

被験者番号	
手術までの経過日数	本品留置手技後 1797 日
本品留置数	2
年齢・性別	75 歳・男性
MR 病因	DMR ^a
MR 重症度（ベースライン）	重度（4+） ^a
NYHA 心機能分類（ベースライン）	II
僧帽弁手術前に予定していた手術	僧帽弁形成術
実施した手術	僧帽弁置換術: 機械弁 (置換術を実施した理由: 弁の病態)
併用した手術	(1) 三尖弁形成術 (2) MAZE (3) 左心耳閉鎖術
本品 2 個の留置により MR の改善が認められた。手技後 4 年経過観察時まで有害事象は報告されなかったが、手技後 1699 日目に心室頻脈を伴う心房粗動が新規発生したため入院した。2 日後に行った直流カーディオバージョンが奏効し翌日退院した。手技後 1797 日目、症候性 MR 再発のため、33 mm の Bicor 弁による待機的僧帽弁置換術を行った。同時に、三尖弁形成術、MAZE 術、左心耳結紮術を行った。術中、P2 の重度の逸脱を認めた。本品は 2 個とも前尖と後尖を把持していた。本品を 2 個とも摘出した。被験者は状態安定し手術の 5 日後に自宅退院した。4 年および 5 年経過観察時の NYHA 心機能分類はクラス I であり、5 年経過観察時の MR 重症度の ECL 判定は軽度（1+）であった。	

^a 心エコーコアラボ判定による。

8.1.1.3 議論および結論

EII RCT 試験は、僧帽弁外科手術適応患者を対象に実施した。本試験では、DMR 及び FMR 患者の両方を登録した（DMR 患者 73%、FMR 患者 27%）。本試験は、僧帽弁形成術又は置換術と比較して、本品が有効性には劣るものの安全性には優越し、総合的なリスク・ベネフィットがプラスとなることを検証する目的であった（対照群における僧帽弁置換術は不成功としなかった）。その結果、本品の安全性は外科手術より優越性が示され、予測されたことであるが有効性が劣ることが示された。特に、FDA からの要請に基づき実施した、臨床的成功を MR > 1+と基準に置き換えた場合、本品は有効性において手術に対する非劣性も証明できなかった。

なお、以下の意味のある臨床的ベネフィットが認められた：

- 僧帽弁手術に対する本品の安全性の優越性
- MR 重症度 2+以下の軽減は、本品群及び手術群ともに大部分の被験者で達成した。
➤ 但し、MR 軽減の程度は、手術群よりも本品群で低かった。
- MR 軽減は術後 5 年経過観察時まで持続した。
- 左室サイズの減少は、本品群及び手術群で認められた。僧帽弁手術と比較すると、本品では急性期の MR の軽減の程度は小さかった。
- NYHA 心機能分類クラスも僧帽弁手術と比較し、同様な改善が認められた。
- 左室サイズの減少及び NYHA 心機能分類の改善は、術後 5 年まで持続していた。
- 術後 12 ヶ月経過観察の SF-36 QOL も僧帽弁手術と比較し、同様な改善が認められた。
- 僧帽弁手術と比べ、ICU 時間、入院期間、及び退院後の介護又はリハビリテーションの必要性は少なかった。

E II RCT 試験 5 年成績報告は、本品の継続した安全性、有効性の持続性及び臨床的ベネフィットを示している。E II RCT 試験後継続した本品使用下において、未知の有害な機器の作用は認められていない。また、2012 年の IDE 年次報告書以降、安全性の懸念事項は認められていない。これらの結果からも、本品のリスク・ベネフィット特性が全体として良好であることが支持されている。

E II RCT 試験登録途中、FDA からの要請に基づき、外科手術困難（僧帽弁置換術用の STS リスクスコアが 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）な症候性の重症僧帽弁閉鎖不全症の患者（MR 重症度 3+/4+）を対象に、本品の有効性及び安全性評価を目的とした臨床試験（E II HRR 試験）が実施された。FDA との協議および医学専門家への相談の後、E II RCT 試験で外科手術群と同様の臨床成功率（MR = 1+以下）が本品群で得られなかったことから、本品のリスク・ベネフィットは、外科手術適応患者においては外科手術を上回らず、本品を用いて外科手術適応患者を治療する妥当性はないと判断された。Abbott Vascular 社はこれを受けて本品の適用を、僧帽弁手術困難な患者に限定することとした。

参考文献

1. Lim E, Brown A, Helmy A, Mussa S, Altman DG. Composite Outcomes in Cardiovascular Research: a Survey of Randomized Trials, *Ann Intern Med*. 2008;149: 612-617.
2. Stroke Prevention Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results, *Circulation*. 1991;84:527-539.
3. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR. Bleeding, Blood Transfusion, and Increased Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. Implications for Contemporary Practice, *JACC*. 2009;53:2019-2027.
4. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, Predictors, and Prognostic Implications of Bleeding and Blood Transfusion Following Percutaneous Coronary Interventions, *Am J Cardiol*. 2003;92:930-935.
5. Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill, *Crit Care Clin*. 2004;20:225-235.
6. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Post-operative Morbidity, and Cost after Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery, *Circulation*. 2007;116:2544-2552.
7. Bhaskar B, Bidstrup BP, Fung YL, Fraser JF. To transfuse, or not to transfuse: that is the question, *Crit Care Resusc*. 2009;11:71-77.
8. Maisano F, Vigano G, Blasio A, Colombo A, Clabrese C, Alfieri O. Surgical isolated edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty: clinical proof of the principle for an endovascular approach, *EuroInterv*. 2006;2:181-186.
9. Maisano F, Schreuder JJ, Oppizzi M, Fiorani B, Fino C, Alfieri O. The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique, *Euro J Cardio-Thoracic Surg*. 2000;17:201-205.
10. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency, *Euro J Cardio-Thoracic Surg*. 1998;13:240-246.
11. Gillinov AM, Blackstone EH, Alaulaqi A, et al. Outcomes After Repair of the Anterior Mitral Leaflets for Degenerative Disease, *Ann Thorac Surg*. 2008;86:708-717.
12. Carabello BA. Indications for mitral valve surgery. *J Cardiovasc Surg*. 2004;45:407-418.
13. Fix J, Isada L, Cosgrove D, et al. Do Patients With Less Than 'Echo-Perfect' Results From Mitral Valve Repair by Intraoperative Echocardiography Have a Different Outcome? *Circulation*. 1993;88:39-48.
14. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valve: Implications for asymptomatic patients, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1143-1152.
15. Calafiore AM, Mazzei V, Iaco AL, et al., Impact of Ischemic Mitral Regurgitation on Long-Term Outcome of Patients with Ejection Fraction Above 0.30 Undergoing First Isolated Myocardial Revascularization, *Ann Thorac Surg*. 2008;86:458-465.
16. Absil B, Dagenais F, Mathieu P, et al. Does moderate mitral regurgitation impact early or mid-term clinical outcome in patients undergoing isolated aortic valve replacement for aortic stenosis? *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2003;24:217-222.
17. Raanani E, Spiegelstein D, Sternik L, et al. Quality of mitral valve repair: Median sternotomy versus port-access approach, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;1-5.
18. Cheng W, Fontana GP, De Robertis MA, et al. Is robotic mitral valve repair a reproducible approach? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;1-6.
19. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Frye RL. Mitral Regurgitation. What Causes the Leakage is Fundamental to the Outcome of Valve Repair, *Circulation*. 2003;108:253-256.
20. Yacoub MH, Cohn LH. Novel Approaches to Cardiac Valve Repair From Structure to Function: Part II, *Circulation*. 2004;109:1064-1072.
21. Moss RR, Humphries KH, Gao M, et al. Outcome of Mitral Valve Repair or Replacement: a Comparison by Propensity Score Analysis, *Circulation*. 2003;108:II-90-II-97.
22. Flameng W, Herijgers P, Bogaerts K. Recurrence of Mitral Valve Regurgitation After Mitral Valve Repair in Degenerative Valve Disease, *Circulation*. 2003;107:1609-1613.

