

審査報告書

平成 18 年 5 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用具にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- [類 別] : 器具器械 7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : その他の人工血管（エンドバスキュラーグラフト）
- [販 売 名] : クックゼニス AAA エンドバスキュラーグラフト
- [申 請 者] : 株式会社 メディコスヒラタ
- [申 請 年 月 日] : 平成 15 年 6 月 13 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 18 年 5 月 22 日

- [類 別] : 器具器械 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : その他の人工血管（エンドバスキュラーグラフト）
- [販 売 名] : クックゼニス AAA エンドバスキュラーグラフト
- [申 請 者] : 株式会社 メディコスヒラタ
- [申請年月日] : 平成 15 年 6 月 13 日

審査結果

本品は、腎動脈下の腹部大動脈から腸骨動脈に発生した腹部大動脈瘤の瘤内部への血流を遮断することにより、動脈瘤の拡大、破裂を阻止することを目的として使用するステントグラフトである。海外で行われた本品の臨床試験では、手技 30 日後までの本品処置群の有害事象発生率が外科手術群より低く、手技 30 日後の生存率、12 ヶ月後の生存率、12 ヶ月後の治療的成功率において、本品処置群が外科手術群と同等であった。また、臨床的有用性において本品処置群が外科手術群よりも改善されていた。非臨床試験として、ステント部分、人工血管部分それぞれの機能性評価、材質にかかる各試験、及びステントグラフトとしての機能性評価試験、生物学的安全性試験等が添付された。これらについてリスクベネフィットの観点から総合的に評価した結果、本品により起こりうるリスクは許容範囲にあると考え、承認して差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目を以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療材料部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、腎動脈下における腹部大動脈瘤（腸骨動脈まで瘤が及ぶものを含む）を有する患者の治療に使用される。尚、本品は、以下の解剖学的適応を満たす患者へ使用する。

- ・ 腸骨動脈および大腿動脈において、予定されるデリバリーシステムが使用できる適切なアクセス経路が確保できること
- ・ 動脈瘤プロキシマル側の腎動脈下の大動脈部位（ネック）に、以下の瘤化していない大動脈（正常動脈）部位があること
 - ・ 長さが少なくとも 15mm 以上あること

- ・ 外壁から外壁までの直径が 18mm 以上 28mm 以下であること
- ・ 動脈瘤長軸に対する相対角度が 60 度より小さいこと
- ・ 腎動脈上方の大動脈の長軸に対する相対角度が 45 度より小さいこと
- ・ 腸骨動脈のディスタル固定部の長さが 10mm より長く、外壁から外壁までの直径が 7.5～20mm であること

承認条件

1. 腹部大動脈瘤に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、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、必要な措置を講じること。
2. 腹部大動脈瘤に対する緊急の人工血管置換術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。

審査報告

平成 18 年 5 月 22 日

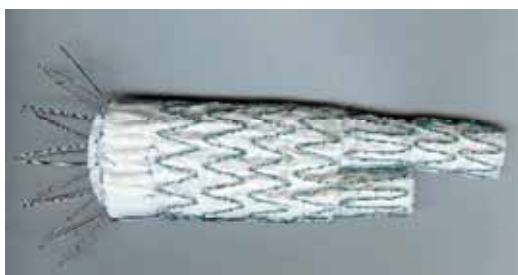
1. 審議品目

[類 別]	器具器械 7. 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称]	その他の人工血管（エンドバスキュラーグラフト）
[販 売 名]	クックゼニス AAA エンドバスキュラーグラフト
[申 請 者]	株式会社 メディコスヒラタ
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 6 月 13 日（輸入承認申請）
[申請時の使用目的]	本品は、腎動脈下における腹部大動脈瘤（腸骨動脈まで瘤が及ぶものを含む）を有する患者の治療に使用される。

2. 審議品目の概要

本品は、腎動脈下の腹部大動脈から腸骨動脈の間に発生した腹部大動脈瘤の瘤内部への血流を遮断することにより、動脈瘤の拡大、破裂を阻止することを目的として使用するステントグラフトである。本品は、ポリエステル製グラフトとグラフトを伸展保持するステンレス（SUS304）製ステントから成るステントグラフト部、及びステントグラフトを標的部位に運搬するデリバリーシステムから構成される。

