

高度管理医療機器
(高度管理医療機器)

機械器具 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管

中心循環系血管内塞栓促進用補綴材

機械器具 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管

中心循環系ガイディング用血管内カテーテル

JMDNコード: 35449004

(JMDNコード: 17846104)

Pipeline Flex フローダイバーターシステム

再使用禁止

【警告】

<使用方法>

1. 本品は、関係学会の定める本品の「使用に関する実施基準」を満たす医師及び施設で使用すること[適切な医師及び施設で使用されない場合、安全性が担保されないため]。
2. 本品の使用は、弊社のトレーニングを受講した上で、実施基準を満たす医師及び施設のみで行うこと[適切な施設及び医療チームにより使用されない場合、安全性が担保されないため]。
3. 本品の使用にあたっては、医師と患者が治療方法の選択肢(外科的治療、コイル塞栓術等)について話し合い、本治療のリスクとペネフィットを考慮して、治療方法を決定すること。又、外科的治療や既存の血管内治療を比較的安全に行うことが可能な患者に対しては、既存治療を第一選択とすること[治療方法の選択前に慎重にリスクとペネフィットを評価する必要があるため]。
4. 大型又は巨大動脈瘤の親動脈への本品留置後に遲発性の動脈瘤破裂が報告されているため、瘤が血栓化するまで定期的なフォローアップを行い、動脈瘤破裂のリスクについて十分注意すること。
5. 高血圧の既往がある患者は、手技に関連する脳卒中又は脳神経疾患関連死のリスクが増加する可能性がある。
6. 内頸動脈の床上部又は椎骨動脈に位置する動脈瘤への治療にあたっては、本品の使用前に、治療のペネフィットとリスクを考慮して、患者を適切に選択すること。
以下の解剖学的特徴は、逆行性の動脈瘤への逆行性血液充填に関連することにより動脈瘤の完全閉塞に影響を与える可能性があるため、手技計画を慎重に考慮すること:
 - 後交通動脈(PCoM)が胎児性※の場合
 - 後交通動脈(PCoM)あるいは後下小脳動脈(PICA)が動脈瘤のネック部に包含されている場合、及び/又は、動脈瘤のドーム部から派生している場合※:後大脳動脈の近位部(P1)が細い、形成不全、又はP1部位の欠損を認め、血流の大半が後大脳動脈側から内頸動脈に流入する後交通動脈と定義する。
7. 本品又はマイクロカテーテル使用時に過度の抵抗を感じた場合は、本品の送達を中止し、抵抗の原因を特定し、本品とマイクロカテーテルを同時に抜去すること[抵抗に逆らって本品を押し進める又は引き戻すと、予期しないデバイス又は構成品の破損や離断が生じる可能性がある。また、これにより血管への損傷を含む有害事象や死亡に至る可能性がある]。

- 頭蓋内血管が極端に蛇行もしくは狭窄している等、血管内治療が不適切である解剖学的構造の患者 [本品の展開困難や展開不能、本品及びマイクロカテーテルの破損を引き起こすおそれがある]。
- 活動性の細菌感染がある患者 [留置部位に炎症反応を誘発するおそれがある]。

【形状・構造及び原理等】

*1. 概要

Pipeline Flex フローダイバーターは、フローダイバーター、デリバリー システム及びイントロデューサーシースから構成される。フローダイバーターはデリバリーシステムに搭載された状態でイントロデューサーシース内に格納されているが、使用時には併用するマイクロカテーテルに移し替え、サポートカテーテルを介して使用する。デリバリーシステムに搭載されたフローダイバーターは、標的部位で留置する。デリバリーシステムにはリースバッジが備え付けられており、フローダイバーターのリース(再収納)が可能であり、近位部には、送達を補助するためのセーフティマーカーを有している。フローダイバーターには、Flex モデルと MPC(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)ポリマーを付加した Shield モデルの 2 種類がある。Shield モデルは、フローダイバーターに MPC ポリマーを付加している以外はすべて Flex モデルと同一である。なお、本品の構成品には以下のサポートカテーテルが含まれるが、Pipeline Flex フローダイバーター及びサポートカテーテルは個別に包装、滅菌されており、それぞれ単品で製造販売されることがある。本品と組み合わせて使用可能な医療機器については【使用方法等】を参照すること。

