

平成 27 年 3 月 20 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

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] Pipeline Flex フローダイバーターシステム
[申 請 者] コヴィディエンジャパン株式会社
[申 請 日] 平成 26 年 9 月 10 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 27 年 3 月 20 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。

使用成績評価の対象に指定し、次の条件を付した上で、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. 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。

なお、使用成績の調査期間は 5 年とすることが適当とされ、部会の審議において別添の意見が示された。

別添

本品を用いた動脈瘤塞栓治療に最適な抗血小板療法について、関連学会と連携して検討すべきである。

審査報告書

平成 27 年 2 月 19 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、以下のとおりである。

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] : Pipeline Flex フローダイバーターシステム
- [申 請 者] : コヴィディエンジャパン株式会社
- [申請年月日] : 平成 26 年 9 月 10 日
- [特 記 事 項] : 優先審査
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 27 年 2 月 19 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] : Pipeline Flex フローダイバーターシステム
[申 請 者] : コヴィディエンジャパン株式会社
[申請年月日] : 平成 26 年 9 月 10 日

審査結果

「Pipeline Flex フローダイバーターシステム」(以下「本品」という。)は、内頸動脈の錐体部から上下垂体部におけるワイドネック型の大型又は巨大頭蓋内動脈瘤の親動脈に留置することで、動脈瘤内への血流を遮断し瘤内の血栓形成を促すと同時に、動脈瘤ネック部に新生内膜形成を誘引して動脈瘤の破裂リスクを低減させる、フローダイバーターシステムである。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性に関する資料、物理的・化学的特性及び生物学的安全性を含む性能に関する資料、製造方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験の評価資料として、本品の前世代品である CVJ-12-01 を用いた海外臨床試験(以下「PUFS 試験」という。)及び本邦の医療環境への適合性の確認を目的として実施された国内臨床試験の成績が提出された。本品は CVJ-12-01 からデリバリーシステムのみが改良された品目である。

PUFS 試験の結果、有効性主要評価項目「手技後 180 日の標的動脈瘤の完全閉塞かつ親動脈の $\leq 50\%$ 狭窄と診断された動脈瘤の割合」は 72.8% (75/103 例、95%信頼区間 63.5～80.5%) で 95%信頼区間の下限値は閾値成功率 50%を上回った。また、安全性主要評価項目「手技後 180 日以内に、同側性の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」は 5.6% (6/107 例、95%信頼区間 2.6～11.7%) で 95%信頼区間の上限は閾値安全率 20%を下回った。本品特有の有害事象も特段みられなかったことから、本品の有効性及び安全性が示されていると判断した。一方、国内臨床試験では PUFS 試験と同じ有効性主要評価項目が設定され、その成績は 61.9% (13/21 例、95%信頼区間 38.4～81.9%) で 95%信頼区間の下限は閾値有効率 50%を下回った。副次評価項目として設定された安全性評価項目「手技後 180 日以内に、同側性の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」は 9.1% (2/22 例、95%信頼区間 1.1～29.2%) であった。

大型又は巨大動脈瘤の本邦における年間破裂率は 4.38%、33.4%と報告されており、破裂による死亡率も高い。また、このような動脈瘤は未破裂であってもマスエフェクトにより様々な脳神経障害を引き起こし、進行的に悪化することで患者の Quality of Life に影響を及ぼす。既存の外科的治療や血管内治療を施しても、脳卒中発生率は 0～15%、死亡率は 0～20%と報告されている。さらに、動脈瘤が大きくなるに従って血管内治療による瘤閉塞率は低くなり再開通率は高くなるとの報告もある。よって、既存療法では治療困難な患者が存在しており、PUFS 試験にて有効性及び安全性が確認された本品を本邦に導入する臨床的意義は大きいと判断した。国内臨床試験成績の点推定値が、PUFS 試験結果と比較して低い値を示したことについては、デバイス過伸張が動脈瘤完全閉塞に対する大きな要因であった。本品の有効性は本品留置手技と密接に関連しており、ラーニングカーブも確認されていることから、習熟度向上のための十分なトレーニング及びプロクター制度の導入、適切な実施基準の作成等について関連学会と協力して行うことで、安全性を担保しながら段階的に本治療を本邦へ導入することが重要であると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売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、内頸動脈の錐体部から上下垂体部における大型（最大瘤径が 10～25 mm）又は巨大（最大瘤径が 25 mm 超）、且つワイドネック型（ネック長が 4 mm 以上）の頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療に使用される（破裂急性期を除く）。

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。

以上

審査報告

平成 27 年 2 月 19 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] : Pipeline Flex フローダイバーターシステム
[申 請 者] : コヴィディエンジャパン株式会社
[申請年月日] : 平成 26 年 9 月 10 日
[申請時の使用目的] : 本品は、内頸動脈の錐体部から上下垂体部におけるワイドネック型の大型（最大瘤径が 10～25 mm）又は巨大（最大瘤径が 25 mm を上回る）頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療に使用される
[特 記 事 項] : 優先審査

2. 審議品目の概要

「Pipeline Flex フローダイバーターシステム」(以下「本品」という。)は、脳動脈瘤への血流遮断を目的として、ステントストラットが細密にデザインされたフローダイバーターである(図 1)。内頸動脈の錐体部から上下垂体部における大型又は巨大のワイドネック型頭蓋内動脈瘤の親動脈に留置することで(図 2)、動脈瘤の血栓形成を促すと同時に、動脈瘤ネック部に新生内膜形成を誘引して動脈瘤の破裂リスクを低減させる。本品は、円周上に 12 本の白金／タンダステン合金製の素線及び 36 本のコバルト／ニッケル／クロム／モリブデン合金製の素線、計 48 本が編込まれたフローダイバーターとデリバリーシステムから構成されている。本品は付属品のイントロデューサーシースに格納されており、使用時に、併用するマイクロカテーテルに移し替え、付属品のサポートカテーテル(販売名「Navien ディスタルサポートカテーテル」。平成 26 年 9 月 11 日申請。以下「Navien」という。)(図 3)を介して、標的部位まで送達し、マイクロカテーテルを引戻すことにより、フローダイバーターが自己拡張して留置される(図 4)。フローダイバーターには、表示外径 3.00 mm～5.00 mm (0.25 mm 刻み)、表示長 10～35 mm の計 81 種類がある。なお、本品は、平成 24 年 2 月 3 日開催の第 18 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会において、「これまで行われてきた開頭手術や血管内治療では母血管を温存して根治することが困難である脳動脈瘤」を対象疾患とするフローダイバーターの一つとして、早期導入すべき医療機器に指定されている。



図1 フローダイバーターの外観写真

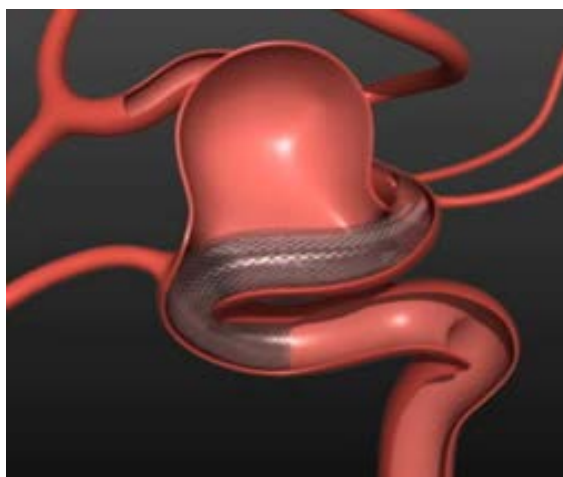


図2 フローダイバーターの留置概念図



図3 Navien 外観図

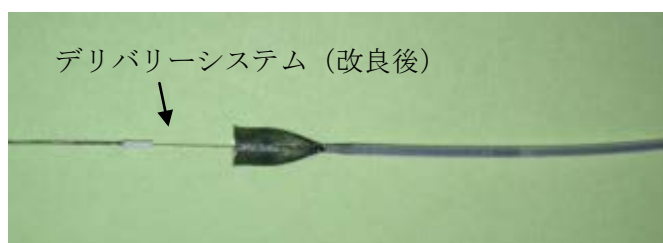


図4 フローダイバーターの部分展開図

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 起原又は発見の経緯

頭蓋内動脈瘤（以下「動脈瘤」という。）は、血圧上昇、外傷による血管損傷、感染又は遺伝的要因等により脆弱化した脳動脈部位が血流圧により伸展され、異常に膨らむことにより形成されると考えられている。動脈瘤は、ドームの大きさによって小型（最大瘤径＜10 mm）、大型（10～25 mm）及び巨大（＞25 mm）動脈瘤に分類される。また、ネック長が4 mm以上の動脈瘤はワイドネック型の動脈瘤に分類され¹、動脈瘤が血管壁の周囲全体に及んでいるものは紡錘型、一部のみであるものは嚢状型に分類される。動脈瘤の拡大に伴い、しばしばマスエフェクトにより局所脳神経を圧排し、失明、複視、顔面痛、その他の重大な神経症状を引き起こし、通常、時間の経過と共に悪化する。

2010 年の本邦における未破裂動脈瘤の治療患者数は年間約 16000 例と報告されており²、そのうち大型と巨大動脈瘤の患者数は約 2100 例と推定されている³。臨床転帰としてクモ膜下出血（Subarachnoid hemorrhage。以下「SAH」という。）を発症する可能性が高く、SAHによりその約半数が死亡し⁴、残り半数は機能障害となる可能性が高いと報告されている⁵。欧米と比較して本邦のSAH発現頻度は 2 倍から数倍であり、未破裂動脈瘤の破裂率も高いことが報告されている^{6,7,8,9,10}。また、動脈瘤のサイズは破裂に対する危険因子であり 5 mm 径未満の動脈瘤に比べて大型動脈瘤のハザード比は 12.3（95%信頼区間 3.9～38.8）、巨大動脈瘤で 50（95%信頼区間 12.8～196）と報告されている⁹。

未破裂動脈瘤の治療法には、親動脈の閉塞や結紮等の解体的アプローチと、外科的クリッピングやコイル塞栓等の再建的アプローチがある。大型又は巨大動脈瘤の場合、解体的アプローチでは、脳卒中の発現率及び死亡率はそれぞれ 5～15%、血管内治療による親動脈閉塞術においては再開通率が 8～33%と報告されている¹¹。一方、再建的アプローチは極めて難しく、外科手術による合併症発現率と死亡率は依然として高いため^{12,13}、多くの動脈瘤では外科的な治療も困難である¹⁴。

コイル塞栓術は動脈瘤内に金属製コイルを留置し、動脈瘤への血液流入を遮断する方法であるが、大型及び巨大動脈瘤におけるコイル塞栓術の成功率は極めて低いことが多くの臨床試験から報告されている¹。さらに、コイル留置後の動脈瘤の再開通は、ワイドネック型かつ大型又は巨大動脈瘤に多いことが知られている¹。コイル塞栓術により動脈瘤が不完全閉塞となった場合、完全閉塞と比べ再治療のリスクが 4～7 倍高く¹⁵、再出血のリスクは約 22 倍高いことも知られている（いずれもハザード比）¹⁶。動脈瘤のサイズが大きいほどコイル塞栓術を行っても不完全閉塞であった症例が多いとの報告もある¹⁷。また、大型又は巨大動脈瘤に対するコイル塞栓術の成功率は 50%以下¹⁸、長期成績として部分的な再開通は 6～69%との報告もある^{19,20}。

