

平成 26 年 10 月 10 日  
医薬食品局審査管理課  
医療機器・再生医療等製品審査管理室

## 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] COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム  
[申請者] Cook Japan 株式会社  
[申請日] 平成 24 年 11 月 9 日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成 26 年 10 月 10 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。

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. 再審査期間中は、使用成績調査を行うとともに、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. 胸部大動脈解離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、必要な措置を講ずること。
4. 胸部大動脈解離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、必要な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 26 年 9 月 11 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、以下のとおりである。

### 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 ] : COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム
- [ 申請者 ] : Cook Japan 株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 24 年 11 月 9 日
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 26 年 9 月 11 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 ] : COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム
- [ 申請者 ] : Cook Japan 株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 24 年 11 月 9 日

### 審査結果

「COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム」(以下「本品」という。)は、自己拡張型ステンレススチール製 Z ステント (以下「Z ステント」という。)に全層ポリエステル織布のグラフトを縫い付けたステントグラフト「COOK Zenith TX2 TAA エンドバスキュラーグラフト」(胸部大動脈瘤を適応とするステントグラフト。承認番号: 22300BZX00147000)、Z ステントを縫合糸により連結した「COOK Zenith Dissection エンドバスキュラーステント」(以下「ベアステント」という。)、及びそれぞれを血管内に挿入・留置するためのデリバリーシステムから構成される、合併症を有する急性期 Stanford B 型大動脈解離 (以下「急性 B 型解離」という。)治療用のステントグラフトシステムである。

非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験並びに使用方法を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床上の有効性及び安全性を検証するために、合併症を有する急性及び慢性 B 型解離患者を対象とした前向き、非無作為化、多施設国際共同試験が米国、欧州及び豪州にて実施され、登録された 86 例のうち急性 B 型解離患者 52 例の成績が提出された。本品の有効性については、主要評価項目である「全ての原因による術後 30 日間の死亡率」が 5.8%であり、外科的開胸術のヒストリカルデータを基に設定された達成基準 (29.3%) を有意に下回ったことにより示された。安全性については、「主要合併症の発症率」が外科的開胸術のヒストリカルデータとの比較において大きな差はなく、臨床特段の問題はないことが示された。

なお、本品は主に一時救命を目的とすることから主要評価時期が 30 日間であったこと、本品はベアステントを留置する特徴があること、本邦における臨床試験は実施されていないこと等から、本邦における安全性、及びより長期の有害事象やそれに伴う追加治療の内容

や時期について、市販後使用成績調査にて情報収集を行い、適切なリスク低減措置につなげる必要があると判断した。

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、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を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、以下の解剖学的適用を満たす合併症を有する急性期 Stanford B 型大動脈解離のうち、内科的治療が奏効しない患者の血管内治療に使用される。

- 大動脈の曲率半径は、ステントグラフトによる治療を意図した場合 35mm、ベアステントによる治療を意図した場合 55mm を超えること。
- 以下のようなエントリー亀裂（左総頸動脈と解離の伸長の最近位）の近位に解離していない大動脈部分（固定部位）がある。
  - ・ 長さが少なくとも 20mm 以上あること。
  - ・ 大動脈の外壁から外壁までを測定するとき、直径が 20mm（大動脈径）以上あり、38mm（真腔径）を超えないこと。
- ステントグラフトについては局所的な角度が 45 度未満、ベアステントについては局所的な角度が 35 度未満であること。
- 腸骨動脈及び大腿動脈に、必要なデリバリーシステムに適合する十分なアクセス経路が確保されること。

#### 承認条件

1. 再審査期間中は、使用成績調査を行うとともに、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. 胸部大動脈解離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、必要な措置を講ずること。
4. 胸部大動脈解離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、必要な措置を講ずること。

## 審査報告

平成 26 年 9 月 11 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 ] COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム  
[ 申請者 ] Cook Japan 株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 24 年 11 月 9 日  
[ 申請時の使用目的 ]

本品は、合併症を有する急性 B 型大動脈解離患者の血管内治療に使用される。

### 2. 審議品目の概要

「COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム」(以下「本品」という。)は、自己拡張型ステンレススチール製 Z ステント (以下「Z ステント」という。)に全層ポリエステル織布のグラフトを縫い付けたステントグラフト「COOK Zenith TX2 TAA エンドバスキュラーグラフト」(胸部大動脈瘤を適応とするステントグラフト。承認番号：22300BZX00147000。以下「TX2 ステントグラフト」という。)、Z ステントを縫合糸により連結した「COOK Zenith Dissection エンドバスキュラーステント」(以下「ベアステント」という。)、及びそれぞれを血管内に挿入・留置するためのデリバリーシステムから構成される、合併症を有する急性期 Stanford B 型大動脈解離 (以下「急性 B 型解離」という。)治療用のステントグラフトシステムである (図 1~5)。

ステントグラフトはデリバリーシステムによって胸部大動脈解離 (以下「解離」という。)の中枢側エントリー亀裂部まで送達・留置され、エントリー亀裂を閉鎖することで偽腔への血液流入を防止し、偽腔の血栓化を促進する。また、ベアステントは解離により圧排・狭小化した真腔 (本来の血管内腔) を拡張することで大動脈主要分枝への血流を確保し、末梢循環障害を改善させる目的で使用される。

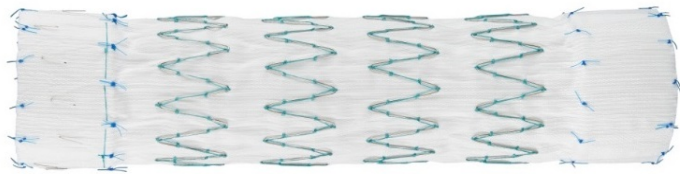


図1. TX2 ステントグラフト

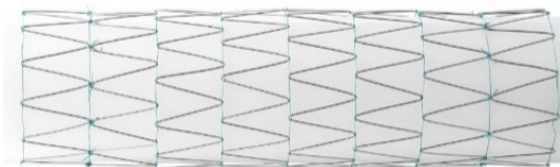


図2. ベアステント

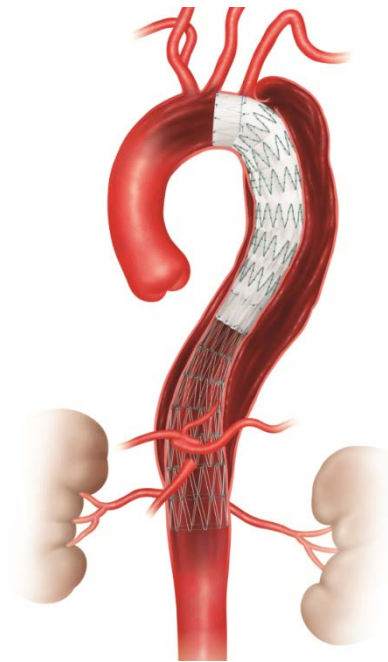


図3. 外観図 (ステントグラフトシステム)



図4. TX2 ステントグラフト用デリバリーシステム



図5. ベアステント用デリバリーシステム

### 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

## <提出された資料の概略>

### (1) 起原又は発見の経緯

解離は、「大動脈壁が中膜のレベルで二層に剥離し、動脈走行に沿ってある長さを持ち真腔と偽腔の二腔になった状態」であり、解離に伴う大動脈破裂、解離が大動脈の主要な分枝血管（総頸動脈、鎖骨下動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈、腸骨動脈等）の起点に達した場合に生じる灌流障害、上行大動脈の解離に伴う心タンポナーデ及び大動脈弁不全症等の重篤な合併症を引き起こす疾患である<sup>1</sup>。当該疾患を治療せずに放置した場合の解離に関連する死亡率は著しく高く、東京都監察医務院によると、病院着前死亡率 61.4%、発症から 1 時間以内に 7.3%、1～6 時間までに 12.4%、6～24 時間までに 11.7%が死亡し、合計 93%の患者が 24 時間以内に死亡に至っていることが報告されている<sup>1</sup>。

解離は発生部位及び症状発現からの経過時期により分類される。通常、発生部位による分類は Stanford 分類により行われ、上行大動脈に解離があるものは A 型解離、上行大動脈に解離がないものは B 型解離に分類される<sup>1</sup>。また、症状発現からの経過時間により、症状発現から 14 日間以内に診断される場合は急性、14 日以上が経過した場合は慢性に分類される<sup>1,2</sup>。

急性 B 型解離の治療方針は、合併症の有無により大きく異なる。合併症を有しない場合においては、通常血圧コントロールを中心とした内科的治療が行われるが、大動脈破裂又は切迫破裂、内臓虚血又は虚血肢につながる大動脈の分枝血管に及ぶ病変（灌流障害）、破裂の前駆症状と考えられる治療抵抗性疼痛等の合併症を伴う場合には、極めて予後不良のために緊急の外科的開胸術を要するとされてきた<sup>1</sup>。しかし、外科的開胸術の院内死亡率は 32.1%と決して低くないため、近年では外科的治療に代わる低侵襲治療としてステントグラフト内挿術（Thoracic endovascular aortic repair。以下「TEVAR」という。）が開発され、世界的に広く実施されている<sup>1</sup>。急性 B 型解離の多施設国際共同登録レジストリー（International Registry of Acute Aortic Dissection。以下「IRAD」という。）の症例集積データによると、合併症を有する急性 B 型解離に対する TEVAR による死亡率（10.6%）は、外科的開胸術に関連する死亡率（33.9%）に比べて著しく低いと報告されている（ $p=0.002$ ）<sup>3</sup>。

本邦においては、これまで解離を適応としたステントグラフトは製造販売承認されておらず、合併症を伴う急性 B 型解離を有する患者に対しては主に外科的開胸術が行われているものの、一部の症例において胸部大動脈瘤（以下「大動脈瘤」という。）用ステントグラフトが解離治療に適応外使用されている実態もある。日本胸部外科学会の 2009 年の年次報告書によると、本邦における解離への手術 5,230 症例のうち、急性 B 型解離症例が 223 症例であり、そのうち TEVAR が 50 症例（22.4%）に行われていた<sup>4</sup>。なお、この年次報告によれば、急性 B 型解離に対する TEVAR の 30 日死亡率は 4.0%（2/50 例）であり、外科的開胸術による死亡率 24.4%（20/82 例）より低値であった。これらの国内外での様々なエビデンス

の集積により、本邦の大動脈瘤・大動脈解離診断ガイドライン（2011年改訂版）において、「合併症を有する急性 B 型解離に対するステントグラフト内挿術」は推奨治療（Class I）とされている<sup>1</sup>。

本品は既に大動脈瘤用として承認されている TX2 ステンントグラフトに、グラフトを有さないベアステントを組み合わせたシステムとして開発された。後者の開発コンセプトは大動脈の主要な分枝血管を閉鎖せずに解離の全長に渡って大動脈の真腔を確保し、血流を維持することである。これにより内臓血管への血流障害を伴わずに解離した大動脈部における真腔の血流を改善することが期待される。

