

審査報告書

平成 20 年 2 月 5 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、以下の通りである。

記

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 大動脈ステントグラフト
- [販売名] : ゴア TAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム
- [申請者] : ジャパンゴアテックス株式会社
- [申請年月日] : 平成 18 年 11 月 6 日
- [審査担当部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 20 年 2 月 5 日

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 大動脈ステントグラフト
[販売名] : ゴア TAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム
[申請者] : ジャパンゴアテックス株式会社
[申請年月日] : 平成 18 年 11 月 6 日

審査結果

本品は、左鎖骨下動脈分岐部から腹腔動脈の間に発生した胸部大動脈瘤に留置し、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胸部大動脈瘤用のステントグラフトとデリバリーカテーテルである。本品は、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 製グラフトと、グラフトを伸展保持させるニチノール製の自己拡張型ステントからなるステントグラフト及びステントグラフトを標的部位へデリバリーするカテーテルシステムから構成される。

本品に関する非臨床試験として、ステントグラフト及びデリバリーシステムに要求される物理的、化学的試験成績に加え、健常[]胸部大動脈を用いて、本品の留置時及び留置後の安全性と有効性に関する試験成績が提出された。海外で行われた外科手術群との非無作為化比較臨床試験 (234 症例、17 施設、米国) において、主要安全性評価項目である治療後 1 年間における有害事象の発症率は、ステントグラフト治療群 42%、外科手術群 77%と外科手術群に比して有意に低下した。また、主要有効性評価項目である機器関連有害事象回避率は 94%であり、本品の臨床使用上の有効性及び安全性が確認された。提出された試験成績について、総合的に評価した結果、本品を承認して差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を以下の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で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。

使用目的

本品は、以下の解剖学的要件をいずれも満たす胸部大動脈瘤の治療に使用する。

- ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
- ・ 中枢側及び末梢側ネック径が 23~37mm の範囲内であること。

- ・ 左鎖骨下動脈又は左総頸動脈の末梢側に 20mm 以上の大動脈ネック（中枢側ネック）長を有すること。
- ・ 腹腔動脈から中枢側に 20mm 以上の大動脈ネック（末梢側ネック）長を有すること。

承認条件

1. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行なうとともに、登録症例については留置後 5 年までの長期予後を観察し、経年毎の解析結果を報告すること。
2. 提出された臨床試験における対象患者について、留置後 5 年までの経年毎の解析結果を報告すること。
3. 胸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。
4. 胸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20年2月5日

1. 審議品目

- [類 別] 機械器具7. 内臓機能代用器
[一般的名称] 大動脈ステントグラフト
[販売名] ゴア TAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム
[申請者] ジャパンゴアテックス 株式会社
[申請年月日] 平成18年11月6日
[申請時の使用目的] 本品は、以下の解剖学要件を満たす胸部大動脈瘤の治療に使用する。
- ・適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
 - ・中枢側及び末梢側ネック径が 23~37mm の範囲内であること。
 - ・左鎖骨下動脈又は左総頸動脈の末梢側に20mm以上の中枢及び大動脈頸部（ネック）長を有すること。

2. 審議品目の概要

本品は、左鎖骨下動脈分岐部から腹腔動脈の間に発生した胸部大動脈瘤に留置し、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胸部大動脈瘤用のステントグラフトとデリバリーカテーテルである。本品は、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）製グラフトと、グラフトを伸展保持させるニチノール製の自己拡張型ステントからなるステントグラフト及びステントグラフトを標的部位へデリバリーするカテーテルシステムから構成される。

デリバリーシステム

（先端部：ステントグラフト）

ステントグラフト（非拘束時）

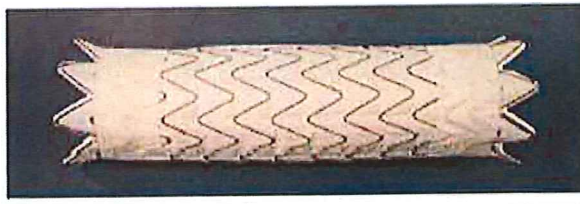


図1 ステントグラフトの外観図

3. 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

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）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。

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

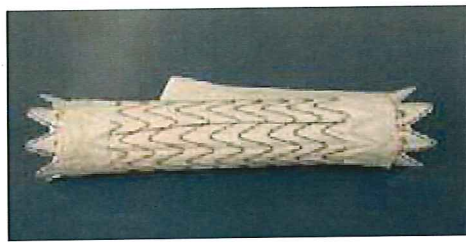
【起原又は発見の経緯】

動脈硬化などの原因により脆弱化した血管壁が血圧により、紡錘状または嚢状に膨らんだものが動脈瘤であり、多くは腹部大動脈と胸部大動脈に発生する。動脈瘤は無症状であることが多いが、瘤の成長により破裂するとその予後は極めて重篤で、激しい痛みや意識障害等を伴い、死亡に至る可能性が高いことから、破裂前に治療することが重要である。胸部大動脈瘤に対する標準的治療は、外科的開胸術による人工血管置換術であるが、手技に伴う合併症発生率と死亡率は、近年低下しているものの依然として高く、術後の社会復帰に要する時間も長いことから、患者にとって負担の大きい治療である。一方、ステントグラフト留置術は、経カテーテル的にステントグラフトを留置することによって治療を行うため、従来の外科的治療に比して低侵襲であるだけでなく、外科手術のリスクが高い患者の治療をも可能にすることが期待される。

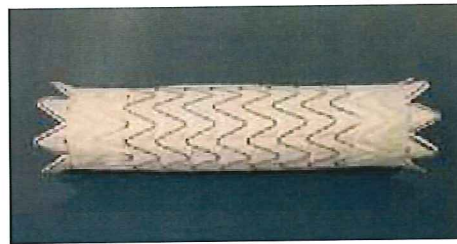
歴史的には、1991年にParodiらによって、ステントグラフトを腹部大動脈瘤治療に適用した初の臨床使用に関する報告を皮切りに、ステントグラフトによる動脈瘤治療に関する研究開発は、臨床医レベルだけではなく企業でも進められることとなった。結果として、腹部大動脈用ステントグラフト、胸部大動脈用ステントグラフトが相次いで製品化されることとなり、本邦では、2006年に腹部大動脈用ステントグラフトが初めて承認を受けている。