現在、ワイドネック型かつ動脈瘤径 7mm以上の動脈瘤への血管内治療は、バルーン又はステントを用いたアシストテクニックによるコイル塞栓術が行われている。当該塞栓術は、ワイドネック型の動脈瘤内にコイルを充填する際に、コイルが親動脈へ逸脱・突出する可

能性があることから親動脈にバルーン又はステントを配置することでネック部に足場を作り、コイルが親動脈へ逸脱・突出することを防ぐ方法である。本邦においては、コイル塞栓術用アシストステントとして「コッドマン エンタープライズ VRD」（承認番号：22200BZX00078000）及び「ニューロフォーム ステント」（承認番号：22400BZX00371000）が承認されている。しかしながら、Nishidoらは、ワイドネック型の大型又は巨大動脈瘤では、コイル塞栓術用アシストステントを用いても治療が困難な症例が多いと報告している²¹。ワイドネック型の大型又は巨大でない動脈瘤に対してのコイル塞栓術の臨床成績と比較したとき、コイル留置用ステントを用いたコイル塞栓術直後の完全閉塞率はコイル塞栓術よりも統計学的に有意に低いことも報告されている²¹。製品の仕様上、2本以上のステントを留置できず、ワイドネック型動脈瘤のネック長に制限があること等、大型又は巨大動脈瘤に対する治療に限界があることも知られている。また、コイル塞栓術の原理上、コイルが留置された動脈瘤は、治療後においてもマスキングが残る、又は悪化する可能性もあることが臨床上的問題点として指摘されている他、紡錘状動脈瘤及びワイドネック型を含む巨大動脈瘤に対しコイルを充填することが難しく、コイル塞栓術自体の限界とも考えられている。

以上のように、ワイドネック型の大型又は巨大動脈瘤に対する最適な治療法が確立していない状況を踏まえ、米国 Chestnuts Medical Technologies 社は動脈瘤への血流を遮断することで動脈瘤内の血栓化を促進させ、完全閉塞させることを目的として本品の前世代品である CVJ-12-01 を開発した。CVJ-12-01 は、デリバリーシステムを時計回りにねじることでフローダイバーターを展開する構造を有しているが、この機構により術者の意図しない場所でフローダイバーターが展開し、標的部位外に留置されるという不具合が報告されていた。また、CVJ-12-01 のデリバリーシステムにはリシース機能がないことから、一度フローダイバーターの遠位端が展開されると、位置調整を行えず展開せざるを得なかった。これらの構造上の問題点を改善するため、ねじりを加えずに押すだけで展開が可能で、リシース機能も付加されたデリバリーシステムが開発された。本品は改良されたデリバリーシステムに CVJ-12-01 と同一のフローダイバーターが搭載されたシステムである。

(2) 外国における使用状況

CVJ-12-01 は、欧州では「脳動脈瘤に対する血管内塞栓術」を適応として 2008 年 6 月に CE マークを取得し、米国では「内頸動脈の錐体部から上下垂体部におけるワイドネック型の大型又は巨大頭蓋内動脈瘤を持つ成人（22 歳以上）の血管内治療」を目的として 2011 年 4 月に PMA（Pre-Market Approval）を取得した。改良品である本品は CVJ-12-01 と同じ適応にて、欧州で 2014 年 3 月に CE マークを取得し、米国では 2015 年 1 月に PMA を取得した。CVJ-12-01 の 2011 年 4 月から 2014 年 12 月までの、全世界における販売数は■■■■本であり、本品の 2014 年 3 月から 2014 年 12 月までの、欧州、米国及びオーストラリアにおける販売数は■■■■本である。

(3) 本品の不具合発生状況

CVJ-12-01 について 2011 年 4 月から 2014 年 12 月までの有害事象は 1 件 (3.176%) (うち死亡が 1 例 (0.357%))、不具合は 1 件 (3.241%) 報告された。主な有害事象及び不具合として、動作不良／不完全展開 1 件 (1.790%)、フローダイバーターの保護コイル内への詰まり 1 件 (0.796%)、出血性事象 1 件 (0.390%)、脳神経障害・末梢神経障害 1 件 (0.383%)、脳卒中 1 件 (0.273%)、神経脱落 1 件 (0.266%)、デリバリーシステムの破損／分離 1 件 (0.260%)、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 1 件 (0.153%)、空気・血栓・コレステロール片やデバイス部品による塞栓 1 件 (0.153%)、頭痛 1 件 (0.149%)、送達中抵抗 1 件 (0.146%)、視力・視覚障害 1 件 (0.143%) 等が報告されている。

本品について 2014 年 3 月から 2014 年 12 月までに有害事象は 1 件 (0.632%)、不具合は 1 件 (0.738%) 報告された。詳細としては、動作不良／不完全展開 1 件 (0.421%)、神経脱落 1 件 (0.211%)、デリバリーワイヤのキンク／損傷 1 件 (0.211%)、空気・血栓・コレステロール片やデバイス部品による塞栓 1 件 (0.211%)、脳梗塞 1 件 (0.105%)、脳神経障害・末梢神経障害 1 件 (0.105%)、デリバリーワイヤの破損／分離 1 件 (0.105%) であった。

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の品目仕様として、フローダイバーターのストラット面積、半径方向への保持性能、接合部強度、デリバリー抵抗、リシース機能、腐食抵抗、エックス線不透過性、生物学的安全性、無菌性の保証、滅菌残留物、非発熱性及びサポートカテーテルの仕様が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品が臨床的有用性を発揮するためには、本品を標的部位に安全に送達できること、フローダイバーターの編み目の密度を高く保持して適切に留置すること、留置後はフローダイバーターが標的部位から移動せず動脈瘤内への血流を遮断することを担保する必要があると考える。総合機構は、申請者に対し、本品の性能を担保する上で申請者が示す項目に加え、先端コイルの安全性、トルク強度、MRI 適合性（磁気誘導性偏位力、磁気誘導性トルク、ラジオ波誘導性発熱、MR 画像アーチファクト）、ガルバニック腐食及び血管追従性を品目仕様に設定する必要があるか説明を求めたところ、申請者はこれらの項目について品目仕様に規定する旨回答した。

総合機構は、フローダイバーター留置後に移動が生じないことを担保するために設定された半径方向への保持能力の規格値を「1 Pa (1 mmHg) 以上」と設定することの妥当性について申請者に説明を求めた。また、フローダイバーターが留置後に移動をしないことに加え、血管損傷が生じないことも重要と考えることから、半径方向の保持能力につい

て上限値設定の必要性についても説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

当該規格値は、血流がフローダイバーターを押しつける力（壁面せん断応力及び圧力抵抗）からフローダイバーターに求められる半径方向への保持性能の最小値 mmHg を算出し、許容幅を持たせて設定した。

また、半径方向の保持能力については、本品が素線を螺旋状に編み込んだ構造であることから、「 」により製造管理されている。「 」は、① 、② 、③ 、④ から算出することができることから、半径方向の保持力の上限値を設定せずとも、①～④の要素について、申請書内で規定することによって担保可能と判断した。

総合機構は、本品の特性及び申請者の回答を踏まえ、仕様の設定に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品は「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）の 1.①～⑧に該当する医療機器ではないことから、自己宣言書の提出を以て添付が省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、上述の通知に基づき本品の安定性に関する試験成績の添付を省略するとの申請者の説明は特段の問題はないと判断した。

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

＜提出された資料の概略＞

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

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、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）について定めた第 1 条、最終的な残留リスクの開示について定めた基本要件第 2 条第 4 号、医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条、並びに医療機器の意図する有効性について定めた第 6 条に対する適合性については、ロ項及びチ項に述べるように、当初申請者が

設定した事項だけでは不十分であると判断した。そのため、ロ項の＜総合機構における審査の概要＞に記載するように、品目仕様を設定するように指示した。また、チ項の＜総合機構における審査の概要＞に記載するように、術後遠隔期の動脈瘤破裂リスク、デバイス過伸張、及び患者選択に関する注意喚起、破裂急性期の適応からの削除、並びに国内臨床試験で用いられた抗血小板療法についての情報提供を指示し、申請者はこれに応じた。

また、本質的な安全設計について定めた基本要件第2条第2に対する適合性については、後述するチ項＜総合機構における審査の概要＞で述べるデバイス展開に関連する有害事象に関連して、国内臨床試験に用いられたデリバリーシステムに対するリスクマネジメントの実施状況では不十分であると判断した。しかし、その後実施されたリスク低減措置（製品改良）により、リシース機能を有しかつデバイス遠位端の展開が容易になり、操作確認試験によりこれらの性能が評価されたことから、申請者が実施したリスク低減措置は妥当と判断した。

ホ. 性能に関する資料

(1) 安全性を裏付ける試験

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的・化学的特性及び生物学的安全性の試験成績書が提出された。

1) 物理的・化学的特性

フローダイバーターの物理的・化学的特性に関する資料として、動電位分極腐食抵抗、ガルバニック腐食抵抗、素線引張強度、ニッケル溶出、ストラット面積、短縮率、半径方向への保持性能、フレッチング腐食についての疲労抵抗、MRI 適合性に関する試験成績が提出された。また、デリバリーシステムの物理的・化学的特性に関する資料として、寸法、接合部強度、先端形状、先端剛性、トルク強度、脳血管モデルを用いた使用模擬試験、不溶性微粒子測定に関する試験成績が提出された。いずれの試験項目においても設定された規格に適合していることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 生物学的安全性

本品の生物学的安全性に関する資料として、ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices: Evaluation and testing, ISO 10993-4 Amendment 1 及び「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成 24 年 3 月 1 日付薬食機発 0301 第 20 号）に基づき生物学的安全性の評価が行われた。

フローダイバーターを用いて、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、亜慢性全身毒性試験、遺伝子毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験）、発熱性物質試験、及び血液適合性試験（溶血性、血液凝固、補体活性 C3a・SC5b-9）が実施された。また、デリバリーシステムを用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性期全身毒性試験、発熱性物質試験、及び血液適合性（溶血性、補体活性、血液凝固、血液学的項目（血小板、白血球数等）、血栓形成）が実施された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、実施された生物学的安全性試験の試験項目にフローダイバーターの埋植試験が含まれていないことについて申請者に説明を求めた。

申請者は、フローダイバーターの埋植試験については、亜慢性全身毒性試験、及び後述する性能を裏付ける試験の結果を以て、埋植試験を外挿できると説明した。

総合機構は、生物学的安全性の評価については、申請者の説明は概ね妥当であるが、後述の性能を裏付ける資料として提出された動物試験の結果も踏まえ、最終的に判断することとした。

（2）性能を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける資料として、動物（ウサギ、ブタ）及びヒト実験用死体モデルを用いた使用模擬試験に関する資料が提出された。

1) ウサギ動脈におけるフローダイバーターの性能評価

フローダイバーターの操作性及び留置直後の性能を評価する目的で、ウサギ 18 匹の頸動脈瘤及び大動脈モデルに CVJ-12-01 を検体として使用し、エックス線不透過性、手技直後のフローダイバーターの移動、動脈瘤への血流遮断、並びに留置血管及び側枝血管の開存の評価が行われた。

全ての試験においてフローダイバーターのエックス線不透過性が確認され、留置後の移動は認められなかった。エラストマーゼ処理により作成した頸動脈瘤への血流は 17/18 例でスコア 5（ほぼ遮断）、1/18 例でスコア 7（完全に遮断）と採点され、全例において動脈瘤の親動脈の開存も確認された。大動脈の側枝血管はフローダイバーターが留置されても開存していることが確認された。

