

再審査報告書

平成 27 年 7 月 29 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 07 内臓機能代用器
一 般 的 名 称	大動脈用ステントグラフト
販 売 名	エクスクルーダーY字型ステントグラフトシステム
申 請 者 名	日本ゴア株式会社
承 認 の 使 用 目 的、 効 能 又 は 効 果	以下の解剖学的要件を満たす腎動脈下腹部大動脈瘤の治療に使用する。 1) 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。 2) 腎動脈下大動脈頸部（中枢側ネック）の径が 19～29 mm の範囲であり、長さが 15 mm 以上であること。 3) 中枢ネックの角度が 60°以内であること。 4) 腸骨動脈が 8～18.5 mm の範囲内であり、少なくとも 10 mm 以上の腸骨動脈末梢側固定部の長さを有すること。
承 認 年 月 日	平成 19 年 1 月 22 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 20 年 7 月 22 日 ステントグラフトのサイズ、及び開放用ラインの原材料の追加 （再審査期間終了後） 平成 24 年 9 月 28 日 ステントグラフトのサイズの追加 平成 25 年 3 月 29 日 第 2 世代デリバリーカテーテルの追加 等
再 審 査 期 間	承認のあった日から平成 21 年 7 月 11 日まで

1. 市販後調査全般

エクスクルーダーY字型ステントグラフトシステム（以下「本品」という。）は、腎動脈下腹部大動脈瘤患部に留置して、血管内腔を拡張・維持し、血流により大動脈瘤を排除するための腹部大動脈治療用ステントグラフトと、デリバリーシステムから構成される。ステントグラフトは、ニチノール製のステント、並びにポリテトラフルオロエチレン及びテトラフルオロエチレンヘキサフルオロプロピレン共重合体からなるグラフトから構成され、メインユニット（トランクイプシラテラル・レッグ及びコントララテラル・レッグ）及びサブユニット（アオルタ・エクステンダー及びイリアック・エクステンダー）からなる。

本品の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、平成19年3月1日から平成21年3月12日までに全国157施設で実施された推定使用患者数2060例中1741例が登録され、観察期間は術後1年と設定された。

2. 使用成績調査の概要

(1)患者背景

本調査に登録された1741例全例が安全性評価対象とされた。患者の背景因子及び解剖学的測定データを表1に示す。

表1 患者の背景因子及び解剖学的測定データ

背景因子		例数（割合 [%]）	解剖学的測定データ	平均±標準偏差 [mm]
性別	男性	1424 例（81.8%）	動脈瘤の最大外径	52.1±0.29 mm
	女性	317 例（18.2%）	大動脈瘤頸部の長さ	32.9±0.36 mm
既往歴	高血圧症	1203 例（69.1%）	大動脈瘤頸部の最大角度	38.0±0.64 mm
	腎疾患	263 例（15.1%）	留置部位近位側大動脈ネック直径	20.4±0.06 mm
	糖尿病	245 例（14.1%）	留置部位近位端より 15 mm 下部大動脈ネック直径	20.3±0.07 mm
	心臓疾患	646 例（37.1%）		
	頸動脈疾患	310 例（17.8%）	右総腸骨動脈の直径	15.4±0.21 mm
	肺疾患	393 例（22.6%）	左総腸骨動脈の直径	14.3±0.18 mm
背景因子		平均±標準偏差	右外腸骨動脈の直径	8.4±0.06 mm
年齢		75.6±0.20 歳（最高 95 歳、最低 19 歳）	左外腸骨動脈の直径	8.4±0.07 mm
身長		161.4±0.20 cm	右腸骨動脈頸部の長さ	34.9±0.40 mm
体重		59.1±0.27 kg	左腸骨動脈頸部の長さ	37.9±0.41 mm

(2)安全性

本調査の安全性に関する主要評価項目は、「主要な有害事象、処置を要するエンドリーク、及び処置を要する動脈瘤の拡大発生」とされた。

有害事象の発生率は50.8%（885/1741例、1205件）、重度有害事象の発生率は、9.0%（157/1741例、228件）であり、0.3%以上の重度有害事象は、肺拡張不全／肺炎8例0.5%、肺がん8例0.5%、鬱血性心不全6例0.3%、脳血管障害6例0.3%、留置機器感染症8例0.5%であった。

