

2) 副次的試験群

① 主要評価項目 1 (合併症を伴わない技術的成功/手技の安全性)

副次的試験群における主要評価項目 1 に関する解析対象者は 25 名であった。そのうち 23 例 (23/25 例、92.0%) で合併症を伴わない技術的成功が得られ、手技の安全性事象として恒久的不全対麻痺が 1 例 (1/25 例、4%) 発生し、主要評価項目 1 の達成率は 92.0% (23/25 例) であった (表 19)。

表 19 合併症を伴わない技術的成功/手技の安全性の概要 (副次的試験群)

評価項目	割合% (症例数)
合併症を伴わない技術的成功の達成及び手技の安全性事象の回避	92.0% (23/25)
合併症を伴わない技術的成功の未達成	8.0 (2/25)
アクセス及びデリバリーの不成功	0.0 (0/25)
正確な展開の不成功	8.0 (2/25)
展開/キック/ねじれ/意図しない位置への留置	0.0 (0/25)
TAMBE システム以外の計画外の留置	8.0 (2/25)
・医原性合併症に対する TAMBE システム以外の機器の使用 ¹	8.0 (2/25)
抜去の不成功	0.0 (0/25)
手技の安全性事象²	4.0 (1/25)
デバイス留置部位の大動脈破裂	0.0 (0/25)
病変関連死亡	0.0 (0/25)
恒久的対麻痺	0.0 (0/25)
恒久的不全対麻痺	4.0 (1/25)
新規の透析導入を要する腎不全	0.0 (0/25)
重症腸管虚血	0.0 (0/25)
機能障害に至る脳卒中	0.0 (0/25)

¹ 治療した大動脈又は腹部分枝血管の医原性合併症に対処するために TAMBE システム以外のデバイスを使用した場合は、合併症を伴わない技術的成功の未達成とみなされた。CEC による判定。

² CEC による判定。

TAMBE システム以外のデバイスの計画外の留置により、正確な展開の成功が未達成となった 2 例の詳細は表 20 のとおりであった。

表 20 TAMBE システム以外のデバイスを留置した被験者 (副次的試験群)

	治療血管	使用デバイス	理由
1	SMA	ベアメタルステント	SMA 解離
2	左腎動脈	コイル塞栓	左腎動脈穿孔
	大動脈	EXC-AE	エンドリークの可能性

② 主要評価項目 2 (臨床的に有意な再処置/病変関連死亡)

副次的試験群に登録された 25 例のうち、「12 か月時点までの臨床的に有意な再処置」については、病変関連ではない早期死亡 (4 例)、来院なし (1 例)、規定評価の欠測 (1 例)、12 か月フォローアップ未完了 (2 例) のため 17 例、「12 か月時点までの病変関連死亡」に

については、病変関連ではない早期死亡（3例）、12か月フォローアップ未完了（2例）のため20例が評価対象となった。主要評価項目2に関する成績の詳細は表21に示すとおりであった。12か月時点までの臨床的に有意な再処置及び病変関連死亡の非発生率は58.8%（10/17例）であり、12か月時点での病変関連死亡はなかった。

表 21 臨床的に有意な再処置/病変関連死亡の概要（副次的試験群）

評価項目	割合%（症例数） ¹
12か月時点までの臨床的に有意な再処置及び病変関連死亡の回避	58.8%（10/17）
12か月時点までの臨床的に有意な再処置	41.2（7/17）
臨床的所見に基づく状態	17.6（3/17）
デバイスシーリングゾーンからの未治療のエンドリーク	17.6（3/17）
標的病変の拡大（5mm超）	0.0（0/17）
破裂	0.0（0/20）
デバイスの有効性の未達成（デバイスシーリングゾーンの不良又はデバイス完全性の喪失）	20.0（4/20）
患者の安全性事象（デバイスコンポーネントの完全閉塞）	10.0（2/20）
不具合を生じたデバイスシステムに起因する予防措置（入院が必要な処置）	5.0（1/20）
12か月時点までの病変関連死亡	0.0（0/20）

¹以下の2つの被験者数が項目により異なるため、項目により評価対象被験者数が異なる。

- ・12か月フォローアップまで当該項目の評価に必要なデータが得られ、かつ該当事象の発生がなかった被験者数
- ・12か月フォローアップまでに該当する事象が発生した被験者数（データの欠測を問わない）

臨床的に有意な再処置が発生した症例の詳細は表22のとおりであった。

表 22 臨床的に有意な再処置に該当する事象が発生した被験者（副次的試験群）

	動脈瘤の種類	術後（日）	評価項目	内容
1	II型	0	デバイスの有効性の未達成	タイプ IIIa エンドリーク（SMA）
		6	デバイスシーリングゾーンからの未治療のエンドリーク	
2	III型	66	患者の安全性事象	閉塞/血栓症（右腎動脈）
3	III型	41	デバイスシーリングゾーンからの未治療のエンドリーク	タイプ Ic エンドリーク（SMA）
		43	デバイスの有効性の未達成	
4	III型	31	デバイスの有効性の未達成	タイプ Ic エンドリーク（SMA）、タイプ IIIa エンドリーク（右腎動脈）
5	II型	195	患者の安全性事象	閉塞/血栓症（右腎動脈）
6	III型	181	デバイスシーリングゾーンからの未治療のエンドリーク	タイプ IIIa エンドリーク（SMA）
		181	デバイスの有効性の未達成	
7	III型	5	不具合を生じたデバイスシステムに起因する予防措置	B型大動脈解離の治療

③ 副次評価項目

副次評価項目のうち、手技/入院に関する標準的な測定項目は表 23、大動脈用ステントグラフトの有効性評価は表 24、分枝血管用デバイスの有効性評価は表 25 に示すとおりであった。

表 23 手技/入院に関する標準的な測定項目（副次的試験群）

評価項目	
評価対象者	25
手技中の失血量 (mL) ¹	
平均 (標準偏差)	477.0 (418.0)
中央値	300.0
範囲	60.0 - 1750
手技時間 (分) ¹	
平均 (標準偏差)	383.3 (102.4)
中央値	371.0
範囲	202.0 - 642.0
入院期間 (日) ¹	
平均 (標準偏差)	7.3 (4.79)
中央値	5.0
範囲	4.0 - 23.0

¹ 施設報告。

表 24 大動脈用ステントグラフトの有効性評価（副次的試験群）

評価項目	評価対象者 ¹	症例数
エンドリーク ²	21	14
タイプ Ia エンドリーク	17	0
タイプ Ib エンドリーク	17	0
タイプ Ic エンドリーク	17	1
タイプ II エンドリーク	21	12
タイプ III (不明) エンドリーク	17	0
タイプ IIIa エンドリーク	17	2
タイプ IIIb エンドリーク	17	0
タイプ IV エンドリーク	17	0
灌流源不明のエンドリーク	18	3
マイグレーション ²	17	1
動脈瘤拡大 ²	18	0
末梢側の重度血栓塞栓症 ³	20	0
大動脈破裂 ³	20	0
デバイス又は手技に関連した開腹 ⁴	20	1
外科的修復術への移行 ⁴	20	0
大動脈腸骨動脈デバイスの脚閉塞 ²	19	1
デバイスの完全性の喪失 ²	18	7
ステントワイヤー破断	18	7
デバイスの圧縮	17	1
キンク	17	0
再処置 ⁴	20	6

¹ 12 か月フォローアップ期間 (243-546 日) に適切な画像が 1 枚以上ある被験者、又は大動脈用ステントグラフトの有効性評価 (例外: 全ての再処置) の計算に含めるべき事象がある被験者。

² コアラボ報告。

³ CEC による判定。

⁴ 施設報告。

表 25 分枝血管用デバイスの有効性評価（副次的試験群）

評価項目	評価対象者 ¹	症例数
分枝血管開存 ²		
一時開存性の喪失	17	3
補助一時開存の喪失	17	2
二次開存の喪失	17	2
急性腎障害 ³	19	0
腎機能悪化 ⁴	17	3

