

審査報告書

平成 19 年 8 月 3 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、以下の通りである。

記

[類 別]: 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
2. 機械器具 12 理学診療用器具

[一般的名称]: 1. 血管内光断層撮影用カテーテル
2. OCT 画像診断装置

[販売名]: 1. 血管内 OCT イメージワイヤー
2. 血管内 OCT イメージングシステム

[申請者]: 株式会社 グッドマン

[申請年月日]: 平成 18 年 1 月 31 日

[審査担当部]: 医療機器審査部

審査結果

平成 19 年 8 月 3 日

[類 別]: 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

2. 機械器具 12 理学診療用器具

[一般的名称]: 1. 血管内光断層撮影用カテーテル

2. OCT 画像診断装置

[販売名]: 1. 血管内 OCT イメージワイヤー

2. 血管内 OCT イメージングシステム

[申請者]: 株式会社 グッドマン

[申請年月日]: 平成 18 年 1 月 31 日

審査結果

「血管内 OCT イメージワイヤー」(以下「本品 1」と言う)は、血管内の断層画像の取得を目的としたカテーテルであり、専用の OCT 画像診断装置「血管内 OCT イメージングシステム」(以下「本品 2」と言う)に接続して使用する。光源に近赤外線(中心波長 1300 nm)を用い、本品 1 内部の光ファイバー先端より近赤外線を照射しながら光ファイバーを回転させることにより、血管内断層画像を取得することができる。

本品 1 及び本品 2(以下、本品 1 と本品 2 を併せて「本品」と言う)の臨床上的有効性、安全性を検証するために本邦で実施された臨床試験では、比較対照とした IVUS (Intravascular Ultrasound: 血管内超音波法)に対し、有効性の主要評価項目である冠動脈の血管内腔観察における有効率、血管内膜表層の有所見(血栓、解離、プロラプス)の検出率がいずれも有意に高かった。一方で、血管壁深部の観察項目においては IVUS に劣る結果となった。また、末梢血管への適用については、本臨床試験において有効性を示す十分なデータが示されなかった。安全性については、本品の使用との因果関係が否定しきれない不具合の発生率は 2%であったが、重篤な合併症の発生はなかった。非臨床試験として、性能確認のための ████████ 試験及び ████████ 試験、██████ 試験(本品 1)、生物学的安全性試験(本品 1)、電気的安全性試験、動物実験等の成績が提出された。これらの試験結果について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の冠動脈への適用は妥当であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で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

本品は、近赤外線を用いて、冠動脈における血管内腔及び血管壁表層を画像化し検査することを目的としている。適用患者は血管内超音波法（IVUS）で観察が困難であるが、血管内腔及び血管壁表層の観察が必要な患者とする。

審査報告

平成 19 年 8 月 3 日

1. 審議品目

[類 別]	1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管 2. 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称]	1. 血管内光断層撮影用カテーテル 2. OCT 画像診断装置
[販売名]	1. 血管内 OCT イメージワイヤー 2. 血管内 OCT イメージングシステム
[申請者]	株式会社 グッドマン
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 31 日
[申請時の使用目的]	本品は、近赤外線を用いて、心臓血管及び末梢血管における血管内腔及び血管壁を画像化し、検査することを目的としている。

2. 審議品目の概要

「血管内 OCT イメージワイヤー」(以下「本品 1」と言う)は、血管内の断層画像の取得を目的としたカテーテルであり、専用の OCT 画像診断装置「血管内 OCT イメージングシステム」(以下「本品 2」と言う)に接続して使用する(図 1)。本品 2 の光源(スーパーluminescentダイオード(SLD))から放出された近赤外線(中心波長 1300 nm)が、本品 1 の内部の光ファイバーを通して血管壁に照射される。血管壁の各組織から得られた反射信号は光ファイバーを經由して本品 2 に伝達され、反射信号の処理後、その情報がモニターに表示される。光ファイバーの先端には、近赤外線をラジアル方向に照射するためのレンズがあり、観察の際にファイバーを回転させることで血管内断層像を取得することができる。血管内を観察する既存の類似医療機器としては、IVUS (Intravascular Ultrasound: 血管内超音波法)や血管内視鏡があるが、本品 2 は光源に近赤外線を使用しており、これらとは測定原理が異なる。また、本品及び血管内視鏡では血液成分による影響を除外するため観察部位の血液排除を必要とするが、IVUS ではその必要がない点で使用方法が異なる。

