

着部が剥離し、噴出性の出血が全例で認められた。SC-625Aでは、8カ所のうち7カ所で1回の塗布（塗布後3分）で完全に止血が得られ、1カ所はわずかな漏血が見られたものの、短時間の圧迫で完全に止血でき、30分後ではいずれも完全に止血できた。血流再開後30分での出血量は、SC-625Aでは吻合部以外の組織からの滲み出しによる出血量のみ（ 4.1 ± 2.2 g）であり、[] 处置時の出血量（ $5,512.5\pm2,784.7$ g）と比較して顕著に少なかった。

5) ウサギ総頸動脈縦切断モデルでの止血及び組織学的評価

SC-625Aを動脈に対する止血材として応用し、その後の血管創傷部病理学的变化を中心に検討することを目的として、13～15週齢のウサギ12例（体重2.8～3.1 kg）の右総頸動脈を約1 cm縦切開し、切開部中心を1針だけ縫合した上でSC-625Aにより止血を行った。SC-625A塗布後、3分間放置し、さらに乳酸リングル液で重合促進して約2分後に、止血効果を肉眼観察した。さらに、術後1、6、15週間及び26週間以上経過した4群（各群3例）を安樂死処分し、右総頸動脈を摘出して組織学的観察を行った。

全例で完全な止血が確認された。組織学的な検討では、術後1週間で血管の切開部を覆うように血管外膜上に凝血塊が形成され、その外側をSC-625Aが覆っており、SC-625Aが血管切開部に入り込んでいる像は観察されず、凝血塊に対しては単核球の浸潤が起こり、線維芽細胞が形成されていた。術後6週間では、凝血塊は認められず、欠損した血管部に血管内皮細胞と結合組織細胞が認められ、これらの細胞に損傷部位に連続性のある膠原線維及び上皮細胞層が形成されていた。術後15週間では、損傷部位の上皮細胞層が肥厚して血管内皮細胞が分化を始め、弾性線維の形成が認められた。術後26週間以上になると、血管内皮細胞、弾性線維とともに認められ、血管壁が組織学的に正常に近い状態に回復していると考えられた。

また、SC-625Aは術後1週間で単核球及び線維細胞に覆われており、6、15週間及び26週間以上経過した血管切開部においても同様であった。

総合機構は、機器の効能を裏付ける試験に関する資料について審査をした結果、本品の臨床使用環境に準じた動物モデル試験により、本品の高い止血性能は確認されていると考える。しかしながら、本品塗布後26週に至っても、単核球が本品の周りを囲んでいることから、感染の遷延化、若しくは異物反応が持続している可能性があると考える。特に、感染については、本品を覆う線維性組織と本品との間隙は感染の温床となる可能性があり、本品を臨床使用した際の感染リスクを増やす要因となることが懸念される。非吸収性止血材である本品を体内に残留させることに起因する炎症や感染のリスクについては、本品の臨床試験成績も踏まえ、総合的に評価する必要があると考える。

(4) 機器の使用方法を裏付ける試験

本品の使用方法を裏付ける資料として、使用量に関する資料、及び飽和膨潤率試験に関する資料が提出された。

1) 使用量に関する資料

SC-625A を全周的に塗布する場合の 1 吻合当たりの塗布量は、「1 吻合当たりの塗布量(g) × 血管の円周 (mm) / 吻合部の切開創の長さ (mm)」で示される。性能試験として提出されたポリエステル及び e-PTFE 人工血管縫合モデルを使用した脈圧負荷試験の結果、ポリエステル人工血管及び e-PTFE 人工血管のいずれの場合も、部分的に切開した後に縫合した部位に SC-625A を塗布することで 100% の止血率が得られ（「(2) 2) 性能試験」の項参照）、その際の人工血管の血管径は 14 及び 6 mm、切開創の長さは 10 及び 5 mm、1 吻合当たりの平均塗布量は 0.17 及び 0.07 g であったことから、1 吻合当たりの平均全周的塗布量（換算値）は 0.75 及び 0.27 g となった。以上の数値から、SC-625A を全周的に塗布する場合の 1 吻合当たりの塗布量と血管径の相関式は「1 吻合当たりの全周的塗布量 (g) = 0.052 × 血管径 (mm)」となった。

さらに、臨床試験で、SC-625A 使用群で高い止血率（硫酸プロタミン投与直前：79.1%、投与 15 分後：88.3%）が得られ、SC-625A が使用された 198 吻合の全平均使用量は 0.80 mL (0.98 g) であった。臨床試験において血管径を計測していないため、近位吻合部、遠位吻合部の血管径を全て 25 mm、その他の吻合部の血管径を全て 10 mm であったと想定し¹、平均血管径の推定値を求めたところ、18.6 mm となった。性能試験から求められた相関式から、平均血管径 18.6 mm に対する血管吻合部 1 吻合当たりの全周的塗布量を算出すると 0.95 g となり、臨床試験での平均使用量 0.80 mL (0.98 g) と大きな差異がないことから、相関式から求めた塗布量は、臨床上の使用量の目安として妥当であると申請者は判断した。

2) 飽和膨潤率試験

SC-625A の飽和膨潤率を測定した結果、SC-625A は自重の約 2.5 倍まで吸水膨潤する特性を示した。

総合機構は、以下のように考える。

申請者は、動物試験の結果に基づき作成した血管径の相関式から求めた「1 吻合当たりの全周的塗布量」が、臨床試験における本品の平均使用量と大きな差異がないことから、相関式から求めた塗布量は、臨床上の使用量の目安として妥当であると説明しているが、臨床試験における使用方法は、シリコーンシート転写法により全周的に塗布したものであるのか不明であること、安全性の観点から、本品の使用量を必要最小量に抑えるべきであるこ

¹大血管吻合部（近位・遠位吻合部）の血管径は通常 20～30 mm、胸部大動脈置換術のその他の吻合部の血管径は 5～15 mm とされることから想定された。

とから、血管径の相関式に基づき、臨床上の使用量の目安とは適切ではないと考える。本品の使用量については、臨床試験の結果も踏まえて総合的に判断する必要があるため、臨床試験の項で更に検討したい（「チ. 【審査の概要】(4) 本品の使用方法とリスク低減化措置について」の項参照）。

ヘ. リスク分析に関する資料

ISO 14971 「医療機器ー医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、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添付された。また、重要なハザードとリスク低減措置については、リスク分析を行った結果、リスクの低減が必要であると評価したハザード、異物反応及び術後感染症についてのリスク低減措置の結果を要約した資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（ γ 線滅菌）、及び品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

