

## 4. 設計検証及び妥当性確認文書の概要

### 4.1 一般情報

#### 4.1.1 規格への適合宣言

添付資料ニ-1

本申請品は、薬事法第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準(平成17年3月29日告示第122号)及び医療機器の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年12月17日省令第169号)に適合して製造されるものである。適合宣言書を添付資料ニ-1に示す。

### 4.2 機器の設計検証及び妥当性確認の概要

#### 4.2.1 機器の安全性を裏付ける試験

##### 4.2.1.1 物理的、化学的特性

本申請に係る変更事項の対象ではないため省略する。

##### 4.2.1.2 電気的安全性及び電磁両立性

本申請品に係る事項ではないため省略する。

##### 4.2.1.3 生物学的安全性

本申請に係る変更事項ではないため省略する。

##### 4.2.1.4 放射線に関する安全性

本申請品に係る事項ではないため省略する。

##### 4.2.1.5 機械的安全性

本申請品に係る事項ではないため省略する。

##### 4.2.1.6 安定性及び耐久性

本申請に係る変更事項ではないため省略する。

#### 4.2.2 機器の性能を裏付ける試験

本申請品の性能を裏付ける試験として臨床試験を実施し、胸部大動脈用ステントグラフトシステムとしての性能を有することが確認された。結果を、添付資料概要4.3.臨床試験成績に示す。

#### 4.2.3 機器の効能を裏付ける試験

本申請品の効能を裏付ける試験として臨床試験を実施し、胸部大動脈用ステントグラフトシステムとしての効能を有することが確認された。結果を、添付資料概要 4.3.臨床試験成績に示す。

#### **4.2.4 機器の使用方法を裏付ける試験**

本申請品の使用方法を裏付ける試験として臨床試験を実施し、本申請品の適切な使用方法を設定した。結果を、4.3.臨床試験成績に示す。

#### **4.3 臨床試験の試験成績**

本申請品の有効性及び安全性を評価するため、合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の一次治療における臨床試験 (TAG 08-01)、及び胸部下行大動脈の外傷性断裂の一次治療における臨床試験 (TAG 08-02)、計 2 つの臨床試験を米国において行った。

## (1) TAG08-01 試験 総括

添付資料チ-1-1~3

試験実施計画書番号	TAG08-01																										
試験目的	合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の治療における本申請品の安全性及び有効性の評価																										
試験の種類	前向き、非無作為化、単群、多施設共同試験																										
試験群	本申請品で合併症を伴う急性 B 型大動脈解離を治療した被験者																										
症例数	50 例																										
使用方法	標準的手技に従い動脈へアクセスし、放射線透視下でシースを介してデリバリーカテーテルを挿入する。目標位置でステントグラフトを展開、留置し、デリバリーカテーテルを回収する。バルーンングを行ってステントグラフトを大動脈壁に固定し、カテーテル挿入部位を閉鎖(縫合)する。																										
フォローアップスケジュール	<table border="1"> <thead> <tr> <th>診断検査</th> <th>治療前</th> <th>治療時</th> <th>退院時, 1 ヶ月, 6 ヶ月, 1~5 年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>身体検査</td> <td>×</td> <td></td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン濃度</td> <td>×</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>スパイラル CT</td> <td>×</td> <td></td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>血管造影</td> <td></td> <td>×</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胸部 X 線</td> <td></td> <td></td> <td>×</td> </tr> </tbody> </table>			診断検査	治療前	治療時	退院時, 1 ヶ月, 6 ヶ月, 1~5 年	身体検査	×		×	クレアチニン濃度	×			スパイラル CT	×		×	血管造影		×		胸部 X 線			×
診断検査	治療前	治療時	退院時, 1 ヶ月, 6 ヶ月, 1~5 年																								
身体検査	×		×																								
クレアチニン濃度	×																										
スパイラル CT	×		×																								
血管造影		×																									
胸部 X 線			×																								
観察期間	治療後 5 年間																										
治験期間	登録期間:2010 年 1 月~2012 年 1 月 データベース固定:2013 年 2 月 1 日 5 年フォローアップ継続中																										
一次エンドポイント	治療後30日間の全死因死亡率																										
治験調整医師及び施設名	Richard Cambria, M.D. Massachusetts General Hospital																										
施設数	治験参加施設数:40 施設 被験者登録施設数:26 施設																										
試験成績概略	<p>被験者 50 例が登録し、本申請品計 74 個を留置した(被験者一人あたり平均:1.5 個、範囲:1~4 個)。留置した被験者はいずれも血管内手技を無事に終了した。外科的開胸術へ移行した被験者はいなかった。</p> <p>手技後 30 日間の死亡は 4 例(8.0%)であり、点推定値は事前に規定した安全性性能目標である 25%以上となる確率が有意に低い(<math>p &lt; 0.01</math>)ことが実証された。</p> <p>本申請品の使用に伴い、未知の機器関連有害事象(UADE)1 件を FDA に報告した。当該事象では、ゴアイントロデューサシースから抜去する際、CTAG のデリバリーカテーテルから先端チップが分離した。リスク評価の結果、当該事象によって被験者へのリスクが増大することはないと判断した。CTAG の取扱説明書(IFU)や治験実施計画書の変更は不要であった。</p> <p>有効性評価では、手技後 30 日時点のプライマリーエントリーティア遮断率が 97.5%であった。これは血管内治療に関する最新の文献と合致している。</p> <p>本試験の結果から、本申請品は合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の一次治療において安全かつ有効であることが確認された。</p>																										

## (2) TAG08-02 試験 総括

添付資料チー1-4~6

試験実施計画書番号	TAG08-02																						
試験目的	胸部下行大動脈の外傷性断裂治療における本申請品の安全性及び有効性の評価																						
試験の種類	前向き、非無作為化、単群、多施設共同試験																						
試験群	本申請品で胸部下行大動脈の外傷性断裂を治療した被験者																						
症例数	51 例																						
使用方法	標準的手技に従い動脈へアクセスし、放射線透視下でシースを介してデリバリーカテーテルを挿入する。目標位置でステントグラフトを展開、留置し、デリバリーカテーテルを回収する。バルーンングを行ってステントグラフトを大動脈壁に固定し、カテーテル挿入部位を閉鎖(縫合)する。																						
フォローアップスケジュール	<table border="1"> <thead> <tr> <th>診断検査</th> <th>治療前</th> <th>治療時</th> <th>退院時, 1 ヶ月, 6 ヶ月, 1~5 年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>身体検査</td> <td>×</td> <td></td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>スパイラル CT</td> <td>×</td> <td></td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>血管造影</td> <td></td> <td>×</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胸部 X 線</td> <td></td> <td></td> <td>×</td> </tr> </tbody> </table>			診断検査	治療前	治療時	退院時, 1 ヶ月, 6 ヶ月, 1~5 年	身体検査	×		×	スパイラル CT	×		×	血管造影		×		胸部 X 線			×
診断検査	治療前	治療時	退院時, 1 ヶ月, 6 ヶ月, 1~5 年																				
身体検査	×		×																				
スパイラル CT	×		×																				
血管造影		×																					
胸部 X 線			×																				
観察期間	治療後 5 年間																						
治験期間	登録期間:2009 年 12 月~2011 年 1 月 データベース固定:2011 年 4 月 28 日 5 年フォローアップ継続中																						
一次エンドポイント	安全性:治療後30日間の全死因死亡率 有効性:治療後30日間の再処置を必要とする主要な機器関連有害事象																						
治験調整医師及び施設名	Mark Farber, M.D. University of North Carolina at Chapel Hill																						
施設数	治験参加施設数:28 施設 被験者登録施設数:21 施設																						
試験成績概略	<p>被験者 51 例が登録し、本申請品計 57 個を留置した(被験者一人あたり平均:1.1 個、範囲:1~2 個)。留置した被験者はいずれも血管内手技を無事に終了した。外科的開胸術へ移行した被験者はいなかった。</p> <p>安全性評価では、手技後 30 日間の死亡は 4 例(7.8%)であった。手技後 30 日の重篤有害事象(SAE)は 39.2%の被験者で報告されたが、これらの有害事象のうち、臨床事象判定委員会がデバイスまたは初期の手技に関連していると判定したものは 2 件のみであった。よって、本申請品の使用に伴う不測の安全性リスクは観察されなかった。</p> <p>有効性評価では、主要な機器関連有害事象は報告されなかった。報告された唯一の機器関連有害事象は2件の軽微なエンドリークであったが、いずれも外科的介入は不要であった。</p> <p>本試験の結果から、本申請品は外傷性大動脈断裂の治療において安全かつ有効であることが確認された。</p>																						

### 4.3.1 臨床試験成績

#### 4.3.1.1 TAG 08-01 合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の治療における評価

##### 4.3.1.1.1 一次エンドポイント及び症例数の設定根拠

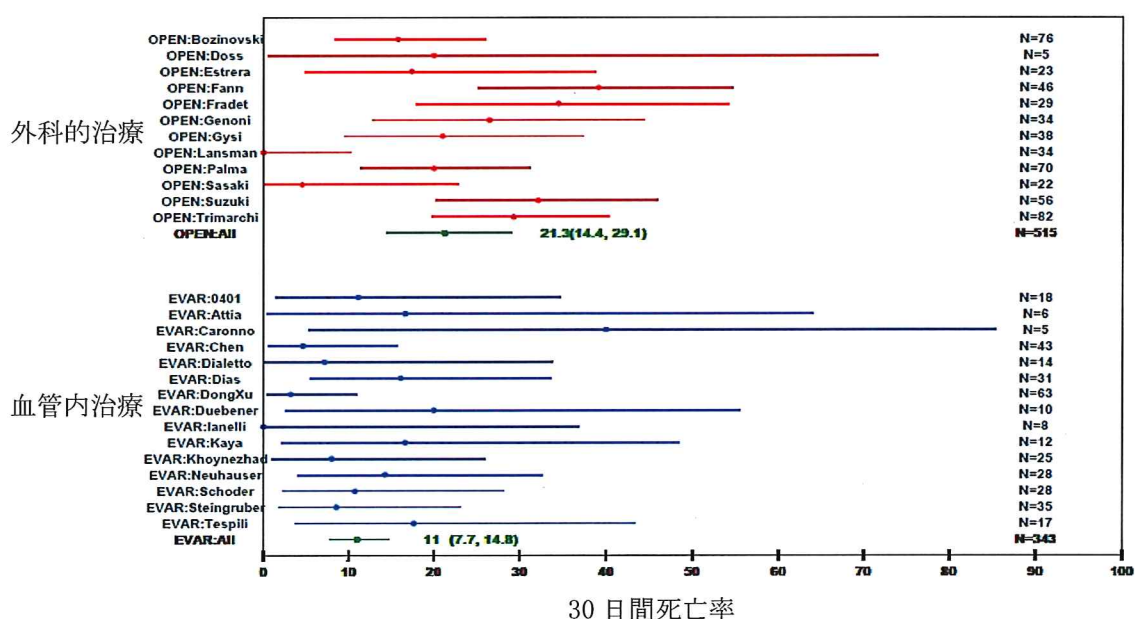
本試験の一次エンドポイントは治療後 30 日間の全死因死亡率とし、後述の性能目標を達成するという仮説を設定した。解析対象は治療後 30 日の時点で生死が確認された全登録被験者とした。本試験の評価はバイズ流適応的方法に従って行うこととし、最小登録数を 50 例、以降 25 例追加ごとに評価し、最大登録数は 200 例と設定した。

#### 性能目標の設定

性能目標は、公表文献(既承認品の TAG04-01 試験データを含む)、急性大動脈解離患者の国際レジストリ(International Registry of Acute Aortic Dissection: IRAD)から得られたデータ、米国血管外科学会(SVS)が収集した 5 件の医師主導 IDE 試験から得られたデータをもとに設定した。

公表文献は MEDLINE 検索により英語の文献を選択し、合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の外科的治療及び血管内治療に関する文献レビューを手作業で行った。A 型又は合併症を伴わない解離の結果は除外した。また、IRAD のデータは別に収集するため、IRAD から報告されたデータは除外した。外科的治療については 2000 年から 2010 年に公表された結果が含まれる。血管内治療については、古い手技を除外するため、2000 年から 2010 年に公表された結果を選択した。結果は図 1 に示すとおりであり、合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の治療においては、血管内治療の方が外科的治療よりも死亡率が低かった(11%対 21.3%)。

図 1. 文献から報告された血管内治療及び外科的治療の 30 日間死亡率結果の概要



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SVS では、合併症を伴う急性 B 型大動脈解離を対象とした 5 件の医師主導 IDE 試験から得られた血管内治療のデータを収集している。 [Redacted]

[Redacted]



を確認した。その結果、本治験で得られる30日間の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%であり、適切な治験モデルであると判断した。頻度論による検出力の計算の要約を表5に示す。

表5:性能目標に対して解析計画の下でシミュレーションした検出力

本 申 請 品 の 30 日 間 の 死 亡 率		0.25(性能目標)
	0.1	100
	0.11	100
	0.12	99
	0.13	98
	0.14	96
	0.15	92
	0.16	85
	0.17	76
	0.18	65
	0.19	53
0.2	41	

注:表の値は、表中の死亡率を仮定した場合にCTAG群が性能目標(0.25)を満たすと結論づけた臨床試験シミュレーションの割合(パーセント)を表す。

#### 4.3.1.1.2 選択基準及び除外基準とその設定根拠

選択基準及び除外基準とその設定根拠を以下に示す。

##### 選択基準

選択基準	設定根拠
1) 合併症を伴う急性 B 型大動脈解離: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 発現から診断まで 14 日以内。</li> <li>• 破裂又は灌流障害が認められる。</li> <li>• 解離全体が左鎖骨下動脈末梢側に位置する。</li> <li>• 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。</li> <li>• 複数のエントリーを有してもよい。</li> </ul>	本試験の目的は、合併症を伴う急性 B 型大動脈解離における機器の安全性と有効性を評価することであるため、合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の被験者のみを対象とした。
2) 年齢 18～80 歳	法的に同意確認できる年齢を最小とし、そこからフォローアップ期間の寿命を十分期待できる年齢を対象として設定した。
3) 一次治療が本申請品を用いた血管内治療である。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 補助的治療に、左鎖骨下動脈血行再建術、経皮的開窓術、大動脈ステント術、末梢血管ステント術、外科的開窓術、末梢血管バイパス術などを用いてもよい。</li> </ul>	本品以外の一次治療による影響を除外するため設定した。
4) 中枢側ランディングゾーンが以下の要件を満たす: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 中枢側ランディングゾーンの中枢端に解離がない。</li> <li>• プライマリーエントリーティアーの中枢側に 2.0 cm 以上の長さがあること。</li> <li>• 目的とする中枢側ランディングゾーンの中枢端の大動脈径が 16～42 mm (血流腔及び存在する場合には血栓を含む。石灰化は除外)</li> <li>• 動脈瘤、重度の石灰化又は過度の腔内血栓がない。</li> <li>• 未治療の大動脈。</li> <li>• 左鎖骨下動脈を含めてもよい。</li> </ul>	規定の解剖学的条件を満たす被験者のみが、本申請品による血管内修復の適用となるため設定した。
5) フォローアップを含め、治験実施計画書要件を遵守できる	本試験の被験者は治療後 5 年間フォローアップされるため、治験要件を遵守できることを要件とし、設定した。
6) 同意説明文書の署名	被験者が本試験への参加について適切に選択できるように、本試験に関する情報提供によって被験者を保護することを目的として同意説明文書への署名を要件とした。また、被験者自身に被験者の権利を理解させることを目的として設定した。

## 除外基準

除外基準	設定根拠
1) 一次治療の適応がクラス 2～5 の大動脈解離 <sup>1</sup> (壁内血腫、限局性解離、穿通性アテローム硬化性潰瘍、医原性解離、外傷性解離)	クラス 2～5 の大動脈解離は実際のところより局所的な傾向があり、長い偽腔領域を持たないことから除外した。
2) 上行大動脈、大動脈弓、又は腹部大動脈に修復を要する併存動脈瘤/疾患 (腹部大動脈へ進展した解離は登録可能)	本申請品は胸部下行大動脈のみを対象に設計されている。胸部下行大動脈領域以外への追加的処置が想定され、試験結果を複雑にする可能性があるため設定した。
3) 胸部下行大動脈修復術歴	修復術歴が試験結果を複雑にする可能性があるため設定した。
4) 大動脈の感染	感染した大動脈によりグラフト感染のリスクが増加する可能性があるため設定した。
5) 全身感染症で血管内グラフト感染のリスクが高い。	本申請品の禁忌となっていることから設定した。
6) 持続性の難治性ショック (収縮期血圧 90 mmHg 未満)。	明らかに開口した破裂を伴う患者は、本治験の対象患者より深刻な患者集団であるため設定した。
7) 腸壊死 (外科的診査による直接観察、または、血清乳酸濃度の上昇並びに門脈内ガス、腹腔内遊離ガス、気腫壁内ガス及び粘膜増強不良の腸壁肥厚を示す CT 所見で評価する)。	腸壊死を伴う患者は本治験の対象患者とは異なりより病的であり、実際多くの場合通常腸壊死治療のための追加的な手術を必要とする。腸壊死は回復の可能性が低く、深刻で致命的な状態であるため設定した。
8) ベースラインのクレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の腎不全。	フォローアップの造影剤を使用したCTスキャン評価を問題なく受けることができない患者を除外するため設定した。
9) ASA 分類が V (手術の有無を問わず 24 時間の生存が見込めない瀕死の患者)。	併存疾患のため生存が見込めない被験者は機器の安全性及び有効性の評価ができないため除外した。
10) 妊婦。	妊娠中は、大動脈の形態が変化する可能性があり、機器のサイズ測定を複雑にする可能性があるため、妊娠中の女性は本試験の対象外とした。また、胎児が血管造影中に放射線に曝露され、その結果、催奇形性又は発癌性による傷害を受ける可能性を考慮して設定した。
11) 治療後 30 日以内に大手術 (左鎖骨下動脈のバイパスや転置を除く) が予定されている。	外科処置や手術と血管内手技に関連する有害事象の区別を困難にすると考えられるため設定した。
12) 変性結合組織疾患 (マルファン症候群及びエーラーズ・ダンロス症候群等)。	機器関連の有害事象と既存の変性結合組織疾患による有害事象の区別が困難であり、機器の安全性の評価を複雑にする可能性があるため設定した。
13) 過去 1 年以内に他の治験機器又は治験薬の試験へ参加した。	左記期間内における他の治験機器又は医薬品の治験への参加は、2 療法間に関連する有害事象の区別を困難にすることで血管内修復の安全性評価を複雑にする可能性があるため設定した。
14) 過去 1 年間に興奮剤 (コカイン、アンフェタミン等) の乱用歴がある。	手技と薬物使用間に関連した有害事象の区別を困難にすることで血管内修復の安全性の評価を複

<sup>1</sup> Svensson LG, Labib SB, Eisenhauer AC, Butterly JR. Intimal tear without hematoma: an important variant of aortic dissection that can elude current imaging techniques. Circulation 1999 Mar 16;99(10):1331-6.

除外基準	設定根拠
	雑にする可能性があり、また、ある種の薬物の使用は、大動脈解離のリスクを増加させる可能性があるため設定した。
15) 腸骨大腿動脈に蛇行性又は狭窄があり、血管アクセス用の導管を使用できない。	本申請品による血管内修復では、腸骨大腿動脈に蛇行性又は狭窄がありシース及びデリバリーカテーテルが挿入できず、アクセス用の導管も使用できない場合は、デリバリーカテーテルを安全に挿入できないため設定した。
16) 本申請品の留置により左頸動脈又は腹腔動脈の閉塞の可能性がある。	本申請品は胸部大動脈の治療を目的として設計されており、また、これらの血管のステントグラフトによる閉塞は、各灌流臓器の虚血性事象のリスクを増加させる可能性があるため設定した。
17) 予定する血管内手技に本申請品への加工が含まれる。	治験では治験機器がすべての被験者で同様に扱われる必要があるため設定した。
18) 本申請品の材料に対する過敏性又はアレルギーが確認されている。	本申請品の禁忌となっていることから設定した。

#### 4.3.1.1.3 中止・脱落・治験実施計画書からの逸脱等

##### (1) 被験者の試験中止

データベース固定時点の試験中止は 10 例あり、6 例は死亡、3 例はフォローアップ不能、1 例参加辞退であった。死亡例の詳細は、4.3.1.1.8 安全性の評価の(2)死亡例に記述する。

##### (2) 治験実施計画書からの逸脱等

治験実施計画書に規定されている本治験の要求事項の不遵守を、治験実施計画書からの逸脱とみなした。治験中、被験者の安全又は科学的健全性に影響する治験実施計画書からの逸脱は確認されていない。確認した逸脱及び是正措置を表 6 に示す。

表 6. 治験実施計画書からの逸脱

逸脱の概要	要求された措置／判定
<b>選択／除外基準</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>0801-134-003、試験参加時点で被験者の年齢が 80 歳を超えていた（選択基準 2）</li> <li>0801-139-001、血管内アクセスの評価が機器の取扱説明書に準拠しておらず、CT スキャンではなく、IVUS を用いていた（除外基準 15）。</li> <li>0801-140-004、中枢側ランディングゾーンの評価が機器の IFU に準拠しておらず、CT スキャンではなく、IVUS を用いていた（選択基準 4）。</li> </ul>	当該事例は IRB へ報告して承認を得た。IRB は追加措置を不要と判定した。
<b>インフォームドコンセント(同意説明)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>0801-159-001、インフォームドコンセントが本試験に関する IRB の手順に従って取得されていなかった。具体的には、手技前に代諾者から口頭で同意を得ていた。被験者の署名は 1 ヶ月フォローアップ来院時であった。</li> </ul>	治験依頼者が確認した。年次報告により FDA 及び IRB に報告された。
<b>画像検査</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>要求した胸部 X 線像の 1 つ又はいくつかが実施されていない様々な事例が複数の施設でみられたが、機器の評価は確実に実施できた。</li> </ul>	試験担当者の見落としと報告された。年次報告により FDA 及び IRB に報告された。
<b>機器の出納管理</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>0803-312-003、TAG 08-01 試験の納入品を TAG 08-03 試験の登録被験者の治療に用いた（治験依頼者の事前承認を得た）。</li> <li>0801-120-007 治験依頼者が承認していないイントロデューサシースが、試験機器のデリバリーに用いられた。</li> <li>登録が終了し、本申請品が胸部下行大動脈の孤立性病変の治療用として市販承認を得た後、2 施設（102 と 420）が治験用と表示された本申請品を一般患者の治療に用いた。施設での治療例はそれぞれ 1 例であった。いずれの施設もこの逸脱を所管の IRB へ報告しており、両事例は治験依頼者から FDA へ報告した。</li> </ul>	これらの逸脱は患者の安全性に影響を与えないと判定した。
<b>報告</b>	本要件は試験データのタイムリーな入力を促進する

<ul style="list-style-type: none"> <li>治療前及び治療時のデータが要件とした7日以内に入力されていない施設が9カ所あった(103、120、130、131、135、140、146、327、361)。</li> </ul>	ために設定されており、この要件との相違は治験の質に影響しないと判定した。
--	--------------------------------------

