

Reaching New Heights

さらなる高みを目指して



PARTNER 3 with Edwards SAPIEN 3



Edwards

PARTNER 3試験による外科手術低リスク患者におけるTAVIのSAVRに対する優越性

試験概要

目的: 外科手術低リスクの症候性の重症大動脈弁狭窄症 (AS) 患者に対し、サビエン3による経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) の安全性と有効性を外科的大動脈弁置換術 (SAVR) と比較する。

対象: 症候性の重症ASで、ハートチームにより外科手術低リスクおよび経大腿アプローチ (TF) によるTAVIが可能と判断された患者1,000例。

主な選択基準

●重度の石灰化大動脈弁狭窄症あり

- ・大動脈弁弁口面積 $\leq 1.0\text{cm}^2$ または弁口面積指数 $\leq 0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$
- ・大動脈弁通過最大血流速度 $\geq 4.0\text{m/s}$ または平均大動脈圧較差 $\geq 40\text{mmHg}$
- ・1) NYHA心機能分類 $\geq \text{II}$ 、または2) 重度息切れを伴う運動負荷試験異常所見、血圧反応異常、不整脈あり、または3) 無症候で左室駆出率 $< 50\%$

●外科手術低リスク

- ・ハートチームによる術前評価
- ・STSスコア $< 4\%$
- ・症例審査委員会による判定

主な除外基準

●解剖学的所見

- ・大動脈弁輪径 $< 16\text{mm}$ または $> 28\text{mm}$ (3D解析)
- ・二尖弁 (CT評価)
- ・重度の大動脈弁閉鎖不全症 ($> 3+$) または僧帽弁閉鎖不全症 ($> 3+$)
- ・重度の左室機能不全 (LVEF $< 30\%$)
- ・経大腿アプローチ (TF) 不適
- ・複雑病変を有する冠動脈疾患 (非保護左主幹部病変あり、SYNTAXスコア > 32 またはPCI不適)

●臨床所見

- ・1ヵ月以内に急性心筋梗塞あり
- ・90日以内に脳卒中または一過性脳虚血発作あり
- ・腎不全 (eGFR $< 30\text{mL}/\text{min}$) および/または腎代替療法適応
- ・血行動態または呼吸が不安定
- ・フレイル患者

方法

多施設共同の無作為化比較試験。対象をサビエン3を用いたTAVI群とSAVR群に1:1で無作為に割り付けた。追跡期間は10年を予定し、術後30日、6ヵ月、以後は1年ごとに評価した。

主要評価項目

1年後の全死亡、脳卒中または再入院*の複合イベント発現率

*治療または手技に関連した入院、および心不全による入院

副次評価項目

30日後の心房細動の新規発現、初回入院期間、30日後の死亡とKCCQスコア < 45 またはベースラインから10点以上の減少、30日後の死亡または脳卒中、30日後の脳卒中

