

平成 27 年 3 月 20 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

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〕 ゴア CTAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム
〔申 請 者〕 日本ゴア株式会社
〔申 請 日〕 平成 26 年 4 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

平成 27 年 3 月 20 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。

使用成績評価の対象に指定し、次の条件を付した上で、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. 胸部大動脈治療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、関連学会と連携の上で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、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 提出された臨床試験における対象患者の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、使用成績の調査期間は 7 年とすることが適当とされた。

審査報告書

平成 27 年 2 月 19 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 〕 : ゴア CTAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム

〔 申 請 者 〕 : 日本ゴア株式会社

〔 申請年月日 〕 : 平成 26 年 4 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

〔 審査担当部 〕 : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 27 年 2 月 19 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 〕 : ゴア CTAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム
〔 申 請 者 〕 : 日本ゴア株式会社
〔 申請年月日 〕 : 平成 26 年 4 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

審査結果

「ゴア CTAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム」（以下「本品」という。）は、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）製グラフトと、グラフトを伸展保持させるナイチノール製の自己拡張型ステントからなるステントグラフト及びステントグラフトを標的部位に送達・留置するために使用されるデリバリーカテーテルから構成されるステントグラフトシステムである。

本品は、胸部大動脈瘤（以下「大動脈瘤」という。）の拡大・破裂を阻止することを目的として平成 25 年 9 月 27 日に承認を受けている（承認番号：22500BZX00427000）。今般、外傷性胸部大動脈損傷（以下「外傷性大動脈損傷」という。）及び急性期 Stanford B 型大動脈解離（以下「急性 B 型解離」という。）の適応追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

外傷性大動脈損傷に対する本品の臨床試験に関する資料として、修復を要する胸部下行大動脈の外傷性大動脈損傷を有する高エネルギー外傷患者を対象とした米国臨床試験の成績が提出された。有効性の主要評価項目である「術後 30 日間の再処置を必要とする主要な機器関連有害事象の非発生率」は 100%であり、当該有害事象は 51 例中 1 例も認められず、外傷性大動脈損傷治療に対する本品の有効性は確認されたと判断した。安全性の主要評価項目である「術後 30 日間の全死因死亡率」は 7.8%（4/51 例）であり、公表文献で報告されている胸部ステントグラフト内挿術（Thoracic endovascular aortic repair. 以下「TEVAR」という。）による臨床成績と比較して同等であると判断した。

急性 B 型解離については、破裂又は灌流障害のいずれか 1 つ以上の合併症を有する急性 B 型解離患者を対象とした米国臨床試験の成績が提出された。審査の結果、急性 B 型解離に対する本品の有効性及び安全性は、既承認品目「COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム」（承認番号：22600BZX00454000）と同様に、認められると判断した。

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、従来の大動脈瘤の適応に対する承認条件を外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離の適応も含めたものへ変更した上で、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

本品は以下の胸部下行大動脈病変を有する患者の治療に使用する。

- (1) 以下の解剖学的要件をいずれも満たす胸部大動脈瘤、外傷性胸部大動脈損傷の患者
 - ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
 - ・ 中枢側及び末梢側大動脈ネックの内径が 16～42 mm の範囲内であること。
 - ・ 大動脈ネック長 20 mm 以上の瘤化していない大動脈を病変部の中枢側と末梢側に有すること。
- (2) 以下の解剖学的要件をいずれも満たす合併症を伴う急性期 Stanford B 型大動脈解離のうち、内科的治療が奏効しない患者
 - ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
 - ・ 中枢側ランディングゾーンの中枢端の大動脈内径が 16～42 mm の範囲内であること。
 - ・ 20 mm 以上のランディングゾーンを主要なエントリー亀裂の中枢側に有し、ランディングゾーンの中枢端には解離がないこと。

承認条件

1. 胸部大動脈治療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、関連学会と連携の上で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、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 提出された臨床試験における対象患者の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 27 年 2 月 19 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] : ゴア CTAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム
- [申 請 者] : 日本ゴア株式会社
- [申請年月日] : 平成 26 年 4 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）
- [申請時の使用目的] : 本品は以下の胸部下行大動脈の病変部の治療に使用する。
- 以下の解剖学的要件をいずれも満たす孤立性病変
 - ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
 - ・ 大動脈ネックの内径が 16～42 mm の範囲内であること。
 - ・ 20 mm 以上の瘤化していない大動脈を病変部の中枢側と末梢側に有すること。
 - 以下の解剖学的要件をいずれも満たす合併症を伴う急性 B 型大動脈解離
 - ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
 - ・ 20 mm 以上のランディングゾーンをプライマリーエントリーティアーの中枢側に有し、ランディングゾーンの中枢端には解離がないこと。
 - ・ 中枢側ランディングゾーンの中枢端の大動脈内径が 16～42 mm の範囲内であること。

2. 審議品目の概要

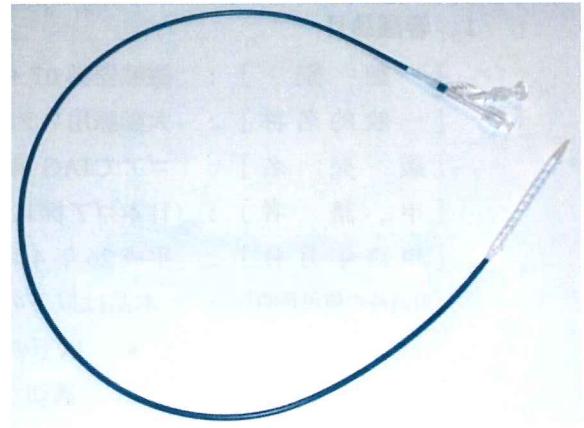
「ゴア CTAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム」（以下「本品」という。）は、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）製グラフトと、グラフトを伸展保持させるナイチノー製自己拡張型ステントからなるステントグラフト及びステントグラフトを標的部位に送達・留置するために使用されるデリバリーカテーテルから構成される（図 1）。

本品は、平成 25 年 9 月 27 日に胸部大動脈瘤（以下「大動脈瘤」という。）用ステントグラフトシステムとして既に承認を取得している（承認番号：22500BZX00427000）。本申請は、「外傷性胸部大動脈損傷」（以下「外傷性大動脈損傷」という。）及び急性期 Stanford B 型大動脈解離（以下「急性 B 型解離」という。）の適応追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。）である。外傷性大動脈損傷に対しては、経カテーテル的に送達・留置されたステントグラフトにより損傷部位を塞ぐことで

血管外への血液流出を防止する（図2）。また、急性 B 型解離治療においても同様に、解離動脈の主要なエントリー亀裂を塞ぐことで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（図3）。



ステントグラフト（展開時）



デリバリーシステム

図 1. 本品の外観図

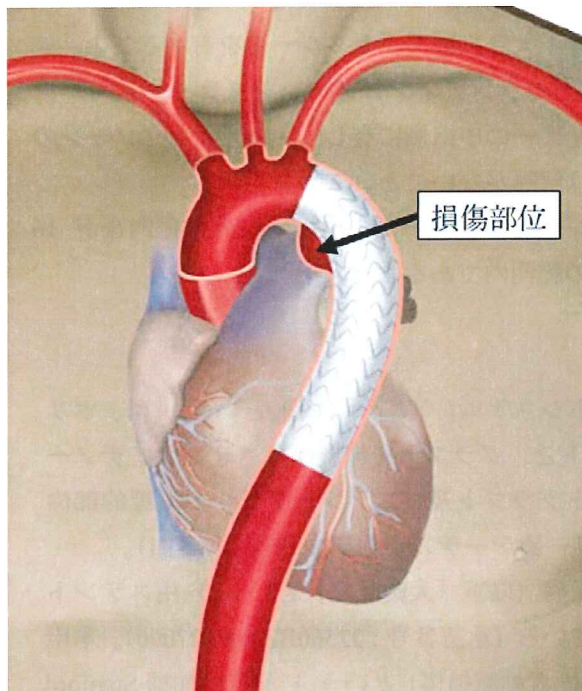


図 2. 外傷性大動脈損傷に対する治療の概略

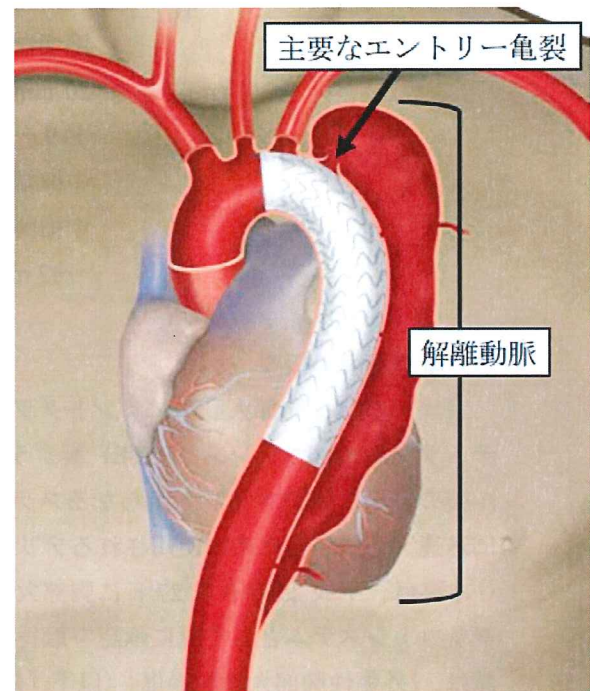


図 3. 急性 B 型解離に対する治療の概略

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

本一変申請において、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、以下のようのものであった。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

1) 外傷性大動脈損傷

外傷性大動脈損傷は、交通事故又は転落等の高エネルギー事故において生じる損傷の一つである。受傷の機序は、身体に交通事故等により撃力が加わると、胸部下行大動脈が位置する後縦隔と胸部上行から弓部大動脈が位置する中縦隔にそれぞれ異なった加速度が負荷されることにより剪断力が働くことで胸部大動脈峡部において損傷が生じる（外傷性大動脈損傷症例の80～95%）¹。外傷性大動脈損傷の原因としては、自動車事故が最も多く（80%以上）、高所転落、圧挫外傷が続き、その多くの症例（80～90%）は病院到着前に死亡するとされており^{2,3,4}、残りの約10%の患者が本品の治療対象となり得る。治療の対象患者のうち、血管の損傷が内膜又は中膜にとどまり、外膜と周囲の結合組織や縦隔胸膜によって覆われることで限局した縦隔血腫又は仮性大動脈瘤となっている症例は早期治療により救命可能とされている⁵。

本邦では、外傷性大動脈損傷の標準的治療として外科的開胸術が実施されており、直接縫合、パッチ修復、病変部を切除し自己血管との直接吻合、又は生じた欠損部にグラフトを移植する等の手技が行われる。外科的開胸術の臨床成績は過去数十年間で改善しているものの、公表論文及び学会発表に基づく周術期死亡率は0～41.7%と報告されており⁶、いまだ高い死亡率である。当該死亡率が高い理由として、大動脈損傷を伴う重症の外傷症例の多くが頭部又は腹部等にも外傷を伴う多発性外傷であり、そのような状況下での体外循環を用いた開胸術はリスクが高いこと、及び外傷性大動脈損傷への治療に時間を要することにより、付随するその他の合併外傷への治療介入開始が遅れること等が報告されている⁷。

