

平成24年8月29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 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] AMPLATZER バスキュラープラグ  
[申請者] セント・ジュード・メディカル株式会社  
[申請日] 平成23年6月28日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成24年8月29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3年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

#### 承認条件

1. 経皮的塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術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。

## 審査報告書

平成 24 年 8 月 6 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 ] : AMPLATZER バスキュラープラグ
- [ 申請者 ] : セント・ジュード・メディカル株式会社  
(申請時: セント・ジュード・メディカル準備株式会社)
- [ 申請年月日 ] : 平成 23 年 6 月 28 日
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 24 年 8 月 6 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 ] : AMPLATZER バスキュラープラグ

[ 申請者 ] : セント・ジュード・メディカル株式会社

(申請時: セント・ジュード・メディカル準備株式会社)

[ 申請年月日 ] : 平成 23 年 6 月 28 日

### 審査結果

「AMPLATZER バスキュラープラグ」(以下「本品」という。)は、ニチノール製メッシュワイヤーを円筒型に形成した自己拡張型のプラグ、プラグを標的部位へ送達するためのプッシャーワイヤー及びプラグを引き伸ばした状態で格納するローダーから構成される血管塞栓促進補綴材である。本品は、心臓及び頭蓋内血管を除く動静脈に経皮的に挿入し、留置することで血栓を形成させ、血流を低下・遮断・改変させるために使用される。

本品の有効性については、①動脈瘤、動静脈奇形、動静脈瘻、静脈瘤等の血管性病変の閉塞(従来の方法では治療困難な病変を含む。)を有する患者、②血流改変術(リザーバー留置、ステントグラフト留置後のエンドリークの予防等)の適応患者、③出血性病変に対する止血(外傷性出血、術後出血、静脈瘤、消化管出血、切迫破裂の可能性のある病変等)の適応患者を対象とした国内臨床試験において、主要評価項目である「治療の成功率(デリバリー、離脱、留置位置の精度、血管閉塞の複合評価)」が 93.5% (72/77 部位)であり、各適応に対する治療の成功率は、血管性病変の閉塞で 97.6% (41/42 部位)、血流改変術で 85.2% (23/27 部位)、出血性病変に対する止血で 100% (8/8 部位)であったことから、本品の有効性は示されていると判断した。また、本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象発現率は 6% (3/50 例、発熱、胸水、血流の再開が各 1 例)であり、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と判断した。

本品の適正使用には、血管走行や病変の特徴、留置部位の状況等を十分に理解した医師が適切な治療方針をもって手技を行う必要があり、また、本品が多岐に渡る診療科で使用されることが想定され、小児科、血管外科等では、合併症が生じた場合、外科的追加処置が必要となる事態を否定できないことから、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実施されることが重要であると考えられる。

製造販売後調査では、臨床試験で症例数が限られていた小児及び出血性病変に対する止血並びに臨床試験では使用例がなかった頭蓋外の脳血管に対する有効性及び安全性については重点的に情報収集を行うことが重要であると考えます。

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、経皮的に動静脈に留置することで血流を遮断させる血管塞栓用デバイスである。

動静脈奇形、瘤、動静脈瘻等の異常血管、出血性病変、肝臓腫瘍等に使用する。ただし、心臓及び頭蓋内血管への適応を除く。

#### 承認条件

1. 経皮的塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術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 8 月 6 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 ] AMPLATZER バスキュラープラグ  
[ 申請者 ] セント・ジュード・メディカル株式会社  
(申請時：セント・ジュード・メディカル準備株式会社)  
[ 申請年月日 ] 平成 23 年 6 月 28 日  
[ 申請時の使用目的 ] 本品は、経皮的に中心循環系及び非中心循環系血管における動静脈の塞栓を目的とする。心臓及び頭蓋内血管への適用を除く。

### 2. 審議品目の概要

「AMPLATZER バスキュラープラグ」(以下「本品」という。)は、心臓及び頭蓋内血管を除く動静脈に経皮的に挿入し、留置することで血栓を形成させ、血流を低下・遮断・改変させるために使用される血管塞栓促進補綴材である。本品は、ニッケル・チタン合金(以下「ニチノール」という。)製のメッシュワイヤーを円筒型に形成した自己拡張型のプラグ(図 1)、プラグを標的部位へ送達するためのプッシャーワイヤー(図 2)及びプラグを引き伸ばした状態で格納するローダー(図 3)から構成される。プッシャーワイヤーのスクリーンに接続されているプラグを標的部位へ送達し、プッシャーワイヤーを反時計回りに回転させることによりプラグをプッシャーワイヤーから離脱させ、プラグを標的部位に留置する。



図 1 プラグ

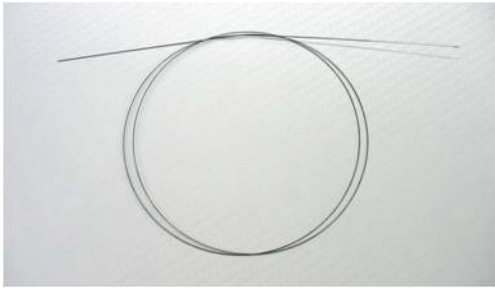


図2 プッシャーワイヤー



図3 ローダー

### 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、以下のとおりであった。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

現在、本邦にて経皮的血管塞栓術用に承認され、使用されているものは、主に金属製の塞栓用コイルであり、腸骨動脈瘤閉塞、ステントグラフトのエンドリーク閉塞、肺動静脈奇形、肺動静脈瘻、術前止血、生殖静脈閉塞、胃腸静脈瘤閉塞、大動脈肺動脈側副路、異常静脈接続、外科的大動脈・肺動脈シャント等に用いられるが、塞栓用コイルによる治療は、標的部位を塞栓するために複数のコイルが必要であり、手技時間が長くなること、機器の移動、遠位塞栓の発生などが問題とされている。また、比較的大口径の血管では、従来のコイル留置は困難となり、コイル脱落の危険が増すため、より安全で容易に閉塞が可能な塞栓機器が求められている。

本品のプラグは円筒状で、血管径に合わせたサイズ選択が可能であるため、血管閉塞に際し複数の機器を使用する必要性が低く、塞栓用コイルと同等以上の性能及び安全性が期待できる。また、本品は離脱前であれば回収し、再配置が可能である。

本品は米国の AGA Medical Corporation で開発、製造されており、本邦では今般、「心臓及び頭蓋内血管を除く、中心循環系及び非中心循環系血管における動静脈の塞栓」を適応として、セント・ジュード・メディカル株式会社（申請時、セント・ジュード・メディカル準備株式会社）より申請されたものである。

## (2) 外国における使用状況

本品は、米国及び欧州において「本品は末梢血管<sup>1</sup>の動静脈塞栓に使用するものである。」を適応として2003年9月にFDAより510kの認可を受け、2004年1月にCEマークを取得している。2012年5月31日現在、50ヵ国以上で販売されており、海外における総販売数量は■■■■本である。

## (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5月31日現在において報告された本品の不具合は0.038% (■■件/■■■■本)であり、再疎通が0.012%<sup>\*</sup>、残存短絡が0.008%<sup>\*</sup>、脳卒中が0.006%<sup>\*</sup>、プラグの移動が0.004%<sup>\*</sup>、血行動態の悪化、プラグのカテーテル/シースへの回収不良、プラグ上の血栓過形成及び感染症（デバイスとの関連なし）が各0.002%<sup>\*</sup>みられた。

## ロ. 仕様の設定に関する資料（添付資料ロ.1）

承認申請時において、品目仕様として、プラグ引張強度、プラグ挿入力、プラグ回収、ローダー引張強度、生物学的安全性及び滅菌（無菌性保証及びエチレンオキシド滅菌の残留物）が設定された。

総合機構は、品目仕様として、プラグ MR 適合性、ニッケル溶出量、ニチノールワイヤーの腐食抵抗性、耐久性等を設定する必要はないのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

