

本臨床試験では、被験弁のデリバリー及び留置に成功し、かつ被験者が手術室を退室する時点で被験弁がしかるべき位置に維持されている場合を「デバイス技術的成功」と定義された。また、1回目の被験弁留置が不成功となった場合、新たな被験弁を用いて2回目の留置を試みる（成功した場合はこれを「2回目で留置成功」と判断する。）ことが可能だが、2回目の被験弁留置も不成功に終わった場合は、これ以上被験弁留置を試みることは不可とされ、市販の人工弁を用いて治療を行うとして試験が行われた。

表 10 にデバイス技術的成功率を示す。デバイス技術的成功は 94.5%（1回目成功が 87.0%、2回目成功が 7.4%）であった。一方、被験弁の留置不成功は合計 131 件認められ、そのうち 129 件に関する不成功の原因が調査された（表 11）。129 件のうち 110 件が手技上の問題に区分され、その中で、不適切な配置又は縫着による不成功が 56 件と最も多く認められた。56 件中 11 件で弁周囲逆流を伴っていた。また、不適切な配置又は縫着による不成功のうち、不適切なサイジングが 28 件、弁の移動が 13 件、組織断裂が 8 件確認された。

本臨床試験では、デバイス技術的成功かつ退院日又は手技後 10 日のいずれか早い日までに、被験弁に対する再手術・再インターベンション、永久ペースメーカー留置（伝導障害又は不整脈の既存疾患を除く）及び被験弁に関連した死亡の原因となる有害事象を認めない場合を「手技成功」と定義された。登録患者集団における手技成功率は 94.1%（834/886 例）であり、52 例で手技不成功となった。手技不成功の内訳は、デバイス技術的不成功のため被験弁から市販の人工弁を用いた手技に移行された症例が 49 例、退院日又は手技後 10 日のいずれか早い日までに永久ペースメーカー留置 1 例、死亡 2 例だった。

表 10 デバイス技術的成功

	%（該当症例数/全被験者数）
デバイス技術的成功	94.5% (839/888)
1 回目で留置成功	87.0% (773/888)
2 回目で留置成功	7.4% (66/888)
被験弁以外の人工弁を用いた手技への移行	5.5% (49/888)
1 回目に被験弁留置を試みた後に移行	3.7% (33/888)
2 回目に被験弁留置を試みた後に移行	1.8% (16/888)

表 11 デバイス技術的不成功（129 件）の原因

デバイス技術的不成功の原因	件数
手技上の問題	110
不適切な配置又は縫着	56
弁周囲逆流なし	45
弁周囲逆流あり	11
不適切なサイジング	28
弁の移動	13
組織断裂	8
その他	5
被験者に関連した要因	12
被験者の解剖学的要因	12
併存症	0
技術的な（被験弁に関連した）問題	5
バルーン破裂	2
フレーム屈曲	1
被験弁の拡張不全	2
不明	2

表 12 に、大動脈遮断時間及び人工心肺時間について、本臨床試験登録患者の結果と米国 STS 成人心臓血管外科手術データベース（2011 年 7 月～2012 年 12 月）（以下「STS データベース」という。）との比較を示す。単独 AVR 及び冠動脈バイパス術（グラフト 1 本～3 本）を合わせて施行した場合において、大動脈遮断時間及び人工心肺時間が STS データベースと比較して統計的に有意に時間が短縮されていることが示された。

表 12 大動脈遮断時間及び人工心肺時間

	大動脈遮断時間 (分)			人工心肺時間 (分)		
	本臨床試験	STS データ ベース	p 値 *	本臨床試験	STS データ ベース	p 値 *
	被験者数: 平均値±SD	平均値		被験者数: 平均値±SD	平均値	
単独 AVR (胸骨正中切開)	221: 49.3 ± 26.9	76.35	< 0.001	222: 69.2 ± 34.7	104.23	< 0.001
単独 AVR (MICS)	327: 63.1 ± 25.4	82.98	< 0.001	327: 84.6 ± 33.5	111.44	< 0.001
AVR+冠動脈バイパス術 (グラフト 1 本)	89: 66.6 ± 25.7	94.88	< 0.001	89: 87.1 ± 34.2	125.95	< 0.001
AVR+冠動脈バイパス術 (グラフト 2 本)	76: 89.2 ± 27.3	111.60	< 0.001	76: 113.3 ± 38.4	144.95	< 0.001
AVR+冠動脈バイパス術 (グラフト 3 本)	38: 113.1 ± 38.2	127.73	0.023	38: 140.6 ± 44.0	163.60	0.003
AVR+冠動脈バイパス術 (グラフト 4 本以上)	7: 148.9 ± 40.0	141.99	0.666	7: 171.0 ± 44.4	180.49	0.592

* p 値 : 片側 t 検定

2) 安全性評価項目

表 13 に主要安全性評価項目の結果を示す。血栓塞栓症、弁血栓症及び心内膜炎の遠隔期成績はそれぞれ 2.6%、0.0%、0.0%/患者・年であり、その 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を下回った一方で、出血・重度出血及び弁周囲逆流・重度弁周囲逆流については、遠隔期成績がそれぞれ 5.1%・2.5%/患者・年及び 1.8%・0.8%/患者・年となり、いずれも 95%信頼区間上限値が OPC の 2 倍を上回った。Kaplan-Meier 解析による手技後 1 年の回避率は血栓塞栓症 93.9%、弁血栓症及び心内膜炎は共に 100%、出血・重度出血が 94.1%・96.2%、弁周囲逆流・重度弁周囲逆流 97.7%・99.3%だった。

副次安全性評価項目の結果は表 14 のとおりである。Kaplan-Meier 解析による手技後 1 年の死亡及び治験機器に関連した死亡の回避率はそれぞれ 96.4%、及び 98.5%、再手術/再インターベンション回避率は 99.3%、永久ペースメーカー留置を要する伝導障害の回避率は 98.7%だった。構造的弁劣化の発現はなく、非構造的弁機能不全については手技後 1 年時点で回避率 98.9%だった。

