

令和元年 8 月 5 日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

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 30 年 11 月 29 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和元年 8 月 5 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、承認することが適当である。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。

なお、使用成績評価の調査期間は 4 年とすることが適当とされた。

審査報告書

令和元年 7 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

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 年 月 日] : 平成 30 年 11 月 29 日 (製造販売承認事項一部変更承認申請)

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和元年 7 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

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

[申請年月日]: 平成 30 年 11 月 29 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

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。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、両面に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有する。

本品は、胸部・腹部・骨盤内の動脈（大動脈、冠動脈、腕頭動脈、頸動脈、椎骨動脈及び肺動脈を除く）の外傷性又は医原性血管損傷の緊急処置、及び浅大腿動脈の症候性末梢動脈疾患の血流改善を目的として、平成 28 年 2 月 15 日に医療機器製造販売承認を受けている（承認番号 22800BZX00070000）。今般、慢性腎不全患者の血液透析のために作製された人工血管内シャントの人工血管と自己静脈の吻合部狭窄又は閉塞病変への適応追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

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、性能、安定性及び耐久性に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品を用いて米国で実施された多施設共同前向き比較対照試験である AVR06-01 試験（以下「本試験」という。）の成績が提出された。本品の有効性については、本試験の主要有効性評価項目である「標的病変の一次開存期間」の本品群の中央値は 203 日であり、観察期間である術後 24 か月にわたり、既存治療として対照群に設定された経皮的血管形成術用バルーン（中央値：108 日）に対する優越性が検証された。本品の安全性については、本試験の主要安全性評価項目である「初回治療後 30 日目までのデバイス、手技及び治療部位関連の主要な有害事象」の本品群における発生率は 0.0%（0/143 例）であり、対照群における発生率 1.4%（2/146 例）に対する非劣性が検証された。

本品の使用に際しては、既承認適応と同様に、製品の形状、構造及び使用方法を十分に理

解した上で、適切な展開・留置手技を行うことが重要である。そのため、ハンズオンを含めたトレーニングの受講を医師に義務づけるとともに、本品の留置手技に必要な設備、有害事象の発生時等の緊急時の体制が整った施設において本品を使用することで、本邦においても適切に本品が使用可能と判断した。

また、上述の安全対策の充足性及び本邦の臨床使用実態下における臨床成績を確認することを目的として、使用成績評価を実施する必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本適応追加にかかる新たな承認条件は付与せず、これまでと同様に引き続き次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的（本申請における追加部分は下線部）

(1) 血管損傷

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。

(2) 浅大腿動脈の症候性末梢動脈疾患

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。

(3) 人工血管内シャント吻合部狭窄

人工血管内シャントの静脈側吻合部における狭窄又は閉塞の治療に用いる。

承認条件（平成 28 年 2 月 15 日承認の際に付与された承認条件）

【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。

以 上

審査報告

令和元年 7 月 16 日

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

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 年 月 日]: 平成 30 年 11 月 29 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

[申請時の使用目的]: (1) 血管損傷

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。

(2) 浅大腿動脈の症候性末梢動脈疾患

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。

(3) AVG 吻合部狭窄

人工血管内シャントの静脈側吻合部及びその近傍静脈における狭窄又は閉塞の治療に用いる。

[目次]

1. 審議品目の概要	5
2. 提出された資料の概略並びに医薬品医療機器総合機構における審査の概要.....	7
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.....	7
ロ. 設計及び開発に関する資料	9
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.....	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料	14
ホ. 製造方法に関する資料	15
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	15
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	26
チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	27
3. 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	27
4. 総合評価	27

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AVF	Arteriovenous Fistula	自己血管内シャント
AVG	Arteriovenous Graft	人工血管内シャント
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty	経皮的血管形成術
PTFE	Polytetrafluoroethylene	ポリテトラフルオロエチレン
VA	Vascular Access	バスキュラーアクセス

1. 審議品目の概要

「ゴア バイアバーン スtent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stentワイヤーが巻かれた外骨格タイプのstentグラフトとデリバリーカテーテルから構成される(図 1)。stent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、両面に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有する。

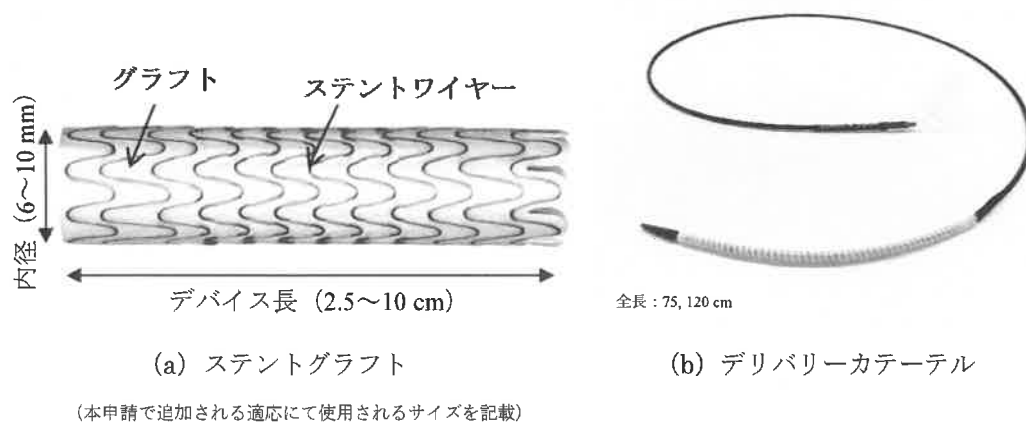


図 1. 本品の外観

本品は、平成 28 年 2 月 15 日に「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）の外傷性又は医原性血管損傷の緊急処置」及び「浅大腿動脈の症候性末梢動脈疾患の血流改善」の 2 つの適応（以下「既承認適応」という。）において、既に医療機器製造販売承認を取得している（承認番号 22800BZX00070000）。本申請は、慢性腎不全患者の血液透析のために作製された人工血管内シャント（以下「AVG」という。）の人工血管と自己静脈の吻合部（以下「静脈側吻合部」という。）における狭窄又は閉塞病変への適応追加を目的とした医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請である。本追加適応（以下「AVG 適応」という。）においては、人工血管部分から経カテーテル的に本品を送達し、人工血管と 1 cm 以上重複させた上で病変を完全に覆うように本品の留置を行う点が特徴である（図 2）。本品の既承認サイズのうち、AVG 適応に使用されるのは 6～10 mm 径、デバイス長 2.5～10 cm のサイズであり（表 1）、人工血管径に対し 5～20%大きい径を選択して使用する。

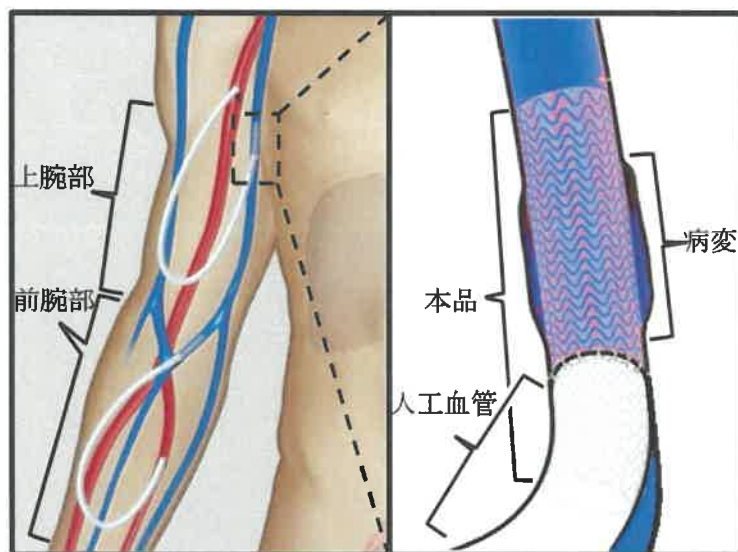


図 2. AVG の静脈側吻合部及び本品の留置部位¹

表 1. 本品のサイズラインナップ及び AVG 適応に使用するサイズ

		デバイス長 (cm)					
		2.5	5.0	7.5	10.0	15.0	25.0
内径 (mm)	5	○	○	○	○	○	○
	6,7,8	○●	○●	○●	○●	○	○
	9	○●	○●	○●	○●	○	○
	10	○●	○●	○●	○●	○	○
	11,13	○	○	○	○	○	○

