

審査報告書

平成 22 年 4 月 22 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 31 医療用焼灼器

[一般的名称] : ダイオードレーザ

[販売名] : E L V e S レーザー

[申請者] : 株式会社インテグラル

[申請年月日] : 平成 20 年 5 月 9 日

[審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 22 年 4 月 22 日

[類別] : 機械器具 31 医療用焼灼器

[一般的名称] : ダイオードレーザ

[販売名] : E L V e S レーザー

[申請者] : 株式会社インテグラル

[申請年月日] : 平成 20 年 5 月 9 日

審査結果

本品は、下肢静脈瘤の血管内レーザー治療を目的とするシステムであり、レーザー発生装置である本体、経皮的に標的部位に誘導してレーザーを照射する光ファイバー、及びイントロデューサー等の付属品からなる。イントロデューサーを介して経皮的に治療対象の伏在静脈に挿入した光ファイバーの先端を、伏在静脈と深部静脈の接合部から 1cm 以上末梢側に導いた後、光ファイバーを引き抜きながら血管内でレーザーを照射することにより、治療対象の血管を閉塞させ、下肢静脈瘤の原因となる伏在静脈の血流を遮断することができる。

非臨床試験成績に関する資料として、光ファイバー及びイントロデューサーの安定性及び耐久性に関する資料、電気的安全性、生物学的安全性、機械的安全性、レーザーの安全性等を含む性能に関する資料等が提出され、特に問題は認められなかった。

臨床試験成績に関する資料として、標準治療法であるストリッピング手術を対照群として国内 5 施設で実施された非盲検比較試験の試験成績が提出された。臨床試験の主な目的は、有効性の主要評価項目として、本品の低侵襲性を評価するために CIVIQ2 (The Second Version of the Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) 合計スコアの AUC (時間曲線下面積) について、対照群に対する統計学的優越性を検証し、かつ本品の治療効果を判定するために静脈血逆流の指標である VFI (Venous Filling Index : 静脈充満係数) の減少率について対照群に対する統計学的劣悪性を検証することであった。有効性の主要評価項目のうち CIVIQ2 合計スコアの AUC は、本品群では平均 7.16 (95%信頼区間 : 6.87~7.46)、対照群は 6.97 (6.65~7.29) となり統計学的優越性は示されず ($p=0.4142$: t 検定)、対照群に対する本品群の低侵襲性は検証できなかった。しかしながら VFI については、本品群の術前は平均 5.69 (95%信頼区間 : 4.90~6.44)、対照群 5.25 (4.40~6.09)、術後 4 週間では本品群 1.82 (1.58~2.05)、対照群 1.78 (1.47~2.08) であり、減少率は本品群 62.1% (56.8~67.3%)、対照群 61.2% (53.4~69.0%) であった。VFI の減少率の

両群間の差は、非劣性限界-20%に対して-8.26～10.11%（95%信頼区間）であったため、対照群に対する統計学的非劣性が示された。安全性のうち、因果関係が否定できない有害事象の事象別の発現率については、麻酔による有害事象が本品群で1例、対照群12例で両群間に統計学的な有意差が認められ（ $p=0.0000$ ：Fisherの直接確率法）、これ以外の有害事象については両群間に統計学的な有意差が認められなかつたことから、本品の低侵襲性は確認できなかつたものの、一次性下肢静脈瘤を対象とした伏在静脈本幹の治療に対する本品の有効性及び安全性が確認された。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を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、一次性下肢静脈瘤（血管径20mm以下の大伏在静脈瘤又は小伏在静脈瘤）患者における伏在静脈本幹の血流遮断に使用する。

承認条件

1. 下肢静脈瘤の病態に応じた適切な治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、下肢静脈瘤に対する本品を用いた血管内レーザー焼灼術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、本品の操作・使用手順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・経験を得た上で、適応を遵守して用いるように必要な措置を講じること。
2. 下肢静脈瘤の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、本品使用後の予後及び再治療成績を把握するとともに、長期成績を収集・集計した成績を報告し、また必要により適切な措置を講じること。

以 上

審査報告

平成 22 年 4 月 22 日

1. 審議品目

- [類別] 機械器具 31 医療用焼灼器
[一般的名称] ダイオードレーザ
[販売名] E LV e S レーザー¹
[申請者] 株式会社インテグラル
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 9 日
[申請時の使用目的] 本装置は下肢静脈瘤患者を対象に、一次性静脈瘤で伏在静脈瘤を治療するために使用する。

2. 審議品目の概要

本品は、下肢静脈瘤の血管内レーザー治療を目的とするシステムであり、レーザー発生装置である本体、経皮的に標的部位に誘導してレーザーを照射する光ファイバー、及びイントロデューサー等の付属品からなる。イントロデューサーを介して経皮的に治療対象の伏在静脈に挿入した光ファイバーの先端を、伏在静脈と深部静脈の接合部から 1cm 以上末梢側に導いた後、光ファイバーを引き抜きながら血管内でレーザーを照射することにより、治療対象の血管を閉塞させ、下肢静脈瘤の原因となる伏在静脈の血流を遮断することができる。

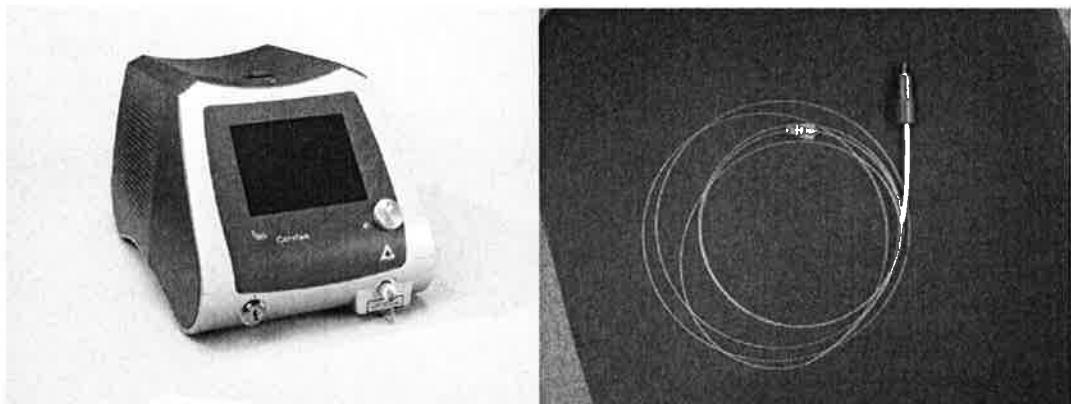


図 1 外観図（左側：本体、右側：光ファイバー）

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」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、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】