本品の製造元である米国ゴア社は、動脈瘤ステントグラフトの開発を1994年に開始し、腹部大動脈用ステントグラフトについては、2002年に米国、2007年に本邦で販売を開始している（「エクスクルーダーY字型ステントグラフトシステム」（承認番号：21900BZY00011000））。胸部大動脈に適用できるステントグラフトとして最初の申請となる本品は、米国では2005年に販売が開始されている。本品は、「エクスクルーダーY字型ステントグラフトシステム」と原材料、構造において類似性が高い製品である。

胸部大動脈用ステントグラフトの開発にあたり、本品のプロトタイプであるTAG1.0を用いた臨床試験を米国で実施していたが、そのフォローアップ期間中にステントワイヤーの破断が認められたことから、これを解決するために、長軸方向に張られたワイヤー（スパインワイヤー）を除去することを含めたステントグラフトのデザインの変更が施され、改良品であるTAG1.5（本品）が開発された（図2）。



TAG1.0



TAG1.5

図2. 改良前のTAG1.0と改良された本品（TAG1.5）

【外国における使用状況】

胸部大動脈に発症した動脈瘤の治療を目的として、まずTAG1.0が1998年2月に欧州諸国でCEマークを受け、その後改良品である本品が2005年3月に米国FDAからPMA承認を得て販売を開始した。2008年1月までに、本品は全世界で約20,000個が使用されている。

【外国における不具合発生状況】

2008年1月現在、使用デバイス数20,501個における市販後の不具合として、Type I エンドリーク（留置直後のグラフト近位端や遠位端からの漏れ）198件0.97%、Type II エンドリーク（側枝を介する血液の逆流による漏れ）40件0.20%、Type III エンドリーク（グラフト損傷等によるグラフト部からの漏れ）37件0.18%、特定できないエンドリーク27件0.13%、ステントグラフトの移動15件0.07%、意図しない側枝血管の閉塞46件0.22%、デバイス破損16件0.08%、術後の動脈瘤破裂13件0.06%が報告されている。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の仕様については、ステントグラフトに対して、表面、ステントワイヤーAf値、水漏れ検査、屈曲半径、ラディアルフォース、MRI安全性、X線不透過性、生物学的安全性の各項目、デリバリーカテーテルに対して、カテーテル引張強度、カテーテル接合部引張強度、ガイドワイヤー適合性、カテーテル漏れ試験、生物学的安全性の各項目、デリバリーシステム全体に対して、表面、エンドトキシン、無菌性保証、デリバリーシステム開放力、イントロデューサー適合性、展開システム引張強度、展開信頼性、X線不透過性、生物学的安全性の各項目が設定された。

総合機構は、以上の仕様に関する資料について確認し、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品に使用されているデリバリーカテーテルには、展開ラインを除き、承認前例のない原材料が使用されていることから、デリバリーカテーテルに関する安定性を担保するための資料が提出された。なお、本品とTAG1.0のデリバリーカテーテルが同一であることから、TAG1.0のデリバリーカテーテルを検体として使用した。■年間の実時間経時検体を用いた安定性試験では、■試験により臨床使用上求められる■が適切に発揮されるか評価された。基本的には、実時間経時検体を用いた■試験によって、長期保存後の本品の性能は担保されることが考えられるが、■等については■を用いた安定性試験によって補足的に評価された。

総合機構は、実時間経時検体を使用した安定性試験において問題がないとする成績が示されたこと、加速経時検体を用いた安定性試験の加速条件が概ね適切であり、当該試験において評価した試験成績から、有効期間を推測することが適切であると判断されたことから、本品の長期安定性が担保できたとする申請者の考察を適切と判断し、これを了承した。

ニ. 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

法第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適合宣言書が提出された。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、本品を検体として用いた物理的、化学的試験及び生物学的安全性試験の結果が提出された。

物理的、化学的試験については、デリバリーカテーテルに対して、カテーテル漏れ試験、カテーテル接合部引張強度試験、カテーテルねじり強度試験、放射線不透過性試験、展開ライン／ノブ組立引張強度試験、血管内システム展開力試験、血管内システム展開信頼性試験、血管内システム非破壊的寸法試験、血管内システム使用模擬試験、縫合スリーブ破裂強度試験が実施され、ステントグラフトに対しては、放射線不透過性試験、屈曲疲労試験、屈曲半径試験、破裂強度試験、周期腐食試験、寸法試験、有限要素解析、*in vitro*限外濾過試験、引張強度試験、MRI安全性評価、管腔表面構造確認試験、拍動疲労試験、ラディアルフォース試験、分離力、水透過性試験、使用模擬試験、グラフト材料摩耗試験、グラフト材料耐水圧試験、ニチノール材料分析試験が実施され、すべて規格に適合する成績が提出された。

総合機構は、本品の安全性を裏付ける試験に関する以下の点について説明を求めた。

1. TAG1.0 を用いた臨床試験のフォローアップ期間中に認められた不具合であるステントワイヤーの破断に対し、デザインが変更されている。デザイン変更により、類似の不具合を防止できると考えた理由を説明すること。
2. TAG1.0 を用いて行われた臨床試験の成績を用いて、本品の臨床上の有効性及び安全性を担保するためには、本品と TAG1.0 の同等性を示すことが必要である。本品が TAG1.0 と同等以上の性能を有していることを説明すること。
3. 改良により長軸方向のワイヤーが取り除かれたことから、改良後の本品について長軸方向への耐圧縮性能の低下が懸念される。改良に伴う耐圧縮性への影響について説明すること。
4. 本品は屈曲部位に重複して留置することが想定されるが、臨床使用における重複留置に伴う有効性及び安全性について説明すること。

これらの照会について、申請者から以下のような回答を得た。

1. 本品へのデザイン変更は主に 3 点あり、①スパインワイヤーの除去、②接着テープの巻き付け均一化、③グラフト構造の変更が行われている。①スパインワイヤーの除去については、ワイヤー破断の一因と見られるスパインワイヤーとフレームワイヤーの接触疲労リスク排除を目的としている。②接着テープの巻き付け均一化についてはフレームワイヤーの破断リスクの軽減を目的としている。これらの変更に伴い、ワイヤーの破断リスクは低減できると考えられるが、スパインワイヤーの除去に伴い長軸方向への耐圧縮性能が低下することが懸念されたことから、③としてグラフトを [] から [] 構造にし、長軸方向の耐圧縮性能の維持を図った。本変更により、変更前の製品で生じた不具合発生リスクを低減することができ、さらに変更に伴う性能低下を防止することができたと考える。
2. 物理的、化学的性質に関する試験、[] を用いた前臨床試験等、改良後の本品を用いて試験を実施し、TAG1.0 の試験成績と比較したが、いずれの試験においても同等以上の成績が得られたことから、本品は TAG1.0 と同等以上の性能を有していると考ええる。
3. 本品と TAG1.0 の長軸方向への圧縮応力について試験を行い、本品の圧縮応力は TAG1.0 に比べ同等以上であることを確認した。本成績から改良後も本品の耐圧縮性能には問題がないと考える。
4. [] させ、[] を測定することにより、ステントグラフト重複部分の固定力を確認したところ、本品は TAG1.0 と同等以上の [] を有することが確認できた。本品を重複使用した際に、ステントグラフトに求められる主な性能は重複部のシール性とステントグラフトの移動抵抗性であると考えられる。これらを決めるステントグ

