

令和 5 年 3 月 27 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 4 整形用品
[一般的名称] 人工心膜用補綴材
[販 売 名] 弁周囲逆流閉鎖セット
[申 請 者] 日本ライフライン株式会社
[申 請 日] 令和 2 年 12 月 25 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 5 年 3 月 27 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、承認することが適当である。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、使用成績評価の調査期間は 7 年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 人工弁周囲逆流の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、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、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。

審査報告書

令和 5 年 3 月 2 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] : 医療用品 4 整形用品
[一般的名称] : 人工心膜用補綴材
[販売名] : 弁周囲逆流閉鎖セット
[申請者] : 日本ライフライン株式会社
[申請年月日] : 令和 2 年 12 月 25 日
[審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和 5 年 3 月 2 日

[類 別] : 医療用品 4 整形用品
[一般的名称] : 人工心膜用補綴材
[販売名] : 弁周囲逆流閉鎖セット
[申請者] : 日本ライフライン株式会社
[申請年月日] : 令和 2 年 12 月 25 日

【審査結果】

「弁周囲逆流閉鎖セット」（以下「本品」という。）は、人工弁置換術後に生じた弁周囲逆流（Paravalvular Leakage：以下「PVL」という。）を経カテーテル的に閉鎖する機器である。

本品は、オクルーダー、プッシャー及びローダーから構成される。オクルーダーはニチノール合金を編み込んだ自己拡張型で、欠損孔に配置されるウエスト部とその両端を挟むディスク部からなり、PVL の形態に応じて正方形又は長方形のディスク形状が選択される。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、安定性及び耐久性、性能、並びに使用方法に関する試験成績が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、PVL による心不全又は/及び溶血性貧血の症状が至適薬物治療により改善せず、かつ外科的介入が適さない患者を対象として、国内の 5 施設で実施された医師主導治験（以下「本治験」という。）の試験成績が提出された。

主要有効性評価項目である「デバイス留置の手技成功割合*」は 65.5%（19/29 例、90%信頼区間：48.6%～80.0%）であり、90%信頼区間の下限値は 48.6%と事前に設定された性能目標である 65%を達成しなかった。主要安全性評価項目である「術後 30 日死亡及び院内死亡の割合」は、3.4%（1/29 例、90%信頼区間：0.2%～15.3%）であり、事前に設定された性能目標 20%未満を達成した。

本治験において主要有効性評価を達成できなかった理由として、本治験では客観性を担保するためにコアラボを用いた逆流評価が採用されたが、性能目標値の設定根拠となった海外文献では、主治医による定性評価であったことの違いが考えられた。一方、コアラボ判定による客観的評価においても、本品により弁周囲逆流は術後有意に減少したこと、副次評価項目から示された心不全症状、溶血性貧血、QOL 等については改善を認めていること、本治験における 2 年次の全死亡率も、経皮的 PVL 閉鎖術の有効性を報告する海外文献と大きな差異は認められていないことから本品において一定の臨床的有効性はあると考える。また、本品は主要安全性評価項目の達成基準

*留置直後の経食道心エコー図検査にて以下の 3 つが達成できていること

- 閉鎖デバイスがしっかりと欠損孔を閉鎖しており欠損孔で固定していること
- すでに留置されていた人工弁に干渉しないこと
- PVL 重症度が 1 グレード以上低下していること（コアラボ評価）

は満たしており、本品の対象が外科的手術ハイリスク患者であること、弁周囲逆流における標準治療である外科的手術にも周術期のリスクや再手術という課題があることに鑑み、一定の有効性が想定される。患者背景、解剖学的特徴などを十分に踏まえ、本品の適応対象症例が多職種からなるハートチームにより適切に選択され、十分なリスク低減措置がなされるのであれば、本品の臨床におけるリスクベネフィットバランスは保たれると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

本品は、経カテーテル的に PVL を閉鎖する国内初の機器であり、特殊なカテーテル操作やイメージング技術の専門知識が必要など、手技の難易度が高いと考えられることから、プロクタリング制度を含む十分なトレーニングを必要とする。ハートチームでは適切な患者選択、術前における本品に適した解剖学的要件の判断、並びにアプローチ方法の選択及びオクルーダーサイズやその個数などの適切な手技戦略を立てることが重要である。加えて、合併症に対応できる体制の整った医療機関において本品を用いた治療が行われることが重要と判断した。また、本品の使用に関連した学会において市販後における適正使用指針案が作成されている。本品のリスクベネフィットバランスを最大限に保つためには、治験実施施設を中心とした施設から市販後使用を開始し、臨床成績を確認しながら、段階的に施設数を拡大していくとする当該関連学会による適正使用指針案の方向性は妥当と判断した。医師主導である本治験の症例数は限られていたことから、国内導入後、使用成績調査により本品を使用した全症例を対象に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。

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、次の承認条件を付した上で、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>

本品は、大動脈弁位または僧帽弁位における人工心臓弁留置術後の人工弁周囲逆流に起因する症候性の心不全もしくは機械的溶血性貧血を有し、かつ外科的手術リスクが高く、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者を対象に、欠損孔を経皮的に閉鎖することを目的とする。

ただし、経カテーテル心臓弁に発生した人工弁周囲逆流の治療を除く。

<承認条件>

1. 人工弁周囲逆流の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、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、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。

以上

審査報告

令和 5 年 3 月 2 日

審議品目

[類 別] : 医療用品 4 整形用品
[一般的名称] : 人工心膜用補綴材
[販 売 名] : 弁周囲逆流閉鎖セット
[申 請 者] : 日本ライフライン株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和 2 年 12 月 25 日
[申請時の使用目的] : 本品は、人工心臓弁留置術後の人工弁周囲逆流（PVL）に対し、オクルーダーを経皮的に病変部に留置し、欠損孔を閉鎖することを目的とする。

[目次]

1. 審議品目の概要	7
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	9
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	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	50
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	52
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 ..	52
4. 総合評価	52

[略語等一覧表]

略号又は略称	内 容
ACC	American College of Cardiology：米国心臓病学会
ACE	Angiotensin Converting Enzyme：アンギオテンシン転換酵素
ACT	Activated Clotting Time：活性化凝固時間
AHA	American Heart Association：米国心臓協会
ARB	Angiotensin Receptor Blocker：アンギオテンシン受容体拮抗薬
ASD	Atrial septal defect：心房中隔欠損
BMI	Body Mass Index：体格指数
BNP	Brain Natriuretic Peptide：脳性ナトリウム利尿ペプチド
BS	British Standards：英国規格
CT	Computed Tomography：コンピュータ断層撮影
EN	European Norm：欧州規格
ESC	European Society of Cardiology：欧州心臓病学会
hANP	Human Atrial Natriuretic Peptide：ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
ISO	International Organization for Standardization：国際標準化機構
LDH	Lactate Dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events：主要心血管イベント
METs	Metabolic Equivalents：代謝当量
MR	Magnetic Resonance Imaging：磁気共鳴、磁気共鳴装置
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass grafting：心拍動下冠動脈バイパス術
PCI	Percutaneous Coronary Intervention：経皮的冠動脈形成術
PDE	Phosphodiesterase：ホスホジエステラーゼ
PFO	Patent Foramen Ovale：卵円孔開存
PLD	Paravalvular Leak Device：人工弁周囲逆流閉鎖機器
PVL	Paravalvular Leakage：人工弁周囲逆流
QOL	Quality of Life：生活の質
RT 3D TEE	Real time 3-dimensional transesophageal echocardiography：リアルタイム三次元経食道心エコー
SAL	Sterility Assurance Level：無菌性保証水準
SAS	Specific Activity Scale：身体活動能力指標
SHD	Structural Heart Disease：構造的な心疾患
STS	Society of Thoracic Surgeons：米国胸部外科学会
TA	Transapical：経心尖
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation：経カテーテル的大動脈弁置換術
TEE	Transesophageal echocardiography：経食道心エコー検査

TS	Transseptal：経心房中隔
TTE	Transthoracic echocardiography：経胸壁心エコー検査
VCA	Vena Contracta Area：縮流部面積
VTI	Verocity-Time Integral：血流速度-時間積分値

1. 審議品目の概要

「弁周囲逆流閉鎖セット」(以下「本品」という。)は、人工心臓弁留置術後の人工弁周囲逆流(Paravalvular Leakage: 以下「PVL」という。)に対し、経カテーテル的にオクルーダーを病変部に留置し、欠損孔を閉鎖する人工補綴材セットである。心臓内に留置するオクルーダー、留置のために用いる専用のプッシャー及びオクルーダーをシースに挿入するためのローダーからなる(図1)。オクルーダーはニチノール合金のメッシュワイヤー■本を編んだものからなる自己拡張型の人工補綴材であり、中心部のウエストとその両端のディスクからなる。ディスクの内側にはポリエチレンテレフタレート製のパッチが縫い付けされている。また、遠位側のディスクには2つの放射線不透過性マーカを有しており、近位側のディスクにはプッシャーと接続するためのボールが溶接されている。ディスク形状は正方形と長方形があり、ウエスト形状はWタイプとTタイプがある。オクルーダーの寸法は図2及び表1~4のとおりである。ウエストは欠損孔内に配置され、欠損孔が僧帽弁位の場合には2つのディスクはそれぞれ心房及び心室側に配置され、大動脈弁位の場合には上行大動脈及び心室側に配置されるよう設計されている(図3)。オクルーダーには全19種類のバリエーションがあり、欠損孔の大きさ及び形状に応じて適切なモデルが選択される。

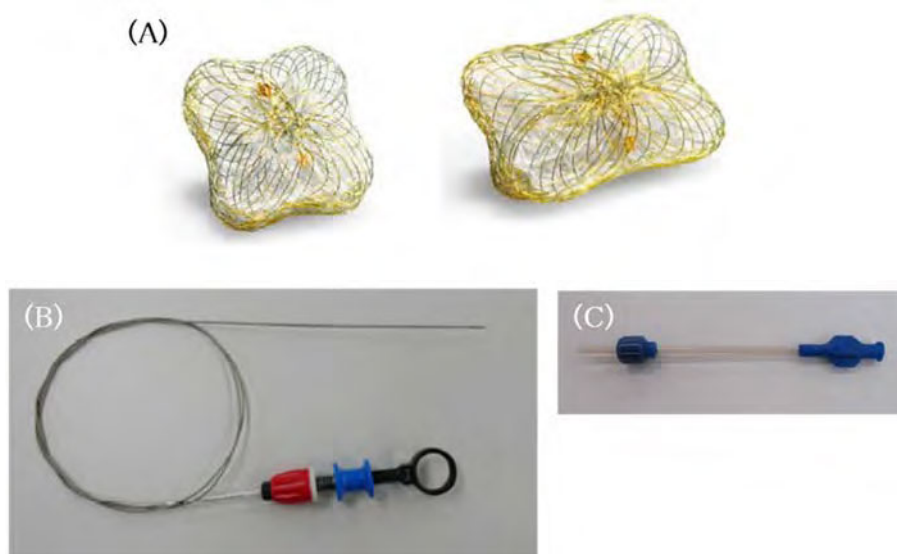


図1 本品の外観図 (A: オクルーダー、B: プッシャー、C: ローダー)

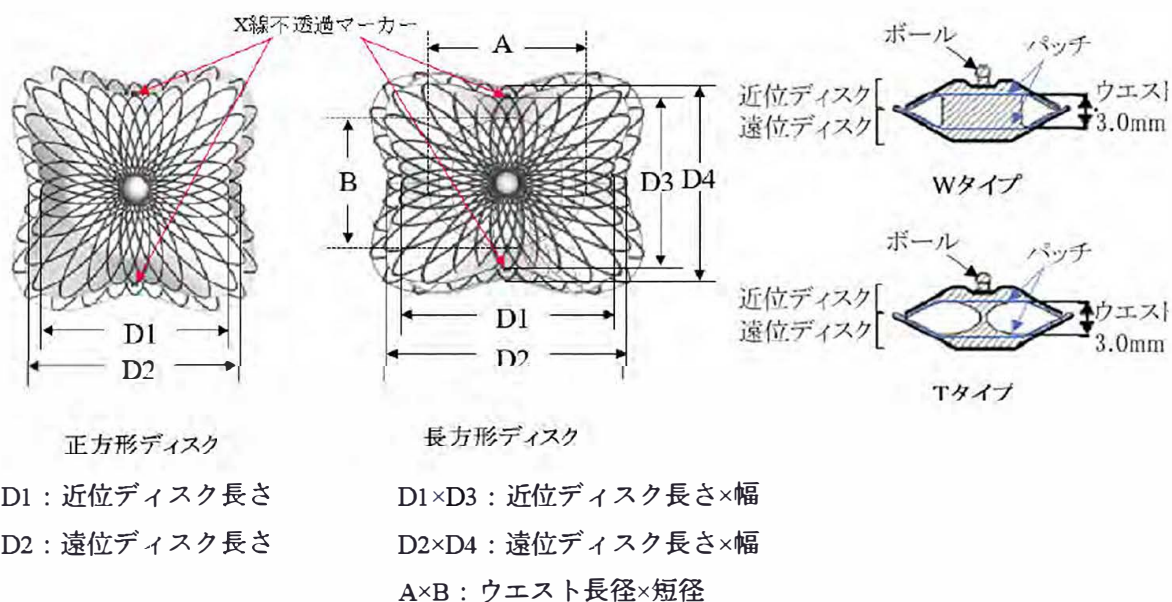


図2 オクルーダーの形状

表1 オクルーダー 正方形ディスク Wタイプの寸法 [mm]

モデル番号	D1	D2	ウエスト径	ボール直径	メッシュワイヤー径
60PLD04W	7.5	9.0	4.0	■	■
60PLD05W	8.5	10.0	5.0	■	■
60PLD06W	9.5	11.0	6.0	■	■
60PLD07W	10.5	12.0	7.0	■	■

表2 オクルーダー 正方形ディスク Tタイプの寸法 [mm]

モデル番号	D1	D2	ウエスト径	ボール直径	メッシュワイヤー径
62PLD03T	7.0	8.0	1.3	■	■
62PLD05T	8.5	10.0	1.6	■	■
62PLD07T	11.0	12.0	1.8	■	■

表3 オクルーダー 長方形ディスク Wタイプの寸法 [mm]

モデル番号	D1×D3	D2×D4	A×B	ボール直径	メッシュワイヤー径
61PLD04W	8.0×6.0	9.0×7.0	4.0×2.0	■	■
61PLD06W	10.0×7.0	11.0×8.0	6.0×3.0	■	■
61PLD08W	12.0×8.0	14.0×10.0	8.0×4.0	■	■
61PLD10W	14.0×8.0	16.0×10.0	10.0×4.0	■	■
61PLD12W	16.0×9.0	17.0×10.0	12.0×5.0	■	■

61PLD14W	19.0×11.0	21.0×13.0	14.0×6.0	■	■
61PLD16W	20.0×12.0	23.0×14.0	16.0×8.0	■	■
61PLD18W	22.0×14.0	24.0×16.0	18.0×10.0	■	■

表4 オクリューダー 長方形ディスク T タイプの寸法 [mm]

モデル番号	D1×D3	D2×D4	ウエスト径	ボール直径	メッシュワイヤー径
63PLD05T	9.0×6.0	10.0×8.0	1.6	■	■
63PLD07T	11.0×8.0	12.0×9.0	1.8	■	■
63PLD10T	14.0×8.0	16.0×10.0	2.0	■	■
63PLD12T	16.0×9.0	17.0×11.0	2.0	■	■

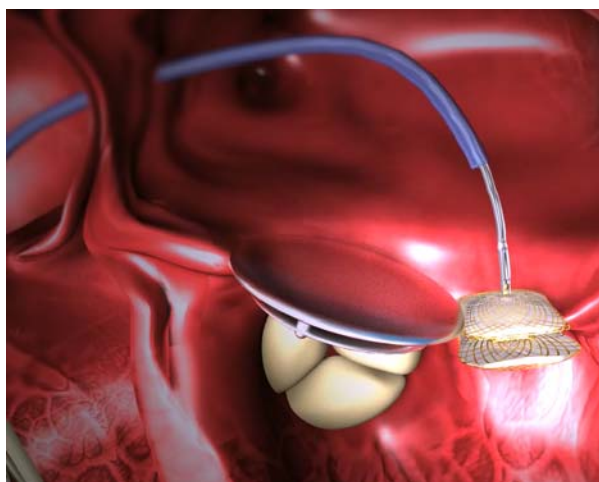


図3 オクリューダーの留置イメージ

2. 提出された資料の概略並びに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

心臓外科手術による人工弁置換術の術後合併症には、血栓症、人工弁感染、パンヌス、生体弁機能不全、PVL などがあり、再手術を余儀なくされる場合がある¹。これらの術後合併症のう