指摘を踏まえ、「プラグ MR 適合性」、「プラグのニッケル溶出量」及び「ニチノールワイヤーの腐食抵抗性」を品目仕様に設定する。その他、血管内で展開されたプラグを留置するために接続されたプッシャーワイヤーから離脱できることを確認する「プラグ離脱」と、プラグの記憶された設計形状に影響を与えずに再度展開できることを確認する「再展開後のプラグ性能」、「エンドトキシン濃度」を追加設定することとした。エンドトキシン濃度は製造所の品質管理項目の一つと考えるが、本邦においては品目ごとに各製造所が QMS 適合性調査の対象となることから品目仕様に設定することとした。

なお、「耐久性」については、本品は様々な動静脈に留置される可能性があるものの、持続的に拍動性負荷を直接受けるような心血管は本品の適応外であること及び本品が海外で使用されて以来、実臨床使用においてプラグのニチノールワイヤーの破損のような疲労に起因する不具合報告を受けていないことを踏まえ、通常、持続的に拍動負荷や血流による影響を受ける医療機器に求められる「耐久性」を設定する必要はないと判断した。

総合機構は、後述する「性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

<sup>1</sup> 心臓及び脳への適応は確立されていないが、それ以外の肺動静脈等は含む。

<sup>\*</sup> 公表時に置き換え

## ハ. 安定性及び耐久性に関する資料 (添付資料ハ.1)

### <提出された資料の概略>

本品の安定性及び耐久性を評価する資料として、ローダーのハブ (以下「ローダーハブ」という) 以外の部材に使用されている原材料については、3年間の有効期間を有する既承認品目の「ASD 閉鎖セット (承認番号: 21700BZY00201000)」及び「PDA 閉鎖セット (承認番号: 22000BZX01768000)」との同一性を示す製造業者の陳述書が提出された。ローダーハブについては、主原材料は「ASD デリバリーセット (承認番号: 21700BZY00393000)」のデリバリーシースカテール部の■■■■に使用されている主原材料と同一であること、添加剤は異なるものの、いずれも化学反応を起こすような物質ではなく、医療機器の添加剤として一般的に使用されているものであり、当該原材料による劣化等の報告は確認されていないことから、安定性に影響しないと判断し、ローダーハブは、既承認品と同様に3年間の有効期間を設定できると申請者は説明した。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性に関する資料について審査を行った結果、有効期間を3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 (添付資料ニ.1、2)

薬事法第41条第3項の規定により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。)、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (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資料として、生物学的安全性及び機械的安全性試験の成績が提出された。

##### 1) 生物学的安全性試験 (添付資料ホ.1-1①~⑥)

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 10993-1 に基づき評価が行われた。

本品の原材料のうちローダーハブ以外の部材に使用されている原材料については、本



邦の既承認品目である「ASD 閉鎖セット（承認番号：21700BZY00201000）」及び「PDA 閉鎖セット（承認番号：22000BZX01768000）」との原材料の同一性を示す製造業者の陳述書が提出された。既承認品目は、接触部位、接触期間等の臨床使用条件の観点からも生物学的安全性のリスクが本品と同等以上であることを説明することで、本品における当該原材料の生物学的安全性は評価済みであると申請者は説明した。

ローダーハブについては、本品と同一の原材料が使用されている他製品のローダーハブを試験検体として、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性毒性試験、発熱性試験及び血液適合性試験（溶血性）が実施され、いずれの試験においても陽性反応は認められなかった。

申請者は、上述の既承認品目との原材料の同一性の説明及び同一原材料を用いた試験結果により、本品の生物学的安全性を評価し、特に問題はないと説明した。

## 2) 機械的安全性試験（添付資料ホ. 1-1⑦、⑧）

機械的安全性試験として、プラグ挿入力、プラグ回収、ローダー引張強度及びプラグ引張強度の試験が実施されたが、審査の過程において品目仕様の項目が追加されたことから、「プラグの離脱」及び「再展開後のプラグ性能」の成績が提出された。「プラグの挿入力」及び「プラグの回収」の試験検体の一部のサイズに本品が用いられたが、それ以外は AMPLATZER Vascular Plug II（以下「AVP II」という。）が用いられた。AVP II は、本品と同一の原材料で同一の編み方をした製品であり、サイズバリエーションが広いことから、AVP II を用いた試験結果を本品の評価に外挿できると申請者は判断し、いずれの試験においても仕様を満たす成績が得られたことから、本品は本品の使用目的において臨床使用に耐え得る性能及び安全性を有すると説明した。

総合機構は、安全性を裏付ける試験について、新たに提出された試験成績も含めて審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## (2) 機器の性能を裏付ける試験

### 1) 性能の確認（添付資料ト.2-3）

本品の品目仕様に設定した性能及び安全性に関する規格項目について評価が行われた。「プラグの MR 適合性」、「エンドトキシン濃度」以外の項目については前項に記載した試験において評価が可能であるため、「プラグの MR 適合性」及び「エンドトキシン濃度」について試験が行われた。なお、「エンドトキシン濃度」は本品が用いられたが、「プラグの MR 適合性」は、径が大きく、本品と同一の原材料が用いられている AVP II がワースト検体に当たるとし、AVP II が用いられた。

「エンドトキシン濃度」については、仕様を満たす成績が得られた。「プラグ MR 適合性」については、静磁場強度 3 テスラの MR システム（Excite、General Electric Healthcare 社）を使用して、磁場相互作用、発熱、アーチファクトについて評価が行われた。磁場

相互作用の試験では、ASTM F2052 「Standard test method for measurement of magnetically induced displacement force on passive implants in the magnetic resonance environment(磁気共鳴環境下で磁氣的に誘導された受動インプラントに対する変位力の測定のための標準試験法)」及び ASTM F2213「Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Passive Implants in the Magnetic Resonance Environment (磁気共鳴環境下で磁氣的に誘導された受動インプラントに対するトルク測定のための標準試験法)」に準じて、並進引力及びトルクの評価が行われた。

空間磁場勾配は 720 Gs/cm であることが示され、この条件における並進引力は 5°であり、トルクはないとする結果が得られた。発熱に関する試験では、ASTM F2182 「Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging (磁気共鳴撮像中の受動インプラント付近における高周波誘導発熱の測定のための標準試験法)」に準じて、MR システムの全身平均比吸収率 (SAR) 報告値 3 W/kg となる条件で 15 分間の撮像を行った。その結果、最大発熱量は 0.6°C であることが示され、この温度変化はヒトを対象とした場合に生理学的に許容できることが説明された。アーチファクト試験は、ASTM F2219 「Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants (受動インプラントによる MR 画像アーチファクトの評価のための標準試験法)」に準じて、試験が行われた。アーチファクトは最大 2mm の範囲で発生し、MR 画像が乱れる可能性が示唆された。このため、診断部位が留置されたプラグと同じ位置又は比較的近い領域である場合、MR 画像品質が低下する可能性があることから添付文書にて注意喚起することとされた。

申請者は、本品は使用目的に基づいた使用下において、臨床使用に耐え得る性能及び安全性を有すると説明した。

総合機構は、申請者の回答に特段の問題はなく、これを了承した。

## 2) 性能試験 (添付資料ホ.1-2)

既承認品のコイルと比較することで、本品が動静脈の塞栓に必要な性能を有することを確認するために、本品の性能を裏付ける資料として、イヌ及びブタを用いた動物試験に関する資料が提出された。

本品の有効性を評価することを目的として、イヌ 27 匹、ブタ 6 匹における合計 78 部位の標的血管についてプラグ (58 個) 又はコイル (20 個) によって塞栓術を行った。被験動物の標的部位に対して、標準的な経皮的カテーテル法により血管造影が行われ、血管径の測定後、対象血管径より少なくとも 2~3mm 大きいサイズの本品及び製造元により推奨されているサイズ基準に従って選択したコイルが、被験動物の左右対照血管へそれぞれ留置された。本試験では、対象血管径に対し 1.69%~207.9%のオーバーサイズ  $((\text{プラグ径} - \text{血管径}) / \text{血管径} \times 100)$  の本品が用いられた。標的血管として、腋窩-鎖骨

