

表 15 P-TAVR 試験における全脳卒中の発生率設定根拠と試験成績の比較

	設定根拠の臨床試験	P-TAVR 試験	
	対照群	対照群	本品群
全脳卒中発生率の期待値	-	4%	2% (相対リスク 50%減少と仮定)
全脳卒中の発生率	約 1.5%~7%	2.9%	2.3% (相対リスク 21%減少)
障害を伴う脳卒中の発生率	約 2.4~7%	1.3%	0.5% (相対リスク 60%減少)

また、脳卒中発生率の期待値と観察値の差は、TAVR の適応が SAVR の手術リスクの低い患者にも広がっていることを含め、登録患者の患者背景が試験計画時の想定と異なっていたことが寄与した可能性がある。P-TAVR 試験の対照群の STS スコアの平均は 3.3%であり、対照群の脳卒中発生率の期待値設定にあたり参照した文献における STS スコア（約 5~6%）と比べて低かった（表 16）。SAVR の手術リスクが高い患者においては、冠動脈疾患等の併存疾患、脳卒中の既往歴等を有する患者が多く、相対的に脳卒中の発生リスクも高いとされている。そのため、P-TAVR 試験に SAVR の手術リスクが低い患者がより多く登録されていたことが、対照群の脳卒中発生率が期待値より低かったことに寄与していた可能性がある。

表 16 対照群の脳卒中発生率の期待値設定に参照した文献

著者名	試験デザイン	登録症例数 (例)	STS スコア	脳卒中発生率 (%)	脳卒中評価時期
Seeger J et al. <sup>23</sup>	All-comer 前向き研究	本品群：280 非使用群：522 傾向マッチング集団：各群 280	本品群：6.2±4.2 非使用群：6.9±5.0 (平均値±標準偏差)	本品群：1.4 非使用群：4.6 (傾向マッチング解析) 障害を伴う脳卒中 本品群：0.4 非使用群：3.2	手技後 7日 以内
Seeger J et al. <sup>24</sup>	患者レベルの統合分析 <sup>a</sup>	本品群：717 非使用群：589 傾向マッチング集団：各群 533	本品群：6.2±4.2 非使用群：6.6±4.9 (平均値±標準偏差)	本品群：1.88 非使用群：5.44 (傾向マッチング解析) 障害を伴う脳卒中 本品群：0.38 非使用群：2.44	手技後 72時間 以内
Butala NM et al. <sup>25</sup>	TVT レジストリーデータを使用した観察研究	本品群：12,409 非使用群：110,777	-	本品群：1.3 非使用群：1.5 (未調整解析) 本品群：1.3 非使用群：1.58 (傾向スコアに基づくモデル)	入院時

著者名	試験デザイン	登録症例数(例)	STS スコア	脳卒中発生率(%)	脳卒中評価時期
Van Mieghem NM et al. <sup>26</sup>	多施設二重盲検無作為化試験	本品群：32 非使用群：33	本品群：4.6 非使用群：5.8 (中央値)	障害を伴う脳卒中 本品群：0 非使用群：7	手技後 30日
Ndunda PM et al. <sup>27</sup>	文献検索によるメタ解析	本品群：606 非使用群：724	-	症候性脳卒中 本品群：3.5 非使用群：6.1	手技後 30日

