

令和 3 年 2 月 12 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 経カテーテルブタ心のう膜弁
[販 売 名] コアバルブ Evolut R
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 令和 2 年 4 月 24 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 3 年 2 月 12 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。

審査報告書

令和 3 年 1 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器

[一般的名称] : 経カテーテルブタ心のう膜弁

[販 売 名] : コアバルブ Evolut R

[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社

[申請年月日] : 令和 2 年 4 月 24 日

[審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和3年1月22日

[類 別] 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] 経カテーテル置入心臓弁
[販売名] コアバルブ Evolut R
[申請者] 日本メドトロニック株式会社
[申請年月日] 令和2年4月24日

【審査結果】

「コアバルブ Evolut R」(以下「本品」という。)は、経カテーテル大動脈弁置換術(Transcatheter Aortic Valve Replacement : TAVR。以下「TAVR」という。)に使用する経カテーテル生体弁留置システムである(承認番号:22800BZX00414000)。TAVRに使用する医療機器として、症候性重度自己大動脈弁狭窄を有する患者に対して既に承認されている適応は、「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」である。本申請は、当該適応に加え、外科的手術が施行可能な患者に対する適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本一変申請」という。)である。本品は、生体弁、デリバリーカテーテルシステム、充填システムから構成される。

本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、使用環境も変わらないことから、本品の非臨床試験成績に関する資料は省略された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品、本品の前世代品である「コアバルブ」(承認番号:22700BZX0010000)及び本品の後継品である「コアバルブ Evolut PRO」(承認番号:23000BZX00196000)を用いて実施された国際共同治験「Low Risk 試験」(以下「本臨床試験」という。)の試験成績が提出された。本臨床試験は外科的手術群(以下「SAVR 群」という。)を対照とし、合計1478例(TAVR 群737例、SAVR 群741例)が登録された。主要評価項目である「2年までの全死因死亡又は障害を来す脳卒中」については、TAVR 群でカプラン・マイヤー事象率が4.4%であり、SAVR 群(6.6%)との非劣性が示された。ペースメーカー留置率及び中等度以上の大動脈弁周囲逆流がSAVR 群より有意に高値であることが確認されたものの、これらに影響すると思われる手技の要因分析がなされ、植込み深度を一定に保つことで減少傾向が確認されたこと、また手技後2年程度までは、各事象が予後に大きな影響を与えないことが確認された。

これまで実施された外科的手術が施行できない患者に対するTAVRの治療成績は、国内外で大きな違いは確認されていない。また、SAVR成績については、国内臨床成績の比較から、国内外でSAVR成績が大きく異なるとは考えにくい。以上のことから、本邦の外科的手術が施行可能な患者に対する有効性及び安全性を本臨床試験の結果から評価することは可能と判断した。

一方で、その有用性が確立されている SAVR と比べ、本品の長期臨床成績は限定されている。また、ペースメーカー留置率が高いことが、手技後長期的な患者予後に影響することは否定できない。したがって、外科的手術が施行できない患者と同様に、本品の適応を判断する際には、患者にとって最善の治療を医療チームにより検討することが重要と考える。加えて、長期耐久性を考慮した適切な患者選択が重要となるため、関連学会から発出される適正使用に関するステートメントを遵守するよう周知するとともに、本臨床試験の手技後 10 年までのフォローアップ成績を、医療現場及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ経年報告することで、さらなるリスク低減を図る必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。本一変申請にて変更となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<使用目的>

本品は、経皮的心臓弁留置に用いる自己拡張型の経皮的動脈弁（ブタ心のう膜弁）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、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。また、外科的に留置した大動脈弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全、又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、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も目的とする。

ただし、慢性透析患者を除く。また、本品の 34mm サイズ生体弁は自己大動脈弁のみを対象とする。

<承認条件>

1. 全対象患者への治療

- (1) 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。
- (3) 関連学会と連携の上、本品が適応対象となる患者以外に使用されることのないよう必要な対応を行うこと。

2. 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非慢性透析患者への治療

- (1) 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その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。
 - (2) 使用成績評価の調査対象となる 23mm 弁の周術期の成績については、一定症例数毎に速やかに機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること
3. 外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、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非慢性透析患者への治療
 - (1) 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その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。
 - (2) 使用成績評価の調査対象となる 23mm 弁の周術期の成績については、一定症例数毎に速やかに機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること
4. 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可能で、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非慢性透析患者への治療
 - (1) 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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。

以上

審査報告

令和3年1月22日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 経カテーテルブタ心のう膜弁
[販 売 名] : コアバルブ Evolut R
[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和2年4月24日
[申請時の使用目的] : 本品は、経皮的心臓弁留置に用いる自己拡張型の経皮的動脈生体弁（ブタ心のう膜弁）システムであり、自己動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度動脈弁狭窄を有し、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。また、外科的に留置した動脈生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全、又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、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も目的とする。
- ただし、慢性透析患者を除く。また、本品の 34mm サイズ生体弁は自己動脈弁のみを対象とする。

[目次]

1. 審議品目の概要	8
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	9
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	9
ロ. 設計及び開発に関する資料	13
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料	14
ニ. リスクマネジメントに関する資料	15
ホ. 製造方法に関する資料	15
ヘ. 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	16
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	36
チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	37
3. 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	37
4. 総合評価	37

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
AKI	Acute Kidney Injury：急性腎障害
AS	Aortic Valve Stenosis：大動脈弁狭窄症
AT	As Treated
AVR	Aortic valve replacement：大動脈弁置換術
BCI	Bayesian Credible Interval：ベイズ確信区間
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting：冠動脈バイパス術
CEC	Clinical Events Committee：臨床事象判定委員会
COPD	Chronic Obstructive pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患
CVA	Cerebrovascular attack：脳血管発作
DCS	Deliverly catheter system：デリバリーカテーテルシステム
ePTFE	Expanded polytetrafluoroethylene：延伸ポリテトラフルオロエチレン
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GI	Gastrointestinal：胃腸
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia：ヘパリン起因性血小板減少症
HITS	HIT with Thrombosis：血栓症合併ヘパリン起因性血小板減少症候群
ITT	Intention-to-treat：意図した治療に基づく解析
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire：カンザスシティ心筋症質問表
K-M	Kaplan-Meier：カプラン・マイヤー
LVEF	Left Ventricular Ejection fraction：左室駆出率
LS	Loading system：装填システム
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular events：主要心／脳血管有害事象
MGV ₂	Mean Gradient across aortic Valve：大動脈の平均圧較差
MRI	Magnetic Resonance Imaging：磁気共鳴画像
NOTION	Nordic Aortic Valve Intervention：北欧大動脈弁インターベンション
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PCI	Percutaneous Coronary Intervention：経皮的冠動脈インターベンション
PP	Per Protocol
PPI	Permanent Pacemaker Insertion：永久ペースメーカー植込み
PPM	Prosthesis-Patient Mismatch：人工弁患者不適合
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicated Risk of Mortality
STS	Society of Thoracic Surgeons：米国胸部外科学会
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement：外科的大動脈弁置換術
TAV-in-SAV	Transcatheter Aortic Valve in Surgical aortic valve：既に植え込まれた外科用生体弁へのTAVRによる大動脈弁治療
TAVR	Transcatheter aortic valve replacement：経カテーテル大動脈弁置換術
TIA	Transient Ischemic Attack：一過性脳虚血性発作
THT	Transcatheter Heart Valve Therapy Association：経カテーテル的心臓弁治療関連学

	会協議会（THT 協議会）
TTE	Transthoracic Echocardiography：経胸壁エコー
TVT レジストリ	STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry：経カテーテル的弁治療レジストリ
VARC	Valve Academic Research Consortium：弁学術研究コンソーシアム
WBC	White blood cell：白血球数

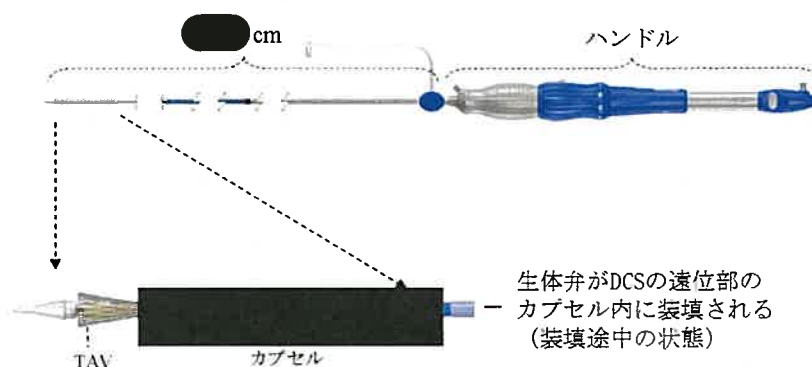
1. 審議品目の概要

「コアバルブ Evolut R」(以下「本品」という。)は、経皮的心臓弁留置に用いる自己拡張型人工心臓弁(ブタ心のう膜弁)システムである。本品は、生体弁、デリバリーカテーテルシステム(以下「DCS」という。)、装填システム(以下「LS」という。)等から構成される(図 1)。生体弁には 23mm~34mm の 4 つの径がある。本品は、経大腿動脈、鎖骨下/腋窩動脈及び直接大動脈からのアクセスが可能である。

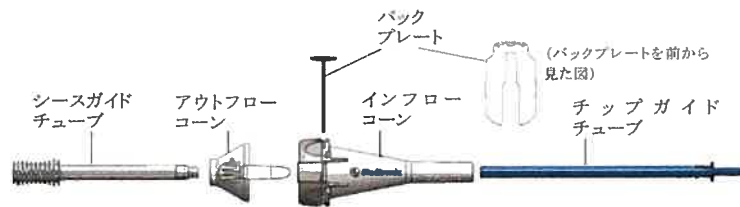
本品は、経カテーテル大動脈弁留置術(Transcatheter Aortic Valve Replacement : TAVR。以下「TAVR」という。)に使用する医療機器として、「自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、又は外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全(狭窄、閉鎖不全、又はその複合)による症候性の弁膜症を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者」(以下「外科的手術が施行できない患者」という。)の適応で承認を取得している(承認番号:22800BZX00414000)。本申請は、当該適応に加え、外科的手術が施行可能な患者に対する適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本一変申請」という。)である。



(A) 生体弁



(B) デリバリーカテーテルシステム (DCS)



(C) 装填システム (LS)

図 1 本品の主な構成品の外観図

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本一変申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) 第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

本邦においては、高齢者の増加に伴い、退行変性による症候性重度の大動脈弁狭窄症（Aortic Valve Stenosis、以下「AS」という。）の患者数と症候性重度 AS に対する外科的大動脈弁置換術（Surgical Aortic Valve Replacement、以下「SAVR」という。）の施行数が増加している。SAVR は、症候性の AS 又は大動脈弁閉鎖不全症の患者に対する標準治療であり、本邦では年間 13,000 例以上実施されている¹。しかしながら、SAVR は体外循環を必要とし、全身麻酔、胸骨切開術及び心肺バイパスを伴うため、高齢の患者や重度の術前合併症を有する患者、心肺機能が著しく低下している患者等では、周術期死亡や合併症の発現等の手術リスクが高くなり、適応とならない。そこで、高齢や全身状態の悪化等の理由から SAVR が施行できない症候性重度 AS 患者に対する治療法として、外科的手術よりも侵襲性の低い TAVR が開発された。本邦においても、本品、「コアバルブ」（本品の前世代品。承認番号：22700BZX00100000）、「エドワーズ サピエン 3」（承認番号：22800BZX00094000）等が承認されている。