販売名	承認番号
Navien ディスタルサポートカテーテル	22700BZX00080000

本品は非発熱性である。

2. 形状

- 1) Pipeline Flex フローダイバーター



図1 フローダイバーター

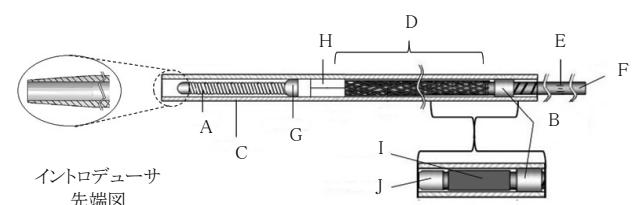


図2 Pipeline Flex フローダイバーターの遠位部

- A. 先端コイル
- B. 近位バンパー
- C. イントロデューサーシース
- D. フローダイバーター

- E. セーフティマーカ
- F. デリバリーワイヤ
- G. 遠位マーカ
- H. 保護スリーブ
- I. リシースパッド
- J. リシスマーカ

フローダイバーターのサイズ

表示径 (mm) ^{注1)}	展開後フローダイバーター 径(mm)	表示長(mm) ^{注2)}
2.50	2.75	10, 12, 14, 16, 18, 20
2.75	3.00	10, 12, 14, 16, 18, 20
3.00	3.25	10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35
3.25	3.50	10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35
3.50	3.75	10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35
3.75	4.00	10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35
4.00	4.25	12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35
4.25	4.50	12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35
4.50	4.75	12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35
4.75	5.00	12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35
5.00	5.25	12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35

注 1) 親動脈径に近い表示径のモデルを選択する。

注 2) 動脈瘤ネック部の両端 3mm 以上(合計 6mm 以上)をカバーする表示長のモデルを選択する。

3. 原材料

Pipeline Flex フローダイバーター

フローダイバーター :

白金/タングステン合金、コバルト/ニッケル/クロム/モリブデン合金、MPC ポリマー(Shield モデルのみ該当)

デリバリーシステム :

ステンレス鋼、白金/タングステン合金、白金/イリジウム合金、ポリテトラフルオロエチレン、ポリイミド、シリコーン樹脂、スズ/銀合金

【使用目的又は効果】

本品は、内頸動脈の錐体部から床上部及び椎骨動脈における、外科的手術やコイル塞栓術での治療が困難な、最大瘤径が 5mm 以上、且つワイドネック型(ネック長が 4mm 以上、若しくはドーム/ネック比が 2 未満)の頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療に使用される(破裂急性期の動脈瘤を除く)。

【使用方法等】

*1. 組合せて使用する医療機器

本品の使用には、弊社が指定する併用医療機器を用いる。

併用医療機器	販売名
マイクロカテーテル	マークスマン マイクロカテーテル (承認番号:22400BZX00341000)
	Phenom カテーテル (承認番号:30100BZX00190000)
サポートカテーテル	Navien ディスタルサポートカテーテル (承認番号:22700BZX00080000)
	Phenom Plus カテーテル (承認番号:30500BZX00098000)

2. 使用方法

- 1) 医療機関の標準的な手技に従い、抗凝固剤及び抗血小板剤を投与する。
- 2) 血管内治療における標準的なエックス線透視の下、サポートカテーテルを介して、動脈瘤の遠位端を 20mm 以上越えたところまで、マイクロカテーテルの先端を送達させる。本品を挿入する前に、マイクロカテーテルをゆっくり引き戻し、マイクロカテーテルのたるみをなくす。