既承認適応に使用するサイズ (○)

AVG 適応においても使用するサイズ (●)

¹ 上腕及び前腕にそれぞれ作製された AVG を例示したものであり、通常は一肢に対して 1 箇所 of AVG が使用される。

2. 提出された資料の概略並びに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 日付け 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 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

慢性腎不全患者の診療において、腎機能が高度に低下した場合には、廃絶した腎機能を代替するために血液透析が実施されている。血液透析においては、血液を一旦脱血し透析回路による浄化を経て返血を行うことから、その際に十分な血液量を確保するための患者側のアクセスルートとして、上腕又は前腕にバスキュラーアクセス（以下「VA」という。）が作製される。VA のうち、患者自身の動脈と静脈を皮下で直接繋いで短絡させる自己血管内シャント（以下「AVF」という。）は、開存性、抗感染性等に優れることから本邦のガイドラインにおいて第一選択として推奨されている。一方、新規の AVF 作製に適した動静脈を有さない患者においては、人工血管を介して動静脈を繋ぐ AVG が選択される^[1]。

本邦では、高齢化に伴い長期透析患者が増加しており、2017 年時点で透析歴が 10 年以上の患者が約 9 万人（血液透析患者全体の約 30%）に達している。また、それに伴い、1998 年時点で約 4 千人（血液透析患者の 4.8%）であった AVG 患者数も、2017 年時点で約 2 万人（血液透析患者の 7.3%）にまで増加している^{[1][2]}。

VA の維持管理における主な課題は、頻回に発生するシャント狭窄又は閉塞である。静脈に人工的に動脈血を流入させることにより非生理的な血流が生じ、その刺激によりシャント血管では新生内膜肥厚が生じることで、シャント狭窄に至る^[3]。特に、AVG においては、上述の非生理的な血流が静脈側吻合部に発生しやすいために、静脈側吻合部の狭窄・閉塞発生率が高いことが知られている^[1]。AVG の狭窄・閉塞に対する標準治療として、本邦においては経皮的血管形成術用バルーンカテーテル（以下「PTA バルーン」という。）を用いた血管拡張術が実施されている。しかしながら、PTA バルーンによる治療は狭窄部の物理的な拡張であるため長期的な開存性の維持は難しく、AVG における PTA バルーンによる血管拡張後 3 か月以内の再狭窄発生率は約 40%、半年以内の再狭窄発生率は約 80%と報告されている^[4]。そのため、より開存性の維持に優れた医療機器の導入が求められている。

上述の医療状況を踏まえ、申請者は AVG の静脈側吻合部に狭窄又は閉塞を生じた患者を対象とし、標準治療である PTA バルーンより開存性に優れた医療機器として本申請を行った。

(2) 外国における使用状況

2018年12月調査時点での本品の主な外国における許認可状況及び販売数は、表2のとおりである。なお、許認可年月に関してはAVG適応に関連する情報であるが、販売数については適応毎の集計を行っていないため、AVG適応に関する許認可年月以降の既承認適応及びAVG適応を含めた全ての販売個数を記載した。

表2. 海外における販売状況

国・地域	使用目的	許認可年月	販売数 ¹
米国	AVG 静脈側吻合部における狭窄又は血栓性閉塞の治療	2013年12月	
欧州	末梢静脈に生じた症候性閉塞病変の血流改善	2014年10月	

¹ 集計期間は、各国におけるAVG適応に関する許認可年月を考慮し、米国は2013年12月から2018年12月まで、EUは2014年10月から2018年12月までとされた。

(3) 外国における不具合の発生状況

本品の外国における主な有害事象及び不具合の発生状況は表3及び表4のとおりである。

表3. 海外における有害事象の発生状況

有害事象の種類 ¹	全適応 ²		AVG 適応（本申請分）
	発生件数	発生率 ³	発生件数
外科的処置の追加		0.021%	4
外科的ではない治療の追加		0.017%	3
閉塞		0.015%	1
死亡		0.006%	0
デバイスの摘出		0.005%	1
デバイス又はデバイスの一部の体内遺残		0.004%	2
血栓症		0.004%	0

¹ 発生率が0.003%以上の項目を記載した。

² AVG適応以外の本邦未承認の適応（ステント内再狭窄、末梢静脈等）も含まれる。

³ 表2における販売数の合計（**12,121**本）を母数として算出した。

表4. 海外における不具合の発生状況

不具合の種類 ¹	全適応 ²		AVG 適応（本申請分）
	発生件数	発生率 ³	発生件数
展開失敗		0.018%	6
部品の破損		0.010%	3
デバイスの意図しない展開		0.004%	3
展開困難		0.004%	1
カテーテルの前進失敗		0.004%	0
マイグレーション		0.004%	2
ステントの歪み		0.004%	0
デバイスの引っかかり		0.003%	0
タイプI エンドリーク		0.003%	0
カテーテルのキンク		0.003%	1

¹ 発生率が0.003%以上の項目を記載した。

² AVG適応以外の本邦未承認の適応（ステント内再狭窄、末梢静脈等）も含まれる。

³ 表2における販売数の合計（**12,121**本）を母数として算出した。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品を AVG の静脈側吻合部に留置した後、本品が中枢側へ移動した際には、最終的に心臓内へ侵入するリスクもあることを踏まえ、初回承認時に設定された仕様に加え、AVG 適応に関する項目としてステントグラフトの移動抵抗性が追加設定された。また、初回承認時に設定された項目のうち長期耐久性については、AVG 適応使用下を想定した試験条件を含めた規格に変更された。その他の項目に変更はなく、以下に示す仕様が設定された。

ステントグラフトの仕様	： 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、X 線不透過性、水透過性、移動抵抗性
デリバリーカテーテルの仕様	： カテーテル接合部引張強度、カテーテル漏れ耐性
デリバリーシステム全体の仕様	： 外観、無菌性の保証、デリバリーシステム展開力、アクセス適合性、展開信頼性、X 線不透過性、生物学的安全性、エンドトキシン、残留エチレンオキシайд濃度

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、末梢動脈疾患等の既承認適応と異なり、AVG 適応では本品が体表面に近い表在血管に留置され、体表からの圧迫によるステントグラフトのつぶれ等のリスクが想定されると考えた。そのため、外力がかかった場合にもステントグラフトの内腔を維持する性能（耐圧縮性）に関して、新たな規格を設定せずとも AVG 適応における十分な性能が担保されていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本品の耐圧縮性に関する評価として、血管内留置機器の非臨床評価に関する公的規格である ISO 25539-1:2017 (Cardiovascular implants – Endovascular Guidance: Devices – Part 1: Endovascular prostheses) を参照し、垂直方向に本品の内腔を一定の割合（ $\blacksquare\%$ 、 $\blacksquare\%$ 、 $\blacksquare\%$ ）で圧縮させる時に必要な力を測定しているが、実臨床上で本品にかかる圧力の推定は困難であることから、合格基準は設定していない。しかしながら、耐圧縮性に関連する規格として、ステントの拡張力であるラディアルフォースを規格として設定している。また、後述するへ項（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）に述べる AVG 適応における本品の有効性及び安全性を評価した臨床試験（AVR06-01 試験）においては、当該規格を満たす本品が使用され、ステントグラフトのつぶれ、キンク、フラクチャー等の不具合は報告されなかった。以上から、当該規格は AVG 適応における本品の耐圧縮性を担保するのに十分な規格であると考ええる。

総合機構は、本来であれば、耐圧縮性を本品の規格に設定する必要があると考えるが、それに代替する規格として、ラディアルフォースが設定されていること、及び後述する臨床試験成績に基づき、臨床上必要な耐圧縮性が担保されていると判断した。その他の性能及び安全性に関する規格について審査した結果、本申請における追加設定項目、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。