## （2）外国における使用状況

TX2 ステンントグラフトは 2009 年 3 月に、ベアステントは 2010 年 7 月にそれぞれ解離の適応で欧州において CE マークを取得している。また、米国では本品の申請予定はなく、本品の次世代品を用いて臨床試験を実施中である。2014 年 8 月現在、解離の適応（大動脈瘤を含む）を取得している 24 カ国において、TX2 ステンントグラフトは ■■■ 個、ベアステントは ■■■ 個の販売実績がある。

## （3）本品又は本品に類似した医療機器における不具合発生状況

海外における解離及び大動脈瘤の適応を含めた本品の TX2 ステンントグラフトの使用に伴い発生した不具合の発生件数及び頻度は、2014 年 8 月時点で表 1 のとおりであり、全体で ■■■%（40 件、■■■ 個）であった。また、ベアステントに関する不具合は、表 1 に示すとおり、■■■%（1 件、■■■ 個）であり、ベアステントに関連する死亡が 2014 年 5 月に 1 件報告された。当該症例は B 型解離治療のために TX2 ステンントグラフト留置がなされた後、内臓分枝血管と左腸骨動脈領域に生じた継続的な灌流障害の改善のために、胸部下行大動脈遠位部及び胸腹部大動脈に 2 本のベアステントの留置が試みられた。2 本目のベアステント留置時に生じた、ベアステント遠位側の 2 つの Z ステントにおける（キンクではない）長軸方向の捻れを修復するために手術室に運ばれたが外科的開胸術は行われず、患者は 2 時間後に死亡した。当該症例の根本的な死因の特定には至らなかったが、リスク分析報告書によると、この不成功の原因として、術者が添付文書に従わず、術中にシースに対して、ハンドルを回した可能性がある」と報告された。添付文書にはステントの捻れへのリスク低減措置に関する注意喚起が既になされていたものの、本件に関するさらなる是正措置及び予防措置として、製造工程中の■■■■■が追加された。

なお、当該処置後に類似の事象は確認されていない。

臨床試験実施中に発見された、ベアステントの誤位置合わせの発生リスクについては、第一世代のベアステント（以下「GZSD」という。）の先端又は末端の Z ステントが隣接した Z ステントの頂点同士で固定されていないことに起因していたため、図 6 に示すように、第二



世代のベアステント（以下「GZSD-2」という。）は、隣接し合うステントの近位端と遠位端とが「頂点－頂点」の様式で糸止めを加えて縫合するように変更された。なお、このベアステントの誤位置合わせに関連する有害事象は報告されていない。

表 1. 不具合の発生状況（2014年8月時点）

不具合の種類	発生件数	発生頻度 (%)
<b>ステントグラフト</b>		
デバイスに関連しない死亡	9	
患者の状態に関連した合併症	6	
二次的血管内治療	6	
開胸外科手術への移行	2	
手技に関連した合併症	17	
<b>ベアステント</b>		
死亡（ベアステントのねじれ）	1	





世代	第一世代（GZSD）	第二世代（GZSD-2、本品）
機器全体		
縫合様式の拡大	 頂点 - 底辺	 頂点 - 頂点

図 6. ベアステントの改良点

## ロ. 仕様の設定に関する資料

### <提出された資料の概略>

本品の仕様に関する項目は、ISO 25539-1 : 2003、ISO 10993 シリーズ等の国際規格及び社内で設定した規格に準じて行われた設計検証試験の結果に基づき、下記のように設定された。

申請時の品目全体の仕様としては、外観及び清浄度、生物学的安全性、エチレンオキサイド滅菌の残留物、無菌性保証水準（SAL）及び担保の方法、並びにエンドトキシンが設定された。ステントグラフトの仕様としては、ステントの半径方向力、キック半径、グラフトの透水性、移動抵抗性、X線不透過性、グラフト素材の強度、ステントグラフトの展開完全性、疲労と耐久性、MRI適合性、グラフトとステントとの間の縫いつけ強度、及び腐食耐性が設定された。

ベアステントの仕様としては、ステントの半径方向力、X線不透過性、ステントの展開

完全性、疲労と耐久性、MRI 適合性、及び腐食耐性が設定された。

デリバリーシステムの仕様としては、デリバリーシステム接合部の強度、デリバリーシステムねじり接合（部）強度、漏れ性（止血弁性能）、抗キンク性及びコーティング性能が設定された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、①ベアステント及びデリバリーシステムの性能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。また、②急性 B 型解離用ステントグラフト（以下「解離用ステントグラフト」という。）の仕様に関する項目及び規格値を大動脈瘤用ステントグラフトと同一とするものの妥当性、③ベアステントの仕様及び規格値の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

##### ①ベアステント及びデリバリーシステムの性能に関する仕様の充足性について

ベアステントの性能として「移動抵抗性」及び「キンク半径」を、デリバリーシステムの性能として「ステントグラフトの展開に要する力」及び「ベアステントの展開に要する力」を仕様に追加する。

##### ②解離用ステントグラフトの仕様に関する項目及び規格値を大動脈瘤ステントグラフトと同一とするものの妥当性について

大動脈瘤と解離では病態が異なるものの、ステントグラフトに求められる基本的な性能としては、病変（瘤又は偽腔）への血流を遮断し、生命維持に必要な血流を確保することであり、本品の仕様を大動脈瘤用ステントグラフトと同一に設定することは妥当と考える。一方で、大動脈瘤では血管の三層構造自体は維持されているが、解離では真腔と偽腔が存在しており、血管状態はより脆弱であると想定される。血管損傷に影響を与える仕様としてステントの半径方向力（ラディアルフォースに相当する規格）が考えられるが、当該仕様は正常血管にステントグラフトを圧着して移動が起こらないことを目的として設定している。したがって、ステントグラフトの中枢側を正常血管に圧着させ、ステントグラフトの移動を防止する原理は大動脈瘤と解離ともに同一であることから、適応の違いにより規格値を変更する必要はないと考える。

総合機構は、①については申請者の方針は受入れ可能と判断した。また、②については既存の大動脈瘤用ステントグラフトと同様に、血管の解剖学的性状に応じて、病変への血流を遮断し、血管内腔（真腔開存）を維持できる物理的・化学的性能が解離用ステントグラフトにも要求されることから、申請者が設定した品目仕様の項目は問題ないとする。

一方で、急性 B 型解離の病態は大動脈瘤とは異なることから、解離用ステントグラフトの仕様を大動脈瘤用ステントグラフトと同一の設定にする場合には、当該規格値において

も臨床使用上大きな問題がないことを、非臨床試験及び臨床試験結果から総合的に判断することが必要と考える。解離は大動脈瘤よりも血管状態が脆弱であり、介入治療を要する症例においては解離も広範囲に及んでいることも多い。さらに留置方法についても、大動脈瘤の場合は中枢及び末梢の両方が正常血管に留置される一方、解離用ステントグラフトは中枢端のみが正常血管に留置され、中間部分や末端が解離血管（解離した内膜フラップ）に留置されることが多いと想定される。そのため、当該規格値の妥当性について、ステントグラフト移動防止の原理が大動脈瘤と解離で同一であることのみを以て規格値の設定が妥当とする申請者の説明は適切ではないと考える。

上述の急性 B 型解離血管におけるステントグラフトの留置環境を踏まえると、ステントグラフトにおける過度の半径方向力（ラディアルフォース）で血管損傷を起こす、適切な移動抵抗性が得られない、及び広範囲で偽腔に圧迫された状態によりステントグラフトが正確に展開しない等の可能性がある。これらの事象は、大動脈破裂、ステントグラフトの移動による偽腔の拡大、展開不良による血流障害等の重大な安全性上の問題を引き起こす懸念がある。したがって、当該事象に関連するステントグラフトの仕様である、ステントの半径方向力（ラディアルフォース）、移動抵抗性、展開の均一性等が本品を有効かつ安全に使用する上で臨床問題ないよう適切に設定されているかを確認する必要がある。

しかしながら、解離に関する適切な病態モデルは現時点では存在せず、非臨床試験のみで当該規格値の妥当性を説明することは困難と考える。一方で、本品は自己拡張型ステントを採用しており、サイズ選択を適切に行うことで、血管壁へ過大な負荷がかかる可能性は低いと考えられる。また、先行して大動脈瘤用ステントグラフトが臨床現場で解離に使用されている現状がある。加えて、後述する本品を用いた臨床試験（STABLE 試験）においては、本品留置後 12 ヶ月時点において大動脈破裂が 5.8%（3/52 例）認められたが、この 3 例はいずれも機器の構成品に起因する大動脈破裂及び穿孔ではないと判断され、偽腔への血流が継続していたことが破裂の主たる原因と考えられた。また、ステントグラフトの移動については、術後 6 ヶ月時点で 5.1%（2/39 例）、術後 12 ヶ月で 3.1%（1/32 例）認められ、そのうち移動に伴う二次的介入治療が必要となったのは 2 例（患者番号：1111001 及び 1011001）であり、その処置内容（中枢端へのステントグラフト追加留置）も大動脈瘤治療で一般的に行われる手技と同じであった。TX2 ステントグラフトを大動脈瘤治療に用いて実施された臨床試験（STARZ-TX2 試験）においても術後 6 ヶ月時点で 0.9%（1/112 例）、12 ヶ月時点 1.9%（2/106 例）移動が発生していることを踏まえると、解離の病変特有にステントグラフト移動の発生が上昇したとはいえないと考える。また、ステントグラフトの展開不良による不具合は、臨床試験において報告されていない。したがって、解離用ステントグラフトにおいて確認すべきと考える事項については、大動脈瘤用ステントグラフトと同一の仕様の本品を用いた臨床試験成績においても、特段の問題は認められなかったことから、申請者の設定した品目仕様の項目及び規格は受入れ可能と判断した。

### ③ベアステントの仕様及び規格値の妥当性について

ベアステントに関する仕様の項目は、(1) ベアステントが解離血管へ留置された際に、血管損傷やベアステントの移動を起こさず、長期的に血管の開存性を確保すること、及び(2) ベアステント留置に必要な解剖学的要件を規定するために設定した。

(1) に関する項目として、半径方向力、移動抵抗性、展開完全性、及び疲労と耐久性を設定している。ベアステントの性能に最も重要な仕様は、半径方向力(ラディアルフォース)と考えられるが、ベアステントは血管に線で接するため血管損傷リスクが高まると想定されることから、グラフトに被われて面で血管に接するステントグラフトよりも半径方向力(ラディアルフォース)の規格値は低く設定した(ベアステントの規格値:最小値 ■N、最大値 ■N、TX2ステントグラフトの最小規格値: ■N)。その他、(2) に関する項目として、ベアステントのキンク半径を設定した。

