

平成24年12月7日  
医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室

## 審議結果報告書

[類別] 機械器具 07 内臓機能代用器  
[一般的名称] 大動脈用ステントグラフト  
[販売名] カワスミNajuta胸部ステントグラフトシステム  
[申請者] 川澄化学工業株式会社  
[申請日] 平成23年8月10日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成24年12月7日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

なお、承認条件の1.については審議の結果、大動脈弓部の分枝血管領域を含む使用について必要な措置を講ずる旨を明記することとした。

次の条件を付した上で、再審査期間を3年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

#### 承認条件

1. 胸部大動脈瘤に対する血管内治療（大動脈弓部の分枝血管領域を含む。）に関連する十分な知識・経験を有する医師により、ステントグラフト内挿術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査（提出された臨床試験における対象患者の継続調査を含む。）を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 24 年 11 月 13 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 07 内臓機能代用器
- [ 一般的名称 ] : 大動脈用ステントグラフト
- [ 販売名 ] : カワスミNajuta胸部ステントグラフトシステム
- [ 申請者 ] : 川澄化学工業株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 23 年 8 月 10 日
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 24 年 11 月 13 日

- [ 類 別 ] : 機械器具 07 内臓機能代用器
- [ 一般的名称 ] : 大動脈用ステントグラフト
- [ 販売名 ] : カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム
- [ 申請者 ] : 川澄化学工業株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 23 年 8 月 10 日

### 【審査結果】

カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム（以下「本品」という。）は、ステンレス鋼からなるステント骨格（Z ステント骨格）にポリテトラフルオロエチレン（PTFE）製のグラフト（）を縫い付けたステントグラフトが、あらかじめデリバリーシステムに装填されている胸部大動脈瘤治療用のステントグラフトシステムである。

本品は、留置する大動脈の部位や形状に合わせるために、ステントの長さ、湾曲度及びねじれ角度の違いにより、64 種類のステント骨格を基本形状として設定している。このステント骨格に、拡張径に合わせたストレート型又はテーパー型のグラフトが縫合固定され、グラフトにはフェネストレーション（開窓）の有無もあるため、組み合わせにより 952 種類のバリエーションのステントグラフトがある。

本品の有効性については、弓部及び下行の真性大動脈瘤あるいは仮性大動脈瘤患者を対象とした国内治験において、主要評価項目である「瘤治療関連術後 12 ヶ月生存割合」のヒストリカルコントロール群（外科手術群）に対する非劣性が示されたことから、本品の有効性は示されていると判断した。

安全性については、「主要合併症の発症率」のヒストリカルコントロール群（外科手術群）との比較においては大きな違いが見られず、現時点では安全性も特段の問題はないと判断した。

本品は、病変に適したステント骨格、屈曲、フェネストレーション数を 952 種類の規格から選択することから、製造販売後に適切に本品の選択が行われているのか確認する必要があり、一定症例数の情報が収集されるまではフェネストレーションの有無に関わらず全例登録する必要があると考える。また、本品の特徴であるフェネストレーション有りのステントグラフトは、海外では承認されておらず、本邦での成績も限られていることから、製造販売後調査で重点的に安全性及び有効性を確認する必要があると考える。更に、本品は臨床試験から短期的な有効性及び安全性は確認されているものの、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、製造販売後調査において、長期予後について追跡調査する必要があると考える。

また、本品の適正使用には、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、また本品の留置に伴い動脈瘤が損傷した場合、速やかに外科的対応を行うことが必要であると考ええる。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次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、効能又は効果】

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。

1. 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
2. 動脈瘤の中枢側及び末梢側の固定部として正常血管（瘤化していない大動脈血管）があり、以下の条件を満たすこと。
  - ・左総頸動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること（左鎖骨下動脈を閉塞しない場合は、左鎖骨下動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。）。
  - ・腹腔動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。
  - ・動脈瘤の中枢側及び末梢側固定部の正常血管の直径が 20 mm 以上 38 mm 未満であること。

#### 【承認条件】

1. 胸部大動脈瘤に対する血管内治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、ステントグラフト内挿術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査（提出された臨床試験における対象患者の継続調査を含む。）を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告

平成 24 年 11 月 13 日

### 1. 審議品目

- [ 類 別 ] 機械器具 07 内臓機能代用器  
[ 一般的名称 ] 大動脈用ステントグラフト  
[ 販売名 ] カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム  
[ 申請者 ] 川澄化学工業株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 23 年 8 月 10 日  
[ 申請時の使用目的 ]

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。

1. 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
2. 動脈瘤の中枢側及び末梢側の固定部として正常血管（瘤化していない大動脈血管）があり、以下の条件を満たすこと。
  - ・左総頸動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。（左鎖骨下動脈を閉塞しない場合は、左鎖骨下動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。）
  - ・腹腔動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。

### 2. 審議品目の概要

「カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム」（以下「本品」という。）は、ステンレス鋼からなるステント骨格（Z ステント骨格）にポリテトラフルオロエチレン（PTFE）製のグラフトを縫い付けたステントグラフトが、デリバリーシステムに装填されている胸部大動脈瘤治療用のステントグラフトシステムである（図 1）。ステントグラフトを病変部位まで送達し、デリバリーシース内より放出させることにより、ステントグラフトが規定の径まで自己拡張し、血管壁に密着することで動脈瘤内への血流の浸入、圧負荷による破裂を予防し治療する。

本品は、留置する大動脈の部位や形状に合わせるために、ステントの長さ、湾曲度及びねじれ角度の違いにより、64 種類のステント骨格<sup>1</sup>を基本形状として設定している。このステント骨格に、拡張径に合わせてストレート型又はテーパー型のグラフトが縫合固定され、

---

<sup>1</sup> ステントの長さ、湾曲度及びねじれ角度の違いにより、弓部大口径が 16 種類、弓部小口径が 10 種類、弓部 4 連が 5 種類、下行用（大口径）が 9 種類、下行用（小口径）が 5 種類、胸腹部用（大口径）が 9 種類、胸腹部用（小口径）が 9 種類、3 連が 1 種類ある。

グラフトにはフェネストレーション（開窓）の有無もあるため（図2）、組み合わせにより952種類のバリエーションのステントグラフトがある。



図1. ステントグラフトシステムの外観図



フェネストレーション：無



フェネストレーション：有

図2. ステントグラフトの外観図

### 3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器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」という。）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。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付 20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 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

##### (1) 起原又は発見の経緯

胸部大動脈瘤は、放置すれば瘤破裂を来し死亡に至る危険性のある重篤な疾患である。従来、大動脈瘤に対する治療の第一選択は外科手術とされ、人工血管を用いた置換手術が一般的であった。人工血管置換術は、病変部位や病態によって体外循環を必要とすること、出血量が多いこと等、手術により過大な侵襲を与えることがあり、治療成績の向上した現在においても、日本胸部外科学会の集計によると、本品の主な治療対象である弓部大動脈瘤の在院死亡率は平均6%である。胸部大動脈瘤（弓部、下行、胸腹部大動脈瘤含む。）に対するステントグラフト治療の急性期死亡率は概ね5%（2～10%）、中間期成績（5年）生存率は40～87%程度で、外科手術と大差ないという報告がある<sup>[1]</sup>。ステントグラフト内挿術は、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り、外科手術のリスクが高い患者の治療も可能にすることが期待される。

本邦においては、胸部大動脈治療用のステントグラフトとしてゴア TAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム（承認番号：22000BZX00185000）が 2008 年 3 月に承認されたのをはじめ、2012 年 9 月現在、4 品目市販されている。しかしながら、既承認の胸部ステントグラフトはいずれも、大動脈弓部の分枝血管（腕頭動脈、左総頸動脈）近位の胸部大動脈瘤に使用した場合、これらの分枝血管を閉塞するという問題点があった。この問題点を改善すべく、大動脈弓部の分枝血管への血流を確保できるように、フェネストレーション（開窓）を設けたタイプを含むステントグラフトの開発が行われた。フェネストレーションを 1～3 個有する製品においては、フェネストレーションを大動脈弓部の目的病変の分枝血管（腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈）に合わせて留置することで、ステントグラフトを上行大動脈から下行大動脈にかけて留置した場合においても、分枝血管の血流を阻害することなく、留置することができる。したがって、従来のフェネストレーションがないステントグラフトではシーリングゾーンが十分に取れず留置が困難であった小弯側の瘤等に対しても、フェネストレーションを有するステントグラフトでは、より長いシーリングゾーンを取ることができるため治療が可能となることが期待できる（図 3）。また、本品は、ステントの長さ、湾曲形状の違いにより 64 種類のステント骨格を基本形状として設定しているため、あらかじめ実施した CT 画像に基づき対象血管の走行に近似した湾曲形状のステント骨格のステントグラフトを選択でき、さらにステント拡張径、ストレート型又はテーパ型形状、フェネストレーション（開窓）の有無も考慮し、952 種類のバリエーションのステントグラフトから適切なステントグラフトを選択することができる。

本品は、川澄化学工業株式会社より国内臨床試験が実施され、胸部大動脈瘤の治療に使用する大動脈用ステントグラフトとして申請されたものである。

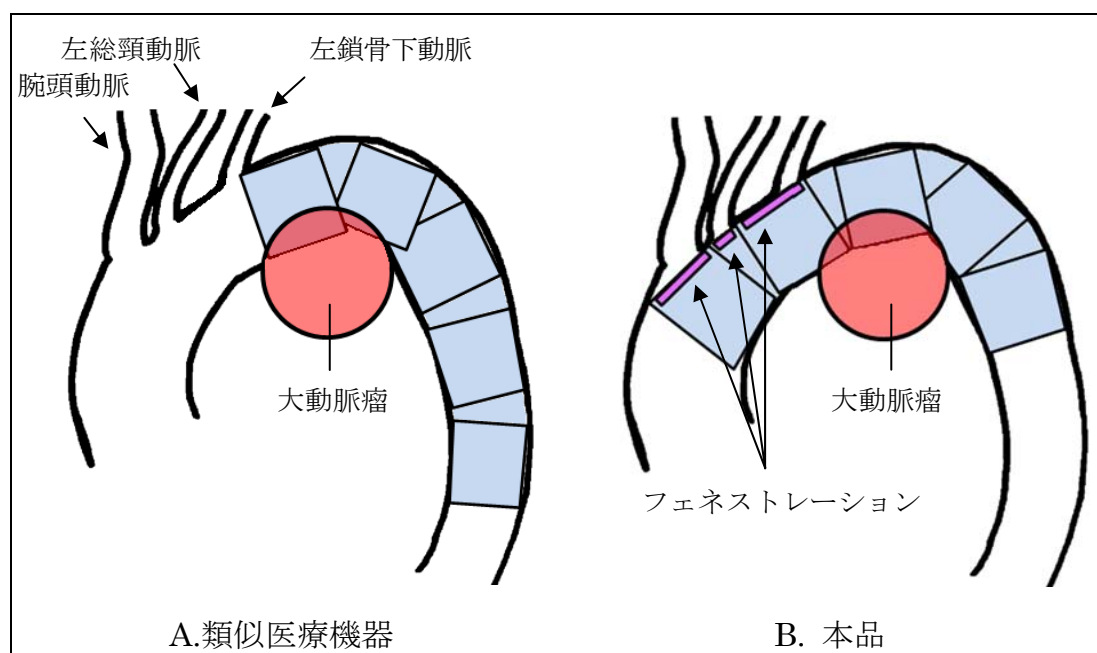


図 3. フェネストレーションの有無によるシーリングゾーンの違い

## (2) 外国における使用状況

本品は、外国における承認申請及び使用実績はない。

## (3) 本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況

本品又は本品に類似した医療機器の使用実績はない。

## ロ. 仕様の設定に関する資料

ステントグラフトについては ISO7198:1998「International standard for cardiovascular implants - Tubular vascular prostheses.」及び ISO25539-1:2003「Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 1: Endovascular prostheses.」を、デリバリーシースについては ISO10555-1:1995「Sterile, single-use intravascular catheters. General requirements.」及び ISO11070:1998「Sterile, single-use intravascular catheter introducers.」を参考に、申請時において下記のように品目仕様が設定された。

本品の品目仕様として、外観、生物学的安全性、エチレンオキサイド滅菌の残留物、エンドトキシン、無菌性保証水準 (SAL) 及び担保の方法、ステントグラフトの仕様、デリバリーシースの仕様並びにステントグラフトセットのキンク性が設定された。なお、ステントグラフトの仕様として、ステント骨格の接合強度、グラフトのシール強度、耐圧性、グラフトの透水性、ステントグラフトの耐食性、X 線不透過性、MRI 安全性、展開の完全性及びステント骨格とグラフトの縫合強度が設定された。デリバリーシースの仕様として、最大適用ガイドワイヤー径、デリバリーシースの止血性、デリバリーシースの接合強度及び親水性コーティングが設定された。

総合機構は、ステントグラフト及びデリバリーシステムに関する仕様が十分設定されていなかったことから、その妥当性について説明を求めた。

申請者は、ステントグラフトの性能として「ステントグラフトの移動抵抗」及び「ラジアルフォース」を、デリバリーシステムの性能として「ステントグラフト放出力」及び「チューブの縦方向強度」を仕様に追加すると回答した。

総合機構は、「ラジアルフォース」、「グラフトの透水性」及び「ステント接合強度」の規格値の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品のステントグラフトのラジアルフォースは、本品の使用目的を踏まえ、自己拡張性を担保できる基準値 (■ N 以上) を設定している。

グラフトの透水性は、ISO7198 8.2.3 を参考に、120 mmHg (16 kPa) の圧力下での透水性を確認しており、本品のグラフトは、通常の血圧の範囲内では透水しないこと (判定基準は ■) を品目仕様に設定している。



ステント接合強度は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ステント骨格におよぼす最大の応力であると仮定し、放出強度以上となる基準値（60 N）を設定している。

