

審議結果報告書

[類 別] 機械器具7 内臓機能代用器
[一般的名称] 経皮的三尖弁接合不全修復システム
[販 売 名] TriClip システム
[申 請 者] アボットメディカルジャパン合同会社
[申 請 日] 令和6年7月30日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和7年6月2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6年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 症候性の高度三尖弁閉鎖不全治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、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. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
3. 承認申請に当たって提出された臨床試験における対象患者の長期予後について、解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

令和7年5月13日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : 新設予定
- [販 売 名] : TriClip システム
- [申 請 者] : アボットメディカルジャパン合同会社
- [申 請 年 月 日] : 令和6年7月30日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和7年5月13日

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 新設予定
[販 売 名] : TriClip システム
[申 請 者] : アボットメディカルジャパン合同会社
[申 請 年 月 日] : 令和6年7月30日

【審査結果】

「TriClip システム」(以下「本品」という。)は、症候性の高度三尖弁閉鎖不全症/三尖弁逆流症(Tricuspid Regurgitation、以下「TR」という。)を有する患者に対して、経カテーテル的に三尖弁まで送達させたクリップにより弁尖を把持することでTRを治療することを目的に開発された医療機器である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、性能を裏付ける試験、安定性及び耐久性、並びに使用方法を裏付ける試験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、米国、カナダ及び欧州で実施された臨床試験であるTRILUMINATE 米国ピボタル試験(以下「米国ピボタル試験」という。)及び国内臨床試験である「AMJ-504 国内治験」(以下「国内治験」という。)の試験成績が提出された。また、参考資料として、TRILUMINATE Feasibility 試験の試験成績が提出された。

米国ピボタル試験は、症候性高度TR患者のうち、至適薬物療法を行ったにもかかわらずTRの症状が改善されず、三尖弁外科手術による推定死亡リスクが中等度以上と判断された患者を対象として、無作為割付コホート及び単群コホートから構成された。

米国ピボタル試験無作為割付コホートは、TR重症度が中等度以下まで軽減する可能性が高いと判断された患者が組み入れられた。主要評価項目は「術後12か月時の全死亡又は三尖弁外科手術、心不全による入院及びカンザスシティ心筋症質問票(以下「KCCQ」という。)で評価したQOLの改善」の階層的複合評価項目が設定され、本品群の対照群(薬物療法群)に対するWin比は1.44(95%信頼区間[1.03, 2.08]、優越性 $p=0.0311$)であり、本品群の優越性が示された。また、術後30日時のTR重症度が中等度以下であった患者の割合は、本品群87.0%、対照群5.4%であり、本品群のTR重症度の軽減は術後12か月時においても持続した。なお、術後30日時の主要有害事象の回避率は本品群98.3%であった。

米国ピボタル試験単群コホートは、解剖学的な複雑さから、TR重症度が1グレード以上軽減

する可能性は見込めるが、中等度以下まで軽減する可能性が低いと判断された患者が組み入れられた。主要評価項目である「術後 12 か月の KCCQ スコアが登録時から 10 ポイント以上改善した生存者の割合」は 46.2% (98.75%信頼区間下限値 34.3%) であり、性能目標である 30%を満たした ($p = 0.0008$)。術後 30 日までに主要有害事象は発生せず、術後 30 日時の TR 重症度が 1 グレード以上軽減した患者の割合は 98.9%であった。

国内治験は、米国ピボタル試験無作為割付コホートと同様の選択・除外基準が設定され、主要評価項目である「術後 12 か月時の全死亡又は三尖弁外科手術実施の回避率」は 100%であり、性能目標 (62%) を満たした。追加主要評価項目である「術後 12 か月時の心不全による年間入院率」は 0.03 (件/患者・年) であり、性能目標 (0.6) を満たした。副次評価項目である「術後 12 か月の KCCQ スコアが登録時から 15 ポイント以上改善した患者の割合」は 22.2% (8/36 例) であり、性能目標 (35%) を満たさなかった。なお、術後 30 日時の主要有害事象の回避率は 100%であり、TR 重症度についても 80%の患者で中等度以下まで軽減され、術後 12 か月時においても TR 重症度の軽減が持続した。

米国ピボタル試験無作為割付コホートは主要評価項目を達成していたが、主として QOL の改善が寄与しており、死亡等のハードエンドポイントについて対照群との差は確認されておらず、本品により高度 TR を軽減することにより生命予後が改善することは示されていない。しかしながら、至適薬物療法を受けているにもかかわらず、外科手術が最適ではない症候性高度 TR 患者に対しては、現状有効な治療手段がないため、安全性に関する成績も考慮し、適切な患者を選択することにより、本品のリスクベネフィットバランスは担保されると、専門協議における議論も踏まえ判断した。

また、米国ピボタル試験単群コホートは無作為割付コホートと比べて解剖学的により複雑で病態も進行した患者を対象としていたが、手技の安全性には問題はなく、有効性については無作為割付コホートの結果と同様に QOL や症状の改善は認められているため、本品を使用する臨床的意義はあると判断した。

本品は、症候性高度 TR 患者の治療に用いる本邦初の経カテーテル的治療デバイスである。本品を有効かつ安全に本邦へ導入するためには、使用者がトレーニング等により本品の手技に関する必要な知識・技術を習得するとともに、多職種からなるハートチームが本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存療法である内科的治療及び外科的治療も含め、本品の適応を判断することが最も重要と考える。加えて、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品を用いた治療は、症候性高度 TR 患者に対する内科的治療及び外科的治療の十分な経験と対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要と判断した。

また、製造販売後調査等により、本邦導入後の手技成功率及び有害事象発生状況、並びに有効性に関しても情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずることが重要と判断した。さらに、本品の長期成績は海外も含め知見が少ないことから、提出された臨床試験の経年報告を求め、その長期成績を確認していくことが必要であると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、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>

症候性高度三尖弁閉鎖不全症患者のうち、至適薬物療法を行ったにもかかわらず三尖弁閉鎖不全症の重症度及び症状が改善されない患者に対し、ハートチームが以下に該当すると判断した患者の三尖弁逆流の治療。

- 本邦のガイドラインに準じ、左心系疾患が十分に治療されている患者
- 三尖弁外科手術が最適治療ではないと判断された患者
- 経カテーテル edge-to-edge 三尖弁形成術に適した臨床状態である患者

<承認条件>

1. 症候性の高度三尖弁閉鎖不全治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、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. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
3. 承認申請に当たって提出された臨床試験における対象患者の長期予後について、解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

令和7年5月13日

審議品目

- [類 別] : 機械器具7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 新設予定
[販 売 名] : TriClip システム
[申 請 者] : アボットメディカルジャパン合同会社
[申 請 年 月 日] : 令和6年7月30日
[申請時の使用目的] : 症候性高度三尖弁閉鎖不全症患者のうち、至適薬物療法を行ったにもかかわらず三尖弁閉鎖不全症の重症度及び症状が改善されない患者に対し、ハートチームが以下に該当すると判断した患者のQOLの向上及び機能改善を目的として使用する。
- 三尖弁外科手術が最適治療ではないと判断された患者
 - 経カテーテル edge-to-edge 三尖弁形成術に適した臨床状態である患者

[目次]

1. 審議品目の概要.....	8
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.....	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.....	11
ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料.....	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.....	66
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.....	68
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.....	68
4. 総合評価.....	68

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AE	Adverse Event	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin Receptor Blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BARC	Bleeding Academic Research Consortium	—
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting	冠動脈バイパス術
CDS	Clip Delivery System	クリップデリバリーシステム
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy	心臓再同期療法
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator	両室ペーシング機能付植込み型除細動器
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EC	Eligibility Committee	適格性判定委員会
ECL	Echocardiography Core Laboratory	心エコーコアラボ
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area	有効逆流弁口面積
GGT	γ -Glutamyl Transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
INR	International Normalized Ratio	国際標準化比
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
JB-POT	Japanese Board of Perioperative Transesophageal Echocardiography	日本周術期経食道心エコー委員会
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザスシティ心筋症質問票
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract	左室流出路
MAE	Major Adverse Events	主要有害事象
MELD-XI	Model for End-Stage Liver Disease Excluding INR	—
MR	Mitral Regurgitation	僧帽弁逆流
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像撮影法
M-TEER	Mitral Transcatheter Edge-to-Edge Repair	経カテーテル的僧帽弁接合不全修復術

NCT	National Clinical Trials	—
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area	—
QOL	Quality of Life	生活の質
RVEDV	Right Ventricular End-Diastolic Volume	右室拡張末期容量
RVESV	Right Ventricular End-Systolic Volume	右室収縮末期容量
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SGC	Steerable Guide Catheter	ステイラブルガイドカテーテル
SHD	Structural Heart Disease	構造的心疾患
SLDA	Single Leaflet Device Attachment	片方の弁尖のみのクリップ把持
sPAP	systolic Pulmonary Artery Pressure	収縮期肺動脈圧
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TEE	Transesophageal Echocardiogram	経食道心エコー
TR	Tricuspid Regurgitation	三尖弁閉鎖不全症／三尖弁逆流症
TTE	Transthoracic Echocardiogram	経胸壁心エコー
VARC	Valve Academic Research Consortium	—

1. 審議品目の概要

「TriClip システム」(以下「本品」という。)は、閉鎖不全を生じている三尖弁を接合するためのクリップを搭載したデリバリーシステム (Clip Delivery System、以下「CDS」という。)、CDS を右心房内へ送達するためのステイラブルガイドカテーテル (Steerable Guide Catheter、以下「SGC」という。)、ダイレーター及びこれらを設置する際の補助に用いられるアクセサリー (スタビライザー、リフト及びサポートプレート等) から構成される (図1)。本品のクリップは、4つのサイズラインナップ (NT、NTW、XT及びXTW) を有する (図2)。

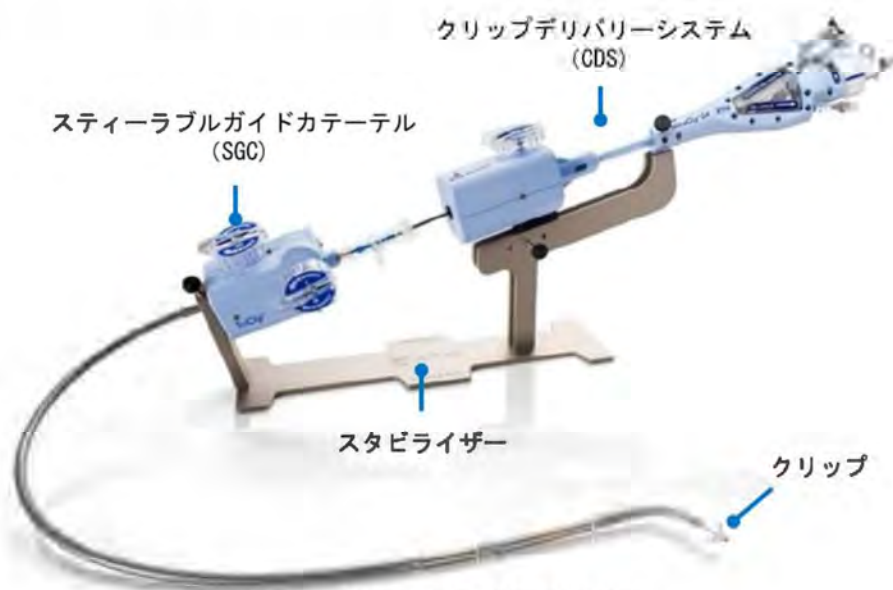


図1 本品の主な構成品の外観図



図2 クリップの外観図及びサイズラインナップ

本品は、大腿静脈から右心房まで挿入したSGCを介し、CDSに接続されたクリップを三尖弁まで送達させ、三尖弁の前尖、中隔尖又は後尖のいずれかを接合することで、三尖弁からの逆流を低減する (図3)。



図3 本品の三尖弁への留置

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

三尖弁閉鎖不全症／三尖弁逆流症（Tricuspid Regurgitation、以下「TR」という。）は、収縮期に三尖弁が完全に閉鎖しないために、右心室から右心房への血液の逆流が生じる疾患であり、TRに伴う症状として、腹水、末梢浮腫、肝腫大、食欲不振、頸静脈怒張又は腹部膨満が挙げられる¹。TRは、僧帽弁逆流（Mitral Regurgitation、以下「MR」という。）の病因と同様に、弁構造自体の解剖学的要因による器質性TR（以下「一次性TR」という。）又は右心室／右心房の病的拡大による機能性TR（以下「二次性TR」という。）のいずれかによって生じる。なお、二次性TRはTRの病因の大半を占め^{2,3}、肺高血圧症、左心系疾患、右心室機能不全又は心房細動を伴うことが多い。

TRの重症度は、左室駆出率や肺動脈圧、他の危険因子に関係なく、生存率の低下と相関することが複数の研究で示されている^{2,4}。国内外のガイドラインでは、薬物療法（利尿薬等）による体液貯留の軽減が推奨されているが、高度TR患者の管理は難しく治療選択肢も限られており、入院を繰り返し、臨床転帰が不良で1年死亡率が高い^{5,6,7}。高度TR患者に対する外科手術は、国内外のガイドラインにおいて左心系弁手術と同時に行う場合はクラスIで推奨されている一方^{8,9,10}、単独三尖弁外科手術は院内死亡率が高いことが報告されており¹¹、左心系弁手術を必要としない又は心臓手術後の高度TRに対する外科手術の適応基準と至適時期については十分なコンセンサスが得られていない。したがって、現時点では、左心系弁手術を必要としない又は心臓手術後の高度TR患者に対しては薬物療法が依然として標準治療であり、当該患者の臨床転帰を改善する

ために新たな治療選択肢が必要とされている。

本品は、MR の治療を目的とした既承認品「MitraClip NT システム」（承認番号：22900BZX00358000、以下「MitraClip」という。）を基本設計とし、三尖弁への送達性及び操作性を向上させるための改良を行い開発された製品であり、クリップ部分は MitraClip と同一である。本品の設計変更の経緯を表1に示す。

表1 本品に至るまでの主な変更の経緯

構成品	第一世代品	第二世代品 ()	本品 (TriClip G4 System)
CDS			TCDS03 クリップ：NT、XT、NTW 及びXTW
SGC			TSGC02
前世代品からの 変更概要	—		

(2) 外国における使用状況

主要な諸外国における本品の許認可状況を表2に示す(調査期間:2022年5月~2025年1月)。

表2 主要な諸外国における使用状況

国名	許認可の 年月日	使用目的	販売実績
米国	2024年4月	本品は症候性高度三尖弁閉鎖不全症患者のうち、至適薬物療法を行ったにもかかわらず三尖弁閉鎖不全症の重症度及び症状が改善されない患者に対し、多分野の専門医で構成されるハートチームにより、手術リスクが中等度以上、経カテーテル edge-to-edge 三尖弁形成術に適した臨床状態、及び三尖弁閉鎖不全症の重症度が中等度以下に改善される見込みがあると判断された患者の QOL 及び機能改善を目的として使用される。	
欧州	2021年2月	本品は三尖弁組織をクリッピングすることによる三尖弁閉鎖不全の再建を目的として使用される。	
その他 諸外国	—	—	

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

本品の外国における主な不具合及び有害事象の発生状況 (0.1%以上を記載) を表3~5に示す

(調査期間：2022年5月～2025年1月)。

表3 外国における不具合発現状況 (CDS)

不具合の種類	件数	発現頻度
不完全な接合 (SLDA)	■	1.10%
クリップの開閉困難	■	0.36%
ポジショニング困難	■	0.30%
意図しないデバイスの動き	■	0.24%
他の機器による損傷	■	0.24%
デバイスの引っ掛かり	■	0.22%
デバイスの移動	■	0.17%
抜去困難	■	0.14%
位置決め不能	■	0.12%

表4 外国における不具合発現状況 (SGC)

不具合の種類	件数	発現頻度
リーク	■	0.14%

表5 外国における有害事象発現状況 (CDS)

有害事象の種類	件数	発現頻度
予定していない非外科的介入	■	1.00%
三尖弁逆流	■	0.58%
重篤な傷害/病気/障害	■	0.43%
組織の損傷	■	0.36%
入院又は入院の延長	■	0.22%

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、外国における不具合及び有害事象の発生状況について、三尖弁と僧帽弁で治療対象は異なるが、MitraClip と比べて本品で特有の不具合や高い発生頻度の事象はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、MitraClip と比べて本品で特有の不具合や高い発生頻度の事象は報告されておらず、外国における不具合及び有害事象の発生に伴い実施したリスク低減措置はない旨説明した。

総合機構は、申請者の説明を了承し、後述するへ項において併せて評価することとした。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、CDS について、クリップ性能、デリバリーシステム性能、スティラブルスリーブ性能、クリップイントロデューサー性能、引張強度、トルク強

度、圧縮強度、親水性コーティング、止血弁、視認性、MRI 適合性、腐食耐性、疲労耐性及びデ
リバリーカテーテルのフラッシュが設定された。

SGC については、SGC 性能

引張強度、トルク強度、親水性コーティング、SGC 止血弁及び視認性が設定された。ダイ
レーターについては、引張強度、視認性が設定された。

システム共通の規格として、生物学的安全性、無菌性の保証、エチレンオキサイドガス滅菌残
留物及び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ついて、「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
ISO10993-1:2018 に準じて評価が行われた。本品に使用されている血液/体液に接触する原材料
は、MitraClip に用いられている原材料と同一であり、接触部位、接触期間、滅菌方法も同一であ
ることから、新たな試験を実施せずとも本品の生物学的安全性は担保されていることが説明され
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、特段の問題はないと判断し
た。

(3) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

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。

本品の耐久性について、本品のクリップは MitraClip のクリップと同一であることを踏まえ、申
請者は以下の理由から試験成績の添付を省略した。

と考
えられる。以上のことから、
と想定される。MitraClip では の疲労耐性が確
認されており、三尖弁に使用する本品においても の疲労耐性を有すると考えられる。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 機器の性能を裏付けるための試験

<提出された資料の概略>

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

1) 設計検証試験

CDS に対して、クリップ性能、デリバリーシステム性能、スティーラブルスリーブ性能、クリップイントロデューサー性能、引張強度、トルク強度、圧縮強度、親水性コーティング、止血弁、MRI 適合性、デリバリーカテーテルのフラッシュに関する試験が実施された。また、SGC 及びガイドレーターに対して、SGC 性能、引張強度、トルク強度、親水性コーティング、止血弁に関する試験が実施された。なお、又は を試験検体として使用した試験においては、試験結果に影響を及ぼす部品が本品と同一であることから、試験検体として妥当であることが説明された。試験の結果、いずれも設定された規格に適合し、本品の性能が確保されていることが示された。

CDS 及び SGC に対する視認性、並びに CDS に対する腐食耐性については、対象となる部品の MitraClip との原材料の同一性に基づき評価され、本品での試験は省略された。

2) 動物試験

本品の安全性及び操作性を評価するために、以下の 2 試験が実施された。

① *In vivo* 動物試験

クリップの安全性を評価するために、ブタ 15 頭に対してクリップにより三尖弁を接合させた後、30 日 (±2 日) 及び 90 日 (±2 日) の全身及び組織学的評価を各 6 頭 (計 12 頭) で行った。評価の結果、いずれの動物においても、臨床的に重大な肉眼的又は組織学的な所見は確認されず、留置されたクリップは安定又は正常な動きを示した。

試験中止となった 3 頭のうち、1 頭はデリバリーシステム挿入時に大腿静脈が切断され修復不

本品の使用方法を裏付けるため、[REDACTED]モデルを用いたデリバリー性能試験の試験成績が提出された。[REDACTED]

[REDACTED]確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機器の使用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。

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、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。

後述するへ項及びト項の<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限定的であることから、本邦での臨床使用実態下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、製造販売後調査等の実施を指示した。

- (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、症候性の高度 TR 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、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、エチレンオキシドガス滅菌残留物及びエンドトキシン試験）が提出された。

〈総合機構における審査の概要〉

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、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〉

本品の有効性及び安全性を評価する臨床試験成績として、海外臨床試験である「TRILUMINATE 米国ピボタル試験」（以下「米国ピボタル試験」という。）及び国内臨床試験である「AMJ-504 国内治験」（以下「国内治験」という。）の試験成績が提出された。米国ピボタル試験は、Roll-in コ

ホート、無作為割付コホート及び単群コホートから構成され、無作為割付コホートでは、本品群と薬物療法群（以下「対照群」という。）の合計 572 例が組み入れられ、最初に組み入れられた 350 例（本品群：175 例、対照群：175 例）が主要解析（仮説検証）に用いられた。単群コホートでは合計 188 例の症例が組み入れられ、最初に組み入れられた 100 例が主要解析に用いられた。国内治験は、米国ピボタル試験の本邦への外挿性を確認するために行われ、合計 56 例（Roll-in 19 例、主要解析 37 例）が組み入れられた。

また、参考資料として、米国ピボタル試験の主要解析及びフルコホートの術後 2 年の試験成績、バイオマーカー検査に関する試験成績、イメージングサブスタディの試験成績、並びに TRILUMINATE Feasibility 試験（以下「Feasibility 試験」という。）の術後 3 年の試験成績が提出された。