このような状況を踏まえ、近年ではより低侵襲かつ迅速に治療できる胸部ステントグラフト内挿術（Thoracic endovascular aortic repair. 以下「TEVAR」という。）が外傷性大動脈損傷に適応され、世界的に実施されている。TEVARによる治療は、外科的開胸術と比較して、開胸、片肺換気、大動脈遮断、心肺バイパス及びヘパリンの全身投与を回避することができるなど複数の利点がある。海外でのTEVARに関する臨床研究のメタ解析では、合計370例の患者で同時期に実施された33件の試験結果から、TEVARの治療成績は死亡率7.6%、脳卒中0.8%、対麻痺0.0%であり、外科的治療と比較して良好な結果が報告されている⁸。2015年1月

現在、米国血管外科学会（Society of Vascular Surgeons。以下「SVS」という。）は学会の統一見解として、TEVARによる治療を第一選択としている。また、本邦においても同様に大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2011年改訂版）において、「外傷性大動脈損傷に対するTEVARによる治療」は推奨治療（Class I）とされている。

なお、本邦においては適応外使用ではあるものの、大動脈瘤用ステントグラフトを用いて実施された外傷性大動脈損傷の治療では、死亡率0～16.0%程度と公表論文及び学会発表にて報告されている⁹。しかしながら、これまで本邦で承認された胸部大動脈用ステントグラフトは、いずれも外傷性大動脈損傷の適応は取得しておらず、早期の適応追加が望まれていた。

2) 合併症を有する急性B型解離

大動脈解離は、大動脈壁が中膜で三層に剥離し、本来の動脈内腔（真腔）と新たに生じた壁内腔（偽腔）に分かれた状態である⁷。両者は剥離したフラップ（内膜と中膜の一部からなる隔壁）により隔てられ、フラップには通常真腔から偽腔へと交通する1つ又は複数の亀裂が存在する。真腔から偽腔へ血液が流入する最も中枢側の亀裂を主要エントリー亀裂、再流入する亀裂をリエントリーと称する。

大動脈解離の範囲により、解離が上行大動脈に及ぶものをStanford A型、上行大動脈に解離がなく左鎖骨下動脈末梢側の動脈に局限するものをStanford B型と分類する。また、解離発症の時期により、一般的に発症から2週間以内を急性期、それ以降は慢性期とされている⁷。

本邦においては、平成26年11月7日付けで「COOK Zenith大動脈解離用エンドバスキュレーションシステム」（承認番号：22600BZX00454000。以下「TXD」という。）が本邦初の急性B型解離用ステントグラフトとして承認を取得しており、本品はそれに続く品目である。

本品は、既に大動脈瘤用として承認を取得しているステントグラフトシステムであり、本一変申請にて外傷性大動脈損傷及び合併症を有する急性B型解離への適応を追加することを目的として申請がなされた。

(2) 外国における使用状況

本品は、2009年8月に外傷性大動脈損傷及びB型解離の適応を含む胸部下行大動脈血管の血管内治療用として欧州にてCEマークを取得している。また、米国において、2012年1月に外傷性大動脈損傷を含む胸部下行大動脈の孤立性病変の適応にて、2013年9月にB型解離の適応にてそれぞれPMA（Pre-Market Approval）を取得している。2015年1月現在、外傷性大動脈損傷及びB型解離の適応（大動脈瘤を含む。）を取得している47か国において、 本の販売実績がある。

(3) 本品における不具合発生状況

海外における外傷性大動脈損傷、解離及び大動脈瘤の適応を含めた本品の使用に伴い発生した不具合の発生件数及び頻度は、2015年1月時点で表1のとおりであり、全体で2.37% (■件/■本) であった。なお、当該不具合発生に伴い改善策等を行った事例はない。

表1. 外国における不具合の発生状況 (2015年1月時点)

不具合の種類	発生件数 ^I	発生頻度 (%) ^{II}
Aorto-uni-iliac		0.01%
ステントワイヤー破損		0.00%
タイプIエンドリーク		0.20%
タイプIIエンドリーク		0.01%
タイプIIIエンドリーク		0.04%
タイプ不明のエンドリーク		0.05%
マイグレーション		0.03%
不正確な位置での展開		0.15%
感染		0.04%
虚血		0.04%
塞栓症		0.04%
死亡 ^a		0.20%
腎合併症		0.02%
挿入時の前進操作不可		0.05%
アクセス血管の合併症		0.02%
側枝血管の閉鎖		0.23%
大動脈解離		0.10%
持続性の偽腔内灌流		0.05%
偽腔の拡大		0.02%
追加的外科処置		0.16%
追加的血管内治療		0.60%
低血圧		0.04%
脳梗塞		0.09%
不全対麻痺		0.04%
麻痺		0.07%
瘤拡大		0.05%
瘤破裂		0.04%
合計 ^I		2.37%

I: 報告事象数: 同一患者が複数の事象を報告することがある。

II: 販売数に基づく発生頻度であり、小数第3位を四捨五入して算出した。

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本一変申請において、本品の仕様の変更はないため、仕様の設定に関する評価資料の提出は省略され、以下に示す初回承認時の大動脈瘤用と同じ仕様が設定された。

a 本品に関する不具合情報の収集では、デバイス関連死亡の判定は実施されていなかった。死亡の内訳は、詳細不明 0.01%*、併存疾患による死亡0.03%*、術中死0.04%*、術後 1日以内の死亡0.03%*、術後 30日未満の死亡0.06%*、術後 30 日以降の死亡 0.01%*であった。

ステントグラフトの仕様としては、表面、水漏れ検査、屈曲半径、ラディアルフォース、急性移動耐性、MRI 安全性、X 線不透過性、生物学的安全性、グラフトの長軸方向引張強度、グラフトの破裂強度が設定された。デリバリーカテーテルの仕様としては、カテーテル接合部引張強度、ハブトルク強度試験、ガイドワイヤ適合性、カテーテル漏れ試験、生物学的安全性が設定された。また、デリバリーシステムの仕様として、表面、無菌性の保証、展開力、イントロデューサシース適合性、展開システム引張強度、展開信頼性、X 線不透過性、生物学的安全性、残留 EOG 濃度、エンドトキシンが設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本一変申請にて追加する外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離と大動脈瘤では、病態や解剖学的所見が異なることから、本申請において大動脈瘤と同一の仕様及び規格値を設定することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

大動脈瘤治療の対象患者は高齢者が多く（本品を用いて大動脈瘤治療を行った TAG08-03 臨床試験では平均 71.9 ± 9.8 歳）、一般的に大動脈直径が大きく膨張した動脈を有し、大動脈弓部の傾きは小さい傾向にある。

一方、外傷性大動脈損傷は、一般的に若年者に多く（本品を用いて外傷性大動脈損傷治療を行った TAG08-02 臨床試験では平均 44.1 ± 19.9 歳）、大動脈直径は小さい傾向、胸部大動脈の中核側と末梢側の血管径の差がより大きい傾向、及び弓部の傾斜はより急峻の傾向がある。しかし、外傷性大動脈損傷治療においては、患者の解剖学的要件にあった小径でテーパ型ステントグラフトが選択され、ステントグラフトの中核側及び末梢側は大動脈瘤と同様に解離のない部位に留置されることから、大動脈瘤と同一の品目仕様を設定することは特段の問題はないと考える。

また、合併症を伴う急性 B 型解離については、解離した大動脈組織は大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷の病態と比較してより脆弱なため、ステントグラフト留置による解離進展、進展に伴う逆行性大動脈解離（以下「逆行性解離」という。）及び破裂等の有害事象の発生リスクがある。また、一般的に解離の末梢部分は腹部大動脈まで及ぶことも多いため、ステントグラフトの中間及び末梢部分は解離血管に留置されることが多いと想定される。そのため、ステントグラフトによる解離治療においては、ステントグラフトの長さ、径及び留置場所を考慮し、ステントグラフトの中核端にあるベアステント部分を解離血管に留置しないこと、並びに半径方向に過度な力を加えることを回避することが推奨されている。したがって、本品を用いた治療の際においても、ステントグラフトの中核端は解離のない部位に留置すること、主要エントリー亀裂から少なくとも 10 cm 以上の血管をステントグラフトで覆い隔壁を安定させることが必要となる。また、解離の留置環境は、大動脈瘤及び外傷性大動脈損傷とは異なり、中核側の最近位部の動脈径を基にステントグラフトサイズを選択するため、末梢側の留置部では真腔の径よりも大きな本品が留置される場合も想定され、径の差

により大動脈破裂を起こす可能性が考えられる。大動脈破裂に関連する仕様としてラディアルフォースが考えられるが、急性期の解離血管隔壁は非常に動的であることから、ステントグラフト留置による主要エントリー閉鎖後には速やかに大動脈のリモデリングが促進され、臨床上問題となる当該有害事象のリスクは低減され则认为。以上のことから、本品に設定されているラディアルフォースの規格値が病態に関わらず同一とすることは特段の問題はないと考える。また、本品を用いて急性 B 型解離治療を行った臨床試験（TAG08-01 臨床試験）において、大動脈破裂の発生率は術後 30 日までに 2.0%（1/50 例）、術後 31 日から術後 12 か月までに 2.2%（1/45 例）であった。しかし、この 2 件は臨床事象判定委員会（Clinical Events Committee、以下「CEC」という。）により 1 件（患者番号：139-001）はタイプ Ia エンドリークの遷延による破裂であり、本品に関連する事象ではないと判定され、残りの 1 件（患者番号：126-003）については本品との関連性は不明と判定されている。さらに、当該発生率は、公表論文における発生率と同等であり、本品特有の事象ではないと考えられることから、現在設定している品目仕様は適切である。

以上を踏まえ、外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離の品目仕様の項目及び規格値を大動脈瘤で設定したものと同一とすることは妥当であるとする。

申請者の回答を踏まえ、総合機構は以下のとおり考える。

①外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離用ステントグラフトに関する仕様の項目について

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、血管内腔又は真腔開存を維持できる物理的・化学的性能が外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離用ステントグラフトにもそれぞれ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判断した。

②外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離用ステントグラフトに関する仕様の規格値について

本品を用いた外傷性大動脈損傷治療において、上述のように対象患者の状態及びステントグラフトの留置環境を踏まえると、(1) 病変部へのアクセス困難に伴う血管損傷等の有害事象、(2) 適切な位置への留置ができないことに伴うタイプ Ia エンドリークの発生、(3) ステントグラフトの移動による病変部への血液流入、及び (4) ステントグラフトのキンクにより生命維持に必要な血流の確保が困難になる等の重篤な有害事象が想定される。したがって、当該事象に関するステントグラフトの仕様である、デリバリー性能、ラディアルフォース、移動抵抗性、耐キンク性等が本品を有効かつ安全に使用するうえで臨床上問題ないように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、外傷性大動脈損傷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であるとする。したがって、申請者も説明しているように、外傷性大動脈損傷用ステントグラフトにおける規格値の妥当性については、臨床試験成績も踏まえ

て総合的に評価する必要がある。

本品は自己拡張型ステントを採用していること、並びに小径、最短型及びテーパー型の外傷性大動脈損傷に特化したサイズバリエーションをそろえていることから、サイズ選択を適切に行うことにより、上述の懸念の発生を最小限に抑えることは可能である。また、後述する本品を用いた TAG08-02 臨床試験においては、登録された 51 症例すべてにおいて目的の部位への本品の留置に成功しており（手技的成功 100%）、タイプ Ia エンドリークの発生も認められなかった。加えて、ステントグラフトの移動に関してはコアラボ判定にて 1 件（1/51 例）認められたものの、これに関連した合併症等は発生していないこと、及びステントグラフトのキンクは当該臨床試験では報告されていない。以上のことから、外傷性大動脈損傷用ステントグラフトにおける規格値の妥当性については、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ず、申請者の設定した品目仕様の規格は受け入れ可能と判断した。

