

平成 28 年 1 月 15 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] ヘパリン使用中心循環系ステントグラフト
ヘパリン使用血管用ステントグラフト
[販 売 名] ゴア バイアバーン ステントグラフト
[申 請 者] 日本ゴア株式会社
[申 請 日] 平成 27 年 6 月 3 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 28 年 1 月 15 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器には該当しない。また、生物由来製品に該当し、特定生物由来製品には該当しない。

本製造販売承認申請の承認条件

【外傷性又は医原性の血管損傷治療】

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、胸部・腹部・骨盤内の動脈に対する外傷性又は医原性血管損傷治療に関連する十分な知識・経験を有する医師によって、本品の適用を遵守して用いられるよう、関連学会と協力して作成した適正使用指針の遵守を徹底し、適切な教育プログラムの受講を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師を有し、ステントグラフト内挿術に伴う合併症への緊急時の対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で、必要な措置を講ずること。

【血管開存治療】

提出された臨床試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

平成 27 年 12 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] : ヘパリン使用中心循環系ステントグラフト (新設予定)
ヘパリン使用血管用ステントグラフト (新設予定)
- [販 売 名] : ゴア バイアバーン ステントグラフト
- [申 請 者] : 日本ゴア株式会社
- [申請年月日] : 平成 27 年 6 月 3 日
- [特 記 事 項] : 優先審査
- [審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 27 年 12 月 16 日

- [類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] : ヘパリン使用中心循環系ステントグラフト (新設予定)
ヘパリン使用血管用ステントグラフト (新設予定)
- [販 売 名] : ゴア バイアバーン ステントグラフト
- [申 請 者] : 日本ゴア株式会社
- [申請年月日] : 平成 27 年 6 月 3 日
- [特 記 事 項] : 優先審査

審査結果

「ゴア バイアバーン ステントグラフト」(以下「本品」という。)は、グラフトの外側にニチノール製のステントワイヤーが巻かれたステントグラフトとデリバリーカテーテルから構成される本邦初の末梢血管用ステントグラフトシステムである。本ステントグラフトのグラフト部分は、ポリテトラフルオロエチレン製であり、ステントグラフトの両面には、ヘパリンナトリウムを用いて加工されたヘパリンボンディング層を持つ。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の血管損傷治療に関する臨床評価として、鎖骨下動脈、腸骨動脈、上腸間膜動脈及び肝動脈において、本品及び前世代品である Hemobahn を用いて外傷性又は医原性血管損傷治療が行われたことを記した文献 22 報 (33 例) による臨床評価報告書が提出された。

有効性については、追加治療となった症例も含めると 32 例 (97.0%) で一次止血の成功が報告された。類似医療機器を含めたステントグラフトの血管損傷への使用実績が十分に存在すること、及び非臨床試験結果により本品の止血効果が確認できていることに鑑み、臨床評価報告書による止血効果が確認できていることをもって、本品による止血についての臨床の有効性はあると判断した。また、適用血管についても、複数の文献報告が確認された鎖骨下動脈及び腸骨動脈だけでなく、腹部大動脈分枝血管についても適用部位に含めることが妥当と考えた。

安全性については、有害事象としてグラフト閉塞が 2 件、狭窄が 2 件、血栓塞栓症が 2 件、側枝閉塞が 2 件と、閉塞関連事象が多く報告されているものの、再出血や本品に起因する死亡は認められておらず、血管損傷の際には本幹を閉塞して止血を得ることも踏ま

え、これらの有害事象は臨床的に許容可能と判断した。以上、救急救命用止血治療医療機器の選択肢が少なく、末梢用ステントグラフトが承認されていない現状に鑑み、本品を医療現場に提供する意義はあるものと考えた。一方、本品の長期安全性については十分なデータが得られていないことから、本品の使用目的を救命のための緊急措置に用いるものであることを明確にした上で、添付文書において一時的な止血が得られた後においても、十分な経過観察が必要である旨注意喚起することが妥当と判断した。

市販後における本品を用いた治療のリスクを最小限にするためには、1) 教育訓練の実施とともに、血管損傷部位の解剖学的要件を十分に熟知した医師が、既存の治療法も含め、適切な治療方法、治療デバイスを選択すること、2) 止血が完遂できなかった場合、あるいは合併症が生じた場合の対応等について十分な経験を有する医師が本品を使用することが重要と考えた。なお、現時点において前向きな臨床データが得られておらず、文献報告においても非常に限られた症例数での評価しかされていないことから、使用成績調査において本品の有効性及び安全性に関する情報収集を行い、得られた情報を基に適切な対応を取る必要があると考えた。

本品の血管開存治療に関する臨床評価として、大腿膝窩動脈の狭窄又は閉塞した 10 cm 以上の症候性病変を有する患者を対象とした国内臨床試験成績が提出された。有効性については、補助一次開存率 91.0%が示され、外科的バイパス術の成績を参考として設定された有効性達成基準を満たし、術後 12 か月時点で Rutherford 分類が 1 群以上改善している臨床的成功率は 90.9% (90/99 例) であった。安全性については、ステント内の血栓形成等により起きたと想定されるステントグラフト閉塞や狭窄が起きていること、本品は既存の浅大腿動脈（以下「SFA」という。）用ステントとは異なるカバードステント構造であること、既存品と比べてより長い病変へ適応されることを踏まえると、市販後における 2 種類以上の抗血小板剤投与（以下「DAPT」という。）の推奨期間を周知する必要があると考えた。また SFA に対する既存の金属ステントよりも、長期の DAPT を必要とするリスクに鑑み、本品の適応に関しては、リスク・ベネフィットバランスを十分に考慮した上で判断することが重要である旨、添付文書にて注意喚起することが妥当と判断した。なお、使用成績調査において、特に長区域病変におけるステント破断、ステント血栓症等について情報を収集し、適切なリスク低減措置をとる必要があると考えた。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、対照血管径 4.0～12.0 mm の胸部・腹部・骨盤内の動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈及び肺動脈を除く）に外傷性又は医原性血管損傷が生じ、止血困難な血液漏出のある患者の緊急処置に用いる。

また、本品は、対照血管径 4.0～7.5 mm の浅大腿動脈に病変がある対象病変長 10 cm 以上

の症候性末梢動脈疾患患者の血流を改善する目的で使用する。

承認条件

【外傷性又は医原性の血管損傷治療】

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、胸部・腹部・骨盤内の動脈に対する外傷性又は医原性血管損傷治療に関連する十分な知識・経験を有する医師によって、本品の適用を遵守して用いられるよう、関連学会と協力して作成した適正使用指針の遵守を徹底し、適切な教育プログラムの受講を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師を有し、ステントグラフト内挿術に伴う合併症への緊急時の対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で、必要な措置を講ずること。

【血管開存治療】

1. 提出された臨床試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

平成 27 年 12 月 16 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] : ヘパリン使用中心循環系ステントグラフト (新設予定)
ヘパリン使用血管用ステントグラフト (新設予定)
[販 売 名] : ゴア バイアバーン ステントグラフト
[申 請 者] : 日本ゴア株式会社
[申請年月日] : 平成 27 年 6 月 3 日
[申請時の使用目的] : 本品は、参照血管径 4.0~7.5 mm の大腿膝窩動脈に病変がある対象病変長 10 cm 以上の症候性末梢動脈疾患患者の血流を改善する目的で使用する。
また、本品は、胸部・腹部・骨盤内の参照血管径 4.0~12.0 mm の動脈 (大動脈、冠動脈、腕頭動脈及び頸動脈を除く) における外傷性又は医原性血管損傷の治療に使用する。
[特 記 事 項] : 優先審査

2. 審議品目の概要

「ゴア バイアバーン ステントグラフト」(以下「本品」という。)は、グラフト外側にニチノール製のステントワイヤーが巻かれた外骨格タイプのステントグラフト(以下「本ステントグラフト」という。)とデリバリーカテーテル(以下「本カテーテル」という。)から構成される(図 1)。本ステントグラフトのグラフト部分は、ポリテトラフルオロエチレン(以下「PTFE」という。)製であり、ステントグラフトの両面には、ヘパリンナトリウムを用いて加工されたヘパリンボンディング層を持つ。

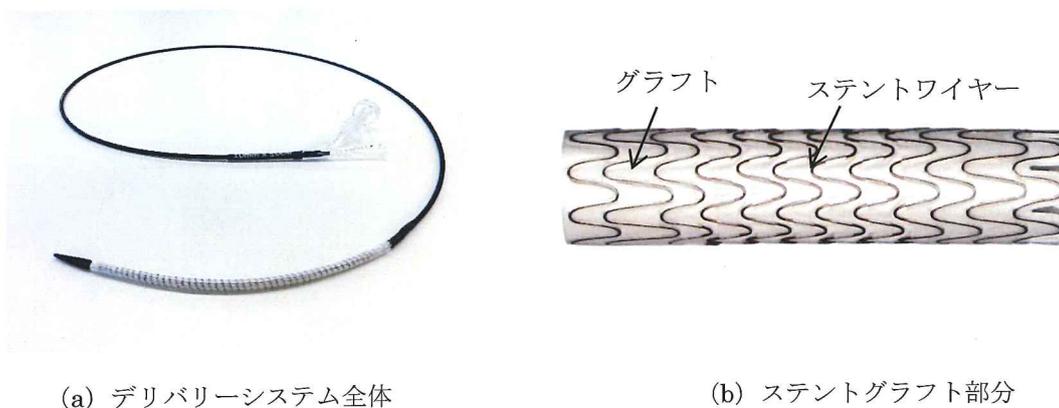


図 1. 本品の外観写真

各適応に対する使用可能なステントグラフトサイズは表 1 に示すとおりであり、9～13 mm 径のデバイスは外傷性又は医原性血管損傷（以下「血管損傷治療」という。）の治療にのみ、25 cm 長のデバイスは狭窄又は閉塞病変の治療（以下「血管開存治療」という。）にのみ使用される。また、本ステントグラフトは、X 線不透過マーカーの有無により 2 種類のタイプがあり、いずれのタイプも原材料や基本的なステントグラフト構造は同一である。

本カテーテルには、上述した本ステントグラフトを装填したカテーテル A（本ステントグラフト 5～8 mm 径、適合ガイドワイヤー 0.035 inch）、B（本ステントグラフト 9～13 mm 径、適合ガイドワイヤー 0.035 inch）、C（本ステントグラフト 5～8 mm 径、適合ガイドワイヤー 0.014、0.018 inch）の 3 種類がある。カテーテル B は先端チップに使用されている原材料の種類が多いこと以外は、カテーテル A と同一の原材料が使われており、カテーテル C の基本構造は同一であるものの、主な原材料が A や B と異なる。

表 1. 各適応に対して使用可能なステントグラフトサイズ

径(mm)	各適応に対して使用可能なステントグラフト長 (cm)	
	血管損傷治療	血管開存治療
5, 6, 7, 8	2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 15.0	2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 15.0, 25.0
9	5.0, 7.5, 10.0, 15.0	—
10	2.5, 5.0, 10.0, 15.0	—
11	2.5, 5.0, 10.0	—
13	2.5, 5.0, 10.0	—

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

なお、本品は、血管損傷治療と血管開存治療の 2 つの使用目的で申請されているため、以下、必要に応じて、使用目的ごとに記載することとする。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

①血管損傷治療

血管損傷治療には、外傷性血管損傷治療と医原性血管損傷治療が含まれる。外傷性血管損傷には交通事故による外傷等が含まれ、出血、ショックといった様々な症状を呈すると

ともに、感染や多発性外傷等も伴うことが多い。診断と治療は救命を第一とし、原則出血部位の診断と治療を優先して迅速に行われる。

一方、医原性血管損傷には、治療及び診断を目的としたカテーテル操作等による誤穿刺、血管損傷等が含まれる。胸部・腹部・骨盤内の動脈に発生する医原性血管損傷の症例数は決して多くないが、失血により患者の生命が脅かされる場合もあり、迅速な止血が必要とされる。

本邦においては、血管損傷に対して、外科的治療、コイル塞栓術、バルーンによる圧迫止血等が行われているが、外科的治療による止血が間に合わない等の理由から血管内治療が必要とされる場合も多く、治療部位や損傷度合い等からコイル、バルーン等を用いた治療が困難と判断された場合は、適応外使用ではあるものの胆管用カバードステントや大動脈用ステントグラフトの脚部分等を緊急避難的に使用した治療が行われている現状がある。現在、本邦において血管損傷治療の適応を取得している血管内治療デバイスは、冠動脈又は伏在静脈グラフトに穿孔が生じた場合に救命を目的に使用される「グラフトマスター」（承認番号：21500BZY00239000）、及び外傷性胸部大動脈損傷に使用される「ゴアCTAG胸部大動脈ステントグラフトシステム」（承認番号：22500BZX00427000）のみであり、末梢動脈への治療が可能な本品を本邦に導入する意義は大きい。このような状況を受けて、2009年に開催された「第15回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」（以下「ニーズ検討会」という。）において、本品は「腸骨動脈、浅大腿動脈

（superficial femoral artery、以下「SFA」という。）における動脈瘤や外傷性或いは医原性血管損傷による血管内治療」を使用目的として選定された。

②血管開存治療

末梢動脈疾患（Peripheral arterial disease、以下「PAD」という。）は、末梢動脈の狭窄又は閉塞によって引き起こされる循環障害であり、近年、高齢化及び生活習慣の欧米化によるアテローム性動脈硬化症の増加に伴って本疾患の罹患率及び重症度が著しく上昇している¹。本疾患は、動脈硬化性疾患である虚血性心疾患や脳疾患を伴うことが多く、予後が不良であるため、早期発見により適切な治療を行うことが重要である。このような背景をもとに、世界中で増加するPADに対し、欧米諸国の複数の学会が共同で作成した国際的な診療ガイドラインが提唱され、その後アジア諸国も加わった16学会（日本脈管学会を含む）にて2007年に改訂発行されたTASC II（PADに関する国際的に標準化された、診断と治療のガイドライン Trans-Atlantic Inter-Society Concensus II）はPADの診療ガイドラインとして世界中で使用されている（表2）。

表 2. 大腿膝窩動脈病変の治療指針 (TASC II 分類)

病変		推奨される治療法
A 型病変	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単独狭窄 ≤ 10 cm 長さ ・ 単独閉塞 ≤ 5 cm 長さ 	血管内治療を第一選択治療法とする。
B 型病変	<ul style="list-style-type: none"> ・ 多発性病変 (狭窄又は閉塞)、各 ≤ 5 cm ・ 膝下膝窩動脈を含まない ≤ 15 cm の単独狭窄又は閉塞 ・ 末梢バイパスの流入を改善するための脛骨動脈に連続性をもたない、単独又は多発性病変 ・ 重度の石灰化閉塞 ≤ 5 cm 長さ ・ 単独膝窩動脈狭窄 	血管内治療が望ましい治療法である。
C 型病変	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の石灰化があるか或いは無い、全長 > 15 cm の多発性狭窄又は閉塞 ・ 2 回の血管内インターベンションに、治療を要する再発狭窄又は閉塞 	手術療法が望ましい治療法である。
D 型病変	<ul style="list-style-type: none"> ・ 総大腿動脈又は浅大腿動脈 (> 20 cm、膝窩動脈を含む) の慢性完全閉塞 ・ 膝窩動脈及び近位三分枝血管の慢性完全閉塞 	手術療法を第一選択治療法とする。

本ステントグラフトは、病変部より中枢及び末梢の健常血管同士がPTFE製人工血管と同じ素材のステントグラフトにて繋がれることにより血行が再建される点において、外科手術における人工血管バイパス術と同様の役割を果たす血管内治療デバイスとして開発された。一般的なバルーン (Plain old balloon angioplasty、以下「POBA」という。) や金属製ステント (Bare metal stent、以下「BMS」という。) 等を用いた血管内治療の成績は、病変長が長くなるにつれて開存率が低下することが知られており²⁴、TASC IIにおいては、B型病変までを治療対象として推奨している。本品は病変長に大きな影響を受けることなく一定の成績をもたらすこと、従来ステントに比べ柔軟性が高いため、屈曲の強い血管にも追従することが期待されており、外科手術が望ましいとされているC型及びD型病変へも適用することを目的に開発された。

③本品の開発の経緯

本品は米国ゴア社により開発され、米国においては、本品の前世代品であるHemobahnが、2002年に悪性腫瘍による気管支狭窄に使用するステントグラフトとして510(k)を取得し、その後、2005年にSFAにおける狭窄/閉塞性PADの治療に使用するステントグラフトとしてPMA (Pre-market approval) を取得した。本品は、Hemobahnからの改良品として2007年にPMAを取得している。なお、米国においては血管損傷治療に対する適応は取得していない。

一方、欧州では、Hemobahnが1996年に使用目的を限定しない末梢血管用ステントグラフトとしてCEマークを取得し、本品はHemobahnの改良品として2008年にCEマークを取得した。

本承認申請においては、Hemobahnを用いた試験や文献も提出された。Hemobahnと本品の主な差分は表3のとおりである。Hemobahnと本ステントグラフトは、セカンダリーファ

イバーヘリックスの有無、ヘパリンボンディング層の有無、X線不透過マーカ-の有無、ステント端の波型形状、サイズラインナップが異なるが、その他の構造や原材料は同一である。