本試験の登録被験者には、1ヵ月時点、6ヵ月時点、その後5年にわたり年1回のフォローアップ来院を求め、各フォローアップ来院時には、フォローアップ検査として、身体検査、胸部X線及びスパイラルCTスキャンを義務付けている。フォローアップ来院及び画像検査の遵守違反も治験実施計画書からの逸脱とみなす。遵守違反の要約を表7に示す。1ヵ月時点におけるフォローアップ来院及び画像検査の遵守状況は試験目的を評価するために十分であった。1年以降のフォローアップは継続中である。

表7. 遵守違反の要約(試験評価区間別)

試験評価区間	フォローアップ対象例	試験評価区間を終了したフォローアップ対象例 <sup>1</sup>	フォローアップ遵守違反 <sup>2</sup>		
			未来院で試験評価区間を終了	CT未実施で試験評価区間を終了	X線未実施で試験評価区間を終了
術時	50	50 (100.0%)	-	-	-
術後	48	48 (100.0%)	-	-	-
1ヵ月	45	45 (100.0%)	0 (0.0%)	4 (8.9%)	6 (13.3%)
6ヵ月	45	45 (100.0%)	4 (8.9%)	7 (15.6%)	11 (24.4%)
12ヵ月	43	43 (100.0%)	4 (9.3%)	5 (11.6%)	8 (18.6%)
24ヵ月	33	22 (66.7%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	6 (27.3%)
36ヵ月	9	0 (0.0%)	-	-	-
48ヵ月	0	-	-	-	-
60ヵ月	0	-	-	-	-

試験評価区間の定義:術時(0~0日)、術後(1~14日)、1ヵ月(15~59日)、6ヵ月(60~242日)、12ヵ月(243~546日)、24ヵ月(547~911日)、36ヵ月(912~1275日)、48ヵ月(1276~1640日)、60ヵ月(1641~2006日)

<sup>1</sup> 割合は期間内のフォローアップ対象被験者数を母数とする。試験評価区間の終了は次のいずれかと定義する。未来院で試験評価期間を過ぎた場合、期間中の死亡又は試験中止、試験評価期間中に来院を終了した場合。

<sup>2</sup> 割合は試験評価区間を終了したフォローアップ対象例数を母数とする。

#### 4.3.1.1.4 患者背景

表 8 に人口統計学的データを要約する。被験者の大半(74%)は男性であった。白人が全体の56%を占めていた。被験者の年齢は中央値で 57.5 歳(範囲 31~83 歳)であった。

表 8. 被験者の人口統計学的データ

	CTAG 試験群
<b>登録被験者数</b>	50
<b>性別</b>	
男性	37 (74.0%)
女性	13 (26.0%)
<b>民族</b>	
スペイン系又はラテンアメリカ系以外	46 (92.0%)
スペイン系又はラテンアメリカ系	4 (8.0%)
<b>人種</b>	
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%)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0 (0.0%)
中東系	0 (0.0%)
その他	3 (6.0%)
不明	0 (0.0%)
<b>年齢 (歳)</b>	
症例数	50
平均値 (標準偏差)	57.1 (11.6)
中央値	57.5
範囲	(31.0, 83.0)
<b>体重 (kg)</b>	
症例数	50
平均値 (標準偏差)	97.4 (23.5)
中央値	94.3
範囲	(58.5, 148.0)
<b>身長 (cm)</b>	
症例数	50
平均値 (標準偏差)	173.5 (10.2)
中央値	175.0
範囲	(152.0, 201.0)

被験者の既往歴を表 9 に示す。治療前の来院時に最も多く認められたものは高血圧、喫煙歴、高コレステロール血症であった。

表 9. 被験者の既往歴

	CTAG 試験群
登録被験者数	50
高血圧	47 (94.0%)
喫煙	27 (54.0%)
高コレステロール血症	16 (32.0%)
腎機能障害	11 (22.0%)
COPD	10 (20.0%)
不整脈	10 (20.0%)
糖尿病	9 (18.0%)
CAD	7 (14.0%)
心筋梗塞	6 (12.0%)
癌	5 (10.0%)
末梢血管疾患	5 (10.0%)
脳卒中	5 (10.0%)
うっ血性心不全	3 (6.0%)
CABG	2 (4.0%)
心臓外科手術	2 (4.0%)
頸動脈疾患	2 (4.0%)
大動脈解離の既往	2 (4.0%)
腹部大動脈瘤	1 (2.0%)
対麻痺	1 (2.0%)
TIA	1 (2.0%)
腹部大動脈手術	0 (0.0%)
大動脈弁置換術	0 (0.0%)
開胸術	0 (0.0%)

表 10 に、米国麻酔学会 (ASA) やニューヨーク心臓協会 (NYHA) 機能分類などいくつかの基準による治療前のリスクを要約する。ASA IV (常に生命が脅かされる重度の全身疾患と定義される) に分類された被験者が最も多かった。NYHA 分類により顕著な心機能障害に属する被験者の登録はほとんどなかった。

表 10. 治療前のリスク分類

	CTAG 試験群
登録被験者数	50
<b>ASA 分類</b>	
I	2 (4.0%)
II	2 (4.0%)
III	20 (40.0%)
IV	26 (52.0%)
V	0 (0.0%)
<b>NYHA 分類</b>	
I	11 (22.0%)
II	6 (12.0%)
III	1 (2.0%)
IV	0 (0.0%)
心疾患なし	32 (64.0%)

表 11 に、大動脈解離の症状、症状発現から診断までの日数、解離に伴う合併症の内容、灌流障害症候群を合併する登録被験者から成る部分集団における血管床の灌流不良部位などの明細を要約する。背部痛、胸痛、及び腹痛が報告された症状で最も多かった。すべての被験者が症状発現から 14 日以内に大動脈解離と診断されている。

表 11. 解離の症状特性

	CTAG 試験群
登録被験者数	50
大動脈解離の症状	
背部痛	40 (80.0%)
胸痛	33 (66.0%)
腹痛	25 (50.0%)
末梢脈拍欠損	15 (30.0%)
下肢痛	7 (14.0%)
低血圧	3 (6.0%)
失神	2 (4.0%)
発声障害	1 (2.0%)
嚥下障害	0 (0.0%)
喀血	0 (0.0%)
症状発現から診断までの日数	
症例数	50
平均値(標準偏差)	1.2 (1.8)
中央値	0.4
範囲	(0.0, 7.3)
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%)
15 日以降	0 (0.0%)
確認された解離の末梢側領域(コアラボ)	
胸部下行大動脈(DTA)	5 (10.0%)
腹腔動脈	4 (8.0%)
上腸間膜動脈(SMA)	1 (2.0%)
腎動脈	5 (10.0%)
下腸間膜動脈(IMA)	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 <sup>1,2</sup>	
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%)

<sup>1</sup> この項目以下の割合はこの値を分母とする。

<sup>2</sup> 被験者は複数の灌流障害症状を有している場合がある。

灌流障害症候群の合併症を有する被験者 41 例について、観察された血管床の灌流障害に関する詳細を表 12 に示す。

表 12. 観察された灌流障害

	CTAG 試験群
登録被験者数	50
灌流障害を有する被験者	41
血管床の灌流障害症状	
腎臓のみ	12 (29.3%)
下肢のみ	7 (17.1%)
臓器と腎臓	7 (17.1%)
腎臓と下肢	5 (12.2%)
臓器のみ	3 (7.3%)
臓器、腎臓、及び下肢	3 (7.3%)
腎臓と脊髄	1 (2.4%)
腎臓、下肢、及び脊髄	1 (2.4%)
臓器と下肢	1 (2.4%)
臓器、腎臓、下肢、及び脊髄	1 (2.4%)
下肢と脊髄	0 (0.0%)
脊髄のみ	0 (0.0%)
臓器と脊髄	0 (0.0%)
臓器、下肢、及び脊髄	0 (0.0%)
臓器、腎臓、及び脊髄	0 (0.0%)

被験者に治療前の画像検査を行って、大動脈の形態と TAG 08-01 試験の選択基準に適した血管構造であるかを評価した(表 13)。被験者 1 例(0801-140-004)の術前画像検査は不十分であったため、下表の検査項目にはいくつか欠測値を生じている。当該被験者における術前の身体構造データが一部欠測していることは治験実施計画書からの逸脱に分類されている。登録基準には、中枢側ランディングゾーンの長さが 2.0 cm 以上、中枢側の大動脈横径測定値が 16~42 mm 以内という条件があった。何例かは、撮像又はサポート体制に関連した問題により解離長の測定値を得られなかった。

表 13. 治療前画像測定(施設報告データ)

	CTAG 試験群
<b>登録被験者数</b>	50
<b>大動脈径 (mm) 中枢側留置部位</b>	
症例数	49
平均値 (標準偏差)	30.8 (3.8)
中央値	31.0
範囲	(24.0, 42.0)
<b>真腔 最大直径 (mm)</b>	
症例数	50
平均値 (標準偏差)	24.5 (8.9)
中央値	23.5
範囲	(8.0, 58.0)
<b>真腔 最小直径 (mm)</b>	
症例数	50
平均値 (標準偏差)	11.6 (8.9)
中央値	10.0
範囲	(0.0, 46.0)
<b>偽腔 最大直径 (mm)</b>	
症例数	50
平均値 (標準偏差)	28.0 (8.5)
中央値	28.5
範囲	(12.0, 45.0)
<b>大動脈全体の最大横径 (mm)</b>	
症例数	50
平均値 (標準偏差)	40.2 (8.1)
中央値	38.5
範囲	(28.0, 65.0)
<b>中枢側ネック長 (エントリー部位-左鎖骨下動脈) (cm)</b>	
症例数	49
平均値 (標準偏差)	5.1 (3.8)
中央値	3.5
範囲	(2.0, 16.3)
<b>解離長 (cm)</b>	

	CTAG 試験群
症例数	47
平均値 (標準偏差)	35.3 (15.4)
中央値	38.3
範囲	(3.9, 66.0)
<b>末梢側のリエントリー</b>	
なし	18 (36.0%)
あり	31(62.0%)
記入なし	1 (2.0%)
<b>左総腸骨動脈直径 (mm)</b>	
症例数	49
平均値 (標準偏差)	14.6 (3.7)
中央値	14.0
範囲	(7.0, 27.0)
<b>左外腸骨動脈直径 (mm)</b>	
症例数	49
平均値 (標準偏差)	9.6 (2.1)
中央値	10.0
範囲	(0.0, 13.0)
<b>右総腸骨動脈直径 (mm)</b>	
症例数	49
平均値 (標準偏差)	13.6 (3.4)
中央値	14.0
範囲	(4.0, 25.0)
<b>右外腸骨動脈径 (mm)</b>	
症例数	49
平均値 (標準偏差)	9.9 (2.1)
中央値	10.0
範囲	(0.0, 15.0)

#### 4.3.1.1.5 試験機器の使用状況

被験者 50 例に計 74 個のステントグラフトが留置された。表 14 に、留置したすべての本申請品のサイズと分布を示す。治療時の要した本品が 1 個の被験者は計 31 例 (62.0%)、初回治療時の被験者あたり平均ステントグラフト数は 1.5 個 (範囲は被験者あたり 1~4 個)であった (表 15)。

表 14. 初回手技時のステントグラフト使用状況の要約

中樞側径 (mm)	末梢側径 (mm)	長さ (cm)	初回手技	
			被験者 (50 例) 症例数 (%)	治療機器 (74 個) 症例数 (%)
28	28	10	2 (4.0%)	2 (2.7%)
28	28	15	3 (6.0%)	3 (4.1%)
31	31	10	2 (4.0%)	2 (2.7%)
31	31	15	12 (24.0%)	14 (18.9%)
34	34	10	2 (4.0%)	2 (2.7%)
34	34	15	6 (12.0%)	6 (8.1%)
34	34	20	17 (34.0%)	17 (23.0%)
37	37	10	3 (6.0%)	3 (4.1%)
37	37	15	6 (12.0%)	6 (8.1%)
37	37	20	5 (10.0%)	5 (6.8%)
40	40	10	2 (4.0%)	2 (2.7%)
40	40	15	6 (12.0%)	6 (8.1%)
40	40	20	4 (8.0%)	4 (5.4%)
45	45	20	2 (4.0%)	2 (2.7%)

注: 複数の CTAG を留置したことがある。

表 15. 初回手技時の被験者あたりステントグラフト数の要約

	試験群
登録被験者数	50
初回留置成功症例数	50
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%)
症例数	50
平均値 (標準偏差)	1.5 (0.7)
中央値	1.0
範囲	(1.0, 4.0)

#### 4.3.1.1.6 手技結果

##### (1) 手技結果

手技時間は中央値168分、手技中の失血量の中央値は200 mLであった。被験者はいずれも血管内手技を無事終えたが、2例は血管内手技終了後同日中に死亡した。

被験者の大部分(72%)は、完全又は部分的な左鎖骨下動脈の閉塞を要する中枢側胸部下行大動脈に本申請品の中枢側領域を留置しなければならなかった。左鎖骨下動脈の部分的又は完全な閉塞に関連した血行再建術は、初回血管内手技時に必ず行われる処置ではなく、実施されていたのは、部分的又は完全な左鎖骨下動脈の閉塞を要する被験者36例のうち9例(25.0%)に過ぎなかった。手技結果を表16に、及び左鎖骨下動脈に対する処置と左鎖骨下動脈閉塞に関する結果を表17に示す。

表 16. 手技結果の要約

	試験群	95% CI
登録被験者数	50	
手技時間(分)		
症例数	50	
平均値(標準偏差)	175.3 (99.9)	(147.6, 203.0)
中央値	168.0	
範囲	(43.0, 467.0)	
失血量(mL)		
症例数	50	
平均値(標準偏差)	246.6 (227.9)	(183.4, 309.8)
中央値	200.0	
範囲	(10.0, 1000)	
手技後の生存	50 (100.0%)	(92.9%, 100.0%)
挿管		
あり	47 (94.0%)	
なし	3 (6.0%)	
治療時の追加手技 <sup>1</sup>	26 (52.0%)	
外科的開窓術	0 (0.0%)	
血管内開窓術	2 (7.7%)	
大動脈ステント留置術	2 (7.7%)	
末梢血管ステント留置術	20 (76.9%)	
外科的バイパス術	4 (15.4%)	
血管形成術	5 (19.2%)	
その他の手技	6 (23.1%)	

<sup>1</sup> この数値をこの項目以下の割合の分母とする。

表 17. 左鎖骨下動脈に対する処置及び閉塞の要約

左鎖骨下動脈の処置	左鎖骨下動脈の閉塞		
	なし	部分	完全
なし	14 (28.0%)	8 (16.0%)	19 (38.0%)
転置	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)
バイパス術	0 (0.0%)	1 (2.0%)	6 (12.0%)

## (2) 治療時の追加手技に関する考察

解離の治療では、本品を留置してプライマリーエントリーティアーを覆った時点で、真腔圧が戻ったか及び末梢の分枝血管の血流が回復したかどうかを評価することが必要である。胸部大動脈用ステントグラフトの留置のみでは末梢側の真腔径が開かない場合、追加手技としてステント留置術等が必要になる場合がある。ステント留置術は、解離の血管内治療において一般的かつ予期されている治療法である。解離の灌流障害に対し追加手技が必要になるかどうかは、その虚血が動的閉塞によるものか静的閉塞によるものかに左右される。

動的閉塞は、分枝血管に解離が達していないが、大動脈の隔壁により断続的に分枝血管の閉塞が起きるもので、心周期に伴い収縮期は分枝血管の入り口が塞がれ、拡張期は分枝血管へ血液が流れる。分枝血管に解離はないため、ステントグラフト留置によりプライマリーエントリーティアーが遮断され偽腔圧が下がることで、隔壁は解離していた大動脈血管壁に近づき、動的閉塞は軽減される。虚血が改善されない事例は、通常、ステントグラフト留置後速やかな真腔圧の上昇が得られないこと、又は静的閉塞が原因となっており、残存する閉塞を軽減し分枝血管へ血流を回復するための追加的な血管内治療が行われる。

静的閉塞は、解離が分枝血管の入口部にまで達している結果起きるもので、通常偽腔の血栓化又は真腔を圧縮する力学的な閉塞を伴う。解離は分枝血管を横切る形で血管内腔を圧迫する。静的閉塞の場合、ステントグラフト留置によりプライマリーエントリーティアーを遮断した後も、解離が分枝血管の入口部まで達していることから多くの場合分枝血管の閉塞は残り、末梢血管ステント留置術を必要とする。分枝血管の閉塞は、閉塞した分枝血管の入口部にステントを留置して臓器に真腔からの血流を供給することにより克服される。分枝血管にステント留置術を要するということは、より深刻な解離の病態であることを示しており、プライマリーエントリーティアーの遮断のみで治療できるとは限らない。

TAG 08-01 試験では、全患者の 52% (26/50 例) が最初の治療時に追加手技を受け、主に末梢血管ステント留置術が実施された。灌流障害の臨床所見を呈した 41 例では、追加手技なく本品の留置のみによって治療が完結した患者割合は 46.4% (19/41 例) であり、追加手技を実施した患者割合は 53.6% (22/41 例) だった。

既報文献から、灌流障害を来した患者に補助的なステント術を実施した割合は 34.3%～73%<sup>1, 2, 3</sup>と報告されており、TAG 08-01 試験で追加治療を実施した 53.6% (22/41 例) は報告された割合の範囲内であった。文献報告を表 18 に示す。

表 18. 灌流障害を来した患者に補助的なステント留置術を実施した割合

著者(発表年)、 専門誌名	患者群	分析タイプ	灌流障害 を伴う患者	灌流障害を来した患者における 追加ステント留置術実施割合
Feezor RJ <sup>1</sup> (2009), J Vasc Surg	合併症を伴う急性 B 型 解離に TEVAR を実施 した 33 例	前向き	33% (11/33)	73% (8/11)  比較までに、破裂のため治療を 受けた 15 例ではわずか 27% が 補助的なステント術を要した。
Ryan C <sup>3</sup> (2013), J Vasc Surg	1999 年～2008 年まで に灌流障害を伴う急性 B 型解離に TEVAR を 実施した 61 例	非無作為 化/後ろ向 き研究	100% (61/61)	41% (25/61)
Szeto WY <sup>2</sup> (2008), Ann Thorac Surg	2004 年～2007 年まで に合併症を伴う急性 B 型解離に TEVAR を実 施した 35 例	後ろ向き 研究	48.6% (17/35)	34.3% (12/35)

TAG 08-01 試験では治療時の追加治療として、血管内開窓術(2例)、大動脈ステント留置術(2例)、末梢血管ステント留置術(20例)、外科的バイパス術(4例)、血管形成術(5例)、その他の手技(6例)が実施された。以下に各追加治療の術式と本邦における実施可能性について説明する。

血管内開窓術:TAG 08-01 試験では、腎臓及び内臓灌流障害に対し血管内開窓術が 2 例実施された。血管内開窓術は、ガイドワイヤーやバルーンを使用して解離隔壁の一部を切除し、偽腔と真腔を交通させ偽腔圧を下げることで真腔閉塞を改善させる術式である。本邦でも山城ら<sup>4</sup>が報告しており、一般的に実施されている。また、本邦のガイドライン<sup>5</sup>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的開窓術 (Level B)」を推奨している。

大動脈ステント留置術:TAG 08-01 試験では 2 例報告があったが、どちらも誤記載だった。1 例は本申請品の留置のことを混同し誤って記載し、もう一例は分枝血管に末梢血管ステントを留置したことを誤って記載した。したがって、TAG 08-01 試験にて、追加治療としての大動脈ステント留置術の実施はなかった。

末梢血管ステント留置術:TAG 08-01 試験では 20 例の報告があり、実施された部位別では腸骨動脈 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 例だった。本治療はガイドライン<sup>5</sup>においても、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」と記載されている。本邦では、腸骨動脈及び腎動脈に対しては承認されたステントがあり、治験と同様に治療することができる。一方、左頸動脈、右腕頭動脈、腹腔動脈及び上腸間膜動脈に対しては、現在本邦に承認されたステントはない。TAG 08-01 試験で左頸動脈及び右腕頭動脈にステント留置を行った理由を見ると、3 例とも分枝血管の血管口を部分的に塞ぐように本品を留置したことによる、分枝血管の開存性を確保する目的で行ったものであった。TAG 08-01 試験ではステント留置術が行われたが、本邦ではバイパス術で対応することが可能である<sup>4</sup>。腹腔

動脈及び上腸間膜動脈については、TAG 08-01 では内臓虚血及び下肢不全対麻痺の治療の為に実施された。本邦において腹腔動脈又は上腸間膜動脈に対し承認されたステントはないものの、実臨床では腎動脈用ステントや腸骨用ステントを用いた治療が報告されており<sup>6,7,8,9</sup>、佐戸川ら<sup>9</sup>は解離した上腸間膜動脈に SMART ステントを留置し術後 3 年 9 ヶ月後も開存していたことを報告している。血管内治療はより低侵襲に行うことができるが、本邦では承認された機器が無いことからステント留置術ではなくバイパス術により治療されることが考えられる。

外科的バイパス術:TAG 08-01 試験では 4 例実施され、そのうち 3 例は鎖骨下動脈血行再建術、もう 1 例は右大腿動脈から左大腿動脈へのバイパス術だった。いずれのバイパス術も本邦にて一般的に実施されている。

血管形成術:TAG 08-01 試験では 5 例実施され、実施部位は腸骨動脈 4 例と上腸間膜動脈 1 例であり、いずれも灌流障害の改善を目的としたものだった。血管形成術はバルーンカテーテルを用いた治療であり、本邦でも一般的に実施されている。

その他の手技:TAG 08-01 試験では 6 例実施された。1 例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 例は左鎖骨下動脈閉塞のためのコイル塞栓術、2 例は左大腿動脈血栓除去術、1 例は癒着に続発する腹痛及び便秘の治療のために試験開腹を行ったものであり、これら 5 例に実施された手技は本邦においても一般的に実施されている。左頸動脈の分岐部を部分的に塞ぐように本申請品を留置したために左頸動脈にステントを留置し、また大腿動脈を再開通した 1 例では、前述の通り左頸動脈に対しては本邦ではバイパス術で対応でき、大腿動脈の再開通術は本邦においても一般的に実施されている。

よって、TAG 08-01 試験で実施された治療時の追加治療は概ね本邦でも実施可能であり、一部の末梢血管ステント術は本邦で承認された機器が無いため行えないものの、代替治療の選択肢があることから、これら灌流障害を有する大動脈解離患者を治験時と同様に治療できると考える。

