

平成 31 年 4 月 25 日  
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局  
医 療 機 器 審 査 管 理 課

## 審議結果報告書

[類 別] 医療用具 04 整形用品  
[一般的名称] 人工心膜用補綴材  
[販 売 名] AMPLATZER PFO オクリューダー  
[申 請 者] アボットメディカルジャパン株式会社  
[申 請 日] 平成 30 年 6 月 29 日（製造販売承認申請）

### 【審 議 結 果】

平成 31 年 4 月 25 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 7 年とすることが適当とされた。

#### 本製造販売承認申請の承認条件

1. 潜在性脳梗塞の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 31 年 3 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [ 類 別 ] : 医療用品 (04) 整形用品
- [ 一 般 的 名 称 ] : 人工心膜用補綴材
- [ 販 売 名 ] : AMPLATZER PFO オクリューダー
- [ 申 請 者 ] : アボットメディカルジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 30 年 6 月 29 日
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 31 年 3 月 28 日

[ 類 別 ] : 医療用品 (04) 整形用品  
[ 一 般 的 名 称 ] : 人工心膜用補綴材  
[ 販 売 名 ] : AMPLATZER PFO オクリューダー  
[ 申 請 者 ] : アボットメディカルジャパン株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] : 平成 30 年 6 月 29 日

### 審査結果

「AMPLATZER PFO オクリューダー」(以下「本品」という。)は、潜因性脳梗塞(拡散強調画像などの頭部画像で陽性の一過性脳虚血発作を含む)の既往があり、心エコーによって診断された卵円孔開存(Patent Foramen Ovale : PFO。以下「PFO」という。)患者の PFO を閉鎖し、脳梗塞の再発リスクを低減することを目的とした経皮的カテーテル PFO 閉鎖機器である。

本品は、ニチノールのワイヤーを編み込んだ自己展開型の機器で、中心部のウエストとその両端の保持ディスクから構成される。本品は、既承認品「ASD 閉鎖セット」(承認番号 : 21700BZY00201000) と同一のデリバリーシステムを用いて送達され、PFO を介して心房壁を挟み込むように展開、留置することで PFO を閉鎖する。

本品の非臨床試験の成績に関する資料として、物理的・化学的特性、機械的安全性、耐久性及び性能を裏付ける試験に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験の成績に関する資料として、潜因性脳梗塞(一過性脳虚血発作を含む)を発症した患者のうち、PFO を有する 980 例を対象とし、本品群(499 例)と薬物療法群(481 例)の無作為化比較を行った海外臨床試験「RESPECT 試験」の成績が提出された。

RESPECT 試験の主要評価項目は、「非致死性脳卒中の再発」及び「無作為化後死亡」、「致死性虚血性脳卒中」の複合エンドポイントが設定され、最終解析時の主要評価項目該当事象の発生において、本品群は薬物療法群に比べて有意に低いことが示された(本品群 : 18 例、0.58%/100 患者年、薬物療法群 : 28 例、1.07%/100 患者年、ハザード比 : 0.552、95%信頼区間 : 0.305, 0.999、 $p=0.046$ 、両群とも発生したイベントは非致死性脳卒中のみ)。また、発生機序が特定できない脳卒中については、薬物療法群に対する本品群のリスク低減率は 62%であった(本品群 : 10 例、薬物療法群 : 23 例、ハザード比 : 0.377、95%信頼区間 : 0.179, 0.792、 $p=0.007$ )。

RESPECT 試験で示された本品の留置手技や機器に関連する重篤な有害事象の発生率は

4.2% (21/499 例) で、本品に関連する未知の重篤な有害事象の発生はなかった。心房細動は、本品群の発生件数が多い傾向が認められたが (本品群：25 件、0.80%/100 患者年、薬物療法群：12 件、0.45%/100 患者年、 $p=0.091$ )、本品群の周術期に発生した事象は全て一過性であり、術 8 日以降の発生率は薬物療法群と大きな差が無いことが確認された (本品群：18 件、0.57%/100 患者年、薬物療法群：12 件、0.45%/100 患者年、 $p=0.510$ )。また、静脈血栓塞栓事象 (Venous Thromboembolism：VTE。以下「VTE」という。) は、薬剤療法群に比べ本品群で多く発生し (本品群：27 件、0.86%/100 患者年、薬物療法群：6 件、0.22%/100 患者年、 $p<0.001$ )、そのうち肺塞栓症を発症した 1 例の死亡が確認された。VTE の発生率が本品群で高くなった要因として、①VTE が発生した患者の大半は、VTE の既往、悪性疾患、最近の外科手術等の VTE のリスク因子を有していたこと、②本試験プロトコルの規定により、無作為化割り付け前には抗凝固療法を実施していた患者であっても、その多くで本品留置後は抗血小板療法に変更された一方で、薬物療法群においては抗血小板療法への変更は少なかったこと、が考えられた。これを踏まえ、VTE のリスクが高い患者に対しては、本品留置後も適切な抗凝固療法を実施することにより、そのリスクは低減化できると考えた。

