

令和 6 年 6 月 10 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル
[販 売 名] SENTINEL 脳塞栓保護デバイス
[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] 令和 5 年 11 月 10 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 6 年 6 月 10 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、この内容で薬事審議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 2 年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 経カテーテル的大動脈弁置換術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。

審査報告書

令和6年5月20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] : 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル
- [販売名] : SENTINEL 脳塞栓保護デバイス
- [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] : 令和5年11月10日
- [特記事項] : 優先審査
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和6年5月20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] : 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル

[販売名] : SENTINEL 脳塞栓保護デバイス

[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] : 令和5年11月10日

【審査結果】

「SENTINEL 脳塞栓保護デバイス」(以下「本品」という。)は、経皮的に血管内へ挿入し、腕頭動脈及び左総頸動脈に一時的にフィルタを留置することにより経カテーテル的大動脈弁置換術(以下「TAVR」という。)中に生じた塞栓物質を捕捉、除去するために使用するカテーテルである。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、症候性重度大動脈弁狭窄症を有し TAVR を受ける患者を対象として、米国、欧州及びオーストラリアで市販後に実施された PROTECTED TAVR 試験(以下「P-TAVR 試験」という。)の試験成績が提出された。

P-TAVR 試験の主要評価項目である「TAVR 後 72 時間又は退院時(いずれか早い時点)までに発生した全脳卒中の発生率」は本品群 2.3%、対照群として設定された本品非使用群 2.9%であり、対照群に対する本品群の優越性は示されなかった($p=0.2960$)。P-TAVR 試験において主要評価が達成できなかつた理由として、本試験の試験計画時と比較して、TAVR の適応が外科的手術リスクの低い患者にも拡大されたことを含め、登録患者の患者背景が試験計画時の想定と異なったこと等が影響していることが考えられた。一方、全脳卒中のうち、「障害を伴う脳卒中の発生率」については、本品群で有意に低い発生率であった(本品群 0.5%、対照群 1.3%、 $p = 0.0225$)。また、P-TAVR 試験を含む本品を使用した臨床試験成績等を用いたメタ解析においても、P-TAVR 試験の結果と同様に、障害を伴う脳卒中の発生率が統計学的に有意に低かった(本品群 0.5%、対照群 1.6%、 $p = 0.001$)。TAVR に関する脳卒中は臨床上の課題であり、患者の QOL 低下及び術後の死亡率への関与が示唆されており、障害を伴う脳卒中は、患者にとって身体的、精神的に重大な事象であることから、TAVR 時に発生する塞栓物質を捕捉するデバイスに対する臨床上のニーズは高い。本品の安全性については、本品と関連する特筆すべき事象は認められなかつたことも踏

まえ、患者背景、解剖学的特徴等を十分に考慮して、脳卒中発生リスクの高い患者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場合においては、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、専門協議での議論も踏まえ判断した。

本品は、TAVR 時に発生する塞栓物質を捕捉する本邦初の機器であり、上述したように本品のリスクベネフィットバランスを担保するためには適切な患者選択が重要である。現時点において、本品の使用に適した患者集団を明確に特定することは困難であるが、患者の併存疾患や既往歴（末梢血管疾患、慢性腎臓病及び脳卒中の既往）、画像所見（大動脈弁の著しい石灰化及び上行弓部大動脈のアテローム病変）等を踏まえ、ハートチームが患者の脳卒中発生リスクを検討し、本品の使用を総合的に判断することが肝要と考え、関連学会が作成する適正使用指針に反映することが妥当であると、専門協議での議論も踏まえ判断した。

また、製品トレーニングを含めた市販後安全対策、及び適正使用指針を踏まえた患者選択の適切性等を確認することを目的とした使用成績調査を実施し、本邦での臨床使用実態下における本品の臨床成績を確認し、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。

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、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）の際に生じる塞栓物質を捕捉、除去することを目的に、大動脈分岐部（腕頭動脈及び左総頸動脈）に一時的に留置する遠位塞栓防止用デバイスである。

<承認条件>

経カテーテル的大動脈弁置換術に関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。

審査報告

令和6年5月20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] : 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル
[販売名] : SENTINEL 脳塞栓保護デバイス
[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] : 令和5年11月10日
[申請時の使用目的] : 本品は、経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVR)の際に、虚血性脳血管障害を防止することを目的に大動脈分岐部(腕頭動脈と左総頸動脈)に一時的に留置し、塞栓物質を捕捉、除去する。

〔目次〕

1. 審議品目の概要.....	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要.....	7
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.....	7
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	9
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.....	15
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	16
ホ. 製造方法に関する資料.....	16
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.....	16
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.....	32
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.....	33
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.....	34
4. 総合評価.....	34

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
AKIN	Acute Kidney Injury Network	急性腎障害ネットワーク
AS	Aortic Stenosis	大動脈弁狭窄症
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
BSA	Body Surface Area	体表面積
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting	冠動脈バイパス術
CAM	Confusion Assessment Method	せん妄評価法
CAS	Carotid Artery Stenting	頸動脈ステント留置術
CEA	Carotid Endarterectomy	頸動脈内膜剥離術
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
EQ-5D	EuroQol 5-dimensions	EuroQol グループによる 5 つの尺度
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
ITT	Intention-to-Treat	治療の意図に基づく
MACCE	Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Event	主要脳心血管イベント
MAP	Mean Arterial Pressure	平均動脈圧
MoCA	Montreal Cognitive Assessment	認知機能検査
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
mRS	modified Rankin Scale	日常生活自立度
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	NIH 脳卒中スケール
NeuroARC	Neurologic Academic Research Consortium	神経学学術研究コンソーシアム
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈インターベンション
QOL	Quality of Life	生活の質
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement	外科的大動脈弁置換術
STS	Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement	経カテーテルの大動脈弁置換術
THT	Transcatheter Heart Valve Therapy	経カテーテル的心臓弁治療
TIA	Transient Ischemic Attack	一過性脳虚血発作
TVT	Transcatheter Valve Therapies	経カテーテル的心臓弁治療
VARC	Valve Academic Research Consortium	弁学術研究コンソーシアム

1. 審議品目の概要

「SENTINEL 脳塞栓保護デバイス」(以下「本品」という。)は、右腕の橈骨動脈又は上腕動脈から経皮的に挿入し、腕頭動脈及び左総頸動脈に一時的に塞栓物質捕捉用フィルタを留置することにより、経カテーテル的大動脈弁置換術(Transcatheter Aortic Valve Replacement、以下「TAVR」という。)中に生じた塞栓物質を捕捉、除去することを目的に使用するカテーテルである(図1)。本品は、6Frのカテーテルに2個のフィルタを内蔵し、TAVRの手技前に右腕の橈骨動脈又は上腕動脈から経皮的に挿入後、腕頭動脈にプロキシマルフィルタを、左総頸動脈にディスタルフィルタを配置する(表1及び図2)。フィルタ配置の際には、カテーテル手元部の角度調整ダイヤルを回転操作することにより、カテーテル先端部の角度調整シース(■+■mm)が血管走行に合わせて屈曲し、フィルタ部分は最大2回まで再留置が可能な設計となっている。

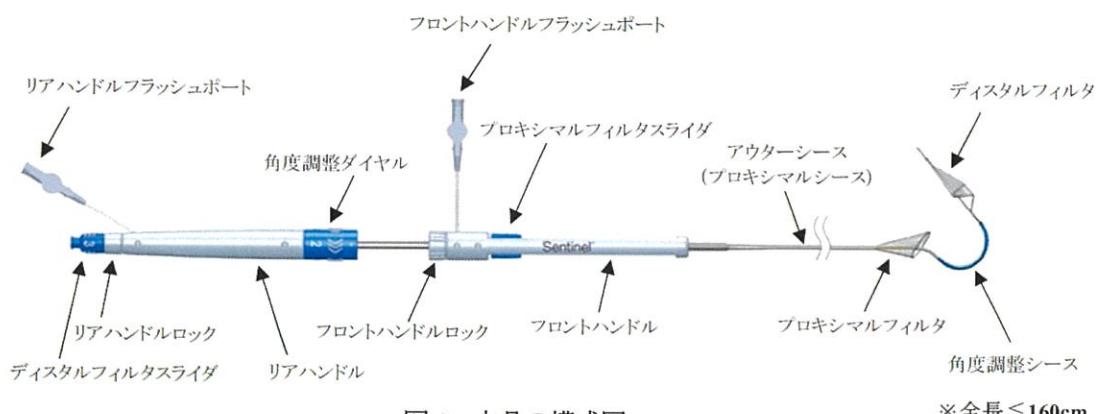


図1 本品の構成図

表1 本品のフィルタ及び標的血管

	フィルタ径(公称値)	標的血管(径)	フィルタ孔径
プロキシマルフィルタ	15.0 mm	腕頭動脈(9.0~15.0 mm)	■~■ μm
ディスタルフィルタ	10.0 mm	左総頸動脈(6.5~10.0 mm)	■~■ μm