23. Lee APW, Acker M, Kubo SH, et al. Mechanisms of Recurrent Functional Mitral Regurgitation After Mitral Valve Repair in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Importance of Distal Anterior Leaflet Tethering, *Circulation*. 2009;119:2606-2614.
24. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1242-1249.
25. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Survival Advantage and Improved Durability of Mitral Repair for Leaflet Prolapse Subsets in the Current Era, *Ann Thorac Surg*. 2006; 82:819-827.
26. Gillinov AM, Faber C, Houghtalin PL, et al. Repair versus replacement for degenerative mitral valve disease with coexisting ischemic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1350-1362.
27. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve Repair Improves the Outcome of Surgery for Mitral Regurgitation, *Circulation*. 1995;91: 1022-1028.
28. Gillinov MA, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:1125-1141.
29. Tanaka K, Ohtaki E, Matsumura T, et al. Impact of a Preoperative Mitral Regurgitation Scoring System on Outcome of Surgical Repair for Mitral Valve Prolapse, *Am J of Cardiol*. 2003;92:1306-1309.
30. Gillinov MA, Cosgrove DM, Blackstone EH, et al. Durability of Mitral Valve Repair for Degenerative Disease, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:734-743.

8.1.2 EVEREST II High Risk Registry 試験(E II HRR 試験)の臨床成績

別添資料へ-1-3, 5

参考資料へ-1-2

EVEREST II RCT 試験では、外科手術が適応となる症候性の重症僧帽弁閉鎖不全症の患者（MR 重症度 3+/4+）を対象に、本品と外科手術の比較を行った。その結果、本品の安全性は外科手術より優越性が示され、予測されたことであるが有効性が劣ることが示された。本臨床試験は、外科手術困難（僧帽弁置換術用の STS リスクスコアが 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）な症候性の重症僧帽弁閉鎖不全症の患者（MR 重症度 3+/4+）を対象に、本品の有効性及び安全性評価を目的とした臨床試験として実施された。本試験では、手技死亡率に関して、予測される外科手術死亡率より良好であり、またレトロスペクティブな対照群（薬物治療群）と同等であった。また本品による治療の効果が 5 年経過観察時まで継続していることが示された。

8.1.2.1 試験デザイン

8.1.2.1.1 試験デザインの概略

以下に E II HRR 試験の試験概略を記載する。

表 8.1.2-1: E II HRR 試験—試験の概略

試験の目的	外科手術困難な症候性の重症僧帽弁閉鎖不全症の患者に対する本品の安全性及び有効性を検証する。
試験デザイン	前向き多施設共同単群試験
レトロスペクティブな対照群の設定	本品留置手技後の 30 日以内及び 12 ヶ月以内の生存率の比較を行うため、本試験の症例登録が完了後、本試験に登録されなかった外科手術困難な症候性の重症僧帽弁閉鎖不全症の被験者を対象にレトロスペクティブにデータを収集した群を設定した。
観察期間	主要評価期間は手技後 12 ヶ月間とし、本品留置症例、未留置症例に関わらず、本品留置手技が行われた被験者に関して手技後 5 年まで経過観察を行う。
目標症例数	目標症例数：87 例 【設定根拠】本品の周術期における手技死亡率を 4%、STS Calculator に基づく周術期の外科手術予測死亡率を 15%と仮定し、本手技の死亡率は外科手術予測死亡率を上回るとする帰無仮説を検出力 90%及び片側有意水準 5%の条件で棄却するために必要な症例数は 70 例と算出され、手技後 12 ヶ月間の脱落 17 例を見込み 87 例と設定した。
登録症例数	本品留置手技：78 例 レトロスペクティブに収集された対照群：36 例
実施施設数	27 施設
使用方法	大腿静脈から右房に進み、心房中隔穿刺術により左房に到達する。左房内でクリップが僧帽弁弁尖と垂直に位置するよう確認し、クリップを左室に進ませ、引き戻しながら弁尖を把持する。クリップ離脱前に MR をエコー評価し、必要な場合には再位置決