再手術/再インターベンションが行われた 9 例は全て大動脈弁逆流（全て弁周囲逆流、うち 1 例は弁輪内逆流も併発）に対する処置として再手術/再インターベンションが行われており、9 例中 5 例で被験弁の摘出が行われた。

表 13 主要安全性評価項目

	周術期 (手技後 30 日以内) N=839	遠隔期 (手技後 31 日以降) 患者・年=844.5		2×OPC	手技後 1 年時 点の回避率* ¹ (標準誤差)
	被験者数,事象数 (%)	被験者数,事象数 (%/患者・年)	95%信頼区 間上限値		
血栓塞栓症	29, 29 (3.5)	22, 22 (2.6)	3.7	5.0	0.939 (0.009)
弁血栓症	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	0.4	1.000 (0.000)
出血* ²	13, 13 (1.5)	37, 43 (5.1)	6.5	2.8	0.941 (0.009)
重度出血	11, 11 (1.3)	19, 21 (2.5)	3.5	1.8	0.962 (0.007)
弁周囲逆流* ³	9, 9 (1.1)	15, 15 (1.8)	2.7	2.4	0.977 (0.005)
重度弁周囲逆流	2, 2 (0.2)	7, 7 (0.8)	1.5	1.2	0.993 (0.003)
心内膜炎	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	2.4	1.000 (0.000)

*1: Kaplan-Meier 解析、標準誤差: Greenwood 近似式

*2: 死亡、再入院又は永続的な障害(例: 失明)の原因となった出血、若しくは、輸血を要した内出血又は外出血。外傷又は手術に関連する出血は本評価項目における「出血」とは見なさないものとした。死亡、再入院又は永続的な障害の原因となった場合、若しくは再検査又は赤血球製剤 3 単位以上の輸血を要した場合に「重度出血」、それ以外を「軽度出血」とした。

*3: 重度弁周囲逆流: 臨床的又は血行動態的に検出可能な弁周囲逆流(重症度によらない)で、経皮的又は外科的インターベンションの施行を要した、又は重篤な有害事象の原因となった場合。軽度弁周囲逆流: 心エコーコアラボにより、EAE(欧州心エコー図学会)⁴/ASE(米国心エコー検査学会)⁵ガイドラインに基づいて中等度(+3)又は重度(+4)と判定された血行動態的に検出可能な弁周囲逆流で、重篤な有害事象の原因となっていない場合、ただし、軽度(+2)と判定され、かつ重篤な有害事象の原因となっていない血行動態的に検出可能な未治療の弁周囲逆流であっても、溶血を来している場合は軽度弁周囲逆流と見なす。

表 14 主な副次安全性評価項目

	周術期 (手技後 30 日 以内) N=839	遠隔期 (手技後 31 日以降) 患者・年=844.5		手技後 1 年時 点の回避率* ¹ (標準誤差)
	被験者数,事象数 (%)	被験者数,事象数 (%/患者・年)	95%信 頼区 間上 限值	
死亡	7, 7 (0.8)	25, 25 (3.0)	4.1	0.964 (0.007)
機器に関連した死亡	4, 4 (0.5)	9, 9 (1.1)	1.8	0.985 (0.005)
再手術/再インターベンション	2, 2 (0.2)	7, 8 (0.9)	1.6	0.993 (0.003)
弁摘出	1, 1 (0.1)	4, 4 (0.5)	1.0	0.996 (0.002)
機器に関連した伝導障害	21, 22 (2.5)	5, 5 (0.6)	1.2	0.974 (0.006)
要永久ペースメーカー留置	10, 10 (1.3)	0, 0 (0.0)	0.2	0.987 (0.004)
非構造的弁機能不全* ²	6, 6 (0.7)	3, 3 (0.4)	0.8	0.989 (0.004)
構造的弁劣化	0, 0 (0.0)	0, 0 (0.0)	0.2	1.000 (0.000)

*1 Kaplan-Meier 解析、標準誤差: Greenwood 近似式

*2 弁周囲逆流は含まない。周術期に発現した 2 件及び遠隔期の 1 件が重度弁周囲逆流に起因した弁の位置異常と心エコーコアラボによって判定された。

<総合機構における審査の概要>

(1) 海外にて実施された臨床試験成績を外挿することについて

AVR は国内外において AS の標準治療として古くから広く行われている手技であり、国内においても多くの AVR 用生体弁が承認されている。本品は、既存の AVR 用生体弁と比較して、フレームを利用することで最少 3 箇所縫合のみで植込むことができる違いはあるが、基本的な手術方法に大きな違いはない。本承認申請で提出された臨床試験成績は米国で実施されているが、日米の患者において、AS の原因は多くが退行変性によるものと考えられ、対象となる患者背景についても日米において大きな差分はないことが知られている^{6,7}。また、本邦におけるガイドライン^{8,9}及び米国におけるガイドライン^{10,11}において推奨されている診断、治療、臨床評価等にも違いはない。生体弁植込み後の抗凝固・抗血小板療法については、日米のガイドラインで推奨されている薬剤の違いはあるが、この違いが生体弁の成績に悪影響を及ぼすことはこれまで確認されておらず、本品が本邦で豊富な使用実績のある生体弁とほぼ同一の構造を有することを踏まえると、併用薬の違いが本品の有効性と安全性に与える影響は少ないと考える。以上を踏まえ、総合機構は米国で実施された本臨床試験成績を本邦へ外挿して評価することは受入れ可能と判断した。

(2) 本品の有効性について

本品の有効性については、本品植込み後の血行動態は良好であり、症状の改善が得られていることに加えて、本品の開発コンセプトの 1 つであった大動脈遮断時間や人工心肺使用時間を既存の AVR 用生体弁よりも短縮でき、術後 30 日時点の死亡率も良好（単独 AVR30 日死亡率：本品 0.4%、既存弁の国内成績 1.6%¹²）であることも確認されていることから、植込まれた本品の有効性があると総合機構は考える。