総合機構は、以下のように考える。

ステントグラフトを標的の動脈内に挿入、留置し、適切に血管に圧着させることで瘤への血流の侵入を防ぐという本品の目的は既存製品と変わらず、本品に求められる基本性能は既存製品と大きく異ならないと考える。よって、品目仕様の項目としては、これまでのステントグラフトと同様に、ステントグラフトシステムとしての基本的な物理的・化学的性能（ステントグラフト及びデリバリーの各接合部強度、グラフト透水性、ラジアルフォース、ステントグラフトの移動抵抗性、耐キンク性、シース止血性、デリバリー性能、耐久性等）を設定することで問題ないとする。また、本品は、フェネストレーションを有することにより、上行大動脈から下行大動脈にかけて留置することが可能となるため、ステントグラフトの移動は、腕頭動脈、総頸動脈、左鎖骨下動脈の血流を阻害するなどの重大な安全性上の問題を引き起こすおそれがあり、ステントグラフトの移動抵抗性については、非臨床及び臨床試験から総合的に確認することが必要であるとする。臨床試験においては、術中にステントグラフトの移動が2.6%（3/117例）みとめられたが、本品留置後のバルーンカテーテルによる大動脈への圧着時（2件）及びデリバリーシース回収時（1件）に、引っかかりによるステントグラフト移動が発生したためであり、いずれも追加処置が行なわれているが、術後3ヵ月以降ではステントグラフトの移動は認められず、拡張不全や破損等による臨床上的問題は発生していない。したがって、術者はステントグラフトが移動する可能性を念頭に置き操作する等の注意喚起は必要であるものの、臨床試験成績からも本品の移動抵抗性に特段の問題は認められていないと考える。

本品の物理的・化学的な性能を担保するために実施された非臨床試験は、国際規格<sup>2</sup>を参考にしており、申請者が設定したステントグラフト及びデリバリーの各接合強度、グラフト透水性、耐キンク性、シース止血性等の評価に特段の問題は見られていない。また、ラジアルフォース、グラフトの透水性、ステント接合強度等の規格も適切に設定されており、規格に適合した製品を用いた臨床試験において、本品の有効性及び安全性が確認されていること（「チ. 臨床試験成績に関する資料」の項参照）から受入れ可能と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、品目仕様の設定項目及び規格について特段の問題はないと判断した。

---

<sup>2</sup> ISO 7198:1998 「International standard for cardiovascular implants --Tubular vascular prostheses.」、ISO 25539-1:2003 「Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part 1: Endovascular prostheses.」、ISO10555-1:1995 「Sterile, single-use intravascular catheters. General requirements.」、ISO11070:1998 「Sterile, single-use intravascular catheter introducers.」

## ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品の安定性に関して、25℃の条件下で 12 ヶ月の実時間保存試験（1 回目）が実施されたが、その後、デリバリーシースの一部（XXXXXXXXXX）の原材料が変更されたため、12 ヶ月の実時間保存試験（2 回目）が追加実施された。なお、本申請時に、1 回目の実時間保存試験の成績及び 2 回目の実時間保存試験における 6 ヶ月間の成績が提出された。

1 回目の安定性試験では、外観、寸法、デリバリーシースの接合強度、チューブの縦方向強度、リーク試験、止血弁の試験、水透過性、バースト（耐圧性）試験、グラフトのシール強度、ステント骨格の接合強度、放出強度試験、無菌性の保証及び生物学的試験（急性毒性試験、発熱性物質試験、溶血性試験）が試験項目として設定された。一方、2 回目の安定性試験は、原材料の変更はデリバリーシースのみであり、ステントグラフト及び包材の変更はないため、1 回目の試験で担保できると判断した試験項目は省略し、外観、寸法、デリバリーシースの接合強度試験、チューブ縦方向強度、リーク試験及び止血弁の試験の検証が行われた。両試験とも、いずれの試験項目も基準に適合していた。以上の結果より、本品の有効期間は 6 ヶ月間と設定された。

本品の耐久性に関して、非重複のフェネストレーション無しステントグラフト又はフェネストレーション無しとフェネストレーション有りのステントグラフトを重複したステントグラフトを用いた疲労耐久性試験の成績が提出された。試験条件は、XXXXXXXXXX の弓状大動脈模擬血管（Mock）に配置したステントグラフトに対し、生理学的条件を模倣した環境下（37℃、pH7.4 リン酸緩衝生理食塩水、システム内圧の設定基準：XXXX±XX mmHg）で、生体内（胸部大動脈）に留置した際の約 10 年間に相当する血管の拍動（約 4 億回）が加速条件で与えられた。評価項目として、非重複のフェネストレーション無しステントグラフトを用いた試験では、ステントグラフト骨格部へのヒビや折れ、グラフトピンホール、グラフト層間剥離、縫合糸切れ及び縫合糸穴の破れが設定された。また、フェネストレーション無しとフェネストレーション有りのステントグラフトを重複したステントグラフトを用いた試験では、上記項目に加え、グラフトの弓状大動脈模擬血管内の移動及びフェネストレーション部の剥離が設定された。いずれの検体も構造に亀裂等の破損は認められず、表面状態も問題はなく、耐久性が確認された。

総合機構は、耐久性試験の試験検体の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

試験検体は、骨格の変形が最も大きい最小径で、形状が複雑であるXXXXXXXXXX規格が、変位量が大きくワーストケースであると考え、フェネストレーション無しステントグラフトでは「弓部小口径 5」（XXXXXXXXXX）を選択した。また、フェネストレーション型では重複留置での耐久性を評価することから、骨格の変形が最も大きい最小径で、XXXXXXXXXX規格の中で最長の規格である「弓部小

口径 5L」を選択し、重複させる末梢側のステントグラフトは「弓部小口径 5L」と直径は同じであるものの、[REDACTED]が異なる「弓部 4 連 1」を選択した。

総合機構は、本品の使用方法として 2 サイズ (4 mm) まで異なる直径のステントグラフトを重複留置することが可能となっているため、2 サイズ異なる直径のステントグラフトを重複させた状態での評価を省略することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ステントグラフトを重複留置した際の耐久性の確認においては、[REDACTED]

[REDACTED]、ステントグラフトの重複部が受ける応力に差はなく、摩擦による破損リスクも同等であると考えられる。以上より、本耐久性試験において差分が最大となる「ステントグラフト直径が 2 サイズ異なる規格」による試験を省略しても、安全性は担保できると判断した。

総合機構は、安定性及び耐久性について以下のように考える。

安定性試験として、ステントグラフト及びデリバリーシースにおいて、それぞれ実時間 12 ヶ月保存及び 6 ヶ月保存した試験検体でステントグラフトシステムの主たる性能に関連した項目について評価し、許容基準に適合する安定性と性能が維持されていたことから、本品の性能を担保できる有効期間を 6 ヶ月とすることは妥当であると判断した。

耐久性試験として、本品が留置される生理学的条件を模倣した環境下において試験が行なわれ、目視及び光学顕微鏡を用いて機能を損なうようなヒビ、折れ、グラフトピンホール、グラフト層間剥離、縫合糸切れ、縫合糸穴の破れの有無を評価した結果、特段問題が認められていないことから、本品は、胸部大動脈ステントグラフトとして必要な耐久性を有すると判断した。また、本品で重複留置を行なう場合に想定し得る範囲で最も試験検体の重複部に応力がかかる過酷条件及び試験検体を、ステント骨格の構造、ラジアルフォース試験の試験結果及びステント応力解析試験のシミュレート結果を踏まえて選択しており、本品の使用方法として 2 サイズまで異なる直径のステントグラフトを重複留置することを可能とした説明も受入れ可能と考えられることから、耐久性試験は適切に評価が行われていと総合機構は判断した。

## 二. 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

薬事法第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚

生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。)、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する自己宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件等への適合性について審査した結果、これを了承した。

## ホ. 性能に関する資料

### (1) 安全性を裏付ける試験

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的・化学的試験及び生物学的安全性試験の成績が提出された。

#### 1) 物理的・化学的試験

物理的・化学的試験では、エチレンオキサイド滅菌の残留物、溶出物試験（金属の溶出）、耐食性試験、ラジアルフォース、グラフトの透水性、MRI が与える影響、外観、寸法、接合強度、チューブ縦方向強度、リーク試験、ねじれ強度、止血性評価（止血弁の評価）、水の浸入圧の測定、バースト圧、キンク性、局所の圧縮、ステント接合部強度、グラフトとステントの接合強度、ステントグラフトの放出強度試験、ステントグラフトの移動抵抗、コーティング耐久性、ステントグラフト展開後の完全性、ステントグラフトの重複部接合強度、デリバリーシースのキンク性及びステントグラフトの応力解析（FEM 解析）、エンドトキシンが試験項目として設定された。

全ての試験項目において、仕様を満たす又は異常を認めないという成績が得られた。

#### 2) 生物学的安全性試験

生物学的安全性に関しては、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成 15 年 2 月 13 日付医薬審発第 0213001 号）、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」（平成 15 年 3 月 19 日付事務連絡医療機器審査 No. 36）及び ISO 10993 シリーズに基づき評価が行われた。

ステントグラフトについては、細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験）、埋植試験、皮内反応試験、急性毒性試験、発熱性試験、血液適合性試験（溶血毒性試験）及び亜急性毒性試験が実施された。デリバリーシースについては、変更後の原材料を使用した試験検体（「ハ. 安定性及び耐久性に関する資料」の項参照）を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性毒性試験、発熱性試験及び血液適合性試験（溶血毒性試験）が実施された。

いずれの試験においても、本品の生物学的安全性に問題となる所見は認められなかった。

総合機構は、MRI 適合と判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

MRI 適合性については、1.5 T の MRI 装置を用いて、磁場相互作用、発熱、アーチファクトについて評価を行った。磁場相互作用の試験では、ASTM F2052「Standard test method for measurement of magnetically induced displacement force on passive implants in the magnetic resonance environment」及び ASTM F2213「Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Passive Implants in the Magnetic Resonance Environment」に準じて、変位力及びトルクの評価を空間磁場勾配 400 Gs/cm の条件で行った結果、特段問題が認められなかった。発熱に関する試験では、ASTM F2182「Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging」に準じて、MR システムの全身平均比吸収率 (SAR) 3.77 W/kg の条件で 15 分間の撮像を行い、特段問題となるほどの温度上昇はなかった。アーチファクト試験は、ASTM F2219「Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants」に準じて試験を行い、アーチファクトは最大 16.5 cm の範囲で発生し、MR 画像が乱れる可能性が示唆された。

総合機構は、診断部位が留置されたステントグラフトと同じ位置又は比較的近い領域である場合、MR 画像品質が低下する可能性があることから添付文書にて注意喚起するよう求めたところ、申請者は適切に対応したことから、申請者の回答を了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、安全性を裏付ける試験について、提出された試験成績に基づいて審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## (2) 機器の性能を裏付ける試験

本品の安全性及び留置時における操作性の確認を行うことを目的として、サフォーク種の雌雄ヒツジ 23 例 (雌 : 17 例、雄 : 6 例) の胸部大動脈にフェネストレーション無しのステントグラフトが留置された (重複留置 13 例、単独留置 10 例)。試験動物は、留置 1 ヶ月 (3 例)、3 ヶ月 (3 例)、6 ヶ月 (6 例) 及び 12 ヶ月 (4 例) 後に、大動脈造影、組織観察、血液検査、生化学検査項目、その他の観察項目 [血圧・脈拍数・体温 (ステントグラフト留置時及び観察期間終了時の手術開始時と終了時)、体重 (ステントグラフト留置直前、観察期間終了時)] について評価が行われた。また、ステントグラフトの安全性評価として、ステントグラフト留置完了時には、留置の完全性 (留置後の位置、状態及び角度)、サイズの適正性、留置後の X 線不透過性、ステントグラフト回収後には、ステントの耐食性、ステントの物理的強度 (ベント、ストラット及び接合部)、グラフトの物理的強度 (グラフト部及びシール部)、ステントとグラフトの縫合強度 (ステントとグラフトの接合部) が評価され、さらに、試験期間を通じ血栓形成、閉塞、解離、エンドリーク、ステントグラフト移動及びその他の有害事象が評価された。

試験の結果、動物の状態の確認、大動脈造影、ステントグラフトの安全性評価におい

ては、いずれも問題となる事象は認められなかった。

組織観察においては、ステントグラフト周囲に軽度なフィブリン様物質沈着と、グラフト間隙（血管内壁とグラフトとの間）、ステントグラフト内、あるいはステント周囲に軽度～中等度の新生内膜増生が全例にみられたが、留置後 1、3、6、12 ヶ月のいずれの留置処置群とも、血管壁及び血管周囲組織の炎症性変化は認められなかった。留置 3 ヶ月後は留置 1 ヶ月後とほぼ同程度の変化であり、留置 6 及び 12 ヶ月後は留置 1 及び 3 ヶ月に比べ新生内膜増生がやや目立つ程度であり、各留置期間を通じステントグラフト内には著明な内膜増生や血栓の付着は認められず、安全性に問題はないと判断された。

また、血液・生化学的検査、その他の観察項目においては多少の変動が認められたが、被験物質に起因する異常は認められなかった。

有害事象については、乳腺炎が原因と考えられる乳房腫脹、血管縫合部からの出血漏出に起因すると考えられる挿入部の腫脹がみられた。また、他のヒツジにおいても、元気低下や食欲低下などがみられたが、原因は手術侵襲のためと考えられた。本試験で 8 例が死亡したが、8 例のうち、1 例は誤嚥及び肺炎による死亡、2 例は誤嚥による死亡、1 例は蹄病による死亡、1 例は誤嚥、肺炎及び後躯麻痺による死亡、3 例は後躯麻痺による死亡であることが示された。後躯麻痺は、いずれもステントグラフトを 2 本留置した動物で発生しており、ステントグラフトによって脊髄への分岐血管が広域に遮断されたことによって脊髄虚血性麻痺が発生した。ステントグラフトを 2 本留置した動物でも、半数以上は健常に生存したことから、同じ種でも個体差によって血管走行に差があると考えられた。なお、申請者は、ヒツジとヒトでは血管走行を含めた解剖が全く異なるため、本結果からヒトでの脊髄虚血性麻痺の発生頻度を予測することは不可能であると説明した。

