

機械器具07 内臓機能代替器
高度管理医療機器 経カテーテルウシ心のう膜弁 60245004
生物由来製品 **ロータスエッジバルブシステム**

再使用禁止

【警告】

1.使用方法

- (1) 本品は関係学会の定める「経カテーテル的大動脈弁置換術実施施設基準」を満たす施設で使用する。[適切な施設で使用されない場合、安全性が担保されないため。]
- (2) 本品の植込みは、ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社のトレーニングを受講した上で、実施基準を満たす医師及び施設のみで行うこと。[適切な施設及び医療チームにより使用されない場合、安全性が担保されないため。]
- (3) 本品を用いた治療を選択する際には、心臓外科医及び循環器内科医を含む医療チームにより、本品のリスク・ベネフィットについて慎重に検討すること。[本品を用いた治療では、一定頻度で重篤な合併症を伴うため。]
- (4) 緊急時には、救命のための大動脈弁外科手術が直ちに実行できる実施医療機関でのみ本手技を実施すること。[本品を用いた治療で起こり得る生命を脅かす合併症は、遅延なく心臓外科手術で治療される必要があるため。]
- (5) 大動脈弁置換術が施行できず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に対して、本品を用いること。[大動脈弁置換術ほどの耐久性を含む長期成績が確立していないため。]

2.適用対象(患者)

- (1) カルシウム代謝異常がある患者では生体弁の劣化が加速する可能性がある。[弁尖の石灰化により、再狭窄及び弁尖の損傷の可能性があるため。]
- (2) 僧帽弁位に人工弁又は人工弁輪が植え込まれている患者は、大動脈弁輪との関係を慎重に評価し、生体弁の位置決め及び留置が適切に行えるようにすること。[本品と僧帽弁輪又は人工弁との干渉が本品の展開又は配置困難、或いは留置された本品の変形につながる可能性があるため。]

【禁忌・禁止】

1.適用対象(患者)

- (1) 非石灰化大動脈弁狭窄を有する患者。[固定ができない可能性があるため。]
- (2) 進行性の全身感染症、敗血症又は心内膜炎を有する患者。[感染による弁不全のリスクが高くなるため。]
- (3) 前投薬で適切に治療できない造影剤に対する既知の過敏症又はアスピリン、チエノピリジン系抗血小板薬、ヘパリン、ニッケル、チタン、タンタル、ウシ由来材料又はポリウレタンに対する既知の過敏症を有する又は禁忌である患者。
- (4) 高度の動脈の蛇行又は石灰化を有する患者。[シースの安全な留置が妨げられるため。]

2.使用方法

- (1) 再使用禁止
- (2) 再滅菌禁止

【形状・構造及び原理等】

1.構成

(1) 本体

本品は、生体弁とデリバリーカテーテルから構成される経カテーテル大動脈弁置換システムであり、生体弁はデリバリーカテーテル先端に予め取付けられている。また、附属品として使用前の準備に使用するためのスタイレットを有する。



図 1:製品外観図

2.形状及び寸法等

(1) 生体弁

生体弁はウシ心のう膜に由来し、手元のハンドルを用いて、生体弁の展開、収納、ロック及びアンロックが行われる。デリバリーカテーテルの遠位部には、血管内の送達を円滑にし、損傷を防ぐためのノーズコーンが装着されている。