ち、PVL は僧帽弁置換術後の 7~17%、大動脈弁置換術後の 2~10%に生じることが知られている^{1,2}。人工弁置換術後の PVL の原因としては、感染性心内膜炎、弁輪部分の石灰化・脆弱性、手術手技、人工弁と弁輪のサイズの不均衡、Marfan 症候群などの組織異常などが関与すると考えられている。ほとんどの PVL は無症候性が多いものの、1~5%の症例に遷延性溶血性貧血、心不全、又は遷延性溶血性貧血と心不全双方を呈する場合がある^{2,3}。

これまで僧帽弁位及び大動脈弁位の人工弁置換術後の PVL のために生じる遷延性溶血性貧血、並びに逆流に伴う心不全加療の標準治療は、再手術が推奨されてきた。しかしながら、再手術は再開胸による合併症のリスクを伴い、基礎にある弁輪部の石灰化・脆弱性等のために手術後も再度 PVL を引き起こす可能性が高い。また、高齢者あるいはその他の合併疾患により複数回の開心術を受けることができない患者も存在する。

海外では、再手術による死亡率は 6~42%^{2,3}、周術期の脳卒中発症率は 5.1%、また再手術を受けた患者の 25%には胸骨切開創感染による再建が必要であったことが報告されている⁴。さらに、感染性心内膜炎は 7.5%の再手術患者に発生し、同じ場所からの PVL 再発は 20~37%、10 年生存率は 63%との報告⁴もある。本邦では、再開胸手術の死亡率は約 7.1%、30 日死亡率は 4%との報告があり、高い死亡率が懸念事項となっている⁵。このように再手術の成績は良好とはいえず、PVL 再発を繰り返し、外科的治療が困難な状況に陥る場合もある。

PVL が原因の心不全あるいは溶血性貧血で一生涯苦しむことになる患者に対し、再開胸手術以外の根治療法として、海外では PVL の経皮的閉鎖術が 1992 年に初めて報告された⁶。その後、外科ハイリスクの PVL 患者に対する再開胸手術の代替法として経皮的閉鎖術は徐々に進歩してきた⁶。しかしながら、これまで PVL の経皮的閉鎖術に使用できる専用デバイスがなかったため、使用目的の異なる AmplatzerTM ファミリーのデバイス（AmplatzerTM Duct Occluder 及び Duct Occluder 2、AmplatzerTM Vascular Plug 1 など）や ASD（心房中隔欠損）または PFO（卵円孔開存）オクルーダーなどの様々なタイプのコイルやオクルーダーが PVL の治療に適応外使用されてきた。海外でのカテーテルデバイスの普及と手技の向上により構造的な心疾患治療が広まり、ようやく本邦でも PVL に対する経カテーテル的閉鎖術が近年少しずつ行われるようになってきたが、海外と同様に本邦でも心臓における適応のない既承認デバイス（「AMPLATZER バスキュラープラグ II」(承認番号:22500BZX00157000)）が現在治療に使用されている状況である。

Occlutech 社（ドイツ）は、PVL 閉鎖専用を用いるデバイスが承認されていない状況に鑑み、PVL を経皮的に閉鎖することを目的として、ニチノール製の自己拡張型閉鎖機器である本品を開発した。コンパッションネートユース[†]使用目的に、2013 年から英国、スペイン、ドイツで 12 名の患者に臨床試験を実施し⁷、2014 年 9 月に CE マークを取得している。本品の特徴としては、X 線不透過性を有する 2 つの金マーカーがオクルーダーの遠位ディスクの両端に設置されている点であり、これによりオクルーダーの位置の同定が可能となっている⁸。また、オクルーダーのディスク形状は PVL 形状を考慮した設計となっており、正方形と長方形の 2 種類のデ

[†] Compassionate use：人道的使用 基本的に生命に関わる疾患や身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者の救済を目的として、代替療法がない等の限定的状況において未承認薬、未承認医療機器の使用を認める制度

ザインを有している。正方形ディスクは円状 PVL の閉鎖に、また長方形ディスクは三日月状 PVL の閉鎖に適している。さらに、二枚のディスクの接続部形状（ウエスト）は Waist タイプと Twist タイプの 2 種類のデザイン（図 1 参照）を有しており、PVL の立体構造や形状（円形、スリット状など）にあわせ、より高い閉鎖性が得られるタイプを選択できるようになっている。本品は外科的介入にリスクが伴う患者に適しており、人工心臓弁留置術後の PVL に起因する溶血性貧血、心不全症状を有する患者に対し、従来の外科的な PVL 治療よりも低侵襲、かつ手術時間及び回復期間の短縮が期待される。

本品の本邦への導入を目的に、人工弁置換術後の外科的手術がハイリスクである PVL 患者を対象とした本品の安全性と有効性を評価する国内医師主導治験が計画され、2017 年 1 月から実施された。申請者は、国内医師主導治験の試験結果に基づき、本申請に至った。

なお、本品は日本循環器学会及び日本心血管インターベンション治療学会より早期導入の要望書が提出されている。

(2) 国内外における使用状況

本品の主要な諸外国における承認取得状況を表 5 に示す。2014 年 9 月から 2022 年 10 月までの本品の主要な諸外国での販売数は、 個であった。

表 5 欧米での適応

国名/地域	承認／認証を取得している使用目的	承認/認証 取得時期
欧州	弁周囲逆流の非外科的閉鎖	2014 年 9 月 29 日
米国	未承認	-

(3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

2014 年 9 月から 2022 年 10 月までの本品の主な構成品の不具合発生状況を表 6 に示す。

表 6 本品の不具合の発生状況

不具合の種類	件数	発生率[%]※
オクルーダーとデリバリーセットのサイズ不適合		0.72
オクルーダーサイズ違い		0.13
オクルーダーからのパッチ外れ		0.04
副作用（衰弱、貧血）		0.17
展開不良		0.13
塞栓		0.09
外観不良		0.04
合計		1.32

※総販売数量（ 個）における発生率を示す。

オクルーダーとデリバリーセットのサイズ不適合の内訳は、医師がオクルーダーサイズに適合するシースを使用せずに誤ったサイズのシースを使用したことによりオクルーダーのシース通過が困難であった不具合が■件、シースサイズが不適当だったため、デリバリー中にプッシャーケーブルがねじれてオクルーダーがリリースできなかった不具合が■件であった。オクルーダーのサイズ違いについては、サイズが仕様と異なる疑い報告があった■件であるが、返品されたオクルーダーの調査の結果、サイズは仕様の範囲内であったことが確認されている。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、医師がオクルーダーサイズに適合しないシースを誤って使用したことに起因する不具合及び塞栓に対するリスク低減措置について申請者に確認した。

申請者は以下のとおり説明した。

海外でのサイズ違いによる不具合は2022年10月までに■件発生し、そのうち■件は欧州での販売開始初期の2015年（CEマーク取得：2014年9月）に発生している。この不具合を受け製造元では、適合するオクルーダーサイズとデリバリーセットについての一覧表を取扱説明書に追加して再周知を行い、その結果、当該不具合については、2016年■件、2018年■件、2019年■件、2020年■件と一定のリスク低減効果が得られている。また、■件発生した塞栓については、外科的処置を要したことが報告されたが、製造記録から製品上の不具合はないことが確認されており、手技的な問題によって発生した可能性が高いと想定される。取扱説明書では、オクルーダーをリリースする際にはオクルーダーが正しく配置されていることを透視、経食道心エコー検査（TEE）等で視覚的に確認することに加え、プッシャーからリリースする前に、慎重に押し引き操作を行い、オクルーダーがしっかりと治療部位に固定されていることを術者の感覚で確認してからリリースする手順となっており、当該リスクが低減されるよう周知されている。

総合機構は、申請者の説明を了承し、必要なリスク低減措置は講じられていると判断した。

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>

本品の性能に関する規格について、オクルーダーの性能に関する規格として耐食性、X線不透過性、MR適合性、接合部強度、耐久性、プッシャーの性能に関する規格として耐食性、接合部強度、把持強度、オクルーダー、ローダー及び汎用シースの適合性に係る性能に関する規格としてオクルーダー引き込み強度、オクルーダー反復引き込み強度が設定された。安全性に関する規格について、生物学的安全性、無菌性の保証、エンドトキシン、エチレンオキサイド滅菌の残留物が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関し、本品のオクルーダーに関する項目として、閉鎖性に関する規定は本品の性能を担保する上で重要な項目であることから、申請者に対して当

該項目に関する規格を設定するように求めた。申請者はオクルーダー閉鎖性の規格を設定することを了承した。

総合機構は追加で設定された規格を確認し、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) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性に関する資料として、オクルーダーの耐食性試験（アノード分極試験、異種金属間接触腐食試験）、ニッケル溶出試験、X線不透過性試験、MR適合性試験（磁気誘導性変位、磁気誘導性トルク、発熱性、アーチファクト）、プッシャーの耐食性試験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、物理的・化学的特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) 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して、「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号通知）に基づき評価が行われた。オクルーダーの金マーカー及びプッシャーのステンレス鋼を除き自社既承認品「Figulla Flex II ASD 閉鎖セット」（承認番号：22800BZX00005000）と同一の原材料が使用されており、接触部位、接触期間及び滅菌方法も同一であることを踏まえ、生物学的安全性試験に関する資料は省略された。オクルーダーの金マーカー及びプッシャーのステンレス鋼については、本品と同等以上の接液リスクにある医療機器における使用実績が豊富な原材料であること、また、本品が欧州において十分な使用実績を有し、生物学的安全性に起因する有害事象等が報告されていないことを踏まえ、生物学的安全性試験に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

(4) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品の安定性に関する資料について、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、また、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。本品の有効期間はオクルーダー及びプッシャーが 3 年以上、ローダーが 2 年と設定された。

本品の耐久性に関する資料として、オクルーダーの加速耐久性試験の試験成績が提出された。長方形ディスクの W タイプのうち最大サイズのオクルーダー（61PLD18W）を試験検体とし、BS EN ISO 5840-3 :2013 “Cardiovascular Implants – Cardiac Valve Prostheses – Part 3 : Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques”を参考として、展開した状態で治具に固定したオクルーダーに 100 サイクルの差圧 100 mmHg の圧力負荷をかけた後、オクルーダーに損傷がないことが確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、オクルーダーの加速耐久性試験に用いた試験検体の妥当性について申請者へ説明を求めた。申請者は、追加で有限要素解析試験の試験成績を提出し、以下のように説明した。

本品の正方形ディスク W タイプ、正方形ディスク T タイプ及び長方形ディスク T タイプの最大サイズと最小サイズ、並びに長方形ディスク W タイプの最大、中間及び最小サイズのオクルーダーを対象として有限要素解析を行った(表 7)。各オクルーダーを模擬した三次元モデルに対し、ISO 22679 :2021 ” Cardiovascular implants – Transcatheter cardiac occluders”に準拠した周期的拍動負荷を模擬的に与え、各オクルーダーにおいて生じる最大ひずみ振幅を算出した。各オクルーダーについて、有限要素解析により算出した最大ひずみ振幅と、予め検討したメッシュワイヤーの材料の疲労強度との比から疲労安全率を算出したところ、61PLD18W の疲労安全率が最も小さかったことから、61PLD18W が周期的拍動負荷に対するワーストケースであり、加速耐久性試験の試験検体として用いたことは妥当であると考える。

表 7 有限要素解析に用いたオクルーダー

	正方形ディスク	長方形ディスク
W タイプ	60PLD04W, 60PLD07W	61PLD04W, 61PLD10W, 61PLD18W
T タイプ	62PLD03T, 62PLD07T	63PLD05T, 63PLD12T

総合機構は、試験検体の妥当性を含め安定性及び耐久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。

(5) 性能

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、オクルーダー接合部強度、プッシャー接合部強度、プッシャー把持強度、オクルーダー/ローダー/シース適合性、デリバリー性能、オクルーダー固定力、オクルーダー閉鎖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、性能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。

(6) 使用方法

<提出された資料の概略>

本品の使用方法に関する資料として、本品のオクルーダーの心臓内留置に対する安全性を評価するため、ミニブタを用いた動物試験の試験成績が提出された。

人工弁周囲逆流に関する適切な病変モデル動物はなく、本試験では健常なミニブタを用い、肋間より開胸して心臓を露出した後に心尖部よりシースを介してブロッケンブロー針もしくは高周波心房中隔穿刺針を挿入して僧帽弁後尖部を貫通し、バルーンカテーテルにより貫通部分を拡張させることで人工的に逆流孔を作製した。作製した逆流孔に本品のオクルーダーを留置し、留置後 90 日間の健康状態の評価及び心臓摘出後の病理組織学的評価が行われた。

本試験では 8 頭のミニブタに対し手術が行われたが、5 頭については逆流孔の作製中に死亡したため、オクルーダーは留置されなかった。

オクルーダー留置が完了した 3 頭について、留置後の一般状態観察及び体重測定を行い、オクルーダー周辺組織の病理組織学的評価が行われた。オクルーダー留置後 92 日または 93 日に剖検が行われ、1 頭はオクルーダーが僧帽弁より心房側の左心房後壁に位置し、残り 2 頭はオクルーダーが三尖弁より心房側の右心房後壁に位置し、いずれも全体が白色膜状物で覆われていた。オクルーダーの中央部付近及びその両隣の計 3 か所について周辺組織の半定量的組織学的スコアによる評価が行われ、3 頭に共通して内皮化、肉芽形成及び炎症反応が観察されたが、フィブリンもしくは血栓の沈着は認められなかった。内皮化については、評価した全ての箇所でも 75%以上被覆するものであった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、1)手術中に死亡した 5 頭の死因と本品の手技の安全性について、2)オクルーダー移動の原因について、3)オクルーダー留置後の組織反応と安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

1) 手術中に死亡した 5 頭の死因と本品の手技の安全性について

死亡した 5 頭のうち、1 頭は開胸して心臓を露出させたのちに心臓が痙攣し死亡した。その他の 4 頭は、心尖部を穿刺してシースを挿入後、僧帽弁後尖の弁輪部の穿刺時に心臓の痙攣が起こり死亡した。いずれも本品のオクルーダーを留置する前の段階で死亡しており、オクルーダー留置との関連性はない。なお、心尖部への穿刺は臨床においてオクルーダーを留置する際に行われている手技であり、また経カテーテル的大動脈弁置換術等でも一般的に行われている手技である。そのため、本動物試験で手技に関連した死亡が認められたが、臨床使用におけるリスクは低く許容可能なものとする。

2) オクルーダー移動の原因について

オクルーダーが移動した原因については、本品は人工弁の周囲に発生した一定程度の深さをもつ逆流孔を閉鎖することを想定して設計されているため、今回ミニブタを用いて作製した欠損孔では深さが十分ではなく、オクルーダーの患部への固定が不安定となり、容易に移動が生じたと考えられる。右心房側への移動については、欠損孔作製の際に誤って心房中隔を穿刺した可能性がある。欧州における臨床使用や国内臨床試験では、本動物試験で観察されたような留置されたオクルーダーの移動は報告されておらず、実臨床においてオクルーダーが適切に留置された場合は患部から容易に移動することはなく、オクルーダーの移動は本動物試験の試験条件に関連する特有の事象であったと考えられる。

3) オクルーダー留置後の組織反応と安全性について

本試験では予定した位置にオクルーダーを長期間留めることはできなかったが、90日後にはオクルーダー周辺の組織はほぼ新生内膜で被覆されており、オクルーダーは組織に固定されていた。また安全性の面で重大な問題となるような炎症反応等も認められなかった。

自社既承認品「Figulla Flex II ASD 閉鎖セット」の動物試験では、オクルーダー留置90日後に実施された病理組織学的評価において、オクルーダーが留置された被験動物3頭のオクルーダー表面は75%以上が内皮で被覆されていた。当該既承認品のオクルーダーはマーカーを除く原材料が本品と同一であり、オクルーダーの表面積は本品の方が小さいこと、また適応部位が異なるが組織学的な特徴や異物に対する内皮化の機序は大きく異ならないと考えられることから、オクルーダー表面を被覆する内皮化に必要な期間は本品でも大きく異ならず、本品のオクルーダー留置後の組織反応と安全性については問題ないとする。

総合機構は、人工弁周囲逆流に関する適切な病変モデル動物はなく、ミニブタを用いて人工的に欠損孔を作製し、本品の留置環境を可能な限り模擬してオクルーダー留置の安全性評価を試みた申請者の方針は理解する。一方、動物試験の試験条件の限界もあり、本試験では意図していた通りの留置状況における本品の安全性は確認できなかった。申請者の回答も踏まえ、オクルーダー留置の安全性については、他の非臨床試験及び後述する臨床試験の試験成績を含め、総合的に評価することが適切と判断した。

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、本品の基本要件への適合性について審査した。

- (1) 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。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞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。