TAVR は SAVR に比べて侵襲性の低い治療法であるものの、TAVR デバイスの導入初期においては、SAVR に比べて脳卒中や血管合併症等の発現率が高かったため、SAVR が施行できない患者のみが TAVR の対象となっていた。しかしながら、TAVR デバイスの導入後 10 年程度が経過した現在、デバイスの改良、術者の経験及び臨床成績の蓄積を経て、TAVR の治療成績は改善傾向

にある。現在、SAVR が施行できる患者に対しては、標準治療として SAVR が選択されているが、上述のとおり、SAVR の侵襲度は高く、SAVR が施行可能な患者であっても患者への負担は大きい。このような背景から、申請者は、SAVR が施行可能な患者に対しても、SAVR よりも低侵襲な TAVR を治療選択肢の一つとして提供することに臨床的意義があると考え、本品の外科的手術リスクの低い患者に対する適応拡大に至った。

(2) 国内外における使用状況

本邦では、本品は、TAVR に使用する医療機器として「自己大動脈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」を使用目的とした承認を 2016 年 11 月 8 日に取得している。欧米における承認取得状況を表 1 に示す。2013 年 10 月から 2020 年 1 月末までの本品の全世界での販売数は、生体弁が 個であった。

表 1 欧米での適応

国名／地域	承認／認証を取得している使用目的	承認／認証取得時期
米国	The Medtronic CoreValve Evolut R system is indicated for relief of aortic stenosis in patients with symptomatic heart disease due to severe native calcific aortic stenosis who are judged by a heart team, including a cardiac surgeon, to be appropriate for the transcatheter heart valve replacement therapy. The Medtronic CoreValve Evolut R system is indicated for use in patients with symptomatic heart disease due to failure (stenosed, insufficient, or combined) of a surgical bioprosthetic aortic valve who are judged by a heart team, including a cardiac surgeon, to be at high or greater risk for open surgical therapy (i.e., STS predicted risk of operative mortality score $\geq 8\%$ or at a $\geq 15\%$ risk of mortality at 30 days). 本品は、重度の大動脈弁石灰化による症候性大動脈弁狭窄を有し、心臓外科医を含むハートチームにより経カテーテル大動脈弁置換術による治療が適切と判断された患者に使用する。本品は、外科的に植込まれた生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）に起因する症候性心疾患を有し、心臓外科医を含むハートチームにより外科的手術によるリスクが高いと判断された(STS スコアが予測する手術死亡リスクが 8%以上又は 30 日時点の死亡リスクが 15%以上)患者に使用する。	2019 年 8 月 PMA (P130021/S058)
欧州	The CoreValve Evolut R system is indicated for patients presenting with severe native aortic valve stenosis. For patients presenting with severe native bicuspid aortic valve stenosis, the CoreValve Evolut R system is indicated for patients who are at intermediate or greater risk for surgical aortic valve replacement (AVR) where intermediate risk is defined as Society of Thoracic Surgeons operative risk score $\geq 4\%$ or documented heart team agreement of risk for AVR due to frailty or comorbidities. For patients presenting at low risk for AVR ($<4\%$), the system is indicated for patients ≥ 70 years of age with an LVEF (Left Ventricular Ejection fraction、左室駆出率、以下「LVEF」という。) $>30\%$. The CoreValve Evolut R system is also indicated for patients with a stenosed, insufficient, or combined surgical bioprosthetic valve failure necessitating valve replacement who are at high or greater risk for surgical aortic valve replacement (AVR) where high risk is defined as Society of Thoracic Surgeons operative risk score $\geq 8\%$ or documented heart team agreement of risk for AVR due to frailty or comorbidities. 本品は、重度の自己大動脈弁狭窄症を有する患者に使用する。重度の自己大動脈弁狭窄症の二尖弁の患者に対しては、外科的大動脈弁置換術のリスクが中等度あるいはそれ以上にリスクが高い患者に使用する。中等度リスクは STS スコアが 4%以上、あるいはハートチームが虚弱度あるいは合併症による AVR のリスクに書面で合意するかのいずれかに定義される。AVR によるリスクが 4%以下とされる低リスク患者は、70 歳以上で LVEF が 30%以上の患者に使用する。 また、本品は外科的に植込まれた生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全、又はその複合）を有する、大動脈弁置換術が必要とされる患者にも使用する。外科的 AVR のリスクが高いあるいは極めて高いと判断された (STS スコアが 8%以上又はハ	2020 年 6 月 CE マーク CE619064 Reference number: 9788909

	ートチームが虚弱度あるいは合併症による AVR のリスクに書面で合意するかのいずれかに定義される) 患者を対象とする。	
--	---	--

(3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

2014 年 9 月から 2020 年 1 月までの本品の主な構成品の主な不具合発生状況の内訳を表 2～表 4 に示す。

表 2 海外における主な不具合の発現状況 (生体弁)

不具合の内容	本品の 23, 26, 29mm 生体弁		本品の 34mm 生体弁	
	発現件数	発現頻度 (%) (N=)	発現件数	発現頻度 (%) (N=)
患者関連の不具合				
心電図変化*		2.421		1.609
介入を伴う心電図変化*		1.606		1.018
弁周囲漏出 — 軽度		0.654		0.804
弁周囲漏出 — 中等度		0.595		0.817
脳卒中		0.420		0.102
弁周囲漏出 — 重度		0.399		0.632
死亡		0.273		0.146
低血圧		0.264		0.271
出血		0.234		0.019
高圧較差		0.199		0.060
死亡 — 関連なし		0.197		0.073
冠動脈閉塞		0.181		0.016
血管外傷		0.171		0.083
心筋梗塞		0.146		0.012
血栓		0.104		0.070
機器関連の不具合				
脱落		0.617		0.613
フレーム異常		0.240		0.443
フレーム拡張		0.234		0.297
外観異常		0.184		0.057
弁 — 一般		0.156		0.105
患者生体弁ミスマッチ		0.119		0.051
不正確な送達		0.115		0.105
位置決め困難		0.111		0.067

* 伝導障害系を含む。

表 3 海外における主な不具合発現状況 (DCS)

	本品の18Fr DCS		コアバルブ Evolut PROに 含まれる20 Fr DCS	
	発現件数	発現頻度 (%) (N=)	発現件数	発現頻度 (%) (N=)
患者関連の不具合				
血管外傷		0.301		0.375
アクセス部位出血		0.128		0.070
出血		0.094		0.070
血種		0.077		0.038
低血圧		0.060		0.080
偽動脈瘤		0.055		0.040
死亡		0.051		0.086
機器関連の不具合				
構成部品分離		1.214		0.350
展開不可		0.894		0.201
位置決め困難		0.556		0.646
誤装填		0.394		0.196
脱落		0.199		0.234
装填不可		0.190		0.075
進行不可		0.180		0.302
キンク		0.096		0.101
展開困難		0.077		0.058
装填困難		0.058		0.035
再収納困難		0.053		0.040
進行困難		0.159		0.174
脱落 — DCS 関連		0.041		0.121
不正確な送達		0.029		0.086
DCS — その他の事象		0.261		0.156

表 4 国内における主な不具合の発現状況

不具合の種類	本品		コアバルブ Evolut PRO*	
	発現件数	発現頻度 (%) (N=)	発現件数	発現頻度 (%) (N=)
伝導系障害		8.723		9.337
解離 (血管解離、血管解離の疑いを含む)		1.705		1.936
追加手術		1.574		5.766
心不全		1.421		0.904
虚血性脳血管障害		1.377		1.764
バルブインバルブ		0.809		0.861
脳血管障害		0.612	—	—
不明		0.568	—	—
不整脈 (不整脈の疑いを含む)		0.525	—	—

冠動脈閉塞	●	0.503	●	0.688
損傷（血管損傷を含む）	●	0.503	●	1.506
血栓 （血栓症、血栓症の疑いを含む）	●	0.394	●	0.258
出血（出血性ショックを含む）	●	0.372	—	—
逆流	●	0.372	●	0.129
心タンポナーデ	●	0.372	●	0.344
狭窄	●	0.306	●	0.301
血圧低下	●	0.284	●	0.086
穿孔（血管穿孔を含む）	●	0.284	●	0.258
外科的処置	●	0.240	●	0.129
心停止	●	0.240	●	0.258
心筋梗塞	●	0.240	●	0.172
麻痺	●	0.197	●	0.043
心内膜炎	●	0.197	●	0.086
心房細動	●	0.197	●	0.258
敗血症	●	0.153	●	0.129
心嚢液貯留	●	0.153	●	0.086
追加処置	●	0.153	●	0.516
血管閉塞	●	0.131	●	0.172
塞栓症（血栓塞栓症を含む）	●	0.131	●	0.086
播種性血管内凝固症候群	●	0.109	—	—
破裂（心室破裂、血管破裂を含む）	●	0.087	●	0.172
感染症	●	0.087	●	0.043
ショック（心原性ショックを含む）	●	0.087	—	—
循環不全	●	0.066	—	—
神経障害	●	0.066	—	—
仮性動脈瘤	●	0.066	●	0.086
低血圧	●	0.066	●	0.215
血腫	●	0.066	●	0.301
脳梗塞	●	0.066	●	0.043
神経学的変化	●	0.066	●	0.086
大動脈解離	●	0.022	●	0.172
血栓症	—	—	●	0.129

* 20Fr DCS はコアバルブ Evolut PRO に含まれている。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、顕著な発現率を示す有害事象及び不具合は認められなかったことから、特段の問題はないと判断した。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性にかかる規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格について、本一変申請に伴う変更はなく、従前の仕様が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格について、従前の仕様を設定して差し支えないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能、使用方法

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能並びに使用方法に関する資料について、本一変申請に伴う仕様及び構成品の変更はなく、使用環境も変わらないことから、評価は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能並びに使用方法に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

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第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について審査した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。
後述するへ項「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」の<総合機構における審査の概要>の「(3) 本品の臨床的位置付け」で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、適切な使用者及び実施施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。
- ② 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。
後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、臨床試験における本品の成績は良好であり、本品の特性を理解し適切な患者選択を行うことで、外科的手術が施行可能な患者において有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。
- ③ 添付文書等による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、術者が本品のリスクを理解したうえで、本品の適応患者やアプローチを適切に選択することが最も重要であるため、添付文書等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の基本要件への適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971:2012「Medical devices—Application of risk management to medical devices」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本一変申請においては、本品の製造方法及び動物由来原料に変更はない。このため、製造方法及び動物由来原料に関する資料は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の製造方法に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

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

<提出された資料の概略>

(1) Low Risk 試験（実施期間：2019年10月～実施中）

表 5 に示すとおり、本申請における臨床評価資料として、大動脈弁置換術（Aortic Valve Replacement：以下「AVR」という。）を必要とする重度の AS を有し、かつ手術リスクの低い患者を対象とした前向き多施設共同無作為化比較国際共同試験である「Low Risk 試験」の試験成績が提出された。本申請の資料として、米国での薬事申請に使用した中間成績に加え、同一試験の中間解析までに手技を実施した症例全例の手技後 1 年成績が提出された。