その他の安全性および有効性に関する主要な評価項目

生命を脅かすまたは重度出血、重度血管合併症、急性腎障害、伝導障害の新規発現または悪化による永久ペースメーカーの新規留置、介入を要する冠動脈閉塞

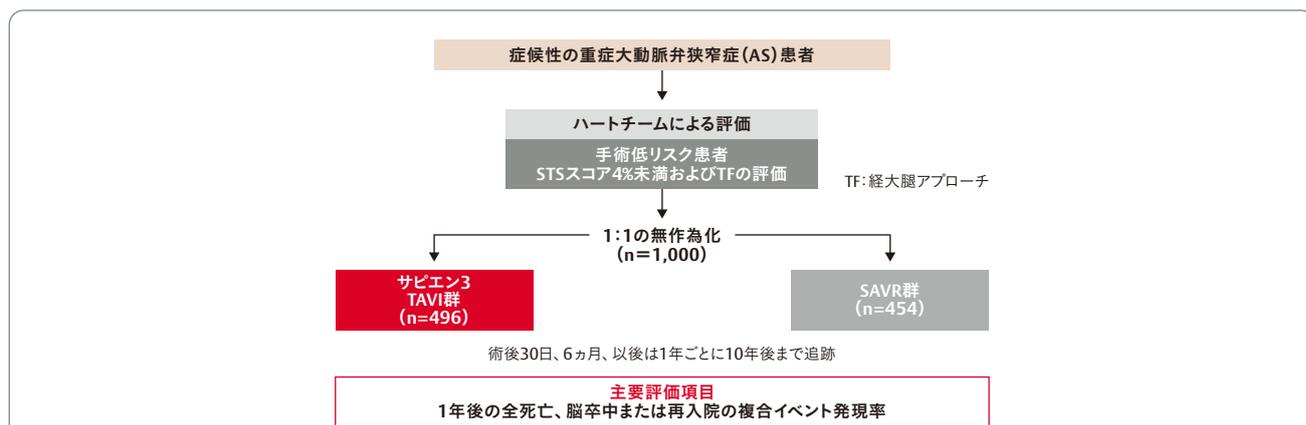


図1 試験デザイン

	TAVI群 (n=496)	SAVR群 (n=454)		TAVI群 (n=496)	SAVR群 (n=454)		TAVI群 (n=496)	SAVR群 (n=454)
年齢(歳)	73.3 ± 5.8	73.6 ± 6.1	糖尿病	31.3%	30.2%	大動脈弁弁口面積(cm ²)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2
男性	67.5%	71.1%	慢性閉塞性肺疾患	5.1%	6.2%	平均圧較差(mmHg)	49.4 ± 12.8	48.3 ± 11.8
BMI - kg/m ²	30.7 ± 5.5	30.3 ± 5.1	肺高血圧症	4.6%	5.3%	左室駆出率(%)	65.7 ± 9.0	66.2 ± 8.6
STS score	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.6	クレアチニン > 2mg/dL	0.2%	0.2%	左室筋重量係数(g/m ²)	104.5 ± 25.7	101.5 ± 25.4
NYHA 心機能分類 III or IV*	31.3%	23.8%	フレイル(点数; ≥3/4)	0	0	≥中等度僧帽弁逆流	1.3%	3.2%
冠動脈疾患	27.7%	28.0%	心房細動既往	15.7%	18.8%	≥中等度大動脈弁逆流	3.9%	2.5%
冠動脈バイパス既往	3.0%	1.8%	永久ペースメカ植え込み	2.4%	2.9%	≥中等度三尖弁逆流	1.7%	2.3%
脳卒中または脳血管発作	3.4%	5.1%	左脚ブロック	3.0%	3.3%	CT - 弁輪周囲長(mm)	78.1 ± 6.9	78.6 ± 7.2
末梢血管疾患	6.9%	7.3%	右脚ブロック	10.3%	13.7%	CT - 弁輪面積(mm ²)	473.5 ± 83.3	479.6 ± 87.6

平均 ± 標準偏差
*P = 0.01

図2 患者背景

●主要評価項目においてTAVI群はSAVR群に対して優越性を示した

・主要評価項目である全死亡、脳卒中または再入院の複合イベント発現率は、SAVR群で15.1%、TAVI群では8.5%であり、TAVI群で有意に低かった(優越性P=0.0016、Z検定)。

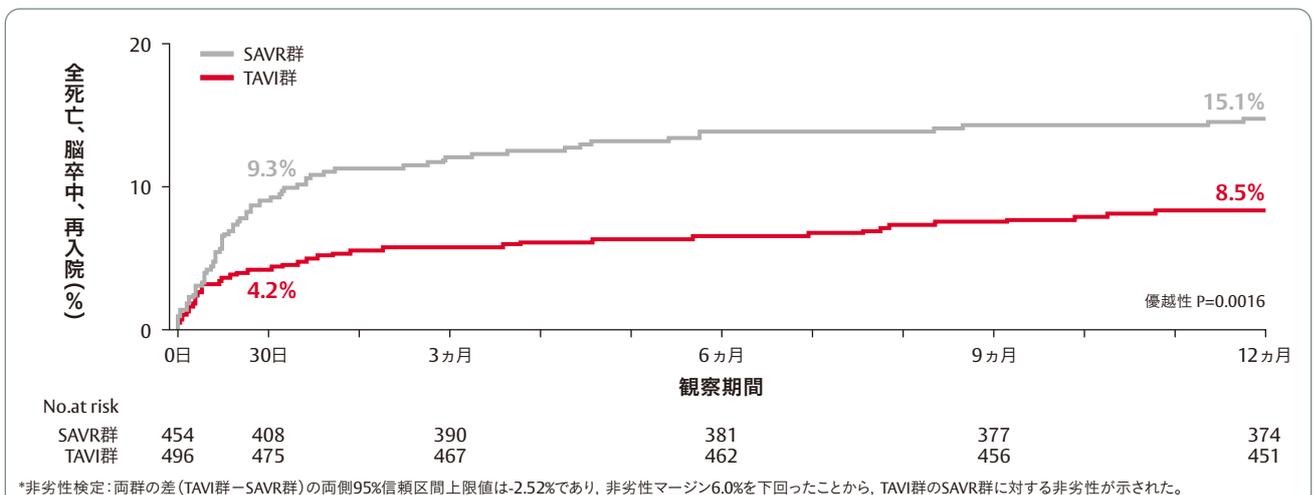


図3 主要評価項目(全死亡、脳卒中または再入院の発現率)