- 3) 本品のサイズ選択においては、親動脈径に近い表示径のモデルを選択する。
 - 4) 本品のサイズ選択においては、動脈瘤ネック部の両端 3mm 以上(合計 6mm 以上)をカバーする表示長のモデルを選択する。
 - 5) 包装からパッケージフープを取り出し、パッケージフープの青色クリップから、イントロデューサーシーズの遠位端を引き出す。
 - 6) パッケージフープからデリバリーシステムが現れるまで引き出す。
 - 7) マイクロカテーテルのハブに取り付けた回転止血バルブ(RHV)に持続フラッシュのためのチューブを接続後、イントロデューサーシーズを挿入し、R HV を閉じる。マイクロカテーテルに本品を挿入する前に、イントロデューサーシーズの近位端でヘパリン加生理食塩液が逆流していることを確認する。
 - 8) RHV にイントロデューサーシーズを押し進める。マイクロカテーテルのハブに、シーズの遠位端が完全にはめ合わされていることを目視により確認する。
 - 9) RHV をしっかりと締め、イントロデューサーシーズをハブに確実に固定する。
 - 10) イントロデューサーシーズの近位端までデリバリーシステムの近位端を進める。
 - 11) イントロデューサーシーズを抜去する。
 - 12) デリバリーシステムの遠位端がマイクロカテーテルの遠位端に到達するまで、マイクロカテーテル内にデリバリーシステムを押し進める。
 - 13) デリバリーシステムとマイクロカテーテルの先端が揃つたら、フローダイバーターが適切な位置にあることを確認する。動脈瘤ネック部の遠位側を 3mm 以上越えたところに、フローダイバーターの遠位端が展開できる位置であること。
 - 14) マイクロカテーテルを引き戻しながらデリバリーシステムを押す操作を行って、フローダイバーターの留置を開始する。
 - 15) フローダイバーター遠位端の展開に成功したら、デリバリーシステムを押して、14)と同様の操作によりフローダイバーターの残りの部分を展開する。リシース操作の他に、デリバリーシステムを RHV で固定して、マイクロカテーテルと一体として操作することにより、一連の操作が容易になる。
 - 16) リシース操作: フローダイバーターの留置に際し、デリバリーシステムを引き戻しながらマイクロカテーテルを押し進めることで、リシースができる。
- リシスマーカーがマイクロカテーテルの遠位エックス線マーカに到達するまでは、フローダイバーターを引き戻すことができる(下図 3 参照)。
- リシースは、デリバリーシステムの遠位マーカが完全にマイクロカテーテル内に引き戻された時に完了する。本品はフローダイバーターのリシースが 2 回まで行えるように設計されている。

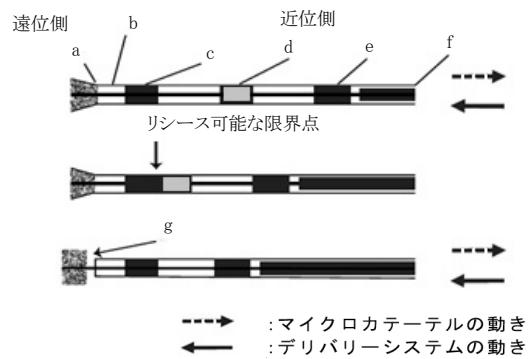


図 3 エックス線透視下で見たリシースの仕組み

- a. フローダイバーターの近位端
- b. マイクロカテーテル
- c. マイクロカテーテルの遠位エックス線マーカ
- d. リシスマーカー
- e. 近位バンパー
- f. デリバリーワイヤ
- g. 展開後のデバイス
- : マイクロカテーテルの動き
← : デリバリーシステムの動き
- 17) フローダイバーターを完全に展開した後、エックス線透視下でマイクロカテーテルをフローダイバーターの内腔に通して進める。この時、留置したフローダイバーターにマイクロカテーテルが接

- 触して動かないよう注意する。マイクロカテーテルの先端がフローダイバーターの遠位に到達したら、デリバリーシステムをマイクロカテーテルの先端に引き戻す。
- 18) 展開したフローダイバーターが血管壁と完全に密着し、キンクがないことをエックス線透視下で注意深く確認する。フローダイバーターが完全に密着していない、あるいはキンクがある場合、バルーンカテーテル、マイクロカテーテル又はガイドワイヤーを用いて完全に展開させることを検討する。
- 19) 複数のフローダイバーターの留置が必要な場合は、1つ目のフローダイバーター留置後、留置したフローダイバーターを越えた位置にデリバリーシステムを維持し、マイクロカテーテルをデリバリーシステムに被せて押し進め、標的部位にマイクロカテーテルを配置する。適切なフローダイバーターを選択し、標準手技により留置する。

[使用方法等に関する使用上の注意]