下動脈（40 部位）、腸骨－大腿動脈（6 部位）、頸動脈－椎骨動脈（14 部位）、内臓－腎動脈（12 部位）及び肺動脈（6 部位）が含まれた。留置直後（52 部位）、1 週間後（26 部位）、1 ヶ月後（23 部位）及び2 ヶ月後（21 部位）に、血管造影及び標的部位の完全閉塞の確認が行われた。各評価期間後に被験動物を屠殺し、試験検体が留置された部位の肉眼的及び病理組織学的評価が行われた。

全ての手技が誤留置なく成功した。標的部位の完全閉塞が確認できるまでの時間は、本品で  $5.0 \pm 3.5$  分、塞栓用コイルで  $10.2 \pm 9.8$  分であり、本品で有意に短かった。

1 週間後より血管の再開通が双方の試験検体において見られたが、特に塞栓用コイルにおいて顕著であった。1 週間後の再開通は本品で 15%であったのに対しコイルでは 33%、1 ヶ月後では本品 78%に対しコイルでは 80%、2 ヶ月後では本品 88%に対してコイルでは 100%であった。

閉鎖した血管の肉眼的検討から、全てのニチノール製プラグにより閉鎖した血管では内皮細胞の被覆がよく進んでおり、血管壁にしっかりと固定されていたが、スプリングコイルは容易に剥がすことができた。全ての試料において、関連性のある血栓が様々な組織進行度で見られた。プラグで閉鎖された血管の組織病理学的検討では、同一の繊維性マトリックスによる内膜閉塞が見られた。下層血管内膜の線維増殖は、全てのタイプの閉鎖栓で見られたが、コイルにおいて増殖率がより低かった。閉鎖デバイスに隣接した部位の状態は、正常範囲にあった。また、対象血管径に対する本品のオーバーサイズ率が大きくなることによる異常等は認められなかった。

以上の結果より、本品が使用目的に必要な機器性能を備えていると申請者は説明した。

総合機構は、本動物試験において、ヒトへの使用を否定するような結果は得られていないものの、本品の使用目的に定義されている全ての病変への適応について評価することは困難であると考え。そのため、本品の安全性及び性能を適切に評価できているとは判断し難く、臨床試験成績も踏まえ、本品の安全性及び性能について判断する必要があると考える。

#### 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応」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。また、安全対策上の対応を求められた本品に関連のある行政通知は発出されていない。

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

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（エチレンオキシドガス滅菌）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

添付資料として、本邦で実施された多施設共同の前向きオープン単一群試験の成績が提出された。

##### <提出された試験の概略>

多施設共同の前向きオープン単一群試験（添付資料チ-1-1～2、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

本品の使用が想定される部位及び病態における本品の有効性を評価することを主要な目的として、多施設共同の前向きオープン単一群試験が国内 8 施設で実施された。

主な患者選択基準は、動脈又は静脈の経皮的塞栓術が適応となる医学的状态を有しており、血管造影、エコー、CT、MRI 等で計測した少なくとも 1 本の標的血管の直径が 2.5 mm 以上である患者（成人及び小児）とされた。また、重度の屈曲した血管又は複雑な解剖学的形状により、カテーテル又はシースが治療部位に到達できない事が予想される患者、血管穿刺部位から治療部位までの距離が 100 cm 以上の患者、血液凝固異常の診断を有する患者、抗凝固薬療法中の患者、経皮的アクセスが出来ない患者等は除外された。

主要評価項目である「治療の成功率」は、「デリバリー」、「離脱」、「留置位置の精度」、「閉塞」の 4 種類の複合的評価であり（表 1）、不十分な閉塞を改善するために併用医療機器（本品の追加使用を除く。）又は塞栓部位に局所適応される併用薬が使用されることなく、4 種類の評価項目でいずれも「成功」が得られた治療部位の割合とされた。

表 1. 評価基準

デリバリー	① 困難さが伴わず実施できた	成功
	② 困難さを伴ったが、実施できた	
	③ 実施できなかった	失敗
離脱	① 困難さが伴わず実施できた	成功
	② 困難さを伴ったが、実施できた	
	③ 実施できなかった	失敗
留置位置の精度	① 正確であった	成功
	② 臨床的に許容可能な精度であった	
	③ 臨床的に許容不可能	失敗
閉塞*	① 完全閉塞	成功
	② 臨床的に許容可能な閉塞	
	③ 臨床的に許容不可能な閉塞	失敗

\*塞栓部位毎の最後の本品の使用後で判定

有効性の副次評価項目は、「塞栓部位あたりの本品のデリバリーの成功率」、「塞栓部位あたりの本品の離脱の成功率」、「塞栓部位あたりの本品数」、「被験者あたりの手技数」、「本品あたりの閉塞までに要した時間」、「術中及び術後 3 ヶ月の移動率」及び「被験者あたりの術後 3 ヶ月の再開通率」とされた。

安全性の評価項目として、術後 3 ヶ月における「被験者あたりで算出した全有害事象率（全ての有害事象、重篤な有害事象、本品に起因（因果関係が否定できないものを含む。）する有害事象）」、「被験者あたりの有害事象数」及び「重要な有害事象」が設定された。

なお、本治験では術後 2 年間の追跡調査を行うこととされた。

本試験においては、intention-to-treat (ITT) の原理に基づき、本品の使用を試みた全ての被験者が、有効性評価対象症例及び安全性評価対象症例とされ、また、臨床試験の成否判定基準は、「治療の成功率」が 70%（既存のコイルを本品と同様の個数用いた場合の結果を想定し、両側 90%信頼区間下限として 49%）と設定された。なお、計画時には上述の設定に基づき被験者数の検討を行っていたが、実際の評価には 95%信頼区間を用いることとされていたことから、以下の評価では 95%信頼区間を用いている。

目標症例数は 50 例とされ、そのうち、①動脈瘤、動静脈奇形、動静脈瘻、静脈瘤等の血管性病変の閉塞（従来の方法では治療困難な病変）を有する患者が最低 20 例、②血流改変術（リザーバー留置、ステントグラフト留置後のエンドリークの予防等）の適応患者が最低 10 例、③出血性病変に対する止血（外傷性出血、術後出血、静脈瘤、消化管出血、切迫破裂の可能性のある病変等）の適応患者が最低 5 例含むこととされた。

本試験では 50 例が登録され、全ての症例に本品が使用された。登録症例の年齢は  $59.5 \pm 19.2$  歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、50 例中 2 例が小児〔純型肺動脈弁閉鎖症（■歳）、肺動静脈瘻（1■歳）〕であった。

3 ヶ月のフォローアップ前の中止症例は、原疾患である肝細胞癌の悪化による死亡が 1 例であり、有効性評価対象症例は 49 例、安全性評価対象症例は 50 例であった。なお、術中～術後 4 日の有効性評価対象症例は 50 例全例とされた。また、8 施設中 4 施設で、治験実施計画書からの逸脱（規定来院の不遵守 2 件、CT での性能評価 2 件、規定検査未実施 1 件、治験担当医師外による診察 1 件）が 6 例 6 件認められたが、このうち 4 例（規定来院の不遵守 2 件、CT での性能評価が 3 ヶ月観察の許容範囲から逸脱 1 件、治験担当医師外による診察 1 件）中、3 例については、3 ヶ月観察の許容範囲からの逸脱ではあるが長期的な有効性及び安全性が確認できていること、残りの 1 例については、治験担当医師外である主治医による診察結果を治験責任医師が総合判断して評価を実施し、医学的に妥当であるとの見解が得られていることから、データを採用することが症例検討会により決定された。

3種類の適応（血管性病変の閉塞、血流改変術、出血性病変）毎の被験者数は、表2に示すとおりであり、治験実施計画書で規定した適応毎の最低被験者数（血管性病変の閉塞（従来の術式で治療が困難な病変）20例、血流改変術10例、出血性病変5例）を満たしていた。

表2. 適応毎の被験者数の内訳

適応	被験者数	塞栓部位数
血管性病変の閉塞	27 (54.0%)	42 (54.5%)
従来の術式で治療困難な病変	21 (77.8%)	35 (83.3%)
従来の術式でも治療困難でない病変	6 (22.2%)	7 (16.7%)
血流改変術	18 (36.0%)	27 (35.1%)
出血性病変に対する止血	5 (10.0%)	8 (10.4%)
合計	50	77

