

## ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	僧帽弁閉鎖不全(Mitral Regurgitation(MR))に対する経皮的僧帽弁形成術に用いるカテーテルをベースにしたデバイス
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 僧帽弁閉鎖不全 使用目的等： 僧帽弁閉鎖不全に対して、前尖と後尖の中央部をクリップにて接合することにより、2つの弁口を作成する僧帽弁形成術を目的として使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器：MitraClip®システム 製造企業名：Abbott 社 輸入企業名：アボットバスキュラーージャパン株式会社
外国承認状況	●米国：PMA 審査中  ●欧州：2008年3月4日 CE マーク認証取得 【適応】 経皮的に Edge to Edge Repair による経皮的僧房弁形成術を行う。 ●オーストラリア：ARTG(Australian Register of Therapeutic Goods) 登録：2010年11月18日 【適応】 欧州と同様
<b>【対象医療機器の概要】</b>	
本品は、クリップデリバリーシステム、ステアブルガイドカテーテル及びダイレータから構成されている。標準的な手技法によりステアブルガイドカテーテル及びダイレータを大腿静脈から右心房へ挿入し、心房中隔穿刺によりカテーテルを左心房に挿入する。その後X線透視、経食道エコーガイド下で、クリップデリバリーシステムにより、僧帽弁至適部位にクリッピングするものである。	
<b>【対象疾患について】</b>	
本品が対象とする僧帽弁閉鎖不全(以下「MR」)は、弁尖や弁輪、腱索等の弁構造異常、左房	

や左室機能等の心機能異常によってもたらされる。通常では、肺から肺静脈を経て左房に流入した動脈血は左室に流入し、左室から大動脈を経て全身に循環するが、MR では血流制御する僧帽弁の機能不全によって左室から左房への血流逆流が生じている。急性重症 MR においては、左室の急激な容量負荷増大に伴う肺うっ血と低心拍出量状態による心原性ショックを呈する。また、慢性 MR の場合には、この血行動態異常により、左室の容量負荷、左室後負荷の減少、左房圧の上昇が現れてくるが、この容量負荷は左房左室の拡大により代償され、無症候かつ左室駆出率(以下「LVEF」)も正常に保たれる。しかしながら、経過と共に代償機能は破綻し、左室拡大、肺うっ血、LVEF 低下を来す。後期症状は、肺うっ血、並びに心拍出量低下に起因する労作時呼吸困難、動悸、息切れ、易疲労感等であり、重症例では発作性夜間呼吸困難や起坐呼吸が現れ、時に心房細動や心房性不整脈を認める。急性 MR の場合では左室に急激な容量負荷がかかり、左房左室はこの容量負荷を代償することができず肺うっ血と低心拍出量状態を生じ、時にショック状態に陥る。

無症候性の慢性 MR の予後は一般的に良好とされているものの、高度逆流例では 10 年間に約 90%が手術適応もしくは死に至り、突然死のリスクも高いとされる。また、有効逆流弁口面積が 40 mm<sup>2</sup> 以上の患者の心臓死リスクは年間 4%に上ることも示されている。

我が国における患者数は、大動脈弁及び僧帽弁を含め心臓弁膜症として 200 万人程度と推定されている。独立行政法人国立国際医療研究センター・国際臨床研究センター内の JCRAC データベースセンターによる循環器科並びに心臓血管外科を標榜する 3,846 施設を対象とした調査では、2009 年の弁膜症弁形成術は 6,755 件、日本胸部外科学会における学会会員を対象とした手術件数調査では僧帽弁に関する外科手術は 2008 年において約 9,100 件であった。

#### 【医療上の有用性について】

MR に対する治療法は、これまで薬物療法と外科手術が主体であった。薬物治療は心不全、あるいは心室および心房リモデリングを改善するために利尿薬、レニン-アンジオテンシン系阻害薬、β 遮断薬などが用いられているが、重症例では効果は一時的で心不全再発を繰り返すものが多い。これら薬物療法はあくまでも対症療法であり、MR に対する根治を目的とするものではない。