ラフトの物理的特性は、ラディアルフォース及び柔軟性等を含めた固定力が要件にはなるものの、屈曲部位の形状、拍動による血管の動きの程度等多様な条件下での重複留置の有効性及び安全性の確認は、非臨床試験において検証することは困難であり、重複留置時の要件（同径5cm、異径3cm以上重複）に基づいて行われた臨床試験成績から確認することが妥当であると考え。中核試験(複数個留置55%(76/137))、臨床確認試験(複数個留置67%(34/51))においてType IIIエンドリークの報告は無く、ステントグラフトの移動についても中核試験で1件報告されたのみであり、それ以外の総合的観点からも本臨床試験にて本品の有効性と安全性が確認されたことは、重複留置に関しても安全性が確認されているものと考え。

総合機構は、TAG1.0から改良された本品は、少なくともTAG1.0と同等以上の性能を有し、デザイン変更のコンセプトであるワイヤー破断の不具合リスクの低減が達成できたとする申請者の見解を専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。なお、ステントグラフトについては、臨床試験から短期的な有効性及び安全性は担保されているものの、長期的な有効性及び安全性については確認されていないことから、市販後の使用成績調査において5年までの成績を確認することが必要と判断した。

生物学的安全性試験は、承認前例のない原材料が使用されているデリバリーカテーテルについて、ISO10993に基づき細胞毒性試験、発熱性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、急性全身毒性試験、血液適合性試験が行われ、いずれについても問題がないとする試験成績が提出された。なお、既承認品である「エクスクルーダーY字型ステントグラフトシステム（承認番号：21900BZY00011000）」の原材料と同一であり、血液接触時間を含めた使用条件が同等であるステントグラフト部については改めて試験を実施していない。

総合機構は、本品の安全性を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、専門協議の議論も踏まえ、これを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能を裏付ける資料として、XXXXXXXXXXの健常な胸部大動脈に本品を留置し、ステントグラフト部のXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの評価を行う前臨床試験成績が実施され、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXヶ月でのXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXについて評価した試験成績が提出された。全例で展開に成功し、6ヶ月までのフォローアップ調査において特に問題が認められなかったことから、本品は、適切なXXXXXXXXXXを有し、健常な胸部大動脈留置部における良好な機能性

と生体適合性が確認されたとする申請者の見解を妥当なものとして判断し、了承した。

へ. リスク分析に関する資料

ISO14971:2000「Application of Risk Management to Medical devices」に準拠したリスクマネジメントの社内規定について、その組織体制及び手順書の概要を示す資料が添付された。また、本品及び胸部大動脈用ステントグラフトについて、厚生労働省や海外の行政機関等から、安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について確認し、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

製造方法に関する資料として、滅菌保証水準に関する資料と、製造工程内の検査項目に関する資料が提出され、いずれも本品の仕様や品質を担保するために適切に実施されていることを確認した。

総合機構は、製造方法に関する資料について確認し、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、TAG1.0を用いた中核試験と、本品を用いて行われた臨床確認試験の成績が提出された。また、参考資料としてTAG1.0を用いて実施した実施可能性試験の成績が提出された。

実施可能性試験は、TAG1.0の安全性、留置精度、展開信頼性を評価するためのパイロット試験であり、最大外径4cm以上または正常な大動脈の1.5倍の径、中樞側及び末梢側に最低2.0cmのランディングゾーンを有し且つ動脈瘤の両ネック部の内径が23-37mmの範囲に適合する胸部大動脈瘤を有する患者28人を対象に、安全性（機器の機能不全や機器に起因する有害事象）と有効性（治療による管腔直径の回復と開存性維持による動脈瘤の拡大、破裂防止）について評価したものである。その結果、有効性及び安全性に特段の問題が認められなかったことから、大規模臨床試験実施が妥当であると判断した。

【中核試験】

胸部大動脈瘤の一次治療におけるTAG1.0の安全性を外科手術と比較評価し、有効性を推定するため、多施設共同臨床試験である中核試験（234症例、17施設、米国）が行われた。本臨床試験は、TAG1.0群（140例）、外科手術群（94例）について、それぞれの群の選択基準／除外基準を満たした患者を登録する非無作為化非盲検化試験であり、外科手術群については、各臨床試験実施施設で胸部大動脈瘤の外科手術を受けた患者のうち、外科手術群の選択／除外基準を満たした患者を特定し登録した履歴対照を含んで

いる。対象疾患は、外科的修復が必要とされている胸部大動脈瘤（小嚢性動脈瘤及び正常な隣接大動脈の2倍以上の直径を有する紡錘状動脈瘤）と規定され、試験群については、TAG1.0が留置できる解剖学的所見として、①大動脈ネック部内径が23-37mmであること、②本品留置領域の中枢側及び末梢側に有意な血栓や石灰化が認められないこと、③ランディングゾーンとして動脈瘤の中枢側及び末梢側の健常部位が2cm以上確保可能である胸部大動脈瘤を対象疾患としている。

本臨床試験の主要安全性評価項目は、治療後12ヶ月間における主要な有害事象の発生と定義し、1件以上の主要な有害事象を経験した被験者の割合が、試験群のほうが外科手術群より低いとする仮説に基づいて評価した。また、主要有効性評価項目は、機器が動脈瘤への血流を遮断する能力を評価するため、12ヶ月間における機器関連事象の発生及び重症度と定義した。有効性の評価はTAG1.0を用いて胸部大動脈瘤の一次治療を行うとき、動脈瘤遮断の成功率が80%であると仮定し、治療後12ヶ月以内の機器関連事象がない患者の比率が80%以上であるという仮説に基づいて評価した。有用性評価については、副次的評価項目で手技上の失血量、集中治療室の滞在時間、入院期間及び正常な活動への復帰までの期間を、外科手術群との比較によって評価した。なお、被験者は、治療前、治療後、退院時、1、3、6、12、24、36、48、60ヶ月後に評価されることになっており、申請時には24ヶ月後までのデータが提出された。