提出された臨床試験成績の一覧を表 6 に示す。

表 6 提出された臨床試験成績

試験名	実施国	症例数	観察期間	提出資料
米国ピボタル試験 (主要解析)	米国 カナダ 欧州	<u>Roll-in</u> コホート ・本品群：135 例 <u>無作為割付コホート</u> 主要解析 350 例 ・本品群：175 例 ・対照群：175 例 <u>単群コホート</u> 主要解析 本品群：100 例	5 年	術後 1 年成績： 添付資料 術後 2 年成績： 参考資料
米国ピボタル試験 (全体)	米国 カナダ 欧州	<u>無作為割付フルコホート</u> 572 例 ・本品群：285 例 ・対照群：287 例 <u>単群フルコホート</u> ・本品群：188 例	5 年	術後 2 年成績： 参考資料
米国ピボタル試験 バイオマーカー検査	米国 カナダ 欧州	・本品群：285 例 ・対照群：287 例	—	参考資料
米国ピボタル試験 イメージングサブスタディ	米国 カナダ 欧州	・本品群：31 例 ・対照群：38 例	—	参考資料
国内治験	日本	<u>Roll-in</u> ・本品群：19 例 <u>主要解析</u> ・本品群：37 例	5 年	術後 1 年成績： 添付資料
Feasibility 試験	欧州 米国	・本品群：85 例	3 年	術後 3 年成績： 参考資料

(1) 米国ピボタル試験 (NCT 番号 : NCT03904147、実施期間 : ██████████)

米国ピボタル試験の概要を表7に示す。

表7 米国ピボタル試験の概要

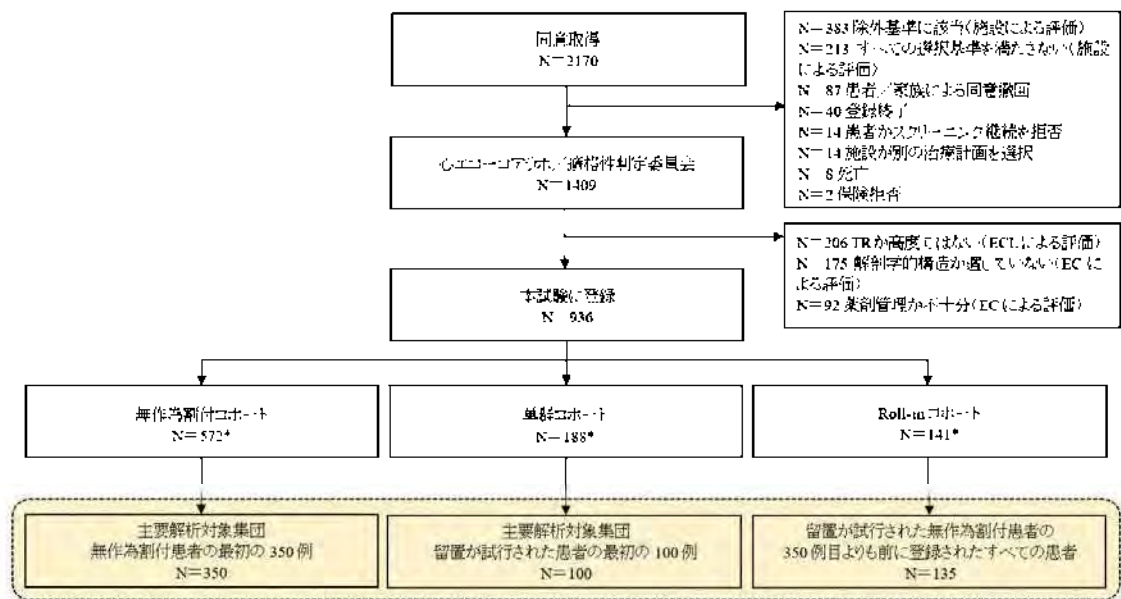
項目	概要
試験目的	高度 TR の症状があり、試験施設のハートチームによって三尖弁外科手術による推定死亡リスクが中等度以上と判断された患者を対象として、本品の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	本試験は、前向き多施設共同試験であり、Roll-in コホート、無作為割付コホート及び単群コホートで構成された。
症例数	<ul style="list-style-type: none"> • Roll-in コホート : 135 例 • 無作為割付コホート (1 : 1 で無作為割付) : 572 例 (うち、主要解析対象集団は 350 例) • 単群コホート : 188 例 (うち、主要解析対象集団は 100 例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 試験施設のハートチームの判断基準に基づき、以下の適切な治療 (薬物療法による管理を含む) を受け、30 日間以上状態が安定している患者。 <ul style="list-style-type: none"> • TR に対する至適薬物療法 (利尿薬等) • MR、心房細動、冠動脈疾患及び心不全に対する薬物又は医療機器による治療 2. 選択基準 1 に示した至適治療にも関わらず、高度 TR の症状が認められる患者。 3. 試験施設のハートチームの心臓外科医により、三尖弁外科手術に伴う推定死亡リスクが中等度以上であると判断された患者。 4. NYHA 心機能分類 (以下「NYHA 分類」という。) がクラス II、クラス III 又は歩行可能なクラス IV である患者。 5. 本品を留置する試験責任医師・分担医師の判断において、大腿静脈アクセスが可能であり、25 Fr のカテーテルを挿入可能な患者。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 収縮期肺動脈圧が 70 mmHg を超える (心エコーによる測定)、又は右心カテーテル検査により固定性前毛細血管性肺高血圧症を認める患者。 2. コントロール不良の重度高血圧症 (収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上) がある患者。 3. 本品の留置を妨げる可能性のある三尖弁外科手術歴を有する患者。 4. 過去 60 日以内に、左心系 (重度大動脈弁狭窄、重度 MR 等) 又は肺動脈弁の修復の適応があった患者。 5. クリップの適切な留置を妨げる可能性のあるペースメーカ又は ICD のリードが植え込まれている患者。 6. 三尖弁狭窄 (三尖弁弁口面積 1.0 cm² 以下又は平均圧較差 5 mmHg 以上) がある患者。 7. 左室駆出率が 20% 以下である患者。 8. 以下に示す三尖弁尖の解剖学的特性により、クリップの留置や弁尖上に適切なクリップの配置ができない、又は十分な TR 軽減を妨げる可能性がある患者。 <ol style="list-style-type: none"> a. 把持領域における石灰化の所見 b. 三尖弁尖の重度 (2 cm 超) の接合不良 c. 本品の適切な留置を妨げる弁尖の重度障害 d. エプスタイン奇形 (弁輪の位置は正常であるが、弁尖が右室の壁及び隔壁に付着している) 9. TTE 及び TEE で三尖弁の解剖学的特性を評価できない患者。 10. 活動性心内膜炎、活動性リウマチ性心疾患、又はリウマチ性疾患による弁尖の変性 (硬化、穿孔) が認められる患者。 11. 過去 30 日以内に心筋梗塞又は不安定狭心症が認められた患者。 12. 過去 30 日以内に経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を受けた患者。

	<p>13. 血行動態が不安定である患者（後負荷軽減や心原性ショックの有無を問わず収縮期血圧が 90 mmHg 未満、又は強心剤の投与、大動脈内バルーンポンピング、若しくは他の血行動態補助装置を必要とする状態）。</p> <p>14. 過去 90 日以内に脳血管疾患が認められた患者。</p> <p>15. 長期透析を受けている患者。</p> <p>16. 出血障害又は凝固能亢進状態が認められる患者。</p> <p>17. 活動性消化性潰瘍又は活動性消化管出血が認められる患者。</p> <p>18. 抗血小板薬及び抗凝固薬の 2 剤併用療法に対する禁忌、アレルギー又は過敏症がある患者。</p> <p>19. 現在、抗生剤による治療を必要とする感染症が持続している患者</p> <p>20. 本品の原材料に対する既知のアレルギー又は過敏性がある患者。</p> <p>21. 心臓内、下大静脈又は大腿静脈に腫瘍、血栓又は疣腫の所見がある患者。</p> <p>22. 余命が 12 か月未満である患者。</p>
患者登録フロー	<p><u>患者の適格性判断フロー</u> 試験施設において選択基準/除外基準を全て満たすと判断された患者は、心エコーコアラボ（以下「ECL」という。）において患者の心エコー画像を基に TR の重症度評価がなされた後に、適格性判定委員会（以下「EC」という。）において至適治療の実施の有無及び三尖弁の解剖学的要件への適合性を確認した上で、無作為割付コホート又は単群コホートに割り付けられた。</p> <p><u>無作為割付コホート</u> TR が中等度以下まで軽減する可能性が高いと判断された患者を 1:1 の比率で本品群又は対照群に無作為割付を行った。本コホートの主要評価項目は、無作為割付した最初の 350 例が術後 12 か月のフォローアップを終了した段階で評価した。</p> <p><u>単群コホート</u> TR が 1 グレード以上（5 グレードの評価尺度¹⁴を使用して評価した時）軽減する可能性が高いが、中等度以下（グレード 2 以下）まで軽減する可能性が低い患者を割り付け、全例を本品で治療した。本コホートの主要評価項目は、最初の 100 例が術後 12 か月のフォローアップを終了した段階で評価した。</p> <p>無作為割付コホート又は単群コホートへの登録に先立ち、術者に本品の使用経験がない場合は、術者 1 名あたり 3 例までの Roll-in 症例が許容された。また、独立した臨床事象判定委員会（以下「CEC」という。）が死因、心不全による入院及び主要有害事象^a（以下「MAE」という。）等の事象を判定し、ECL が心エコー画像に関する全ての項目について評価を行った。</p>
主要評価項目	<p><u>無作為割付コホート</u> 主要評価項目は、術後 12 か月の全死亡又は三尖弁外科手術、心不全による入院及びカンザスシティ心筋症質問票（以下「KCCQ」という。）で評価した生活の質（以下「QOL」という。）の改善からなる階層的複合評価項目である。当該評価項目について、本品群と対照群で比較し、以下の階層順序で解析を行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 全死亡又は三尖弁外科手術までの期間 心不全による入院の数 KCCQ スコアの登録時からの 15 ポイント以上の改善 <p><u>単群コホート</u> 主要評価項目は、術後 12 か月の KCCQ スコアが登録時から 10 ポイント以上改善した生存者の割合とする。</p>

^a 主要有害事象（MAE）の定義：心血管死、腎不全の新規発症、手術を要する心内膜炎、術後の機器関連 AE による非待機的心血管手術の複合項目。

副次評価項目	<p>無作為割付コホート</p> <ul style="list-style-type: none"> • 手技施行（大腿静脈穿刺）後 30 日の MAE の回避率 • 術後 12 か月の KCCQ スコアの変化 • 術後 30 日の TR の中等度以下に改善した患者の割合 • 術後 12 か月の 6 分間歩行距離の変化 • 術後 24 か月の心不全による再入院 • 術後 24 か月の全死亡、三尖弁外科手術又は経皮的三尖弁インターベンションの回避率 <p>単群コホート</p> <ul style="list-style-type: none"> • 術後 30 日の TR 軽減の登録時からの 1 グレード以上の改善 • 手技施行（大腿静脈穿刺）後 30 日の MAE の回避率 • 術後 12 か月の 6 分間歩行距離の登録時からの変化 • 登録前の 12 か月間と比較した術後 12 か月の心不全による再入院 • 術後 12 か月の全死亡又は三尖弁外科手術の回避率
観察期間	5 年

米国ピボタル試験の登録患者の内訳について、図 4 に示す。



*無作為割付コホートに割り付けられた患者は 589 例(17 例は無作為割付前に脱落)、単群コホートに割り付けられた患者は 200 例(12 例は手技前に脱落)、Roll-in コホートに割り付けられた患者は 147 例(6 例は手技前に脱落)

図 4 米国ピボタル試験の登録患者の内訳

1) 米国ピボタル試験無作為割付コホート

① 米国ピボタル試験無作為割付コホート（主要解析対象集団 350 例）1 年成績

ECによって、TRが中等度以下まで軽減する可能性が高いと判断された350例(本品群175例、対照群175例)が無作為割付コホートに割り付けられた。術後12か月までのフォローアップ完了状況について、図5に示す。

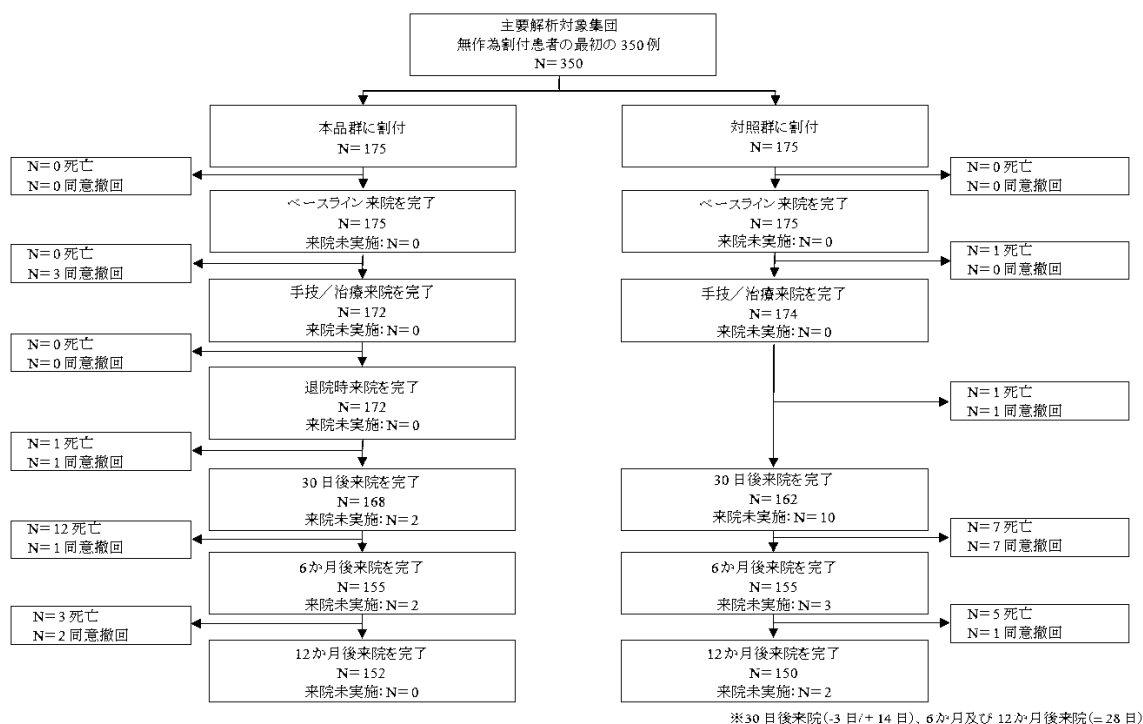


図5 患者のフォローアップ状況（無作為割付コホート）

無作為割付コホートの主要評価項目は、術後12か月の全死亡又は三尖弁外科手術、心不全による入院及びKCCQで評価したQOLの改善からなる階層的複合評価項目であり、対照群に対する本品群の優越性検証を実施した。主要評価項目は、異なる項目を主要評価項目に含めた上で、臨床的に重要性の高い項目に重点を置くことが可能なFinkelstein-Schoenfeld法を用いて、以下のよう

- a. 全死亡又は三尖弁外科手術までの期間
- b. 心不全による入院回数
- c. KCCQスコアの登録時からの15ポイント以上の改善

また、主要評価項目の評価に必要な症例数については、以下の想定等に基づき検討した結果を踏まえ、症例数350例と設定した場合に主要評価項目の[]となつたため、350例とされた。

[]

[]

[]

[]

[]

[]

i. 患者背景

無作為割付コホートに登録された患者の背景及び登録時の心エコーデータは、表8及び表9のとおりであり、両群間で特段の差異は確認されなかった。

表8 患者背景（無作為割付コホート）

項目	本品群 (N=175)	対照群 (N=175)
年齢 (歳)	78.0 ± 7.4 (175)	77.8 ± 7.2 (175)
女性	56.0% (98/175)	53.7% (94/175)
BMI (kg/m ²)	27.0 ± 5.8 (175)	26.9 ± 5.2 (175)
既往歴		
脂質異常症	66.9% (117/175)	52.6% (92/175)
高血圧	81.1% (142/175)	80.6% (141/175)
脳卒中	6.3% (11/175)	11.4% (20/175)
一過性脳虚血発作	7.4% (13/175)	9.7% (17/175)
慢性閉塞性肺疾患	10.9% (19/175)	13.7% (24/175)
糖尿病	16.0% (28/175)	15.4% (27/175)
腎疾患	35.4% (62/175)	35.4% (62/175)
肝疾患	6.3% (11/175)	9.1% (16/175)
末梢血管疾患	9.1% (16/175)	10.3% (18/175)
心房細動	87.4% (153/175)	93.1% (163/175)
CABG	17.7% (31/175)	20.6% (36/175)
PCI	14.9% (26/175)	13.1% (23/175)
CRT/CRT-D/ICD/永久ペースメーカー	16.0% (28/175)	13.7% (24/175)
登録前12か月間の心不全による入院	25.1% (44/175)	25.1% (44/175)
大動脈弁介入の既往	15.4% (27/175)	15.4% (27/175)
僧帽弁介入の既往	25.7% (45/175)	24.0% (42/175)
肺動脈弁介入の既往	0.0% (0/175)	0.6% (1/175)
三尖弁介入の既往	0.6% (1/175)	0.6% (1/175)
KCCQ スコア	56.0 ± 23.4 (175)	54.1 ± 24.2 (174)
6分間歩行の距離 (m)	240.5 ± 117.1 (164)	253.6 ± 129.1 (169)
NYHA 分類		
クラス I	0.0% (0/175)	0.0% (0/175)
クラス II	40.6% (71/175)	44.6% (78/175)
クラス III	57.1% (100/175)	52.0% (91/175)
クラス IV	2.3% (4/175)	3.4% (6/175)
薬物療法		
β遮断薬	72.6% (127/175)	73.1% (128/175)
ACE阻害薬又はARB	42.3% (74/175)	45.1% (79/175)
血管拡張薬	10.9% (19/175)	12.0% (21/175)
利尿薬	97.1% (170/175)	98.9% (173/175)

連続変数は平均±標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

表9 登録時の心エコーに基づくTRの評価（無作為割付コホート）

項目	本品群 (N=175)	対照群 (N=175)
TRの重症度		
軽微	0.0% (0/173)	0.0% (0/165)

軽度	0.0% (0/173)	0.0% (0/165)
中等度	2.3% (4/173)	1.2% (2/165)
高度グレード3	25.4% (44/173)	29.7% (49/165)
高度グレード4	21.4% (37/173)	18.2% (30/165)
高度グレード5	50.9% (88/173)	50.9% (84/165)
TRの原因		
二次性	94.8% (165/174)	92.9% (158/170)
変性型	2.3% (4/174)	1.2% (2/170)
混合型	2.9% (5/174)	5.9% (10/170)
ペースメーカー関連	0.0% (0/174)	0.0% (0/170)
接合部ギャップ (mm)	5.5 ± 1.8 (137)	5.2 ± 1.7 (142)

連続変数は平均±標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

ii. 手技の結果

無作為割付コホートにおける手技の結果を表 10 に示す。本品群に割り付けられた 175 例のうち、本品による治療前に同意撤回をした 3 例を除いた 172 例に対してクリップ留置術が施行され、170 例に対してクリップが留置された。クリップの留置に至らなかった 2 例の内訳は、右房リードに付着した可動性血栓のために手技が中止された 1 例、複数回の試行後に両弁尖を適切に把持できなかった 1 例であった。留置クリップ数は多くが 2 個 (61.0%) 又は 3 個 (24.4%) であった。

表 10 手技の結果 (無作為割付コホート-本品群のみ)

項目	本品群 (N=172)
留置クリップ数 (個)	2.2 ± 0.7 (172)
0*	1.2% (2/172)
1	10.5% (18/172)
2	61.0% (105/172)
3	24.4% (42/172)
4	2.9% (5/172)
使用機器	
本品 (TriClip G4 System)	52.9% (91/172)
前世代品 (TriClip System)	47.1% (81/172)
総手技時間 ^b (分)	151.0 ± 71.7 (171)
クリップ留置時間 ^c (分)	89.7 ± 66.4 (168)
X線透視時間 (分)	31.9 ± 23.5 (171)

連続変数は平均±標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

*: 試験手技中のクリップ留置失敗の 2 例は、いずれも 2 回目のクリップ留置術で留置に成功した。

iii. 主要評価項目の結果

主要評価項目の結果を図 6 に示す。本品群の対照群に対する Win 比は 1.44 (95%信頼区間 [1.03, 2.08]、優越性 $p=0.0311$) であり、設定された仮説 (本品群の対照群に対する優越性) は検証された。