またこれまで根治療法としては僧帽弁形成術、僧帽弁置換術を含む開胸的手術療法に限られてきた。これらの手術療法においては、一時的に体循環を人工心肺により行う必要があり、心機能障害、腎機能障害、脳血管障害などを合併した患者や高齢者では大きな侵襲を伴う治療法であることから、重大な合併症を起こすリスクが高い。このことから、僧帽弁逆流を軽減させるより侵襲性の少ない治療法の出現が望まれてきた。MitraClip システムを用いた経皮経管僧帽弁形成術は、大腿静脈から挿入した本システムを Brockenbrough 法を用いて左心房に進め、その

後 X 線透視や経食道心エコーガイド下に僧帽弁前尖と後尖をクリッピングするものである (Edge-to-edge repair)。その結果、本法では 2 つの弁口を作成することにより逆流が軽減することになるが、このメカニズムは従来から開心術として行われてきた Alfieri 手術 (形成術) により証明されている。従って、本法により人工心肺を用いることなく最小限の侵襲により、実質的な逆流軽減を達成することができる。

MitralClip システムを用いた僧帽弁形成術と手術療法の有効性及び安全性を比較した EVEREST II 試験では、本法が従来よりの開胸手術に劣らぬ治療法であることを示している。外科手術の適応とみなされる中等度～重度 (3 度～4 度) MR 患者 279 例を無作為に本法 (184 例) と外科手術 (95 例) に割り付け、手術成績及び術後経過を比較検討した。その結果、主要有効性エンドポイント (術後 12ヶ月の死亡、3度以上の MR の再発、弁不全に対する再外科手術) の発生は MitralClip 群で有意に高かったが、その内訳は再外科手術率のみが高く、その多くはクリップが留置できなかったか、単弁クリップとなった症例であった。またこれらクリッピング失敗例の多くは、その後問題なく外科手術を施行することができたとの報告であった。一方、主要安全性エンドポイント (術後 30日間の有害事象の発生) の出現率は手術治療群で有意に高く、死亡率: MitralClip 群 2/180 (1%) vs 手術群 2/94 (2%)、有害事象に対する緊急心血管手術: 4/180 (2%) vs 4/94 (4%)、2 単位以上の輸血: 24/180 (13%) vs 42/94 (45%)  $P < 0.001$ 、その他、心筋梗塞、脳梗塞などの血管性イベント、深部感染症、敗血症なども MitralClip 群では 1 例も発生しなかった。これにより、本法が開心術と比較し安全性が高いことが証明された。

表 4 : EVEREST II 試験の主要安全性エンドポイントの結果

事象	本品群		外科手術群		P
	頻度	(n/N)	頻度	(n/N)	
MAE (術後 30 日間)	15%	(27/180)	48%	(45/94)	<0.001
輸血を除く MAE (術後 30 日間)	5%	(9/180)	10%	(9/94)	0.23
<b>事象別頻度</b>					
・死亡	1%	(2/180)	2%	(2/94)	0.89
・心筋梗塞	0%	(0/180)	0%	(0/94)	NA
・外科手術失敗による再手術	0%	(0/180)	1%	(1/94)	0.74
・有害事象に対する緊急心血管手術	2%	(4/180)	4%	(4/94)	0.57
・脳卒中	1%	(2/180)	2%	(2/94)	0.89
・腎不全	<1%	(1/180)	0%	(0/94)	1.00
・深部感染	0%	(0/180)	0%	(0/94)	NA
・48 時間超の換気	0%	(0/180)	4%	(4/94)	0.02
・外科手術を要する胃腸障害	1%	(2/180)	0%	(0/94)	0.78
・初発持続性心房細動	1%	(2/180)	0%	(0/94)	0.78
・敗血症	0%	(0/180)	0%	(0/94)	NA
・2 単位以上の輸血	13%	(24/180)	45%	(42/94)	<0.001