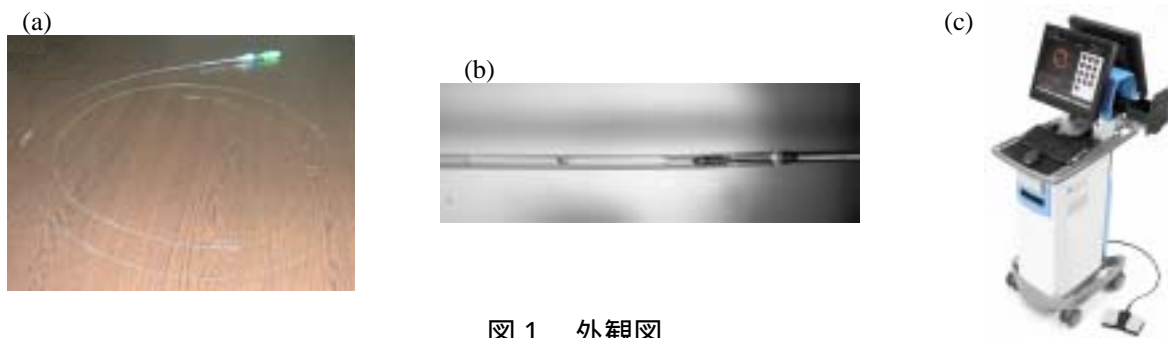


図 1 外観図
(a) 本品 1 (全体) (b) 本品 1 (先端イメージング部) (c) 本品 2

3. 提出された資料の概略並びに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並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty : 経皮的冠動脈形成術) などの血管内治療の普及に伴い、血管内の診断技術も大きな役割を担うようになった。現在、血管内を観察する方法として、IVUS と血管内視鏡があり、特に IVUS は、血管の断層画像が得られることから、血管内治療の方針決定、治療用デバイスの選択、フォローアップなどにおいて、血管造影法では分かりにくい病変や病態の情報を得るために広く用いられている。しかし、IVUS の解像度は $100 \sim 200 \mu\text{m}$ 程度であり、血管断面を詳細に観察するには解像度が不十分である。さらに、超音波の特性上、アコースティックシャドウにより、石灰化病変やステントの後方の血管壁の評価ができないことや、カテーテルの太さが 3 Fr (1 mm) と太く、高度の狭窄病変を通過できないなどの物理的な制限もある。また、血管内視鏡は血管内腔の表面しか観察することができない。

一方、OCT (Optical Coherence Tomography : 光学干渉断層撮影法) は、高解像度の断層画像が得られる技術であり、医療応用としては、眼科領域において網膜等の断層画像観察装置として広く普及している。この OCT 技術を利用して本品 1 及び本品 2 (以下、本品 1 と本品 2 を併せて「本品」と言う) が開発された。本品の解像度は約 $1 \mu\text{m}$ であり、血管内腔及び血管壁表層について、IVUS と比較してより詳細な断層画像解析情報を提供できるシステムとなっている。また、IVUS では不可能であった石灰化病変の後方も透過・描出が可能である。さらに、イメージワイヤーの太さが 0.016 inch (0.41 mm) とごく細径であることにより、高度な狭窄部位に対しても、その通過性が改善されてい

る。

【外国における使用状況】

本品は、欧州において平成 15 年 9 月 3 日に CE マークを取得して使用が開始された他、平成 19 年 1 月 31 日現在、15 カ国において使用されており、累積出荷数量は本品 1：
■本、本品 2：■台である。なお、製造国であるアメリカでは、
■市場への出荷はされていない。

市販後の不具合としては、本品 1 で光ファイバーの破損などが ■件 (0.8%)、本品 2 で電気接触不良など ■件が報告されているが、患者への健康被害を伴う不具合は報告されていない。

ロ．仕様の設定に関する資料

本品 1 については、類似医療機器である IVUS 用カテーテルや血管内視鏡カテーテルを参考に、物理学的安全性、生物学的安全性、残留エチレンオキサイドガス濃度、無菌性保証水準が品目仕様として設定され、評価された。

本品 2 については、医用電気機器の要求事項として求められる項目及び類似医療機器である超音波画像診断装置を参考に、本品 1 と接続した際の特性を踏まえて、電気的安全性、電磁両立性、近赤外線に関する安全性、性能特性が品目仕様として設定され、評価された。

総合機構は、以上の仕様の設定に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

本品 1 の安定性を評価するために、2 年間の実時間保存検体を用いた安定性試験の成績が提出された。

本品 2 については、特定の貯蔵方法を有さず、有効期間を定める必要がないため、資料は提出されていない。

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、本品 1 の有効期間を 2 年と設定することについて妥当と判断した。

ニ．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

法第 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」と言う):平成 17 年厚生労働省告示第 122 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これらを妥当なものとして判断した。

ホ．性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

物理的、化学的安全性として、本品の [] 試験及び [] 試験、本品 1 の [] 試験、 [] 試験が実施され、各試験において設定された適切な規格を満たすことが確認された。