1. 本品の使用にあたっては、ヘパリン加生理食塩液を用いてマイクロカテーテルを持続的にフラッシュすることを推奨する。
2. フローダイバーターの展開後の長さはイントロデューサースに格納されている状態から大幅に短縮する(50~70%)。フローダイバーターを展開するときは、表示長、ランディングゾーン及びデバイスの短縮を考慮に入れること。
3. サイズ選択においてフローダイバーターの表示径を、標的動脈瘤の親動脈の遠位又は近位側の最大血管径とほぼ等しくなるように選択すること[不適切なサイズ選択は不適切な留置や不完全な展開、フローダイバーターの移動及び過伸張の原因となる可能性がある]。
4. 他の血管内ステントを留置している場合、本品の適切な留置操作を妨げる可能性がある。
5. 2回を超えるリシース(フローダイバーターの再収納)操作については、有効性及び安全性が確立されていない[3回以上のリシース操作は、フローダイバーターの遠位又は近位端に損傷が起こる可能性がある]。
6. フローダイバーターの展開において、マイクロカテーテルを同時に引き戻さずにデリバリーシステムを押し進めると、血管内の遠位で、フローダイバーターの開口端が動き、フローダイバーター又は血管が損傷するおそれがある。
7. フローダイバーター展開中は、エックス線透視下で先端コイルを注意深く観察すること。
8. デリバリーシステム回収時に、留置したフローダイバーター内でマイクロカテーテルを進められない場合は、フローダイバーター内でデリバリーシステムを慎重に抜去すること。
9. デリバリーシステムをマイクロカテーテルに引き戻せない場合は、慎重にデリバリーシステムとマイクロカテーテルを一体としてゆっくりと抜去すること。
10. フローダイバーターを完全に展開した後は、回収することはできない。
11. デリバリーシステムには、遠位端から 125cm 以内にセーフティマーカがある。
12. セーフティマーカは、135cm 以上のマイクロカテーテルとの併用を意図している。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 1) 標準的な医療行為に従い、適切な抗血小板薬並びに抗凝固薬を投与すること。
- 2) 動脈瘤の血栓化は、マスエフェクトにより既存の症状を悪化させたり、新たな症状を引き起したりすることがあり、その結果、内科的治療が必要な場合がある。
- 3) フローダイバーターを複数留置すると、虚血性合併症のリスクが増加するおそれがある。
- 4) フローダイバーターを完全に展開した後に位置の再調整を行わないこと。
- 5) 標的血管径よりも大きな表示径の製品を使用すると、有効性が低下する可能性があるとともに、フローダイバーターの短縮が起こりにくいことで、フローダイバーターの長さが予測より長くなり、安全性のリスクが増大する可能性がある。
- 6) 本品を用いた手技は高画質の透視観察下で行うこと[本品及び併用機器を認知できず、手術手技が困難又は不可能となるおそれがある]。
- 7) 血管内でフローダイバーターの位置決めが適切にできない場合には、本品を展開しないこと。