灌流障害の臨床所見を呈し追加治療を受けた被験者(22 例)の転帰を表 19 に示す。

表 19. 追加治療を受けた症例の転帰

被験者番号	併用手技	位置	理由	結果
0801-103-002	血管開窓術	該当せず	腹腔動脈と上腸間膜動脈の血流量が少ない。経皮的フラップ開窓を実施したところ、上腸間膜動脈と左腎動脈の双方に良好な灌流が認められた。	被験者は動脈解離に関連して追加的インターベンションを必要とし、右結腸切除および試験開腹を受けた。治療は成功したが、患者は追跡不能となった。
	末梢動脈ステント留置	左右腸骨動脈	末梢の灌流不良を改善する目的で両側腸骨動脈ステントを展開した。	
0801-112-005	血管形成術	両側総腸骨動脈	末梢の灌流不良を改善する目的で両側腸骨動脈ステントを展開した。	被験者は、POD 676 に、動脈解離に関連して追加的インターベンションを必要とし、左頸動脈-鎖骨下動脈間バイパス、腰椎ドレーン、胸腹部大動脈瘤の外科的修復を受けた。
	末梢動脈ステント留置	左総腸骨動脈	動脈解離が左側の総腸骨動脈の閉塞を生じさせていたために同側の腎臓への血流が阻害されていた。下肢への血流回復を補うために左総腸骨動脈にステントを留置した。	
0801-120-005	血管形成術	左内腸骨動脈、左外腸骨動脈、左総大腿動脈	手術時に末梢ステント術を要する腸骨動脈狭窄が認められ、POD 4 に治療した。	他の灌流不良や機器関連事象はなかったが、感覚異常 - 両側の下肢 - の AE が POD 0 から発現していた。
	末梢動脈ステント留置	左腸骨動脈	手術時に末梢ステント術を要する腸骨動脈狭窄が観察され、POD 4 に治療した。	
0801-120-006	末梢動脈ステント留置	左腎動脈の iCAST ステント	大動脈解離が腎動脈の血流を低下させており、左腎動脈への低下した血流を回復させるためにステントを左総腸骨動脈に留置した。	偽腔への血流が続くため、POD 238 に、被験者は追加の TAG デバイスを必要とした。
0801-120-007	末梢動脈ステント留置	右腎動脈ステント留置	特記すべき事項はない - ただし、解離が右腎動脈に関与している可能性が高く、血流回復を補助するために施術した。	
0801-130-001	外科的バイパス術	ダクロン製 8 mm グラフトを用いた右大腿動脈から左大腿動脈へのバイパス	大腿動脈-大腿動脈バイパスは、虚血を生じている片方の下肢の再灌流を補うために右側から左側へ施行した。	その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
	末梢動脈ステント留置	右外腸骨動脈	虚血を生じている片方の下肢への再灌流を補うため。	
0801-131-001	血管形成術	右腸骨動脈および腹腔動脈	術後間もなく両下肢の不全対麻痺を発現。POD 1 に被験者を手術室へ移動し、右腸骨動脈に複数のステントを留置した。不全対麻痺は POD 62 に軽快した。	その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
	末梢動脈ステント留置	腹腔動脈および右腸骨動脈	術後間もなく両下肢の不全対麻痺を発現。POD 1 に被験者を手術室へ移動し、右腸骨動脈に複数のステントを留置した。不全対麻痺は POD 62 に軽快した。	
0801-134-004	末梢動脈	右総腸骨動脈、右外腸骨動	動脈解離による灌流不良	その他に灌流不良を示す有害事象は報

	ステント留置	脈、および右腎動脈へのステント留置		告されなかった。
0801-135-001	外科的バイパス術	左鎖骨下動脈バイパス	手技中に左鎖骨下動脈が閉塞	被験者は POD 0 に逆行性大動脈解離のために死亡。逆行性大動脈解離の治療を試みるために追加の TAG デバイスを受領した。
	末梢動脈ステント留置	右総腸骨動脈および右外腸骨動脈	動脈解離のため、右下肢の虚血を発現し、末梢脈拍は触知できず、足関節上腕血圧比は異常を呈した。	
0801-140-004	末梢動脈ステント留置	両側総腸骨動脈ステント	大動脈解離が認められる中で腎動脈下大動脈が閉塞した。それと臨床的に関連して、両下肢の脈拍が触知できなかった。	脈拍の消失は解消した。その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
	他の手技	左大腿動脈血栓摘出	大動脈解離が認められる中で腎動脈下大動脈が閉塞した。それと臨床的に関連して、両下肢の脈拍が触知できなかった。	
0801-141-008	他の手技	1.左頸動脈ステント留置 2. 左総大腿動脈の再灌流	1) 頸動脈の閉塞(CTAG デバイスが部分的に閉塞)を発現し、頸動脈ステント術が必要となった。2) 左下腿コンパートメント症候群を発現し、筋膜切開により治療。	被験者は POD 5 に脳虚血のために死亡。被験者は、POD 2 に、動脈解離に関連する追加的インターベンションを必要とし、減圧ドレッシングを取り外して交換し、遠位小腸を切除し、腹腔洗浄を行った。左下腿の筋膜切開も受けた。
0801-146-002	大動脈ステント留置			その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
	外科的バイパス術	左鎖骨下動脈の閉塞後の左頸動脈-鎖骨下動脈間バイパス	指標手技中に左鎖骨下動脈が閉塞	
	末梢動脈ステント留置	7-Fr シースに配置したガイドワイヤを利用して 7 x 37 Express ステントを配置/拡張し、十分な血流が左頸動脈へ供給されるようにした	治療実施医師は左総頸動脈が一部閉塞していると判断し、血管内の適切な血流を確保するために頸動脈ステントを展開することを選択した。	
0801-146-003	末梢動脈ステント留置	分岐部の遠位側に隣接する左総腸骨動脈	デバイスの取外しが完了したため、大腿動脈の修復とステントの交換を要した。	左総大腿動脈に Express ステントを留置し、両側総大腿動脈修復、血栓摘出を行った。本事象は軽快し、灌流不良を示す他の有害事象は報告されなかった。
	他の手技	左側の大腿動脈の分岐部の高さでの血栓摘出	デバイスの取外しが完了したため、大腿動脈の修復とステントの交換を要した。	
0801-181-008	末梢動脈ステント留置	右腎動脈ステント、左頸動脈ステント	腎臓および下肢への大動脈血流を阻害する B 型大動脈解離	被験者は POD 3 に肺塞栓のために死亡。
0801-181-009	血管形成術	右総腸骨動脈のステント留置後	コンピューター断層撮影血管造影で同定された右総腸骨動脈の閉塞	その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
	末梢動脈	右総腸骨動脈	コンピューター断層撮影血管造影で同定された右総腸骨動脈の	

	ステント留置		閉塞	
0801-300-002	末梢動脈 ステント留置	右腎動脈	動脈解離による灌流不良	その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
0801-306-003	血管形成術	上腸間膜動脈	内臓虚血	その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
	末梢動脈 ステント留置	上腸間膜動脈、左腎動脈	内臓虚血	
0801-312-001	末梢動脈 ステント留置	右総腸骨動脈、左総腸骨動脈、左外腸骨動脈	下肢への血流を補助するため	POD 156 に、被験者は肥大する胸部大動脈瘤を治療するための追加の TAG デバイス留置を受けた。さらに、むき出しの金属ステント2個、閉塞コイル、血管プラグを必要とした。
0801-327-002	末梢動脈 ステント留置	右腎動脈ステント	動脈解離による灌流不良	被験者は POD 7 に追跡不能となったが、それまでに灌流不良を示す他の有害事象は報告されていない。
0801-327-003	大動脈 ステント留置			その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
0801-327-004	末梢動脈 ステント留置	腎動脈	動脈解離による灌流不良	その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
0801-336-001	血管内開窓		POD 1に、観察された腎不全を治療するために2つの大動脈径路を分割している中隔の開窓、無尿を治療するために腎動脈の内膜切除を実施した。	その他に灌流不良を示す有害事象は報告されなかった。
	他の手技	癒着細胞溶解	腹痛および便秘に起因する癒着細胞溶解および試験開腹	

#### 4.3.1.1.7 回復期及び日常活動への復帰の概要

被験者の血管内治療後の入院期間の中央値は 10 日（範囲は 0～41 日）であった。すべての被験者が集中治療室 (ICU) に入室しており、ICU 入室期間の中央値は 4.8 日であった。院内生存率は 92.0%であった。回復期の要約を表 20 に示す。

表 20. 回復期及び日常活動への復帰に関する要約

	試験群	95% CI
<b>登録被験者数</b>	50	
<b>入院期間(日数)</b>		
症例数	50	
平均値(標準偏差)	13.8 (9.8)	(11.1, 16.5)
中央値	10	
範囲	(0, 41.0)	
<b>ICU 入室の有無</b>		
あり	50 (100.0%)	(92.9%, 100.0%)
なし	0 (0.0%)	
<b>ICU 入室期間</b>		
症例数	50	
平均値(標準偏差)	7.6 (7.4)	(5.6, 9.7)
中央値	4.8	
範囲	(0.0, 31.8)	
<b>挿管の有無</b>		
あり	47 (94.0%)	
なし	3 (6.0%)	
<b>人工呼吸器使用日数</b>		
症例数	50	
平均値(標準偏差)	3.7 (5.9)	
中央値	1.0	
範囲	(0, 26.0)	
<b>院内生存</b>	46 (92.0%)	

#### 4.3.1.1.8 安全性の評価

##### (1) 一次エンドポイントの評価

本試験の一次エンドポイントは治療後 30 日間の全死因死亡率とし、解析集団は登録被験者全例(50 例)とした。治療後 30 日間に計 4 例が死亡した。被験者の状態が確認された一次エンドポイントデータの解析を表 21 に示す。

表 21. 評価が完了した被験者に対する評価項目の解析

登録数	一次エンドポイントの解析適格者数	30 日死亡例数	30 日死亡割合	治験実施計画書の達成目標	Pr (死亡率<性能目標 データ)	試験成功の事後予測確率、Pr (成功 データ)
50	50	4	0.0800	0.25	0.998	0.987

また、1 例が医師の忠告に反して退院し、以後の所在が不明になり連絡不能になった。この被験者は治験実施計画書に規定した方法に従いフォローアップ不能とみなし、表 22 に反映する。

表 22. 未評価被験者(フォローアップ不能)を含む評価項目の解析

登録数	一次エンドポイントの解析適格者数	30 日死亡例数	30 日死亡割合	治験実施計画書の達成目標	Pr (死亡率<性能目標 データ)	試験成功の事後予測確率、Pr (成功 データ)
50	50	5	0.1000	0.25	0.994	0.962

合併症を伴う急性 B 型大動脈解離に対する本申請品による治療後、30 日死亡に至った被験者の割合が 0.25 を下回る事後確率は 0.994 となり、治験実施計画書に概説した性能目標を満たした(図 2)。本成績が事後確率 99%以上を満たしたため、試験成功となり被験者登録は 50 例で終了となった。

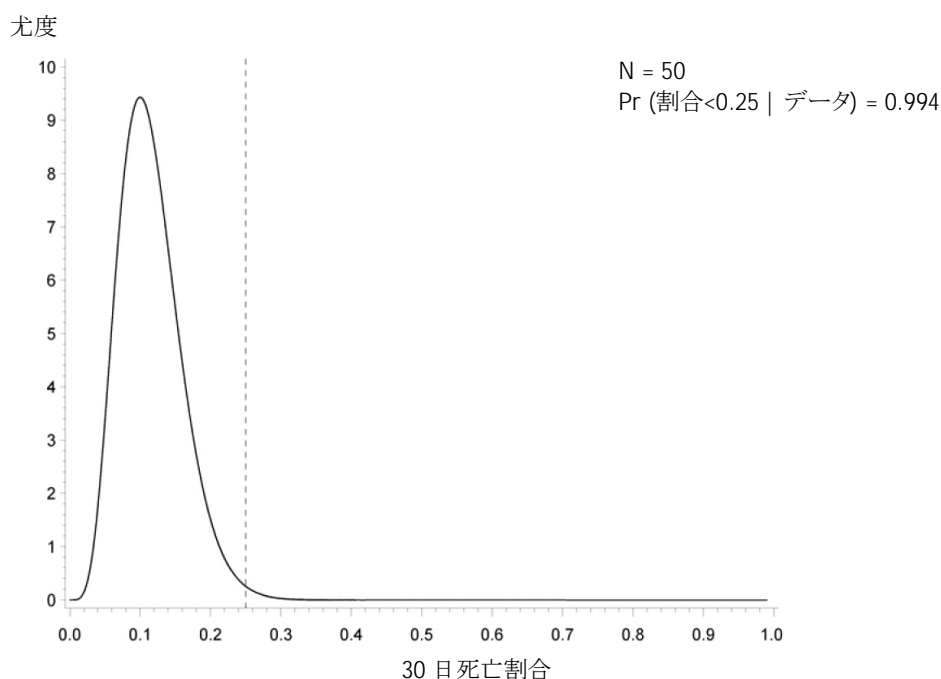


図 2. 治験実施計画書のサンプリング計画に基づく事後密度・確率計算

## (2) 死亡例

試験中、被験者 6 例が死亡した。各死亡例の一覧表は臨床事象判定委員会 (CEC) の判定と合わせて表 23 に示し、各事象の詳細は添付資料チ-1-3 に記載する。

表 23. 死亡例の一覧表

被験者 ID	手技日	死亡日	試験経過日数	死因	手技又は機器と死亡の因果関係 <sup>1</sup>
0801-120-007			182	急性心筋梗塞	機器又は血管内手技と関連なし
0801-126-003			89	大動脈解離破裂	関係不明
0801-135-001			0	大動脈解離	血管内手技と関連あり
0801-139-001			0	大動脈破裂	機器及び血管内手技と関連あり
0801-141-008			5	脳虚血	機器又は血管内手技と関連なし
0801-181-008			3	肺塞栓症	血管内手技と関連あり

<sup>1</sup>CEC の判定による。

### ・ 解離関連死亡率

本試験では手技後 1 年以内の死亡症例を対象に、CEC が解離との関連性を評価した。解離関連死亡は、手技後 30 日以内の死亡、退院前の死亡、二次治療から 30 日以内の死亡、及び大動脈解離に直接起因する死亡と定義された。安全性一次エンドポイント(治療後 30 日間の全死因死亡率)を除き、解離関連死亡に対する評価は計画していない。

試験の結果、30 日時点で被験者 4 例が死亡し、解離関連死亡の定義に該当した。この 4 例のうち、3 例(0801-135-001、080-139-001、0801-141-008)は治験医師による医原性損傷、治療の失敗、及び回復不能な灌流障害症候群による死亡であり、ゴア社は解離との関連があると考えている。残りの 1 例(0801-181-008)は肺塞栓症による死亡で、大動脈解離による死亡とは考えにくいものの、治療後 30 日以内の死亡であることから定義に従い解離関連の死亡とした。30 日以降 1 年時までは 2 例の死亡が報告され、1 例(0801-126-003)は解離関連、もう 1 例(0801-120-007)は非解離関連と CEC により判定された。

### (3) 有害事象の報告要件

有害事象とは、本申請品との因果関係を問わない被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象と定義した。有害事象の試験実施施設からの報告要件は以下のとおりとした。

#### 報告要件

- 1) 事象の概要
- 2) 発生日
- 3) 有害事象の治療内容
- 4) 有害事象と機器又は手技との関連性  
治験実施医師は疾患、機器又は手技との関連性を評価する。
- 5) 有害事象の重症度  
以下の定義に従って、治験実施医師が各有害事象の重症度を評価する。

#### 主要又は軽微

##### 主要な有害事象

- a) 治療又は 48 時間未満の短期入院を要する事象
- b) 大がかりな治療、予想外の介護レベルの上昇、又は 48 時間を超える長期入院を要する事象
- c) 永続的な後遺症に至る事象
- d) 死に至る事象

##### 軽微な有害事象

- a) 治療を必要とせず、何の問題も生じない事象
- b) ごくわずかな治療を必要とするが、何の問題も生じない事象(経過観察のための一泊入院を含む)

#### 重篤又は非重篤

##### 重篤な有害事象

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たす以下の事象
  - 生命を脅かす疾患又は傷害に至る事象
  - 身体構造又は機能の永続的障害に至る事象
  - 入院又は入院期間の延長が必要になる事象
  - 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
  - 胎児仮死、胎児死亡又は先天性異常／先天性欠損を来たす事象

##### 非重篤な有害事象

重篤の定義に当てはまらない事象

#### (4) 手技後 30 日間の重篤な有害事象 (SAE)

手技後 30 日間に報告された重篤な有害事象を表 24 に示す。手技後 30 日以内に重篤な有害事象を発生した被験者は 28 例 (56%) で、うち 17 例で複数の報告があった。

表 24. 30 日間の重篤な有害事象の要約

	試験群
登録被験者数	50
重篤な事象を発生した被験者数	28 (56.0%)
呼吸不全	7 (14.0%)
脳血管発作	4 (8.0%)
発熱	4 (8.0%)
急性腎不全	4 (8.0%)
高血圧	3 (6.0%)
低酸素症	3 (6.0%)
腹痛	2 (4.0%)
急性心筋梗塞	2 (4.0%)
急性呼吸窮迫症候群	2 (4.0%)
急性呼吸不全	2 (4.0%)
大動脈解離	2 (4.0%)
心房細動	2 (4.0%)
背部痛	2 (4.0%)
消化管壊死	2 (4.0%)
低血圧	2 (4.0%)
胸水	2 (4.0%)
敗血症	2 (4.0%)
ステントグラフトエンドリーク	2 (4.0%)
尿路感染	2 (4.0%)
白血球数増加	2 (4.0%)
貧血	1 (2.0%)
狭心症	1 (2.0%)
無尿	1 (2.0%)
大動脈破裂	1 (2.0%)
大脳基底核梗塞	1 (2.0%)
脳浮腫	1 (2.0%)
うっ血性心不全	1 (2.0%)
頸動脈閉塞	1 (2.0%)
脳虚血	1 (2.0%)
コンパートメント症候群	1 (2.0%)
医療機器除去の合併症	1 (2.0%)
便秘	1 (2.0%)
譫妄	1 (2.0%)
振戦譫妄	1 (2.0%)
脳症	1 (2.0%)
機能性胃腸障害	1 (2.0%)
鼠径部感染	1 (2.0%)
血胸	1 (2.0%)

	試験群
低カルシウム血症	1 (2.0%)
イレウス	1 (2.0%)
腸骨動脈狭窄	1 (2.0%)
切開部位浮腫	1 (2.0%)
切開部位痛	1 (2.0%)
虚血性肝炎	1 (2.0%)
虚血性脳卒中	1 (2.0%)
不安定血圧	1 (2.0%)
乳酸アシドーシス	1 (2.0%)
白血球増加症	1 (2.0%)
精神状態変化	1 (2.0%)
代謝性アシドーシス	1 (2.0%)
単麻痺	1 (2.0%)
多臓器不全	1 (2.0%)
筋力低下	1 (2.0%)
錯感覚	1 (2.0%)
不全対麻痺	1 (2.0%)
消化性潰瘍	1 (2.0%)
肺炎	1 (2.0%)
肺胞内嚢胞	1 (2.0%)
肺塞栓症	1 (2.0%)
肺高血圧症	1 (2.0%)
肺水腫	1 (2.0%)
腎不全	1 (2.0%)
慢性腎不全	1 (2.0%)
脊髄虚血	1 (2.0%)
トロポニン増加	1 (2.0%)
刺激無反応	1 (2.0%)
嘔吐	1 (2.0%)

MedDRA バージョン: V15.1

(5) すべての重篤な有害事象

表 25 に、重篤な有害事象の発生数を試験評価区間別に示す。

表 25. 重篤な有害事象発生数 (試験評価区間別)

	治療後フォローアップ期間									
	術時	術後	1 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	計
被験者数	50	48	45	45	42	22	1	0	0	50
事象発生例数	14(28.0%)	23(47.9%)	10(22.2%)	9(20.0%)	4(9.5%)	6(27.3%)	1(100.0%)	-	-	33(66.0%)
感染症および寄生虫症	0(0.0%)	3(6.3%)	3(6.7%)	1(2.2%)	1(2.4%)	1(4.5%)	0 (0.0%)	-	-	7(14.0%)
腹部および消化管感染	-	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	1(2.4%)	0(0.0%)	-	-	-	2(4.0%)
腹壁膿瘍	-	-	1(2.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	1(2.0%)
胃腸炎	-	-	0(0.0%)	-	1(2.4%)	-	-	-	-	1(2.0%)
感染 NEC	-	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	2 (4.0%)
単径部感染	-	1 (2.1%)	-	1 (2.2%)	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
感染	-	0 (0.0%)	-	1 (2.2%)	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC	-	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	2 (4.0%)
敗血症	-	1 (2.1%)	1 (2.2%)	-	-	-	-	-	-	2 (4.0%)
尿路感染	-	1 (2.1%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	2 (4.0%)
尿路感染	-	1 (2.0%)	1 (2.2%)	-	-	-	-	-	-	2 (4.0%)
骨および関節感染	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)	-	-	-	1 (2.0%)
感染性関節炎	-	-	-	-	-	1 (4.5%)	-	-	-	1 (2.0%)
下気道および肺感染	-	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	1 (2.0%)
肺炎	-	1 (2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	-	-	5 (10.0%)
貧血 NEC	-	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	2 (9.1%)	-	-	-	3 (6.0%)
貧血	-	1 (2.1%)	-	-	-	2 (9.1%)	-	-	-	3 (6.0%)
凝固不全	-	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	-	0 (0.0%)	-	-	-	1 (2.0%)
播種性血管内凝固	-	-	-	1 (2.2%)	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
白血球増加症 NEC	-	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	-	1 (2.0%)
白血球増加症	-	-	1 (2.2%)	-	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
代謝および栄養障害	2 (4.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	3 (6.0%)

	治療後フォローアップ期間									
	術時	術後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	計
代謝性アシドーシス(糖尿病性アシドーシスを除く)	2 (4.0%)	0 (0.0%)	-	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	2 (4.0%)
乳酸アシドーシス	1 (2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
代謝性アシドーシス	1 (2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
カルシウム代謝障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	-	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
低カルシウム血症	-	1 (2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
プリン代謝障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	1 (2.2%)	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
痛風	-	-	-	1 (2.2%)	-	-	-	-	-	1 (2.0%)
<b>精神障害</b>	0 (0.0%)	3 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	3 (6.0%)
譫妄	-	2(4.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	2(4.0%)
譫妄	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
振戦譫妄	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
うつ病性障害	-	0(0.0%)	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
うつ病	-	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
精神障害 NEC	-	1(2.1%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
精神状態変化	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>神経系障害</b>	4(8.0%)	8(16.7%)	1(2.2%)	1(2.2%)	2(4.8%)	1(4.5%)	0(0.0%)	-	-	16(32.0%)
中枢神経系出血および脳血管性損傷	1(2.0%)	7(14.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	7(14.0%)
脳血管発作	0(0.0%)	4(8.3%)	-	-	-	-	-	-	-	4(8.0%)
大脳基底核卒中	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
頸動脈閉塞	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脳虚血	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
虚血性脳卒中	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脊髄および神経根障害 NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	1(4.5%)	-	-	-	3(6.0%)
脊髄虚血	1(2.0%)	-	-	1(2.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	2(4.0%)
脊髄梗塞	0(0.0%)	-	-	0(0.0%)	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)
麻痺および不全麻痺(脳神経麻痺を除く)	1(2.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	2(4.0%)
単麻痺	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
不全対麻痺	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脳症 NEC	0(0.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
脳症	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
頭蓋内圧亢進性障害	0(0.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
脳浮腫	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
神経学的徴候および症状 NEC	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)