- (2) 医療機器の製品ライフサイクルを通じ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。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、国内治験で評価された症例数は約 30 例であり、現時点で本邦において確認できた治療成績は長期成績も含めて限定的である。また、後述するト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品を用いた治療の手技は難しいこと、さらに、想定される PVL の症例数が少ないことを踏まえ、症例経験を重ねることにより治療成績が向上することを確認する必要があるため、本品を使用した症例の全例について情報を収集し、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。

- (3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条及び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。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験における本品の成績を踏まえ、本品の留置手技について十分な知識と経験を得たうえで適切な患者選択を行うことで、外科的手術ハイリスク患者において有効かつ安全に使用可能であると考えられたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (4) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）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。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞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、術者が本品のリスクを理解し、留置手技について十分な技術を習得したうえで、本品の対象患者やオクルーダーサイズを適切に選択することが重要であるため、関連学会との協力により作成された適正使用指針の遵守、本品にかかるトレーニング等の必要性について、注意事項等情報により情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の基本要件への適合性について総合的に評価した結果、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略＞

ISO 14971 “Medical devices—Application of risk management to medical devices”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、上述のハ項「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（滅菌バリデーション、エチレンオキサイド滅菌残留物試験、エンドトキシン試験）が提出された。このうちエチレンオキサイド滅菌残留物試験において、本品のプッシャーの評価として接触リスク、寸法及び原材料が同等である自社既承認品「Figulla Flex II ASD 閉鎖セット」のフレックスプッシャーを用いた試験結果が外挿された。

<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

<提出された資料の概略>

本品の臨床評価資料として、国内 5 施設で実施された医師主導治験（以下「本治験」という。）の臨床試験成績が提出された。

本治験は、人工弁置換術後に生じた弁周囲逆流による心不全又は/及び溶血性貧血の症状が至適薬物治療により改善せず、かつ外科的介入が適さない患者に対し、本品を用いた経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術の有効性及び安全性を評価することを目的に医師主導治験として実施された前向き多施設共同単群試験である。本治験の概要を表 8 に示す。

表 8 本治験の概要

項目	概要
目的	人工弁置換術後のハイリスク症候性弁周囲逆流の患者を対象として、本品を用いた経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術の安全性及び有効性の検討を行う。
試験の種類	単群、非盲検、多施設共同、非対照試験
対象	弁周囲逆流により薬物治療を行っても心不全症状が NYHA II 度以上の労作症状を示す患者、もしくは弁周囲逆流による機械的溶血性貧血があり頻回に輸血療法を要する患者の僧帽弁及び大動脈弁置換術後に発生した中等度以上の有意な人工弁周囲逆流
症例数	30 例
主要有効性評価項目	デバイス留置の手技成功割合 [定義] 留置直後の経食道心エコー図検査にて以下の 3 つが達成できていること a. 閉鎖デバイスがしっかりと欠損孔を閉鎖しており欠損孔で固定していること b. すでに留置されていた人工弁に干渉しないこと

	c. PVL 重症度が 1 グレード以上低下していること（コアラボ評価）
主要安全性評価項目	術後 30 日死亡及び院内死亡の割合 [定義] 院内死亡とは、術後 24 週もしくは中止時まで発生した、手技を実施した病院における入院中のすべての死亡を指す。手技を実施した病院からリハビリ目的に転院し、転院先の病院に入院中に発生した死亡は含まれない。また一度退院/転院した後に、何らかの理由にて手技を実施した病院に再入院した 2 回目以降の入院中に発生した死亡も含まれない。
副次評価項目	① 治験期間中（術後 24 週もしくは中止時まで）の有害事象割合 ② 溶血性貧血の評価（血清 LDH 値、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、網赤血球、ハプトグロビン値、血清ビリルビン値、尿中ビリルビン値、尿中ウロビリノーゲン値） ③ 逆流の評価（心エコーによる逆流の定性定量評価、左室機能、左室径及び容積、左房径及び容積） ④ 心不全の重症度（SAS 代謝当量、NYHA 心機能分類、BNP 値、6 分間歩行距離）の改善度 ⑤ QOL 改善度（ミネソタ心不全質問票による）
観察期間	24 週間
主な選択基準	以下のすべてを満たす患者 (1) 人工弁置換術（経カテーテル的大動脈弁置換術（以下「TAVI」という。）を含む）後の人工弁周囲逆流患者 (2) 本治療法による人工弁周囲逆流閉鎖術に解剖学的に適した患者 (3) 以下のいずれか一方又は両方に該当する患者 ① 僧帽弁及び大動脈弁置換術後（機械弁、生体弁を含む）、中等度以上の有意な人工弁周囲逆流が存在し、ACE 阻害薬/ARB、β 遮断薬、利尿薬を含む最適な薬物療法にも関わらず、弁周囲逆流による心不全症状により NYHA II 度以上の労作時症状があるもの ② 人工弁置換後の弁周囲逆流により機械的溶血性貧血があり、症状を有する、或いは貧血改善のために頻回に輸血療法を必要とする患者 (4) ハートチームの総合的判断により再度の開胸手術が好ましくなく、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者 (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、1 年以上の生命予後が期待できる、実施計画書に定められたとおりに来院が可能、インフォームドコンセントが取れている
主な除外基準	以下のいずれかに該当する患者 (1) コントロールできない血液凝固異常、出血傾向のある患者 (2) 緊急輸血が行えない患者又は抗血小板薬が禁忌の患者 (3) 解剖学的に治療部位へのアクセスが困難な患者 (4) 重度の全身性活動性感染症を有するか、治療局所（穿刺部位又は人工弁周囲）に活動性の感染を生じている患者 (5) 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変を有する患者 (6) 心腔内に血栓を有する患者 (7) 経食道心エコーの実施が困難な患者
実施期間	2017 年 1 月～2019 年 1 月

本治験における有効性の主要評価項目に関する性能目標は、本品以外の 5 種類の閉鎖デバイス（Amplatzer Vascular Plug II、Amplatzer Vascular Plug III、Amplatzer Duct Occluder、Amplatzer Septum Occluder、Amplatzer Ventricular Septum Occluder）を用いた 12 件の文献のメタ解析⁸で示された手技成功割合の点推定値 76.5%を基に約 10%を減じて算出した 65%に設定された。安全性の主要評価項目に関する性能目標は、メタ解析⁹にて引用された 12 件の文献のうち 5 件¹⁰⁻¹⁴において 30 日死亡＋院内死亡の予測割合である Euroscore (logistic) が 11.5-28.5%と報告されたことを踏まえ、20%未満と設定された。症例数は主要安全性評価項目に基づき、脱落率約 10%を考慮して 30 例と

設定された。本治験の被験者の内訳は図 4 のとおりである。登録された被験者 30 例のうち 1 例は術前に感染性心内膜炎と診断されたため、本品の留置術は行われなかった。本品による処置を試みられた 29 例中大動脈弁位人工弁が 3 例、僧帽弁位人工弁が 26 例であった。僧帽弁位のうち 1 例は、留置を試みたものの、技術的に困難であり、オクルーダーを留置できなかった。主要評価項目の解析は、オクルーダーの留置が試みられた 29 症例（最大の解析集団）を対象として実施された。中止・脱落症例の詳細は表 9 に示すとおりである。



図 4 本治験の症例構成の内訳

表9 中止・脱落症例

症例 1	8歳男性	留置部位	僧帽弁
中止日	術後 94 日	中止理由	本品摘出（再弁置換術の施行）
経過	手技後、溶血及び僧帽弁逆流は本品留置前より改善した状態を維持できていたが、術後 59 日頃より心不全の再増悪がみられた。内科的治療での心不全管理が困難と判断し、術後 94 日、開胸手術により本品の摘出、再僧帽弁置換術を行った。		
症例 2	5歳女性	留置部位	僧帽弁
中止日	術後 6 日	中止理由	本品摘出（再弁置換術の施行）
経過	本品留置時、PVL が裂開し拡大。治験手技中止。弁周囲逆流の増加により、心不全悪化。外科的介入が最善治療となり、再置換術施行。治験中止となった。		
症例 3	7歳女性	留置部位	僧帽弁
中止日	術後 31 日	中止理由	死亡
経過	術後 19 日より他院にて胸水貯留により入院。その後、腎機能の悪化に伴い術後 24 日に転院、転院先でインフルエンザ桿菌による敗血症と診断。術後 29 日、意識レベル低下に伴い CT 検査より脳梗塞の発症を確認。術後 31 日、脳梗塞が原因で被験者は死亡したため治験中止となった。		
症例 4	5歳男性	留置部位	僧帽弁
中止日	術後 98 日	中止理由	本品摘出（再弁置換術の施行）
経過	本品で治療できなかった残存した PVL による溶血性貧血の悪化に伴い、開胸手術にて再僧帽弁置換術を施行し、その際に本品も一緒に抜去した。		
症例 5	7歳男性	留置部位	僧帽弁
中止日	術後 60 日	中止理由	死亡
経過	呼吸不全にて死亡したため治験中止となった。		
症例 6	7歳女性	留置部位	僧帽弁
中止日	術後 1 日	中止理由	本品の留置不可
経過	心房中隔穿刺ポイントが限定的であり、かつ左房拡大が著明のためカテーテル操作が極めて困難であった。心尖部は過去の手術既往で切開の跡がありアプローチ困難。多くの時間を費やしたが技術的に留置不可能と判断した。		

(1) 患者背景

本治験の最大の解析集団 29 例の患者背景について、男女比は、男性 34.5% (10/29 例)、女性 65.5% (19/29 例) であった。また、被験者の基礎疾患は、心不全 (65.5%)、心房細動 (55.1%)、慢性腎臓病 (44.8%)、糖尿病 (6.9%)、高血圧 (37.9%)、脳血管障害 (13.8%)、肺疾患 (34.5%)

であり、治療対象弁位は、僧帽弁位 89.7% (26/29 例)、大動脈弁位 10.3% (3/29 例) であった。主な適応症は、本治験の選択基準(3)①に該当する NYHA II 度以上の労作症状のある心不全患者が 96.6% (28/29 例)、選択基準(3)②に該当する機械的溶血性貧血もしくは頻回の輸血療法を必要とする溶血性貧血患者が 65.5% (19/29 例)、両方の症状を有する患者が 62.1% (18/29 例) であった。その他の患者背景は、表 10 に示すとおりである。また、対象となった病変形態は表 11 に示すとおりであった。

表 10 患者背景 (例数=29 例)

項目	平均値±標準偏差	中央値 (最小値～最大値)
年齢 (歳)	72.2±8.8	74 (54～84)
身長 (cm) *	156.1±13.1	154.3 (129.4～189.0)
体重 (kg) *	47.1±11.4	45.3 (28.6～79.4)
体表面積 (m ²) *	1.43±0.23	1.37 (1.05～2.06)
収縮期血圧 (mmHg) **	109.1±15.2	108 (80～148)
拡張期血圧 (mmHg) **	56.7±10.4	57 (39～75)
脈拍数 (bpm) **	67.6±9.5	69 (50～92)
6 分間歩行距離 (m) *	314.2±97.5	320 (100～515)
STS スコア*	8.9±5.0	7.9 (1.9～20.7)
Logistic Euro Score*	25.7±13.5	25.3 (4.0～52.5)
EuroSCORE II*	10.7±6.6	9.1 (0.7～25.9)
QOL 評価票* (ミネソタ心不全質問票)	49.7±21.5	51 (7～87)
直近の手術からの期間 (年)	11.4±8.9	10 (1～32)
		例数 (%)
NYHA 心機能分類*	I	1 (3.4%)
	II	6 (20.7%)
	III	22 (75.9%)
	IV	0 (0%)
主な適応症	心不全	10 (34.5%)
	溶血性貧血	1 (3.4%)
	心不全及び溶血性貧血	18 (62.1%)
併用薬 (経口) *	β 遮断薬	21 (72.4%)
	ACE 阻害剤	8 (27.6%)
	ARB	13 (44.8%)
	カルシウム拮抗剤	11 (37.9%)
	抗凝固剤	28 (96.6%)
	抗血小板剤	22 (75.9%)

	その他	29 (100%)
併用薬（注射）＊	ドブタミン	5 (17.2%)
	ドーパミン	9 (31%)
	PDE III 阻害剤	3 (10.3%)
	hANP	18 (62.1%)
	利尿剤	21 (72.4%)
	ヘパリン	18 (62.1%)

＊スクリーニング時、**手術前日

表 11 弁周囲逆流病変形態

	僧帽弁位 n (%)	大動脈弁位 n (%)
患者数	26	3
患者あたりの PVL 数 1	14 (53.8%)	2 (66.7%)
2	10 (38.5%)	1 (33.3%)
3	1 (3.8%)	0
4	1 (3.8%)	0
PVL 重症度 極軽度	0	0
軽度	1 (3.8%)	0
中等度	13 (50.0%)	1 (33.3%)
高度	12 (46.2%)	2 (66.7%)
PVL 数	41	4
最大 PVL 径 5mm 未満	15 (36.6%)	0
5mm 以上 10mm 未満	24 (58.5%)	4 (100%)
10mm 以上 15mm 未満	2 (4.9%)	0

(2) 手技の状況

本治験では、僧帽弁位の治療を行った症例が 26 症例、大動脈弁位の治療を行った症例が 3 症例であった。オクルーダーが留置された弁位及びアプローチ部位を表 12、手技状況を表 13、使用されたオクルーダーの数量を表 14 に示す。患者毎のオクルーダー留置数は、未送達（0 個）が 0.03%（1/29 例）、1 個留置が 62.1%（18/29 例）、2 個留置が 34.5%（10/29 例）であり、3 個以上留置された症例はなかった。

手技時間は平均 3.8±1.5 時間（中央値 3.5 時間、範囲 1.98～8.33）、透視時間 80.6±56.7 分（中央値 60.5 分、範囲 23～208 分）、造影剤使用量（100%換算にて）24.9±32.8mL（中央値 11mL、範囲 0～151mL）、輸血症例 82.8%（24/29 例）であった。本品の留置術中に緊急手術への移行や補助循環装置等の使用が必要となるような心原性ショック等が発生した症例はなく、電気ショックを要する重症不整脈、及びペースメーカを要する徐脈性不整脈も発生しなかった。術中合併症が 2 例（6.9%）に発生し、逆流は閉鎖されたがオクルーダーが人工弁に干渉した症例が 1 例、オクルー

ダーが術中に脱落した症例が1例であった。

表 12 オクリューダーの留置弁位とアプローチ部位

項目	カテゴリー	僧帽弁位	大動脈弁位	合計
				例数 (%)
最終アプローチ部位	経心尖部	17 (65.4)	0 (0.0)	17 (58.6)
	順行性 (経心房中隔)	9 (34.6)	0 (0.0)	9 (31.0)
	逆行性 (経大動脈)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (11.5)
	計	26 (100.0)	3 (100.0)	29 (100.0)

表 13 手技状況

	カテゴリー	記述統計量
手技時間	≤2 時間	1 (3.4%)
	≤4 時間	18 (62.1%)
	≤6 時間	8 (27.6%)
	≤8 時間	1 (3.4%)
	8 時間<	1 (3.4%)
輸血量 (n=24)	≤4 単位	17 (58.6%)
	≤8 単位	7 (24.1%)
	8 単位<	0

表 14 オクリューダーの使用数

形状	タイプ	モデル*											タイプ別	形状別
		03	04	05	06	07	08	10	12	14	16	18		
正方形	W	-	2	2	0	1	-	-	-	-	-	-	5	18
	T	10	-	3	-	0	-	-	-	-	-	-	13	
長方形	W	-	1	-	14	-	8	5	3	1	0	0	32	44
	T	-	-	5	-	5	-	1	1	-	-	-	12	
サイズ別		10	3	10	14	6	8	6	4	1	0	0	62	62

*数字は表 1~4 中のモデル番号内の数字を示す。

(3) 試験結果

1) 主要有効性評価項目

主要有効性評価項目である「デバイス留置の手技成功割合」は 65.5% (19/29 例 ; 90%信頼区間 : 48.6%~80.0%) であり、90%信頼区間の下限値は 48.6%と事前に設定された性能目標 65%を達成しなかった。

デバイス留置の手技成功は、留置直後の経食道心エコー図検査にて、以下の 3 項目がすべて達成できている症例を成功例とした。なお、項目 a 及び b については、治療担当医師が判断し、項目 c の PVL 重症度判定については、第三者機関のコアラボにて判定を行った。

- a. 閉鎖デバイスがしっかりと欠損孔を閉鎖しており欠損孔で固定していること
- b. すでに留置されていた人工弁に干渉しないこと
- c. PVL 重症度が 1 グレード以上低下していること

解析対象となった 29 例中、不成功例は 10 例であり、うち手技が困難でオクルーダーの留置ができなかった 1 例 (a,b,c すべて不成功)、留置したオクルーダーが人工弁に干渉してしまった 1 例 (b が不成功) 以外の 8 例は、すべて逆流が 1 グレード以上減少を満たさなかったとのコアラボ評価により、不成功と判定された。