2) ブタ動脈における手技後 1 か月の性能及び安全性評価

手技直後及び手技後 1 か月の安全性の確認、並びに手技後 1 か月の組織学的評価を目的として、ブタ 6 匹の総頸動脈、腎動脈、腸間膜動脈に対して本品及び CVJ-12-01 を使用し、全身所見、血管攣縮、血流の有無、病理組織学的評価、形態学的評価が行われた。本品は 2 回の部分展開とリシース操作を行った後、フローダイバーターを留置した。

本品又はCVJ-12-01を使用した手技直後に軽微～軽度の血管攣縮が認められたが、多くは手技終了までに消失又は減弱し、手技後 1 か月には血管攣縮は全例で消失し、血流は正常であった。径狭窄度、形態学的評価項目、及び病理組織学的評価項目については、本品のリシース性能の影響を評価するため、フローダイバーター留置部及びその遠位部との比較も行い、CVJ-12-01と同程度の成績が得られた。

3) ヒト内頸動脈・中大脳動脈における操作性評価

ヒトにおける本品の操作性を確認することを目的として、ヒト実験用死体の遠位内頸動脈及び中大脳動脈（M1/M2）に対して本品及び CVJ-12-01 を使用し、3 人の術者により、イントロデューサーシースの性能、標的血管までの送達性、標的血管までの部分展開、リシース機能、フローダイバーターの留置、デリバリーワイヤの回収について 3 段階評価が行われた。併用機器として、「マークスマン マイクロカテーテル」（承認番号：22400BZX00341000。以下「マークスマン」という。）及び Navien が使用された。

本品では、追加機能のリシース機能を含め、全ての評価項目で「3：良好」であった。CVJ-12-01 では、「デリバリー時の抵抗」について 1 例が「2：許容可能」と評価されたが、他は全て「3：良好」であった。

4) ウサギ動脈におけるフローダイバーターの単一留置による手技後 6 か月までの有効性及び安全性評価

フローダイバーター留置後 1、3 及び 6 か月の有効性及び安全性を評価する目的で、ウサギ 18 匹の頸動脈瘤モデル及び腹部大動脈に CVJ-12-01 を 1 本使用し、動脈瘤内の血栓器質化、血管の組織反応、留置血管及び側枝血管の開存性について評価が行われた。

頸動脈瘤モデルについて、手技後 1、3 及び 6 か月の動脈瘤全例（各群 6 例）の完全閉塞が血管造影法（DSA）によって確認された。顕微鏡検査により、動脈瘤内の器質化は、手技後 1 か月では殆どの血栓に認められなかったが、手技後 3 か月には瘤内の血栓は結合組織に置き換わっていた。動脈瘤のサイズ（ネック部、幅、及び高さ）についても、手技後 1、3 及び 6 か月の群間で統計学的有意差は認められなかった。動脈瘤ネック部のフローダイバーターの新生内膜被覆は、手技後 1 か月において 1 例で部分的に被覆、5 例で全体的に被覆され、手技後 3 及び 6 か月には全例で全体的に被覆が確認された。フローダイバーター留置血管（頸動脈瘤の親動脈、腹部大動脈）では、手技後 1 か月に軽度～中等度の内膜過形成が認められ、手技後 3 か月においては一部軟骨様組織や石灰化が認められ、手技後 6 か月においても同様であった。フローダイバーター留置血管（頸動脈瘤の親動脈、腹部大動脈）及び側枝血管の開存は、手技後 1、3 及び 6 か月の全例で確認された。観察期間中、血管解離、血栓塞栓性事象、狭窄等、重大な有害事象は報告されなかった。

5) ウサギ動脈におけるフローダイバーターの重複留置による手技後 12 か月までの安全性評価

フローダイバーターを重複留置した場合の長期安全性を確認する目的で、ウサギ 22 匹の腹部大動脈に CVJ-12-01 を単一、重複（二重、三重）留置し、手技後 6 及び 12 か月の血管の組織反応、留置血管及び側枝血管の開存性の評価が行われた。

形態学的評価の損傷スコア、新生内膜厚、新生内膜面積及び最大径狭窄度のいずれにおいても、単一留置と二重留置、単一留置と三重留置で、群間に統計学的有意差が示され、フローダイバーター数が多い程高くなるという結果が得られた。手技後 12 か月においても血管内腔に軽度から中等度の新生内膜過形成が認められ、内膜は単一留置よりも二重、三重留置の方が厚かったが、血行動態に影響を与える狭窄、炎症は発生しなかった。側枝血管の入口部に新生内膜の局所的な被覆が認められたが、血管造影上で全ての留置血管及び側枝血管に狭窄又は閉塞は生じず、全例で血管の開存が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、ウサギ動脈におけるフローダイバーターの単一留置による手技後 6 か月までの安全性評価にて炎症細胞の浸潤が観察された結果を踏まえ、より長期的な安全性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、炎症反応は血管壁の修復過程に発生する事象であり、手技後 1、3 及び 6 か月の血管損傷スコアはいずれも 1 以下（スコア 1：内弾性板に亀裂が認められるが、中膜の損傷はない程度）であり、径狭窄度も 6 から 12 か月で 10%から 8%へ減少していることから、当該反応は臨床的に問題となるような変化ではないと説明した。

また、総合機構は、ウサギ動脈におけるフローダイバーターの重複留置による手技後 12 か月までの安全性評価における経時的な径狭窄度の変化について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

重複留置時における径狭窄度の程度は、留置するフローダイバーターの数に比例して高くなることから、ワーストケースとなる三重留置について解析した結果、手技後 6 及び 12 か月の結果に統計学的な有意差は確認されなかった（ $p=$ ■）。また、手技後 12 か月の三重留置の径狭窄度は最大で 26%であり、血管用ステントで一般的に参照される有意狭窄の径狭窄度 50%を十分に下回っており、臨床的に影響を及ぼすものではない。

総合機構は、以上の試験成績により、本品及び CVJ-12-01 の送達・留置の一連の手技に必要な性能、及びフローダイバーターの基本的な性能を有していると判断した。側枝血管の長期的な開存性等については臨床試験で確認する必要があるが、申請者の回答を踏まえ、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、特段の問題はないと判断した。

(3) 使用方法を裏付ける試験

後述する国内臨床試験において、サポートカテーテル「メディキットガイディングカテ

ーテル MH」(承認番号：21500BZZ00336000。以下「セルリアン」という。)のサポート力が十分でなかったことが指摘されたため、本申請においてはサポート力や遠位への送達性向上が期待されている Navien を組合せ医療機器としている。Navien の送達性がセルリアンと同等であることを示す目的で、内頸動脈モデルを用いた送達性評価成績が提出された。マイクロカテーテルとしては、国内臨床試験で使用され併用医療機器として特定されているマークスマンが使用された。

サポートカテーテルの到達セグメントは、セルリアンが C5 又は C6 であったのに対し、Navien は最深部の C7 を超える結果が示された。また、Navien 又はセルリアンのいずれのサポートカテーテルを介したマイクロカテーテルの送達性については、C7 を超え同等の送達性が確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、使用方法を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、Navien 及びマークスマンを併用することで、セルリアンを併用した場合と同様に、本品の適応である内頸動脈の錐体部から上下垂体動脈までの送達が可能であることが確認できたことを踏まえ、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

＜提出された資料の概略＞

ISO14971:2007 Medical devices – Application of risk management to medical devices に従い規定され、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。

＜総合機構における審査の概要＞

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、特段の問題はないと判断した。

ト. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、滅菌方法（エチレンオキサイドガス滅菌）及び品質管理に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

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、特段の問題はないと判断した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

添付資料として、CVJ-12-01 の有効性及び安全性を評価するために実施された Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms 試験（以下「PUFS 試験」という。）、及び CVJ-12-01 の国内医療環境への適合性を確認するために実施された国内臨床試験の成績が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) PUFS 試験（登録期間：20 年 月～20 年 月）

PUFS 試験は、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、ワイドネック型かつ大型、巨大動脈瘤の血管内治療における、CVJ-12-01 の有効性及び安全性の検討を目的として、米国、ハンガリー及びトルコで実施された多施設共同、単群、前向きコホート試験である。

主な選択基準は、以下の条件の標的動脈瘤を 1 つ有する 21 歳以上 75 歳以下の患者とされた。

- 1) 内頸動脈の以下の領域に動脈瘤が存在すること。
 - ① 錐体部
 - ② 海綿静脈洞部
 - ③ 傍眼動脈部（下垂体、眼動脈、傍前床突起）
- 2) 動脈瘤ネック部が 4 mm より大きい又は識別できるネックがないこと。
- 3) 動脈瘤の最大径が 10 mm より大きいこと。
- 4) 標的動脈瘤の遠位／近位部の親動脈の径が 2.5～5.0 mm であること。

また、過去 60 日以内に SAH があった患者、標的動脈瘤部位に既にステントが留置されている患者、頸動脈や治療血管に 50%を超える狭窄のある患者等は除外された。段階的追加治療として最初の CVJ-12-01 留置術から 2 か月以内であれば 2 回目の CVJ-12-01 留置術を実施可能と規定された。

有効性主要評価項目は「手技後 180 日の標的動脈瘤の完全閉塞及び親動脈の $\leq 50\%$ 狭窄と診断された動脈瘤の割合」と設定され、客観的性能基準は大型／巨大動脈瘤に対する血管内治療の成績に関する文献レビューから 50%と設定された。また、安全性主要評価項目は「手技後 180 日以内に、同側性の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」と設定され、客観的性能基準は有効性と同様に、大型／巨大動脈瘤に対する血管内治療の成績に関する文献レビューから 20%とされた。当該治験の評価はベイズ流適応的方法に従って行うこととし、それぞれ事後確率が 0.975 を上回れば、当該基準が達成できたものと設定された。副次評価項目は、①手技後 1、3、5 年の標的動脈瘤の完全閉塞、②手技後 180 日の同側の重度脳卒中、③手技後 180 日の modified Rankin Scale（以下「mRS」という。）の 2 以上の変化、④手技後 180 日の標的動脈瘤に関連した神経症状の変化、⑤手技後 180 日、1、3、5 年の CVJ-12-01 に関連する（因果関係が「Definitely」又は「Probably」）有害事象とされた。

同意取得が得られた 111 例のうち治療前に脱落となった 3 例を除く 108 例について手技が実施され、留置不成功の 1 例を除く 107 例が安全性解析対象とされた。また、留置成功した 107 例のうち手技後 180 日までのフォローアップを実施したものの、選択・除外基準に合致していなかった 3 例、及び口頭による同意取得であった 1 例を除く 103 例 103 瘤が有効性解析対象とされた。被験者背景は表 1、治療動脈瘤の特徴は表 2 のとおりであった。

表 1 被験者背景 (n=108)

項目		項目	
年齢、平均 (標準偏差、範囲)	57.0 (11.3, 30 -75)	NIH スケール、n (%)	
女性、n (%)	96 (88.9%)	0	78 (72.2%)
人種、n (%)		1	21 (19.4%)
白人	99 (91.7%)	2	3 (2.8%)
黒人	6 (5.6%)	5*	1 (0.9%)
アラブ人	1 (0.9%)	6*	1 (0.9%)
報告なし	2 (1.9%)	10*	1 (0.9%)
病歴、n (%)		未実施	3 (2.8%)
SAH	8 (7.4%)	mRS、n (%)	
脳卒中	7 (6.5%)	0	60 (55.6%)
冠動脈疾患	7 (6.5%)	1	34 (31.5%)
高血圧	60 (55.6%)	2	9 (8.3%)
糖尿病	5 (4.6%)	3	2 (1.9%)
喫煙歴	62 (57.4%)	4	1 (0.9%)
標的動脈瘤の治療歴、n (%)		未実施	2 (1.9%)
コイル塞栓術	7 (6.5%)	脳神経障害、n (%)	
外科的手術	2 (1.9%)	CN2	22 (20.4%)
その他	2 (1.9%)	CN3	24 (22.2%)
		CN4	4 (3.7%)
		CN5	9 (8.3%)
		CN6	21 (19.4%)