	治療後フォローアップ期間									
	術時	術後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	計
刺激無反応	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
錯感覚および異常感覚	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
錯感覚	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
発作およびてんかん発作 NEC	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.4%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
痙攣	-	-	-	-	1(2.4%)	-	-	-	-	1(2.0%)
脳器質性疾患 NEC	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.4%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
脳損傷	-	-	-	-	1(2.4%)	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>心臓障害</b>	0(0.0%)	4(8.3%)	0(0.0%)	5(11.1%)	4(9.5%)	2(9.1%)	0(0.0%)	-	-	11(22.0%)
虚血性冠動脈障害	-	2(4.2%)	-	4(8.9%)	3(7.1%)	1(4.5%)	-	-	-	8(16.0%)
狭心症	-	1(2.1%)	-	3(6.7%)	3(7.1%)	1(4.5%)	-	-	-	6(12.0%)
急性心筋梗塞	-	2(4.2%)	-	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	3(6.0%)
心不全 NEC	-	1(2.1%)	-	0(0.0%)	0(0.0%)	1(4.5%)	-	-	-	2(4.0%)
うっ血性心不全	-	1(2.1%)	-	-	-	1(4.5%)	-	-	-	2(4.0%)
上室性不整脈	-	2(4.2%)	-	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	2(4.0%)
心房細動	-	2(4.2%)	-	-	-	-	-	-	-	2(4.0%)
心室性不整脈および心停止	-	0(0.0%)	-	1(2.2%)	1(2.4%)	0(0.0%)	-	-	-	2(4.0%)
心停止	-	-	-	1(2.2%)	1(2.4%)	-	-	-	-	2(4.0%)
<b>血管障害</b>	3(6.0%)	6(12.5%)	1(2.2%)	3(6.7%)	0(0.0%)	3(13.6%)	0(0.0%)	-	-	15(30.0%)
大動脈瘤および解離	1(2.0%)	1(2.1%)	1(2.2%)	1(2.2%)	-	2(9.1%)	-	-	-	6(12.0%)
大動脈瘤	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	-	1(4.5%)	-	-	-	2(4.0%)
大動脈解離	1(2.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	2(4.0%)
大動脈瘤破裂	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
大動脈解離による偽腔拡張	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)
高血圧性障害 NEC	0(0.0%)	3(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	3(6.0%)
高血圧	-	3(6.3%)	-	-	-	-	-	-	-	3(6.0%)
低血圧性障害	0(0.0%)	2(4.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	2(4.0%)
低血圧	-	2(4.2%)	-	-	-	-	-	-	-	2(4.0%)
進行性悪性高血圧	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)
進行性高血圧	-	-	-	-	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)
血圧障害 NEC	0(0.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
不安定血圧	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
出血 NEC	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
出血	-	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)

	治療後フォローアップ期間									
	術時	術後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	計
末梢血管塞栓症および血栓症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
深部静脈血栓症	-	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
末梢血管収縮、壊死および血行不全	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
末梢動脈狭窄	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
特定部位の血管障害 NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
大動脈破裂	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	3(6.0%)	13(27.1%)	1(2.2%)	1(2.2%)	1(2.4%)	2(9.1%)	0(0.0%)	-	-	17(34.0%)
呼吸不全(新生児を除く)	0(0.0%)	9(18.8%)	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	10(20.0%)
呼吸不全	-	7(14.6%)	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	8(16.0%)
急性呼吸不全	-	2(4.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	2(4.0%)
気胸および胸水 NEC	1(2.0%)	2(4.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(9.1%)	-	-	-	5(10.0%)
胸水	1(2.0%)	1(2.1%)	-	-	-	1(4.5%)	-	-	-	3(6.0%)
血胸	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
気胸	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)
ガス交換異常に伴う症状	0(0.0%)	2(4.2%)	1(2.2%)	0(0.0%)	1(2.4%)	0(0.0%)	-	-	-	4(8.0%)
低酸素症	-	2(4.2%)	1(2.2%)	-	1(2.4%)	-	-	-	-	4(8.0%)
肺水腫	1(2.0%)	2(4.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	3(6.0%)
急性呼吸窮迫症候群	1(2.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	2(4.0%)
肺水腫	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
下気道炎症および免疫異常	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.4%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
肺臓炎	-	-	-	-	1(2.4%)	-	-	-	-	1(2.0%)
肺実質障害 NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
肺胞内嚢胞	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
肺高血圧症	0(0.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
肺高血圧症	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
肺血栓および塞栓症	0(0.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
肺塞栓症	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>胃腸障害</b>	2(4.0%)	4(8.3%)	2(4.4%)	2(4.4%)	1(2.4%)	2(9.1%)	1(100.0%)	-	-	10(20.0%)
消化管徴候および症状	0(0.0%)	1(2.1%)	1(2.2%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(100.0%)	-	-	3(6.0%)
腹痛	-	1(2.1%)	1(2.2%)	1(2.2%)	-	-	1(100.0%)	-	-	3(6.0%)
部位不明の消化管出血	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	1(2.2%)	0(0.0%)	1(4.5%)	0(0.0%)	-	-	3(6.0%)
吐血	-	-	0(0.0%)	1(2.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
下部消化管出血	-	-	0(0.0%)	0(0.0%)	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)

	治療後フォローアップ期間									
	術時	術後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	計
上部消化管出血	-	-	1(2.2%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
消化管壊死および壊疽(壊疽性ヘルニアを除く)	0(0.0%)	2(4.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	2(4.0%)
消化管壊死	-	2(4.2%)	-	-	-	-	-	-	-	2(4.0%)
消化管狭窄および閉塞 NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(4.5%)	0(0.0%)	-	-	2(4.0%)
イレウス	1(2.0%)	-	-	-	-	1(4.5%)	-	-	-	2(4.0%)
悪心および嘔吐症状	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	1(2.4%)	1(4.5%)	0(0.0%)	-	-	2(4.0%)
嘔吐	-	-	1(2.2%)	-	1(2.4%)	1(4.5%)	-	-	-	2(4.0%)
悪心	-	-	0(0.0%)	-	1(2.4%)	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
急性および慢性膵炎	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	1(2.0%)
膵炎	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
十二指腸・小腸狭窄および閉塞	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	1(2.0%)
小腸閉塞	-	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
放屁、鼓腸および腹部膨満	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(4.5%)	0(0.0%)	-	-	1(2.0%)
腹部膨満	-	-	-	-	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)
消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	1(2.0%)
便秘	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
消化管障害 NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	1(2.0%)
機能的胃腸障害	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
消化性潰瘍および穿孔	0(0.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	1(2.0%)
消化性潰瘍	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>肝胆道系障害</b>	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	1(2.0%)
肝細胞障害および肝炎 NEC	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
虚血性肝炎	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	2(4.0%)	0(0.0%)	2(4.4%)	1(2.2%)	0(0.0%)	2(9.1%)	0(0.0%)	-	-	6(12.0%)
筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	0(0.0%)	-	2(4.4%)	0(0.0%)	-	1(4.5%)	-	-	-	2(4.0%)
背部痛	-	-	2(4.4%)	-	-	1(4.5%)	-	-	-	2(4.0%)
関節症	0(0.0%)	-	0(0.0%)	1(2.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
出血性関節症	-	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
筋力低下状態	1(2.0%)	-	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
筋力低下	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
筋障害	1(2.0%)	-	0(0.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
コンパートメント症候群	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
骨関節症	0(0.0%)	-	0(0.0%)	0(0.0%)	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)

	治療後フォローアップ期間									
	術時	術後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	計
変形性関節症	-	-	-	-	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)
<b>腎および尿路障害</b>	2(4.0%)	3(6.3%)	2(4.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(4.5%)	0(0.0%)	-	-	7(14.0%)
腎不全および腎機能障害	2(4.0%)	3(6.3%)	2(4.4%)	-	-	1(4.5%)	-	-	-	7(14.0%)
急性腎不全	1(2.0%)	3(6.3%)	1(2.2%)	-	-	0(0.0%)	-	-	-	5(10.0%)
無尿	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
腎不全	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
慢性腎不全	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)	-	-	0(0.0%)	-	-	-	1(2.0%)
腎機能障害	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	1(4.5%)	-	-	-	1(2.0%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	2(4.0%)	6(12.5%)	1(2.2%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	9(18.0%)
発熱異常	0(0.0%)	4(8.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	4(8.0%)
発熱	-	4(8.3%)	-	-	-	-	-	-	-	4(8.0%)
医療機器に関連した血管合併症	1(2.0%)	1(2.1%)	1(2.2%)	1(2.2%)	-	-	-	-	-	4(8.0%)
ステントグラフトエンドリーク	1(2.0%)	1(2.1%)	1(2.2%)	1(2.2%)	-	-	-	-	-	4(8.0%)
医療機器に関連した合併症NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
医療機器除去合併症	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
全身徴候および症状 NEC	0(0.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
多臓器不全	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>臨床検査</b>	0(0.0%)	2(4.2%)	1(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	2(4.0%)
白血球検査	-	1(2.1%)	1(2.2%)	-	-	-	-	-	-	2(4.0%)
白血球数増加	-	1(2.1%)	1(2.2%)	-	-	-	-	-	-	2(4.0%)
骨格筋および心筋検査	-	1(2.1%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
トロポニン増加	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	0(0.0%)	2(4.2%)	0(0.0%)	2(4.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	4(8.0%)
部位不明の処置合併症	-	2(4.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	2(4.0%)
切開部位浮腫	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
切開部位痛	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
心血管系処置合併症	-	0(0.0%)	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
血管偽動脈瘤	-	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
椎体骨折および脱臼	-	0(0.0%)	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
腰椎骨折	-	-	-	1(2.2%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)

## (6) 特に注目する有害事象

合併症を伴う急性 B 型大動脈解離に対する血管内治療で特に注目する有害事象として、初回血管内手技後の脳卒中、及び進行性大動脈解離事象について詳細をまとめた。

### 脳卒中

脳卒中は胸部大動脈血管内治療の予期される合併症である。本治験で脳卒中(重症度の状態は問わない)は被験者 9 例(18%)で報告された。治験施設からの報告と CEC の判定を表 26 に示す。

表 26. 脳卒中データ

被験者番号	事象発現日	有害事象の内容	重篤・非重篤	CEC の判定
0801-103-002	10	発症時期不明の右小脳及び大脳基底核の梗塞	重篤	機器又は血管内手技と関連なし
0801-112-005	6	多発性脳梗塞	非重篤	血管内手技と関連あり
0801-120-003	2	脳血管発作	重篤	血管内手技と関連あり
0801-134-005	5	脳室内出血	非重篤	機器又は血管内手技と関連なし
0801-141-008	5	脳無酸素症による広範な虚血性損傷	重篤	血管内手技と関連あり
0801-146-002	1	脳左前頭葉及び後頭葉に、脳卒中に関連する出血を伴わない虚血性変化	重篤	血管内手技と関連あり
0801-178-001	9	脳卒中	重篤	血管内手技と関連あり
0801-306-003	1	両側性脳卒中	重篤	血管内手技と関連あり
0801-361-021	1	出血を伴わない脳両側全体にわたる多発性塞栓性梗塞による CVA	重篤	血管内手技と関連あり

本治験 CEC の一環として 2 名の神経内科医による脳卒中事象の独立した精査を行った。退院前に 8 例(8/9、88.8%)の神経学的症状が改善した。機能転帰は生活の質を推定するもので、CEC 神経内科医の医学的所見において、正常な日常動作を行う被験者の能力が変化することからみた事象の影響と定義した。7 例(7/9、77.7%)には神経学的症状が直接的な原因となる機能転帰への影響はみられず、1 例に中等度の影響があった。残る 1 例は重度の影響とされ、大動脈解離による長期の虚血が複数の体組織に損傷を引き起こし、初回入院中に死亡した。要約を表 27 に示す。

表 27. CEC 神経内科医による脳卒中の精査

被験者番号	脳卒中タイプ	事象の交絡因子	退院時の改善	フォローアップ時の改善	機能転帰への影響
0801-103-002	虚血性-塞栓性	ICU での譫妄/ 投薬	あり - 完全	該当せず - 情報不十分	なし
0801-112-005	虚血性-塞栓性	低酸素症	あり - 完全	あり - 完全	なし
0801-120-003	虚血性-塞栓性	左鎖骨下動脈及 び椎骨動脈の閉 塞が疑われる	あり - 部分的	あり - 部分的	中等度
0801-134-005	出血性	手技時の ヘパリン	あり - 完全	あり - 完全	なし <sup>1</sup>
0801-141-008	虚血性-血行動 態/灌流由来	なし	該当せず-死亡	該当せず-死 亡	重度
0801-146-002	虚血性-塞栓性	なし	あり - 部分的	あり-完全	なし
0801-178-001	虚血性-塞栓性	上行大動脈解離	あり - 部分的	あり-完全	なし
0801-306-003	虚血性-塞栓性	広範なアテロ ーム硬化性の 大動脈弓	あり - 部分的	あり-完全	なし
0801-361-021	虚血性-塞栓性	なし	あり - 部分的	あり-完全	なし <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 機能的な制約がみられるが、手技前後に生じた脊髄梗塞に関連している。

本治験での脳卒中発生率は 18% (9/50) であったが、機能障害を伴うものはわずか 4% (2/50) であった。

## 進行性大動脈解離

進行性大動脈解離は疾患の自然経過として、また胸部大動脈へのステントグラフト留置の合併症として報告されている。胸部大動脈へのステントグラフト留置の合併症として A 型解離を引き起こす潜在的機序には多くの因子がかかわっており、以下のいずれか又は組み合わせも考えられる。

- 手技が原因(医原性):ワイヤー、カテーテル、展開前の拘束されたステントグラフト、分枝動脈のバルーン拡張などによる解離の進展
- 疾患進行:上行大動脈中枢側にプライマリーエントリーティアーを有する A 型解離新規病変及び/又は最初に留置したステントグラフト中枢側への解離の発生
- 機器固有の原因:ステントグラフト展開後に機器本体から逆行性に進展する大動脈内膜への外傷

本治験では進行性大動脈解離(逆行性 A 型解離を含む)は 5 例の被験者から報告された。5 件の A 型解離事象のうち、疾患進行による可能性が高い事象が 2 件、医原性によるもの 1 件、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 件で、残る 1 件は情報が不十分で推定できなかった。治験施設からの報告、及び治験依頼者が入手可能な画像検査及び原資料に対して行った評価を

表 28 に示す。

表 28. 進行性大動脈解離データ

被験者番号	事象発現日	事象の内容	ゴア社が判定した機序の可能性	結果
0801-126-003	89	大動脈弓部中枢側の TypeA2 解離性大動脈瘤の破裂	疾患進行	死亡
0801-130-001	183	被験者 001 は、洞管接合部(ST junction)より 1 cm 上方に亀裂に関連した上行大動脈の仮性動脈瘤を生じた(8~9 cm 径)。末梢側で本申請品へ縫合する緊急の上行大動脈/大動脈弓再建術を要した。	疾患進行	上行大動脈置換術、被験者は回復
0801-135-001	0	逆行性解離	手技による	死亡
0801-140-004	29	逆行性 A 型大動脈解離	不明	治療予定
0801-178-001	6	逆行性上行大動脈解離	手技又は機器による	上行大動脈置換術、被験者は回復

## (7) 安全性の考察

米国血管外科学会(SVS)の手術転帰委員会は、合併症を伴う急性 B 型大動脈解離における、特定の重篤な有害事象(SAE)の発現率を発表している<sup>10</sup>。この結果と比較するため、TAG 08-01 試験の重篤な有害事象には可能な限り同様の定義を適用した。ただし、両群に用いられた用語の定義の同等性を検証することはできない。解析結果を表 29 に示す。

表 29. TAG 08-01 試験と SVS 転帰委員会の公表文献の主だった 30 日 SAE 結果

	CTAG 試験群	SVS 公表 文献群
登録被験者数	50	85
全事象	20 (40.0%)	32 (37.6%)
死亡	4 (8.0%)	9 (10.6%)
MI	2 (4.0%)	1 (1.2%)
脳卒中 <sup>1</sup>	7 (14.0%)	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%)	2 (2.4%)
麻痺 / 不全対麻痺	3 (6.0%)	8 (9.4%)
腸管虚血	2 (4.0%)	3 (3.5%)

<sup>1</sup> SVS 公表文献では重篤な脳卒中しか対象とされていないことから、2 件の非重篤な脳卒中は CTAG 試験群から除外した。

両被験者集団で 30 日時点に観察された重篤な有害事象の発現率から、全事象の発現率は同等と考えられる(CTAG 群 40.0%、SVS 群 37.6%)。事前に規定した重篤な有害事象分類を概観すると、脳卒中と呼吸不全の 2 分類を除きおおむね同等であった。以下に脳卒中と呼吸不全について考察を述べる。

脳卒中について、TAG 08-01 試験では定期的な脳の CT 撮影及び評価を行っているため、より厳しい評価となっている可能性がある。TAG 08-01 試験で機能障害を伴う脳卒中発生率は、わずかに 4% (2/50)であった。また、CTAG 群と SVS 群の被験者集団間で共通するベースライン特性を調べ脳卒中の転帰に関する統計モデルを補正した 3 つの解析を行った結果、2 つの試験結果の脳卒中発生率に有意差はなかった。また未補正の設定で点推定値は 1 を上回り、補正後の点推定値は 1 に近づいたことから、ベースラインの特性が脳卒中リスクに影響を及ぼしていると考えられた。詳細を付録 Q として提出する。

呼吸不全について、TAG 08-01 試験では 9 例が報告された。報告された事象と転帰を表 30 に示す。

表 30. 呼吸不全

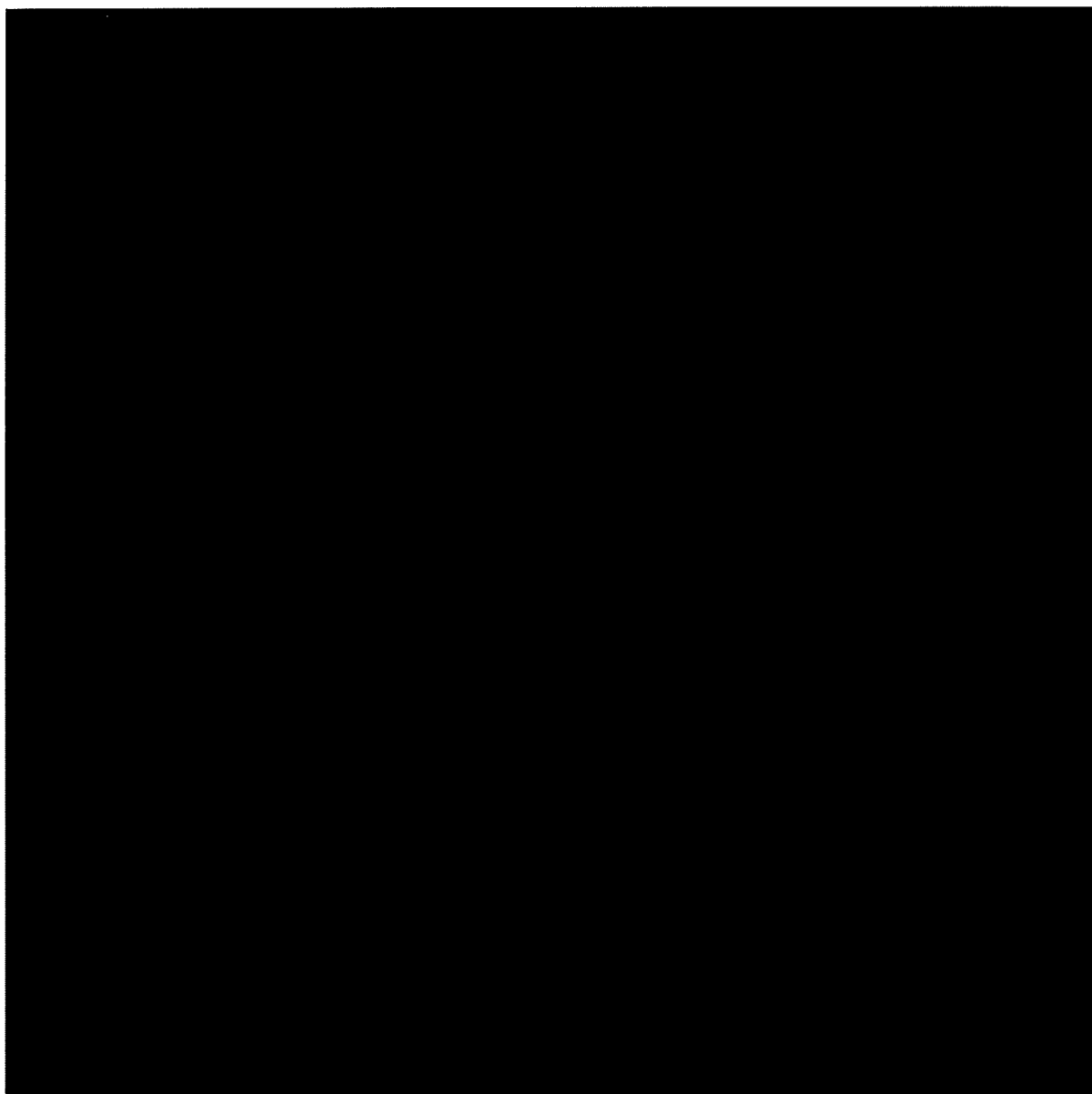
被験者番号	事象発生日	事象内容	重篤度	CECの判定	処置内容	転帰/転帰日
0801-103-002	2011年1月4日 術後3日目	急性呼吸不全 右上葉の肺の 虚脱	重篤	機器又は血 管内手技に 関連なし	挿管術、肺 洗浄	回復/2011年 1月9日
0801-118-002	2010年8月29日 術後2日目	呼吸不全	重篤	機器又は血 管内手技に 関連なし	複数回の再 挿管術、酸 素補充療 法、CPAP、 肺洗浄	回復/2010年 9月17日
0801-120-003	2010年6月17日 術後1日目	呼吸不全	重篤	血管内手技 に関連あり	気管切開	回復/2010年 7月9日
0801-120-006	2011年4月6日 術後2日目	呼吸不全	重篤	機器又は血 管内手技に 関連なし	複数回の再 挿管術、気 管支鏡検 査法、気 管切開	回復/2011年 5月12日
0801-134-003	2010年9月26日 術後5日目	呼吸不全 酸素供給不良 を伴う肺水腫	重篤	血管内手技 に関連あり	長期的な人 工呼吸器補 助、pig tail カテーテル	回復/2010年 10月1日
0801-134-004	2010年10月2日 術後3日目	呼吸不全	重篤	機器又は血 管内手技に 関連なし	長期的な人 工呼吸器補 助、利尿薬、 肺洗浄	回復/2010年 10月4日
0801-306-003	2011年2月23日 術後1日目	呼吸不全 気胸を伴う呼 吸性アシドー シス	重篤	機器又は血 管内手技に 関連なし	再挿管、気 管切開	回復/2011年 3月19日
0801-327-003	2011年10月22 日 術後1日目	呼吸不全	重篤	機器又は血 管内手技に 関連なし	人工呼吸器 管理	回復/2011年 10月26日
0801-336-001	2010年8月31日 術後8日目	急性呼吸不全	重篤	機器又は血 管内手技に 関連なし	人工呼吸器 管理	回復/2010年 9月6日

呼吸不全の発生率は、呼吸不全の定義の違いのため SVS データ(2/85、2.4%)と比較して TAG 08-01 試験結果(9/50、18.0%)の方がより高いように見える。しかし以下に説明する通り、TAG 08-01 試験に適用された定義に近づけた定義を用いて SVS データの解析を行ったところ事象発生率は 16.5% (14/85)を示し、これは TAG 08-01 試験で認められた発生率とほぼ一致した。

