

審査報告書

平成 21 年 12 月 8 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 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一 般 的 名 称] : 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材

[販 売 名] : コッドマン エンタープライズ VRD

[申 請 者] : ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 21 年 3 月 12 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 21 年 12 月 8 日

[類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] : 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
[販売名] : コッドマン エンタープライズ VRD
[申請者] : ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申請年月日] : 平成 21 年 3 月 12 日

審査結果

本品は、外科的治療が困難なワイドネック型脳動脈瘤にコイル塞栓術を実施する際に、脳動脈瘤内に留置された塞栓コイルの親動脈への突出・逸脱を防ぐために親動脈に留置する筒型メッシュ状の血管再建デバイス (Vascular Reconstruction Device、以下「VRD」という。) と VRD をマイクロカテーテルに挿入し、標的部位にデリバリーするイントロデューサー及びデリバリーワイヤーである。

外科的治療が困難なワイドネック型脳動脈瘤患者を対象に本品の臨床使用時の有効性及び安全性の評価を目的として米国臨床試験が実施され、本邦の医療環境への適合性を確認することを目的に国内臨床試験が実施された。主要評価項目である手技的成功は、米国臨床試験で 95.5% (21/22)、国内臨床試験で 100% (15/15) であり、いずれも高い成功率で、コイル塞栓術の施行が可能であった。安全性に関して、米国臨床試験において本品が留置された 28 例中 20 例に 57 件、及び国内臨床試験 15 例中 15 例に 82 件の本品あるいは手技に関連する有害事象が認められた。これらの有害事象は、患者の基礎的疾患に起因すると考えられる有害事象、コイル塞栓術等の血管内治療における一般的な手技に関連すると考えられる有害事象が大半であり、本品の使用そのものに起因するものは VRD の離脱失敗 (1 例/1 件)、VRD 内腔狭窄 (1 例/1 件)、VRD の密着不良 (1 例/1 件) であった。また、本品を用いて介入治療した際の、後遺障害につながった有害事象の発生率は、コイル単独で行う一般的なコイル塞栓術と同等であり、本品の適応となる「外科的治療が困難なワイドネック型脳動脈瘤」を治療せずに経過観察した場合の潜在的リスクを下回るものであると判断した。

非臨床試験として、VRD 及びデリバリーシステムに要求される物理的、化学的試験の成績が提出された。また、ウサギ病態モデル及び正常なブタを用いて、本品留置後の有効性及び安全性に関する非臨床試験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、本品を承認して差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、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

本品はコイル塞栓術時のコイル塊の親動脈への突出・逸脱を防ぐために使用される。対象患者：外科的手術（クリッピング術など）又は塞栓コイル単独のコイル塞栓術では治療困難なワイドネック型（ネック部が4 mm 以上又はドーム/ネック比が2未満）脳動脈瘤のうち、2.5～4 mm 径の親動脈に最大径7 mm 以上の未破裂脳動脈瘤を有する患者

承認条件

1. ワイドネック型脳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、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 脳動脈瘤に対するコイル治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

審査報告

平成 21 年 12 月 8 日

1. 審議品目

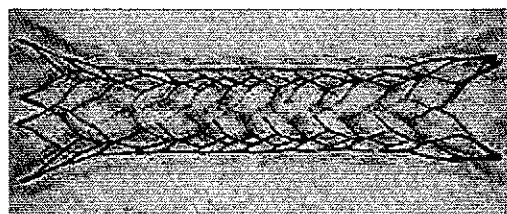
[類 別]	機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一 般 的 名 称]	中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
[販 売 名]	コッドマン エンタープライズ VRD
[申 請 者]	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 21 年 3 月 12 日
[申請時の使用目的]	本品はコイル塞栓術時のコイル塊の親動脈への突出・逸脱を防ぐために使用される。 対象患者：外科的手術（クリッピング術など）又は塞栓コイル単独のコイル塞栓術では治療困難なワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満）脳動脈瘤のうち、最大径 10 mm 以上の未破裂脳動脈瘤を有する患者

2. 審議品目の概要

本品は、外科的治療が困難であり、コイル単独での塞栓治療が困難なワイドネック型脳動脈瘤にコイル塞栓術を実施する際に、脳動脈瘤内に留置された塞栓コイルの親動脈への突出・逸脱を防ぐために親動脈に留置する筒型メッシュ状の血管再建デバイス（Vascular Reconstruction Device、以下、「VRD」という。図 1）と VRD をマイクロカテーテルに挿入し、標的部位にデリバリーするイントロデューサー及びデリバリーワイヤーである。



展開時



拡張後

図 1 VRD の外観図

VRD は、クローズドセルデザインを有するニッケルチタニウム合金製の自己拡張型ステント様メッシュであり、視認性の向上を目的として両端にタンタル製のコイルマーカを有する。VRD の外径は 4.5 mm のみであるが、長さに関しては、留置する動脈瘤のサイズ及び親血管の状況に合わせて適切に選択できるよう、14, 22, 28, 37 mm の 4 サイズがある。

VRD の拡張力は、**VRD**への**VRD**を**VRD**とするため、**VRD**な**VRD**よりも**VRD**設計されているが、両端をフレア形状にすることにより、血管内における安定性が高められており、動脈瘤のネック部両端に少なくとも5mmのランディングゾーンを設けて親動脈に留置される。VRDはデリバリーワイヤーにマウントされた形で、イントロデューサー内に収められている(図2)。VRDはデリバリーワイヤーにより、マイクロカテーテル内を通り病変部位まで運ばれ、マイクロカテーテルを引き戻すことにより自己拡張する(図3)。

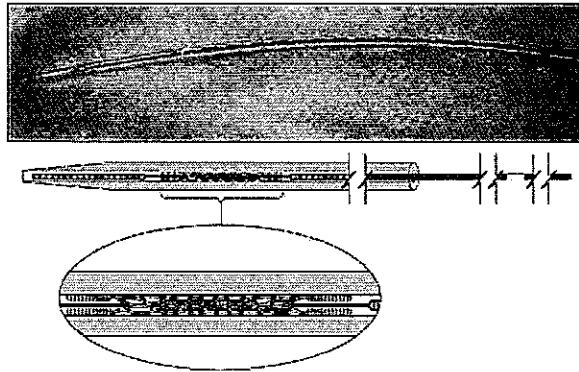


図2 VRDとデリバリーワイヤー及びイントロデューサー

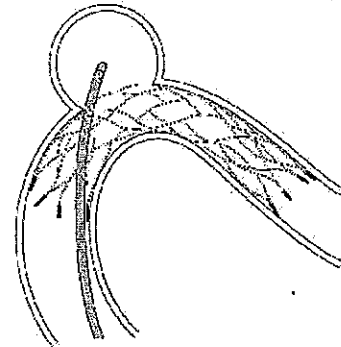


図3 使用模式図

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、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、平成20年12月25日付「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」(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

【起原又は発見の経緯】

脳動脈瘤は、血圧上昇、外傷による血管損傷、感染あるいは遺伝的因子などにより脆弱化した脳動脈部位が血流圧により伸展され膨らむことにより形成される。脳動脈瘤破裂はくも膜下出血などの脳内出血に繋がり、その死亡率は、発症後8時間以内で35%、発症30日以内で47%と高い。初回出血後1ヶ月以内に20~30%程度が再出血し、再出血により死に至る場合も少なくない^{1,2,3}。また、生存した場合でも約30%に重度の後遺症が残るとされている⁴。脳動脈瘤の破裂は、動脈瘤のサイズ、形状、多発性か否か、部位、年齢、家族歴などの複数の要因が関与している。特に、瘤サイズは破裂リスクを表す指標として汎用され、未破裂脳動脈瘤を対象とした国際的大規模試験において、瘤サイズ7mmを境界に瘤破裂の頻度が有意に高くなることが示されており⁵(表1)、19論文(4795患者)のメタ解析において瘤サイズ5mm以上で有意に年間破裂率が上昇することが示されている⁶。本邦