総合機構は、ヒツジを用いた性能試験で 4 例に見られた後躯麻痺について、ヒツジとヒトの解剖学的な差異のため、ヒトでの脊髄虚血性麻痺の発生頻度を予測することは不可能であると考察していることから、選択した被験動物の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

被験動物の選択理由は、可能な限り実使用に近いものを臨床使用の推奨手順と同様に評価するために、デバイスをスケールダウンさせることなく、ヒトと同一サイズのデバイスにて評価し、ステントグラフト内挿術後の長期留置後のステントグラフトの移動なども評価項目とするため、以下の点も踏まえ動物を選択した。

- ・動脈径が 20 mm 以上であること。
- ・大腿動脈－左総頸動脈間でプルスルーが可能でアクセスルートが確保できること。
- ・成長による血管径の変化が少ないこと。
- ・1年後の体重・体形変化が少ないこと（体重管理のしやすさ）。

その結果、

総合機構は、本品は、フェネストレーションを有することにより、上行大動脈に留置することが可能となるため、操作中における大動脈弓部の粥腫等の飛散、ステントグラフトの移動による腕頭動脈及び総頸動脈の血流阻害並びにステント骨格金属のみが露出した状態で弓部分岐血管にかかることによる血栓形成による脳梗塞のリスクが高まる可能性が考えられるが、フェネストレーション有りを用いて動物試験で評価しなかったことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品使用による血栓形成のリスク評価については、本品を留置した血管をステントグラフトとともに切片を作製し、組織観察により行っている。その結果では、ステント骨格部に血栓形成は認められておらず、同様にステントグラフト周辺の血栓形成や、ステントグラフト内面への新生内膜形成についても、評価期間を通じて認められていない。本品は、Zステント骨格の外側にグラフトを配置し縫合糸により固定された、いわゆる内骨格のステントグラフトであるため、Zステント骨格は常に血液に露出した状態にある。血栓形成は心臓に近く血流も速いフェネストレーション部よりもグラフトのシワなどにより流れが阻害される Z ステント骨格とグラフトの間において血栓を形成するリスクが高いと考えられる。したがって、フェネストレーション無しを用いた動物試験の結果よりフェネストレーションを有する規格も含めて血栓形成のリスク評価は可能であり、大動脈に留置したステントグラフトのフェネストレーション部においても血栓形成のリスクは低いと判断している。操作過程における粥腫等の飛散については、動物実験は、若く健全なヒツジによる評価となるため、大動脈の内壁に粥腫や壁在血栓が存在せず、モデルとして十分な評価を行うことは困難と考えており、血管モデルにおいても、粥腫や壁在血栓を再現できるようなモデルを作製することは困難であり、定量的な評価を行うことは不可能と考えた。本品では、臨床試験の結果などにより上行大動脈の部位へ安全に到達し使用できると判断しているが、上行大動脈に留置することは、壁在血栓や粥腫の飛散による脳梗塞のリスクが高まる可能性が考えられる。したがって、リスク軽減措置として、「ステントグラフトの固定を予定する部位に著しい石灰化又は壁在血栓、壁在粥腫を有する患者への使用は避けること。」を添付文書に記載し、注意喚起を行っている。

総合機構は、以下のように考える。

動物試験において、操作性、ステントグラフトの耐久性、移動抵抗性及び留置後の組織

反応性などを評価する必要があると考えるが、提出された試験において、当該評価項目は評価されていると考える。本品を留置したヒツジ 4 例に後躯麻痺が生じているものの、ヒツジとヒトでは血管走行を含めた解剖が全く異なるため、本結果からヒトでの脊髄虚血性麻痺の発生頻度を予測することは不可能であるという申請者の説明は妥当であり、ヒトにおける本品留置による脊髄虚血性麻痺の可能性については臨床試験の結果も踏まえて評価する必要があると考える。また、ヒトとの解剖学的差異及び病変モデルの作成困難等から、本品使用時のヒトにおける血栓形成及び脳梗塞のリスクを、血管モデルやヒツジを用いた動物試験等の非臨床試験から評価することは困難であると考え、ヒトにおける脳梗塞のリスクについては、臨床試験の成績を踏まえて判断することとする（「チ. 臨床試験成績に関する資料」の項参照）。

### (3) 機器の使用方法を裏付ける試験

本品の留置における操作性の確認を行うことを目的として、サフォーク種の雌雄ヒツジ 24 例（雌：18 例、雄：6 例）の大動脈に弱湾、強湾及び連結規格のステントグラフトのステントグラフトが 1 個又は 2 個留置された。なお、24 例のうち、23 例は「機器の性能を裏付ける試験」にも用いられた。デリバリーシースの形状については、留置する部位とステントグラフトの規格に合わせ湾曲が強い規格（U 型）と最も湾曲が弱い規格（A 型）が使用され、デリバリーシースの太さについては最も太い規格品（23 Fr）、最も細い規格品（21 Fr）及び本試験用の特別規格品（          ）が使用された。

デバイス使用時の準備の容易さ、ステントグラフトセットの挿入性、プッシュアビリティ、トラッカビリティ、ステントグラフトセットの柔軟性、ステントグラフトの展開性、ステントグラフトの放出性、X 線不透過性、デリバリーシースの回収性、留置後のデリバリーシースの状態及びステントグラフトセットの止血性能について評価及び観察が行われ、いずれの規格品も操作性が良好であることが確認された。

総合機構は、以下のように考える。

本品にはフェネストレーション有りの規格品も含まれており、当該規格品を目的の部位に適切に留置できるのか等の検討を動物試験で行われていないが、本品の留置における基本的な操作性は確認できており、ヒトへの使用を否定するような結果は得られていないものと考えられる。

### へ. リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器—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。

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（エチレンオキシドガス滅菌）及び品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法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、本邦で実施された多施設共同臨床試験の成績が提出された。

### <臨床試験の概略>

#### (1) 多施設共同臨床試験（実施期間：20■年■月～20■年■月）

##### 1) 試験方法

遠位弓部大動脈瘤及び胸部下行大動脈瘤の外科手術成績と本品を使用した血管内治療成績を比較し、本品の有効性及び安全性を評価することを目的として、多施設共同オープン試験が本邦 11 施設で実施された。ヒストリカルコントロール群は、日本成人心臓血管外科手術データベース（Japan Adult Cardiovascular Surgery Database。以下「JACVSD」という。）に登録されたデータの中で、20■年■月■日から20■年■月■日までに遠位弓部及び下行の真性大動脈瘤あるいは仮性大動脈瘤の手術〔外科手術（人工血管置換術）又はステントグラフト治療（経皮的ステントグラフト内挿術）〕を本試験の治験実施医療機関で行った患者のデータを対象に、下記の選択基準、除外基準に基づき抽出された。なお、ヒストリカルコントロール群のうちステントグラフト群は、ステントグラフト治療が広く流通しているため、補助的に設定された。

治験群の選択基準は、以下の 3 項目のうち 1 つ以上の項目を満たす患者とされた。なお、ヒストリカルコントロール群では①及び③が設定された。

- ①直径 50 mm 以上の大動脈瘤
- ②年間 5 mm 以上の拡張履歴のある大動脈瘤
- ③正常血管径よりも 10 mm 以上の拡張部を有する嚢状大動脈瘤

また、本品群の解剖学的除外基準として以下の 4 項目が設定された。なお、ヒストリカルコントロール群では次に示す①、③、④の 3 項目が設定された。

- ①左総頸動脈分岐部と大動脈瘤間の固定部の長さが 20 mm 未満の場合
- ②左鎖骨下動脈を閉塞しない患者で、左鎖骨下動脈分岐部と大動脈瘤間の固定部の長さが 20 mm 未満の場合
- ③腹腔動脈分岐部と大動脈瘤間の固定部の長さが 20 mm 未満の場合
- ④固定部位の血管の直径が 20 mm 未満、あるいは 38 mm 以上である場合

本試験に登録された 127 例のうち 117 例に本品が留置され（治験群）、有効性の最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下「FAS」という。）及び安全性の解析対象集団（Safety

Population、以下「SP」という。)とされた。また、死亡又は中止のため治験実施計画書で規定されている主要評価項目の評価期間に満たなかった6例を除く111例が治験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set。以下「PPS」という。)とされた。ヒストリカルコントロール群として256例(外科手術群92例及び未承認のステントグラフト群164例(以下「既存治療群」という))のデータがJACVSDから抽出され、この256例がFAS及びSPとされ、治験群の治験実施計画書に準拠して重大な違反又は逸脱があると判定されたもしくは採用可能な主要評価項目が存在しなかった45例を除いた211例(外科手術群78例、未承認のステントグラフト群133例)がPPSとされた。

治験群、外科手術群及び既存治療群の患者背景及び血管特性は以下のとおりであった(表1)。

表1. 患者背景及び血管特性 (PPS)

項目		治験群 (n=111)	外科手術群 (n=78)	既存治療群 (n=211)
年齢		72.9±7.12*	69.9±9.47	71.2±8.21
身長 (cm)		161.3±8.20	160.5±9.16	160.9±8.28
体重 (kg)		61.7±11.61	61.5±10.37	62.8±11.17
性別	男	91 (82.0%)	61 (78.2%)	172 (81.5%)
	女	20 (18.0%)	17 (21.8%)	39 (18.5%)
大動脈瘤の位置	遠位弓部	74 (66.7%)	54 (69.2%)	124 (58.8%)
	下行	37 (33.3%)	24 (30.8%)	87 (41.2%)
大動脈瘤の形状	紡錘状	28 (25.2%)	34 (43.6%)	74 (35.1%)
	嚢状	83 (74.8%)	44 (56.4%)	137 (64.9%)
大動脈瘤の拡張履歴	5 mm/年以上	75 (67.6%)	8 (10.3%)	13 (6.2%)
	5 mm/年未満	18 (16.2%)	4 (5.1%)	6 (2.8%)
	不明	18 (16.2%)	66 (84.6%)	192 (91.0%)

\*平均値±標準偏差

主要評価項目は「瘤治療関連術後12ヵ月生存割合」とされた。瘤治療関連死亡は、「瘤破裂、出血、血管損傷、解離、閉塞、感染、血栓、近接臓器への圧迫等に起因する死亡」と定義された。また、副次評価項目は、有効性評価として技術成功率、初期成功率、治療成功率が、安全性評価として主要合併症の発生率、術後12ヵ月生存割合が、臨床における有用性評価として、手術時間、ICU滞在時間、経口摂取開始時間、入院期間が各々設定された。また、その他の調査項目としてステントグラフトの状態(位置移動、破損)及び大動脈瘤径の変化が設定された。なお、技術成功、初期成功、治療成功及び主要合併症の定義は以下のように規定された。

技術成功：胸部大動脈用ステントグラフトが予定した位置へ運搬・挿入され、挿入後のグラフト開存が術中血管造影により確認され、デリバリーシースの抜去が問題なくできること。

初期成功：技術成功が得られた上、退院時(術後30日以内)にType I、Type III、Type

IV エンドリーク<sup>3</sup>の発生がなく、施術に関連する急性の有害事象や主要合併症の発症もなく、グラフト開存性が保たれていることが、CT スキャン、血管造影又は Duplex 超音波装置（腎不全患者等で造影 CT が実施できない場合）により確認されること。

治療成功：技術成功が得られた上、術後 12 ヶ月時に Type I、Type III、Type IV のエンドリークが認められず、かつ全観察期間において主要合併症の発症がなく、5mm 以上の動脈瘤拡張もなく、ステントグラフトの開存が CT スキャン、血管造影または Duplex 超音波装置（腎不全患者等で造影 CT が実施出来ない場合）により確認されること。

主要合併症：外科治療を要する心疾患、気管切開の必要な長期人工呼吸、新たに血液透析を要する状態となった腎疾患、大動脈瘤、近接臓器への圧迫、腸間膜虚血症（小腸又は大腸の全体又は一部分への血流障害）、術後 30 日以上継続する対麻痺もしくは不全対麻痺、肺塞栓症、脳梗塞、脳出血、多臓器不全、下肢の虚血、瘤破裂、血管障害（血管損傷、大動脈解離）に該当する事象。

ヒストリカルコントロール群は、治療実施施設、大動脈瘤の位置、及びステントグラフトと外科手術の適用に関する傾向スコア（propensity score）を用いて、有効性については外科手術群で PPS に属する対象者から、安全性については外科手術群で SP に属する対象者から、治験群と 1：1 のマッチングになるよう対象者を抽出し、対象患者の背景を揃えて群間比較が行われた。

算出された propensity score により、以下に示す 2 種類のマッチングが行われた。

- ① propensity score の範囲を限定せず、治療群の各対象者に最も近い対象者を外科手術群から抽出（以下「マッチング全体群」という。）
- ② 治験群のそれぞれの対象者と propensity score の差が ■■■ 以内の対象者を外科手術群から抽出（以下「マッチング限定群」という。）

また、既存治療群でも同様のマッチングを行い、有効性及び安全性の検討が行われた。それぞれのマッチング後の解析対象集団名を表 2 に示す。

表 2. マッチング後の解析対象集団

解析対象集団	マッチング対象	マッチング分類	解析対象集団名	症例数
有効性の解析対象集団 (PPS)	外科手術群	マッチング全体群	治験群外科 PPS マッチング全体群	48 例
			外科手術 PPS マッチング全体群	48 例
	既存治療群	マッチング全体群	治験群外科 PPS マッチング限定群	31 例
			外科手術 PPS マッチング限定群	31 例
			治験群既存 PPS マッチング全体群	89 例