^b 総手技時間: 血管内カテーテルの留置又は TEE の開始から、最後のカテーテルの抜去及び TEE が終了するまでの時間。

^c クリップ留置時間: SGC を右房に留置した時点から、CDS を SGC 内に引き戻した時点までの時間。

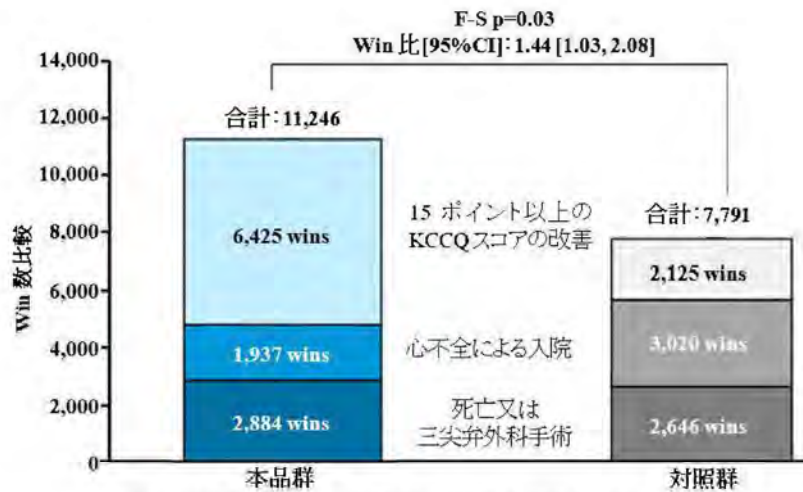
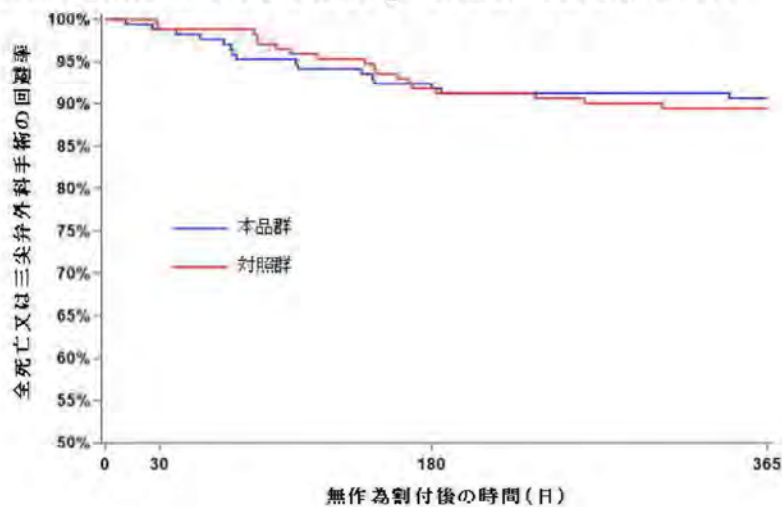


図6 主要評価項目の結果（無作為割付コホート）

次に、主要評価項目の各構成項目の結果を示す。

術後12か月までの全死亡又は三尖弁外科手術の回避率に関する Kaplan-Meier 推定値は、本品群 90.6%、対照群 89.4%（ログランク検定、 $p=0.7556$ ）であった（図7）。



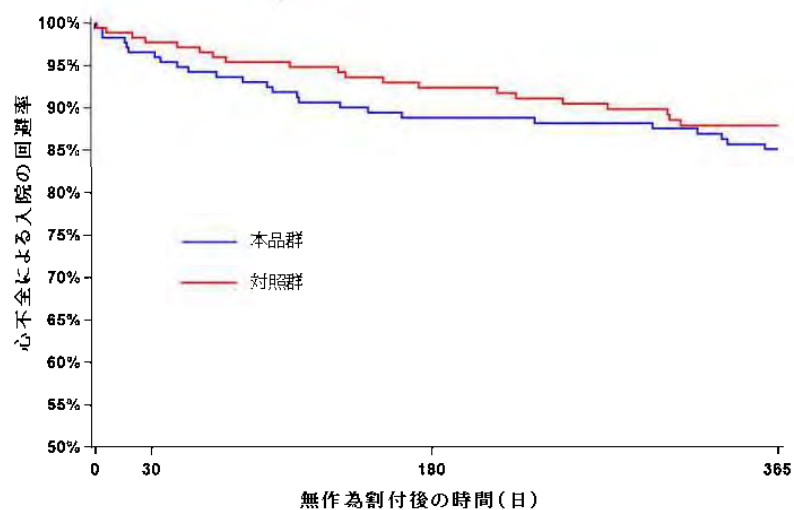
割付	データカテゴリ	無作為割付後の時間(日)				p 値
		0	30	180	365	
本品群	リスク患者数	175	170	158	152	
	事象件数	0	2	14	16	
	事象発生率(%)	0.0%	1.2%	8.2%	9.4%	
	生存率(%)	100.0%	98.8%	91.8%	90.6%	
	標準誤差(%)	0.0%	0.8%	2.1%	2.2%	
	95%信頼区間	[100.0%, 100.0%]	[95.5%, 99.7%]	[86.6%, 95.1%]	[85.2%, 94.2%]	
対照群	リスク患者数	175	173	154	149	
	事象件数	0	2	14	18	
	事象発生率(%)	0.0%	1.1%	8.2%	10.6%	
	生存率(%)	100.0%	98.9%	91.8%	89.4%	
	標準誤差(%)	0.0%	0.8%	2.1%	2.4%	
	95%信頼区間	[100.0%, 100.0%]	[95.5%, 99.7%]	[86.6%, 95.1%]	[83.8%, 93.2%]	

ログランク

0.7556

図7 術後12か月までの全死亡又は三尖弁外科手術の回避率（無作為割付コホート）

術後12か月までの心不全による入院の回避率は、本品群84.5%、対照群88.0%（ログランク検定、 $p=0.3244$ ）であった（図8）。



割付	データカテゴリ	無作為割付後の時間(日)				p 値
		0	30	180	365	
本品群	リスク患者数	175	167	145	134	0.3244
	事象件数	0	6	20	26	
	事象発生率(%)	0.0%	3.4%	11.8%	15.5%	
	生存率(%)	100.0%	96.6%	88.2%	84.5%	
	標準誤差(%)	0.0%	1.4%	2.5%	2.8%	
	95%信頼区間	[100.0%, 100.0%]	[92.5%, 98.4%]	[82.4%, 92.2%]	[78.0%, 89.2%]	
対照群	リスク患者数	175	171	148	138	
	事象件数	0	4	13	20	
	事象発生率(%)	0.0%	2.3%	7.6%	12.0%	
	生存率(%)	100.0%	97.7%	92.4%	88.0%	
	標準誤差(%)	0.0%	1.1%	2.0%	2.5%	
	95%信頼区間	[100.0%, 100.0%]	[94.0%, 99.1%]	[87.2%, 95.5%]	[81.9%, 92.1%]	
ログランク						

図8 術後12か月までの心不全による入院の回避率（無作為割付コホート）

術後12か月のKCCQスコアの15ポイント以上の改善を示した症例の割合は、本品群49.7%、対照群26.4%であった（二項比率の差に関する正規近似、 $p<0.0001$ ）（図9）。

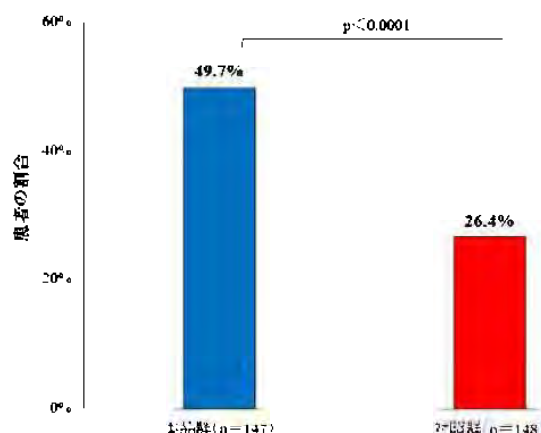


図9 術後12か月のKCCQスコアの15ポイント以上の改善（無作為割付コホート）

iv. 副次評価項目の結果

副次評価項目の結果について、表 11 に示す。

本品群における術後 30 日までの MAE の回避率 (Kaplan-Meier 推定値) は 98.3% (95%信頼区間下限値 96.3%) であり、性能目標 (90%) を満たした ($p < 0.0001$)。なお、当該性能目標は、

を基に保守的に 90%と設定された。

登録時から術後 12 か月までの KCCQ スコアの変化及び術後 30 日に TR が中等度以下まで軽減した患者の割合については、いずれも本品群が対照群を有意に上回った。一方、6 分間歩行距離の変化については、両群間で特段の差異は確認されなかった。

表 11 副次評価項目の結果 (無作為割付コホート)

項目 (階層順)	本品群	対照群	p 値	結果
術後 30 日までの MAE の回避率 (Kaplan-Meier 推定値)	98.3% (95%信頼区間下限値 96.3%)	—	<0.0001	達成
登録時から術後 12 か月までの KCCQ スコアの変化*	12.34 ± 1.75	0.61 ± 1.75	<0.0001	達成
術後 30 日に TR が中等度以下まで軽減した患者の割合	87.0% (141/162)	5.4% (8/147)	<0.0001	達成
登録時から術後 12 か月までの 6 分間歩行距離の変化*	-8.12 ± 10.50	-25.17 ± 10.31	0.24822	未達成

*: 術後 12 か月のフォローアップ完了前に心不全に関連する心血管死と判定された患者又は三尖弁外科手術を受けた患者は、12 か月時の KCCQ スコア及び 6 分間歩行距離を 0 とした。ANCOVA モデル最小二乗平均で表す。

術後 30 日までに発生した MAE は表 12 のとおりであった。

表 12 術後 30 日までの MAE (無作為割付コホート-本品群)

MAE の構成要素	事象発生率 (N=172)
心血管死	0.6% (1/172)
腎不全の新規発症	1.2% (2/172)
手術を要する心内膜炎	0% (0/172)
術後の機器関連有害事象による非待機的心血管手術	0% (0/172)

v. 有害事象

表 13 のとおり、無作為割付コホートでは、術後 12 か月までに合計 28 例 (本品群 15 例、対照群 13 例) の死亡が発生した。本品群の死亡 15 例の内訳は、心血管関連 11 例 (うち、心不全関連 7 例) 及び非心血管関連 4 例 (敗血症 2 例、末期腎疾患 1 例及び COVID-19 関連 1 例) であった。なお、本品群では、機器又は手技に関連すると判定された死亡は認められなかった。

表 13 術後 12 か月までの CEC 判定による有害事象（無作為割付コホート）

事象	本品群 (N=175)					対照群 (N=175)		
	件数	発生率	機器 関連	手技 関連	COVID- 19 関連	件数	発生率	COVID- 19 関連
全死因	15	8.6% (15/175)	0	0	1	13	7.4% (13/175)	0
心血管 (VARC II)	11	6.3% (11/175)	0	0	0	8	4.6% (8/175)	0
心不全関連	7	4.0% (7/175)	0	0	0	5	2.9% (5/175)	0
非心不全関連	4	2.3% (4/175)	0	0	0	3	1.7% (3/175)	0
非心血管 (VARC II)	4	2.3% (4/175)	0	0	1	5	2.9% (5/175)	0
入院	111	36.0% (63/175)	2	7	2	100	34.3% (60/175)	0
心不全による入院	35	14.9% (26/175)	1	2	0	28	11.4% (20/175)	0
その他の心血管疾患による入院	17	9.1% (16/175)	1	5	0	21	9.1% (16/175)	0
非心血管疾患による入院	59	21.7% (38/175)	0	0	2	51	21.1% (37/175)	0
有害事象								
三尖弁外科手術	3	1.7% (3/175)	2	2	0	6	3.4% (6/175)	0
経皮的三尖弁インターベンション*	4	2.3% (4/175)	3	4	0	3	1.7% (3/175)	0
大出血 (BARC 3a 以上)	10	5.7% (10/175)	0	3	0	3	1.7% (3/175)	0
腎不全の新規発症	4	2.3% (4/175)	0	1	0	1	0.6% (1/175)	0
一過性脳虚血発作	1	0.6% (1/175)	0	0	0	0	0.0% (0/175)	0
脳卒中 (VARC II)	3	1.7% (3/175)	0	0	0	4	1.7% (3/175)	0
心筋梗塞 (VARC II)	0	0.0% (0/175)	0	0	0	0	0.0% (0/175)	0
手術を要する心内膜炎	0	0.0% (0/175)	0	0	0	0	0.0% (0/175)	0
術後の機器関連 AE による非待機的な心血管手術	0	0.0% (0/175)	0	0	0	0	0.0% (0/175)	0
心原性ショック	0	0.0% (0/175)	0	0	0	1	0.6% (1/175)	0

*：経皮的三尖弁インターベンションには、本品群での再インターベンション及び対照群での初回インターベンション（プロトコルの規定に基づく本品によるクロスオーバー2例、施設判断による他社製品によるクリップ留置術1例）が含まれる。

また、本品群で術後 12 か月までに試験施設から報告された重篤な有害事象（以下「SAE」という。）219 件のうち、機器関連事象は 7 件、手技関連事象は 15 件であった（そのうち、機器及び手技関連事象は 6 件）（表 14 及び表 15）。

表 14 術後 12 か月までの機器関連の SAE（無作為割付コホート）

事象	機器関連 [件]
合計	7
TR	2
SLDA	2
腱索断裂	1
心不全	1
三尖弁修復：SLDA による追加のクリップ留置	1

表 15 術後 12 か月までの手技関連の SAE（無作為割付コホート）

事象	手技関連 [件]
合計	15

アクセス部位の合併症	3
出血	3
TR	2
SLDA	2
心不全	1
腱索断裂	1
右房リード血栓	1
鼠径部の滲出	1
頰脈を伴う低血圧	1

vi. TRの重症度

登録時、術後30日及び術後12か月におけるTRの重症度ごとの割合を図10に示す。本品群では、術後30日のTRが中等度以下であった患者の割合は90%であり、術後12か月においてもその割合は維持されていた(89%)。一方、対照群では、術後30日及び術後12か月のTRが中等度以下まで軽減した患者の割合はそれぞれ6%、8%であった。

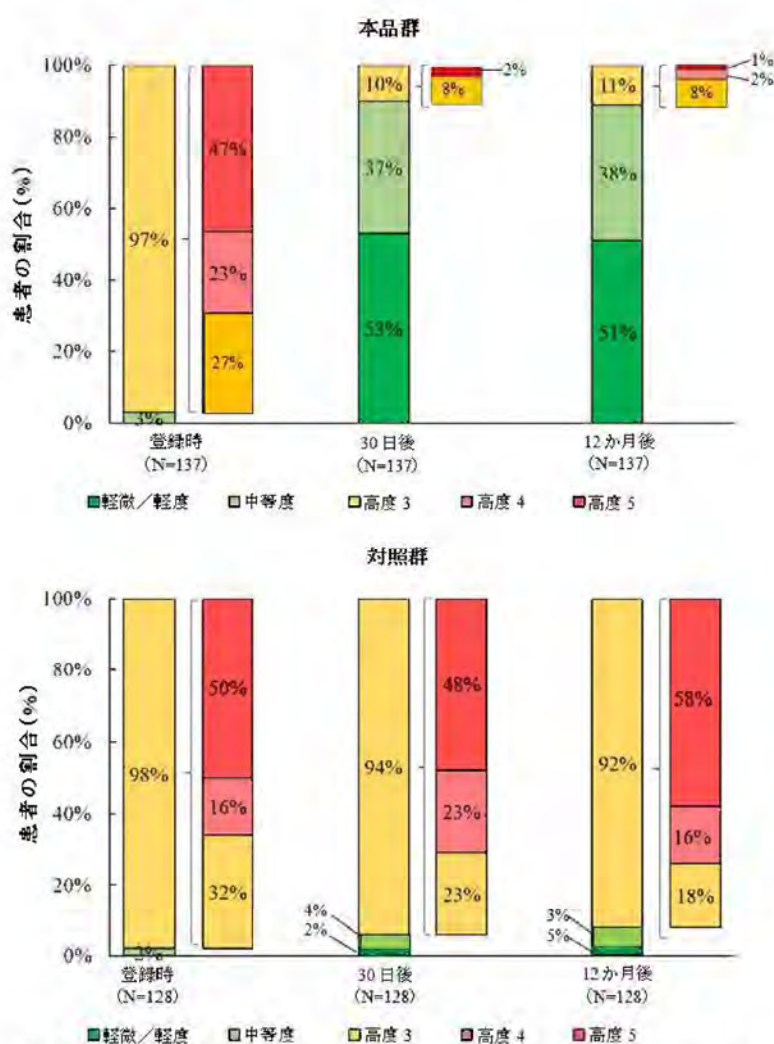


図10 術後12か月までのTRの重症度(無作為割付コホート)

vii. 心エコー評価

登録時と比較した術後 12 か月時の 2D 心エコー測定値の変化量について、表 16 に示す。本品群は、対照群と比べて、PISA の EROA、PISA の逆流算出量、縮流幅、右室 TAPSE の減少の程度は大きい傾向にあった。また、左室拡張末期容積及び左室収縮末期容積は本品群において増加傾向がみられた。

表 16 登録時と比較した術後 12 か月の 2D 心エコー測定値の変化量（無作為割付コホート）

項目	本品群 (N=175)	対照群 (N=175)	差 [95% CI]
三尖弁弁輪径 (cm) (拡張末期 apical 4Ch)	-0.09 ± 0.64 (140)	-0.11 ± 0.74 (135)	0.02 [-0.14, 0.19]
PISA の EROA (cm ²)	-0.44 ± 0.33 (115)	-0.04 ± 0.31 (127)	-0.40 [-0.48, -0.32]
PISA の逆流算出量 (mL)	-33.84 ± 20.48 (115)	-1.99 ± 23.56 (127)	-31.85 [-37.43, -26.28]
縮流幅 (cm) (SL, 4Ch)	-0.52 ± 0.48 (139)	0.03 ± 0.44 (136)	-0.54 [-0.65, -0.43]
右室拡張末期径 Mid (4Ch, cm)	-0.18 ± 0.73 (140)	-0.02 ± 0.85 (134)	-0.17 [-0.36, 0.02]
右室拡張末期径 Base (4Ch, cm)	-0.21 ± 0.71 (142)	-0.12 ± 0.76 (134)	-0.09 [-0.26, 0.08]
右房容量 (mL) (Single Plane Simpson's)	7.78 ± 55.92 (140)	-2.13 ± 54.14 (136)	9.91 [-3.13, 22.95]
右室面積比の変化 (%)	-0.73 ± 8.16 (133)	-0.52 ± 7.38 (125)	-0.21 [-2.12, 1.69]
左室拡張末期容積 (mL)	3.91 ± 25.02 (129)	-4.80 ± 23.49 (114)	8.70 [2.57, 14.84]
左室収縮末期容積 (mL)	2.31 ± 15.28 (129)	-2.93 ± 12.52 (114)	5.24 [1.72, 8.75]
右室 TAPSE (cm)	-0.13 ± 0.45 (141)	0.00 ± 0.48 (132)	-0.13 [-0.24, -0.02]
心拍出量 (L/min)	-0.05 ± 1.89 (136)	0.03 ± 1.40 (131)	-0.07 [-0.47, 0.33]
LVOT ドップラー一回拍出量 (mL)	-1.58 ± 17.62 (138)	-1.93 ± 16.48 (133)	0.35 [-3.73, 4.43]
下大静脈径 (cm)	-0.09 ± 0.56 (135)	-0.01 ± 0.56 (136)	-0.08 [-0.21, 0.05]
三尖弁平均拡張圧較差 (CW, mmHg)	1.15 ± 1.28 (136)	0.07 ± 0.58 (126)	1.08 [0.84, 1.32]

変化量は平均±標準偏差 (N) で表す。

viii. KCCQ スコアの変化と TR の関係性

無作為化割付コホート全体における術後 12 か月の KCCQ スコア変化と TR の重症度の関係性を図 11 に示す。12 か月後の TR の重症度が低い患者ほど KCCQ スコアが大きく改善しており、TR と KCCQ スコア間に関連性があることが確認された。また、12 か月後の TR が軽微/軽度又は中等度であった患者では、10 ポイント以上の KCCQ スコアの改善が認められた。

無作為化割付コホート全体における術後 12 か月の KCCQ スコア変化と TR の軽減の関係性を図 12 に示す。TR の重症度が 1 グレード改善した患者では平均 6 ポイントの KCCQ スコアの改善がみられ、重症度が 2 グレード以上改善した患者では、KCCQ スコアの大幅な改善（平均 20 ポイント、16 ポイント）がみられた。

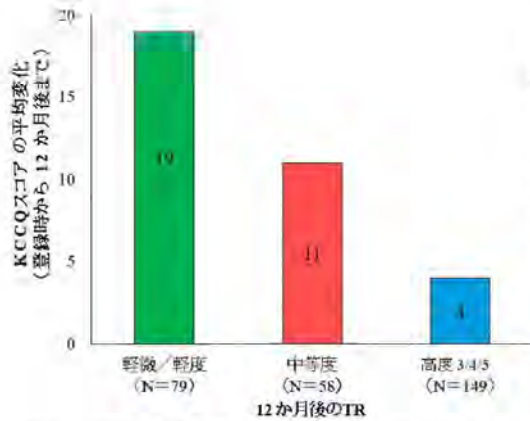


図11 TR重症度とKCCQスコアの変化の関連性（無作為割付コホート）

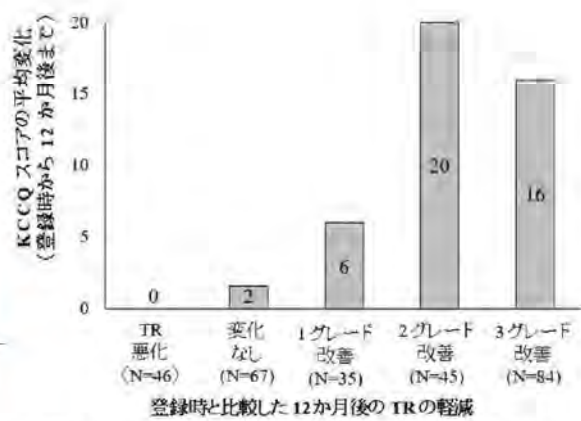


図12 TRの改善とKCCQスコアの変化の関連性（無作為割付コホート）

② 米国ピボタル試験無作為割付フルコホート（全572例）の術後1年及び2年成績（参考資料）
 米国ピボタル試験全無作為割付フルコホートにおいては、主要解析対象集団（各群175例）に加え、最終的に本品群285例、対照群287例の計572例が登録された。

i. 術後1年成績

無作為割付フルコホートの主要評価項目の結果は、本品群の対照群に対するWin比が1.84（95%信頼区間 [1.40, 2.45]、 $p < 0.0001$ ）であり、主要解析対象集団と同様の傾向であった（図13）。