適応毎の診断名及び塞栓部位は表3に示すとおりであり、血管性病変の閉塞では12/27例（44.4%）が肺動静脈瘻・奇形の被験者であった。血流改変術では、癌に伴うリザーバー留置〔最も多い肝細胞癌の疾患は7/18例（38.9%）〕、腹部動脈瘤に対するステントグラフト留置後のエンドリークの予防等〔5/18例（27.8%）〕の被験者が対象であった。出血性病変に対する止血の5例は、切迫破裂の可能性のあった動・静脈瘤（頸部動脈瘤・外傷性による腎動脈仮性動脈瘤・腎移植後仮性動脈瘤・胃静脈瘤）及び緊急症例であった術後出血例（下部胆管癌術後出血）であった。

表3. 適応毎の診断名と塞栓部位

適応	診断名	例数	塞栓部位
血管性病変の閉塞	肺動静脈奇形	7	肺動脈
	肺動静脈瘻	5	肺動脈
	腎動静脈奇形	3	腎動脈
	門脈大循環シャント	1	門脈
	右遺残坐骨動脈瘤	1	右遺残坐骨動脈
	解離性大動脈瘤	2	左鎖骨下動脈
	左肩動静脈奇形	1	左肩甲下動脈
	内腸骨動脈瘤	2	右内腸骨動脈、 左上臀動脈、左下臀動脈、左内腸骨動脈
	SRV DORV （右室性単心室、 両大血管右室起始症）	1	側副静脈（上大静脈－右心房間） 側副静脈（無名静脈－左心房間） 肋間動脈
	DORV （両大血管右室起始症）	1	肺動脈
	Scimitar syndrome 右肺分画症	1	肺底動脈

	無脾症 共通房室弁	1	側副静脈（下大静脈－左心房） 奇静脈左房側副静脈
	純型肺動脈弁閉鎖症	1	大動脈－肺動脈 短絡血管
血流改変術	肝細胞癌	4	胃十二指腸動脈、後上臍十二指腸動脈
	転移性肝癌	2	胃十二指腸動脈、右肝動脈
	転移性肝腫瘍	1	胃十二指腸動脈
	膀胱癌	2	上臀動脈、下臀動脈
	膀胱腫瘍	1	左上臀動脈
	子宮頸（頸）癌	2	右上臀動脈－下臀動脈分枝共通幹 右下臀動脈、左上臀動脈、左下臀動脈
	卵巣癌 多発腹膜転移 脾臓転移	1	左胃動脈
	腹部大動脈瘤	3	右内腸骨動脈
	右総腸骨動脈瘤	1	右上臀動脈、右下臀動脈、右内腸骨動脈
	腹部大動脈瘤/ 左総腸骨動脈瘤	1	左内腸骨動脈
出血性病変 に対する 止血	仮性腎動脈瘤	2	腎動脈
	頸部動脈瘤	1	頸横動脈
	胃静脈瘤	1	左横隔膜静脈、左胃静脈
	下部胆管癌術後出血	1	右肝動脈、固有肝動脈

登録症例 50 例の 77 部位 [平均血管径 : 5.8±2.7 mm (2.5 mm～12.5 mm)] に対する塞栓術に、直径 4～16 mm (2 mm 毎) の本品が計 87 個使用された。使用したサイズのうち、使用比率が高かったサイズは 6 mm の 19.5% (17/87 個) と 8 mm の 21.8% (19/87 個) であり、その他のサイズは 10.3～12.6% (9～12/87 個) であった。本試験において、本品は血管径の測定に対して約 30～50%大きめに使用することが推奨されていたが、実際に使用した対象血管径に対する本品のオーバーサイズ率 ((プラグ径－血管径)/血管径×100) は表 4 のとおりであり、医師の判断にて選定していたが、平均して 50%を超えたオーバーサイズ率で使用されていた。

表 4. 適応ごとの対象血管径に対する本品のオーバーサイズ率

適応	塞栓部位 位数	平均値±標準偏差（最小値－最大値）（%）	中央値（%）
血管性病変の閉塞	42	68.1±42.7 (27.7－247.8)	59.4
血流改変術	27	60.1±23.2 (19.4－122.2)	55.6
出血性病変に対する止血	8	68.2±27.8 (46.3－122.2)	53.8
全体	77	65.3±35.4 (19.4－247.8)	57.9

本試験では、臨床的には許容可能な閉塞ではあるが、より確実な閉塞効果を得るために使用される併用医療機器及び併用薬は本品の性能評価後のみに使用可能と規定されており、50 例中 8 例（16%）8 部位で併用医療機器が使用された。内訳は、8 例中 3 例では本品の閉塞の評価が「臨床的に許容できない閉塞」となったため、コイルを併用することで血流の遮断に成功した。また、4 例（うち 1 例は出血性病変に対する止血）は、本品の作用増大のためにコイルが使用され、残りの 1 例（出血性病変に対する止血）は、本品の作用増強のためにコイル及びシアノアクリレート系接着剤であるヒストアクリルが使用された。なお、併用された医療機器は、塞栓部位あたり 4～11 個（1～6 品目）であった。

有効性の主要評価項目である「治療の成功率」は、表 5 に示すとおり、塞栓部位あたりで 93.5%（95%信頼区間 85.7～97.2%）と、臨床試験の成否判定基準である 70%（信頼区間下限 49%）を上回っていた。なお、治療が失敗した 5 部位の原因は、3 部位が閉塞の失敗、2 部位が離脱の失敗であった。また、各適応に対する治療の成功率は、血管性病変の閉塞、血流改変術及び出血性病変に対する止血において、それぞれ 97.6%、85.2%及び 100%であり、血管性病変の閉塞の適応のうち、従来の術式で治療困難な 35 病変（部位）における治療の成功率は 97.1%であった。

表 5. 塞栓部位あたりの治療の成功率

適応	評価	塞栓部位数 (部位)	治療の成功率 (95%信頼区間)
全体 (N=77)	治療の成功	72	93.5% (85.7-97.2%)
	治療の失敗	5	
血管性病変の閉塞 (N=42)	治療の成功	41	97.6%
	治療の失敗	1	
従来の術式では治療困難な病変 (N=35)	治療の成功	34	97.1%
	治療の失敗	1	
従来の術式でも治療困難でない病変 (N=7)	治療の成功	7	100%
	治療の失敗	0	
血流改変術 (N=27)	治療の成功	23	85.2%
	治療の失敗	4	
出血性病変に対する止血 (N=8)	治療の成功	8	100%
	治療の失敗	0	

副次評価項目である「塞栓部位あたりの本品のデリバリーの成功率」は 100%（77/77 部位）であり、「本品あたりのデリバリーの成功率」も 100%（87/87 個）であった。「塞栓部位あたりの本品の離脱率」は 97.4%（75/77 部位）、「本品あたりの離脱率」は 97.7%（85/87 個）であった。「塞栓部位あたりの本品数」は 1 個が 87.0%（67/77 部位）、2 個が 13.0%（10/77 部位）であり、塞栓部位あたりで平均 1.1 個が使用された。また、「被験者あたりの手技数」



は、全ての症例で1手技であった。「本品あたりの閉塞までに要した時間」は平均で14.7分、塞栓部位あたりでは17.2分（血管性病変の塞栓：17.5±22.1分、血流改変術：18.1±25.1分、出血性病変に対する止血：12.1±8.0分）であった。「術中及び術後3ヵ月の移動率」は、離脱に成功し留置された本品については、術中の移動は認められず、移動率は0%であり、術後3ヵ月のフォローアップ時にも、データが得られた74塞栓部位での移動率は0%であった。「被験者あたりの術後3ヵ月の再開通率」は、データが得られた47例では4.3%（2/47例）であり、塞栓部位あたりでは2.7%（2/73部位）であった。

