

再審査報告書

平成 26 年 2 月 25 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 7 内臓機能代用器
一 般 的 名 称	中心循環系人工血管
販 売 名	トリプレックス
申 請 者 名	テルモ株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	本品は、動脈瘤又は閉塞性疾患の動脈の置換又は修復を目的に、 永久的に留置して使用する合成繊維製人工血管である。
承 認 年 月 日	平成 19 年 1 月 23 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 21 年 5 月 1 日 縫着糸の原材料に着色した仕様の追加
再 審 査 期 間	3 年

1. 製造販売後調査全般

「トリプレックス」（以下「本機器」という。）は、動脈瘤又は閉塞性疾患の動脈の置換又は修復を目的に、永久的に留置して使用する合成繊維製人工血管である。本機器は、2層のポリエステル製のメリヤス編み管状体の間に、中層として無孔質層を設けた3層構造からなり、長軸方向にはクリンプ（蛇腹）と直線状のリファレンスラインが設けられている。本機器には、適用部位の違いからストレート管、Y字管、分枝管（1分枝付き、4分枝付き）の4種の品種がある。スチレン系エラストマー製の中層材には可塑剤としてスクワランが添加されている。また、外層材は、経時的な口径拡大を防止するため、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX（耐拡張処理）が施されている。また、Y字管の分岐部と分枝管の接合部は、縫着糸により、それぞれ補強、接合されている。

本機器の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発生状況、安全性及び有効性等を確認することを目的として、連続調査方式により平成19年10月19日から平成21年12月31日まで症例登録が行われ、58施設から780症例が登録された（以下、「新規症例」という。）。1症例あたりの観察期間は本機器移植後から2年間として使用成績調査が計画されたため、使用成績調査は平成24年1月22日まで実施された。また、本機器の承認時の治験に登録された症例で治験終了後に経過観察が可能であった99例（8施設）についても症例登録が行われた（以下、「治験症例」という。）。なお、本使用成績調査の目標症例数は、治験症例を含めて820例であった。製造販売後臨床試験は実施されていない。

再審査期間中において、側管の縫い付け作業及び検査における効率の向上及び精度向上を図るため縫着糸の着色（白色から青色）を目的とした承認事項一部変更（平成21年5月1日承認）が行われている。

2. 使用成績調査の概要

(1) 安全性

1) 患者背景

① 新規症例

登録された780例のうち、調査票が回収されなかった1例を除いた779例が安全性評価対象とされた。安全性評価対象における男女別は、男性505例、女性274例であり、年齢別では80歳未満が653例、80歳以上が126例であった。原疾患別及び術式別の患者背景を表1に示した。使用成績調査では重点調査項目として耐拡張性評価が設定されたため、本機器の術後拡張のリスクが高いと考えられる胸部適応症例及び胸腹部適応症例（胸部及び腹部領域の大動脈に本機器が使用された症例）を対象として使用成績調査が実施された。なお、新規症例は全ての症例に対して動脈瘤疾患あるいは閉塞性疾患に対して動脈の置換又は修復に本機器が使用されており、適用外使用された症例はなかったと申請者は説明している。本機器移植後365日（1年）以上及び730日（2年）以上の経過観察が行われた症例数は、それぞれ625例（80.2%、625例/779例）、及び344例（44.2%、344例/779例）であった。なお、新規症例における365日以内の死亡例は119例、366日以降の死亡例は23例であった。

新規症例において使用された品種の内訳は、ストレート管45例、分枝管（1分枝付き）398例、分枝管（4分枝付き）361例であった（1症例で複数品種が移植された症例を含む。Y字管の使用例はなかった）。

② 治験症例

登録された99例（治験時の症例数は170例）のうち、調査票が回収されなかった4例を除いた95例が安全性評価対象とされた。なお、95例のうち症例登録以前に最終経過観察が既に実施されていたためレトロスペクティブに情報を収集した症例数は72例、症例登録以降にもプロスペクティブに情報を収集した症例数は23例であった。治験症例の登録について、申請者は安全性及び有効性に問題がないと考えられた症例が意図的に登録、収集されていることはないと説明している。

安全性評価対象における男女別は男性80名、女性15名であり、年齢別では80歳未満が87例、80歳以上が8例であった。原疾患別及び術式別の患者背景を表1に示した。本機器が移植された適応別では、胸部適応症例は50例（胸腹部適応症例を含む。）及び腹部適応症例は45例であった。また、

治験症例の移植後の経過観察期間は、730 日（2 年）以上が 90 例、1095 日（3 年）以上が 83 例、1825 日（5 年）以上が 71 例、2555 日（7 年）以上が 36 例であった。

治験症例において使用された品種の内訳は、ストレート管 35 例、Y 字管 41 例、分枝管（4 分枝付き）29 例であった（1 症例で複数品種が移植された症例を含む。分枝管（1 分枝付き）の使用例はなかった）。