a：SENTINEL 試験、CLEAN-TAVI 試験及び SENTINEL-Ulm 試験のデータが使用された。

<P-TAVR 試験成績から本品の有効性及び安全性が示されていることについて>

P-TAVR 試験の主要評価項目である全脳卒中の発生率については、上述のとおり、対照群において期待値よりも低かったため、3,000 例で群間差を検証するには不十分であったが、統計学的有意差はないが、点推定値の比較では、本品の発生率 (2.3%) は対照群 (2.9%) に比べて低く、21% の相対的なリスク低減がみられた (表 15)。また、全脳卒中のうち、障害を伴う脳卒中については、本品群の発生率 (0.5%) は対照群 (1.3%) よりも有意に低い結果であり、その相対的なリスク低減は 60% であった (表 15)。安全性について、死亡、脳卒中、TIA 及びせん妄の複合、急性腎障害の発生率に両群間で差は認められなかった。本品群で 1 例、アクセス部位の主要血管合併症が発生したが、本品との関連はなく、本手技に関する一連のトレーニングによりリスク低減は可能であると考えられる。これらの結果から、P-TAVR 試験において本品による全脳卒中の発生率低下は示されなかったものの、本品の使用は安全であり、障害を伴う脳卒中の発生を減少させる可能性が示唆された。

P-TAVR 試験の本品群のうち、障害を伴う脳卒中を発生した 8 例について事象の詳細を調査したところ、障害を伴う虚血性脳卒中を発生した 6 例のうち、本品の保護領域に梗塞を認めた患者は 1 例のみであり、本品のフィルタの留置位置が適切ではなかった可能性又は本品のフィルタで捕捉できないサイズの塞栓物質により発生した可能性が考えられる (表 17)。また、本品によって保護されていない領域に梗塞を認めた 2 例については、本品が左鎖骨下動脈をカバーしていないことが要因として考えられる。

表 17 P-TAVR 試験の本品群における障害を伴う脳卒中発生症例の詳細

障害を伴う虚血性脳卒中症例	例数
本品の保護領域での発生 (中大脳動脈領域の梗塞)	1 例
本品の非保護領域での発生 (後頭葉の梗塞)	2 例
本品未使用 (本品のアクセス経路である橈骨動脈が細く蛇行しており、ガイドワイヤの挿入が困難であったため、本品の使用に至らなかった)	1 例
発生領域不明	2 例
障害を伴う出血性脳卒中症例	例数
本品に起因しない原因不明の小脳出血 (本品のフィルタには塞栓物質が捕捉されており、本品には問題はなく、小脳出血は本品に起因するものではないとの報告)	1 例
脳出血 (小脳出血は本品に起因するものではないとの報告)	1 例

加えて P-TAVR 試験のデータ公表後、P-TAVR 試験を含めた本品を使用した臨床試験成績等を用いた 4,066 例のメタ解析では、本品群の使用は 92%の割合で成功しており、P-TAVR 試験と同様に、障害を伴う脳卒中のリスクが統計的に有意に低いことが示された（本品群 0.5%、対照群 1.6%、相対リスク 0.33、95%信頼区間 0.17 - 0.65、 $p=0.001$ ）<sup>29</sup>。全脳卒中の発生リスクについても同様に、対照群と比較して本品群が低かった（本品群 2.7%、対照群 3.7%、相対リスク 0.67、95%信頼区間 0.48 - 0.95、 $p=0.02$ ）。TAVR が実施された患者のうち、周術期虚血性脳卒中が発生した群は、非発生群に比べて、在院死亡率の割合が有意に 3 倍程度高く、脳卒中の発生により、入院期間が平均 6 日間延長したことが報告されている<sup>30</sup>。脳卒中の発生は、手技後 30 日の死亡率上昇に関連しており、TAVR 患者のデータやメタ解析によると、30 日死亡率リスクが約 6 倍に上昇するとも報告されている<sup>7</sup>。これらの報告等を踏まえると、脳卒中は病気の進行が不可逆的な場合もあり、TAVR により AS は改善したが、脳卒中の後遺症により日常生活や社会生活に支障をきたすような状態は患者にとって大きな問題となり得る。

以上を踏まえると、P-TAVR 試験においては、厳密には障害を伴う脳卒中発生率の差を検証する試験デザインではないが、P-TAVR 試験における臨床試験成績及びメタ解析結果から、本品の TAVR 実施における障害を伴う脳卒中の発生リスク低減効果は示されていると考える。

