8.0 臨床試験の試験成績等

8.1 臨床試験成績（概要）

総 括

VenaSeal クロージャーシステムの安全性有効性を評価することを目的に臨床試験（VeClose 試験）を実施した。

臨床試験の概要を以下に示す。

1) VeClose 試験 6 ヶ月評価データ (海外で実施された臨床試験)

目的	下肢の静脈本幹逆流の治療におけるVenaSeal クロージャーシステムの安全性及び有効性をCovidien ClosureFastシステムを用いて行うRFAと比較し、実証することである。
試験デザイン	比較対象、非盲検、無作為化、プロスペクティブ、多施設共同、ピボタル試験である。試験は、3 ヶ月目の解剖学的閉鎖に関する有効性について、非劣性アプローチを用いて行う。
被験者数	242 例
主要評価項目	本治験の主要評価項目は、コアラボ判定による指標手技後 3 ヶ月目の標的静脈の完全閉鎖であった。完全閉鎖は、デュプレックス超音波検査において、標的静脈の治療範囲全体が閉鎖し、5 cm を超えて開存する部分的セグメントを認めないことと定義した。 主要評価項目は、以下のいずれかを評価した。 ➢ **完全閉鎖**は、デュプレックス超音波検査において静脈の治療範囲全体が閉鎖し、5 cm を超えて開存する部分的セグメントを認めないことと定義する。 ➢ **閉鎖していない**は、デュプレックス超音波検査において、治療した静脈セグメントに 5 cm を超えて開存する区域があることと定義する。
副次的評価項目	1. **手技中に生じた疼痛。** 手技中の疼痛は、被験者が治験手技直後に 0～10 の数値評価尺度(NRS)に基づき評価した。なお、0 は全く疼痛なし、10 は考えうる最悪の疼痛である。 2. **Day 3 の治療区域に沿った斑状出血。** この評価では、治療区域は治療した静脈を覆っている皮膚の領域であると定義したが、アクセスサイトの周囲 5 cm は除外した。

選択基準	1. スクリーニング時に 21 歳以上かつ 70 歳以下 2. 大伏在静脈(GSV)に 0.5 秒を超える逆流を有する 3. 標的静脈に関連して以下の症状の 1 つ以上を示す：うずく痛み、拍動性の痛み、重感、疲労、そう痒症、夜間痙攣、落ち着きのなさ、全身性疼痛又は不快感、腫脹 4. 起立時の標的範囲の GSV 径がデュプレックス超音波を用いた測定において 3～12 mm である 5. CEAP 分類が C2(症候性の場合)～C4b 6. 補助なく歩行可能 7. フォローアップ来院評価に参加可能 8. 本治験の要求事項を理解可能であり、同意書を提出できる
除外基準	1. 余命が 1 年未満 2. 非メラノーマ性皮膚がん以外の悪性腫瘍の治療を行っている 3. 症候性末梢動脈疾患を有し、ABI＜0.89 である 4. GSV 逆流に伴う疼痛を抑制するために、非ステロイド性抗炎症鎮痛薬又は鎮静剤を日常的に使用している 5. 現在、全身性抗凝固剤(ワーファリン、ヘパリン等)を常用している 6. 深部静脈血栓症(DVT)又は肺塞栓(PE)の既往又はその疑い 7. GSV の表在性血栓性静脈炎の既往 8. 標的肢の、くも状静脈治療以外の静脈疾患の治療歴 9. 凝固亢進障害が既知である 10. RFA 又は VCS のいずれかによる静脈治療が妨げられる状態 11. 歩行不能又は寝たきり 12. 登録前の妊娠 13. GSV の蛇行によりカテーテル留置が制限される、又は主なアクセスサイトが 1 カ所以上必要になると、治験担当医師が判断する場合 14. 標的静脈に瘤があり、静脈径が局所的に 12 mm を超える 15. 同側小伏在静脈、伏在静脈間静脈、または前伏在静脈の顕著な機能不全 16. シアノアクリレート(CA)接着剤に対する過敏症が既知である 17. 現在、他の治験薬又は治験治療の臨床試験に参加中である、又は登録前 30 日以内に参加していた 18. この先 3 ヶ月間に両側の治療が必要になる患者 19. 治療後 3 ヶ月以内に、同じ脚に追加の同側治療が必要になる患者
実施機関	■ 施設

責任医師	[redacted]
試験期間	被験者登録期間:2013 年 3 月 11 日～2013 年 9 月 11 日
別添資料	へ-1
結果	**有効性に関する結果：** 主要評価項目:3 ヶ月目の主要評価項目の欠測値の割合は低く、14.0%であった。LOCF 補完法を用いて、VCS 群の 3 ヶ月目の成功率は 107/108(99.1%)、RFA 群は 109/114(95.6%)であった。その差は 3.5% (95% CI：-0.7～7.6)であった。非劣性仮説の P 値は＜0.0001 であり、非劣性に関する強いエビデンスを得た。RFA 治療に対し VSCS の優越性傾向を認めた(p = 0.0560)。代替の補完モデルによる結果では、非劣性に関しては強い裏付けが得られ、優越性に関しては中程度の裏付けが得られた。これらの結果から、症候性 GSV 不全の治療において、VCS が RFA の代替法として有効であることが裏付けられる。 副次的評価項目 ： ● **術中疼痛**：被験者報告による術中疼痛(0～10 の数値評価尺度を使用)の平均値(SD)は、VCS 群は 2.16(2.23)、RFA 群は 2.35(2.18)であり、統計的有意差はなかった(p = 0.5359)。 ● **Day 3 の斑状出血**：治療したセグメントの斑状出血発生率は、RFA 群よりも VCS 群の方が有意に低値であった(P 値 ＝0.0013、Wilcoxon)。手技後に斑状出血を認めなかった被験者は、VCS 群の 67.6%、RFA 群の 48.2%であった(p = 0.0035、カイ二乗検定)。 多重仮説検定である Holm のステップダウン法において、斑状出血副次的評価項目は統計的有意であるとみなされた。 **安全性に関する結果:**主要安全性解析では、Month 1 来院評価以前に発生した AE について、無作為化 VCS 群と RFA 群の間で発生率に有意差を示した AE はなかった。 全体的には、1 つ以上の有害事象(AE)を報告した被験者は、VSCS 治療を受けた被験者の 40.6% (Roll-in 被験者 9 名及び無作為化被験者 43 名)、RFA 治療を受けた被験者の 33.3% (38 名)であった。合計 121 件の事象が報告され、71 件は VSCS 治療を受けた被験者であり(Roll-in 被験者 12 名及び無作為化被験者 59 名)、50 件は RFA 治療を受けた被験者であった。それに加え、以下の通りであった。

結果	• 死亡又は機器に関連する予期せぬ有害事象に関する報告はなかった。 • 本治験中に SAE が報告された被験者は 7 名であった(Roll-in 被験者 1 名、VSCS 群 2 名、RFA 群 4 名)。すべての SAE が、それぞれに関連する機器又は治験手技とは関係しなかった。 • 現在までのところ、本治験において深部静脈血栓症(DVT)又は肺塞栓(PE)に関する報告はない。 • 現在までのところ、VenaSeal 接着材(シアノアクリレート)に対するアレルギー反応に関する報告はない。 要約すると、VSCS 治療は、試験した集団においては概ね安全かつ忍容性は良好であることが実証された。
結論	本治験では、主要有効性評価項目と、2 つの副次的評価項目のうちの 1 つ(斑状出血)が満たされた。VCS 治療は、試験した集団においては安全かつ忍容性は良好であることが実証された。VenaSeal クロージャーシステムは、症候性 GSV 逆流を有する患者の安全かつ効果的な新しい治療法である。

2) VeClose 試験 36 ヶ月参考データ

長期観察結果を 8.3 項に示す。

8.1.1　臨床試験の概略等

【臨床試験の背景】

現在、静脈瘤の治療選択肢は多数あり、具体的にはストリッピング手術、熱焼灼術（血管内レーザー焼灼術［EVLA］、ラジオ波焼灼術［RFA］等）、硬化療法等が挙げられる。各治療法の目的は、逆流源を解消させることにより、疾患の進行を抑え、症状を改善し、潰瘍の治癒を促進し、諸症状の再発または併発を防ぐことである。最善の結果を得るためには、2 つの血行力学的原理が重要であり、1 つは最高ポイントの逆流の解消であり、もう 1 つは拡張した不全静脈セグメントの消失である。しかし、これらの治療は、多くのリスクと不快感を伴う[1]

RFA および EVLA では、標的静脈にカテーテルを挿入し、熱を加えて焼灼する。焼灼された静脈は、血液を充満させることができない。焼灼術の短所としては、皮膚熱傷、下肢の錯感覚のほか、大量（250～400cc）の局所麻酔（TLA）を注入するため、数カ所に針を刺入する必要があることが挙げられる。TLA は投与時に痛みを伴い、斑状出血を引き起こし、回復期間も長い。硬化療法は、標的静脈に直接硬化材を注入し、静脈を化学的に焼灼する。 硬化療法の短所として、有効性が低く、複数回の治療を必要とし、弾性ストッキングの着用を必要とする期間が長いことが挙げられる。

VenaSeal Closure System（VenaSeal CS）は、医療用接着材で静脈壁を接着させることにより主要逆流源を消失させる低侵襲治療であり、超音波ガイド下で接着材を経皮的・経カテーテル的に送達することにより行われる。RFA と比較した VenaSeal の重要な利点の 1 つが、TLA は数カ所の針刺しが必要であるのに対し、1 箇所の針刺しですむことであり[2]、このため侵襲性が低く、術後の回復も速やかであると考えられる。また、VenaSeal は熱による焼灼術とは異なり、皮膚熱傷や熱による神経障害を引き起こすリスクもない[3]。

VenaSeal CS は、大規模非臨床および前臨床評価に加え、いくつかの臨床評価を完了している。これらの評価により、許容可能な安全性および有効性と、レーザーおよび RF 焼灼術のような他の治療と比較した場合のいくつかの利点が確認されている。よって、本試験は VenaSeal CS の安全性と有効性を評価するためにデザインされ、実施された。

---

[1] 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

[2] Clinical Study: Cyanoacrylate Glue Great Saphenous Vein Ablation: First In Man Feasibility Study of a No-compression, No local Anesthesia Technique: Jose Almeida, Julian J. Javier, Ed Mackay, Claudia Bautista, Thomas Proebstle

[3] Clinical Study: Cyanoacrylate Glue Great Saphenous Vein Ablation: First In Man Feasibility Study of a No-compression, No local Anesthesia Technique: Jose Almeida, Julian J. Javier, Ed Mackay, Claudia Bautista, Thomas Proebstle

【海外で実施された臨床試験データの受入れに関して】

平成 9 年 3 月 31 日付薬発第 479 号通知「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」及び平成 18 年 3 月 31 日付薬食機発第 0331006 号通知「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」に基づき、VeClose 試験データを本邦にて検証した。

下表に平成 9 年 3 月 31 日付薬発第 479 号通知「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」への適合状況を示す。

表 8.1-1 外国で実施された臨床試験データの受入れ要件への適合状況

	薬発第 479 号による受入れ要件	臨床試験の適合状況
1	臨床試験の方法、臨床評価の方法等が、我が国の基準又はガイドラインを満たすものであるか、我が国の医療実態に適用し得るものであること。	左記要件に適合する。 本治験は、必須文書の保管を含め、21 CFR Part 50、54、56、及び 812 に規定された GCP に基づき実施された。
2	試験を適切に実施し得る経験と能力を有する研究者により、公的機関又は大学附属医療機関等信頼性ある医療機関において実施されたものであること。	左記要件に適合する。 本治験の治験責任医師の選定に用いた基準は治験実施計画書に記載のとおり (8.3 Site Selection and Participation, and 12.1 Physician Training).
3	適切な手順と方法(世界医師会が定めたヘルシンキ宣言の遵守、我が国の医療用具の臨床試験の実施に関する基準又はこれと同等以上の外国の基準への適合)で実施されたものであること。	左記要件に適合する。 VeClose 試験は、米国 FDA の規則に準拠して実施された。
4	臨床試験データの基礎となった個別の症例記録・統計解析記録等の生データ等について、必要に応じ調査し得るものであること。	左記要件に適合する。 治験依頼者は、患者データの収集に電子データ入力(EDC)システムを利用した。 原資料は、規制当局査察官による検査のためにいつでも利用することができる。

臨床試験を実施した国の基準である 21 CFR Part 812 と本邦の医療機器 GCP 間には相違点が確認されるも、その相違点が臨床試験の信頼性に影響を与えないことを確認した。

以上のことから、当該試験データは前記 2 つの通知に適合し、臨床試験を実施した国又は地域の基準が本邦での基準（本邦医療機器 GCP）と同等である事が確認できたことより、本臨床試験データを本申請の別添資料とすることに支障が無いと判断した。

【主要な臨床試験として海外臨床試験を用いて申請可能と判断した理由】

本邦における本品の薬事承認を得るため、本品の臨床的評価のため海外臨床試験データを用いることの妥当性を検討した。以下にその評価を示す。

医療環境の差異について

最初に対象疾患にする日米の概念を比較する目的で、国内外のガイドラインを比較した。

米国学会による静脈瘤及び慢性静脈疾患のガイドライン [4]及び日本静脈学会の下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン [5]においてはいずれも、本品の治療対象である一次性下肢静脈瘤の概念である「表在静脈の静脈壁や静脈弁の内的脆弱性に起因した弁不全による静脈逆流」は国内外共通のものと考えられる。

また、実臨床の下肢静脈疾患の分類、診断は American Venous Forum で採択された CEAP 分類が採用されており、国内外で相違はない。また、国内外ともに表在静脈本管に対する治療は CEAP の臨床分類（重症度）で C2 以上の症例に推奨されている。さらに、いずれのガイドラインにおいても CEAP 分類の病態生理分類には超音波診断を用いることが推奨されており、国内外における診断及び治療対象に臨床的に意味のある差はないと考えられる [4,6]。

- 米国ガイドライン:

  Gloviczki P, et al, The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011;53, May Supplement 2011:2S-48S

- 本邦ガイドライン:

  日本静脈学会，下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン，静脈学，2010;21:289-309）

対象疾患に対する治療方法

日本及び米国における一次性静脈瘤患者の治療方法を以下に比較する。

【米国】

血管内治療として、レーザー焼灼術（EVLA）および高周波焼灼術（RFA）に用いる専用デバイスが 2000 年前後に承認され、第三者による米国でのマーケット調査によれば、表在静脈本管に対する治療の割合は血管内焼灼術が 96%、ストリッピング術が 4%であった [6]。

【本邦】

---

[4] Gloviczki P., M.D, The care of patients with varicose veins and associated chronic venous disease: Clinical Practice Guidelines of the Society for Vascular Surgeries and the American Venous Forum; JVS, May Supplement 2011

[5] 日本静脈学会「下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン」作成委員会，下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン．静脈学，2010;21:289-309

[6] 社内資料（米国 市場調査）

血管内治療として、ELVeS レーザーが 2010 年 6 月に、エンドヴィーナスクロージャーシステムが 2014 年に承認された。日本静脈学会のアンケートによると、2013 年時点では一次性下肢静脈瘤に対する治療において、血管内治療（EVLA）が 73%を占めた（2013 年 1 月～12 月の期間に、192 施設において一次性下肢静脈瘤を治療した 36,078 例（43,958 肢）の結果）[7,8]。

2015 年の大木らの報告によれば、ストリッピング術は年々減少し、2014 年時点ではストリッピング術は 23,000 件、血管内治療は 41,000 件、で、血管内治療が約 60%を占めた [9]。

以上より、一次性下肢静脈瘤に対する治療の選択肢は国内外で一致しており、血管内治療が標準治療となっていることが推察し得る。

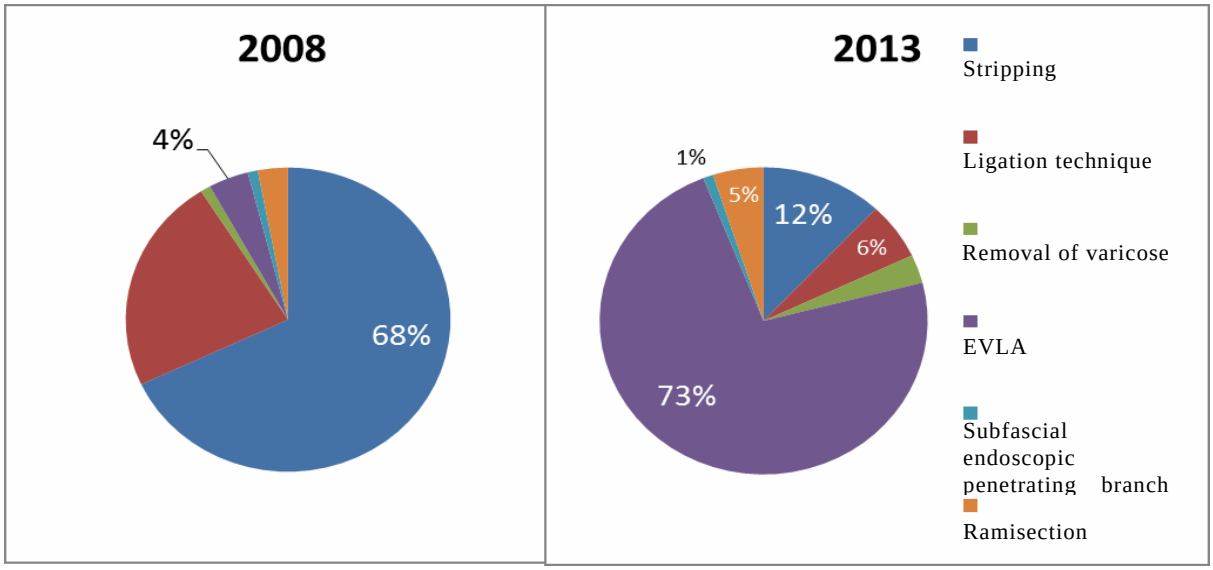


図 8.1-1 日本静脈学会アンケート結果 [7]

[7] 佐戸川弘之 一次性静脈瘤の治療はレーザー焼灼術がスタンダードに 静脈学会による一次性下肢静脈瘤・2013 年調査 MTpro 記事 2015 年 7 月 15 日 https://medical-tribune.co.jp/mtpronews/1507/1507056.html
[8] 岩田博英 他 下肢静脈瘤―本邦における静脈疾患に関する Survey12―日本静脈学会サーベイ委員会 静脈学 24(4), 432-439, 2013
[9] 大木隆生 下肢静脈瘤治療の地殻変動が外科医リクルートと育成に及ぼす影響 日外会誌 2015; 116(3):171-174.

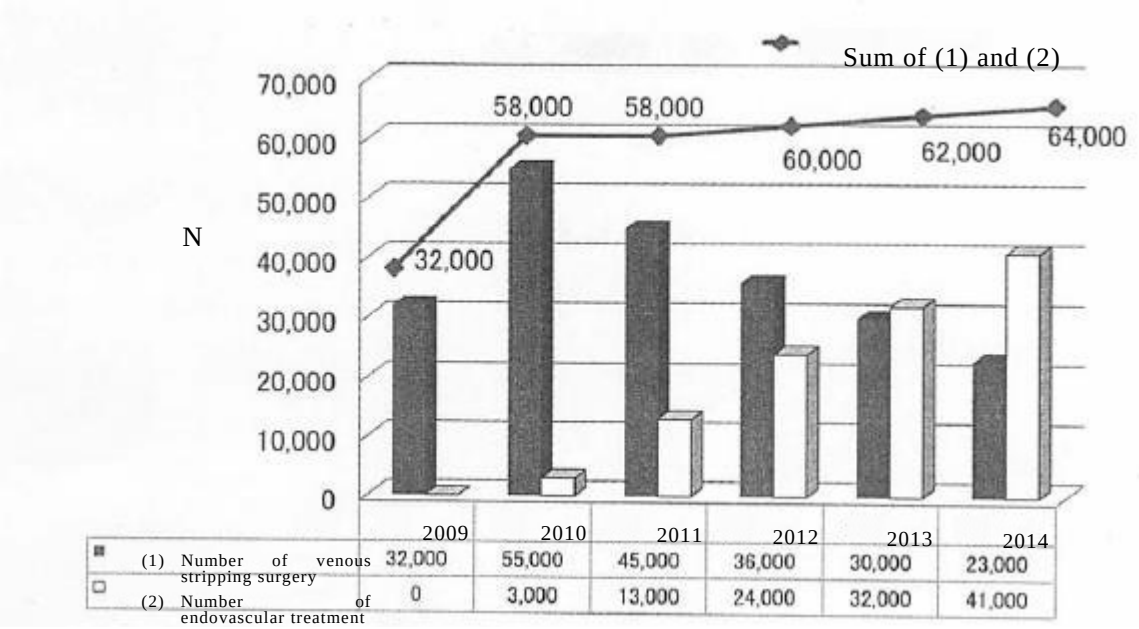


図 8.1-2 ストリッピング術と血管内治療数の推移（2015 年、大木ら）[9]

<u>血管内治療機器の評価試験からみた対象集団/手技実施手順</u>

表 8.1-2 に国内外で実施された臨床試験の対象患者の選択基準及び除外基準を示した。

選択基準は一般に対象集団を規定するが、いずれも「一次性下肢静脈瘤」あるいは「一次性下肢静脈不全」であり相違はなかった。除外基準については、試験の目的を達成するためのリスクや機器特有の安全性上のリスクを除くための項目と共に、医療環境の相違がある場合にも項目が設定されるが、国内試験のみに設定された基準はなかった。なお、手技に関しても、国内試験のみに設定された手順はなく、使用実態、手技に影響する併用薬・併用機器に相違はなかった。[10,11,12,13,14]

---

[10] 社内資料（RECOVERY 試験：エンドヴィーナスクロージャーシステム医療機器製造販売承認申請書 添付資料概要）

[11] ELVeS レーザー1470 医療機器製造販売承認申請書 添付資料概要

[12] S. Doganci*, U. Demirkilic. Comparison of 980 nm Laser and Bare-tip Fibre with 1470 nm Laser and Radial Fibre in the Treatment of Great Saphenous Vein Varicosities: A Prospective Randomised Clinical Trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010; 40, 254-259

[13] Hirokawa, M. et al Comparison of 1470 nm Laser and Radial 2ring Fiber with 980 nm Laser and Bare-Tip Fiber in Endovenous Laser Ablation of Saphenous Varicose Veins: A Multicenter, Prospective, Randomized, Non-Blind Study. Jpn J Vasc Surg: 2014; 23: 964-971 (translated in to English)

[14] 平井正文 他，日本静脈学会 静脈疾患サーベイ委員会，下肢静脈瘤－本邦における静脈疾患に関する Survey VIII－. Jpn J Phlebol, 2004;15:339-346

表 8.1-2 血管内治療機器における評価試験の主な選択・除外基準の比較（1） [10, 11, 12, 13, 14]

			CLPJ 試験（日本）	RECOVERY 試験（米国、独国）	ELVeS ﾀﾞｲｵｰﾄﾞﾚｰｻﾞｰ（日本）	ELVeS ﾀﾞｲｵｰﾄﾞﾚｰｻﾞｰ（米国）
前提	治療タイプ		静脈内高周波焼灼術	静脈内高周波焼灼術	静脈内レーザー焼灼術	静脈内レーザー焼灼術
	疾患名		一次性下肢静脈瘤	一次性下肢静脈不全	一次性下肢静脈瘤	一次性下肢静脈不全
選択基準	1	年齢	20 以上	18-80	20 以上	
	2	逆流速度	>0.5 sec	>0.5 sec		>0.5 sec
	3	症候性				
	3	対象血管径	2-12mm		<=20mm	
	4	CEAP	C3 以下			
	5	歩行能力	○	○	○	
	6	対象血管	GSV、SSV	GSV	GSV、SSV	GSV
主な除外基準	1	悪性腫瘍/活動性重篤疾患	○	○	○	
	2	末梢動脈疾患			○	○
	3	抗凝固剤	○	○	○	
	4	深部静脈血栓症	○			○
	5	表在性血栓性静脈炎			○	
	6	歩行困難	○			○
	7	SSV,穿通枝等の瘤又は逆流			○	○

<u>対象疾患における人種差</u>

本品の治療対象である一次性下肢静脈瘤の概念は「表在静脈の静脈壁や静脈弁の内的脆弱性に起因する弁不全による静脈逆流」で、表在静脈の拡張や弁不全により静脈が拡張、屈曲蛇行した病態で、男性に比べ女性に多く認められるが、その傾向は国内外で相違はない。

下肢静脈瘤は性状によって、くもの巣状静脈瘤、網目状静脈瘤、伏在型静脈瘤および側枝型静脈瘤に分類されるが、わが国の患者の大半は伏在型（74.5%）であり、側枝型（11%）、網目状型（9%） およびくもの巣状（3%）は少ない [14]。海外においても本邦と同様に伏在型が 70～80%を占めている [15]。

[15] Khilnani NM et al., Multi-society consensus quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity superficial venous insufficiency with endovenous thermal ablation from the society of Interventional radiology, Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe, American College of Phlebology, and Canadian Interventional Radiology Association. J Vasc Interv Radiol, 2010;21:14-31

わが国における CEAP 臨床分類に従った患者分布は、外来患者を対象とした調査（坂田 [16]、杉山 [17]）において C4 - C6 は全体の 9%～26%に留まり、70%以上が C2 および C3 であった。一方、19 名の脈管学医に対する海外の調査（Patrick[18]） においても、C4 - C6 は全体の 18%で、C2 および C3 が約 50%を占めていたことから、本邦と海外の CEAP 分類分布に大きな違いは見られなかった。

以上より、対象疾患に関する人種差は考えにくいと考えられた。

表 8.1-3 CEAP 臨床分類別患者分布の国内外の比較

	N	C0	C1	C2	C3	C4a/b	C5	C6
本邦								
坂田 [36]	1,914	0.0%	3.1%	36.5%	33.8%	24.3%	0.5%	1.8%
杉山 [37]	691	5.2%（C0 - 1）		84.1%	1.7%	7.7%	0.6%	0.7%
海外								
Patrick[38]	872	11.2%	21.1%	30.2%	19.5%	11.2%	1.9%	4.8%

[16] 坂田雅宏 他，1 次性下肢静脈瘤外来患者の臨床的特徴−神戸労災病院の外来患者 1497 例 1914 肢の検討−．静脈学，2004;15:51−57

[17] 杉山悟，清水康廣，Air Plethysmography による下肢静脈瘤患者の静脈機能評価と CEAP 分類．静脈学，2003;14:361−366

[18] Patrick H et al., Appraisal of the information content of the C classes of CEAP clinical classification of chronic venous disorders: a multicenter evaluation of 872 patients. J Vasc Surg, 2003;37:827−833

国内外データの比較による、血管内治療に対する反応性

(1) 有効性

表 8.1-4 及び表 8.1-5 に、それぞれ血管内レーザー焼灼術（EVLA）及び血管内高周波焼灼術（RFA）の完全閉塞に関する文献比較を示す。手技後 1 ヶ月以内の閉塞率は、EVLA 及び RFA のいずれも、閉塞率も 95%以上で、国内と海外の報告に臨床的に意味のある差は認められず、有効性評価において人種差は認められなかった。

表 8.1-4　EVLA の完全閉塞率（文献比較） 手技後 1 ヶ月

	n	閉塞率	95%CI
RECOVERY (米国、独国; 2009)[19]	32	100.0%	[89.1%, 100.0%]
以下の文献を集約	1,667	Range: 96.8%-100.0%	
Agus (2006)[20]	1,076	99.00%	[98.2%, 99.5%]
Rasmussen (2007)[21]	69	100.00%	[94.7%, 100.0%]
Park (2008)[22]	390	99.70%	[98.6%, 100.0%]
Ergenoglu (2010)[23]	69	98.60%	[92.2%, 100.0%]
槙村 (2010) 日本 [24]	63	96.80%	[89.0%, 99.6%]

[19] 社内資料（RECOVERY 試験：エンドヴィーナスクロージャーシステム医療機器製造販売承認申請書 添付資料概要）

[20] Agus GB et al., The first 1000 cases of Italian endovenous-laser working group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999-2003 period. Int Angiol, 2006;25:209-215

[21] Rasmussen LH et al., Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results. J Vasc Surg, 2007;46:308-315

[22] Park SJ et al., Endovenous laser treatment of the small saphenous vein with a 980-nm diode laser: early results. Dermatol Surg, 2008;34:517-524

[23] Ergenoglu EU et al., Fate of vena saphena magna stump after endovenous laser ablation with 980-nm diode laser: 12-month follow-up. Photomed Laser Surgery, 2010;28:659-662

[24] 槙村進 他，下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療，ストリッピング術および結紮術の初期成績-デイサージェリーにおける比較-. J Jpn Coll Angiol, 2010;50:753-758

表 **8.1-5 RFA** の完全閉塞率（文献比較） 手技後 **1** ヶ月

	n	Occlusion rate	95%CI
RECOVERY (米校、独国; 2009)[31]	32	100.00%	[89.1%, 100.0%]
以下の文献を集約	3,602	Range: 94.4%-100.0%	
Proebstle (2008)[25]	252	99.60%	[97.8%, 100.0%]
Alm (2010)[26]	2241	99.80%	[99.5%, 100.0%]
Kapoor (2010)[27]	100	97.00%	[91.5%, 99.4%]
Creton (2010)[28]	295	99.70%	[98.1%, 100.0%]
Calcagno (2009)[29]	338	94.40%	[91.4%, 96.6%]
Marks (2010)[30]	362	98.10%	[96.1%, 99.2%]
杉山ら (2010) 日本 [31]	14	100.00%	[78.5%, 100.0%]

(2) 安全性

血管内治療に特徴的な有害事象である斑状出血/皮下出血、深部静脈血栓症（DVT）及び静脈炎の発現率について、国内外の試験間の比較を表 8.1-6 に示す。

[斑状出血]

本邦での報告された発現率は 7 - 57.0%、米国での発現率は 3.7 - 48.2%と報告にばらつきがみられた [32,13]。米国ガイドライン（SVS 及び AVF）のレビューでも血腫/斑状出血の発現頻度は 4% - 95%と報告されており [33]、一定していないことに鑑みると必ずしも本邦で高率に発現するとはいえないと考える。

---

[25] Proebstle TM et al., Treatement of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. J vasc Surg, 2008;47:151-156

[26] Alm J et al., VNUS closure radiofrequency ablation of varicose veins. Phlebologie, 2010;39:61-68

[27] Kapoor A et al., Endovenous ablation of saphenofemoral insufficiency: analysis of 100 patients using RF Closure Fast techniue. Indian J Surg, 2010;72:458-462

[28] Creton D et al., Radiofreuency-powered segmental thermal obliteration carried out with the ClosureFast procedure: results at 1 year. Ann Vasc Surg, 2010;24:360-366

[29] Calcagno D et al., Effect of saphenous vein diameter on closure rate with ClosureFAST radiofrequency catheter. Vasc Endovasc Sur, 2009;43:567-570

[30] Marks N et al., Clinical outcome analyses of radio-frequency ablation (RFA) in the treatment of incompetent greater saphenous vein (GSV): difference between ClosurePlus and ClosureFast catheters. J Vvasc Surg, 2010;51:56s-66s

[31] 杉山悟 他, ClosureFAST による下肢静脈瘤治療の早期成績. 日血外会誌, 2010;19:716

[32] 社内資料（CLPJ 試験：エンドヴィーナスクロージャーシステム医療機器製造販売承認申請書 添付資料概要）

[33] Gloviczki P., M.D, The care of patients with varicose veins and associated chronic venous disease: Clinical Practice Guidelines of the Society for Vascular Surgeries and the American Venous Forum; JVS, May Supplement 2011

[DVT]

国内外でいずれも DVT の報告はなかった。

[静脈炎]

静脈炎は国内外での発現率に明確な差はなかった。

血管内治療による血液凝固や静脈壁の変化等に起因又は関連すると考えられる有害事象の発現率において、国内と海外の報告に臨床的に意味のある差は認められず、安全性評価において人種差は認められなかった。

表 **8.1-6 血管内治療に特徴的な有害事象の試験間の比較** [30,31,32,33,34]

試験名	CLPJ	VeClose	ELVeS Japan	ELVeS US	ELVeS Japan	ELVeS US
治療タイプ	RFA	RFA	EVLA	EVLA	EVLA	EVLA
機器	CLP	CLF	ELVeS 1470	ELVeS 1470	ELVeS 980	ELVeS 980
実施地域	日本	米国	日本	米国	日本	米国
N	72	114	56	30	56	30
皮下出血/斑状出血	37.5%	51.7%	7.0%	3.7%	57.0%	25.0%
深部静脈血栓	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
静脈炎	18.0%	14.9%	1.8%	0.0%	0.0%	0.0%

CLPJ:クロージャープラス(国内未承認)の国内試験、
VeClose; 本品の米国臨床試験、CLF: クロージャーファーストシステム
ELVeS-Japan:ELVeS の国内試験、ELVeS-US:ELVeS の米国試験

VenaSeal の適応

本品を評価した VeClose 試験における選択・除外基準と、前述した既承認の血管内治療における評価試験との比較を表 8.1-7 に示す。選択基準で 1 項目(症候性)、除外基準の 2 項目(凝固系障害、蛇行性)で、他の試験のいずれでも規定されていない項目があった。

しかしながら、選択基準の症候性については、本邦のガイドライン [34]でも血管内治療の適応条件となっており、一般的な一次性下肢静脈瘤の治療対象であることに変わりない。

除外基準の凝固系障害については、「高度な凝固系亢進性の疾患」を除外するものであり、除外基準としては安全性への配慮及びノイズの排除の観点から本品特有に考慮すべきリスクとして除外したわけではなく、国内外で相違はない。また、蛇行性については、カテーテルを安全に治療部位に到達できることに配慮した基準である。

[34] 日本静脈学会「下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン」作成委員会，下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン．静脈学，2010;21:289-309

表 8.1-7 血管内治療機器における評価試験の主な選択・除外基準の比較（2） [31,32,33,34,35]

			VeClose 試験(米国)	CLPJ 試験（日本）	RECOVERY 試験（米国、独国）	ELVeS ダイオードレーザー（日本）	ELVeS ダイオードレーザー（米国）
前提	治療タイプ		本品	静脈内高周波焼灼術	静脈内高周波焼灼術	静脈内レーザー焼灼術	静脈内レーザー焼灼術
	疾患名		一次性下肢静脈不全	一次性下肢静脈瘤	一次性下肢静脈不全	一次性下肢静脈瘤	一次性下肢静脈不全
選択基準	1	年齢	21–70	≥20	18–80	≥20	
	2	逆流速度	>0.5 sec	>0.5 sec	>0.5 sec		>0.5 sec
	3	症候性	○				
	3	対象血管径	3–12mm	2–12mm		≤20mm	
	4	CEAP	C2–C4b	≤C3			
	5	歩行能力	○	○	○	○	
	6	対象血管	GSV	GSV, SSV	GSV	GSV, SSV	GSV
主な除外基準	1	悪性腫瘍/活動性重篤疾患	○	○	○	○	
	2	末梢動脈疾患	ABI<0.89			○	○
	3	抗凝固剤	○		○	○	
	4	深部静脈血栓症	○	○			○
	5	治療部位血栓			○		
	6	表在性血栓性静脈炎	○			○	
	7	血栓性素因				○	
	8	下肢蜂窩織炎				○	
	9	凝固系障害	○				
	10	歩行困難	○	○			○
	11	静脈蛇行	○				
	12	SSV、穿通枝等の瘤又は逆流	○			○	○

以上のことから、VeClose 試験における適応、ならびにその選択・除外基準は、前述した既承認の血管内治療における評価試験と同等であり、またその対象集団は本邦における一次性下肢静脈瘤の治療対象と一致していると考える。

最後に、米国における使用目的を次のとおり示す:

本品は、大伏在静脈のような下肢表在静脈本幹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する。

本品は、下肢の静脈本幹へ使用することを目的とし、EVLA 及び RFA の適応と違いはない。

【臨床試験における用語の定義】

以下に本品に関する VeClose 臨床試験における用語の定義を示す。

表 **8.1-1** 臨床試験における用語の定義

補助療法	本試験では、標的肢または対側肢のいずれにも、試験治療の施行時および術後 3 ヵ月間は補助療法（静脈切除術または硬化療法）を行うことを許可していない。
有害事象	有害事象（AE）は、試験の過程で被験者に発現または重症度が悪化した症状、徴候、疾患または他の事象によって示唆される識別可能な望ましくないまたは病的な変化として定義され、事象と被験手技および治療との関係（関連あり／なし）は問わない。
AVVQ	AVVQ（Aberdeen Varicose Vein Questionnaire）は、疾患特異的な 13 項目からなるバリデーション済みの質問票であり、生活の質に対する静脈瘤の影響を評価するために用いられる。
CEAP	CEAP（”clinical, etiology, assessment and pathophysiology”）分類は、静脈不全および静脈疾患に伴う症状の程度の標準的な指標として一般的に用いられており、治療医によって評価される。
併用薬	定期的に服用している医薬品があれば、全てベースライン時に記録する。フォローアップ評価時は、標的静脈の治療と関連して開始または変更された医薬品がないか確認し、あれば記録する。
ドミニカ共和国 **Feasibility** 試験	本単施設前向き非ランダム化 feasibility 試験は、GSV 不全の患者を対象に VenaSeal Sapheon Closure System（VSCS）の安全性および有効性を評価するために実施された。選択基準は、本試験に提案されている基準とほぼ同じであった。2010 年 12 月から 2011 年 7 月にかけて計 38 例の被験者が登録され、治療を受けた。単一施設で 4 名の治験責任医師が参加した。全ての被験者が術後 48 時間および 1、3 ならびに 6 ヵ月のフォローアップ評価を完了している。重篤な有害事象はなく、報告された有害事象は軽度であり、自然に消退した。38 例中 36 例が 1 年後のフォローアップ評価を完了しており、残る 2 例は連絡がとれたものの、来院は行われていない。標的静脈の 1 年後の完全閉塞率は 92.1%（38 例中 36 例）であった。標的静脈の不完全閉塞は、全て未治療支流の治療 GSV への排出により生じたものであった。フォローアップは継続中であり、2 年後および 3 年後の評価も行われる。

<table>
<tr><td>ドプラー超音波検査</td><td>ドプラー超音波検査は、各施設の血管診療技師、超音波検査技師または治験責任医師によって行われる。本試験で超音波検査を行う者は、試験開始前に適格性の確認を受ける。超音波検査に用いる装置の要件は次の通りである。
• カラードプラー
• パルスドプラー
• 7-12 MHz リニア型プローブ
• 画像を電子保存できる（印刷画像は不可）
超音波イメージングは、本試験のイメージングガイダンスに従って行われる。</td></tr>
<tr><td>斑状出血</td><td>3 日後の来院では、治験責任医師が患側肢の治療部位に生じた斑状出血の程度をスコア化する。治験責任医師は、RECOVERY 試験 11 と同じ尺度（表 8. 1−9）を用い、斑状出血のグレードを判定する。この評価の治療部位とは、穿刺部位から 5cm 以内の皮膚を除き、治療静脈の上層に位置する皮膚領域として定義される。
表 8.1-9. 斑状出血の評価尺度
<table>
<tr><td>スコア</td><td>定義</td></tr>
<tr><td>0</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>1</td><td><25%</td></tr>
<tr><td>2</td><td>25-50%</td></tr>
<tr><td>3</td><td>50-75%</td></tr>
<tr><td>4</td><td>75-100%</td></tr>
<tr><td>5</td><td>治療セグメントの上方または下方に伸展</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>**eSCOPE**</td><td>eSCOPE は、GSV 不全の患者を対象に VSCS の適用を評価するための多施設共同前向き単群試験である。eSCOPE の選択基準は、本試験に提案されている基準とほぼ同じである。2011 年 12 月から 2012 年 7 月にかけて、欧州の 7 施設（ドイツ 2、英国 3、デンマーク 1、オランダ 1）で計 69 例の被験者が登録された。フォローアップ間隔は、術後 2 日および 1、3、6 ならびに 12 ヵ月であった。現時点で、全ての被験者が少なくとも 3 ヵ月後のフォローアップ評価を完了している。30 日後の評価では、標的静脈の完全閉塞率は 100%（69 例中 69 例）であった。治療時およびフォローアップ期間のいずれも重篤な有害事象は報告されていない。報告された有害事象は軽度であり、自然に消退した。現時点で 69 例中 68 例が 3 ヵ月後の評価を完了しており、標的静脈の不完全閉塞が報告されたのは 69 例中 3 例にとどまっている。この 3 例の失敗は Feasibility 試験と同じく、未治療支流の治療 GSV への排出により生じたものであった。</td></tr>
<tr><td>**EQ-5D**</td><td>EQ-5D は、生活の質を評価するための簡便かつ汎用的な質問票であり、米国以外では医療技術評価に一般的に用いられている。</td></tr>
<tr><td>併発疾患</td><td>治験責任医師またはコーディネーターは、各フォローアップ評価時に、前回評価以降、併発疾患が生じていないかどうか確認する。</td></tr>
</table>