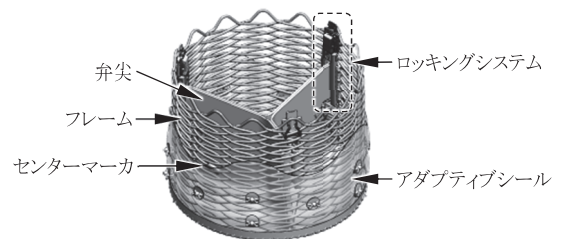


図 2:生体弁

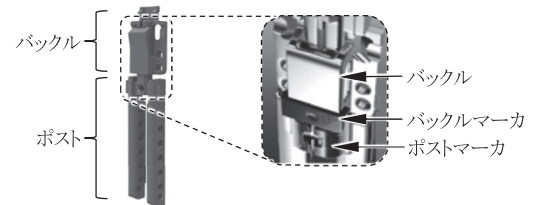


図 3:ロックシステムの拡大図

表 1:生体弁サイズ表

表示径	大動脈弁輪径
23mm	20～23mm
25mm	23～25mm
27mm	25～27mm

主な原材料

ウシ心のう膜、ニッケル・チタン合金、タンタル、ポリカーボネート系ポリウレタン、ポリエステル、ポリエチレン

② デリバリーカテーテル

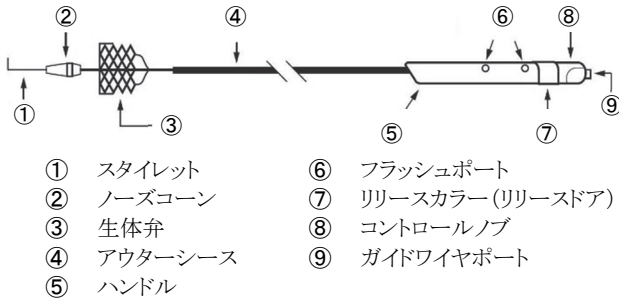


図 4: デリバリーカテーテル (模式図)

主な原材料

ポリエーテルブロックアミド、ポリビニルピロリドン/ポリアクリルアミド共重合体、ステンレス鋼、ポリテトラフルオロエチレン、ニッケル・チタン合金、コバルト・クロム・ニッケル合金、テトラフルオロエチレン・ヘキサフルオロプロピレン共重合体、ポリカーボネート、ポリエーテルイミド、UV アクリル接着剤、シリコーン

③ スタイレット



図 5: スタイレット

3.原理

本品は、狭窄した心臓弁に対し経皮的に人工弁を留置することを目的とした経カテーテルシステムである。機械的な機構により自己拡張する生体弁とデリバリーカテーテルで構成されている。

生体弁はデリバリーカテーテル先端に予め取付けられていて、透視下で生体弁をロックするときに手技を目視で確認できるエックス線不透過性マーカを備えている。デリバリーカテーテルは、生体弁の留置を正確に行えるよう、展開中、あるいは展開後に生体弁の全部又は一部をデリバリーカテーテル内に再収納して、留置位置の再調整を行うことが可能である。生体弁の流入側は、弁周囲の逆流発生リスクを低減するためのアダプティブシールで覆われている。

4.本品と共に併用可能な機器

カテーテルイントロデューサ

販売名	承認番号	選任製造販売業者 又は 製造販売業者
LIS イントロデューサ	30100BZI00016000	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
iSLEEVE イントロデューサ	30100BZX00260000	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社

【使用目的又は効果】

本品は、経皮的に心臓弁留置に用いる自己拡張型の経皮的な大動脈生体弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>

本品は、ペースメーカの新規植込み率が高い可能性があることから、本品の適用については慎重に検討すること（ペースメーカ植込み率については【臨床成績】を参照）。

【使用方法等】

1.開封手順

- (1) 本品の箱に備え付けられている温度インジケータの“ACTIVE”の点灯表示が4秒ごとに緑色に点滅していることを確認する。
- (2) 本品を箱から取り出す。内袋に破損や漏れがないか確認する。
- (3) 内袋を開封し、本品の入ったトレーを滅菌野に移す。トレーに破