・ステントグラフト（例）

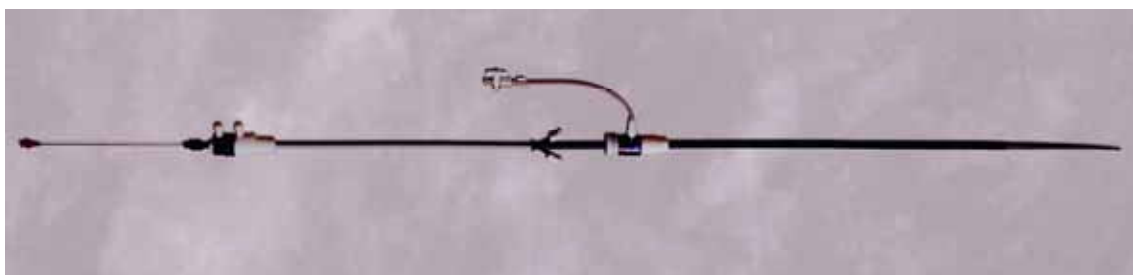


メインボディ



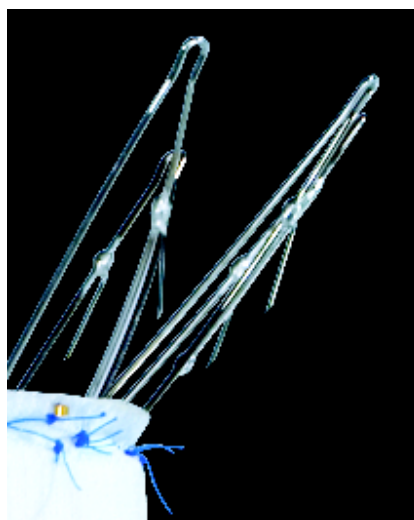
腸骨動脈レッグ

・デリバリーシステム（例）



メインボディ挿入用

また、ステントグラフトには、メインボディ（腹部大動脈瘤部位留置用）、腸骨動脈レッグ（腸骨動脈留置用）、レッグエクステンション（腸骨動脈レッグ延長用）、ボディエクステンション（メインボディ上部延長用）、コンバーター（メインボディ内留置対側リム血流遮断用）、オクルーダー（対側腸骨動脈血流遮断用）の 6 種類があり、必要に応じて組み合わせて使用する。本品のメインボディには、プロキシマル端部及び対側リムに留置位置等を確認するための金製のマーカーが設置され、プロキシマル側ステント部に留置後の移動防止のためのバーブが設置されている。



バーブ拡大図

3. 提出された資料の概略並びに審査センター及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」）（平成 16 年 3 月末日まで）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」）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

腹部大動脈瘤に対する従来からの治療法には、開腹による人工血管置換術があるが、人工血管置換術のような大きな外科的手術は侵襲性が高い上に、これを受けた患者は、一般的に長期の入院が避けられないばかりか、しばしば深刻な合併症を起こすこともあり、患者にとって負担が大きい治療法である。一方、ステントグラフトは経カテーテル的に人工血管を罹患部位に留置するものであるため、従来の外科的な人工血管置換術に比して、低侵襲となることが期待されることから、開発が進められた。

1970 年代から開始されたステントグラフトによる大動脈瘤の治療に関する実験的研究は、その後動物試験から臨床使用へと発展し、1991 年には Parodi らによって、初の臨床使用に関する報告が行われた。その後、素材や構造に関して改良が進められ、腹部大動脈瘤が腸骨動脈領域に及ぶ症例にも使用できる分岐型のステントグラフトが考案され、Chuter らによって、分岐型ステントグラフトの基礎研究成績が 1993 年に、臨床使用が 1994 年に報告された。その後、分岐型ステントグラフトは、腹部大動脈瘤の血管内治療の主流になってきたことを受け、医師の自作ステントグラフト以外に、企業生産のステントグラフト

が市場から望まれ、本品の開発が行われた。

【外国における使用状況】

本品は欧州において 1998 年に CE マークを、米国において 2003 年に PMA を取得し、約 30 カ国で使用されている。2003 年 7 月から 2005 年 12 月までの市販後の不具合は、手技関連のものとして、グラフト移動 ■件(■%)、血管損傷 ■件 (■%)、血管閉塞 ■件(■%)、品質関連の不具合が ■件 (■%) 認められた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本品の物理化学的性質に関する評価は、FDA ガイダンスである”Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Interventional Cardiology Devices, May 1994”の要求事項に基づいた項目に倣い、グラフト材料の機械的性質、ステンレススチールの機械的性質、促進腐食試験、フリー（オープン）エリアの割合、ラディアルフォース試験、磁気共鳴映像法（MRI）試験、キンク試験、引張・接合強度試験、カテーテルボディ最大圧、造影剤流速に関する試験、それ以外の試験として ■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■の試験が行われ、促進腐食試験、MRI 試験を除き問題がないとする成績が提出された。

促進腐食試験において半田の腐食の徴候が観察されたことから、ステントグラフトを構成するステントの接合及びバンプ部の接合に使用されているスズ主成分の半田が生体内で腐食することにより、接合不良等の物理的な不具合が発生することが懸念された。ステントの接合部については、構造上血液と接触する面積が小さいことから、腐食の進行が遅いと考えられること、たとえ半田が消失しても構造的にステントワイヤーが保持されていることから、ステント接合部においては臨床使用上大きな問題になることは少ないと考えられた。一方、バンプについては、臨床試験においてバンプの離断が生じた症例も存在したことから、バンプの接合強度の低下に伴い移動抵抗力が低下し、その結果ステントグラフトの移動が生じる恐れがないか考察すること、及び臨床試験で見られたバンプの離断と半田の腐食の関連について考察することを申請者に求めた。