また、外傷性大動脈損傷と同様に、急性 B 型解離に関する適切な病態モデルについても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、上述のとおり、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想定される。加えて、申請者も説明するように、後述する本品を用いた TAG08-01 臨床試験においては、術後 12 か月までに本品に関連する大動脈破裂、並びにステントグラフトの移動及び展開不良に関する不具合は 1 例も報告されていない。したがって、急性 B 型解離用ステントグラフトにおける規格値の妥当性については、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ず、申請者の設定した品目仕様の規格は受け入れ可能と判断した。

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>

本一変申請において、機能及び性能に影響する原材料の変更等はないため、安定性及び耐久性に関する評価資料の提出は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本一変申請において安全性及び耐久性に関する資料を省略するとの申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

ニ．法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<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、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）について定めた第 1 条、最終的な残留リスクの開示について定めた第 2 条第 4 号、及び医療機器の意図する有効性等について定めた第 6 条に対する適合性については、チ項に述べるように、当初申請者が設定していた事項だけでは不十分であると判断した。そのため、チ項の＜総合機構における審査の概要＞に記載するように、外傷性大動脈損傷に関するトレーニング義務化等のリスク低減措置の追加実施及び使用目的の変更を指示し、申請者はこれ了承した。

ホ．性能に関する資料

【物理的・化学的試験、生物学的安全性試験、機械的安全性、機器の性能・効能・使用方法を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本一変申請において、本品の性能に影響を与える変更は行っていないことから、物理的・化学的試験、生物学的安全性試験、機械的安全性、機器の性能・効能・使用方法を裏付ける試験に関する評価資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、「ロ．仕様の設定に関する資料」での申請者の考察及び総合機構の見解も踏まえ、申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

ヘ．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提出された。

＜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>

本一変申請において、製造方法、製造工程及び製造施設、滅菌方法並びに品質管理に変更がないため、製造方法に関する資料の提出は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本一変申請において製造方法に関する資料の提出を省略するとの申請者の説明に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>

本一変申請の添付資料として、外傷性大動脈損傷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にて実施された臨床試験（TAG08-02 臨床試験）、合併症を有する急性 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て米国にて実施された臨床試験（TAG08-01 臨床試験）に関する成績が提出された。

<TAG08-02 臨床試験（実施期間：2009 年 12 月～2016 年 1 月終了予定）の概略>

1) 試験方法

TAG08-02 臨床試験（以下「外傷治験」という。）は、外傷性大動脈損傷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に、「治療担当医により修復を要すると判断された外傷性大動脈損傷」があり、本品に適合した解剖学的要件を有する外傷患者を対象として、米国の 21 施設で実施された多施設共同単腕臨床試験である。本治験は、安全性の主要評価項目として「術後 30 日間の全死因死亡率」が、有効性の主要評価項目として「術後 30 日間の再処置を必要とする主要な機器関連有害事象の非発生率」がそれぞれ設定された。

外傷性大動脈損傷に対して TEVAR 治療を行った複数の試験成績を用いてメタ解析を行った文献⁸、及び自社既承認品である大動脈瘤用ステントグラフト「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。以下「前世代 TAG」という。）により外傷性大動脈損傷を治療した小規模臨床試験（TAG04-01 試験）の 30 日死亡率が 5%（1/20 例）であったことから、死亡率 7.6%を予測発生率として引用し、より保守的な観点から本品の全死亡率を 10%と推定した。この推定値において 95%信頼区間の半幅値が 8.5%以下を示すように症例数設定が行われ、症例数は 51 例と設定された。なお、本治験での統計解析は記述統計のみ行われ、仮説検証試験としては実施されなかった。

外傷治験の選択基準は、表 2 に示すとおりであり、本品留置に必要な解剖学的要件を満たさない患者、大動脈又は全身性に感染が疑われる患者、及び外傷重症度スコア^bが 75 であ

^b 外傷患者における予測生存率（probability of survival）を算出するスコアであり、以下の 3 つの項目から求められる。①RTS（revised trauma score）：外傷の生理学的重症度を示す指標（入院時点での呼吸数、収

る患者等は除外された。

表 2. 外傷治験の患者選択基準、及び本品留置に必要な解剖学的要件の概要

＜主な患者選択基準＞	
●	治療担当医により修復を要すると判断された外傷性大動脈損傷があること
●	本品を用いた血管内修復が、大動脈の損傷から 14 日以内に実施可能であること
●	外傷性大動脈損傷は左鎖骨下動脈と腹腔動脈の間に存在し、これらの血管は含まないこと
＜本品留置に必要な解剖学的要件の概要＞	
●	瘤化していない中核及び末梢側のネック長が 20 mm 以上であること。
●	大動脈のネック内径が 16～42 mm の間であること。
●	腸骨大腿動脈アクセスの血管径及び形態（微小な血栓、石灰化、及び屈曲の有無）が血管のアクセス手技及び使用する関連機器に適していること。

本治験では、登録スクリーニングが 87 例に実施された後、選択除外基準及び本品留置に必要な解剖学的要件を満たす 51 例が登録され、本品による治療が実施された。なお、当該 51 例が有効性及び安全性の解析対象集団（以下「外傷治療群」という。）とされた。

2) 患者背景

本治験における患者背景及び併発外傷は以下のとおりであった（表 3、表 4）。

表 3. 外傷治験の患者背景

患者背景	外傷治療群
登録被験者数	51 例
年齢（歳）（平均値±標準偏差）	44.1 ± 19.9 歳
負傷から治療までの時間（時間）（平均値±標準偏差）	50.5 ± 68.4 時間
負傷の原因	
自動車事故	43 (84.3%)
歩行中の自動車による事故	2 (3.9%)
高所からの転落	1 (2.0%)
その他	5 (9.8%)
外傷重症度スコア（平均値±標準偏差）	31.8 ± 14.2
ISS 多発性外傷	
多発性外傷（ISS>17）	43 (84.3%)
非多発性外傷（ISS≤17）	8 (15.7%)

縮期血圧、Glasgow coma scale による意識レベルから求める）、②ISS（injury severity score）：生体としての重症度評価であり、外傷の解剖学的な損傷評価である AIS（abbreviated injury scale）の重症度指数を利用して算出する、③年齢。

○ 外傷重症度スコアが 75 以上の場合、受傷により死亡するリスクが増加する患者であることから設定された。

表 4. 外傷治療群の 10%以上で報告された併発外傷

併発外傷の種類	外傷治療群
登録被験者数	51例
併発外傷	50 (98.0%)
胸郭骨折及び脱臼	41 (80.4%)
気胸及び胸水貯留	33 (64.7%)
皮膚損傷	30 (58.8%)
腹部損傷	24 (47.1%)
椎体骨折及び脱臼	23 (45.1%)
上肢骨折及び脱臼	22 (43.1%)
胸部及び肺損傷	20 (39.2%)
下肢骨折及び脱臼	16 (31.4%)
骨盤骨折及び脱臼	16 (31.4%)
肺実質障害	11 (21.6%)
頭蓋骨骨折、顔面骨骨折及び脱臼	11 (21.6%)
部位不明の損傷	8 (15.7%)
消化管出血	7 (13.7%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	7 (13.7%)
部位特定損傷	7 (13.7%)
貧血	6 (11.8%)
四肢損傷 (外傷性切断を含む)	6 (11.8%)

本外傷治験において、本品が 1 本留置された症例が 88.2% (45/51 例)、2 本留置された症例が 11.8% (6/51 例) であった。また、対麻痺防止のために実施された補助的方法は、脳脊髄液ドレナージ 1 例、高血圧誘発 2 例、薬剤治療 1 例であった。

3) 試験結果

①手技的成功率

手技的成功率は 100%であり、51 例すべての症例において問題なく本品が留置された。

②安全性の主要評価項目

「術後 30 日間の全死因死亡率」は 7.8% (4/51 例、95%信頼区間 3.1 - 18.5%) であった (表 5)。また、術後 12 か月までの死亡例の詳細は表 6 に示すとおりであった。

③有効性の主要評価項目

「術後 30 日間の再処置を必要とする主要な機器関連^d有害事象の非発生率」は 100%であり、術後 30 日までに当該有害事象を生じた症例は報告されなかった。

表 5. 外傷治験における死亡率

評価時期	外傷治療群 ^f
術後 30 日間	7.8% (4/51 例)
術後 31 - 365 日	4.3% (2/47 例)

I: 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 6. 外傷治験における死亡症例の詳細

患者番号	年齢/性別	死亡までの 日数	CEC 判定			ISS スコア ^e	追加手技の有無
			死因	機器関連 ^d	手技関連 ^d		
429-009	85/女性	1	脾動脈瘤破裂	なし	なし	36 点	なし
116-005	66/男性	2	不明 (心肺停止)	なし	なし	29 点	なし
179-004	87/女性	12	呼吸不全	なし	なし	18 点	なし
158-005	31/女性	17	循環性ショック	なし	なし	45 点	なし
424-003	78/男性	57	外傷性脳損傷	なし	なし	66 点	なし
179-001	41/男性	204	フェンタニル毒性	なし	なし	20 点	なし

④重篤な有害事象発現率

外傷治療群のすべての重篤な有害事象^f発現率は、術後 30 日以内に 39.2% (20/51 例)、6 か月までに 11.4% (4/35 例)、12 か月までに 12.5% (1/8 例) であった。そのうち、機器又は手技関連の重篤な有害事象については、表 7 に示すとおりであった。

^d 機器又は手技との関連性は、以下の定義に従い、CEC 判定された。「機器との関連あり：有害事象の原因又は主因が機器の機能又は特性によるもの」、「手技との関連あり：有害事象の原因又は主因が手技による (機器ではない) 場合」

^e ISS スコアは 75 点満点で採点された。

^f 重篤な有害事象は以下のとおり定義された。(1) 死に至る事象、(2) 被験者、使用者又はその他の者の健康状態に著しい悪化を来す事象 (①生命を脅かす疾患又は傷害に至る事象、②身体構造又は機能の永続的障害に至る事象、③入院又は入院期間の延長が必要になる事象、④身体構造又は機能の永続的障害を予防するための内科的又は外科的介入に至る事象、⑤胎児仮死、胎児死亡又は先天性異常/先天性欠損を来す事象)

表 7. 外傷治験における機器又は手技関連の重篤な有害事象の要約（CEC 判定）

	治療当日	治療後	1 か月	6 か月	12 か月	合計
被験者数（例）	51	51	48	35	8	51
事象発生例数	0 (0.0%)	1 ^g (2.0%)	0 (0.0%)	1 ^h (2.9%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)
虚血性脳卒中	-	1 (2.0%)	-	0 (0.0%)	-	1 (2.0%)
間欠性跛行	-	0 (0.0%)	-	1 (2.9%)	-	1 (2.0%)

⑤大動脈破裂、エンドリーク発生率及び外科的治療への移行率

大動脈破裂、エンドリークの発生及び外科的治療への移行率は、術後 12 か月まで 1 例も認められなかった（表 8）。なお、治験実施施設からは機器関連有害事象として、「軽微なエンドリーク」が 2 件報告されたが^k、いずれも重篤性なしと判断されており、追加治療はなされなかった。また、ステントグラフトの移動（10 mm 以上の移動）は、術後 12 か月までに 1 件（2.2%）認められたが^l、これに関連した合併症は認められなかった。