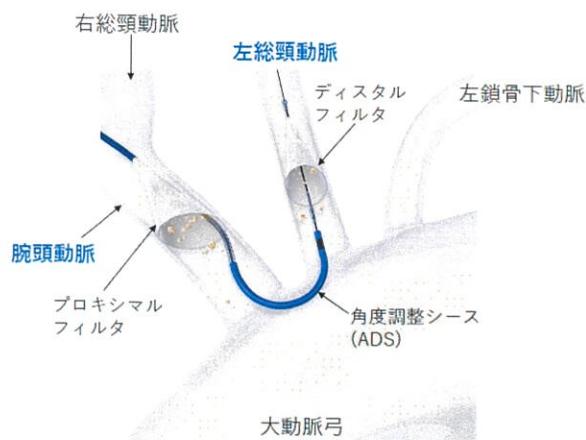


図2 本品のフィルタの留置イメージ

2. 提出された資料の概略及び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 3 章第 5 節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

本邦において、加齢に伴う大動脈弁尖の変性に基づく大動脈弁狭窄症（Aortic Stenosis、以下「AS」という。）が増加しており、症候性重度 AS 患者に対しては、年齢、手術リスク（STS スコア等）、解剖学的特徴等を踏まえ、外科的大動脈弁置換術（Surgical Aortic Valve Replacement、以下「SAVR」という。）又は TAVR による治療が患者ごとに選択されている¹。

TAVR は、開発当初、SAVR の手術リスクが高い患者に対する治療法として開発され、本邦においても 2013 年に「サピエン XT」（承認番号：22500BZX00270000）が承認を取得した。その後、複数製品が本邦において承認を取得するとともに、製品の改良等が行われながら、手術リスクの低い患者等への適応拡大が行われており、本邦においても年間 10,000 例以上の患者に TAVR が実施されている²。

一方、TAVR 後の脳卒中発症は、患者の QOL 低下及び術後の死亡率に影響することから問題とされている。米国胸部外科学会及び米国心臓病学会主導により実施されている TVT レジストリにおいて、約 10 万人（米国 521 施設）の患者における手術後 30 日間の臨床症状を伴う脳卒中発生率は平均 2.3% であり、当該脳卒中の大半は手術後 72 時間以内に生じていることが報告されている³⁻⁵。また、TAVR 後の脳卒中は、手術後 30 日の死亡率上昇に関連しており、合計 34 試験 29,043 例の患者の臨床試験のメタ解析によると、手術後 30 日死亡リスクが約 6 倍に上昇すると報告されている^{6,7}。

脳卒中の原因となる塞栓源としては、大動脈壁や弓部大動脈の石灰化病変又はアテローム動脈硬化病変由来の組織片、自己大動脈弁由来の組織片、術中に発生する血栓塊等の塞栓物質が挙げられている。大動脈壁や弓部大動脈の石灰化病変又はアテローム動脈硬化病変由来の塞栓物質は、TAVR 用デリバリー カテーテルが大動脈弓や上行大動脈を通過する際に動脈壁を擦り、病変が剥がれることにより発生する。また、TAVR では、自己大動脈弁上に人工弁を重複留置する手技であるため、人工弁の留置の際に、自己大動脈弁由来の組織片が生じることで塞栓源となる。脳梗塞を発症すると、血栓塊等においては血栓溶解療法等による処置が試みられるが、治療効果は必ずしも十分ではなく、組織由来物質では溶解療法による回復は見込めず、不可逆的な病態に進行する。

TAVR 手技時の安全性上の課題を解決するために、TAVR 手技時の塞栓物質を捕捉する本品が開発された。また、経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会（以下「THT 協議会」という。）により、本品に対する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、令和 4 年 8 月 5 日開催の第 33 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医療ニーズの高い医療機器として指定されている。

(2) 外国における使用状況

本品の主要な諸外国における許認可状況を表 2 に示す。2018 年 10 月から 2023 年 9 月までの本品の販売総数は [REDACTED] 本であった。

表 2 欧米における許認可状況

国名/地域	許認可取得時期	使用目的
米国	2017 年 6 月	本品は経カテーテル的大動脈弁植込み術中の血栓/デブリを捕捉及び除去する塞栓保護デバイスである。フィルタを留置する腕頭動脈の血管径は 9.0～15.0 mm、左総頸動脈の血管径は 6.5～10.0 mm であること。
欧州	2013 年 2 月	本品は血管内手技中の塞栓物質（血栓/デブリ）を捕捉及び除去する塞栓保護デバイスである。フィルタ留置位置の血管径を測定し、近位標的血管径は 9.0～15.0 mm、遠位標的血管径は 6.5～10.0 mm であること。

その他、カナダ、ブラジル、チリ、中国、ペネズエラ、オーストラリア等で許認可を取得済み。

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2018 年 10 月から 2023 年 9 月の期間において、本品の外国における主な不具合及び有害事象の発生状況（0.01%以上を記載）は表 3 及び表 4 のとおりである。また、報告された死亡は [REDACTED] 件（0.0039%）であり、いずれも脳卒中が原因であったが本品との因果関係は不明であった。なお、報告された不具合及び有害事象には 1 症例につき複数件報告されている場合がある。

表 3 外国における不具合の発生状況

不具合	発生件数	発生率 (%) *
ディスタルフィルタの捕捉/引き戻し不可	[REDACTED]	0.0547
ハンドルの破損	[REDACTED]	0.0381
プロキシマルフィルタの捕捉/引き戻し不可	[REDACTED]	0.0254
プロキシマルフィルタの展開不可	[REDACTED]	0.0225
抜去困難	[REDACTED]	0.0195
ディスタルフィルタの配置不可	[REDACTED]	0.0195
プロキシマルフィルタの配置不可	[REDACTED]	0.0146

* (発生件数 / 外国における販売総数 [REDACTED] 本) × 100

表 4 外国における有害事象等の発生状況

有害事象等の種類	発生件数	発生率 (%) *
脳血管障害	[REDACTED]	0.0205

* (発生件数 / 外国における販売総数 [REDACTED] 本) × 100

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、漏れ、トルク完全性（トルク剛性）、引張強度、腐食、デリバラビリティ [REDACTED]、チップ屈曲、トルク反応 [REDACTED]、模擬使用試験 [REDACTED] [REDACTED]、捕捉性能、血流圧確認 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]、チップ柔軟性、キンク抵抗性、イントロデューサーシース適合性、ガイドワイヤ適合性、ラディアルフォース、展開力及び収納力、活栓ルアー適合性、視認性、生物学的安全性、無菌性の保証、並びにエンドトキシンが設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の使用方法を踏まえ、カテーテル先端部の角度調整シースの屈曲角度 [REDACTED] 度の設定根拠及び本品が最大 2 回まで再留置可能であることの評価内容について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本品の角度調整シースの屈曲角度 [REDACTED] 度については、TAVR 患者で想定される腕頭動脈、大動脈弓、左総頸動脈等の解剖学的構造に対応するために、[REDACTED] の角度（約 [REDACTED] 度）を踏まえ、設定した。

また、各フィルタが最大 2 回まで再留置可能であることについては、各フィルタの展開力及び収納力試験において、各フィルタで合計 [REDACTED] 回の展開及び収納動作を実施した後に、各フィルタに問題が生じないことを確認している。

総合機構は、本品の設計検証及び規格の設定に係る申請者の説明について了承し、本品の性能及び安全性に関する規格の設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」（令和 2 年 1 月 6 日付薬生機審発 0106 第 1 号）及び ISO 10993-1 に準拠した生物学的安全性試験の試験成績が提出された。