静脈瘤とは、静脈弁不全による静脈血の逆流により静脈圧が上昇し、静脈が伸展、屈曲、又は膨張、肥厚したものであり、下肢にできるものを下肢静脈瘤という。下肢静脈瘤は、その状態が継続すると静脈圧が亢進し、毛細血管から高分子タンパク質や赤血球が漏出、組織内にフィブリンが蓄積し、線維化が起こり、その結果、毛細血管から組織への酸素、栄養の拡散が阻害され、組織は虚血状態となり、皮膚、皮下の硬化、線維化をきたし、同時に毛細血管周囲に色素沈着を生じ、皮膚炎になることがある。さらに悪化すると表皮細胞が壊死し、皮膚硬化症、潰瘍といった症状をきたす。

下肢静脈瘤は一次性静脈瘤と二次性静脈瘤に分けられる。一次性静脈瘤は表在静脈が先天的、又は後天的に静脈壁や静脈弁の脆弱性から限局性拡張を引き起こし、弁不全による静脈血の逆流、うっ滞、血管内圧管内亢進により、静脈が拡張、屈曲、蛇行したものである。形態により、伏在静脈瘤、側枝静脈瘤、網目状静脈瘤、クモの巣状静脈瘤に分類されている。二次性静脈瘤は深部静脈の還流障害が原因で、交通枝に静脈弁機能不全を起こして発生する。日本静脈学会が1998年に実施した疫学調査では、日本人における一次性静脈瘤の頻度は43%で、そのうち伏在静脈瘤は20.1%であったと報告されている¹。

下肢静脈瘤は慢性静脈不全の一つであるので、慢性静脈不全の分類として広く用いられているCEAP分類が下肢静脈瘤の分類としても使用されている。CEAP分類は、C(臨床分類、すなわち視診による分類(血管拡張、静脈瘤、浮腫、色素沈着、潰瘍など))、E(病因分類、すなわち一次性か二次性か先天性か)、A(解剖学的分類、すなわちどの静脈か)、P(病態生理分類、すなわち逆流か閉塞か)からなる。下肢静脈不全状態(静脈逆流又は閉塞)が原因と考えられる下肢の痛み・だるさ・疲れ等の症状を有する場合、血栓性静脈炎・出血を認める場合、皮膚色素沈着・脂肪色素変性・潰瘍などの皮膚症状を認める場合、静脈瘤が浮き出ている場合は治療の適応とされている。一次性下肢静脈瘤の治療方法には圧迫療法、硬化療法、手術療法があり、伏在静脈本幹を対象とする場合の標準治療法として、手術療法であるストリッピング手術が本邦では実施されている。ストリッピング手術は、逆流している伏在静脈自体を抜去する方法であり、入院により全身麻酔下で施行されることが多い。術後はストッキングによる圧迫療法が行われる。術後の有害事象として、高位結紮術による合併症に加え、静脈抜去部の出血、血腫や神経障害、深部静脈血栓症、肺塞栓症などが知られている。再発率は3年後5%、5年後では10~47%と報告されている^{2,3}。伏在静脈の逆流に由来する潰瘍の場合、ストリッピング

ング手術で逆流を解消することにより血管内圧を低下させれば、色素沈着、潰瘍の発生、その悪化、再発を防ぎ、潰瘍の治癒にもつながる。一方、外国においては、血管内に挿入したカテーテルを用いてレーザー又は高周波電流により伏在静脈を閉鎖させる血管内療法も実施されており、外来、局所麻酔下でも十分に施行可能である。不全穿通枝が関与している場合では不全穿通枝切離術、下腿に静脈瘤が残存する場合では硬化療法、静脈瘤切除術が併用される場合がある。血管内治療後はストッキングによる圧迫療法が行われる。術後の有害事象としては、出血斑、痛み、硬化、表在部血栓性靜脈炎、深部静脈血栓症などが発生する可能性がある。再発率は、術後 1~6 年で 0~20%（多くは 10%以内）である。血管内療法も逆流を阻止する治療法であるため、ストリッピング手術と同様に血管内圧を低下させることができ、色素沈着、潰瘍の発生、再発を抑え、治療する効果があると考えられる。

伏在静脈瘤を血管内治療法により閉塞させる方法が開発されたのは 1990 年前後である。イタリアの Puglisi らは、冠動脈のplaquesを除去して血流を改善する目的で 15W の YAG レーザーを血管内で照射したところ血管が収縮したため冠動脈への応用を中止し、血管閉塞を目的とする下肢静脈瘤治療への応用を開始した。2000 年頃から波長 810nm のレーザーを使用した同様の試みが米国と欧州で行われた。本品の製造元である CeramOptec 社は、当該治療の標的となるのは血液と血管壁であることから、ヘモグロビンのみで吸収度が高い 810nm よりも、ヘモグロビンと水の両方で吸収度が高い 980nm の方が効果が得られると考え、15W まで出力可能な波長 980nm の Ceralas D モデルを開発、本治療用のファイバー等とともに 2001 年に下肢静脈瘤治療用レーザーシステムとして CE マークを取得し欧州諸国での販売を開始した。施行波長の違いによる治療の安全性については、2004 年に Kabnick が二重盲検比較試験を実施し、波長 980nm の場合は 810nm に比べて出血斑及び静脈炎の発現が少なかったと報告している⁴。2002 年には米国で、下肢静脈瘤の血管内治療を目的として使用される装置として承認を得た。本邦では、申請者が 20 [] 年 [] 月から 20 [] 年 [] 月まで、ストリッピング手術を対照とした非盲検比較試験を実施した。その後、2007 年にレーザー装置の外観のデザインと操作スイッチのみが異なる Ceralas E モデル（本品）が開発され、2007 年 12 月から 2008 年 4 月にかけて電気的安全性試験、レーザー安全性試験等が実施され、2008 年 5 月に CE マーク取得、2008 年 10 月には米国で承認を得た。

