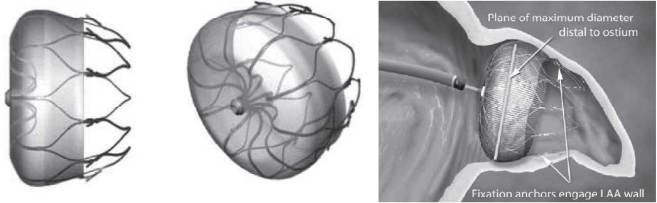


8.ワーキンググループにおける評価結果 左心耳閉鎖デバイス (No.27-5、28-3)

8-0. 要望品目に関する情報	
選定候補品の名称	WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device (WATCHMAN (Gen2.5) 左心耳閉鎖システム)
要望学会	日本不整脈心電学会 日本循環器学会
関連する企業	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
開発要請・公募	開発要請
要望区分	未承認医療機器
対象疾患 及び使用目的等 【要望書提出時】	非弁膜症性心房細動患者 (CHADS₂*スコア$\geq$2) の左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減することを目的とする。 *CHADS₂スコア (以下のスコアの合計) は、心房細動患者における脳卒中発症リスクの評価指標である。 心不全 1 点、高血圧 1 点、年齢 (75 歳以上) 1 点、糖尿病 1 点、脳梗塞の既往 2 点
機器の概要	本品は、メッシュシートでナイチノール製の構造体が被覆されており、21、24、27、30、33mm 径の 5 サイズがある。 WATCHMAN は、左心耳口への永久植込み用であり、左心耳内で形成される血栓が血流内に放出されないようデザインされている。 
8-1. 要望の妥当性について	
医療上の有用性 ☐ ア ☒ イ ☐ ウ (該当しない) 疾患の重篤性 ☐ ア ☒ イ ☐ ウ ☐ エ (該当しない)	
【医療上の有用性に関するコメント】 非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓症予防のための最も一般的な治療法は、長期的な抗凝固療法であるが、出血性合併症の問題がある。また外科的手術では、左心耳切除術または縫縮術が行われているが、全身麻酔での開胸を伴うため、患者への負担は大きい。本品を用いた左心耳閉鎖術は、開胸を行う事なく、経カテーテル的に左心耳を閉鎖することができる。 本品を用いた臨床試験「PROTECT AF」では、非弁膜症性心房細動を有し、ワルファリ	

ン長期服用が可能な CHADS₂ スコア 1 以上の患者 701 名を対象とし、脳梗塞等の全身性塞栓症の発現率において、抗凝固薬のワルファリンに対する本品の非劣性（相対リスク 24% 低下）が示された（平均観察期間 11 ヶ月）。さらに、その後の継続観察により、ワルファリンに対する優越性（相対リスク 40%低下）が示された（平均観察期間 3.8 年）。

また、本品を用いた臨床試験「PREVAIL」では、ワルファリンの長期服用が可能な非弁膜症性心房細動患者 407 例を対象とし、脳卒中、死亡、全身性塞栓症の複合発現率において、WATCHMAN 群 0.064、ワルファリン群 0.063、相対リスク 1.07、その 95%信頼区間の上限が予め設定された値（1.75 未満）をわずかに超え（1.89）、ワルファリンに対する非劣性は示されなかったが、WATCHMAN の有効性が期待できる結果であった。

なお、使用目的については、不要な患者に使用することのないよう、より明確にする必要があると考えられるため、米国の使用目的と同一にすることが妥当と考える。

以上より、本品の有効性、安全性は一定程度示されており、新たな治療の選択肢となることが期待され、医療上の有用性は「イ」に該当すると判断した。

【疾患の重篤性に関するコメント】

非弁膜症性心房細動において、脳塞栓症（心原性脳梗塞）はもっとも重篤な合併症であり、ひとたび発症すると突然大きな脳血管を閉塞するため、死亡や重度の機能障害を引き起こす。したがって、非弁膜症性心房細動患者において左心耳内の塞栓形成を予防することは、非弁膜症性心房細動に随伴する死亡および重度の機能障害のリスクを低減するために重要である。

以上より、適応疾患は、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と考えられ、適応疾患の重篤性は「イ」に該当すると判断した。

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

- ・左心耳の大きさ、形状については、人種差がある可能性がある。
- ・非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓症予防のための最も一般的な治療法である長期的な抗凝固療法には、人種差があるとされている。

本品について、海外での承認状況は以下のとおりである。

米国	・ PMA 取得年月日：2015 年 3 月 13 日 ・ 適応の内容： 以下の 3 つの項目すべてに該当する非弁膜症性心房細動患者の左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減することを目的とする。 ● CHADS₂ または CHA₂DS₂-VASc スコア*に基づく脳卒中および全身性塞栓症のリスクが高く、抗凝固療法が推奨される。 ● 医師がワルファリン療法に適していると判断している。 ● ワルファリン療法と比較した WATCHMAN の安全性と有効性を考慮し、ワルファリン療法の代替となる非薬物療法を必要とする適切な根拠がある。 *CHADS₂ スコアよりもさらに細分化した脳卒中発症リスクリスクの評価指標である。心不全 1 点、高血圧 1 点、年齢（75 歳以上）1 点、糖尿病 1 点、脳梗塞の既往 2 点、動脈硬化疾患 1 点、女性 1 点
欧州	・ CE マーク取得年月日：2005 年 10 月 5 日 ・ 適応の内容： WATCHMAN は、左心耳に起因する血栓塞栓症を防止し、抗凝固療法に適した非弁膜症性心房細動患者、及び抗凝固療法が禁忌の非弁膜症性心房細動患者の致死的な出血イベントのリスクを低減することを目的とする。（2012 年 8 月に CE マークにて適応拡大）
その他	70 か国以上で承認取得または登録済み。

8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）

既存の心房細動治療に伴う脳梗塞発症リスクとの関係性をふまえ、本治療法の位置付けについては、関連学会のガイドラインにおいて明確化する必要がある。また、適正使用の観点から、関連学会と協力して、施設基準・医師基準の策定、研修・トレーニングの実施、及び市販後のデータの収集が必要と考える。

8-4. 結論

米国の使用目的とすることで可とする。

（米国の使用目的）

以下の 3 つの項目すべてに該当する非弁膜症性心房細動患者の左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減することを目的とする。

- CHADS₂ または CHA₂DS₂-VASc スコアに基づく脳卒中および全身性塞栓症のリスクが高

く、抗凝固療法が推奨される。

- 医師がワルファリン療法に適していると判断している。
- ワルファリン療法と比較した WATCHMAN の安全性と有効性を考慮し、ワルファリン療法の代替となる非薬物療法を必要とする適切な根拠がある。

【保留又は不可の理由】

【参考】

(1) 医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がないこと
- 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*/**
- ウ 該当しない

(2) 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）であること
- 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であること
- 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
- エ 該当しない

* 要望された医療機器等について、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比して、侵襲性の低下、合併症の発生の減少、小型化・軽量化による小児への適応、手技の安全性・簡便性の向上、耐久性の向上、操作性の向上、医療従事者への安全性の向上などが期待できる場合、医療上の有用性の評価基準イに該当するものとする。

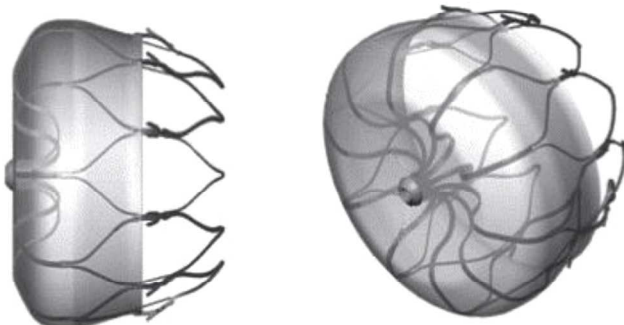
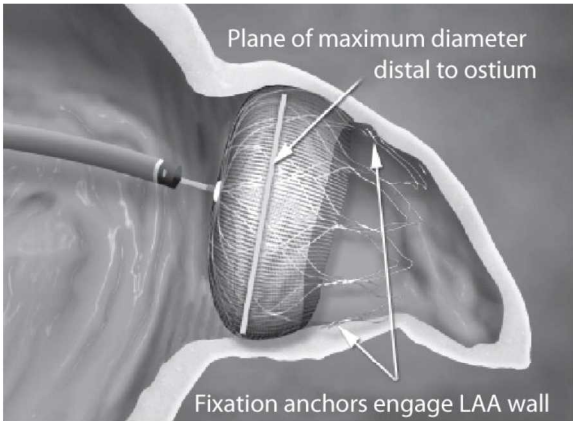
**医療上の有用性の評価基準イについて、欧米承認医療機器等の場合は、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比した医療上の有用性について、欧米承認時に提出された臨床試験成績等により示されていること。

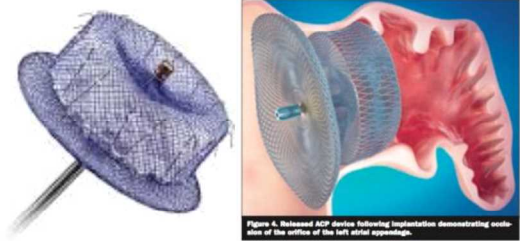
早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

1. 要望者に関する情報

要望学会（団体）の概要（必須）		
学会（団体）名	日本不整脈学会	
代表者	氏 名	奥村 謙
※学会の場合、学会長	所 属	
学会（団体）連絡先	住 所	〒101-0052 東京都千代田区神田小川町 2-5 紀陽東京ビル 6 階
	T E L	03-5283-5591
	F A X	03-3219-1955
	E-mail	office@jhrrs.or.jp
連絡調整が可能な担当者の情報（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	
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	

2. 要望品目に関する情報

優先順位 (必須)		
優先順位	2 / 2	
製品情報		
機器関連情報	製造国	米国
	製品名	WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device (Gen2.5)
	企業名	Boston Scientific Corporation
	備考	非弁膜症性心房細動患者に対する左心耳閉鎖術に使用するデバイスである。
機器の概要	左心耳閉鎖デバイスである WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device (Gen2.5) (以下、「WATCHMAN」とする。) は、メッシュシートでナイチノール製の構造体が被覆されており、21、24、27、30、33mm 径の 5 サイズがある。  WATCHMAN  WATCHMAN は、左心耳口への永久植込み用であり、左心耳内で形成される血栓が血流内に放出されないようデザイン	

	されている。 【その他の類似デバイス】 Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, Minneapolis, MN, USA)  本製品は、ナイチノール製メッシュとダクロン繊維製の遠位側「ローブ/Lobe」と、メッシュ製の近位側「ディスク/Disc」から構成されており、左心耳入口部を閉鎖する様にデザインされている。「ローブ」サイズは16～30mmまで2mm刻み毎であり、「ディスク」は20～26mmまでのサイズでは「ローブ」より4mm大きく、26～36mmまでのサイズでは「ローブ」より6mm大きくデザインされている。	
適 応 疾 患	非弁膜症性心房細動患者 (CHADS ₂ スコア ≥ 2)	
使用の目的 及び方法	非弁膜症性心房細動患者の左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減することを目的とする。 (米国及び欧州において承認されている適応の詳細は、「海外での承認状況」を参照) ＜使用方法＞ エックス線透視法及び経食道心エコー検査 (TEE) を用いて左心耳を計測し、WATCHMAN の選択を行う。 WATCHMAN は、アクセスシステム及びデリバリーシステムを用いて、大腿静脈から心房中隔を経由して左心耳に留置される。 留置手技は、局所又は全身麻酔下で行われる。	
海外での承認状況	米 国	・承認年月日：2015 年 3 月 13 日 ・承認区分：Post Market Approval ・承認されている適応の内容： 以下の 3 つの項目すべてに該当する非弁膜症性心房細動患者の、左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減することを目的とする。 ✓ CHADS₂ または CHA₂DS₂-VASc スコアに基づく脳卒中および全身性塞栓症の

		リスクが高く、抗凝固療法が推奨される。 ✓ 医師がワルファリン療法に適していると判断している。 ✓ ワルファリン療法と比較した WATCHMAN の安全性と有効性を考慮し、ワルファリン療法の代替となる非薬物療法を必要とする適切な根拠がある。
	欧 州	・CE マーク取得年月日：2005 年 10 月 5 日 ・適応の内容：WATCHMAN は、左心耳に起因する血栓塞栓症を防止し、抗凝固療法に適した非弁膜症性心房細動患者、及び抗凝固療法が禁忌の非弁膜症性心房細動患者の致死的な出血イベントのリスクを低減することを目的とする。(2012 年 8 月に CE マークにて適応拡大)
	そ の 他	米国及び欧州各国を含む 70 カ国以上で承認取得または登録済み。