添付資料として、本邦で実施された SC-625A の血管吻合部の止血効果検証試験の成績が提出された。

【臨床試験の概略】

(1) SC-625A の血管吻合部の止血効果検証試験（実施期間：20■年■月～20■年■月）

胸部大動脈置換術における本品による血管吻合部の止血効果の有効性と安全性を検証することを目的として、従来術式を対照とした多施設共同非盲検無作為化比較試験が本邦 6 施設で実施された（目標症例数：本品群 60 例、対照群 30 例、計 90 例）。

主な患者選択基準は、胸部大動脈置換術〔破裂例、急性解離、大動脈基部置換術（ベントール手術、大動脈弁温存大動脈基部置換術）を除く〕を行う 20 歳以上 80 歳未満の患者とされ、凝固線溶系の異常のある患者〔フィブリリン分解産物（fibrin degradation products、以下「FDP」）という。〕 $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ （あるいは FDP E 分画（FDP-E） $>210 \text{ ng}/\text{mL}$ ）、又は血小板 $<100,000 \text{ 個}/\text{mm}^3$ 〕、高度の貧血がある患者〔ヘモグロビン（以下「Hb」）という。〕量 $<9.0 \text{ g}/\text{dL}$ 〕、肝臓（総ビリルビン量 $>3.0 \text{ mg}/\text{mL}$ ）、腎臓（クレアチニン $>2.0 \text{ mg}/\text{dL}$ ）、肺〔1 秒量 $<1.0 \text{ L}$ 、動脈血酸素分圧（PaO₂、ルームエア） $<60 \text{ mmHg}$ 、又は経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂、ルームエア） $<90\%$ 〕に重篤な合併症を有する患者、糖尿病患者（HbA_{1c} $>8.0\%$ ）等は除外された。

本治験に関連した手術の主な手順は以下のとおりであり、このうち、本品を用いる場合は手順④を実施するが、対照群では手順④を省略した。

- ① 置換術終了後ヘパリンを投与し、体外循環を再開する。
- ② 血流を遮断して血管吻合を開始する。
- ③ 血管吻合後、血流を再開して、外科的出血（追加の縫合、吻合が必要な出血）の有無を確認する（外科的出血を認めたときは追加縫合する）。
- ④ 外科的出血を認めない吻合部について、本品群は血流を遮断し本品を塗布する。なお、本品の塗布は、1吻合あたり0.5gを目安とし、直接法と転写法を併用する。シリコンシートを剥がし、血流を再開して止血の有無を確認し、出血が確認された場合は、本品の再塗布を行う。
- ⑤ 各吻合部について、②～④を繰り返す。
- ⑥ 全吻合終了後、全吻合部の止血状況を確認する。本品群で出血が認められれば本品の再塗布又は追加縫合し、対照群では追加縫合等の必要な処置を行う。
- ⑦ 体外循環を離脱し、硫酸プロタミン投与直前に対象吻合部の出血の有無を確認する。
- ⑧ 硫酸プロタミンを投与し、対照群は出血があれば追加止血処置を行う。
- ⑨ 硫酸プロタミン投与15分後に対象吻合部の出血の有無を確認する。
- ⑩ 出血があれば追加止血処置を行う。

本品群においては、硫酸プロタミン投与15分後までのフィブリリン製剤及び既存医療機器（吸収性局所止血材等）による追加止血処置は禁止された。なお、本品の塗布（再塗布を含む）、硫酸プロタミン投与後の追加縫合、硫酸プロタミン投与15分後で本品の塗布で止血できない場合のフィブリリン製剤及び既存医療機器（吸収性局所止血材等）による止血処置は許容された。また、本品群では全ての血管吻合部に本品を塗布することを原則としたが、弓部大動脈全置換術の遠位については、不慣れな術式を奥深い位置にある吻合部で実施することになるため、安全性の観点から、従来術式による止血処置が妥当と判断された場合には、従来術式による止血処置を行うことを特例的止血処置として許容し、その場合、本品の使用は禁止とし、統計解析の対象から除外された。一方、胸部大動脈置換術において、ヘパリン投与下で有効性が確立された止血材はないことから、対照群は、手術実績が確立された各施設の標準的な術式とし、本品の使用を禁止する以外はその他の止血材の使用を含めて禁止事項は設けられていなかった。

有効性の主要評価項目は、「硫酸プロタミン投与直前の血管吻合部からの出血の有無（吻合部位ごと）」、及び「硫酸プロタミン投与15分後の血管吻合部からの出血の有無（吻合部位ごと）」とされ、副次評価項目は、「硫酸プロタミン投与開始時から手術終了時までの時間」、「出血量（手術開始から終了までのガーゼ出血量、セルセーバー回収量、ICU入室後、ドレン開始から8時間のドレン出血量の合計）」、「術中輸血量（濃厚赤血球、凍結血漿、血

小板)」、「硫酸プロタミン投与後の血管吻合部への止血処置の有無とその内容（吻合部位ごと）」とされた。安全性の評価項目として、「吻合部の術後評価（胸部 CT 検査）」、「自他覚症状の確認」、「発熱」、「一般臨床検査」が設定され、術後 6 カ月の時点までの安全性が評価された。

登録症例 86 例（本品群 59 例、対照群 27 例）のうち、術前中止となった本品群の 4 例〔手術延期 2 例、除外基準適用（試験群であったが手術中本品を使用せず従前の手術を行った）2 例〕を除く置換術実施例 82 例（本品群 55 例、対照群 27 例）が Full Analysis Set (FAS) とされ、安全性解析対象集団とされた。有効性に関する解析では、主要評価項目及び副次的評価項目の追加止血処置の有無は吻合部単位、その他の副次的評価項目は症例単位で評価され、FAS である 82 例のうち、治験実施計画書からの逸脱により本品群の 1 例を除外した 81 例（本品群 54 例、対照群 27 例）が Per Protocol Set (PPS) とされ、症例の有効性解析対象集団とされた。また、FAS である 353 吻合（本品群 231 吻合、対照群 122 吻合）のうち、有効性解析対象集団からの除外例 1 例により 6 吻合が除外され、さらに判定不能であった 10 吻合（各群 5 吻合）、特例的止血処置を行った 9 吻合（本品群のみ）、及び塗布不能であった 15 吻合（本品群のみ）の計 34 吻合（本品群 29 吻合、対照群 5 吻合）を除外した 313 吻合（本品群 196 吻合、対照群 117 吻合）が PPS とされ、吻合部の有効性解析対象集団とされた。

