

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	オープン型大動脈用ステントグラフト(品目名未定)
対象疾患 及び使用目的等	<p>対象疾患： 遠位弓部から近位下行大動脈を含む部位に発生した真性大動脈瘤及び大動脈解離(急性, 慢性を問わない)。</p> <p>使用目的等： 本品は、遠位弓部から近位下行大動脈を含む胸部大動脈に発生した瘤及び解離に対し、外科的な切開を用いて経大動脈的に挿入し、病変部にて展開及び留置することにより、大動脈瘤・解離手術における末梢側大動脈吻合をステントにて代用することを目的として使用する。</p>
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	<p>対象医療機器：オープン型大動脈用ステントグラフト(品目名未定)</p> <p>製造企業名：JUNKEN MEDICAL(株) 日本ライフライン(株)</p>
外国承認状況	<p>●米国：未承認</p> <p>●欧州：未承認</p>
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>本品は、遠位弓部から下行大動脈における真性胸部大動脈瘤及び胸部大動脈解離に対して、従来の治療法よりも低侵襲かつ簡便で確実性の高い治療を実現するため、オープン型ステントグラフト術用に特化した大動脈用ステントグラフトとして開発された。</p> <p>オープン型ステントグラフト術と呼ばれる手術方法は、従来の外科的な手法(人工血管置換術)と、ステントグラフトによる末梢の吻合を不要とした手法(経カテーテル的ステントグラフト内挿術に類似)との組合せからなっている。また日本発の手術手技として海外でも普及している。</p> <p>本品は、市販品と同等のポリエステル(PET)製人工血管(グラフト部分)の一端のみに、超弾性合金であるニッケルチタン合金のワイヤーを編んだものから成る管状の構造体(ステント部分)を挿入し、PET系により縫い付けたもの(ステントグラフト部分)を、樹脂にて被覆された送達のための芯棒にくくりつけた状態でマウントし、PET製のカバーにて被覆したものである。挿入時の操作性向上及び縮径保持、展開のためのカバーと、挿入時の支持及び形状付与のため芯棒及び縮径(クリンプ)状態を維持するためのカバー固定紐が附属している。EOG 滅菌された状態で提供される。</p>	

【対象疾患について】

我が国における患者数は、2008 年度にて胸部大動脈瘤が約5,000 例/年、胸部大動脈解離が約4,500 例/年であった。

当該機器を用いた手技と同様の手技(オープン型ステントグラフト術)は、2008 年度にて年間320 例程度が実施されている。これら症例のほぼ全てが医師の自作した機器によって行われたものである。

胸部大動脈瘤

胸部大動脈瘤は、胸部大動脈壁の劣化した箇所が血圧により拡張するもので、主な原因は動脈硬化であり、高齢者に多く生じる。

胸部大動脈瘤は無症状で進行し、瘤の拡大に伴って周囲の組織が圧迫されるようになってから初めて症状が現れる。典型的な症状は背部痛、咳、喘鳴、喀血、嚥下障害、嘔声などである。

動脈瘤を治療せず放置した場合、破裂して内出血を起こす危険性がある。胸部大動脈瘤が破裂すると患者は上背部に激痛を生じ、急速にショック状態に至り、放置しておくとも内出血によってほぼ死亡する。

破裂後の手術中の死亡率は約50%であり、破裂前の手術中の死亡率は5～15%とされる。

胸部大動脈解離

大動脈解離(解離性大動脈瘤)は死亡率の高い疾患であり、大動脈壁の内層(内壁)に裂け目が生じることにより惹起される。大動脈解離の多くは動脈壁の劣化によって発生する。大動脈壁の内層の裂け目に血液が流れこむことで外層から中層が解離し、その結果、大動脈壁に偽の血流路(偽腔)が形成される。

典型的な症状は、突然の激痛である。さらに大動脈から分枝している動脈の分岐部が塞がれ、血流が遮断されることがある。それに伴い、関連する臓器に障害が引き起こされる。解離した部位から血液が漏れ出して胸部に貯留することもあり、特に心臓に近い場合には、心タンポナーデを惹起し、致命的な事態となる。

大動脈解離を治療しない場合、約75%が2 週間以内に死亡する。治療した場合、最初の2 週間を超えた例の5 年生存率は60%、10 年生存率は少なくとも40%である。専門病院での手術中の死亡率は、心臓に近い部位の大動脈解離(A 型解離)で約15%である。

【医療上の有用性について】

オープン型ステントグラフト術は国内ガイドライン(大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン(2006年改訂版))にステントグラフト治療における工夫として①開窓(fenestration)、②枝付きステントグラフ

ト、③非解剖学的バイパス+ステントグラフト内挿とともに、④open stent-graft法として記載されている。しかし、本術式に用いる専用医療機器は存在せず、各施設で手作りされてきたことから、本品のような医療機器の上市が待ち望まれている。

【諸外国における使用状況について】

本品は、国内開発品であり、諸外国での使用経験はない。
類似するオープン型ステントグラフトは、海外にて販売例がある(E-vita Open;ドイツ Jo-tec 社 (CE マークを 2005 年 7 月 27 日に取得))。

【我が国における開発状況】

開発者であるJUNKEN MEDICAL 株式会社及び日本ライフライン株式会社によって現在治験中であり、全60 例を6 施設にて実施している。

【検討結果】

本品のデータは現在進行中の治験データしかないため、その提供を受けて検討した。
以下は治験データの途中経過報告(企業から報告のまま、信頼性未確認)の抜粋である。

全 60 例を 6 施設にて実施、治験エントリーは完了し、全例が退院した。

症例のカテゴリ分類

慢性 大動脈瘤	大動脈解離				合計
	A 型		B 型		
	急性	慢性	急性	慢性	
38	22				60
	9		13		
	6	3	1	12	

患者ベースライン

項目	値
対象集団	例数 60
性別	男性 43 例(72%)
	女性 17 例(28%)
年齢 [歳]	平均値±標準偏差 71.1±8.5
	範囲 46~83
身長 [cm]	平均値±標準偏差 160.0±9.2
	範囲 140~182
体重 [kg]	平均値±標準偏差 61.9±12.5
	範囲 38~95