対象疾患の概要

心房細動は高齢化社会を迎えるわが国にとって、国民の健康障害をきたす大きな原因のひとつで、脳梗塞の原因となっている。脳梗塞患者の約 30%が心房細動を原因とした心源性脳梗塞で、他のラクナ梗塞、アテローム梗塞に比べ予後が悪く、発症後の介護度も高く、社会的問題となっている。このため、心房細動があれば少なくとも脳梗塞予防に抗凝固剤の適応がある。近年、新たな抗凝固剤（NOAC）が次々と認可されているのは心房細動の血栓塞栓症の重症性が考慮されてのことであろう。Benjamin EJ（Circulation 2009;119:606-618）によれば心房細動により洞調律に比べ脳卒中発症リスクは 4-5 倍、認知症リスクは 2 倍、心不全リスク 3 倍、全死亡リスク 40-90%増加するとの報告がある。脳梗塞に加え心房細動による動悸症状や心不全による QOL の障害も問題である。これに対しては心拍数コントロールと洞調律化の治療法があり、それぞれ薬剤療法、デバイス療法、そして、根治的洞調律化にはカテーテルアブレーションが行われている。現在のカテーテルアブレーションの適応は薬剤耐性の有症候性の心房細動に対してであるが、薬剤を第一選択とするよりも早期にカテーテルアブレーションを施行することにより、抗不整脈薬や抗凝固剤を長期服用するよりも医療経済的かつ患者の QOL の早期回復と維持に有用性が高い可能性もある。また今後は心房細動の脳梗塞発症リスクを考慮すると無症候性の心房細動に対しても治療の拡大が考慮される。しかしながら、長期の抗凝固剤服用や、アブレーションの合併症は問題で、特に高齢者で適応が難しい場合もある。以上のように増加する心房細動患者にどのように対応していくか、不整脈学会としても重大な課題として取り組んでいる。また、本邦の社会的な問題であることも事実である。

治療対象患者数	
・ 約 38 万人 (83 万人×87.3%×52.8%) 2010 年度の推定心房細動患者数約 83 万人¹⁾ 心房細動患者の内ワルファリン服用として 87.3%、ワルファリン服用患者の内 CHADS₂スコア≥2 として 52.8%²⁾ - または、 ・ 約 29 万人 (83 万人×35.2% 《=6.9%+28.3%》) 2010 年度の推定心房細動患者数約 83 万人¹⁾ 心房細動患者の内、CHADS₂スコア≥2 で Persistent 心房細動患者の割合として 6.9%、Permanent 心房細動患者の割合として 28.3%²⁾	出典／根拠 1) Inoue H, et al. Int J Cardiol 2009; 137: 120-107 2) Atarashi, et al. Circulation J Vol. 75, June 2011
既存の治療方法	
・ 対象疾患に対する既存の治療方法 1) 抗不整脈薬や抗凝固薬の服用による治療 2) 高周波カテーテルアブレーションによる治療 3) 上記 1) と 2) の併用	
既存の治療方法の問題点	
1) 抗不整脈薬や抗凝固薬 ・ 薬剤服用の適応限界： 薬剤過敏症、出血症状、止血障害、凝固障害を伴う肝疾患、中等度以上の肝障害、腎不全、透析患者を含む腎障害、出血リスクのある器質的病変を有する場合、脊髄/硬膜外カテーテルを留置中、経口剤を投与中（薬剤の種類により該当項目に差異あり）等を背景にした患者への適応限界がある。 また、冠動脈疾患を有する患者の服薬において抗血小板剤と抗凝固剤の併用により出血の可能性が危惧されている。 ・ 薬剤服用の問題点： 患者自己判断による中断や飲み忘れ、用法/用量を間違える事等による経口量の増減や、患者個々に対する薬剤効果の過多/過少等による新たな出血あるいは血栓の発生リスクの可能性。他の併用薬剤への制限や中断の可能性。薬剤効果維持の為に食事制限を受ける事による QOL 低下の可能性。（薬剤の種類により該当項目に差異あり）また、・ 経済的問題：新たな抗凝固剤は高価であり、医療経済的に不利である。 2) 高周波カテーテルアブレーション ・ 高周波カテーテルアブレーション治療の適応の問題点：発作性心房細動に関しては有効性は確定しているが、持続性や永続性心房細動に関してはさらに検討を要する段階であり、高齢者に関しては合併症の危険性もあり問題となる。 「カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン/JCS2012」参照	

各国の学会によるガイドライン等の有無とその概要	
日 本	※有無：(□有 ■無) ※概要： 「循環器病の診断と治療に関するガイドライン．心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）」 下記の欧米における心房細動治療の主要なガイドラインと同様に、CHADS₂ スコアを利用して心原性脳塞栓症のリスク層別化を行い経口抗凝固薬（ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンなど）の使用方法を規定している。また、これら経口抗凝固薬使用時における出血リスク層別化法として、HAS-BLED スコアが活用されている。さらに、2013 年改訂版においては、7,000 例を超える日本人集団の前向き研究（J-RHYTHM Registry）の結果が反映され、現時点における標準的な日本人向けの診療指針が示されているが、Watchman に関する記載はない。
米 国	※有無：(■有 □無) ※概要： 「2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline」 CHADS₂ スコア/CHA₂DS₂-VAS_c スコア、HAS-BLED スコアを用いた経口抗凝固薬による管理の他に、WATCHMAN、Amplatzer Cardiac Plug、LARIAT など、デバイスを用いた血栓/塞栓の予防法が紹介されている。特に WATCHMAN については、ワルファリンとの比較試験から脳卒中、全身性塞栓症、心臓死を含む複合エンドポイントにおいて非劣性が認められたことが示されている。
欧 州	※有無：(■有 □無) ※概要： 「2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation」 CHADS₂ スコア/CHA₂DS₂-VAS_c スコア、HAS-BLED スコアを用いた経口抗凝固薬による管理の他に、WATCHMAN を用いた血栓/塞栓の予防法として、ワルファリンとの比較試験から脳卒中、全身性塞栓症、心臓死を含む複合エンドポイントにおいて非劣性が認められたことが示されている。さらに2012 年のアップデート版では、Amplatzer Cardiac Plug を用いた血栓/塞栓の予防法が紹介されており、これら左心耳閉鎖デバイスについては、脳卒中リスクの高い患者および経口抗凝固薬の長期服用が禁忌の患者への適応を考慮するよう推奨されている。

3. 臨床に関する情報

医療上の必要性

(1) 適応疾病の重篤性

- ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- ☒ 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

(2) 医療上の有用性

- ☐ ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない
- ☒ イ 欧米において承認されており、有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法もしくは診断法よりすぐれている
- ☐ ウ その他

・根拠

(1) 適応疾病の重篤性

非弁膜症性心房細動の管理において、最も注意しなくてはならないことは脳塞栓症（心原性脳梗塞）の合併であり、その発現頻度を低下させるための適切な対応が必要である。心原性脳塞栓症は、ひとたび発症すると突然大きな脳血管を閉塞するため、灌流域全域にわたり重度の虚血を来とし、広範な梗塞巣を形成しやすく、死亡や機能障害などの重症例が多い。したがって、非弁膜症性心房細動患者において左心耳内の塞栓形成を予防することは、非弁膜症性心房細動に随伴する死亡および機能障害のリスクを低減するために重要である。本治療法は左心耳由来の血栓塞栓の予防と経口抗凝固薬使用に伴う出血性合併症のリスクを低減することを目的として開発された。

(2) 医療上の有用性

心房細動の根治を目指すには、異常興奮の局在する肺静脈を隔離することを目的にアブレーション治療を施行する。発作性や持続性心房細動では、これら解剖学的隔離が成功しても、数か月以内に 10～50 %の例に心房細動の再発や心房頻拍の出現が認められるため、複数回のアブレーションを行っても根治できない場合もある。また、永続性心房細動においては、アブレーションの効果は限定的である。

非弁膜症性心房細動患者の血栓塞栓症予防のための最も一般的な治療法は、長期的な抗凝固療法である。ワルファリン療法は、INR に基づく血中濃度管理において、その治療域が非常に狭く、出血性合併症のリスクが高い。さらに食事や併用薬の影響を受けやすく、食事内容や他剤との併用によって効果が大きく増減するため、頻繁に血中濃度をモニターして投与量を調整する必要がある、患者ならびに管理する医師にも不便を強いる。頻繁に投与量を調整しても、しばしば INR が治療域外となることもある。

一方、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバンなどの新規経口抗凝固薬は、ワルファリン使用の煩雑性を解消したが、高度腎障害患者では使用できないことや、出血性合併症のリスクの問題は残されたままである。また、外科的手術では、メイズ手術、左心

耳切除術または縫縮術が行われているが、全身麻酔での開胸を伴うため、患者への負担は大きい。

WATCHMAN を用いた左心耳閉鎖術は、心房中隔を介してカテーテルで左心耳内にアクセスし、デバイスを左心耳の内部で展開して植込むことで左心耳を閉鎖する経皮的左心耳閉鎖術である。動物実験、各種非臨床試験を経た後、デバイス留置例として合わせて 1,000 例を超える臨床試験成績が示されている。代表的な臨床試験として、PROTECT AF 臨床試験では、非弁膜症性心房細動を有しワルファリンの長期服用が可能な CHADS₂ スコア 1 以上の患者 707 例を対象とし、2:1 の比率でランダム割付し WATCHMAN 群 463 例、ワルファリン群 244 例を登録した。有効性の主要評価項目である、脳卒中（虚血性および出血性）、心血管死または原因不明の死亡、全身性塞栓症の複合発現率では、観察人年 600 人年（平均観察期間 11 ヶ月）において、相対リスクを 24%低下させ、ワルファリンに対する非劣性が示された¹⁾⁻⁴⁾。さらに、その後の継続観察により相対リスクの低下とワルファリンに対する非劣性が継続して観察され、現在までの観察で観察人年 2,621 人年（平均観察期間 3.8 年）および 2,717 人年（観察最終 5 年）において、相対リスクを約 40%低下させ、ワルファリンに対する優越性が示された^{4), 5)}。

さらに PROTECT AF 臨床試験の追加情報収集を目的として、PREVAIL 臨床試験が実施され、非弁膜症性心房細動でワルファリンの長期服用が可能な CHADS₂ スコア 2 以上（ただし、CHADS₂ スコア 1 の患者のうち、75 歳以上の女性であること、ベースライン左室駆出率が 30%以上かつ 35%未満であること、65~74 歳で、糖尿病または冠動脈疾患が認められること、65 歳以上でうっ血性心不全と診断されていることのいずれかに該当する場合は本治療に登録できる）の患者 407 例を対象とし、2:1 の比率でランダム割付し WATCHMAN 群 269 例、ワルファリン群 138 例を登録した。有効性の主要評価項目である、脳卒中（虚血性および出血性）、心血管死または原因不明の死亡、全身性塞栓症の複合発現率では、WATCHMAN 群 0.064、ワルファリン群 0.063 の発現率であったが、相対リスク 1.07、その 95%信頼区間の上限が予め設定された値（1.75 未満）をわずかに超えた（1.89）ことから、非劣性は示されてなかった。しかし、PROTECT AF 臨床試験の結果と同様に WATCHMAN の高い有効性が確認されている⁴⁾。また、塞栓防止作用を示す主要評価項目である、急性期（割付け後 7 日間）を除く手技後 18 ヶ月間の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率では、ワルファリン群に対して非劣性が示され、急性期（割付け後 7 日間）の安全性の主要評価項目である、死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症、開心術や intervention を必要とする手技またはデバイス関連の合併症の発現率は 2.23%（95%信頼区間 2.65%）で、カテーテルアブレーションの文献成績を用いて設定したパフォーマンスゴール（片側 95%信頼区間 2.67%未満）より低値であることが示された⁴⁾。

本試験は現在も経過観察中であり、WATCHMAN の高い有効性が引き続き報告されている⁵⁾。このために米国 FDA 承認が 2015 年 3 月 13 日になされたと思われる。

治療実施の有無等（海外）

※実施の有無：(■有 □無)