被験者の年齢は、本品群 67.6 ± 10.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、対照群 67.1 ± 7.1 歳であり、性別、疾患名、予定する手術、合併症、その他の患者背景について本品群と対照群で偏りは認められなかった。

術後 6 カ月の観察期間中に治験を中止した症例は、本品群 4 例、対照群 4 例の計 8 例であり、中止理由は、死亡（本品群 3 例、対照群 2 例）及び 6 カ月検査未実施（本品群 1 例、対照群 2 例）であった。

有効性解析対象集団における各置換術における症例数及び吻合数は表 1 の通りであった。

表 1. 置換術の概要

置換術	症例数			吻合数		
	本品群	対照群	計	本品群	対照群	計
上行大動脈置換術	12	5	17	26	11	37
上行大動脈置換術 + 弓部大動脈部分置換術	2	0	2	7	0	7
弓部大動脈部分置換術	2	0	2	6	0	6
弓部大動脈全置換術	26	16	42	130	88	218
弓部大動脈全置換術 + 下行大動脈置換術	0	1	1	0	6	6
下行大動脈置換術	12	5	17	27	12	39
合 計	54	27	81	196	117	313

有効性の主要評価項目である「硫酸プロタミン投与直前の血管吻合部からの出血の有無（吻合部位ごと）」、及び「硫酸プロタミン投与 15 分後の血管吻合部からの出血の有無（吻

合部位ごと)」は表 2 のとおりであり、いずれも本品群で統計学的に有意に高い効果が認められた。

表 2. 硫酸プロタミン投与直前及び 15 分後の止血率

	本品群	対照群	p 値*
硫酸プロタミン投与直前	79.1% (155/196 吻合)	38.5% (45/117 吻合)	< 0.001
硫酸プロタミン投与 15 分後	88.3% (173/196 吻合)	60.7% (71/117 吻合)	< 0.001

*Fisher's exact test

有効性の副次的評価項目は、硫酸プロタミン投与開始時から手術時までの時間、出血量、術中輸血量に統計学的な有意差は認められなかつたが（表 3）、追加止血処置を実施した割合は、対照群に比べて本品群で有意に少なく、追加縫合を行つた吻合部の割合、及びフィブリン製剤、既存医療機器又はその他の使用を行つた吻合部の割合は、いずれも本品群で有意に少なかつた（表 4）。

表 3. 硫酸プロタミン投与開始時から手術時までの時間、出血量、術中輸血量

	本品群 (53 例) **1	対照群 (27 例)	p 値**3
硫酸プロタミン投与開始時から手術終了時までの時間	137.3 分	140.6 分	0.815
ガーゼ出血量	748.8 g	674.8 g	0.453
セルセーバー回収量	220.4 mL	378.2 mL	0.423
ドレン出血量	473.2 mL**2	391.1 mL	0.252
濃厚赤血球輸血量	5.7 U	6.4 U	0.535
凍結血漿輸血量	6.0 U	8.4 U	0.057
血小板輸血量	7.4 U	9.3 U	0.407

**1 有効性解析対象例 54 例から 1 例を除外 **2 有効性解析対象例 54 例から 2 例を除外 (52 例)

**3 t-test

表 4. 硫酸プロタミン投与後の追加止血処置の割合

	本品群	対照群	p 値*
追加止血処置	19.4% (38/196)	55.6% (65/117)	< 0.001
本品再塗布	0.5% (1/196)		
追加縫合	10.2% (20/196)	21.4% (25/117)	0.008
フィブリン製剤、既存医療機器又はその他の使用	13.3% (26/196)	49.6% (58/117)	< 0.001

*Fisher's exact test

安全性について、「吻合部の術後評価」では、術後退院までに実施した胸部 CT 検査により、造影剤の漏出、吻合部の 50%以上の狭窄、仮性動脈瘤の形成は、本品群、対照群ともみられなかつた。「自他覚症状の確認」では、胸部レントゲン撮影及び自他覚症状の問診、

診察による総合所見が判定され、退院時及び術後 6 カ月目において本品群と対照群で有意差は認められず、総合所見が異常ありと判定された症例で認められた症状は、本品群では胸水貯留、両側胸水貯留、心のう液貯留、胸腔ドレナージ、心のうドレナージ、尿路結石の疑い、発熱、手術操作による無気肺、左肺透過性やや低下、縦隔炎、肺炎であり、対照群では、胸水貯留、両側胸水貯留、心のう液貯留、めまい、下痢、左肋横隔膜角鈍、左横隔膜挙上であった。「発熱」は、38°Cを超える発熱が継続し低下傾向を示さない症例は、本品群 1 例 (1.8%) のみであった。「一般臨床検査（血液学的検査、生化学的検査）」では、異常変動なしと判定された症例の割合は、全ての項目で本品群では 87.3%以上、対照群では 95.5%以上であり、異常変動ありと判定された症例が 1 例以上認められた検査項目は、本品群では白血球分画一リンパ球、白血球分画一好酸球、C 反応性蛋白 (C-reactive protein、以下「CRP」という。)、総ビリルビン量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びクレアチニンの 7 項目であり、対照群ではヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球分画一単球、白血球分画一好酸球、CRP の 5 項目であった。

安全性解析対象集団 82 例（本品群 55 例、対照群 27 例）における有害事象の発現率は、本品群が 90.9% (50/55 例、222 件)、対照群が 88.9% (24/27 例、95 件) であった。5%以上の発現率でみられた有害事象は表 5 のとおりであった。

表 5. いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

有害事象	本品群	対照群
胸水貯留	32.7% (18/55)	18.5% (5/27)
心のう液貯留	14.5% (8/55)	3.7% (1/27)
発熱	10.9% (6/55)	11.1% (3/27)
CRP 上昇	10.9% (6/55)	11.1% (3/27)
便秘	10.9% (6/55)	3.7% (1/27)
不眠	9.1% (5/55)	7.4% (2/27)
ALT 上昇	7.3% (4/55)	0.0% (0/27)
背部痛	7.3% (4/55)	0.0% (0/27)
創痛	5.5% (3/55)	11.1% (3/27)
心房細動	5.5% (3/55)	7.4% (2/27)
縦隔炎	5.5% (3/55)	3.7% (1/27)
肺炎	5.5% (3/55)	3.7% (1/27)
動悸	5.5% (3/55)	3.7% (1/27)
AST 上昇	5.5% (3/55)	0.0% (0/27)
下痢	5.5% (3/55)	0.0% (0/27)
うつ血性心不全	1.8% (1/55)	7.4% (2/27)
褥瘡	1.8% (1/55)	7.4% (2/27)
脳梗塞	0.0% (0/55)	11.1% (3/27)
嘔吐	0.0% (0/55)	7.4% (2/27)