の脳ドックのガイドライン 2008、及び脳卒中治療ガイドライン 2009 はこれらの成績を踏まえ、5～7 mm 以上の場合には脳動脈瘤破裂の危険性が増すことから治療の検討を推奨している^{7,8}。

表 1 国際的大規模臨床試験における脳動脈瘤径と破裂リスク

瘤径	7 mm <	7～12 mm	13～24 mm	<25 mm
破裂リスク	0～0.5%/年	0.5～2.9%/年	2.9～3.7%/年	8.0～10.0%/年

未破裂脳動脈瘤の治療として、外科的に開頭し瘤ネック部を直接クリッピングし、瘤内への血流を遮断するクリッピング術、及び経皮経血管的に塞栓コイルにより脳動脈瘤内部を塞栓し、血流を遮断する血管内コイル塞栓術による治療が行われている。クリッピング術は脳動脈瘤治療の根治療法であり標準的治療法であるが、開頭術の侵襲性や全身麻酔の必要性から、高齢者や全身状態が不良な患者には適用が困難な場合もある。一方、コイル塞栓術はクリッピング術と比較して侵襲性が低く、局所麻酔下での治療も可能であるが、根治療法ではないこと、再疎通のリスクを有するなどの問題点も残存する⁹。

脳動脈瘤のうち瘤ネック部の広い脳動脈瘤は、ワイドネック型脳動脈瘤と呼ばれ、国際的に「ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満」と定義されている¹⁰。ワイドネック型脳動脈瘤にクリッピング術を適用する場合、瘤ネック部が広く開口していることから、親血管より正確に分離してクリップすることは高い技術を要し、瘤の部位によっては治療が出来ない症例も少なくない。一方、コイル塞栓術においても、瘤内の塞栓コイルの親血管への脱落や、逸脱等の問題があり、親血管の閉塞、血栓閉塞、あるいは末梢組織の虚血障害を来す危険性があるため治療に難渋している状況である。

ワイドネック型脳動脈瘤に対するコイル塞栓術の問題点である塞栓コイルの親血管への逸脱を防止するため、瘤ネック部の親動脈にコイル脱落を防止する金属ステントを留置し、塞栓コイルの親動脈への突出・逸脱を防止する Stent neck plasty 法等が試みられているが、国内では適応を有するデバイスがなく、十分な効果が上げられていない。

本品は Stent neck plasty 用として開発された製品で、ワイドネック型脳動脈瘤に対しても有効かつ安全にコイル塞栓術を行うための機器である。

【外国における使用状況】

本品は、欧州諸国において、脳動脈瘤の塞栓術時の使用を目的として 2006 年 10 月に CE マークを取得し、販売を開始している。また、米国において、親動脈径が 3～4 mm のワイドネック型脳動脈瘤（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満）に対するコイル塞栓術時の使用を目的として 2007 年 5 月に FDA より承認され、販売を開始しており、同年 8 月に適用血管径を 3～4 mm から 2.5～4 mm に拡大している。

2009 年 10 月現在、本品は世界  国で約  本の販売実績がある。

【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】

2009 年 8 月現在での不具合及び有害事象の発生率は 1.89% (●件(●本)) であり、機器に関連または関連の可能性を否定できない主要な有害事象は、VRD 血栓症 0.16% (●件)、脳梗塞 0.08% (●件)、外転神経障害などの神経障害系事象 0.13% (●件)、脳動脈瘤の破裂などの出血性事象 0.06% (●件) であった。本品の不具合としては、デリバリーに使用するマイクロカテーテル内に挿入する際に、カテーテルとイントロデューサーの間に隙間があった場合に発生するマイクロカテーテルのハブ内での VRD 展開が最も多く発生し 0.25% (●件)、その他、マイクロカテーテル内での挿入困難 0.15% (●件)、デリバリーワイヤーマーカのアンラベル 0.08% (●件) 等であった。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の有効性及び安全性を確保する製造元規格に従い、VRD に関する仕様として、VRD 拡張力、ラジアル抵抗力、VRD コイルマーカの接続強度、VRD 引張強度、浸漬腐食試験の各項目について品目仕様が設定された。デリバリーワイヤーに関する仕様として、プロキシマルマーカース遠位接合部引張強度、エンゲージメントギャップ引張強度、デリバリーワイヤー先端部引張強度、デリバリーワイヤース遠位接合部引張強度、デリバリーワイヤーの回転脱落試験の各項目について品目仕様が設定された。製品全体に関する仕様として、VRD とデリバリーワイヤーの接続強度、無菌性保証水準、残留エチレンオキサイド濃度、エンドトキシン濃度、生物学的安全性の各項目について品目仕様が設定された。

総合機構は、「ホ.性能に関する資料」中の物理的、化学的試験の結果を含め、仕様に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

経時的な保管安定性を確認するために、1 年実時間保管安定性試験及び 2 年間の加速安定性試験を実施し評価した。試験項目として、品目仕様に設定された試験項目に加え、物理的・化学的特性に関する設計検証試験が行われ、いずれも問題ないとする成績が提出された。また、2 年実時間保管安定性試験が継続中である。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験成績について加速試験条件が適切であり、1 年実時間保管安定性試験と 2 年相当の加速安定性試験の成績が矛盾しないことを確認し、有効期間を 2 年とする申請者の見解を了承した。

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（以下「基本要件」という。）：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、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、これを了承した。

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】

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、化学的試験及び生物学的安全性試験の各結果が提出された。

品目仕様に設定された項目に加え、VRD の物理的、化学的特性として、周期動電位分極腐食試験、最小キック半径確認試験、4 億サイクル拍動疲労試験、MRI 適合性確認試験が行われ、すべて仕様に適合する結果が提出された。VRD 及びデリバリーシステムの物理的・化学的特性として、デリバリーワイヤークリップの目視試験、VRD ストラットの目視試験、イントロデューサー先端部の角度測定試験、イントロデューサー先端部の外径測定試験、イントロデューサーの外径測定試験、イントロデューサーの内径測定試験、イントロデューサーの全長測定試験、デリバリーワイヤのリファレンスマーカー位置測定試験、デリバリーワイヤのディスタルマーカー寸法試験、デリバリーワイヤのプロキシマルマーカー寸法試験、デリバリーワイヤ有効長測定試験、VRD ポジショニングマーカー位置測定試験、エンゲージメントギャップ近位端/VRD ポジショニングマーカー遠位端測定試験、デリバリーワイヤ先端柔軟性試験、VRD 外径測定試験、VRD 均一拡張性試験、VRD フレア外径測定試験、VRD 寸法測定試験、イントロデューサー内におけるプッシュビリティ試験、マイクロカテーテル内におけるプッシュビリティ試験、VRD 展開力試験、粒子物質測定試験、浸漬腐食試験、セル開口部寸法試験が行われ、すべて仕様に適合する結果が提出された。VRD 本体の原材料として使用されているニッケルチタニウム合金は、既承認品「頸動脈用プリサイズ（承認番号：21900BZX00781000、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）」と同一であることから、ニッケル溶出量試験及びニチノール腐食試験などのニッケルチタニウム合金に関する資料の添付が省略された。