*過去に脳卒中の既往有り。

表 2 治療動脈瘤の特性 (n=108)

項目	
側位、n (%)	
左	57 (52.8%)
右	51 (47.2%)
位置、n (%)	
錐体部	4 (3.7%)
海綿静脈洞部	44 (40.7%)
内頸動脈窩	2 (1.9%)
上下垂体部	10 (9.3%)
床突起外側	2 (1.9%)
傍眼部	35 (32.4%)
上床突起	10 (9.3%)
後交通動脈	1 (0.9%)
動脈瘤最大径 (mm)、平均値 (標準偏差、範囲)	18.15 (6.46、6.2* - 36.1)
小型 (<10 mm)、n (%)	1* (0.9%)
大型 (≥10 mm, ≤25 mm)、n (%)	85 (78.7%)
巨大 (>25 mm)、n (%)	22 (20.4%)
ネック長 (mm)、平均値 (標準偏差、範囲)	8.79 (4.32、4.1 -36.1)
ドーム／ネック比、平均値 (標準偏差、範囲)	1.77 (0.65、0.6 -4.1)
標的動脈瘤の部分的閉塞／血栓化、n (%)	19 (17.6%)

*有効性解析対象から除外。

CVJ-12-01 の留置成功率は 99.1% (107/108 例) で、本試験で使用された 371 本の CVJ-12-01 のうち、被験者に留置された本数は 352 本、マイクロカテーテルに挿入後回収されたのは 6 本 (マイクロカテーテル通過時の強い抵抗感 4 本、操作ミスによる予防的回収 1 本、マイクロカテーテルのアクセス失敗 1 本。)、その他 13 本は開封後未使用であった。

標的動脈瘤に留置された CVJ-12-01 のサイズは、長さ 10～20 mm、径 3.25～5.00 mm で、最も使用頻度が高かったデバイス長は 20 mm (23.4%、80/342 本)、デバイス径は 4.00 mm (26.6%、91/342 本) であり、デバイス径 3.0 mm 以下のサイズについては使用されなかった。被験者あたりの平均留置本数は 3.2 本で、3 本留置した症例の割合が最も高く、46.7% (50/107 例) であった。

不具合は、被験者に留置された 371 本の手技中に 12 件 (3.2%) 発現し、CVJ-12-01 の不具合 8 件 (ハブ通過不良 2 件、拡張不良 1 件、近位端の脱落 1 件、蛇行血管における通過不良 1 件、CVJ-12-01 の破損 1 件、デリバリーワイヤのキンク 1 件、デリバリーワイヤの破損 1 件)、併用したカテーテルのキンク等の CVJ-12-01 以外の不具合が 4 件であった。なお、重篤な不具合として報告されたものはなかった。

有効性主要評価項目である「手技後 180 日の標的動脈瘤の完全閉塞及び親動脈の ≤50%狭

窄と診断された動脈瘤の割合」は 72.8% (75/103 例、95%信頼区間 63.5～80.5%) であり、95%信頼区間の下限値は閾値成功率 50%を上回った (表 3)。有効性主要評価において不成功と判定された症例の主な理由は、ネック残存 7.8% (8/103 例)、動脈瘤残存 5.8% (6/103 例)、親動脈の自然閉塞 2.9% (3/103 例)、親動脈の 50%超の狭窄 1.9% (2/103 例) であった。なお、判定は実施医療機関から独立したコアラボにて実施された。

安全性主要評価項目の「手技後 180 日以内に、同側性の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」は、5.6% (6/107 例、8 件 (虚血性 4 件、出血性 3 件、原因不明の死亡のため脳卒中関連死と判定された 1 件)。95%信頼区間 2.6～11.7%) であり、95%信頼区間の上限は閾値安全率 20%を下回った (表 3)。有効性及び安全性に関する主要評価項目の事後確率は、いずれも 0.975 を上回ったことより統計学的に有意であることが確認された。なお、判定は臨床事象委員会が実施した。

表 3 有効性及び安全性主要評価項目に関する試験成績

	割合、95%CI、事後確率
【有効性主要評価項目】	72.8% (75/103 例)
標的動脈瘤の完全閉塞かつ親動脈の $\leq$ 50%狭窄	[0.635,0.805]、0.999999
【安全性主要評価項目】	5.6% (6/107 例)
脳神経疾患関連死又は同側重度脳卒中	[0.026,0.117]、0.999979

副次評価項目として手技後 180 日の mRS の変化が評価され、mRS の 1 ポイント以上の改善 20 例 (18.7%)、mRS に変化がなかったのは 69 例 (64.5%)、mRS の 1 ポイント以上の悪化 12 例 (11.2%)、mRS 未評価は 6 例 (5.6%)、手技後 180 日で mRS が 1 以下の症例は 95 例 (88.8%) であった。mRS が 1 ポイント以上悪化した原因は、死亡 3 例、頭痛 3 例、脳卒中後遺症 2 例、複視 2 例、耳鳴 1 例、合併症 2 例 (1 例重複) で、2 ポイント以上の悪化は死亡した 3 例のみであった。手技後 180 日の標的動脈瘤に関連した神経症状が改善した症例は 31 例 (31.0%)、不変の症例は 19 例 (19.0%)、悪化した症例は 6 例 (6.0%) であった。

手技後 180 日の CVJ-12-01 に関連する (因果関係が「Definitely」又は「Probably」と判定された) 有害事象は、17 例 (15.9%) 21 件発生した (表 4)。PUFS 試験における重篤な有害事象は、28 例 (26.2%) 44 件発生し、脳出血 6 例 (5.6%)、死亡 3 例 (2.8%) 等であり、CVJ-12-01 との因果関係が否定できない (因果関係が「Definitely」、「Probably」、「Possible」又は「Unlikely」と判定された) 重篤な有害事象は 22 例 (20.6%) 28 件発生した (表 5)。

表 4 CVJ-12-01 に関連する有害事象

有害事象	発生率
頭痛	5.6% (6/107 例 6 件)
脳虚血	2.8% (3/107 例 3 件)
視力障害	2.8% (3/107 例 3 件)
悪心	1.9% (2/107 例 2 件)
虚血性脳卒中	0.9% (1/107 例 1 件)
第 3 神経障害	0.9% (1/107 例 1 件)
一過性黒内障	0.9% (1/107 例 1 件)
眼筋麻痺	0.9% (1/107 例 1 件)
霧視	0.9% (1/107 例 1 件)
眼科検査異常	0.9% (1/107 例 1 件)
動脈損傷	0.9% (1/107 例 1 件)
合計	15.9% (17/107 例 21 件)

(重複あり)

表 5 重篤な有害事象

神経系事象有害事象	発生率	非神経系事象有害事象	発生率
脳出血	5.6% (6/107 例 6 件)	鼻出血	1.9% (2/107 例 2 件)
頭痛	3.7% (4/107 例 4 件)	心房細動	0.9% (1/107 例 1 件)
脳虚血	2.8% (3/107 例 3 件)	骨髄機能不全	0.9% (1/107 例 1 件)
虚血性脳卒中	1.9% (2/107 例 2 件)	徐脈	0.9% (1/107 例 1 件)
一過性黒内障	0.9% (1/107 例 1 件)	大腸炎	0.9% (1/107 例 1 件)
動脈損傷	0.9% (1/107 例 1 件)	深部静脈血栓症	0.9% (1/107 例 1 件)
頸動脈閉塞	0.9% (1/107 例 1 件)	塞栓症	0.9% (1/107 例 1 件)
緑内障	0.9% (1/107 例 1 件)	女性生殖器瘻	0.9% (1/107 例 1 件)
不全片麻痺	0.9% (1/107 例 1 件)	低血圧	0.9% (1/107 例 1 件)
第 3 脳神経障害	0.9% (1/107 例 1 件)	感染	0.9% (1/107 例 1 件)
眼筋麻痺	0.9% (1/107 例 1 件)	腹腔内出血	0.9% (1/107 例 1 件)
網膜動脈塞栓症	0.9% (1/107 例 1 件)	悪心	0.9% (1/107 例 1 件)
後腹膜血腫	0.9% (1/107 例 1 件)	処置による出血	0.9% (1/107 例 1 件)
心室細動	0.9% (1/107 例 1 件)	直腸出血	0.9% (1/107 例 1 件)
霧視	0.9% (1/107 例 1 件)	血栓症	0.9% (1/107 例 1 件)
視力障害	0.9% (1/107 例 1 件)	耳鳴	0.9% (1/107 例 1 件)
		合計	26.2% (28/107 例 44 件)

(重複あり)

PUPS 試験においては追跡期間を 5 年設定されており、20 年 月 日現在、手技後 4 年のフォローアップ率は 78.5% (84/107 例) であった。安全性主要評価項目として設定された「同側性の重度脳卒中又は脳神経疾患関連死」に該当する事象は、全て手技後 180 日以

内に発生しており、手技後 180 日以降に安全性主要評価項目に該当する事象は発生しなかった。手技後 180 日以降に発生した CVJ-12-01 との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、6.5%（7/107 例、8 件）発生した（表 6）。

表 6 長期フォローアップにおける CVJ-12-01 との因果関係が否定できない重篤な有害事象

被験者識別コード	手技後日数	器官別大分類	有害事象名	CVJ-12-01 との因果関係
001	1193	外科及び内科処置	動脈瘤残存に対する治療	Unlikely
023	408	外科及び内科処置	動脈瘤に対する追加治療	Definitely
026	1191	外科及び内科処置	再治療を要する症候性の動脈瘤の再開通に対する治療	Definitely
028	559	眼障害	眼筋麻痺	Probably
005	347	神経系障害	頭痛	Unlikely
005	497	外科及び内科処置	待機的頭蓋内クリッピング術施行	Possible
002	813	外科及び内科処置	無症候性の動脈瘤残存に対する治療	Definitely
011	350	眼障害	一過性黒内障	Probably

(2) 国内臨床試験（登録期間：20 年 月～20 年 月）

国内臨床試験は、内頸動脈におけるワイドネック型かつ大型、巨大動脈瘤の血管内治療における、CVJ-12-01 の国内医療環境への適合性を確認するために、本邦で実施された多施設共同、単群、前向きコホート試験である。

主な選択基準は、以下の条件の単一の標的動脈瘤を有する 20 歳以上 75 歳以下の患者とされた。

- 1) 内頸動脈の以下の領域に動脈瘤が存在すること。
 - ① 錐体部
 - ② 海綿静脈洞部
 - ③ 傍眼動脈部（上下垂体、眼動脈、傍前床突起）
- 2) 動脈瘤ネック部が 4 mm 以上又は識別できるネックがないこと。
- 3) 動脈瘤の最大径が 10 mm 以上であること。
- 4) 標的動脈瘤の遠位／近位部の親動脈の径が 2.5～5.0 mm であること。