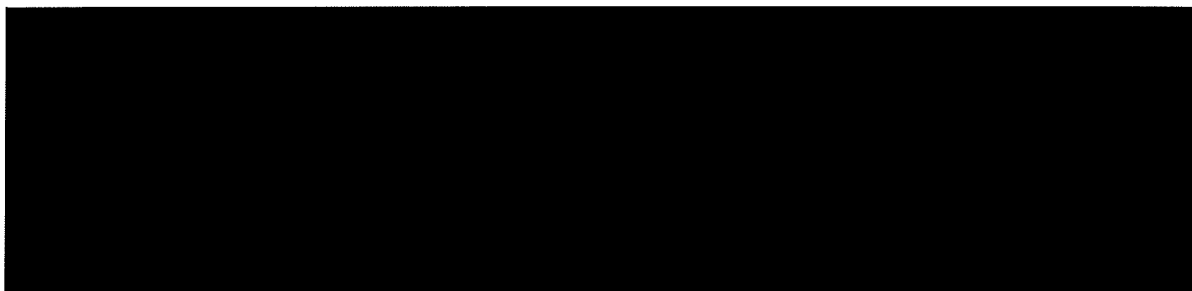
SVS データの呼吸不全の定義は「換気補助を要する状態で、慢性閉塞性肺疾患又は肺合併症を除くもの」だった。施設には、肺の有害事象を報告する際の用語及び未分類の事象を記録する際の「その他」の分類を示した用語一覧が提供された。この定義に従い、SVS データの被験者 2 例 (2/85、2.4%) が呼吸不全に分類された。

TAG 08-01 試験で観察された呼吸不全の臨床的意義を特定するにあたり、米国ゴア社は SVS マスターファイルの一部の生データファイルを精査した。SVS 専門家協会との合意に基づいて生データファイルにアクセスしたが、当該生データファイルには有害事象の発現期間など、有害事象に関する一部の事項は含まれていなかった。精査するにあたり、肺炎、ドレナージを要する胸水、低酸素症、間質性肺炎などの事象は精査対象から除外した。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の既往がある患者も、有害事象の分類に呼吸不全を示す実際の記述があった場合を除いて精査対象から除外した。SVS マスターファイルから入手し以上の基準を満たした一連の事象を表 31 に示す。

表 31. SVS マスターファイルの肺関連有害事象



上表のデータから、SVS データの呼吸不全の定義が TAG 08-01 試験群に適用した定義と異なることが示唆される。SVS 公表文献で呼吸不全と報告されている事象は「その他」の分類から得られた患者の死亡に関連するものだけだった。「長期の換気補助」又は「再挿管(24～72時間の間)」と分類された21件の事象は呼吸不全の分類から除外されていた。■



■ SVS データの新たな解釈(TAG 08-01 試験の治験依頼者が適用した定義に近いと思われる内容)にすれば呼吸不全発現率は 16.5%(14/85)となり、TAG 08-01 試験結果である 18.0%(9/50)と整合する。

#### (8) 安全性評価結果

合併症を伴う急性 B 型大動脈解離状態におけるインターベンションの主目的は以下のとおりである。

- ・ 大動脈解離による直接死のリスク低減
- ・ 大動脈破裂の予防
- ・ 灌流不良の血管床への血流の回復

本治験は、本申請品による治療後 30 日時点の死亡率が治験実施計画書で規定した性能目標である 25%を有意に下回ることの実証を主目的とした。試験データにより、本申請品留置後の 30 日死亡率が 25%以上となる確率は低い( $<0.01$ )ことが実証された。

#### 4.3.1.1.9 有効性評価

有効性一次エンドポイントは、1 ヶ月フォローアップ来院時でのプライマリーエントリーティア一遮断率とし、有効性副次エンドポイントは、適用可能なフォローアップ期間中の偽腔血栓化(コアラボによる評価)、解離による再処置率、大動脈破裂とした。これらの有効性項目については、本治験の成績と比較可能な標準的なデータは存在しないため、正式な仮説検定は行わず記述的な報告のみ行うこととした。試験結果とともに、試験計画書作成時に入手した既存対照データを併せて示す。また、これらの有効性エンドポイントに加え、コアラボでの画像照査をもとに機器性能及び大動脈リモデリングの評価を行った。

##### (1) 有効性一次エンドポイントの評価結果

有効性の一次エンドポイントは1ヵ月後のフォローアップ来院時におけるプライマリーエントリーティア一遮断率とし、コアラボでの解析により評価した。解析は、1 ヶ月解析評価区間(15～59日)内に1ヵ月来院を終了し、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を対象とした。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1ヵ月来院時の評価が得られなかった。また、別の5例は1ヵ月解析評価区間内に評価できなかった。プライマリーエントリーティア一遮断に成功した割合は表32に示すとおり97.5%であり、既存対照データの範囲内であった。

表 32. 有効性一次エンドポイントの結果:プライマリーエントリーティア一遮断率

登録症例	一次エンドポイント 解析適格例	プライマリーエント リーティア一 遮断例	プライマリーエントリーティ ア一遮断率 (95% CI)
50	40	39	97.5% (87.1%, 99.6%)

プライマリーエントリーティア一遮断に関する既存対象データを表33に示す。

表 33. プライマリーエントリーティア一遮断率に関する既存対照データ

試験筆者名	症例数	プライマリーエントリーティア一遮 断率
Dake(13)	19	95%
Attia(21)	6	100%
Caronno(22)	5	100%
Dialetto(23)	28	100%
Duebener(24)	10	90%
Iannelli(25)	8	100%
Schoder(26)	28	86%
Steingruber(27)	35	83%
Palma(28)	70	93%
Hutschala(29)	9	100%
Lee(30)	46	85%
Bortone(31)	43	93%
Tiesenhausen(32)	7	100%
Won(33)	12	83%

Kim(34)	72	88%
Chang(35)	1246	89%
Pearce(36)	15	93%
Verhoye(37)	16	100%

注) 括弧内の参考文献番号は、添付資料チ-1-1 試験報告書に基づく。

さらに、12 ヶ月フォローアップ来院時のプライマリーエントリーティア遮断も評価した。12 ヶ月解析評価区間(243～546 日)内に造影 CT 又は MR スキャンを受けている被験者を対象とした。表 34 に示すとおり、被験者 37 例のうち全例でプライマリーエントリーティア遮断が確認された。

表 34. 12 ヶ月時点でのプライマリーエントリーティア遮断

登録症例	解析適格例	プライマリーエントリーティア遮断例	プライマリーエントリーティア遮断率 (95% CI)
50	37	37	100.0% (90.6%, 100.0%)

この補足的な解析結果から、ステントグラフト展開後のプライマリーエントリーティア遮断は 12 ヶ月間のフォローアップを通して維持されることが確認できた。

## (2) 有効性の副次的エンドポイントの評価結果

有効性の副次的エンドポイントは、各フォローアップ来院時における次の項目とした。

- 偽腔の血栓化率(コアラボでの解析による評価)  
各フォローアップ来院時に評価を行ない、以下に分類した。
  - 不完全血栓化—ステントグラフトと平行な偽腔の末梢側 2 cm を除くいずれかの部位において血流が認められるもの。
  - 完全血栓化—ステントグラフトと平行な偽腔の末梢側 2 cm を除くいずれかの部位において血流が認められないもの。
  - 偽腔の血栓化なし—ステントグラフトと平行な胸部下行大動脈内に存在する偽腔全体に血流が認められるもの。
- 解離に基づく再処置率(灌流障害又は大動脈破裂に関連する介入治療と定義する)(治験実施施設からの報告)
- 大動脈破裂(治験実施施設からの報告)

● **偽腔血栓化**

偽腔血栓化はすべての評価時点でコアラボが評価した。画像検査フォローアップを受けている被験者全例を解析対象とした。フォローアップ期間(手技から最後に連絡が確認できた日まで)の中央値は 497 日であった。入手可能な直近のフォローアップ来院時にステントグラフト隣接域で完全に血栓化していた割合(73.3%)は、既存対照データと同程度であった。結果を表 35 に示す。

表 35. 偽腔血栓化に関するコアラボ報告データ

	治療後フォローアップ期間								最終フォローアップ
	手技後	1 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	
被験者数	48	45	45	42	22	1	0	0	45
CT/MR 評価症例	33	41	39	37	18	0	0	0	45
ステントグラフト隣接域の偽腔血栓化									
血栓化なし	2(6.1%)	0(0.0%)	2(5.1%)	1(2.7%)	0(0.0%)	-	-	-	0(0.0%)
部分血栓化	13(39.4%)	13(31.7%)	9(23.1%)	6(16.2%)	5(27.8%)	-	-	-	9(20.0%)
完全血栓化	14(42.4%)	26(63.4%)	24(61.5%)	28(75.7%)	13(72.2%)	-	-	-	33(73.3%)
不明	4(12.1%)	2(4.9%)	4(10.3%)	2(5.4%)	0(0.0%)	-	-	-	3(6.7%)

偽腔血栓化に関する既存対象データを表 36 に示す。

表 36. 偽腔血栓化の既存対照データ

試験筆者名	症例数	完全血栓化率	部分血栓化率
Dake(13)	19	79%	21%
Attia(21)	5	60%	
Caronno(22)	5	100%	
Dialetto(23)	28	75%	
Schoder(26)	20	90%	
Hutschala(29)	9	22%	78%
Lee(30)(短期)	19	74%	
Won(33)	12	83%	
Kim(34)	47	75%	
Chang(35)	431	84%	
Pearce(36)(治療後)	10	80%	
Pearce(36)(6 ヶ月)	7	100%	
Verhoye(37)	16	25%	38%
Manning(38)	28	82%	
Gaxotte(39)(退院時)	47	42%	
Gaxotte(39)(フォローアップ)	41	61%	39%
Hansen(40)	16	100%	

注) 括弧内の参照文献番号は、添付資料チ-1-1 試験報告書に基づく。

● **解離による再処置**

登録被験者全例を対象に、解離による再処置を解析した。主要な有害事象は臨床事象判定委員会(CEC)が判定し、解離との関連性を決定した。解離と関連ありに分類された有害事象に関するすべての治療を、解離による再処置とみなした(「その他の治療又は手技」にコード分類された事象を除く)。1年より後に生じた事象は、CECの判定を受けていない。施設から報告されたデータを表37に示す。本申請品留置後に、CEC又は施設の治験責任医師による判定で、原疾患である大動脈解離に直接関連した手技が計7例(14%)の被験者に対して10件行われた。

表 37. CEC/施設判定による解離による再処置

	治療後フォローアップ期間									
	手技時	手技後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	計
被験者数	50	48	45	45	42	22	1	0	0	50
解離による再処置症例	1 (2.0%)	5 (10.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	-	-	7 (14.0%)
95%信頼区間										(7.0%, 26.2%)
外科的開胸術への移行	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	0 (0.0%)	-	-	-	0 (0.0%)
TAGの追加留置	0 (0.0%)	1 (2.1%)	-	-	-	0 (0.0%)	-	-	-	1 (2.0%)
大動脈ステントグラフトの追加留置	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%)
その他の手術	1 (2.0%)	4 (8.3%)	-	-	-	0 (0.0%)	-	-	-	4 (8.0%)
その他の治療又は手技	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	2 (9.1%)	-	-	-	2 (4.0%)

解離による再処置に関する既存対照データの要約を表38に示す。この既存対照データの多くには、血管内手技の追加や外科的開胸術への移行に関連した再処置が含まれており、解離に関連する二次手術で、血管手技に関連しないもの(虚血による腸切除など)は網羅されていない可能性がある。

表 38. 解離による再処置率に関する既存対照データ

試験筆者名	症例数	解離による再処置率
Attia(21)	6*	17%
Duebener(24)	10	50%
Neuhauser(41)	28*	14%
Schoder(26)	24	25%
Steingruber(27)	35*	11%
Kim(34)	70*	13%
Verhoye(37)	16	19%
Manning(38)	28	22%
Pitton(42)	13	46%
Hansen(40)	16	44%

\* データは追加留置/外科術への転換に関連した処置のみを集計

注) 括弧内の参考文献番号は、添付資料チ-1-1 試験報告書に基づく。

● **大動脈破裂**

本治験で観察された大動脈破裂率(4%)は、既存対照データの範囲内であった。手技後に大動脈破裂を生じた症例一覧を表 39 に示す。

表 39. 破裂症例一覧

被験者 ID	手技日	事象発現日	試験経過日数	器官別大分類／基本語／有害事象	重症度	重篤	終了したか？	終了日
0801-126-003	2010年 10月27日	2011年 1月24日	89	血管障害／大動脈解離破裂 ／大動脈弓部中枢側の TypeA2 解離性大動脈瘤の 破裂	主要	はい	はい	2011年 1月24日
0801-139-001	2011年 10月14日	2011年 10月14日	0	血管障害／大動脈破裂／大 動脈破裂	主要	はい	はい	2011年 10月14日

B 型大動脈解離に対する胸部大動脈ステントグラフト内挿術後の大動脈破裂の発現率に関する既存対照データを表 40 に示す。

表 40. 大動脈破裂に関する既存対照データ

試験筆者名	症例数	破裂発現率
Dake(13)	19	11%
Attia(21)	6	17%
Dialetto(23)	28	4%
Schoder(26)	28	4%
Steingruber(27)	35	3%
Hutschala(29)	9	0
Pearce(36)	7	0
Verhoye(37)	16	13%
Manning(38)	28	7%
Hansen(40)	16	6.3%

注) 括弧内の参考文献番号は、添付資料チ-1-1 試験報告書に基づく。

### (3) 機器関連事象

機器関連事象として、エンドリーク、アクセス及び展開不全、管腔閉塞(デバイス圧縮及び血栓を含む)、ステントグラフト構造不全、突出/腐食、ステントグラフトのマイグレーション、コンポーネント間のマイグレーション及びワイヤー破断など、予期される事象を規定した。また大動脈解離状態において、逆行性大動脈解離及び上行大動脈解離破裂は機器関連事象とみなされることから、治験実施計画書で機器関連事象に指定された事象でなくても対象とした。本試験の UADE (医療機器除去合併症)も機器性能の評価に含めた。施設で分類された主要な機器関連及び重要なその他の事象を表 41 に示す。

表 41. 主要な機器関連事象(フォローアップ期間別)

	治療後フォローアップ期間									
	手技時	手技後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	計
被験者数	50	48	45	45	42	22	1	0	0	50
画像評価症例数	50	41	43	40	39	20	0	-	-	50
全主要機器関連事象	3(6.0%)	1(2.4%)	0(0.0%)	2(5.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	6(12.0%)
ステントグラフトエンドリーク	1(2.0%)	0(0.0%)	-	1(2.5%)	-	-	-	-	-	2(4.0%)
ステントグラフトエンドリーク 1A 型	1(2.0%)	-	-	1(2.5%)	-	-	-	-	-	2(4.0%)
ステントグラフトエンドリーク 2 型	0(0.0%)	-	-	1(2.5%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
上行大動脈解離破裂	0(0.0%)	0(0.0%)	-	1(2.5%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
医療機器除去合併症	1(2.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
胸部下行大動脈破裂	1(2.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
逆行性大動脈解離	1(2.0%)	1(2.4%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	2(4.0%)

注: 被験者 6 例で 8 件の主要な機器関連事象があった。被験者 0801-139-001 は 2 件の主要な機器関連事象(ステントグラフトエンドリーク 1A 型、胸部下行大動脈破裂)、被験者 0801-120-006 も 2 件の主要な機器関連事象(ステントグラフトエンドリーク 1A 型、ステントグラフトエンドリーク 2 型)を生じている。治験実施計画書に規定される主要な機器関連事象で施設から報告されたものはエンドリークのみである。大動脈破裂及び逆行性解離は大動脈解離状態において機器関連事象とみなされることから、主要な機器関連事象の本表に集計する。また、今回の機器性能評価では未知の機器関連有害事象(デリバリーカテーテル抜去による合併症)も主要な機器関連事象に含めた。

### (4) 未知の機器関連有害事象

被験者 1 例に 1 件の未知の機器関連有害事象(UADE)を発現した。本件については FDA、本申請品の各試験に参加している治験責任医師全員ならびに責任を持つ治験審査委員会の委員長各位へ通知した。本申請品を用いた他の臨床試験からは、類似する事例は報告されていない。

当該事象は、本申請品のデリバリーカテーテルをゴアイントロドューサシースから抜去する際、デリバリーカテーテルをシースから完全に取り出す前に、外科助手がシースのピンチバルブに血管用クランプを付けたことによる。デリバリーカテーテルの先端バルブチップがシースのバルブ内で血管用クランプに挟み込まれた状態で、デリバリーカテーテルをシースから引き抜いた。この結果、デリバリーカテーテルの先端バルブチップがデリバリーカテーテルから分離し、分離したチップが被験者の血管構造内に残留した。このチップはスネア法により被験者から回収された。当該事象に関連する永続的後遺症は生じていない。

### (5) スtentグラフトの追加留置

表 42 に示す通り、被験者 6 例が初回手技後に Stentグラフトの追加留置を受けた。

表 42. デバイスの追加留置の要約

被験者番号	処置日	使用機器／術式	処置理由
0801-118-002	術後 2 日	本申請品／標準	末梢側交通口に起因する偽腔の持続的な血流
0801-120-006	術後 238 日	本申請品／標準	エンドリーク 2 型、エンドリーク 1A 型、偽腔拡大
0801-134-001	術後 861 日	エクスクルーダー Y 字型 Stentグラフトシステム	偽腔の持続的な血流による末梢側胸部大動脈の拡大
0801-135-001	術後 0 日	TAG (旧モデル品)／Chimney 法	逆行性解離
0801-306-001	術後 49 日	本申請品／標準	偽腔の血流
0801-312-001	術後 156 日	TAG (旧モデル品)／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

### (6) 真腔径と偽腔径の推移

施設から報告された放射線科画像データから、各評価時点における真腔径と偽腔径の変化を評価した。偽腔直径の中央値は治療前の 28.5mm から治療後 1 年時では 14.0mm、真腔直径の中央値は治療前の 23.5mm から治療後 1 年時では 34.1mm と報告され、急性解離で予測されるとおり、本申請品留置後は真腔径が拡大し、偽腔径は縮小した。施設から報告された 24 ヶ月までの真腔径と偽腔径を図 3 に示す。図は 25 及び 75 パーセントイル値(棒線)と中央値(接続線)を表す。図の裏付けデータを表 43 に記載する。

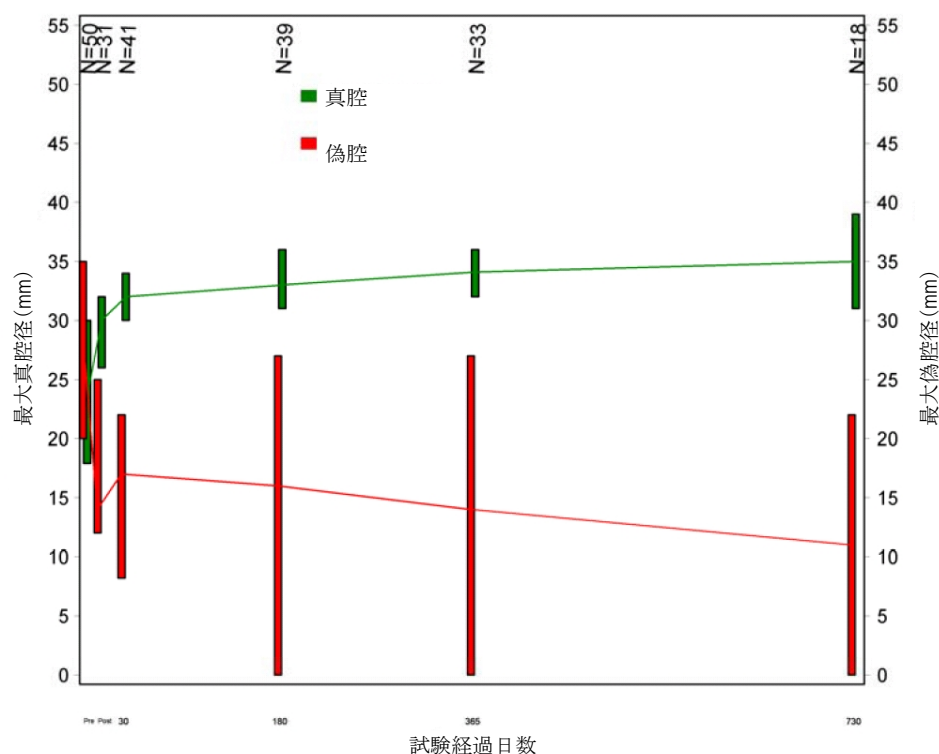


図 3. 施設から報告された真腔径と偽腔径の推移

表 43. 施設から報告された真腔径と偽腔径の推移の要約

来院	統計量	胸部下行大動脈の最大真腔径		胸部下行大動脈の最大偽腔径	
		値	治療前からの 変化	値	治療前からの 変化
治療前	症例数	50	-	50	-
	平均値(標準偏差)	24.5 (8.9)	-	28.0 (8.5)	-
	中央値	23.5	-	28.5	-
	範囲	(8.0, 58.0)	-	(12.0, 45.0)	-
手技後	症例数	31	31	31	31
	平均値(標準偏差)	29.3 (4.9)	3.5 (9.3)	18.8 (11.5)	-9.5 (12.9)
	中央値	30.0	4.3	14.0	-7.0
	範囲	(15.0, 38.0)	(-37.0, 14.0)	(0.0, 48.0)	(-31.0, 17.0)
1 ヶ月	症例数	41	41	41	41
	平均値(標準偏差)	31.0 (6.0)	6.7 (8.7)	16.9 (10.9)	-10.4 (11.9)
	中央値	32.0	7.0	17.0	-10.0
	範囲	(7.0, 41.0)	(-26.0, 19.1)	(0.0, 46.0)	(-35.0, 13.2)
6 ヶ月	症例数	39	39	38	38
	平均値(標準偏差)	33.0 (5.9)	9.2 (8.6)	15.1 (14.0)	-11.7 (14.8)
	中央値	33.0	11.0	16.0	-14.8
	範囲	(7.0, 41.0)	(-19.0, 21.1)	(0.0, 40.0)	(-40.0, 14.0)
12 ヶ月	症例数	33	33	33	33
	平均値(標準偏差)	34.1 (5.8)	10.9 (9.7)	14.2 (13.3)	-11.4 (12.7)
	中央値	34.1	13.0	14.0	-15.8
	範囲	(15.0, 51.0)	(-21.0, 33.0)	(0.0, 36.0)	(-34.0, 12.0)
24 ヶ月	症例数	18	18	17	17
	平均値(標準偏差)	33.9 (8.1)	9.9 (9.9)	13.2 (14.5)	-12.8 (14.8)
	中央値	35.0	12.5	11.0	-18.0
	範囲	(9.0, 44.0)	(-14.0, 23.1)	(0.0, 51.0)	(-34.0, 31.0)

### (7) コアラボの所見

独立したイメージングコアラボを利用して、試験のために収集されたCTなどの画像から以下評価を行った。

- ・ アクセス血管と大動脈分枝の特性
- ・ 大動脈病変、隣接大動脈、及びランディングゾーンの形態
- ・ ステントグラフトの状態(留置後のみ)
- ・ 機器関連事象(留置後のみ)

機器関連事象として、手技後のすべてのエンドリーク、破裂、破断、突出／腐食、管腔閉塞、デバイス圧縮及び血栓を評価した。表 44 にコアラボ所見を要約する。コアラボが認めた機器関連事象はエンドリークだけであった。フォローアップ時に少なくとも1回エンドリークが観察された被験者は11例だった。このうち、直近のフォローアップ画像検査結果が入手できた