(2) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性に関する資料のうち、ステントグラフトに関する資料として、移動抵抗性試験及び垂直方向耐圧縮試験が提出された。また、デリバリーシステムに関する資料として、デリバリーシステム展開信頼性試験が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、上述のとおり、本品が中枢側に移動した場合には最終的に心臓内に侵入するリスクがあることから、本品の移動抵抗性について臨床使用上の過酷条件（使用する本品の外径、デバイス長、人工血管との重複長、血流量等）において評価が行われていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

移動抵抗性については、[REDACTED]に関する文献報告及び米国の臨床医の意見を基に作製した AVG モデル（[REDACTED]）を使用して評価を実施した^{[5][6]}。AVG 適応における臨床上の過酷条件として、血流の流速については、ガイドラインにおいて推奨されている VA の血流量の上限値である 1,500 mL/min を設定した^[7]。また、[REDACTED]のサイズを検体に含め、人工血管と本品の重複長については、AVG 適応の使用方法に基づき 1 cm 以上の重複長にて留置した。さらに、ステントグラフトが自己静脈部分の血管壁に接しない状況を想定し、模擬血管部分の径を [REDACTED] mm と設定した。これらの条件の下で試験を行った結果、全ての試験検体においてステントグラフトの移動は生じなかった。

総合機構は、AVG 適応における実使用時の生理学的条件及び使用方法に基づき、ステントグラフトの基本的な性能が評価されていることから、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本申請において、機器の原材料、血液・体液との接触リスク及び製造方法に変更はない。このため、生物学的安全性に関する資料の提出は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(4) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本申請においては、本品の原材料、製造方法及び有効期間に変更はないため、安定性に関する資料の提出は省略された。また、AVG 適応における本品の耐久性については、ステントグラフト屈曲試験の試験成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の既承認適応と異なり、AVG 適応では前腕部から肘にかけて本品が留置されることで、可動域の広い屈伸運動の影響を受けることが想定されることから、当該留置部位における臨床上必要な耐久性が担保されていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ヒトの日常生活における肘部の運動については、血管の曲げ半径 ■■■ mm、10 年間に相当するサイクルは 500 万回と報告されている^[8]。本試験においては、当該条件よりも過酷な条件である曲げ半径 ■■■ mm、■■■ サイクルの負荷条件で耐久性試験を実施した。試験の結果、全ての試験検体において、ステント破断、グラフトの裂け等の異常は観察されなかった。

総合機構は、AVG 適応における臨床使用条件よりも過酷な条件下で評価を行い、本品に異常が認められていないことから、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(5) 性能

<提出された資料の概略>

本品は既承認適応において動脈へ留置されるが AVG 適応においては静脈に留置されることから、動脈と静脈との血管構造の違いを踏まえ、本品を静脈へ留置した際の血管損傷等の生体組織への影響を確認することを目的として、イヌの大腿動脈及び大腿静脈を使用した

動物試験の試験成績が提出された。AVG 適応における実臨床上の状況（人工血管と自己静脈の吻合部に重複して本品を留置する）を模擬した動物モデルの作製は困難であるため、本試験においては、VA 作製等のバイパス作製術に使用される本邦未承認の自社製品である「GORE HYBRID Vascular Graft」（以下「HYBRID」という。）を大腿動脈及び大腿静脈間にかけて留置することで評価が行われた。HYBRID は、本品と基本的な構造が同じ PTFE 製のステントグラフト部分と人工血管部分があらかじめ接合された構造を有し、本試験においてはステントグラフト部分を大腿静脈の切開部から挿入し、縫合することで留置が行われた（図 3）。留置後約 90 日間経過した検体の組織反応等が評価された。

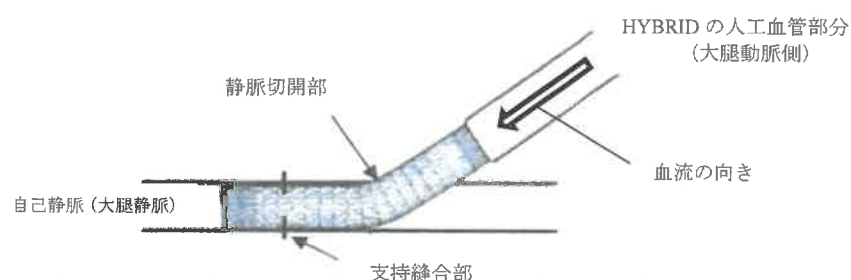


図 3. HYBRID を用いた動物試験の留置図

その結果、試験を実施した 4 個体中の 3 個体においては全ての検体でデバイスは開存し、炎症の程度の平均は「わずか」から「軽度」であった。自己静脈の組織切片においては、静脈壁に軽度のびまん性肥厚及び小さな内膜過形成が点在して認められたのみであった。一方、1 個体においては化膿性炎症が生じ、予定された埋植期間より前の 77 日目に試験が中止された。剖検の結果、当該個体の化膿性炎症については、人工血管と大腿動脈の吻合不全により生じたもので、本品の留置に由来したものではないと判断された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品とは異なる製品を使用した試験結果に基づいて本品を静脈に使用した際の安全性を評価する妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本試験で長期埋植された HYBRID のステントグラフト部分は、

が配置されている点で、本品と同等の設計である。本試験において、HYBRID のステントグラフト部分が配置されている部分は動物の自己静脈部分であり、当該部位における生体反応は、本品を人工血管から自己血管にかけて埋植した場合の生体反応と類似すると考えられる。したがって、本品を自己静脈に留置した場合における血管損傷等の生体組織への影響についても、本試験結果に基づき評価が可能と考える。

総合機構は、自己静脈に留置する部分について、生体反応に特に影響を及ぼすと考えられる [REDACTED] に関して本品と試験検体が同一であることが示されたこと、及び後述する臨床試験成績においても、本品の形状及び構造に起因すると考えられる血管損傷や静脈炎等の有害事象は報告されていないことも踏まえ、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

(6) 使用方法

<提出された資料の概略>

AVG 適応における本品の使用方法については、(2) 物理的・化学的特性において、デリバリーシステム展開信頼性として評価している。このため、使用方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

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）への適合を宣言する旨説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の基本要件への適合性について以下のように審査した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（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）の<総合機構における審査の概要>の「(1) 本品の有効性及び安全性について」及び「(5) 製造販売後安全対策について」で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者・使用者・使用施設の選定、医療従事者へのハンズオンを含めたトレーニングの実施等が重要である。このため、本品の既承認適応の状況に鑑み、添付文書上での注意喚起等の必要な措置を講ずるよう、申請者へ指示した。

- ② 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項（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)の<総合機構における審査の概要>の「(1) 本品の有効性及び安全性について」及びト項(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)の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本邦での臨床成績を使用成績評価において情報収集し、必要に応じて適切なリスク低減策を講ずることが必要と考え、使用成績評価の実施を指示した。

- ③ 医療機器の有効性について定めた第6条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項(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)の<総合機構における審査の概要>の「(3) 本品の臨床的意義について」で述べるように、本品の医療ニーズ及び既存治療を比較対照とした臨床試験成績を踏まえ、本品の使用によるリスクを上回る十分なベネフィットが認められると判断した。

- ④ 添付文書等による使用者への情報提供について定めた第17条への適合性については、以下のとおり判断した。

本品をAVG適応で使用する際は、本品の形状、構造及び使用方法を十分理解した医師によって使用されることが重要であるため、既承認適応と同様に製品トレーニングを受講した医師のみが本品を使用可能である旨、添付文書上で注意喚起するよう申請者に指示した。また、後述するヘ項(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)の<総合機構における審査の概要>の「(5) 製造販売後安全対策について」で述べるように、本品への誤穿刺のリスク低減のため、本品の留置位置等の情報が留置を実施した施設以外の医師にも提供されるように、使用者への注意喚起を行うよう申請者に指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、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 14971:2007 (Medical devices – Application of risk management to medical devices) に準じて、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査を行い、ハ項(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)の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に評価した結果、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>