処置を要するエンドリーク及び動脈瘤拡大の発生率について、承認申請時に提出された海外臨床試験（以下「臨床試験」という。）との比較を表2に示す。また、機器又は手技と関連のある重度有害事象は1.4%（24/1741例、35件）であり、詳細は表3のとおりであった。

表2 処置を要するエンドリーク及び動脈瘤拡大の発生率

内訳	治療後 30 日以内		治療後 31 日以降	
	本調査 (N=1741)	臨床試験 (N=235)	本調査 (N=1728*)	臨床試験 (N=231)
処置を要するエンドリーク	21 例 (1.2%)	0 例 (0.0%)	17 例 (1.0%)	13 例 (5.6%)
処置を要する動脈瘤拡大	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	7 例 (0.4%)	1 例 (0.4%)

* 治療後 30 日以内における外科的開腹術への転換症例、及び死亡症例を除いた被験者数

表3 機器又は手技と関連のある治療後時期別の重度有害事象

内訳	治療後 30 日以内		治療後 31 日以降	
	本調査 (N=1741)	臨床試験 (N=235)	本調査 (N=1728*)	臨床試験 (N=231)
処置を要するタイプⅠエンドリーク	6 例 (0.3%)	0 例 (0.0%)	3 例 (0.2%)	0 例 (0.0%)
処置を要するタイプⅡエンドリーク	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
処置を要するタイプⅢエンドリーク	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)
エンドリークによる動脈瘤の拡大	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	1 例 (0.1%)	1 例 (0.4%)
金属アレルギー	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
膵炎	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
コレステリン塞栓症	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	1 例 (0.1%)	1 例 (0.4%)
敗血症	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	1 例 (0.1%)	1 例 (0.4%)
血管損傷	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
リンパ嚢腫／リンパ瘻孔	1 例 (0.1%)	1 例 (0.4%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
血栓症	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
塞栓症	3 例 (0.2%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
腎不全	1 例 (0.1%)	1 例 (0.4%)	1 例 (0.1%)	2 例 (0.9%)
創傷感染症	2 例 (0.1%)	6 例 (2.6%)	1 例 (0.1%)	4 例 (1.7%)
対麻痺／不全対麻痺	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
留置機器感染症	2 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	2 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)
留置機器血栓症	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	1 例 (0.1%)	1 例 (0.4%)

* 治療後 30 日以内における外科的開腹術への転換症例、及び死亡症例を除いた被験者数

また、治療後 30 日以内の死亡は 0.5% (8/1741 例)、治療後 30 日を超える死亡は 5.6% (98/1741 例。調査数は実施計画書の規定に基づく。)であり、そのうち本品と関連のある死亡は 0.2% (4/1741 例)であり、死因の詳細は多臓器不全 1 例(手技後 47 日)、瘤破裂 1 例(手技後 131 日)、グラフト感染 2 例(手技後 310 日、402 日)であった。

機構は、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3)有効性

本調査の有効性に関する主要評価項目は、「主要な不具合事象」とされ、詳細を表 4 に示す。また、調査時期別のエンドリークの発生状況を表 5 に示す。

表4 主要な不具合事象の発生状況

内訳	治療後 30 日以内		治療後 31 日以降	
	本調査 (N=1741)	臨床試験 (N=235)	本調査 (N=1741)	臨床試験 (N=235)
1 件以上の事象が発生した症例数	8 例 (0.5%)	2 例 (0.9%)	11 例 (0.6%)	1 例 (0.4%)
腎動脈の閉塞*	2 例 (0.1%)	1 例 (0.4%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
内腸骨動脈の閉塞	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	1 例 (0.4%)
展開の失敗*	4 例 (0.2%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
ステントグラフトの閉塞*	2 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	4 例 (0.2%)	0 例 (0.0%)
ステントグラフト材の不具合	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)
突出／侵食*	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
ステントグラフトのマイグレーション	0 例 (0.0%)	1 例 (0.4%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
ステントグラフトのリアライメント*	1 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)	2 例 (0.1%)	0 例 (0.0%)
動脈瘤破裂*	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	5 例 (0.3%)	0 例 (0.0%)

