

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

<input checked="" type="checkbox"/> 未承認医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 適応外医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 欧米未承認医療機器等
---	--	-------------------------------------

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

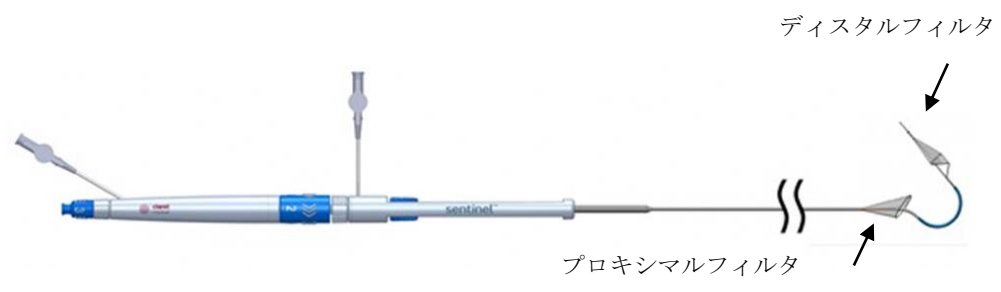
1-1. 要望学会(団体)の概要(必須)		
学会(団体)名	経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会事務局	
代表者	氏名	澤 芳樹
	所属	●●●●●●
学会(団体)連絡先	住所	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学内
	T E L	06-6816-3527
	F A X	06-6879-3159
	E-mail	
1-2. 要望に係る担当者(必須)		
担当者	氏名	●●●●●●
	所属	●●●●●●
担当者連絡先	住所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●
1-3. 関連する学会(団体)名		
学会(団体)名		
代表者	氏名	
	所属	
連絡先	住所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	
学会(団体)名		
代表者	氏名	
	所属	
連絡先	住所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

(別添様式1)

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ① 海外での承認状況等について確認している
- ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優先順位	(優先順位/要望数として記載してください。)	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	米国
	製品名	SENTINEL 大血管用塞栓捕捉カテーテル
	企業名	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
	備考	(その他特記事項を記載してください。)
要望する適応疾患	経カテーテル大動脈弁植込み術を行う患者 本邦では、経カテーテル大動脈弁植込み術における本品の使用を要望するが、欧州での適応対象は血管内手技での使用となっている。 米国での適応対象と、本邦で要望する適応対象は同一である。	
使用目的	本品は、経皮的に血管内に挿入し、腕頭動脈と左総頸動脈に一時的に留置することにより経カテーテル大動脈弁植込み術中の血栓等の塞栓物質を捕捉、除去するために使用する遠位塞栓防止用機器である。	
機器の概要	【構成品】 プロテクションカテーテル  <p>ディスタルフィルタ</p> <p>プロキシマルフィルタ</p>	

	<p>【動作原理】 カテーテル先端の2つのフィルタを、腕頭動脈と左総頸動脈の入口部にそれぞれ留置し、塞栓物質を捕捉する。</p>								
国内における類似医療機器	<p><input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無</p> <p>【類似医療機器の概要】 (類似医療機器がある場合は、該当する製品ごとにすべて記載してください。)</p> <table border="1"> <tr> <td>製品名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td></td> </tr> <tr> <td>企業名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>要望品目との違い</td> <td></td> </tr> </table> <p>・ 要望品目の前世代品や、要望する適応疾患に対して同じ目的で使用する医療機器など、該当する類似医療機器がある場合は、要望品目との違いが明確になるように記載してください。</p>	製品名		承認番号		企業名		要望品目との違い	
製品名									
承認番号									
企業名									
要望品目との違い									

2-3. 海外での承認状況

米国

承認年月日	2017年6月1日
PMA / 510K / HDE Number	K192460
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。) 本品は経カテーテル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防止機器である。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。

欧州

CE マーク年月日	2013年2月
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。) 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防止機器である。フィルタ留置位置の血管径を測定すること、近位標的血管径は9.0-15.0 mm、遠位標的血管径は5.0-10.0 mmである。

(別添様式1)

欧米未承認

- ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの
- ② 医師主導治験を実施中または終了したもの
- ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

2-4. 国内の承認内容

(適応外医療機器等のみ記載してください。)

承認年月日	
承認番号	
製造販売業者	
承認されている適応の内容	(要望品目の添付文書等に記載されている「使用目的又は効果」の内容を転記してください。)

