平成３１年１月１１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］　器51 医療用嘴管及び体液誘導管
［一般的名称］　心臓内補綴材
［販 売 名］　WATCHMAN 左心耳閉鎖システム
［申 請 者］　ボストン・サイエンティフィック　ジャパン株式会社
［申 請 日］　平成30年5月30日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成31年1月11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５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. 心房細動の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 30 年 12 月 13 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 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: 心臓内補綴材（新設予定）

[　販　売　名　]: WATCHMAN 左心耳閉鎖システム

[　申　請　者　]: ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社

[申請年月日]: 平成 30 年 5 月 30 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 30 年 12 月 13 日

[　類　別　]: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]: 心臓内補綴材（新設予定）

[　販　売　名　]: WATCHMAN 左心耳閉鎖システム

[　申　請　者　]: ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社

[申請年月日]: 平成 30 年 5 月 30 日

審査結果

WATCHMAN 左心耳閉鎖システム（以下「本品」という。）は、血栓塞栓症発症リスクの高い非弁膜症性心房細動患者における、左心耳内血栓に起因する虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として設計された左心耳閉鎖システムである。本品は、左心耳閉鎖デバイス及びそのデリバリーカテーテルから成るデリバリーシステムと、シース及びダイレータから成るアクセスシステムから構成される。本品は、大腿静脈から経カテーテル的に左心耳に閉鎖デバイスを留置することで、左心耳内で形成される血栓に起因する塞栓症を抑制することを目的に開発された。

本品の非臨床試験に関する資料として、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の成績が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験に関する資料として、脳卒中や全身性塞栓症リスクを抑制するために抗凝固療法が必要な非弁膜症性心房細動患者に対して本品群とワルファリン群の比較を行った海外臨床試験「PROTECT AF 試験」及び「PREVAIL 試験」、国内適合性を確認するための国内臨床試験「SALUTE 試験」の成績が提出された。

PROTECT AF 試験では、主要有効性評価項目*の最終解析（2,717 人年）において、本品群 2.2%（40/1787.7 人年）、ワルファリン群 3.7%（34/929.4 人年）で、本品群のワルファリン群に対する優越性が示された。一方、本品群の周術期合併症が 7.3%（34 件/463 例）と安全性上の懸念があること等の理由から、PREVAIL 試験が行われた。

PREVAIL 試験では、主要評価項目 1†は、本品群 0.065、ワルファリン群 0.057、発現率の

---

*脳卒中（虚血性及び出血性）、心血管死（原因不明の死亡含む）、及び全身性塞栓症の複合イベントの発現率

†虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症及び心血管死（原因不明の死亡含む）の複合イベントの 18 か月時点の発現率

比（95% 信用区間（Credible Interval：CrI、以下「CrI」という。）は 1.21（0.69, 2.05）であり、発現率の比における非劣性基準である 95% CrI 上限値＜1.75 を満たさず、非劣性は示されなかった。一方、PROTECT AF 試験で懸念された周術期の合併症（主要評価項目 3‡）については、2.2%（6 件/269 例、95%CrI 上限値：2.652%）と成功基準を満たし、本品を用いた手技等の安全性の改善が認められた。

国内臨床試験「SALUTE 試験」では、周術期の合併症 0.0%（0 件/42 例、95%信頼区間 0.0, 8.4%）となり、本品を用いた手技が安全に実施でき、海外臨床試験と同様の有効性と安全性を担保できることが確認された。

PREVAIL 試験において主要評価項目 1 が達成できなかった理由は、対照群であるワルファリン群におけるイベント発現率がこれまで報告されてきた抗凝固薬の臨床試験成績と比較して低かったことと分析され、より多くの症例数で長期の追跡評価を行った PROTECT AF 試験で示された本品の有効性を否定するものではないと考える。

虚血性脳卒中や全身性塞栓症については、PROTECT AF 試験、PREVAIL 試験のいずれの試験においても、本品はワルファリンほどの発現抑制効果を示すことができなかったが、出血性脳卒中や心血管死については、ワルファリンに対して発現を低減することが確認された。PROTECT AF 試験と PREVAIL 試験を合わせた主要評価項目に関する層別解析により、高出血リスクを有する患者において、特に本品の効果が期待されることが示唆された。したがって、出血リスクなどの理由により抗凝固薬を長期間服用できない患者に対しては、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そのリスクを上回ると判断した。

本品により低侵襲に左心耳閉鎖が可能となるが、手技不成功とそれに伴う合併症の一定の発現リスクは避け難く、本品が出血リスクを低減する必要性が高い患者を対象とするとは言え、抗凝固療法を中止することに起因する血栓塞栓症の発現リスクの懸念は残ると考える。したがって、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、長期間の抗凝固療法を実施できない患者に本品を適切に使用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、心房細動の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の手技とそれに伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療体制が整った医療機関で実施することが必要と判断した。

経カテーテル的に左心耳を閉鎖する医療機器は、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及び有害事象発現状況、抗血小板療法の実施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

---

‡無作為化割付け時点から留置手技後 7 日以内又は退院のいずれか遅い方までに発現した、次に示すいずれかの事象を発現した被験者の発現率：全死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症又は開心術や重大な血管内インターベンションを要する被験機器もしくは手技関連事象等

があると考える。加えて、提出された臨床試験の長期成績を確認することで、安全対策の充足性を適宜確認することも重要と判断した。

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、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品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

非弁膜症性心房細動患者のうち、以下の3つの項目すべてに該当する、左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減する目的で使用する。

- $CHADS_2$ 又は CHA_2DS_2-VASc スコアに基づく脳卒中及び全身性塞栓症のリスクが高く、抗凝固療法が推奨される患者
- 短期的（45日間程度）にはワルファリン投与が適応可能と事前に医師により判断されている患者
- 抗凝固療法を長期間実施できない医学的に妥当な理由を有する患者（HAS-BLED スコア3点以上の出血リスクが高い患者等）

承認条件

1. 心房細動の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 30 年 12 月 13 日

審議品目

［　類　別　］: 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

［一般的名称］: 心臓内補綴材（新設予定）

［　販　売　名　］: WATCHMAN 左心耳閉鎖システム

［　申　請　者　］: ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社

［申請年月日］: 平成 30 年 5 月 30 日

［申請時の使用目的］: 血栓塞栓症発症リスクの高い非弁膜症性心房細動患者における、左心耳内血栓に起因する虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制。

［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要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 9
ロ. 設計及び開発に関する資料 12
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 16
ニ. リスクマネジメントに関する資料 18
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 44
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 46
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 46
4. 総合評価 46

［略語等一覧表］

略語	英語	日本語
AF	Atrial Fibrillation	心房細動
CrI	Credible Interval	信用区間
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
DOAC	Direct oral Anticoagulant	直接作用型経口抗凝固薬
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEA	Finite Element Analysis	有限要素解析
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
ITT	Intent to Treat	治療の意図に基づく
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
NIHSS	National Institutes of Health of Stroke Scale	NIH 脳卒中スケール
NVAF	Non-Valvular Atrial Fibrillation	非弁膜症性心房細動
PMA	Pre Market Application	市販前承認
TTR	Time in Therapeutic Range	至適範囲内時間

1. 審議品目の概要

WATCHMAN 左心耳閉鎖システム（以下「本品」という。）は、血栓塞栓症発症リスクの高い非弁膜症性心房細動（Non-Valvular Atrial Fibrillation : NVAF。以下「NVAF」という。）患者の左心耳内血栓に起因する虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制を目的として開発されたシステムである。本品は、閉鎖デバイス及びデリバリーカテーテルから成るデリバリーシステムと、シース及びダイレータから成るアクセスシステムから構成される（図 1）。

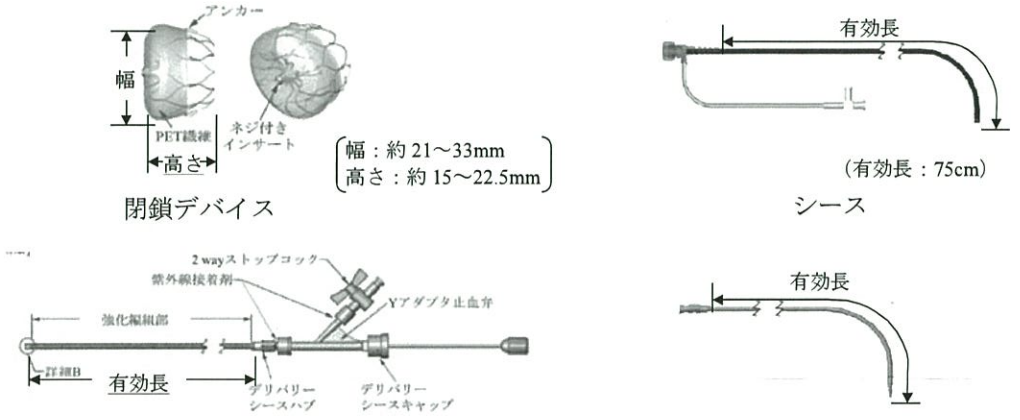


図 1：製品の外観図

ニッケル・チタン合金製の自己拡張型フレームをポリエチレンテレフタレート製の透過性フィルタで覆った構造を有する閉鎖デバイスは、コアワイヤ先端に接続された状態でデリバリーカテーテルに装填されている。コアワイヤを固定し、シース・デリバリーシステムを近位側に引き戻すと閉鎖デバイスが展開し、展開ノブを回転することで閉鎖デバイスがリリースされる。リリースされるまでは閉鎖デバイスは再収納、再留置が可能となっている。閉鎖デバイスは、フレーム幅21 mm、24 mm、27 mm、30 mm及び33 mmの5種類のサイズバリエーションがある。本品により、大腿静脈から心房中隔を経由し、左心房内の左心耳へ閉鎖デバイスを留置することができる（図2）。

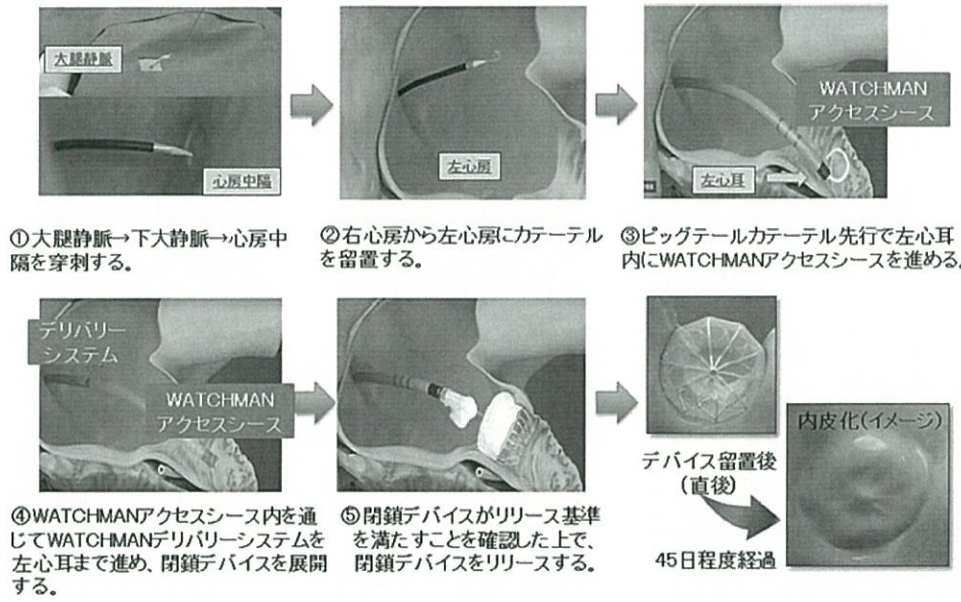


図2：留置手技の流れ

本品の開発過程における各構成品の世代及び設計変更の内容は表1のとおりである。

表1：各構成品の設計変更一覧

閉鎖デバイス	デリバリーカテーテル	アクセスシステム
Gen 1.0 ・初期デザイン	Gen 1.0 ・初期デザイン	Gen 1.0 ・初期デザイン
Gen 2.0	Gen 2.0	Gen 2.0 Ver.1
Gen 2.5 Ver.1	Gen 2.5	
Gen 2.5 Ver.2		
Gen 2.5 Ver.3		
Gen 2.5 Ver.4		
Gen 2.5 Ver.5		Gen 2.0 Ver.2

申請品を太枠で示す。

2. 提出された資料の概要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要は、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要＞

(1) 開発の経緯

心房細動（Atrial Fibrillation：AF。以下「AF」という。）は、最も一般的な不整脈の一つであり、世界的に75歳以上の人口の10%を含む約550万人に発症している[1]。日本におけるAF有病率は2005年時点で0.56%（約72万人）との調査があり、高齢化に伴い、2050年には1%を超えるとの試算もされている[2]。

NVAF患者では、心房内の血流が停滞して血栓形成が起こりやすい状態にあるため、心原性脳塞栓症や全身性塞栓症を発症するリスクが高くなる。心原性脳塞栓症は遊離血栓により脳血管が突然閉塞されるため、重度の虚血が生じ、梗塞巣も広範囲に及ぶことから、他のラクナ梗塞、アテローム梗塞に比べ、発症した時点ですでに多くの患者が重症であること、発症後の介護度も高いことが大きな問題とされている。NVAFに起因する虚血性脳卒中の年間発症率は平均5%と推定され、これはNVAFに起因しない虚血性脳卒中の2～7倍の発症率である[3]。

日米欧の心房細動診療ガイドラインでは、NVAF患者の血栓塞栓症の発症リスクを$CHADS_2$スコアやCHA_2DS_2-VAScスコアを用いて評価し、リスクに応じた予防を目的とした抗凝固療法が推奨されている[3-5]。抗凝固療法が最適標準治療とされている一方、多くの課題もある。抗凝固薬の薬理作用から生じうる重度の出血の副作用を完全に避けることは難しく、患者や介護者にとって大きな懸念材料となっている。そのため、抗凝固療法中の各種出血危険因子から出血を予測するスコアとしてHAS-BLEDスコア（0～9点；0点：低リスク（年間の重大な出血発症リスク1%）、1～2点：中等度リスク（同2～4%）、3点以上：高リスク（同4～6%）と評価する）[4]が提唱され、現在では出血リスクの適切な管理に利用することが日米欧のガイドラインでも推奨されている。