表 5 Low Risk 試験の概要

項目	概要
試験の種類	前向き、無作為化、対照比較、多施設共同試験
対象患者	大動脈弁置換術を必要とする重度の石灰化大動脈弁狭窄症を有し、かつ手術リスクの低い患者
被験群	下記の被験機器を用いた経カテーテル的大動脈弁置換術本品（サイズ：23, 26, 29, 34 mm） ● コアバルブ Evolut PRO（サイズ：23, 26, 29 mm） ● コアバルブ（サイズ：31 mm）
対照群	市販の外科用生体弁を用いた SAVR
アクセス	経大腿アクセスなど
症例数	合計 1478 例（TAVR 群：737 例、SAVR 群：741 例） 上記のうち日本人症例合計 35 例（TAVR 群：18 例、SAVR 群：17 例）
施設数	全 87 施設 米国：61 施設、日本：8 施設、カナダ：6 施設、オーストラリア及びニュージーランド：6 施設、欧州：6 施設
主要評価項目	2 年までの全死因死亡又は障害を来す脳卒中
副次評価項目	安全性 1. 30 日の死亡、障害を来す脳卒中、生命を脅かす出血、重度の血管合併症、又は急性腎障害（AKI：II 又は III）の複合エンドポイントの発生率 2. 30 日の新しい永久ペースメーカー植込み（以下「PPI」という。） 3. 1 年までの人工弁心内膜炎 4. 1 年までの人工弁血栓症 5. 1 年までの全ての脳卒中（障害を来す、又は来さないもの） 6. 1 年までの生命を脅かす出血 7. 1 年までの再手術を要する弁に関連する機能障害 有効性 1. 1 年までの弁に関連する機能障害（中等度又は重度の狭窄又は逆流） 2. 30 日と 1 年までのカンザスシティー心筋症質問表（KCCQ）による生活の質（QOL） 3. 1 年までの大動脈弁疾患による再入院率 4. デバイス成功 5. 1 年までのドプラ心エコー検査による血行動態 6. 1 年までのニューヨーク心臓協会（NYHA）の機能的分類 7. 1 年までの EuroQol 5 Dimension（以下「EQ-5D」という。）により評価した健康に関する生活の質アンケート
選択基準	被験者候補は植込みに適格な以下の選択基準を全て満たすこと： 1. 重度大動脈弁狭窄： a) 症候性の患者

	大動脈弁口面積は 1.0cm^2 以下（又は大動脈弁口面積指数が $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ 以下）、又は平均圧較差が 40mmHg 以上、又は安静時の Transthoracic Echocardiography（以下「TTE」という。）にて大動脈弁の最大流速が $4.0\text{m}/\text{秒}$ 以上 又は b) 無症候性の患者 ● 非常に重度の AS で、大動脈弁口面積が 1.0cm^2 以下（又は大動脈弁口面積指数が $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ 以下）、及び大動脈弁の最大流速が $5.0\text{m}/\text{秒}$ 以上、又は安静時の TTE にて平均圧較差が 60mmHg 以上、又は ● 大動脈弁口面積が 1.0cm^2 以下（又は大動脈弁口面積指数が $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ 以下）、及び平均圧較差が 40mmHg 以上、又は安静時の TTE にて大動脈弁の最大流速が $4.0\text{m}/\text{秒}$ 以上、及び運動負荷試験で示された運動能力が限られている場合、血圧反応異常、又は不整脈又は ● 大動脈弁口面積が 1.0cm^2 以下（又は大動脈弁口面積指数が $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ 以下）、及び平均圧較差が 40mmHg 以上、又は安静時の TTE にて大動脈弁の最大流速が $4.0\text{m}/\text{秒}$ 以上、及び左室駆出率 50% 未満。 2. SAVR が低リスクであると考えられる。低リスクとは、複数の専門分野の医師等で構成される実施医療機関のハートチームによる評価により、SAVR 後 30 日目の予測される死亡リスクが 3% 未満であること。 3. 被験者が手技後全ての予定されているフォローアップ評価を遵守し、指標手技を実施した実施医療機関に戻ることに同意している。
主な除外基準	1. 人工生体弁置換の禁忌と考えられる状態（例、機械人工弁の適応である） 2. 以下のいずれかに対する過敏症又は禁忌であり、事前に適切に治療できない： ● アスピリン又はヘパリン（HIT/HITS）及びビバリン ● チクロピジン及びクロピドグレル ● ニチノール（チタニウム又はニッケル） ● 造影剤 3. 以下のいずれかの血液疾患を有している：白血球減少症、血小板減少症、出血性素因又は凝固障害の既往、又は凝固能亢進状態 4. 活動期心内膜炎を含む進行中の敗血症を有している。 5. 無作為化割付け前の 30 日以内にベアメタルステント、もしくは無作為化割付け前の 180 日以内に薬物溶出ステントを用いた経皮冠動脈又は末梢血管インターベンショナル手技を実施している。 6. Syntax スコア >22 及び／又は保護されていない左主冠動脈を含む多枝冠動脈疾患。 7. 症候性の頸動脈又は椎骨動脈疾患、又は成功した頸動脈狭窄症の治療歴（ハートチームによる評価が 10 週間以内にある）がある。 8. 心原性ショック。 9. 最近（ハートチーム評価の 2 か月以内）、脳血管発作（CVA）又は一過性脳虚血性発作（TIA）の既往歴がある。 10. 抗血液凝固療法を妨げる胃腸（GI）出血がある。
観察期間	手技後 10 年

被験機器として、本品のほか、「コアバルブ」（承認番号：22700BZX00100000）及び「コアバルブ Evolut PRO」（承認番号：23000BZX00196000）が使用された。本品は、コアバルブを基に、①留置時の変形の低減を目的として生体弁の [] していること、②生体弁の部分展開後の再収納及び再配置を実現するための DCS の改良、③23mm 及び 34mm サイズの追加等の改良が行われている。また、コアバルブ Evolut PRO では、本品を基に、流入部の周囲のシーリングを増強することで弁周囲逆流の低減することを目的としたアウトースカートが追加されている。いずれの改良においてもコアバルブの設計を維持した改良であり、性能の最適化が図られている（表 6）。

表 6 本品、前世代品及び次世代品の主な違い

	コアバルブ* (前世代品)	コアバルブ Evolut R* (本品)	コアバルブ Evolut PRO* (次世代品)
			
本邦での 初回承認日	2015 年 3 月 25 日	2016 年 11 月 8 日	2018 年 6 月 29 日
弁形状	流入部径■■■■mm 中央部径■■■■mm 流出部径■■■■mm	流入部径■■■■mm 中央部径■■■■mm 流出部径■■■■mm	流入部径■■■■mm 中央部径■■■■mm 流出部径■■■■mm
弁周囲逆流防 止用スカート	なし	なし	あり
弁径	26/29mm	23/26/29/34mm	23/26/29mm

*写真は代表例。

AS の治療においては生命予後の改善が主要目的であることから、Valve Academic Research Device Consortium ガイドライン（以下「VARC ガイドライン」という。）²⁾において、臨床試験では手技後 1 年の死亡率を主要評価項目とするよう推奨されている。また、TAVR 施行後の主要な合併症である脳卒中についても、死亡に加えて複合的に評価するよう Valve Academic Research Device Consortium ガイドライン 2（以下「VARC-2 ガイドライン」という。）³⁾にて推奨されている。Low Risk 試験は、コアバルブシリーズを用いた TAVR が SAVR と同等の有効性及び安全性があり、有用な治療法であること検証することを目的に実施された。主要評価項目は「2 年までの全死因死亡又は障害を来す脳卒中」とされ、SAVR に対する非劣性を評価した。Low Risk 試験では、非劣性マージンを 6.0%、主要評価項目の発現率推定値を被験群、対照群ともに 15%、非劣性の事後確率を 6.0%と設定した。

解析集団の内訳は、図 2 のとおりである。Intention-to-treat 解析集団（以下「ITT 解析集団」という。）は無作為化割付けに従い、実際に受けた手技にかかわらず割り付けられた手技で解析した集団とされた。As Treated 解析集団（以下「AT 解析集団」という。）は植込み手技が試みられた全ての ITT 被験者集団、Implanted 解析集団は AT 解析集団のうち、弁が植え込まれた全ての被験者

を含む集団とされた。その他、医薬品規制調和国際会議（ICH）E9「臨床試験のための統計的原則」⁴に基づき、Per Protocol 解析集団が定義された。

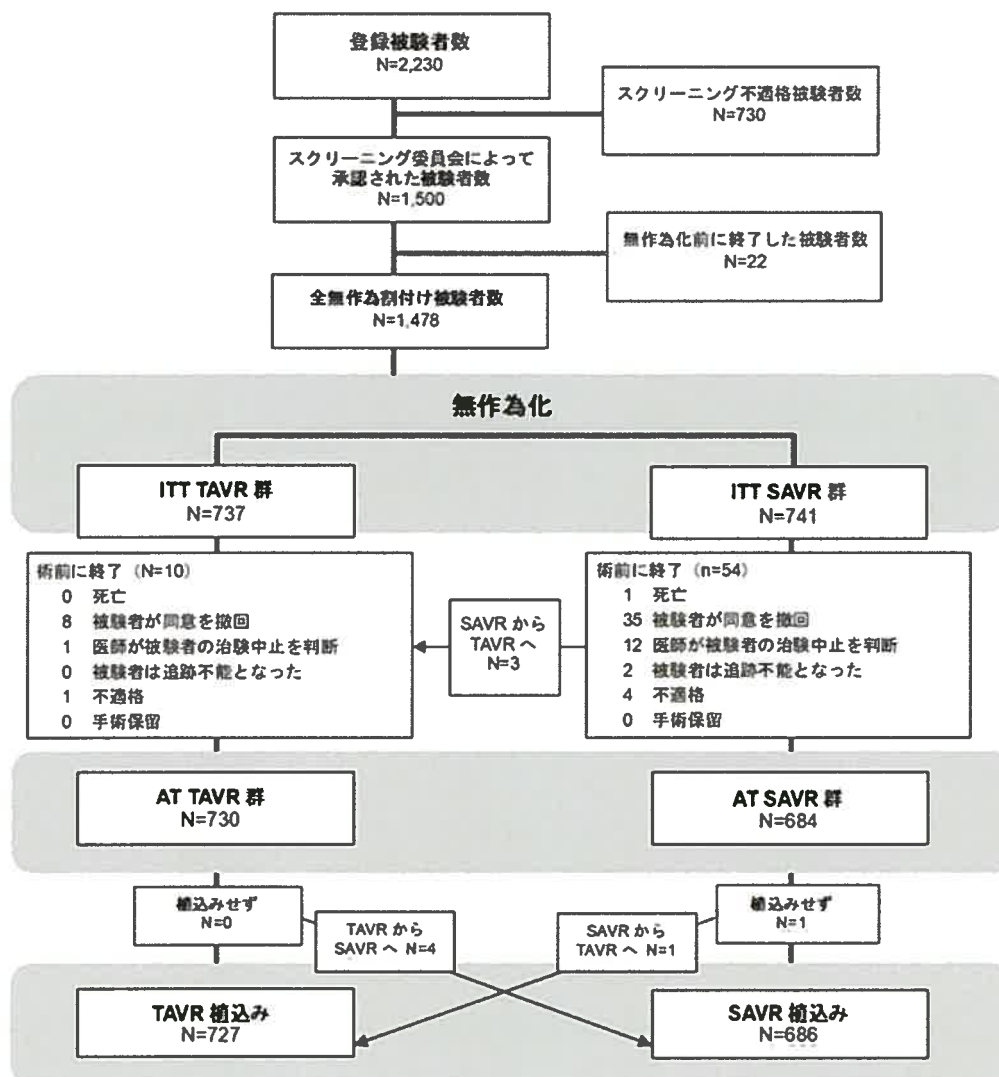


図 2 解析対象集団

Low Risk 試験に組み入れられた AT 解析集団の患者背景及びベースライン特性は表 7 のとおりである。治療群間では、年齢、性別、ベースラインの NYHA 心機能分類、STS スコア、併存疾患や既往歴及び心エコーデータに関して、治療群間で統計的に有意な差異は確認されなかった。

表 7 Low Risk 試験の患者背景 (AT 解析集団)