¹ 被験者は、規定の評価期間で画像検査を行うか、又は事象が発生しなければ、分枝血管用デバイスの有効性評価の計算に含まれない。

² 12 か月時点。DUS 及び CT に基づく。コアラボ報告。

³ 30 日時点。施設報告。1 か月来院時に eGFR が得られているか、又は事象が発生した被験者を急性腎障害の算出に含めた。

⁴ 12 か月時点。施設報告。12 か月来院時に eGFR が得られているか、又は事象が発生した被験者を腎機能低下の算出に含めた。

④ 安全性事象

a) 重篤な有害事象（SAE）

術後 12 か月時点において、16 例（16/21 例、76.2%）、34 件の SAE が発生した。6 例の被験者（6/21 例、28.6%）に手技に関連する SAE が 6 件発生、4 例の被験者（4/21 例、19.0%）に機器に関連する SAE が 4 件発生し、10 例（10/21 例、47.6%）に機器、手技、及び投薬に関連がない SAE が発生した（表 26）。

表 26 手技及び機器関連の SAE（副次的試験群）

事象名	発生件数	
	手技関連	機器関連
感染症及び寄生虫症	0	0
血液及びリンパ系障害	0	0
神経系障害	0	0
心臓障害	0	0
血管障害	1	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1	0
胃腸障害	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	2	0
腎及び尿路障害	1	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	3
傷害、中毒及び処置合併症	1	0
製品の問題	0	1

b) 全死因死亡

データロック時点で、5 例（5/23 例、21.7%）の死亡が報告され、その内訳は表 27 のとおりであった。4 例の被験者の死亡は手技及び機器との関連なしと CEC により判定された。本臨床試験の副次的試験群では 12 か月までの病変関連死亡は発生していない。なお、1 例の被験者の死亡は、546 日（12 か月の解析対象期間）を超えていたため、CEC の判定は行われなかった。

表 27 全死因死亡の一覧（副次的試験群）

	試験経過日数	死因	因果関係	病変関連
1	57	認知症増悪	関連なし	非該当
2	122	肺塞栓症	関連なし	非該当
3	206	心肺停止	関連なし	判定外
4	253	脳症	関連なし	判定外
5	686	肺がん	該当なし	判定外

3) 機器の不具合

機器の不具合は、医療機器の識別性、品質、耐久性、信頼性、安全性又は性能が不十分であることとして実施計画書に定義されており、動作不良、使用上の誤り、不適切な表示が含まれる。

データロック時点において、主要試験群では、ACに関連した不具合 5 件（ステントワイヤー破断 3 件、展開の失敗 2 件）、BCに関連した不具合 1 件（開存性の懸念）、併用デバイス（バルーンカテーテル）に関連した不具合が報告された。副次的試験群では、ACのステントワイヤー破断 4 件、TCのステントワイヤー破断 1 件が報告された。さらに、本申請に用いたデータロック以降、新たに 11 件のステントワイヤー破断が報告された。

<総合機構における審査の概要>

(1) 海外臨床試験の本邦への外挿性について

申請者は、海外で実施された本臨床試験成績の本邦への外挿について、以下のとおり説明した。

TAMBE システムは規定する解剖学的要件に合致した場合にのみ適用されること、並びに血管径及びアクセスルートの解剖条件は欧米人とアジア人の間で大きな違いはないことから、TAMBE システムの治療成績に影響を及ぼすほどの民族的要因は認められないと考える。また、日米のガイドラインを踏まえると、日米における TAMBE システムの対象となる動脈瘤の治療方針は同等であり、現在実施されている外科的修復術の臨床成績も顕著な差がないことから、TAMBE システムの治療成績に影響を及ぼすほどの医療環境差も認められないと考える。さらに、TAMBE システムは複数のステントグラフトを標的部位に留置する点で通常の EVAR、TEVAR に比べて手技が複雑であり、事前に規定するトレーニングの実施や本臨床試験における発生事象を踏まえた留意点に関する情報提供は重要であると考え、申請時点で分枝付きステントグラフトが承認されていない状況は日米で共通しており、手技の観点からも外挿性について考慮すべき日米の顕著な違いは認められない。

総合機構は、申請者の説明は妥当と考えられることから、米国及び英国で実施された本臨床試験成績を本邦に外挿することは受入れ可能と判断した。

(2) 有効性及び安全性について

1) 主要試験群の有効性及び安全性

① 主要評価項目について

総合機構は、TAMBE システムの有効性及び安全性を評価する観点で、「合併症を伴わない技術的成功/手技の安全性（術後 30 日）」（主要評価項目 1）及び「臨床的に有意な再処置/病変関連死亡（術後 12 か月）」（主要評価項目 2）を主要評価項目とし、外科的修復術及びステングラフトの文献成績等を基に達成目標を設定することは妥当と考える。総合機構は、主要評価項目 1 及び 2 に設定された達成目標を満たすことができなかつた理由と本臨床試験成績により TAMBE システムの有効性及び安全性が示されたと考える理由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。

[主要評価項目 1（合併症を伴わない技術的成功/手技の安全性）]

達成目標の設定で考慮した技術的不成功率（3%）の基となった米国ゴア社の過去の試験は、腹部分枝血管の治療を必要としない病態に対するステントグラフトの有効性及び安全性を評価するためにデザインしたものである。したがって、本臨床試験の実施計画書作成時点では、腹部分枝血管の医原性事象の発生及びデバイス追加留置の発生は十分に考慮されていなかった。本臨床試験の開始以降に SVS が発表した、腹部分枝血管の修復を伴う大動脈瘤に対する血管内治療の評価に関する報告基準⁸において、初回手技時にデバイス追加留置又は追加手技があっても、主要な技術的成功にカウントすることが記載されている。本臨床試験の主要試験群において、初回手技完了時の血管造影の詳細が記録されていなかった 1 例を除外した 101 例を解析対象とし、SVS の報告基準における技術的成功の定義を用いて追加解析を行った結果は 91.1%（92/101 例、95%信頼区間 85.0-95.3%）であり、95%信頼区間の下限は達成目標を上回っていた。この解析では、1 例（1.0%）の被験者が展開の未達成により技術的成功を満たさず、8 例（7.8%）に 30 日以内の手技の安全性事象が発生した。

また、本臨床試験における手技の安全性事象の発生率及び外科的修復術の成績の比較は表 28 に示すとおりである。本臨床試験の患者背景から、本邦ガイドラインにおける外科的リスク因子に該当する被験者が多く含まれていることが確認できる（表 7）。本臨床試験の安全性事象の発生率は外科的修復術の成績と比較して優れていることから、TAMBE システムを用いた治療により、TAAA 及び PAAA 患者に有効で安全な治療選択肢を提供できると考える。

表 28 本臨床試験の主要試験群と外科的修復術文献の 30 日死亡及び手技関連成績の比較

	本臨床試験 (主要試験群)	外科的修復術 推計 ¹ (IV 型 TAAA/PAAA)
死亡	0.0% (0/102)	2-5%
機能障害に至る脳卒中	1.0% (1/102)	1-7%
恒久的対麻痺	2.0% (2/102)	0-2%
恒久的不全対麻痺	2.9% (3/102)	1-3%
腸管虚血	0.0% (0/102)	- ²
透析を要する腎不全	2.0% (2/102)	2-5%

¹ TAAA と PAAA の外科的修復術に関する国内外の文献 29 報における成績の 95% ランダム効果信頼区間。

² 外科的修復術に関する論文からの腸管虚血に関するサブグループ解析は、治療した動脈瘤の種類と併せて報告した論文に限られているため実施しなかった。

[主要評価項目 2 (臨床的に有意な再処置/病変関連死亡)]

達成目標は文献報告における再処置のみを考慮したものであるのに対し、試験成績には再処置に至らない事象も含まれており、この差分は達成目標の算出の際に十分に評価されていなかったと考えられる。