一方、デバイス技術的成功（適切な大動脈弁位への本品留置成功）率は 94.5%（初回成功率は 87.0%）であり、不成功となった主な要因は、本品の植込み手技に関連するものであった。総合機構は、15 針程度の縫合を要する既存の AVR 用生体弁では植込み不成功の頻度は低いと考えられることから、本品の利点である大動脈遮断時間の短縮を得るためにも手技成功率の向上が重要と考える。留置不成功のリスク低減化について、申請者は以下のように説明した。

本臨床試験では試験開始初期の技術的成功率が既存の AVR 用生体弁と比較し低率であったことから、専門家を含めて留置不成功の原因調査を行った。留置不成功の原因は、表 11 のとおり手技上の問題が多く（110/129 件）確認された。手技上の問題は、「不適切な配置又は縫着」、流入側フレーム部のアウター布を考慮せずに従来の AVR 用生体弁と同じサイジング方法を試みたことによる「不適切なサイジング」、バルーン拡張時等におけるずれによる「弁の移動」、弁の配置を繰り返し試みることによる「組織断裂」に大きく分けられた（表 11）。

これらを解決するために、次の手技上の改善ポイントが挙げられた。

- 適切なサイズの選択と弁の配置
- 大動脈切開法・縫合法（横切開では視野が不良となる場合が多いため、斜切開や Lasy S 切開を推奨、縫合糸の刺出箇所が見やすい単純結紮縫合を推奨）
- デリバリーシステムの配置方法
- 経食道心エコー（Transesophageal echocardiography：以下「TEE」という。）による留置後の逆流評価

これらの原因分析と欧州での臨床経験や本臨床試験を通じて得られた経験及び知見に基づき本品留置手技の推奨事項がまとめられ、本臨床試験実施中である20■年■月■日に、補足トレーニングとしてトレーニングプログラムに反映された。トレーニングプログラムに補足トレーニングが追加された前後における手技上の問題に起因した不成功率の内訳とデバイス技術的成功率を表15、16に示す。補足トレーニングの追加改訂により、手技上の問題に関連した留置不成功率の減少が認められ、デバイス技術的成功（植込み成功）率も上昇することが示唆されたことから、弁留置手技の技術的な改善を図ることで、留置不成功リスクを低減化することが可能と考える。

表 15 トレーニングプログラム改訂前後における手技上の問題に起因した留置不成功発生率

	%(件数)		
	トレーニング 改訂前* (N=508)	トレーニング 改訂後* (N=380)	全体 (N=888)
手技上の問題	13.6% (77/565)	8.1% (33/405)	11.3% (110/970)
不適切な配置又は縫着	7.3% (41/565)	3.7% (15/405)	5.8% (56/970)
不適切なサイジング	3.4% (19/565)	1.6% (9/405)	2.9% (28/970)
弁の移動	1.6% (9/565)	1.0% (4/405)	1.3% (13/970)
組織断裂	0.7% (4/565)	1.0% (4/405)	0.8% (8/970)
その他	0.7% (4/565)	0.2% (1/405)	0.5% (5/970)

*20■年■月■日（留置不成功率の高さを受けて、本品の弁留置手技の習熟度を高めるために作成された補足内容が追加されたトレーニングプログラム改訂日）を境に手技を受けた被験者の成績

表 16 トレーニングプログラム改訂前後におけるデバイス技術的成功率

	トレーニング 改訂前*	トレーニング 改訂後*	全体
デバイス技術的成功率	93.3% (474/508)	96.1% (365/380)	94.5% (839/888)
1 回目で留置成功	84.4% (429/508)	90.5% (344/380)	87.0% (773/888)
2 回目で留置成功	8.9% (45/508)	5.5% (21/380)	7.4% (66/888)
被験弁以外の人工弁を用いた手技への移行	6.7% (34/508)	3.9% (15/380)	5.5% (49/888)

*2011年11月1日（留置不成功率の高さを受けて、本品の弁留置手技の習熟度を高めるために作成された補足内容が追加されたトレーニングプログラム改訂日）を境に手技を受けた被験者の成績

また、本臨床試験において 1 回目不成功の後、患者の解剖学的特性、除去不可能な石灰化、不適切なサイズ選択等により留置困難と判断された症例に関しては市販の弁へ移行された。手技上の問題以外の留置不成功の原因であった「被験者の解剖学的要因」（弁輪形状が非対称で本品の適切な留置が困難な場合等）は、患者スクリーニングに関連した不成功である。市販弁での治療が望ましいと想定される主な解剖学的特性としては、非対称な弁輪形状、弁輪変形又は除去できないほど極度に石灰化した弁輪若しくは大動脈基部、中隔又は僧帽弁前尖に著しい石灰沈着が確認できる症例や、ST ジャンクションが狭小で、かつ大動脈切開線が無冠洞に向かって延長することができない症例などが挙げられ、これらの解剖学的特性については、トレーニングプログラムにおいても周知徹底される。大動脈基部又は上行大動脈に動脈瘤を有する症例や、単独大動脈閉鎖不全の症例については禁忌とすることとし、添付文書でも注意喚起を行う。このように、海外における臨床経験より、本品の留置が困難と想定される解剖学的形態についても情報提供がなされることから、解剖学的要因による不成功についても、市販後に低減化が期待される。

実際に欧米における市販後データにおいて、高いデバイス技術的成功率が示されている（表 17、18）。補足トレーニングを含めた本臨床試験中のトレーニングと市販後トレーニングの内容に違いはないが、米国市販後では本臨床試験中と異なり、プロクターによる手技立会いが可能な体制が整えられている。さらに、米国市販後では、本品留置手技のラーニングカーブを短縮するため、本品導入初期は 8 週間で 8 例の手技実施が目標とされ、本品留置に適した患者の特徴を明確にし、初期症例での安全な手技実施が可能になるよう図られた。このように、本臨床試験時と市販後の体制の違いに加え、市販後は全例が完成したトレーニングプログラムの下で手技が実施された点が留置成功率を大きく向上させたと考える。