また、過去 60 日以内に SAH があった患者、標的動脈瘤部位に既にステントが留置されている患者、頸動脈や治療血管に 50%を超える狭窄のある患者等は除外された。

主要評価項目は「手技後 180 日の標的動脈瘤の完全閉塞及び親動脈の $\leq 50\%$ 狭窄と診断された動脈瘤の割合」と設定され、客観的性能基準は PUFs 試験と同じく 50%と設定された。副次評価項目は、①手技後 180 日の標的動脈瘤の完全閉塞、②手技後 180 日の脳神経疾患関連死あるいは同側の重度脳卒中、③手技後 180 日の脳神経疾患関連死、④手技後 180 日の同側の重度脳卒中、⑤手技後 180 日の mRS の 2 以上の変化、⑥手技後 180 日の標的動脈

瘤に関連した神経症状の変化、⑦手技後 180 日、1、3、5 年の CVJ-12-01 に関連する（因果関係が否定できない）有害事象とされた。

同意取得が得られた 24 例のうち 2 例が治療前に脱落となり、本登録症例数 22 例を FAS（Full Analysis Set）、安全性解析対象集団とした。また、留置不成功を除いた 21 例を PPS（Per Protocol Set）とした。被験者背景は表 7、治療動脈瘤の特徴は表 8 のとおりであった。

表 7 被験者背景（n=22）

項目		項目	
年齢、平均（標準偏差、範囲）	63.5（7.8, 41-75）	NIH スケール、n（%）	
女性、n（%）	20（90.9%）	0	19（86.4%）
病歴、n（%）		1	0（0%）
SAH	1（4.5%）	2	3（13.6%）
高血圧	12（54.5%）	mRS、n（%）	
糖尿病	1（4.5%）	0	11（50.0%）
喫煙歴	8（36.4%）	1	10（45.5%）
標的動脈瘤の治療歴、n（%）		2	1（4.5%）
外科的手術	1（4.5%）	脳神経障害、n（%）	
		CN2	3（13.6%）
		CN3	5（22.7%）
		CN6	2（9.1%）

表 8 治療動脈瘤の特性（n=22）

項目	
側位、n（%）	
左	15（68.2%）
右	7（31.8%）
位置、n（%）	
錐体部	1（4.5%）
海綿静脈洞部	11（50.0%）
内頸動脈窩	1（4.5%）
移行部	1（4.5%）
上下垂体部	2（9.1%）
傍眼部	4（18.2%）
上床突起	2（9.1%）
動脈瘤最大径（mm）、平均値（標準偏差、範囲）	18.15（6.74, 10.0 - 35.0）
大型（ ≥ 10 mm, ≤ 25 mm）、n（%）	19（86.4%）
巨大（ > 25 mm）、n（%）	3（13.6%）
ネック長（mm）、平均値（標準偏差、範囲）	8.73（4.69, 4.8 - 23.3）
ドーム／ネック比、平均値（標準偏差、範囲）	2.06（0.88, 1.1 - 3.9）
標的動脈瘤の部分的閉塞／血栓化、n（%）	3（13.6%）

国内臨床試験で使用された CVJ-12-01 の本数は 43 本で、被験者に留置された本数は 31 本 (72.1%)、マイクロカテーテルに挿入後展開開始までに回収された本数は 2 本 (4.7%)、展開時 (留置時) に回収された本数は 9 本 (20.9%)、開封後未使用は 1 本 (2.3%) であった。回収に至った理由は 10 本が展開不良、1 本が誤留置のおそれによる抜去によるものであった。

標的動脈瘤に留置された CVJ-12-01 のサイズは、長さ 10~35 mm、径 3.00~5.00 mm で、最も使用頻度が高かったデバイス長は 18 mm (29.0%、9/31 本)、デバイス径は 4.0 mm (41.9%、13 本) であった。被験者あたりの平均留置本数は 1.4 本で、複数本留置としてオーバーラップが 6 例、ブリッジングが 3 例であった。

国内臨床試験における CVJ-12-01 に関する不具合は 22 例中 16 例 (30 件) に発現し、主な不具合は「機器の留置又は展開困難」24 件で、そのうち 14 件については展開に際して血管形成術用バルーンを用いて展開させたものであり、留置は成功しているが本試験では不具合とされた。重篤な不具合として機器破損 (デリバリーシステムの断裂) が報告され、本不具合による健康被害は発生していないが、重篤な有害事象を引き起こすおそれがあったため、報告に至っている。

主要評価項目の「手技後 180 日の標的頭蓋内動脈瘤の完全閉塞かつ親動脈の $\leq 50\%$ 狭窄と診断された動脈瘤の割合」に関する結果は表 9 のとおりで、95%信頼区間の下限は閾値有効率 50%を下回った。

表 9 有効性主要評価項目

項目	発生率
標的動脈瘤の完全閉塞かつ親動脈の $\leq 50\%$ 狭窄	
成功数	61.9% (13/21 例)
95%信頼区間	[0.384, 0.819]
不成功の理由	
ネック残存	9.5% (2/21 例)
動脈瘤残存	19.0% (4/21 例)
死亡	9.5% (2/21 例)
親動脈の $> 50\%$ 狭窄	4.8% (1/21 例) *

*動脈瘤残存を併発

副次評価項目に関する結果は表 10 に示すとおりであり、PUFS 試験において安全性主要評価項目として設定された「手技後 180 日の脳神経疾患関連死あるいは同側の重度脳卒中の発現した被験者の割合」は 9.1% (2/22 例、95%信頼区間 : 1.1~29.2%) であった。また、ベースライン時と手技後 180 日の mRS の変化は、改善 3 例 (13.6%)、不変 17 例 (77.3%)、悪化 2 例 (9.1%) であり、2 ポイント以上悪化したのは死亡した 2 例のみであった。

表 10 副次評価項目

評価項目	割合	95%CI
手技後 180 日の脳神経疾患関連死あるいは同側の重度脳卒中	9.1% (2/22 例)	0.011, 0.292
手技後 180 日の標的動脈瘤の完全閉塞	61.9% (13/21 例)	0.384, 0.819
手技後 180 日の脳神経疾患関連死	9.1% (2/22 例)	0.011, 0.292
手技後 180 日の同側の重度脳卒中	9.1% (2/22 例)	0.011, 0.292

手技後 180 日の CVJ-12-01 との因果関係が否定できない有害事象は、15 例 (68.2%) 20 件に発現した (表 11)。なお、当該事象のうち、脳梗塞の発生率は 40.9% (9/22 例) であったが、全例が術後の MRI で確認された無症候性脳梗塞であり軽度の事象であった。退院前までに認められた CVJ-12-01 との因果関係が否定できない有害事象は 13 例 (59.1%) 14 件、手技後 30 日以降 180 日以内に認められた CVJ-12-01 との因果関係が否定できない有害事象は 5 例 (22.7%) 6 件に発現した。SAH の 2 例はいずれも死亡した (手技後 33 日及び 118 日)。重篤な有害事象は表 12 のとおりであった。

表 11 CVJ-12-01 との因果関係が否定できない有害事象

有害事象	発生率
頭痛	18.2% (4/22 例 4 件)
脳梗塞	40.9% (9/22 例 9 件)
SAH	9.1% (2/22 例 2 件)
第 6 脳神経障害	4.5% (1/22 例 1 件)
三叉神経痛	4.5% (1/22 例 1 件)
頭蓋内動脈瘤	4.5% (1/22 例 1 件)
斜視	4.5% (1/22 例 1 件)
医療機器関連の血栓症 (一過性)	4.5% (1/22 例 1 件)
合計	68.2% (15/22 例 20 件)

(重複あり)

表 12 重篤な有害事象

有害事象	発生率
SAH	9.1% (2/22 例 2 件)
頭蓋内動脈瘤	4.5% (1/22 例 1 件)
大腸癌	4.5% (1/22 例 1 件)
肺の悪性新生物	4.5% (1/22 例 1 件)
うっ血性心不全	4.5% (1/22 例 1 件)
医療機器関連の血栓症 (一過性)	4.5% (1/22 例 1 件)
骨折	4.5% (1/22 例 1 件)
合計	27.3% (6/22 例 8 件)

(重複あり)

＜総合機構における審査の概要＞

(1) PUFs 試験をピボタル試験として本邦へ外挿することの妥当性について

総合機構は、本品の適応とされる内頸動脈の錐体部、海綿静脈洞部又は傍眼動脈部に位置する大型又は巨大、かつワイドネック型の頭蓋内動脈瘤は、その病態に人種差、治療方針の違い及び医療環境について日米間で大きな差はないと考えられることから、国内臨床試験にて本邦の医療環境への適合性を確認できる場合には、PUFS 試験をピボタル試験として外挿することは概ね妥当と判断した。また、本品と CVJ-12-01 はデリバリーシステムが異なっているが、非臨床試験により同等の操作性及びデリバリー性能を有することが示されていること、並びにフローダイバーター自体には変更はないことから、CVJ-12-01 を用いた臨床試験成績を用いて本品の臨床評価を行うことは妥当と判断した。

(2) PUFs 試験により示された本品の有効性及び安全性について

総合機構は PUFs 試験における主要評価項目、客観的性能基準、及び評価期間の設定根拠について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

有効性主要評価項目については、遠隔期の血管造影による解剖学的評価に加え、真の治療目的である動脈瘤の破裂による死亡又は永続的障害の回避、CVJ-12-01 の留置に伴う有害事象として、脳血管関連の死亡又は永続的障害のリスクである親動脈の狭窄の回避も加味する必要がある。したがって、「頭蓋内動脈瘤の完全閉塞」に加え、ステント様メッシュである CVJ-12-01 の留置後に懸念される「親動脈の狭窄のないこと」を評価する必要があると考え、複合エンドポイントとした。また、安全性主要評価項目については、未破裂の動脈瘤の治療における最も重大な安全性上の問題点は、治療に関連した脳神経血管関連の死亡であり、次いで、永続的な障害や死亡に至る可能性のある重度の脳卒中であることから、「同側性の重度脳卒中又は脳神経疾患関連死」とした。

客観的性能基準については、PUFS 試験の対象集団に焦点を置き、大型及び巨大動脈瘤に関する文献 1269 報を抽出し、外科手術又は血管内治療の有効性及び安全性の評価が行われている 213 報に絞り込み、このデータを用いて設定した。有効性に関する客観的性能基準については、CVJ-12-01 の対象の重篤性を踏まえ妥当な値を設定した。安全性に関する客観的性能基準については、対象動脈瘤に対する外科的治療又は既存の血管内治療の安全性と“同程度”又は“より安全”である値を設定した。

評価期間については、手技確認を目的として欧州等で先行して実施された PITA 試験（登録期間：20 年 月～20 年 月）を基に設定され、当初、安全性主要評価項目については手技後 30 日、有効性主要評価項目については手技後 180 日に評価することとしていたが、有効性の評価に合せて安全性評価についても同じく手技後 180 日とした。なお、副次評価項目として、機器関連の有害事象及び血管造影による動脈瘤の完全閉塞について手技後 5 年まで追跡観察することとした。

総合機構は、本品を用いた動脈瘤治療の有効性及び安全性を評価するに際し、①動脈瘤が十分に閉塞されていること、②治療後の親動脈の狭窄のないこと、③本品留置において脳卒中又は神経死の発生リスクが上がらないこと等を評価する必要があると考える。