なお、本品との因果関係が否定できない有害事象の事象別発現例数は表6の通りであり、本品との因果関係が否定できない有害事象は15例（27.3%、24件）にみられ、2例以上認められた事象は、胸水貯留6例（10.9%）、心のう液貯留3例（5.5%）、並びにCRP上昇及び発熱各2例（3.6%）であった。

表6. 本品との因果関係が否定できない有害事象の事象別発現例数

程度		軽度	中等度	高度	計(%) [*]
器官別・事象(例数)					
肝臓・胆管系障害	肝酵素上昇	0	1	0	1 1.8%
	肝機能障害	0	1	0	1 1.8%
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	心のう液貯留	1	1	1	3 5.5%
	遅発性心のう水貯留	0	0	1	1 1.8%
血管(心臓外)障害	仮性動脈瘤	0	0	1	1 1.8%
	陳旧性脳梗塞	0	1	0	1 1.8%
呼吸器系障害	胸水貯留	1	1	4	6 10.9%
	胸膜炎の疑い(胸水貯留)	0	0	1	1 1.8%
	両側胸水貯留	1	0	0	1 1.8%
白血球・網内系障害	好酸球増加	1	0	0	1 1.8%
	FDP-E高値	0	1	0	1 1.8%
血小板・出血凝血障害	フィブリノーゲン高値	0	1	0	1 1.8%
	発熱	1	1	0	2 3.6%
一般的全身障害	CRP上昇	1	1	0	2 3.6%
	合計	6	9	8	23 -

* 百分率算出に用いた母数は置換術実施例(FAS)における試験群の症例数である55例とした。

重篤な有害事象は、本品群で24例（45件）43.6%、対照群で10例（21件）37.0%に認められ、2例以上報告された重篤な有害事象は、本品群では胸水貯留3例、縦隔炎3例、心のう液貯留3例、肺炎3例であり、対照群では脳梗塞（3例）であった。本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、胸水貯留2例、胸膜炎の疑い（胸水貯留）1例、遅発性心のう液貯留1例、仮性動脈瘤1例の合計5例であり、いずれも回復又は軽快した。

本治験における死亡例は、本品群3例、対照群2例の合計5例であり、その他に、本品群の1例が術後観察期間終了後の追跡調査時において死亡した。本品群で死亡した3例のうち1例は、弓部置換術の約4カ月に実施された空腸瘻造設手術において、麻酔に伴う急性肺水腫を発症したのち、敗血症、血圧低下、ショック状態となり死亡した症例であり、本品との因果関係はないと判定された。2例目は、胸部正中切開を伴う弓部置換術の約1カ月後に生じた肺炎を契機に呼吸困難となり、胸骨離間を引き起こし、その後縦隔への細菌の侵入による縦隔炎及び肺炎などから多臓器不全を引き起こし死亡した症例であり、縦隔炎の原因は、胸骨離解の創部表面からの細菌の侵入による縦隔内（人工血管を含む）、骨髓等の感染であり、本品が塗布された血管吻合部の位置する縦隔の深部から始まった感染ではない考えられたため、因果関係は否定できると判定された。3例目は、弓部置換術後2週間に胸部正中創の上端が離解し、その後、創部からの感染から縦隔炎となり、縦隔炎及

びグラフト吻合部出血により死亡した症例であり、初発感染部位が本品使用部位とは異なるため、本品との因果関係はないと判定された。また、本品群で術後観察期間終了後に死亡した症例は、弓部置換術後 3 カ月目に縦隔炎が発症し、死亡したが、剖検で食道縦隔瘻が認められたことから、本有害事象の原因は、手術時の食道潰瘍の可能性が最も疑わしく、本品との因果関係はないと判定された。

なお、本品の不具合は 1 例もみられなかった。

【審査の概要】

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 試験デザインの妥当性について

総合機構は、本臨床試験において、胸部大動脈置換術における本品による血管吻合部の止血効果（ヘパリン中和剤である硫酸プロタミン投与直前と投与 15 分後を評価）を検証するために、対照群として、手術実績が確立された各施設の標準的な術式が設定されたことについて、以下のように考える。

現在、ヘパリン投与下の血液凝固能が低下した状態で有効性が確立した止血材がないことから、当該状況下でも使用可能な止血材の開発を申請者は目標としており、本臨床試験では、硫酸プロタミン投与直前における本品の有効性を主要評価項目の一つに設定している。ヘパリン投与下で有効性が確立された止血材がなく、臨床現場では止血材を使用しない場合が大半であることを踏まえると、本試験において、手術実績が確立された各施設の標準的な術式（外科的縫合など）を対照群とすることは妥当であると考える。

なお、本試験の対照群の硫酸プロタミン投与直前に行われた各施設の標準的な術式の詳細な情報が不明であったが、臨床現場では止血材を使用しない場合が大半であると考えられること、ヘパリン投与下の血液凝固能が低下した状態で有効性が確立した止血材がないこと、治験医療機器は適切に縫合処置を行ってもなお、出血している場合に使用することになっていること、対照群における止血材の使用自体は本品の有効性評価には不利に作用するバイアスであること等を考慮すると、本品の有効性の評価に大きく影響することはないと考える。

(2) 本品の有効性について

総合機構は、通常治癒が起こらない人工血管同士の吻合部の止血点において、本品による止血状態が恒常に維持される機序を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

人工血管と人工血管の吻合部にはわずかな隙間が発生するため、吻合部からの漏血が起ころが、この隙間や人工血管の内膜に血中のフィブリリンや血小板、各種血球等が付着して血液凝固塊や薄い血栓層が形成され、血液の漏出が収まる。この凝固塊や血栓層に多く含まれる赤血球が吸収されるとフィブリリンや多核白血球が増え、白色血栓様組織を経て 1 週