抗凝固療法で使用されるワルファリンは、定期的なモニタリングにより投与量を調節する必要があること、良好な服薬遵守を毎日継続する必要があること、忍容性、飲食物や他の多くの薬剤との相互作用があること等が課題となっている。国内では出血リスクが特に懸念され、血栓塞栓リスクが比較的高い$CHADS_2$スコアが2を超えるAF患者に対するワルファリンの投与率は50%未満であり、投与されていても弱めのコントロールに留まっている[6,7]という報告もある。近年、ワルファリンとは異なり、血中モニタリングが不要で、飲食物との相互作用も少ない新しい経口抗凝固薬（Direct oral anticoagulant：DOAC、以下「DOAC」と

いう。）として、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン等が承認されている[8-11]。しかしながら、DOACにおいても出血のリスクを完全には避けられず、特に年齢、体重、腎機能等により出血のリスクが上昇する懸念があること[8-11]、ワルファリンと同様に良好な服薬遵守を継続する必要があること等が問題となる。そのため、抗凝固療法の代替治療として非薬物療法の必要性が高まっている。

申請者は、NVAFによって心房内で形成される血栓の90%以上は左心耳内で形成される[12]ことから、経皮的に左心耳を永久閉鎖可能な医療機器として本品を開発した。

なお、本品は、日本心臓病学会、日本不整脈心電学会、日本循環器学会の3学会から、早期導入を要望する医療機器等に関する要望書が提出され、平成29年4月28日開催の第27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、早期導入すべき医療機器に指定されている。

(2) 外国における使用状況

2018年1月時点でのデリバリーシステム及びアクセスシステムの外国における使用状況は表2、表3のとおりである。

表2：デリバリーシステムの主要国における許認可状況（2018年1月現在）

国名	販売名	モデル	許認可の年月日	販売数量**
米国	WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology	CD： Gen 2.5 Ver.3 DS： Gen 2.5	2015年3月13日 （P130013）	[redacted]
		CD： Gen 2.5 Ver.4 DS： Gen 2.5	2016年6月28日 （P130013/S010）	
欧州	WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology	CD： Gen 2.5 Ver.1 DS： Gen 2.5	2005年10月5日 （CE82311）***	
		CD： Gen 2.5 Ver.2 DS： Gen 2.5	2009年5月22日 （CE82311）	
		CD： Gen 2.5 Ver.3 DS： Gen 2.5	2009年9月24日 （CE82311）	
		CD： Gen 2.5 Ver.3 DS： Gen 2.5	2014年6月30日 （CE617064）****	
		CD： Gen 2.5 Ver.4 DS： Gen 2.5	2016年7月27日 （CE617064）	
その他の地域*	—	—	—	
			合計	

申請品を太枠で示す。
* 米国及び欧州以外の諸外国
** 2015年2月～2018年1月の情報
*** [redacted]
**** [redacted]
CD：closure device
DS：delivery system

表 3：アクセスシステムの主要国における許認可状況（2018 年 1 月現在）

国名	販売名	モデル	許認可の年月日	販売数量**
米国	WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology	Gen 2.0 Ver.2	2015 年 3 月 13 日（P130013）	[redacted]
欧州	WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology	Gen 2.0 Ver.2	2005 年 10 月 5 日（CE82311） ***	[redacted]
			2014 年 6 月 30 日（CE617064） ****	
その他の地域*	—	—	—	
			合計	

申請品を太枠で示す。
* 米国及び欧州以外の諸外国
** 2015 年 2 月～2018 年 1 月の情報
*** [redacted]
**** [redacted]

(3) 不具合の発現状況

2015 年 2 月から 2018 年 1 月における、デリバリーシステムの外国における不具合の発現状況を表 4 に、アクセスシステムの外国における不具合の発現状況を表 5 に示す。

表 4：デリバリーシステムの外国における不具合の発現状況（2015 年 2 月～2018 年 1 月）

事象	件数	発現率*(%)
デリバリーシステムによる心嚢液貯留	[redacted]	0.707
閉鎖デバイスによる遅発性血栓症		0.256
閉鎖デバイスの再収納困難		0.194
デリバリーシステムによる穿孔/瘻孔		0.171
閉鎖デバイスによる塞栓		0.167
空気塞栓		0.059

*発現率=件数÷販売数量×100
閉鎖デバイス：Gen 2.5 Ver.3, Ver.4（申請品）
デリバリーカテーテル：Gen 2.5（申請品）

表 5：アクセスシステムの外国における不具合の発現状況（2015 年 2 月～2018 年 1 月）

事象	件数	発現率*(%)
アクセスシステムによる心嚢液貯留	[redacted]	0.845
アクセスシステムによる閉鎖デバイスの再収納困難		0.184

*発現率=件数÷販売数量×100
アクセスシステム：Gen 2.0 Ver.2（申請品）

＜総合機構における審査の概要＞

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、発現した不具合は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した。

総合機構は、海外で報告された不具合事象において、穿孔、心嚢液貯留、デバイスによる血栓塞栓症、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、後述するヘ項（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要＞

本品の性能に関する規格として、閉鎖デバイスについては、ニッケル溶出、引張強度、ラディアルフォース、ディスロッジメントフォース、拍動耐久性及び有限要素解析（Finite Element Analysis：FEA。以下「FEA」という。）、フィルタレーション、展開及び部分的再収納、完全再収納、腐食抵抗、MRI（Magnetic Resonance Imaging：MRI。以下「MRI」という。）安全性及び適合性が設定された。デリバリーカテーテルについては、キンク試験、引張強度（デリバリーカテーテル、コアワイヤ）、流量試験、リーク試験、腐食抵抗、コアワイヤトルク特性、スナップフィット嵌合性が設定された。アクセスシステムについては、引張強度（アクセスシース、ダイレータ）、キンク耐性、流量、耐圧性、チップ柔軟性、エックス線不透過性が設定された。本品の安全性に関する規格として、生物学的安全性、無菌性保証、エチレンオキサイド滅菌の残留物、エンドトキシン試験が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

本品は、左心耳に安全に留置された後、内皮で覆われるとともに、左心耳内の血液が凝固し器質化するまで、形態を保持し、左心耳内で形成された血栓を捕捉する必要がある。総合機構は、性能及び安全性に関する規格の資料について、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) 生物学的安全性に関する資料

＜提出された資料の概要＞

閉鎖デバイスは血液・体液に長期接触（30 日を超える）する体内植込み医療機器に該当し、デリバリーカテーテル及びアクセスシステムは循環血液に一時的に接触する医療機器に該当することから、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な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）及び国際標準化機構（International Organization for Standardization：ISO。以下「ISO」という。） 10993: Biological evaluation of medical devices–part1: evaluation and testing within a risk management process 等に準拠した以下の生物学的安全性試験成績が提出された。なお、構成品の設計変更が数回行われていることから、本品に含まれる原材料を網羅するため、複数の生物学的安全性試験成績が提出された。

① 閉鎖デバイス

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、遺伝毒性試験（復帰突然変異、染色体異常）、発熱性物質試験、埋植試験、血液適合性試験（血液凝固、血液学的項目、補体活性、溶血性）

② デリバリーカテーテル

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、発熱性物質試験、血液適合性試験（血液凝固、溶血性）

③ アクセスシステム

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、発熱性物質試験、血液適合性試験（血液凝固、血液学的項目、溶血性、補体活性）

＜総合機構における審査の概要＞

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、本品の生物学的安全性に特段の問題はないと判断した。

2) 安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概要＞

本品は、特定の貯蔵方法を要するものではなく、経時的に品質が低下するものではないこと並びに、安定性評価の結果より申請者が安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）により、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性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。

3) 性能に関する資料

＜提出された資料の概要＞

本品の性能に関する資料のうち、閉鎖デバイスに係る資料として、閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.3（旧世代品）の性能に関する資料、縫合糸原材料変更後（閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.4（申請品））の性能に関する資料、フィルタ原材料変更後（閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.5（申請品））の性能に関する資料が提出された。閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.3（旧世代品）の性能に関する資料としては、ニッケル溶出、引張強度、ラディアルフォース、ディスロッジメントフォース、拍動耐久性及び FEA、フィルタレーション、展開及び部分的再収納（展開及び部分的再収納、フィルタ径の復元）、完全再収納、腐食抵抗、MRI 安全性及び適合性（(1.5、3 テスラの MR システム使用時における本品への高周波誘導加熱、磁気誘導トルク、アーチファクトの評価）に関する試験成績が提出された。縫合糸原材料変更後（閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.4（申請品））の性能に関する資料として、縫合糸の引張強度の比較、ディスロッジメントフォースの比較、拍動耐久性、展開及び部分的再収納（展開及び部分的再収納、フィルタ径の復元）、完全再収納に関する試験成績が提出された。フィルタ原材料変更後（閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.5（申請品））の性能に関する資料としては、フィルタレーション、拍動耐久性、展開及び部分的再収納、完全再収納、流量に関する試験成績が提出された。本品の性能に関する資料のうち、デリバリーカテーテルに係る資料として、キンク、デリバリーカテーテル引張強度、コアワイヤ引張強度、流量、リーク、腐食抵抗、コアワイヤトルク特性、スナップフィット嵌合性に関する試験成績が提出された。アクセスシステムに係る資料として、引張強度（アクセスシース、ダイレータ）、キンク耐性、流量、耐圧性（アクセスシース、サイドポート、止血弁）、チップ柔軟性に関する試験成績が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、提出された性能に関する資料について審査した結果、閉鎖デバイスに求められる基本的な性能については主に Gen2.5 Ver.3（旧世代品）を用いて評価が行われ、申請品である Gen2.5 Ver.4 及び Gen2.5 Ver.5 と Gen2.5 Ver.3（旧世代品）の同等性については、それぞれの変更点である縫合糸原材料及びフィルタ原材料の同等性評価から性能に影響がないことを評価できていることから、総合して本品の性能に関する評価について特段の問題はないと判断した。また、MRI 安全性及び適合性の試験成績から本品は条件付き環境下で MRI 検査が可能であることが示され、MRI の撮影条件については添付文書内で適切に注意喚起された。

4) 使用方法に関する資料

＜提出された資料の概要＞

本品の使用方法に関する資料として、①閉鎖デバイス Gen1.0（旧世代品）のイヌ左心耳留置 180 日間安全性試験、②閉鎖デバイス Gen2.0（旧世代品）のイヌ左心耳留置 30 日間安全性試験、③閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1（旧世代品）のイヌ左心耳留置 90 日間安全性試験、④閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.3（旧世代品）のイヌ左心耳留置 45 日間安全性試験の試験成績が

提出された。

① 閉鎖デバイス Gen1.0（旧世代品）のイヌ左心耳留置 180 日間安全性試験

閉鎖デバイス Gen1.0 の安全性、操作性、留置 72 時間後の血栓形成、45 日後の内皮細胞の被覆並びに 180 日後の閉鎖デバイス Gen1.0 の維持及び組織反応を確認することを目的として実施された。

イヌ 15 匹のうち 1 匹で植込み後 2 日に死亡を認めたが、ビタミン K 拮抗薬の過剰投与による出血性貧血が原因と考えられ、機器との関連はないと判断された。閉鎖デバイス Gen1.0 の操作性及び性能に問題はなかった。植込み後 72 時間以内で閉鎖デバイス Gen1.0 表面に血栓形成が確認されたが、機器の性質上予測されない血栓形成ではなかった。また、植込み後 45 日以降では、閉鎖デバイス Gen1.0 の心房側の表面に内皮様細胞による被覆を認め、左心房から左心耳のシーリングが確認された。植込み後 180 日では、閉鎖デバイス Gen1.0 に対する組織反応は植込み後 45 日と比較して軽減し、閉鎖デバイス Gen1.0 の完全性は維持されていた。

② 閉鎖デバイス Gen2.0（旧世代品）のイヌ左心耳留置 30 日間安全性試験

閉鎖デバイス Gen1.0 から Gen2.0 への設計変更では、閉鎖デバイスの固定向上のためのアンカー形状変更並びにこれに伴うデリバリーカテーテル及びアクセスシステムの変更が行われた。これらの変更による留置位置、安定性及び隣接組織への影響並びにデリバリーカテーテルの性能を確認するため、イヌの左心耳への最長 30 日の植込み試験が実施された。

イヌ 10 匹のうち 1 匹で植込み後 3 日に死亡が認められた。左側乳腺動脈からの胸部内出血を認めたが、心膜血腫は認められず機器に関連した死亡ではないと判断された。閉鎖デバイス Gen2.0 の操作性及び性能に問題はなく、形状変更により閉鎖デバイスの脱落を防止できると考えられた。フレーム先端による心筋及び心外膜の穿孔が 1 匹で認められたが、有害所見は認められなかった。なお、閉鎖デバイス Gen2.0 がヒトの左心耳に解剖学的に適合するようデザインされており、イヌの左心耳に解剖学的に適合しなかったことが原因と考えられた。

③ 閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1（旧世代品）のイヌ左心耳留置 90 日間安全性試験

抗血栓療法としてアスピリン／クロピドグレル処方を用いた時の組織病理学的及び血栓組成反応に対する影響を調べるため、閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1 を用いてイヌ 9 匹に対し最長 90 日の植込み試験が実施された。

閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1 の操作性及び性能に問題はなく、閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1 による影響は左心耳に限局したものであった。閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1 のフレームの穿孔は 2 匹で認められた。組織病理学的検査の結果、植込み後 3 日で左心耳内に血栓が認められ、閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1 表面は薄いフィブリンで覆われていた。植込み後 45 日では、左

