0.0001)
SF-36 QOL 精神的側面サマリースコア 平均 ± SD(N)	44.7 ± 13.1(254)	48.6 ± 12.3(254)	4.0 ± 12.9 (< 0.0001)

評価項目	手技前 ^a	手技後 12 か月 ^a	差 (p 値 ^b)
SF-36 QOL 身体的側面サマリースコア 平均 ± SD(N)	34.0 ± 9.1 (191)	38.8 ± 11.3 (191)	4.8 ± 10.4 (< 0.0001)
SF-36 QOL 精神的側面サマリースコア 平均 ± SD(N)	44.9 ± 13.5 (191)	49.8 ± 12.2 (191)	5.0 ± 13.0 (< 0.0001)

^a 両時点でデータが得られた被験者について解析を行った。

^b 対応のある t 検定

5) 器質性 MR と機能性 MR の評価

① 器質性 MR と機能性 MR 被験者別の患者背景及び試験成績

病態が異なる器質性 MR と機能性 MR を区別して評価した。Integrated High Risk Cohort (N = 351 例) における器質性 MR と機能性 MR 被験者別の患者背景は表 36 のとおりであった。器質性 MR と機能性 MR の被験者背景において、平均年齢、75 歳超の被験者の割合、冠動脈疾患、PCI 歴、心筋梗塞の既往歴、心臓血管手術歴、糖尿病、LVEF 及び LVIDs に有意差が認められた。

表 36 被験者背景 – MR 病因別による解析結果–

被験者背景	器質性 MR (N = 105)	機能性 MR (N = 246)	p 値 ^a
平均年齢 (歳)、平均 ± SD	81.8 ± 9.1 (105)	73.2 ± 10.0 (246)	< 0.0001
75 歳超の被験者	81.0% (85/105)	48.4% (119/246)	< 0.0001
女性	40.0% (42/105)	38.6% (95/246)	0.8122
冠動脈疾患	74.8% (77/103)	85.4% (210/246)	0.0215
心筋梗塞の既往	29.5% (31/105)	59.8% (146/244)	< 0.0001
心房細動の既往	71.6% (73/102)	67.0% (144/215)	0.4399
脳卒中の既往	9.5% (10/105)	14.2% (35/246)	0.2955
糖尿病	29.5% (31/105)	43.7% (107/245)	0.0168
中等度～重度腎疾患の既往	26.7% (28/105)	32.1% (79/246)	0.3755
慢性閉塞性肺疾患 (在宅酸素療法の要否問わず)	28.5% (30/105)	29.0% (71/245)	> 0.999
高血圧	89.5% (94/105)	89.4% (220/246)	> 0.999
心臓血管手術歴	50.5% (53/105)	63.8% (157/246)	0.0238
PCI 歴	35.2% (37/105)	56.1% (138/246)	0.0004
NYHA 心機能分類クラス III/IV の割合	81.9% (86/105)	86.2% (212/246)	0.3301
平均左室駆出率 (LVEF) (%)、平均 ± SD	61.0 ± 10.1 (95)	41.7 ± 11.5 (223)	< 0.0001
平均左室収縮期内径 (LVIDs) (cm)、平均 ± SD	3.4 ± 0.8 (92)	4.7 ± 1.0 (231)	< 0.0001

^a 連続数は対応の無い t 検定、2 値変数は Fisher 正確検定。

器質性 MR 105 例の試験成績では、79% (83/105 例) で本品の急性期手技成功が達成され、機能性 MR 246 例の試験成績では、85.0% (209/246 例) で急性期手技成功が達成された。

試験成績は表 37 のとおりであり、器質性 MR と機能性 MR で有意差は認められなかった。以上より、外科手術困難な患者に対して本品を用いた治療を実施した場合、器質性 MR と機能性 MR の試験成績に大きな違いはないことが示唆された。

表 37 MR 病因別による解析結果

安全性に関する成績	器質性 MR (N = 105)	機能性 MR (N = 246)	p 値 ^c
30 日以内の死亡率	6.7% (7/105)	4.1% (10/246)	0.2908
30 日以内の主要有害事象発生率	18.1% (19/105)	19.1% (47/246)	0.8822
30 日以内の主要有害事象 (輸血除く) 発生率	8.6% (9/105)	9.3% (23/246)	> 0.999
30 日以内の重大な出血性合併症の発生率	11.4% (12/105)	8.9% (22/246)	0.5445
30 日以内の主要血管系合併症の発生率	2.9% (3/105)	3.7% (9/246)	> 0.999
12 か月以内の死亡率	23.8% (25/105)	22.4% (55/246)	0.7821
12 か月以内の主要有害事象発生率	36.2% (38/105)	38.2% (94/246)	0.8099
12 か月以内の主要有害事象発生率 (輸血除く)	26.7% (28/105)	28.5% (70/246)	0.7956
有効性に関する成績			
本品留置率	95% (100/105)	96% (236/246)	0.7768
退院時 MR 重症度 <1+ の割合 ^a	48.5% (48/99)	45.1% (102/226)	0.6292
退院時 MR 重症度 ≤2+ の割合 ^a	80.8% (80/99)	88.1% (199/226)	0.1185
12 か月の MR 重症度 <1+ の割合 ^a	30.9% (21/68)	39.5% (62/157)	0.2327
12 か月の MR 重症度 ≤2+ の割合 ^a	85.3% (58/68)	82.8% (130/157)	0.6999
12 か月の LVEDV 改善 ^b	-19 mL	-18 mL	0.8088
12 か月の LVESV 改善 ^b	-4 mL	-10 mL	0.0677
12 か月の SF-36PCS 改善 ^b	6.4	4.1	0.1294
12 か月の SF-36MCS の改善 ^b	4.3	5.3	0.6233
NYHA 心機能分類クラス III/IV の割合 手技前 → 手技後 12 か月	78.9% (56/71) → 12.7% (9/71)	83.4% (136/163) → 19.0% (31/163)	0.7930
1 被験者・年あたりの心不全入院率： 手技前 12 か月 → 手技後 12 か月	0.68 → 0.18	0.81 → 0.39	0.1253

^a 手技前と経過観察時の両時点でデータを有するものにて解析

^b 手技前の平均値と手技後 12 か月の平均値の差

^c 連続数は対応の無い t 検定、2 値変数は Fisher 正確検定、カテゴリ変数は Bowker 法

注) PCS (Physical Component Score) : 身体的側面サマリースコア、MCS (Mental Component Score) : 精神的側面サマリースコア (以降、別途注釈が無い場合は、同じ意味を示す。)

② 器質性 MR と機能性 MR 被験者別の試験成績と内科治療成績 (DUKE データ) との比較

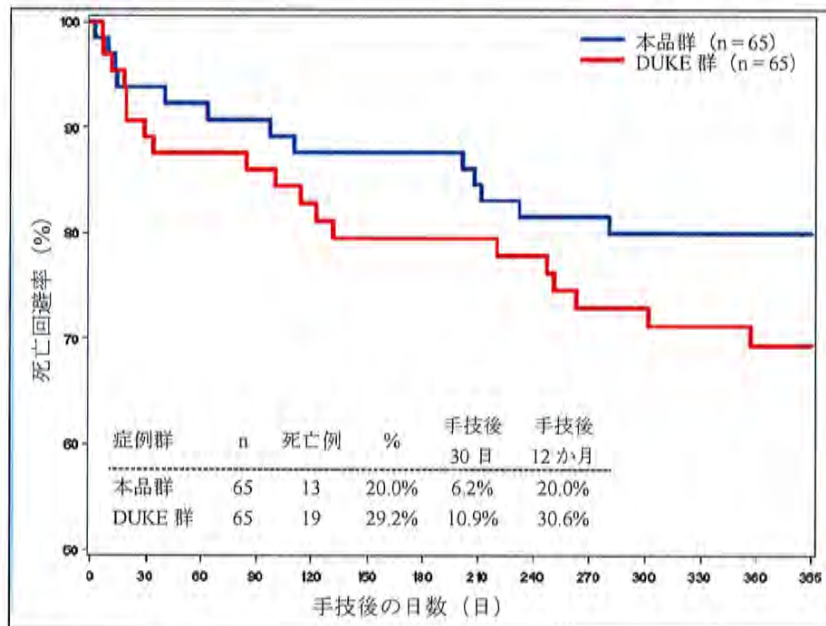
E II HRR 試験の治験実施計画書作成時において、文献データとの比較を行う試験デザインで FDA の了承を得たが、対照となるような適格な文献が見つからず、文献に基づく対照群の設定が困難となった。そこで、E II HRR 試験においてスクリーニングされた患者のうち、MR 重症度 (3+/4+) 及び外科手術困難の選択基準に合致したものの本試験に登録できなかった患者を対照群と定義し、当該試験の症例登録終了後、手技後 30 日及び 12 か月における対照群の死亡回避率データが後ろ向きに収集された (前述する「(2) 1) E II HRR 試験」参照)。しかしながら、この対照群のデータは 36 例と少なく、FDA から指示も受け、本品群と比較可能な外科手術困難な症候性重症 MR の患者群に対する内科的治療成績のデータベースを米国内で探したところ、Duke Medical Center 及び Ohio State University Medical Center 内のデータベースが候補となった。Ohio State University Medical Center のデータベースは、外科手術困難の情報を有するものの、MR 重症度分類のデータが無く、患者レベルでのマッチングを行うことが不可能であったため、患者背景の傾向スコアマッチングが可能な Duke Medical Center のデータベースを用いることになった。

本データベースから、症候性高度 MR で内科的治療を施された患者のうち、E II HRR 試験の選択基準 (MR 重症度 3+/4+、外科手術困難な症例) に合致した患者が抽出された。E II HRR 試験は

年より症例登録が開始されたことから、同時期の患者が得られるよう DUKE データベースの候補患者は 年から 年を対象（対象患者数約 例）として、953 例が外科手術困難な内科的治療群（以下「DUKE データ」という。）として特定された。

i) 器質性 MR

Integrated High Risk Cohort における器質性 MR 被験者 105 例と、DUKE データにおける器質性 MR 被験者 65 例において、傾向スコアマッチングを行い、両群 65 例とした。その結果、30 日経過観察時の Kaplan-Meier 死亡率が本品群で 6.2%、内科的治療群は 10.9%で、12 か月経過観察時の Kaplan-Meier 死亡率は本品群が 20.0%、内科的治療群は 30.6%であった（図 9）。上述の傾向スコアマッチングでは、年齢、PCI 既往歴、NYHA 心機能分類、MR 重症度、LVEF、LVID に有意な差が認められた。さらにキャリパーを 0.25 とした場合マッチングも行い、両群 28 例での解析も実施した。0.25 キャリパーでのマッチ群での 12 か月推定死亡率は、本品群の 14.3%に対して、内科的治療群は 26.4%であった。



DUKE データ			
心エコー後期間	0 日	30 日	365 日
リスクのある患者数	65	57	39
イベント数	0	7	19
回避率	100.0%	89.1%	69.4%
95%信頼区間	-	(81.8%, 97.1%)	(58.8%, 81.9%)
Integrated High Risk Cohort			
本手技後期間	0 日	30 日	365 日
リスクのある患者数	65	61	52
イベント数	0	4	13
回避率	100.0%	93.8%	80.0%
95%信頼区間	-	(88.1%, 99.9%)	(70.8%, 90.3%)

図 9 Kaplan-Meier 法による手技後 12 か月の生存曲線
（器質性 MR 被験者、最良マッチ群 65 例 対 65 例）

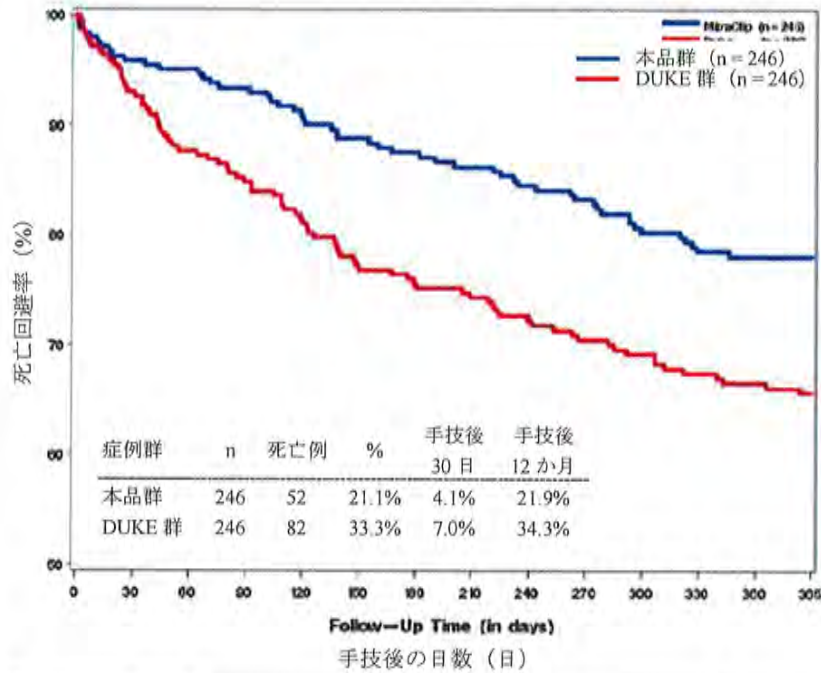
患者背景で有意な差が認められた項目で調整した生存期間に対する Cox 比例ハザードモデルでは、最良マッチ群 65 例におけるハザード比は 0.63 (95%信頼区間 0.25-1.61) を示し、相対危険度 37%の減少が示唆された (p=0.3326)。他の集団においても、本品群の方が内科的治療群の成績に劣ることはなかった (表 38)。