総合機構は、以下のとおり考える。

ベアステントの開発コンセプトが長期的に解離血管の開存性を確保することであることから、ベアステントに設定すべき仕様の項目は、申請者の設定で問題ないとする。一方で、仕様の規格値の妥当性については、現在のところ、適切な病態モデルが存在しないことから、ステントグラフトと同様に、非臨床及び臨床試験の結果から総合的に判断する必要があると考える。本品を用いた STABLE 試験において、ベアステントは急性 B 型解離患者 50 例に対して計 72 本が留置され、術後 12 ヶ月までにベアステントの移動やステントグラフトからの分離が認められたのは 4 件(4 件/72 本、5.6%)であった。当該症例のうち、二次的介入治療が必要な症例は 2 例(患者番号: 1111001 及び 5211001)であり、その内容もステントグラフト治療で行われる一般的処置であり、当該症例は死亡には至っていない。また、当該試験において、ベアステントの破損や展開不良に関する報告はない。加えて、ベアステントは欧州を中心に 2010 年 8 月から販売を開始し 2014 年 8 月までに ■本の販売実績があるが、ベアステントの移動や破損による不具合は報告されていない。急性 B 型解離の病態では、血管のリモデリングや偽腔の血栓化により、血管の形状が変化するため、機器移動のリスクは常にあり、急性 B 型解離の重篤性を踏まえ、STABLE 試験において報告されているベアステントの移動発生などの有害事象は臨床上許容範囲と考え、申請者の設定した規格値は妥当と判断した。

## ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

### <提出された資料の概略>

本品の安定性に関して、通常貯蔵条件下で 3 年間の実時間保存検体を用いた安定性試験が実施された。プロフィール/直径、展開、展開に要する力、寸法検証、デリバリーシステムのねじり接合強度、デリバリーシステムの引張接合強度及びデリバリーシステムの圧縮強度、包装の完全性についての成績が提出された。当該試験結果において、特段の問題が認められなかったため、本品の有効期間は 3 年以上と設定された。

本品の耐久性に関して、ステントグラフトとベアステントの重複拍動疲労及び耐久性、ステントグラフトのバンプ部分の耐久性（バンプ付ステントの長軸方向の疲労及び耐久性）、ステントグラフト及びベアステントの Z ステント部分に関する有限要素解析、並びにステントグラフトのバンプ部分の有限要素解析の成績が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、大動脈瘤用の TX2 ステントグラフトを検体として実施した重複留置条件下の耐久性試験において、使用した検体の妥当性、及びステントグラフトとベアステント、ベアステント同士を重複留置した場合の疲労拍動に対する耐久性をどのように担保しているのかについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

TX2 ステントグラフトの拍動疲労に対する耐久性試験では、本品と同一の Z ステント及びグラフト素材で構成された TX2 ステントグラフトの 28mm 径のプロキシマルメインボディコンポーネント及びディスタルメインボディコンポーネントの組合せを用いて試験を行った。選択した検体の組合せは、有限要素解析に基づき疲労安全率が最も低い Z ステント、及び適切な血管径で半径方向力が最も大きい Z-ステント（重複留置するコンポーネント間の摩耗・摩滅のワーストケース）といった 2 つの主要因子を組み込むことを前提として選択した。また、TX2 ステントグラフトの Z ステントは内側と外側に配置されていることから、当該組合せの重複留置により、グラフト同士、グラフトとベアステント、ベアステント同士の重なり合う 3 つの条件を 1 つの試験検体で評価可能となるように試験を実施した。本試験の結果、それぞれの組合せのうち、4 億サイクル（10 年相当）後にベアステント同士留置条件下で一箇所のステント破損（Z ステント 1/18 本）が見られたが、機能を損なうほどの事象は確認されなかった。また、TX2 ステントグラフトの大動脈瘤への有効性及び安全性を検証した臨床試験（STARZ-TX2 試験）において、TX2 ステントグラフト留置 5 年後までにステント破損は 4 件（2.6%、4/152 例）確認されたが、当該事象に伴い二次的介入治療が必要とされる症例は存在しなかった。また、2009 年から 2014 年 8 月現在までに、大動脈瘤及び解離の適応を含めた TX2 ステントグラフトの海外における販売実績は■■■■ 個であり、そのうちステント破損は報告されていない。以上の臨床試験成績及び市販後成績を踏まえると、3 つの組合せのいずれも臨床使用上必要とされる耐久性を有していると考えられる。

総合機構は、耐久性試験に関する申請者の見解は受け入れ可能と判断した。

以上、総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## 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

#### ＜提出された資料の概略＞

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。）への適合性を宣言する自己宣言書が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### ホ. 性能に関する資料

##### 【物理的・化学的試験】

#### ＜提出された資料の概略＞

物理的・化学的試験では、耐腐食性及び MRI 適合性に関する資料が提出された。

MRI 適合性については、TX2 ステントグラフトとベアステントを重複留置した条件下で、磁場との相互作用、RF パルスによる発熱、画像アーチファクトについて評価が行われた。磁場との相互作用の試験では、ASTM F2052-06「Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment」及び ASTM F2213-06「Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment」に準じて、静磁場強度 3.0 テスラ、最大傾斜磁場 720 ガウス/cm (7.2 T/m) の条件で変位力及びトルクの評価を行い、本品に作用する変位力及びトルクが臨床的に許容されることが説明された。RF パルスによる発熱に関する評価は、ASTM F2182-11a「Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating On or Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging」に準じて、1.5 及び 3.0 テスラの MR システムの全身平均比吸収率 (SAR) 2.9 W/kg の条件で 15 分間の撮像が行われた。その結果、3.0 テスラの条件下で最大温度上昇は 2.4℃であった。生体内では血流も存在していることも踏まえて、臨床使用上問題となる温度上昇ではないと説明された。画像アーチファクトの評価は、ASTM F2119-07「Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants」に準じて 3.0 テスラの条件下で試験が実施された。アーチファクトの最大サイズは、ベアステントに重複留置した TX2 ステントグラフトと比べて約 80 mm 拡張し、内腔は全く見えなかった。この結果を踏まえて、関心域が内腔内あるいは本品の留置位置からおよそ 80 mm にあるときに MR 画像品質が低下する可能性がある旨について、添付文書に注意喚起すると説明された。また、以上の MRI 適合性に関する試験条件及び結果を添付文書に記載し、適切に注意喚起すること説明された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的・化学的試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はない

と判断した。

### 【生物学的安全性試験】

#### ＜提出された資料の概略＞

生物学的安全性に関しては、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の考え方について」（平成24年3月1日付 薬食機発0301第20号）及びISO 10993シリーズに基づき評価が行われた。

TX2 ステントグラフトとデリバリーシステムについては、大動脈瘤用のTX2 ステントグラフトの平成24年8月7日付け承認事項一部変更申請の承認取得時に提出された細胞毒性試験、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）に関する成績が再度提出された。また、TX2 ステントグラフトに関する埋植試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験）、亜急性毒性試験、及び血液適合性試験（凝固試験、補体活性化試験）はTX2 ステントグラフトと同一のZステント及びグラフト素材で構成される自社既承認品目「COOK Zenith AAA エンドバスキュラーグラフト」（腹部大動脈瘤用ステントグラフト。承認番号：21800BZY10175000）の平成18年7月11日付け承認取得時に提出された成績と同一の資料が提出された。なお、ベアステントはTX2 ステントグラフトのZステント及び縫合糸と同一原材料であることから、ベアステント単独での試験は省略された。

ベアステントのデリバリーシステムについては、ステントグラフトのデリバリーシステムと異なるシース及びマーカバンドの原材料について、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）が追加実施された。

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。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 【機械的安全性試験】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性を確認する目的で、デリバリーシステムの引張強度、デリバリーシステムの圧縮、デリバリーシステム接合部のねじり接合強度、デリバリーシステムの漏れ、移動抵抗、半径方向力、グラフトとステント間の縫いつけ強度、長軸方向の引張強度、円周方向の引張強度、及び縫合糸保持強度に関する試験が実施された。全ての検体は、設定した判定基準に適合していたことから、本品の機械的安全性上の特性は許容できると判断された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性試験について、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。

#### 【機器の性能を裏付ける試験】

##### <提出された資料の概略>

本品の性能を裏付けることを目的に、TX2 ステンントグラフト及びベアステントについて、寸法検証、キック半径、半径方向力及び動物試験（使用模擬試験）、並びにステントグラフトのみについて、透水性、壁の厚さ及び移動抵抗性に関する試験成績が提出された。試験の結果、寸法検証、キック半径、移動抵抗、半径方向力、透水性、壁の厚さにおいて、設定した判定基準に適合していたことから、本品の性能は許容できると判断された。

動物試験（使用模擬試験）では、本品と同じ Z ステント、グラフト及び縫合糸素材を使用したステントグラフトがウシ 12 例（すべて雄）の胸部下行大動脈に 30 日（3 例）、90 日（3 例）、及び 180 日（6 例）留置された。留置後に、ステントグラフトの直径、位置及び開存性、エンドリーク、並びに生体適合性について組織学的・形態学的評価が行われた。また、試験期間を通じて、ステントグラフトの移動及び開存率、血管損傷及び炎症スコア、挿入部の状態、麻痺の有無、並びに動物の健康状態が観察された。試験の結果、留置期間中、全ての検体でステントグラフトの開存性は完全に保たれており、ステントグラフトの移動も認められなかった。エンドリークについては、1 例でデバイス展開時にプロキシマルエンドリークが認められたが、ステントグラフト留置の一連の手技で通常実施されるバルーン圧着により消失した。また、留置後の合併症として、留置 30 日後の 1 例のみに発熱が見られたものの、抗生物質及び抗炎症剤の投与により 24 時間以内に収まり、その他の合併症は認められなかった。組織観察においては、30 日留置群の 1 例で留置遠位部の損傷、及び 90 日留置群の 2 例で留置遠位部の炎症性変化が認められたが、180 日留置群においては損傷及び炎症性変化は認められなかった。

以上の使用模擬試験成績により、本品のステントグラフトの送達・留置の一連の手技に必要な性能、及びステントグラフトの基本的性能を有していることが確認された。安全性については、本品での処置において、短期留置群（30 日及び 90 日）において血管損傷及び炎症性変化が認められたものの、長期留置群（180 日）では当該事象は観察されていなかったことから、臨床使用時においてリスクは許容可能と判断された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### 【機器の使用方法を裏付ける試験】



#### ＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法を裏付けるため、ステントグラフト及びベアステントについて、プロフィール／直径、視認性、展開、展開に要する力に対する評価が行われ、いずれの試験においても、検体は設定した判定基準に適合した。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機器の使用方法を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### へ. リスク分析に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

「ISO 14971：2007 医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」に従い、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。

##### ＜総合機構における審査の概要＞

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、特段の問題はないと判断した。

#### ト. 製造方法に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

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（エチレンオキサイドガス滅菌）及び品質管理に関する資料が提出された。

##### ＜総合機構における審査の概要＞

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、特段の問題はないと判断した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

