

平成24年12月7日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 気管支用充填材
[販売名] 気管支充填材 EWS
[申請者] 原田産業株式会社
[申請日] 平成24年1月20日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成24年12月7日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を7年間として承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、本品を使用する症例全例を対象とした使用成績調査が必要であると判断されたことから、承認条件2. を追記する。

承認条件

1. 気管支充填術に関連する十分な知識経験を有する医師が適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、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。

審査報告書

平成 24 年 11 月 13 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] : 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 気管支用充填材 (新設予定)
- [販 売 名] : 気管支充填材 EWS
- [申 請 者] : 原田産業株式会社
- [申請年月日] : 平成 24 年 1 月 20 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 24 年 11 月 13 日

[類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器

[一般的名称] : 気管支用充填材 (新設予定)

[販売名] : 気管支充填材 EWS

[申請者] : 原田産業株式会社

[申請年月日] : 平成 24 年 1 月 20 日

審査結果

本品は、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いるシリコーン樹脂製の気管支充填材である。

外科的手術の実施が困難、外科的手術によっても再発を繰り返す、あるいは再度外科手術をしても治療効果が期待しにくい状態にある続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク、他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸の患者を対象とした臨床試験が国内 6 施設で実施され、気管支充填術実施日から 90 日間（最終観日又は抜去した日）の有効性及び安全性が 25 例（続発性難治性気胸 21 例、肺切除後に遷延するエアリーク 3 例、他臓器との気管支瘻 1 例）で検討された。

有効性の主要評価項目は、胸腔ドレーン留置例では胸腔ドレーン抜去の有無、胸腔ドレーン非留置例では追加治療の可否とされた。結果は有効 22 例、無効 2 例、判定不能 1 例、有効率は 88.0% (22/25 例) と、国内臨床研究での成績から想定した予想有効率 65%を上回り、本品の有効性が示された。なお、他臓器との気管支瘻の患者 1 例は無効と判断され、有瘻性膿胸の患者は組み入れられなかったが、①本品は希少疾病用医療機器に指定されており、他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸は、本品の対象疾患の中でも更に症例数の限られた疾患であること、②他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に対する本品の主たる作用は瘻孔の閉鎖であり、続発性難治性気胸及び肺切除後に遷延するエアリークの患者における治療成績から瘻孔の閉鎖性能は示されていること、③現時点において外科的治療による瘻孔の閉鎖以外に、他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に有効な治療法がない状況であり、臨床研究では本品の有効性が示されていることを踏まえ、当該疾患を適応に含めることは妥当であると判断した。

安全性については、25 例中 25 例に計 168 件の有害事象が確認され、因果関係が否定できない事象は 11 件みられたが、いずれも転帰は回復していた。また、重篤な有害事象は 7 例

8 件にみられ、因果関係が否定できない事象は、肺炎球菌性肺炎の 1 件のみであったことから、安全性も特段の問題はないと判断した。

本邦において本品と類似する使用方法の医療機器はなく、新しい手技となることから、本品の使用に際しては関連学会実施の本品を用いた充填術に関するトレーニングの受講等により本品を用いた手技の特性を十分に理解し、適切な治療計画を設定することが可能な医師のもとで本品を用いた気管支充填術を行う必要があると考える。よって、気管支充填術に関連する十分な知識経験を有する医師が、講習の受講等により十分な知識を得た上で本品を用いるように必要な措置を講じることを承認条件として付すことが妥当と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付与した上で、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、効能又は効果】

本品は、外科手術による治療が困難で、かつ、気管支充填術が適応となる続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いる。

【承認条件】

気管支充填術に関連する十分な知識経験を有する医師が適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

審査報告

平成 24 年 11 月 13 日

1. 審議品目

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器

[一般的名称] 気管支用充填材 (新設予定)

[販売名] 気管支充填材 EWS

[申請者] 原田産業株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 1 月 20 日

[申請時の使用目的]

本品は、外科手術による治療が困難で、気管支充填術による治療が適応となる下記疾患を有する患者の肺の瘻孔に留置しエアリークを防ぎ肺を再膨張する目的、及び瘻孔を遮断し他臓器とのバイパスを遮断する目的として再膨張用として用いる。

- ・続発性難治性で手術不能な気胸
- ・肺切除後の遷延するエアリーク
- ・有瘻性膿胸
- ・他臓器との気管支瘻

2. 審議品目の概要

「気管支充填材 EWS」(以下「本品」という。)は、シリコーン樹脂製の気管支充填材であり、釣鐘型の上下に平板状の突起部を有する(図1)。気管支鏡下でフレキシブル鉗子により平板状の突起部を把持し、本品を気管支の瘻孔に必要な期間留置し抜去する(図2)。本品の胴体部分の周囲には計6個の半球状の突起が等間隔で配置されており、この突起によって瘻孔に維持固定される。本品には、塞栓する気管支の径に応じて、L、M及びSの3サイズがある。

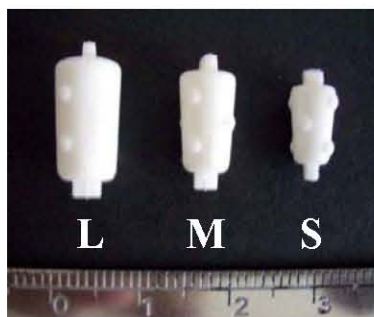


図 1. 本品



図 2. 把持状態

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器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及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付 20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

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

(1) 起原又は発見の経緯

自然気胸を繰り返す患者に対しては、外科的にブラ又はブレブの切除が行われるが、高度の肺気腫等に合併した気胸では、胸腔ドレナージを実施してもエアリークが持続し、治療に難渋する症例が多く、このような難治性気胸症例においては、肺自体のもろさや、患者の全身状態が不良であるために、外科的治療が困難である。また、有癭性膿胸、術後の肺癭、末梢性気管支癭においては、結核菌、真菌、細菌等による膿胸が有癭化し、胸腔持続吸引や外科的処置を行っても癭孔の閉鎖が得られない又は外科的治療が困難な場合があり、予後不良となることも多い¹。

このような症例に対し、種々の充填材で気管支を閉塞し、末梢肺からのエアリークを止めることにより病態を改善しようとする内視鏡的治療法の一つである気管支充填術が開発されてきた。本法については、1968年に Rafinski が小児の気胸症例に対するガーゼ等を用いた治療経験を最初に報告し²、本邦では1984年に小室らが難治性気胸に対する酸化セルロースを用いた治療を報告している³。当時は、固形物は肺に対して異物として作用するため、肉芽形成、感染等の原因となると考えられており、気管支充填術の充填材には、ゼラチンスポンジ、酸化セルロース等の生体吸収性材料が用いられてきたが、ゼラチンスポンジは水分を吸収すると弾力性がなくなるため閉塞の持続性に問題があり、かつ、鉗子に付着することから操作性に難点があった。酸化セルロースでは操作性は改善されたが、咳嗽により喀出する⁴など、閉塞の持続性に問題が残った。

外科的治療困難例には、気管支充填術以外にも胸腔鏡下接着剤噴霧による癭孔閉鎖術⁵が行われており、シアノアクリレート、ゼラチン糊、フィブリン糊といった接着剤を用いるが、陽圧人工呼吸を行っているような症例では、胸腔内より接着剤を胸膜の表面に噴霧しても十分な接着を行うことが難しく³、確実性、持続性において十分とはいえない。したがって、より簡便かつ確実にエアリークの原因となる気管支を閉塞する気管支塞栓材が求められてきた。