損や漏れがないか確認する。

- (4) トレーの“HOLD”印字箇所を押さえながら、上蓋の“LIFT”印字箇所を持ち上げてトレーを開ける。
- (5) スタイレットを洗浄容器に入れる。

2.使用前の準備

- (1) 滅菌ボトル内のグルタルアルデヒド溶液を廃棄容器に空ける。
- (2) ハンドルのキャップを外し、15mL 以上の滅菌生理食塩液で充填した滅菌注射器をガイドワイヤポートに接続し、デリバリーシステム内腔をフラッシュして残留するグルタルアルデヒドを除去する。近位側のフラッシュポートも同様にフラッシュする。
- (3) 滅菌ボトルの近位側にあるボトルキャップ（白色）を固定した状態でボトルを時計回りに回してキャップをゆるめる。キャップからボトルを外して中の生体弁を露出させる。ボトルキャップ（白色）の近位側にある小さいキャップをゆるめ、ボトルキャップ（白色）ごとカテーテルに沿って近位側にスライドさせる。この際ボトルキャップ（白色）の内側を湿らすことでスライドを容易にすることができる。
- (4) 生体弁及びデリバリーカテーテルに損傷がないことを確認する。弁尖は常に湿った状態に保つこと。破損が認められた場合は、新しい製品と交換する。
- (5) コントロールノブを反時計回りに回して、生体弁がロックされることを確認する。ロックした後に「カチッ」という音が（又は感触が）聞こえる（又は感じられる）。コントロールノブが止まる位置まで回し続ける。
- (6) コントロールノブを時計回りに回して生体弁のロックを解除（以降、アンロックという）する。「カチッ」という音が（又は感触が）聞こえた（又は感じられた）後にアンロックされる。遠位側のフラッシュポートが動き始めるまでコントロールノブを回し続ける。
- (7) 500mL 以上の滅菌生理食塩液を入れた洗浄容器に生体弁を完全に浸す。カテーテルの遠位端を把持し、生体弁を洗浄容器の滅菌生理食塩液に浸した状態で最低 60 秒間軽くゆすりながら洗浄する。この間、生体弁は常に生理食塩液に浸漬した状態にする。
- (8) 滅菌生理食塩液を入れた新しい洗浄容器に取り替えて 2 回目の洗浄を行う。この間、生体弁は常に生理食塩液に浸漬した状態にする。
- (9) 2 回目の洗浄後、慎重にスタイレット全体をノーズコーン内腔に挿入し、生体弁を再度滅菌生理食塩液に浸漬させる。
- (10) 生体弁を完全に滅菌生理食塩液に浸漬させ、かつカテーテル先端は液面上に保持した状態で、遠位側及び近位側の各フラッシュポートから 15mL 以上の滅菌生理食塩液で気泡がなくなるまで内腔をフラッシュする。
- (11) 生体弁及びデリバリーカテーテル先端を浸漬させた状態で、遠位側及び近位側の各フラッシュポートから 15mL 以上の滅菌生理食塩液で気泡がなくなるまで内腔をフラッシュする。滅菌生理食塩液内で生体弁をゆっくりとゆすり、弁尖に付着した気泡を除去する。
注:ガイドワイヤが大動脈弁を通過するまで次のステップに進まないこと。
- (12) 生体弁を浸漬させた状態で、コントロールノブを時計回りに回し、生体弁をノーズコーンの位置まで完全に収納する。この際、必要に応じて生体弁の両端をかしめることで弁の収納を容易にすることができる。
- (13) ノーズコーンが適切に収納されていることを確認する。スタイレットを慎重に抜き、ガイドワイヤポートから 30mL 以上の滅菌生理食塩液で気泡がなくなるまで内腔をフラッシュする。カテーテルの近位側にスライドさせていたキャップ類を遠位側にスライドさせカテーテルから慎重に取り外す。

3.植込み手順

- (1) 大腿動脈、腸骨動脈又は大動脈にイントロデューサを挿入する。（アプローチ毎の適切なアクセス条件は表 2 参照のこと）

表 2:アクセス条件

大腿動脈/腸骨動脈	上行大動脈
アクセス血管径 ≥ 6.5mm	アクセス部から大動脈基部までの距離 ≥ 6cm

- (2) 適切なサイズのパルーンを用いて、標準的な臨床手順に従い患者の大動脈弁のパルーン弁形成術を行う。
- (3) 左心室内に留置された 0.035" (0.89 mm) 径のガイドワイヤ (super/extra stiff タイプ) に沿ってデリバリーカテーテルを進める。この際、ノーズコーンがシース先端に適切に収納されていることを確認してから進める。
- (4) デリバリーシステムをイントロデューサに沿って挿入する。この際、滅菌生理食塩液を用いてアウトターシースの親水性コーティングを活性化させる。
- (5) エックス線透視下で、デリバリーシステムを下行大動脈の大動脈弓あたりまで(大腿動脈又は腸骨動脈からアプローチする場合)又は、大動脈内に直接(大動脈から直接アプローチする場合)進める。進める際は生体弁のセントラルマーカが常にカーブの外側に位置していることを確認しながら進める。大動脈弓部に対して直交する(弓部面を広く捉えられる)角度からの造影により最適な造影図が得られる。カテーテル先端を大動脈弁に慎重に通過させる。
- (6) コントロールノブを反時計回りに回して生体弁を展開する。生体弁を目的の位置に配置する。
- (7) 一度操作を止めて生体弁がロックされていること(3 対それぞれのバックルとポストマーカの間に隙間がないこと)を透視画像により確認する。確認後、コントロールノブを回し続け「カチッ」という感触の後止まるまで回し続ける。
- (8) 冠血流の状態、生体弁の位置、機能並びにサイズを評価する。位置の調整が必要な場合は、コントロールノブを時計回りに回してアンロックし、生体弁を部分的(10 回まで実施可能)に又は完全(1 回のみ実施可能)に収納して位置を調整する。位置を調整したら、コントロールノブを反時計回りに回して生体弁を再度展開する。生体弁がロックした後、「カチッ」という感触が得られ、コントロールノブが止まるまで回し続ける。
- (9) 生体弁をリリースする前に位置及び機能を評価する。
- (10) 生体弁をリリースするには、リリーススカラーを前方(遠位方向)にスライドさせ、リリーススカラー上の 1 本目のライン(停止サイン)がハンドル上のラインと揃うまでリリーススカラーを時計回りにゆっくり回す。ラインが揃った時点で一度操作を止め、生体弁がロックされ適切に機能していることを確認する。
注:この手順が生体弁を回収できる最終ポイントである。
- (11) 生体弁の最終評価を終えたら、再びリリーススカラーを同じ方向(時計回り)に回し、生体弁からデリバリーカテーテルが離れるのを確認する。
- (12) リリーススカラーが止まる位置まで回し続け、リリーススカラー上の 2 本目のラインがハンドル上のラインに揃っていることを確認する。カテーテルをわずかに引き、デリバリーカテーテルを生体弁から完全に切り離す。
- (13) コントロールノブを時計回りに回してデリバリーシステムを再収納する。デリバリーカテーテルを上行大動脈に引き戻し、引き続きコントロールノブを時計回りに回してノーズコーンをカテーテル内に収納してから、イントロデューサを介してデリバリーカテーテルを慎重に抜去する。

