

1. 製品概要

1.1 製品概要

1	類別	機械器具 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管
2	名称	一般的名称 血管内塞栓促進用補綴材 (JMDN コード:35449003)
		販売名 VenaSeal クロージャー システム
3	クラス分類	クラス III
4	申請者	コヴィディエンジャパン株式会社
5	使用目的又は効果	本品は血液逆流を伴う伏在静脈本幹に注入し、血管を閉塞するために使用する。 【対象患者】 血管径 12mm 以下の大伏在静脈及び小伏在静脈に深部静脈閉塞を伴わない一次性下肢静脈瘤を有する患者
6	形状、構造及び原理	本品の接着材は、デリバリーシステムにより標的静脈内に注入される。接着材が血管内に注入されると、接着材の主成分である nBCA は血管内において血液や組織と接触することでアニオン重合する。重合と静脈の圧迫により、静脈壁が接合される。この早期接合により病変静脈の血流は遮断され、その後注入された接着材が線維化によって覆われて処置した血管を長期的に閉塞する。
7	使用方法	基本的な使用方法: 1. 静脈アクセス(ガイドワイヤ及びイントロデューサの配置) 2. 接着材、シリンジ、ディスペンサガン及びカテーテルの準備 3. カテーテルの血管内への導入 4. デリバリーシステムを用いた接着材の血管内への注入 5. 接着材注入後の後処置
8	備考	申請日:平成 30 年 4 月 27 日 申請区分:新医療機器 【申請区分の根拠】 本品は、大伏在静脈のような下肢表在静脈に注入することで血管を接合し、長期的に閉塞することを目的として使用される血管内塞栓促進用補綴材及びそのデリバリーシステムのキット製品である。血管内塞栓促進用補綴材の主成分は nBCA であり、デリバリーシステムにより標的血管内に注入される。現在本邦において、逆流を有する下肢表在静脈に使用する血管内塞栓促進用補綴材の承認前例がないことから、新医療機器と判断した。 【一般的名称の該当性】 本品の使用目的は上記一般的名称の定義「治療目的で、動脈又は静脈内の血栓の形成を促進したり、血流を遮断するために用いる人工器具をいう。」に該当することから、一般的名称「血管内塞栓促進用補綴材」が適切であると判断した。 【医薬品医療機器総合機構対面助言】 平成■年■月■日 機P■号 医療機器評価相談 治験(プロトコル未評価)(準備面談済)

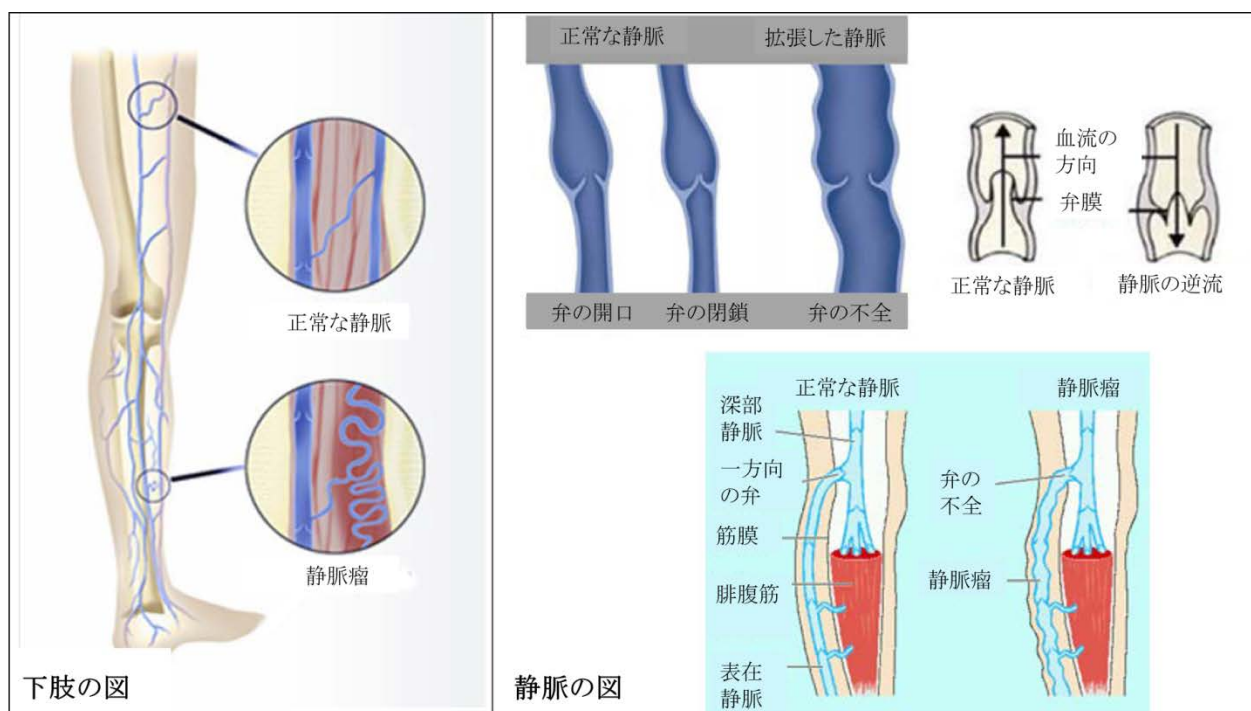
1.2 開発の経緯

1.2.1 起源

1.2.1.1 開発の背景

正常な下肢静脈においては、静脈弁により血液が下肢から心臓への一方向に流れる。静脈弁は、心臓に向かって血液が環流する際に開き、そして逆流を防ぐために速やかに閉鎖する。弁不全を起こすと、静脈弁は適切に閉鎖できなくなり、静脈の逆流が起こる。表在静脈系の弁不全によって起こる静脈の逆流は、静脈不全のもっとも普遍的な病態であり、静脈瘤を引き起こす。下肢の静脈不全は、遺伝的因子及び機械的因子に起因する普遍的な病態であり、慢性的かつ進行性の疾患になりうる。静脈瘤は症状を起こすこともあり、よじれて膨らんだロープ状の静脈の外観を示すことがある。静脈瘤は鼠径部から足首までのどこにでも発生しうる^{1,2,3}。疾患を図解したものを図1に示す。

図1: 静脈逆流疾患の図



静脈不全は普遍的な病態である。有病率は、地域によっては非常に高く、西ヨーロッパと米国を含む西洋諸国において最も高率である。慢性静脈疾患の有病率は、女性において1%未満から40%、男性は1%未満から17%であると報告されている。静脈瘤の有病率はさらに高く、女性において1%未満から73%、男性は2%から56%である⁴。報告された有病率の範囲は、危険因子を有する人口分布や診断基準適用の正確性、医療上の診断及び治療リソースの質と利用可能性による違いを反映していると考えられる。なお、愛媛県西予地区における40歳以上を対象としたコホート研究⁵によると下肢静脈瘤の有病率は8.6%であり、本邦における下肢静脈瘤の患者数は1000万人以上と推定される。静脈不全の危険因子には、高齢、女性、妊娠、静脈疾患の家族歴、肥満及び長時間起立をする職業が挙げられる。

静脈瘤は、無症状であることもあるが、次の症状を引き起こす⁶。

- ・足の疼痛、うずき、けいれん

- ・重量感や倦怠感
- ・知覚異常
- ・浮腫
- ・炎症(表面の静脈炎)
- ・血栓(表面や深部)
- ・下肢静脈潰瘍
- ・静脈瘤からの出血

現在、静脈瘤には、静脈抜去術、焼灼術(静脈内レーザー焼灼術(EVLA)及び高周波焼灼術(RFA))、そして硬化療法といった多くの治療法が適応される。これら治療法の目的は、疾患進行のコントロール・症状の改善・潰瘍回復の促進・再発や合併症の予防を達成するために、逆流箇所を除去することである。逆流の除去と静脈の不全部位及び拡張部位の除去という、2つの血行動態の原則に基づくことでより良い治療結果が得られる。これらの治療法は効果的な治療結果をもたらすが、多くのリスクと懸念がある⁷。

静脈抜去術では、病変血管内に通したストリッピングワイヤに血管の一端を絹糸で結紮し病変血管ごと抜去する治療法である。しかしながら、当該治療方法では血種、感染や神経障害などの合併症、全身麻酔や腰椎麻酔、日常生活や職場復帰日数、侵襲性の高さなどの問題点が指摘されている。これらの問題から、静脈抜去術は健康な重症患者のみに行われる傾向があると報告されている⁸。

RFA 及び EVLA 処置においては、標的血管内に挿入したカテーテルを利用し、熱で標的血管を焼灼する。超音波ガイド下でカテーテルを病変血管内に挿入し、焼灼プローブを GSV に位置させる。その後、膨潤麻酔を静脈の周囲に注入する。そして、再び超音波ガイドを用いて、高周波もしくはレーザーエネルギーを静脈内に適用する。この操作により静脈内が加熱されて、静脈が閉塞される。一度病変静脈が閉塞すると、他の正常な静脈が下肢からの血行を引き継いで、正常な血流を再建する。これらの手技の欠点としては、皮膚熱傷、下肢の知覚異常、大容量(150-1000mL)の膨潤麻酔を投与するための複数回穿刺の必要性が挙げられる。膨潤麻酔の投与は痛みや出血斑を伴い、長期の回復期間を要する。本邦では、レーザー焼灼術用デバイスとして「ELVeS レーザー(承認番号:22200BZX00660000)」が2010年6月に承認され、また、高周波焼灼術用デバイスとして「エンドヴィーナス クロージャー システム(承認番号:22600BZX00026000)」が2014年1月に、「エンドヴィーナス クロージャー システム 3(承認番号:22800BZX00170000)」が2015年10月に承認された。

硬化療法において、硬化剤は標的血管内に直接投与され、化学的に静脈を遮断する。注入された硬化剤は静脈壁において硬化性の変化を起こす内皮ダメージを与え、やがて静脈内に繊維症を引き起こす。圧迫ストッキング療法は、より良い有効性を得るための後処置として重要であると広く理解されている。硬化療法の欠点としては、複数回の処置を要する低い有効性と圧迫ストッキング療法の長期的な必要性が挙げられる。

上述したように、既存の静脈瘤の治療法には様々な選択肢があるが、それぞれにリスクがある。そこで、焼灼術に関連するリスクを軽減する低侵襲性の新しい静脈不全治療の選択肢を提供するために本品が開発された。