この指摘に対し、申請者は以下のように回答した。

- ・ 半田が生体内で完全に腐食した場合であっても、■■■■■により、バンプはステントに保持される。また、体内でデバイスに加わる力の推定値と移動抵抗力の関係から、ステントのラディアルフォース等の他の移動抵抗力を無視したとしても、■■■■■個のバンプで移動抵抗力があると推測されたことから、本品は十分な安全域をもった移動抵抗力があるといえる。
- ・ バンプの離断が生じたステントグラフトを摘出し、バンプの離断部位を観察したところ、■■■■■部位と

一致している。このことは、バープの離断は半田の腐食によるものではなく、血管構造の解剖学的な特徴の影響でステントに繰り返し負荷が加わり、金属疲労と過度のストレスが生じたことが原因であると考えている。

総合機構は、申請者が本品を用いた腐食試験において腐食が観察されるものの、腐食により本品の機械的な性能には影響を与えないとして問題がないと説明していることに対して、常に血液に触れ、拍動負荷が常にかかるような本品の接合部に腐食されやすい原材料を本来は使用すべきでないと考える。しかし、現在までに海外で使用された症例において、この半田部分が原因と思われる健康被害が生じていないこと、本品の代替品が臨床現場に存在しないことを鑑みると、腐食によるリスクは本品のベネフィットを上回ることではないものの、半田が生体内で腐食した場合の安全性上のリスクは少ないながらも残存すると考えられることから、添付文書においてスズ半田を使用している旨を記載し、注意喚起することとした。

臨床試験においてバープの離断が発見された時期が、いずれも6ヶ月のフォローアップ以降であったことから、バープを含め留置したステントグラフトの器質化はある程度進行していることが予想される。従って、バープの離断によりバープの機能が失われたとしても、残存したバープだけで十分な移動抵抗性を有すること、離断したバープも器質化された組織内に取り込まれることで、血流内に進入するリスクは低いものと考えられる。しかしながら、臨床試験において観察されたバープの離断については、長期的に慎重に観察していくことが安全性確保の観点から必要であると考えられることから、添付文書において、医師及び患者に対して、術後のCT撮影、腹部単純X線検査による経過観察を定期的に行う必要性について注意喚起することとした。さらに、使用成績調査の重点調査項目として、バープの離断を取り上げ、市販後においても慎重に観察することが必要と考える。

磁気共鳴画像法(MRI)試験のうち磁場相互作用(磁場並進力及びトルク)において、設定した合否基準を満たさなかったことについて、総合機構は申請者に見解を求めたところ、申請者は本品を留置した後のMRI撮影を原則禁忌とするとともに、MRI適合性および安全性について得られている情報を添付文書において情報提供すると回答した。

総合機構は、申請者によるMRIに関する対応を妥当なものと考え、これを了承した。

その他、本品の物理化学的性質に関する各試験において、特に問題を認めないとする成績が提出され、総合機構は審査した結果、専門協議での議論を踏まえこれを了承した。

規格及び試験方法に関する資料として、デリバリーシステムに関しては、外観、寸法、
[]、[]、[]の5項目が、ステントグラフトに関しては、外観、寸法の2項目が、デリバリーシステム及びステントグラフトに関する評価項目として、[]、[]、[]及び[]
[]、[]の5項目がそれぞれ設定されている。本品は全ての

規格試験において規格に適合しているとする試験成績が提出されている。

総合機構は、以上の物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関して審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

ステントグラフト及びデリバリーシステムの安定性を評価するために、■年実時間保存した検体を用いて行なった安定性試験の成績が提出されている。■年実時間保存検体を用いて行った■、■、■、■、■の各試験において特に問題を認めなかったことから、本品の有効期間を3年とする申請者の見解を総合機構は妥当と判断した。

ニ. 電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

本品の生物学的安全性については、ISO10993 に準じた細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性試験、埋植試験、血液適合性試験（溶血性試験、血液凝固系試験、補体系試験）がステントグラフト部について行われ、その試験成績が提出された。また、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験、溶血性試験の各試験が、デリバリーシステムについて行われ、その試験成績が提出された。血液凝固系試験において、本ステントグラフトにより、カルシウム再加凝固時間が短縮するという成績が得られた。また、補体系試験においても、本ステントグラフトにより、陽性対照素材であるラテックスよりも強い（117%）補体活性が認められた。その他の試験項目においては、特に問題を認めないとする試験成績が提出された。

総合機構は、ステントグラフト部の生物学的安全性試験のうち、血液凝固系試験、補体系試験において陽性値が認められるものの、臨床使用上問題がないと判断した根拠について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