安全性について、術後3ヵ月における有害事象発現率は62.0%（31/50例、71件）であり、主な有害事象は、発熱（11件）、嘔吐（3件）、肺がんの化学療法のための入院、鼻出血、膀胱癌のリザーバー動注療法のための入院（以上、各2件）であった。有害事象の転帰は、71件中52件（73.2%）が回復又は軽快し、18件（25.4%）が持続、1件のみ、原疾患の肝細胞癌の悪化により死亡の転帰となった。また、本品との因果関係が否定できない有害事象発現率は22.0%（11/50例、17件）であり、発熱が7件、嘔吐が2件、胸水、下痢、血流の再開、ST低下、背部痛、左肩痛、門脈本幹部血栓及び腎梗塞が各1件であった。術後3ヵ月のフォローアップ終了時点で持続していた事象は、3例（4件）における血流再開、門脈本幹部血栓、発熱及び左肩痛であった。

重篤な有害事象の発現率は36.0%（18/50例、24件）であり、24件中8件（33.3%）が原疾患である癌の治療（化学動注療法に伴う入院）であった。本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象は3例（6.0%）3件（発熱、胸水、血流の再開）であった。発熱及び胸水はいずれも軽快しており、血流の再開も予後に影響を与えるものではなく、追加処置は行われなかった。

術後1年後のフォローアップにおいて、有害事象は48例中33例（94件）にみられ、そのうち因果関係が否定できない有害事象は11件〔貧血（2件）、LDH上昇、発熱、左肩痛、不眠、左3～5指しびれ増強、急性腰痛症、FDP上昇、CRP上昇、腎機能低下（各1件）〕であった。また、重篤な有害事象は48例中20例において34件認められたが、いずれも本品との因果関係は否定された。3ヵ月までにみられた有害事象と比較して、特段問題となる事象は認められなかった。

なお、術後3ヵ月のフォローアップ終了時点で持続していた事象のうち、門脈本幹部血栓が見られた症例は、原疾患が悪化したことによる死亡が確認された。また、血流再開の症例は、その後血栓による血流遮断が確認され、発熱及び左肩痛の症例は、発熱は回復したが、左肩痛は持続しており、プラグ以外にシアノアクリレート系接着剤ヒストアクリルを併用しているため、炎症を増強した可能性や、治療部位以外にも病変があり、塞栓の結果、残存病変への血流を増加させ、症状をもたらした可能性が考えられた。

## ＜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

申請者は、本品の臨床的位置付けについて以下のように説明した。

本品は4～16mm径のプラグがあり、30-50%オーバーサイズで血管内に留置することから、本品を留置可能な血管径は2～13mmである。一方、塞栓用コイルはサイズバリエーションが豊富なため、留置可能な血管径は1～18mmと想定される。しかしながら、太い血管や塞栓用コイルの固定が難しい病変に対しては、コイルが逸脱する可能性が高くなるため本品の使用が優先される。これに対して、塞栓用コイルが第一選択となるのは、本品では大きすぎて塞栓できないと考えられる小さい病変や細い血管の塞栓と予想される。また、本品では塞栓できなかった病変に対する追加処置として、塞栓用コイルの併用が考えられる。

塞栓用コイルによる治療は、標的部位を塞栓するために複数のコイルが必要であり、手技時間が長くなること、コイルの移動、遠位塞栓の発生などが問題とされているが、本品はほとんどの場合1個留置することにより血管閉塞が可能であり、塞栓用コイルと同等以上の性能及び安全性を発揮できる。

総合機構は、申請者が説明しているように、本品は血管塞栓用デバイスとして、コイルの代替又はコイルでは困難な箇所にも使用できるというメリットがあり、さらに、コイルの使用本数の削減、手技時間の短縮が期待できることから、本品を医療現場に導入する意義はあると考える。

### (2) 国内臨床試験の対象患者及び成功判定基準の妥当性について

#### 1) 対象患者の妥当性

総合機構は、以下のように考える。

本品は、従来コイルにより行われてきた経皮的血管塞栓術に用いる、より有用なデバイスとして開発され、海外において、腸骨動脈瘤閉塞、ステントグラフトのエンドリーク閉塞、肺動静脈奇形、肺動静脈瘻、術前止血、生殖静脈閉塞、胃腸静脈瘤閉塞、大動脈肺動脈側副路、異常静脈接続、外科的大動脈・肺動脈シャント頸部閉塞等、様々な疾患に対して使用されており、本邦においても放射線科、小児科、血管外科等の様々な診療科において使用されることが想定される。

これらの多様な疾患に対する本品の有用性を評価するためには、コイルを用いての治療が困難であるシャントなど、通常よりも血流が速く、流量が多い部位における本品の塞栓性能を臨床試験で評価することが必要である。また、留置の正確さ及び短時間で血管閉塞が可能であることも評価する必要があると考える。今回実施された臨床試験では、①血管性病変の閉塞（従来の方法では治療困難な病変を含む。）、②血流改変術（リザーバー留置、ステントグラフト留置後のエンドリークの予防等）、③出血性病変に対する止血（外傷性出血、術後出血、静脈瘤、消化管出血、切迫破裂の可能性のある病変等）を

対象としており、留置の正確さや短時間での血管閉塞がより重視される血流改変や止血の症例は限られているものの、動静脈奇形等の血管性病変の閉塞において、本品の基本的な血管塞栓性能は評価でき、血流改変術及び出血性病変の止血に関する本品の臨床上の特性についてもその傾向を把握することはできると考える。

## 2) 成功判定基準の妥当性について

総合機構は、主要評価項目である「治療の成功率」の成否判定基準を 70%とすることの妥当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。

海外で実施された 25 例における本品の市販後評価において、治療の成功率は 88% (25 例中、血管が完全に閉塞した患者が 22 例)であった<sup>1)</sup>。しかしながら、本臨床試験では、既承認のコイルでは治療が困難な病変も含むことになっており、当該症例に対する成功率を想定するための臨床成績がないため、一般的に治療の実施可否判定の基準となる成功率を 50%と仮定し、本品の市販後評価である 88%とのほぼ中間値となる 70%を成否判定基準とした。

総合機構は、本臨床試験における成否判定基準について以下のように考える。

成否判定基準の算出根拠となった海外の市販後評価の症例の患者背景が明確ではなく、コイルでの治療が困難な患者を含むか不明であることから、70%を成否判定基準とする算出理由が適切とは言い難く、設定された成否判定基準値が適切であったとは言えないと考える。しかしながら、本品の対象となる病変は、コイルによる治療が困難とされる病変も含まれることから、当該症例に対する成功率を想定するための臨床成績がなく、適切な成否判定基準の設定が困難であったという申請者の説明は理解できる。小規模であるものの国内臨床試験で本品の有効性及び安全性を検討したことは重要であることから、これまでに報告されているコイルの成績も踏まえて評価することとする。

## (3) 本品の有効性について

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

有効性の主要評価項目である「治療の成功率」は 93.5% (72/77 部位) であり、適応別では、血管性病変の閉塞 97.6% (41/42 部位)、血流改変術 85.2% (23/27 部位) 及び出血性病変に対する止血 100% (8/8 部位) であったこと、従来のコイル等による治療では治療困難な血管性病変の治療において、97.1% (34/35 部位) と高い成功率を示したこと並びに肺動静脈奇形及び肺動静脈瘻にコイルを用いたときの閉塞性効率は 93.3~100%及び 88~100%であるとの報告<sup>2)5)</sup>を踏まえると、留置直後における本品の有効性は示されていると考える。

また、術後 1 年において、移動について評価が行われた 61 部位では、すべての部位で明らかな移動は認められず、再開通については、評価が行われた 59 部位のうち、完全閉塞が 55 部位 (93.2%)、不完全な閉塞ではあるが、臨床的に許容可能な閉塞が 3 部位 (5.1%)、臨

床的に許容可能ではない閉塞が1部位(1.7%)であり、追加処置(コイル、外科処置等)は行われなかったことから、長期的な有効性についても示されていると考える。

以上より、本試験において、血流改変術及び出血性病変の止血に対する評価は限られているが、各適応に組み入れられた症例における成績は良好であり、留置の正確さや短時間での血管閉塞がより重視される適応疾患においても本品の有効性が示唆されることから、血流改変術及び出血性病変の止血を含めて、本品の有効性は示されていると判断した。