【外国における使用状況、及び不具合の発現状況】

外国での使用状況を表 1 に示す。使用目的は共に「下肢静脈瘤の血管内レーザー治療」、使用方法は「光ファイバーを下肢静脈内に挿入し、レーザーを照射する」である。

外国での使用で 2010 年 3 月 31 日までに報告された不具合は、Ceralas D モデルについて①“Energy out of tolerance”が表示され装置が停止した事例 1.26%（[] 件/[] 台）、②キースイッチが故障して電源投入できなかった事例 0.07%（[] 件/[] 台）、③ディス

プレイが故障して表示が出力されなかった事例 0.15% (■件/■台)、④フットスイッチが故障し、自己診断機能を通過できなかった事例 0.44% (■件/■台)、⑤直流安定化電源が故障して電源が入らなかった事例 0.07% (■件/■台) である。Ceralas E モデル（本品）については①タッチパネルが故障して、画面が正常に動作しなかった事例 0.38% (■件/■台)、②直流安定化電源が故障して電源が入らなかった事例 0.77% (■件/■台) であった。いずれの事象も現場での移動による衝撃・保管及び使用環境・経年変化・使用方法に由来するもので、部品の調整又は交換により不具合は解消しており、この対策は妥当であると判断されている。

表1 外国における使用状況

国名	モデル	承認年月日	承認番号	年間の使 用概数	累積出荷台 数
EU	Ceralas D	2001年10月30日	057946MR2	■肢	■台
	Ceralas E	2008年5月27日		■肢	■台
アメリカ	Ceralas D	2002年8月13日	K013691	■肢	■台
	Ceralas E	2008年10月24日	K082263	■肢	■台
南米諸国	Ceralas D	2002年～2004年	—	■肢	■台
	Ceralas E	2008年	—	■肢	■台
アジア諸国	Ceralas D	2002年	—	■肢	■台
	Ceralas E	2008年	—	■肢	■台
合計				■肢	■台

(2010年3月31日現在)

ロ. 仕様の設定に関する資料

仕様の設定に関する資料が提出されていなかったため、申請者に対して資料の提出を求めた。

申請者は、本品の仕様として、レーザー出力の安定性、タイマーの精度、ファイバー ■、監視及び保護機構を設定するとともに、医用電気機器の安全に関する一般的な要求事項を定めた規格である IEC 601-1 1988+A1:1991+A2:1995、医用電気機器の安全に関する一般的な要求事項のうち電磁両立性の要求事項及び試験を定めた規格である EN60601-1-2:2001+A1:2006、レーザー製品の安全基準を定めた規格である EN60825-1:1994+A1:2002+A2:2001、診断用と治療用レーザー装置の安全要求事項を定めた規格である IEC 60601-2-22、医療機器の生物学的評価に関する規格である ISO10993-1 の各規格を設定した。さらに医療機器の滅菌のうちエチレンオキサイドによる滅菌の妥当性検証及び定期的管理に関する規格である EN550:1994、及び医療機器の滅菌バリデ

ーションに関する規格である ISO11135:1994 に基づくバリデーションにより無菌性保証水準 10^6 を担保すること、残留エチレンオキサイド濃度の限度値を $25\mu\text{g/g}$ とすることが設定され、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

総合機構は、光ファイバー、イントロデューサーに関する仕様が十分設定されていなかったことから、その妥当性について説明を求めた。

申請者は、光ファイバー [REDACTED]、光ファイバー [REDACTED]、イントロデューサー [REDACTED] も仕様に追加するとした。

総合機構は、以上の回答を審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品の構成品のうち、滅菌して供給される光ファイバー、イントロデューサーについては、安定性及び耐久性に関する資料が提出されていなかったため、提出を不要とするとの妥当性について説明を求めた。

これに対し申請者は、3年の有効期間を担保する資料として、本品の構成品のうち滅菌して供給される光ファイバー、イントロデューサーについて、滅菌後、実時間で 39 カ月経過した検体を用いた光ファイバー [REDACTED] 成績、光ファイバー [REDACTED] 成績、イントロデューサー [REDACTED] 成績を提出し、品目仕様を満たすことが示された。

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について了承した。

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、法第 41 条第 3 項に規定する基準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

【電気的安全性】

電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、仕様に設定した項目に関する試験結果が提出され、いずれも規格に適合することが示されていたことから、総合機構はこれを了承した。

【生物学的安全性】

本品の構成品のうち、循環血液に接触する光ファイバー及びイントロデューサーについて、仕様に設定した項目である ISO 10993-1 に準じて細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験、血液適合性試験が行われ、特に問題ない

とする試験成績が提出され、総合機構はこれを了承した。

【機械的安全性】

機械的安全性に関する資料として、仕様に設定した項目に関する試験結果が提出され、特に問題は認められなかったことから、総合機構はこれを了承した。

【レーザーの安全性】

レーザーの安全性に関する資料として、仕様に設定した項目に関する試験結果が提出され、特に問題は認められなかつたことから、総合機構はこれを了承した。

【その他の性能評価】

その他、本品の性能を評価する資料として、仕様に設定した、レーザー出力の安定性、タイマーの精度、ファイバー [REDACTED]、監視及び保護機構、に関する試験成績が提出され、基準を満たしていることが説明されている。

総合機構は、①光ファイバー、イントロデューサーに関する性能評価資料が提出されていなかったことから、仕様の設定に関する資料の項で述べた、その妥当性について、②波長 980nm のレーザーを生体組織に照射した場合の特性について、③血管内に照射するエネルギー設定について、血管閉塞を確実に実施する観点、また過剰照射した場合の血管周囲の組織損傷の観点から、説明を求めた。

申請者は、①品目仕様に追加設定する光ファイバー [REDACTED]、光ファイバー [REDACTED]、
[REDACTED]、イントロデューサー [REDACTED] に関する成績を提出し、いずれも基準を満たしている
ことが示された。②波長 980nm のダイオードレーザーと [REDACTED] nm [REDACTED]
[REDACTED] 医療応用に関する比較研究⁵において、波長に対する生体組織の光学特性
が検討され、水による吸収ピークが 975nm 付近に存在し、そのピークの影響で 980nm
の方が [REDACTED] ことが示されている。また、動物の摘出組織による検討では
980nm の方が [REDACTED] 、 [REDACTED] 、
[REDACTED] 、としている。③治療血管を閉塞できる最低エネルギーが望ましいとの観点から諸
外国の臨床で試行錯誤されてきたが、これまでに公表されている論文では 40～80 J/cm
での施行が主である。Ceralas D モデルを用いた外国での使用例に関する参考資料⁶では、
82.5 J/cm の照射で TLA を実施しなかった場合であっても血管周囲の温度は 49.8°C で、
血管周囲の組織損傷は観察されなかった、としている。