添付資料として、急性及び慢性 B 型解離に対する本品の有効性及び安全性を評価することを目的として米国、欧州、及び豪州で実施された多施設国際共同臨床試験 (STABLE 試験) のうち、合併症を有する急性 B 型解離患者に関する成績が提出された。

##### ＜臨床試験（実施期間：■■■年■■月～■■■年■■月）の概略＞

###### 1) 試験方法

STABLE 試験は、解離発症から 14 日以内の急性 B 型解離患者、及び発症後 14 日を超え 3 ヶ月以内の慢性 B 型解離患者に対する本品の有効性及び安全性を評価することを目的とし、外科的介入治療に適格（内科的治療が奏効しない）であり、本品に適合した解剖学的要件を有する B 型解離患者を対象として、米国、欧州及び豪州の 12 施設で実施された多施設国際共同単腕臨床試験である。主要評価項目は「全ての原因による術後 30 日間の死亡率」と設定され、「IRAD より報告されている外科的開胸術を行った急性 B 型解離患者の術後 30 日以内の死亡率 29.3%<sup>5</sup>より有意に低いこと」を検証することを目的に症例数が設定された。

STABLE 試験の選択基準は、表 2 に挙げる 5 項目のうち、1 つ以上の項目を満たし、外科的介入治療が適当とされる（又は内科的治療が奏効しない）症例として設定された。なお、急性 B 型解離については、表 2 に示す患者選択基準のうち、①～④の少なくとも一つ以上の所見を有していた。また、本試験からは、図 7 に示す本品留置に必要な解剖学的要件を満たさない患者、明らかな破裂動脈瘤がある等血行動態の不安定な患者、及び症状の発現から 3 ヶ月を超過している患者等は除外された。なお、ベアステントは、表 2 に示す判断基準に基づき、医師の判断により留置が行われた。

**表 2. 患者選択基準及びベアステント留置基準**

＜患者選択基準＞

以下に挙げる理由のうち、少なくとも 1 つの理由により、外科的介入治療が適当とされる（あるいは内科的治療では十分な効果のない）症例とされた。

- ① 分枝血管の閉塞／障害がある
- ② 大動脈周囲に滲出液／血腫がある
- ③ 治療抵抗性高血圧<sup>i</sup>
- ④ 持続性の疼痛／症状がある
- ⑤ 3 ヶ月以内に大動脈外壁～外壁径が 5 mm 以上拡大した患者、又は大動脈外壁から外壁までの径が 40 mm 以上の患者<sup>ii</sup>

＜ベアステント留置基準＞

ステントグラフトで主要なエントリー亀裂を封鎖した後に、大動脈遠位側の解離部を補強するためベアステントを留置することが推奨される。以下のいずれかの条件に該当する患者は、ステントグラフトで主要なエントリー亀裂を封鎖した後に、ベアステントの留置が必要になる可能性がある。

- ① ステントグラフトの留置後も分枝血管の閉塞／障害の兆候あるいは症状が続く
- ② 大動脈起始部と大動脈閉塞部遠位のセグメント／血管（真腔）との収縮期圧較差が 20 mmHg 以上
- ③ 二次的なリエントリー亀裂から偽腔への血流が認められる

<sup>i</sup> 3 種類の降圧剤を使用しても、動脈圧が 140/90 mmHg を超える患者（Kaplan NM. *Journal of Hypertension* 2005, 23:1441-1444.）

<sup>ii</sup> 発症後 14 日を超え 3 ヶ月以内の慢性 B 型解離患者に対する選択基準として設定された。

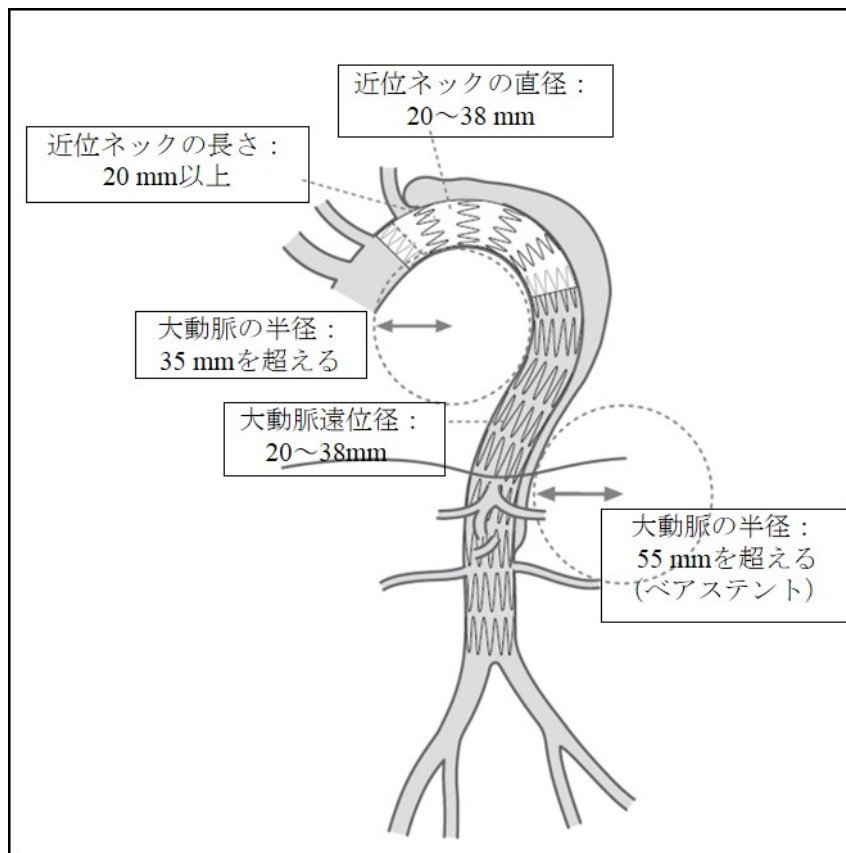


図 7. 本品留置に必要な解剖学的要件の概要

STABLE 試験では慢性 B 型解離を含む解離患者 86 例が登録された。本申請においては、そのうち慢性 B 型解離患者 34 例を除いた急性 B 型解離患者 52 例の成績を有効性及び安全性の解析対象集団とし、本品の有効性及び安全性を担保する臨床試験成績（以下「本治験」という）として提出された。

## 2) 患者背景

本治験における本品治療群の患者背景、主要なエントリー及び解離の位置は以下のとおりであった（表 3、4）。

表 3. 患者背景

項目		結果
年齢*1		57.6 ± 13.4 (52)
性別	男性	69.2% (36/52)
	女性	30.8% (16/52)
民族性	アジア系	1.9% (1/52)

	黒人/アフリカ系米人	13.5% (7/52)
	スペイン系/ラテン系	1.9% (1/52)
	白人	82.7% (43/52)
身長 (cm) *1		176 ± 10 (48)*2
体重 (kg) *1		91 ± 23 (52)
治療の適応症	分枝血管の閉塞/障害	73.1% (38/52)
	大動脈周辺の血液滲出/血腫	21.2% (11/52)
	治療抵抗性高血圧	57.7% (30/52)
	持続性の疼痛/症状	88.5% (46/52)
症状発生から手術までの日数 (日)		4.3 ± 3.7 (52) (最小 0、最大 14)

\*1: 平均値 ± 標準偏差 (全体数)

\*2: 患者 4 例の身長 of データは報告がなかった。

表 4. 主要な亀裂の位置及び解離の位置

位置	% (n/N) *1		
	主要なエントリー亀裂	解離の近位側	解離の遠位側
各項目の発生位置			
左鎖骨下動脈近位	0.0% (0/49)	13.7% (7/51)	-
左鎖骨下動脈中	0.0% (0/49)	9.8% (5/51)	-
左鎖骨下動脈に位置する大動脈	22.4% (11/49)	68.6% (35/51)	-
胸部下行大動脈	75.5% (37/49)	7.8% (4/51)	2.6% (1/38)
腹腔動脈に位置する大動脈	0.0% (0/49)	0.0% (0/51)	0.0% (0/38)
上腸間膜動脈	2.0% (1/49)	-	0.0% (0/38)
腎動脈に位置する大動脈	-	-	5.3% (2/38)
腎臓下の大動脈	-	-	13.2% (5/38)
総腸骨動脈	-	-	28.9% (11/38)
外腸骨動脈	-	-	44.7% (17/38)
内腸骨動脈	-	-	0.0% (0/38)
大腿動脈	-	-	5.3% (2/38)

\*1: 分母はコアラボで解析済みで入手可能であった CT 画像の枚数を表す。

本治験の被験者 52 例において使用された TX2 ステントグラフト及びベアステントの組み合わせは表 5 のとおりであり、1 症例に対して 2 本以上のベアステントが留置された症例は 18 例 (34.6%) であった。

表 5. 使用した機器の組合せ

組合せ	% (n/N)
1 ステントグラフト+0 ベアステント	3.8% (2/52)
1 ステントグラフト+1 ベアステント	40.4% (21/52)
1 ステントグラフト+2 ベアステント	25.0% (13/52)
1 ステントグラフト+3 ベアステント	7.7% (4/52)
2 ステントグラフト+1 ベアステント	17.3% (9/52)
2 ステントグラフト+2 ベアステント	1.9% (1/52)
3 ステントグラフト+1 ベアステント	3.8% (2/52)

### 3) 試験結果

主要評価項目である「全ての原因による術後 30 日間の死亡率」は 5.8% (3/52 例) であり、本品の成績は達成基準の 29.3%と比較して有意に低い（二項正確検定、 $p < 0.001$ ）結果となり、仮説は検証された（表 6）。また、術後 31 日から 12 ヶ月後までの死亡例は 2 例（2/49 例、4.1%）であり、死亡例の詳細は表 7 に示すとおりである。

表 6. 本治験における全ての原因による死亡率

評価時期	% (n/N) *1
術後 30 日間	5.8% (3/52)
術後 31 日 - 12 ヶ月	4.1% (2/49)

\*1：分母の数字はその期間の開始時に調査可能であった患者数を表す。

表 7. 本品治療の死亡症例の詳細（術後 30 日以内、及び術後 31 日-12 ヶ月）

患者番号	年齢/性別	死亡までの 日数	大動脈破裂 の有無	患者の転帰等（死亡原因*1）	臨床事象委員会の判定
1111005	45/男性	5	なし	左腎動脈閉塞あり。術後 1 日目右下肢動脈閉塞に対する二次的介入治療としてベアステント追加留置した。術後 2 日目に虚血性・半球性・塞栓性脳卒中を発症した。5 日目に脳卒中のため死亡した（大動脈関連死亡）。	解離修復術に関連、 技術に関連
5211003	35/男性	11	あり (11 日目)	高血圧、腎不全の既往あり。治験登録時には両腎動脈の閉塞あり。術後 11 日目に死亡した。剖検にて血胸を伴う大動脈破裂を確認された（大動脈関連死亡）。	解離修復術に関連、 手技及び技術に関連