- 8) 本品を留置することで、血管の側枝の開存性が保てなくなることがある。
- 9) 併用機器を、留置したフローダイバーターの内腔を通過させる場合には、十分注意すること[併用機器等の損傷あるいはフローダイバーターが移動するおそれがある]。
- 10) 標的動脈瘤部位の親動脈にコイル留置用ステント又は脳動脈ステントの留置既往歴がある患者には使用しないこと[本品の適切な留置の妨げになるおそれがある]。
- 11) 留置手技後にフローダイバーターが移動又は短縮し、重篤な有害事象や死亡に繋がるおそれがある。
- 12) 留置手技後のフローダイバーターの移動の原因として、
 - ・不適切なサイズのものを留置(例: 小さいサイズのものを選択)
 - ・展開時の血管壁への密着不良
 - ・留置時の引き伸ばし
 - ・血管攣縮
 - ・極端な血管径の変化
 - ・血管の屈曲構造
 などが含まれるが、これらに限定されるものではない。
- 13) 高度の屈曲、狭窄又は狭小な親血管を有する解剖学的構造の患者においては、フローダイバーターが展開困難又は展開不能となり、フローダイバーター及びマイクロカテーテルの破損を引き起こすおそれがある。
- 14) デリバリー時の負荷により起こり得る問題を軽減するため、以下の方法で負荷を抑える。
 - ・マイクロカテーテルとデリバリーシステムを一体として引き戻して、マイクロカテーテルを血管の内側屈曲部まで下げる。
 - ・位置ずれを避けるため遠位端の動きを最小限にしながら、マイクロカテーテルの中でデバイスが前進するまでシステムを下げ続ける。
 - ・マイクロカテーテル内の負荷を低減させ続けてデリバリーシステムを再度押し進める。これをデバイスが屈曲部位を通過してデリバリーの負荷が減少するまで繰り返す。
- 15) 内頸動脈の海綿状静脈に位置する瘤を含め、硬膜外に位置する小型及び中型の症候性の頭蓋内動脈瘤については、治療のリスクがペネフィットを上回るおそれがある。硬膜外の小型及び中型の症候性の頭蓋内動脈瘤の破裂リスクは、無視できるほどではないにしても極めて低い。
- 16) MRI 適合性として、非臨床試験の結果、本品留置後に以下の条件で安全にスキャンできることを確認している:
 - ・静磁場強度: 3 テスラ以下
 - ・空間勾配磁場: 720 ガウス/cm 以下
 - ・最大全身平均比吸収率(SAR): 4.0W/kg、スキャン時間: 15 分
 フローダイバーターは 3 テスラの MR システムで、最大全身平均比吸収率(SAR)4.0W/kg、15 分間で 0.6°C 未満の温度上昇を認めた。

フローダイバーターにより、局所磁場のゆがみやアーチファクトが生じ、その結果、MR 画像の品質が低下する可能性がある。

標準的な撮影条件(3.0 テスラ)で実施した非臨床試験では、フローダイバーター(5.0mm)のアーチファクトは 4mm 未満であった。フローダイバーターにより生じたアーチファクトが血管の開存を評価する際に MR 画像の精度を低下させる可能性がある。

撮影領域がフローダイバーターの留置部と同じ領域や比較的近い場所にある場合、MR の画質が低下することがある。このため MR パラメータを調整する必要がある。

- **17) 橢骨動脈からアクセスする場合には、施設の手順に従いスクーリーニングを実施し、橢骨動脈へのアクセスが患者に適しているか確認すること。
- **18) 橢骨動脈からのアクセスについては、患者の病変性状や全身状態、及び脳卒中発生リスクを総合的に評価し、慎重に適用すること。

2. 相互作用

- 1) 弊社が指定しているもの以外のマイクロカテーテル及びサポートカテーテルを本品と併用した時の有効性及び安全性は確立されていない。
- 2) 患者及び医療従事者のエックス線被ばく量を最小限にするために必要なすべての予防措置(遮蔽、時間短縮等)を講じること。

- 3) フローダイバーターにより磁気共鳴血管造影(MRA)の撮像時に局所磁場のゆがみやアーチファクトが生じ、頭蓋内動脈瘤治療の評価画像の質が低下するおそれがある。

3. 不具合・有害事象

本品の使用に伴い、以下のような不具合・有害事象の可能性がある。但し以下に限定されるものではない。

1) 重大な不具合

- ・本品の変形、破壊及び動作不良
- ・本品の破損(予期しない本品又は構成品の離断を含む)
- ・フローダイバーターの移動、短縮又は誤留置
- ・標的部位へのデリバリー不成功
- ・抵抗/摩擦
- ・フローダイバーターの展開不成功
- ・フローダイバーターの予期せぬ展開
- ・併用機器との干渉
- ・機器の材料に対する反応