1989年に渡辺らは人工換気中の真菌血症の患者でみられた腎盂気管支癭に対して、歯科用印象材として用いられていた固形シリコーンを用いて気管支充填術を実施し、治療に成功した⁶。その後、固形シリコーンを用いた気管支充填術の追試を行い、従来の気管支充填術に比して有用であることを確認した。これらの成績を踏まえて、固形シリコーンを用い

た非吸収性の気管支充填材として本品が開発された。なお、本品はフランスの NOVATECH 社により製品化され 2002 年に CE マークを取得したが、本邦では医師の個人輸入により臨床使用されており、2012 年 9 月までに ■ セットが輸入されている。日本呼吸器内視鏡学会の調査では、2010 年に年間 227 件の本品を用いた充填術の実施が報告されている。

なお、本品は希少疾病用医療機器に指定されている（平成 21 年 10 月 28 日薬食機発 1028 第 1 号）。

(2) 外国における使用状況

本品は、EU で、「難治性で手術不能な気胸」、「胸部の吸引ドレーンにもかかわらず持続的なエア喪失と肺の虚脱を伴う気管支胸腔瘻で、外科的インターベンションの適応でない場合」及び「亜区域気管支又は区域気管支からの持続した出血」における肺の再膨張用として用いることを適応として 2002 年 12 月に CE マークを取得して以来、主に EU で市販され、計 ■ セット（概数）の販売実績がある（2012 年 9 月現在）。

(3) 本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況

2012 年 8 月現在において、外国における不具合発生は報告されていない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

承認申請時において、品目仕様の性能・機能に関する項目としては、外観、寸法、圧縮、溶出物試験、引張り強さ及び X 線不透過性が設定された。また、安全性に関する項目として、生物学的安全性及び無菌性の保証が設定された。

総合機構は、本品がプラズマガス滅菌品であることから、滅菌に用いられる過酸化水素について、残留過酸化水素に係る仕様を規定する必要性及びその規格値の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

安全性に関する仕様として、残留過酸化水素濃度を規定するとともに、規格値として 10 ppm 以下を設定する。なお、プラズマガス滅菌器の製造業者が実施した「種々の材料を滅菌した際の過酸化水素残留物に関する検証試験」で生体適合性が確認された材料のうち最も過酸化水素残留物濃度が高かった Ethyl vinyl acetate が 96 ppm であったことから、安全性を担保するため、約 10 分の 1 の濃度である 10 ppm を本品の限度値とした。

総合機構は、申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格につい

て特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の安定性及び耐久性に関する試験として、プラズマガス滅菌後に 2 年間相当の加速劣化（ $40\pm 1^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$ 、184 日間）試験を実施した製品及び 12 ヶ月間実時間保存した製品の安定性試験の成績が提出された。2 年間相当の加速劣化検体及び 12 ヶ月実時間保存検体を用いて、圧縮試験及び引張り強さの検証が行われ、いずれも仕様を満たしていた。以上の結果より、本品の有効期間は 2 年と設定された。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験の成績について審査を行った結果、本品の有効期間を 2 年間とする申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

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（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、以下「基本要件」という。）、医療機器の製造管理及び品質管理規則（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する自己宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件等への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 安全性を裏付ける試験

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的・化学的試験、生物学的安全性試験及び機械的安全性試験の成績が提出された。

1) 物理的・化学的試験

物理的・化学的試験として、本品の原材料について比重、硬度、引張り強さ及び引裂き強さが評価され、いずれも規格を満たしていた。

2) 生物学的安全性試験

生物学的安全性に関しては、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成 15 年 2 月 13 日付医薬審発第 0213001 号）及び ISO 10993 シリーズに基づき評価が行われた。原材料の細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験（皮内反応試験）、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）、筋肉内埋植試験、発熱性物質試験及び溶血性試験が実施され、いずれの試験においても、

生物学的安全性が確認された。また、プラズマガス滅菌後の最終製品を用いて、遺伝毒性試験（染色体異常試験）が実施され、生物学的安全性が確認された。

総合機構は、本品を他臓器との気管支瘻の治療に用いた場合には、胃液、腸液、膵液等の体液に接触する可能性があることから、本品の想定される使用方法を踏まえ、安全性を裏付ける試験の充足性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品の原材料であるシリコーン樹脂は、■■■■異なるが、気管支用ステント「デューモンチューブ（20300BZY00250000）」において使用前例があり、それ以外にも、本品と同等のシリコーン樹脂を用いた長期的使用胃瘻ボタン、長期的使用胃瘻栄養用チューブ、長期的使用経腸栄養キット、長期的使用経鼻・経口胃チューブ等において、長期的に体液に接触する医療機器としての使用前例があることから、長期使用時の体液接触における安全性は確認されていると考える。また、上記胃液等体液との接触機器での使用前例に加え、一般的にシリコーン樹脂は耐薬品性を有することから、本品が胃液、腸液、膵液等の体液のpHにより侵されることはないと考えます。

総合機構は、以下のように考える。

体液との接触に関して、長期使用機器での実績及び本品との接触が想定される体液（胃液、膵液、十二指腸液等）の液性から考察し、本品が溶解することはなく安全であるとする申請者の説明は受入れ可能であると考えます。また、本品の原材料、サイズ、使用量、本品の適応となる疾患の重篤性等を考慮した場合、安全性上の問題はないと判断した。

(2) 機器の性能を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける資料として、本品を用いて実施した外観、寸法、圧縮、溶出物及び引張り強さの各試験に関する資料が提出され、いずれも仕様を満たしていた。

総合機構は、本品を気管支に充填する際に、充填する部位によっては、フレキシブル鉗子で保持した把持部において、回転や引張り等の様々な力が加わることが考えられることから、本品の把持部の耐久性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

引張り強さ試験では、■■■■
■■■■その規格値（Sサイズ：■N以上）は■■■■
■■■■に要求される引張り強さ試験の規格値■■■■
■■■■と比較して■■■■になっており、本試験により把持部の強度は十分に担保されていると考える。

また、本品に用いられているシリコーン樹脂は非常に柔軟性があり、これまでの臨床使用経験では、気管支鏡の把持鉗子による回転、角度を付けての把持及び押し引きによるち

ぎれ等の問題は確認されていない。よって、把持部が破損するリスクは低いと考える。

総合機構は、申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は性能に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ. リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について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添付された。

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、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（プラズマガス滅菌）及び品質管理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、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

本品の開発にあたり、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸、気管支瘻等に対する本品を用いた気管支塞栓術の有効性及び安全性を検討するために、国内で実施された多施設共同オープン試験の成績が添付資料として提出された。

<提出された試験の概略>

国内臨床試験（実施期間：20■年■月～20■年■月）

低肺機能等の理由により麻酔・手術のリスクが高く、外科的手術の実施が困難な状態、外科的手術によっても再発を繰り返し、再度外科的手術を実施しても治療効果が低いと思われる状態又は大網充填術や筋弁充填術等の閉塞手術による治療効果が期待しにくい状態にある続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク、有瘻性膿胸又は他臓器との気管支瘻を有する患者を対象に、本品を用いた臨床試験が国内6施設で実施された。

