

8. 臨床試験の試験成績等

総括

本臨床試験の総括を以下に示す。

試験の種類	対象	症例数	主な評価項目	登録期間	施設	資料番号
(1)中核試験	腹部大動脈瘤患者	161 例	・ 治療成功 ・ 技術的成功 ・ 瘤径拡大 ・ グraftの移動 ・ スtentグラフト完全性 ・ デバイスの開存性消失 ・ 二次的介入治療 ・ 全死亡 ・ MAE ・ エンドリーク ・ 瘤関連死 ・ 瘤破裂 ・ 開腹手術への転換	年 月 ～ 年 月 (データベース 固定日 : 年 月 日)	米国(28 施設) ドイツ(7 施設) チリ(1 施設) 計 36 施設	別添資料へ-1
(2)継続長期試験	腹部大動脈瘤患者	320 例	・ 瘤径拡大 ・ グraftの移動 ・ スtentグラフト完全性 ・ エンドリーク ・ デバイスの開存性消失 ・ 二次的介入治療 ・ 全死亡 ・ 瘤関連死 ・ 瘤破裂 ・ 開腹手術への転換 ・ 重篤な有害事象	年 月 ～ 年 月 (データベース 固定日 : 年 月 日)	中核試験群並び に継続登録群 ; ・ 米国(28 施設) ・ ドイツ(7 施設) ・ チリ(1 施設) 新規登録群 ; ・ 米国(13 施設) 計 49 施設	参考資料 5
(3)欧州登録研究	腹部大動脈瘤患者	501 例	・ 技術的成功 ・ 瘤径拡大 ・ エンドリーク (I/III) ・ 二次的介入治療 ・ グraftの移動 ・ デバイスの閉塞 ・ 全死亡 ・ 開腹手術への転換 ・ 瘤破裂	年 月 ～ 年 月 (データベース 固定日 : 年 月 日)	欧州 8 カ国 計 30 施設	参考資料 6

(1) 中核試験

本品を評価するための臨床試験は、腎動脈下の腹部大動脈ステントグラフト内挿術における本品の有効性及び安全性の評価を目的とし、年 月から 年 月に渡りアメリカ、ドイツ及びチリにおいて実施された。試験には 161 例が登録され、全例に対して Ovation (V3.0) を用いた治療が行われた。

登録された 161 例全てに本品によるステントグラフト内挿術が行われ、術後 1 年間に 9 例の中止を認め、そのうち 4 例が死亡であり、最終的に術後 1 年時に来院した症例は 152 例であった。

患者の年齢は平均 73±8 歳で男性が 80%以上であった。白人が 90%以上を占めた。腹部大動脈瘤の中核ネック長は平均 23.0±12.5mm、大動脈瘤径は平均 53.6±9.0mm であった。全患者 161 例中 9 例を除いて軽度以上の全身疾患を有しており、また重度以上の全身疾患の合併率は約 60%を上回った。疾患別では高血圧及び高脂血症の合併率が約 70%を上回り、次いで冠動脈疾患 (44.7%)、慢性閉塞性肺疾患 (27.3%)、末梢血管疾患 (23.6%)、不整脈 (21.7%)、糖尿病 (21.1%) 及び心筋梗塞 (20.5%) であった。喫煙歴は 70.2%であった。

主要有効性評価項目である術後 1 年の治療成功率は 99.3% (137/138 例、95%信頼区間下限値 96.8%) であり、パフォーマンスゴール (80%) を満たした。副次有効性評価項目について、術後 12 ヶ月の技術的成功率は 100%、5 mm を超える瘤径拡大は 0.7%、並びにステント破損は 2.5%であった。ステントグラフトの移動及びタイプ I 又は III エンドリークは認められなかった。腹部大動脈瘤に関連する二次的介入治療の実施率は 6.2%で、当該治療には主に血管内療法が行われたが二次的介入治療に伴う有害事象は認められず、全例で回復が認められた。

主要安全性評価項目である術後 30 日間の MAE 発生率は 2.5% (4/161 例、95%信頼区間上限値 5.4%) であり、パフォーマンスゴール (21.0%) を満たした。副次安全性評価項目について、術後 12 ヶ月の全死亡は 2.5%、腹部大動脈瘤関連死は 0.6%、MAE は 6.2%であった。腹部大動脈瘤破裂及び開腹手術への転換は認められなかった。

以上のデータから、本品による腹部大動脈瘤の血管内修復術を実施すれば、治療から 12 ヶ月後までの良好な結果が得られることが明らかとなった。

中核試験の主な評価項目に対する成績を下表に示す。

・ 主要有効性評価項目

評価項目	%(n/N)	95%信頼区間下限	パフォーマンスゴール	評価
術後 1 年の治療成功率	99.3% (137/138)	96.8%	80%	適合

・ 主要安全性評価項目

評価項目	%(n/N)	95%信頼区間上限	パフォーマンスゴール	評価
術後 30 日 MAE 発生率	2.5% (4/161)	5.4%	21%	適合

・ 副次評価項目

有効性評価項目	結果
技術的成功 ^{*1}	100% (161/161)
瘤径拡大> 5 mm ^{*2}	0.7% (1/150)
ステントグラフト移動 ^{*2}	0% (0/161)
タイプ I / III エンドリーク ^{*2}	0% (0/157)
ステントグラフトの破損 ^{*2}	2.5% (4/159)
デバイスの開存性消失 ^{*2}	0.6% (1/160)
二次的介入治療 ^{*3}	6.2% (10/161)
安全性評価項目	
全死亡 ^{*3}	2.5% (4/161)
腹部大動脈瘤関連死 ^{*3}	0.6% (1/161)
MAE ^{*3}	6.2% (10/161)
腹部大動脈瘤破裂 ^{*3}	0% (0/161)
開腹手術転換 ^{*3}	0% (0/161)

*1 ボディ 1 本とリム 2 本の挿入及び留置

*2 術後 1 年 F/U 迄

*3 術後 1 年間

(2) 継続長期試験

本品は米国承認条件として、目標 320 症例の継続長期試験の実施が義務づけられた。継続長期試験は臨床試験登録例（以下、中核試験群）に加えて臨床試験施設における目標症例数到達後の登録例（以下、継続登録群）及び新規施設における登録例（以下、新規登録群）を対象とし、術後 5 年間の経過観察を計画した。試験機器として臨床試験に用いられた Ovation (V3.0) の他、承認時に追加された Ovation Prime (V3.1) も使用された。

本報告は認可後 5 年次報告の 年 月 日時点のデータ固定された中間解析結果となり、目標登録症例数の 320 例が登録された。320 例中 161 例が臨床試験群、77 例が継続登録群、82 例が新規登録群であった。データ固定時点で 57 例の死亡、54 例の試験中止、15 例の追跡不能が認められた。

継続長期試験の主な評価項目に対する成績は下表のとおりである。

本品の安全性としては、5 年目で追加の血管内処置を拒否し、ホスピスケアが提供されていた 1 例の患者に瘤破裂が生じたものそれ以外の患者では瘤破裂は生じていない。また、開腹手術に転換した患者はいなかった。

本品の有効性としては、タイプ I、III、IV のエンドリークは発生していないが、タイプ II エンドリークの発生率が術後 1 年～5 年でそれぞれ 34.6%、32.8%、29.5%、23.0%、並びに 30.7%であった。また、5mm 超の瘤径拡大患者は術後 1 年～5 年にかけて 1.4%、4.7%、10.6%、15.4%、並びに 16.0%と増える傾向にあったが、5mm 超の瘤径縮小患者についても 32.1%、44.5%、45.0%、47.8%、並びに 52.8%と増加していた。なお、ステントグラフト移動は発生しなかった。

何れの評価項目についても本品の安全性と有効性を危惧する結果は確認されず、長期移植後においても良好な結果が得られることが明らかとなった。

評価項目	0-365 日	0-30 日	31-365 日	366-730 日	731-1095 日	1096-1460 日	1461-1885 日	
全死亡	3.4% (11/320)	0.3% (1/320)	3.1% (10/318)	5.4% (16/295)	5.3% (13/243)	4.8% (9/188)	5.7% (9/157)	
腹部大動脈瘤関連死	0.3% (1/320)	0.3% (1/320)	0.0% (0/318)	0.0% (0/295)	0.0% (0/243)	0.0% (0/188)	0.6% (1/157)	
腹部大動脈瘤破裂	0.0% (0/320)	0.0% (0/320)	0.0% (0/318)	0.0% (0/295)	0.0% (0/242)	0.0% (0/187)	0.6% (1/157)	
開腹手術転換	0.0% (0/320)	0.0% (0/320)	0.0% (0/318)	0.0% (0/295)	0.0% (0/242)	0.0% (0/187)	0.0% (0/157)	
二次的介入治療	3.4% (11/320)	0.3% (1/320)	3.1% (10/318)	5.4% (16/295)	5.3% (13/243)	4.8% (9/188)	5.7% (9/157)	
評価項目	治療から 1 年 F/U まで	1 ヲ月 *1	6 ヲ月 *1	1 年 *1	2 年 *1	3 年 *1	4 年 *1	5 年 *1
5 mm 超の拡大*2,*3	N/A	N/A	0.5% (1/222)	1.4% (3/215)	4.7% (9/191)	10.6% (17/160)	15.4% (21/136)	16.0% (17/106)
5 mm 超の減少	N/A	N/A	16.2% (36/222)	32.1% (69/215)	44.5% (85/191)	45.0% (72/160)	47.8% (65/136)	52.8% (56/106)
ステントグラフト移動 *2,*3	0.0% (0/238)	N/A	0.0% (0/225)	0.0% (0/215)	0.0% (0/191)	0.0% (0/160)	0.0% (0/136)	0.0% (0/106)
エンドリーク*2,*3								
タイプ I	N/A	0.0% (0/226)	0.0% (0/216)	0.0% (0/205)	0.0% (0/174)	0.0% (0/146)	0.0% (0/122)	0.0% (0/88)
タイプ II	N/A	40.7% (92/226)	36.1% (78/216)	34.6% (71/205)	32.8% (57/174)	29.5% (43/146)	23.0% (28/122)	30.7% (27/88)
タイプ III	N/A	0.0% (0/226)	0.0% (0/216)	0.0% (0/205)	0.0% (0/174)	0.0% (0/146)	0.0% (0/122)	0.0% (0/88)
タイプ IV	N/A	0.0% (0/226)	0.0% (0/216)	0.0% (0/205)	0.0% (0/174)	0.0% (0/146)	0.0% (0/122)	0.0% (0/88)
起源不明	N/A	3.1% (7/226)	4.6% (10/216)	3.9% (8/205)	4.0% (7/174)	6.8% (10/146)	5.7% (7/122)	3.4% (3/88)

ステントグラフト完全性 *2	1.9% (6/318)	0.3% (1/313)	0.9% (2/228)	2.2% (6/273)	3.9% (9/229)	6.3% (10/160)	7.5% (10/133)	7.2% (7/97)
デバイスの開存性消失*4	N/A	0.3% (1/311)	0.0% (0/232)	0.4% (1/278)	0.8% (2/243)	0.0% (0/176)	1.4% (2/141)	0.9% (1/116)

*1 解析期間：1 ヶ月（1-91 日）、6 ヶ月（91-304 日）、1 年（305-547 日）、2 年（548-911 日）、3 年（912-1277 日）、4 年（1278-1642 日）、5 年（1643- 1885 日）

*2 コアラポ報告による評価。

*3 試験計画書、新規登録群の患者は施設報告による評価となることから、本評価項目の患者数には含まれていない。

*4 施設報告による評価

(3) 欧州登録研究

本登録研究は、現実の患者集団における Ovation（V3.0）と Ovation Prime（V3.1）の安全性と性能に関する臨床的証拠を発展させるために行われた。2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに欧州の 30 施設において 501 例が登録され、264 例に Ovation（V3.0）、237 例に Ovation Prime（V3.1）が用いられた。本結果は 2012 年 12 月 1 日でデータ固定された中間解析結果であり、術後 1 ヶ月、6 ヶ月、1 年及び 2 年以降 5 年まで 1 年ごとの経過観察が計画された。

ボディ及びリム 2 本の留置成功と定義される技術的成功は、手技を行った 501 例中 500 例で達成し、技術的成功率は 99.8% であった。欧州登録研究のその他の評価項目に対する成績を下表に示す。