総合機構は、本品の有効性及び安全性について、以下のように考える。

本品の安全性については、P-TAVR 試験成績及びメタ解析の結果等も踏まえ、本品と関連のある特筆すべき安全性事象は認められないことから、臨床上許容可能と考える。

本品の有効性については、P-TAVR 試験の主要評価項目（全脳卒中の発生率）は未達であったこと、統計学的有意差が認められた障害を伴う脳卒中については、P-TAVR 試験では当該項目を検証する目的で症例数設計がなされていないこと等から、これらの結果の解釈については慎重に判断を行う必要がある。

一方、患者の QOL 低下及び術後の死亡率への関与が示唆されている TAVR に関連する脳卒中は臨床上の課題となっており、現在本邦では TAVR 時に発生する塞栓物質を捕捉する手段はないため、塞栓捕捉デバイスに対する臨床上のニーズは高く、本品が医療ニーズの高い医療機器として指定された経緯がある。障害を伴う脳卒中は、患者にとって身体的、精神的に重大な事象であり、P-TAVR 試験を含むメタ解析においても、本品の使用により当該事象の発生リスクの低減が示唆されている。また、SENTINEL 試験成績からも、TAVR 時における本品の塞栓物質捕捉性能が示されている。

以上を踏まえ、本邦における TAVR 時の脳卒中発生に対する課題及び臨床上のニーズに鑑み、患者背景、解剖学的特徴等を十分に考慮して、脳卒中発生リスクの高い患者が多職種から構成されるハートチームにより適切に選択される場合においては、本品のリスクベネフィットバランスが担保されると、専門協議での議論も踏まえ判断した（本品の使用が適した患者については (3)

にて後述する。)

### (3) 本品の使用が適した患者集団について

本品の使用が適した患者集団について、申請者は以下のように説明した。

本品の使用が適すると考えられる、TAVR 手技後の脳卒中発生リスクが高い患者の因子の候補として、THT 協議会から医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会に提出された要望書においては、多数の臨床試験のメタ解析より、脳卒中既往、低腎機能、低体重、末梢動脈疾患等が挙げられており、それらの因子を有する患者集団は、TAVR 施行例全体の約 5%と推定されている<sup>31</sup>。また、TAVR に関連した周術期脳血管障害の発生リスクの予測因子及びリスクを層別化するスコアモデルを構築することを目的として実施された、TASK (Transcatheter aortic valve replacement in-hospital stroke) 試験から、脳血管障害の 4 つの独立した予測因子として、脳卒中の既往、バルーン拡張型以外の人工生体弁の使用、慢性腎臓疾患及び末梢血管疾患が特定され、これらの因子を基にした TASK スコアが提唱されている<sup>32</sup>。TASK スコアの 4 つのパラメータを各 1 点として、P-TAVR 試験の患者をスコア付けし、P-TAVR 試験の追加解析を行った結果、TASK スコア 2 点をカットオフとした場合において、全脳卒中の発生率については有意差が認められなかったが、障害を伴う脳卒中の発生率について、TASK スコア 2 未満と 2 以上のいずれの集団においても本品群が対照群より低くなる傾向が示唆された (本品群 0.9%、対照群 4.7%、 $p=0.1097$ ; 本品群 0.5%、対照群 1.1%、 $p=0.0884$ ) (表 18)。

表 18 TASK スコアごとの脳卒中の発生率

評価項目	本品群	対照群	p 値
全脳卒中	2.3% (34/1,501)	2.9% (43/1,499)	0.2960
TASK スコア 2 以上	3.5% (4/113)	8.5% (9/106)	0.1213
TASK スコア 2 未満	2.2% (30/1,388)	2.4% (34/1,393)	0.6232
障害を伴う脳卒中	0.5% (8/1,501)	1.3% (20/1,499)	0.0225
TASK スコア 2 以上	0.9% (1/113)	4.7% (5/106)	0.1097
TASK スコア 2 未満	0.5% (7/1,388)	1.1% (15/1,393)	0.0884