「臨床的に有意な再処置」に該当する事象が発生した被験者は 25 例であったのに対し、実際に再処置が実施された被験者は 15 例 (エンドリーク 4 例、エンドリーク及びデバイスコンポーネントの完全閉塞 1 例、ステントグラフト狭窄 3 例、デバイスコンポーネントの完全閉塞 3 例、ステントグラフト狭窄及びデバイスコンポーネントの完全閉塞 1 例、破裂 1 例、その他² 例) のみであり、再処置の非発生率は 84.8% (95%信頼区間 76.0-90.5%) であった。なお、12 か月までの病変関連死亡は報告されていないため、本臨床試験の再処置及び病変関連死亡の合計発生率は 15.2% (100% - 非発生率 84.8%) となり、達成目標の算出に用いた開窓型・分枝型ステントグラフトの文献及び TAMBE システムのフィジビリティ試験に基づいた 15% と同等であるため、本臨床試験の再処置発生率は血管内治療において予想される範囲内であると考えられる。

動脈瘤治療の本来の目的である、動脈瘤に関連する死亡の回避について、文献において報告されている外科的修復術の成績は表 29 のとおりであった。文献において報告された外科的修復術の動脈瘤関連死亡率は、報告によりばらつきがあるものの 0~3% の範囲であり、30 日以内の死亡率又は在院死亡率は、0.6~3% の範囲であった。本臨床試験では、全フォローアップ期間を通して動脈瘤関連死亡は発生しておらず、外科的修復術の成績と比較して低いものと考えられた。

ⁱ 施設はその他の理由として「左腎動脈狭窄」及び「腎下過形成を伴う左腎動脈ステント及び末梢側動脈血栓症」を記録した。

表 29 外科的修復術の動脈瘤関連死亡の成績

文献		症例数/ 動脈瘤の種類	動脈瘤関連死亡率/ 評価時期 ¹	30日又は在院 死亡率 ¹
海外	Latz et al.2019 ⁹	233 例/ IV 型 TAAA	3%/ 12 か月	3% (在院)
	Desole et al.2019 ¹⁰	155 例/ PAAA	0%/ 中央値 48.6 か月	0.6% (30 日)
	Tinelli et al.2018 ¹¹	119 例/ PAAA	0%/ 中央値 39.02 か月	2.0% (30 日) 2.9% (在院)
	Manunga et al.2018 ¹²	69 例/ PAAA	0%/ 平均 48 か月	2.9% (30 日)
	Tsai et al.2012 ¹³	199 例/ PAAA	0.5%/ 平均 56 か月	2.5% (30 日)
国内	Sugimoto et al.2019 ¹⁴	88 例/ PAAA	0%/ 平均 34.1 か月	成績なし

¹本臨床試験の動脈瘤関連死亡の定義には、初回手技のための入院中及び初回手技後 30 日以内のあらゆる死亡も含まれることから、動脈瘤関連死亡率に加えて、手技後 30 日以内の死亡率、在院死亡率についても併せて提示した。

主要試験群の主要評価項目 1 及び 2 の達成目標を満たすことができなかった結果について、総合機構は次のように考える。

既承認の腹部大動脈ステントグラフト「クックゼニス AAA エンドバスキュラーグラフト」(承認番号 21800BZY10175000) の再審査報告書¹⁵において術中の補助デバイスやステント留置率は各 9.25%、19.5%と報告されているように、ステントグラフト内挿術におけるステント等の追加留置は、ステントグラフトを適切に留置、機能させる上で確立した対処法となっている。したがって、TAAA 及び PAAA を対象とした本臨床試験においても、SVS による報告基準に基づき、初回手技時のデバイス追加留置又は追加手技があっても技術的成功とすることは妥当であり、当該基準に基づく再解析では、主要評価項目 1 の達成目標を満たすとした申請者の説明は受入れ可能と考える。

主要評価項目 2 については、「臨床的に有意な再処置」の定義をその達成目標値の設定根拠となった文献と合致させた場合、主要評価項目 2 の達成目標を満たすことから概ね受入れ可能と考える。

本臨床試験において、術後 30 日時の死亡及び術後 12 か月時の瘤関連死亡は発生しておらず(表 10、表 12、表 18)、外科的修復術と比べ安全に大動脈瘤の治療目的を達成していることを踏まえると、本臨床試験成績から、本品の一定の有効性及び安全性が示されたと考える。

一方で、本臨床試験において、TAMBE システム以外のデバイスの計画外留置とデバイスコンポーネントの完全閉塞は比較的高率で認められた。上述の通り、ステントグラフト内挿術において、補助デバイスの追加留置は一般的対処法ではあるが、TAMBE システムは、既承認のステントグラフトよりも構造及び手技が複雑となることから、そのリスク低減措置等について、デバイスコンポーネントの完全閉塞と合わせて検討を行った。

a) TAMBE システム以外のデバイスの計画外留置

申請者の説明は以下のとおりである。

● EXC-AE の追加留置

EXC-AE を留置した 9 例のうち 7 例の留置理由は、AC と DBC の接合部におけるタイプ III エンドリークの治療又は予防であり、残り 2 例は AC の中枢側におけるタイプ I エンドリークの懸念であった。いずれの症例においても初回手技終了時にタイプ I 及びタイプ III エンドリークは報告されていないことを確認している。また、EXC-AE の追加留置に直接関連した安全性事象は発生していない。なお、本臨床試験を計画した時点では、EXC-AE は TAMBE システムのコンポーネントとして留置を予定していなかったことから、AC 及び DBC の接合部に追加シーリングのためのオプションで使用する EXC-AE の適合性試験（X 線不透過性試験、拍動モデル展開試験）を追加で実施した。

● TC の追加留置

TC を留置した 4 例のうち 2 例の留置理由はタイプ Ia エンドリーク、残りの 2 例は B 型大動脈解離であった。タイプ Ia エンドリークのために TC が追加留置された 2 例において、初回手技終了時の血管造影においてタイプ Ia エンドリークが消失していることが確認されている。B 型大動脈解離のために TC が追加留置された 2 例において、解離は改善又は安定と判断され、動脈瘤拡大や破裂の報告はなかった。B 型大動脈解離の発生原因として、うち 1 例では、バルーンの拡張又は操作に関連した可能性があり、手技 2 日後に脊髄虚血が報告され、CEC により恒久的不全対麻痺と判定された。残りの 1 例では治療部位の中枢側でステントによりエントリー亀裂が誘発された可能性が記録されているが、術後 30 日の安全性事象の発生はなかった。B 型大動脈解離は大動脈血管内治療の既知の合併症であり、その発生率は TEVAR デバイスについて報告された発生率と同等であることから、これらの事象は臨床上許容可能と考える。

● ベアメタルステントの追加留置

ベアメタルステントを留置した 6 例のうち 5 例の留置理由は腹部分枝血管の解離に対処するためであった。解離発生の明確な根本原因は明らかになっていないが、BC 留置中の発生、ワイヤーやシースの操作等が一因であることが示唆されている。なお、解離が発生した腹部分枝血管は初回手技の終了時に全て開存していた。1 例の被験者において、解離が発生した腹部分枝血管の閉塞が発生したが、再処置を受け開存性が回復し、他の被験者においては関連した有害事象は発生していない。ベアメタルステントを留置した 6 例のうち残り 1 例は、左腎動脈遠位部にキックが認められたため、ステントと遠位腎動脈との接合部を滑らかにするためにベアメタルステントが使用された。当該症例において、術後のエンドリーク及び安全性事象は発生していない。

以上から、TAMBE システム以外のデバイス追加留置の原因となったエンドリークや解離は血管内治療における既知リスクであり、TAMBE システム特有のリスクではない。また、TAMBE システム以外のデバイス追加留置は手技中の合併症やその懸念への対処のために実施され、必ずしもそれ自体が患者にリスクをもたらすものではない。これらの追加留置によるリスクがあった場合、本臨床試験の他の評価項目において反映され、評価されている。したがって、TAMBE システム以外のデバイス追加留置が本臨床試験の主要評価項目 1 の達成目標の未達に影響したものの、追加留置が発生した各事象の詳細及び手技の安全性事象に関する評価を踏まえ、TAMBE システムの安全性は臨床上市容可能と考える。