臨床成績は高い技術的成功率、並びに低率にてステントグラフト移動、タイプ I/III のエンドリーク、開腹手術への転換、並びにデバイスの閉塞の発生が確認された。また、瘤破裂が生じた患者はいなかった。これらの結果は Ovation（V3.0）並びに Ovation Prime（V3.1）が、腹部大動脈瘤（AAA）を有する患者の治療に安全且つ有効であることを示していた。

評価項目	0-365 日	0-30 日	31-365 日	366-730 日	731-1095 日	1096-1460 日	1461-1885 日
全死亡	5.0% (25/501)	0.4% (2/501)	4.6% (23/499)	4.9% (23/468)	3.2% (14/439)	1.6% (6/383)	1.7% (3/179)
腹部大動脈瘤破裂	0.2% (1/501)	0.2% (1/501)	0.0% (0/499)	0.0% (0/468)	0.0% (0/439)	0.0% (0/383)	0.0% (0/179)
開腹手術への転換	0.2% (1/501)	0.0% (0/501)	0.2% (1/499)	0.4% (2/468)	0.0% (0/439)	0.0% (0/383)	0.0% (0/179)
AAA に関連する二次的介入治療	7.4% (37/501)	2.8% (14/501)	4.6% (23/499)	1.7% (8/468)	2.7% (12/439)	1.6% (6/383)	0.6% (1/179)
評価項目	1 ヶ月 *1	6 ヶ月 *1	1 年 *1	2 年 *1	3 年 *1	4 年 *1	5 年 *1
タイプ I エンドリーク	0.88% (4/454)	0.97% (4/410)	1.76% (7/397)	0.30% (1/356)	0.9% (2/233)	1.9% (2/106)	0.0% (0/3)
タイプ III エンドリーク	0.44% (2/454)	0.24% (1/410)	0.25% (1/397)	0.00% (0/356)	0.0% (0/233)	0.0% (0/106)	0.0% (0/3)
ステントグラフト移動	0.0% (0/440)	0.0% (0/408)	0.5% (2/391)	0.3% (1/351)	0.4% (1/232)	0.0% (0/106)	0.0% (0/3)
デバイスの閉塞	0.7% (3/456)	0.5% (2/421)	0.3% (1/399)	0.0% (0/358)	0.0% (0/234)	0.0% (0/106)	0.0% (0/3)
5 mm 超の拡大	N/A	3.5% (12/339)	3.4% (12/351)	6.4% (20/311)	7.5% (16/212)	11.3% (11/97)	33.3% (1/3)

*1 解析期間：1 ヶ月（1-90 日）、6 ヶ月（91-304 日）、1 年（305-547 日）、2 年（548-911 日）、3 年（912-1277 日）、4 年（1278-1642 日）、5 年（1643- 1885 日）

8.1 臨床試験成績等

8.1.1 中核試験

(別添資料 へー1)

中核試験の概要を以下に示す。

試験の目的	腹部大動脈瘤患者に Ovation を使用した場合の安全性及び有効性を検討すること。
試験の種類	前向き、単群、逐次登録、非無作為化、多施設共同国際試験
症例数	登録数：161 例、留置数：161 例
対象患者	腹部大動脈瘤を有する患者。
試験期間	■年■月～■年■月■日（解析対象のデータベース固定日）
観察期間	1 年以上（5 年が経過するまで追跡予定）
主要評価項目	<u>有効性評価項目</u> 治療成功を達成した患者の割合。患者を治療成功例とみなすためには、以下の基準が満たされる必要がある。 - 技術的成功（大動脈ボディ 1 本と腸骨リム 2 本の挿入及び留置の成功と定義） - 12 ヶ月後にタイプ I 及び III のエンドリークがない - 12 ヶ月後にステントグラフトの移動がない - 12 ヶ月後に腹部大動脈瘤の拡大がない - 12 ヶ月後まで腹部大動脈瘤の破裂、開腹手術への転換がない <u>安全性評価項目</u> 最初の手術から 30 日以内に主要有害事象（MAE）が発生した患者の割合
副次評価項目	<u>有効性評価項目（12 ヶ月後まで）</u> • 技術的成功（大動脈ボディ 1 本と腸骨リム 2 本の挿入及び留置の成功と定義） • 腹部大動脈瘤の拡大 • ステントグラフトの破損 • ステントグラフトの移動 • タイプ I 及び III のエンドリーク <u>安全性評価項目</u> • 30 日後及び 12 ヶ月後の死亡率 • 30 日後及び 12 ヶ月後の腹部大動脈瘤関連死 • 12 ヶ月後までの主要有害事象 • 12 ヶ月後までの腹部大動脈瘤の破裂 • 12 ヶ月後までの開腹手術への転換 <u>臨床的有用性評価項目</u> • 出血量 • 手術時間 • 入院期間 • 麻酔の種類 • 血管アクセス方法の種類
実施施設	米国(28 施設)、ドイツ(7 施設)、チリ(1 施設) 計 36 施設 詳細は表 8.1.1-1 のとおり。

使用方法	腹部大動脈瘤を有する患者への植込み。
選択基準	患者は、以下の選択基準をすべて満たす場合、本臨床試験に参加できるものとした。 • 年齢が 18 歳以上の患者。 • 男性患者又は妊娠していない女性患者（妊娠可能な女性では、本臨床試験への組入れ前に妊娠検査で陰性の結果が得られていなければならない）。 • 施設内審査委員会／倫理委員会が承認した同意書に署名した患者。 • 腹部大動脈瘤の待機的開腹手術に適格であると治療担当医師が判断した患者（すなわち、米国麻酔学会 [ASA] による分類でカテゴリーI、II 又は III の患者）。ASA カテゴリーIV の患者でも、余命が 1 年を超えるとみなされれば組入れ可とする。 • 腎動脈下に、以下のいずれかの基準に合致する腹部大動脈瘤を有する患者。 a. 腹部大動脈瘤径が 5.0 cm 以上。 b. 過去 6 ヶ月以内に動脈瘤の大きさが 0.5 cm 増加。 c. 動脈瘤がみられない近傍の大動脈部位の横径と比較して、動脈瘤の最大径が 1.5 倍を超える。 • TriVascular 社製 Ovation Abdominal Stent Graft System による血管内アクセスが可能な、開存した腸骨動脈又は大腿動脈を有する患者。 • 低位腎動脈口より下の、動脈瘤がみられない大動脈の近位ネック長が 7 mm 以上と適した長さの患者。 • 動脈瘤がみられない遠位腸骨動脈の長さ（シールゾーン）が 10 mm 以上と適した長さの患者。修復の結果、少なくとも 1 本の内腸骨動脈の開存状態が保持されなければならない。 • 動脈瘤がみられない大動脈の近位ネック内径が 16～30 mm と適した内径の患者。 • 動脈瘤がみられない遠位腸骨動脈の内径が 8～20 mm と適した内径の患者。 • 「低位腎動脈から最も上位にある内腸骨動脈までの長さが 13 cm 以上」という解剖学的基準を満たす患者。 • 傍腎動脈（juxtarenal）大動脈のネック角が 60 度以下の患者（近位ネック長が 10 mm 以上の場合）又は 45 度以下の患者（近位ネック長が 10 mm 未満の場合）。 • 求められているフォローアップ検査をすべて受ける意思のある患者。

除外基準	患者は、以下のいずれかの除外基準に該当する場合、本臨床試験に参加できないものとした。 1. 解離性動脈瘤を有する患者。 2. 急性破裂動脈瘤を有する患者。 3. 急性血管損傷がみられる患者。 4. 緊急手術を必要とする患者。 5. 胸部大動脈に動脈瘤又は解離がみられることが判明している患者。 6. 真菌性動脈瘤又は活動型全身性感染症がみられる患者。 7. 不安定狭心症（症状が進行性に悪化する狭心症、安静時狭心症又は夜間狭心症の新規発症、持続性狭心症の発症のいずれかと定義）に罹患している患者。 8. 過去 6 ヶ月以内に心筋梗塞又は脳卒中（脳血管発作）を発症したことがある患者。 9. 腹部大動脈瘤の修復後 30 日以内に大手術又は介入が予定されている患者。 10. 結合組織疾患（マルファン症候群やエーラース・ダンロス症候群など）の既往歴を有する患者。 11. 出血障害の既往歴を有するか、もしくは輸血を拒否する患者。 12. 透析依存性の腎不全に罹患しているか、もしくはベースライン時の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える患者。 13. 抗凝固薬又は造影剤に過敏反応を示すか、もしくはこれらを投与してはならないことが判明しており、前投薬の使用が適切ではない患者。 14. ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリエチレングリコールをベースとするポリマー、フッ素化エチレンプロピレン、ニチノールのいずれかにアレルギー反応を示すか、もしくは不耐容であることが判明している患者。 15. 大動脈の X 線撮像を妨げられる体型の患者。 16. 余命が 1 年未満と限られている患者。 17. 現在、研究段階の別の医療機器又は医薬品に関する臨床試験に参加している患者。 18. 前投薬の投与や求められている治療、そして治療後の業務及び評価の実施を妨げると治験責任医師が判断するその他の医学的、社会的、あるいは精神的状態にある患者。
------	---

表 8.1.1-1 実施施設及び各患者数

国	施設 #	施設名	治療期間	人数 (%)
合計				161
チリ				20 (12.4%)
	101A			20 (100%)
ドイツ				30 (18.6%)
	102A			12 (40%)
	103A			1 (3%)
	104A			6 (20%)
	106A			2 (7%)
	107A			2 (7%)
	108A			5 (17%)
	110A			2 (7%)
米国				111 (68.9%)
	200A			5 (5%)
	201A			15 (14%)
	203A			5 (5%)
	207A			6 (5%)
	208A			4 (4%)
	209A			6 (5%)
	210A			4 (4%)
	213A			3 (3%)
	216A			4 (4%)
	217A			2 (2%)
	218A			1 (1%)
	220A			3 (3%)
	224A			6 (5%)
	225A			1 (1%)
	226A			3 (3%)
	228A			11 (10%)
	229A			6 (5%)
	230A			2 (2%)
	232A			1 (1%)
	234A			2 (2%)
	235A			1 (1%)
	239A			1 (1%)
	240A			4 (4%)
	241A			1 (1%)
	242A			8 (7%)
	245A			1 (1%)
	247A			2 (2%)
	248A			3 (3%)

(1) 海外臨床試験データの本邦への外挿性

本臨床試験は海外で実施された。海外臨床試験成績の本邦への外挿性について、以下に考察する。

本邦における腹部大動脈用ステントグラフトは、クックゼニス、エクスクルーダー、パワーリンク、TALENT 及び ENDURANT 等の類似品が既に承認されており手技が確立されている。また日本循環器学会等の合同研究班より「大動脈・大動脈解離診療ガイドライン（2011 年改訂版）」が制定されステントグラフト内挿術の適用は既に一般化したものであると考えられる。

本品は手技中にボディの管状部（ポリマー充填リング）へポリマーを注入し、ポリマーを硬化させて血管壁へ密着し、固定させることが可能であり、使用方法に新規性を有すると考えられる。使用方法に関連し、既承認品と差分を有すると考えられる内容を次表に示す。

	差分の内容	従来法との比較及び新規性の評価
1	ポリマーの混合、及びボディへポリマー注入を行う点	本品の操作は独自性を有するため、操作方法を熟知した者により使用前のトレーニングを実施する必要があるが、使用するポリマーはすべてキット化されており混合操作は簡便であること、特別なカテーテル操作は必要とされずデリバリーカテーテルのハンドル部からポリマーを注入できること、注入時にはオートインジェクターを使用して注入圧をコントロールできること、X 線透視下でポリマーが充填される様子を監視しながら注入できることから、術前に手順を習熟することで問題なく使用することが可能である。
2	ポリマーが硬化するまでボディ用デリバリーカテーテルの抜去を行わない点	手技的な新規性はなく、添付文書や取扱説明書に記載しているポリマー硬化時間を理解した上であれば、問題なく使用可能である。
3	本品の適用には中枢側ネック長（ランディングゾーン）を必要としない点	中枢側ネック長の代わりに「腎動脈下 13 mm の大動脈径が 16 mm～30 mm の範囲」にあることを確認する必要がある。術前の画像診断は既承認品と同様に造影 CT を推奨し、特別な診断を必要とするものではない。