心耳内腔は器質化血栓を含み、閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1 表面も器質化血栓で覆われていた。植込み後 90 日では、閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.1 周囲及び左心耳内腔に繊維性結合組織が認められた。以上より、アスピリン／クロピドグレル処方はワルファリンと同様の組織病理学的及び血栓形成反応が見られたことから、アスピリン／クロピドグレル処方は血栓形成の抑制に有効であると考えられた。

④　閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.3（旧世代品）のイヌ左心耳留置 45 日間安全性試験

閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.3 をイヌ左心耳に植込んだ際の最長 45 日におけるデバイスの位置及び病理学的変化を肉眼的に観察する目的で試験が実施された。

イヌ 6 匹のうち 1 匹で植込み後 2.5 時間に死亡が認められた。臨床使用時とは異なり、本試験では留置位置及び留置手技を直接観察するため左開胸を行っており、死亡例では開胸術に関連すると考えられる上大静脈の基部付近からの出血が認められたため、機器との関連はないと判断された。本試験ではフレーム先端での穿孔又はびらんは認められず、閉鎖デバイス Gen2.5 Ver.3 表面の位置も左心耳開口部を塞いでおり良好であることが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、提出された使用方法に関する試験に関わる資料について審査した結果、ロ、(2) 3)にて申請品 Gen2.5 Ver.4 及び Gen2.5 Ver.5 との同等性評価が行われている Gen2.5 Ver.3（旧世代品）を用いた動物試験により使用方法に関する評価が行われていることから、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要＞

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 項により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、本品に関する基本要件の適合性について審査した。

医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項＜総合機構における審査の概要＞の「(5) 本品の市販後安全対策について」で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、適切な使用者・使用施設の選定、医療従事者へのトレーニングの実施、指導医等によるプロクター制度の導入、適正使用指針の遵守等が重要である。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付

すこととした。

医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（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＜総合機構における審査の概要＞ の「(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」で述べるように、現時点で本邦において長期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、承認条件を付すこととした。

さらに、ト項（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）の＜総合機構における審査の概要＞ で述べるように、①本品を用いた治療は、既存の治療機器とは大きく異なる手技上の特徴があること、②国内治験で評価された症例数は極めて限られていること、から使用実態下において一定症例に達するまでは本品を使用した症例の情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品が留置された患者の適切性についても確認を行い、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、承認条件を付すこととした。

医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（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＜総合機構における審査の概要＞ の「(1) 本品の有効性及び安全性について」で述べるように、本品は、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症に対してはワルファリンほどの発現抑制効果が得られない可能性があるものの、心臓内補綴材に要求される性能及び機能は担保されていると判断した。

医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（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＜総合機構における審査の概要＞ の「(1) 本品の有効性及び安全性について」で述べるように、海外臨床試験の結果、虚血性脳卒中や全身性塞栓症については、本品はワルファリンほどの発現抑制効果を示すことができなかったが、出血性脳卒中や心血管死については、ワルファリンに対して発現を低減することが確認された。血栓塞栓症に対する抗凝固療法が必要にも関わらず、出血リスクによりこれを長期間実施できない患者に対しては、現在、他に有効な治療方法はないことから、本品を用いた治療のベネフィットはそのリスクを上回ると考え、ワルファリンの長期内服が困難な NVAF 患者に対して本品を用いた治療は新たな治療方法となり得ると判断した。

添付文書等による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（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＜総合機構における審査の概要＞ の「(1) 本品の有効性及び安全性について」で述べるように、本品は、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症に対してはワルファリンほどの発現抑制効果が得られないこと等の注意喚起を添付文書や講習等で周知することが重要と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に審査した結果、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要＞

EN ISO 14971: 2012「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」及びEN 62366: 2008「医療機器のユーザビリティエンジニアリング」に準じ、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、ハ項（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）の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、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要＞

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。

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

＜提出された資料の概要＞

NVAF 患者を対象に本品の前世代品（Gen 2.5 Ver2, Ver.3）を用いた左心耳閉鎖療法の有効性及び安全性を評価するため、ワルファリン治療を対照群とした仮説検証試験であるPROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験、本品による左心耳閉鎖療法の国内医療環境適合性を確認するための国内臨床試験 SALUTE 試験成績に関する資料が提出された（表 6）。本品と治験機器の差は、[redacted]マイナーな変更であり、本差分については、非臨床試験により確認されているため、提出された臨床試験成績に基づいて本品の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

表 6：提出された臨床試験一覧

試験名	試験デザイン	対象患者	本品群	対照群	実施国
PROTECT AF 試験	前向き多施設共同無作為化比較対照試験	NVAF ワルファリン適応患者	463 例	ワルファリン 244 例	米国 欧州
PREVAIL 試験	前向き多施設共同無作為化比較対照試験	NVAF ワルファリン適応患者	269 例	ワルファリン 138 例	米国
SALUTE 試験	前向き多施設共同単群試験	NVAF ワルファリン適応患者	42 例	—	日本

(1) PROTECT AF 試験（実施期間：[redacted]）

PROTECT AF 試験は、脳卒中や全身性塞栓症リスクを抑制するために抗凝固療法が必要な NVAF 患者に対する本品の有効性及び安全性を検証するために米国及び欧州で実施された、ワルファリン治療を対照とした前向き多施設共同無作為化比較試験である（表 7）。

本品群 463 例、ワルファリン群 244 例、合計 707 例が登録され、患者の平均 $CHADS_2$ スコアは、本品群で 2.2、ワルファリン群で 2.3 であった（表 8）。

主要有効性評価項目である「脳卒中（虚血性及び出血性）、心血管死（原因不明の死亡含む）、及び全身性塞栓症の複合イベントの発現率」の最終解析（2,717 人年§）において、本品群 2.2%（40/1787.7 人年）、ワルファリン群 3.7%（34/929.4 人年）であった（表 9）。非劣性に関する事後確率が> 0.999 と非劣性判定基準 0.975 を上回ったことから、本品群のワルファリン群に対する非劣性が示され、さらに、優越性に関する事後確率が 0.954 と優越性判定基準 0.95 を上回ったことから本品群のワルファリン群に対する優越性が示された。

主要安全性評価項目である「生命を脅かす有害事象の発現（留置デバイスの回収を要するデバイス塞栓、ドレナージを要する心嚢液貯留、すべての頭蓋内出血、輸血を要する消化管出血、手術を要する被験機器または手技関連の出血事象等）」の最終解析（2,717 人年）では、本品群 3.5%（60/1729.6 人年）、ワルファリン群 3.2%（29/904.9 人年）と、相対リスク 1.08（95%信用区間 0.72, 1.77）を示した（表 10）。主要安全性評価項目には統計学的仮説は設定されていないものの、非劣性に関する事後確率は 0.993 と、本品群はワルファリン群に劣らないことが示唆された。ワルファリン群の主要安全性評価項目の発現率は解析期間を通してほぼ一定であったのに対し、本品群では、その事象の多くが留置 7 日以内の周術期に発現し（53.3%、32 件/60 件）、時間の経過とともに発現率は低下した。留置 7 日以内の留置手技又は被験機器関連事象については、心タンポナーデを伴う心嚢液貯留が 2.4%、心穿孔が 1.5%であり、重篤な有害事象を含む周術期の有害事象 7.3%が確認された（表 11）。

§ 観察した人数とその観察期間をかけたものを観察人時（person-time）という。多くの場合、期間は年単位で観察されるため、観察人年（person-year）を用いる。例えば、5 年間の観察期間に 20 人観察したとすると、観察人年は 100 人年となる。

表 7：PROTECT AF 試験のプロトコル

項目	内容
目的	本品の前世代品（Gen 2.5 Ver.2 及び Gen 2.5 Ver.3）を用いた左心耳閉鎖療法が、脳卒中や全身性塞栓症リスクを抑制するために抗凝固療法が必要な NVAF 患者において、安全かつ有効であるかを確認する
デザイン	前向き、多施設共同、無作為化比較試験（本品群：ワルファリン群＝2：1）
登録症例数 施設数	800 例（本品群：463 例、ワルファリン群：244 例、Roll-in コホート：93 例） 59 施設（米国 55 施設、欧州 4 施設）
主な選択基準	1. 18 歳以上の患者 2. 発作性、持続性又は永続性の NVAF 患者 3. 長期間のワルファリン療法の適応である患者 4. 適切な左心耳閉鎖が確認された場合、ワルファリンを中止できる患者 5. $CHADS_2$ スコア 1 点以上の患者
主な除外基準	1. 心房中隔欠損症治療機器、心房中隔修復術の既往又は心房中隔閉鎖機器が留置されている患者 2. 留置手技前 30 日以内にアブレーションを予定している患者 3. 機械弁が留置されている患者 4. 30 日以内に脳塞栓症又は一過性脳虚血発作の既往を有する患者 5. 長期間のワルファリン療法が必要である患者 6. ワルファリン禁忌の患者 7. アスピリン禁忌の患者
主なエコー上の除外基準	経胸壁心エコー図検査又は経食道心エコー図検査により、いずれかのエコー上の除外基準に抵触する被験者は除外する。 1. 左室駆出率 ＜30% 2. 留置前 2 日以内の経食道心エコー図検査で心臓内血栓又は濃いもやもやエコーが確認された患者 3. リスクが高い卵円孔開存患者 4. 僧帽弁狭窄（僧帽弁口面積 ＜1.5 cm^2）を認める患者 5. 心嚢液貯留（＞2 ± 1 mm）を認める患者
観察期間	本品留置後、45 日、6 か月、9 か月、12 か月、以降半年ごとに経過観察し、5 年までフォローアップする。
併用薬物療法	［本品群］　・本品留置後 45 日まで：アスピリン＋ワルファリン ・45 日～6 か月まで：アスピリン＋クロピドグレル ・6 か月以降：アスピリン ［ワルファリン群］目標国際標準比（International Normalized Ratio：INR。以下「INR」という。） 2.0～3.0 でワルファリンを投与した。6 か月までは隔週、それ以降は毎月 INR をモニタリングしてワルファリンの用量を調整する。
主要有効性評価項目	無作為化された被験者における、脳卒中（虚血性及び出血性）、心血管死（原因不明の死亡含む）、及び全身性塞栓症の複合イベントの発現率
主要安全性評価項目	臨床事象判定委員会により判定された、生命を脅かす有害事象の発現（留置デバイスの回収を要するデバイス塞栓、ドレナージを要する心嚢液貯留、すべての頭蓋内出血、輸血を要する消化管出血、手術を要する被験機器又は手技関連の出血事象等）
統計解析	主解析の目的は、主要有効性評価項目の発現率について、本品群が対照群であるワルファリン群と非劣性を示すか検証することとした。発現率は 100 人年あたりで算出し、$CHADS_2$ スコアで層別化したベイズモデルを用いて解析した。初回解析は 600 人年のフォローアップデータが得られた時点で実施し、その後 1,500 人年のフォローアップデータが得られるまで 150 人年の追加データ毎に解析を実施する計画とした。解析ごとに本品群とワルファリン群の発現率に対する事後確率を算出し、無益性基準、非劣性基準、優越性基準を順番に評価することとする。

表 8：患者背景（ITT 解析）

被験者背景	本品群 N=463	ワルファリン群 N=244	P 値
年齢 （歳）±標準偏差	71.7 ± 8.8	72.7 ± 9.2	0.179
男性	326/463 (70.4%)	171/244 (70.1%)	0.928
$CHADS_2$ スコア（連続変数）±標準偏差	2.2 ± 1.2	2.3 ± 1.2	0.072
$CHADS_2$ リスクファクター			
心不全	124/463 (26.8%)	66/244 (27.0%)	0.9392
高血圧	415/463 (89.6%)	220/244 (90.2%)	0.8243
75 歳以上	190/463 (41.0%)	115/244 (47.1%)	0.1198
糖尿病	113/463 (24.4%)	72/244 (29.5%)	0.1423
脳卒中/一過性脳虚血発作	82/463 (17.7%)	49/244 (20.1%)	0.4404
CHA_2DS_2-VASc スコア（連続変数） ±標準偏差	3.2 ± 1.4	3.5 ± 1.5	0.022

表 9：主要有効性評価項目の結果－2,717 人年（ITT 解析）

	発現率% /人年		発現率の比 (95% CrI)	事後確率	
	本品群	ワルファリン群		非劣性	優越性
主要有効性評価項目	2.2	3.7	0.61 (0.42, 1.07)	>0.999	0.954
すべての脳卒中	1.5	2.2	0.68 (0.42, 1.37)	0.999	0.829
虚血性脳卒中	1.3	1.1	1.25 (0.72, 3.27)	0.783	0.150
出血性脳卒中	0.2	1.1	0.15 (0.03, 0.49)	>0.999	0.999
全身性塞栓症	0.2	0.0	N/A	N/A	N/A
心血管死 （原因不明の死亡含む）	1.0	2.3	0.44 (0.26, 0.90)	>0.999	0.989

注) CrI：信用区間。発現率： 100 人年あたりのイベント発現率。発現率の比：本品群の発現率/ワルファリン群の発現率。非劣性：事後確率 >0.975 を非劣性であると判定。優越性：事後確率 >0.95 を優越であると判定