試験結果

1. 安全性評価

主要安全性評価項目である治療後12ヶ月間における主要な有害事象に関する試験成績について、表1に示す。治療後12ヶ月間に1件以上の主要な有害事象を発症した患者の割合は、TAG1.0群(42%)が外科手術群(77%)に比べ有意に低く($p<0.001$:フィッシャーの直接確率検定)、治療後12ヶ月以内においてはTAG1.0による胸部大動脈瘤の血管内治療が外科手術より安全であることが検証された。治療後12ヶ月間における領域別の主要な有害事象の発生率は、出血、肺、腎、創傷、神経においては全てTAG1.0群の方が有意に低かったが、血管に関する合併症(血栓症や血管外傷など)については、TAG1.0群の方が高い発症率を示した(18%対6%, $p=0.011$)。なお、TAG1.0群のうち6例(4%)が、治療後12ヶ月間に動脈瘤治療のための再手術(再留置)を要している。

当該試験については、24ヶ月フォローアップ成績が提出され、両群ともに有害事象の大部分は治療後1ヶ月以内に発生していた。なお、治療後24ヶ月において主要な有害事象が発生していない患者の比率は外科手術群に比べTAG1.0群の方が高値を維持している(図1)。

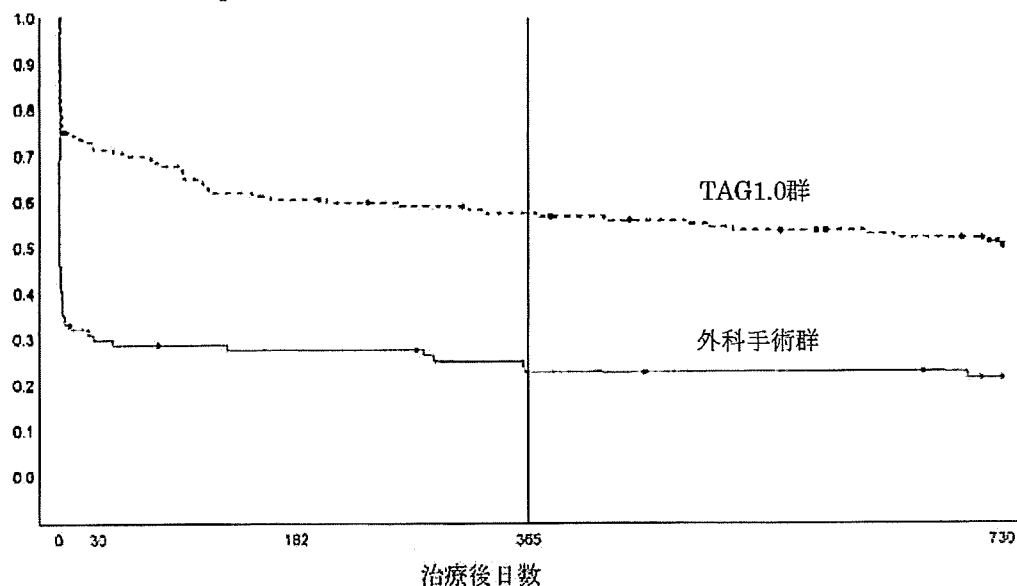
表1 主要安全性評価項目：治療後12ヶ月間の主要な有害事象

安全性エンドポイント	TAG1.0群 (N=140) n(%)	外科手術群 (N=94) n(%)	推定リスク差 ¹ (95%CI)	p-値 ²
すべての主要な有害事象	59(42)	72(77)	34(21.72, 47.18)	<0.001
出血性合併症(凝固障害、血腫など)	16(11)	51(54)	43(30.57, 55.08)	<0.001
肺の合併症	18(13)	36(38)	25(13.27, 37.61)	<0.001
心臓の合併症	22(16)	22(23)	8(-3.67, 19.05)	0.17
腎機能合併症	6(4)	14(15)	11(1.78, 19.44)	0.007
創傷合併症	9(6)	14(15)	8(-0.69, 17.62)	0.043
腸管合併症	6(4)	6(6)	2(-4.76, 8.96)	0.55
血管の合併症(血栓塞栓症、血管外傷など)	25(18)	6(6)	-11(-20.40, -2.54)	0.011
神経学的合併症	15(11)	31(33)	22(10.58, 33.95)	<0.001
その他の主要な合併症	2(1)	3(3)	2(-3.19, 6.71)	0.39
大動脈腸瘻孔	0	1(1)		
グラフト感染症	2(1)	2(2)		
再手術 ³	6(4)	0	(0.57, 8.00)	
その他の原因あるいは原因不明の死亡 ⁴	11(8)	5(5)	-3(-9.79, 4.71)	0.6

注: 列のヘッダーの数値と分母は登録被験者数である。
 解析には、365日以前の報告された開始日を使用した。
¹ここで、リスク差は外科手術群被験者の比率-TAG1.0群被験者の比率である。
²p-値はフィッシャーの直接確率検定に基づく。
³信頼区間はTAG1.0群のみの点推定値に基づく。
⁴記載された主要な有害事象から生じた死亡はその範囲に含まれる。
 その他のすべての死亡がこの範囲に含まれる。

図1. 治療後24ヶ月間の主要な有害事象無しの被験者

ログランク統計量 31.83 (p≤0.001)



留置後2年間における総死亡率は、TAG1.0群(24%、34/140)と外科手術群(26%、24/94)の間で差は認められなかった(図2参照)が、動脈瘤に関連する死亡率は、TAG1.0群の方が低かった(3% vs 10%, $p=0.04$) (図3参照)。また、治療機器に関連する死亡は、留置後2年間観察されなかった。

図2 治療後2年間のすべての原因による死亡率
 ログランク統計量 0.50 ($p=0.48$)