#### (4) 本品の安全性について

総合機構は、国内臨床試験の症例数は限られていることから、海外での臨床成績等も踏まえて、本品の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本治験の有害事象の結果から、「因果関係がない」と断定できない症例は全有害事象中22.0%(11/50症例、17/71件)であり、症状の多くは発熱と嘔吐(計19.7%:14/71件)が占めているが、これらの事象は従来の血管塞栓術においても起こり得るものとする。海外の文献によるコイルを使用した術式の重篤な合併症は0~4%と報告されているが、治療患者数が限定されている報告や後向き試験の報告が多い<sup>2),6)-9)</sup>。一方、本治験における本プラグとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は6.0%(3/50例:発熱、胸水、血流の再開)であったが、発熱及び胸水はいずれも軽快しており、血流の再開も予後に影響を与えるものではなく、追加処置は行われていない。本試験は、コイル等では治療が困難な患者を多数含んでいること及び前向き臨床試験であることから、先の文献におけるコイルで治療された患者群とは異なった集団での結果であるため、文献の成績と単純に比較することはできないと考えられる。

海外における不具合報告では脳卒中が■件(0.006%)発現している。

1人目の患者は、肺動静脈奇形を有しており、4つのプラグを使用して治療された。手技後、脳卒中(程度は不明)が発生した。対象病変は極めて困難な解剖学的構造であったため、手技が終了するまで約5時間を要し、その間、患者へのヘパリン投与もなかった。長時間の手技で抗凝固療法がなされない場合、血栓形成は極めて高リスクである。適切な抗凝固療法の考慮が必要と考えられた。

2人目の患者は、動静脈瘻を治療し、手技後5日目に脳卒中を引き起こした。治療部位等の詳細情報は提供されなかったため不明であり、塞栓した血管に起因する脳卒中であるかも評価することはできなかった。

3人目の患者は、左鎖骨下動脈塞栓後に鎖骨下動脈スチール症候群を引き起こした。手技後3日で死亡したが、主治医は、脳卒中が脳ヘルニアを引き起こしたと述べている。鎖骨下動脈塞栓の目的は不明であり、技術的に手技は成功したが、塞栓が脳卒中を引き起こした可能性はある。調査できるようなCT画像もMRI画像も撮影することができず、原因究明に至らなかった。

いずれも本品との因果関係は否定できないものの、発生頻度は低く、リスクは許容範囲内であると考える。

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

国内臨床試験において認められた有害事象は、重篤な有害事象も含め、回復可能又は追加処置を要しないものであり、術後1年までの有害事象は、術後3ヵ月までに発生した有害事象と比較して、特段問題となる点は認められておらず、3ヵ月時点で最も発生件数が多かった発熱(11件)については、1年までには全て回復又は軽快していた。本品の有害事象発生率が既存のコイル塞栓術と比較して特段に高いとは考えられないが、症例数が限られていることから、海外情報も含め判断する必要があると考えた。海外における安全性に関する情報は、文献報告及び不具合報告が中心ではあるが、20年から約本の販売実績があり、本品の不具合は0.038%であることから、リスクは許容可能であると判断した。しかし、治験における症例数は限られており、適応疾患も幅広いため、市販後使用成績調査において、さらなる安全性情報の集積が必要と考える。

なお、本品の長期的な安全性については、①本品は、留置部位で血栓化の足場となり、長期的には安定化すること、②塞栓術に起因する痛み及び炎症は術直後又は急性期に、移動は急性期に発生することが想定されること、③術後1年で血流の再開がないものについては、術後2年で新たに発生するとは考えにくいことを踏まえると、留置後1年において、本品の安全性に特段の問題は認められておらず、長期的な安全性についても問題ないと判断した。

#### (5) 小児への適応における有効性及び安全性について

総合機構は、本臨床試験に組み入れられた小児患者が2例と限られていたことから、小児患者における本品の有効性及び安全性を海外の使用成績等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本治験において組み入れられた小児2例のうち、1例は純型肺動脈弁閉鎖症患者で、従来のコイルでは短絡血管の閉塞は困難であると考えられる事例であったが、大動脈と肺動脈の間の短絡血管の塞栓が短時間で効果的に行えた。もう1例は肺動静脈瘻の患者で、従来のコイルでは極めてリスクが高く、時間も長時間かかり、塞栓も不確実であると考えられる事例であったが、本品により確実にかつ短時間で塞栓を行うことができた。また、海外の文献において、52例の小児の先天性心疾患患者を対象に側副血行路、肺動静脈瘻、心動静脈瘻、動脈管開存等、様々な血管に本品を留置したとき、10分以内の完全閉塞が確認され、デバイス閉塞、血管障害、手技に関する合併症は見られなかったが、サイズの大きな機器での動脈管開存を閉塞する際には注意が必要であるとの報告がなされている<sup>10)</sup>。さらに、先天性心疾患をもつ小児において、全身酸素飽和度と心機能を向上させるために大静

脈血管のような大口径の血管の閉塞において本品の使用は安全で有効な手法であるとの報告<sup>11)</sup>、先天性門脈体循環シャントをもつ新生児や乳児への本品の使用は、同じ塞栓術を行うコイルと比較して正確な留置と再留置及び必要に応じて除去することが可能であることから有望な手法であるとの報告<sup>12)</sup>がなされている。したがって、小児患者において本品は有効かつ安全であると考ええる。

総合機構は、以下のように考える。

本臨床試験では、小児症例が2例含まれていたが、成人と小児で塞栓に必要な手技は同様であること（麻酔の必要性を除く。）、血管径に対して適正なプラグ径を選択すれば成人と同様の有効性が得られると推測できること、安全性についても体格に見合ったシースやカテーテルを併用することで小児に特有の安全性上の懸念はないと考えられることから、本治験で組み入れられた小児症例は2例と限られていたものの、成人と小児をまとめて評価することは可能であると考ええる。本治験では本品の高い有効性が示されており、海外の文献においても小児に対する本品の有用性が報告<sup>13)-16)</sup>されていることから、本邦においても小児における本品の有効性は期待できるが、本品は小児の重篤な疾患に使用されることが考えられるため、製造販売後において、小児への使用時における本品の安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると考ええる。

#### (6) 使用目的、効能又は効果について

総合機構は、本品の「使用目的、効能又は効果」において、頭蓋内血管への使用を適応外とし、頭蓋外の脳血管への使用を可能とした理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

頭蓋内血管と頭蓋外の脳血管（頸動脈及び椎骨動脈）とでは血管自体の形状及び構造が異なっており、現在のデリバリーシステムでは頭蓋内血管に通すことは難しいと判断しているため、頭蓋内での使用を適応外としている。一方、頭蓋外の血管に発生する動脈瘤等の治療に際して、従来の塞栓機器では不可能な症例に本品による塞栓術が有用であることや、親動脈の完全閉塞の時間を短縮できるとの報告<sup>17)-19)</sup>があり、いずれの使用に際しても注意が必要であるが、本品が有用な治療法であると考ええる。

総合機構は、海外の適応に頸動脈等の頭蓋外の脳血管が含まれているか、含まれていないとすれば、その理由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。

海外での適応は末梢血管であり、頸動脈は適応に含まれていない。米国では頸動脈に対するニーズがないとの判断のため、製造元としては、頸動脈への適応を考えなかったが、リスクの問題から適応としなかったわけではない。本邦においては、頸動脈に本品が使用可能になることを強く要望する医師が多く、海外においても、頸動脈に使用した報告<sup>17)-19)</sup>がなされており、国内治験に含めることになった。

総合機構は、頭蓋外の脳血管への本品の使用について以下のように判断した。

頭蓋外の脳血管（頸動脈及び椎骨動脈）に関しては、動脈瘤等の治療のため金属製コイルを用いて塞栓が行われている部位でもあり、血管の解剖学的構造（走行、血管構造及び周囲の支持）も四肢・体幹の他の動脈と差がないことから、本品のデリバリーのリスクは他の動脈と比較して差はないと考えられ、手技による塞栓性脳梗塞のリスクに関しては金属製コイルと同等と考えられる。