総合機構は、本品を用いた血管閉塞の作用機序は明確に示されていないと考えるが、前述の外国における使用実績、及び後述の臨床試験成績も踏まえ、本品を用いた血管閉鎖性能は確保されていると考えられることから、これらの性能評価に関する資料について了承した。

ヘ. リスク分析に関する資料

医療機器へのリスクマネジメントの適用に関する規格である ISO 14971 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提出された。

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

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

本品の臨床上の有効性及び安全性を検証することを目的に、国内 5 施設で非盲検比較試験が実施された。対象は CEAP 分類 C2～C4a に該当する静脈不全症で、一次性伏在静脈瘤（血管径 20mm 以下の大伏在静脈瘤又は小伏在静脈瘤）を有し、一肢のみの症状を訴え、VFI（Venous Filling Index：静脈充満係数）が 2.0mL/秒を超える 20 歳以上の患者とした。本品群に 62 例、対照群としてストリッピング手術群に 30 例が組み入れられた。有効性の主要評価項目は①CIVIQ2 (The Second Version of the Chronic Venous Insufficiency Questionnaire : 慢性下肢静脈不全患者を対象にする QOL を測定するための調査票) 合計スコアの経時的変化（術前、術後 72 時間、1 週間、4 週間、12 週間、24 週間）に関して得られる AUC（時間曲線下面積）の対照群に対する統計学的優越性、②術後 4 週間における VFI の減少率の対照群に対する統計学的非劣性、とした。また、有効性の副次評価項目は①CIVIQ2 の要因別（合計、疼痛的要因、身体的要因、社会的要因、心理的要因）スコアの各評価時期における比較、②本品群及び対照群の観察期間（24 週間）中の入院日数、③本品群の術直後、術後 72 時間、4 週間、24 週間の血流遮断率、とした。安全性については有害事象発現率、超音波検査、バイタルサイン、臨床検査値、本品の不具合発現率を評価した。

被験者の背景については、本品群で既往歴有りが多かった点 ($p=0.0278$: カイ二乗検定) を除き、年齢、身長、体重、合併症、手術歴、ABPI（下肢上肢血圧比）、妊娠の有無、被験部位（右肢／左肢）、被験部位（大伏在静脈／小伏在静脈）、CEAP 分類について両群間に統計学的な有意差は見られなかった。

有効性の主要評価項目の評価結果を表 2 に示す。有効性の主要評価項目のうち、CIVIQ2 合計スコアの AUC については、ピーク値とその前後が測定されていなかった本品群 2 例を除外した 60 例と、対照群 30 例を解析対象とした結果、対照群に対する統計学的優越性は検証されなかった ($p=0.4142$: t 検定)。VFI の減少率については本品群 62 例、対照群 30 例を解析対象として比較したところ、両群の VFI の減少率の差は -8.26～

10.1%（両側95%信頼区間）で非劣性限界-20%以内であったことから、VFIの減少率の差については対照群に対する統計学的非劣性が示された。有効性の副次評価項目の評価結果を表3に示す。CIVIQ2の要因別（合計、疼痛的要因、身体的要因、社会的要因、心理的要因）スコアの各評価時期における比較では、術後24週間の身体的要因スコア以外にはいずれも統計学的な有意差は見られなかった。観察期間中の入院日数には統計学的な有意差が認められた。安全性の評価として、本品との因果関係が否定できない有害事象を表4に示す。麻酔による有害事象は本品群1例、対照群12例と両群間に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0000$ ：Fisherの直接確率法）。これ以外の有害事象については両群間に統計学的な有意差が認められなかった。臨床検査値、バイタルサインについては臨床上問題となる変化は観察されなかった。また、本品に不具合は発生しなかった。

表2 有効性の主要評価項目の評価結果

	本品群	対照群	
CIVIQ2合計スコアのAUC	7.16 (6.87～7.46)	6.97 (6.65～7.29)	$p=0.41$ (t検定)
術前から術後4週間でのVFIの減少率	62.1% (56.8～67.3%)	61.2% (53.4～69.0%)	減少率の両群間の差 (-8.26～10.1%)

表3 有効性の副次評価項目の評価結果

- (1) CIVIQ2の①合計スコア、②疼痛的要因スコア、③身体的要因スコア、④社会的要因スコア、⑤心理的要因スコア

	本品群					対照群				
	①	②	③	④	⑤	①	②	③	④	⑤
術前	23.1	27.8	21.7	24.4	22.5	18.8	21.9	16.0	20.6	18.2
術後72時間	23.4	29.1	31.6	25.0	16.6	20.3	22.7	27.1	21.7	15.7
術後1週間	18.7	23.7	24.3	20.2	13.4	14.4	17.3	17.3	15.0	11.3
術後4週間	12.4	14.8	14.1	11.8	10.8	11.1	13.5	13.3	11.7	8.80
術後12週間	8.80	9.17	8.85	6.39	9.49	4.08	3.54	2.92	2.22	5.46
術後24週間	7.71	8.23	6.98*	4.72	8.80	3.79	3.54	2.08*	1.94	5.28

*: $p=0.028$ (Wilcoxonの順位和検定)。その他の項は有意差なし。

- (2) 入院日数

本品群	対照群	p値(Wilcoxonの順位和検定)
1.3(1.1～1.5)	2.7(2.4～3.1)	0.000

(3) 本品群の血流遮断率

術後	術後 72 時間	術後 4 週間	術後 24 週間
100.0%	96.8%	95.2%	93.5%

表4 本品との因果関係が否定できない有害事象

	発現例数, (発現件数), 発現率%		p 値 (Fisher の 直接確率法)
	本品群 (n=62)	対照群 (n=30)	
痛み	23, (24), 37.1	8, (8), 26.7	0.3566
出血斑 (血腫)	35, (35), 56.5	20, (20), 66.7	0.3748
硬化	7, (7), 11.3	1, (1), 3.3	0.2662
圧痛	3, (3), 4.8	1, (1), 3.3	1.0000
表在部血栓性静脈炎	12, (12), 19.4	2, (2), 6.7	0.1341
神経障害	1, (1), 1.6	3, (3), 10.0	0.0999
血管新生	0, (0), 0	1, (1), 3.3	0.3261
CRP 上昇	5, (5), 8.1	2, (2), 6.7	1.0000
つっぱり感	2, (2), 3.2	3, (3), 10.0	0.3252
フィブリノゲン上昇	6, (6), 9.7	3, (3), 10.0	1.0000
索状感	2, (2), 3.2	1, (1), 3.3	1.0000
麻酔による有害事象	1, (1), 1.6	12, (17), 40.0	0.0000
その他	18, (22), 29.0	11, (13), 36.7	0.3323
合 計	55, (120), 88.7	28, (75), 93.3	0.7127