本品は、医療グレードのシアノアクリレートを主成分とした接着材を構成品として含み、その接着材で静脈壁を接合することで逆流部位を閉塞する機器として開発した。

対象患者及びニーズ

表 1 に本品、エンドヴィーナス クロージャー システム及び ELVeS の使用目的の比較を示す。

表 1 : 使用目的の比較表

使用目的の要素	本品	エンドヴィーナス クロージャー シ ステム	ELVeS レーザー	比較
治療対象の表在静脈疾患	症候性の静脈逆流（静脈瘤）	静脈瘤	静脈瘤	本品の使用目的は、より具体的で、下肢静脈瘤の血管内治療に関する日本のガイドラインに則った治療法を説明している。一方、静脈瘤は、表在静脈疾患の症状の 1 つである。
解剖学的構造	伏在静脈本幹	伏在静脈本幹	伏在静脈本幹	差分なし。
作用機序／作動原理	血管の接合による閉塞	熱凝固	血流遮断	作用機序の違いは、機器の技術によるものです。本品の作動原理は、承認申請書の形状、構造及び原理欄 5. 作動原理にて説明している。
静脈径	12 mm 以下	18 mm 以下	20 mm 以下	血管径の制限は、類似品と同等である。
臨床用途／臨床環境	具体的な言及なし	具体的な言及なし	具体的な言及なし	臨床用途は 3 つのすべての機器で同等である。臨床環境の要件はすべてのデバイスで同じ。本品は、エンドヴィーナス クロージャー システム及び ELVeS レーザーと同様に、初回治療又は二次的治療として使用することが可能である。

治療対象の表在静脈疾患等

健康な下肢静脈には、心臓への血流を維持する弁がある。弁が適切に閉じなくなると、静脈逆流疾患が引き起こされる。血液が1方向に流れなくなるにより、図3に示すように、静脈に血液が貯留し、静脈が拡張する。血液が貯留することで生じる静脈の拡張は一般的に静脈瘤と呼ばれ、静脈逆流の症状の1つである。静脈瘤の症状のほかに、疼痛、腫脹、痙攣、下肢の重量感や倦怠感、そう痒、不穏及び皮膚潰瘍などの症状がみられることがある。下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン に表在静脈逆流の治療が示されており、大伏在静脈、小伏在静脈又は副伏在静脈に 0.5 秒以上の逆流を認めたものが弁不全ありと診断される。さらに以下の条件を満たす場合に治療の適応となる(①深部静脈が開存している、②伏在静脈の平均的な径が 4 mm 以上である、③下肢静脈瘤による症状(易疲労感、疼痛、浮腫、こむら返り等)があるか、うっ滞性皮膚炎を伴っている)。

以上のように、この日本のガイドラインでは、根底的な問題である静脈逆流に基づいた表在静脈疾患の治療が示されている。

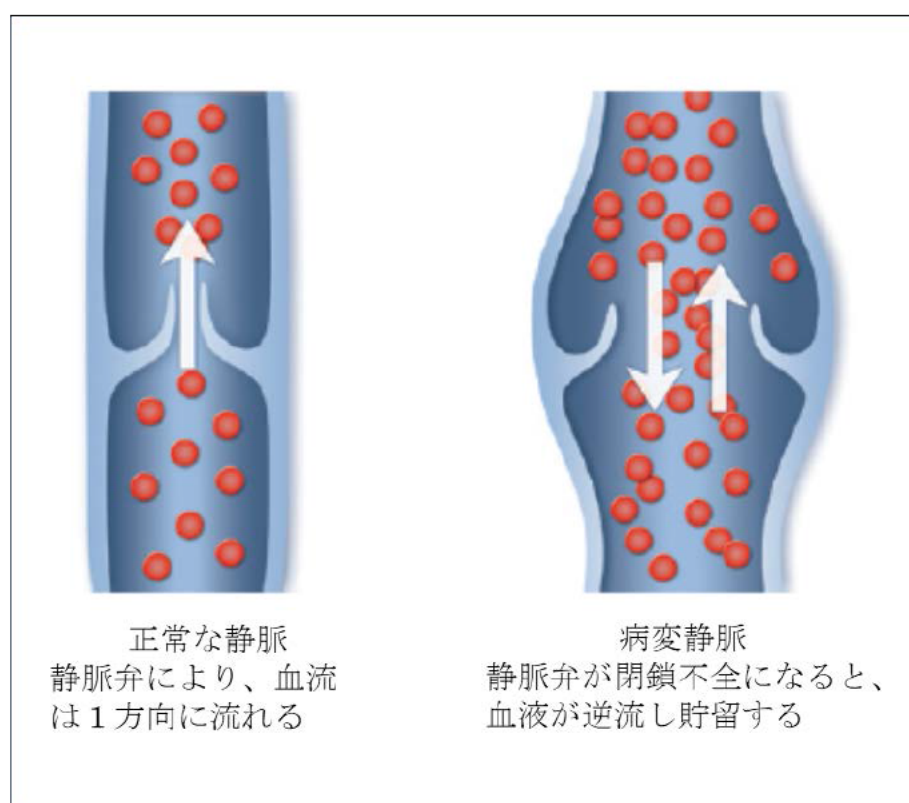


図 2: 正常な静脈及び逆流する病変静脈の解説図¹

¹ FDA が承認した、本品の米国の患者向けパンフレット

米国での使用目的には、静脈本幹である、大伏在静脈(GSV)、小伏在静脈(SSV)及び副伏在静脈(ASV)が対象に含まれている。一方、本邦の添付文書の【使用方法等】欄 3)使用方法(2)において、GSV 及び SSV へのアクセスに関する注記を記載しており、これが推奨される使用方法において GSV 及び SSV 間で唯一意味のある違いとなっている(図 3 参照)。

(2)超音波ガイド下で、標的静脈とその最遠位部を特定する。

(注記:大伏在静脈(GSV)の治療に際しては、標的静脈と伏在大腿静脈接合部(SFJ)の位置を特定する。以下の手順は、GSV の治療に特化している。)

(注記:小伏在静脈(SSV)の治療に際しては、標的静脈と伏在膝窩静脈接合部(SPJ)の位置を特定する。)

図 3:添付文書からの抜粋:血管アクセス及び深部静脈系との連結部に関する記述

本品、エンドヴィーナス クロージャー システム等の高周波焼灼術及び ELVeS レーザー等のレーザー焼灼術の対象となる解剖学的構造及び使用用途は同等である。解剖学的構造を図 4 に示す。

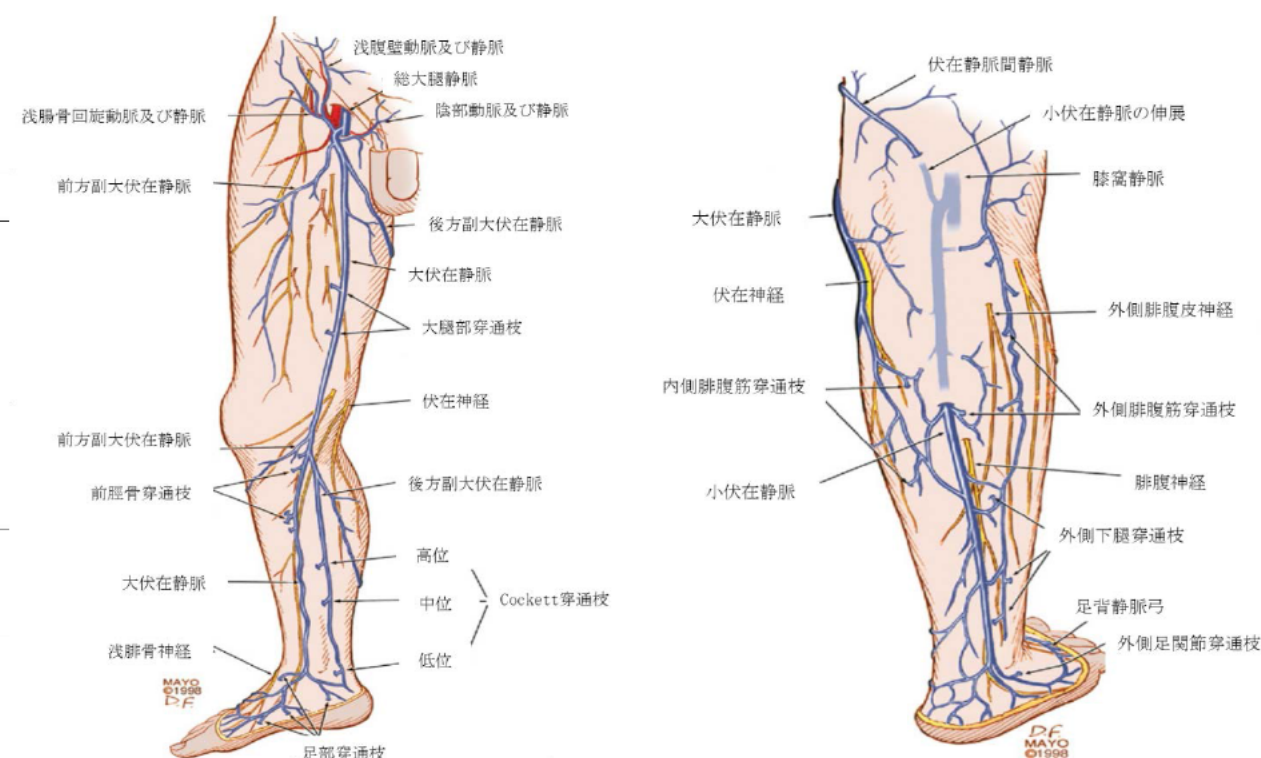


図 4:表在静脈から深部静脈への血液の流路を図示した解剖学的構造²。GSV では伏在大腿静脈接合部(SFJ)より大腿静脈へ血液が流れる。SSV では伏在膝窩静脈接合部(SPJ)より膝窩静脈へ血液が流れる。

² Glovinski et al.