特性	TAVR 群 (N=730)	SAVR 群 (N=684)	(TAVR 群-SAVR 群) (95% BCI*)
年齢 (歳) **	74.1 ± 5.8 (730) [54, 87]	73.7 ± 5.9 (684) [51, 88]	0.1530
性別 (女性) (%) ***	36.4 (266/730)	34.1 (233/684)	0.3505
体表面積 (m ²) **	2.0 ± 0.2 (730) [1, 3]	2.0 ± 0.2 (684) [1, 3]	0.9065
STS スコア (%) **	2.0 ± 0.7 (730) [1, 5]	1.9 ± 0.7 (684) [0, 5]	0.3187
NYHA 心機能分類 クラス III 又は IV (%)	24.9 (182/270)	28.2 (193/684)	—
大動脈の平均圧較差 (MGV ₂) (mmHg) **	47.0 ± 12.2 (729) [18, 110]	46.5 ± 12.2 (684) [21, 98]	0.5187
大動脈弁口面積 (cm ²) **	0.8 ± 0.2 (722) [0.2, 2.3]	0.8 ± 0.2 (680) [0.1, 2.3]	0.7975
左室駆出率 (LVEF、目視 による) (%) **	61.7 ± 7.9 (730) [20.0, 88.0]	61.9 ± 7.7 (683) [24.0, 86.0]	0.5393
脳血管疾患 (%) ***	10.1 (74/730)	12.0 (82/684)	0.2668
冠動脈疾患 (%) ***	18.2 (133/730)	15.0 (103/684)	—

*ベイズ確信区間

**平均±SD (n) ; [最小値, 最大値]

***% (n/合計数)

植え込まれたサイズで最も多かったのは本品で 34 mm、Evolut PRO で 29 mm であった。被験者の 98.9% (721/729) が大腿動脈アクセスを介して弁が送達された (表 8)。

表 8 Low Risk 試験の手技関連情報 (AT 解析集団)

TAVR 群 (N=730)		SAVR 群 (N=684)	
弁のサイズ		弁のサイズ	
本品 23 mm	1.0% (7/726)	19 mm	3.8% (26/681)
本品 26 mm	13.1% (95/726)	21 mm	18.6% (127/681)
本品 29 mm	26.3% (191/726)	23 mm	30.4% (207/681)
本品 34 mm	32.6% (237/726)	25 mm	26.6% (181/681)
Evolut PRO 23mm	0.4% (3/726)	27 mm	7.0% (48/681)
Evolut PRO 26mm	6.6% (48/726)	29 mm	0.4% (3/681)
Evolut PRO 29mm	16.4% (119/726)	その他*	13.1% (89/681)
コアバルブ 31mm	3.6% (26/726)	—	—
アクセス部位		切開の種類	
左/右大腿	98.9% (721/729)	全胸骨切開	66.0% (451/683)
左/右腸骨	0.1% (1/729)	胸骨小切開	14.3% (98/683)
左/右鎖骨下・腋窩	0.5% (4/729)	右前方開胸術	19.3% (132/683)

直接大動脈	0.4% (3/729)	その他**	0.3% (2/683)
肋骨切開	100.0% (3/3)	—	—
開胸	0% (0/3)	—	—
その他	0% (0/729)	—	—

% (n/合計数)

*その他には、弁サイズ「S」、「M」、又は「L」に分類されるスーチャレス弁が含まれていた。

**切開の種類その他の2つ：右小開胸術から全胸骨切開及び胸骨正中切開に変更。

本治験の主要評価項目である「2年までに全死因死亡又は障害を来す脳卒中」について、TAVR群での Kaplan-Meier 事象率（以下「K-M 事象率」という。）が 4.4%、SAVR 群での K-M 事象率が 6.6%（差異-1.8%[95%CI -4.6%, 1.0%]）であり、SAVR 群に対する TAVR 群の非劣性が示された。また、全死因死亡及び障害を来す脳卒中の K-M 事象率及び事象数を表 9 に、死亡率及び障害を来す脳卒中を表 10 に示す。

表 9 主要評価項目 全死因死亡又は障害を来す脳卒中（AT 解析集団）

	TAVR 群 (N=730)						SAVR 群 (N=684)					
	0	1	6	12	18	24	0	1	6	12	18	24
手技後の期間（月）	0	1	6	12	18	24	0	1	6	12	18	24
期間開始時点での対象患者数（number at risk）	730	725	715	697	615	406	684	663	648	619	538	334
期間中の事象数	5	7	6	7	4	8	17	5	7	5	6	7
累積事象数	5	12	18	25	29	37	17	22	29	34	40	47
期間中の打ち切り数	0	3	12	75	205	398	4	10	13	6	8	5
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
終了	0	3	3	4	3	6	4	10	13	6	8	5
保留	0	0	9	71	202	392	0	0	9	70	190	322
累積打ち切り数	0	3	15	90	295	693	4	14	36	112	310	637
K-M 事象率%	0.0	0.7	1.6	2.5	3.6	4.4	0.0	2.5	3.2	4.3	5.1	6.6
95%CI 下限	—	0.3	0.9	1.6	2.4	2.8	—	1.6	2.1	3.0	3.6	4.4
95%CI 上限	—	1.6	2.9	3.9	5.3	6.9	—	4.0	4.9	6.2	7.3	9.7

表 10 全死因死亡及び障害を来す脳卒中それぞれの K-M 事象率 (AT 解析集団)

事象	0～30 日		0～12 か月		0～24 か月	
	TAVR 群	SAVR 群	TAVR 群	SAVR 群	TAVR 群	SAVR 群
全死因死亡*	0.4% (3)	1.2% (8)	2.1% (15)	2.7% (18)	3.5% (23)	4.4% (27)
障害を来す脳卒中*	0.4% (3)	1.6% (11)	0.8% (6)	2.2% (15)	1.6% (10)	2.9% (18)

*% (症例数)

続いて、主な副次評価項目の結果を示す。副次評価項目であるデバイス成功率を表 11 に示す。デバイス成功の定義は、VARC-2 ガイドラインを参考に、「手技による死亡がないこと、適切な解剖学的位置にデバイスを正しく配置していること（弁輪に配置し、デバイス機能に対する影響なし）、及び心エコー検査にて人工弁が意図した性能を有していると評価されていること」と設定された。デバイス成功率は、定義に含まれる全項目が評価可能であった 577 例から算出した。デバイス成功の基準の少なくとも一つに抵触した場合、全項目が評価されたかどうかに関係なく、デバイス不成功としてカウントし、評価不可能な要素が一つでもあった場合、評価不能とされた。全体デバイス成功は、85.3% (492/577) であった。特に「人工心臓弁が意図した性能を有している」が 86.6%と低く、そのうち「被験者と人工弁とのミスマッチ（以下「PPM」という。）がない」が 89.4%と低かったが、手技後血行動態は一般に良好であり、被験者の大多数は順行性血流及び中等度又は重度の大動脈弁逆流に関する成功の基準を満たした。また、副次評価項目で被験者と人工弁のミスマッチを評価しており、手技後 12 か月及び 24 か月後に PPM が認められなかった被験者の割合は、TAVR 群ではそれぞれ 92.3%及び 92.2%であったのに対し、SAVR 群ではそれぞれ 76.1%及び 84.9%と低かった。

表 11 デバイス成功率 (Implanted 解析集団、TAVR 群)

デバイス成功の内訳	TAVR 群 (N=726)
指標手技	726
デバイス成功 [95% BCI]	85.3% (492/577) [82.1%, 88.1%]
手技上の死亡がないこと	99.6% (723/726)
適切な解剖学的位置に 1 つの弁が正しく配置されている	98.8% (717/726)
人工心臓弁が意図した性能を有している	86.6% (496/573)
被験者と人工弁とのミスマッチがない	89.4% (515/576)
平均圧較差 20mmHg 未満又はピーク速度 3m/秒未満	98.4% (693/704)
中等度又は重度の人工弁逆流がない	98.6% (692/702)

%(n/合計数)

手技後 1 年及び 2 年のコアラが評価に基づく心エコーパラメータを表 12 及び表 13 に示した。全フォローアップ来院（手技後 2 年まで）時において、大動脈弁平均圧較差及び有効弁口面積は、TAVR 群が SAVR 群より有意に良好であり、左室駆出率及び中等度以上の大動脈弁全逆流は同等であった。中等度以上の大動脈弁周囲逆流においては、TAVR 群が SAVR 群より有意に発現率が高かった。

表 12 心エコーパラメータ (手技後 1 年)

項目	TAVR	SAVR	p 値
平均圧較差 (mmHg) *	8.73 ± 3.59 (657) 8.30 (6.20, 10.60) [1.80, 33.10]	11.24 ± 4.80 (595) 10.40 (7.90, 13.90) [1.40, 40.30]	<0.0001
有効弁口面積 (cm ²) *	2.23 ± 0.63 (560) 2.16 (1.78, 2.58) [0.6, 5.7]	1.97 ± 0.57 (522) 1.89 (1.56, 2.31) [0.7, 4.4]	<0.0001
左室駆出率 (%) *	62.0 ± 8.0 (678) 65.0 (60.0, 65.0) [20, 75]	62.9 ± 6.8 (599) 65.0 (60.0, 65.0) [18, 75]	0.0378
中等度以上の大動脈弁全逆流 (%) **	4.3 (29/670)	1.3 (8/596)	0.0016
中等度以上の大動脈弁周囲逆流 (%) **	3.8 (25/659)	0.7 (4/578)	<0.0001

*平均±SD (n) ; 中央値 (Q1, Q3) ; [最小値, 最大値]

**%(n/合計数)

表 13 心エコーパラメータ (手技後 2 年)

項目	TAVR	SAVR	p 値
平均圧較差 (mmHg) *	8.84 ± 4.15 (384) 8.10 (5.70, 10.95) [1.80, 28.20]	11.42 ± 5.22 (319) 10.50 (7.60, 14.00) [1.90, 31.60]	<0.0001
有効弁口面積 (cm ²) *	2.27 ± 0.65 (335) 2.14 (1.83, 2.60) [0.9, 4.7]	1.98 ± 0.57 (270) 1.89 (1.59, 2.32) [0.7, 4.0]	<0.0001
左室駆出率 (%) *	60.7 ± 8.4 (390) 65.0 (60.0, 65.0) [23, 75]	62.4 ± 7.3 (323) 65.0 (60.0, 65.0) [13, 75]	0.0038
中等度以上の大動脈弁全逆流 (%) **	2.8 (11/391)	0.9 (3/319)	0.1026
中等度以上の大動脈弁周囲逆流 (%) **	2.1 (8/377)	0.3 (1/311)	<0.0001

*平均±SD (n) ; 中央値 (Q1, Q3) ; [最小値, 最大値]

**%(n/合計数)

次に、手技後 1 年までの大動脈弁機能不全に伴う再入院率を表 14 に示す。大動脈弁による入院の K-M 事象率は、TAVR 群で 3.2%、SAVR 群で 6.5% (差異-3.4%[95%BCI -5.9%, 1.0%]) であり、SAVR 群が TAVR 群より高かった。

表 14 手技後 1 年までの大動脈弁による入院率 (AT 解析集団)

事象	TAVR 群 (N=725)		SAVR 群 (N=678)		差異 (TAVR 群-SAVR 群)
	症例数 (事象数)	% (95% BCI)	症例数 (事象数)	% (95% BCI)	推定値 (95% BCI)
大動脈弁による入院	20 (25)	3.2% (2.0%, 4.7%)	38 (42)	6.5% (4.7%, 8.8%)	-3.4% (-5.9%, -1.0%)

安全性について、臨床事象判定委員会 (Clinical Events Committee : CEC。以下「CEC」という。) 判定に基づく有害事象発現状況を表 15 に示す。多くの項目で SAVR 群と同等の結果であったが、TAVR 群の PPI は 22.5% であり、SAVR 群の 8.0% より有意に高かった。