以上のとおり、本品における手技中のポリマー注入に関しては既承認品の術式と異なる点であるものの、シリンジを挿入しポリマーを注入する操作に特段の新規性はなく、またこれを除く他の手技は同様であるため、本品によるステントグラフト内挿術は我が国の医療実態に適用し得るものであると考えられた。

既に本品が承認されている欧米各国において Endologix 社では各施設が本品の使用を開始するためにトレーニングを受けることを義務付けており、本邦でも海外で実施されているトレーニングと同一の内容として以下の内容を義務付ける予定である。

1. 製品及び操作方法に関する教育

以下の内容に準じたワークショップを開催する。

① 座学講習

- ・ 製品概要
- ・ 使用（操作）方法の解説
- ・ サイジングとプランニング

本内容は以下の内容から構成されている。

➤ プランニングシートにおける血管測定部位と製品の関連性

➤ メインボディのサイズ選択と注意点 ➤ 動脈径の各測定部位（血栓／石灰化測定法）におけるサイジングの注意点 ➤ 腸骨動脈径の各測定部位（血栓／石灰化測定法）におけるサイジングの注意点 ➤ メインボディ選択時のオーバーサイジングに関する注意喚起 ➤ ネック角の測定と方向性 ➤ リムのサイズ選択と注意点
・ 臨床成績（臨床試験成績や市販後成績を通じて製品への理解を深める） ・ ポリマー漏出に関するトラブルシューティング（詳細は STED p.462 における表 8.1.1- 59 を参照のこと） ・ フォローアップ（使用成績調査にも関連） ・ 使用成績調査への協力依頼
② ビデオ講習 ・ 製品の操作方法をアニメーション及び実際の手技の視聴（操作方法の理解）
③ ハンズオン実習 ・ デモンストレーション用デバイスを用いた操作体験 ・ 疑似疾患モデルを用いた操作体験
2. 製品特徴を理解した上での患者選択 ・ 本品使用経験を有する医師に、臨床使用における注意点等を講演 ・ 術前術後や術中データ（動画など）を提示し、質疑応答 ・ 指導医制度が導入された場合、外国人医師を招聘し、必要最低限の症例数を経て指導医登録する
3. サイジング&プランニングの実践 ・ 指導医監督のもと、サイジング&プランニングの実習

また、海外で行われた中核試験を本邦の審査に外挿している既承認品（ENDURANT スtent グラフトシステム、22300BZX00385000）と本品の中核試験の解剖学的要件に関する受け入れ基準を表 8.1.1-2 に比較する。2 つの中核試験の受け入れ基準は非常に類似しているが、製品の特長から本品は短いネック長の患者にも使用可能となる。よって、患者背景としてネック長の平均値は短くなるが、それ以外は類似すると考えられる。

次に、本邦における症例の患者背景はステントグラフト実施基準管理委員会が公表しており、本品の中核試験の患者背景と比較する（表 8.1.1-3）。本品の中核試験では 60 度を超えるネック角の患者は含まれていないので差異が生じているが、男女比、患者年齢、併存症、並びに瘤径サイズについては類似しており、ネック長については製品の特徴を示す内容となっている。

よって、本品の中核試験の患者背景は本邦における症例の患者背景と類似していることから、本品の中核試験を本邦の審査に外挿できると判断した。

表 8.1.1- 2 既承認品における中核試験の解剖学的要件に関する受け入れ基準の比較

Ovation (本品)	ENDURANT (22300BZX00385000)
- 腎動脈下に、以下のいずれかの基準に合致する腹部大動脈瘤を有する患者。 a. 腹部大動脈瘤径が5.0 cm以上。 b. 過去6ヵ月以内に動脈瘤の大きさが0.5 cm増加。 c. 動脈瘤がみられない近傍の大動脈部位の横径と比較して、動脈瘤の最大径が1.5倍を超える。 - TriVascular社製Ovation Abdominal Stent Graft Systemによる血管内アクセスが可能な、開存した腸骨動脈又は大腿動脈を有する患者。 - 低位腎動脈口より下の、動脈瘤がみられない大動脈の近位ネック長が7 mm以上と適した長さの患者。 - 動脈瘤がみられない遠位腸骨動脈の長さ（シー ルゾーン）が10 mm以上と適した長さの患者。修復の結果、少なくとも1本の内腸骨動脈の開存状態が保持されなければならない。 - 動脈瘤がみられない大動脈の近位ネック内径が16～30 mmと適した内径の患者。 - 動脈瘤がみられない遠位腸骨動脈の内径が8～20 mmと適した内径の患者。 「低位腎動脈から最も上位にある内腸骨動脈までの長さが13 cm以上」という解剖学的基準を満たす患者。 - 傍腎動脈（juxtarenal）大動脈のネック角が60度以下の患者（近位ネック長が10 mm以上の場合）又は45度以下の患者（近位ネック長が10 mm未満の場合）。	- 以下の1つ以上を特徴とする腹部大動脈瘤又は大動脈腸骨動脈瘤を有する。 a. 動脈瘤径が5cm を超える(測定した直径は流線と直角を成す)。 b. 動脈瘤径が4～5cmであり、過去 6ヶ月間に0.5cm以上成長している。 - 造影剤使用CT 又はMRA 画像上のエビデンスに基づき、以下の解剖学的基準をすべて満たす。 a. 腎動脈上の屈曲度は45度以下。 b. 腎動脈下の屈曲度は60度以下。 c. 腎動脈下動脈瘤の頸部長は最低10mm の非動脈瘤性大動脈とともに、最も下方の主要腎動脈の直下に位置する。 - 血管寸法、すなわち大動脈径、腸骨動脈径、並びに腎動脈から腸骨動脈分岐部及び内腸骨動脈までの長さがいずれもENDURANT 分岐型ステントグラフトの利用可能サイズの範囲にあり、またサイジング推奨値の範囲内である。 - 中枢側大動脈頸部径は、19mm以上、32mm以下である。 - 腸骨動脈末梢側固定部位の中心点では、両側とも直径が8mm以上、25mm以下である。 - 少なくとも開存している腸骨動脈1本及び大腿動脈1本を示す証拠画像が記録されている。また、デバイスの挿入を可能にする血管内導管の挿入が可能である。 - 末梢側に動脈瘤化していない腸骨動脈固定長が両側とも15mm以上ある。

表 8.1.1-3 患者背景の比較

ステントグラフト実施基準管理委員会の公表成績 ¹		Ovation（本品）
男性	86.1% (2,689 / 3,124)	87.6% (141 / 161)
女性	13.9% (435 / 3,124)	12.4% (20 / 161)
年齢	75.7±7.7 歳	73 ± 8 歳
併存症	高血圧	64.9% (2,028 / 3,124)
	呼吸障害	23.4% (732 / 3,124)
	脳梗塞	5.0% (8/161)：一過性脳虚血発作 8.1% (13 / 161)：脳卒中
	冠動脈疾患	44.7% (72 / 161)
	糖尿病	21.1% (34/161)
	腎機能障害	13.7% (22/161)
	開腹手術の既往	未集計
動脈瘤径		53.6 ± 9.0 mm
中枢頸部長		23.0 ± 12.5 mm
頸部角度 ≥ 60°		0% (0 / 161)

¹ 掲載サイト：<http://stentgraft.jp/pro/result/>

(2) 試験デザイン

国際的な前向き、単群、逐次登録、非無作為化、多施設共同試験は、腹部大動脈瘤患者を治療する際に使用した場合の Ovation の安全性及び有効性を検討するようにデザインされた。本臨床試験は、同一の治療・フォローアップ計画を用いて、米国、ドイツ、チリで実施された。

安全性に関する主要仮説は、Ovation による治療を実施した患者における 30 日後の主要有害事象の発生率を目標パフォーマンスゴールの 21%（11%の発生率と 10%の限界値を合計した値）と比較することで検定した。目標パフォーマンスゴールの 21%という割合は、Medtronic 社製 Talent で報告されている 30 日後の主要有害事象の発生率である 11%に基づく値に 10%の「非劣性」限界値を加算した値である。

安全性に関する主要仮説は以下のとおりに定義した。

- $H_0: \pi_T \geq 21\%$
- $H_1: \pi_T < 21\%$

ここで、 π_T は、Ovation による腹部大動脈瘤の修復術を受け、30 日後までの間に主要有害事象が 1 件以上発生する患者の予想される割合を表す。

安全性に関する仮説は、主要有害事象の発生率に関する片側 95%信頼区間の上限値を算出することにより検定した。なお、この解析には CEC の判定結果を使用した。 n を症例数とし、 $Z_{1-\alpha}$ は標準正規分布の上位 $(1-\alpha)$ 分位数を表すとする。主要有害事象の真の発生率に関する片側 95%信頼区間の上限値が 21%未満であれば、帰無仮説を棄却して対立仮説を正とみなすこととした。信頼区間の上限値の算出には、Wilson 信頼区間の数式を用いた。

$$U = \frac{(2np + Z_{0.05}^2) + Z_{0.05} \sqrt{Z_{0.05}^2 + 4pn(1-p)}}{2(n + Z_{0.05}^2)}$$

ここで、 p は主要有害事象の実際の発生率を示し、 Z_u は標準正規分布の上位 u 番目のパーセンタイルを表す。したがって、 $Z_{0.05} = 1.645$ となる。

なお、主要有害事象とは、以下に示す特定の事象と定義した。

- 死亡
- 心筋梗塞
- 脳卒中（一過性脳虚血発作は除く）
- 腎不全（腎機能不全は除く）
- 呼吸不全（慢性閉塞性肺疾患及び肺関連の合併症は除く）
- 麻痺（不全対麻痺は除く）
- 腸管虚血
- 術中出血（1,000 cc 以上）

主要有害事象は、本機器と関連していると判定される場合もあれば、関連していないと判定される場合もある。安全性の主要評価項目（30 日後）及び副次評価項目（1 年後）を検討するにあたってどの有害事象を主要有害事象とみなすかどうかは、CEC が決定した。

有効性に関する主要仮説は、Ovation による治療を実施した患者における 12 ヶ月後の治療成功率を目標パフォーマンスゴールの 80%と比較することで検定した。

本臨床試験の有効性に関する主要仮説は以下のとおりに定義した。

- $H_0 : \pi \leq 80\%$
- $H_1 : \pi > 80\%$

ここで、 π は予想される治療成功率を表す。 π に関する片側 95%信頼区間の下限値が 80%を超えていれば、Ovation は有効な機器であるとみなした。

この仮説は、Wilson の片側 95%信頼区間の下限値を算出することにより検定した。 n を症例数とし、 $Z_{1-\alpha}$ は標準正規分布の上位 $(1-\alpha)$ 分位数を表すとする。真の治療成功率に関する片側信頼区間の下限値が 80%を超えていれば、帰無仮説を棄却して対立仮説を正とみなした。信頼区間の下限値の数式は以下のとおりとした。

$$L = \frac{(2np + Z_{0.05}^2) - Z_{0.05} \sqrt{Z_{0.05}^2 + 4pn(1-p)}}{2(n + Z_{0.05}^2)}$$

ここで、 p は実際の治療成功率を表し、 Z_u は標準正規分布の上位 u 番目のパーセンタイルを表す。したがって、 $Z_{0.05} = 1.645$ となる。

なお、技術的成功とは、デリバリーカテーテルの挿入が成功し、なおかつボディ 1 本とリム 2 本の治療部位への留置が成功した場合と定義した。技術的成功率は、「技術的成功を達成した患者数／本臨床試験に登録した患者数」として算出した。

(3) 症例数及び設定根拠

本臨床試験の目標症例数は 150 例と設定され、161 例が登録された。

<症例数の設定根拠>

主要有害事象の発生率が 11%の場合、主要試験期に 150 例の患者を組み入れれば、片側有意水準 5%で安全性に関する主要仮説を 96%の検出力で検定できることになる。

12 ヶ月後の来院時点までの脱落率は約 15%と予想し、主要試験期の患者数を 150 例、脱落率を 15%と仮定すれば、およそ 130 例で 12 ヶ月後に主要有効性評価項目を検討するためのデータが入手されることになる。主要有効性評価項目の割合が 88.2%の場合、患者数が 130 例あれば、片側 α 水準 0.05 で有効性に関する主要仮説を 80%の検出力で検定できることになる。

(4) 解析対象集団

主要解析は **intent-to-treat** の原則に基づいて実施した。**intent-to-treat** 群には、アクセス血管にデリバリーシステムが挿入されたすべての患者を含めた。