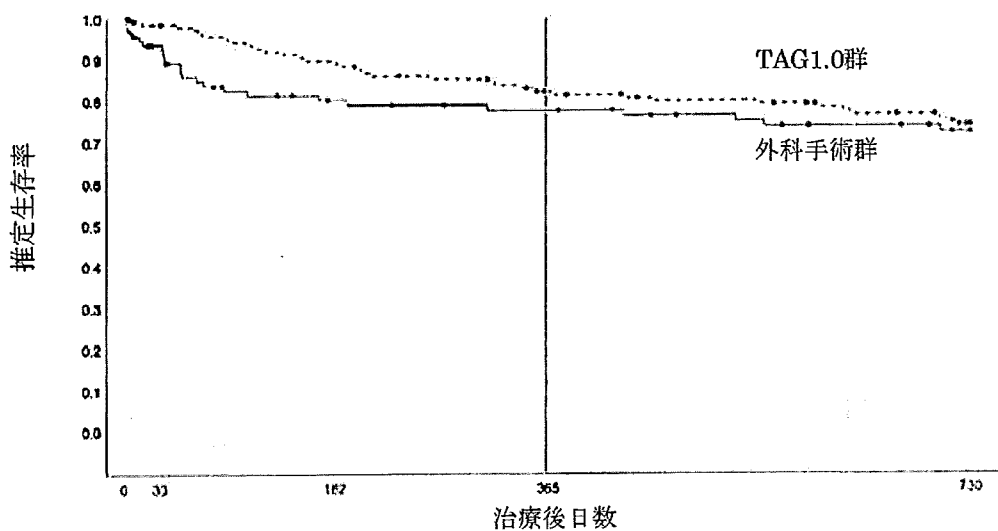
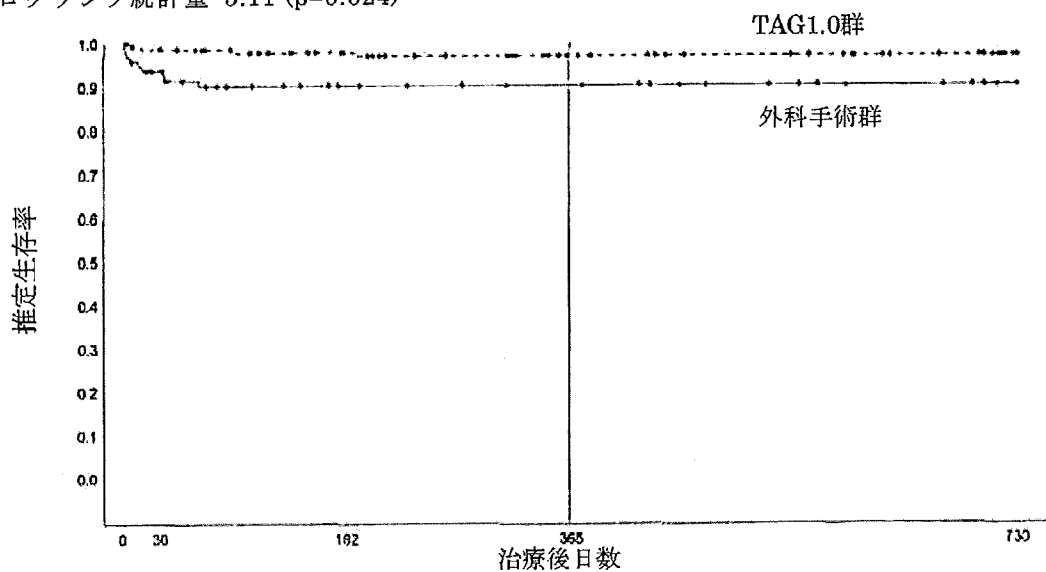


図3 治療後2年間の動脈瘤関連の死亡率
 ログランク統計量 5.11 ($p=0.024$)



2. 有効性評価

主要有効性評価項目である治療後 12 ヶ月以内の機器関連事象がない患者は 94% (機器関連事象 8 例; 6%) であった。12 ヶ月フォローアップに来院しなかった 10 例すべてに主要な機器関連事象が発生したと仮定しても、機器関連事象を経験しなかった患者は 87.1% となり、TAG1.0 の有効性が検証された。機器関連事象の内容としては、Type I エンドリーク 3 例 (2%)、側枝血管閉塞 1 例 (1%)、グラフト移動 1 例 (1%)、治療関連機器の不具合 2 例 (1%)、5mm 以上の動脈瘤の拡大 3 例 (2%) 等が認められたが、動脈瘤破裂は、治療後 2 年間に於いて認められなかった (表 2)。

表 2 有効性評価項目 12 ヶ月のフォローアップ来院時までの主要な機器関連事象

主要な機器関連事象 ¹	TAG1.0 群 (N=140) n(%)	95% 信頼区間
すべての主要な機器関連事象	8(6)	(1.51, 9.92)
エンドリーク	4(3)	(0.00, 5.97)
I 型	3(2)	
Ia	3(2)	
Ib	0	
II 型	0	
III 型	0	
IV 型	0	
不確定	1(1)	
動脈瘤破裂	0	
治療関連の機器の事象 (展開不全など)	2(1)	(0.00, 3.75)
計画に無い側枝血管の閉塞	1(1)	(0.00, 2.47)
管腔閉鎖	0	
グラフトの移動	1(1)	(0.00, 2.47)
グラフトリアライメント	0	
グラフト材料の障害	0	
動脈瘤拡大 ²	3(2)	(0.00, 4.90)
治療後のその他の機器合併症	0	

注：列のヘッダーの数字と分母は登録被験者数である。
12 ヶ月のフォローアップの来院は、241 ≤ 日 < 548 日あるいは 8 ≤ 月 < 19 と定義される。
¹ すべての事象は、主要事象の Sacks 基準に基づく。
² 動脈瘤拡大は、1 ヶ月の来院時からの 5mm 以上の変化に基づく。

3. 有用性評価

本機器の臨床的有用性を評価するため、副次的評価項目として、手技中の出血量、集中治療室滞在期間、入院期間、日常活動への復帰に要する期間について、TAG1.0 群と外科手術群間で比較した。TAG1.0 群は外科手術群に比べ集中治療室滞在期間 (TAG1.0 群 1 日、外科手術群 3 日、 $p < 0.001$: ウィルコクソンの順位和検定)、入院期間 (TAG1.0 群 3 日、外科手術群 10 日、 $p < 0.001$: ウィルコクソンの順位和検定) の中央値がより短かった (表 3 参照)。手技中の出血量、日常活動への復帰に要す

る期間については、欠測値が多いため有意差検定は行わなかったが、いずれも TAG1.0 群が外科手術群に比べ低い値を示し、臨床的有用性において、外科手術群に比較して優れていることが示唆された。