術中の疼痛	0 を「無痛」、10 を「最悪の痛み」とする Numeric Rating Scale（NRS）を用い、被験者にさまざまな側面で経験した試験治療中の疼痛の程度を 0～10 で評価させる。NRS は一般的に使用される疼痛程度のスコアである。3 日後の来院では、下肢疼痛の評価も行う。
術後 3 日目の医薬品の使用	術後 3 日目の来院時に、直近 24 時間に服用した非ステロイド性抗炎症薬の総量を確認する。
手技後の介入治療	静脈の還流を促進し、血栓性静脈炎の発現を防ぐため、治療終了後ただちに被験者に足関節／腓腹筋の屈曲運動を行うよう指示する。この介入に関する情報は、術後評価には反映されない。 2 治療群とも、処置後ただちに次の評価を行う。 • 術中に経験した疼痛の評価 • 機器の使用に関する情報 • 機器の性能に関する情報 • 処置関連有害事象の評価
主要評価項目	本試験の主要評価項目は、コアラボにより判定された試験治療施行後 3 ヵ月の標的静脈の完全閉塞率であった。完全閉塞は、ドプラー超音波検査で治療標的静脈セグメントの全長にわたって閉塞が確認され、かつ>5cm の開存を示す孤立性セグメントが認められない状態と定義された。
治験実施計画からの逸脱	治験実施計画書からの逸脱とは、本試験治験実施計画書に違反する行為をいう。治験実施計画書からの重大な逸脱とは、被験者のリスクを高める可能性のあるものをいい、具体的には、選択基準を満たさない被験者を登録した、インフォームドコンセントを取得しなかった、治験機器を IFU に従った安全な方法で使用しなかった、有害事象を治療または報告しなかった等が挙げられる。治験実施計画書からの逸脱は（重大かどうかを問わず）全て本試験の CRF で報告しなければならない。治験実施計画書からの逸脱率が高い施設には、試験からの撤退を要求する。治験実施計画書に何らかの例外が認められる可能性もあるが、その場合は、当該事象の発生または意思決定の前に予め許可されていなければならない。治験実施計画書からの逸脱は、要求があれば IRB にも報告される。
ランダム化コホート	本コホートはランダム化割付けを受けた全ての被験者からなる。
ロールインコホート	本コホートは各治験実施施設の最初の 2 例からなり、2 例とも VSCS による治療を受ける（ランダム化割付けを受けない）。ロールイン被験者の安全性および有効性転帰は、ランダム化コホートとは別に報告される。しかし、多くの解析は、ロールインコホートとランダム化 VenaSeal コホートの転帰を比較している。
満足度	指定された評価時に、簡単な質問票を用い、被験者に本試験で受けた治療に対する満足度を採点させ、再び同じ治療を受けたいかどうかを回答させる。

副次評価項目	本試験の副次的評価項目は、次の 2 つである。 • **術中の疼痛** 手技完了後、被験者にさまざまな側面で経験した試験治療中の疼痛の程度を 0～10 の Numeric Rating Scale（NRS）を用いて評価させる。 • **術後 3 日目の斑状出血** 術後 3 日目、治験責任医師は被験者の患側肢の治療部位に生じた斑状出血の程度をスコア化する。
重篤な有害事象（SAE）	重篤な有害事象（SAE）は、次のいずれかを引き起こす AE として定義される。 • **死亡：**被験者が試験参加中に死亡。 • **生命を脅かす状況：**当該事象の発現時に死亡の危険性にさらされていた。 • **入院：**試験参加中に身体構造または身体機能への永久的な障害を防ぐため、内科または外科的介入を含む入院または入院期間の延長を必要とする。 • **永続的または重大な障害／機能不全に陥るもの：**正常な生活機能を遂行する能力が実質的に破壊される転帰をとる AE。これには就労不能も含まれるが、日常活動の一時的な中断は含まれない。 注意：待機的入院は SAE とみなされない。また、永久障害の持続も SAE とはみなされない。
医療機器による予期せぬ有害な影響（UADE）	医療機器による予期せぬ有害な影響（UADE）とは、「医療機器またはその使用により生じた健康または安全に対する深刻な悪影響、または生命を脅かす問題あるいは死亡で、当該影響、問題または死亡の性質、重症度または発生率が治験の計画または適用（補足的計画または適用を含む）において先に特定されていなかったもの、または医療機器の使用により生じた被験者の権利、安全または福祉に関わる予期せぬ深刻な問題」（21 CFR 812.3(s)）として定義される。
VCSS	Venous Clinical Severity Score（VCSS）は、静脈逆流に関する症状および徴候を調査するための 10 項目からなるバリデーション済みの質問票である。VCSS12 スコアの範囲は、0（静脈疾患なし）～30（重度の静脈疾患）である。VCSS は、静脈逆流の治療反応性を評価する試験では一般的に用いられている。

8.2　VeClose ピボタル臨床試験

別添資料　へ-1

1.　臨床試験の概要

臨床試験の概要を下記の通り示す。

表 8.2-1　VeClose ピボタル臨床試験

項目	内容
目的	本治験の主要目的は、下肢の静脈本幹逆流の治療におけるVenaSeal SCSの安全性及び有効性をCovidien ClosureFastシステムを用いて行うRFAと比較し、実証することである。試験は、3か月目の解剖学的閉鎖に関する有効性について、非劣性アプローチを用いて行う。12か月目の有効性についても評価し、群間で比較する。本治験の副次的目的は、疼痛及び術後の斑状出血の発生について2つの手技を比較することである。
試験デザイン	本治験は、大伏在静脈(GSV)に静脈逆流を有する患者を対象として VSCS 又は RFA のいずれかで治療する、比較対象、非盲検、無作為化、プロスペクティブ、多施設共同、ピボタル試験である。各治験実施施設において無作為化コホートを開始する前に、1 施設につき 2 名の被験者を非無作為化訓練コホートとして登録し、VSCS で治療した。全被験者を、治療後最低 12 か月間追跡し、24 か月目と 36 か月目に延長フォローアップを行った。
選択基準	以下に示す選択基準のすべてを満たした者を、本治験の被験者とした。 ● スクリーニング時に 21 歳以上かつ 70 歳以下 ● 大伏在静脈(GSV)に 0.5 秒を超える逆流を有する ● 標的静脈に関連して以下の症状の 1 つ以上を示す:うずく痛み、拍動性の痛み、重感、疲労、そう痒症、夜間痙攣、不穏、全身性疼痛又は不快感、腫脹 ● 起立時の標的範囲の GSV 径がデュプレックス超音波を用いた測定において 3～12 mm である ● CEAP 分類が C2(症候性の場合)～C4b ● 補助なく歩行可能 ● フォローアップ来院評価に参加可能 ● 本治験の要求事項を理解可能であり、同意書を提出できる

項目	内容
除外基準	以下に示す除外基準のいずれにも該当しない者を、本治験の被験者とした。 • 余命が 1 年未満 • 非メラノーマ性皮膚がん以外の悪性腫瘍の治療を行っている • 症候性末梢動脈疾患を有し、ABI＜0.89 である • GSV 逆流に伴う疼痛を抑制するために、非ステロイド性抗炎症鎮痛薬又は鎮静剤を日常的に使用している • 現在、全身性抗凝固剤(ワーファリン、ヘパリン等)を常用している • 深部静脈血栓症(DVT)又は肺塞栓(PE)の既往又はその疑い • GSV の表在性血栓性静脈炎の既往 • 標的肢のくも状静脈治療以外の静脈疾患の治療歴 • 凝固亢進障害が既知である • RFA 又は VSCS のいずれかによる静脈治療が妨げられる状態 • 歩行不能又は寝たきり • 登録前の妊娠 • GSV の蛇行によりカテーテル留置が制限される、又は主なアクセスサイトが 1 カ所以上必要になると、治験担当医師が判断する場合 • 標的静脈に瘤があり、静脈径が局所的に 12 mm を超える • 同側小伏在静脈、伏在静脈間静脈、または前伏在静脈の顕著な機能不全 • シアノアクリレート(CA)接着材に対する過敏症が既知である • 現在、他の治験薬又は治験治療の臨床試験に参加中である、又は登録前 30 日以内に参加していた • この先 3 か月間に両側の治療が必要になる患者 • 治療後 3 か月以内に、同じ脚に追加の同側治療が必要になる患者
併用投薬計画	本プロトコルでは併用投薬計画が規定していなかった。 手技後の処方が被験者に必要とされた鎮痛剤を記録した。
機器使用方法	手技開始後、 ディスペンサーガンを 2 回押し、0.20 cc の VenaSeal 接着材を最初の標的治療部位(SFJ の尾側 5 cm)に送達した。これは、1 cm 間隔で 2 回注入することで達成し、次いでカテーテルを 3 cm 引いた。治療区域を 3 分間、圧迫保持した。 カテーテルをさらに 3 cm 引き、接着材 0.10 cc を追加送達した。治療区域を 30 秒以上、圧迫保持した。 標的治療区域の最も遠位部分に接着材を送達するまで遠位側方向に処置を進め、GSV アクセスサイトから 5 cm の位置で止めた。
試験手順、ラボ評価及びフォローアップ評価	通常のスクリーニング、診察およびデュプレックス超音波（DUS）が実施された。 病歴及び現在の投薬状況も収集された。 各実施医療機関で治療された最初の 2 被験者は Roll-in 症例であり、本品の治療のみ受けた。その後の被験者は無作為化された。 静脈治療を行う前に、静脈アクセス後直ちに被験者へ疼痛評価を行った。手技の終了時に、DUS により静脈の閉塞を評価した。 最初のフォローアップ来院は術後 3 日に実施した。有害事象を記録した。実施医師は、斑状出血と VCSS の程度を評価し、被験者は 24 時間後の疼痛を報告した。DUS が実施され、標的下肢の閉塞が評価された。

項目	内容
	1 か月の来院時に、責任医師は静脈の健康状態を評価し、DUS により静脈の閉塞評価を完了し、被験者は QOL の被験者報告書を仕上げた。さらにフォローアップ評価は、指標手技後 3、6、12、24、36 ヶ月に実施され、1 か月の来院時と同様であった。
主要評価項目	主要有効性評価項目: 本治験の主要評価項目は、コアラボ判定による指標手技後 3 か月目の標的静脈の完全閉鎖であった。 ● 完全閉鎖は、デュプレックス超音波検査において静脈の治療範囲全体が閉鎖し、5 cm を超えて開存する部分的セグメントを認めないことと定義する。 ● 閉鎖していないは、デュプレックス超音波検査において、治療した静脈セグメントに 5 cm を超えて開存する区域があることと定義する。
副次的評価項目	副次的評価項目: ● 手技中に生じた疼痛. ● 治験担当医師が RECOVERY 試験(Almeida, 2009, J Vasc Interv Radiol.)で用いたものと同様の尺度を用いて評価した術後 3 日の治療区域に沿った斑状出血
被験者数	全 242 例 222 無作為登録例 20 ロールイン症例
調整医師	[redacted]
実施機関	米国内 [redacted]医療センター
登録期間	2013 年 3 月 11 日～2013 年 9 月 11 日

2. 試験デザイン

大伏在静脈不全に対する VenaSeal Sapheon 閉鎖システムと高周波アブレーションの比較試験(VeClose ピボタル試験)は、多施設共同、無作為化、比較対照試験である。被験者を、治験機器である VSCS で治療する群又は対照機器である Covidien ClosureFast システムを用いた RFA で治療する群のいずれかに、1:1 で無作為化した。Covidien ClosureFast システムは、第一の理由として表在静脈逆流の治療を目的とし、良好な成績が認められている十分に、確立された既承認製品であり、術後経過観察で認められる斑状出血及び疼痛が少ないこと[1]、次の理由とし

[1] Almeida, et al. Radiofrequency Endovenous ClosureFAST versus Laser Ablation for the Treatment of Great Saphenous Reflux: A Multicenter, Single-blinded, Randomized Study (RECOVERY Study). Journal of Vascular Interventional Radiology, 2009.

てレーザー焼灼よりも着実な治療が可能であることから対照デバイスとして選択した。本品とCovidien ClosureFastシステムとで、治療方法に差はあるが（高周波焼灼vsシアノアクリレートによる閉塞)、いずれの治療法も治療の目標は同じである。

FDAは、最高12施設の参加を承認した。無作為化の開始に先立ち、各々の施設の最初の被験者2名を「Roll-in」被験者としてVSCSのみで治療し、解析は独立に行った。

血管径に関する選択基準:12mm以下について

VeClose試験では、患者集団の大部分を代表する被験者を登録するため、静脈径に12 mmの制限を設定した。これをさらに支持するものとして、257例の患者を対象としたある前向き単施設試験で、183例のGSV径が12 mm未満、74例のGSV径が12 mm以上であった（それぞれ71%及び29%）[2]。このように、評価対象の患者集団を十分に管理するために、具体的な組入れ基準及び除外基準（年齢、既往歴、疾患の重症度等）を設けることは、治験機器の試験では一般的な手法である。

[2] Fernandez, et al. Prospective study of safety and effectiveness in the use of radiofrequency ablation for incompetent great saphenous vein ≥12mm. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders **5**(6): 810-816

3.実施機関一覧

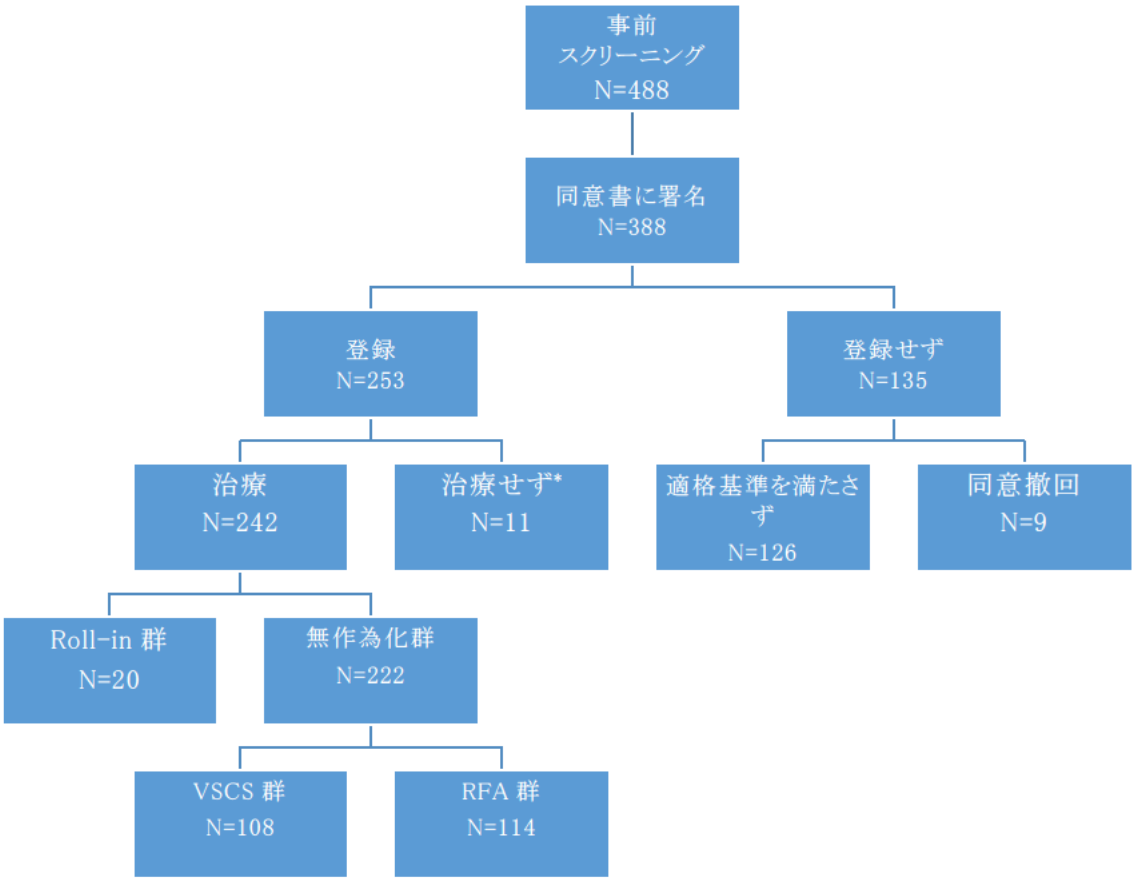
実施機関番号	実施機関	場所	ロールイン被験者数	VSCS 被験者数	RFA 被験者数	全被験者数
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	7	7	16
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	9	10	21
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	21	23	46
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	29	29	60
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	0	0	0	0
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	1	3	6
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	11	13	26
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	5	4	11
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	8	9	19
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	12	12	26
[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	2	5	4	11

4. 被験者の内訳

試験参加者として計 488 名の患者を事前にスクリーニングし、治験実施施設のスクリーニングログに一覧とした。388 名の患者が実際に本治験のスクリーニングを受け、同意書に署名した。253 名の患者が、治験実施計画書の規定通りに、すべての適格基準を満たして同意書に署名し、登録された。本治験の登録が予定数を満たして締め切られた時点で、242 名が治療を受け、11 名は治療を受けていなかった。同意取得したが登録しなかった 135 名の患者のうち、大半(126 名)は選択/除外基準を満たさず、9 名は治療を行う前に同意撤回した。この情報は、図 8.2-1 に図示する。

図 8.2-1: 被験者の内訳

*11 名の被験者が登録したにもかかわらず治療を受けなかったのは、試験登録が締め切られたことによる。



5. 試験手順

1) VeClose 試験における試験手順及び評価スケジュールを以下に示す。

表 8.2-2 VeClose 試験手順及び評価スケジュール

来院評価(許容可能な来院期限)	スクリーニング	ベースライン	手技	退院	3 日 [1]	1 か月（±7 日）	3 か月（±4 週）	6 か月（±6 週）	12 か月（±8 週）	24 か月（±8 週）	36 か月（±8 週）
既往歴	X	X				X[5]	X[5]				
身体検査/斑状出血	X	X[2]			X[2]						
手技関連の疼痛			X		X						
CEAP	X						X	X	X	X	X
VCSS		X			X	X	X	X	X	X	X
AVVQ		X				X	X	X	X	X	X
EQ-5D	X					X	X	X	X	X	X
治療に対する満足感			X				X	X	X	X	X
デュプレックス超音波検査	X		X[3]		X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X	X
有害事象評価			X	X	X	X	X	X	X	X	X
手技関連の情報			X								
補助療法							X[6]				

1. 術後 3 日が週末である場合は、術後 3 日評価を Day 4 又は Day 5 に実施してもよい。
2. 斑状出血は、ベースライン及び術後 3 日に評価した
3. デュプレックス超音波検査は、GSV の状態確認及びアクセスサイトの評価のみを目的として実施する
4. フォローアップ超音波検査はすべて、閉鎖及び血栓のみを評価する
5. 主に異常感覚の評価
6. 実施した補助手技の詳細は、CRF にて把握する

2）術前及び併用投薬計画

本プロトコルでは併用投薬計画を規定していなかった。

3）統計及び解析計画

ここに説明する統計解析は、本治験実施計画書に記載された内容を示す。統計解析の概要は、[redacted]の統計解析計画書(SAP)に示されている。RStudioe プラットフォームを介し、Rd を用いてすべての統計解析を行い、すべての集計表及び一覧表を作成した。カイ二乗検定は基本的に、R をデフォルト設定とした連続修正を用いた。

連続変数は記述統計を用いて集計し、特に、平均値、中央値、標準偏差、最小値、及び最大値を示した。カテゴリ変数は、頻度及び割合(%)を用いて集計した。

統計検定の解釈には、原則として P＝0.05 を用いた。主要評価項目については、本治験の主要仮説が指向性であるため、片側 0.025 のタイプ I エラー率を用いた。P 値はすべて、小数点第 5 位以下を四捨五入した。0.0001 未満の P 値は、＜0.0001 と示した。

(1) 主要評価項目の検定

本治験の主要評価項目は、3 か月目の来院評価時のデュプレックス超音波検査の独立コアラボ判定における標的静脈の完全閉鎖である。本治験の主要評価項目仮説は、以下の通りである。

H_0: $C_V \leq C_{RFA}$ - 10%

H_a: $C_V > C_{RFA}$ - 10%

ここで、C は特定の治療後に主要評価項目の定義を満たす被験者の割合であり、10%は非劣性 Δ である。Z 検定(Wilson 法)を用いて成功率の差を計算し、10%Δ で比較した。10%Δ の正当化は、治験実施計画書セクション 16.2.1 に示す。また、成功率の差の片側 97.5%信頼限界(片側有意水準 0.025 に相当)を計算し、10%非劣性 Δ で比較する。本治験は、信頼限界下限が≧−10%である場合は、主要評価項目成功と解釈する。両側信頼区間についても、同様の方法を用いて計算する。

主要評価項目仮説検定は、ITT にて行う。ITT コホートについては、欠測値は以下の方法を用いて補完する。

- 直前のデータでの欠測データ補完(LOCF)
- 悲観的(Pessimistic）：すべての欠測データが主要評価項目について不成功であると仮定する。

- 楽観的(Optimistic) :すべての欠測データが主要評価項目について成功であると仮定する。
- 予測(Predictive) :完全閉塞が予測される場合に、特定のベースラインパラメータに基づくロジスティク回帰を用いて、欠測値が成功であるか不成功であるか、いずれの可能性が高いか予測する。

主要評価項目仮説を満たす(又は満たさない)ために必要となる、欠測データ中の成功数又は不成功数を決定する、Tipping Point 解析も実施する。

先行試験において VSCS と RFA はともに治療後の再発率が低いことが示されているため、LOCF 法は合理的である。標的静脈の早期閉鎖に成功した患者が治験に対する関心を失い治験を中止することが予測されないわけではないため、上記の楽観的仮定も臨床的に合理的である。さらに、RFA の成功率は高く、VSCS に関する先行試験の早期データでも高い成功率が示されている。欠測データの割合は、低くなると予想される。

試験データから上に示した非劣性仮説が裏付けられる場合には、以下に示す追加の統計検定を行い、優越性について検証する。

H_0: $C_V \leq C_{RFA}$

H_a: $C_V > C_{RFA}$

本治験は、優越性を検出するための検出力を必ずしも有するわけではない。

補足:ITT 解析

ITT 解析は、無作為化治療割付に従って無作為化されたすべての被験者を対象としている。この解析では、不履行、治験実施計画書逸脱、及び中止については無視される。ITT 集団で欠測値を補完する理由は、脱落の影響を回避することにある。脱落により、治療群間で患者特徴の分布が不均衡となる場合や、試験における潜在的バイアスとなる可能性があるためである。

主要評価項目解析の主なモデルは、Last Observation Carried Forward (LOCF) 法である。これは広く用いられている単一補完法であり[3,4]、評価項目の最新の測定値を、次に測定を予定していたが欠測となった評価結果へ補完する手法となる。応答が評価時点を問わず一定である可能性が高いときに有効な手法である。これまでの試験で、標的 GSV の大多数が本品による治療後 3 ヵ月以内に閉塞し、再開通率が低

[3] International Conference on Harmonization, Guidance for Industry E9, Statistical Principles for Clinical Trials, 1998
[4] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials, 2010

いことが示された[5]。よって、LOCF は、欠測データを取扱う上で適切な手法であり、全被験者の閉塞率の妥当な推定値が得られる。

主要評価項目の評価については、追加的に 3 種の補完モデル、(1) 悲観的、(2) 楽観的、(3) 予測的モデルを構築し、LOCF モデルをさらに評価する。楽観的モデルでは、主要評価項目について、すべての欠測値が成功であったと推定する。悲観的モデルでは、主要評価項目について、すべての欠測値が不成功であったと推定する。これら 2 つの補完モデルを用いて欠測値に極端な値を割り付けることで、LOCF モデルの頑健性を評価した。予測モデルでは、入手可能なデータや、選択されたベースライン患者特徴と結果との間の関係性に基づき、成功となる確率を計算し、欠測値の結果を予測した。3 種の補完モデルにおいて一貫した治療効果を示すことで、LOCF モデルに基づく試験結果には、VenaSeal 群に好ましくなるような追加的なバイアスは導入されなかったことを実証した。このように、LOCF モデルに基づく試験成功の結果及び 3 ヶ月目の閉塞率の推定値は、他の補完モデルによっても裏付けられた。ゆえに、十分に正当化され、かつ頑健であると考える。

補足2: 主要評価項目の評価期間を術後 3 か月としたこと

試験の主要評価項目の評価期間を 3 ヵ月に設定することの妥当性は以下のとおりである。エンドヴィーナス　クロージャー　システムによる治療後 3 ヵ月時点において、95%超の治療した GSV の閉塞が報告されていた[6]。再開通は主に治療後 3 ヵ月以前に発生し、3 ヵ月時点以降の再開通率は低値であるため、また本品とエンドヴィーナス　クロージャー　システムとの比較に伴うバイアスを避けるため、主要評価項目の評価期間を 3 ヵ月とした。また、比較を十分なものにするために、医師が必要とみなした補助的療法は、3 ヵ月時点の評価まで実施してはならないこととした。

補足 3:「完全閉鎖」の定義

VeClose 試験の完全閉鎖の定義は、各学会（インターベンショナルラジオロジー学会（Society of Interventional Radiology)、欧州心血管インターベンショナルラジオロジー学会（Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe)、アメリカ静脈額学会（American College of Phlebology）及びカナダインターベンショナルラジオロジー学会（Canadian Interventional Radiology Association)）による下肢表在静脈不全と血管内熱焼灼術のガイドラインに基づいている。このガイドラインで

[6] Almeida, et al.　Thirty-sixth month follow-up of first-in-human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence.　Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders 2017:1-9.

は、血管内熱焼灼術の不成功を「逆流の有無を問わず、静脈接合部又は治療開始点から 5 cm を超えるセグメントの開存」と定義している[7]。対照機器（エンドヴィーナス　クロージャー　システム）に関する上記のガイドライン及び本品とエンドヴィーナス　クロージャー　システムの治療法を比較するという本試験の目的を踏まえて、5 cm を超えて開存する部分的セグメントを認めないことを完全閉鎖と定義した。

補足4: 主要評価項目に関する非劣性マージン 10%の妥当性

本試験では、統計学的非劣性が 10%の非劣性マージン以内であることが実証された場合に、両手技を臨床的に同等とみなす。10%という数値の妥当性は以下のとおり。

- 本品群では、穿刺を 1 回しか必要とせず、膨潤麻酔は不要である。
- 本品群では、術中疼痛の発現率が低いと考えられる。
- 本品群では、術後の斑状出血の発現率が低いと考えられる。
- 本品群では、重大な安全性の問題は伴わないと考えられる。

VeClose 試験の主要評価項目の非劣性マージンを 10%とすることの妥当性は次のとおりである。第一に、非劣性試験デザインの妥当性として、3 ヵ月時点の完全閉鎖率が RFA より若干低値であったとしても、術中及び術後の合併症の発現率が大幅に低い手技であれば許容可能と考えられる。本試験で本品が統計学的に非劣性であることを示すためには、試験の目標被験者数（各群に評価可能な被験者 100 例及び追跡不能例の発生を考慮して各群に追加の 10 例）を考慮すると、有効性に関して認められる両群間の差が 4.5%未満である必要がある。このような有効性の差は、臨床的に意味のあるものではない。

(2) 副次的評価項目の検定

本治験には、術中疼痛と術後 3 日の斑状出血という、2 つの副次的評価項目がある。いずれの評価項目とも、RFA に対し VSCS が標準的統計において優越であることを実証するために解析する。

- 手技中(静脈アクセス後から手技終了まで)に生じる術中疼痛は 0～10 の NRS で評価し、両側 Student の T 検定にて群間比較をする。
- 斑状出血は術後 3 日の来院評価時に医師が 0～5 尺度で評価し、両側 Wilcoxon 検定にて群間比較をする。

[7] Khilnani, et al. Multi-Society Consensus Quality Improvement Guideline for the treatment of Lower-extremity Superficial Venous Insufficiency with Endovenous Thermal Ablation from the Society of Interventional Radiology, Cardiovascular interventional Radiological Society of Europe, American College of Phlebology and Canadian Interventional Radiology Association. Journal of Vascular Interventional Radiology 2010; 21:14-31.

副次的評価項目により主要評価項目に対する裏付け情報が得られ、機器の適用の設定に用いられる。

本治験の副次的評価項目は 2 つのみであるが、Holm のステップダウン法を用いて副次的評価項目解析の多重性を調整する。この方法では、副次的評価項目の P 値を昇順に並べ、解析の数に基づきあらかじめ設定した値に対し比較する。本治験の 2 つの P 値は低い方から p1、p2 の順であり、副次的評価項目仮説の H1-H2 に対応する。

ここで $Pi \leqq \frac{\alpha}{K-(i-)}$ かつ k = 2 である場合には、1 から 2 までの全仮説が棄却される。2 つの副次的評価項目仮説に対し、2 つのノミナル値はそれぞれ 0.025 及び 0.05 とする。

(3) 症例数の決定

Van den Bos は 18 件の試験のメタ分析を行い、プール化した RFA の有効率(完全閉塞、つまり、本治験の評価項目と同様)は 3 か月目に 88.8%、1 年目に 87.7%であったと報告した(van den Bos, 2009, J Vasc Surg.)。個々の無作為化対照試験に関する最近の報告では、RFA 有効率は 3 か月目に 97% (Nordon, 2011, Ann Surg.)、1 か月目に 100%、1 年目には 95.2% (Rasmussen, 2011, Br J Surg.)であった。Rasmussen は、閉鎖の定義を静脈の 10 cm の開存とし、指標手技に補助治療を併用することを許可した。検出力計算の目的において、RFA 後 3 か月目の完全閉塞率は約 95%になると推測された。Sapheon 社のフィジビリティ試験では、6 か月目の完全閉塞率は 93%であった(ここに示した、当該試験に適格ではないとされた患者を除外すると、97%)。

各群の基礎的成功率を 95%、10%非劣性 Δ、及び片側有意水準 0.025 と仮定すると、治験の主要評価項目評価時に評価可能データを有する被験者数が 200 名(各群 100 名)であれば、本治験の主要評価項目仮説を満たすための検出力が 80%となる。各群 10%が追跡不能になると仮定すると、無作為化試験データとして少なくとも 1.10 × 200 = 220 の被験者(各群 110 名)が必要になる。12 施設と仮定し、各々において 2 名の Roll-in 被験者を登録するとなると、最終的な被験者数は 244 名となる。

(4) 統計解析の集団及びコホート

統計解析には、以下の解析集団の定義を用いる。

- *Intent to Treat (ITT)*: ITT 集団は、治療した被験者のすべてよりなる。
- *Per Protocol (PP)*: Per Protocol 集団は、治療した被験者のすべてのうち、重大な治験実施計画書逸脱のない者(つまり、3 か月来院評価より前に適格基準、治験手技又は補助手技に関する逸脱がない者)よりなる。
- *Completed Case (CC)*: 完全ケース集団は、特定の評価項目又は評価についてデータが利用可能な被験者のすべてよりなる。完全ケース集団の被験者数は、評価毎及び/又は来院評価毎に異なる。

本治験では、さらに 2 つの被験者コホートがある。

- *Roll-in コホート*: このコホートは各施設の最初の被験者 2 名よりなり、全員が VSCS 治療を受ける(つまり、無作為化はされない)。Roll-in 被験者の安全性及び有効性の結果は、無作為化コホートとは別に報告される。
- *無作為化コホート*: このコホートは、すべての無作為化被験者よりなる。

表 8.2-3 には、安全性及び有効性の統計解析に用いる、事前に定められた集団及びコホートの概要を示す。CC 集団の主要有効性評価項目の post-hoc 解析も行った。

表 8.2-3 **統計解析の集団及びコホート**

評価項目/コホート	人口統計学	主要有効性評価項目	副次的有効性評価項目	追加の有効性評価	安全性
無作為化コホート	ITT	欠測データを補完した ITT。PP についても示す	CC	CC	ITT
Roll-in コホート*	ITT	ITT（欠測データの補完なし）	CC	CC	ITT

注:Roll-in コホートは、無作為化コホートとは別に集計する。追加の有効性評価の例には、CEAP、VCSS、AVVQ、EQ-5D 評価の群間比較を含む。

3 か月目の標的静脈閉鎖(本治験の主要評価項目)と 12 か月目の標的静脈閉鎖の両方について、以下のサブグループ解析を実施する。

- 性別（男性対女性）
- GSV 最大径（≥ 8 mm 対 < 8 mm）
- ベースライン時のドプラ超音波検査における太い分枝(> 3 mm 径)の有無

6. 試験集団と手技データ

1) 補被験者背景

表 8.2-4 には、 ITT 集団(登録し、治療を受けた被験者)の特定の人口統計学的情報を示す。全体の平均年齢は 50 歳(範囲:25～70 歳)であり、被験者は主に女性であったが(80%)、これは、静脈疾患は主に女性に発生するという既知の情報に一致する。無作為化群間、又は VSCS 治療を受けた無作為化群と Roll-in 被験者との間に統計的有意差を示した人口統計学的情報及びベースライン特徴はなかった。

表 8.2-4 人口統計学的情報(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
パラメータ	VSCS (n = 20)	VSCS (n = 108)	RFA (n = 114)	全体 (n = 242)
性				
女性	17 (85%)	83 (77%)	93 (82%)	193 (80%)
男性	3 (15%)	25 (23%)	21 (18%)	49 (20%)
P 値 - VSCS 群	0.6064			
P 値 - 無作為化群	0.4821			
年齢(歳)				
平均値(SD)	53.1 (9.2)	49.0 (11.8)	50.5 (10.5)	50.1 (11.0)
中央値(範囲)	55.1 (36 - 65)	50.3 (26 - 70)	51.8 (25 - 70)	51.2 (25 -70)
P 値 - VSCS 群	0.0927			
P 値-無作為化群	0.3390			
体格指数				
平均値(SD)	27.9 (5.1)	27.0 (5.1)	27.0 (5.7)	27.1 (5.4)
中央値(範囲)	27.2 (17.8 -37.8)	26.7 (17.4 - 44.5)	26.5 (17.0 - 46.7)	26.7 (17.0 -46.7)
P 値 - VSCS 群	0.4860			
P 値-無作為化群	0.9499			
民族				
ヒスパニック系	0 (0%)	4 (4%)	8 (7%)	12 (5%)
ヒスパニック系以外	20 (100%)	104 (96%)	106 (93%)	230 (95%)
P 値 - VSCS 群	0.8612			
P 値-無作為化群	0.4269			
人種				
白人	19 (95.0%)	102 (94.4%)	106 (93.0%)	227 (93.8%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (5.0%)	1 (0.9%)	4 (3.5%)	6 (2.5%)
アジア人	0 (0%)	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (0.8%)
アメリカ先住民/アラスカ先住民	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
その他	0 (0%)	3 (2.8%)	3 (2.6%)	6 (2.5%)
P 値 - VSCS 群	0.4370			
P 値-無作為化群	0.3175			

注:割合(%)は、カラム当りの被験者数に基づく。VSCS 群の P 値は、VSCS 治療を受けた無作為化群と Roll-in 被験者とを比較したものである。

表 8.2-5　　身体システム毎の既往歴を報告した被験者数(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
体組織	VSCS (n = 20)	VSCS (n = 108)	RFA (n = 114)	全体 (n = 242)
既往歴なし	5 (25.0%)	24 (22.2%)	29 (25.4%)	58 (24.0%)
既往歴あり*	15 (75.0%)	84 (77.8%)	84 (73.7)	183 (75.6
心血管系	11 (55.0%)	27 (25.0%)	31 (27.2%)	69 (28.5%)
筋骨格系	9 (45.0%)	35 (32.4%)	24 (21.1%)	68 (28.1%)
アレルギー	6 (30.0%)	32 (29.6%)	22 (19.3%)	60 (24.8%)
内分泌系	6 (30.0%)	24 (22.2%)	23 (20.2%)	53 (21.9%)
精神医学	4 (20.0%)	16 (14.8%)	24 (21.1%)	44 (18.2%)
外科	4 (20.0%)	17 (15.7%)	18 (15.8%)	39 (16.1%)
尿生殖器	4 (20.0%)	20 (18.5%)	14 (12.3%)	38 (15.7%)
消化管	3 (15.0%)	19 (17.6%)	10 (8.8%)	32 (13.2%)
その他	3 (15.0%)	11 (10.2%)	8 (7.0%)	22 (9.1%)
皮膚科	2 (10.0%)	7 (6.5%)	12 (10.5%)	21 (8.7%)
呼吸器	3 (15.0%)	8 (7.4%)	9 (7.9%)	20 (8.3%)
神経科	3 (15.0%)	8 (7.4%)	5 (4.4%)	16 (6.6%)
HEENT	5 (25.0%)	6 (5.6%)	4 (3.5%)	15 (6.2%)
血液学	0 (0%)	6 (5.6%)	1 (0.9%)	7 (2.9%)
P 値 - VSCS 群	1.0000			
P 値-無作為化群	0.6859			

注:割合(%)は、カラム当りの被験者数に基づく。既往歴のない被験者の割合(%)は、カイ二乗検定で比較する。

(*)「ベースライン時の医学的状態」にチェックした項目のない被験者とベースライン時の医学的状態に関わる徴候のない被験者を含まない。

すべての被験者が完全に歩行可能であり、全被験者の 65%はフルタイムで就労していると報告した。表 8.2-6 には就労状態データを、表 8.2-7 には喫煙状態を示す。現喫煙者の割合は、RFA 群(4.4%)よりも無作為化 VSCS 群(14.8%)の方が高値であった。

表 8.2-6　　就労状態(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
	VSCS (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	全体 (n=242)
就労状態				
フルタイム	13 (65.0%)	76 (70.4%)	69 (60.5%)	158 (65.3%)
パートタイム	3 (15.0%)	11 (10.2%)	18 (15.8%)	32 (13.2%)
学生	0 (0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (1.2%)
引退	2 (10.0%)	13 (12.0%)	13 (11.4%)	28 (11.6%)
主婦/主夫	2 (10.0%)	7 (6.5%)	12 (10.5%)	21 (8.7%)
P 値 - VSCS 群	0.9144			
P 値 - 無作為化群	0.4753			
静脈の問題により就労困難である				
はい	4 (20.0%)	7 (6.5%)	12 (10.5%)	23 (9.5%)
いいえ	12 (60.0%)	80 (74.1%)	75 (65.8%)	167 (69.0%)
チェックなし*	4 (20.0%)	21 (19.4%)	27 (23.7%)	52 (21.5%)
P 値 - VSCS 群	0.1316			
P 値 - 無作為化群	0.3559			
作業の種類				
手作業	11 (55.0%)	61 (56.5%)	60 (52.6%)	132 (54.5%)
坐業	6 (30.0%)	32 (29.6%)	37 (32.5%)	75 (31.0%)
該当なし	3 (15.0%)	15 (13.9%)	17 (14.9%)	35 (14.5%)
P 値 - VSCS 群	0.9890			
P 値 - 無作為化群	0.8463			

注:割合(%)は、カラム当りの被験者数に基づく。

*チェックなしという回答には、就労状態を学生、引退、又は主婦/主夫とした被験者を含む。

表 8.2-7　　喫煙状態(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
喫煙状態	VSCS (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	全体 (n=242)
現喫煙者	1 (5.0%)	16 (14.8%)	5 (4.4%)	22 (9.1%)
過去喫煙者	6 (30.0%)	25 (23.1%)	35 (30.7%)	66 (27.3%)
喫煙経験なし	13 (65.0%)	66 (61.1%)	74 (64.9%)	153 (63.2%)

注:割合(%)は、カラム当りの被験者数に基づく。無作為化 VSCS 被験者の 1 名は「NA」と報告した。

表 8.2-8 に慢性静脈疾患に関わるリスク因子を示す。被験者の大半(72%)が家族歴として静脈瘤を報告し、32%は坐業であると報告した。深部静脈血栓(DVT)の既往や、肺塞栓(PE)又は凝固障害の既往を有する被験者はいなかった。

表 8.2-8　　静脈瘤のリスク因子(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
リスクファクター	VSCS (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	全体 (n=242)
家族歴	14 (70.0%)	78 (72.2%)	81 (71.1%)	173 (71.5%)
P 値 - VSCS 群	1.0000			
P 値- 無作為化群	1.0000			
坐業者	7 (35.0%)	35 (32.4%)	35 (30.7%)	77 (31.8%)
P 値 - VSCS 群	1.0000			
P 値- 無作為化群	0.8975			

注:割合(%)は、カラム当りの被験者数に基づく。

表 8.2-9 に治験対象肢の静脈の治療歴を示す。治験対象肢の静脈に 1 度以上の治療歴を有していた被験者は、全体の 10%未満であった。治験実施計画書に従い、治験対象肢について、くも状静脈以外の静脈疾患の治療歴を有する被験者は治験から除外した。

表 8.2-9　　治験対象肢の静脈の治療歴(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
	VSCS (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	All (n=242)
治療歴なし	17 (85.0%)	99 (91.7%)	104 (91.2%)	220 (90.9%)
治療歴あり	3 (15.0%)	9 (8.3%)	10 (8.8%)	22 (9.1%)
くも状静脈	3 (15.0%)	9 (8.3%)	10 (8.8%)	22 (9.1%)
その他の理由	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)

注:割合(%)は、カラム当りの被験者数に基づく。治療歴のない被験者の割合(%)は、カイ二乗検定で比較する。

被験者の大半(56.6%)が、本治験登録時に治験対象肢に C2 に分類される静脈疾患を有していた。治験対象肢のベースライン臨床 CEAP 状態を表 8.2-10 に示す。

表 8.2-10　　治験対象肢のベースライン臨床 CEAP 状態(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
臨床分類	VSCS (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	All (n=242)
C2	12 (60.0%)	61 (56.5%)	64 (56.1%)	137 (56.6%)
C3	7 (35.0%)	32 (29.6%)	36 (31.6%)	75 (31.0%)
C4a	1 (5.0%)	13 (12.0%)	12 (10.5%)	26 (10.7%)
C4b	0 (0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)	4 (1.7%)
P 値 - VSCS 群	0.5785			
P 値-無作為化群	0.9560			

治療した肢の特徴を表 8.2-11 に示す。左脚を治療した被験者がわずかに多かったが、統計的有意差はなかった。うずく痛み及び疼痛の 2 症状は、最も高頻度に報告された主要症状であり、25%を超える被験者にこれらの症状が報告された。は主要症状を表 8.2-11 に示す。主要症状について、無作為化群間、又は VSCS 治療群の間に統計的有意差はなかった。

表 8.2-11　　治療対象下肢の特徴(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
パラメーター	VSCS (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	All (n=242)
標的下肢				
右	11 (55%)	47 (44%)	56 (49%)	114 (47%)
左	9 (45%)	61 (56%)	58 (51%)	128 (53%)
P 値 - VSCS 群	0.4821			
P 値-無作為化群	0.4825			
主要症状				
疼痛	6 (30.0%)	33 (30.6%)	24 (21.1%)	63 (26.0%)
うずく痛み	7 (35.0%)	32 (29.6%)	39 (34.2%)	78 (32.2%)
そう痒感	0 (0%)	2 (1.9%)	5 (4.4%)	7 (2.9%)
灼熱感	0 (0%)	5 (4.6%)	3 (2.6%)	8 (3.3%)
過敏症	1 (5.0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.7%)
重感	2 (10.0%)	14 (13.0%)	16 (14.0%)	32 (13.2%)
腫脹	2 (10.0%)	17 (15.7%)	18 (15.8%)	37 (15.3%)
その他	2 (10.0%)	4 (3.7%)	7 (6.1%)	13 (5.4%)
P 値 - VSCS 群	0.6391			
P 値-無作為化群	0.6536			