本申請において、製造方法の変更は行われていない。このため、製造方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

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

本申請における臨床試験成績として、AVG の静脈側吻合部の狭窄又は閉塞病変に対する本品の有効性及び安全性を評価することを目的に、米国 31 施設で実施された多施設共同臨床試験である AVR06-01 試験の試験成績が添付資料として提出された。

<AVR06-01 試験（実施期間 2008 年 9 月～2013 年 11 月）の概略>

(1) 試験方法

AVR06-01 試験（以下「本試験」という。）は、AVG の静脈側吻合部の狭窄又は閉塞病変における本品の有効性及び安全性を標準治療である PTA バルーン群（以下「対照群」という。）と比較することを目的に、米国 31 施設で実施された多施設共同臨床試験である。本試験においては、前腕又は上腕に作製された AVG の静脈側吻合部に血管造影で 50%を超える狭窄を有し、AVG の機能不全又は閉塞を来した患者が対象とされた。本試験における主な選択基準及び除外基準は表 5 のとおりであった。

表 5. 本試験の主な患者選択基準及び除外基準

選択基準	1. 前腕又は上腕の AVG 機能不全又は閉塞（血栓を伴う）を生じた血液透析患者。 2. 血管造影において以下の選択基準に該当する患者。 (1) 静脈側吻合部から 30 mm 以内に病変の起始部を有する。 (2) 標的病変に 50%を超える狭窄が生じている。 (3) 標的病変以外の二次狭窄が一つ以下であり、無作為化割付け前に PTA バルーンによる治療が成功している。
除外基準	1. AVG の留置が初回治療日から 30 日以内である患者。 2. 初回治療日から 30 日以内に VA 回路への介入治療（外科的又は経皮的）を受けた患者。 3. 手の虚血の治療のため外科的治療を必要とする VA 関連のスチール症候群を有する患者。 4. 全身性感染を有する又は疑われる患者。 5. VA 感染を有する又は疑われる患者。 6. ヘパリンに対するアレルギーを有する患者。 7. 生体腎移植が予定されている患者。

主要評価項目は、VA 治療デバイスの評価方法について取りまとめた海外の文献報告を基に^[9]、主要有効性評価項目として「標的病変の一次開存期間²」が設定され、主要安全性評価項目として「初回治療後 30 日目までのデバイス、手技及び治療部位関連の主要な有害事

² 初回治療から標的病変に閉塞（血栓を伴う）を認めるまで開存が維持されていた期間、又は標的病変の再処置までの期間と定義された。

象」が設定された。本試験の仮説は、本品の特徴を踏まえ、主要有効性評価項目については本品群の対照群に対する優越性を示すこと、主要安全性評価項目については本品群の対照群に対する非劣性を示すこととされ、各仮説に基づき症例数設計が行われた。本試験では、Intent to treat 集団として 289 例が登録され、本品群に 143 例、対照群に 146 例が割り付けられ、24 か月の観察期間にわたって評価が行われた。

(2) 患者背景

本試験における本品群及び対照群の患者背景及び病変特性は表 6 に示すとおりであり、両群の患者背景に有意な差は認められなかった。

表 6. 本試験における患者背景及び病変特性

項目	本品群	対照群	p 値
年齢 (歳) 平均±標準偏差	62.3 ± 12.9	61.2 ± 15.1	0.504 ¹
人種 ^{4,5} X% (n/N 例)			
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0.0% (0/143)	0.7% (1/145)	1.000 ²
アジア人	6.3% (9/143)	4.8% (7/145)	0.617 ²
黒人又はアフリカ系アメリカ人	50.3% (72/143)	53.8% (78/145)	0.637 ²
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系先住民	0.7% (1/143)	0.0% (0/145)	0.497 ²
白人又はコーカソイド	42.7% (61/143)	38.6% (56/145)	0.549 ²
その他	0.0% (0/143)	2.8% (4/145)	0.122 ²
性別 X% (n/N 例)			0.725 ²
男性	47.6% (68/143)	50.0% (73/146)	
女性	52.4% (75/143)	50.0% (73/146)	
BMI 平均±標準偏差	29.8 ± 9.1	29.4 ± 8.6	0.773 ¹
糖尿病既往歴あり X% (n/N 例)	64.3% (92/143)	65.8% (96/146)	0.806 ²
高血圧既往歴あり X% (n/N 例)	98.6% (141/143)	97.3% (142/146)	0.684 ²
血液透析開始以降の期間 (年) 平均±標準偏差	3.68 ± 3.95	4.09 ± 4.18	0.388 ¹
AVG の使用年数 (年) 平均±標準偏差	1.95 ± 1.92	2.30 ± 2.65	0.551 ¹
人工血管が留置されている腕 X% (n/N 例)			0.795 ²
左	72.7% (104/143)	71.2% (104/146)	
右	27.3% (39/143)	28.8% (42/146)	
人工血管の位置 X% (n/N 例)			0.804 ²
前腕	32.2% (46/143)	33.6% (49/146)	
上腕	67.8% (97/143)	66.4% (97/146)	
人工血管の留置形状 X% (n/N 例)			0.634 ³
ループ	58.0% (83/143)	54.8% (80/146)	
ストレート	17.5% (25/143)	21.9% (32/146)	
C 形	24.5% (35/143)	23.3% (34/146)	
人工血管の内径 ⁴ X% (n/N 例)			0.964 ³
5 mm	1.4% (2/142)	1.4% (2/145)	
6 mm	40.8% (58/142)	38.6% (56/145)	
7 mm	50.0% (71/142)	51.0% (74/145)	
8 mm	7.7% (11/142)	9.0% (13/145)	
標的病変の狭窄率 (%) 平均±標準偏差	72.8 ± 13.3	73.7 ± 12.8	0.538 ¹
静脈吻合部から標的病変の中樞側端部までの距離 (mm) 平均±標準偏差	4.43 ± 7.36	2.79 ± 5.30	0.210 ¹
標的病変の全長 (mm) 平均±標準偏差	22.38 ± 20.68	24.48 ± 22.48	0.398 ¹

¹ Wilcoxon の順位和検定 (両側)。² Fisher の正確確率検定 (両側)。³ Fisher の正確検定。

⁴ 一部の被験者においてデータの収集が行われていない。

⁵ 複数の人種を選択した被験者が存在する。

(3) 試験結果

1) 主要有効性評価項目

主要有効性評価項目である「標的病変の一次開存期間」の中央値は、本品群 203 日、対照群 108 日であり、主解析として事前に規定された Log rank 検定において、観察期間である 24 か月にわたる本品群の対照群に対する優越性が示され ($p=0.008$)、カプラン・マイヤー推定値は図 4 のとおりであった。また、標的病変への再治療の平均累積施行回数の推定値は表 7 のとおりで、本品群における施行回数は対照群より有意に少ないことが示された (Robust Wald 検定、 $p=0.009$)。

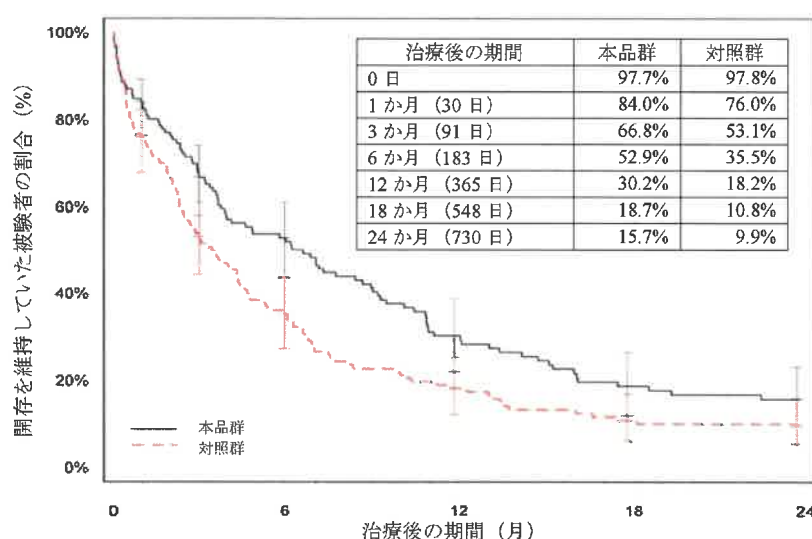


図 4. 標的病変の一次開存のカプラン・マイヤー推定値

表 7. 標的病変への再治療の平均累積施行回数の推定

治療後の期間	本品群 (回)	対照群 (回)
0 日	0.000	0.000
1 か月 (30 日)	0.110	0.254
3 か月 (91 日)	0.378	0.612
6 か月 (183 日)	0.754	1.098
12 か月 (365 日)	1.400	1.944
18 か月 (548 日)	1.967	2.883
24 か月 (730 日)	2.688	3.724