表 3. 本品と Hemobahn の主な差分

	本品	Hemobahn
ステントグラフト		
セカンダリーファイバーヘリックス ※1 (図2)	無し	有り
ヘパリンボンディング層	有り	無し
X線不透過マーカ-	有り/無し	無し
内径	5~13 mm	6~13 mm
長さ	2.5~25 cm	2.5~15 cm
ステントグラフト片端 (デリバリー カテ-テル手元側) の波型形状※2 (図3、4)	有り	無し
デリバリーシステム		
ステントグラフトの装填方法 (図5)	<ul style="list-style-type: none"> •    •   	<ul style="list-style-type: none"> •      •  
ステントグラフトの展開方向 (図6)	ステントグラフトの展開 はチップからハブ方向	ステントグラフトの展開 はハブからチップ方向
デリバリーシステムプロフィール※3	6~12 Fr	8~12 Fr

※3 ローププロフィール化等を目的として細径化された。

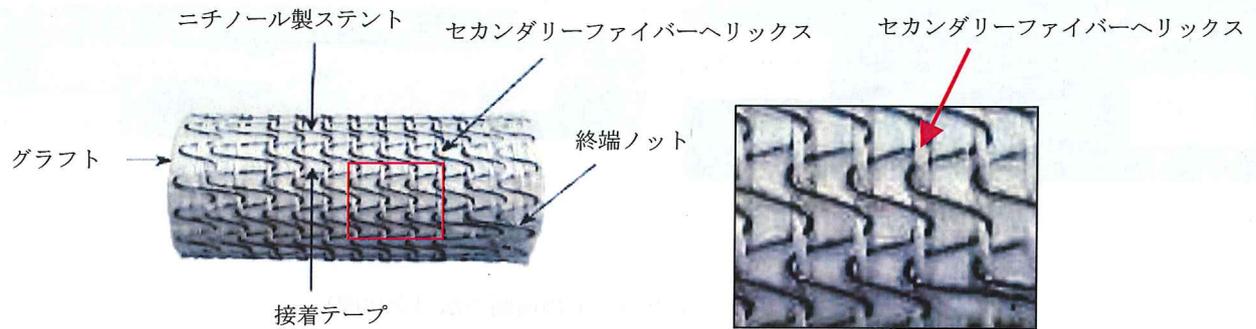
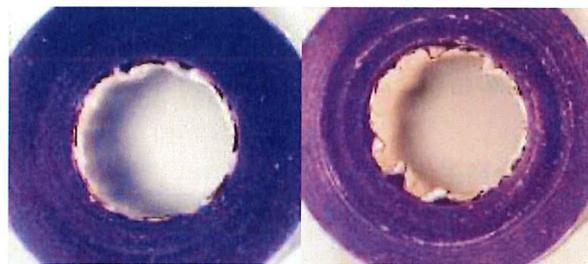


図 2. セカンダリーファイバーヘリックス (Hemobahn)



(a) 波型加工あり (本品) (b) 波型加工なし (Hemobahn)

図 3. ステントグラフト端形状 (片端のみ)



(a) 波形加工あり (b) 波形加工なし

図 4. 6 mm 径サイズを 5 mm 径のチューブに留置した際の断面図



(a) 本品 (b) Hemobahn

図 5. ステントグラフトの装填方法 (断面図)

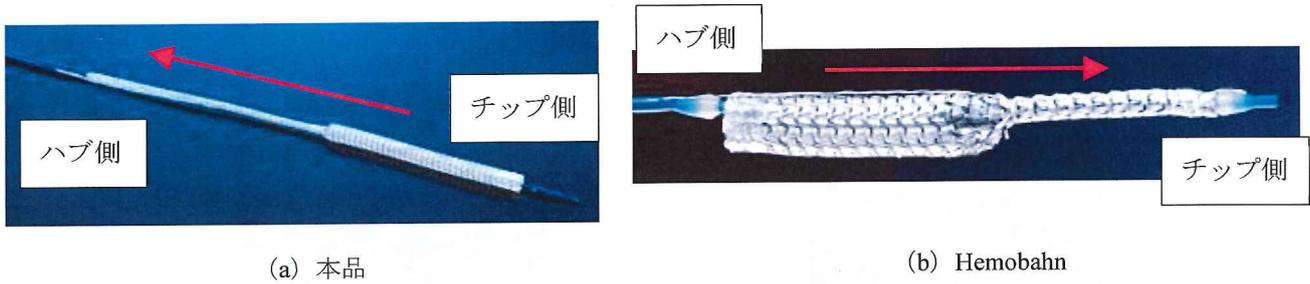


図 6. スtentグラフトの展開方法（全体図）

(2) 外国における使用状況

本品（海外にて販売されているヘパリンボンディング層がない製品も含む）は2015年6月までに、米国、欧州をはじめとする国々で販売されており、海外における総販売数量は [redacted] 本（前世代品を含めると [redacted] 本）である。

(3) 本品又は本品に類似した医療機器における不具合発生状況

販売開始以降、米国、欧州、その他諸外国において2015年6月30日までに報告された本品の不具合（海外にて販売されているヘパリンボンディングが施されていない製品の不具合も含む）は表4のとおりである。なお、これらの不具合は、国、地域及び適応内外を問わず当局報告対象となった全ての情報を記載している。

表 4. 外国における不具合発生状況

事象	件数 N=[redacted]	発生率
外科的処置の追加	[redacted]	0.031%
外科的処置ではない治療の追加	[redacted]	0.024%
展開失敗	[redacted]	0.019%
閉塞	[redacted]	0.018%
エンドリーク	[redacted]	0.010%
部品の破損	[redacted]	0.008%
死亡	[redacted]	0.008%
ステントのひずみ	[redacted]	0.007%
マイグレーション	[redacted]	0.006%
デバイスの摘出	[redacted]	0.006%
カテーテル前進の失敗	[redacted]	0.005%
早期展開	[redacted]	0.005%

事象	件数 N=	発生率
デバイス若しくはデバイス部品が体内に残留している		0.005%
血栓症		0.004%
屈曲		0.004%
Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)		0.004%
カテーテル抜去困難		0.004%
血管穿孔		0.003%
デバイス破断		0.003%
感染		0.003%
挿入困難		0.002%
キンク		0.002%
デリバリー不正確		0.002%
展開困難		0.002%

「外科的処置の追加」についてはバイパス術を実施したものやデバイス抜去を実施した症例だけではなく、外科的カットダウン（例えば、部分的に展開したデバイスを抜去するため、経皮的アクセスから外科的カットダウンに変更した）を含む、何らかの外科的処置を実施した場合にも事象として報告されている。外科的処置の追加については、デバイスベースの発生率0.031%*（症例ベース 例）であった。症例ベースの 例の報告のうち、初回手技時に外科術への転換を要した症例は 例（72.9%）であった。残りの 例のうち、初回手技後に血栓若しくは閉塞治療（デバイス埋植直後に生じた疑いのある血栓の治療を含む）のために外科的処置を実施した症例は 例（17.8%）、Heparin-induced thrombocytopenia（以下「HIT」という。）と関連があると報告された症例は 例（4.2%）、感染が原因であった症例は 例（3.4%）、アクセス部位の血腫の治療のため実施した外科的処置は 例（1.7%）、SFAに及ぶ浸食を呈していた漿液性硬膜炎の治療のため実施した外科的処置は 例（0.8%）、不明若しくは判断が付かないものが 例（2.5%）であった。HIT については全ての症例で臨床検査によりHITであると確認されたわけではなく、いくつかの症例では利用可能な判断材料に基づき、HITであることを否定できなかったため、HITと判断された。なお、HITが報告された症例の転帰を確認すると、回復しない患者に対しては、投薬による治療やデバイスの抜去等が行われていた。

(4) 性能及び安全性に関する規格

特性又は性能に関する規格として、ステントグラフトに関しては、外観、円周強度、ラディアルフォース、MRI 安全性、ヘパリン活性、縦軸方向の引張強度、腐食抵抗性、展開精度、屈曲性、長期耐久性（拍動疲労試験及び複合負荷試験）、X線不透過性が、デリバリー

* 情報提供時に置換え

ーカテーテルに関しては、カテーテル接合部引張強度（デュアルルーメンチューブーハブ、デュアルルーメンチューブー先端シャフト、先端チップー先端シャフト）及びカテーテル漏れ耐性が、デリバリーシステム全体に関しては、外観、デリバリーシステム展開力、アクセサリ適合性、展開信頼性及びに X 線不透過性が設定された。また、安全性に関する規格として生物学的安全性及びエンドトキシンが設定された。さらに製造方法に関する無菌性の保証及び残留エチレンオキサイド濃度が設定された。ロ～ホ項において後述するとおり、全ての規格について適合が確認された。

<審査の概要>

総合機構は、本ステントグラフトのグラフト部分の透過性については重要な仕様であることから、申請者に対し、透過性に関する規格を設定するように求めた。申請者は、物理的、化学的特性に関する資料として提出された「水浸入圧試験」の結果を参考に、「水透過性」の規格を設定することを説明した。総合機構は追加された仕様を確認し、後述する「ロ、物理的、化学的特性に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について審査した結果、設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について特段の問題はないと判断した。

ロ. 設計及び開発に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 物理的、化学的特性に関する資料（添付資料ロ-1 (1) -1～47）

<提出された資料の概略>

性能及び安全性に関する規格に設定された試験に加え、デリバリーシステムに関する試験として展開ライン・ノブ引張強度試験、ステントグラフト直径測定試験及びステントグラフト移動抵抗試験が、ステントグラフトに関する試験としてステントグラフト水透過性試験、PTFE の分子構造中のフィブリル長を計測したステントグラフトフィブリル長測定試験、ニチノールの材料分析及び機械的特性試験、拍動・屈曲・軸圧縮・ねじれの負荷条件下でのひずみの発生状況を確認した有限要素解析、ステントグラフト同士及び模擬血管との接合部における漏れ量を確認したステントグラフト接合部水透過性試験が提出された。

合格基準を規定した試験においては、本品が当該基準を満たすことが確認された。また、性能及び安全性に関する規格に設定されなかった試験については、性能及び安全性に関する規格に設定せずとも、形状、構造、原材料や他の規格等の規定により担保できると申請者から説明された。

提出された試験は全て本品を用いて実施され、ISO に則って規格が設定されたデリバリーカテーテル接合部試験以外については、前世代品や既承認品の人工血管、ステント等の試験結果を参考に規格が設定された。規格の参考とした前世代品や既承認品については、これらを用いた試験結果を基に本品の規格を設定することの妥当性が説明された。

<審査の概要>

総合機構は、デリバリーシステムの使用模擬試験において確認された先端チップの離脱について、その改善策と対策後の不具合発生状況を確認した。

申請者は以下のように説明した。

デリバリーシステムの使用模擬試験において 13 mm 径のステントグラフトが装填されたカテーテル 14 本のうち 1 本において、イントロデューサシースからカテーテルを抜去する際に先端チップの脱離が確認された。当該不具合は、試験検体を製造する時の作業指示書に先端チップの接着方法に関する記載が含まれておらず、マシンセッティングが正しく行われないうまま製造されたために発生したことが確認された。その改善策として、先端チップの接着に関する具体的な作業指示書が作成され、先端チップの製造上の接着不良が原因と考えられる不具合報告等はないことが確認された。また、本邦にて実施された治験において先端チップの離脱を含む、デバイスの不具合は報告されなかった。

総合機構は以下のように考える。

作業指示書の作成により先端チップの接着方法が一律に管理され、作業指示書作成後に同様の製造上の理由による先端チップの脱離や臨床試験における不具合等は起きていないこと、先端チップの強度についてはデリバリーカテーテル接合部強度試験においても評価が行われており規格への適合が確認されていること、また、製造工程中において抜き取り検査が行われること、さらに、本申請にあたり行われた臨床試験においても同様の事象は確認されていないことから、物理的、化学的特性に関する資料内容を了承した。

(2) 生物学的安全性に関する資料 (添付資料ロ-1 (2) -1~14)

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性については、性能及び安全性に関する規格に設定された試験が提出された。

デリバリーカテーテルについては、循環血液に短期接触する医療機器として、デリバリーカテーテル A 及び C に対し、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応性試験、急性全身毒性試験、発熱性試験、血液適合性試験、及びエンドトキシン試験 (カテーテル A のみ) が実施された。デリバリーカテーテル B については、先端チップ以外はデリバリーカテーテル A と同一の原材料を用いており、先端チップについても自社既承認品「エクスクルーダー Y 字型ステントグラフトシステム」(承認番号: 21900BZY00011000) のデリバリーカテーテルの原材料 (血液接触部分) と同一であることから試験が省略された。

また、グラフト、接着テープ、及びヘパリンボンディング層の原材料については自社既承認品である「ゴアプロパテンバスキュラーグラフト」(承認番号: 22500BZX00324000、以下「プロパテン」という。) と同一であり、ステントワイヤーは「エクスクルーダー Y 字型ステントグラフトシステム」等と同一であることから試験が省略された。

<審査の概要>

審査の結果、総合機構は本品の生物学的安全性に特段の問題はないと判断した。

(3) 安定性及び耐久性に関する資料（添付資料ロ-1 (3) -1～4）

<提出された資料の概略>

(2) 生物学的安全性に関する資料で示したとおり、本ステントグラフトのグラフト、接着テープ、ヘパリンボンディング、ステントワイヤーについては自社既承認品と同一の原材料を用いており、X線不透過マーカについては、「エクスクルーダーY字型ステントグラフトシステム」及び「ゴアテックス人工硬膜II」（承認番号：21300BZY00693000）と同一の原材料を使用している。また、本品の安定性に関する資料として、3年実時間保存後の本ステントグラフトを用いたヘパリン活性試験が提出され、規格に適合することが確認された。

本デリバリーシステムの安定性に関する資料として、性能及び安全性に関する規格に関する3年実時間保存後のカテーテルA～Cを用いた安定性試験が提出された。カテーテルBについてはカテーテルAとの原材料の同一性から、カテーテルCについては、ハブの原材料と接着剤がカテーテルAと同一であり、デュアルルーメンチューブの原材料が「エクスクルーダーY字型ステントグラフトシステム」と同一であることから、カテーテル漏れ及びデュアルルーメンチューブとハブの接合部強度については試験が省略された。

<審査の概要>

審査の結果、総合機構は、本品の安定性に特段の問題はないと判断した。なお、ステントグラフトの耐久性については、(1) 物理的、化学的特性に関する資料のうち、性能及び安全性に関する規格として設定された長期耐久性試験（拍動疲労試験及び複合負荷試験）、及び有限要素解析において評価され、特段の問題がないことが確認されている。

(4) 性能に関する資料（添付資料ロ-1 (4) -1～5）

<提出された資料の概略>

機器の性能を評価するための資料として以下の資料が提出された。

1) 急性期埋植試験

イヌ及びヒツジを用いた急性期埋植試験が実施された。当該試験においては、ステントグラフトやカテーテル径、適合ガイドワイヤー径、X線不透過マーカの有無等が異なる本品（ヘパリンボンディングが施されていないモデルを含む）を、それぞれ各動物の腹部分枝動脈（腎動脈、上腸間膜動脈、肝動脈、脾動脈）、腸骨動脈及び大腿動脈に留置し、フラッシング性能、併用機器との適合性、追従性、プッシュビリティ、X線不透過性、展開性能（展開及び留置ができること）、展開精度、カテーテルの抜去性能、血管損傷（穿孔、解離等）を評価した。試験の結果、特に問題となる事象は認められなかった。

2) 長期埋植試験

イヌ 6 匹の両側総腸骨動脈又は SFA に対し、5.0 mm 径の Hemobahn を左右の健常血管に 1 本ずつ留置（計 12 本を留置）し、デリバリーシステム・ステントグラフトの性能（追従性、プッシュビリティ、柔軟性、コンフォーマビリティ、放射線画像上のデバイスの視認性、放射線画像上のカテーテルの視認性、展開精度、デリバリーカテーテルの回収性、併用機器の適合性）、機能性（構造完全性、コンフォーマビリティ、バルーンの効果、血流流入/血流流出、シール性、移動抵抗性、耐久性、屈曲性、グラフトのしわ・溝）、30 日及び 90 日間での臨床的及び病理組織学的安全性、並びに血管開存性について評価が行われた。

デリバリーシステム・ステントグラフトの性能及び機能性に関する評価のうち、展開精度、カテーテルの回収性、移動抵抗性の項目において、12 本中 1 本が性能不十分との評価をされたが、当該カテーテルは問題なく回収され、ステントグラフトは標的箇所から 7~8 mm ずれた部位に問題なく展開、留置された。当該デバイスは 90 日後の評価においても開存を示し、マイグレーションの痕跡も確認されなかったため、総合して機能性は良好と判断された。当該検体以外については特段の問題は確認されなかった。

血管開存性については、30 日観察群のステントグラフト 6 本での最大狭窄率が 0~27.73%、90 日観察群のステントグラフト 6 本での最大狭窄率が 9.94~45.69%であった。なお、狭窄率が最も高かった検体の管腔表面の組成は顕微鏡検査によりフィブリン血栓であると同定された。

組織学的評価については、30 日観察群 6 本中 4 本について顕微鏡検査を行ったところ、全てのステントグラフト管腔表面はほぼ内皮化されており、炎症反応は極めて少なかった。また、6 本中 2 本を用いて走査型電子顕微鏡（Scanning Electron Microscope、以下「SEM」という。）評価を行ったところ、1 本は内皮細胞を含む新生内膜に広く覆われており、残りの 1 本も完全な被膜ではなかったものの、一部の領域では内皮細胞を含む新生内膜に覆われていた。90 日観察群では、6 本中 4 本について顕微鏡検査が行われ、末梢側の管腔が新生内膜で狭小化した 1 本を除き、ステントグラフト内は開存し、炎症反応は軽度であった。さらに、6 本中 2 本を用いて SEM 評価を行ったところ、どちらのステントグラフトも血管壁へ完全に一体化しており、内皮化が進んでいた。なお、本試験においては、アスピリン 325 mg/日とジピリダモール 50 mg/日からなる抗血小板療法が術前 3 日以上前から開始され、生存期全体を通して継続された。