- ・ ステントグラフト部の血液凝固系試験において陽性値が認められるが、ASTM F2382-04 における評価方法を用いると、陰性対照の凝固時間で割った値が 78% であることから、「僅かな活性」であると評価される程度であり、合格判定基準においては合格となるものである。また、■の大動脈への本品の留置試験において、留置後 ■ヶ月において血栓形成による閉塞の問題が認められていないこと、米国臨床試験において実施された術前と退院前の血液検査において、血液凝固系の検査値に差が認められないことから、in vitro 試験において観察された陽性値は臨床において大きな問題になるものではないと考える。
- ・ 補体系試験においては、C3a 濃度が陽性対照であるラテックスの 117% であり、明

らかな陽性が確認されている。しかしながら、人工血管については、
、
と考えられていること、また、本品のグラフト部に使用されているポリエステルは既承認品とほぼ同一の製品であり、既承認品と補体活性を含む各種生体適合性の比較が行われた結果、既承認品と同等レベルの補体活性値を示していることから、補体系試験の陽性値については、臨床使用において安全性上大きなリスクにならないと考える。

総合機構は、今回見られた生物学的安全性試験の異常値は、既存の知見から大きく外れるものではなく、人工血管として許容される範囲にあること、及び動物を用いた前臨床試験の成績から、臨床使用上問題となるような異常な反応ではないとする申請者の主張を、専門協議の議論を踏まえ、妥当なものと判断した。

ホ. 性能に関する資料

【動物を用いた前臨床試験について】

本品の基本的性能である留置後の開存性、及び生体適合性を検証するため、人に類似した血管構造を持っており、人と同じサイズのシステムが利用できるを用いた *in vivo* 動物試験が実施された。

留置時の有効性、安全性を評価する急性期評価では、全被験動物に対し本ステントグラフトの留置に成功し、その際、被験動物の早期死亡や健康上の問題は認められなかった。また、留置後の長期的な有効性、安全性を評価する慢性期評価では、本ステントグラフト留置 ヶ月後に血管造影および剖検を施行し、ステントグラフトの開存性、血栓の有無、大動脈の損傷、炎症の有無等々を評価した。血管造影では ヶ月後にすべてのステントグラフトの開存が認められ、血栓による閉塞は認められなかった。また、組織片の評価の結果、大動脈の損傷は少なく、炎症も軽微であり、総じてグラフト生地とステントストラットの内部領域または隣接領域に局在して認められた。

これらの成績より、本品は安全に標的部位へ留置することが可能であり、その際、血管に過度な破壊、損傷を与えることがないことが確認できたとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ、総合機構は妥当なものとして了承した。

【性能を裏付ける試験について】

性能を裏付ける試験としてステントグラフトに対し、
、
が行われた。また、デリバリーシステムについては、
、
が行われ、その試験成績が提出され、特段の問題は認められていない。

これらの成績より、本品がステントグラフトシステムとして十分な性能を有すること

を確認できたとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ総合機構は妥当なものとして了承した。

へ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績としては、米国及び本邦で実施された臨床試験の試験成績が提出された。

【米国における臨床試験】

本品安全性および有効性を評価するため、多施設非無作為臨床試験(15施設 432症例)が①直径 4cm 以上の腹部大動脈瘤または腹部大動脈腸骨動脈瘤、②直径 3.5cm 以上の腸骨動脈瘤、③1年で 0.5cm 以上拡大したことがある腹部大動脈瘤、腹部大動脈腸骨動脈瘤、腸骨大動脈瘤のうち 1つ以上あてはまるものを対象とし実施された。

本試験は標準リスク群、外科手術群、高リスク群、ロールイン群という 4群から構成されている。標準リスク群には本ステントグラフトを留置した標準リスク血管内治療群(200 症例)、外科手術群には開腹外科手術を受けた対照群(80 例)、高リスク群には医学的なリスクの高い血管内治療群(100 症例)、またロールイン群としては過去に本品を取り扱った経験のない試験実施施設で手技を受ける最初の被験者(52 症例)が含まれる。

本臨床試験においては、腹部大動脈瘤の治療における本品の有効性、安全性を、以下の 2 点を通じて立証することを目的としている。すなわち、安全性については、有害事象及び合併症発生率関連因子において、標準リスク群と外科手術群を比較し、標準リスク群において外科手術群より有害事象発生率が少ないことを検証し、有効性については、技術的成功〔動脈瘤部位にアクセスし、本ステントグラフトを意図した位置に留置することができ、留置完了時に術中血管造影により本ステントグラフトの開存が確認できた場合〕、手技的成功〔30 日以内にエンドリーク（Ⅰ型またはⅢ型）が無く、急性で重篤な有害事象または重篤な合併症がなく、CT スキャン、血管造影、複式超音波検査で本ステントグラフトの開存を確認できた場合〕、治療的成功〔本ステントグラフト留置から 12 ヶ月後にエンドリーク（Ⅰ型またはⅢ型）及び重篤な有害事象または重篤な合併症がなく、0.5cm を超える動脈瘤拡大が認められず、CT スキャン、血管造影、複式超音波検査で本ステントグラフトの開存を確認できた場合〕、および 12 ヶ月後の動脈瘤破裂がない生存率を評価項目として、標準リスク群と外科手術群で同等であることを検証することである。この 2 点を立証するため、以下に示す第 1 と第 2 の仮説を立てた。