表 38 マッチ群における手技後 12 か月の死亡回避率の Cox 回帰分析：器質性 MR 被験者

母集団	未調整		調整後*	
	HR (95% 信頼区間)	ログランク p 値	HR (95%信頼区間)	p 値
全症例 (N = 170)	0.79 (0.44, 1.42)	0.4268	0.78 (0.31, 1.97)	0.601
N = 65 最良マッチ群全例	0.63 (0.31, 1.27)	0.1907	0.63 (0.25, 1.61)	0.3326
0.25 キャリパーでのマッチ群 (N = 28 対マッチ例)	0.51 (0.15, 1.74)	0.2705	0.82 (0.19, 3.58)	0.7963

ii) 機能性 MR

Integrated High Risk Cohort の機能性 MR 被験者 246 例と DUKE データの機能性 MR 被験者 888 例との傾向スコアマッチングを行い、両群 246 例とした。その結果、30 日経過観察時の Kaplan-Meier 死亡率が本品群で 4.1%、内科的治療群は 7.0%で、12 か月経過観察時の Kaplan-Meier 死亡率は本品群が 21.9%、内科的治療群は 34.3%であった (図 10)。上述の傾向スコアマッチングでは、高血圧、心房細動、MR 重症度、LVEF、LVID、STS スコアに有意な差が認められた。さらにキャリパーを 0.25 とした場合マッチングも行い、両群 199 例での解析も実施した。0.25 キャリパーでのマッチ群での 12 か月推定死亡率は、本品群の 19.3%に対して、内科的治療群は 33.2%であった。



DUKE データ			
心エコー後期間	0日	30日	365日
リスクのある患者数	246	226	148
イベント数	0	17	82
回避率	100.0%	93.0%	65.7%
95%信頼区間		(89.9%, 96.3%)	(59.9%, 72.0%)
Integrated High Risk Cohort			
本手技後期間	0日	30日	365日
リスクのある患者数	246	232	180
イベント数		10	52
回避率		95.9%	78.1%
95%信頼区間		(93.4%, 98.4%)	(73.0%, 83.6%)

図 10 Kaplan-Meier 法による手技後 12 か月の生存曲線
(機能性 MR 被験者、最良マッチ群 246 例 対 246 例)

患者背景で有意な差が認められた項目で調整した生存期間に対する Cox 比例ハザードモデルでは、最良マッチ群 246 例におけるハザード比は 0.56 (95%信頼区間 0.38-0.82, p=0.0031) を示し、有意な差が認められた。他の集団においても、本品群の方が内科的治療群の成績に劣ることはなかった (表 39)。

表 39 マッチ群における手技後 12 か月の死亡回避率の Cox 回帰分析：機能性 MR 被験者

母集団	未調整		調整後	
	HR (95%信頼区間)	ログランク p 値	HR (95%信頼区間)	p 値
全症例 (N = 1134)	0.80 (0.59, 1.09)	0.1528	0.68 (0.47, 0.98)	0.0391
N = 246 最良マッチ群全例	0.58 (0.41, 0.81)	0.0016	0.56 (0.38, 0.82)	0.0031
0.25 キャリパーでのマッチ群 (N = 199 対マッチ例)	0.52 (0.35, 0.78)	0.0012	0.50 (0.32, 0.78)	0.002

6) 長期成績について

■■■■年■■月■■日時点の Integrated High Risk Cohort (合計 N=351) の長期成績を表 40 に示す。

表 40 Integrated High Risk Cohort (N=351) の手技後 5 年経過観察実施状況

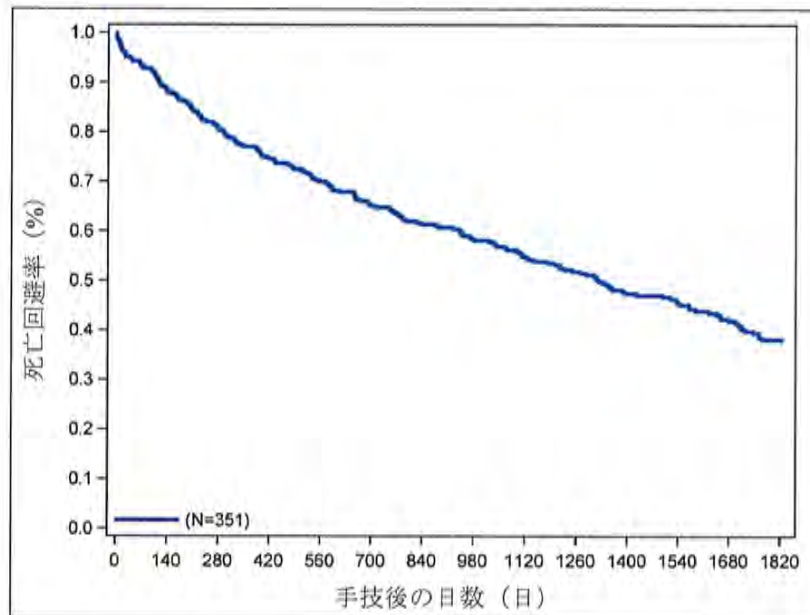
	30 日	6 か月	12 か月	2 年	3 年	4 年	5 年
経過観察実施	323	281	247	207	162	126	94
経過観察以前に死亡	19	50	80	117	145	172	192
経過観察以前に脱落	4	9	16	24	32	36	39
経過観察未実施	5	11	8	3	12	17	26

注 ■■■■年■■月■■日のデータロックに基づく。

「経過観察以前に死亡」には、経過観察時間枠以内に死亡し、かつ経過観察が実施されなかった被験者が含まれる。「経過観察以前に脱落」には、脱落後に死亡が確認された場合も含まれている (被験者 1 例 (E II HRR 試験) が術後 142 日目、1 例 (Realism HR 試験) が 307 日目に死亡したことが確認されている)。

① 全死因死亡の回避率

死亡回避率は12か月で77.0%、2年で64.8%、3年で56.2%、4年で47.1%、5年で38.1%であった(図11)。



	0日	30日	180日	365日	730日	1095日	1460日	1825日
被験者数	351	330	295	258	210	170	131	43
打ち切り人数	0	4	9	14	22	35	47	115
事象件数	0	17	47	79	119	146	173	195
%回避率	100%	95.1%	86.4%	77.0%	64.8%	56.2%	47.1%	38.1%
SE (greenwood)	-	1.2%	1.8%	2.3%	2.6%	2.7%	2.8%	2.8%
95%信頼区間 (loglog)	-	[92.3%, 96.9%]	[82.3%, 89.6%]	[72.1%, 81.1%]	[59.5%, 69.7%]	[50.7%, 61.4%]	[41.5%, 52.5%]	[32.6%, 43.7%]

注) 本解析は 年 月 日のデータロックに基づく。それぞれの経過観察には時間枠が設定されているが、Kaplan-Meier 解析では該当日(12か月経過観察の場合365日)を基準にCut-offしている。また、142日目に1例が死亡、307日目に1例が脱落后に死亡が確認されているが、ここでは死亡に含んでいる。このため12か月の死亡数79例は365日までに死亡した全被験者数である。

図11 5年経過観察までのKaplan-Meier死亡回避率(N=351)

② 本品特有の合併症

i) デバイス塞栓(定義:クリップ留置後、両弁尖よりクリップが完全に脱落し、左室や心臓以外の部位へクリップが移動した状態)

Integrated High Risk Cohort 解析群351例において、5年経過観察までにデバイス塞栓は報告されていない。

ii) 片弁尖把持（定義：片方の弁尖のみクリップが把持した状態）

Integrated High Risk Cohort 解析群 351 例において、片弁尖把持を術後 12 か月までに 7 例（7/351 例）（手技後 30 日までに 6 例、手技後 30 日以降に 1 例認められた）、手技後 12 か月以降に 1 例認めた（表 41）。

術後 12 か月までに発生した 7 例中 2 例は僧帽弁手術へ移行し、4 例は 2 回目の本品追加留置手技が行われた。残り 1 例に治療介入は行われなかった。12 か月以降に報告された片弁尖把持は 1 例のみで、手技後 18 か月に認められ、本品留置手技後 865 日に僧帽弁置換術が施行された。

表 41 片弁尖把持に対する処置の内訳（N = 351）

内訳	被験者の割合（n/N）		
	手技後 30 日まで	手技後 30 日以降 手技後 12 か月まで	手技後 12 か月以 降
片弁尖把持	1.7% (6/351)	0.3% (1/351)	0.3% (1/351)
僧帽弁外科手術（N = 3）	0.3% (1/351)	0.3% (1/351)	0.3% (1/351)
2 回目の本品留置術（N = 4）	1.1% (4/351)	0.0% (0/351)	0.0% (0/351)
処置実施せず（N = 1）	0.3% (1/351)	0.0% (0/351)	0.0% (0/351)

本品追加留置を受けた 4 名のうち、3 名の MR 重症度は 2+以下に改善したが、1 名は 3+のままであった。また、これら 4 名のうち 3 名は本品追加留置手技後 30 日経過観察時で生存していた。1 名は MR 重症度が 2+に改善したが、本品追加留置手技後 22 日目に呼吸不全及びうっ血性心不全により死亡した。

僧帽弁手術を受けた 3 名については、いずれも僧帽弁置換術に成功した。術後、2 名の MR 重症度は 2+以下に改善したが、1 名は試験から脱落したため不明である。これら 3 名は全て、術後 30 日経過観察時で生存していた。

処置されなかった 1 名は、本品留置手技後 7 日目に心肺停止により死亡した。

iii) 僧帽弁狭窄

1 年以降 5 年までに新たに 4 例の僧帽弁狭窄が報告されている。したがって、5 年までの僧帽弁狭窄は 5 例であり、本品留置患者を対象とすると僧帽弁狭窄発生率は 1.5%（5/336 例）となる。

(4) AVJ-514 治験（実施期間：■■■■年■■月～■■■■年■■月■■■■）

AVJ-514 治験は、LVEF30%以上の器質性 MR 又は機能性 MR を有し、ハートチームにより外科的手術が困難と判断された被験者に対して、留置手技が国内で再現可能であることを確認することを目的に実施された国内多施設共同単群試験である。主な試験デザインは表 42 のとおりである。

表 42 試験デザイン

<p>主な選択基準</p>	<p>以下の条件を満たす 20 歳以上の患者とされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度～重度 (3+) 又は重度 (4+) の症候性慢性器質性 MR 又は機能性 MR を有する。手技前 90 日以内の経胸壁心エコー (Transthoracic Echocardiogram: 以下「TTE」という。) 及び手技前 180 日以内の経食道心エコー (Transesophageal Echocardiogram: 以下「TEE」という。) により評価される。心エコーコアラボ (ECL) は TTE 画像を用いて MR 重症度を評価するが、TEE 画像の提出を要求する場合がある。 ・LVEF が 30%以上 ・NYHA 心機能分類がクラス II、クラス III、又は歩行可能なクラス IV ・米国胸部外科学会 (STS) の算出方法により、僧帽弁置換術による予測手術死亡率が 8%以上、あるいは規定の危険因子*のいずれかに該当するため、心臓外科医の判断により、外科的手術困難であるとみなされる： <p>*危険因子とは、次のとおりである。</p> <p>高度石灰化大動脈 (porcelain aorta)、又は上行大動脈の可動性アテローム変性、縦隔の放射線治療歴、縦隔炎の既往、機能性 MR かつ LVEF が 40%未満、年齢が 75 歳を超え、かつ LVEF が 40%未満、開存している冠動脈バイパスグラフトのある状態での再手術、2 回以上の心臓・胸部外科手術歴、肝硬変、その他の外科的手術の危険因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ECL 評価に基づく、僧帽弁口面積が 4.0 cm² 以上 ・逆流ジェット的主流が交連部からのものでないことが認められ、かつ AVJ-514 により治療可能であると AVJ-514 留置手技者が判断する。副流のジェットが存在する場合、臨床上重要ではないとみなされていること
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・弁尖の解剖学的特性により、AVJ-514 留置や弁尖上の適切な位置決めができない、あるいは AVJ-514 で MR 改善が十分得られない恐れがある ・LVEF が 30%未満
<p>主要評価項目</p>	<p>【主要有効性評価項目】 急性期手技成功</p> <p>【主要安全性評価項目】 手技後 30 日経過観察時における主要有害事象*の回避率。</p> <p>*主要有害事象は、以下の複合臨床評価項目と定義する： 経中隔アクセスのために静脈穿刺を行った以降に発生した、死亡、脳卒中、心筋梗塞、腎不全、機器又は手技に関連した有害事象による非待機的な心臓血管手術の複合評価項目</p> <p>AVJ-514 治験と Integrated High Risk Cohort (351 例) との間の主要評価項目 (急性期手技成功達成率及び主要有害事象回避率) の結果について、傾向スコアマッチングを用いて比較することとされた。</p> <p>なお、AVJ-514 治験と Integrated High Risk Cohort の主要有害事象の定義が異なるため、AVJ-514 治験の主要有害事象の定義に合せた上で、評価を行った。</p>