<審査の概要>

長期埋植試験の試験検体である Hemobahn と本品のステントグラフトは、表 3 にも示したとおり、セカンダリーファイバーヘリックスの有無、装填・展開方法、ヘパリンボンディング層の有無、ステントグラフト端の波型形状等が異なる。総合機構は、Hemobahn と本品の構造の違いが、本品の長期安全性評価に与える影響について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように説明した。

はじめに、デザイン変更後の本品のデリバリーシステム及びステントグラフトの性能や機能性については急性期埋植試験より評価されており、本品が良好な展開性能を示すことが確認されている。ステントグラフトの構造の差分が長期安全性に与える影響は表5に示すとおりであり、これらの構造の差分が本品の長期安全性に影響を与えることはないと考えられる。

表 5. 本品と Hemobahn の差分が動物試験に与える影響

	本品	Hemobahn	差分が与える影響
セカンダリーファイバーヘリックス	無し	有り	セカンダリーファイバーヘリックスは、 。そのため、セカンダリーファイバーヘリックスはステントグラフト展開後の Hemobahn の血管の開存性に影響を与えない。
ヘパリンボンディング層	有り	無し	本品と同一のヘパリンボンディング層を施したプロパテンを用いた180日間イヌ埋植試験において、ヘパリンボンディング層の有無による開存性及び組織反応の比較が行われ、ヘパリンボンディング層のないグラフトに比べ、プロパテンの方が優れた開存性を示し、ヘパリンボンディング層に起因する有害な事象は見られなかったことから、本品を長期埋植した場合にも安全性が担保される。
ステントグラフト片端（デリバリーカテーテル手元側）の波型形状	有り	無し	末端のステントストラットの形状に合わせてグラフトが波型にカットされているものであり、ステントストラットに変更はない。これは

また、総合機構は、90日観察群3例中1例において血栓によるものと想定される狭窄が確認されたことを踏まえ、本品の長期安全性について申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように説明した。

参考資料として提出したプロパテンの動物試験結果より、ヘパリンボンディング層を持つ製品においてはヘパリンボンディング層を持たない製品よりも留置後 180 日後の開存性は優れていたことから、本品においては Hemobahn 以上の狭窄は起きないと考える。一方、文献^{5,8}において、ヒトに比べてイヌでは血栓化しやすいことが報告されていることを踏まえ、動物試験をヒトへ外挿することには一定の限界がある。臨床試験等の結果を考慮すると当該試験における本品の狭窄発生率は許容可能と考える。

総合機構は以下のように考える。

性能に関する試験では、イヌ及びヒツジモデルを用いて評価が行われた。本品が留置された動脈の血管走行は、ヒトと大きな差がなく、また、血管内治療デバイスの評価においても当該動物が広く用いられていることから、これらの動物を用いた試験により評価することは妥当と考える。

急性期埋植試験は、血管損傷治療及び血管開存治療における本品の留置・デリバリー性能について評価するための試験という位置づけである。血管損傷治療に対しては適応を取得する血管の中でより留置やデリバリーが困難と想定される腹部血管及び腸骨動脈に加え、頸動脈において留置・デリバリー性能や手技後の血管損傷の有無が評価されていること、また、血管開存治療に対しても同様に大腿動脈において評価されていることから、急性期の本品の有効性及び安全性は担保されていると判断した。

長期埋植試験については、Hemobahn と本品のステントグラフトの構造の違いから、Hemobahn をステントグラフト閉塞事象においてワーストケースと考えることで、本ステントグラフトの評価が可能であるとする申請者の説明は受入れ可能と考える。一方、ヘパリンボンディング層の内皮化への影響については十分に考察されておらず、内皮化遅延が発生しないかどうかについては疑念があることから、抗血小板療法等の期間については、臨床試験成績を参考に規定すべきと考えた。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の性能に関する資料を了承した。

ハ、法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器の製造管理及び品質管理規則（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<審査の概略>

総合機構は、基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

ISO 14971「医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<審査の概略>

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法に関する情報（滅菌方法（エチレンオキシドガス滅菌）、エチレンオキシドガス滅菌残留物確認試験）、及び品質管理に関する資料が提出された。また、本品はブタ由来のヘパリンナトリウムを使用しているが、「プロパテン」と同一の供給業者から同一の方法にて精製されたヘパリンナトリウムであることから、「平成15年5月20日付 生物由来原料基準 第4.3 動物由来原料基準」への適合が確認されていることが説明された。

<審査の概略>

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

(1) 血管損傷治療（添付資料へ-1）

<提出された資料の概略>

胸部・腹部・骨盤内（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈及び肺動脈を除く。）の動脈において、本品及び前世代品である Hemobahn を用いた血管損傷治療に関する文献調査の結果を基に作成された臨床評価報告書が提出された。

申請者が行った文献検索方法の概要を表 6 に示す。文献検索により得られた 279 報について、本品及び Hemobahn を胸部・腹部・骨盤内に位置する動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈及び肺動脈を除く。）における血管損傷治療に使用していない文献は除外された。また、本品及び Hemobahn を血管損傷以外に使用した文献、並びに本品及び Hemobahn を動物に対して使用した文献や本品を使用した固有の報告のないレビュー文献は除外された。その結果、本品及び Hemobahn を用いて胸部・腹部・骨盤内に位置する動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈及び肺動脈を除く。）における外傷性又は医原性血管損傷治療を行ったことを記した文献が 22 報得られた。

表 6. 文献検索方法の概要

最終検索日	2014年11月4日
検索でカバーされる期間	報告された全ての文献を全ての期間に渡って検索した。
サーチエンジン	Embase 及び MEDLINE
検索キーワード (「*」は前方一致記号を示す。)	Viabahn, Hemobahn, Haemobahn, [Gore (within 5 words of) stent*, Gore (within 5 words of) endovasc*, Gore (within 5 words of) endoprosth*, Gore (within 5 words of) intraluminal*] NOT aort* (in title) Gunshot*, trauma*, penetrate*, injur*, combat*, wartime*, war, wars, military*, blunt, iatrogen*, accident*, knife*, motor vehicle*, stab*, emergen*, urgen*, perforat*, rupture (NOT rupture (within 5 words of) aneurysm), pseudoaneurysm (NOT pseudoaneurysm (within 5 words of) dialysis), fistula (NOT fistula (within 5 words of) dialysis)
検索方法	サーチエンジンのデータベースにアクセスし、検索を実施した。
文献の選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本品（名称変更前の Hemobahn を含む）に関する文献であること ・ 動物試験や <i>in vitro</i> 試験に関する文献ではないこと ・ 査読を受けた文献であること ・ 言語が英語であること ・ 本品が胸部・腹部・骨盤内の本品の解剖学的条件に合致する動脈における損傷治療に使用されていること（ただし、大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈及び肺動脈を除く） ・ レビュー文献（過去に報告のない本品を用いた固有症例に言及したレビュー文献は除く）でないこと ・ 外傷性又は医原性血管損傷治療に関連した文献であること
文献の絞り込み方法	抽出された文献を確認し、上述の選択基準を満たしていないものを除外した。

表 7. 血管損傷治療の臨床評価に用いられた文献 22 報のリスト

番号	タイトル／著者／出典
1	Endovascular Repair of Iatrogenic Subclavian Artery Perforations Using the Hemobahn Stent-graft. Bartorelli AL., et. al. Journal of Endovascular Therapy. 2001; 8(4): 417-421.
2	Endovascular technique as therapy of choice in complicated Port-a-Cath catheter use. Rivellini C., et. al. Giornale Italiano di Chirurgia Vascolare. 2002; 1: 389-399.
3	Elective and Emergent Endovascular Treatment of Subclavian Artery Aneurysms and Injuries. Schoder M., et. al. Journal of Endovascular Therapy. 2003; 10(1): 58-65.
4	Delayed Presentation of a Post-Traumatic Subclavian Pseudoaneurysm. Pancharatnam D., et. al. Vascular

番号	タイトル／著者／出典
	Disease Management. 2007; 4(6): 171-173.
5	Prolonged success with a covered endovascular stent after emergent use in radiation-induced subclavian artery blowout: A case report. Ewings E.L., et. al. Vascular and Endovascular Surgery. 2008; 1: 187-191.
6	Endovascular Treatment of Acute Subclavian Pseudo-aneurysm after Fracture of the Clavicle. Derom A., et. al. Acta Chirurgica Belgica. 2008; 108.
7	Arterio-ureteric Fistula Following Iliac Angioplasty. Aarvold A., et. al. Cardiovascular and Interventional Radiology. 2008; 31:821-823.
8	Management of Subclavian Arterial Injuries Following Inadvertent Arterial Puncture During Central Venous Catheter Placement. Abi-Jaoudeh N., et. al. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2009; 20: 396-402.
9	A case of external iliac arteriovenous fistula and high-output cardiac failure after endovenous laser treatment of great saphenous vein. Ziporin S.J., et. al. Journal of Vascular Surgery. 2010; 1: 715-719.
10	Peripheral arteriovenous fistula after coronary stenting. Momtahan M., et. al. Texas Heart Institute Journal. 2010; 19: 121-122.
11	Endovascular management of multiple arteriovenous fistulae following failed laser-assisted pacemaker lead extraction. O'Connor D.J., et. al. Journal of Vascular Surgery. 2010; 1: 1517-1520.
12	Emergency and elective implantation of covered stent systems in iatrogenic arterial injuries. Goltz J.P., et. al. RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren. 2011; 22: 618-630.
13	Endovascular repair of aorto-iliac artery injuries after lumbar-spine surgery. Canaud L., et. al. Journal of Vascular Surgery. 2011; 1: 584.
14	Overcoming challenges of endovascular treatment of complex subclavian and axillary artery injuries in hypotensive patients. Gilani R., et. al. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2012; 1: 771-773.
15	Endovascular intervention in thoracic arterial trauma. Hoffer EK. Injury. 2008; 39: 1257-1274.
16	Peripheral Vascular Complications During Transcatheter Aortic Valve Replacement: Management and Potential Role of Chronic Steroid Use. Fudim M., et. al. Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 2013; 2(4): 206-209.
17	Endovascular Approach for Peripheral Arterial Injuries. Rocha L., et. al. Annals of Vascular Surgery. 2013; 27(5): 587-593.
18	Brachiocephalic artery & subclavian vein injury with embolization to the pulmonary vasculature. Andrade A., et. al. Journal of Pediatric Surgery Case Reports. 2014; 2: 394-396.
19	Iatrogenic extra-pleural haematoma following cardiac device implantation. Nadeau-Routhier C., et. al. Europace. 2014; 16(11): 1673.

番号	タイトル/著者/出典
20	Two cases of arteriovenous fistula formation between the external iliac vessels following endovenous laser therapy. Wheatcroft MD., et. al. Vascular. 2014; 22(6): 464-467.
21	Superior Mesenteric Artery Pseudoaneurysm Following Pancreaticoduodenectomy: Management by endovascular stent-graft placement and transluminal thrombin injection. Wallace MJ., et. al. Cardiovascular Interventional Radiology. 2007; 30: 518-522.
22	Use of a Stent Graft for Bleeding Hepatic Artery Pseudoaneurysm Following Pancreaticoduodenectomy. Kaw LL Jr., et. al. Asian Journal of Surgery. 2006; 29(4): 283-286.

表 8. 血管損傷治療の臨床評価に用いられた公表文献のまとめ

文献	分類/適応部位/症例数	使用デバイス	一次止血	有害事象	転帰・まとめ
1	医原性/ 鎖骨下動脈/ 2例	#1:Hemobahn #2:Hemobahn	達成	-	鎖骨下動脈に医原性血管損傷を来した 2 例において Hemobahn を使用し、その経験を報告した。術後 10 か月及び 12 か月のフォローアップ時点で、閉塞、マイグレーション、変形又は破断を示す症状は観察されなかった。
2	医原性/ 鎖骨下動脈/ 1例	Hemobahn	達成	-	中心静脈カテーテルの留置により鎖骨下動脈に生じた医原性血管穿孔に対して Hemobahn を留置した。術後の転帰は良好であった。
3	医原性/ 鎖骨下動脈/ 7例	#1:Hemobahn #2:Hemobahn #3:Hemobahn #4:Hemobahn #5: Jo-stent , Hemobahn #6:Hemobahn #7:Hemobahn	達成	#3: 併存疾患により死亡、#4: 併存疾患により死亡、#5: 他社製のステントグラフト (Jo-stent) の 50%狭窄 (術後 8 か月) (無症候性)、#7: 併存疾患により死亡	中心静脈カテーテルの誤留置によって鎖骨下動脈に生じた医原性血管穿孔に対して Hemobahn を使用した全例において、ステントグラフトによる治療は成功した。その後、併存疾患 (慢性閉塞性肺疾患、肺ガン又は慢性膵炎) により 3 例が死亡し、残りの 4 例はフォローアップ時点でステントグラフトの開存が確認された。
4	外傷性/ 鎖骨下動脈/	Hemobahn	達成	鎖骨下動脈末梢側の巨大血栓 (術中発生) 及びその治療のための血	交通事故により生じた大血栓を伴う鎖骨下動脈の仮性動脈瘤を治療した 1 例について報告した。Hemobahn を使用した

文献	分類/適応部位/症例数	使用デバイス	一次止血	有害事象	転帰・まとめ
	1例			<p>栓溶解術中に発生した Shower emboli による上腕動脈末梢側の閉塞に対し、血栓溶解術(150,000 単位のウロキナーゼを 15 分間以上)及びフォガティカテールによる塞栓除去術を実施し、鎖骨下動脈の血栓は溶解したが、塞栓が末梢側に飛び、上腕動脈の末梢側が閉塞した。その後のフォガティカテールによる塞栓除去術により血流は回復した</p>	<p>仮性動脈瘤の遮断、及びウロキナーゼを使用した血栓溶解療法の併用により、腕の感覚・運動機能を保持することが可能であった。</p>
5	医原性/鎖骨下動脈/1例	本品 ^{※1}	達成	<ul style="list-style-type: none"> ・術後 2 か月に自然出血 (約 500 mL) したものの回復 ・術後 2 か月に本品の末梢側の狭窄及び仮性動脈瘤に対して本品を追加留置したが、狭窄部位を完全に覆うことができず、さらにもう本品 1 本を追加した ・末期の心不全により死亡 	<p>放射線療法の施行後、鎖骨下動脈に破裂を来した、外科手術のリスクが高い 1 例に本品を使用した事例について報告した。術後 2 年のフォローアップにおいて、ステントグラフトの開存が確認され、さらなる出血は認められなかった。</p>
6	外傷性/鎖骨下動脈/1例	本品 ^{※1}	達成	-	<p>2 度のトロンビン注入により治療困難であった骨折による鎖骨下動脈の仮性動脈瘤に対して本品を使用して出血の遮断に成功した症例について報告した。術後 9 か月のフォローアップ時点で仮性動</p>

文献	分類/適応部位/症例数	使用デバイス	一次止血	有害事象	転帰・まとめ
					脈瘤への血流遮断が確認され、ステント破断が無いこと及び腕の不全麻痺が改善した。
7	医原性/腸骨動脈/1例	本品 ^{*1}	達成	-	閉塞性外腸骨動脈の治療のために血管形成術及びステント留置術を実施した症例において、術中に発生した動脈-尿管瘻に対して本品を用いた治療が成功したことを報告した。術後6か月のフォローアップでは無症候性であることが確認された。
8	医原性/鎖骨下動脈/1例	本品 ^{*1}	達成	肝不全、成人呼吸窮迫症候群、及び敗血症ショックにより死亡	中心静脈カテーテルの誤留置により右鎖骨下動脈に破裂を来たしたため、本品を使用して遮断手術が施行された。血管損傷の治療は成功したが、術後9日に患者は肝不全、成人呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショックにより死亡した。
9	医原性/腸骨動脈/1例	本品 ^{*1} 2本	達成	-	大伏在静脈のレーザー治療後に腸骨動静脈瘻を発現した1例について報告した。本症例では当該瘻が原因で高拍出性心不全を来していたが、外腸骨動脈に本品を留置して治療すると、瘻及び心不全は完全に消失した。
10	医原性/腸骨動脈/1例	Hemobahn, NuMED CP Stent	達成	-	冠動脈ステント留置手技後に発現した動静脈瘻に対し、Hemobahnを展開して瘻を閉鎖したものの、その後もステントグラフト留置部近位には瘻孔が残存していた。術者がHemobahnをこの他に使用できなかったため、NuMED CP Stent(カバードステント)を最初に埋植したHemobahnの近位部に留置したところ、瘻孔は消失した。術後6か月のフォローアップ時点で、患者の体調は良好であった。