2) 重大な有害事象

- ・死亡
- ・出血性事象
- ・動脈瘤の破裂や穿孔
- ・親動脈の解離及び穿孔
- ・血管損傷及び穿孔を含む血管障害
- ・脳血管合併症(脳卒中、脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳内出血、くも膜下出血を含む)
- ・血管閉塞(穿通枝を含む)
- ・空気、血栓、コレステロール片やデバイス部品による塞栓
- ・フローダイバーターにより覆われた側枝血管又は親動脈の狭窄や血栓症
- ・遠位塞栓
- ・神経脱落
- ・脳神経障害
- ・末梢神経障害
- ・錯乱、昏睡や記憶障害を含むその他の精神状態の変化
- ・血腫、浮腫、瘤増大等によるマスエフェクト
- ・血管収縮
- ・発作
- ・動静脈瘻
- ・水頭症
- ・仮性動脈瘤
- ・感染性脳動脈瘤
- ・失明、視力・視覚障害、眼障害
- ・感染症
- ・アレルギー反応及び臓器不全を含む造影剤に対する有害事象
- ・放射線曝露に伴う有害事象
- ・麻酔及び関連手技に伴う有害事象
- ・抗血小板薬/抗凝固薬の使用に伴う有害事象
- ・脳動脈瘤の不完全閉塞
- ・治療に対する反応性の減弱
- ・局所の疼痛、感染、動静脈や隣接神経等の損傷を含む動脈穿孔の合併症
- ・穿刺部位の損傷

** 血腫、出血、炎症、感染、壞死、疼痛・圧痛及び肉芽腫、皮膚の変色、神経損傷、後腹膜出血等の穿刺部合併症

- ・脳血管内又は頭蓋内治療の後遺症
- ・めまい・ふらつき
- ・発熱
- ・頭痛

- ・嘔吐、嘔氣
- ・破損部品の体内遺残
- ・低血圧、高血圧
- ・頻脈、徐脈等の不整脈
- ・貧血、血小板減少
- ・アレルギー反応
- ・臓器不全
- ・脳神経麻痺
- ・視覚症状(一時的又は永続的)
- ** 手の機能不全

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 1) 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等に対する本品の有効性及び安全性は確立されていない。

5. その他の注意

- 1) 動物試験において、4本以上のフローダイバーターを重複留置することについては、安全性及び有効性が確立されていない。
- 2) 本品とコイルを併用した脳動脈瘤治療の有効性及び安全性は確立されていない。
- 3) 本品による治療前60日以内にくも膜下出血があった患者における有効性及び安全性は確立されていない。
- 4) 破裂動脈瘤に対する本品の有効性及び安全性は確立されていない。
- 5) 瘤から分岐が出ている動脈瘤に対する本品の有効性及び安全性は確立されていない。
- 6) 紗錐状(解離性等)の動脈瘤に対する本品の有効性及び安全性は確立されていない。
- **7) 本品を経椎骨動脈からアクセスした場合と、経大腿動脈からアクセスした場合とを直接比較した安全性と有効性は示されてない。

【臨床成績】

1. 海外臨床試験(PUFS 試験)の概要

コイル塞栓術が不適切な内頸動脈の錐体部、海綿静脈洞部又は傍眼動脈部(下垂体、眼動脈、傍前床突起)に位置するワイドネック型の大型又は巨大動脈瘤(ネック部4mm超又は識別できるネックがなく、且つ最大瘤径10mm超)を1個有する患者を対象とし、多施設共同、前向き単群試験が実施された。なお、試験には本品の前位機種であるPipeline Embolization Deviceが使用された。本試験に組み入れられた108例中、被験機器で治療された107例が安全性の評価対象に、又、適格性に合致した103例(103瘤)を有効性の評価対象とした。

有効性主要評価項目「手技180日後の標的頭蓋内動脈瘤(IA)の完全閉塞かつ親動脈の≤50%狭窄」における有効率は72.8%(75/103瘤)[95%事後信頼区間63.5-80.5%]であった。95%CIの下限値は閾値有効率50%を上回り、被験機器の有効性が確認された。

安全性主要評価項目「同側性の重度脳卒中又は脳神経疾患関連死」の発現率は5.6%(6/107例)[95%事後信頼区間2.6-11.7%]であった。95%CIの上限値は閾値安全率20%を下回り、事後確率は0.999979と0.975を上回ったことより、被験機器の安全性が確認された。

本試験における重篤な有害事象の発生率は26.2%(28/107例)であり、死亡は3例であった。又、機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、22例、28件発現した。

表1 重篤な有害事象:PUFS試験(手技後180日)

事象名*	n (%)	件数
解析対象被験者数	107	
合計	18 (16.8%)	44
神経事象	23 (21.5%)	27
脳出血	6 (5.6%)	6
頭痛	4 (3.7%)	4
脳虚血	3 (2.8%)	3
虚血性脳卒中	2 (1.9%)	2