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVR)治療後の脳卒中発症は、患者のQOLの低下を伴い問題となっている。脳卒中の発症については、臨床症状、神経学的検査、画像診断などのツールにより脳卒中の診断が行われる。TVT インターベンショナル循環器内科医による10万人以上のレジストリデータにおけるTAVR手技後30日時点の臨床症状による脳卒中発症率は2.3%と報告されている。一方、神経科医による退院時検査を実施した試験では、手技後30日時点の脳卒中発症率は9.1~27%と報告されている。さらに、MRI画像診断(拡散強調画像)では、TAVR症例の68~98%に新たな脳塞栓および虚血性による梗塞巣が検出されたとの報告がある。すなわち、現在実施されている各種TAVR試験において、術後の脳卒中について十分な評価が行われている状況とは言えず、TAVR手技後の脳ダメージは潜在的に高い可能性がある。

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部の石灰化病変やアテローム動脈硬化病変由来の組織片あるいは物質、狭窄した弁に由来する弁尖や石灰化病変に由来する組織片あるいは物質、心筋筋組織、術中に発生する血栓塊などが考えられる。実際に、TAVR患者の99%において塞栓の原因となると考えられる物質が観察されている。^{1)~2)}

一度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、血栓溶解効果は必ずしも十分ではなく、さらに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。

すなわち、TAVR治療時に発生する脳卒中の抑制に対しては、塞栓物質を捕捉し脳血管内への侵入を阻止するより方法がない状況である。

【出典】

- 1) Erdoes, G. et al. EJCTS 2012; 41:778-784
- 2) Kahlert, P. et al. Circulation 2012;126:1245-1255

3-2. 治療対象患者数

約 500 人

【推定方法】

本要望製品による治療患者数は明確な疫学データが乏しい為、以下の通り推定する。

現在、本邦において実施されている経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVR)治療は、年間約 9,000 例が施行されている。

一方、TAVR 治療時に脳卒中を発症するリスクが高い患者背景としては、3-4 に記載の通り、多数の臨床試験のメタ解析より、脳卒中既往、低腎機能、低体重、下肢動脈疾患などが挙げられている^{1)~3)}。それらの患者背景を有しハイリスクと考えられる患者群は、TAVR 施行例全体の約 5%と考えられ、よって本要望製品の対象患者数は、約 500 人と推定される。

【出典】

- 1) Auffret, V. et al. J Am Coll Cardiol 2016;68:673-84.
- 2) Huded, C. Presented at TCT 2018
- 3) Barbash, I. PCR 2019

3-3. 既存の治療方法

本邦における経カテーテル的大動脈弁置換術については、日本循環器学会 / 日本胸部外科学会 / 日本血管外科学会 / 日本心臓血管外科学会合同ガイドライン改訂版が 2020 年に発出されているが、臨床的に使用できる本邦には塞栓物質を捕捉するデバイスがないことから、関連する記載はなく、現在本邦における血栓/デブリを捕捉及び除去する塞栓防止はできないのが現状であり、特段の予防措置は取られていない。脳梗塞が発症した際には、症状に応じた投薬ならびに経過観察等が実施されている。

【出典】

・弁膜症治療のガイドライン 日本循環器学会 / 日本胸部外科学会 / 日本血管外科学会 / 日本心臓血管外科学会合同ガイドライン 2020 年改訂版

3-4. 既存の治療方法の問題点

2011 年から 2017 年にかけて実施された STS/ACC TVT Registry において米国 521 施設において 101,430 人の患者における臨床症状による TAVR 手技実施後 30 日間の脳卒中発症率は 2.3%と報告されている(図 1)¹⁾。一方、神経科医による退院時検査が実施された場合、脳卒中発症率は 9.1~27.0%(図 2)^{2)~5)}と報告されているとともに、TAVR 症例の 68~98%に新たな脳塞栓および虚血性による梗塞巣が検出された報告がある^{6)~10)}。