患者番号	年齢/性別	死亡までの日数	大動脈破裂の有無	患者の転帰等（死亡原因*1）	臨床事象委員会の判定
5211007	73/男性	11	なし	両側小脳梗塞、橋梗塞あり。術後 11 日目に脳卒中のため死亡した（大動脈関連死亡）	解離修復術に関連、治療に関連
5311004	57/男性	81	あり (81 日目)	アテローム性心血管系疾患の合併症のため死亡した。剖検により胸部動脈瘤破裂による左血胸及び右冠動脈閉塞が確認された。	解離修復術に関連、手技に関連
0111012	74/男性	196	あり (196 日目)	術後 186 日遷延する Type I エンドリークに対して他社製ステントグラフト留置。その後逆行性解離を発症。192 日目に脳卒中を発症した。逆行性解離に対しては「治療不可能」とされ、経過観察。196 日目に大動脈瘤破裂に伴う低血圧性ショックのため死亡した <sup>iii</sup> 。	解離修復術に関連、Type I エンドリークに対する二次的治療に関連

\*1：臨床事象委員会（Clinical Events Committee。以下「CEC」という。）による判定

本品治療群の有害事象発現数は、術後から 30 日以内に 68 件（131%）、術後 31 日から 12 ヶ月までに 14 件（26.9%）であり、そのうち、主要な有害事象（Major adverse event。以下「MAE」という。）の発生割合は、術後 30 日以内に 44.2%（23/52 例）、術後 12 ヶ月までに 18.4%（9/49 例）であった（表 8）。本品の MAE 発生率については IRAD から報告されている成績<sup>3</sup>及び既報の文献に基づく本邦の外科的開胸術の成績<sup>6,7,8</sup>と比較して大きく異なるものではなく、外科的開胸術と比較した場合、本品に特に頻度の高い MAE は認められなかった。

表 8. 本試験における有害事象発生率

MAE	本品治療群		IRAD の外科的開胸術群 <sup>3</sup> 院内合併症発生率（N=59）
	術後 0-30 日	術後 31 日-12 ヶ月	
全体	44.2% (23/52)	18.3% (9/49)	-
心筋梗塞	1.9% (1/52)	0% (0/49)	2.6%
腎不全	11.5% (6/52)	2.0% (1/49)	19.0%
肺炎	9.6% (5/52)	2.0% (1/49)	-

<sup>iii</sup>患者番号：0111012 は留置された TX2 ステントグラフト（38mm 径のプロキシマルメインボディコンポーネント）が被験者の大動脈径（42mm）よりも小さく、これによる Type I エンドリークが遷延した症例であり、術後 164 日目に再介入治療として TX2 ステントグラフト（プロキシマルメインボディエクステンション）が留置され、さらに 186 日目に再々介入治療として他社製の胸部ステントグラフトが近位側に追加留置された。当該患者は 2 回目の介入治療後に上行大動脈に達する逆行性解離を生じ、無治療で経過観察されたその後 192 日目に脳卒中を発症し、さらに 196 日目に大動脈破裂のため死亡した。

腸管虚血/腸間膜虚血	1.9% (1/52)	2.0% (1/49)	4.9%
脳卒中	11.5% (6/52)	2.0% (1/49)	9.1%* <sup>1</sup>
対麻痺	1.9% (1/52)	0% (0/49)	6.8%
動脈瘤破裂	1.9% (1/52)	4.1% (2/49)	-
逆行性解離	3.8% (2/52)	6.1% (3/49)	-

\*1 : Cerebrovascular accident

本品治療群における大動脈破裂の発生率は、術後 30 日以内に 1.9% (1/52 例)、術後 31 日から 12 ヶ月までに 4.1% (2/49 例) であった (表 9)。なお、大動脈破裂が生じた症例はいずれも死亡に至っている (表 7)。

**表 9. 動脈破裂率**

時期	% (n/N) * <sup>1</sup>
術後 30 日以内	1.9% (1/52)
術後 31 日 - 12 ヶ月	4.1% (2/49)

\*1 : 分母の数字はその期間の開始時に調査可能であった患者数を表す。

本品治療群における外科的治療への転換は術後 12 ヶ月時点までにおいて報告されていない (表 10)。外科的治療への転換は、治験実施計画書において定義されていなかったが、本品治療群のうち、2 例 (患者番号 : 0811010 及び 0211006) が逆行性解離の治療で大動脈弓部に対する外科的開胸術を受け、TEVAR に関する報告すべき基準<sup>9)</sup>に準じて、外科的治療への転換と数えられず、逆行性解離の治療のための再介入治療として報告された。

**表 10. 外科的治療への転換**

時期	% (n/N) * <sup>1</sup>
術後 30 日以内	0.0% (0/52)
術後 31 日 - 12 ヶ月	0.0% (0/49)

\*1 : 分母の数字はその期間の開始時に調査可能であった患者数を表す。

本品治療群における逆行性解離の発生率は、術後 30 日以内に 3.8% (2/52 例)、術後 31 日から 12 ヶ月までに 6.1% (3/49 例) であった。逆行性解離患者の詳細及び二次的介入治療等の詳細については、表 11 に示すとおりであり、その多くがステントグラフトの中枢端における正常血管への固定領域 (以下「ランディングゾーン」という。) の確保が不十分であったことが原因であると報告された。

表 11. 逆行性解離患者の要約

患者番号	術後日数	潜在的な原因	介入治療の種類	術後12ヶ月までの結果
0811010	0	医原性損傷	外科的開胸術 (術後0日)	生存
5111003	8	不十分なランディングゾーン (解離の最も近位側は左頸動脈上部まで及ぶ)	追加的介入治療 なし	生存
0211006	41	不十分なランディングゾーン (TX2ステントグラフトグラフトの固定部内 及び近位側まで解離の既往歴)	外科的開胸術 (術後43日)	生存
0111012	184	大動脈破裂及びType I エンドリークの抑制のために TX2ステントグラフト追加留置後に発現。 初回手術時に留置されたTX2ステントグラフトの 直径サイズが過少であったものと考えられた。	追加的介入治療 なし	196日に 死亡
1011001	269	不十分なランディングゾーン (解離の最も近位側は胸部下行大動脈中央部まで及ぶ)	TEVAR (術後326日)	生存

本品治療群のコアラボ評価に基づく偽腔の状態は表12に示すとおりであった。当該評価は、開存（血栓の所見がなく造影剤の所見がある）、一部血栓閉塞化（造影剤及び血栓からの両方の所見がある）、及び完全な血栓閉塞化（造影剤による所見はないが、血栓の所見がある）の分類により行われた。詳細は、「(4) 3) 本品の長期安全性」に記述する。

表 12. 偽腔の状態

時期	患者割合		
	胸部大動脈	腹部大動脈	
術前	開存	50.0% (25/50)	72.5% (37/51)
	一部血栓閉塞化	50.0% (25/50)	25.5% (13/51)
	完全血栓閉塞化	0.0% (0/50)	2.0% (1/51)
	該当なし	-	0.0% (0/51)
手術直後	開存	2.3% (1/44)	40.0% (18/45)
	一部血栓閉塞化	84.1% (37/44)	53.3% (24/45)
	完全血栓閉塞化	13.6% (6/44)	4.4% (2/45)
	該当なし	-	2.2% (1/45)
術後1ヶ月	開存	2.6% (1/39)	21.4% (9/42)
	一部血栓閉塞化	74.4% (29/39)	71.4% (30/42)
	完全血栓閉塞化	23.1% (9/39)	4.8% (2/42)
	該当なし	-	2.4% (1/42)
術後6ヶ月	開存	0.0% (0/38)	18.4% (7/38)
	一部血栓閉塞化	71.1% (27/38)	73.7% (28/38)
	完全血栓閉塞化	28.9% (11/38)	5.3% (2/38)
	該当なし	-	2.6% (1/38)
術後12ヶ月	開存	0.0% (0/30)	15.6% (5/32)
	一部血栓閉塞化	66.7% (20/30)	65.6% (21/32)
	完全血栓閉塞化	33.3% (10/30)	12.5% (4/32)
	該当なし	-	6.3% (2/32)



本品留置後の TX2 ステンントグラフト又はベアステントの破損や分離発生の有無については、各フォローアップ時点で入手可能であった画像（X 線写真及び/又は CT 画像）に基づきコアラボにより評価され、表 13 に示すとおりであった。TX2 ステンントグラフトについては、6 例にバーブの分離／破損が観察された。この 6 例のうち、1 例（患者番号：1011001）では 6 ヶ月フォローアップ時にバーブの分離を伴う機器の移動が確認された。当該患者は TX2 ステンントグラフトを下行大動脈中央部の解離した部位に留置されたが、留置位置が適切ではなく機器の移動とバーブ分離の一因につながったと報告された。その他の患者のバーブの分離／破損は、機器の移動あるいは再介入治療に関連するものではなかった。バーブの分離／破損が発生した 6 例のうち、5 例は機器のサイズ選択が不適切、又はランディングゾーンが不十分な症例であった。なお、いずれのフォローアップ時点においてもベアステントの破損に関わる問題点は報告されていない。

表 13. 機器の破損又は分離に関する問題点を有する患者

時期	% (n/N)
手術直後	0.0% (0/48)
術後 1 ヶ月	0.0% (0/43)
術後 6 ヶ月	2.6% (1/39)* <sup>1</sup>
術後 12 ヶ月	17.1% (6/35)* <sup>1, 2</sup>

\*1：患者番号：1011001 は 6 及び 12 ヶ月検査時点で、TX2 ステンントグラフトのバーブの分離が確認された。

\*2：患者番号：1011001 に加え、TX2 ステンントグラフトのバーブの分離/破損は患者番号：0811005、0811007、0811013、5211001、及び 5211005 のそれぞれで確認された。

本品の留置後にコアラボの解析で 10mm を超える機器の移動又は分離が観察された症例は、術後 6 ヶ月時点で 5.1% (2/39 例)、術後 12 ヶ月時点で 3.1% (1/32 例) であった（表 14）。当該症例のうち、2 例（患者番号：1011001 及び 1111001）が機器の移動に対して二次的介入治療が行われた。

表 14. 機器の移動又は分離が生じた患者

時期	% (n/N)
術後 1 ヶ月	0.0% (0/43)
術後 6 ヶ月	5.1% (2/39)
術後 12 ヶ月	3.1% (1/32)

本品治療後に二次的介入治療を要した症例の発生率は、術後 30 日以内に 7.7% (4/52 例)、術後 31 日から 12 ヶ月までに 12.2% (6/49 例) であった。詳細は表 15 のとおりであり、9 例（計 13 件）のうち、1 例（患者番号：0111012）は術後 196 日目に大動脈破裂に続く低血圧性ショックのため死亡、もう 1 例（同 1111005）は術後 1 日目に生じた右下肢の閉塞／障害