本品 1 の生物学的安全性については、ISO10993 に基づき、細胞毒性試験、急性全身毒性試験、皮内反応試験、溶血性試験、発熱性試験、感作性試験が実施され、各試験において特に問題ないとする試験成績が提出された。

本品の電気的安全性については、EN 60601-1 及び EN 60601-1-2 に従って試験が実施され、当該規格への適合を示す試験成績が提出された。また、本品 2 の光源である SLD について、レーザ（発光ダイオードも含む）製品の安全規格である IEC 60825-1 に基づく安全性評価が実施され、特に問題ないとする試験成績が提出された。

本品の使用においては、光源である近赤外線が血液中のヘモグロビンにより乱反射するため、オクルージョンバルーンを拡張し生理食塩液をフラッシュすることにより観察部位の血液排除を行うことから、フラッシュのリスクについて、過酷な条件も含めた検証試験に関する資料が提出された。模擬血管（ [] mm 径）内で、フラッシュによって生じる血管壁垂直方向の圧力を測定したところ、フラッシュ流量 [] mL/s（実際の手技で使用されるフラッシュ流量の 2 倍）にて最大 [] mmHg、フラッシュ流量 [] mL/s にて最大 [] mmHg の圧力上昇が認められた。この値は、最低血圧平均値（約 80 mmHg）以下であり、フラッシュによる血管壁への影響は無視できる程度であり、実際の使用条件での安全性を担保できると申請者は主張した。

総合機構は、本品の安全性を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、専門協議の議論も踏まえ、申請者の見解を妥当なものとして判断した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品のイメージング性能を確認するために、 [] 試験及び [] 試験が実施され、設定した規格を満たすとする試験成績が提出された。

本品 2 の性能を確認するために、 []、 []、 []、 []、 []、 [] に関する試験が実施され、設定した規格を満たすとする試験成績が提出された。

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものとして判断した。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

本品の使用方法を裏付ける試験として、ヒトの心臓と構造、大きさ、血管径が比較的類似していることから、ブタを用いた安全性確認試験が実施された。本品及び対照機器として用いた IVUS 共に、デバイスデリバリーに関して特に問題は認められず、いずれの手技においても急性閉塞、穿孔、解離、血栓症の発生はなかった。本品による画像取得中、オクルージョンバルーンにより血管閉塞を行った際に、心電図波形に一時的な変化が何度か見られ、軽度の急性心筋虚血が示された。冠動脈血管の組織学的評価の結果、本品及びオクルージョンバルーンを用いた手技によって発生した血管損傷は、IVUS の場合と比べて同程度あるいはより程度が低いものであった。

総合機構は、使用方法を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

ヘ．リスク分析に関する資料

ISO14971:2000 “Medical devices – Application of risk management to medical devices” に基づき実施し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。また、製造業者の社内手順書に基づき、特定したハザード及び残留するリスクの分析、リスクの低減措置を行った結果についての資料が提出された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

ト．製造方法に関する資料

本品 1 の滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメータ、残留エチレンオキサイドガスに関する資料が提出された。また本品の品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

チ．臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績として、本邦で実施された臨床試験の試験成績が提出された。

本品の有効性及び安全性を評価するため、既承認の IVUS 用カテーテル(

) 及び IVUS 用システム(

) を対照機器として、多施設共同比較対照オープンラベル試験が実施された。血管造影患者又はインターベンション治療患者を対象として、8 施設 100 症

例（冠動脈 80 症例、下肢動脈 20 症例）が登録された。

本臨床試験では、有効性の主要評価項目を、血管内腔と血管壁の観察の程度に関する定性的評価と、最小内腔径及び断面積の測定の定量的評価とし、安全性の主要評価項目を不具合の種類と発生頻度として、IVUS との比較検討が行われた。

本品及び IVUS による血管内観察画像の例を図 2 に示す。なお、図 2 の(a)-1 と(b)-1、(a)-2 と(b)-2 は、それぞれ同一部位を観察した画像である。