以上より、本邦への導入時においても、これら最新のトレーニング等の対策を施すことで、高い留置成功率を担保することが可能と考える。

表 17 欧州市販後データにおける技術的成功率の経時的推移

	2014 年 (N=)	2015 年 (N=)	2016 年 (N=)
デバイス技術的成功	97.77%	98.38%	99.01%
1 回目で留置成功	96.58%	97.72%	98.50%

注：本データは、手技に立ち会ったエドワーズ社クリニカルスペシャリスト又は営業担当者からの報告に基づき、Quality & Complaints 部門によるデータレビューを経たもの。
注：2014 年は本品の製造販売が開始された 4 月以降 12 月末まで、2015 年及び 2016 年はそれぞれ 1 月から 12 月末までに手技が実施された患者のデータに基づく。

表 18 米国市販後データにおけるデバイス技術的成功

デバイス技術的成功	97.68% ()
1 回目で留置成功	95.75% ()
2 回目で留置成功	1.93% ()
本品以外の人工弁を用いた手技への移行	2.32% ()
1 回目の本品留置を試みた後に移行	1.93% ()
2 回目の本品留置を試みた後に移行	0.39% ()

注：データ回収率：100%（平成 28 年 8 月～11 月末時点）

総合機構は、申請者の説明を概ね妥当なものと判断した。国内導入時におけるトレーニングを含むリスク低減化策の内容については、(5) で後述する。

(3) 安全性について

本品の安全性については、弁周囲逆流や出血に関して、信頼区間上限値が ISO5840 の評価基準である OPC の 2 倍値を超える結果であったため、申請者に以下の項目について原因とリスク低減措置についての説明を求めた。

1) 出血

本臨床試験では、データ固定までに 46 例/56 件の出血が発現し、13 件（1.5%、13/839 例）が手技後 30 日以内の周術期、43 件（5.1%/患者・年）が遠隔期に発現した。重度出血は 28 例/32 件認められ、11 件（1.3%、11/839 例）が周術期、21 件（2.5%/患者・年）が遠隔期の出血であった（表 13）。重度出血の多く（63%、20/32 例）は消化管出血であり、周術期出血の 13 件中 10 件、遠隔期出血の 43 件中 18 件は臨床事象判定委員会（Clinical event committee：以下「CEC」という。）によって抗凝固・抗血小板療法との関連性ありと判定された。大部分の出血（79%、44/56 件）が後遺症なく回復しており、未知の出血又は新たなリスク評価を要する臨床上的知見はなかった。また、治験機器に関連した出血は 1 件（被験弁の再インターベンション中に発現した血管出血）のみであったことから、本品が出血リスクの増大に寄与するとは考えにくい。

表 19 に抗凝固・抗血小板薬の服用状況を示す。退院時及び手技後 30 日時点における抗凝固薬の服用率は、全体集団でそれぞれ 30.8%（256/831 例）、31.8%

(257/807 例)であり、出血発現症例ではそれぞれ 43.5%(20/46 例)、54.5%(24/44 例)と、全体集団と比較して出血発現症例で高い傾向が見られた。全体集団の手技後 30 日における 2 剤併用例は 35.4% (286/807 例)、3 剤併用例は 1.4% (11/807 例)であった(表 19) 一方、出血発現症例における手技後 30 日の 2 剤併用例は 47.7% (21/44 例)、3 剤併用例は 4.5% (2/44 例)であり、全体集団と比較して出血発現症例で多剤併用の割合はやや高かった。また、周術期に重度出血を認めた 11 例のうち、データ固定時点で CEC 判定が実施されていた 10 例全てが出血発現時点で抗凝固・抗血小板薬の服用中であり、7 例が手技後 1 か月までに抗凝固・抗血小板薬の多剤併用を認めた。さらに、周術期出血 13 件中 10 件が抗凝固・抗血小板療法との関連性あり、11 件が治験手技との関連性ありと CEC によって判定されていることから、周術期出血は手技後の抗凝固・抗血小板療法、特に抗凝固・抗血小板薬の多剤併用による出血の助長が一因と考えられた。

表 19 抗凝固・抗血小板薬の単剤・多剤併用状況

N=839	退院時	手技後 30 日	手技後 3 か月	手技後 6 か月	手技後 1 年
未服用	2.5% (21/831)	2.9% (23/807)	4.8% (36/754)	3.8% (4/106)	8.9% (49/549)
単剤	56.7% (471/831)	60.2% (486/807)	65.6% (495/754)	66.0% (70/106)	70.3% (386/549)
ASP	53.1% (441/831)	51.9% (419/807)	56.8% (428/754)	56.6% (60/106)	60.1% (330/549)
CL	0.7% (6/831)	1.4% (11/807)	1.5% (11/754)	1.9% (2/106)	1.8% (10/549)
他 AP	0.1% (1/831)	0.1% (1/807)	0.3% (2/754)	0.0% (0/106)	0.2% (1/549)
WA	1.9% (16/831)	4.8% (39/807)	6.1% (46/754)	7.5% (8/106)	5.5% (30/549)
他 AC	0.8% (7/831)	2.0% (16/807)	1.1% (8/754)	0.0% (0/106)	2.7% (15/549)
2 剤併用	38.7% (322/831)	35.4% (286/807)	28.6% (216/754)	30.2% (32/106)	20.6% (113/549)
3 剤併用	2.0% (17/831)	1.4% (11/807)	0.9% (7/754)	0.0% (0/106)	0.2% (1/549)
4 剤併用	0.0% (0/831)	0.1% (1/807)	0.0% (0/754)	0.0% (0/106)	0.0% (0/549)

* ASP: Aspirin アスピリン、WA: Warfarin ワーファリン、CL: Clopidogrel クロピドグレル、AP: Antiplatelet drug 抗血小板薬、AC: Anticoagulant 抗凝固薬

手技後 1 年時においては、全体集団と比較して出血発現症例で抗凝固薬の服用率は高いものの、全体集団における 2 剤併用例が 20.6% (113/549 例)、3 剤併用例が 0.2% (1/549 例)、出血発現症例における 2 剤併用例が 28.6% (10/35 例)、3 剤併用例が 0.0% (0/35 例)と、多剤併用の割合に顕著な差は認められなかった。また、遠隔期出血 43 件のうち CEC によって抗凝固・抗血小板療法との関連性ありと判定された出血は 18 件であった。一方、遠隔期重度出血 19 例