文献	分類/適応部位/症例数	使用デバイス	一次止血	有害事象	転帰・まとめ
11	医原性/ 鎖骨下動脈/ 1例	iCAST ^{※2} , 本品 ^{※1}	達成	-	レーザーによるペースメーカーのリード除去が失敗した後に生じた鎖骨下動脈の動静脈瘻を閉鎖するために本品を使用した1例について報告した。患者の症状は完全に消失せず、別の動静脈瘻（頸動脈-腕頭静脈）の存在が認められたため、本品を使用して同様に閉鎖した。術後6か月のフォローアップにて、エンドリークがないこと及び本品が適切に位置していることが確認された。
12	医原性/ 腸骨動脈/1例	Hemobahn	達成	ステント内狭窄<50% (術後24か月)	閉塞に対してPTA及びステント留置を施行後に生じた外腸骨動脈損傷に対して本品を留置した。術後24か月に50%未満の狭窄が認められたが、合併症を来すことなく完全に回復した。
13	医原性/ 腸骨動脈/1例	本品 ^{※1}	達成	-	損傷部への血流は遮断され、手技関連の合併症は認められなかった。術後8.7年（中央値）（範囲：術後0.3~13年）の時点で、ステントグラフトはいずれも開存していた。この方法は有効な方法であると著者らは報告し、重症例においては特に効果があると示唆している。
14	外傷性/ 鎖骨下動脈/ 3例	#1: 本品 ^{※1} #2: 本品 ^{※1} 2本 #3: 本品 ^{※1}	達成	#2:後期グラフト血栓症（術後14か月）（無症候性）	鎖骨下動脈の穿通性外傷に対して本品を埋植した。技術的成功は100%であり、術後12か月の1次開存率は100%であった。術後14か月にはデバイスの閉塞1例が認められたものの無症状であったため、追加治療は実施されなかった。
15	外傷性/ 鎖骨下動脈/ 1例	本品 ^{※1}	達成	-	胸部大動脈及び大血管（腕頭動脈、頸動脈及び鎖骨下動脈）に生じた胸部動脈外傷の血管内治療について報告した。本報告において、本品は大血管を治療できる利用可能なステントグラフトとして言

文献	分類/適応部位/症例数	使用デバイス	一次止血	有害事象	転帰・まとめ
					及されていた。本品は木からの転落により生じた鎖骨下動脈損傷の治療に使用されていた。当該症例において、最終血管造影ではエンドリークがなく、順行性の血流が確認されていた。本報告において、血管内治療の手技的成功率と短期間の合併症発生率は外科的治療に匹敵する成績であるため、血行動態が安定しており、解剖学的条件に合致する患者においては、これらの血管に対する血管内治療は選択肢として妥当であると述べられていた。
16	医原性/腸骨動脈/1例	本品 ^{*1} 2本, iCAST ^{*2} 2本	達成	<ul style="list-style-type: none"> ・本品留置後の持続した造影剤漏れに対し、2本の iCAST^{*2} 留置及び輸血(RBC10パック、新鮮凍結血漿 6パック)を実施し回復 ・ Multiple acute punctuate lesions (術中発生) ・ 発作 (術後発生) 	Edwards社のサピエンバルブを24Frのデリバリーシステムを使用して成功裏に留置したが、システム抜去の際に、SFAにまで及ぶ解離を伴う腸骨動脈破裂が発生した。まず初めに、バルーンを使用して総腸骨動脈を閉鎖し、その後、末梢の大動脈をバルーンにより閉鎖した。活動性出血及び血行動態が不安定であったことから血管内治療により当該外傷を治療することにした。本品2本を重複して留置したものの出血は続いており、Atrium社のiCAST ^{*2} (2個)の追加留置により消失した。術後1年のフォローアップ時点で患者の状態は安定していた。
17	医原性 /#1:鎖骨下動脈、 #2 腸骨動脈、#3:鎖骨下動脈/	#1: Advanta V12 ^{*3} 2本, 本品 ^{*1} #2: 本品 ^{*1} Sentinol ^{*4} #3: Hemobahn, Wallgraft	達成	<ul style="list-style-type: none"> #1: グラフト閉塞による腕の運動機能障害 (術後2年) に対し、バイパス術を実施し回復 #3: グラフト閉塞による中程度の腕の運動機 	フォローアップ期間中 (術後 13 日から 48 か月)、死亡及び切断等の事象は報告されなかった。著者らはステントグラフトによる動脈の穿通性外傷の治療は安全かつ有効であると結論付けた。

文献	分類/適応部位/症例数	使用デバイス	一次止血	有害事象	転帰・まとめ
	3例			能障害（術後1年）に対し、保存的加療を継続中	
18	外傷性/鎖骨下動脈/ 1例	本品 ^{※1}	達成	・ステントグラフト留置による無症候性の甲状頸動脈閉塞 ・本品留置後にタイプIエンドリークが残存していたが、6か月時のフォローアップで自然消失を確認	損傷の翌日、右鎖骨下動脈の血管造影により、右鎖骨下動静脈瘻が発見された。本品を留置したところ、瘻孔はカバーされたが、タイプIエンドリークが残存した。タイプIエンドリークは保存的に管理され、術後6か月のフォローアップ時のCT血管造影により、エンドリーク及び瘻孔の消失が確認された。術後23か月後のフォローアップ時において、患者に症状はなく、ステントグラフトが広く開存していることを超音波検査により確認した。
19	医原性/鎖骨下動脈/ 1例	本品 ^{※1}	達成	—	心臓再同期療法のための除細動器埋植後に発生した鎖骨下動脈穿孔に対して本品が留置されたが、留置の結果やフォローアップ期間などについては報告されていなかった。
20	医原性/腸骨動脈/ 1例	本品 ^{※1}	達成	アクセス部位からの軽微なリンパ液漏れ	静脈レーザー治療後に発生した外腸骨動静脈瘻に本品を留置し、瘻孔を閉鎖した。術後12か月のフォローアップ時に、ステントグラフトが開存していること及び瘻孔がないことを確認した。
21	医原性/上腸間膜動脈/ 1例	本品 ^{※1}	未達のため二期的止血を要した	・吐き気、嘔吐、消化管出血を伴う右肝動脈の仮性動脈瘤に対し、輸血、マイクロカテーテル及びマイクロコイル塞栓を実施し回復 ・空腸-空腸側副血行路を介した初回治療し	膵臓腺ガンのため膵頭切除術を実施し、術後64日の血管造影により、上腸間膜動脈中枢側を起始部とする仮性動脈瘤が発見され、本品の留置により治療された。本品留置後、本品の周囲に残存リークは見当たらなかったが、術後2日のCT検査において残存リークが見つかった。これは空腸-空腸側副血行路を介した

文献	分類/適応部位/症例数	使用デバイス	一次止血	有害事象	転帰・まとめ
				<p>た仮性動脈瘤への逆行性血流に対し、500単位のウシトロンビンを仮性動脈瘤に注入し、第二空腸動脈起始部を5mmのマイクロコイルで塞栓し回復</p> <p>・膵臓腺ガンの進行により死亡</p>	<p>仮性動脈瘤への逆行性血流によるものであった。この逆行性血流はトロンピン注入及びコイル塞栓術により治療された。その5日後、右肝動脈に新たな仮性動脈瘤が見つかり、コイル塞栓術により治療された。患者は約2か月後に膵臓腺ガンの進行により死亡した。</p>
22	医原性/ 肝動脈/ 1例	本品※1 2本	達成	<p>・ステントグラフト留置による無症候性の左肝動脈分岐部の閉塞</p> <p>・術後5週間に左葉及び尾葉状を含む肝膿瘍形成に対し、経皮的カテーテルドレナージを実施し回復</p>	<p>遠位総胆管腺ガンのため膵頭切除術を実施した3週間後、患者は下血及び意識朦朧を呈した。腹部の血管造影を行ったところ、主肝動脈を含む巨大な仮性動脈瘤が見つかった。本品を使用して治療を行ったが、軽微な末梢側エンドリークが残存した。そのため、2本目の本品を追加留置したところ、エンドリークは消失したが、左肝動脈の分岐部はステントグラフトにより閉鎖された。術後8か月のフォローアップにおいて、消化管出血は認められなかった。</p>

※1：ヘパリンボンディング層がないタイプも含む。

※2：iCast Covered Stent System (Atrium Medical 社)。

※3：Advanta V12 の米国における販売名が iCast Covered Stent System。

※4：Sentinol (Boston Scientific 社)。

1) 使用されたサイズ

表 7、8 に示した公表文献において使用されたデバイスサイズを表 9 に示す。

表 9. 使用されたデバイスサイズと本数

		径(mm)										合計
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	不明	
長さ (cm)	2.5	1	1	0	1*	/	0	0	/	0	0	3
	5	0	3	2	5	4	4	2	/	1	0	21
	10	0	0	0	5	0	2	0	/	1	1	9
	15	0	0	0	0	0	0	/	/	/	0	0
	不明	0	0	0	1	0	0	1***	1**	0	1****	4
合計		1	4	2	12	4	6	3	1	2	2	37

本品 (Hemobahn を含む) の本数。斜線部分のデバイスは存在しない。

* : 8 mm×2 cm と報告されているが、2.5 cm の誤記載と考えられる (2 cm 長というデバイスサイズは存在しない)。

** : 12 mm と報告されているが、誤記載と考えられる (径 12 mm というデバイスサイズは存在しない)。

*** : 11 Fr シースを使用しているため径 11 mm と考えられるが、明記はされていない。

**** : 他社デバイスのサイズも含まれて平均値が算出されている。

2) 対象疾患、対象部位及び患者背景

文献検索の結果、損傷部位は、鎖骨下動脈 23 例、腸骨動脈 8 例、上腸間膜動脈 1 例及び肝動脈 1 例であり、得られた損傷の内訳は、仮性動脈瘤、瘻孔及び動脈損傷等であった。性別について評価可能であった症例を集計したところ、医原性血管損傷では男性 11 例、女性 14 例、外傷性血管損傷では男性 6 例、女性 1 例であった。個々の患者の年齢を特定できた文献を使用すると患者年齢は、医原性血管損傷では 59.2±14.6 歳 (n=25)、外傷性血管損傷では 47.9±28.9 歳 (n=7)、評価対象とした症例全体では 56.7±18.7 歳 (n=32) であった。特定できた既往歴 (n=25) については、心血管疾患が 8 例と最も多く、次いで脳血管疾患及び肺疾患が 3 例ずつ、高血圧、末梢血管疾患及び肥満が 2 例ずつ、糖尿病、腎疾患、及び喫煙歴が 1 例ずつであった。

3) 本品の有効性について

① 止血性能

本評価にあたっては、アクセス部位を閉鎖する前に、治療の対象とした損傷を適切にシールして得られた止血を「一次止血」とした。したがって、アクセス部位を閉鎖する前であれば、術中にデバイスを追加して止血が得られた場合も一次止血として収集した。また、初回治療時に一度アクセス部位を閉鎖し、その後、新たに損傷部位にアクセスし、止血が得られた場合を「二期的止血」とした。

止血達成の判断については、文献中に止血が達成できたと明記されている場合、若しくは

特に明記がない場合を「止血達成」とし、止血できなかったという記載があったときのみ「止血未達」とした。止血が達成できたと明記された文献は 15 報 (16 例)、明記がない文献は 7 報 (16 例) であった。

文献評価の結果、上腸間膜動脈の医原性損傷治療に用いられた 1 例 (仮性動脈瘤への側副血行路を介した逆行性血流を認め、コイル塞栓術を施行) を除いて全ての症例で一次止血が確認され、一次止血率は 97.0% (32/33 例) であった。そのうち、重複留置が行われた症例は 10 例 (他社製品との重複留置を含む) であり、全て一次止血が確認された。なお、一次止血が得られなかった当該 1 例以外で、本品留置後に止血のための追加治療を要した症例はなかった。

② エンドリーク

文献評価において、エンドリークが起こらなかったと明記された文献又は言及がなかった文献は「事象の発生なし」と判断され、これらの事象が発生したと明記されていた場合のみ「事象発生」と判断された。エンドリークが起こらなかったと明記された症例は 4 例、言及がなかった症例は 27 例であった。

文献調査の結果、2 報 2 例のエンドリークが確認された。1 例 (文献番号 18) は鎖骨下動脈の外傷性損傷治療に用いられた症例に対するタイプ I エンドリークの報告であり、術後 6 か月のフォローアップ時に消失が確認された。もう 1 例 (文献番号 21) は上腸間膜動脈の医原性損傷治療に用いられた症例で、「第二空腸動脈-第三空腸動脈間側副血行路を介した仮性動脈瘤への逆行性血流」と報告されており、この記載からタイプ II エンドリークであると判断され、本品の機能に関連して起こった事象ではないと判断された。

また、ステントグラフトの完全性及びステントグラフトの移動が発生したことを報告した文献は確認されなかった。

③ 遠隔期成績

フォローアップ期間の情報を持つ文献を用いて、フォローアップ期間について評価された。表 10 に各フォローアップ期間において確認された症例数を示す。術後 1 年以上フォローアップを行った文献は 5 報 6 例であり、全ての症例において開存が確認された。

表 10. フォローアップ期間 (全 22 報、33 症例)

	医原性血管損傷 (例)	外傷性血管損傷 (例)	合計 (例)
術後～30 日	4	0	4
術後 31 日～1 年	12	2	14
術後 1 年～	5	1	6
不明又は特定できない	5	4	9
合計	26	7	33

4) 本品の安全性について

① 有害事象

16例27件の有害事象が報告された。この27件のうち、本品と関連ありと判断された事象は2件、関連ありと考えられると判断された事象は10件であった。表11に有害事象発生数及びその詳細を示す。

表 11. 本品と関連あり又は関連ありと考えられると判断した有害事象

	医原性血管損傷 (件)	外傷性血管損傷 (件)	合計 (件)
アクセス部位からのリンパ液漏れ	1	0	1
グラフト閉塞	2	0	2
仮性動脈瘤	1	0	1
狭窄	2	0	2
血栓症	0	1	1
血栓塞栓症	0	1	1
造影剤漏れ*	1	0	1
側枝血管の閉塞	1	1	2
タイプIエンドリーク	0	1	1
合計	8	4	12

*本品を留置した後に確認された持続的な造影剤の漏れ。術中に他社デバイスを留置し消失した。

② 本ステントグラフト単独で止血ができず追加治療を行った症例について

文献調査の中で重複留置が実施された症例は10例であったが、これらの10例のうち、本ステントグラフトのみを用いて重複留置が行われた症例は3例、他社製のBMS、カバードステント、バルーンカテーテル等を併用した症例は7例であり、すべての症例で止血が確認されている。本品のみで止血ができなかった7例の内訳のうち3例は「グラフトマスター (Jo-stent)」や「iCast Covered Stent System」等の他社製デバイスで止血が達成できず、本品を留置することで止血することができた例であり、残り4例は、本ステントグラフト留置で止血が達成できず本邦未承認の他社製品等を使用することで止血に成功した事例である。

<審査の概要>

1) 本品の臨床的位置づけと、臨床評価を文献で行う妥当性について

本品はニーズ検討会において、外傷性血管損傷を治療する最大の目的は、速やかな救命であり、低侵襲、且つ他の損傷部位からの出血を増悪させることなく治療を行うことができる点において、ステントグラフトによる血管内挿術の有用性は高い旨が報告され、また「医原性血管損傷の多くは緊急処置を要するものであり、迅速な対処が肝要である」とも報告されている。外傷性及び医原性血管損傷治療に用いるステントグラフトとして、本邦では冠動脈

請の適応内と考えた。また、15 cm 長デバイスについては、当該サイズを使用した文献は確認できなかった。申請者は、胸部大動脈瘤及び腹部大動脈瘤等の血管内治療時、並びに経カテーテル大動脈弁治療時における大口徑シースによる腸骨動脈の離断及び引抜き事例も報告されており、腸骨動脈の完全引抜き症例のような場合では 15 cm のような長いデバイスが必要になる可能性がある旨説明した。また、本品の止血性能は、本品と血管壁との機械的圧着により達成されるものであり、適切な径が選択されれば止血が可能と考えられることから、ステント長や径の違いによって有害事象の発生が増加することはないことを説明しており、総合機構は、当該説明は受け入れられると考えた。

なお、申請者より、血管損傷治療に対する適応血管において、解剖学的に 25 cm 長デバイスが留置可能な血管は存在しないと判断し、25 cm 長デバイスについては損傷治療の適応に含めなかった旨説明された。

2) 本品の有効性及び安全性について

総合機構は、本品の有効性について、①エンドリークにより不十分な止血となる懸念、②本品単独留置では止血が不十分となる懸念について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ① 本品のシーリング性能については、非臨床試験（ステントグラフト水透過性試験及びステントグラフト接合部水透過性試験）において、本品に圧をかけた際のグラフト壁からの水漏れ量、本品を模擬血管に留置した時の水漏れ量、並びにデバイス同士を重複した際の水漏れ量を確認し、許容可能な水漏れ量であることを確認している。また、本品は長い臨床使用経験を有し、外傷性及び医原性血管損傷用途及びそれ以外の適応症に使用されている。米国ゴア社は適応症に関係なく、製造販売された全てのデバイスの製造販売後の有害事象データを収集しており、報告されたエンドリークの発生率は極めて低いことを確認している（報告されたエンドリーク ■ 件、販売数 ■■■■■ 本、発生率 0.010%）。報告された不具合の中には、完全なシール性能が期待されない用途（腹部大動脈瘤治療の際に側枝血管の血流を保持する等）もあるため、発生率は保守的な数値となっているが、外傷性及び医原性血管損傷の適応において、外科的なアクセスが難しい部位における血液漏出を止めることが可能なデバイスが利用可能となることは、エンドリーク発生におけるリスクを上回るベネフィットであると考え。また、文献番号 21 において報告されたエンドリークは、側副血行路を介した仮性動脈瘤への逆行性血流であり、本品単独留置による一次止血には成功しなかったが、コイル塞栓術を併用することで一次止血は得られている。
- ② 本品（Hemobahn を含む）単独留置にて止血が得られた症例は 21 例であり、重複留置を施行した 10 例の内訳は上述のとおりである。外傷性又は医原性血管損傷と対象とする場合には、その特性から予定されたとおりに止血が完了するとは限らないものの、単独留置で一定程度の止血が完了している実績から、本品の有用性は評価可能と考える。