以上の結果より、本品と抗血小板療法の併用による脳梗塞の再発抑制効果は、本邦のガイドラインで推奨されている抗血小板療法単独を上回ることが示され、安全性に関しても、本品留置後の VTE のリスク低減化は可能と考えられたことから、本品を用いた治療のベネフィットはそのリスクを上回ると判断した。

多くの PFO 患者が無症候性に経過していることを踏まえ、本品の対象患者を適切に選択するためには、潜因性脳梗塞の治療に対する十分な知識及び経験のある医師によって脳梗塞の鑑別診断が適格に実施されることが必須と考える。さらに、本品の手技不成功とそれに伴う合併症が発生する一定のリスクは避け難いことから、対象患者における本品のリスクベネフィットバランスを最大とするためには、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に関連する体制が整った医療機関で実施されることが必要と判断した。

また、本品が本邦初めての経皮的カテーテル PFO 閉鎖機器の導入となることから、使用成績調査により、有害事象発生状況及び手技成功率、本品の対象となる患者背景、併用される抗血栓療法等について、国内導入後一定症例数に達するまで本品を使用した全症例を対象に情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

## 使用目的

本品は、潜在性脳梗塞（奇異性脳塞栓症の確診例、又は一過性脳虚血発作（拡散強調画像などの頭部画像で陽性例）を含む）の既往があり、卵円孔開存（PFO）の存在が脳梗塞の発症に関与していると判断された患者の PFO の閉鎖を目的とする経皮的カテーテル PFO 閉鎖機器であり、脳梗塞の再発リスクを低減する目的で使用される。

## 承認条件

1. 潜在性脳梗塞の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告

平成 31 年 3 月 28 日

### 審議品目

|               |                                                                                                                           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [ 類 別 ]       | 医療用品 (04) 整形用品                                                                                                            |
| [ 一 般 的 名 称 ] | 人工心膜用補綴材                                                                                                                  |
| [ 販 売 名 ]     | AMPLATZER PFO オクリューダー                                                                                                     |
| [ 申 請 者 ]     | アボットメディカルジャパン株式会社                                                                                                         |
| [ 申 請 年 月 日 ] | 平成 30 年 6 月 29 日                                                                                                          |
| [申請時の使用目的]    | 本品は、潜因性脳梗塞（奇異性脳塞栓症の確診例を含む）、又は一過性脳虚血発作（拡散強調画像（DWI）で陽性）の既往がある卵円孔開存（PFO）患者の PFO の閉鎖を目的とする経皮的経カテーテル閉鎖機器であり、脳梗塞の再発予防のために使用される。 |

### [目次]

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 1. 審議品目の概要.....                                                       | 7  |
| 2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要 .....                             | 8  |
| イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....                                      | 8  |
| ロ. 設計及び開発に関する資料.....                                                  | 10 |
| ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料 .....                               | 12 |
| ニ. リスクマネジメントに関する資料.....                                               | 13 |
| ホ. 製造方法に関する資料.....                                                    | 13 |
| ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....                     | 14 |
| ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料..... | 31 |
| チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料.....             | 32 |
| 3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 .....                      | 33 |
| 4. 総合評価 .....                                                         | 33 |