●副次評価項目においても良好なアウトカムを示した。その他の主要な有害事象についても良好であった

・事前に規定した副次評価項目において、TAVI群はSAVR群に比べて有意に良好な結果であった(詳細は図4を参照)。
・TAVI群は生命を脅かすまたは重度出血の発現率がSAVR群に比べて有意に低く、一方で新規の左脚ブロックの発現率は高い結果となった。
・また、30日後の急性腎障害において、TAVI群はSAVR群に比べて低い値を示した(P=0.001、Fisherの正確確率検定)。

評価項目	TAVI群 (n=496)	SAVR群 (n=454)	P値
手技後30日の心房細動の新規発現**	21/417(5.0%)	145/369(39.3%)	<0.0001
入院期間(日)**	2.9 ± 2.24(496); 3.0(2.0, 3.0), [1.0, 33.0]	7.4 ± 3.48(454); 7.0(6.0, 8.0), [1.0, 39.0]	<0.0001
手技後30日の死亡、およびKCCQスコア45未満またはベースラインから10以上の減少*	19/492(3.9%)	133/435(30.6%)	<0.0001
手技後30日の死亡および脳卒中*	5/496(1.0%)	15/454(3.3%)	0.0214
手技後30日の脳卒中*	3/496(0.6%)	11/454(2.4%)	0.0284

*要約統計量: n/合計数(%). Fisherの正確確率検定
**要約統計量: 平均 ± SD (n); 中央値 (Q1, Q3), [最小値, 最大値]. Wilcoxonの順位和検定
*手技前に心房細動を発現していた被験者は、解析から除外された。

図4 事前規定の副次評価項目(多重性制御あり)

主要な有害事象	30日後			1年後		
	TAVI群 (n=496)	SAVR群 (n=454)	P値	TAVI群 (n=496)	SAVR群 (n=454)	P値
生命を脅かすまたは重度出血	3.6%(18)	24.5%(111)	<0.001	7.7%(38)	25.9%(117)	<0.001
重度血管合併症	2.2%(11)	1.5%(7)	0.45	2.8%(14)	1.5%(7)	0.19
急性腎障害*	1.4%(7)	8.6%(39)	0.001	NA	NA	NA
新規ペースメーカ留置率	6.5%(32)	4.0%(18)	0.09	7.3%(36)	5.4%(24)	0.21
新規の左脚ブロック	22.0%(106)	8.0%(35)	<0.001	23.7%(114)	8.0%(35)	<0.001
介入を要する冠動脈閉塞	0.2%(1)	0.7%(3)	0.28	0.2%(1)	0.7%(3)	0.28
大動脈弁再インターベンション	0%(0)	0%(0)	NA	0.6%(3)	0.5%(2)	0.76
心内膜炎	0%(0)	0.2%(1)	0.29	0.2%(1)	0.5%(2)	0.49
無症候性弁血拴症	0.2%(1)	0%(0)	0.34	1.0%(5)	0.2%(1)	0.13