2) 主要安全性評価項目

主要安全性評価項目である「術後 30 日死亡及び院内死亡の割合」は、3.4% (1/29 例 ; 90%信頼区間 : 0.2%~15.3%) であり、事前に設定された性能目標 20%未満を達成した。死亡した 1 例は、呼吸不全のため死亡した症例であり、本品との関連性及び手技との関連性がともになしと判定された症例であった。

3) 副次評価項目

① 治験期間中（術後 24 週もしくは中止時まで）の有害事象割合

有害事象発現例数は 29 例中 27 例 (93.1%) であった。2 例以上発現した有害事象は、疼痛が 8 例 (27.6%)、心不全の悪化が 9 例 (31.0%)、貧血、溶血性貧血が各 6 例 (20.7%)、腎機能悪化が 5 例 (17.2%)、便秘、不整脈、せん妄、低カリウム血症が各 4 例 (13.8%)、嘔吐、尿路感染症、敗血症、出血、胸水、不眠症、血小板減少症が各 3 例 (10.3%)、感冒、インフルエンザ、肺炎、肝不全、呼吸不全が各 2 例 (6.9%) であった。

本品との因果関係を否定できない重篤な有害事象は 6 例 (12 件) 発生し、その内訳は、溶血性貧血が 3 例 (9 件)、心不全の悪化が 3 例 (3 件) であった。これらは追跡調査終了までに全例が回復または軽快した。

本治験期間中、死亡例は上述の 1 例を含め計 2 例発生した。これら 2 例 (2 件) の内訳は、呼吸不全が 1 例 (1 件)、脳梗塞が 1 例 (1 件) であり、いずれも本品との関連性はなかった。死亡例の詳細は表 15 のとおりである。

表 15 死亡症例の詳細

症例 1	71 歳 女性 体重 55 kg、僧帽弁位
既往歴、合併症	左上腕動脈表在化手術、洞性徐脈、慢性 C 型肝炎、慢性腎臓病、高脂血症、心房粗細動、三尖弁閉鎖不全症、強皮症、溶血性貧血、腎性貧血、甲状腺機能低下症、心不全、高尿酸血症、不眠症
事象名	脳梗塞（術後 29 日） 死亡（術後 31 日）

経過	術後 19 日より他院にて胸水貯留により入院。その後、腎機能の悪化に伴い術後 24 日に転院、転院先でインフルエンザ桿菌による敗血症と診断。術後 29 日、意識レベル低下に伴い CT 検査より脳梗塞の発症を確認。術後 31 日、脳梗塞が原因で被験者は死亡したため治験中止。
因果関係	無し
症例 2	71 歳 男性 体重 65 kg、僧帽弁位
既往歴、合併症	肺炎、僧帽弁置換術、胃潰瘍 不眠症、便秘症、溶血性貧血、慢性心不全、人工弁不全、肺気腫、徐脈性心房細動（ペースメーカー植込み後）、びまん性汎細気管支炎、末梢性めまい症、血小板減少症
事象名	呼吸不全（術後 60 日） 死亡（術後 60 日）
経過	呼吸不全にて死亡（院内死亡） 死亡確認後剖検施行 弁置換術後：大動脈弁周囲には異常なし。僧帽弁周囲の組織にも明らかな異常はなく、挿入したオクルーダーも固定され、明らかな逆流も認められなかった。大動脈を遮断し、逆流テストも行ったが、6 時付近の Transvalvular leak が軽度あるのみで、オクルーダー周囲には有意な逆流は見られなかった。
因果関係	無し

不具合は 29 例中 1 例（3.4%）で発生した。これは、手術中にオクルーダーが脱落し、大腿動脈より体外へ摘出された 1 例であった。不具合による健康被害はなく、本品との関連性は否定された。

② 溶血性貧血の評価

溶血性貧血の組入れ基準を満たした症例の溶血性貧血検査項目の検査時期別の結果（ベースライン値（手術前）と各評価時点の値は対応のある t 検定で比較）は表 16 に示すとおりであった。血清ビリルビン値、尿中ビリルビン値、及び尿中ウロビリノーゲン値は、治験期間中を通して、各時期とも有意な変化は認められなかった。

表 16 溶血性貧血関連検査値の推移；溶血性貧血症例

検査項目		手術前 n=19	2 日後 n=18	1 週間後 n=18	4 週間後 n=17	12 週間後 n=15	24 週間後 n=14
LDH (U/L)	平均±	1882±	1279±	1303±	1454±	1580±	1505±
	標準偏差	1131	801	962	1108	1466	1171
	p 値	—	0.0002	0.0086	0.0397	0.5442	0.1165
ヘモグロ ビン値 (g/dL)	平均±	9.0±1.7	10.1±1.4	9.0±1.2	9.2±2.3	9.4±1.7	8.9±1.2
	標準偏差						
	p 値	—	0.0296	0.0744	0.8773	0.6266	0.7196
ヘマトク リット値 (%)	平均±	28.2±	30.6±	30.7±	28.9±	29.6±	28.3±
	標準偏差	5.0	4.3	3.7	6.9	5.2	4.2
	p 値	—	0.0583	0.0466	0.7060	0.5816	0.6057
網赤血球 数 (%)	平均±	51.1±	41.4±	35.6±	52.8±	40.8±	38.6±
	標準偏差	22.2	14.0	19.6	29.9	18.7	24.3
	p 値	—	0.0066	0.0084	0.8169	0.0433	0.0123

さらに溶血性貧血の改善達成割合を「溶血性貧血の改善達成者数／溶血性貧血が原因で試験に組み入れられた被験者数」と定義し、溶血性貧血の改善達成を「4 週の時点で Hb>10g/dL 以上を輸血なしで達成できている。なお、輸血なしの定義は手術翌日（2 日目）から 4 週もしくは 24 週まで輸血のないものとする。」と定義し、評価が実施された。なお、溶血性貧血が原因で試験に組み入れられた被験者のうち、オクルーダーが留置できなかった症例と院内死亡例はデータが得られず解析対象から除外している。

4 週時に改善を達成した症例は 4 例（23.5%）、未達成例は 13 例（76.5%）、4 週以降 24 週時に達成した症例は 7 例（41.2%）、未達成例は 10 例（58.8%）であった。

③ 逆流の評価

心エコーによる逆流の定性評価の推移を図 5 に示す。PVL 逆流の全体（僧帽弁位＋大動脈弁位）としての重症度は、留置前と比較して有意に改善された。

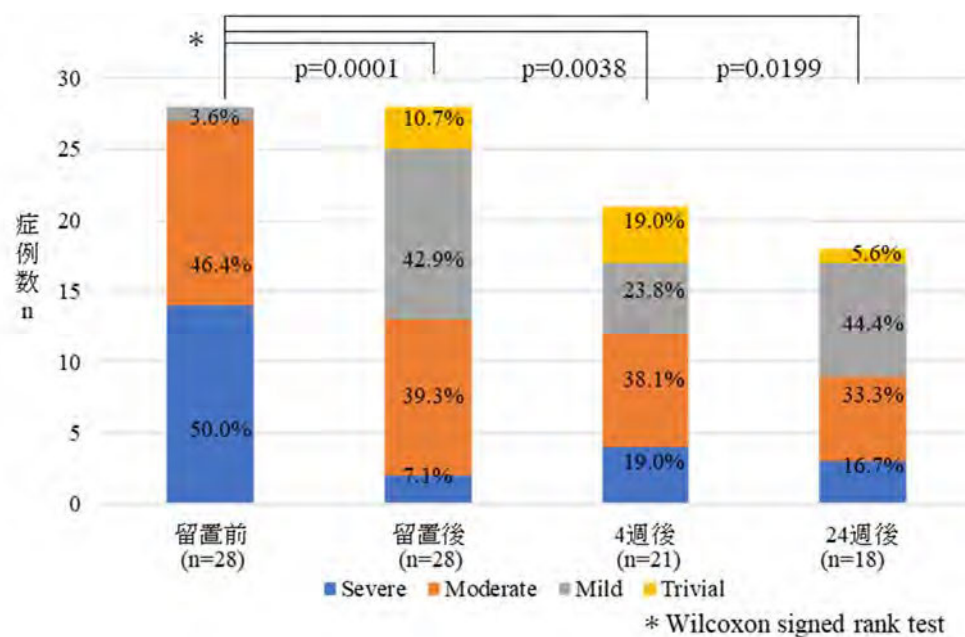


図5 PVL 程度の推移

経胸壁心エコー図検査の結果と推移は表 17 に示すとおりであった。

表 17 経胸壁心エコー図検査の結果と推移

項目		手術前※	1 週間後	4 週間後	12 週間後	24 週間後
左室駆出率 (Method of Disc 法) (%)	例数	29	25	24	21	23
	平均± 標準偏差	54.4±11.1	55.1±12.4	54.4±11.6	55.6±10.6	54.7±10.9
	p 値	—	0.74	0.97	0.45	0.80
下大静脈径 (呼気時) (mm)	例数	29	26	25	23	23
	平均± 標準偏差	19.2±4.8	19.5±4.5	18.5±5.5	18.0±5.5	17.7±4.8
	p 値	—	0.91	0.26	0.19	0.07
最大三尖弁逆 流速度 (mm/sec)	例数	29	26	24	22	23
	平均± 標準偏差	3.10±0.66	2.92±0.79	3.02±0.77	3.16±0.57	3.06±0.58
	p 値	—	0.08	0.37	0.93	1.00
左室拡張末期 径 (mm)	例数	29	26	25	23	23
	平均± 標準偏差	49.1±7.3	49.8±8.6	49.3±8.6	49.7±9.0	50.2±7.9
	p 値	—	0.14	0.89	0.75	0.14
左室収縮末期	例数	29	25	24	21	23

容量 (mL)	平均±標準偏差	60.2±44.6	57.1±39.8	57.9±46.4	56.1±43.1	57.5±39.0
	p 値	—	0.17	0.11	0.31	0.22
左房容量 (mL)	例数	29	25	24	21	23
	平均±標準偏差	364.9±240.0	321.2±195.0	328.0±211.3	300.1±195.8	285.1±160.6
	p 値	—	0.09	0.09	0.04	0.02

※スクリーニング時

④ 心不全の重症度の改善度

SAS 代謝当量の推移を表 18 に、NYHA 心機能分類の推移を図 6 に、6 分間歩行距離の推移を表 19 に示す（いずれも「手術前」はスクリーニング時を示す）。SAS 代謝当量及び NYHA 心機能分類は、手術前と比較して有意に改善された。

表 18 SAS 代謝当量の推移

項目		手術前	4 週間後	12 週間後	24 週間後
SAS 代謝当量 (METs)	例数	29	25	23	23
	平均±標準偏差	3.1±1.2	3.6±1.4	3.9±1.4	4.4±1.4
	p 値	—	0.09	0.04	0.0012

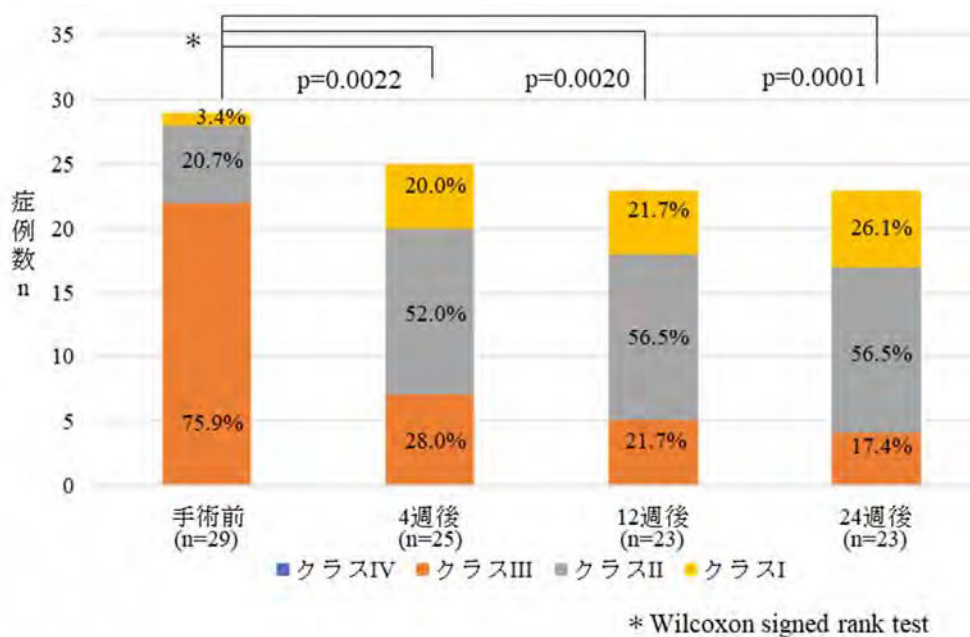


図 6 NYHA 心機能分類の推移

表 19 6 分間歩行距離の推移

項目		手術前	4 週間後	12 週間後	24 週間後
6 分間歩行距離 (m)	例数	29	24	22	21
	平均± 標準偏差	314.2±97.5	314.4±119.6	341.3±114.1	316.8±95.9
	p 値	—	0.24	0.58	0.17

⑤ QOL 改善度

QOL 評価結果の推移を表 20 に示す。手術前と比較して、QOL は有意に改善された。

表 20 QOL 評価結果の推移

項目		手術前※	4 週間後	12 週間後	24 週間後
ミネソタ心不全 質問票による QOL 評価	例数	29	25	23	23
	平均± 標準偏差	49.7±21.5	43.6±21.4	41.5±22.5	34.1±17.6
	p 値	—	0.45	0.38	0.03

※スクリーニング時

4) 術後 2 年までのフォローアップ結果

本治験（術後 24 週）後、術後 2 年までのフォローアップ医師主導臨床研究（RESEALED 試験）が実施され、当該治験症例の長期予後、安全性について情報収集が行われ、参考資料として提出された。

2020 年 3 月時点にて、術後 2 年までのフォローアップ症例数は 20/23 例であり、そのうち中止症例は 6 症例であった。中止症例の内訳は表 21 に示すとおりであった。また、死亡例が 4 例発生したが、いずれも機器との関連性はなかった。重篤な有害事象は 10 例（22 件）発生し、内訳は機器との関連性が不明な事象が 2 例（3 件）、機器との関連性のない事象が 8 例（19 件）であった。また、心不全を発症した 1 例については、人工心臓弁再置換術によるオクルーダーの摘出が行われた。その他、重篤な不具合、及び機器と関連性のある非重篤な有害事象、不具合は発生しなかった。

表 21 中止症例一覧

症例*	中止までの術後経過 日数	留置部位 (アプローチ)	中止理由
7 歳女性	365 日	僧帽弁 (経心尖部)	人工心臓弁再置換術による本品の摘出
7 歳女性	274 日	僧帽弁	人工心臓弁再置換術による本品の摘出

		(経心尖部)	
5歳男性	202 日	僧帽弁 (経心尖部)	人工心臓弁再置換術による本品の摘出
7歳女性	573 日	僧帽弁 (経心尖部)	研究対象者の都合 (遠方のため受診困難)
7歳女性	361 日	僧帽弁 (経心尖部)	同意撤回
7歳女性	175 日	僧帽弁 (経心房中隔)	研究対象者の都合 (遠方のため受診困難)

* 治験登録時の年齢

<総合機構における審査の概要>

(1) 本治験デザインの妥当性について

単群で行われた本治験により、本邦における本品の有効性及び安全性が評価可能であると考えた根拠、特に主要評価項目と成功基準の妥当性について、申請者は以下のように説明した。

2017 年の ESC¹⁵、2017 年の ACC/AHA¹⁶ に続き、2021 年に発表された日本循環器学会の「先天性心疾患、心臓大血管の構造的疾患 (structural heart disease) に対するカテーテル治療のガイドライン」(2021 年 3 月 27 日発行)¹⁷ においては、これまでの臨床成績に基づき、外科的手術ハイリスク患者への経皮的 PVL 閉鎖術についての海外ガイドラインの推奨も踏まえ、「難治性溶血または重症心不全といった症候性 PVL で、欠損孔の形態が現在使用可能なデバイス留置に適している症例であり、かつ外科的修復術が高リスクである場合、経皮的 PVL 閉鎖術を熟知した術者のいる施設においてハートチームアプローチにて同治療を考慮する」ことは、推奨クラス IIa、エビデンスレベル B にて推奨されている。