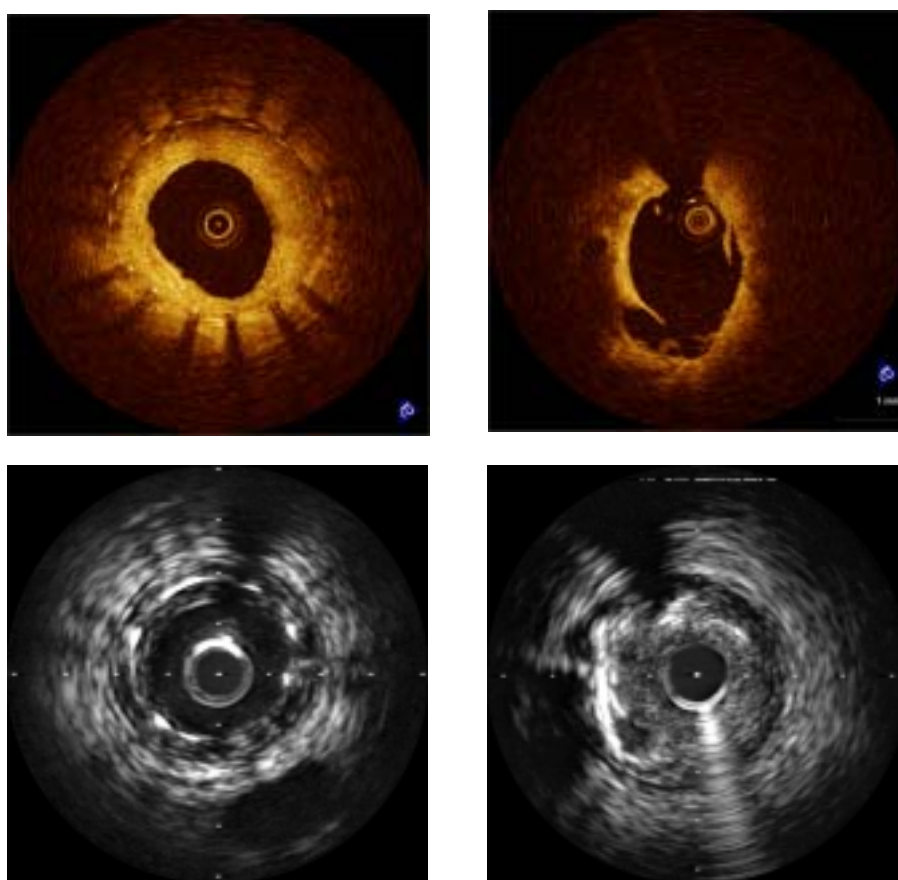


図 2 血管内観察画像

(a)-1：本品（ステント留置 6 ヶ月後）、(a)-2：本品（プラークラプチャー）
(b)-1：IVUS（ステント留置 6 ヶ月後）、(b)-2：IVUS（プラークラプチャー）

有効性評価

定性的評価結果を、表 1 に示す。得られた画像上でアーチファクトを除外して観察できる範囲を 100%と定義し、この範囲において対象観察項目が 100%観察可能な場合を有効と評価し、有効症例の割合（有効率）を算出した。冠動脈では、血管内腔観察における本品の有効率(90.3%)は、IVUS の有効率(79.3%)に比べて有意に高かった($p < 0.05$)。一方で、血管内膜の浅部（血管壁内部 2.0 mm まで）や粥腫の観察においては IVUS と

比較して劣る結果となった（血管内膜の浅部（2.0 mm）/ 粥種 本品：4.4% / 4.4%、IVUS：55.0% / 54.1%、 $p<0.05$ ）。そこで、臨床診断に利用可能な本品の観察画像深度を検討する目的で、血管内膜の浅部 0.5 mm までの追加評価を行った結果、60.2%で観察が可能であった。また、血管内膜表層の有所見（血栓、解離、潰瘍、プロラプス、薄い繊維性被膜）の検出率を評価した（表 2）。冠動脈では、血栓、解離、プロラプスの本品での検出率が IVUS に比べて有意に高かった（血栓 / 解離 / プロラプス 本品：13.0% / 25.0% / 20.0%、IVUS：0% / 4.0% / 1.0%、 $p<0.05$ ）。下肢動脈では、いずれの観察部位においても、IVUS と比較して本品の有効率が有意に低い結果となった。血管内膜表層の有所見の検出率は、血栓の本品での検出率が IVUS と比べて有意に高かったが（本品：21.1%、IVUS：0%、 $p<0.05$ ）その他の項目では統計的な差はなかった。

表 1．血管内腔と血管壁の観察

血管内腔と血管壁の観察 (有効率)	冠動脈		下肢動脈	
	本品	IVUS	本品	IVUS
内腔	102/113 回 (90.3%) [#]	88/111 回 (79.3%)	16/28 回 (57.1%)	25/29 回 (86.2%) [#]
表層	80/113 回 (70.8%)	88/111 回 (79.3%)	13/28 回 (46.4%)	25/29 回 (86.2%) [#]
血管内膜の浅部 (2.0 mm)	5/113 回 (4.4%)	61/111 回 (55.0%)	1/28 回 (3.6%)	22/29 回 (75.9%) [#]
粥腫	5/113 回 (4.4%)	60/111 回 (54.1%)	1/28 回 (3.6%)	22/29 回 (75.9%) [#]
[追加解析項目] 血管内膜の浅部 (0.5 mm)	68/113 回 (60.2%)	-	12/28 回 (42.9%)	-