生物学的安全性に関しては、VRD と同一の原材料及び製造工程で作成した試験片を用いて細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、急性全身毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、発熱性試験、溶血性試験、部分トロンボプラスチン (PTT) 時間試験、血液適合性試験（血小板/白血球数）、12 及び 26 週間長期筋肉内埋植試験及びウサギ大脳皮質に対する組織反応試験が行われ、いずれも問題ないとする試験成績が提出されている。亜急性毒性試験及び慢性毒性試験については、VRD のマーカー接着に用いている接着剤と充填剤が異なる同等の接着剤を用い、同一の製造工程で作成した試験片を用いて行われ、いずれも問題ないとする試験成績が提出されている。VRD 以外の血液体液に接触する原材料の生物学的安全性に関しては、使用されている原材料について、接触期間が長期に及ぶ同等以上の医療機器において承認前例が認められたため、生物学的安全性試験成績の添付が省略された。

総合機構は、本品はワイドネック型脳動脈瘤のネック部に留置し、コイル塊の血管への突出又は脱落を防ぐための器具であるが、コイル塊を保持する性能はどの様に担保されているか、申請者に説明を求め、以下の回答を得た。

動脈瘤のコイル塞栓術時において本品に求められる性能は、①充填したコイル塊を瘤内に維持するためのラジアルフォース（VRD の外径方向からの負荷に対する抵抗力）を有していること、②留置後の VRD 拡張力により血管内の VRD の位置を維持しつつ、血管壁が損傷しないこと、③コイル塞栓術を実施するため、留置後の VRD セル開口部にマイクロカテーテルが通過できることの 3 点である。①本品のコイル塊を瘤内に維持する性能は、ラジアルフォースの計測によって評価されている。ラジアルフォースの規格値は、ラジアルフォースが最小となる最大適用血管径 4 mm において、直径● mm の脳動脈瘤を治療した場合のワーストケースを想定し設定した。自社で最も重い● インチワイヤー径の離脱式コイルを合計● cm 使用して治療した場合に必要な値は● mmHg であり、これをラジアル抵抗力測定試験の規格値として用いた。VRD のラジアルフォースは、一番短いサイズである 14 mm 長で● mmHg、一番長いサイズである 37 mm 長で● mmHg と規格値を上回っており、コイル塊を瘤内に保持するに十分なラジアルフォースを持つことを確認している。②VRD は正常血管に留置するため、血管壁に損傷を与えないよう血管壁に持続的にかける圧力（持続的外方向力）は脳灌流圧（90 mmHg）と同等以下である必要がある。これに基づき設定された規格値（● mmHg 以下）に対して、VRD の持続的外方向力はその値が最大となる最小適用血管径 2.5 mm において、14 mm 長で● mmHg、37 mm 長で● mmHg といずれも規格を満たした。従って VRD 拡張力は脳灌流圧より低い圧力であり、血管壁に及ぼす影響は小さいと考える。また、VRD の拡張力については、留置位置における保持性能に対し重要であるが、後述する動物試験の成績からも示されているように、本品の形状及び拡張力により、血管壁に損傷を与えることなく、維持できていることが示されている。③本品を用いて治療する際には VRD 留置後に VRD のセルを介してコイル塞栓術を実施することから、血管内に留置後のセル開口部はコイル塞栓術用マイクロカテーテルを通過できる広さを有する必要がある。塞栓コイルと併用が想定されるマイクロカテーテル先端部の最大径が 0.75mm（2.3F）であることから、VRD のセル開口部の規格値は直径● mm 以上と設定した。実際には VRD の直径が最小となる最小適用血管径 2.5 mm において直径● mm 以上のセル開口部を有することを確認しており、コイル塞栓術に使用するマイクロカテーテルは本品のセル開口部を問題なく通過できることを確認している。以上のことから、本品のコイル塊を動脈瘤内に保持する性能を有していると考える。

総合機構は、本品のラジアルフォース、持続的外方向力、VRD のセル開口部径における設計要求仕様は妥当であり、いずれの仕様に対しても満たすとする成績が得られていることから、コイル塊を瘤内に保持するに十分な性能を持つとする説明は妥当と考える。また、意図した性能を発揮できない懸念事項として、留置後のマイグレーションが挙げられるが、末端部にフレア形状を有する特有の形状であること、及び臨床使用において大きな問題と

なっていないことから、適正使用の範囲内においてマイグレーションの問題は小さいと判断した。しかしながら、本品が意図した性能を発揮するには、コイル塊を適切に保持できる適切なランディングゾーンが確保できる部位に、正しく留置されることが条件であるため、本品を使用する医師に対し、十分な講習を行い、注意喚起することが必要と考える。

以上、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、専門協議の議論を踏まえ、特段の問題はないと判断した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能を裏付ける試験として、仕様の設定に関する資料に記載した項目のうち、残留エチレンオキサイド濃度及びエンドトキシン濃度試験が実施され、全てにおいて問題ないとする結果が提出された。また、動物試験として、ウサギ長期性能評価試験及び、ブタ急性期性能評価試験が行われた。

ウサギ長期性能評価試験においては、本品が使用目的に合致したデリバリー性能及び留置性能を有することを評価する目的で、脳血管内治療の専門医によりウサギの腕頭動脈にエラスターゼによる動脈瘤を人為的に発生させた動脈瘤モデルに対し、VRD（22 mm）を用いた留置手技及び最大 180 日（観察期間：30, 90, 180 日）までの経過観察を行った。急性期性能評価として、デリバリーに用いるマイクロカテーテルとの適合性、留置部位へのデリバリー性能、VRD マーカーの視認性、VRD の留置性能、コイル塞栓に用いるマイクロカテーテルとの適合性及びコイル塊を支持する性能について評価が行われ、長期性能評価として、組織学/組織病理学的属性、内腔の開存性、形態測定分析、血管造影上の塞栓率及びコイル塊を支持する性能について評価した。急性期評価の各項目について、ほぼ全ての項目において優秀、良好または満足と評価され、長期性能評価では留置後 30 日以内に内皮化を認め、血管内腔の開存、コイル塞栓術の成功、コイル塊の支持等の各評価項目について良好な成績であることが確認された。留置部位における組織学的観察において、特段の異常は観察されず、本品留置に伴う血管損傷は小さいことが確認された。また、安全性においては、主な有害事象として「VRD の血栓化」と「ストラットの破断」が認められた。

ブタ急性期性能評価試験においては、本品のサイズバリエーションによりマイクロカテーテル内における摩擦抵抗、展開時の操作及びリキャプチャー性能の違いを評価する目的で、脳血管内治療の専門医により、ヒト脳血管を模擬したブタ動物モデルに対し、各サイズの VRD（14, 28, 37 mm）を用いた留置手技が行われ、1 回のリキャプチャーを含む、本品の準備からコイル塞栓までの留置手技に関する各操作手順の評価が行われた。いずれの手技においても、各サイズの VRD の操作性及び性能は 22 mm 長モデルと同等であることが確認された。

総合機構は、ウサギ長期性能評価試験において見られた有害事象の発生原因について、申請者に見解を求めたところ、以下の回答を得た。

「VRD の血栓化」については被験動物の留置部位の血管が細径であったこと及び被験動

物が抗血小板薬に対する耐性を有するため、試験中に抗血小板療法を実施しなかったことが原因であると考え。また、「ストラットの破断」については、本試験の標的留置部位であったウサギ腕頭動脈特有の拍動や被験動物の運動に起因するものであり、本品が用いられる頭蓋内血管においては想定されないものと考えている。これらの事象は実際の臨床使用においては、発生リスクが低い、またはリスク低減が可能であるものであり、本品の臨床使用に支障はないものと考えられる。