本品は熱を用いない治療法であるため、エンドヴィーナス クロージャー システム及び ELVeS レーザーと比較して、SSV のような神経に近接する静脈の治療においてはより安全である。腓腹神経は、下肢の中部から下部で SSV に近接している。熱焼灼術(レーザー又は高周波による治療)を用いる場合は、膨潤麻酔により周辺組織及び構造を熱による損傷から保護する。膨潤麻酔の適用時には21ゲージ注射針及び大量の希釈したリドカイン(約300 cc)が使用される。注射針により組織損傷が発生して斑状出血を呈することがある。また、直接の穿刺により稀に神経損傷が発生するほか、注射中にไฮドロダイセクションにより筋膜面が傷害される。従って、本品は熱を用いない治療法であるため、熱による神経損傷及び膨潤麻酔の投与に関連する損傷のリスクがなくなる。

1.2.2 項に詳述したとおり、GSVと下肢の表在静脈/伏在静脈との間に、固有の反応を生じさせるような解剖学的及び生理学的な相違はない。表在静脈と伏在静脈は、文献で同義として用いられている。すべての表在静脈は、GSV と同様に、深部静脈系につながる血流排出路がある。逆流の発現機序は、GSV、SSV 及びその他の下肢表在静脈で生理学的に同じであり、同一の基準で逆流が診断されて、逆流の特徴が評価される。下肢表在静脈の逆流はいずれも、表在静脈の治療により血流の流路を変更して深部静脈系に血流を戻すという原則に従って治療が実施される。

臨床用途及び臨床環境

表在静脈逆流は高頻度にみられる病状であり、有病率は、人口集団、地域ごとのリスク因子、診断の精度、診断機器の利用可否によって大きく異なる。愛媛県西予地区で40歳超の住人を対象に実施されたコホート試験³によると、下肢静脈瘤の有病率は8.6%であり、患者数は1,000万人以上と推定されている。

臨床用途は、本品、エンドヴィーナス クロージャー システム及び ELVeS レーザーの3つ全ての機器で同じである。それぞれの機器を使用することにより、侵襲性の低い手技で患者の診断及び治療を行うことが可能である。臨床環境の要件は、3つの機器全てで同じであり、デュプレックス超音波検査により診断及び治療を行うことが可能である。本品の利点の1つとして、膨潤麻酔が不要であることが挙げられる。このため、膨潤麻酔を注入する装置(ポンプシステム)が不要である。さらに、本品の別の利点として、本品が熱エネルギーを供給する高価な装置(高周波ジェネレータ及びレーザーパワーシステム)を必要としない、単回使用の使い捨てデバイスであることが挙げられる。本品は、院内でも外来でも、エンドヴィーナス クロージャー システム及び ELVeS レーザーを用いる場合と同様の技術で、医師が1人で使用することが可能である。製品トレーニング要件、術者基準及び施設基準の設定はエンドヴィーナス クロージャー システムと同等となることを検討している。

本品は、エンドヴィーナス クロージャー システム及び ELVeS レーザーと同様に、初回治療又は二次的治療に使用可能である。この分野を専門とする米国のオピニオンリーダーは、レビューの結論として次のように述べている。

³ 岡田克俊 他, 循環器疾患危険因子と更年期障害との関連,及び生活背景の横断的解析 —E 県西部における動脈硬化と静脈・循環器疾患コホート研究より—

「再発の可能性はそれぞれの治療法(本品、エンドヴィーナス クロージャー システム、ELVeS レーザー)で類似しており、それぞれの治療法で再発疾患に対する治療計画に差異はない。二次的治療においてエンドヴィーナス クロージャー システム又は ELVeS レーザーと比較して、本品に特有の安全性及び有効性の懸念事項はなく、場合によっては(熱による神経損傷のリスクが高い場合)、本品の方がより望ましい治療法となり得る。弊社の見解としては、最終的に本品が表在静脈逆流疾患に対する標準治療となり、将来、熱焼灼術に代わる治療法となる可能性があると考えている。

臨床的位置づけ

臨床用途は 3 つのデバイスすべてで同じであり、安全性及び有効性を考慮すると本品の代わりにエンドヴィーナス クロージャー システム又は ELVeS レーザーを用いるべき状況はない。本品は、病変静脈が神経から極めて近い位置にある場合のように、熱による神経損傷又は膨潤麻酔による損傷のリスクが高い場合に、エンドヴィーナス クロージャー システム又は ELVeS レーザーに代わる有益なデバイスとなる可能性がある。

1.2.1.2 本品のコンセプト

本品は、医療グレードのシアノアクリレートを主成分とした接着材を構成品として含み、その接着材で静脈壁を接合することで逆流部位を閉塞する機器である。本品により低侵襲性の治療が可能であり、日帰り治療の選択肢にもなりうる。本品は、単回使用で単一患者に使用する滅菌キット製品であり、デリバリーシステムと接着材から構成される。デリバリーシステムは標的血管内への接着材の送達と配置を行う。デリバリーシステムは、カテーテル、イントロデューサ、ダイレータ、J 型ガイドワイヤ、ディスペンサガン、ディスペンサチップ及びシリンジ(3mL)から構成される。接着材は、n-ブチルシアノアクリレート(nBCA)を主成分とする [REDACTED] であり、 [REDACTED] 構成される。また、接着材は血管内で重合して血管壁を局所的にかつ強固に接合するように設計されている。なお、本品の当初の製造元は Sapheon 社であったが、Sapheon 社は 2014 年にコヴィディエンにより買収された。その後、コヴィディエンは 2015 年にメドトロニックにより買収された。本品の開発の段階においては、本品は Gen1 Sapheon クロージャー システムや VenaSeal Sapheon クロージャー システムと呼ばれていた。また、接着材は Sapheon Closure 接着材、デリバリーシステムは Sapheon デリバリーシステムと呼ばれていた。

現在、本邦において本品と同一の特徴、設計及び使用方法を有する機器は存在しない。経カテーテルのデリバリーシステムを利用した高周波焼灼術もしくはレーザー焼灼術で静脈瘤治療を行う機器はあるが、技術的な特徴が異なる。焼灼術に対する本品の重要な利点は、焼灼術ではアクセス部位への穿刺に加えて膨潤麻酔のために複数回の穿刺が必要になることに対して、本品ではアクセス部位への単回穿刺のみが必要とされる点である⁹。手技上の侵襲性が減少することに加えて、単回穿刺により手技後迅速に回復可能である。そして、熱に依存する手技とは異なり、本品は皮膚熱傷や熱による神経損傷のリスクもない⁹。本品の特徴とベネフィットを下記表に示す。

表 2: 本品の特徴とベネフィット

特徴	ベネフィット
焼灼ではなく接着材を利用する	<ul style="list-style-type: none"> ・熱による傷害がない ・熱傷を起こさない ・術後すぐの歩行が可能
膨潤麻酔を必要としない	<ul style="list-style-type: none"> ・複数回穿刺の必要がない ・多くの患者が術後すぐに日常生活に戻る
エコジェニック(超音波反射の強い)なカテーテルを使用する	<ul style="list-style-type: none"> ・カテーテルは超音波下でも確認可能 ・ディスペンサガンと組み合わせて使用することで接着材の正確な送達が可能
VenaSeal の特徴的な治療プロセス	<ul style="list-style-type: none"> ・従来の熱エネルギーによる治療法と比較して術後の侵襲が少ない ・多くの患者が術後すぐに症状の改善を体感する ・多額の機器投資を要さない ・熱エネルギーを必要としない手技であるため、膝下からの静脈瘤治療が可能 ・圧迫ストッキングの術後処置が必要ない ・VenaSeal 治療により迅速で長期的な閉塞が可能

接着材として nBCA を選択した経緯

シアノアクリレート系接着材は、皮膚及びインプラントの分野において医療目的で長年に渡り使用されている。アルキル基側鎖(図 2 における-R)の長さが大きく異なる、様々な種類のシアノアクリレート系接着材が医学分野で使用されてきた。しかし、インプラントをはじめとするシアノアクリレート系接着材の当初の医学的使用に伴い

が懸念されていた。このため、シアノアクリレート系接着材の医学的使用に関する当初の研究の焦点は、に当てられていた。なぜなら、

である。従って、

から、本品の接着材のシアノアクリレートとして nBCA を選択した。

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

接着材が血管内にて硬化する機序

静脈内での接着材の重合は、アニオン性反応から開始されます。[Redacted]
 [Redacted]nBCAのモノマー及びポリマーの化学構造式を図5に示す。



重合反応を図 6 に示す。



図 6 シアノアクリレートの重合反応

接着材の注入量の決定

1 回の接着材の注入量は、血管を閉塞させるのに十分な量であると同時に体内に注入される接着材の量が最小量となるよう、「別添資料ロ-2-1」、「別添資料ロ-6-2」及び「VeClose 試験」により設計検証及び妥当性確認を行った。

設計検証は、別添資料ロ-2-1「設計検証報告書 VenaSeal カテーテルシステム設計検証試験報告書」において実施した。試験報告書のセクション 8.1.7 分注性能試験で、ディスペンサガンのトリガーを 1 回引いたときの平均注入量を測定した。試験結果は判定基準を満たし、合格と判定された。

妥当性確認は、別添資料ロ-6-2「Gen 1 Saphoon クロージャーシステム バリデーション報告書」において、動物モデルを用いて本品の臨床的安全性及び有効性を検証した。この試験において接着材注入の手順を実施した結果、標的部位への接着材の正確な注入、静脈の正確な閉塞及び接着材の安定性の維持が可能であった。初回注入の部位では注入後 [REDACTED] に静脈が閉塞し、完全な処置を行った静脈では [REDACTED] にわたり閉塞が維持された。接着材は安定で、[REDACTED] に留まっており、接着材の移動による [REDACTED] は確認されなかった。

上記のように、接着材の注入について別添資料ロ-2-1 で設計検証を行い、別添資料ロ-6-2 で妥当性確認を行ったが、臨床試験の VeClose 試験でも使用され、良好な成績が得られている。

[設計検証及び妥当性確認の概要]

本品に対する安全性及び有効性に関して実施された検証・妥当性確認を以下に示す。

(1)物理的・化学的特性試験

本品が規定の基準を満たすことを確認するために、本品の接着材、デリバリーシステム及びキット製品に対して、物理的・化学的特性試験が実施された。これらの試験は、各構成品単体もしくは構成品同士を組み合わせて行われた。

●接着材の設計検証試験

接着材の特性は製品の開発プロセスにおいて明確にされた。設計検証試験は、本品が意図された使用方法下で安全であり有効であることを実証するために行われた。接着材の設計検証試験において、設計インプットの要件を満たすことが確認された。

●デリバリーシステムの設計検証試験

本品のデリバリーシステムの構成部品であるカテーテル、イントロデューサ、ダイレータ、ディスペンサガン、J型ガイドワイヤに対して、安全性と意図された目的を達成する性能を実証するために設計検証試験が行われた。全ての設計検証試験の結果は、本品のデリバリーシステムの構成部品が意図された製品特性を満たし、ISO 11070 滅菌済みカテーテルイントロデューサ及びISO 10555-1 使い捨て滅菌血管カテーテル - 第1部: 一般要求事項の該当箇所に適合し、安全であり意図された使用において有効であった。

(2)生物学的安全性試験

本品の生物学的安全性試験はISO 10993-1 医療機器の生物学的評価—第1部: 評価及び試験に従って実施され、接着材及び患者に接触するデリバリーシステムの構成部品を対象としている。各試験の試験物は、最終製品より使用している。

●接着材の生物学的安全性試験

接着材の生物学的安全性試験はISO 10993-1 医療機器の生物学的評価—第1部: 評価及び試験に従い、長期的(30日を超える)に血液接触する埋植機器に分類して行った。本品の接着材を用いて、細胞毒性、感作性、皮内反応、発熱性、急性全身毒性、亜慢性毒性、遺伝毒性、血液適合性、慢性毒性、埋植について試験を行った。これら全ての試験結果を評価したところ、意図された使用下において接着材は概して好ましい安全性プロファイルを示すことが支持された。