表3 副次的結果の解析

変数	TAG1.0 群 (N=140)	外科手術群 (N=94)	p-値 ¹
手技中の失血量(ml(cm ³))	N=133	N=52	
平均±SD	472.1 ± 859.4	2402 ± 2719	□
ICU 滞在期間(日)	N=137	N=91	
平均±SD	2.6 ± 14.6	5.2 ± 7.2	<0.001
入院期間(日)	N=140	N=91	
平均±SD	7.4 ± 17.7	14.4 ± 12.8	<0.001
通常の日常活動に復帰するまでの時間 (日)	N=114	N=51	
平均±SD	60.2 ± 82.7	149.2 ± 201.0	□
注：列のヘッダーの数字は、登録被験者数である。 ¹ p-値はウィルコクソンの順位和検定に基づく。 □ 欠損対象データの高い比率のため、有意差検定無し。			

【臨床確認試験】

フォローアップ期間中に 19 例において、ステントグラフトの縦方向に位置するスパインワイヤー及びワイヤーフレームのグラフトに固定されていない部分において、ワイヤーの破断が発見されたことから、この不具合を解消するため、前述のデザイン改良を行ない、本品が作成された。

臨床確認試験は、本品が、TAG1.0 と同等の臨床性能を有することを評価することを目的に、多施設共同非無作為化非対照試験（11 施設、51 例）として行われた。評価期間は、①中核試験で発症した主要な有害事象の大部分が治療後 30 日以内に発生したこと、②中核試験 1 年の結果、主要な有害事象発生率は治療後 30 日以内に外科手術群との有意差が確認されたことを根拠に、安全性を評価する期間として 30 日間を設定した。

臨床確認試験は、中核試験の外科手術群及び TAG1.0 群を対照に、安全性と有効性の評価を行うため、対象患者を中核試験と同様に設定している。

主要評価項目は、治療後 30 日における主要な有害事象の発生と定義し、30 日間に 1 件以上の主要な合併症を経験した被験者の割合が、中核試験の外科手術群（94 例）より低いとする仮説に基づいて評価した。副次的評価項目は、機器が動脈瘤から血流を遮断する能力を評価するため、30 日間における機器関連事象の発生及び重症度と定義し、30 日間における中核試験の TAG1.0 群（139 例）の成績と比較し、有効性を評価した。また、中核試験同様の有用性評価も実施した。臨床確認試験については、主要評価項目である 30 日の成績のほかに、留置後 1 年のフォローアップ調査の成績（フォローアップ率 86%）が報告された。

なお、臨床確認試験における試験群（本品群）については、TAG1.5 群と表記する。

試験結果

1. 安全性評価

臨床確認試験における主要な有害事象（30日以内）を表4に示す。治療後30日間における1件以上の主要な有害事象を発症した患者の割合は、TAG1.5群が12%であったのに対し、外科手術群では70%であり、有意に低い結果を示した(p<0.001:フィッシャーの直接確率検定)。30日間のフォローアップ期間に、TAG1.5群における死亡は認められなかった。

治療後30日を超えて1年までに発生した主要な有害事象は、30日超1年まで12%であり、特段の問題は認められなかった。

表4 臨床確認試験における主要な有害事象、0日～30日

安全性エンドポイント	TAG 1.5 (N=51) n (%)	TAG1.0 (N=139) n (%)	外科手術群 (N=94) n (%)	推定リスク差 ¹ (95%CI)	
				TAG 1.5 対 TAG1.0 ²	TAG 1.5 対 外科手術群 ³
すべての主要な有害事象	6 (12)	39 (28)	66 (70)	16 (3.38, 29.21)	58 (44.14, 72.75)**
出血性合併症(凝固障害、血腫など)	0	13 (9)	50 (53)	9 (3.17, 15.53)	53 (41.59, 64.79)**
肺の合併症	2 (4)	9 (6)	31 (33)	3 (-5.50, 10.61)	29 (16.65, 41.46)**
心臓の合併症	1 (2)	4 (3)	19 (20)	1 (-5.14, 6.97)	18 (7.77, 28.73)**
腎機能合併症	0	2 (1)	12 (13)	1 (-1.88, 4.76)	13 (4.51, 21.02)**
創傷合併症	1 (2)	8 (6)	11 (12)	4 (-2.97, 10.56)	10 (0.70, 18.78)*
腸管合併症	0	3 (2)	6 (6)	2 (-1.60, 5.91)	6 (-0.07, 12.84)
血管の合併症(血栓塞栓症、血管外傷など)	3 (6)	19 (14)	4 (4)	8 (-2.17, 17.75)	-2 (-10.78, 7.52)
神経学的合併症	1 (2)	11 (8)	30 (32)	6 (-1.27, 13.18)	30 (18.28, 41.63)**
その他の主要な合併症	0	0	1 (1)		1 (-2.52, 4.65)
グラフト感染症	0	0	1 (1)		
再手術 ⁴	1 (2)	4 (3)	0	1 (-5.14, 6.97)	(0.00, 6.75)
その他の原因あるいは原因不明の死亡 ⁵	0	2 (1)	1 (1)	1 (-1.88, 4.76)	1 (-2.52, 4.65)

注: 列のヘッダーの数値と分母は登録被験者数である。
 解析には、30日以前の報告された開始日を使用した。
¹p値は片側のフィッシャーの直接確率検定に基づく。
²ここで、リスク差は外科(中核試験)被験者の比率-TAG1.5 (臨床確認試験)被験者の比率である。95%信頼区間は両側である。
³ここで、リスク差は外科(中核試験)被験者の比率-外科(臨床確認試験)被験者の比率である。95%信頼区間は両側である。
⁴外科(中核試験)群に対するTAG1.5 (臨床確認試験)群の信頼区間は、TAG1.5 (臨床確認試験)群のみの点推定値に基づく。
⁵記載された主要な有害事象から生じた死亡はその範疇に含まれる。その他のすべての死亡がこの範疇に含まれる。

2. 有効性評価

治療後30日間に発生した機器関連事象は、TAG1.5群1例(2%)、TAG1.0群6例(4%)であり、統計的な有意差はなかった。30日超1年までに発生した機器関連事象はTAG1.5群において2例(4%)発生し、I型エンドリークが1例及び計画的な鎖骨下動脈の閉塞1例であった。

3. 有用性評価

手技中の出血量、集中治療室滞在期間、入院期間、日常活動への復帰に要する期間について、TAG1.5群とTAG1.0群、外科手術群間で比較評価した。TAG1.5群は外科手術群に比べ集中治療室平均滞在期間(TAG1.5群 1.2日間に對し外科手術群 5.2日間、 $p<0.001$: t検定)、平均入院期間(TAG1.5群 4.8日間に對し外科手術群 14.4日間、 $p<0.001$: t検定)が少なく、手技中の出血量、日常活動への復帰に要する期間についてもTAG1.5群は外科手術群に比べ低い値を示し、臨床的有用性に優れていることが示された。