(21 件)のうち、データ固定時点で CEC 判定が実施されていた 18 例(20 件)のうち 15 例(17 件)は出血発現時点で抗凝固・抗血小板薬の服用中で抗凝固・抗血小板療法との関連性を認めており、そのおよそ半数が抗凝固薬及び抗血小板薬の併用例であった。これを踏まえると、遠隔期においても抗凝固・抗血小板薬の多剤併用は出血リスクの増加に繋がると考えられる。しかしながら、遠隔期出血の内訳は消化管出血が最も多いものの、出血源は多岐に亘っており、いずれも治験機器及び治験手技との関連性は認められていないことから、遠隔期出血は被験者の既往症や術後に生じた疾患又は外傷等に関連したものが多いと考えられた。

本臨床試験では、米国におけるガイドラインを参考に、個々の患者に応じた適切な抗凝固・抗血小板療法を少なくとも 2~3 か月間実施するよう推奨された。米国におけるガイドラインでは、弁膜症術後の全ての患者にアスピリンの少量投与(75-100 mg)が推奨され、その上で血栓塞栓症の発現リスク別にワーファリンによる抗凝固療法の推奨域が設定されている。生体弁による弁置換術後においては、当該リスクの低い患者にはアスピリンの単独投与、それ以上のリスクが考えられる場合はワーファリン(PT-INR 2.0~3.0)による抗凝固療法の併用が推奨されており、また、アスピリン服用困難な高リスク患者では、クロピドグレルの併用が推奨されている。このため、本臨床試験では手技後の抗凝固・抗血小板療法としてアスピリン投与例が最も多く認められたものの、患者の血栓塞栓症発現リスクに応じて複数の抗凝固・抗血小板薬が併用されるケースが多く見られた。

一方、日本人に対する抗凝固・抗血小板療法については、欧米人に比し低いコントロール値で、血栓塞栓症に対する予防効果が得られることが経験的に知られていることから、本邦におけるガイドラインにおいて手技後 3 か月間のワーファリン単独投与が推奨されている。また、本品はフレームを持つという特徴を有するものの、フレーム部分はアウター布で覆われている点で一般的な外科用生体弁と同様の構造であり、本品と一般的な外科用生体弁で実施された抗凝固・抗血小板療法に大きな違いはないと考えられる。従って、本邦での製造販売後においては、従来の外科用生体弁と同様に本邦におけるガイドラインに基づいて手技後 3 か月間の抗凝固療法を基本とすることが望ましいと考える。しかしながら、出血のリスクや血栓塞栓症のリスク等患者一人一人の状態を十分考慮する必要があることから、添付文書にて必要な注意喚起を行う予定である。

2) 弁周囲逆流

本臨床試験について単変量及び多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、著しく小さい被験弁が留置された場合において弁周囲逆流の発現率が有意に高率であった。また弁留置後の TEE 評価が不十分であったことにより、進行する可能性のある弁周囲逆流が見逃された可能性も挙げられた。実際、本臨床試験

では周術期より遠隔期で弁周囲逆流の発現が多く見られたが、遠隔期に中等度以上の弁周囲逆流が確認された 15 症例のうち、周術期（手技後 30 日以内）のコアラボ評価に基づく心エコーデータが全くない 1 例を除いた 14 例中、周術期に+2（軽度）以上の弁周囲逆流を既に認めた症例は 9 例（64%）、+1（ごく僅か）以上の弁周囲逆流を既に認めた症例は 13 例（93%）であった。したがって、本品のバルーン拡張フレームにより TEE 画像に金属アーチファクトが生じることも踏まえ、トレーニングにおいて、本品を留置し大動脈切開線を縫合した後、手術室を退出する前に必ず TEE を実施し、弁周囲逆流の有無を様々な角度から十分に評価するよう推奨することとした。本臨床試験では、当初推奨する検査方法が確立していなかったが、2014 年 10 月 1 日に治験実施計画書が再改訂され、弁留置後の TEE 実施は必須であることが明記された。計画書改訂版の発出以降は 97%（74/76 例）で弁留置後の TEE が実施され、中等度以上の弁周囲逆流は認められていない。

また、本品は原則 3 箇所（縫合により留置される製品であるが、縫着輪を持つことから追加縫合が可能であり、本臨床試験では医師が必要と判断した場合は追加縫合が行われた。本臨床試験において追加縫合が行われた症例は 80 例（9.5%）であり、そのほとんど（62 例）が 1～2 針の追加縫合で、80 例のうち 74 例は大動脈再切開を要しない追加縫合であった。追加縫合を行うことで弁周囲逆流等の発生低減が期待され、市販後のトレーニングにおいても、必要に応じて医師の判断により追加縫合を行うよう情報提供を行う。

以上の申請者の説明を踏まえ、総合機構は、AVR 用生体弁としての本品の安全性について以下のように考える。

1) 出血について

本品は、既承認品マグナ EASE TFX に固定用のフレーム・アウター布を追加した構造となっているが、追加されたフレーム・アウター布が出血事象の増加に影響する可能性は低いと考えられる。さらに、本臨床試験における出血事象の発生時期や部位、その大半が回復している状況から、本品の構造由来というよりも、併用される抗凝固・抗血小板療法による影響が大きいと、専門協議の議論も踏まえ、総合機構は判断した。したがって、本品に伴う出血リスクは、既承認生体弁と大きく変わるものではなく、これらと同様に本邦におけるガイドラインに基づき、手技後 3 か月間の抗凝固療法の併用を基本とすることが望ましいとする相談者の考えは受入れ可能と考えた。本臨床試験において OPC の 2 倍値を超える出血が確認されたことについては添付文書等において十分に情報提供を行った上で、使用成績調査により国内導入後の出血性有害事象の発生状況、抗凝固・抗血小板薬の使用状況を収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