図13 主要評価項目の結果（無作為割付フルコホート）

副次評価項目の結果を表17に示す。無作為割付フルコホートでは、全ての副次評価項目において、本品群で統計学的に有意な結果が得られた。

表 17 副次評価項目の結果（無作為割付フルコホート）

項目	本品群 (N=285)	対照群 (N=287)	差 [95%CI]	p 値
術後 30 日までの MAE の回避率 (Kaplan-Meier 推定値)	98.9% (95%CI 下限値 97.7%)	—	—	<0.0001
登録時から術後 12 か月までの KCCQ スコアの変化*	13.0 ± 1.4	-0.5 ± 1.4	13.5 [9.5, 17.5]	<0.0001
術後 30 日に TR が中等度以下ま で軽減した患者の割合	88.9% (240/270)	5.3% (13/244)	—	<0.0001
登録時から術後 12 か月までの 6 分間歩行距離の変化*	1.7 ± 7.5	-27.4 ± 7.4	31.8 [12.9, 50.6]	<0.0001

*: 術後 12 か月のフォローアップ完了前に心不全に関連する心血管死と判定された患者又は三尖弁外科手術を受けた患者は、12 か月時の KCCQ スコア及び 6 分間歩行距離を 0 とした。ANCOVA モデル最小二乗平均で表す。

また、TR の変化量と KCCQ スコアの変化量の関係を図 14 に、TR の変化量と 6 分間歩行距離の変化量の関係を図 15 に示す。TR の軽減と KCCQ スコア及び 6 分間歩行距離の変化において相関性が認められた。

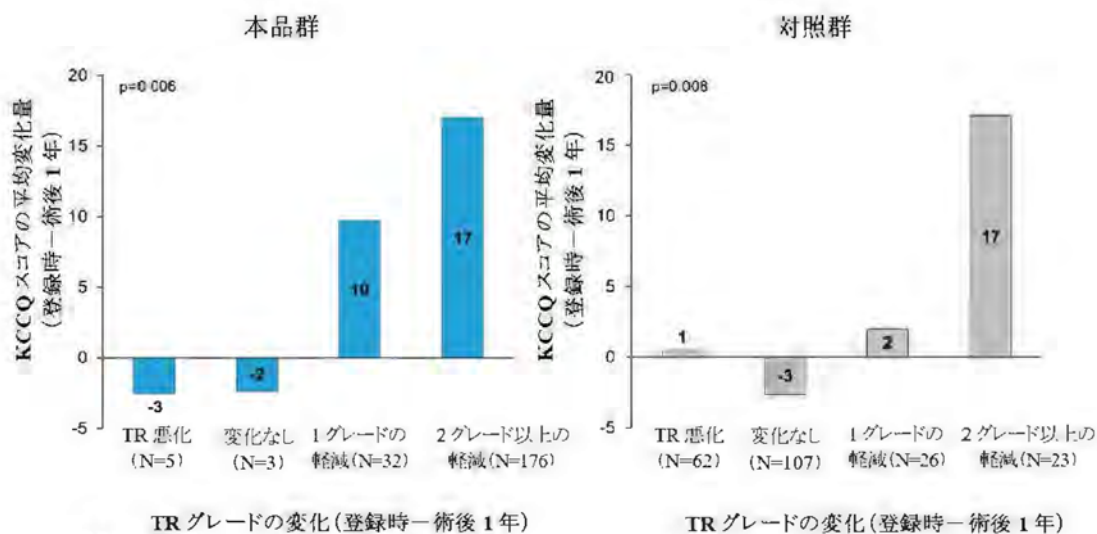


図 14 TR の変化量と KCCQ スコアの変化量の関係（無作為割付フルコホート）

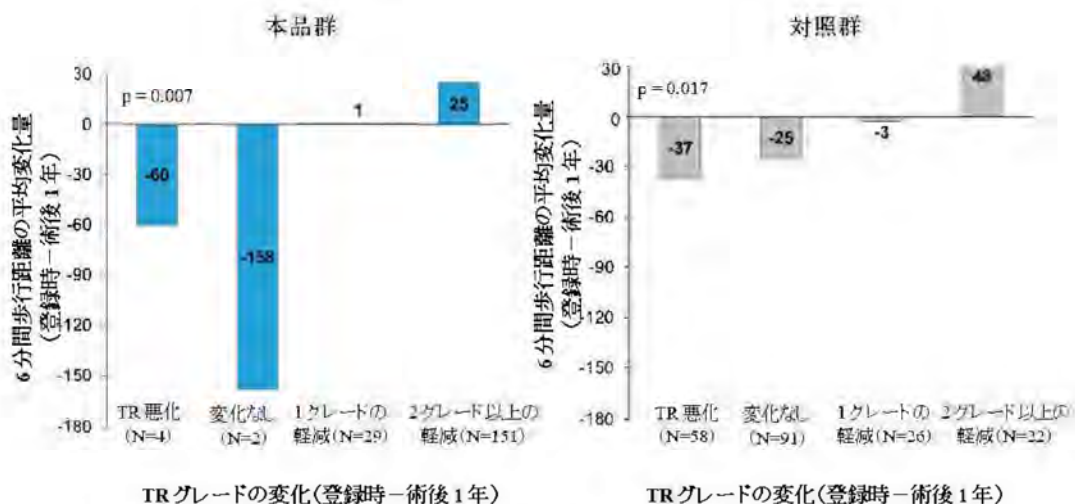


図 15 TR の変化量と 6 分間歩行距離の変化量の関係（無作為割付フルコホート）

ii. 術後 2 年成績

無作為割付コホートの対照群における患者は、無作為割付後 1 年のフォローアップ完了後、以下の条件を満たした場合に、本品の治療を受けるクロスオーバーの実施が認められた。

- TR が高度の場合（ECL による判定）
- 解剖学的構造が本品による治療に適している場合（EC による判定）

対照群 287 例中 241 例が 1 年フォローアップを完了し、142 例（59%）の患者が 2 年フォローアップまでにクロスオーバーが実施された^d。なお、クロスオーバー集団は、薬物療法を継続した非クロスオーバー集団と比較して、1 年時の TR が高度グレード 5 の割合が高く、KCCQ スコアの変化がなく、6 分間歩行距離は減少していた（表 18）。

表 18 無作為割付後 1 年時の対照群（クロスオーバー集団と非クロスオーバー集団）の患者背景

項目	クロスオーバー集団 (N=142)	非クロスオーバー集団 (N=99)
TR 重症度（高度グレード 5）	65.2%	39.1%
NYHA 分類Ⅲ/Ⅳの割合	47.5%	28.9%
KCCQ スコアの変化（平均±標準偏差）	-0.19 ± 18.48	8.30 ± 18.17
6 分間歩行距離の変化（平均±標準偏差）	-21.53 ± 102.77	2.20 ± 89.39
心不全による年間入院率（件/患者・年）	0.17	0.12

^d 対照群における各患者集団は以下のとおり定義された。

- 対照群：ITT 集団
- クロスオーバー集団：1 年後にクロスオーバーした対照群の患者（本品による治療を受けた患者）
- 非クロスオーバー集団：クロスオーバーしなかった対照群の患者（薬物療法が継続された患者）
- 対照群（Censored）：非クロスオーバー集団とクロスオーバー集団のクロスオーバー時までのデータが含まれる。

術後2年時の全死亡又は三尖弁外科手術の回避率は、本品群、対照群 (ITT)、対照群 (Censored) でそれぞれ 80.1%、79.3%、79.6%であり、本品群と対照群 (ITT) に有意な差はなかった (図 16)。

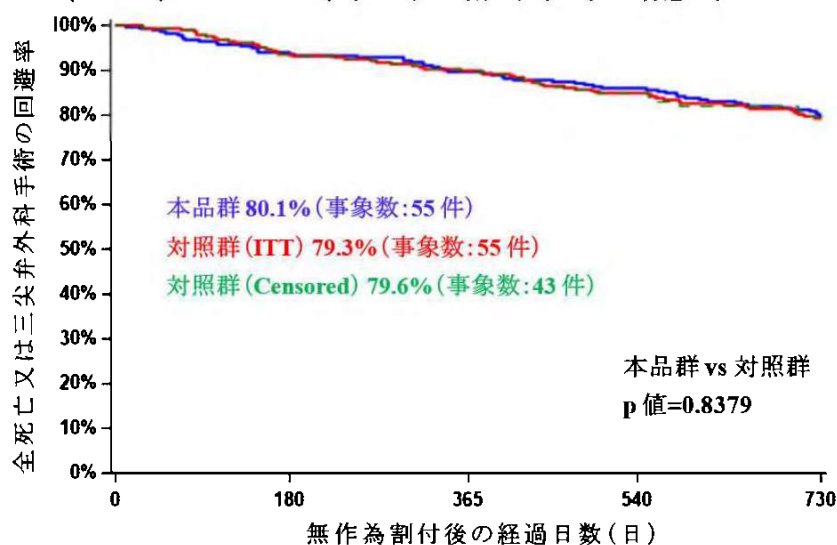


図 16 術後2年時の全死亡及び三尖弁外科手術の回避率 (無作為割付フルコホート)

心不全による入院に関しては、入院の回避率 (最初の心不全による入院を評価) 及び心不全による年間入院率 (フォローアップ期間を通して全ての心不全による入院を評価) が評価された。

図 17 に示すとおり、術後2年時の心不全による入院の回避率において、本品群と対照群 (ITT) に有意な差はなかったが、対照群 (Censored) において心不全による入院の回避率が低下する傾向が確認された。

また、術後2年時における心不全による年間入院率を図 18 に示す。本品群の年間入院率は対照群 (ITT) と比較し有意に低かったが、本品群と対照群 (Censored) の間で心不全による年間入院率の差は小さかった。

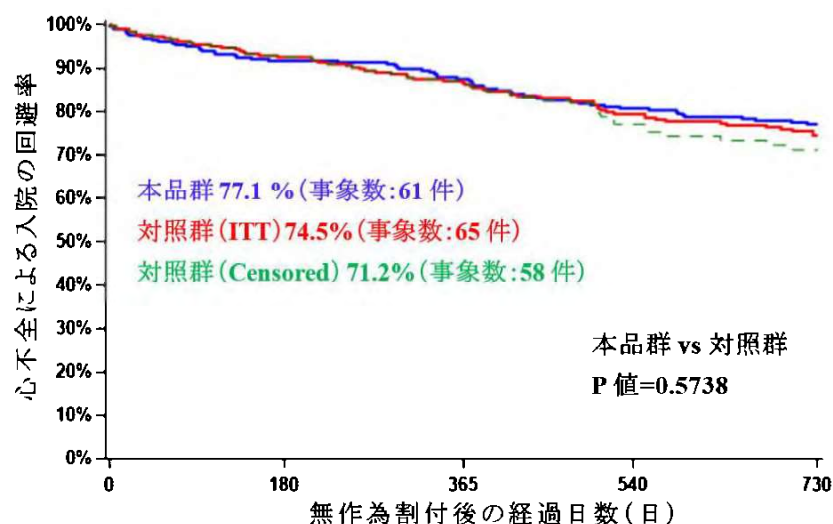


図 17 術後2年時の心不全による入院の回避率 (無作為割付フルコホート)

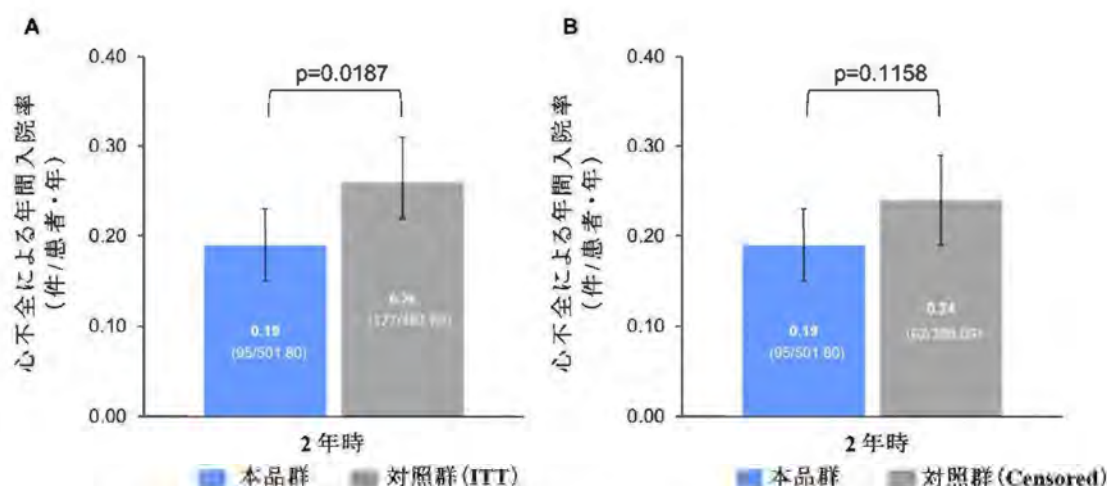


図 18 術後 2 年時の心不全による年間入院率（無作為割付フルコホート）

KCCQ スコアの変化を図 19 に示す。本品群では術後早期から大幅に KCCQ スコアが改善し、その効果は 2 年間持続していた。対照群 (ITT) では術後 1 年時の KCCQ スコアの改善はわずかであったが (2.2 ポイント)、クロスオーバー集団では大幅な改善を示した (12.1 ポイント)。非クロスオーバー集団では平均 10.3 ポイントの KCCQ スコアの改善を示したが、これはクロスオーバーの基準に合致しなかった比較的状态が良好な患者であったことが影響したと考察された。

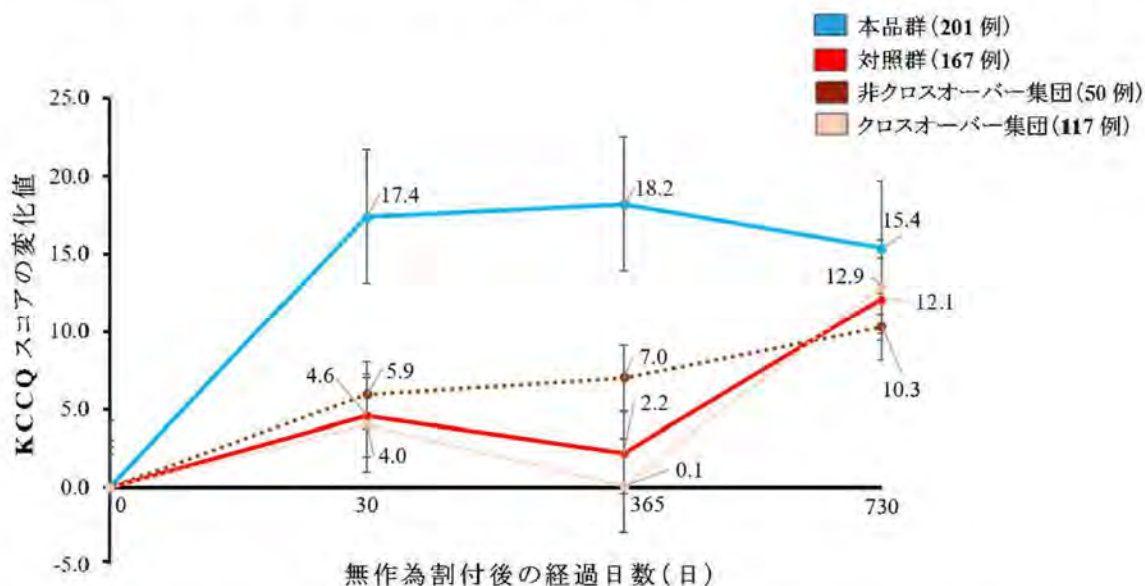
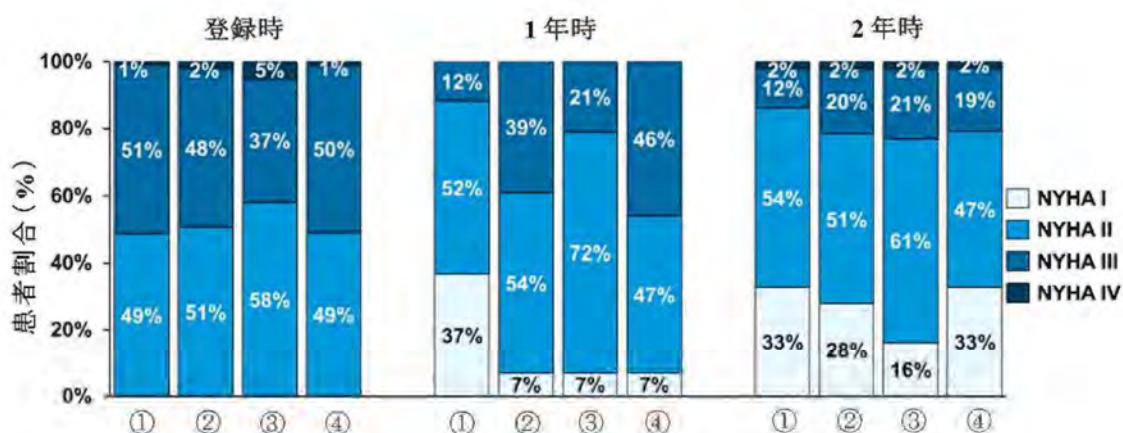


図 19 術後 2 年までの登録時からの KCCQ スコアの変化（無作為割付フルコホート）

術後 2 年までの NYHA 分類を図 20 に示す。本品群のクラス I の割合は、登録時の 0% から 1 年時 37%、2 年時 33% に増加した。また、対照群 (ITT) では、1 年時の 7% から 2 年時 28% にクラス I の割合が増加していたが、これは 2 年時にてクラス I であった患者のうち、クロスオーバー

集団の患者が33%含まれていることが影響したと考察された。非クロスオーバー集団では、クラス I の割合は登録時の0%から1年時7%、2年時16%とわずかな増加であった。



①本品群(200例)、②対照群(168例)、③非クロスオーバー集団(51例)、④クロスオーバー集団(117例)

図20 術後2年までのNYHA分類(無作為割付フルコホート)

無作為割付フルコホートにおけるCEC判定による全死亡、入院及び三尖弁介入の発生率を表19に示す。術後1年時及び2年時の全死亡率、入院率は本品群と対照群(ITT)で同程度であり、術後2年時における経皮的三尖弁インターベンションの発生率は、クロスオーバーによって対照群(ITT)で高値であった。

表19 CEC判定による全死亡、入院及び三尖弁介入の発生率(無作為割付フルコホート)

事象	1年時事象発生率		2年時事象発生率	
	本品群 (N=285)	対照群 (N=287)	本品群 (N=285)	対照群 (N=287)
全死因	8.6% (24)	8.0% (22)	17.9% (49)	17.1% (45)
心血管 (VARC II)	5.8% (16)	4.0% (11)	12.4% (33)	9.6% (24)
心不全関連	4.4% (12)	2.9% (8)	8.8% (23)	7.3% (18)
非心不全関連	1.5% (4)	1.1% (3)	4.0% (10)	2.4% (6)
非心血管 (VARC II)	3.0% (8)	4.1% (11)	5.8% (15)	8.3% (21)
入院	35.6% (99)	33.1% (92)	58.8% (161)	54.0% (146)
心不全による入院	12.4% (34)	13.2% (36)	22.9% (61)	25.5% (65)
その他の心血管疾患による入院	9.6% (26)	6.5% (18)	19.2% (49)	15.3% (38)
非心血管疾患による入院	24.2% (66)	22.0% (60)	39.6% (105)	37.5% (98)
三尖弁外科手術	1.8% (5)	2.5% (7)	2.3% (6)	4.3% (11)
経皮的三尖弁インターベンション	2.6% (7)	1.6% (4)	3.8% (10)	61.5% (142)

③ バイオマーカー検査(参考資料)

本品の治療が腎機能及び肝機能に与える影響を評価するため、無作為割付フルコホートの本品群(285例)と対照群(287例)を対象にバイオマーカー検査が実施された。登録時と術後12か