本治験で要求したベースライン時のデュプレックス超音波検査パラメータは標準治療とみなし、25 名の被験者については、ベースライン時のデュプレックス超音波検査は被験者が同意書に署名をするより前に通常の実地臨床の一環として行われた。6 か月の治療期限内に獲得されたデュプレックス超音波検査は、最新の静脈瘤疾患の指標であり、かつ信頼できるとみなされる。

GSV の近位部と大腿中央部の手技前の平均静脈径(超音波による評価)は、いずれも VSCS 群と RFA 群では同様であり、GSV 近位部の径は全被験者の約 80%が＜8 mm であり、GSV 大腿中央部の径は 90%を超える被験者が＜8 mm であった。手技前の平均静脈径を表 8.2-12 に示す。

表 8.2-12　　手技前の超音波検査の測定結果(ITT 集団)

	Roll-in 段階	無作為化段階		
	VSCS (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	All (n=242)
近位部の静脈径	**20**	**108**	**113**	**241**
平均値(SD) (mm)	6.9 (1.6)	6.3 (2.1)	6.6 (2.1)	6.5 (2.1)
< 8 mm	14 (70.0%)	89 (82.4%)	88 (77.2%)	191 (78.9%)
≥ 8 mm	6 (30.0%)	19 (17.6%)	25 (21.9%)	50 (20.7%)
実施せず	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.4%)
P 値(t-test) - VSCS 群	0.1499			
P 値(t-test)-無作為化群	0.3026			
大腿中央部の静脈径	**20**	**107**	**110**	**237**
平均値(SD) (mm)	5.3 (1.4)	4.9 (1.5)	5.1 (1.5)	5.0 (1.5)
< 8 mm	19 (95.0%)	104 (96.3%)	104 (91.2%)	227 (93.8%)
≥ 8 mm	1 (5.0%)	3 (2.8%)	6 (5.3%)	10 (4.12%)
実施せず	0 (0%)	1 (0.9%)	4 (3.5%)	5 (2.1%)
P 値(t-test) - VSCS 群	0.2759			
P 値(t-test)-無作為化群	0.2193			

2) 手技の特性

解析対象の集団及びコホートは、上記 5 項に定義した。主要有効性解析は、無作為化コホートのみを対象に絞っている。適格性に関する逸脱を有する被験者は 17 名いたが、これらの被験者の本治験の対象としての適格性には、これらの逸脱は影響しないと治験依頼者が判定した。ゆえに、統計解析の目的においては、ITT 集団と PP 集団は同一である。Roll-in コホートの有効性結果は、セクション 14 の完全な統計表に示す。

Day 0/手技来院評価の時点で、治験担当医師は標的静脈の手技に関するデータ、並びに VSCS 治療と RFA 治療の実施に関するデータを収集した。表 8.2-13 には、無作為化コホートのこれらのデータを示す。

脚へのアクセスからカテーテル抜去までの手技時間(RFA 被験者については Tumescent 麻酔の処置時間を含む)は、VSCS 群は平均 24 分、RFA 群は平均 19 分であった。手技時間の平均値の差は 5.4 分であり、この差は統計的に有意であった($p < 0.0001$)。VSCS Roll-in 被験者の平均時間は 31 分であり、これは VSCS 無作為化群に対し有意差を示した($p < 0.0001$)。

静脈アクセスサイト(膝より上、膝より下、膝部分)の分布は、VSCS 群と RFA 群で同様であったが、膝より下の静脈アクセス数は、RFA 群(45.6%)よりも VSCS 手技(52.8%)の方が若干高値であった。

被験者の大半には、局所麻酔(1%リドカイン、エピネフリン無し)を行った。使用したリドカインの平均用量は、RFA 群(2.68 cc)よりも VSCS 群(1.61 cc)の方が少なかった(p = 0.0056)。RFA 群の Tumescent 麻酔平均用量は 272 cc であり、VSCS 治療を受けた被験者で Tumescent 麻酔を用いた被験者はいなかった。

表 8.2-13　　手技中の特性(ITT 集団)

	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	P 値
手技時間(min) 平均値(SD)	24.1 (6.6)	18.7 (8.1)	<0.0001
静脈アクセスサイト			
膝より上	38 (35.2%)	47 (41.2%)	0.5588
膝より下	57 (52.8%)	52 (45.6%)	
膝部分	13 (12.0%)	15 (13.2%)	
麻酔剤の用量(cc) 平均値(SD)	1.61 (1.42)	2.68 (2.62)	0.0056
Tumescent 麻酔の用量(cc) 平均値(SD)	N/A	271.6 (114.9)	
VenaSeal 接着材の用量(cc) 平均値(SD)	1.21 (0.41)	N/A	

VenaSeal 接着材の平均使用量(SD)は 1.21 mL (0.41)であり、治療した GSV の長さと強い線形関係を示した(Pearson R = 0.9051)。図 8.2-2 には、VenaSeal 接着材使用量と治療した GSV の長さとの関係を示す。

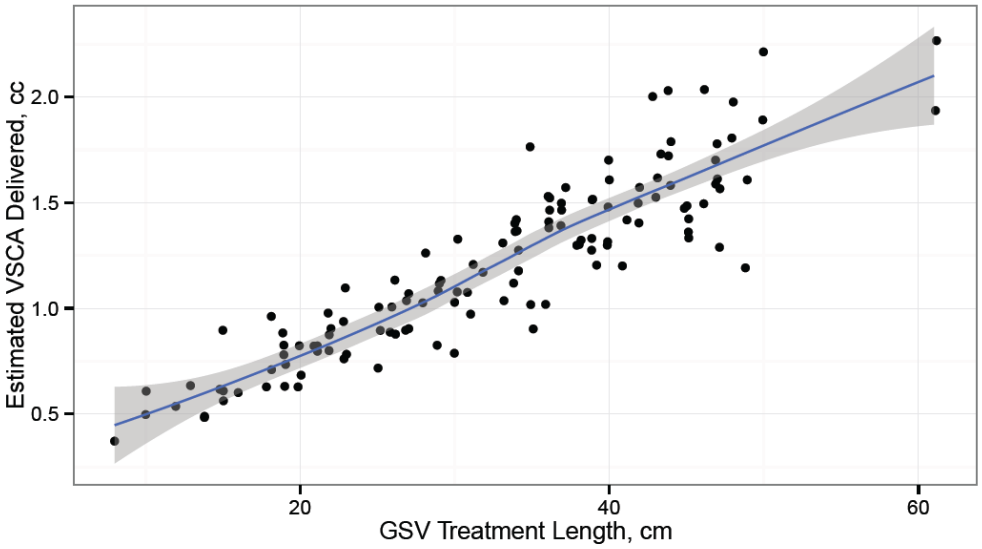


図 8.2-2: 治療した GSV の長さと VenaSeal 接着材推定送達量との関係

治療した距離の測定は、手技中に、超音波と VSCS 及び RFA カテーテル上のセンチメートルマークを用いて行った。表 8.2-14 には、手技中の超音波測定の結果を示す。治療した GSV の平均長は、VSCS 群 32.8 cm、RFA 群 35.1 cm と、両群ほぼ同じであった(p = 0.1659)。GSV 最大径、治療区域内の分枝(＞3 mm)の数、又は治療区域内の穿通枝静脈の数についても、両群間に有意差はなかった。

表 8.2-14　　手技中の超音波測定結果(ITT 集団)

	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	P-value
治療した長さ(cm) 平均値(SD)	32.8 (11.6)	35.1 (13.6)	0.1659
治療区域内の GSV 最大径(mm) 平均値(SD)	5.86 (1.90)	6.21 (2.11)	0.1911

表 8.2-14　　手技中の超音波測定結果(ITT 集団)

	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	P-value
治療区域内の分枝(＞3 mm)の数			
なし	42 (38.9%)	46 (40.4%)	0.7716
1	24 (22.2%)	28 (24.6%)	
2	22 (20.4%)	20 (17.5%)	
3	10 (9.3%)	8 (7.0%)	
4	8 (7.4%)	4 (3.5%)	
5 以上	2 (1.9%)	8 (7.0%)	
治療区域内の穿通枝静脈の数			
なし	65 (60.2%)	80 (70.2%)	0.0961
1	25 (23.1%)	23 (20.2%)	
2	12 (11.1%)	6 (5.3%)	
3 以上	6 (5.6%)	5 (4.4%)	

補助手技又は補助治療

VeClose 試験の一環として追加の手技及び治療が許可されている。通常、主要手技である静脈腔内アブレーション療法後に、静脈瘤をさらに目立たなくさせる美容目的で補助手技が施行される。このような補助手技には、硬化療法や静脈切除術など、標的血管又は対側肢の血管の治療が含まれる。本試験では、3 ヵ月時点の主要評価項目の評価にバイアスや影響が生じないよう、治験実施計画書に沿って 3 ヵ月時点の評価以前に補助治療を実施することは許可していない。

多数の被験者が静脈の併存疾患、病変進行又は残存病変に対する追加治療を受けることが予測されたため、試験デザインでは主要有効性評価項目の評価後（3 ヵ月時フォローアップ来院後）に限りこのような治療を実施することを許容した。主要評価項目のデータ収集後に限り治療を許可したため、治療効果の主要評価項目に影響はない。

3 ヵ月時点から 6 ヵ月時点の間に VenaSeal 治療群の 76 例及び RFA 治療群の 71 例が補助手技を施行された。以下の表 8.2-15 にこれらの被験者、対応する治療群及び初回の補助手技までの期間を示す。

表 8.2-15： 来院時点別の標的肢への補助手術（CC 集団）

	導入フェーズ	無作為化フェーズ	
時点及び手技	VSCS	VSCS	RFA
1 ヵ月	0/20 (0%)	0/105 (0%)	0/110 (0%)
3 ヵ月	0/19 (0%)	0/104 (0%)	0/108 (0%)
6 ヵ月	11/17 (64.7%)	65/101 (64.4%)	71/105 (67.6%)

注：症例報告書（CRF）の設問「最終来院以降の標的肢への治療」に基づいて標的肢に実施された手術をフォローアップ来院時点別に要約した。被験者が硬化療法及び／又は静脈切除術を複数回受けた可能性がある。

3) 使用機器

(1) 治験機器

Sapheon 社（現 Medtronic 社）は、VSCS の製造、包装、ラベリング、及び供給に責任を有した。VSCS の設計、製造、加工、包装、及び保管はすべて、Sapheon 社の ISO 13485 認証の下、及び 21 CFR Part 820-品質マネジメントシステムの遵守、に従い実施された。

VenaSeal キットは、欧州で市販されている製品(モデル番号 SP-101)と同様に製造されたものである。VenaSeal 接着材は最終的に、[redacted]にて無菌性保証水準(SAL) 1 x 10^{-6}に滅菌された。[redacted]VSCS 製品キットは最終的に、エチレンオキサイド(EtO)滅菌で無菌性保証水準(SAL) 1 x 10^{-6}に滅菌された。滅菌は、[redacted]にて行った。滅菌後、製品は[redacted]に輸送され、そこで Sapheon 社による QA リリースまで隔離された。リリース後、[redacted]に配送された。Sapheon 社は、臨床製品の在庫の保管及び流通を管理した。VSCS 製品は、1 箱に[redacted]できる。

(2) 治験機器の手技

本治療は、取扱説明書の使用方法に従い実施した。簡単に説明すると、VSCS 治療は以下の通り行った。

- 超音波ガイド下で、5 Fr マイクロアクセスキット又は同等の製品を用いて、セルジンガー法で標的静脈血管にアクセスした。
- ガイドワイヤ及びカテーテルデリバリーシステムを用いて、カテーテルの遠位端を超音波ガイド下で SFJ 接合部の尾側約 5 cm の位置に合わせる。
- ディスペンサーガンを 2 回押し、0.20 cc の VenaSeal 接着材を最初の標的治療部位(SFJ

の尾側 5 cm)に送達した。これは、1 cm 間隔で 2 回注入することで達成し、次いでカテーテルを 3 cm 引いた。治療区域を 3 分間、圧迫保持した。

- カテーテルをさらに 3 cm 引き、接着材 0.10 cc を追加送達した。治療区域を 30 秒以上、圧迫保持した。
- 標的治療区域の最も遠位部分に接着材を送達するまで遠位側方向に処置を進め、カテーテルアクセスサイトから 5 cm の位置で止めた。
- すべてのカテーテルを抜去し、アクセスサイトには包帯を巻いた。

(3) 対照インターベンション

対照インターベンションとして、Covidien ClosureFast システム(カテーテルモデル:CLF-7-60 又は CLF-7-100)を用い、当該製品の取扱説明書に従い標的静脈の RFA を行った。

7. 結果

1) 主要評価項目

(1) 主要有効性評価項目

本治験の主要評価項目は、血管超音波検査コアラボ(以降、「コアラボ」と称す)で評価した指標治療後 3 か月目の標的大伏在静脈(GSV)の完全閉鎖であった。完全閉鎖は、デュプレックス超音波検査において、標的静脈の治療範囲全体が閉鎖し、5 cm を超えて開存する部分的セグメントを認めないことと定義した(閉鎖の定義は、1 項を参照)。検定した仮説は、VSCS 治療を受けた被験者における閉鎖率は、RFA 治療を受けた被験者に対して 10%非劣性 Δ を用いて非劣性である、というものであった。

表 8.2-16 には、事前に規定した 4 つのモデルで欠測データを補完した主要有効性評価項目解析(SAS で実施)の結果を示す。事前に規定したモデルのすべてにおいて、RFA に対し VSCS が非劣性であることが示された。

表 8.2-16　　主要有効性評価項目に対する事前に規定した解析(ITT 集団)

モデル	VSCS 群の成功率 (n = 108)	RFA 群の成功率 (n = 114)	成功率の差 (95 % CI)[a]	非劣性に対するＰ値[b]	優越性に対するＰ値[c]
LOCF	107/108 (99.1%)	109/114 (95.6%)	3.5% (−0.7 - 7.6%)	<0.0001	0.0560
悲観的	92/108 (85.2%)	93/114 (81.6%)	3.6 (−6.2 - 13.4)	0.0032	0.2356
楽観的	107/108 (99.1%)	109/114 (95.6%)	3.5 (−0.7 - 7.6%)	<0.0001	0.0560
予測	98.9%	95.5%	3.5 (−0.8 - 7.7%)	<0.0001	0.0660

[a]割合の差に対する漸近信頼区間

[b]割合の差に対する非劣性検定

[c] StatExact Proc による優越性検定の漸近Ｐ値。.

LOCF 補完法による欠測値の補完

VeClose 試験の 3 ヵ月時点での主要評価項目解析では、欠測データを補完する Last Observation Carried Forward(LOCF)モデルを用いて標的静脈の完全閉鎖を評価した。この LOCF モデルを適用した被験者を以下の一覧に示す。VenaSeal クロージャシステム(VSCS)群の計 15 例及び対照(RFA)群の計 16 例がこれに該当する。VSCS 群の 15 例のうち 1 例では LOCF モデルに 3 日目時点のデータを使用し、残りの 14 例では 1 ヵ月時点のデータを使用した。RFA 群の 16 例のうち 4 例では LOCF モデルに 3 日目時点のデータを使用し、残りの 12 例では 1 ヵ月時点のデータを使用した。

表 8.2-17: LOCF モデルを適用した被験者一覧

		標的静脈の状態		
被験者 ID	**治療**	**3 日目**	**1 ヵ月**	**LOCF に用いた時点**
[redacted]	VSCS	閉鎖	.	3 日
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月

		標的静脈の状態		
被験者 ID	**治療**	**3 日目**	**1 ヵ月**	**LOCF に用いた時点**
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	VSCS	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	.	3 日
[redacted]	RFA	閉鎖	.	3 日
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	.	3 日
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	閉鎖	1 ヵ月
[redacted]	RFA	閉鎖	.	3 日

注：空欄は、適格なコアラボによる評価結果が参照不可であることを示す。

予測モデルについて

予測モデルは、LOCF モデルから得た結果の頑健性を評価し、補完過程で新たなバイアスが生じなかったことを確認することを目的としている。このモデルでは、3 ヵ月時点の完全閉鎖に関する適格なコアラボによる評価結果がない被験者に対し、起こりうる転帰の全組合せを推定した。その後、確率行列に基づいて治療群別の予測閉鎖率、治療差及び p 値の期待値を算出した。

RFA 群ではロジスティック回帰モデルを構築し、ベースライン特性に基づいて 3 ヵ月時点の閉鎖率の期待値を推定した。3 ヵ月時点におけるコララボでの、完全閉鎖に関する適格な評価結果がない RFA 群の 16 例の予測失敗率は、0.97%であった。この値は、RFA 群の欠落例の「失敗率の調整期待値」を示しており、データが参照可能な被験者の単純な割合［5%

(5/98)]よりも低値である。この補完モデルは、RFA 群にわずかに有利に働く。
本品治療群では、無効例が 1 例のみであり、欠落値の補完にモデリングに基づく手法を用いることができなかった。このため、データが欠落した VenaSeal 群の 15 例に関しては失敗の可能性を 1%(1/93)としてモデル化した。VenaSeal 群に補完モデルを適用する場合、この補完は RFA 群よりも保守的なものとなる。
続いて、本品治療群及び RFA 群それぞれの予測無効率をパラメータとするベータ二項分布に基づいて、欠測があった VenaSeal 群 15 例及び RFA 群 16 例の 3 ヵ月時点における成功及び失敗のあらゆる組合せに対して発生確率を算出した。
以下の図では、本品治療群及び RFA 群で認められた手技成功数の組合せから求めた非劣性の p 値を青色の数字で示す。また、緑色の数字は、組合せが実現する総合確率を示している。両群とも総失敗率がきわめて低値であるため、最も発生確率が高い組合せはいずれの群にも失敗がない組合せである。

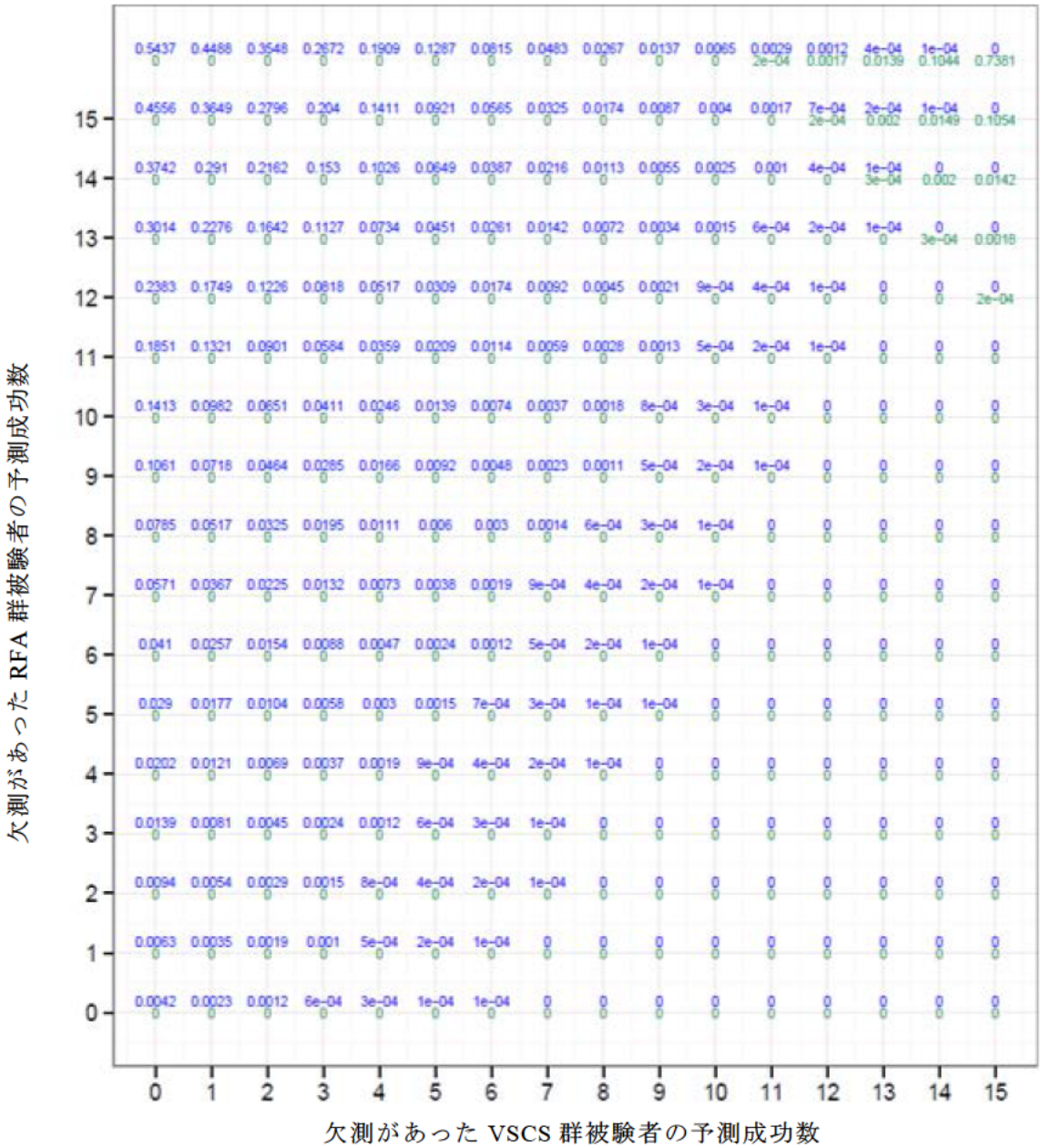


図 8.2-3：3 ヵ月時点の完全閉鎖に関する適格なコアラボによる評価結果がない両群の被験者に成功及び失敗のすべての組合せを当てはめた確率行列

両群の確率に基づいて成功及び失敗のすべての組合せを要約することにより、3 ヵ月時点の予測閉鎖率及び p 値の期待値を以下のとおり算出した。

- ·本品治療群の平均成功率は 98.9%
- ·RFA 群の平均成功率は 95.5%
- ·平均成功率の差は 3.5%
- ·成功率の差の信頼限界期待値は[-0.8%、-7.7%]
- ·成功率の差の重み付き p 値は 0.0001 未満

予測モデルの結果から、LOCF モデルで報告した一貫した治療効果を確認できる。また、予測モデルでは、補完過程で RFA 群の方が統計学的に有利になる設定となった本品の治療成績が RFA に対して非劣性であることが強力に裏付けられた。

欠測値の補完によって本品群の成績に有利となる影響が生じていないこと

試験の成功率を判定するために試験に用いた主要モデルは LOCF モデルである。LOCF モデルの使用は、米国 FDA などの世界の規制当局に広く受け入れられている解析の標準法であり、解析時に追加のバイアスが生じることを防ぐために使用される。VeClose 試験では、以下の理由から、妥当な統計学的手法として LOCF モデルを採用した。

1) LOCF 法は欠測値の補完に一般的に用いられている手法であり、米国及び欧州の規制当局に広く受け入れられている[8 9]。VeClose 試験の統計手法のデザインは、当社主導の過去の 2 試験、ドミニカ共和国フィージビリティ試験（First in Human 試験）及び eSCOPE 試験に基づくもので、両試験では標的大伏在静脈（GSV）のほとんどが 3 ヵ月時点に閉鎖していたと報告されている。両試験の閉鎖率［それぞれ 94.7%（36/38）及び 94.3%（66/70）］に基づき、VeClose 試験の標的 GSV の閉鎖率はこれに近い数値となると予測された[10 11]。LOCF モデルにより、バイアスを生じることなく試験の成功率を頑健性のある手法で解析することができ、両治療群の真の閉鎖率を推定することが可能である。

2) 上記の回答に示した患者に採用した補完モデルにより、両治療群とも治療成功（3 ヵ月時点の血管閉塞）の結果が得られた。本品治療群の欠測被験者の大部分（14/15）には、3 ヵ月時の閉鎖率を補完するために直近のフォローアップデータ（1 ヵ月時点）を用いた。RFA 群では、4 例の 3 ヵ月時の閉鎖率を 3 日目のデータを用いて補完している（4/16）。RFA 群の方が 3 日目のデータで 3 ヵ月時のデータを置き換えている被験者数が多いため、このモデルは 3 ヵ月時点の RFA 群の成績を利するものになっている。

3) 完全ケース（CC）コホートで得た成功率の差と LOCF で得た成功率の差とを比較すると、両モデルの乖離は 0.5%（LOCF が 3.5%、CC コホートが 4.0%）であった。p 値（< 0.0001）から示されるとおり、非劣性検定の結論には差はない。このように両モデルの差がわずかであることから、LOCF モデルを用いたとき 3 ヵ月時点の閉鎖率の報告にあたって新たなバイアスが生じないことが示された。

表 8.2-18：3 ヵ月時点の主要有効性評価項目の解析

モデル	本品の成功率（n＝108）	RFA の成功率（n＝114）	成功率の差（95%CI）	非劣性の P 値
LOCF	107/108 (99.1%)	109/114 (95.6%)	3.5 (-0.7 – 7.6%)	<0.0001
悲観	92/108 (85.2%)	93/114 (81.6%)	3.6 (-6.2 – 13.4%)	0.0032
楽観	107/108 (99.1%)	109/114 (95.6%)	3.5 (-0.7 – 7.6%)	<0.0001
予測	98.9%	95.5%	3.5 (-0.8 – 7.7%)	<0.0001
CC コホート	92/93 (98.9%)	93/98 (94.9%)	4.0 (-0.8 – 8.9%)	<0.0001

[8] International Conference on Harmonization, Guidance for Industry E9, Statistical Principles for Clinical Trials, 1998

9 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials, 2010

[10] Almeida, et al. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders 2013; 1:174-80.

[11] Proebstle, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders 2015; 3:2-7.

3 ヵ月時点の閉鎖率を評価するための LOCF モデルを詳細に検討するため、（1）悲観、（2）楽観、（3）予測の 3 通りの追加補完モデルを構築した。楽観モデルでは、主要評価項目に関して全欠測データを成功と仮定する。悲観モデルでは、主要評価項目に関して全欠測データを失敗と仮定する。上記の回答（2）で説明した予測モデルでは、RFA 治療群の欠測データの予測失敗率を RFA 群で実際に観察された失敗率よりも低く設定し、VenaSeal 治療群よりも報告成績が有利になるようにした。3 通りすべてのモデルの結果から、LOCF 法を用いた補完によって VenaSeal 群が有利となる新たなバイアスは生じなかったことが確認できる。

さらに、採用した補完モデルを完全ケースコホートと比較することで、補完モデルによって補完結果にバイアスは生じなかったことを更に検証することが可能である。完全ケースコホートは 3 ヵ月時点の主要有効性評価項目のデータが参照可能な全治療被験者から構成されており、補完を実施していない結果を表す。上記の表のとおり、各補完モデルの治療差は完全ケースコホートと一致していることから、データの補完の有無を問わず結果が一致していることが示されている。上記の補完手法を用いたとき、成功率にごくわずかな表面上の差が認められるのみであり、以上の追加結果から、完全ケース解析を用いた場合と種々の補完手法を用いた場合のいずれにおいても治療効果は一貫していることが示された。

結論として、種々の補完手法の解析及び非補完データとの比較から、試験の成功率を示す主要な方法として LOCF モデルを用いて両群の 3 ヵ月時点の閉塞率を求めた報告書記載の手法は、頑健性があり、バイアスがないものであることが示された。

術後 3 か月の超音波検査に関するコアラボの状況

術後 3 か月の超音波検査に関するコアラボの状況を表 8.2-19 に示す。主要評価項目解析では欠測した術後 3 か月データの補完を規定していたため、以下のセクションでは、術後 3 か月の画像が評価不能又は期限の範囲外に取得された被験者については入手可能な情報に焦点を絞る。術後 3 か月の超音波検査がコアラボで評価された被験者は、92%を超えていた。術後 3 か月の超音波検査がコアラボで評価不能とされた被験者の割合は低く、VSCS 群は 8 名(7.4%)、RFA 群は 9 名(7.9%)であった。

表 8.2-19　術後 3 か月の超音波検査に関するコアラボの状況

術後 3 か月超音波検査の状況	VSCS (n=108)	RFA (n=114)
コアラボで評価可能	**100 (92.6%)**	**105 (92.1%)**
来院評価期限内	93 (86.1%)	98 (86.0%)
来院評価期限外	7 (6.5%)	7 (6.1%)
コアラボで評価不能	**8 (7.4%)**	**9 (7.9%)**
超音波検査画像紛失/画質不良	4 (3.7%)	0 (0%)
来院評価実施せず	2 (1.9%)	2 (1.8%)
追跡不能	2 (1.9%)	4 (3.5%)
コアラボにて超音波検査を評価できず	0 (0%)	3 (2.6%)

注:「コアラボで評価可能」とは、コアラボが術後 3 か月のスキャンを評価し、標的 GSV 閉鎖の確定評価がなされたことを意味する。コアラボで評価できなかった RFA 被験者は 3 名おり、これらの被験者は「コアラボで評価不能」の総数に含まれている。術後 3 か月の来院評価期限は、62～118 日であった。術後 3 か月のスキャンを来院評価期限外に行った被験者について、その範囲は 119～155 日であった。

来院評価期限の範囲外に実施された術後 3 か月の超音波検査

術後 3 か月の超音波検査の大半(86.0%)は、治験実施計画書で規定された来院評価期限内に実施された(90 ± 28 日:62～118 日)。しかし、1 群につき 7 名、計 14 名の被験者が、術後 3 か月の超音波検査を術後 3 か月の来院評価期限の範囲外(範囲:119～155 日)に実施した。単一施設で報告された 7 例については、術後 3 か月の来院評価は治験実施計画書に規定の来院評価期限内に実施されたが、超音波検査画像の画質がコアラボで実際に評価するには不十分であると、治験依頼者が判定した。治験依頼者の要請により、当該治験実施施設はこれらの被験者に対して、再来院

して再度画像検査を行うように依頼したが、この再度の超音波検査が許容期限の範囲外に実施された。残りの 7 例(複数の治験実施施設)については、超音波検査は術後 3 か月の来院評価中に行われたが、当該来院評価が治験実施計画書で規定した来院評価期限の範囲外に実施された。術後 3 か月の超音波検査を来院評価期限の範囲外に行った被験者の状況は、以下の通りであった。

●14 名の被験者すべてについて、術後 3 か月の超音波検査評価期限外にコアラボが治療成功(つまり、標的 GSV の完全閉塞)と評価した

●14 名の被験者すべてについて、術後 3 か月より前(つまり、3 日及び/又は 1 か月)の超音波検査を治験担当医師が治療成功と評価した

●6 か月の来院評価時には、以下の通りであった。

・11 名は治験担当医師が治療成功と評価した

・3 名(VSCS 群 2 名、RFA 群 1 名)は、6 か月の超音波検査を実施できなかった

治験担当医師の評価とコアラボの評価が一致するとの前提で、これらのデータは、術後 3 か月のスキャンが来院評価期限内に獲得されていれば標的 GSV の完全閉鎖を確認できていた可能性が高いことを示す、強いエビデンスとなる。この情報に基づき、期限外の術後 3 か月の超音波検査を不成功として補完しない代替の悲観的モデルについては、後述する。

<u>評価不能の術後 3 か月の超音波検査</u>

評価不能データを有する被験者 17 名(VSCS 群 8 名、RFA 群 9 名)については、術後 3 か月時の来院評価より前及びその後に、コアラボによる追加の超音波検査の評価を試みた。LOCF モデルでは、直前のデータ(コアラボ及び/又は治験担当医師)を用いて術後 3 か月の欠測データを補完した。術後 3 か月の超音波検査が評価不能である被験者については、以下の通りであった。

- 全被験者について、術後 3 か月より前の来院評価において、治験担当医師及び/又はコアラボが標的 GSV の閉鎖を記録した。
- 6 か月の来院評価時には、以下の通りであった。
  - 11 名は治験担当医師が治療成功と評価した
  - 6 名(VSCS 群 2 名、RFA 群 4 名)は術後 3 か月の来院評価を完了した後に追跡不能となったため、6 か月の超音波検査を実施できなかった。

ここから、LOCF モデルは適正であるのに対して悲観的モデル(全欠測データを不成功とする)は不適当であることを示唆する、実質的なエビデンスが得られる。術後 3 か月の超音波検査が欠測である被験者の一覧と、その他の評価時点(治験担当医師及び/又はコアラボによる)の標的 GSV 閉鎖に関する結果を、表 8.2-20 に示す。

表 8.2-20 被験者毎の術後 3 か月超音波検査データの欠測状況

被験者 ID	治療	3 日後	1 か月	3 か月		6 か月
				コアラボ	治験医師	
[redacted]	VSCS	成功(I)	成功(CL + I)	VND	VND	成功(I)
[redacted]	VSCS	成功(I)	成功(CL + I)	LTF	LTF	LTF
[redacted]	VSCS	成功(I)	成功(CL + I)	VND	VND	成功(CL + I)
[redacted]	VSCS	成功(I)	成功(CL + I)	LTF	LTF	LTF
[redacted]	VSCS	成功(I)	成功(CL + I)	不完全画像	成功(I)	成功(I)
[redacted]	VSCS	成功(I)	成功(CL + I)	不完全画像	成功(I)	成功(I)
[redacted]	VSCS	成功(I)	成功(CL + I)	不完全画像	成功(I)	成功(I)
[redacted]	VSCS	成功(I)	成功(I)	不完全画像	成功(I)	成功(CL + I)
[redacted]	RFA	成功(I)	成功(I)	評価できず	成功(I)	成功(I)
[redacted]	RFA	成功(CL + I)	LTF	LTF	LTF	LTF
[redacted]	RFA	成功(I)	成功(CL + I)	VND	VND	成功(CL + I)
[redacted]	RFA	成功(I)	成功(CL + I)	LTF	LTF	LTF
[redacted]	RFA	成功(I)	成功(CL + I)	評価できず	成功(I)	成功(CL + I)
[redacted]	RFA	成功(I)	成功(CL + I)	評価できず	成功(I)	成功(I)
[redacted]	RFA	成功(I)	VND	VND	VND	成功(I)
[redacted]	RFA	成功(I)	成功(I)	LTF	LTF	LTF
[redacted]	RFA	成功(CL + I)	LTF	LTF	LTF	LTF

注:来院評価実施せず(Visit not done:VND);追跡不能(Lost to Follow-up:LTF);治験担当医師の評価(Investigator assessment:I);コアラボの評価(Core Lab assessment:CL);成功-治験実施計画書の定義に従い標的 GSV が閉塞した;不成功 - 標的 GSV に 5 cm を超えて開存する部分的セグメントが 1 カ所以上ある。

表 8.2-21 には、3 か月超音波検査結果が欠測又は評価期限外であった被験者について、LOCF モデル、悲観的モデル、及び楽観的モデルで欠測データを補完した場合の主要有効性評価項目(ITT 集団)の結果を示す。3 モデルのすべてにおいて、治験データから主要有効性非劣性仮説が裏付けられた。全モデルにおいて、非劣性仮説は統計的に有意であった($p > 0.025$)。LOCF モデルと楽観的モデルは同一であり、いずれの解析においても RFA 治療に対し VSCS の優越性傾向を認めたが、統計的に有意ではなかった($p = 0.0560$)。前述の通り、悲観的モデルは不適当であるように思われる。3 か月の超音波検査を評価期限外に行った被験者を不成功とはみなさない代替の悲観的モデルと、ワーストケースモデル(RFA 群で欠測した被験者を成功とし、VSCS 群で欠測した被験者を不成功とする)についても示す。なお、ワーストケース解析における確率は極めて低く、4.190^{-19}であったことに留意する必要がある。いずれにしても、仮にその状態となったとしても、非劣性は実証できなかったと考えられる。

表 8.2-21 超音波検査のコアラボ評価における完全閉鎖(ITT 集団)

モデル	VSCS 群の成功率 (n = 108)	RFA 群の成功率 (n = 114)	成功率の差 (95 % CI)[a]	非劣性に対する P 値[b]	優越性に対する P 値[c]
LOCF	107/108 (99.1%)	109/114 (95.6%)	3.5% (-0.7 - 7.6%)	**<0.0001**	0.0560
悲観的	92/108 (85.2%)	93/114 (81.6%)	3.6 (-6.2 - 13.4)	**0.0032**	0.2356
楽観的	107/108 (99.1%)	109/114 (95.6%)	3.5 (-0.7 - 7.6%)	**<0.0001**	0.0560
予測	98.9%	95.5%	3.5 (-0.8 - 7.7%)	**<0.0001**	0.0660
代替の悲観的 (post-hoc)	99/108 (91.7%)	100/114 (87.7%)	3.9% (-4.0 - 11.9%)	**0.0003**	0.1674
ワーストケース (post-hoc)	92/108 (85.2%)	109 /114 (95.6%)	-10.4 (-18.1 - - 2.7%)	0.5436	0.9960

[a]割合の差に対する漸近信頼区間

[b]割合の差に対する非劣性検定

[c] StatExact Proc による優越性検定の漸近 P 値。

3 ヵ月時点で閉鎖の消失が認められた患者の情報を以下の表に示す。表 8.2-22 には、3 ヵ月フォローアップ時に完全な閉鎖が認められなかった 6 例の ID、年齢、性別、標的血管径、標的血管の治療長、閉鎖消失までの時間及び補助療法の情報を示しております。VeClose 試験の治験実施計画書のとおり、これら 6 例のうち 3 ヵ月時点の評価以前に補助療法を受けた被験者は、確認されなかった。表 2 には 6 例の有害事象を示している。なお、3 ヵ月時点で閉鎖の消失が認められた被験者の一部では、6 ヵ月を通じて有害事象が報告されなかった。このため、表 8.2-23 にはこの期間に有害事象が認められた被験者のみを含めた。

表 8.2-22: 3ヵ月時点で閉鎖の消失を認めた被験者

被験者	性別	年齢	治療	治療した GSV の最大径 (mm)	GSV の治療長 (cm)	閉鎖消失までの時間	補助療法	補助療法のタイミング
[redacted]	[redacted]	[redacted]	VSCS	5.0	14.0	3 ヵ月	硬化療法及び静脈切除術	112 日目
[redacted]	[redacted]	[redacted]	RFA	3.5	6.5	1 ヵ月	硬化療法及び静脈切除術	102 日目
[redacted]	[redacted]	[redacted]	RFA	10.5	52.0	1 ヵ月	該当なし*	該当なし*
[redacted]	[redacted]	[redacted]	RFA	1.5	84.5	1 ヵ月	硬化療法	106 日目
[redacted]	[redacted]	[redacted]	RFA	3.2	26.0	1 ヵ月	硬化療法	117 日目
[redacted]	[redacted]	[redacted]	RFA	10.1	39.0	1 ヵ月	硬化療法	152 日目

*被験者は 245 日目に試験を中止した。

表 8.2-23: 3ヵ月時点で閉鎖の消失が認められた被験者に6ヵ月間で観察された有害事象

被験者 ID	治療	AE の試験固有コード	手技からの経過日数	有害事象の簡単な説明
[redacted]	RFA	治療領域の静脈炎	3	静脈炎
	RFA	表在静脈の血栓性静脈炎	3	静脈枝の血栓症
[redacted]	RFA	その他	0	悪心
	RFA	その他	0	頭部ふらふら感
[redacted]	RFA	治療領域の静脈炎	1	表在静脈炎

<u>標的 GSV 閉鎖に関する post-hoc コアラボ評価(CC 集団)</u>

完全ケース(CC)集団の標的 GSV 閉鎖に関するコアラボ評価を表 8.2-24 に示す。これらの結果は、事前に規定した ITT 解析とよく一致している。

表 8.2-24 標的 GSV 閉鎖に関する post-hoc コアラボ評価(CC 集団)

モデル	VSCS 群の成功率	RFA 群の成功率	成功率の差 (95 % CI)	非劣性に対する P 値	優越性に対する P 値
完全ケース	92/93 (98.9%)	93/98 (94.9%)	4.0% (-0.8 - 8.9%)	**0.0001**	0.0554

注:両側 95% CI は Wilson 法で計算した(R では、"prop.test, correct = F")。この方法では、成功率範囲 90～100%、被験者数は群当たり 110 名での保存的タイプ I エラー率が得られる。

表 8.2-25　超音波検査の治験担当医師の評価における完全閉鎖率(CC 集団)

来院	VSCS	RFA
1 か月	105/105 (100%)	95/110 (86.4%)
3 か月	103/104 (99.0%)	103/108 (95.4%)
6 か月	100/101 (99.0%)	99/105 (94.3%)

2)副次的有効性評価項目

本治験では、以下の 2 つの副次的評価項目を設定した:1)手技中に生じた疼痛、及び 2) 術後 3 日の治療区域内の斑状出血。

1 番目の副次的有効性評価項目:疼痛

疼痛は、被験者が 0～10 の数値評価尺度(NRS)を用いて評価した。なお、0 はいかなる疼痛もなし、10 は考えうる最悪の疼痛を示す。治験手技中に生じた患者報告による疼痛の平均値について、VSCS 群(2.16)と RFA 群(2.35)の間に統計的有意差はなかった(p = 0.5359)。

静脈アクセス中の疼痛、手技中の疼痛、及び 3 日目の疼痛を含む、疼痛データを表 8.2-26 に示す。

表 8.2-26　被験者報告による疼痛(手技中及び術後 3 日) (CC 集団)

	VSCS	RFA	p-value
静脈アクセス中の疼痛	**106**	**113**	
平均値(SD)	1.63 (1.83)	2.02 (1.80)	0.1175
手技中の疼痛(副次的評価項目)	**106**	**113**	
平均値(SD)	2.16 (2.23)	2.35 (2.18)	0.5359
術後 3 日の疼痛	**108**	**114**	
平均値(SD)	0.93 (1.2)	0.93 (1.6)	0.9835

注:いずれの手技中疼痛評価も、本治験で治療した最初の 5 名の被験者(Roll-in 2 名、VSCS 群 2 名、RFA 群 1 名)のデータ収集が旧版の CRF に従い行われていたため、これらの被験者を解析から除外した。

2 番目の副次的有効性評価項目:術後 3 日の斑状出血

術後 3 日の治療区域の斑状出血は、治験担当医師が評価した。斑状出血は、治験担当医師が 0～5 の尺度を用いて評価した。治療区域は治療した静脈を覆っている皮膚の領域であると定義したが、アクセスサイトの周囲 5 cm は除外した。