	めを行う。最終確認後、クリップを離脱し留置する。MR 改善が不十分な場合、追加クリップを留置する。クリップは僧帽弁弁尖を把持し体内に永久留置される。
被験者選択基準	1. 僧帽弁置換術用の STS リスクスコアが 12%以上、又は以下のいずれかに該当する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； 1) 大動脈石灰化又は上行大動脈の可動性アテローム 2) 縦隔の放射線治療歴 3) 縦隔炎の既往歴 4) 機能的 MR かつ EF < 40% 5) 75 歳を超え EF < 40% 6) 開存性グラフトを伴う再手術 7) 2 回以上の心臓血管手術歴 8) 肝硬変 9) 以下の手術危険因子を 3 つ以上有する； ・クレアチニン値 > 2.5 mg/dL ・心臓血管手術歴 ・75 歳超 ・EF < 35% 2. 中等度～高度（3+/4+）の症候性の慢性僧帽弁閉鎖不全症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 3. 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、同部位起源とする僧帽弁閉鎖不全症 4. 心房中隔穿刺術が施行可能と判断された被験者 5. 年齢が 18 歳以上の被験者 6. 男性又は女性被験者。但し、妊娠可能な女性被験者の場合、本手技前 7 日以内の妊娠検査で陰性が確認されていること 7. アメリカ麻酔学会の身体的状態の ASA 分類において IV 以下である被験者 8. 実施施設の IRB により承認された同意取得文書により治験参加に同意した被験者 9. 全ての規定された経過観察来院日に来院できる被験者
被験者除外基準	1. 重度の左室機能低下（EF ≤ 20%、及び/又は LVIDs > 60 mm）を有する被験者 2. 僧帽弁位の弁口面積が 4.0 cm²未満を有する被験者 3. 以下に該当する解剖学的所見を有する被験者 ➤ 弁尖の Flail が認められる場合 ・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 ・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 ・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 4. 本手技前 2 週間以内に急性心筋梗塞の所見が認められた被験者 5. 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） 6. 理由を問わず、緊急又は至急の手術を要する被験者 7. 僧帽弁弁尖に対する外科手術歴を有する又は僧帽弁位に機械弁が植込まれている被験者 8. 心エコーにて心臓内に腫瘍、血栓又は疣贅を認める被験者 9. 活動性心内膜炎、活動性リウマチ性心疾患又はリウマチ性疾患による弁尖の変性（弁尖の硬化、穿孔）が認められる被験者 10. 出血性素因、凝固障害の既往歴のある被験者又は輸血を拒否する被験者 11. 現在、抗生剤治療を受けている活動性の感染を有する被験者：被験者は本手技前に感染症でないこと。歯科治療が必要な場合は、本手技の 3 週間前までに終了していること（感染症が一過性である場合、抗生剤中止後 2 週間が経過すれば登録可能）。 12. 静脈内薬物乱用者又は経過観察困難と判断される被験者 13. 本試験で規定される、又は本手技で用いられる薬剤に対し、適切な内科的管理ができない過敏症又は禁忌を有することが既知である被験者 14. 経食道心エコー検査（TEE）が禁忌である被験者 15. 大腿静脈への 24F カテーテルの挿入が困難と判断される被験者、又は同側に深部静脈血栓を有する被験者 16. 永久ペースメーカー又はペーシングリードが植込まれていることにより、本品の留置の妨げとなる、又は本品の留置によりペーシングリードが損傷する恐れのある被験者 17. 現在、まだ主要評価項目の評価を終了していない、又は本試験の評価項目の評価に臨床的な支障をきたすような治療薬又は他のデバイスの治療に参加中の被験者 [注記：治療対象であったものの、その後市販化された製品については、その製品の長期にわたる経過観察を目的とした試験は治療とはみなされない]
主要評価項目	主要評価項目は安全性とし、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（本手技死亡率）とする。
重要有効性評価項目	手技後 12 ヶ月における以下の記述的指標とする ・ 死亡回避率 ・ 死亡及び MR > 2+の回避率 ・ 臨床的指標 - NYHA 心機能分類 - SF-36 による QOL 評価 - 左室機能 - 鬱血性心不全症状による再入院
副次的有効性評価項目	・ 本品留置率：クリップの病変への送達と目的位置への留置の成功、かつデリバリーカテーテルの抜去の成功の割合と定義する。 ・ ハイリスク手技成功（HRPS）：急性期手技成功（APS）を達成又は本品留置に成功し、退院時における MR 重症度が 1 グレード以上の軽減と手技後 30 日に 1 クラス以上の NYHA 心機能分類の改善を認めた場合と定義する。 ・ 弁耐久性：急性期手技成功を達成し、手技後 12 ヶ月において弁機能不全による外

	科手術に移行せず、MR 重症度が ≤2+ の維持を認めた被験者の割合 ・臨床的耐久性：退院時に MR 重症度が 1 グレード以上軽減し、手技後 12 ヶ月において外科手術に移行せず、かつ次のいずれかに該当する被験者の割合； a) MR 重症度 ≤2+ b) NYHA 心機能分類が 1 クラス以上改善し、MR 重症度が 1 グレード以上軽減されている ・NYHA 心機能分類：手技後 30 日又は退院時のいずれか長い方、及び手技後 12 ヶ月における NYHA 心機能分類 ・手技後 30 日及び 12 ヶ月の SF-36 による QOL 評価 ・左室所見：左室拡張末期容積（LVEDV）、収縮末期容積（LVESV）、左室拡張期径（LVIDd）、左室収縮期径（LVIDs）に関する手技後 30 日又は退院前のいずれか長い方、及び 12 ヶ月における心エコーコアラボ評価 ・本品留置手技前後 12 ヶ月の鬱血性心不全症状による入院日数の比較 ・逆流量（RV）及び逆流分画（RF）に関する心エコーコアラボ評価 ・左室機能：心拍出量（CO）、心係数（CI）、左室駆出率（LVEF） ・外側中隔弁輪径 ・僧帽弁形成成功：手技後 12 ヶ月における弁機能不全による僧帽弁置換術、死亡、再手術及び MR > 2+ の回避率 ・僧帽弁置換術の割合
副次的安全性 評価項目	・主要有害事象* ・本手技関連の院内主要有害事象回避率 ・75 歳を超える被験者での主要有害事象* ・死亡率（手技後 12 ヶ月） ・主要血管系合併症及び重大な出血性合併症、脳以外の血栓塞栓症、血栓症、溶血、心内膜炎、僧帽弁狭窄* ・不整脈（永久ペースメーカーの植込みを要する心房細動及び心ブロックの新たな発症を含む：手技後 12 ヶ月） ・臨床的に重大な心房中隔欠損症（手技後 12 ヶ月） ・ワルファリンの新規使用率（手技後 30 日及び手技後 6 ヶ月） ・手技後の入院期間 ・手技後の ICU/CCU 滞在期間 ・退院後における介護施設又は高度看護施設への転院率 *：手技後 30 日又は退院時のいずれか長い方、及び手技後 12 ヶ月
併用療法： 抗凝固剤・抗 血小板剤	<手技前> 用法・用量は医療機関のガイドラインに従い、プラビックス（クロピドグレル）を負荷投与する。本品留置手技後すぐに負荷投与することは可能である。 <手技後> 本品留置手技後、以下のとおり抗血小板剤・抗凝固剤を投与する。 医療機関のガイドラインに従い、プラビックス（クロピドグレル）の負荷投与（300mg）が本品留置手技前に投与されていない場合、留置手技後、可能な限り速やかに投与する。 また、 1. 手技前に中止したワルファリンは、手技前のレベルで、または適宜再開する。

	且つ、 2. 医師の判断により、アセチルサリチル酸（ASA）として最大 325 mg/日（医師の判断により 81mg/日まで減量可能）を開始し、6ヶ月間継続する 且つ、 3. 医師の判断により、クロピドグレルとして 75 mg/日を開始し、30 日以上、必要に応じて継続する。 心房細動が新たに発現した場合、医師は標準治療ガイドラインに従い、ワルファリンの処方開始の要否を決定する。 チクロピジン又はシロスタゾールはクロピドグレルに代わり投与される場合がある。投与された場合、両剤は、ASA と併用される。						
併用療法： 抗生剤	広域スペクトルの抗生物質を手技開始の1時間前に単回静注する。						
経過観察のスケジュール							
項目	手技前	退院時	手技後 30 日	手技後 6 ヶ月	手技後 12 ヶ月	手技後 18 ヶ月	手技後 2 年～5 年
同意取得	○	—	—	—	—	—	—
被験者背景	○	—	—	—	—	—	—
身体測定	○	○	○	○	○	○	○
TTE（経胸壁）	○ ¹	○ ⁴	○	○	○	○	○
TEE（経食道）	○ ²	—	—	—	—	—	—
12 誘導 ECG	○ ³	○	○	○	○	○	○
NYHA 心機能分類	○	—	○	○	○	○	○
CK/CK-MB	○	○	—	—	—	—	—
血液検査	○	○	○	○	○	○	○
SF-36 QOL	○	—	○	—	○	—	—
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○
有害事象	—	○	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査	○ ⁵	—	—	—	—	—	—
1:手技前 60 日以内, 2:手技前 3 日以内, 3:手技前 24 時間以内, 4:退院当日, 5:必要な場合、手技前 7 日以内							
治験調整 (統括)医師							
心エコーコア ラボ(ECL)	以下の二つのコアラボにて MR 重症度判定、弁解剖学的評価、弁口面積、左室パラメータ測定を行う。 						