1. PROTECT AF 臨床試験¹⁻⁸⁾

※実施企業名：Atritech 社 (現 Boston Scientific 社)

※実施国：米国、ドイツ、チェコ

※治験の概要 (プロトコール、対象疾患、実施施設数等の情報)：

試験デザイン：多施設共同無作為化並行群間オープン試験

対照群：ワルファリン

対象疾患：ワルファリンの長期服用が可能な CHADS₂ スコア 1 以上の非弁膜症性心房細動患者

実施施設数：米国 55 施設、ドイツ 3 施設、チェコ 1 施設

2. PREVAIL 臨床試験^{4, 5, 7, 8)}

※実施企業名：Boston Scientific 社

※実施国：米国

※治験の概要 (プロトコール、対象疾患、実施施設数等の情報)：

試験デザイン：多施設共同無作為化並行群間オープン試験

対照群：ワルファリン

対象疾患：ワルファリンの長期服用が可能な CHADS₂ スコア 2 以上 (ただし、CHADS₂ スコア 1 の場合、75 歳以上の女性であること、ベースライン左室駆出率 (LVEF) が 30% 以上かつ 35% 未満であること、65~74 歳で、糖尿病または冠動脈疾患が認められること、65 歳以上でうっ血性心不全と診断されていることのいずれかに該当する場合は登録可) の非弁膜症性心房細動患者

実施施設数：米国 41 施設

臨床試験成績

【概要】

1. PROTECT AF 臨床試験¹⁻⁸⁾

目的：ワルファリンの長期服用が可能な非弁膜症性心房細動患者を対象として、WATCHMAN の有効性と安全性をワルファリン療法を対照として評価すること。

方法：707 例 (ITT) の被験者が、WATCHMAN 群とワルファリン群に 2:1 の比率で無作為に割り付けられた。有効性の主要評価項目は、脳卒中 (虚血性および出血性)、心血管死または原因不明の死亡、全身性塞栓症の複合発現率で、ベイズ法を用いて、WATCHMAN 群がワルファリン群に対して非劣性であることを示すことを目的として観察人年として最低 600 人年分、最大 1,500 人年分のフォローアップが行われた。さらに、ワルファリン群に対する WATCHMAN 群の優越性評価も実施された。

安全性の主要評価項目は、臨床事象判定委員会により、生命を脅かす有害事象と判定される事象 (デバイスの移動による塞栓形成あるいはデバイスの摘出、ドレナージを要する心嚢液貯留などの出血事象、頭蓋内出血や輸血を要する消化管出血、手術を要するデバイス

や手技関連の出血事象など)の複合発現率が、100人年あたりの発現率として集計され、群間での比較が実施された。

主要成績：有効性の主要評価項目について表1に示すとおり、600人年の追跡期間において WATCHMAN 群で4.4%、ワルファリン群で5.8%となり、ワルファリン群に対する WATCHMAN 群の非劣性が確認された(相対リスク0.76、95%信用区間0.39-1.67、 P (ベイズ統計における事後確率)=0.992)。

その後も継続して観察が行われ、900人年、1,588人年においてワルファリン群に対する WATCHMAN 群の非劣性が引き続き確認され、WATCHMAN 群は脳卒中(虚血性および出血性)、心血管死または原因不明の死亡、全身性塞栓症の相対リスクを29%低下(1,588人年)させることが示された。

さらに、2,621人年および2,717人年において、相対リスクを各々40%および39%低下させ、ワルファリンに対する優越性が示された。

表1 各観察人年における有効性の主要評価項目 (ITT 集団)

項目	WATCHMAN 群		ワルファリン群		相対リスク	(95% CI)	事後確率	
	罹患率	(95% CI)	罹患率	(95% CI)			非劣性の確率	優越性の確率
600 人年	4.4	(2.6, 6.7)	5.8	(3.0, 9.1)	0.76	(0.39, 1.67)	0.992	0.734
900 人年	3.4	(2.1, 5.2)	5.0	(2.8, 7.6)	0.68	(0.37, 1.41)	0.998	0.837
1,588 人年	3.0	(2.1, 4.3)	4.3	(2.6, 5.9)	0.71	(0.44, 1.30)	>0.999	0.846
2,621 人年	2.3	(1.7, 3.2)	3.8	(2.5, 4.9)	0.60	(0.41, 1.05)	>0.999	0.960
2,717 人年*	2.2	-	3.7	-	0.61	(0.42, 1.07)	>0.999	0.954

95%CI=95%信用区間(ベイズ法による)

罹患率=100人年あたりの発現件数(100×発現件数/全人年により算出)

相対リスク=相対リスクもしくはリスク比(ワルファリン群に対する WATCHMAN 群で算出)

* 参考資料5) WATCHMAN 群およびワルファリン群に対する95%CIは未発表。

安全性の主要評価項目は表2に示すとおり、2,621人年の追跡期間において WATCHMAN 群で3.6%、ワルファリン群で3.1%の発現率であった。900人年および1,588人年の観察結果と比べると、各々ワルファリン群で1.1%および0.5%の発現率低下に対し、WATCHMAN 群では5.1%および1.9%の低下が認められ、相対リスクは2.08および1.53から1.17に低下した。

安全性の主要評価項目に該当する有害事象からの回避率について Kaplan-Meier 曲線を図1に示した。WATCHMAN 群では観察期間の経過とともに累積発現率の増加率が減少し、5年経過時点でワルファリン群とほぼ同率となった。また、表3に安全性の主要評価項目に該当する有害事象を示した。

表2 安全性の主要評価項目 (ITT 集団)

項目	WATCHMAN 群			ワルファリン群			相対リスク (95% CI)
	被験者数	発現数/ 全人年	罹患率 (95% CI)	被験者数	発現数/ 全人年	罹患率 (95% CI)	
900 人年	463	48/554.2	8.7(6.4, 11.3)	244	13/312.0	4.2(2.2, 6.7)	2.08 (1.48, 6.43)
1,588 人年	463	54/979.9	5.5(4.2, 7.1)	244	20/554.6	3.6(2.2, 5.3)	1.53 (0.95, 2.70)
2,621 人年	463	60/1666.2	3.6(2.8, 4.6)	244	27/878.5	3.1(2.0, 4.3)	1.17(0.78, 1.96)

95%CI=95%信用区間(ベイズ法による)

罹患率=100 人年あたりの発現件数 (100×発現件数/全人年により算出)

相対リスク=相対リスクもしくはリスク比 (ワルファリン群に対する WATCHMAN 群で算出)

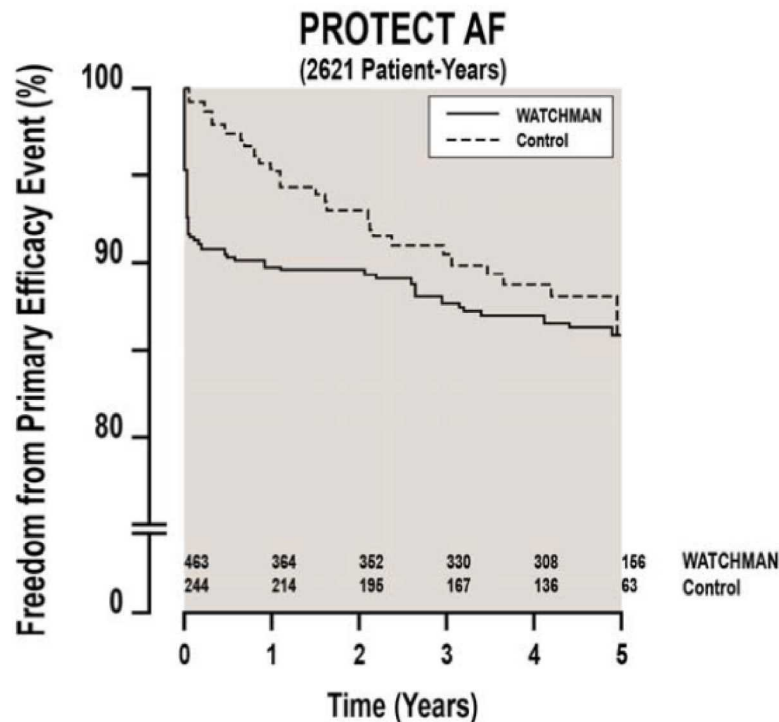


図1 安全性の主要評価項目に該当する有害事象からの回避率：
Kaplan-Meier 曲線

表3 安全性の主要評価項目に該当する有害事象発現率

事象名	WATCHMAN群		ワルファリン群	
	発現件数	発現率	発現件数	発現率
胃腸出血	14	3.0%	16	6.6%
心タンポナーデを伴う心嚢液貯留	12	2.6%	0	0.0%
心穿孔	7	1.5%	0	0.0%
虚血性脳卒中	6	1.3%	0	0.0%
頭蓋出血	4	0.9%	1	0.4%
デバイス塞栓	3	0.6%	0	0.0%
出血性脳卒中	3	0.6%	9	3.7%
その他（治験関連の事象）	3	0.6%	0	0.0%
重篤な心嚢液貯留	3	0.6%	0	0.0%
輸血を必要とする大出血	2	0.4%	0	0.0%
紫斑・血腫	1	0.2%	0	0.0%
鼻出血	1	0.2%	0	0.0%
不整脈（一時的心停止）	1	0.2%	0	0.0%
輸血を必要とする貧血	0	0.0%	1	0.4%

2. PREVAIL 臨床試験^{4, 5, 7, 8)}

目的：ワルファリンの長期服用が可能な非弁膜症性心房細動患者を対象として、WATCHMANの有効性と安全性をワルファリン療法を対照として評価すること。

方法：407 例（ITT）の被験者が、WATCHMAN 群とワルファリン群に 2:1 の比率で無作為に割り付けられた。有効性の主要評価項目は、脳卒中（虚血性および出血性）、心血管死ま

たは原因不明の死亡、全身性塞栓症の複合発現率で、ベイズ法を用いて、WATCHMAN 群がワルファリン群に対して非劣性であることを示すことを目的として18ヶ月間の観察が実施された。非劣性の成功基準は、18ヶ月間の相対リスクの95%信頼区間の上限が1.75未満の場合と設定した。塞栓防止作用を示す主要評価項目は、急性期（割付け後7日間）を除く手技後18ヶ月間の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率として評価され、急性期（割付け後7日間）の安全性の主要評価項目は、死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症、開心術やinterventionを必要とする手技またはデバイス関連の合併症の発現率を用いて評価された。

主要成績：有効性の主要評価項目である、脳卒中（虚血性および出血性）、心血管死または原因不明の死亡、全身性塞栓症の複合発現率は表4に示すとおり、WATCHMAN 群 0.064、ワルファリン群 0.063 の発現率であったが、相対リスク 1.07、その95%信頼区間の上限が予め設定された値（1.75 未満）をわずかに超えた（1.89）ことから、非劣性は示されなかったが、PROTECT AF 臨床試験の結果と同様に WATCHMAN の高い有効性が確認されている。

表4 有効性の主要評価項目

WATCHMAN 群 18 ヶ月 発現頻度	ワルファリン群 18 ヶ月 発現頻度	18 ヶ月相対リスク (95% CrI)	相対リスクの非劣性 評価基準
0.064	0.063	1.07(0.57, 1.89)	95%CrI 上限<1.75

95%CrI=95%信用区間(ベイズ法による)

また、急性期（割付け後7日間）を除く手技後18ヶ月間の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率による塞栓防止作用を示す主要評価項目は表5に示すとおり、ワルファリン群に対して非劣性が示された。

表5 塞栓防止作用を示す主要評価項目

WATCHMAN 群 18 ヶ月発現 頻度	ワルファリン 群 18 ヶ月発現 頻度	18 ヶ月相対リスク (95% CrI)	相対リスクの 非劣性評価基準	18 ヶ月発現頻度差 (95% CrI)	発現頻度差の 非劣性評価基準
0.0253	0.0200	1.6(0.5, 4.2)	95%CrI 上限<2.0	0.0053(-0.0190, 0.0273)	95%CrI 上限<0.0275

95%CI=95%信用区間(ベイズ法による)

急性期（割付け後7日間）の安全性の主要評価項目である、死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症、開心術やinterventionを必要とする手技またはデバイス関連の合併症の発現率は表6に示すとおり、2.23%（95%信頼区間 2.65%）で、カテーテルアブレーションの文献成績を用いて設定したパフォーマンスゴール（片側 95%信頼区間 2.67%未満）より低値であることが示された。