^g 患者番号：429-009 は、自動車事故で受傷、胸部下行大動脈の外傷性損傷、複数の肋骨骨折、複数の脾臓裂傷、左血気胸、右恥骨上肢骨折（転位あり）、額の裂傷及び顔面挫傷と診断された。初診時の外傷重症度スコアは36点であった。外傷性大動脈損傷に対し TEVAR が行われ、その際に左鎖骨下動脈は完全に被覆された。本品の留置には成功したが、被験者は覚醒しなかった。術後 1 日目に血圧低下をみとめ、最終的に手術室で試験開腹を行ったところ、腹腔内出血を伴う脾動脈瘤破裂が発見されたため脾臓摘術が実施された。被験者は同日死亡した。主な死因は大量出血を伴う脾動脈瘤破裂と報告された。当該死亡は、「機器又は血管内修復法術とは無関係である」と CEC 判定された。一方で、術後 1 日目に発現した虚血性脳卒中は、CEC が「手技との関連あり」と判定した。

^h 患者番号：424-005 は左鎖骨下動脈が部分的にステントグラフトにより被覆されたが、治療時に左鎖骨下動脈に処置は行われなかった。術後 6 か月目に左上肢虚血症状が報告されたため、経カテーテル的血管形成術が実施され、有害事象は寛解した。この有害事象は CEC が「血管内修復術との関連あり」と判定した。

ⁱ 「外科的治療への移行」は、初回治療部位（本品留置部位）に対して外科的開胸術を行い、人工血管を縫いつけて留置したものと定義された。

^j 患者番号：424-003 において、術後 14 日目に治療を必要としない軽微なタイプ II エンドリークが報告された。

^k 患者番号：141-003 において、治療時（術当日）に治療を必要としない軽微なタイプ III エンドリークが報告された。CEC は当該事象を「手技の完了時に解消した不確定な手技関連のエンドリーク」と判定した。

^l 患者番号：401-002 において、術後 146 日目に実施した CT で判定された。

表 8. 外傷治験における大動脈破裂、及びエンドリーク等の発生率（コアラボ判定）

観察期間	1 か月	6 か月	12 か月	合計
被験者数（例）	48	35	8	48
CT/MR 検査数	45	23	6	46 ^m
CT/MR 又は X 線検査数 ^l	45	24	6	46 ^m
大動脈破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
エンドリーク ⁿ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ステントグラフトの移動	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.2%) ^m
外科的治療への移行	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ステントグラフトの完全性 (破損、突出/浸食、管腔閉塞、 デバイス圧縮)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

I : 破損発生率の算出時に使用する母数

<TAG08-01 臨床試験（実施期間：2010 年 1 月～2016 年 1 月終了予定）の概略>

1) 試験方法

TAG08-01 臨床試験（以下「急性 B 型解離治験」という。）は、発症から 14 日以内の急性 B 型解離患者に対する本品の有効性及び安全性を検証することを目的とし、破裂又は灌流障害のいずれか 1 つ以上の合併症を有し、かつ本品に適合した解剖学的要件を有する急性 B 型解離患者を対象として、米国の 26 施設で実施された多施設共同単腕臨床試験である。主要評価項目は、安全性の評価として「術後 30 日間の全死因死亡率」、有効性として「術後 30 日フォローアップ来院時点のコアラボ評価による主要エントリー亀裂の遮断率」が設定された。本品による治療の主目的は急性期における死亡の回避であることを踏まえ、当該治験の一次仮説は「術後 30 日間の全死因死亡率が達成基準 0.25 を下回ること」と設定されるとともに、当該治験の評価はベイズ流適応的方法に従って行うこととし、最小登録数を 50 例、以降 25 例追加ごとに評価し、最大登録数は 200 例と設定された。それぞれの評価時点における全死因死亡率が 0.25 を下回る（試験成功）事後確率と、試験成功の事後予測確率のそれぞれに基づいた有効中止及び無効中止の判定が計画された（表 9）。なお、当該達成基準は前世代 TAG の治験データを含む公表文献、急性大動脈解離患者の国際レジストリ（International Registry of Acute Aortic Dissection。以下「IRAD」という。）から得られたデータ、及び SVS が収集した TEVAR による解離治療を行った 5 件の医師主導 IDE (Investigational Device Exemption) 試験から得られたデータ¹⁰（以下「SVS の TEVAR 治療群データ」という。）をもとに設定された。

^m 術後 1 か月フォローアップには来院せず、6 か月フォローアップには来院した被験者がいたため、合計は 46 名となった。

ⁿ エンドリークについては、タイプ I～IV 及び分類不明なものがそれぞれ評価された。

急性 B 型解離治験の主な選択基準及び本品留置に必要な解剖学的要件は、表 10 に示すとおり設定された。

表 9. 各解析時の試験成功判定に要求される確率¹

解析	事後確率 = $\Pr(\theta < 0.25 \mid \text{データ})$	判定	試験成功の事後予測確率 = $\Pr(\text{成功} \mid \text{データ})$	判定
N = 50	≥ 0.99	中止（有効）	< 0.10	中止（無効）
N = 75	≥ 0.99	中止（有効）	< 0.10	中止（無効）
N = 100	≥ 0.975	中止（有効）	< 0.10	中止（無効）
N = 125	≥ 0.975	中止（有効）	< 0.10	中止（無効）
N = 150	≥ 0.975	中止（有効）	< 0.10	中止（無効）
N = 175	≥ 0.975	中止（有効）	< 0.10	中止（無効）
N = 200	≥ 0.975	性能目標に適合	-	-

I：本急性 B 型解離治験の性能目標を 25%としたときの頻度論的第一種の過誤が 4.98%に制御される。
また、検出力については、性能目標値に対する本品の値の範囲について 10 万件の治験シミュレーションを実施して頻度論による検出力を算出した。その結果、本治験で得られる術後 30 日間の全死因死亡率データが予想死亡率として設定した 15%であった場合の検出力は 92%と十分保たれていることが確認された。

θ ：術後 30 日間の全死因死亡率。

表 10. 急性 B 型解離治験における患者選択基準、及び本品留置に必要な解剖学的要件の概要

<主な患者選択基準> ● 症状発現から診断まで 14 日以内であること。 ● 破裂又は灌流障害のいずれか一つ以上の合併症が認められること。 ● 解離全体が左鎖骨下動脈末梢側に位置すること。 ● 偽腔開存型の大動脈解離で、内膜フラップが真腔と偽腔を隔て、胸部大動脈に二重の血流路が存在すること。 <本品留置に必要な解剖学的要件の概要> ● 20 mm 以上のランディングゾーンを主要エントリー亀裂の中枢側に有し、ランディングゾーンの中枢端には解離がないこと。 ● 中枢側ランディングゾーンの中枢端の大動脈内径は 16～42 mm の範囲内であること。 ● 腸骨大腿動脈アクセスの血管径及び形態（微小な血栓、石灰化、及び屈曲の有無）が血管のアクセス手技及び使用する関連機器に適していること。
--

本治験では、登録スクリーニングが 170 例に実施された後、選択除外基準及び本品留置に必要な解剖学的要件を満たす 50 例が登録され、本品を用いた治療が実施された。なお、当該 50 例が有効性及び安全性の解析対象集団（以下「急性 B 型解離治療群」という。）とされた。

2) 患者背景

本治験における患者背景、主要なエントリー及び解離の位置は表 11 のとおりであった。

表 11. 急性 B 型解離治験の患者背景

患者背景	急性 B 型解離治療群
被験者数	50 例
性別	
男性	37 (74.0%)
女性	13 (26.0%)
人種	
白人又は白人種	28 (56.0%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	17 (34.0%)
アジア系／東洋系	1 (2.0%)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (2.0%)
その他	3 (6.0%)
年齢 (歳) (平均値±標準偏差)	57.1 ± 11.6 歳
体重 (kg) (平均値±標準偏差)	97.4 ± 23.5 kg
身長 (cm) (平均値±標準偏差)	173.5 ± 10.2 cm
症状発現から診断までの日数 (平均値±標準偏差)	1.2 ± 1.8 日
症状発現から診断までの日数	
6 日以内	49 (98.0%)
7～14 日	1 (2.0%)
確認された解離の末梢側領域 (コアラボ)	
胸部下行大動脈	5 (10.0%)
腹腔動脈	4 (8.0%)
上腸間膜動脈	1 (2.0%)
腎動脈	5 (10.0%)
下腸間膜動脈	5 (10.0%)
腸骨動脈	30 (60.0%)
解離に伴う合併症	
灌流障害	39 (78.0%)
破裂	9 (18.0%)
灌流障害と破裂の併発	2 (4.0%)
灌流障害を有する被験者群 ¹	41 例
臓器灌流障害	15 (36.6%)
腎灌流障害	30 (73.2%)
下肢灌流障害	18 (43.9%)
脊髄灌流障害	3 (7.3%)

1: 被験者は複数の灌流障害症状を有している場合がある。

本治験において、実際に留置された本品の本数の内訳は表 12 のとおりであった。また、52% (26/50 例) の症例に本品による治療の際に 37 件の追加手技が実施され、その大部分 (20 件) は大動脈分枝血管への灌流回復を目的とした末梢血管ステント留置術であった (表 12)。

表 12. 使用した機器数及び治療時の追加手技

	急性 B 型解離治療群
被験者数	50 例
ステントグラフト留置数 (初回留置)	
1	31 (62.0%)
2	15 (30.0%)
3	3 (6.0%)
4	1 (2.0%)
治療時の追加手技	26 例 (52.0%)
(内訳と件数)	
血管内開窓術	2 件
大動脈ステント留置術 [○]	0 件
末梢血管ステント留置術	20 件
外科的バイパス術	4 件
血管形成術	5 件
その他の手技 [Ⓟ]	6 件
合計	37 件

3) 試験結果

①安全性の主要評価項目

「術後 30 日間の全死因死亡」は 4 例であり、治験中にフォローアップ不能 1 例が報告された。確認された死亡 4 例のみで評価する場合、「術後 30 日間の全死因死亡率」は 8.0% (4/50 例) であり、フォローアップ不能例を死亡に含めた場合は 10.0% (5/50 例) であった。術後 30 日間に死亡に至った被験者の割合が 0.25 を下回る事後確率はそれぞれ 0.998、0.994 となり、いずれの場合においても有効中止の判定基準である 0.99 以上を満たしたため、表 9 に基づき、被験者登録は 50 例で終了となった (表 13)。なお、術後 31 日から術後 12 か月までの死亡は、解離性大動脈瘤破裂 1 例、急性心筋梗塞 1 例の計 2 例が報告された (表 14)。

○ 急性 B 型解離治験では、2 例の大動脈ステント留置術の報告があったが、うち 1 件は本品の留置を誤って登録したものであり、残りの 1 件は分枝血管に末梢血管ステントを留置したものであったと報告された。したがって、本治験では追加手技としての大動脈ステント留置術は実施されていない。

Ⓟ 当該手技の内訳はアクセス血管修復のための右総大腿動脈パッチ移植 (1 例)、左鎖骨下動脈閉塞のためのコイル塞栓術 (1 例)、左大腿動脈血栓除去術 (2 例)、腸管癒着に対する試験開腹 (1 例)、左頸動脈ステント留置及び大腿動脈再開通 (1 例) であった。

表 13. 急性 B 型解離治験における術後 30 日間の全死因死亡率

症例	死亡 例数	術後 30 日間の 死亡割合	達成目標	Pr (死亡率<0.25 データ)	試験成功の 事後予測確率 Pr (成功 データ)
死亡症例のみ	4/50	0.0800	0.25	0.998	0.987
死亡症例 + 追跡不能例	5/50	0.1000	0.25	0.994	0.962