<使用方法等に関連する使用上の注意>

1. 使用準備

- (1) 梱包箱の側面に設置された温度インジケータの“ACTIVE”の点灯表示が 4 秒ごとに緑色に点滅している場合のみ製品を使用すること。点滅していない場合又は“HI”又は“LO”の位置で赤色に点滅している場合は、新しい製品と交換すること。

2. 植込み手順

- (1) パルーン大動脈弁形成術(BAV)を実施する前に、デバイスが準備手順に従って準備されていることを確認すること。
- (2) 血管又は心室の損傷を防ぐため、手技中はガイドワイヤの位置を適切に管理すること。
- (3) 送達中の血管損傷のリスクは、フレーム上のタンタルマーカを常にカーブの外側に保つことで低減できる。
- (4) 送達中にカテーテルがキンクした場合は、システム全体を抜去して新しい製品と交換すること。
- (5) 典型的な留置においては、生体弁のフレーム下端が大動脈弁輪から心室側に約 4mm の位置にある。
- (6) ロック前にポストとバックルが回転軸に対して揃っていること及びロック時にはポストとバックルとの間が均一であることを確認すること。確認していない場合は、手技上の不具合につながる可能性がある。
- (7) ロッキングの確認には、ロッキングシステムに対して直交する角度からの撮影が必要となる。不適切な評価は生体弁が適切にロックされないことにつながる。
- (8) 生体弁がロックする前に「カチッ」という音(感触)があった場合は、一度「カチッ」という音が聞こえるまでコントロールノブを時計回りに回し、再度ゆっくりと生体弁のロックを実施する。
- (9) 生体弁がロック又はアンロックできない場合は、コントロールノブを時計回りに回して再収納を試みる。生体弁を再収納できない場合は、外科的処置を検討すること。
- (10) より高い位置(大動脈側)に位置を再調整する場合は、部分的再収納を行うこと。より低い位置(心室側)に位置を再調整する場合は、完全再収納(ポストマーカを越えての収納)を行うこと。
- (11) 生体弁の部分的再収納(及びそれに続く再展開)はリリース前であれば 10 回を限度として繰り返し実施可能である。生体弁の完全再収納(ポストマーカを越えての収納)はリリース前において 1 回を限度として実施可能である。2 回目の完全な再収納が必要となった場合は新しい製品と交換すること。
- (12) 生体弁のサイズが患者に対して小さいことが懸念される場合は、タグテストにより生体弁のアンカリングを評価することができる。
- (13) 手技中、留置した生体弁のくびれが大きいと判断した場合は、血行動態を評価し、必要に応じて位置の再調整又は小さいサイズへの変更を検討すること。
- (14) デリバリーカテーテルを生体弁から完全に切り離す前に収納操作を実施した場合、デバイス塞栓につながる可能性がある。
- (15) 滑らかな抜去のためにノーズコーンはデリバリーカテーテルに適切に収納すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) デリバリーカテーテルは放射線滅菌されており、生体弁は滅菌ボトル内のグルタルアルデヒドにより滅菌されている。滅菌包装及び滅菌ボトルが破損している又は無菌性が損なわれている場合は、その製品を使用しないこと。
- (2) 患者の弁輪径が表 1 に示した範囲内でない場合は、本品を使用しないこと。患者と生体弁のミスマッチ、生体弁の移動(ずれ)又は閉塞は、患者の重度な障害、追加の処置又は死亡につながる可能性があるため。
- (3) 以下の患者には本品の安全性及び有効性は確立されていない。
 - ・ 先天性大動脈単尖弁又は二尖弁を有する患者
 - ・ 左室駆出率が20%未満の重度心室機能不全を有する患者
 - ・ 肥大型閉塞性心筋症を有する患者
 - ・ 心エコー図検査により心臓腫瘍、血栓又は疣贅が確認された患者
 - ・ 白血球減少症(白血球数 < 1,000 cells/mm³)、急性貧血(Hgb < 9g/dL)、血小板減少症(血小板数 < 50,000 cells/mm³)、出血性素因又は血液凝固異常を含む血液疾患を有する患者