2) 主要安全性評価項目及び有害事象

主要安全性評価項目である「初回治療後 30 日目までのデバイス、手技及び治療部位関連の主要な有害事象」の発生率は、本品群 0.0% (0/143 例)、対照群 1.4% (2/146 例) であり、本品群の対照群に対する非劣性が示された ($p < 0.001$)。また、報告された全ての有害事象の状況については表 8 に示すとおりであり、心筋梗塞については、本品群の発生率 (7.1%) は対照群 (0.8%) と比較し有意に高かった ($p = 0.036$)。

表 8. 本試験にて発生した全ての有害事象（発生率のカプラン・マイヤー推定値）

	本品群						対照群						p 値 ¹
	1 か月	3 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月	1 か月	3 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月	
Intent to treat 集団	143	117	88	62	40	25	146	106	77	60	44	30	
有害事象	14.4%	33.0%	48.3%	65.2%	74.8%	78.1%	25.1%	41.9%	54.0%	61.4%	69.7%	80.1%	0.493
出血:主要	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
出血:軽微	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.988
デバイス展開不良	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
機器の破損	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
機器の位置異常	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
機器のマイグレーション	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
血管解離	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
薬物反応	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.315
動脈塞栓	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.315
肺塞栓:症候性	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.304
ヘパリン起因性血小板減少症	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
感染:アクセス関連	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.049
感染:全身性	1.4%	1.4%	4.9%	7.7%	11.2%	12.5%	1.4%	1.4%	3.9%	6.7%	9.0%	9.0%	0.504
手技中のアクセス内血栓	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
心筋梗塞	0.0%	0.0%	1.7%	4.7%	4.7%	7.1%	0.0%	0.8%	0.8%	0.8%	0.8%	0.8%	0.036
穿孔又は破裂	0.0%	0.8%	0.8%	1.7%	1.7%	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.159
仮性動脈瘤	0.0%	0.8%	1.6%	2.7%	3.8%	6.7%	0.7%	0.7%	3.2%	3.2%	3.2%	4.6%	0.749
攣縮:術中	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	N/A
その他:アクセス関連	4.3%	7.3%	9.8%	18.4%	20.5%	24.1%	4.2%	9.5%	12.0%	16.8%	22.1%	28.6%	0.569
その他:非アクセス関連	9.5%	29.8%	44.5%	60.7%	69.5%	73.9%	20.9%	33.8%	45.9%	54.6%	62.4%	73.5%	0.855

¹ 24 か月の観察期間にわたる Log rank 検定。

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性について

総合機構は、以下の理由から本試験の主要有効性評価項目の設定、及び本品の有効性に関する試験成績は受入れ可能と判断した。

- 本品の対象は次の VA 作製の選択肢が限られた AVG 患者であることを踏まえると、本品の有効性評価においては、開存性評価である一次開存の有無のみではなく、一次開存の維持された期間も重要であり、本試験の主要有効性評価項目の定義「標的病変が開存していた期間」及び「再治療が行われるまでの期間」によって当該事項が評価可能であること。
- 評価期間については、本邦の AVG 患者の約 7 割が AVG 導入 18 か月後に一次開存を喪失すると報告されていることを踏まえると^[10]、本試験ではそれを超える手技後 24 か月までを含めて主要有効性評価を行っているため、PTA バルーンとの性能を比較する上で十分な設定と考えられること。
- 上述の主要有効性評価項目において本品群の優越性が示されるとともに、標的病変における再治療の回数が本品群において有意に少ない結果が示されたこと（表 7）。

2) 安全性について

総合機構は、主要安全性評価項目の設定については、VA 治療中に機器又は手技に起因し発生が想定される急性期の出血、感染等の事象が評価される設定となっていることから受入れ可能と判断した。

また、安全性に関する成績については、主要安全性評価項目の発生率において対照群との非劣性が示されたこと、及び術後 2 年までの長期成績において、心筋梗塞を除き本品群における有害事象の発生率は対照群と比較して同等以下であったことから、受入れ可能と判断した。一方、本品群で有意に発生率の高かった心筋梗塞については、以下の理由を踏まえて臨床上許容可能と考えるが、後述する使用成績評価においても、当該事象を含めた有害事象の発生状況及び患者背景情報を収集した上で、引き続き評価を行うことが適切と判断した。

- 本品群で発生した心筋梗塞の全例において、機器又は手技との関連性は施設判定により否定され、回復せず死亡した 1 例についても、BMI が高く肥満体型であり、心筋梗塞の発生リスクを複数有する患者であったこと（表 9）。
- 血液透析の対象となる患者の多くは心機能等の全身状態が悪化しており、本邦の血液透析患者における血液透析導入前の心筋梗塞の既往を有する割合は約 10%、心筋梗塞を含む虚血性心疾患の既往を有する血液透析患者の割合は約 20%と報告されている一方で^{[11][12]}、本試験における本品群の心筋梗塞の発生率（術後 24 か月におけるカプラン・マイヤー推定値：7.1%）は、それらの値を上回るものではないこと。

- ・ 上述の血液透析患者における心疾患の発生は、VA 作製により心拍出量が増加するという点からも理解できるため、本品が VA の開存性を向上させることにより、対照群と比較して心筋梗塞の発生率が増加した可能性は否定できない。しかしながら、後述する「(2) 海外臨床試験成績を本邦へ外挿することの妥当性について」に示すとおり、本試験の対象集団においては、同年齢の本邦の血液透析患者と比較して糖尿病及び高血圧の既往を有する割合が著しく高く心筋梗塞のリスクが比較的高かったと考えられること、及び AVG の 85%程度が血流量の少ない前腕に作製される本邦の患者と比較して¹⁴⁾、前腕に AVG を有する患者の割合（約 30%）が低かったことを踏まえると、本試験で認められた心筋梗塞の発生率の差は、本邦では小さくなることが想定されること。
- ・ 本品群において心筋梗塞の発生した 7 例のうち、前腕の AVG の患者は 2 例であり、ともに BMI が高く、さらに心筋梗塞の発生日は術後 500 日を超えていることから、本品以外の要因による発生の可能性が高いと考えられること（表 9）。

表 9. 本試験の本品群における心筋梗塞発症例の詳細

被験者	年齢	性別	BMI	心筋梗塞のリスク因子	AVG の作製部位	心筋梗塞の発生回数	心筋梗塞発生日	重症度 ¹	転帰
	70	男性	17	高血圧	上腕	1	98 日目	主要	回復
	72	女性	41	高血圧、糖尿病	上腕	5	176、181、210、237、329 日目	主要 ²	回復
	69	男性	30	高血圧、糖尿病	前腕	1	559 日目	主要	回復
	31	女性	19	高血圧、糖尿病	上腕	1	239 日目	主要	回復
	60	男性	21	高血圧、糖尿病	上腕	1	315 日目	主要	回復
	52	女性	39	高血圧、糖尿病	上腕	1	208 日目	主要	回復
	56	女性	47	高血圧、糖尿病	前腕	1	586 日目	主要	死亡

¹ 重症度は、「主要」（高度の治療（計画外のケアレベルの上昇を含む）、永続的な後遺症、入院又は死亡。）及び「軽度」（通常の治療が必要であるか、又は治療が不要であり、かつ被験者に重大な影響を及ぼさない有害事象。）の 2 種類に分類された。