2) 弁周囲逆流について

本臨床試験において、中等度以上の弁周囲逆流を24例（重度弁周囲逆流は9例）、弁周囲逆流に起因する遠隔期の弁摘出も4例認められている。本品で生じた弁周囲逆流の大半は、大動脈遮断時間等を短縮するために、植込み時の縫合数を既存のAVR用生体弁よりも少なくしたことで、既存のAVR用生体弁と比べ、本品特有の植込み技術や診断、経験が必要となったことが影響していると考えられ、手技の改善により弁周囲逆流を減らせる可能性がある。実際、表20に示すように、臨床試験中のトレーニングの実施により、追加治療の可能性が生じうる中等度以上の弁周囲逆流の減少傾向が確認されており、TEEによる術中の逆流評価の徹底後は中等度以上の弁周囲逆流は生じていないことから、申請者が設定するトレーニングにより、本品に生じうる弁周囲逆流リスクを低減化することは可能と考える。さらに、現時点では、これまでの臨床試験や海外使用経験を踏まえ、本品ではなく市販弁での治療が望ましい患者の解剖学的特性も具体的に明示されており、トレーニング等で本品の適切な使用方法や対象患者を周知徹底することにより、本品植込み後の弁周囲逆流リスクを低減できるとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。一方、手技を簡便化し、術時間を短縮する目的で植込み時の縫合数を少なくしている本品の原理上、術後の弁周囲逆流の潜在的リスクは残ることから、そのリスクについてはトレーニングや添付文書にて注意喚起する必要があると考える。また、使用成績調査により、本品の国内導入後の弁周囲逆流の発現状況について情報を収集するとともに、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

表20 トレーニング改訂前後の弁周囲逆流発生率の変化

評価時期	重症度 % (n/N)				中等度以上
	なし(0)／ ごく僅か(+1)	軽度(+2)	中等度(+3)	重度(+4)	
トレーニング改訂前* (N = 474)					
退院時	94.61% (439/464)	3.88% (18/464)	1.08% (5/464)	0.43% (2/464)	1.51% (7/464)
手技後 3 か月	91.99% (402/437)	6.18% (27/437)	1.37% (6/437)	0.46% (2/437)	1.83% (8/437)
手技後 1 年	90.82% (386/425)	7.53% (32/425)	1.18% (5/425)	0.47% (2/425)	1.65% (7/425)
トレーニング改訂後* (N = 365)					
退院時	96.11% (321/334)	3.29% (11/334)	0.30% (1/334)	0.30% (1/334)	0.60% (2/334)
手技後 3 か月	91.90% (261/284)	6.34% (18/284)	1.76% (5/284)	0.00% (0/284)	1.76% (5/284)
手技後 1 年	94.68% (89/94)	4.26% (4/94)	1.06% (1/94)	0.00% (0/94)	1.06% (1/94)

*20●年●月●日（留置不成功率の高さを受けて、本品の弁留置手技の習熟度を高めるために作成された補足内容が追加されたトレーニングプログラム改訂日）を境に手技を受けた被験者の成績

以上を踏まえ、総合機構は、十分なリスク低減措置を講じるのであれば、本

品の安全性は臨床上許容できると判断した。

(4) 本品の臨床的位置付けについて

本臨床試験で示された本品の成績は、既存弁を用いた標準的 AVR と同等とはいえないと考える。しかし、その主因と考えられる留置不成功や弁周囲逆流については、トレーニング等の工夫により、既存の AVR 用生体弁と同等程度まで改善できることが示唆されている。人工弁として重要な長期耐久性についても、弁の基本構造は既承認品と同一であることから、植込みが成功すれば、既承認品と同等の長期成績が期待できると考える。加えて、手術成績や術後合併症の発生率に影響を与える大動脈遮断時間を既存の AVR 用生体弁よりも短縮できることが示されていることを踏まえると、本品のリスク・ベネフィットのバランスは既承認品に劣るものではないことから、専門協議の議論も踏まえ、総合機構は、本品の臨床的位置づけは既存品と同等であり、以下の使用目的で承認することは妥当と判断した。

【使用目的】

本品は、ヒト以外の動物由来（ウシ心のう膜）の弁開閉部を有する異種心のう膜弁留置システムであり、機能不全に陥った大動脈弁の機能を代用することを目的とする。

(5) 製造販売後安全対策について

1) 製造販売後のトレーニングや施設拡充について

申請者は欧米で実施されている最新のトレーニングプログラムを踏まえ、表 21 に示すトレーニングを本邦において実施すると説明した。

本臨床試験のトレーニングカーブの分析から、症例経験数 9 例以降で安定した成績が示され、8 例程度の手技経験を積むことで本品留置手技の技術的な定着が期待できると考えられた。以上を踏まえ、本邦においては最低 8 例まではエドワーズ社クリニカルスペシャリストのサポートの下、手技が実施されることとされた。

表 21 本邦における市販後の術者向けトレーニング

症例見学を経験した医師	症例見学を経験していない医師
<u>ファンダメンタルトレーニング</u>	<u>ファンダメンタルトレーニング</u>
・ トレーニングマニュアル	・ トレーニングマニュアル
・ ケースビデオ	・ ケースビデオ
・ シミュレータ、又は動物を用いた手技トレーニング	・ シミュレータ、又は動物を用いた手技トレーニング
・ 使用説明書の自己学習	・ 使用説明書の自己学習
<u>症例見学</u>	<u>症例見学</u>
・ プリセプター施設での症例見学	・ ---
<u>手技立会い</u>	<u>手技立会い</u>
・ エドワーズ社クリニカルスペシャ	・ エドワーズ社クリニカルスペシャ