表 15 CEC 判定に基づく有害事象発現率 (0~24 か月) AT 解析集団

有害事象	TAVR 群*	SAVR 群*	P 値
全死因死亡又は障害を来す脳卒中	4.4% (29, 33)	6.6% (40, 46)	0.0750
全死因死亡	3.5% (23, 23)	4.4% (27, 27)	0.3510
再インターベンション	0.9% (6, 6)	0.9% (5, 5)	0.8943
全ての脳卒中及び一過性脳虚血発作	8.7% (58, 66)	8.4% (50, 56)	0.7529
出血	10.4% (72, 77)	13.7% (90, 99)	0.0371
重度の血管合併症	3.9% (28, 28)	3.6% (24, 25)	0.7557
急性腎障害	2.1% (15, 15)	10.1% (69, 69)	<0.0001
心原性ショック	0% (0, 0)	0% (0, 0)	NA
心タンポナーデ	0.4% (3, 3)	1.3% (9, 10)	0.0633
弁心内膜炎	0.5% (3, 3)	1.0% (6, 6)	0.2429
弁尖運動異常又は弁血栓症	2.6% (18, 19)	1.4% (8, 8)	0.0889
大動脈弁入院	4.9% (34, 45)	7.2% (46, 57)	0.0691
PPI**	22.5% (153, 155)	8.0% (51, 51)	<0.0001
心房細動	12.2% (84, 100)	39.7% (268, 300)	<0.0001
僧帽弁組織損傷	0% (0, 0)	0% (0, 0)	NA
手技の転帰	1.1% (8, 8)	0.6% (4, 4)	0.2953
冠動脈閉塞	0.8% (6, 6)	0.3% (2, 2)	0.1848
複合事象	9.6% (67, 97)	16.2% (105, 154)	0.0002

*括弧内は (症例数、事象数) を示した。

**ペースラインでペースメーカー又は植込み型除細動器を使用している被験者は含まれない。なお、ペースラインでの使用の判定は、CEC により判定されない。

デバイスの摘出は 11 件発生し、そのうち 5 件が TAVR デバイス、6 件が SAVR デバイスの摘出であった。TAVR 群でデバイスを摘出した被験者 5 名のうち 3 名は弁周囲漏出によるもの、1 名は弁口逆流及び弁周囲漏出によるもの、残りの 1 名は心内膜炎によるものであった。SAVR 群で

デバイスを摘出した被験者のうち4名は心内膜炎によるものであった。このうち1名には弁周囲逆流及び弁周囲膿瘍を認めた。SAVR群の他2名の被験者のうち、1名は血栓症による摘出、もう1名は弁口逆流による摘出であった。

Low Risk 試験に登録された日本人症例における患者背景及び手技情報（表 16、表 17）、並びに臨床成績（表 18 及び表 19）を示す。Low Risk 試験に参加した日本人被験者の患者背景は、女性被験者の割合が高く、STS スコアの平均がやや高かったが、本邦で植え込まれた被験者その他の地域の被験者のベースライン特性は全体的に同等であった。手技後1年の臨床試験成績は、TAVR群及びSAVR群ともに全死因死亡及び障害を来す脳卒中は0%であった。手技後1年の心エコーパラメータは、平均圧較差がTAVR群は 7.99 ± 2.11 mmHgでSAVR群の 14.15 ± 6.07 mmHgより低く、有効弁口面積においてもTAVR群が 1.95 cm^2 でSAVR群 1.55 cm^2 より高かった。中等度以上の大動脈弁全逆流及び大動脈弁周囲逆流の発現においても、TAVR群及びSAVR群ともに発現率が0%で良好であった。

表 16 Low Risk 試験の日本人被験者の患者背景（AT 解析集団）

特性	TAVR 群 (N=18)	SAVR 群 (N=17)
年齢 (歳) *	76.8 ± 3.3 (18) 78.0 (76.0, 79.0) [70, 80]	76.2 ± 3.6 (17) 76.0 (74.0, 79.0) [71, 83]
性別 (女性) (%)	77.8 (14/18)	76.5 (13/17)
体表面積 (m^2) *	1.6 ± 0.2 (18) 1.6 (1.5, 1.7) [1, 2]	1.6 ± 0.1 (17) 1.5 (1.5, 1.6) [1, 2]
STS スコア (%) *	2.3 ± 0.7 (18) 2.4 (1.8, 2.9) [1, 3]	2.4 ± 0.5 (17) 2.2 (2.0, 2.8) [2, 4]
NYHA 心機能分類 クラス III 又は IV (%)	5.6 (1/18)	5.9 (1/17)
大動脈の平均圧較差 (MGV ₂) (mmHg) *	44.0 ± 12.2 (18) 44.2 (35.1, 51.0) [18, 66]	50.5 ± 16.1 (17) 44.4 (38.4, 62.5) [26, 90]
大動脈弁口面積 (cm^2) *	0.7 ± 0.1 (14) 0.7 (0.6, 0.8) [0.5, 1.0]	0.7 ± 0.2 (14) 0.7 (0.6, 0.9) [0.4, 1.0]
左室駆出率 (LVEF、目視 による) (%) *	65.6 ± 6.9 (18) 65.0 (61.6, 70.0) [54.4, 82.0]	66.4 ± 4.5 (17) 67.0 (62.0, 69.2) [59.0, 74.1]
脳血管疾患 (%) **	11.2 (2/18)	17.6 (3/17)
冠動脈疾患 (%) **	0 (0/18)	11.8 (2/17)

*平均 $\pm$ SD (n) ; 中央値 (Q1, Q3) ; [最小値, 最大値]

**% (n/合計数)

表 17 Low Risk 試験の日本人被験者の手技情報 (AT 解析集団)

TAVR 群 (N=18)		SAVR 群 (N=17)	
弁のサイズ		弁のサイズ	
本品 23 mm	0% (0/18)	19 mm	23.5% (4/17)
本品 26 mm	5.6% (1/18)	21 mm	64.7% (11/17)
本品 29 mm	0% (0/18)	23 mm	5.9% (1/17)
本品 34 mm	0% (0/18)	25 mm	5.9% (1/17)
Evolut PRO 23mm	16.7% (3/18)	27 mm	0% (0/17)
Evolut PRO 26mm	44.4% (8/18)	29 mm	0% (0/17)
Evolut PRO 29mm	33.3% (6/18)	その他	0% (0/17)
コアバルブ 31mm	0% (0/18)	—	—
アクセス部位		切開の種類	
左/右大腿	100% (18/18)	全胸骨切開	94.1% (16/17)
左/右腸骨	0% (0/18)	胸骨小切開	0% (0/17)
左/右鎖骨下・腋窩	0% (0/18)	右前方開胸術	5.9% (1/17)
直接大動脈	0% (0/18)	その他	0% (0/17)
肋骨切開	—	—	—
開胸	—	—	—
その他	0% (0/18)	—	—

%(n/合計数)

表 18 日本人被験者の全死因死亡及び障害を来す脳卒中それぞれの K-M 事象率 (AT 解析集団)

事象	0~30 日		0~12 か月	
	TAVR 群	SAVR 群	TAVR 群	SAVR 群
全死因死亡及び障害を来す脳卒中	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
全死因死亡*	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
障害を来す脳卒中*	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

%(n/合計数)

表 19 日本人被験者の心エコーパラメータ (手技後 1 年)

項目	TAVR	SAVR
平均圧較差 (mmHg) *	7.99 ± 2.11 (10) 7.70 (6.10, 9.80) [5.0, 12.0]	14.15 ± 6.07 (10) 13.10 (10.10, 20.00) [4.8, 22.1]
有効弁口面積 (cm ²) *	1.95 ± 0.40 (10) 1.84 (1.66, 2.23) [1.5, 2.7]	1.55 ± 0.37 (9) 1.45 (1.39, 1.65) [1.1, 2.2]
中等度以上の大動脈弁全逆流 (%) **	0 (0/11)	0 (0/10)
中等度以上の大動脈弁周囲逆流 (%) **	0 (0/11)	0 (0/10)

*平均±SD (n) ; 中央値 (Q1, Q3) ; [最小値, 最大値]

**%(n/合計数)

<総合機構における審査の概要>

(1) 外科的手術が施行可能な患者に対する本品の有効性及び安全性

1) Low Risk 試験から評価することの妥当性について

TAVR が症候性重度 AS の経カテーテル的治療手段として本邦へ導入されたのは 2013 年であり、現在、有効な治療選択肢の一つとして世界中で広く手技が行われている。また、これまで実施された外科的手術が施行できない患者に対する TAVR の治験成績から、日本には小さな体格の患者が比較的多く、用いられるサイズが小さいと、一般的に成績が悪くなることは知られているが、その他の医療環境や本品の対象となる患者背景の差異は大きくなく、全体としての治験成績に日米で大きな違いは確認されていない。

一方、海外 SAVR 成績を外挿することの妥当性については、海外に比べて国内 SAVR 成績が良好な傾向にあるとの報告^{5,6}もあり、Low Risk 試験に登録された日本人症例が、SAVR 群 17 例、TAVR 群 18 例と限られた症例数であったことも踏まえ、総合機構は、国際共同治験である Low Risk 試験成績をもって、本邦の患者における有効性及び安全性を評価することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本邦における SAVR の成績と Low Risk 試験の SAVR 群の成績に大きな違いがないことを確認するため、本邦における SAVR 成績に関する文献検索を行った。文献検索は Boolean Literature Search Strategy（文献あるいは URL を引用）を用いて”Japan”、”SAVR”、”Medtronic”、”Edwards”、”特定の外科弁の名称”等の検索語句を用いて実施し、関係性がない（例えば、総説、TAVR のみの文献、TAVR と SAVR を組み合わせた内容、若年患者や透析患者等特定の被験者背景、症例報告等）文献等は除外した（図 3）。さらに、自社で実施した Avalus 大動脈弁（承認番号：22900BZX00287000）を用いた Perigon Japan 試験や、文献検索実施当時は発表されていなかった最新の本邦の大動脈弁狭窄症に関する Current AS Registryⁱを用いた Takeji らによる 2 報の論文を加え、全 28 報を抽出した。

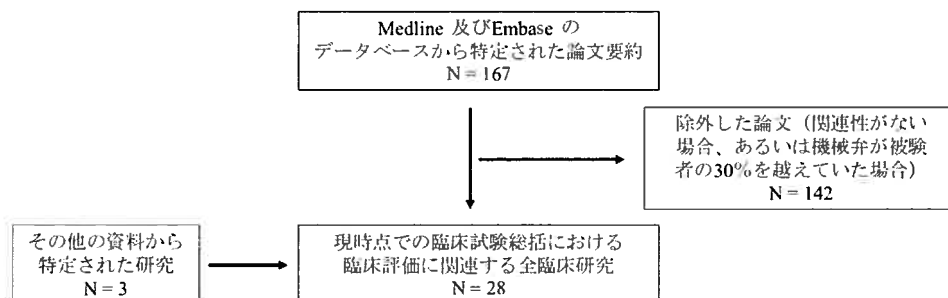


図 3 論文選定過程

ⁱ Contemporary outcomes after Surgery and Medical Treatment in Patients with Severe Aortic Stenosis Registry