表 1 使用成績調査における患者背景

要因		新規症例 779 例	安全性評価対象の 治験症例 95 例	（参考）治験時の症例 170 例
原疾患	真性大動脈瘤	334 (42.9)	74 (77.9)	133 (78.2)
	上行	120 (15.4)	7 (7.4)	9 (5.3)
	弓部	201 (25.8)	19 (20.0)	32 (18.8)
	下行	54 (6.9)	8 (8.4)	12 (7.1)
	胸腹部	17 (2.2)	2 (2.1)	4 (2.4)
	腹部	2 (0.3)	43 (45.3)	81 (47.7)
	腸骨	0 (0)	28 (29.5)	51 (30.0)
	その他	4 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	急性大動脈解離	309 (39.7)	2 (2.1)	3 (1.8)
	Stanford A 型	296 (38.0)	1 (1.1)	2 (1.2)
	Stanford B 型	13 (1.7)	1 (1.1)	1 (0.6)
	慢性大動脈解離	100 (12.8)	19 (20.0)	32 (18.8)
	その他	36 (4.6)	0 (0)	2 (1.2)
術式	上行大動脈置換術	196 (25.2)	0 (0)	0 (0)
	上行・部分弓部置換術	73 (9.4)	4 (4.2)	5 (2.9)
	上行・弓部大動脈置換術	260 (33.4)	21 (22.1)	38 (22.4)
	大動脈基部を伴う 上行・弓部大動脈置換術	19 (2.4)	0 (0)	0 (0)
	下行大動脈置換術	56 (7.2)	11 (11.6)	17 (10.0)
	部分弓部・ 下行大動脈置換術	17 (2.2)	5 (5.3)	6 (3.5)
	胸腹部大動脈置換術	22 (2.8)	5 (5.3)	9 (5.3)
	腹部大動脈置換術	0 (0)	45 (47.4)	88 (51.8)
	その他*	136 (17.5)	4 (4.2)	7 (4.1)

*その他（新規症例の術式）の主な内訳：

大動脈基部を伴う上行大動脈置換術 17 例、弁置換術を同時施行した上行大動脈置換術 20 例、
弓部大動脈置換術 16 例、胸部大動脈全置換術 13 例等

2) 不具合発生状況

本使用成績調査では、本機器との因果関係の否定できない不具合の発生状況について調査が行われた。

①新規症例

安全性評価対象 779 例において、不具合は 50 例に 56 件（発生率 6.4%、50 例/779 例）発生した。発生した主な不具合は、「吻合部出血*」7 件、「発熱」5 件、「胸水」5 件、「肝機能異常」4 件、「心タンポナーデ」3 件、「脳梗塞」2 件、「移植血管閉塞」1 件、「処置後出血*」1 件、「移植部位出血*」1 件、「死亡（詳細不明）」3 件等であった。このうち重篤な不具合は 26 件であった（表 2）。また、有害事象（本機器との因果関係なしを含む）は 263 例 321 件（33.8%、263 例/779 例）の発生であった。

*血液漏出に関連する不具合について、使用成績調査では以下のように評価された。

「吻合部出血」：本機器と患者血管の吻合部からの出血、本機器と人工血管との吻合部からの出血、吻合部の針穴からの出血、本機器の分枝管接合部からの出血

「処置後出血」：本機器本体からの出血（因果関係が否定できない場合）

「移植部位出血」：本機器本体からの出血（因果関係が明らかにありの場合）

表2 新規症例における重篤な不具合（*は未知の不具合）

不具合の種類	発症症例数 発生件数	No.	原疾患	品種	不具合発生 時期	転帰
埋込み部位 感染	2 例 2 件	1	真性大動脈瘤（弓部、 下行）	分枝管（4 分枝）	術後 12 日目	回復
		2	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（4 分枝）	術後 11 日目	回復
肝機能異常	1 例 1 件	3	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（1 分枝）	術翌日	軽快
播種性血管 内凝（DIC）	1 例 1 件	4	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（4 分枝）	術後 26 日目	死亡
脳梗塞	2 例 2 件	5	慢性大動脈解離	分枝管（1 分枝） 分枝管（4 分枝）	術後 16 日目	軽快
		6	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（1 分枝）	術後 6 日目	軽快
心タンポナー デ	3 例 3 件	7	真性大動脈瘤（弓部）	分枝管（4 分枝）	術後 13 日目	死亡
		8	慢性大動脈解離	分枝管（4 分枝）	術後 8 日目	回復
		9	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（4 分枝）	術後 8 日目	回復
心嚢液貯留	1 例 1 件	10	真性大動脈解離（弓 部）	分枝管（4 分枝）	術後 12 日目	回復
無気肺	1 例 1 件	11	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（1 分枝）	術後 3 日目	軽快
喀血	1 例 1 件	12	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（1 分枝）	術後 17 日目	死亡
処置後出血	1 例 1 件	13	慢性大動脈瘤	分枝管（1 分枝） 分枝管（4 分枝）	術後 5 日目	軽快
吻合部出血	5 例 5 件	14	真性大動脈瘤（上行、 弓部）	分枝管（4 分枝）	手術時	軽快
		15	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（1 分枝）	手術時	死亡
		16	真性大動脈瘤（胸腹 部）及びStanford B 型 急性大動脈解離	分枝管（1 分枝）	手術直後	死亡
		17	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（1 分枝）	手術時	死亡 （宿主血管からの 出血であることが 再調査で判明）
		18	慢性大動脈瘤	分枝管（1 分枝）	術後 2 日目	死亡
縦隔炎	2 例 2 件	19	Stanford A 型急性大動 脈解離	ストレート管、 分枝管（1 分枝）	術後 24 日目	死亡
		20	真性大動脈瘤（弓部）	ストレート管、 分枝管（4 分枝）	術後 43 日目	死亡
*腸管虚血	1 例 1 件	21	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（1 分枝）	術後 10 週間 目	死亡
*食道瘻	1 例 1 件	22	慢性大動脈瘤	分枝管（4 分枝）	術後 1 年 9 ヶ 月目	軽快
*大動脈解離	1 例 1 件	23	真性大動脈瘤（弓部）	分枝管（4 分枝）	術後 1 年 4 ヶ 月目	死亡
*死亡	3 例 3 件	24	真性大動脈瘤（上行）	分枝管（1 分枝）	術後 1 年 10 ヵ月目（詳細 不明）	死亡
		25	Stanford A 型急性大動 脈解離	分枝管（1 分枝）	術後 1 年 3 ヶ 月目（詳細不 明）	死亡
		26	真性大動脈瘤（弓部）	分枝管（4 分枝）	術後 2 年目に 死亡が確認 （詳細不明）	死亡