また、TASK スコアのみでは本品の使用の適切性を評価することが困難な患者が一定数存在すると考えられるため、本品の使用が適している患者集団についてさらに検討を行った。

大動脈壁や弓部大動脈の石灰化病変又はアテローム動脈硬化病変由来の塞栓物質は、TAVR 用デリバリーカテーテルが大動脈弓や上行大動脈壁を通過する際に発生する。また、TAVR における人工弁の留置の際に、大動脈弁由来の組織片が生じる。大動脈の動脈硬化病変が虚血性脳卒中のリスク因子となり得ると報告されており、大動脈弁の石灰化についても、TAVR 後の脳卒中の予測因子となり得ると報告がある<sup>33-37</sup>。以上を踏まえ、上行大動脈周辺の動脈硬化病変や大動脈弁の石灰化の有無についても本品の使用を考慮すべき要素である。

したがって、本品の患者選択の際には、「TASK スコアで採用されているリスク因子」及び「画像での上行大動脈周辺のアテローム病変や大動脈弁の石灰化の有無の確認」を含め、THT 協議会

が定めるハートチーム（循環器内科、心臓血管外科等の複数診療科から構成されるチーム）が患者ごとに慎重に検討し、判断する必要があると考える。本品が既に使用されている欧米においても、年齢、腎機能、末梢血管疾患、TAVR に関する血管等の石灰化パターン、脳卒中の既往等の脳卒中に関連する因子を考慮し、脳卒中発生リスクの高い患者を選択して、本品を使用している状況である。

なお、本品の適正使用の担保の観点から、関連学会と協力し、関連学会において施設ごとのTAVR 症例数に対する本品使用割合を確認して議論することとし、今後のエビデンスの蓄積も踏まえ、適正使用指針の改定を含め、本品の適正な使用のあり方について検討を行うこととしている。

総合機構は、申請者の説明のとおり、本品のリスクベネフィットバランスを担保するため、適切な患者選択が重要であると考え。一方、現時点では、本品の使用に適した患者集団について、P-TAVR 試験成績等に基づき明確に特定することは困難であり、既に本品が使用されている欧米においても診療ガイドライン等でTAVR 時の脳卒中発生リスクが高い患者を特定する因子は確立していない状況である。そのため、現時点で得られているエビデンスから、関連学会とも検討を行い、本品の患者選択にあたっては、併存疾患・既往歴（末梢血管疾患、慢性腎臓病及び脳卒中の既往）、画像所見（大動脈弁の著しい石灰化及び上行弓部大動脈のアテローム病変）等を踏まえ、ハートチームが当該患者の脳卒中発生リスクを検討し、本品の使用を総合的に判断することが最善と考え、これを関連学会が作成する適正使用指針に反映することが妥当であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。なお、適正使用指針を遵守して適切な患者が選択されるよう、添付文書上で注意喚起する旨申請者に指示し、申請者もこれを了承した。また、製造販売後においても関連学会と協力して本品の使用割合の確認及び今後のエビデンス蓄積を踏まえた適正使用指針の改定も含めて本品の適正使用を担保していくとする申請者の方針についても、専門協議の議論も踏まえ妥当であると判断した。

#### **(4) 製造販売後安全対策について**

申請者は、本品の製造販売後安全対策について以下のとおり説明した。

本品の使用に際しては、海外で実施している製品トレーニング内容を基本としつつ、THT 協議会の協力を得て、本品を使用する医師に対して以下の製品トレーニングを予定している。また、本品の本邦導入の初期段階においては、海外と同様に、本品の専門的な知識を有する製品スペシャリストが症例立合いを行い、操作方法等について助言を行うこととし、ラーニングカーブの影響を最小限にするための体制を構築する予定である（表 19）。