これらの結果に基づき、文献検索により得られた本邦の SAVR 成績と、Low Risk 試験における SAVR 群の臨床成績との比較検討を行った。Low Risk 試験の SAVR 群、抽出した本邦での SAVR 成績 28 報に加え、28 報の中で外科的手術リスクの低い (STS スコア <4%) 症候性重度 AS 患者に対する SAVR 成績が示された Takeji らの文献の結果⁷ (以下「CURRENT AS-SAVR 群」という。)の被験者の患者背景及び手技情報を表 20 に示す。28 報における患者背景は、年齢が 43.3~87.9 歳、男性割合が 0~82.5%、STS スコアが 2.3~10.88、NYHA 心機能分類クラス III 又は IV の割合が 0~100%、併用手技の実施率が 0~100%であり、Low Risk 試験の SAVR 群の患者背景との類似性が確認できなかった。一方で、CURRENT AS-SAVR 群においては、年齢が 75.1±5.7 歳、男性割合が 43.2%、STS スコアが 2.3±0.8、Low Risk 試験の SAVR 群の患者群と概ね類似していた。NYHA 心機能分類クラス III 又は IV の割合は 10.0%であり、Low Risk 試験 SAVR 群の 28.2%より低率であった。併用手技が実施された症例は、CURRENT AS-SAVR 群にて 26.4%含まれており、Low Risk 試験 SAVR 群の 26.2%に類似していた。

表 20 患者背景及び手技情報

	Low Risk 試験 SAVR 群 (N=684)	国内文献 (全体) (SAVR, 28報, N=23,484)	CURRENT AS-SAVR群 (N=220)
患者背景			
年齢 (歳)	73.7 ± 5.9	43.3~87.9	75.1 ± 5.7 (220)
男性割合 (%) *	65.9 (451/684)	0~82.5	43.2 (95/220)
STSスコア (%)	1.9 ± 0.7	2.3~10.88	2.3 ± 0.8 (220)
NYHA心機能分類 クラスIII又はIV (%)	28.2 (193/684)	0~100	10.0 (22/220)
手技情報			
併用手技の有** (%)	26.2% (179/684)	0~100%	26.4% (120/454)

平均±SD (n)

*% (n/合計数)

**冠動脈バイパス術、メイズ手術、大動脈弁基部拡張術、上行大動脈置換術、僧帽弁置換術又は形成術、三尖弁置換術又は形成術等。

国内文献における SAVR 成績は、30 日時点での死亡率は 0%~5.5%、30 日時点での脳卒中発生率は 0%~3.9%、再入院及び再手術率は 0%で、ほとんどの再手術は出血によるものであった。手技後 1 年時の死亡率は、0%~9.5%であった。手技後 1 年時の脳卒中発生率は、外科的治療における文献において通常は血栓塞栓症に関する事象の一部として報告されるため、本邦で実施された多くの文献では報告されていなかった。しかしながら、追加的に調査した臨床試験及び文献 2 件においては、手技後 1 年時の脳卒中発生率に関する情報が含まれており Perigon Japan 試験では 0%、Current AS Registry を用いた報告^{7,8}では 1.4%及び 6.0%であった。手技後 1 年時の再入院率は、Current AS registry を用いた文献 1 報に限って報告があり、1.4%であった。

Low Risk 試験 SAVR 群の臨床成績は、死亡及び脳卒中とともに国内文献 28 報の成績の範囲内であった。また、CURRENT AS-SAVR 群との比較において、死亡率に大きな差は認められなかった。手技後 1 年時脳卒中発生率は、Low Risk 試験 SAVR 群にて 4.3%であり、CURRENT AS-SAVR 群

の1.4%より高値であった。

表 21 Low Risk 試験成績と国内の SAVR 成績の比較

項目	Low Risk 試験 SAVR 群 (K-M 事象率 N=684)	国内文献 (全体) (SAVR, 28 報, N=23,484)	CURRENTAS-SAVR 群 (N=220)
評価項目 (手技後 30 日)			
死亡	1.2%	0～5.5%	0.9%
脳卒中	3.2%	0～3.9%	1.4%
評価項目 (手技後 1 年)			
死亡	2.7%	0～9.5%	2.8%
脳卒中	4.3%	0～6.0%	1.4%

総合機構は、申請者が提示した文献は、文献ごとに被験者の患者背景が大きく異なるため、調査文献全てを基に比較考察することは困難と考える。一方、調査文献に含まれていた Takeji らの報告は、外科的手術リスクの低い (STS スコア<4%) 重度 AS 患者に対する SAVR 成績が示された文献である。当該文献では、類似品目であるバルーン拡張型 TAVR デバイスで行われた外科的手術リスクの低い患者を対象とした臨床試験の患者背景にあわせた評価が行われ、Low Risk 試験 SAVR 群と概ね類似した患者背景であったため、当該文献を国内成績として外挿可能性を確認した。

Low Risk 試験 SAVR 群と CURRENTAS-SAVR 群の患者背景では、CURRENTAS-SAVR 群のほうが、①NYHA 分類における III/IV の割合が低く、②女性の割合が高く、③小径の 19mm 及び 21mm の心臓弁を施術される患者が多い傾向がみられた。①の NYHA 分類は、SAVR 施行後の死亡及び脳卒中に対する有意な危険因子であると報告^{9,10}されていることから、試験成績に影響を及ぼす可能性は否定できない。②及び③について、試験成績に影響を及ぼす可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

- コアバルブの使用成績調査において、機器又は手技との因果関係が否定できない有害事象発生率は全体で 26.5%、男性での発現率は 31.5%、女性での発現率は 24.0%であり、女性特有に発現している有害事象や発生傾向は認められなかった。また、96.9%が女性を占める本品の使用成績調査において、伝導障害以外の有害事象が多くても 2.2%の発現に留まることから、女性特有の発生傾向はないと考える。
- Low Risk 試験の結果を基に弁輪周囲長から大動脈弁輪径を算出し、18-20mm、20-23mm、23-26mm、 ≥ 26 mm の弁輪サイズごとに層別化解析した。主要評価項目及び有害事象発生率は、全サイズにわたってわずかにばらつきがみられたが、概ね全体のコホートの結果を反映しており、SAVR 群と比較して、明らかに TAVR 群の成績が劣るサイズはなかった。

申請者の説明を踏まえ、総合機構は以下のように考えた。

Current AS registry は、後ろ向き研究で定義も異なるレジストリデータではあるが、手技後1年以上の国内 SAVR 治療成績がまとめられたデータは限られる。上述の違いを考慮しても、国内では、TAVR 治療成績が SAVR 治療成績に劣ると想定されるほど、国内 SAVR の成績が海外と大きく異なるとは考えにくいと、専門協議の議論も踏まえて判断した。また、女性の割合及び使用された弁輪径が異なるが、Low Risk 試験のコホート結果において、弁輪径による成績の大きな差分が見られないため、同様に国内成績が海外成績と大きく異なることはないと判断した。したがって、日本無作為化コホートの症例数は17例と少数ではあるが、TAVR 群で主要評価項目に係る事象が生じた症例は0例であったことも踏まえ、本邦の外科的手術が施行可能な患者に対する有効性及び安全性を、Low Risk 試験の結果から評価することは可能と判断した。

2) Low Risk 試験の試験デザインの妥当性

総合機構は、SAVR 群との無作為化比較にて、2 年までの全死因死亡又は障害を来す脳卒中が主要評価項目として設定されたことについて、本対象疾患への介入治療の目的や安全性評価も含まれており、臨床効果を評価する指標として妥当と考える。また、本品が外科的手術が施行可能な患者に対して使用することを目的とするならば、SAVR に係る20年の長期成績が報告され、その有用性が確立していることを踏まえ、長期予後进行评估することが重要と考える。本試験には、実現可能性を踏まえて10年の観察期間が設定され、本品の長期的な有効性及び安全性が確認されることから、当該試験成績をもって本品を評価することは受入れ可能と判断した。

3) 手技後長期成績も踏まえた本品の有効性及び安全性について

総合機構は、安全性評価において、TAVR 群のPPIが22.5%とSAVR 群の8.0%より有意に高値であったことについて、当該リスクが臨床上許容可能であるとする根拠、リスク低減措置について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

一般に TAVR は SAVR よりも PPI が必要になる可能性が高い。しかしながら、高リスク患者における手技後1～5年成績から、PPI 施行の有無による死亡率の差は認められず、PPI 施行による負の影響は報告されていない^{11,12,13}。また、手技の経験が蓄積され、PPI 施行時のリスク因子が理解されてきたほか、TAVR の植込み手技が最適化されてきていることを背景に、TAVR 後に PPI が必要になる事例は減少傾向にある。解析用に多くのサンプルを提供している米国 Transcatheter Valve Therapy (TVT) レジストリデータを自社で評価したところ、直近の7 四半期にわたり、本品及びコアバルブ Evolut PRO とともに30 日時点の PPI 率が減少傾向を示している(図4)。

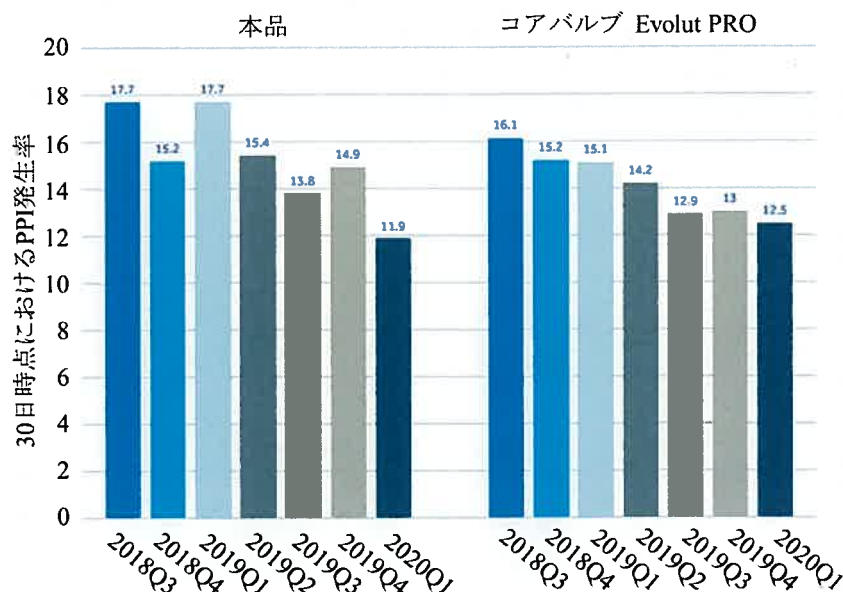


図 4 四半期別及び弁種別 30 日時点 PPI 率

総合機構は、死亡率に影響しないとする根拠が高リスク患者の臨床データからの説明であり、高リスク患者の 5 年生存率は低リスク患者より不良であること、22.5% の PPI は決して低い値ではないことから、類似医療機器と比較した本品のリスクベネフィットバランスについて、さらなる説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

バルーン拡張型経皮的人工心臓弁システムであるエドワーズ社のサピエン 3 では、低リスク患者を対象とした外科的手術との無作為化比較臨床試験 PARTNER 3 試験が行われている。当該試験の結果から、PPI に両群で差がなかったと報告されており、手技後 30 日時点での心エコー検査での平均大動脈弁圧較差は、PARTNER3 試験のサピエン 3 群 12.8mmHg、SAVR 群 11.2mmHg¹⁴であった。Low Risk 試験の SAVR 群では手技後 30 日時点で 10.5mmHg と PARTNER3 試験の SAVR 群と同等の成績であったが、Low Risk 試験の TAVR 群では 8.4mmHg であり、良好な成績であった。バルーン拡張型と自己拡張型の経カテーテル大動脈弁システムにおいて、自己拡張型では、①特に大動脈基部の石灰化病変が強い患者において [REDACTED] こと、②留置時に高頻拍ペーシングが必要ないことから、[REDACTED] こと、③より広い弁口面積が得やすいこと、④システム全体の径がより細いこと（本品の 23～29mm サイズは 5mm 以上の血管径が対象であり、34mm サイズは 5.5mm 以上が対象である）などがメリットとしてあげられる。医療現場ではこれらの特徴を踏まえて、適切なデバイスを選択しているため、本品のリスクベネフィットバランスはとれていると考える。