本品とは [REDACTED] のみが異なる試験検体（本品よ

りも、[] を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、材料由来の発熱性試験、血液適合性試験（材料起因の溶血、血栓形成）及び遺伝毒性試験の各試験が実施され、いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。

<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について審査した結果、特段の問題がないと判断した。

(3) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品の安定性について、「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）に基づき試験成績の添付が省略され、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。また、本品の電子線滅菌による材質劣化については、『「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」の一部改正について』（平成 30 年 2 月 28 日付薬生機審発 0228 第 7 号）に基づき試験成績の添付が省略され、製造方法に関する資料に記載された線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体を使用して試験し、材質劣化に関し、製品性能が担保されることを確認した旨の宣誓書が提出された。

<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、特段の問題がないと判断した。

(4) 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、漏れ試験、トルク完全性（トルク剛性）試験、引張強度試験、腐食試験、デリバラビリティ試験、チップ屈曲／トルク反応試験、模擬使用試験、血流圧確認試験、チップ柔軟性試験、キンク抵抗性試験、イントロデューサーシース適合性試験、ガイドワイヤ適合性試験、ラディアルフォース試験、展開力及び収納力試験、活栓ルアー適合性試験、並びに視認性試験の試験成績が提出された。漏れ試験、プロキシマルフィルタの展開力及び収納力試験については本品を用いて、その他の試験については上述の生物学的安全性試験と同じ試験検体（[] のみが異なる試験検体）を用いて実施された。試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の性能が確保されていることが示された。

また、本品の開発コンセプトに係る評価として、捕捉性能試験及び動物試験の試験成績が提出

された。各試験の概要は以下のとおりである。

<捕捉性能試験>

本品の捕捉性能評価を行うために、[REDACTED]にプロキシマルフィルタ及びディスタルフィルタを展開させた後に、模擬塞栓物質として、[REDACTED] フィルタの塞栓物質捕捉率が [REDACTED] %以上であることを評価した。また、[REDACTED] 総塞栓物質を捕捉、回収できることを評価するために、[REDACTED]
[REDACTED] 評価を行った。試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合した。

<動物試験>

本品の性能及び安全性を評価するために、*in vivo* 条件下での模擬使用による動物試験を実施した。本試験では、表 5 のとおり、手技後 48 時間（急性期）及び 30 日（慢性期）の評価を各 2 頭、合計 4 頭のブタを用いて実施した。

試験検体（デバイス#1）をブタに挿入し、腕頭動脈にプロキシマルフィルタを、左鎖骨下動脈にディスタルフィルタを展開し、2 時間留置した後に各フィルタを抜去する条件下において、試験検体の送達性、柔軟性／キンク抵抗性、配置の正確さ、視認性、フィルタ留置時の血圧、溶血性及び血栓形成、並びにデバイス損傷の徴候を評価した。

また、デバイス#1 を挿入、抜去したブタに新たな試験検体（デバイス#2）を挿入し、フィルタを展開した後に、凝血塊（プロキシマルフィルタ用：計 48 mm³、ディスタルフィルタ用：計 24 mm³）を血管内に注入し、捕捉性能を評価した。フィルタ部分の展開 5 分経過後に、プロキシマルフィルタ及びディスタルフィルタを完全又は部分的（過酷条件下での評価のため）にシース内に収納した条件で試験検体を抜去し、手技後 48 時間又は 30 日後に病理検査及び剖検を実施した。

なお、試験検体として、本品の前世代品（[REDACTED]、以下「前世代品」という。）のディスタルフィルタ 10 mm モデル、又は本品と異なるフィルタサイズである [REDACTED] mm モデル（動物 3 のデバイス#2 のみ）が使用された。本品は、前世代品と比べて、ハンドル部や [REDACTED]、[REDACTED] に差分があるが、操作性の向上を目的としたハンドル部の改良が主な変更点であることから、本品の性能評価試験として提出された。

表 5 試験動物の割り当て

評価	動物 1 (# [REDACTED])	動物 2 (# [REDACTED])	動物 3 ^c (# [REDACTED])	動物 4 (# [REDACTED])
急性期（48 時間）	X	X		
慢性期（30 日）			X	X
フィルタ：完全収納 ^a	X		X	
フィルタ：部分収納 ^b		X		X

a : 試験検体の抜去時に、ディスタルフィルタ及びプロキシマルフィルタを完全にシース内に収納する。

b : 試験検体の抜去時に、ディスタルフィルタ及びプロキシマルフィルタを部分的にシース内に収納する。

（フィルタフレームの約 [REDACTED] %がシース内に収納されるまでフィルタをシース内に収納する。）

c : デバイス#2 としてディスタルフィルタ [REDACTED] mm モデルの試験検体を使用した。

試験の結果、全ての試験検体において、フィルタ部分は意図したとおりに展開可能で、留置された部位に保持されており、操作性に問題は認められず、両方のフィルタ内に塞栓物質(凝血塊)を捕捉可能であった。

安全性については、全ての動物は手技後 48 時間又は 30 日評価時点で生存し、同じ留置部位で 2 つの異なる検体(デバイス#1 及び#2)を留置及び抜去したことに伴う肉眼的血管損傷は認められなかった。また、病理組織学的検査において、手技後 48 時間評価群(動物 1 及び 2)に軽度の組織病理学的变化が認められたが、手技後 30 日評価群(動物 3 及び 4)に異常所見は認められず、手技又は試験検体に起因する有害事象はいずれの動物にも認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、捕捉性能試験及び動物試験の以下の点について、申請者に説明を求めた。

- ① [REDACTED] を用いた捕捉性能試験の結果の妥当性について
- ② 動物試験の試験検体(前世代品)と本品の差分が本品の塞栓物質の捕捉性能に与える影響について
- ③ 動物試験のフィルタ展開時に認められた平均動脈圧(以下「MAP」という。)の低下に関して、フィルタ展開時の血行動態への影響が臨床上許容可能であると判断した理由について

申請者は以下のとおり説明した。

- ① 本品の臨床試験(後述する SENTINEL 試験)において、捕捉された 500 μm 以上の微粒子数を踏まえ、登録患者を 4 集団に分けて評価した結果、最も捕捉数が多い患者集団において捕捉された微粒子は平均 25 個であった。また、前世代品を用いて実施した臨床試験(40 例)の結果、TAVR 中に遊離した肉眼で確認可能な物質が患者 30/40 例(75%)で捕捉され、捕捉された物質の大きさは 0.15 mm~4.0 mm の範囲であった。本品のフィルタ孔径は最大 [REDACTED] μm であり、別途実施した試験において、[REDACTED] のサイズがフィルタ孔径より大きければ捕捉性能は [REDACTED] のサイズに依存しないことを確認している。既存のフィルタデバイス「フィルターワイヤー EZ」(承認番号: 22200BZX00139000) は、頸動脈ステント留置術(Carotid Artery Stenting、以下「CAS」という。)中の血栓等の塞栓物質を捕捉、除去するデバイスであるが、その捕捉性能は [REDACTED] ことも踏まえ、本品の捕捉性能 [REDACTED] は妥当であると考える。

また、本品の開発当初は [REDACTED] 等の幅広い血管内治療での使用を意図しており、[REDACTED] を基に規格値を設定した。CAS 併用フィルタで捕捉された塞栓物質は平均微粒子数 7 個(最大 13 個)であり、その平均微粒子径は $248 \pm 150 \mu\text{m}$ であったことを踏まえ、最大微粒子数と最大微粒子径 [REDACTED] から算出される塞

栓物質体積の最大値は [REDACTED] mm³ であった⁸。また、他の文献では、CAS で捕捉された塞栓物質について、平均微粒子数 34 個でその平均微粒子径は長径 290±512 μm、短径 120±187 μm であったことから、最大微粒子数と最大微粒子径を用いると、塞栓物質の体積の最大値は [REDACTED] mm³ である⁹。このことから、[REDACTED] における塞栓物質がもたらすフィルタへの最大塞栓負荷は約 [REDACTED] mm³ であった。捕捉した塞栓物質を破裂することなく回収するためのフィルタの破裂耐性は手技に依存するものではないと考え、TAVR 時を想定した本捕捉性能試験では、[REDACTED] の最大塞栓負荷（約 [REDACTED] mm³）も踏まえ、[REDACTED] が捕捉できることと設定した。なお、本品は欧州にて 2013 年から血管内治療で併用使用されており、フィルタの容量不足や耐性不足による本品の不具合報告はないことから、適切な捕捉性能を有していると考える。