事象名*	n (%)	件数
解析対象被験者数	107	
一過性黒内障	1 (0.9%)	1
動脈損傷	1 (0.9%)	1
頸動脈閉塞	1 (0.9%)	1
緑内障	1 (0.9%)	1
不全片麻痺	1 (0.9%)	1
第3脳神経障害	1 (0.9%)	1
眼筋麻痺	1 (0.9%)	1
網膜動脈塞栓症	1 (0.9%)	1
後腹膜血腫	1 (0.9%)	1
心室細動	1 (0.9%)	1
霧視	1 (0.9%)	1
視力障害	1 (0.9%)	1
非神経事象	13 (12.1%)	17

*:MedDRAに基づく
安全性主要評価項目のKaplan-Meier法による3年間の推定累積発現率は5.6%であった。

2. 国内臨床試験の概要

海外臨床試験と同じ患者を対象とし、多施設共同、前向き単群試験を実施した。

なお、抗血小板療法については、以下のように規定した。

手技7日以上前よりアスピリンに加え、クロビドグレル、チクロピジン、シロスタゾールより1剤以上を被験者に投与した。

手技後については、アスピリンは少なくとも手技180日後まで、クロビドグレル、チクロピジン、シロスタゾールより1剤以上を少なくとも手技90日後まで被験者に投与した。

各薬剤の用量は、年齢・体重・症状に応じて、各々の添付文書を参照し、適切に調節した。

本試験には20～75歳の22例の患者が組み入れられた。本試験に組み入れられた22例を安全性の評価対象集団と規定し、留置不成功の1例を除く21例を有効性の評価対象集団とした。

本試験における主要評価項目「手技180日後の標的頭蓋内動脈瘤(IA)の完全閉塞かつ親動脈の≤50%狭窄」である有効率は61.9%(13/21例)[95%信頼区間38.4-81.9%]であった。主要評価項目の基準を満たさなかった症例の内訳は動脈瘤残存4例、ネック残存2例、死亡による判定不能2例であった。又、動脈瘤残存の1例については中程度(>75～100%)の親動脈の狭窄を併発していた。

安全性の評価項目「同側性の重度脳卒中又は脳神経疾患関連死」の発現率は9.1%(2/22例)で、該当する2例はくも膜下出血により死亡した。

本試験における機器との因果関係が否定できない有害事象は、下表のとおりであった。そのうち、重篤な有害事象は、くも膜下出血(2例)、頭蓋内動脈瘤(1例)であった。脳梗塞についてはいずれも無症候性であり、軽度の事象であった。

表2 機器との因果関係が否定できない有害事象：国内臨床試験(手技後180日)

事象名*	n (%)	件数
解析対象被験者数	22	
合計	15 (68.2%)	20
神経系障害	14(63.6%)	18
脳梗塞	9 (40.9%)	9
頭痛	4 (18.2%)	4
くも膜下出血	2 (9.1%)	2
三叉神経痛	1 (4.5%)	1
第6脳神経障害	1 (4.5%)	1
頭蓋内動脈瘤	1 (4.5%)	1
眼障害	1 (4.5%)	1
斜視	1 (4.5%)	1

*:MedDRA/Jに基づく

3. 海外臨床試験(PFLEX試験)の概要

内頸動脈(末端部まで)又は後下小脳動脈までの椎骨動脈部に未破裂頭蓋内動脈瘤を有する患者を対象とし、多施設共同、前向き単群試験が実施された。なお、本試験はShieldモデルを用いた留置術の安全性評価にかかる事象発生の有無について、調査するために行われたものであり、標的動脈瘤の部位及び動脈瘤サイズは本邦の適応と合致していない。

被験者50例に対し標的動脈瘤50瘤が治療された。被験者の平均年齢は53.0±13.01歳であった。被験者のうち女性は82.0%(41/50例)、白人74.0%(37/50例)であった。標的動脈瘤のうち、98%(49/50例)が囊状動脈瘤であり、2%(1/50例)が紡錘状であった。