総合機構は、今回の適応拡大の対象は外科的手術が施行可能な患者であるため、永久ペースメ

一カ留置、中等度以上の大動脈弁周囲逆流発現 (TAVR 群 2.1% (8/377)、SAVR 群 0.3% (1/311)) は本品の潜在的リスクになると考える。手技後長期の臨床アウトカムを踏まえてもこれら潜在的リスクが臨床上許容可能と考える理由、リスク低減措置について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

- 自己拡張型経カテーテル的大動脈弁留置後の PPI については、いくつかの研究報告があり、予測因子として、右脚ブロックの既往歴及び植込みの深度が最も多く挙げられており^{15,16,17}、心拍数 70bpm 以下、大動脈弁石灰化、男性、第 1 度房室ブロック、左脚前枝ブロック、術中房室ブロック¹⁸も予測因子として報告⁹されている。
- PPI と植込み深度の関係については、コアバルブを使用して 6mm 未満の最適な植込み深さが達成されると、6mm 以上の場合と比較して PPI の割合は低くなるとの報告¹⁹や、新規 PPI を必要とした患者の方が、植込み深度が深い傾向にあったとする報告²⁰等、複数の報告がなされている。

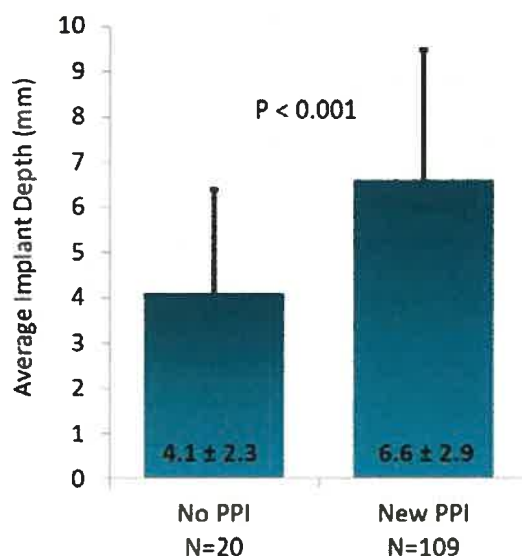


図 5 平均植込み深さ

- 本品留置時の手技の工夫についても、いくつかの報告がある。
 - LowRisk 試験において最も低い PPI 率 (1.9%) を示した施設からの報告では、冠状動脈弁尖の配列を維持することによって透視画像を規格化し、植え込まれる生体弁の正確な深度測定を行うことで、刺激伝導系との干渉を回避したとしている。
 - また、本品を留置する際の視差を除去するために、従来の左前斜位投影法ではなく、右前斜位投影法を利用する「解剖学的に正確な環状平面投影法」を用いることにより、PPI 率が有意に低下したとの報告²¹もある。
 - さらに別の研究においては、弁輪下の膜性中隔の深度を植込み前の CT で算出し、医

師は可能な限り膜性中隔より上部に弁を留置するよう努める MIDAS（膜性中隔に応じた深度の最小化）アプローチと呼ばれる手法により、30 日 PPI 率が 9.7%から 3.0%へ減少したと報告²²されている。

これら手技後の PPI 予測因子の知識、デバイスデザインの改善、並びに適切な手技についての研究や実施などにより、PPI 率は初代の自己拡張型コアバルブ 19.8%～25.9%（対象は外科手術が施行できない患者）であったが、その次の世代の本品である EvolutR では 11.7%～17.5%に減少した^{14,15,16}。上述のとおり、TVT レジストリにおいても 30 日 PPI 率は減少傾向を示している（図 4）。

これらを踏まえ、PPI のリスク要因の一つである植込み深さを弁輪下部から 5mm 未満にコントロールすることは一つの解決策であり、植込み深さを弁輪下部から 3～5mm の間で適切に管理することに関して、本品の使用者に対して製品トレーニング時に注意喚起を行っている。

また、大動脈弁周囲逆流について、申請者は以下のとおり説明した。

- LowRisk 試験の手技後 2 年における中等度以上の大動脈弁周囲逆流は、TAVR 群で多いものの、現時点で大動脈弁周囲逆流の発現率は臨床的に許容可能であると考ええる。
- 一方、重度の大動脈弁周囲逆流 又は中等度/重度の大動脈弁周囲逆流は死亡率に影響を及ぼすとの報告^{23,24}がある。
- 自己拡張型弁の弁周囲逆流のリスクとして、植込み深度が報告²⁵されており、植込み深さを担保するような手技のトレーニングにより大動脈弁周囲逆流を低下させる可能性はあると考える。
- さらに、添付文書にて、LowRisk 試験における弁周囲逆流の結果について情報提供を行うこととする。

長期耐久性について、申請者は以下のとおり説明した。

- SAVR の低リスク患者における TAVR の長期的なリスク・ベネフィットを SAVR と比較するにはさらなるフォローアップデータが必要であり、それらのデータは現在も LowRisk 試験で収集中である。
- 現在のところ TAVR の耐久性が SAVR に対して劣性であることを示す臨床データは報告されておらず、最近実施された複数の試験では、自社製品を用いた TAVR の血行力学的な耐久性が手技後 5 年から 6 年にわたって SAVR より有意に優れていることが報告されている^{10,26}。

総合機構は、申請者が説明したように、PPI の発現に関与する因子の分析が進み、植込み深度についての理解や手技の経験も蓄積された結果、PPI 率は減少傾向であり、今後も PPI 発現に関する要因の分析とさらなる手技のトレーニングにて、PPI 率の低減が期待できるとする申請者の説明は理解できる。しかしながら、現時点で PPI や弁周囲逆流の発現率がさらに減少していることを示す臨床データはないことについては懸念が残る。また、本品の適応は、外科的手術が施行

可能である患者が対象となるため、PPI や弁周囲逆流の発生が、長期成績が安定している外科的手術と比べ、手技後長期的な患者の予後に悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。

一方、Low Risk 試験では、2 年時点において外科的手術群との非劣性検証がなされており、短期的には外科的手術が可能な患者に対する本品の有効性および安全性は示されていると判断した。なお、外科的手術が施行可能な患者の長期成績のエビデンスについては十分に蓄積されていない現状を踏まえ、本品を国内導入するにあたっての長期成績を踏まえた治療選択の考え方については、本項＜総合機構における審査の概要＞の「(2) 本品の臨床的位置づけ」で述べる。

4) 経大腿動脈以外のアクセスについて

Low Risk 試験では、ほとんどの症例で経大腿動脈アクセスが選択されたが、申請者は、低リスク患者へ本品を適応拡大するに際して、経大腿動脈アクセスに限定するつもりはない旨説明した。総合機構は、経大腿動脈アクセスが適さない患者に対してのアクセスルートの適応に変更はなく、限定的ではあるものの Low Risk 試験における経大腿動脈アクセス以外の症例に特段のリスクが懸念されていないことを踏まえ、従前と同様に経大腿動脈アクセス以外のアクセスを含めることは可能と判断した。一方、低リスク患者については外科的手術が安全に施行でき、長期成績も確立していることから、本邦の低リスク患者に対して経大腿動脈以外のアクセスを使用する場合は、当該アクセスが最善であることをより慎重に判断する必要がある、その旨を添付文書に注意喚起することが妥当と判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけについて

AS に対する SAVR 成績は、機械弁置換術で人工弁関連死回避率が 10 年 90～95%、20 年 85～90%、再手術回避率は 10 年 98%、20 年 95%と報告されている。一方、生体弁を用いた SAVR の人工弁構造劣化は手術時の年齢によって異なり、若年であるほどリスクが高いとされている。また、短期成績においては TAVR が優れているとする成績はあるものの、長期成績は乏しく、耐久性の観点から若年者にまで TAVR の適応を広げるべきではないとの意見もある。

総合機構は、手技後 20 年の長期成績が報告され、その有用性が確立されている外科的手術を問題なく選択できる患者にも本品が使用可能となることについて、①外科的手術が施行可能な患者に対する本品の長期臨床成績が限られていること、②外科的手術が施行できない患者と施行可能な患者では、患者背景（特に年齢層の違い）、活動量、余命等が異なること、③留置した TAVR 弁が劣化した際の外科的手術リスクは高くなること等が想定され、再治療を含めた総合的な治療選択を見据え、慎重に判断する必要があると考える。このため、本品の長期臨床成績が限られていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

- TAVR 及び SAVR の全死因死亡は、手技後 30 日までの早期に高い確率で発生し、その後ハザード値は低値で一定に保たれることが実証されており、両治療群ともに 1 年までは、類似したリスク傾向を示している。このことから、手技後 30 日までの安全性データから 1 年までの結果を容易に予測できると考える。

- Low Risk 試験の日本人コホートの症例数は少ないが、日本人の被験者から、主要評価項目の事象（全死因死亡又は障害を来す脳卒中）は報告されておらず、両群において安全性が高いことが示されている。
- 現時点で入手可能な2年を超える本品の臨床成績データは限定的である。一方で、手術リスクが高い及び極めて高い被験者を対象としたUS ピボタル Evolut R 試験における3年の結果では、3年目までの心血管死及び障害を来す脳卒中の発生率は低く、生活の質や機能状態が改善した状態も維持された。そして本品の生体弁は弁の血栓症や機能不全を発生することなく良好な血行動態が維持され、弁周囲逆流は顕著に改善されたと結論された²⁷。
- 本品と類似性が高い前世代品であるコアバルブにおいて、外科的に高リスクの被験者を計795例登録したCoreValve US ピボタル High Risk 試験5年目の結果が報告されている¹⁰。全死因死亡のK-M率は、TAVR群55.3%、SAVR群55.4%と同等であった。大動脈弁平均圧較差は、TAVR群7.1 mmHg、SAVR群10.9 mmHg、重度構造的弁劣化（2017EAPCI/ESC/EACTS 基準²⁸の定義に基づく）回避率はTAVR群99.2%、SAVR群98.3%と同等であった。
- さらにNOTION（Nordic Aortic Valve Intervention：北欧大動脈弁インターベンション）試験²⁶は、医師主導の前向き無作為化臨床試験であり、被験者の大半の手術リスクは低かった。これはAll-comer試験であり、70歳以上の重度ASを有する被験者280例が市販の外科的生体弁を用いたSAVR群とコアバルブを用いたTAVR群に1:1で無作為化された。6年目の全死因死亡に関するK-M率は、TAVR群42.5%とSAVR群37.7%で同等であり（ログランク：p=0.58）、血行動態性能の測定値も、6年間のフォローアップ期間を通じて安定に保たれた。
- また、コアバルブを用いたTAVR後8年間追跡した結果として、手術リスクの高い集団を治療したために死亡率も高値であったが、弁の性能は維持され、生体弁の機能不全の発生率は低いことを示したとの報告^{29,30}もされている。

これらの試験から、初代コアバルブについては、8年目までの長期耐久性が裏付けられ、血行動態はフォローアップ期間を通じて安定に保たれ、SAVRや他の市販TAVRデバイスと同様の耐久度であることが確認された。コアバルブを用いたこれらの試験により手術リスクの低い患者集団における本品の長期成績は裏付けられる。