1 例が術後 30 日以内に死亡した(術後 27 日)。また、退院までには、上記の 1 例を含む 3 例

が死亡した。よって、30 日死亡は $1/60=1.7\%$ 、在院死亡は $3/60=5.0\%$ となった。なお、在院死亡はすべて瘤の症例であった。

日本胸部外科学会の Annual Report 2001 年から 2008 年までの弓部十下行大動脈の手術成績では、従来手術の在院死亡が 14.0%であるのに対し、自作のオープン型ステントグラフトでは 8.8%と顕著に低下している。本品の治験成績では、在院死亡は 5.0%にまで低下している。現時点で治験は終了しておらず、成績が確定していないため、あくまで暫定的な結果であるが、短期の成績については良好と考えられる。また、本品の中・長期成績(術後 12 ヶ月以降)については、退院後から術後 12 ヶ月までに 3 例が、術後 12 ヶ月より後、新たに 3 例が死亡しているが、すべての症例において、死亡と被験機器との因果関係は否定されている。

オープン型ステントグラフトのリスクとして、術後の対麻痺／不全対麻痺の発生率が高い傾向にあることが指摘されている。術後の対麻痺／不全対麻痺の発生理由は、術時もしくは術後の脊髄梗塞によるものであり、オープン型ステントグラフトの留置により脊髄への栄養供給血管が塞がれることがその原因として挙げられている。本品の術中から退院までの期間に、60 例中、4 件の脊髄系合併症が発生した。そのうち、1 件が対麻痺、2 件が不全対麻痺であった(前脊髄動脈症候群を含む)。残り 1 件は、術後に下半身の運動機能障害が見られたが、MRI 検査などで脊髄に対する梗塞が見られなかったため、弛緩性下肢麻痺と診断されたが、症状としては下半身の麻痺となることから、不全対麻痺に含めることとした。その結果、対麻痺の発生率は 1.7%であり、不全対麻痺の発生率は 5.0%であった。

弓部から下行大動脈の手術における対麻痺／不全対麻痺の発生率は、一般の手術では 0～5%、オープン型ステントグラフトでは 0～9%程度に起こりうるとされている。本品での発生率は 7.7%であり、その範囲内にとどまっていることから、臨床での安全性に大きな問題はないと考えている。また、一般的に対麻痺／不全対麻痺の発生率が低いとされている経カテーテル的ステントグラフト(市販中)であっても、術後 30 日までに対麻痺が 1.5%、不全対麻痺が 7.2%に発生したとの結果がある。これらをあわせて勘案しても、本品における対麻痺／不全対麻痺の発生率は許容される程度にあると考えている。なお、本品では退院後もフォローを続けているが、現時点では上記以外の対麻痺・不全対麻痺の発生はない。

本品は術後 6 ヶ月及び 12 ヶ月にて検査を行っている。これまで、機器の変形・損傷、拡張(破損や変形などによる異常な拡張)、開存性についてはまったく問題は生じていない。エンドリークに関しては、軽微なリークが見られる例があるが、いずれも臨床上問題なく退院しているため、有害事象とは見なしていない。また、画像検査で不明であったものが 2 例あった。これは患者の腎機能が悪く、造影が困難であるとの理由によるものである。

術前及び退院時に、瘤径又は偽腔の径を測定し、術前の数値と比較し評価した。解離の場合

には真腔の径についても測定し、評価した。全体として、瘤および解離偽腔の径は経時的に縮小しており、退院時には術前の 95%程度のサイズに縮小している。その後、術後 6 ヶ月では 85%に、術後 12 ヶ月後では 75%に縮小していた。

術後 12 ヶ月では、47 例中 3 例に若干の拡大が見られた。そのうち 2 例は留置部よりも末梢側の動脈が拡張した、あるいは解離エントリーが残存したもので、いずれも後にステントグラフトの追加処置を行い軽快している。1 例は処置不要であり、経過観察となっている。

このように瘤及び解離偽腔が縮小している一方、解離の真腔は被験機器の留置にともない拡張しており、術前の 115%程度にまで拡張し、血流が回復している。このように、疾患の重篤性から、少数の死亡例、又通常の人工血管を用いた手術でも起こりうるのと数字上同程度の対麻痺の発生が認められた。本品による対麻痺の発生率の評価としては、今回提示されていない留置位置（横隔膜付近の大根動脈分岐部、対麻痺の高リスク部位の割合等）の詳細な確認が別途必要である。

また、慢性 B 型解離という通常手術適応にならず、保存的・内科的治療の適応となる病態が多くエントリーされており、上記試験成績の外的妥当性・一般化可能性等詳細については、今後の医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査の中で明らかになるものである。

このように、胸部大動脈瘤破裂後の手術中の死亡率は約 50%、大動脈解離を治療しない場合の死亡率が 75%と高いことから、疾病の重篤性はAと考えられる。医療上の有用性については標準的手術という他の治療法が存在し、本品は海外において承認されてはいないためその他のCとなる。今回提出されたデータを WG で検討した範囲では本機器は有用と考えられる。

適応疾病の重篤性 (A) B C	医療上の有用性 A B (C)
---------------------------	--------------------------