②治験症例

使用成績調査における安全性評価対象 95 例において、不具合は 4 例（発生率 4.2%、4 例/95 例）に 4 件発生した。発生した不具合は、「移植血管閉塞」2 件、「大動脈瘤破裂」1 件及び「医療機器不具合」1 件であり、そのうち重篤な不具合は 2 件の発生であった（表 3）。また、有害事象（本機器との因果関係なしを含む。）は 6 例 6 件（6.3%、6 例/95 例）の発生であった。

なお、承認時の治験において本機器との因果関係が否定できない不具合は症例全体では 170 例中 21 例 33 件発生し（発生率 12.4%、21 例/170 例）、胸部適応症例 82 例では 15 例 20 件（18.3%、15 例/82 例）、腹部適応症例 88 例では 6 例 13 件（6.8%、6 例/88 例）であった。また、有害事象（本機器との因果関係なしを含む）は、症例全体では 90 例 277 件（52.9%、90 例/170 例）、胸部適応症例では 48 例 169 件（58.5%、48 例/82 例）、腹部適応症例では 42 例 108 件（47.7%、42 例/88 例）の発生であった。なお、治験では胸腹部適応症例は胸部適応症例に、腸骨動脈領域の症例は腹部適応症例に含めて評価が行われた。

表 3 治験症例における不具合（*は未知の不具合）

不具合の種類 重篤度	発生症例数 発生件数 重篤度	No.	原疾患	品種	不具合発生時期	転帰
*大動脈瘤破裂	1 例 1 件 重篤	1	真性大動脈瘤（弓部）	分枝管（4 分枝）	移植後約 6 年 5 カ月	死亡
移植血管閉塞	1 例 1 件 重篤	2	真性大動脈瘤（腹部）	Y 字管	移植後約 7 年 5 カ月	軽快 再グラフト置換実施
	1 例 1 件 非重篤	3	真性大動脈瘤（腹部／腸骨）	Y 字管	移植後約 6 年 1 カ月	不変
*医療機器不具合	1 例 1 件 非重篤	4	真性大動脈瘤（腹部）	ストレート管	移植後約 3 年 6 カ月後	不変（処置なく経過観察） CT でグラフト内に flap 状の構造物を認めた

3) 重篤な不具合

①新規症例

表 2 に示した新規症例 26 件の重篤な不具合について、移植後 30 日以内の発生は 19 件、術後 31 日以上発生は 7 件であった。また、移植後 1 年以上経過した後に発生した不具合は 5 件（「大動脈解離」1 件、「食道瘻」1 件、「死亡」3 件）であった。調査担当医師による因果関係の判断の別では、「おそらく因果関係あり」が 2 件であり、他の 24 件は「因果関係を否定できない」であった（なお、表 2 の No. 17 は、その後の再調査において本機器との因果関係が否定されている。）。転帰が死亡となった症例の詳細については、4) 死亡例の①項に記載した。

「おそらく因果関係あり」と判断された 2 件の不具合は「脳梗塞」（表 2 の No. 5）及び「食道瘻」（同 No. 22）であり、詳細は以下の通りである。

- ・「脳梗塞」の症例については移植時に第三分枝管が適正長より長かったために閉胸後にキンクし、血栓閉塞が生じた可能性が考えられる。
- ・「食道瘻」の症例については、本機器移植部位が食道と接する可能性が示唆され、また、本機器中枢側吻合部には癒着様所見が認められていることから本機器と食道との間に癒着が起り、瘻孔形成に至った可能性が考えられる。

②治験症例

表 3 に示した治験症例で発生した不具合のうち、重篤な不具合は「大動脈瘤破裂」（表 3 の No. 1）及び「移植血管閉塞」（同 No. 2）の 2 件であり、詳細は以下の通りである。

- ・「大動脈瘤破裂」の症例は、真性大動脈瘤（弓部）の症例に対して、上行・弓部大動脈置換術が施行された。他院へ転院の後、本機器移植から約 6 年 5 ヶ月後「胸部大動脈瘤破裂」にて死亡となった症例である。本事例は他院での死亡であり、破裂部位がはっきりしなかったため調査担当医師

により「因果関係は否定できない」と判断された。

- ・「移植血管閉塞」の症例は、真性大動脈瘤（腹部）の症例に対して、腹部大動脈及び腸骨動脈置換術が施行された。本機器移植から約 7 年 5 ヶ月後に「脚閉塞」を発生したが、再グラフト置換により軽快となった事例である。調査担当医師により「因果関係を否定できない」と判断されており、本機器の右脚吻合部が肥厚、狭窄したことから血栓が形成し、さらに、この血栓が本機器内腔を閉塞するとともに、大動脈まで進行したことが推測されている。また、血管吻合部の肥厚、狭窄は人工血管置換術の合併症と考える。

4) 死亡例

①新規症例

新規症例の死亡症例数は 142 例（18.2%、142 例/779 例）であった。本機器移植後 30 日以内の死亡例は 71 例（9.1%）、移植後 31 日以降の死亡例は 71 例（9.1%）であった。また、移植後 31 日以降の死亡例 71 例のうち、365 日以内の死亡例は 48 例（6.2%）、366 日以降の死亡例は 23 例（3.0%）であった。