- 人工弁又は人工弁輪が植え込まれている患者
- 冠動脈閉塞の可能性を有する患者
- 末期の腎疾患又は糸球体濾過量 (GFR) が 20 未満である患者
- 重度(4+)の大動脈、三尖弁又は僧帽弁逆流を有する患者
- 混合性大動脈弁疾患[大動脈弁狭窄症及び顕著な大動脈弁逆流症 (>3+)]を有する患者

- (4) 生体弁の弁尖は常に湿った状態に保つこと。出荷時の保管液 (グルタルアルデヒド) 及び洗浄用の滅菌生理食塩液以外の溶液には浸漬しないこと。
- (5) 完全再収納は 2 回以上行わないこと。生体弁の性能及び／又は耐久性に影響を及ぼす可能性があるため。
- (6) 手技中、コントロールノブ又はリリーススカラーに過度な力を加えて回さないこと。過度な力はデリバリーカテーテルの損傷につながる可能性があるため。
- (7) 生体弁を一度リリースした後は、デリバリーカテーテルを用いて生体弁の位置調整又は回収を試みないこと。生体弁の機能への影響及び／又は心血管又は心筋の外傷につながる可能性があるため。
- (8) 医師の判断により各患者に適した抗血小板療法及び／又は抗凝固療法を実施すること。

なお、国内臨床試験においては、以下の薬物療法を推奨した。

	薬物療法	投与方法
手技前	アスピリン	ローディングドーズを投与 [†]
	チクロピジン等の P2Y12 阻害剤	ローディングドーズを投与 [†]
手技中	未分画ヘパリン等	ACT250 秒以上を推奨
手技後	アスピリン	手技後少なくとも 1 ヶ月 その後は標準的な投与方法で、 無期限で継続投与を推奨
	チクロピジン等の P2Y12 阻害剤	手技後少なくとも 1 ヶ月

[†] 手技時点で 72 時間以上服用していない場合のみ。

- (9) 生体弁を留置する前に、必要に応じて適切なサイズのパルーンを用いてパルーン大動脈弁形成術 (BAV) を行うこと。
- (10) 生体弁の部分的再収納 (及びそれに続く再展開) はリリース前であれば繰り返し実施可能である。生体弁の完全再収納 (ポストマーカを越えての収納) はリリース前において 1 回を限度として実施可能である。2 回目の完全な再収納が必要となった場合は新しい製品と交換すること。
- (11) [大動脈アプローチのみ]
手技中、イントロデューサの先端を常に大動脈穿刺部から 1cm ~ 2cm 挿入させた位置に保つこと。
- (12) [大動脈アプローチのみ]
留置位置の変更が必要な場合は、デリバリーカテーテルの先端がイントロデューサの先端よりも遠位側にあることを確認した上で実施すること。
- (13) デリバリーカテーテルの抜去は慎重に行うこと。デリバリーカテーテルをイントロデューサ内に引き戻す際は、ノーズコーンをデリバリーカテーテル先端に収納してから行うこと。
- (14) MRI 情報

非臨床試験によって、本品は条件付 MR 適合 (MR conditional) であることが示され、以下の条件下で安全に MR スキャンできることが確認されている。