VSCS 治療を受けた被験者の術後 3 日の斑状出血は、RFA 被験者よりも少なかった(p = 0.0013、Wilcoxon 検定)。さらに、斑状出血を生じなかった被験者の割合は、RFA 群(48.2 %)よりも VSCS 群(67.6 %)の方が高値であった(p = 0.0035、カイ二乗検定)。

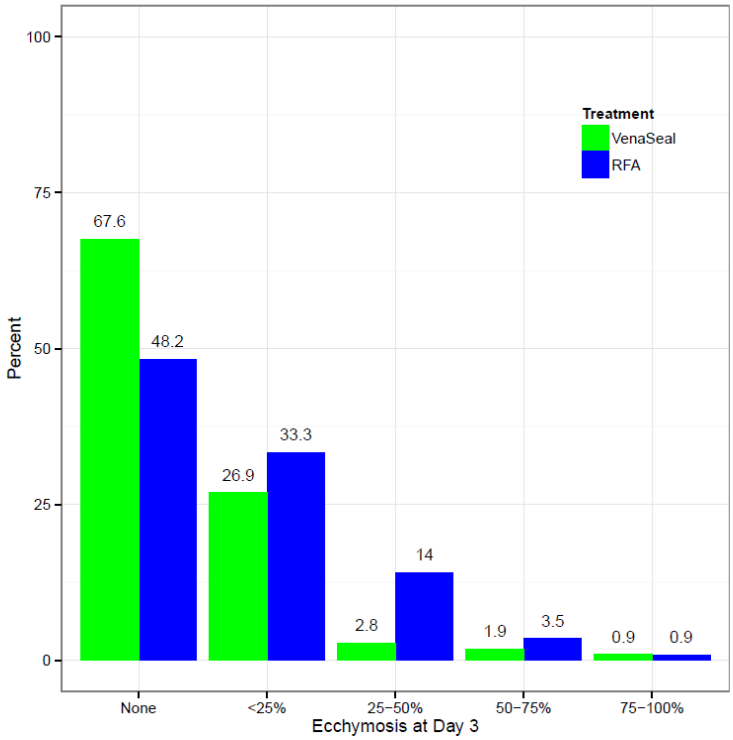


図 8.2-4 術後 3 日の斑状出血(CC 集団)

3) その他の有効性評価項目

治験実施計画書で規定されているその他の有効性関連評価には、VCSS、CEAP、EQ-5D、被験者の満足度に関する質問票、及び AVVQ が含まれていた。直近 24 時間(術後 3 日来院評価時に評価)に服用した NSAID の総用量も有効性関連評価に含まれていたが、これは他の併用薬データと併せて 10 項に示す。

(1) 静脈臨床的重症度スコア(VCSS)

VCSS は、治験担当医師による静脈逆流疾患に関連する徴候及び症状に関する評価である。VCSS スコアの範囲は、0(静脈疾患なし)から 30(重度の静脈疾患)である。ベースライン時の平均スコアは、VSCS 群は 5.5(2.6)、RFA 群は 5.6(2.6)と、ほぼ同じであった。すべての被験者の平均スコアは経時的に低下したが($p < 0.0001$)、群間に有意差はなかった($p = 0.6046$)。ベースラインからの平均変化を RFA 及び VCSS から得られ、その比較結果を表 8.2-27 及び図 8.2-5 に示す。

表 8.2-27　VCSS のベースラインからの変化(CC 集団)

	VSCS			RFA		
来院評価	N	平均値(SD)	ベースラインからの平均変化(SD)	N	平均値(SD)	ベースラインからの平均変化(SD)
ベースライン	108	5.5 (2.6)	--	114	5.6 (2.6)	--
術後 3 日	108	4.9 (1.3)	-0.69 (2.37)	114	5.0 (1.9)	-0.58 (2.57)
1 か月	105	2.3 (1.7)	-3.21 (2.44)	110	2.6 (2.0)	-2.93 (2.14)
3 か月	104	1.9 (1.6)	-3.52 (2.21)	108	2.0 (2.0)	-3.45 (2.29)
6 か月	101	1.5 (1.8)	-4.01 (2.14)	105	1.6 (1.9)	-3.92 (2.24)

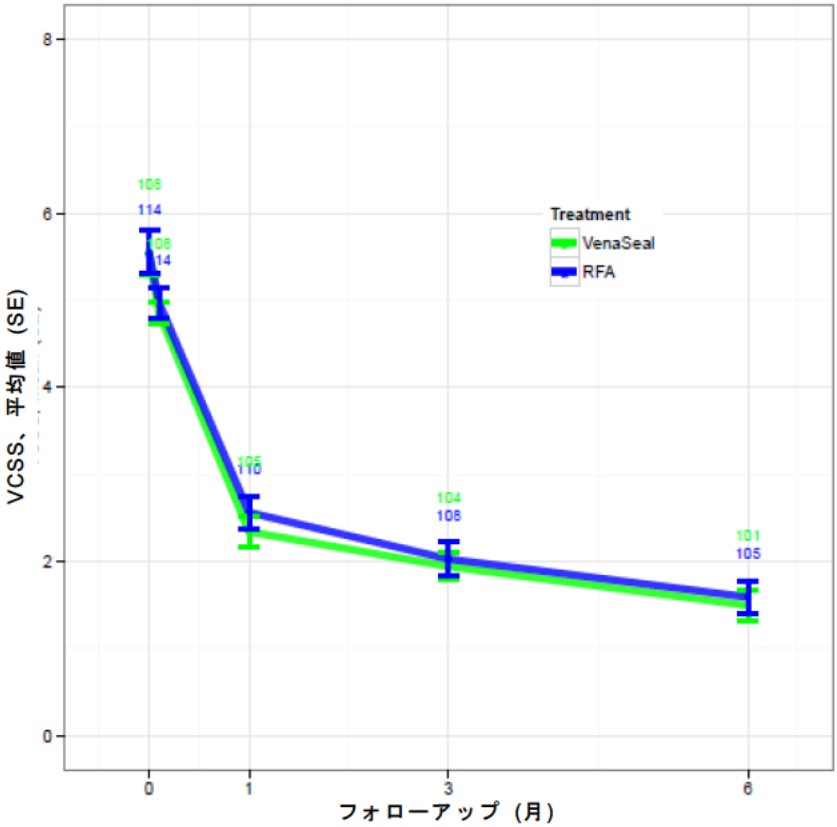


図 8.2-5: スコアにおける VS と RFA の比較

(2) CEAP スコア

CEAP スコアは、静脈不全や静脈疾患に続発する症状の程度に関する標準化された測定尺度であり、広く用いられている。そのレベルが高いほど、静脈疾患の程度も重度となる(つまり、C4＞C2)。CEAP 5 又は 6 の被験者は、本治験からは除外される。表 8.2-23 及び図 8.2-5 は、CEAP 状態の継時的変化を示す。適格性に関する要求事項に従い、すべての被験者のベースライン時の CEAP 状態は C2 以上であった(ベースライン CEAP 状態については、表 8.2-10 を参照のこと)。3 か月来院評価時には被験者の 4 分の 1 以上が C0 又は C1 であった(VSCS 治療を受けた被験者の 26.0%、RFA 治療を受けた被験者の 33.3%)。すべての評価時点において、群間に有意差を認めなかった。

表 8.2-28　　CEAP 状態（CC 集団）

	VSCS			RFA		
評価時点	ベースライン (n = 108)	3 か月 (n = 104)	6 か月 (n = 101)	ベースライン (n = 114)	3 か月 (n = 108)	6 か月 (n = 105)
C0	0 (0%)	2 (1.9%)	20 (19.8%)	0 (0%)	4 (3.7%)	12 (11.4%)
C1	0 (0%)	25 (24.0%)	41 (40.6%)	0 (0%)	32 (29.6%)	48 (45.7%)
C2	61 (56.5%)	56 (53.8%)	27 (26.7%)	64 (56.1%)	60 (55.6%)	34 (32.4%)
C3	32 (29.6%)	10 (9.6%)	4 (4.0%)	36 (31.6%)	4 (3.7%)	3 (2.9%)
C4a	13 (12.0%)	11 (10.6%)	9 (8.9%)	12 (10.5%)	7 (6.5%)	7 (6.7%)
C4b	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)

P 値(Wilcoxon)：適格性評価時(p = 0.9560)、3 か月(p = 0.0817)、及び 6 か月(p = 0.3985)。

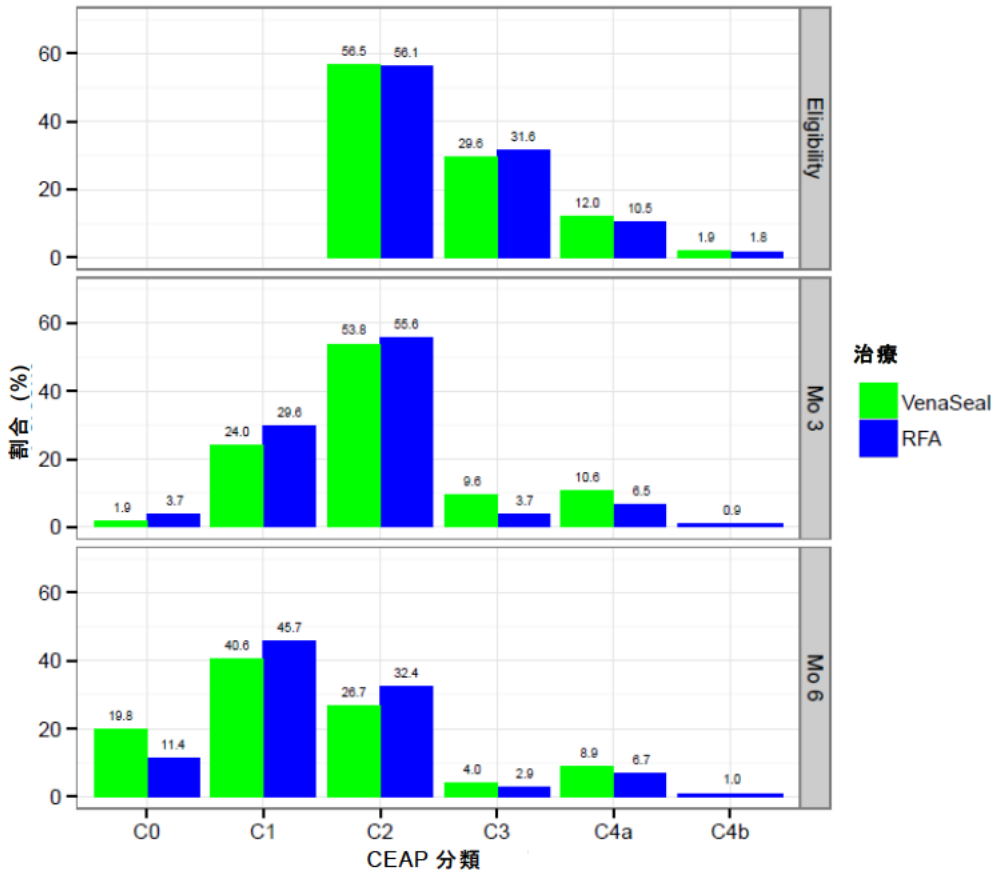


図 8.2-6: CEAP 経緯変化

(3) 生活の質-EQ-5D 調査

EQ-5D は、米国外で広く用いられている、健康技術評価のための簡易型の一般的な生活の質調査である。

「本日の健康状態」という質問について、「想像できる最悪の健康状態」から「想像できる最良の健康状態」までを評価項目とする 20 cm の視覚アナログ尺度(VAS) (0～100)により包括的評価を行う。表 8.2-29 に示す通り、両群の被験者とも自身の現在の健康状態について経時的にわずかな改善を報告した。これらの変化は、統計的に有意ではなかった。

表 8.2-29　　EQ-5D VAS 状態(本日の健康状態)の継時的変化(CC 集団)

	VSCS			RFA		
評価時点	N	平均値(SD)	ベースラインからの平均変化(SD)	N	平均値(SD)	ベースラインからの平均変化(SD)
適格性評価	108	83.5 (16.3)	--	114	84.9 (12.3)	--
1 か月	105	88.1 (10.4)	4.7 (16.2)	110	87.4 (11.6)	2.4 (11.3)
3 か月	104	86.9 (12.5)	3.6 (18.1)	108	88.1 (9.9)	3.1 (12.8)
6 か月	99	86.1 (14.7)	3.3 (16.0)	105	89.4 (9.8)	4.5 (10.9)

EQ-5D からも、時間トレードオフ(TTO)ユーティリティ値と相関する健康ユーティリティ指標スコアが得られる。なお、TTO ユーティリティ値は、0.0(死亡)から 1.0(完全な健康状態)までの尺度を用い、-0.11(全 5 問に最悪の回答)から 1.0(全 5 問に最高の回答)までの範囲で示される(Shaw, 2005, Med Care)。EQ-5D の VAS 要素と同様に、両群の被験者とも継時的にわずかな改善を報告した。これらの変化は、統計的に有意ではなかった。EQ-5D TTO データは表 8.2-30 に示す。

以上より、EQ-5D 値は両群とも、包括的健康状態にわずかではあるが統計的に有意な改善を示した。

表 8.2-30　　EQ-5D-時間トレードオフ(TTO) (CC 集団)

	VSCS			RFA		
評価時点	N	平均値(SD)	ベースラインからの平均変化(SD)	N	平均値(SD)	ベースラインからの平均変化(SD)
適格性評価	108	0.84 (0.11)	--	113	0.83 (0.12)	--
1 か月	105	0.93 (0.12)	0.08 (0.13)	110	0.91 (0.11)	0.09 (0.14)
3 か月	104	0.93 (0.13)	0.08 (0.15)	108	0.93 (0.09)	0.11 (0.12)
6 か月	98	0.94 (0.09)	0.10 (0.12)	105	0.93 (0.10)	0.11 (0.13)

(4) 被験者報告による満足感

被験者は、割り付けられた治療を再び受けたいと思うかどうか、並びに自身が受けた治療に対する満足度を評価する、簡易型質問票に回答する。いずれの治療群とも、被験者の大半が自身に割り付けられた治療に非常に満足したと報告した(表 8.2-31)。治療に対する満足感は、3 か月には VSCS 群の方が高値であったが($p = 0.0128$)、手技時($p = 0.5282$)と 6 か月($p = 0.4835$)については、いずれも統計的に有意ではなかった。

表 8.2-31　　治療に対する満足感(CC 集団)

治療に対する満足感	手技	3 か月	6 か月
VSCS	108	104	101
非常に不満	0 (0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)
いくらか不満	1 (0.9%)	4 (3.8%)	4 (4.0%)
いくらか満足	6 (5.6%)	11 (10.6%)	8 (7.9%)
非常に満足	101 (93.5%)	88 (84.6%)	87 (86.1%)
RFA	114	108	105
非常に不満	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
いくらか不満	1 (0.9%)	5 (4.6%)	4 (3.8%)
いくらか満足	9 (7.9%)	27 (25.0%)	15 (14.3%)
非常に満足	104 (91.2%)	75 (69.4%)	86 (81.9%)
P 値	0.5282	0.0128	0.4835

(5) アバディーン静脈瘤質問票(AVVQ)

一般的な QoL 調査である EQ-5D とは異なり、AVVQ は、バリデートされた疾患特異的な 13 項目の質問票であり、生活の質に対する静脈瘤の影響を評価する。スコアの範囲は、0(疾患なし)から 100(最悪の疾患状態)までである。

結果、継時的に統計的に有意な改善(総スコアの減少)が示されたが($p < 0.0001$)、治療群間に有意差はなかった($p = 0.5263$) (表 8.2-32)。

表 8.2-32　　AVVQ 総スコア(CC 集団)

	VSCS			RFA		
評価時点	N	平均値(SD)	ベースラインからの平均変化(SD)	N	平均値(SD)	ベースラインからの平均変化(SD)
ベースライン	107	18.9 (9.0)	--	111	19.4 (9.9)	--
1 か月	102	11.9 (7.1)	-6.7 (7.4)	109	12.6 (8.3)	-6.5 (8.7)
3 か月	104	11.6 (7.5)	-7.3 (8.1)	108	10.7 (8.6)	-8.3 (9.0)
6 か月	100	10.2 (7.2)	-8.8 (6.7)	105	9.1 (6.9)	-10.0 (8.8)

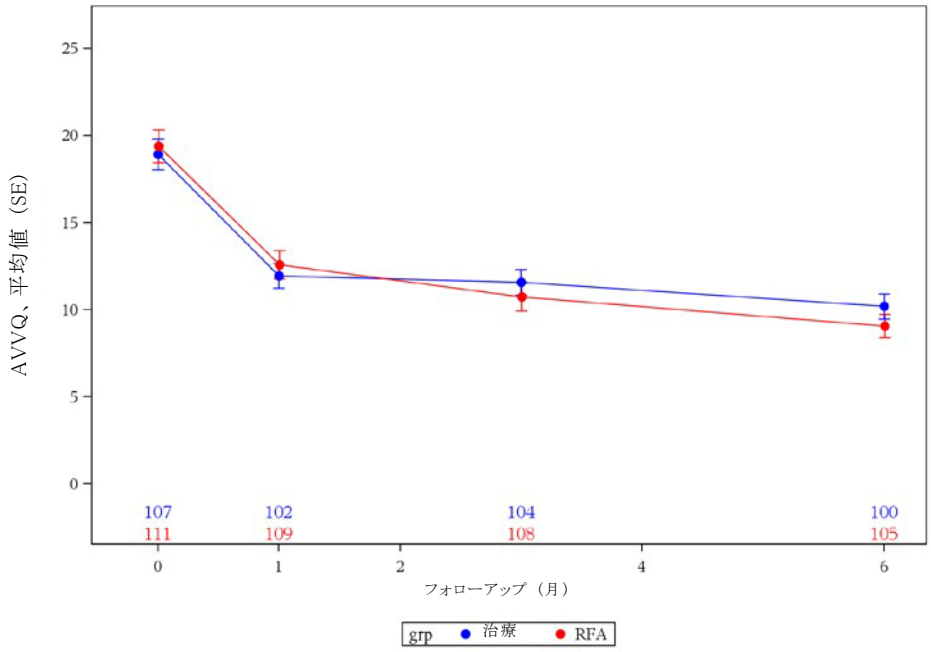


図 8.2-7 各フォローアップ来院評価時及び治療時の AVVQ

8. 有害事象

1) 有害事象の定義

有害事象(AE)は、事象と治験手技及び治療との関係の有無に関わりなく、治験の過程において発生したか又は重症度が悪化した徴候、症状、疾患、及び/又はその他の事象として確認される、被験者に生じた識別可能、好ましくない、又は病理学的な変化と定義される。被験者には、上記定義における何らかの徴候、症状、疾患等については、(フォローアップ期間中に)すぐに治験担当医師に報告するように指示する。各 AE は、治験担当医師が許容可能と判断するレベルに安定化するか、又は回復するまで追跡する。

以下に、AE の判断基準に関するさらなるガイダンスを示す。

- 登録時に存在し、評価時に悪化していない疾患プロセスは、AE とはみなさない。重症度が悪化した疾患のみ、AE として報告する必要がある。
- 被験者が登録する以前に計画されていた待機入院又は待機的処置は、AE として報告しない。待機的処置の結果として生じた AE は、報告する必要がある。
- 死亡は有害事象の結果であるが、AE そのものではない。死亡事象については、剖検報告書(実施された場合)、死亡に至った事象について治験担当医師が作成した臨床サマリー、及び死亡診断書の写しを、可能な限り速やかに、死亡日より 30 日を超えて遅れることなく、治験依頼者に提出する。
- 静脈瘤に対し低侵襲治療を行うことで生じるか又は発生することが予測される軽度の事象は、予測される頻度や重症度と臨床的に著しく異ならない場合は、記録や報告をする必要はない。例えば、穿刺部位の軽度の不快感や軽度の挫傷は予測されるものであり、AE ではない。

治験担当医師は、観察されたか又は被験者が自己申告したすべての有害事象を収集し、CRF に記録した。重症度(軽度、中等度、又は重度)や、治験治療、治験手技、又は既往歴との関係に関する治験担当医師の意見も記録した。以下に、関連性に関するカテゴリの定義を示す。

- 該当なし：例えば、被験者は VSCS 治療を受けていないため、VSCS が当該 AE の原因にはなり得ない。被験者は当該疾患を有していないため、既往歴が当該 AE の原因にはなり得ない。
- 関係なし：当該 AE は、基礎疾患もしくは併存疾患、又は他の機器、他の薬剤、又は他のインターベンションの作用を原因とするものであり、治験機器、機器に関連する手技、又は一般外科手技とは関係ない。
- 関係するかもしれない：治験機器、機器に関連する手技、又は一般外科手技と因果関係及び/又は一時的関係がある可能性は、他の妥当な説明と同等以下である。
- おそらく関係する：治験機器、機器に関連する手技、又は一般外科手技と因果関係及び/又は一時的関係がある可能性は、他の妥当な説明よりも高い又は明らかに高い。
- 明らかに関係する：臨床事象の原因を当該機器、機器に関連する手技、又は一般外科手技のみに限定できる
- 不明：事象と機器、手技、又は既往歴との関連は不明である。

すべての有害事象について、治験担当医師は、有害事象の転帰と、それが重篤な有害事象の分類基準を満たすかどうかの両方について判断するために適した情報を探し、入手する。

治験機器との関係が疑われるかどうかに関わらず、以下に定義する重篤な有害事象及び機器に関連する予期せぬ有害事象のすべてを、速やかに治験依頼者に報告することとした。

重篤な有害事象(SAE)は、以下のいずれかに至る AE と定義される。

- 死亡：被験者が治験参加中に死亡する。
- 生命を脅かす状況：患者は、当該有害事象発生時に死亡するリスクが高い状態にあった。
- 入院：被験者が治験参加中に、身体構造又は身体機能の永久的障害を防止するため、内科的又は外科的介入を含む入院又は入院延長を要する。
- 持続性又は重大な障害/不能：正常な生活を営む能力の実質的崩壊に関わる結果をもたらす AE。これには就労不能を含むが、日常活動の一時的な中断を含むことは意図しない。

なお、待機入院は SAE とはみなさない。さらに、永久的身体障害の継続は SAE とはみなさない。

機器に関連する予期せぬ有害事象(UADE)は、「健康あるいは安全に関わる重篤な有害事象又は機器を原因とするかあるいはそれに関係する生命を脅かす問題又は死亡の中で、当該作用、問題、あるいは死亡について治験実施計画書あるいは治験実施申請書(補足計画書又は補足申請書を含む)にあらかじめその性質、重症度、あるいは発生率が示されていない事象、又は機器に関わるその他の予期せぬ重大な問題により被験者の権利、安全性、あるいは福祉に関わる事象」と定義される(21 CFR 812.3)。

SAE 及び UADE は、治験担当医師(又は他の治験スタッフ)が事象を知ってから 48 時間以内に、治験依頼者の医療モニター(又は被指名人)に報告された。報告する者は治験依頼者に電話で連絡し、その時点で知り得た情報のすべてを報告する。電話で直接話すことができない場合、報告する者は治験依頼者に対し、知り得た情報のすべてについて電話で伝言を残した後、電子メール(e メール)でも送信する。

2) 安全性及び有害事象データの集積

安全性データは、治療後の各来院評価時に収集した。治験実施計画書に従い、各フォローアップ来院評価時に特定の安全性事象の有無を確認し、事象を生じた場合はそれを有害事象(AE) CRF に記録する。

- 治療区域内の静脈炎
- 治療区域外の静脈炎
- 症候性表在性静脈血栓症
- 症候性深部静脈血栓症(DVT)

- 無症候性 DVT
- 肺塞栓(PE)疑い
- 治療範囲の感染又は蜂巣炎
- 異常感覚
- 皮膚の熱傷
- 皮膚潰瘍の新規発症又は悪化

安全性データは、追加の治験来院評価時、又は治験期間中に被験者が随時自己申告したときに、収集した。

治験の安全性解析は、特定の手技関連安全性評価項目に焦点を絞って行う。

- 以下の特定の有害事象、各々の発生率
    - 症候性深部静脈血栓症(DVT)
    - 臨床的に重大な肺塞栓(PE)
    - 異常感覚
    - 皮膚の熱傷
    - 皮膚潰瘍形成
    - 感染/蜂巣炎

各来院評価時に被験者を調査し、特に、特定の症状又は事象の発生について評価した。施設に対しては、何らかの症状又は事象について、あり、と回答された場合は AE CRF を作成するように指導した。有害事象データに関するすべての解析が、AE CRF にて収集されたデータに基づき行われた。

3) 有害事象の状況

本治験では、1 つ以上の有害事象(AE)を報告した被験者は、VSCS 治療を受けた被験者の 40.6%(Roll-in 被験者 9 名及び無作為化被験者 43 名)、RFA 治療を受けた被験者の 33.3% (38 名)であった。合計 121 件の事象が報告され、71 件は VSCS 治療を受けた被験者であり(Roll-in 被験者 12 名及び無作為化被験者 59 名)、50 件は RFA 治療を受けた被験者であった。本治験中に SAE が報告された被験者は 7 名であった(Roll-in 被験者 1 名、VSCS 群 2 名、RFA 群 4 名)。

表 8.2-33 には、有害事象の概要を、被験者の割合と報告された事象(AE、SAE、UADE、及び死亡)の数と併せて示す。AE を 1 つ以上生じた被験者の割合について、無作為化治療群間(p = 0.3880)及び VSCS 治療群の間(Roll-in 対無作為化) (p = 0.8525)に差はなかった。

表 8.2-33　　有害事象の概要

	Roll-in 段階		無作為化段階			
	VSCS (n=20)	事象 n	VSCS (n=108)	事象 n	RFA (n=114)	事象 n
すべての有害事象	9 (45.0%)	12	43 (39.8%)	59	38 (33.3%)	50
重篤な有害事象	1 (5.0%)	1	2 (1.9%)	2	4 (3.5%)	4
機器に関連する予期せぬ有害事象	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
死亡	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0

注:RFA 群の 4 件の SAE のうち 1 件は、悪性腫瘍(乳癌)であった。

本治験で用いた手技が局所的に行われるものであり(標的肢の大腿上部)、さらに MedDRA の特異性が限定的なものであることから、有害事象は本治験専用の有害事象コード化辞書を用いてコード化した。AE は、Sapheon 社の臨床部門の人員がレビューしてコード化し、医療モニターが承認した。特定の AE を有する被験者の割合について、無作為化群の間や、Roll-in 被験者と VSCS 無作為化被験者との間で統計的有意差はなかった。

本品群及び対照群の全有害事象について、被験者 ID、年齢、性別、対象血管（血管径、病変長）、転帰（完全閉鎖の喪失時期、追加治療の有無、過去 6 カ月間の有害事象）を一覧にした表 8.2-34 に示す。

表 8.2-34: 過去 6 カ月間における有害事象および補助的な処置の一覧

症例番号	治療群	年齢	性別	治療 GSV の最大直径 (mm)	治療長（病変長,cm）	試験特異的有害事象コード	術後の日数	治療／手技との関連性	完全閉鎖喪失の時期	補助（追加）治療
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.8	39	表在性血栓性静脈炎	21	明らかに関連あり	.-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.8	39	治療領域の感覚異常	21	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6	37	その他	182	関連なし	-	硬化療法（154 日目）、静脈切除術（154 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5	25	その他	38	関連なし	-	硬化療法（129 日目）、静脈切除術（129 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	4.9	47	治療領域の静脈炎	12	おそらく関連あり	-	硬化療法（149 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.5	39	ストッキングによる刺激	3	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3	33	治療領域外の静脈炎	17	おそらく関連あり	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.7	47	表在性血栓性静脈炎	5	明らかに関連あり	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.7	47	その他	168	関連なし	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	9.7	36	表在性血栓性静脈炎	176	関連なし	-	硬化療法（132 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.5	29	その他	35	関連なし	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	4.3	34	治療領域外の静脈炎	105	関連なし	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.2	15	その他	116	関連なし	-	硬化療法（108 日目）、静脈切除術（108 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	4.6	27	その他	0	おそらく関連あり	-	

症例番号	治療群	年齢	性別	治療 GSV の最大直径 (mm)	治療長（病変長,cm）	試験特異的有害事象コード	術後の日数	治療／手技との関連性	完全閉鎖喪失の時期	補助（追加）治療
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5	14	その他	221	関連があるかもしれない	3 カ月目	硬化療法（112 日目）、静脈切除術（112 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.8	34	その他	113	関連なし	-	硬化療法（155 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.8	34	治療領域外の静脈炎	175	関連なし	-	硬化療法（155 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	9.2	35	治療領域の静脈炎	3	明らかに関連あり	-	硬化療法（92 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	9.2	35	治療領域の静脈炎	92	明らかに関連あり	-	硬化療法（92 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7	32	その他	24	関連なし	-	硬化療法（139 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7	32	その他	184	関連なし	-	硬化療法（139 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	4	40	治療領域外の静脈炎	3	明らかに関連あり	-	硬化療法（162 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7	46	表在性血栓性静脈炎	16	おそらく関連あり	-	硬化療法（171 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.8	36	ストッキングによる刺激	3	明らかに関連あり	-	硬化療法（106 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6	8	治療領域の静脈炎	8	明らかに関連あり	-	硬化療法（97 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7.9	25	治療領域の静脈炎	8	明らかに関連あり	-	硬化療法（147 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	4.8	50	治療領域外の静脈炎	36	明らかに関連あり	-	硬化療法（92 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.6	40	治療領域の静脈炎	0	明らかに関連あり	-	硬化療法（105 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.6	40	治療領域外の静脈炎	105	関連なし	-	硬化療法（105 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	10	47	治療領域の静脈炎	4	明らかに関連あり	-	硬化療法（145 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	10	47	表在性血栓性静脈炎	4	明らかに関連あり	-	硬化療法（145 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5	46	その他	37	関連なし	-	硬化療法（114 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.5	36	アクセス部位の感染	83	不明	-	硬化療法（101 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.5	36	治療領域の感覚異常	83	不明	-	硬化療法（101 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.1	48	治療領域の静脈炎	3	明らかに関連あり	-	硬化療法（97 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.3	40	治療領域外の静脈炎	132	関連なし	-	硬化療法（119 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7.5	44	その他	169	関連なし	-	硬化療法（133 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.8	35	治療領域の静脈炎	6	明らかに関連あり	-	硬化療法（95 日目）

症例番号	治療群	年齢	性別	治療 GSV の最大直径 (mm)	治療長（病変長,cm）	試験特異的有害事象コード	術後の日数	治療／手技との関連性	完全閉鎖喪失の時期	補助（追加）治療
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.7	13	治療領域外の静脈炎	20	関連があるかもしれない	-	-
[redacted]	-VSCS	[redacted]	[redacted]	11.4	42	治療領域の静脈炎	1	明らかに関連あり	--	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.3	34	その他	107	関連なし	-	硬化療法（101 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.3	34	その他	258	関連なし	-	硬化療法（101 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7.5	47	その他	60	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7.5	47	その他	73	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7.5	47	その他	286	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.6	45	治療領域外の静脈炎	5	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.6	45	その他	86	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	2.4	36	その他	163	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	2.4	36	その他	288	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	2.4	36	その他	288	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7.4	42	治療領域外の静脈炎	3	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.1	43	治療領域及び非治療領域両方での静脈炎	11	明らかに関連あり	-	--
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.5	44	治療領域の静脈炎	35	おそらく関連あり	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.4	39	治療領域外の静脈炎	4	関連があるかもしれない	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.4	39	その他	173	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.4	45	その他	36	関連なし	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.3	44	治療領域の静脈炎	2	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.9	23	治療領域の感覚異常	1	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.9	23	治療領域外の静脈炎	5	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7	51	治療領域の静脈炎	21	おそらく関連あり	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7	51	その他	398	関連なし	-	-

症例番号	治療群	年齢	性別	治療 GSV の最大直径 (mm)	治療長（病変長,cm）	試験特異的有害事象コード	術後の日数	治療／手技との関連性	完全閉鎖喪失の時期	補助（追加）治療
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7	21	色素沈着過度	181	関連なし	-	硬化療法（167 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.1	52	治療領域の静脈炎	1	おそらく関連あり	-	硬化療法（150 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3.7	35	治療領域外の静脈炎	106	関連なし	1 カ月目	硬化療法（136 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3.7	41	ストッキングによる刺激	4	明らかに関連あり	-	硬化療法（134 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3.2	44	その他	0	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	5.7	44	ストッキングによる刺激	1	明らかに関連あり	-	硬化療法（125 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	9.7	22.7	表在性血栓性静脈炎	7	明らかに関連あり	3 日目	硬化療法（102 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.6	32.5	治療領域の静脈炎	5	明らかに関連あり	-	硬化療法（145 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.6	32.5	治療領域の感覚異常	33	明らかに関連あり	-	硬化療法（145 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.6	32.5	その他	74	関連なし	--	硬化療法（145 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.6	32.5	その他	74	関連なし	-	硬化療法（145 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	6.8	45.5	治療領域外の感覚異常	28	おそらく関連あり	-	硬化療法（106 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	11	39	表在性血栓性静脈炎	12	おそらく関連あり	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.4	39	その他	308	関連なし	-	静脈切除術（104 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3.3	32.5	治療領域の感覚異常	46	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（95 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7.4	49	治療領域の感覚異常	0	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（99 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	8.6	45.5	その他	0	明らかに関連あり	-	硬化療法（132 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	8.6	45.5	その他	2	関連なし	-	硬化療法（132 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7	52	その他	31	明らかに関連あり	-	硬化療法（154 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7	52	治療領域の静脈炎	31	明らかに関連あり	-	硬化療法（154 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	5.6	39	治療領域の静脈炎	36	明らかに関連あり	-	硬化療法（137 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.2	42	その他	97	関連があるかもしれない	-	硬化療法（97 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	8.3	52	治療領域の静脈炎	4	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（94 日目）

症例番号	治療群	年齢	性別	治療 GSV の最大直径 (mm)	治療長（病変長,cm）	試験特異的有害事象コード	術後の日数	治療／手技との関連性	完全閉鎖喪失の時期	補助（追加）治療
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	8.8	52	治療領域の静脈炎	4	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（91 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	1.5	84.5	治療領域の静脈炎	3	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（106 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	1.5	84.5	表在性血栓性静脈炎	3	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（106 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.9	45.5	その他	336	関連なし	-	硬化療法（105 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3.2	26	その他	0	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（117 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3.2	26	その他	0	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（117 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	10.6	21	その他	382	関連なし	-	硬化療法（93 日目）、静脈切除術（93 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	8.7	39	治療領域及び非治療領域両方での静脈炎	3	明らかに関連あり	-	硬化療法（101 日目）、静脈切除術（101 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	8.2	45.5	その他	0	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（97 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	8.2	45.5	治療領域の静脈炎	68	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（97 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7.9	22.5	その他	0	おそらく関連あり	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7.9	22.5	治療領域外の静脈炎	2	明らかに関連あり	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7.1	26	治療領域外の静脈炎	6	おそらく関連あり	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	5.8	33	その他	166	関連なし	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7	26	アクセス部位の熱傷	0	明らかに関連あり	-	硬化療法（108 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	10.1	39	治療領域の静脈炎	1	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（152 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	10.2	19.5	治療領域外の静脈炎	165	関連なし	-	硬化療法（136 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7.2	52	その他	174	関連なし	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7.2	52	その他	175	関連なし	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7.2	52	その他	269	関連なし	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	5.8	59	アクセス部位の感染	11	不明	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	10.9	32.5	ストッキングによる刺激	0	関連なし	-	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	5.7	32.5	治療領域外の静脈炎	4	おそらく関連あり	-	-

症例番号	治療群	年齢	性別	治療 GSV の最大直径 (mm)	治療長（病変長,cm）	試験特異的有害事象コード	術後の日数	治療／手技との関連性	完全閉鎖喪失の時期	補助（追加）治療
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	4.9	33	その他	28	関連なし	6 カ月目	-
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3.2	32.5	治療領域外の静脈炎	209	関連なし	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	5	20	表在性血栓性静脈炎	13	おそらく関連あり	--	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	6	38	治療領域の感覚異常	8	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	6	38	治療領域の静脈炎	16	明らかに関連あり	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	6	38	その他	265	関連なし	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	5.3	38	治療領域の静脈炎	12	おそらく関連あり	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	4.8	22	その他	5	関連なし	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	5.7	26	その他	100	関連があるかもしれない	-	硬化療法（147 日目）
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	8.1	43.5	その他	235	関連なし	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	11.2	50	その他	248	関連なし	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	7.7	23	表在性血栓性静脈炎	24	関連があるかもしれない	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	7.7	23	治療領域外の静脈炎	24	関連があるかもしれない	-	-
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	9.1	25	表在性血栓性静脈炎	5	関連があるかもしれない	-	-

表 8.2-35　　臨床試験専用のコード辞書毎の有害事象発生率

コード化用語	Roll-in (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)
アクセス部位の熱傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)
アクセス部位の感染	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
色素過剰	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)
その他(標的肢/手技に関連しない)	5 (25.0%)	17 (15.7%)	15 (13.2%)
治療区域内の異常感覚	1 (5.0%)	3 (2.8%)	3 (2.6%)
治療区域外の異常感覚	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)
治療区域内及び区域外の静脈炎	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
治療区域内の静脈炎	2 (10.0%)	11 (10.2%)	10 (8.8%)
治療区域外の静脈炎	1 (5.0%)	12 (11.1%)	6 (5.3%)
ストッキングによる刺激症状	0 (0%)	2 (1.9%)	3 (2.6%)
表在性静脈血栓性静脈炎	3 (15.0%)	5 (4.6%)	3 (2.6%)

統計的に有意ではなかったが、静脈炎(すべての部位)と表在性血栓性静脈炎の 2 事象は、RFA 治療を受けた被験者よりも VSCS 治療を受けた被験者(Roll-in 及び無作為化)において高頻度に認めた(表 8.2-36)。

表 8.2-36 臨床試験専用のコード辞書毎の静脈炎及び表在性静脈血栓性静脈炎有害事象

コード化用語	Roll-in (n=20)	VSCS (n=108)	全 VSCS (n=128)	RFA (n=114)
治療区域内及び区域外の静脈炎	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
治療区域内の静脈炎	2 (10.0%)	12 (11.1%)	14 (10.9%)	10 (8.8%)
治療区域外の静脈炎	1 (5.0%)	12 (11.1%)	13 (10.2%)	6 (5.3%)
全静脈炎事象	**3 (15.0%)**	**25 (23.1%)**	**28 (21.9%)**	**17 (14.9%)**
表在性静脈血栓性静脈炎	**3 (15.0%)**	**5 (4.6%)**	**8 (6.3%)**	**3 (2.6%)**

注：事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

静脈炎及び表在性静脈血栓性静脈炎は、VSCS や RFA などの静脈治療法においてしばしば報告される副作用である。静脈炎(治療区域内及び区域外に報告されたものを合算)が本治験で最も高頻度に報告された標的 GSV 関連有害事象であったことは、予想外ではない。両群において、静脈炎/表在性静脈血栓性静脈炎事象の多くは最初の 30 日以内に発生しており、これは RFA 群については手技後の静脈治癒段階の炎症であり、VSCS 群については異物反応段階に生じた炎症である。これらの AE の重症度は概ね軽度であり、イブプロフェンやその他の NSAID などの薬物療法や処置を必要としないものが多かった。2 件の AE (いずれも VSCS 群：表在性静脈血栓性静脈炎[redacted]及び治療区域外の静脈炎[redacted])については、凝血を除去する処置を行った。このデータの概要は、表 8.2-37 に示す。

表 8.2-37 臨床的重症度、発生までの期間、及び行った治療毎の静脈炎及び表在性静脈血栓性静脈炎有害事象

コード化用語	Roll-in (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)
静脈炎/表在性静脈血栓性静脈炎事象数	6	30	20
臨床的重症度			
軽度	4 (66.7%)	23 (76.7%)	16 (80.0%)
中等度	2 (33.3%)	7 (23.3%)	4 (20.0%)
発生までの期間			
0～30 日	6 (100.0%)	22 (73.3%)	14 (70.0%)
＞30 日	0 (0%)	8 (26.7%)	6 (30.0%)
処置			
処置なし	2 (33.3%)	15 (50.0%)	8 (40.0%)
薬物療法	4 (66.7%)	13 (43.3%)	12 (60.0%)
手技	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)
その他	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.0%)

注:割合(%)は、カラム毎の静脈炎/表在性静脈血栓性静脈炎事象数に基づく。RFA 群の被験者 1 名は、薬物療法とその他の治療(熱パック)の 2 種類の治療を受けた。

いずれの治療タイプにも対象血管への血管内アクセスがある。この種のアクセスでは、血管手術手技と同様、アクセス部位に炎症及び／又は疼痛を伴うことは珍しくない。治療領域療外での静脈炎（血管の炎症）及び表在性血栓性静脈炎（血栓の形成を伴う静脈炎）は VenaSeal 群及び RFA 治療群両群で報告されているものの、これらの過半数の重症度は、実際には軽度であり、NSAID のみを投与して治療を行っている。このうち 2 例が追加治療を必要としたが、全有害事象は 1 カ月以内に消失した。VenaSeal コホートにおける当該事象の発生頻度が RFA 群よりも高いものの、統計的な有意差は認められなかった。これらの有害事象の重症度は大多数が実際には軽度であること、また当該有害事象の発生率は VenaSeal コホートと RFA コホートの間に統計学的な差が認められないことから、当該発生率は臨床的に許容できるものと考える。