第 1 の仮説：標準リスクの腹部大動脈瘤患者の 30 日後の有害事象発生率において、本品処置群が外科手術群より低いこと

第 2 の仮説：標準リスクの腹部大動脈瘤患者の 30 日後の生存率、12 ヶ月後の生存率、12 ヶ月後の治療的成功率において、本品処置群が外科手術群と同等であり、標準リスクの腹部大動脈瘤患者の臨床的有用性において、本品処置群が外科手術による治療よりも改善されること

安全性評価項目である手技後 30 日までの有害事象発生率に関しては、標準リスク群（20%:40/200）は外科手術群（46%:37/80）に比べ、有意（ $p<0.001$:Fisher の直接確率検定）に低かった（表 1）。また、7 カテゴリー（心機能関連、肺機能関連、腎機能関連、腸機能関連、外傷、神経系関連、血管系関連）及びその他に分類した有害事象のいずれの項目においても、標準リスク群は外科手術群よりも有害事象発症率が低かった（表 1）。

表 1 手技後 30 日までの有害事象発症率

	標準リスク群	外科手術群	高リスク群	ロールイン群
有害事象全般	20%(40/200)	46%(37/80)	32%(32/100)	27%(14/52)
心機能関連	3.0%(6/200)	11%(9/80)	14%(14/100)	1.9%(1/52)
肺機能関連	1.0%(2/200)	15%(12/80)	2.0%(2/100)	0.0%(0/52)
腎機能関連	2.5%(5/200)	10%(8/80)	6.0%(6/100)	5.8%(3/52)
腸機能関連	1.0%(2/200)	3.8%(3/80)	1.0%(1/100)	1.9%(1/52)
外傷	4.5%(9/200)	7.5%(6/80)	2.0%(2/100)	3.8%(2/52)
神経系関連	0.0%(0/200)	2.5%(2/80)	0.0%(0/100)	0.0%(0/52)
血管系関連	11%(21/200)	31%(25/80)	20%(20/100)	19%(10/52)
その他	15 % (30/200)	38%(30/80)	16%(16/100)	31%(16/52)

その他の安全性の評価項目として、死亡、破裂、外科手術への転換、二次的なインターベンションが設定され、その成績が提出された。詳細について表 2 に示す。死亡は 25 例報告され、そのうち腹部大動脈瘤に関連する死亡は早期、後期併せて 10 例であった。12 ヶ月以内の死亡について、標準リスク群と外科手術群で比較したところ 2 群に差を認めず、腹部大動脈瘤に関連する死亡においても同様であった。

表 2 有害事象（死亡、破裂、外科手術への転換、二次的なインターベンション）発症率

項目	標準リスク群	外科手術群	高リスク群	ロールイン群
早期死亡(30日以内)	0.5%(1/199)	2.5%(2/80)	2.0%(2/100)	1.9%(1/52)
後期死亡(31-365日)	3.0%(6/199)	1.3%(1/80)	7.0%(7/100)	9.6%(5/52)
うち腹部大動脈瘤関連	0.0%(0/199)	1.3%(1/80)	3.0%(3/100)	0.0%(0/52)
早期破裂(30日以内)	0.0%(0/199)	0.0%(0/80)	0.0%(0/100)	0.0%(0/52)
後期破裂(31-365日)	0.0%(0/199)	0.0%(0/80)	1.0%(1/100)	0.0%(0/52)
早期転換(30日以内)	0.0%(0/199)	—	0.0%(0/100)	0.0%(0/52)
後期転換(31-365日)	1.0%(2/199)	—	1.0%(1/100)	0.0%(0/52)
二次的なインターベンション	11%(21/199)	2.5%(2/80)	12%(12/100)	5.8%(3/52)

有効性評価項目に関しては、技術的成功（標準リスク群 99.5%:199/200、外科手術群 98.8%:79/80）、手技的成功（標準リスク群 95.0%:155/163、外科手術群 88.2%:60/68）、治