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、ウサギ長期性能評価試験における「VRD の血栓化」に関して、ウサギにおいて見られた血栓化は、抗血小板療法を実施していない条件下で発生していること、後述する臨床試験においても、抗凝固療法不遵守例で血栓塞栓性有害事象が認められていることから、適切な抗血小板療法を実施することにより低減化させることが可能な事象であると判断し、使用時の注意喚起が必要と判断した。また、「ストラットの破断」に関しては、使用した動物の運動及び留置部位特有の拍動に起因する事象であると考え、当該モデルは本品の評価を行うには過酷なモデルであると判断した。なお、臨床試験においては、ストラットの断裂が認められていないことから、現時点でストラットの断裂に対する大きな懸念はないが、より長期的な観察が必要と考える。一方、当該モデルでは動脈瘤ネック部へのデリバリー性能及び留置性能については評価可能であり、試験成績に特段の問題は確認されていないことから、臨床使用における本品の設計コンセプトの妥当性が確認できたものと判断した。

【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、ブタを用いたデリバリー性能試験の試験成績が添付された。ヒト脳血管を模擬したブタ頸動脈の高度な蛇行を有する部位を模擬病変部とし、長いサイズの VRD (28 mm, 37 mm、各 20 本) を標的血管にデリバリーし、一度のリキャプチャーが可能であることを確認した。また、37 mm デリバリー性能試験においては、併用するマイクロカテーテルについて、ディスタル部の先端柔軟長が短いもの (5 cm) を選択することにより、より良好な操作性能を得られることが確認された。

総合機構は、本品の使用方法を裏付ける試験に関する資料について、性能を裏付ける試験として提出されたウサギ長期性能評価試験及び、ブタ急性期性能評価試験と合わせて評価した結果、本品の使用方法に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

EN ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」に準拠し、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。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、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準に関する資料が提出され、本品の品質を担保するため適切に実施されることを確認した。

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、ワイドネック型脳動脈瘤患者を対象に本品の臨床使用時の有効性及び安全性の評価を目的として米国臨床試験及び欧州臨床試験が実施され、本邦の医療環境への適合性を確認することを目的に国内臨床試験が実施された。このうち米国臨床試験及び国内臨床試験の成績が、臨床試験に関する資料として提出され、欧州臨床試験の試験成績が、参考資料として提出された。

1) 米国臨床試験

米国臨床試験は、破裂または未破裂のワイドネック型脳動脈瘤（ネック径 4 mm 以上、またはドーム/ネック比 2 未満）を有し血管内治療の適応となる患者を対象に、本品の臨床使用時の有効性及び安全性を評価することを目的として、2017 年 1 月～2018 年 12 月にかけて行われた。主要評価項目は手技的成功であり、手技的成功は、「本品の瘤ネック部への適切な留置と VRD 内腔開存及びコイル塊の瘤内維持を認め、かつ術中に重篤な有害事象を認めないこと」と定義され、全てを満たされたとき手技的成功と判定された。副次的評価項目として瘤閉塞率、留置成功、コイル塊の維持、VRD 内腔開存度及び神経学的評価が実施され、24 週の観察が行われた。本試験には 30 例が登録され、そのうち 28 例に 22 mm 長の本品を用いたコイル塞栓術が実施され、破裂脳動脈瘤に対し本品が使用され、試験途中に死亡した 1 例を除いた 27 例において術後 24 週の観察がなされた。試験終了後の解析時に各項目の評価に必要な造影所見が、造影不鮮明等の理由で得られなかったことから、主要評価項目の手技的成功 6 例、副次的評価項目では術直後の瘤閉塞率 4 例、留置成功 2 例、コイル塊の維持 5 例、術後 24 週の瘤閉塞率 2 例、コイル塊の維持 3 例が解析対象から除外された。

主要評価項目の手技的成功は 95.5% (21/22) であった。副次的評価項目である術直後の瘤閉塞率は平均 87.9% (n=24)、留置成功 100.0% (26/26)、コイル塊の維持 100.0% (23/23) であり、術後 24 週の瘤閉塞率は平均 92.0% (n=25)、コイル塊の維持は 95.8% (23/24) であった。また安全性に関して、28 例中 20 例に 57 件の本品あるいは手技に関連する有害事象が認められ、その中で重篤な有害事象は一過性（脳）虚血発作 2 例（2 件）、脳内出血 2 例（2 件）、瘤の再疎通/再増大 2 例（2 件）、出血 1 例（1 件）、第Ⅱ脳神経障害 1 例（1 件）、脳神経麻痺 1 例（1 件）、卒中/脳血管障害 1 例（1 件）の一般的な脳動脈瘤、コイル塞栓術及び血管内治療に見られる有害事象 7 例（10 件）であった。本品の使用によると思われる

特異的な事象は、VRD 内腔狭窄 1 例（1 件）及び VRD の離脱失敗 1 例（1 件）の 2 例（2 件）であった（表 2）。

2) 国内臨床試験

国内臨床試験は、未破裂の最大径 10 mm 以上のワイドネック型脳動脈瘤（ネック径 4 mm 以上、またはドーム/ネック比 2 未満）を有し、外科的手術または塞栓コイル単独のコイル塞栓術の適用が困難な患者を対象に、本邦の医療環境への手技適合性を確認することを目的とし、2017 年 1 月～2018 年 12 月にかけて行われた。主要評価項目は米国臨床試験と同じ評価項目（手技的成功）により評価した。副次的評価項目として瘤閉塞率、留置成功、コイル塊の維持、VRD 内腔開存度及び神経学的評価が実施され、24 週間の観察が行われた。本試験は、少なくとも 22mm 長の VRD6 例を含み、その他のサイズについては、より多様な病変への対応を目的として海外臨床試験後に追加されたサイズの VRD（14 mm, 28 mm, 37mm）を含めて実施された。最終的に登録された全 15 例のうち、6 例に 22 mm 長の VRD が留置され、2 例に 14 mm、5 例に 28 mm、2 例に 37mm 長の VRD が使用され、全例において術後 24 週の観察がなされた。国内臨床試験においては、全例において適切な造影所見が得られたことから、全例を対象に各評価項目の解析が実施された。