海外では 1992 年に初めて経皮的 PVL 閉鎖術が報告された。PVL 閉鎖術専用のデバイスは開発されていなかったため、AmplatzerTM ファミリーのデバイス (AmplatzerTM Duct Occluder 及び Duct Occluder 2、AmplatzerTM Vascular Plug 1 など) や心房中隔欠損または卵円孔開存オクローダーなどの様々なタイプのコイルやオクローダーが PVL の減少を目的とした治療に適応外で使用されてきた。12 の臨床研究 (計 362 症例) の経皮的 PVL 閉鎖術に関するメタ解析論文⁹ では、経皮的 PVL 閉鎖術の成功 (定義: 定性評価における 1 以上のグレードの減少) と心関連死亡率の有意な低下 (オッズ比 0.079 (95%CI:0.01-0.90)) 及び NYHA 心機能クラスもしくは溶血性貧血の改善 (オッズ比 9.95 (95%CI:2.10-66.73)) との関連性が示された。Noble らの報告¹³ においても、経皮的インターベンションにて弁周囲逆流を減少させること (経食道心エコーで 1 グレード以上) という血性心不全による再入院、外科的再介入の必要性、及び死亡率との関連性が示されている (ハザード比=0.34; 95% CI:0.17-0.71)。

そのほかにも、経皮的 PVL 治療を行った 126 症例の 3 年間の予後の後ろ向き研究の報告¹⁸ では、残存逆流の重症度は全生存期間とは無関係であったが、他の臨床イベントの重要な決定因子

であり、残存逆流がない症例、軽度の症例、中等度または重度の症例について、死亡や手術の必要性のない推定 3 年生存率はそれぞれ 63.3%、58.3%、30.3%であった ($p=0.01$) と報告されている。

このように PVL の減少と臨床予後改善の関連性については複数の報告があるため、主要有効性評価項目を「デバイス留置の手技成功割合 (a. 閉鎖デバイスがしっかりと欠損孔を閉鎖しており欠損孔で固定していること、b. すでに留置されていた人工弁に干渉しないこと、c. PVL 重症度が 1 グレード以上低下していること、のすべてを満たす)」と設定した。上述したメタ解析論文⁹は、海外で適応外使用されていた本品以外の 5 種類のデバイスの成績であるが、この解析で示された手技成功割合の点推定値 76.5%に、約 10%を減じた 65%を達成基準とすることで、ガイドラインに記載された、既に用いられているデバイスと同等の有効性評価が可能と考えた。また主要安全性評価項目は、本品を用いた経皮的手技の安全性を評価するため「術後 30 日死亡及び院内死亡の割合」と設定した。達成基準は、同メタ解析論文⁹にて 30 日死亡+院内死亡の予測割合である Euroscore (logistic)が 5 件において報告されており、その数値は 11.5~28.5%であった。したがって、術後 30 日死亡及び院内死亡の割合が 20%よりも低ければ、本品を用いた経皮的手技のリスクは開胸による再弁置換術より高くなることはないと考え、設定した。PVL 閉鎖術の対象となる患者の多くは、すでに開胸術を複数回受けているなどの外科的手術ハイリスク患者であり、ガイドライン記載当時の海外臨床成績もほぼ経皮的 PVL 閉鎖術単群の臨床成績であり、国内においても実現可能性に鑑み、単群試験として実施した。

総合機構は、本品の対象が外科的手術ハイリスク患者であること、及び各国のガイドラインにて外科的手術ハイリスク患者において、経皮的 PVL 閉鎖術を考慮することがクラス IIa で推奨される根拠となった、PVL の減少と臨床予後改善には一定の関連があるとする臨床試験成績を踏まえ、デバイス手技成功を主要有効性評価項目、術後 30 日死亡及び院内死亡を主要安全性評価項目と設定した単群試験デザインは受入れ可能であり、メタ解析を根拠とした達成基準も妥当であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

また、総合機構は、経皮的 PVL 閉鎖術の臨床の有効性及び安全性の評価において、僧帽弁位と大動脈弁位、それぞれに生じた PVL を同じ母集団として評価する妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

大動脈弁位において使用される機械弁及び生体弁は、TAVI 弁を除き僧帽弁位に用いられる人工弁と構造的に同等であり、同様の手技で自己の弁輪に縫着固定される。したがって、オクルーダーの人工弁周囲逆流制御の性能を評価するために、大動脈弁位及び僧帽弁位 PVL を別々に評価する必要はないと考える。

実臨床においては、僧帽弁位 PVL と比較し、大動脈弁位 PVL の治療は手技的に容易である場合が多く、PVL はより手技の難しい僧帽弁位に多く発生する。本品を用いて行われた海外レジストリの長期成績解析¹⁹からも、僧帽弁位と大動脈弁位における手技成功と臨床予後の関連性に大

きな違いがないことは確認できることから、より手技の容易な大動脈弁位の有効性及び安全性も含めて評価することが可能と考える。

総合機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(2) 提出された臨床試験成績から確認された本品の有効性及び安全性について

1) 本品の有効性について

申請者は、本治験における主要有効性評価において、達成基準を満たさなかった理由について、以下のように説明した。

本治験の主要有効性評価である「デバイス留置の手技成功割合」は、a. 閉鎖デバイスがしっかりと欠損孔を閉鎖しており欠損孔で固定していること、b. すでに留置されていた人工弁に干渉しないこと、c. PVL 重症度が 1 グレード以上低下していること、のすべてを満たすと定義され、a,b については術者が評価したが、c については、本治験前に実施した対面助言における総合機構からの助言を踏まえ、心エコーコアラボにて、第三者による客観的評価が行われた。

PVL グレード判定について、弁周囲逆流に特化した評価方法は確立されていない。2015 年に Arribas-Jimenez らは mitral paravalvular leak に特化した評価システムを発表したが²⁰、一つの指標ではその重症度を判断できないことが大きな特徴として述べられている。これまでの評価法を踏まえ、本治験においては同論文²⁰を参考にしながら、複数の評価項目を組み入れた複合的な評価法を独自に構築した（表 22、表 23）。最も直接的な評価法は 三次元心エコー図画像で解析した VCA と考えられているが、本品で PVL をある程度閉鎖した後は、PVL 面積が小さくなるのは至極当然のことであり、本治験においてはその他の指標、例えば肺静脈のドプラパターン等も考慮し、重症度を判定した。特に複数の PVL がある場合に、全体としての重症度をどのように評価するかについては、VCA の和、jet area の和、肺静脈フローパターンの 3 つの項目を複合的に評価判断するような基準を設定した。したがって、本治験の評価はこれまで報告されてきた文献等の評価と比較し、より厳格な指標であったと考える。

表 22 僧帽弁位 PVL の評価法（本治験の基準）

評価項目	PVL グレード			
	極軽度 (trivial)	軽度 (mild)	中等度 (moderate)	高度 (severe)
Systolic flow reversal in the pulmonary veins.(‡) (PW Doppler 法による)	Systolic dominance (VTIs/VTId>1)	Systolic mild blunting (VTIs/VTId: 0.5 to 1)	Systolic blunting (VTIs/VTId: 0 to 0.5)	Systolic flow reversal
Proximal Flow Convergence (§)	Absent	Minimal	Intermediate	Large

VC width (mm) (2D or 3D)	< 1.5	1.5-2.9	3.0-6.9	≥ 7.0
VCA (cm ²) (2D or 3D)	< 0.05	0.05-0.19	0.2-0.39	≥ 0.4
Color flow jet area (cm ²)	< 2	2.0-3.9	4-9.9	≥ 10

(‡) : pulmonary vein はもともと flow reversal が認めやすい (VTIs/VTId 比が低い) 脈管を採用するものとする。VTIs/VTId を参考として判断する²¹。

(§) : Nyquist limit 40cm/sec の際の flow convergence の半径が 0.9cm 以上を large、0.4~0.9cm を intermediate、0~0.4cm を minimal とする²²。

表 23 大動脈弁位 PVL の評価法 (本治験の基準)

評価項目	PVL グレード			
	極軽度 (trivial)	軽度 (mild)	中等度 (moderate)	高度 (severe)
Diastolic flow reversal in the descending Aorta: PW Doppler(*)	Absent	Absent or brief early diastolic	Intermediate	Prominent, holodiastolic
Proximal Flow Convergence (†)	Absent	Absent	Possible	Often Present
VC width (mm) (2D or 3D)	< 2.0	2.0-3.9	4.0-5.9	≥ 6.0
VCA (cm ²) (2D or 3D)	< 0.05	0.05-0.19	0.2-0.39	≥ 0.4
Circumferential extent (%)	< 5	5-9	10-29	≥ 30

(*) : Absent の場合は、本項目の PVL グレードは trivial とする。

(†) : Absent の場合は、本項目の PVL グレードは trivial とするが、multiple jet があり、かつ jet path が認められる extensive/wide jet origin の場合は mild とする²³。

PVL グレード判定は、担当医も行っている。手術の前後において PVL が減少したか否かについて、ハートチームの経験によって心エコー図を用いて、定性的かつ主観的に判断した。一方、過去の PVL 閉鎖に関する論文においても、ほとんどがこのような術者判断で行われており、その意味では本治験の担当医判断は、従来基準に則って判定したと解釈することができる。担当医判断による PVL グレード判定を用いた場合、デバイス留置の手技成功割合は 89.7% (90%信頼性区間[75.4, 97.1]) となり、達成基準を満たしている。

手技不成功となった 10 症例の詳細を確認すると、①技術的な難易度の高さから適切な留置ができなかった症例 (3 例)、②術場での経食道心エコー画像では、術前より治療後の PVL の低下は明らかと判断されたが、定性的に判断された 1 グレード以上の PVL 低下が本治験で定義された 1 グレードと差があり、PVL は改善するも本治験で定義された 1 グレード以上の改善に満たなかった症例 (5 例)、③留置も良好、予後も改善しているが不成功となってしまった症例 (2 例) に分類できた。担当医は、①の 3 例のみ不成功と判断していたが、②及び③に該当する症例につ

いては、PVL グレードは 1 以上減少したと判断していた。したがって、手技不成功と判定された要因は、コアラボ評価と担当医評価の差分から発生したと考えられる。技術的な難易度の高さから適切な留置ができなかった 3 例以外においては、実質的な治療における一定の有効性は示されていると考える。

総合機構は、単群試験として設定された本治験において、客観性をもたせるためコアラボ評価を設定したことは妥当であると考ええる。一方、文献報告において、多くは PVL グレード 1 の減少は担当医が判断しており、コアラボ評価が厳格であったために、達成基準を満たすことができなかったとする申請者の説明は理解できる。現在 PVL を客観的に評価可能なコアラボ評価方法が確立されていないため、本治験におけるコアラボ評価方法の妥当性については、判断が難しいと考える。本治験における主要有効性評価は臨床予後を直接評価するものではなく、臨床予後との関連性は海外臨床試験成績から示されたものであること、担当医の評価は一般的な心エコー図における定性判断基準を踏まえて行われているものの主観的要素も入ること、及び副次評価項目では有意な改善を認めなかった項目もあることなどを踏まえ、本治験で示された手技成功が示す臨床的有效性について、再度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る。

① 本治験成績と海外臨床試験成績との比較

本品の製造元である Occlutech 社が僧帽弁、大動脈弁の PVL 治療に関する海外臨床データについて調査した結果、臨床研究報告 6 報（レジストリ研究 1 報を含む）²⁴⁻²⁹、ケースレポート 6 報³⁰⁻³⁵が報告されていた。これら臨床研究報告 6 報と、本治験が比較可能な項目について表 24 に示す。

表 24 本治験と海外文献の試験結果

	本治験	Registry PLD ²⁴	Zorinas et al. ²⁹	Yildirim et al. ²⁸	Smolka et al. ²⁵	Goktekin et al. ²⁷	Bedair et al. ²⁶
患者数	29	136	19	20	30	21	8
留置数	38	179	24	29	35	41	10
フォローアップ	6 か月	6 か月	20 か月	30 日	30 日	12 か月	253 日
技術的成功 [%]	93.1	96	95	100	94	100	88
手技成功 (逆流 ≤ 軽度)[%]	91.1*	89	95	100	97	100	75
再介入例数 (手術/経カテーテル)	1(1/0)	2(1/1)	1(1/0)	0	0	5(0/5)	10

全死亡[%]	6.9	7.4	5	0	0	0	12.5
院内(30 日) 死亡率[%]	3.4	-	0	0	0	0	10
人工弁への 干渉による 介入 (手術/経カ テーテル)	0	0/1	0	0	0	0	1/0
残留逆流> 軽度	13(44.8%)	(7%)	1(5%)	0	1(3%)	0	2(25%)
心臓再同期 療法	2(6.9%)	1(0.7%)	0	0	0	0	0
弁手術	3(10.3%)	3(2.2%)	1(5%)	0	0	0	0
出血	1(3.4%)	4(2.9%)	1(5%)	0	0	0	0

*海外文献と同様に担当医判断による成功率。コアラボ評価によると 48.3%の成功率。

有効性に関して、デバイス送達の成功率を表す技術的成功率は、本治験と文献で同等であった。一方、デバイス送達の成功に加え、PVL グレードが軽度以下と定義される手技成功率について、本治験ではコアラボ評価によると約 50%と、90～100%の文献報告と比較し低い結果であったが、海外と同様に担当医判断とすると 91.1%となり同等の成功率であった。また安全性についても、文献報告と同等であり、本治験特有の有害事象等の発生は認められなかった。

海外臨床成績と本治験についてより詳細に比較を行うため、本品のレジストリ研究²⁴の結果との詳細な比較も行った。6 か月後の全死亡率(本治験 6.9% (2/29 例)、レジストリ研究 7.4% (10/136 例))、再介入の実施(本治験 3.4% (1/29 例)、レジストリ研究 1.5% (2/136 例))については、ほぼ同等の成績であり、発生した経カテーテル PVL 閉鎖術の合併症についても、本治験とレジストリ研究とで大きな差は認められなかった。以上のことから、本治験において本品の一定の有効性及び安全性は確認できると考える。

② 本治験において示された臨床的有効性について

本治験では、心エコー図における心機能評価項目、6 分間歩行においては手技前後で有意な改善は認められなかったが、症状の改善は以下のとおり認められている。

経食道心エコーによりコアラボにて評価された PVL 逆流は留置後有意に改善された。また、溶血性貧血が 24 週時点で 41.2%において改善を認めた。さらに心不全重症度として SAS 代謝当量も有意な上昇を認め、NYHA 心機能分類、ミネソタ心不全質問票における QOL 評価(24 週間後)

においても、手技後有意な改善を認めた。これらの副次評価項目においても、本治験結果から、本品の一定の有効性は示されたと考える。

③ 標準治療成績との比較

弁周囲逆流に対する標準的な治療は外科的手術であることから、本邦において僧帽弁位 PVL 閉鎖を目的とした外科的再弁置換術 79 症例の予後の後ろ向き研究³⁶から本治験において示された臨床的有効性について考察する。患者背景の比較（表 25）から当該報告の対象となっている患者は、本治験で登録された PVL 患者の状態とほぼ同等と考えられる。本報告によると、外科的弁置換術後 30 日以内の死亡率は 3%、術後 1、5、10 年での生存率はそれぞれ 93%、72%、45%、術後 1、5、10 年での PVL 再発の回避率はそれぞれ 94%、82%、54%であった。

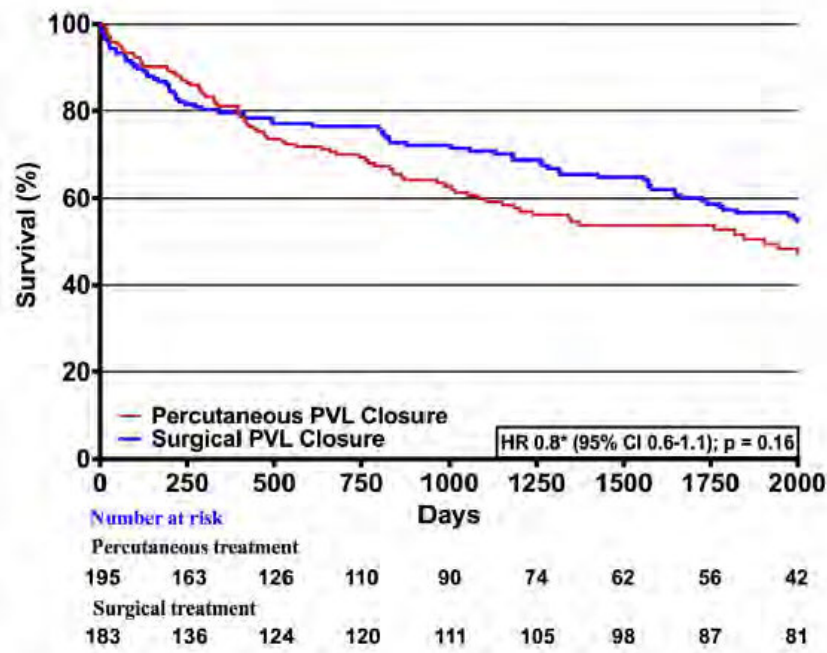
海外の文献では、再開心術に関する死亡率は 6～42%（2 度目、3 度目、4 度目の開心術で、死亡率はそれぞれ 13%、15%、37%）、かつ周術期の脳卒中発症が 5.1%、胸骨切開創感染が 25%、感染性心内膜炎は 7.5%、同部位からの再逆流が 20～37%で発生すると報告されており、術後の長期予後では 10 年生存率が 63%と報告されている⁴。