*機器又は手技と関連のある主要な不具合事象を含む

表5 エンドリークの発生状況

	治療後1か月		治療後6か月		治療後12か月	
	本調査 (N=1552)	臨床試験 (N=222)	本調査 (N=1254)	臨床試験 (N=206)	本調査 (N=1164)	臨床試験 (N=198)
エンドリークなし	1173 例 (75.6%)	195 例 (87.8%)	895 例 (71.4%)	170 例 (82.5%)	825 例 (70.9%)	168 例 (84.8%)
エンドリークあり						
タイプ I	27 例 (1.7%) *	2 例 (0.9%)	12 例 (1.0%) *	3 例 (1.5%)	14 例 (1.2%) *	1 例 (0.5%)
タイプ II	352 例 (22.7%) *	18 例 (8.1%)	341 例 (27.2%) *	26 例 (12.6%)	325 例 (27.9%) *	26 例 (13.1%)
タイプ III	7 例 (0.5%) *	0 例 (0.0%)	8 例 (0.6%) *	0 例 (0.0%)	4 例 (0.3%) *	2 例 (1.0%)
タイプ IV	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
タイプ不明	1 例 (0.1%)	6 例 (2.7%)	2 例 (0.2%)	6 例 (2.9%)	3 例 (0.3%)	2 例 (1.0%)
その他		1 例 (0.5%)		1 例 (0.5%)		0 例 (0.0%)

*重複あり

手技後1か月と12か月の比較による動脈瘤径の変化は、動脈瘤径の変化について評価した1283例中、縮小39.0% (501例)、変化なし58.4% (749例)、拡大2.6% (33例)であった。動脈瘤径が拡大した33例のうち、1例にタイプIIIエンドリークによる動脈瘤破裂を認めたが、32例については動脈瘤破裂を認めなかった。

グラフト感染、閉塞、エンドリーク等の有害事象発生に伴う外科手術への転換は12例であり、そのうち11例で有害事象が消失、1例はグラフト感染が継続した。また、有害事象に対する追加処置として本品を用いた20例の有効性に関しては、16例でエンドリークや瘤破裂の事象が消失し、4例は事象が継続した。

申請者はタイプIIエンドリークの発生率が、臨床試験結果に比べて有意に上昇している点について、次のように考察している。調査期間中にタイプIIエンドリークを発生した症例は、そのほとんどが処置を要しない軽微な事象であり、表2に示したとおり、処置を要するエンドリークの発生率は、治療後30日以内及び30日以降のいずれにおいても、本調査結果は臨床試験群と比べリスクの上昇を示す結果が認められなかった。

機構は、有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(4)特別な背景を有する患者

80歳未満と80歳以上の二群について臨床試験結果を比較対象として層別解析を行い、結果として術後30日以内に発生した処置を要するエンドリークの発生率が、臨床試験結果の0%と比較して80歳以上の調査群において1.8% (11/604例)と有意に高い値を示した ($p=0.0403$)。30日以内に発生した処置を要するエンドリークの内訳は表6に示すように、80歳以上の症例においてタイプIIエンドリークの発生症例数が多い傾向にあったが、その発生率は両群ともに低く、追加処置によりエンドリークが消失し、その後の転帰は良好であった。また、その他の有効性・安全性に関する事項については80歳未満及び80歳以上という年齢の違いでリスクの差はなく、年齢による臨床上的リスクの上昇はないことが示された。

表6 80歳未満及び80歳以上の処置を要するエンドリーク発生状況

	タイプIエンドリーク	タイプIIエンドリーク	エンドリーク計
80歳未満 (n=1137)	8 例 (0.7%)	2 例 (0.2%)	10 例 (0.9%)
80歳以上 (n=604)	4 例 (0.7%)	7 例 (1.2%)	11 例 (1.8%)

3. 特別調査の概要

本品の新規申請時には前世代モデルによる臨床試験が添付されていたこと、及び米国において実施された経緯を踏まえ、本邦での製造販売開始直後から、治療後早期の安全性及び有効性に関する評価を目的として特別調査が実施された。本調査は、平成 19 年 3 月 1 日から平成 19 年 8 月 15 日にかけて登録された 43 例を対象に全国 9 施設で行われた。なお、使用成績調査 1741 例には、特別使用成績調査の 43 例が含まれている。