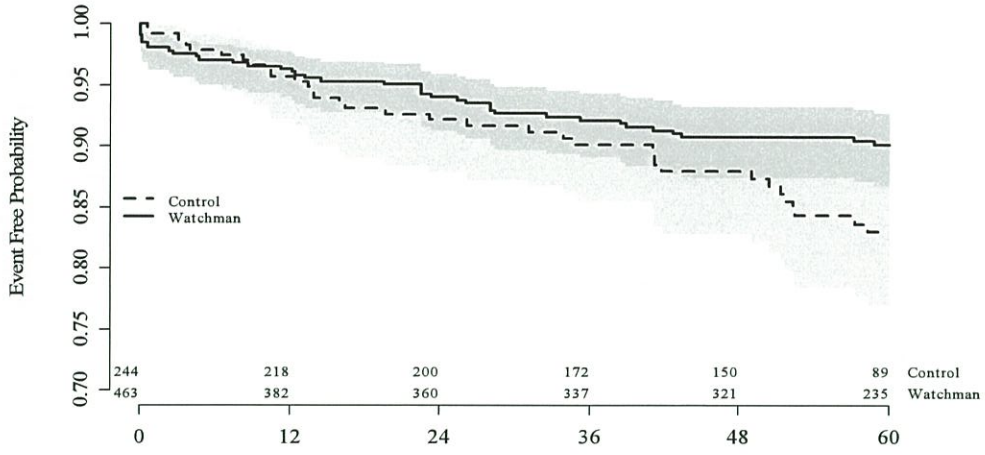
表 10：主要安全性評価項目の結果－2,717 人年（ITT 解析）

本品群			ワルファリン群			相対リスク (95%CrI)
被験者数	件数/総人年	発現率% (95%CrI)	被験者数	件数/総人年	発現率% (95%CrI)	
463	60/1729.6	3.5 (2.7, 4.5)	244	29/904.9	3.2 (2.1, 4.4)	1.08 (0.72, 1.77)

表 11：留置 7 日以内の留置手技又は被験機器関連事象（ITT 解析）

事象名	本品群　N=463	
	件数	発現率%
心タンポナーデを伴う心嚢液貯留	11	2.4
心穿孔	7	1.5
虚血性脳卒中	5	1.1
重篤な心嚢液貯留	3	0.6
デバイス塞栓	2	0.4
その他の試験関連事象	2	0.4
挫傷－血腫	1	0.2
消化管出血	1	0.2
不整脈	1	0.2
輸血を要する大出血	1	0.2
合計	34	7.3

主要有効性評価項目に対する Kaplan-Meier による解析結果を図 3 に示す。最終の 5 年観察時における主要有効性評価項目の発現率は、ワルファリン群 16.9%に対し、本品群 9.8%であった。



	本品群			ワルファリン群		
時期	件数	累積数	イベントフリー率 (%) (95% 信頼区間)	件数	累積数	イベントフリー率 (%) (95% 信頼区間)
7日	7	7	98.5 (96.8, 99.3)	0	0	100.0 (100.0, 100.0)
6か月	4	13	97.1 (95.0, 98.3)	3	5	97.9 (95.1, 99.1)
12か月	3	16	96.3 (94.1, 97.7)	5	10	95.7 (92.2, 97.7)
2年	5	25	94.0 (91.3, 95.9)	2	18	92.2 (87.9, 95.0)
3年	7	32	92.1 (89.1, 94.4)	4	22	90.2 (85.4, 93.4)
4年	5	37	90.8 (87.5, 93.2)	4	26	88.0 (82.8, 91.7)
5年	2	39	90.2 (86.8, 92.7)	8	34	83.1 (77.0, 87.7)

図 3：主要有効性評価項目：Kaplan-Meier 曲線－2,717 人年（ITT 解析）

(2) PREVAIL 試験（実施期間：[redacted]）

申請者が PROTECT AF 試験の結果を基に本品を FDA へ市販前承認（Pre Market Application：PMA。）申請した際には、PROTECT AF 試験では 900 人年の短期的な有用性しか示せておらず、長期的なデータが確認されていなかったこと、本品群の周術期合併症が 7.3%（34 件/463 例）と周術期の重篤な合併症について安全性上の懸念があること、クロピドグレルの併用率が両群で異なっていたこと（本品群：51%、ワルファリン群：16%）等の理由から、本品の有効性及び安全性をさらに検証するために、PREVAIL 試験が行われた。

PREVAIL 試験は、脳卒中や全身性塞栓症リスクを抑制するために抗凝固療法が必要な NVAF 患者に対する本品の有効性及び安全性を検証するために米国で実施された、ワルファリン治療を対照とした前向き多施設共同無作為化比較試験であり（表 12）、PROTECT AF 試験において示された本品の有効性及び安全性評価を補完するため、安全性主要評価項目を含む 3 つの主要評価項目のすべてに統計学的仮説が設定され、またクロピドグレルの服用率に差異が生じないように選択・除外基準が設定された。

PREVAIL 試験では、本品群 269 例、ワルファリン群 138 例、計 407 例が登録され、平均 $CHADS_2$ スコアは、本品群で 2.6、ワルファリン群で 2.6 であった（表 13）。

主要評価項目 1「虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症及び心血管死（原因不明の死亡含む）の複合イベントの 18 か月時点の発現率」は、本品群 0.065、ワルファリン群 0.057、発現率の比（95% CrI）1.21（0.69, 2.05）であり、発現率の比における非劣性基準である 95% CrI 上限値＜1.75 を満たさず、非劣性は示されなかった（表 14）。

主要評価項目 2 は「無作為化割付け後 7 日以内を除く、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の 18 か月時点の発現率」と設定され、発現率の比の 95%CrI の上限値が 2.0 未満であった場合、又は発現率の差の 95%CrI の上限値が 0.0275 未満であった場合のいずれか 1 つの非劣性基準を満たせば非劣性が示されると規定された。本品群で 0.0294、ワルファリン群で 0.0131、発現率の比（95% CrI）2.8（0.9、7.3）、発現率の差（95% CrI）0.0163（-0.0023, 0.0342）であった。したがって 18 か月の発現率の比の 95%CrI の上限値が、7.3 であり、非劣性基準 2.0 未満を満たさなかった。また、18 か月発現率の差の 95%CrI の上限値が 0.0342 であり、非劣性基準 0.0275 未満を満たさなかった（表 15）。

主要評価項目 3「無作為化割付け時点から留置手技後 7 日以内又は退院のいずれか遅い方までに発現した、次に示すいずれかの事象を発現した被験者の発現率：全死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症又は開心術や重大な血管内インターベンションを要する被験機器もしくは手技関連事象等」については、本品群で 2.2%（6 件/269 例、95%CrI 上限値：2.652%）で、95%CrI の上限値 2.67%を下回り成功基準を満たした（表 16）。

表 12：PREVAIL 試験のプロトコル

項目	内容
目的	血栓形成リスクを有し抗凝固療法が必要なNVAF患者において、PROTECT AF試験で得られた有効性の成績を検証する。また、本品の前世代品（Gen 2.5 Ver.3）を用いた左心耳閉鎖療法の安全性と有効性をさらに確認する。
デザイン	前向き、多施設共同、無作為化比較試験
登録症例数 施設数	461例（本品群：269例、ワルファリン群：138例、Roll-inコホート：54例） 41施設（米国）
主な選択基準	1. 18歳以上の患者 2. 発作性、持続性又は永続性のNVAF患者 3. 長期的なワルファリン療法の適応である患者 4. 適切な左心耳閉鎖が確認された場合、ワルファリン療法を中止できる患者 5. $CHADS_2$スコアが2点以上の患者、又は$CHADS_2$スコアが1点で以下のいずれかの基準に該当する患者（米国心臓病学会/米国心臓協会/欧州心臓病学会） •75歳以上の女性の患者 •ベースラインの左室駆出率が30%以上35%未満の患者 •65歳以上74歳以下で糖尿病又は冠動脈疾患を有する患者 •65歳以上でうっ血性心不全を有する患者
主な除外基準	1. 心房細動以外に長期的なワルファリン療法を必要とする疾患を有する患者。また、以下のいずれかに該当する患者 • 40歳未満の時期に血栓症を発現した患者 • 特発性又は再発性の静脈血栓塞栓症を有する患者 • まれな位置に血栓症を有する患者（例：脳静脈、肝静脈、腎静脈、下大静脈、 腸間膜静脈） • 静脈血栓塞栓症の家族歴又は先天性血栓性疾患の家族歴を有する患者 • 適切な抗凝固療法中でも、血栓症が再発する又は拡大する患者 2. ワルファリン療法が禁忌又は長期的なワルファリン療法に忍容性のない患者 3. アスピリン禁忌又はアレルギーを有する患者 4. クロピドグレル療法の適応であり、登録7日前に服用した患者 5. 本品留置手技前30日以内又は留置手技後60日以内に、心臓インターベンション、心臓以外のインターベンション又は外科手術を受けたか予定している患者 6. 登録前90日以内に心筋梗塞、脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した患者 7. 心房中隔欠損閉鎖術の既往を有する、又は心房中隔欠損/卵円孔開存症治療デバイスを留置されている患者 8. 機械弁が留置されている患者
エコー上の除外基準	経胸壁心エコー図検査又は経食道心エコー図検査により、いずれかのエコー上の除外基準に抵触する被験者は除外する。 1. 左室駆出率 ＜30% 2. 留置前 2 日以内の経食道心エコー図検査で心臓内血栓又は濃いもやもやエコーが認められる患者 3. 2 mm 超の心嚢液貯留が認められる患者 4. 心房中隔瘤（可動域 >15 mm 又は長さ≥ 15 mm）又は大きなシャント（3 心拍以内の早期に気泡が通過するか又は相当量の気泡が通過）を認める、リスクの高い卵円孔開存患者 5. 僧帽弁狭窄を認める患者（例： 僧帽弁口面積 ＜1.5 cm^2）
観察期間	本品留置後、45 日、6 か月、9 か月、12 か月、以降 3 年までは半年ごと、3 年から 5 年までは 1 年ごとに経過観察する。
併用薬物療法	［本品群］ ・本品留置後 45 日まで：アスピリン＋ワルファリン ・45 日～6 か月まで ：アスピリン＋クロピドグレル ・6 か月以降 ：アスピリン ［ワルファリン群］目標 INR 2.0～3.0 でワルファリンを投与する。少なくとも 28 日ごとに INR をモニタリングしてワルファリンの用量を調整する。
主要評価項目	虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症及び心血管死（原因不明の死亡含む）の複

1	合イベントの 18 か月時点の発現率
主要評価項目 2	無作為化割付け後 7 日以内を除く、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の 18 か月時点の発現率
主要評価項目 3	無作為化割付け時点から留置手技後 7 日以内又は退院のいずれか遅い方までに、以下のいずれかの事象を発現した被験者の発現率： 全死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症又は開心術や重大な血管内インターベンションを要する被験機器もしくは手技関連事象、例えば、仮性動脈瘤修復術、動静脈瘻修復術、又は他の重大な血管内修復術等。 なお、心嚢液貯留に対する経皮的カテーテルドレナージ、塞栓した閉鎖デバイスのスネアリング、大腿部の仮性動脈瘤に対するトロンビン注射、及び穿刺部合併症に対する非外科的治療は本評価項目から除く。
統計解析	主要評価項目 1 及び 2 については、PROTECT AF 試験で得られたヒストリカルデータを事前確率としたベイズ区分指数モデルを用いて本品群とワルファリン群の 18 か月のイベント発現率を算出し、本品群がワルファリン群に対して非劣性を示すか評価することとした。この区分ハザード統計モデルでは、0～7 日、7～60 日、60～182 日、182 日以降の 4 区分に分けて解析した。区分内では発現率は一定とみなし、区分間では発現率が異なるものとした。 主要評価項目 3 は本品群についてのみ解析し、事前に規定した目標値と比較して成功基準を評価することとした。

表 13：患者背景（ITT 解析）

被験者背景	本品群 N=269	ワルファリン群 N=138	P 値
年齢 ± 標準偏差	74.0 ± 7.4	74.9 ± 7.2	0.260
男性	182/269 (67.7%)	103/138 (74.6%)	0.146
$CHADS_2$ スコア (連続変数) ± 標準偏差	2.6 ± 1.0	2.6 ± 1.0	0.838
$CHADS_2$ リスクファクター			
心不全	63/269 (23.4%)	32/138 (23.2%)	0.958
高血圧	238/269 (88.5%)	134/138 (97.1%)	0.003
75 歳以上	140/269 (52.0%)	78/138 (56.5%)	0.391
糖尿病	91/269 (33.8%)	41/138 (29.7%)	0.401
脳卒中/一過性脳虚血発作	74/269 (27.5%)	39/138 (28.3%)	0.873
CHA_2DS_2-VASc スコア(連続変数) ±標準偏差	4.0 ± 1.1	4.1 ± 1.2	0.399
HAS-BLED スコア(連続変数) ± 標準偏差	2.0 ± 0.9	2.0 ± 1.0	0.466

表 14：主要評価項目 1 の結果（ITT 解析）（2014 年 6 月解析）

項目	本品群 18 か月発現率 (95%CrI)	ワルファリン群 18 か月発現率 (95%CrI)	18 か月発現率の比 (95%CrI)
主要評価項目 1	0.065	0.057	1.21 (0.69, 2.05)
虚血性脳卒中	0.04 (0.02, 0.06)	0.01 (0.00, 0.03)	3.63 (1.21, 9.57)

出血性脳卒中	0.01 (0.00, 0.02)	0.03 (0.01, 0.05)	0.50 (0.15, 1.23)
全身性塞栓症	0.02 (0.01, 0.03)	0.01 (0.00, 0.02)	2.42 (0.60, 7.30)
心血管死 (原因不明の死亡含む)	0.02 (0.01,0.04)	0.04 (0.02, 0.07)	0.61 (0.26, 1.21)

表 15：主要評価項目 2 の結果（ITT 解析）（2014 年 6 月解析）

本品群 18 か月 発現率	ワルファリン群 18 か月 発現率	18 か月 発現率の比 (95%CrI)	発現率の比 非劣性基準	18 か月 発現率の差 (95%CrI)	発現率の差 非劣性基準
0.0294	0.0131	2.8 (0.9, 7.3)	95%CrI 上限値 < 2.0	0.0163 (-0.0023, 0.0342)	95%CrI 上限値 < 0.0275