また、Alkhouli らの僧帽弁位 PVL に対する外科的再弁置換術 186 症例と経皮的閉鎖術 195 症例の予後を後ろ向きに比較検討した報告³⁷では、技術的な成功率は外科的治療群で高かったものの（外科的治療：95.5% vs 経皮的治療：70.1%； $p<0.001$ ）、術後早期の主要有害事象発生率（複合エンドポイント；脳卒中、血管合併症、透析を要する腎不全、長期間の人工呼吸器装着、肺炎、タンポナーデ、血胸/気管支出血、手術が必要な塞栓）（外科的治療：22.5% vs 経皮的治療：7.7%； $p<0.001$ ）及び院内死亡率（外科的治療：8.6% vs 経皮的治療：3.1%； $p=0.027$ ）については外科的治療群で高いことが示された。また、両群間での 5 年死亡率に有意差はなかった（図 7）。

このように標準治療である外科的手術においても、時間の経過に伴い PVL 再発頻度が高まること、周術期の合併症発生率に鑑みると、手術リスクが高い患者に対し、本治験成績は臨床的に許容可能と考える。

表 25 僧帽弁位 PVL 患者の患者背景一覧

		本治験	Yajima et al. ³⁶
症例数		26	79
平均年齢		71.8±8.3	70±9
適応 n(%)	溶血性貧血	18/26 (69)	57/79 (72)
	心不全(NYHAIII/IV)	19/26 (73)	56/79 (71)
直近の手術からの経過時間 (年)		11.9 (1-32)	13.3 (7.4-18.5)
過去に施行された弁置換術の回数		1.8±0.8	1.5±0.6
手術リスク (STS スコア)		9.0±5.2	9.3±7.9



*ハザード比は、年齢、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、MAC（僧帽弁輪石灰化）、慢性腎疾患、心不全、活動性感染性心内膜炎により調整

図7 外科的治療群及び経皮的治療群の長期生存率：参考文献37より改変して引用

④ 長期成績

参考資料として提出した本治験の2年データから、生存率（全死亡）は、術後120日、240日、360日、480日、600日、720日で、それぞれ92.5%、92.5%、86.8%、80.1%、80.1%、65.5%であった。また、全死亡及び再弁置換術を伴わない生存率について、術後120日、240日、360日、480日、600日、720日の結果は、それぞれ82.1%、73.4%、64.8%、55.5%、55.5%、45.4%であった。本治験の2年データにおけるカプランマイヤー生存率を図8に示す。

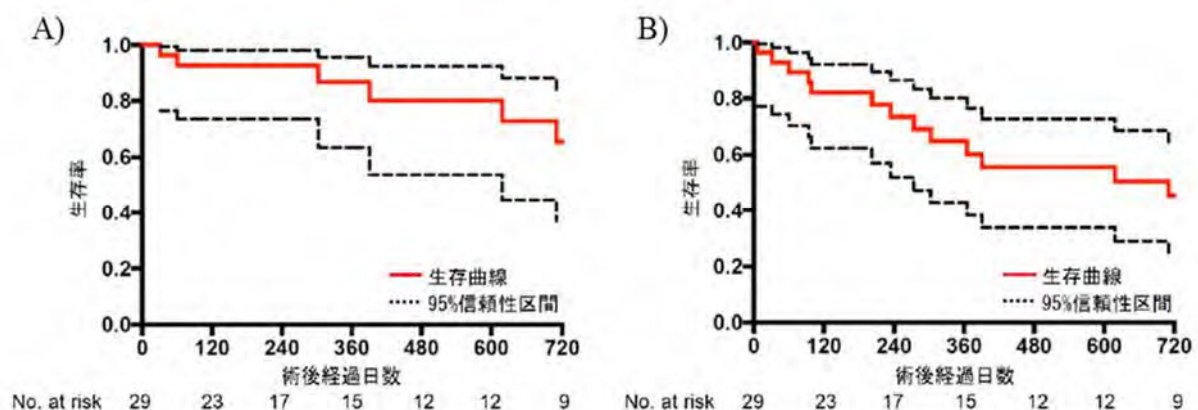


図8 本治験の2年データにおけるカプランマイヤー生存率

A) 全死亡を伴わない生存率、B) 全死亡及び再弁置換術を伴わない生存率

経皮的 PVL 治療を行った 126 症例の 3 年の長期予後を調査した後ろ向き研究¹⁸では、カプランマイヤー解析による生存率及び死亡、外科的再介入を伴わない生存率の 3 年推定値はそれぞれ 64.3%、53.5%と報告されている。また、同報告で示されているカプランマイヤー解析グラフから、2 年推定値は約 70%、60%と推定される。本治験による 2 年生存率及び死亡、外科的再介入を伴わない生存率はそれぞれ 65.5%、45.5%であり、外科的再介入率は本治験においては海外より高いと想定されるが、総死亡率には大きな違いがなく、本治験で示された手技成功が示す臨床の有効性が長期においても維持されていると考える。

総合機構は、本品の有効性について、事前に設定された主要有効性評価の性能目標を達成できなかったことを踏まえ、本治験成績からは、本邦において本品が想定された有効性を示すことは困難であったと考える。一方、以下の理由により、本品に一定の臨床の有効性はあると判断した。

- コアラボ判定による客観的評価においても、本品により弁周囲逆流は有意に減少した
- 副次評価項目から示された心不全症状、溶血性貧血、QOL 等については改善を認めている
- 本治験における 2 年次の全死亡率は、経皮的 PVL 閉鎖術の有効性を報告する海外文献と大きな差異を認めない

本品の対象が外科的手術ハイリスク患者であること、弁周囲逆流における標準治療である外科的手術にも、周術期のリスクや再手術という課題があることに鑑み、一定の有効性が想定される本品において、患者背景、解剖学的特徴などを十分に踏まえ、本品の適応対象症例が多職種からなるハートチームにより適切に選択されるのであれば、リスクベネフィットバランスは保たれると、専門協議の議論も踏まえ判断した。なお、長期成績において本邦では海外と比較して外科的再介入率が高い傾向にある点については、次項の「2) 本品の安全性について」で論じる。

2) 本品の安全性について

申請者は、本治験における主要安全性評価は達成基準を満たしており、臨床的安全性は担保できると説明したうえで、本治験において①輸血を要した症例が多かった理由と、②手術中にオクルーダーが脱落し、大腿動脈より体外へ摘出された不具合症例の詳細について、以下のように説明した。

① 輸血を要した症例が多かった理由について

本治験において、心尖部アプローチを選択した 18 例における輸血量は 4.58 ± 1.97 単位、非心尖部アプローチを選択した 11 例における輸血量は 2.85 ± 1.06 単位であり、輸血を要した症例が 83% (24/29 例) と多かった。理由としては、選択したアプローチに関連する術中の出血、長時間に及ぶ手術時間が考えられる。また、本治験には、もともと溶血性貧血の症状を有する患者が半数以上を占めるため、術中の軽度ヘモグロビンレベルの低下でも患者の安全性を考慮し、輸血を行った場合もあると考えられる。

② オクリューダーの脱落を生じた不具合症例の詳細について

本症例は、僧帽弁位 PVL に対し、経心房中隔アプローチ（順行性アプローチ）にて治療が施行された。心房中隔を経由し、2 本のワイヤーを欠損孔に通過させ、そのうちの 1 本にシースを挿入、オクリューダーを留置、リリース後、欠損孔に通していたもう 1 本のワイヤーを抜いた際に、オクリューダーが左室へ脱落した。オクリューダーは、左大腿部よりスネアで把持し、体外に摘出された。その後、術式を経心尖部アプローチに変更し、新たなオクリューダーの留置により PVL は severe から mild に減少した。最初のオクリューダーが脱落した原因としては、人工弁周囲逆流を生じている、先に留置されている人工弁（以下「ホスト弁」という。）の X 線透過性が高く、構造が認識しづらい生体弁（Mosaic 弁）であったことから、弁輪の視認が十分でなく、オクリューダーが適切な位置に留置されていなかった可能性、あるいはデバイスを展開した部位が左室側寄り、デバイスの左房への引込みが不十分であった可能性等が考えられた。また、取り出されたオクリューダーに変形・損傷は認められず、本事象がデバイス不具合により生じた可能性はないと判断された。

総合機構は、本治験で輸血を要した症例が 83%（24/29 例）と多かった理由について、(i)申請者が長時間に及ぶ手技時間を挙げていること、(ii)参考資料として提出された術後 2 年の成績から本邦において外科的再介入率が高い可能性があること、(iii)手術中にオクリューダーが脱落した不具合症例について、ホスト弁の X 線透過性が高く、構造が認識しづらい生体弁（Mosaic 弁）であったことから、弁輪の視認が十分でなく、オクリューダーが適切な位置に留置されていなかった可能性が挙げられていることについて、安全性上の懸念があると考えた。このため①本邦における手技時間が長い理由とリスク低減措置について、②長期成績を踏まえた本品の安全性について、③ホスト弁を規定しないことの妥当性について、さらに④術後の抗血小板療法について、申請者に説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりである。

① 本邦における手技時間が長い理由とリスク低減措置について、

(i) 本邦の PVL 患者背景の特徴

本治験患者と本品の海外レジストリ患者³⁷の平均年齢・身長・体重を比較すると、いずれの項目においても、本邦の患者は海外の患者と比較し、統計的に有意に高齢で体格も小さいことから、手技を行ううえで治療の難易度は高くなったと考えられる。また本治験では、本品の海外レジストリ³⁷と比較して心不全症状単独よりも心不全症状と溶血性貧血症状の両方を呈する患者の割合が高い傾向が認められることから、本邦の PVL 患者は、溶血性貧血症状を伴った心不全症状を呈する特徴があるといえる。さらに、本治験にて指導を受けた海外のエキスパートの医師からは、日本人の PVL は孔が小さく複雑な形状をしているとのコメントがあった。PVL に関する溶血であれば、残存 PVL が僅かでも、間隙からの血流により機械的溶血性貧血が悪化する可能性があり、PVL 完全消失を目指したり、本邦の患者特有の解剖学的な特徴により手技に難渋した可能性は否定できない。さらに、経皮的 PVL 閉鎖術に関する大規模臨床試験^{18,37,39-42}における患者背景を調

査したところ、直近の外科的再弁置換術からの経過時間は、幅はあるものの1～8年程度（平均5年程度）であるのに対し、本邦の治験患者は、11.1±8.9年と直近の手術からの経過時間が長い傾向にあった。

以上、本治験に登録されたPVL患者は、高齢かつ体格が小さく、BMIも低いこと、本邦におけるPVLは小さく複雑な形状をしているものがあると推察されることが、直近の弁置換術からの経過も長いことなどから、海外よりも手技の難易度が高いことが想定され、これが手技に長時間要した一因であると考えられる。

(ii) ラーニングカーブ

経皮的PVL閉鎖術におけるラーニングカーブの調査文献⁴³では、手術経験症例数50例ごとに分けた4グループの手技成功率には変化がなかったものの、症例経験の増加に伴い、手技時間、造影剤量、透視時間、入院期間、主要な心血管イベント（死亡、脳卒中、心筋梗塞、緊急手術、出血）発生率の低下が認められていると報告されている（図9）。さらに他の文献³⁷からは、ラーニングカーブによる外科的再介入率の低下も報告されている。

本邦においても今後の症例経験の蓄積により手技の向上、術時間の短縮、それに伴い手術の侵襲性の低下、予後の改善、再介入率の低下等が期待できると考える。

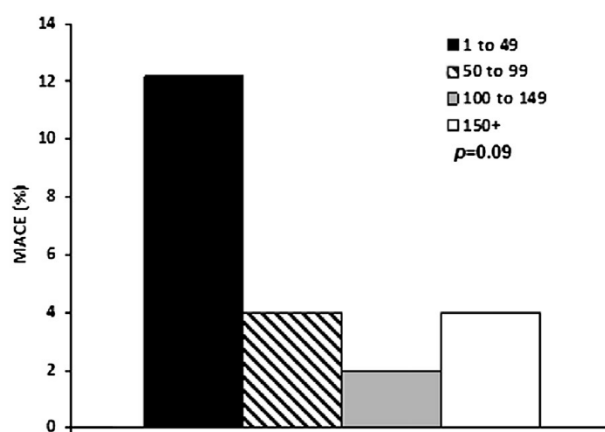


図9 症例経験数における主要心血管イベント発生率：参考文献43より改変して引用

総合機構は、本治験の症例数が非常に限定的であったこと、本治験の対象患者やPVLの特徴を踏まえると、手技時間が長くなっている背景は理解でき、経皮的PVL閉鎖術にはラーニングカーブがあるため、今後、術時間短縮による侵襲性の低下や予後改善が期待できるとする申請者の説明は理解できる。一方で、安全性を担保するためには、このような特徴を踏まえた、適切な症例選択や事前の十分な手技計画を立案すること、トレーニングの徹底やプロクタリングが非常に重要であると判断した。リスク低減措置の内容については、「(4) 製造販売後安全対策について」で述べる。

② 長期成績を踏まえた本品の安全性について

上述したとおり、参考資料として提出した、本治験の2年成績と海外後ろ向き研究成績¹⁸を比べると、総死亡率は大きな違いがないものの、外科的再介入率が本治験においては海外より高いと想定された。一方、単施設にて実施されたPVL閉鎖に関する経皮的治療と外科的治療を比較したAlkhouliらの報告³⁷では、経皮的治療を実施した患者（195症例）のうち、11.3%（22症例）で再介入が発生しており、外科的再介入治療は最初の経皮的PVL治療後、1.5年（平均0.36±0.50年）以内に実施されていた。また、同報告では、経皮的PVL治療後の外科的再介入は、症例経験を重ねることにより低下することも報告されており、初期の65例の経カテーテル的PVL治療では、その後の再介入率が23%程度であるのに対し、中期65症例では10%以下に低下、後期になると数%まで低下すると報告されている。本治験では、術後2年までに29症例中7症例（24.1%）が再介入となっており、文献報告の初期とほぼ同等の再介入率を示していた。このことから、本邦においても本報告と同様の症例数を経験することにより同程度の再介入率の低下が期待できると考えられる。

総合機構は、長期安全性について、文献報告¹⁸における患者の平均年齢は67±13歳、STSスコアは6.7±5.4であったのに対し、本治験の患者の平均年齢は72±8.8歳、STSスコアは8.9±5.0と、本治験のほうが高齢でリスクの高い患者が対象となっていたことを考慮すると、2年の推定生存率（70% vs 65.5%）には大きな違いがないとする申請者の説明は受入れ可能と考えた。一方、当該文献は2011年に発表された古い文献であり、先に引用された本品を用いたレジストリの最新報告¹⁸では、3年の死亡率が8.8%（12/137例）と低かったことについて、本邦における安全性に懸念がないか、再度申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

2022年に報告された僧帽弁位PVLの経カテーテル治療患者96例の長期予後研究の報告⁴⁴と本治験の生存率はほぼ同等（1年生存率：75% vs 86.8%、2年生存率：64.3% vs 65.5%）であり、本報告中では、先の本品レジストリ最新報告との生存率の差について、平均年齢の差と、PVL患者の死亡予測因子である、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患の有病率などの患者背景が生存率の高さに影響を与えた可能性が考察されている。本治験、本報告、本品レジストリ最新報告の患者背景の違いは表26に示すとおりであり、本治験の生存率について、患者背景が与えた影響が高い可能性があると考えられる。

表 26 本治験、経カテーテル治療の長期予後研究、本品のレジストリ研究の患者背景

	本治験	Gonzales et al. ⁴⁴	レジストリ研究 ¹⁹	Δ[95% C.I.]※ p-value
症例数	n=29	n=96	n=137	
平均年齢	72.2±8.8	71.1±8.1	66.7±10.4	4.4 [1.9, 6.9] P=0.0003
治療対象弁 (n)				
僧帽弁	26	96	93	

大動脈弁	3	0	44	
併存疾患 (n, %)	(n=29)	(n=96)	(n=72)	
冠動脈疾患	1 (3.4%)	21 (21.9%)	17 (23.6%)	-1.7% [-14.6, 11.1] P=0.7901
高血圧	12 (41.4%)	54 (56.3%)	38 (52.8%)	3.4% [-11.7, 18.7] P=0.6545
糖尿病	3 (10.3%)	20 (20.8%)	14 (19.4%)	1.4% [-10.8, 13.6] P=0.08245
心房細動	22 (75.9%)	82 (85.4%)	45 (62.5%)	22.9% [9.7, 36.1] P<0.0006
肺高血圧	6 (20.7%)	52 (54.2%)	-	
慢性腎臓病	17 (58.6%)	29 (30.2%)	11 (15.3%)	14.9% [2.5, 27.3] P=0.0245
慢性閉塞性肺疾患	4 (13.8%)	9 (9.4%)	4 (5.6%)	3.8% [-4.1, 11.7] P=0.3592
脳卒中	2 (6.9%)	0 (0.0%)	4 (5.6%)	-5.5% [-10.8, -0.3] P=0.0194
末梢動脈疾患	3 (10.3%)	11 (11.5%)	-	