心電図コアラボ(ECG-CL)	
臨床事象委員会	本試験の治験医師ではない、インターベンション心臓専門医、心臓外科医、臨床心臓専門医らによる CEC 委員会により、主要有害事象及び副次的安全性評価項目に関連した有害事象の判定を行う。 CEC 委員の選出、管理は により行われた。
データ安全性モニタリング委員会(DSMB)	
試験実施期間	症例登録開始日： 年 月 日 最終症例登録日： 年 月 日 最終術後 12 ヶ月観察日： 年 月 日 治験総括報告書作成日： 1 年次： 年 月 日 5 年次： 年 月 日

8.1.2.1.2 主要評価項目およびその妥当性

(1) 主要安全性評価項目

i) 定義

主要安全性評価項目は、手技後 30 日経過観察時あるいは退院時のいずれか遅い方の死亡率として定義した。以降、この評価項目は“手技死亡率”として記載する。E II HRR 試験で観察された手技死亡率は外科手術予測死亡率と比較された。外科手術予測死亡率は、STS で算出されたリスクスコアが 12% 以上の場合はそのスコアに基づき決定し、12% 未満の場合は事前に特定した危険因子による心臓外科医による推定死亡率 (12% 以上となる) に基づき決定した。

ii) 妥当性

重度僧帽弁閉鎖不全症を有する患者に対する現在推奨されている治療は外科的開胸手術であるが、外科手術困難な患者集団においては、高い死亡リスクと合併症のため、手術が実施されないことが多い。実際に、持続的な臨床的ベネフィットがないにもかかわらず、多くの患者は薬物治療を選択している。一方で、より低侵襲な本品による治療は外科的手術より安全である可能性があり、この患者集団にとってベネフィットがあることが予測される。本品の手技死亡率は、外科的開胸手術の予測死亡率よりも低いことが期待される。このため、主要安全性評価項目である手技死亡率に関して、僧帽弁外科的手術の推定リスクとの比較をすることは妥当と考えられる。

iii) 仮説検定 (試験成功基準および必要症例数)

主要安全性評価項目の仮説は、本品の手技死亡率と STS に基づく予測死亡率あるいは外科医の推定リスクとの比較をすることである。

仮説は下記の通りである:

$$\begin{aligned} H_0: \pi_{\text{Predicted}} - \pi_{\text{Device}} &\leq 0 \\ \text{versus} \\ H_A: \pi_{\text{Predicted}} - \pi_{\text{Device}} &> 0 \end{aligned}$$

π_{Device} は、E II HRR 試験に登録された被験者の手技死亡率であり、 $\pi_{\text{Predicted}}$ は、STS risk calculator による予測死亡率 (12% 以上の場合) あるいは選択基準で規定されている外科的手術の危険因子が 1 つでもある場合の外科医による外科手術予測死亡率を示している。この被験者集団における僧帽弁外科的手術が困難であるため、死亡率は外科的手術より統計学的に有意に低いと考えられる。

仮説検定は Intent-to-Treat (ITT) で実施する。即ち、E II HRR 試験に登録されたすべての被験者をこの評価項目の解析に含めた。本試験の目的は、帰無仮説を棄却し、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である。仮説は片側 5% 有意水準で t-検定を用いて検定され、

外科手術予測死亡率は既知のパラメータとして取り扱われた。また、仮説は Monte-Carlo シミュレーションを用いて検定された。

E II HRR 試験における本品を用いた治療の予測死亡率を 4%、登録される被験者の外科手術予測死亡率を 15%と仮定し、90%検出力、5%片側有意水準とし、帰無仮説が棄却されるために、症例数が算出された。これらの条件に基づき、帰無仮説が棄却されるために必要な症例数は 70 例である。

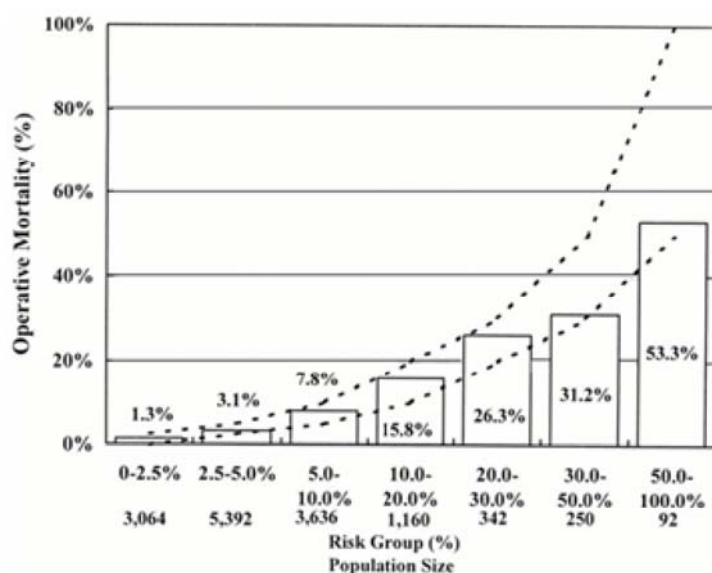
評価可能な 50 例の被験者が主要安全性評価項目の評価時点に達した後、1.563%の片側有意水準で主要安全性評価項目の中間解析を治験実施計画書で定めた。中間解析時に 5 例の死亡例が認められた場合、19.5%の手技死亡率が推定される。中間解析では、70 例の症例数で追加の 2 例の死亡例があっても帰無仮説は棄却される結果となる。また、中間解析において、症例数を 89 例に増加させることで検出力を 80%まで上げることができる。最終的に 78 例が登録された。主要安全性評価項目の 5%片側有意水準を維持するために、本評価項目の最終的な解析は 4.528%の片側有意水準で実施された。

iv) 外科手術困難の判定閾値、弁置換用の STS Score 使用等の設定根拠

外科手術困難の判定閾値を STS Score 12%以上とした設定根拠

本試験の治験実施計画書作成時に外科手術困難の判定閾値を設定するにあたり、文献レビューを実施した。Jamieson らの報告¹によると、STS データベースに登録されている 1986 年から 1995 年までに実施された単独僧帽弁置換術の合計 13,936 例のうち、外科手術予測死亡率 (STS Score) 10%以上で当該手技が実施された割合は全被験者のわずか 13.2% (1,844 例) であった (図 8.1.2-1 参照)。同様に、Ambler らの報告²によると、SCTS (Database of the Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland) に登録されている 1995 年 4 月から 2003 年 3 月までに実施された大動脈弁または僧帽弁の形成術または置換術の合計 16,160 例のうち、STS Score が 10%以上の被験者に実施された割合は全被験者の 15.4% (2,490 例) であった (表 8.1.2-2 参照)。以上のように STS Score $\geq$ 10%で実施されている単独僧帽弁手術の割合は、極めて少ないことがわかった。また、E II 試験の治験責任医師を含む、心臓血管外科医および心臓インターベンション医から外科手術予測死亡率が 10%以上であれば、外科手術リスクが非常に高いとする見解が得られた。このように得られた閾値を基に FDA と協議した結果、外科手術予測死亡率を若干保守的に設定し、12%とすることで合意に至り、当該試験の治験実施計画書において閾値を 12%として設定した。