[#]: $p<0.05$

表 2．有所見の検出率 [追加解析項目]

有所見の検出率 (検出率)	冠動脈		下肢動脈	
	本品	IVUS	本品	IVUS
血栓	13/100 回 (13.0%) [#]	0/100 回 (0%)	4/19 回 (21.1%) [#]	0/19 回 (0.0%)
解離	25/100 回 (25.0%) [#]	4/100 回 (4.0%)	6/19 回 (31.6%)	4/19 回 (21.1%)
潰瘍	4/100 回 (4.0%)	2/100 回 (2.0%)	0/19 回 (0.0%)	0/19 回 (0.0%)
プロラプス	20/100 回 (20.0%) [#]	1/100 回 (1.0%)	0/19 回 (0.0%)	0/19 回 (0.0%)
薄い繊維性被膜	2/100 回 (2.0%)	0/100 回 (0%)	0/19 回 (0.0%)	0/19 回 (0.0%)

[#]: $p<0.05$

定量的評価について、冠動脈における本品、IVUS、血管造影での最小内腔径の測定値は、いずれも正の相関を持つ結果となった（図 3）。下肢動脈でも同様に、正の相関を持つ結果が得られた。血管断面積については、本品の画像視野に血管が収まらないため測定ができなかったこと、下肢動脈では血液排除が不十分で観察ができなかったことなどにより、評価可能なデータが十分に得られなかった。

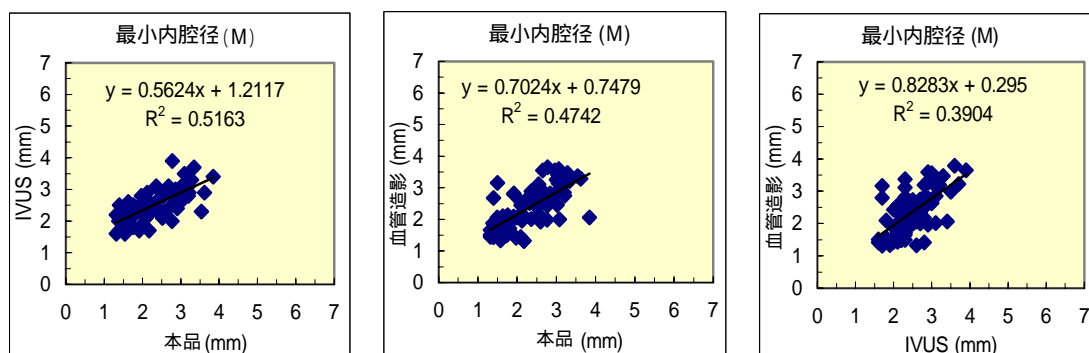


図3 最小内腔径の比較

各副次評価項目の評価結果を表3に示す。デバイスの機能評価(操作性、通過性)は、本品、IVUSともに高評価であり、デバイスとしての機能は良好であると判断された。また、ステント症例の評価では、マルアポジション及びステント内プロラプスのいずれも、本品での検出率がIVUSと比較して有意に高かった。

表3. 副次評価項目

評価項目(有効率)	冠動脈		下肢動脈	
	本品	IVUS	本品	IVUS
デバイスの操作性	133/145回(91.7%)	154/157回(98.1%) [#]	左記は冠動脈及び下肢動脈を併せて評価したデータ	
デバイスの通過性	142/145回(97.9%)	150/157回(95.5%)		
NURD*の有無(発生率)	0/113回(0.0%)	3/113回(2.7%)	0/28回(0.0%)	0/29回(0.0%)
引き抜き時の長軸方向の観察	71/113回(62.8%)	77/113回(68.1%)	9/28回(32.1%)	22/29回(75.9%) [#]
マルアポジションの有無	9/31回(29.0%) [#]	3/34回(8.8%)	評価できるデータが得られなかった	
ステント内プロラプスの有無	27/31回(87.1%) [#]	10/34回(29.4%)		

*: NURD(Non-uniform rotational distortion) : イメージングコアの回転むらにより発生する画像の歪み

[#]: p<0.05

安全性評価

安全性の主要評価項目について、本品の使用との因果関係が否定しきれない不具合は下肢動脈解離とRIND(Reversible Ischemic Neurological Deficit: 可逆性虚血性神経障害)の2例(2%)であった。下肢動脈解離の1例は、本品の使用に至る一連の手技で発生したため因果関係ありと判断された。この1例では、オクルージョンバルーン使用の際に、フラッシュ時のインジェクター内圧の上限値(100psi(6.8atm))の6倍の圧力でフラッシュが行われたことにより、フラッシュルーメンとインフレーションルーメンが交通し、バルーンの過拡張を引き起こした。RINDの1例は、術後4時間経過後に発生し、軽度の半身麻痺が認められたが、9日後の退院時には症状は消失していた。RIND