●デリバリーシステムの生物学的安全性試験

デリバリーシステムの生物学的安全性試験はISO 10993-1 医療機器の生物学的評価—第1部: 評価及び試験に従って行われた。

・カテーテル、ダイレータ及びイントロデューサは、患者と直接接触する。これらは一時的(24時間以内)に循環血液と接触し、体内と体外とを連結する機器に分類した。そして、カテーテル、ダイレータ及びイントロデューサを用いて、細胞毒性、感作性、皮内反応、発熱性、急性全身毒性、血液適合性、遺伝毒性の試験を行った。

・ガイドワイヤは、患者と直接接触する。これらは一時的(24時間以内)に循環血液と接触し、体内と体外とを連結する機器に分類した。ガイドワイヤを用いて、細胞毒性、感作性、皮内反応、発熱性、全身毒性、血液適合性、埋植の試験を行った。

・シリンジ(3mL)、ディスペンサチップ及び接着材のバイアルは、接着材を介して患者と間接接触する。シリンジ(3mL)を用いて、細胞毒性、感作性、皮内反応、全身毒性、血液適合性/溶血性の試験を行った。

ディスペンサチップは、一般的に使用される物質から構成されている。加えて、ディスペンサチップは、接着材に接するデリバリーシステムの1部として慢性全身毒性を試験されている。この結果により、ディスペンサチップを含む患者と直接もしくは間接接触する構成部品及び接着材の生体適合性が支持された。

・ディスペンサガンは、患者と接触しないため生物学的安全性試験は実施していない。

以上の結果、基準や試験方法からの逸脱はなく全ての試験結果が合格し、デリバリーシステムの構成部品が意図された使用方法下及び期間内において生体適合性があると示唆された。

(3)滅菌バリデーション

本品の製造工程においては [REDACTED] がある。1つは 6mL バイアル内に充填された接着材の [REDACTED] の最終滅菌である。接着材入りのバイアルは [REDACTED] される。 [REDACTED] された接着材バイアルを含むキットは、EtO により最終滅菌される。接着材が適切に [REDACTED] されていることを示すために、 [REDACTED] に従って滅菌バリデーションを行い、 10^{-6} の無菌性保証水準を確認した。最終包装されたキットが適切に EtO 滅菌されていることを示すために、ISO11135-1 に従って滅菌バリデーションを行い、 10^{-6} の無菌性保証水準を確認した。また、滅菌残留物を測定し、ISO10993-7 を満たしていることを確認した。

(4)安定性試験

本品の安定性試験は、接着材、デリバリーシステム(カテーテル、イントロデューサ、ダイレータ、ディスペンサチップ、ディスペンサガン、シリンジ、J 型ガイドワイヤ)を対象に実施された。接着材は 30 か月の実時間、J 型ガイドワイヤ以外のデリバリーシステムの構成品は 2 年間の実時間、そして J 型ガイドワイヤは 3 年及び 5 年の加速試験で、その安定性が検証された。その結果、全ての試験で合格した。これらの結果より、本品の有効期間をキットの製造日から 2 年と設定することは妥当である。

(5) 機器の性能を裏付ける試験(動物試験を含む)

本品の各構成品を特性付け、デリバリーシステムと接着材の安全性と性能を検証するために、動物試験を実施した。期間としては 180 日までの経過を含めた急性期の結果を検証した。 [REDACTED] を使用して、次の点を含む本品の安全性と性能を検証した。

- 接着材注入手順の正確性
- 急性期及び慢性期の静脈閉塞の性能
- 接着材による急性期及び慢性期の毒性

いずれの試験によっても、本品が許容可能な安全性プロファイルを持ち、期待された性能を満たすことが示された。これらの試験によって、本品の [REDACTED] された。

また、PMDA [REDACTED]

[REDACTED] された。

(6)臨床試験

症候性の不全静脈の閉塞に対する本品の安全性と有効性を、臨床試験である VeClose 試験の結果より実証した。VeClose 試験は無作為化比較試験であり、静脈瘤治療において本品の安全性及び有効性を実証している。また、本品に関する臨床試験として、欧州における前向き

多施設試験 (eSCOPE 試験) 及びドミニカ共和国における単施設試験 (Feasibility 試験) が行われてきた。

本品は、欧州において 2011 年 9 月に CE マークを取得後、米国において 2015 年 2 月 20 日に市販前承認を取得した。本品には SP-101 及び VS-402 の 2 つのモデル番号がある。これらのモデル番号は表示以外同一である。VS-402 は米国でのみ販売され、FDA により承認された表示がされている。これらには、最終製品の原材料、規格もしくは製造方法に違いはない。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

表 3: [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

表 5:本品の開発の経緯

項目	
物理的・化学的特性試験	
生物学的安全性試験	
安定性試験	
動物試験	
海外臨床試験 (Feasibility試験)	
海外臨床試験 (eSCOPE試験)	
海外臨床試験 (VeClose試験)	

¹ Geza Mozes and Peter Gloviczki. The Vein Book /editor, John J. Bergan. Chapter 2: Venous Embryology & Anatomy

² Michael H. Criqui, Julie O. Denenberg, Robert D. Langer, Robert M. Kaplan, Arnost Fronck. The Vein Book editor, John J. Bergan. Chapter 3: Epidemiology of Chronic Peripheral Venous Disease

³ Peter J. Pappas, Brajesh K. Lal, Frank T. Padberg. Jr., Robert W. Zickler, Walter N. Duran. The Vein Book /editor, John J. Bergan. Chapter 9: Pathophysiology of Chronic Venous Insufficiency

⁴ Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. Ann Epidemiol. 2005 Mar;15(3):175-84.

⁵岡田克俊 他, 循環器疾患危険因子と更年期障害との関連,及び生活背景の横断的解析—E 県西部における動脈硬化と静脈・循環器疾患コホート研究より—

⁶ The Vein Book /editor, John J. Bergan. Chapter 2: Venous Embryology and Anatomy Geza Mozes and Peter Gloviczki.

⁷ L. H. Rasmussen, M. Lawaetz, L. Bjoern, B. Vennits, A. Blemings and B. Eklof, Randomized Clinical Trial Comparing Endovenous Laser Ablation, Radiofrequency Ablation, Foam Sclerotherapy and Surgical Stripping for Great Saphenous Varicose Veins. British Journal of Surgery Society Ltd., Wiley Online Library, www.bjs.co.uk, March 15, 2011

⁸ 広川雅之, 下肢静脈瘤に対する血管内治療の現況. J Jpn Coll Angiol, 2009;49:239-245

⁹ Clinical Study: Cyanoacrylate Glue Great Saphenous Vein Ablation: First In Man Feasibility Study of a No-compression, No local Anesthesia Technique: J. Almeida, J. J. Javier, E. Mackay, C. Bautista, T. Proebstle

1.2.2 医薬品医療機器総合機構対面助言の経過

コヴィディエンジャパン社は本申請までに以下の対面助言を受けた。

平成 年 月 日 機 P 号 医療機器評価相談 治験(プロトコル未評価)(準備面談済)

コヴィディエンジャパン社は下記に示す点について治験相談を受けた。治験相談の結果として、機構からはいくつかの助言を受けた。それに対する当社の説明は以下のとおり。相談事項及び機構の助言を枠囲いで示す。

相談事項1:

とする妥当性について

機構は

について合意しており、下記の助言を与えた。

機構の助言は以下のとおりである。

相談資料の使用目的に記載されている範囲における本品の有用性を、以下の点について十分に説明する必要がある。なお、
と考えられるので検討すること。

< について >

VeClose 試験においては、

に対する本品の有効性及び安全性に関して、

いる。相談者は、

する旨説明したが、本品を

上述の説明では不十分である。特に が

リスクが高まることが想定されることから、当

該リスクについて、

の説明を行い、

も含めて総合的に考察する必要がある。

1A. の見解:

< について >

VeClose 試験では、は大伏在静脈(以下「GSV」という。)と設定されており、

十分になされていない。相談者は、GSV

に対する本品の有効性及び安全性は示されている

旨説明した。また、本品の安全性について、相談者は [redacted] 旨説明した。上述の説明では、 [redacted] [こつ] いての説明が不十分であることから、追加説明が必要がある。 [redacted] 説明する必要がある。

1B. [redacted] の見解：

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1B.2. 手技中の静脈圧迫

本品の使用においては、静脈を押しつぶすために使用者により軽い圧迫操作が行われる。

ではない。本品の手技中に使用される圧迫は、静脈逆流を含む静脈疾患を評価するための超音波診断を実施する際の圧迫と同一である。そのように、

されない。手技中及び手技後の疼痛は、本品と手技中に圧迫の行われないエンドヴィーナ ス クロージャー システム(承認番号:22600BZX00026000) (STED1.3 の類似医療機器)を比較した VeClose 試験で評価された。両群間において疼痛レベルに有意差はなかった。疼痛管理は同様の比率であり、本品群では 15.7%、RFA 群では 19.3%だった。特に、コントロール群と比較して、本品の群では 3 日目における出血斑が有意に減少した。治療群間で知覚異常の発生率に差はなかった。

1B.3.

当社の結論:

< [redacted] について >

VeClose 試験においては、 [redacted] 本品の有効性及び安全性の評価が十分に
なされていない。特に [redacted] が想定され
ることから、当該リスクについて、 [redacted]
 [redacted] での説明を行い、 [redacted]
 [redacted] も含めて総合的な考察を行う必要がある。なお、 [redacted]
 [redacted] も一案と考える。一方、 [redacted] と考えら
れる。以上のことから、 [redacted]
 [redacted] についての考察等から説明する必要がある。
以上を踏まえ [redacted] ついて検討し、 [redacted]
 [redacted] について十分説明する必要がある。

1C. [redacted] に関する当社の見解：

1C.1. [redacted]

エンドヴィーナス クロージャー システム(承認番号:22600BZX00026000)及び ELVeS
レーザー(承認番号:22200BZX00660000)を含む既存医療機器は同等の使用目的を共
有しているが、治療部位の [redacted] は求められていない。表5に示すように、エンドヴィー
ナス クロージャー システムは、治療静脈部位の制限なく、静脈瘤を治療するために高
周波焼灼を行う。使用されるカテーテルの発熱部の長さに基づいて、 [redacted] の治療部位
長さは3cmもしくは7cmになりうる。これは、機器が発熱プローブの [redacted] で治療するた
め、部分的な適用になるためである。逆に、ELVeS レーザーは、連続した適用によって
ファイバー先端を通じて熱焼灼を行う。機器が使用目的もしくは設計によって制限され
る最短の治療長はない。本品の [redacted]、 [redacted]
 [redacted] れる。
 [redacted] れる。
 [redacted] いる。
 [redacted] ない。
 [redacted] 必要はない。