図 8.1.2-1: 1986 年から 1995 年までの単独僧帽弁置換術におけるリスク集団別外科手術予測死亡率と実際の手術死亡率の比較¹



引用：別添資料へ-1-3 図 5

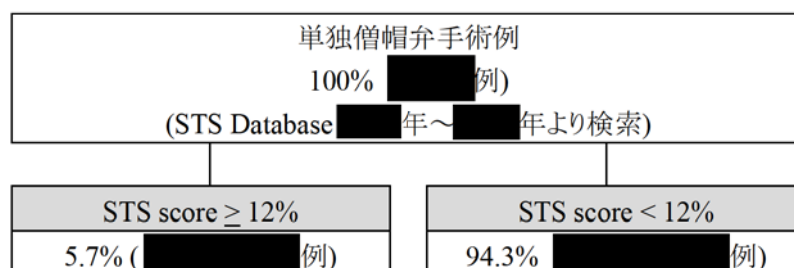
表 8.1.2-2: 弁の外科手術の臨床リスク集団における外科手術予測死亡率および実際の手術死亡率²

リスク集団	患者数 (n)	実際の外科手術死亡率 n (%)	外科手術予測死亡率 n (%)
< 2.5%	6020	80 (1.3)	84.3 (1.4)
2.5 - 5.0 %	3594	129 (3.6)	134.9 (3.8)
5 - 10 %	4056	283 (7.0)	287.0 (7.1)
10 - 20 %	1922	260 (13.5)	272.3 (14.2)
> 20%	568	174 (30.6)	161.7 (28.5)
合計	16160	926 (5.7)	940.3 (5.8)

引用：別添資料へ-1-3 表 4

なお、当該 E II HRR 試験の終了後に、米国 Abbott Vascular 社は単独僧帽弁手術の総実施件数並びに STS Score $\geq 12\%$ での単独僧帽弁手術実施件数に関する情報を入手するため、2012 年 12 月に STS (米国胸部外科学会) へ調査を依頼した。その結果、単独僧帽弁手術が実施されたのは 例で、このうち STS Score $\geq 12\%$ での手術実施割合は 5.7%(例)であった。

以上のように、最近のデータからも STS Score $\geq 12\%$ で実施された単独僧帽弁手術の割合が極めて少ないことが示されており、STS score $\geq 12\%$ を外科手術困難の判定閾値とすることは妥当であることが示された。



外科手術困難な被験者を選択するにあたり、弁置換用の STS Calculator を使うことの妥当性

本試験の治験実施計画書作成当時、STS リスクモデルは弁置換術用しかなく、これをもとにして算出されていた。治験中、米国 Abbott Vascular 社は、弁置換用の STS Calculator を用いていることの妥当性を確認するために、単独僧帽弁手術の総実施件数並びに STS Score $\geq$ 12% での単独僧帽弁手術実施件数に関する情報を入手するため、2012 年 12 月に STS (米国胸部外科学会) へ調査を依頼した。

2008 年から 2012 年の STS データベースを基にした調査の結果、単独僧帽弁手術が実施されたのは 例で、このうち STS Score $\geq$ 12% で手術が実施された割合は、5.7% (例) であった。さらに STS Score $\geq$ 12% で手術が実施された 例のうち、弁置換術が実施された割合は 86% (例) であった。一方、単独僧帽弁手術が実施された 例のうち弁置換術が実施された割合は 43% (例) であった。また、2013 年に発表された単独僧帽弁手術に関する STS Database (2002 年～2010 年) を基にした文献では、STS Score が 12% 以上での弁置換術の割合は、84.7% であった²⁶。

このことから、周術期死亡率が非常に高い患者に対して手術を行う際は弁形成術を行う割合が低く、弁置換術が多く選択されていることが示唆された。このように外科手術が困難な患者において、弁置換術が多く選択されている背景には、手術時間を可能な限り短縮し、より確実に逆流をなくし、遠隔期の再発性逆流による再手術を避ける意図があると考えられる。また、高齢者や併存疾患を有する患者に対して、弁置換術が使用されるとする報告もある^{3,4}。

以上より、外科手術が困難な患者に弁置換術が多く選択されていることから、臨床試験での周術期外科手術予測死亡率を算出するにあたり、弁置換術用のリスクモデルを使用することは、妥当であると考えられる。

表 8.1.2-3: 文献 26 より抜粋: STS Score 12% 以上の僧帽弁置換術と弁形成術の割合

Table 2. Overall Mitral Valve Surgery Distribution by Predicted Risk of Mortality Group

STS-PROM	Combined 2002–2010			Era 1, 2002–2006			Era 2, 2007–2010			p Value Era 2 vs Era 1
	All MV Surgery	MV Repair (%)	MV Replacement (%)	All MV Surgery	MV Repair (%)	MV Replacement (%)	All MV Surgery	MV Repair (%)	MV Replacement (%)	
0–4	63,645	42,196 (66.3)	21,447 (33.7)	30,943	19,310 (62.4)	11,633 (37.6)	32,702	22,886 (70.0)	9,814 (30.0)	<0.0001
4–8	8,032	2,177 (27.1)	5,855 (72.9)	3,888	952 (24.5)	2,936 (75.5)	4,144	1,225 (29.6)	2,919 (70.4)	<0.0001
8–12	2,765	566 (20.5)	2,199 (79.5)	1,268	226 (17.8)	1,042 (82.2)	1,497	340 (22.7)	1,157 (77.3)	<0.0001
12+	3,394	519 (15.3)	2,873 (84.7)	1,644	210 (12.8)	1,434 (87.2)	1,750	309 (17.7)	1,439 (82.2)	0.021
Total	77,836	45,458 (58.4)	32,374 (41.6)	37,743	20,968 (54.8)	17,045 (45.2)	40,093	24,760 (61.8)	15,333 (38.2)	0.0017

MV = mitral valve; STS-PROM = The Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality.