総合機構は、以下の点について申請者の見解を求めた。

- (1) 臨床試験では対照群に対する低侵襲性を検証できなかったが、本品の有効性が確保されていると結論づける妥当性について
- (2) 臨床試験の対象と本品の使用目的について
 - (2-1) 臨床試験ではCEAP分類C2～C4aの患者を対象としていたが、本申請ではCEAP分類の制限を課さないとの妥当性
 - (2-2) 臨床試験では治療対象血管を大伏在静脈及び小伏在静脈としており、本申請でも同様の治療対象血管が設定されているが、本品群62例中、小伏在静脈への適用例は6例のみであったことを踏まえ、対象血管に小伏在静脈を含めることの妥当性
 - (2-3) 臨床試験では大伏在静脈瘤に対して膝上まで治療が実施され、膝下は治療され

なかつたが、本申請では治療部位を明示していないことの妥当性

- (2-4) 臨床試験では抗凝固薬服用中の患者は除外されていたが、本申請では抗凝固薬服用中の患者を除外していないことの妥当性

(3) リスク低減及びトレーニングについて

- (3-1) 有効性、安全性が担保されると考えられる血管径、レーザー照射エネルギー、光ファイバーの引き抜き速度等の使用方法

- (3-2) 外国での使用状況を踏まえ、血栓症の発現頻度、発現部位、血栓が生じやすい使用状況

- (3-3) 申請者が計画しているトレーニングにより有効性と安全性が確保されると考えられる理由

(4) ストリッピング手術と比較したときの、本品の長期成績について

申請者は、以下のように回答した。

- (1) 本品は、ヘモグロビン及び水に吸収度が高い波長のレーザーを血管内から照射することにより、血液凝固、血管壁の損傷・収縮を引き起こし、血管を閉塞させるものである。当該疾患の標準治療法であるストリッピング手術に比べて、より低侵襲で同等の治療効果が期待されるものとして開発された。この経緯を踏まえ、臨床試験では、ストリッピング手術を対照群に設定し、低侵襲性の指標として CIVIQ2 合計スコアの AUC を、血流遮断の指標として VFI の減少率を主要評価項目に設定し検証した。その結果、血流遮断については対照群に対する統計学的非劣性が検証されたものの、統計学的に有意に低侵襲であることは確認できなかった。低侵襲性の確認ができなかった理由については、臨床試験実施に当たり参考にした外国の論文⁷におけるストリッピング手術の成績と比較し、臨床試験に参加した医師のストリッピング手術の CIVIQ2 スコアが良好だったことが要因と考える。特に、対照群では全身麻酔（22 例）、又は静脈麻酔・硬膜外麻酔・脊椎麻酔すべての組み合わせ（8 例）が使用されたのに対し、本品群では本邦で一般的ではない TLA (Tumescent Local Anesthesia : 膨潤局所麻酔法) が全例で実施された。TLA は治療血管の周囲に注射針で 5cm おきに 5~7 カ所麻醉液を注入することにより血管壁周囲を膨潤させ、レーザーによる周辺組織への熱の影響を緩和する働きをすることから本治療に必須であるものの、臨床試験に参加した医師へのアンケートでは、TLA 施行時の注射針による穿刺を苦痛に感じる患者が多いとのコメントがあった。また、注射針による治療血管の穿孔が出血斑や内出血の一因と指摘する論文⁴があることから、臨床試験においても、TLA を行う際の痛みや出血斑が CIVIQ2 合計スコアに影響した可能性も考えられる。今後、TLA の習熟度を高めることにより、本品による治療の侵襲性を低下させ、QOL を高められる可能性はあると考える。

さらに、本品はストリッピング手術に対し、入院期間の短縮（対照群は入院治

療だったのに対し、本品群は、参加した 5 施設中 3 施設では全例日帰りが可能であった。)、麻酔によるリスクの低減、手術創がほとんどないこと等が利点として考えられる。

以上を総合的に検討すると、本品の臨床上の有用性は評価できると考えた。

(2-1) 臨床試験では、ストリッピング手術との比較を行う観点から、治療対象となる伏在静脈本幹以外は、不全穿通枝、膝下の治療もすべて禁止した。したがって、有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある、不全穿通枝を伴うことが多いと予測される C4b～C6 の患者は臨床試験の対象患者から除外した。一方、現状においては、伏在静脈本幹に逆流がある症候性の一次性下肢静脈瘤患者の場合、CEAP 分類にかかわらずストリッピング手術で治療が行われている。本品も逆流を阻止する治療法であることから同様の効果が期待され、外国では CEAP 分類 C4b～C6 についても本品を使用した治療が行われている。

Journal of Vascular Surgeryにおいて、下肢潰瘍の治療についての論文をまとめた Evidence Summary⁸が掲載されている。下肢に潰瘍などのある症例を対象とし(主に C4～C6)、従来の外科的治療法(ストリッピング手術、高位結紮術)と新しい治療法(レーザー、RFA など)に関する論文を検討した結果、血管内レーザー治療 12 ヶ月後における潰瘍治癒率、再発率はストリッピング手術とほぼ同等との結果であった。血管内レーザーによる潰瘍治療の報告はまだ多くはないものの、これまでの報告では良好な結果であり、ストリッピング手術に比べ侵襲性が低いこと、ストリッピング手術と違い皮膚切開をしない点等から感染のリスクが相対的に小さいと考えられ、潰瘍のある高齢者等には有利であると考える。

現在、本邦でも C4b～C6 とされた症例で伏在静脈に逆流がある場合は、伏在静脈へのストリッピング手術などによる逆流阻止を行うとともに、圧迫療法や、必要に応じて不全穿通枝の治療が行われていることから、一次性下肢静脈瘤で大伏在静脈瘤又は小伏在静脈瘤のうち、逆流が大伏在静脈本幹又は小伏在静脈本幹に存在する CEAP 分類 C4b～C6 の患者についても、本品による治療の対象になると考える。