総合機構は、臨床評価報告書において評価された症例は33例と非常に限られており、追加治療となった症例も含めると32例（97.0%）で一次止血の成功が報告されているものの、公表バイアスも考慮に入れると実際の成功率が文献報告より低い可能性があることを考慮して審査を実施した。一方、血管損傷については、損傷部位、損傷の程度、損傷の状態等様々な状態が想定され、すべての損傷を本ステントグラフト単独で治療することは現実的ではない。提出された臨床評価報告書からは、止血に成功した症例が確認できおり、類似医療機器を含めたステントグラフトの血管損傷への使用実績、非臨床試験結果から本品による止血の臨床的有効性は一定程度あると判断し、既存の末梢血管用ステントグラフトが承認されていない現状に鑑み、緊急用のデバイスとして医療現場に新たな選択肢を提供する意義はあると判断した。しかしながら、文献では損傷部位への送達可能性等の詳細は不明であり、症例数も非常に限定されていること、エンドリークや単独留置による止血不十分となるリスクがあることから、本品の使用目的を「外傷性又は医原性の血管損傷が生じ、止血困難な血液漏出のある患者の緊急処置に用いる。」として、救命のための緊急措置に用いるものであることを明確にした上で、本品の有効性の情報が限られていること、他の止血手段も考慮した上で、本品の適応を判断することを、添付文書にて注意喚起することが妥当であると、専門協議の議論を踏まえ判断した。また使用成績調査により、本品の止血成功率、エンドリークの発生率などについて情報を収集し、適切な対応を講じる必要があると考える。

本品の安全性については、有害事象としてグラフト閉塞が2件、狭窄が2件、血栓塞栓症が2件、側枝閉塞が2件と、閉塞関連事象が多く報告されているものの、再出血や本品に起因する死亡は認めなかった。血管損傷の際には本幹を閉塞して止血を得ることもあるため、これらの有害事象は臨床的に許容可能と、専門協議の議論も踏まえ判断したが、本品のベネフィットとして血流温存が期待されていること、安全性に関するデータが非常に限られていることから、使用成績調査により、情報を収集した上で、適切なリスク低減措置を講じる必要があると判断した。また、本品の長期安全性については、1年以降の経過を報告している文献は5報のみであり、十分なデータが得られていない。したがって、添付文書において「慢性期の有効性・安全性については確立されておらず、本品による一時的な止血が得られた後は十分な経過観察が必要である」と記載し、注意喚起することが妥当と判断し、申請者はこれを了承した。本品は一次止血を目的として使用されるデバイスではあるものの、追加治療を必要とせず、本品のみにて長期止血が得られる場合も想定される。ただし、上述したように長期成績については十分なデータがないため、使用成績調査にて、二期的治療の有無、本品の開存性、患者の臨床転帰を含む長期成績についても情報を収集し、医療現場へ情報提供を行う等、適切な措置を講じる必要があると考える。

3) Hemobahn が用いられた文献を本品の評価に使用することの妥当性

当該文献調査のうち本品が用いられた文献は15報、Hemobahn が用いられた文献は7報であった（1報は両方を使用、1報は使用デバイス不明）。本品と Hemobahn の違いについて

ては、「イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」に記載のとおりである。

申請者は、Hemobahn からの変更点の利点について、細径化による低侵襲性、一般的に血管内治療に使用される 0.035 inch 及び 0.014/0.018 inch のガイドワイヤーに適合するデリバリーシステムとなったこと、並びにデバイス展開時の拡張メカニズムを「XXXXXXXXXX」から、「XXXXXXXXXX」というメカニズムに変更したことにより、デバイスがXXXXXXXXXX展開し、デバイスの管腔への密着性をより高めることが可能となり、Hemobahn よりもエンドリークの発生率を低くすることが期待されることを説明した。また、ステントグラフトのヘパリンボンディング層については、デバイスの表面に血栓抵抗性を付与することを意図したものであり、本品による止血は、動脈とデバイスの機械的な接合により達成されることを考えると、ヘパリンボンディング層の有無によりデバイスの止血機能に差は生じないと考えることを説明し、Hemobahn から本品への変更はユーザビリティの向上と血管への密着性を高める変更であり、Hemobahn を用いた文献を含めて評価することは妥当であると説明した。

総合機構は、血管損傷に対する臨床評価については、世界でカバードステントやステントグラフトを使用した止血が一定程度確立しており、本品による対象部位への到達性と止血性能を確認することが目的であると考え。一方、外傷性及び医原性の血管損傷には損傷部位、損傷程度等様々な背景が考えられ、限定的ではあるものの可能な限り利用できる文献を収集することが必要と考えた。以上の観点から、本品の前世代品であっても、その差分を論じた上で臨床評価文献に加えることは合理的であると判断した。

4) 本品の適用部位の妥当性について

血管損傷に対する本品のニーズ検討会への学会要望は、腸骨動脈及び大腿膝窩動脈に対するものだった。一方、同検討会においては腸骨動脈や大腿膝窩動脈に限らず、臨床適切な対象疾患・部位への使用が可能となるよう、できる限りの情報収集が望ましいという多数の意見があったとも報告されている。また専門協議において、上腸間膜動脈本幹等に挙げられるように、部位によっては閉塞した際の高リスクで、放置すれば死に至るような症例に対する本品のベネフィットは大きく、明らかにリスクが高いと想定される部位を除外すれば、適用血管を細かく規定しない方が臨床的に有用となるとの助言を得た。

このような背景を踏まえ、総合機構は本品の適用部位に関して以下のように考える。

- 鎖骨下動脈及び腸骨動脈への適用については、複数の文献報告にて留置可能性と止血性能が確認されており、適用部位に含めることは妥当と考える。
- 腹部大動脈分枝（腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈等及びこれらの分枝血管）の外傷性又は医原性血管損傷に対しては、現状では既存療法の成績や文献報告等がほとんどない。しかしながら、本品の原理、非臨床試験の結果、その他の部位での止血効果に加え、腹部大動脈分枝に対しては現状においてもコイル等を用いた治療がされてお

り、手技の新規性も少ないと考えられる。また、腹腔内出血は止血が困難である場合が多く、救命デバイスである本品は臨床上のベネフィットが大きいと考えられることから、専門協議の議論を踏まえ、腹部大動脈分枝を適用部位に含めることが可能と考える。ただし、当該部位については使用成績調査において、更なる情報収集を行い、必要に応じて適切なリスク低減措置を講じることが必要と判断した。

- 「頸動脈」に加えて「椎骨動脈」についても、閉塞等のリスクが高いことから冠動脈等と同様に適用外とすべきと考える。

以上を適用部位とし、本品の治療目的が救命のための緊急処置であることがわかるように添付文書に記載した上で医療現場に提供することとし、使用目的を「本品は、対照血管径 4.0～12.0 mm の胸部・腹部・骨盤内の動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈及び肺動脈を除く）に外傷性又は医原性血管損傷が生じ、止血困難な血液漏出のある患者の緊急処置に用いる。」とした。

5) 製造販売後安全対策について

総合機構は、血管損傷治療に際して、本品を用いた治療のリスクを最小限にするためには、血管損傷部位の解剖学的要件を十分に熟知した医師が、既存の治療法を含め、適切な治療方法、治療デバイスを選択することが重要と考える。また、止血が完遂できなかった場合、又は合併症が生じた場合の対応等について十分な経験を有する医師が本品を使用することが重要と考え、その対応につき申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は、添付文書において適切な注意喚起を行うことに加え、本品をニーズ検討会における検討品目として推薦した日本インターベンショナルラジオロジー学会（以下「日本 IVR 学会」という。）において組織された、血管損傷治療に関する協議会において作成される予定である適正使用指針が遵守されるよう、対策を講じる予定であると回答した。

総合機構は、申請者の見解は概ね妥当であると考え、本品の性能を十分に発揮し、より安全に使用するために必要と考えられる医師や施設の要件、さらにトレーニングの徹底や適正使用指針の遵守に関して承認条件 1 及び 2 を付すことが必要と考えた。また、有効性及び安全性の臨床データが限られていることから、使用成績調査により情報を収集し、適切な措置を講じることが重要であると考え、申請者に指示した。使用成績調査の概要についてはト項において後述する。

なお、申請者は、血管損傷治療時の抗血小板剤投与について、現在のところ推奨可能な指針がなく、血管損傷治療における投薬については併存疾患によるところが大きいと考えられるため、治療を行う医師の判断で必要に応じて必要な期間投与することが望ましいとし、添付文書においても注意喚起を行う旨説明した。総合機構は、専門協議における専門委員の意見も踏まえ、申請者が説明した添付文書における注意喚起に加え、使用成績調査においても抗血小板療法の情報収集することが妥当と判断した。

(2) 血管開存治療（添付資料へ-2）

<提出された資料の概要>

症候性 PAD 患者の血流を改善することを目的として本品を使用した際の臨床試験成績に関する資料として、国内臨床試験（以下「本治験」という。）の成績が提出された。本治験は、SFA 起始部の 1 cm 以上末梢側から大腿骨内側上顆の 1 cm 以上中枢側までの範囲に、狭窄又は閉塞した症候性病変を有する患者（病変長 10 cm 以上、Rutherford 分類 2～5 群（表 12））を対象に、本品の有効性及び外科的バイパス術と比較した治療の侵襲性を評価することを目的として、本邦 15 施設にて多施設共同の前向き非無作為化単群試験として実施された（実施期間：2012 年 4 月～2018 年 8 月）。主要有効性評価項目は「12 か月時点の補助一次開存率^a」と設定され、達成基準は外科的バイパス術に関する文献に基づき 65%と設定された。また、主要安全性評価項目は「侵襲性（術後入院日数、全身麻酔回避率）」と設定され、別途行われた外科的バイパス術のレトロスペクティブ調査結果^bとの比較評価が行われた。

表 12. Rutherford 分類

度	群	臨床所見
0	0	無症候
I	1	軽度の跛行
	2	中程度の跛行
	3	重度の跛行
II	4	虚血性安静時疼痛
III	5	小さな組織欠損
IV	6	大きな組織欠損

主な選択基準は、以下の条件を満たす 20 歳以上の患者とされた。

- ①Rutherford 分類 2～5 群の閉塞性病変を有する患者である。
- ②本試験の治療を行う前 30 日以内に行った試験対象肢の足関節上腕血圧比（Ankle Brachial pressure Index、以下「ABI」という。）が 0.9 以下又は足趾上腕血圧比（Toe Brachial pressure Index、以下「TBI」という。）が 0.5 以下である。
- ③外科的バイパス術が適応できる。

^a補助一次開存は「閉塞後の血流回復を目的とした TLR（治療部位の再狭窄及び閉塞後に行う再血行再建術、Target lesion revascularization）を必要とせず、ステントグラフトが開存した状態で治療部位に血流が認められること」と定義された。

^b本調査は 2012 年～2018 年にかけて、本治験の実施医療機関のうち、治験に参加している診療科において外科的バイパス術を実施している 6 施設を対象に行われた。治療の侵襲性に影響を与えられ得る選択・除外基準（例えば、患者の Rutherford 分類、ABI・TBI の規格値、治療歴等）については、本治験と同一の基準が設けられた。また、対象とするバイパス術の施術時期は 2012 年 1 月 1 日以降とし、2018 年 8 月 31 日以前、全体の目標症例数は 50 症例とされた。本調査における主な調査項目は、①術後入院日数、②手術に伴う全身麻酔回避率、③手術に伴う輸血回避率であった。調査の結果、68 例が調査対象とされ、Rutherford 分類においては、2 群が 10.3%、3 群が 64.7%、4 群が 10.3%、5 群が 14.7%含まれていた。術後入院日数は中央値 12.5 日、平均値 16.2 日、手術に伴う全身麻酔回避率は 25.0%（17/68 例）、及び手術に伴う輸血回避率は 94.1%（64/68 例）だった。

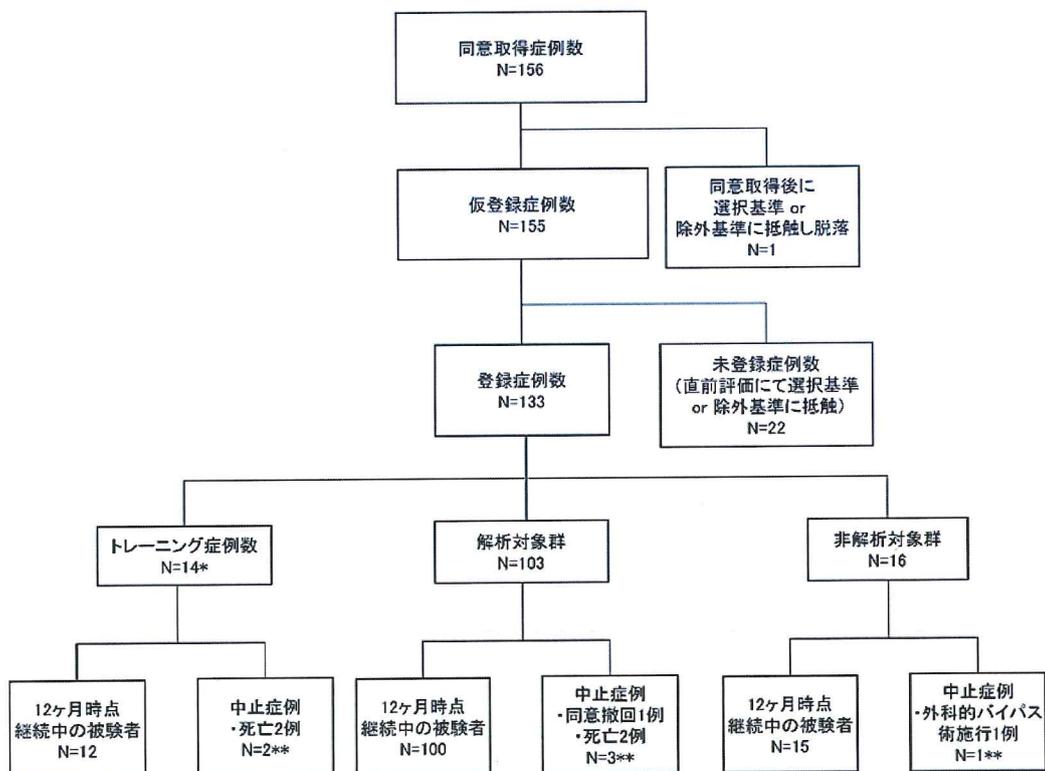
④術中評価において、以下に示す血管造影法による要求事項を満たす。

- (a) SFA 起始部の 1 cm 以上末梢側から大腿骨内側上顆の 1 cm 以上中枢側までの範囲に、1 病変若しくは複数病変によって全長が 10 cm 以上となる狭窄率 50%以上の新規狭窄又は/及び閉塞病変、若しくは血管形成術後の再狭窄又は/及び再開塞が認められる。
- (b) SFA 起始部を含め、治療部位より中枢側の大腿膝窩動脈に狭窄が無く、開存している。
- (c) 治療部位より末梢側の大腿膝窩動脈が開存（狭窄率 50%未満）している。
- (d) 治験機器取扱説明書に従い、標的病変の中枢側及び末梢側に血管径 4.0～7.5 mm の健全血管が 1 cm 以上ある。
- (e) 血管造影において、前脛骨動脈、後脛骨動脈、又は腓骨動脈のうち、1 本以上は起始部から足部まで本品による治療後 12 か月以内に計画的治療を要しない開存（狭窄率 50 %未満）が確認できる。（ただし、直前治療による開存は含めない。）
- (f) ガイドワイヤーが標的病変を通過し、且つ標的病変より末梢側の血管真腔内にガイドワイヤーが存在することが確認できる。
- (g) 治験機器取扱説明書に従い、ステントグラフト留置前に PTA バルーンにウエストを生じることなく標的病変が前拡張されていることが確認できる。

また、主な除外基準としては、以下の条件が設定された。

- ①治療を要する血流障害が認められる大動脈腸骨動脈疾患を有する。
- ②活動性感染の兆候が認められる Rutherford 分類 5 群の患者。
- ③試験対象肢又は非試験対象肢において、Rutherford 分類 6 群の病変を有する。若しくは、基節骨より中枢側に及ぶ主要な組織欠損を有する。
- ④非試験対象肢に Rutherford 分類 5 群の病変を有する。

同意を取得した症例のうち、133 症例が登録され、本品により治療が行われた（図 7）。各施設最大 2 症例をトレーニング症例とすることが可能であり、14 例のトレーニング症例が実施された。トレーニング症例以外の登録症例は 119 症例であり、そのうち、症例検討会において被験者の登録適格性評価を行い、初回留置直前及び留置後の撮影画像等から選択基準④を満たさないことが確認された等の理由より 16 症例が非解析対象群と判定され、103 例を解析対象とした。



- * トレーニング症例における有害事象は、試験報告書の有害事象一覧表において補足的に示すが、評価項目の解析対象とはならない。
- ** 術後 12 か月フォローアップ時点での中止症例数を示す。