※Gonzales et al.⁴⁴ vs レジストリ研究¹⁹

総合機構は、長期予後に関して、生存率は海外成績と大きな違いはないとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。一方、外科的再弁置換術による再介入が多い傾向については、手技時間が長いことと同様に、本邦の PVL の解剖学的特徴や、外科的手術からの経過が長いことによる組織の脆弱性、ラーニングカーブなどが関与している可能性は否定できないと考える。トレーニングの徹底や手技が習熟することにより、ある程度手技時間の短縮や、外科的再介入率を減らせる可能性は期待できるものの、本邦の PVL の解剖学的特徴を踏まえ、適切に対象を選択することも非常に重要と判断した。なお、本治験は 29 例と限定的な症例数であるため、本邦の PVL の解剖学的特徴やラーニングカーブが成績に及ぼす影響などについて、使用成績調査にてより多くの症例を集積し、適切なリスク低減措置につなげていく必要があると考える。

③ ホスト弁を規定しないことの妥当性について

治療対象となるホスト弁は、機械弁及び生体弁であると考ええる。本治療にあたり、ホスト弁による影響が考えられるのは、主にオクルーダーのホスト弁への干渉である。これは経カテーテル的 PVL 閉鎖術の主要な合併症の一つであり、人工弁への干渉を防ぐため、本治療では心エコーによるオクルーダーの留置位置の検討が必須となっている。これには術中におけるホスト弁の視認性が重要となる。一般的に、機械弁は金属部分が多いため弁構造の視認性が高く、オクルーダーが人工弁の弁輪部に干渉しているかどうかの確認が容易であるが、生体弁では、金属のステント付き生体弁（例えば、CEP 弁、CEP Magna 弁など）の場合は弁輪部の位置が比較的確認しやすいのに対し、ステントがポリマーなどの高分子である場合（例えば、Mosaic 弁、SJM Epic 弁、Mitroflow 弁など）は、弁輪部の位置が確認しづらいため、あらかじめ放射線不透過性マーカーと弁輪の位置関係など、弁の構造を把握しておく必要がある。また、大動脈弁用の生体弁の中でも、いわゆる外巻き弁（Trifecta 弁、Mitroflow 弁）は、弁周囲逆流とこれらの弁に固有の問題とされる弁尖そ

のものの損傷との区別が問題となることがしばしばあり、本品が適応となるかどうかは術前の画像の詳細な検討が必要と考える。一方で Freestyle 弁や Prima Plus 弁などのステントレス生体弁は構造上、弁周囲逆流をきたすことはなく本品を適応することはない。加えて、「Perceval 生体弁」は弁輪に高さのある金属ストラットを有しているが、ストラットの間隔が広いこと PVL の位置等の条件によってはホスト弁の動きを阻害することなく本品を留置することが可能と考える。また、「EDWARDS INTUITY Elite バルブシステム」では、フレームが弁輪の下部についているため、こちらの場合もホスト弁の動きを阻害することなく本品を留置することが可能と考える。これら大動脈弁用人工弁は、僧帽弁と同様の手技で弁輪に縫着固定されることから、経カテーテル的治療を行ううえでの注意点等は僧帽弁用人工弁と同じと考える。したがって、ホスト弁の違いが本品の有効性に影響することはないと考えるが、留置時の安全性については、オクルーダーがホスト弁へ干渉しないよう注意が必要である。リスク低減策としては、市販後のトレーニングプログラムによる手技経験と PVL 治療に関する知見の蓄積が重要と考える。

なお、本治験におけるホスト弁は表 27 に示すとおりである。海外臨床試験においては、ホスト弁の種類を記載していたものはなく、本品を用いた海外レジストリ成績においても、ホスト弁の種類に関する情報は収集されていなかった。海外不具合報告において、特定のホスト弁に有害事象が生じるとする報告はない。

表 27 本治験におけるホスト弁一覧

弁種類	人工弁	僧帽弁位 PVL 患者の ホスト弁（症例数）	大動脈弁位 PVL 患者の ホスト弁（症例数）
機械弁	SJM 弁	11	-
	ATS 弁	3	1
	Carbomedics 弁	6	-
	Bjork-Shiley 弁	2	-
	On-X 弁	1	-
生体弁	Mosaic 弁	2	-
	CEP 弁	1	-
	CEP Magna 弁	-	1
	Mitroflow 弁	-	1

ただし、TAVI 弁等、経カテーテル的人工弁留置術に用いられる生体弁（以下「経カテーテル的心臓弁」という。）は弁輪に縫着固定されるタイプの人工弁と異なり、弁を血管壁に密着させる目的で弁輪に高さのある金属ストラットを有し、PVL は人工弁の弁輪と組織の間に発生するため、TAVI 弁の周囲に発生した PVL に本品のオクルーダーを留置する際には、経カテーテル的心臓弁のストラットにオクルーダーが干渉し、人工弁の動きが制限される可能性が高くなる。このため、ホスト弁として経カテーテル的心臓弁に生じた弁周囲逆流は本品の治療対象から除外される。

総合機構は、留置されている人工弁への干渉は経カテーテル的 PVL 閉鎖術において重要な合併症であり、干渉する可能性が高い経カテーテル的心臓弁がホスト弁として留置されている場合は、本品の治療対象から除外するとして申請者の方針は妥当であると判断した。それ以外のホスト弁については、視認性や干渉する可能性について、ホスト弁の種類毎に、以下のように詳細な情報提供を行ったうえで、本品による治療の対象となるか、慎重に判断する必要があると考える。

- ・視認性について：ステントがポリマーなどの高分子である生体弁（例えば、Mosaic 弁、SJM Epic 弁、Mitroflow 弁など）の場合は、弁輪部の位置が確認しづらいため、術前に放射線不透過性マーカーと弁輪の位置関係など、弁の構造を十分把握しておく必要がある。
- ・人工弁との干渉の可能性について：機械弁や金属ストラットを有する生体弁については、治療対象となる PVL が生じている部位とストラットの構造も踏まえ、本品のオクルーダーと干渉する可能性がないか、術前に十分検討する必要がある。
- ・生じている逆流が弁周囲であるかどうかの判断について：大動脈弁用の生体弁のうち外巻き弁（Trifecta 弁、Mitroflow 弁）は、弁周囲逆流とこれらの弁に固有の問題とされる弁尖そのものの損傷との区別が困難である場合があり、本品が適応となるか、術前に詳細に検討する必要がある。

これらについて、添付文書及びトレーニング等にて十分な情報提供を行ったうえで、事前の治療計画が十分になされ、治療対象が慎重に選択されるのであれば、ホスト弁を規定しないとする申請者の方針は受入れ可能と判断した。これまでの海外臨床成績ではホスト弁の情報は収集されていないことから、使用成績調査においては、ホスト弁の種類及び TEE 検査での弁の視認性（良/不良）についての情報も収集し、必要に応じてリスク低減措置を講じる必要がある。

④ 術後の抗血小板/抗凝固療法について

申請者は、本品のオクルーダー留置後に推奨される併用療法について、以下のとおり説明した。

本邦の治験においては、術前はヘパリンを適宜投与し ACT>250-300sec を維持、術後は製造元の取扱説明書と同様に、翌日よりアスピリン 81-100mg/日に加え、チエノピリジン系抗血小板剤の 3-6 か月投与が推奨され、禁忌ではない限り、終生内服することとされた。

ホスト弁の種類の違いによる抗血小板/抗凝固療法については、

- ・ホスト弁が機械弁の場合、すでにワーファリンを内服しているため、抗血小板剤 1 剤を追加投与
- ・ホスト弁が生体弁で心房細動があり、DOAC（direct oral anticoagulant：直接作用型経口抗凝固薬）を内服している場合は、機械弁の場合と同様に抗血小板剤 1 剤の追加投与が望ましい。また、生体弁で心房細動もなく、抗凝固剤を内服していない場合、2 剤の抗血小板剤内服が推奨され、いずれも術後 3-6 か月間は 2 剤投与、その後も抗血小板剤 1 剤は終生内服することが望ましいとされた。ただし併用薬に関する注意として、活動性の出血を認める患者は投与禁忌であり治験責任医師の裁量により必要な薬剤を調整するとした。

総合機構は、本品の対象が人工弁置換術後ですでに何らかの抗血小板/抗凝固療法を受けている

可能性が高いこと、外科的手術ハイリスク患者であり、脆弱性の高い患者も含まれることに鑑み、オクルーダー留置後の抗血小板/抗凝固療法については、基本的には術後6か月間は適切な抗血小板/抗凝固療法を行うことが求められるが、その内容や期間については、出血リスクなどに応じて医師が個別に判断することが妥当であり、本治験で推奨された術後の抗血小板/抗凝固療法については、添付文書等で情報提供することが適切であると、専門協議の議論を踏まえ判断した。

(3) 本品の使用目的について

総合機構は、ガイドライン¹⁵⁻¹⁷の推奨事項及び本治験成績からも示されたとおり、本品は外科的修復術が高リスクであり、経カテーテル的PVL閉鎖術を熟知した術者のいる施設においてハートチームにより本品による治療が最善と判断された患者に対して使用されるのであれば、リスクベネフィットバランスが保たれると考える。したがって、専門協議での議論も踏まえ、本品の使用目的を以下のとおりに変更することが妥当であると判断し、申請者もこれを了承した。

<本品の使用目的>

本品は、大動脈弁位または僧帽弁位における人工心臓弁留置術後の人工弁周囲逆流に起因する症候性の心不全もしくは機械的溶血性貧血を有し、かつ外科的手術リスクが高く、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者を対象に、欠損孔を経皮的に閉鎖することを目的とする。

ただし、経カテーテル心臓弁に発生した人工弁周囲逆流の治療を除く。

(4) 製造販売後安全対策について

申請者は、製造販売後安全対策（トレーニング、施設基準、術者基準、施設拡大）について以下のとおり説明した。

本品の手技は、従来のカテーテル技術に加え、特殊なカテーテル操作や3D経食道心エコー等を使用したイメージング技術の専門知識、経験を要する難易度の高い複雑な治療であるため、適切な患者選択、事前の治療計画作成も含め、十分なトレーニングを行う。また、最初の導入時はプロクターリング制度を導入し、安全性を担保しながら、実施医や導入施設については本治験実施医が所属している構造的心疾患治療が可能な施設に限定し、継続して一定の臨床成績が得られていることを確認後、徐々に導入施設を拡げていく予定である。

具体的には以下のとおりである。

- 座学、ハンズオン、プロクターリングを含むトレーニングを行う（表28）。
- 関連学会（日本循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、NPO法人人工弁周囲逆流研究会）により、本品の適正使用指針（概要は表29、表30に記載）が作成されるため、この適正使用指針の遵守。
- 導入開始施設は本品の治験を経験した医師の所属する、構造的心疾患治療が可能な施設（5～8施設）に限定し、一定の成績が得られていることを確認しながら、4～5年間で、100施設程度まで段階的に実施施設を拡大する。

表 28 トレーニング概要

形式	項目	概要
座学	背景	- 弁周囲逆流（PVL）について - 本品の治療対象となる患者について（適応基準）
	製品説明	- 製品コンセプト - 本品の構成品 - オクルーダーサイズ - 対応プッシャー及びシース
	オクルーダー及びアプローチ選択と注意点	- オクルーダーの選択：PVL サイズとオクルーダーの対応 - オクルーダー選択に関する注意事項 - アプローチの説明：経心尖部、経中隔、経大動脈アプローチの図説 - アプローチの選択：アプローチの適応要件の説明 - 各アプローチに関する注意事項
	添付文書の内容の説明	警告、禁忌、注意事項、使用方法、有害事象の説明
	本邦での治験成績	試験目的、対象、症例数、試験方法、選択基準、治験結果の説明
	海外臨床成績	本品のレジストリ研究の結果の説明
ハンズオン	デバイス操作方法	- オンサイトでの企業社員による説明 - 実際のデバイスを使用し、オクルーダーのプッシャーへのローディング、リリース等の操作方法の体験 - 動画教材による治療手技の見学
病院での実習（プロクタリング）	症例見学及び治療	2 例以上の本品による治療の見学 - 企業プロクター医師によるプロクタリング（各アプローチ 3 例ずつ）

表 29 適正使用指針（案）の概要

施設要件	- 冠動脈に関する血管内治療（PCI）が年間 100 例以上あること。 - 経食道心エコー検査を年間 100 例以上実施していること（うち、術中経食道心エコー検査を年間 30 例以上、それ以外の診断目的の経食道心エコー検査が年間 50 例以上とする）。 - 心臓血管外科を標榜している心臓血管外科専門医認定修練施設で、開心術（OPCAB を含む）の症例が年間 100 例以上あること。 - 僧帽弁置換術もしくは形成術を年間 20 例以上実施していること。 - Brockenbrough 手技（経皮経静脈的僧帽弁交連切開術、肺静脈隔離術等。ただし、経カテーテル心房中隔欠損閉鎖術を除く。）を年間 20 例以上実施していること。 - その他 - 心臓血管外科専門医認定機構の基幹施設ないし関連施設であること。 - 日本心臓血管インターベンション治療学会研修施設または研修関連施設であること。 - 日本循環器学会認定専門医研修施設であること。
医師要件	- 本品の研修プログラムを受講済であること。 - 本品を使用する認定されたアプローチの施術を 2 例以上見学していること。 - プロクターの指導のもと、経カテーテル PVL 閉鎖術の実施施設において術者として経心尖部アプローチまたは経大腿アプローチによる PVL 治療を各 3 例以上行うこと（実施医は、アプローチ別に認定することとする）。

	4) 1~3 のプログラムを終了し、PVL 研究会から実施医として認定されていること。 新規術者は施設基準を満たす施設に所属していることとし、TA、TS のアプローチごとに認定する。 TA アプローチ術者要件：心臓血管外科を標榜している心臓血管外科専門医認定修練施設で、これまでに開心術（OPCAB を含む）手技 100 例以上を実施している経験と心尖部へのアプローチ（TA-TAVI など）を経験していること。 TS アプローチ術者要件：Brockenbrough 手技（経皮経静脈的僧帽弁交連切開術、肺静脈隔離術等。ただし、経カテーテル心房中隔欠損閉鎖術を除く。）をこれまでに 20 例以上実施していること。
その他	<設備> ・ 術中リアルタイム 3D 経食道心エコー検査が実施可能であること。 ・ 緊急で人工心肺下の手術ができること。 <人員> ・ 日本循環器学会認定循環器専門医が 2 名以上在籍すること。 ・ 心臓血管外科専門医 2 名（うち 1 名は修練指導者）を含め心臓血管外科医が 3 名以上在籍し、緊急開胸手術が遅滞なく実施可能であること。 ・ 日本超音波医学会認定超音波専門医（日本循環器学会認定循環器専門医、ないし心臓血管外科専門医を有する者に限る）、日本周術期経食道心エコー（JB-POT）認定試験合格者、ないし日本心エコー図学会が認証している「SHD 心エコー図認証医」、あるいは「心エコー図専門医」が 1 名以上在籍すること。 ・ 体外循環技術認定士が 1 名以上、在籍すること。 ・ 実際の手技に当たっては、循環器専門医と心臓血管外科専門医、SHD 心エコー図認証医もしくは JB-POT 認定医がそれぞれ 1 名以上参加すること。そのほか麻酔医、心エコー施行医 3 名、治療チーム医師 4 名、看護師 2 名、臨床工学技士 2 名が参加することが望ましい。 ・ 上記基準の人員を含めたハートチームが、手術適応から手技及び術前・術中・術後管理にわたりバランスよく機能していること。

表 30 症例実施運用（案）概要

新規術者の実施医認定手順
1) 適正使用指針（新規術者要件、施設基準（設備機器、人員、施設））の確認 2) トレーニング受講／施設認定 3) プロクタリング ① 人工弁周囲逆流研究会にアプローチ別にプロクタリング申請を行う（TA or TS）。 ② 本品の施術を 2 例見学する（申請したアプローチの施術を 2 例見学）。 ③ プロクター指導のもと、主術者として申請したアプローチで 3 例の治療を行う。