治療情報について、表 8.2-38 に GSV の直径・治療期間・有害事象及びその補助的な処置並びに静脈炎及び表在性血栓性静脈炎の報告時期を示した。

表 8.2-38:　血栓性静脈炎及び静脈炎の有害事象並びに補助的な処置

症例番号	治療群	年齢	性別	治療 GSV の最大直径 (mm)	治療長（病変長,cm）	試験特異的有害事象コード	術後の日数	治療／手技との関連性	完全閉鎖喪失の有無	補助（追加）治療
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.8	39	表在性血栓性静脈炎	21	明らかに関連あり	-	
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3	33	治療領域外の静脈炎	17	おそらく関連あり	-	
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.7	47	表在性血栓性静脈炎	5	明らかに関連あり	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	9.7	36	表在性血栓性静脈炎	176	関連なし	-	硬化療法（132 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	4 3	34	治療領域外の静脈炎	105	関連なし	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.8	34	治療領域外の静脈炎	175	関連なし	-	硬化療法（155 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	4	40	治療領域外の静脈炎	3	明らかに関連あり	-	硬化療法（162 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7	46	表在性血栓性静脈炎	16	おそらく関連あり	-	硬化療法（171 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	4.8	50	治療領域外の静脈炎	36	明らかに関連あり	-	硬化療法（92 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3.6	40	治療領域外の静脈炎	105	関連なし	-	硬化療法（105 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	10	47	表在性血栓性静脈炎	4	明らかに関連あり	-	硬化療法（145 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6 3	40	治療領域外の静脈炎	132	関連なし	-	硬化療法（119 日目）
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	6.7	13	治療領域外の静脈炎	20	関連があるかもしれない	-	
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.6	45	治療領域外の静脈炎	5	明らかに関連あり	-	
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	7.4	42	治療領域外の静脈炎	3	明らかに関連あり	-	
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	5.4	39	治療領域外の静脈炎	4	関連があるかもしれない	-	
[redacted]	VSCS	[redacted]	[redacted]	3 9	23	治療領域外の静脈炎	5	明らかに関連あり	-	
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3.7	35	治療領域外の静脈炎	106	関連なし	1 カ月目	硬化療法（136 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	9.7	22.7	表在性血栓性静脈炎	7	明らかに関連あり	3 日目	硬化療法（102 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	11	39	表在性血栓性静脈炎	12	おそらく関連あり	-	
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	1 5	84 5	表在性血栓性静脈炎	3	明らかに関連あり	1 カ月目	硬化療法（106 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7 9	22 5	治療領域外の静脈炎	2	明らかに関連あり	-	硬化療法（103 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	7.1	26	治療領域外の静脈炎	6	おそらく関連あり	-	
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	10 2	19 5	治療領域外の静脈炎	165	関連なし	-	硬化療法（136 日目）
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	5.7	32 5	治療領域外の静脈炎	4	おそらく関連あり	-	

症例番号	治療群	年齢	性別	治療 GSV の最大直径 (mm)	治療長（病変長,cm）	試験特異的有害事象コード	術後の日数	治療／手技との関連性	完全閉鎖喪失の有無	補助（追加）治療
[redacted]	RFA	[redacted]	[redacted]	3 2	32 5	治療領域外の静脈炎	209	関連なし	-	
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	5	20	表在性血栓性静脈炎	13	おそらく関連あり	-	
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	7.7	23	表在性血栓性静脈炎	24	関連があるかもしれない	-	
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	7.7	23	治療領域外の静脈炎	24	関連があるかもしれない	-	
[redacted]	Roll-In	[redacted]	[redacted]	9.1	25	表在性血栓性静脈炎	5	関連があるかもしれない	-	

表 8.2-39 には、報告された有害事象を、MedDRA の器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)毎に示す。被験者の 5%以上に報告された有害事象の SOC は、血管障害(22.7%)と神経系障害(7.0%)であった。

血管障害 SOC については、計 55 件の有害事象が報告された。MedDRA の基本語レベルでは、最も高頻度に報告された有害事象は静脈炎であった(37 件:無作為化群 20 件、Roll-in 被験者 3 件、及び RFA 治療群 14 件)。2 番目に高頻度であったのは、表在性血栓性静脈炎であった(10 件:無作為化群 5 件、Roll-in 被験者 3 件、及び RFA 治療群 2 件)。他に報告された事象は、ほてり、静脈不全、及び起立性低血圧(VSCS 群に各 1 件)、血栓症(RFA 群に 1 件)、並びに表在性静脈炎(VSCS 群に 2 件、RFA 群に 2 件)などであった。起立性低血圧は SAE であり、この事象に関する説明はセクション 12.3.2 に、症例経過はセクション 12.3.3 に示す。

神経系障害 SOC については、計 17 件の有害事象が報告された。異常感覚の 7 件は、VSCS 群 4 件(無作為化群 3 件、Roll-in 1 件)及び RFA 治療群 3 件であった。この SOC に関わるその他の事象は、浮動性めまい(RFA 群 2 件)、感覚鈍麻(Roll-in 1 件、RFA 群 1 件)、失神寸前の状態(VSCS 群 1 件、RFA 群 2 件)、副鼻腔炎に伴う頭痛(VSCS 群 1 件)、及び坐骨神経痛(VSCS 群 2 件)などであった。

本治験では 1 例の悪性腫瘍が報告された。RFA 群の 1 名が乳癌と診断され、妊娠した被験者が 2 名いた(いずれも VSCS 群)。

表 8.2-39　MedDRA の器官別大分類及び基本語毎の有害事象

SOC 及び PT	Roll-in (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	合計 (n=242)
事象の総数	**12 (60.0%)**	**59 (54.6%)**	**50 (43.9%)**	**121 (50.0%)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0%)**	**1 (0.9%)**	**0 (0.0%)**	**1 (0.4%)**
喘息	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
血管障害	**6 (30.0%)**	**30 (27.8%)**	**19 (16.7%)**	**55 (22.7%)**
ほてり	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
起立性低血圧	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
静脈炎	3 (15.0%)	20 (18.5%)	14 (12.3%)	37 (15.3%)
表在性静脈炎	0 (0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)	4 (1.7%)

表 8.2-39　MedDRA の器官別大分類及び基本語毎の有害事象

SOC 及び PT	Roll-in (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	合計 (n=242)
表在性血栓性静脈炎	3 (15.0%)	5 (4.6%)	2 (1.8%)	10 (4.1%)
血栓症	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
静脈不全	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
神経系障害	**2 (10.0%)**	**7 (6.5%)**	**8 (7.0%)**	**17 (7.0%)**
浮動性めまい	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.8%)	2 (0.8%)
感覚鈍麻	1 (5.0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	2 (0.8%)
異常感覚	1 (5.0%)	3 (2.8%)	3 (2.6%)	7 (2.9%)
失神寸前の状態	0 (0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (1.2%)
坐骨神経痛	0 (0%)	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (0.8%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (5.0%)**	**5 (4.6%)**	**6 (5.3%)**	**12 (5.0%)**
関節痛	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.8%)
背部痛	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.8%)
骨痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
筋痙縮	1 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
筋骨格不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
四肢痛	0 (0%)	3 (2.8%)	2 (1.8%)	5 (2.1%)
傷害、中毒および処置合併症	**0 (0%)**	**4 (3.7%)**	**5 (4.4%)**	**9 (3.7%)**
挫傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
足骨折	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
靭帯捻挫	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
処置による悪心	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
処置による疼痛	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
橈骨骨折	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
漿液腫	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
熱傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
血管処置合併症	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
皮膚および皮下組織障害	**0 (0%)**	**4 (3.7%)**	**5 (4.4%)**	**9 (3.7%)**
水疱	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
皮膚炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
紅斑	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
発疹	0 (0%)	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (0.8%)
皮膚色素過剰	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
皮膚刺激	0 (0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (1.2%)
胃腸障害	**2 (10.0%)**	**2 (1.9%)**	**2 (1.8%)**	**6 (2.5%)**
腹痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)

表 8.2-39　MedDRA の器官別大分類及び基本語毎の有害事象

SOC 及び PT	Roll-in (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	合計 (n=242)
下腹部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
上腹部痛	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
虚血性大腸炎	1 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
口蓋障害	1 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
小腸閉塞	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
感染症および寄生虫症	**0 (0%)**	**3 (2.8%)**	**1 (0.9%)**	**4 (1.7%)**
急性副鼻腔炎	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
蜂巣炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
切開部位感染	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
肺炎	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0 (0%)**	**1 (0.9%)**	**1 (0.9%)**	**2 (0.8%)**
注射部位紅斑	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
注射部位疼痛	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
心臓障害	**0 (0%)**	**0 (0%)**	**1 (0.9%)**	**1 (<0.4%)**
急性心筋梗塞	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
代謝および栄養障害	**1 (5.0%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**	**1 (<0.4%)**
脂質異常症	1 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**0 (0%)**	**0 (0%)**	**1 (0.9%)**	**1 (<0.4%)**
乳癌	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)
妊娠、産褥および周産期の状態	**0 (0%)**	**1 (0.9%)**	**0 (0%)**	**1 (<0.4%)**
妊娠*	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
腎および尿路障害	**0 (0%)**	**1 (0.9%)**	**0 (0%)**	**1 (<0.4%)**
腎結石症	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (<0.4%)
外科および内科処置	**0 (0%)**	**0 (0%)**	**1 (0.9%)**	**1 (<0.4%)**
処置後ドレナージ	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (<0.4%)

注：有害事象は、MedDRA Version 16.1 に従いコード化した。事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

*治験依頼者は、追加の妊娠例(VSCS 群の被験者 12015)については本治験のデータベースにまだ入力されていないことを承知している。

治験実施計画書に従い、主要安全性解析は、無作為化対象の被験者に 1 か月来院評価以前に生じた有害事象について行った[12]。表 8.2-40 には、発生までの期間毎に AE 数を示す。予想された

[12] 発生日が手技後 30 日以内の AE

通り、大半の AE が手技後 30 日以内に生じていた。

表 8.2-40 手技から有害事象発生までの日数

AE 開始までの日数	Roll-in	VSCS	RFA	ALL
全事象	12	59	50	121
0～30 日	8 (66.7%)	28 (47.5%)	29 (58.0%)	65 (53.7%)
31～60 日	0 (0%)	6 (10.2%)	5 (10.0%)	11 (9.1%)
＞60 日	4 (33.3%)	25 (42.4%)	16 (32.0%)	45 (37.2%)

注:割合(%)は、カラム毎の事象数に基づく。

表 8.2-41 には、本治験専用のコード化辞書毎に 1 か月以前に生じた有害事象発生率を示す。30 日以内に何らかの AE を生じた被験者の割合について、無作為化群の間や、Roll-in 被験者と VSCS 無作為化被験者との間には統計的有意差はなかった。最も高頻度に報告された AE (いずれかの治療群で≧5%)は、「その他」に分類される事象(RFA 群 5.3%)、治療区域内の静脈炎(VSCS 群 9.3%、RFA 群 6.1%)、及び治療区域外の静脈炎(VSCS 群 6.5%)などであった。

表 8.2-41 1 か月以前に生じた有害事象の発生率(本治験専用の辞書毎) (ITT 集団)

	Roll-in (n=20)	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	p-value
アクセス部位の熱傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1.0000
アクセス部位の感染	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1.0000
その他(標的肢/手技に関連しない)	1 (5.0%)	2 (1.9%)	6 (5.3%)	0.2815
治療区域内の異常感覚	1 (5.0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0.6133
治療区域外の異常感覚	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1.0000
治療区域内及び区域外の静脈炎	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1.0000
治療区域内の静脈炎	2 (10.0%)	10 (9.3%)	7 (6.1%)	0.4536
治療区域外の静脈炎	1 (5.0%)	7 (6.5%)	3 (2.6%)	0.2055
ストッキングによる刺激症状	0 (0%)	2 (1.9%)	3 (2.6%)	1.0000
表在性静脈血栓性静脈炎	3 (15.0%)	4 (3.7%)	3 (2.6%)	0.7157

注:P 値は、無作為化群間の Fisher の正確両側検定による。手技日から 30 日以内に発生したすべての AE を含む。

これらの AE のうち 5 件は治験手技中に発生したものであり、表 8.2-42 に説明する。5 件の事象のすべてが RFA 治療を受けた被験者に発生したものであり、本治験専用のコード化辞書に従い「そ

の他」の事象とコード化された。

表 8.2-42 治験手技中の有害事象

被験者 ID	治療	AE の概要	臨床的重症度	手技との関係	転帰
[redacted]	RFA	Tumescence 中のふらふら感	軽度	明らかに関係する	処置せず同日中に回復
[redacted]	VSCS	血管迷走神経エピソード	軽度	おそらく関係する	処置せず同日中に回復
[redacted]	RFA	血管迷走神経症状	軽度	明らかに関係する	処置せず同日中に回復
[redacted]	RFA	悪心	軽度	明らかに関係する	処置せず同日中に回復
[redacted]	RFA	ふらふら感	軽度	明らかに関係する	処置せず同日中に回復
[redacted]	RFA	血管迷走神経症状	軽度	明らかに関係する	処置せず同日中に回復

治験手技後の回復期に報告された AE は 1 件あった。被験者 [redacted](VSCS 群)は、回復室にいる間に血管迷走神経エピソードを生じた。この AE の評価は、軽度、VSCS 機器と関係するかもしれない、及び VSCS 手技におそらく関係する、であり、処置することなく 5 分以内に回復した。

以降の AE に関する解析は、1 か月以前に無作為化被験者に生じた事象について、本治験専用のコード化辞書を用いて示す。

(1) 術後 1 か月までに生じた AE の臨床的重症度

1 か月以前に生じた有害事象の多くは、重症度が軽度であった。「重度」と評価された事象は 2 件のみであり、いずれも各々の機器又は治験手技とは関係しなかった。これらの「重度」の事象は乳癌(RFA 被験者)と虚血性大腸炎(Roll-in 被験者、表 8.2-43 には示しておらず)であり、「その他」とコード化された。これらの事象はともに SAE とみなされた。無作為化コホートに術後 1 か月までに生じた AE の重症度は、表 8.2-36 に示す。

表 8.2-43 重症度毎の 1 か月までに生じた AE (本治験専用のコード化辞書)

	VSCS (n=108)			RFA (n=114)		
コード化用語	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
全事象	**21 (19.4%)**	**7 (6.5%)**	**0 (0%)**	**24 (21.1%)**	**4 (3.5%)**	**1 (0.9%)**
アクセス部位の熱傷	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
アクセス部位の感染	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
その他(標的肢/手技に関連しない)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0%)	7 (6.1%)	0 (0%)	1 (0.9%)
治療区域内の異常感覚	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
治療区域外の異常感覚	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
治療区域内の静脈炎	10 (9.3%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4.4%)	2 (1.8%)	0 (0%)
治療区域外の静脈炎	2 (1.9%)	5 (4.6%)	0 (0%)	3 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)
治療区域内及び区域外の静脈炎	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
ストッキングによる刺激症状	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)
表在性静脈血栓性静脈炎	4 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0 (0%)

注:事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

(2) 術後 1 か月までに生じた AE-治験手技との関係

無作為化コホートにおいて 1 か月までに生じた AE の治験手技との関係に関する治験担当医師の評価を、表 8.2-44 に示す。予想された通り、両群ともに 30 日以内の AE の大半は、治験手技と関係するかもしれない、おそらく関係する、又は関係すると報告された(VSCS 群:27/28 [96.4%]、RFA 群:25/29 [86.2%])。

表 8.2-44 治験手技との関係毎の 1 か月までに生じた AE (本治験専用のコード化辞書)

	VSCS (n=108)					RFA (n=114)				
コード化用語	関係なし	関係するかもしれない	おそらく関係する	明らかに関係する	不明	関係なし	関係するかもしれない	おそらく関係する	明らかに関係する	不明
全事象	**1 (0.9%)**	**2 (1.9%)**	**4 (3.7%)**	**21 (19.4%)**	**0 (0%)**	**3 (2.6%)**	**0 (0%)**	**7 (6.1%)**	**18 (15.8%)**	**1 (0.9%)**
アクセス部位の熱傷	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
アクセス部位の感染	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)
その他(標的肢/手技に関連しない)	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.8%)	0 (0%)	1 (0.9%)	5 (4.4%)	0 (0%)
治療区域内の異常感覚	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
治療区域外の異常感覚	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
治療区域内の静脈炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	9 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.8%)	5 (4.4%)	0 (0%)
治療区域外の静脈炎	0 (0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	4 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0 (0%)
治療区域内及び区域外の静脈炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
ストッキングによる刺激症状	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.9%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.8%)	0 (0%)
表在性静脈血栓性静脈炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0 (0%)

注:事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

(3) 術後 1 か月までに生じた AE-治験機器との関係

無作為化コホートにおいて 1 か月以前に生じた AE の治験機器との関係に関する治験担当医師の評価を、表 8.2-45 に示す。治験手技と関係するかもしれない、おそらく関係する、又は関係すると報告された 30 日以内の AE の数は、VSCS 群は 17/28(60.7 %)、RFA 群は 8/29(27.6 %)であった。

表 8.2-45 治験機器との関係毎の 1 か月までに生じた AE (本治験専用のコード化辞書)

	VSCS (n=108)					RFA (n=114)				
コード化用語	関係なし	関係するかもしれない	おそらく関係する	明らかに関係する	不明	関係なし	関係するかもしれない	おそらく関係する	明らかに関係する	不明
全事象	**11 (10.2%)**	**6 (5.6%)**	**1 (0.9%)**	**10 (9.3%)**	**0 (0%)**	**20 (17.5%)**	**2 (1.8%)**	**3 (2.6%)**	**3 (2.6%)**	**1 (0.9%)**
アクセス部位の熱傷	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
アクセス部位の感染	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)
その他(標的肢/手技に関連しない)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (7.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
治療区域内の異常感覚	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
治療区域外の異常感覚	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
治療区域内の静脈炎	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0%)	6 (5.6%)	0 (0%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0 (0%)
治療区域外の静脈炎	3 (2.8%)	3 (2.8%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	2 (1.8%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
治療区域内及び区域外の静脈炎	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ストッキングによる刺激症状	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
表在性静脈血栓性静脈炎	1 (0.9%)	0 (0%)	1 (0.9%)	2 (1.9%)	0 (0%)	3 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

注:事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

(4) 1 か月までに生じた AE−既往歴との関係

無作為化コホートにおいて 1 か月までに生じた AE の既往歴との関係に関する治験担当医師の評価を、表 8.2-46 に示す。両群とも、事象の大半について既往歴とは「該当なし/関連なし」と評価された。

表 8.2-46 既往歴との関係毎の 1 か月までに生じた AE (臨床試験専用のコード化辞書)

	VSCS (n=108)						RFA (n=114)					
コード化用語	該当なし	関係なし	関係するかもしれない	おそらく関係する	明らかに関係する	不明	該当なし	関係なし	関係するかもしれない	おそらく関係する	明らかに関係する	不明
全事象	14 (13.0%)	10 (9.3%)	1 (0.9%)	0 (0%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	14 (12.3%)	9 (7/9%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.6%)	3 (2.6%)
アクセス部位の熱傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アクセス部位の感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他(標的肢/手技に関連しない)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	3 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)	0 (0.0%)
治療区域内の異常感覚	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治療区域外の異常感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
治療区域内の静脈炎	7 (6.5%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (4.4%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治療区域外の静脈炎	3 (2.8%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
治療区域内及び区域外の静脈炎	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ストッキングによる刺激症状	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
表在性静脈血栓性静脈炎	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)

注:事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

(5) 術後 1 か月までに生じた AE - 処置内容

報告された AE の約半数(VSCS 群:14/28 [50.0 %]、RFA 群:15/29 [51.7 %])に対しては、処置が行われなかった。処置した AE については薬物療法を行った症例が最も多く、通常は NSAID を投与した。AE に対し、何らかの手技による処置を受けた被験者はいなかった。乳癌を発症した RFA 群の被験者には、手術(両側性乳腺腫瘤摘出)を行った。1 か月までに生じた AE に対して行った処置は、表 8.2-47 に示す。

表 8.2-47　　処置内容毎の 1 か月までに生じた有害事象

処置	VSCS (n=108)	RFA (n=114)
なし	14 (13.0%)	15 (13.2%)
薬物療法	13 (12.0%)	11 (9.6%)
手技	0 (0%)	0 (0%)
外科処置	0 (0%)	1 (0.9%)
その他	1 (0.9%)	3 (2.6%)

注:事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。事象の数よりも処置数が多いのは、1 件の AE に対して複数の処置を行った症例が含まれるためである。

(6) 術後 1 か月までに生じた AE - AE 継続期間

VSCS 被験者に生じた AE は、進行中の事象 1 件を除くすべてが発生後 90 日以内に回復した。進行中の AE (坐骨神経痛の悪化)の現在の状態は「変化なし」である。この AE は、治験機器/手技とは関係ない。RFA 群については、78.5% (22/28)の事象が発生後 90 日以内に回復し、6 件の事象は 90 日以上継続した。進行中の事象(異常感覚)は「改善」と報告された。1 か月以前に生じた AE の継続期間は、表 8.2-48 に示す。

表 8.2-48　　継続期間毎の 1 か月以前に生じた AE

AE の継続期間	VSCS (n=108)	RFA (n=114)
0 日	3 (2.8%)	6 (5.3%)
0～7 日	2 (1.9%)	3 (2.6%)
8～14 日	3 (2.8%)	3 (2.6%)
15～30 日	11 (10.2%)	2 (1.8%)
31～90 日	8 (7.4%)	8 (7.0%)
＞90 日	0 (0%)	6 (5.3%)
進行中	1 (0.9%)	0 (0%)

注：事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

(7) 重症度毎の治験機器/手技とおそらく又は明らかに関係する全 AE

全 AE (タイミングを問わず)を、臨床的重症度や関連性(つまり、治験機器又は治験手技のいずれかとおそらく又は明らかに関係する)毎にさらに解析した結果、手技又は機器のいずれかに関係する AE の大半は、重症度が軽度であった。治験機器又は手技のいずれかとおそらく又は明らかに関係すると評価された AE に、重度の事象はなかった。これらの追加解析の結果は表 8.2-49 (治験機器との関係)及び表 8.2-50 (治験手技との関係)に示す。

表 8.2-49 重症度毎の治験機器と関係する有害事象(本治験専用の辞書) (ITT 集団)

	VSCS (n=108)		RFA (n=114)	
コード化用語	軽度	中等度	軽度	中等度
アクセス部位の熱傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
アクセス部位の感染	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
治療区域内の異常感覚	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0 (0%)
治療区域内の静脈炎	6 (5.6%)	0 (0%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
治療区域外の静脈炎	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0%)
表在性静脈血栓性静脈炎	3 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

注:関係する AE については、治験担当医師が、治験機器と「おそらく関係する」又は「明らかに関係する」のいずれであるかを評価した。事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

表 8.2-50 重症度毎の治験手技と関係する有害事象(本治験専用の辞書) (ITT 集団)

	VSCS (n=108)		RFA (n=114)	
コード化用語	軽度	中等度	軽度	中等度
アクセス部位の熱傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
その他(標的肢/手技に関連しない)	1 (0.9%)	0 (0%)	7 (6.1%)	0 (0%)
治療区域内の異常感覚	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
治療区域外の異常感覚	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)
治療区域内及び区域外の静脈炎	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0%)
治療区域内の静脈炎	12 (11.1%)	0 (0%)	8 (7.0%)	2 (1.8%)
治療区域外の静脈炎	1 (0.9%)	5 (4.6%)	3 (2.6%)	0 (0%)
ストッキングによる刺激症状	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (1.8%)	0 (0%)
表在性静脈血栓性静脈炎	4 (3.7%)	0 (0%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)

注:関係する AE については、治験担当医師が、治験手技と「おそらく関係する」又は「明らかに関係する」のいずれであるかを評価した。事象発生率(事象数をアットリスク被験者数で除した値)を示す。

(8) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重大な有害事象

本治験実施中に死亡は発生しなかった。本治験中に 7 件の SAE が報告された。これら 7 件の SAE の概要を表 8.2-51 に示す。

表 8.2-51 報告された SAE の概要

被験者 ID (治療群)	有害事象 (簡略:詳細な説明)	MedDRA PT	SAE 開始日	治療/手技との関係
[redacted] (Roll-in)	虚血性大腸炎:手技後 5 日目の下痢、血便、及び腹部仙痛の突然の発症。患者は治療を受けるために入院した。	虚血性大腸炎	Day 5	関係なし
[redacted] (RFA)	非 ST 部分上昇型心筋梗塞:冠動脈疾患の既往を有する患者が入院し、自己鈍縁枝に薬剤溶出型ステントを留置した。	急性心筋梗塞	Day 308	関係なし
[redacted] (RFA)	+ 乳癌: [redacted]年[redacted]月[redacted]日に初回の生検を実施。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 2 回目の生検を実施。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に両側性乳腺腫瘤摘出を実施。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に初回の放射線治療を実施。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、最後の放射線治療を実施。	乳癌	Day 2	関係なし
[redacted] (RFA)	蜂巣炎:患者は RLE に蜂巣炎の既往を有していた。圧迫弾性ストッキングと皮膚をケアしていたにも関わらず、うっ血性変化による感染のため入院した。	蜂巣炎	Day 336	関係なし
[redacted] (RFA)	左股関節部の骨痛:整形外科医が左股関節部の変形性関節症に気づき、人工股関節置換術を推奨した。当該患者が本治験に登録する以前に、この変性の存在には気づかなかった。	関節痛	Day 166	関係なし
[redacted] (VSCS)	小腸閉塞:患者は小腸閉塞のため入院した。X 線及び CT を実施。	小腸閉塞	Day 286	関係なし
[redacted] (VSCS)	症候性起立性低血圧:被験者は症候性低血圧を発症して嗜眠状態となり、血圧が 77/46 になった。医療チームが招集された。	起立性低血圧	Day 36	関係なし

(9)その他の重大な有害事象

妊娠は AE とはみなされず、治験実施計画書には本治験中の妊娠の報告に関する特別な指示は記載されていない。VSCS 治療群の被験者 [redacted]の妊娠が AE として報告された。27 歳の被験者の妊娠が、6 か月の来院評価時(Day 217)に報告された。最終月経期の最終日は 2014 年 2 月 12 日であった。当該被験者に、これ以外の AE に関する報告はない。本報告日時点で当該被験者は本治験に参加中であり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 6 か月の来院評価を完了した。

4) 安全性に関する結果の概要

主要安全性解析では、1 か月来院評価以前に発生した AE について、無作為化 VSCS 群と RFA 群の間で発生率に有意差を示した AE はなかった。

全体的には、1 つ以上の有害事象(AE)を報告した被験者は、VSCS 治療を受けた被験者の 40.6% (Roll-in 被験者 9 名及び無作為化被験者 43 名)、RFA 治療を受けた被験者の 33.3% (38 名)であった。合計 121 件の事象が報告され、71 件は VSCS 治療を受けた被験者であり(Roll-in 被験者 12 名及び無作為化被験者 59 名)、50 件は RFA 治療を受けた被験者であった。それに加え、以下の通りであった。

- 死亡又は機器に関連する予期せぬ有害事象に関する報告はなかった。
- 本治験中に SAE が報告された被験者は 7 名であった(Roll-in 被験者 1 名、VSCS 群 2 名、RFA 群 4 名)。すべての SAE が、それぞれに関連する機器又は治験手技とは関係しなかった。
- 現在までのところ、本治験において深部静脈血栓症(DVT)又は肺塞栓(PE)に関する報告はない。
- 現在までのところ、VenaSeal 接着材(シアノアクリレート)に対するアレルギー反応に関する報告はない。

要約すると、VSCS 治療は、試験した集団においては概ね安全かつ忍容性は良好であることが実証された。

9. 機器及び技術的合併症

表 8.2-52 には、手技中の技術的合併症の概要を示す。VSCS 手技において技術的合併症又は機器の不具合に関する報告はなかった(0/128、0 %)。RFA 群には、手技中の技術的合併症に関する報告が計 5 件あった。RFA 手技に関係する技術的合併症は 4 件報告された(4/114、3.5 %) (つまり、これらの症例では追加の機器の使用及びそれに伴う手技が必要となった)。この他、RFA 手技において 7 Fr アクセスイントロデューサの留置が困難となった症例が 1 件あった。しかし、すべての事例においてその後の手技は成功した。技術的合併症を生じた被験者の割合を比較した結果(Fisher の検定)、p = 0.0601 であった。

表 8.2-52　手技中の技術的合併症(ITT 集団)

被験者 ID	治療群	技術的合併症
[redacted]	RFA	RF カテーテルが弁を通過せず、0.18”ガイドワイヤを使用して通過させた。患者に有害作用はなかったが、総手技時間が約 5 分延長した。
[redacted]	RFA	小さなセグメントに対しガイドワイヤが必要となり、疼痛を生じた
[redacted]	RFA	ガイドワイヤを使用
[redacted]	RFA	ガイドワイヤを使用
[redacted]	RFA	アクセス用ダイレータが静脈に挿入困難

[1]これらの技術的合併症はすべて、小伏在静脈大腿静脈接合部に RF カテーテルを進める際に生じたものである。ガイドワイヤと滑性ワイヤを用いて対処した。これらは、ClosureFast キットとは別の、FDA 承認を受けた医療機器である。

[2]マイクロアクセスシース/ダイレータが留置困難であった。

10.術前治療及び併用療法

手技後の投薬に関わるバイアスを防止するため、GSV 逆流に伴う疼痛を抑制するために鎮静剤又は非ステロイド性抗炎症鎮痛薬を日常的に使用している被験者は除外した。また、全身性抗凝固剤([redacted]、[redacted]等)を常用している場合も除外した。治験登録前 30 日以内に、何らかの治験薬又は治験治療を受けた被験者も除外した。

ベースライン時に使用している併用薬(処方薬及び OTC 薬)に関する情報は、原資料及び CRF において収集した。術後 3 日に、被験者に対し、直近 24 時間の、特に鎮静薬及び NSAID の使用について質問した。その後のすべてのフォローアップ来院評価時に(1 か月、3、6、12、24、及び 36)、指標脚の疼痛又は腫脹に関係して直近 1 週間に使用した医薬品を記録した。

11. 死亡状況

術後 6 か月を通して本治験実施中に死亡は発生しなかった。

12. 治験実施計画書からの逸脱

適格性及び同意手順に関して特異的な逸脱を以下に示す。

12.1 適格性に関する逸脱

治験実施計画書に規定した選択/除外基準のすべてを満たさなかった被験者は、17 名[13] であった。

選択基準では、起立時の標的範囲の GSV 径が、デュプレックス超音波を用いた測定スクリーニングにおいて 3～12 mm と設定された。ベースライン時は、患者が横たわった状態で、静脈治療の前に測定実施している。この仰臥位に伴う圧力差により、いくつかのベースライン測定で起立時のスクリーニング範囲外となった。ベースラインにおける被験者 16 例が、血管径の組入れ基準である「起立時の GSV の直径が 3～12 mm」を満たさなかった。このうち 5 例が RFA 群で治療を受け、11 例が本品治療群に組み入れられた。上記の基準を満たさなかったベースライン時血管径を表 17-1 に示す。全例とも、ベースライン時血管径は適格性基準を満たしていませんが、GSV の治療対象部分は最大径が 3～12 mm の範囲にあり、組入れ基準の範囲であった。上記の 6 例は治療対象の GSV の最大径が 3～12 mm の範囲内であったことから、登録集団からの除外を実施せず、解析対象に含めることで本品コホートが有利になることはない。

表 8.2-53　　適格性に関する逸脱-ベースライン時の静脈径

被験者 ID	治療群	ベースライン時の近位部の静脈径(mm)	ベースライン時の大腿中央部の静脈径(mm)	治療した GSV の最大径(mm)
[redacted]	RFA	3	**2.9**	3.5
[redacted]	VSCS	3.1	**2.9**	4.3
[redacted]	VSCS	3.1	**2.3**	3.6
[redacted]	VSCS	3.9	**2.6**	4
[redacted]	RFA	5.5	**2.8**	8.8
[redacted]	VSCS	3.8	**1.8**	6
[redacted]	RFA	**2.8**	**2.6**	3.2
[redacted]	VSCS	4.8	**2.9**	5
[redacted]	VSCS	7.0	**2.2**	6.3
[redacted]	RFA	12.0	**2.4**	10.2
[redacted]	RFA	7.8	**2.8**	6.5
[redacted]	VSCS	5.6	**0.0**	6.5

[13] 被験者 20012 は選択基準#4 を満たさなかったが、治験実施施設はこれを CRF において適格性に関する逸脱として報告しなかった。

表 8.2-53　　適格性に関する逸脱-ベースライン時の静脈径

被験者 ID	治療群	ベースライン時の近位部の静脈径(mm)	ベースライン時の大腿中央部の静脈径(mm)	治療した GSV の最大径(mm)
[redacted]	RFA	6.0	**2.9**	7.4
[redacted]	VSCS	3.6	**1.7**	7.4
[redacted]	VSCS	4.8	**2.8**	3.4
[redacted]	VSCS	4.9	**2.9**	3.4

治験実施計画書で規定した適格基準を満たさなかった被験者の追加の 1 名は、標的肢に、くも状静脈治療以外の静脈疾患の治療歴を有しており、これは除外基準#8 の違反である。被験者[redacted](RFA)は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、「ambulatory pleb.med knee cosm.」を受けていた。全被験者について、ベースライン時の超音波検査の際に標的静脈の開存と治療歴がないことを確認していたため、これは重大な治験実施計画書違反とはみなされない。

12.2 同意に関する逸脱

同意取得に関連する逸脱は、3 施設において 9 名の被験者に報告された。

- 施設 11(被験者 6 名、逸脱 9 件）:Roll-in 被験者 2 名([redacted]及び[redacted])及び無作為化被験者 4 名([redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted])は、西部治験審査委員会(WIRB)が承認したテンプレート同意書(ICF)に署名したが、この ICF には WIRB の公印([redacted]年[redacted]月[redacted]日付)が押印されていないか、又は施設専用の連絡先が記載されていなかった。施設の連絡先を ICF の p.10 に追加したことを除き、承認済テンプレート ICF と施設専用の ICF の間に違いはない。また、不適切な ICF に署名をした事例もあった(Roll-in 被験者用 ICF ではなく無作為化群用 ICF に署名した、又はその逆) ([redacted]、[redacted]、及び[redacted])。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施計画書テンプレート ICF に署名した、被験者[redacted]の事例もあった。これは、[redacted]による施設[redacted]の WIRB 承認日の前日である。施設[redacted]の残りの被験者 5 名([redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted])は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に WIRB 承認済テンプレート ICF に署名したが、それは WIRB の公印を押印した施設専用の ICF が当該施設で利用可能となるより前であった。すべての被験者について、オリジナルの ICF と修正した ICF を被験者用治験ファイルに維持管理した。

- 施設 22(被験者 2 名、逸脱 2 件）：Roll-in 被験者 [redacted]及び [redacted]は、ベースライン来院評価時に、Roll-in 被験者用 ICF ではなく無作為化群用 ICF に署名した。これらの被験者にはその後、手技日の治療前に Roll-in 被験者用 ICF に署名するよう依頼した。同意文書の内容は、無作為化に関する説明を除き、同一である。これらの事例については、オリジナルの ICF と修正した ICF を被験者用治験ファイルに維持管理した。

- 施設 17(被験者 1 名、逸脱 1 件）：被験者 [redacted]は、6 か月来院評価時に、最新版の IRB 承認済同意書に署名しなかった。当該被験者には、署名するため再来院するように依頼した。改訂された同意書には、患者への報酬に関する情報が含まれていた。

13. 結論

今回のピボタル試験の結果から、VenaSeal Sapheon 閉鎖システムは、症候性 GSV 逆流の治療として安全かつ有効であることが実証された。

疾患を有する静脈に対する VSCS によるシアノアクリレート塞栓術の即時的な結果は、RFA による進展的閉鎖とは異なる。この、Tumescent 麻酔を用いない代替法では、感覚的にも実際的にも、注射を複数回行うことに伴う不安感が排除される。また、手技後に、Tumescent 液の浸出や肢のしびれ感を生じたり、圧迫弾性ストッキングの装着が要求されたりすることは、あまり好ましい体験ではない。VSCS を用いることでこのような体験がなくなり、速やかに通常の活動に戻ることが可能となる。VSCS を用いることで Tumescent 麻酔が不要となる上、RFA と同様に高い閉鎖率が長期間維持されるのは、静脈逆流疾患の治療において重要な進歩である。臨床的に関連する有効性及び安全性アウトカムに関して好ましいプロファイルであることを前提として、VSCS は症候性 GSV 不全の新たな治療法である。より詳細な考察及び結論は 8.3 項及び 8.4 項に示す。

8.3 12 か月、24 か月及び 36 か月フォローアップにおける有効性結果

参考資料 へ-6

1. 主要評価項目

本試験の主要評価項目は、指標治療後 3 カ月目にコアラボで評価し、標的大伏在静脈 (GSV)が完全閉鎖していることであった。VeClose ピボタル臨床試験報告書(CSR)(6 カ月データ)は、3 カ月目に評価された主要評価項目のデータを含め、6 カ月までのデータを提供した。主要評価項目の追加解析は 12、24 及び 36 か月の標的 GSV の完全閉鎖であった。

VeClose ピボタル臨床試験報告書 (CSR)(6 カ月データ) [redacted]に報告されているように、最終観察繰越法 (LOCF)を用いた 3 カ月の成功率は VenaSeal SCS 群が 107/108 (99.1%)、RFA 群が 109/114 (95.6%)であった。比率の差は 3.5%であった(95% CI -0.7 - 7.6)。非劣性仮説の p-値は <0.0001 であり、非劣性の強力なエビデンスを示したため、有効性の主要評価項目は達成された。VeClose ピボタル CSR 最新版(12 カ月データ)[redacted]で報告された 12 カ月の閉鎖率は両群とも高く、完全閉鎖ケース (CC) 集団を用いて、 VenaSeal SCS 群が 92/95 (96.8%)、RFA 群が 91/94 (96.8%)であった。閉鎖率は依然として、RFA に対する VenaSeal SCS の非劣性を示していた。

GSV の閉鎖率をすべてのフォローアップ時点で評価し、36 カ月間のフォローアップを通して表 8.3-54 に示す。標的 GSV に対する補助的な処置は 3 カ月以降に許可されたことに留意する必要がある。補助的な処置では標的静脈の圧力水頭(pressure heads)への血流を減少させることによって開存した標的静脈を閉鎖する場合も、閉鎖した静脈の圧力水頭へのさらなる血流を制限することによって閉鎖した静脈を閉鎖した状態に保つ場合もある。補助的な治療が両群で一般的であることを考えると、補助的な処置が標的静脈の閉鎖率に影響を及ぼした可能性がある。

VenaSeal SCS 及び RFA の閉鎖率は、1 カ月目を除きどの時点でも同様であった。1 カ月目の時点では VenaSeal SCS の閉鎖率のほうが RFA よりも高く、VenaSeal SCS が 105/105 (100%)、RFA が 96/100 (87.3%)であった(p-値 <0.0001)。RFA に対する VenaSeal SCS の非劣性は片側 P 値によって示されるように、どの時点でも示された。CC 集団の閉鎖率は 36 カ月時点でも高いままであり、VenaSeal SCS が 68/72 (94.4%)、RFA が 68/74 (91.9%)であった。roll-in 集団の閉鎖率も同様で、36 カ月時点で 16/17 (94.1%)であった。

表 8.3- 54: 受診時別の標的 GSV の完全閉鎖(CC 集団)

時点[1]	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p-値[2]	p-値[3]	Roll-In (N=20)
術後 3 日	(108/108) 100.0%	(113/114) 99.1%	1.0000	0.0001	(20/20) 100.0%
1 か月	(105/105) 100.0%	(96/110) 87.3%[4]	<0.0001	<0.0001	(20/20) 100.0%
3 か月	(103/104) 99.0%	(103/108) 95.4%	0.2126	<0.0001	(19/19) 100.0%
6 か月	(100/101) 99.0%	(101/105) 96.2%[5]	0.3693	0.0001	(17/17) 100.0%
12 か月	(92/95) 96.8%	(93/97) 95.9%[6]	1.0000	0.0015	(17/17) 100.0%
24 か月	(82/86) 95.3%[7]	(79/84) 94.0%	0.7450	0.0034	(14/16) 87.5%
36 か月	(68/72) 94.4%	(68/74) 91.9%	0.7453	0.0050	(16/17) 94.1%

[1]完全閉鎖は試験施設の評価に基づく。3 カ月目の LOCF 率を用いたコアラボでの評価 は VSCS が 99.1%、RFA が 95.6% 、非劣性の p-値は <0.0001。
[2] VSCS と RFA を比較する両側 p 値はフィッシャーの正確確率検定を用いて計算した。
[3]VSCS と RFA を比較する非劣性の片側 p 値。
[4]Pivotal CSR (6 カ月データ)及び 3 カ月の原稿(Morrison N, 2015)では 95/110 (86.4%)として以前に報告。治験施設にて行われたデータ修正のためわずかに低下。
[5]Pivotal CSR (6 カ月データ)では 99/105 (94.3%)として以前に報告。治験施設にて行われたデータ修正のためわずかに低下。
[6]以前に Pivotal CSR Update (12 カ月データ)では 91/94 (96.8%)と報告。治験施設による 12 カ月目の受診終了の遅れ及び/または 12 カ月目の受診データの入力遅れによるわずかな増加。
[7] 以前に 2016 Charing Cross Symposium (Kolluri R, 2016) では 82/87 (94.3%) と報告。これは 1 例が以前に失敗として数えられたためだが、この被験者は 24 カ月目の超音波検査の評価を受けていなかった。この被験者は現在、解析から除外されている。

完全閉鎖という主要有効性評価項目について、追加で予定外の解析を実施した。具体的には、標的静脈の開存までの時間(標的静脈の再疎通までの時間)を図 8.2-8 の生命表及びカプランマイヤー(KM)推定量で示す。この解析は一般に医学文献にて呈示され(Armitage P, 2002)、静脈閉鎖状況のその後の変化にかかわらず静脈が最初に再疎通した時間を反映する。この解析は上記に示した complete case 分析を支持するが、追跡不能による中止も含めている。

試験期間を通して、RFA 群は RFA 群で発生したさらなる開存、すなわち再疎通がない比率が低いことが示されたが、ログランクでは統計的有意差はなかった(p=0.1006)。36 カ月目の時点で、閉鎖の KM estimate は VenaSeal SCS で 89.8%、95% CI[81.8%, 97.8%]であり、RFA で 84.5%、95% CI [76.7%, 92.3%]であり、VenaSeal SCS の RFA に対する非劣性を強力に支持し続けていた。