表 19 本邦における製品トレーニングの概要

内容
座学
・ 製品概要（製品特徴、動作原理、基本的な操作方法、トラブルシューティング等）
・ 製品準備の流れ（併用機器準備、製品セットアップ等）
・ 患者選択（CT計測による適切な患者選択の実例解説等）
・ クリニカルデータ（P-TAVR試験等の主要な臨床試験成績の紹介等）
ハンズオン
・ 一般的な手技のシミュレーション（血管モデル）
・ バーチャルシミュレーション*

\*本品のハンドル部分を模擬したデモンストレーションハンドルを用いて、パソコン上で本品の手技内容をトレーニングする。

また、申請者は、THT 協議会の協力を得て、上述の患者選択に加え、適切な実施医基準及び施設基準を含む適正使用指針を策定するとともに、本品の適正使用の担保の観点から、THT 協議会において各施設における本品の使用割合を確認し、必要に応じて当該指針の内容を改定する旨を盛り込むことが説明された。

総合機構は、製造販売後安全対策について、以下のように考える。

本品は、上述の患者選択に加え、TAVR に対する十分な経験を有する医師が本品に関する適切なトレーニングを受けた上で、各種合併症に対応可能な施設において使用することが適切である。したがって、関連学会と協力し、医師及び施設の基準に関する適正使用指針を策定するとともに、トレーニング及び症例立合いを含めた市販後安全対策を適切に行うとの申請者の方針は妥当と判断し、これを承認条件として付すこととした。

#### (5) 使用目的について

以上の議論を踏まえ、本品は TAVR 手技時に生じる塞栓物質を捕捉、除去するために使用されることから、使用目的を下記のとおりとすることが妥当と総合機構は判断した。

#### 【使用目的又は効果】（下線部を変更）

本品は、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）の際に生じる塞栓物質を捕捉、除去することを目的に、大動脈分岐部（腕頭動脈及び左総頸動脈）に一時的に留置する遠位塞栓防止用デバイスである。

#### 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>

申請者から提出された使用成績調査実施計画（案）の概要を表 20 に示す。

表 20 使用成績調査実施計画（案）の概要

目的	本品の製造販売後の使用実態下での不具合の種類別の発生状況並びに品質、安全性及び有効性に関する情報の検出又は確認を行うことを目的とする。
予定症例数	200 例
設定根拠	P-TAVR 試験における本品群の全脳卒中の発生率（2.27%、95%信頼区間 1.57% - 3.15%）を考慮し、発生率 1.5%の有害事象や不具合を 95%以上の確率で少なくとも 1 例検出できる程度の症例数として 200 例と設定した。
調査期間	2 年（調査準備期間：6 か月、登録期間：12 か月、観察期間：1 か月、評価・解析期間：5 か月）連続調査方式で行う。
調査項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 手技的成功（本品の送達、フィルタ展開・回収、抜去）</li> <li>2. フォローアップ             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 退院時フォローアップ（退院日） フォローアップ実施の有無、NIHSS、mRS</li> <li>2) 30 日フォローアップ フォローアップ実施の有無、NIHSS、mRS</li> </ol> </li> <li>3. 不具合・有害事象（障害を伴う脳卒中及び障害を伴わない脳卒中（虚血性、出血性）を含む）（留置手技から 30 日フォローアップまで）</li> </ol> <p>なお、適正使用指針に基づいた患者の選択理由についても、患者背景として併せて収集する。</p>

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の本邦での使用経験がないことから、製造販売後の使用成績調査において、製品トレーニングを含めた市販後安全対策及び適正使用指針を踏まえた患者選択の適切性を確認し、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずることが重要であると考えている。

使用成績調査の症例数については、P-TAVR 試験成績における全脳卒中の発生率を踏まえて 200 例とする申請者の方針は妥当と判断した。また、TAVR 後の脳卒中発生のおおよそ大半が手技後 72 時間以内に発生していることを考慮し、各症例の観察期間を 1 か月とすること及び観察期間を踏まえて使用成績調査の調査期間を 2 年と設定することは受入れ可能と考える。調査項目についても、本品の送達から留置、回収の一連の手技を評価する項目及び脳卒中の発生率を含む脳神経学評価を中心とした事項が設定されていることから妥当と判断した。