(2-2) 臨床試験では、小伏在静脈を治療したのは 6 例と少数であったが、大伏在静脈治療例と比較して、有効性及び安全性上の大きな違いは見られなかった。

小伏在静脈は、伏在膝窩静脈接合部(Saphenopopliteal Junction:SPJ)が体表面から解剖学的に深い位置に存在することが多いことから、ストリッピング手術で高位結紮術を行うと神経損傷の危険性が高いとされ、通常は筋膜下膝窩部付近で結紮、切離を余儀なくされる場合があり、残存した断端に由来する再発が比較的高率に認められる。一方、適切にレーザー治療を実施すれば結紮術に比べて神経損傷の危険は少なく、SPJ 付近から小伏在静脈を閉塞させられるため、通常のストリッピング手術より安全で、効果の高い治療が可能であると期待される。波長 980nm のレー

ザーを用いた小伏在静脈瘤の治療に関する複数の文献における合計 628 肢の報告によると、閉塞率は 88.1～100%で大伏在静脈の場合の結果と有効性及び安全性上の大きな差異はない。以上のことから、本品の使用において小伏在静脈を含めることは妥当と考える。

- (2-3) 本品を大伏在静脈本幹に適用する場合には、大伏在静脈大腿静脈接合部 (Saphenofemoral Junction: SFJ) 近傍から 1cm 程度末梢側付近で逆流を阻止する。一方、膝下は膝上に比べて大伏在静脈に伏在神経が近接しているため神経損傷を惹起する可能性が相対的に高いことから、臨床試験実施時には大伏在静脈本幹については膝上に限定した。しかし、現在では遠隔期における再発を防ぐことを意図して、膝下に適用する必要性が増している。また、大伏在静脈瘤に対する無作為化試験⁹（膝上のみのレーザー治療と膝下までのレーザー治療との比較）では、膝下までの治療により神經障害が増えたとの結果は認められなかった。したがって、適切に TLA を実施すれば熱による神經障害は回避できると考えられることから、適用部位を膝上に限定する必要はないと考える。
- (2-4) 抗凝固薬服用中の患者は、ストリッピング手術実施におけるリスクが高いため臨床試験から除外した。一方、本治療は原則として皮膚切開を行わないため大きな出血のリスクも低いこと、本治療の作用機序は、血栓による血管閉鎖よりもむしろ血管壁の損傷、収縮による血管閉塞により血流を遮断することが主であると考えられていることから、抗凝固薬による有効性への直接的な影響はないと考える。むしろ外国では、本治療の直後から血栓予防の目的で 5～10 日間抗凝固薬を投与しているとの報告もある。血管内レーザー治療に対するワルファリンカリウムの影響を検討した論文では、ワルファリンカリウムの投与を継続しても本治療は安全かつ有効であるとしている。以上のことから、抗凝固薬服用中の患者については適用から除外せず、本品の使用に当たっては慎重に使用する旨、添付文書などに加えることとする。
- (3-1) 臨床試験では全例に 600μm 径の光ファイバーのみが使用され、他の径の光ファイバーについては有効性及び安全性が確認されていないことから、[] μm、[] μm の光ファイバーは本申請から削除する。その上で、有効性に関する検討として、臨床試験における本品群 62 例のうち血流が遮断されなかつた 4 例とそれ以外の 58 例について血管径、レーザー照射エネルギーとの関連を検討した。その結果、血管径については統計学的な有意差は認められなかつたが、レーザー照射エネルギーは、血流が遮断されなかつた 4 例では有意に低値 ($p=0.0302$: t 検定) であったことから、レーザー照射エネルギーが治療効果に影響を及ぼす因子であると考える。
- 一方、臨床試験においては、70 J/cm を超える照射が 6 例に実施されたが、その範囲では重篤及び高度な有害事象が発生しなかつたこと、及び前述の臨床研究の結

果では 82.5 J/cm の照射で血管周囲の組織損傷が認められていないことから、本品の使用エネルギー 40~70 J の基本的な安全性は確保されていると考えている。この考察に基づき、レーザー照射エネルギーを適切に選択する重要性をトレーニングにおいて説明するとともに、適切なレーザー照射エネルギーとなるレーザー出力と引き抜き速度の組み合わせ表を添付文書に記載する。

臨床試験では連続モードを使用したが、繰返しモードも外国では広く使用されており、現段階では連続モードとの明確な差違を示したものはない。繰返しモードを使用した際の有効性及び安全性については、海外文献である程度の確認はできるものの、十分なエビデンスはないことから、繰返しモードによる治療の有効性と安全性は本邦では確認されていない旨、添付文書及び取扱説明書に記載する。

- (3-2) 深部静脈からレーザーの照射を開始した場合に、治療する伏在静脈内の血栓が深部静脈に伸展して深部静脈血栓症が生じた例が外国で 2 件報告されていることを踏まえ、添付文書の警告欄に「レーザー照射を開始する前に光ファイバー先端位置が深部静脈との接合部から 1cm 以上末梢側であることを確認すること。」と記載する。
- (3-3) 提出したトレーニングプログラムは、臨床試験で使用したものと同様であり、下肢血管の超音波診断が、レーザー手術装置の使用上の注意事項、本品特有の注意事項、本品の操作方法、適用基準、除外基準、手術に関する注意事項、手術手順、レーザー治療の手術立会いからなるプログラムを受講した医師が本品を使用することが条件である。トレーニングプログラムを受講した医師により実施された臨床試験で、本品の臨床上の有効性及び安全性が確認できたことから、本トレーニングプログラムは有効であると考える。
- (4) 血管内レーザー治療、血管内高周波手術（RFA）、超音波ガイド下フォーム硬化療法（UGFS）と、ストリッピング手術の有効性を比較、検討することを目的とし、2007 年 2 月までの公表文献をレビューした論文¹⁰によると、検討文献 72 報（レーザー 30、ストリッピング手術 13、RFA 19、UGFS 10）において、治療肢の数はレーザー 4876 肢（40%）、ストリッピング手術 2804 肢（23%）、RFA 2514 肢（20%）、UGFS 2126 肢（17%）で、合計 12320 肢であった。レーザー、RFA 及び UGFS の成功の定義は、血管閉塞、血流遮断、治療血管が再疎通していないこと、ストリッピング手術では血管新生による再発、不完全抜去などがないこととし、これらのデータをメタ分析した結果、5 年後の成功率はレーザーが 95.4% であり、ストリッピング手術 75.7%、RFA 79.9%、UGFS 73.5% と比べ有意に高かった。2007 年以降でも 1 カ月から 6 年のフォローアップで、血管閉塞、血流遮断の成功率は 78.25~100% となっている。これらの文献のうち、本品を使用したものについての成功率は 88.1~100%（2~39 カ月）となっている。以上の文献で示されている結果を踏まえ、本