米国臨床試験で使用されたサイズと同じサイズである 22 mm 長の VRD を留置した患者における主要評価項目の手技的成功は 100.0%（6/6）であった。同様に 22mm 長について、有効性に関して術直後の瘤閉塞率は平均 92.5%（n=6）、留置成功及びコイル塊の維持はともに 100.0%（6/6）であり、術後 24 週の瘤閉塞率は平均 95.8%（n=6）、コイル塊の維持は 100.0%（6/6）であった。22 mm 長以外のサイズの VRD を留置した患者における主要評価項目の手技的成功は、いずれのサイズにおいても 100.0%であった。有効性に関して、14 mm、28 mm、37mm 長の VRD の術直後の瘤閉塞率は平均 95.0%（14 mm, n=2）、平均 91.0%（28 mm, n=5）および平均 92.5%（37 mm, n=2）、留置成功及びコイル塊の維持はいずれのサイズにおいても 100.0%であり、術後 24 週の瘤閉塞率は平均 97.5%（14 mm, n=2）、平均 91.0%（28 mm, n=5）および平均 85.0%（37 mm, n=2）、コイル塊の維持はいずれのサイズにおいても 100.0%であった。安全性に関して、22 mm 長サイズの VRD で 6 例中 6 例に 25 件の本品あるいは手技に関連する有害事象が認められ、その中で重篤な有害事象は脳卒中/脳血管障害 2 例（2 件）、一過性（脳）虚血発作 1 例（1 件）、脳神経麻痺 1 例（1 件）、一過性健忘 1 例（1 件）であった。また、22 mm 長を含めた全サイズ合計では 15 例中 15 例に 82 件の本品あるいは手技に関連する有害事象が認められ、その中で重篤な有害事象は脳卒中/脳血管障害 5 例（5 件）、一過性（脳）虚血発作 2 例（3 件）、脳神経麻痺 3 例（3 件）、血栓 1 例（1 件）、一過性健忘 1 例（1 件）の一般的な動脈瘤、コイル塞栓術及び血管内治療に見られる有害事象 9 例（13 件）であった。本品の使用によると思われる特異的な事象は、28 mm 群で認められた VRD 密着不良 1 例（1 件）のみであった（表 3）。

本試験では、症例数は限られるものの、各サイズの有効性及び安全性に関して 22mm と

比較して大きな問題はないこと、及び日本の医療環境への適合性が確認された。

3) 欧州臨床試験 (参考資料)

本品の安全性に関して、本品又は手技に関連する有害事象ならびに神経学的評価を、より多くの症例で検討するために、欧州で実施された臨床試験が参考資料として提出された。

欧州 2 カ国 (ドイツ及びルクセンブルグ) で、破裂または未破裂のワイドネック型脳動脈瘤 (ネック径 4 mm 以上、またはドーム/ネック比 2 未満) を有し血管内治療の適応となる患者を対象に、本品の臨床使用時の有効性及び安全性を評価することを目的として、2010 年 1 月～2012 年 12 月にかけて行われた。主要評価項目、副次的評価項目、及び観察期間については、米国臨床試験と同じ条件で行われた。本試験には 31 例が登録され、全例に 22 mm 長の本品が留置され、30 例に対しコイル塞栓術が実施され、追跡調査が行われなかった 1 例を除いた 30 例において術後 24 週の観察がなされた。欧州臨床試験においては、術直後の瘤閉塞率及び留置成功について全例を対象に解析が行われたが、1 例にコイル留置が行われなかったため、手技的成功及び術直後のコイル塊の維持は 30 例を対象に解析が行われ、術後 24 週の評価は追跡が行われていない 1 例を除いた 30 例を対象に解析が実施された。

主要評価項目の手技的成功は 90.0% (27/30) であった。有効性に関して術直後の瘤閉塞率は平均 93.0% (n=31)、留置成功は 96.8% (30/31)、コイル塊の維持は 96.7% (29/30) であり、術後 24 週の瘤閉塞率は平均 93.9% (n=30)、コイル塊の維持は 96.7% (29/30) であった。安全性に関して、31 例中 18 例に 27 件の本品あるいは手技に関連する有害事象が認められ、その中で重篤な有害事象は穿刺部の血腫/血腫 2 例 (2 件)、脳卒中/脳血管障害 2 例 (2 件)、VRD 血栓症 1 例 (1 件)、コイル逸脱/移動 1 例 (1 件)、神経症状の悪化 1 例 (1 件)、頭蓋外/頭蓋内バイパス 1 例 (1 件)、瘤の不完全閉塞 1 例 (1 件)、大腿静脈の感染 1 例 (1 件) の一般的な動脈瘤、コイル塞栓術及び血管内治療に見られる有害事象 5 例 (10 件) であった。本品の使用によると思われる特異的な事象は、VRD 血栓症 2 例 (2 件) のみであった (表 2)。

表 2 各臨床試験における 22 mm 長 VRD の手技成功

	米国試験(n=28)	国内試験(n=6)	欧州試験(n=31)
手技的成功			
術直後	95.5% (21/22)	100.0% (6/6)	90.0% (27/30)
瘤閉塞率*			
術直後	87.9±14.4% (24)	92.5±2.7% (6)	93.0±5.6% (31)
術後 24 週	92.0±13.9% (25)	95.8±3.8% (6)	93.9±10.8% (30)
手技成功**			
留置成功			
術直後	100.0% (26/26)	100.0% (6/6)	96.8% (30/31)

コイル塊の維持			
術直後	100.0% (23/23)	100.0% (6/6)	96.7% (29/30)
術後 24 週	95.8% (23/24)	100.0% (6/6)	96.7% (29/30)
手技あるいは機器に関連する主な有害事象***			
併用機器の不具合	0 (0)	3 (5)	1 (1)
脳神経麻痺	1 (1)	1 (1)	0 (0)
脳卒中/脳血管障害	1 (1)	2 (2)	2 (2)
一過性(脳)虚血発作	3 (3)	1 (1)	0 (0)
血栓	0 (0)	0 (0)	2 (2) ⁺
VRD 密着不良	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* : ()内は評価例数、** : 成功例数/評価例数、*** : 例数(件数)、+ : VRD 血栓症

表 3 国内試験、VRD サイズ別の瘤閉塞率、手技成功及び有害事象

	14 mm長(n=2)	28 mm長(n=5)	37 mm長(n=2)	22 mm長(n=6)
手技的成功				
術直後	100.0% (2/2)	100.0% (5/5)	100.0% (2/2)	100.0% (6/6)
瘤閉塞率*				
術直後	95.0±0.0% (2)	91.0±2.2% (5)	92.5±3.5% (2)	92.5±2.7% (6)
術後 24 週	97.5±3.5% (2)	91.0±6.5% (5)	85.0±21.2% (2)	95.8±3.8% (6)
手技成功**				
留置成功				
術直後	100.0% (2/2)	100.0% (5/5)	100.0% (2/2)	100.0% (6/6)
コイル塊の維持				
術直後	100.0% (2/2)	100.0% (5/5)	100.0% (2/2)	100.0% (6/6)
術後 24 週	100.0% (2/2)	100.0% (5/5)	100.0% (2/2)	100.0% (6/6)
手技あるいは機器に関連する主な有害事象***				
併用機器の不具合	1 (2)	3 (3)	2 (6)	3 (5)
脳神経麻痺	0 (0)	2 (4)	2 (4)	1 (1)
脳卒中/脳血管障害	0 (0)	3 (4)	0 (0)	2 (2)
一過性(脳)虚血発作	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
血栓	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
VRD 密着不良	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

* : ()内は評価例数、** : 成功例数/評価例数、*** : 例数(件数)

本邦における本品の有効性及び安全性の評価に関して、総合機構は以下の点について申請者に見解を求めた。

1. 本邦における適応と異なる患者選択基準にて行われた米国臨床試験をピボタル試験としていることを踏まえ、米国臨床試験によって本邦における本品の有効性及び安全性を確認することの妥当性

2. 本品を用いた介入治療の妥当性
3. 米国試験及び欧州試験において使用されていない 14 mm、28 mm、37 mm サイズに関する臨床上的必要性と、これらのサイズにおける有効性及び安全性が担保できるとする妥当性
4. 重複留置における有効性及び安全性について
5. 脳動脈瘤に対する治療ガイドラインが改定されたことに伴い、本邦では最大径 7 mm 以上の動脈瘤に対し治療が推奨されていることを踏まえ、本品による治療対象となる動脈瘤のサイズの妥当性、治療の有効性及び安全性について
6. 本品留置後の血管内皮化について説明し、その上で、本品留置後の抗血小板療法をどのように推奨していくのかについて
7. 本品の長期的な、有効性及び安全性について