以下、SENTNEL で捕捉されたデブリの一例

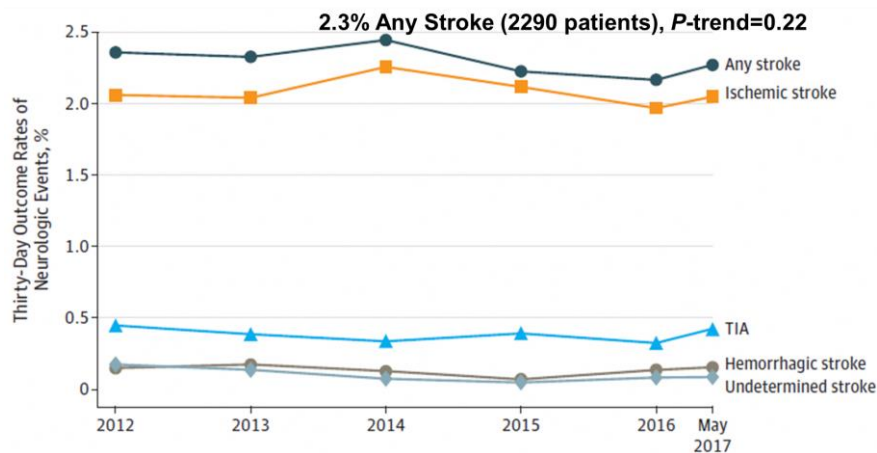
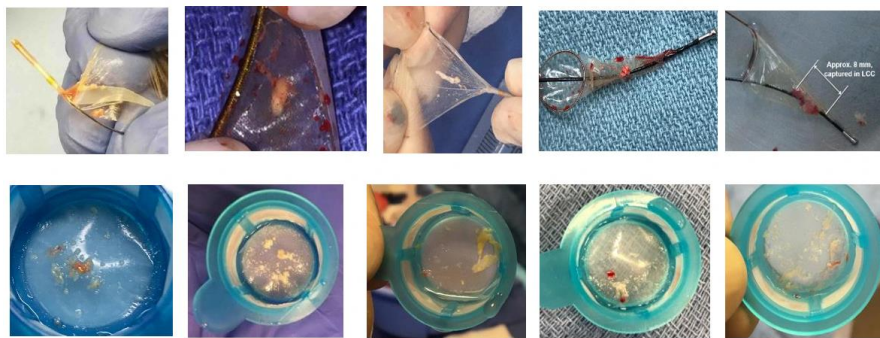


図 1 STS/ACC TVT Registry における TAVR 手技 30 日の脳卒中発生

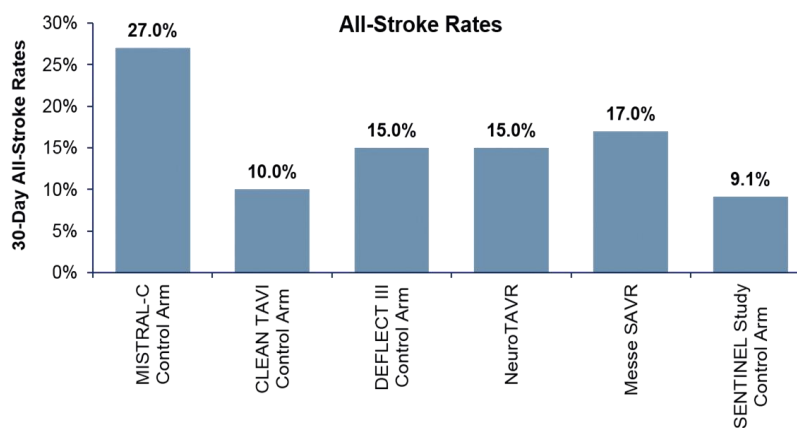


図 2 神経科医検査による TAVR 手技後の脳卒中発生率

Tchéché や Nombela-Franco らは、TAVR 手技後の脳卒中はおよそ術後 72 時間以内に発生していると報告しており (図 3)^{11)~12)}、TAVR 手技に由来すると考察している。

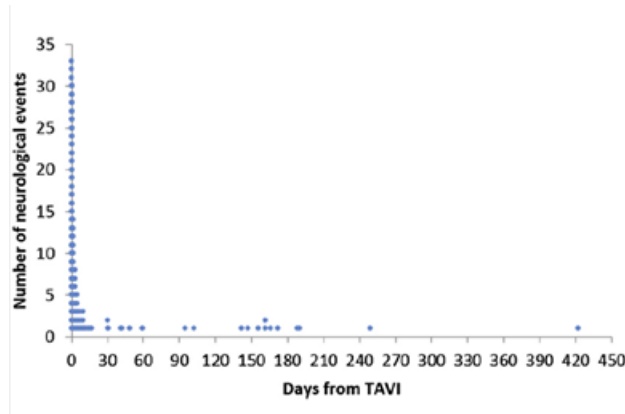


図 3 FRANCE-2 Registry (n=3, 191)における中央神経系イベントの発生タイミング

さらに、脳卒中の発生は、手技後 30 日の死亡率上昇に関連しており(表 1)¹³⁾、さらに、TAVR 患者 29, 043 人データや 10 試験 12, 381 人データのメタ解析^{14)~15)}によると、30 日死亡率リスクが 4~6 倍に上昇すると報告されており(図 4)、患者予後に大きく影響すると考察される。

表 1 脳卒中と死亡等イベントの関連性

	No Stroke at 30 d (n=10721)	Stroke at 30 d (n=261)	OR (95% CI)	P Value
Mortality	570 (5%)	61 (25%)	6.0 (4.4-8.1)	<0.001
Major or life-threatening bleeding	592 (7%)	24 (12%)	1.9 (1.3-3.0)	0.003
Myocardial infarction	71 (0.9%)	2 (0.8%)	1.2 (0.3-5.0)	0.79
New-onset atrial fibrillation	51 (3%)	5 (16%)	5.2 (1.9-14.1)	0.001
Permanent pacemaker implantation	1178 (14%)	24 (14%)	1.0 (0.6-1.5)	0.81

Incidence and OR (95% CI). OR indicates odds ratio.