全体の94%(47/50瘤)の動脈瘤が内頸動脈に位置しており、6%(3/50瘤)が椎骨動脈に位置していた。12%(6/50瘤)で過去に破裂歴があった。48%(24/50瘤)が小型動脈瘤(7mm未満)であり、28%(14/50瘤)が中型(7-12mm)、22%(11/50瘤)が大型(13-24mm)、2%(1/50瘤)が巨大(≥25mm)であった。

安全性主要評価項目は、手技後1年までに治療動脈の支配領域における重度脳卒中又は脳神経疾患関連死の発現した被験者の割合であったが、発生率は0%であった。

副次性評価項目である手技後1年までの被験機器に関連する神経学的事象は、7例(14%)に報告され、下表のとおりであった。6例(12.0%)が非重篤、1例(2.0%)が重篤と判定された。非重篤の6例はいずれも親動脈狭窄と分類され、無症候性であった。重篤と判定された1例は頸動脈血栓症であった。

表3 機器に関連する神経学的事象：PFLEX試験(手技後1年)

事象名*	n/N (%) [件]
動脈狭窄	6/50 (12.0%) [6]
頸動脈血栓症	1/50 (2.0%) [1]

*:MedDRAに基づく

4. 海外臨床試験(PREMIER試験)の概要

内頸動脈(終端部までもしくは椎骨動脈から後下小脳動脈における小型又は中型(12mm以下)、且つワイドネック型(ネック長が4mm以上又はドームネック比が1.5以下)の頭蓋内動脈瘤を有する患者を対象とし、多施設共同、前向き単群試験が実施された。被験機器(Flexタイプ及びFlexタイプの前位機種)による治療が試みられた141例を安全性及び有効性の評価対象とした。

有効性主要評価項目「手技後1年時点における標的動脈瘤の完全閉塞。但し、親動脈に顕著な狭窄(50%超)又は標的動脈瘤が再治療されていないこと。」における有効性主要評価達成率は76.71%[97.5%片側信頼区間下限69.67%]であった。97.5%片側信頼区間下限値は事前に設定した閾値50%を上回り、本治験の有効性主要評価が達成された。

安全性主要評価項目「手技後1年時点における治療動脈の支配領域における重大な脳卒中あるいは脳神経疾患関連死」の発現率は2.17%[97.5%片側信頼区間上限6.51%]であった。97.5%片側信頼区間上限値は事前に設定した閾値15%を下回ったことから、本治験の安全性主要評価が達成された。

本試験の手技後1年時点における機器との因果関係を認めた脳神経疾患関連有害事象の発現率は7.8%(11/141例)であり、脳神経疾患関連死は1例であった。

**表 4 機器との因果関係を認める脳神経疾患関連有害事象
(CEC 評価): PREMIER 試験(手技後 1 年)**

有害事象名*	脳神経疾患関連 有害事象発現率	重篤度による内訳	
		重篤	非重篤
総計	11/141 (7.8%) [12]	9/141 (6.4%) [9]	3/141 (2.1%) [3]
脳神経疾患関連死	1/141 (0.7%) [1]	1/141 (0.7%) [1]	0
脳卒中	6/141 (4.3%) [6]	4/141 (2.8%) [4]	2/141 (1.4%) [2]
同側性 頭蓋内出血	3/141 (2.1%) [3]	3/141 (2.1%) [3]	0
標的動脈瘤の再治療	4/141 (2.8%) [4]	4/141 (2.8%) [4]	0
脳梗塞	2/141 (1.4%) [2]	1/141 (0.7%) [1]	1/141 (0.7%) [1]
同側性 視力消失	1/141 (0.7%) [1]	0	1/141 (0.7%) [1]

*:MedDRAに基づく

% (発現例数/解析対象例数) [件数]

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

直射日光を避け、乾燥した涼しい場所で保管すること。

2. 有効期間

有効期間は自己認証(当社データ)による。

有効期間については外装表示参照。

【承認条件】

1. 脳動脈瘤治療に関する十分な知識・経験を有する医師により、同治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療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、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 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、その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。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis, Lancet, 2000;12:1895-1897

*2. 文献請求先

日本メトロニック株式会社

カスタマーサポートセンター 0120-998-167

*【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者： 日本メトロニック株式会社

カスタマーサポートセンター 0120-998-167

製造業者： マイクロセラピューティックス社(米国)

[Micro Therapeutics, Inc.]