技術的成功を達成し、なおかつ 12 ヶ月後に治療成功のその他すべての基準を満たした患者をすべて治療成功例とみなした。分母には、治療成功のいずれかの基準を満たさなかったすべての患者のほか、治療成功とみなされたすべての患者を含めた。治療成功のいずれかの基準を満たしたために失敗例とみなされなかったが、すべての基準を評価するにはデータが不完全であった患者は、データ点が欠落しているとして取り扱った。

組み入れたすべての患者を安全性及び有効性の解析対象とした。主要安全性評価項目及び主要有効性評価項目の主要解析では、**intent-to-treat** 群の欠測値がないすべての患者を用いた。欠測データが本臨床試験の結論に及ぼす影響を評価するため、感度解析を実施した。なお、各有効性評価項目の分母には、それぞれのフォローアップ期間中に読影可能な画像が得られた患者のみを含めた。

(5) 臨床試験業務

患者が腹部大動脈瘤修復術の候補者とみなされた時点で、本臨床試験に適格であるかどうかを連続的に評価し、適格性を確認した。

患者は以下の各期間で評価した。

- ・術前
- ・治療期間（留置・外科手術）
- ・退院前
- ・1ヵ月後
- ・6ヵ月後
- ・12ヵ月時（術後11～13ヵ月）
- ・5年後まで年1回

各検査の評価時期は次表のとおりである。

表 8.1.1-4 検査・観察項目

業務	ベースライン	治療	退院	1ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	1年	年1回
既往/手術歴	X ^{*3}							
身体検査	X ^{*3}		X	X	X	X	X	X
ABI 血圧比測定	X		X					
造影スパイラル CT	X ^{*4}			X	X	X	X	X
腹部 X 線 ^{*1}			X	X	X	X	X	X
臨床検査（BUN, creatinine, PT, PTT, INR） ^{*2}	X ^{*3}		X	X	X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X	X
併用薬（抗凝固剤、抗血小板薬、抗生物質のみ）	X	X	X	X	X	X	X	X
画像診断に基づくデバイス/動脈瘤評価（エンドリーク、位置移動、完全性、開存性）		X ^{*5}		X	X	X	X	X

*1 X 線画像は以下を前後、側面、左右斜位を必須とする。

*2 PT, PTT と INR はベースライン後に任意で行う。

*3 既往歴、身体所見、ABI 及び臨床検査値は手技 1 ヶ月前以内に実施。妊娠可能な女性患者は 血清 HCG テストが必要。

*4 ベースラインの造影 CT は術前 6 ヶ月以内の画像まで受容できる。

*5 当該来院時には CT が実施されないため、退院時にデバイスのみ評価する。

(6) 症例構成

本試験において合計 161 例の登録が行われ、全例で試験機器が留置された。試験開始から解析対象のデータ固定までの流れを以下に示す。

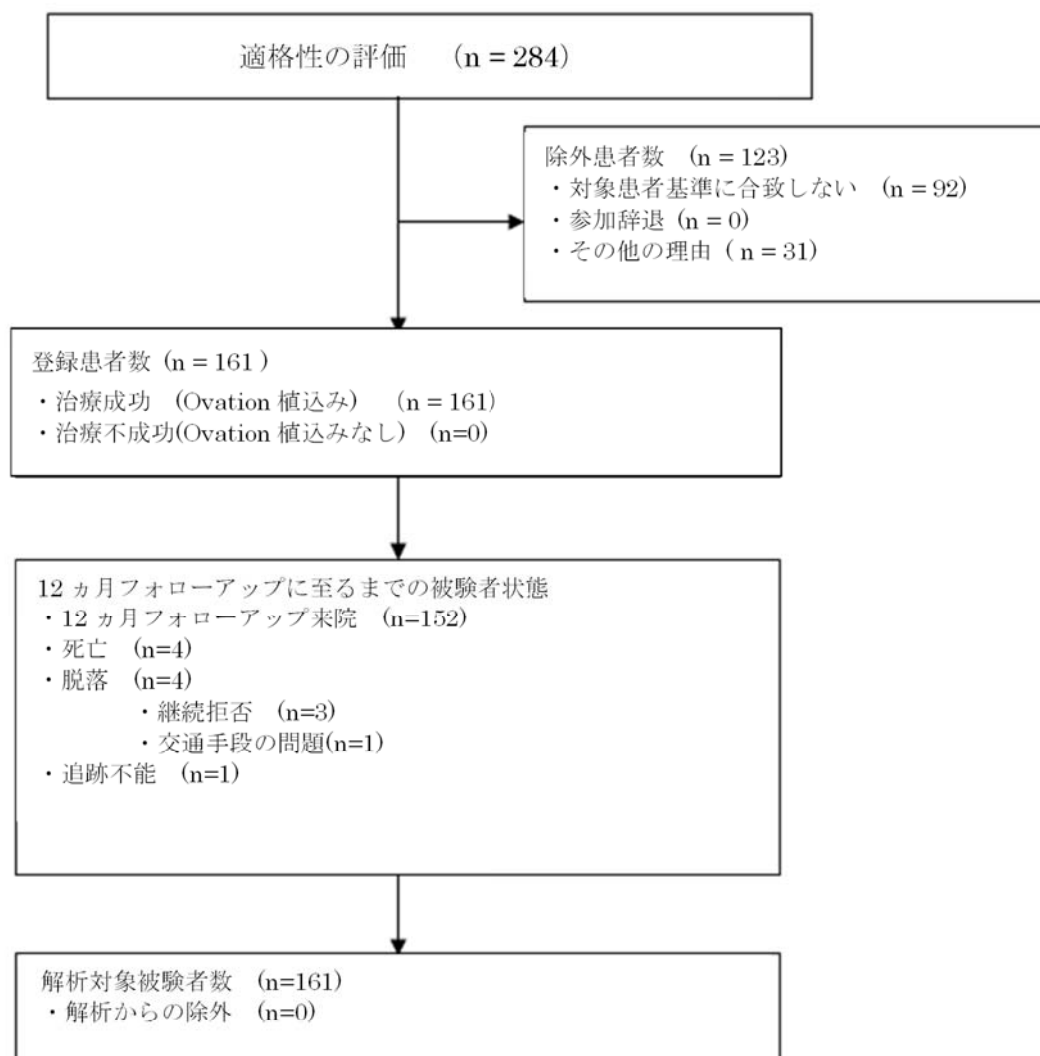


図 8.1.1- 1 評価対象患者のフローチャート

(7) 中止・脱落・プロトコール逸脱

12 カ月後のフォローアップ来院が行われなかった 9 例のうち、4 例が死亡、4 例が脱落（同意撤回 1 例、来院拒否・通院の問題 3 例）、1 例が追跡不能であった（表 8.1.1- 5）。

表 8.1.1- 5 中止症例

患者番号	手術日	中止日	手術日から中止日 までの期間(日)	中止理由
■	■	■	178	死亡
■	■	■	359	死亡
■	■	■	17	死亡
■	■	■	26	同意撤回
■	■	■	274	追跡不能
■	■	■	95	死亡

患者番号	手術日	中止日	手術日から中止日 までの期間(日)	中止理由
			374	来院拒否
			383	通院の問題
			455	来院拒否

登録した 161 例のうち、選択・除外基準をすべて満たしていたのは 158 例（98.1%）であった。プロトコール逸脱は、「重大」と「軽微」に分類した（表 8.1.1- 6）。

重大な逸脱として、登録した 2 例が過去 6 ヶ月以内に心筋梗塞又は脳卒中（脳血管発作）を発症したことがあり、除外基準に該当した。1 例は結合組織疾患により除外基準に該当していたと報告されたが、医師の要請を受けて当該患者の情報を CEC に提示したところ、同患者は結合組織疾患を患っていないことが確認された。

また、登録した 3 例が選択・除外基準を満たしてはいたものの、最初に誤った版の同意書に署名した。

表 8.1.1- 6 プロトコール逸脱

	n (%)
登録数	161
全ての選択基準/除外基準に合致した患者	158 (98.1%)
重大な臨床試験実施計画書逸脱が 1 つ以上ある患者	6 (3.7%)
- 除外基準 8 に該当していた ^{*1}	2
- 除外基準 10 に該当していた ^{*2}	1
- 患者が間違った ICF に署名	3
軽微な臨床試験実施計画書逸脱が 1 つ以上ある患者	108 (67.1%)
- ABI 未収集	22
- 身体検査一部未実施	14
- バイタルサイン一部未取得	23
- 人口統計未取得	1
- フォローアップ未実施	4
- 期間外フォローアップ実施	39
- その他	106
- 腎臓機能ラボ検査未実施	21
- スパイラル CT 未実施	4
- X 線未実施	19
- X-線が全 4 方向から撮像されていない	42

*1 除外基準 8：過去 6 ヶ月以内に心筋梗塞又は脳卒中（脳血管発作）を発症したことのある患者。

*2 除外基準 10：結合組織疾患（マルファン症候群やエーラーズ・ダンロス症候群など）の既往歴を有する患者。

表 8.1.1- 7 12 ヶ月フォローアップ期間中の患者管理状況

	退院時 %(n/N)	1 ヶ月 %(n/N)	6 ヶ月 %(n/N)	12 ヶ月 %(n/N)
各フォローアップ	100.0% (161/161)	100.0% (161/161)	97.5% (157/161)	94.4% (152/161)
フォローアップ完了	93.2% (150/161)	96.9% (156/161)	91.9% (148/161)	89.4% (144/161)
CT 画像-施設	N/A*1	98.8% (159/161)	95.7% (154/161)	93.2% (150/161)
CT 画像-コアラボ	N/A*1	99.4% (160/161)	95.7% (154/161)	93.2% (150/161)
X-線画像-施設	93.8% (151/161)	98.1% (158/161)	93.2% (150/161)	90.7% (146/161)
X-線画像-コアラボ	92.5% (149/161)	97.5% (157/161)	93.2% (150/161)	90.7% (146/161)

注：解析期間：退院時（治療から退院）、1 ヶ月（1-90 日）、6 カ月（91-304 日）、12 カ月（305-547 日）

*1 プロトコールでは退院時の CT 画像は要求されていない。

(8) 患者背景

ベースライン時において、患者の人口統計学的特性、病歴、画像上の大動脈腸骨動脈の特性を評価した。本臨床試験に登録した患者のほとんどが男性（87.6%）で白人（92.5%）であり、高齢者（年齢の平均値：73 歳）であった（表 8.1.1-8）。

患者は腹部大動脈瘤患者で典型的に認められる併存疾患に罹患しており、最も高頻度にみられたのは高血圧（84.5%）、高脂血症（70.2%）、喫煙歴（70.2%）であった。米国麻酔学会（ASA）の基準を用いて患者をリスク分類したところ、ほとんどが ASA クラス II（28.0%）又は III（59.6%）であった（表 8.1.1-9）。

腹部大動脈瘤径の平均値は 53.6 mm であり、大動脈腸骨動脈の特性は血管内修復術に概ね適していた（表 8.1.1-10）。

表 8.1.1- 8 患者の人口統計学的特性

分類	統計	結果 (N=161)
年齢 (歳)	平均 ± 偏差 中央値 最低、最高	73 ± 8 73 54, 95
性別		
- 男性	% (n/N)	87.6% (141/161)
- 女性	% (n/N)	12.4% (20/161)
人種		
- 白人	% (n/N)	92.5% (149/161)
- 黒人	% (n/N)	2.5% (4/161)
- アジア人	% (n/N)	0.0% (0/161)
- アメリカン・インディアンまたはアラスカ先住民	% (n/N)	0.0% (0/161)
- ハワイ先住民またはその他太平洋諸島民	% (n/N)	0.0% (0/161)
- 不明/その他	% (n/N)	5.0% (8/161)
民族		
- ヒスパニックまたはラテン系	% (n/N)	9.3% (15/161)
- 非ヒスパニックまたはラテン系	% (n/N)	89.4% (144/161)
- 不明	% (n/N)	1.2% (2/161)