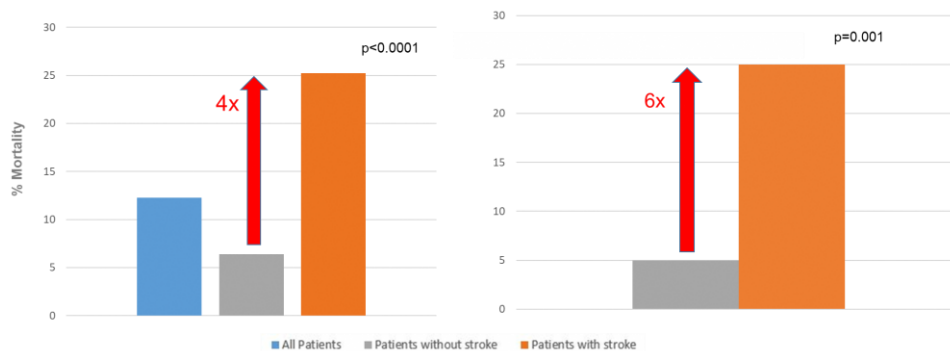


図 4 29, 043 人メタ解析もしくは 12, 381 人メタ解析による手技後 30 日死亡リスク

また、脳卒中の発生は、TAVR デバイスの世代間でも変わることがなく、デバイス特有のものではなく手技に関連すること(表 2)¹⁶⁾、さらに、施設における TAVR 手技の実施数と脳卒中の発生率には関連性がなく¹⁷⁾、トレーニング等による手技向上による改善が見込まれるものではないことが示唆される。

表 2 TAVI デバイス世代間のイベント発生状況

	Early generation TAVI devices	Newer generation TAVI devices	Newer generation vs early generation	
	n=391	n=391	Crude HR (95% CI)	P value
30-day follow-up				
Early safety composite end point, n (%)	83 (21.2)	81 (20.8)	0.98 (0.72 to 1.33)	0.876
All-cause death, n (%)	19 (4.9)	15 (3.9)	0.80 (0.41 to 1.58)	0.519
Cardiovascular death, n (%)	18 (4.6)	11 (2.8)	0.62 (0.29 to 1.31)	0.210
CVE, n (%)	17 (4.4)	17 (4.4)	1.00 (0.51 to 1.97)	0.989
Stroke	16 (4.1)	15 (3.9)	0.94 (0.47 to 1.91)	0.868
Disabling stroke	14 (3.6)	9 (2.3)	0.64 (0.28 to 1.49)	0.301
Non-disabling stroke	2 (0.5)	6 (1.6)	3.05 (0.61 to 15.09)	0.172
Transient ischaemic attack	1 (0.3)	2 (0.5)	2.02 (0.18 to 22.25)	0.567
Myocardial infarction, n (%)	2 (0.5)	2 (0.5)	1.00 (0.14 to 7.10)	1.000
All-cause death or CVE, n (%)	26 (6.7)	29 (7.5)	1.13 (0.66 to 1.91)	0.661

30-day outcomes were adjudicated by an independent CEC.

脳卒中の発生リスクが高い患者背景については、多数の臨床試験のメタ解析より、脳卒中既往、低腎機能、低体重、下肢動脈疾患などが挙げられており^{18)~20)}、それらの組み合わせによりリスクがより高まる可能性が報告されている(図 5)²⁰⁾。

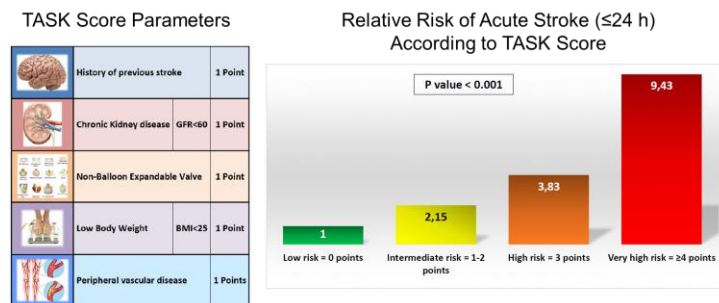


図 5 8779 人/欧州 12 試験の全タイプ人工弁解析による脳卒中リスク

TAVR 手技については、本邦においても広く実施され標準的な治療法となっているとともに、その手技自体は欧米との違いはない。このことから、本邦の TAVR 治療時においても潜在的に神経学的に脳卒中同様の状況であると推察される。