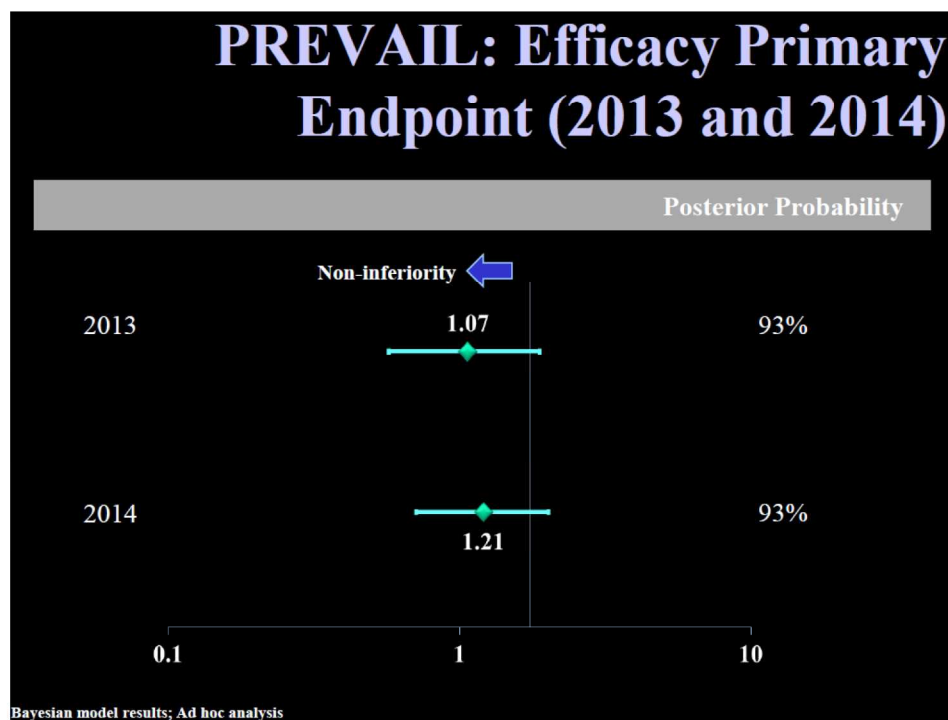
表6 安全性の主要評価項目

症例数	発現率（発現数/症例数）	95% CrI
269	2.23%(6/269)	2.652%

95%CrI=95%信用区間

本試験は現在も経過観察中であり、TCT 2014 において有効性の主要評価項目などに関する最新の成績が以下の通り発表された。

有効性の主要評価項目（図 2）では、2013 年の成績（表 4）と同様に WATCHMAN の高い有効性が示されたが、相対リスクの 95%信頼区間の上限が予め設定された値（1.75 未満）を超えたことから、非劣性は示されなかった。

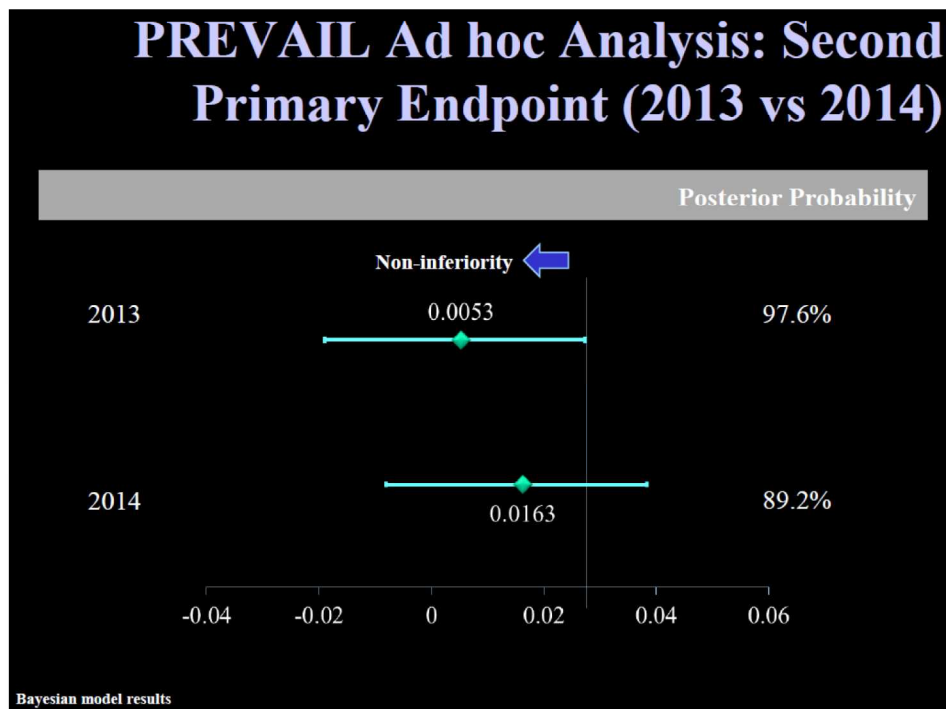


2013：表 4 で示した成績（2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表）

2014：TCT2014 で報告された成績

図 2 有効性の主要評価項目

急性期（割付け後 7 日間）を除く手技後 18 ヶ月間の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率による塞栓防止作用を示す主要評価項目（図 3）に関する最新の成績では、相対リスクの 95%信頼区間の上限が予め設定された値（0.0275 未満）を超え非劣性は示されなかった。



2013 : 表 5 で示した成績 (2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表)

2014 : TCT2014 で報告された成績

図 3 急性期 (割付け後 7 日間) を除く手技後 18 ヶ月間の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率による塞栓防止作用を示す主要評価項目

PREVAIL 臨床試験では、上記 2 つの主要評価項目の解析に Bayesian model を採用しており、PROTECT AF 臨床試験の成績を含めて解析が行われているが、表 7 では PREVAIL 臨床試験に組入れられた症例のみで 2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表された成績以降に発現が認められた上記 2 つの主要評価項目の各事象の発現頻度が示されている。

全脳卒中、全身性塞栓症および原因不明の死亡を含む心臓死の複合発現率は、WATCHMAN 群 3.7% に対しワルファリン群 3.6% でほぼ同じであったが、各事象の発現率を比べると原因不明の死亡を含む心臓死、出血性脳卒中についてワルファリン群が WATCHMAN 群より高く、虚血性脳卒中について WATCHMAN 群がワルファリン群より高かった。

表 7 PREVAIL 臨床試験に組入れられた症例のみで、2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表された成績以降に発現が認められた主要評価項目の発現頻度

PREVAIL-only: New First Events Since 2013 Panel				
Endpoint Event	New First Events Since 2013 Panel			
	WATCHMAN N=269		Warfarin N=138	
	n	%	n	%
Primary Efficacy	10	3.7	5*	3.6
All Stroke	9	3.3	2	1.4
Ischemic	8	3.0	0	0
Hemorrhagic	1	0.4	2*	1.4
Systemic Embolism	0	0	0	0
Death (CV or Unexplained)	1	0.4	4*	2.9

* One patient had a hemorrhagic stroke followed by death. This was only counted as a single event for the combined primary endpoint per the statistical analysis plan

2013 Panel : 2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表

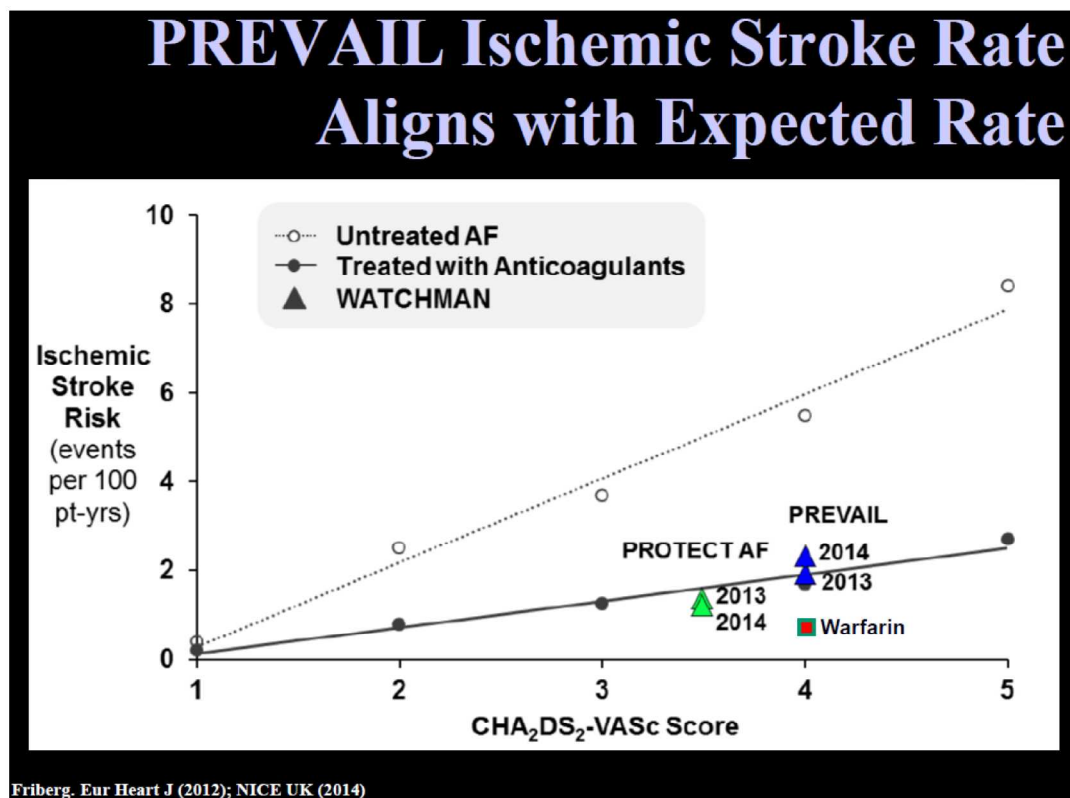
さらに表 8 では主要評価項目の各事象の累積発現率が示されており、複合発現率では WATCHMAN 群 (4.3%) がワルファリン群 (3.0%) より高く、各事象の発現率では表 7 と同様の傾向が認められた。

表 8 PREVAIL 臨床試験に組入れられた症例のみでの主要評価項目の発現頻度

PREVAIL-only: Primary Efficacy Rates		
Endpoint Event	Total Endpoint Events Event Rate (per 100 pt-yrs)	
	WATCHMAN N=269	Warfarin N=138
Composite Primary Efficacy	4.3	3.0
Individual Components		
All Stroke	2.7	1.0
Ischemic	2.3	0.3
Hemorrhagic	0.4	0.7
Systemic Embolism	0.2	0
Death (CV or Unexplained)	1.4	2.3

* One patient had a hemorrhagic stroke followed by death. This was only counted as a single event for the combined primary endpoint per the statistical analysis plan

Friberg らによって 182,678 例の NVAF 患者の追跡調査を行った National Swedish Drug Registry の結果と 2014 改訂の NICE guidance に基づき、虚血性脳卒中の発現頻度について、PROTECT AF 臨床試験および PREVAIL 臨床試験の成績をプロットしたところ、両試験における 2013 年および 2014 年の各 WATCHMAN 群の発現率は、CHA₂DS₂-VASc Score から想定される期待発現率の予測線上に沿っていることが示された (図 4)。



2013 : 2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表

2014 : TCT2014 で報告された成績

図 4 PROTECT AF 臨床試験および PREVAIL 臨床試験で認められた虚血性脳卒中の CHA₂DS₂-VASc Score に基づく発現頻度

以上のとおり、PROTECT AF 臨床試験ではワルファリンに対する WATCHMAN の優越性が示された。また、PREVAIL 臨床試験でも最新の成績でワルファリンに対する非劣性は示されていないものの、WATCHMAN の高い有効性が引き続き確認された。このために米国 FDA 承認が 2015 年 3 月 13 日になされたと思われる。

【参考文献／資料】

1) Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2009;374:534-42.

2) Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial

appendage closure: results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry. Circulation 2011;123:417-24.

3) Viles-Gonzalez J, Kar S, Douglas P, Dukkipati S, Feldman T, Horton R et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012;59:923-9.

4) WATCHMAN™ Left Atrial Appendage Closure(LAAC) Therapy for Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Sponsor's Executive Summary. FDA Circulatory System Devices Panel Meeting, December 11, 2013

5) Reddy VY. Watchman I: First Report of the 5-Year PROTECT-AF and Extended PREVAIL Results. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), September 13-17, 2014.

6) Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. A Randomized Clinical Trial. J Am Med Assoc 2014;312:1988-98.

7) Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. The PREVAIL Trial. J Am Coll Cardiol 2014;64:1-12.

8) Waksman R, Pendyala LK. Overview of the Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel Meetings on WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Therapy. Am J Cardiol 2015;115:378-84.

主要諸外国での使用状況

米国及び欧州等で販売中。

4. 導入に際しての状況

実施施設要件

※必要性の有無：(■要 □不要)

※必要と思われる理由：

侵襲的な手技であり、合併症に対応できる必要がある。

※要件設定時に考慮すべき点 心房細動治療に習熟した施設であること。学会認定不整脈専門医の常勤が望まれる。
医師に対する技術要件
※必要性の有無：(■要 □不要) ※必要と思われる理由： 経中隔穿刺法を必要とすること、心臓の解剖を熟知していること、心房細動の診断と、適応の判断を適切に行うことが出来ることが必要である。 ※要件設定時に考慮すべき点 学会認定不整脈専門医、もしくはこれに相当する専門医、または知識と技術を有する必要がある。
研修・トレーニングの必要性
※必要性の有無：(■要 □不要)) ※必要と思われる理由： 当該治療手技は、非侵襲的な心臓手術と大きな違いは無く、特別な新しい技術を必要としないが、新規の手技であり、当該医療機器の使用前にはその仕組み、操作方法、手技の手順、注意事項等の実臨床前トレーニングが重要である。また、治療適応決定、術中及び術後管理等についてもコンセンサスが必要である。 ※要件設定時に考慮すべき点 当該手技の適応、術中及び術後管理等、手技、モニタリング、増悪時又は合併症発生時の対処等が、研修に盛り込まれるべきである。
学会ガイドライン策定の必要性
※必要性の有無：(■要 □不要) ← (導入に際しガイドライン策定が必要な場合には要を■に変更) ※必要と思われる理由： 適応に関するガイドラインが必須である。 ※要件設定時に考慮すべき点
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。)
市販後調査の必要性

※必要性の有無：(■要 □不要)

※必要と思われる理由：

日本人における臨床試験成績はなく、有効性および安全性に係る情報を収集する必要がある。

※要件設定時に考慮すべき点

海外臨床試験成績から急性期の合併症について留意する必要がある。また、機器留置後の抗凝固薬、抗血小板薬の使用に伴う出血性合併症に対して、発現傾向を観察する必要がある。

その他必要と思われる対策

特になし。

5. 国内の開発状況

国内での申請状況

☐申請済み (年 月 日にPMDAに提出)

☐申請準備中 (年 月 日にPMDAに提出予定)

☐申請検討中

☐国内治験中 (年 月 日にPMDAに提出)

■申請予定なし

理由：現在海外で市販されている製品の開発計画は未定と聞いている。

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

企業に関する
情報

東京都中野区中野4-10-2 中野セントラルパークサウス
TEL 03-6853-2070

当該メーカーに対しては、早期日本導入を強く要望しております。
(2005年導入の欧州及び2015年3月導入の米国等、諸外国で当該製品

	が導入されているとのこと。米国 FDA の認可取得のため提出した海外での臨床試験データは存在するものの、日本人の臨床データが必要となった場合、導入時期は 2020 年以降になると予想される。このため、本邦において、左心耳に起因する血栓塞栓症リスクや抗凝固療法による致死的な出血イベントのリスクを有する非弁膜症性心房細動患者に対し、新しい治療がタイムリーに提供できないこと（デバイスラグ）を懸念している様子である。）
--	--

☒ 未承認医療機器等
(欧米承認品)
 ☐ 適応外医療機器等
(欧米承認品)
 ☐ 欧米未承認医療機器等

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

1. 要望者に関する情報

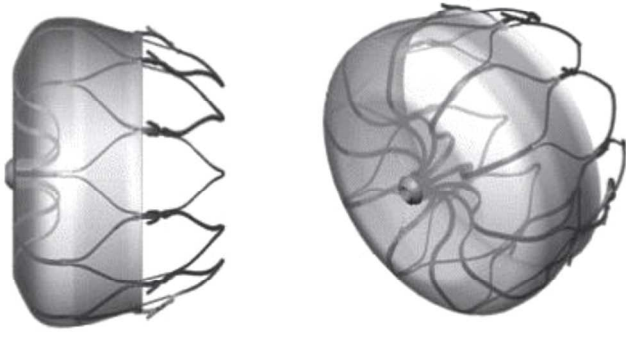
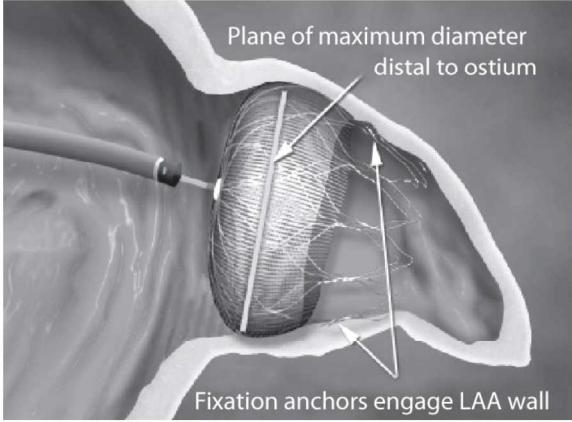
1-1. 要望学会（団体）の概要（必須）		
学会（団体）名	日本循環器学会	
代表者	氏 名	小川 久雄
	所 属	
学会（団体）連絡先	住所	〒100-0011 東京都千代田区内幸町 1-1-1 帝国ホテルタワー18F
	TEL	03-5501-0861
	FAX	
	E-mail	
1-2. 要望に係る担当者（必須）		
担当者	氏 名	
	所 属	
担当者連絡先	住所	
	TEL	
	FA	
	E-mail	
1-3. 関連する学会（団体）名		
学会（団体）名	日本心臓病学会	
代表者	氏 名	平山篤志
	所 属	
連絡先	住所	〒113-0033 東京都文京区本郷 4-9-22 本郷フジビル
	TEL	03-5802-0112
	FAX	03-5802-0118
	E-mail	info@jcc. gr. jp
学会（団体）名		
代表者	氏 名	奥村 謙
	所 属	
連絡先	住所	〒101-0052 東京都千代田区神田小川町 2-5 紀陽東京ビル 6 階
	TEL	03-5283-5591
	FAX	03-3219-1955
	E-mail	office@jhrrs. or. jp

※ 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	WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device
	企業名	Boston Scientific Corporation
	備考	非弁膜症性心房細動患者に対する左心耳閉鎖術に使用するデバイス
要望する適応疾患	非弁膜症性心房細動患者で血栓塞栓症リスクが高く、抗凝固剤の使用が可能だが、長期服用を希望しないか、好ましくないと思われる患者。	
使用目的	非弁膜症性心房細動患者の左心耳に起因する血栓塞栓症リスクを低減することを目的とする。	
機器の概要	【構成品】 - WATCHMAN デバイス本体、WATCHMAN delivery system (WATCHMAN 本体を収納済)、WATCHMAN access sheath 【動作原理】 - 本体が収納された WATCHMAN delivery system を左心耳内に挿入後、シースのみを引き抜く。WATCHMAN デバイス本体は自己拡張構造になっていることから、左心耳内で自動的に拡張し左心耳を閉鎖する事が出来る。 左心耳閉鎖デバイスである WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device (以下、「WATCHMAN」とする。) は、メッシュシートでナイチノール製の構造体が被覆されており、21、24、27、30、33mm 径の 5 サイズがある。	

	 WATCHMAN は左心耳内へ永久植込みされ、左心耳内で形成される血栓が血流内に放出されないようにデザインされている。最終的に表面は被覆され、血栓が心房内で形成されにくくすることができる。 
国内における類似医療機器	☐ 有 ☒ 無
2-3. 海外での承認状況	
・ 該当するものにチェックし、必要事項を記載してください。 ・ 製品が複数ある場合はそれぞれ記載してください。 ☒ 米国	
承認年月日	2015 年 3 月 13 日
PMA / 510K / HDE Number	PMA
承認されている適応の内容	以下の 3 つの項目すべてに該当する非弁膜症性心房細動患者の、左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減することを目的とする。 ✓ CHADS₂ または CHA₂DS₂-VASC スコアに基づく脳卒中および全身性塞栓症のリスクが高く、抗凝固療法が推奨される。 ✓ 医師がワルファリン療法に適していると判断している。 ✓ ワルファリン療法と比較した WATCHMAN の安全性と有効性を考慮し、ワルファリン療法の代替となる非薬物療法

	を必要とする適切な根拠がある。
--	-----------------

☒ 欧州

CE マーク年月日	2005 年 10 月 5 日
承認されている適応の内容	WATCHMAN は、左心耳に起因する血栓塞栓症を防止し、抗凝固療法に適した非弁膜症性心房細動患者、及び抗凝固療法が禁忌の非弁膜症性心房細動患者の致死的な出血イベントのリスクを低減することを目的とする。（=抗凝固療法禁忌患者は 2012 年 8 月に CE マークにて適応拡大）

☐ 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。）

（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	

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

心房細動は高齢化社会を迎えるわが国にとって、国民の健康障害をきたす大きな原因のひとつで、脳梗塞の原因となっている。脳梗塞患者の約 30%が心房細動を原因とした心源性脳梗塞で、他のラクナ梗塞、アテローム梗塞に比べ予後が悪く、発症後の介護度も高く、社会的問題となっている（文献1）。さらに、非弁膜症性心房細動による塞栓の約 90%が左心耳内で形成されると報告（文献2）されている。このため、心房細動があれば少なくとも脳梗塞予防に抗凝固剤の適応がある。近年、新たな抗凝固剤（NOAC）が次々と認可されたのは心房細動の血栓塞栓症の重症性が考慮されてのことであろう。Benjamin EJ（Circulation 2009;119:606-618）によれば（文献3）心房細動により洞調律に比べ脳卒中発症リスクは 4-5 倍、認知症リスクは 2 倍、心不全リスク 3 倍、全死亡リスク 40-90%増加するとの報告がある。脳梗塞に加え心房細動による動悸症状や心不全による QOL の障害も問題である。これに対しては心拍数コントロールと洞調律化の治療法があり、それぞれ薬剤療法、デバイス療法、そして、根治的洞調律化にはカテーテルアブレーションが行われている。現在のカテーテルアブレーションの適応は薬剤耐性の有症候性の心房細動に対してであるが、薬剤を第一選択とするよりも早期にカテーテルアブレーションを施行することにより、抗不整脈薬や抗凝固剤を長期服用するよりも医療経済的かつ患者の QOL の早期回復と維持に有用性が高い可能性もある。また今後は心房細動の脳梗塞発症リスクを考慮すると無症候性の心房細動に対しても治療の拡大が考慮される。しかしながら、長期の抗凝固剤服用や、アブレーションの合併症は問題で、特に高齢者で適応が難しい場合もある（文献4）。以上のように増加する心房細動患者にどのように対応していくか、循環器学会および関連学会としても重大な課題として取り組んでいる。また、本邦の社会的な問題であることも事実である。したがって、非弁膜症性心房細動患者において左心耳内の塞栓形成を予防することは、非弁膜症性心房細動に随伴する死亡および機能障害のリスクを低減するために重要である。

【文献】

- 1、Ken Okumura, Japanese Journal of Electrocardiology 2011;31:292-296
- 2、Ann Thorac Surg. 1996 Feb;61(2):755-9
- 3、Benjamin EJ (Circulation 2009;119:606-618)
- 4、カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン/JCS 2012.