デバイスの追加留置に関して、添付文書において、シーリングゾーンのバルーン拡張及び画像評価に加えて、デバイスコンポーネントの適切な位置決め及び留置についての情報、シース、カテーテル、ワイヤーの挿入に抵抗を感じた場合の注意、追加のデバイス留置が必要となった場合の対処方法等、既存のステントグラフトと同様の注意喚起を行うことでリスク低減が可能と考える。

総合機構は、デバイス追加留置の原因となったエンドリークや血管解離等は血管内治療の既知のリスクであること、及び本臨床試験では当該事象に対し既存の血管内治療デバイスを用いて技術的に問題なく対処可能であり、追加留置に直接起因する臨床的事象は発生していないことから、当該事象への対処方法を含む使用方法に関する注意喚起を行うことでリスク低減を図る申請者の方針は受入れ可能と判断した。ただし、使用コンポーネントが多い TAMBE システムの特徴を踏まえると当該事象の発生リスクが高くなることも懸念されるため、TAAA 及び PAAA に対する血管内治療に関する十分な知識、経験を有する術者がトレーニングを行った上で使用することが重要と考える。

b) デバイスコンポーネントの完全閉塞

申請者の説明は以下のとおりである。

全フォローアップ期間を通じて、19 例（19/102 例、18.6%）に生じた BC 閉塞は 22 件（腹腔動脈 2 本、SMA 2 本、左腎動脈 6 本、右腎動脈 12 本）であり、8 件（8/22 件、36.4%）に対して経皮的再処置を実施し、うち 5 件（5/8 件、62.5%）について開存性の回復に成功した（表 30）。

BC 閉塞が発生した被験者に関して、想定される関連要因の評価を実施したところ、TAMBE システムに関する経験が限られている施設、PAAA を有する被験者、細い腎動脈（4～5 mm 以下）を有する被験者において、BC 閉塞の発生率が高い傾向が認められた。径の細い腎動脈における閉塞のリスクは TAMBE システムに特有なものではないが、添付文書にて BC 閉塞のリスクについて注意喚起することとした。また、12 か月時点での BC 閉塞は IV 型 TAAA を有する被験者における発生率（9.3%）よりも PAAA を有する被験者における発生率（22.0%）が高いことを踏まえ、本品の PAAA 患者における使用を外科的

修復術による治療に高いリスクを伴う患者に限定することとした。また、TAMBE システムに関する経験と BC 閉塞との関係性を示す強力なエビデンスはないものの、TAMBE システムに関する経験が限られている施設において、閉塞の発生例が多い傾向を踏まえ、適切な実施医師、トレーニング基準を設けることで、腹部分枝血管の閉塞の発生率が低減し、既存のステントグラフト同様に適切に使用可能と考える。

表 30 BC 閉塞の再処置と開存の回復、末梢器官の機能と死亡の概要

	動脈瘤の範囲 ¹	閉塞血管	閉塞術後(日)	再処置の有無・治療概要	開存性 ² (転帰死亡は死因)	側副/末梢の血流 ³	腎機能低下 ⁴ の確認	透析開始術後(日)	腸管虚血
1	IV 型	SMA	38	なし	死亡 (腸間膜動脈閉塞)	N/A	N/A	N/A	あり
2	IV 型	SMA	874	なし	なし	あり	N/A	N/A	なし
3	PAAA	腹腔動脈	471	なし	なし	あり	N/A	N/A	N/A
4	IV 型	腹腔動脈	787	なし	なし	あり	N/A	N/A	N/A
5	PAAA	左腎動脈	0	ステントグラフト留置、血栓溶解療法	あり	あり	1 か月	なし	N/A
6	PAAA	左腎動脈	1	なし	なし	あり	1 か月	599	N/A
		右腎動脈	592	ステント留置、血栓除去術、tPA 投与	なし	N/A	1 か月	599	N/A
7	IV 型	左腎動脈	30	血栓溶解療法、塞栓除去術、血液透析	あり	あり	1 か月	33	N/A
		右腎動脈	30	血栓溶解療法、塞栓除去術	あり	あり	1 か月	33	N/A
8	PAAA	左腎動脈	89	ステント留置、血栓除去術、血栓溶解療法	あり	あり	3 か月	なし	N/A
9	PAAA	両腎動脈	150	なし	なし	あり	6 か月	151	N/A
10	IV 型	左腎動脈	328	バルーン血管形成術	なし	あり	12 か月	なし	N/A
11	PAAA	右腎動脈	14	なし	なし	あり	1 か月	27	N/A
12	PAAA	右腎動脈	164	なし	なし	N/A	なし	なし	N/A
13	IV 型	右腎動脈	198	バルーン血管形成術、ステント留置	あり	あり	6 か月	なし	N/A
14	IV 型	右腎動脈	283	なし	なし	あり	12 か月	なし	N/A
15	PAAA	右腎動脈	383	なし	なし	N/A	24 か月	なし	N/A
16	PAAA	右腎動脈	405	なし	なし	あり	1 か月	なし	N/A
17	IV 型	右腎動脈	593	ステント留置、バルーン血管形成術	死亡 (急性腎障害)	あり	12 か月	なし	N/A
18	IV 型	右腎動脈	706	なし	なし	あり	12 か月	なし	N/A
19	IV 型	右腎動脈	866	なし	死亡 (頭蓋内出血)	N/A	6 か月	なし	N/A

¹ Gore Imaging Sciences (GIS) 及びスクリーニング委員会の評価に基づく「動脈瘤の範囲」列を除き、施設報告によるものである。

² データロック前にレビューされた最新の画像、又はその後、施設から報告された有害事象に基づいて決定された。

³ 側副/末梢の血流は、コアラボのコメントに基づいて決定された。「あり」は、血流、側副血行路の血流、又は BC の閉塞の末梢での持続的な造影の存在を指摘したことを表す（その程度は問わない）。「なし」は、末梢の血流を記載しなかった、もしくは腎副動脈の血流のみを記載したことを表す。「N/A」は、BC 閉塞後の DUS 又は CT 画像を評価しなかったことを示す。

⁴ 腎機能低下：BC 閉塞の有害事象発生前、ベースラインから 25%以上の eGFR 減少。最初に確認されたフォローアップ来院を示す。

総合機構は、本邦における標準治療である外科的修復術における腹部分枝血管の閉塞率と比較し、TAMBE システムの BC 閉塞リスクが臨床上許容可能であるか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

TAMBE システムの BC 閉塞の成績（副次的試験群含む）及び文献報告における外科的修復術後の腹部分枝血管の閉塞率は表 31 に示すとおりであった。文献報告では症例数や評価期間、成績自体にばらつきがあり、比較が困難であるものの、外科的修復術後の腹部分枝血管の閉塞の発生率は、血管あたりの割合では、本臨床試験成績と明確な違いは認められなかった。一方、被験者あたりの成績では本臨床試験の閉塞の発生率が高い傾向が認められた。BC 閉塞は、TAMBE システムを含む血管内治療では外科的修復術と比較して可能性の高いリスクとして認められているが、このリスクは単独で考慮すべきものではなく、死亡率や周術期の安全性等のベネフィットを踏まえ、患者にとって最良の治療を評価するために総合的なリスク・ベネフィットバランスの評価の中で考慮すべきものとする。

表 31 本臨床試験及び外科的修復術の腹部分枝血管の閉塞率

	本臨床試験	外科的修復術（文献報告）						
		Kahlberg 2018 ¹⁶	Tinelli 2018 ¹⁷	Tsai 2012 ¹⁸	Wang 2020 ¹⁹	Mohebbali 2021 ²⁰	Latz 2019 ²¹	
疾患	TAAA PAAA	TAAA	PAAA	PAAA	PAAA	TAAA	IV 型 TAAA	
症例数、 標的血管数	125 例	382 例 952 本	21 例 ¹	36 例 ²	68 例 ³	604 例 ⁴	226 例	
評価期間	平均 18.7 か月 ⁵	1,3,5 年 ⁶	中央値 38.9 か月 ⁵	平均 56 か月 ⁵	3 年 ⁵	5 年 ⁶	平均 4.3 年 ⁵	
閉塞	被験者 あたり	16.8% (21/125)	-	14.3% (3/21)	-	-	-	4% (10/226)
	分枝血管 あたり	4.8% (24/499)	2%, 5%, 6%	-	-	-	6%	-
	腹腔動脈	1.6% (2/125)	1%, 2%, 2%	-	-	-	1%	-
	SMA	1.6% (2/125)	0%, 0%, 0%	-	-	-	0%	-
	右腎動脈	12.0% (15/125)	0%, 4%, 4%	-	-	2.9% (2/68)	3%	-
	左腎動脈	4.8% (6/124)	9%, 13%, 18%	-	-	8.8% (6/68)	4%	-
	両腎動脈	8.0% (20/249)	-	-	3% (4/148)	-	-	-