責任気管支であることが疑われる気管支に対し、葉支→区域支→亜区域支の順にバルーンカテーテルによる閉塞を行い、エアリークが消失又は顕著に減少した気管支を責任気管支とし、同定された責任気管支に対し本品を用いた充填術が行われた。また、責任気管支が複数存在すると思われる症例においては、最もエアリークの減少した気管支に対し充填術が行われた後、同様の手順で他の責任気管支を同定し充填術が行われた。なお、バルーンカテーテルによる同定が困難な症例については、胸部 X 線、胸部 CT 又は体位によるエアリークの変化等、臨床所見を総合して責任気管支が推定された。なお、原則として M サイズの本品を責任気管支の亜区域支に充填することが規定され、亜区域支の径が大きい場

合にはLサイズを、亜区域支の径が小さい場合又は亜亜区域支に充填する場合はSサイズを充填することが規定された。また、医師により気管支充填術の追加施行が必要と判断された場合には、直前の気管支充填術から30日以内であれば、追加施行できるものと規定され、追加施行の回数については制限されなかった。本品を用いた気管支充填術のみで治癒の得られなかった症例については、本品の充填によりエアリークが消失又は減少することにより肺拡張が得られた後の胸膜癒着術、瘻孔閉鎖が得られた後の胸腔内洗浄等の治療を病態に応じて追加することが許可された。

主要評価項目は、気管支充填術後90日までの、胸腔ドレーン留置例では胸腔ドレーン抜去の有無、胸腔ドレーン非留置例では追加治療の可否とし、胸腔ドレーンの抜去及び追加治療が可能であった症例を有効と評価した。また、胸腔ドレーン非留置例で、追加治療無しで治療が完了した場合は、追加治療可例とした。その他、副次的評価項目として、エアリークの消失・減少効果、呼吸困難スケール(MMRC Dyspnea Scale: Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)の変化、退院の可否、最終気管支充填術施行90日後の臨床転帰及び瘻孔遮断による随伴症状の変化が評価された。安全性評価としては、有害事象の発生状況が収集された。

なお、主要評価項目の予想される有効率は、本品を用いた国内臨床研究において、気管支充填術施行後に胸腔ドレーンを抜去可能であった症例が約65%であったことから、本臨床試験においても65%と設定された。また、本試験の対象が既存治療で病態の改善が期待できない症例であるため設定が困難ではあるものの、臨床的意義が乏しいとの観点から閾値有効率は30%とされた。

本臨床試験には25例が登録され、その内訳は、続発性難治性気胸21例、肺切除後に遷延するエアリーク3例及び他臓器との気管支瘻1例であり、有瘻性膿胸を有する患者は登録されなかった。登録された患者の年齢は71.3±9.5歳(平均値±標準偏差)、男性比率は92.0%(23/25例)であり、全例が基礎疾患として肺気腫(10例)、肺がん(7例)、間質性肺炎(5例)、慢性閉塞性肺疾患(COPD: Chronic obstructive pulmonary disease)(5例)等の肺疾患(重複あり)を有していた。

25例全例に対し気管支充填術が実施され、1回の施行のみで終了した症例が12例、2回施行した症例が10例、3回施行した症例が2例、4回施行した症例が1例であり、合計42回の充填術が実施された。充填術1回あたりの平均使用数は2.7個(中央値:2個、最大値:9個)であり、計115個が充填された。また、1症例あたりの平均使用数は4.6個(中央値:4個、最大値:10個)であった。

主要評価項目である、気管支充填術後90日までの、胸腔ドレーン留置例における胸腔ドレーン抜去の有無及び胸腔ドレーン非留置例における追加治療の可否の結果は、表1に示すとおりであり、有効性の判定結果は、有効22例、無効2例、判定不能1例、有効率は88.0%

(22/25 例)、その 95%信頼区間は 68.8%~97.5%であった。95%信頼区間の下限が、閾値有効率及び国内臨床研究での成績から想定した有効率 65%を上回り、本品の有効性が示された。また、対象疾患ごとの有効率は、続発性難治性気胸で 90.5% (19/21 例)、肺切除後の遷延するエアリークで 100% (3/3 例) 及び他臓器との気管支瘻で 0% (0/1 例) であった。

表 1. 胸腔ドレーン抜去の有無及び追加治療の可否

	続発性難治性気胸		肺切除後の遷延するエアリーク		他臓器との気管支瘻		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象症例	21		3		1		25	
胸腔ドレーン留置例								
ドレーン抜去有	20	95.2	3	100.0	0	0.0	23	92.0
ドレーン抜去無	1	4.8	0	0.0	0	0.0	1	4.0
胸腔ドレーン非留置例								
追加治療可	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
追加治療否	0	0.0	0	0.0	1	100.0	1	4.0
有効例	19	90.5	3	100.0	0	0.0	22	88.0
無効例	1	4.8	0	0.0	1	100.0	2	8.0
判定不能例*	1	4.8	0	0.0	0	0.0	1	4.0

*基礎疾患に右肺癌、COPD、右肺膿胸を有しており、左肺に難治性気胸を発症した患者。基礎疾患の悪化に基づく病態の変化が大きく、臨床評価が困難であるとして、症例検討会において判定不能と判断された。

副次的評価項目については、表 2~5 に示したように、いずれの評価項目においても、続発性難治性気胸については概ね良好の成績が得られ、肺切除後の遷延するエアリークについては 3 例の評価ではあるが、各評価項目において良好な例が見られていた。なお、副次評価項目として設定されていた瘻孔遮断による随伴症状の変化については、対象症例は 1 例であり、症状に改善は見られなかった。当該症例は胃管気管支瘻の症例であり、本品を充填後、一時的に症状は改善したものの、本品が喀出され、3 回充填術を施行したが、3 回目の充填後も喀出したため中止となり、最終的には随伴症状の改善には至らなかった。

表 2. エアリーク消失・減少

	続発性難治性気胸		肺切除後の遷延するエアリーク		他臓器との気管支瘻		合計	
	例数	有効率	例数	有効率	例数	有効率	例数	有効率 (95%CI)
対象症例数	21		3		1		25	
消失	9	81.0%	2	66.7%	0	0.0%	11	76.0% (54.9~90.6%)
減少	8		0		0		8	
不変	3		1		0		4	
判定不能	1		0		1		1	

表 3. 呼吸困難スケールの変化

	続発性 難治性気胸		肺切除後の遷延 するエアリーク		他臓器との 気管支瘻		合計	
	例数	有効率	例数	有効率	例数	有効率	例数	有効率 (95%CI)
対象症例数	16		2		0		18	
改善	7	43.8%	1	50.0%			8	44.4% (21.5~69.2%)
不変	8		1		9			
悪化	1		0		1			
判定不能	0		0		0			

表 4. 90 日後までの退院の可否

	続発性 難治性気胸		肺切除後の遷延 するエアリーク		他臓器との 気管支瘻		合計	
	例数	有効率	例数	有効率	例数	有効率	例数	有効率 (95%CI)
対象症例数	21		3		1		25	
退院可	18	85.7%	3	100.0%	0	0.0%	21	84.0% (63.9~95.5%)
退院不可	2		0		1		3	
判定不能	1		0		0		1	

表 5. 90 日後の臨床転帰

	続発性 難治性気胸		肺切除後の遷延 するエアリーク		他臓器との 気管支瘻		合計	
	例数	有効率	例数	有効率	例数	有効率	例数	有効率 (95%CI)
対象症例数	21		3		1		25	
退院し、日常生活可能	8	71.4%	1	33.3%	0	0.0%	9	64.0% (65.3~98.6%)
退院したが、継続治療	7		0		0		7	
入院中	1		1		0		2	
死亡	0		0		0		0	
その他	5		1		1		7	