新規症例の死亡率（18.2%）は、承認時の治験における症例全体の死亡率 3.5%（6 例/170 例）及び胸部適応症例における死亡率 7.3%（6 例/82 例）と比べて高い結果であった。この点について申請者は、使用成績調査の新規症例では治験と比較して症状がより重篤な急性大動脈解離の症例が多数登録され（表 1 参照。新規症例における急性大動脈解離症例の割合は 39.7%、治験では 1.8%）、急性大動脈解離症例の死亡率が 22.7%（70 例/309 例）であったこと、また、真性大動脈瘤症例の死亡率が 16.8%（56 例/334 例）であったこと等により、新規症例の死亡率が治験時より高い結果となったと考える。なお、真性大動脈瘤症例の死亡率については、新規症例には瘤の破裂等を伴うリスクの高い症例が含まれたためであると考ええる。さらに、使用成績調査における死亡率は、近年における人工血管置換術の手術成績¹⁾（表 4）と比較して死亡率に差がないと考えると説明している。

表 4 原疾患別手術成績（院内死亡率等）

		死亡率
真性大動脈瘤	上行、基部	0～ 8%（平均 3%程度）
	弓部	2～19%（平均 6%程度）
	下行	3～12%（平均 6%程度）
	胸腹部	7～11%（平均 9%程度）
急性大動脈解離	Stanford A 型	13.0～22.2%
	Stanford B 型	22.8～34.2%
慢性大動脈解離		6.5～15%

死亡例 142 例のうち、128 例（90.1%）については当該症例で発生した有害事象と本機器との因果関係は否定されている。残りの 14 例の死亡例については、調査担当医師により「因果関係を否定できない」と判断された重篤な不具合が発生した症例（表 2）であり、その内訳は、「吻合部出血」4 例（再調査により因果関係が否定された No. 17 の症例を含む）、「縦隔炎」2 例、及び「DIC」、「心タンポナーデ」、「大動脈解離」、「喀血」、「腸管虚血」各 1 例、並びに経過観察時に他院での死亡が確認された 3 例（表 2 の No. 24～26）である。

因果関係が否定されなかった死亡例の詳細は以下の通りである。

- ・「DIC」（No. 4）の症例は、Stanford A 型急性大動脈解離の患者に対して、本機器を用いて上行・弓部大動脈置換術が施行された。術後 26 日目に「DIC」を発生し、輸血及びカテコールアミンによる補助が行われたが、当該不具合発生後 11 日目に多臓器不全にて死亡となった
- ・「心タンポナーデ」（No. 7）の症例は、真性大動脈瘤（弓部）の患者に対して、本機器を用いて上行・弓部大動脈置換術が施行された。術後 13 日目に「心タンポナーデ」を発生し、ビリビン値が上昇（27.6mg/dL）し、持続的血液濾過透析を必要とする腎機能障害が認められている。同日、再開胸による心膜開放ドレナージが実施されたが多臓器不全が進行し、当該不具合発生から 20 日後に死亡となった。なお、移植術中に本機器から血液漏出（滲み出し等）が発生した旨の報告はなかったこと、また、本機器の血液シール性には問題ない旨の評価が得られていること、さら

に、当該不具合発生後の再開胸時にも本機器からの血液漏出が確認された旨の報告はなかった。

- ・「喀血」(No. 12) の症例は、Stanford A 型急性大動脈解離の患者に対して、本機器を用いて上行大動脈置換術が施行 (F-F バイパス同時施行) された。術後 17 日目に「喀血」を発生し、同日、喀血に伴う窒息にて死亡となった。人工血管置換近接期の喀血としては、吻合部仮性瘤の肺内穿破が最も考えられ、その原因として感染は否定できない。なお、開心術後の創部感染及び人工血管置換術後の創部・人工血管感染は、難治性で生命を脅かす合併症の一つとして文献等で広く知られていることから、人工血管置換術の合併症である可能性が考えられる。

- ・「吻合部出血」

No. 15 : Stanford A 型急性大動脈解離 (僧帽弁逆流及び収縮性心膜炎に対する僧帽弁形成術及び心膜剥離術施行中の発症) の患者に対して、本機器を用いて上行大動脈置換術が施行された。手術当日に「出血傾向 (人工心肺離脱後、再手術による心臓周囲剥離面からの漏出性の出血及び人工血管針穴からの出血)」を認め、オートトランスフュージョン、PCPS (経皮的な心肺補助装置)、血小板輸血等が実施されたが出血傾向に改善が得られず、不具合発生から 2 日後に循環血液量減少に伴うショックにて死亡となった。

No. 16 : 真性大動脈瘤 (胸腹部) 及び Stanford B 型急性大動脈解離の患者に対して、本機器を用いて胸腹部大動脈置換術が施行された。手術直後、中枢側吻合部、本機器と本機器の吻合部、本機器と他の人工血管との吻合部及び不特定箇所からの「出血」を認め、再開胸止血術が施行されたが、出血量が多く、血圧が低下し、不具合発生から 3 日後、腸管壊死により死亡となった。

No. 17 : Stanford A 型急性大動脈解離の患者に対して、本機器を用いて上行大動脈置換術が施行された。術中、「吻合部近傍からの出血」が多く止血に難渋し、種々の止血剤及び輸血等の処置が行われたが、DIC、多臓器不全、低心拍出量症候群等を併発し、不具合発生から 2 日目に死亡となった。なお、担当医師は、吻合部近傍の出血について、出血は本機器から発生したものではなく、宿主血管 (残存大動脈側の針穴) から生じていたことが推測されたとコメントしている。