3-2. 治療対象患者数

約 38 万人

【推定方法】

・約 38 万人（83 万人×87.3%×52.8%）

2010 年度の推定心房細動患者数約 83 万人（文献5）

心房細動患者の内ワルファリン服用として 87.3%、ワルファリン服用患者の内 CHADS₂ スコア ≥ 2 として 52.8%（文献6）

【文献】

- 5、Inoue H, et al. Int J Cardiol 2009; 137: 102-107
- 6、Atarashi, et al. Circulation J Vol.75, June 2011

3-3. 既存の治療方法

対象疾患に対する既存の治療方法

- 1) 抗不整脈薬や抗凝固薬の服用による治療
- 2) カテーテルアブレーションによる治療
- 3) 上記 1) と 2) の併用

3-4. 既存の治療方法の問題点

- 1) 抗不整脈薬や抗凝固薬（文献 7, 8, 9, 10, 11）

- ・適応限界： 薬剤過敏症、出血症状、止血障害、凝固障害を伴う肝疾患、中等度以上の肝障害、腎不全、透析患者を含む腎障害、出血リスクのある器質的病変を有する場合、脊髄/硬膜外カテーテルを留置中、経口剤を投与中（薬剤の種類により該当項目に差異あり）等を事由にした適応限界がある。

また、経皮的冠動脈形成術施行例の約 10% の患者で心房細動が合併しており、抗血小板剤と抗凝固剤の併用により出血リスクが高くなる。

- ・薬剤作用の過剰/過少によるリスク： 患者自己判断による服用中断や飲み忘れ、用法/用量を間違える事等による経口量の増減、あるいは患者個々に起因する薬剤効果の過多/過少等が作用する事による新たな出血あるいは血栓発生リスクの可能性。

- ・その他： 他の併用薬剤への制限や中断の可能性や、薬剤効果維持の為に食事制限を受ける事による QOL 低下の可能性。（薬剤の種類により該当項目に差異あり）

- 2) カテーテルアブレーション（文献 4）

- ・適応限界： 持続性や永続性心房細動を有する患者や高齢者、心不全合併例等に対するカテーテルアブレーション施行データが少なく、長期効果、脳梗塞予防効果、生命予後改善効果は未だ明らかにされていない事。

「カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン/JCS2012」によるカテーテルアブレーションの適応クラスでは、「高度の左房拡大や左室機能低下を認める薬物治療抵抗性の有症候性の発作性及び持続性心房細動」が Class II b（＝見解により有用性、有効性がそれほど確立されていない）に、又、「左房内血栓が疑われる場合」や「抗凝固療法が禁忌の場合」が Class III（評価法、治療が有用で無く、時に有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している）にそれぞれ分類されている。

- ・合併症： 以下の合併症が報告され無視することはできない。

- ①高周波通電・冷凍凝固に起因： 刺激伝導系傷害、血栓塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、肺静脈や冠状静脈洞狭窄や閉塞、横隔膜神経麻痺、左房食道瘻、迷走神経麻痺等。

- ②血管穿刺やカテーテル操作に起因： 穿刺部出血と血腫、末梢血管損傷、動静脈瘻、気胸、空気塞栓及び血栓塞栓症、心破裂、心タンポナーゼ、冠動脈損傷、弁や腱索損傷等。

- ③その他： 感染、放射線被爆による皮膚傷害等。

- ・その他の問題点：

- ①手技に熟練を要し、成功率や合併症発生率に施設間で差がある事。
 ②カテーテルアブレーション成功後も、血栓塞栓症のハイリスク患者に対しては、抗凝固療法の継続が求められる事。

【文献】

- 7、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）
 8、新規経口抗凝固薬に関する諸問題 Jpn J Stroke 35: 121.127, 2013
 9、Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC Thrombosis and Haemostasis 114.6/2015
 10、Association between guideline recommended drugs and death in older adults with multiple chronic conditions: population based cohort study BMJ 2015;351:h4984
 11、心房細動治療（抗凝固療法）における意識・実態調査 非弁膜症性心房細動アドヒアランス向上委員会 2015/5/29

本器具の有用性：

1) 薬剤との比較：

- ①抗凝固療法の適用限界を鑑み、その適用が困難又は回避すべき患者に対して新たな治療選択を提供できる。
 ②本器具による施術施行後に抗凝固療法の離脱を目指す事が可能になる事から、薬剤作用の過剰/過大に起因する新たな血栓発生リスクや出血リスクを回避出来る。

2) 対カテーテルアブレーションとの比較：

- ①高周波通電・冷凍凝固に起因する合併症は、本製品の適応では発生しない。
 ②カテーテルアブレーション成功後、血栓塞栓症ハイリスク患者に対して継続させる抗凝固療法を本製品施行後に離脱を目指す事が可能になる。
 ③カテーテルアブレーションの有用性/有効性が未だに確立されていない持続性や永続性心房細動を有する患者、高齢者、心不全合併例、Class II b や Class III に該当する患者等に対しても、本器具は施行可能である。

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	WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device (要望品目と同一)
治験実施国	①PROTECT AF 試験：米国、ドイツ、チェコ ②PREVAIL 試験：米国
治験実施期間	①PROTECT AF 試験：2005年2月～2014年5月 ②PREVAIL 試験：2010年11月～2017年8月予定（フォローアップ継続中）
治験デザイン	多施設共同ランダム化非盲検並行群間試験

治験プロ トコルの 概要	①PROTECT AF 試験（文献 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18） 目的：非弁膜症性心房細動患者における WATCHMAN 左心耳閉鎖デバイスの脳卒中発症抑制に係る有効性及び安全性を、ワルファリン療法を対照として比較・評価すること 対象症例：ワルファリンの長期服用が可能な CHADS2 スコア 1 以上の非弁膜症性心房細動患者 対照群：ワルファリン療法（評価期間中、ワルファリンを継続投与） 症例数：707 例（治験機器群 463 例、対照群 244 例） 評価項目（主要）： （有効性）脳卒中（虚血性及び出血性）、心血管死又は原因不明の死亡、全身性塞栓症の複合発現率 （安全性）生命を脅かす有害事象（デバイスの移動による塞栓形成あるいはデバイスの摘出、ドレナージを要する心嚢液貯留などの出血事象、頭蓋内出血や輸血を要する消化管出血、手術を要するデバイスや手技関連の出血事象など、臨床事象判定委員会によって判定された事象）の複合発現率 方法： 適格性基準を満たした被験者を WATCHMAN 群（治験機器群）又はワルファリン群（対照群）にランダムに割り付け（割付比 2:1）、各群とも治療介入後 45 日目、6, 9, 12 ヶ月目、その後は 2 ヶ月毎にフォローアップを実施した。主要有効性については、最低 600 人年、最大 1,500 人年での WATCHMAN 群のワルファリン群に対する非劣性をベイズ法により検証し、優越性についても評価した。また、主要安全性については、100 人年あたりの発現率を集計し、群間比較した。 ②PREVAIL 試験（文献 15, 16, 17, 18, 19） 目的：非弁膜症性心房細動患者における WATCHMAN 左心耳閉鎖デバイスの脳卒中発症抑制に係る有効性及び安全性を、ワルファリン療法を対照として比較・評価すること 対象症例：ワルファリンの長期服用が可能な CHADS2 スコア 2 以上（ただし、CHADS2 スコア 1 の場合、以下のいずれかに該当する場合は登録可：75 歳以上の女性、ベースライン左室駆出率（LVEF）が 30%以上かつ 35%未満、65～74 歳で糖尿病又は冠動脈疾患がある、65 歳以上でうつ血性心不全と診断されている）の非弁膜症性心房細動患者 対照群：ワルファリン療法（評価期間中、ワルファリンを継続投与） 症例数：407 例（治験機器群 269 例、対照群 138 例） 評価項目： （有効性） ● 脳卒中（虚血性及び出血性）、心血管死又は原因不明の死亡、全身性塞栓症の複合発現率（主要）
-----------------------------	--

	- 急性期（割付け後7日間）を除く手技後18ヵ月間の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率（塞栓防止作用に関する主要評価） （安全性） - 死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症、開心術やinterventionを必要とする手技またはデバイス関連の合併症の発現率（割付け後7日間の急性期安全性） 方法： 適格性基準を満たした被験者をWATCHMAN群（治験機器群）又はワルファリン群（対照群）にランダムに割り付けた（割付け比2:1）。治療介入後のフォローアップは45日目、6, 9, 12ヵ月目、その後は2ヵ月毎とした（これまで18ヵ月間の評価が完了し、フォローアップ継続中）。なお、解析症例として登録した治験機器群269例とは別に、Roll-In症例（治験手技導入検討症例）に対してWATCHMANを用いた左心耳閉鎖術を施行した。なお、主要有効性については、WATCHMAN群のワルファリン群に対する非劣性をベイズ法により評価した（非劣性判定基準：ワルファリン群とWATCHMAN群との18ヵ月間の相対リスクの95%信頼区間の上限が1.75未満の場合）。
--	--

治験成績
の概要

①PROTECT AF 試験

有効性：表 1

脳卒中等の複合発現率は、600 人年の追跡期間において WATCHMAN 群 4.4%、ワルファリン群 5.8%であり、WATCHMAN 群のワルファリン群に対する非劣性が確認された（相対リスク 0.76、95%信用区間 0.39-1.67、ベイズ統計における事後確率 P 値=0.992）。WATCHMAN 群のワルファリン群に対する非劣性はその後の観察（900 人年、1,588 人年）でも引き続き確認され、1,588 人年においては脳卒中等の相対リスクが 29%低下していた。また、観察期間をさらに継続した 2,621 人年及び 2,717 人年での相対リスクの低下率はそれぞれ 40%及び 39%であり、WATCHMAN 群のワルファリン群に対する優越性も示された（表 1）。

表 1 各観察人年における有効性の主要評価項目（ITT 集団）

項目	WATCHMAN 群		ワルファリン群		相対 リスク	(95% CI)	事後確率	
	罹患 率	(95% CI)	罹患 率	(95% CI)			非劣性	優越性
600 人年	4.4	(2.6, 6.7)	5.8	(3.0, 9.1)	0.76	(0.39, 1.67)	0.992	0.734
900 人年	3.4	(2.1, 5.2)	5.0	(2.8, 7.6)	0.68	(0.37, 1.41)	0.998	0.837
1,588 人年	3.0	(2.1, 4.3)	4.3	(2.6, 5.9)	0.71	(0.44, 1.30)	>0.999	0.846
2,621 人年	2.3	(1.7, 3.2)	3.8	(2.5, 4.9)	0.60	(0.41, 1.05)	>0.999	0.960
2,717 人年*	2.2	-	3.7	-	0.61	(0.42, 1.07)	>0.999	0.954

95%CI=95%信用区間(ベイズ法による)

罹患率=100 人年あたりの発現件数 (100×発現件数/全人年により算出)

相対リスク=相対リスク又はリスク比 (ワルファリン群に対する WATCHMAN 群で算出)

* WATCHMAN 群およびワルファリン群に対する 95%CI は未発表。

安全性：表 2、表 3、図 1

生命を脅かす有害事象（主要安全性）の発現率は、2,621 人年の追跡期間において WATCHMAN 群で 3.6%、ワルファリン群で 3.1%であった。2,621 人年での発現率を 900 人年及び 1,588 人年での発現率と比べると、ワルファリン群ではそれぞれ 1.1%及び 0.5%の低下であったのに対し、WATCHMAN 群では 5.1%及び 1.9%の低下であり、相対リスクは 2.08 及び 1.53 から 1.17 に低下した（表 2）。また、Kaplan-Meier 曲線を用いたこれらの有害事象回避率の分析では、ワルファリン群では観察期間の経過に伴って累積発現率が増加、回避率が低下したが、WATCHMAN 群では手技に伴う有害事象発現が初期にみられた以降は発現が少なく、5 年経過時点ではほぼ同率の回避率であった（図 1）。安全性の主要評価項目に該当する各事象の発現率は表 3 に示した。

表 2 安全性の主要評価項目 (ITT 集団)

項目	WATCHMAN 群			ワルファリン群			相対リスク (95% CI)
	被験 者数	発現数/ 全人年	罹患率 (95% CI)	被験 者数	発現数/ 全人年	罹患率 (95% CI)	
900 人年	463	48 / 554.2	8.7 (6.4, 11.3)	244	13 / 312.0	4.2 (2.2, 6.7)	2.08 (1.48, 6.43)
1,588 人年	463	54 / 979.9	5.5 (4.2, 7.1)	244	20 / 554.6	3.6 (2.2, 5.3)	1.53 (0.95, 2.70)
2,621 人年	463	60 / 1666.2	3.6 (2.8, 4.6)	244	27 / 878.5	3.1 (2.0, 4.3)	1.17 (0.78, 1.96)

95%CI=95%信用区間(ベイズ法による)

罹患率=100 人年あたりの発現件数 (100×発現件数/全人年により算出)

相対リスク=相対リスク又はリスク比 (ワルファリン群に対する WATCHMAN 群で算出)