表 8.1.1- 9 患者の病歴

分類	% (n/N)
ASA 分類	
- I	5.6% (9/161)
- II	28.0% (45/161)
- III	59.6% (96/161)
- IV	6.8% (11/161)
心血管疾患	
- 冠動脈疾患	44.7% (72/161)
- 弁膜症心疾患	11.8% (19/161)
- 狭心症	6.8% (11/161)
- 心筋症	6.8% (11/161)
- うっ血性心不全	7.5% (12/161)
- 心筋梗塞	20.5% (33/161)
- 不整脈	21.7% (35/161)
- 高血圧	84.5% (136/161)
- 低血圧	0.6% (1/161)
- 高脂血症	70.2% (113/161)
末梢血管疾患、脳卒中及び動脈瘤の病歴	
- 末梢血管疾患	23.6% (38/161)
- 頸動脈疾患	13.0% (21/161)
- 一過性脳虚血発作 (TIA)	5.0% (8/161)
- 脳卒中 (CVA)	8.1% (13/161)
- 動脈瘤の家族病歴	6.2% (10/161)
肺疾患病歴	
- 喫煙	70.2% (113/161)
- 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	27.3% (44/161)
消化器、泌尿生殖器、生殖器の病歴	
- 腎不全/または腎機能不全	13.7% (22/161)
- 糖尿病	21.1% (34/161)
- アルコール乱用	1.9% (3/161)
血液学的問題 (出血、凝固障害、貧血、血小板障害)	7.5% (12/161)
その他重大な疾患	75.8% (122/161)

表 8.1.1- 10 大動脈-腸骨動脈の特性

分類	統計	結果
近位大動脈 大動脈径(mm)、低位腎動脈から 35mm 中枢側*1	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	160 25.0 ± 2.7 25.0 19.0, 32.2
大動脈径(mm)、低位腎動脈部*2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 22.5 ± 2.7 22.5 17.5, 31.0
大動脈径(mm)、低位腎動脈から 7mm 末梢側*1	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 22.1 ± 2.9 21.9 16.0, 30.0
大動脈径(mm)、低位腎動脈から 13mm 末梢側*1	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 22.7 ± 3.1 22.0 16.6, 32.3
中枢ネック長 (mm)*2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 23.0 ± 12.5 21.9 1.0, 50.0
傍腎動脈部 (Juxtarenal) のネック角*1	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 19.1 ± 13.5 16.0 0.0, 60.0
大動脈瘤 大動脈瘤径 (mm)*2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 53.6 ± 9.0 52.5 37.8, 90.0
大動脈瘤直径の分布 (mm)	40.0-49.9 50.0-59.9 60.0-69.9 70.0-79.9 80.0-89.9 90.0-99.9	35.4% (57/161) 50.3% (81/161) 8.7% (14/161) 3.1% (5/161) 1.2% (2/161) 1.2% (2/161)
遠位大動脈 大動脈分岐部径 (mm)*2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 20.3 ± 6.9 18.5 11.5, 53.5
左腸骨動脈径 (mm)*2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 13.7 ± 3.3 13.0 8.7, 34.0

分類	統計	結果
左腸骨動脈アクセス最小径 (mm) *2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	159 7.0 ± 1.6 6.8 3.2, 11.5
右腸骨動脈径 (mm) *2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	161 13.9 ± 3.0 13.3 8.3, 23.4
右腸骨動脈アクセス最小径 (mm) *2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最小、最大	159 7.0 ± 1.6 7.0 3.5, 11.4

*1 実施医療機関の画像から示されたデータ。

*2 画像評価担当コアラボから示されたデータ。

(9) 手術背景

本臨床試験の手術データは次表のとおりであった。臨床的有用性は、報告された手術時間、術中出血量、入院期間、麻酔の種類、血管アクセス方法により評価した。42.9%の患者で完全経皮的アクセスが行われ、34.2%の患者で全身麻酔の必要はなかった。血管内手術時間は平均で 110 分であり、出血量はごくわずか（中央値：150 cc）で、入院期間は短かった（中央値：1 日）。

表 8.1.1- 11 手術データ

分類	統計	結果
手術時間 (分)	人数 平均 ± 偏差 中央値 最低、最高	161 110 ± 41 105 46, 264
出血量 (cc)	人数 平均 ± 偏差 中央値 最低、最高	158 231 ± 264 150 15, 2500
入院期間 (日) *2	人数 平均 ± 偏差 中央値 最低、最高	161 2 ± 3 1 0, 33
麻酔の種類*1		
- 全身麻酔	% (n/N)	65.8% (106/161)
- 局所麻酔	% (n/N)	16.8% (27/161)
- 区域麻酔	% (n/N)	23.6% (38/161)
- 鎮静	% (n/N)	11.2% (18/161)
アクセス方法		
- カットダウン法	% (n/N)	52.2% (84/161)
- 経皮的	% (n/N)	42.9% (69/161)
- 両方	% (n/N)	5.0% (8/161)

*1 同一患者で 2 種類以上あった場合、分子は合計と等しくない場合がある。

*2 退院前に死亡した患者では、死亡日を退院日として用いた。

機器の使用状況を直径別に次表に示す。本臨床試験では、ボディ、リム及びエクステンションの利用可能なすべての直径が使用された。

表 8.1.1- 12 機器使用状況

使用機器（本数）	サイズ	本数	使用率
ボディ (N=161)	20mm	4	2.5%
	23mm	35	21.7%
	26mm	58	36.0%
	29mm	45	28.0%
	34mm	19	11.8%
リム (N=322)	10 mm	17	5.3%
	12 mm	73	22.7%
	14 mm	107	33.2%
	16 mm	59	18.3%
	18 mm	46	14.3%
	22 mm	20	6.2%
エクステンション (N=44)	10 mm	3	6.8%
	12 mm	7	15.9%
	14 mm	21	47.7%
	16 mm	3	6.8%
	18 mm	6	13.6%
	22 mm	4	9.1%

(10) 主要有効性評価項目

本試験の主要有効性評価項目は 12 ヶ月後の治療成功率の評価となる。治療成功とは、以下の条件をすべて満たした患者の割合と定義した。

- ・ 技術的成功（ボディ 1 本とリム 2 本の挿入及び留置の成功と定義）
- ・ 12 ヶ月後のタイプ I 及び III のエンドリークの回避（コアラボによる評価）
- ・ 12 ヶ月後のステントグラフト移動の回避（コアラボによる評価）
- ・ 12 ヶ月後の腹部大動脈瘤拡大の回避（コアラボによる評価）
- ・ 12 ヶ月後までの腹部大動脈瘤破裂の回避（実施医療機関による評価）
- ・ 12 ヶ月後までの開腹手術への転換の回避

本治験に登録した 161 例のうち、11 例で 12 ヶ月後の CT スキャン画像が得られず、12 例の CT スキャン画像が主要有効性評価項目の検討に適していなかった（うち 7 例の画像はエンドリークについて読影できず、残る 5 例の画像からはエンドリークの起源を特定できなかった）。最終的には、138 例から主要有効性評価項目の検討に適した 12 ヶ月後の CT スキャン画像が得られ、23 例からは適した画像は入手されなかった。

有効性に関する主要仮説は、「12 ヶ月後に治療成功を達成した患者の割合は 80% よりも高く、信頼度は 95% である」とした。治療成功の達成率は 99.3%、95% 信頼区間の下限値は 96.8% であり、目標パフォーマンスゴールの 80% よりも有意に高かった（表 8.1.1-13）。

したがって、本臨床試験の主要有効性評価項目に有意性が認められた。

表 8.1.1- 13 主要有効性評価：12 ヶ月フォローアップまでの治療成功率

分類	%(n/N)	95%信頼区間下限	パフォーマンスゴール	評価
治療成功	99.3% (137/138)	96.8%	80.0%	適合

また、治療成功率に関しての感度分析も行った。欠測がある患者（23 例）を全て治療成功と仮定したベストケース分析では、術後 1 年の治療成功率は 99.4%（160 例/161 例）、95% 信頼区間下限値は 97.3% であり、パフォーマンスゴールの 80% を上回った。また、欠測がある患者を全て治療不成功と

仮定したワーストケース分析では、術後1年の治療成功率は85.1%（137例/161例）、95%信頼区間下限値は79.9%であり、パフォーマンスゴールを0.1%のみ下回る結果であった（表8.1.1-14）。また、転換点に関する分析を実施した結果、95%信頼区間の下限値を80%以上に維持しながら、12ヵ月後の画像データが入手されなかった23例中22例（96%）を治療失敗例に分類できた（表8.1.1-15）。

以上の感度解析の結果から、本治験の主要有効性評価項目に有意性が認められたと考えることができるほか、12ヵ月後のフォローアップデータが入手されなかった被験者の96%が12ヵ月後に治療失敗例であるという可能性の低い仮定に対しても、本治験の主要有効性評価項目の結果は極めて頑健であると考えられた。

表 8.1.1- 14 ベスト／ワーストケース分析

	治療成功率	95%信頼区間下限
ベストケース分析	99.4% (160/161)	97.3%
ワーストケース分析	85.1% (137/161)	79.9%

表 8.1.1- 15 転換点分析

総数	欠測患者数	既知の失敗例数	パフォーマンスゴール	成功率が目標 95% LCL より下に低下する前に許容される最大の追加失敗例数	転換点成功率 (n/N) (95% LCL)
161	23	1	80%	22	85.7% (138/161) (80.6%)

(11) 主要安全性評価項目

本試験の主要安全性評価項目は 30 日以内に主要有害事象(MAE) が発生した患者の割合となり、MAE は以下の事象が発生した場合とされている。

- ・ 死亡
- ・ 心筋梗塞
- ・ 脳卒中
- ・ 腎不全
- ・ 呼吸不全
- ・ 麻痺
- ・ 腸管虚血
- ・ 術中出血量 1,000 cc 以上

術後 30 日までに 4 例に 9 件の主要有害事象が報告された。内訳は、心筋梗塞が 2 件、腎不全が 2 件、「術中出血量が 1000 cc 以上」が 2 件、呼吸不全が 1 件、腸管虚血が 1 件、死亡が 1 件であった（表 8.1.1-16）。

安全性に関する主要仮説は、「治療から 30 日後までの主要有害事象の発生率は事前に規定したパフォーマンスゴールの 21%よりも低く、信頼度は 95%である」とした。治療を実施した患者における 30 日後までの主要有害事象の発生率は 2.5%（4 例/161 例）、95%信頼区間の上限値は 5.4%であり、パフォーマンスゴールの 21%よりも有意に低かった（表 8.1.1-17）。

したがって、本臨床試験の主要安全性評価項目に有意性が認められた。

表 8.1.1- 16 主要安全性評価内訳：術後 30 日までの MAE

分類	治療群% (n/N)
主要有害事象 ^{*1}	2.5% (4/161)
- 死亡	0.6% (1/161)
- 心筋梗塞	1.2% (2/161)
- 腎不全	1.2% (2/161)
- 呼吸不全	0.6% (1/161)
- 麻痺	0.0% (0/161)
- 脳卒中	0.0% (0/161)
- 腸管虚血	0.6% (1/161)
- 1000 cc 以上の術中出血	1.2% (2/161)

*1 複数の MAE 報告がある場合、重複集計であるため総計は小計の和と異なる

表 8.1.1- 17 主要安全性評価：術後 30 日までの MAE

分類	% (n/N)	95%信頼区間上限	パフォーマンスゴール	評価
主要有害事象	2.5% (4/161)	5.4%	21%	適合

(12) 副次有効性評価項目

① 技術的成功

技術的成功とは、デリバリーカテーテルの挿入が成功し、なおかつボディ 1 本とリム 2 本の治療部位への留置が成功した場合と定義した。

ボディ 1 本とリム 2 本の挿入及び留置の成功と定義した技術的成功の達成率は 100% (161 例/161 例) であった。

② 腹部大動脈瘤拡大

動脈瘤の拡大とは、画像評価コアラボの測定結果に基づき、1 ヶ月後の CT スキャン画像（欠落している場合は、1 ヶ月後に最も近い時点で得られた CT スキャン画像）上で測定された腹部大動脈瘤径と比較して同径が 5 mm を超えて増加した場合と定義した。

下表に術後 12 ヶ月までの腹部大動脈瘤径の変化状況を示す。術後 12 ヶ月時点で画像評価コアラボによって腹部動脈瘤径の拡大が特定された患者の割合は 0.7% (1 例/150 例) であり、大動脈瘤径の変化量は 6 ヶ月時点で 5.8 mm、12 ヶ月時点では 8.7 mm であった。