No. 18 : 慢性大動脈解離の患者に対して、本機器を用いて部分弓部・下行大動脈置換術が施行された。術後 2 日目に「吻合部からの出血」を発生し、当該不具合発生日当日に死亡となった。

- ・「縦隔炎」

No. 19 : Stanford A 型急性大動脈解離の患者 (体重 100kg 超) に対して、本機器を用いて上行大動脈置換術が施行された。術後 24 日目に「縦隔洞炎」を発生し、再開胸の後、持続洗浄ドレナージが施行されたが、敗血症、DIC を併発し、不具合発生から 8 日後に多臓器不全にて死亡となった。体重 100kg 超の患者に対する緊急手術であり、胸骨へのストレスも大きく、縦隔洞炎を発生する可能性が高いと考えられる。

No. 20 : 真性大動脈瘤 (弓部) の患者に対して、本機器を用いて上行・弓部大動脈置換術が施行された。術後 43 日目に「縦隔炎」が発生し、切開排膿、持続陰圧吸引療法が施行されたが、敗血症を引き起こし、不具合発生から 53 日後に多臓器不全にて死亡となった。

- ・「腸管虚血」(No. 21) の症例は、Stanford A 型急性大動脈解離の患者に対して、本機器を用いて上行部分弓部置換術が施行された。術後 10 週間目に「腸管虚血」を発生し、腸切除が施行されたが、不具合発生から 2 日後に死亡となった。弓部大動脈置換術後に発生する腸管虚血は、致命的な合併症の一つとしても知られていることから、今回発生した不具合も人工血管置換術の合併症である可能性も考えられる。

- ・「大動脈解離」(No. 23) の症例は、真性大動脈瘤 (弓部) の患者に対して、本機器を用いて上行・弓部大動脈置換術が施行された。術後 1 年 4 ヶ月目に胸部下行大動脈に急性大動脈解離を発生し、心肺蘇生を行うも、出血性ショックにて不具合発生日に死亡となった。

また、経過観察時に他院での死亡が確認された 3 例については、以下のように申請者は説明している。

No. 24 : 真性大動脈瘤 (上行) の患者に対して、本機器を用いて上行大動脈置換術 (大動脈弁置換術同時施行) が施行された。術後約 1 年 10 ヶ月 (詳細な発生日は不明) に吐血し、多臓器不全

にて死亡に至った。他院での死亡のため不具合名等詳細は不明。

No. 25 : Stanford A 型急性大動脈解離の患者に対して、本機器を用いて上行大動脈置換術が施行された。担当医師から患者家族に電話連絡したところ、術後 1 年 3 ヶ月目に患者が他院での死亡が確認された。

No. 26 : 真性大動脈瘤（弓部）の患者に対して、本機器を用いて上行・弓部大動脈置換術が施行された。術後 2 年目に担当医師から患者家族に連絡したところ、他院での死亡が確認された。

②治験症例

治験症例 95 例中の死亡例数は 3 例であった。3 例のうち 2 例は胃癌による死亡であり（本機器との因果関係なし）、1 例は重篤な不具合（「大動脈瘤破裂」）が発生した症例である。本症例は、本機器移植から約 6 年 5 ヶ月後「胸部大動脈瘤破裂」にて死亡となった症例であり、破裂部位が不明のため本機器との「因果関係は否定できない」と判断された症例である（詳細は 2. (1) 3) ②項を参照）。

以上、使用成績調査における長期の経過観察を踏まえた評価を行った結果、承認時の審査で懸念された本機器の中層材に可塑剤として使用されているスクワランの漏出に関連する不具合（本機器の人工血管としての性能低下が疑われるような遠隔期の血液の漏れや三層体の剥離等）の発生はなかった。また、重篤な不具合症例や死亡症例については当該不具合の発生状況、当該不具合に対する処置及び経過等を考慮すると、患者背景や合併症等の要因が考えられ、本機器には新たな安全性上の問題はないものとする。なお、「吻合部出血」及び「処置後出血」等の「血液漏出」に関連する不具合の発生については、手術時の発生が多かったことから、添付文書の「重要な基本的注意」の項等において手技に係る注意を追記し、さらなる安全対策を図ったと申請者は説明している。

機構は、使用成績調査において「血液漏出」に関連する不具合、詳細不明な死亡例等が発生していることから、再審査期間後も引き続き安全性の確保のために適切な対応が必要と考える。本機器の安全性に関する評価と今後の対応については、再審査期間終了後の不具合報告の内容も踏まえ、「4. 不具合及び感染症」の項に記載する。

(2) 有効性

本機器の有効性は、操作性、開存性、耐拡張性について評価が実施された。なお、耐拡張性は重点調査項目として実施された。

1) 操作性

操作性については新規症例の安全性評価対象 779 例の全例が対象とされた。操作性評価の項目としては「縫合のし易さ」、「漏血の程度」、「宿主血管とのフィッティング」等について、調査担当医師により 3 段階（問題なし、問題はあるが許容範囲、問題あり）で実施した。

新規症例および承認時の治験時の成績（170 例）を表 5-1 に示した。なお、治験時と本調査では評価のカテゴリーが異なるため、治験時の評価は表 5-2 のとおり読み替えて比較が行われた。新規症例の操作性評価の結果は何れも 90%以上の症例が「問題なし」であった。