AVJ-514 治験は AVJ-514 留置手技が国内で再現可能であることを確認することが目的であり、本試験における主要有害事象回避率及び急性期手技成功の達成率をそれぞれ 88%、70%と仮定すると、以下の統計学的手法に基づき、30 例で米国臨床試験の成績と比較することは可能と考えた。

1) 点推定値と 95%信頼区間の下限値との差と定義する精度は、主要有害事象回避率で 17%であり、急性期手技成功の達成率は 19%である。

- 2) 主要有害事象回避率が 80%を下回る確率は約 6%であり、急性期手技成功の達成率が 60%を下回る確率は約 8%である。

STS の算出方法により、僧帽弁置換術による予測手術死亡率が 8%以上、あるいは治験実施計画書に特定された危険因子のいずれかに該当する場合、心臓外科医の判断により、外科的手術困難であるとみなされる被験者 30 例が登録された。手技後 30 日経過観察時までは治験への参加を取りやめた被験者はいなかった。なお、ITT 集団は、本治験に登録され、留置が試みられた全ての被験者と定義された。

当該 30 例中 20 例は STS スコア $\geq 8\%$ に該当し、外科手術困難例として症例登録された。STS スコアが 8%未満であるが、治験実施計画書に予め規定された外科手術危険因子が 1 つ以上あり、心臓外科医により僧帽弁外科手術が困難と判断された被験者は、30 例中 10 例であった (表 43)。

表 43 外科手術危険因子の内訳

治験実施計画書で規定された外科手術危険因子 ^a	AVJ-514 STS スコア < 8% (N = 10)
機能性 MR を有し、LVEF < 40%	60.0% (6/10)
年齢が 75 歳を超え、LVEF < 40%	30.0% (3/10)
高度石灰化大動脈、又は上行大動脈の可動性アテローム	20.0% (2/10)
2 回以上の心臓・胸部外科手術歴	10.0% (1/10)
開存している冠動脈バイパスグラフトのある状態での再手術	10.0% (1/10)

^a 被験者は複数のカテゴリーに含まれる場合がある

なお、STS Calculator は、手術予後の傾向を反映させながら、これまで継続的に改訂が行われてきている。E II HRR 試験では STS Calculator 2.52 版を使用しており、登録された患者の STS Score の平均値は 14.2%であった。改訂された 2.61 版 (2009 年時に改訂) を使用して、同じ患者を用いて STS Score の算出を行ったところ、平均値は 10.6%となった。このように STS Calculator の 2.52 版から 2.61 版への改訂により、同じ患者背景であっても STS Score は約 4%減少することが示された。上記に基づき、STS スコアを 12%以上から 8%以上に変更することによる患者背景の違いは生じないと考えられ、国内臨床試験では STS スコアの閾値を 8%に設定した。

表 44 のとおり、平均年齢は 80.4 \pm 7.0 歳、男性の割合は 76.7% (23/30 例) であり、MR 重症度は、すべての被験者がグレード 3+ (80.0%) 又は 4+ (20.0%) であった。MR 病因の内訳は器質性 MR が 46.7% (14/30 例)、機能性 MR が 53.3% (16/30 例) であった。

表 44 患者背景

項目	(N=30)
年齢、歳	
平均値 ± 標準偏差 (N)	80.4 ± 7.0 (30)
75 歳超の患者、% (n/N)	80.0% (24/30)
性別、% (n/N)	
男性	76.7% (23/30)
女性	23.3% (7/30)
併存疾患	40.0 (12/30)
冠動脈疾患(CAD)	
高血圧	70.0 (21/30)
高コレステロール血症	53.3 (16/30)
狭心症	20.0 (6/30)
脳卒中既往	23.3 (7/30)
心筋梗塞 (MI) 既往	26.7 (8/30)
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	16.7 (5/30)
糖尿病	20.0 (6/30)
腎疾患	66.7 (20/30)
貧血既往	60.0 (18/30)
重度出血又は出血障害の既往	3.3 (1/30)
心臓治療歴 (% (n/N))	
あらゆる外科的手術	20.0 (6/30)
PCI	26.7 (8/30)
CRT/CRT-D/ICD/永久ペースメーカー	20.0 (6/30)
NYHA クラス	
I	0.0% (0/30)
II	63.3% (19/30)
III	33.3% (10/30)
IV	3.3% (1/30)
MR 重症度 % (n/N)	
0 : なし	0.0% (0/30)
1+ : 軽度	0.0% (0/30)
2+ : 中等度	0.0% (0/30)
3+ : 中等度から高度	80.0% (24/30)
4+ : 高度	20.0% (6/30)
MR の原因、% (n/N)	
器質性 MR	46.7% (14/30)
機能性 MR	53.3% (16/30)
LVIDs (cm) 平均値 ± 標準偏差 (N)	4.1 ± 1.2 (30)
LVEF、% (n/N) 平均値 ± 標準偏差 (N)	50.2 ± 12.8 (30)

1) 主要評価項目の結果

主要安全性評価項目である手技後 30 日経過観察時の主要有害事象の発生はなく、回避率は 100%であった。

主要有効性評価項目である「急性期手技成功」は 86.7% (26/30 例) であった。急性期手技成功が達成されなかった 4 例は留置には成功したが、退院時における MR 重症度が 3+であった。

傾向スコアマッチング後の AVJ-514 治験と Integrated High Risk Cohort の患者背景は同様な術前の特性を有する 27 名の被験者が選択され、両群間の特性に差は認められなかった。

傾向スコアマッチング後に両群間の主要評価項目の比較を行った結果、両群共に、主要評価項目である急性期手技成功達成率及び主要有害事象回避率は高く、AVJ-514 治験の結果の方が点推定値には上回っていた (表 45)。

表 45 傾向スコアマッチング後の AVJ-514 治験及び Integrated High Risk Cohort の
主要評価項目の比較

主要評価項目	AVJ-514 治験 (N=27)	Integrated High Risk Cohort (N=27)	相対的性能 (95% CI)	p-値
急性期手技成功	85.2% (23/27)	74.1% (20/27)	1.15(0.88,1.51)	0.5007
手技後 30 日経過観察までの主要有害事象 回避率	100.0% (27/27)	92.6% (25/27)	1.08(0.97,1.20)	0.4906

注) p-値は正確確率検定により算出した。

相対的性能 = AVJ-514 治験の値/Integrated High Risk Cohort の値

副次評価項目のうち、手技後 30 日経過観察時で心エコーコアラボにおいて片弁尖把持とされた症例を 1 例認めた。この症例は急性期手技不成功例であり、非待機的手術を必要とするものではなかった。その他主要有害事象、僧帽弁狭窄症、デバイス塞栓症、医原性心房中隔欠損症などの、非待機的な心臓血管手術を必要とする機器に関連した合併症は報告されていない。

なお、手技後 30 日経過観察時に僧帽弁外科的手術、追加留置は報告されていない。

また、手技後 30 日経過観察時までに 3 例に重度出血 (BARC-タイプ 3) ¹⁾ が認められ、全て本品留置後に発生し、2 例には輸血を要したが、全て後遺症なく回復した。

その他の有効性及び安全性の評価は下記のとおりである。

2) 施設報告の重篤な有害事象

施設からの報告された重篤な有害事象は心不全 1 件、頻回心室応答を伴う心房細動 1 件、気管支肺炎 1 件、誤嚥性肺炎 1 件、急性肺炎 1 件、胃腸出血 1 件であった。

3) 心エコー評価項目

① MR 重症度

術前では全被験者の MR 重症度は中等度～重度 (3+) 又は重度 (4+) であったが、退院時及び手技後 30 日経過観察時において、86.7% (26/30 例) の被験者は軽度 (1+) 又は中等度 (2+) の MR 重症度に改善した。

② 心機能評価項目

術前と手技後 30 日経過観察時の左室機能パラメータの成績は表 46 のとおりであった。

表 46 左室容量・左室径の変化—ITT 集団

左室測定項目	N	術前	術後 30 日	差	p 値 ^a
LVEDV (mL)	30	144.1 ± 47.2	130.0 ± 37.9	-14.1 ± 27.5	0.0087
平均 ± 標準偏差					
LVEDD (cm)	30	5.7 ± 0.9	5.5 ± 0.8	-0.2 ± 0.5	0.0477
平均 ± 標準偏差					
LVESV (mL)	30	74.1 ± 34.3	68.7 ± 32.2	-5.4 ± 13.5	0.0369
平均 ± 標準偏差					
LVESD (cm)	30	4.1 ± 1.2	4.1 ± 1.2	0.1 ± 0.5	0.5072
平均 ± 標準偏差					

^a 対応のある t 検定

注) LVEDD (Left Ventricular End Diastolic Dimension) : 左室拡張末期径、LVESD (Left Ventricular End Systolic Dimension) : 左室収縮末期径 (以降、別途注釈が無い場合は、同じ意味を示す。)

4) 臨床評価項目

① NYHA 心機能分類

NYHA 心機能分類は、術前の NYHA II 以下の割合は 63.3% (19/30 例) であったが、手技後 30 日経過観察時では 96.7% (29/30 例) となり、有意に減少した (表 47)

表 47 術前及び手技後 30 日経過観察時の NYHA 心機能分類のマッチ解析概要—ITT 集団

項目	AVJ-514(N=30)		p 値 (Bowker 法)
	術前	手技後 30 日経過観察時	
NYHA 心機能分類	クラス I	0.0% (0/30)	70.0% (21/30)
	クラス II	63.3% (19/30)	26.7% (8/30)
	クラス III	33.3% (10/30)	3.3% (1/30)
	クラス IV	3.3% (1/30)	0.0% (0/30)
			0.0002

② SF-36 QOL スコア

身体的側面サマリースコア及び精神的側面サマリースコアについても手技後 30 日観察時で改善が認められた (表 48)。

表 48 SF-36 QOL スコアの変化 (ITT 集団)

評価項目	術前	術後 30 日	差 (p 値)
SF-36 PCS 平均 ± 標準偏差 (N)	32.2 ± 15.1 (30)	37.5 ± 12.8 (30)	5.3 ± 14.1 (0.0482)
SF-36 MCS 平均 ± 標準偏差 (N)	53.0 ± 9.3 (30)	54.9 ± 7.6 (30)	2.0 ± 10.3 (0.3099)

(5) Realism HR 試験 (※全被験者での成績、実施期間：■■■■年■■月～■■■■年■■月■■■■)

Realism HR 試験には、外科手術困難な 628 例の被験者が登録されていて、■■■■年■■月■■日時点の経過観察実施状況は表 49 のとおりで、経過観察実施中である。

表 49 経過観察実施状況 (N=628)

	30 日	6 か月	12 か月	3 年	5 年
経過観察実施	583	502	438	214	57
死亡	30	84	140	248	289
脱落	5	13	21	46	56
経過観察枠外	0	0	0	48	185
経過観察実施予定	0	0	0	16	12
経過観察未実施	10	29	29	56	29

注) ■■■■年■■月のプロトールの改訂で、2 年及び 4 年の経過観察は不要とした。

628 例の術前における被験者背景情報は表 50 のとおりであった。

表 50 術前の被験者背景情報 (N=628)

人口統計学的特性	N=628
年齢, 歳	
平均±SD (N)	76.7 ±10.7 (628)
75 歳を超える	62.6% (393/628)
性別, %(n/N)	
男性	59.7% (375/628)
女性	40.3% (253/628)
BMI(kg/m ²) 平均±SD (N)	25.9 ±8.2 (627)
心房細動	70.6% (404/572)
糖尿病	36.3% (227/625)
心筋梗塞	47.6% (292/613)
慢性閉塞性肺疾患(COPD)	
在宅酸素あり	14.4% (90/626)
在宅酸素なし	17.7% (111/626)
なし	67.9% (425/626)
脳血管疾患	23.8% (149/627)
NYHA クラス, %(n/N)	
I	1.6% (10/628)
II	13.2% (83/628)
III	64.5% (405/628)
IV	20.7% (130/628)
病因, %(n/N)	
器質性	30.4% (191/628)
機能的	69.6% (437/628)
左室収縮期内径(cm) 平均±SD (N)	4.4 ±1.1 (565)
左室駆出率, % 平均±SD (N)	47.3 ±14.0 (542)

急性期手技成功は 82.5% (518/628 例) であった。

30 日 (又は退院時のいずれか遅い方) 及び 12 か月において発生した主要有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51 30 日及び 12 か月主要有害事象 (CEC 判定) (N=628)