表 16：主要評価項目 3 の結果（本品群）（ITT 解析）

被験者数 (N)	発現率 % (n/N)	95% CrI 上限値	非劣性基準
269	2.2% (6/269)	2.652%	95%CrI 上限値 < 2.67

(3) SALUTE 試験（実施期間：[redacted]）

SALUTE 試験は、本品の本邦医療環境への適合性を確認することを目的に実施された国内単群試験である（表 17）。42 例が登録され、患者背景は表 18 のとおりであり、平均 $CHADS_2$ スコアは、2.5 であった。

主要評価項目 1「手技後 7 日又は退院時のいずれか遅い方までに発現した、次に示すいずれかの事象の発現率：全死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症又は開心術や重大な血管内インターベンションを要する被験機器もしくは留置手技関連事象等。」は 0.0%（0 件/42 例、95%信頼区間 0.0, 8.4%）であった。点推定値は事前に規定した目標発現率 10.0%を下回った（表 19）。

主要評価項目 2「留置後 6 か月までの虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症、心血管死（原因不明の死亡含む）を合わせた複合イベント発現率」は 2.4%（1 例/42 例、虚血性脳卒中）であった。本症例の脳卒中発現前後の modified Rankin Scale のスコアは 1 点から変動せず、重症ではない脳卒中と判定され、CEC でも機器や手技との関連はなしと判定された（表 20）。

主要評価項目 3「経食道心エコー図検査で評価した本品周囲の血流幅が 5 mm 以下の場合、有効閉鎖と定義した場合における留置手技後 45 日、6 か月の左心耳有効閉鎖率」は、いずれも 100.0%（42 例/42 例、95%信頼区間 91.6, 100.0%）であった。点推定値は事前に規定し

た目標値94.0%を上回った（表21）。

表17：SALUTE 試験のプロトコル

項目	内容
目的	血栓塞栓症発症リスクの高いNVAFを有する日本人患者を対象に、本品の前世代品（Gen 2.5 Ver.3）の左心耳閉鎖デバイスの安全性及び有効性を国内医療環境下にて確認する
デザイン	多施設共同、前向き、単群試験
登録症例数 施設数	42例及びRoll-in症例12例 10施設（本邦）
主な選択基準	1. 発作性、持続性又は永続性のNVAFを有すると診断されている患者 2. CHA_2DS_2-VASc スコアが2以上で、長期的な経口抗凝固薬投与が推奨される患者 3. 経口抗凝固薬投与の適応であるが、経口抗凝固薬以外の非薬物代替療法を考慮すべき適切な理由があると判断されている患者 4. 適切な左心耳閉鎖が確認された場合、経口抗凝固薬投与を中止できる患者（経口抗凝固薬投与を必要とする他の症状が認められない患者）
主な除外基準	1. 同意取得前90日以内に脳卒中（虚血性又は出血性）又は一過性脳虚血発作を発症した患者 2. 心房中隔欠損閉鎖術の既往がある又は心房中隔欠損/卵円孔開存症治療機器が留置されている患者 3. 留置部位に関わらず、機械弁が留置されている患者 4. アスピリン、ワルファリン、チエノピリジン系薬剤に対して禁忌の患者 5. 留置手技前30日以内にアブレーションを予定している患者
主なエコー上の除外基準	以下のエコー上の除外基準のいずれかに抵触する被験者は除外する： 1. 左室駆出率 ＜30% 2. 本品留置前2日以内の経食道心エコー図検査で心臓内血栓が認められる患者 3. 5 mm超のエコーフリースペースを伴う心嚢液貯留、急性又は慢性の心膜炎の徴候や症状又は心タンポナーデの生理学的所見が認められた患者 4. 大きなシャント（気泡が3心拍以内の早期に通過するか又は相当量の気泡が通過）を認め、卵円孔開存のリスクが高い患者 5. 僧帽弁狭窄（僧帽弁口面積 ＜1.5 cm^2）を認める患者
観察期間	本品留置後、45日、6か月、12か月、18か月、24か月までフォローアップする。
併用薬物療法	本品留置後45日まで：アスピリン＋ワルファリン 45日～6か月まで：アスピリン＋チエノピリジン系薬剤 6か月以降：アスピリン
主要評価項目1	手技後7日又は退院時のいずれか遅い方までに発現した以下のいずれかの事象の発現率：全死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症又は開心術や重大な血管内インターベンションを要する被験機器もしくは留置手技関連事象、例えば仮性動脈瘤修復術、動静脈瘻修復術、又は、他の重大な血管内修復術等。
主要評価項目2	虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症、心血管死（原因不明の死亡含む）を合わせた複合イベントの発現※ ※留置後6か月フォローアップまでのデータ
主要評価項目3	左心耳有効閉鎖率※：留置手技後45日、6か月及び経時的推移 ※定義：経食道心エコー図検査で評価した本品周囲の血流幅が5 mm以下の場合、有効閉鎖と定義する。経食道心エコー図検査画像は独立したコアラボで評価する。
統計解析	各評価項目について、連続値は記述統計量（症例数、平均、標準偏差、最小、最大等）、離散値は頻度表により集計する。

表 18：患者背景（ITT 解析）

特性	解析対象例 N =42
年齢（歳） ± 標準偏差	72.5 ± 8.8
男性	83.3% (35/42)
心房細動の分類	
発作性	35.7% (15/42)
持続性	21.4% (9/42)
永続性	42.9% (18/42)
ペースコントロール	0.0% (0/42)
心房細動の発現	
1 年未満	11.9% (5/42)
1 年以上	88.1% (37/42)
心房細動アブレーションの既往	40.5% (17/42)
透析	2.4% (1/42)
$CHADS_2$ スコア(連続変数) ± 標準偏差	2.5 ± 1.3
うっ血性心不全、左室機能不全	52.4% (22/42)
高血圧	81.0% (34/42)
75 歳以上	47.6% (20/42)
糖尿病	31.0% (13/42)
脳卒中/一過性脳虚血発作の既往	16.7% (7/42)
CHA_2DS_2 VASc スコア(連続変数) ± 標準偏差	3.6 ± 1.6
脳卒中/一過性脳虚血発作/血栓塞栓症の既往	16.7% (7/42)
血管疾患	11.9% (5/42)
65 歳以上 74 歳以下	38.1% (16/42)
HAS-BLED スコア(連続変数) ± 標準偏差	2.9 ± 1.1
腎機能障害	54.8% (23/42)
肝機能障害	4.8% (2/42)
脳卒中	16.7% (7/42)
出血	9.5% (4/42)
不安定な INR*	7.1% (3/42)
＞65 歳	85.7% (36/42)
薬剤（抗血小板薬又は NSAIDs 併用）	33.3% (14/42)
アルコール依存症	0.0% (0/42)
左室駆出率 (%) ± 標準偏差	60.5 ± 9.7

ワルファリンに代わる非薬物療法が望ましいと判断した理由**	
出血の既往を有する患者	23.8% (10/42)
出血リスクの高い患者又は出血傾向を有する患者	90.5% (38/42)
経口抗凝固薬投与中に虚血性脳卒中又は一過性脳虚血発作を発現	2.4% (1/42)
生活様式又は職業上出血リスクが高い患者	7.1% (3/42)
薬物療法に忍容性がない患者	0.0% (0/42)
その他***	4.8% (2/42)

*INR が不安定、高値又は至適範囲内時間＜60%
**複数選択可
***その他：造影 CT 所見にて、左心耳内の血流が著しく低下し、かつ充満が不十分であった(1例)、抗凝固薬/抗血小板薬複数併用(1 例)

表19：主要評価項目1の結果（ITT解析）

項目	発現率 % (n/N)	95% 信頼区間
主要評価項目 1	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]
全死亡	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]
虚血性脳卒中	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]
全身性塞栓症	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]
被験機器又は留置手技関連事象	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]

表20：主要評価項目2の結果（ITT解析）

項目	発現率 % (n/N)	95% 信頼区間
主要評価項目 2	2.4% (1/42)	[0.1%, 12.6%]
すべての脳卒中	2.4% (1/42)	[0.1%, 12.6%]
虚血性脳卒中	2.4% (1/42)	[0.1%, 12.6%]
出血性脳卒中	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]
全身性塞栓症	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]
心血管死	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]
原因不明の死亡	0.0% (0/42)	[0.0%, 8.4%]

表21：主要評価項目3の結果（ITT解析）

被験者数	6 か月時点での左心耳有効閉鎖率	目標値	95% 信頼区間
42	100.0% (42/42)	94.0%	[91.6%, 100.0%]

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 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

(2) 本品の有効性及び安全性について

(3) 抗凝固・抗血小板療法等併用療法とリスク：本品留置後45日間のワルファリン投与の妥当性について

(4) 対象患者の妥当性について

(5) 本品の市販後安全対策について

(1) 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

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ことの妥当性について、申請者の説明は以下のとおりである。

国内、米国、欧州の心房細動治療ガイドラインにおいて、NVAFに伴う虚血性脳卒中や全身性塞栓症の発症リスクは同じ$CHADS_2$スコアやCHA_2DS_2-VAScスコアに基づいて評価され、標準治療として抗凝固療法による予防介入手順も同様であることが示されている（表22）。

表22：日米欧の心房細動ガイドラインに関する比較

項目	日本循環器学会2013[4]	2014米国心臓協会/米国心臓病学会[3]	2016欧州心臓病学会[5]
抗凝固療法	$CHADS_2$スコア1点：ダビガトランかアピキサバン $CHADS_2$スコア2点以上：すべての抗凝固薬	脳卒中や一過性脳虚血発作の既往、またはCHA_2DS_2-VAScスコア2点以上： 抗凝固薬推奨(ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン)	CHA_2DS_2-VAScスコア1点の男性、2点の女性：抗凝固薬考慮可 CHA_2DS_2-VAScスコア2点以上の男性、3点以上の女性： 抗凝固薬推奨(ワルファリン、ダビガトラン、アピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバン)
ワルファリン投与時の推奨INR	70歳未満：2.0～3.0 70歳以上：1.6～2.6	2.0～3.0	2.0～3.0
アスピリン	第一選択としては勧められず、抗凝固療法が行えない場合に限り非心原性の虚血性脳卒中の予防として考慮する	CHA_2DS_2-VAScスコア1点：抗凝固薬またはアスピリン投与を考慮可	抗血小板薬単剤治療は推奨されない
左心耳閉鎖療法	記載なし	脳卒中抑制のための非薬物治療の一つとして言及されている（クラスなし）	抗凝固療法が禁忌の患者に対して考慮する（クラスIIb）

さらに国内での本品の臨床的位置づけを検討するため、対照群としてワルファリン群が設定され、邦人 NVAF 患者を含んだ成績が得られている DOAC の治験成績を網羅的に調査した。至適範囲内時間（Time in Therapeutic Range：TTR、以下「TTR」という。）コントロール値によってワルファリン療法の有効性・安全性が大きく影響を受けることが知られていることから、本品を用いた外国ピボタル試験におけるワルファリン対照群の TTR 値（68～69.7%）に近い TTR 値を示した試験として、エドキサバンの臨床試験である ENGAGE 試験（TTR 値：64.9%）[11] の成績を中心に、血栓塞栓症発現率（表 23）、大出血発現率（表 24）及びすべての出血発現率（表 25）を比較した。血栓塞栓症発現率は国内外でおおむね同様であると評価されているが、ENGAGE 試験全体のワルファリン群の大出血年間発現率 3.43%に対して、日本人サブグループでの大出血年間発現率は 4.03%と、日本人で高い傾向が示され、その他の試験においても、出血リスクは同等または日本人で高い傾向が示された [8-11,22]。

表 23：無作為化比較試験におけるワルファリン群の TTR と血栓塞栓症発現率

試験名 （薬剤名）	ワルファリン群 平均TTR	脳卒中、全身性塞栓症、心血管死の年間発現率	日本人サブグループ	
			ワルファリン群 平均TTR	脳卒中、全身性塞栓症、心血管死の年間発現率
ENGAGE （エドキサバン）	64.9%	4.43 %/年	70.3%	2.34 %/年
RE-LY （ダビガトラン）	64.2%	4.20 %/年 （脳卒中、全身性塞栓症、肺塞栓症、急性心筋梗塞、心血管死）	57.6%	3.31 %/年 （脳卒中、全身性塞栓症、肺塞栓症、急性心筋梗塞、心血管死）
ARISTOTLE （アピキサバン）	62.2%	1.60 %/年 （脳卒中、全身性塞栓症） 2.02 %/年 （心血管死）	67.0% （中央値）	1.67 %/年 （脳卒中、全身性塞栓症） 0.55 %/年 （心血管死）
ROCKET AF （リバーロキサバン）	55.2%	3.63 %/年	65.0%*	2.85* %/年

*J-ROCKET AF（リバーロキサバン）試験成績

表 24：無作為化比較試験におけるワルファリン群の TTR と大出血発現率

試験名 （薬剤名）	ワルファリン群 平均TTR	大出血 年間発現率	日本人サブグループ	
			ワルファリン群 平均TTR	大出血 年間発現率
ENGAGE （エドキサバン）	64.9%	3.43 %/年	70.3%	4.03 %/年
RE-LY （ダビガトラン）	64.2%	3.36 %/年	57.6%	3.31 %/年
ARISTOTLE （アピキサバン）	62.2%	3.09 %/年	67.0% （中央値）	5.99 %/年
ROCKET AF （リバーロキサバン）	55.2%	3.45 %/年	65.0%*	3.59* %/年

*J-ROCKET AF（リバーロキサバン）試験成績

表 25：無作為化比較試験におけるワルファリン群の TTR とすべての出血発現率

試験名 （薬剤名）	ワルファリン群 平均TTR	出血 年間発現率	日本人サブグループ	
			ワルファリン群 平均TTR	出血 年間発現率
ENGAGE （エドキサバン）	64.9%	16.40 %/年	70.3%	24.63 %/年
RE-LY （ダビガトラン）	64.2%	18.24 %/年	57.6%	33.8 1%/年
ARISTOTLE （アピキサバン）	62.2%	25.82 %/年	67.0% （中央値）	40.13 %/年
ROCKET AF （リバーロキサバン）	55.2%	31.66 %/年	65.0%*	42.6 %/年*