表 14. 急性 B 型解離治験における死亡症例の詳細

患者 番号	年齢/ 性別	死亡 日数	CEC 判定			追加手技の有無
			死因	機器関連	手技関連	
135-001	68/女性	0 日	大動脈解離 ^q	なし	あり	あり
139-001	78/男性	0 日	大動脈破裂 ^r	あり	あり	なし
141-008	42/男性	5 日	脳虚血 ^s	なし	なし	あり
181-008	58/男性	3 日	肺塞栓症 ^t	なし	あり	なし
126-003	62/男性	89 日	大動脈弓中枢側の Stanford A 型、 DeBakey 分類 2 型 解離性動脈瘤破裂 ^u	不明	不明	なし
120-007	74/女性	182 日	急性心筋梗塞	なし	なし	なし

^q 中枢エントリー閉鎖のため本品 2 個を留置され、灌流障害に対する補助手技として右総腸骨動脈及び右外腸骨動脈ステント留置術並びに左鎖骨下動脈に外科的バイパス術が実施された。被験者は術後間もなく無脈性心室頻拍に陥った。心肺蘇生を行いながら実施した経食道心エコーにより上行大動脈解離が確認された。手術室にて頸動脈ステントと併用して左総頸動脈を閉塞し前世代 TAG が中枢側へ留置されたが、被験者は死亡した。

^r 申請者は、術中にタイプ Ia エンドリークが認められた（機器関連）ことに加え、術前に診断し得なかった穿通性潰瘍が主要なエントリー亀裂の中枢側に存在したことが剖検で判明したため、主要なエントリー亀裂の閉鎖が成功しなかった（手技関連）と考察した。

^s 大動脈解離に起因する末梢灌流障害の発症から 11 時間後に本品により治療された。術後 1 日目に結腸壊死と診断され腸管切除を実施した。さらに術後 4 日目にも壊死小腸が切除された。その後、多臓器不全に陥り、術後 5 日目に脳幹反射消失とともに、頭部 CT にて広範な低酸素障害によるびまん性の脳浮腫が確認された。術後 5 日目に被験者は死亡した。申請者は「大動脈解離の病態悪化に伴う脳虚血性損傷に伴う多臓器不全の可能性が高い」と考察した。

^t 被験者は身長 ■■■■ cm、体重 ■■■■ kg であり、手術時間が 3 時間以上であったにもかかわらずヘパリン使用量は 8,000 単位にとどまった。申請者は「肥満が肺塞栓の原因となった可能性がある」と考察した。

^u 術後 89 日目に激しい頭痛を訴えて救急外来を受診した。頭部 MRI 施行中に被験者は無反応となり、救命処置が実施された。30 分以上蘇生を試みたが、被験者は死亡した。剖検が行われ死因が確定した。

②有効性の主要評価項目

「主要エントリー亀裂の遮断率」の解析については、術後 30 日解析評価期間（術後 15～59 日）内に術後 30 日来院を終了し、CT 又は MR 画像が分析のためコアラボへ提出された被験者 40 例に対して実施された結果、97.5%（39/40 例）の症例において遮断が確認された（表 15）。加えて、術後 12 か月までの有効性については、表 16 に示すとおりであった。

表 15. 主要エントリー亀裂遮断率

評価時期	解析症例数	遮断例	遮断率（95%信頼区間）
術後 30 日	40 ^v	39	97.5%（87.1 - 99.6%）
術後 12 か月	37 ^w	37	100%（90.6 - 100.0%）

表 16. 本品の有効性に関する評価項目

評価時期	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 ^x
術後 30 日	8.0%（4/50 例）	8.0%（4/50 例）	2.0%（1/50 例）	—
術後 31 - 365 日	4.4%（2/45 例）	2.2%（1/45 例）	2.2%（1/45 例）	90.9%（30/33 例）

③重篤な有害事象

主だった重篤な有害事象^fの発生割合は、術後 30 日以内に 40.0%（20/50 例）、術後 12 か月までに 13.3%（6/45 例）であった（表 17）。本急性 B 型解離治験の達成基準の設定根拠の一つである SVS の TEVAR 治療群データ¹⁰と比較したところ、主だった重篤な有害事象のうち脳卒中（14.0%）及び呼吸不全（18.0%）の発生率が点推定値では高い傾向にあった。

^v 有効性適格集団は、術後 30 日解析評価期間（15～59 日）内に来院を終了し、CT 又は MR 画像が分析のためコアラボへ提出されている被験者と定義した。被験者 5 例は、死亡、フォローアップ不能、又は同意の撤回により術後 30 日来院時の評価が得られなかった。また、残りの 5 例は術後 30 日解析評価期間内に評価できなかった（画質不良 1 例、許容期間外での CT 実施 3 例、患者の腎臓の状態により造影剤が使用できなかった 1 例）。この 5 例中 4 例は術後 6 か月時点の評価を受け、主要エントリー亀裂遮断が確認された。

^w 術後 12 か月時点では死亡、フォローアップ不能又は同意の撤回により 10 例の評価が得られなかった。試験継続中の被験者 40 例のうち、37 例は主要エントリー亀裂の評価が得られた。試験継続中ではあるが、12 か月来院時のデータが得られていない被験者は 3 例であった（連絡不能 1 例、区域外への移動 1 例、CT 以外による検査（心エコー）1 例）。

^x 偽腔増大回避率は、「偽腔の範囲が治療前のベースライン値から 5 mm 以上の縮小又は変化なしの症例の割合」として算出した。

表 17. 急性 B 型解離治療における主だった重篤な有害事象発生率

	急性 B 型解離治療群		SVS の TEVAR
	術後 30 日	術後 31 - 365 日	治療群データ
被験者数 (例)	50	45	85
事象発生日数	20 (40.0%)	6 (13.3%)	32 (37.6%)
死亡	4 (8.0%)	2 (4.4%)	9 (10.6%)
心筋梗塞	2 (4.0%)	1 (2.2%)	1 (1.2%)
脳卒中 [※]	7 (14.0%)	0 (0.0%)	8 (9.4%)
腎不全 (+透析)	3 (6.0%)	—	8 (9.4%)
呼吸不全 (人工呼吸器装着)	9 (18.0%)	1 (2.2%)	2 (2.4%)
麻痺/不全対麻痺	3 (6.0%)	1 (2.2%)	8 (9.4%)
腸管虚血	2 (4.0%)	—	3 (3.5%)
大動脈破裂	1 (2.0%)	1 (2.2%)	—
逆行性解離	3 (6.0%)	2 (4.4%)	8 (9.4%)

大動脈破裂の発生率は、術後 30 日以内に 2.0% (1/50 例)、術後 31 日から 12 か月までに 2.2% (1/45 例) であった。なお、大動脈破裂が生じた 2 症例 (患者番号: 139-001 及び 126-003) はそれぞれ術後 0、89 日目に死亡した (表 14)。

外科的治療への移行[†]は術後 12 か月時点までにおいて、1 例も報告されていない。また、逆行性解離の発生率は、術後 30 日以内に 6.0% (3/50 例)、術後 31 日から 12 か月までに 4.4% (2/45 例) であった。逆行性解離に対する介入治療の詳細については、表 18 に示すとおりであり、疾患進行による可能性が最も高い事象が 2 件 (患者番号: 126-003 及び 130-001)、手技によるもの (医原性) 1 件 (患者番号: 135-001)、機器又は手技のいずれかの原因に関連する可能性があるもの 1 件 (患者番号: 178-001)、及び情報が不十分で機器又は手技との関連性が推定できていないもの 1 件 (患者番号: 140-004) であった。

本品留置後のステントグラフトの破損、突出/腐食、管腔閉塞、及びデバイス圧縮は術後 24 か月までに 1 例も確認されなかった。

[※] SVS の TEVAR 治療群データでは重篤な脳卒中のみを対象としていることから、2 件の非重篤な脳卒中は急性 B 型解離治療群から除外された。

表 18. 逆行性解離に対する介入治療の詳細

患者番号	事象発現日	事象の内容	自社判定による機序の可能性	処置内容及び転帰	介入治療の詳細等
126-003	89 日	大動脈弓中枢側の Stanford A 型、DeBakey 分類 2 型 解離性動脈瘤破裂	疾患進行	死亡	剖検報告書では、致死性の動脈破裂は、留置した本品から進展したものではなく、疾患進行の可能性を示唆していた。施設の医療記録に血圧管理療法の不履行が注記されていた。
130-001	183 日	上行大動脈の仮性動脈瘤	疾患進行	上行大動脈置換術、被験者は回復	6 か月フォローアップ時に上行大動脈中枢側の限局性解離を伴う仮性動脈瘤が認められた。経過時間及び本品からの距離により、大動脈疾患の進行が示唆された。
135-001	0 日	逆行性解離	手技による (医原性)	死亡	逆行性解離が本品展開前の血管造影で視認された。逆行性解離の形成は、デリバリーカテーテルを進めるのが困難な状態で生じた血管外傷に起因している。
140-004	29 日	逆行性解離	不明	治療予定 ^z	留置した本品の中枢側端部から逆行性解離が進展しているように見えた。しかし、その部位にはバルーン血管形成術も行われていた。
178-001	6 日	逆行性解離	手技又は機器による	上行大動脈置換術、被験者は回復	治験担当医師は、機器留置時に IVUS により Stanford A 型解離の可能性を除外したと報告した。その後の CT スキャンにより、本品中枢側に起始する解離が明らかとなった。

術後 24 か月までに原疾患（解離）に直接関連して再処置を要した症例の割合は、表 19 に示すとおりであった。当該再処置の詳細は表 20 のとおりであり、7 例のうち 1 例（患者番号：141-008）は術後 5 日目に脳虚血のため死亡した。

表 19. 原疾患（大動脈解離）に直接関連した再処置の施行率^{aa}

	術後の観察期間						
	手技時	手技後	1 か月	6 か月	12 か月	24 か月	計
被験者数 (例)	50	48	45	45	42	22	50
事象発生例数	1 (2.0%)	5 (10.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.1%)	7 (14.0%)
外科的開胸術への移行	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)
前世代 TAG 追加留置	0 (0.0%)	1 (2.1%)	-	-	-	0 (0.0%)	1 (2.0%)
ステントグラフト追加留置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)
開窓術	0 (0.0%)	1 (2.1%)	-	-	-	0 (0.0%)	1 (2.0%)
末梢血管ステント留置術	0 (0.0%)	1 (2.1%)	-	-	-	0 (0.0%)	1 (2.0%)
外科的バイパス術	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	1 (2.0%)	4 (8.3%)	-	-	-	2 (9.1%)	6 (12.0%)

^z 当該症例は経過観察中に追加治療が不要と判断され、逆行性解離の治療は実施されなかった。

^{aa} 原疾患（解離）に直接関連した再処置は、胸部下行大動脈解離に関連する動脈破裂又は灌流障害の治療を目的とした再処置と定義された。なお、術後 12 か月までの症例については CEC 判定がなされた。

表 20. 原疾患（大動脈解離）に直接関連した再処置の内容

患者番号	術後日数	処置内容等
103-002	2 日	試験開腹により乳酸アシドーシスの原因を調査し、消化管壊死のため右結腸切除を行った。
112-005	676 日	偽腔拡大の防止のため、開胸による胸腹部修復術を行った。執刀医は、前回評価から 1.5 cm の径拡大を認めた。
118-002	2 日	初回の本品留置部位の末梢側における偽腔への持続的な血流遮断のため、本品の追加留置により治療した。
	13 日	持続性の血胸の治療のため、剥皮術が行われた。
120-005	4 日	腸骨動脈の狭窄治療のため、ステント留置が行われた。
134-001	861 日	初回留置した本品末梢側における偽腔拡大を防止するため、腹部ステントグラフトカフ及び腸骨リムを追加留置した。
141-008	0 日	本品留置当日、コンパートメント症候群が認められたため、左下肢の筋膜切開術を実施した。
	2 日	試験開腹して全結腸切除を施行した。
	4 日	陰圧ドレッシング材の除去及び交換、小腸切除、徹底した腹腔洗浄を行った。
336-001	1 日	腎不全の治療ため、2つの大動脈流路を分ける隔壁の開窓術を施行した。また、両腎動脈の動脈内膜剥離術により無尿を治療した。