表 6: 静脈瘤治療機器とその使用目的及び適用長さ

機器	使用目的又は効果	適用の制限	最短治療長の要求
エンドヴィーナスクロージャーシステム	本品は血流逆流を伴う伏在静脈本幹を熱凝固させることに使用する。 ＜対象患者＞ 血管径 18mm 以下の大伏在静脈及び小伏在静脈に深部静脈閉塞を伴わない一次性下肢静脈瘤を有する患者	3cm 及び 7cm プローブ (部分的な適用)	なし
ELVeS レーザー	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	光ファイバー先端 (連続的適用)	なし
本品 [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ピポタルの VeClose 試験データでは、3 か月でのプライマリーエンドポイントにおいて治療長と閉塞率との間に相関は見られなかった。観測された高い奏効率は治療長に相関していない。このことを説明すると、完全な試験 (36 ヶ月フォローアップ) 中の失敗は様々な治療長の合計 7 例であり、それは 14, 15, 21, 34, 34, 39, 42 cm 治療長での失敗だった。これは、治療された病変長の幅広いバリエーションを表す。さらに、8cm の最も短い治療長は、プライマリーエンドポイントでの完全な閉塞を示した。そのように、治療の有効性は、治療長もしくは注入された接着材の分注回数に相関しない。表 7 において、VeClose 試験の各群での最小治療長及び最大治療長を示す。

表 7 VeClose 試験における最小治療長及び最大治療長

	最小治療長 (cm)	最大治療長 (cm)
本品で治療した Roll-in 群	18	50
本品で治療した無作為化群	8	61
高周波焼灼術で治療した無作為化群	6.5	84



臨床データにより、治療部位長は有効性(閉塞率)と関連がないことが実証された。ベンチ試験により、過度にチャレンジングな条件及び1cmの最小適用で、再開通及び深部静脈系への移行に関する安全性の懸念はないことが実証された。そのため、当社は本品に最小治療要件は不要であると判断する。データにより、短い部位の治療には安全性もしくは有効性に関する懸念がないことが実証されている。

1C.2 [REDACTED]
毒性学的評価(別添資料ロ-4-20 [REDACTED])により、本品は受容可能な毒性学的リスクプロファイルを有することが実証されている。リスクアセスメントで本品の過度な使用を想定し、

[REDACTED]

だった。この毒性学的リスクアセスメントにより、

試験(別添資料ロ-4-19

る。

この過度な使用条件でさえ、毒性学的プロファイルは合理的な安全性のマーヅンを示した。

[REDACTED]

[REDACTED]

<その他>

も否定できないことから、リスク分析を十分に行い、
説明を行い、
総合的な考察
をする必要がある。以上

2B. 上記の助言に関する当社の見解:

[Redacted]

[Redacted]









[Redacted]

VeClose 試験の全ての症例において、本品で治療した際、静脈は速やかに完全に閉塞した。

[Redacted]

表 9:

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

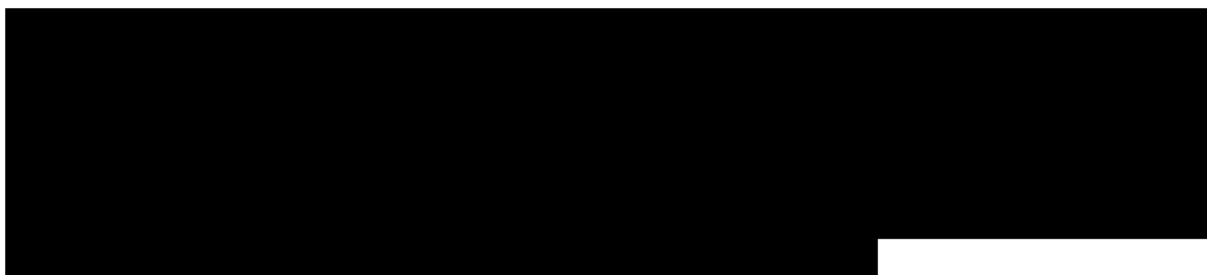


图 7



[REDACTED]

[REDACTED]

1.3 類似医療機器との比較

本品、VenaSeal クロージャー システムは、静脈逆流性疾患の治療において下肢表在静脈本幹を血管内に注入した接着材で閉塞させることを目的として使用される。本品は、医療グレードのシアノアクリレートを主成分とする接着材及び接着材を標的血管内に注入するためのデリバリーシステムから構成される。

現在、本邦において本品と同様の特徴、設計、使用目的を有する既承認の医療機器はない。しかしながら、同様の疾患の治療において血管内焼灼を行う医療機器（高周波焼灼及びレーザー焼灼）は承認されている。また、本品の主成分と同一の成分を含む血管内塞栓促進用補綴材も承認されている。これらの医療機器の本邦での臨床成績及び経験は蓄積されてきている。



上記に基づき、下記に示すとおり、本項では類似機器との比較を行った。

- (1) 本品 vs. エンドヴィーナス クロージャー システム
- (2) 本品 vs. 本品の接着材の主成分と同一の成分を含む血管内塞栓促進用補綴材


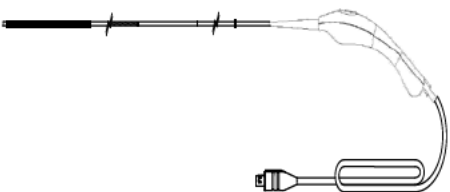
本品と類似機器との比較並びに差分を表 1.3-1 に示す。

表 1.3-1 類似医療機器との比較

	申請品目	類似医療機器 1	類似医療機器 2	差分
一般的名称	血管内塞栓促進用補綴材	治療用電気手術器	血管内塞栓促進用補綴材	-
販売名	VenaSeal クロージャー システム	エンドヴィーナス クロージャー システム	ヒストアクリル	-
製造販売業者	コヴィディエンジャパン株式会社	コヴィディエンジャパン株式会社	ビー・ブラウンエースクラップ株式会社	-
クラス分類	クラス III	クラス III	クラス III	-
承認番号	-	22600BZX00026000	22500BZX00183000	-
承認日	-	2014年1月28日	2013年4月12日	-
使用目的又は効果	<p>本品は血液逆流を伴う伏在静脈本幹に注入し、血管を閉塞するために使用する。</p> <p>【対象患者】 血管径 12mm 以下の大伏在静脈及び小伏在静脈に深部静脈閉塞を伴わない一二次性下肢静脈瘤を有する患者</p>	<p>本品は血流逆流を伴う伏在静脈本幹を熱凝固させることに使用する。</p> <p><対象患者> 血管径 18mm 以下の大伏在静脈及び小伏在静脈に深部静脈閉塞を伴わない一二次性下肢静脈瘤を有する患者</p>	<p>胃静脈瘤の内視鏡的血管塞栓材料として用いる。</p>	<p>類似医療機器1とは適用疾患は同等である。本品と類似医療機器1とで対象とする血管径が異なる。</p> <p>類似医療機器2とは適用疾患が異なる。本品と類似医療機器2の効果は、いずれも血管内閉塞を行うことである。</p>

	申請品目	類似医療機器 1	類似医療機器 2	差分
形状構造 (接着材)	<p>形状及び寸法(接着材): 接着材は、n-ブチル-2-シアノアクリレート (nBCA)を主成分としており、XXXXXXXXXXされた澄明で流動性の液体であり、バイアル中に含まれる。バイアルは、ガラス製で、スクリュートップバイアルであり、キャップがされる。 <接着材とその容器の図></p> 	<p>類似医療機器 1 には接着材は含まれない。</p>	<p>性状: 青色透明の液体 形状: 単回使用の樹脂製アンプルに入っており、封筒型のアルミニウム容器で包装されている。 <接着材とその容器の図></p> 	<p>本品は構成品として接着材を含むが、類似医療機器 1 には接着材は含まれない。</p> <p>類似医療機器 2 とは、構成品に接着材を含む点が同一であるが、類似医療機器 2 は接着材以外の構成品を含まない点異なる。また、接着材の色及び容器の原材料や包装形態が異なる。</p>

	申請品目	類似医療機器 1	類似医療機器 2	差分
形状構造 (システム)	<p><u>品目の概要</u></p> <p>本品は、接着材及びデリバリーシステムで構成されるキット品であり、滅菌されて提供される単一患者向けの医療機器である。接着材は、n-ブチル-2-シアノアクリレート(nBCA)を主成分としており、 された澄明で流動性の液体である。接着材は、血管内において血液や組織と接触するとアニオン重合する。この早期接合により病変静脈の血流は遮断され、その後注入された接着材が線維化によって覆われて処置した血管を長期的に閉塞する。</p> <p>本品は、超音波画像診断を用いた手技の可能な医師によって、システムとして使用されるように設計されている。デリバリーシステムにより、標的血管内への接着材の注入を行う。デリバリーシステムは、ディスペンサガン、カテーテル、イントロデューサ、ダイレータ、シリンジ(3 mL)、ディスペンサチップ、J型ガイドワイヤ(0.035 インチ)から構成される。本品は、エチレンオキシドガス滅菌されて提供される。</p> <p><u>構成品及び種類</u></p> <p>1)接着材 2)デリバリーシステム (1)ディスペンサガン (2)カテーテル (3)イントロデューサ (4)ダイレータ (5)ディスペンサチップ:2本 (6)シリンジ(3 mL):2本 (7)J型ガイドワイヤ(0.035 インチ)</p>	<p><u>概要:</u></p> <p>本システムは、高周波を発生するジェネレータとそれに接続して使用するカテーテルからなる。カテーテルをジェネレータに接続した後、静脈内腔にカテーテルを挿入し、高周波通電することにより、カテーテル先端に熱を発生させ血管閉塞を引き起こす。</p> <p>ジェネレータは、カテーテル高周波出力、高周波通電時間及びカテーテルに設置された温度センサの温度を測定及び表示する。インピーダンスはジェネレータ内部で測定されるが、表示はされない。</p> <p>カテーテルは、滅菌済み単回使用であり、カテーテル先端部に発熱コイルが装着されている。発熱コイル内には温度センサが内蔵されており、ジェネレータに温度情報を送信する。カテーテルのハンドルのボタンにより通電を開始又は停止することができる。</p> <p><u>構成:</u></p> <p>本システムは以下の構成品からなる。なお、それぞれ単品又は組合せで製造販売されることがある。</p> <p>(1) ジェネレータ本体 (2) カテーテル*</p> <p>* (2)カテーテルはエンドヴィーナス クロージャー システム 3 (承認番号: 22800BZX00170000) のカテーテルと同一である。</p> <p><u>電氣的定格:</u></p> <p>電源電圧 :100~240V(交流) 周波数 :50/60Hz 電源入力 :5A 高周波出力 : W(Ω) 及び W(Ω) 出力周波数 : kHz</p>	<p>類似医療機器 2 は接着材以外の構成品を有さない。</p>	<p>類似医療機器1とは、構成品にカテーテルを含む点が同一であるが、その他の構成品は異なる。</p> <p>本品のカテーテルはジェネレータに接続せず、発熱コイルを有さず、熱を発生させないが、類似医療機器1のカテーテルはジェネレータに接続し、発熱コイルを有し、熱を発生させる点が異なる。本品と類似医療機器1のカテーテルとでサイズ、有効長、内径及び外径が異なる。</p> <p>また、本品は非電動機器であるの対し、類似医療機器1は電動機器である。</p> <p>類似医療機器 2 とは、構成品に接着材を含む点が同一であるが、類似医療機器 2 は接着材以外の構成品を含まない点が異なる。</p>