は、通常の血管造影検査やインターベンション治療でも起こり得るため、発生の原因は特定できず、因果関係が無いとは言えないと判断された。なお、重篤な合併症（死亡、緊急冠動脈バイパス手術、Q 波梗塞・非 Q 波梗塞）の発生はなかった。その他の合併症は 5 症例に発生したが、本品の使用時ではなく、インターベンション術中に発生した事例であるなどの理由から、いずれも本品固有に発生する事象ではないと判断された。

【本品の臨床上の必要性について】

総合機構は、有効性の主要評価項目について、血管内腔及び表層の観察では IVUS と同等以上の有効性が示されたものの、血管壁深部での観察では IVUS より劣る結果となった項目もあることから、本品の IVUS に対する位置づけ、臨床現場における有用性について、申請者に見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

- ・ 本品は、当初、IVUS と非常に類似した観察装置と考えられていたため、臨床試験の主要評価項目は IVUS の基本性能と比較するよう設定された。しかし、臨床試験が進むにつれて両者の相違点が明らかになり、得られる画像情報が大きく異なることが判明した。観察可能な深度が IVUS の 3mm 程度に対し本品では 1.5 mm 程度であること、全体視野は IVUS の 10 mm 程度に対し本品では 7 mm 程度であるため太い血管は視野に収まらない場合があったこと、などから、有効性の主要評価項目の一部で IVUS よりも劣る結果となった。そこで、臨床診断に利用可能な本品の画像深度を検討する目的で、主要評価項目に加えて追加解析を行った。血管内膜の浅部 0.5 mm までの評価では、60.2%で観察が可能であった。また、冠動脈における血管内膜表層の有所見（血栓、解離、潰瘍、プロラプス、薄い繊維性被膜）の検出率を評価したところ、血栓、解離、プロラプスの本品での検出率が IVUS に比べて有意に高かった。
- ・ 上記のように、本品は血管壁表層の微細な構造を観察できることから、不安定プラークの検出への利用が期待できる。また、ステントのマルアポジションやプロラプス、内膜の状態の詳細な観察ができることは、ステントが広く普及している現状において、重要な臨床的意義をもたらすものと考ええる。本臨床試験で評価されたステント植込み時の観察だけでなく、植込み後 6～12 ヶ月の観察におけるステント内の再内皮化の確認においても、本品の有用性を示す報告がなされている。これらの観察は、IVUS の約 100～200 μm の解像度で確認するには限界があり、本品の約 1 μm の高解像度が必要であると考ええる。
- ・ さらに IVUS と比較した際のその他の利点として、IVUS では不可能であった石灰化病変の後方も透過・描出可能であること、ごく細径のワイヤーを用いることにより高度な狭窄部位に対しても適用可能であること、なども挙げられる。
- ・ 以上のことから、本品は IVUS に代わるものではなく、目的に応じて使い分けされ

る機器と考える。IVUS は血管の全体像を把握するために使用し、本品は血管内腔及び極浅部の詳細な観察に適していると考ええる。

総合機構は、本品が IVUS と比較して血管壁深部の観察に有効であるとするデータは提出されていないが、追加解析により、血管内膜表層の有所見の検出率などが IVUS よりも有意に高いことが示されており、血管内腔及び血管壁表層の微細な構造の観察においては優れていると考ええる。解像度及び観察深度の観点から、本品は IVUS に代わる観察装置となるものではなく、IVUS と血管内視鏡の中間的な位置付けの医療機器であり、不安定プラークの検出やステント留置後の内膜の観察などにおいて臨床上的必要性はあるとする申請者の見解を、専門協議での議論を踏まえ、妥当と判断した。

【末梢血管への適用について】

総合機構は、本臨床試験における下肢動脈での評価について、有効性の主要評価項目である内腔、表層、血管内膜の浅部（2.0 mm）、粥腫の観察、全てにおいて IVUS より劣り、また血管断面積像が得られないという結果となっているにも係わらず、本品の有効性が担保されているとする根拠について、申請者の見解を求めたところ、以下のよう