月の臨床検査値の変化を比較した結果、血清クレアチニン、eGFR、血清ナトリウム、MELD-XI スコアにおいて、本品群でより良好な変化が認められた（表 20）。

表 20 術後 12 か月の臨床検査値の変化（無作為割付フルコホート）

項目	登録時の臨床検査値			術後 12 か月における変化値		
	本品群 (N=285)	対照群 (N=287)	p 値	本品群 (N=285)	対照群 (N=287)	p 値
血清クレアチニン (mg/dL)	1.31 ± 0.51	1.26 ± 0.49	0.2279	-0.01 ± 0.34	0.06 ± 0.27	0.0141
eGFR (mL/min/1.73m ²)	55.6 ± 21.1	57.7 ± 20.8	0.2325	0.21 ± 13.16	-2.55 ± 13.94	0.0209
BUN (mg/dL)	29.7 ± 17.8	29.2 ± 15.6	0.7051	-0.15 ± 14.35	0.74 ± 14.11	0.4796
BUN : クレアチニン比	22.6 ± 9.0	23.3 ± 8.1	0.3310	0.35 ± 10.77	-0.30 ± 8.44	0.4390
血清ナトリウム (mmol/L)	138.6 ± 3.5	138.9 ± 3.2	0.2830	0.31 ± 3.54	-0.29 ± 3.02	0.0387
INR	1.6 ± 0.7	1.7 ± 1.1	0.9269	0.02 ± 0.85	-0.01 ± 1.03	0.6890
総ビリルビン (mg/dL)	0.88 ± 0.60	0.90 ± 0.59	0.2859	-0.04 ± 0.39	-0.01 ± 0.44	0.5017
ALT (U/L)	21.6 ± 15.9	20.8 ± 10.6	0.7925	-0.82 ± 16.48	-0.97 ± 9.7	0.8983
AST (IU/L)	27.7 ± 11.6	26.3 ± 9.5	0.1022	-0.46 ± 11.1	-0.08 ± 8.1	0.6542
GGT (U/L)	86.9 ± 98.3	79.0 ± 75.3	0.9624	-10.6 ± 68.1	-1.93 ± 50.8	0.1628
MELD-XI スコア	13.0 ± 3.5	12.7 ± 3.6	0.1688	-0.16 ± 2.25	0.46 ± 2.09	0.0012

平均 ± 標準偏差で表す。

2) イメージングサブスタディ（参考資料）

本品による TR 重症度の軽減及び心臓のリバースリモデリングを評価するため、MRI 又は CT を用いたイメージングサブスタディが実施された。イメージングサブスタディは、米国ピボタル試験に登録された患者のうち、サブスタディへの参加に同意した 69 例（本品群 31 例、対照群 38 例）が登録され、登録時及び術後 30 日時においては CT 及び MRI 検査を必須項目とし、術後 12 か月時では CT のみを必須項目とした。

① 心臓 MRI

術後 30 日時の TR 逆流流量及び逆流分画の変化を図 21 に示す。本品群においては TR 逆流流量 34 mL の減少及び逆流分画 25% の減少が認められたが、対照群では変化が認められなかった。

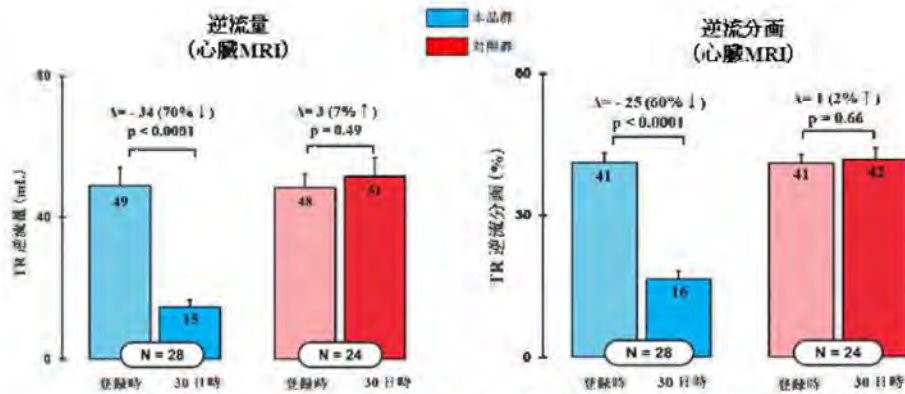


図21 術後30日のTR逆流量及び逆流分画の変化

術後30日の心臓MRIに基づくTR重症度の軽減と心臓リバースモデリングの相関性について、図22に示す。TR重症度の軽減の程度が右房、右室の心臓リバースモデリング、三尖弁弁輪径のサイズの変化に相関していた。また、逆流量と右室拡張末期容量 (RVEDV) に強い相関性が確認された ($r=0.90$, $p<0.0001$)。

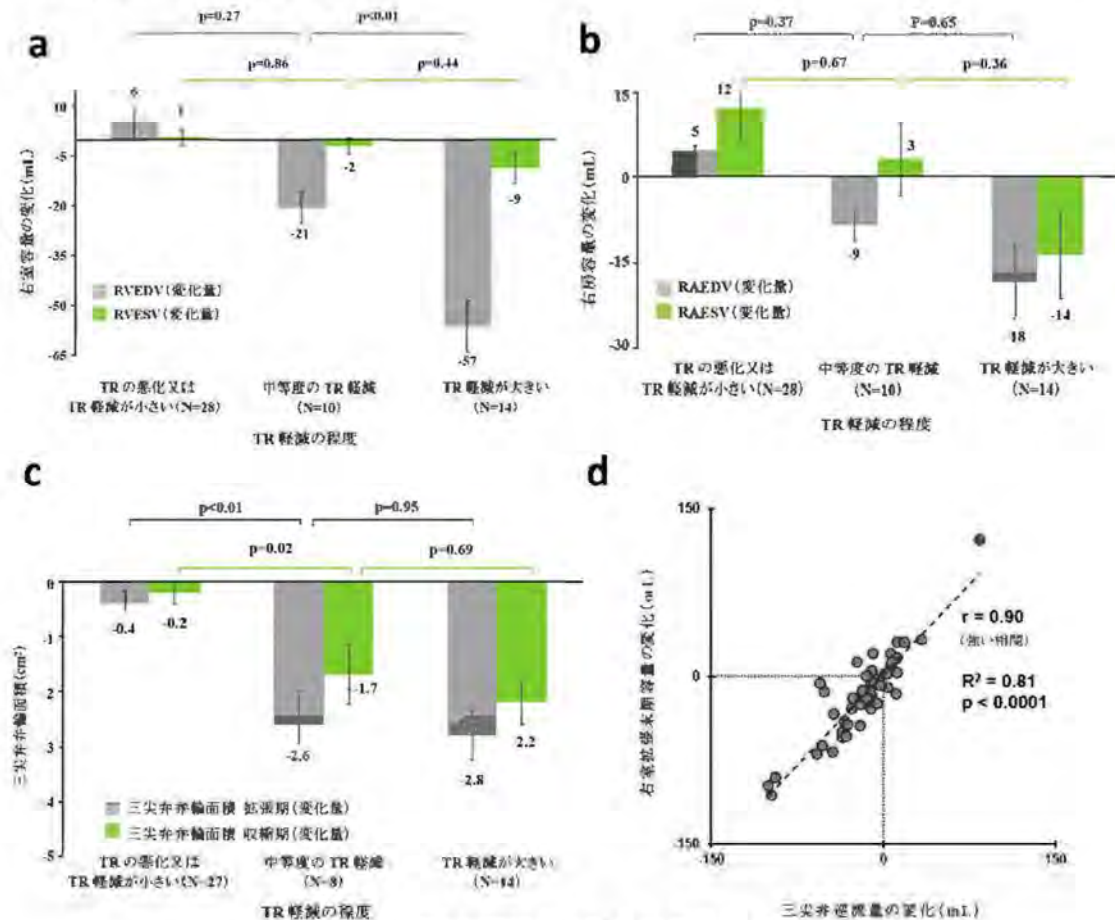


図22 TR重症度の軽減と心臓リモデリングの相関性
 (a: 右室容量の変化、b: 右心房容量の変化、c: 三尖弁弁輪面積、
 d: 右室拡張末期容量の変化と三尖弁逆流量の变化の相関性)

② 心臓CT

術後30日及び1年の心臓CTに基づく心臓リモデリングとKCCQスコアの変化の相関性について、図23に示す。本品群において、術後30日時点で有意な右室容量の減少(12%、 $p < 0.001$)及び三尖弁弁輪面積の減少(11%、 $p < 0.0001$)が確認され、その効果は術後1年まで継続していた。対照群では、右房、右室容量及び三尖弁弁輪面積に大きな変化は認められなかった。

右房リバーシブルリモデリング(RVEDVの登録時からの術後1年での変化)はKCCQスコアの変化との相関性が認められた($r = -0.55$ 、 $p = 0.0001$)。

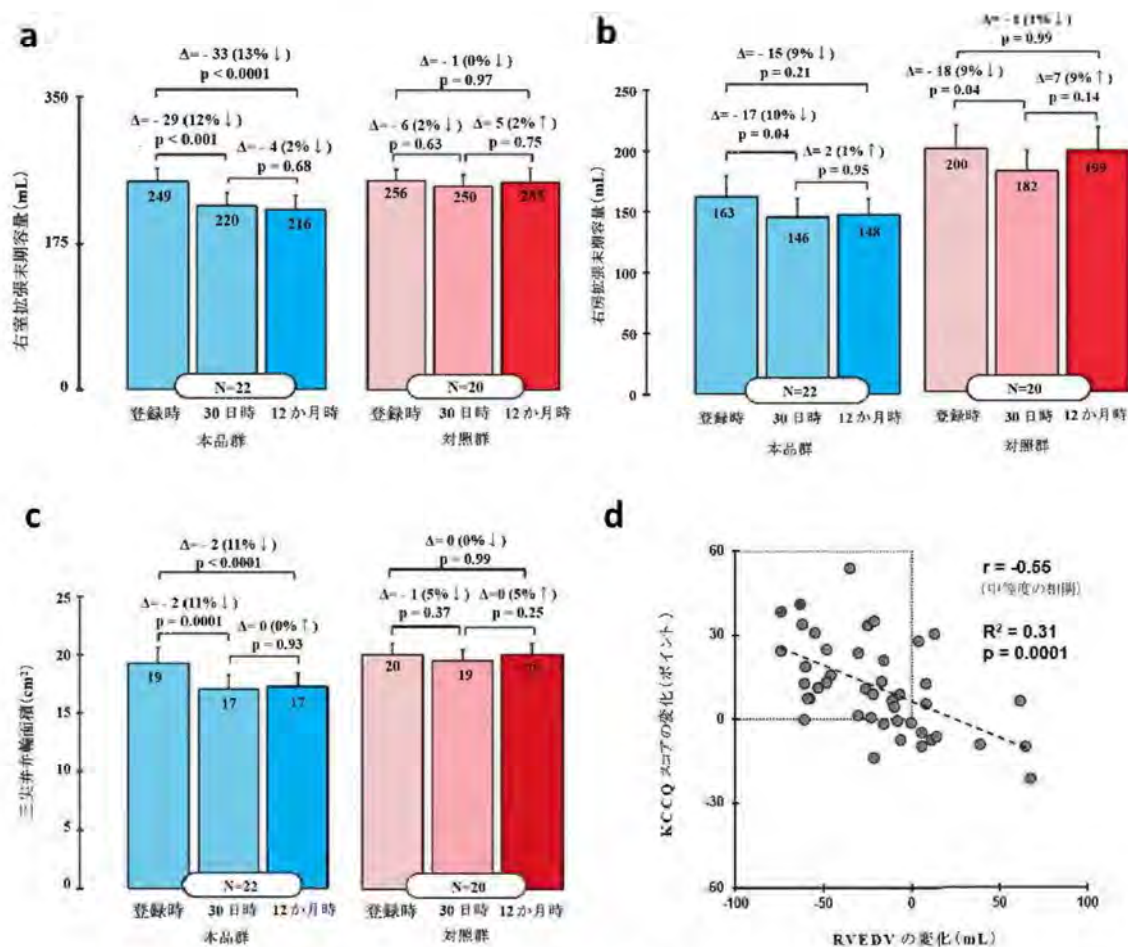


図23 心臓リモデリングとKCCQスコアの変化の相関性

(a: 右室拡張末期容量、b: 右房拡張末期容量、c: 三尖弁弁輪面積、
d: KCCQスコアの変化とRVEDVの変化の相関性)

3) 米国ピボタル試験単群コホート

① 米国ピボタル試験単群コホート (主要解析対象集団100例) の術後1年成績

単群コホートは、ECによって、TRが1グレード以上(5グレードの評価尺度を使用して評価した時)軽減する可能性が高く、かつ中等度以下(グレード2以下)まで軽減する可能性が低い

りであった。

表 21 患者背景 (単群コホート)

項目	単群 (N=100)
年齢 (歳)	80.4 ± 6.2 (100)
女性	53.0% (53/100)
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 5.3 (100)
既往歴	
脂質異常症	64.0% (64/100)
高血圧	83.0% (83/100)
脳卒中	12.0% (12/100)
一過性脳虚血発作	7.0% (7/100)
慢性閉塞性肺疾患	22.0% (22/100)
糖尿病	18.0% (18/100)
腎疾患	36.0% (36/100)
肝疾患	3.0% (3/100)
末梢血管疾患	11.0% (11/100)
心房細動	93.0% (93/100)
CABG	16.0% (16/100)
PCI	17.0% (17/100)
CRT/CRT-D/ICD/永久ペースメーカー	35.0% (35/100)
登録前 12 か月間の心不全による入院	22.0% (22/100)
大動脈弁介入の既往	11.0% (11/100)
僧帽弁介入の既往	36.0% (36/100)
肺動脈弁介入の既往	0.0% (0/100)
三尖弁介入の既往	4.0% (4/100)
KCCQ 全体サマリスコア	54.5 ± 22.6 (99)
6 分間歩行距離 (m)	237.7 ± 120.4 (97)
NYHA 分類	
クラス I	0.0% (0/100)
クラス II	41.0% (41/100)
クラス III	53.0% (53/100)
クラス IV	6.0% (6/100)
薬物療法	
β 遮断薬	74.0% (74/100)
ACE 阻害薬又は ARB	41.0% (41/100)
血管拡張薬	12.0% (12/100)
利尿薬	98.0% (98/100)

連続変数は平均 ± 標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

表 22 登録時の心エコーに基づく TR の評価 (単群コホート)

項目	単群 (N=100)
TR の重症度	
軽微	0.0% (0/96)
軽度	0.0% (0/96)
中等度	0.0% (0/96)
高度グレード 3	9.4% (9/96)
高度グレード 4	16.7% (16/96)
高度グレード 5	74.0% (71/96)
TR の原因	

二次性	85.9% (85/99)
変性型	5.1% (5/99)
混合型	4.0% (4/99)
ペースメーカー関連	5.1% (5/99)
接合部ギャップ (mm)	7.4±2.7 (75)

連続変数は平均±標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

ii. 手技の結果

単群コホートの手技の結果を表 23 に示す。単群コホートに割り付けられた 100 例に対してクリップ留置術が施行され、98 例に対してクリップが留置された。クリップの留置に至らなかった 2 例は手技中に手技不成功となった症例であり、1 例目はクリップの把持領域が少なく手技困難と判断されたが、5 か月後に 2 回目のクリップ留置術が行われ、手技を完了した (TR は高度グレード 5 から中等度まで軽減)。また、2 例目は過去の僧帽弁置換術の影響により心エコー画像による手技画像描出の不良のためクリップ留置が行われず、術後 14 日に脱落となった。留置クリップ数は多くが 2 個 (49.0%) 又は 3 個 (35.0%) であった。

表 23 手技の結果 (単群コホート)

項目	単群 (N=100)
留置クリップ数 (個)	2.2±0.8 (100)
0	2.0% (2/100)
1	12.0% (12/100)
2	49.0% (49/100)
3	35.0% (35/100)
4	2.0% (2/100)
使用機器	
前世代品 (TriClip System)	67.0% (67/100)
本品 (TriClip G4 System)	33.0% (33/100)
総手技時間 (分)	153.5±65.3 (100)
クリップ留置時間 (分)	84.4±58.8 (100)
X 線透視時間 (分)	33.0±22.3 (99)

連続変数は平均±標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

iii. 主要評価項目の結果

単群コホートにおける主要評価項目の結果を表 24 に示す。術後 12 か月の KCCQ スコアが登録時から 10 ポイント以上改善した生存者の割合は 46.2% (42/91 例, 98.75%信頼区間下限値 34.3%) であり、性能目標 (30%) を満たした ($p=0.0008$)。

なお、術後 12 か月までに死亡した患者は 15 例、術後 12 か月時に生存しており KCCQ スコアの改善が 9 以下であった患者は 34 例であった。また、12 か月後來院の前に試験から脱落した患者、COVID-19 関連の入院若しくは死亡が発生した患者、又は術後 12 か月後來院未実施若しくは KCCQ 評価未実施のいずれかであった計 9 例は解析から除外された。

表 24 主要評価項目（単群コホート）

	推定値	98.75%信頼区間の下限値	性能目標	p 値*
術後 12 か月の KCCQ スコアが登録時から 10 ポイント以上改善した生存者の割合	46.2% (42/91)	34.3%	30%	0.0008

*: 片側有意水準 1.25%にて二項比率の正確検定で計算した p 値。

iv. 副次評価項目の結果

単群コホートにおける副次評価項目のうち、性能目標が設定された項目について、概要を表 25 に示す。

表 25 副次評価項目の性能目標（単群コホート）

項目	性能目標	概要
術後 30 日の TR の 1 グレード以上の軽減	50%	[Redacted]
術後 30 日の MAE の回避率	80%	[Redacted]
術後 12 か月の全死亡及び三尖弁外科手術	65%	[Redacted]

単群コホートにおける副次評価項目の結果を表 26 に示す。術後 30 日に TR が 1 グレード以上軽減した患者の割合は 98.9% (95%信頼区間下限値 93.8%) であり、性能目標 (50%) を上回った。また、術後 30 日までの MAE の回避率 100% (95%信頼区間下限値 96.3%) であり、性能目標 (80%) を上回った。一方、術後 12 か月の 6 分間歩行距離に有意な増加は認められなかった。

表 26 副次評価項目の結果（単群コホート）

項目（階層順）	要約	p 値	結果
術後 30 日の TR の 1 グレード以上の軽減	98.9% (87/88) 95%信頼区間下限値 93.8%	< 0.0001	達成
術後 30 日の MAE の回避率	100.0% (99/99) 95%信頼区間下限値 96.3%	< 0.0001	達成
術後 12 か月の 6 分間歩行距離の登録時からの変化	13.7 ± 92.7 (71) 95%信頼区間 [-8.3, 35.6]	0.1090	未達成
術後 12 か月の全死亡及び三尖弁外科手術（Kaplan-Meier 推定値）	83.7% 95%信頼区間下限値 74.7%	< 0.0001	.*
術後 12 か月の心不全による再入院（年間発生率）	術前 0.33 [0.23, 0.46] 術後 0.36 [0.26, 0.51]	0.3480	.*

*: 6 分間歩行距離に関する項目が未達成であったため、達成/未達成の判定は行われなかった。

v. 有害事象

単群コホートにおける、術後 12 か月までの CEC 判定による有害事象を表 27 に示す。

表 27 術後 12 か月までの CEC 判定による有害事象 (単群コホート)

事象	事象件数	事象発生率	機器関連	手技関連	COVID-19 関連
全死因	15	15.0% (15/100)	0	0	1
心血管 (VARC II)	11	11.0% (11/100)	0	0	0
心不全関連	10	10.0% (10/100)	0	0	0
非心不全関連	1	1.0% (1/100)	0	0	0
非心血管 (VARC II)	4	4.0% (4/100)	0	0	1
入院	85	50.0% (50/100)	5	4	1
心不全による入院	33	24.0% (24/100)	1	0	0
その他の心血管疾患による入院	17	14.0% (14/100)	4	3	0
非心血管疾患による入院	35	26.0% (26/100)	0	1	1
有害事象					
三尖弁外科手術	2	2.0% (2/100)	1	0	0
経皮的三尖弁インターベンション	7	7.0% (7/100)	5	4	0
大出血 (BARC 3a 以上)	5	5.0% (5/100)	0	1	0
腎不全の新規発症	0	0.0% (0/100)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1	1.0% (1/100)	0	0	0
脳卒中 (VARC II)	0	0.0% (0/100)	0	0	0
心筋梗塞 (VARC II)	0	0.0% (0/100)	0	0	0
手術を要する心内膜炎	0	0.0% (0/100)	0	0	0
術後の機器関連 AE の非待機的 心血管手術	0	0.0% (0/100)	0	0	0
心原性ショック	1	1.0% (1/100)	0	1	0

単群コホートにおける本品群で術後 12 か月までに医療機関から報告された SAE 163 件のうち、機器関連事象は 5 件、手技関連事象は 8 件であった (そのうち、機器及び手技関連事象は 2 件) (表 28 及び表 29)。

表 28 術後 12 か月までの機器関連の SAE (単群コホート)

事象	機器関連 [件]
合計	5
TR	3
心不全	1
出血	1

表 29 術後 12 か月までの手技関連の SAE (単群コホート)