総合機構は、手技後2年程度まで、本品の有効性及び安全性が確認できることは理解するが、その有用性が確立されている外科的手術と比べ、長期臨床成績が十分確認できているとはいえない状況と考える。また、PPIの発現率が高いことが、手術後長期的な患者予後に影響することは否定できない。したがって、専門協議での議論も踏まえ、外科的手術が施行できない患者と同様に、本品の適応を判断する際には、関連する心臓外科医や循環器内科医を含む医療チームにより慎重に検討し、患者にとって最善の治療方法を選択することが重要と判断した。また、引き続き、関連学会が設定する実施施設基準を満たした医療機関において、実施医認定基準を満たした医師により本品が使用されることも重要と考える。さらに、外科的手術が施行可能な患者への適応拡大により、これまでよりも若年者への使用が広がる可能性が考えられ、これまで以上に長期耐久

性を考慮した適切な患者選択が重要となるため、関連学会と連携の上、関連学会から発出される適正使用に関するステートメントを遵守するよう周知することが必要と判断した（承認条件 4. (1)）。以上から、総合機構は、使用目的に「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」と追記する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>

申請者は、外科的手術が施行可能な患者への本品の適応拡大に伴い、①本品の仕様及び構成品の変更はなく、使用環境も変わらないこと、②これまでよりも手術リスクの低い患者への適応拡大であり、新たに評価すべき安全性及び有効性上の懸念はないと考えられること、③Low Risk 試験において TAVR の SAVR に対する非劣性が示されたこと、④国内外で TAVR 及び SAVR の成績に顕著な差は認められなかったことから、製造販売後調査は不要と考える旨説明した。

<総合機構における審査の概要>

外科的手術が施行できない患者における治療については、本品の前世代品である「コアバルブ」、本品、次世代品の「コアバルブ Evolut PRO」に対して製造販売後調査が実施されており、現時点において懸念される傾向は報告されていない。総合機構は、外科的手術が施行可能な患者への本品の適応拡大については、①外科的手術リスクの低い患者への適応拡大であり、対象患者のリスク因子は低くなることが想定されること、②Low Risk 試験において TAVR の SAVR に対する非劣性が示されたこと、③国内外で TAVR の成績にはこれまでも顕著な差、日本特有の有害事象なども認められなかったことから、本邦において製造販売後調査により確認すべき事項はないと考える。また、低リスク患者へ経鎖骨下／腋窩アクセス、又は直接大動脈を使用する場合は、外科的手術が施行可能な患者への適応であるため、非常に限定的になることが想定され、不具合報告による有害事象収集により対応可能であると判断した。しかしながら、外科的手術が施行できない患者と施行できる患者とでは、患者背景（特に年齢層の違い）、活動量、余命等が異なるため、本品留置後の長期有効性及び安全性をどのように評価し、医療現場へ情報提供していく予定であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

- Low Risk 試験のフォローアップを手技後 10 年まで継続することで評価する予定である。Low Risk 試験のフォローアップ成績は総合機構へ経年報告を行うとともに、経年報告内容から主要な結果を抜粋し、医療現場へ情報提供する予定である。また、フォローアップ成績を踏まえ、必要に応じてリスク低減措置を講じる。
- Low Risk 試験における日本人症例に限られていることから、本邦における外科的手術が施行可能な患者の長期成績については、市販後の臨床研究を実施し、データ収集を行う予定である。当該臨床研究成績に基づいて、本品の外科的手術が施行可能な患者における安全性及び有効性を追認し、その結果を総合機構へ報告すると共に、安全性及び有効性上の懸

念を認めた場合は必要な対策を図る。

総合機構は、申請者の回答及び専門協議での議論を踏まえ、Low Risk 試験のフォローアップ成績や国内製造販売後データの総合機構への経年報告、医療現場への情報提供、及び当該情報に基づいた本品のリスク低減措置が実施されることにより、本品の製造販売後の安全性及び有効性を担保することは可能と判断した。したがって、Low Risk 試験フォローアップ成績の総合機構への経年報告に係る承認条件（承認条件 4. (1)）を付すことにより、本品の外科的手術が施行可能な AS 非慢性透析患者への適応拡大に伴う製造販売後調査は不要と判断した。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同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略>

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、～項の<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。

3. 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

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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。

4. 総合評価

本一変申請は、TAVR に使用する医療機器として、外科的手術が施行可能な患者に対する適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請である。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) 本品の臨床的位置づけであり、専門協議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

提出された Low Risk 試験において、日本人症例は 35 例と少数だったが、これまで実施された外科的手術が施行できない患者に対する TAVR の治療成績から、日米で大きな違いは確認されていない。また、国内患者を対象とした文献報告との比較から、国内 SAVR の成績が海外と大きく異なることは示されなかったため、Low Risk 試験の結果から本品の外科的手術が施行可能な患者に対する有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

Low Risk 試験の結果から、手技後 2 年程度までの全死因死亡及び障害を来す脳卒中、中等度以上の弁周囲逆流の発現率に TAVR 群と SAVR 群で顕著な差はなく、いずれの治療群における平均圧較差及び有効弁口面積の改善も維持されているため、本品の有効性及び安全性は確認できると判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけ

Low Risk 試験の結果から、手技後 2 年程度までの本品の有効性及び安全性は確認できるが、その有用性が確立されている SAVR と比べ、長期臨床成績は限られている。また、本品の PPI 発現率は高く、このことが手技後長期的な患者予後に影響することは否定できない。したがって、外科的手術が施行できない患者と同様に、基準を満たした医療機関において、基準を満たした医師により本品が使用され、患者にとって最善の治療方法を医療チームにより検討すること、また、長期耐久性を考慮した適切な患者選択を行うため、関連学会から周知されるステートメントを遵守することが必要と判断した（承認条件 1.）。さらに、提出された臨床試験の経年報告を求め、長期成績を確認し、当該情報に基づいた本品のリスク低減措置が実施される必要があると判断した（承認条件 4（1））。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、一部の追記（下線部）を行った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、経皮的心臓弁留置に用いる自己拡張型の経皮的動脈生体弁（ブタ心のう膜弁）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、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。また、外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全、又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、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も目的とする。

ただし、慢性透析患者を除く。また、本品の 34mm サイズ生体弁は自己大動脈弁のみを対象とする。

<承認条件>

1. 全対象患者への治療

- (1) 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。
- (3) 関連学会と連携の上、本品が適応対象となる患者以外に使用されることのないよう必要な対応を行うこと。

2. 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非慢性透析患者への治療
 - (1) 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その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。
 - (2) 使用成績評価の調査対象となる 23mm 弁の周術期の成績については、一定症例数毎に速やかに機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること
3. 外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、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非慢性透析患者への治療
 - (1) 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、その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。
 - (2) 使用成績評価の調査対象となる 23mm 弁の周術期の成績については、一定症例数毎に速やかに機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること
4. 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可能で、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非慢性透析患者への治療
 - (1) 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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。

本品は、生物由来製品に該当する。

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

引用文献

- ¹ Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery *et al.*, Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014, *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016.
- ² Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, *et al.*, Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;**57**:253-269.
- ³ Kappetein AP, Head SJ, *et al.*, Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC* 2012;**60**(15):1438-1454.
- ⁴ 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E9「臨床試験のための統計的原則」
- ⁵ Harun K, David JC, Jordan BS, Linda V, Changyu S, Eunhee C, Jeffrey JP, Robert WY, Trends in isolated aortic valve replacement in the United States in the early phase of expansion of TAVR. *International Journal of Cardiology.* 2019; **292**: 68-72.
- ⁶ Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, *et al.*, “Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2018 Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery.” *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; **69**(1): 179-212.
- ⁷ Takeji Y, Taniguchi T, Morimoto T, Saito N, Ando K, Shirai S, Kawase Y, *et al.*, Clinical outcome after surgical aortic valve replacement in low-risk Japanese patients with severe aortic stenosis; *Cardiovascular Intervention and Therapeutics.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s12928-020-00658-2>.
- ⁸ Takeji Y. *et al.*, Transcatheter Aortic Valve Implantation vs. Surgical Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in Real-World Clinical Practice; *Circulation Journal* 2020;**84**,806-814.
- ⁹ Smith RL 2nd, Herbert MA, Dewey TM, Brinkman WT, Prince SL, Ryan WH, Mack MJ; Does body mass index affect outcomes for aortic valve replacement surgery for aortic stenosis? *Annals of Thoracic Surgery.* 2012; **93**(3): 742-746e.
- ¹⁰ Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, Baumgartner H, Windecker S, Wendler O, Urban P, Mandinov L, Thomas M, Vahanian A; European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Intervention.* 2015; **8**(5): 657-669.
- ¹¹ Gleason, T.G., *et al.*, 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018. **72**(22): 2687-2696.
- ¹² Gerckens, U., *et al.*, Final 5-year clinical and echocardiographic results for treatment of severe aortic stenosis with a self-expanding bioprosthesis from the ADVANCE Study. *Eur Heart J.*, 2017. **38**(36): 2729-2738.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02592369>
- ¹³ Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R *et al.*, Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.*, 2019;**380**(18), 1695-1705.
- ¹⁴ Meredith IT. Predictors of Pacemaker Implantation With A Self-Expanding Repositionable Transcatheter Aortic Valve Presentation at EuroPCR, 2016.
- ¹⁵ Weber M, Sinning JM, Hammerstingl C, Werner N, Grube E, Nickenig G. Permanent Pacemaker Implantation after TAVR - Predictors and Impact on Outcomes. *Interv. Cardiol.* 2015;**10**:98-102.
- ¹⁶ Kaneko H, Hoelschermann F, Seifert M *et al.*, Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis using Medtronic new generation self-expanding CoreValve Evolut R. *Heart Vessels* 2018.
- ¹⁷ Siontis GC, Juni P, Pilgrim T *et al.*, Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:129-40.
- ¹⁸ Petronio *et al.*, Optimal Implantation Depth and Adherence to Guidelines on Permanent Pacing to Improve the Results of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Medtronic CoreValve System, *JACC Cardiovasc Intervention*, **8**(6), 2015: 837-846.
- ¹⁹ Meredith *et al.*, Predictors of Pacemaker Implantation With a Self-Expanding Repositionable Transcatheter Aortic Valve, *EuroPCR*, 2016.
- ²⁰ Pisaniello AD. Implantation of Self-Expanding Transcatheter Heart Valve in the Annular Plan is Associated with Low Implant Depths and Pacemaker Rates. Presentation at the American College of Cardiology, 2020.

- ²² Jilaihawi H, Zhao Z, Du R *et al.*, Minimizing Permanent Pacemaker Following Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;**12**:1796-1807.
- ²³ Gerckens, U., *et al.*, Final 5-year clinical and echocardiographic results for treatment of severe aortic stenosis with a self-expanding bioprosthesis from the ADVANCE Study. *Eur Heart J.*, 2017. **38**(36): 2729-2738.
- ²⁴ Adams, D.H., *et al.*, Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N. Engl. J. Med.*, 2014. **370**(19): 1790-1798.
- ²⁵ Wilczek K, Bujak K, Regula R, Chodor P, Osadnik T. Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2015;**12**:89-94.
- ²⁶ Sondergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, *et al.* Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;**73**(5):546-553.
- ²⁷ Barker C, Popma JJ, Williams MR, Reardon MJ. Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Repositionable Supra-annular, Self-Expanding, Bioprosthesis in Patients with Severe Aortic Stenosis at High or Extreme Risk for Surgery: 3-Year Results From the Evolut R US Pivotal Trial. 2019.
- ²⁸ Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B *et al.* Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2017;**38**:3382-3390.
- ²⁹ Testa L, Latib A, Brambilla N, DE Marco F, *et al.* Long - term clinical outcome and performance of transcatheter aortic valve replacement with self - expanding bioprosthesis. *European Heart Journal.* 2020, **0**, 1-11.
- ³⁰ Deutsch M, Erlebach M, Burri M, Hapgelmeir A, Will OG *et al.* Beyond the five year horizon; long - term outcome of high - risk and inoperable patients undergoing TAVR with first generation devices. *EuroIntervention* 2018;**14**:41-49.