以下の危険因子があると周術期死亡率が上昇することが公表文献⁵⁻²⁵にも記載されており、また、STS Calculator では網羅できない危険因子があることから、治験実施計画書に規定した。

表 8.1.2-4: 実施計画書に規定された危険因子の文献上の死亡率

実施計画書に規定された危険因子	公表文献上の死亡率
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	6.6%-29%
機能性 MR を有し LVEF < 40%	8.8%-21%
2 回以上の心臓血管手術歴	4.5%-9.7%
75 歳超え LVEF < 40%	9.4%-13.8%
3 項目以上の危険因子を有する ^a	9.7%-18.0%
縦隔の放射線治療歴	2.8-13% ^b
肝硬変	11.6-25%

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

^b 曝露量に依存する

引用:別添資料へ-1-5-3 (表 1-1)

リスク設定根拠に使用した参考文献

1. Jamieson WRE, Edwards FH, Schwartz M, et al. Risk Stratification for Cardiac Valve Replacement. National Cardiac Surgery Database, Ann Thorac Surg 1999;67:943-951
2. Ambler G, Omar RZ, Royston P, et al. Generic, Simple Risk Stratification Model for Heart Valve Surgery, Circulation. 2005;112:224-23
3. A.M. Gillinov, E.H. Blackstone, E.R. Nowicki et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg, 135 (2008), pp. 885–893
4. J.S. Gammie, S. Sheng, B.P. Griffith et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons. Adult Cardiac. Ann Thorac Surg, 87 (2009), pp. 1431–1439
5. Perrault L, Carrier M, Cartier R, et al. Morbidity and mortality of reoperation for coronary artery bypass grafting: significance of atheromatous vein grafts. Can J Cardiol. Dec 1991;7(10):427-430.
6. Hjelms E, Kjaergard H. Repeat coronary artery bypass grafting. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;25(2):133-135.
7. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. J Am Coll Cardiol. Sep 1996;28(3):616-626.
8. Braun J, Bax JJ, Versteegh MI, et al. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg. May 2005;27(5):847-853.
9. Akar AR, Doukas G, Szafrank A, et al. Mitral valve repair and revascularization for ischemic mitral regurgitation: predictors of operative mortality and survival. J Heart Valve Dis. Nov 2002;11(6):793-800; discussion 801.
10. Diodato MD, Moon MR, Pasque MK, et al. Repair of ischemic mitral regurgitation does not increase mortality or improve long-term survival in patients undergoing coronary artery revascularization: a propensity analysis. Ann Thorac Surg. Sep 2004;78(3):794-799; discussion 794-799.
11. Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. Circulation. Jul 4 2006;114(1 Suppl):I499-503.
12. Grossi EA, Bizakis CS, LaPietra A, et al. Late results of isolated mitral annuloplasty for “functional” ischemic mitral insufficiency. J Card Surg. 2001;16(4):328-332.
13. Malik SM, Ahmad J. Preoperative risk assessment for patients with liver disease. Med Clin North Am. Jul 2009;93(4):917-929, ix.

- ¹⁴An Y, Xiao YB, Zhong QJ. Open-heart surgery in patients with liver cirrhosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* Jun 2007;31(6):1094-1098.
- ¹⁵Wu MY, Lin PJ, Haung YK, Tsai FC. A novel technique of coronary revascularization in porcelain aorta: report of two cases. *Surg Today.* 2008;38(2):157-160.
- ¹⁶Charokopos N, Antonitsis P, Rouska E, Toumbouras M. Revascularization and mitral valve replacement in a patient with porcelain aorta. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* Apr 2007;15(2):e30-32.
- ¹⁷Chang AS, Smedira NG, Chang CL, et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Feb 2007; 133(2): 404-413.
- ¹⁸Adams DH, Filsoufi F, Byrne JG, Karavas AN, Aklog L. Mitral valve repair in redo cardiac surgery. *J Card Surg.* Jan-Feb 2002;17 (1):40-45.
- ¹⁹Noyez L, Skotnicki SH, Lacquet LK. Morbidity and mortality in 200 consecutive coronary reoperations. *Eur J Cardiothorac Surg.* Mar 1997;11 (3):528-532.
- ²⁰Izhar U, Daly RC, Dearani JA, Orszulak TA, Schaff HV, Mullany CJ. Mitral valve replacement or repair after previous coronary artery bypass grafting. *Circulation.* Nov 9 1999;100 (19 Suppl):II 84-89.
- ²¹Byrne JG, Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Cohn LH. Mitral valve surgery after previous CABG with functioning IMA grafts. *Ann Thorac Surg.* Dec 1999;68(6):2243-2247.
- ²²Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, et al. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *Ann Thorac Surg.* Jun 2004;77(6):1966-1977.
- ²³Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB, Jr., et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Mar 2006;131(3):547-557.
- ²⁴Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation.* Jan 26 1999;99(3):400-405.
- ²⁵Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or – 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol.* Mar 1 2000; 35(3):731-738.
- ²⁶Isolated mitral valve surgery risk in 77,836 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. Chatterjee S, Rankin JS, Gammie JS, Sheng S, O'Brien SM, Brennan JM, Alexander JC, Thourani VH, Pearson PJ, Suri RM. *Ann Thorac Surg.* 2013 Nov;96(5):1587-94

(2) 重要有効性評価項目

本試験においては、有効性評価においては仮説検定を実施していないが、以下を重要有効性評価項目とした。

- 手技後 12 ヶ月の死亡の回避
- 手技後 12 ヶ月の MR 重症度 > 2+ 及び死亡の回避
- 手技後 12 ヶ月の臨床的評価項目
 - NYHA 心機能分類
 - SF-36 による QOL
 - 左室機能
 - 鬱血性心不全による再入院

これらの評価項目は対象被験者集団の有効性の客観的な評価をするためのものである。

8.1.2.1.3 定義

(1) 用語の定義

表 8.1.2-5: E II HRR 試験—評価指標の定義

急性期手技成功 (略号: APS)	本品の留置に成功し、退院時の MR 重症度が 2+ 以下となることと定義する。なお、退院時心エコー画像の入手あるいは解析が不可能であった場合、手技後 30 日の心エコー画像を用いることとする。退院前に外科手術を受けた場合は急性期手技成功 (APS) と見なさない。
ハイリスク手技成功 (略語: HRPS)	本品の留置が成功し、退院時の MR 重症度が 2+ 以下となる (APS)、又は退院時の MR 重症度が 1 グレード以上軽減され、かつ当該手技後 30 日において NYHA 心機能分類がクラス 1 クラス以上改善される場合と定義する。 外科手術困難な症候性の重症僧帽弁閉鎖不全症の患者は、心不全症状により日常生活が制限される。このため、その症状が手技後早期に改善されることは臨床的に意義があるものと考えられ、また、特に MR 重症度が大きく改善されない場合であっても (MR 重症度 4+ → 3+)、手技後早期に少しでも心不全症状の改善が見られることは、臨床的に意義のある転帰と考えられる。このため HRPS は副次的評価項として設定されている。
MR 重症度評価基準	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、心エコーコアラボにて MR 重症度の判定を行う。

米国心エコー図学会指針

	軽度 1+	軽度～中等度 1～2+	中等度 2+	中等度～高度 3+	高度 4+
カラーフロー ジェット	<4cm ² 又は <10%左房面積		4～6cm ² 又は 10～30%左房面積	6～8 cm ² 左房面積 <40% 又は 第一肺静脈に届く 偏心性ジェット	≥ 8 cm ² ≥ 40%左房面積 又は第二肺静脈に届く 偏心性ジェット
肺静脈血流	収縮期優位		拡張期優位	全拡張期	収縮期逆流
逆流量 (mL/拍)	< 30		30～44	45～59	≥ 60
逆流分画 (%)	< 30		30～39	40～49	> 50

NYHA 心機能分類

NYHA 心機能分類の定義を以下に示す。

クラス	症状
I	心疾患があるが、身体活動には特に制約がなく日常労作により、特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴が生じないもの。
II	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害はないが、日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）によって、上記の愁訴が出現するもの。
III	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の愁訴が出現するもの。
IV	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