- ・ 下肢動脈の血管内腔と血管壁の観察に関する評価項目は IVUS に劣る結果となったが、追加解析の成績において、血管内膜の浅部（0.5 mm）の観察では 42.9%となった。また、有所見の検出率では、血栓については OCT が 21.1%、IVUS が 0%と有意に高く、解離については OCT が 31.6%、IVUS が 21.1%と OCT で高い傾向にあることが示されている。本臨床試験においては、下肢動脈でも冠動脈と同じスペックのオクルージョンバルーンカテーテルを用いていたために、症例によっては十分なオクルージョンができない、十分なフラッシュができないなどの問題があった。従って、適切なスペックのオクルージョンバルーンカテーテルを用いることができれば、冠動脈と同様の結果が得られたものと考ええる。

総合機構は、本臨床試験において、血管内腔及び血管壁の観察に関する下肢動脈での評価項目は全て IVUS に劣っていること、また有所見の検出率は IVUS と比較して高い傾向にあるものの、症例数が十分とは言えないことから、下肢動脈に対する本品の有効性が示されていないと考える。血液排除が不十分であったことについては、オクルージョンやフラッシュを適切に行えば観察できると主張しているが、その妥当性が説明されなかった。下肢動脈における本品の使用方法は確立しておらず、本申請において下肢動脈への有効性を示す十分なデータが提示されていないこと、また末梢血管として申請者は頸動脈も想定しているが、その評価資料が提出されていないことから、総合機構は、

専門協議での議論を踏まえ、末梢血管を対象血管から除外し、冠動脈のみを対象血管とすることが適切と判断した。

【オクルージョンについて】

本品は、IVUS と異なり、観察時に血液排除のためのオクルージョンが必要になる。総合機構は、オクルージョンによる一過性の虚血によって本臨床試験においても心電図のST 上昇が認められた症例が報告されていること、オクルージョン手技に伴う不具合が1 例発生していることを踏まえ、1) オクルージョンに伴うリスクについて、2) 血液排除の方法を規定する必要性について、申請者に見解を求めたところ、以下のように回答した。

- 1) オクルージョンによるリスクとしては 一過性の虚血、 オクルージョンバルーンによる解離の発生が挙げられる。

一過性の虚血について

オクルージョンに伴う一過性の虚血であることから、心電図のモニタリングを怠らず、虚血が発生した場合には、直ちにオクルージョンを止め、必要に応じて薬剤の投与などで回復を図る。なお、血管の閉塞時間については特に規定していないが、観察時間は継続して30秒を超えて観察できないように本品2のソフトウェアで制限し、かつできるだけ閉塞時間を短縮するように注意喚起を行っている。

オクルージョンバルーンによる解離の発生について

本臨床試験において、フラッシュ用のインジェクターの設定を誤ったことにより、オクルージョンバルーンのシャフトの破損に伴うバルーンの過拡張が起り、血管解離が発生した。今回使用したオクルージョンバルーンでは、フラッシュ時のインジェクター内圧を150 psi (10 atm) 以上にしないこととなっており、これを周知させることで未然に防止できるものと考え。また、オクルージョンバルーン拡張用として圧力計最大目盛1 atmの低圧インデフレータ(株式会社グッドマン グッドマン総合研究所製「グッドテック インデフレータ LID-1」、許可番号：23B1X00018)を用いることで過拡張のリスクを低減できると考え、本インデフレータの使用を推奨することとする。さらに、今回の臨床試験の1例のように不測の理由でオクルージョンバルーンに予定以上の圧が印加された場合を考えて、0.8 atmで開放される安全弁をインデフレータに設ける改良を実施した。よって、オクルージョンバルーンの手技に関して、今回のような問題は発生しないと考える。さらに、現在、冠動脈や末梢血管を血管内視鏡で診断する際にオクルージョンバルーンが使用されており、その使用における臨床的な有効性、安全性について評価されている。

- 2) 本臨床試験においては、特定のオクルージョンバルーンが使用されたが、その他の製品であっても今回使用したオクルージョンバルーンと類似のスペックを備えたも

のであれば、本品との併用が可能である。特に下肢動脈においては、血管径や血流速度は個人差が大きく、オクルージョンバルーンを規定すると血管径に応じた適切なオクルージョンができない、フラッシュが十分にできないなどの問題の発生が予測される。PTCA/PTA バルーンカテーテルも含めて、医師の判断で既承認品の中から適切なデバイスを選択することが望ましく、併用機器として特定の製品を規定する必要はないと考える。また、短時間の観察であれば、オクルージョンバルーン等を用いず、ガイディングカテーテルや造影カテーテルなどからのフラッシュのみでの観察も可能である。