- ② 本品は、製造上の改善、人間工学的な改善及びユーザビリティの改善を目的として、前世代品からハンドル、[REDACTED] の設計変更、並びに [REDACTED] を行った。これらのうち、捕捉性能に影響し得る変更は、[REDACTED] である（図 3）。一方、本品のフィルタ孔径及びフィルタのサイズ（フィルタ長、フィルタ径）は前世代品と同一であり、模擬使用試験により、本変更はフィルタの展開性能及び塞栓物質の捕捉性能に影響を与えないことを確認している。

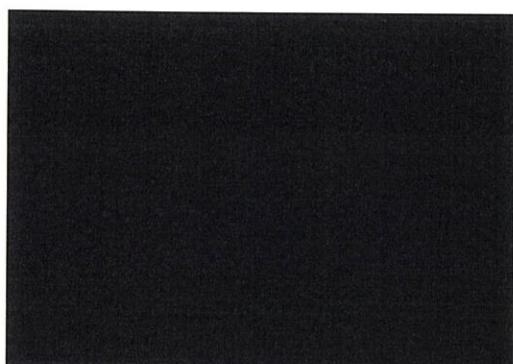


図 3 本品と前世代品のプロキシマルフィルタにおける [REDACTED]

- ③ 正常血圧の成人における脳血流自己調節の平均下限は、MAP 70 mmHg 以上であると報告されており、中枢神経系虚血症状発症の平均閾値は MAP 45~55 mmHg であり、脳波変化の平均閾値は MAP 57 mmHg であると報告されている^{10,11}。以上の報告を踏まえると、脳血流の自己調節が機能しなくなる状態は MAP の約 18~22% の低下に相当することから、患者の脳血流の自己調節が正常であることを保証するために、MAP の最大許容低下として保守的に [REDACTED] % と設定した。

本試験の動物 4 頭において、凝血塊を注入していない状態では、プロキシマルフィルタ設

置による MAP 勾配は小さく、2 時間の留置後 5 mmHg 以下であり、大動脈圧の [] % 以下に留まった。また、凝血塊を注入した状態でのプロキシマルフィルタの MAP 勾配について、動物 3 (# []) を除く動物は 5 mmHg 以下に留ましたが、動物 3 (# []) のみ 15 mmHg を示し、MAP の低下率の許容基準 [] % を満たさなかった。これは、フィルタ内に凝血塊を注入する操作等に関連するものであったと考えられる。一方、ディスタルフィルタの MAP 勾配は、動物 2 (# []) 及び動物 3 (# []) について得られ、その数値は、凝血塊注入の有無にかかわらず、一貫して [] % の範囲内 (-3~3 mmHg) に留まった。

また、フィルタの留置中に得られた正常な血管造影画像と共に評価したところ、試験機器のフィルタ前後の圧力に臨床的に有意な変化は見受けられず、試験機器に関連した血圧に対する有害な影響はなかった。

本試験では、約 2.5~3 時間の機器使用後に各動物を処置した結果、いずれの動物においても、病的状態に関する報告はなかった。したがって、本試験機器は、フィルタ前後の血流量及び血圧に影響を及ぼさず、フィルタ展開による血行動態への影響は臨床的に許容可能と判断する。

総合機構は、本品の性能について以下のように考える。

捕捉性能試験の結果、[] 捕捉率の実測値はディスタルフィルタ [] % 及びプロキシマルフィルタ [] % であり、約 [] の捕捉性能が示されており、既存のフィルタデバイスの捕捉性能と比べても本品の捕捉性能は担保されていると考える。また、欧州では 2013 年から血管内治療時に使用され、その後、米国では 2017 年から TAVR 時に使用されているが、これまでにフィルタの破裂や容量不足に起因する不具合及び有害事象は確認されていないことも踏まえ、本品の安全性上の懸念は認められず、TAVR 時に想定される塞栓物質を捕捉することができると判断した。

また、動物試験の試験検体の妥当性については、捕捉性能に影響を与える設計（本品と前世代品のフィルタ長及びフィルタ径）が本品と前世代品で同一であり、別途実施された本品を用いた捕捉性能試験により、本品の捕捉性能が評価されている。したがって、当該試験を本品の試験結果として外挿可能とする申請者の考えは妥当と判断した。

安全性に関して、動物試験において一部の動物で MAP 低下率が許容基準を満たさなかった原因が特定されておらず懸念は残るが、試験検体に起因する有害事象は認められなかったことを踏まえ、後述する本品を用いた臨床試験成績も含め、総合的に評価することが適切と判断した。

(5) IEC62366-1 への適合性

<提出された資料の概略>

本品について、医療機器のユーザビリティエンジニアリングプロセスを規定した国際規格 (IEC 62366-1) に適合すること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、IEC 62366-1 への適合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の判断した。

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 項の規定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。

後述するヘ項の＜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、使用者へのトレーニングの実施、関連学会と協力し策定する適正使用指針に基づく適切な患者選択、並びに施設基準及び実施医基準の遵守等が重要と考える。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。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の有効性及び安全性に係る臨床成績は存在しないことから、本邦での臨床使用実態における有効性及び安全性を評価するとともに、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、使用成績調査の実施を指示した。

- (3) 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、並びに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。

後述するヘ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、提出された臨床試験において本品の使用により障害を伴う脳卒中の発生率が低減する可能性が示唆され、本品の特性を理解し適切な患者選択を行うことで、本品を有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、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。

後述するヘ項の＜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、TAVR 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、使用者が本品の特性を理解した上で使用することが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、トレーニング等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、本品に対する基本要件の適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971:2019 「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＞

本品の滅菌方法に関する資料（滅菌バリデーションの実施状況）が提出された。また、本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出され、本品のエンドトキシンについては製造工程中にエンドトキシン試験を実施し、エンドトキシン汚染リスクを管理する旨説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法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。

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

本品の臨床試験成績として、海外で市販後に実施された PROTECTED TAVR 試験（以下「P-TAVR 試験」という。）の試験成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された SENTINEL 試験の試験成績が提出された。

＜提出された資料の概略＞

（1） P-TAVR 試験（添付資料、実施期間：2020年2月～2022年1月）

P-TAVR 試験は、AS を有し TAVR を受ける患者を対象として、本品の使用により、TAVR 実施後の周術期脳卒中（術後 72 時間以内）の発生リスクを有意に減少させることを検証することを目