² 5 回の発生全てにおいて「主要」と分類された。

(2) 海外臨床試験成績を本邦へ外挿することの妥当性について

総合機構は、血液透析における医療環境や対象患者の患者背景に関連して、表 10 に示す 5 つの事項（AVG 作製部位・形状及び血流量、透析期間、患者背景、シャント狭窄・閉塞の好発部位、シャント狭窄・閉塞に対する標準治療）について、本試験成績に影響を与える医療環境差及び民族的要因の有無の検討を行った。

表 10. 本試験成績の外挿性に関する検討

血液透析に関する医療環境及び患者背景		本邦の状況	米国の状況
1) AVG の作製部位・形状及び血流量	AVG の作製部位・形状 ¹		
	前腕・ループ形状	80.7%	30.8%
	前腕・ストレート形状	5.3%	0.7%
	上腕・ループ形状	7.3%	27.3%
	上腕・ストレート形状	2.7%	16.8%
	その他 ²	4.0%	24.5%

	AVG の血流量	500 ～ 1,500 mL/min ^{[7][13]}	700 ～ 1,500 mL/min ^{[14][15]}
	介入可否の判断	650 mL/min ^[1]	600 mL/min ^[16]
2) 透析期間		8.41±7.62 年 ^[17]	3.85±4.27 年 ^[17]
3) 患者背景（併存疾患、体格） ³			
冠動脈疾患		40.8%	65.1%
うっ血性心不全		24.8%	48.7%
心疾患 ⁴		31.8%	28.3%
高血圧		75.3%	89.9%
糖尿病		34.1%	56.9%
末梢血管疾患		17.0%	27.8%
脳血管疾患		13.1%	16.1%
BMI 平均±標準偏差		21.02±3.32	27.83±7.18
4) シャント狭窄・閉塞の好発部位		グラフトと静脈吻合部及びその近傍静脈 ^{[1][18]}	
5) シャント狭窄・閉塞に対する標準治療		PTA ^{[1][16]}	

¹ 本邦の状況は文献 [4]、米国の状況は本試験におけるデータに基づく。

² 本試験における「C 形」等、ループ形状にもストレート形状にも分類されない形状。

³ DOPPS 3^[17]のデータに基づく。

⁴ 冠動脈疾患、うっ血性心不全を除く。

1) AVG 作製部位・形状及び血流量について

AVG において推奨される血流量の範囲及び介入可否の判断基準については本邦と米国で同等であるが、米国においては前腕と比較し高流量となる上腕の VA の作製が多く行われると考える。

2) 透析期間について

本邦においては腎移植の実施率が低いことも背景に^{[2][19]}、米国と比較し透析期間の長い患者が多いと考える。

3) 患者背景について

併存疾患及び体格のうち、透析患者の併存疾患に関しては、世界の透析医療の実態調査を目的とした 12 か国共同の国際研究である DOPPS 3 のデータにおいて、心機能障害、糖尿病及び末梢血管疾患に国内外差が認められたが^[17]、いずれも米国の方が過酷な条件となっていた。また、本試験において収集された情報の範囲においても、本品群において糖尿病の既往を有する患者の割合は 64.3% (92/143 例)、高血圧の患者は 98.6% (141/143 例) であり（表 6）、上述のデータと同等以上の患者が組み入れられていると考えられることから、併存疾患に関しても本試験の患者集団に対する評価をもって、日本人集団に対する評価を行うことは可能と考えられる。一方、BMI については本邦の患者の方が小さく、血管径についても本邦の患者の方が細いことが想定される。

なお、4) シャント狭窄又は閉塞の好発部位及び 5) 標準治療については、本邦と米国で同等であると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、AVG の作製部位・形状、透析期間、体格（BMI 及び血管径）に関する医療環境差及び民族的要因が本試験結果に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

1) AVG の作製部位・形状の差異について

本邦では米国と比較して、前腕のループ形状に AVG が作製される患者の割合が多いが、本試験の本品群においても前腕のループ形状の患者は約 30%登録されている（表 10）。AVG 作製部位別の一次開存率に関する部分集団解析を行ったところ、前腕の AVG における成績には、カプラン・マイヤー推定値の比較において上腕の AVG における成績と大きな違いは認められなかった（表 11）。以上を踏まえ、AVG の作製部位及び形状の差異に関しては、本品の治療成績に影響を与えないと判断した。

表 11. 本品群の AVG 作製部位別の標的病変の一次開存率のカプラン・マイヤー推定値

AVG の作製部位	被験者数 ¹	1 か月	3 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月
前腕	41	80.5%	60.3%	60.3%	45.2%	23.0%	23.0%
上腕	90	85.5%	69.8%	49.8%	23.8%	16.8%	12.5%

¹ 有効性評価の対象とされた 131 例における分布を示している。

2) 透析期間の差異について

本邦と米国との間に平均透析期間の違いはあるが、本試験の本品群に組み入れられた患者の透析期間の分布は表 12 のとおりであり、血液透析期間に関しては本品群で最大 16 年と、本邦と同様に透析期間が長い患者も含まれていた。これらの患者を含む本試験成績について、透析期間による部分集団解析を実施したところ、カプラン・マイヤー推定値の比較において大きな違いは認められず（表 12）、透析期間の差異は、本試験結果に影響を及ぼすものではないと判断した。

表 12. 本品群の透析期間別の標的病変の一次開存率のカプラン・マイヤー推定値

透析期間	被験者数 ¹	1 か月	3 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月
5 年以下	104	83.7%	66.3%	51.3%	27.2%	16.8%	14.3%
5 年超 10 年未満	17	82.4%	56.3%	49.3%	35.2%	26.4%	17.6%
10 年超	10	90.0%	90.0%	75.0%	60.0%	30.0%	30.0%

¹ 有効性評価の対象とされた 131 例における分布を示している。

3) BMI 及び血管径の差異について

①BMI について

BMI については、本邦における AVG 埋植直後の患者に関して 21.4 ± 3.7 (kg/m²) と報告されていることから^[20]、当該数値に基づき部分集団解析を実施したところ、カプラン・マイヤー推定値の比較において大きな違いは認められず（表 13）、BMI の差異についても本試験の結果に影響を及ぼすものではないと判断した。

表 13. 本品群の BMI 別の標的病変の一次開存率のカプラン・マイヤー推定値

BMI	被験者数 ¹	1 か月	3 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月
25 以下	44	77.3%	63.6%	51.2%	25.3%	19.0%	19.0%
25 超 35 以下	59	89.8%	75.7%	59.8%	35.5%	20.6%	15.0%
35 超	28	82.1%	53.1%	41.4%	27.6%	16.6%	16.6%

¹ 有効性評価の対象とされた 131 例における分布を示している。

②血管径について

本試験にて使用された本品のサイズラインナップ（6～10 mm 径）のうち、本邦において主に使用されることが想定される小径サイズ（6 mm 径）における開存性が他のサイズと比較して同等であるかについて、ステントグラフト径ごとに部分集団解析を行った結果、6 mm 径の一次開存率は他のサイズとの点推定値の比較において低い傾向が認められた（表 14）。

表 14. 本品群の内径別の標的病変の一次開存率のカプラン・マイヤー推定値

本品の内径	被験者数 ¹	1 か月	3 か月	6 か月	12 か月	18 か月	24 か月
6 mm	3	66.7%	33.3%	33.3%	0.0%	-	-
7 mm	38	84.2%	63.1%	57.3%	39.4%	21.5%	21.5%
8 mm	80	82.5%	67.0%	49.8%	24.8%	14.4%	11.2%
9 mm	9	100.0%	88.9%	66.7%	66.7%	66.7%	50.0%
10 mm	1	100.0%	100.0%	100.0%	0.0%	-	-