表 8.1.1- 18 12 ヶ月フォローアップまでの腹部大動脈瘤径の変化

分類	6 ヶ月% (n/N)	12 ヶ月% (n/N)
5 mm 超の拡大	0.6% (1/154)	0.7% (1/150)
5 mm 以内の変化	83.1% (128/154)	67.3% (101/150)
5 mm 超の減少	16.2% (25/154)	32.0% (48/150)

- ・ 解析期間：6 ヶ月 (91-304 日)、12 ヶ月 (305-547 日)
- ・ 各時点での分母は、その期間に読影可能なスキャン画像が 1 つ以上ある患者数である。

③ 移動

ステントグラフトの移動は、10 mm を超えて近位方向又は遠位方向に移動したことが確認された場合と定義され、治療から 12 ヶ月後までの間に画像評価担当コアラボによって機器の移動が特定された被験者の割合は 0% (0 例/161 例) であった。

表 8.1.1- 19 12 ヶ月フォローアップまでの位置移動

分類	治療から 12 ヶ月% (n/N)	6 ヶ月% (n/N)	12 ヶ月% (n/N)
位置移動	0.0% (0/161)	0.0% (0/154)	0.0% (0/150)

- ・ 画像評価担当コアラボから示されたデータ。
- ・ 解析期間：6 ヶ月 (91-304 日)、12 ヶ月 (305-547 日)
- ・ 各時点での分母は、その期間に読影可能なスキャン画像が 1 つ以上ある被験者数である。
- ・ 1 ヶ月後の画像はベースラインとなる。1 ヶ月後の画像が欠落していた場合、入手できる最初の術後画像をベースラインの評価手段とした。

④ ステンントグラフトの破損

治療から 12 ヶ月後までの間に 2.5%の被験者（159 例中 4 例）において、ステントグラフトの破損がコアラボによって特定された（表 8.1.1-20）。破損が最初に特定されるまでの期間は、30 日間で 1 例、6 ヶ月間で 1 例、12 ヶ月間で 2 例であった。いずれもプロキシマルステントの低ひずみ領域におけるステント破損であり、臨床的後遺症を伴うものはなかった。

表 8.1.1- 20 12 ヶ月フォローアップまでのステントグラフトの破損

分類	治療から 12 ヶ月 % (n/N)	1 ヶ月 % (n/N)	6 ヶ月 % (n/N)	12 ヶ月 % (n/N)
ステント破損	2.5% (4/159)	0.6% (1/157)	1.3% (2/150)	2.7% (4/146)

- ・ 画像評価担当コアラボから示されたデータ。
- ・ 解析期間：1 ヶ月（1-90 日）、6 ヶ月（91-304 日）、12 ヶ月（305-547 日）
- ・ 各時点での分母は、その期間に読影可能なスキャン画像が 1 つ以上ある被験者数である。欠落している又は読影不可能な 1 ヶ月後の評価手段は、入手できる退院時の X 線評価で補完した。
- ・ 分子は、その期間にステント破損が報告された被験者数である。ステント破損が 1 回報告されると、それ以後の各期間でも報告される。

上記 4 例のステント破損に関するコアラボ及び製造元による所見を表 8.1.1-21 に示す。4 例のうち 1 例が破損部位プロキシマルクラウンのストラット破損、3 例がミッドクラウンのストラット破損であった。

ステント破損を認めた患者の背景を表 8.1.1-22 に示す。2 例においては低位腎動脈部の大動脈径が本品の推奨血管径よりも小さく、その他 2 例においてもバンプ留置位置の目安となる低位腎動脈から 35 mm 中枢側の大動脈径が低位腎動脈部径よりも小さかった。このことからステントが十分に拡張されていない状態によりステントに負荷が掛かり、破損した可能性が考えられた。

表 8.1.1- 21 ステント破損に関するコアラボ及び製造元による所見

症例番号	破損部位	時期
■	プロキシマルクラウンのストラットが 2 本破損	術後 6 ヶ月
■	ミッドクラウンのストラットが 1 本破損	術後 1 年
■	ミッドクラウンのストラットが 1 本破損	術後 1 ヶ月
■	ミッドクラウンのストラットが 1 本破損	術後 1 年

表 8.1.1- 22 ステント破損を認めた患者の背景

症例番号	■	■	■	■
年齢	77 歳	83 歳	71 歳	62 歳
性別	男性	男性	女性	男性
留置したボディ直径	34 mm	29 mm	34 mm	34 mm
ボディに対する推奨血管径	27-30 mm	24-26 mm	27-30 mm	27-30 mm
大動脈径				
低位腎動脈部	25 mm	26.2 mm	25 mm	28 mm
低位腎動脈から 35mm 中枢側	27 mm	23 mm	24.9 mm	27 mm
中枢側ネック長	7 mm	9 mm	8 mm	26 mm
傍腎動脈部のネック角	15°	53°	24°	10°

⑤ タイプ I 又は III のエンドリーク

治療から 12 ヶ月後までの間にコアラボによって特定されたタイプ I 又は III のエンドリークの発生率は 0% (157 例中 0 例) であった。

表 8.1.1- 23 12 ヶ月フォローアップまでのタイプ I 又は III エンドリーク

分類	治療から 12 ヶ月 % (n/N)	1 ヶ月 % (n/N)	6 ヶ月 % (n/N)	12 ヶ月 % (n/N)
タイプ I / III のエンドリーク	0.0% (0/157)	0.0% (0/153)	0.0% (0/150)	0.0% (0/143)
-タイプ I	0.0% (0/157)	0.0% (0/153)	0.0% (0/150)	0.0% (0/143)
-タイプ III	0.0% (0/157)	0.0% (0/153)	0.0% (0/150)	0.0% (0/143)

- ・ 画像評価担当コアラボから示されたデータ。
- ・ 解析期間：1 ヶ月 (1-90 日)、6 ヶ月 (91-304 日)、12 ヶ月 (305-547 日)
- ・ 各時点での分母は、その期間に読影可能なスキャン画像が 1 つ以上ある患者数である。

(13) その他の有効性評価項目

① 全てのエンドリーク

治療から 12 ヶ月後までの間に画像評価担当コアラボによってタイプ I、III、IV のエンドリークは特定されなかった。1 年後のフォローアップ来院時におけるタイプ II エンドリークの発生率は 34.3% であった)。

表 8.1.1- 24 12 ヶ月フォローアップまでにコアラボが報告したエンドリーク

分類	治療から 12 ヶ月 % (n/N)	1 ヶ月 % (n/N)	6 ヶ月 % (n/N)	12 ヶ月 % (n/N)
エンドリーク	47.1% (74/157)	44.4% (68/153)	42.0% (63/150)	38.5% (55/143)
-タイプ I	0.0% (0/157)	0.0% (0/153)	0.0% (0/150)	0.0% (0/143)
-タイプ II	42.0% (66/157)	40.5% (62/153)	38.0% (57/150)	34.3% (49/143)
-タイプ III	0.0% (0/157)	0.0% (0/153)	0.0% (0/150)	0.0% (0/143)
-タイプ IV	0.0% (0/157)	0.0% (0/153)	0.0% (0/150)	0.0% (0/143)
-起源不明	8.9% (14/157)	3.9% (6/153)	4.0% (6/150)	4.2% (6/143)

- ・ 画像評価担当コアラボから示されたデータ。
- ・ 解析期間：1 ヶ月 (1-90 日)、6 ヶ月 (91-304 日)、12 ヶ月 (305-547 日)
- ・ 各時点での分母は、その期間に読影可能なスキャン画像が 1 つ以上ある患者数である。
- ・ 分子は各タイプのエンドリークの合計に一致しない場合がある (同じ患者に複数のタイプが特定された場合)

② エンドリークと動脈瘤径の変化との関係

術後 12 ヶ月までにエンドリークが報告された症例における動脈瘤径の変化を下表に示す。術後 12 ヶ月の時点で動脈瘤径の増加を伴うエンドリークはなかった。

表 8.1.1- 25 12 ヶ月フォローアップまでのエンドリークと動脈瘤径の変化とその関係

分類	5 mm 超の拡大 % (n/N)	5 mm 以内の変化 % (n/N)	5 mm 超の減少 % (n/N)
エンドリーク	0.0% (0/143)	35.0% (50/143)	3.5% (5/143)
-タイプ I	0.0% (0/143)	0.0% (0/143)	0.0% (0/143)
-タイプ II	0.0% (0/143)	31.5% (45/143)	2.8% (4/143)
-タイプ III	0.0% (0/143)	0.0% (0/143)	0.0% (0/143)
-タイプ IV	0.0% (0/143)	0.0% (0/143)	0.0% (0/143)
-起源不明	0.0% (0/143)	3.5% (5/143)	0.7% (1/143)

- ・ 画像評価担当コアラボから示されたデータ。
- ・ 解析期間：12 ヶ月（305-547 日）
- ・ 各時点での分母は、その期間に読影可能なスキャン画像が 1 つ以上ある患者数である。
- ・ 分子は各タイプのエンドリークの合計に一致しない場合がある（同じ患者に複数のタイプが特定された場合）

③ 機器の開存性

治療から 6 ヶ月後の時点で 1 例（0.7%）においてボディの狭窄による機器の閉塞が実施医療機関によって特定されたが、この問題はステントにより無事に解消された。

表 8.1.1- 26 12 ヶ月フォローアップまでのステントグラフト狭窄

分類	治療から 12 ヶ月 % (n/N)	1 ヶ月 % (n/N)	6 ヶ月 % (n/N)	12 ヶ月 % (n/N)
ステントグラフト狭窄	0.6% (1/160)	0.0% (0/159)	0.7% (1/153)	0.0% (0/151)

- ・ 実施医療機関の評価から示されたデータ。
- ・ 解析期間：1 ヶ月（1-90 日）、6 ヶ月（91-304 日）、12 ヶ月（305-547 日）

事象が発生した患者（XXXXXXXXXX）は 76 歳の白人男性で、低位腎動脈部の大動脈径 17.5 mm、中枢ネック長 35 mm、中枢ネック角 15°及び大動脈瘤径 51.4 mm であった。XXXX年XX月XX日に本品（20 mm 径のボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本）が留置され、術中有害事象を認めず手技は成功し術後 6 日目に退院した。術後 6 ヶ月フォローアップ時に本品留置部の狭窄が疑われ、造影 CT 検査を実施した。造影 CT 画像より、本品の移動及びエンドリーク所見は認められなかったが、ボディとリムの接続部に有意な狭窄が認められた。後日ステント留置によりこの問題は無事に解消された。

当該患者は、冠動脈疾患、弁膜心疾患、心房性不整脈（抗凝固療法中）、高血圧、高脂血症、末梢血管障害、アテローム性動脈硬化症、頸動脈疾患、内腸骨動脈瘤、慢性労作時呼吸困難、腎不全、勃起不全、慢性腎症（ステージ III）、慢性背部痛、下肢末梢神経障害、下肢静止不能症候群、多発性骨髄腫及び右眼一過性黒内障を既往又は合併しており、ASA 分類もグレード III である等、全身状態の悪化が認めていたことから、患者の背景がボディ狭窄の要因と考えられた。

④ 二次的介入治療

治療から 365 日後までの間に 10 例（6.2%）において合計で 12 回の腹部大動脈瘤に関連した二次的介入治療が行われ、12 回のうち 6 回はエンドリークが原因で実施され、3 回はボディの狭窄が原因で、2 回はリムの閉塞が原因で、残る 1 回はリムの狭窄が原因で実施されたものであった。

表 8.1.1- 27 治療から 365 日後までの腹部大動脈瘤に関連する二次的介入治療

分類	治療から 365 日 % (n/N)	治療から 30 日 % (n/N)	31 日から 365 日 % (n/N)
瘤に関連した二次的介入 ^{*1}	6.2% (10/161)	1.2% (2/161)	5.1% (8/158)
-ボディ狭窄	1.9% (3/161)	0.0% (0/161)	1.9% (3/158)
-リム閉塞	1.2% (2/161)	0.6% (1/161)	0.6% (1/158)
-リム狭窄	0.6% (1/161)	0.6% (1/161)	0.0% (0/158)
-タイプ Ia エンドリーク	1.2% (2/161)	0.0% (0/161)	1.3% (2/158)
-タイプ Ib エンドリーク	0.6% (1/161)	0.0% (0/161)	0.6% (1/158)
-タイプ II エンドリーク	1.9% (3/161)	0.0% (0/161)	1.9% (3/158)