間後には線維素血栓様組織となり、この中に線維芽細胞が侵入し、この時点で止血についてはほぼ恒常に維持された状態に達するものと推定される。3~5週間後には流血中の内皮細胞が人工血管の内面を覆うように集落を形成し、やがて一層の内皮細胞層の形成へと移行する^[5]。本品を人工血管同士の吻合部に使用した場合、吻合部の外側をシーリングすることによって吻合部の隙間に生じる血液の流れを遮断するため、血液凝固塊の形成を促進させることになり、止血が迅速に行われることになる。本品が体内で止血性能を維持するためには、本品が血管壁との密着状態を維持することが必要であるが、血管-血管吻合部に塗布した場合は3カ月後において、本品はゲル状物質として吻合部を覆っており、さらに、16カ月の時点でも血管を覆うように密着していたこと（「ホ.（3）1）イヌ内頸動脈吻合モデルによる止血実験」の項参照）、ウサギの腹部大動脈を用いた菲薄化試験において、3カ月後に本品が試験部位に密着した状態にあったこと（「ホ.（1）2）生物学的安全性試験」の項参照）から、人工血管同士の吻合においても少なくとも3カ月以上は密着状態を維持しているものと考える。

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

本品は、有効性の主要評価項目である「硫酸プロタミン投与直前の血管吻合部からの出血の有無」及び「硫酸プロタミン投与15分後の血管吻合部からの出血の有無」で、対照群である手術実績が確立された各施設の標準的な術式（それぞれ38.5%及び60.7%）と比較して有意に高い止血効果（それぞれ79.1%及び88.3%）が認められ、副次評価項目である追加止血処置を実施した割合においても、対照群（55.6%）に比べて本品群（19.4%）で有意に少なかった。したがって、本品の有効性は示されていると考える。

（3）本品の安全性について

総合機構は、胸水貯留、心のう液貯留及び縫隔炎の発現率が、対照群〔18.5%（5/27例）、3.7%（1/27例）及び3.7%（1/27例）〕と比べて本品群〔32.7%（18/55例）、14.5%（8/55例）及び14.5%（3/55例）〕で高い傾向がみられ、そのうち、本品に起因する有害事象として、胸水貯留が6例、心のう液貯留が3例認められていることから、当該事象に対する本品の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

胸水貯留については、大動脈置換術後の一般的な発生数に関する報告は不明であるが、冠動脈バイパス術及び/又は弁置換術後30日で、45~63%の患者に胸水貯留が発生したとの報告があること^[6]から推察すると、本試験での胸水貯留の発生率は、特段高いレベルではないと考える。また、心のう液貯留については、米国の1施設において、弓部大動脈置換術後に穿刺が必要となった心のう液貯留の発生率は25%と報告されており^[7]、本試験の発生率は特段高いものではないと判断した。本試験では、本品群と対照群で胸水貯留及び心のう液貯留の発生率並びにドレナージ実施の割合に有意な差は認められなかった。さらに、胸

水貯留及び心のう液貯留の有無並びにドレナージ実施の有無で本品の使用量に有意な差は認められず、胸水貯留及び心のう液貯留の発生率並びにドレナージ実施の発生率は本品の使用量に依存しなかった。以上から、本品を使用することによって、胸水貯留及び心のう液貯留に関するリスクが増大したとは言えないと考える。

縦隔炎については、国内の大規模施設調査で、胸部大動脈置換術における縦隔炎の発生率は6%と報告されており^[8]、本試験における発生率と同レベルと考えられる。なお、本試験の本品群で発生した縦隔炎はいずれも本品との因果関係は否定されている。したがって、本品を使用することによって縦隔炎のリスクが増大したとは言えないと考える。

総合機構は、本品を用いた動物試験において、適用部位での線維性被膜の形成と異物反応の持続が認められており（「ホ.（1）2）生物学的安全性試験」の項参照）、本品が既存の止血材とは異なり非吸収性であるために持続的な異物反応や感染の要因となることが懸念されることから、非吸収性の止血材を体内に残留させることによって想定されるリスクを示した上で、本品を用いた非臨床試験及び臨床試験、本品に類する非吸収性素材に関する文献等に基づき、十分なリスク分析を行うよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

異物反応の様態は材料、溶出物、物理的性状などによって様々であり、本品を用いたときの組織刺激反応は4週間後には収まり、ゲル状物質は線維製カプセルに覆われるものの、貪食反応が長時間持続していた（「ホ.（1）2）生物学的安全性試験」の項参照）が、同様の所見（カプセル化、マクロファージ）が、肺切除術後のエアーリークのシーリング剤として米国食品医薬品局（FDA）に承認されたFocalSealでも観察されている^[9]。FocalSealはポリエチレングリコールを主体としたシーリング剤で、重合によってゲル状になり、生体内でゆっくり分解され、600日後には消失するとされている。ポリエチレングリコール構造を持つゲル状物質という点で本品の重合体と似ており、消失までの時間も近いと考えられる。したがって、本品で観察された異物反応は分解時間の長い含水性ゲル（ヒドロゲル）に共通のものであろうと考えられる。異物反応の健康への影響は無視できる程度のものとみなされるが、その頻度は高いので、リスクとしては現実的な低減策を講じるべきレベルであると考える。

術後感染のリスクについては、人工血管置換術での術後感染症の発現の頻度は1～6%とされており^[10]、その重篤度は抗生剤投与によって処置できるレベルであると考えられる。また、術後感染症の最初のフェーズは常在菌が埋植異物上に付着することであるが、菌の付着は埋植材料の性質により大きく異なり、中間的な疎水性の材料に最も接着しやすい^{[11]～[13]}。皮膚の常在菌である*Staphylococcus epidermidis*及び*Staphylococcus aureus*のポリウレタン製中心静脈カテーテル及びヒドロゲル被膜ポリウレタン製カテーテルへの接着は、ヒドロゲル被膜により細菌接着が有意に抑制されること^[14]、*Staphylococcus epidermidis*の眼内レンズへの付着性は、ヒドロゲル<フッ素化ポリメタクリル酸メチル樹脂（以下「PMMA」

という。) <疎水性アクリル<ヘパリン化 PMMA<シリコーンの順であること^[15]等が報告されている。本品は使用部位では水分と反応してヒドロゲル状の物質として存在するので、菌の接着を増強する因子としては働くないと推定され、術後感染症の頻度は低いと考える。