8 例中 2 例はエンドリークが認められず、残りの 6 例ではエンドリークが継続的に観察された。コアラボでエンドリーク 2 型が観察された被験者 7 例のうち 3 例は再処置が実施された。残りの被験者には観察されたエンドリークに関連した再処置は行われていない。

表 44. 術後コアラボ所見の要約

	治療後フォローアップ期間							計
	1 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	
被験者数	45	45	42	22	1	0	0	45
CT/MR を受けた被験者数 <sup>1</sup>	41	39	39	20	0	-	-	44
CT/MR 又は X 線検査を受けた被験者数 <sup>2</sup>	43	39	39	20	0	-	-	45
エンドリーク	3 (7.3%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	4 (20.0%)	0 (0.0%)	-	-	8 (18.2%)
1 型	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	1 (2.3%)
2 型	1 (2.4%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	4 (20.0%)	0 (0.0%)	-	-	7 (15.9%)
3 型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
4 型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
未確定	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	-	-	2 (4.5%)
大動脈破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
胸部下行大動脈破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
腹部大動脈瘤破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
破損	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
突出/腐食	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
管腔閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
デバイス圧縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
血栓	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	0 (0.0%)

<sup>1</sup> 破損を除く事象の割合を計算する際の母数

<sup>2</sup> 破損の割合を計算する際の母数

試験評価区間の定義: 1 ヶ月 (15~59 日)、6 ヶ月 (60~242 日)、12 ヶ月 (243~546 日)、24 ヶ月 (547~911 日)、36 ヶ月 (912~1275 日)、48 ヶ月 (1276~1640 日)、60 ヶ月 (1641~2006 日)、計 (15~2006 日)

ステントグラフトのマイグレーションとコンポーネント間のマイグレーションに関するコアラボ所見を表 45 に要約する。術後の画像検査が入手できた被験者のうち 3 例 (6.7%) は、いずれかの評価時点でコアラボ所見によりステントグラフトのマイグレーションとされた。うち 2 例 (0801-130-001、0801-159-001) はコアラボ評価で臨床的続発症の発生や処置を伴わない単独のステントグラフトのマイグレーションとされ、治験担当医師からの報告もなかった。残りの 1 例 (0801-120-002) はコアラボの評価で臨床的続発症や処置を伴わないコンポーネント間のマイグレーションとされ、治験責任医師からの報告もなかった。

表 45. マイグレーションに関する術後コアラボ所見の要約

	治療後フォローアップ期間							計
	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	
被験者数	45	45	42	22	1	0	0	45
CT/MR 又は X 線検査を受けた被験者数 <sup>1</sup>	43	39	39	20	0	-	-	45
CT/MR 又は X 線検査を受けたステントグラフト複数留置例 <sup>2</sup>	18	17	17	10	0	-	-	20
マイグレーション	1 (2.3%)	0 (0.0%)	3 (7.7%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	-	-	3 (6.7%)
ステントグラフトのマイグレーション	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	2 (4.4%)
コンポーネント間のマイグレーション	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	-	-	1 (5.0%)

<sup>1</sup> マイグレーション及びステントグラフトマイグレーションの割合を計算する際の母数

<sup>2</sup> コンポーネント間のマイグレーションの割合を計算する際の母数

試験評価区間の定義: 1ヵ月 (15~59 日)、6ヵ月 (60~242 日)、12ヵ月 (243~546 日)、24ヵ月 (547~911 日)、36ヵ月 (912~1275 日)、48ヵ月 (1276~1640 日)、60ヵ月 (1641~2006 日)、計 (15~2006 日)

### (8) 動脈の形態変化 — コアラボ

コアラボの評価により各評価時点での真腔面積と偽腔面積の変化を評価した。急性解離で予測されるとおり、CTAG 留置後は真腔面積が拡大し、偽腔面積は縮小した。

コアラボが測定した 24 ヶ月までの真腔と偽腔の面積を図 4 に示す。図は 25 及び 75 パーセントイル値 (棒線) と中央値 (接続線) を表す。図の裏付けデータを表 46 に示す。

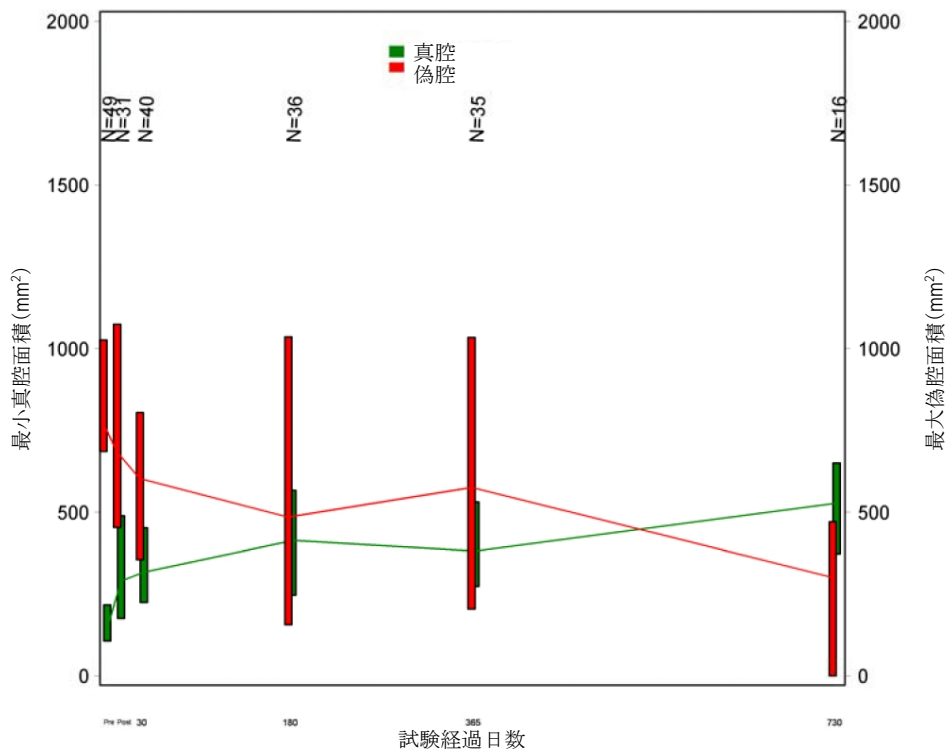


図 4. コアラボが測定した真腔面積と偽腔面積の推移

表 46. 胸部下行大動脈に対してコアラボが測定した真腔面積と偽腔面積の推移の要約

来院	統計量	胸部下行大動脈の最小真腔面積		胸部下行大動脈の最大偽腔面積	
		値	治療前からの 変化	値	治療前からの 変化
治療前	症例数	49	-	49	-
	平均値(標準偏差)	218.1 (277.3)	-	904.2 (387.1)	-
	中央値	144.3	-	770.0	-
	範囲	(15.8, 1884)	-	(185.0, 2429)	-
手技後	症例数	31	31	31	31
	平均値(標準偏差)	345.6 (198.2)	185.0 (181.6)	754.4 (358.8)	-186 (410.5)
	中央値	289.1	134.1	683.3	-185
	範囲	(73.3, 762.6)	(-103, 649.8)	(212.2, 1679)	(-1746, 703.0)
1 ヶ月	症例数	40	39	40	39
	平均値(標準偏差)	339.7 (159.3)	155.3 (164.3)	672.9 (418.7)	-218 (553.6)
	中央値	316.7	112.8	602.2	-155
	範囲	(58.5, 655.8)	(-182, 501.1)	(116.5, 1705)	(-2222, 1040)
6 ヶ月	症例数	36	35	35	34
	平均値(標準偏差)	412.7 (194.3)	220.4 (197.7)	635.4 (585.0)	-244 (608.8)
	中央値	413.2	160.4	484.4	-328
	範囲	(90.1, 762.3)	(-90.0, 632.3)	(0.0, 2345)	(-1537, 1171)
12 ヶ月	症例数	35	34	33	32
	平均値(標準偏差)	398.2 (167.7)	164.8 (321.4)	619.2 (489.5)	-242 (532.9)
	中央値	380.9	179.8	575.5	-154
	範囲	(118.1, 779.4)	(-1353, 631.5)	(0.0, 1527)	(-1537, 600.6)
24 ヶ月	症例数	16	15	16	15
	平均値(標準偏差)	518.5 (153.8)	191.5 (399.2)	448.1 (577.7)	-476 (573.5)
	中央値	527.3	255.4	300.4	-641
	範囲	(306.8, 789.1)	(-1118, 641.2)	(0.0, 1882)	(-1537, 955.4)

コアラボの測定値について観察された傾向は施設から報告されたデータと合致していた。両情報源のデータから、大動脈リモデリング(狭小化した真腔の再拡大及び偽腔の退縮)の大部分は本申請品留置後 30 日以内に見られ、6 ヶ月を過ぎると漸減し始めると示唆される。

### (9) 外科的処置への移行

1 年時までには、大動脈解離において外科的治療への移行した患者はいなかった。

## (10)有効性評価結果

合併症を伴う急性 B 型大動脈解離に対する治療目標の一つとして、偽腔の減圧と縮小、それに伴う真腔の拡大が挙げられる。偽腔への血流のプライマリーエントリーティアーを遮断することにより、偽腔の減圧が達成され、さらにプライマリーエントリーティアーの遮断により偽腔血栓化及び障害を受けた大動脈側枝血管への灌流回復が期待される。本治験で収集したデータから以下のことが実証された。

- 主要評価項目である大動脈解離プライマリーエントリーティアー遮断は、1 ヶ月来院時における評価可能な被験者の 97.5%で達成された。この結果は、本治験の治験実施計画書に示した既存対照情報と合致した。
- 入手可能な直近のフォローアップから、被験者の 93.3%はある程度の偽腔血栓化を生じ、73.3%は完全な偽腔血栓化に達した。この結果は、本治験の治験実施計画書に示した既存対照情報と合致した。
- 解離に関連した再処置は被験者の計 14%で行われた。この値は本治験の治験実施計画書に示した過去実績を下回っているが、治験実施計画書の情報は学術文献から引用したものであり、採用されている定義が異なっていることも考えられる。
- 試験で観察された破裂率は 4%であり、医学文献と一致する。
- 治験施設から、破断、突出／腐食、管腔閉塞、デバイス圧縮又は血栓などの機器関連事象は報告されなかった。コアラボも、対象とした機器関連事象が発現していないことを確認した。
- コアラボは、デバイスコンポーネント間のマイグレーションを生じた被験者 1 例を特定した。この所見に関連するエンドリーク 3 型はコアラボから報告されなかった。
- コアラボの所見で 2 例の単独ステントグラフトのマイグレーションが認められた。マイグレーション事象に関する施設からの報告はなく、施設から報告される有害事象や治療に関連するものもなかった。コアラボは、上記 2 例の 1 例には関連するエンドリーク 1 型を認めないとしており、もう 1 例はスキヤンの造影剤の効果が不十分なため特定できなかった。しかし、退院時以降全体的な大動脈径は縮小しており、最大大動脈横径は安定した状態である。
- 大動脈リモデリングデータは施設の評価及びコアラボの評価で良好とされ、全般的に予測どおり真腔の拡大と偽腔の縮小を示した。

本治験の結果、本申請品は合併症を伴う急性 B 型大動脈解離に対する有効な治療選択肢と考えられた。

#### 4.3.1.2 TAG 08-02 外傷性大動脈断裂の血管内治療における評価

##### 4.3.1.2.1 一次エンドポイント及び症例数の設定根拠

###### 一次エンドポイントの設定

本試験では、外傷性大動脈断裂の一次治療に本申請品を用いた際の治療結果を、既報文献を参考に、確認するに留め、正式な仮説検定は行わないこととした。本申請品は既に胸部大動脈瘤の一次治療における安全性と有効性が証明されている。大動脈断裂病変の治療は、ステントグラフトを内挿することで病変部を血流又は血圧から遮断する、という大動脈瘤と同様の治療目的及び使用方法であるため、動脈瘤治療で確認された安全性と有効性は外挿可能であると考え、既報文献を参考とした外傷性大動脈断裂試験結果の評価は妥当であると判断した。

本試験の安全性に関する一次エンドポイントは治療後 30 日間の全死因死亡率とした。解析対象は登録したすべての被験者とし、術後 30 日まで生存していたことが確認できない被験者は、無回答者とみなした。

有効性に関する一次エンドポイントは、治療後 30 日間の再処置を必要とする主要な機器関連有害事象回避率とした。主要な機器関連事象として、エンドリーク、マイグレーション、ワイヤー破断、圧縮、侵食、突出、大動脈拡張、血管内グラフト感染、および大動脈破裂を含めた。解析対象はすべての症例としたが、30 日のフォローアップを完了していない被験者は打ち切りとして扱った。

###### 症例数の設定

既報文献の報告を基に、術後 30 日までの全死亡率を 0.10 と推定し、この推定値において 95%信頼区間の半幅値が 0.085 以下を示すように設計したところサンプルサイズは被験者 51 名となった。よって本試験の評価は被験者 51 例と設定した。このサンプルサイズにより、およそ  $\pm 0.084$  の推定値で両側 95%信頼区間が得られるものとする。

#### 4.3.1.2.2 選択基準及び除外基準とその設定根拠

選択基準及び除外基準とその設定根拠を以下に示す。

##### 選択基準

選択基準	設定根拠
1) 治療担当医により修復を要する胸部下行大動脈の外傷性断裂が確認された	本試験の目的は、外傷性胸部下行大動脈断裂の治療における機器の安全性と有効性を評価することであるため、修復を要する胸部下行大動脈の外傷性断裂の被験者のみを対象とした。
2) 外傷性断裂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	本試験の目的は、外傷性胸部下行大動脈断裂の治療における機器の安全性と有効性を評価することであるため、対象血管を胸部下行大動脈とした。
3) 本申請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	予想される本申請品の臨床使用に基づき設定した。
4) 18 歳以上である	米国の大部分で法的な同意が取れる年齢として設定した。小児は本試験の対象としていない
5) 近位および遠位のステントグラフト留置部位が 2.0 cm 以上である ・ ステントグラフト留置部位が健常な大動脈である ・ ステントグラフト留置部位は、必要に応じて左鎖骨下動脈でもよい	規定の解剖学的条件を満たす被験者のみが、本申請品による血管内修復の適用となるため設定した。
6) 近位および遠位のステントグラフト留置部位の内径が 16～42 mm の範囲内にある ・ 内径は血流のある内腔で評価する。血栓、カルシウム(存在するとき)を除外する	規定の解剖学的条件を満たす被験者のみが、本申請品による血管内修復の適用となるため設定した。
7) 被験者が、フォローアップを含む治験実施計画の要求事項を遵守することができる	本試験の被験者は治療後 5 年間フォローアップされるため、治験要件を遵守できることを要件とし、設定した。
8) 被験者または合法的な代理人が署名したインフォームドコンセントが存在する	被験者が本試験への参加について適切に選択できるように、本試験に関する情報提供によって被験者を保護することを目的として同意説明文書への署名を要件とした。また、被験者自身に被験者の権利を理解させることを目的として設定した。

## 除外基準

除外基準	設定根拠
1) 血管径が近位と遠位で異なり(大動脈の先細り)、サイズ選択ガイドで規定する大動脈直径を逸脱しており、単一のステントグラフト直径では対応不可能である。またサイズ選択ガイドに準拠した異なる直径の複数のデバイスを使用しても、大動脈の先細りを補うことができない	本申請品は使用方法説明書に基づいて使用されるものであるため設定した。
2) 腸骨/大腿動脈の蛇行または狭窄があり、血管アクセス用の経路が確保されない	本申請品による血管内修復では、腸骨大腿動脈に蛇行性又は狭窄がありシース及びデリバリーカテーテルが挿入できず、アクセス用の導管も使用できない場合は、デリバリーカテーテルを安全に挿入できないため設定した。
3) ステントグラフト留置部位に動脈瘤、解離、重度の石灰化、または重度の血栓が存在する	本申請品は使用方法説明書に基づいて使用されるものであるため設定した。
4) 大動脈に感染がある	大動脈の感染は、ステントグラフト感染のリスクを増加させる可能性があるため設定した。
5) 被験者に全身性感染症があり、血管内グラフトの感染リスクを増大させる可能性がある	本申請品の禁忌となっていることから設定した。
6) 左頸動脈または腹腔動脈に CTAG デバイスが及ぶことが事前に予想される	本申請品は胸部大動脈の治療を目的として設計されており、また、これらの血管のステントグラフトによる閉塞は、各灌流臓器の虚血性事象のリスクを増加させる可能性があるため設定した。
7) マルファン症候群またはエーラス・ダンロス症候群などの既知の結合組織変性疾患を有する	機器関連の有害事象と既存の変性結合組織疾患による有害事象の区別が困難であり、機器の安全性の評価を複雑にする可能性があるため設定した。
8) 本臨床試験の登録の 1 年以内に、別の薬剤または医療機器の治療を受けた既往がある	左記期間内における他の治験機器又は医薬品の治験への参加は、2 療法間に関連する有害事象の区別を困難にすることで血管内修復の安全性評価を複雑にする可能性があるため設定した。
9) 薬物濫用歴がある	手技と薬物使用間に関連した有害事象の区別を困難にすることで血管内修復の安全性の評価を複雑にする可能性があるため設定した。
10) 妊娠中の女性	妊娠中は、大動脈の形態が変化する可能性があり、機器のサイズ測定を複雑にする可能性があるため、妊娠中の女性は本試験の対象外とした。また、胎児が血管造影中に放射線に曝露され、その結果、催奇形性又は発癌性による傷害を受ける可能性を考慮して設定した。
11) 手術に関わりなく 24 時間の生存が不可能であると治療担当医が判定した瀕死状態の患者	併存疾患のため生存が見込めない被験者は機器の安全性及び有効性の評価ができないため除外した。
12) 外傷重症度スコアが 75	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した。
13) デバイスの材質に既知の過敏症またはアレルギーがある被験者	本申請品の禁忌となっていることから設定した。

#### 4.3.1.2.3 中止・脱落・治験実施計画書からの逸脱等

##### (1) 被験者の試験中止

データベース固定時点で6例が死亡した。その他の中止症例は無かった。死亡例の詳細は、4.3.1.2.8 安全性の評価の(2)死亡例に記述する。

##### (2) 治験実施計画書からの逸脱等

治験実施計画書に規定されている本治験の要求事項の不遵守を、治験実施計画書からの逸脱とみなした。治験中、被験者の安全又は科学的健全性に影響する治験実施計画書からの逸脱は確認されていない。

確認した逸脱及び是正措置を表 47 に示す。

表 47. 治験実施計画書からの逸脱

逸脱の概要	要求された措置／判定
インフォームドコンセント(同意説明) <ul style="list-style-type: none"> <li>被験者 429-001 については、治験で承認されているインフォームドコンセントをあらかじめ受領していなかった(治験参加基準 8)。</li> </ul>	この逸脱については、合法的な代理人(LAR)、被験者、治験審査委員会(IRB)、およびFDAに通知した。LAR および被験者は、その後にインフォームドコンセントに署名した。この逸脱に責任ある治験分担医は本治験から除外された。
画像検査 <ul style="list-style-type: none"> <li>9 箇所の治験参加施設(103、116、132、179、194、306、336、424、および 425)では、要項で定められた全方向からの胸部 X 線が撮影されず、一部の胸部 X 線のみが撮影された。これら治験参加施設へはガイドラインを遵守するように求める文書を送付し、方針に従い必要に応じてこれらの施設内の治験審査委員会(IRB)に通知した。</li> </ul>	これら治験参加施設へはガイドラインを遵守するように求める文書を送付し、方針に従い必要に応じてこれらの施設内の治験審査委員会(IRB)に通知した。
報告 <ul style="list-style-type: none"> <li>3 箇所の治験参加施設(424、194、144)では、治療前および治療時のデータが、規定の 7 日間以内に入力されなかった。</li> </ul>	逸脱通知書が発行され、要項に従って IRB に通知した。

本試験の登録被験者には、1ヵ月時点、6ヵ月時点、その後5年にわたり年1回のフォローアップ来院を求め、各フォローアップ来院時には、フォローアップ検査として、身体検査、胸部 X 線及びスパイラル CT スキャンを義務付けている。フォローアップ来院及び画像検査の遵守違反も治験実施計画書からの逸脱とみなす。遵守違反の要約を表 48 に示す。1ヵ月時点におけるフォローアップ来院及び画像検査の遵守状況は試験の評価に適切なものであった。1ヵ月以降のフォローアップは継続中である。

表 48. 遵守違反の要約(試験評価区間別)

試験期日	フォローアップ 該当被験者数	フォローアップ該 当被験者数およ び試験期日完了 被験者数 <sup>1</sup>	フォローアップのコンプライアンス違反 <sup>2</sup>		
			受診せずに試 験期日を完了 した被験者数	CT撮影を受け ずに試験期日 を完了した被 験者数	エックス線撮影 を受けずに試 験期日を完了 した被験者数
治療日	51	51 (100.0%)	-	-	-
治療後	51	51 (100.0%)	-	-	-
1ヵ月	48	48 (100.0%)	1 (2.1%)	3 (6.3%)	5 (10.4%)
6ヵ月	46	30 (65.2%)	4 (13.3%)	7 (23.3%)	6 (20.0%)
12ヵ月	22	7 (31.8%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
24ヵ月	0	-	-	-	-
36ヵ月	0	-	-	-	-
48ヵ月	0	-	-	-	-
60ヵ月	0	-	-	-	-

試験期日の定義: 治療日 (0~0 日目)、治療後 (1~14 日目)、1ヵ月 (15~59 日目)、6ヵ月 (60~242 日目)、12ヵ月 (243~546 日目)、24ヵ月 (547~911 日目)、36ヵ月 (912~1275 日目)、48ヵ月 (1276~1640 日目)、60ヵ月 (1641~2006 日目)、

<sup>1</sup> パーセンテージはフォローアップ該当被験者数に基づく。「試験期日完了」とは、「受診することなく受診ウインドウが過ぎた」、「受診ウインドウ内の死亡または中断」、または「受診ウインドウ内の受診を完了した」のいずれかと定義される。

<sup>2</sup> パーセンテージはフォローアップ該当被験者数と試験期日完了被験者数に基づく。

#### 4.3.1.2.4 患者背景

表 49 に人口統計学的データを要約する。被験者の大多数は男性であった(66.7%)。被験者群の 82.4%は白人であった。被験者の中央値年齢は 40 歳(範囲:21~87 歳)であった。

表 49. 被験者の人口統計学的データ

	CTAG 試験群
<b>登録被験者数</b>	51
<b>性別</b>	
男性	34 (66.7%)
女性	17 (33.3%)
<b>民族</b>	
スペイン系又はラテンアメリカ系以外	49 (96.1%)
スペイン系又はラテンアメリカ系	2 (3.9%)
<b>人種</b>	
白人又は白人種	42 (82.4%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (9.8%)
アジア系/東洋系	2 (3.9%)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (2.0%)
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系	1 (2.0%)
中東系	0 (0.0%)
その他	0 (0.0%)
不明	0 (0.0%)
<b>年齢(歳)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	44.1 (19.9)
中央値	40.0
範囲	(21.0, 87.0)
<b>体重(kg)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	90.4 (20.0)
中央値	85.4
範囲	(63.0, 150.0)
<b>身長(cm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	171.8 (10.7)
中央値	171.5
範囲	(152.4, 198.1)