的として、米国、欧州及びオーストラリアの 51 施設で実施された前向き多施設共同無作為化比較対照試験である。表 6 に概要を示す。

表 6 P-TAVR 試験の概要

試験目的	本品が TAVR 実施後の周術期脳卒中（72 時間以内）のリスクを有意に減少させることを検証すること。
試験デザイン	・前向き多施設共同無作為化比較対照試験（本品群：対照群=1：1） ・本品群（TAVR 手技中に本品を使用する群） ・対照群（TAVR 手技中に本品を使用しない群）
症例数	3,000 例（本品群：1,501 例、対照群：1,499 例）
主要評価項目	TAVR 後 72 時間又は退院時（いずれか早い時点）までに発生した全脳卒中（出血性、虚血性又は原因不明、障害を伴う又は伴わないもの）と設定された。なお、全ての事象は、臨床事象判定委員会（以下「CEC」という。）により判定が行われ、神経学学術研究コンソーシアム（NeuroARC）及び弁学術研究コンソーシアム（VARC-2）の定義が使用された。
その他の評価項目	TAVR 後 72 時間又は退院時のいずれか早い時点までに発生した、以下のいずれかの事象と設定された。なお、死亡（心血管死及び非心血管死）、神経学的評価項目（脳卒中、一過性脳虚血発作及びせん妄）、急性腎障害及び本品のアクセス部位の主要血管合併症について CEC により判定が行われた。 1. 全死亡（心血管死及び非心血管死） 2. 神経学的評価項目 <ul style="list-style-type: none">• 脳卒中（障害を伴うもの及び伴わないもの）• 一過性脳虚血発作• せん妄 3. 全死亡及び全脳卒中の安全性の複合 4. 以下の評価によって判定された神経学的及び神経認知的状態 <ul style="list-style-type: none">• 神経学的な理学的検査• modified Rankin Scale（以下「mRS」という。）• NIH 脳卒中スケール（以下「NIHSS」という。）• ICU におけるせん妄評価法（以下「CAM-ICU」という。）• MoCA 認知機能検査（以下「MoCA」という。） 5. 全脳卒中、一過性脳虚血発作及びせん妄の複合神経学的合併症 6. AKIN システムステージ 3（腎代替療法を含む）及びステージ 2 に基づく急性腎障害 7. 手技に関連する本品のアクセス部位の血管合併症（重度及び軽度） 8. 本品のデリバリー及び回収（両フィルタ、1 フィルタの展開成功又はフィルタ展開なし、及びシステムの回収に分類） 9. ベースラインで EQ-5D QOL 質問票により評価した健康状態
選択基準	1. AS と診断され、既承認の TAVR 機器を用いた経大腿動脈アクセスにより治療を受ける。 2. フィルタ留置部位の動脈径が、本品の推奨の範囲内である（腕頭動脈は 9~15 mm、左総頸動脈は 6.5~10 mm）。
除外基準	1. 左総頸動脈又は腕頭動脈のいずれかに 70% を超える動脈狭窄がある。 2. 腕頭動脈又は左総頸動脈に顕著な狭窄、拡張若しくは解離、又は大動脈口若しくは大動脈口から 3 cm 以内に動脈瘤が認められる。 3. 右上肢への血流不全がある。 4. アクセス血管に過度な蛇行がある。 5. 未治療の出血性疾患がある。 6. 抗凝固及び抗血小板療法が禁忌である。
観察期間	手技後 72 時間又は退院時（いずれか早い時点） なお、手技後脳卒中と診断された患者については、脳卒中の発症後 30±7 日とする。

登録患者の内訳は図4に示すとおりであり、合計3,000例（本品群1,501例、対照群1,499例）が登録された。登録後に割付どおりの治療に至らなかった症例は、本品群95例（TAVR 弁留置の未実施12例、本品を用いた治療の未実施83例）及び対照群9例（TAVR 弁留置の未実施9例）であった。なお、本品を用いた治療が未実施であった83例の内訳は、橈骨/上腕動脈アクセスの問題（摘縮/蛇行）42例、腕頭/鎖骨下動脈の蛇行31例、登録エラー（頸動脈の基準を満たさず）2例、試験責任医師の判断（詳細不明）2例、実施医療機関エラー（本品が入手できず）2例、橈骨動脈の別の目的での使用2例、麻酔の問題1例及びディスタルフィルタ不良1例であった。

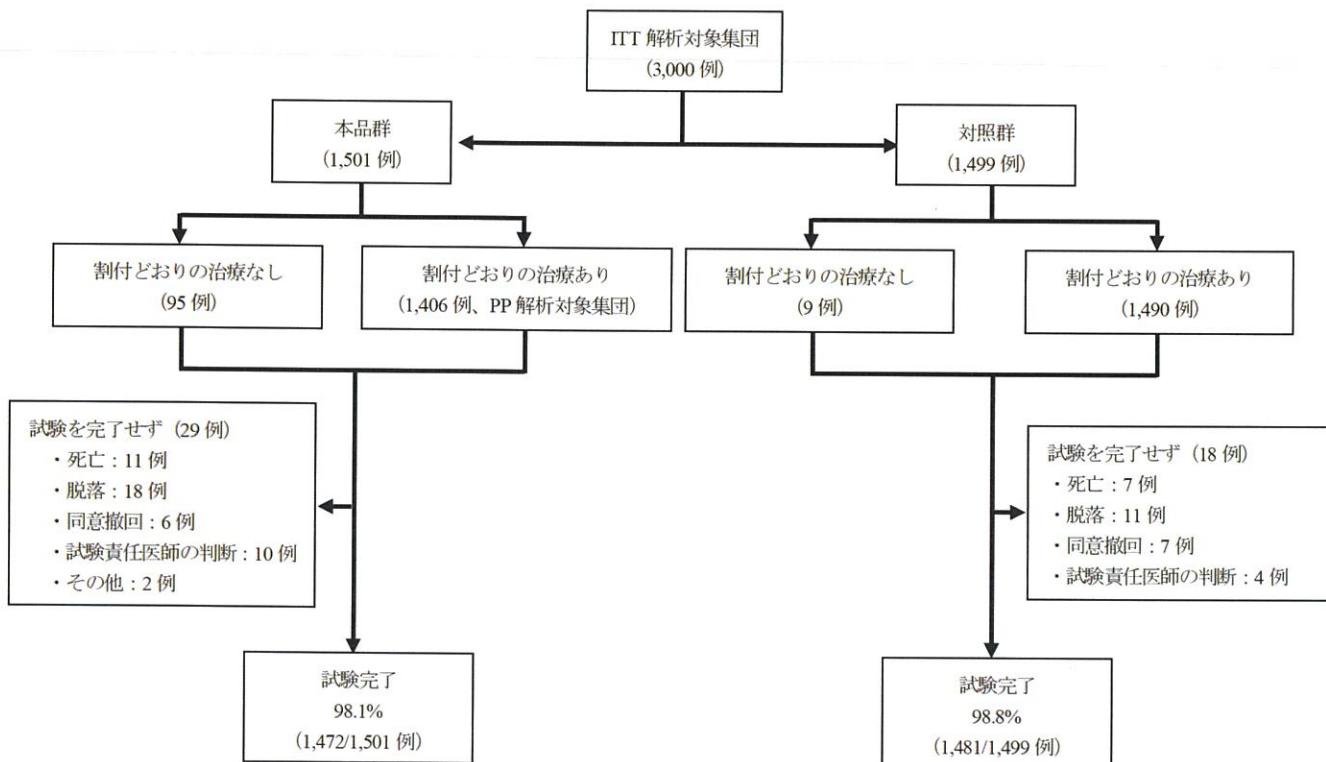


図4 患者登録の内訳

本試験における主要評価項目は、「TAVR 後72時間又は退院時（いずれか早い時点）までに発生した全脳卒中（出血性、虚血性又は原因不明、障害を伴う又は伴わないもの）」と設定され、対照群に対する優越性検定が実施された。また、中間解析結果に基づき事前に計画された変更を行うことができるアダプティブグループ逐次デザインを用いており、症例数決定のための中間解析及び試験の早期成功を確認するための中間解析の2種類の解析を実施することとされた。