安全性に関して、25 例中 25 例に計 168 件の有害事象が確認された。主な有害事象は、本品の喀出 25 件 (14.9%)、下痢 7 件 (4.2%)、肺炎 6 件 (3.6%)、発熱 6 件 (3.6%)、術後発熱 5 件 (3.0%) 及び CRP 上昇 4 件 (2.4%) であった。有害事象 168 件中、因果関係が否定できない事象は 11 件であり、肺炎 4 件 (細菌性肺炎 2 件、肺炎球菌性肺炎 1 件、処置後肺炎 1 件)、無気肺 2 件、CRP 上昇 2 件、咳嗽 1 件、発熱 1 件、SpO₂ 低下 1 件であったが、いずれも転帰は回復していた。また、本品自体の不具合は発生しなかった。

重篤な有害事象は、表 6 に示したように、7 例 8 件にみられ、死亡例が 4 例 5 件 (気胸・肺炎、誤嚥性肺炎、細菌性肺炎、急性呼吸不全)、死亡以外の重篤な有害事象が 3 例 3 件 (敗血症、肺炎球菌性肺炎、気胸) であった。因果関係が否定できない事象は、肺炎球菌性肺炎の 1 件のみであり、その他の事象はいずれも本品との因果関係が否定された。

表 6. 重篤な有害事象

	年齢	性別	有害事象名	程度	重篤度	因果関係	転帰	充填から発現までの日数
1	●	男	気胸	高度	重篤	関連なし	死亡	65
			肺炎	高度	重篤	関連なし		
2	●	男	誤嚥性肺炎	高度	重篤	関連なし	死亡	42
3	●	男	細菌性肺炎	高度	重篤	関連なし	死亡	53
4	●	女	急性呼吸不全	高度	重篤	関連なし	死亡	5
5	●	男	敗血症	高度	重篤	関連なし	回復	34
6	●	男	肺炎球菌性肺炎	軽度	重篤	関連あり	回復	44
7	●	男	気胸	高度	重篤	関連なし	回復	23

<審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本品の臨床的位置付けについて

総合機構は、本品の臨床的位置付けを既存療法又は自然予後と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品を用いた気管支充填術の対象疾患としては、1) 続発性難治性気胸、2) 肺切除後に遷延するエアリーク、3) 有癭性膿胸、4) 他臓器との気管支癭、などが考えられるが、これらの対象疾患における既存療法及び本品（気管支充填術）を用いることのメリットは以下のとおりである。

1) 続発性難治性気胸

胸腔持続吸引にもかかわらずエアリークが続き、肺の虚脱が持続し、かつ、手術が困難な続発性難治性気胸の多くは、高度の肺気腫、間質性肺炎、肺癌などの肺における基礎疾患を持つ。当該症例に本品を用いた気管支充填術を行わない場合は、フィブリン糊、ゼラチン糊、酸化セルロースなどの吸収性素材を用いた気管支充填術が試みられることがあるが短時間の間に充填剤が吸収、喀出され有用性が低く現在ではあまり行われない。その他の治療法としては胸膜癒着を考慮することが多いが、肺が虚脱している場合は臓側胸膜と壁側胸膜が接触していないために胸腔内に癒着を目的とした薬剤を注入しても癒着が得られず病態は改善しない。次に手術適応の再検討が考えられるが、続発性難治性気胸の肺基礎疾患として最も多い肺気腫の場合、手術を行っても縫合部又は手術部以外の気腫化肺からエアリークが始まり再手術の繰り返しとなることが多い。

2) 肺切除後の胸腔ドレーンからのエアリークの遷延、術後気管支瘻・術後難治性肺胞瘻

気管支充填術を行わない場合、気瘻を止めるため種々の薬剤（ピシバニール、ミノサイクリンなど）を用いた胸膜癒着術を行うか、再手術を選択することとなる。実際の臨床現場では、肺手術直後の再手術は避けたい状況であり、胸膜癒着術が行われることが多い。しかしながら、繰り返す癒着術にも関わらず気漏が停止しない場合にはやむを得ず再手術となる場合もある。

一方、葉間面に不全分葉が存在し肺葉切除断端の一部に切断された肺実質が露出する、あるいは残存肺が強い気腫化のために気漏の原因となる部位をもつなどの病態では、術者は術中の肺所見により遷延する気瘻の原因となっている責任気管支を比較的容易に推察できることが多く、術中所見を参考に本品を用いた気管支充填術を実施すれば即座に気瘻を停止させ、胸腔ドレーンを抜去できる確率は極めて高い。

3) 有瘻性膿胸

有瘻性膿胸に対しては通常抗生剤、抗菌剤などの投与と同時に膿が貯留している胸腔内に胸腔ドレーンを留置し持続ドレナージが行われる。しかしながら、膿胸腔の感染を制御するために、胸腔ドレーンから抗生剤などを注入し胸腔洗浄を行うにしても、気管支瘻を通じて抗生剤・膿などが肺内に流入するため有効な胸腔洗浄は行えない。こうした悪循環を根本的に断つには気管支瘻を閉鎖することが必須の条件となる。気管支瘻の閉鎖の手段としては、筋肉弁、大網などを気管支瘻が開口している臓側胸膜にあてて瘻孔を閉鎖する筋弁充填術、大網充填術などの外科手術が従来行われてきた。しかしながら、感染を来している胸腔内での処置であるため、充填された筋弁、大網などが臓側胸膜面に生着せず、瘻孔閉鎖に至らず、再手術又は最後の手段である開窓術を選択することとなる。

一方、本品を使用した気管支充填術では気管支瘻を確実に閉鎖することが可能であり、その結果、気管支瘻からのエアリークの停止、胸腔ドレーンから抗生剤を注入して胸腔洗浄が実施でき、治療を有効に行うことが可能となる。

4) 他臓器との気管支瘻

胃・胆管・膵臓・結腸・腎盂などとの気管支瘻を放置すると、腹部臓器からの流入物による肺感染を来す、あるいは他臓器との交通部位が肺瘻、気胸などの原因となり得る。気管支・肺と他臓器との瘻孔の治療法の原則は手術であり、腹部臓器の摘除、横隔膜欠損部の閉鎖、肺瘻部の閉鎖などを行う。しかしながら、こうした病態は重症化した感染症、悪性腫瘍の進行期及び種々の合併症の結果などで起こることが多く、更に肺・気管支と他臓器との交通により呼吸管理が困難なため手術の適応とならない症例も多い。手

術ができず肺・気管支と他臓器との瘻孔が持続した場合には、肺感染の拡大、遷延化、瘻孔の存在による換気不全が次第に進行し致死的となる可能性が極めて高いと考えられる。

本品を使用した気管支充填術は上記のような手術困難な他臓器との気管支瘻の症例に適応可能であり、瘻孔の閉鎖によるエアリークの停止、他臓器との交通を遮断して他臓器からの流入物による肺感染を防ぐことが可能である。

また、申請者は、現在使用されている気管支充填材について、以下のように説明した。

固形物は肺に対して異物として作用するため、肉芽形成、感染等の原因となると考えられており、気管支充填術の充填材としてゼラチンスポンジ、酸化セルロース等が用いられてきたが、ゼラチンスポンジは水分を吸収すると弾力性がなくなるため持続性に問題があり、かつ鉗子にくっつくため操作性に難点があった。酸化セルロースではこの操作性を改善することができたが、咳嗽により喀出する⁴など、閉塞の持続性に問題が残った。閉塞の持続性に問題が残った。