- 1.5T 又は 3.0T の静磁場
- 最大傾斜磁場 9900gauss/cm (99T/m) 以下
- 通常の操作モードで MR スキャンを行った場合の最大全身平均比吸収率 (SAR) : 2.0W/kg 以下

上記の撮像条件において 15 分間連続の MR スキャンを行った場合、最大 1.5°C の体温上昇が予測される。

なお、これらは静的条件下における試験結果に基づくものであり、実際の拍動血流環境を模した条件では実施していない。

また、3T の MR システムを使用した非臨床試験で測定した MR

スキャン画像のゆがみは、生体弁のフレーム外縁から約 10.4mm (Echo pulse シーケンス) であった。

- (15) 生体弁の内側に生体弁を植え込むこと (Valve in Valve) について安全性、有効性及び耐久性は確立されていない。
- (16) 本品の生体弁は、構造上パルーン後拡張により破損する可能性を否定できないことから実施しないこと。また、パルーン後拡張が必要となる要因を生体弁留置前に極力排除するために、生体弁の適切なサイズ選択や生体弁リリース前の留置位置及び生体弁機能の確認を行うこと。

2. 不具合・有害事象

(1) 重大な不具合

- 不適切な位置への植込み
- 生体弁の移動 (ずれ) 又は塞栓
- 塞栓症 (空気、組織、血栓又は製品の構成材料を含む)
- 生体弁機能不全 / 劣化又は不具合 (弁尖の石灰化、摩擦、破れ等を含む)

(2) 重大な有害事象

経カテーテル大動脈弁置換術 (標準的な心臓カテーテル、パルーン弁形成術、及び麻酔の使用を含む) 及び本品の使用に関連した有害事象には以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

- 臨床検査値異常 (電解質異常を含む)
- アクセス部位合併症 (動静脈短絡、血腫又はリンパ管障害を含む)
- アレルギー反応 (薬剤、麻酔剤、造影剤、製品の原材料 (ニッケル、チタン、タンタル、ウシ由来材料又はポリウレタンを含む) を含む)
- 狭心症
- 不整脈又は新規の心臓伝導障害 (ペースメーカーの留置が必要となるものを含む)
- 出血 (輸血又は治療を要する出血を含む)
- 心停止
- 心不全 / 心拍出量の低下
- 脳血管障害、一過性虚血発作又は無症候性の神経画像所見を含む脳梗塞
- 冠動脈閉塞
- 死亡
- 心内膜炎
- 発熱又は炎症
- 血行動態が不安定又はショック
- 高血圧 / 低血圧
- 感染症 (局所及び / 又は全身)
- 僧帽弁の機能不全
- 心筋梗塞
- 心筋又は弁膜損傷 (穿孔又は破裂を含む)
- 神経損傷又は神経学的障害 (脳症を含む)
- 疼痛
- 心のう液貯留又は心タンポナーデ
- 末梢の虚血又は梗塞
- 永久的な障害 (生命の危機を伴う出血、重度の血管合併症又は腎不全を含む)
- 胸水
- 肺水腫
- 腎臓機能障害又は腎不全
- 呼吸機能障害又は呼吸不全
- 再狭窄 (パンヌス形成を含む)
- 生体弁又は機器関連の血栓症
- 生体弁の狭窄又は逆流 (弁内部又は弁周囲)
- 血管損傷 (外傷、解離、穿孔、破裂、動静脈瘻、仮性動脈瘤又は動静脈短絡を含む)
- 血管攣縮
- 貧血 (溶血性貧血を含む)
- 溶血

3. その他の注意

(1) 本品は、特定医療機器に指定されている。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験 (REPRISE Japan)

本国内臨床試験は Lotus Valve System を用いた前向き、単群、多施設共同試験である。

(1) 大腿又は腸骨動脈アプローチ

表 3: 臨床試験成績: 有効性 (弁口面積、平均圧較差)

観察期	弁口面積 cm ²	平均圧較差 mmHg
手技前	0.58±0.20	57.31±20.16
術後 6 ヶ月	1.49±0.38	13.40±5.65
術後 1 年	1.38±0.31	14.22±6.09