*J-ROCKET AF（リバーロキサバン）試験成績

以上の結果より、国内、米国、欧州での心房細動の治療に差異はなく、文献検索によって NVAF 患者に対するワルファリンの出血リスクは欧米と本邦を比較すると、日本人で高い傾向が示されており、出血リスクが高いと考えられている日本人患者に対して、本品を用いた左心耳閉鎖療法は、より適した治療方法であると考えられる。よって、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ことは妥当であると考える。

申請者の考察を踏まえた総合機構の考えは以下のとおりである。

国内外の心房細動に関するガイドラインを比較すると、虚血性脳卒中発症リスクに用いるスコアに多少の違いはあるものの、基本的には虚血性脳卒中発症リスクの高い患者に対しては抗凝固療法を行うとする治療方針に大きな差は認められない。抗凝固療法に関連する出血リスクの人種差に関しては、日本人は欧米人と比較すると高い傾向が示されており、本品が抗凝固療法を中止することで出血リスクを低下させるデバイスであることを踏まえると、本品を用いた左心耳閉鎖療法は、日本人により適した治療方法であるという申請者の説明は理解できる。

以上より、ワルファリンを対照とした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受け入れ可能と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

申請者は本品の対象患者について、以下のように説明した。

本品は当初、抗凝固療法と同等の臨床成績を期待して開発されたデバイスであったが、塞栓予防効果において本品はワルファリンほどの効果はないという PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験の結果、FDA や医学専門家との協議により、抗凝固療法が問題なく行える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した。したがって、本品の適用対象を長期的な抗凝固療法が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、PREVAIL 試験の主要評価項目 1「虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症及び心血管死（原因不明の死亡含む）の複合イベントの 18 か月時点の発現率」及び主要評価項目 2「無作為化割付け後 7 日以内を除く、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症の 18 か月時点の発現率」において、本品群のワルファリン群に対する非劣性を示すことができなかったことから、PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験から示される本品の有効性について、申請者に説明を求めた。申請者の説明は以下のとおりであった。

PREVAIL 試験のワルファリン群においては、ワルファリンの TTR を考慮すると、PROTECT AF 試験や他の抗凝固薬の臨床試験成績と比較して、すべての脳卒中及び全身性塞栓症率は低かった（図 4）ことに加え、PREVAIL 試験のサンプルサイズでは 95%信用区間の幅が大きくなり、さらに非劣性マージンを一般的な 2.0 よりも 1.75 と厳しく設定したことが非劣性を検証できなかった理由と考えられ、より多くの症例数で長期の追跡評価を行

った PROTECT AF 試験における本品の有効性を否定するものではないと考える。

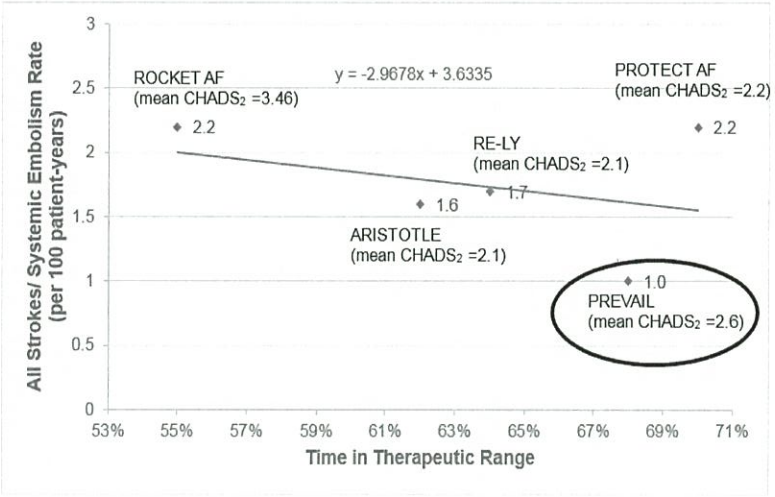


図 4：各臨床試験における TTR 値とすべての脳卒中及び全身性塞栓症の発現率の相関

PROTECT AF 試験における抗血小板薬（クロピドグレル）の併用による影響を検討するため、本品群において 6 か月時点でクロピドグレルを中止しアスピリン単剤投与された被験者と、ワルファリン群のイベント発現率を比較した。本品群（アスピリン単剤投与）の被験者とワルファリン群の被験者における主要有効性評価項目の発現率の比は 0.49 であり、本品群で 51%のリスク低下を示した。治療の意図に基づく（Intent to Treat：ITT、以下「ITT」という。）集団の主解析結果（本品群とワルファリン群の主要評価項目の発現率の比 0.61、39%のリスク低下）と比較しても、大きく変わらない結果であり、クロピドグレルの影響は小さいと考えられた。

また、主要評価項目を項目毎に詳細に評価した結果、虚血性脳卒中や全身性塞栓症の発現率については、PROTECT AF 試験[16]と PREVAIL 試験[17]のいずれの試験においても、本品群

はワルファリン群に対して、高い傾向が認められ、塞栓予防において本品はワルファリンほどの効果はないと考えられた（表 9、14）。ただし、$CHADS_2$ スコア[13,14]及び CHA_2DS_2-VASc スコア[15]から予測される無治療の場合の虚血性脳卒中発現率を算出し、PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験における本品群の発現率と比較した結果、本品は無治療の場合と比べて虚血性脳卒中の発現率は著明に減少することが示された（図 5）。

以上の結果より、長期的な抗凝固療法が適切に実施できない場合、本品を用いた経皮的な左心耳閉鎖療法は、血栓塞栓症抑制及び出血リスクの低減の両面から、新たな治療方法として有効であると判断した。

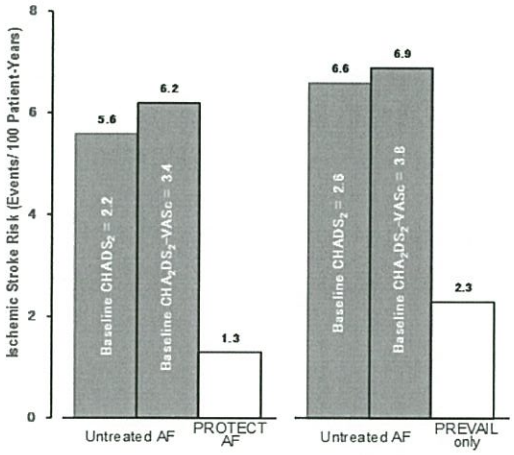


図 5：各臨床試験とプラセボ（無治療群）における虚血性脳卒中発現率の比較

総合機構は、本品を用いた左心耳閉鎖療法の治療目的を踏まえ、その有効性及び安全性を評価するに際しては、①脳卒中（虚血性）及び全身性塞栓症等の塞栓性事象の発症が薬物治療群と同等に抑制できること、②標準治療である抗凝固療法が中止可能となることで出血性有害事象の発症が薬物治療群に比し有意に抑制できること、③本品留置による有害事象の発症リスクが許容できること、④左心耳が十分に閉鎖され、それに伴い抗凝固療法を中止できていることについて評価する必要があると考える。申請者の考察を踏まえた PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験から示される本品の有効性及び安全性については、総合機構は以下のように考える。

①② 抗血小板療法についても無作為化された PREVAIL 試験において、本品群がワルファリン群との非劣性を示すことができなかったことについては、申請者の説明（小規模の試験、非劣性マージンを厳しく設定）には一定の合理性はある。また本品群のうちアスピリン単剤投与の被験者とワルファリン群との成績を主解析結果（ITT 集団）と比較しても、その傾向は変わらず、PROTECT AF 試験で併用された抗血小板薬（クロピドグレル）の影響は特段認められなかった。これらのことを踏まえると、より多くの症例数で、長期成績も確認されている PROTECT AF 試験で示された本品の有効性は、PREVAIL 試験の結果に

より否定されるものではないと考える。

PROTECT AF 試験または PREVAIL 試験の事象別解析の結果から、虚血性脳卒中と全身性塞栓症については、本品はワルファリンほどの発現抑制効果を示すことができなかったが、出血性脳卒中や心血管死については、ワルファリンに対して発現を低減することが確認された。(表 9、 14)。加えて、PROTECT AF 試験と PREVAIL 試験のメタ解析（図 6）[16] により、虚血性脳卒中または全身性塞栓症発現抑制において本品はワルファリン群に劣る可能性があるものの、出血性脳卒中や大出血発現抑制においては、ワルファリン群に優る傾向が示されており、これら本品の有効性はその作用メカニズムから考えても、蓋然性が高い結果と考える。

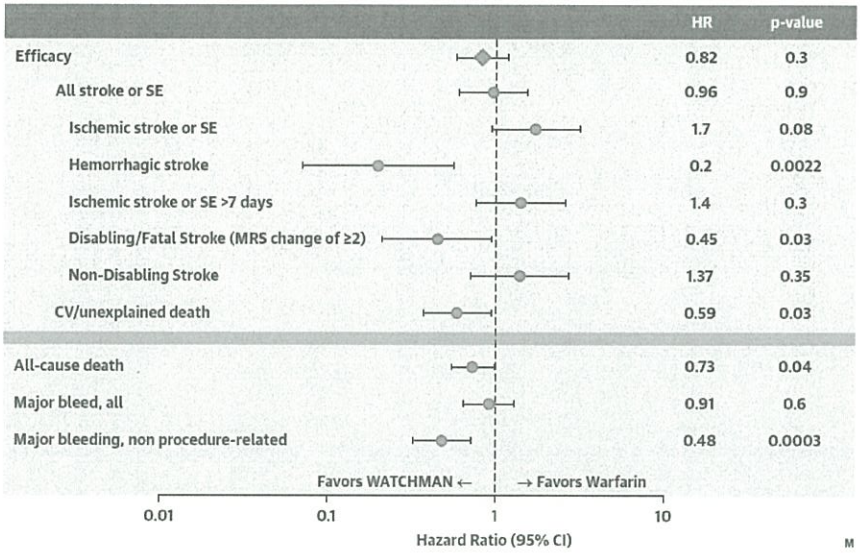


図 6：PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験のメタ解析

③ 本品周術期の合併症はPROTECT AF試験では7.3%（34件/463例）[17]と高かったものの、トレーニング等の工夫によりPREVAIL試験では2.2%（6件/269例）[18]と事前に設定された成功基準を満たした。この成功基準は、本品と同じく心房細動を有する患者に現在広く行われている心臓カテーテルアブレーションの合併症から算出された数値であることから、PREVAIL試験で示された本品の周術期の合併症の頻度は臨床的に許容できると判断した。また、文献[19-21]からも周術期の合併症の発現率は経年的に低下していることが示唆されており（図7）、国内治験でも良好な成績（0%）が確認されていることから、十分なトレーニングを実施した上で、本品の手技経験を積むことが合併症のリスク低減化として重要と考える。

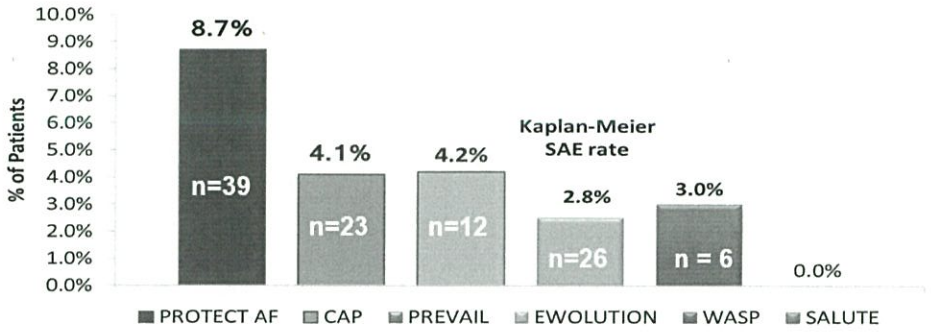


図 7：本品を用いた臨床試験における周術期合併症（心穿孔、心タンポナーデを伴う心嚢液貯留、虚血性脳卒中、デバイス塞栓、その他の血管合併症）の発現率

④　PREVAIL試験、SALUTE試験における本品の留置に成功した手技成功率はそれぞれ95%（252例/265例）、100%（42例/42例）[18,21]と大半の症例で左心耳閉鎖に成功し、6か月時点のワルファリン中止率についても、PREVAIL試験、SALUTE試験でそれぞれ98%、95.2%と高い値を示した。

総合機構は、以上の①～④の結果から、本品は虚血性脳卒中又は全身性塞栓症に対してはワルファリンほどの発現抑制効果が認められていないものの、重篤な出血リスクなどの理由により長期的な抗凝固療法が実施できない患者にとっては、本品により出血リスクを低減しながら血栓塞栓症も一定程度抑制することが可能となることから、これらの対象患者における本品のベネフィットはリスクを上回ると判断し、新たな治療法として医療現場へ提供することの臨床的意義はあると考えた。ただし、本品に関連する合併症の発現率は可能な限り低減化させることが重要となることから、トレーニングや指導医等によるプロクター制度により、本品の手技を安全に実施するために必要な技術を修得し、治療の特徴も十分に理解した上で、本品を使用することが必要と考える（承認条件 1）。また、本品は、虚血性脳卒中又は全身性塞栓症に対してはワルファリンほどの発現抑制効果は得られない可能性があるため、本品の適用を判断する際には、対象患者における塞栓症と出血リスクを踏まえ、慎重に判断する旨を添付文書等で周知することとした。

また、本邦で行われた SALUTE 試験の結果、急性期の有害事象は 0%（0 件/42 例）、45 日、6 か月の左心耳閉鎖率は 100%（42 例/42 例）で事前に設定した目標が達成された。本品の治療成績は海外成績と同等であり、本邦特有のリスクの懸念も示されなかったことから、国内臨床試験時のトレーニングを含めた市販後安全対策を整備することで、国内における本品の有効性と安全性は担保可能と判断した。ただし、現時点で本邦において長期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）。