品の長期成績については標準療法であるストリッピング手術と比較して問題はないと考える。

総合機構は、以上の回答について、以下のとおり判断した。

本治療の目的は、逆流している伏在静脈の血流遮断による静脈瘤の消失であることから、臨床試験の結果をもって、本来の意味での治療効果は標準治療法であるストリッピング手術と同等であることが示されたと考える。一方、本品の特徴をより顕著に評価できる低侵襲性が確認できなかった理由を申請者は考察しているものの、いずれも十分なエビデンスがあるものではなく、本品がもたらす低侵襲性による QOL の明らかな向上を臨床試験から評価することは困難と考える。一方、本治療は皮膚に切開を加えないことから感染リスクの低減が期待されること、入院期間が短縮できること等の想定されるメリットはあると考える。申請者が提示した論文によると長期成績もストリッピング手術と比較して劣るものではないことが示唆されているものの、十分なエビデンスはないこと、再疎通した場合の本品の頻回使用の可否やストリッピング手術への移行の可否に関する十分な情報が現時点では存在しないことから、市販後調査において、重点調査項目として本品を用いた治療の長期有効性及び安全性と、再疎通の際の治療成績を十分に集積することが重要であると考えた（承認条件 3）。総合機構は、以上の対応を行うことで、本品を下肢静脈瘤治療の新たな選択肢として医療現場に導入することは意味があるものと考えた。

臨床試験では、本品の有効性及び安全性を客観的に評価する必要性から、CEAP 分類 C2～C4a の伏在静脈瘤を治療対象とし、治療効果についてはストリッピング手術との統計学的非劣性が示された。治療対象を CEAP 分類の C2～C4a 以外に拡げるに当たっては、それらの病変に対して当該臨床試験結果を外挿できるかが議論になる。本品はレーザーエネルギーで血管壁を損傷、閉塞させるものであることから、有効性については、血管径、レーザー出力、使用方法等が同等であれば、臨床試験の結果をある程度外挿することは可能であると考えた。特に、軽度の逆流の場合には、血液が血管内に多く存在しない状況を考えると、血管閉塞は容易である可能性がある。軽度であってもストリッピング手術の対象となる場合には、本品を使用することは可能であると判断した。また、静脈血の逆流による圧亢進に由来する色素沈着、潰瘍が生じている、より重症の患者にあっては、外国文献等においてストリッピング手術と同等の成績が得られていることを踏まえ、一定程度の有効性及び安全性は期待できるものと考えた。以上のことから、本品の適応に CEAP 分類を含める必要はないと判断した。

膝下の大伏在静脈本幹については、臨床試験では治療対象外とされていたが、外国文献等において、本品の使用に必須である TLA を適切に実施することにより、レーザー照射の熱による神経障害を回避できていることが示されている。したがって、添付文書において、大伏在静脈瘤治療のため膝下の大伏在静脈本幹を治療した場合の安全性は臨

床試験では確認されていない旨の情報提供を行うことにより、膝下の大伏在静脈本幹の治療を禁止する必要ないと判断した。

抗凝固薬服用中の患者については、本品の作用機序が、主に血管壁の損傷、収縮によるものであることが示唆されていること、外国での使用において抗凝固薬服用中の患者における使用経験があること、本治療による出血のリスクはストリッピング手術に比べて低く、むしろ深部静脈血栓症の報告が少數ながら見られること等を踏まえ、抗凝固薬服用中の患者を対象患者から除外する必要ないと判断した。

一方、本治療を有効かつ安全に施行するためには、血管内に適切なエネルギーのレーザーを照射する必要がある。特に、レーザー照射開始位置については、深部静脈との接合部付近でレーザーを照射すると深部静脈における血栓形成、及び深部静脈血栓症を惹起する恐れがある。本品の使用に当たっては、手技に伴うリスクを極力低減し、治療中又は治療後に生じる可能性がある有害事象に十分対処できるようにすることが必要であると考える。したがって、使用方法等をトレーニングプログラムで規定し、必要な注意喚起を添付文書で行うとともに、病態を十分に把握した医師が本品の特徴を十分に理解し、手技に習熟することがリスクを低減させると考えられることから、承認条件1を付すこと、さらに、下肢静脈瘤の治療に精通した医師が適切な医療体制のもとで本品を使用できるよう、承認条件2を付すことが妥当であると考えた。照射モードについては、本品による治療効果は単位長当たりの照射エネルギーに依存すると考えられるものの、繰返しモードを用いた場合の評価資料は提出されていないことから、繰返しモードによる治療の有効性と安全性は確認されていない旨、添付文書に記載して情報提供することが妥当であると判断した。

以上より、臨床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、当該臨床試験により本品の臨床上の有効性と安全性が確認されたとする申請者の見解を妥当と判断した。

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。

【GCPに係る書面及び実地調査結果】

GCP に係る書面調査及び実地調査の結果、GCP 上問題となる症例はなかったことから GCP 適合と判断した。

5. 総合評価

本品は、下肢静脈瘤の血管内レーザー治療を目的とするシステムであり、レーザー発生装置である本体、経皮的に標的部位に誘導してレーザーを照射する光ファイバー、及びイントロデューサー等の付属品からなる。イントロデューサーを介して経皮的に治療対象の伏在静脈に挿入した光ファイバーの先端を、伏在静脈と深部静脈の接合部から 1cm 以上末梢側に導いた後、光ファイバーを引き抜きながら血管内でレーザーを照射することにより、治療対象の血管を閉塞させ、下肢静脈瘤の原因となる伏在静脈の血流を遮断することができる。