表 4: 臨床試験成績: 安全性

安全性評価項目	30 日 (N=40)	1 年 (N=40)
全死亡	0.0% (0/40)	7.5% (3/40)
心血管死	0.0% (0/40)	5.0% (2/40)
脳卒中	7.5% (3/40)	7.5% (3/40)
障害を伴う脳卒中	2.5% (1/40)	2.5% (1/40)
重度血管合併症	2.5% (1/40)	2.5% (1/40)
新規の伝導障害又は悪化による恒久的な新規ペースメーカの留置	22.5% (9/40)	25.0% (10/40)
出血	5.0% (2/40)	5.0% (2/40)
生命を脅かす又は障害を伴う出血	5.0% (2/40)	5.0% (2/40)
大出血	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
心筋梗塞	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
AKIN System Stage が 2 又は 3 の急性腎障害(試験手技後 7 日以内)	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
生体弁に関連した機能不全による手技の再実施 (SAVR 又は TAVR)	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
生体弁に関連した症状又はうっ血性心不全の悪化 (NYHA 心機能分類で III 又は IV) による入院	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
心房細動又は心房粗動の新規発生	5.0% (2/40)	5.0% (2/40)
冠動脈閉塞 (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
心室中隔穿孔 (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
僧帽弁組織障害 (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
心タンポナーデ (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
生体弁の移動、弁塞栓又は予期せぬ弁の展開を含む malpositioning (不適切な位置へ生体弁を留置すること)	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
TAV-in-TAV	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
生体弁の血栓	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)
生体弁の心内膜炎	0.0% (0/40)	0.0% (0/40)

(2) 大動脈直接アプローチ

表 5: 臨床試験成績*: 有効性 (弁口面積、平均圧較差)

観察期	弁口面積 cm ²	平均圧較差 mmHg
手技前	0.59±0.13	54.32±9.52
術後 6 ヶ月	1.16±0.28	15.08±2.98
術後 1 年	1.16±0.24	17.02±6.31

表 6: 臨床試験成績*: 安全性

安全性評価項目	30 日 (N=10)	1 年 (N=10)
全死亡	0.0% (0/10)	10.0% (1/10)
心血管死	0.0% (0/10)	10.0% (1/10)
脳卒中	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
障害を伴う脳卒中	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
重度血管合併症	20.0% (2/10)	20.0% (2/10)
新規の伝導障害又は悪化による恒久的な新規ペースメーカの留置	20.0% (2/10)	30.0% (3/10)
出血	60.0% (6/10)	60.0% (6/10)
生命を脅かす又は障害を伴う出血	50.0% (5/10)	50.0% (5/10)
大出血	10.0% (1/10)	10.0% (1/10)
心筋梗塞	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
AKIN System Stage が 2 又は 3 の急性腎障害(試験手技後 7 日以内)	10.0% (1/10)	10.0% (1/10)
生体弁に関連した機能不全による手技の再実施 (SAVR 又は TAVR)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
生体弁に関連した症状又はうっ血性心不全の悪化 (NYHA 心機能分類で III 又は IV) による入院	0.0% (0/10)	10.0% (1/10)
心房細動又は心房粗動の新規発生	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
冠動脈閉塞 (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
心室中隔穿孔 (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
僧帽弁組織障害 (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
心タンポナーデ (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
生体弁の移動、弁塞栓又は予期せぬ弁の展開を含む malpositioning (不適切な位置へ生体弁を留置すること)	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
TAV-in-TAV	0.0% (0/10)	0.0% (0/10)
生体弁の血栓	0.0% (0/10)	20.0% (2/10)
生体弁の心内膜炎	0.0% (0/10)	10.0% (1/10)

*21mm 生体弁が留置された 5 例の成績を含む

2. 海外臨床試験 (REPRISE III)

本海外臨床試験は、前向き、ランダム化 (被験機器 Lotus Valve System と対照機器 CoreValve [2 : 1])、多施設共同試験である。

表 7: 臨床試験成績: 有効性 (弁口面積、平均圧較差)

観察期	被験		対照	
	弁口面積 cm ²	平均圧較差 mmHg	弁口面積 cm ²	平均圧較差 mmHg
手技前	0.69±0.19	44.64±13.35	0.70±0.19	43.85±12.31
術後 6 ヶ月	1.46±0.46	11.93±5.21	1.74±0.55	7.89±4.24
術後 1 年	1.49±0.45	12.29±5.83	1.69±0.52	7.89±3.48