療的成功（標準リスク群 89.1%:122/137、外科手術群 85.2%:52/61）のいずれの項目においても標準リスク群と外科手術群は同程度であり、差は認められなかった。また、術後 30 日の生存率は標準リスク群 99.5%:198/199、外科手術群 97.5%:78/80 であり、12 ヶ月までの生存率は標準リスク群 96.5%:192/199、外科手術群 96.2%:77/80 と両群において差は認められなかった。その他の有効性の評価項目として、エンドリーク、ステントグラフトの移動、グラフトの開存性、動脈瘤径の変化、ステントの破損、リムの分裂、グラフト素材の破損、バープの離断が設定され、その成績が提出された。エンドリークについては、標準リスク群では早期（30 日以内）31 例:17%、後期（31 日以降）9 例:4.9%の症例、高リスク群では早期 16 例:18%、後期 4 例:5.0%の症例に認められ、ステントグラフトの移動は、有害事象を伴わない移動が標準リスク群に 4 例、高リスク群に 2 例認められたが、いずれも臨床問題となるような成績ではなかった。動脈瘤の径拡大（5mm 以上）については、3 例見られたが、うち 2 例はグラフト感染を有していた症例であり、1 例は後期のエンドリークにより瘤の拡大が生じた症例であった。バープの離断については、手技後 6 ヶ月において、標準リスク群 2 例、高リスク群 2 例に認められ、手技後 12 ヶ月後において、標準リスク群 3 例、高リスク群 1 例に認められた。一方、ステントの破損、リムの分裂、グラフト素材の破損は、いずれの群においても観察されなかった。

臨床的有用性として、ICU 滞在時間、退院までの期間、液体の経口摂取を再開するまでの時間、通常食摂取を再開するまでの時間、正常な腸機能を回復するまでの期間、歩行再開までの期間、挿管期間、最高体温の 8 項目において評価した。これらの評価項目のうち、最高体温が同等であったことを除いて、いずれも標準リスク群が外科手術群を上回り、臨床的有用性において、外科手術群より改善していることが示された(表 3)。

表 3 臨床的有用性評価結果

項目	標準リスク群	外科手術群	高リスク群	ロールイン群
ICU滞在期間(day)	0.4±0.9	3.4±4.6	0.5±1.2	0.5±0.9
退院までの期間(day)	2.6±1.7	8.8±5.6	3.0±2.8	2.7±1.5
液体の経口摂取を再開するまでの期間(day)	0.5±0.8	3.9±2.5	0.5±0.6	0.7±0.5
通常食摂取を再開するまでの期間(day)	1.3±1.2	6.6±4.9	1.3±0.8	1.1±0.7
正常な腸機能を回復するまでの期間(day)	2.6±1.4	4.2±2.1	2.6±1.5	2.0±1.2
歩行再開までの期間(day)	1.2±0.7	3.5±3.4	1.2±0.7	1.2±0.6
挿管期間(day)	1.9±2.2	11.7±13.6	1.2±1.7	2.6±4.6
最高体温(F)	101.1±1.3	100.7±1.2	100.8±1.1	101.0±1.2

総合機構は、本臨床試験の目的である 2 つの仮説を証明することができたことから、米国における本品の腹部大動脈瘤の治療に対する有効性、安全性が確認できたとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ了承した。

次に高リスク群における本品の有効性、安全性について、本臨床試験の成績から担保できるとする妥当性について、申請者に見解を求めたところ、以下のように回答した。

- ・ 高リスク群の被験者は標準リスク群、外科治療群よりも医学的リスクの高い被験者が含まれていることから、高リスク群における有効性、安全性を評価するに当たり、標準リスク群の成績と比較するのが妥当であると考え。まず技術的成功率であるが、高リスク群ではアクセスが難しくなることが予想される被験者が含まれているにもかかわらず、留置成功率、手技時間については標準リスク群と同程度の成績が得られている。また、有効性の評価指標（エンドリーク／グラフト閉塞／破損／移動／動脈瘤の変動（5mm 以上の拡大）の各項目においても同程度の成績が得られた。安全性の評価については、死亡、破裂、外科手術への転換、二次的インターベンションの発生率で比較したところ、死亡率以外については標準リスク群と同程度の成績であった。死亡については、そもそも高リスク群には医学的リスクの高い被験者が含まれていること、かつ高齢の被験者が多く含まれていることを考えると、術中・術後の合併症が多くなることは予想されたことであり、標準リスク群と高リスク群の術後 1 年の生存率の差は、許容範囲にあると考える。

総合機構は、高リスク群における本品の有効性、安全性に関する申請者の見解に対し、高リスク群の患者に本品を積極的に使用することを推奨するほどの有効性、安全性は本臨床試験からは確認できていないと考える。従って、本品の他に治療法がなく、本品を用いて治療するリスクを上回る臨床上的有効性が得られると判断できる症例に限定し、慎重に使用することが望ましいことから、本品を使用するリスクが高くなる因子について、添付文書において注意喚起することとした。

【本邦における臨床試験】

米国臨床試験において、アジア系人種の登録が少なかったことを受け、人種差や体格、血管の解剖学的特徴等を考慮し、米国臨床試験を補完する目的にて本邦において臨床試験が実施された。なお、国内臨床試験においては十分な安全性情報が収集されていないことから、添付資料として評価することは困難であると考え、日本人における有効性、安全性の参考資料として取り扱うこととした。