総合機構は、本邦での臨床試験を省略し、米国で実施された臨床試験結果で日本人における有効性と安全性を担保できる理由について説明を求めたところ、申請者から以下のような回答を得た。

本品による治療は、解剖学的条件をはじめとした必要条件を満たす患者のみが適用となるため、当該臨床試験成績は、実施国の被験者特性によらずに評価できるものと考えられる。日本人患者は体格が小さく、大動脈の血管径においてもやや細いことが報告されているが、日本人の多くの患者が本品の適応大動脈ネック径の範囲(23~37mm)に含まれており、本品は日本人に対しても適切なサイズバリエーションを有していると考えられる。

本邦における胸部大動脈瘤治療は、外科的開胸術による治療が一般的である。2004年度の胸部外科学会の集計によると、4299例の非解離性胸部大動脈瘤治療の病院死亡率は全体で9.2%であったと報告されている。本品の適応患者は、解剖学的条件から遠位弓部大動脈の一部及び下行大動脈瘤であると考えられ、その病院死亡率はおおよそ5.8%から13.6%であると推定される。米国臨床試験における外科手術群の死亡率は術後30日で6%、2年間で10%の結果を示し、本邦における病院死亡率と同程度であったことから、外科手術群との比較により本品の安全性と有効性を証明した米国臨床試験成績は、本邦の医療環境へも外挿可能であると考えられる。

さらに、ステントグラフト留置手技においても、腹部大動脈瘤用ステントグラフトが既に承認されていること、腹部大動脈瘤用ステントグラフトと同様、実施施設の基準を設け、実施医に対するトレーニングを課すことを予定していることを鑑みると、医療現場に導入するにあたり大きな問題点は想定されない。

以上、①適応する解剖学的条件が規定されており日本人の体格にも適したサイズバリエーションがあること、②中核試験で比較対照となった外科手術群の成績が同程度であること、③腹部ステントグラフトが承認されており、医師へのトレーニングの実施など使用する医師に対して一定の基準を設置することから、胸部大動脈瘤治療についての医療実態は日米間で同様であり、米国臨床試験成績を日本人に外挿することは可能であると判断した。

総合機構は、米国臨床試験成績を日本人へ外挿することの妥当性に関する申請者の見解を妥当と考えるが、腹部大動脈瘤用ステントグラフトと同様、本品をより安全に使用するためには、胸部大動脈瘤に精通した医師が、本品の特徴を十分理解した上で、トレーニングを受け使用することが必要であると考えことから、『胸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。(承認条件3)』を承認条件に課すことが必要と判断した。また、本品留置中に動脈瘤が損傷した場合に、緊急の人工血管置換術に移行することが必要であることから、『胸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。(承認条件4)』を承認条件として課すことが必要と判断した。

総合機構は、本品が適用される胸部大動脈瘤は留置部位により血管形状等が異なり、求められる性能が異なると考えられることから、本品が想定される使用部位において、十分な性能を有しているかに関して、以下の点について説明を求めた。

1. 左鎖骨下動脈閉塞を要する場合のリスク評価の方法と、治療をより安全に行うために必要な措置について説明すること。
2. 留置部位（ゾーン別、屈曲の有無、程度）や瘤形状による有効性と安全性に違いがないか確認すること。
3. ランディングゾーンを2cm以上と設定する妥当性について、説明すること。

これらの指摘に対して、申請者から以下のような回答を得た。

1. ステントグラフトのランディングゾーンを確保することを目的とした左鎖骨下動脈の閉塞は、ステントグラフトを用いた胸部大動脈瘤治療における一般的な手技の1つと考えられるが、左鎖骨下動脈の閉塞によるリスク、血流温存の必要性についての一定の見解は得られていない。本品の使用においては、左鎖骨下動脈の閉塞によるリスクについて、術前に評価を行い、治療の中止も含めた対応を考慮する必要があると考える。従って添付文書に「本品の使用において左鎖骨下動脈の閉塞を要する患者は、術前に閉塞によるリスクを評価し、左鎖骨下動脈の血流の温存が不可欠である患者に対しては、治療の中止、左鎖骨下動脈の転置等を行い、血流を温存することを考慮すること」と記載し注意喚起を行う。
2. 留置部位に関して、ゾーン別の集計は行っていなかったため、ステントグラフトを留置したゾーンの特定はできなかったが、少なくとも [REDACTED] 群はゾーン2に留置したと考えられることから、ゾーン2とそれ以外の部位に留置した群を分けて、有効性と安全性の評価を行ったところ、成績に違いは認められなかった。また屈曲に関しては、収集された画像から角度の測定は不能であ

ったが、[]を参考に、ステントグラフト留置部位について確認したところ、本臨床試験では、本品が適応としている左鎖骨下動脈から腹腔動脈までの間で特定の部位に限局することなく広範囲にわたって使用されていることが確認された。分布ごとの有害事象発生状況に違いはなく、適用部位の違いによって本品の有効性及び安全性に大きな差がみられないと考えられる。また、動脈瘤の形状を紡錘状と嚢状に分類し、安全性及び有効性を確認したが、違いは認められなかったことから、瘤の形状が本品の有効性及び安全性に大きく影響を及ぼすことはないと考ええる。

3. 本品は、ランディングゾーンを2cm以上確保することと規定されているが、臨床試験において、実際に留置されたステントグラフトのランディングゾーン長の計測は行われておらず、収集された画像データからも確認できなかった。直接的に測定することが困難であったため、[]cm以下の患者については、[]cm程度のランディングゾーンしか確保できないと仮定し、[]cm以下の患者と、それ以外の患者について臨床成績を比較したところ、ネック長による成績の違いは認められなかった。中核試験及び臨床確認試験が当該基準に則って実施されていること、及びネック長からの考察を踏まえ、ランディングゾーンを2cm以上とする設定は妥当であると考えた。