申請者は以下のように回答した。

1. 米国臨床試験の対象患者と本邦の適用患者の違いは、破裂脳動脈瘤患者を含み、瘤サイズが異なっている点である。破裂脳動脈瘤に関しては、米国臨床試験の 30 例中 1 例のみであり、本品を用いた手技は問題なく実施されており、発生した有害事象も未破裂脳動脈瘤で起こり得る事象であったことから、試験成績全体に対する当該症例の影響は低いものと考えられた。瘤サイズに関しては、試験成績への影響を検討する目的で、国内臨床試験の適用基準である瘤サイズ 10 mm を境界として 2 群に分け比較したところ、各評価項目に関して群間に違いは認められなかった。このことから、本品の有効性及び安全性は瘤サイズの影響を受けないと考えられた。また、米国臨床試験と国内臨床試験において、有害事象の発生率に大きな差は認められていない。以上のことから、米国臨床試験成績を本邦に外挿することは妥当と考えた。
2. 本品の手技的成功は、米国臨床試験で 95.5% (21/22)、国内臨床試験で 100% (15/15) であり、いずれも高い成功率で、コイル塞栓術を施行できている。本品を用いていない環境下におけるコイル塞栓術の治療成績を、ワイドネック型か否かで分け再疎通率（瘤閉塞率 10%以上の低下）で評価すると、瘤サイズが 10 mm 未満の非ワイドネック型脳動脈瘤で 3.7～17%、ワイドネック型脳動脈瘤で 23.7～42%と報告されているが^{11,12}、本品の臨床試験における再疎通率は 10.3%(3/29)であり、瘤サイズが 10 mm 未満の非ワイドネック型脳動脈瘤に対する一般的なコイル塞栓術と同様の成績である。安全性に関しては、参考資料である欧州臨床試験を含めて評価したところ、22 mm 長の本品を用いてコイル塞栓術が実施された 65 例中 54 例に 197 件の有害事象が認められ、うち 44 例に本品又は手技に関連する有害事象が発生している。しかし、これらの有害事象は、本品が適応となる患者の基礎的疾患に起因すると考えられる有害事象（浮遊物、霧視等）、コイル塞栓術等の血管内治療における一般的な手技に関連すると考えられる有害事象（頭痛、穿刺部の血腫、出血等）が大半であり、本品の使用そのものに起因

するものはVRD 血栓症（2 例／2 件）、VRD の離脱失敗（1 例／1 件）、VRD 内腔狭窄（1 例／1 件）のみであり、その他のサイズにおける本品の使用そのものに起因するものは28 mm 群で認められたVRD 密着不良1 例（1 件）であった。また、本品を用いて介入治療した際の、後遺障害（mRS スコアで3 以上）につながった有害事象の発生率について、morbidity は0.0%、mortality は1.5%であり、本品の適応となる「外科的治療が困難なワイドネック型脳動脈瘤」を治療せずに経過観察した場合の、脳動脈瘤破裂のリスク^{5,13}、及び瘤の破裂に伴うくも膜下出血の予後⁴ から算出される潜在的リスク、morbidity：1~2.7%/年、及び mortality：1~6.7%/年と同等以下であると考ええる。また、一般的にコイル単独で脳動脈瘤にコイル塞栓術を実施した場合のリスク¹⁴ と同程度である。よって、本品は従来の方法では治療が困難であった脳動脈瘤に対する治療を可能とし、その治療成績が非ワイドネック型の脳動脈瘤に対するコイル塞栓術と同等であり、有害事象の発生率は既存のコイル塞栓術と同程度であることから、本品による介入治療は妥当であると考ええる。

3. 基本的に治療対照となる動脈瘤のネック径を基にVRD のサイズの選択が行われ、ネック両端のそれぞれ5 mm 以上のランディングゾーンを設けて留置が行われる。しかし、標的血管の屈曲、側枝の分岐等の理由により、5 mm より長いランディングゾーンを設け留置することが必要になる場合がある。そのため、様々な病変の形状により適切な長さのVRD の選択が必要となることから、VRD のサイズバリエーションの臨床的必要性は高い。また、一般的に長いステントは短いものに比べて血栓塞栓性事象等の有害事象が発生しやすく、本品においてもサイズの違いによる有害事象の発生頻度への影響が懸念されるため、国内臨床試験成績及び海外の市販後安全性情報から、血栓塞栓性事象を含む有害事象の発現頻度について検討した。その結果、サイズによる影響は認められず、いずれのサイズにおいても米国試験及び欧州試験に用いた22 mm 長と変わらないものであったことから、本品の各サイズの有効性及び安全性は、22 mm 長サイズと大きく変わるものではないと考える。
4. VRD を重複留置した場合には、セル開口部の縮小化によるマイクロカテーテルの瘤内への挿入困難により、適切にコイル塞栓術を実施できない可能性があり、またストラット重畳部での血液の滞留による血栓塞栓性事象など、種々の問題が生じると考えられるため、臨床試験においても重複留置に関する検討は行われておらず、その有効性及び安全性は確認されていない。よって、重複使用によるリスクを回避するため、VRD の重複留置は原則として行わないこととし、添付文書の重要な基本的注意にて2 本以上のVRD を重ねて留置しないよう注意喚起する。また、重複留置を回避するためには適切なVRD サイズの選択が重要であることから、術者教育等を通じて適切な情報提供を行っていく予定である。
5. 瘤破裂率は瘤サイズの増大とともに高まり、国際的大規模試験では7 mm 以下の未破裂脳動脈瘤の破裂率は0~0.5%/年であるのに対して、7~12 mm では0.5~2.9%/年、13~

24 mm では2.9～3.7%/年、25 mm 以上では8～10%/年とされ、7 mm を境界に破裂率の上昇が認められている⁵。また、森田の文献集計では年間破裂率は10 mm 未満では2.5%であるが、10 mm 以上では9.5%とされる¹³。さらに、瘤破裂率は瘤サイズ5 mm を境界に有意に高まることや¹⁵、10 mm を境界に5.5 倍の違いがあること¹⁶が示されている。従って、最大径10 mm 以上の脳動脈瘤は破裂の危険性が高まっているといえ、治療の必要性は高いと考えられる。これらの知見と、当時の国内ガイドライン¹³に従い、最大径10 mm 以上のワイドネック型未破裂脳動脈瘤患者を対象に国内治験を実施したが、国際的大規模試験で7 mm を境界に破裂率の上昇が認められていることを受け、国内ガイドラインが改定されたことを鑑み⁷、本品の治療対象を最大径7 mm 以上のワイドネック型未破裂脳動脈瘤患者とすることの有益性は高いと考える。有効性及び安全性に関しては、海外臨床試験で本品により治療が行われた動脈瘤のドーム幅（最大径）は米国臨床試験で平均8.6 mm、欧州臨床試験で平均7.0 mm であったが、最大径10 mm 以上の患者を対象に実施した本邦における治験と比較して、主要評価項目である手技的成功ならびに副次的評価項目において明らかな差は認められないこと、有害事象の発生頻度にも明らかな差は認められないことから、7.0 mm 以上の治療における本品の有効性及び安全性は担保されているものと考ええる。