事象名	30 日 発生率 % (n/N)	12 か月 発生率 % (n/N)
死亡	4.1% (26/628)	22.3% (146/628)
心筋梗塞	0.5% (3/628)	1.9% (12/628)
外科的形成術又は置換術失敗のため再手術	0.0% (0/628)	0.0% (0/628)
有害事象のため非待機的な心臓血管手術	1.3% (8/628)	1.3% (8/628)
脳卒中	2.1% (13/628)	2.9% (18/628)
腎不全	1.1% (7/628)	4.5% (28/628)
深部創感染	0.0% (0/628)	0.3% (2/628)
48 時間を超える人工呼吸	3.3% (21/628)	5.7% (36/628)
手術を要する消化管合併症	0.0% (0/628)	0.6% (4/628)
永続性心房細動の新たな発症	0.2% (1/628)	0.2% (1/628)
敗血症	1.3% (8/628)	4.8% (30/628)
2 単位以上の輸血	11.3% (71/628)	19.7% (124/628)
合計	15.6% (98/628)	34.9% (219/628)
合計 (2 単位以上の輸血を除く)	8.6% (54/628)	27.4% (172/628)

<総合機構による審査の概略>

総合機構は以下の点を中心に審査を行った。

- (1) 本品の臨床的位置づけについて
- (2) 海外臨床試験成績を主たる臨床試験成績として、本品の国内における有効性及び安全性を評価する妥当性について
- (3) 本品の有効性及び安全性について
- (4) 本品特有のリスクについて
- (5) 本品の使用目的について
- (6) 抗凝固、抗血小板療法の適切性について
- (7) 製造販売後安全対策について

(1) 本品の臨床的位置づけについて

本品は当初、外科手術と同等の臨床成績が期待されたデバイスであったが、E II RCT 等の試験結果、FDA や医学専門家との協議及び総合機構からの事前評価相談における助言により、外科手術適応患者に対する本品のリスクベネフィットバランスはとれないと判断された。したがって、申請者は、本品の適用対象を僧帽弁手術困難な患者に限定して今回の承認申請に至った。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて次のように考える。

症候性 MR 患者の予後は不良であり、MR は予後の増悪因子の 1 つとされているが、内科的治療のみでは MR を大きく改善させることは不可能である。本品による MR の改善は、術後大半が $MR \leq 1+$ となり、再手術リスクも低い外科手術と同等とは言い難く、臨床的に有意な MR の改善が得られないケースも一定頻度で生じる (急性期手技成功率: E II RCT 試験 77% (137/178 例)、Integrated High Risk Cohort 83.2% (292/351 例))。外科手術には及ばないものの、本品により MR

を物理的に減少させることは、心臓への容量負荷を減らし、心不全を改善させ得ると考えられることから、本品を外科手術困難例に対する新しい治療選択肢として医療現場へ提供することの臨床的意義はあると判断した。

(2) 海外臨床試験成績を主たる臨床試験成績として、本品の国内における有効性及び安全性を評価する妥当性について

申請者は海外臨床試験成績をもって国内の有効性及び安全性を評価できるとする妥当性について、以下のとおり説明した。

本品の治療対象は高度 MR を有する患者であるが、器質性 MR、機能性 MR を区別していない。高度 MR を有する場合、結果として循環血流量が不足し、他の臓器の機能が低下することが予測される。したがって、MR は心不全予後の予測因子となっている。器質性 MR は弁自体の疾患であるため、それ自身を薬物で治療することは不可能であり、高度 MR の場合は手術が適応になる。機能性 MR は他の原因によって心室が拡大して心不全が進み、2 次的に逆流が生じる。このため、薬剤治療の場合には心負荷を低減（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素（Angiotensin-Converting-Enzyme：以下「ACE」という。）阻害剤/アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（Angiotensin II Receptor Blocker：以下「ARB」という。）、β 遮断剤等）することが中心となり、必要に応じてジギタリス等の強心剤を投与することとなる。心不全の初期症状では ARB の使用により結果として MR の低減が可能となる場合もある。しかしながら、中高度 MR の場合には薬物による MR 改善は期待できないため、機能性 MR においても手術が推奨される。

外科手術困難な患者のデータ全般について、安全性に関する懸念は FDA Advisory Panel から挙げられず、外科手術困難な患者集団における本品留置後のベネフィットに関して、全面的な同意が得られた。

なお、本品の米国承認取得後ではあるが、機能性 MR においては、2014 年版 ACC/AHA ガイドライン²⁾にて機能性 MR への単独弁手術は Class IIb の推奨とされた。手術をするためには心停止が必要であり、機能性 MR 自体が手術のリスクを高める訳ではないが（STS calculator では機能性 MR、器質性 MR を区別していない）、一般的に機能性 MR 患者の方が心機能は悪く、かつ併存疾患も多いために短期・長期ともに死亡率が高くなる傾向があること等が考慮され、CABG 等他の心停止を必要とされる手術と同時に実施される場合は Class IIa、単独手術は Class IIb の推奨とされた。本邦におけるガイドライン³⁾では、機能性 MR 患者であって中高度 MR を有する場合、症状があれば LVEF>30% And/or Ds<55mm で手術推奨（クラス I）、症状が無い場合でも CABG 適応があれば高度 MR LVEF>30%で手術推奨（クラス I）となっている。さらに、うっ血性心不全患者を対象とした本邦の疫学調査である CHART-1 研究⁴⁾において、中等度～重度のうっ血性心不全患者における予後は本邦と海外でほとんど変わらないことが報告されていることを踏まえると、本品の対象患者の内科的治療の予後に、国内外で著しく大きな違いはないと考えられる。Integrated High Risk Cohort データと本邦での内科的治療成績との比較を行うため、国立循環器病研究センターのデータベースとの比較を試みたが、患者個々のデータは入手できないために詳細な解析や評価は不可能であった。国立循環器病研究センターのデータにおける手術困難な重度 MR 患者（n=53、平均年齢 68.2 歳）の 12 か月死亡回避率は 82%と、DUKE データの 67.2%（マッチ

後 n=351、平均年齢 73.6 歳) より高かったが、これは患者の背景情報の差に起因するものと考えられ、米国 Duke 大学のデータベースから抽出した 953 例の平均年齢 68.5 歳の 1 年死亡回避率は 73.8%であった。

本品は薬物治療を代替するものではないが、薬物治療の効果が十分ではない場合に、低侵襲で物理的に MR を改善することを可能とする。したがって海外臨床試験成績、国内臨床試験の成績から本品の本邦における有効性及び安全性を評価することは妥当と考える。

総合機構は次のように考える。

国内外の弁膜疾患に関するガイドラインにおいて、物理的に MR を減少させる外科手術について、介入治療方針の方向性に大きな差は認められない。EVEREST II RCT 試験の結果からは、本品留置後の MR 改善度 (MR ≤ 1+) は手術に比較すると劣るが、器質性 MR においては、逆流の原因は弁変性による接合不全であるため、本品による物理的な効果や治療効果に日米差はなく、同等と考える。機能性 MR の病因に関しては、日米における虚血性心疾患の割合が異なる可能性はあるが、近年日本においても心不全の病因として虚血性心疾患の占める割合が増加している⁹⁾。日米の心不全管理ガイドライン^{6), 7)}においては、基本的な心臓再同期療法デバイス (Cardiac Resynchronization Therapy : 以下「CRT」という。) を含む薬物治療方針及び使用できる薬物に大きな差はない。至適な薬物治療を十分に行っても心不全症状が改善されない機能性 MR 患者の MR を軽減させ、左室容量負荷を軽減させることによる治療効果の日米差は大きくないと考える。また、米国臨床試験 (E II HRR 試験、Realism HR 試験) とほぼ同様の選択除外基準を用いて国内で行われた AVJ-514 試験の結果、留置成功は 100% (30/30 例)、急性期手技成功は 86.7% (26/30 例) で達成され、30 日経過観察時までの主要有害事象は認められず、本品の治療成績は海外成績と同様であり、本邦特有のリスクの懸念も示されなかった。このように国内外の慢性心不全、MR に対する治療ガイドライン、AVJ-514 試験成績、本品の対象となる機能性 MR は左心機能が保たれており、かつ至適薬物治療を行ってもなお症状が改善されない患者であること等を踏まえ、海外臨床試験成績を主たる臨床試験成績として、本品の本邦における有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。一方、対象患者の 12 か月死亡回避率において、国立循環器病研究センターのデータと DUKE データに認められた差分については、申請者の回答にもあるとおり、患者背景の違いによるものと考えられることから (表 52)、内科的治療と比較した本品のリスクベネフィットバランスについては、患者背景やその他のデータも考慮して総合的に判断することとした ((3)「本品の有効性及び安全性」の項参照)。

表 52 患者背景及び 12 か月死亡回避率

国立循環器病研究センターデータと Integrated High Risk Cohort データ、DUKE データの比較

	Integrated High Risk Cohort (N = 351)	マッチさせた DUKE データ ^a (N = 351)	DUKE ^b データ (N = 953)	国立循環器病研究センターデータ (N = 53)
平均年齢 (歳) ± SD	75.7 ± 10.5	73.6 ± 11.0	68.5 ± 13.2	68.2 ± 1.9
男性	61.0%	56.4%	48.9%	62.3%
心臓手術歴	59.8%	55.6%	49.9%	32.1%
心筋梗塞の既往歴	50.7%	52.4%	42.8%	13.2%
心房細動の既往歴	68.5%	57.3%	51.7%	45.3%
脳卒中の既往歴	12.8%	13.1%	14.7%	20.8%
糖尿病	39.4%	40.5%	35.5%	26.4%
腎疾患	30.5%	23.9%	18.5%	24.5%
慢性閉塞性肺疾患	11.1%	9.1%	7.1%	1.9%
NYHA 心機能分類クラス III/IV	84.9%	73.8%	46.6%	56.6%
機能性 MR	70.1%	90.3%	93.2%	60.4%
LVEF (%) 平均 ± SD	47.5 ± 14.2	41.0 ± 11.2	36.7 ± 10.9	47.9%
LVIDs (cm) 平均 ± SD	4.36 ± 1.11	3.99 ± 1.01	4.2 ± 1.0	5.3 ± 0.2
12 か月死亡回避率	77.2%	67.8%	73.8%	82%

^a Integrated High Risk Cohort 351 例と DUKE データのマッチさせた際の計 351 例の患者背景データ

^b DUKE データベースの中から、内科的治療を施された患者のうち、本試験の選択基準 (MR 重症度 3+/4+, 外科手術困難である) に合致した患者

(3) 本品の有効性及び安全性について

1) 評価に用いた臨床データの妥当性について

本品は、当初外科手術適応例に対して開発が行われてきた経緯もあり、本申請の適応対象である外科手術困難例に対しては、内科的治療に対する仮説検証試験が行われておらず、E II HRR 試験と Realism HRR 試験の統合解析結果 (Integrated High Risk Cohort データ) が主要な臨床試験成績とされている。加えて、外科手術困難な MR に対する標準治療である内科的治療成績や自然予後については、適切かつ十分な文献報告が得られなかったことから Duke 大学のデータベースが用いられた。

申請者は、本品の対照となる内科治療成績として、Duke 大学データを用いた妥当性について以下のとおり説明した。

Duke 大学のデータベースは心臓疾患患者のデータベースとしては最大なものの一つである。Duke Clinical Research Institute の下で、Duke 大学メディカルセンターにおいて心臓カテーテル治療及び心臓手術を実施した全ての患者の成績、人口統計学的特性、臨床的な既往、身体検査の情報に関するデータが編纂され、これらのデータには、200,000 人以上の包括的かつ長期の成績が含まれている。E II HRR 試験が施行された時期をあわせた 2010 年から 2014 年にかけて登録された患者 (約 953 例) の内、MR 重症度が評価され、本品の適応である外科的手術困難な患者は 953 例であった。Integrated High Risk Cohort と比較した場合、患者背景情報に差異が見られたため、傾向

スコアでマッチングを行っているが、953例と比較的大規模な患者からの抽出データであるため、信頼できると考えられる。

総合機構は、本品の臨床評価に用いられたこれら資料の妥当性について次のように考える。

国内の弁膜症治療のガイドラインにおいて、症候性の高度 MR に対しては、クラス I 又は IIa で外科手術が推奨されており、弁尖の接合不良を矯正し MR を改善することの臨床的意義は確立していることから、本審査においては、従来の外科手術とは異なり、本品を用いた治療に認められる中等度 MR が残存するリスクや手技不成功、手技関連有害事象などの本品特有のリスクに対する安全性評価が重要と考える。本申請の対象患者である外科手術困難症例に対しても、事前に仮説を設定した上で臨床試験を実施することがより適切であったとは考えるが、外科適応患者に対する RCT 試験 (E II RCT 試験) は実施されており、欧米での比較的豊富な使用実績と論文報告もあることを踏まえると、仮説検証試験ではない Integrated High Risk Cohort のデータを用いた本品の臨床評価は可能と考える。加えて、本申請の対象患者である外科手術困難な症候性高度 MR 患者には、他に効果的な治療方法がないとされており、低侵襲に MR を改善できる本品の医療ニーズは高いと考えられることから、本申請に提出されたデータを活用して臨床評価を行うことは受け入れ可能と判断した。