	申請品目	類似医療機器 1	類似医療機器 2	差分																								
形状構造 (システム) (続き)	<p>形状(カテーテル):</p>  <p>カテーテルサイズ:5Fr 有効長: ■ mm 内径: ■ mm 外径: ■ mm</p>	<p>機器の分類: 電撃に対する保護の形式:クラスI 機器 電撃に対する保護の程度:耐除細動形 CF形装着部</p> <p>形状: (1)ジェネレータ 寸法:高さ ■ cm×幅 ■ cm×奥行き ■ cm 重量:最大 9kg (2)カテーテル <カテーテルの全体図></p>  <p><寸法></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>カテーテルサイズ</th> <th>7Fr</th> <th>7Fr</th> <th>7Fr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効長</td> <td>■ ± cm</td> <td>■ ± cm</td> <td>■ ± cm</td> </tr> <tr> <td>発熱部長</td> <td>■ ± cm</td> <td>■ ± ■ cm</td> <td>■ ± cm</td> </tr> <tr> <td>内径</td> <td>■ ± mm (■ ± inch h)</td> <td>■ ± mm (■ ± inch)</td> <td>■ ± mm (■ ± inch h)</td> </tr> <tr> <td>外径</td> <td>≤ ■ mm(7Fr)</td> <td>≤ ■ mm(7 Fr)</td> <td>≤ ■ mm(7Fr)</td> </tr> <tr> <td>マーカ距離</td> <td>6.5cm</td> <td>6.5cm</td> <td>2.5cm</td> </tr> </tbody> </table>	カテーテルサイズ	7Fr	7Fr	7Fr	有効長	■ ± cm	■ ± cm	■ ± cm	発熱部長	■ ± cm	■ ± ■ cm	■ ± cm	内径	■ ± mm (■ ± inch h)	■ ± mm (■ ± inch)	■ ± mm (■ ± inch h)	外径	≤ ■ mm(7Fr)	≤ ■ mm(7 Fr)	≤ ■ mm(7Fr)	マーカ距離	6.5cm	6.5cm	2.5cm		(上記参照)
カテーテルサイズ	7Fr	7Fr	7Fr																									
有効長	■ ± cm	■ ± cm	■ ± cm																									
発熱部長	■ ± cm	■ ± ■ cm	■ ± cm																									
内径	■ ± mm (■ ± inch h)	■ ± mm (■ ± inch)	■ ± mm (■ ± inch h)																									
外径	≤ ■ mm(7Fr)	≤ ■ mm(7 Fr)	≤ ■ mm(7Fr)																									
マーカ距離	6.5cm	6.5cm	2.5cm																									

	申請品目	類似医療機器 1	類似医療機器 2	差分
原理	本品の接着材は、デリバリーシステムにより標的血管内に注入される。接着材が血管内に注入されると、静脈内において血液や組織と接触することでアニオン重合する。重合と静脈の圧迫により、静脈壁が接合される。この早期接合により病変静脈の血流は遮断され、その後注入された接着材が線維化によって覆われて処置した血管を長期的に閉塞する。	ジェネレータにカテーテルを接続し高周波を発生させると、カテーテルの発熱部に巻かれた発熱コイルが発熱する。発熱コイル内の温度が高温に達すると、接触している血管壁のコラーゲン基質の変性及び収縮、炎症反応及び線維化が促進される。これにより急速な血管径減少及び血流停止が起こり、静脈が閉塞する。	本品の主成分である n-ブチル-2-シアノアクリレートは血液中のヒドロキシリオンと反応することにより重合し、硬化する。本品はこの性質を利用して、血管を塞栓する。	類似医療機器1とは、血管閉塞の機序が異なる。本品は接着材の接合によって血管を閉塞し、類似医療機器1は焼灼によって血管を閉塞する。本品及び類似医療機器1はいずれも線維化反応を引き起こし、血管を長期的に閉塞して、正常な血管への血流の流路変更が起こる。 類似医療機器2とは、血管閉塞の機序は同一である。
原材料				類似医療機器1には
(1)接着材	n-ブチル-2-シアノアクリレート、 [REDACTED]	N/A	n-ブチル-2-シアノアクリレート及び色素 (D&C バイオレット No.2)	接着材が含まれていない。本品と類似医療機器1とで構成品としてカテーテルを含むことは共通しているが、カテーテルの原材料は異なる。
(2)デリバリーシステム				
1)ディスペンサガン	[REDACTED]	N/A	N/A	類似医療機器2とは、接着材の主成分は同一であるが、接着材の [REDACTED]
2)カテーテル				[REDACTED]
チューブ	ポリテトラフルオロエチレン	UV 接着剤、ポリエステル、フッ化エチレンプロピレン、 [REDACTED]、 [REDACTED]、ポリイミド、ポリエーテルエーテルケトン、 [REDACTED]	N/A	[REDACTED]、類似医療機器2には色素が含まれる。
ハブ	[REDACTED]	アクリル樹脂	N/A	

	申請品目	類似医療機器 1	類似医療機器 2	差分
性能及び安全性に関する規格	<p>1. 性能に関する要求事項</p> <p>1-1) 接着材に関する要求事項</p> <p>1) [REDACTED]</p> <p>2) [REDACTED]</p> <p>3) [REDACTED]</p> <p>4) [REDACTED]</p> <p>5) [REDACTED]</p> <p>1-2) デリバリーシステムに関する要求事項</p> <p>6) カテーテルの漏れ</p> <p>7) カテーテル、イントロデューサ及びダイレータの耐キンク性</p> <p>8) カテーテルの引張強度</p> <p>9) イントロデューサの引張強度</p> <p>10) ダイレータの引張強度</p> <p>11) 分注性能</p> <p>12) デリバリーシステムの適合性</p> <p>13) ガイドワイヤの破損耐久性</p> <p>14) ガイドワイヤの屈曲耐久性</p> <p>15) ガイドワイヤの接合部強度</p> <p>16) ガイドワイヤの耐食性</p> <p>17) ガイドワイヤの微粒子数</p> <p>18) ガイドワイヤの潤滑性</p> <p>2. エンドトキシン試験</p> <p>1) エンドトキシン試験 (接着材入りバイアル)</p> <p>(1) 試験方法: [REDACTED] に準拠して試験する。</p> <p>(2) 限度値: [REDACTED] EU/1 バイアル かつ [REDACTED] EU/mL</p> <p>2) エンドトキシン試験 (デリバリーシステム)</p> <p>(1) 試験方法: [REDACTED] 及び [REDACTED] に準拠して試験する。</p> <p>(2) 限度値: [REDACTED] EU/デバイス以下</p>	<p>1. ジェネレータの安全性に関する項目</p> <p>(1) 電気的安全性 (一般的要求事項)</p> <p>(2) 電気的安全性 (個別要求事項)</p> <p>(3) 電磁両立性</p> <p>2. ジェネレータの性能に関する項目</p> <p>(1) RF 出力特性</p> <p>(2) 温度制御特性</p> <p>(3) タイマー制御</p> <p>(4) 測定表示</p> <p>(5) カテーテル識別</p> <p>(6) モニタリング・ナビゲーション</p> <p>3. カテーテルの安全性に関する項目</p> <p>(1) 機械的安全性 (引張強度)</p> <p>(2) 生物学的安全性</p> <p>(3) エンドトキシン</p> <p>4. カテーテルの性能に関する項目</p> <p>(1) カテーテル種別識別抵抗</p> <p>(2) 温度センサ</p> <p>(3) カテーテル発熱部の熱応答性</p> <p>(4) 発熱部の抵抗</p> <p>(5) 柔軟性</p> <p>(6) ナビゲーション</p> <p>5. カテーテルの滅菌管理項目</p> <p>(1) 無菌性の保証</p> <p>(2) エチレンオキサイド滅菌残留物</p>	不明 (他社製品であるため)	類似医療機器 1 と比較して、無菌性に関する要求事項を規格として設定していることは共通しているが、それ以外の規格が異なる。

	申請品目	類似医療機器 1	類似医療機器 2	差分
性能及び安全性に関する規格(続き)	<p>3. エチレンオキサイドガス滅菌における滅菌残留物 EN ISO10993-7 に準拠して評価を行い「長期的接触医療機器(接着材)」及び「一時的接触医療機器(デリバリーシステム)」の要求事項に適合すること。</p> <p>4. 生物学的安全性に関する要求事項 血液・体液に接触する材料は、EN ISO 10993 に基づき生物学的安全性が確保されていること。</p>			
使用方法	<p>基本的な使用方法:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本品を使用する手技の準備 2. 接着材を吸引したシリンジとディスプレイサガンの準備 3. イントロドューサ、ダイレータ及びカテーテルの準備 4. 本品のデリバリーシステムの血管内への導入 5. 本品のデリバリーシステムを用いた、接着材の血管内への送達 6. 血管内に接着材を送達した後の処置 	<p>基本的な使用方法:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ジェネレーターセットアップ 2. 患者の準備 3. カテーテルの点検及び準備 4. 膨潤及びカテーテル先端の位置 5. 治療 6. フォローアップ 	<p>本品は、必要に応じ、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルと混合し内視鏡下にて使用する。</p> <p>・本品を単独で使用する場合は、注入前に血液の逆流を確認し、次に非イオン系溶液などで穿刺カテーテル内の血液を十分にフラッシュした後、一気に注入する。</p> <p>・ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルと混合する場合の標準的な操作方法を以下に示す。 1)2.5mL ディスポーザブル注射器に本品を吸引した後、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを吸引し、ゆっくり混和する。本品の推奨濃度は、62.5%～75.0%である。(※適宜増減する場合がある) 2)注入前に血液の逆流を確認し、次に非イオン系溶液などで穿刺カテーテル内の血液を十分にフラッシュした後、調製した溶液を一気に注入する。</p>	<p>本品はカテーテルを介して血管内に接着材を注入するが、類似医療機器1はカテーテルを介して血管内に高周波による熱を適用する点異なる。しかし、いずれも経カテーテル的な血管内治療であり、アクセス部位の穿刺から標的部位までカテーテル類を送達する方法は同等である。</p> <p>類似医療機器2は内視鏡下で使用するが、本品は超音波ガイド下で使用する点異なる。また、本品は血管内にカテーテルを挿入して使用する点異なる。</p>
滅菌方法(種類)	■及びエチレンオキサイドガス滅菌	エチレンオキサイドガス滅菌	無菌操作法	差分あり