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

申請者の回答の通り、本臨床試験成績からは、本品を使用することによるリスクの増大は有意差としては認められないものの、本臨床試験に組み入れられた症例数（本品群 55 例、対照群 27 例）では、感染等を含めた本品の安全性を評価するには限界があり、本臨床試験成績において本品の関連性が低いと分析されたとしても、非吸収性である本品の体内残留に起因する潜在的リスクを現時点で否定することは難しいと考える。さらに、本品の体内残留との関連が疑われる胸水貯留、心のう液貯留、縦隔炎等の有害事象が無作為化比較臨床試験において本品群で高い傾向を示したことは、これら有害事象が患者の予後に大きな影響を与えることを踏まえると、軽視すべきではないと考える。したがって、本品をより安全に使用するためには、この潜在的リスクの見積もりとそれに応じたリスク低減化措置が重要であり、本品の体内残留に起因するリスク及びリスク低減化措置等について、臨床現場に十分な情報提供を行う必要があると考える。また、胸水貯留、心のう液貯留及び縦隔炎等の感染に関連するリスクについて製造販売後調査において重点的に検討する必要があると考える。

(4) 本品の使用方法とリスク低減化措置について

1) 使用量の最少化について

総合機構は、審査の過程において、申請者が異物反応や感染遷延化のリスク低減化策として、「本品の使用は止血が必要な最少量に止め、過剰あるいは不必要的使用は行わないこと。」を添付文書の「警告」欄に記載するとしたことは適切であると考える。しかしながら、申請時の使用方法は、本品を全周的に塗ることを推奨しているように読み取れる記載になっており、出血点以外の部位にも本品を残存させることになりかねないことから、「操作方法又は使用方法等」の記載を適切に修正するよう求めた。

申請者は、「操作方法又は使用方法等」に記載していた、「全周的に塗る場合（例示）」及び「部分的に塗る場合（例示）」という表示を削除した上で、図示は直接法及び転写法についての具体例に留め、その他の記載も見直し、日安量に関する記載については、「本品を全周塗布する必要が生じた場合には」という文言を追加したと回答した。

総合機構は、申請者の回答を了承した。

2) ヘパリン中和前の適用制限について

臨床試験において、本品を硫酸プロタミンによるヘパリン中和前に適用した際、対照群と比較して高い止血率を示したが、血液凝固能の低下した状況下で止血できることの

患者に対する臨床的な有用性（術時間の短縮や出血量の減少等）が確認できておらず、臨床的意義は明確になっていない。加えて、本品の止血率もヘパリン中和前よりも中和後の方が高い傾向を示し、追加止血処置の減少も認められること、ヘパリン中和後の方が止血処置を要する吻合部の数が少なく、本品の使用量を抑えられると考えられることから、総合機構は、本品の使用量を最少とするためには、既存の止血材と同様に、ヘパリン中和後の血液凝固能の正常な状態で、外科的止血の困難な出血に対して使用することが望ましいと考える。しかしながら、弓部大動脈遠位吻合部などではヘパリン中和前に本品による止血をせざるを得ない状況も想定されることから、ヘパリン中和前の本品の使用は、十分な外科的止血処置を施してもなお、ヘパリン中和前に本品による止血を行わなければ、最終的に止血を達成することが明らかに困難であると判断される場合に限る旨、添付文書の警告欄に記載するよう、申請者に求めた。

申請者は、胸部大動脈置換又は弓部分岐動脈置換においては、ヘパリン中和後に止血処置を行うことが困難な部位や場合もあり得ることから、「ヘパリン中和後の止血操作が困難であるなど、特段の必要性のない限り、ヘパリン中和前の血液凝固能が低下した状況下で本品を使用しないこと。」を添付文書の警告欄に記載すると回答したことから、総合機構は、申請者の回答を了承した。

3) 追加止血処置について

臨床試験において、本品による止血が不十分だったために、追加止血処置が実施された全 38 吻合中、追加縫合が 20 吻合であったのに対し、本品が使用されたのは 1 吻合のみであったことから、本品の初回塗布で止血に至らなかった場合に講じるべき追加止血処置法と当該目的に本品を使用することの妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

人工血管部吻合部からの出血に対しては、縫合により可能な限り止血又は出血を抑制する必要がある。臨床試験においては、本品の初回塗布前に十分な縫合を実施することになっていたが、臨床試験プロトコル上、硫酸プロタミン投与前に本品を適用する必要があったため、硫酸プロタミンによるヘパリン中和後に追加縫合が必要であると判明したケースもあり、追加止血処置は追加縫合が多い結果となった。初回塗布で止血不十分なケースで、十分な縫合が行われているにも関わらず止血が不十分である場合には、本品を再塗布することで止血を達成することが期待できると考える。したがって、本品を追加処置に用いる際には、出血状況を確認し、縫合にて止血することが妥当と判断した場合は縫合を行う。縫合で止血できないと判断した場合は、追加塗布を行うことになるが、出血点と初回塗布した被膜の間に浮きなどがある場合には、本品を追加しても出血点との密着が妨げられ止血に不利となることから、血管の外膜を損傷させないように出血点付近の被膜を除去した後に、できるだけ出血点に近い部分に本品を必要最小量塗布することが望ましいと考える。

総合機構は、申請者の回答を了承し、本品の硬化被膜の除去については、添付文書にて注意喚起することが妥当と判断した。

4) 透過性の低い材質の人工血管の使用について

総合機構は、本品は非吸収性であることから、透過性の低い材質を用いた人工血管の吻合部における本品の使用は、潜在的な感染リスクを高める可能性があり、感染が生じた場合、根治が困難となることが想定されることから、本品を使用する場合は、リスク・ベネフィットを慎重に検討した上で使用する旨注意喚起するよう、申請者に求めた。

申請者は、添付文書の「警告」欄に注意喚起する旨回答したことから、総合機構は、申請者の回答を了承した。

(5) 本品の臨床的位置付けについて

申請者は、既存の止血材では止血が困難と考えられる血液凝固能が低下している状態においても血管吻合部からの出血を確実に止血でき、吻合部からの出血圧に耐え得るだけの組織接着性と柔軟性を有し、ヒトや動物に由来する原材料を用いない（ウイルス感染のリスクのない）合成系の止血材の開発を目的として本品を開発し、非臨床試験及び臨床試験を実施し、その結果から当初設定した目的に合致していることが確認できたと説明している。