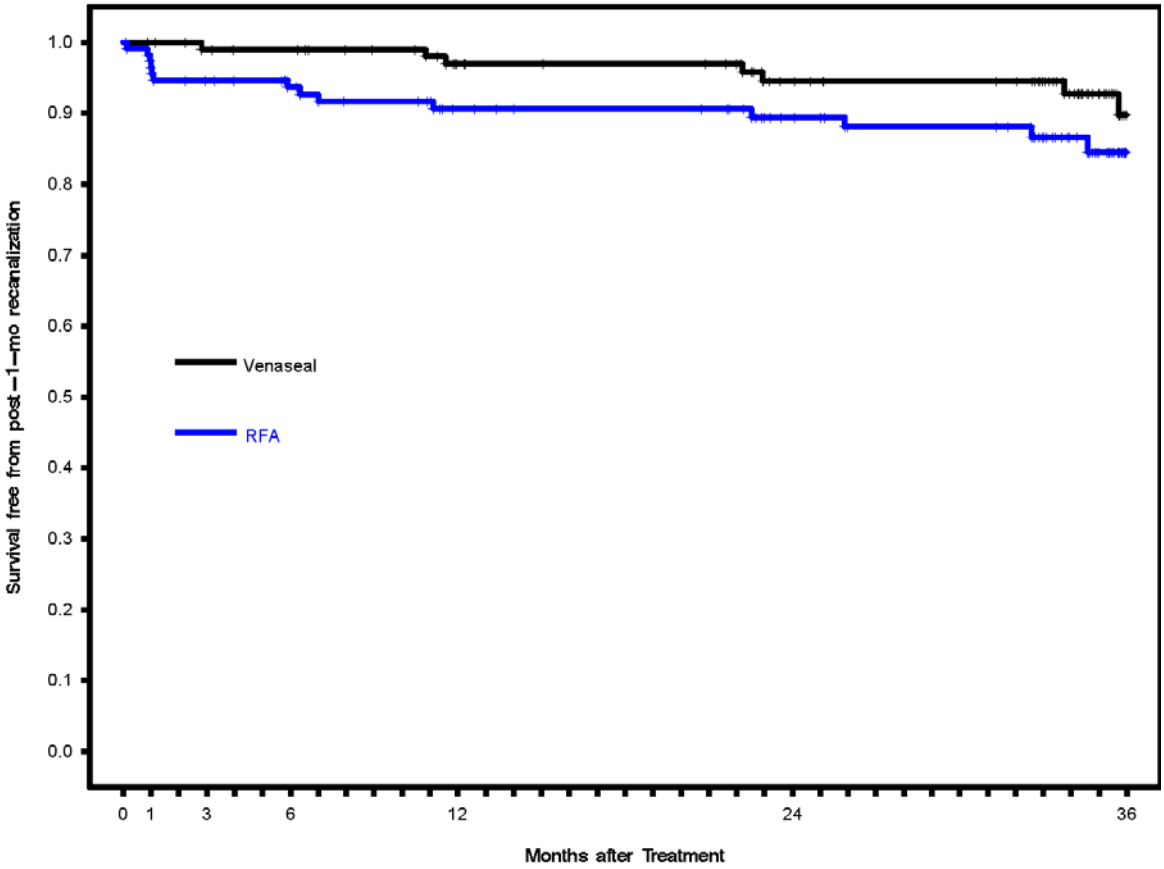


図 8.2-8: 再疎通のない生存率(無作為化群のみ)

表 8.3- 55: 再疎通なしに関するカプランマイヤー推定量

	1 か月目(0～37 日)	3 か月目(38～118 日)	6 か月目(119～224 日)	12 か月目(225～421 日)	24 か月目(422～786 日)	36 か月目(787～1151 日)
VSCS						
追跡対象者数 [1]	108	106	103	99	88	72
事象数	0	1	0	2	2	2
打ち切り症例数 [2]	2	2	4	9	14	70
カプランマイヤー推定量 [3]	100.0%	99.0%	99.0%	97.0%	94.5%	89.8%
標準誤差	0.0%	0.9%	0.9%	1.7%	2.4%	4.1%
95% CI 下限	100.0%	97.2%	97.2%	93.7%	89.8%	81.8%
95% CI 上限	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	99.2%	97.8%
RFA						
追跡対象者数 [1]	114	105	102	93	82	67
事象数	6	0	3	1	1	3

	1 か月目（0～37 日）	3 か月目（38～118 日）	6 か月目（119～224 日）	12 か月目（225～421 日）	24 か月目（422～786 日）	36 か月目（787～1151 日）
打ち切り症例数[2]	3	3	6	10	14	64
カプランマイヤー推定量[3]	94.6%	94.6%	91.7%	90.7%	89.5%	84.5%
標準誤差	2.1%	2.1%	2.7%	2.8%	3.0%	4.0%
95% CI 下限	90.5%	90.5%	86.4%	85.2%	83.6%	76.7%
95% CI 上限	98.7%	98.7%	97.0%	96.2%	95.4%	92.3%
ログランク p-値=0.1006						

[1]追跡対象者数は、それぞれの対応する期間の最初に試験に参加しており、事象を経験していない被験者を指す。
[2]打ち切り症例数はそれぞれの対応する期間に最終画像検査が行われた被験者を指す。
[3]カプランマイヤー推定量はそれぞれの対応する期間終了時までの事象発生率を指す。

2. 副次的評価項目

副次的評価項目の結果はすでに 8.2 項で説明している。

3. 有害事象

安全性に関わる以下の手技関連事象を解析した。

- 症候性の深部静脈血栓症（DVT）
- 臨床的に有意な肺塞栓症（PE）
- 感覚異常
- 皮膚熱傷
- 皮膚潰瘍
- 感染/蜂巣炎

ほとんどの有害事象は、発生するのであれば、指標治療後 2、3 週間以内に発生すると予想された。そのため、主要な安全性に関するすべての解析は、VeClose ピボタル CSR（6 カ月データ）[redacted]に示すように、1 カ月目の受診時又はそれ以前に発生した事象に基づいた。1 カ月目の受診時又はそれ以前に発生した AE の発生率の主要な安全性解析では、無作為化された VenaSeal SCS 群及び RFA 群の個々の AE 発生率に統計的有意差は認められなかった。

本報告は、予め定義された手順に関連する安全性の事象の最新情報を提供する。 表 8.3- 49 に、試験専用辞書による特異的な有害事象の発生率をまとめる。12 カ月目のフォローアップ後の追加の事象は報告されなかった。RFA 症例では非指標肢の DVT が 1 件報告された。RFA 症例ではアクセス部位の熱傷が 1 件報告され、いずれの被験者についても、肺塞栓及び皮膚の潰瘍の報告はなかった。最も多かった試験特異的な有害事象は感覚異常であった。静脈アクセス部位の感染の試験専用辞書の定義を満たさなかったため、この表にない蜂巣炎が 1 例あった。これは RFA 治療を受けた被験者で手技後 340 日目にみられ、機器又は手技に関連なしと報告された。被験者の感染又は蜂巣炎の報告はほかにはなかった。

表 8.3- 56: 試験専用辞書による特定の有害事象[1] の発生率

コード化された用語	VSCS 群 (n=108)	RFA 群 (n=114)	p-値[3]	Roll-in 群 (n=20)
アクセス部位の熱傷	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.000	0 (0.0%)
アクセス部位の感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1.000	0 (0.0%)
深部静脈の血栓性静脈炎[2]	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.000	0 (0.0%)
治療領域での感覚異常	3 (2.8%)	3 (2.6%)	1.000	1 (5.0%)
治療領域以外での感覚異常	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.000	0 (0.0%)
肺塞栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NA	0 (0.0%)
皮膚の潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NA	0 (0.0%)

[1]臨床プロトコルに予め定義された臨床的に意義のある有害事象
[2]深部静脈の 血栓性静脈炎が非指標肢に発生した。
[3]VSCS と RFA を比較する P 値はフィッシャーの正確確率検定に基づいた。
注：比率（パーセンテージ）は、各特定の事象のある被験者の割合である。

4. 追加解析

VCSS は、治験責任医師による静脈逆流疾患の重症度の評価であり、疼痛、静脈瘤、静脈の浮腫、皮膚の色素沈着、硬化及び炎症などの徴候及び症状を評価する。VCSS スコアの幅は 0（静脈疾患なし）から 30（重度の静脈疾患）である。表 8.3- 57 に VenaSeal SCS、RFA、roll-in 集団についてベースライン時及びすべてのフォローアップ時点の VCSS の要約を示す。

ベースライン時の平均スコアは、VenaSeal SCS (VSCS)が 5.55 (2.63)、RFA が 5.55 (2.62)で同様であった。平均スコアは両群とも時間が経つにつれ低下したが（1 カ月～36 カ月までの全ての時点で p<0.0001）、36 カ月時点の VenaSeal SCS が 1.25 (1.60)、RFA が 1.69 (2.42)であり、36 カ月を通して群間差はなかった（p=0.5643）。これらの結果は、VenaSeal SCS で 3.81 (2.27)、RFA で 3.28 (2.62)の改善を示している。改善は VenaSeal SCS と RFA の両方でベースラインに比べ統計的に有

意であった。VCSS の総スコアの結果を表 8.3- 50 に示す。

表 8.3- 57: 来院時毎の VCSS

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
ベースライン				
N	108	114		20
平均 ± SD	5.55 ± 2.63	5.55 ± 2.62	0.9857	5.55 ± 2.86
SE	0.25	0.25		0.64
中央値	5.00	5.00		5.00
最小、最大	1.0, 14.0	1.0, 18.0		2.0, 15.0
3 日目				
N	108	114		20
平均 ± SD	4.85 ± 1.35	4.98 ± 1.89	0.5516	4.45 ± 1.39
SE	0.13	0.18		0.31
中央値	5.00	5.00		4.00
最小、最大	1.0, 9.0	0.0, 11.0		2.0, 7.0
ベースラインからの変化				
N	108	114		20
平均 ± SD	-0.69 ± 2.37	-0.57 ± 2.56	0.7079	-1.10 ± 2.63
SE	0.23	0.24		0.59
中央値	-1.00	0.00		-1.00
最小、最大	-7.0, 6.0	-8.0, 5.0		-8.0, 3.0
p-値 [1]	0.0029	0.0190		0.0773
1 カ月目				
N	105	110		20
平均 ± SD	2.34 ± 1.74	2.56 ± 1.98	0.3878	2.40 ± 2.21
SE	0.17	0.19		0.49
中央値	2.00	2.00		2.00
最小、最大	0.0, 8.0	0.0, 12.0		0.0, 8.0
ベースラインからの変化				
N	105	110		20
平均 ± SD	-3.21 ± 2.44	-2.93 ± 2.14	0.3686	-3.15 ± 2.28
SE	0.24	0.20		0.51
中央値	-3.00	-3.00		-3.00

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
最小、最大	-11.0, 3.0	-9.0, 3.0		-7.0, 2.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
3 カ月目				
N	104	108		19
平均 ± SD	1.94 ± 1.58	2.03 ± 2.04	0.7329	1.53 ± 1.78
SE	0.16	0.20		0.41
中央値	2.00	1.00		1.00
最小、最大	0.0, 7.0	0.0, 13.0		0.0, 6.0
ベースラインからの変化				
N	104	108		19
平均 ± SD	-3.52 ± 2.21	-3.45 ± 2.29	0.8323	-4.16 ± 2.17
SE	0.22	0.22		0.50
中央値	-3.00	-3.00		-4.00
最小、最大	-10.0, 3.0	-12.0, 2.0		-9.0, 0.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
6 カ月目				
N	101	105		17
平均 ± SD	1.50 ± 1.78	1.59 ± 1.94	0.7137	1.29 ± 1.65
SE	0.18	0.19		0.40
中央値	1.00	1.00		1.00
最小、最大	0.0, 9.0	0.0, 10.0		0.0, 5.0
ベースラインからの変化				
N	101	105		17
平均 ± SD	-4.01 ± 2.14	-3.92 ± 2.24	0.7784	-4.65 ± 2.21
SE	0.21	0.22		0.54
中央値	-4.00	-4.00		-5.00
最小、最大	-10.0, 2.0	-12.0, 1.0		-10.0, 0.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
12 カ月目				
N	95	97		17
平均 ± SD	1.45 ± 1.89	1.48 ± 1.94	0.9083	1.29 ± 1.99
SE	0.19	0.20		0.48
中央値	1.00	1.00		1.00
最小、最大	0.0, 9.0	0.0, 9.0		0.0, 8.0

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
ベースラインからの変化				
N	95	97		17
平均 ± SD	-4.02 ± 2.48	-3.89 ± 1.97	0.6782	-4.53 ± 1.66
SE	0.25	0.20		0.40
中央値	-4.00	-4.00		-4.00
最小、最大	-13.0, 1.0	-9.0, 2.0		-9.0, -2.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
24 カ月目				
N	87	84		16
平均 ± SD	1.30 ± 1.81	1.60 ± 2.02	0.3134	1.94 ± 2.69
SE	0.19	0.22		0.67
中央値	1.00	1.00		1.00
最小、最大	0.0, 9.0	0.0, 13.0		0.0, 9.0
ベースラインからの変化				
N	87	84		16
平均 ± SD	-3.98 ± 2.50	-3.83 ± 2.34	0.6984	-4.06 ± 2.89
SE	0.27	0.26		0.72
中央値	-4.00	-4.00		-4.50
最小、最大	-13.0, 1.0	-12.0, 2.0		-9.0, 2.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
36 カ月目				
N	72	74		17
平均 ± SD	1.25 ± 1.60	1.69 ± 2.42	0.1963	1.12 ± 1.62
SE	0.19	0.28		0.39
中央値	1.00	1.00		1.00
最小、最大	0.0, 7.0	0.0, 13.0		0.0, 6.0
ベースラインからの変化				
N	72	74		17
平均 ± SD	-3.81 ± 2.27	-3.82 ± 2.62	0.9633	-4.71 ± 1.99
SE	0.27	0.31		0.48
中央値	-4.00	-3.50		-4.00
最小、最大	-12.0, 0.0	-12.0, 5.0		-9.0, -1.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
P-値 [3] = 0.5643				

[1]各治療群内の各受診時の ベースラインからの変化が有意であるかどうかを検定するための対応のある t 検定の p-値。

[2]各受診時での VSCS と RFA の 平均スコア/平均の変化を比較するための独立した t 検定の p 値。

[3]VSCS と RFA の変化率を比較する p 値は反復測定分散分析に基づいた。

VCSS は経時的な変化率として表 8.3-58 に示す。ベースラインと比べて、VCSS は経時的に改善し、36 カ月目の最終的な変化率の改善は VenaSeal SCS が 77%、RFA が 72%であった。

表 8.3- 58: 来院時別の VCSS の変化率*

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
3 日目				
N	108	114		20
平均 ± SD	0.06 ± 0.63	0.06 ± 0.60	0.9420	-0.04 ± 0.49
SE	0.06	0.06		0.11
中央値	-0.13	0.00		-0.18
最小、最大	-0.7, 3.0	-1.0, 3.0		-0.6, 1.0
p-値 [1]	0.2897	0.3041		0.7076
1 カ月目				
N	105	110		20
平均 ± SD	-0.54 ± 0.39	-0.50 ± 0.36	0.4696	-0.56 ± 0.37
SE	0.04	0.03		0.08
中央値	-0.60	-0.55		-0.60
最小、最大	-1.0, 1.0	-1.0, 1.0		-1.0, 0.5
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
3 カ月目				
N	104	108		19
平均 ± SD	-0.63 ± 0.32	-0.62 ± 0.32	0.9224	-0.74 ± 0.27
SE	0.03	0.03		0.06
中央値	-0.67	-0.68		-0.80
最小、最大	-1.0, 0.8	-1.0, 0.7		-1.0, 0.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
6 カ月目				
N	101	105		17
平均 ± SD	-0.72 ± 0.38	-0.72 ± 0.29	0.9982	-0.81 ± 0.25

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
SE	0.04	0.03		0.06
中央値	-0.80	-0.80		-0.83
最小、最大	-1.0, 2.0	-1.0, 0.1		-1.0, 0.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
12 カ月目				
N	95	97		17
平均 ± SD	-0.74 ± 0.30	-0.74 ± 0.30	0.9156	-0.83 ± 0.18
SE	0.03	0.03		0.04
中央値	-0.82	-0.80		-0.83
最小、最大	-1.0, 0.3	-1.0, 0.7		-1.0, -0.5
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
24 カ月目				
N	87	84		16
平均 ± SD	-0.76 ± 0.31	-0.72 ± 0.31	0.3121	-0.70 ± 0.40
SE	0.03	0.03		0.10
中央値	-0.93	-0.83		-0.80
最小、最大	-1.0, 0.3	-1.0, 0.3		-1.0, 0.3
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
36 カ月目				
N	72	74		17
平均 ± SD	-0.77 ± 0.28	-0.72 ± 0.34	0.4366	-0.83 ± 0.19
SE	0.03	0.04		0.05
中央値	-0.87	-0.80		-0.86
最小、最大	-1.0, 0.0	-1.0, 0.8		-1.0, -0.4
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
P-値 [3] = 0.5426				

*各被験者について(各受診時の値 - ベースライン 値)/ベースライン 値として計算した。

[1]各治療群内の各受診時でのベースラインからの変化率が有意であるかどうかを検定するための対応のある t 検定の p 値。

[2]各受診時での VSCS と RFA の 平均スコア/平均の変化を比較するための独立した t 検定の p 値

[3]VSCS と RFA の変化率を比較する p 値は反復測定分散分析に基づいた。

AVVQ はバリデートされた疾患特異的な 13 項目の質問票であり、これを使用して、静脈瘤により生じる疼痛、静脈瘤のために鎮痛剤を服用する必要性、足関節の腫脹、紫色の変色及び発疹/湿疹などの徴候/症状の有無の評価など、静脈瘤が QOL に及ぼす影響を評価した。スコアの幅は 0(疾

患なし）～100（最大の疾患）であった。表 8.3- 59 は VenaSeal SCS、RFA、roll-in 集団における ベースライン時、すべてのフォローアップ時点での AVVQ スコアの要約を示す。

ベースラインの AVVQ スコアは VenaSeal SCS では 18.94（8.99）、RFA では 19.39（9.87）と報告された。被験者には経時的に統計的に有意な改善（総スコアの減少）がみられ、改善した状態は 3 年まで持続し、両群で p<0.0001 であった。AVVQ スコアは VenaSeal SCS では 10.71 (8.31)改善し、36 カ月目のスコアが 7.33 (6.19)であり、RFA では 39.70 (8.55)改善し 36 カ月目のスコアが 8.21 (7.76)であった。無作為化群の群間差はなかった（p=0.6778）。

表 8.3- 59: 来院時毎の AVVQ

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
ベースライン				
N	107	111		20
平均 ± SD	18.94 ± 8.99	19.39 ± 9.87	0.7226	16.96 ± 7.55
SE	0.87	0.94		1.69
中央値	18.03	18.09		16.18
最小、最大	0.5, 43.9	2.2, 69.6		3.2, 33.6
1 カ月目				
N	102	109		20
平均 ± SD	11.95 ± 7.12	12.59 ± 8.31	0.5525	14.68 ± 5.67
SE	0.70	0.80		1.27
中央値	10.75	11.58		14.52
最小、最大	0.0, 40.1	0.0, 45.1		5.0, 28.2
ベースラインからの変化				
N	102	107		20
平均 ± SD	-6.67 ± 7.35	-6.50 ± 8.68	0.8727	-2.28 ± 4.92
SE	0.73	0.84		1.10
中央値	-6.29	-5.42		-1.58
最小、最大	-27.0, 10.4	-38.7, 13.4		-16.4, 5.0
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		0.0523
3 カ月目				
N	104	108		19
平均 ± SD	11.58 ± 7.46	10.75 ± 8.55	0.4516	13.59 ± 8.23
SE	0.73	0.82		1.89
中央値	10.28	9.09		14.62

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
最小、最大	0.0, 32.9	0.0, 42.8		0.3, 32.2
ベースラインからの変化				
N	103	105		19
平均 ± SD	-7.27 ± 8.11	-8.34 ± 8.97	0.3669	-3.84 ± 5.30
SE	0.80	0.88		1.22
中央値	-7.11	-6.39		-2.80
最小、最大	-38.0, 15.5	-39.7, 11.4		-13.4, 6.6
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		0.0055
6 カ月目				
N	100	105		17
平均 ± SD	10.20 ± 7.19	9.07 ± 6.89	0.2534	10.90 ± 6.93
SE	0.72	0.67		1.68
中央値	9.30	8.22		12.11
最小、最大	0.0, 31.0	0.0, 32.3		0.2, 26.4
ベースラインからの変化				
N	99	102		17
平均 ± SD	-8.83 ± 6.66	-9.98 ± 8.81	0.2956	-6.72 ± 6.91
SE	0.67	0.87		1.68
中央値	-7.56	-9.71		-7.95
最小、最大	-27.0, 7.8	-38.0, 13.8		-21.5, 4.9
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		0.0010
12 カ月目				
N	95	95		17
平均 ± SD	9.76 ± 7.05	8.35 ± 6.15	0.1422	12.23 ± 9.14
SE	0.72	0.63		2.22
中央値	9.02	7.77		11.73
最小、最大	0.0, 37.1	0.0, 26.5		1.5, 40.0
ベースラインからの変化				
N	94	92		17
平均 ± SD	-8.76 ± 7.46	-10.12 ± 8.32	0.2420	-6.11 ± 7.61
SE	0.77	0.87		1.85
中央値	-6.93	-8.93		-7.30
最小、最大	-33.4, 16.9	-35.3, 7.9		-18.5, 6.3

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [2]	Roll-in (N=20)
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		0.0044
24 カ月目				
N	86	84		16
平均 ± SD	8.20 ± 7.79	8.29 ± 7.50	0.9413	12.20 ± 9.58
SE	0.84	0.82		2.40
中央値	6.54	6.81		10.00
最小、最大	0.0, 40.9	0.0, 39.7		0.0, 32.3
ベースラインからの変化				
N	85	81		16
平均 ± SD	-10.37 ± 8.07	-9.46 ± 7.36	0.4534	-6.38 ± 8.49
SE	0.88	0.82		2.12
中央値	-10.03	-9.06		-9.08
最小、最大	-37.8, 9.0	-35.4, 12.6		-18.2, 12.2
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		0.0089
36 カ月目				
N	71	73		17
平均 ± SD	7.33 ± 6.19	8.21 ± 7.76	0.4530	10.56 ± 6.50
SE	0.73	0.91		1.58
中央値	5.89	6.64		10.87
最小、最大	0.0, 28.4	0.0, 33.6		0.3, 26.2
ベースラインからの変化				
N	70	70		17
平均 ± SD	-10.71 ± 8.31	-9.70 ± 8.55	0.4798	-7.78 ± 7.04
SE	0.99	1.02		1.71
中央値	-10.08	-9.77		-7.77
最小、最大	-37.6, 8.5	-36.8, 13.5		-22.2, 5.8
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		0.0003
P-値 [3] = 0.6778				

[1]各治療群内の各受診時でのベースラインからの変化率が有意であるかどうかを検定するための対応のある t 検定の p 値。

[2] 各受診時での VSCS と RFA の 平均スコア/平均の変化を比較するための独立した t 検定の p 値。

[3]VSCS と RFA の変化率を比較する p 値は反復測定分散分析に基づいた。

AVVQ は 経時的な変化率として表 8.3-60 に示す。ベースラインと比較したとき、VenaSeal SCS では AVVQ が 1 カ月までに 21%改善し、RFA では 31%改善した。6 カ月までに、VenaSeal SCS の AVVQ は 41%、RFA では 49%改善した。これらの改善は長期的に維持され、36 カ月時点の最終的な比率の改善は VenaSeal SCS が 57%、RFA が 55%であった。

表 8.3- 60: 来院時別の AVVQ の変化率*

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p-value[2]	Roll-In (N=20)
1 カ月目				
N	102	107		20
平均 ± SD	-0.21 ± 1.32	-0.31 ± 0.40	0.4668	-0.03 ± 0.43
SE	0.13	0.04		0.10
中央値	-0.38	-0.34		-0.11
最小、最大	-1.0, 12.5	-1.0, 1.6		-0.6, 1.6
p-値 [1]	0.1199	< 0.0001		0.7774
3 カ月目				
N	103	105		19
平均 ± SD	-0.20 ± 1.76	-0.41 ± 0.40	0.2382	-0.16 ± 0.63
SE	0.17	0.04		0.14
中央値	-0.41	-0.39		-0.17
最小、最大	-1.0, 17.2	-1.0, 1.2		-1.0, 2.1
p-値 [1]	0.2574	< 0.0001		0.2928
6 カ月目				
N	99	102		17
平均 ± SD	-0.41 ± 0.78	-0.49 ± 0.40	0.3351	-0.35 ± 0.38
SE	0.08	0.04		0.09
中央値	-0.51	-0.58		-0.38
最小、最大	-1.0, 6.6	-1.0, 1.2		-1.0, 0.2
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		0.0017
12 カ月目				
N	94	92		17
平均 ± SD	-0.31 ± 1.55	-0.50 ± 0.40	0.2543	-0.30 ± 0.40
SE	0.16	0.04		0.10
中央値	-0.50	-0.53		-0.41
最小、最大	-1.0, 14.2	-1.0, 1.3		-0.9, 0.2
p-値 [1]	0.0523	< 0.0001		0.0068
24 カ月目				

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p-value[2]	Roll-In (N=20)
N	85	81		16
平均 ± SD	-0.43 ± 1.30	-0.55 ± 0.35	0.4232	-0.25 ± 0.72
SE	0.14	0.04		0.18
中央値	-0.61	-0.59		-0.45
最小、最大	-1.0, 11.1	-1.0, 0.5		-1.0, 1.8
p-値 [1]	0.0028	< 0.0001		0.1801
36 カ月目				
N	70	70		17
平均 ± SD	-0.57 ± 0.35	-0.55 ± 0.40	0.7492	-0.31 ± 0.63
SE	0.04	0.05		0.15
中央値	-0.60	-0.65		-0.40
最小、最大	-1.0, 0.7	-1.0, 0.7		-1.0, 1.8
p-値 [1]	< 0.0001	< 0.0001		0.0550
P-値 [3] = 0.3536				

*変化率は、各被験者について（各受診時の値 - ベースライン 値)/ベースライン 値として計算した。

[1]各治療群内の各受診時でのベースラインからの変化率 が有意であるかどうかを検定するための対応のある t 検定の p 値。

[2]各受診時での VSCS と RFA の 平均スコア/平均の変化を比較するための独立した t 検定の p 値

[3]VSCS と RFA の変化率を比較する p 値は反復測定分散分析に基づいた。

EQ-5D は、医療技術の評価のため米国以外でよく用いられている簡略な一般的な QOL 調査である。「今日の健康状態」に関する質問は、両端が「想像できる最悪の健康状態」と「想像できる最良の健康状態」の 20cmVAS(0～100)に沿った全体的な評価を提供した。

両群の被験者は、表 8.3- 61 に示すように経時的に現在の健康状態の改善を報告した。VenaSeal SCS のベースラインの EQ-5D スコアは 83.50 (16.27)であり、変化は 4.82 (16.89)で、36 カ月時点のスコアは 89.69 (12.00)となった。EQ-5D スコアのベースラインから 36 カ月目までの変化 は、VenaSeal SCS について統計的に有意であった(p=0.0180)。同様に、RFA のベースラインの EQ-5D スコアは 84.86 (12.26)、変化は 3.26 (13.86)で、36 カ月時点で 88.09 (11.69)となった。EQ-5D スコアのベースラインからの変化は、VenaSeal SCS に比べて RFA のほうが数値的に小さかったが、それでも統計的に有意な改善が示された(p=0.0469)。

表 8.3- 61: 治療及び来院時別の EQ-5D 体温

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p 値 [2]	Roll-in (N=20)
ベースライン				
N	108	114		20
平均 ± SD	83.50 ± 16.27	84.86 ± 12.26	0.4845	81.20 ± 12.92
SE	1.57	1.15		2.89
中央値	90.00	90.00		82.50
最小、最大	10.0, 100.0	28.0, 100.0		50.0, 98.0
1 カ月目				
N	105	110		20
平均 ± SD	88.09 ± 10.41	87.40 ± 11.58	0.6490	84.40 ± 11.29
SE	1.02	1.10		2.53
中央値	90.00	90.00		85.50
最小、最大	40.0, 100.0	21.0, 100.0		60.0, 100.0
ベースラインからの変化				
N	105	110		20
平均 ± SD	4.69 ± 16.22	2.45 ± 11.26	0.2429	3.20 ± 10.88
SE	1.58	1.07		2.43
中央値	2.00	0.00		2.50
最小、最大	-60.0, 83.0	-29.0, 67.0		-19.0, 25.0
p-値 [1]	0.0038	0.0247		0.2039
3 カ月目				
N	104	108		19
平均 ± SD	86.92 ± 12.48	88.11 ± 9.89	0.4443	83.89 ± 12.13
SE	1.22	0.95		2.78
中央値	90.00	90.00		90.00
最小、最大	10.0, 100.0	53.0, 100.0		65.0, 100.0
ベースラインからの変化				
N	104	108		19
平均 ± SD	3.64 ± 18.13	3.10 ± 12.81	0.8023	3.42 ± 10.44
SE	1.78	1.23		2.40
中央値	2.00	1.00		5.00
最小、最大	-80.0, 75.0	-38.0, 67.0		-16.0, 20.0
p-値 [1]	0.0429	0.0134		0.1704
6 カ月目				

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p 値 [2]	Roll-in (N=20)
N	99	105		17
平均 ± SD	86.11 ± 14.73	89.45 ± 9.78	0.0598	83.65 ± 10.28
SE	1.48	0.95		2.49
中央値	90.00	91.00		81.00
最小、最大	18.0, 100.0	50.0, 100.0		69.0, 98.0
ベースラインからの変化				
N	99	105		17
平均 ± SD	3.34 ± 16.04	4.52 ± 10.87	0.5415	2.41 ± 10.13
SE	1.61	1.06		2.46
中央値	2.00	2.00		1.00
最小、最大	-50.0, 68.0	-16.0, 67.0		-16.0, 22.0
p-値 [1]	0.0407	< 0.0001		0.3409
12 カ月目				
N	95	97		17
平均 ± SD	86.91 ± 15.58	88.95 ± 9.22	0.2719	80.24 ± 16.29
SE	1.60	0.94		3.95
中央値	90.00	90.00		85.00
最小、最大	17.0, 100.0	60.0, 100.0		37.0, 95.0
ベースラインからの変化				
N	95	97		17
平均 ± SD	2.85 ± 18.49	3.30 ± 11.80	0.8426	0.41 ± 15.98
SE	1.90	1.20		3.88
中央値	3.00	0.00		0.00
最小、最大	-68.0, 78.0	-16.0, 70.0		-33.0, 35.0
p-値 [1]	0.1361	0.0071		0.9167
24 カ月目				
N	87	84		16
平均 ± SD	88.14 ± 11.61	88.38 ± 10.53	0.8863	79.38 ± 20.75
SE	1.24	1.15		5.19
中央値	90.00	90.00		85.50
最小、最大	32.0, 100.0	50.0, 100.0		30.0, 100.0
ベースラインからの変化				
N	87	84		16

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p 値 [2]	Roll-in (N=20)
平均 ± SD	4.49 ± 16.58	2.90 ± 13.36	0.4902	-0.44 ± 20.02
SE	1.78	1.46		5.00
中央値	5.00	2.50		0.00
最小、最大	-54.0, 70.0	-39.0, 61.0		-40.0, 30.0
p-値 [1]	0.0133	0.0496		0.9315
36 カ月目				
N	72	74		17
平均 ± SD	89.69 ± 12.00	88.09 ± 11.69	0.4160	82.76 ± 16.70
SE	1.41	1.36		4.05
中央値	91.00	90.00		85.00
最小、最大	20.0, 100.0	50.0, 100.0		45.0, 100.0
ベースラインからの変化				
N	72	74		17
平均 ± SD	4.82 ± 16.89	3.26 ± 13.86	0.5416	2.94 ± 11.44
SE	1.99	1.61		2.78
中央値	4.50	2.50		4.00
最小、最大	-50.0, 80.0	-29.0, 71.0		-21.0, 30.0
p-値 [1]	0.0180	0.0469		0.3050
P-値 [3] = 0.8024				

[1]各治療群内の各受診時でのベースラインからの変化率が有意であるかどうかを検定するための対応のある t 検定の p 値。

[2]各受診時での VSCS と RFA の 平均スコア/平均の変化を比較するための独立した t 検定の p 値

[3] VSCS と RFA の変化率を比較する p 値は反復測定分散分析に基づいた。

EQ-5D 体温の経時的な変化率を表 8.3- 62 に示す。ベースラインと比較すると、VenaSeal SCS では EQ-5D が 1 カ月までに 21%改善し、36 カ月までに 24%改善し安定していた。RFA の EQ-5D はベースラインと比較して 1 カ月までに 5%、36 カ月までに 7%改善した。

表 8.3- 62: EQ5D 体温の来院時別の変化率*

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p 値 [2]	Roll-in (N=20)
1 カ月目				
N	105	110		20
平均 ± SD	0.21 ± 1.02	0.05 ± 0.26	0.1335	0.06 ± 0.17

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p 値 [2]	Roll-in (N=20)
SE	0.10	0.03		0.04
中央値	0.02	0.00		0.03
最小、最大	-0.6, 8.3	-0.6, 2.4		-0.2, 0.5
p-値 [1]	0.0418	0.0500		0.1518
3 カ月目				
N	104	108		19
平均 ± SD	0.19 ± 0.98	0.06 ± 0.28	0.2108	0.06 ± 0.15
SE	0.10	0.03		0.03
中央値	0.02	0.01		0.06
最小、最大	-0.9, 7.5	-0.4, 2.4		-0.2, 0.3
p-値 [1]	0.0504	0.0166		0.1179
6 カ月目				
N	99	105		17
平均 ± SD	0.16 ± 0.90	0.08 ± 0.27	0.3715	0.04 ± 0.14
SE	0.09	0.03		0.03
中央値	0.02	0.02		0.01
最小、最大	-0.6, 6.8	-0.2, 2.4		-0.2, 0.3
p-値 [1]	0.0753	0.0032		0.2633
12 カ月目				
N	95	97		17
平均 ± SD	0.18 ± 1.02	0.07 ± 0.29	0.3197	0.02 ± 0.26
SE	0.10	0.03		0.06
中央値	0.03	0.00		0.00
最小、最大	-0.8, 7.3	-0.2, 2.5		-0.5, 0.7
p-値 [1]	0.0972	0.0265		0.7178
24 カ月目				
N	87	84		16
平均 ± SD	0.21 ± 0.98	0.06 ± 0.29	0.1875	0.01 ± 0.30
SE	0.11	0.03		0.08
中央値	0.05	0.03		0.00
最小、最大	-0.6, 7.0	-0.4, 2.2		-0.6, 0.6
p-値 [1]	0.0496	0.0457		0.8833
36 カ月目				
N	72	74		17
平均 ± SD	0.24 ± 1.21	0.07 ± 0.33	0.2514	0.04 ± 0.17

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	p 値 [2]	Roll-in (N=20)
SE	0.14	0.04		0.04
中央値	0.05	0.03		0.04
最小、最大	-0.7, 8.0	-0.3, 2.5		-0.3, 0.5
p-値 [1]	0.0942	0.0680		0.3573
P-値 [3] = 0.2220				

*変化率は、各被験者について(各受診時の値 - ベースライン 値)/ベースライン 値として計算した。

[1]各治療群内の各受診時でのベースラインからの変化率が有意であるかどうかを検定するための対応のある t 検定の p 値。

[2]各受診時での VSCS と RFA の 平均スコア/平均の変化を比較するための独立した t 検定の p 値。

[3] VSCS と RFA の変化率を比較する p 値は反復測定分散分析に基づいた。

ほとんどの有害事象は、発生するとすれば、指標治療後最初の数週間以内であることが予想された。そのため、主要安全性の解析はすべて、1カ月目の受診時又はそれ以前に発生した事象に基づき、VeCloseピボタルCSR(6カ月データ)で示され、主要安全性は達成されていた。VenaSeal SCSによる治療の進行中の安全性はさらに、VeClose ピボタル CSR最新版(12カ月データ)で示された。

被験者は、提供された治療への満足度を評価する短い質問票に回答した。両治療群の被験者の大多数は割付けられた治療に非常に満足したと報告した(表 8.3- 63)。治療への満足度は 3 カ月目の時点で RFA 無作為化群よりも VenaSeal SCS 無作為化群のほうが有意に高く(p=0.0127)、12 カ月目の時点で VenaSeal SCS 無作為化群でやや低かった(p=0.8898)。36 カ月目では、VenaSeal SCS 無作為化群の治療への満足度のほうがやはり高く、84.7% が非常に満足し、RFA 無作為化群では 78.4%が非常に満足していたが、これは統計的に有意ではなかった(p= 0.3002)。

表 8.3- 63: 治療への満足度

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [1]	Roll-in (N=20)
手技			0.5282	
非常に不満	0.0% (0/108)	0.0% (0/114)		0.0% (0/20)
やや不満	0.9% (1/108)	0.9% (1/114)		0.0% (0/20)
やや満足	5.6% (6/108)	7.9% (9/114)		0.0% (0/20)
非常に満足	93.5% (101/108)	91.2% (104/114)		100.0% (20/20)

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [1]	Roll-in (N=20)
3 カ月目			0.0128	
非常に不満	1.0% (1/104)	0.9% (1/108)		0.0% (0/19)
やや不満	3.8% (4/104)	4.6% (5/108)		5.3% (1/19)
やや満足	10.6% (11/104)	25.0% (27/108)		21.1% (4/19)
非常に満足	84.6% (88/104)	69.4% (75/108)		73.7% (14/19)
6 カ月目			0.4835	
非常に不満	2.0% (2/101)	0.0% (0/105)		0.0% (0/17)
やや不満	4.0% (4/101)	3.8% (4/105)		5.9% (1/17)
やや満足	7.9% (8/101)	14.3% (15/105)		5.9% (1/17)
非常に満足	86.1% (87/101)	81.9% (86/105)		88.2% (15/17)
12 カ月目			0.8898	
非常に不満	1.1% (1/95)	1.0% (1/97)		5.9% (1/17)
やや不満	5.3% (5/95)	3.1% (3/97)		11.8% (2/17)
やや満足	13.7% (13/95)	15.5% (15/97)		11.8% (2/17)
非常に満足	80.0% (76/95)	80.4% (78/97)		70.6% (12/17)
24 カ月目			0.8153	
非常に不満	5.8% (5/86)	0.0% (0/84)		18.8% (3/16)
やや不満	5.8% (5/86)	2.4% (2/84)		12.5% (2/16)
やや満足	9.3% (8/86)	22.6% (19/84)		0.0% (0/16)
非常に満足	79.1% (68/86)	75.0% (63/84)		68.8% (11/16)
36 カ月目			0.3002	
非常に不満	2.8% (2/72)	4.1% (3/74)		0.0% (0/17)
やや不満	2.8% (2/72)	6.8% (5/74)		5.9% (1/17)
やや満足	9.7% (7/72)	10.8% (8/74)		29.4% (5/17)
非常に満足	84.7% (61/72)	78.4% (58/74)		64.7% (11/17)

[1] ウィルコクソン検定に基づき VSCS と RFA を比較した p-値。 3 か月及び 6 か月における手技に対する p 値は VeClose ピボタル試験の第 2 版総括報告書(CSR)に準じた。

2 回目の満足度の「治療をもう一度受けるか」という質問では(表 8.3- 64)、評価したどの時点でも有意な群間差は認められなかった。

表 8.3- 64: 治療をもう一度受けるかどうか

来院時	VSCS (N=108)	RFA (N=114)	P 値 [1]	Roll-in (N=20)
手技			0.1224	
受けない	0.9% (1/108)	0.0% (0/114)		0.0% (0/20)
受けるかもしれない	11.1% (12/108)	6.1% (7/114)		0.0% (0/20)
まちがいなく受ける	88.0% (95/108)	93.9% (107/114)		100.0% (20/20)
3 カ月目			0.2319	
受けない	1.9% (2/104)	0.9% (1/108)		5.3% (1/19)
受けるかもしれない	9.6% (10/104)	16.7% (18/108)		10.5% (2/19)
まちがいなく受ける	88.5% (92/104)	82.4% (89/108)		84.2% (16/19)
6 カ月目			0.6605	
受けない	2.0% (2/101)	3.8% (4/105)		0.0% (0/17)
受けるかもしれない	13.9% (14/101)	9.5% (10/105)		11.8% (2/17)
まちがいなく受ける	84.2% (85/101)	86.7% (91/105)		88.2% (15/17)
12 カ月目			0.6005	
受けない	4.2% (4/95)	1.0% (1/97)		17.6% (3/17)
受けるかもしれない	13.7% (13/95)	20.6% (20/97)		5.9% (1/17)
まちがいなく受ける	82.1% (78/95)	78.4% (76/97)		76.5% (13/17)
24 カ月目			0.5161	
受けない	7.0% (6/86)	2.4% (2/84)		18.8% (3/16)
受けるかもしれない	10.5% (9/86)	20.2% (17/84)		6.3% (1/16)
まちがいなく受ける	82.6% (71/86)	77.4% (65/84)		75.0% (12/16)
36 カ月目			0.4980	
受けない	1.4% (1/72)	1.4% (1/74)		11.8% (2/17)
受けるかもしれない	19.4% (14/72)	24.3% (18/74)		11.8% (2/17)
まちがいなく受ける	79.2% (57/72)	74.3% (55/74)		76.5% (13/17)

[1] ウィルコクソン検定に基づき VSCS と RFA を比較した p-値。

深部静脈血栓症は表在性静脈疾患治療の既知のリスクである。VeClose 試験では、RFA の被験者 1 例で非指標肢の DVT が 1 件のみ報告された(表 8.3- 65)。また、RFA 群では血管内レーザー焼灼後の血栓性静脈炎(EHIT)も 3 件報告され、これはこれらの観察が被験者の状態に臨床的影響を及ぼさなかったことから、試験専用辞書のコード化された用語では超音波観察所見のコードに割り当てられた。VenaSeal で治療した被験者では 36 カ月を通して DVT の報告はなく、RFA で治療された被験者の指標肢の DVT の報告もなかった。過去 12 カ月のフォローアップでこれらの事象の報