図 7. 臨床試験のフローチャート

本試験における患者背景は表 13 のとおりである。

表 13. 患者背景及び病理背景

	解析対象群	トレーニング症例群	非解析対象群
被験者数	103	14	16
平均年齢 (標準偏差) (歳)	74.2 (7.0)	72.9 (8.1)	72.6 (8.7)
男性 (例)	85 (82.5%)	13 (92.9%)	12 (75.0%)
喫煙歴 現在あり	29 (28.2%)	5 (35.7%)	4 (25.0%)
現在なし	74 (71.8%)	9 (64.3%)	12 (75.0%)
糖尿病	62 (60.2%)	6 (42.9%)	9 (56.3%)
高血圧	91 (88.3%)	13 (92.9%)	13 (81.3%)
冠動脈疾患	42 (40.8%)	6 (42.9%)	11 (68.8%)
心筋梗塞	12 (11.7%)	0	4 (25.0%)
PAD 治療歴	89 (86.4%)	12 (85.7%)	15 (93.8%)
薬物療法	87 (97.8%)	12 (100.0%)	15* (100.0%)
運動療法	7 (7.9%)	3 (25.0%)	0
経皮的インターベンション	27 (30.3%)	6 (50.0%)	9 (60.0%)
外科的手術	5 (5.6%)	2 (16.7%)	2 (13.3%)
ベースライン時の Rutherford 分類			
2 群	45 (43.7%)	6 (42.9%)	6 (37.5%)
3 群	55 (53.4%)	7 (50.0%)	9 (56.3%)
4 群	1 (1.0%)	1 (7.1%)	0
5 群	2 (1.9%)	0	1 (6.3%)
試験対象肢の潰瘍	2 (1.9%)	0	1 (6.3%)
試験対象肢の壊疽	0	0	0
標的病変長 (cm)			
平均値 (標準偏差)	21.8 (5.8)	22.4 (2.3)	24.0 (6.5)
中央値	22.0	23.0	24.0
最小値 - 最大値	10.0 - 37.0	17.0 - 25.0	11.0 - 32.3
本品留置長 (cm)			
平均値 (標準偏差)	25.3 (6.3)	26.1 (3.3)	27.3 (6.7)
中央値	25.0	26.5	29.0
最小値 - 最大値	12.0 - 38.0	19.0 - 30.0	15.0 - 38.0
石灰化の程度 無し	28 (27.2%)	5 (35.7%)	5 (31.3%)
軽度	52 (50.5%)	6 (42.9%)	6 (37.5%)
中等度	22 (21.4%)	1 (7.1%)	4 (25.0%)
重度	1 (1.0%)	2 (14.3%)	1 (6.3%)

*有効な被験者数は 15 例である。

1) 主要評価項目

主要有効性評価においては、解析対象群の被験者数 103 例中、12 か月時点の開存の有無が確認できた 100 例が有効な被験者数とされた。解析対象群のうち有効な被験者から除外された症例は 3 症例であり、術後 92 日目に間質性肺炎による呼吸不全にて死亡した症例、術後 240 日目に脳梗塞にて死亡した症例、6 か月の来院以降、規定来院が確認できなかった症例であった。解析の結果、補助一次開存率は 91.0%(91/100 例、95%信頼区間下限値 86.3%) であり、達成基準 65%を満たした。また、表 14 及び図 8 に示すとおり、Kaplan-Meier 法を用いて算出した補助一次開存率は治療開始後 365 日まででは 94.1%、760 日まででは 83.3% であった。

主要安全性評価においては、解析対象群 103 例の術後入院日数の中央値が 2.0 日、平均値が 3.5 日であり、本品留置に伴う術後入院日数は外科的バイパス術（中央値 12.5 日、平均値 16.2 日）に比べて短いことが確認された。また解析対象群で全身麻酔を実施した症例はなく（全身麻酔回避率 100%）、外科的バイパス術（全身麻酔回避率 25%）に比べて全身麻酔を回避できる可能性が高いことが確認された。

表 14. Kaplan-Meier 法による補助一次開存率（■■■年■月■日時点）

治療後の経過日数	区間開始時点の被験者数	区間イベント数*	区間打ち切り数*	開存率 (%)	95% 信頼区間
0	103	0 (0)	0 (0)	100.0%	(100.0%, 100.0%)
1-37	103	1 (1)	1 (1)	99.0%	(93.2%, 99.9%)
38-121	101	2 (3)	0 (1)	97.1%	(91.2%, 99.0%)
122-212	99	3 (6)	2 (3)	94.1%	(87.3%, 97.3%)
213-365	94	0 (6)	15 (18)	94.1%	(87.3%, 97.3%)
366-395	79	3 (9)	10 (28)	90.3%	(82.0%, 94.8%)
396-760	66	4 (13)	60 (88)	83.3%	(72.3%, 90.3%)

* カッコ内の数値はその区間までの累積イベント数、及び累積打ち切り数を示す

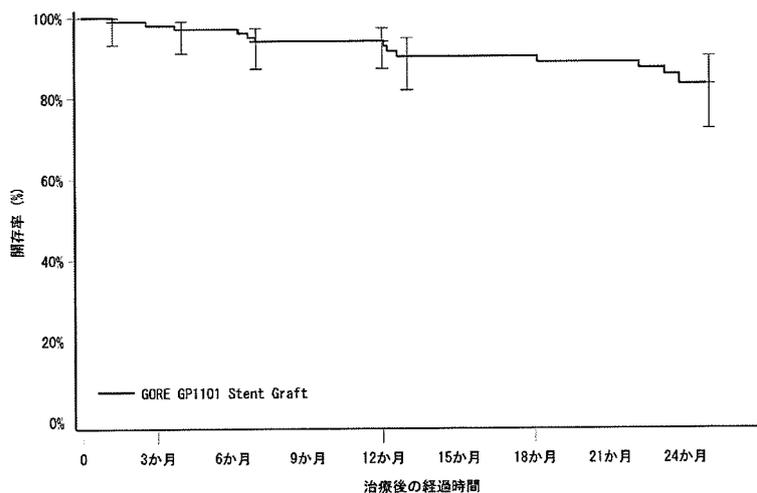


図 8. Kaplan-Meier 法による補助一次開存

。医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：また、Kaplan-Meier 法を用いて算出した補助一次開存率は 365 日時点で 94.1%であった（表 14、図 8）。）

2) 副次的評価項目

技術的成功（本品の留置が完了し、治療後の血管造影で治療部位の残存狭窄率が 30 %未満であること）は、99.0%（102/103 例）であり、不成功症例は、治療後の残存狭窄率が 30 %であった 1 例のみであった。Kaplan- Meier 法による一次開存（治療部位の再狭窄又は閉塞後に行う TLR の実施がないこと、且つ治療部位に閉塞がないこと）率は、術後 365 日時点で 92.1 %、二次開存（外科的バイパス術の実施がないこと、且つ治療部位に閉塞がないこと）率は 365 日時点で 98.0%であった。また、Kaplan- Meier 法による TLR 回避率は、術後 365 日時点で 93.1%であった。395 日までに 1 回以上の TLR を実施^dした被験者は合計 12 例であり、初回 TLR の実施時期は、術後 38 日から 121 日の間に 1 例、122 日から 212 日の間に 4 例、213 日から 365 日の間に 2 例、366 日から 395 日までの間に 5 例であった。本試験の救肢率（術後に試験対象肢の下肢大切断がないこと）は 100%であった。術後 12 か月時点の臨床的成功（術前・術後の Rutherford 分類を比較し、術後の Rutherford 分類が 1 群以上改善し、該当の期間枠まで継続して 1 群以上の改善が認められた場合を成功と定義）率は 90.9%（90/99 例）であった。不成功の 9 例中、Rutherford 分類が術前と同じ症例は 8 例、術前よりも悪化した症例は 1 例であった。

3) 有害事象

術後 12 か月までに、血栓症、ステント破断、試験対象肢の下肢大切断はなく、死亡は 2 例（術後 92 日目に間質性肺炎による呼吸不全にて死亡、術後 240 日目に脳梗塞にて死亡）であった。

解析対象データにおいて報告された有害事象は 354 件であった。治験機器、手技関連、及び因果関係不明の重篤な有害事象を経験した被験者は 9 症例（8.7%）、該当する重篤な有害事象は 14 件であった（表 15）。その内訳は慢性腎不全増悪が 1 件、血腫が 1 件、ステントグラフト狭窄又は閉塞が 11 件、感染症が 1 件であり、すべて治療により回復している。これらのうち、治験機器と因果関係ありと判断された事象はステントグラフト閉塞 8 件（4 例）、ステントグラフト再狭窄 3 件（2 例）であり、そのうち、血栓除去術又は血栓溶解術が行われたのは 7 件、ステント追加治療が行われたのは 4 件だった。

^d TLR の実施は、以下の条件を参照し、治験責任医師又は治験分担医師の最終判断に基づいて実施することと定義された。

- ・ i) ～iv) のいずれかに該当する場合には更なる評価の必要性を検討する。
 - i) 試験対象肢の ABI 0.15 以上の悪化
 - ii) 試験対象肢の Rutherford 分類の 1 群以上の悪化
 - iii) 標的病変のデュプレックス超音波（以下「DUS」という。）による収縮期最大血流速度比（peak systolic velocity ratio、以下「PSVR」という。） 2.5 超
 - iv) 試験対象肢症状の急激な悪化（Blue toe 症候群等）
- ・ 血管造影において 50 %以上の狭窄が認められた場合には、TLR の実施を考慮する。

表 15. 治験機器及び手技関連の重篤な有害事象リスト

症例	治療対象肢	発現までの日数	有害事象の詳細	因果関係	治療内容
1	右	4	慢性腎不全増悪	手技関連	血液浄化療法
2	左	0	血腫 部位 足趾、膝上、腓腹部	手技関連	弾性包帯、消炎鎮痛剤投与
3	右	361	・右 SFA ステントグラフト内閉塞。 ・右総大腿動脈を切開し、PTA にて血栓除去を施行。 ・追加で本品(5mm×5cm)を留置。	治験機器関連	POBA、機械的血栓除去術、機器の追加留置
4	右	547	右 SFA ステントグラフト内血栓性閉塞	治験機器関連	POBA、血栓溶解術
5	左	207	左 SFA ステントグラフト近位端閉塞	治験機器関連	ヘパリン投与、POBA、血栓溶解術
	左	320	左 SFA ステントグラフト内閉塞	治験機器関連	血栓吸引、本品の追加留置、ヘパリン投与
	左	393	左 SFA ステントグラフト内再閉塞	治験機器関連	POBA、血栓溶解術、機械的血栓除去術、抗凝固剤投与
	左	489	左 SFA ステントグラフト内再閉塞	治験機器関連	POBA、血栓溶解術、機械的血栓除去術
6	左	367	左 SFA ステントグラフト内再狭窄	治験機器関連	POBA
	左	609	左 SFA ステントグラフト遠位端狭窄	治験機器関連	POBA
7	右	365	右 SFA ステントグラフト遠位端狭窄	治験機器関連	POBA
8	右	1	感染症 カテーテル手技に伴う感染症が考えられる。	手技関連	消炎鎮痛剤投与、抗生物質投与
9	右	202	右 SFA のステントグラフト内閉塞	治験機器関連	POBA、機器の追加留置
	右	265	右 SFA のステントグラフト内閉塞	治験機器関連	POBA、機器の追加留置、血栓吸引

<審査の概要>

総合機構は、本使用目的について、以下の点を中心に審査を行った。

1) 本品の臨床的位置づけについて

本品はこれまで外科的バイパス術が第一選択として推奨されてきた TASC II C 型及び D 型病変に対しても安全かつ有効な血管内治療デバイスとして開発されており、本治験の有効性達成基準は外科的バイパス術の成績を参考としている。一方、医療現場において、外科的バイパス術が考慮される対象はより重症である患者（例えば Rutherford 分類 4 以上の患者）や複雑病変（例えば重度石灰化病変）であり、総合機構は、Rutherford 分類 4 以上の患者登録が 3 例、重度石灰化病変が 1 例であった本治験成績をもって、外科的バイパス術の代替治療となりうるか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本治験に登録された被験者の大多数は TASC II C 型（74 例）及び D 型（10 例）病変の患

者であり、TASC II においてこれらの患者に対する治療は外科的バイパス術が推奨されている。治験の結果、術後 12 か月時点における本品の補助一次開存率は 91.0%であり、外科的バイパス術文献を参考に設定した達成基準（Performance goal、以下「PG」という。）65%を有意に上回ったことから、本品は TASC II C 型及び D 型病変の患者に対しても有効な治療機器であると考え（表 16）。

表 16. TASC II 分類別の術後 12 か月の補助一次開存

TASC II 分類	有効な被験者数	治療後 12 か月の補助一次開存率
		開存
全体	100	91 (91.0%)
B 型病変	16	16 (100.0%)
C 型病変	74	65 (87.8%)
D 型病変	10	10 (100.0%)

TASC II では、Rutherford 分類といった患者の臨床症状ではなく、病変形態に基づいて適切な治療方法を選択することを推奨している。また、当該ガイドラインでは治療成績に影響を与える数多くの因子の一つとして虚血の重症度といった臨床的変数を挙げており、他に糖尿病、腎不全及び喫煙を挙げている。さらにガイドラインでは、ランオフ血管^oの数を治療成績に影響を与える因子として挙げ、重症下肢虚血（Critical limb ischemia、以下「CLI」という。）患者においては膝窩動脈下の血管を含む多発性病変が頻繁に見られることにも言及している。狭窄又は閉塞病変の治療に本品を使用する場合には、足首まで連続して開存する末梢ランオフ血管がない患者への使用は注意するよう、本品の添付文書に記載している。

Rutherford 分類 4 群及び 5 群の登録被験者数が少なかった理由は、これらの膝窩動脈下の病変に伴う臨床症状によるものと考えられるが、膝窩動脈下の病変自体が、デバイスの不具合発生の重要な因子となる。したがって、Rutherford 分類のような臨床症状に基づいた治療の決定ではなく、ランオフ血管のない患者への使用に対して注意喚起を行う必要がある。

総合機構は以下のとおり考える。

2007 年に PAD の診療ガイドラインとして欧米アジア諸国 16 学会により発行された TASC II においては、大腿膝窩動脈の動脈硬化性病変を性状により A～D に分類し、A、B 型病変には血管内治療を、C、D 型病変に対しては外科バイパス術を第一選択として推奨しており、本邦においては、既承認の SFA 用ステントは B 型の定義の一つである病変長 15 cm までを対象としてきた。一方、米国においては、SFA 用ステントの対象病変長は 15 cm 以下とは限らない。

現在、多くの血管内治療デバイスが開発され、血管内治療成績が向上してきたことから、C、D 型病変に対しても、患者や病変の状況に応じて、従来の治療法である外科手術よ

^o ランオフ血管とは、SFA からの流出血管をいう。

りも侵襲性が低い血管内治療が行われるようになり、欧州ガイドラインではC型病変について、血管内治療を第一選択としてクラスIで推奨（エビデンスレベルC）している²¹。一方、米国血管外科学会も2015年にガイドラインを発表し、血管内治療や外科治療などの侵襲的治療は保存的治療でも改善しない重症例にのみ行うべき手段であり、血管内治療は術後30日の下肢合併症発生率は外科手術よりも低い、技術的不成功が多く、一次開存率は外科手術が優れるとしている²²。

本品は SFA 病変に対する治療用として 25 cm 長までのサイズを含み、既承認の SFA 用ステントの適用対象である 15 cm 以下病変よりも長く、C、D 型に分類される 15 cm 以上の病変に対して治療が可能となる。C、D 型病変に対する血管内治療の有効性は十分に確立されていないことに鑑み、本品の有効性及び安全性については、本治験成績を基に十分に評価する必要があると考える。15 cm 以上の長病変に対する本治験成績が良好であれば、本品を治療選択肢の一つとして医療現場に提供する臨床的意義はあると考える。

2) 本品の有効性について

総合機構は、本治験の PG の妥当性及び本品の有効性についてあらためて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

① 設定根拠

PG の設定にあたり、本邦における長区域病変の標準治療法である外科的バイパス術の一次開存率成績に関する文献調査が実施された。国内外の前向き試験に加え、後ろ向き試験についても調査が行われ、18 報が得られた。術後 1 年時の一次開存率の国内・国外成績は類似していたことから、地域間で、民族差や生活習慣の差も含め、開存率への影響を考慮する必要がないと判断された。また、国内外での処置方法、グラフト材料、併用機器、併用薬も類似していることが確認された。得られた 18 文献のうち、本試験の一次開存率の定義「追加治療を行うことなく、閉塞が認められないこと」と定義を同じくする国内 1 報²³、海外 4 報²⁴⁻²⁷の一次開存率の加重平均は 79.6%であった。

この一次開存率（79.6%）から、フォローアップの違い、公表バイアス、解析方法の違いを考慮して、実臨床における外科的バイパス術の一次開存率は■%前後になると推定した。本治験モデルは、予定症例数、PG65%、検出力を考慮すると、実際に補助一次開存率が■%、又はそれ以上でなければ成功することが困難なデザインになっており、本試験で本品が PG65%を上回ることを証明することで、■%前後と推定される外科的バイパス術成績と同等であることが証明できると考えた。

② PG 設定に用いた文献と本治験の患者背景の差分

患者の年齢は本品群が高い傾向が見られたが、比較できた限りにおいて、性別やその他の既往歴は、PG の設定に用いた 5 文献のほぼ範囲内であった。Rutherford 分類について

は、全ての文献において明記されていた訳ではなかったものの、症状（跛行、重症虚血等）から判断したところ、様々な群が含まれていることが分かった。したがって、PGの設定に用いた文献の成績は、一般的な外科手術の成績を反映するものと考えた。本品群において Rutherford 分類 4 群及び 5 群の患者登録が少なかった理由は、1) に示したとおり、ランオフ血管の本数を考慮した結果であると考ええる。