PUFS試験では、上述の項目を評価可能とする有効性主要評価項目及び安全性主要評価項目が設定されていると考える。また、主要評価項目の評価期間（180日間）は、脳動脈瘤治療を評価する際によく用いられている評価期間と同等であり、親動脈の狭窄を判断する期間としてもPUFS試験実施当時の知見を踏まえると受け入れ可能と考える。ただし、PUFS試験後に実施されたフローダイバーターの臨床研究において、手技後180日以降に動脈瘤の血栓化や、出血性事象が観察されたとの報告等があり²²、手技後180日以降の有効性及び安全性評価が必要と考える。PUFS試験においては、主要評価項目は手技後180日の評価となっているが、手技後5年までの追跡観察が事前に計画され、経年評価もされていることから、PUFS試験を用いた評価は可能と判断した。

客観的性能基準については、本品の適応となる疾患（内頸動脈の錐体部から上下垂体部におけるワイドネック型の大型（最大瘤径が10～25 mm）又は巨大（最大瘤径が25 mmを上回る）頭蓋内動脈瘤）が既存療法では治療困難な病態であること、並びに長期の有効性及び安全性が頭蓋内動脈瘤のサイズが大きくなるにつれ悪化することから、既存療法である親動脈閉塞術等の成績や血管内治療の文献レビューを参考にした上で、有効性については本品の対象となる患者が文献報告より重篤であるとの想定で設定し、安全性については既存療法と同等の性能基準を設定することは受入れ可能と考えた。

総合機構は、PUFS試験においてこれらの客観的性能基準を満たす結果が示されたこと、及び長期フォローアップについても良好な成績が示されていることから、本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。本邦における本品の有用性については、国内医療環境の適合性を確認するために実施された国内臨床試験の結果を踏まえ判断する（(3)国内臨床試験成績の妥当性について）。本品との因果関係が否定できない有害事象について、有害事象の種類及びその発生頻度についても、通常の血管内治療と比べて特段の問題はないと判断した。

(3) 国内臨床試験成績の妥当性について

1) 国内臨床試験の有効性に関する申請者の説明について

総合機構は、国内臨床試験の主要評価項目「手技後180日の標的頭蓋内動脈瘤の完全閉塞及び親動脈の $\leq 50\%$ 狭窄」の95%信頼区間の下限値が閾値有効率である50%を下回り、本邦におけるCVJ-12-01の有効性仮説の検証には至らなかったことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、有効性に関する主要評価項目を達成しなかった原因を分析するために、様々な因子（動脈瘤のネック長の影響、デバイス伸張率の影響、動脈瘤の発生部位・解剖学的形態による比較、抗血小板療法の継続期間の影響、習熟度等）との関連性について検討し、

下記のように回答した。

① 動脈瘤のネック長の影響

PUFS 試験ではネック長が主要評価項目の達成に影響を及ぼす傾向は認められなかった（ネック長 8 mm 以下での達成率 75.5% (37/49 例)、ネック長 8 mm 超での達成率 70.4% (38/54 例)）が、国内臨床試験ではネック長 8 mm 超の成功率が 44.4% (4/9 例) であったのに対し、ネック長 8 mm 以下の成功率は 75.0% (9/12 例) と高く、動脈瘤のネック長が主要評価項目の達成率に影響を及ぼす可能性が示唆された。

② デバイス伸張率の影響

CVJ-12-01 は低い孔隙率で細孔密度を高くし、瘤内への血流を減少させて瘤内の血栓化を促進させるとともに、内皮化により親動脈を再構築することが作用原理である。Jou LD らの報告において、CVJ-12-01 留置後 6 か月の完全閉塞率とオーバーサイズ、伸張率（（留置全長－デバイス表示長）／デバイス表示長）、収縮率との関連性について検討され、伸張率のみが瘤閉塞の唯一のリスク因子であると報告された²³。完全閉塞群の平均伸張率は 39.29%（標準偏差±22.42%）、不完全閉塞群の平均伸張率は 66.68%（標準偏差±13.67%）と、完全閉塞した群において有意に低い傾向を示した（ $p=0.025$ ）。当該報告から過伸張率の閾値を 50%と設定して国内臨床試験データに当てはめたところ、動脈瘤の完全閉塞率は伸張率が 50%超の症例で 33%（3/9 例）、50%以下の症例で 83.3%（5/6 例）であった。また、伸張率 50%以下またはオーバーラップ留置の症例の場合には、動脈瘤の完全閉塞率は 83.3%（10/12 例）であり、上述の文献データを支持する結果であった。これを踏まえると、留置終了の目安として、伸張率が 50%を超えた場合には、親動脈から瘤内への拍動流の遮断効率を高めるべくオーバーラップするように追加留置をすることが望ましいと推察した。また、過伸長の定義を「伸長率が 50%を超えた状態」としたことについて、伸長率と被覆率との関係を検討した結果、幾何学的理論に基づく伸長率を 48.6%以下に抑える必要があることが示されたため、妥当と判断した。

なお、上述したとおり、ネック長も主要評価項目を阻害するリスク因子の可能性があるので、デバイス過伸張（伸張率が 50%を超えた状態）とネック長との関連性を確認したところ、デバイス過伸張を回避すればネック長に関係なく高い達成率（83.3%、10/12 例）が得られることが示唆された。

③ 動脈瘤の発生部位・解剖学的形態による比較

動脈瘤の発生部位別にみた主要評価項目の達成率について、PUFS 試験においては発生部位別の解析で臨床的に意味のある差異は認められなかったが、国内臨床試験では海綿静脈洞までとその遠位側の動脈瘤との間で差異が認められた。主要評価項目達成のリスク因子の可能性のあるネック長とデバイス過伸張との関連性を表 13 に示す。この結果に鑑みると、

過伸張がなければ動脈瘤の位置にかかわらず良好な達成率が期待できるが、ネック長が 8 mm 超で海綿静脈洞より遠位に位置する動脈瘤への CVJ-12-01 の使用には特段の注意が必要と考える。

Lin LMらは、親動脈の血管形態について分類し、本品の留置手技について考察を行った結果を報告している²⁴。当該報告によると、海綿静脈洞部遠位部の蛇行が強い親動脈では、本品が過伸長して留置されるリスクが高く、展開困難、ステントの脱落例が多く見受けられた。また、このような親動脈を有する動脈瘤に対する手技は造影時間も延長し、手技の複雑さが有意差をもって増すことが示されている。この報告は、海綿静脈洞部より遠位部の動脈瘤に対する本品を用いた治療の難易度が高くなることを示唆している。

表 13 動脈瘤発生部位別の過伸張とネック長の関連性

過伸張	なし		あり	
主要有効性評価項目	達成	未達成	達成	未達成
内頸動脈近位～海綿静脈洞部	007 003 004 002 003 004	001	003 007 005	006
海綿静脈洞部より遠位	001 002 004 005	002	—	001 002 004 005 006

太字：ネック長 8 mm 以下

④ 抗血小板療法の継続期間の影響

PUFS 試験における抗血小板療法別にみた主要評価項目の達成率について、抗血小板療法の違いによる差は認められなかった。また、国内臨床試験症例数が少ないことから比較検討には適さず、本邦における抗血小板薬の適切な投与期間の把握は、市販後の課題の一つと認識している。

⑤ 習熟度

CVJ-12-01 を用いた治療においてはラーニングカーブに関する報告がいくつかあり、CVJ-12-01 を用いた治療に伴う合併症の発現頻度、CVJ-12-01 の使用本数及び手技時間が術者の経験値に伴い減少することが示唆されている^{25,26}。PUFS試験における、術者のCVJ-12-01 留置手技症例数（5 例前後）と主要評価項目の達成率等との関連性について表 14 に示す。ネック長 8 mm 超群の主要評価項目の達成率は、5 例以下の使用経験で 64.0%、6 例以上で 75.9%と動脈瘤形態に大きな差はないが、成績は向上した。また、国内臨床試験においては、

各施設でCVJ-12-01を使用した症例数は4から7例であり、実臨床を通して得られる習熟度はPUFS試験と差異があると考えられた。国内臨床試験の治験担当医からは、本品の留置は、従来の頭蓋内ステントの留置術とは全く異なる手技であり、過伸長を起こさないように留置するためには、明らかに習熟を要するとのコメントを得ている。

表 14 PUFS 試験における習熟度と主要評価の達成率との関連性（ネック長 8 mm 超）

術者としての経験症例数	5 例以下 (n=25)	6 例以上 (n=29)
主要評価項目達成率	64.0%	75.9%
最大瘤径平均	21.9 mm	22.0 mm
最大瘤径 18 mm 超の割合	76.0%	69.0%
ドーム/ネック比 1.8 超の場合	44.0%	37.9%

2) 国内臨床試験の安全性に関する申請者の説明について

PUFS 試験では安全性に関する主要評価項目として設定されていた「手技後 180 日の脳神経疾患関連死あるいは同側の重度脳卒中」について、国内臨床試験においては副次評価項目とされ、その発生率は 9.1%（2/22 例、95%信頼区間 0.011～0.292）と PUFS 試験で設定されていた閾値安全率 20%を上回る結果が示された。また、PUFS 試験では発生していない脳動脈瘤破裂が国内臨床試験にて 2 件発生した。

総合機構は、国内臨床試験でのみ脳動脈瘤破裂が発生したことについて申請者に説明を求めたところ、申請者は自然歴との比較、国内臨床試験破裂症例のリスク因子、習熟度等から以下のように説明した。

① 自然歴との比較

本品を用いた治療は、予防的措置であることに鑑み、自然歴との比較考察を行った。国内臨床試験での動脈瘤破裂率は 9.1%（2/22 例）であり、大型動脈瘤のみで検討すると、本邦の臨床データである UCAS-Japan²⁷が報告している大型動脈瘤の年間破裂率 4.38%に比して、国内臨床試験では 10.5%（2/19 例）と高値であった。一方で、国内臨床試験では巨大動脈瘤が 13.6%（3/22 例）含まれているが、全例術後の破裂は認められておらず、UCAS-Japan で報告されている巨大動脈瘤の年間破裂率 33.4%に鑑みると、本介入治療による動脈瘤破裂率は必ずしも高率とは判断できない。また、時間経過と共に動脈瘤が増大する可能性から破裂リスクがさらに高まることを踏まえると、保存療法ではなく何らかの介入治療を要すると判断される場合があり、自然経過を観察される患者集団と介入治療を受ける患者集団を振り分けるバイアスが存在している可能性は否定できない。したがって、UCAS-Japan の成績との比較は困難であり、現時点では、本介入治療後の動脈瘤破裂率と対象動脈瘤の自然歴との比較によるリスクベネフィット判断は困難と考える。

② 国内臨床試験破裂症例のリスク因子

治療動脈瘤に破裂の疑いがある2症例(症例番号■-00A*、■-00B*)におけるリスク因子、動脈瘤の形態、デバイスの過伸張は表15のとおりある。

表15 治療動脈瘤に破裂の疑いがある症例におけるリスク因子の該当性

リスク因子\被験者識別コード	■-00A*	■-00B*
70歳以上	該当(75歳)	非該当(67歳)
女性	該当	該当
SAHの既往	該当	非該当
現在喫煙/過去に喫煙歴あり	非該当	該当
Daughter Sacあり	該当	非該当
動脈瘤最大径15mm超	該当(19.42mm)	該当(17.80mm)
ネック長8mm超	該当(8.05mm)	非該当(4.82mm)
デバイス過伸張	該当(108.0%)	非該当(38.9%)

症例■-00A*は、手技後90日のMRI所見では動脈瘤の縮小傾向が確認されたと報告されているが、フローダイバーターの伸張率が108.0%でネック長が8.05mmであったことから、治験機器の治療効果は殆ど得られていなかったと推察する。