また、表 19 に示す原疾患（解離）に関連した再処置を除き、偽腔への血流の持続や治療していない動脈部の瘤拡大等への治療に対して実施された機器の追加留置については、表 21 に示すとおりであり、術後 24 か月までに 4 例（8.0%）報告された。

表 21. 機器の追加留置

患者番号	処置日	使用機器／術式	処置理由	CEC 判定
120-006	238 日	本品／標準	タイプ Ia 及び II エンドリーク、偽腔拡大	灌流障害及び動脈破裂に関連なし
135-001	0 日	前世代 TAG／チムニー法	逆行性解離（救命のため）	
306-001	49 日	本品／標準	偽腔の血流	
312-001	156 日	前世代 TAG／腹部デブランチング	修復を要する胸部下行大動脈瘤の拡大	

＜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) 外傷性大動脈損傷治療における本品の有効性及び安全性について

1) 本品の臨床的位置づけについて

総合機構の判断は以下のとおりである。

外傷性大動脈損傷が生じる高エネルギー外傷では、胸部大動脈以外の臓器にも合併損傷を有する多発性外傷であることが多く、死亡率もきわめて高い。また、外傷性大動脈損傷に対する本邦での標準治療は外科的開胸術であるが、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いことが報告されている⁶。一方、外傷性大動脈損傷に対する TEVAR の死亡率（5～10%程度）及び侵襲性は外科的開胸術よりも著しく低いとされており⁸、日米の治療ガイドラインにおいて TEVAR による治療が推奨されている。また、治療時間が大幅に短縮され、その他の外傷治療へ迅速に移行可能となることが期待される。以上のことから、外傷患者における重篤な外傷性大動脈損傷を治療し、患者を救命する目的において、本品を治療選択肢の一つとして医療現場に提供する臨床的意義は大きいと判断した。

2) 外傷治療における試験方法の妥当性について

①治療デザインの妥当性について

総合機構は、本外傷治療が仮説検証試験として設計されなかったことについて、以下のとおり判断した。

一般的に、外傷性大動脈損傷患者は損傷の程度や全身状態等の患者背景が様々であり、またその重篤性を踏まえると、本品による介入治療の有用性を急性期死亡率のみで判断することは難しい。加えて、緊急治療を要する患者が対象であることに鑑みると、外科的開胸術と TEVAR の比較臨床試験の実施も難しいと考える。現状の外傷性大動脈損傷治療を取り巻く状況及び治療実施可能性を踏まえると、外傷用ステントグラフトに対する前向きな仮説検証試験を行うことは実現可能性が低く、本外傷治療において仮説検証を実施せず、記述統計による本品の有効性及び安全性を確認することは受け入れ可能と考える。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、外傷性大動脈損傷を緊急治療する本品に要求される基本的性能（評価すべき項目）は、以下のとおりであると考えている。

(ア) 病態へ正確かつ迅速に送達・留置できること（手技的成功）

(イ) 標的血管周囲を損傷することなく圧着し、かつ外傷部への血流を遮断し生命維持に必要な血流を確保できること（死亡を含めた急性期の有害事象の回避）

(ウ) ステントグラフトとしての耐久性及び安全性を有していること（ステントグラフトの移動及び破損、並びにそれらに伴うエンドリーク等の非発生）

本外傷治療において、プロトコル内で上記の基本的性能は評価項目として設計されてい

ること、公表論文⁸による有害事象発生率等を踏まえると、申請者が設定した症例数(51例)であれば一定の確度をもってこれらの項目について評価可能であると考えることから、本外傷治験のデザインは受け入れ可能と判断した。

②対象患者の妥当性について

総合機構は、一般的に交通事故又は転落等の高エネルギー外傷の治療では脳・循環器系等の主要臓器損傷の治療が優先されるが、大動脈損傷の程度によっては他の重篤な損傷の治療が先行して行われ、大動脈損傷の一部は保存的治療が行われる場合もあると考える。初期治療として保存的治療が行われる軽症の外傷性大動脈損傷患者が本治験に多く登録された場合、早期の介入治療が必要となる重篤な外傷性大動脈損傷患者における本品の臨床成績との乖離が生じる可能性がある。本治験では「治療担当医により修復を要すると判断された外傷性大動脈損傷患者」が登録される計画であり、その判断基準が明確でなかったため、総合機構は、本外傷治験の選択基準について、具体的にどのような病態、重症度であったのか申請者に説明するよう求めた。申請者は、コアラボによる画像診断の結果を踏まえ、以下のように説明した。

コアラボは対象となった外傷性損傷を表 22 に示す 4 つのいずれかに分類した。

表 22. 外傷治験患者における胸部大動脈損傷の程度

分類	発生率
血腫を伴わない 1 cm 未満の内膜亀裂	1.9% (1/51 例)
1 cm 以上の内膜亀裂	86.3% (44/51 例)
円周性の断裂	5.9% (3/51 例)
その他	5.9% (3/51 例)

この結果から、本外傷治験における大部分の被験者(86.3%、44/51 例)は 1 cm 以上の内膜亀裂を有し、実臨床においても介入治療が必要な外傷性大動脈損傷であったことが示唆された。また、コアラボは補足的評価として仮性動脈瘤が 31.4% (16/51 例)に認められたと報告した。なお、「その他」に分類された 3 例の所見はそれぞれ、血栓が付着した内膜、仮性動脈瘤を伴う小さな損傷、画質が悪いため内膜亀裂を確認することが困難であったが、血腫の部位が認められるものであった。

総合機構は、申請者の説明及び専門協議での議論を踏まえ、当該治験の対象患者として、大動脈損傷が小さいと考えられる患者はわずか 1 例のみであり、その他の多くの外傷は仮性動脈瘤や破裂が示唆される所見であったことから、実臨床と同様に、早期の介入治療が必要な重症患者が適切に選択及び登録されており、この結果をもって本品の有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

3) 本品の有効性について

総合機構は、本外傷治験の成績により、外傷治療における有効性が確認されたとする根拠について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

安全性の主要評価項目である術後30日間の全死因死亡率7.8%(95%信頼区間3.1-18.5%)については、達成基準の設定根拠とした TEVAR 治療のメタ解析による臨床成績（死亡率7.6%）⁸、外傷に対する外科的開胸術の術後30日以内のすべての原因による死亡率（点推定値15.2～23.5%）^{8,11,12}、及び本邦での外科的開胸術の臨床成績（点推定値0～41.7%）⁶と比較しても同等と考える。また、本邦においては、適応外使用であることから症例数は限られているものの、大動脈瘤用ステントグラフトを外傷性大動脈損傷治療に使用した報告によると、周術期死亡率は点推定値0～16.0%であり⁹、症例数に基づき加重平均すると、6.6%であると推定され、これらの成績と比較しても本品の治療成績は同等であると考ええる。

また、TEVAR による外傷性大動脈損傷治療の有効性評価項目と考えられるエンドリークの発生、及び外科的治療への移行については、術後フォローアップ画像のコアラボ判定にて術後12か月まで1例も認められなかった。なお、治験実施施設からは機器関連有害事象として、「軽微なエンドリーク」が2件報告されたが¹³、いずれも重篤性なしと判断されており、追加治療はなされなかった。ステントグラフトの移動については、コアラボ判定にて1件（2.0%）検出されたが¹、これに関連した合併症は認められなかった。以上の成績を踏まえ、本品の外傷性大動脈損傷治療への有効性は確認できたと考える。

総合機構は、上述の外傷用ステントグラフトにおいて評価すべき事項について、（ア）手技的成功は全例で認められたこと、（イ）少なくとも急性期（30日時点）での死亡を含む有害事象は高い頻度で回避できていること、（ウ）ステントグラフト自体の性能について、症例数は限られているものの特段問題となる事象は認められていないことから、本治験成績より本品の有効性は確認できたとする申請者の考察は受け入れ可能と判断した。

4) 本品の安全性について

総合機構は、本外傷治験成績により、本品の外傷治療への安全性が確認できたとする根拠について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

重篤な有害事象については、胸部大動脈以外の臓器における外傷と関連性の高い事象が大半を占めており、CEC が機器又は手技関連と判定した重篤な有害事象は2件のみであった（表7）。また、本外傷治験においては、従来の観血的外科的治療に比べ、表7に示すとおり、対麻痺0.0%及び脳卒中2.0%と発生率が低いことから、本品が安全かつ有効な治療選択肢であると考ええる。さらに、本外傷治験における術後12か月を超えるフォローアップ成績によると、24か月までの追跡調査が29例、36か月までの追跡調査が19例完了しており、

そのうち死亡症例は術後 1015 日（約 2 年 10 か月）に転移性腫瘍の 1 例のみであり、再処置を必要とする主要な機器関連有害事象に関する新たな報告はなかった。以上のことから、本品の安全性は臨床上許容可能と考える。

総合機構は、本外傷治験の患者背景及び疾患の重篤性に鑑み、当該治験において重篤な有害事象の発生割合が高いことに関する申請者の考察は妥当と考える。また、少なくとも術後 12 か月までの時点で CEC において手技又は機器との関連があると判定された事象は 2 件のみであり、その内容も外傷治験の対象患者及び TEVAR 治療が行われる患者においてはいずれも既知の事象と考えられるため、本品特有の事象ではないと判断した。長期安全性についても、申請者が説明するように、術後 24 及び 36 か月後の成績において、本品に関連する死亡及び有害事象の発生が認められていないことを踏まえ、受け入れ可能と考える。したがって、これらの結果を踏まえた適切な注意喚起及びトレーニングを行うことにより、適切なリスク管理を行うのであれば、外傷性大動脈損傷に用いた本品のリスクは臨床上許容可能と判断した。

（2）急性 B 型解離治療における本品の有効性及び安全性について

1) 治験デザインの妥当性について

総合機構は、既承認品目 TXD と同様に、本品は大動脈破裂やそのおそれ、又は末梢動脈虚血の症状等の合併症を有する急性 B 型解離患者に対して、死亡を含む急性期の合併症を回避する機器であることから、本治験の対象患者を「破裂又は虚血を呈する患者」に設定すること、及び本品の主要評価項目に「術後 30 日間の全死因死亡率」を設定することは妥当と判断した。

また、当該治験の達成基準についても、申請者が説明するように、本邦で標準療法として実施されている外科的開胸術の成績が約 25%程度であること、及び既承認品目 TXD を用いた急性 B 型解離治療での達成基準が IRAD の外科的開胸術の臨床成績¹³を基に 29.3%と設定されていることを踏まえると、本品の達成基準（25%）は受け入れ可能と考える。

2) 本品の有効性について

総合機構は、本治験の術後 30 日間の全死因死亡率（8.0%）は達成基準の根拠の一つとした SVS の TEVAR 治療群データにおける臨床成績（10.6%）と同等の成績であること（表 17）、並びに本品の術後 30 日間フォローアップまでの主要エントリー亀裂遮断率（97.5%、95%信頼区間：87.1 - 99.6%）が公表論文と比較して同等の成績であったことから、本品の急性期の有効性は臨床上許容されるとの申請者の説明は受け入れ可能と考える。