また、Duke 大学データを用いる妥当性については、1施設のみデータベースではあるが、患者背景が予後に与える影響が比較的大きいと想定される高度 MR を有する心不全患者において、傾向スコアマッチングが可能なデータは本品を評価する上で貴重であり、文献等の既知の情報も踏まえて参照することは可能と考える。また、内科的治療と比較したリスクベネフィットバランス評価に関しては、その他のエビデンスも含め、総合的に判断する必要があると考える。

2) MR 病因別の本品の有効性及び安全性

弁尖及び弁下組織の変性が原因で生じる器質性 MR と心筋障害による心臓の構造的変化により生じる機能性 MR とでは、標準療法、介入によるリスク及び MR の改善による予後の成績が異なると考える。MR に対する外科手術適応は、国内外のガイドラインにおいて器質性 MR と機能性 MR で別々に考慮されていることも踏まえ、本品による介入治療の有効性及び安全性については、器質性 MR と機能性 MR に分けて評価を行った。

① 器質性 MR について

総合機構は、Integrated High Risk Cohort の器質性 MR に対する本品の有効性及び安全性について以下のように考える。

症候性の器質性 MR 患者の心不全は僧帽弁の器質的疾患に起因する逆流によることが明確であり、構造的修復を行う以外に効果的な治療方法はなく、欧米^{2), 8), 9)}も含め本邦の弁膜症治療ガイドラインにおいて、本品の適用となる器質性 MR についてはクラス I で外科手術が推奨されている。病態的にも、MR が原因となり心不全症状、心機能低下が生じており、弁尖の接合不良を矯正し、MR を解消することの臨床的意義は確立されていると考える。

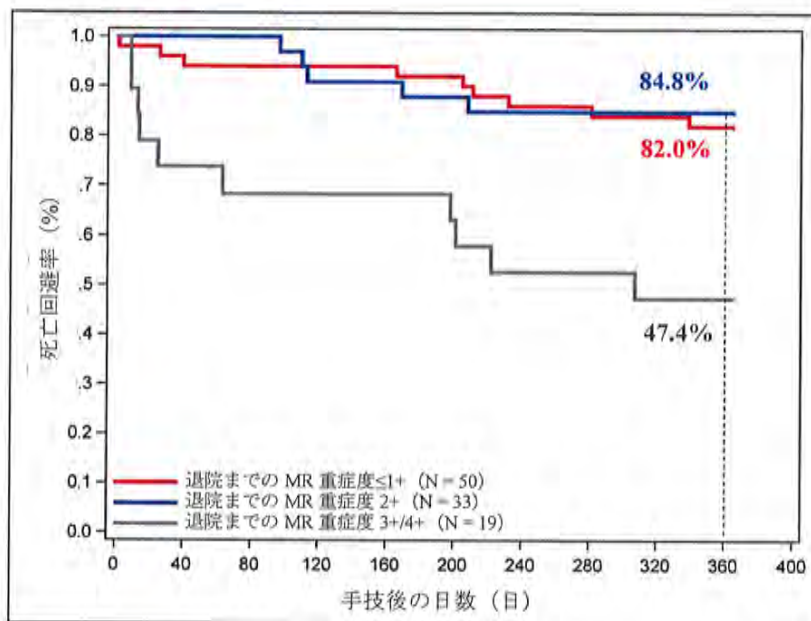
Integrated High Risk Cohort における器質性 MR 105 例の試験成績では、本品により 79% (83/105 例) で急性期手技成功が達成されている。さらに 12 か月時点で MR が 2+以下の割合は 85.3% (58/68 例) (除外例 (死亡例及び欠測値のある被験者) を MR 重症度 3+以上として解析に含めた保守的と考えられる解析では 55.2% (58/105 例)) であった。NYHA ≤II の患者の割合は手技前 18.1% (19/105 例) から手技後 12 か月で 87.3% (62/71 例) (除外例 (死亡例及び欠測値のある被験者) を NYHA III 以上として解析に含めた保守的と考えられる解析では 59.0% (62/105 例)) に増加した。また、被験者 105 例を対象とした 1 患者・年当たりの心不全入院率は 0.68 から 0.18 に改善し、退院時から手技後 12 か月までの経過観察データがある被験者 75 例のみを対象とした解析でも 0.67 → 0.13 に改善された。対象患者は外科手術困難であり、他に有効な治療方法がないことも踏まえると、本品の有効性はあると考える。

また、器質性 MR 105 例のうち 25 例が 12 か月時点で死亡しており (死亡率 23.8%)、このうち 7 例が CEC (臨床事象判定委員会) により手技あるいは機器関連と判定された。また、脱落や不明も死亡とカウントした場合の保守的な死亡率は 30.5% (32/105 例) であった。本品によるリスクは一定程度あるものの、対象症例 105 例の平均年齢は 81.8 歳と高齢であることに加え、傾向スコアマッチングによる内科的治療との比較の結果 (本品群 20.0%、内科的治療群 30.6%) などを踏まえると、内科的治療と比べて明らかにリスクが上昇しているとは言えないと判断した。

一方、本品を用いた治療では一定の割合で急性期手技不成功が生じるため、このリスクを踏まえた本品のリスクベネフィットバランスを評価する必要がある。申請者は、急性期手技不成功 (留置不成功、MR ≥+3 の残存) が、器質性 MR の臨床成績に及ぼす影響について以下のとおり説明した。

器質性 MR 被験者 105 例のうち 83 例で急性期手技成功を達成し、22 例は急性期手技不成功であった。急性期手技成功群と不成功群には、術前の被験者背景に有意な違いはなかった。

急性期手技成功例と急性期手技不成功例の Kaplan-Meier 法による手技後 12 か月までの生存曲線を比較した結果、急性期手技成功群 83.1%、急性期手技不成功群 42.9% と有意な差があった ($P < 0.0001$)。残存 MR が予後に及ぼす影響については、手技後 12 か月の死亡回避率で退院までの MR 重症度が 2+ と 1+ の被験者の間に差が見られなかったが、退院までの MR 重症度が 1+ 以下又は 2+ の被験者は、退院までの MR 重症度が 3+ 又は 4+ の被験者と比べ、手技後 12 か月の死亡回避率は有意に良好であった ($p = 0.0008$ 、図 12)。



観察期間	0日	30日	180日	365日
退院までのMR重症度 ≤1				
被験者数	50	48	46	36
事象の回避率	100%	96.0%	92.0%	82.0%
95%信頼区間	-	[84.9%, 99.0%]	[80.1%, 96.9%]	[66.8%, 90.7%]
退院までのMR重症度 2+				
被験者数	33	33	29	25
事象の回避率	100%	100%	87.9%	84.8%
95%信頼区間	-	-	[70.9%, 95.3%]	[66.0%, 93.7%]
退院までのMR重症度 3+/4+				
被験者数	19	14	13	9
事象の回避率	100%	73.7%	68.4%	47.4%
95%信頼区間	-	[47.9%, 88.1%]	[42.8%, 84.4%]	[24.4%, 67.3%]

図 12 Kaplan-Meier 法による退院まで MR 重症度別 (≤1+, 2+, 3+/4+) の死亡回避率 (器質性 MR)

総合機構は、症例数は少ないものの、急性期手技不成功 22 例の 12 か月死亡回避率は 42.9%と、内科的治療群 (DUKE データ) の器質性 MR 患者 65 例の死亡回避率 69.4%と比べて点推定値が低かったため、急性期手技不成功が本品のリスクを増大させる可能性とそのリスク低減化措置について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

器質性 MR 患者で急性期手技不成功 22 例 (平均年齢 83.0±10 歳) のうち留置失敗例は 5 例であった。5 例中 3 例が手技中の合併症 (心タンポナーデ、右心房内血栓、血管系合併症) によるもので、残り 2 例は、技術的理由による失敗 (MR の低減が不十分、僧帽弁口面積が不十分) であり、留置直前の経食道心エコー (Transesophageal Echocardiogram : 以下「TEE」という。) の結果に基づいて手技を中止している。留置に成功したが、急性期手技不成功となった 17 例のうち、7

例は本品1個が留置され、10例は本品2個が留置されたものの、退院時のMR重症度が2+以下とはならなかった。これら17例の弁の解剖学的特性は多様であり、リスク因子を特定することはできなかった。MR重症度と全死亡率には強い相関があることが既に報告^{10), 11), 12), 13)}されており、急性期手技成功を達成するために、ハートチームに対する集中トレーニングと共に、医師に対して適切な症例選択を含む治療戦略を提案して、患者のリスクの低減と良好な手技結果を得られるようにしている。

総合機構は、急性期手技不成功の22例の詳細を確認した結果、死亡例11例(平均年齢87.0歳)のうち7例が心臓死であり、手技又は機器関連ありとCECにより判定された症例は5例であった。11例中6例の死亡は本品とは関連がない心臓死、又は非心臓死と判定されていることから、急性期手技不成功が直ちに死亡リスクを上げる要因となるとは考え難い。ただし、CECで関連ありと判定された5例の分析から示唆されるように、本品の対象である高度MRを伴う心不全患者は、高齢であることも含め予後不良のハイリスク患者であることから、本品の手技時に伴う合併症や低侵襲とは言え本品を用いた介入による死亡リスクが結果的に高まる可能性はあると考える。器質性MRを有する心不全はMRが原疾患であることが明確であり、本品の対象患者には他に有効な治療方法がないことを踏まえると、後述するリスク低減化措置((4)「本品特有のリスクについて」、(7)「製造販売後安全対策について」の項参照)を十分に講じるのであれば、本品によりMRを改善させることのベネフィットはリスクを上回ると判断した。

② 機能性MRについて

申請者は、LVEF30%未満の機能性MRに関しては、根拠となる臨床データが非常に限られていることから今回承認申請の対象には含めないと説明した。

LVEF30%以上の機能性MRについて総合機構は以下のとおり考える。

器質性MRとは異なり、二次的要因により生じる機能性MRは、左室機能低下・拡大を合併しMRの制御だけでは全ての問題を解決できない疾患であることを踏まえると、MRを改善する本来の目的は症状の改善と左室機能障害の進行を抑制することであると考え。このため、本品留置後に生じうる残存MRが予後に与える影響については慎重に評価する必要がある。一方、心不全の治療方針の1つは左心負荷軽減を図ることであり、MRが消失しなくても軽減されれば、左室への容量負荷が軽減されるので、心不全症状の改善も期待できると考える。さらにMRを有する虚血性心疾患患者の予後はMRがない患者に比べて不良であることが報告^{10), 14), 15), 16)}されており、MRを解消・軽減することの臨床的意義はあると考える。実際に国内外の弁膜症治療ガイドラインを見ると、機能性MR症例において内科的治療抵抗性で左室機能が保たれている場合には、術後の左室機能低下やMR再発の懸念があってもクラスI~IIbで外科手術が推奨されている。したがって、外科手術が困難で内科的治療を行っても症状のコントロールができず、左室機能が保たれている症候性患者を対象とするのであれば、本品によるMRの改善は新しい治療選択肢となり得ると考え、本品を用いた介入治療のリスクベネフィットバランスの評価を行った。

Integrated High Risk Cohort において、LVEF30%以上の機能性 MR 患者での急性期手技成功 (MR が 2+以下まで減少) は 84% (155/185 例) で達成された。12 か月時の MR が 2+以下の割合は 83% (108/130 例) (除外例 (死亡例及び欠測値のある被験者) を MR 重症度 3+以上として解析に含めた保守的と考えられる解析では 58.4% (108/185 例)) であった。NYHA ≤II を呈する患者の割合が手技前 13% (24/185 例) から 79% (101/128 例) (除外例 (死亡例及び欠測値のある被験者) を NYHA III 以上として解析に含めた保守的と考えられる解析では 54.6% (101/185 例)) に増加した。また、被験者 185 例を対象とした 1 患者・年当たりの心不全入院率は 0.76 から 0.34 に改善し、退院時から手技後 12 か月までの経過観察データがある被験者 134 例のみを対象とした解析では 0.63 → 0.29 に改善された。また、外科適応患者に対する試験成績ではあるが、E II RCT 試験の本品群の評価可能な機能性 MR 症例において、少数例のデータではあるものの 5 年の長期成績で 85.7% (18/21 例) で MR ≤2+が維持されていた。また、機能性 MR において、併用される薬物治療が臨床試験成績に大きな影響を及ぼす可能性があることから、薬物治療の内服状況について申請者に確認したところ、至適薬物療法 (ACE 阻害薬又は ARB +β 遮断薬 + 利尿薬) 及びその内訳について表 53 のとおりであり、併用薬剤に術前後で大きな変化は無かった。

表 53 LVEF が 30%以上の機能性 MR 被験者における心不全治療薬服薬状況
(n=185 中、ベースライン、12 か月双方のデータが得られた 143 症例)