症例■-00B*は、手技後31日のMRI所見では動脈瘤の血栓化が確認されたと報告されていたが、剖検で得られた血管標本の肉眼的所見では、脳底槽全体に強いSAHを認め、これが死因と断定された。標的動脈瘤はほぼ全体が血栓化していたが、ネック近傍に未だ血栓化していない部分が認められ、この部分からの破裂が示唆されたが、最終的には「出血点は明らかでない」と結論づけられた。肉眼内所見からは、当該動脈瘤が完全血栓化して治癒に至る前に破裂を来したことが推察されており、動脈瘤の閉塞過程における血流の変化により瘤壁の脆弱な箇所から出血した可能性が示唆された。なお、Saatciらは「手技後3か月のMRI所見では完全ではないが動脈瘤の血栓化が確認されたが、手技後4か月の造影所見にてネック部での動脈瘤破裂が認められた」と、症例■-00B*と非常に類似した症例を報告している²⁸。

CVJ-12-01 留置後の動脈瘤破裂メカニズムは解明されていないが、ドーム部での動脈瘤壁のせん断応力の変化や、inflowに比してoutflowが制限されるといった好ましくない血流学的変化、炎症反応に伴って起こる赤色血栓形成に続発する動脈瘤壁の自己分解等が報告されている²⁸。また、動物試験において動脈瘤ネック部での十分な新生内膜形成が留置後1か月では全検体に認められなかった。

結論として、CVJ-12-01 留置における破裂リスク因子の特定は現時点で非常に困難であり、CVJ-12-01 留置術において動脈瘤の完全閉塞が得られるまで破裂リスクは完全に排除できないと考える。なお、症例■-00B*は低体重(体重■ kg、BMI: 17.3 kg/m²)にもかかわらず、抗血小板療法はアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールの3剤併用療法であ

*情報提供時に置き換え

った。動脈瘤破裂と抗血小板療法との関連性は不明であるが、出血性リスクに鑑みると併用薬剤の添付文書に基づき適切な用量を処方するよう注意喚起する必要がある。

③ 習熟度

前述のとおりCVJ-12-01を用いた治療においてはラーニングカーブに関する報告がいくつかあり、手技者の経験値に伴いCVJ-12-01の使用本数が減少及び手技時間が短縮し、結果としてCVJ-12-01治療に伴う合併症の発現頻度が減少することが示唆されている^{25,26}。また、デバイス過伸張の回避を主とした適切なCVJ-12-01留置は有効性のみならず安全性にも影響を与えることを踏まえると、習熟度が上がるにつれて合併症の低減が期待しうると考える。

④ 展開不良症例について

展開不良によるCVJ-12-01の回収は、国内試験において4例11件で認められており、うち10件はデバイス展開不良、1件はデバイスの移動が理由で回収された。当該4症例について、回収理由は、血管形態学的な留置困難が3例8件、デバイスサイズの選択ミスが1例1件、デバイス性能との因果関係が否定できなかったものが1例2件であった。血管形態学的に留置困難及びデバイスサイズ選択ミスが原因で発生したと考えられる9件については、適切な治療戦略に基づいた指導の下、本品の使用経験を蓄積することで発現率を低減させることが可能と考える。また、デバイス性能との因果関係が否定できない2件は、意図しない部位でのデバイス展開及び保護コイルから外れずデバイス展開困難が回収理由であったが、本品はデリバリーシステムが改良されたことによりリシース機能を有し、かつ保護スリーブを採用することでデバイス遠位端の展開を容易にした改良品であることから、発現率を低減できる。

以上より申請者は、国内臨床試験成績の総合的な見解について、以下のように説明した。

CVJ-12-01の臨床成績は、CVJ-12-01使用における習熟度と強く相関しており、CVJ-12-01使用の初期段階においては、適切なデバイスのサイズ選択、デバイス過伸張を回避する手技及び治療戦略に対する習熟度が向上するにつれて、臨床成績の向上が期待される。本品使用の初期段階では、ネック長8 mm以下かつ海綿静脈洞部より近位に位置する動脈瘤（以下「初期経験推奨症例」という。）の治療で経験をある程度蓄積することが望ましく、過伸張回避の手技技術等の習熟度が上がれば、ネック長等に関係なく一定の成績が期待できる。なお、これらの段階的な留置経験の蓄積に加えて、プロクターシップを含めた具体的な技術指導指針、使用施設の限定等のリスク低減措置の詳細については、関連学会と相談して講じる予定である。

このようなリスク低減措置を図ることで、本邦においても海外と同等の臨床成績が期待でき、既存の標準療法では治療が困難なワイドネック型の大型・巨大動脈瘤においては、

本申請品目の使用による大きなベネフィットが期待できることから、本品を治療選択肢の一つとして医療現場へ提供する意義は十分にあると考える。

3) 国内臨床試験の有効性及び安全性に関する総合機構の見解について

① 本品を本邦に導入する臨床的意義について

大型又は巨大動脈瘤の本邦における年間破裂率は、4.38%、33.4%と報告されており、破裂による死亡率が高いことが知られている²⁷。また、このような動脈瘤は未破裂の状態においてもマスエフェクトにより様々な脳神経障害を引き起こし、進行性に悪化をすることで患者のQuality of Life（以下「QOL」という。）に影響を及ぼす。文献レビューから、大型又は巨大動脈瘤における従来の外科的治療（親動脈閉塞術）及び血管内治療の脳卒中発生率は、それぞれ5~15%、0~15%、死亡率については5~15%、0~20%と報告されている。さらに大型又は巨大動脈瘤に対するコイル塞栓術の成功率は50%以下¹⁸、長期の部分再開通は6~69%との報告もある^{19,20}。PUFS試験の有効性に関する主要評価項目の「手技後180日の標的動脈瘤の完全閉塞及び親動脈の $\leq 50\%$ 狭窄と診断された動脈瘤の割合」は、72.8%（75/103例、95%信頼区間63.5~80.5%）であり、95%信頼区間の下限値は閾値成功率50%を上回り、事後確率は0.999999で成功基準に到達した。また、安全性に関する主要評価項目の「手技後180日以内に、同側性の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」は、5.6%（6/107例、8件）であり、95%信頼区間の上限は閾値安全率20%を下回り、事後確率は0.999979で成功基準に達した。以上の結果により、既存の治療法では治療が困難な症例に対して、本品の有効性及び安全性はPUFS試験結果により示されていると判断する。また、mRSが術後改善した症例はPUFS試験では18.7%、国内臨床試験では13.6%に認められており、本品を用いた治療により、患者のQOLも改善が認められたと考える。本邦においても大型又は巨大脳動脈瘤の患者は年間約2100例存在していると推定されており、本品を本邦に導入する臨床的意義は大きいと判断した。

② 国内臨床試験成績とリスク低減措置について

国内臨床試験成績の点推定値が、PUFS試験結果と比較して低かった理由について、有効性については、デバイス過伸張が動脈瘤完全閉塞に対する大きなリスク因子であった。国内臨床試験にて過伸張なくデバイス留置された患者群の主要評価項目の達成率は83.3%（5/6例）とPUFS試験の成績72.8%（75/103例）と同等以上であり、過伸張を予防することで有効性が確保されとする申請者の考察は受け入れ可能と判断した。さらに、本品のデリバリーシステムが改良され、リシース可能となったこと、本品の専用品として開発されたサポートカテーテルが使用可能となること等から過伸張発生率の低減も見込まれると考えられる。本品の有効性と本品留置手技が密接に関係しており、ラーニングカーブも確認されていることから、厳密なトレーニングと段階的な導入を試みることで有効性が担保さ

れると判断した。

また、安全性については、術後遠隔期の動脈瘤破裂による死亡が9.1%（2/22 例）発生しており、10 mm以上の大型脳動脈瘤のみで検討すると10.5%（2/19 例）発生している。この発生率は、UCAS-Japan²⁷の報告における大型脳動脈瘤の年間破裂率（4.38%）と比較して高値ではあるが、本試験においては15 mm以上の大型動脈瘤が多く含まれており、破裂した動脈瘤も15 mm以上の大型動脈瘤の中でも大きい動脈瘤（19.42 mm及び17.80 mm）であったことから、UCAS-Japanの成績と一概に比較することは困難である。国内臨床試験は手技の適合性のために実施された限られた症例数の臨床試験であり、本邦における本介入治療の妥当性はPUFS試験により判断することが妥当と考えた。また、このような術後遠隔期の動脈瘤破裂は、海外においてもフローダイバーターの問題点として認識されるようになってきており、2015年1月6日には、米国における本品のInstructions For Useに「大型又は巨大動脈瘤において遅発性の動脈瘤破裂が出現することがある」という記載が警告欄に追記された。PUFS試験と国内臨床試験においては、対象患者背景及び病変形態ともに、本品の成績に大きな影響を与えるような差異は認められないことを踏まえると、国内特有の破裂リスクが原因ととらえる根拠はないと判断した。なお、本邦においても術後遠隔期の動脈瘤破裂リスクがあることを注意喚起する必要がある。

さらに、本品留置後に破裂した2例のうち、1例は留置手技によっては回避できた可能性があり、もう1例は文献²⁸等により報告されているとおり、CVJ-12-01 留置が影響した可能性が否定できないものであった。最新のシステマティックレビュー²⁹から、CVJ-12-01 使用時の動脈瘤破裂率は約2%（各試験毎の発生率は0～5.4%/例）と推定される一方、国内臨床試験では9.1%と高い傾向にあったが、デバイス過伸張回避等、十分なリスク低減措置が図られれば動脈瘤破裂率は5%未満に抑えられると推察されることから、当該リスクは十分なリスク低減処置が得られる場合においては許容しうる範囲であると判断した。

以上により、術者の習熟度の向上及び治験機器からの改良により、過伸長発現率の低減や動脈瘤の完全閉塞率の向上に伴う術後の破裂率低減が得られるという申請者の考察は妥当と判断した。そのために、申請者が提案しているように、習熟度の向上のための十分なトレーニング及びプロクター制度、段階的な導入を関連学会と協力して行うことで、安全性を担保しながら段階的に本治療を本邦へ導入することは妥当であり、市販後調査（post marketing surveillance。以下「PMS」という。）において情報収集を行うことが妥当であると判断した。これらのリスク低減措置を行うことで、市販後のリスクは、現時点におけるリスクを上回ることはないと考えられる。

③ 本品の適正使用とトレーニングについて

申請者はトレーニングとプロクター制度について、以下のように説明した。

本品は既存の標準療法では治療が困難な症例を対象としているため、本品の留置手技が容易ではなくラーニングカーブがあること、特に国内臨床試験の結果から安全性には十分

な配慮が必要であることに鑑み、当面の目標として地域単位で本品を用いた治療を患者に提供する体制を着実に構築する予定である。

<トレーニング内容（案）>

本品を使用するにあたってのトレーニングは、以下の 4 つで構成される。なお、国内治験にて得られた、デバイス過伸張の回避や初期経験推奨症例といった知見は、プロクターシップを含めたトレーニングに十分反映させる予定である。

i) 座学

- ・対象疾患及び現行の治療法
- ・製品の詳細説明（アクセス・サポートデバイスを含む）
- ・臨床試験データレビュー（国内臨床試験）
- ・症例レビュー（適応、サイズ選択等を含む治療戦略、最新の知見に基づく留置テクニックを含む）
- ・添付文書等に基づく手技にかかる注意点及び発生しうる不具合・有害事象
- ・総合討論・質疑応答

ii) ハンズオントレーニング（アクリルモデルを用いた留置トレーニング）

iii) 症例見学（最低 1 例）

iv) プロクターシップ（1 例）＋事前に初期指導医と戦略相談し単独手技（1 例）

総合機構は、本品は高度な留置技術を要する機器であり、本品の性能はフローダイバーターの留置状態に左右されること、留置手技にはラーニングカーブがみられることから、本品の有効性及び安全性を担保するためには、トレーニングとプロクター制度の導入が重要と考える。