症例見学を経験した医師	症例見学を経験していない医師
リストの立会いの下、最低 8 例の手技を実施。ただし、手技の立会いは、安全な手技実施が可能と判断されるまで継続される。	リストの立会いの下、最低 8 例の手技を実施。ただし、手技の立会いは、安全な手技実施が可能と判断されるまで継続される。 ・ 最低 1 例目は、プロクター又は術者としての独り立ちが確認された医師の立会いの下で手技を実施。
サブプリメンタルトレーニング (必要に応じて) ・ 上記トレーニングの再実施 ・ デバイスの改良や使用説明書の変更、トレーニング内容のアップデート等	サブプリメンタルトレーニング (必要に応じて) ・ 上記トレーニングの再実施 ・ デバイスの改良や使用説明書の変更、トレーニング内容のアップデート等

総合機構は、本臨床試験や欧米での製造販売後データより、本トレーニングにより手技成功率や臨床成績の向上が認められていることを踏まえ、本トレーニングは妥当と判断した。

また、本品の人工弁としての有効性と安全性を担う大半の構造（フレームとアウター布以外の部分）は既承認品と同一であることから、植込み時の技術的成功が本品の周術期及び遠隔期の成績に大きな影響を与えると考える。本品のような縫合数を減らす生体弁が初めて導入される国内において、ラーニングカーブがある本品の技術的成功を高いレベルで担保するためには、トレーニングだけでなく、使用成績調査により導入初期の技術的成功と本品の製造販売後安全対策の充足性を確認すると共に、フィードバックできる国内使用経験の情報を一定数得た後に、本品の使用施設を拡大することが適切と総合機構は考え、この旨を承認条件 2 として付すことが妥当と判断した。

2) 適正使用指針について

総合機構は、本品は既存の AVR 用生体弁よりも手技を簡便化し、大動脈遮断時間等を短縮できる利点がある一方で、縫合操作が簡便化されたことに伴い、植込み不成功、術後における弁周囲逆流、それらに起因する再介入治療のリスクは、従来の人工弁よりも潜在的に高くなる可能性があることから、本品の適用可否については、対象患者におけるリスク・ベネフィットを踏まえて、使用する医師が慎重に判断することが重要と考える。したがって、本品の適正使用については、日本心臓血管外科学会及び日本胸部外科学会と協力の上、適正使用指針を策定し、本品の有効性と安全性に関する情報やトレーニング受講の必要性等について周知徹底を図ることが適切と考え、この旨を承認条件 1 として付すことが妥当と判断した。

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調査計画（案）を表 22 に示す。申請者は、200 例に対し、使用成績評価の調査期間を 7 年（販売準備期間 0.5 年、症例登録期間 1 年、フォローアップ期間 5 年、データ入力／集計等期間 0.5 年）の使用成績調査を行うと説明した。

表 22 申請者が提示した使用成績調査計画案

調査の目的	AVR を必要とする大動脈弁狭窄又は狭窄兼閉鎖不全の患者を対象として、本品の安全性及び有効性を評価すること。
対象患者	AVR を必要とする大動脈弁狭窄又は狭窄兼閉鎖不全の患者
症例数 (施設数)	200 例（最大 15 施設） -前半調査：100 例（全数調査）※ -後半調査：100 例 ※前半調査 100 例の結果により、施設を拡充しても問題ないと判断された時点で、調査施設以外の施設にも販売を拡充する。
症例数の 設定根拠	導入当初各月 2 施設程度ずつ実施施設を増やしていく段階的導入を予定していることから、本調査では導入初期 10 施設程度における 100 症例の全例を前半調査とし、導入初期の安全性を確認する予定である。また、前半調査と同一施設にて追加 100 症例の調査を行い、合計 200 症例における成績から、トレーニングプログラムの妥当性を検証する。
調査の 実施予定期間	総調査期間 7 年（販売準備期間 0.5 年、症例登録期間：1 年、フォローアップ期間：5 年、データ入力／集計等期間 0.5 年）
重点調査項目	(1) 安全性（術後 30 日までと術後 31 日以降に分けて解析） 血栓塞栓症、弁血栓、すべての出血、大量出血、すべての弁周囲逆流、重度の弁周囲逆流、心内膜炎 (2) 有効性（術前からの改善に基づいて評価） NYHA クラス分類の改善、有効弁口面積、平均圧較差、大動脈弁逆流
手技関連の情 報収集、評価	デバイス技術的成功、手技的成功、体外循環時間、クロスクランプ時間、アプローチ方法、縫合方法、大動脈再遮断・再切開の有無、追加縫合の有無、本品以外の弁留置の有無、TEE 実施の有無等
退院時の情報 収集、評価	退院日、生存確認、バイタルサイン（体重、血圧、心拍数）、NYHA 心機能分類、心エコー検査（弁圧較差（平均・最大）、有効弁口面積、心拍出量、心係数、弁逆流（重症度・逆流箇所）、総合的心機能指標）、抗凝固・抗血小板療法、有害事象・不具合、等
術後 30 日～ 5 年 FU での情報収 集、評価	生存確認、バイタルサイン（体重、血圧、心拍数）、NYHA 心機能分類、心エコー検査（弁圧較差（平均・最大）、有効弁口面積、心拍出量、心係数、弁逆流（重症度・逆流箇所）、総合的心機能指標）、抗凝固・抗血小板薬、有害事象・不具合、等

<総合機構における審査の概要>

大動脈遮断時間を短縮できる本品の国内導入後の有効性と安全性を確保する

ためには、本品植込み時の高い技術的成功率（植込み成功率）を担保する必要がある。本品を含む縫合数を減らすことができる人工弁の使用経験がない本邦において、本品特有の手技への習熟度が影響する技術的成功率を高くするために設定されたトレーニング等の支援策や安全対策の充足性については、本品の使用成績調査により確認する必要があると考える。

評価項目については、手技と併用療法に関する情報を収集する必要があることから、デバイス技術的成功（植込み成功）及び弁周囲逆流、抗凝固・抗血小板療法や植込み方法等とすることが適切と判断した。