に対する本品を用いた二次的介入治療の後、初回手術から5日目に脳卒中で死亡した。

表 15. 治療後 12 ヶ月までの二次的介入治療の理由

患者番号	術後日数	介入治療の理由	介入治療の種類
0111010	0	前脊髄動脈症候群の症状	総頸動脈—鎖骨下動脈バイパス術
0111012	164	動脈瘤の破裂予防のため	TX2 ステンントグラフト（プロキシマルメインボディエクステンション）の追加留置
	186	持続性の近位側 Type I エンドリーク	他社製胸部ステントグラフトの追加留置
0211006	43	逆行性解離	上行大動脈及び弓部大動脈の開胸外科手術
0811010	0	逆行性解離	上行大動脈及び弓部大動脈の一部の外科的治療
1011001	324	機器の移動及び逆行性解離	左頸動脈-鎖骨下動脈の外科的バイパス術
	326	同上	左鎖骨下動脈の閉鎖及び TX2 ステンントグラフト（プロキシマルエクステンションコンポーネント）の追加留置
1111001	259	機器の移動及び構成品の分離	TX2 ステンントグラフト（プロキシマルメインボディコンポーネント）の追加留置
1111005	1	右下肢の閉塞／障害	ベアステントの追加留置
5211001	1	肝虚血及び胆嚢虚血	胆嚢摘出術及び回腸-肝臓バイパス術
	20	透析を要する腎不全	血管形成術及び両側腎動脈のステント留置
	224	構成品の分離後に発生した二次的な亀裂を通じた偽腔からの持続する血流	リエントリー亀裂を閉鎖するために、TX2 ステンントグラフト（ディスタルメインボディエクステンション）の追加留置
5411004	103	リエントリー亀裂からの持続する血流	左腎動脈、左副腎動脈、右総腸骨動脈、左総腸骨動脈及び右外腸骨動脈への他社製カバードステントの留置、右総大腿動脈の血管閉鎖

また、本品の術後 12 ヶ月までの二次的介入治療を要した逆行性解離の発生率は 5.8% (3/52 例) であった。

#### <総合機構における審査の概要>

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

総合機構の判断は以下のとおりである。

合併症を有する急性 B 型解離患者に対する本邦における現行の治療法は外科的開胸術であるが、当該患者は全身状態等から外科的開胸術自体が施行困難な症例が多いことに加え、その成績も決して良好ではなく、国内外の成績は死亡率 20–30%程度、治療しない場合の解離に関連する死亡率は 24 時間以内で 93%と著しく高いことが報告されている<sup>1</sup>。一方、本邦では適応外使用ではあるが、世界的に TEVAR が行われており、その死亡率 (5–10%程度) は外科的開胸術よりも著しく低いことが示されている<sup>3,4,10</sup>。したがって、急性 B 型解離に続発する大動脈破裂や末梢循環障害等の重篤な合併症を回避し患者を救命する目的においては、既存治療よりも低侵襲かつ有効と期待される TEVAR は本邦においても新たな治療の選択肢の一つとして医療現場に提供する臨床的意義はあると判断した。

## (2) 試験デザインの妥当性

### 1) ヒストリカルコントロールを用いた単腕試験の妥当性について

申請者は、本品の有効性及び安全性の評価を単腕試験で行うことの妥当性について以下のように説明した。

本治験を単腕試験で行った理由は、①ランダム化試験症例は外科的開胸術及び TEVAR の両方に解剖学的要件を満たす必要があり、治験候補患者の縮小が想定されたこと、②TEVAR の恩恵が広く認識されている現状を考慮すると、外科的開胸術群 (以下「対照群」という。) の脱落率が高くなる可能性があったこと、の 2 つの点から本治験の本品治療群又は対照群の症例確保が困難となることが想定されたためである。

また、IRAD データをヒストリカルコントロールとすることについては、①IRAD は世界的に広く認知された、多国籍、多施設での治療に関する情報収集を目的とした登録レジストリーであり、急性解離の累積患者を含んだ解離の外科的開胸術に関する総合的な情報源であることに加え、IRAD に登録された急性 B 型解離の治療理由は本治験における選択基準の根拠と一致していること、②本治験では連続症例を登録したこと、③IRAD の解析<sup>5</sup>に基づき、死亡率の独立予測因子として推定された「被験者の年齢 (70 歳以上)」の分布については有意差がなかったこと (本品治療群での割合 23.1%、IRAD 群 29.3%、 $p=0.43$ )、④同様に死亡の独立予測因子である「術前の血圧低下/ショック症状」の頻度については、本治験では除外基準に「血行動態が不安定な患者」が設定されていることから、IRAD データ (血行動態不安定症例 30%、25/82 例) と比較して本品に有利なバイアスとなった可能性があるものの、これら 25 例を除いた 57 例の 30 日以内死亡率 15.8% (9/57 例) に対して本治験の死亡率 (5.8%) は統計学的に有意に低い値 ( $p<0.05$ ) であったことから、本品の評価に影響を与えるバイアスを踏まえても、IRAD データをヒストリカルコントロールとする本治験デザインにより適切に本品の有効性及び安全性を評価可能と考える。

総合機構は、外科的開胸術と TEVAR との比較試験の実施は困難とする申請者の見解は理

解でき、申請者の設定した IRAD データはヒストリカルコントロールとしては本品治療群よりも重症患者データを含み、比較において本品に有利なバイアスを生じていた可能性はあるものの、日本人データも含まれる国際的なレジストリーとして情報量も多く、現状の急性 B 型解離の外科的開胸術における臨床成績を反映していると考ええる。また、患者背景を考慮した成績との比較も可能であること、加えて本治験においては、連続症例を登録していたこと等の単腕試験デザインを採用することによる本品に有利なバイアスが可能な限り排除されるよう配慮がなされていたことも踏まえると、IRAD データをヒストリカルデータとして本品の有効性及び安全性を単腕試験により検証することは受入れ可能と考える。

## 2) 主要評価項目及びその達成基準の妥当性

総合機構は、合併症を有する急性 B 型解離患者に対する TEVAR の主たる目的は、上述のように急性期の死亡を含む有害事象を回避することであり、「全ての原因による術後 30 日間の死亡率」により、当該患者における本品の有効性及び安全性を評価した申請者の方針は妥当と考える。また、IRAD データより算出された死亡率を参考に設定された達成基準（29.3%）に関しても、本邦の合併症を伴う急性 B 型解離における外科的開胸術による死亡率（2009 年の日本胸部外科学会による集計結果の報告より、弓部及び下行大動脈置換術 26.7%、下行大動脈置換術 23.9%）<sup>4</sup>を大きく上回るものではなく、妥当と考える。

### (3) 本品の有効性について

#### 1) 本品の短期的成績について

本品の主要評価項目である「全ての原因による術後 30 日間の死亡率（5.8%）」の成績について、申請者は、メタ解析による既存の大動脈瘤用ステントグラフトを用いた左鎖骨下動脈の遠位における急性 B 型解離患者に対する TEVAR の術後 30 日死亡率（ $5.3 \pm 0.3\%$ 、平均値 ± 標準偏差、以下同じ）<sup>10</sup>と比較して同程度の成績であり、また日本胸部外科学会の 2008 年度年次報告に基づく本邦の胸部下行大動脈を含む急性 B 型解離患者の外科的開胸術後 30 日以内の死亡率（20.6%）<sup>11</sup>と比較しても低い旨説明した。

総合機構は、本治験で主要評価項目が達成されたこと、及び既報の文献で示されている TEVAR の国内外の成績<sup>3,4,10</sup>と比較しても、本治験成績と大きく変わらないことから、本治験により本品の短期的な有効性は示されているとする申請者の見解は妥当と考える。

#### 2) 本品の長期的成績（術後一年成績）について

総合機構は、本品が埋植機器であり、現時点では、急性 B 型解離に対する TEVAR の遠隔期成績についての知見が定まっているとは言えないことに鑑み、本品の長期有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、術後 12 ヶ月までの臨床成績として、全死亡率、大動脈関連死亡率、大動脈破裂率、偽腔増大回避率を示し（表 16）、30 日、12 ヶ月いずれの時点においても特段の懸念

すべき事項はないと説明した。

表 16. 本品の有効性に関する評価項目

観察期間	① 全死亡率	② 大動脈関連死亡率 <sup>iv</sup>	③ 大動脈破裂率	④ 偽腔増大回避率 <sup>v</sup>
術後 30 日	5.8% (3/52)	5.8% (3/52)	1.9% (1/52)	—
術後 31 日－12 ヶ月	4.1% (2/49)	4.1% (2/49)	4.1% (2/49)	71% <sup>vi</sup> (22/31 <sup>vii</sup> )

また、申請者は、このほかの長期成績として本治験の 12 ヶ月目以降の臨床成績を提出した。平成 26 年 6 月現在、2 年までのフォローアップが完了した症例が 39 例、3 年までが 35 例、4 年までが 20 例、5 年までが 7 例と症例数は限られているものの、12 ヶ月目以降に確認された死亡は 5 例であったと報告された。死亡原因として破裂性解離が疑われる症例が 1 例（561 日目）認められたが、CEC は情報不十分のため判定できないと結論づけた。なお、他の 4 例については、本品留置後 513 日後に黒色腫による死亡が 1 例、感染性股関節炎に由来するステントグラフト感染による死亡が 1 例、原因不明が 2 例であった。この期間中に外科的治療への転換は報告されておらず、術後 12 ヶ月後以降において評価可能なデータからも本品留置部位の偽腔面積が増大傾向を示さず安定していたことが示されていたことから、申請者は本品留置後の長期成績についても術後 12 ヶ月目までの臨床成績と比較して大きく変わるものではないと説明した。

総合機構は、本邦での外科的開胸術における術後 12 ヶ月の成績に関する報告は限られているものの、術後 12 ヶ月の死亡率は約 20%程度と報告されていること<sup>78</sup>、表 6 に示す本品の成績が外科的開胸術と比べて大きく劣っているものではないことから、本品の有効性については術後 30 日、12 ヶ月のいずれの時点でも特段の懸念すべき事項はないとする申請者の説明は受入れ可能と考える。また IRAD の報告<sup>12</sup>では、急性 B 型解離の外科的開胸術後 3 年の患者生存率は 82.8±18.9% (N=26 例) とされ、さらに TEVAR に関するメタ解析<sup>10</sup>による術後 12 ヶ月時の生存率は 87.4±2.1% (N=117 例) であり、本品の遠隔期成績はこれまで報告されている 12 ヶ月成績と大きく変わらないとする申請者の見解も妥当なもの判断

<sup>iv</sup>大動脈関連死亡については、治験実施計画書で事前に定義されていなかったものの、申請者は「TEVAR に関する報告すべき基準に基づき、血管内修復術後 30 日以内に発生した全ての死亡例は血管内修復術に関連（手技関連及び／又は技術関連）、すなわち大動脈関連と考えた」旨を説明した。