表 5-1 操作性

項目	対象	症例数	問題なし	問題はあるが 許容範囲	問題あり	Wilcoxon の順位 と検定
縫合のし易さ	新規症例	779	756 (97.1)	23 (3.0)	0 (0.0)	P=0.1229
	治験時	170	161 (94.7)	8 (4.7)	1 (0.6)	
漏血の程度	新規症例	779	729 (93.6)	41 (5.3)	9 (1.2)	P=0.0068
	治験時	170	168 (98.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	
宿主血管との フィッティング	新規症例	779	748 (96.0)	18 (2.3)	13 (1.7)	P=0.1715
	治験時	170	159 (93.5)	11 (6.5)	0 (0.0)	
その他の 操作性の問題	新規症例	779	764 (98.1)	10 (1.3)	5 (0.6)	

表 5-2 治験時操作性評価の読み替え表

治験時の評価	使用成績調査の評価
良好	問題なし
やや良好	
普通	
やや不良	問題はあるが許容範囲
不良	問題あり

2) 開存性

開存性は、退院時検査、フォローアップ観察時、有害事象の発生が認められた場合に画像診断（CTもしくはMRI等）等により本機器の閉塞又は破裂の有無を確認することにより評価が行われた。なお、新規症例 293 例、治験症例 32 例の計 325 例は画像診断を行わずに有害事象の発現状況等により開存性が評価された。

①新規症例

安全性評価対象 779 例のうち、データの得られなかった 5 例を除いた 774 例について検討が行われた。移植後 365 日以降に開存性が評価された症例は 614 例、及び移植後 730 日以降では 338 例であった。新規症例で開存性に問題ありと判断されたのは 2 例であり、いずれも術後の急性期（術後 11 日及び 16 日目）における閉塞の発生であった。これらの急性期における閉塞事例について、申請者はいずれも手術起因であり、1 例は「上行大動脈 - 両側腋窩動脈バイパス術」の施行により軽快となり、他の 1 例は処置なく経過観察となったと説明している。また、術後の急性期以降に開存性に問題ありと評価された症例はなかった。

②治験症例

安全性評価対象 95 例について、開存性が評価された期間と症例数を表 6 に示す。

表 6 治験症例の開存性評価データ

観察期間	症例数	開存性に問題が認められた症例
365 日 ～ 547 日	95 例	0 例
548 日 ～ 729 日	94 例	0 例
730 日 ～ 1094 日	89 例	0 例
1095 日 ～ 1824 日	81 例	0 例
1825 日 ～ 2554 日	68 例	1 例
2555 日 以降	35 例	1 例

開存性に問題ありと判断されたのは、移植後 2237 日目及び 2733 日目の各 1 例であり、それぞれ「グラフト脚部閉塞」及び「脚閉塞」の発生であった。治験症例で認められた術後の遠隔期における閉塞について、申請者は心房細動等の患者要因や血管吻合状況等の手術要因等の可能性が考えられるが、1 例は「再グラフト置換術」が施行され軽快し、他の 1 例は処置なく経過観察となったと説明している。

以上のことから、新規症例、治験症例で各 2 例の閉塞を認めたものの、新規症例では手技の影響の可能性があると、及び治験症例では適切な処置により軽快していること又は特段の処置が施されず経過観察において問題がなかったことから、本機器の開存性には特に問題はないと考えると申請者は説明している。

3) 耐拡張性評価（重点調査項目）

耐拡張性は、CT もしくは MRI 等により、本機器の口径（最大短径）を測定し、拡張比（移植後の最大短径／移植時に最初に測定された最大短径）を求めることにより行われた。

新規症例の安全性評価対象 779 例のうち、移植時及びフォローアップ観察時等において口径が測定された 557 例について評価が行われた。その結果を表 7 に示した。

表 7 新規症例の耐拡張性評価結果

術後経過日数	新規症例				
	件数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
～30 日	48	1.00	0.01	0.97	1.06
31～183 日	46	1.03	0.06	0.87	1.19
184～365 日	206	1.04	0.07	0.84	1.32
366～548 日	256	1.04	0.07	0.87	1.40
549～730 日	229	1.04	0.08	0.84	1.32
731～1095 日	183	1.06	0.08	0.88	1.45
1096 日～	1	1.32	—	1.32	1.32

治験症例の安全性評価対象 95 例については、胸部適応症例と腹部適応症例に層別して評価が実施された。その成績を表 8 に示した。

表 8 使用成績調査で登録された治験症例の耐拡張性評価結果（治験時の成績を含む）

	口径測定時期	症例数	平均値	SD	最小値	最大値
胸部 適 応 症 例	0 日 ～ 29 日	0	—	—	—	—
	30 日 ～ 182 日	18	1.01	0.06	0.93	1.19
	183 日 ～ 364 日	38	1.01	0.06	0.89	1.15
	365 日 ～ 547 日	27	1.04	0.05	1.00	1.18
	548 日 ～ 729 日	3	1.01	0.08	0.92	1.12
	730 日 ～ 1094 日	3	1.02	0.10	0.89	1.12
	1095 日 ～ 1824 日	1	0.92	0.00	0.92	0.92
	1825 日 ～ 2554 日	20	1.10	0.10	0.97	1.36
	2555 日 以降	12	1.13	0.18	0.88	1.40
腹部 適 応 症 例	0 日 ～ 29 日	0	—	—	—	—
	30 日 ～ 182 日	7	1.04	0.09	1.00	1.25
	183 日 ～ 364 日	35	1.04	0.06	0.95	1.25
	365 日 ～ 547 日	19	1.03	0.05	0.95	1.16
	548 日 ～ 729 日	1	0.92	0.00	0.92	0.92
	730 日 ～ 1094 日	3	0.97	0.15	0.79	1.15
	1095 日 ～ 1824 日	7	1.09	0.25	0.83	1.47
	1825 日 ～ 2554 日	1	0.86	0.00	0.86	0.86
	2555 日 以降	8	0.97	0.07	0.89	1.10