Feldman T. N Eng J Med, 2011;364:1395-1406

一方、高齢者や心腎機能障害例などハイリスク例では開心術後の合併症の頻度が高く、死亡率が高い。これを反映して日本循環器学会の「弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン」では、左室駆出率が30%未満、左室収縮末期径が55mmを超える高度心機能障害例で、弁の器質的傷害が無ければ、外科手術の適応はクラス IIb に区分されている。本法を用いた MR ハイリスク例を対象とした登録試験(High risk registry)により、外科手術が適応されにくい合併疾患を有するMRにおいても、本法が標準治療と比較して予後を改善することが示され、手術ハイリスク例を含む中等度～高度 MR に対しても適応できる可能性がある。

以上より、本法は従来法(開心術)に比べてより低侵襲に僧帽弁形成が可能であり、外科手術の適応となる重度 MR に対して有効な治療法である。また開心術が困難なハイリスク例でも比較的安全に施行することが可能で、臨床的有用性が高いと判断される。

#### 【諸外国における使用状況について】

オーストラリアでは2010年11月18日ARTG登録されている。欧州では2008年3月4日CEマークを認証取得し、ドイツで約2050本、フランスで約50本、英国で約200本、イタリアで約340本、オランダで約170本、その他10カ国でそれぞれ販売されており、総数でおよそ3200本の販売実績がある。

#### 【我が国における開発状況】

我が国において、本品と同様な経皮的に僧帽弁形成術に用いる製品は未導入である。

#### 【検討結果】

これまで行われた臨床試験によりMitralClipシステムを用いた経皮経管僧帽弁形成術は、従来から行われてきた開心術(僧帽弁置換術および形成術)と比較して特に安全性が高く、また心不全の重症度(NYHA分類)、生活の質(QOL)など臨床的指標の改善は同程度に得られることが示された。重度MRでは薬物ではコントロールが困難な心不全を繰り返すことが多く、また年間死亡率が5%を超える重篤な病態である。また特に高齢者、臓器障害を認めるハイリスク例では侵襲度の高い開心術を断念するケースもある。本法は従来法と比較して、低侵襲で安全にMRを改善することができ、またある程度長期間にわたって同程度の臨床的効果を得られる有用な治療法であると評価できる。従って、MitralClipシステムを用いた経皮経管僧帽弁形成術の速やかな導入が望まれる。

ただし導入に際しては、僧帽弁閉鎖不全症の原因、医療環境などにおける海外と日本の差を考慮したうえで、海外で実施された臨床試験データの国内への外挿性に関して慎重に検討する必要があると考えられる。

本法では24F サイズのガイディング・システムを Brockenbrough 法を用いて左房に挿入する必要があり、また左房内のカテーテル操作とクリッピングの至適部位の同定を経食道心エコーを用いて、慎重かつ確実に行うことが要求される。従って、本法を施行するにあたっては高度なカテーテル操作技術と、画像判読経験が不可欠である。従って、術者(カテーテル操作)および協力者(経食道心エコー)のある一定以上のトレーニングが必要と考えられる。また緊急時には開心術を適応する必要があることから、一定以上の僧帽弁手術の経験のある心臓血管外科の存在が不可欠である。

これらの理由から、術者の要件、および施行施設の要件を設定する必要がある。

本法は従来法と比較し低侵襲かつ短時間に治療が行い得ることから、適応範囲が拡大される危惧がある。また本法により効果が期待できない僧帽弁の形状的特徴が存在し、さらに心内膜炎、リウマチ性弁膜症など高度な変形あるいは疣腫を伴う僧帽弁に対しては禁忌である等の制約があることから、適応ガイドラインを策定する必要がある。現行の MR 診療ガイドラインに追加、修正していくべきと考える。

MR が重症化すると、心不全を繰り返し、これが MR をさらに重症化させる要因となる。このように両者は Causal Reciprocal Relation (悪循環)を形成し、次第に病態が不可逆的となるため、患者の生活の質が低下し日常生活活動が著しく制限される(生命にも影響を与えることもある)ことから疾病の重篤性はBである。既存の治療法(開胸的僧帽弁置換術、形成術)と比較すると、安全性が高く、術後1年後の臨床的改善度はほぼ同等である。経皮経管的に施行し得ることから、患者負担の軽減に繋がるものと考えられることから、医療上の有用性は B とする。

適応疾病の重篤性      A    (B)    C

医療上の有用性      A    (B)    C