¹ 有効性評価の対象とされた 131 例における分布を示している。

一方、血管径によらずシャント狭窄・閉塞の発生メカニズムは同じであるとともに、シャント狭窄・閉塞のリスク因子の一つとして血管径が挙げられており、血管径が細いほど成績が劣ることは知られている。また、少なくとも本品の 6 mm 径を使用し、一次開存を失った症例について詳細を確認したところ、本品に起因した事象ではなかった。さらに、本邦と患者背景が類似していると想定される台湾で実施された本品の臨床研究においても、一次開存期間の平均値は 6 mm 径で 303.9 日（13 例）、7 mm 径で 377.0 日（22 例）であり、径差による統計学的な差は認められていない [21]。

以上を踏まえ、6 mm 径サイズにおいても临床上必要な性能を有していると考える。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、以下の理由から、本試験成績を本邦に外挿することは可能と判断した。

- ・ AVG におけるシャント狭窄・閉塞の発生部位や治療介入を行う判断基準、標準治療等、シャント狭窄・閉塞に関する医療環境は同等であること。
- ・ AVG の作製部位・形状や透析期間等の患者背景の分布の差異についても、本邦の患者に相当する患者が本試験に一定数組み入れられており、各事項に関する患者背景の違いが試験成績に大きな影響を及ぼしていないこと。

ただし、6 mm 径のサイズを使用した症例数は限られていることから、後述するとおり、使用成績評価において、当該サイズの使用を含めた本邦の臨床使用実態下での本品の評価を行うことが適切と判断した。

(3) 本品の臨床的意義について

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下の理由から、AVG 静脈側吻合部におけるシャント狭窄・閉塞に対する治療の選択肢の一つとして、本品を臨床現場に提供する臨床的意義はあると判断した。

- ・ 同一肢に対する新たな VA 作製の選択肢が限られる AVG 患者においては、VA の開存が生命維持のために必要であること。
- ・ 新規・再狭窄病変の両方を対象とした本試験において、本品群の一次開存期間の中央値は標準治療である PTA 群と比較し有意に延長（約 2 倍）されたこと。
- ・ 現在の標準治療である PTA に対して再治療の回数が有意に低減されており、長期的にも再治療の回数を低減する可能性が示唆されていること（表 7）。
- ・ 埋植機器として想定されるリスク（感染、マイグレーション、デバイスの破損等）に関し、本試験における有害事象の発生率に対照群との有意差は確認されなかったこと。

(4) 本品の使用目的について

総合機構は、上述の有効性及び安全性に関する議論を踏まえ、本品の使用目的について以下のように考える。

本品の対象病変については、申請時の使用目的として、「人工血管内シャントの静脈側吻合部及びその近傍静脈」と記載された。しかしながら、「近傍静脈」の記載に関しては、本試験に組み入れられた病変（AVG の静脈側吻合部から 30 mm 以内に起始部を有する病変）だけではなく、鎖骨下静脈の孤立病変等、本試験にてリスク及びベネフィットの評価がされていない病変も読み込まれる曖昧な記載である。したがって、本品の対象病変は「人工血管内シャントの静脈側吻合部」とし、本試験における対象患者や AVG 適応の考え方については、後述する製造販売後トレーニングにより医療現場に適切に情報共有することが妥当と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の使用目的又は効果欄の記載については以下のようにすることが妥当であると判断した（表 15）。

表 15. 本品の使用目的又は効果（本申請における追加箇所のみ抜粋）

申請時の使用目的	変更後の使用目的
(3) AVG 吻合部狭窄 人工血管内シャントの静脈側吻合部及びその近傍静脈における狭窄又は閉塞の治療に用いる。	(3) 人工血管内シャント吻合部狭窄 人工血管内シャントの静脈側吻合部における狭窄又は閉塞の治療に用いる。

(5) 製造販売後安全対策について

VA に留置して狭窄・閉塞病変を開存させる埋植医療機器の承認前例はなく、AVG 適応に関して本邦における臨床試験も行われていないことから、申請者は本申請に係る本品の適正使用のための対応として、以下のとおり説明した。

本邦における AVG 適応に対する本品の使用に際しては、関連学会との協力の下、適正使用指針を策定し、その中で本品の既承認適応と同様に製品トレーニングを義務づける予定である。

適正使用指針の策定に関しては、本品を AVG 適応にて初めて使用することが想定される透析施設においても本品が適切に使用可能となるよう、必要な設備、緊急時体制や術者の経験等の要件について、主に VA の維持及び管理を行う医師が所属する日本透析医学会、及び主に VA の開存治療を行う医師が所属する日本心血管インターベンション治療学会、日本 IVR 学会等との連携を予定している。

また、製品トレーニングに関しては、製品の基本的な内容は既承認適応で使用しているトレーニング資料を準用しつつ、AVG 適応の使用方法を新たに追加する（表 16）。なお、既に既承認の適応のトレーニングを受講した医師が AVG 適応のために本品を使用する場合にも本トレーニングの受講は必須とし、使用する可能性のある施設には事前に受講の必要性を周知するとともに、関連学会にも周知を依頼する。

表 16. AVG 適応追加に伴う製品トレーニング内容への追加点

既承認適応での項目	AVG 適応追加に伴う対応
① 適応と禁忌	AVG 適応に関する事項を追加。
② 製品説明	（変更なし）
③ 使用方法	・留置位置に人工血管部分を追加。 ・アクセス部位に人工血管を追加。 ・重複留置に関する注意喚起を追加。 ・ステントグラフトを穿刺又は穿孔しない旨の注意喚起を追加。
④ デバイスサイズ選択	・血管径の計測部分に人工血管部分を追加。 ・人工血管部分に最低 1 cm 重ねて留置し、ステントグラフトの静脈側は病変部から 1 cm を超える範囲に留置しない旨の注意喚起を追加。
⑤ 術後抗血小板療法	AVG 適応についても既承認適応と同様に、担当医の判断で必要な期間実施。
⑥ ハンズオン	本品の使用が初めての術者に対して義務づける。

総合機構は、既承認適応においてもハンズオンを含む製品トレーニングを適切に実施することで、現在まで手技等に起因する重篤な有害事象等の報告はないこと、及び既承認適応と AVG 適応の差分を踏まえた内容となっていることから、申請者のトレーニング案は概ね受入れ可能と判断した。また、上述のトレーニングの受講も要件として含めた適正使用指針の設定によって、AVG 適応にて本品を初めて取り扱う医師及び施設におけるリスクの低減化を図る申請者の説明に関しても、受入れ可能と判断した。

一方、AVG 適応においては、既承認適応と異なり、本品の留置を行う施設と透析治療を含むその後の治療を行う施設が異なる場合があり、本品の埋植部位への誤穿刺のリスク等が想定される。そのため、本品が埋植されていることや埋植位置等の情報が複数の施設及び

医師間で共有される仕組みを構築する等、当該リスクの低減措置を講ずるよう申請者に指示した。

申請者は、本品の埋植部位や本品への穿刺を行わないことに関する注意事項等を記載した患者カードを患者に配付し、本品の留置を行う施設以外の医療従事者も当該事項について確認できるよう対策を行う旨説明した。

総合機構は、申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

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>

申請者は、AVG 適応にかかる使用成績評価について、本邦の臨床使用実態下における有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があることから、本試験と同等の24か月の観察期間における標的病変の一次開存率、再治療の累積回数や、心筋梗塞を含めた有害事象の発生等を評価する計画であると説明した。症例数については、

で検出可能な症例数

として100症例に設定された(表17)。

表17. 使用成績評価の計画案の概要

目的	本品の本邦市販後使用実態下における有効性及び安全性の評価
調査期間	承認日より4年間 (準備期間 か月、登録期間 か月、追跡調査期間24か月、解析期間 か月)
調査対象症例数	100例(設定根拠: で検出できる症例数として算出)
調査項目	・ 再処置情報(標的病変の一次開存、再治療の累積回数等) ・ 有害事象・不具合の有無及び詳細情報

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、調査項目及び調査期間については、本試験と同等の設定となっていることから、本邦における臨床成績を評価可能と考える。また、症例数に関しても、本試験において本品群と対照群に有意差の生じた心筋梗塞の発生率に基づいて算出されており、本試験におけるその他の有害事象の発生率を踏まえても、本邦におけるこれらの事象の発生を適切に評価が可能な設定となっていると考える。