<sup>3</sup> Type I：ステントグラフトと宿主大動脈との接合不全に基づいたリーク、Type III：ステントグラフト-ステントグラフト間の接合部、あるいはステントグラフトのグラフト損傷等に伴うリーク、Type IV：ステントグラフトの porosity からのリーク。なお、今回の定義に含まれていないが、Type II は大動脈瘤側枝からの逆流に伴うリーク。

			既存治療 PPS マッチング全体群	89 例
		マッチング限定群	治験群既存 PPS マッチング限定群	55 例
			既存治療 PPS マッチング限定群	55 例
安全性の 解析対象集団 (SP)	外科手術群	マッチング全体群	治験群外科 SP マッチング全体群	53 例
			外科手術 SP マッチング全体群	53 例
		マッチング限定群	治験群外科 SP マッチング限定群	34 例
			外科手術 SP マッチング限定群	34 例
	既存治療群	マッチング全体群	治験群既存 SP マッチング全体群	98 例
			既存治療 SP マッチング全体群	98 例
		マッチング限定群	治験群既存 SP マッチング限定群	63 例
			既存治療 SP マッチング限定群	63 例

有効性については、治験群の瘤治療関連生存割合が、外科手術群の瘤関連生存割合に劣らないことを検証することが目的とされ、瘤治療関連術後 12 ヶ月生存割合の治験群とヒストリカルコントロール群（外科手術群）との群間差（治験群－外科手術群）の 95% 信頼区間の下限が-10%を超えている場合に、非劣性が検証されたとみなすとされた。また、安全性については、主要合併症発生割合の治験群とヒストリカルコントロール群（外科手術群）との群間差（治験群－外科手術群）の 95% 信頼区間の上限が 0% 以下であることによって、優越性が検証されたとみなすとされた。

本治験では 117 例の被験者に対して、64 規格中 43 規格、176 個（ストレート型 125 個、テーパー型 51 個、うち、フェネストレーション規格は 7 規格、79 個）のステントグラフトが使用され、被験者に対し 1～3 個が留置された。ステントグラフトの留置数は、1 個が最も多く 55.6%（65/117 例）、2 個が 38.5%（45/117 例）、3 個が 6.0%（7/117 例）であった。また、表 3 のとおり、ステントグラフトの留置位置は Zone0 からが最も多く 37.5%（66/176 個）、次いで Zone4 からが 27.3%（48/176 個）であった（図 4）。

表 3. ステントグラフトの留置位置 (FAS)

留置位置 (Zone 分類)	本数 (n=176)	被験者数 (n=117)
Zone0 ～	37.5% (66/176)	56.4% (66/117)
Zone1 ～	3.4% (6/176)	5.1% (6/117)
Zone2 ～	10.8% (19/176)	4.3% (5/117)
Zone3 ～	21.0% (37/176)	21.4% (25/117)
Zone4 ～	27.3% (48/176)	12.8% (15/117)

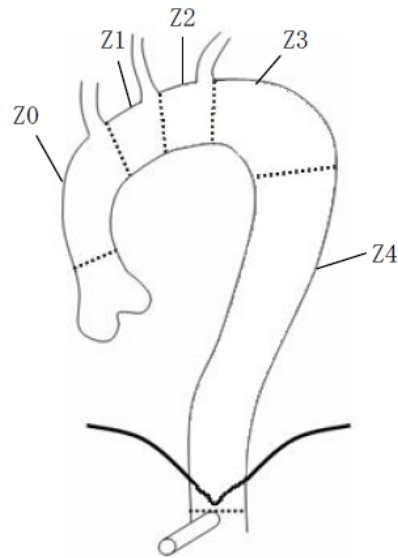


図 4. Zone 分類

## 2) 試験結果

有効性の主要評価項目である瘤治療関連術後 12 ヶ月生存割合は、表 4 に示すとおりであった。マッチングを行った群では、治験群で瘤治療関連死亡者例を認めなかったため、95%信頼区間の算出は不相当と考え、割合の 95%信頼区間は算出されなかった。しかしながら、PPS マッチング全体群では、割合の差及び各群の割合の 95%信頼区間を考慮すると、治験群は外科手術群に劣るものではないと考えられた。また、PPS マッチング限定群では両群とも死亡例を認めず、差の信頼区間は算出しなかったが、治験群は外科手術群に劣るものではないと考えられた。マッチングなし群では、治験群と外科手術群の瘤治療関連術後 12 ヶ月生存割合の差は 1.1% (95%信頼区間：-4.1~6.4%) であり、信頼区間の下限が-10%を超えたことから、治験群の外科手術群に対する非劣性が検証された。

なお、既存治療マッチング全体群及び既存治療マッチング限定群との比較では、瘤治療関連術後 12 ヶ月生存割合の差はそれぞれ-1.2% (95%信頼区間：-6.0~3.7%) 及び 0.0% (95%信頼区間：-5.0~5.0%) であった。

表 4. 瘤治療関連術後 12 ヶ月生存割合に関する要約統計量 (PPS)

区分		瘤治療関連死亡までの日数 統計量		瘤治療関連術後 12 ヶ月生存割合及び両 側 95%信頼区間 (%)	術後 12 ヶ月生存割合 の差及びその 95%信 頼区間 (%)
PPS マッチン グ全体群	治験群 (n=48)	対象被験者数	0	100.0 (92.6~100.0)	4.2
		中央値	—		
		最小値-最大値	—		
	外科手術群 (n=48)	対象被験者数	2	95.8 (86.0~98.8)	
		中央値	21		
		最小値-最大値	12-29		
PPS マッチン グ限定群	治験群 (n=31)	対象被験者数	0	100.0 (89.0~100.0)	0.0
		中央値	—		
		最小値-最大値	—		
	外科手術群 (n=31)	対象被験者数	0	100.0 (89.0~100.0)	
		中央値	—		
		最小値-最大値	—		
マッチン グなし群	治験群 (n=111)	対象被験者数	3	97.3 (92.4~99.1)	1.1 (-4.1~6.4)
		中央値	145		
		最小値-最大値	22-251		
	外科手術群 (n=78)	対象被験者数	3	96.2 (89.3~98.7)	
		中央値	29		
		最小値-最大値	12-69		

有効性の副次的評価項目である「技術成功」、「初期成功」及び「治療成功」の成功率は、表 5~7 に示すとおり、それぞれ 99.1% (116/117 例)、78.9% (92/117 例) 及び 63.2% (74/117 例) であった。

表 5. 技術成功の内訳 (FAS)

技術成功の評価	FAS (n=117)	
	n 数	%
成功	116	99.1
不成功	1	0.9
留置位置に関する不成功	1	0.9

表 6. 初期成功の内訳 (FAS)

初期成功の評価	FAS (n=117)	
	n 数	%
成功	92	78.6
不成功	24	20.5
技術不成功であったため	1	0.9
術後の CT 検査でエンドリーク※1 を認めたため	7	6.0
手術に起因する急性の有害事象が発生したため	1	0.9
主要合併症が発生したため	15	12.8
術後 30 日以上継続する対麻痺又は不全対麻痺	2	1.7
脳梗塞	7	6.0
血管損傷	6	5.1
グラフトの開存が確認できなかったため	0	0.0
成功の評価が評価不能	1	0.9

※1 Type I、Type III、Type IV

表 7. 治療成功の内訳 (FAS)

治療成功の評価	FAS (n=117)	
	n 数	%
成功	74	63.2
不成功	33	28.2
技術不成功であったため	1	0.9
術後 12 ヶ月時の CT 検査でエンドリーク※ <sup>1</sup> を認めたため	5	4.3
主要合併症が発生したため	26	22.2
気管切開の必要な長期人工呼吸	2	1.7
新たに血液透析を要する状態となった腎疾患	2	1.7
術後 30 日以上継続する対麻痺又は不全対麻痺	3	2.6
肺塞栓症	1	0.9
脳梗塞	7	6.0
脳出血	4	3.4
血管損傷 (血管損傷、大動脈解離)	7	6.0
グラフトの開存が確認できなかったため	0	0.0
大動脈瘤拡大※ <sup>2</sup> が認められたため	7	6.0
成功の評価が評価不能	10	8.5
12 ヶ月以前に死亡のため	3	2.6
中止・脱落等により 12 ヶ月時のフォローアップを実施せず	3	2.6
単純 CT 検査への変更によりエンドリークの評価が不能	4	3.4

※1 Type I、Type III、Type IV ※2 術後から 5 mm 以上不成功の理由は、複数の要因があった例について重複して算出

治験群の有害事象発現割合は、術後 12 ヶ月までの集計 (以下「全期間」という。) で 99.1% (116/117 例) に有害事象がみられた。有害事象発現割合の時期別の内訳では、退院時までが 99.1% (116/117 例)、退院時から術後 3 ヶ月までが 47.0% (55/117 例)、術後 3~6 ヶ月までが 34.2% (40/117 例) 及び術後 6~12 ヶ月までが 35.9% (42/117 例) であった。全期間で 10%以上の発現割合で見られた有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8. 有害事象 (SP) 及び不具合 (FAS) の発現割合 (全期間で有害事象 10%以上)

評価被験者	全期間		～退院時		退院時～術後3ヵ月		術後3～6ヵ月		術後6～12ヵ月	
	117		117		117		117		117	
	有害事象	不具合	有害事象	不具合	有害事象	不具合	有害事象	不具合	有害事象	不具合
全体	116 (99.1%)	94 (80.3%)	116 (99.1%)	92 (78.6%)	55 (47.0%)	13 (11.1%)	40 (34.2%)	5 (4.3%)	42 (35.9%)	12 (10.3%)
術後発熱	104 (88.9%)	75 (64.1%)	103 (88.0%)	75 (64.1%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
C-反応性蛋白増加	85 (72.6%)	61 (52.1%)	82 (70.1%)	60 (51.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)
フィブリン分解産物増加	61 (52.1%)	49 (41.9%)	58 (49.6%)	48 (41.0%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
創合併症	55 (47.0%)	0 (0.0%)	49 (41.9%)	0 (0.0%)	5 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中フィブリノゲン増加	51 (43.6%)	38 (32.5%)	51 (43.6%)	38 (32.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	38 (32.5%)	1 (0.9%)	28 (23.9%)	1 (0.9%)	5 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)	0 (0.0%)
不眠症	36 (30.8%)	0 (0.0%)	30 (25.6%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
便秘	30 (25.6%)	0 (0.0%)	27 (23.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
悪心	26 (22.2%)	1 (0.9%)	25 (21.4%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	24 (20.5%)	3 (2.6%)	19 (16.2%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
血圧上昇	24 (20.5%)	1 (0.9%)	23 (19.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	23 (19.7%)	6 (5.1%)	18 (15.4%)	5 (4.3%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
嘔吐	23 (19.7%)	2 (1.7%)	18 (15.4%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
悪寒	21 (17.9%)	11 (9.4%)	19 (16.2%)	11 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)
ヘモグロビン減少	20 (17.1%)	2 (1.7%)	18 (15.4%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
歩行障害	20 (17.1%)	1 (0.9%)	17 (14.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
血小板数減少	16 (13.7%)	8 (6.8%)	12 (10.3%)	7 (6.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘマトクリット減少	16 (13.7%)	2 (1.7%)	14 (12.0%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
赤血球数減少	16 (13.7%)	2 (1.7%)	16 (13.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
穿刺部位疼痛	16 (13.7%)	0 (0.0%)	16 (13.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	14 (12.0%)	4 (3.4%)	9 (7.7%)	4 (3.4%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
食欲減退	14 (12.0%)	1 (0.9%)	10 (8.5%)	1 (0.9%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
高血圧	14 (12.0%)	0 (0.0%)	7 (6.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)	0 (0.0%)
処置後出血	13 (11.1%)	0 (0.0%)	12 (10.3%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ステントグラフトエンドリーク	12 (10.3%)	11 (9.4%)	7 (6.0%)	6 (5.1%)	4 (3.4%)	4 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
大動脈瘤	12 (10.3%)	9 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)	8 (6.8%)	7 (6.0%)



重篤な有害事象の発現割合は、全期間で 37.6% (44/117 例) であり、時期別の内訳は、退院時が 14.5% (17/117 例)、退院時から術後 3 カ月が 11.1% (13/117 例)、術後 3～6 カ月が 11.1% (13/117 例)、術後 6～12 カ月が 10.3% (12/117 例) であった。全期間で 2 例以上に見られた重篤な有害事象は、表 9 のとおりであった。大動脈瘤の拡大がみとめられた 1 例については持続しており、それ以外の症例については回復又は軽快を示した (1 例の不明を除く)。

表 9. 重篤な有害事象 (SP) 及び不具合 (FAS) の発現割合 (全期間で重篤な有害事象 2 例以上)

評価被験者	全期間		～退院時		退院時～術後 3 カ月		術後 3～6 カ月		術後 6～12 カ月	
	有害事象	不具合	有害事象	不具合	有害事象	不具合	有害事象	不具合	有害事象	不具合
全体	44 (37.6%)	17 (14.5%)	17 (14.5%)	12 (10.3%)	13 (11.1%)	3 (2.6%)	13 (11.1%)	1 (0.9%)	12 (10.3%)	4 (3.4%)
脳梗塞	6 (5.1%)	6 (5.1%)	6 (5.1%)	6 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
大動脈瘤	4 (3.4%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)
脳出血	4 (3.4%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)
ステントグラフト エンドリーク	2 (1.7%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺炎	2 (1.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
筋力低下	2 (1.7%)	1 (0.9%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心不全	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
慢性腎不全	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血便排泄	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