(2) 主要有害事象の定義:

表 8.1.2-6: E II HRR 試験—主要有害事象の定義

事象	定義
主要有害事象	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。
死亡	全死因死亡
心筋梗塞	心筋梗塞は、典型的な胸痛（20分超の持続）及び以下のいずれかの所見を認めることにより診断される。 1. Q波 MI (QMI) (ESC/ACC 共同) 2回以上連続して ECG に病的 Q 波が出現する。 ・病的 Q 波は V1～V3 誘導に出現するすべての Q 波と定義される。 ・I、II、aVL、aVF、V4、V5 又は V6 誘導の幅 3 ms 以上の Q 波（2 個以上の隣

事象	定義
	接する誘導) で、Q 波の深さは 1 mm 以上であること。 2. 非 Q 波 MI (ESC/ACC 共同) ・新たな病的 Q 波の出現がない状態で、手技によらない CK-MB の上昇が正常範囲上限の 2 倍以上。 ・血管内介入後：新たな病的 Q 波の出現がない状態で、CK-MB の上昇が正常範囲上限の 3 倍以上。 ・手技後：新たな病的 Q 波の出現がない状態で、CK-MB の上昇が正常範囲上限の 5 倍以上。
外科的形成術又は置換術失敗のため再手術	形成術又は置換術の失敗は、縫合部分の開離、縫合糸破断、左室流出路閉塞の形成、溶血の発生、腱索短縮または置換の失敗、形成された弁輪の開離、乳頭筋修復の失敗又は僧帽弁の外科的修正におけるすべての失敗を含め、僧帽弁の外科的形成又は置換の失敗と定義される。また、サイジングの失敗、人工器官の開離、弁周囲漏出、縫合やパヌスによる弁尖取込みなど、人工器官自体に固有のものではない原因も含まれる。
有害事象のため非待機的心臓血管手術	有害事象による非待機的な心臓血管手術は、タンポナーデ、大血管の穿孔又は損傷、片方又は両方の弁尖からのデバイスの脱落、デバイスの移動、僧帽弁閉鎖不全を悪化させるおそれのあるデバイスによる塞栓又はその他のデバイス機能不全又は弁尖損傷などの有害事象により実施された心臓血管手術と定義される。本品による手技のための静脈アクセス部位又は手術被験者の末梢体外循環に使用した部位の血管の外科的修復は含まない。手術の優先度は以下のように定義される。 1. <u>待機的</u>：早急な処置を必要とせず、病院及び／又は被験者の都合がつく時実施される手術手技。 2. <u>至急</u>：被験者の症状により 24 時間以内に手術を行わなければならない。 3. <u>緊急</u>：救命のため即時に手術を行う必要がある。
脳卒中	24 時間を超えて持続又は 24 時間以内であるが脳画像検査により梗塞が認められる神経障害。
腎不全	新たな透析を要する場合、又はクレアチニン値が 3.5 mg/dL 以上に上昇した場合。ベースラインと比較して 1.0 mg/dL 超のクレアチニン値上昇がみられる腎機能障害は腎不全には含まれない。
深部創感染	筋肉、骨及び/又は縦隔が関与し創傷を切開し組織切除を要する深部創感染。
48 時間を超える人工呼吸	術後又はカテーテル手技実施後 48 時間を超えて人工呼吸の補助を要する肺機能不全。
手術を要する消化管合併症	手技後に発生したすべての消化管の合併症。 胆嚢摘出を必要とする胆嚢炎又は外科的診査を必要とする腸間膜虚血など、外科的介入を必要とする (実施した) もの。
永続性心房細動の新たな発症	心房細動があり、カルジオバージョンにより停止が不可能又は短期間の停止のみ可能あるいはカルジオバージョン施行なしで 12 ヶ月の経過観察中持続している場合。
敗血症	入院及び抗生物質による治療を必要とする全身性の感染症。
2 単位以上の輸血	濃厚赤血球、新鮮凍結血症 (FFP)、クリオプレシピテート及び血小板のみを含める。セルセーバー (Cell Saver)、心筋保護液、自己血の使用は含まない。

(3) 副次的安全性評価項目—その他の有害事象の定義:

表 8.1.2-7: E II HRR 試験—その他の有害事象の定義

事象	定義
主要血管系合併症	以下のものを含む。 ・アクセス部位における 6 cm を超える血腫 ・後腹膜血腫 ・動静脈瘻 ・臨床徴候又は 24 時間を超える持続性のある症候性の末梢性虚血／神経損傷 ・カテーテル挿入部位の血管の外科的修復 ・肺塞栓症 ・同側性の深部静脈血栓症 ・抗生物質の静脈内投与及び/又は入院期間の延長を要する、アクセス部位に関連する感染症
重大な出血性合併症	2 単位以上の血液製剤の輸血及び/又は外科的介入を要する手技に関連する出血
脳以外の血栓塞栓症	標準的な臨床検査及び生化学検査によって確認され治療を要する事象で、脈間構造内あるいは手技中に使用された治療用デバイス又は市販のインプラント内に発現したすべての血栓症又は血栓塞栓症（CNS の事象を除く）。
不整脈	新たに発症したすべての心房細動（持続性又は永続性）及び 12 ヶ月経過時点で永久ペースメーカーの植込みを必要とした心臓ブロックを含む不整脈の発生。
心内膜炎	Definite（確定）、Possible（可能性あり）又は Rejected（除外）のいずれかに分類される Duke 基準に基づいて診断される心内膜炎。
血栓症	心エコー又は X 線透視により、デバイス上のいずれかの部位又は手技中に使用された市販のインプラント上に独立して移動する血栓形成のエビデンスが認められる。デバイスの抜去又は剖検が実施された場合、この診断は確定される。
溶血	検査値による赤血球破壊のエビデンスを伴う貧血の新たな発症。24 時間以内に実施した 2 回の測定で血漿中の遊離ヘモグロビン値が 40 mg/dL を上回る、又は他の臨床症候に基づいて介入が開始されている場合は 1 回の測定で血漿中の遊離ヘモグロビン値が 40 mg/dL を上回る場合、診断は確定される。 重度：他に明らかな出血がない状態で、赤血球輸血その他のヘマトクリット値を高める手段による介入を必要とする。 軽度：介入不要。
心房中隔欠損	血管内手技の結果、介入による修復を必要とする、臨床的に重大な心房中隔欠損の発生。
僧帽弁狭窄症	手技後 30 日及び 12 ヶ月経過観察時に、心エコー図上で僧帽弁弁口面積が 1.5 cm ² 未満の僧帽弁狭窄症のエビデンスがあることが心エコーコアラボにより確認された場合と定義
心不全による入院	退院時の心不全の診断に基づいて報告された事象。

8.1.2.2 試験結果

8.1.2.2.1 試験対象集団及び症例構成

(1) 試験実施施設数、試験期間、登録症例数、解析対象集団

i) 本品群(本品留置手技施行群)

■年■月から■年■月にかけて米国及びカナダの 27 施設にて 162 例がスクリーニングされ、うち 78 例が本試験に登録された。最初の症例登録は■年■月■日、最終症例登録は■年■月■日であった。1 年データロックは■年■月■日に行われた。最終観察である 5 年経過観察完了は■年■月■日であり ■年■月■日に 5 年観察結果を含む最終報告書（参考資料チ-1-2）が作成されている。

ii) 対照群(レトロスペクティブに収集)