一方、気管支充填術以外にも胸腔鏡下接着剤噴霧による瘻孔閉鎖術⁵があり、シアノアクリレート、ゼラチン糊、フィブリン糊といった接着剤を用いるが、それらは陽圧呼吸を行っているような症例では、胸腔内より接着剤を胸膜の表面に噴霧するだけでは破綻部の修復は困難である³。

これらのことより従来の方法では、確実性、持続性において十分とはいえず、また、いずれも気管支充填材としての薬事法上の承認は得られていない。

以上より、本品は、対象となる気管支、気瘻を完全に閉塞することができ、肺末梢に存在する気漏を保存的に止める必要がある病態全てに適応とすることができる。その中でも、胸腔持続吸引にも関わらず肺の十分な拡張が得られず、胸膜癒着術すらできない状態が特に適応と考えられる。続発性難治性気胸、有瘻性膿胸、肺切除後の胸腔ドレーンからのエアリークの遷延、他臓器との気管支瘻のいずれの疾患においても本品を用いることにより、その後の処置、治療を容易にし、QOL 及び生命予後の改善が期待できる。

総合機構は、本品の臨床的位置付けについて以下のように考える。

申請者が説明しているように、気管支充填術は、外科治療が困難である続発性難治性気胸、有瘻性膿胸、肺切除後に遷延するエアリーク、他臓器との気管支瘻等のいずれにおいても、その後の処置や治療を容易にし、予後を改善することが期待される。しかしながら、現在、気管支充填材として使用されているものはいずれも適応外で使用されており、操作性や喀出しやすい等の問題点が指摘されていることから、有効性及び安全性が確認された本品を気管支充填材として臨床現場に導入する意義はあると考える。

(2) 各疾患における本品の有効性及び安全性について

1) 続発性気胸及び肺切除後に遷延するエアリークについて

総合機構は、臨床試験において続発性気胸を有する患者 21 例に本品が用いられているのに対し、肺切除後の遷延するエアリークを有する患者に用いられた症例が 3 例のみであり、臨床試験において十分に検証がなされているとは言えないと考える。しかしながら、両疾患で自然発生的又は外科的侵襲と発生原因が異なっているものの、破綻した肺胞からエアリークを生じるという病態については同一であることから、これらの疾患を併せて本品の有効性及び安全性を判断することで問題ないと判断した。結果として、24 例中 22 例（92%）が主要評価項目で有効と判定されており、これらの疾患における本品の有効性は確認されているものと判断した。

2) 他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸について

総合機構は、臨床試験において他臓器との気管支瘻を有する患者 1 例に本品が用いられているが、無効と判断されている点及び臨床試験に有瘻性膿胸を有する患者が組み入れられておらず、本品の有効性の評価がなされていない点を踏まえ、本品の適応にこれらの疾患を含めることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

治験に組み入れられた他臓器との気管支瘻を有する患者は、食道がんの手術で食道再建のために胃を持ち上げた後に生じた胃気管支瘻の患者であり、飲食時の蠕動運動のため、確実な充填が得られにくい状態であったと考える。症例検討会では、区域支に M サイズの本品が充填されたが、亜区域支に本品を充填した方が有効であった可能性があると考えられた。

一般に他臓器との気管支瘻の原因は、腹腔内臓器に生じた感染が周囲に波及し、横隔膜を介して肺・気管支に浸潤し瘻孔を作ることが多い。このような病態では腹腔臓器からの流入物により肺感染を起こすとともに、交通部位は肺瘻、気胸等の原因となり、呼吸機能の低下をきたす。当該症例の治療には、確実に長時間の気管支閉塞が必要となる。本品により確実な気管支の閉塞が得られることは、続発性気胸及び肺切除後に遷延するエアリークの患者における治療成績から示されているものと考ええる。また、胃気管支瘻⁷及び食道気管支瘻⁸を有する患者に対して本品による充填術を実施した報告がなされており、いずれも有効な経過が得られており、本品の適応に含めることは妥当であると考ええる。ただし、中枢気管支と管腔臓器との瘻孔等、必ずしも本品の適応とはならないこともあり、本品の留置に際しては、対象となる疾患及び充填する本品のサイズなど、慎重な患者選択が必要となると考える。

また、有瘻性膿胸を有する患者に対し気管支充填術を行うと、瘻孔が遮断されることにより、①胸腔内への膿の拡散が防止できること、②有効な胸腔内洗浄が可能となること、③エアリークの減少により有効換気が得られ、外科的処置が可能となること、が期

待される。また、本品を用いた臨床研究では、有瘻性膿胸 13 症例に対し充填術単独又は充填術により可能となった外科的処置により治癒が得られている⁹。更にドレーンの抜去又はエアリークの減少が報告された臨床研究¹⁰⁻¹⁴では、有瘻性膿胸を有する患者 6 例に対して、本品による気管支充填術が実施されており、ドレーンの留置が確認された 3 例中 3 例でドレーンの抜去が行われ、エアリークの減少又は消失が評価された 5 例中 4 例でエアリークの減少又は消失が確認されるなど、良好な治療成績が得られている。治験においては有瘻性膿胸を有する患者が登録されておらず、臨床成績が確認されていないが、有瘻性膿胸の治療における本品の主たる作用は、充填による瘻孔の閉鎖であり、その性能は、気胸及び遷延するエアリークの症例の治療成績から瘻孔の閉鎖が可能であることは確認できているものとする。よって、本品の適応に有瘻性膿胸を含めることは妥当であるとする。

総合機構は、以下のように考える。

他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸を有する症例は、治験において症例がほとんど登録されておらず、当該症例における本品の有効性及び安全性は確認できているとは言えない。しかしながら、①本品は希少疾病用医療機器に指定されており、他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸は、本品の対象疾患の中でも更に症例数の限られた疾患であることから、臨床試験において十分に検証することは困難であること、②他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に対する本品の主たる作用は瘻孔の閉鎖であり、続発性難治性気胸及び肺切除後の遷延するエアリークの患者における治療成績から瘻孔の閉鎖性能は示されているため、本品は他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に対しても有効性が期待できるとする申請者の説明は理解できること、③現時点において外科的治療による瘻孔の閉鎖以外に他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に有効な治療法がない状況下で、臨床研究において本品の有効性が示されていることを踏まえると、当該疾患を適応に含めることは妥当であると判断した。なお、当該症例が国内臨床試験で有効性及び安全性が確認されていない旨を添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後成績調査において、当該症例の有効性及び安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。また、本品を用いた充填術の実施に際しては、適応となる疾患及び留置するサイズを慎重に選択することが重要であることから、使用前の術者講習等において、適応患者の選択、適切なサイズの選択等の方法について周知する必要があると考える。感染部位へのアクセスが得られていない有瘻性膿胸の症例においては、本品による瘻孔の閉鎖が可能であった場合であっても、胸腔内洗浄が十分に実施できず感染の遷延化の懸念もあることから、開窓術又はドレナージが有効に実施されていない症例に対しては本品による充填を行わないよう注意喚起する必要があると判断した。

(3) 肺気腫を併発している患者への本品の適応について

総合機構は、肺気腫を併発している患者においては、側副換気の発達等から効果的な塞栓が行えない可能性があると考え、肺気腫を併発した患者への本品の適応の可否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本臨床試験に登録された25例の患者のうち、側副換気の影響を受ける原疾患は続発性難治性気胸症例と肺切除後の遷延するエアリーク症例と考えられることから、胃気管支瘻の症例1例を除いた24例を対象に、基礎疾患に肺気腫がある症例とない症例で治療成績の比較を行った（表7～12）。