Figure 8: PROTECT AF: Safety - Kaplan-Meier Curves

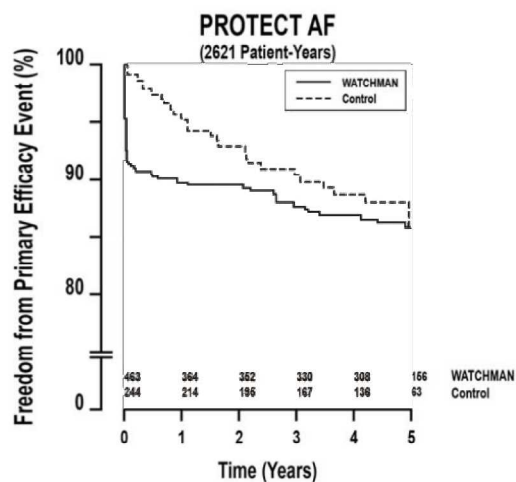


図 1 生命を脅かす有害事象 (主要安全性) の回避率 (Kaplan-Meier 曲線)

表 3 安全性の主要評価項目 (ITT 集団)

事象名	WATCHMAN群		ワルファリン群	
	発現件数	発現率	発現件数	発現率
胃腸出血	14	3.0%	16	6.6%
心タンポナーデを伴う心嚢液貯留	12	2.6%	0	0.0%
心穿孔	7	1.5%	0	0.0%
虚血性脳卒中	6	1.3%	0	0.0%
頭蓋出血	4	0.9%	1	0.4%
デバイス塞栓	3	0.6%	0	0.0%
出血性脳卒中	3	0.6%	9	3.7%
その他 (治験関連の事象)	3	0.6%	0	0.0%
重篤な心嚢液貯留	3	0.6%	0	0.0%
輸血を必要とする大出血	2	0.4%	0	0.0%
紫斑・血腫	1	0.2%	0	0.0%
鼻出血	1	0.2%	0	0.0%
不整脈 (一時的心停止)	1	0.2%	0	0.0%
輸血を必要とする貧血	0	0.0%	1	0.4%

②PREVAIL 試験

有効性：表 4、表 5、図 2

18 ヶ月後の脳卒中等の複合発現率について、WATCHMAN 群は 0.064、ワルファリン群は 0.063 であり、PROTECT AF 試験の結果と同様に WATCHMAN の高い有効性が認められた。しかし、その相対リスク (1.07) の 95%信頼区間の上限 (1.89) が予め設定した非劣性基準 (1.75 未満) をわずかに超えていたため、非劣性は確認できなかった (表 4、図 2)。

表 4 有効性の主要評価項目：介入後 18 ヶ月間

WATCHMAN 群 18 ヶ月発現頻度	ワルファリン群 18 ヶ月発現頻度	相対リスク (95% CI)	相対リスクの 非劣性評価基準
0.064	0.063	1.07 (0.57, 1.89)	95%CI 上限 <1.75

95%CI=95%信用区間(ベイズ法による)

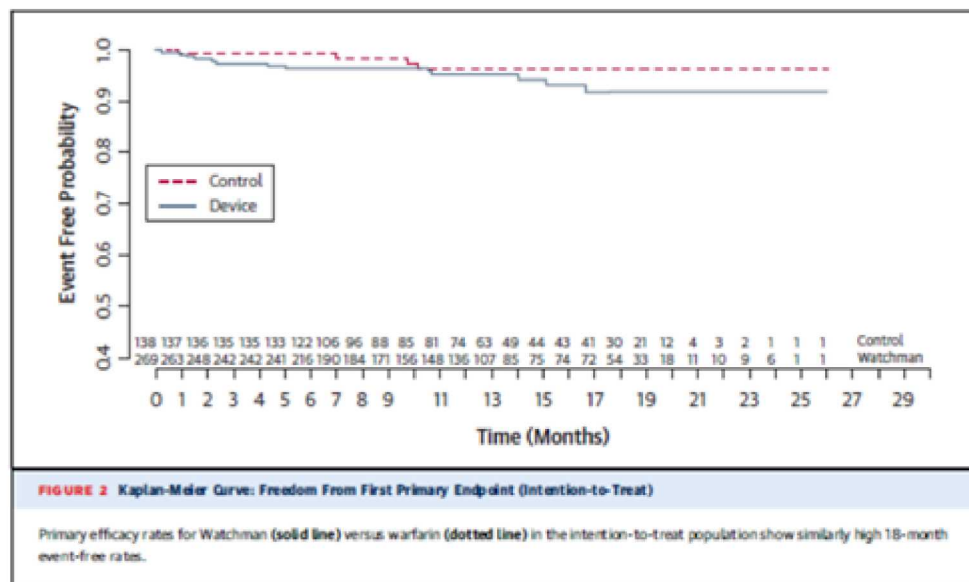


図 2 18 ヶ月後の脳卒中等の複合発現率 (Kaplan-Meier 曲線)

他方、塞栓防止作用を示す主要評価項目 (割付け後 7 日間の急性期を除く手技後 18 ヶ月間の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率) では WATCHMAN 群のワルファリン群に対する非劣性が示された (表 5)。

表 5 塞栓防止作用を示す主要評価項目：介入後 18 ヶ月間

18 ヶ月間の発現頻度		相対リスク (95% CI)	相対リスク 非劣性基準	発現頻度差 (95% CI)	発現頻度差 非劣性基準
WATCHMAN 群	ワルファリン群				
0.0253	0.0200	1.6 (0.5, 4.2)	95%CI 上限 <2.0	0.0053 (-0.0190, 0.0273)	95%CI 上限 <0.0275

95%CI=95%信用区間(ベイズ法による)

安全性：表 6

WATCHMAN 群における急性期（割付け後 7 日間）の安全性 主要評価に関連した有害事象（死亡、虚血性脳卒中、全身性塞栓症、開心術や intervention を必要とする手技又はデバイス関連の合併症）の発現率は 2.23%（95%信頼区間 2.65%）であり、カテーテルアブレーションの文献成績を用いて設定したパフォーマンスゴール（片側 95%信頼区間 2.67%未満）を下回る安全性が示された。

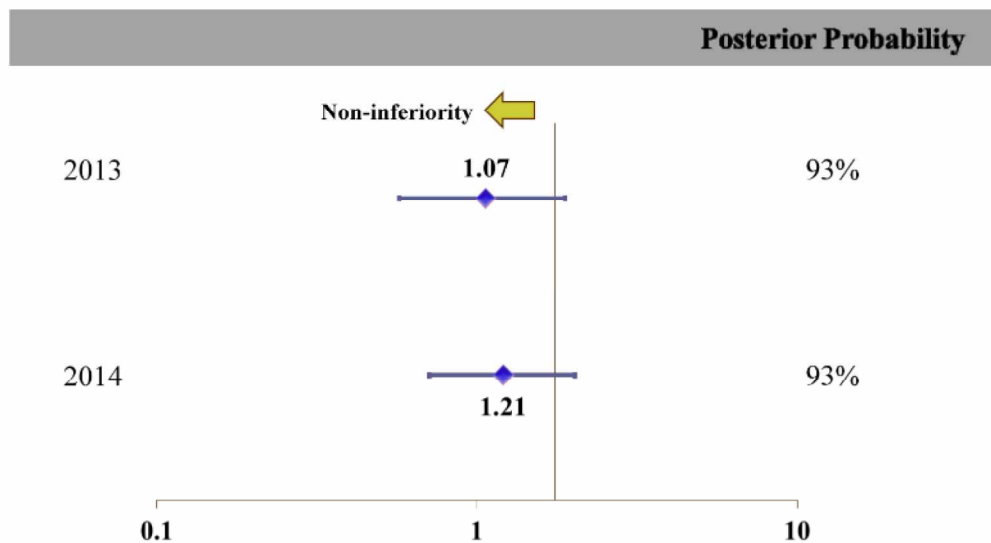
表 6 急性期（割付け後 7 日間）の安全性（主要評価）

症例数	発現率（発現数/症例数）	95% CI
269	2.23%(6/269)	2.652%

95%CI=95%信用区間

なお、本試験は現在も経過観察中であり、より長期のフォローアップ成績については順次、公表されていく予定である。以下に、TCT 2014 において公表された有効性に関する最新の成績を示す。

有効性の主要評価項目（図 3）では、2013 年の成績（表 4）と同様に WATCHMAN の高い有効性が示されたが、相対リスクの 95%信頼区間上限値は予め設定された値（1.75 未満）を超えており、WATCHMAN のワルファリンに対する非劣性は確認されなかった。



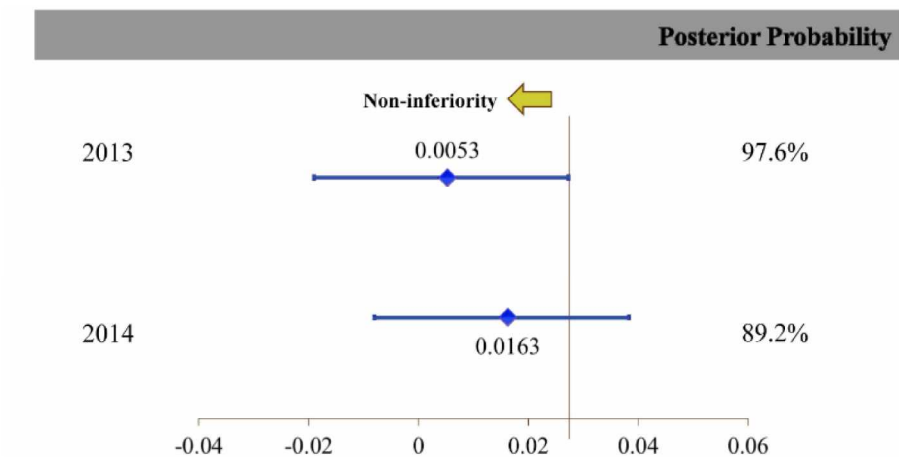
Bayesian model results; Ad hoc analysis

2013：表 4 で示した成績（2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表）

2014：TCT2014 で報告された成績

図 3 有効性の主要評価項目

また、塞栓防止作用に関する主要評価項目（割付け後 7 日間の急性期を除く手技後 18 ヶ月間の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率）でも、相対リスクの 95%信頼区間の上限が予め設定した値を超えており、非劣性は確認されなかった（図 4）。



Bayesian model results

2013 : 表 5 で示した成績 (2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表)

2014 : TCT2014 で報告された成績

図 4 塞栓防止作用に関する主要評価項目 (割付後 7 日間の急性期を除く
手技後 18 ヶ月の虚血性脳卒中、全身性塞栓症の複合発現率

なお、PREVAIL 試験では、PROTECT AF 試験の成績を解析に含めた Bayesian model を採用して上記の 2 つの主要評価項目に関する値が算出されているため、2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表された成績以降に発現が認められた事象の発現頻度について、PREVAIL 試験に組み入れられた症例のみでの成績も公表された。結果、主要評価項目関連事象の発現率 (表 7) を比べると、原因不明の死亡を含む心臓死、出血性脳卒中についてはワルファリン群が WATCHMAN 群より高く、虚血性脳卒中については WATCHMAN 群がワルファリン群より高かったが、全脳卒中、全身性塞栓症および原因不明の死亡を含む心臓死の複合発現率は WATCHMAN 群 3.7% に対しワルファリン群 3.6% であり、ほぼ同程度であった。

表 7 2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表された成績以降に発現が認められた主要評価項目関連事象の発現頻度 (PREVAIL 試験組み入れ症例のみ)

Endpoint Event	New First Events Since 2013 Panel			
	WATCHMAN N=269		Warfarin N=138	
	n	%	n	%
Primary Efficacy	10	3.7	5*	3.6
All Stroke	9	3.3	2	1.4
Ischemic	8	3.0	0	0
Hemorrhagic	1	0.4	2*	1.4
Systemic Embolism	0	0	0	0
Death (CV or Unexplained)	1	0.4	4*	2.9

* One patient had a hemorrhagic stroke followed by death. This was only counted as a single event for the combined primary endpoint per the statistical analysis plan