【出典】

(別添様式1)

- 1) Huded. C. et al., JAMA, 321(23):2306-2315 (2019)
- 2) Mokin, Expert Review Of Neurotherapeutics, 2016
- 3) Leon B et al. J Am Coll Cardiol, 2011;57:259-69
- 4) Kappetein A et al., European Heart J., 2012;33:2403-18
- 5) Messé S, et al., Circulation. 2014;129:2253-61
- 6) Arnold M et al, J Am Coll Cardiol Interv. 2010. 3(11): 1126-32
- 7) Haussig S et al., JAMA. 2016;316:592-601
- 8) Lansky AJ, Eur Heart J. 2015. 14;36(31):2070-2078
- 9) Sacco RL, Stroke 2013;44(7):2064-89
- 10) Vermeer SE. Lancet Neurol. 2007;6(7):611-9
- 11) Tchétché et al. J Am Coll Cardiol Interv 2014
- 12) Nombela-Franco et al., Circulation 2012
- 13) Vlastra, W. et al. Circ Cardiovasc Interv 2019; 12:e007546
- 14) Muralidharan et al. Am J Cardiol 2016
- 15) Vlastra W, presented at TCT 2018
- 16) Pilgrim T. et al. Open Heart 2018;5:e000695
- 17) Salemi et al. 2018. J Am Coll Cardiol Interv. 2019 Jan 14;12(1):90-97
- 18) Auffret, V. et al. J Am Coll Cardiol 2016;68:673-84.
- 19) Huded, C. Presented at TCT 2018
- 20) Barbash, I. PCR 2019
- 21) Barbash, I. PCR 2019

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

治験の実施

- ・ 治験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

治験機器	SENTINEL 大血管用塞栓捕捉カテーテル (要望品目と同一)
治験実施国	米国、ドイツ
治験実施期間	2014年10月～2016年3月 (登録期間)
治験デザイン	・ ランダム化コホート 前向き、多施設共同、無作為化比較試験 Safety 群: Test 群: Control 群=1:1:1 ・ Roll-in コホート 実施医療機関はランダム化コホートの登録を開始する前に、Roll-In コホートに最大5例の症例を登録
治験プロトコルの概要	目的: 経カテーテル大動脈弁植込み術 (TAVR) 中の塞栓捕捉を目的とした Sentinel 大血管用塞栓捕捉カテーテルの安全性と有効性を、TAVR 標準 治療 (塞栓物捕捉なし) と比較して評価すること

	<p>対象患者： 市販の TAVR 治療の適用である重度の症候性自己大動脈弁狭窄症患者 症例数 ランダム化コホート：363 例 Roll-In コホート：65 例</p> <p>評価項目 主要安全性評価項目： 手技後 30 日時点での主要有害心臓および脳血管イベント（MACCE） の発現率 * MACCE：全ての死亡、全ての脳卒中、急性腎障害（Class 3）</p> <p>主要有効性評価項目： 手技後 2～7 日時点で DW-MRI により評価した、画像検査コホート （Test 群と Control 群）間の保護領域における新規総病変容積 ・優越性：Test 群の保護領域における新規総病変容積の中央値が Control 群と比較して有意に減少（$p < 0.05$） ・治療効果：Test 群の保護領域における新規総病変容積の中央値 が Control 群と比較して 30%以上減少 ・保護領域：SENTINEL™大血管用塞栓捕捉カテーテルによって保護 されている左右の総頸動脈、および右椎骨動脈によって灌流さ れる脳の領域と定義する</p> <p>観察期間 ベースライン、治験手技時、手技後 24 時間、2～7 日、退院時、30 日、 90 日</p>	
治験成績の概要	<p>主要安全性評価項目として、手技後 30 日時点での MACCE 発現率の片側 95%信頼区間の上限が PG の 18.3%を下回ることに設定した。結果として、MACCE 発現率は 7.3%であり、片側 95%信頼区間の上限値 10.7% が PG の 18.3%を下回り、本品の安全性が示された。ITT 解析において、全ての脳卒中はコントロール群 9.1%に対し、安全性コホートでは 5.6%であった。MACCE はデバイス群 234 例において 17 件発生した。その内訳は、死亡 3 件、脳卒中 13 件、急性腎障害（Class 3）が 1 件であった。</p> <p>主要有効性評価項目として、臨床的な治療効果の成功基準として、Test 群の新規総病変容積を Control 群と比較し 30%以上少ないことと定義し評価したところ、中央値の比は 42.2%であり、PG の 30%を上回り、成功基準臨床的な治療効果が示された。一方、手技後 2～7 日時点で DW-MRI（拡散強調画像）により評価した保護領域における新規総病変容積を設定した。結果として、Test 群（中央値 109.1 mm³）と Control 群（中央値 174 mm³）との間で 64.9 mm³の容積減少を認めたが、p 値は 0.24 であり統計学的に有意ではなかった。新規総病変容積による統計的評価において有意ではなかったことについては、本試験の仮説設定(例数設計)に先行</p>	