事象	手技関連 [件]
合計	8
TR	1
咽頭相の嚥下障害	1
舌血腫	1
SLDA	1

尿閉	1
呼吸窮迫	1
出血	1
低血圧	1

vi. 心エコー評価

登録時と比較した術後 12 か月時の 2D 心エコー測定値の変化量について、表 30 に示す。

表 30 登録時と比較した術後 12 か月時の 2D 心エコー測定値の変化量 (単群コホート)

項目	単群 (N=100)
三尖弁輪径 (cm) (拡張末期 apical 4Ch)	-0.08 ± 0.71 (78)
PISA の EROA (cm ²)	-0.55 ± 0.30 (65)
PISA の逆流算出量 (mL)	-37.52 ± 17.04 (65)
縮流幅 (cm) (SL, 4Ch)	-0.60 ± 0.46 (78)
右室拡張末期径 Mid (4Ch, cm)	-0.11 ± 0.75 (77)
右室拡張末期径 Base (4Ch, cm)	-0.24 ± 0.72 (77)
右房容量 (mL) (Single Plane Simpson's)	8.30 ± 72.98 (78)
右室面積比の変化 (%)	-2.19 ± 10.34 (74)
左室拡張末期容積 (mL)	3.15 ± 23.06 (73)
左室収縮末期容積 (mL)	1.78 ± 11.55 (73)
右室 TAPSE (cm)	-0.06 ± 0.50 (77)
心拍出量 (L/min)	0.04 ± 1.49 (76)
LVOT ドップラー回拍出量 (mL)	-0.08 ± 17.73 (77)
下大静脈径 (cm)	-0.22 ± 0.61 (74)
三尖弁平均拡張圧較差 (CW, mmHg)	0.73 ± 0.77 (70)

変化量は平均 ± 標準偏差 (N) で表す。

2) 米国ピボタル試験単群フルコホート (全 188 例) 1 年及び 2 年成績 (参考資料)

米国ピボタル試験単群フルコホートにおいて、主要解析対象集団 (100 例) に加え、最終的に 188 例が登録され、全症例に対してクリップの留置が行われた。

全死亡又は三尖弁外科手術の回避率は 1 年時 85.5%、2 年時 75.4%であった。心不全入院の回避率は 1 年時 78.5%、2 年時 70.3%であった。

単群コホートの患者における CEC 判定された全死亡、入院及び三尖弁介入の発生率を表 31 に示す。

表 31 CEC 判定された全死亡、入院及び三尖弁介入の発生率 (単群フルコホート)

項目	1 年時事象発生率	2 年時事象発生率
全死因	13.4% (25)	21.9% (40)
心血管 (VARC II)	10.4% (19)	16.3% (29)
心不全関連	8.3% (15)	12.6% (22)
非心不全関連	2.3% (4)	4.2% (7)
非心血管 (VARC II)	3.4% (6)	6.6% (11)
入院	49.3% (91)	64.1% (117)
心不全による入院	21.5% (39)	29.7% (52)
その他の心血管疾患による入院	12.9% (23)	20.8% (35)

非心血管疾患による入院	28.7% (51)	41.7% (72)
三尖弁外科手術	2.3% (4)	4.2% (7)
経皮的三尖弁インターベンション	4.6% (8)	6.0% (10)

(2) 国内治験 (jRCT 番号 : jRCT2072210125、実施期間 : ██████████) 1年成績

米国ピボタル試験の本邦への外挿性の確認を目的として、当該試験の無作為割付コホートと同様の選択・除外基準が設定され、ECによりTRが中等度以下まで軽減する可能性が高いと判断された患者が組み入れられた。術後12か月までのフォローアップ状況を図25に示す。

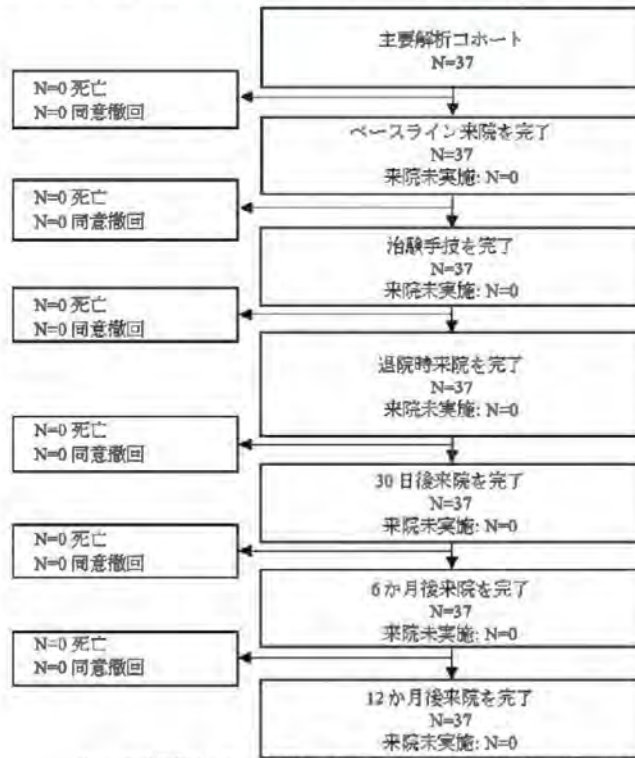


図25 術後12か月までのフォローアップ状況 (国内治験)

国内治験の主要評価項目及び性能目標の設定根拠を表32に示す。

表32 国内治験の主要評価項目及び性能目標の設定根拠

主要評価項目	性能目標の設定根拠
術後12か月の全死亡又は三尖弁外科手術実施の回避率の複合項目	██████████と仮定した。 以上より、国内治験の性能目標は62%と設定された。
術後12か月の心不全による年間入院率	██████████したことから、 術後1年時心不全入院率を0.60 (件/患者・年) と設定した。

1) 患者背景

国内治験に登録された患者の背景及び登録時の心エコーデータは、表33及び表34のとおり

であった。

表 33 患者背景 (国内治験)

項目	国内治験 (N=37)
年齢 (歳)	81.4 ± 5.3 (37)
女性	37.8% (14/37)
BMI (kg/m ²)	21.8 ± 2.8 (37)
既往歴	
脂質異常症	16.2% (6/37)
高血圧	67.6% (25/37)
脳卒中	18.9% (7/37)
一過性脳虚血発作	5.4% (2/37)
慢性閉塞性肺疾患	13.5% (5/37)
糖尿病	16.2% (6/37)
腎疾患	62.2% (23/37)
肝疾患	5.4% (2/37)
心房細動	100.0% (37/37)
CABG	0.0% (0/37)
PCI	5.4% (2/37)
CRT/CRT-D/ICD/永久ペースメーカ	2.7% (1/37)
登録前 12 か月間の心不全による入院	21.6% (8/37)
大動脈弁介入の既往	8.1% (3/37)
僧帽弁介入の既往	27% (10/37)
肺動脈弁介入の既往	0.0% (0/37)
三尖弁介入の既往	0.0% (0/37)
KCCQ 全体サマリスコア	70.2 ± 20.6 (37)
6 分間歩行距離 (m)	307.4 ± 121.1 (37)
NYHA 分類	
クラス I	0.0% (0/37)
クラス II	73.0% (27/37)
クラス III	27.0% (10/37)
クラス IV	0.0% (0/37)
薬物療法	
β 遮断薬	64.9% (24/37)
ACE 阻害薬又は ARB	59.5% (22/37)
血管拡張薬	0.0% (0/37)
利尿薬	100.0% (37/37)

連続変数は平均±標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

表 34 登録時の心エコーに基づく TR の評価 (国内治験)

項目	国内治験 (N=37)
TR の重症度	
軽微	0.0% (0/37)
軽度	0.0% (0/37)
中等度	0.0% (0/37)
高度グレード 3	8.1% (3/37)
高度グレード 4	13.5% (5/37)
高度グレード 5	78.4% (29/37)
TR の原因	
二次性	97.3% (36/37)

変性型	0.0% (0/37)
混合型	2.7% (1/37)
ペースメーカー関連	0.0% (0/37)
接合部ギャップ (mm)	5.9 ± 1.8 (33)

連続変数は平均±標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

2) 手技の結果

国内治験の手技の結果を表 35 に示す。クリップの留置は 37 例全て成功し、留置されたクリップ数は、多くが 1 個 (43.2%) 又は 2 個 (45.9%) であった。

表 35 手技の結果 (国内治験)

項目	国内治験 (N=37)
留置クリップ数 (個)	1.7 ± 0.7 (37)
0	0.0% (0/37)
1	43.2% (16/37)
2	45.9% (17/37)
3	10.8% (4/37)
4	0.0% (0/37)
総手技時間 (分)	183.5 ± 79.5 (37)
クリップ留置時間 (分)	115.3 ± 65.7 (37)
X 線透視時間 (分)	33.9 ± 24.5 (37)

連続変数は平均±標準偏差 (N)、カテゴリー変数は割合 (n/N) で表す。

3) 主要評価項目

主要評価項目「術後 12 か月の全死亡又は三尖弁外科手術実施の回避率」の Kaplan-Meier 推定値は 100.0%であり、性能目標 (62%) を満たした。また、追加主要評価項目「術後 12 か月の年間心不全入院率」について、心不全による入院は 1 件のみの発生であり、年間発生率 (件/患者・年) は 0.03 (95%信頼区間[0.00, 0.15]) となり、性能目標 (0.6) を満たした。

4) 副次評価項目

副次評価項目は、登録時と比較した術後 12 か月の KCCQ スコアの 15 ポイント以上の改善と設定され、当該改善がみられた患者の割合が事前に設定した性能目標値 (35%) を上回る場合は達成と定義された。性能目標は、治験計画時において、薬物療法のみを受けている高度 TR 患者の KCCQ スコアを報告した文献等が確認できなかったため、COAPT 試験の薬物療法群の成績 (35%) を基に設定された。副次評価項目の結果は 22.2% (8/36 例) であり、性能目標 (35%) を満たさなかった。

5) TR 軽減、KCCQ スコア、6 分間歩行距離

国内治験において、術後 30 日における TR 重症度が中等度以下の患者の割合は 80%、術後 12 か月における TR 重症度が中等度以下の患者の割合は 77%であり、TR の軽減は持続していた。

また、登録時から術後 12 か月における KCCQ スコアの変化は 9.0 ± 16.2 (N=37)、6 分間歩行距離の変化は -8.4 ± 75.3 (N=35) であった。

6) 有害事象

国内治験における術後 12 か月までの CEC 判定による有害事象は表 36 に示すとおりであり、術後 12 か月までの死亡例は認められなかった。

表 36 術後 12 か月までの CEC 判定による有害事象 (国内治験)

事象	事象件数	事象発生率	機器関連	手技関連	COVID-19 関連
入院					
心不全による入院	1	2.7% (1/37)	0	0	0
その他の心血管疾患による入院	2	2.7% (1/37)	0	0	0
非心血管疾患による入院	15	18.9% (7/37)	0	0	1
有害事象					
経皮的三尖弁インターベンション	1	2.7% (1/37)	1	1	0
大出血 (BARC 3a 以上)	4	10.8% (4/37)	0	3	0

国内治験における術後 12 か月までに報告された SAE 25 件のうち、機器関連事象は認められず、手技関連事象は 4 件であった (表 37)。

表 37 術後 12 か月までの手技関連の SAE (国内治験)

事象	手技関連 [件]
合計	4
出血	1
SLDA	1
胃腸出血	1
レンサ球菌性菌血症	1

7) 心エコー評価

登録時と比較した術後 12 か月時の 2D 心エコー測定値の変化量について、表 38 に示す。

表 38 登録時と比較した術後 12 か月時の 2D 心エコー測定値の変化量 (国内治験)

項目	国内治験 (N=37)
三尖弁輪径 (cm) (拡張末期 apical 4Ch)	-0.47 ± 0.67 (36)
右室拡張末期径 Mid (4Ch, cm)	-0.08 ± 0.61 (36)
右室拡張末期径 Base (4Ch, cm)	-0.34 ± 0.67 (36)
右房容量 (mL) (Single Plane Simpson's)	-22.65 ± 54.09 (36)
右室面積比の変化 (%)	-1.42 ± 5.99 (36)
右室 TAPSE (cm)	-0.13 ± 0.48 (37)
心拍出量 (L/min)	0.33 ± 0.99 (35)
三尖弁平均拡張圧較差 (CW, mmHg)	0.69 ± 0.70 (36)

変化量は平均±標準偏差 (N) で表す。

(3) Feasibility 試験 (NCT 番号 : NCT03227757、実施期間 : ██████████)

3年成績 (参考資料)

Feasibility 試験は、症候性で中等度以上の TR を有し、試験施設のハートチームにより三尖弁外科手術リスクが高く本品による治療が適していると判断された患者を対象として、米国及び欧州で実施された前向き多施設共同単群試験である。当該試験においては本品の第一世代品が用いられ、登録された 85 例に対してクリップ留置術が実施された。

TR 重症度が 1 グレード以上の軽減した患者の割合は、術後 30 日時 84.5%、術後 6 か月時 86.1%、術後 1 年時 85.7%、術後 2 年時 85.7%、術後 3 年時 91.1% であり、術後 3 年時点で 80% の患者で中等度以下までの TR 軽減が確認された。また、KCCQ スコアは登録時より改善がみられ、術後 3 年時においても 9.98 ± 25.60 ポイントの改善幅が確認された。NYHA 分類については、登録時にクラス II 以下であった患者の割合は 25.3% であったが、術後 3 年時では 82.0% であり、改善が認められた。

全死亡率の Kaplan-Meier 推定値は、術後 1 年時 7.3%、術後 2 年時 17.4%、術後 3 年時 25.5% であった。また、年間入院率 (件/患者・年) については、術前 1 年間では 1.36 であったが、術後 1 年 0.86、術後 3 年 0.63 であった。

術後 3 年までの CEC 判定による MAE は 20 例/23 件報告された (表 39)。

表 39 術後 3 年までの CEC 判定による MAE の概要 (Feasibility 試験)

	集計期間				
	0 日～30 日	30 日～180 日	180 日～365 日	365 日～730 日	730 日～1095 日
MAE	1.2% (1/85)	4.8% (4/84)	1.2% (1/84)	10.7% (9/84)	6.0% (5/83)
心血管死	0.0% (0/85)	3.6% (3/84)	1.2% (1/84)	8.3% (7/84)	3.6% (3/83)
心筋梗塞	0.0% (0/85)	1.2% (1/84)	0.0% (0/84)	0.0% (0/84)	0.0% (0/83)
脳卒中	0.0% (0/85)	0.0% (0/84)	1.2% (1/84)	1.2% (1/84)	1.2% (1/83)
腎不全の新規発現	1.2% (1/85)	0.0% (0/84)	0.0% (0/84)	3.6% (3/84)	1.2% (1/83)
外科手術を要する心内膜炎	0.0% (0/85)	0.0% (0/84)	0.0% (0/84)	0.0% (0/84)	0.0% (0/83)
機器関連の AE の非待機的な心血管手術	0.0% (0/85)	0.0% (0/84)	0.0% (0/84)	0.0% (0/84)	0.0% (0/83)

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

- (1) 海外臨床試験成績を主たる臨床成績として、本品の有効性及び安全性を評価する妥当性について
- (2) 本品の有効性及び安全性について
- (3) 本品特有のリスクについて
- (4) 本品の対象患者について
- (5) 製造販売後安全対策について

(1) 海外臨床試験成績を主たる臨床成績として、本品の有効性及び安全性を評価する妥当性について

申請者は、米国ピボタル試験を主たる臨床成績として本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性について、以下のように説明した。

欧米と本邦において、TR の病因（一次性 TR、二次性 TR）及び病態に大きな差はないと考える。また、TR の診断及び治療方針の決定にあたり、症状や身体所見の確認に加え、主に TTE により画像診断を行うことについても、欧米と本邦で差はない。TR に対する治療選択については、現在諸外国においても議論がなされているところではあるが、以下に示すように診療ガイドライン間での TR に対する基本的な治療方針に大きな差はないと考えられる。以上を踏まえ、本品に影響を与えるほどの国内外差は認められないため、米国ピボタル試験を主たる臨床成績として本品の有効性及び安全性を評価することは可能である。

- 内科的治療：TR による右心不全の症状（浮腫等）に対しては、血管内容量軽減目的で利尿薬を用いることが日米いずれのガイドラインにおいてもクラス IIa で推奨されている。また、二次性 TR に対しては TR の主原因となる疾患を治療することで TR が改善される可能性があることから、左心不全に伴う二次性 TR であれば左心不全の原因と病態に応じた治療、肺高血圧を合併している症例では肺高血圧症に対する内科的治療を行うことが推奨されており、内科的治療の考え方は類似している。
- 外科的治療：日米いずれのガイドラインにおいても左心系手術を受ける高度 TR 患者の三尖弁外科手術はクラス I で推奨されている。また、米国ピボタル試験及び国内治験で対象となった「至適薬物療法を行っても症状が持続する孤立性の高度 TR」に対する三尖弁外科手術は、いずれのガイドラインにおいても推奨レベルはクラス II 以下とされており、本品の対象患者に対する外科的治療の考え方は類似している。

総合機構は以下のように考える。

本品の対象患者は、至適薬物療法を行ったにも関わらず、TR の重症度及び症状が改善されない症候性高度 TR を有し、ハートチームにより三尖弁外科手術が最適治療ではないと判断された患者である。診療ガイドライン等を踏まえると、TR の病因及び病態に民族的要因は認められておらず、診断方法や治療方針についても欧米と本邦で大きな差はないことから、海外臨床試験成績を主たる臨床試験成績として、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、専門協議での議論も踏まえ判断した。一方、米国ピボタル試験無作為割付コホートにおける本品群の主な治療効果は TR 軽減及び KCCQ スコアの改善により示されたものであったこと、及び KCCQ スコアの改善程度は米国ピボタル試験と国内治験で相違があったことについては、患者背景等の違いが影響した可能性があり、本品のリスクベネフィットバランスについては、患者背景やその他のデータも考慮して総合的に判断することとした（後述の「(2)本品の有効性及び安全性について」の項参照）。

(2) 本品の有効性及び安全性について

本品の有効性及び安全性を評価する主たる臨床試験成績である米国ピボタル試験は、無作為割付コホートと単群コホートから構成され、国内治験は米国ピボタル試験の本邦への外挿性の確認を目的として、無作為割付コホートと同様の選択・除外基準を設定し実施された。この試験背景を踏まえ、本品の有効性及び安全性について、1) 米国ピボタル試験無作為割付コホート及び国内治験、2) 米国ピボタル試験単群コホートに分けて評価を行った。また、TRの病因は一次性と二次性に分けられることから、3) TR 病因別の評価も行った。

1) 米国ピボタル試験無作為割付コホート及び国内治験による評価

① 試験デザインについて

総合機構は、米国ピボタル試験無作為割付コホート及び国内治験の試験デザインについて、以下のように考える。

本品の有効性及び安全性を評価するために、米国ピボタル試験の主要評価項目としては、原則として、生存率等のハードエンドポイントを設定し、QOL評価等のソフトエンドポイントについては副次評価項目に設定することが適切である。

米国ピボタル試験無作為割付コホートについては、薬物療法との無作為化比較試験であること、ハードエンドポイントからソフトエンドポイントの順に階層的な解析手法を用いていること、及びTRの病態を踏まえた血液バイオマーカーや心臓リモデリングに関する評価も行われることを踏まえ、本品の有効性を総合的に評価可能であると判断した。

また、国内治験の試験デザインについては、外挿性を評価する目的を踏まえると、米国ピボタル試験無作為割付コホートと同一の評価項目を設定することが適切ではあったが、申請者は治験の実施可能性の観点から単群での実施を計画していたこと、及び死亡や心不全入院といった重要な項目を主要評価項目に設定していたことから受入れ可能と判断した。ただし、無作為割付コホートの試験成績も踏まえて、同様の傾向であるかを詳細に確認することとした。

② 安全性について

総合機構は、米国ピボタル試験の無作為割付コホート及び国内治験の患者集団における本品の安全性について、以下のとおり考える。

米国ピボタル試験無作為割付コホートにおいては、副次評価項目である「術後30日までのMAEの回避率」は98.3%であり性能目標を達成した(表11)。また、術後1年時及び2年時においても、死亡や心不全入院等の有害事象の発生傾向は本品群と対照群で同様であった。加えて、国内治験においても、本邦で特有の有害事象は確認されなかったことから、当該対象集団における本品の安全性は臨床上許容可能であると、専門協議での議論も踏まえ判断した。ただし、本品による手技介入に伴う出血、SLDAの発生に伴う再介入等が認められているため、本品の手技に伴うリスクの最小化のために、トレーニング等の製造販売後安全対策が重要であると考え(後述の

者ベネフィットが確認された。

iii. 米国ピボタル試験を踏まえた国内治験の有効性の解釈

国内治験の主要評価項目である術後 12 か月時の全死亡又は三尖弁外科手術実施の回避率及び追加主要評価項目である術後 12 か月時の年間心不全入院率は、いずれも事前に設定した性能目標を達成した。

副次評価項目の術後 12 か月時の KCCQ スコアの 15 ポイント以上の改善割合が性能目標を未達であった主な理由は、登録時における KCCQ スコアが想定より高かったことが起因しており（本品群の登録時 KCCQ スコア：米国ピボタル試験無作為割付コホート 56.0 ± 23.4 、国内治験 70.2 ± 20.6 ）、スコア範囲が最大 100 であることを踏まえると、改善幅に制限があったと考える。これは米国ピボタル試験においても同様であり、登録時 KCCQ スコアが高値を示した患者の改善の程度は低かった（図 26）。