被験者の既往歴を表 50 に示す。治療前の来院時に最も多く認められたものは、喫煙歴、高血圧症、および高コレステロール血症であった。

表 50. 被験者の既往歴

	CTAG 試験群
登録被験者数	51
喫煙	15 (29.4%)
高血圧症	13 (25.5%)
高コレステロール血症	7 (13.7%)
冠動脈疾患	4 (7.8%)
糖尿病	4 (7.8%)
慢性閉塞性肺疾患	3 (5.9%)
冠動脈バイパス	2 (3.9%)
腎不全	2 (3.9%)
うっ血性心不全	1 (2.0%)
頸動脈疾患	1 (2.0%)
脳卒中	1 (2.0%)
一過性脳虚血発作	1 (2.0%)
末梢血管疾患	0 (0.0%)

表 51 に、米国麻酔学会 (ASA) リスク分類、外傷重症度スコア (ISS)、およびグラスゴーコーマスケール (GCS) など、いくつかの基準を使用した治療前リスクを要約する。ほとんどの被験者は「常に生命を脅かす重篤な全身性疾患を有する」と定義される ASA IV に分類された。被験者の大半は、ISS に基づく多発性外傷を呈していたが、炎症性反応の持続期間または存在については調査しなかった。

表 51. 治療前リスク分類

	CTAG 試験群
登録被験者数	51
<b>ASA 分類</b>	
I	5 (9.8%)
II	5 (9.8%)
III	10 (19.6%)
IV	31 (60.8%)
V	0 (0.0%)
<b>外傷重症度スコア</b>	
n	51
平均 (標準偏差)	31.8 (14.2)
中央値	29.0
範囲	(9.0, 66.0)
<b>ISS 多発性外傷</b>	
多発性外傷 (ISS>17)	43 (84.3%)
非多発性外傷 (ISS≤17)	8 (15.7%)
<b>グラスゴーコーマスケール</b>	
軽微 13 以上	41 (80.4%)
中等度 9~12	5 (9.8%)
重篤 8 以下	4 (7.8%)
記入なし	1 (2.0%)

表 52 は、受傷時のバイタル・サイン、治療までの時間、外傷の原因などを含む、被験者の外傷様態を要約している。

TAG 08-02 試験の外傷性大動脈断裂を生じた原因は、自動車両事故が最も多かった。ほとんどの被験者は、外傷後 24 時間以内に血管内治療を受けていた。これは緊急性のある外傷であったことを示唆している。

表 52. 被験者の外傷様態の要約

	CTAG 試験群
<b>登録被験者数</b>	51
<b>負傷時の収縮期血圧 (mmHg)</b>	
症例数	51
平均 (標準偏差)	131.5 (29.7)
中央値	130.0
範囲	(81.0, 227.0)
<b>負傷時の拡張期血圧 (mmHg)</b>	
症例数	51
平均 (標準偏差)	70.8 (18.0)
中央値	70.0
範囲	(10.0, 109.0)
<b>負傷時の呼吸数 (BPM:1 分間の呼吸回数)</b>	
症例数	51
平均 (標準偏差)	20.3 (6.1)
中央値	19.0
範囲	(12.0, 39.0)
<b>負傷から治療までの時間 (時間)</b>	
症例数	51
平均 (標準偏差)	50.5 (68.4)
中央値	21.0
範囲	(3.2, 334.4)
<b>負傷の原因</b>	
自動車両事故	43 (84.3%)
歩行中の自動車両による事故	2 (3.9%)
高所からの転落	1 (2.0%)
その他	5 (9.8%)

外傷性大動脈断裂を有する母集団で予測された通り、TAG 08-02 試験の被験者は同時に多くの他外傷を併発していた。初めの外傷性イベントに関連する外傷は、本申請品による治療後に外傷が悪化した場合、あるいはそれにより死に至った場合を除いて、有害事象としては記録しなかった。最も高頻度に報告された併発外傷(観察頻度 5%以上)を表 53 に要約する。比較的報告の多い併発外傷は、上半身の骨折や脱臼、胸部と肺の損傷であった。

表 53. 被験者の 5%以上で報告された併発外傷

	CTAG 試験群
登録被験者数	51
併発外傷	50(98.0%)
胸部骨折および脱臼	41(80.4%)
気胸および胸水貯留 NEC	33(64.7%)
皮膚損傷 NEC	30(58.8%)
腹部損傷 NEC	24(47.1%)
椎体骨折および脱臼	23(45.1%)
上肢骨折および脱臼	22(43.1%)
胸部および肺損傷 NEC	20(39.2%)
下肢骨折および脱臼	16(31.4%)
骨盤骨折および脱臼	16(31.4%)
肺実質障害 NEC	11(21.6%)
頭蓋骨骨折、顔面骨骨折および脱臼	11(21.6%)
部位不明の損傷 NEC	8(15.7%)
消化管出血 NEC	7(13.7%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	7(13.7%)
部位特定損傷 NEC	7(13.7%)
貧血 NEC	6(11.8%)
四肢損傷 NEC (外傷性切断を含む)	6(11.8%)
中枢神経系出血および脳血管性損傷	5(9.8%)
腎尿路系損傷 NEC	5(9.8%)
腎臓構造奇形および外傷	5(9.8%)
尿異常	5(9.8%)
低血圧性障害	5(9.8%)
副腎障害 NEC	4(7.8%)
脳損傷 NEC	4(7.8%)
麻痺および不全麻痺 (脳神経麻痺を除く)	4(7.8%)
腹膜および後腹膜出血	4(7.8%)
腎血管障害および虚血障害	4(7.8%)
呼吸不全 (新生児を除く)	4(7.8%)
皮膚および皮下組織状態 NEC	4(7.8%)
高血圧性障害 NEC	4(7.8%)
心血管系損傷	3(5.9%)
疼痛および不快感 NEC	3(5.9%)
心拍障害 NEC	3(5.9%)
腎不全および腎機能障害	3(5.9%)
脊髄および神経根障害 NEC	3(5.9%)

被験者には治療前に画像撮影を実施し、大動脈の形態を精査し、TAG 08-02 試験に登録するために適切な解剖学的構造を有するか否かを検討した(表 54)。

表 54. 治療前画像測定(施設報告データ)

	CTAG 試験群
登録被験者数	51
<b>中樞側側留置部の大動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	24.1 (3.7)
中央値	24.0
範囲	(17.0, 33.0)
<b>中樞側側留置部から 1cm の位置の大動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	23.4 (3.8)
中央値	23.0
範囲	(16.0, 35.0)
<b>中樞側側留置部から 2cm の位置の大動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	23.5 (3.7)
中央値	23.0
範囲	(16.0, 35.0)
<b>動脈瘤/病変部最大直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	29.2 (6.3)
中央値	28.6
範囲	(18.0, 47.0)
<b>末梢側側留置部から 2cm の位置の大動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	21.9 (4.0)
中央値	21.0
範囲	(16.0, 32.0)
<b>末梢側側留置部から 1cm の位置の大動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	21.8 (3.8)
中央値	21.5
範囲	(16.0, 32.0)
<b>末梢側側留置位置の大動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	21.8 (3.8)
中央値	21.9

範囲	(16.0, 34.0)
<b>中枢側側ネック長(動脈瘤/病変部-左総頸動脈)(cm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	3.8 (3.4)
中央値	3.0
範囲	(2.0, 24.0)
<b>末梢側側ネック長(cm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	15.5 (5.8)
中央値	17.0
範囲	(2.0, 25.0)
<b>動脈瘤/病変部の長さ(cm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	2.8 (1.3)
中央値	2.6
範囲	(1.0, 7.7)
<b>左総腸骨動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	10.0 (2.8)
中央値	9.7
範囲	(6.2, 25.0)
<b>左外腸骨動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	7.9 (1.5)
中央値	8.0
範囲	(4.8, 12.0)
<b>右総腸骨動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	10.0 (2.1)
中央値	10.0
範囲	(6.5, 18.0)
<b>右外腸骨動脈直径(mm)</b>	
症例数	51
平均(標準偏差)	8.0 (1.4)
中央値	8.0
範囲	(5.0, 11.0)

#### 4.3.1.2.5 試験機器の使用状況

表 55 に埋植したすべての本申請品のサイズ分布を被験者 51 例に計 57 個のステントグラフトが留置された。治療時に要した本品が 1 個の被験者は計 45 例 (88.2%)、初回治療時の被験者あたり平均ステントグラフト数は 1.1 個 (範囲は被験者あたり 1~2 個) であった (表 56)。初回治療後に追加のデバイス植込みを必要とした被験者はなかった。

表 55. ステントグラフト使用状況の要約

中樞側径 (mm)	末梢側径 (mm)	長さ (cm)	初回手技	
			被験者 (51 例) 症例数 (%)	治験機器 (54 個) 症例数 (%)
21	21	10	5 (9.8%)	5 (8.8%)
26	21	10	10 (19.6%)	11 (19.3%)
26	26	10	11 (21.6%)	12 (21.1%)
28	28	10	8 (15.7%)	10 (17.5%)
31	26	10	8 (15.7%)	8 (14.0%)
31	31	10	4 (7.8%)	5 (8.8%)
34	34	10	4 (7.8%)	4 (7.0%)
37	37	10	1 (2.0%)	2 (3.5%)

表 56. 被験者あたりステントグラフト数の要約

	試験群
登録被験者数	51
初回留置成功症例数	51
ステントグラフト留置数 (初回留置)	
1	45 (88.2%)
2	6 (11.8%)
症例数	51
平均値 (標準偏差)	1.1 (0.3)
中央値	1.0
範囲	(1.0, 2.0)
追加植込みを行った被験者数	0

#### 4.3.1.2.6 手技成績

手技時間は中央値 91 分、手技中の失血量の中央値は 100 mL であった。被験者はいずれも血管内手技を無事終え、血管内修復術における死亡例はなかった。

被験者の 62.8%で、左鎖骨下動脈を部分的又は完全に閉塞したが、バイパス術または左鎖骨下動脈の転置が行われた被験者はわずか全体の 5.9%であった。

手技結果を表 57 に、及び左鎖骨下動脈に対する処置と左鎖骨下動脈閉塞に関する結果を表 58 に示す。

表 57. 手技結果の要約

	試験群	95% CI
登録被験者数	51	
手技時間(分)		
n	51	
平均(標準偏差)	104.9 (44.9)	(92.5, 117.2)
中央値	91.0	
範囲	(35.0, 232.0)	
左鎖骨下動脈の被覆		
完全	17 (33.3%)	
部分的	15 (29.4%)	
なし	19 (37.3%)	
左鎖骨下動脈の処置		
なし	48 (94.1%)	
転置	1 (2.0%)	
バイパス	2 (3.9%)	
出血(mL)		
n	51	
平均(標準偏差)	147.9 (203.1)	(92.2, 203.7)
中央値	100.0	
範囲	(0.0, 1400)	
手技終了時の生存者	51 (100.0%)	(93.0%, 100.0%)

信頼区間は、カテゴリー変数についてはスコア信頼区間、連続変数についてはワルド信頼区間である。

表 58. 左鎖骨下動脈に対する処置及び閉塞の要約

左鎖骨下動脈の処置	左鎖骨下動脈の被覆		
	なし	部分的	完全
なし	19(37.3%)	15(29.4%)	14(27.5%)
転置	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)
バイパス	0(0.0%)	0(0.0%)	2(3.9%)

#### 4.3.1.2.7 回復期及び日常活動への復帰の概要

被験者の血管内治療後の入院期間の中央値は 13 日（範囲は 2～73 日）であった。すべての被験者が集中治療室（ICU）に入室しており、ICU 入室期間の中央値は 5.4 日であった。院内生存率は 92.2%であった。回復期の要約を表 59 に示す。

表 59. 回復期及び日常活動への復帰に関する要約

	試験群	95% CI
登録被験者数	51	
入院期間(日)		
n	51	
平均(標準偏差)	14.6 (12.3)	(11.2, 18.0)
中央値	13.0	
範囲	(2.0, 73.0)	
ICU滞在		
あり	51 (100.0%)	(93.0%, 100.0%)
なし	0 (0.0%)	
ICU滞在日数		
n	51	
平均(標準偏差)	8.2 (7.9)	(6.1, 10.4)
中央値	5.4	
範囲	(0.7, 36.5)	
挿管		
あり	40 (78.4%)	
なし	11 (21.6%)	
人工呼吸器使用日数		
n	50	
平均(標準偏差)	6.5 (11.8)	
中央値	1.0	
範囲	(0.0, 60.0)	
院内生存	47 (92.2%)	

信頼区間は、カテゴリー変数についてはスコア信頼区間、連続変数についてはワルド信頼区間である。

#### 4.3.1.2.8 安全性の評価

##### (1) 一次エンドポイントの評価

本試験の一次エンドポイントは治療後 30 日間の全死因死亡率とし、解析集団は登録被験者全例(51 例)とした。治療後 30 日間に計 4 例が死亡した。一次エンドポイントデータの解析を表 60 に示す。

表 60. 安全性に関する一次エンドポイント

登録者数	一次エンドポイント分析の対象数	術後30日間の死亡者数	術後30日間の死亡率 (95% CI)
51	51	4	7.8% (3.1%, 18.5%)

##### (2) 死亡例

試験中、合計被験者 6 例が死亡した。各死亡例の一覧を CEC の判定と合わせて以下表 61 に示し、各事象の詳細は添付資料 チ-1-6 に記載する。

表 61. 死亡例の一覧表

被験者番号	治療日	死亡日	治療から死亡までの日数	死因	デバイスまたは外科手技との関連性 <sup>1</sup>
0802-116-005	2011年1月8日	2011年1月10日	2	心肺停止	デバイスまたは血管内修復術とは無関係
0802-158-005	2010年10月20日	2010年11月6日	17	ショック	デバイスまたは血管内修復術とは無関係
0802-179-001	2010年6月7日	2010年12月28日	204	薬物毒性	デバイスまたは血管内修復術とは無関係
0802-179-004	2010年11月10日	2010年11月22日	12	呼吸不全	デバイスまたは血管内修復術とは無関係
0802-424-003	2010年5月21日	2010年7月17日	57	外傷性脳損傷	デバイスまたは血管内修復術とは無関係
0802-429-009	2010年10月8日	2010年10月9日	1	脾臓出血	デバイスまたは血管内修復術とは無関係

<sup>1</sup>CEC の判定による。

### (3) 有害事象の報告要件

有害事象とは、本申請品との因果関係を問わない被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象と定義した。有害事象の試験実施施設からの報告要件は以下のとおりとした。

#### 報告要件

- 1) 事象の概要
- 2) 発生日
- 3) 有害事象の治療内容
- 4) 有害事象と機器又は手技との関連性  
治験実施医師は疾患、機器又は手技との関連性を評価する。
- 5) 有害事象の重症度  
以下の定義に従って、治験実施医師が各有害事象の重症度を評価する。

#### 主要又は軽微

##### 主要な有害事象

- a) 治療又は 48 時間未満の短期入院を要する事象
- b) 大がかりな治療、予想外の介護レベルの上昇、又は 48 時間を超える長期入院を要する事象
- c) 永続的な後遺症に至る事象
- d) 死に至る事象

##### 軽微な有害事象

- a) 治療を必要とせず、何の問題も生じない事象
- b) ごくわずかな治療を必要とするが、何の問題も生じない事象(経過観察のための一泊入院を含む)

#### 重篤又は非重篤

##### 重篤な有害事象

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たす以下の事象
  - 生命を脅かす疾患又は傷害に至る事象
  - 身体構造又は機能の永続的障害に至る事象
  - 入院又は入院期間の延長が必要になる事象
  - 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
  - 胎児仮死、胎児死亡又は先天性異常／先天性欠損を来たす事象

##### 非重篤な有害事象

重篤の定義に当てはまらない事象

#### (4) 手技後 30 日間の重篤な有害事象 (SAE)

手技後 30 日間に報告された重篤な有害事象を表 62 に示す。手技後 30 日以内に重篤な有害事象を発生した被験者は 20 例 (39.2%) で、うち 10 例で複数の報告があった。

表 62. 30 日間の重篤な有害事象の要約

	CTAGコホート
登録被験者数	51
重篤な事象	20(39.2%)
胸水	3(5.9%)
呼吸不全	3(5.9%)
無尿	2(3.9%)
低血圧	2(3.9%)
低酸素症	2(3.9%)
イレウス	2(3.9%)
肺炎	2(3.9%)
発熱	2(3.9%)
異常体重増加	1(2.0%)
急性呼吸窮迫症候群	1(2.0%)
急性呼吸不全	1(2.0%)
貧血	1(2.0%)
狭心症	1(2.0%)
心房細動	1(2.0%)
血液培養陽性	1(2.0%)
心肺停止	1(2.0%)
脳灌流圧低下	1(2.0%)
呼吸困難	1(2.0%)
腸球菌感染	1(2.0%)
脂肪塞栓症	1(2.0%)
吐血	1(2.0%)
ヘマトクリット減少	1(2.0%)
血液動態不安定	1(2.0%)
心拍数増加	1(2.0%)
高血圧	1(2.0%)
低酸素性虚血性脳症	1(2.0%)
虚血性脳卒中	1(2.0%)
関節拘縮	1(2.0%)
白血球増加症	1(2.0%)
非心臓性胸痛	1(2.0%)
気胸	1(2.0%)
術後創感染	1(2.0%)
腎不全	1(2.0%)
気道感染	1(2.0%)
敗血症性ショック	1(2.0%)
ショック	1(2.0%)
皮膚感染	1(2.0%)
脾臓出血	1(2.0%)

脾臓損傷	1(2.0%)
上室性頻脈	1(2.0%)
頻脈	1(2.0%)
外傷性脳損傷	1(2.0%)
外傷性肝損傷	1(2.0%)
ブドウ球菌性創感染	1(2.0%)

#### (5) すべての重篤な有害事象

一部の被験者については、30日以降のフォローアップデータも収集されている。フォローアップを通して、重篤な有害事象が24例で報告された。以下表 63 に、報告されたすべての重篤な有害事象の発生数を試験評価区間別に示す。

表 63. 重篤な有害事象発生数 (試験評価区間別)

	治療後のフォローアップ期間									
	治療実施日	治療後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	合計
被験者数	51	51	48	35	8	0	0	0	0	51
何らかの事象を発現した被験者数	5(9.8%)	18(35.3%)	6(12.5%)	4(11.4%)	1(12.5%)	-	-	-	-	24(47.1%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	0(0.0%)	4(7.8%)	3(6.3%)	0(0.0%)	1(12.5%)	-	-	-	-	8(15.7%)
感染NEC	-	1(2.0%)	2(4.2%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	3(5.9%)
術後創感染	-	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
気道感染	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
創傷感染	-	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
下気道および肺感染	-	1(2.0%)	1(2.1%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	2(3.9%)
肺炎	-	1(2.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
細菌感染NEC	-	0(0.0%)	0(0.0%)	-	1(12.5%)	-	-	-	-	1(2.0%)
蜂巣炎	-	-	-	-	1(12.5%)	-	-	-	-	1(2.0%)
腸球菌感染	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	1(2.0%)
腸球菌感染	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症NEC	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	1(2.0%)
敗血症性ショック	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
皮膚組織および軟部組織感染	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	1(2.0%)
皮膚感染	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
ブドウ球菌感染	-	0(0.0%)	1(2.1%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	1(2.0%)
ブドウ球菌性創感染	-	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	0(0.0%)	3(5.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	3(5.9%)
貧血NEC	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
貧血	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
白血球増加症NEC	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
白血球増加症	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脾障害	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脾臓出血	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>代謝および栄養障害</b>	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	1(2.0%)
全般的栄養障害NEC	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
異常体重増加	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>神経系障害</b>	1(2.0%)	2(3.9%)	0(0.0%)	1(2.9%)	0(0.0%)	-	-	-	-	4(7.8%)

	治療後のフォローアップ期間									
	治療実施日	治療後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	合計
中枢神経系出血および脳血管性損傷	0(0.0%)	1(2.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
虚血性脳卒中	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
中枢神経系血管障害NEC	0(0.0%)	1(2.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脳低灌流	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脳症NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
低酸素性虚血性脳症	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
頭痛NEC	0(0.0%)	0(0.0%)	-	1(2.9%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
頭痛	-	-	-	1(2.9%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>心臓障害</b>	0(0.0%)	3(5.9%)	2(4.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	5(9.8%)
上室性不整脈	-	1(2.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
心房細動	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
上室性頻脈	-	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
虚血性冠動脈障害	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
狭心症	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
心膜障害NEC	-	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
心嚢液貯留	-	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
心拍障害NEC	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
頻脈	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
心室性不整脈および心停止	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
心肺停止	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>血管障害</b>	2(3.9%)	1(2.0%)	1(2.1%)	2(5.7%)	0(0.0%)	-	-	-	-	5(9.8%)
低血圧性障害	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.9%)	-	-	-	-	-	3(5.9%)
低血圧	1(2.0%)	1(2.0%)	-	1(2.9%)	-	-	-	-	-	3(5.9%)
循環虚脱およびショック	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.1%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
ショック	-	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
部位不明の血管障害NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
血液動態不安定	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
末梢血管収縮、壊死および血行不全	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.9%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
間欠性跛行	-	-	-	1(2.9%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
高血圧性障害NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
高血圧	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>呼吸器、胸部および縦隔障害</b>	3(5.9%)	8(15.7%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	8(15.7%)
気胸および胸水NEC	0(0.0%)	4(7.8%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	4(7.8%)
胸水	-	3(5.9%)	-	-	-	-	-	-	-	3(5.9%)
気胸	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)

	治療後のフォローアップ期間									
	治療実施日	治療後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	合計
呼吸不全(新生児を除く)	1(2.0%)	3(5.9%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	4(7.8%)
呼吸不全	1(2.0%)	2(3.9%)	-	-	-	-	-	-	-	3(5.9%)
急性呼吸不全	0(0.0%)	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
ガス交換異常に伴う症状	2(3.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
低酸素症	2(3.9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
呼吸異常	0(0.0%)	1(2.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
呼吸困難	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
呼吸窮迫	-	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
肺水腫	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
急性呼吸窮迫症候群	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>胃腸障害</b>	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	2(3.9%)
消化器管狭窄および閉塞NEC	1(2.0%)	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
イレウス	1(2.0%)	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
部位不明の消化管出血	0(0.0%)	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
吐血	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.9%)	0(0.0%)	-	-	-	-	1(2.0%)
関節関連障害NEC	-	1(2.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
関節拘縮	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
病的骨折および合併症	-	0(0.0%)	-	1(2.9%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
骨折による偽関節	-	-	-	1(2.9%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>腎および尿路障害</b>	0(0.0%)	2(3.9%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	2(3.9%)
腎不全および腎機能障害	-	2(3.9%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
無尿	-	2(3.9%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
腎不全	-	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	1(2.0%)	2(3.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	3(5.9%)
発熱異常	1(2.0%)	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
発熱	1(2.0%)	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	2(3.9%)
疼痛および不快感NEC	0(0.0%)	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
非心臓性胸痛	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
<b>臨床検査</b>	0(0.0%)	2(3.9%)	1(2.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	2(3.9%)
心拍数および脈拍検査	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
心拍数増加	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
微生物学のおよび血清学的試験NEC	-	0(0.0%)	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
血液培養陽性	-	-	1(2.1%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
赤血球検査	-	1(2.0%)	0(0.0%)	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)