	申請品目	類似医療機器 1	類似医療機器 2	差分
資料の出典	-	薬事承認書 [Redacted] 添付文書	添付文書 申請資料概要	-

*類似医療機器 1「エンドヴィーナス クロージャー システム」は本申請品を使用した臨床試験 (VeClose 試験) での対照機器である。
 なお、「エンドヴィーナス クロージャー システム」はジェネレータ及びカテーテルから構成される高周波焼灼デバイスであり、ジェネレータの米国での販売名は「ClosureRFG™ generator」、カテーテルの米国での販売名は「ClosureFast™ catheter」である。「ClosureFast™ catheter」には

[Redacted]

日本における「エンドヴィーナス クロージャー システム」の承認申請時に CLPJ 試験という臨床試験データが使用されているが、CLPJ 試験における高周波焼灼デバイスのジェネレータは [Redacted] で、 [Redacted] である (STED8.1 において CLPJ 試験を引用している)。

また、いずれの [Redacted] 「ClosureFast™ catheter」 [Redacted] も VNUS Medical Technologies Inc. (以下、「VNUS 社」と略) によって開発された製品であるが、VNUS 社はコヴィディエン社によって 2009 年に買収され、コヴィディエン社はメトロニック社によって 2015 年に買収された。

類似医療機器との比較は表 1.3-1 に示したとおりである。差分に係る妥当性確認は設計検証等により行った(表 1.3-2 参照)。

表1.3-2: 差分に係る設計検証等の概要

差分		評価項目	考察
使用目的又は効果		臨床試験	本品の使用目的又は効果の確認を臨床試験により実施し、その有効性及び安全性を確認した。
形状構造		設計検証試験	設計検証試験により、本品の各構成品の形状及び構造の評価を完了した。
原材料	接着材	設計検証試験 生物学的試験 動物性能試験	設計検証試験、生物学的試験及び動物性能試験により、本品の接着材の有効性及び安全性を確認した。
	デリバリーシステム	設計検証試験 生物学的試験	設計検証試験及び生物学的試験により、本品のデリバリーシステムの有効性及び安全性を確認した。
性能及び安全性に関する規格		設計検証試験	設計検証試験により本品の規格を確認した。
使用方法		設計検証試験 動物性能試験	設計検証試験及び動物性能試験により、本品の使用方法の評価を完了した。
滅菌方法		滅菌バリデーション	滅菌バリデーションにより、本品の滅菌方法の評価を完了した。

1.4 外国における使用状況

1.4.1 外国における薬事認可(承認)及び販売状況

主要な外国における使用状況を以下の表に示す。

表1.4-1 海外における使用状況

調査日： 年 月 日

国名	販売名	承認又は 認証日	使用目的	臨床使用 開始年	販売数量 (流通量)
米国	VenaSeal Closure System	2015年 2月25日 (FDAによる PMA 承認)	本品は、大介在静脈のような下肢介在静脈に注入することで血管を接合し、永続的に閉塞することを目的とする。本品は、デュプレックス超音波検査法により臨床的に症候性の静脈逆流を有すると診断された成人に使用される。	2015年 10月	
欧州	VenaSeal Closure System	2011年 9月19日 (欧州認証 機関による 最初の CE マーク取得)	本品は、静脈逆流性疾患の治療において、大伏在静脈(GSV)及び関連する静脈瘤を接着材により永続的で完全に血管内閉塞させることに使用する。	2012年 1月*	
他 (表 1.4-2 参照)	VenaSeal Closure System	-	-	-	

*最初の CE マーク後、欧州市場に最初のユニットがリリースされた時期。

表1.4-2 本品 VenaSeal クロージャー システムの販売国一覧

調査日： 年 月 日

米国	欧州	アルゼンチン	オーストラリア	カナダ	
コスタリカ	コロンビア	エクアドル	グアテマラ	香港	
インドネシア	イスラエル	ヨルダン	マレーシア	メキシコ	
ニュージーランド	ペルー	フィリピン	ロシア	韓国	
サウジアラビア	セルビア	シンガポール	台湾	タイ	
トルコ	ウクライナ	ベトナム	アラブ首長国連邦	チリ	
ケニア	南アフリカ	パナマ	プエルトリコ	オマーン	
リビア	クウェート				

1.4.2 外国における不具合の発生状況

本品の市販開始から2019年1月31日の期間に報告された外国における不具合を下記の表に示す。

表1.4-3 報告された不具合

調査日： 年 月 日

事象 (不具合/ 有害事象)	発生 件数	発生率 販売数:
不具合		
構成品の問題		0.041%
カテーテル閉塞		0.034%
包装関連		0.025%
カテーテル-ガイドワイヤ間のトラッキング/ローディング		0.022%
手技中におけるカテーテルのキンク		0.020%
接着材のバイアルからの漏れ		0.018%
イントロデューサの問題		0.012%
構成品の接続不良		0.012%
準備中におけるカテーテルのキンク		0.007%
カテーテルの漏れ		0.006%
構成品の損傷		0.006%
誤ったラベル貼付		0.005%
ダイレータ及びイントロデューサの損傷		0.004%
包装の損傷		0.004%
汚染		0.003%
構成品の不足		0.003%
ガイドワイヤのトラッキング/ローディング		0.002%
ユーザーエラー		0.002%
機器の準備不良		0.002%
ガイドワイヤ上の機器前進		0.002%
ガイドワイヤの問題		0.002%
包装(FOOB)からの取り出しの際のカテーテルキンク/損傷		0.002%
カテーテルの損傷		0.001%
カテーテルの分離		0.001%
ガイドワイヤ上の前進		0.001%
正しく密封されていない包装		0.001%
シースの問題		0.001%
カテーテルのフラッシュ/準備		0.001%
付属機器との適合性		0.001%
有害事象		
アレルギー反応		0.077%
軽度の炎症		0.043%
不完全なカテーテル治療		0.026%
血栓形成		0.023%

事象 (不具合/ 有害事象)	発生 件数	発生率 販売数: []
感染	[]	0.021%
皮膚炎	[]	0.020%
深部静脈血栓の疑い	[]	0.018%
肺塞栓症	[]	0.010%
臨床のフォローアップイベント	[]	0.010%
臨床イベント	[]	0.007%
接着材の移動	[]	0.007%
患者の不快感	[]	0.006%
異常なイベント	[]	0.003%
死亡	[]	0.003%
神経損傷の疑い	[]	0.001%
合併症	[]	0.001%
適応外使用	[]	0.001%
その他	[]	[]
カスタマーフィードバック*	[]	0.039%
合計	[]	0.560%

* カスタマーフィードバックで報告されたイベントは製品や治療法に関連しておらず、有害事象を呈しているものではない。

報告された 10 件の肺塞栓症 (PE) について、製造元では、本品接着材との関連性を確認できなかった。これら 10 件の PE 事例のうち、2 件は手技に関連する可能性があるとして報告されましたが、確認できなかった。一例目において、医師は塞栓が接着材を含んでいないことに気付いた。二例目では、治療が SFJ から推奨距離 (4~6cm) 以内から実施されなかったため、IFU が順守されなかった。1 つのイベントを除いて、患者は発生後に処置を受けて塞栓は解消しており、それ以降に有害事象は報告されていない。下静脈瘤出血、敗血症、及び最近の本品の治療前の血栓形成歴など、健康に関連した深刻な問題を複数抱えていた患者が一人いた。この患者は、本品に関連しない理由によって、死亡した。

以下の表に、10 件の肺塞栓例について、その詳細及び本品との因果関係を示す。

表1.4-4 事象に関する詳細:肺塞栓症

事象の概要/調査結果	結論/因果関係
手技 2 日後に肺塞栓症 (PE) を認めた。抗凝固療法を実施。深部静脈系を検査し、血栓形成や接着材の侵入はなく、大伏在静脈 (GSV) が意図した通りに閉塞していることを確認した。	執刀医によると、この症例は、熱アブレーションやストリッピング法など他の方法で治療したとしても肺塞栓症 (PE) を生じた可能性があると思われ、本品の使用のみに起因する事象ではないとされた。
大伏在静脈及び小伏在静脈を本品で治療して 3 週間後に、患者より、熱感を伴う有痛性の腫脹、両脚の紫色への変色、及び踵から臀部にかけて間欠性の灼熱感の愁訴あり。両側下肢の超音波検査を行い、「深部静脈血栓 (DVT)、静脈炎なし、表在性組織の浮腫陽性」との結果を得た。患者の症状は軽快した。[]年 []月 []日に、以下の追加情報を入手した:患者は、労作	入院を要する重度肺塞栓症は確認できなかった。本品治療と肺塞栓症が直接関連するかどうかは不明である。

<p>性息切れで救急外来 (ER) を受診し、重度肺塞栓症にて入院した。</p>	
<p>■■■■年 ■■■月 ■■■日に、静脈不全及び深部静脈血栓症 (DVT) の既往を有する患者に対して本品での治療を行った。1 ヶ月後、胸痛及び息切れを生じた。■■■■年 ■■■月 ■■■日、超音波検査を実施し、DVT はなく、左脚の大伏在静脈が閉鎖していることを確認した。コンピュータ断層撮影 (CT) スキャンにて、肺塞栓症 (PE) の所見を確認した。抗凝固療法を実施。患者が手技後超音波検査を拒否し、本品による閉塞術の翌日に激しい身体運動を行ったとの報告を受けた。</p>	<p>患者は、深部静脈血栓症 (DVT) の家族歴を有し、手技前に治療脚に DVT の既往を有していた。肺塞栓症の根本原因は特定できなかった。</p>
<p>手技 3 週間後のコンピュータ断層撮影 (CT) スキャンにおいて肺塞栓症 (PE) を確認したが、そこに接着材が含まれているようには見えなかった。両脚を超音波検査した結果、深部静脈血栓症 (DVT) のエビデンスを認めず、本品で治療した静脈は正常に見えることを確認した。3 ヶ月間の抗凝固療法を行い、当該事象は解消した。</p>	<p>医師によると、本品による治療を行った静脈は、3 週間後の超音波検査では正常であり、治療した大伏在静脈 (GSV) に由来する遠隔期の塞栓症である可能性は低いように思われるとのことであった。製造元は医師と話し合い、当該肺塞栓症 (PE) は手技関連であったとの報告を受けた。肺塞栓症の根本原因は特定できなかった。</p>
<p>静脈性下肢潰瘍の既往を有する患者に対し、本品を用いて治療した (■■■■年 ■■■月 ■■■日)。数日後、患者は重度血管性静脈炎又は起こりうるアレルギー反応を生じた。感染症や炎症の可能性があるため抗生物質及びステロイドを処方し、当該患者は入院した。本品による閉塞術の 1 ヶ月後に胸痛を生じた。コンピュータ断層撮影 (CT) により、治療した脚に大腿静脈まで進展した深部静脈血栓症 (DVT) 及び肺塞栓症 (PE) を認めた。PE の症状は軽度であり、回復した。</p>	<p>報告された臨床事象は、当該事象の視覚的エビデンスや医師の手術記録をレビューできなければ、確認できなかった。炎症が過敏症によるものか、起こりうるアレルギー反応によるものかは不明である。肺塞栓症の根本原因は特定できなかった。</p>
<p>製造元は、本品が 22 mm の GSV の治療に使用されたとの情報を入手した。カテーテルの遠位端が伏在大腿静脈接合部 (SFJ) の尾側 7 cm の位置にあり、追加の接着材が投与された。GSV を用手圧迫し、静脈の閉鎖に成功した。手技後に■■■■が処方された。患者は、手技後 5 日目に静脈炎を呈した。手技後 8 日目に、患者は咳と息切れの愁訴にて救急センターに再来院し、肺炎に対し抗生物質で治療を受けた。手技後 14 日目、右肺下葉の肺塞栓 (PE) と診断された。抗凝固療法を実施。手技後 19 日目、PE は回復との報告があり、深部静脈血栓症 (DVT) のエビデンスは認めなかった。医師によると、GSV の stump は当初良好であったが、血栓が形成されて PE の原因となったのかもしれないとのことであった。さらなる有害事象に関する報告はなかった。</p>	<p>製造元静脈疾患部門の医学担当者がレビューした結果、stump が長い場合には (伏在大腿静脈接合部から 5 cm を超える場合には)、血栓形成の確率も高くなるとのことであった。</p>
<p>製造元は、本品が GSV の治療に使用されたとの情報を入手した。当該手技は、取扱説明書 (IFU) に従い、問題なく完了した。手技翌日、患</p>	<p>当該患者に生じたと報告された息切れ及び肺塞栓症は確認できなかった。報告された臨床反応の根本原因は、CT スキャンで確認された悪性の</p>