以上より、総合機構は、申請者が計画する使用成績調査実施計画（案）は妥当と判断した。

#### 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「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、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) 適切な患者選択を含めた製造販売後安全対策であり、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について

TAVR を受ける患者を対象として、本品の使用により TAVR 実施後の周術期の全脳卒中の発生リスクを有意に減少させることを検証することを目的に、海外で市販後に実施された P-TAVR 試験において主要評価項目は未達であった。一方、障害を伴う脳卒中の発生率については、本品群で統計学的有意に低い発生率であった。P-TAVR 試験では当該項目を検証する目的で症例数設計がなされていないが、P-TAVR 試験を含むメタ解析の結果においても、本品の使用により当該事象の発生リスクの低減が示唆された。また、欧米で市販前に実施された SENTINEL 試験において、TAVR 手技時の塞栓物質捕捉性能が示された。

本品の安全性については特筆すべき事象は認められなかった。TAVR に関連する脳卒中発症は、患者の死亡リスクの増加や QOL 低下をもたらすことから大きな課題とされていることに鑑み、一定の有効性が想定される本品において、患者背景や画像検査所見、解剖学的特徴等から、脳卒中発生リスクが高い患者が多職種からなるハートチームにより適切に選択される場合においては、本品の臨床におけるリスクベネフィットバランスは保たれ、本品を本邦に導入する意義はあると判断した。

#### (2) 適切な患者選択を含めた製造販売後安全対策について

本邦初の TAVR 手技時に発生する塞栓物質を捕捉、除去するデバイスである本品を有効かつ安全に国内導入するためには、上述したように適切な患者選択が重要であるとともに、本品や手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品に関する知識のみならず、TAVR に関連する十分な経験を有し、合併症に対する対応が可能となる医師及び医療機関で使用されることが必要であると判断した。これには関連学会が作成する適正使用指針の遵守が重要であり、承認条件として付すことが妥当と判断した。

また、本品は国内での使用経験がなく、適正使用指針を踏まえた患者選択の適切性を確認する必要があるため、使用成績調査により本邦での臨床使用実態下における本品の臨床成績を確認し、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。本品の使用成績評価の調査



期間は2年（調査準備期間6か月、登録期間12か月、観察期間1か月、評価・解析期間5か月）とすることが妥当と判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的を以下のように整備し、以下の事項を承認条件として付した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

<使用目的又は効果>

本品は、経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）の際に生じる塞栓物質を捕捉、除去することを目的に、大動脈分岐部（腕頭動脈及び左総頸動脈）に一時的に留置する遠位塞栓防止用デバイスである。

<承認条件>

経カテーテル的大動脈弁置換術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、適切な患者を選択し、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は2年とすることが妥当と判断した。