総合機構は、本品の臨床的位置付けについて以下のように考える。

本品の臨床試験における主要評価項目の一つである硫酸プロタミン投与直後及び15分後の止血率は、両時点で対照群に対して有意に高い効果が認められているものの、ヘパリン中和前の血液凝固能の低下した状況下で止血できることの患者に対する臨床的な有用性（術時間の短縮や出血量の減少等）は確認できておらず、本品をヘパリン中和前に使用する臨床的意義は示されていないこと、本品は既存の止血材とは異なり非吸収性であるために持続的な異物反応や感染の要因となることが懸念され、臨床試験においても感染リスク増加の可能性が示唆されたことから、本品の使用量を最少とするため、基本的に既存の止血材と同様に、ヘパリン中和後の血液凝固能の正常な状態下で、外科的止血の困難な出血に対して使用することが望ましいと考える。しかしながら、弓部大動脈遠位吻合部などではヘパリン中和前に本品による止血をせざるを得ない状況も想定されること、ヘパリン中和後においても人工血管吻合部における止血は通常の止血処置では困難な場合があることから、本品を医療現場に導入する意義はあると考える。

(6) 本品の使用目的、効能又は効果について

申請時に、申請者から提示された「使用目的、効能又は効果」は、「血管吻合部（血管と血管、血管と人工血管、又は人工血管と人工血管）の止血に使用する」であり、血管吻合部であれば、いずれの部位でも使用できることとされていたが、総合機構は、本品の使用

を止血が必要な最少量に止める旨の注意喚起を行ったとしても、非吸収性止血材である本品を体内に残留させることに起因する潜在的リスクを大きく低減化できることは期待できず、そのリスクの大きさを見積もることも困難と考えられることから、本品のリスク・ベネフィットのバランスを考慮し、本品による治療のベネフィットが最も高い疾患に使用目的を限定することが、現時点では最善と判断した。提出された臨床試験において本品の有効性が示されており、止血の難易度や患者予後に与える影響を踏まえ、本品の「使用目的、効能又は効果」を以下の記載に変更するよう、申請者に求めた。

【使用目的、効能又は効果】

結紮を含む通常の外科的処置により止血が達成できない、胸部大動脈置換又は弓部分岐動脈置換に伴う人工血管吻合部における補助的な止血

申請者は、総合機構の指摘を踏まえて変更する旨回答したことから、総合機構は回答を了承した。

(7) 小児に対する使用について

総合機構は、小児においては、胸水貯留や心のう液貯留が血行動態、呼吸状態、全身状態に及ぼす影響が大きいだけでなく、異物である本品が成長に伴い周囲組織へ悪影響を及ぼすことも懸念されることから、本品の小児における安全性は確認されていないことを踏まえ、本品を小児に適用することについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

成長に応じて血管径が大きくなる小児に対して、胸部大動脈置換又は弓部分岐動脈置換術を施行することには大きなリスクがあり、小児に対して本置換術が施行されることは稀であると考える。現時点では、胸水貯留や心のう液貯留との関与が明らかでないので、本品の使用は慎重であるべきと考える。

総合機構は、添付文書において、小児への使用に関する安全性は確立しておらず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用する旨注意喚起されており、申請者の対応は現時点では特段の問題はないと考える。

(8) 製造販売後調査等について

総合機構は、臨床試験において非吸収性材料を埋植することによる感染及び炎症の潜在的リスクが懸念されたこと、本品が使用された症例は55例であり、本品の安全性に関する情報は非常に限られていること、本品は本邦では初めての非吸収性止血材であるが、長期埋植時の安全性は確認されていないことから、製造販売後調査では、重点調査項目として、特定有害事象（胸水貯留、心のう液貯留、縦隔炎）、感染症及び発熱の発生頻度、程度、因果関係を設定するとともに、より多くの症例数で長期間の安全性を把握する必要があると

考える。さらに、本品の使用量、本品の使用時期（プロタミン投与の前か後か）、使用した人工血管の種類、追加処置の有無及び種類等についても調査項目として設定する必要があると考える。以上を踏まえ、申請者に製造販売後調査の実施計画書の骨子の提出を求めたところ、調査予定症例数を 500 例、調査実施予定期間を 3 年間とし、適切に調査項目を設定する旨回答した。

総合機構は、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考えるが、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

（9）専門協議の結果を踏まえた対応

専門協議において、専門委員より、本品の有効性は示されているが、機構の指摘のとおり、本品の潜在的リスクは完全には否定できず、人工血管と非吸収性の本品との間に細菌が入り込んだ場合、その箇所への抗生物質は入りにくく代謝性も低くなるため、感染巣が生じる危険性をはらんでおり、人工血管表面に本品を広く用いないなどリスク低減化措置が重要であるとの意見、臨床試験において胸水貯留、心のう液貯留、縦隔洞炎等の発症率が高いが、今回の臨床試験の例数は限られており、現時点で本品に起因したものか不明であるため、添付文書にその旨明記した上で、市販後調査等で十分に監視する必要があるとの意見等が出された。

また、本品の使用方法については、本品のような血管吻合止血材は既存品も含めて血管縫合に代わるものではなく、あくまでも滲出性出血を止血する補助的な治療であるため、十分血管縫合を行った上で、ヘパリンを中和した後に本品を使用すべきであるとの意見が出された一方、吻合部位によっては、プロタミン静注時（人工血管吻合がすべて終わって体外循環を終了した時点）には、視野的にあまり手が届かない部位（弓部置換術の遠位側吻合など）もあるので、場合によってはプロタミン静注前でも使用は可とするべきとの意見が出された。

本品の使用目的、効能又は効果については、人工血管と血管、人工血管同士の吻合部に関しては異論がないが、血管同士の吻合においては安易に使用するべきではないとの意見等が出された。