2013 Panel : 2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表

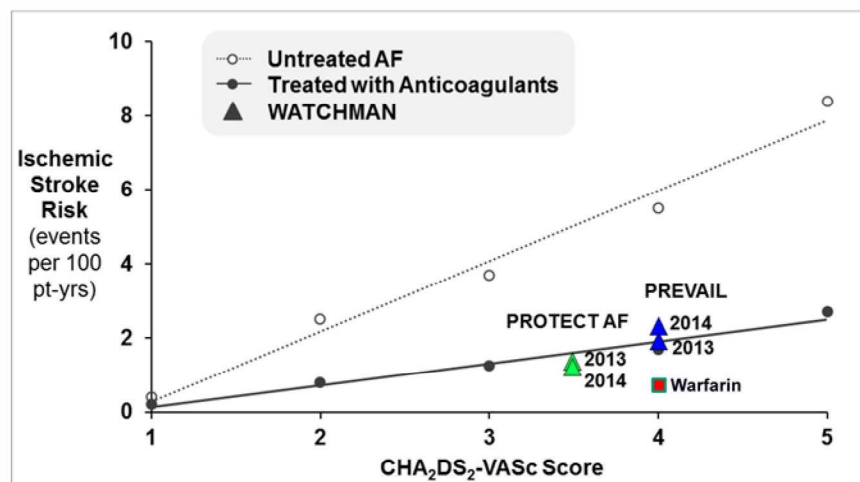
主要評価項目関連事象の累積発現率（表 8）では、各事象については表 7 と同様の傾向がみられたが、複合発現率では WATCHMAN 群（4.3%）の方がワルファリン群（3.0%）よりも高かった。

表 8 PREVAIL 試験組入れ症例のみでの主要評価項目関連事象の発現頻度

Endpoint Event	Total Endpoint Events Event Rate (per 100 pt-yrs)	
	WATCHMAN N=269	Warfarin N=138
Composite Primary Efficacy	4.3	3.0
Individual Components		
All Stroke	2.7	1.0
Ischemic	2.3	0.3
Hemorrhagic	0.4	0.7
Systemic Embolism	0.2	0
Death (CV or Unexplained)	1.4	2.3

* One patient had a hemorrhagic stroke followed by death. This was only counted as a single event for the combined primary endpoint per the statistical analysis plan

また、PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験での虚血性脳卒中中の発現頻度を、Friberg らによって 182,678 例の NVAf 患者の追跡調査を行った National Swedish Drug Registry の結果と 2014 改訂の NICE guidance に基づいてプロットした成績についても公表されており、両試験における WATCHMAN 群の 2013 年及び 2014 年における発現率は、CHA₂DS₂-VAsC Score から想定される期待発現率の予測線上に沿っていることが示された（図 5）。



Friberg, Eur Heart J (2012); NICE UK (2014)

2013：2013 年 12 月開催の FDA Panel で公表

2014：TCT2014 で報告された成績

図 5 PROTECT AF 試験及び PREVAIL 試験で認められた虚血性脳卒中中の
CHA₂DS₂-VAsC Score に基づく発現頻度

Efficacy Primary Endpoint が基準を満たさなかったことに関しては、ワルファリンコントロール群の TTR が他の試験と比較しても明らか

に良好であった事が影響し、脳卒中並びに全身塞栓症発生リスクが低位となった可能性も示唆されている。(表9、10)

Study	Warfarin Control Group Mean TTR
PROTECT AF	70%
PREVAIL	68%
RE-LY¹ (Dabigatran)	64%
ARISTOTLE² (Apixaban)	62%
ROCKET AF³ (Rivaroxaban)	55%

1. Connolly SJ et al. NEJM (2009)
 2. Granger CB et al. NEJM (2011)
 3. Patel MR, et al. NEJM (2011)

表10 各試験に於ける全脳卒中、全身塞栓症発生率

Trial	Warfarin Control Group All Stroke, Systemic Embolism Rate (Per 100 PY)
PROTECT AF	3.2 (1.6¹)
RE-LY (Dabigatran)²	1.7
ARISTOTLE (Apixaban)³	1.6
ROCKET AF (Rivaroxaban)⁴	2.2
PREVAIL	0.7

【文献】

12、Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2009;374:534-42.

13、Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the continued access registry. Circulation 2011;123:417-24.

14、Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, Dukkupati S, Feldman T, Horton R et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012;59:923-9.

15、WATCHMAN™ Left Atrial Appendage Closure (LAAC) Therapy for Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Sponsor's Executive Summary. FDA Circulatory System Devices Panel Meeting, December 11, 2013

16、Reddy VY. Watchman I: First Report of the 5-Year PROTECT-AF and Extended PREVAIL Results. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), September 13-17, 2014.

17、Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. A Randomized Clinical Trial. J Am Med Assoc 2014;312:1988-98.

18、Waksman R, Pendyala LK. Overview of the Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel Meetings on WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Therapy. Am J Cardiol 2015;115:378-84.

19、Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. The PREVAIL Trial. J Am Coll Cardiol 2014;64:1-12.

4-2. 公表論文としての報告状況

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	
検索日	
検索式	
検索結果	

☐ 海外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	

☐ 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	2014 AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline
発行元	AHA/ACC/HRS (JACC VOL. 64, NO. 21, 2014)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	CHADS ₂ スコア/CHA ₂ DS ₂ -VAS _c スコア、HAS-BLEDスコアを用いた経口抗凝固薬による管理の他に、WATCHMAN、Amplatzer Cardiac Plug、LARIAT など、デバイスを用いた血栓/塞栓の予防法が紹介されている。特に WATCHMAN については、ワルファリンとの比較試験から脳卒中、全身性塞栓症、心臓死を含む複合エンドポイントにおいて非劣性が認められたことが示されている。

☒ 欧州

ガイドライン名	2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation
発行元	ESC (European Heart Journal (2010 31, 2369-2429)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	CHADS ₂ スコア/CHA ₂ DS ₂ -VAS _c スコア、HAS-BLEDスコアを用いた経口抗凝固薬による管理の他に、WATCHMANを用いた血栓/塞栓の予防法として、ワルファリンとの比較試験から脳卒中、全身性塞栓症、心臓死を含む複合エンドポイントにおいて非劣

	性が認められたことが示されている。さらに2012年のアップデート版 (2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation) では、Amplatzer Cardiac Plug を用いた血栓/塞栓の予防法が紹介されており、これら左心耳閉鎖デバイスについては、脳卒中リスクの高い患者および経口抗凝固薬の長期服用が禁忌の患者への適応を考慮するよう推奨されている。
--	--

☐ 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

☐ ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない

☒ 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】

本器具の有用性：当器具は、「心原性脳梗塞」の90%以上を占める（文献2）、「左心耳」に起因する同病態の発症リスク低減を目的としている。

我が国に於ける「非弁膜症性心房細動患者数」は、疾患背景となる高齢化や高血圧等の基礎心疾患憎悪により年々増加し続けており、2010年には83万人、2020年には97万人（文献5）が罹患すると予想されている。

「非弁膜症性心房細動」の重篤な合併症である脳梗塞の約30%は「心原性脳梗塞」が原因であり、その54%が発症後のmRS (=modified Rankin Scale)で定義すると、「4/要介護」から「6/死亡」と非常に厳しいランクに該当し、QOLを著しく阻害(文献3)する結果となるのみならず、関連医療費も多額なものになる。

「非弁膜症性心房細動」による脳梗塞予防の為には、薬剤による抗凝固療法やカテーテルアブレーション治療が行われているが、抗凝固療法では長期間の抗凝固薬服用による新たな出血リスクや、自己判断による服用中止リスク、薬効作用過大や過少リスク、カテーテルアブレーションでは非適応患者や、長期間持続する心房細動への有効性等の問題がある。

当器具は、上記の既存方法では防止、あるいはリスク解消がしきれない「非弁膜症性心房細動患者」に適応する事により、左心耳起因の心原性脳梗塞発症リスク低減を実現する事が出来る。

対薬剤との比較：

- 1) 薬剤服用の適応限界や薬剤服用の問題点は特に発生しない。
- 2) 本製品施行後に、抗凝固療法の離脱を目指す事が可能になる。

対カテーテルアブレーションとの比較：

- 1) 高周波通電・冷凍凝固に起因する合併症は発生しない。
- 2) カテーテルアブレーション成功後も血栓塞栓症のハイリスク患者に対して継続させる抗凝固療法を、本器具による施術施行後に離脱を目指す事が可能になる。
- 3) 持続性や永続性心房細動を有する患者や高齢者、心不全合併例、カテーテルアブレーション適応 Class IIb や Class III に該当する患者に対しても施行可能である。

(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

☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）

☒ 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】

非弁膜症性心房細動の管理において、最も懸念されていることは脳塞栓症（心原性脳梗塞）の合併であり、その発現頻度を低下させるための適切な対応が必要である。心原性脳塞栓症は、ひとたび発症すると突然大きな脳血管を閉塞するため、灌流域全域にわたり重度の虚血を来とし、広範な梗塞巣を形成しやすく、死亡や機能障害などの重症例が多い。

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】

- 1) シネアンギオ装置を備えた心臓カテーテル血管造影室と、心臓カテーテル手技をサポートする医療スタッフと各種機材が存在している事。
- 2) 手技上のトラブルがあった場合に対処可能な、バックアップとしての心臓血管

外科医師と開胸手術可能な体制が存在している事。

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】

本器具を使用しての左心耳閉鎖術を施行する際には、下記の要件が必要である。

- 1) 心房中隔穿刺術により、右心房から左心房～左心耳を経由して本製品を植え込むので、心房中隔穿刺術の経験や左心房/左心耳解剖形態を熟知したカテーテル心臓手術経験のある循環器内科医師が従事している事。
- 2) 術中、左心房/左心耳の観察や、留置位置測定や位置決定に経食道心エコーを使用するので、経食道心エコー診断に熟知したエコー医師が従事している事。

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】

本器具を使用しての治療は、非侵襲的な心臓手術と大きな違いは無く、特別な新しい技術を必要とはしないが、本器具の使用前にその仕組み、操作方法、手技の手順、注意事項等のトレーニングが重要である。既に承認済みの欧米諸国では、製造会社が当該製品専用ウェブサイトによる知識習得プログラムと、シミュレータソフトウェアによる模擬手技形式のトレーニングプログラムを運営しているので、本邦に於いても同様に運営される事が望まれる。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

当該手技の適応、術中及び術後管理等、手技、モニタリング、増悪時又は合併症発生時の対処等が、研修に盛り込まれるべきである。

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】

承認済みの米国、欧州に於いては本器具使用の適応が定められている為、本邦に於いても同様の考えを導入すべきと思われる。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

海外におけるガイドラインを考慮すべきである。

(米国ガイドライン)

以下の 3 つの項目すべてに該当する非弁膜症性心房細動患者の、左心耳に起因する血栓塞栓症のリスクを低減することを目的とする。

- ✓ CHADS₂ または CHA₂DS₂-VASc スコアに基づく脳卒中および全身性塞栓症のリスクが高く、抗凝固療法が推奨される。
- ✓ 医師がワルファリン療法に適していると判断している。
- ✓ ワルファリン療法と比較した WATCHMAN の安全性と有効性を考慮し、ワルファリン療法の代替となる非薬物療法を必要とする適切な根拠がある。

(欧州ガイドライン)

左心耳に起因する血栓塞栓症を防止し、抗凝固療法に適した非弁膜症性心房細動患者、及び抗凝固療法が禁忌の非弁膜症性心房細動患者の致死的な出血イベントのリスクを低減することを目的とする。

(=抗凝固療法禁忌患者は2012年8月にCEマークにて適応拡大)

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】

【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。)

PMS を行い、学会もこれに協力する。

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）
企業に関する情報	東京都中野区中野４－１０－２　中野セントラルパークサウス

7-2. 国内での開発状況

【学会等から企業に対する開発要請の有無】

☒ 有 ☐ 無

【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）

2015 年 11 月 20 日

【結果】

海外で承認されている本 WATCHMAN については、本邦での導入計画はなく、現在開発中の改良型 WATCHMAN については、国際共同治験を計画しているとのことであった。しかしながら、改良型 WATCHMAN の開発期間としては 5～6 年を見込んでおり、医療ニーズの高い医療機器に選定された場合、本邦への早期導入として現行の本 WATCHMAN の承認申請について検討を行うとのことであった。

☐ 承認申請済み 承認申請年月日：

☐ 承認申請準備中 承認申請予定時期：

☒ 承認申請検討中 検討状況・検討内容：医療ニーズの高い医療機器に選定されれば、海外臨床試験による承認申請を検討

☐ 治験実施中 治験計画届の提出年月日：

☐ 承認申請予定なし 理由：

7-3. 学会による協力

- ・ 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。

☒ 可 ☐ 否

(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

☐ ア ☐ イ ☐ ウ (該当しない)

疾患の重篤性

☐ ア ☐ イ ☐ ウ ☐ 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】