6. 臨床試験では、血管内皮化について直接的検討は行っていないが、ウサギ長期性能評価試験において、内皮化について観察を行っており、留置後30日で顕著な内皮化が観察されている。また、臨床試験において術後3ヶ月以降に血栓塞栓性事象は認められていないことから、ヒトにおいても術後3ヶ月で血管内皮化が起きているものと推察される。また、類似医療機器であるBoston Scientific社製の自己拡張型ステントであるNeuroformでは、解剖学的病理検査にて術後4ヶ月の時点でNeuroform全体の血管内皮化が確認されている¹⁷。本邦における治験では、術前2週間及び術後3ヶ月のアスピリン：100～300 mg/日とチクロピジン塩酸塩：200～300 mg/日の併用療法が推奨され、実際はアスピリンと他の抗血小板薬（チクロピジン塩酸塩：100～200 mg/日、クロピドグレル硫酸塩：50～100 mg/日、シロスタゾール：100～200 mg/日）が術前2週間から術後3ヶ月以上使用され、アスピリン（100～200 mg/日）は全例において術後6ヶ月以上の投与が行われた。国内臨床試験では、15例中6例に血栓性有害事象が認められたものの、いずれもカテーテル操作等に起因すると考えられるものであり、血栓症を繰り返し発生した1例を除き、手技当日から1週間以内に発生していた。以上の国内臨床試験において実施された抗血小板療法を根拠に、本品の使用に際し術前2週間から術後3ヶ月のアスピリンと他の抗血小板薬の2剤併用投与及び術後1年までのアスピリン投与を推奨する。
7. 本品の臨床試験における観察期間は24週であり、その後の追跡調査は実施されていない。また、海外における市販後調査は、いずれも症例登録中であり、現時点で臨床試験の長期的な成績は得られていない。本品の臨床試験及び研究報告における最長の観

察期間は12ヶ月間であり、本品を用いた治療を行った8例のワイドネック型脳動脈瘤患者の追跡調査が行われ、平均8ヶ月（6～12ヶ月）の観察が行われた。瘤サイズは平均11.6 mm（5～20 mm）であり、有害事象は4例に9件認められたものの、最終観察時において瘤の再疎通は認められなかった。一方海外では、本品の類似医療機器であるBalt社製のナイチノール及びプラチナ製自己拡張型ステントであるLeoステントの成績も含むものとしては平均20ヶ月（6～36ヶ月）の長期成績が報告されており¹⁸、VRD内腔狭窄（本品；2例/19例、Leo；5例/13例）が確認されたが、これらは親動脈を閉塞する程重大なものではなかった。類似医療機器であるNeuroformについては平均42ヶ月間（6～60ヶ月間）の研究報告が報告されている¹⁹、Neuroformを用いた治療を行った42例のワイドネック型脳動脈瘤患者のうち、追跡調査が可能であった38例の瘤サイズは平均11.3 mm（3～35 mm）、観察期間は平均42ヶ月（6～60ヶ月）であった。術後24週において38例中4例に瘤の再疎通のため追加のコイル塞栓が行われたが、その後最終観察時まで瘤閉塞効果は維持されていた。有害事象が周術期に13例認められたものの、それ以降は特に認められなかった。従って、本品の長期成績は未だ明らかにはなっていないものの、類似医療機器における、ある程度の長期的な有効性及び安全性は確認されており、本品の長期的な有効性及び安全性に特段の問題はないものと考ええる。

米国臨床試験を国内に外挿することの妥当性については、米国臨床試験の中で破裂動脈瘤の症例が1例のみであり、瘤サイズに関しても米国臨床試験の各試験項目に関して国内臨床試験の適用基準である7 mm以上を境に違いは認められず、米国臨床試験と国内臨床試験において有害事象の発生率に大きな差が認められていないことから、米国臨床試験成績を本邦に外挿可能であるとする申請者の見解を、米国と本邦の間で、脳動脈瘤の病態に人種差、治療方針の違い及び医療環境差が認められないことから、専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。

本品の手技に関して、米国（95.5%）、国内（100%）ともに高い成功率で、手技的成功が得られており、手技関連の有害事象についても、患者の予後に大きな不利益を与えるものでは無かった。また、安全性に関しては、本品を用いて介入治療した際に生じた重篤な有害事象は21例（33件）発生しているが、通常のコイル塞栓術においてみられる合併症の発症率^{20,21}と大きく異なるものではなかった。治療の目的である後遺障害の回避については、本品の適応となる「外科的治療が困難なワイドネック型脳動脈瘤」を治療せずに経過観察した場合の後遺障害につながる有害事象に関する潜在的リスクを下回るものであった。本品による手技関連の有害事象においても患者の予後に大きな影響を与える事象が少ないこと、有害事象は多く観察されているといえども、後遺症が生じるという重篤な事象は少なく、対象患者の保存的治療の潜在的リスクに比して低いと考えられたことから、本品による介入治療は妥当であるとする申請者の見解について、専門協議の議論を踏まえ、妥当と

判断した。

次に海外臨床試験では検証されていない22mm長以外のサイズのVRDについてであるが、瘤サイズ及び標的血管の屈曲等の病変背景により、22 mm 長のみでは治療が困難となること、及び国内臨床試験並びに海外市販後の不具合報告にて、VRD 血栓症を含めた有害事象の発生頻度にVRD サイズによる偏りが認められないことから、米国試験及び欧州試験において使用されていない22 mm 長以外のVRDについても承認して差し支えないと、専門協議の議論を踏まえ判断した。また、重複留置に対する有効性及び安全性については、重複留置により本品及びその後の治療におけるリスクが高まることから、原則として行わないこととし、使用者には注意喚起を行うとする申請者の見解について妥当と判断した。

以上、本品による介入治療の妥当性が正当化されるためには、保存的治療に対する潜在的风险が高い患者を適切に選択し、その患者に対し手技が安全に行われることが重要である。従って、対象病変の解剖学的特徴を踏まえ、適切な長さのVRDを選択の上、適切な位置に留置するためには、教育講習等により十分な知識を有し、手技を習熟した医師によって、適応を遵守して使用されることが重要であると考え、承認条件1を付すこととした。また、本品の使用による合併症を重症化させないためには、脳血管内治療に伴う有害事象に対応可能な体制が整備された医療機関において使用されることが必須と考え、承認条件2を付すことが妥当と考える。

本品は希少疾病用医療機器の指定において、当時の国内の脳ドックガイドラインにおいては10mm以上が治療推奨とされていたことを鑑み、10 mm 以上の未破裂動脈瘤を対象として申請されている。その後7～10mm径の瘤の治療については7 mmを境界に破裂率の上昇が認められているとする海外の大規模試験の成績を鑑み、国内ガイドラインが改訂されたこと、及び7～10mm径に対する本品を用いた治療において明らかに有害事象が増えることは考えにくいことから、7～10mm径のうち治療の必要性が高い患者においては、本品の使用を検討することは妥当と考える。一方、瘤径が大きいほど治療の必要性は高く、治療時の合併症も大きいと考えられることを踏まえ、注意深く対象患者の選択を行うことが重要と考える。以上より、総合機構は、適切な注意喚起を施した上で、7 mm以上の未破裂動脈瘤を適応に追加することについて、専門協議での議論を踏まえ、妥当と判断した。