(3) 抗凝固・抗血小板療法等併用療法とリスク：本品留置後45日間のワルファリン投与の妥当性について

1) 左心耳閉鎖の評価に残存血流幅 5 mm を用いることの妥当性について

本品を用いた左心耳閉鎖療法では、経食道心エコー図検査により左心耳閉鎖を確認した後に、留置後のワルファリンの服用を中止することとされている。左心耳閉鎖の判定基準を残存血流幅 5 mm 以下と規定した妥当性について、申請者に説明を求めたところ、申請者の説明は以下のとおりであった。

本品は左心耳の血流を妨げるために用いるデバイスであることから、留置後の残存血流幅を測定することにより左心耳の閉鎖状況を評価することとした。専門家の意見を基に、臨床的に意味のある残存血流幅のカットオフ値として 5 mm を規定した。カットオフ値の設定にあたり、本品開発の際には類似のデバイスが無かったため、心房中隔欠損症（Atrial Septal Defect：ASD、以下「ASD」という。）とその閉鎖デバイスに関する既存のガイドライン等を前例として利用した。ASD の領域では、臨床的に重要な ASD の閉鎖の判断基準として 5 mm が閾値として確立されている[23-25]。このデータ及び左心耳入口部と本品の間でサイズや形状のミスマッチが起こる可能性を考慮して、本品による左心耳閉鎖は本品周囲の残存血流幅が 5 mm までであれば成功とみなすことを定義し、PROTECT AF 試験、PREVAIL 試験、SALUTE 試験が実施された。具体的には留置 45 日後に本品周囲の残存血流幅が 5 mm 以下であった場合、ワルファリンを中止する規定としており、5 mm のカットオフ値を今後も継続して推奨することが適切であると考えられた。

申請者の考察を踏まえた総合機構の考えは以下のとおりである。

国内でも承認されている ASD 閉鎖デバイスは、左右心房間のシャント血流をその原因である心房壁の孔を閉鎖することで遮断するデバイスであり、留置後にデバイスが内皮に覆われることにより閉鎖が完了となる原理は、本品との類似性がある。ASD 閉鎖デバイスを用いた手技（シャント孔閉鎖の判断基準も含む）及び治療は既に確立しており、その成績も良好であることから、ASD 閉鎖判断基準と同様、本品による左心耳閉鎖基準を残存血流幅 5 mm と設定したことには一定の合理性はあると考える。加えて、この 5 mm を基準として、ワルファリンを中止した 3 つの臨床試験において、本品の有効性と安全性が確認されていることから、この残存血流幅 5 mm を基準として左心耳の閉鎖を評価し、留置後併用されるワルファリンを中止することは受け入れ可能と判断した。

2)　本品留置後 45 日間のワルファリン投与の妥当性について

PROTECT AF 試験、PREVAIL 試験及び SALUTE 試験では、本品留置後の抗凝固療法及び抗血小板療法はすべて同様の内容であり、以下のプロトコルに基づき（表 26）、本品の有効性・安全性が評価された。

表 26：本品留置後の推奨薬物療法について

時期	薬物療法
留置後 45 日まで	アスピリン＋ワルファリン*
45 日～6 か月	アスピリン＋チエノピリジン系薬剤
6 か月以降	アスピリン

*留置後 45 日の経食道心エコー図検査にて、本品による左心耳の閉鎖が確認できた場合、ワルファリン投与を中止する。

PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験において、デバイス血栓の頻度は、本品留置後 45 日～6 か月（4.39%）も 0～45 日（4.64%）と同程度認められた（表 27）。本品留置後のワルファリン投与期間を 45 日とした妥当性について、申請者の説明は以下のとおりであった。

本品の臨床試験を計画する際に、動物試験成績から留置 30 日後までに内皮様細胞による本品の心房側表面の被覆化が確認されたことから、内皮化が完了したと推測できるまでの期間として、留置後 45 日間のワルファリン療法を推奨することは妥当と判断した。また PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験結果より、本品群のデバイス血栓の発現率は 0～45 日で 4.64%、45 日～6 か月で 4.39%と 45 日～6 か月においても一定の頻度のデバイス血栓は認めているものの、虚血性脳卒中または全身性塞栓症発症率は 45 日～6 か月で 1.88%であり、0～45 日の 5.57%と比べて低値である（表 27）。また本品群の 45 日～6 か月の虚血性脳卒中または全身性塞栓症発症率である 1.88%は、PROTECT AF 試験の対照群であるワルファリン群の 45 日～6 か月の大出血率（6.52%）と比較しても低値であることから、本品留置後 45 日以降にワルファリンの内服を継続することの方がリスクは高いと考え、45 日間のワルファリン投与は妥当と考える。

総合機構は、申請者の説明は概ね妥当と考える。ただし、留置後 45 日未満で出血等の理由によりワルファリン服用が困難になるケースや留置後 45 日時点でも左心耳の十分な閉鎖が確認できないケースでは、ワルファリン服用の短縮や延長があり得る。したがって、これらの情報を含めた適切な術後の抗凝固、抗血小板療法については、トレーニングや添付文書等で十分に情報提供を行うこととした。さらに、使用成績調査により、本品の留置前後の抗凝固、抗血小板療法の使用実態と出血・血栓性有害事象の発現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）。

表 27：各種イベントの発現時期と発現率について

時期	デバイス血栓		虚血性脳卒中または全身性塞栓症		大出血	
	本品群		本品群		ワルファリン群	
	年間発現率 (件数/総人年)	95%信頼区間	年間発現率 (件数/総人年)	95%信頼区間	年間発現率 (件数/総人年)	95%信頼区間
PROTECT AF and PREVAIL						
0～45 日	4.64 (5/107.6)	0.00, 375923.9	5.57 (6/107.6)	0.02, 1844.29	3.22 (2/62.1)	0.00, 107325.2
45 日～6 か月	4.39 (14/318.8)	0.15, 131.05	1.88 (6/318.8)	0.01, 336.87	6.52 (12/184.0)	0.17, 255.49
6～12 か月	2.87 (9/313.5)	0.03, 276.61	1.91 (6/313.5)	0.01, 342.56	5.71 (10/175.2)	0.10, 317.23
すべての期間	1.12 (33/2945.5)	0.03, 39.16	1.63 (48/2945.5)	0.26, 10.20	3.92 (59/1505.0)	0.75, 20.50

(4) 対象患者の妥当性について

1) 本品とDOACとの臨床的位置づけについて

近年 DOAC が導入されたことにより、国内ガイドラインにおいても本品の対象となる NVAF 患者に対する抗凝固療法として DOAC が推奨されるようになった。臨床試験により、DOAC の塞栓予防効果と出血リスクは、ワルファリンに対して各々非劣性と低減することが示されていることから、DOAC と比べた本品の臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。申請者の説明は以下のとおりであった。

DOAC との臨床的位置づけについて検討するため、各 DOAC の臨床試験成績を参照した。ENGAGE 試験におけるエドキサバン 60 mg 群の大出血発現率は 2.8%、日本人サブグループの大出血発現率は 3.4%であった。各 DOAC の臨床試験においてワルファリン群と比較すると出血リスクは同等または低い成績が得られているものの、その作用メカニズムから一定の出血リスクは残存する（表 28）。高齢者や腎機能低下者等 DOAC の使用が制限される患者も存在する。また、DOAC の臨床試験における中止率からは、DOAC においても服薬を継続できない患者が一定数（21%～34%）存在することが示されている。したがって、NVAF 患者の血栓塞栓症リスク低下に対して DOAC が選択できる現状においてもアンメットニーズは存在し、出血リスクが高い等の理由により長期的な抗凝固療法（ワルファリン及び DOAC）以外の代替治療が必要と考えられる NVAF 患者に対して、本品を用いた左心耳閉鎖療法は有用であると考える。

表 28：各 DOAC 及びワルファリンにおける大出血発現率と服薬中止率

薬剤名	大出血発現率(%/年)	日本人サブグループ大出血発現率(%/年)	服薬中止率
リバーロキサバン	3.6%	3.0%	24%
アピキサバン	2.1%	1.3%	22%
ダビガトラン(150 mg)	3.3%	3.3%	21%
エドキサバン(60 mg)	2.8%	3.4%	34%
ワルファリン	3.1－3.6%	3.3－6.0%	17－35%

総合機構は、各 DOAC の臨床試験の結果より DOAC はワルファリンと比べて出血性有害事象は低減する傾向にあるが、出血等の原因により DOAC を長期内服できない患者が一定程度存在するという申請者の見解は理解でき、現時点においてもアンメットニーズは存在すると考える。本品と DOAC を直接比較した臨床試験は存在しないため、DOAC と比較した本品の出血リスクの低減化については明確にすることは困難だが、DOAC がワルファリンよりも出血リスクが低いことを踏まえると、本品の臨床試験でワルファリンに対して示されたほどの出血率低減は期待できない可能性がある。申請者が説明するように、DOAC でも出血事象を完全に回避することはできず、これを服用できない患者（腎疾患患者など）もいることから、これらの患者における本品のリスクベネフィットバランスは、ワルファリンと同様に臨床的に許容可能であり、その有用性はあると考える。ただし、本品を適正に使用するためには、ワルファリンだけでなく DOAC を長期服用した際の患者の出血リスクも考慮した上で、本品の適用可否を判断することが重要と考える。したがって、その旨をトレーニングや添付文書等で十分に情報提供を行うとともに、使用成績調査において本品の本邦におけるリアルワールドのデータを広く蓄積し、出血・血栓性有害事象の発現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考える（承認条件 2)。

2) 対象患者の妥当性について

上記「（2）本品の有効性及び安全性について」で記載したとおり、本品のリスクベネフィットバランスを踏まえると、本品の治療対象となる重篤な出血リスクなどの理由により長期的な抗凝固療法が実施できない NVAF 患者をより明確にする必要性があると考える。本品の適応患者についての申請者の説明は以下のとおりであった。

PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験のプールデータを用いて、主要有効性評価項目（虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全身性塞栓症及び心血管死・原因不明の死亡）について層別解析した（図 8)。統計学的には有意ではないものの、出血リスクが高いと考えられている HAS-BLED スコア 3 点以上の患者集団において本品群で特に有効性が期待できる可能性が示唆された。

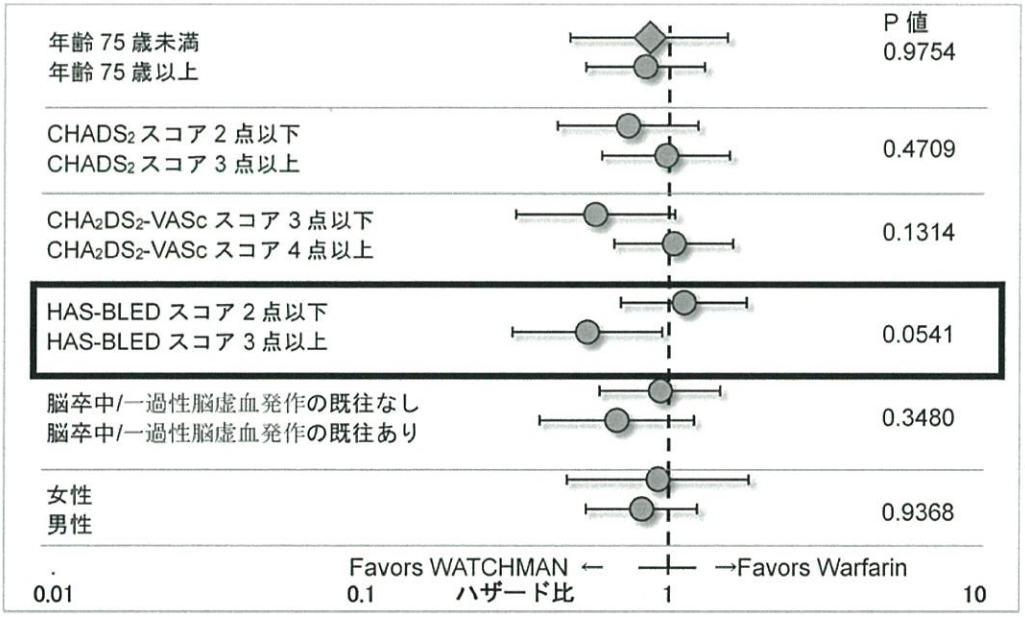


図 8：PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験のプールデータを用いた主要評価項目についての層別解析結果

また 2017 年に経皮的左心耳閉鎖療法に関する Munich consensus document（Europace 2017 19, 4-15）[26] が発出され、その中で「長期的な抗凝固療法が適切ではない患者」について例示とともに記述されている（表 29）。本邦においても同様の患者背景や併存疾患を有する患者に対して、抗凝固療法を長期的に継続することはリスクが高まる懸念がある。この中には HAS-BLED スコアとしてカウントされるリスクファクター以外の医学的な状態（例えば、転倒リスクや抗血小板薬 2 剤併用療法が必要な患者等）についても長期間の抗凝固療法が望ましくない理由として挙げられている。

表 29：左心耳閉鎖療法における「長期的抗凝固療法が適切ではない患者」の例示

2017 Munich consensus document Table 1 : Indications for left atrial appendage occlusion therapy

A. 長期間の抗凝固療法が適切ではない患者（absolute or relative contraindications to OAC）

1. 出血リスクが高い

- 大出血または小出血の既往（抗凝固療法に関わらない）
  - 頭蓋内出血、消化管出血、決定臓器の症候性出血（眼、心膜、脊髄）、医学的な注意を要する再発性の鼻出血
- 身体的または併存疾患により出血リスクが高い
  - 頭部外傷や重度の筋骨格系障害を伴う転倒を繰り返す患者
  - 冠動脈疾患やステント留置に対して抗血小板薬 2 剤併用療法が必要な患者
  - びまん性脳アミロイド血管症
  - 腸血管異形成
  - 重度の腎不全/透析
  - 造血機能障害