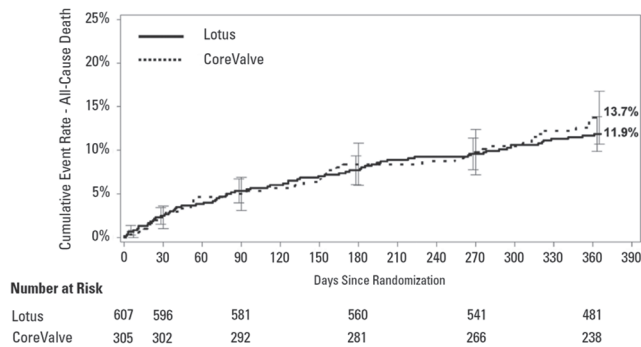


図 6: 全死因死亡の発生率

表 8: 臨床試験成績: 安全性

安全性評価項目	30 日		1 年	
	被験 (N=607)	対照 (N=305)	被験 (N=607)	対照 (N=305)
全死亡	2.5% (15/601)	2.3% (7/303)	11.9% (70/587)	13.5% (40/297)
心血管死	2.3% (14/601)	2.3% (7/303)	7.7% (45/587)	9.8% (29/297)
脳卒中	4.8% (29/601)	4.3% (13/303)	7.0% (41/587)	9.4% (28/297)
障害を伴う脳卒中	2.0% (12/601)	3.3% (10/303)	3.6% (21/587)	7.1% (21/297)
重度血管合併症	7.0% (42/601)	5.3% (16/303)	7.7% (45/587)	6.1% (18/297)
新規の伝導障害又は悪化による恒久的な新規ペースメーカの留置	29.1% (175/601)	15.8% (48/303)	34.2% (201/587)	18.5% (55/297)
出血	12.8% (77/601)	10.9% (33/303)	18.1% (106/587)	17.8% (53/297)
生命を脅かす又は障害を伴う出血	8.0% (48/601)	5.0% (15/303)	9.9% (58/587)	9.8% (29/297)
大出血	4.8% (29/601)	5.9% (18/303)	8.3% (49/587)	8.4% (25/297)
心筋梗塞	0.7% (4/601)	1.3% (4/303)	3.2% (19/587)	4.4% (13/297)
AKIN System Stage が 2 又は 3 の急性腎障害 (試験手技後 7 日以内)	2.5% (15/601)	3.6% (11/303)	2.6% (15/587)	3.7% (11/297)
生体弁に関連した機能不全による手技の再実施 (SAVR 又は TAVR)	0.0% (0/601)	1.0% (3/303)	0.2% (1/587)	2.0% (6/297)
生体弁に関連した症状又はうっ血性心不全の悪化 (NYHA 心機能分類で III 又は IV) による入院	1.7% (10/601)	3.0% (9/303)	11.2% (66/587)	13.8% (41/297)
心房細動又は心房粗動の新規発生	5.8% (35/601)	4.3% (13/303)	6.6% (39/587)	4.7% (14/297)
冠動脈閉塞 (試験手技後 72 時間以内)	0.2% (1/601)	0.3% (1/303)	0.2% (1/587)	0.7% (2/297)
心室中隔穿孔 (試験手技後 72 時間以内)	0.2% (1/601)	0.0% (0/303)	0.2% (1/587)	0.0% (0/297)
僧帽弁組織障害 (試験手技後 72 時間以内)	0.0% (0/601)	0.3% (1/303)	0.0% (0/587)	0.3% (1/297)
心タンポナーデ (試験手技後 72 時間以内)	2.5% (15/601)	1.0% (3/303)	2.6% (15/587)	1.3% (4/297)

生体弁の移動、弁塞栓又は予期せぬ弁の展開を含む malpositioning (不適切な位置へ生体弁を留置すること)	0.0% (0/601)	2.6% (8/303)	0.0% (0/587)	2.7% (8/297)
TAV-in-TAV	0.0% (0/601)	3.0% (9/303)	0.0% (0/587)	3.7% (11/297)
生体弁の血栓	0.0% (0/601)	0.0% (0/303)	1.5% (9/587)	0.0% (0/297)
生体弁の心内膜炎	0.2% (1/601)	0.0% (0/303)	0.7% (4/587)	0.0% (0/297)

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

保管時: 15℃～30℃

輸送時: 2℃～40℃

* 2. 有効期間

12か月

【承認条件】

1. 外科手術リスクの高い症候性重度大動脈弁狭窄症に関連する十分な知識・経験を有する医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者:

ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社

電話番号: 03-6853-1000

製造業者:

アイルランド ボストン・サイエンティフィック リミテッド

[Boston Scientific Limited]