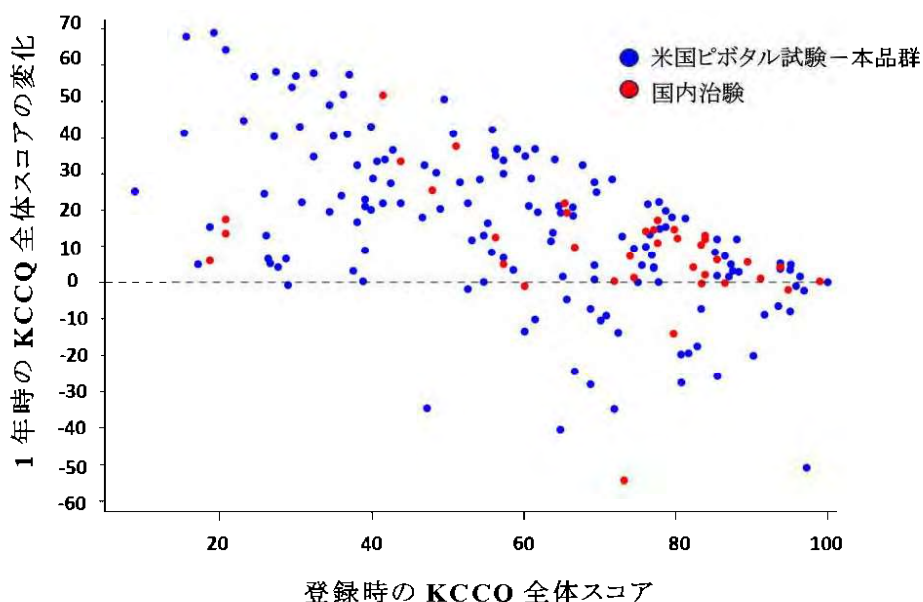


図 26 術後 12 か月の KCCQ スコア変化の試験別比較

また、国内治験においては、登録時 KCCQ スコアが高かったにも関わらず、50%の患者で KCCQ スコアの 10 ポイント以上の改善を示し（図 27）、KCCQ スコアが 5 ポイント以上減少した患者は少なかった（国内治験 6%、米国ピボタル試験 15%）。

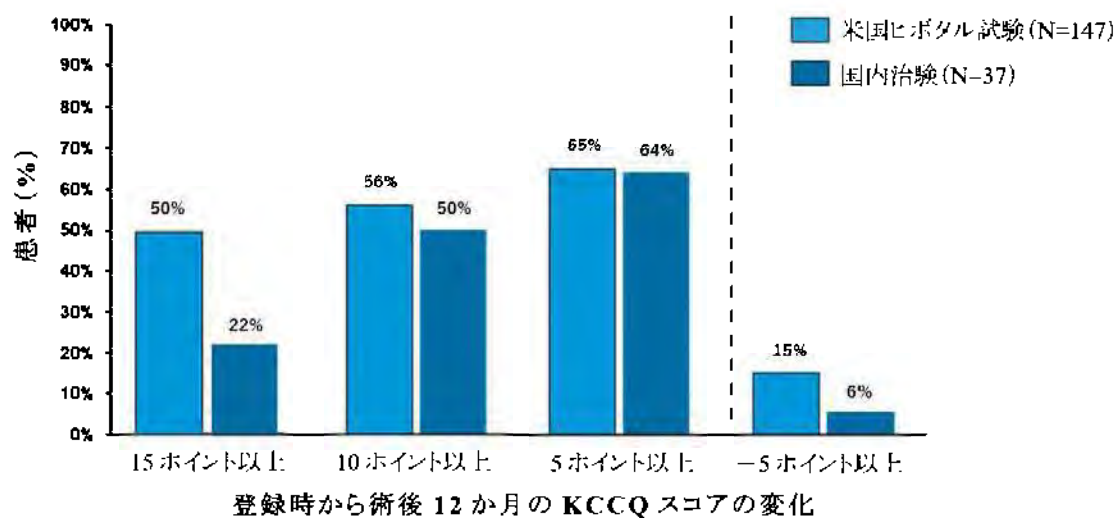


図 27 米国ピボタル試験及び国内治験における術後 12 か月の KCCQ スコアの比較

国内治験の KCCQ スコア改善割合に関する副次評価項目については性能目標を達成できなかったが、10 ポイント以上の KCCQ スコアの改善が得られた患者割合は米国ピボタル試験と同程度であったこと、及び米国ピボタル試験無作為割付フルコホートの結果から TR の軽減が KCCQ スコア及び 6 分間歩行距離の改善と関連しており (図 14 及び 15)、国内治験においても高度 TR の中等度以下への改善割合が高かったことから、日本人患者に対しても本品の治療により TR の軽減が得られることで、それに伴う QOL 改善や心不全症状の軽減が得られると考える。

総合機構は以下のように考える。

米国ピボタル試験無作為割付コホートにおいて、本品の有効性が主に QOL (KCCQ スコア) の改善により示されたことについて、非盲検試験のために患者の主観による影響は排除できないこと、及び本品は全身麻酔下での侵襲を伴う治療であり合併症が生じた際には追加処置が必要であることから、この試験結果については慎重に判断する必要がある。

本品により高度 TR を軽減することで生命予後が改善することは米国ピボタル試験成績では示されていないが、本品の対象患者に対して現状有効な治療手段がないため、以下の観点を考慮すると、適切な患者を選択することにより、本品使用のリスクベネフィットバランスは担保されると、専門協議における議論も踏まえ判断した。

- 本品による高度 TR の軽減が QOL 改善及び症状改善に寄与していることが示されていること。また、持続的な TR の軽減及び QOL の改善維持が認められていること。
- 生命予後の悪化はみられておらず、心不全入院の年間入院率の低下が示唆されていること。
- 本品の安全性に関する臨床成績は良好であったこと。

なお、国内治験では KCCQ スコアの改善の程度は米国ピボタル試験に及ばなかったが、米国ピボタル試験と大きな矛盾はなく、日本人患者に対する有効性を結論する上で問題はないと、専門

協議における議論も踏まえ判断した。

2) 米国ピボタル試験単群コホートによる評価

① 試験デザインについて

総合機構は、米国ピボタル試験単群コホートの試験デザインについて、以下のように考える。

米国ピボタル試験単群コホートは、TR が中等度以下まで軽減する可能性が低い解剖学的に複雑な患者を対象としており、本品による死亡や心不全入院の減少の効果は無作為割付コホートより低く想定されるが、QOL や症状の改善は期待できるコホートとして設定された。以上の背景から、当該コホートを単群試験とし、主要評価項目を「術後 12 か月の KCCQ スコアが登録時から 10 ポイント以上改善した生存者の割合」としたことは理解する。

一方、性能目標については、本品の対象となるような高度 TR 患者の背景データが乏しいこと等から、高度 MR を対象とした COAPT 試験の薬物療法群の結果を参照して設定しているが、TR 患者と MR 患者では病態や治療方針が異なり、その差分が臨床成績に与える影響も明確ではないため、当該性能目標の妥当性を判断することは困難である。そのため、単群コホートにおける本品の有効性及び安全性については、無作為割付コホートの結果も含め総合的に評価することが適切と判断した。

② 有効性及び安全性について

申請者は以下のように説明した。

米国ピボタル試験単群コホートでは、TR が中等度以下となる可能性が低く、解剖学的に複雑な集団を対象としたが、TR が中等度以下となった患者の割合は 80%、軽度以下となった症例は 39% であった。主要評価項目である術後 12 か月の KCCQ スコアが登録時から 10 ポイント以上改善した生存者の割合については、性能目標を達成した。また、術後 30 日までの MAE、手術死亡、塞栓症及びデバイス血栓症のいずれも認められなかった。

次に、米国ピボタル試験単群コホート、無作為割付コホート及び国内治験の各試験成績の比較を行った (表 40)。

表 40 各試験の成績比較

項目	米国ピボタル試験 単群コホート (N=100)	米国ピボタル試験 無作為割付コホート 本品群(N=175)*	国内治験 (N=37)
患者背景			
年齢	80.4 ± 6.2	78.0 ± 7.4	81.4 ± 5.3
NYHA 分類 III 又は IV	59%	59%	27%
KCCQ スコア	54.5 ± 22.6	56.0 ± 23.4	70.2 ± 20.6
6 分間歩行距離 (m)	237.7 ± 120.4	240.5 ± 117.1	307.4 ± 121.1
腎疾患	36%	35%	62%
心房細動	93%	87%	100%
過去 1 年間に於ける心不全入院	22%	25%	22%

CRT/CRT-D/ICD/永久ペースメーカー	35%	16%	3%
大動脈弁/僧帽弁介入	44%	39%	32%
TR 重症度			
高度グレード3	9%	25%	8%
高度グレード4	17%	21%	14%
高度グレード5	74%	51%	78%
病因一二次性 TR	86%	95%	97%
接合部ギャップ (mm)	7.4±2.7	5.5±1.8	5.9±1.8
右室拡張末期径 (基部, cm)	5.4±0.9	5.0±0.8	4.7±0.6
三尖弁弁輪径 (cm)	4.6±0.8	4.3±0.7	4.4±0.6
右室 TAPSE (cm)	1.6±0.4	1.7±0.4	1.8±0.5
有効性			
術後 30 日の TR が中等度以下	80%	87%	80%
術後 12 か月の TR が中等度以下	79%	88%	77%
KCCQ スコアの登録時から 12 か月後の変化	14.5±20.0	15.2±22.3	9.0±16.2
術後 12 か月の NYHA 分類 I 又は II	80%	84%	95%
6 分間歩行距離の登録時から 12 か月後の変化	13.7±92.7	11.5±111.4	-8.4±75.3
安全性			
術後 12 か月時			
全死亡	15.0%	8.6%	0.0%
手技又は機器関連	0.0%	0.0%	0.0%
心血管死	11.0%	6.3%	0.0%
心不全入院	24.0%	14.9%	2.7%
SLDA	7.0%	7.0%	5.4%

連続変数は平均±標準偏差、カテゴリー変数は割合で表す。

*術後 30 日は本品群のうち試験手技を受けた患者 (N=172)、術後 12 か月は本品群に割り付けられた患者 (N=175) について報告された割合

米国ピボタル試験単群コホートの患者は無作為割付コホート及び国内治験と比べ、右室、三尖弁輪が大きかったことから、無作為割付コホート及び国内治験と比較して病態が進んでおり、心臓リモデリングも進行している可能性がある。米国ピボタル試験単群コホートの術後 12 か月までの全死亡率 (15.0%) 及び心不全による入院率 (24.0%) は無作為割付コホートの約 2 倍であり、これは主に患者背景の差異によるものと考えられる。また、KCCQ スコアの改善は無作為割付コホートの本品群と同程度であったことから、単群コホートの患者に対しても、無作為割付コホートと同様の有効性及び安全性が確認されている。上述のとおり、無作為割付コホートと国内治験においても有効性及び安全性について同様の傾向が確認されていることから、単群コホートに含まれたような患者に対して、本邦においても本品のリスクベネフィットバランスは担保される。

総合機構は、米国ピボタル試験単群コホートの安全性に関する成績について、対象患者の患者背景の違いが寄与していたとする申請者の説明は理解する。米国ピボタル試験単群コホートにおける手技の安全性には特段の問題はなく、有効性についても無作為割付コホートの結果と同様に QOL や症状の改善が認められているため、本品を使用する意義はあると考える。なお、国内治験は単群コホートに該当する患者では実施されていなかったが、国内治験の手技成功率は高かった

ことから、トレーニング等の製造販売後安全対策を十分に行うことで、本邦においても単群コホートに該当するような症例を本品の適応に含めることは可能であると、専門協議での議論も踏まえ判断した。

また、提出された臨床試験（米国ピボタル試験及び国内治験）の長期成績については、製造販売後においても引き続き確認を行い、必要に応じてリスク低減措置を講じることが重要と考え、承認条件を付すことが妥当と判断した（承認条件3）。

3) TR 病因別の評価

申請者は、TR 病因別の本品の有効性及び安全性について以下のように説明した。

米国ピボタル試験の無作為割付コホート及び単群コホートにおいて、TR 病因別の部分集団解析を実施した。米国ピボタル試験無作為割付コホートの本品群について、主要評価項目の解析結果を表 41 に、有効性及び安全性に関する評価結果を表 42 に示す。

表 41 本品群における TR 病因ごとの主要評価項目の解析（無作為割付コホート）

項目	一次性 TR (N=9)	二次性 TR (N=162)
術後 12 か月までの死亡又は三尖弁外科手術の発生率*	0.0% (0)	9.9% (16)
術後 12 か月までの心不全入院の発生率*	0.0% (0)	16.5% (26)
術後 12 か月時の KCCQ スコアの 15 ポイント以上の改善を達成した患者の割合	77.8% (7/9)	47.4% (65/137)

*Kaplan-Meier 推定値から計算。

表 42 本品群における TR 病因ごとの有効性及び安全性に関する結果（無作為割付コホート）

項目	時期	発生率 (%)	
		一次性 TR (N=9)	二次性 TR (N=162)
有効性			
急性期手技成功 ^o	急性期	100.0%	96.9%
1 グレード以上の TR 重症度の改善率	1 年時	100.0%	96.3%
NYHA 分類 I 又は II の割合		100.0%	82.7%
TR に対する再介入		0.0%	4.3%
KCCQ スコアの 10 ポイント以上の改善率		88.9%	54.0%
安全性			
全死亡率	1 年時	0.0%	9.3%
デバイス塞栓		0.0%	0.0%
SLDA 発生率		0.0%	7.4%
三尖弁狭窄		0.0%	4.3%

また、米国ピボタル試験単群コホートにおける有効性及び安全性に関する評価結果を表 43 に

^o 急性期手技成功の定義：クリップ留置手技が成功し、ECL が判定した退院時心エコー評価により、TR 重症度が 1 グレード以上軽減すること（退院時心エコーデータの入手あるいは解析が不可能であった場合、術後 30 日の心エコーデータを用いる）。退院前に患者が死亡した場合又は三尖弁外科手術を受けた場合は、成功とみなさない。

示す。無作為割付コホートと同様に、一次性 TR の成績は良好であった。

表 43 TR 病因ごとの有効性及び安全性に関する結果 (単群コホート)

項目	時期	発生率 (%)	
		一次性 TR (N=9)	二次性 TR (N=85)
有効性			
急性期手技成功	急性期	100.0%	97.6%
1 グレード以上の TR 重症度の改善率	1 年時	100.0%	100.0%
NYHA 分類 I 又は II の割合		88.9%	81.3%
TR に対する再介入		11.1%	8.2%
KCCQ スコアの 10 ポイント以上の改善率		44.4%	55.6%
安全性			
全死亡率	1 年時	0.0%	17.6%
心不全による入院		0.0%	27.1%
三尖弁外科手術		0.0%	2.4%
デバイス塞栓		0.0%	0.0%
SLDA 発生率		0.0%	10.6%
三尖弁狭窄		0.0%	2.4%

以上の部分集団解析の結果から、一次性 TR 又は二次性 TR の病因に関わらず、本品の有効性及び安全性が確認されており、本品の適応に一次性 TR、二次性 TR ともに含めることは適切である。

総合機構は以下のように考える。

国内治験で一次性 TR の症例登録はなく、米国ピボタル試験においても一次性 TR の症例は少数であったが、部分集団解析の結果において特段の問題は確認されていない。本品の対象となる患者は、現在、一次性 TR、二次性 TR ともに治療選択肢は限られていること、一次性 TR は三尖弁尖及び弁下組織自体の変化による TR であり本品による介入効果が期待できること及び当該部分集団解析の結果も踏まえ、一次性 TR、二次性 TR ともに適応として含めることは妥当であると、専門協議での議論も踏まえ判断した。

(3) 本品特有のリスクについて

1) 手技のラーニングカーブについて

総合機構は、本品は MitraClip の技術に基づき TR 治療用に改良された製品であるが、経カテーテル的に三尖弁を治療する手技のラーニングカーブについて、各臨床試験における Roll-in コホートの成績等も踏まえて説明するよう、申請者に回答を求めた。

申請者は以下のように説明した。

米国ピボタル試験及び国内治験におけるラーニングカーブに関する評価について、表 44 に示

す。

表 44 ラーニングカーブの評価

項目	米国ピボタル試験			国内治験	
	Roll-in コホート (N=141)	無作為割付 コホート 本品群初期 (N=172)	無作為割付 コホート 本品群後半 (N=109)	Roll-in (N=19)	主要解析 (N=37)
総手技時間	185 分	151 分	141 分	204 分	184 分
クリップ留置時間	112 分	90 分	79 分	137 分	115 分
急性期手技成功	78%	89%	95%	100%	100%
術後 30 日の手技又は 機器関連の死亡率	0.7%	0%	0%	0%	0%
術後 30 日の大出血	7.1%	5.2%	0%	5.3%	5.4%
術後 12 か月の SLDA 発生率	9.9%	7.0%	2.8%	10.5%	5.4%
術後 30 日の中等度以 下の TR 重症度	68%	87%	92%	84%	80%

米国ピボタル試験及び国内治験のいずれにおいても、手技時間及び SLDA 発生率が Roll-in コホートに比べて解析コホートでより低値であった。なお、国内治験においては、術後 30 日の TR 重症度が中等度以下に低減した症例の割合は Roll-in コホートと比較し主要解析コホートにおいて減少しているが、これは登録時の重度グレード 5 の割合の違いに起因したと考えられる (Roll-in コホート 68.2%、主要解析コホート 78.4%)。また、国内治験における手技又は機器関連の有害事象は両コホートで同程度であった。

国内治験においては、各治験施設における登録数の中央値が 4 例であり、症例数が限定されていたが、米国ピボタル試験の結果から本品の手技にラーニングカーブがあることが確認されている。

総合機構は、本品の特徴から TR 残存が一定の割合で生じることは避けられず、SLDA が発生した場合には本品の追加留置や外科手術等の追加対応が必要となることから、これらのリスクを可能な限り低減する必要があると考える。本品の手技にはラーニングカーブが確認されているため、トレーニングや技術的支援の体制等、ラーニングカーブの影響を可能な限り低減するための対策が重要と考える。製造販売後安全対策の内容の妥当性については、後述の「(5)製造販売後安全対策について」で述べる。

2) 本品留置後に実施される治療への影響について

本品留置後に実施される治療として、三尖弁外科手術、心臓ペースメーカーの留置、右心カテーテル術等が想定されることから、各治療への影響について、申請者は以下のように説明した。

現時点において、本品留置後の三尖弁外科手術 (米国ピボタル試験：三尖弁置換術 13 例、三尖

弁輪形成術 2 例、内視鏡下三尖弁修復術 1 例、Feasibility 試験：三尖弁置換術 1 例) 及び心臓ペースメーカー留置術 (米国ピボタル試験：30 例、Feasibility 試験：2 例) が、特段の問題なく実施されたことが報告されている。また、右心カテーテル術の実施については各試験で情報収集されていないが、三尖弁外科手術及び新規心臓ペースメーカーの留置において新たなリスクは確認されておらず、ペースメーカー留置時にリードは問題なく三尖弁を通過可能であったことから、右心カテーテル術の実施時も同様に、本品留置による影響はないと考えられる。

総合機構は、本品留置後に実施される治療について、現時点では特段の問題は報告されていないが、三尖弁外科手術において本品の影響により弁置換術が主な選択肢となることについては留意が必要と考える。また、臨床試験の長期成績等を定期的に確認し、必要に応じ、医療現場への情報提供やリスク低減措置を講じる必要があると考える。

3) クリップの複数留置について

総合機構は、臨床試験において多くの症例がクリップを 2 個留置することで手技を完了していたが、最大 4 個留置した症例も確認されているため、本品のクリップを複数留置することのリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

Feasibility 試験において大半の症例が 2 個 (47.1%) 又は 3 個 (28.2%) のクリップ留置であり、最大留置クリップ数が 4 個 (4.7%) であったことを踏まえ、米国ピボタル試験及び国内治験においては 1 個目のクリップ留置後、TR が十分に軽減しなかった場合に追加のクリップ留置が認められ、原則として最大 4 個までクリップを留置することが認められていた。

米国ピボタル試験無作為割付コホートにおいては、172 例中 10 例を除いて、平均三尖弁圧較差は術後 12 か月まで 5 mmHg 未満を維持し、対照群と比較して約 1 mmHg 圧較差が高かった。なお、平均三尖弁圧較差が 5 mmHg 以上であった患者において、臨床的に重大な症状は確認されず、追加の介入等は実施されなかった。また、術後 30 日時におけるクリップ数と三尖弁圧較差との関係を図 28 に示すが、相関は確認されておらず、この関係は術後 12 か月時も同様であった。米国ピボタル試験においてクリップの複数留置に伴う弁尖損傷や問題となる三尖弁狭窄は確認されておらず、臨床使用上の問題はないと考える。