④ PVL 研究会にプロクタリング終了報告を行い、実施医の申請を行う。
⑤ PVL 研究会は、プロクタリングを終了したアプローチについて実施医認定書を発行する。
実施医認定後の症例実施
(1) 症例実施手順 ① 実施医は治療計画書を作成し、TEE 画像、CT dicom 画像、アンギオ画像のすべてと共に PVL 研究会へ提出する（治療計画書には、患者情報、PVL 情報、デバイス選択、アプローチ選択、治療手順の情報を含む）。 ② PVL 研究会は、プロクターへ治療計画の確認を依頼する。 ③ プロクターは治療計画を確認、助言を行い、PVL 研究会へ返信する。 ④ PVL 研究会は、プロクターのレビュー結果を実施医に連絡する。 ⑤ 実施医はレビュー結果をもとに、ハートチームによる術前検討を行う。 (2) 実施医による手技の単独実施について ① 実施医は、認定後プロクターと共に 3 例以上治療を行う。 ② その後、単独実施が可能か PVL 研究会にて判断する。 ③ PVL 研究会は、単独実施が可能な実施医について、単独実施認定書を発行する。 <注意事項> ・ 単独実施医となった治療において、その実施間隔が 1 年以上空いた場合、再開時の 1 症例目はプロクターと共に手技を行う。 ・ 単独実施医となった治療において、これまで経験した PVL と位置が異なる場合、プロクターと共に手技を行う。

総合機構は、本品の有効性及び安全性を担保し、リスクベネフィットバランスを最適に保つためには、ハートチームによる適切な患者選択、術前における本品に適した解剖学的要件の判断、アプローチ方法の選択、オクルーダーのサイズ及び留置個数などの適切な手技戦略が非常に重要と考える。したがって、安全性を担保するため、まずは治験実施施設及び本治験実施医が所属している構造的心疾患治療が可能な施設から市販後使用を開始し、臨床成績を確認しながら、段階的に施設数を拡大していくとする申請者の方針は受入れ可能と、専門協議の議論も踏まえ判断した。手技の安全性をより確実に担保するためのプロクタリング制度、実施医及び単独実施医の規定、さらに、本品においては事前の治療計画が重要であることから、当面の間、すべての症例において事前の治療計画をプロクターが確認する制度とし、また年間症例数が少数例である背景も踏まえ、実施間隔が空いた場合はプロクタリングを改めて受ける制度になっていることなど、トレーニング内容、適正使用指針案の方向性についても、妥当であると判断した。

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略>

本品に予定される使用成績調査実施計画（案）の概要を表31に示す。

表 31 使用成績調査実施計画（案）の概要

項目	内容
調査の目的	本品の適応患者となる PVL 症例を対象として、本品の市販後の有効性及び安全性を評価すること。
予定症例数	登録期間中に本品を使用した全症例を対象とする。
設定根拠	本邦での臨床データが少なく、本品の留置時の手技やトレーニング等が臨床成績に大きな影響を与えることを踏まえ、医師に対する教育やトレーニングにより、継続して一定の臨床成績が得られていることを確認する必要がある。本調査では想定される年間の治療可能患者数から使用成績調査の実効性を検討、さらに安全性の確保及び術者のラーニングカーブを考慮し、症例数の上限は設けず、登録期間中の全例調査とした。
調査期間	調査期間：7 年（販売準備期間 8 か月、登録期間 3.5 年、追跡期間 2 年、データ固定・解析期間 10 か月）
調査の方法	本調査では段階的に施設導入を行う。 <pre> graph TD subgraph Step1 [第1ステップ] A[開始施設：5-8施設 症例数：20症例] --> B{TM：臨床成績の確認 次ステップの判断} end B --> C[追加施設：5-8施設 症例数：30症例] subgraph Step2 [第2ステップ] C --> D{TM：臨床成績の確認 次ステップの判断} D -- ※1 --> E[追加20症例] E --> F{TM：臨床成績の確認 次ステップの判断} F -- ※2 --> G{一定の臨床成績が得られる 症例数の目安がたつまで ※1以降を繰り返す} end D --> H[調査終了] F --> H G -- ※1 --> E </pre> ※1 第２ステップで一定の改善率が得られなかった場合は、新たな施設への展開は行わず、同施設で 20 症例を追加し、1 か月フォローアップを行い重点評価項目の改善率を評価する。 ※2 追加 20 例でも一定の改善率が得られなかった場合は、一定の結果が得られるまでこのステップを繰り返す。
重点調査項目	<安全性評価> 本品使用時及び経過観察期間中の有害事象の発生率を評価する。有害事象はその内容、重篤度、手技及び本品との関連性により分類する。

	また、術後 1 か月（次ステップへの判断）、6 か月、1 年、2 年までの主要有害事象の発生率を評価する。主要有害事象として定義づけられる事象は以下のとおりであり、その重篤度に関係なく検討する。 ・死亡 ・心不全の悪化 ・溶血性貧血の悪化 ・血小板減少症 ・感染性心内膜炎 ・不整脈 ・腎不全/腎機能悪化 ・輸血を伴う治療 ・再介入 <有効性評価> 本品の有効性の評価は術後 1 か月（次ステップへの判断）、6 か月、1 年、2 年後の改善率を評価する。 改善とは、以下の各評価項目を満たす患者の割合と定義する。 主要評価 ・NYHA グレードが術前から 1 段階以上改善していること 副次評価 ・術前に輸血を必要とする溶血性貧血の患者において、術後に輸血の必要がなく、溶血性貧血が改善していること 調査終了後、これらの評価項目について、本品の臨床試験等の成績と比較検討を行う。
--	--

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の理由から、本品を使用した経皮的 PVL 閉鎖術の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措置を講ずる必要があると判断した。

- 本治験における症例数が限定的であること、また本品の臨床的有効性及び安全性についての仮説検証試験は海外においても行われていないことから、なるべく多くの症例における本邦での使用成績を速やかに臨床現場に提供することで、本品の適正使用を支援し、必要に応じてトレーニング内容を充足させる必要があること。
- 設定された製造販売後安全対策の充足性を確認し、必要に応じて追加の措置を講ずる必要があること。

総合機構は、経皮的 PVL 閉鎖術という手技の新規性が高く、かつ難易度が高いことに鑑み、治験実施施設を中心として市販後使用を開始する方向性は受入れ可能と判断しているが、施設を拡大した際の安全性についても、評価が必要である。このため、使用成績調査は、第 1 ステップ（市販開始直後、治験実施施設における調査）と第 2 ステップ（施設拡大後の本品による治療が未経験の施設も含めた調査）、双方において症例登録し評価する必要があると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

申請者はこれを了承した。

総合機構は、申請者が計画する使用成績調査計画案は妥当と判断し、これを承認条件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略>

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、注意事項等情報（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、へ項の<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

本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(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

各国のガイドラインにて外科ハイリスク患者において、経皮的 PVL 閉鎖術を考慮することがクラス IIa で推奨される根拠となった、PVL の減少と臨床予後改善には一定の関連があるとする臨床試験成績を踏まえ、デバイス手技成功を主要有効性評価項目、術後 30 日死亡及び院内死亡を主要安全性評価項目と設定した国内医師主導単群試験において、本品は主要有効性評価項目の達成基準を満たすことができなかった。

総合機構は、単群試験における客観性を担保するため、弁周囲逆流の評価にコアラボを採用したことは妥当と考える。本邦において本品が想定された有効性を示すことは困難であったと考えるが、以下の理由により、本品に一定の臨床的有效性はあると判断した。

- ・ コアラボ判定による客観的評価においても、本品により弁周囲逆流は術後有意に減少した
- ・ 副次評価項目から示された心不全症状、溶血性貧血、QOL 等については改善を認めている

- 本治験における2年次の全死亡率も、経皮的PVL閉鎖術の有効性を報告する海外文献と大きな差異は認められていない

本品は主要安全性評価項目の達成基準は満たした。本品の対象が外科的手術ハイリスク患者であること、弁周囲逆流における標準治療である外科的手術にも、周術期のリスクや再手術という課題があることに鑑み、一定の有効性が想定される本品において、患者背景、解剖学的特徴などを十分に踏まえ、本品の適応対象症例が多職種からなるハートチームにより適切に選択され、十分なリスク低減措置がなされるのであれば、本品の臨床におけるリスクベネフィットバランスは保たれると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

(2) 製造販売後安全対策

本品の手技は、従来のカテーテル技術に加え、特殊なカテーテル操作や3D経食道心エコー等を使用したイメージング技術の専門知識、経験を要する難易度の高い複雑な治療である。したがって、プロクタリング制度を含む十分なトレーニングとハートチームによる適切な患者選択、術前における本品に適した解剖学的要件の判断、並びにアプローチ方法の選択及びオクルーダーサイズやその個数などの適切な手技戦略が非常に重要と考える。また、本品や留置手技に伴う合併症が生じた際には、外科的手術も含めた緊急対応も必要となることから、これらに対応できる体制の整った医療機関において、本品を用いた治療が行われる必要があると判断した。安全性を担保するため、まずは治験実施施設を中心として市販後使用を開始し、臨床成績を確認しながら、段階的に施設数を拡大していくとする関連学会による適正使用指針案の方向性は妥当と判断し、これらが遵守されるよう、承認条件1として付すことが妥当と判断した。

加えて、本邦初の経カテーテル的人工弁周囲逆流治療デバイスの導入であり、医師主導である本治験の症例数は限られていたことから、使用成績調査により、より多くの手技関連情報及び長期成績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ことが必要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は7年（販売準備期間8か月、登録期間3.5年、追跡期間2年、データ固定・解析期間10か月）とすることが妥当と判断し、これを承認条件2として付すこととした。

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>

本品は、大動脈弁位または僧帽弁位における人工心臓弁留置術後の人工弁周囲逆流に起因する症候性の心不全もしくは機械的溶血性貧血を有し、かつ外科的手術リスクが高く、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者を対象に、欠損孔を経皮的に閉鎖することを目的とする。

ただし、経カテーテル心臓弁に発生した人工弁周囲逆流の治療を除く。

<承認条件>

1. 人工弁周囲逆流の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、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、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。

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7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

参考文献

- ¹ Rihal CS et al. Principles of percutaneous paravalvular leak closure. *JACC Cardiovascular interventions* 2012;5(2):121-30
- ² Ionescu A et al. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003;89(11):1316-21
- ³ Rallidis LS et al. Natural history of early aortic paraprosthetic regurgitation: a five-year follow-up. *American heart journal* 1999;138(2 Pt 1):351-7
- ⁴ Garcia E et al. Paravalvular leaks: mechanisms, diagnosis and management. *EuroIntervention* 2012;8 Suppl Q:Q41-52
- ⁵ 日本胸部外科学会 Annual Report. https://www.jpats.org/society/investigation/annual_report.html
- ⁶ Hourihan M et al. Transcatheter umbrella closure of valvular and paravalvular leaks. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;20(6):1371-7
- ⁷ Study No:OCC2012-03 Report for compassionate use/emergency cases for non-surgical closure of paravalvular leaks(PVL)
- ⁸ RD14_002X-ray Visibility of PLD Occluders : Occlutech GmbH
- ⁹ Millan X et al. Transcatheter reduction of paravalvular leaks: a systematic review and meta-analysis. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(3):260-9
- ¹⁰ Hein R et al. Catheter closure of paravalvular leak. *EuroIntervention* 2006;2:318-25
- ¹¹ Swaans MJ et al. Transapical treatment of paravalvular leaks in patients with a logistic euroscore of more than 15%:acute and 3-month outcomes of a “proof of concept” study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:741-7
- ¹² Boccuzzi GG et al. Percutaneous closure of periprosthetic paravalvular leak: single center experience. *J Clin Exp Cardiol* 2013;S3:7
- ¹³ Noble S et al. Percutaneous paravalvular leak reduction: procedural and long- term clinical outcomes. *Can J Cardiol* 2013;29:1422-8
- ¹⁴ Smolka G et al. Transapical closure of mitral paravalvular leaks with use of amplatzer Vascular Plug III. *J Invasive Cardiol* 2013;25:497-501
- ¹⁵ Baumgartner H et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-91
- ¹⁶ 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 Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-89.

- 17 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会、日本胸部外科学会；先天性心疾患、心臓大血管の構造的疾患（structural heart disease）に対するカテーテル治療のガイドライン（2021 年改訂版）
- 18 Sorajja P et al. Long-Term Follow-Up of Percutaneous Repair of Paravalvular Prosthetic Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 58, No. 21, 2011
- 19 Onorato EM et al. Safety, Efficacy and Long-Term Outcomes of Patients Treated with the Occlutech Paravalvular Leak Device for Significant Paravalvular Regurgitation. *J. Clin. Med* 2022, 11, 1978
- 20 Arribas-Jimenez A et al. Utility of Real-Time 3- Dimensional Transesophageal Echocardiography in the Assessment of Mitral Paravalvular Leak. *Circ J.* 2016; 80(3):738-44
- 21 Holmes DR, Jr. et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 144(3): 534-37
- 22 Zoghbi WA et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2009; 22(9): 975-1014
- 23 Pibarot P et al. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(3): 340-60
- 24 Onorato E et al. Mid-term Procedural and Clinical Outcomes of Percutaneous Paravalvular Leak Closure With the Occlutech. *EuroIntervention*, 2020; 15: 1251-9
- 25 Smolka G et al. Transcatheter closure of paravalvular leaks using a paravalvular leak device – a prospective Polish registry, *Adv Interv Cardiol*, 2016; 12, 2(44): 128-34
- 26 Bedair R et al. Early experience with the Occlutech PLD occluder for mitral paravalvar leak closure through a hybrid transapical approach, *EuroIntervention*, 2016; 12: e1420-7
- 27 Goktekin O et al. Early experience of percutaneous paravalvular leak closure using a novel Occlutech occluder,“ *Eurointervention*, 2016; 11: 1195-1200
- 28 Yildirim A et al. A New Specific Device in Transcatheter Prosthetic Paravalvular Leak Closure: A Prospective Two-Center Trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2016; 88(4): 618-24
- 29 Zorinas A et al. Retrospective analysis of single-center early and midterm results of transapical catheter-based mitral paravalvular leak closure with a purpose-specific device. *Adv Interv Cardiol.* 2018; 14, 2(52):167-75
- 30 Goktekin O et al. Transcatheter trans-apical closure of paravalvular mitral and aortic leaks using a new device: first in man experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 83: 308-14
- 31 Ercan E et al. A new device for paravalvular leak closure,“ *Journal of Geriatric Cardiology*, 2015; 12: 187-8
- 32 Petrichella et al. Transcatheter Simultaneous Double-Transapical Access for Paravalvular Mitral Leak Closure Using the Occlutech PLD. *J Invasive Cardiol* 2016; 28(7): e66-8
- 33 Raczkiewicz S et al. First report of percutaneous closure of anterior mitral leaflet perforation using a paravalvular leak device (PLD). *Advances in Interventional Cardiology*, 2016; 12(3): 274-5

- 34 Balanescu D et al. Percutaneous valve-in-valve procedure and simultaneous paravalvular leak closure. *J Card Surg.*, 2019; 34(11): 1408-10
- 35 Jiménez-Valverde A et al. Percutaneous closure of aortic and mitral paravalvular leak with the Occlutech™ PL Device - Report of the first cases in Mexico. *Arch Cardiol Mex.*, 2019; 89(1): 88-91
- 36 Yajima S et al. Long-term outcomes after reoperation for mitral paravalvular leaks: a single-centre experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2021; 59: 451-7
- 37 Alkhouli M et al. Transcatheter and Surgical Management of Mitral Paravalvular Leak: Long-Term Outcomes.,“ *JACC Cardiovasc Interv.* 2017; 10(19): 1946-56
- 38 Onorato E et al. Mid-term Procedural and Clinical Outcomes of Percutaneous Paravalvular Leak Closure With the Occlutech. *EuroIntervention*, 2020; 15(14): 1251-9
- 39 Sorajja P et al. Percutaneous Repair of Paravalvular Prosthetic Regurgitation :Acute and 30-Day Outcomes in 115 Patients,” *Circ Cardiovasc Interv*, 2011; 4(4): 314-21
- 40 Calvert P et al. Percutaneous Device Closure of Paravalvular Leak: Combined Experience from the United Kingdom and Ireland,“ *CIRCULATION*, 2016; 134: 934-44
- 41 García E et al. Outcomes and predictors of success and complications for paravalvular leak closure: an analysis of the SpanishH realwOrld paravalvular LEaks closure (HOLE) registry. *EuroIntervention*, 2017; 12(16): 1962-68
- 42 Maor E et al. Left atrial pressure and predictors of survival after percutaneous mitral paravalvular leak closure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017; 90(5): 861-9
- 43 Sorajja P et al. The Learning Curve in Percutaneous Repair of Paravalvular Prosthetic Regurgitation. An Analysis of 200 Cases. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014; 7(5): 521-9
- 44 González I et al. Percutaneous Closure of Mitral Paravalvular Leak: Long-Term Results in a Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2022; 11(16): 4835