イベント発現率: KM推定(%), P値: log rank検定, *Fisherの正確確率検定

図5 その他の主要な有害事象

●有効性に関する評価項目においても、TAVI群はSAVR群に対して優越性を示した

・6分間歩行試験およびKCCQスコアにおいて、TAVI群は30日後にSAVR群に比べて改善傾向を示し、1年後も同程度の改善を維持していた。

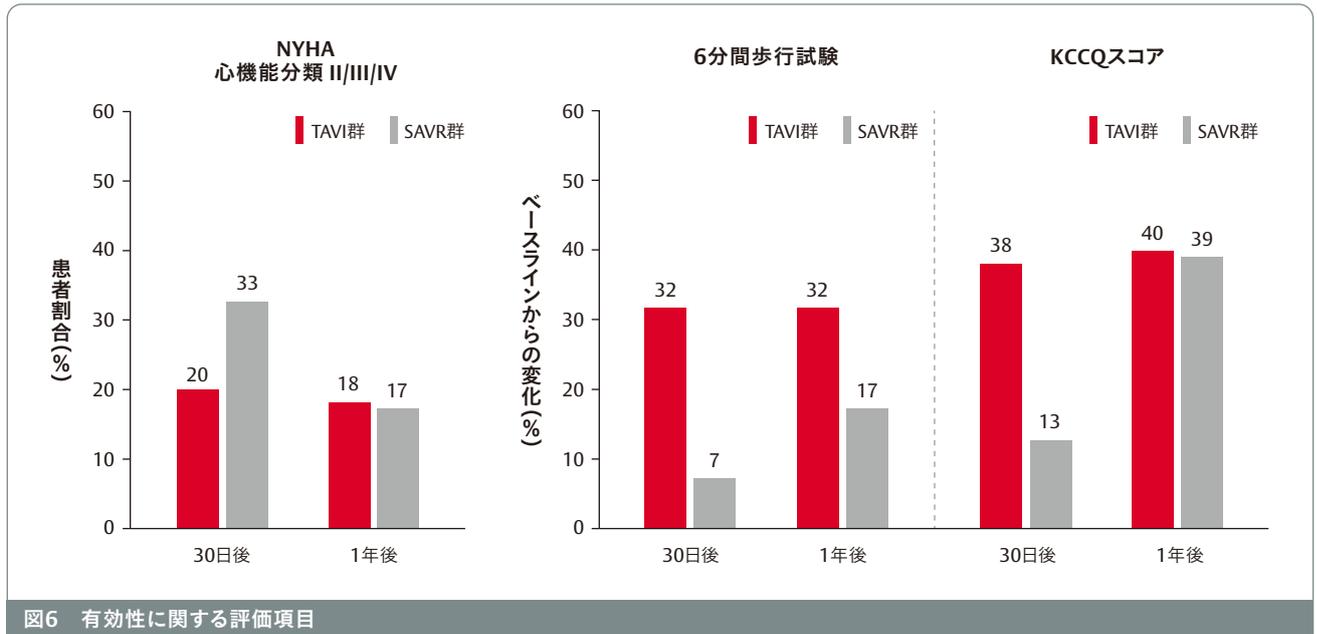


図6 有効性に関する評価項目

本試験の限界

- ・試験の登録基準により、二尖弁やTF不適患者、複雑病変を有する冠動脈疾患患者などは除外されている。
- ・本試験結果は術後1年間のみを反映したものであり、構造的弁劣化に対する長期的な評価が必要である(全例を対象に10年間の臨床評価および心エコー検査による追跡調査を予定)。

結論

- ・外科手術低リスクの症候性重症AS患者において、サビエン3によるTAVI群はSAVR群と比較し:
 - 主要評価項目と事前に規定した副次評価項目において非劣性、優越性を示した。
 - 全死亡、脳卒中、再入院といった主要評価項目の1年後発現率を有意に減少させた(ハザード比0.54)。
- ・副次評価項目の解析において、入院期間、手技後30日における心房細動の新規発現、死亡およびKCCQスコア45未満またはベースラインから10以上の減少、死亡および脳卒中、脳卒中の発現率が、SAVR群と比較してTAVI群で有意な結果を示した。
- ・その他の副次評価項目の解析により、生命を脅かすまたは重度出血、手技後30日の急性腎障害の発現率がSAVR群と比較してTAVI群で有意に減少し、重度血管合併症、新規ペースメーカー留置率、介入を要する冠動脈閉塞、無症候性弁血栓症の発現率においては、SAVR群と比較して差がないことが示された。
- ・TAVI群では、NYHA心機能分類、6分間歩行試験、KCCQスコアを含む機能指標が手技後30日時点においてSAVR群に比べて改善傾向を示し、1年後も同程度の改善を維持していた。

参考文献

エドワーズライフサイエンス株式会社、承認時評価資料
M.J. Mack et al: N Engl J Med 380(18):1695-1705,2019

販売名/承認番号:エドワーズ サビエン3 / 22800BZX00094000

Edwards、エドワーズ、Edwards Lifesciences、エドワーズライフサイエンス、定型化されたEロゴ、Edwards SAPIEN、Edwards SAPIEN 3、SAPIEN、SAPIEN 3、サビエン3およびPARTNER 3は、Edwards Lifesciences Corporation またはその関係会社の商標です。その他のすべての商標はそれぞれの商標権者に帰属します。

©2021 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved. EW2021060_2103_0_10000

エドワーズライフサイエンス株式会社

本社: 東京都新宿区西新宿6丁目10番1号 Tel.03-6894-0500 edwards.com/jp