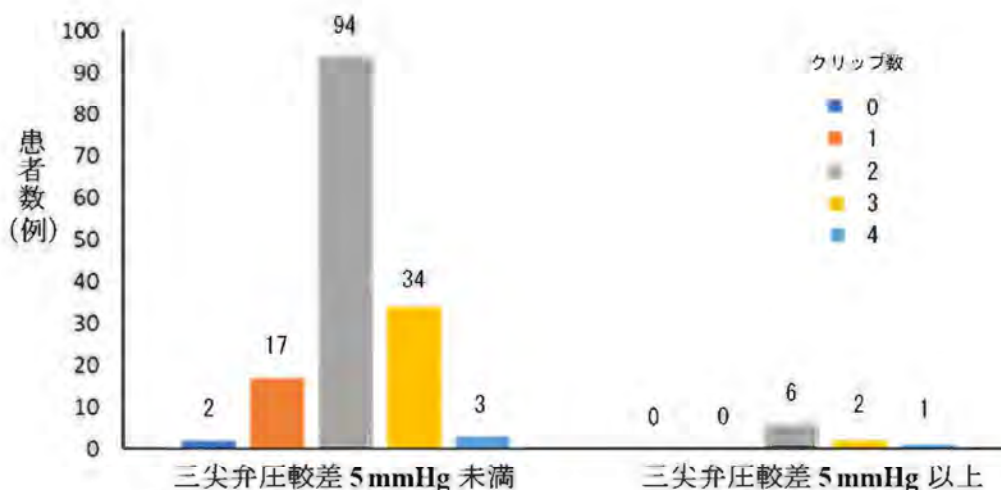


図 28 術後 30 日におけるクリップ数と三尖弁圧較差の関係
(米国ピボタル試験無作為割付コホートの本品群)

総合機構は、申請者の説明は受入れ可能と考えるが、これまでの臨床試験成績においては最大 4 個までの使用が確認され、それ以上に本品を複数留置した場合の有効性及び安全性については確認されていないことについて、注意事項等情報で情報提供することを指示し、申請者はこれを了承した。

(4) 本品の対象患者について

1) 本品の臨床的位置づけ及び本品の使用が適する患者について

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて、至適薬物療法を行ったにも関わらず、TR の重症度及び症状が改善されない症候性高度 TR を有し、ハートチームにより三尖弁外科手術が最適治療ではないと判断された患者とする申請者の考えは、現在有効な治療選択肢がない状況であることを踏まえて適切であり、本品を医療現場に提供することの臨床的意義はあると考える。

一方、高度 TR に対する外科手術の適応基準及び至適時期については、十分なコンセンサスが得られていない現状がある。高度 TR への手術介入の遅れは、不可逆性の右心機能低下に加え、右心不全による肝機能障害や腎機能障害、カヘキシア等の全身状態の悪化を招き、予後不良となることが知られている。経カテーテル的心臓弁治療は、本邦においても大動脈弁及び僧帽弁を中心に治療実績が蓄積されているが、これら左心系の疾患と比べると、三尖弁疾患については従来の内科的治療及び外科的治療の背景データが乏しいため、患者選択にあたり各施設におけるハートチームによる判断についても施設間の違いが生じることが予想される。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の使用が適する患者の選択、適正使用の対策について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本品の使用対象となる「至適薬物療法を行っているにもかかわらず症候性高度 TR を有し、外

科手術が最適ではないと判断された患者」とは、以下のような患者群を想定している。

- 高齢、フレイル又は胸骨切開術の手術歴等の患者背景を踏まえ、三尖弁外科手術が最適治療ではないと判断された患者
- 経カテーテル edge-to-edge 三尖弁形成術に適した臨床状態である患者

三尖弁外科手術が最適治療ではないと判断された患者について、国内治験において治験施設のハートチームが判断した理由は表 45 に示すとおりであり、最も多い理由は年齢及びフレイルティであった。

表 45 国内治験施設のハートチームによる三尖弁外科手術リスクの判断理由

三尖弁外科手術が最適ではないと判断した理由	症例割合 (症例数) [% (N)]	
	主要解析(N=37)	Roll-in (N=19)
年齢及びフレイルティ	83.7% (31)	63.2% (12)
胸骨切開術の再実施	8.1% (3)	15.8% (3)
過去の僧帽弁介入	5.4% (2)	0% (0)
呼吸機能	2.7% (1)	5.3% (1)
出血リスク	0.0% (0)	5.3% (1)
重度右房機能不全	0.0% (0)	5.3% (1)

米国ピボタル試験においては、試験施設のハートチームにより三尖弁外科手術による推定死亡リスクが中等度以上と判断された患者を対象としていたが、その判定記録は収集されていなかった。一方、両試験の登録患者の患者背景を比較すると、高齢（約 80 歳）で、複数の併存疾患（腎疾患、高血圧症、心房細動等）があり、大動脈弁又は僧帽弁疾患に対する介入歴のある患者が登録されていたことから、両試験ともに患者の三尖弁外科手術リスクは高く、外科手術が最適ではないとハートチームにより適切に判断された患者であったと考える。

経カテーテル edge-to-edge 三尖弁形成術に適した臨床状態である患者について、大腿部からの経カテーテル治療が困難又は解剖学的にクリップ把持困難な三尖弁（接合部ギャップが非常に大きい、エプスタイン奇形、弁尖の重度欠損等）を有するような患者に対する本品の使用は不適である。本品の解剖学的要件や患者状態も踏まえ、本治療の適/不適をハートチームにて十分に検討することが重要である。

本品の治療については新規性が高く、本品のリスクベネフィットバランスを最適化するためには、患者選択が最も重要となる。そのため、関連学会（一般社団法人日本心不全学会、一般社団法人日本心臓病学会、一般社団法人日本心エコー図学会、一般社団法人日本心血管インターベンション治療学会、特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会、一般社団法人日本循環器学会）との連携により適正使用指針を策定し、施設基準及び医師基準とともに、適応についても治療の適/不適の事項を設けてハートチームにて本品の使用が最善と考えられる患者に使用するような体制を整える。関連学会による適正使用指針における本品の適応に関する事項について、案を表 46 に示す。

表 46 患者選択に関する適正使用指針案

<p>【対象疾患等】 慢性期（急性期を脱した状態含む）で、心不全を専門とする医師により最新のガイドラインに準じた十分な治療を行っているにもかかわらず心不全症状を有する高度三尖弁閉鎖不全（TR）（TRの重症度は安静時、負荷時を問わない）患者のうち、外科手術が最適ではなく、経皮的三尖弁接合不全修復システムを用いた施術に適した三尖弁の形態である患者。</p> <p>【本治療に適した患者】 以下の基準をすべて満たすこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性慢性 TR（安静時ないし負荷時に TR\geq3+）を有し、経皮的三尖弁接合不全修復システムによる TR の改善により症状の軽快又は機能の向上が期待される患者 ・ 弁膜症治療のガイドラインに従い、左心系疾患（重度僧帽弁逆流症や重大動脈弁狭窄症等）が十分に治療されている患者 ・ 外科手術が最適でない患者。手術リスクは、心不全を専門とする医師や心臓血管外科専門医を含む循環器内科医と心臓血管外科医で構成されるハートチームで評価すること。 ・ 大腿静脈アプローチが適用可能な患者 <p>【本治療が不適な患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 経皮的三尖弁接合不全修復システムを大腿静脈に挿入困難、あるいは同側に深部静脈血栓症が存在する患者 ・ 弁尖の解剖学的特徴により、機器の操作・留置が困難、あるいは十分な TR 改善が期待できない患者。例としては以下を含むが、この限りではない。 <ul style="list-style-type: none"> － 弁尖の把持領域の石灰化 － 2 cm を超える重度の三尖弁尖接合不全 － 至適なクリップの配置を妨げるような重度の弁尖欠損 － エプスタイン奇形（弁輪の位置は正常であるが、弁尖が右心室壁や中隔に付着している疾患） ・ 三尖弁の活動性感染性心内膜炎など三尖弁に活動性を有する変性病変が存在する患者 ・ 三尖弁位人工弁置換術後の患者 ・ 右心腫瘍、右心内血栓、右心内疣腫（vegetation）のある患者 ・ 食道疾患などにより経食道心エコーの実施が不可能な患者 ・ 経皮的三尖弁接合不全修復システムの原材料、施術の際に使用する薬剤に対する禁忌あるいは過敏症を有することが既知である患者 ・ 三尖弁狭窄がある患者（三尖弁弁口面積 1.0 cm² 以下、平均圧較差 5 mmHg 以上等） ・ 収縮期肺動脈圧（sPAP）が 70 mmHg を超える（心エコーによる測定）、または右心カテーテル検査により固定性前毛細血管性肺高血圧症（fixed pre-capillary pulmonary hypertension）の患者 ・ 急性増悪の患者 ・ 強心薬（カテコラミン）依存患者（一時的であれば依存とはみなさない） ・ 補助循環を使用している患者（一時的な使用であれば除外基準に該当しない）
--

総合機構は、関連学会と連携して適正使用の確保を行うとする申請者の方針について、専門協議での議論を踏まえ妥当であると判断した。なお、患者選択の適切性については製造販売後においても確認を行い、今後の国内外のエビデンス蓄積を踏まえ、本品の適正使用が継続的に確保できるよう、関連学会と連携していくことが重要と考える。適正使用指針を遵守して適切な患者が選択されるよう、注意事項等情報において注意喚起する旨申請者に指示し、申請者もこれを了承した。

2) 本品の使用目的又は効果について

本品の臨床的位置づけ及び臨床試験の対象患者を踏まえ、左心系疾患を有する場合は十分に治

療されていることが本品の適応にあたり重要であること、また提出された国内治験成績等も考慮し、本品の使用目的又は効果については、次のとおりとすることが適切であると、専門協議での議論を踏まえ総合機構は判断した。

【使用目的又は効果】（下線部を変更）

症候性高度三尖弁閉鎖不全症患者のうち、至適薬物療法を行ったにもかかわらず三尖弁閉鎖不全症の重症度及び症状が改善されない患者に対し、ハートチームが以下に該当すると判断した患者の三尖弁逆流の治療。

- 本邦のガイドラインに準じ、左心系疾患が十分に治療されている患者
- 三尖弁外科手術が最適治療ではないと判断された患者
- 経カテーテル edge-to-edge 三尖弁形成術に適した臨床状態である患者

(5) 製造販売後安全対策について

申請者は、本品の製造販売後安全対策について以下のように説明した。

本邦で予定するトレーニング内容について、概要を表 47 に示す。座学やハンズオンによる本品の一連の操作に加えて、特に三尖弁は他弁と比べて複雑な弁構造を有しており、適切なイメージング取得が本品の治療を行うにあたり重要であることから、心エコー医を対象としたイメージングのトレーニングも実施する。また、企業の製品スペシャリストが全例立ち会いを行い、本品の留置手技に関する技術的支援を行う予定である。なお、本邦で実施するトレーニング内容及び技術的支援の製造販売体制は米国と同様である。

表 47 トレーニング概要

	トレーニング	内容	対象者
1	導入	病態、対象患者、対象疾患等に関する座学	ハートチーム
2	基礎トレーニング	本品の基本性能と準備・操作方法、術中 TEE 画像、トラブルシューティングに関する座学及びハンズオン（本品の準備～抜去まで）	術者、心エコー医
3	患者スクリーニング（座学）	実際の症例を用いた TTE/TEE による三尖弁の解剖学的評価と手術戦略の立て方	術者、心エコー医 （任意：コメディカル）
4	患者スクリーニング（立ち会い）	実際の検査に立ち会い、クリニカルスペシャリスト又は心エコー医による患者スクリーニング、手術戦略の立て方	心エコー医 （任意：術者、コメディカル）
5	ハンズオン（ドライラン）	デモ機及び模擬心臓を用いたハンズオン（本品の準備～抜去まで）	術者、コメディカル

加えて、関連学会にて本品の実施設基準及び実施医基準が検討されており、表 48 に案を示す。チーム構成とともに経カテーテル的僧帽弁接合不全修復術の一定の経験を有することが基準となり、安全性の確保を考慮して本品の導入を行う予定である。

表 48 実施施設基準及び実施医基準案

項目	内容
実施施設基準	<p>チームとして行う治療法であり、特定の医師のみで施行すべきではない。インターベンション、心臓超音波検査、心不全診療、心臓血管外科の各領域の専門医を含むチーム構成が可能であり、経皮的三尖弁接合不全修復システムを用いた施術を安全に実施することが可能と判断される設備と実績を有する施設であることが求められる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 経カテーテル的僧帽弁接合不全修復術 (M-TEER) の認定施設であること。 • 直近1年間の M-TEER を 12 例以上実施していること。 • M-TEER を 50 例以上実施していること。
実施医基準	<ul style="list-style-type: none"> • 本デバイスの研修プログラムを受講済であること。 • 本デバイスを使用する施術を 1 例以上見学していること。 <p><u>インプランター医</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 第一術者としての M-TEER 経験が 50 例以上であること。 <p><u>エコー医</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 日本心エコー図学会が認証している心エコー図専門医 (暫定含む)、SHD 心エコー図認証医又は日本周術期経食道心エコー (JB-POT) 認定試験合格者のいずれかであること。 • M-TEER 手技における経食道心エコーの経験が 50 例以上であること。

総合機構は、本品のリスクベネフィットバランスの最適化のためには、多職種からなるハートチームによる患者選択に加え、本品に関する適切なトレーニングを受けた上で、各種合併症に対応可能な施設において使用することが重要と考える。申請者が設定するトレーニング及び技術的支援、並びに関連学会と協力して実施施設基準及び実施医基準を定めて製造販売後安全対策を行う方針について、専門協議での議論も踏まえて適切であると総合機構は判断し、これを承認条件 1 として付すこととした。

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評価に係る実施計画 (案) の概要を表 49 に示す。

表 49 使用成績評価に係る実施計画 (案) の概要

項目	概要
目的	製造販売後の使用実態下における本品の安全性及び有効性を確認する。
目標症例数	<p>全例 (250 例まで)</p> <p>[設定根拠]</p> <p>本品特有のリスクである SLDA 及び有効性評価として TR の軽減を重点調査項目とし、以下の事項を踏まえ、症例数の設定を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 術後 30 日の SLDA 発生率について、本品を用いた複数の臨床試験の結果に基づき性能目標を 8.8%、本調査における発生率を 4%と想定した場合、250 例により片側有意水準 5%で 90%を超える検出力が得られる。 • 術後 30 日に TR が中等度以下まで軽減した患者割合について、本品を用いた複

	数の臨床試験の結果に基づき性能目標を71%、本調査における発生率を80%と想定した場合、SLDAと同様に250例により片側有意水準5%で90%を超える検出力が得られる。
調査期間	6年（準備期間：6か月、登録期間：2年、経過観察期間：3年、解析期間：6か月）
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 術後30日におけるSLDAの発生率（ラーニングカーブの確認のため、使用初期及び後期での発生率も評価する） 術後30日におけるTR重症度の中等度以下への改善
調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景、手技情報 フォローアップ情報（TTE、NYHA分類、KCCQスコア、6分間歩行、投薬情報、採血等） 有害事象、死亡、機器の不具合 心不全による入院率

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品は経カテーテル的にTRを治療する本邦初の医療機器であり、本邦の臨床使用実態下における本品の有効性及び安全性について、製造販売後調査等により情報収集を行い、必要に応じてリスク低減措置や適正使用に関する追加措置を速やかに講ずることが重要と考える。

重点調査項目の設定項目及び症例数設計については、米国ピボタル試験及び国内治験において本品の手技のラーニングカーブが認められており、製造販売後安全対策の充足性の確認及び追加のリスク低減措置の必要性を検討する上で妥当な設定であると判断した。また、経カテーテル的なTR治療は新規性が高く、本品の手技の成否が治療成績に与える影響は大きいことも踏まえ、全例を対象として実施することは妥当と判断した。また、重点調査項目以外の調査項目についても、提出された臨床試験成績を踏まえ、本品の安全性とともに有効性についても適切に確認可能な項目が設定されていることから妥当と判断した。

総合機構は、経過観察期間を3年と設定することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

SLDAを含むデバイスや手技関連の合併症は手技後早期に発生している傾向があり、術後3年を超えてデバイスや手技関連の合併症の発生率は増加しないことが予想される。加えて、Feasibility試験において、TR軽減、KCCQスコア及びNYHA分類の改善など3年にわたる有効性の維持及び長期の安全性が確認されたことから、経過観察期間を3年とすることは妥当と考えられる。

総合機構は、本品の長期成績については提出された臨床試験成績の長期予後の解析結果が報告される計画であること、国内治験から本邦特有のリスクは報告されていないこと等も踏まえ、申請者の見解はおおむね妥当と考え、経過観察期間について了承した。

以上、申請者の計画案について、専門協議での議論も踏まえて適切であると総合機構は判断し、これを承認条件2として付すこととした。

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

＜提出された資料の概略＞

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号「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、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。

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) 適切な患者選択を含めた製造販売後安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

海外臨床試験成績において、本品を用いた介入治療により、至適薬物療法が奏功せず、ハートチームにより外科手術が最適ではないと判断された症候性高度 TR 患者の TR 重症度、KCCQ スコア、NYHA 分類等の改善が認められた。また、国内治験においても海外臨床試験と同様に TR 重症度が軽減することが確認され、手技による合併症発生率も低かった。米国ピボタル試験無作為割付コホートは主要評価項目を達成していたが、主として QOL の改善が寄与しており、死亡等のハードエンドポイントについて対照群との差が確認されておらず、本品により高度 TR を軽減することで生命予後が改善することは示されなかった。しかしながら、本品の安全性については特筆すべき事象は認められず、至適薬物療法を受けているにもかかわらず、症候性の高度 TR で外科手術が最適ではない患者に対しては、現状有効な治療手段がないことも踏まえると、適切な患者を選択することにより、本品のリスクベネフィットバランスは担保されると判断した。

(2) 適切な患者選択を含めた製造販売後安全対策について

本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、症候性高度 TR に関する十分な知識及び経験を有する使用者がトレーニング等により手技に関する必要な知識・技術を習得するとともに、ハ

ートチームが本品を用いた治療の特徴を十分に理解した上で、既存療法である内科的治療及び外科的治療も含め、本品の適応を判断することが最も重要と考える。加えて、本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品を用いた治療は、症候性高度 TR 患者に対する内科的治療及び外科的治療の十分な経験を有し、適切な対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要と判断した（承認条件1）。また、経カテーテル的に TR を治療する医療機器は本邦で本品が初めての導入となることから、製造販売後調査等により本邦導入後の手技成功率及び有害事象の発生状況、並びに有効性に関しても情報収集するとともに、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た（承認条件2）。本品の使用成績評価の調査期間は6年（準備期間：6か月、登録期間：2年、経過観察期間：3年、解析期間：6か月）とすることが妥当と判断した。さらに、提出された臨床試験の経年報告を求め、その長期成績を確認する必要があると判断した（承認条件3）。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的を以下のように整備し、以下の事項を承認条件として付した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

<使用目的又は効果>

症候性高度三尖弁閉鎖不全症患者のうち、至適薬物療法を行ったにもかかわらず三尖弁閉鎖不全症の重症度及び症状が改善されない患者に対し、ハートチームが以下に該当すると判断した患者の三尖弁逆流の治療。

- 本邦のガイドラインに準じ、左心系疾患が十分に治療されている患者
- 三尖弁外科手術が最適治療ではないと判断された患者
- 経カテーテル edge-to-edge 三尖弁形成術に適した臨床状態である患者

<承認条件>

1. 症候性の高度三尖弁閉鎖不全治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、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. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
3. 承認申請に当たって提出された臨床試験における対象患者の長期予後について、解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。なお、特定医

療機器に指定し、その所在を把握することが適当であると判断する。

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

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

以上

参考文献

- ¹ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; **129**: 2440-2492.
- ² Santoro C, Marco Del Castillo A, González-Gómez A, et al. Mid-term outcome of severe tricuspid regurgitation: are there any differences according to mechanism and severity? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; **20**: 1035-1042.
- ³ Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; **12**: 433-442.
- ⁴ Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; **21**: 157-165.
- ⁵ Kalbacher D, Schäfer U, von Bardeleben RS, et al. Impact of tricuspid valve regurgitation in surgical high-risk patients undergoing MitraClip implantation: results from the TRAMI registry. *EuroIntervention* 2017; **12**: e1809-e1816.
- ⁶ Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 405-409.
- ⁷ Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; **74**: 2998-3008.
- ⁸ Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; **143**: e72-e227.
- ⁹ Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; **43**: 561-632.
- ¹⁰ Izumi C, Eishi K, Ashihara K, et al. JCS/JSCS/JATS/JSVS 2020 Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease. *Circ J* 2020; **84**: 2037-2119.
- ¹¹ Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, et al. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**: 1546-1552.
- ¹² Silver MD, Lam JH, Ranganathan N, et al. Morphology of the human tricuspid valve. *Circulation* 1971; **43**: 333-348.
- ¹³ Ranganathan N, Lam JH, Wigle ED, et al. Morphology of the human mitral valve. II. The valve leaflets. *Circulation* 1970; **41**: 459-467.
- ¹⁴ Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; **30**: 303-371.

- ¹⁵ Besler C, Orban M, Rommel KP, et al. Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; **11**: 1119-1128.
- ¹⁶ Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2307-2318.
- ¹⁷ Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 2953-2960.
- ¹⁸ Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; **7**: 1185-1194.
- ¹⁹ Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 278-307.