拡張比の最大値は新規症例では 1.45、治験症例では 1.47 であったが、評価が行われた全症例において本機器に瘤形成の有害事象は認められなかった。以上の新規症例の拡張比の平均値から拡張比の著明な変化は認められず、また、瘤形成の有害事象も発生していないことから、本機器の耐拡張性は良好であったと申請者は説明している。

機構は、有効性の成績に対して、1) 操作性の「漏血の程度」の項目に関して、新規症例では「問題はあるが許容範囲」と判断された割合が治験時と比較して高い傾向（表 5-1 参照）にあること、2) 耐拡張性評価において拡張比が 1.2 を超えた症例における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 1) については、「漏血の程度」において「問題はあるが許容範囲」と判断された 41 例全てにおいて、本機器からの出血を止血することができ、その後、出血箇所からの再出血はなかったことを医師に確認した。また、出血の程度は既存の人工血管と比較して顕著な出血ではない事例も含ま

れる等との医師の意見も確認している。以上から「漏血の程度」の結果は本機器の有効性及び安全性の観点から特に問題がないと考える。

- 2) について、拡張比が 1.2 を超えた症例は、新規症例で 25 例 (4.5%、25 例/557 例 (移植時に口径が測定された症例))、治験症例では 12 例 (胸部適応症例は 8 例 (16.6%、8 例/50 例)、腹部適応症例は 4 例 (8.9%、4 例/45 例)) であった。また、拡張比が 1.25 を超えた症例は新規症例 18 例、治験症例 11 例 (胸部適応症例 8 例、腹部適応症例 3 例) であった。新規症例における重篤な不具合が発生した症例には拡張比が 1.2 を超えた症例はなかった。また、治験症例で重篤な不具合が発生した症例のうち、「大動脈瘤破裂」(表 3 の No. 1) の症例では拡張比は最大で 1.24、及び「医療機器不具合」(同 No. 4) の症例では拡張比の最大値は 1.47 であったが、これらの不具合症例も含めて口径拡張に関連する有害事象や不具合の発生はなかった。さらに、再審査期間終了後においても、本機器を移植された患者に口径拡張が原因と疑われるような不具合報告はなく、耐拡張性に問題はないと考える。なお、使用成績調査から得られた有効性及び安全性情報について、速報として使用成績調査結果をまとめたパンフレットを医療機関に配布し情報提供を行った (平成 24 年 9 月)。

機構は、耐拡張性評価において 1.2 を超えた症例が存在するが、人工血管としての性能の低下を示唆する不具合の発生はないと考えられることから、現時点において耐拡張性には特段の問題はないと考える。なお、操作性の評価に関連して「血液の漏出」については、4. 不具合及び感染症の項に記載する。また、使用成績調査成績等から得られた有効性に関する情報 (操作性、開存性、耐拡張性) 及び長期観察成績を含む安全性情報を医療関係者へ情報提供を行うことが重要と機構は考えるため、申請者に対して、既に配布している使用成績調査結果に係るパンフレットの適切な改訂、添付文書への使用成績調査の成績の記載等を検討するように指摘した。

申請者は了解した。

(3) 特別な背景を有する患者

80 歳以上の高齢者への本機器の使用例は、新規症例では 779 例中 126 例 (16.2%、126 例/779 例)、及び治験症例では 95 例中 8 例 (8.4%、8 例/95 例) であった。

80 歳以上の新規症例における不具合の発生症例率は 8.7% (11 例/126 例) であり、80 歳未満の症例における不具合の発生症例率は 6.0% (39 例/653 例) であった。また、80 歳以上の治験症例における不具合の発生症例率は 12.5% (1 例/8 例) であり、80 歳未満の症例における不具合の発生症例率は 3.4% (3 例/87 例) であった。

80 歳以上で重篤な不具合が発生した症例は、新規症例における「心タンポナーデ」、「大動脈解離」、「吻合部出血」、「縦隔炎」、「無期肺」、「死亡 (詳細不明)」の 6 例であり、うち転帰が死亡となったのは 4 例であった。また、治験症例に発生した 1 例の不具合は「医療機器不具合 (CT でグラフト内に flap 状の構造物が観察された)」であった (非重篤)。80 歳以上の症例の不具合発生症例率は、80 歳未満の症例に比べて高い傾向であったが、発生した不具合は、「死亡 (詳細不明)」と「医療機器不具合」を除き、人工血管手術に伴う事象であり、高齢者への使用に関して特に問題はないと考えると申請者は説明している。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査は実施されていない。

4. 不具合及び感染症

重篤な不具合等に関して、再審査期間中に報告された不具合報告は 50 例であった (使用成績調査における症例 32 例、自発報告 18 例)。報告された内容は「吻合部出血」13 例、「処置後出血」14 例、「心タンポナーデ」5 例、「縦隔炎」2 例、「埋込み部位の感染」2 例、「脳梗塞」2 例、「血腫」1 例、「移植部位出血」1 例、「大動脈解離」1 例等であった。転帰が死亡となった事例は 14 例であり、その内訳は「吻合部出血」5 例、「処置後出血」1 例、「縦隔炎」2 例、「心タンポナーデ」1 例、「大動脈