<sup>v</sup> 本治験では「偽腔の範囲が手術直後の最初の CT スキャンと比較して 5%を越えて拡大していないこと」と定義した。

<sup>vi</sup>偽腔の増大に関する評価は、術後 12 ヶ月の CT スキャンと術後最初の CT スキャン（退院前あるいは術後 1 ヶ月）を比較し、コアラボで胸部下行大動脈の偽腔（最大径を検出して測定）をそれぞれのスキャンから計測された。

<sup>vii</sup> 本試験の患者 52 例中、偽腔が 5%を越えて増大したかどうかを計測できた患者は 31 例であった。それ以外の 21 例は、術直後あるいは術後 12 ヶ月のどちらかの CT スキャンが入手できなかったためにコアラボでの偽腔の測定ができず、5%を越えて増大する偽腔の変化の測定から除外された。

した。なお、偽腔増大回避については、「(4) 3) 本品の長期安全性について」にて詳細を記載する。

#### (4) 安全性について

##### 1) 脳卒中発生のリスクについて

総合機構は、脳卒中が発生した7例のうち4例が死亡（術後それぞれ5日、11日、11日及び196日）している点、脳卒中発生率について、ヒストリカルデータとして設定されたIRADから報告されている急性B型解離に対するTEVARの成績（Cerebrovascular accident 3.4%、N=66例）<sup>3</sup>及びメタ解析の成績（Neurologic complications 2.1±1.0%、Stroke 1.1±0.7%、N=188例）<sup>10</sup>と比較して、本品治療群での発生頻度が高い傾向にある点（術後30日以内11.5%、6/52例、術後31日から12ヶ月2.0%、1/49例）について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

「TEVARの際の左鎖骨下動脈の管理についての実践ガイドライン<sup>13</sup>」において、血管形成を行わずに実施した左鎖骨下動脈閉鎖後の神経関連の重篤な後遺症の発現可能性が高まる旨が報告されている。本治験においても、脳卒中が発生した7例のうち6例は血管形成を受けずに、左鎖骨下動脈の完全／一部閉鎖を受けており、これが脳卒中発生の一因であると考えられる。当該ガイドラインは、治験実施中に発表されたため、治験に参加している医師に対して、当該内容を紹介するとともに、患者の脳卒中の発生リスクを最小限に抑えるため、完全にエアが抜けるまで十分にデバイスのフラッシュを行い、弓部大動脈ではワイヤーを最小化し、デバイスの操作に注意を払うよう再度注意喚起を行った。

総合機構は、脳卒中の発生リスクについて、本品における脳卒中発生率の点推定値が高い原因については不明であるものの、本治験における脳卒中発生率11.5%は、外科的開胸術のヒストリカルコントロール9.1%と比較して著しく高いとはいえず、全ての原因による死亡率を有意に低下させる本品のベネフィットに鑑み、臨床使用上許容範囲内であると判断した。一方で、本品の術後12ヶ月以内での死亡例5例（表7）のうち2例は脳卒中が死因と結論づけられており、さらに他の2例（患者番号：5211003及び0111012）についても経過中に脳梗塞が示唆される理学所見又は画像診断所見が認められている。専門協議において指摘された逆行性解離による脳卒中発生の懸念も否定できず、本品によるTEVARと脳卒中の関連について引き続き慎重に評価する必要があると判断し、市販後使用成績調査において脳卒中の発生率やその原因について、情報収集を行う必要があると判断した。

##### 2) 二次的介入治療に伴う安全性について

総合機構は、上述のとおり、本品は急性期の死亡を含む有害事象を回避することを主たる目的とするものの、埋植機器であることから、本品留置後にも適切な時期に介入治療を含む術後管理を行う必要があると考える。表15に示した二次的介入治療を行った9例のうち、2例の死亡が認められているが、このうち右下肢の血流障害に対して術翌日にベアステント

が留置され、その後脳卒中で死亡した1例（患者番号：1111005）はベアステントを用いた二次的介入治療を行った理由と治療部位を考慮すると、主たる死因が二次的介入治療に直接関連したものではないと考えられた。したがって、二次的介入治療に関連する死亡は9例中1例と判断した。

また、本治験では逆行性解離に対する二次的介入治療が3例（患者番号：0211006、0811010及び1011001）認められた。本品はベアステントを真腔確保のために使用するという特徴があり、エントリー亀裂の閉鎖が不十分な場合において、ベアステントを用いた遠位側真腔の拡張を行うことにより生じる偽腔への過度の圧負荷を生じ、その結果逆行性解離を生じるのではないかと専門委員より指摘があった。この点について、申請者は、本品の術後12ヶ月までの二次的介入治療を要した逆行性解離の発生率は5.8%（95%信頼区間1.2 - 15.9%、3/52例）であり、この発生率について、TEVARに関するメタ解析の院内発生率（ $1.9 \pm 0.6\%$ 、8/429例）<sup>10</sup>と比較して大きく異なるものではない旨説明した。

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、本治験における二次的介入治療の内容及び施行率は、大動脈瘤に対するTEVAR後に通常実施される手技の内容及び頻度と比べて大きく異なるものでなく、本品の対象疾患の重篤性に鑑みても、臨床上許容可能と判断した。ベアステント留置に関する審査の論点については、「(5) ベアステントの留置について」にて詳述する。

### 3) 本品の長期安全性について

申請者は、本品の長期安全性について以下のように説明した。

本品留置後12ヶ月の偽腔増大回避率は71%（22/31例）であったものの、大動脈径拡大症例（29%、9/31例）のいずれにおいても「TEVARに関する報告すべき基準<sup>9)</sup>」に基づく外科的治療への転換は認められず、また本治験の5年までのフォローアップが可能であった症例においても、動脈径の拡大による外科的治療への転換症例は認められなかった。一方で、561日目に大動脈破裂が疑われる死亡と判定された症例が1例あった（本症例はCECによって「臨床情報不十分」と判定された）。

本品治療後のエントリーフローと偽腔の状態の長期的な経過を確認したところ、術後12ヶ月の時点で胸部大動脈の偽腔が完全に血栓閉塞する症例は33%（10/30例）にとどまり、腹部大動脈に至っては、12.5%（4/32例）と低率であった。本治験の中で遷延するエントリーフロー閉鎖のための二次的介入治療は7.6%（4/52例）に実施された（表17）。なお、これらの二次的介入治療の実施については、患者の病態や解剖学的条件など複数の要素が絡むことから、治験実施医師の裁量で実施された。

さらに申請者は、本品はエントリー亀裂を閉鎖することで急性期の死亡を含む有害事象を回避することが主たる目的であり、二次的介入治療は治験実施医師により患者の状態等を総合的に判断して、各患者で適切な時期に実施されたと説明した。

表 17. エントリーフロー閉鎖のために行われた二次的介入治療

患者番号	術後日数	介入治療の理由	詳細	備考
1011002	497	リエントリー亀裂	2つの TX2 ステンントグラフト（プロキシマルメインボディ及びエクステンションコンポーネント）の追加留置	—
1111001	259	機器の移動及び構成品の分離	TX2 ステンントグラフト（プロキシマルメインボディコンポーネント）の追加留置	表 15 と
5211001	224	構成品の分離後に発生した二次的な亀裂を通した偽腔からの持続する血流	TX2 ステンントグラフト（ディスタルメインボディエクステンション）の追加留置	同一 内容
5411004	103	リエントリー亀裂からの持続する血流	左腎動脈、左副腎動脈、右総腸骨動脈、左総腸骨動脈及び右外腸骨動脈への他社製カバードステントの留置、右総大腿動脈の血管閉鎖	

総合機構は以下のように考える。

リエントリー亀裂の閉鎖は本品の主たる目的ではなく、遷延するエントリーフローへの二次的介入治療は医師の裁量によって決定されるという申請者の説明は理解でき、その実施のリスクは許容範囲内であると考え。しかし、現時点では本邦において解離用ステントグラフトは承認されておらず、適切なフォローアップ検査や二次的介入治療の時期等についての知見も十分ではないことから、エントリーフロー開存時の予後、リエントリー亀裂への対応について、本治験成績や既報の論文に基づく臨床成績等から広く情報を収集して医療現場へ提供されるべきと考え。また、市販後使用成績調査において、二次的介入治療の有無やその時期、結果についても情報収集することが必要であると考え。専門協議の議論を踏まえ、本品の使用に伴う長期的なハザード（遅発性エンドリーク、大動脈破裂を引き起こす偽腔への継続する血流）、及びこれらに対する追加的検査の必要性について本治験結果等を基に添付文書にて注意喚起を行うことに加え、医師に対してフォローアップ検査に関する詳細なトレーニングを行うことで、長期安全性に対するさらなるリスク低減措置を行う必要があると判断した。

#### (5) ベアステントの留置について

総合機構は、本品の特徴であるベアステントについて、本治験における実際の使用状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本治験ではベアステントが 52 例中 50 例（96.2%）に 1 本以上使用された（表 5）。本治験実施中にベアステントの改良が行われたが、GZSD 及び GZSD-2 の両者ともに、ベアステント留置に伴う不具合（位置不良、ステント破断、大動脈損傷等）は認めらなかった。また、



ベアステントが留置されなかった残りの2例(患者番号:0111011及び0911004)において、本治験中に特段の問題は認められなかった。

本治験の治験実施計画書においては、ベアステントの使用が推奨される場合について、表2に示す3点が例示されており、その留置部位や留置本数の決定は患者の状態や解剖学的要件に応じて、治験実施医師の判断によって行われた。ベアステントが留置された大部分の患者は、左鎖骨下動脈又はそれより近位部から大動脈分岐部遠位まで解離を有していたことから、大部分の症例でベアステントが腎動脈下大動脈までかかるように留置された。また、ベアステント同士のオーバーラップ長についても、複数のベアステント間で1つのZステント以上の重複がなされており、この場合にも重複留置に伴う不具合が生じていなかった。

総合機構は、以下のように考える。

ベアステントの開発コンセプトは偽腔の増大により圧排され、狭小化した真腔を拡張させることにより末梢循環不全を改善させることであるが、表2のベアステント使用推奨条件③に示されたように、ベアステント留置後に偽腔が縮小することで、二次的リエントリーを介した偽腔への血流が減少するという副次的な効果も期待されると考える。また、本治験においても大半の症例で大動脈分岐部遠位まで解離が生じており、腎動脈下大動脈までベアステントを留置した場合にも、それに伴う不具合が生じていないことから、臨床使用においてベアステントに関してリスクが高まる懸念は少ないものと考え。ただし、ベアステント留置については本治験における限られた症例数での評価であることから、引き続き慎重に評価する必要があると考える。

また、申請者は本邦への導入に際して、ベアステントの留置方法や患者選択基準についてトレーニングプログラムに盛り込む旨説明した。総合機構は、市販後のトレーニングにおいて本治験でのベアステント使用状況を説明すること、及びベアステントのサイズ選択基準、使用基準等を添付文書上に明記することでリスク低減を図るとともに、市販後使用成績調査においてもベアステントの留置理由、留置本数及び留置に伴う有害事象を確認し適切に医療現場へ情報提供を行っていく必要があると判断した。