また、本品の長期有効性についても、表 16 に示すとおり、少なくとも術後 12 か月までの死亡率（14%、7/50 例^{bb}）は公表論文の結果（本邦の外科的開胸術：約 20%程度^{14,15}、TEVAR

^{bb} 追跡不能例を死亡とカウントした場合

に関するメタ解析¹⁶⁾による術後 12 か月時の生存率：87.4 ± 2.1%) と同等の成績であるとする申請者の見解は受け入れ可能と判断した。

3) 本品の安全性について

総合機構は、本急性 B 型解離治験において認められた、SVS の TEVAR 治療群データと比較して発生頻度の高い有害事象の原因、及びそれに対するリスク低減措置（添付文書への注意喚起、本邦導入の際のトレーニング等）について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

①脳卒中について

プロトコルを設定する際に参考にした SVS の TEVAR 治療群データと比較評価を行ったところ、重篤な脳卒中発生率については、本治験で 14% (7/50 例)、SVS の TEVAR 治療群データで 9.4% (8/85 例) であった。また、追加的な評価として、3 つの傾向スコア解析（全被験者、限定した被験者、及び脳卒中に関連する変数^{∞)}）を実施した結果、2 つの試験の脳卒中発生率に有意差はなかった。したがって、脳卒中については本品による発生率が特段高いとはいえないと考える。また、脳卒中は、治療対象疾患に関わらずすべての TEVAR で起こり得るため、大動脈瘤と同様のリスク低減措置が適用可能と考える。トレーニングでは、大動脈弓部内での必要以上の操作が脳卒中のリスクを高めることを説明するとともに、リスク低減のため、血管を傷つけにくいワイヤー、カテーテルなどのデバイスを使うこと、並びに弓部、特に腕頭動脈、左総頸動脈及び左鎖骨下動脈内でのバルーニングは控えることを推奨する。併せて、添付文書（案）において、「左鎖骨下動脈の閉塞をする場合の脳卒中発生リスクの増大」等の注意喚起を行っている。

②呼吸不全について

比較対照とした SVS の TEVAR 治療群データファイル（85 例）を詳細に精査した結果、24～72 時間における再挿管（4 件^{*1)}、長期の換気補助（17 件^{*1)}）の合計 21 件^{*1)}は呼吸不全の分類から除外されていた。これに当初から呼吸不全と分類されていた 2 件^{*1)}（呼吸停止による死亡 1 件^{*1)}、及び術中の呼吸停止 1 件^{*1)}）を加えた場合、呼吸不全の事象発生率は 27.1%（23 件^{*1)}/85 例）となる。したがって、SVS の TEVAR 治療群データと本急性 B 型解離治験での呼吸不全の事象発生率（18.0%、9/50 例）は同等の発生率であり、特定の注意喚起は不要と考える。

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

[∞] 性別及び年齢等の患者背景、脳血管事象及び心筋梗塞等を含む既往歴、並びに破裂及び灌流障害に関する合併症の有無

^{*1)} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：例）

本急性 B 型解離治験で認められた脳卒中の発生原因の特定は困難であるものの、申請者のリスク分析は妥当であり、当該有害事象が本品特有のリスクとはいえず、本品の脳卒中発生リスクは臨床上許容可能と判断した。一方、脳卒中の発生率は点推定値としては高い傾向があったため、市販後の使用成績評価において重点的に調査し確認するとともに、必要に応じてリスク低減措置を取る必要がある。また、本治験における呼吸不全（人工呼吸器装着）の事象発現率は、SVS の TEVAR 治療群データとの間での定義の違いによるものであり、本品特有の事象ではないとする申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

4) 追加手技について

本急性 B 型解離治験においては、術中の追加手技が 26 例（52%）の被験者に対し、合計 37 件実施された（表 12）。また、本品留置後 24 か月までに、原疾患（大動脈解離）に直接関連した再処置が 7 例（14%）の被験者に対し、合計 10 件行われた（表 20）。

総合機構は、本治験で行われた術中及び術後の追加手技の内容、並びに本邦における当該手技の実施可能性について、申請者に説明を求めたところ、以下のとおり説明した。

本急性 B 型解離治験において「灌流障害」の臨床所見を呈した 41 例のうち、22 例（53.6%）に灌流障害改善のための追加手技がなされた。なお、本品治療に伴う追加手技は、表 23 に示す手技が想定されるが、本邦の治療ガイドライン⁷にも掲載されている手技又は日常診療においても実施されている手技であることから、本邦においても実現可能と考える。

分枝血管の血行障害（動的又は静的血管閉塞による）は主要エントリー亀裂の遮断のみで治療できるとは限らず、これら分枝血管の血行障害が残存する場合は臨床的により深刻な病態であって、追加手技実施は本品留置による追加的なリスクを表すのではなく、治療された病態の複雑さを反映したものである。また、公表文献から灌流障害を伴う患者において高率（34.3～73%）に追加ステント留置術が実施されており^{17,18,19}、本治験において実施された追加手技の頻度（52.0%、26/50 例）は予期された範囲内である。さらに、本品による介入治療の有効性を担保するために、本品の添付文書（案）の警告欄に「灌流障害を起こした分枝血管への血流を回復させるための追加的処置について検討する」と記載している。

また、これら末梢灌流障害のために追加手技がなされた 22 例のうち、重篤な有害事象が生じた症例は 3 例であった。その内容としては、1 例は大腿-大腿バイパス術後 4 日目に生じたリンパ瘻に対する治療（血管内手技と関連あり）であり、1 例は左総頸動脈ステント留置術後 5 日目の「無酸素症による広範な脳虚血性損傷」による死亡（機器及び手技と関連なし）、及び 1 例は左総頸動脈に対する外科的バイパス術とステント留置術の併施後 1 日目に生じた虚血性脳卒中（血管内手技と関連あり）であった。

原疾患（大動脈解離）に直接関連した追加処置、及び原疾患に直接関連しない機器の追加留置の詳細については、表 20 及び表 21 に示すとおりであり、いずれの手技も TEVAR に関連する追加治療として一般的に実施される事項であり、その発生率も公表論文の成績（11～

50%)と比較して同等の成績であると考える。

表 23. 末梢灌流障害 (22 例) に対して実施された術中の追加手技 (37 件) の一覧

追加手技	手技件数	症例の詳細、及び当該治療の本邦の治療ガイドラインでの位置づけ
血管内開窓術	2 件	本邦ガイドラインでは大動脈解離に対する血管内治療の Class IIa として「2.急性 B 大動脈解離真腔閉鎖例に対する発症早期でのカテーテルの開窓術 (Level B)」を推奨。
末梢血管ステント留置術	20 件	腸骨動脈 11 例、腎動脈 8 例、左頸動脈 2 例、右腕頭動脈 1 例、腹腔動脈 1 例、及び上腸間膜動脈 1 例 (重複あり) 本邦ガイドラインでは、大動脈解離に対する血管内治療の Class IIa として「1.大動脈解離により真腔が圧迫され虚血に陥った分枝血管に対するステント留置 (Level B) *急性期例では発症早期での治療が重要」と記載。
外科的バイパス術	4 件	鎖骨下動脈再建 3 例、大腿—大腿動脈バイパス 1 例
血管形成術	5 件	腸骨動脈 4 例、上腸間膜動脈 1 例 (いずれもバルーンカテーテルによる)
その他の手技	6 件	アクセス血管修復のための右総大腿動脈パッチ移植 1 例 左鎖骨下動脈閉塞のためのコイル塞栓術 1 例 左大腿動脈血栓除去術 2 例 腸管癒着に対する試験開腹 1 例 左頸動脈ステント留置及び大腿動脈再開通 1 例

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のとおり考える。

申請者の見解は受け入れ可能であり、総合的に判断すると、本品に必要となる追加手技により、本品の有効性及び安全性が大きく損なわれることはない。ただし、本品による分枝閉塞については、既知の有害事象ではあるものの、大動脈瘤に対する治療と同様に、適切な血行再建術の必要性を検討・実施することを注意喚起する必要がある。

また、既承認ステントグラフトと同様に、長期安全性を確保するためにも、定期的に検査を行い、二次的な追加治療を適宜実施する必要があるため、添付文書及びトレーニングにて定期的経過観察の必要性と追加治療の実施について注意喚起することが適切である。

以上の追加手技及び定期的経過観察等については、申請者は添付文書にて注意喚起することとしていたが、後述の (4) 1) に記載するように、トレーニングの際にも併せて注意喚起することが必要と判断した。加えて、使用成績評価において、これら追加手技及び二次的介入治療に関する実態を把握し、本邦の臨床現場へ情報提供を行う必要があると判断した。

(3) 本品の使用目的、効能又は効果について

総合機構は、下記の 1) 及び 2) に示す理由、並びに専門協議での議論も踏まえ、本品の「使用目的、効能又は効果」を後述する内容に変更する必要があると判断した。

1) 孤立性病変の取扱いについて

総合機構は、承認申請時の使用目的に記載された「孤立性病変」がどのような病態を指すのか、申請者に説明を求めた。申請者は「左鎖骨下動脈と腹腔動脈の間で、病変部分の上と下にステントグラフト両端を留置するための健常血管部を 20 mm 有する大動脈病変であるが、これらに限定されない」旨を説明した。具体的な病態として、大動脈瘤及び外傷以外に、

穿通性潰瘍、壁内血腫、大動脈断裂、紡錘状大動脈瘤、囊状大動脈瘤、仮性動脈瘤、破裂性動脈瘤、大動脈縮窄症である旨説明した。

総合機構は、これまでの既承認の大動脈瘤用ステントグラフトの専門協議での議論を踏まえ、紡錘状及び囊状大動脈瘤、並びに穿通性潰瘍については病理学的には異なるものの、病態の特性、これまでに提出された臨床試験成績及び介入治療の必要性の観点からは大動脈瘤の適応に包含されると判断している。

また、総合機構は、壁内血腫、大動脈断裂及び仮性動脈瘤のうち、外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離によるものについては、本申請において添付された外傷治験及び急性 B 型解離治験によって臨床評価が可能と判断した。その一方で、その他の原因による大動脈破裂（例えば、感染性大動脈瘤、種々の大動脈炎症候群、エーラス・ダンロス症候群等、結合組織疾患に伴うもの等）、及び大動脈縮窄症については、大動脈瘤、外傷性大動脈損傷並びに急性 B 型解離に起因する病態とは大きく異なる。また、これらの疾患に対する TEVAR 治療が現在のところ確立されたものではなく、基本的にはこれらの病態に対して別途臨床評価が必要であるとの専門協議での議論も踏まえ、総合機構は、本品の適応を「孤立性病変」とする方針を現時点では受け入れることは困難と判断した。

2) 合併症を有する急性 B 型解離の取扱いについて

総合機構は、既承認品目 TXD と同様に、本品は、血圧コントロールや疼痛緩和のために通常行われる内科的治療が奏効せず解離の進行が疑われる場合、並びに生命の危機に直結する大動脈破裂及び重篤な臓器虚血を有する急性 B 型解離患者に使用され则认为する。

また、本品の適応期間について、総合機構は、既承認品目 TXD と同様に、急性 B 型解離治験の選択基準が「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で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。

1)、2) を踏まえ、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、本品の使用目的を下記のとおり変更する必要があると判断した。

使用目的、効能又は効果（変更箇所は下線）

本品は以下の胸部下行大動脈 病変を有する患者 の治療に使用する。

- (1) 以下の解剖学的要件をいずれも満たす 胸部大動脈瘤、外傷性胸部大動脈損傷の患者
- ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
 - ・ 中枢側及び末梢側 大動脈ネックの内径が 16～42 mm の範囲内であること。