以上をふまえた本品の有効性については以下のとおり考察する。

本品はTASC II C型、D型病変のうち、ランオフ血管を有する複雑病変に対して外科的バイパス術に代わり得る治療法であると考ええる。本品は海外でも広く使用され、本品の長区域における臨床成績が蓄積されてきている（表17）。

表 17. 本品の長区域における海外臨床試験成績

		Lammer ^{28,29} N=72	Saxon ³⁰ N=113 (119 肢)	Zeller ³¹ N=71
試験モデル		多施設共同、前向き、ランダム化、単盲検	多施設共同、前向き、シングルアーム	多施設共同、前向き、シングルアーム
デバイスモデル		本品	本品	本品
TASC II	A	0	17 (14%)	0
	B	20 (28%)	30 (25%)	0
	C	18 (25%)	35 (29%)	71 (100%)
	D	34 (47%)	37 (31%)	
平均病変長		19.0±6.3 cm	19 cm (5-37 cm)	26.5±5.31 cm (20-40 cm)
閉塞の割合		56 (79%)	67 (56%) (閉塞の平均長さ 22cm)	65/70 (92.9%)
一次開存率*	1 年	70.9% (ITT) 78.1% (TPP)	73%	67.0%
	2 年	63.1% (ITT) 69.4% (TPP)	—	—
二次開存率	1 年	89.9% (TPP)	92%	96.9%
	2 年	89.0%	—	—
TLR 回避率		84.6% (1 年) 79.4% (2 年)	—	78.2% (1 年)

*一次開存率の定義は以下の通り。

Lammer : DUS による PSVR が ≤2.5 で再狭窄率が 50%以下、かつ治療部位の TLR の実施がないこと。

Saxon : 治療部位における再処置を伴わずかつ DUS による PSVR が 2.5 未満で再狭窄若しくは閉塞を示す所見が得られないこと、又は血管造影において狭窄が >50%の所見が得られないこと。

Zeller : 治療部位の再狭窄又は閉塞の所見がないこと。

海外における本品の長区域の一次開存率は術後1年で70%前後であり、TLR回避率は80%前後であった。試験ごとに多少のばらつきはあるものの、本品は病変長によらず成績がほぼ一定であることが示されたと考える。

また、本品とは治療対象となる病変長が異なるが、本邦における既承認のSFA用ステント「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」（承認番号：22400BZX00013000）、「ミサゴ」（承認番号：22400BZX00463000）、「SMART ステント」（承認番号：22500BZX00195000）及び「SMART CONTORL ステント」（承認番号：22500BZX00194000）と本品の成績を比較するため、TLR 実施率（開存率は試験毎に定義が異なり、比較が困難であるため、術後12か月時点におけるTLR実施率での評価とした）等を比較した結果を表18に示す。

表 18. 術後 1 年における既承認品の臨床試験成績との比較

	本品	Zilver PTX (多施設国際共同試験)	ミサゴ (OSPREY 国内試験)	ミサゴ (OSPREY LONG 試験)	SMART** (SM-01 試験)
平均病変長	218±58mm (N=103)	54.6±40.7mm (N=242)	79.113±37.947mm (N=50)	139.410±42.209mm (N=34)	92.1±38.3mm (N=51)
TLR 実施率*	12% (12/100)	9.5% (21/220)	18.0% (9/50)	20.6% (7/34)	7.8% (4/51)
死亡率	1.9% (2/103)	3.4% (8/235)	2.0% (1/50)	2.9% (1/34)	0.0% (0/51)
下肢切断率	0.0% (0/103)	0.5% (1/220)	0.0% (0/50)	0.0% (0/34)	0.0% (0/51)
血栓症発生率	血栓症 0.0% (0/103)	治療対象病変 部の血栓症 2.6% (6/235)	ステント血栓症 0.0% (0/50)	ステント血栓症 0.0% (0/34)	記載なし

*Zilver PTX については Clinically drive TLR、本品、ミサゴ及び SMART ステントについては全ての TLR を指す。

**術後 1 年時点のデータである。

本治験の平均病変長は他試験と比較して長いにも関わらず、病変長15 cm 以下を対象として承認を取得した既承認のSFA用ステントと同程度のTLR 実施率であったことから、本品の成績は既承認品に劣るものではないと考える。以上のことから、本治験の結果、及び海外で集積された臨床試験の結果等から、本品の使用が適切と判断される長区域の患者に対しては安全かつ有効に使用することが可能である。

総合機構は以下のとおり考える。

本治験において設定された達成基準は、参考にした外科的バイパス術文献の一次開存率が80%前後（95%信頼性下限値は75%前後）であったこと、本品群では主にTASC II C型病変が多く含まれていたことを考えると、申請者の説明するバイアスや検出力等を考慮してもやや低い数値であり、補助一次開存率は一次開存率より高い値が出ることも踏まえると甘い設定であった懸念がある。一方で、本治験の結果においては一次開存率92.1%が示され、術後12か月時点でRutherford分類が1群以上改善している臨床的成功率は90.9%（90/99例）であり、TASC II C型病変や長病変（本治験での平均病変長：平均21.8 cm）を含めても良好な成績が得られている。本邦既承認のSFA用ステントとの比較（表18）については、別試験成績で患者背景も異なるため、単純な比較は困難であるものの、より複雑病変が含まれている本治験成績は、既承認ステントの成績に劣るとはいえない結果であった。

本治験成績から、本品は、血管内治療デバイスとして、C型、D型病変のうち、本治験において登録された範囲においては、本邦既承認品の対象病変よりもより長区域病変に対し、有効性は認められると判断したが、ガイドライン等において示されているエビデンスに鑑み、本品による血管内治療を、外科手術が第一選択として推奨されているTASC IIにおけるC、D型病変全てに対して第一選択として推奨する根拠は未だ十分ではないと考える。したがって、これらの情報を添付文書において情報提供した上で、適切に適用判断が行われることが重要であると考えます。

3) 本品の安全性について

① 有害事象

総合機構は、Rutherford分類が術前よりも悪化した1例の詳細及びステントグラフト血栓症の発生状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

Rutherford分類が術前よりも悪化した1例は術後3か月フォローアップ時にステントグラフト閉塞が認められ、機械的血栓除去術によるTLRが実施されたが、転帰は未回復であることが報告された。その後、術後306日経過した時点において、被験者の治験継続辞退により本治験への参加は中止された。

② 抗血小板療法

本治験では血管内治療を実施する最低48時間前に、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、アスピリンとチエノピリジン系の2種類以上の抗血小板剤投与（以下「DAPT」という。）が開始された。また投与期間は、術後最低6か月間は2種類以上の抗血小板治療を行い、さらに、術後12か月間は投与継続が推奨された。

総合機構は、本品の特性を踏まえ、適切な市販後の抗血小板療法について、申請者に考察を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本治験において投与された抗血小板剤の内訳は、アスピリン 96.1%、クロピドグレル 75.7%、チクロピジン 16.5%、シロスタゾール 32.0%であり、6か月フォローアップ時での DAPT の服用率は 98.0 %、12か月時では 86.3 %であった。

海外における本品の DAPT 推奨期間は一律に設定されていないが、複数の文献^{28,30-32}によると、ヘパリンボンディング層を持つタイプでは6か月以上の DAPT が行われていた。本治験を実施するにあたっては、本品が BMS と異なり、ステントグラフトの構造上、留置部位におけるグラフト表面の内皮化までの期間、BMS よりも長い期間の DAPT が必要となること、さらに上述した海外での DAPT 期間に関する報告があることから、6か月間を必須と規定することが妥当と考えた。内皮化までの期間が明確ではないことから長期間の服用が望ましいが、合併症等の関係から長期服用が困難な患者がいることが想定されること、冠動脈疾患患者を対象とした報告ではあるが6か月以上の DAPT は出血性事象のリスクが高まるという報告があること、及び症例検討会における医師からの助言に鑑み、6か月以降12か月については推奨とした。

③ 既存の血管内治療デバイスと比較した安全性について

既承認の SFA 用ステントと比較した本品の安全性については、表 18 に示したように、対象病変長が長かったにも関わらず Major adverse limb event (MALE) に関しても同等以上であった。

総合機構は、本品の安全性については、以下のとおり考える。

血栓症については、事象として報告をされた症例はなかったものの、ステントグラフト閉塞 8 件、再狭窄 3 件のうち、血栓除去術又は血栓溶解術が 7 件に行われ、血栓症による閉塞あるいは狭窄であったと考える。血栓症について、事前の定義が明確ではなかった可能性があり、これら以外にも血栓症が生じていた可能性は否定できない。本治験におけるステントグラフト血栓症の定義、及び血栓症が発生した可能性のある症例があることを踏まえ、本品の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本試験では、ステントグラフト血栓症を特定の評価項目として確認することを予定していなかったため、ステントグラフト血栓症の定義は規定していなかった。したがって、これまでの冠動脈の血管内治療分野におけるステント血栓症の定義や、下肢の末梢血管におけるステント血栓症等の一般的な考え方から、下記に基づく評価を行った。

はじめに、ステントグラフト血栓症の定義を「血栓に起因すると臨床的に判断され、画像診断により認められた閉塞事象」とし、有害事象一覧にある施設からの報告を確認した結果、ステントグラフト血栓症の報告件数が 0 件であったため、「報告なし」とした。血栓

症の発生については、医師による臨床的な判断を要することから、施設からの報告に基づき、発生事象は無かったとすることは妥当と考える。閉塞事象については下記の2つの発生メカニズムの可能性が考えられる。

- 新生内膜肥厚によりエッジ狭窄が進行し、ステントグラフト内の血流に影響をおよぼし、血栓性のステントグラフト閉塞が発生する場合
- 本品ステントグラフト内腔壁面に血栓が付着し、その影響により、ステントグラフト内の血流に影響を及ぼしステントグラフト閉塞となる場合

一般に、急性期（術後30日前後）の閉塞については血栓に起因する可能性が考えられるが、閉塞については様々な要因によって発生する可能性が考えられること、及び一旦閉塞が生じるとその発生要因にかかわらずステントグラフト内に血栓化が生じることを踏まえ、各事象の発生要因を特定することは困難であり、血栓に起因する閉塞が含まれていることを完全に否定することはできず、ステントグラフト血栓症の発生率を算出することは困難であると考えられる。

一方、血栓症の臨床上的リスクについては、急性下肢虚血（Acute limb ischemia、以下「ALI」という。）によって評価可能であると考えられる。ALIは、原因を問わず下肢切断に至る可能性がある血流の急激な減少とされ、発症後短時間での処置が必要であり、血管閉塞後の下肢切断のリスクを伴う事象のため、その発生率は臨床的観点から非常に重要な事象として考えられる。本治験の結果、ALIの報告及び下肢切断の発生はなく、また海外で実施した本品とBMSの比較試験においても、ALI発生率に差は無く、BMSに比べた本品のリスクが高いものとは考えられない。その結果を表19に示す。

表 19. 本品と BMS での ALI 発生率の比較（術後 1 年のフォローアップ）²⁸

	本品 n = 66	BMS* n = 63	p-value
再狭窄 (>50%)	9 (14%)	22 (35%)	0.007
閉塞	6 (9%)	4 (6%)	0.74
急性下肢虚血	1 (1.5%)	0	1.0

* : Life Stent, Protégé EverFlex Stent, SMART-Control stent (術後 1 年時の一次開存率が 80%以上の結果を示したことから選択した。)

これらの結果より、本品の血栓症に関する安全性について、BMS と比較して特段リスクが上昇するものではないと考える。

本品の安全性について総合機構は以下のように考える。

本治験はこれまでの SFA 用ステントと比べると長病変に適用しているにも関わらず、安全性上の大きな懸念事項は認められていない。しかしながら、SFA におけるステント血栓

症の定義は確立されておらず、閉塞病変について、血栓が原因と特定することは困難である一方、本治験において確認されたステントグラフト閉塞 14 件（10 例）のうち、6 例において抗血小板薬が休薬されていたこと、文献報告にて ALI が 1 件 1.5%発生していることを踏まえると、本品におけるステント血栓症発生のリスクが低いとはいえないと考える。また、本品は既存の SFA 用ステントとは異なるカバードステント構造であること、既存品よりもより長い病変へ適応されること、及びヘパリンボンディング層を持つ特徴を踏まえ、DAPT の推奨期間については明確に情報提供するとともに、一定期間 DAPT が必要となるリスクについても適切な注意喚起をすべきと考える。また、ステント血栓症、ステントグラフト閉塞については、疑い症例も含め使用成績調査において、より詳細に情報を収集し、適切なリスク低減措置を講じる必要があると考え、申請者に指示した。

申請者はこれを了承し、添付文書において「狭窄又は閉塞病変を治療する場合は、血管内治療を実施する前に医師の判断により抗血小板剤の投与を開始すること。本品による治療後少なくとも 6 か月間は 2 種類以上の抗血小板剤（抗凝固剤を含む）の服用を強く推奨する。治療後 6 か月以降 12 か月までは服用を継続することを推奨する。」との注意喚起が行われた。

4) 本品の対象病変長の上限值を設定しない妥当性について

申請時の対象病変長は 10 cm 以上とされ、上限值については設定されなかった。本治験においては平均 21.8 cm（最小 10.0 cm～最大 37.0 cm）の病変長に対して治療が行われており、外科手術又は SFA における TASC II A、B 型血管内治療と同様の成績が示されたこと、病変長が長くなっても成績が大きく下がるような現象が見られなかった（表 20）。総合機構は、以上の結果及び使用対象部位である SFA の長さは、邦人において一般的に 30 cm 前後であることを考えると、対象病変長の上限值を設定しなくとも、臨床で使用されると想定される病変に対しては有効性及び安全性が担保されていると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

表 20. 標的病変長別の補助一次開存率

	被験者数	術後 12 か月時点の補助一次開存	
		開存	
標的病変長	100	91	(91.0%)
10 – 15 cm	12	12	(100.0%)
15 – 20 cm	21	20	(95.2%)
20 – 25 cm	34	32	(94.1%)
25 – 30 cm	23	18	(78.3%)
30 – 35 cm	8	7	(87.5%)
35 – 40 cm	2	2	(100.0%)

一方、本品は上述したように、ステント血栓症のリスクを伴い、SFA に対する既承認の金属ステントより長期の DAPT を必要とすること、本治験においては TASC II における D

型病変は 10 例のみ含まれていたことなどに鑑み、長区域への本品の適応に関しては、病変形態、DAPT のリスクを踏まえ、リスク・ベネフィットバランスを十分に考慮して、適応を判断するよう添付文書にて注意喚起を行うことが妥当と判断した。また、使用成績調査にて、より長区域の病変に対する本品の安全性について、十分に情報を収集し、必要に応じて適切なリスク低減措置を講じることが重要と判断した。

なお、専門委員により適応領域については膝窩動脈が除かれていることが明確に分かるよう、「浅大腿動脈」との記載が望ましいとの意見を得たことから、使用目的で明確に記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

外傷性又は医原性血管損傷治療、及び血管開存治療、それぞれに対する使用成績調査の概要が提出された。

(1) 外傷性又は医原性血管損傷治療

申請者は、胸部・腹部・骨盤内の動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈又は肺動脈を除く）における外傷性又は医原性血管損傷患者に対する治療について、有効性及び安全性を確認することを目的として、承認日より■年間に渡り、対照血管径 4.0～12.0 mm の胸部・腹部・骨盤内の動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈又は肺動脈を除く）における外傷性又は医原性血管損傷患者 30 例に対して、追跡期間を治療日より 1 年間とした使用成績調査を行うと説明した。また重点調査項目を「本品の留置・止血の成功」とし、治療時の患者背景、留置や止血の成功の有無、重篤な有害事象・不具合等、並びに治療後 1 年目の重篤な有害事象・不具合の有無及び対応処置の有無等を確認することを説明した。

(2) SFA 領域における血管開存治療

申請者は、市販後の使用実態において、SFA に病変がある症候性 PAD 患者に対する治療について、有効性及び安全性を確認することを目的に、対照血管径 4.0～7.5 mm の SFA に病変がある対象病変長 10cm 以上の症候性 PAD 患者 250 例に対して追跡期間を 5 年間とした使用成績調査を行うと説明した。また重点調査事項を「ステント破断」とし、治療時及び治療後 12、24、36、48、60 か月における Rutherford 分類、ABI（又は TBI）、デュプレックス超音波、血圧、及び単純 X 線（36～60 か月は単純 X 線のみ、24 及び 48 か月はステント破断が疑われる場合のみ単純 X 線評価を実施。）の評価、並びに有害事象の確認を行うことを説明した。

<審査の概要>

(1) 外傷性又は医原性の血管損傷治療

総合機構は、本品を用いた血管損傷治療については、現時点において、前向きな臨床データが得られておらず、文献報告においても非常に限られた症例数での評価しかされていないことから、使用成績調査により実臨床でのバイアスを可能な限り排除した情報収集を行い、得られた情報を基に適切な対応を取る必要があると考える。本品の安全性は、本品の性能だけでなく術者の適応判断、手技等に影響を受けると想定されることから、専門協議における議論を踏まえ、当該項目の他に、可能な限り連続症例での本品による治療の選択背景等に関する情報も集めることが必要であると判断した。また、術後1、6、12か月時点での留置血管の開存性、本品の開存性、有害事象（末梢臓器の虚血性変化、再出血の有無、エンドリーク等）、追加治療の有無等を調査し、中・長期的な臨床成績を評価すること、さらに各患者に使用した抗血小板療法の詳細を調査し、実臨床における抗血小板療法の状況を情報収集し、必要に応じ適切なリスク低減措置をとることが妥当と判断した。以上を踏まえ、申請者に使用成績調査の実施計画書案の修正を求めたところ、申請者はこれを修正した総調査期間5年（販売準備期間■か月、登録期間■年、追跡期間1年、調査票回収・解析・データ固定期間■か月）の使用成績調査計画書案を提示した。さらに、総合機構は、本品の性能を十分に発揮し、より安全に使用するためには、本品の対象となる疾患の病態や解剖学的特徴、機器の取扱い等について十分な教育訓練を受けた医師によって使用される必要があると考えられること、及び本品の留置に伴い重篤な有害事象が発生した場合、速やかに適切な対応を行うことが必要となるため、緊急時の体制と設備が整った施設において使用される必要があると考えられることから、承認条件1及び2を付すことが妥当と考えた。