告はなかった。

表 8.3- 65: DVT として報告された事象の要約

被験者（治療群）	AE 発生日	AE の簡単な説明	AE の詳細な説明	AE CRF に DVT として報告	試験専用辞書のコード化された用語	MedDRA 基本語
[redacted] (RFA)	[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（172 日目）	DVT 非指標肢	非指標肢の SSV の RF 後に深部スキャンを実施。 2 本の腓腹静脈の1本に、長さ 5.0 cm の DVT があることに気づいた。	報告した	深部静脈の血栓性静脈炎	深部静脈血栓症
[redacted] (RFA)	[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（172 日目）	EHIT[1]	左脚の SSV の RFA 治療をした 3 日後、深部スキャンを実施し、左非指標肢の SSV/SPJ の EHIT タイプ 1 が認められた。（別の AE として挙げられた DVT も認められた）	報告した	超音波観察所見†	血栓症
[redacted] (RFA)	[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（17 日目）	右 EHIT[1]	右指標肢。両側 RFA 後、深部スキャンを実施し、右に EHTI が認められた。	報告した	超音波観察所見†	血栓症
[redacted] (RFA)	[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日（17 日目）	左 EHIT[1]	左脚 RFA 後に深部スキャンを実施し、左の非指標肢に EHIT が認められた。	報告した	超音波観察所見†	血栓症

[1]EHIT = 血管内レーザー焼灼後の血栓症の拡大。 MedDRA 辞書（[redacted]）には EHIT の基本語がない。その結果、MedDRA では EHIT は DVT としてコードされた。

† コード化された用語「'超音波観察所見」は試験専用辞書（[redacted]）に含まれていない。超音波観察所見は無症候性の超音波検査所見である。治療は必要としないが、EHIT は追加の超音波フォローアップが必要であるため AE として報告された。

VenaSeal SCS（roll-in 及び無作為化）では RFA で治療した被験者に比べ、静脈炎（すべての位置）

と表在性血栓性静脈炎という 2 つの事象が多く発生した（表 8.3- 66）。これらの事象のほとんどは 12 カ月目の受診までに報告された（1 件は VenaSeal SCS 使用被験者、1 例は RFA 使用被験者）。静脈炎及び表在性血栓性静脈炎は、VenaSeal システム及び RFA を含め静脈の治療では一般的に報告される副作用である。これらの AE の重症度は一般に軽度であり、通常、治療又は典型的な非ステロイド抗炎症薬（NSAID）から成る内科的治療を必要としなかった。VenaSeal システムで治療した被験者に 2 件の AE があった—1 件は「表在性血栓性静脈炎」、1 件は「治療領域外の静脈炎」で、凝血を排出する処置を行った。

表 8.3- 66: 臨床試験専用辞書による静脈炎及び表在性血栓性静脈炎の有害事象

コード化された用語	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	Roll-in (n=20)	全 VSCS (n=128)
治療領域及び非治療領域両方での静脈炎	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)
治療領域の静脈炎	12 (11.1%)	10 (8.8%)	2 (10.0%)	14 (10.9%)
治療領域外の静脈炎	11 (10.2%)	6 (5.3%)	1 (5.0%)	12 (9.4%)
すべての静脈炎の AE	24 (22.2%)	17 (14.9%)	3 (15.0%)	27 (21.1%)
表在性血栓性静脈炎	6 (5.6%)	4 (3.5%)	3 (15.0%)	9 (7.0%)

注：比率（パーセンテージ）はそれぞれの特異的な事象がみられた被験者の割合。

3 カ月の時点で、有効性の主要評価項目である非劣性は達成された。LOCF 法を用いた 3 カ月の成功率は VenaSeal SCS 群が 107/108 (99.1%)、RFA 群が 109/114 (95.6%) であった。標的 GSV 閉鎖率は 12 カ月の時点でも両方の無作為化群で高いままであった（VenaSeal SCS 92/95[96.8%]、RFA93/97[95.9%]）。 さらに、両方の無作為化群の長期の閉鎖及び耐性は 36 カ月の時点で実証され、VenaSeal システムに無作為割付された被験者では 68/72(94.4%)、RFA に無作為割付された被験者では 68/74(91.9%)が標的 GSV の完全閉鎖を示した。

術中の疼痛という副次的評価項目については、無作為化群の疼痛レベルの有意差はなかった。3 日目の斑状出血という 副次的評価項目については、VenaSeal SCS 群のほうが手技後の斑状出血が有意に少なく、VenaSeal SCS の RFA に対する統計的優位性が示された。長期の耐性は強力な安全性プロフィールで裏付けられ、指標肢に DVT は認められず、VCSS、AVVQ、EQ-5D の臨床の質及び QOL の改善は 36 カ月まで維持された。また、36 カ月まで治療に対する高い満足度がみられ、VenaSeal を用いた治療を受けた被験者に対する全般的な便益が示された。

本報告に含まれる安全性データは、本報告のデータカットオフ日である[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集された全情報を反映している。すべての有害事象（非重篤、重篤、予期されない事象）に関する情報は試験手技開始時から 12 カ月のフォローアップ受診終了時まで収集された。プロトコル（[redacted]）に従い、12 カ月目の受診終了後は以下のタイプの有害事象のみ収集し、臨床試験専用事象を用いてコード化し、報告した。

- 重篤な有害事象及び予期しない機器の有害作用
- 深部静脈血栓症（下肢いずれか）
- 肺塞栓症
- 試験（治療した）肢で発生した有害事象

VeClose 試験では、RFA 症例に非指標肢の DVT が 1 件のみ報告された。本試験で肺塞栓症はこれまで報告されていない。

表 8.3-67 に、被験者の割合及び報告された事象（AE、SAE、UADE、及び死亡）数など、報告された有害事象の要約を示す。

本試験では、VenaSeal SCS 症例の 43.5%（n = 47）Roll-In 症例の 55%（n = 11）、RFA 症例の 36.8%（n = 42）が 1 件以上の有害事象（AE）を報告し、100 症例で計 156 件の事象があった。本試験中、12 例（VenaSeal SCS：5 例、roll-in：1 例、RFA：6 例）が、VenaSeal SCS 症例の肝癌による死亡 1 件を含め、計 15 件の SAE を報告した。この死亡は被験機器にも試験手技にも関連なしと評価された。補足的詳細は下記の死亡ナラティブに示す。

死亡例ナラティブ

被験者識別子：	[redacted]
指標手技日：	[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験担当医師による有害事象用語：	肝癌

症例経過：

被験者[redacted]は[redacted]歳[redacted]性であり、大伏在静脈に症候性静脈逆流不全の既往を有していた。手技前に使用していた医薬品：[redacted]など。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、被験者は VenaSeal Sapheon 閉鎖システム試験に登録した。当該被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、右脚に VenaSeal Sapheon 閉鎖システムによる治療を受けた。手技中に有害事象又は技術的合併症が生じたとの報告はなく、被験者は正常に回復したと報告された。当該被験者は、12 か月間のフォローアップ来院のすべてに参加した。この期間に、2 件の有害事象が報告された。3 日目のフォローアップ来院時に軽度の表在静脈血栓が報告されたが、これは治験担当医師により、治験手技に関係するものであり、治験機器に関連するものではないと評価

被験者識別子:	[redacted]
指標手技日:	[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験担当医師による有害事象用語:	肝癌

された。非指標脚に高周波アブレーション手技が施行された後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、定期的評価外のフォローアップ来院において左脚の圧痛が報告された。治験担当医師により、これは中等度の左脚圧痛であり、治験手技又は治験機器には関係しないと評価された。

当該被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、錯乱、脱力、及び体重増加不良により入院した。入院時に確認された現病歴において、[redacted]年 3 月に転移性悪性脳腫瘍の摘出、C 型肝炎の結果生じた遠隔転移を伴う癌、及び末期肝疾患の既往があった。当該被験者には、静脈瘤出血及び再発性肝性脳症の既往に関する記録もある。治療医は、当該被験者の転移性肝細胞癌についてさらなる治療法がないことから、ホスピスを推奨した。当該被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に死亡し、死因は肝癌であると報告された。死亡診断書は入手できない。

治験担当医師の意見としては、報告された肝癌事象は死亡転帰となり重篤な有害事象であるが、治験手技には関連せず、治験機器にも関連しない。

表 8.3- 67: 有害事象の要約 [1]

	VSCS (n=108)	事象 n	RFA (n=114)	事象 n	P 値 [2]	Roll-in (n=20)	事象 n
すべての有害事象	47 (43.5%)	78	42 (36.8%)	63	0.3392	11 (55.0%)	15
重篤な有害事象	5 (4.6%)	7	6 (5.3%)	7	1.000	1 (5.0%)	1
予期しない機器の有害作用	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	NA	0 (0.0%)	0
死亡	1 (0.9%)	1	0 (0.0%)	0	0.4865	0 (0.0%)	0

[1]数値及びパーセンテージは被験者レベルであった。
[2] VSCS と RFA を比べた p-値はフィッシャーの正確確率検定に基づいた。

下記の表 8.3-68 は、被験者 1 人あたりの報告された有害事象数を無作為割付別に示したものである。VenaSeal SCS 及び RFA 試験コホートの被験者の 50%以上は有害事象を報告しなかった。有害事象を報告したこれらのコホートの被験者の大多数は 1 件又は 2 件の有害事象を報告したに過ぎなかった。

表 8.3- 68: 被験者 1 人につき報告された有害事象数

AE 数/被験者	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	Roll-in (n=20)	全体 (n=242)
0	61 (56.5%)	72 (63.2%)	9 (45.0%)	142 (58.7%)
1	26 (24.1%)	26 (22.8%)	8 (40.0%)	60 (24.8%)
2	13 (12.0%)	12 (10.5%)	2 (10.0%)	27 (11.2%)

AE 数/被験者	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	Roll-in (n=20)	全体 (n=242)
3	7 (6.5%)	3 (2.6%)	1 (5.0%)	11 (4.5%)
4	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
5	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
≥6	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

予期しない機器の有害作用(UADE)は、「治験計画又は適用(補助計画又は適用)において事故の性質、重症度又は程度において以前に特定されていなかった、被験者の損傷、疾患、又は死亡につながるすべての重篤な有害な経験(事象)、あるいは被験者の権利、安全又は福利に関連する危機に関連する予期されない重篤な問題」(21 CFR 812.3(s))と定義された。

重篤な有害事象(SAE)は、以下のいずれかに至る AE と定義された。14

- 死亡:被験者が試験参加中に死亡する。
- 生命を脅かす状況:被験者には有害事象時に大きな死亡リスクがあった。
- 入院:被験者は入院又は入院の延長を要する。臨床試験参加中に身体構造又は身体機能に対する永続的な障害を避けるための内科的又は外科的介入を含む。
- 持続的又は著しい障害/不能:正常な生活機能を行う能力を大きく損うアウトカムになる AE。これには、就業不能が含まれるが、日常活動の一時的な中段は含めない。

待機的な入院は SAE とみなされなかったことに留意されたい。さらに、永続的な障害の持続は SAE とみなされなかった。

本試験では、被験者 12 例で計 15 件の SAE が報告され、これには VenaSeal SCS 群の患者の肝癌による死亡 1 件が含まれたが、これは被験機器又は試験手技に関連なしと報告され、指標手技の 1098 日後に発生した。下記の表 8.3- 69 に示すように、本試験の経過中に報告された SAE で被験機器又は試験手技と関連ありと評価されたものはなかった。

[14] MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm から採用。

表 8.3- 69: 報告された SAE の要約

被験者 ID	治療群	有害事象(簡単な説明:詳細な説明)[2]	MedDRA PT[1]	SAE 発生日	治療／手技との関連性
[redacted]	Roll-In	虚血性大腸炎:刺すような腹痛、下痢及び血便排泄が突然発症し、患者は 2 日間入院し、液補充、麻酔薬による無痛法及び制吐剤とともに内科的治療を受けた。	虚血性大腸炎	5 日目	関連なし
[redacted]	VSCS	肝癌:患者は肝癌のため死亡した。	遠隔転移を伴う肝癌	756 日目	関連なし
[redacted]	RFA	非 ST 上昇 MI:冠動脈疾患の既往がある患者が入院し、自身の 鈍角枝に薬物溶出ステントが留置された。	急性心筋梗塞	308 日目	関連なし
[redacted]	VSCS	甲状腺癌:患者の報告によれば、[redacted]年 [redacted]月に甲状腺癌と診断され、[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に甲状腺切除術を受けた。	甲状腺未分化癌	232 日目	関連なし
[redacted]	RFA	乳癌陽性:[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に初回生検を実施した。[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に 2 回目の生検を実施した。[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に両側腫瘍切除術を実施した。[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に最初の放射線治療を実施した。最終照射は [redacted]年 [redacted]月 [redacted]日であった。	乳癌	2 日目	関連なし
[redacted]	RFA	右膝関節形成術: 患者は右膝関節全置換術のため [redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に入院し、[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に退院した。	膝関節形成	734 日目	関連なし
[redacted]	RFA	左膝関節形成術:患者は左膝関節全置換術のため [redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に入院し、[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に退院した。	膝関節形成	816 日目	関連なし
[redacted]	RFA	蜂巣炎:患者には RLE に蜂巣炎の既存の症状があった。圧迫ストッキング及び皮膚ケアにもかかわらずうっ血変化による感染のため入院した。	涙嚢蜂巣炎	340 日目	関連なし

被験者ID	治療群	有害事象(簡単な説明:詳細な説明)[2]	MedDRA PT[1]	SAE発生日	治療／手技との関連性
[redacted]	VSCS	右乳房の侵襲性小葉癌:[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、マンモグラムを実施し、右乳房に9mmの塊が認められた。被験者は両側乳房切除術を選択し、左側は予防的乳房切除術であった。	乳腺浸潤性小葉癌	863日目	関連なし
[redacted]	RFA	左股関節骨痛:整形外科医が左股関節の変形性関節症に気づき、股関節置換術を勧めた。この変性の存在は本試験への患者登録前に わかっていなかった。	関節痛	166日目	関連なし
[redacted]	VSCS	小腸閉塞:患者は小腸閉塞のため入院した。X線撮影及びCTを実施した。	小腸閉塞	286日目	関連なし
[redacted]	RFA	子かん前症:被験者は c/o ha sob及び視界不良のためERを受診した。	子癇前症	685日目	関連なし*
[redacted]	VSCS	症候性の起立性低血圧症:被験者は症候性の低血圧症を有していた。BP 77/46で昏睡状態であった。医学的応答チームがよばれた。	起立性低血圧	36 日目	関連なし
[redacted]	VSCS	頸部痛:頸部痛の9カ月の既往。	頚部痛	915日目	関連なし
[redacted]	VSCS	自殺企図:被験者は過剰なアルコール及び鎮痛薬を摂取し、自殺を図った。	自殺企図	1030日目	関連なし

[1]プロトコル第[redacted]版は12カ月以降の有害事象の MedDRAコード化を要求していないが、すべてのSAEについてMedDRAコード化を実施した。

[2]試験データベースでは施設により逐語的に報告されている。

*試験データベースで「該当なし」と報告された。

有害事象(AE)は、被験機器又は試験手技に関連すると考えられようが考えられまいが、臨床試験中に特定されるか悪化した、被験者に望ましくない医学的出来事と定義された。本試験では、被験者100例におけるAE及びSAEの事象(VenaSeal SCS78件、RFA63件、roll-in15件)を含む計156件の事象が報告された。上記で説明されたSAEはここでも含まれる。

表8.3- 70は、試験専用コード辞書による有害辞書の発生率を示す。VenaSeal SCS集団とRFA集団両方で最も多い有害事象は治療領域の静脈炎 と治療領域外の静脈炎であった。VenaSeal SCS

集団とRFA集団における特異的なAEがみられた被験者の比率の統計的に有意な群間差はなかった。

表 8.3- 70: 有害事象（試験専用コード辞書）

	VSCS (n=108)	RFA (n=114)	P 値 [1]	Roll-in (n=20)
全ての事象	47 (43.5%)	42 (36.8%)	0.3392	11 (55.0%)
アクセス部位の熱傷	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.0000	0 (0.0%)
アクセス部位の感染	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1.0000	0 (0.0%)
深部静脈の血栓性静脈炎	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.0000	0 (0.0%)
色素沈着過度	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.0000	0 (0.0%)
治療領域及び非治療領域両方での感覚異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NA	0 (0.0%)
治療領域での感覚異常	3 (2.8%)	3 (2.6%)	1.0000	1 (5.0%)
感覚異常の位置不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NA	0 (0.0%)
治療領域以外での感覚異常	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.0000	0 (0.0%)
治療領域及び非治療領域両方での静脈炎	2 (1.9%)	1 (0.9%)	0.6133	0 (0.0%)
治療領域の静脈炎	12 (11.1%)	10 (8.8%)	0.6552	2 (10.0%)
治療領域外の静脈炎	11 (10.2%)	6 (5.3%)	0.2099	1 (5.0%)
ストッキングによる刺激	2 (1.9%)	4 (3.5%)	0.6839	0 (0.0%)
表在性血栓性静脈炎	6 (5.6%)	4 (3.5%)	0.5300	3 (15.0%)
超音波観察所見	0 (0.0%)	3 (2.6%)	0.2472	0 (0.0%)
その他 [2]	27 (25.0%)	18 (15.8%)	0.0970	7 (35.0%)

注：比率（パーセンテージ）は各特異的な事象がみられた被験者の割合。

[1]VSCSとRFAを比較するp-値はフィッシャーの正確確率検定に基づいた。

[2]このフィールドには、試験専用コード辞書に予め決められたカテゴリーに分類できない有害事象が含まれる。

5. 安全性分析の結論

この最終的な安全性解析では、無作為化したVenaSeal SCS群とRFA群のAE発生率に統計的有意差は認められなかった。両コホートについて、被験者の大多数は有害事象を報告せず、有害事象を報告した被験者の大多数で事象は1件のみであった。全体として、VenaSeal SCS症例者の43.5%（n = 47）、Roll-In症例の55%（n = 11）、RFA症例の36.8%（n = 42）が1件以上の有害事象（AE）を報告した。計156件の事象が報告され、VenaSeal SCS症例で78件、Roll-In症例で15件、RFA症例で63件であった。また：

- 予期しない機器の有害作用の報告はなかった。
- 被験者 12 例（VenaSeal SCS 症例 5 例、roll-in 症例 1 例、RFA 症例 6 例）が計 15 件の SAE を報告した。いずれも被験機器にも試験手技にも関連なしと評価された。
- VenaSeal SCS 症例では死亡（肝癌のため）が 1 件報告された。肝癌による死亡は被験機器にも試験手技にも関連なしと評価された。
- RFA 症例では非指標肢の深部静脈血栓症 (DVT)が 1 件報告された。
- 肺塞栓症 (PE)の報告はなかった。
- VenaSeal 接着材（シアノアクリレート）に対するアレルギー反応の報告はなかった。

まとめると、VenaSeal SCS の治療は試験対象の集団では全般に安全であり、認容性が良好であることが示された。

6. 結論

VeClose 試験は、VenaSeal SCS が 1）静脈に逆流を認める被験者において血管内経カテーテル塞栓形成と大伏在静脈接着により 3 か月目に下肢の浅部静脈の解剖学的閉鎖達成についてラジオ波焼灼術 (RFA)に対し非劣性であり、かつ 2）RFA による治療に比べて術中及び術後の疼痛軽減において優位であることを示し、米国ベースの 10 施設の被験者計 242 人（20 例の Roll-in 群を含む）による VenaSeal SCS の安全性及び有効性を評価するために実施した大規模な前向き無作為化試験であった。本試験は、複合超音波検査及び理学的検査を介して深部静脈血栓症及び/又は肺塞栓の有無を評価するフォローアップ受診を実施することによって VenaSeal SCS の安全性を実証するようデザインされた。

本試験は、指標治療後 3 か月目にコアラボで評価した標的 GSV の完全閉鎖という主要評価項目を満たした。3 か月の成功率は VenaSeal SCS 群が 107/108 (99.1%)、RFA 群が 109/114 (95.6%)であり、非劣性仮説の p 値<0.0001 となり、非劣性の強力なエビデンスを提供した。12 か月の閉鎖率は両群とも高く、complete case（CC）集団を用いて VenaSeal SCS 群が 92/95 (96.8%)、RFA 群が 93/97 (95.9%)であった。36 か月目の長期閉鎖率もやはり VenaSeal SCS の RFA に対する非劣性を示し、VenaSeal SCS 群が 68/72 (94.4%)、RFA 群が 68/74 (91.9%)であった。

VeClose 試験には、術中の疼痛と 3 日目の斑状出血という 2 つの副次的評価項目があった。両方の評価項目を分析し、VenaSeal SCS の RFA に対する標準的な統計学的優位性が実証された。術中の疼痛という副次的評価項目については、無作為化群の疼痛レベルに有意差はなかった（p=0.5359）。VenaSeal SCS を用いた被験者は術中の疼痛スコアが平均 2.16 (SD 2.23)、RFA を用

いた被験者は平均 2.35 (SD 2.18)と報告した。3 日目の斑状出血という 副次的評価項目については、VenaSeal SCS 群の手技後の斑状出血は RFA 群よりも有意に少なく(67.6%対 48.2%、p=0.0035)、VenaSeal SCS の RFA に対する統計的優位性が実証された。

ほとんどの有害事象は、起きるとすれば、指標治療後最初の数週間以内に起きることが予想された。そのため、主要安全性の解析はすべて 1 か月目の受診時又はそれ以前に発生した事象に基づいた。主要安全性解析では、1 か月目の受診時又はそれ以前に発生した AE の発生率を解析し、無作為化された VenaSeal SCS 群と RFA 群の個々の AE 発生率に統計的有意差はなかった。

被験者 12 例(VSCS:5 例、roll-in:1 例、RFA:6 例)が計 15 件の SAE を報告した。いずれも被験機器にも試験手技にも関連なしと評価された。VenaSeal SCS 症例では 1 件の死亡(肝癌のため)が報告され、これは被験機器にも試験手技にも関連なしと評価された。RFA 症例では非指標肢の深部静脈血栓症 (DVT)が 1 件報告された。肺塞栓症 (PE)又は VenaSeal 接着材(シアノアクリレート)に対するアレルギー反応の報告はなく、予期しない機器の有害作用の報告もなかった。全体として、VenaSeal SCS 群の有害事象プロフィールは RFA 群と同様であった。

結論として、VeClose 試験の結果は VenaSeal SCS が症候性の GSV 逆流治療に安全かつ有効であることを示している。

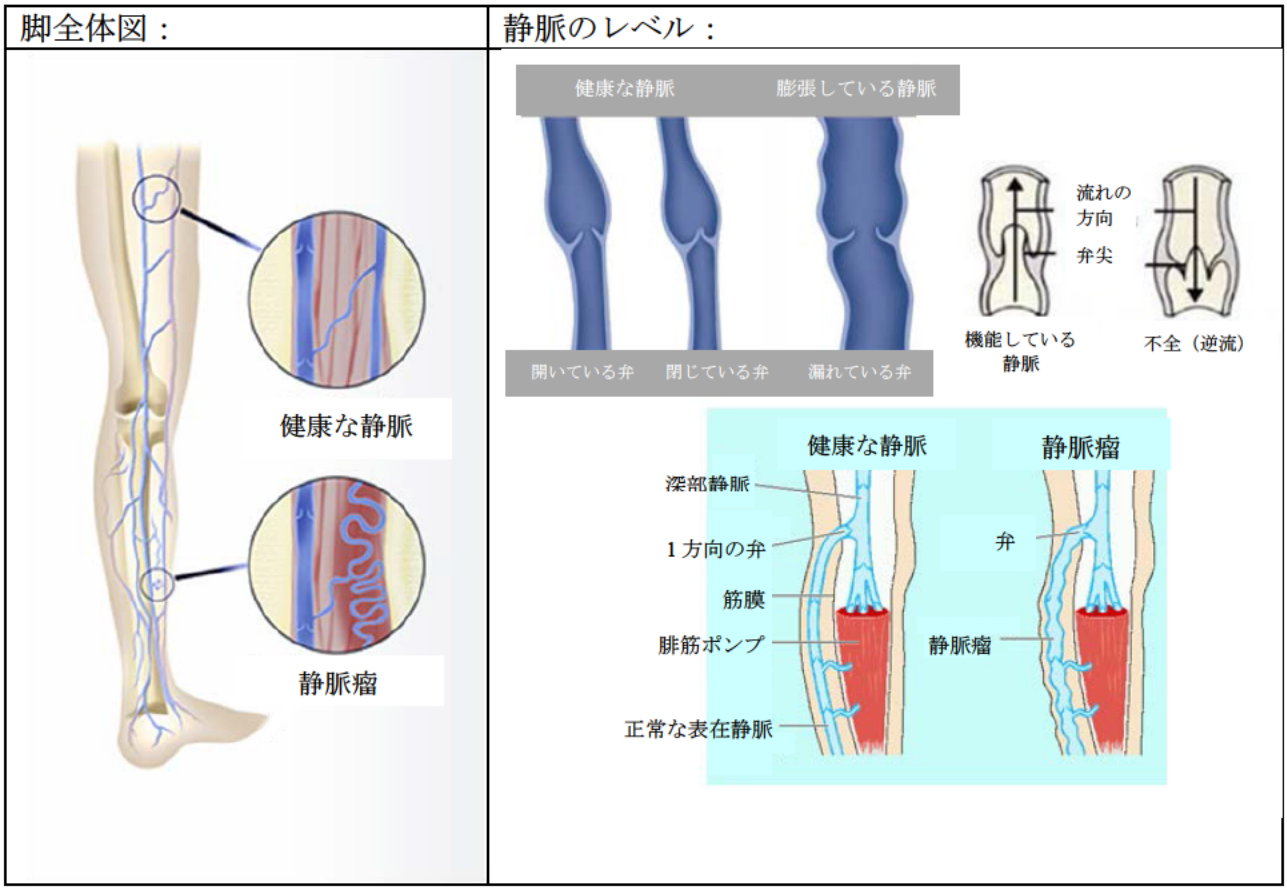
【空白】

8.4　臨床結論

1.1　疾患の概容及び現在の治療方法

健康な下肢静脈では、弁に血液が通り下肢から心臓へ一方向に流れている。弁は血液が心臓に流れる時は開き、その後逆流を防ぐためすぐに閉鎖する。弁が弱くなると適切に閉鎖できず、静脈内の血流の逆流、又は静脈逆流の原因となる。表在性静脈系内の不完全な弁により起こる静脈の逆流は、静脈不全のうち最も多く発生するもので、静脈瘤としても知られている。皮膚に最も近い静脈（表在静脈）で最も多く発生する下肢静脈不全は非常によく見られる、遺伝及び機械的要因に影響される慢性的で進行性の病気である。静脈瘤には関連する症状がある場合とない場合があり、ねじれて、膨張し、ロープのような紐状又は小さなくも状静脈のように見えることもある。この状態は鼠径部からくるぶしまで、いずれにおいても発生しうる[1 2 3]。病気の図説を**図 1** に示す。

図 1　静脈逆流症の図説



[1] Geza Mozes and Peter Gloviczki. The Vein Book /editor, John J. Bergan. Chapter 2: Venous Embryology and Anatomy
[2] Michael H. Criqui, Julie O. Denenberg, Robert D. Langer, Robert M. Kaplan, Arnost Fronek. 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

静脈不全はよく見られる病態である。地域による有病率は、概ね西欧と米国を含む西側諸国で最も高い罹患率である。慢性静脈不全の有病率は、女性で< 1%～40%、男性で< 1%～17%と男女で異なる。静脈瘤の有病率の推計は女性がより高く<1%～最大 73%、男性で 2%～最大 56%である。[4]報告された有病率の範囲は、リスク要因のある人口分布の差、診断基準の適用の正確さ、医学診断及び治療リソースの質と利用可能性を反映しているものと思われる。静脈不全のリスク要因は、高齢、女性及び妊娠、静脈疾患の家族歴、肥満及び長時間の立ち仕事を要する職業に就いていることである。

無症候性であることもあるが、静脈瘤は以下の症状の要因になる[5]。

- 脚の疼痛、痙攣痛、脚の痛み又は痙攣
- 重さ又は疲労
- 感覚異常
- 浮腫
- 炎症（表在静脈炎）
- 血栓（表在又は深部）
- 下肢潰瘍
- 静脈瘤からの出血

1.2 VenaSeal クロージャーシステム概要

現在、静脈瘤の治療法にはいくつかの選択肢がある。静脈ストリッピング手術、熱焼灼（すなわち血管内レーザー焼灼[EVLA]、高周波焼灼[RFA]）、硬化療法が選択される。各治療の目的は、病気の進行を制御し、症状を改善し、潰瘍の治癒を促し、再発を防ぐために逆流の元を断つことである。治療の最善の結果は、最も高い地点の逆流の廃絶と、不全及び膨張した静脈部分の除去という 2 つの血行動態の原則に基づく。各治療法は効果的な治療を提供しうるが、治療に伴う様々な不快な症状やリスクがある。

RFA 及び EVLA では、カテーテルを対象静脈に挿入し、熱を適用して対象静脈を焼却する。焼却した血管には血が満たされなくなる。これらの不利な点としては、皮膚の熱傷、脚の感覚異常、局所麻酔を大量（250-400 cc）に投与するために複数の針を刺す必要があること（膨潤麻酔法）がある。膨潤麻酔法は適用時に痛みを伴い、出血斑の原因となり、回復に要する時間もより長い。硬化療法では、硬化材を直接対象となる静脈に注入し、化学的に静脈を焼却する。硬化療法の不利な点としては、有効性が低く複数の治療が必要になること、長期の圧迫ホース療法が必要になることである。

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

VenaSeal クロージャーシステム（VenaSeal CS）は最小侵襲治療法であり、医療接着材により静脈壁を接着することで逆流の根源を除去する。これは超音波の補助により皮下で経カテーテルで接着材を注入することで達成される。VenaSeal の RFA における重要な利点は、RFA では膨潤麻酔のために複数回の穿刺が必要であるのに対し、VenaSeal CS では単回の穿刺しか必要とならない点である。侵襲性の少ない手技に加えて、１回しか穿刺をしないため手技後の回復も早い。そして、熱に基づく手技とは異なり、VenaSeal では皮膚の熱傷や熱による神経の損傷がない。

VenaSeal CS は、GSV を表在静脈を長期的に閉塞するための治療用医療機器であり、外来で効果的に静脈逆流症を治療する。VenaSeal SCS は罹患した静脈の対象部位に VenaSeal 接着材（VA）を血管内投与するよう設計されている。毎回引き金を引くたびに、0.10cc 相当の少量の VA を適用する。初回は約 0.20cc を適用し、その後の注入では毎回 0.10cc を適用する。注入時及び注入後は、超音波プローブで圧迫を行い、また施術者の空いている手で表在静脈を圧迫して、接着材適用部位の静脈壁が接合するのを促す。接着材は、水を含む環境や、血液や血管内膜壁のような組織の負に帯電する官能基やイオンに曝露されることで急速に重合して、静脈壁を接合し、脚の罹患した（静脈瘤）静脈の血流を止める。VenaSeal 接着材は、最初の 1 か月以内に静脈における異物反応と繊維形成によって覆われて、時間をかけてゆっくりと体内に再吸収される。

レーザーや RF 焼灼などの従来の治療法とは異なり、VenaSeal SCS は比較的単純でほとんど無痛の手技であり、カテーテル導入部位への局所麻酔のみしか必要としないよう設計されている。挿入部位の閉鎖は OTC で入手可能な包帯を使用するだけで行える。患者は術後すぐに歩行することができる。

VenaSeal CS は滅菌済み、単回使用の、単一患者用キットであり VenaSeal Delivery システム（VDS）構成品と VenaSeal 接着材（VA）のガラスバイアル 1 つから成る。VDS は、対象となる血管に VA を送達するのが容易なように、ダイレータ、イントロデューサー、カテーテル、0.035” J-ワイヤガイドワイヤ、ディスペンサーガン、2 つのディスペンサーチップ、2 つの 3 cc シリンジで構成されている。VA の主な原材料は、医療用に使用されている n-ブチル-2-シアノアクリレート（n-BCA）である。

VenaSeal CS は、VDS 構成品を使用して経皮的に経カテーテルで、血管内において VenaSeal 接着材（VA）を大伏在静脈（GSV）に投与するために設計されている。少量の VA を注入し、手で圧迫すると、接着材は静脈壁を接合して罹患した血管を塞栓し、恒久的に閉鎖する。

VenaSeal CS は複数の臨床評価の他に、多くの非臨床及び前臨床評価を実施済である。これらの評価により、レーザーや RF 焼灼などの他の治療法に対する複数の利点と、許容可能な安全性と有効性が実証された。本文書では、症候性の静脈逆流に対する治療法として、VSCS(VenaSeal Sapheon クロージャーシステム)と Covidien ClosureFast システムを使用して VSCS 対 RF 焼灼を比較したランダム化臨床試験について詳述する。試験データは本品の製造販売承認申請を支持する資料として使用される。

下記に箇条書きにしたように、機器の設計及び VenaSeal クロージャーシステムの VenaSeal 接着材は、前臨床試験、*in vitro* ベンチ試験、臨床試験により総合的に評価さ

れた。これらの結果に基づき VenaSeal クロージャーシステムは大伏在静脈のような表在静脈本幹における静脈逆流の治療に安全及び有効に使用できる。

- **VenaSeal クロージャーシステムのプライマリーエンドポイント臨床データは非劣性の有効性及び安全性を示した（STED8.2）:** 試験では VenaSeal SCS が RFA と比較して非劣性であることを実証することにより、術後 3 ヶ月の時点で対象静脈の完全閉鎖というプライマリー有効性エンドポイントを達成した。
- **VenaSeal クロージャーシステムの 36 ヶ月臨床データは非劣性の有効性と安全性を継続して示した（STED8.3）:**36 ヶ月の長期閉鎖率は VenaSeal SCS が RFA と比較して非劣性であることを継続して示していた。VenaSeal SCS 治療の 36 ヶ月のデータは、強力な安全性プロファイルに加えて長期的な耐用性を支持した。
- **VenaSeal クロージャーシステムの前臨床有効性及び安全性の結論**（STED4.1）: 全てのバリデーション試験において、本品は意図したように機能し、結果は規定の合格基準を満たした。前臨床試験により、埋植物が長期的に固定され、接着材は短い部位治療における過酷な使用条件に耐え、また予想されない生物学的応答を引き起こさないというように、本品が許容可能な安全性プロファイルを有することが実証された。VA が長期的に血管を接合するということが実証され、本品は性能に関する期待を満たした。これらの試験結果より生じる安全性及び有効性に関する新たな疑念はなかった。
- **VenaSeal クロージャーシステムは、現在利用可能な治療法と比較して、より良いベネフィット-リスクプロファイルを提供する（STED 1.3）:** ピボタル試験の結果より、症候性の静脈逆流の治療において、実対照治療法である Covidien ClosureFast システムと比較して、VenaSeal クロージャーシステムは安全で有効である。RFA は静脈内治療法のなかで、現在の標準的な血管内治療法であると広く考えられているため、非劣性を確立するうえでの比較対象として厳しいものであるといえる。

1.3 VenaSeal クロージャーシステムと非常に類似した治療法の効果及び ClosureFast の類似した適応の臨床プロファイル

VeClose 試験は、VSCS の有効性及び安全性の客観的なエビデンスを提供するために設計された並行群、多施設ランダム化ピボタル臨床試験である。実対照治療である RFA は、現在 GSV の血管内治療法として広く認識されている標準的治療法であり、そのため非劣性を証明するための比較対象としては厳しいものであるといえる。Covidien ClosureFast システムの IFU では、術後 1 週間弾性ストッキングの装着を必要としている。試験バイアスを予防するために、VSCS に割り付けられた被験者を含む全ての被験者が、弾性ストッキングを装着することとした。VSCS の過去の試験では、弾性ストッキングを装着していない状態で対象 GSV 閉鎖の比較値が求められ、小規模のフィージビリティ試験（Almeida JI, 2014, Phlebology）では 2 年間の閉鎖率が 92.0% 、前向き多施設ヨーロピアン試験 [6]では 1 年間の閉鎖率が 92.9%であったため、本試験において術後の弾性

ストッキング装着の有無が VSCS の閉鎖率のどのような影響があるかは不明である。

試験に登録した被験者は、慢性静脈疾患の典型的な患者集団であった。全体の平均年齢は 50 歳（25-70 歳の範囲）で、静脈疾患の患者の多くが女性である例と同様に、被験者も主に女性であった（79.3%）。ベースラインの CEAP 及び VSCS 両方において、試験登録した被験者は症候性の中等度から重度の静脈瘤を有していた。

VCS は血管内手技の既存のよく知られた技術を利用している。試験では標準的な術後のケア、フォローアップ通院と検査を行った。VSCS 手技は容易に実施され、術中合併症又は動作不良は報告されなかった。試験デザインには、医師が VSCS 機器と VenaSeal 接着材の運用手技に精通していることを確認するために roll-in コホート（n=20）を含む医師の研修プログラムが組みこまれた。Roll-inVSCS 被験者とランダム化された VSCS 被験者との間に有効性又は安全性の有意差は見られなかった。

試験のフォローアップは治療後 36 ヶ月までであり、対象 GSV の閉鎖と慢性静脈疾患の進行について追加情報が得られている。

1.3.1 プライマリー有効性エンドポイント結果

プライマリー有効性エンドポイントに関しては、Multi-society Consensus Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower-extremity Superficial Venous Insufficiency（Khilnani, 2010, J Vasc Interv Radiol.）の推奨する基準に従っている。この基準では、機器の性能を評価する際に解剖学的な成功又は失敗を査定する厳しいガイドを示している。開通性> 5 cm の基準は、以下を含むデュプレックス超音波検査法を使用して評価された：治療した静脈部分に関して、圧迫超音波検査、パルス及びカラードップラー超音波検査を実施した。治験責任医師のバイアスを避けるために、3 ヶ月時点での静脈閉鎖を査定するための超音波画像（プライマリー有効性エンドポイント）は、Vascular Ultrasound Core Lab （VasCore）（Massachusetts General Physicians Organization, Inc., Boston, MA）で独立して読影された。

プライマリー有効性エンドポイントのために使用された、事前に特定された補定モデル（**表 1**）に関わらず、試験結果は、試験の 10%非劣性の仮説を強力に支持していた。プライマリーエンドポイント解析のために使用された、全ての事前に特定されたモデルは、欠損データを補定するために p 値が試験の α レベル 0.025 未満である 0.0032 以下でなければならない。非劣性の仮説のための転換点解析の結果は、「転換点に近い」と考えられる範囲からは遠く離れていた。さらに、事前に指定された補定モデル 4 のうち 3 について、VSCS が RFA より優れている傾向が見られた。

事前に同定された及び臨床的に関連のあるサブグループ（性別、GSV 最大径（≥8 mm 対<8 mm）、ベースラインドップラー超音波検査（>3 mm 径）における有意な支脈の有無）は、全てのサブグループにおいて VSCS が RFA に非劣性であることを支持した。

VSCS の RFA に対する優越性のエビデンスは男性であること、有意な支脈のある被験者であった。

表 1:　プライマリー有効性エンドポイントの要約（前特定モデル）

事前に特定した補定モデル	VSCS	RFA	率の差 （95% CI）[a]	非劣性の p 値 [b]	優性の p 値 [c]
LOCF	107/108 （99.1%）	109/114 （95.6%）	3.5% （-0.7 – 7.6%）	**<0.0001**	0.0560
悲観的	92/108 （85.2%）	93/114 （81.6%）	3.6 （-6.2 – 13.4 ）	**0.0032**	0.2356
楽観的	107/108 （99.1%）	109/114 （95.6%）	3.5 （-0.7 – 7.6%）	**<0.0001**	0.0560
予測的	98.9%	95.5%	3.5 （-0.8 – 7.7%）	**<0.0001**	0.0660

[a] 割合の差の漸近信頼限界

[b] 割合の差の非劣性試験

[c] StatExact Proc からの優位性試験の漸近の p 値

治療の失敗（治療静脈の> 5 cm の開存）は、Month 3 に合計 6 名（1 VSCS 及び 5 RFA）の被験者に発生した。治療の失敗から収集したデータを詳細に確認したところ、明確な失敗モードはなかった。しかし、予測解析のために使用された統計的モデリングでは、RFA 患者において、支脈 >3 mm の数は失敗の予測因子であった。支脈 >3 mm が VSCS の失敗の予測因子であるかどうかは不明である。モデリングは、失敗の数が少なすぎたため、VSCS 群では行われなかった。治療をした静脈における開存の再発は、新たな支脈の静脈瘤様腫脹又は疾患の進行の原因であることが多い。

本試験から主に学んだのは、対象 GSV 閉鎖のタイミングは VSCS と RFA で異なるということである。VSCS 塞栓では手技後すぐの閉鎖であり、Month 3 の 1 件の失敗を除いて、被験者の静脈は Day3 及び Month 1 に閉鎖した。それに対して、RFA は必ずしも即時の閉鎖ではなかった。手技後も治療した GSV に小さな孔があり、線維化プロセスが開始するまでの閉鎖維持を手技後の弾性ストッキングが補助した。このことはデータにより支持されている。Month 1 に 15 名の RFA 被験者が治療を行った静脈に > 5 cm の開存をみた。補助療法は行わなかった。Month 3 には 5 名の被験者は開存を維持し、10 名は閉鎖した（開存部> 5 cm なし）。

3 ヶ月は治療後の GSV の閉鎖を評価するうえでの適切な時間枠である一方、対象 GSV 閉鎖の長期の耐用性も評価された。Month 6 の診療で 4 名の新たな被験者に GSV 再開通（0 VSCS, 4 RFA）がみられた。Month 3 の治療の失敗のうち、1 VSCS の失敗が Month 6 の時点で開存したままであり、RFA の失敗 5 件のうち 2 件もまた開存していた。Month

3の時点での他の3件のRFAの失敗が、補助的療法後のMonth 6では閉鎖が報告された。Month 6の時点での両群の閉鎖率は非常に高く、VenaSeal及びRFA （ClosureFast）（**表2**）の前臨床試験の公刊された結果と同等であった。

表2　対象GSV閉鎖率（VeClose臨床試験及び公刊文献）

資源	治療（製品）	閉鎖の定義	結果
VeCloseピボタル試験	Cyanoacrylate塞栓（CAE）（VenaSeal） RFA（Covidien ClosureFast）	治療静脈において開孔部が5 cmを超えない	3ヶ月での閉鎖率 （LOCF）: VSCS: 107/108 （99.1%） RFA: 109/114 （95.6%） 6ヶ月での閉鎖率: VSCS: 99/100 （99.0%） RFA: 99/105 （94.3%）
Almeida, 2014, *Phlebology*	CAE（VenaSeal）	治療静脈において開孔部が5 cmを超えない	92.0% （95% CI 0.836 – 1.0） 24ヶ月での閉鎖率
eSCOPE[6]	CAE（VenaSeal）	治療静脈において開孔部が10 cmを超えない	12ヶ月で92.9%の閉鎖率
Khilnani, 2002, *J Vasc Interv Radiol*	RFA（複数の製品）	デュプレックス超音波検査法で確認する治療静脈部分の完全な消失	68-100% 閉鎖
Proebstle, 2011, *J Vasc Surg*.	高周波部分熱焼灼（Covidien ClosureFast）	SFJの3㎝遠位から始めるデュプレックス超音波検査法画像診断により決定された、治療した静脈の全長に血流がない状態と定義する静脈塞栓	3ヶ月で99.7%の閉鎖率 6ヶ月で98.6%の閉鎖率 12ヶ月で96.3%の閉鎖率 24ヶ月で94.5%の閉鎖率 36ヶ月で92.6%の閉鎖率 （カプラン・マイヤー）
Rasmussen, 2011, *Br J Surg*	RFA（Covidien ClosureFast）	失敗は、逆流のある開存GSVと定義された	失敗率: 12ヶ月で6% （4-8%）
Van den Bos, 2009, *J Vasc Surg*	RFA（複数の製品）	不全静脈の消滅又は完全な除去（解剖学的成功）に関するデュプレックス超音波検査法に基づくアウトカム	3ヶ月で88.8%の閉鎖 12ヶ月で87.7%の閉鎖 36ヶ月で84.2%の閉鎖 60ヶ月で79.9%の閉鎖

[6] Proebstle T, Alm, J, Sameh, D, et al. One Year Results of the European Multicenter Cohort Study on Cyanoacrylate Embolization of Refluxing great saphenous veins. Manuscript submitted to Journal of Vascular Surgery (manuscript #JVS-D-14-00947).