^{*1} 2 例では 2 つの結果を治療するための単一の介入が実施された。

また、上記の二次的介入治療が行われた 10 例の転帰を表 8.1.1- 28 に示す。

各症例の詳細については次頁以降に示す。全例において、二次的介入治療に伴う有害事象は認められず、全例で回復が認められた。

表 8.1.1- 28 二次的介入治療が行われた症例の治療詳細

症例番号	年齢	性別	術後 (日)	治療理由	治療内容	治療に伴う 有害事象	転帰
■	79	男性	29	リム狭窄	ステント留置	なし	回復
■	74	男性	86	リム閉塞	血栓溶解療法	なし	回復
■	81	男性	207	エンドリーク(II)	腰動脈コイル塞栓術	なし	回復
■	58	男性	268	エンドリーク(II)	腰動脈コイル塞栓術	なし	回復
■	65	女性	35	エンドリーク(II)	腰動脈コイル塞栓術	なし	回復
■	72	男性	2	リム閉塞	血栓除去デバイス	なし	回復
■	85	男性	40	ボディ狭窄	バルーン拡張	なし	回復
				エンドリーク(Ia)	バルーン拡張並びに ステント留置	なし	回復
■	76	男性	51	エンドリーク(Ia)	コイル塞栓術	なし	回復
			79	エンドリーク(Ib)	リムエクステンション追加	なし	回復
■	76	男性	245	ボディ狭窄	ステント留置	なし	回復
■	83	男性	138	ボディ狭窄	ステント留置	なし	回復

症例番号	■■■■■
治療理由及び時期	ボディ狭窄及びタイプ Ia エンドリーク（術後 38 日）
年齢及び性別	85 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日に本品（34mm ボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本）が留置された。術後 13 日目に臀部痛を訴え、術後 21 日に間欠性跛行を示し ABI は右 0.6/左 0.7 であった。術後 31 日の造影 CT にて低位腎動脈直下の大動脈内腔径の狭窄（27×12 mm）及び下腸間膜動脈からのタイプ II 様エンドリークが認められた。術後 38 日にボディにバルーン拡張術及びパルマッツステントを留置した。術後 46 日の来院では跛行症状が消失した。
CEC 判定	CEC はボディ狭窄については、本品手技に関連あり判定した。 施設からはタイプ II 様エンドリークと報告されたが、パルマッツステントをボディに留置しリークを解除したことから「タイプ Ia エンドリーク」とし、本品手技に関連ありと判定した。

症例番号	■■■■■
治療理由及び時期	タイプ Ia エンドリーク（術後 29 日）
年齢及び性別	76 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日に本品（34mm のボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本）が留置された。術後 29 日フォローアップ来院時の造影画像にて瘤起始部から瘤分岐部にかけてのタイプ Ia エンドリークの所見があるものの起源の確定が行えなかった。また、超音波も実施したが腸管ガスのためエンドリークの起源は確認できなかった。その他に施設判定によりタイプ II エンドリークを認め、術後 51 日にこれらエンドリーク解除のためにコイル塞栓術を実施した。エンドリークはボディ近位からのものであり、CEC は本品に関連ありと判定した。患者は ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日時点も経過観察中である。
CEC 判定	CEC は当該事象をボディのシーリングによるものとし、機器に関連ありと判定した。

症例番号	■■■■■
治療理由及び時期	タイプ II エンドリーク
年齢及び性別	81 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日に本品（23mm ボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本、リムエクステンション 1 本）が留置された。 術後 30 日及び術後 6 カ月時フォローアップ時の CT 画像によりタイプ II エンドリークを認め、術後 208 日に経腰の大動脈穿刺によるコイル塞栓術を行い、タイプ II エンドリークが消失した。
CEC 判定	CEC は実施されていない。

症例番号	■■■■■
治療理由及び時期	タイプ II エンドリーク（術後 268 日）
年齢及び性別	58 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日に本品（26mm ボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本、リムエクステンション 1 本）が留置された、術後 30 日にタイプ II エンドリークの所見が認められ経過観察となった。術後 268 日に腰動脈にコイル塞栓術が行われエンドリークの消失が確認された。
CEC 判定	CEC は実施されていない。

症例番号	■
治療理由及び時期	タイプⅡエンドリーク（術後 35 日及び 562 日）
年齢及び性別	65 歳 女性
経緯及び転帰等	患者は ■ 年 ■ 月 ■ 日に本品（26mm ボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本）が留置された。術後 35 日に、腸腰動脈からのタイプⅡエンドリークを認め、上流の左内腸骨動脈にコイル塞栓術を行った。右側の腸腰動脈からもタイプⅡエンドリークが認められたが経過観察となった。術後 562 日にコイル塞栓術を行いタイプⅡエンドリークの消失が確認された。
CEC 判定	CEC は当該事象を本品手技に関連ありと判定した。

症例番号	■
治療理由及び時期	左リム狭窄（術後 28 日）
年齢及び性別	79 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は ■ 年 ■ 月 ■ 日に本品（29mm ボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本）が留置された。術後 27 日に左リムにキンク及び狭窄、その他にタイプⅡエンドリークが認められた。術後 28 日にステント留置術を行い、狭窄は解除された。術後 6 ヶ月フォローアップではタイプⅡエンドリークのリーク量の減少が確認された。
CEC 判定	CEC は実施されていない。

症例番号	■
治療理由及び時期	右リム閉塞（術後 89 日）
年齢及び性別	74 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は ■ 年 ■ 月 ■ 日に本品（23mm ボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本、リムエクステンション 1 本）が留置された。術後 86 日に右足の痛み及び麻痺を訴えた。ABI は右 0.34/左 1.17 であった。デュプレックス超音波にて右外腸骨及び大腿動脈の穿孔が無いことを確認した。術後 87 日に血栓溶解療法及びステント留置術を行い治療は成功した。
CEC 判定	CEC は当該事象を本品手技に関連ありと判定した。

症例番号	■
治療理由及び時期	リム閉塞（術後 2 日）
年齢及び性別	72 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は ■ 年 ■ 月 ■ 日に本品（26mm ボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本）が留置された。術後 2 日に右側の臀部及び足に重大な痛みを訴え、血栓除去術及びボディとリムにバルーン再拡張術を実施した。術中 IVUS にて中等度の血栓をグラフト内に認めたため、カバードステントを両側リム内に留置し、術後 4 日に退院した。術後 30 日の来院において、足の痛みは消失した。
CEC 判定	CEC は当該事象を本品手技に関連ありと判定した。

症例番号	■■■■■
治療理由及び時期	ボディの狭窄（術後 218 日）
年齢及び性別	76 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は 76 歳の白人男性で、冠動脈疾患、弁膜心疾患、心房性不整脈（抗凝固療法中）、高血圧、高脂血症、末梢血管障害、アテローム性動脈硬化症、頸動脈疾患、内腸骨動脈瘤、慢性労作時呼吸困難、腎不全、勃起不全、慢性腎症（ステージⅢ）、慢性背部痛、下肢末梢神経障害、下肢静止不能症候群、多発性骨髄腫及び右眼一過性黒内障を既往又は合併しており、ASA 分類もグレードⅢであるなど全身状態の悪化が認められた。患者の大動脈の所見は、低位腎動脈部の大動脈径 17.5 mm、中樞ネック長 35 mm、中樞ネック角 15 度及び大動脈瘤径 51.4 mm であった。患者は ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日に本品（20 mm のボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本）が留置された。術後 6 ヶ月フォローアップ時に、歩行時における両側臀部の不快感を訴えた。ABI は左右両側共に約 0.6 であり、前回計測時から大きく減少した。造影 CT 画像を撮影し、本品が目的位置に留置及びエンドリークの所見がないことを確認、しかしボディとリムの接続部直上に有意な狭窄が認められ、後日ステント留置により狭窄を解除した。患者は ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日時点も経過観察中である。
CEC 判定	CEC はボディの狭窄であるため機器に関連する有害事象と判定した。

症例番号	■■■■■
治療理由及び時期	ボディ狭窄（術後 138 日）
年齢及び性別	83 歳 男性
経緯及び転帰等	患者は ■■■ 年 ■■ 月 ■■ 日に本品（26mm ボディと対側リム 1 本、同側リム 1 本、リムエクステンション 1 本）が留置された。術後 30 日フォローアップ時の CT にて無症候性のボディ狭窄が認められた。術後 120 日に両側の違和感、痛み及び無感覚を訴えた。術後 138 日にバルーン拡張術及びステント留置を行いグラフトの開存が認められた。
CEC 判定	CEC は当該事象を本品手技に関連ありと判定した。

【追加考察】

表 8.1.1- 28 において二次的介入治療が行われているが、下線を引いた 3 症例（ 、 、 ）に対するステント治療の詳細は以下の(1)～(3)のとおりであり、本邦の適応外使用となる。

本邦の適応内での治療手段を下表に説明する。

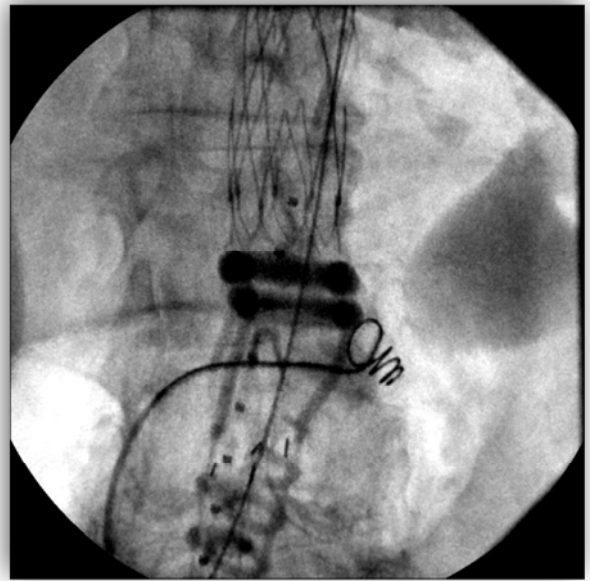
有害事象	本邦における治療手段	妥当性
タイプ Ia エンドリークに対するステント治療	術中のタイプ Ia エンドリークの発生であれば、ポリマーの硬化が完了していないことから、バルーン拡張術による治療で殆どのリークを消失させることが可能である。 経過観察時における遅発性のタイプ Ia エンドリークを確認して要治療と判断された場合、治療の優先順位としてはバルーン拡張術による治療を行う。それでもリークが消失しない場合には塞栓用コイルによる処置を併用して可能な限りの血管内治療を試みることとする。 これらの治療によってもタイプ Ia エンドリークの消失が達成できなかった場合、Y 型の人工血管を使用した人工血管置換術を行う。 これらの手段については本邦の添付文書に規定することで、注意喚起を行うこととする。	臨床試験でもタイプ Ia エンドリークの発生の可能性は低いことが確認されている（表 8.1.2-11）。市販後の症例においても、塞栓用コイル術によってタイプ Ia エンドリークを適切に治療されている（表 8.1.1- 29）。また、文献報告でも本品の遅発性のタイプ Ia エンドリークの発生率は低いとされており、且つ塞栓用コイルによる治療は有効な治療手段とされている^{※1}。 タイプ Ia エンドリークの発生率は低く、左記の血管内治療を可能な限り実施することから外科的治療に移行する可能性を最小減に留めている。 止む無く人工血管置換術を行う場合であっても製造販売業者は治療患者の体躯に適したサイズの人工血管を迅速に準備・供給できる体制を整えていることから患者へのリスクは最小限と判断した。
ボディ狭窄に対するステント治療	ボディ狭窄が発生した場合、狭窄部位へのガイドワイヤーの挿入を行い、治療の優先順位としては血栓除去用カテーテルによる血栓除去を行う。必要に応じて血栓吸引カテーテルを併用し、狭窄部位から可能な限りの血栓を取り除くことを試みる。その後、依然としてボディ内部の流路確保が不十分であると判断した場合、バルーン拡張術によってボディ内の流路の確保を試みる。 これらの手段については本邦の添付文書に規定することで、注意喚起を行うこととする。	海外の使用実績や臨床試験では、血栓を取り除くよりも簡便性からステントや他社のカフエクステンションを留置して血栓を抑えてボディ内の流路を確保する傾向がある。 これらの処置は適応外使用となることから本邦では狭窄部位の血栓除去を入念に行い、後拡張用のバルーンと併用した処置を行うことで適切な治療が達成可能と考えられる。

※1 Christos V, et al. Transcaval Approach in the Management of a Type I Endoleak Associated With the Ovation Stent-Graft System. Journal of Endovascular Therapy 2015, Vol. 22(3) 431-435.