1) 患者背景

ITT解析対象集団（3,000例）の患者背景については、表7及び表8のとおりであった。

表7 ベースライン特性、手術リスク評価及び病歴

評価項目	本品群 (N=1,501)	対照群 (N=1,499)	p 値
女性	42.0% (631/1,501)	37.8% (566/1,499)	0.0167
年齢（歳）	78.9±8.0 (1,501) (30, 100)	78.9±7.8 (1,499) (31, 101)	0.9543
SAVR の手術リスク評価			
STS スコア (%)	3.3±2.7 (1,481) (0, 44)	3.4±2.8 (1,482) (0, 25)	0.7056
STS スコア ≥ 3%	44.4% (658/1,481)	41.8% (620/1,482)	0.1540
STS スコア < 3%	55.6% (823/1,481)	58.2% (862/1,482)	0.1540
EuroSCORE II (%)	4.6±5.1 (1,175) (0, 54)	4.3±5.2 (1,174) (0, 83)	0.2665
低リスク以外*	63.7% (956/1,501)	64.6% (968/1,499)	0.6131
適応外*	2.2% (33/1,501)	1.5% (23/1,499)	0.1790
高リスク*	28.2% (424/1,501)	28.9% (433/1,499)	0.6989
中等度リスク*	33.2% (499/1,501)	34.2% (512/1,499)	0.5974
低リスク*	36.3% (545/1,501)	35.4% (531/1,499)	0.6131
CHA2DS2-VASc スコア	4.2±1.3 (1,501) (0, 9)	4.2±1.3 (1,499) (0, 9)	0.6740
全体的な病歴			
糖尿病の現病歴	33.4% (501/1,501)	34.8% (522/1,499)	0.4037
免疫抑制療法実施中	3.5% (53/1,500)	4.4% (65/1,494)	0.2504
高脂血症の病歴	75.5% (1,128/1,495)	74.6% (1,117/1,497)	0.5975
高血圧症の病歴	87.1% (1,306/1,500)	87.6% (1,312/1,497)	0.6357
末梢血管疾患の病歴	11.1% (165/1,484)	10.9% (162/1,481)	0.8757
COPD の病歴	13.9% (207/1,493)	13.4% (201/1,495)	0.7382
循環器系の病歴			
冠動脈疾患の病歴	56.9% (850/1,493)	58.9% (880/1,493)	0.2661
心筋梗塞の病歴	13.3% (198/1,488)	12.1% (179/1,485)	0.3048
うつ血性心不全の病歴	58.6% (877/1,497)	57.9% (866/1,495)	0.7154
PCI 施行歴	26.8% (401/1,495)	30.5% (456/1,493)	0.0246
CABG 手術歴	11.1% (166/1,501)	11.7% (175/1,497)	0.5865
心房細動の病歴	34.1% (511/1,498)	31.4% (469/1,495)	0.1101
ペースメーカー植込み歴	10.6% (159/1,501)	10.0% (150/1,499)	0.5973
神経学的病歴			
一過性脳虚血発作の病歴	5.2% (77/1,491)	5.4% (81/1,487)	0.7306
脳血管発作歴	7.6% (114/1,496)	8.2% (122/1,491)	0.5691
右頸動脈狭窄 (≥ 80%)	0.9% (11/1,269)	0.5% (6/1,267)	0.2249
左頸動脈狭窄 (≥ 80%)	0.2% (2/1,268)	0.2% (2/1,264)	1.0000
CEA/CAS 施行歴	2.4% (35/1,481)	2.9% (43/1,482)	0.3602

連続変数は平均値±標準偏差 (最小、最大)、カテゴリー変数は割合を示す。

*手術リスクは、実施医療機関の外科医を含むハートチームが STS スコアに加え、患者の解剖学的又は機能的なリスク因子を考慮し判断した (適応外 : STS スコア ≥ 15%、高リスク : ≥ 8%、低リスク : < 3%)。

表8 ベースライン時の神経学的評価

評価項目	本品群 (N=1,501)	対照群 (N=1,499)	p 値
MoCA合計スコア	24.5±4.6 (1,445) (0.0, 31.0)	24.5±4.5 (1,440) (0.0, 31.0)	0.9693
NIHSS合計スコア	0.4±1.0 (1,499) (0, 13)	0.3±0.9 (1,494) (0, 10)	0.3005
mRS			
0 : まったく症候がない	67.6% (1,014/1,501)	68.6% (1,027/1,497)	0.1564
1 : 明らかな障害はない	15.9% (239/1,501)	17.4% (260/1,497)	
2 : 軽度の障害	8.2% (123/1,501)	6.6% (99/1,497)	

評価項目	本品群 (N=1,501)	対照群 (N=1,499)	p値
3：中等度の障害	6.6% (99/1,501)	6.3% (94/1,497)	
4：中等度から重度の障害	1.7% (26/1,501)	1.1% (17/1,497)	
5：重度の障害	0.0% (0/1,501)	0.0% (0/1,497)	
全体的CAM-ICU			
陽性	0.0% (0/1,499)	0.0% (0/1,497)	-
陰性	100% (1,499/1,499)	100% (1,497/1,497)	-

連続変数は平均値±標準偏差 (最小、最大)、カテゴリー変数は割合を示す。

2) 手技情報

P-TAVR 試験における手技特性を表 9 に示す。本品の挿入時から抜去までの合計時間は、 28.9 ± 16.6 分であった。

表9 手技特性

評価項目	本品群 (N=1,501)	対照群 (N=1,499)	p 値
合計手技時間 (分) ^a	71.4 ± 44.1 (1,466) (0.0, 549.0)	53.0 ± 30.1 (1,490) (0.0, 440.0)	<0.0001
合計本品の手技時間 (分) ^b	28.9 ± 16.6 (1,456) (0.0, 174.0)	NA	-
合計透視時間 (分)	15.2 ± 14.4 (1,430) (0.0, 97.0)	ND	-
使用造影剤合計 (cc)	51.2 ± 54.5 (1,432) (0.0, 491.0)	ND	-
麻酔の種類			
局所麻酔	27.6% (411/1,489)	27.4% (408/1,490)	0.8931
全身麻酔	26.8% (399/1,489)	26.4% (393/1,490)	0.7950
意識下鎮静	45.6% (679/1,489)	46.2% (689/1,490)	0.7258
実施した前拡張	38.5% (573/1,489)	41.9% (624/1,490)	0.0586
バルーン拡張 1 回	92.0% (526/572)	93.4% (583/624)	0.3277
バルーン拡張 2 回	5.6% (32/572)	5.1% (32/624)	0.7204
バルーン拡張 3 回以上	2.1% (12/572)	1.4% (9/624)	0.3885
実施した後拡張	26.2% (390/1,489)	25.7% (383/1,490)	0.7616
バルーン拡張 1 回	83.1% (324/390)	78.9% (302/383)	0.1344
バルーン拡張 2 回	13.3% (52/390)	18.3% (70/383)	0.0594
バルーン拡張 3 回以上	3.1% (12/390)	2.6% (10/383)	0.6969
開胸手術への変更	0.2% (3/1,489)	0.3% (5/1,490)	0.7262
予定外の心肺バイパス使用	0.1% (2/1,489)	0.1% (2/1,490)	1.0000
実施した TAV-in-TAV 留置	1.7% (26/1,489)	1.5% (22/1,490)	0.5589
試験手技で留置した人工弁の種類 ^c			
高リスクと判断された患者			
バルーン拡張型弁	37.9% (569/1,501)	38.6% (578/1,499)	0.7137
非バルーン拡張型弁	25.8% (387/1,501)	26.0% (390/1,499)	0.8834
低リスクと判断された患者			
バルーン拡張型弁	22.9% (344/1,501)	22.4% (336/1,499)	0.7421
非バルーン拡張型弁	13.4% (201/1,501)	13.0% (195/1,499)	0.7570
入院期間			
入院期間 - 全体 (日数)	3.3 ± 4.1 (1,477) (0, 75)	3.3 ± 3.5 (1,483) (0, 30)	0.7137
72 時間以内に退院した患者	69.5% (1,027/1,477)	68.0% (1,008/1,483)	0.3591
入院期間 (日数)	1.5 ± 0.7 (1,027) (0, 4)	1.5 ± 0.8 (1,008) (0, 5)	0.5526
72 時間以後に退院した患者	30.5% (450/1,477)	32.0% (475/1,483)	0.3591

評価項目	本品群 (N=1,501)	対照群 (N=1,499)	p 値
入院期間（日数）	7.3±5.5 (450) (0, 75)	7.1±4.1 (475) (1, 30)	0.6062

連続変数は平均値±標準偏差（最小、最大）、カテゴリー変数は割合を示す。

a : 初回穿刺／切開から血管閉鎖までの時間、b : 本品挿入から抜去までの時間、c : 最終的に留置した人工弁

3) 使用状況

① 本品の使用状況

本品の使用状況は表 10 に示すとおりであり、橈骨動脈又は上腕動脈の蛇行又は攣縮によるアクセスの問題等により本品の包装が開封されたが挿入されなかった 31 例、腕頭動脈又は鎖骨下動脈の蛇行によるアクセスの問題等により本品が血管内に挿入されたが展開されなかった 41 例であった。

表 10 本品の使用状況

本品の使用状況	本品 (N=1,481 本)
開封 - 挿入されず	2.1% (31/1,481)
挿入 - 展開されず	2.8% (41/1,481)
挿入 - 展開	95.1% (1,409/1,481) ^a

a : 患者 3 例は機器を 2 本使用し、2 本目の機器は 1 本目が抜去された後に「挿入 - 展開」と報告された。

② 本品の手技情報

本品の手技情報を表 11 に示す。本品の 2 つのフィルタが展開された患者の割合は 98.2% (1,381/1,406 例) であった。1 つのフィルタのみが展開された患者については、解剖学的な理由等でディスタンスフィルタの展開が困難であり、プロキシマルフィルタのみの展開となった。