へ項の「(5)製造販売後安全対策について」で上述したとおり、国内導入時に限られた施設で本品の使用成績の確認を行う「前半調査」と、前半調査と同じ施設で本品を用いた手技の習熟度（ラーニングカーブ）を確認する「後半調査」に分けて実施することとした。本臨床試験における技術的不成功率が約 3%程度であったことから、この事象を精度良く検出できる症例数として、表 22 のとおり、前半 100 例、後半 100 例と設定された。使用成績評価の調査期間については、本品の長期成績は海外でも十分に得られていないことから、総調査期間 7 年（販売準備期間 0.5 年、症例登録期間 1 年、フォローアップ期間 5 年、データ入力／集計等期間 0.5 年）とすることが必要と総合機構は判断した。

チ．法第 63 条の 2 第 1 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要>

平成 26 年 11 月 20 日付 薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「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」<総合機構における審査の概要>に記載したとおり、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。

4. 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

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。

5. 総合評価

本品は、金属フレームを持つことにより、既存の AVR 用生体弁よりも少ない縫合数で植え込むことが可能となる AVR 用の生体弁である。

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) 製造販売後安全性対策、であり、専門協議で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

本品の非臨床試験及び臨床試験成績から、人工弁として良好な血行動態と臨床症状の改善が示され、術後合併症リスクに大きな影響を与える大動脈遮断時間を既存の AVR 用生体弁よりも短縮できることが示唆されていることから、本品の有効性はあると考える。一方、大動脈遮断時間等を短縮するために、植込み時の縫合数を既存の AVR 用生体弁よりも少なくしたことで、本品特有の植込み技術や診断、経験が必要となったことが、本臨床試験における技術的不成功や弁周囲逆流の原因と考えられた。これらのリスクについては、トレーニングや支援プログラムの導入により、発生率を低減化できることが確認された。本臨床試験で認められた出血リスクについても、本品との直接的な因果関係は低いと考えられることから、十分な製造販売後安全対策を講じるのであれば、本品の安全性について臨床的に許容可能と判断した。人工弁として重要な長期耐久性については、弁の基本構造は既承認品と同一であることから、植込みが成功すれば、既承認品と同等の長期成績が期待できると考える。既存の AVR 用生体弁に比べ縫合数を減少させ、最少 3 箇所の縫合で植込み可能としたことにより、本品には植込み不成功や弁周囲逆流の潜在的リスクは残るが、手術成績や術後合併症の発生率に影響を与える大動脈遮断時間を既存の AVR 用生体弁よりも短縮できることが示されていることを踏まえると、本品のリスク・ベネフィットのバランスは既承認品に劣るものでなく、既存の AVR 用生体弁と同じ臨床的位置づけとすることは妥当と判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

既存の AVR 用生体弁よりも大動脈遮断時間を短縮できる本品の利点を活かすためには、植込み不成功や弁周囲逆流など本品に特徴的な手技関連リスクを低減化すること、さらに、これらの潜在的リスクがあることを踏まえた対象患者の選択及び手術計画が重要となることから、本品の適切な植込み方法や想定されるリスクについては、トレーニングや支援プログラム、添付文書にて周知徹底することが必要と判断した。これらの対策については、日本心臓血管外科学会及び日本胸部外科学会と協力の上、適正使用指針を策定し、周知することが適切と判断した（承認条件 1）。また、植込み時の縫合数を少なくすることで手術時間を短縮する人工弁は、本邦で本品が初めての導入となることから、使用成績調査により、国内導入後の手技成功率と有害事象発現状況等について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）。本品の長期成績は海外も含め知見が少ないことから、フォローアップ期間は 5 年とし、使用成績評価の調査期間 7 年（販売準備期間

0.5 年、症例登録期間 1 年、フォローアップ期間 5 年、データ入力／集計等期間 0.5 年）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、ヒト以外の動物由来（ウシ心のう膜）の弁開閉部を有する異種心のう膜弁留置システムであり、機能不全に陥った大動脈弁の機能を代用することを目的とする。

承認条件

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、関連学会と連携して適正使用指針の遵守及び講習の受講等の必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

なお、本品を使用成績調評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は 7 年とすることが妥当と判断する。本品の原材料として、ウシ心のう膜が用いられているため、生物由来製品に該当すると判断する。また、特定医療機器に指定し、トラッキングすることが妥当と判断する。

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 S. Frank et al., Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*, 35(1) 41-46, 1973.
- 2 N. Al-Sarraf et al., Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients.; *Int J Surg*, 9, 104-109, 2011.
- 3 K. Iino et al., Prolonged Cross-Clamping During Aortic Valve Replacement Is an Independent Predictor of Postoperative Morbidity and Mortality: Analysis of the Japan Cardiovascular Surgery Database.; *Ann Thorac Surg*, 103(2),602-609, 2017.
- 4 H. Baumgartner et al., Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice., Quinones M; American Society of Echocardiography, European Association of Echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr*, 22(1) 1-23, 2009.
- 5 WA. Zoghbi et al., Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography., American Society of Echocardiography., *J Am Soc Echocardiogr*, 16(7) 777-802, 2003.
- 6 N. Handa et al., Procedure- and Age-Specific Risk Stratification of Single Aortic Valve Replacement in Elderly Patients Based on Japan Adult Cardiovascular Surgery Database., *Circ J*, 76(2), 356-364, 2012.
- 7 J. Brown et al., Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database., *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(1) 82-90, Jan, 2009.
- 8 日本循環器学会,日本胸部外科学会,日本心臓血管外科学会,日本心臓病学会,弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012年改訂版)
- 9 日本循環器学会,日本冠疾患学会,日本胸部外科学会,日本血栓止血学会,日本小児循環器学会,日本神経学会,日本心血管インターベンション学会,日本人工臓器学会,日本心臓血管外科学会,日本心臓病学会,日本脳卒中学会,日本脈管学会,日本臨床血液学会,循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版)
- 10 RO. Bonow et al., ACC/AHA 2006 guidelines 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 (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons., *J Am Coll Cardiol*, 48(3) e1-148, 2006.
- 11 RA. Nishimura 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., American College of Cardiology; American College of Cardiology/American Heart; *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(1) e1-e132, 2014.
- 12 Committee for Scientific Affairs The Japanese Association for Thoracic Surgery, Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014., *Gen Thorac Cardiovascular Surg*, 64(11) 665-697, 2016.