総合機構は、オクルージョンによる一過性の虚血のリスクを低減するためには、血管の閉塞時間の短縮が求められることから、観察時間が 30 秒までに制限されていること、閉塞時間について添付文書で注意喚起がなされていることについては妥当と考える。虚血が発生した際には直ちにオクルージョンを止める必要があることから、心電図モニタリングを適切に実施することが重要であると考え、添付文書において「オクルージョンバルーンカテーテルの使用により一過性の虚血が生じる可能性があるため、本品の使用中には心電図変化に注意すること。なお、一過性の虚血が発生した場合には直ちにオクルージョンバルーンカテーテルの使用を中止し、必要に応じて亜硝酸剤の投与等の必要な処置を行うこと。」と注意喚起することとした。また、本臨床試験で認められたオクルージョン手技に伴う血管解離などのリスクを低減するためには、使用方法や併用機器を規定することが望ましいと考える。血液排除の方法として、申請者の主張するような PTCA/PTA バルーンを用いた観察や、フラッシュのみによる観察については、臨床試験、非臨床試験共にデータが提出されておらず、バルーン硬さやフラッシュ流量の違いによる血管壁への影響が懸念されることから、有効性、安全性が担保されていないと考える。以上のことから、総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、本品使用時の血液排除法をオクルージョンバルーンによる方法に限定し、本臨床試験で用いられたオクルージョンバルーンカテーテル（ライトラボ社製「Helios オクルージョンバルーンカテーテル」、承認番号：21600BZY00561000）及び前述の安全弁を付ける改良を行った低圧インデフレータ（株式会社グッドマン グッドマン総合研究所製「グッドテック インデフレータ LID-1」、許可番号：23B1X00018）を併用機器として推奨することが適切であると判断した。

さらに、総合機構は、リスクをより低減させるためには、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等の教育訓練を十分に受けた医師が使用することが望ましいと考えることから、「本品は、血管造影法、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、IVUS、内視鏡等の手技に精通し、血管造影法、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、IVUS、内視鏡等の手技の訓練を十分に受け安全な手技及び起こり得る合併症を熟知し、対処できる医師のみが使

用する。」「本品使用前には、株式会社グッドマンもしくはライトラボイメージング社によるトレーニングプログラムを必ず受講すること。」を添付文書に記載し、申請者によるトレーニングを実施することが必要と判断とした。

4．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

【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【GCP に係る書面及び実地調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づく GCP に係る調査（書面調査）の結果、GCP 上問題となる事項はなかったことから GCP 適合と判断した。

【QMS に係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならぬ事項はないと判断した。

5．総合評価

本品 1 は、血管内の断層画像の取得を目的としたカテーテルであり、専用の OCT 画像診断装置である本品 2 に接続して使用する。光源に近赤外線を用い、カテーテル内の光ファイバー先端より近赤外線を照射しながら光ファイバーを回転させることにより、血管内断層画像を取得することができる。

非臨床試験として、性能確認のための ████████ 試験及び ████████ 試験、動物実験等の成績が提出されており、特段の問題は認められていない。

臨床試験では、比較対照とした IVUS に対し、有効性の主要評価項目である冠動脈の血管内腔観察における有効率、血管内膜表層の有所見（血栓、解離、プロラプス）の検出率がいずれも有意に高かった。一方で、血管壁深部の観察項目においては IVUS に劣る結果となった。以上より、本品は IVUS と比較して、血管壁深部の観察に適しているとは言えないが、血管内腔及び血管壁表層の微細な構造の観察には優れていると考える。解像度及び観察深度の観点から、本品は IVUS に代わる観察装置となるものではなく、IVUS と血管内視鏡の中間的な位置付けの医療機器であり、不安定プラークなどの血管内膜表層の病態やステント留置後の内膜の観察などにおいては臨床的有用性があると考えられる。安全性については、オクルージョン手技に伴うリスクが懸念されるが、既存の

血管内視鏡の使用において既に実施されてきた手技であること、また本臨床試験で本品の使用との因果関係が否定しきれない不具合の発生率は2%であり、重篤な合併症は発生していないことから、使用方法や併用機器に関して十分に情報提供を行い、適切なトレーニングを実施することにより、リスク低減を図ることは可能であると考えます。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、本品が診断用機器であることを考慮しても、本品のリスクは臨床上許容できる範囲であり、本臨床試験により冠動脈における本品の有効性及び安全性が示されていると判断した。末梢血管については、臨床試験に関する資料からは有効性が十分に示されていないことから、本申請において対象血管から除外することが適切であると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、申請当初の使用目的である『本品は、近赤外線を用いて、心臓血管及び末梢血管における血管内腔及び血管壁を画像化し、検査することを目的としている。』を以下のように変更することにより、承認して差し支えないと判断した。

使用目的『本品は、近赤外線を用いて、冠動脈における血管内腔及び血管壁表層を画像化し検査することを目的としている。適用患者は血管内超音波法（IVUS）で観察が困難であるが、血管内腔及び血管壁表層の観察が必要な患者とする。』

なお、本品は高性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切と考えます。また、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。

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。