エアリーク消失・減少効果において、肺気腫の合併無し群でエアリークの消失した症例が多く、肺気腫併発の有無により治療成績に差が見られ、側副換気の影響が示唆された。一方、主要評価項目であるドレーン抜去の有無、副次的評価項目の呼吸困難スケールの推移、退院の可否、90日後の転帰及び安全性（不具合の発生）では肺気腫併発の有無による臨床成績の差は認められなかった。

表 7. 肺気腫合併の有無別のドレーン抜去の有無

	ドレーン抜去の有無			合計
	有	無	判定不能	
肺気腫の合併有り	10	0	0	10
肺気腫の合併無し	12	1	1	14
合計	22	1	1	24

表 8. 肺気腫合併の有無別のエアリーク消失・減少効果

	エアリーク消失・減少効果				合計
	消失	減少	不変	判定不能	
肺気腫の合併有り	2	6	2	0	10
肺気腫の合併無し	9	2	2	1	14
合計	11	7	4	1	24

表 9. 肺気腫合併の有無別の呼吸困難スケールの推移

	呼吸困難スケールの推移				合計
	改善	不変	悪化	判定不能	
肺気腫の合併有り	4	4	0	2	10
肺気腫の合併無し	4	6	1	3	14
合計	8	10	1	5	24

表 10. 肺気腫合併の有無別の退院の可否

	退院の可否			合計
	可	不可	判定不能	
肺気腫の合併有り	10	0	0	10
肺気腫の合併無し	11	2	1	14
合計	21	2	1	24

表 11. 肺気腫合併の有無別の最終充填術施行 90 日後の転帰

	最終充填術施行 90 日後の転帰				合計
	退院し日常生活に支障ない	退院したが継続治療が必要	入院中	中止・死亡	
肺気腫の合併有り	5	2	1	2	10
肺気腫の合併無し	4	5	1	4	14
合計	9	7	2	6	24

表 12. 肺気腫合併の有無別の不具合発現例数

	不具合の発現			合計
	有	無	判定不能	
肺気腫の合併有り	3	7	0	10
肺気腫の合併無し	5	9	0	14
合計	8	16	0	24

肺気腫を併発している患者に対する本品の充填術は、側副換気の影響により、併発していない患者への充填術に比べ、エアリークの減少効果が少なくなり、治療がより困難となる傾向はあるものの、本品の適応とならないわけではないと考える。むしろ、高度の肺気腫の存在は手術適応とならない原因となることが多く、気管支充填術はより意義を持つものと考えられる。

総合機構は、以下のように考える。

申請者が説明しているように、肺気腫を併発している患者は、肺気腫を併発していない患者と比べて治療前のエアリークが多く、本品による治療が困難となる傾向があるものの、肺気腫が続発性難治性気胸を引き起こす原因となることが多いこと及び高度の肺気腫は外科手術適応とならず他に治療法がないことを踏まえ、肺気腫を併発した患者を本品の適応に含めることは妥当であると判断した。

(4) 本品の喀出について

総合機構は、臨床試験において喀出が 21.8% (25/115 個) 観察されていることについて、

喀出の頻度、喀出されやすい塞栓部位などを考察するとともに、対応策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

喀出は一定の割合で生じるものではなく、また、喀出されやすい部位があるわけでもない。本品の喀出の最も多い原因は、充填する気管支の口径に比べて小さいサイズの本品を選択すること及び亜区域支にしっかりと本品を充填していないことに起因するものとする。本品を喀出した際に、消化管に誤嚥することも想定されるが、誤嚥により健康被害が発生した経験や報告はなく、転帰は良好である。また、充填部位から脱落した本品が、他の気管支を塞栓した経験や報告もない。充填して2～3日以内の早期に喀出した場合、エアリークが再発する可能性はあるが、この場合は再度充填を行えばよいので大きな問題はないものとする。

しかしながら、喀出に関連するリスクを低減するために、本品の添付文書及び取扱説明書に、「気管支鏡処置について十分な訓練を受け、手技に習熟した医師が、関連学会の基準に従い使用すること。」及び「本品を充填する前に、責任気管支のサイズを確認し、適切なサイズの本品を使用すること。適切なサイズの本品を使用しないと本品が移動、喀出することがある。通常、亜区域支にはMサイズを使用する。又、本品の近位端の肩の部分までしっかりと充填しないと本品が移動、喀出することがある。」と記載し、喀出のリスクを周知する。

総合機構は、以下のように考える。

喀出された本品は、気管支内視鏡等で押し込まない限り、気管支を塞栓することではなく、喀出された本品が他の気管支を閉塞するリスクは低いと考える。また、本品の製品サイズ及び原材料を考えると誤嚥した場合のリスクも低いと考えられることから、本品を喀出した場合のリスクは許容可能と考える。しかしながら、喀出により塞栓術を繰り返すことは患者の負担となることから、極力、塞栓術の回数は減らすべきものとする。よって、使用前の術者講習等により、適切なサイズを選択、確実な留置等について周知する必要があると考える。また、製造販売後調査において本品の留置が継続している症例においては、喀出の有無及び転帰について確認できるように、適切な項目を設定する必要があると判断した。

(5) 充填により低換気になるリスクについて

総合機構は、本品を用いた充填術による volume reduction に伴い低換気となるリスクがあると考えられること、また、外科的治療困難なほど肺機能が低下した患者であり、本品使用時に低換気となった際のリスクがより高くなると想定されることから、リスク分析とリスク低減措置について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品を用いた気管支充填術は、原則として亜区域支の入口部を閉塞する。右肺は24亜区域、左肺は22亜区域からなっており、本品による充填術は平均的に3亜区域支に対して行われるが、3亜区域支を閉塞した場合は3/46(6.5%)の換気量減少となる。これは持続する気漏による換気障害より影響は少ない場合が多いと思われる。一肺葉の全ての亜区域支に充填した場合に、葉単位の無気肺を生じ一時的に酸素投与を必要とする場合も稀にあるが、そのような場合には、気漏消失後に本品の抜去を行うことも可能である。臨床的には、エアリークが継続するリスクより、気管支充填によるvolume reductionに伴うリスクの方が本品抜去や酸素投与などでコントロール可能であり、リスクは少ないと考える。また、volume reductionによる低換気になるリスクのために適応除外とすべき対象群は特に考えられず、気管支鏡が使用できる患者であれば、基本的には充填術の適応とならない患者はないと考える。

リスク軽減措置については、各患者の呼吸状態によるが、一回に使用する本品の数は3～5個位に留め、3日間の観察の後、エアリークが止まらなければ追加充填する等、病態を注意深く観察しながら必要な酸素投与などを行い、複数回に分けて気管支充填術を行うことでvolume reductionによるリスクを最小限にできると考える。また、十分な経験のある専門医師であれば、本品の適切な使用数量を決定し、低換気を避けて患者が気管支充填の適応かどうかの判断が可能と考えられる。

以上のことから、本品の添付文書及び取扱説明書に「気管支鏡処置について十分な訓練を受け、手技に習熟した医師が、関連学会の基準に従い使用すること。」及び「本品を用いた充填術により低換気となるおそれがあるため、術前に無気肺となる領域の大きさを考慮し、リスク/ベネフィットを慎重に考慮の上、使用すること。」と記載することにより、低換気となるリスクを低減することができるものとする。なお、本品の最大使用量については、充填1回については3～5個が推奨されるが、患者1人における最大使用量は、患者個々の病態により異なるため規定することは困難である。