腎動脈下腹部大動脈瘤の被験者を対象とし 4 施設 97 症例が登録され、93 例において 1 年間のフォローアップがなされた。術後 1 年で I 型のエンドリークを 1 例に認めるも、91 例にて動脈瘤拡大を認めなかった。またステントグラフトの閉塞、移動、破損、動

脈瘤の破裂が発生した症例は無かった。臨床試験終了後に再収集した有害事象の情報によると、発熱以外の有害事象の発生率は 90%(87/97)であったが、米国治験でのカテゴリー分類に倣い整理した有害事象発症率は、27% (26/97) であり、この数値は米国臨床試験の血管内治療群の成績に近く、外科手術群の成績より低いものであった。本品との関連が否定できない有害事象の発症症例数は 77 例 (79%) で、本品と直接関連する有害事象は 8 件報告されており、その詳細は右腸骨リム内血流低下、左腎動脈血流障害、両腸骨動脈の解離、左腎動脈閉塞、ステントの不完全拡張、左外腸骨動脈の損傷と Recoil、左総・外腸骨動脈解離、腸骨動脈レッググラフトの狭窄（各 1 件）である。これらの有害事象の多くは留置手技に関連するもの、デバイスサイズの選択に関連するものであることから、本品の安全性を高めるためには、本品に関する十分な知識と経験を有した医師によって使用されることが必須であると考ええる。

総合機構は、本品の有効性、安全性を評価する試験として米国臨床試験を中心に評価し、日本の臨床試験を補完的な参考資料として取り扱うことから、米国臨床試験の成績を日本人に外挿する妥当性について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のよう

- ・ 米国臨床試験の成績を外挿するにあたり、人種差と医療環境の違いについて考察する必要がある。まず人種差であるが、本品については被験者の解剖学的形態に合う適切なサイズを選択することが臨床成績を左右する重要な点である。実際、本邦の臨床試験の被験者の解剖学的形態と米国臨床試験における被験者の解剖学的形態は異なっているが、本品のサイズバリエーションの範囲で日米において同等の手技で留置することが可能であった。臨床試験におけるサイズ別使用数を見ると、径、長ともに日本では小さいサイズが選択される傾向が見られたが、米国において使用されたサイズの範囲内で対応可能であったこと、日米間に技術的成功率に差が認められなかったことから、米国での臨床試験成績を日本人に外挿するのは可能と考える。医療環境の違いについては、臨床試験実施時の本品留置術が行われた環境と、本邦の臨床試験が行われた環境に大きな相違が認められないことから、外挿することは可能であると考ええる。

総合機構は、米国臨床試験の成績を日本人に外挿する妥当性に関する申請者の見解を妥当と考えるが、国内臨床試験の成績から得られる情報は日本の医療実態を反映した貴重な情報であることから、市販後のトレーニング、教育プログラムに反映させていくとともに、被験者については、市販後も使用成績調査対象とし、長期有効性、安全性に関する情報を収集し、更なる有効性、安全性の確保に努めることが望ましいと考える。

総合機構は、本品による長期の有効性及び安全性について、外科治療に比べ十分な臨

床成績が集積されていない状況において、外科治療を行うことが可能な患者に対し、本品を使用する妥当性について、申請者に見解を求めたところ、以下のように回答した。

- ・ 米国臨床試験では、外科手術を行うことが可能な患者に対して本品を留置し、1 年間の追跡調査により有効性と安全性を確認している。しかし、現時点では本品を用いた長期の臨床成績は少なく、長期的な安全性、有効性について十分確認されていないのではないと考える。従って、外科手術を比較的安全に行うことが可能な患者に対しては、外科手術を第一選択とし、治療法を選択することが必要と考える。

総合機構は、臨床試験成績等においてステントグラフトに関する長期的な有効性、安全性を否定する試験成績は現時点で得られていないことから、本品の長期的な有効性、安全性に特段の問題があると考えているわけではないが、本品を用いた海外臨床試験の追跡調査においても、最長 4 年程度の成績しか得られていないことから、本品の長期的な有効性、安全性について調査し、定期的に情報提供していくことが望ましいと考える。また、現時点では外科手術と比較して長期の有効性及び安全性に対する臨床成績が少ないことから、外科手術を比較的安全に行うことが可能な患者に対しては、外科手術を第一選択にするという申請者の回答を妥当と判断し、添付文書においてその旨を記載することとした。

これらの資料から、本品の臨床使用上の有効性、安全性が担保できるとする申請者の見解を、専門協議の議論をふまえ、総合機構は妥当と判断した。

4. GCP に係る書面及び実地調査結果

GCP に係る書面調査及び実地調査の結果、GCP 上問題となる症例は無かったことから GCP 適合と判断した。

5. 総合評価

本品は経カテーテル的に腹部大動脈瘤に留置し、瘤内部への血流を遮断することを目的とするステントグラフトである。本品の審査における問題点は、ステントワイヤー間、もしくはステントとバーブを接合するために用いるスズ主成分の半田の腐食、及びバーブの離断が臨床使用において許容可能かについてであった。その論点を含め、2 度専門協議を行い、専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