薬物療法カテゴリー	術前	手技後 12 か月 経過観察時	差	P 値 (McNemar 検定)
ACE 阻害薬/ARB	65.7% (94/143)	65.7% (94/143)	-0.0% (-11.7%, 11.7%)	1.0000
β 遮断薬	83.9% (120/143)	81.1% (116/143)	-2.8% (-6.7%, 12.3%)	0.5034
利尿剤	88.1% (126/143)	83.9% (120/143)	-4.2% (-4.5%, 12.9%)	0.2863
至適薬物療法 (上記 3 剤)	49.0% (70/143)	46.2% (66/143)	-2.8% (-9.5%, 15.1%)	0.6076
上記の内 2 剤服用	41.3% (59/143)	41.3% (59/143)	-0.0% (-12.1%, 12.1%)	1.0000
上記の内 1 剤服用	8.4% (12/143)	9.8% (14/143)	1.4% (-8.8%, 6.0%)	0.7744

総合機構は、LVEF30%以上の機能性 MR に対しても、比較的高い割合で本品のコンセプトである MR の減少と症状の改善を認め、それが維持されていることから、本品の有効性はあると考える。一方、本品が留置された LVEF30%以上の機能性 MR185 例のうち 38 例が 12 か月時点で死亡しており (死亡率 21.0%、38/185 例)、脱落や不明も死亡とカウントした保守的な死亡率は 29.7% (55/185 例) であった。死亡 38 例のうち、CEC により手技あるいは機器関連と判定されたものは 11 例と本品に一定程度のリスクがあることも示唆された。MR は予後の増悪要因であるものの、一次的な病因ではないことから、外科手術困難な LVEF30%以上の機能性 MR の心不全患者における本品のリスクベネフィットバランスについて、標準療法である内科的治療との比較及び蓄積されている臨床エビデンス等を踏まえた説明を申請者に求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

生死が不明の場合を死亡とみなす保守的と考えられる解析においても、本品を用いた治療の 410 日までの死亡率 (29.7%) は内科的治療 (DUKE データ) の 365 日における薬物治療の死亡率 (34.3%) と同程度であった。また、軽度の場合を除き、薬物治療においては MR の大きな改善は期待できな

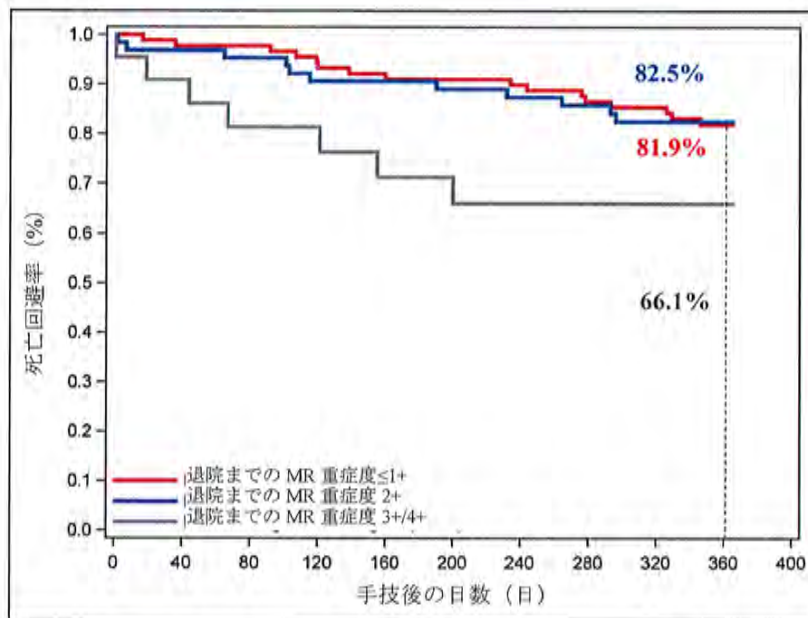
いが、本品を用いた治療では除外例（死亡例及び欠測値のある被験者）をMR重症度3+以上として解析に含めた保守的と考えられる解析においても50%以上の被験者が12か月時MR重症度2+以下を保っていた。NYHAも同様な解析で50%以上の被験者が12か月時NYHA \leq IIを保っていた。いずれも手技前からは大きく改善しており、保守的な解析を実施した場合でも、本品を用いた治療の有効性及び安全性は担保できていると考える。

Gianniniら¹⁷⁾は、重症機能性MRに対して、同一施設・同時期の連続登録における本品と薬物治療の比較結果を報告している。本品群60例、薬物治療群60例と症例数は限られるが、12か月死亡回避率は本品群89.7%に対して、薬物治療群64.3%であった。また、Rossiら¹²⁾は、1,256例の機能性MR患者の予後について研究を行い、重度MR患者の1年死亡回避率は、非虚血性の患者で80%程度、虚血性の患者で75%程度と報告している。この報告で用いられた重度MRの定義であるRV >30 mlは、本品の臨床試験における定義では2+以上に該当している。重度MR患者の平均年齢は69歳であり、LVEF 30%以上の機能性MR185例の平均年齢74歳と比較すると若い。このことから、本品の治療対象である外科的手術困難な患者に対して薬物治療を行った場合、死亡回避率が70%弱であるDUKEデータは妥当であると考ええる。

本品は薬物治療の代替を目指すものではなく、薬物治療に加えて本品を使用することで、大きなリスクなく追加の利益を得るものである。本邦における該当患者の死亡回避率に関するデータは少ないが、仮に薬物治療成績が良好であっても、本品の使用によりさらなる改善が期待できると考える。

総合機構は、本品を用いた治療では一定の割合で急性期手技不成功が生じるため、急性期手技不成功によるリスクを考慮したリスクベネフィットバランス評価について確認したところ、申請者は、機能性MRにおいて手技不成功と残存MRが臨床成績に及ぼす影響について以下のとおり説明した。

LVEF 30%以上の機能性MR被験者の84%（155/185例）で急性期手技成功が達成された。LVEF 30%以上の機能性MR被験者での急性期手技成功群と急性期手技不成功群の被験者背景は同様であった。LVEF 30%以上の機能性MR被験者において、急性期手技成功群と急性期手技不成功群のKaplan-Meier法による手技後12か月経過観察時の死亡回避率を比較した結果、急性期手技成功群の手技後12か月経過観察時の死亡回避率は81.7%で、急性期手技不成功群の機能性MR被験者は68.5%であった。残存MRが予後に及ぼす影響については、器質性MR被験者の場合と同様に退院までのMRが1+と2+の被験者の12か月死亡回避率は同程度であり、MR重症度が3+又は4+の被験者に比べ、良好な手技後12か月の死亡回避率を示した（ $p=0.1255$ 、図13）。



観察期間	0日	30日	180日	365日
退院までのMR重症度 ≤1				
被験者数	89	88	81	64
事象の回避率	100%	98.9%	91.0%	81.9%
95%信頼区間	-	[92.3%, 99.8%]	[82.8%, 95.4%]	[71.4%, 88.8%]
退院までのMR重症度 2+				
被験者数	65	62	57	43
事象の回避率	100%	96.9%	90.6%	82.5%
95%信頼区間	-	[88.1%, 99.2%]	[80.2%, 95.7%]	[69.1%, 90.4%]
退院までのMR重症度 3+/4+				
被験者数	22	19	14	13
事象の回避率	100%	90.9%	71.2%	66.1%
95%信頼区間	-	[67.3%, 97.7%]	[46.0%, 86.2%]	[41.1%, 82.5%]

図 13 Kaplan-Meier 法による退院時 MR 重症度別 (≤1+、2+、3+/4+) の死亡回避率 (LVEF 30%以上の機能性 MR)

30%以上の機能性 MR 被験者での急性期手技不成功は 30 例と症例数が限定された中での解析ではあるが、急性期手技成功の患者の死亡率 19% (29/155 例) に対して、急性期手技不成功患者の 12 か月死亡率は 30% (9/30 例) と点推定値が高かった。患者背景をマッチングさせた DUKE データでの機能性 MR 患者の内科的治療の 1 年時死亡率は 34.3%であり、背景に差分はあるが文献等の報告でも死亡率は 20~36%との報告^{12), 17)}があることから、本品の手技不成功により死亡リスクが著しく上昇するとは言えないと総合機構は考える。ただし、急性期手技不成功での死亡 9 例のうち 5 例が CEC により手技又は機器関連ありと判定されており、本品の対象となる予後不良の外科手術が困難な患者にとって、手技の合併症や本品を用いた介入は、予後に影響を及ぼす可能性はあると考える。

適切な内科的治療、原疾患に対する治療を十分に行っているにも関わらず症状がある機能性MR患者の予後は不良であり、外科手術困難な患者に対しては他に有効な治療方法がない。本品を用いた治療では、MRの減少が不十分となる等、一定のリスクは伴うものの、外科手術困難な機能性MR患者のMR重症度と臨床症状を改善させる有効性が認められ、その予後も改善させる可能性も期待できることから、後述するリスク低減化措置（(4)「本品特有のリスクについて」の項、(7)「製造販売後安全対策について」の項参照）を十分に講じることで、上述のような他に有効な治療法がない患者における本品のベネフィットはリスクを上回ると、専門協議の議論も踏まえ総合機構は判断した。

(4) 本品特有のリスクについて

1) 急性期手技不成功について

申請者は本治療に適さない解剖学的要件について、添付文書の警告欄にて以下の様な注意喚起を行っている。

- ・ 弁尖の把持領域の重度石灰化
- ・ 腱索などの弁輪組織及び／又は弁下組織の重度石灰化
- ・ 後尖の重度の可動制限
- ・ 把持領域の裂け又は穿孔
- ・ ずれ 10 mm 以上及び／又は幅 15 mm 以上の弁尖のフレイル
- ・ 接合部の長さ 2 mm 未満
- ・ 心内腫瘍
- ・ 僧帽弁口面積 4 cm² 未満
- ・ A2～P2 領域外への主逆流ジェット及び／又は臨床的に重大な2つ目の逆流ジェット

総合機構は、最新の知見に基づき、上記解剖学的要件以外にも術前に本治療に適さない症例の要件を示すことが可能か、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本品留置成功にもかかわらず、MR重症度が3+以上となる原因は多様・複合的であり、残存MRの予測因子として上記以外の解剖学的要件は特定されていない。一方、本品の使用経験が手技成功を向上させるとする報告¹⁸⁾がされており、経験に基づいて、より適切な症例の選択ができるようになるためと考えられる。なお、本品の急性期手技成功の達成率は約80%以上であり、他の治療オプションが限られる外科手術困難な患者を対象とする場合、臨床的に十分受容可能なものとする。実際、現在までに40,000例以上の患者に対して本品を用いた治療が実施されている。

総合機構は、急性期手技不成功の割合を最小限にするためには、本治療の限界を踏まえた上で、事前の検査による適切な症例選択、術中の弁尖把持試行時におけるMR重症度評価により追加クリップの留置や手技自体の中止などの適切な判断ができることが重要と考える。現時点では、急性期手技不成功となる予測因子は明確に特定されていないが、本品は開発当初より、得られた知見に基づきトレーニングなどの支援策の改訂を続けており、本品の急性期手技成功の達成率が経時的に向上しているとの報告もある。本品の使用経験がない状況下で実施された国内臨床試験で

の急性期手技成功率は 86.7%と比較的高い値を示していることから(表 54)、プロクター(指導者)による技術的サポートやトレーニングにより本品を用いた治療の特徴や必要となる技術を習得することにより、本邦でも一定の急性期手技成功率を確保することは可能と考える ((7)「製造販売後安全対策について」の項参照)。

表 54 試験ごとの急性期手技成功の達成率

試験	登録期間	急性期手技達成率
E II HRR 試験(N=78)	■年■月—■年■月	71.8% (56/78)
Integrated High Risk Cohort (N=351)	■年■月—■年■月	83.2% (292/351)
AVJ-514 治験(N=30)	■年■月—■年■月	86.7% (26/30)

一方、本品の特徴から急性期手技不成功が一定の割合で生じることは避けられず、急性期手技不成功となった場合には、低侵襲とは言え本品での介入により、内科的治療を継続した場合よりも合併症や死亡リスクが高まる可能性があることから、本品に想定されるこれらのリスクについては、医師だけでなく、治療を受ける患者へも十分に情報を提供すべきと判断し、その旨をトレーニングや添付文書にて注意喚起を行うよう申請者へ指示し、申請者はこれを了承した。

2)急性期手技成功例における経過観察中の MR 重症度の悪化

Integrated High Risk Cohort (N=351) において急性期手技成功を達成した 292 例の内、遠隔期に MR 悪化が認められた症例は 33 例であった。33 例中、手術が 1 例 (片弁尖把持の発生)、本品追加留置が 6 例 (片弁尖把持の発生 3 例、それ以外 3 例)、介入処置無しが 26 例であった。AVJ-514 治験において急性期手技成功を達成した 26 例の内、経過観察中に MR 重症度が悪化した症例は手技後 30 日で 1 例であり、介入処置は行われていない。

総合機構は、経過観察中に MR 重症度が悪化した事例の原因が明確になっていないため、本品による治療の限界について、医師と患者が理解して本品を用いた治療を行う必要があると考え、添付文書、トレーニング等により使用者に情報提供することを申請者に指示し、申請者は了解した。また、本有害事象の中で一定の割合の症例に本品のクリップの片側に片弁尖把持が発生したため、片弁尖把持については後述する 3)「片弁尖把持」の項にて評価することとした。