全期間における死亡例は 5 例 (4.3%) であり、時期別の内訳は、退院時が 1 例 (0.9%)、術後 3 カ月が 1 例 (0.9%)、術後 6 カ月が 1 例 (0.9%)、術後 12 カ月が 2 例 (1.7%) であった。1 例目は、本品留置 22 日後に死亡した症例であり、右鼠径部創の MRSA 感染治療中、右大腿動脈破綻からの出血も認め、止血が得られたものの 3 日後心肺停止状態となった。大量の消化管出血も認め、病理診断から冠動脈硬化症が認められ、急性循環不全から心筋虚血を引き起こし死亡したと考えられ、因果関係は否定された。2 例目は、本品留置 111 日後に死亡した症例であり、留置術 3 カ月後に実施された腹腔鏡下胆のう摘出術中の大量出血、ショック状態の遷延による凝固止血能の喪失、破綻が原因と考えられ、因果関係は否定された。3 例目は、本品留置 145 日後に死亡した症例であり、家の中で倒れているところを発見され検死により心臓死と判定された。3 カ月目の診察の際、CT 検査でエンドリークを含め異常はみられず、因果関係は否定された。4 例目は、本品留置

272 日後に死亡した症例であり、治験開始時からの合併症「間質性肺炎」の重篤化が原因とされ因果関係は否定された。5 例目は、本品留置 410 日後に敗血症により死亡した症例であり、本品留置後完全対麻痺となり、リハビリ目的での転院となっていた。転院先で呼吸不全や急性腎不全を発症し、全身状態の悪化により褥瘡の増悪に至ったと考えられ、因果関係は否定できないとされた。

主要合併症発生割合は、表 10 のとおりであった。SP マッチング全体群では、治験群と外科手術群の差及び 95%信頼区間は-13.1%（95%信頼区間：-26.3～-0.3%）と、上限が 0% 以下であったことから、治験群の外科手術群に対する優越性が検証された。一方、SP マッチング限定群では、治験群の外科手術群に対する優越性は認められなかった。

**表 10. 主要合併症発生割合に関する要約統計量（SP）**

区分		主要合併症発生割合 及び 95%信頼区間 (%)	主要合併症発生割合の差 及びその 95%信頼区間 (%)
SP マッチング 全体群	治験群 (n=53)	7.5 (2.9～17.8)	-13.3 (-26.3～-0.3)
	外科手術群 (n=53)	20.8 (12.0～33.5)	
SP マッチング 限定群	治験群 (n=34)	5.9 (1.6～19.1)	-5.9 (-19.3～7.5)
	外科手術群 (n=34)	11.8 (4.7～26.7)	

なお、治験群（マッチングなし）の主要合併症発生割合は 19.7%（23/117 例）であり、主要合併症を 2 つ以上発症した被験者は 3 例、主要合併症の総発生件数は 27 件であった。比較的頻度の高かった主要合併症（発生頻度 2% 以上）は、脳梗塞及び血管傷害（腸骨動脈損傷、大腿動脈損傷、血管損傷）が各 6.0%（7/117 例）、脳出血が 3.4%（4/117 例）、術後 30 日以上継続する対麻痺もしくは不全対麻痺が 2.6%（3/117 例）であった。一方、外科手術群（マッチングなし）の主要合併症の総発生件数は 19 件であり、比較的頻度の高かった主要合併症（発生頻度 2% 以上）は、脳梗塞が 6.5%（6/92 例）、気管切開の必要な長期人工呼吸が 4.3%（4/92 例）、多臓器不全が 3.3%（3/92 例）、新たに血液透析を要する状態になった腎疾患、術後 30 日以上継続する対麻痺もしくは不全対麻痺、及び血管障害が各 2.2%（2/92 例）であった。

術後～術後 12 ヶ月の画像解析がコアラゴで行われ、大動脈瘤の変化の有無、エンドリークの有無は表 11 のとおりであった。なお、中止・脱落・死亡等の理由により画像検査を実施できなかった被験者を評価不能として取り扱った。また、いずれの時期においても、グラフトの開存性はすべての症例で保たれており、ステントグラフトの移動（術後退院時の画像診断から 10 mm 以上の順行性または逆行性移動）及び変形（破損）も認められな

かった。

術中ではステントグラフトの移動が2.6% (3/117例) にみられた。1例目は本品留置後のバルーンカテーテル圧着時にバルーンが血流を受け、末梢側にステントグラフトが位置移動したことでタイプⅠエンドリークが発生し、術中にステントグラフトの追加治療を行った。2例目はステントグラフトを2個留置した症例で、デリバリーシース回収時にデリバリーシースがステント骨格に引っ掛かり末梢側にずれたため、ステントグラフトの重複が不十分となり、ステントグラフトの重複部からタイプⅢエンドリークが発生し、ステントグラフトの追加治療を行った。3例目は、本品留置後にバルーンカテーテル圧着時にバルーンが血流を受け、末梢側にステントグラフトが位置移動したことでステントグラフトが腹腔動脈にかかる状態となったため、腹腔動脈の虚血予防の目的で腹腔動脈へステントを留置した。

表 11. 術後～術後 12 ヶ月の大動脈瘤の変化の有無及びエンドリークの有無

項目		術後～退院時	術後 3 ヶ月	術後 6 ヶ月	術後 12 ヶ月
大動脈瘤 の変化の 有無 n=117	なし	—	100 (85.5%)	83 (70.9%)	63 (53.8%)
	あり	—	10 (8.5%)	25 (21.4%)	42 (35.9%)
	拡大	—	0 (0.0%)	2 (1.7%)	7 (6.0%)
	縮小	—	10 (8.5%)	23 (19.7%)	35 (29.9%)
	評価不能	—	7 (6.0%)	9 (7.7%)	12 (10.3%)
エンドリークの有 無 n=117	なし	101 (86.3%)	93 (79.5%)	85 (72.6%)	87 (74.4%)
	あり	13 (11.1%)	13 (11.1%)	11 (9.4%)	11 (9.4%)
	タイプⅠ	5 (4.3%)	5 (4.3%)	4 (3.4%)	3 (2.6%)
	タイプⅡ	6 (5.1%)	7 (6.0%)	7 (6.0%)	7 (6.0%)
	不明	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	評価不能*	3 (2.6%)	11 (9.4%)	21 (17.9%)	19 (16.2%)

\*エンドリークの有無について評価不能であること

### <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) 本品の臨床的位置付けについて

総合機構は、本品の特徴的構造（フェネストレーション）により、どのような臨床的メリットがあるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

病変が遠位弓部小弯側に及んでいる場合、類似医療機器では中枢側のシーリングゾーンをほとんど確保できないのに対し、本品ではフェネストレーション（開窓）部を有することで、弓部分枝血管の血流を維持しつつ、小湾側の中枢側に十分なシーリングゾーンを確保することができ、動脈瘤への血流を遮断することができる（図 3）。そのため、本品は臨床使用上、既承認品と比較して治療対象となる病変の解剖学的要件を拡大するものとする。

大動脈弓部小弯側に生じた大動脈瘤を治療する際、既存の胸部ステントグラフトでは、

少なくとも左総頸動脈対側から 20 mm 以上のシーリングゾーンが必要であるのに対し、本品では左総頸動脈分岐部から 20 mm 以上のシーリングゾーンが確保できれば病変部位が適応となる（図 5）。大動脈弓部の小弯側領域は大動脈瘤の好発領域であり、本領域の適応をより拡大できることの臨床的意義は大きいと考える。

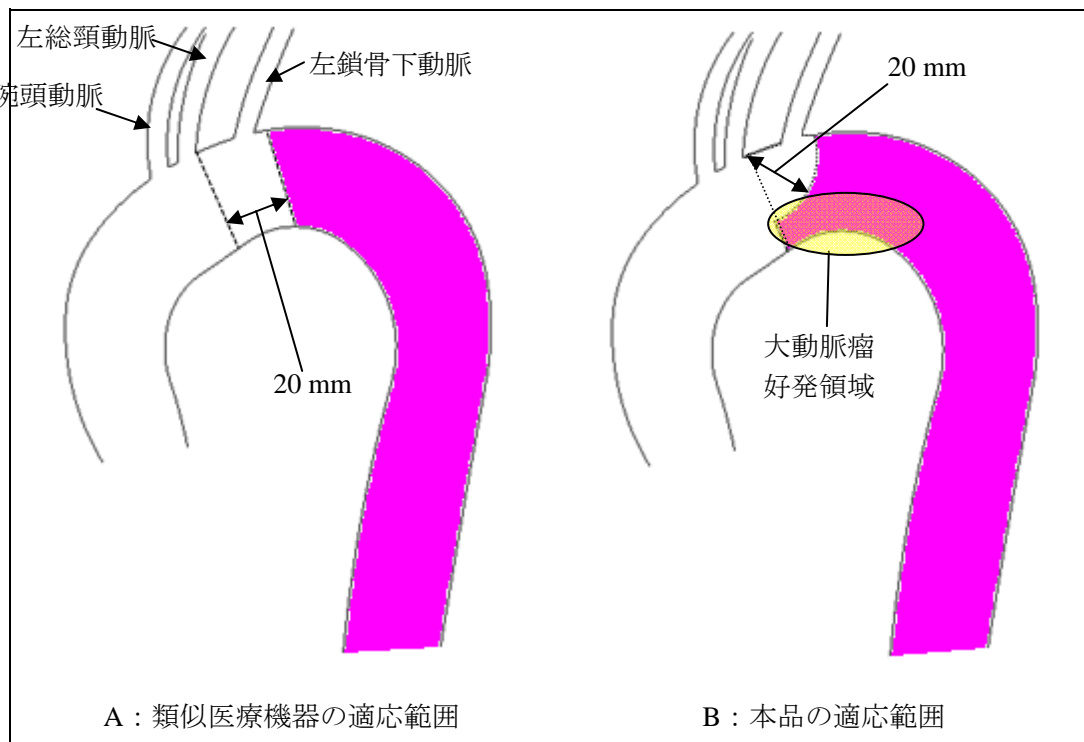


図 5. 本品と類似医療機器の適応範囲の相違

総合機構は、以下のように考える。

大動脈瘤好発部位である大動脈弓部の小弯側領域において、左総頸動脈対側（小弯側）から 20 mm 以上のシーリングゾーンを確保できない症例に対する現行の治療法は、弓部大動脈人工血管置換術又は頭頸部血流を確保するための血行再建術と胸部大動脈瘤ステントグラフト治療（Thoracic endovascular aortic repair、以下「TEVAR」という。）を組み合わせたハイブリッド TEVAR であるが、いずれも外科的手術を伴うため低侵襲とはいえない。また、既存のステントグラフトが適応可能な場合であっても、大動脈弓部の屈曲により血管壁への圧着不足が生じ、エンドリークの原因となる症例も存在する。したがって、本品は、既存のステントグラフトのみでは治療が困難であった病変の治療を可能とする低侵襲な新規の医療機器であると考えられる。

## (2) 試験デザインの妥当性

### 1) 対照群の妥当性について

申請者は、対照群の妥当性について以下のように説明した。

本品及び本治療法を評価する試験として、被験者の偏りを防ぐために無作為化比較試験法について検討した。しかしながら、胸部大動脈瘤の手術は、開胸による大動脈の露出を要し侵襲性の高い手技であるため、鼠径部の切開のみで施行される血管内治療術とは治療直後の状態が著しく異なることが予想された。また、侵襲性が大きく異なると考えられる2つの治療法のいずれかが適用される状況での同意取得は困難であると考えられた。以上より、無作為化比較試験の実施は極めて困難であると判断した。外科手術を対照とした非無作為比較試験を実施した場合には、高齢者やリスクの高い患者などが血管内治療術に偏る可能性が考えられ、治験群と対照群との間で患者背景やリスクファクターの不均衡が生じ、評価に大きなバイアスが生じる可能性が懸念された。そのため、比較対照群として学会（日本血管外科学会）主導で実施された過去の外科手術成績に関する疫学調査結果を利用し、その中から当該臨床試験の比較対照群として使用可能なデータを抽出して対照群とする、ヒストリカルコントロール試験の実施を検討した。本品を留置した治験群と同一施設においてステントグラフトが恒常的に使用される前の外科手術のデータを用いて、本機器の適応である大動脈瘤の治療成績に係る因子や施設間の技術差などのバイアスをなるべく排除するよう配慮した上で、疫学的調査をヒストリカルコントロールとする治験デザインとした。

総合機構は以下のように考える。

本品にはフェネストレーションを有するステントグラフトが含まれることから、既存の胸部ステントグラフトでは治療不能な病変が本品の治療対象に含まれること、当該病変の標準的治療法は外科手術であること等を踏まえると、本来であれば、外科手術群を対照群とした無作為化比較試験によって本品の有効性及び安全性を確認すべきと考える。しかしながら、本邦における臨床現場の状況を踏まえると、本品を用いた無作為化比較試験の実施は極めて困難であるとする申請者の説明は理解できる。また、非無作為化比較試験を実施した際に患者選択等に生じると考えられるバイアス、非対照で試験を実施した際の評価の困難さを踏まえると、本品を留置した治験群と同一施設においてステントグラフトが恒常的に使用される前の外科手術のデータを用いて、本機器の適応である大動脈瘤の治療成績に係る因子や施設間の技術差などのバイアスをなるべく排除するよう配慮した手法は、適切に用いられるのであれば、本機器の外科手術との比較に関する一定の情報が得られると期待される。したがって、JACVSDに登録されたデータの中から、20■年■月■日から20■年■月■日までに本治験の治験実施医療機関で実施された遠位弓部及び下行の真性大動脈瘤又は仮性大動脈瘤の外科手術の成績を抽出し、対照群と設定することは受入れ可能と考える。

## 2) 主要評価項目の妥当性

申請者は、主要評価項目を「瘤治療関連術後生存割合」とした理由について以下のよ

うに説明した。

国内で行われた胸部大動脈瘤の外科手術に関連する文献調査を行ったところ、胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術治療に伴う死亡例はほとんど病院死亡であること、また、治験群では外科手術に向かない何らかの危険因子を持ったハイリスク症例が集まることから、有効性の主要評価項目は、瘤治療関連に限定した生存割合を採用した。