専門協議の議論を踏まえた総合機構の上記（1）～（8）の対応は、専門委員に支持された。

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】

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

査が実施され、その結果、特に問題は認められなかつたことから、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ない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、血管吻合部の止血に用いられる非吸収性の止血材である。本品の審査における論点は、①本品の有効性について、②非吸収性の止血材が有するリスクについて、③市販後の適正使用について、であった。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 提出された臨床試験において、本品は、有効性の主要評価項目である「硫酸プロタミン投与直前の血管吻合部からの出血の有無」及び「硫酸プロタミン投与15分後の血管吻合部からの出血の有無」で、対照群である手術実績が確立された各施設の標準的な術式（それぞれ38.5%及び60.7%）と比較して有意に高い止血効果（それぞれ79.1%及び88.3%）が認められ、副次評価項目である追加止血処置を実施した割合においても、対照群（55.6%）に比べて本品群（19.4%）で有意に少なかつたことから、本品の有効性は示されていると判断した。
- ② 非吸収性である本品は、吸収性である既存の止血材に比べ、炎症や感染リスクが高くなることが懸念される。実際に、動物試験において適用部位での持続的な異物反応が観察され、臨床試験においても、本品を使用することによるリスクの増大は有意差としては認められないものの、本臨床試験に組み入れられた症例数（本品群55例、対照群27例）では、感染等を含めた本品の安全性を評価するには限界があり、本臨床試験成績において本品の関連性が低いと分析されたとしても、非吸収性止血材である本品を体内に残留させることに起因する本品の潜在的リスクを現時点で否定することは難しいと考える。さらに、本品の体内残留との関連が疑われる胸水貯留、心のう液貯留、縦隔炎等の有害事象が本品群で高い傾向を示したことは、これら有害事象が患者の予後に大きな影響を与えることを踏まえると、軽視すべきではないと考える。したがって、本品の非吸収性に起因するリスクと本品の関連性については、製造販売後調査の結果を確認する必要があると判断した。
- ③ 本品には、既存の吸収性止血材には想定されない炎症や感染が遷延化するリスクがあり、添付された臨床試験成績のみでは、当該リスクと本品との関連性を強く否定するこ

とは難しいことから、高い臨床上のベネフィットが期待でき、臨床試験でも高い止血性能と一定の安全性が確認されている疾患に適応を限定すべきと考え、本品の使用目的を「結紮を含む通常の外科的処置により止血が達成できない、胸部大動脈置換又は弓部分岐動脈置換に伴う人工血管吻合部における補助的な止血」とすることが妥当と判断した。本品を安全に使用するためには、非吸収性に起因するリスクを理解し、本品使用量を最少化することが、本品の適正使用には重要と考えられることから、この旨を添付文書で注意喚起した上で、非吸収性の本品を体内に残留させることに起因する炎症、感染等のリスクの可能性及びリスク低減化措置等について、臨床現場に十分な情報提供を行う必要があると考える。

また、本品は、硫酸プロタミンによるヘパリン中和前に適用できる止血材として開発されたが、本試験では対照群と比較して高い止血率を示したものの、ヘパリン中和前に止血処置を開始することによる臨床的な有用性（術時間の短縮や出血量の減少等）は確認できておりず、加えて、本品の止血率もヘパリン中和前よりも中和後の方が高い傾向を示し、追加止血処置の減少も認められること、ヘパリン中和後の方が止血処置を要する吻合部の数が少なく、本品の使用量を抑えられると考えられることから、本品の使用量を最少とするためには、既存の止血材と同様に、ヘパリン中和後の血液凝固能の正常な状態で、外科的止血の困難な出血に対して使用することが望ましいと判断した。しかしながら、弓部大動脈遠位吻合部などではヘパリン中和前に本品による止血をせざるを得ない状況も想定されることから、ヘパリン中和前の本品の使用は、十分な外科的止血処置を施してもなお、ヘパリン中和前に本品による止血を行わなければ、最終的に止血を達成することが明らかに困難であると判断される場合に限って使用することは可能と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は次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、効能又は効果】

結紮を含む通常の外科的処置により止血が達成できない、胸部大動脈置換又は弓部分岐動脈置換に伴う人工血管吻合部における補助的な止血

なお、本品は新性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。

6. 引用文献

- [1] Zhao Q, Agger MP, Fitzpatrick M, Anderson JM, Hiltner A, Stokes K, Urbanski P. Cellular interactions with biomaterials: in vivo cracking of pre-stressed Pellethane 2363-80A. *J Biomed Mater Res.* 1990; 24: 621-637.
- [2] Wu Y, Sellitti C, Anderson J, Hiltner A, Lodoen G, Payet C. An FTIR-ATR investigation of in vivo poly(ether urethane) degradation. *J Appl Polym Sci.* 1992; 46: 201-211.
- [3] Schubert M, Wiggins M, Schaefer M, Hiltner A, Anderson J. Oxidative biodegradation mechanisms of biaxially strained poly(ether urethane urea) elastomers. *J Biomed Mater Res.* 1995; 29: 337-347.
- [4] 添加物評価書「ポリビニルピロリドン」2006年9月、食品安全委員会添加物専門調査会
- [5] 野一色康晴, 人工血管開発における研究の動向, 環境病態研報告, 61, 99, 1990.
- [6] Richard W. Light, Jeffrey T. Rogers, J. Phillip Moyers, et al. Prevalence and Clinical Course of Pleural Effusions at 30 Days after Coronary Artery and Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1567-1571.
- [7] Jeffrey P. Schwartz, Mamdouh Bakhos, Amit Patel, Sally Botkin, et al. Repair of aortic arch and the impact of cross-clamping time, New York Heart Association stage, circulatory arrest time, and age on operative outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008; 7: 425-429.
- [8] Ueda T., Shimizu H., Hashizume K., Koizumi K., Mori M., Shin H. Yozu R. Mortality and morbidity after total arch replacement using a branched arch graft with selective antegrade cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 1951-1956
- [9] FDA: Summary of safety and effectiveness data; FocalSeal L synthetic absorbable sealant (PMA No. P990028)
- [10] Antonois VS, Baddour LM. Intra-arterial device infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2004; 6: 263-9.
- [11] Rutter PR, Vincent R. The adhesion of microorganisms to surfaces: physico-chemical aspects. Barkeley RCM Lynch JM Melling J Rutter PR Vincent B eds. *Microbial Adhesion to Surfaces.* 1980; 79-91. Ellis Horwood London.
- [12] Magnusson KE. Hydrophobic interaction: a mechanism of bacterial binding. *Scand J Infect Dis.* 1982; 33(suppl): 32-36.
- [13] Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Fresnadillo-Martinez MJ, Mattila-Rodriguez A. In vitro adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 11: 1673-1679.
- [14] John SF, Hillier VF, Handley PS, Derrick MR, Adhesion of staphylococci to polyurethane and hydrogel-coated polyurethane catheters assayed by an improved radiolabelling technique. *J Med Microbiol.* 1995; 43: 133-140.

[15] Kodjikian L, Brillon C, Chanloy C, Bostvironnois V, Pellon G, Mari E, Freney J, Roger T. In vivo study of bacterial adhesion to five types of intraocular lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 3717-3721.