3)片弁尖把持

各臨床試験における片弁尖把持の発生率は表 55 のとおりであった。

表 55 片弁尖把持の試験ごとの発生率

試験	登録期間	片弁尖把持の発生率
E II Roll-In 試験 ^a	■■■■年■■月 – ■■■■年■■月	10.9% (6/55)
E II RCT 試験 ^b	■■■■年■■月 – ■■■■年■■月	6.3% (10/158)
E II HRR 試験 ^c	■■■■年■■月 – ■■■■年■■月	1.3% (1/75)
Integrated High Risk Cohort (N=351) ^d	■■■■年■■月 – ■■■■年■■月	2.3% (8/351)
AVJ-514 治験 ^e	■■■■年■■月 – ■■■■年■■月	3.3% (1/30)

^a E II Roll-In試験は手技後5年の成績である。

^b E II RCT試験は手技後5年の成績である。

^c E II HRR試験は手技後5年の成績である。

^d Integrated High Risk Cohortは5年の成績である。

^e AVJ-514治験は手技後30日の成績であり、エコーコアラボの判定に基づく（施設報告では片弁尖把持の発生は無し）。

注) 分母は少なくとも1個以上本品が留置された被験者のみを含めている。

片弁尖把持の発生の主要な要因は、手技中において、本品クリップの片側に弁尖が十分に接着されていないことが一因と考えられた。■■■■年■■月に本品の取り扱い説明書を改訂し、改善した弁尖接着の評価法について記載し、本品クリップの両側に弁尖を十分に接着させる技術を医師にトレーニングした結果、片弁尖把持の発生率（表 55）は低下していると申請者は説明している

総合機構は、最近の臨床データによる片弁尖把持の発生頻度は 2~3%であり、AVJ-514 治験でも 1 件（3.3%、1/30）であることも踏まえ、現在のトレーニングを含めた対策がそのリスク低減化に有効と考える申請者の見解は妥当と考える。しかしながら、片弁尖把持が生じた場合は外科手術や本品の追加留置等の再治療が必要となることから、本品の使用経験が少ない本邦においての当該リスク低減化策の充足性については、提出された臨床試験の長期成績や使用成績調査等の情報を踏まえ、適宜確認していく必要があると考え、承認条件 2、3 を付すことが妥当と判断した。

4) クリップ複数留置、僧帽弁狭窄症

総合機構は、本品を追加留置することに伴うリスクと急性期手技成功への寄与の有無を踏まえ、製造販売後における本品の使用個数制限の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

E II 試験の治験実施計画書では、クリップ 1 個留置後に MR の低減が十分でない場合に、追加のクリップの留置を認めていた。その際僧帽弁狭窄を避けるために、僧帽弁口面積が適切であるかを判断することが求められた。表 56 に示すように、E II 試験では 60%程度の患者がクリップ 1 個で治療を終了し、40%程度が 2 個目のクリップを留置されている。

なお、Integrated High Risk Cohort において、本品 1 個留置された被験者と 2 個留置された被験者の死亡率、主要有害事象の発生率には差はなく、手技時間延長はみられるものの、追加留置に関

する安全性上の大きな懸念はないと考える。このため、医師はより積極的に2個目の留置を行う傾向にあり、Realism HR試験の後期では45.6% (162/355例)、本邦の治験では70.0% (21/30例)の被験者が複数個のクリップを留置されている。しかしながら、複数留置が確実にMR残存を減少させる根拠はなく、僧帽弁狭窄のリスクが上昇する可能性があるため、使用個数は原則2個までと規定する。

表56 試験ごとの本品留置個数

試験	0個	1個	2個	3個
E II HRR 試験(N=78)	3.8% (3/78)	59.0% (46/78)	37.2% (29/78)	—
Integrated High Risk Cohort(N=351)	4.3% (15/351)	57.3% (201/351)	38.5% (135/351)	—
AVJ-514 (N=30)	0.0% (0/30)	30.0% (9/30)	63.3% (19/30)	6.7% (2/30)

各臨床試験で発生した僧帽弁狭窄症の発生率は表57のとおりであった。

表57 臨床試験ごとの僧帽弁狭窄症の発生率

臨床試験	発生率
E II HRR 試験(N=78) ^a	2.7% (2/75)
Integrated High Risk Cohort (N=351) ^b	1.5% (5/336)
AVJ-514 治験 ^c	0.0% (0/30)

^a E II HRR試験は手技後5年の成績である。

^b Integrated High Risk Cohortは手技後5年の成績である。

^c AVJ-514治験は手技後30日の成績である。

注) 分母には1個以上のクリップが留置された被験者を含めている。

総合機構は、各臨床試験において僧房弁狭窄の発生率は0~2.7%であったことも踏まえ、申請者の見解は概ね妥当であると考え、急性期手技不成功例の予後が悪いことから、術中の状況によっては2個を超えた追加留置が生じる可能性がある。2個を超える留置を行った際の臨床データは極めて限られ、有効性及び安全性が十分に確認されていないことを、添付文書等により周知し、複数留置については慎重に判断するよう使用者に注意喚起することを申請者に指示し、申請者は了解した。また、製造販売後2個を超える留置を行った症例については、使用成績調査等において情報を収集し、僧房弁狭窄発生率も含めその安全性を確認していく必要があると考える(承認条件2)。

5)心房中隔欠損

各臨床試験の修復を要する心房中隔欠損は表 58 のとおりであった。

表 58 各試験における修復を有する心房中隔欠損の発生頻度

試験名	30 日まで	12 か月まで
E II HRR 試験 (N=78)	2.6% (2/78)	2.6% (2/78)
Integrated High Risk Cohort (N=351)	1.7% (6/351)	3.1% (11/351)
AVJ-514 治験 (N=30)	0% (0/30)	—

申請者は、本有害事象について以下のとおり説明した。

心房中隔欠損の 30 日までの発生頻度は 0~2.6%、12 か月までの頻度は 2.6~3.1%であった。Integrated High Risk Cohort で 11 例の心房中隔欠損に関しては、全てが経皮的に成功裏に修復されており、開胸手術での修復は無かった。Ailawadi 等¹⁹⁾の NCDR レジストリー成績では、修復を要する心房中隔欠損の発生率は 2014 年 (n=1,023)、2015 年 (n=3,362) 共に 1.6%であったと報告されている。なお、Alkhouli 等²⁰⁾は異なる種類の心房中隔穿刺を伴う 8 つの試験の解析 (N = 460) を実施している。経過観察時における医原性の残存心房中隔欠損の頻度は、0~50%であり、心房中隔カテーテルのサイズと強い相関があったと報告している。以上を踏まえ、本手技の対象となる患者は、他に治療オプションの無い手術困難な患者であることを考慮すると、この発生頻度は許容可能であると考ええる。

総合機構は、臨床データによる修復を要する心房中隔欠損の発生頻度は 2~3%であり、AVJ-514 治験では 30 日時点で発生は報告されていない。心房中隔穿刺を必要とする他の治療手技と本品でその発生頻度に顕著な差はなく、経皮的に修復されていることから、申請者の見解は受入れ可能と判断した。

6) 本品留置後における外科手術の治療選択肢

外科手術困難な被験者を対象とした Integrated High Risk Cohort (N=351) 中、■■■■年■■■月■■■日の時点でデータ固定したデータにおいて、14 例に本品留置後に僧帽弁外科手術が施行され、その内訳は弁置換術 12 例、弁形成術 2 例であった。

本品留置後の外科手術転換時に、弁置換が施行される原因として、クリップを取り除くことが困難、クリップ組織の増殖又は弁尖の損傷が考えられている。本品は外科手術困難な患者が適応ではあるものの、本品留置後に全身状態が改善し、外科手術が施行可能となることも想定される。本品留置後に形成術が行えない可能性については、本品適応前に十分考慮する必要があると考え、トレーニングや添付文書等により使用者に情報提供することを申請者に指示し、申請者は了解した。

7)長期安全性について

総合機構は、E II RCT 試験、E II HRR 試験の手技後 5 年成績を踏まえ、症例数は限られてはいるが、本品特有のリスクと考えられる片弁尖把持、僧帽弁狭窄、MR 増悪、本品の追加留置、外科手術への転換について、経年的に発生率が顕著に増える傾向は認められず、その長期的安全性に大きな問題はないと判断した。ただし、現時点で手技後 5 年成績が確認できた症例は限定的であるため、提出された臨床試験の長期成績等を定期的に確認し、必要に応じて、医療現場への情報提供、又はリスク低減化措置を講じる必要があると考える（承認条件 3）。

(5) 本品の使用目的又は効果について

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、本品の有効性及び安全性を担保するためには、適切な症例選択と適正使用が遵守される必要があると考える。したがって、現時点において本品の有効性及び安全性が確立していない病態を明確化し、申請時の使用目的「左室駆出率 30%以上で症候性の高度 MR（クラス 3+又は 4+）を有する患者のうち、外科的開心術が困難な患者の僧帽弁逆流の治療。」から以下の事項を除外することが必要と判断した。

- ・心不全に対する至適薬物療法が十分に行われていない機能性 MR に関して、内科的治療の成績と本品による介入治療の成績を比較した検証はされていない。本品の臨床的位置づけは薬物療法の代替ではなく、薬物治療により心不全症状がコントロールされている患者に関する本品のリスクベネフィット評価は行われていないため。
- ・MR の急性増悪に対しては、腱索断裂など緊急対応が必要となる病態も多く、本品の有効性及び安全性は確立されていないため。
- ・強心薬（カテコラミン）や補助循環がなければ心機能を保つことが困難な患者については、今回の申請における対象患者は、心機能が保たれている患者であり、当該患者は想定されておらず、当該患者における本品の使用実績も乏しいため。

したがって、本申請の「使用目的又は効果」を下記のように修正（下線部を追記）することとし、申請者もこれを了承した。

【使用目的又は効果】

左室駆出率 30%以上で症候性の高度僧帽弁閉鎖不全（クラス 3+又は 4+）を有する患者のうち、外科的開心術が困難な患者の僧帽弁逆流の治療。ただし、以下の場合を除く。

- ・本邦のガイドラインに準じた至適薬物療法が十分に行われていない機能性僧帽弁閉鎖不全患者
- ・急性増悪
- ・強心薬（カテコラミン）依存患者
- ・補助循環を使用している患者

申請者は、CRT と本品の臨床的位置づけについては、以下のとおり説明した。
本品と CRT の使い分けに関して一般的に受け入れられている単独のアルゴリズムは存在せず、米国においては、米国のガイドライン^{2),21)}に基づき、個別に判断されている。現在、米国で行われ

ている本品と内科的治療との比較試験においては、至適療法として CRT が規定され、禁忌がない限り、臨床試験に登録する前に CRT を使用すべきであると規定されている。

総合機構は、CRT と本品の使い分けについては、十分なエビデンスがないことから、トレーニングや添付文書等にて、ハートチームにより患者個々の状況に応じて、適切な判断を行うよう、注意喚起することが適切と判断し、使用者に注意喚起することを申請者に指示し、申請者は了解した。

(6) 抗凝固、抗血小板療法の適切性について

総合機構は、AVJ-514 治験において重大出血が 3 例、Integrated High Risk Cohort においても手技後 30 日の重大な出血性合併症が 34 例、手技後 12 か月以内が 41 例に発生していることから、申請者に出血性合併症が高率に生じた原因と、原因を踏まえた国内で推奨する抗凝固、抗血小板療法について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

AVJ-514 治験における留置手技後の抗凝固薬、抗血小板薬の投与は、以下の推奨に従い、治験責任・分担医師の判断により行われた。

1. 手技前に抗凝固療法が行われていた患者について、手技後に適量再開する。抗凝固薬を長期投与する場合、アスピリン及びチクロピジンの投与は推奨しないが、被験者の状態により別途適応とされる場合は投与してよい。
2. 抗凝固薬を長期投与しない場合、チクロピジン及び／又はアスピリン（81 mg/日）を少なくとも 6 か月投与することを推奨する。アスピリンを投与する場合、各治験実施医療機関の標準的な方法に伴い、治験責任・分担医師の判断により、アスピリンを AVJ-514 留置手技前又は直後に投与してもよい。

Integrated High Risk Cohort における手技後 1 年以内の重大出血 41 例のうち、23 例（56.1%）が心房細動既往を有していた。これら 23 例のうち、9 例はアクセス部位からの出血、6 例が手術中の胸壁/胸郭出血、5 例が消化管出血で TEE に起因するものも含まれていた。残り 3 例は、頭蓋内出血、低血圧、部位不明の出血であった。また、重大出血 41 例のうち 7 例（17.1%）が消化性潰瘍を有しており、そのうち 3 例は心房細動既往があった。これら 7 例の被験者の重大出血の内訳は、3 例がアクセス部位からの出血、2 例が消化管出血、1 例が手術中の胸壁/胸郭出血、1 例は部位不明であった。手技後 1 年以内に重大出血が報告された 41 例中 31 例（73.2%）の被験者が、出血時に抗凝固療法、抗血小板療法、あるいはその双方を継続していた。