<p>者は息切れにて入院した。コンピュータ断層 (CT) スキャンにより、転移性であることが示唆される悪性の肺結節が確認された。その後、左肺下葉に症候性肺塞栓 (PE) を発症した。呼吸器科に紹介し、抗凝固療法が処方された。有害事象に関する報告はなかった。</p>	<p>肺結節に関わるものであると考えられた。本品治療が当該事象の原因となったとの顧客からの指摘はなかった。</p>
<p>製造元は、本品が右小伏在静脈の治療に使用されたとの情報を入手した。当該患者は 2 名の医師から 2 度にわたる治療を受けた。いずれの手技についても情報を入手できなかった。当該患者は、手技後一定期間の後に、報告した医師の診察を受けた。肺塞栓を伴う血栓症を発症し、接着材が膝窩動脈に認められると報告された。患者は無症候性であり、生涯にわたる抗凝固療法が必要になった。さらなる有害事象に関する報告はなかった。</p>	<p>報告を受けた患者の肺と膝窩静脈の血栓塞栓症は、入手した検査画像では確認できなかった。</p>
<p>製造元は、本品が GSV の治療に使用されたとの情報を入手した。当該手技は、取扱説明書 (IFU) に従い、問題なく完了した。手技後、当該患者は飛行機に搭乗し、1.5 時間、滑走路上で待機した。その後、肺塞栓 (PE) を発症した。患者は入院し、抗凝固療法を受けた。当該事象は回復したとの報告を受けた。さらなる有害事象に関する報告はなかった。</p>	<p>報告を受けた患者の手技後に生じた肺塞栓症は確認された。肺塞栓形成を確認し、これを抗凝固療法で治療し、当該事象は回復した。この手技後の肺塞栓症は、患者が旅行で機中に 1.5 時間以上座った状態にあったことが根本原因である可能性が高いと考えられた。</p>
<p>製造元は、ある患者について、本品手技前に、内頸静脈に遊離した非閉塞性血栓があったとの報告を受けた。7 カ月後、当該患者は下肢静脈瘤様腫脹の出血及びヘモグロビン値が 10 g/dL から 6 g/dL に低下したことにより入院した。患者は胸痛を呈し、トロポニン値は上昇しており、敗血症陽性であった。経口血管拡張薬を投与した。これらの事象はすべて、本品治療前に生じたものであった。入院後 3 日目に GSV を本品で治療し、硬化療法を実施した。圧迫は用手で行い、トランスデューサーを使用した。手技後、総大腿静脈と伏在静脈の接合部は圧迫可能であり、伏在大腿静脈接合部 (SFJ) から約 4 cm の部位からの静脈閉鎖を確認し、血塊は認めなかった。手技当日に、患者は浮動性めまいを生じた。診断評価により、左肺下葉の肺動脈と右肺中葉の肺動脈に肺塞栓 (PE) を認めた。PE が手技前に存在していたのかは、確認していなかった。溶血薬を投与した。その後、溶血治療に続発して硬膜下血腫を生じた。当該患者は、溶血治療の結果生じた硬膜下血腫により、入院後 5 日目に死亡した。</p>	<p>本苦情は、最近受領したものであるため現在のところ因果関係は不明である。</p>

報告を受けた 3 件の死亡例について、

と考えている。

以下の表に、3 件の死亡例について、その詳細及び本品との因果関係を示す

表1.4-5 事象に関する詳細:報告された死亡例

事象の概要/調査結果	因果関係
<p>報告された本品使用後の死亡例を製造元に最初に示した医師に対し、EV プロダクトマネージャーが直接連絡をした。</p> <p>本件についてFDA データベース(MAUDE 等)やFDA ニュースウェブサイトを調査したが、本件に関する報告は見当たらなかった。</p>	<p>治験担当医師は、当該苦情について追加情報を得ようと努力したが、確認できなかった。</p>
<p>これ以上の臨床的な詳細情報や機器に関する情報は得られていない。</p> <p>製造元で行った更なる検証では、コメントの掲載に責任を有する施設に連絡して、患者の死亡例があったのか確認できなかった。</p>	<p>に報告された、本品に関する不満や患者の死亡例に関する情報について確認できなかった。</p>

異常なイベントとしては、降圧材投与に伴う息切れと浮腫の 2 種類の事象が報告された。これらの事象は、製造元の苦情報告データベースで規定されている既存の苦情分類において異

常とされた。以下の表に、3件の異常なイベントについて、その詳細及び本品閉鎖システムとの因果関係を示す。

表1.4-5 事象に関する詳細:異常なイベント

事象の概要	因果関係
治療 14 日後に、浮腫を生じたとの報告を受けた。浮腫は、治療1週間後に始まった。浮腫の位置は右脚であった。	患者は、 [redacted] [redacted]の使用にあつたと考えている。
患者が手術室を出るときに息切れを生じたとの報告を受けた。当該患者に投薬はされなかった。	報告された臨床事象である息切れは確認できず、現時点において根本原因も特定できていない。
患者が手術室を出るときに息切れを生じたとの報告を受けた。当該患者に投薬はされなかった。	報告された臨床事象である息切れは確認できず、現時点において根本原因も特定できていない。

結論として、肺塞栓症、死亡、及び異常なイベントに関する [redacted]

[redacted] が、EN ISO14971:2012「Medical Devices - Application of Risk Management to Medical Device (医療機器-医療機器に対するリスクマネジメントの適用)」に従い、可能な限り低減されている。本品による治療の有益性は、使用に伴うリスクに対して依然として上回っている。

1.4.2.1 回収の概要

本品の回収は1件発生した。回収に関する情報は下表のとおり。本品に関して、その他の回収や安全警告は起こっていない。

表1.4-6 回収に関する情報

原因	回収実施日	流通していた国	販売数量	ステータス
包装の設計及び選択	2015年4月28日	オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、香港、アイルランド、イタリア、ラトビア、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、スイス、アラブ首長国連邦、イギリス	1661	完了

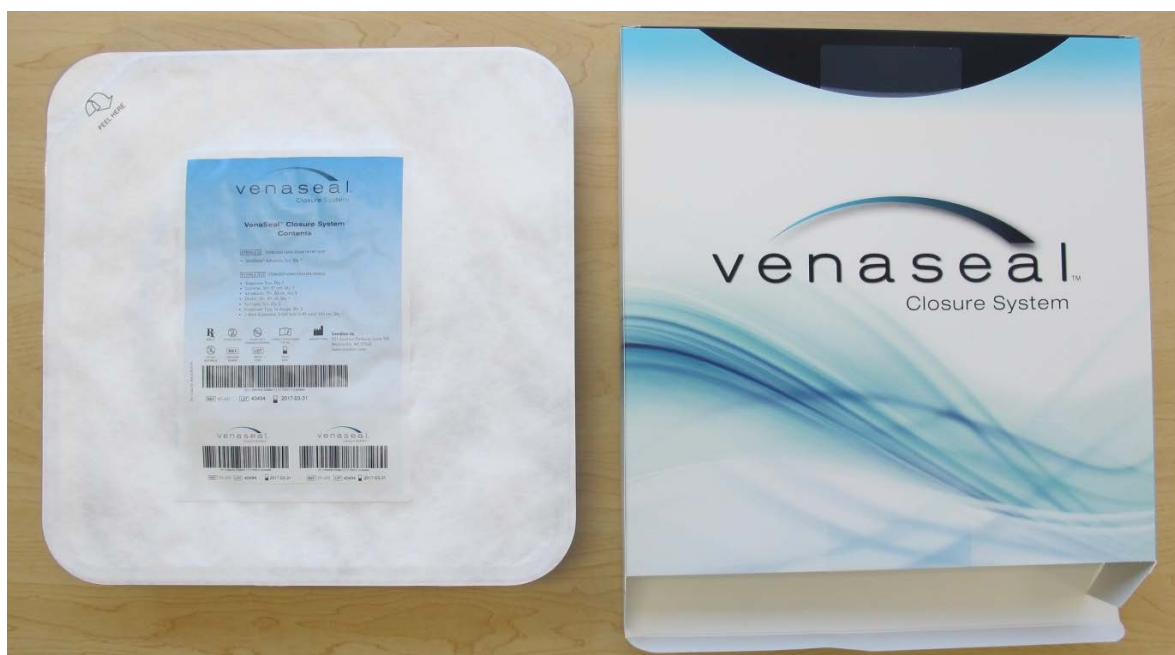
Saphon 社によって行われた当初の VenaSeal 包装バリデーション試験()を補足するために、包装ベリフィケーション試験がプロトコル()に従って実施された。ところが、その試験において VenaSeal 包装(図 1.4-1 を参照)は合格基準を満たさなかった。60 の試験ユニットのうち 11 が、外側の無菌バリア(外側の袋)の発泡漏れ試験に失敗した。一方、全てのユニットの内側の無菌バリア(封がされたタイベックトレイ)は発泡漏れ試験を合格し、完全性を有していた。

以上の結果に基づき、製品は調査中出荷停止にされ、市場是正措置が開始された。VenaSeal 包装の構成は再設計され、ベリフィケーション試験及びバリデーション試験()が成功して完了した。必要に応じて、規制当局への書類提出を行った。その後、新しい包装(図 1.4-2 を参照)の本品が出荷された。

図 1.4-1 変更前の本品の包装(トレイの外側の袋を含む)



図 1.4-2 変更後の本品の包装(トレイの外側の袋を含まない)



【空白】