総合機構は、以下のように考える。

臨床的に、気管支充填による低換気のリスクは本品の抜去や酸素投与等によりコントロール可能であり、エアリークが継続するリスクと比較した場合、許容可能であるとする申請者の説明は妥当であるとする。また、volume reductionの影響を最小限にするために本品の最大使用量を規定することについては、患者個々の病態により必要とされる充填材の量が異なるため規定することは困難であるとする申請者の見解は受け入れ可能と判断した。しかしながら、申請者は、経験のある医師であれば、本品の適切な使用数量を決定し、低換気を避け、リスクを低減させ使用できるとしているが、本品を個人輸入により用いていた例を除くと、本邦において本品と類似する使用方法の医療機器はなく、本品が臨床導入される際には、これまで同様の手技を行っていない医師に使用されることも想定される。よって、本品の使用に際しては、①気管支内視鏡を用いた手技に

関する知識及び経験を有する医師が使用すること、②低換気のリスク軽減のための段階的な充填術の実施、病態を注意深く観察しながらの酸素投与の実施、状態に応じて複数回に分けての気管支充填術の実施、低換気によるリスクが高い場合には抜去の実施等を術者講習等により周知すること、③本品を用いた充填術を実施する前に、充填により無気肺となる領域を予測し、リスクとベネフィットを判断した上で使用するよう注意喚起すること等、適切な措置を取る必要があると判断した。

(6) 長期留置した際の安全性について

総合機構は、本品は抜去可能であるものの、患者の状態によっては抜去手技が困難であり、気管支内に長期間留置される可能性があることから、本品を長期間留置した際の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品と■■■■異なるシリコーン樹脂を用いた気管支用ステント「デューモンチューブ (20300BZY00250000)」において、3ヵ月以上留置した報告がなされており、最長で37ヵ月間の留置例が報告されている¹⁵。また、7ヵ月間の留置例では、患者が原疾患で死亡した後に剖検を行っており、留置部位で異常がないことが確認されている¹⁶⁻¹⁷。本品の使用実績は、1年以上観察された22例の留置期間12～96ヵ月（中央値24.5ヵ月）で、粘膜への影響は認められていない¹⁸。処置後に感染が認められた症例があるが、本品の原材料に由来するものではなく、手技に伴うものであると考えられた。また、感染症については、気管支充填術前に予防的気管支肺胞洗浄で感染のリスクを低下できるとの報告があり¹⁸、リスクの低減が可能である。以上のことから、本品を長期留置した場合の安全性について問題ないものとする。

総合機構は、以下のように考える。

本品の長期留置した際の安全性については、申請者が説明しているように、本品の長期間留置例においても粘膜への影響が認められていないという報告、長期留置した際のリスクが本品と類似する気管支用ステントの長期留置時においても、留置部位における異常が認められていないという報告があるほか、非臨床試験として実施された12週間の筋肉内埋植試験で、陰性対照埋植物質と比べ著明な炎症反応は認められなかったことを踏まえて、本品を長期留置した際の安全性に問題はないと推察することは一定の理解はできる。しかしながら、臨床試験においては90日までの観察しかなされておらず、長期留置した際の安全性については十分な評価がなされているとは言えないことから、本品の留置が継続している症例においては、定期的に経過を観察する旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において本品の抜去が行われなかった症例においては、一定期間の経過観察が必要であると判断した。

2,249人：2012年4月現在）であれば、直接トレーニングを受けずとも留置経験者やトレーニング参加者を通じて本品の挿入・留置方法のコツを間接的に学んだり、ハンドブックなどの記載を見れば決して難しい手技ではなく、安全に留置できると考える。また、本品の販売開始後には挿入手技に関するハンドブック配布や、コツや工夫を説明した手技ビデオを作成し配布することも検討している。

総合機構は、以下のように考える。

本品の使用方法を考えると、呼吸器内視鏡学会認定の指導医・専門医であれば、安全に本品の留置が行えるとする申請者の見解は理解できるが、塞栓術の実施に際しては、本品を充填することにより充填した気管支の支配領域は無気肺となり、過剰な充填はさらなる換気状態の低下を招くことから、術前の綿密な治療計画が重要になると考える。したがって、関連学会実施の本品を用いた充填術に関するトレーニングの受講等により本品を用いた手技の特性を十分に理解し、適切な治療計画を設定することが可能な医師のもとで、気管支充填術を行う必要があると考える。気管支充填術に関連する十分な知識経験を有する医師が、講習の受講等により十分な知識を得た上で本品を用いるように必要な措置を講じることを承認条件として付すことが妥当と判断した。

(9) 製造販売後調査について

申請者は、本品の製造販売後の使用実態下における本品の有効性、安全性及び品質に関する情報を収集することを目的とし、調査予定症例数を250例、調査実施予定期間を7年間とし、調査時期は、気管支充填術施行前、気管支充填術施行後1～3日、30日、60日、90日に実施すると説明した。

総合機構は、製造販売後調査における追跡期間が、臨床試験と同様に充填術後90日までとされているが、当初設定されていた充填術後90日という追跡期間を超えて長期留置される症例も予想されることから、充填術後90日以降も留置が継続している症例においては、本品が抜去されるまでは最長1年間の経過を観察する必要があると考える。また、本品の抜去が行われなかった症例については、調査期間中、適切な間隔で追跡調査により、留置後の状況を観察する必要があると判断した。

また、臨床試験において症例が登録されておらず、有効性及び安全性が十分に検証できているとは言えない他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸の症例については、製造販売後調査でその実態を調査する必要があると考えることから、これらの疾患については一定数に達するまでは全例を登録し、調査する必要があると判断した。

また、複数の基礎疾患を有する患者が含まれていることから、詳細な患者背景情報を収集するとともに、本品の喀出の有無、肺気腫併発の有無、長期間の留置による不具合等についても情報収集できるよう調査項目として設定する必要があると考える。

以上を踏まえ、申請者に対応を求めたところ、指摘を踏まえ調査項目等を適切に設定する旨回答した。総合機構は、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と判断し、申請者の回答を了承した。

(10) 専門協議の結果及び対応

専門協議において、他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に対する本品の有効性について議論が行われた。専門委員より、当該疾患については、本品の有効性に関する明確なエビデンスはないが、総合機構が説明している①臨床試験から本品の瘻孔の閉鎖性能は示されていること、②当該疾患の患者は非常に限られ、臨床試験で検証することは困難であること、③他に治療法がないこと、という理由は理解できる。加えて、有瘻性膿胸については臨床研究で有効性が示されていることを踏まえると、添付文書には他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に対する安全性及び有効性は示されていない旨記載した上で、製造販売後調査で確認することで差し支えないという意見等が出された。このように、他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸を本品の適応に加え、臨床現場に提供する意義はあるという総合機構の判断は専門委員により支持された。

また、肺気腫を併発している患者への本品の適応について議論が行われ、エアリークを起こしている肺気腫の部位に本品を充填することで、エアリークが止まるとともに肺気腫が縮小し、正常肺が拡張可能となり、呼吸機能の改善が期待できるとの意見、高度の肺気腫により手術適応とならない場合が多く、他の治療法がないため、気管支充填術はより意義を持つとの総合機構の考えに同意するとの意見等が出され、肺気腫を併発している患者への本品の適応に含めるという総合機構の判断は専門委員により支持された。