#### (6) 本品の使用目的、効能又は効果について

申請時の「本品の使用目的、効能又は効果」に記載された合併症とは、内科的治療法では奏効せず、外科的介入治療に適格である患者を選択するために本治験で設定された選択基準をもとに、①分枝血管の閉塞/障害、②大動脈周囲の滲出液/血腫、③治療抵抗性高血圧、④持続性の疼痛/症状とする方針であることが申請者より説明された。

総合機構は、本品の臨床的位置づけをより明確にするため、「本品は、以下の解剖学的適用を満たす合併症を有する急性B型解離のうち、内科的治療が奏効しない患者の血管内治療に使用される。」との使用目的を変更することが適切であると、専門協議の議論も踏まえ、判断した。

本邦のガイドラインでは、解離発症後14日以内を「急性期」として定義されている<sup>1</sup>が、

実臨床の現場では急性期症例においても14日を僅かに過ぎた比較的急性期に症状が急性増悪をきたし介入治療が必要となる可能性もあり、本品の適応期間を14日以内と限定するよりは発症から14日をわずかに過ぎた症例も含める適応がより適切であるとの意見が専門委員より出された。総合機構は、本治験の選択基準が「症状の発症から治療までの期間が14日以内の患者」とされていたことに鑑みて、本治験で発症15日以降の症例に対する本品の有効性と安全性は厳密には検証されていないと考える。一方で、本品が適応される「急性期」とは、本品の臨床的位置づけ及び専門協議の議論を踏まえると、発症後の病態が不安定な時期であり、外科的開胸術が困難又はその治療成績が良好とはいえない期間と考えることが適当であり、厳密な日数制限を行うことは妥当ではないと考える。

また、本品はTX2ステントグラフト及びベアステントから構成されており、本品を使用する患者の解剖学的要件（血管径、ランディングゾーン等）により本品の有効性及び安全性が大きく損なわれることから、本品の使用目的に患者の解剖学的要件についても規定する必要があると考える（本品に求められる解剖学的要件は図7に示す）。

以上のことから、総合機構は、以下に示す使用目的に変更することで、本品を用いた治療が適切に実施されるものとする。

使用目的、効能又は効果（下線部修正又は追加）

本品は、以下の解剖学的適用を満たす合併症を有する急性期Stanford B型大動脈解離のうち、内科的治療が奏効しない患者の血管内治療に使用される。

- 大動脈の曲率半径は、ステントグラフトによる治療を意図した場合35mm、ベアステントによる治療を意図した場合55mmを超えること。
- 以下のようなエントリー亀裂（左総頸動脈と解離の伸長の最近位）の近位に解離していない大動脈部分（固定部位）がある。
  - 長さが少なくとも20mm以上あること。
  - 大動脈の外壁から外壁までを測定するとき、直径が20mm（大動脈径）以上あり、38mm（真腔径）を超えないこと。
- ステントグラフトについては局所的な角度が45度未満、ベアステントについては局所的な角度が35度未満であること。
- 腸骨動脈及び大腿動脈に、必要なデリバリーシステムに適合する十分なアクセス経路が確保されること。

## (7) 市販後安全対策及び使用成績調査について

### 1) 市販後安全対策について

本品は、本邦既承認品である大動脈瘤用のTX2ステントグラフトと、新規に導入される

ベアステントからなる機器であることから、従来の TEVAR と同様の留置手順で施行することが可能と考える。一方で、急性 B 型解離と大動脈瘤では治療戦略や患者の解剖学的要件が異なることから、本品を使用する医師においては、本品の適応患者及び使用目的を十分理解する必要がある。また、術前 CT の詳細な検討を行い、解剖学的適格性を判断すること、及び遠隔期における偽腔の血流開存が及ぼす影響が不明である現時点では、手技そのものに加え厳密なフォローアップ検査や、適切な時期に二次的介入治療の判断が必要であることなどから、従来の動脈瘤とは別に、急性 B 型解離に特化した新たなトレーニングプログラムが必要と考える。申請者は、①合併症を有する急性 B 型解離の病態の特徴、②本品を用いた治療手順（プランニング、サイジング及び本品留置手順等）や留意点（合併症への対処法等）、③本品留置後のフォローアップ検査及び二次的介入治療、④本治験の概要と臨床成績に関する情報提供、⑤本品を用いたハンズオントレーニング等を含めたトレーニング案を提示した。総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、当該トレーニング案は概ね妥当と判断した。加えて、本品にはベアステントが構成成分として含まれているため、ベアステントの特性に関する情報提供及びベアステント留置が必要な患者及び留置可能な解剖学的要件についても、併せてトレーニングする必要があると考えた。そのため、申請者に対して、ベアステント留置に関する本治験及び欧州での市販後の使用実態を調査した上で、ベアステント使用に関する適切な情報提供が行えるようトレーニングプログラムを整備するよう指示した。

また、本品の性能を十分に発揮し、より安全に使用するためには、本品の対象となる疾患の病態や解剖学的特徴、機器の取扱い等について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、さらに本品の留置に伴い大動脈破裂等の重篤な有害事象が発生した場合、速やかに適切な対応を行うことが必要となるため、従来の大動脈瘤用ステントグラフトと同様、緊急時の体制と設備の整った施設において使用される必要があることから、承認条件 3 及び 4 を付すことが妥当と判断した。

## 2) 市販後使用成績調査について

総合機構は、本品は本邦での臨床試験が実施されていないことから、本邦における本品の有効性及び安全性を引き続き確認していく必要があると考える。市販後使用成績調査の評価項目について、申請者は「①術後 30 日の主要有害事象の発生（心筋梗塞、慢性腎不全、腸管虚血、脳卒中、対麻痺、及び長期の人工呼吸による補助）、②機器の完全性に関する問題の発生（留置時及び経過観察時）」を設定する旨説明した。総合機構は、申請者の設定項目に加え、本治験成績と比較するために、死亡率、大動脈破裂、外科的治療への転換、エンドリーク、脊髄虚血及び逆行性解離を追加するとともに、本品の特徴であるベアステント使用に関する有害事象についても併せて調査する必要があると考える。また、長期安全性について、偽腔増大回避率、二次的介入治療を施行した場合には、その時期、理由なども詳細に情報を収集し、医療現場へ提供する必要があると考える。評価期間は、本品が埋植機器であ

り、ステントグラフトによる解離治療の長期成績も不明であることから、本品留置後5年間とすることが妥当と考える。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、申請者はこれを了解した。

総合機構は、本邦での市販後使用成績調査については本邦での適切な安全対策に重要であることから、承認条件1を付すことが妥当と判断した。また、海外で実施された本治験は本品留置後5年間追跡調査する計画となっており、本品の長期成績は重要であることから、その追跡調査結果も経年報告するとともに、必要に応じて適切な安全対策等をとる必要があると考え、承認条件2を付すことが妥当と判断した。

#### 4. 総合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及び総合機構の判断

薬事法の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

#### 5. 総合評価

総合機構は提出された資料から、急性B型解離の患者のうち、大動脈破裂やそのおそれのある患者、下肢や腸管等重篤な末梢動脈虚血の症状を呈する患者、及び降圧や疼痛軽減のための内科的治療が奏効しない患者を対象に、本品の有効性及び安全性は示されており、本品を医療現場へ提供する臨床的意義はあると判断した。ただし、本品は急性期治療機器として開発され、長期留置時の情報は十分に得られていないこと、脳卒中の発生率が点推定値において高い傾向があったこと、適切なベアステント留置に関する情報は限られていることを踏まえ、市販後使用成績調査において、広く情報を収集し、得られた情報を基に適切なりスク低減措置につなげる必要があると考える。

また、本品の治療対象は急性B型解離患者であるが、「急性期」の定義を、本邦のガイドライン<sup>1</sup>で示されている定義「解離発症後14日以内」とする妥当性について、専門協議での議論を踏まえ、実臨床の現場では発症より14日をわずかに過ぎた症例でも患者の状態によっては本品の有効性及び安全性が大きく損なわれる可能性は低く、医師の裁量の範囲内において本品の使用が許容されるものと考え、厳密な日数制限を行うことは妥当ではないと判断した。

以上の点を踏まえ、本品の有効性及び安全性は示されていると判断し、本品の使用目的については以下に示すように変更するとともに、以下に示す承認条件を付した上で本品を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、以下の解剖学的適用を満たす合併症を有する急性期Stanford B型大動脈解離のう

ち、内科的治療が奏効しない患者の血管内治療に使用される。

- 大動脈の曲率半径は、ステントグラフトによる治療を意図した場合 35mm、ベアステントによる治療を意図した場合 55mm を超えること。
- 以下のようなエントリー亀裂（左総頸動脈と解離の伸長の最近位）の近位に解離していない大動脈部分（固定部位）がある。
  - 長さが少なくとも 20mm 以上あること。
  - 大動脈の外壁から外壁までを測定するとき、直径が 20mm（大動脈径）以上あり、38mm（真腔径）を超えないこと。
- ステントグラフトについては局所的な角度が 45 度未満、ベアステントについては局所的な角度が 35 度未満であること。
- 腸骨動脈及び大腿動脈に、必要なデリバリーシステムに適合する十分なアクセス経路が確保されること。

#### 承認条件

1. 再審査期間中は、使用成績調査を行うとともに、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. 胸部大動脈解離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、必要な措置を講ずること。
4. 胸部大動脈解離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、必要な措置を講ずること。

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らる。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

---

- <sup>1</sup> 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2011年改訂版）/Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011)
- <sup>2</sup> Anagnostopoulos CE et al., *The American Journal of CARDIOLOGY*. 1972, 30:263-273.
- <sup>3</sup> Fattori R. et al., *JACC Cardiovascular Intervention*. 2008, 1:395-402.
- <sup>4</sup> Sakata R. et al., *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011, 59:636-667.
- <sup>5</sup> Trimarchi S. et al., *Circulation*. 2006, 4;114:1357-364.
- <sup>6</sup> Uchida N. et al., *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009, 8:75-78.
- <sup>7</sup> Murashita T. et al., *Circ J*. 2012, 76:650-654.
- <sup>8</sup> Shimokawa T. et al., *Ann Thorac Surg*. 2008, 86:103-107.
- <sup>9</sup> Fillinger MF. et al., *J Vasc Surg*. 2010, 52:1022-1033.
- <sup>10</sup> Eggebrecht H. et al., *Eur Heart J*. 2006, 27:489-498
- <sup>11</sup> Sakata R. et al., *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010, 58:356-383.
- <sup>12</sup> Tsai TT. et al., *Circulation*. 2006, 114:2226-2231
- <sup>13</sup> Matsumura JS. et al., *J Vasc Surg*. 2009, 50:1155-1158