本品は多岐にわたる部位に用いられるものであるが、それら全ての部位について臨床試験による評価を行うことは困難である。そのため、有効性及び安全性が臨床試験成績の範囲内と想定され、現在すでに金属製コイルによる塞栓治療が行われている部位については、適応対象として検討する必要があると判断した。その結果、高圧高流量となる動脈に対して有効性及び安全性が確認された臨床試験成績から、金属製コイルと同等以上の治療成績が期待できると考えられる頭蓋外の脳血管を、本品の適応対象に含めることは妥当と判断した。ただし、海外では適応外となっていること、今回の治験では登録症例がなかったことから、今後の市販後調査において、有効性と安全性に関する情報収集を十分に行う必要があると考える。

以上を踏まえ、総合機構は、「使用目的、効能又は効果」について以下のように考える。

申請者が提示する「使用目的、効能又は効果（案）」は概ね妥当であると考えるが、「中心循環系及び非中心循環系血管」との表現は、臨床現場で混乱を招く可能性があり、使用目的の記載にそぐわないと考える。その他の記載整備も含め、「使用目的、効能又は効果」の記載は、以下のように記載することが適切であると判断した。

#### 【使用目的、効能又は効果】

本品は、経皮的に動静脈に留置することで血流を遮断させる血管塞栓用デバイスである。動静脈奇形、瘤、動静脈瘻等の異常血管、出血性病変、肝臓腫瘍等に使用する。ただし、心臓及び頭蓋内血管への適応を除く。

#### (7) 本品の使用方法について

総合機構は、本品の使用に当たり、血管径より約30～50%大きいプラグを選択するように設定した根拠及びその妥当性について、非臨床試験の成績等も踏まえ、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

プラグは、ニチノールでブレードを形成しており、自己拡張の特性のため治療血管より大きい径のプラグが留置されれば、基本的には留置部位に留まる。

本品の動物試験において、被験動物の血管に留置可能なプラグ径で様々なオーバーサイ

ズでの留置を評価した結果、血管径より大きい径のプラグを留置することによって、血管閉塞ができ、本品が十分な血管閉塞性能を有することが確認された。また、プラグのオーバーサイズの度合いと展開したプラグの長さが比例することから、結果の様々な状態での機械的な安定性とプラグの最小限の伸長のバランスを考慮し、海外においても30～50%オーバーサイズのプラグの選択が製造元より推奨され、問題なく使用されていることから、30～50%オーバーサイズのプラグの留置は適当であると判断した。なお、設計検証試験において、30～50%のオーバーサイズで展開されたプラグの全周囲が模擬血管壁に沿って展開されることを確認している。

総合機構は、国内臨床試験において、展開時の直径が標的血管より約30～50%大きいプラグを選択することが規定されていたが、当該治験において血管径に対しどのサイズのプラグが使用されていたのか詳細を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

プラグサイズは留置血管径の約30～50%のオーバーサイズを推奨しているが、自己拡張の特性のため治療血管径より大きい径のプラグが留置されていれば、基本的には留置部位に留まることが当該プラグの特徴であるため、留置部位の状態等を踏まえ医師の判断により、留置された血管径に対するプラグ径のオーバーサイズは30%未満から50%を超えるものまで様々であるが（表6）、実際に30～50%のオーバーサイズで留置されたプラグの割合は31.2%（24/77部位）であった。なお、海外においても、30～50%のオーバーサイズを推奨しているが、50%を超えるオーバーサイズで留置されている割合は不明である。今回実施された臨床試験では、留置した塞栓部位の全てで移動は見られず、50%を超えるオーバーサイズで留置された症例に関する安全性について問題は生じていない。

表6. 臨床試験で使用されたプラグの径と最小・最大血管径及びオーバーサイズ

プラグ径	最小血管径	最大血管径	(プラグ径－血管径)／血管径×100	使用数
4 mm	2.5 mm	3.4 mm	18～60 %	11 (12.6%)
6 mm	2.7 mm	4.7 mm	28～122 %	17 (19.5%)
8 mm	3.2 mm	6.7 mm	19～150 %	19 (21.8%)
10 mm	4.9 mm	7.3 mm	37～104 %	9 (10.3%)
12 mm	5.0 mm	9.1 mm	18～140 %	11 (12.6%)
14 mm	8.2 mm	10.2 mm	37～71 %	9 (10.3%)
16 mm	9.1 mm	12.5 mm	28～76 %	11 (12.6%)

総合機構は、本品のプラグの選択について以下のように考える。

今回実施された臨床試験では、30～50%のオーバーサイズの使用が推奨されていたにもかかわらず、約70%で30～50%以外のオーバーサイズが使用されていたが、当該使用に関連した有害事象は報告されておらず、動物試験において50%以上のオーバーサイズを使用し



でも安全性に特段の問題は見られていない。しかしながら、過剰なオーバーサイズの使用により、目的外の血管まで塞栓する可能性も考えられることから、本品を使用する上でのサイズ選択の指標は必要であり、海外において30～50%のオーバーサイズの使用の推奨で問題は見られていないことから、本邦においても海外同様、30～50%のオーバーサイズの使用を推奨することは妥当であると考え。

#### **(8) 実施医及び施設基準について**

総合機構は、本品の適正使用には、病態や血管解剖等を十分に理解した医師が、適切な治療戦略をもって手技を行う必要があると考える。一方、本品の適応範囲は、末梢血管疾患、心疾患、腫瘍性疾患、脳血管疾患、外傷等多岐にわたり、病態や適応部位によってリスクが異なることから、対象病変に対して金属コイル等による十分な治療経験を有する医師のみが、本品による治療を行うよう配慮する必要がある。したがって、座学、デバイストレーニング等の教育プログラムの実施を承認条件として付すことが妥当であると判断した。なお、本品は病態や適応部位によってリスクが異なることから、各領域に適した実施医基準を含む教育プログラムについて、各関連学会の協力のもと作成する必要があると考える。

本品による治療にあたっては、血管撮影装置を用いることが必須と考える。また、肝臓における血流改変術時には、合併症への外科的対応を要する可能性はほとんどないと考えられるものの、小児科、血管外科疾患では、合併症への外科的対応の準備が必要と考えられることから、包括的に、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を承認条件として付すことが妥当であると判断した。

#### **(9) 製造販売後調査等について**

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。

製造販売後調査は本品の安全性及び有効性を確認することを目的に、調査予定症例を500例、調査実施予定期間を3年間とし、術時から術後2年まで調査を行うこととする。本調査では、臨床試験で症例数が限られていた小児への使用及び出血性病変に対する止血での使用並びに臨床試験では使用例がなかった頭蓋外の脳血管に対する使用を重点的に調査することが重要であると考え、先天性心疾患に伴う血管塞栓術、出血性病変に対する止血及び頭蓋外の脳血管に対する本品の安全性及び有効性を、一定の症例数の情報が収集されるまでは可能な限り全例の情報を収集する予定である。

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考え、申請者の説明を了承した。

#### **(10) 専門協議の結果及び対応**

専門協議において、今回実施された国内臨床試験の症例数は限られているものの、本品の使用が想定される病変・部位は網羅されており、本品の使用が想定される病態において適切に留置され、臨床的に十分な塞栓性能を有することは確認されているという総合機構の判断は、すべての専門委員に支持された。また、海外では頭蓋外の脳血管（頸動脈・椎骨動脈）が適応に含まれていないものの、本邦では適応に含めることは妥当とする総合機構の判断について議論され、数例でも頸動脈等の大口径血管へ本品を留置した経験報告を受けた後に承認することが適切ではないかとの意見も出されたが、海外で承認されていない理由が安全性に懸念があるためではないのであれば、現在の臨床現場で通常コイル塞栓術が行われている部位であること、デバイスの構造上、留置できたことを確認してからリリースするようなシステムであることを考慮すれば、頭蓋外の脳血管（頸動脈・椎骨動脈）を適応とすることは支障ないとの意見等が出され、総合機構の判断は支持された。更に、実施医及び実施基準の必要性について議論が行われ、専門委員より、本品はコイルを使用したことのない医師が使用すべきではなく、実施医基準は必要であるが、施設基準は必要ないとの意見が出される一方、小児科、血管外科疾患では、予期せぬ不具合が発生した際に応急処置や外科等のバックアップが必要となることが想定される場合は施設の条件を定める必要があるとの意見も出された。総合機構は、専門協議の結果を踏まえ、各疾患領域に適した実施医基準を作成し、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が必要であると判断した。