総合機構は、以下のように考える。

本臨床試験における「瘤治療関連死亡」の定義は、「瘤破裂、出血、血管損傷、解離、閉塞、感染、血栓、近接臓器への圧迫等に起因する死亡」であり、主要評価項目を「瘤治療関連術後生存割合」とし、本対象疾患患者の本品による臨床的有用性を評価することは妥当と考える。評価期間については、根治を目指した治療を踏まえ、できるだけ長期に設定すべきと考えるが、既承認のステントグラフトと同様に12ヵ月で評価し、留置後5年間の経年フォローアップを行うことで差し支えないと考える。

### (3) 本品の有効性について

#### 1) 外科手術との比較

申請者は、本試験の主要評価項目の非劣性マージンを10%と設定した理由を以下のように説明した。

胸部大動脈瘤の領域では非劣性検証に用いる非劣性マージンに関するコンセンサスがないと思われることから、本領域と同様の有効率80~95%が観察される臨床領域（抗菌薬）を参考とした。抗菌薬の領域では、本邦でも米国でも同等性閾値として5~10%が用いられていることから、本試験における非劣性マージンを10%と設定した。

また、申請者は、本試験ではPPSマッチングを行った解析で非劣性を示す設定であったが、主要評価項目である瘤治療関連死亡例が認められず、群間差の信頼区間を算出できなかった群があり、マッチングによる解析が困難な状況があったこと、さらに、ロジスティック解析の結果、マッチングに因るリスク因子は結果に大きな影響を及ぼしていないことが確認されたことから、マッチング調整の有無による影響はないと考え、症例数が減少するマッチングを行った解析は試験結果の解釈を助ける感度解析（副次解析）と位置づけると説明している。

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

胸部大動脈瘤の領域における非劣性マージンに関するコンセンサスがないことから、他の領域で用いられる非劣性マージンを参考に設定するとの考え方は適切であるとは言えず、既承認のステントグラフトの臨床試験成績も参考に許容される範囲を設定すべきであったと考える。また、一般的に、試験結果を把握してから、主解析や副次解析の位置づけを変更することは適切ではない。本試験において、マッチングを行った群では治

験群で癌治療関連死亡を認めなかったため、治験群と外科手術群の差の 95%信頼区間が算出できず、当初計画していた主解析における非劣性の判定は行えなかったものの、各群の生存割合とその 95%信頼区間を踏まえると、治験群の成績は外科手術群に劣るものではないと考えられた。さらに、主解析ではないもののマッチングなし群での比較では、事前に規定した基準に基づく治験群の外科手術群に対する非劣性が示され、マッチングを行った場合の評価を支持する結果であった。以上を踏まえ、有効性において本品の外科手術に対する非劣性が示されていると判断した。

## 2) 既存の胸部ステントグラフトでは治療が困難な症例における成績

臨床試験で治療された症例のうち、プロキシマルネック長が 20 mm 未満の症例を既存の胸部ステントグラフトの適応外症例（以下「既存品適応外症例」という。）とし、プロキシマルネック長が 20 mm 以上の症例を既存品での適応症例（以下「既存品適応症例」という。）として分類した結果を表 12 に示す。

総合機構は、既存品適応外症例においても、既存品適応症例と同様の成績が得られており、本品を既存の胸部ステントグラフトでは治療困難な病変に用いた際にも、本品を既存の胸部ステントグラフトで治療可能な病変に用いた際と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。

表 12. 既存品の適応・適応外症例別の死亡、技術成功及び主要合併症発生割合

症例数	既存品適応外症例				既存品適応症例				
	54 症例				63 症例				
	術後 30 日以内		術後 30 日 < ≤ 術後 12 ヶ月		術後 30 日以内		術後 30 日 < ≤ 術後 12 ヶ月		
例数	発生割合	例数	発生割合	例数	発生割合	例数	発生割合		
癌治療関連死亡	1	1.9%	1	1.9%	0	0.0%	1	1.6%	
全死亡	1	1.9%	3	5.6%	0	0.0%	1	1.6%	
技術成功	54	100%	-	-	62	98.4%	-	-	
主要合併症 (Total)	6	11.1%	2	3.7%	9	14.3%	9	14.3%	
外科治療を要する心疾患	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
気管切開の必要な長期人工呼吸	0	0.0%	1	1.9%	0	0.0%	1	1.6%	
新たに血液透析を要する状態となった腎疾患	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	3.2%	
大動脈瘤	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
近接臓器への圧迫	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
腸間膜虚血症	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
術後 30 日以上継続する対麻痺または不全対麻痺	1	1.9%	0	0.0%	1	1.6%	1	1.6%	
肺塞栓症	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.6%	
脳血管疾患	脳梗塞	4	7.4%	0	0.0%	3	4.8%	0	0.0%
	脳出血	0	0.0%	1	1.9%	0	0.0%	3	4.8%
多臓器不全	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	

下肢の虚血	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
瘤破裂	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
血管損傷	1	1.9%	0	0.0%	5	7.9%	1	1.6%

#### (4) 安全性について

##### 1) フェネストレーションを有するステントグラフトの使用時における脳血管障害

フェネストレーションの有無別の主要合併症発生割合は表 13 のとおりであり、主要合併症の術後 30 日以内の発生割合は、フェネストレーション有りで高い傾向にあり、特に脳血管疾患に発生割合がフェネストレーション有りで高かった。

表 13. フェネストレーション有無別 主要合併症発生割合

症例数	フェネストレーション有 79 症例				フェネストレーション無 38 症例				
	術後 30 日 以内		術後 30 日< ≦術後 12 ヶ月		術後 30 日 以内		術後 30 日< ≦術後 12 ヶ月		
	例数	発生 割合	例数	発生 割合	例数	発生 割合	例数	発生 割合	
瘤治療関連死亡	1	1.3%	1	1.3%	0	0.0%	1	2.6%	
全死亡	1	1.3%	3	3.8%	0	0.0%	1	2.6%	
技術成功	79	100.0%	-	-	37	97.4%	-	-	
主要合併症 (Total)	9	11.4%	10	12.7%	6	15.8%	1	2.6%	
外科治療を要する心疾患	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
気管切開の必要な 長期人工呼吸	0	0.0%	1	1.3%	0	0.0%	1	2.6%	
新たに血液透析を要する 状態となった腎疾患	0	0.0%	2	2.5%	0	0.0%	0	0.0%	
術後 30 日以上継続する 対麻痺または不全対麻痺	1	1.3%	1	1.3%	1	2.6%	0	0.0%	
肺塞栓症	0	0.0%	1	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	
脳血管疾患	脳梗塞	6	7.6%	0	0.0%	1	2.6%	0	0.0%
	脳出血	0	0.0%	4	5.1%	0	0.0%	0	0.0%
血管損傷	2	2.5%	1	1.3%	4	10.5%	0	0.0%	

総合機構は、フェネストレーションを有するステントグラフトは、上行大動脈に深く挿入することになるため、大動脈弓部の粥腫等の飛散又は本品の留置に関連した血栓形成による脳血管障害のリスクが高まる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本臨床試験においては、治験群の 12 ヶ月以内の脳血管障害として全体で 9% (11/117 例)、フェネストレーション有りで 12.7% (10/79 例)、フェネストレーション無しで 2.6% (1/38 例) であった。また、脳血管障害のうち脳梗塞発生割合は 7.6% (6/79 例)、脳出血発生割合は 5.1% (4/79 例) であった。

脳出血の発症は本品との因果関係の可能性は低いと治験責任医師により診断されている。一方、脳梗塞はいずれも本品留置直後に発生しており、フェネストレーション使用



症例に集中（6/7例）している。本品を使用した症例で弓部分枝の予定しない閉塞症例はみられなかったことから、発生した脳梗塞は、デリバリーシース、バルーンカテーテル、造影カテーテル等の操作を弓部分枝近傍で実施することに起因する血栓塞栓症であると考える。そのため、本臨床試験で発生した脳梗塞は本品との因果関係が否定できない有害事象である。

本品のフェネストレーション有りが治療対象とする病変部位の多くは、既存の胸部大動脈用ステントグラフト単独では十分な治療効果が期待できない部位である。そのため、脳梗塞の発生リスクについて本品のフェネストレーション有りと既承認デバイスとを同列に比較することはできない。

フェネストレーション有りが治療対象とする病変部位の標準的治療法は弓部大動脈人工血管置換術であるが、近年、頭頸部血流を確保するための血行再建術とステントグラフト内挿術を組み合わせたハイブリッド TEVAR が施行されるようになった。そのため、フェネストレーション有りのリスクは、ハイブリッド TEVAR のリスクと総合的に比較して考察することが妥当であると考えられる。そこで、最新の治療成績を収集するため、2015年から2016年に報告されたハイブリッド TEVAR に関する文献調査を行った。その結果、15報の文献で計388例のハイブリッド TEVAR の成績（ステントグラフトをZone2より中枢に留置していない症例は調査対象から除外、大動脈自体を人工血管置換している症例を調査対象から除外）が得られた<sup>[2]~[16]</sup>。本臨床試験におけるフェネストレーション有りを使用した症例での脳梗塞発生割合が7.6%（6/79例）であるのに対し、ハイブリッド TEVAR では7.0%（27/388例）と同程度であった。しかしながら、ハイブリッド TEVAR では脳梗塞発生症例の33.3%（9/27例）が30日以内に死亡していたが、本臨床試験で脳梗塞が発生した被験者7例中5例はADL（Activities of Daily Living：日常生活活動）が術前とほぼ同等まで回復しており、比較的軽度な脳梗塞が多く、30日以内に死亡した症例は認めなかった。そのため、本臨床試験における脳梗塞の重篤度は、ハイブリッド TEVAR における脳梗塞の重篤度と比較して低いと考えられる。

総合機構は、以下のように考える。

本試験で認められたフェネストレーション有りを使用した症例の脳梗塞発生割合7.6%（6/79例）は、文献報告されているハイブリッド TEVAR での発生割合7.0%、及びヒストリカルコントロールの外科手術群の発生割合6.5%（6/86例）に比して著しく高いとは言えないと考える。また、臨床試験において、弓部血管の予定しない閉塞は起こさず、発生した脳梗塞は術前よりADLの悪かった症例を除き臨床的に大きな問題となる後遺症を伴ったものは6例中1例のみであった。以上より、現時点で、フェネストレーション有りのステントグラフトを使用した症例における脳梗塞リスクは、既存治療を大きく上回ることはないと考えられるが、臨床試験における症例数は限られていることから、臨床現場に十分な注意喚起を行うとともに、製造販売後に引き続き情報収集する必

要があると考える。

## 2) 術後 1 年以降の瘤拡大

本申請資料には留置後 1 年までの成績しか含まれていなかったが、治験中の不具合報告において、術後 1 年以降に瘤拡大を生じる症例が報告されていたことから、総合機構は、術後 1 年以降の瘤拡大の状況について申請者に尋ねたところ、20 年 月 日時点で確認されている 5 mm 以上の瘤径拡大の発生割合及び瘤拡大原因が示された (表 14)。

表 14. 瘤径拡大一覧 (24 ヶ月以降は新たに確認された瘤拡大発生症例)

	拡大原因	全体	フェネストレーション	
			有り	無し
術後 12 ヶ月時	全体	6.0% (7/117 例)	6.3% (5/79 例)	5.3% (2/38 例)
	TypeI Endoleak	1.7% (2/117 例)	2.5% (2/79 例)	0.0% (0/38 例)
	TypeII Endoleak	1.7% (2/117 例)	0.0% (0/79 例)	5.3% (2/38 例)
	不明	2.6% (3/117 例)	3.8% (3/79 例)	0.0% (0/38 例)
	単純 CT の為未確認	0.0% (0/117 例)	—	0.0% (0/38 例)
術後 24 ヶ月時	全体	5.5% (3/55 例)	3.0% (1/33 例)	9.1% (2/22 例)
	TypeI Endoleak	0.0% (0/55 例)	0.0% (0/33 例)	0.0% (0/22 例)
	TypeII Endoleak	0.0% (0/55 例)	0.0% (0/33 例)	0.0% (0/22 例)
	不明	1.8% (1/55 例)	3.0% (1/33 例)	0.0% (0/22 例)
	単純 CT の為未確認	3.6% (2/55 例)	—	9.1% (2/22 例)
術後 36 ヶ月時	全体	5.3% (1/19 例)	0.0% (0/8 例)	9.1% (1/11 例)
	TypeI Endoleak	0.0% (0/19 例)	0.0% (0/8 例)	0.0% (0/11 例)
	TypeII Endoleak	0.0% (0/19 例)	0.0% (0/8 例)	0.0% (0/11 例)
	不明	5.3% (1/19 例)	0.0% (0/8 例)	9.1% (1/11 例)
	単純 CT の為未確認	0.0% (0/19 例)	—	0.0% (0/11 例)

総合機構は、以下のように考える。

表 14 に示されているように、術後 1 年以降に瘤径が退院時から 5 mm 以上拡大した症例がフェネストレーションの有無に関わらず見られている (留置後 1 年:6.0% (7/117 例)、2 年:5.5% (3/55 例)、3 年:5.3% (1/19 例))。既承認の胸部ステントグラフトにおいて術後 1 年以降に発生した 5 mm 以上の瘤径拡大の割合は、ゴア TAG 胸部大動脈ステントグラフトシステムで 2 つの試験において 9.3~21.6% (60 ヶ月時まで) 及び 0.0~6.3% (60 ヶ月時まで)<sup>[17]</sup>、TALENT 胸部ステントグラフトシステムで 8.5% (12 ヶ月時)<sup>[18]</sup>、COOK Zenith TX2 TAA エンドバスキュラーグラフトで 1.8~7.1% (24 ヶ月時まで)<sup>[19]</sup> であり、本品の術後 1 年以降の長期成績は限られるものの、瘤拡大リスクが類似医療機器と比較して明らかに高いとは言えないと考える。しかしながら、臨床試験において、12 ヶ月以降の CT 解析で急激な瘤径拡大が認められた症例が存在していることから、瘤径拡大については留意する必要がある。特に、臨床試験において、術後 1 年以降に瘤径が退院時か