本品の審査における論点は、(1) 臨床試験では、有効性の主要評価項目の 1 つである低侵襲性評価のための CIVIQ2 合計スコアの AUC に関して、既存治療に対する優越性を検証できなかったことを踏まえ、本品の有効性が確保されているといえるか、(2) 本品の使用が想定される対象患者における臨床上の有効性及び安全性が確保されているか、(3) 適応、及び使用方法の設定、承認後の妥当なトレーニング等により、十分かつ妥当なリスク低減措置が講じられているか、(4) 本品を用いた治療の長期成績、であった。

- (1) 本品は静脈瘤の原因となっている伏在静脈への逆流を阻止するために、血管を閉塞させる機器である。臨床試験において、有効性の主要評価項目の 1 つである静脈血の逆流阻止については、標準治療法であるストリッピング手術との統計学的非劣性が検証されたことから、治療上の有効性に関しては当該臨床試験で評価は可能であると考える。一方、もう 1 つの主要評価項目である CIVIQ2 合計スコアの AUC について、ストリッピング手術より統計学的に有意に向上することが期待されたものの、結果として優越性を示すことはできなかったことから、低侵襲性について本臨床試験で評価することは困難であると考える。しかしながら、外国における使用実績、及び各種非臨床成績から本品の有効性はある程度評価可能であること、また本品は皮膚切開を行わないことによる感染リスクの低減、全身麻酔を行わないことによる麻醉リスクの低減、入院期間の短縮等の期待されるメリットがあることも踏まえ、総合的に判断した結果、本品を下肢静脈瘤治療の選択肢として医療現場に提供することは妥当と判断した。
- (2) 臨床試験では、CEAP 分類 C2～C4a の一次性伏在静脈瘤の患者を対象としていた。本臨床試験で、治療効果である静脈血の逆流阻止については、本治療がストリッピング手術に劣らないことが示された。本臨床試験で確認された小伏在静脈瘤治療例は少ないが、伏在静脈本幹を対象とした一次性下肢静脈瘤の治療は、小伏在静脈であっても、CEAP 分類が本臨床試験の適用対象外であってもストリ

ッピング手術が行われている。本品はレーザーエネルギーで物理、化学的に血管壁を損傷、閉塞させ、対象血管を退縮させるものであることから、血管径、使用条件等を遵守し、本品の特性を十分に理解した医師が適切な適応に使用する限りにおいては、対象となる重症度を限定する必要ないと判断した。また、本品の作用機序に鑑み、本治療による出血のリスクは大きくないことから、抗凝固薬服用中の患者を本治療の対象にすることは可能と判断した。膝下の大伏在静脈本幹については、本品の使用に必須である TLA の適切な実施により、レーザー照射の熱による神経障害を回避できると考えられることから、本治療の対象にすることは可能と判断した。

- (3) レーザー照射開始位置については、深部静脈との接合部付近でレーザーを照射してしまうと深部静脈における血栓形成、及び深部静脈血栓症を惹起する恐れがある。本品の使用に当たっては、手技に伴うリスクを極力低減し、治療中又は治療後に生じる可能性がある有害事象に十分対処できるようにすることが必要であると考える。したがって、病態を十分に把握した医師が本品の特徴を十分に理解し、手技に習熟することがリスクを低減させると考えられることから、承認条件 1 を付すこと、さらに、下肢静脈瘤の治療に精通した医師が適切な医療体制のもとで本品を使用できるよう、承認条件 2 を付すことが妥当であると専門協議の議論も踏まえて判断した。さらに、現時点においてリスク低減化の面で重要な事項について添付文書で注意喚起すること、及び適正使用の推進に関して関連学会の協力を得て、さらなる適正使用につなげることが重要と判断した。
- (4) 申請者が提示した論文によると長期成績はストリッピング手術と比較して劣るものではないことが示唆されているものの、本邦で実施された臨床試験には長期成績に関する情報がないこと、外国文献等でも再疎通した場合の本品の頻回使用の可否やストリッピング手術への移行の可否に関する十分な情報が得られていないことから、本品を用いた治療の長期有効性及び安全性、再疎通の際の治療成績を収集することが重要であると考え、承認条件 3 を付すことが妥当と考えた。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す承認条件を課すことにより、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、一次性下肢静脈瘤（血管径 20mm 以下の大伏在静脈瘤又は小伏在静脈瘤）患者における伏在静脈本幹の血流遮断に使用する。

承認条件

1. 下肢静脈瘤の病態に応じた適切な治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、

下肢静脈瘤に対する本品を用いた血管内レーザー焼灼術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、本品の操作・使用手順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・経験を得た上で、適応を遵守して用いるように必要な措置を講じること。

2. 下肢静脈瘤の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、本品使用後の予後及び再治療成績を把握するとともに、長期成績を収集・集計した成績を報告し、また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るため、再審査期間は3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 平井正文他：下肢静脈瘤　本邦における静脈疾患に関する Survey II、静脈学、9(4) ; 347-357(1998)
 - 2 大谷則史：再発のメカニズムとその対応「下肢静脈瘤ハンドブック - 診断・治療の最前線 - 」折井正博他編、医歯薬出版株式会社；190-194(2002)
 - 3 平井正文：5.下肢静脈瘤の治療法の組み立て 私はこうしている-1 「最新テクニック 下肢静脈瘤の診療」、中山書店、110-115(2008)
 - 4 Kabinick L.S. et al. :Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation., J Vasc Surg,43(1);88.e1-88.e7(2006)
 - 5 Laser and Medicine Technology(Berlin, Germany) :Comparative study on the use of DIODE lasers and Nd:YAG lasers for medical applications(1995)
 - 6 W.Lahl et al. :Thermometrische Untersuchungen zur perivasalen Temperatur bei endovenöser Lasertherapie der Varikosis, 46 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie(2004)
 - 7 F.Lurie et al. :Prospective Randomised Study of Endovenous Radiofrequency Obliteration (Closure) Versus Ligation and Vein Stripping (EVOLVeS): Two-year Follow-up, Eur J Vasc Endovasc Surg,29;67-73(2005)
 - 8 Philip D. Coleridge-Smith :Leg ulcer treatment, J Vasc Surg, 49(3), 804-808(2009)
 - 9 Theivacumar, NS et al. :Endovenous laser ablation: Does standard above-knee great saphenous vein ablation provide optimum results in patients with both above- and below- knee reflux? A randomized controlled trial, J Vasc Surg, 48,173-178(2008)
 - 10 Renate van den Bos et al. :Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis, J Vasc Surg,49(1), 230-239(2009)