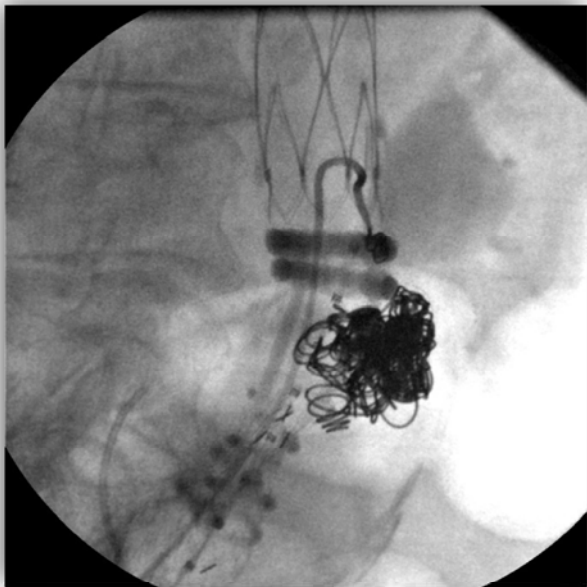
表 8.1.1- 29 本品への塞栓用コイル術による治療例



① タイプ Ia エンドリークの発生部位の確認



② 瘤内からのアプローチによってリーク発生部位に塞栓用コイルを留置



③ 瘤外からのアプローチによってリーク発生部位に塞栓用コイルを留置



④ 2 箇所への塞栓用コイルの留置によってリークの遮断を確認

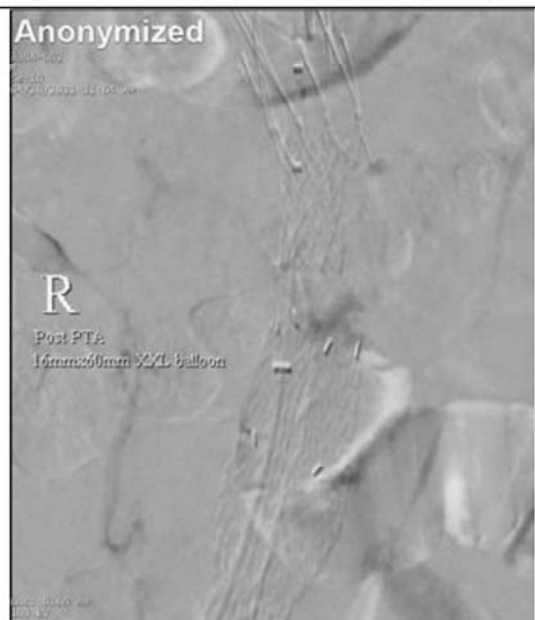
(XXXXXXXXXX : TV 装置画像)



1. シーリングリング部位の流路内腔の狭小化



2. バルーン拡張後のシーリング領域



3. 二次的介入治療後（ステント留置）

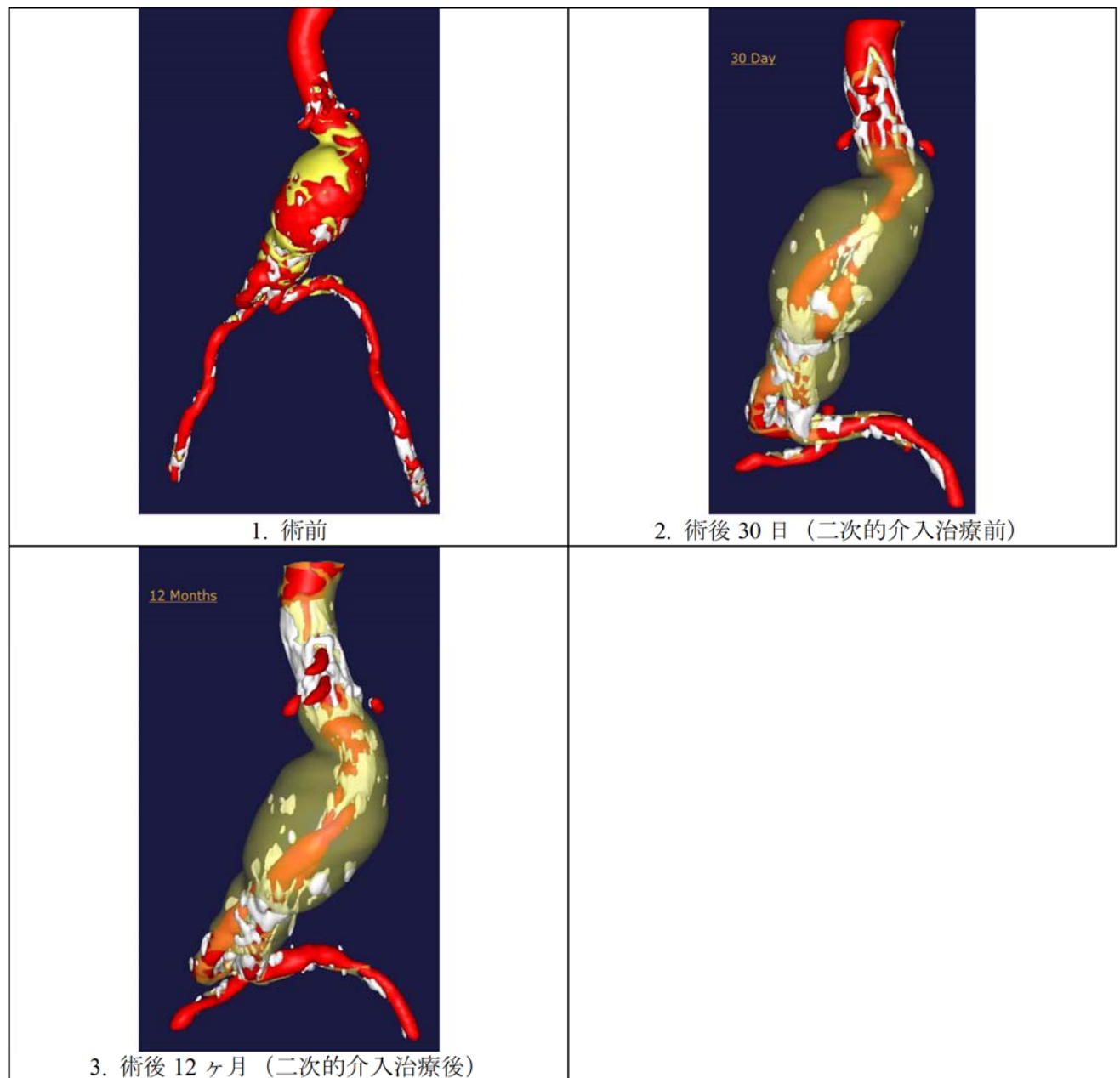


4. 二次的介入治療後（ステント留置）
のフロー改善

(3) [REDACTED] の患者

本患者はステントグラフトのボディ狭窄を治療するために、[REDACTED]ステントで内腔を確保して治療をしている。以下に二次的介入治療による修復前後の再構成した CT 画像を示す。当該患者は術後 30 日フォローアップ時に無症候性のボディ狭窄を認めた。術後 120 日に患者は両側の違和感、痛み及び無感覚を訴えた。術後 138 日にバルーン拡張術及び [REDACTED]ステントを 1 本留置して狭窄を解除した。

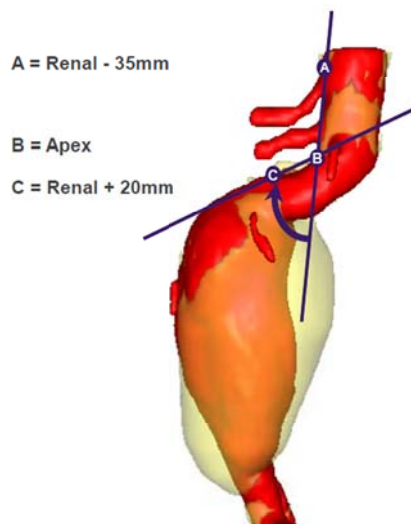
(: 再構成した CT 画像)



⑤ ネック角の違いによる成績の分布

傍腎動脈部 (Juxtarenal) のネック角は下図の矢印の角度で、ネック小彎の最大角 (下図の $\angle ABC$) を測定し、瘤部との位置関係から 180 度から測定値を引いた角度と規定している。

ネック角の違いによる成績の分布は参考資料 8 のとおりであり、ネック角による成績の偏りは確認されなかった。



⑥ ネック長の違いによる成績の分布

ネック長の違いによる成績の分布は参考資料 9 のとおりであり、ネック長による成績の偏りは確認されなかった。

(14)副次安全性評価項目

① 全死亡

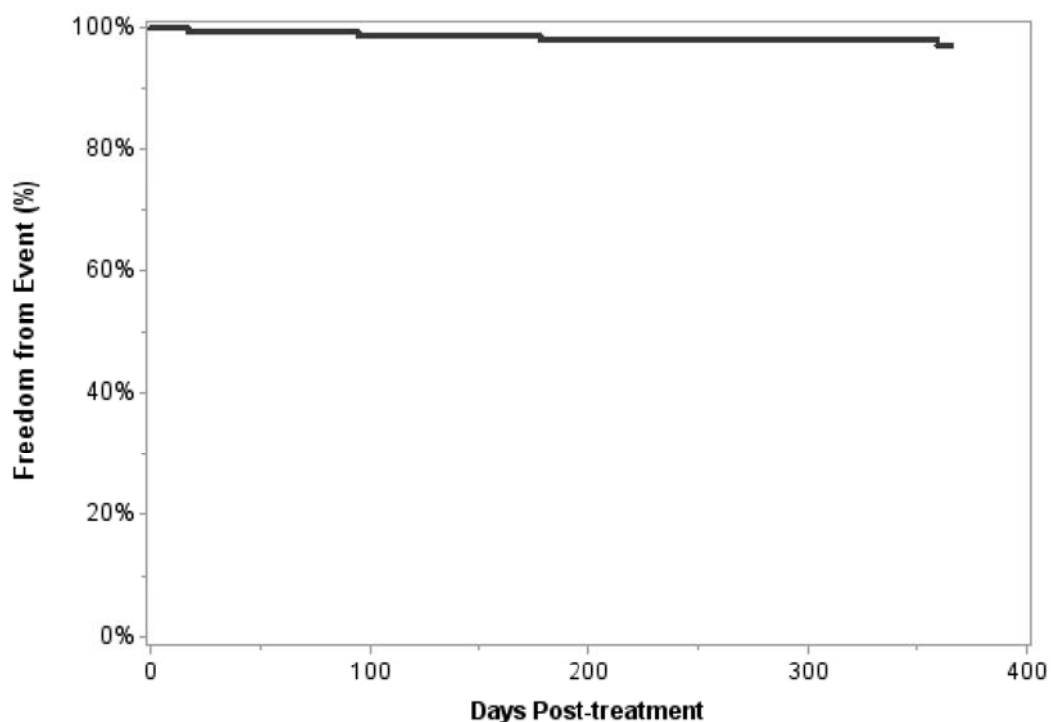
治療から 365 日後までの全死亡率は 2.5% (4 例/161 例) であった (表 8.1.1- 30)。このうち 1 件の死亡は評価対象の手技から 30 日以内に生じたものであり、残る 3 件の死亡は治療から 30 日後以降に生じたものであった。

365 日後までの間に全死亡が生じなかった被験者の割合に関する Kaplan-Meier 推定値は 97.2% であった。

次頁以降に 4 例の死亡患者に関する詳細を示す。

表 8.1.1- 30 術後 365 日までの死亡

分類	治療から 365 日 % (n/N)	治療から 30 日 % (n/N)	31 日から 365 日 % (n/N)
全死亡	2.5% (4/161)	0.6% (1/161)	1.9% (3/159)



分類	術後 30 日	31 日から 182 日	183 日から 365 日
リスク集団	161	159	157
イベント数	1	2	1
打ち切り数	1	0	156
カプランマイヤー推定値	0.994	0.981	0.972
標準誤差	0.006	0.011	0.014

図 8.1.1- 2 術後 365 日までの全死亡回避率：カプランマイヤー推定値