	<p>した試験 (CLEAN-TAVI 単施設試験) の成績を用いたが、Test 群の新規総病変容積は2 試験で同程度であった一方、本試験の Control 群の新規総病変容積は先行試験に比べて小さく、バラツキが大きかったため、群間差を検証するには統計学的に検出力不足であった可能性が考えられた。</p> <p>また、使用された 210 個の本品フィルタの病理組織の結果から、99%の患者においてデブリが捕捉された。デブリは、組織およびカテーテルコーティングの異物、急性血栓が最も多く(98%)、次いで大動脈壁組織片(94%)、弁組織片および石灰化病変組織片(50%)、異物(35%)、心筋組織片(15%)などが含まれていた。全体の 81%は 0.15~0.5mm の大きさのデブリであったが、15%において 0.5mm を超える大きなデブリが捕捉された。</p>	
4-2. 公表論文としての報告状況		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。 ・ 引用する公表論文を添付してください。 ・ 各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。 ・ 有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。 		
【検索方法】		
データベース	PubMed	
検索日	2021/4/15~2021/5/19	
検索式	TAVR, TAVI, Cerebral Embolic Protection, Sentinel 等をかけて検索した。さらに該当文献に記載されている引用文献についても検索した。	
検索結果	以下の通りの文献が得られた。	
<input checked="" type="checkbox"/> 海外における臨床試験等		
(論文 1)		
書誌事項	Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial <i>Stephan Haussig et al, JAMA 2016 Aug 9;316(6):592-601</i>	
試験・研究デザイン	単施設、盲検化比較試験 Single center, blinded, randomized clinical trial	
対象	重度狭窄により TAVI 実施を予定している高リスク患者	
目的	TAVI 実施患者における脳の病変数および容積に対する脳保護デバイスの効果を確認する	
結果	TAVI を実施した重度大動脈狭窄症の患者において、脳保護デバイスの使用は潜在的に保護された領域における虚血性脳病変の頻度を減少させた。 登録患者 100 人において、フィルタ群、対照群ともに 50 例が登録された。有効性主要評価項目として、新しい梗塞病変の数は対照群の 10.00 に対して、	

	<p>フィルタ群では4.00であり、有意(P<.001)に低かった。</p> <p>副次項目として、TAVI後の新規病変(梗塞)体積は、対照群が527 mm³であったのに対して、フィルタ群は242 mm³[95%CI、159-353]であり有意(P=.001)に低かった。有害事象として、対照群の1人の患者が30日間フォローアップ前に死亡した。重度出血は、フィルタ群1人の患者と対照群1人で発生した。主要な血管合併症は、フィルタ群5人および対照群6人において発生した。フィルタ群1人および対照群5人では急性腎損傷が発生し、フィルタ群3人においては、開胸術が実施された。</p>
(論文2)	
書誌事項	<p>Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: the randomised MISTRAL-C trial</p> <p><i>Nicolas M Van Mieghem et al, EuroIntervention, 2016 Jul 20;12(4):499-507</i></p>
試験・研究デザイン	多施設、二重盲検比較試験
対象	ハートチームによって評価されたSAVRに対する高リスク患者であり、全対象患者は、マルチモダリティイメージングにより、大動脈弁と動脈血管系のマルチスライスコンピュータ断層撮影(MSCT)スキャンを取得し、大動脈弓解剖的に、センチネルデバイスのサイズ要件に合致していると判断された。
目的	経カテーテル大動脈弁移植(TAVI)中のフィルタベースのセンチネル脳保護システム(CPS)の使用が、拡散加重磁気共鳴画像法(DW-MRI)および神経認知性能によって評価される新しい脳病変の早期発生に影響を及ぼす可能性があるかどうかを判断する。
結果	<p>2013年1月から2015年7月まで、65人の患者が経大腿動脈TAVI手技におけるセンチネルCPS使用群もしくは非使用群に1:1無作為割り付けされた。患者は、TAVI手技1日前と5~7日後に、神経認知検査を含むDW-MRIと広範な神経学的検査を受けた。フォローアップDW-MRIと神経認知テストは、それぞれ57%と80%の患者において実施された。新しい脳梗塞病変は、フォローアップMRI患者の78%で観察された。総病変量はセンチネルCPSが使用された患者において95 mm³と対照群の197 mm³に比べて小さかった。新規病変の発生状況については、センチネルCPS患者の27%と対照患者の13%が新しい病変が発生していなかったことが観察され、10以上の新しい脳病変がコントロールコホートでのみで観察された(0% vs 20%, p=0.03)。神経認知性の悪化は、センチネルCPS患者4%に対してコントロール群で27%であった(p=0.017)。センチネルCPS群のすべての患者のフィルタにおいて破片(デブリ)が捕捉された。</p> <p>以上から、フィルタベースの塞栓保護は、TAVI手技実施のすべての患者の脳に通じる血管において破片(デブリ)を捕捉した。MRIによる評価により、デバイスを使用することによって、新しい脳梗塞病変がより少なく全体的に小さくなり、TAVI手技後の神経認知能力の保存につながる可能性があること</p>