本品の喀出については、本品が脱落した場合、気管支内での移動、自然喀出、誤飲などを起こす可能性はあるが、重大な合併症に繋がることはないという意見で専門委員の意見は一致した。また、処置の追加は患者の不利益に繋がるため、治療前に十分な知識の習得が重要であるとの意見が出された。

充填により低換気状態になるリスクについて、専門委員より、臨床試験においても低換気状態の指標と考えられる SpO₂ の低下が 1 件 (0.6%)、無気肺が 2 件 (1.2%) と低率であり、総合機構が説明するように、段階的な充填、注意深い病態確認、必要があれば抜去する等の対応や、それらの知識の周知と術者教育の必要性に同意するとの意見や、1 回の治療における塞栓回数、総塞栓回数は規定できないとの意見等が出された。

術者教育及び術者基準の必要性については、術者については専門医や指導医に限定する必要性は低いが、実施の際は、治療経験又は受講経験がある専門医が治療適応判断の段階から参加する必要があるとの意見、通常気管支鏡手技が可能であり、かつ、指導があれば問題なく遂行できるとの意見等が出された。

専門協議の議論を踏まえた総合機構の対応は、専門委員に支持された。

4. 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。

【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ない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、外科手術による治療が困難な、続発性気胸、手術後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いるシリコーン樹脂製の気管支充填材である。本品の審査における論点は、(1) 他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に対する適応について、(2) 術者要件及び術者講習について、であった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

(1) 他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸を有する症例は、治験において症例数がほとんど登録されておらず、当該症例における本品の有効性及び安全性は確認できているとは言えない。しかしながら、①本品は希少疾病用医療機器に指定されており、他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸は、本品の対象疾患の中でも更に症例数の限られた疾患であることから、臨床試験において十分に検証することは困難であること、②他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に対する本品の主たる作用は瘻孔の閉鎖であり、続発性難治性気胸及び肺切除後に遷延するエアリークの患者における治療成績から瘻孔の閉鎖性能は示されているため、本品は他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に対しても有効性が期待できるとする申請者の説明は理解できること、③現時点において外科的治療による瘻孔の閉鎖以外に、他臓器との気管支瘻及び有瘻性膿胸に有効な治療法がない状況において、臨床研究において本品の有効性が示されていることを踏まえると、当該疾患を適応に含めることは妥当であると判断した。なお、当該症例が国内臨床試験で有効性及び安全性が確認されていない旨を添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後成績調査において、当該症例の有効性及び安全性に関する情報収集を行う必要があると判断した。

(2) 対象疾患に対する気管支充填術には、低換気となるリスクが想定される。このリスク

は本品の抜去や酸素投与等によるコントロールが可能であり、エアリークが継続するリスクと比較した場合、臨床的に許容可能であると考え、充填術の実施に際しては、本品を充填することにより充填した気管支の支配領域が無気肺となり、過剰な充填はさらなる換気状態の低下を招くことから、患者の病態に応じて術前に綿密な治療計画を立てることが重要になると考える。また、低換気のリスク軽減のための段階的な充填術の実施、病態を注意深く観察しながらの酸素投与、状態に応じて複数回に分けての気管支充填術の実施、低換気によるリスクが高い場合には抜去の実施等を術者講習等により周知することが必要であると考え。したがって、対象疾患の病態を十分に理解し、関連学会が実施する本品を用いた充填術に関するトレーニングの受講等により本品を用いた手技の特性を十分に理解し、適切な治療計画を立てることが可能な医師のもとで、本品を用いた気管支充填術が行われる必要があると考え、承認条件として付すことが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は使用目的を以下のように変更するとともに、以下に示す承認条件を付したうえで承認して差し支えないと判断した。

【使用目的、効能又は効果】

本品は、外科手術による治療が困難で、かつ、気管支充填術が適応となる続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いる。

【承認条件】

気管支充填術に関連する十分な知識経験を有する医師が適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

なお、本品は新性能医療機器であり、希少疾病用医療機器であるため再審査期間は7年とすることが適当と考える。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。

6. 引用文献

- [1] 渡辺洋一ほか：難治性気胸、気管支瘻に対する EWS (Endobronchial Watanabe Spigot) を用いた気管支充填術の有用性. 気管支学, 2001 ; 23 : 510-5

- [2] Rafinski R.A. Uber die Behandlungsmöglichkeit des Spontanpneumothorax von kindern mit einer zeitweiligen Plobiereng des sogenannten Drainagebronchus. Prax Pneumol. 1968; 19: 736-46.
- [3] 小室康男ほか：Barotrauma に対するゼラチン製剤の使用. 気管支学, 1984 ; 6 : 323-8
- [4] 小室康男ほか：難治性気胸に対する気管支充填術. 気管支学, 1987 ; 8 : 701-9
- [5] 武野良仁：病態から見た今日の呼吸器疾患の治療. 克誠堂：413-30.
- [6] 渡辺洋一ほか：カンジダ菌血症に合併した腎盂気管支瘻に対し歯科用印象材による気管支充填術が有用であった 1 例. 気管支学, 1991 ; 13(6) : 607-10
- [7] 渡辺洋一他：EWS による気管支充填術が奏功した胃気管支瘻の 1 例. The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy-Vol 33 No. May 2011
- [8] 佐藤伸之他：難治性気瘻および食道気管支瘻に対する EWS の使用経験. 第 34 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会・プログラム・詳録集, P26-5
- [9] Watanabe et al., Bronchial Occlusion. The Journal of the Japan Society for Bronchology, Vol25. No.8, Dec 2003
- [10] 太田文典ほか:Endobronchial Watanabe Spigot を用いた気管支充填術が奏功した有棲性膿胸の 1 例. 気管支学, 2007; 29: 279-82.
- [11] 吉田光輝、先山正二、鳥羽博明、監崎孝一郎、近藤和也、丹黒章:当院における EWS の治療経験 -長期留置は可能か-. 気管支学, 2009; 31: 5-9.
- [12] 前田英之、神崎正人、小山邦広、池田豊秀、清水俊榮、井坂珠子、和知尚子、村杉雅秀、大貫恭正：有棲性膿胸大網充填術の難治性気管支瘻に Endobrochial Watanabe Spigot (EWS) お用いた気管支充填術が有効であった 1 例. 気管支学, 2010; 32: 236-40.
- [13] 深井隆太:抹消気管支を責任気管支とする有棲性膿胸に対し endobronchial Watanabe spigot を用いた気管支充填術が奏功した 1 例. 気管支学, 2011; 33: 486-90.
- [14] 村西祐介、上島康夫：保存的治療中に有棲性膿胸となり開窓術と EWS による気管支充填術が有効であった 1 例. 日呼吸会誌, 2011; 49(12): 917-21.
- [15] 小林孝一郎 他：肺癌気管転移による気道狭窄に対し Brachytherapy と Dumon tube 挿入を行った 1 例. 気管支学, 2004;26:149-53.
- [16] 梅本真三夫 他：DUMON tube の使用経験 -剖検例を中心として-. 第 17 回日本気管支学会総会号. 気管支学, 1994;16(3):299.
- [17] 梅本真三夫 他：Dumon tube の使用経験 -剖検例 2 例を中心として-. 第 47 回日本気管支学会近畿支部会. 気管支学, 1994;16(4):412.
- [18] 渡辺洋一：気管支充填術 -EWS を用いた気管支充填術を中心に-. :浅野文祐 他, 編著. 気管支鏡ベストテクニク. 中外医学社; 2012. p.222-30.