総合機構は国内臨床試験にて観察された血栓塞栓性事象が、カテーテル操作、VRDの密着不良に起因していると考えられ、抗血小板療法に起因するものではないと考えられること、術後3ヶ月以降に有害事象が発生していないこと、及び実施された抗血小板療法に伴う出血などの副作用が報告されていないことから、国内臨床試験における抗血小板療法に大きな問題はないと考える。しかしながら、国内臨床試験においてアスピリンとシロスタゾールの併用が15例中4例に行われているものの、本邦のシロスタゾールの適応を考慮すると、シロスタゾールを併用薬に含むことは適当ではないと考える。従って、本品の使用に際し術前2週間から術後3ヶ月のアスピリンと他の抗血小板薬（シロスタゾールを除く）の2剤併用投与、及び術後1年までのアスピリン投与を推奨することとした。

本品の最長 12 ヶ月間の追跡調査では、最終観察時において瘤の再疎通は認められなかったものの、本品の長期予後について確立されたエビデンスはなく、本品の長期的な有効性及び安全性を適切に評価するためには、より多くの症例において長期的に評価した成績が重要となることから、承認条件 3 を付することが妥当と判断した。

総合機構は、以上の臨床試験に関する資料から、本品の臨床使用上の有効性及び安全性が担保できるとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。

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。

【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。

【GCP に係る書面及び実地調査結果】

GCP に係る書面調査の結果、GCP 上問題となる症例は無かったことから GCP 適合と判断した。

5. 総合評価

本品は、脳動脈瘤頸部の親動脈に留置され、脳動脈瘤内に留置された塞栓コイルの親動脈への突出・逸脱を防ぐ血管再建機器（Vascular Reconstruction Device、以下「VRD」という。）と VRD をマイクロカテーテルに挿入し、標的部位にデリバリーするイントロデューサー及びデリバリーワイヤーから構成される。

本品の審査における問題点は、1.治療対象となる動脈瘤のサイズの妥当性について、2.本品による介入治療の妥当性について、3.長期的な有効性及び安全性についてであった。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. 本品は希少疾病用医療機器の指定に従い、10 mm 以上の未破裂動脈瘤を対象として申請されているが、海外臨床試験のドーム幅（最大径）が米国臨床試験で平均 8.6 mm、欧州臨床試験で平均 7.0 mm であったこと、国際的大規模試験で 7 mm を境界に破裂率の上昇が認められていること、並びに本邦における当該疾患の治療指針改訂への整合

を鑑み、7 mm 以上の未破裂動脈瘤を適応とすることが妥当であると判断し、使用目的、における対象患者を、「対象患者：外科的手術（クリッピング術など）又は塞栓コイル単独のコイル塞栓術では治療困難なワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満）脳動脈瘤のうち、2.5～4 mm 径の親動脈に最大径 7 mm 以上の未破裂脳動脈瘤を有する患者」に変更することが妥当と判断した。

2. 本品は脳動脈瘤に対するコイル塞栓治療時にコイルをアシストする補助デバイスであり、従来の方法では治療が困難であった脳動脈瘤に対する治療を可能にする機器であることから、本品の有効性を手技的成功で評価することは妥当であるが、本品を使用した介入治療のリスクが、対象疾患の自然予後のリスクを上回らないことが肝要である。いずれの試験においても、本品は良好な手技的成功を収めており、高い成功率でコイル塞栓術を施行できており、安全性に関しては、本品の使用そのものに起因する有害事象が少なく、後遺障害につながった有害事象の発生率は、本品の適応となる「外科的治療が困難なワイドネック型脳動脈瘤」を治療せずに経過観察した場合の潜在的リスクを下回るものであり、かつ、本品の安全性はコイル単独でのコイル塞栓術と同程度であることから、本品による介入治療は概ね妥当であると判断した。しかしながら、介入治療を正当化するためには、本品を用いた治療によるリスクを低減化することが極めて重要であることから、本品の適正使用を遂行するため、教育講習等により十分な知識、経験を有する医師によって、適応を遵守の上、本品が使用されることが重要であると考え、承認条件 1 を付することが妥当と判断した。また、本品の使用に伴う合併症を重症化させないことが重要であることから、脳血管内治療に伴う有害事象に対応が可能な体制が整った医療機関において使用されることが必須と考え、承認条件 2 を付することが妥当と判断した。
3. 本品の最長 12 ヶ月間の追跡調査では、最終観察時において瘤の再疎通は認められなかったものの、本品の長期予後について確立されたエビデンスはなく、本品の長期的な有効性及び安全性を適切に評価するためには、より多くの症例において長期的に評価した成績が重要となることから、承認条件 3 を付することが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、申請当初の使用目的である『本品はコイル塞栓術時のコイル塊の親動脈への突出・逸脱を防ぐために使用される。対象患者：外科的手術（クリッピング術など）又は塞栓コイル単独のコイル塞栓術では治療困難なワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満）脳動脈瘤のうち、最大径 10 mm 以上の未破裂脳動脈瘤を有する患者』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すことが必要と考える。

使用目的『本品はコイル塞栓術時のコイル塊の親動脈への突出・逸脱を防ぐために使用される。対象患者：外科的手術（クリッピング術など）又は塞栓コイル単独のコイル塞栓術

では治療困難なワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満）脳動脈瘤のうち、2.5～4 mm 径の親動脈に最大径 7 mm 以上の未破裂脳動脈瘤を有する患者』

承認条件

1. ワイドネック型脳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、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。
2. 脳動脈瘤に対するコイル治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

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。

引用文献

1. Iwamoto H et al., Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30 years observation period.; Stroke, 30:1390-5, 1999
2. Sacco RL et al.: Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. Neurology, 34: 847-54, 1984
3. Mayberg MR et al.: Guidelines for the management of aneurysmal Subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke, 25(11):2315-28, 1994
4. 日本脳卒中の外科学会編集:クモ膜下出血診療ガイドライン 平成 16 年 3 月 25 日発行
5. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet, Jul 12;362(9378):103-10, 2003
6. Wermer MJ et al., Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: An updated meta-analysis. Stroke, 38: 1404-1410, 2007
7. 日本脳ドック学会:脳ドックのガイドライン 2008
8. 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン 2009
9. Molyneux A et al., International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping

versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, Oct 26;360(9342):1267-74, 2002

10. Accreditation Council on Graduate Medical Education: Aneurysm Endovascular therapy. Supplement to *AJNR Am J Neuroradiol*, 22: S4-S7, 2001
11. Hayakawa M et al., Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi Detachable Coil system. *J Neurosurg.*, 93:561-8, 2000
12. Murayama Y et al., Guglielmi Detachable Coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.*, 98:959-66, 2003
13. 日本脳ドック学会:脳ドックのガイドライン 2003
14. Kurre W et al., Materials and techniques for coiling of cerebral aneurysms: how much scientific evidence do we have?. *Neuroradiology*, 50: 909-27, 2008
15. Wermer MJ et al., Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: An updated meta-analysis. *Stroke*, 38: 1404-1410, 2007
16. Rinkel GJE et al., Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms. A systemic review. *Stroke*, 29:251-6, 1998
17. Lopes D et al., Histological postmortem study of an internal carotid artery aneurysm treated with the Neuroform stent. *Neurosurgery*, 56:E416, 2005
18. Lubicz B et al., Stenting is improving and stabilizing anatomical results of coiled intracranial aneurysms. *Neuroradiology*, 51:419-25, 2009
19. Sedat J et al., Endovascular occlusion of intracranial wide-necked aneurysms with stenting (Neuroform) and coiling: mid-term and long-term results. *Neuroradiology*, 51:401-9, 2009
20. Standhardt H, E et al., Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils-shortand long-term results of a single-centre series. *Stroke*, 39:899-904, 2008
21. Ng P et al., Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke*, 33(1):210-217, 2002