¹ 21/119 例で分枝血管手技を実施。

² 36/199 例（37 血管）で腎動脈バイパス術実施。136 本の腎動脈、12 本の腎動脈バイパスを画像評価。

³ 68/199 例でフォローアップ画像評価を実施。

⁴ フォローアップ評価した血管数：腹腔動脈 410 本、上腸間膜動脈 406 本、右腎動脈 379 本、左腎動脈 370 本

⁵ 点推定値

⁶ Kaplan-Meier 分析による推定値

総合機構は、以下のように考える。

主要試験群において BC 閉塞は 19/102 例 (18.6%) で認められ、その内訳は、SMA で 2 件 2 例、腹腔動脈で 2 件 2 例、腎動脈で 18 件 15 例であった。また、BC 閉塞リスクは、経時的に増加する傾向と腎動脈で高率となる傾向が認められた (表 32)。BC の留置するスペースに制限がある PAAA や細い腎臓脈で BC 閉塞リスクが高まることが示唆されているものの、現時点で解析可能な症例数は限られるため、BC 閉塞のリスク因子とその対処法は明確になっていない。一方、PAAA や TAAA の外科的修復術におけるバイパス分枝血管の開存率は比較的良好であり (表 31)、術後 5 年で腹腔動脈 99%、SMA 100%、左腎動脈 97%、右腎動脈 96%との報告もある²²。SMA や腎動脈閉塞は、腸管虚血や腎機能低下を経て、予後不良や重い障害に至る可能性があり、現時点では、BC 閉塞が一定頻度で合併することが避け難いことを踏まえると、TAMBE システムによる治療のベネフィットがこのリスクを上回る患者に使用されるよう本品の適応を慎重に検討することが重要と考える。

表 32 24 か月までの BC の閉塞/血栓症の累積値 (主要試験群)

	1 か月	3 か月	6 か月	12 か月	24 か月
被験者数	102	102	97	95	56
分枝血管の閉塞/血栓症	5 (4.9%)	6 (5.9%)	9 (9.3%)	14 (14.7%)	19 (33.9%)
腹腔動脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (3.6%)
SMA	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	2 (3.6%)
左腎動脈	3 (2.9%)	4 (3.9%)	5 (5.2%)	6 (6.3%)	6 (10.7%)
右腎動脈	2 (2.0%)	2 (2.0%)	5 (5.2%)	8 (8.4%)	12 (21.4%)

・ 12 か月までは、有害事象として報告された数と CEC 判定数の両方が含まれる。24 か月以降は有害事象として報告されたもののみ。

・ フォローアップ期間：1 か月(15-59 日)、3 か月(60-126 日)、6 か月(127-242 日)、12 か月(243-546 日)、24 か月(547-911 日)

② 本品の安全性について

主要試験群における重篤な有害事象のうち、本品又は手技関連と判定された事象は、各 7.9% (8/101 例)、19.8% (20/101 例) 認められた。そのうち、主要評価項目 1 又は主要評価項目 2 における未達の原因となった事象やエンドリーク、腹部分枝血管に関連する事象については、「①主要評価項目について」で前述したとおり、本品による血管内治療において一定の頻度で生じるリスクであることから、リスク低減措置の徹底が重要となると考える。その他の事象については全て手技関連で、当該疾患における外科的修復術及び血管内治療において手技関連事象として既知であり、その発生率も既存治療の文献報告と比べて高い傾向は認められていないことから、許容可能と考える。

本品又は手技関連ありと CEC 判定された死亡は 2 例認められ、1 例は、本品 (BC 閉塞) に関連した腸間膜動脈閉塞及び腸管虚血による死亡であり、もう 1 例は、術後 11 日に急

性呼吸不全を生じ、術後 60 日で死亡した症例であった。腸管虚血による死亡については、前述の「b) デバイスコンポーネントの完全閉塞 BC 閉塞」の項を踏まえた、安全対策が必要と考える。急性呼吸不全は、本手技に関連すると判定されたが、外科的修復術と比較すれば手技に関連する急性呼吸不全による死亡率は非常に低いことから、許容可能と判断した。

以上を踏まえ、主要試験群における TAMBE システムの有効性と安全性について、総合機構は次のように考える。

本臨床試験において、事前に設定された達成目標を満たすことはできなかったが、主要評価項目の一部の定義を SVS の新しい規定等に修正した再解析では達成目標を満たすこと、周術期死亡と術後 1 年時の瘤関連死亡が認められていないことを踏まえると、PAAA や IV 型 TAAA に対する血管内治療デバイスとしての本品の有効性と安全性は示唆されたと考える。一方、本臨床試験における TAMBE システムの腹部分枝血管閉塞は術後 1 年時点で 14.7%、経時的に増加する傾向も認められ、腸管虚血や腎不全による死亡、腎機能低下や透析などの重篤な転帰に至ったケースも少なくなかった。

PAAA や IV 型 TAAA に対する外科的修復術の成績は良好であり、腹部分枝血管の閉塞リスクも低いとされていることを踏まえると、外科的修復術が比較的安全に施行可能な患者における TAMBE システムを用いた治療のベネフィットはそのリスクを上回るとは言えないと考える。一方、外科手術リスクの高い患者にとって、TAMBE システムは、比較的安全に瘤破裂を解決できる貴重な治療選択肢となり得ると考えられることから、本品の対象を外科的修復術が困難な患者とし、「(4) 製造販売後の安全対策について」にて後述する対策を講じることで TAMBE システムの有効性と安全性は確保可能であり、国内における TAMBE システムを用いた治療の有用性はあると、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。

2) 副次的試験群の有効性及び安全性

総合機構は、I～III 型 TAAA の症例数が少ないこと、並びに主要試験群の対象患者である IV 型 TAAA 及び PAAA と TC 以外の使用デバイスは共通していることから、副次的試験群において主要試験群と同一の評価項目に関するデータを収集し、TC 追加留置による追加リスクを中心に評価することは妥当と考える。

副次試験群の主要評価項目 1 の達成率は 92.0% (23/25 例) で、主要試験群に比べ高い達成率を示したが、「恒久的不全対麻痺」が 4.0% (1/25 例) 認められた。主要評価項目 2 の非発生率は 58.8% (10/17 例) で主要試験群に比べ劣る傾向が認められた。その要因として、「デバイスシーリングゾーンからの未治療のエンドリーク」17.6% (3/17 例) 及び「デバイスの有効性の未達成 (デバイスシーリングゾーンの不良又はデバイス完全性の喪失)」20.0% (4/20 例) のエンドリークに起因する事象の増加によるものと考えられた。

副次的試験群で発生リスクが増加した対麻痺及びエンドリークに関して、申請者は次のように説明した。

- I～III 型 TAAA に対する外科的修復術の成績は、対麻痺の発生率 2-7%、不全対麻痺の発生率 2-5%であるのに対しⁱⁱ、本臨床試験の副次的試験群の成績はそれぞれ 0%、4%で、外科的修復術の成績と比較しても良好であったことから、対麻痺及び不全対麻痺の発生リスクは臨床的に許容可能と考える。
- 現時点で得られたデータの全フォローアップ期間を通して、タイプ I エンドリークが 2 例、タイプ II エンドリークが 12 例、タイプ III エンドリークが 3 例で発生した。タイプ II エンドリークに対して再処置は実施されず、タイプ I、III エンドリークは血管内治療により回復し、いずれにおいても動脈瘤の拡大は発生していない。また、主要試験群との違いである TC の留置に関連したエンドリーク（AC と TC の間のタイプ III エンドリーク又は TC の中枢側におけるタイプ Ia エンドリーク）の発生はなく、タイプ I、III エンドリークはいずれも BC におけるものであった。したがって、副次的試験群に特有の TC 留置に伴うリスクは特定されず、エンドリークの発生リスクは臨床的に許容可能と考える。