解離」1 例等であった。なお、治験症例で発生した「大動脈瘤破裂（転帰は死亡）」（表 3 の No. 1）に関しては、不具合報告が行われていなかったため、不具合報告を行うように指摘し、申請者は了解した。また、不良品（品種は 1 分枝管）による不具合について 1 例の不具合報告が行われた。報告された不具合事象は「分枝管融着・縫着部からの血液漏出」とされ、本機器移植手術中に分枝管の融着・縫合部が僅かに主管から外れていることが確認され、分枝管の融着・縫合部から血液が漏出した事例である（本事例では、問題となった接合部分を除去し修復パッチを用いて修復され、手術は無事終了しており、健康被害は発生しなかった。）。本事例については、分枝管が主管に熱融着されているものの未縫合であり工程上の問題があったことから、回収（クラス I）の措置が行われた（平成 19 年 12 月 15 日回収開始、平成 20 年 7 月 28 日は是正措置終了）。再発防止策として、外国の製造元において分枝管と主管の縫合工程に関連する製造工程の改善、確認作業の精度の向上等の是正が行われた。本事例に関連する健康被害は発生しておらず、また、是正後には本事例に関連する不具合は発生していないと申請者は説明している。

再審査期間終了後から平成 25 年 12 月 31 日の間に 17 例の不具合報告が行われた。報告された内容は「血液漏出」12 例（針穴、分枝管接合部等からの血液漏出）、「留置部周辺の液体貯留」2 例、「液体貯留」1 例、「人工血管穿孔」1 例、「死亡（詳細不明）」1 例であった。転帰が死亡となった事例は 2 例であった。なお、「死亡（詳細不明）」の 1 例は、使用成績調査の新規症例（表 2 の No. 24）であり、再審査期間終了後に不具合報告が行われた。

これらの不具合への対応として、「血液漏出」、「出血」等について、本機器移植時の発生件数が多いことを踏まえ、「本品に過度の力を加えないこと」等、操作時における本機器への損傷に関する注意喚起について添付文書に追記が行われた。その他の不具合（「血腫」、「大動脈瘤破裂」、「大動脈解離」等）については今後も積極的に情報収集を行い、必要に応じて添付文書の改訂を検討すると申請者は説明している。なお、本機器は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本機器に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

機構は、使用成績調査成績及び不具合報告の内容を踏まえ、1) 使用成績調査及び自発報告において、「吻合部出血」等の「血液漏出」に係る不具合の発生が多いと考えられたことから、本機器の血液漏出に係る安全性、2) 分枝管（1 分枝）タイプのクラス I 回収措置が行われたことに関して分枝管（1 分枝）タイプの安全性、3) 使用成績で使用されなかった Y 字管タイプの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 1) について、再審査期間の開始である平成 19 年 1 月 23 日から平成 25 年 12 月 31 日までの推定使用患者数は [] 例、血液漏出に係る重篤な不具合症例数は [] 例（自発報告を含む）で、その不具合症例率は 0.17%（[] 例/[] 例）である。なお、本機器の販売初期（平成 21 年 1 月 23 日から平成 22 年 1 月 22 日）には [] 例の発生があり、頻度は 0.85%であった（使用成績調査では 0.90%（7 例/779 例））。しかし、最近の 3 年間における血液漏出に係る重篤な不具合症例率は、医師の本機器への習熟度等により 0.09%（[] 例/[] 例）に減少している。また、申請者が承認を取得しているゼラチン使用人工血管「バスケテックゼルシール（承認番号：20300BZY00330000）」の血液漏出に係る不具合症例の頻度（平成 17 年 4 月 1 日から平成 25 年 12 月 31 日まで）0.13%（[] 例/[] 例）と比較して、本機器の「血液漏出」の発生頻度は高いものではなく安全性に特段の問題はないと考える。
- 2) については、回収に対する是正措置後には不良品の発生はない。また、新規症例にはストレート管、分枝管（1 分枝）タイプ（是正措置後の製品も含む）、分枝管（4 分枝）タイプが移植されたが、3 種のタイプについての重篤な不具合の発生率は 3.5%～4.4%、及び死亡率は 17.6%～22.2%であり、これらの発生頻度から分枝管（1 分枝）タイプに特化した安全性上の問題はないと考える（治験症例には分枝管（1 分枝）タイプの使用例なし）。
- 3) については、再審査期間の開始である平成 19 年 1 月 23 日から平成 25 年 12 月 31 日までの Y 字管タイプの販売数量は [] 本で、この間に Y 字管タイプが移植された症例に係る重篤な不具合報告は 3 例で

あり、重篤な不具合の発生頻度は低いと考える。また、不具合の内容は「血漿成分漏出」、「処置後出血」、「移植血管閉塞」であるが、「血漿成分漏出」、「処置後出血」については本機器移植時に鉗子の操作等による本機器の破損が原因と考えられている。「移植血管閉塞」については、表 3 の No2 に示した治験症例で重篤な不具合が発生した事例であり、人工血管置換術の合併症と考えられており Y 字管タイプの特性に起因する事象ではないと考える。以上を踏まえ、Y 字管タイプの安全性には特段の問題はないと考える。

機構は、使用成績調査において、本機器を移植する手術時に血液漏出に関連する不具合の発生が多い傾向であったことに加え、詳細不明な死亡例が発生していること等を踏まえ、本機器は永久的に体内に留置されることを鑑み、申請者に対して今後も引き続き安全性の確保のために慎重に安全性に係る情報を収集し、得られた情報について適宜医療関係者への情報提供を行い、必要に応じて添付文書の改訂を行うように指摘した。

申請者は了解した。

5. 研究報告

本機器について、再審査期間中から平成 25 年 12 月 31 日までに機構に報告された研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本機器は承認後から平成 25 年 12 月 31 日現在において海外では販売されていない。

総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

参考文献

1) 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2011 年改訂版）：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010 年度合同研究班報告／日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本脈管学会）