表 11 本品の手技情報

評価項目	本品の使用あり (N=1,406 例)
本品の送達及び回収の成功 ^a	98.2% (1,380/1,406)
本品の送達	
2 つのフィルタ展開	98.2% (1,381/1,406)
1 つのフィルタ展開	1.8% (25/1,406)
フィルタ展開なし	0.0% (0/1,406)
本品の回収	99.9% (1,405/1,406)

a : 2 つのフィルタの展開及びシステムの回収成功

③ 本品の不具合

本品について報告された機器の不具合を表 12 に示す。なお、重篤な有害事象に至った機器の不具合は認められなかった。

表 12 報告された本品の不具合

評価項目	不具合発生率 (N=1,450 本 ^a)
ディスタルフィルタ	
展開不成功	0.9% (13/1,450)
フィルタの脱落／分離	0.1% (2/1,450)
曲がり／ねじれ	0.1% (2/1,450)
不成功フィルタの捕捉／回収	0.1% (2/1,450)
プロキシマルフィルタ	
展開不成功	0.2% (3/1,450)
ハンドル	
脱落／分離	0.1% (2/1,450)
シャフトの曲がり／ねじれ／破損	0.1% (1/1,450)
角度調整シースの曲がり／ねじれ	0.1% (1/1,450)
生体構造の追跡困難	0.1% (2/1,450)
その他	0.8% (12/1,450)

a : 本品が患者に挿入され展開されなかった場合又は挿入され展開された場合の開封済み機器 (1,450 本) を表す。

なお、本品の包装が開封されたが患者の体内に挿入されなかった 31 本に関する不具合は 4 件であり、シャフトの曲がり/ねじれ/破損等のため、新しい機器を使用したと報告された。

4) 試験結果

① 有効性

独立安全性及び統計モニタ委員会により、登録患者の最初の 70% (2,100 例) を対象に、事前に計画された中間解析が実施された。解析の結果、主要評価項目に関する成績について、本品群を支持する有意差が示されなかったため（本品群 2.2%、対照群 2.4%、 $p = 0.7652$ ）、当初の計画どおり最大 3,000 例まで登録が継続された。

本試験の主要評価項目である「TAVR 手技実施後 72 時間又は退院時（いずれか早い時点）までに発生した全脳卒中（出血性、虚血性又は原因不明、障害を伴う又は伴わないもの）の発生率」は、本品群 2.3% (34/1,501 例)、対照群 2.9% (43/1,499 例) であり ($p=0.2960$)、設定された仮説（対照群に対する本品群の優越性）は検証されなかった（表 13）。一方、障害を伴う脳卒中については、対照群と比較して、本品群の発生率は統計学的に有意に低かった（本品群 0.5%、対照群 1.3%、 $p = 0.0225$ ）。

表 13 退院時の脳卒中

評価項目	本品群	対照群	差 [95%信頼区間]	p 値
全脳卒中	2.3% (34/1,501)	2.9% (43/1,499)	-0.6% [-1.7%, 0.5%]	0.2960
手技当日	0.8% (12/1,501)	0.9% (14/1,499)	-0.1% [-0.8%, 0.5%]	0.6911
手技後 1 日目	1.2% (18/1,501)	1.1% (16/1,499)	0.1% [-0.6%, 0.9%]	0.7331
手技後 2 日目	0.3% (4/1,501)	0.7% (10/1,499)	-0.4% [-0.9%, 0.1%]	0.1074
手技後 3 日目	0.1% (2/1,501)	0.3% (4/1,499)	-0.1% [NA]	0.4524
障害を伴う	0.5% (8/1,501)	1.3% (20/1,499)	-0.8% [-1.5%, -0.1%]	0.0225
障害を伴わない	1.7% (26/1,501)	1.5% (23/1,499)	0.2% [-0.7%, 1.1%]	0.6691

② 安全性

その他の評価項目として、TAVR 後 72 時間又は退院時のいずれか早い時点までに発生した全死亡（心血管死及び非心血管死）、神経学的評価、急性腎障害、本品のアクセス部位の主要血管合併症等が設定され、各事象については CEC による第三者判定が行われた。本品群において、主要血管合併症 0.1% (1/1501 例) が認められたが、イントロデューサーシースに起因した橈骨アクセス部位の出血であり、本品との関連性はなかった。全死亡（本品群 0.5%、対照群 0.3%、 $p=0.2482$ ）、脳卒中、TIA 及びせん妄の複合（本品群 3.1%、対照群 3.7%、 $p=0.3587$ ）、急性腎障害（本品群 0.5%、対照群 0.5%、 $p=0.7978$ ）の発生率については、両群に有意な差は認められなかった（表 14）。なお、本品群で発生した死亡 8 例については、「本品との関連なし」と試験責任医師又は分担医師より報告されている。

表 14 退院までに発生した CEC 判定による有害事象

CEC 事象	本品群 (N=1,501)	対照群 (N=1,499)	p 値
全死亡又は全脳卒中	2.7% (41/1,501)	3.0% (45/1,499)	0.6571
全死亡	0.5% (8/1,501)	0.3% (4/1,499)	0.2482
心血管	0.5% (8/1,501)	0.3% (4/1,499)	0.2482
非心血管	0.0% (0/1,501)	0.0% (0/1,499)	-
全脳卒中	2.3% (34/1,501)	2.9% (43/1,499)	0.2960
障害を伴う	0.5% (8/1,501)	1.3% (20/1,499)	0.0225
虚血性	0.4% (6/1,501)	1.1% (17/1,499)	0.0211
出血性	0.1% (2/1,501)	0.2% (3/1,499)	0.6871
障害を伴わない	1.7% (26/1,501)	1.5% (23/1,499)	0.6691
虚血性	1.7% (26/1,501)	1.5% (23/1,499)	0.6691
出血性	0.0% (0/1,501)	0.0% (0/1,499)	-
神経学的合併症の複合 ^a	3.1% (46/1,501)	3.7% (55/1,499)	0.3587
全脳卒中	2.3% (34/1,501)	2.9% (43/1,499)	0.2960
一過性脳虚血発作	0.1% (1/1,501)	0.1% (2/1,499)	0.6246
せん妄	0.8% (12/1,501)	0.7% (11/1,499)	0.8367
全死亡又は障害を伴う脳卒中	1.0% (15/1,501)	1.5% (22/1,499)	0.2452
心臓死又は障害を伴う脳卒中	1.0% (15/1,501)	1.5% (22/1,499)	0.2452
血管合併症-本品アクセス部位	0.1% (1/1,501)	NA	1.0000
急性腎障害 ^b	0.5% (8/1,501)	0.5% (7/1,499)	0.7978
急性腎障害-ステージ 2 ^b	0.3% (4/1,501)	0.3% (5/1,499)	0.7534
急性腎障害-ステージ 3 ^b	0.3% (4/1,501)	0.1% (2/1,499)	0.6872

a : 脳卒中、一過性脳虚血発作及びせん妄を含む、b : 手技後 72 時間以内、ステージ 3 は腎代替療法を含む

(2) SENTINEL 試験（参考資料、実施期間：2014 年 10 月～2016 年 3 月）

SENTINEL 試験は、TAVR の適応となる石灰化を伴う症候性重度 AS を有する患者に対する本品の有効性及び安全性を評価することを目的として、米国及びドイツの 19 施設で実施された前向き多施設共同無作為化比較対照試験である。

本試験では 363 例が登録され、以下の 3 群に無作為に割り付けられた。

安全性評価群： 本品を TAVR 中に使用し、手技後 30 日及び 90 日の安全性評価を行う群。

有効性評価群： 本品を TAVR 中に使用し、手技後 30 日及び 90 日の安全性評価に加えて、

脳卒中発生の評価のための手技後 2~7 日及び 30 日の MRI 検査、並びに手技後 2~7 日、30 日及び 90 日の神経認知的評価を行う群。

対照群： 本品を使用せず TAVR を実施し、有効性評価群と同様に、安全性評価、MRI 検査及び神経認知的評価を行う群。

本試験の主要安全性評価項目である「手技後 30 日以内の判定された主要脳心血管イベント（MACCE：全死亡、全脳卒中及び急性腎障害（クラス 3））の発生率」は、安全性評価群及び有効性評価群を統合した本品群の発生率は 7.4%（18/244 例、95%信頼区間上限値 10.7%）であり、事前に設定された達成基準（18.3%）を満たした。