総合機構は、副次的試験群の有効性及び安全性について、次のように考える。

副次的試験群の主要評価項目に含まれる「再処置を伴うエンドリーク」が主要試験群よりも発生率が高い傾向があるものの、瘤拡大等の臨床的に重要な事象にはつながっておらず、副次的試験群のみで施行が必要となる TC 留置に伴う事象（エンドリークも含む）の発生も認められなかった。BC 閉塞は、2/20 例、いずれも右腎動脈で発生し、加療されたが開存せず、腎機能の低下が認められた。現時点において、主要試験群に比べ、副次的試験群での本品の有効性と安全性が明らかに劣る傾向や临床上許容できないほどの差分は認められなかった。

本邦における TAAA 及び PAAA の外科的修復術の 30 日死亡率は、7.5%² 及び 2.0%³ との報告があり、TAAA の方が外科修復術のリスクが高いことを踏まえると、症例数は限定的ではあるものの、副次的試験群において、術後 30 日死亡、術後 12 か月時点の瘤破裂及び瘤関連死亡も発生しなかった本品の臨床的ニーズは高く、有用性も期待できると考える。一方、副次的試験群の解析対象は 25 例と限定的であり、主要試験群で懸念された BC 閉塞リスクを含め、TAAA における TAMBE システムの有効性と安全性を正確に見積もることは、本臨床試験成績からは難しいと考える。したがって、現時点では、上述の IV 型 TAAA 及び PAAA と同様に、I～III 型 TAAA の対象患者についても、低侵襲治療の必要性が高い外科的修復術が困難な患者として本品を国内導入することが適切と、専門協議での議論を踏まえ、総合機構は判断した。

ⁱⁱ 外科的修復術に関する文献 29 報から 95%ランダム効果信頼区間を算出。

3) スtentワイヤー破断

本臨床試験において、stentワイヤー破断が合計 16 例 19 件報告されたことから、破断の発生部位及び原因分析に関し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。

stentワイヤー破断が発生した症例の詳細は表 33 のとおりであった。最も多い AC のスリーブ固定部で発生したstentワイヤー破断の原因分析の結果、製造中のスリーブ固定時にグラフト材又は他のstentワイヤーが意図せずに巻き込まれることにあったという結論が得られたため、製造工程の改善として、スリーブを固定する際に穿孔する変更、及び、巻き込みがないことを確認する工程内検査を実施することとした。2019年10月の製造工程改良の実施以降に留置を受けた副次的試験群の被験者は3例であり、現在フォローアップ中であるが、1例で同様のstentワイヤー破断が発生しており、原因分析を継続している。

stentワイヤー破断が報告された被験者において、デバイスのマイグレーション、タイプ I、III エンドリーク、大動脈破裂、閉塞、血管壁の外傷を及ぼすstentの干渉（解離や穿孔）、塞栓、再処置等を含め、臨床的後遺症の報告はない。画像や破断後の継続的なフォローアップ、過去のベンチテストから現時点で得られている情報を踏まえると、TAMBE システムのstentワイヤー破断が重大な傷害につながるリスクは低いと思われる。本事象に対するリスク低減措置として、製造工程の改良を実施済みであり、製造販売後においては、製品トレーニング時に本臨床試験で発生したstentワイヤー破断等について周知する予定である。

表 33 stentワイヤー破断が発生した症例一覧

	試験群	確認日	破損デバイス/破損部位	製造工程改良の実施前後
1	副	27	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ²	前
2	副	29	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ²	前
3	副	219	TC/中枢側のstent列の末梢側頂点 ³	— ⁴
4	副	372	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ²	前
5	主	176	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ²	前
		687	AC/DS ⁵ の中枢側固定部に隣接 ⁶	前
6	副	32	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ²	前
7	主	174	AC/腹腔動脈及び SMA 用ポータル部 ⁷	— ⁴
8	主	377	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ²	前
9	副	750	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ²	前
10	副	442	AC/左腎動脈用ポータル部 ⁶	前
11	副	363	AC/左腎動脈用ポータル部 ⁶	前
12	主	654	BC/腹腔動脈内の末梢側stent列 ⁶	— ⁴
13	副	790	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ⁶	前
14	主	576	BC/腹腔動脈内の末梢側stent列 ⁶	— ⁴
15	副	52	AC/PS ¹ の末梢側固定部に隣接 ⁶	後

16	主	755	AC/右腎動脈用ポータル部 ^{6,8}	前
			AC/右腎動脈用ポータル部 ^{6,8}	
			AC/右腎動脈用ポータル部 ^{6,8}	

¹プロキシマルスリーブ。ACの中枢側を拘束する。

²製造中のスリーブ固定時にグラフト材、隣接するステントワイヤーが意図せず巻き込まれたことが原因。

³大動脈解離によるステントグラフトの潰れに伴う負荷増加が原因。

⁴AC以外のステントワイヤー破断のため該当しない。

⁵ディスタルスリーブ。ACの末梢側を拘束する。

⁶原因調査中

⁷解離による偽腔の進展に伴う偽腔血流又はエンドリークに伴う負荷増加が原因。

⁸分枝側X線不透過マーカーバンドの末梢側ステント1、2、3列目の3か所で発生。

総合機構は、多数発生したACスリーブ固定部のステントワイヤー破断に対して原因分析が実施され、製造工程の改良が実施されたこと、及びステントワイヤー破断に起因した有害事象は発生していないことから、本臨床試験における当該事象の発生リスクが臨床上市容可能とする申請者の説明は受入れ可能と判断した。ただし、申請者の対応の妥当性、長期的な臨床転帰への影響、他の原因によるステントワイヤー破断の可能性等について確認するため、本臨床試験の長期フォローアップにおいて、ステントワイヤー破断の発生やその臨床的影響を引き続き評価するとともに、使用成績評価においても当該事象の発生を重点的に評価することが必要と判断した。また、臨床現場においても、フォローアップ時の画像評価においてステントワイヤー破断及びそれに伴う臨床的事象の発生に注視し、当該事象が発生した際に適切に対応できるようにトレーニングにおいて情報提供することが必要と考える。

(3) 本品の使用目的について

「(2) 有効性及び安全性について」において述べたとおり、本臨床試験により、本品の有効性及び安全性は外科修復術と概ね同等であることが示唆された。術後30日死亡は発生せず、低侵襲治療としての本品のメリットが確認された一方で、BC閉塞とこれに起因する死亡や腸管虚血、透析などの重篤な合併症も一定頻度で発生することが確認された。PAAA及びTAAAに対する標準治療である外科的修復術では分枝血管の閉塞リスクは低いこと、TAAAにおける本品の臨床成績は限定的であることを踏まえ、リスク・ベネフィットバランスの観点から、本品の対象は外科的修復術が困難な患者することが適切と総合機構は判断した。本品の使用目的については、対象とする大動脈瘤を明示することも含め、下記のとおりとすることが適切と判断した。

【使用目的又は効果】（下線部を変更）

本品は、胸腹部大動脈瘤を有する患者及び傍腎動脈腹部大動脈瘤を有する患者のうち、解剖学的要件を満たし、外科的修復術が困難な患者に対する治療のため、本品との併用における有効性及び安全性が確認された指定のステントグラフトと組み合わせて使用する。