申請者の提示するトレーニング及びプロクター制度は概ね妥当であり、十分なトレーニングを積んだ上で、初期経験推奨症例の施術から始めることにより、一定のリスク低減がなされると考える。プロクターシップの症例数については、国内臨床試験成績が好ましくなく、PUFS 試験において手技経験数 1 例前後で差が認められたことから、申請者が示すとおり 1 例が妥当であると判断する。

また、本品の治療はリスクを伴うことから、患者選択は慎重に行うべきであり、他の治療法が存在する動脈瘤や自然予後の良い動脈瘤に関して、本品による治療を第一選択とすべきではないと考え、添付文書にて注意喚起が必要と判断した。

さらに、承認条件として、十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の作成した治療指針を遵守し実施するよう、必要な措置を講ずること、及び脳動脈瘤に対する血管内治療による合併症を重症化させないために、脳血管内治療に伴う有害事象に対応可能な体制が整った医療機関において使用することを付すことが妥当であると判断した。なお、フローダイバーターを用いる血管内治療の妥当性に関しては、専門協議での議論を踏まえ関連

学会が作成した「頭蓋内動脈ステント（脳動脈瘤治療用 Flow Diverter）実施基準」が改訂される予定である。

(4) 本品の使用目的、効能又は効果について

臨床試験の除外基準が「過去 60 日以内に SAH を発症した患者」とされ、破裂急性期の病態は破裂慢性期と異なることから、臨床試験では破裂急性期の有効性及び安全性は検証されていないと考える。一方で、「破裂慢性期」とは、専門協議の議論を踏まえると、発症後の病態が安定した時期であり、医療現場における医師の判断に寄るところが大きいと、厳密な日数を規定することは妥当でないと考える。以上のことから、総合機構は、以下に示す使用目的に変更することで、本品を用いた治療が適切に実施されるものとする。

使用目的、効能または効果（下線部は追加箇所）

本品は、内頸動脈の錐体部から上下垂体部における大型（最大瘤径が 10～25 mm）又は巨大（最大瘤径が 25 mm 超）、且つワイドネック型（ネック長が 4 mm 以上）の頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療に使用される（破裂急性期を除く）。

(5) 抗血小板療法について

本品留置前後は、血栓性塞栓症の発生抑制のため、一定期間の抗血小板療法が必要であるが、一方で抗血小板療法は本品の性能に影響を与える因子の一つであると考えられる。しかしながら、欧米においても本品使用時の適切な抗血小板療法に関するエビデンスは確立されておらず、また、本邦に動脈瘤コイル塞栓術補助のためのステントが導入された平成 22 年以降、各施設において推奨される抗血小板療法は異なっており、現時点においても脳動脈内にステントを留置した際の適切な抗血小板療法に関するエビデンスは得られていない。そのため、PMS において抗血小板療法について情報収集を行い、必要に応じて医療現場へ情報提供を行うことが重要と考えた。また、国内臨床試験における抗血小板療法やその期間を参考として情報提供することは必要と考え、添付文書に記載することが適切と判断した。

(6) 使用成績評価について

申請者は、本邦における本品使用時の有効性及び安全性を確認する目的で使用成績調査を実施すると説明した。評価内容としては、本品の治療目的である動脈瘤の破裂による死亡あるいは永続的障害の回避、有害事象として脳血管関連死又は永続的障害のリスク、また国内臨床試験で重要性が再認識された手技等を踏まえ設定された。具体的には、重点評価項目として①「標的頭蓋内動脈瘤の完全閉塞かつ親動脈の $\leq 50\%$ 狭窄」の頭蓋内動脈瘤の割合、②標的頭蓋内動脈瘤の完全閉塞率、③脳神経疾患関連死又は同側の重度脳卒中の発生率、④脳神経疾患関連死の発生率、⑤同側の重度脳卒中の発生率、⑥留置長、⑦標的頭

蓋内動脈瘤に対する二次的治療の実施率、⑧抗血小板療法、⑨本品との因果関係が否定できない有害事象・不具合が設定された。症例数は、

120 例とした。一方で、本品の使用開始前には指導医の育成及びプロクターシップを完了する必要があることに加え、年間適応症例数が約 400 例と推定されるが、であることから、「薬事承認後の一定期間（ か月）まで全例登録」と付記した。また、使用成績調査の調査期間については、登録期間に か月、患者追跡期間を か月とし、評価時期の幅を踏まえて合計で 年を設定する旨説明した。

総合機構は、本品は本邦に初めて導入されるフローダイバーターであり、本邦における普及は段階的に十分な対策を講じて行う必要があることに加え、本邦における長期の術後遠隔期動脈瘤破裂の発生率や、脳神経疾患関連死亡率等の推移に関する成績がないことを踏まえると、市販前に設定されたトレーニング等の充足性、並びに本品の長期的な有効性及び安全性を、本品承認後、使用成績評価により確認する必要があると考えることから、使用成績評価に関する承認条件を付することが妥当であると判断した。調査症例数については、脳神経疾患関連死亡を検出できる 120 例とすることは妥当と判断した。観察期間については、専門協議の議論も踏まえ、本品は埋植機器であり、前述のとおり本邦における長期の有効性、ラーニングカーブの状況等を把握する必要があることから、5 年（販売準備期間・データ固定期間等 か月及び登録期間 か月と想定、患者追跡期間を 3 年）とすることが妥当と判断した。以上を踏まえ、申請者に使用成績評価の実施計画書案の修正を求めたところ、申請者はこれを修正する旨回答した。

(7) 添付文書の記載内容について

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、上述の論点における必要な注意喚起等を行い、現時点において特段の問題はないと判断した。

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及び総合機構の判断 ＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

薬事法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を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

＜GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断＞

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

総合機構は、提出された資料から以上のような審査を行った結果、内頸動脈の錐体部から上下垂体部における大型（最大瘤径が 10～25 mm）又は巨大（最大瘤径が 25 mm 超）、かつワイドネック型の頭蓋内動脈瘤に対する本品の有効性及び安全性は示されたと判断した。

本品は国内臨床試験開始前から早期導入すべき医療機器に指定されていたものの、本品の手技が特殊であることから国内医療環境適合性を確認する目的で少数例の国内臨床試験を実施したところ、主要評価項目を達成できなかった。試験結果の分析により、本品の有効性及び安全性には本品の特性に対する十分な理解と手技の習熟が大きく影響することが改めて示唆された。本品のラーニングカーブも確認されていることから、本邦への普及にあたっては、国内臨床試験により得られた結果を基に厳密なトレーニングと段階的な導入を試みることで有効性及び安全性が担保されると判断した。また、本品の本邦における長期有効性に関する知見がないことから、PMS において今後情報を収集し、得られた情報を基に適切な対応を取る必要があると考える。

以上の結果を踏まえ、本品の有効性及び安全性は許容できると判断し、本品の使用目的については以下に示すように変更するとともに、次に示す承認条件を付した上で本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、内頸動脈の錐体部から上下垂体部における大型（最大瘤径が 10～25 mm）又は巨大（最大瘤径が 25 mm 超）、且つワイドネック型（ネック長が 4 mm 以上）の頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療に使用される（破裂急性期を除く）。

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。

なお、本品を使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は 5 年とすることが妥当と判断した。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。

以上

参考文献

1. Murayama Y et al. Gugliemi Detachable Coil embolization of cerebral aneurysm: 11 years' experience. *J Neurosurg* 2003; 98(5): 959-966.
2. Japan Neurological Society. Tokyo: University Hospital Medical Information Network [Updated 2011 Jan 17; cited 2012 Mar 19]. Available from: <http://ucas-j.umin.ac.jp/cure.html>
3. 森田明夫 UCASII 研究グループ. UCAS II における未破裂脳動脈瘤治療成績: 中間報告ー日本における未破裂脳動脈瘤治療の現況とスタンダードの追求ー. 脳外誌 2011,20(7)484-490.
4. Hop JW et al. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1997; 28: 660-4.
5. Mayer SA et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2002; 59: 1750-8.
6. Yasui N et al. Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 40(6):1155-9.
7. Tsutsumi K et al. Risk of rupture from incidental cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 2000; 93(4):550-3.
8. Morita A et al. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg.* 2005; 102(4): 601-6.
9. Ishibashi T et al. Unruptured Intracranial Aneurysms Incidence of Rupture and Risk Factors. *Stroke* 2009; 40(1): 313-6.
10. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms, clinical outcomes of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103-110.
11. Gonzalez-Darder et al. Giant intracranial aneurysms, *Rev Neurol* 2006; 43(6): 357-65.
12. Drake CG et al. Giant fusiform intracrainial aneurysm: review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992. *J Neurosurg* 1997; 87(2): 141-162.
13. Lawton MT et al. Surgical management of giant intracranial aneurysms: experience with 171 patients. *Clinical Neurosurg* 1995; 42: 245-266.
14. 波多野武人、宮本 享、高橋 淳、飯原弘二. 治療困難な未破裂巨大脳動脈瘤に対する挑戦ー前方循環巨大脳動脈瘤に対する flow alteration treatmentー脳外誌 2011,20(7)484-490
15. Campi A et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007; 38: 1538-44.
16. Johnston SC et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008; 39: 120-5.

17. Fiorella, et al. Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. *J NeuroInterv Surg.* 2009; 1: 56-65.
18. Pierot, L. et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with matrix detachable coils: immediate posttreatment results from a prospective multicenter registry. *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2006; 27: 1693-99.
19. Menghini V. V. et al. Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology.* 1998; 51: 405-11.
20. Menghini V.V. et al. Clinical manifestations and survival rates among patients with saccular intracranial aneurysms: population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurosurg.* 2001; 49: 251-6; discussion 6-8.
21. Nishido H et al. Analysis of complications and recurrences of aneurysm coiling with special emphasis on the stent-assisted technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35(2): 339-44.
22. Lylyk P, et al. "Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery.* 2009; 64: 632-642.
23. Jou LD et al. Effect of Structural Remodeling (Retraction and Recoil) of the Pipeline Embolization Device on Aneurysm Occlusion Rate. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(9):1772-8.
24. Lin L-M, et al. 8 Classification of cavernous internal carotid artery tortuosity: a predictor of procedural complexity in Pipeline embolization. *J Neuro Intervent Surg* 2014; 0: 1–6.
25. Jabbour P et al. The Pipeline Embolization Device: learning curve and predictors of complications and aneurysm obliteration. *Neurosurgery.* 2013; 73(1): 113-120; discussion 120.
26. Colby GP et al. Immediate procedural outcomes in 35 consecutive pipeline embolization cases: a single-center, single-user experience. *J Neurointerv Surg.* 2013; 5(3): 237-246.
27. Morita A et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med.* 2012; 366(26): 2474-2482.
28. Saatci I et al. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33(8): 1436-1446.
29. Murthy SB et al. Treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *J Clin Neurosci.* 2014; 21(1): 6-11.