2. 出血リスク以外の理由で抗凝固薬を服用できない患者
   - 忍容性がない
   - 薬物治療の服薬遵守が悪い
   - ワルファリン投与中の INR が安定しない
   - 職業上、ケガのリスクが高い
   - 患者の希望

B. 適切な抗凝固療法実施にも関わらず、血栓塞栓症イベントが発現した、または左心耳内に血栓が確認された患者
   - 適切な抗凝固療法中に左心耳由来の血栓により、心原性脳塞栓症や全身性塞栓症が発現した患者
   - 適切な抗凝固療法中に左心耳内に血栓が形成された患者

以上より、本品の適応となる患者は、血栓塞栓症発症リスクの高い NVAF 患者で、かつ出血リスクの高い患者のうち、標準治療である抗凝固療法と比較した際に本品による治療が有用であると判断される患者集団であると考える。特に、HAS-BLED スコアが 3 点以上の患者では年間の重大な出血発症リスクが約 4～6%[4] であり、長期間の抗凝固療法による出血リスクは相当高いことから、本品による治療が有用である患者集団であると考えられ、本品の使用目的は以下が適切と考えた。

使用目的

非弁膜症性心房細動患者のうち、以下の 3 つの項目すべてに該当する、左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減する目的で使用する。

- $CHADS_2$ 又は CHA_2DS_2-VASc スコアに基づく脳卒中及び全身性塞栓症のリスクが高く、抗凝固療法が推奨される患者
- 短期的（45 日間程度）にはワルファリン投与が適応可能と事前に医師により判断されている患者
- 抗凝固療法を長期間実施できない医学的に妥当な理由を有する患者（HAS-BLED スコア 3 点以上の出血リスクが高い患者等）

総合機構の考えは以下のとおりである。

PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験のプールデータの層別解析結果より、HAS-BLED スコア 3 点以上の患者集団において本品群で有効性が期待できる可能性が示唆された。また、Munich consensus document に挙げられているような HAS-BLED スコアにはカウントされない転倒のリスク等のリスクファクターも存在するという申請者の説明も理解できる。しかしながら、Munich consensus document の「2. 出血リスク以外の理由で抗凝固薬を服用できない患者」における「薬物治療の服薬遵守が悪い」や「患者の希望」については、判断基準も明確ではなく、本品のリスクベネフィットバランス評価が十分であるとはいえないと考える。申請者の提案した使用目的は、「抗凝固療法を長期間実施できない医学的に妥当な理由を有する患者」とされており、適正使用の観点からも妥当であると考える。「抗凝固療法を長期間実施できない医学的に妥当な理由を有する患者」の詳細については、現在日本

循環器学会を中心に策定中の適正使用指針に記載される予定であるため、本品の対象患者の考え方については、本指針を参考とする旨を添付文書で注意喚起することとした。

(5) 本品の市販後安全対策について

表 30 に示すトレーニングの適切性についての申請者の説明は以下のとおりである。

表 30：予定している医師トレーニング（案）

フェーズ	内容
フェーズⅠ （セルフトレーニング）	● 製品概要や対象疾患及び対象患者の背景、手技等。 ● 機器の使用方法（使用説明書）、イメージング・テクニック、臨床試験データ、ビデオによるケーススタディー
フェーズⅡ （プロフェッショナルトレーニング）	● 安全な症例実施テクニック、製品ハンズオン等のレクチャー、予定症例の事前検討 ● 循環機能一体型モデル等のシミュレーターを用いた、経心房中隔穿刺法を含む手技に関するバーチャル・トレーニング ● 適応患者選択法 ● 想定合併症とトラブルシューティング
フェーズⅢ （初期症例：ケーストレーニング）	● プロクター等による実地指導、手技サポート
フェーズⅣ （単独実施への移行）	● 手技サポートの継続 （機器及び操作方法に関する技術的なサポート並びに手技等に関連する学術的情報の提供等に関する通常のサポート）

本品については、欧米と同様、指導医等によるプロクター制度を予定しており、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。このようなプロクター制度やトレーニング等により、海外における有害事象報告の減少を認めており、また、図 9 のとおり、近年の臨床試験における留置手技成功の達成率は軒並み 95%を超えている。本邦治験時の本品導入の流れも同様であり、国内臨床試験である SALUTE 試験での急性期手技成功は 100%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る。

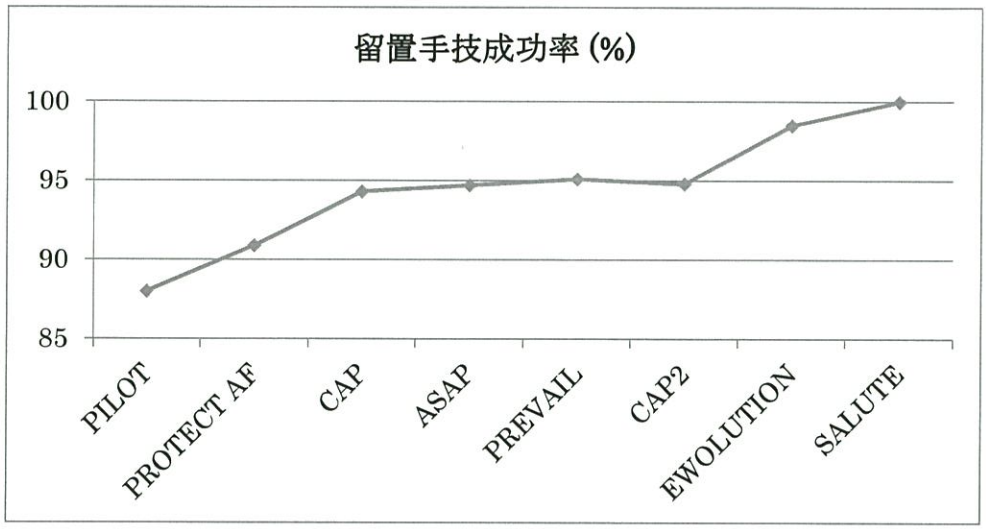


図 9：留置手技成功率の推移

総合機構は、国内で実施された SALUTE 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の指導により、良好な留置手技成功率が期待できることから、申請者が予定する本品のトレーニング方針は妥当と判断した。

また、虚血性脳卒中等の塞栓症発症率において、本品はワルファリンほどの発現抑制効果を示すことができていないこと、本品は侵襲的な治療であることから、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、抗凝固療法を長期実施できない患者に限定して用いられるよう、本品を用いた治療の特徴を十分に理解し、循環器内科医だけではなく、脳卒中の専門医を含む医療チームで本品の適応患者を適切に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、AF 治療に関する内科的及び外科的治療の十分な経験を有し、対応が可能となる医師及び施設で実施されることが必要と考える（承認条件 1)。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、上述した適正使用指針に規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

＜提出された資料の概要＞

本品に予定される使用成績調査の計画概要を表 31 に示す。

表 31：使用成績調査の計画概要

目的	● 安全性等の確保を図るため、不具合発現状況を把握すると同時に、実臨床における本品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。
対象患者	● 本品治療の対象となる NVAF 患者
症例数	● 全例（最大 500 例）
設定根拠	● 遠隔期のデバイス血栓を評価できる症例数。
調査期間	● 5 年（症例登録期間 1 年、追跡評価期間 3 年、販売準備期間・解析期間 1 年）
主な調査項目	● デバイス血栓・デバイス関連血栓症 ● 心血管死・出血性脳卒中を含む出血事象 ● 周術期合併症・手技成功 ● ワルファリン・抗血小板薬の服用期間及び服用率 ● 本品を留置した患者における抗凝固療法を長期間実施できない医学的に妥当な理由

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、使用成績調査計画の設定根拠に関する説明を求めた。申請者の回答は以下のとおりであった。

目標とする調査対象症例数については、本品特有のリスクである遠隔期（本品留置 1 年経過以降）のデバイス血栓の発現率 0.6%を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出するのに 500 例程度の収集が必要となる。また、一定の臨床エビデンスが蓄積されるまでは、関連学会が作成する適正使用指針に記載されている対象患者に対して適切に使用されたかを確認する。このため、使用成績調査 500 例登録終了後も、引き続き関連学会の協力によりレジストリ登録を行い、本品の継続的な評価を予定しており、本品の有効性及び安全性について、本邦におけるさらなるエビデンスを蓄積し、医療現場へ還元していく予定である。追跡評価期間については、現在の標準治療は DOAC であるが、本品はワルファリンとの比較臨床試験成績しか存在していないこと、またデバイスに関連した血栓の報告も存在しており、3 年間の長期の評価が必要と考えた。

総合機構は、以下の2点の理由から、国内臨床使用実態下において一定症例数に達するまで本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品が留置された患者の適切性について確認を行い、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。

① 本品を用いた治療は、既存の治療機器とは大きく異なる手技上の特徴があること。

② 国内治験で評価された症例数は極めて限られていること。

以上から、申請者が計画している使用成績調査案は妥当と判断し、これを承認条件2として付すこととした。

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、ヘ項（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＜総合機構における審査の概要＞に記載したとおり、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

＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

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、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

＜GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断＞

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 GCP 実地調査を実施した。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、経カテーテル的に左心耳を閉鎖するシステムである。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) 本品の市販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

海外臨床試験の結果、虚血性脳卒中や全身性塞栓症については、本品はワルファリンほどの発現抑制効果を示すことができなかったが、出血性脳卒中や心血管死については、ワルファリンに対して発現を低減することが確認された。また PROTECT AF 試験と PREVAIL 試

験を合わせた主要評価項目に関する層別解析を行った結果、高出血リスクを有する患者においては、特に本品の出血事象の低減効果が期待される結果であった。NVAF 患者における血栓塞栓症に対する標準治療である抗凝固療法が必要にも関わらず、重大な出血リスクによりこれを長期間実施できない患者に対しては、現在、有効な治療方法はないことから、本品を用いた治療のベネフィットはそのリスクを上回ると考え、ワルファリン等の抗凝固薬の長期内服が困難な NVAF 患者に対して本品を用いた治療は新たな治療方法となり、その有用性は高いと判断した。

(2)　本品の市販後安全対策について

本品は低侵襲に左心耳閉鎖が可能となるものの、手技に伴う合併症やデバイス関連血栓症の一定程度の発現リスクは避け難い。加えて、出血リスクを低減する必要性が高い患者を対象とするとは言え、抗凝固療法を中止することとなるため、血栓塞栓症リスクの懸念は残る。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た上で、本品を用いた治療の特徴を十分に理解し、長期間の抗凝固療法を実施できない患者に本品が適切に使用されることが最も重要と考える。また、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、AF 治療に関する内科的及び外科的治療の十分な経験を有し、対応が可能となる医師及び施設で実施されることが必要と判断した（承認条件 1)。また、経カテーテル的に左心耳を閉鎖する医療機器は、本邦で本品が初めての導入となることから、使用成績調査において、一定症例数に達するまでは本品を使用した全症例を対象として、国内導入後の手技成功率、有害事象発現状況及び抗血小板療法の治療実態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)。本品の国内における長期成績に関する知見は少ないことから、経過観察期間は 3 年とし、使用成績評価の調査期間は 5 年（症例登録期間 1 年、追跡評価期間 3 年、販売準備期間・解析期間 1 年）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することが必要と判断した（承認条件 3）。

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

非弁膜症性心房細動患者のうち、以下の 3 つの項目すべてに該当する、左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減する目的で使用する。

- $CHADS_2$ 又は CHA_2DS_2-VASc スコアに基づく脳卒中及び全身性塞栓症のリスクが高く、抗凝固療法が推奨される患者
- 短期的（45 日間程度）にはワルファリン投与が適応可能と事前に医師により判断され

ている患者

- 抗凝固療法を長期間実施できない医学的に妥当な理由を有する患者（HAS-BLED スコア 3 点以上の出血リスクが高い患者等）

承認条件

1. 心房細動の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、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 5 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と判断する。

以上

引用文献

1. Colilla S, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. Am J Cardiol. 2013; 112:1142-1147.
2. Inoue H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. Int J Cardiol. 2009; 137: 102-107.
3. January CT, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014; 64: 2246-2280.
4. 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）
5. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37: 2893-2962.
6. Akao M, et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. J Cardiol. 2013; 61: 260-266.
7. Akao M, et al. Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation. Circ J. 2014; 78: 2166-2172.
8. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139-1151.
9. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in subjects with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981-992.
10. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883-891.
11. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in subjects with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369: 2093-2104.
12. Blackshear JL, et al. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. Ann Thorac Surg. 1996; 61: 755-759.
13. Gage BF, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001; 285: 2864-2870.
14. Gage BF, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. Circulation. 2004; 110: 2287-2292.
15. Olesen JB, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011; 342: d124.
16. Reddy VY, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure from the PREVAIL and PROTECT AF trials. J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 2964-2975.

17. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al., for the PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. Lancet 2009; 374: 534–42.
18. Holmes DR, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014; 64: 1-12.
19. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. Circulation. 2011; 123: 417-24.
20. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al., for the EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. Heart Rhythm 2017; 14: 1302–8.
21. Aonuma K, et al. Percutaneous WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure for Japanese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation at Increased Risk of Thromboembolism - First Results From the SALUTE Trial. Circ J. 2018: ; 82: 2946-2953.
22. Hori M, et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – The J-ROCKET AF study-. Circ J. 2012; 76: 2104-2111.
23. Hanslik A, et al. Predictors of Spontaneous Closure of Isolated Secundum Atrial Seotal Defect in Children: A Longitudinal Study. Pediatrics 2006; 118: 1560-5.
24. Warnes CA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. Circulation 2008; 118: 2395-451.
25. Bissessor N. Current perspectives in percutaneous atrial septal defect closure devices. Medical Devices: Evidence and Research 2015; 8: 297-303.
26. Tzikas A, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. Europace. 2017; 19: 4-15.