(4) 製造販売後の安全対策について

本品は、PAAA 及び TAAA を適応対象として、本邦に初めて導入される胸腹部大動脈用ステントグラフトである。本品を有効かつ安全に本邦へ導入するためには、①TAAA 及び PAAA の治療（内科的治療、外科的修復術、血管内治療）に精通し、TAMBE システム及び外科的修復術のリスク評価を考慮した対象患者を適切に選択できること、②TEVAR 及び EVAR に関連する十分な知識、技術及び実績を有すること、③TAAA 及び PAAA の外科的修復術及び関連する腹部分枝血管の評価、再建を適切に実施できること、④TAMBE システムを適切に留置するための診断及び手技に関する知識及び技術を有すること、⑤緊急対応も含め、TAMBE システムを用いた治療に伴う合併症や有害事象に適切に対応できること、⑥製造販売後の治療成績に基づき、適正使用指針見直しや追加の安全対策を速やかに講じること、が必要と考える。

総合機構は、①及び④については、申請者が設定する製品トレーニング（表 34）において、解剖学的要件も含めた適切な患者選択や使用方法、症例提示による使用上の注意も含めて情報提供される内容となっていることから妥当と判断した。また、①～③及び⑤、⑥については、表 35 に示す関連学会（ステントグラフト実施基準管理委員会）が作成する適正使用指針（案）により、本品の対象となる TAAA 及び PAAA の治療実績が豊富な医師及び医療機関において本品が使用されることとなることから、専門協議での議論も踏まえて、総合機構は妥当と判断した。これらを承認条件 1 として付すこととした。

表 34 トレーニングの概要

項目	内容
座学	製品概要、患者選択、留置方法、症例提示、画像評価、ケースプランニング、本臨床試験成績の共有
ハンズオン	透視下で大動脈フローモデル等を使用したデバイス操作実技

表 35 適正使用指針（案）の概要

項目	内容
施設基準	<p>設備機器、体制</p> <ul style="list-style-type: none"> ハイブリッド手術室で施行すること。 胸腹部大動脈瘤手術を実施できる体制¹を有すること。 <p>手術実績²</p> <ul style="list-style-type: none"> 常時、(胸部、腹部、胸腹部)大動脈瘤に対する人工血管置換術を行っていること。 <p>外科医の協力</p> <ul style="list-style-type: none"> 腹部主要分枝血管(腹腔動脈、上腸間膜動脈)再建を伴う人工血管再建術を術者として5例以上経験している常勤外科医が参画しているか、迅速な対応が得られること(外科医とは心臓血管外科専門医、心臓血管外科専門医が在籍する施設の外科専門医をいう)。
実施医基準	<p>基礎経験</p> <ul style="list-style-type: none"> 当該デバイスにおいて、組み合わせて使用される全ての大動脈ステントグラフトの指導医資格、並びに組み合わせて使用される分枝用ステントグラフトについて5例以上の使用経験を有すること。 胸腹部大動脈瘤・傍腎動脈腹部大動脈瘤の治療(外科手術あるいはステントグラフト内挿術)を術者又は助手として10例以上経験していること。 腹部大動脈の分枝血管への介入治療(ステント留置・コイル塞栓術等)を術者として10例以上経験していること※。 腹部大動脈・腸骨動脈領域の外科手術を術者として5例以上経験していること※。 <p>(※術者として経験がない場合は、当該経験を有する医師の直接参加が得られること)。</p> <p>研修義務</p> <ul style="list-style-type: none"> 使用するステントグラフトについての研修プログラムを受講していること。 <p>使用経験</p> <ul style="list-style-type: none"> 使用するステントグラフトについて指導医のもとに術者として2例の内挿術に成功していること。
指導医基準	<p>使用経験</p> <ul style="list-style-type: none"> 術者として指導の対象となるステントグラフトを10例以上経験していること。 <p>学会資格</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本心血管インターベンション治療学会認定医、日本IVR学会専門医、日本脈管学会認定脈管専門医、心臓血管外科専門医、心臓血管外科専門医が在籍する施設の外科専門医、のいずれかであること。 <p>(IVR：インターベンショナルラジオロジー)</p>
付帯事項	<p>適応判定</p> <ul style="list-style-type: none"> 最初の10症例については指導医より画像診断もとづいた適応判定やデバイス選択等の助言を受けること。

¹ 体制とは、麻酔科医、看護師、臨床工学技士を含め、人工心肺装置用いた大動脈手術、対麻痺予防のための脳脊髄液ドレナージ、腸切除などの緊急外科手術が可能な体制をいう。

² 手術実績とは、施設して常時血管手術や血管内治療が行われているかの確認をいう。

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>

製造販売後の使用実態下における TAMBE システムの安全性及び有効性を確認するために、本品に予定される使用成績調査の概要を表 36 に示す。

表 36 使用成績調査の計画

調査目的	製造販売後の使用実態下における TAMBE システムの安全性及び有効性を確認する。
調査対象症例	胸腹部大動脈瘤患者及び傍腎動脈腹部大動脈瘤患者の内、本調査の登録期間中に TAMBE システムが使用された患者を対象とする。
調査期間	9 年（販売準備期間：●年、登録期間：●年、追跡期間：5 年、調査票回収・データ固定・解析期間：●年）
目標症例数	100 例（うち、I～III 型 TAAA：18 例） 〔設定根拠〕 ピボタル試験の評価項目「合併症を伴わない技術的成功/手技の安全性」のうち、恒久的対麻痺（1.6%、2/125 例）、恒久的不全対麻痺（3.2%、4/125 例）、両事象いずれかの発生率（4.8%、6/125 例）であった。対麻痺は胸腹部大動脈瘤及び傍腎動脈腹部大動脈瘤用ブランチ型ステントグラフトである TAMBE システムの製品コンセプトにおいて、非常に重要な事象であるため、本調査においても当該事象を評価できる症例数が必要であると考えた。したがって、恒久的対麻痺又は恒久的不全対麻痺を 99%以上の確率で 1 例以上検出できる症例数として 100 例を設定した。
調査方法	全例調査方式
調査項目	① 手技時 <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景、病変背景等 ・ 術前検査結果 ・ 手技及び使用機器の使用状況 ・ 治療時の追加手技の情報 ・ 有害事象・不具合の情報 ② 術後 60 か月まで（術後 1、6、12、24、36、48、60 か月） <ul style="list-style-type: none"> ・ 大動脈瘤径の推移 ・ 有害事象・不具合の情報 ・ 再処置の情報 ・ 外科手術への移行（コンバージョン）状況 ・ フォローアップ中止状況・脱落状況

<総合機構における審査の概要>

本品は、TAAA 及び PAAA に対する本邦初のステントグラフトであるため、本邦の臨床使用実態下における有効性及び安全性について、使用成績調査により情報収集を行い、必要に応じてリスク低減化や適正使用に関する追加措置を速やかに講ずることが重要と考える。また、現時点では I～III 型 TAAA の臨床成績が限られていることから、当該症例に対する有効性及び安全性についても重点的に確認する必要がある。

症例数については、本臨床試験で認められた重要な有害事象である分枝血管の閉塞に関連した事象のうち、SMA 閉塞と発症率が同等であり、TAMBE システムの留置範囲の広さから潜在的リスクとなり得る恒久的対麻痺及び恒久的不全対麻痺の発現率に基づき、100 例とすることは妥当と考える。本臨床試験における登録割合及び本邦において想定される症例数を踏まえ、I～III 型 TAAA の最低症例数は 18 例と設定された。

調査方法については、本臨床試験成績を踏まえ、製造販売後も本品の有効性及び安全性について慎重に評価する必要があること、I～III 型 TAAA の臨床成績が限られていることなどを踏まえ、全例調査とすることが妥当と判断した。

追跡期間については、現時点で TAMBE システムの長期成績は十分に確認されていないことから、既承認のステントグラフトと同様に 5 年間とすることは妥当と判断した。

その他の設定された評価項目も踏まえ、総合機構は、申請者が計画する使用成績調査案は適切と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。また、海外で実施された本臨床試験の長期成績は、国内における本治療の適応の判断や安全対策等に重要な情報となることから、その追跡調査結果については経年報告することを承認条件 3 に付すことが妥当と判断した。

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、注意事項等情報（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、へ項の<総合機構における審査の概要>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。

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

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

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、TAAA 及び PAAA に使用されるステントグラフトシステムである。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について、(2) 製造販売後の安全対策についてであり、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) 本品の有効性及び安全性について