1.3.2　副次的有効性エンドポイント結果

患者の静脈瘤の治療で重要であるため、疼痛と出血斑を副次的エンドポイントとして選択した。**表 3** に、副次的エンドポイントの結果を要約する。

表 3　副次的有効性エンドポイントの要約

エンドポイントの内容	統計	VSCS	RFA	p 値
治療時の疼痛	平均 （SD）	2.16 （2.23）	2.35 （2.18）	0.5359
Day 3 での出血斑	なし （%）	67.6%	48.2%	**0.0013**
	< 25% （%）	26.9%	33.3%	
	25-50% （%）	2.8%	14.0%	
	50-75% （%）	1.9%	3.5%	
	75-100% （%）	0.9%	0.9%	

試験データは、2 つの試験のうち 1 つの副次的エンドポイントを支持していた。RFA と比較して、VSCS で治療を受けた被験者は治療部位において非常に少ない痣（出血斑）を呈した（**表 3**）。このアウトカムは、RFA は VSCS の手技と異なり膨潤麻酔法が必要であるからだと考えられる。膨潤麻酔法の注入において、小さな静脈と静脈瘤様腫脹に穴をあけ、針を筋膜面に進める。さらに、対象静脈はこのプロセスで穿孔される。この両方の理由で皮下の出血が起こり、出血斑という結果につながる。

前述したように、膨潤麻酔注射は痛みを伴い患者を不安にさせ、術後の疼痛及び痣という結果になる（Almeida, 2009, *J Vasc Interv Radiol;* Proebstle, 2008, *J Vasc Surg*）。リドカインの容量は多いと毒性があるため、膨潤麻酔を投与する際には留意しなければならない（Khilnani, 2010, *J Vasc Interv Radiol.*）。手技後、膨潤麻酔液が針穴の部位から浸出するため、吸収性の包帯が必要になる。手技後、脚の麻酔効果により通常の活動に戻るのが遅くなり、静脈炎の早期罹患がわからなくなる可能性がある。手技後の痣の減少は特に患者にとっては臨床的に重要なアウトカムであるが、VSCS のより重要なベネフィットは膨潤麻酔が必要ないということである。

VSCS 及び RFA の被験者は双方とも非常に低い疼痛レベルを示した（**表 3**）。手技の間疼痛の副次的有効性エンドポイントに統計的有意差はなかった。

疼痛について、RFA の被験者は VSCS の被験者と比較してより多量の局所麻酔（リドカイン）を受けていた（平均（SD）2.68（2.62） cc RFA, 1.61（1.42） cc VSCS; p = 0.0056）。「2 ステージ」の膨潤麻酔を使用した技術は多くの治験責任医師により使用されており、膨潤麻酔針の部位に局所リドカインを注入するため、RFA 被験者にはより多くの量の初回局所リドカインが使われることが説明できる。この「2 ステージ」の膨潤麻酔技術は、疼痛スコアが他の試験で設計されたものよりも少ないため、患者の疼

痛を軽減しているように思われる（Almeida JI, 2009, *J Vasc Interv Radiol*.; Rasmussen LH, 2011, *Br J Surg*., 2011）。医師らは、VSCS による治療が、静脈内でのカテーテルの動きを除き、本質的に無痛であったとした。

追加有効性エンドポイントの考察

静脈瘤深刻度（VCSS）に関する追加有効性エンドポイント、静脈逆流に関する脚の健康（CEAP）、静脈瘤の QOL（AVVQ）と全体の QOL（EQ-5D）への影響は、群間の差がなく両群において顕著に改善した。また治療への満足度も高かったが、群間の差はみられなかった。

1.3.3 安全性プロファイルの結果

全体的に、VSCS で治療を行った被験者の有害事象プロファイルは RFA で治療を行った被験者と同等であった。プライマリー安全性解析で、Month 1 診療時またはその前に発生した AE の発生率に関して、ランダム化された VSCS 群と RFA 群の間で個々の AE の発生率に統計的に有意な差はなかった。

重要な点として、深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）又は VenaSeal 接着材（シアノアクリレート）へのアレルギー反応を示唆する AE の報告はなかった。

統計的有意差はないが、VSCS で治療を行った患者において RFA で治療を行った被験者と比較してわずかに多い静脈炎及び表在静脈血栓性静脈炎が報告された。これらは、RFA 群における手技後の静脈治癒の炎症段階の典型的な結果であり、VSCS 群における異物反応の結果であり、初回の 30 日以内に発生した。これらの AE は概して軽度であり治療を必要としないか、もしくは典型的にイブプロフェンか他の NSAID からなる薬物治療を要した。治療部位の炎症は、結果として起こる線維化及び閉鎖の前触れであり、2 つの治療群のなかで多様な兆候を持つかもしれない。治療部位以外の静脈炎は、静脈幹の閉鎖と、以前の静脈排出路の消失を反映している可能性がある。

静脈炎は、RFA の後に早期に発生する合併症として一般的に報告されている。GSV の 4 つの治療を比較するランダム化試験では、静脈炎は RFA の治療を受けた後の最初の 30 日間以内に 12/125（9.6%）の被験者にみられた（Rasmussen, 2011, *Br J Surg.*）。この割合は現在の試験の RFA 群で報告された静脈炎の割合と非常に類似している（**表 4**）。

表 4　Month-1（ITT 人口）の時点、又はその前に発生した静脈炎有害事象の発現率 （治験特有辞書による）

	Roll-in（n=20）	**VSCS（n=108）**	**RFA（n=114）**
治療部位及び非治療部位両方での静脈炎	0 （0%）	1 （0.9%）	1 （0.9%）
治療部位での静脈炎	2 （10.0%）	10 （9.3%）	7 （6.1%）
治療部位以外での静脈炎	1 （5.0%）	7 （6.5%）	3 （2.6%）
全ての静脈炎有害事象	3 （15.0%）	18 （16.7%）	11 （9.6%）

注：手技日から≤30 日の開始日の全ての有害事象を含む。

1.4　36 ヶ月時点での VenaSeal クロージャーシステムの長期閉鎖率

36 ヶ月の VenaSeal の長期閉鎖率は、RFA と比較して非劣性を継続的に示した。

時系列データの欠測に最直前のデータを補完する（LOCF）補定方法の、VeClose ピボタル臨床試験報告（CSR）（6-month データ）[STED8.2,CR-11101-01]で報告されているように、3 ヶ月成功率は VenaSeal SCS 群で 107/108（99.1%）及び RFA 群で 109/114（95.6%）であり、率の差は 3.5%（95% CI -0.7 – 7.6）であった。非劣性の仮説の p 値は <0.0001 で、非劣性の強いエビデンスを提供しており、そのためプライマリー有効性エンドポイントが得られた。VeClose ピボタル更新 CSR における報告された 12 ケ月閉鎖率（12-month データ）[STED8.3,CR-11101-02] は両群において高く、完全症例（CC）集団を称した際には VenaSeal SCS 群では 92/95 （96.8%）、RFA 群では 91/94 （96.8%）であった。閉鎖率は VanaSeal の RFA に対する非劣性を継続的に示した。

GSV の閉鎖率は、全てのフォローアップ時点で調査され、36 ヶ月のフォローアップを含めて**表 5** に示された。対象 GSV に対する補助手技は、3 ヶ月後に許可されることに注目しなければならない。補助手技では、開いている対象静脈を、対象静脈に向かう圧力で血流を減少させることにより閉鎖、又は閉鎖した静脈に向かう圧力でさらなる血流を制限し、静脈の閉鎖を維持する。補助療法は両群において一般的であることを考えると、補助手技が対象静脈の閉鎖率に影響を与えた可能性はある。

VenaSeal SCS 及び RFA の閉鎖率は VenaSeal SCS 105/105（100%）、RFA 96/100（87.3%）、p 値 <0.0001 で、閉鎖率が RFA よりも VenaSeal の方が高かった 1 ヶ月を除き、全ての時点で類似していた。VenaSeal の RFA に対する非劣性は、片側 p 値が示すとおり全ての時点でみられた。CC 集団による閉鎖率は 36 ヶ月時点で高く、VenaSeal SCS 68/72（94.4%） RFA68/74（91.9%）であった。Roll-in 集団の閉鎖率は下記に示すように、36 ヶ月で 16/17（94.1%）であった。

表 5　診療毎の（CC 人口）対象 GSV の完全閉鎖

時点[1]	VSCS（N=108）	RFA（N=114）	p 値[2]	p 値[3]	Roll-In（N=20）
Day 3	（108/108）100.0%	（113/114）99.1%	1.0000	0.0001	（20/20）100.0%
Month 1	（105/105）100.0%	（96/110）87.3%[4]	<0.0001	<0.0001	（20/20）100.0%
Month 3	（103/104）99.0%	（103/108）95.4%	0.2126	<0.0001	（19/19）100.0%
Month 6	（100/101）99.0%	（101/105）96.2%[5]	0.3693	0.0001	（17/17）100.0%
Month 12	（92/95）96.8%	（93/97）95.9%[6]	1.0000	0.0015	（17/17）100.0%
Month 24	（82/86）95.3%[7]	（79/84）94.0%	0.7450	0.0034	（14/16）87.5%
Month 36	（68/72）94.4%	（68/74）91.9%	0.7453	0.0050	（16/17）94.1%

[1]完全閉鎖は、臨床施設の評価に基づく。3 ヵ月目の LOCF による比率を用いたコアラボでの評価は VSCS で 99.1% 、RFA で 95.6%、非劣性 p 値<0.0001 である。
[2]両側 p 値で VSCS を RFA と比較したものは Fisher の正確検定に基づき計算した。
[3]VSCS と RFA を比較した非劣性の片側 p 値。
[4]ピボタル CSR（6 ヶ月データ）及び 3-month の論文（Morrison N, 2015）において、以前は 95/110（86.4%）と報告された。微減は試験施設におけるデータ訂正のためである。
[5]ピボタル CSR（6 ヶ月データ）において、以前は 99/105（94.3%）と報告された。微減は試験施設におけるデータ訂正のためである。
[6]ピボタル CSR 更新版 （12 ヶ月データ）において、以前は 91/94 （96.8%）と報告された。微増は 12 ヶ月通院の完了及び/又は試験施設による 12 ヶ月通院の入力遅れのためである。
[7]2016 Charing Cross Symposium（Kolluri R, 2016）において、1 名の被験者が以前失敗と計上されたが、その被験者が 24 ヶ月超音波検査を受けていなかったため、以前は 82/87（94.3%）と報告された。当該被験者は、解析から除外されている。

完全閉鎖のプライマリー有効性エンドポイントで、事前に特定されない追加解析が実施された。特に、対象静脈の再開通までの時間を引用した、対象静脈が開存するまでの時間及びカプラン・マイヤー推定値を**図 2** に示す。本解析は医学文献で一般的に示されているものであり（Armitage P, 2002）、静脈の閉鎖状態のその後の変化に関わらず、静脈が最初に再開通した時間を反映している。本解析は上記に示す CC 集団での解析を支持しているが、フォローアップ不能による打ち切りを考慮している。

試験期間を通じて、RFA 群は再開通のない比率がより低いことが示された。すなわち、統計的な有意差（ログランク P 値＝0.1006）はないが、RFA 群により多くの開存がみられた。36 ヶ月の時点では、閉鎖の KM 推定値は VenaSeal SCS で 89.8%（95% CI[81.8%, 97.8%]）、RFA で 84.5%（95% CI で[76.7%, 92.3%]）であり、VenaSeal SCS の RFA に対する非劣性を強力に支持し続けた。

図 2　再開通なしの生存率（ランダム化のみ）

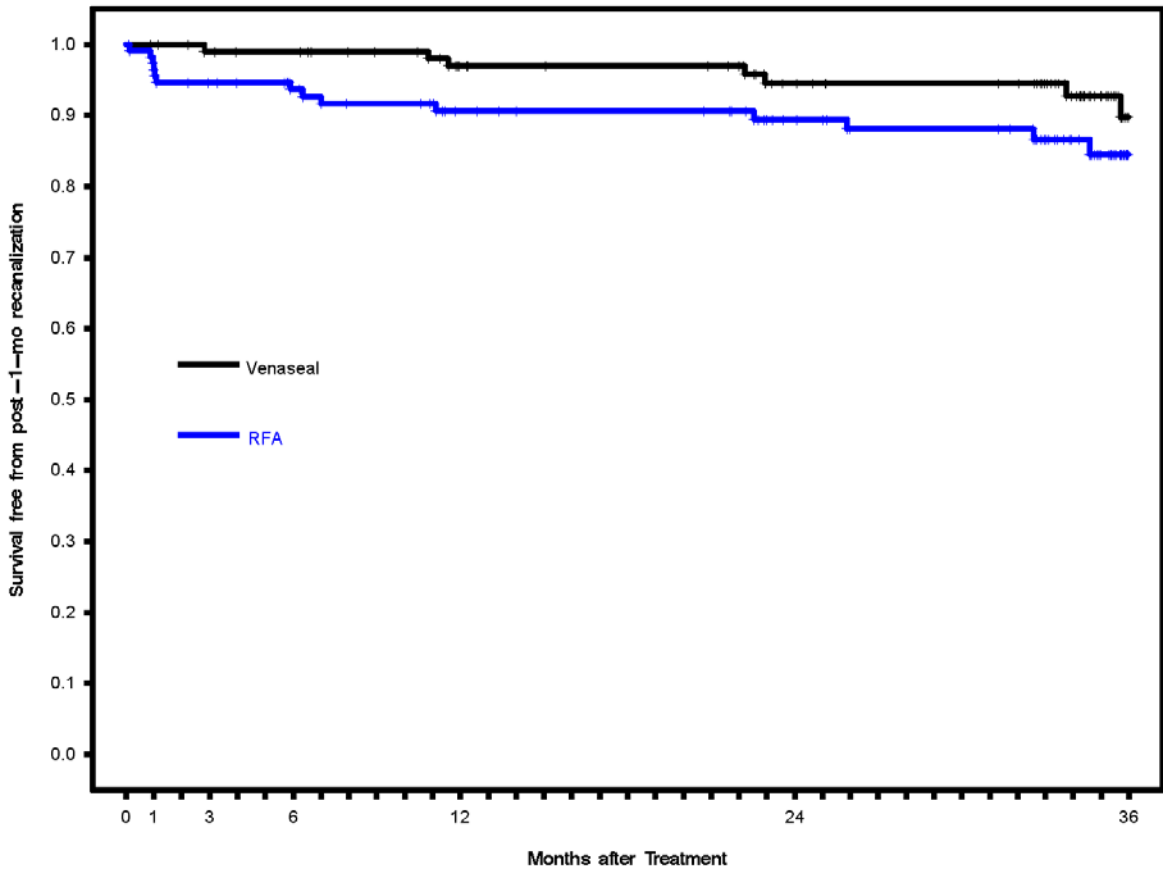


表 6　再開通なしのカプラン・マイヤー推定値

	Month 1（0 ～ 37 日間）	Month 3（38 ～ 118 日間）	Month 6（119 ～ 224 日間）	Month 12（225 ～ 421 日間）	Month 24（422 ～ 786 日間）	Month 36（787 ～ 1151 日間）
VSCS						
フォローアップ対象者数 [1]	108	106	103	99	88	72
事象数	0	1	0	2	2	2
打ち切り症例数 [2]	2	2	4	9	14	70
カプラン・マイヤー推定値 [3]	100.0%	99.0%	99.0%	97.0%	94.5%	89.8%
標準誤差	0.0%	0.9%	0.9%	1.7%	2.4%	4.1%
下方 95% CI	100.0%	97.2%	97.2%	93.7%	89.8%	81.8%

	Month 1（0 ～ 37 日間）	**Month 3（38 ～ 118 日間）**	**Month 6（119 ～ 224 日間）**	**Month 12（225 ～ 421 日間）**	**Month 24（422 ～ 786 日間）**	**Month 36（787 ～ 1151 日間）**
上方 95% CI	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	99.2%	97.8%
RFA						
フォローアップ対象者数 [1]	114	105	102	93	82	67
事象数	6	0	3	1	1	3
調査数 [2]	3	3	6	10	14	64
カプラン・マイヤー推定値 [3]	94.6%	94.6%	91.7%	90.7%	89.5%	84.5%
標準誤差	2.1%	2.1%	2.7%	2.8%	3.0%	4.0%
下方 95% CI	90.5%	90.5%	86.4%	85.2%	83.6%	76.7%
上方 95% CI	98.7%	98.7%	97.0%	96.2%	95.4%	92.3%
ログランク p 値 =0.1006						

[1]フォローアップ対象者数は、それぞれの対応する期間の最初に試験に参加しており、事象を経験していない被験者を指す。
[2]打ち切り症例数は、それぞれの対応する期間に最終画像検査が行われた被験者を指す。
[3]カプラン・マイヤー推定値は、それぞれの対応する期間終了時までの事象発生率を指す。

1.4.1 特定の有害事象の発生率

下記の手技に関連する安全性事象を分析した。

- 症候性の深部静脈血栓（DVT）
- 臨床的に重要な肺塞栓（PE）
- 感覚異常
- 皮膚熱傷
- 皮膚潰瘍
- 感染症/蜂窩織炎

殆どの有害事象が、発生する場合、指標治療後最初の数週間に発生する。そのため、プライマリー安全性の全解析は、VeClose ピボタル CSR（6 ヶ月データ）[STED8.2, [redacted]に示されるように、1 ヶ月の診察時またはその前に発生した事象に基づいて実施される。プライマリー安全性解析では、1 ヶ月の診察時または診察前に発生した個々

の有害事象の発生率について、ランダム化された VenaSeal SCS 群及び RFA 群との間に統計的に有意な差はみられなかった。

本報告では、安全性事象に関して事前に定義された手技の更新を示す。**表 7** は、治験特有辞書による特定の有害事象の発生率の要約である。12 ヶ月のフォローアップ期間後は、追加の事象は報告されなかった。RFA の被験者で 1 件、非指標脚における DVT が報告された。RFA 被験者で 1 件、アクセス部位の熱傷が報告された。いずれの被験者においても肺塞栓及び皮膚潰瘍は報告されなかった。最もよく見られた試験に特有の有害事象は感覚異常であった。RFA 治療被験者に、手技後 340 日目に 1 件の蜂窩織炎があったが、治験特有辞書の静脈アクセス部位の感染症の定義に合わなかったため、下表には記載していない。蜂窩織炎は機器又は手技に関連するものではないと報告された。他には、いずれの試験の被験者においても、感染症や蜂窩織炎の報告はなかった。

表 7　治験特有辞書による特定の有害事象 [1] 発現率

符号化された用語	**VSCS（n=108）**	**RFA（n=114）**	**p 値 [3]**	**Roll-in（n=20）**
アクセス部位の熱傷	0 （0.0%）	1 （0.9%）	1.000	0 （0.0%）
アクセス場所の感染	1 （0.9%）	1 （0.9%）	1.000	0 （0.0%）
深部静脈血栓静脈炎 [2]	0 （0.0%）	1 （0.9%）	1.000	0 （0.0%）
治療部位の感覚異常	3 （2.8%）	3 （2.6%）	1.000	1 （5.0%）
非治療部位の感覚異常	0 （0.0%）	1 （0.9%）	1.000	0 （0.0%）
肺塞栓	0 （0.0%）	0 （0.0%）	該当なし	0 （0.0%）
皮膚潰瘍	0 （0.0%）	0 （0.0%）	該当なし	0 （0.0%）

[1]臨床試験計画書により事前に定義された、臨床的に関連のある有害事象
[2]非指標脚に発生した深部静脈血栓静脈炎
[3] VSCS を RFA と比較した p 値は Fisher の正確検定に基づいた。
注：百分率は、各特定事象の患者の割合である。

1.4.2　3 年間のうちに発症した、重篤な有害事象を含む有害事象

有害事象（AE）は、試験機器及び試験手順に関連していると考えられているかどうかに関わらず、臨床試験中に発見又は増悪した、被験者におけるすべての望ましくない医療的事象と定義された。試験中に 100 名の被験者において AE 及び SAE 事象（VenaSeal SCS78、RFA63、roll-in15）を含めて計 156 の事象が報告された。

表 8 に、試験に特有のコーディング辞書による有害事象の発生を示す。VenaSeal SCS 及び RFA を適用した患者集団の両方で最も多く発生した有害事象は、治療部位の静脈炎

と非治療部位の静脈炎であった。VenaSeal SCS 及び RFA を適用した患者集団において、特定の AE の割合に有意な差は認められなかった。

表 8　有害事象（試験に特有なコーディング辞書）

	VSCS（n=108）	**RFA（n=114）**	**p-値 [1]**	**Roll-in（n=20）**
全事象	47（43.5%）	42（36.8%）	0.3392	11（55.0%）
アクセス部位の熱傷	0（0.0%）	1（0.9%）	1.0000	0（0.0%）
アクセス部位の感染症	1（0.9%）	1（0.9%）	1.0000	0（0.0%）
深部静脈血栓症	0（0.0%）	1（0.9%）	1.0000	0（0.0%）
高色素沈着	0（0.0%）	1（0.9%）	1.0000	0（0.0%）
治療部位及び非治療部位両方の感覚異常	0（0.0%）	0（0.0%）	該当なし	0（0.0%）
治療部位の感覚異常	3（2.8%）	3（2.6%）	1.0000	1（5.0%）
部位不明の感覚異常	0（0.0%）	0（0.0%）	該当なし	0（0.0%）
治療部位以外の感覚異常	0（0.0%）	1（0.9%）	1.0000	0（0.0%）
治療部位と非治療部位の静脈炎	2（1.9%）	1（0.9%）	0.6133	0（0.0%）
治療部位の静脈炎	12（11.1%）	10（8.8%）	0.6552	2（10.0%）
非治療部位の静脈炎	11（10.2%）	6（5.3%）	0.2099	1（5.0%）
ストッキング装着部位の炎症	2（1.9%）	4（3.5%）	0.6839	0（0.0%）
表在静脈血栓静脈炎	6（5.6%）	4（3.5%）	0.5300	3（15.0%）
超音波所見	0（0.0%）	3（2.6%）	0.2472	0（0.0%）
その他 [2]	27（25.0%）	18（15.8%）	0.0970	7（35.0%）

注：百分率は、各特定事象の患者の割合である。
[1]VSCS を RFA と比較した p 値は Fisher の正確検定に基づいた。
[2]このフィールドには、試験に特有なコーディング辞書の事前に決定したカテゴリーのいずれにも分類できなかった有害事象を含む。

最終的な安全性分析において、ランダム化された VenaSeal SCS 群及び RFA 群で AE の発生率に有意差はなかった。両方のコホートにおいて、大多数の被験者に有害事象は報告されず、有害事象が報告されたもののうち大多数が、1 件のみの報告であった。全体として、43.5%の VenaSeal SCS 被験者（n = 47）、55%の roll-in 被験者（n = 11）、及び

36.8%の RFA 治療被験者（n = 42）が少なくとも 1 件の有害事象（AE）を報告した。合計 156 の事象が報告された中で、78 が VenaSeal SCS 被験者、15 が roll-in 被験者、63 が RFA 被験者であった。さらに、下記を追記する。

- 機器による予期しない有害事象はなかった。
- 12 名の被験者（5 VenaSeal SCS、1 roll-in, 6 RFA）に合計 15 件の重篤な有害事象が報告された。全てが試験機器又は試験手技との関連性なしと判断された。
- VenaSeal SCS 被験者に 1 件の死亡（肝臓がんのため）が報告された。肝臓がんは試験機器又は試験手技との関連性なしと判断された。
- RFA 被験者において非指標脚の深部静脈血栓症（DVT）が 1 件報告された。
- 肺塞栓症（PE）の報告はなかった。
- VenaSeal 接着材（シアノアクリレート）に対するアレルギー反応の報告はなかった。

要約として、VenaSeal SCS による治療は試験を実施した被験者において概して安全であり、良好な忍容性を示した。

1.5 VenaSeal クロージャーシステムの前臨床効果及び安全性の結論

VenaSeal システムの設計及び開発中に実施された非臨床有効性試験の結果と、製品設計内容、仕様、使用目的を確認した。全ての試験において、VenaSeal システムは意図したとおりに運用され、血管の閉鎖は維持され、性能の特徴と結果は受容できるものであった。本試験結果より、VenaSeal システムは使用目的に対して効果的であるように設計されていた。

非臨床の安全性試験では、VenaSeal システムに対し生体適合性及び模擬使用試験を実施した。これらの設計開発試験は、製品の設計内容及び仕様を確立するために必須の試験である。本試験結果より、VenaSeal システムは使用目的に対し安全に設計されていることが実証された。

1.6 VenaSeal クロージャーシステムの適応

本品の使用目的は、以下のとおりである。

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

上記の適応の妥当性について以下に説明する。

静脈径

治療時及び治療からしかるべき時間の経過後（通常は治療の 1 ヵ月後に評価のため再来院）に本品の安全性及び有効性を評価している。複式画像検査及び理学的検査で治療した静脈の開存状態を把握することによって治療成功を評価している。静脈の開存性の評価方法は径の大小を問わず変わらない。

過去の治験相談の照会で、径の大きい動脈で本品による治療を評価する追加の動物試験を実施するよう医薬品医療機器総合機構から助言があった。設計製造元ではこの選択肢を検討したが、[redacted]である。

最小病変長

Closurefast 高周波焼灼スタイレット、カテーテル及び ELVes レーザー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、治療部位の最短要件は求められていない。**表 13** に示すように、Closurefast 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。カテーテルプローブの長さに基づいて、使用される機器に応じて、最短の治療部位の長さは 3cm もしくは 7cm になりうる。これは、機器が加熱プローブの最短長で治療するため、部分的な適用だと考えられる。逆に、レーザーELVes は、連続した適用におい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。本品の適用は連続的な流れで適用しないため、またむしろ一定量の接着材を注入するため、本品は部分的な適用だと考えられる。最初の適用は 1cm ごとで、その後接着材の深部静脈系への移動を防ぐための安全な手段を提供する 3 分の hold 圧迫を行う。3cm の適用が病変静脈の治療長に沿って適用される。部分的な適用は、Closure（3cm）及び本品（4cm=安全な適用 1cm＋初回の治療適用 3cm）で一致しており、これにより部位適用が類似している。Closurefast 及び ELVes の両機器が、部分的もしくは連続的に治療するという先例に基づき、適用は治療部位長に制限されない。それゆえ、短い部位のやり方で治療する本品を制限する必要はない。

表 9　静脈瘤治療機器とその使用目的及び適用長さ

	使用目的	適用の制限	最短治療長の要求
ClosureFast 高周波焼灼カテーテル	本機器は大伏在静脈の血管内熱凝固を適応とする。本機器は GSV/SSV において伏在静脈径 ≤ 18mm で、深部静脈閉塞（又は障害）の無い一次的静脈瘤患者を適応とする。	3cm、7cm プローブ（部分的適用）	なし
ELVes レーザー焼灼	本機器は伏在静脈の遮断を適応とする。本機器は GSV/SSV において伏在静脈径 ≤ 20mm の一次的静脈瘤患者を適応とする。	ファイバーチップ（連続適用）	なし
本品	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ピボタルの VeClose 試験データに基づいて、3 ヶ月でのプライマリーエンドポイントでの治療長と閉塞率との間に相関は見られなかった（データ添付あり）。観測された高い奏効率は治療長に相関していない。これを説明するものとして、完全な試験（36 ヵ月フォローアップ）中の失敗は合計 7 例であり、それは 14、15、21、34、34、39、42 cm の病変長での失敗だった。これは、治療された病変長における幅広いバリエーションを代表している。加えて、8 cm 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** 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 10　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 Roll-in	18	50
ランダム化された本品	8	61
ランダム化された高周波焼灼	6.5	84

短い治療部位を治療したときの機器の安全性との関連性、再開通の可能性及び深部静脈系への移行に関する可能性についてさらに議論するために、[redacted]、1cm 離れて注入された 0.1cc 接着材の 2 回の適用からなる。試験では、臨床的に実施され IFU に記載されているとおり比較された。[redacted]試験結果は合格基準を満たし、[redacted]である。本試験の詳細については STED4.1.7 を参照のこと。

臨床データにより、治療部位長は有効性（閉塞率）と関連のないことが実証された。[redacted]そのため、弊社は本品に最小治療要件を適用しないことを提案する。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。

<u>長い病変長</u>

毒性学的評価[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。[redacted]を考慮して、許容可能な曝露限界が検討される。いずれの化学物質も評価され、許容可能な曝露限界内であることが判明した。このアセスメントにより、毒性学的リスクは許容可能な限界内であると結論付けられる。

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ジンを示した。

安全性のマージンを越えるような製品の使用に至るような臨床的に関連したシナリオはなく、治療長制限は本品には適用されない。

この毒性学的評価は、さらに VeClose のデータによっても支持される。データを、短い病変長（8-20）、中程度の病変長（21-40）、長い病変長（41-61）に階層化した。その集団中（N=128）で 5 つのイベントしか報告されていないことは特筆すべきことである。試験特異的辞書に基づく特異的な有害事象は 21-40cm の病変長に限定していることが、階層化されたデータにより示されている。加えて、この病変長の範囲に限定された有害事象は、各事象のカテゴリーにおいて短い病変長及び長い病変長とそれぞれ比較したと

き、統計的に有意ではなかった。有害事象は病変長による試験特異的辞書に従って評価され、**下表** に示す。ピボタルの臨床試験で報告されているように許容限界内において本品の毒性学的プロファイルは安全であるということが示唆されている。

表 11　VSCS 対象者の病変長による試験特異的辞書による特異的有害事象の発生率

符号語	短い（8-20 cm）（N=23/128）	中程度（21-40 cm）（N=71/128）	長い（41-61 cm）（N=34/128）	p 値 [3]
アクセス部位の熱傷	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	該当なし
アクセス部位の感染症	0（0.0%）	1（1.4%）	0（0.0%）	0.6694
深部静脈血栓症 [2]	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	該当なし
治療部位の感覚異常	0（0.0%）	4（5.6%）	0（0.0%）	0.1931
治療部位以外の感覚異常	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	該当なし
肺塞栓症	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	該当なし
皮膚潰瘍	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	該当なし

[1]臨床プロトコルにあらかじめ規定された、臨床的に関連のある有害事象
[2]深部静脈血栓症が非指標脚足に起きた
[3]病変長を比較した p 値は CMH 試験に基づいている
注記：パーセンテージは、各特異的事象を有した患者の割合である

まとめると、毒性学的評価及び指示的な臨床データにより長い治療長でも安全で有効であることが実証されているので、治療長に制限を設ける必要はない。

下肢表在静脈

下肢表在静脈は、深部筋膜及び表在筋膜の間に位置する。主な下肢静脈は、伏在間隙の GSV、SSV 及びその他静脈である（Gloviczki ら）。伏在間隙の静脈逆流疾患を有する全ての静脈は、静脈逆流性疾患を有する GSV と同じ方法で治療される。下肢静脈瘤は、正立姿勢でデュプレックス超音波スキャンを用いて検査したときに 3mm を超える直径の拡張した皮下静脈で、500ms 以上の異常な静脈逆流を有するものと定義されている（REF Gloviczki AND American College of Phlebology Practice Guidelines）。静脈瘤の定義は米国のガイドラインと日本のガイドラインとで同一である。さらに、下肢静脈瘤の治療法及び標準治療は、血管内治療を治療の主軸としている点で米国静脈学会と日本静脈学会とで類似している。日本のガイドラインの詳細及び米国の臨床データを日本の人口に外挿することについては STED8.1 を参照のこと。

VeClose 試験により、本品を用いた伏在静脈不全の治療による GSV 閉塞は、RFA と比較して、同等の安全性及び有効性が実証された（VeClose を参照）。臨床現場で使用されているように、また文献に示されているように、RFA は GSV 及び関連する静脈瘤に使用可能である。特に ClosureFast 機器は表在静脈逆流を有する患者の血管への使用が意図されている（RFA 使用目的を参照）。米国の IDE データを逆流を有する他の表在静脈治療に外挿することは、新たなリスクを生じないため、合理的である。GSV と他の

伏在静脈とで、固有の反応を生じさせるような解剖学的もしくは生理学的な相違はない。全ての表在静脈は、GSV と同様に、深部静脈系につながるドレナージ経路を有する。GSV 及び SSV において逆流の機序は生理学的に同一であり、同一の基準を用いて逆流が診断され特性付けられる。この論理的根拠は、下肢表在静脈に使用されるという米国における使用目的に適応された。

この理論的根拠は、ピボタル試験である VeClose の結果と比較して、同様の安全性及び有効性結果が得られた、SSV を含む表在静脈を治療した外部の医師スポンサーの試験により確認されている。下記に要約するすべての試験は、医師スポンサーの試験である。下肢の非 GSV 表在静脈（truncal vein）への外挿を支持する情報として、下記に概要を示す。

WAVES 試験（REF）

目的：
リアルワールド状況における下肢静脈の本品の使用を評価する。

方法：
前向き、単施設、複数の治験責任医師の経験。試験デザインは単群試験である。GSV、SSV もしくはその他下肢表在静脈において症候性の静脈逆流を有する 50 人の被験者を登録し、本品で治療した。患者は 1 週間及び 1 か月後にフォローアップ通院（visit）した。デュプレックス超音波スキャンを用いて各通院時に完全閉塞を評価した。完全閉塞は、5cm 以上の開存部位がないこと、と定義した。各通院時に有害事象を収集した。

結果：
合計 21 の非 GSV 下肢表在静脈が治療された（8=SSV、13=ASV）。全ての治療静脈は 1 週間後及び 1 か月後のフォローアップにおいてデュプレックス超音波により完全な閉塞が確認された。深刻な有害事象はなかった。有害事象の比率は、VeClose で確認された比率と同様であった。疼痛スコアは、静脈アクセス時及び手技時に収集された。著者は、非 GSV 下肢表在静脈治療に関する脚の疼痛についてのいかなる所見にも言及しておらず、疼痛スコアは、平均で静脈アクセス時が 2.0±1.9、手技時が 2.1±1.8 であり、比較的低かった。

弊社の結論：
このデータは、リアルワールド状況において非 GSV 下肢表在静脈の治療が安全で有効であることを支持する。非 GSV 下肢表在静脈の治療に固有のリスクはない。

Alm（REF Alm）

目的：
GSV 及び SSV の本品の治療結果を評価する

方法：
前向き、単施設、単群試験。GSV もしくは SSV に症候性の静脈逆流を有する 218 名の被験者を本試験に登録し、本品で治療した。 1 週間後、 6 週間後及び 1 年毎にフォローアップした。デュプレックス超音波スキャンを手技当日及びフォローアップ時点で行った。疼痛スコアを手技中及び手技後に記録した。

結果：
GSV の閉塞率は、7 日後 99.5 % （n=227）、6 週間後 96.5 %（n=172）、1 年後 93.4 %（n=61）だった。25%の患者は SSV を治療された。手技時の閉塞率は 100%だった。SSV の閉塞率は、7 日後（n=24）、6 週間後（n=12）、1 年後（n=4）で 100 %だった。深刻な有害事象はなかった。報告された全ての有害事象は、軽微な合併症であると判断された。GSV と比較して、SSV における本品の使用に関する固有の有害事象はなかった。GSV 及び SSV を治療された患者は、手技中及び手技後で同様の疼痛スコアを示した。

結論：
本試験データにより、リアルワールド状況での SSV 治療が安全で有効であることが支持される。SSV 治療の固有のリスクはない。

Dr. Zierau 試験（REF）

目的：
リアルワールド状況における本品使用の大規模な後ろ向きレビュー

方法：
後ろ向き、単施設試験。試験デザインは単群試験である。GSV もしくは SSV に症候性の静脈逆流を有する 795 名の患者を本品で治療した。患者は 33 ヵ月フォローされた。デュプレックス超音波スキャンを手技日及びフォローアップ時に実施した。

結果：
合計 795 の下肢表在静脈が治療され、そのうち 234 症例は SSV の治療であった。99.75%の静脈が手技時に閉塞された。33 ヵ月までのフォローアップにおいて、報告された GSV 及び非 GSV の下肢表在静脈の閉塞率は 97.75%だった。深刻な有害事象はなかった。報告された全ての有害事象は、後遺症を伴わず、軽微で自然治癒し、回復した。

弊社の結論：
本試験データにより、リアルワールド状況における非 GSV 下肢表在静脈の治療は安全で有効であることが支持される。非 GSV 下肢表在静脈の治療に固有のリスクはない。

1.7 VenaSeal クロージャーシステムは、現在使用されている治療法と比較して改善したベネフィットーリスクプロファイルを示す

本機器の予想される利点は、VeClose 試験及び 2 件の OUS 試験で収集したデータに基づいている。このデータは PMA 承認を支持するために使用された。VenaSeal を GSV における静脈逆流疾患の治療に使用すると、表在静脈が高い閉鎖率を示す。この結果は熱焼灼技術（RFA、EVLA）で報告された閉鎖成功率と一致する。さらに、VenaSeal 機器は現在の熱焼灼技術に関連する否定的側面がない。例えば痣が少なく（出血斑）、治療後に弾性ストッキングを装着する必要がなく通常の活動への早い復帰ができる。リスクは RFA と類似している。RFA は現在の治療の標準であり VeClose 試験に使用された対照群である。

市販後のトレーニング：

表在静脈逆流疾患デバイスの既承認品に規定されている承認条件及びトレーニング要件（下記に示す）と同様のトレーニング、術者基準及び施設基準を国内で設定することを考えている。

1. 症候性の下肢表在静脈逆流の病態に応じた適切な治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、症候性の下肢表在静脈逆流に対する本品を用いた血管内焼灼術に関する講習と類似した講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、本品の操作・使用手順に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を得た上で、適応を遵守して用いるよう、必要な措置を講ずる。

2. 症候性の下肢表在静脈逆流の治療に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるよう、必要な措置を講ずる。

当該機器の承認に関する米国 FDA の要件には、「当該機器は米国連邦食品医薬品化粧品法のセクション 515(d)(1)(B)(ii)において制限を受けること」、並びに、「製造業者は当該機器の使用において要求される術者の経験又は特定のトレーニングを規定しなければならない」、と示されている。これは、施設に関する制限を除き、提案した本邦におけるトレーニング計画と同様である。

本邦におけるトレーニング概要案は次の通りのステップで検討している。

[redacted]

[redacted]

結論として、上記の情報に基づき、データは下肢の症候性の静脈瘤に本品を使用することの利点は起こりうるリスクを上回る。

1.8　要約と結論

本品は膨潤麻酔を用いない代替手法であり、複数回の注射により想定される、または実際に生じる不安が取り除かれる。本品は、RFA と比較して迅速に静脈を閉鎖する。さらに、RFA 使用時の膨潤麻酔液の浸出、脚のしびれ、手技後に弾性ストッキングを装着することは、術後の望ましくない経験である。VSCS の使用ではこれらの経験がなくなるため、早く通常の活動に戻ることができるようになる。

VSCS における膨潤麻酔の除去は、RFA と比較して高く耐用性のある閉鎖を維持する一方で、静脈逆流疾患を治療するうえで重要な進化である。

要約として本品は、

- 安全で有効であり、ピボタル試験のエンドポイントに成功裏に到達したことが証明されている
- 複数回の注射により想定される、または実際に生じる不安が取り除かれる、膨潤麻酔を用いない代替手法である。
- 類似の適応で非常に類似した治療効果と同様な性能を示す前例のある技術を有する。

- 長期間の耐用性は強い安全性プロファイルを支持しており、どの指標脚にも DVT はなく、VCSS、AVVQ 及び EQ-5D に対して臨床と QOL の改善が 36 ヶ月間維持された。
- さらに、36 ヶ月間を通じて治療の満足度が高く、本品で治療を実施した被験者において全体的な利点を実証した。
- 本品による治療は 36 か月間を通じて試験集団において全体的に安全であり、良好な忍容性を示した。
- 非臨床での安全性及び有効性試験により、本品は使用目的において有効及び安全に設計されている。
- 本品は、現在上市されている焼灼機器と比較して高い閉鎖率と低い安全性事象があることが判明した。さらに、本品は痣（出血斑）や、膨潤麻酔の量、弾性ストッキングの使用を少なくできるので、患者が通常の生活により早く復帰できる。

臨床に関連する有効性及び安全性結果の良好なプロファイルにより、VCS は、不全及び症候性の GSV 等の下肢表在静脈本幹の新しい治療法といえる。

【空白】