	を示唆した。
(論文3)	
書誌事項	Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement <i>Samir R Kapadia et al, J Am Coll Cardiol., 2017 Jan 31;69(4):367-377</i>
試験・研究デザイン	多施設比較試験
対象	重度症候性大動脈狭窄症を有し TAVR を予定している高リスク患者
目的	TAVR 手技中における経カテーテル脳塞栓保護の安全性及び有効性を評価する
結果	<p>主要脳血管イベントの発生率は 7.3%であり、パフォーマンスゴール 18.3%に対して非劣性であり、対照群と比べて統計的な違いはなかった (9.9%;p=0.41)。新規梗塞病変量は、対照群 178.0 mm³、デバイス群 102.8 mm³であった (p = 0.33)。ポストホック多変数分析により、新規病変量の予測値として、既存の病変容量とバルブタイプを同定した。30 日の脳卒中発生率は、対照被験者で 9.1%、デバイス患者で 5.6%であった (p = 0.25)。神経認知機能は、コントロール被験者とデバイスを有する患者において類似していたが、病変量と神経認知機能低下との間には相関があった (p= 0.0022)。患者の 99%でフィルタ内に破片 (デブリ) が観察され、血栓、石灰化、弁組織、動脈壁、および異物が含まれていた。</p> <p>結果から、経カテーテル脳塞栓保護は安全であり、患者の 99%で塞栓性破片 (デブリ) を捕獲し、神経認知機能を変化させなかった。磁気共鳴スキャンにおける新規病変量の減少は統計的には有意ではなかった。</p>
(論文4)	
書誌事項	Clinical Outcomes of Sentinel Cerebral Protection System Use During Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis <i>Paul M Ndunda et al, Cardiovasc Revasc Med., 2020 Jun;21(6):717-722</i>
試験・研究デザイン	ランダム化比較試験のメタアナリシス
対象	無作為化比較試験 (RCT) または制御された観察研究を対象としたメタアナリシス
目的	センチネル脳保護システム (Sentinel CPS) の使用の有無による経カテーテル大動脈弁置換術 (TAVR) における臨床結果を比較する
結果	<p>4 つの試験において、センチネル CPS を使用して TAVR を実施した 606 人と、塞栓保護なしで TAVR を実施した 724 人が含まれていた。センチネル CPS の使用は、30 日間の死亡率の低下 (0.8% vs 2.7%)、30 日間の症候性脳卒中の低下 (3.5% vs 6.1%) および、主要または生命を脅かす出血の低下 (3.3% vs 6.6%) にそれぞれ関連していた。</p> <p>急性腎障害の発生率 (0.8% vs 1%) および主要な血管合併症 (5.1% vs 6%) では 2 つの群の間に有意な差はなかった。</p>

(別添様式1)

	この結果から、TAVRでのSentinel CPSの使用が、30日で脳卒中、死亡率、主要または生命にかかわる出血のリスクが低いことを示唆された。
--	--

日本における臨床試験等

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	(システマティック・レビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等、エビデンスレベルが分かるように記載してください。)
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。)
目的	(試験・研究の目的について、評価項目、達成基準等を含めて記載してください。)
結果	

4-3. 先進医療における実施状況

先進医療B

先進医療の名称	
適応疾患	
効果	
実施施設	
実施期間と実施件数	
実績	(「2-3. 海外での承認状況」の「欧米未承認」において記載した公表論文を基に当該先進医療の実績を記載してください。)

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- ・ ガイドラインの内容(要件等)について記載してください(ガイドラインがあれば添付してください)。
- ・ 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。

米国

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連す	

(別添様式1)