TAAA 及び PAAA に対する TAMBE システムの安全性及び有効性の評価を目的として実施された海外臨床試験において、IV 型 TAAA 及び PAAA を対象とした主要試験群では、主要評価項目である「合併症を伴わない技術的成功/手技の安全性」及び「臨床的に有意な再処置/病変関連死亡」はいずれも達成目標を満たすことができなかった。しかしながら、主要評価項目の一部の定義を是正した再解析では達成目標を満たすことに加え、周術期死亡や術後 12 か月時点の瘤破裂及び瘤関連死亡は認められなかったことから、PAAA 及び IV 型 TAAA に対する血管内治療デバイスとしての本品の有効性及び安全性は確認されたと考える。一方、BC 閉塞とこれに起因する死亡や腸管虚血、腎機能低下、透析などの重篤な合併症も一定頻度で発生することも確認された。

I～III 型 TAAA を対象とした副次的試験群においては、主要評価項目に含まれる「再処置を伴うエンドリーク」が主要試験群よりも発生率が高い傾向があるものの、瘤拡大等の臨床的に重要な事象には発展せず、副次的試験群のみで施行が必要となる TC 留置に伴う事象の発生も認められなかった。評価可能な症例数は限定的ではあるものの、周術期死亡、術後 12 か月時点の瘤破裂及び瘤関連死亡は認められなかったことから、I～III 型 TAAA に対する本品の有効性及び安全性は示唆されたと考える。

本邦における TAAA 及び PAAA の外科的修復術の 30 日死亡率は、約 7.5%² 及び 2.0%³ と報告されていることを踏まえると、術後 30 日死亡が発生しなかった本品の臨床的ニーズはあると考える。一方、BC 閉塞とこれに起因する死亡や腸管虚血、腎障害、透析などの重篤な合併症のリスクは現時点では避け難く、標準治療である外科的修復術ではそのリスクは低いこと、TAAA 及び PAAA における TAMBE システムの臨床成績は限定的であることを踏まえると、リスク・ベネフィットバランスの観点から、本品の対象は外科的修復術が困難な TAAA 及び PAAA の患者とすることが適切と総合機構は判断した。

(2) 製造販売後の安全対策について

本品は TAAA 及び PAAA の治療に用いる本邦初の分枝型ステントグラフトシステムである。TAMBE システムを有効かつ安全に国内導入するためには、対象疾患に関する十分な知識及び経験を有する医師及び医療チームが、トレーニング等により、TAMBE システムや手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、TAMBE システムと外科的修復術のリスクを考慮し適切な患者を選択、使用することが重要と考える。また、留置時や術後に合併症が生じた際には、外科手術も含めた緊急対応も必要となることから、これらに対応できる体制の整った医療機関において、TAMBE システムを用いた治療が行われる必要があると考える。

関連学会により策定される適正使用指針の遵守も重要となることから、これらを承認条件1として付すことが妥当と判断した。

使用成績調査により、本邦における TAMBE システムの手技・技術関連の情報、分枝血管の閉塞を含めた有害事象及び長期成績等について情報収集を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずることが重要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は9年（販売準備期間●年、登録期間●年、追跡期間5年、調査票回収・データ固定・解析期間●年）とすることが妥当と判断し、これを承認条件2として付すこととした。

海外で実施された本臨床試験の長期成績は、国内における本治療の適応の判断や安全対策等に重要な情報となることから、その追跡調査結果については経年報告することを承認条件3に付す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>

本品は、胸腹部大動脈瘤を有する患者及び傍腎動脈腹部大動脈瘤を有する患者のうち、解剖学的要件を満たし、外科的修復術が困難な患者に対する治療のため、本品との併用における有効性及び安全性が確認された指定のステントグラフトと組み合わせて使用する。

<承認条件>

1. 胸腹部大動脈瘤及び傍腎動脈腹部大動脈瘤治療に関連する十分な知識・経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。
3. 提出された臨床試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。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9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 2020年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン
- ² 志水秀幸ら, 本邦における心臓血管外科手術の現状: 2017年, 2018年の日本心臓血管外科手術データベースからの報告 4. 胸部大動脈手術. 日本心臓血管外科学会雑誌. 2020;49(4):169-179.
- ³ The Database Management Committee Member and NCD Vascular Surgery Data Analysis Team. Vascular Surgery in Japan: 2016 Annual Report by the Japanese Society for Vascular Surgery. Jpn J Vasc Surg. 2021;30:23-41.
- ⁴ Shibata T, et al. Mid-term outcomes of physician-modified endograft therapy for complex aortic aneurysms. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2024 Mar 29;38(4):ivae044.
- ⁵ Crawford, E.S., et al., Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long term results of operations in 605 patients. J Vasc Surg, 1986. 3(3):389-404.
- ⁶ Fillinger, M.F., et al., Reporting standards for thoracic endovascular aortic repair (TEVAR). J Vasc Surg, 2010. 52(4): 1022-33, 1033.e15.
- ⁷ Jeyabalan G, Park T, Rhee RY, Makaroun MS, Cho J S. Comparison of modern open infrarenal and pararenal abdominal aortic aneurysm repair on early outcomes and renal dysfunction at one year. Journal of Vascular Surgery. 2011;54(3):654-659.
- ⁸ Oderich GS, et al. Reporting standards for endovascular aortic repair of aneurysms involving the renal-mesenteric arteries. J Vasc Surg. 2021;73(1S):4S-52S.
- ⁹ Latz CA, et al. Durability of open surgical repair of type IV thoracoabdominal aortic aneurysm. Journal of Vascular Surgery. 2019;69(3):661-70.
- ¹⁰ Desole et al., Open Repair for Juxtarenal Aortic Aneurysm: Short and Long-term Results. Ann Vasc Surg 2019;54:161-165
- ¹¹ Tinelli et al., A propensity-matched comparison of fenestrated endovascular aneurysm repair and open surgical repair of pararenal and paravisceral aortic aneurysms. J Vasc Surg 2018;68:659-668
- ¹² Manunga et al., Single-center experience with complex abdominal aortic aneurysms treated by open or endovascular repair using fenestrated/branched endografts. J Vasc Surg 2018;68:337-47
- ¹³ Tsai et al., Durability of open repair of juxtarenal abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 2012;56:2-7.
- ¹⁴ Sugimoto M, Takahashi N, Niimi K, et al., Effect of Intraoperative Division of the Left Renal Vein on the Fate of Renal Function and Left Renal Volume After Open Repair of Para- and Juxtarenal Aortic Aneurysm. Circ J. 2019 Aug 23;83(9):1844-1850. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0383. Epub 2019 Jul 17.
- ¹⁵ クックゼニス AAA エンドバスキュラーグラフト (承認番号 21800BZY10175000) 再審査報告書
- ¹⁶ Kahlberg A, et al. Late patency of reconstructed visceral arteries after open repair of thoracoabdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg. 2018;67(4):1017-24.
- ¹⁷ Tinelli G, et al. A propensity-matched comparison of fenestrated endovascular aneurysm repair and open surgical repair of pararenal and paravisceral aortic aneurysms. Journal of Vascular Surgery. 2018;68(3):659-68.
- ¹⁸ Tsai S, et al. Durability of open repair of juxtarenal abdominal aortic aneurysms. Journal of Vascular Surgery. 2012;56(1):2-7.
- ¹⁹ Wang LJ, et al. The removal of all proximal aneurysmal aortic tissue does not affect anastomotic degeneration after open juxtarenal aortic aneurysm repair. Journal of Vascular Surgery. 2020;71(2):390-9.
- ²⁰ Mohebbali J, et al. The long-term fate of renal and visceral vessel reconstruction after open thoracoabdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg. 2021 Dec;74(6):1825-1832.
- ²¹ Latz CA, et al. Durability of open surgical repair of type IV thoracoabdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg. 2019 Mar;69(3):661-670.
- ²² Mohebbali J, et al. The long-term fate of renal and visceral vessel reconstruction after open thoracoabdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg. 2021 Dec;74(6):1825-1832.