一方、前項「(5) 製造販売後安全対策について」における議論を踏まえると、本品を初めて使用する透析施設の医師による使用成績を十分に収集し、必要に応じてリスク低減措置を講ずる必要があることから、当該医師による症例が一定数組み入れられるように計画を行うよう、申請者へ指示した。また、血液透析が必要となる患者は一般的に心疾患、糖尿病

等を合併し全身状態の優れない患者が多いことを踏まえ、患者の既往歴、ベースライン時の全身状態等と発生した有害事象との関連性について評価する必要があると考える。したがって、本試験で収集されていなかった心疾患に関する既往歴や心機能検査、透析条件等についても十分に収集するよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同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略>

平成 26 年 11 月 20 日付け薬食発 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。

<総合機構における審査の概要>

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」の<総合機構における審査の概要>において詳述した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。

3. 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、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された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。

4. 総合評価

本品は、AVG の静脈側吻合部における狭窄又は閉塞病変に対し、血管内に留置することで開存治療を行うステントグラフトである。AVG を含む VA の狭窄・閉塞病変の既存の治療手段である PTA とは異なり、本品は血管内に永久埋植し、ステントグラフトの拡張力によって血管の開存を維持する特徴を有する。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 本品の製造販売後安全対策についてであり、専門協議での議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

AVG の静脈側吻合部の狭窄又は閉塞病変を対象に実施された海外臨床試験の結果、本品の有効性について、標的病変の一次開存期間の中央値は、本品群 203 日、対照群 108 日であり、試験期間である 24 か月にわたって本品群の対照群に対する優越性が検証された。また、

標的病変への再治療の累積施行回数についても、本品群における施行回数は対照群より有意に少ないことが示された。

本品の安全性については、初回治療後 30 日までのデバイス、手技及び治療部位関連の主要な有害事象の非発生率は本品群 0.0% (0/143 例)、対照群 1.4% (2/146 例) であり、本品群の対照群に対する非劣性が検証された。また、全ての有害事象のうち、本品群で有意に発生率の高かった心筋梗塞については臨床上許容可能であると判断したが、その他の有害事象も含め使用成績評価において本邦における成績を確認することが適切と判断した。

これらの試験結果、及び同一肢に対する新たな VA 作製の選択肢が限られる AVG 使用患者における PTA に代わる狭窄・閉塞の治療手段に対するニーズを踏まえ、本品のリスクに対し十分なベネフィットを有すると判断した。

ただし、本品の有効性及び安全性を担保する上で、本品の既承認適応と同様に、本品の特徴を十分に理解した上で規定の使用方法を遵守して本品を使用することが重要である。そのため、AVG 適応において本品を使用する際には AVG 適応に関するトレーニングの実施を必須とするとともに、製造販売後の使用成績評価において本邦の医療実態下における本品の有効性及び安全性について調査を行い、必要に応じてリスク低減措置を講ずる必要があると判断した。

(2) 本品の製造販売後安全対策について

本品を使用する際の AVG へのカテーテル挿入は、既存治療である PTA において、透析科の医師も含め行われている手技であるが、本品の展開に際しては、本品の形状、構造及び使用方法を理解し適切な操作が必要である。本品の既承認適応においては、これらの事項に関してハンズオンを含めた製品トレーニングの受講が義務づけられていることから、AVG 適応における本品の使用においても同様に適切なトレーニングを行う必要がある。また、透析施設の医師に関しては本品を初めて使用することが想定されるため、本品を取り扱う施設に対しては、必要な設備や有害事象等が生じた際の緊急時の体制等に関する要件が必要であると考え。これらの点については、AVG 適応にかかる適正使用指針が策定され、その中で製品トレーニングが義務づけられることから、申請者の予定する製造販売後安全対策は妥当と判断した。

さらに、上述の安全対策の充足性及び安全対策を踏まえた本邦の臨床成績を確認することを目的として、使用成績評価を実施する必要があると考え、調査期間は 4 年（準備期間 ■ か月、登録期間 ■ か月、追跡調査期間 24 か月、解析期間 ■ か月）とすることが妥当と判断した。

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（本申請における追加部分は下線部）

(1) 血管損傷

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。

(2) 浅大腿動脈の症候性末梢動脈疾患

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。

(3) 人工血管内シャント吻合部狭窄

人工血管内シャントの静脈側吻合部における狭窄又は閉塞の治療に用いる。

本品は、生物由来製品に該当する。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は4年とすることが妥当と判断した。

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] 日本透析医学会, “慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作成および修復に関するガイドライン,” 透析会誌, 2011, 44 (9) , 855-937.
- [2] 日本透析医学会統計調査委員会, “わが国の慢性透析療法の現況,” 透析会誌, 2018, 51 (12) , 699-766.
- [3] 透析スタッフのためのバスキュラーアクセスガイドブック, MEDICAL VIEW 社.
- [4] M. Murakami, et al., “Percutaneous transluminal angioplasty in Japan: five-center investigation,” J Vasc Access, 2015, 16, Suppl 10, S38-42.
- [5] J. MacRae, et al., “Arteriovenous Access: Infection, Neuropathy, and Other Complications,” Canadian Journal of Kidney health and Disease, 2016, 3.
- [6] Andrew McNally, et al., “Effect of Arteriovenous Graft Flow Rate on Vascular Access Hemodynamics in a Novel Modular Anastomotic Valve Device,” The Journal of Vascular Access, 2018, 819, 1.
- [7] 日本透析医学会, “慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作成及び修復に関するガイドライン (2005 年版)” .
- [8] B. L. Kincaid, et al., “Elbow joint biomechanics for preclinical evaluation of total elbow prostheses,” Journal of Biomechanics, 2013, 46, 2331-41.
- [9] J. E. Aruny, et al., “Quality Improvement Guidelines for Percutaneous management of the Thrombosed or Dysfunctional Dialysis Access,” J Vasc Interv Radiol, 2003, 14, S247-53.
- [10] K. Suemitsu, et al., “Predicting loss of patency after forearm loop arteriovenous graft,” J Vasc Surg, 2016, 64, 2, 395-401.
- [11] 日本透析医学会統計調査委員会, “わが国の慢性透析療法の現況 (2007 年 12 月 31 日現在),” 透析会誌, 2009, 42 (1) , 1-45.
- [12] 一般社団法人全国腎臓病協議会, “2016 年度 血液透析患者 実態調査報告書” .
- [13] T. Hiranaka, “Tapered and straight grafts for hemodialysis access: A prospective, randomized comparison study. In “Vascular access for hemodialysis-VII”,” ed. Henry ML, Chicago: W.L. Gore & Associates and Precept Press, 2001, 219-25.
- [14] Moist, et al., “Regular monitoring of access flow compared with monitoring of venous pressure fails to improve graft survival,” J Am Soc Nephrol., 2003, 14, 10, 2645-53.
- [15] Ram et, al., “A randomized controlled trial of blood flow and stenosis surveillance of hemodialysis grafts,” Kidney International, 2003, 64, 272-80.
- [16] V. A. W. Group, “Clinical practice guidelines for vascular access,” American Journal of Kidney Diseases, 2006, 48, 1, Supplement 1.

- [17] Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study 3, 2007. [<https://www.dopps.org/>].
- [18] R.Y. Kanterman, et al., “Dialysis access grafts: anatomic location of venous stenosis and results of angioplasty,” *Radiology*, 1995, 195, 1, 135-9.
- [19] “UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM 2017 年次報告書” .
- [20] R. L. Pisoni, et al., “International Differences in the Location and Use of Arteriovenous Accesses Created for Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and practice Patterns Study(DOPPS),” *American Jour. Kidney Dis*, 2018, 71, 4, 469-78.
- [21] H. T. Yang, et al., “A prospective randomized study of stent graft placement after balloon angioplasty versus balloon angioplasty alone for the treatment of hemodialysis patients with prosthetic graft outflow stenosis,” *J Vasc Surg.*, 2018, 68, 2, 546-53.