また、本試験の主要有効性評価項目として、以下の 2 項目が設定された。

- 手技後 2~7 日での MRI で評価した保護領域（腕頭動脈及び左総頸動脈により灌流される脳領域）における対照群に対する有効性評価群の総新規病変体積中央値の有意な減少（優越性の検証）
- 有効性評価群の保護領域における総新規病変体積の中央値が対照群と比較して 30%以上の減少（治療効果の評価）

なお、本試験の主要安全性及び有効性評価項目（優越性の検証）については、補完 ITT 集団（臨床及び／又は MRI 検査によるデータに欠測のある患者に対して、ベースライン及び／又は 2~7 日目の拡散強調 MRI 総新規病変量、MRI 検査までの日数等の患者情報を基にパターンの近い患者を特定し、欠測のある患者に確率的に算出した数値を使用）を対象に解析した。

主要有効性評価項目のうち、優越性の検証に関する保護領域の総新規病変体積中央値については、有効性評価群 (109.1 mm^3) と対照群 (174.0 mm^3) の結果に統計学的に有意な差は認められなかった ($p = 0.2354$)。一方、治療効果の評価については、有効性評価群の保護領域における総新規病変体積が対照群と比較して 42% 減少しており、事前に設定された達成基準（30%以上の減少）を満たした。また、組織病理学的分析の結果、本品を使用した患者の 99%において、いずれかのフィルタに塞栓物質が認められ、その内訳としては、組織及び異物を含む急性血栓（98%）、動脈壁（94%）、弁組織（50%）、石灰化（50%）、異物（35%）及び心筋（15%）であった。

TAVR のアクセス経路の差分が本品の有効性及び安全性に与える影響については、以下のとおりであった。

登録患者のうち、経大腿アクセスで TAVR が実施された患者の割合は、本品群である安全性評価群及び有効性評価群ともに 94.2%（114/121 例及び 113/120 例）であり、対照群では 95.8%（113/118 例）であった。また、経大腿アクセス以外のアクセスで TAVR を実施した患者は、安全性評価群、有効性評価群及び対照群でそれぞれ経心尖アクセスが 3.3%（4/121 例）、2.5%（3/120 例）及び 1.7%（2/118 例）、大動脈アクセスが 1.7%（2/121 例）、2.5%（3/120 例）及び 0.8%（1/118 例）、鎖骨下動脈アクセスが 0%、0.8%（1/120 例）及び 1.7%（2/118 例）、その他（詳細不明）が 0.8%（1/121

例)、0%及び0%であった。なお、本品のアクセス経路が右上腕動脈及び橈骨動脈であることから、右鎖骨下動脈又は腋窩動脈アクセスによるTAVR手技では、本品を使用することができない。

経大腿アクセス以外のアクセスを使用した患者において、手技後30日までに脳卒中を発生した患者は認められず、手技後90日までに脳卒中を発生した患者は対照群の1例（障害を伴う脳卒中）のみであり、本品群では認められなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性について

申請者は、米国、欧州及びオーストラリアで実施したP-TAVR試験の試験成績を用いて本品の評価を行うことの妥当性について、以下のように説明した。

P-TAVR試験の本邦への外挿性を検討するにあたり、民族的要因及び医療環境差について検討した。

民族的要因に関する検討項目として、ASの成因及び本邦と海外の患者の解剖学的構造の違いが挙げられるが、ASの成因については、本品使用の対象となるTAVR患者において欧米と本邦で大きな差はないと考える。また、解剖学的構造の違いについては、欧米人との体格の違いによる血管径及び血管走行の違いが懸念されるが、P-TAVR試験には、日本人3例を含むアジア人14例（BMI平均23.5、BSA平均1.63）及び小柄な患者（最小値BMI12.0）が登録されており、本品の送達に関する問題は認められなかった。また、経橈骨動脈アクセスが多く使用されている経皮的冠動脈形成術に関する臨床試験が広く実施されているが、動脈の血管走行に関する違いについての報告はないことからも、血管走行、血管径等に関しても特筆すべき差はないと考える。

医療環境差に関する検討項目として、TAVRの普及状況やTAVR特有の設備及び人員が挙げられるが、TAVRの普及状況及び多職種からなるハートチームにおいて多角的に適応を判断することについて、国内外で大きな差は生じていないと考える。また、TAVRにおける脳卒中発生頻度についても、これまで国内外で実施された臨床試験成績等を踏まえると、国内外で大きな差はないと考える¹²⁻²²。

以上より、海外臨床試験成績を本邦に外挿することは可能である。

総合機構は、P-TAVR試験の本邦への外挿性について、以下のように考える。

本品の使用に際しては、腕頭動脈等の血管径及び血管走行の解剖学的要件を考慮して本品の使用が判断されることを踏まえると、本品の成績に影響を与える民族的要因は認められないと判断した。また、国内外の診療ガイドライン等を踏まえると、ASに関する治療方法及び判断基準、ASの成因及び脳卒中の発生頻度、並びにTAVR実施体制については、日米で同等であり、国内外でのTAVRに関する臨床成績も同等であることが確認されている¹。さらに、本品の挿入手技（経橈骨動脈アクセス）についても、本邦の経皮的冠動脈形成術においても広く行われていること、後述するように、関連学会との協力のもと、市販後安全対策において製品トレーニング等を行う

ことで本品の適切な使用が可能な体制を整えることを踏まえ、海外で実施された本臨床試験成績を用いて本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

総合機構は、本品非使用群との無作為化比較にて、TAVR 手技後 72 時間又は退院時のいずれか早い時点における全脳卒中の発生率が主要評価項目として設定されたことについては、本品の対象疾患に対する脳卒中発生リスク低減の目的を踏まえ、その臨床効果を評価する指標として妥当と考える。そのうえで、総合機構は申請者に対し、P-TAVR 試験の主要評価項目（全脳卒中の発生率）が未達であった原因、並びに当該試験成績から本品の有効性及び安全性が示されていることについて説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

＜主要評価項目（全脳卒中の発生率）が未達であった原因について＞

P-TAVR 試験の主要評価項目が未達であった主な原因としては、「P-TAVR 試験での脳卒中発生率が試験計画時よりも低かったこと」及び「登録患者の患者背景が試験計画時の想定と異なっていたこと」であると考える。

P-TAVR 試験の試験計画時点では、主要評価項目（全脳卒中）の期待発生率を本品群 2%、対照群 4%と設定し、試験設計を行った（表 15）。対照群の全脳卒中発生率の期待値（4%）は、過去に発表された TAVR 手技時における本品の性能評価に関する臨床試験等の対照群（本品非使用群）の脳卒中発生率（約 1.5%～7%）²³⁻²⁷、及び経カテーテル的大動脈弁置換用システムである「ロータスエッジバルブシステム」（承認番号：30100BZX00270000）の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された REPRISE III 試験における退院前の脳卒中発生率（当該製品 4.4%、他社製品 4.3%）を踏まえ設定した²⁸。また、本品群の期待値（2%）は、本品の有用性評価を目的に実施された SENTINEL 試験における周術期脳卒中発生率が本品群 3.0%（7/231 例）、対照群 8.2%（9/110 例）であり、相対的に周術期脳卒中発生率を 63%減少させたことを踏まえ、P-TAVR 試験における本品の有効性の見積もりを「相対リスク減少 50%」と仮定して設定した。P-TAVR 試験における対照群の全脳卒中発生率（2.9%）が期待値（4%）よりも低かった原因として、試験における脳卒中の診断方法の差異及び登録患者の患者背景が試験計画時の想定と異なっていたことが挙げられる。

P-TAVR 試験では、神経内科医等の神経学専門家による TAVR 後の神経学的評価を必須としていたが、市販後臨床試験であるため、通常診療では一般的に実施されない拡散強調 MRI 検査を必須とはしていなかった。一方、当該期待値の設定に用いた上述の臨床試験の大半は拡散強調 MRI 検査を必須としており、軽度の無症候性脳梗塞の検出も可能であり、全体の脳卒中発生率が高くなっていたことが想定され、脳卒中発生率の期待値と観察値に差分が生じた可能性がある。