(2) 血管開存治療

総合機構は、症例数の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

一般にSFA領域におけるBMS留置に伴うリスクとして「ステント破断」及び「ステント血栓症」がある。本治験開始当初の諸外国における本品の使用実績（■本）においてステント破断の報告が0.02%未満であり、本品のステント破断のリスクは極めて低いと考えられたものの、当該適用においては正座をする等の欧米とは異なる日本の生活習慣が本品の安全性及び有効性に与える影響は否定できないと判断し、本治験を実施した。その結果、治療後12か月後でのステント破断は確認されなかった。本邦既承認SFA用ステントの12か月時点のステント破断率と比較しても本品のステント破断率が高くないことを考えると、既承認品と同じく250症例の使用成績調査を行うことが妥当と考えた。また、「ステント血栓症」についても、当該症例数で十分に評価可能と考える。

総合機構は、以下のとおり考える。

本治験における Kaplan-Meier 法による 760 日目までの補助一次開存率（■■■■年■■月■■日時点）は 83.3%が確認されている（表 14）。一方、表 17 に示した長病変に対する臨床試験において術後 2 年における一次開存率 63.1%が報告されている。また、70 名の患者（平均標的病変長 17.4±7.0 cm、TASC II C 型、D 型を 84%含む）に本品を用いて治療を行った術後 3 年までの結果をまとめた文献³³においては、一次開存率（超音波検査により標的病変において再狭窄・閉塞が確認されないこと）が、術後 1 年、2 年、3 年で 73%、64%、58%であったと報告されている。これらの臨床試験においては、本治験と比較して術後 1 年における成績が低かったことから 2 年以降の成績が 60%前後と更に低くなったと考えられる。本治験での症例数は限られており、海外において以上に示したような長期成績が確認されていることから、使用成績調査において、本邦の実臨床における長区域病変に対する本品の安全性について、市販後の情報収集を行い、得られた情報を基に適切な対応を取る必要があると考える。特に既存の SFA 用ステントの対象範囲外となる、15 cm を超える病変長に対して本品を用いた際の、ステント破断、ステント血栓症について情報を収集する必要があると考える。申請者が設定した症例については、長区域病変を対象として設定する必要がある。また、既存の SFA 用ステントの対象範囲となる病変長についても情報を収集する必要があると考える。本治験において血栓等による閉塞や狭窄が確認されていることから、その他の調査事項として、血栓症、TLR、ステント閉塞、ステント狭窄の発生の有無、及びその原因と時期を調査するとともに、各患者に使用した抗血小板薬の種類及び期間についても調査を行い、必要に応じて適切なリスク低減措置を講じることが妥当と判断した。以上を踏まえ、申請者に使用成績調査の実施計画書案の修正を求めたところ、申請者はこれを修正した対象病変長 15cm 以上の症候性 PAD 患者 250 例に対する総調査期間 6 年 10 か月（販売準備期間■■か月、登録期間■■か月、追跡期間 5 年、調査票回収・解析・データ固定期間■■か月）の使用成績調査計画書案を提示した。

また、総合機構は、本治験は本品留置後 5 年間の追跡調査を行う計画となっており、本品の長期成績は重要であることから、その追跡調査結果も経年報告するとともに、必要に応じて適切な安全対策等をとる必要があると考え、承認条件 1 を付すことが妥当と考えた。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概要>

平成 26 年 11 月 20 日付 薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

<審査の概要>

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「へ.臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」<審査の概要>

に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、書面による調査が可能であった資料について当該調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、デリバリーカテーテルにステントグラフトが装填されたデリバリーシステムである。本品の審査における主な論点は、(1) 血管損傷治療における有効性及び安全性、適用範囲、並びに製造販売後の適正使用について、(2) 血管開存治療における有効性及び安全性についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 血管損傷治療における有効性及び安全性、適用範囲、並びに製造販売後の適正使用について

鎖骨下動脈、腸骨動脈、上腸間膜動脈及び肝動脈において、本品及び前世代品である Hemobahn を用いて外傷性及び医原性血管損傷治療が行われた文献 22 報による臨床評価報告書が提出された。血管損傷用ステントグラフトは、海外で長年使用されていること、本邦において適応は異なるものの同様のステントグラフトが承認されていることから、その治療コンセプトは世界的に確立していることを前提に文献で評価可能であるかを検討した。その結果、血管損傷に対する臨床試験の実現可能性は低く、本邦においては、末梢血管損傷用ステントグラフトが存在せず医療ニーズが高いこと、本品は救命デバイスとしての位置づけであり、ベネフィットは大きいと考えられることを踏まえ、標的部位へのデリバリー性能、一定のシーリング性能が非臨床試験にて確認されれば、文献にて、末梢血管適応部位への留置可能性と止血が成功した症例を確認することで本品の有効性及び安全性の評価を行うことは可能と判断した。

文献で評価された症例は 33 例と非常に限られており、追加治療となった症例も含めると 32 例 (97.0%) で一次止血の成功が報告されているものの、公表バイアスもあることを考慮すると実際の止血成功率は文献報告より低い可能性もあるが、少なくとも止血に成功した症例は確認できたと考えた。本品の安全性については、閉塞関連事象が報告されているものの、再出血や本品に起因する死亡は認めなかった。血管損傷の際には本幹を閉塞して止血を得ることもあるため、これらの有害事象は臨床的に許容可能であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。非臨床試験結果においてデリバリー性能、止血性能等、ステントグラフトとしての基本性能は確認されており、既存の末梢血管用ステントグラフトが承認されていない現状に鑑み、本品を医療現場に提供する意義は大きいと考えた。一方、本

品の長期安全性については十分なデータが得られていないことから、本品の使用目的を救命のための緊急措置に用いるものであることを明確にした上で、添付文書において一時的な止血が得られた後においても、十分な経過観察が必要である旨注意喚起することが妥当と判断した。

製造販売後の使用にあたっては、本品を用いた治療のリスクを最小限にするために、血管損傷部位の解剖学的要件を十分に熟知した医師が、既存の治療法も含め、適切な治療方法、治療デバイスを選択することが重要と考えた。また止血が完遂できなかった場合、又は合併症が生じた場合の対応等について十分な経験を有する医師が本品を使用することが重要と考えた。製造販売後対策としては、トレーニングの徹底とともに、日本 IVR 学会が作成予定の適正使用指針が遵守されるよう対策を講じる予定となっている。また、現時点において、前向きな臨床データが得られておらず、文献報告においても非常に限られた症例数での評価しかされていないことから、対照血管径 4.0～12.0 mm の胸部・腹部・骨盤内の動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈又は肺動脈を除く）における外傷性又は医原性血管損傷患者 30 例に対して、総調査期間 5 年（販売準備期間■か月、登録期間■年、追跡期間 1 年、調査票回収・解析・データ固定期間■か月）の使用成績調査において実臨床の情報収集を行い、得られた情報を基に適切な対応を取る必要があると考えた。

(2) 血管開存治療における有効性及び安全性について

症候性 PAD 患者の血流を改善することを目的として本品を使用した際の臨床試験成績に関する資料として、国内臨床単腕試験の成績が提出された。本品はこれまで外科的バイパス術が第一選択として推奨されてきた TASC II C 型及び D 型病変を含めて対象とし、本試験の有効性達成基準は外科的バイパス術の成績を参考として設定された。本試験においては、外科的バイパス術が適用される患者のうち、臨床症状がやや軽い患者が中心に登録されていたが、本試験の結果においては補助一次開存率 91.0%が示され、術後 12 か月時点で Rutherford 分類が 1 群以上改善している臨床的成功率は 90.9% (90/99 例) であった。この結果から、血管内治療デバイスとして、既承認品が対象としている病変よりも、より長区域病変に対して、本品の有効性は認められると判断した。しかしながら、本試験においては外科バイパス術が適応となるような Rutherford 分類 4 以上の患者や重度石灰化の患者等が含まれていないこと、TASC II D 型病変は 10 症例であったこと、ガイドライン等において示されているエビデンスに鑑み、従来外科手術が第一選択として推奨されている TASC II C 型及び D 型病変に対して、本品が外科手術の代替となるとする根拠は未だ十分ではないと考える。本品の安全性については、外科バイパス術に比べて侵襲性が低いと考えるが、ステント血栓症により起きたと想定されるステントグラフト閉塞や狭窄が起きていること、本品は既存の SFA 用ステントとは異なるカバードステント構造であること、既存品よりもより長い病変へ適応されること、さらにヘパリンボンディングを持つ特徴を踏まえ、製造販売後における DAPT の推奨期間を明確にする必要があると考える。また、

SFA に対する既存の金属ステントよりも、長期の DAPT を必要とするリスクに鑑み、本品の適応に関しては、リスク・ベネフィットバランスを十分に考慮した上で判断することが重要である旨、添付文書にて、注意喚起することが妥当と判断した。加えて、対象病変長 15 cm 以上の症候性 PAD 患者 250 例に対して総調査期間 6 年 10 か月（販売準備期間 ■ か月、登録期間 ■ か月、追跡期間 5 年、調査票回収・解析・データ固定期間 ■ か月）の使用成績調査を行い、特に長区域病変におけるステント破断、ステント血栓症等の有害事象等について情報を収集し、適切なリスク低減措置をとる必要があると考えた。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、対照血管径 4.0～12.0 mm の胸部・腹部・骨盤内の動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈及び肺動脈を除く）に外傷性又は医原性血管損傷が生じ、止血困難な血液漏出のある患者の緊急処置に用いる。

また、本品は、対照血管径 4.0～7.5 mm の浅大腿動脈に病変がある対象病変長 10 cm 以上の症候性末梢動脈疾患患者の血流を改善する目的で使用する。

承認条件

【外傷性又は医原性の血管損傷治療】

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、胸部・腹部・骨盤内の動脈に対する外傷性又は医原性血管損傷治療に関連する十分な知識・経験を有する医師によって、本品の適用を遵守して用いられるよう、関連学会と協力して作成した適正使用指針の遵守を徹底し、適切な教育プログラムの受講を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師を有し、ステントグラフト内挿術に伴う合併症への緊急時の対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で、必要な措置を講ずること。

【血管開存治療】

1. 提出された臨床試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

なお、本品を使用成績調査の対象として指定し、使用成績調査期間は血管損傷治療を 5 年、血管開存治療を 6 年 10 か月とすることが妥当と判断した。また、本品は生物由来製品に該当する。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- ¹ 高橋健三, 慢性動脈閉塞症治療薬の基礎, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 2007;130:393~397.
- ² Saxon RR, et al. Randomized, Multicenter Study Comparing Expanded Polytetrafluoroethylene-covered Endoprosthesis Placement with Percutaneous Transluminal Angioplasty in the Treatment of Superficial Femoral Artery Occlusive Disease. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2008; 19: 823-832.
- ³ Laird JR, et al. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 267-276.
- ⁴ Krankenberg H, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length. *Circulation*. 2007; 116: 285-292.
- ⁵ Hörer, J., et al. A comparative histopathological study of heparin coated and uncoated polytetrafluoroethylene shunts in children with congenital heart defect. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2014; 5: 385-390.
- ⁶ DEWANJEE, M.K., Methods of assessment of thrombosis in vivo, In: Leonard E.F., Turitto V.T. and Vroman L. (Eds): *Blood in contact with natural and artificial surfaces*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1987;516: 541-571.
- ⁷ DEWANJEE, M.K., et al. Quantitation of comparative thrombogenicity of dog, pig, and human platelets in a hemodialyser. *Amer. Soc. Artif. Int. Organs J*.1992;38:88-90.
- ⁸ Richter GM, et al. Relationship between blood flow, thrombus, and neointima in stents. *J Vasc Interv Radiol*.1999;10(5):598-604.
- ⁹ 中村希代志ら.術後腓液漏による出血に対しIVRにて出血しえた3例. *Interventional Radiology* 25.2009; 1340-4520: 219.
- ¹⁰ 穴井洋ら.腹腔内出血に対するIVR 主幹部末梢動脈損傷による出血性病変に対するカバードステント留置術の有用性について. *日本腹部救急医学会雑誌* 34 巻 2 号.2014; 1340-2242:395
- ¹¹ 森廣俊明ら.亜全胃温存膵頭十二指腸切除術後、膵液瘻と感染合併による上腸間膜動脈瘤破裂を胆管用 covered stent を用いて止血を得た1症例. *日本臨床外科学会雑誌* 74 巻 12 号. 2013; 1345-2843:3522.
- ¹² 田村幸穂ら.カバードステントが有用であった3症例., *日本血管外科学会雑誌* 22 巻 2 号. 2013; 0918-6778:431
- ¹³ 中井質貴ら.上腸間膜動脈解離を伴う出血性上腸間膜動脈仮性動脈瘤に対してステントとステントグラフトにて治療した1例. *Interventional Radiology*27 巻 3 号. 2012;1340-4520:346.
- ¹⁴ 北川晃ら.上腸間膜動脈の仮性動脈瘤に対しステントグラフトを留置した1例. *Interventional Radiology*24 巻 3 号.2009;1340-4520:267-270.
- ¹⁵ 阿保大介ら.術後上腸間膜動脈出血に対して胆管用 covered stent(Niti-S ComVi)により止血できた3例. *Interventional Radiology*26 巻 2 号.2011;1340-4520:235.
- ¹⁶ 伊崎健太ら.冠動脈用ステントグラフトにて止血しえた右腎動脈損傷の1例. *Interventional Radiology*24 巻.2009;1340-4520.12-13
- ¹⁷ 羽川直宏ら.外傷性腎莖部動脈損傷に対し covered stent を用いて治療しえた1例. *Interventional Radiology*29 巻.2014;1340-4520.207.
- ¹⁸ 秋山直子ら.膵頭十二指腸切除後の仮性動脈瘤出血に対し冠動脈用カバードステントで止血し得た1例. *Interventional Radiology*27 巻 4 号.2012;1340-4520: 415-420.
- ¹⁹ 池田隆久ら.ステントグラフトにて止血しえた膵頭十二指腸切除術後出血の1例. *Interventional Radiology*25 巻.2010;1340-4520:190.
- ²⁰ 橋本毅ら.膵癌術後、胃十二指腸動脈断端仮性瘤に対し covered stent 留置にて止血し得た1例. *Interventional Radiology*23 巻.2008;1340-4520:8-9.
- ²¹ Task Force Members. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2851–2906.
- ²² Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of Vascular Surgery* Volume 61. ;3: 2S–41S.
- ²³ Kobayashi M, et al. Long Term Outcome of Femoropopliteal Bypass for Claudication and Critical Ischemia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004;12:208–12.
- ²⁴ Klinkert P, et al. Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 27(4): 357-362.

-
- ²⁵ Veith FJ, et al. Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infrainguinal arterial reconstructions. *J Vasc Surg.* 1986; 3(1): 104-14.
- ²⁶ van Det R.J., et al. Dacron or ePTFE for Femoro-popliteal Above-Knee Bypass Grafting: Short- and Long-term Results of a Multicentre Randomised Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37: 457-463.
- ²⁷ Rückert RI, et al. Midterm results of a precuffed expanded polytetrafluoroethylene graft for above knee femoropopliteal bypass in a multicenter study. *J Vasc Surg.* 2009; 49(5): 1203-9.
- ²⁸ Lammer J, et al. Heparin-Bonded Covered Stents Versus Bare-Metal Stents for Complex Femoropopliteal Artery Lesions. The Randomized VIASTAR Trial (Viabahn Endoprosthesis With PROPATEN Bioactive Surface [VIA] Versus Bare Nitinol Stent in the Treatment of Long Lesions in Superficial Femoral Artery Occlusive Disease). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 1320-7.
- ²⁹ Lammer J, et al. Sustained Benefit at 2 Years for Covered Stents Versus Bare-Metal Stents in Long SFA Lesions: The VIASTAR Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015; 38: 25-32.
- ³⁰ Saxon RR, et al. Heparin-Bonded, Expanded Polytetrafluoroethylene-lined Stent Graft in the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: 1-Year Results of the VIPER (Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface in the Treatment of Superficial Femoral Artery Obstructive Disease) Trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24: 165-173.
- ³¹ Zeller T, et al. Heparin-Bonded Stent-Graft for the Treatment of TASC II C and D Femoropopliteal Lesions: The Viabahn-25 cm Trial. *J Endovasc Ther.* 2014; 21: 765-774.
- ³² Bosiers M, et al. Superiority of Stent-Grafts for In-Stent Restenosis in the Superficial Femoral Artery: Twelve-Month Results From a Multicenter Randomized Trial. *J Endovasc Ther.* 2015; 22: 1-10.
- ³³ Bahar Golcwehr, MD, et al. Three-year outcome of the heparin-bonded Viabahn for superficial femoral artery occlusive disease. *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY.* 2015;62(4):984-989.