抗凝固療法、抗血小板療法は、患者個人の健康状態を考慮して決定すべきであり、心房細動を有する患者の場合、一般的には抗凝固療法を実施するが、本品留置後に抗血小板療法を行うか、抗凝固療法の併用実施の有無等は、医師が個別に判断すべきと考える。

総合機構は、本品の留置に伴う血栓性有害事象を低減する観点から、一定の抗血小板療法が必要と考えるものの、重大出血が多く、心房細動等により抗凝固療法が必要な患者に抗血小板療法を併用する際には特に注意が必要であると考え。適切な術前、術後の抗凝固、抗血小板療法については個別に判断すべきとする申請者の見解は概ね理解でき、現時点において至適とされる抗凝固、抗血小板療法のエビデンスは十分ともいえない。したがって、臨床試験における抗凝固、抗血小板療法の使用実態、出血性合併症の発生率や内容についてトレーニングや添付文書等で十分に情報提供を行い、個々の患者において適切な抗凝固、抗血小板療法が施行されるよう使用者に注意喚起することを申請者に指示し、申請者は了解した。また、使用成績調査により、抗凝固、抗血小板療法の使用実態と出血・血栓性有害事象の発生状況を確認しながら、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講じることが必要と判断した（承認条件2）。

(7) 製造販売後安全対策について

1) トレーニング

申請者は、本品を有効かつ安全に国内に導入するために、表59のトレーニングとプロクター（指導者）による技術的支援を行うことを予定している。

表 59 トレーニング概要

トレーニング	内容	対象者
ベーシック トレーニング		
患者 スクリーニング		
カテ室 シミュレーション		

これら導入支援策の適切性について、申請者は以下のとおり説明した。

本品については、欧米と同様、企業プロクターによる導入支援を予定しており、トレーニングの提供及び手技に関する全プロセスの立ち会いを行う。プロクター制度やトレーニング、施設の適格性確認、独り立ち基準等についても、世界各国同様に実施する予定である。欧米ではこのようなプロクター制度やトレーニング等により表60のとおり、近年のレジストリーにおける急性期手技成功の達成率は軒並み80%を超えており、STS/ACC TVTレジストリーなど、90%を超えているものも多い。また、本邦治験時の本品導入の流れも同様であり、同水準の急性期手技成功の達成率であったことから、本品の導入・運用体制は妥当であると考え。

表 60 海外レジストリーでの急性期手技成功の達成率

レジストリー名	急性期手技成功	試験実施時期
STS/ACC TVT (US) ²²⁾	92%	登録
SENTINEL (EU) ²³⁾	95%	登録
ACCESS (EU) ²⁴⁾	91%	登録
TRAMI (DE) ²⁵⁾	95%	登録
MitraSwiss (CH) ²⁶⁾	85%	登録
France (FR) ²⁷⁾	88%	登録
GRASP (IT) ²⁸⁾	100%	登録
MARS (Asia) ²⁹⁾	94%	登録
日本治験	87% ^a	登録 年 月 - 年 月

Gorav Ailawadi, Updated MitraClip Outcomes From the STS TVT Registry, TCT 2016

^a日本治験におけるMR重症度の判定は、心エコーコアラボにより実施された。

総合機構は、国内臨床試験成績において、本品の使用経験が豊富な欧米と遜色ない手技成功率が示され、本品を用いた治療に精通したプロクター（指導者）の指導により、留置手技の更なる向上も期待できることから、申請者が予定する本品の技術的支援策は妥当と判断した。また、外科手術に比べ、本品は低侵襲に MR の改善が可能となるものの、対象患者における本品のリスクベネフィットバランスを最大とするためには、手技不成功とそれに伴う合併症の一定の発生リスクは避け難いこと、十分な内科的治療を行っていることが前提であるべきこと（機能性 MR については内科的治療で奏功することがあるため）等、本品を用いた治療の特徴を十分に理解し、既存療法である内科的治療の継続や外科手術の施行も考慮して本品の適切な適応を判断することが最も重要と考える。さらに、本品や留置手技に関連する合併症への適切な対応も必要となることから、本品を用いた治療は、高度 MR を有する重症心不全患者に対する内科的及び外科的治療の十分な経験と対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要と判断し、承認条件 1 を付すことが必要と判断した。

なお、本品の適正使用、使用する医師や施設の基準については、ニーズの高い医療機器として本品の要望書を提出した日本循環器学会が中心となり策定される予定となっている。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

本品に予定される使用成績評価の概要を表 61 に示す。申請者は、全例（最大 500 例）に対し、調査期間 6 年（販売準備時間 6 か月、症例登録時間 2 年、経過観察期間 3 年、解析時間 6 か月）の使用成績評価を行うと説明した。

表 61 使用成績評価の計画概要

目的	安全性等の確保を図るため、不具合頻度・不具合状況を把握すると同時に、使用成績評価のための安全性と有効性についての評価資料を収集することを目的とする。
対象症例	本品治療の対象となり得る重度 MR 患者
目標とする調査対象症例数	全例（最大 500 例）
調査期間	6 年（販売準備時間 6 か月、症例登録時間 2 年、経過観察期間 3 年、解析時間 6 か月）
重点評価項目	片弁尖把持の発生率、急性期手技成功
その他調査項目	一般的な MR インターベンションの臨床試験に準じる（MR 重症度、NYHA 心機能分類、左室機能及び解剖、入院率、心臓血管系薬剤投与、有害事象、機器機能不良など）

目標とする調査対象症例数については、本品による治療は新規性が高く、手技の成否による治療成績に与える影響が大きいことも踏まえ、全例登録とした。最大症例数においては、手技の本品特有のリスクである片弁尖把持の発生率等も一定の確度で評価できることを考慮し、最大 500 例とされた。

総合機構は、経過観察期間について 3 年と設定した妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は以下のとおり説明した。

Integrated High Risk Cohort の 5 年経過観察時までの安全性データを解析した。その結果、手技後 30 日経過観察時までに心臓及び血管系の有害事象が多く、手技後 30 日以降 5 年経過観察時まででは、カテゴリ毎の有害事象の発生率は低く、安定していた。また、器質性 MR と機能性 MR 被験者での有害事象発生率も同様であった。

以上から、本品の使用成績調査期間を 3 年とすることは妥当であると考ええる。

総合機構は、本品の長期成績については提出された臨床試験成績の長期予後の解析結果が報告されることとなっており ((4)「本品特有のリスクについて」の項参照)、国内臨床試験から本邦特有のリスクは報告されておらず、申請者の見解は概ね妥当と考え、了承した。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概要>

平成 26 年 11 月 20 日付 薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

＜総合機構における審査の概要＞

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜審査の概要＞において詳述した必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、経カテーテル的に MR を治療することを目的に開発された。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性について、(2) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

海外臨床試験成績において、本品を用いた介入治療により、心機能が比較的保たれている外科手術困難な症候性の器質性 MR 患者及び機能性 MR 患者の MR 重症度、NYHA 心機能分類、入院率などの改善が認められた。また、本品を用いた介入治療のリスクについて、米国における内科的治療成績データベースとの傾向スコアマッチングによる比較を行った結果、12 か月観察期間の死亡率を増加させることはないことが示唆された。また、国内臨床試験においても同様な試験成績が示された。内科的治療を含む原疾患に対する適切な治療を十分に行っているにも関わらず症状がある高度 MR 患者の予後は不良であり、外科手術困難な患者に対しては他に有効な治療方法もないことから、海外及び国内臨床試験成績から示された本品を用いた治療のベネフィットはそのリスクを上回り、外科手術が困難な症候性の高度 MR 患者に対して本品は新しい治療選択肢となり得ると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

外科手術に比べ、本品は低侵襲に MR の改善が可能となるものの、手技不成功とそれに伴う合併症の一定の発生リスクは避け難い。このことから、対象患者における本品のリスクベネフィットバランスを最大とするためには、トレーニングやプロクター制度等により、必要な技術を修得し、本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存療法である内科的治療や外科手術も含め、本品の適切な適応を判断することが最も重要と考える。加えて、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品を用いた治療は、高度 MR を有する重症心不全患者に対する内科的及び外科的治療の十分な経験と対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要であると判断した（承認条件 1）。また、経カテーテル的に MR を治療する医療機器は、本邦で本品が初めての導入となることから、使用成績調査により、国内導入後の手技成功率と有害事象発生状況等について情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減

化措置を講ずる必要があると判断した（承認条件2）。本品の長期成績は海外も含め知見が少ないことから、経過観察期間は3年とし、使用成績評価の調査期間は6年（販売準備期間6か月、症例登録期間2年、経過観察期間3年、解析時間6か月）とすることが妥当と判断した。さらに、提出された臨床試験の経年報告を求め、その長期成績を確認していくために、この旨を承認条件3として付すことが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

左室駆出率30%以上で症候性の高度僧帽弁閉鎖不全(クラス3+又は4+)を有する患者のうち、外科的開心術が困難な患者の僧帽弁逆流の治療。ただし、以下の場合を除く。

- ・本邦のガイドラインに準じた至適薬物療法が十分に行われていない機能性僧帽弁閉鎖不全患者
- ・急性増悪
- ・強心薬（カテコラミン）依存患者
- ・補助循環を使用している患者

承認条件

1. 外科手術が困難な症候性の高度僧帽弁閉鎖不全治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、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。
3. 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験の対象患者についての長期予後について、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。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、特定医療機器に指定し、その所在を把握することが適当であると判断する。

また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は6年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- 1) Mehrana R, et al., Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium., *Circulation* 2011 Jun 14;123(23): 2736-2747.
- 2) Nishimura RA, et al., 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines., *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2014 Jul; 148(1) e1-e132.
- 3) 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012 年改訂版) 合同研究班参加学会 : 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会
- 4) Shiba N, et al., Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies., *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4(1):103-13.
- 5) 高齢心不全患者の治療に関するステートメント 日本心不全学会ガイドライン委員会
- 6) Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America., *Circulation.* 2017 Aug 8;136(6):e137-e161.
- 7) 慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版) 合同研究班参加学会 : 日本循環器学会, 日本移植学会, 日本胸部外科学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本リハビリテーション学会, 日本心電学会, 日本心不全学会, 日本超音波医学会, 日本内分泌学会, 日本不整脈学会
- 8) Nishimura RA, et al., 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines., *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 11;70(2):252-289.
- 9) Vahanian A, et al., Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)., *G Ital Cardiol (Rome).* 2013 Mar;14(3):167-214.
- 10) Grigioni F, et al., Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001 Apr 3;103:1759-64.
- 11) Trichon BH, et al., Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003 Mar 1;91(5):538-43.
- 12) Rossi A, et al., Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and nonischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011 Oct;97(20):1675-80.
- 13) Bursi F, et al., Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail* 2010 Apr;12(4):382-8.
- 14) Bursi F, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005 Jan 25; 111(3): 295-301.
- 15) Duarte IG, et al. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. *Ann Thorac Surg* 1999 Aug; 68(2): 426-430.
- 16) Lamas GA, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1997 Aug; 96(3): 827-833.
- 17) Giannini C, et al. Comparison of mitral valve repair versus conservative treatment in severe functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2016 Jan 15;117(2):271-7.
- 18) Schillinger W, et al. Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip and lessons learned after the first 75 consecutive patients. *Eur J Heart Fail.* 2011 Dec;13(12):1331-1339.
- 19) Data on file, Abbott Vascular. Unpublished results based on 1,998 patients registered as of August 17, 2016. Sixteen patients not included due to missing clip deployment information.
- 20) Alkhouli M, et al. Iatrogenic atrial septal defect following transseptal cardiac interventions. *Int J Cardiol* 2016 Apr 15;209:142-8.
- 21) Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines., *Circulation.* 2013 Oct 15;128(16):e240-327.

- 22) Grover FL, et al. 2016 Annual Report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry., *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:1215-1230.
- 23) Nickenig G, et al. Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair: In-Hospital Results and 1-Year Follow-up of 628 Patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry., *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:875-884.
- 24) Maisano F, et al. Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World: Early and 1-Year Results from the Access-Eu, a Prospective, Multicenter, Nonrandomized Post-Approval Study of the MitraClip Therapy in Europe., *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:1052-1061.
- 25) Eggebrecht H, et al. Risk and Outcomes of Complications During and after MitraClip Implantation: Experience in 828 Patients from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry., *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015; 86:728-735.
- 26) Suerder D, et al. TCT-718 Percutaneous Mitral Valve Repair in Functional Mitral Regurgitation: Preliminary Results from the of the Swiss Nationwide Investigator-Initiated Prospective MitraClip® Registry (MitraSwiss)., *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66:B293.
- 27) Armoiry X, et al. Initial French Experience of Percutaneous Mitral Valve Repair with the Mitraclip: A Multicentre National Registry., *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106:287-294.
- 28) Grasso C, et al. One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry)., *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1482-1487.
- 29) Tay E, et al. The MitraClip Asia-Pacific Registry: Differences in Outcomes between Functional and Degenerative Mitral Regurgitation., *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 87:E275-281.