る記載箇所とその概要	
<input type="checkbox"/> 欧州	
ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	
<input type="checkbox"/> 日本	
ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性
<input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない
<input type="checkbox"/> イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること
【根拠】 (3. 及び4. の内容を基に詳細に記載してください。)
TAVR 手技実施後 30 日間の臨床症状判断による脳卒中発症率は 2.3%と報告されている一方で、神経科医による退院時検査が実施された場合、脳卒中発症率は 9.1~27.0%と報告されているとともに、TAVR 症例の 68~98%に新たな脳塞栓および虚血性による梗塞巣が検出された報告がある。
脳卒中の発生は、手技後 30 日の死亡率上昇に関連しており、30 日死亡率リスクが 4~6 倍に上昇すると報告されており、患者予後に大きく影響すると考察される。
すなわち、これらの要因となる TAVR 手技時に発生するデブリの捕捉による脳卒中発症防止は患者 QOL 向上に大きく寄与すると考えられる。
(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)
5-2. 適応疾病の重篤性
<input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)

(別添様式1)

イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】

TAVR 手技中に発生するデブリによる塞栓の影響により、脳神経科医による退院時検査に基づいた検査で 9.1～27.0%の患者に脳卒中が発症している。さらに、TAVR 症例の 68～98%に新たな脳塞栓および虚血性による梗塞巣が検出された報告があり、TAVR 手技による脳卒中リスクが懸念される。

脳卒中が発生した場合、30 日死亡率リスクが 4～6 倍に上昇すると報告されており、患者予後に大きく影響すると考察される。

6. 導入に際しての状況 (※)

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

TAVR 手技時にエックス線画像装置等の画像診断機器及びカテーテル室を備えた処置室で実施する必要がある。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-2. 使用する医師への要件

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

各種画像診断機器の扱いや血管カテーテル操作について専門的な知識と技術が必須である。また、発生する可能性のある有害事象に対して迅速に対応できる管理体制で行われる必要がある。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-3. 研修・トレーニング

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

6-1 及び 6-2 を満たしていればデバイスのトレーニングは不要であるが、そうでない場合、デバイスの使用方法を習得するための 2 時間程度のトレーニング（座学とハンズオン）により、手技の安全性が担保できるため。場合により Web 等を用いたリモートサポートも可能と考える。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-4. 診療ガイドラインの策定

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

TAVR 手技における塞栓物質捕捉方法の付与については、標準的方法として認知されていないのが現状であり、重篤有害事象である脳卒中を防止し、より安全な TAVR 手技により患者 QOL の向上が望まれる。そのため、TAVR 手技における塞栓物質捕捉に関するガイドライン策定は必要である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会を中心として、一般社団法人 日本循環器学会、一般社団法人 日本心血管インターベンション治療学会、一般社団法人 日本胸部外科学会、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 日本経カテーテル心臓弁治療学会、特定非営利活動法人 日本小児循環器学会などによるワーキンググループを結成し、適正使用指針を作成することが有効であると考えられる。

6-5. 学会による使用症例の収集

必要 不要

【必要／不要と思われる理由】

TAVR 手技は、基本的に学会主導データベースにより手技事例を収集しており、その一環として収集するのが妥当と考えられる。

【対象とする使用症例】

全例 一部の症例

(一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください)

6-6. その他学会が取り組むべき事項

(上記以外で学会が取り組むべき事項があれば記載してください。)

血管内手技中の血栓等デブリの発生があるとの報告もあり、血管内手技への応用についても並行して検討する

7. 国内の開発状況

7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等

企業の有無 有 無

企業名 ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社

(別添様式1)

企業に関する 情報	〒164-0001 東京都中野区中野 4-10-2 中野セントラルパークサウス 代表電話：03-6853-7500 ●●●●●●
7-2. 国内での開発状況	
<p>【学会等から企業に対する開発要請の有無】</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無</p> <p>【要請の時期】（複数回実施した場合は、全て記載してください） 2021年6月に本要望品目の国内導入に関して、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する要望へ申請したい旨を伝えた</p> <p>【結果】 （開発要請の結果を踏まえ、国内での開発状況を記載してください。）</p> <p><input type="checkbox"/> 承認申請済み 承認申請年月日：</p> <p><input type="checkbox"/> 承認申請準備中 検討状況・検討内容：</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 承認申請検討中 検討状況・検討内容：学会からの要望を受けて、申請の可能性を検討中。</p> <p><input type="checkbox"/> 治験実施中 治験計画届の提出年月日：</p> <p><input type="checkbox"/> 承認申請予定なし 理由：</p>	
7-3. 学会による協力	
<p>・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 否</p>	

(別添様式1)

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について
医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ (該当しない)
疾患の重篤性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ <input type="checkbox"/> エ (該当しない)
【医療上の有用性に関するコメント】 ・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。
【その他要望の妥当性に関するコメント】 (記載例) ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。 ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。
8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて
8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)
 ・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。
8-4. 結論
可／保留／不可
【保留又は不可の理由】