	治療後のフォローアップ期間									
	治療実施日	治療後	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	合計
ヘマトクリット低下	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1(2.0%)	2(3.9%)	0(0.0%)	1(2.9%)	0(0.0%)	-	-	-	-	4(7.8%)
腹部損傷NEC	0(0.0%)	1(2.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脾臓損傷	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
外傷性肝損傷	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脳損傷NEC	1(2.0%)	0(0.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
外傷性脳損傷	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
部位不明の損傷NEC	0(0.0%)	1(2.0%)	-	0(0.0%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
脂肪塞栓	-	1(2.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1(2.0%)
中毒および毒性	0(0.0%)	0(0.0%)	-	1(2.9%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)
薬物毒性	-	-	-	1(2.9%)	-	-	-	-	-	1(2.0%)

#### (6) 安全性評価結果

以下に、本試験結果と文献レビューの結果を併せて示す。文献は、外傷性大動脈断裂の治療結果を報告した学術専門誌から、胸部大動脈ステントグラフト内挿術 (TEVAR) および外科的開胸術による修復を受けた患者の死亡率を報告していることを条件に選択した。表 64 に文献レビューの要約データを示す。

本試験の術後 30 日間の死亡率は 7.8% であり、文献レビューで報告された TEVAR 群では 7.2%～9.0% であった。いずれも TEVAR 群の死亡率は、文献レビューで報告された外科的開胸術群の死亡率 (15.2%～23.5%) よりも低かった。死亡例は全件、担当の治験医が確認し、臨床事象判定委員会 (CEC) がデバイスまたは手技に関連しているか否かを判定した。どの死亡例もデバイスまたは手技に無関係であった。本試験の脳卒中発生率は 2.0% であり、文献レビューで報告された TEVAR 群では 1%～3.0% 未満、外科的開胸術群では 3%～5.3% であった。本試験にて対麻痺及び逆行性大動脈解離の報告はなかった。本治験結果より、外傷性大動脈断裂の治療における本申請品の安全性が確認された。

表 64. 文献レビュー

著者(発表年)、 専門誌名	患者群	分析タイプ	観察した治療成績	結果**
Murad et al (2010), J Vasc Surg[12]	7768症例 (TEVAR、外科的開胸術、非外科的治療)を扱った139件の臨床試験	文献のメタ分析	死亡率	TEVAR: 9%、外科的開胸術: 19%、非外科的治療: 46%、 $p < 0.01$
			脳卒中	TEVAR: 3%、外科的開胸術: 3%、非外科的治療: 2%、 $p = 0.9$
			脊髄虚血	TEVAR: 3%、外科的開胸術: 9%、非外科的治療: 3%、 $p < 0.01$
			末期腎疾患	TEVAR: 3%、外科的開胸術: 8%、非外科的治療: 5%、 $p < 0.01$
Xenos et al (2009), Eur J Cardiothorac Surg[13]*	2003～2007年に実施された22件の後ろ向きコホート研究。外科的開胸術: 501症例、TEVAR: 358症例を含む。68%の患者の病態は鈍的胸部大動脈外傷。	非無作為化/後ろ向き研究のメタ分析	死亡率	OR=0.46 (0.26～0.78)、 $p = 0.005$
			対麻痺	OR=0.23 (0.08～0.065)、 $p = 0.005$
			脳卒中	OR=0.86 (0.26～2.8)、 $p = 0.8$
Hoffer et al (2008), J Vasc Interv Radiol[14]	19件の後ろ向きコホート研究。TEVAR262名および外科的開胸術376名の治療成績。50報の報告書から得た667名のTEVAR生存者のプール解析	非無作為化/後ろ向き研究のメタ分析	死亡率	TEVAR: 8.4%、外科的開胸術: 20.2%、OR=0.43 (0.26～0.70)、 $p = 0.001$
			対麻痺	TEVAR: 0.83%、外科的開胸術: 5.7%、OR=0.30 (0.12～0.76)、 $p = 0.01$
			エンドリーク	発現率: 4.2%
Xenos et al (2008), J Vasc Surg[15]	TEVAR220名および外科的開胸術389名の治療成績を含む17件の後ろ向きコホート研究	非無作為化/後ろ向き研究のメタ分析	30日間の死亡率	TEVAR: 8%、外科的開胸術: 20%、OR=0.44 (0.25～0.78)、 $p = 0.005$
			手技関連の死亡率	TEVAR: 2%、外科的開胸術: 14%、OR=0.31 (0.15～0.66)、 $p = 0.002$
			術後対麻痺	TEVAR: 0%、外科的開胸術: 7%、OR=0.32 (0.1～0.93)、 $p = 0.037$
Tang et al (2008), J Vasc Surg[8]	TEVAR370名および外科的開胸術329名を報告した33件の文献	非無作為化/後ろ向き研究のメタ分析	死亡率	TEVAR: 7.6%、外科的開胸術: 15.2%、 $p = 0.0076$
			対麻痺	TEVAR: 0%、外科的開胸術: 5.6%、 $p = 0.0001$
			脳卒中	TEVAR: 0.8%、外科的開胸術: 5.3%、 $p = 0.0028$
Demtriades et al (2008) J Trauma[9]	TEVAR125名および外科的開胸術68名	前向き/非無作為化/多施設臨床試験	死亡率	TEVAR: 7.2%、外科的開胸術: 23.5%、 $p = 0.001$
			手技関連の対麻痺	TEVAR: 0.8%、外科的開胸術: 2.9%、 $p = 0.28$
			急性呼吸窮迫症候群	TEVAR: 13.9%、外科的開胸術: 18.2%、 $p = 0.442$
			ICU 平均滞在日数 ± SD	TEVAR: 13.1 ± 10.0、外科的開胸術: 14.00 ± 15.1、 $p = 0.522$
			平均入院日数 ± SD	TEVAR: 21.0 ± 14.6、外科的開胸術: 27.3 ± 50.3、 $p = 0.990$
平均輸血量(U) ± SD	TEVAR: 9.5 ± 15.3、外科的開胸術: 12.0 ± 19.1、 $p = 0.095$			

\*論文は有害事象のオッズ比 (OR) のみを報告

\*\*示されているすべてのORは、外科的開胸術の有害事象オッズを分母にして計算した

注) 括弧内の参照文献番号は、添付資料チ-1-4 試験報告書に基づく。

#### 4.3.1.2.9 有効性評価

本申請品の有効性評価項目として、機器関連の有害事象のデータを収集した。治験参加施設が報告したこれらのデータを、有効性に関するエンドポイント分析に使用した。さらに、独立したコアラボが、治験参加施設が実施したCT スキャン画像とX線画像を入手し、それらの画像を独自に再検討し、デバイスの性能を精査した。

##### (1) 有効性一次エンドポイントの評価結果

有効性の一次エンドポイントは1カ月のフォローアップ時までに再処置を必要とする主要な機器関連有害事象回避率である。解析はすべての被験者が対象となった。エンドポイントは、カプランマイヤー法により以下のように計算した。

- ・ 術後 59 日目までに主要な機器関連事象を発現した被験者を分析に含め、その事象が最初に発現した時点を事象発現時間とした。
- ・ 術後 59 日目までに主要な機器関連事象を発現せずに少なくとも59日のフォローアップを完了した被験者を59日目に審査した。
- ・ 主要な機器関連事象を発現せずに59日未満のフォローアップを完了した被験者は最後の受診時に審査した。

術後1ヵ月までに主要な機器関連事象を発現した被験者はおらず、主要な機器関連事象は1例も生じなかった。

##### (2) 機器関連有害事象

本治験では主要な機器関連有害事象は報告されなかった。軽微な機器関連有害事象として、2件のエンドリークが報告された。以下表 65 に示す。

表 65. 全機器関連有害事象

被験者番号	治療日	AE発現日	AE発現までの	器官別大分類/優先使用用語/有害事象	重症度	重篤性	転帰	消失日
0802-141-003	2010年6月30日	2010年6月30日	0	一般・全身障害および投与部位の状態/ステントグラフトエンドリーク/タイプIIIエンドリーク	軽微	なし	事象消失	2010年8月12日
0802-424-003	2010年5月21日	2010年6月4日	14	一般・全身障害および投与部位の状態/ステントグラフトエンドリーク/タイプIIエンドリーク	軽微	なし	継続	

### (3) 医療機器による不測の有害事象

本治験では、医療機器による不測の有害事象(UADE)は無かった。

### (4) 病変部の直径の変化

X線画像データを使用し、1ヵ月ベースライン測定と比較した病変部直径の変化を評価した。5 mm以上の病変部直径の変化は、変化ありと見なし、観察を必要とした。施設の報告に基づき、病変部直径の増加は観察されなかった。

### (5) 外科術への切り替え

外科的開胸術への切り替えを必要とした症例の報告はなかった。

### (6) コアラボの所見

独立したイメージングコアラボを利用して、試験のために収集されたCTなどの画像から以下評価を行った。

- ・ アクセス血管と大動脈分枝の特性
- ・ 大動脈病変、隣接大動脈、及びランディングゾーンの形態
- ・ ステントグラフトの状態(留置後のみ)
- ・ 機器関連事象(留置後のみ)

コアラボは、手技後のすべてのエンドリーク、破裂、破断、突出/腐食、管腔閉塞、デバイス圧縮及び血栓を評価したが、これらの事象を認めなかった。表 66 に要約する。

表 66. 術後のコアラボ所見の要約

	治療後のフォローアップ期間							合計
	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	
被験者数	48	35	8	0	0	0	0	48
CT/MRIを実施した被験者数 <sup>1</sup>	45	23	6	-	-	-	-	46
CT/MRまたはX線を実施した被験者数 <sup>2</sup>	45	24	6	-	-	-	-	46
エンドリーク	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
タイプI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
タイプIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
タイプIB	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
タイプII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
タイプIII	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
タイプIV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
不確定	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
大動脈破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
胸部下行大動脈破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
腹部大動脈瘤破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
破損	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
突出/浸食	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
管腔閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
デバイスの圧縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
血栓	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)

<sup>1</sup> 破損を除く事象の割合を計算する際の母数

<sup>2</sup> 破損の割合を計算する際の母数

試験期日の定義：1ヵ月（15～59日目）、6ヵ月（60～242日目）、12ヵ月（243～546日目）、24ヵ月（547～911日目）、36ヵ月（912～1275日目）、48ヵ月（1276～1640日目）、60ヵ月（1641～2006日目）、合計（15～2006日目）

ステントグラフトのマイグレーションとコンポーネント間のマイグレーションに関するコアラボ所見を表 67 に要約する。コアラボは 1 件のステントグラフトのマイグレーションを検出した。このマイグレーションに関連する臨床的続発症は認められなかった。

表 67. マイグレーションに関する術後コアラボ所見の要約

	治療後フォローアップ期間							計
	1 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	60 ヶ月	
被験者数	48	35	8	0	0	0	0	48
CT/MR 又は X 線検査を受けた被験者数 <sup>1</sup>	45	24	6	-	-	-	-	46
CT/MR 又は X 線検査を受けたステントグラフト複数留置例 <sup>2</sup>	4	1	0	-	-	-	-	4
マイグレーション	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	1 (2.2%)
ステントグラフトのマイグレーション	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	1 (2.2%)
コンポーネント間のマイグレーション	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-	-	-	0 (0.0%)

<sup>1</sup> マイグレーション及びステントグラフトマイグレーションの割合を計算する際の母数

<sup>2</sup> コンポーネント間のマイグレーションの割合を計算する際の母数

試験評価区間の定義: 1 ヶ月 (15~59 日)、6 ヶ月 (60~242 日)、12 ヶ月 (243~546 日)、24 ヶ月 (547~911 日)、36 ヶ月 (912~1275 日)、48 ヶ月 (1276~1640 日)、60 ヶ月 (1641~2006 日)、計 (15~2006 日)

## (7) 有効性評価結果

主要な機器関連有害事象は報告されなかった。報告された唯一の機器関連有害事象は、2 件の軽微なエンドリークであった。外科的開胸術による修復への切り替えはなかった。本試験結果より、外傷性大動脈断裂の治療における本申請品の有効性が確認された。

#### 4.3.2 臨床試験成績のまとめ

2つの臨床試験結果を以下にまとめる。

##### TAG08-01 試験： 合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の治療における評価

###### 安全性のまとめ

本試験の安全性一次エンドポイントは、本申請品で治療した被験者の治療後 30 日間の全死因死亡率とした。登録被験者 50 例中、フォローアップ不能となった1例を除く被験者の治療後 30 日間の全死因死亡率は 8.0%であり、事前に規定した達成目標 25%を上回る確率は低い( $p < 0.01$ )ことが実証された。

###### 有効性のまとめ

有効性一次エンドポイントは、コアラボの評価による 1 ヶ月フォローアップ来院時点でのプライマリーエントリーティア遮断率とした。30 日時点で評価可能な被験者(40 例)の 97.5%で、プライマリーエントリーティア遮断が達成された。被験者 6 例(12%)は、初回手技後にステントグラフト(TAG、CTAG 又はエクスクルーダー Y 字型ステントグラフトシステムのいずれか)の追加留置を要した。その理由は偽腔拡大を伴うエンドリーク 1 例、偽腔の持続的な血流 2 例、偽腔拡大 2 例、救命処置 1 例であった。胸腹部の偽腔拡大を修復するため、開胸術も 1 件行われた。コアラボのデータにおいても、ステントグラフトのワイヤーフレームの破断、突出/腐食、圧縮、又は管腔閉塞は報告されていない。被験者 2 例で2件のステントグラフトのマイグレーション、被験者 1 例で 1 件のコンポーネント間のマイグレーションが観察されたが、いずれも治験施設からの報告はなく、臨床的続発症の発生もない。

###### 結論

以上のとおり、合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の一次治療において本申請品が安全かつ有効であることが確認された。

##### TAG08-02 試験： 外傷性大動脈断裂の血管内治療における評価

###### 安全性のまとめ

本試験の安全性一次エンドポイントは、本申請品で治療した被験者の治療後 30 日間の全死因死亡率とした。登録被験者 51 例中、治療後 30 日間の全死因死亡率は 7.8%であった。本臨床試験の母集団が生命を脅かす複数の損傷を受けていることを考慮すると、30 日間死亡率 7.8%は低い値であると考えられる。またどの死亡例もデバイスまたは手技に無関係であった。脳卒中の発現率は 2.0%と、低い値であった。対麻痺、逆行性大動脈解離、または大動脈破裂は報告されなかった。外傷性大動脈断裂治療における本申請品の使用において、不測の安全性リスクは同定されなかった。

###### 有効性のまとめ

有効性一次エンドポイントは、治療後 30 日間の再処置を必要とする主要な機器関連有害事象回避率とした。本治験において、治療後 30 日間の再処置を必要とする主要な機器関

連有害事象は報告されなかった。軽微なエンドリークが、発生数は少ないものの報告された。いずれのエンドリークにも再処置は不要であった。コアラボのデータにおいても、破裂、ワイヤーフレームの破損、突出/浸食、圧縮、または血管腔の閉塞は報告されなかった。

#### **結論**

以上のとおり、外傷性大動脈断裂の一次治療において本申請品が安全かつ有効であることが確認された。

これら2つの治験結果より、本申請品の合併症を伴う急性 B 型大動脈解離の一次治療における安全性及び有効性、並びに外傷性大動脈断裂の一次治療における安全性及び有効性が確認された。

### 4.3.3 その他

試験結果の本邦への外挿性について以下に述べる。

#### 大動脈解離治療について

大動脈解離の発症は米国で年間 100 万人あたり 5～30 例<sup>11,12,13,14</sup>とされ、本邦では 10 万人あたり 3 例程度<sup>5</sup>とされており、大差はない。両国とも一般的に内科的に治療管理し、破裂又は破裂の危険性、治療抵抗性の疼痛、臓器虚血等の合併症をきたした症例においては、手術を考慮すべきとしている<sup>5,15</sup>。ステントグラフト内挿術は外科治療と比べて新しい治療法であり、本申請品は米国において大動脈解離治療を適用として FDA 承認を受けた最初のデバイスである(販売名:GORE TAG Thoracic Endoprosthesis (conformable design) PMA 承認日:2013 年 9 月 10 日)。ステントグラフト内挿術は外科術に比べ低侵襲で治療できるメリットがある。本邦においても合併症を有する急性 B 型大動脈解離に対しては、治療ガイドラインにて本治療法を第一選択としており、企業製のデバイスの導入が待たれている<sup>5</sup>。

合併症を伴う急性 B 型大動脈解離に対する外科的開胸術による術後 30 日以内の死亡率又は院内死亡率は、米国において 23.1% (文献レビュー) 及び ■■■% (IRAD) と報告されている。一方本邦においては 2005 年における院内死亡率が 24.2%<sup>16</sup>、2008 年では 22.8%<sup>17</sup> と報告されていることから、両国において外科的開胸術による成績はほぼ同程度の成績であることがわかる。また、米国におけるステントグラフト内挿術の成績(死亡率)は、文献レビュー(11%)、IRAD (■■■%)、SVS (■■■%) と報告されている。一方本邦では、日本胸部外科学会統計によると 2008 年の報告でステントグラフト内挿術を受けた 36 例の 30 日間の死亡率は 11.1%<sup>17</sup> であり、ステントグラフト内挿術における治療成績も両国で類似している。以上のことから大動脈解離治療における日米両国間の成績に大きな違いが認められないことから、米国で実施された TAG08-01 試験結果は本邦に外挿可能であり、本邦においても本申請品は合併症を伴う急性 B 型大動脈解離治療に安全かつ有効であると判断した。

#### 外傷性大動脈断裂治療について

外傷性大動脈断裂の発生は米国にて年間約 8,000 件とされ、外傷性患者においては頭部負傷に次ぐ第二位の死因である<sup>18</sup>。外傷性大動脈断裂の原因として、自動車事故、墜落、転倒、圧挫外傷などが挙げられる。本邦における明確な発生件数は不明であるが、受傷直後は救急隊現場到着後の搬送中にも死亡に至る症例があることから<sup>19</sup>、可及的早期の治療が必要であることに違いはない。日米両国において、これまでは外傷性大動脈断裂の標準的治療として外科的開胸術が実施されてきた。外科的開胸術の成績は過去数十年間で改善しているが、死亡率は未だ高く、これに代わる治療方法が求められていた。現在、米国血管外科学会 (Society of Vascular Surgeons: SVS) は、学会の統一見解として、外傷性大動脈断裂の治療にステントグラフト内挿術を行うことを推奨している<sup>18</sup>。また本邦においても、治療ガイドラインにて本治療法を第一選択としている<sup>5</sup>。ステントグラフト内挿

術は、外科的開胸術に比べ低侵襲で治療ができ、また開胸及び大動脈遮断が不要で使用するヘパリンが低量ですむため、死亡や対麻痺のリスク低減が期待されるほか、多発性外傷症例などにおいて外科的開胸術の実施が困難な患者にも治療し得る可能性がある。米国における外傷性大動脈断裂に対するステントグラフト内挿術の治療成績(術後 30 日死亡率)は、7.2～9.0%と報告されている。一方、本邦では森下らが外傷性大動脈断裂の 7 例にステントグラフト内挿術を実施した結果、術後 30 日死亡率が 14%あったことを報告しており<sup>20</sup>、治療成績は両国で類似している。本治験での本申請品の成績は、術後 30 日間死亡率が 7.8%であり、外傷性大動脈損傷に適したデバイスがない本邦の医療現場において、有用なデバイスになると思われる。日米両国において、治療目的、手技、及び医療環境に差がないことから、米国で実施された TAG08-02 試験結果は本邦に外挿可能であり、本邦においても本申請品は外傷性大動脈断裂治療に安全かつ有効であると判断した。

- 
- <sup>1</sup> Feezor RJ, Martin TD, Hess PJ et al. Early outcomes after endovascular management of acute, complicated type B aortic dissection. *J Vasc Surg* 2009;49(3):561-566.
  - <sup>2</sup> Szeto WY, McGarvey M, Pochettino A et al. Results of a new surgical paradigm: endovascular repair for acute complicated type B aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):87-93.
  - <sup>3</sup> Ryan C, Vargas L, Mastracci T et al. Progress in management of malperfusion syndrome from type B dissections. *J Vasc Surg* 2013;57(5):1283-90.
  - <sup>4</sup> 山城聡, 新垣涼子, 前田達也, 他. B 型大動脈解離に対する治療戦略—手術症例を中心に—. *日本血管外科学会雑誌* 2014;23:687-694.
  - <sup>5</sup> 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2011 年改訂版)
  - <sup>6</sup> 渡辺芳樹, 高野弘志, 堀口敬, 他. 心臓術後の虚血性大腸炎に対し、ステントによる腹腔動脈の血管内治療が著効した 2 治験例. *日本心臓血管外科学会雑誌* 43 巻 4 号:218-223(2014)
  - <sup>7</sup> 泉聡, 後竹康子, 脇山英丘, 他. 急性大動脈解離に伴う腹腔動脈閉塞後に発生した肝虚血の 1 例. *日本血管外科学会雑誌* 2012;21:729-732.
  - <sup>8</sup> 田島泰, 由利康一, 松本春信, 他. 急性 A 型大動脈解離術後 visceral malperfusion を併発したが、上腸間膜動脈ステント挿入およびステントグラフトにて救命し得た 1 例. *日本血管外科学会雑誌* 早期公開 2014 年 10 月 6 日.
  - <sup>9</sup> 佐戸川弘之, 高瀬信弥, 瀬戸夕輝, 他. 腹部内臓動脈解離—とくに孤立性上腸間膜動脈解離の治療戦略. *日本血管外科学会雑誌* 2013;22:695-701.
  - <sup>10</sup> White RA, Miller DC, Criado FJ, et al. Report on the results of thoracic endovascular aortic repair for acute, complicated, type B aortic dissection at 30 days and 1 year from a multidisciplinary subcommittee of the Society for Vascular Surgery Outcomes Committee. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 2011 Apr;53(4):1082-90.
  - <sup>11</sup> Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *Jama* 2000 Feb 16;283(7):897-903.
  - <sup>12</sup> Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982 Dec;92(6):1103-8.
  - <sup>13</sup> Eisenberg MJ, Rice SA, Paraschos A, Caputo GR, Schiller NB. The clinical spectrum of patients with aneurysms of the ascending aorta. *Am Heart J* 1993 May;125(5 Pt 1):1380-5.
  - <sup>14</sup> Spittell PC, Spittell JA, Jr., Joyce JW, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc* 1993 Jul;68(7):642-51.

- 
- <sup>15</sup> Moon MC, Pablo Morales J, Greenberg RK. Complicated acute type B dissection and endovascular repair: indications and pitfalls. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007 Jun;19(2):146-59.
- <sup>16</sup> 日本胸部外科学会・心臓外科 2006 年学術調査結果
- <sup>17</sup> 日本胸部外科学会・大血管・胸部大動脈手術 2008 年学術調査結果
- <sup>18</sup> Lee WA, Matsumura JS, Mitchell RS, et al. Endovascular repair of traumatic thoracic aortic injury: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2011;53:187-192
- <sup>19</sup> 岡田 昌彦, 亀崎 真, 三上 学, 他. 救命救急センターにおける外傷性胸部大動脈損傷の治療成績の評価. *日血外会誌* 2012;21:5-9.
- <sup>20</sup> 森下 清文, 檜山 耕平, 柴田 豪, 他. 急性胸部大動脈症候群に対する緊急ステントグラフト留置術. *日血外会誌* 2013;22:881-885.