ら 5 mm 以上拡大した症例が 15 例に見られ、15 例中 7 例が中枢側のシーリングゾーンが 21 mm 以下（シーリングゾーン 20 mm で 5 例、21 mm で 2 例）であったことから、シーリングゾーン長が 21 mm 以下の症例については、本品の適応及び留置後の経過観察を慎重に行うよう注意喚起を行うとともに、トレーニングにおいても、この点についての情報提供を行なう必要があると考える。また、CT による瘤径の解析は、一方向のみの解析では適切に評価できない場合があり、少なくとも瘤径の縮小傾向が認められていない患者においては多軸方向の解析を行なう必要があると考える。したがって、以下の 3 点についても注意喚起する必要があると判断した。

- ・一方向のスライスのみでは径の測定が困難であるため、瘤径拡大傾向の把握には、多軸方向での解析を検討すること。
- ・瘤径が拡大している症例では血管外科医等の専門医が経過を観察すること。
- ・瘤径が拡大している症例では定期的な画像診断を行うこと。

### 3) グラフト破損について

本臨床試験において、術後 12 ヶ月ではグラフトの破損は認められていなかったが、37 ヶ月時点で、グラフト破損によるタイプⅢエンドリークが 1 件発生していたことから、総合機構は、当該不具合の原因及びリスク低減化措置について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

耐久性試験では、実臨床と比較してより強くグラフトにストレスがかかる状況で試験が行なわれているが、破損等はなかった。グラフトが破損した原因として、Z ステン트가引き延ばされて不自然な形状で留置されたために、Z ステンツ骨格端部がグラフトと点で接する状態となり、応力が集中したことによると考えられる。臨床試験において、Z ステンツが不自然な形状で留置された症例 5 例のうち 4 症例は、瘤径が縮小もしくは縮小傾向にあった。残り 1 例は、エンドリークは認められないものの、術後 36 ヶ月時点で 6 mm の瘤径拡大がみられており、引き続き、追加治療の検討も含め、瘤径及びグラフト破損の有無等を慎重に確認していく必要があると考える。リスク低減化措置として、本品留置時にステンツグラフトを強く末梢側に引っ張りながら留置しないこと、ステンツグラフトを引き伸ばすことなく留置できるよう、病変長が 5 cm を超える場合には 2 本留置することを添付文書に記載する。

総合機構は、以下のように考える。

本品に対して行なわれた耐久性試験は、既承認のステンツグラフトと同様の試験条件を用いて試験が実施され、特段問題が認められていないことから、本品は胸部大動脈ステンツグラフトとして必要な耐久性を有していると考ええる。ステンレス鋼の弾性領域を超える変形を加えた場合、元の形状に戻ることができないが、ステンツグラフト展開後の完全性、ステンツグラフトの応力解析（FEM 解析）及びヒツジを用いた動物試験等に

において問題はみられていないことから、本品の基本的な操作を適切に行なった場合には、問題なく使用できると考えられる。

さらに、局部圧縮試験でステントグラフトがつぶれるまで圧縮しても塑性変形はみられていないこと、グラフトの破損が Z ステントの引き延ばしにより不自然な形状で留置されたことに起因すると考えられることを踏まえると、本品は、原材料及び構造上の特徴により、半径方向の圧縮に対しては、ステントグラフトがつぶれるまで圧縮しても塑性変形はみられていないものの、長軸方向にステンレス鋼の弾性領域を超える変形が生じた場合、元の形状に戻ることができない可能性があると考えられる。したがって、不自然に引き伸ばされた場合、グラフトに過度なストレスがかかり破損する可能性があることについて注意喚起するがあると判断した。

#### (5) 本品の規格選択及び操作手順の妥当性について

総合機構は、以下のように考える。

本品の選択及び操作手順の妥当性については、本治験を通じて検証されており、規格選択に起因する有害事象が発生していない。さらに、申請者は、治験時に具体的な検討方法が記載されていなかった箇所について、治験において実施した手順を文書化し、本申請では、「操作方法又は使用方法」に具体的に追記している。また、選択した規格の妥当性については、ヒトと動物との解剖学的差異があることから、圧着性能に関する非臨床試験及び臨床試験から評価せざるを得ないと考えるが、キンク耐性、ラジアルフォース、移動抵抗等の基本的な圧着性能に関する非臨床試験に問題は認められていない。また、臨床試験においても、デバイス不適合による死亡、瘤径拡大、エンドリーク、移動等の本品に関連した不具合が既承認のステントグラフトに比べて高い頻度で発生していない。したがって、現時点で規格選択及び操作手順に特段の問題はないと考える。

#### (6) 臨床試験で未使用のステントグラフトについて

申請者は、本臨床試験において 952 種類のステントグラフト規格を全て使用することは実現不可能であることから、本臨床試験において使用されなかったステントグラフト規格を申請に含めることの妥当性について、「①骨格タイプ」、「②フェネストレーションのタイプ」及び「③径サイズ」が異なることによる安全性への影響（瘤径拡大及び移動）について以下のように説明した。

##### ① 使用されなかったステント骨格の規格について

シーリングゾーンが短い場合やステントグラフトと血管壁のフィッティングが悪い場合に大動脈瘤拡大が発生する可能性があるが、大動脈瘤拡大に関して最もリスクが高いと考えられるステント骨格は、遠位弓部大動脈のねじれが最も強い症例への使用を想定した弓部大口径 7LW である。本臨床試験 117 症例において、弓部大口径 7LW は、シーリングゾーンが短く、エロネーションが進行した症例 22 例に使用され、瘤径拡大発生率

は 13.6 % (3/22 例) と高い。弓部大口径 7LW で認められた瘤径拡大の要因は、シーリングゾーンが短いことに加え、シーリングゾーンの屈曲・ねじれが強いという複数の解剖学的要因の重複に起因したと考えられる。

移動のリスクは屈曲やねじれの弱い規格ほど高くなると想定され、最も移動のリスクが高いと考えられるステント骨格は、下行用の大口径規格である下行用 06、07、08、09、10 である。本臨床試験 117 症例中、下行用 06、07、08、10 を使用した症例は 10 例であり、いずれの症例においても移動は発生していない。なお、下行用 09 は本臨床試験で使用していないが、上記の他タイプとの相違点は、各 Z ステント間のねじれの方向のみであり、屈曲及びねじれ角度は同等であることから、移動リスクは大きく変わるものではないと考えた。

## ② 使用されなかったフェネストレーションの規格について

大動脈瘤径の拡大に影響を及ぼす因子としてエンドリークが考えられ、グラフト径に対しフェネストレーションの開口幅の比率が最も大きくなる規格である 38 mm 径の CL3 (3 穴) がエンドリークの発生リスクにおいてワーストケースとなると考えた。38 mm 径の CL3 を使用した 3 例では、いずれもエンドリークが認められなかったため、本品に設定しているフェネストレーション規格は臨床使用に問題ない血流閉鎖性能を有すると考えた。また、フェネストレーションを有することにより、ステントグラフトの位置移動を誘発することはないと考える。

## ③ 使用されなかった径サイズについて

42 mm 径のステントグラフトは本臨床試験において使用されなかったが、グラフト径別の瘤径拡大発生率から、ステントグラフト径に依存した瘤径拡大発生率の増減は認められなかったため、グラフト径と瘤径拡大の間に相関性は認められないと考えた。

移動のリスクは、*in vitro* で確認し、42 mm 径のステントグラフトについても臨床使用に問題ない移動抵抗性を示すと考えた。

機構は、臨床試験で未使用のステントグラフト規格を承認に含める際の基本的な考え方として、以下を満たす必要があると考える。

- (A) 臨床試験で使用されたステントグラフト規格が、本品でカバーできる標的血管の解剖学的特徴（部位、径、長さ、屈曲、ねじれ等）から、臨床試験において想定され得る十分に過酷な条件下に留置されていること。
- (B) 上記を含め、使用されたステントグラフトの臨床試験成績に問題がないこと。

申請者の上記①～③の説明に対する機構の見解は以下のとおりである。

## ① 使用されなかったステント骨格の規格について

臨床試験で臨床上想定される瘤径拡大及び移動に関するワーストケースと想定されるステント骨格を使用しており、(A)を満たすと考える。(B)については、瘤径拡大に関するワーストケースとなる弓部大口径 7LW における瘤径拡大発生率は 13.6 % (3/22 例)、シーリング長 21 mm 以下(21 mm 及び 20 mm)の症例における瘤径拡大発生率は 20.6 % (7/34 例) と高く、留置後 1 年以上経過しても瘤径拡大のリスクが上昇する可能性が示唆されている。しかしながら、i) 弓部大口径 7LW を使用した症例のうち瘤径拡大が見られた症例はすべてシーリングゾーン長 21 mm 以下の症例であったこと、ii) 全症例中、留置 3 ヶ月後以降、ステントグラフトの移動が認められた症例はないこと、iii) 臨床試験におけるステント骨格の使用実績より、他の骨格においても特段瘤径拡大等の発生頻度が高い規格はないこと、iv) 本品においては、大動脈の解剖学的特徴に合わせた規格の選択を適切に行なうことが重要であることから、適応の判断及び留置後の経過観察を慎重に行なう旨の注意喚起を行なう等の適切なリスク低減措置を行うのであれば、遠位弓部大動脈瘤に対し外科手術以外の治療方法の選択肢を増やすことができるメリットに鑑み、臨床試験において使用されなかったステント骨格を含めて承認することは受入れ可能と判断した。

#### ② 使用されなかったフェネストレーションの規格について

臨床試験で臨床上想定されるワーストケースについての申請者の考察は妥当であり、(A)を満たすと考える。(B)については 3 例と限られているものの、ワーストケースにおける臨床試験成績に問題はなく、臨床試験において使用されなかったフェネストレーションの規格が臨床現場に提供されることに特段の問題はないと判断した。

#### ③ 使用されなかった 42 mm 径について

ワーストケースとなる 42 mm 径が臨床試験で使用されていないため、(A)を満たすとはいえないものの、申請者の説明にもあるように、①グラフト径と瘤径拡大の間に相関性は認められないと考えられること、②移動抵抗性に関する試験において既承認の胸部ステントグラフトと同等の成績が得られていること、③移動抵抗に関する試験の実測値(平均 1.85 N)は、文献<sup>[20]</sup>より算出した臨床使用時にステントが血流から受ける力(約 0.055 N)よりも大きいこと、④術中にデリバリーシース又は併用機器使用に関連して発生した 3 件の移動を除き、術後 3 ヶ月以降に移動は認められていないことから、本品の 42 mm 径を臨床現場に提供することに特段問題はないと判断した。

#### (7) 本品の使用目的、効能又は効果について

申請時の「使用目的、効能又は効果」には、対照血管径に関する規定がない理由について説明を求めたところ、以下の記載に修正する旨回答したことから、申請者の回答を了承した。

【使用目的、効能又は効果】（下線部追加）

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。

1. 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
2. 動脈瘤の中枢側及び末梢側の固定部として正常血管（瘤化していない大動脈血管）があり、以下の条件を満たすこと。
  - ・左総頸動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること（左鎖骨下動脈を閉塞しない場合は、左鎖骨下動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。）。
  - ・腹腔動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。
  - ・動脈瘤の中枢側及び末梢側固定部の正常血管の直径が 20 mm 以上 38 mm 未満であること。

(8) トレーニングプログラム等について

総合機構は、本品は、既承認の胸部ステントグラフトとは求められる操作技術及び留置戦略が異なり、既承認品の胸部ステントグラフト内挿術の実施基準を同様に適用するのみでは不十分であるため、本品のトレーニングプログラムや実施基準の改訂を検討するように、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

トレーニングプログラムについては、本品の治験において、術者トレーニングを実施した上で、99.1%（116/117 例）の技術成功が得られていること、市販後には治験に参加した医師よりも経験の少ない医師が使用することが予想されることを踏まえ、下記の通り治験時の術者トレーニングで設定された基準よりも厳しい基準を設定している。また、本品の留置時における標準的な方法である「プルスルー法」についても、操作の不慣れがマイグレーションや脳梗塞の発生頻度に影響を与える可能性があると考え、トレーニングプログラムの一環に含めることを計画している。

<治験時のトレーニング基準>

指導医の立会いのもと、フェネストレーション有りの規格品の使用例を少なくとも 1 例含む、2 例以上の内挿術に成功すること。

<市販後のトレーニング基準>

指導医の立会いのもと、フェネストレーション有りの規格品の使用例を少なくとも 2 例含む、3 例以上の内挿術に成功すること。

また、現在の日本ステントグラフト実施基準管理委員会における「胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準」は、本品のような弓部の分岐血管に対応するステントグラフトを想

定した基準にはなっていないため、日本ステントグラフト実施基準管理委員会と相談の上、新たに「分枝血管対応型のステントグラフト」の実施医基準及び指導医基準を設定する。

総合機構は、以下のように考える。

トレーニングプログラムについては、治験時と市販後で使用する医師の経験の違い及び既承認の胸部ステントグラフトと異なる本品特有の操作技術・留置戦略を考慮し、治験時よりも市販後でより厳しい術者トレーニング基準を設定すること及び本品の標準的な留置方法である「プルスルー法」についてトレーニングプログラムに含めることは妥当と考える。細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出されたトレーニング案の骨子については受入れ可能と判断した。

また、日本ステントグラフト実施基準管理委員会と相談の上、新たに「分枝血管対応型のステントグラフト」の実施医基準及び指導医基準を設定することは適切であると考え。

#### **(9) 製造販売後調査等について**

申請者は、本品の製造販売後の使用実態下における患者の背景情報、本品の安全性及び有効性の確認並びに不具合等を迅速に把握することを目的とし、調査予定症例数はフェネストレーション有りを留置した患者 650 例、調査実施予定期間を 3 年間とし、調査期間中に本品を使用した患者は、留置後 5 年までの長期予後を観察すると説明した。