調査対象となった患者の背景因子及び解剖学的測定データを表 7 に示す。

表 7 患者の背景因子及び解剖学的測定データ

背景因子	例数 (割合 [%])	解剖学的測定データ	平均±標準偏差 (mm)
性別	男性	動脈瘤の最大外径	51.3±1.58 mm
	女性	大動脈瘤頸部の長さ	32.1±1.67 mm
既往歴	高血圧症	大動脈瘤頸部の最大角度	27.1±4.03 mm
	腎疾患	留置部位近位側大動脈ネック直径	20.6±0.27 mm
	糖尿病	留置部位近位端より 15 mm 下部大動脈ネック直径	20.5±0.30 mm
	心臓疾患		
	頸動脈疾患	右総腸骨動脈の直径	13.9±1.03 mm
	肺疾患	左総腸骨動脈の直径	13.7±1.42 mm
背景因子	平均±標準偏差	右外腸骨動脈の直径	8.3±0.19 mm
年齢	72.7±1.24 歳 (最高 86 歳、最低 54 歳)	左外腸骨動脈の直径	8.1±0.21 mm
身長	161.4±1.38 cm	右腸骨動脈頸部の長さ	33.5±2.01 mm
体重	61.9±1.82 kg	左腸骨動脈頸部の長さ	36.0±2.09 mm

特定使用成績調査の主要評価項目である、技術的成功（初回の手術を成功裏に完了した場合）は 100%、治療の成功（初回の手術の技術的成功に続き、手術から 30 日間に主要な有害事象の発生が無く、エンドリークも認められない場合）は、86%（37/43 例。エンドリーク「不明」の 2 例を「あり」として算出。）であった。エンドリークの発生状況は、治療時または直後は軽微なエンドリークが 30%（13/43 例）、治療から 1 か月後は軽微なものが 9%（4/43 例）、不明が 5%（2 例）であった。

機構は、本品の初期成績について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

4. 不具合及び感染症

平成 25 年 10 月 27 日までに報告された重篤な不具合は 2.10%（331/15767 例）であり、主な内訳は、カテーテルの損傷 0.06%（10 例）、ステントグラフトの閉塞 0.08%（13 例）、タイプ I エンドリーク 0.23%（36 例）、タイプ II エンドリーク 0.23%（37 例）、タイプ III エンドリーク 0.03%（5 例）、意図しない側枝血管の閉塞 0.20%（31 例）、血管の損傷 0.29%（45 例）、動脈瘤拡大 0.27%（42 例）であった。不具合報告において、未知の不具合はなく、既に添付文書において注意喚起されている。なお、カテーテルの損傷の是正措置についてはより詳細な説明を追記するため、平成 20 年 8 月 1 日に添付文書を改訂し、無理なカテーテル操作を行わないよう注意喚起した。

5. 研究報告

本品について、承認後から現時点までに特に安全性・有効性について問題となる研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本品は、再審査申請の時点において米国、EU 諸国で販売されている。承認後から現時点において海外における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。また、本邦においても承認後から現時点までに製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

7. 承認条件

本品の承認時に以下の2つの承認条件が付されている。

1. 腹部大動脈瘤に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 腹部大動脈瘤に対する緊急の人工血管置換術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。

承認条件1について

関連 11 学会構成ステントグラフト実施基準管理委員会が作成した「腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準（070511）」における「実施医基準」を満たし、かつ申請者が行う講習会を受講した医師を対象として製造販売を行った。

承認条件2について

「腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準（070511）」における「施設基準」を満たす医療機関を対象として製造販売を行った。

機構は申請者の説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保のために今後も適切な施設基準の下で、本品の操作に際し十分な知識・経験を有した術者のみが使用することが望ましいと考える。したがって、承認条件については、引き続き適切に対応することが適当であると機構は判断した。

8. 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。

承認条件：

1. 腹部大動脈瘤に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 腹部大動脈瘤に対する緊急の人工血管置換術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。