E II HRR 試験の治験実施計画書の作成時において、FDA は同時対照群（プロスペクティブな対照群）の設定を要求せず、文献データと比較を行うよう要求した。その後、本試験に登録された患者と同様な患者層、すなわち、外科手術が困難かつ MR 重症度 3+もしくは 4+を有する患者層での内科的治療又はハイリスク層での外科的僧帽弁手術の結果が記載された文献を抽出しようと試みたが、MR 重症度の定義が記載されていない、あるいはベースライン時の危険因子が広範囲にばらついている等、対照となるような適格な文献を見つけることができなかった。以上のように文献に基づき対照群を設定することが困難であったことから、手技後 30 日及び 12 ヶ月の生存率を比較するにあたり、心臓外科医や循環器内科医の意見をもとに、本試験においてスクリーニングされた患者のうち、本試験での MR 重症度及び外科的手術困難の選択基準に合致したが本試験に登録できなかった患者を対照群と定義し、本試験での症例登録終了後、この定義に基づきレトロスペクティブにデータを収集した。

以下に対照群全 36 例の抽出過程とその内訳を示す。

本試験の症例登録期間終了後に、本試験のスクリーニング時に被験者として登録できなかった被験者のうち、

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。

対照群として登録された全 36 例の内訳を下表に示す。下表に示すように、本試験スクリーニング時に本品留置に必要となる弁解剖学的基準に合致しなかった被験者、又は弁解剖学的所見が得られなかった被験者、あるいは本試験の同意が得られなかった被験者が対照群として登録された。

表 8.1.2-8: E II HRR 試験—対照群 36 例の内訳

内訳 本試験 (E II HRR 試験) に登録されず対照群として 登録された理由	症例数 (全 36 例)
本試験の同意が取得できなかった、又は本試験の症例登録が終了したため	8 例 (22.2%)
治験実施計画書上必要となる TTE は実施されたが、TEE が禁忌 ^a /又は TEE による弁解剖学的所見が得られなかったため	7 例 (19.4%)
本品留置のための弁解剖学的所見に合致しないため	21 例 (58.3%)
僧帽弁弁口面積 < 4.0 cm ^{2b}	4 例
逆流部位が A2 / P2 由来ではない	4 例
弁尖フレイル幅 ≥ 15 mm 又は フレイルギャップ ≥ 10 mm	2 例
弁尖接合長 < 2 mm	3 例
弁尖の石灰化	7 例
制限された後尖の動き	1 例

^a TEE 禁忌の被験者が 2 名

^b 僧帽弁狭窄のある被験者はなし

引用：別添資料へ-1-3 表 15

iii) 解析対象集団

本品群の解析対象集団は全登録被験者であり、本品留置手技が施行された全 78 例を解析対象とした。レトロスペクティブな対照群は登録された全 36 例を解析対象とした。

(2) 症例構成

i) 本品群

本品群の症例構成を下表に示す。本品留置手技が施行された全 78 例のうち、クリップの留置が成功し、退院時の MR 重症度が $\leq 2+$ と定義された急性期手技成功 (APS) を達成した被験者は、56 例 (APS 達成群)、APS を達成できなかった被験者は 22 例 (APS 未達成群) であった。本手技以降の評価時期毎の観察実施例は、手技後 30 日において 72 例 (APS 達成群 55 例, APS 未達成群 17 例)、手技後 6 ヶ月において 63 例 (APS 達成群 51 例, APS 未達成群 12 例)、手技後 12 ヶ月において 56 例 (APS 達成群 45 例, APS 未達成群 11 例) であった。

表 8.1.2-9: E II HRR 試験—本品群の症例構成

	APS 達成群 (n=56)	APS 未達成群 (n=22)	本品群全体 (n=78)
30 日 : 評価症例	55	17	72
観察不可能例 (試験中止 / 死亡 / 未来院)	0 / 1 / 0	0 / 5 / 0	0 / 6 / 0
6 ヶ月 : 評価症例	51	12	63
観察不可能例 (試験中止 / 死亡 / 未来院)	0 / 4 / 0	1 / 4 / 0	1 / 8 / 0
12 ヶ月 : 評価症例	45	11	56
観察不可能例 (試験中止 / 死亡 / 未来院)	1 / 4 / 1	1 / 0 / 0	2 / 4 / 1

改変引用 : 別添資料へ-1-3 図 9

ii) 対照群

レトロスペクティブに登録された被験者は 36 例であった。このうち、内科的治療から外科手術に移行していた被験者は 5 例認められた。当該 5 例の概要を以下に示す。

表 8.1.2-10: E II HRR 試験—対照群において外科手術へ移行した症例の概要

被験者番号	概要
	63 歳男性で、手技前 NYHA 心機能分類クラスⅢ、CABG 手術歴があり、器質性疾患により僧帽弁逆流を有する被験者であった。当該被験者は、開存性グラフトの再手術の危険因子を有しており、当該治験実施計画書規定の外科手術困難例と判断された（STS Score は 3.1%、担当外科医による予想外科周術期死亡率は 20%）。当該被験者は本試験スクリーニング後 48 日目に入院し、低侵襲性ロボット僧帽弁再建手術を受けた。当該被験者は、12 ヶ月時点で生存が確認されている。
	83 歳女性で、手技前 NYHA 心機能分類クラスⅢ、器質性疾患により僧帽弁逆流を有する被験者であった。STS Score が 12.7%のため、当該治験実施計画書規定の外科手術困難例と判断された。本被験者はスクリーニング後 153 日目に入院し、胸骨正中切開の後、甲状腺切除術及び僧帽弁置換術が施行され、外科手術施行後 55 日目に死亡した。
	85 歳男性で、手技前 NYHA 心機能分類クラスⅢ、CABG 手術歴、器質性疾患により僧帽弁逆流を有する被験者であった。STS Score が 16.6%のため、当該治験実施計画書規定の外科手術困難例と判断された。本試験スクリーニング後 51 日目に入院し、胸骨正中切開による僧帽弁形成術が施行された。当該被験者は、12 ヶ月時点で生存が確認されている。
	75 歳女性で、手技前 NYHA 心機能分類クラスⅢ、CABG 手術歴、機能性僧帽弁逆流を有する被験者であった。STS Score が 13.7%のため、当該治験実施計画書規定の外科手術困難例と判断された。当該被験者は、本試験のスクリーニング後 1 日目に入院し、僧帽弁形成術及び CABG が施行され、外科手術のための入院後 114 日目に死亡した。
	68 歳男性で、手技前 NYHA 心機能分類クラスⅣ、器質性疾患により僧帽弁逆流を有する被験者であった。STS Score が 18.6%のため、当該治験実施計画書規定の外科手術困難例と判断された。本試験スクリーニング後 21 日目に入院し、僧帽弁形成術及び CABG が施行され、外科手術のための入院後 46 日目に死亡した。

引用：別添資料へ-1-5-3 () 表 1-2)