1. バーブの離断が起こる可能性を否定することは難しいため、バーブの離断が生じた場合に起こるリスクを想定し、許容できる範囲にあるか検討した。臨床試験においてバーブの離断が発見された時期は、いずれも 30 日以内ではなく、6 ヶ月のフォローアップ時以降であったことから、バーブを含め留置したステントグラフ

トの器質化はある程度進行していることが予想される。バーブの離断によりバーブの機能が失われたとしても、残存したバーブだけで十分な移動抵抗性を有すること、離断したバーブも器質化された組織内に取り込まれることで、血流内に進入するリスクは低いものと考えられる。これらのことから、バーブの離断によるリスクは臨床上的有用性を上回るものではないと考えるが、医療現場に適切に情報を提供することが望ましいため、バーブの離断について添付文書に記載するとともに、バーブの離断を増長する操作について注意するよう添付文書に記載することとした。

2. 本品の性能を十分に生かし、より安全に使用するためには、本機器を使用する前に十分な教育訓練を受けた医師によって使用される必要があると考えられること、及び本品の留置に伴い動脈瘤が損傷した場合、速やかに人工血管置換術を行うことが必要となることから、『1. 腹部大動脈瘤に対する緊急の人工血管置換術ができる体制が整った医療機関で、本品が使用されるよう必要な措置を講じること。』、『2. 腹部大動脈瘤に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、本品の有効性、安全性に関する十分な知識・経験を有する医師が使用するよう必要な措置を講じること。』の2点を承認条件に付すことが適切であると判断した。
3. 本品は腹部大動脈瘤であればどのような形状においても使用できるものではなく、使用に際し、十分な画像診断の知識を持った医師によって、解剖学的適応を判断し使用されることが必要である。従って、本品が適応できる解剖学的な条件を本品の使用目的に付し、本品の使用が適切な患者に適応を限定することが必要と判断した。
4. 本品は有効な治療手段であると考えられるものの、長期間追跡した十分な臨床成績が得られていないこと、本品の適応を判断するに際し、従来行われていた外科的手術よりも本品を使用することが患者にとって望ましいかどうか判断する必要があることから、添付文書において『本品の使用を検討する際には、院内の腹部大動脈瘤の外科的治療及び薬物治療を施行するスタッフと共に、患者のリスク因子を十分に評価し、他の治療方法の選択も含め総合的に判断する』という旨を記載し、より慎重な適応判断を求めることとした。
5. 本品を用いた治療に関する長期的な有効性、安全性については、十分確立しているとはいえないまでも、現時点で得られている臨床試験成績等では、本品の長期的な有効性、安全性を否定するような試験成績が得られていないこと、外科的治療が困難などの理由により、本品を用いた血管内治療でないと治療効果が望めないような症例については、現在得られている臨床試験成績によって、本品の有効性、安全性が確認されていることから、本品を承認することは妥当と判断した。しかしながら、更なる有効性、安全性を確保するため、本品の長期的な有効性、

安全性を調査し、情報提供していくことが望ましいと考える。

申請当初の使用目的は『本品は、腎動脈下における腹部大動脈瘤（腸骨動脈まで瘤が及ぶものを含む）を有する患者の治療に使用される。』となっていたが、本品の安全使用のためには、解剖学適応を十分に考慮して対象患者を選択することが必要であるため、使用目的を以下のように変更し、以下の承認条件を課すことにより、承認して差し支えないと判断した。

使用目的

『本品は、腎動脈下における腹部大動脈瘤（腸骨動脈まで瘤が及ぶものを含む）を有する患者の治療に使用される。尚、本品は、以下の解剖学的適応を満たす患者へ使用する。

- ・ 腸骨動脈および大腿動脈において、予定されるデリバリーシステムが使用できる適切なアクセス経路が確保できること
- ・ 動脈瘤プロキシマル側の腎動脈下の大動脈部位（ネック）に、以下の瘤化していない大動脈（正常動脈）部位があること
 - ・ 長さが少なくとも 15mm 以上あること
 - ・ 外壁から外壁までの直径が 18mm 以上 28mm 以下であること
 - ・ 動脈瘤長軸に対する相対角度が 60 度より小さいこと
 - ・ 腎動脈上方の大動脈の長軸に対する相対角度が 45 度より小さいこと
- ・ 腸骨動脈のディスタル固定部の長さが 10mm より長く、外壁から外壁までの直径が 7.5～20mm であること』

承認条件

1. 腹部大動脈瘤に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、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、必要な措置を講じること。
2. 腹部大動脈瘤に対する緊急の人工血管置換術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。

なお、本品は新性能医療用具であるため、再審査期間は3年とすることが適当と考える。
また、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。

本件は医療材料部会において審議されることが妥当であると判断する。