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 日本循環器学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン. 2020年改訂版 弁膜症治療のガイドライン
- 2 日本循環器学会 循環器疾患診療実態調査 2022年報告書
- 3 Huded CP, et al., Association between transcatheter aortic valve replacement and early postprocedural stroke. *JAMA*. 2019;321(23):2306-2315.
- 4 Tchetché D, et al., Cerebrovascular events post-transcatheter aortic valve replacement in a large cohort of patients: a FRANCE-2 registry substudy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(10):1138-45.
- 5 Nombela-Franco L., et al., Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2012;126(25):3041-3053.
- 6 Vlastra W. et al., Predictors, incidence, and outcomes of patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation complicated by stroke. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007546.
- 7 Muralidharan A., et al., Meta-analysis of perioperative stroke and mortality in transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2016;118(7):1031-1045.
- 8 DeRubertis B., et al., Determining the quantity and character of carotid artery embolic debris by electron microscopy and energy dispersive spectroscopy. *Journal of Vascular Surgery* 2007;45(4):716-725.
- 9 Annalisa A., et al., Cerebral protection during carotid artery stenting. *Stroke* 2022;33:456-461.
- 10 Drummond J. C. Blood pressure and the brain: How low can you go? *Anesth Analg*. 2019;128(4):759-771.
- 11 Thomas W. A., et al., Electrical activity of the cerebral cortex during induced hypotension in man: A comparison of sodium nitroprusside and trimetaphan, *British Journal of Anaesthesia* 1985;57(2):134-141.
- 12 日本メドトロニック株式会社. コアバルブ 医療機器製造販売承認申請 添付資料概要
- 13 平成25年4月26日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. サピエン XT 審査報告書
- 14 エドワーズライフサイエンス株式会社. サピエン XT 医療機器製造販売承認申請 添付資料概要
- 15 Leon, M. B. et al., Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2016;374, 1609-1620.
- 16 Thourani, V. H. et al., Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387, 2218-2225.
- 17 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. エドワーズ サピエン 3 審査報告書
- 18 エドワーズライフサイエンス株式会社. エドワーズ サピエン 3 医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請 添付資料
- 19 平成27年2月2日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. コアバルブ 審査報告書
- 20 Reardon M. J. et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2017;376, 1321-1331.
- 21 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. コアバルブ Evolut R 審査報告書
- 22 日本メドトロニック株式会社. コアバルブ Evolut R 医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請 添付資料
- 23 Seeger J., et al., Cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement significantly reduces death and stroke compared with unprotected procedures. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:2297-2303.
- 24 Seeger J., et al., Rate of peri-procedural stroke observed with cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement: a patient-level propensity-matched analysis. *Eur Heart J* 2019;40:1334-1339.
- 25 Butala N. M., et al., Cerebral embolic protection and outcomes of transcatheter aortic valve replacement: Results from the Transcatheter Valve Therapy registry. *Circulation* 2021;143:2229-2240.
- 26 Van Mieghem N., et al., Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: the randomised MISTRAL-C trial. *EuroIntervention* 2016;12:499-507.

- <sup>27</sup> Ndunda P. M., et al., Clinical outcomes of Sentinel Cerebral Protection System use during transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2020;21:717-722.
- <sup>28</sup> ポストン・サイエンティフィックジャパン株式会社. ロータスエッジバルブシステム 医療機器製造販売承認事項新規承認申請 添付資料
- <sup>29</sup> Wolfrum M., et al., Cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of propensity score matched and randomized controlled trials using the Sentinel cerebral embolic protection device. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):306.
- <sup>30</sup> Fahad A., et al., Clinical and economic burden of acute ischemic stroke following transcatheter aortic valve replacement. *Structural Heart* 2019;3(1):72-73.
- <sup>31</sup> 第 33 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会, 資料 2-2 学会からの要望書【2021-3】, <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000972944.pdf>
- <sup>32</sup> Berkovitch A., et al., Clinical predictors for procedural stroke and implications for embolic protection devices during TAVR: Results from the multicenter transcatheter aortic valve replacement in-hospital stroke (TASK) study. *J Pers Med* 2022;12(7):1056.
- <sup>33</sup> French Study of Aortic Plaques in Stroke Group; Amarenco P, et al., Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1216-1221.
- <sup>34</sup> Fujimoto S, et al., Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(6):1426-1429.
- <sup>35</sup> Jones EF, et al., Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke.* 1995;26(2):218-24.
- <sup>36</sup> Pollari F, et al., Aortic valve calcification as a risk factor for major complications and reduced survival after transcatheter replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(4):307-313.
- <sup>37</sup> Foley M, et al., Aortic valve calcium score is associated with acute stroke in transcatheter aortic valve replacement patients. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2022;1(4):100349.