#### **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。

#### **5. 総合評価**

本品は、自己拡張性の円筒状メッシュ構造により、血管内に留まり血栓形成の足場となるように設計された血管塞栓促進補綴材である。

本品の審査における主たる論点は、①臨床試験の妥当性について、②「頭蓋外の脳血管（頸動脈及び椎骨動脈）」を本品の適応血管に含むことの妥当性について、③実施医及び施

設基準についてであった。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 今回実施された臨床試験では、血管性病変の閉塞、血流改変術及び出血性病変に対する止血を対象としており、留置の正確さや短時間での血管閉塞がより重視される血流改変や止血の症例は限られているものの、動静脈奇形等の血管性病変の閉塞において、本品の基本的な血管塞栓性能は評価でき、血流改変術及び出血性病変の止血に関する本品の臨床上的特性についてもその傾向を把握することはできると考える。

本試験において、血流改変術及び出血性病変の止血に対する評価は限られていたが、各適応に組み入れられた症例における成績は良好であり、留置の正確さや短時間での血管閉塞がより重視される適応疾患においても本品の有効性が示唆されることから、血流改変術及び出血性病変の止血を含めて、本品の有効性は期待でき、安全性についても、本品の有害事象発生率が既存のコイル塞栓術と比較して特段高い値は示されておらず、海外の不具合報告を踏まえても、リスクは許容可能であると判断した。

- ② 頭蓋外の脳血管（頸動脈及び椎骨動脈）については、現在、動脈瘤等の治療のため金属製コイルを用いて塞栓が行われている部位でもあり、血管の解剖学的構造（走行、血管構造及び周囲の支持）も四肢・体幹の他の動脈と差がないことから、本品のデリバリーリスクは他の動脈と比較して差はないと考えられること、塞栓性脳梗塞のリスクに関しても、コイルと同等と考えられることから、本品の適応血管に含めることは妥当であると判断した。ただし、海外では適応外となっていること、今回の治験では登録症例がなかったことから、今後の製造販売後調査において、有効性と安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。

- ③ 本品による治療にあたっては、血管撮影装置を用いることが必須と考える。また、肝癌における血流改変術時には、合併症への外科的対応を要する可能性はほとんどないと考えられるものの、小児科、血管外科疾患では、合併症への外科的対応の準備が必要と考えられることから、包括的に、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を承認条件1として付すことが妥当であると判断した。また、本品の適応範囲は、末梢血管疾患、心疾患、腫瘍性疾患、脳血管疾患、外傷等多岐にわたり、病態や適応部位によってリスクが異なることから、対象病変に対して金属コイル等による十分な治療経験を有する医師のみが、本品による治療を行うよう配慮する必要がある。したがって、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に座学、デバイストレーニング等の教育プログラムを実施し必要な措置を講じることを承認条件2として付すことが妥当であると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は以下に示す承認条件を付したうえで、以下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、効能又は効果】**

本品は、経皮的に動静脈に留置することで血流を遮断させる血管塞栓用デバイスである。動静脈奇形、瘤、動静脈瘻等の異常血管、出血性病変、肝臓腫瘍等に使用する。ただし、心臓及び頭蓋内血管への適応を除く。

**【承認条件】**

1. 経皮的塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術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るため、再審査期間は3年とすることが適切と考える。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) Transcatheter occlusion of a large pulmonary arteriovenous malformation using the Amplatzer vascular plug. *Pediatric Cardiology*. 2005; 26(5):683-5. [Farra H and Balzer DT.]
- 2) Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: efficacy of platinum versus stainless steel coils. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2004;15(2 Pt 1):153-60. [Prasad V, Chan RP, Faughnan ME.]
- 3) Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2004;15(5):451-6. [Mager JJ, Overtoom TT, Blauw H, Lammers JW, Westermann CJ.]
- 4) Recanalization after coil embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: study of long-term outcome and mechanism of recanalization. *American Journal of Roentgenology*. 1998;170(3):727-30. [Sagara K, Miyazono N, Inoue H, Ueno K, Nishida H, Nakajo M.]

- 5) 肺動静脈瘻に対する経カテーテル的コイル塞栓術（第 13 回日本血管内治療学会；2007 年）
- 6) Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous malformations: long-term results. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997;64(4):930-9. [Lee DW, White RI Jr, Eggin TK, Pollak JS, Fayad PB, Wirth JA, Rosenblatt MM, Dickey KW, Burdge CM.]
- 7) Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006;17(1):35-44. [Pollak JB, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr.]
- 8) Peripheral vascular applications of the Amplatzer vascular plug. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2008;14(1):35-9. [Cil B, Peynircioğlu B, Canyiğit M, Geyik S, Ciftçi T.]
- 9) Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations with Amplatzer vascular plugs: safety and midterm effectiveness. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(5):649-56. [Letourneau-Guillon L, Faughnan ME, Soulez G, Giroux MF, Oliva VL, Boucher LM, Dubois J, Prabhudesai V, Therasse E.]
- 10) Evaluation of the AMPLATZER Vascular plug for Embolization of Peripheral Vascular malformations Associated With Congenital Heart Disease. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 67 (2006); 113-119. [Hill SL, Hijazi ZM, Hellenbrand WE, Cheatham JP]
- 11) Use of the Amplatzer Vascular Occluder to Occlude large Venous Vessels in Adults and Children With Congenital Heart Disease: A Case Series. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 69(2007); 33-39. [Hares DL, Tometzki JP, Martin R]
- 12) Congenital Portosystemic Shunts and AMPLATZER Vascular Plug Occlusion in Newborns. *Pediatric Cardiology* 30(2009); 1083-1088. [Evans WN, Galindo A, Acherman RJ, Rothman A, Berthoy DP]
- 13) Transcatheter closure of coronary arterial fistulas using the new Amplatzer vascular plug. *Cardio Young* 2007; 17:283-287. [Fischer G, Apostolopoulou SC, Rammos S, Kiaffas M, Kramer HH]
- 14) Evaluation of the AMPLATZER Vascular plug for Embolization of Peripheral Vascular malformations Associated With Congenital Heart Disease. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 67 (2006); 113-119. [Hill SL, Hijazi ZM, Hellenbrand WE, Cheatham JP]

- 15) Use of the Amplatzer Vascular Occluder to Occlude large Venous Vessels in Adults and Children With Congenital Heart Disease: A Case Series. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 69(2007); 33-39. [Hares DL, Tometzki JP, Martin R]
  
- 16) Congenital Portosystemic Shunts and AMPLATZER Vascular Plug Occlusion in Newborns. *Pediatric Cardiology* 30(2009); 1083-1088. [Evans WN, Galindo A, Acherman RJ, Rothman A, Berthoy DP]
  
- 17) Neuroapplication of Amplatzer Vascular Plug for Therapeutic Sacrifice of Major Craniocerebral Arteries: An initial Clinical Experience. *Annals Academy of Medicine Singapore* 38(2009)763-768 [Ong CK, Lam DV, Ong MT, Power MA, Parkinson RJ, Wenderoth JD]
  
- 18) Neuroapplication of Amplatzer vascular plug: a novel device for parent artery occlusion. *Neuroradiology* 50 (2008):179-183 [Geyik S, Cil BE, Yavuz K, Peynircioglu B, Saatci I, Cekirge S]
  
- 19) The Vascular Plug: A New Device for Parent Artery Occlusion. *American Journal of Neuroradiology* 28 (2007): 385-386 [Ross IB, Buciu R]