総合機構は、以下のように考える。

本品は、病変に適したステント骨格、屈曲、フェネストレーション数を 952 種類の規格（タイプ）から選択することから、製造販売後に適切に本品の選択が行われているのか確認する必要があり、一定症例数の情報が収集されるまではフェネストレーションの有無に関わらず全例登録する必要があると考える。また、本品の特徴であるフェネストレーション有りは、海外では承認されておらず、本邦での成績も限られていることから、製造販売後調査で重点的に安全性及び有効性を確認する必要があると考える。更に、本品は臨床試験から短期的な有効性及び安全性は確認されているものの、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、既承認のステントグラフトと同様に市販後の使用成績調査において 5 年までの安全性及び有効性を確認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修正を求めたところ、適切に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、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。

#### **(10) 専門協議の結果及び対応**

専門協議において、本品の位置付けについて、フェネストレーションを有するタイプでは、既存ステントグラフト内挿術ではランディングゾーンが十分に取れない、例えば、左



鎖骨下動脈や左総頸動脈直下の小彎側の瘤を有する症例において、低侵襲な治療を提供できるようになるというメリットがあるという点で、専門委員の意見は一致した。また、高齢者では弓部の屈曲が強く、既存のステントグラフトでは小彎側のステントグラフトが浮く場合があり、エンドリークの原因となるが、上行大動脈から留置可能なフェネストレーションを有する本品であれば、小彎側に生じた動脈瘤に対して、中枢側のシーリングが良好となることが期待できるとの意見が出された。

フェネストレーションを有する規格品のリスクについて、フェネストレーション有り群で脳梗塞発生率が高いのは、フェネストレーションを有するステントグラフトを用いなければ治療できない病変で脳梗塞のリスクが高くなると考えるべきではないかとの意見、本品での脳梗塞の重症度を踏まえて判断する必要がある等の意見が出された。

瘤径拡大に対するリスク低減措置として、中枢側のシーリングゾーンが 21 mm 以下であった症例において、瘤径拡大の発生頻度が高く、留置後 1 年以上経過後においても瘤径拡大のリスクが上昇する可能性があることを添付文書で注意喚起を行うとともに、トレーニングにおいても、この点についての情報提供を行なう必要があるとする総合機構の判断は、専門委員に支持された。

瘤径拡大の評価における CT による解析について、専門委員より、瘤径が拡大していない症例及び動脈瘤が下行大動脈にある場合は 1 方向の評価で十分であるが、遠位側弓部の大彎側動脈瘤、小彎側の嚢状瘤等では、多軸方向での解析が必要との意見、一部の症例では経過により複数方向でのスライス画像評価が必要になるが、多忙な外来での診療を考慮すると、拡大傾向を疑う症例に限定し、多軸方向での解析を行うことが現実的であるとの意見が出された。また、胸部彎曲部の大動脈瘤の経過観察は多断面の検討が日常的に行われていることから、本品の経過観察では全例多断面・3D 再構成等での拡大の有無を検討することで良いとの意見等も出された。総合機構は、瘤径拡大を適切にスクリーニングするためには、少なくとも瘤径縮小傾向がみられなかった患者には、多軸方向での評価を行う必要があると考える旨説明したところ、機構の判断は専門委員に支持された。また、瘤径拡大傾向が観察された患者における画像収集時期を 6 ヶ月毎、拡大傾向が認められない患者では 1 年毎とする総合機構の判断は、専門委員に支持された。なお、瘤径拡大症例の経過観察に専門医として血管外科医を指定する必要性はないが、CT 検査で撮影された画像は専門医が確認していく必要があるという意見が出された。総合機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、添付文書及びトレーニングにおいて注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

臨床試験で未使用のステントグラフト規格について、承認に含めることは可能とした総合機構の判断は、専門委員に支持された。

製造販売後調査についても総合機構の判断は支持され、調査項目として、移動の有無、動脈瘤の拡大の有無等に加え、開窓し血流を維持した分枝（腕頭動脈及び左総頸動脈）の開存性の評価が重要であるとの意見、弓部大動脈の屈曲の情報を収集することは数年後の

本品の安全使用に貢献するとの意見等が出された。総合機構は、当該項目と製造販売後調査の評価項目に加えるように申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

#### 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】

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ない事項はないと判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、ステンレス鋼からなるステント骨格（Zステント骨格）にポリテトラフルオロエチレン（PTFE）製のグラフト（)を縫い付けたステントグラフトが、あらかじめデリバリーシース内に装填されている胸部大動脈瘤治療用のステントグラフトシステムである。本品の審査における論点は、①フェネストレーションを有するステントグラフト使用時における脳血管障害について、②術後1年以降の瘤拡大について、③実施医及び施設基準、トレーニングプログラム等について、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フェネストレーションを有するステントグラフト使用時の脳血管障害について

本試験で認められたフェネストレーション有りを使用した症例の脳梗塞発生割合7.6%（6/79例）は、文献報告されているハイブリッドTEVARでの発生割合7.0%及びヒストリカルコントロールの外科手術群の発生割合6.5%（6/86例）に比して著しく高いとは言えないと考える。また、臨床試験において、弓部血管の予定しない閉塞は起こしておらず、発生した脳梗塞は術前よりADLの悪かった症例を除き臨床的に問題となる後遺症を伴ったものは6例中1例のみであった。以上より、現時点で、フェネストレーション有りのステントグラフトを使用した症例における脳梗塞リスクは、既存治療を大きく上回ることはないと考えられるが、臨床試験における症例数は限られていることから、臨床現場に十分な注意喚起を行うとともに、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

##### ②術後1年以降の瘤拡大について

術後1年以降に瘤径が退院時から5mm以上拡大した症例がフェネストレーションの有

無に関わらず見られている（留置後 1 年：6%（7/117 例）、2 年：5.5%（3/55 例）、3 年：5.3%（1/19 例））。本品の術後 1 年以降の長期成績は限られるものの、瘤拡大リスクが類似医療機器と比較して明らかに高いとは言えないと考える。しかしながら、臨床試験において、12 ヶ月以降の CT 解析で急激な瘤径拡大が認められた症例が存在していることから、瘤径拡大については留意する必要がある。特に、臨床試験において、術後 1 年以降に瘤径が退院時から 5 mm 以上拡大した症例が 15 例に見られ、15 例中 7 例が中枢側のシーリングゾーンが 21 mm 以下（シーリングゾーン 20 mm で 5 例、21 mm で 2 例）であったことから、シーリングゾーン長が 21 mm 以下の症例については、本品の適応及び留置後の経過観察を慎重に行うよう注意喚起を行うとともに、トレーニングにおいても、この点についての情報提供を行なう必要があると考える。また、CT による瘤径の解析は、一方向のみの解析では適切に評価できない場合があり、少なくとも瘤径の縮小傾向が認められていない患者においては多軸方向の解析を行なう必要があると考える。したがって、以下の 3 点についても注意喚起する必要があると判断した。

- ・一方向のスライスのみでは径の測定が困難であるため、瘤径拡大傾向の把握には、多軸方向での解析を検討すること。
- ・瘤径が拡大している症例では血管外科医等の専門医が経過を観察すること。
- ・瘤径が拡大している症例では定期的な画像診断を行うこと。

なお、本品においてより多くの症例において長期的に評価した成績が重要となることから、承認条件 3 を付すことが妥当と判断した。

### ③実施医及び施設基準、トレーニングプログラム等について

実施医及び施設基準については、日本ステントグラフト実施基準管理委員会と相談の上、新たに「分枝血管対応型のステントグラフト」の実施医基準及び指導医基準を設定することは適切であると考ええる。

トレーニングプログラムについては、治験時と市販後で使用する医師の経験の違い及び既承認の胸部ステントグラフトと異なる本品特有の操作技術・留置戦略を考慮し、治験時よりも市販後でより厳しい術者トレーニング基準（指導医の立会いのもと、フェネストレーション有りの規格品の使用例を少なくとも 2 例含む、3 例以上の内挿術に成功すること。）を設定すること及び本品の標準的な留置方法である「プルスルー法」についてトレーニングプログラムに含めることについて、概ね妥当と考える。細部にわたる検討は今後必要であると考ええるが、提出されたトレーニング案の骨子については受入れ可能と判断した。

なお、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、速やかに外科的対応を行うことが必要となることから、承認条件 1 及び承認条件 2 を付すことが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は以下に示す承認条件を付したうえで、以下の使用目的にて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】

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。

1. 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
2. 動脈瘤の中枢側及び末梢側の固定部として正常血管（瘤化していない大動脈血管）があり、以下の条件を満たすこと。
  - ・左総頸動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること（左鎖骨下動脈を閉塞しない場合は、左鎖骨下動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。）。
  - ・腹腔動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが 20 mm 以上であること。
  - ・動脈瘤の中枢側及び末梢側固定部の正常血管の直径が 20 mm 以上 38 mm 未満であること。

#### 【承認条件】

1. 胸部大動脈瘤に対する血管内治療に関連する十分な知識・経験を有する医師により、ステントグラフト内挿術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として使用成績調査（提出された臨床試験における対象患者の継続調査を含む。）を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

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] 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2011年改訂版）
- [2] Ham SW, Chong T, Moos J, Rowe VL, Cohen RG, Cunningham MJ, Wilcox A, Weaver FA. Arch and visceral/renal debranching combined with endovascular repair for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2011 Feb 17.
- [3] Geisbusch P, Kotelis D, Muller-Eschner M, Hyhlik-Durr A, Bockler D. Complications after aortic arch hybrid repair. *J Vasc Surg*. 2011 Apr;53(4):935-41. Epub 2011 Jan 7.
- [4] Bavaria J, Milewski RK, Baker J, Moeller P, Szeto W, Pochettino A. Classic hybrid evolving approach to distal arch aneurysms: toward the zone zero solution. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Dec;140(6 Suppl):S77-80; discussion S86-91.
- [5] Gelpi G, Vanelli P, Mangini A, Danna P, Contino M, Antona C. Hybrid aortic arch repair procedure: reinforcement of the aorta for a safe and durable landing zone. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 Dec;40(6):709-14. Epub 2010 Sep 25.
- [6] Antoniou GA, Mireskandari M, Bicknell CD, Cheshire NJ, Gibbs RG, Hamady M, Wolfe JH, Jenkins MP. Hybrid repair of the aortic arch in patients with extensive aortic disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 Dec;40(6):715-21.
- [7] Ma X, Guo W, Liu X, Yin T, Jia X, Xiong J, Zhang H, Wang L. Hybrid endovascular repair in aortic arch pathologies: a retrospective study. *Int J Mol Sci*. 2010 Nov 18;11(11):4687-96.
- [8] Chiesa R, Melissano G, Tshomba Y, Civilini E, Marone EM, Bertoglio L, Calliari FM. Ten years of endovascular aortic arch repair. *J Endovasc Ther*. 2010 Feb;17(1):1-11.
- [9] Canaud L, Hireche K, Berthet JP, Branchereau P, Marty-Ané C, Alric P. Endovascular repair of aortic arch lesions in high-risk patients or after previous aortic surgery: midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jul;140(1):52-8.
- [10] Weigang E, Parker J, Czerny M, Peivandi AA, Dorweiler B, Beyersdorf F, Siegenthaler MP. Endovascular aortic arch repair after aortic arch de-branching. *Ann Thorac Surg*. 2009 Feb;87(2):603-7.
- [11] Chan YC, Cheng SW, Ting AC, Ho P. Supra-aortic hybrid endovascular procedures for complex thoracic aortic disease: single center early to midterm results. *J Vasc Surg*. 2008 Sep;48(3):571-9. Epub 2008 Jul 17.
- [12] Czerny M, Gottardi R, Zimpfer D, Schoder M, Grabenwoger M, Lammer J, Wolner E, Grimm M. Mid-term results of supraaortic transpositions for extended endovascular repair of aortic arch pathologies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Apr;31(4):623-7. Epub 2007 Jan 18.
- [13] Melissano G, Bertoglio L, Civilini E, Marone EM, Calori G, Setacci F, Chiesa R. Results of thoracic endovascular grafting in different aortic segments. *J Endovasc Ther*. 2007 Apr;14(2):150-7.
- [14] Saleh HM, Inglese L. Combined surgical and endovascular treatment of aortic arch aneurysms.

- J Vasc Surg.* 2006 Sep;44(3):460-466.
- [15] Bergeron P, Mangialardi N, Costa P, Coulon P, Douillez V, Serreo E, Tuccimei I, Cavazzini C, Mariotti F, Sun Y, Gay J. Great vessel management for endovascular exclusion of aortic arch aneurysms and dissections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Jul;32(1):38-45. Epub 2006 Mar 7.
- [16] Schumacher H, Von Tengg-Kobligk H, Ostovic M, Henninger V, Ockert S, Böckler D, Allenberg JR. Hybrid aortic procedures for endoluminal arch replacement in thoracic aneurysms and type B dissections. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2006 Oct;47(5):509-17.
- [17] Gore TAG Thoracic Endoprosthesis Annual clinical update 2011.
- [18] Fairman RM, Criado F, Farber M, Kwolek C, Mehta M, White R, Lee A, Tucheck JM; VALOR Investigators. Pivotal results of the Medtronic Vascular Talent Thoracic Stent Graft System: the VALOR trial. *J Vasc Surg.* 2008 Sep;48(3):546-54. Epub 2008 Jun 24.
- [19] Matsumura JS, Cambria RP, Dake MD, Moore RD, Svensson LG, Snyder S; TX2 Clinical Trial Investigators. International controlled clinical trial of thoracic endovascular aneurysm repair with the Zenith TX2 endovascular graft: 1-year results. *J Vasc Surg.* 2008 Feb;47(2):247-257.
- [20] Suzuki J, Shimamoto R, Nishikawa J, et al. Vector Analysis of the Hemodynamics of Atherogenesis in the Human Thoracic Aorta Using MR Velocity Mapping. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Nov;171(5):1285-1290