- ・ 大動脈ネック長 20 mm 以上の瘤化していない大動脈を病変部の中枢側と末梢側に有すること。
- (2) 以下の解剖学的要件をいずれも満たす合併症を伴う急性 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
 - ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
 - ・ 中枢側ランディングゾーンの中枢端の大動脈内径が 16～42 mm の範囲内であること。
 - ・ 20 mm 以上のランディングゾーンを 主要なエントリー亀裂 の中枢側に有し、ランディングゾーンの中枢端には解離がないこと。

(4) 市販後安全対策及び使用成績評価について

1) 市販後安全対策について

本品は、本邦において大動脈瘤用として既に承認を取得しており、従来の TEVAR に準じた留置手順により実施可能と考える。一方で、急性 B 型解離又は外傷性大動脈損傷における治療戦略や急性 B 型解離患者の解剖学的要件は、大動脈瘤とは異なる。また、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こと、術前 CT の詳細な検討により、解剖学的適格性を判断すること、特に急性 B 型解離では遠隔期における偽腔の血流開存が及ぼす影響が現時点では不明であり、手技そのものに加え厳密なフォローアップ、及び適切な時期に二次的介入治療を行う等の高度な臨床的判断が必要と考える。以上のことから、急性 B 型解離及び外傷性大動脈損傷に対して、従来の大動脈瘤とは別のトレーニングプログラムが必要と考える。

申請者は、既に大動脈瘤に関する実施医又は指導医の資格を有する医師への急性 B 型解離の追加プログラムとして、①製品概要、②患者選択、③本品を用いた治療手順（プランニング、サイジング、機器選択、留置方法及び周辺機器の使用等）、④急性 B 型解離における留意点（病態の特徴及び合併症への対処等）等を含めたトレーニング案を提示した。また、これから新規に資格を取得する医師に対しては、大動脈瘤、外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離に対して上述の内容と同様のトレーニングを実施する旨説明した。なお、外傷性大動脈損傷治療については、従来の大動脈瘤と同様に治療できることから追加的な説明を実施しない予定である旨説明した。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、本品を外傷性大動脈損傷に用いる場合、大動脈瘤と対象患者及び患者選択の考え方等が異なることから、外傷治療におけるステントグラフト治療の臨床的位置づけ及び本品の適応患者、サイジング、並びに外傷治療成績等について周知する必要があると判断した。また、急性 B 型解離に関しては、申請者の提示した案に加え、対象血管径（真腔及び偽腔）のサイジング、及び二次的介入治療を含めた術後管理についても、併せてトレーニングする必要があると考えた。受講の可否については、専門協議での議論も踏まえ、今後新規で本品の実施医を取得する医師は、大動脈瘤、外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離のトレーニングを同時に受講すること、及び既に本品における大動

脈瘤の実施医又は指導医を取得済みの医師は、急性 B 型解離及び外傷性大動脈損傷に関するトレーニングを追加受講することが必要と判断した。そのため、申請者に対して、上述の点を含めたトレーニングプログラムに整備するよう指示し、申請者はこれを了承した。

以上、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、従来の大動脈瘤用及び急性 B 型解離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と考えられることから、従来の大動脈瘤に対する承認条件 1 及び 2 を外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離の適応も含めたものへ変更することが妥当と判断した。

2) 使用成績評価の指定の要否について

総合機構は、本邦において本品を用いた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。申請者は、本邦における治療成績と先行して実施された急性 B 型解離治療成績との同等性を確認することを目的として、本品の使用成績評価を実施する旨説明した。評価内容としては、本品が死亡を含む急性期有害事象の回避機器であることを踏まえ、重点評価項目に「①術後 30 日までの死亡率」を設定した。また、当該評価において、「死亡率」に加えて「②治療時の追加手技及び詳細情報」、「③重篤な有害事象」、「④主要エントリー亀裂遮断率」、「⑤大動脈破裂」、「⑥主要な機器関連事象」、「⑦当該医療機器の追加留置」、「⑧外科手術への移行」、「⑨真腔径と偽腔径の推移」についても併せて術後 12 か月まで評価する旨説明した。症例数は

43 症例を登録する旨説明した。また、使用成績評価の実施期間については、本邦における症例数等を勘案し登録期間に約 1 か月、及び評価期間を 12 か月と設定するとともに、評価時期の幅を踏まえ、合計で 3 年と設定する旨説明した。

総合機構は、急性 B 型解離用ステントグラフトが本邦において承認されてから日が浅く、本邦で本品を用いた場合の長期成績、並びに二次的介入治療の頻度及び手技の内容等もいまだ不明な点が多いことから、本邦においても米国で実施された治療と同等の成績であるかを確認する必要があると考える。申請者が設定した症例数は、先行する急性 B 型解離治療と同程度の症例数を設定していることから、一定の確度をもって評価することが可能であると判断した。また、本邦での本品の使用実態を把握するためには、評価項目として、申請者が設定する項目に加えて、「主だった重篤な有害事象の発生率」及び「二次的介入治療の発生率とその処置内容」を追加することが必要と考える。観察期間については、専門協議での議論も踏まえ、本品は急性期有害事象の回避機器であるものの、埋植機器であり、長期的な安全性を保つための適切な二次的介入治療実施の有無及びその内容等を確認する必要

があることから、術後 5 年と設定する必要があると判断した。以上を踏まえ、本品の使用成績評価を行う期間については、7 年間（販売準備期間 ■■■ 年及び症例登録期間 ■■■ 年と想定、観察期間 5 年）とすることが妥当と判断した。

一方で、外傷性大動脈損傷に対する使用成績評価に関しては、緊急例や重症例の頻度が高いことが予想されること、及び発生頻度の正確な予測は困難であることから、外傷性大動脈損傷に関する調査を急性 B 型解離とは別に計画するのではなく、急性 B 型解離の調査に含めた形で実施し、必要症例数をあらかじめ設定しないことは受け入れ可能と判断した。以上を踏まえ、申請者に使用成績評価の実施計画書の修正を求めたところ、申請者はこれを修正する旨回答した。

また、総合機構は、海外で実施された外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離治験は本品留置後 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、従来の大動脈瘤と同様に、当該治験成績の経年報告を課すことが妥当と判断した（承認条件 3）。

（5）添付文書の記載内容について

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、上記の論点における必要な注意喚起等を行い、現時点において特段の問題はないと判断した。

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

本品は、胸部大動脈瘤、外傷性大動脈損傷及び合併症を有する急性 B 型解離患者のうち、介入治療が必要な患者に対して使用されるステントグラフトシステムである。本一変申請の審査における主な論点は、(1) 外傷性大動脈損傷治療における本品の有用性、(2) 本品の使用成績評価についてであり、専門協議での議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

（1）外傷性大動脈損傷治療における本品の有用性について

術後 30 日時点での死亡を含む有害事象は高い頻度で回避できていることから、外傷性大動脈損傷により介入治療が必要と判断された患者における本品の有用性は示されたと考える。また、本品の長期成績については、少なくとも術後 12 か月までの時点で CEC 判定され

た手技・機器関連事象は2件のみであり、いずれも TEVAR 治療に伴う既知の事象であるため、本品特有の事象ではないと判断した。しかしながら、本品を外傷性大動脈損傷に用いる場合、その対象患者及び患者選択の考え方等は、大動脈瘤治療とは異なることから、外傷治療におけるステントグラフト治療の臨床的位置づけ及び本品の適応患者、サイジング、並びに外傷治療成績等について、トレーニング等で十分に周知することで、適切なリスク管理を行う必要があると判断した。

(2) 本品の使用成績評価について

外傷性大動脈損傷及び合併症を有する急性 B 型解離を対象とした本邦での治験は実施されていない。急性 B 型解離用ステントグラフトが本邦において承認されてから日が浅いため、本邦で本品を用いた場合の長期成績、並びに二次的介入治療の頻度及び手技の内容等の使用実態について、使用成績評価において情報を収集し、必要に応じて適切なリスク低減措置を行う必要がある。以上のことから、本品の使用成績評価を実施するとともに、その観察期間を5年間とし、使用成績評価期間は7年（販売準備期間 ■■■年及び症例登録期間 ■■■年と想定、観察期間5年）とすることが妥当と判断した。外傷性大動脈損傷に関しては、対象患者の緊急性及び重篤性、並びに発生頻度を踏まえ、症例数設定が困難であるため、外傷性大動脈損傷に対する調査を急性 B 型解離の調査に含めた形で実施し、少数例であっても可能な限り情報を収集する必要があると判断した。

以上の点を踏まえ、総合機構は本品の有効性及び安全性は示されていると判断し、従来の大動脈瘤の適応に対する使用目的及び承認条件を外傷性大動脈損傷及び急性 B 型解離の適応も含めた以下のものへ変更した上で、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

本品は以下の胸部下行大動脈病変を有する患者の治療に使用する。

(1) 以下の解剖学的要件をいずれも満たす胸部大動脈瘤、外傷性胸部大動脈損傷の患者

- ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
- ・ 中枢側及び末梢側大動脈ネックの内径が 16～42 mm の範囲内であること。
- ・ 大動脈ネック長 20 mm 以上の瘤化していない大動脈を病変部の中枢側と末梢側に有すること。

(2) 以下の解剖学的要件をいずれも満たす合併症を伴う急性期 Stanford B 型大動脈解離のうち、内科的治療が奏効しない患者

- ・ 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。
- ・ 中枢側ランディングゾーンの中枢端の大動脈内径が 16～42 mm の範囲内であること。
- ・ 20 mm 以上のランディングゾーンを主要なエントリー亀裂の中枢側に有し、ランディングゾーンの中枢端には解離がないこと。

承認条件

1. 胸部大動脈治療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、関連学会と連携の上で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、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 提出された臨床試験における対象患者の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、本品は使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は7年とすることが妥当と判断した。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。

以上

6. 引用文献

-
- ¹ Kodali S. et al., *Circulation*. 1991; 84: III40-46.
 - ² Hunt JP. et al., *J Trauma*. 1996; 40: 547-555.
 - ³ Plummer D. et al., *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006; 18: 132-139.
 - ⁴ Vrancken Peeters MP. et al., *J Cardiovasc Surg* (Torino). 2007; 48: 9.
 - ⁵ 救命診療指針 改訂第4版. へるす出版. 2008.
 - ⁶ 岡田昌彦ら., 日本血管外科学会誌. 2012; 21: 5-9.
 - ⁷ 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2011年改訂版)
 - ⁸ Tang GL. et al., *J Vasc Surg*. 2008; 47: 671-675.
 - ⁹ 森下清文ら., 日本血管外科学会誌. 2013; 22: 881-885.
 - ¹⁰ White RA. et al., *J Vasc Surg*. 2011; 53: 1082-1090.
 - ¹¹ Murad MH. et al., *J Vasc Surg*. 2011; 53: 193-199.
 - ¹² Demetriades D. et al., *J Trauma*. 2008; 64: 561-571.
 - ¹³ Trimarchi S. et al., *Circulation*. 2006; 114[suppl I]: I357-364.
 - ¹⁴ Murashita T. et al., *Circ J*. 2012; 76: 650-654.
 - ¹⁵ Shimokawa T. et al., *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 103-108.
 - ¹⁶ Eggebrecht H. et al., *Eur Heart J*. 2006; 27: 489-498.
 - ¹⁷ Feezor RJ. et al., *J Vasc Surg*. 2009; 49: 561-567.
 - ¹⁸ Ryan C. et al., *J Vasc Surg*. 2013; 57: 1283-1290.
 - ¹⁹ Szeto WY. et al., *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 87-94.