本品が使用される部位は遠位弓部から腹腔動脈に近い部位まで様々であるが、いずれの場合であっても、基本的には正常な血管部位へのランディングゾーンとなる部分を確実にとることが重要である。ランディングゾーンを2cmに設定する妥当性に関する上述の申請者の見解について、当該基準に則って実施した臨床試験及び海外における臨床使用状況を踏まえると、ランディングゾーンを2cmとすることを否定するものではないが、市販後に行われる使用成績調査において情報を収集し、長期的な有効性及び安全性の解析を踏まえ、妥当性について慎重に判断していくことが必要と考える。なお、使用目的、効能または効果におけるネック長に関する記述である『左鎖骨下動脈又は左総頸動脈の末梢側に20mm以上の中枢及び大動脈頸部（ネック）長を有すること。』という表現では、腹腔動脈側のネック長がわかりにくいため、中枢側と末梢側に分けて明確に記載することとした。また、本品の使用においては、使用目的に列記されている要件をいずれも満たすことが必要であるため、当該内容が明確になるように使用目的、効能又は効果を変更することが妥当と判断した。

総合機構は、ステントグラフトについては短期的には有効であったとしても長期的な臨床成績が得られていないことから、現時点において長期的な有効性及び安全性は確認できていないと考える。本品の長期的な有効性及び安全性について、申請者に説明を求めたところ、以下のような回答を得た。

中核試験の4年間フォローアップ結果において、主要な有害事象は、12ヶ月超24ヶ月まではTAG1.0群15/108(14%)、外科手術群7/64(11%)、24ヶ月超36ヶ月まではTAG1.0群8/89(9%)、外科手術群4/54(7%)、36ヶ月超48ヶ月まではTAG1.0群6/75(8%)、外科手術群3/37(8%)であり、同様であった。死亡については、治療後4年間にTAG1.0群では43例(30%)、外科手術群では30例(32%)であり、同様であった。有効性評価指標である主要な機器関連事象は、12ヶ月超24ヶ月までのフォローアップ調査において3例確認され、24ヶ月超48ヶ月までのフォローアップ調査においては確認されなかった。以上より、中核試験の4年フォローアップ結果においても、安全かつ有効な医療機器であると考えられる。

総合機構は、本品について我が国での使用経験がないこと、及び海外においても長期成績が得られていないことから、『再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行なうとともに、登録症例については留置後5年までの長期予後を観察し、経年毎の解析結果を報告すること。(承認条件1)』、及び『提出された臨床試験における対象患者について、留置後5年までの経年毎の解析結果を報告すること。(承認条件2)』を承認条件として課すことが妥当と判断した。

以上の臨床試験に関する資料から、本品の有効性及び安全性が担保できるとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ、総合機構は妥当であると判断した。

4. 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

【適合性書面調査結果及びGCP実地調査結果】

薬事法第14条第5項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の結果、問題は認められなかったこと、また、海外で実施された臨床試験についても書面による調査が実施され、問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMSに係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならぬ事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は経カテーテル的に胸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システムである。本品の臨床上的有効性及び安全性を担保する上で重要な試験である中核試験のフォローアップ調査において、ワイヤー破断が生じたことから、ステントグラフトのデザイン変更が施され、本品に改良されている。また、胸部大動脈瘤に対するステントグラフト治療は、人工血管置換術とは異なり、根治術ではないことから、短期的な性能のみならず長期的な有効性及び安全性が求められる。従って、審査上の主要な論点は、1.本品がTAG1.0と同等以上の性能を有しており、TAG1.0を用いて実施した臨床試験成績を用いて本品の臨床上的有効性及び安全性を評価する妥当性について、2.本品の長期的な有効性及び安全性、3.本品を有効かつ安全に使用するために必要な教育訓練等の体制整備、4.胸部大動脈瘤治療における本品適応の判断についてであった。これらの論点に関して実施した専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

1. 中核試験において認められたワイヤーの破断に対し、スパインワイヤーの除去、接着テープ巻き付け均一化、グラフト構造の変更が講じられた。これらの改良点に対する性能の検討を含め、本品について実施した物理的、化学的試験、展開性能、留置性能に関する試験、XXXXXXXXXXを用いた前臨床試験の試験成績をTAG1.0と比較した結果、基本的な性能としてはTAG1.0と同等以上であることを確認した。また、スパインワイヤーの除去に伴い影響を受けると見られる長軸方向の耐圧縮性についても、TAG1.0以上の性能が維持されていることを確認した。以上より、本品はTAG1.0と同等以上の性能を有しており、TAG1.0を用いた臨床試験の成績を用いて評価することは妥当と判断した。
2. 本品の屈曲部への留置については、臨床試験の留置初期の成績において、プロトコルに倣いランディングゾーンをとることで特段の問題はみられていない。また、留置後1年を越える留置成績は確認できていないが、過酷な環境で実施した疲労耐久性試験において良好な成績が維持されていること、本品とTAG1.0は性能的に同等であることなどから、現時点において長期的な有効性及び安全性に対する懸念材料は得られていない。しかしながら、本品の特性上、不具合が発生した場合の健康被害が大きいことから、本品に関する長期的成績を収集するとともに、市販後調査においては5年間のフォローアップ調査を行い、日本人における長期的な有効性及び安全性を確認することが必要であると考え、『再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行なうとともに、登録症例については留置後5年までの長期予後を観察し、経年毎の解析結果を報告すること。(承認条件1)』、及び『提出された臨床試験における対象患者について、留置後5年までの経年毎の解

析結果を報告すること。(承認条件2)』を承認条件として課すことが必要と判断した。

3. 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、本品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、『胸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。(承認条件3)』、『胸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。(承認条件4)』、の2点を承認条件として課すことが適切であると判断した。
4. 本品は有効な治療手段であると考えられるものの、長期間フォローアップした臨床成績が得られていないことから、添付文書において『本品の使用を検討する際には、院内の胸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』旨を記載し、より慎重に本品の適応について判断するよう注意喚起することとした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す使用目的に変更した上で本品を承認して差し支えないと判断した。ただし、本品については長期予後について慎重に観察し、情報を収集することが重要と考えられることから、以下に示す承認条件を付すことが必要と判断した。

使用目的

『使用目的

本品は、以下の解剖学的要件をいずれも満たす胸部大動脈瘤の治療に使用する。

- ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
- ・ 中枢側及び末梢側ネック径が23~37mmの範囲内であること。
- ・ 左鎖骨下動脈又は左総頸動脈の末梢側に20mm以上の大動脈ネック（中枢側ネック）長を有すること。
- ・ 腹腔動脈から中枢側に20mm以上の大動脈ネック（末梢側ネック）長を有すること。』

承認条件

1. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行なうとともに、登録症例については留置後5年までの長期予後を観察し、経年毎の解析結果を報告すること。
2. 提出された臨床試験における対象患者について、留置後5年までの経年毎の解析結果を報告すること。
3. 胸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。
4. 胸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、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切と考える。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。