略語一覧表

| 略語又は略称 | 内容                                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------|
| ASD    | Atrial Septal Defect：心房中隔欠損症                                |
| ASTM   | American Society for Testing and Materials: 米国試験材料協会        |
| AT     | As Treated：実際の治療法に準拠した                                      |
| DIP    | Device in Place：デバイス留置群                                     |
| DOAC   | Direct Oral Anti Coagulants：直接経口抗凝固薬                        |
| DVT    | Deep Vein Thrombosis：深部静脈血栓症                                |
| DWI    | Diffusion Weighted Image：拡散強調画像                             |
| ESUS   | Embolic Stroke of Undetermined Source：塞栓源不明の脳塞栓症            |
| FDA    | Food and Drug Administration：米国食品医薬品局                       |
| IDE    | Investigational Device Exemption：治験医療機器への適用免除               |
| ISO    | International Organization for Standardization：国際標準化機構      |
| ITT    | Intention-to-treat：治療意図に準拠した                                |
| MRI    | Magnetic Resonance Image：磁気共鳴画像                             |
| mRS    | modified Rankin Scale：修正ランキンスケール                            |
| NIHSS  | National Institutes of Health Stroke Scale：米国国立衛生研究所脳卒中スケール |
| PFO    | Patent Foramen Ovale：卵円孔開存                                  |
| PMA    | Premarket Approval：市販前承認                                    |
| PP     | Per Protocol：治験実施計画書に準拠した                                   |
| TIA    | Transient Ischemic Attack：一過性脳虚血発作                          |
| VTE    | Venous Thromboembolism：静脈血栓塞栓症                              |

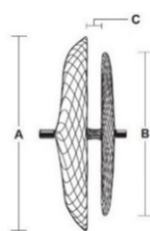
## 1. 審議品目の概要

「AMPLATZER PFO オクリューダー」（以下「本品」という。）は、脳梗塞の再発リスクを低減することを目的として、潜因性脳梗塞（奇異性脳塞栓症の確診例、又は MRI 拡散強調画像などの頭部画像で陽性の一過性脳虚血発作（Transient Ischemic Attack : TIA。以下「TIA」という。）を含む）の既往がある卵円孔開存（Patent Foramen Ovale : PFO。以下「PFO」という。）患者の PFO を閉鎖するための経皮的カテーテル PFO 閉鎖機器として開発された。

本品は、形状記憶合金のニチノールワイヤーを本編み込んだ自己展開式の機器で、中心部のウエストとその両端の保持ディスクから成る構造を有する（図 1）。2 枚の保持ディスクは可動性があり、内側に血流の遮断性を高めるための繊維布が縫付けられている。本品には閉鎖する卵円孔の大きさに合わせて 4 種類のサイズがある（図 2）。本品の心内への送達には、既承認品「ASD 閉鎖セット」（承認番号: 21700BZY00201000）と同一のデリバリーシステム（図 3）が用いられる。大腿静脈より心内に送達し、左心房側及び右心房側へ展開して留置することで PFO を閉鎖する（図 4）。なお、位置の調節が必要な場合は、デリバリーケーブルからの離脱前であれば、展開していた本品を再度デリバリーシステム内に回収し再配置することも可能となっている。



図 1. 本品の外観図



| モデル番号     | φA | φB | C |
|-----------|----|----|---|
| 9-PFO-018 | 18 | 18 | 3 |
| 9-PFO-025 | 25 | 18 | 3 |
| 9-PFO-030 | 30 | 30 | 3 |
| 9-PFO-035 | 35 | 25 | 3 |

寸法：mm

A：右心房側ディスク、B：左心房側ディスク、  
C：ウエスト

図 2. 本品のサイズバリエーション

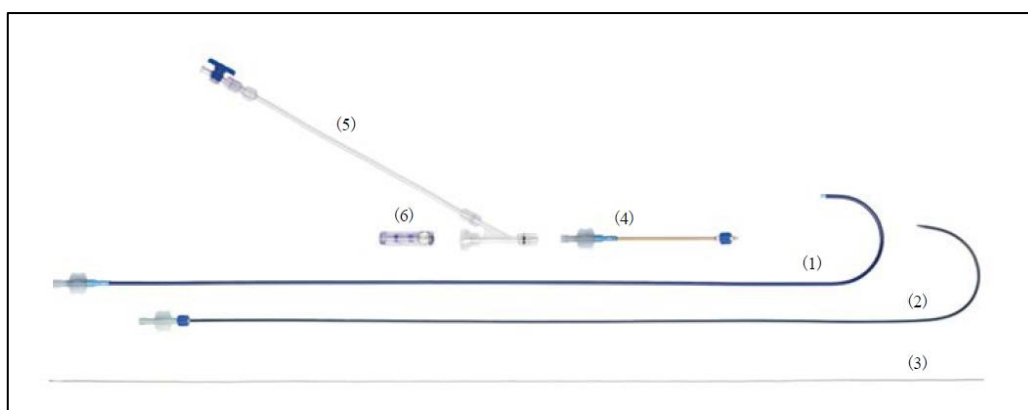


図 3. 本品のデリバリーシステム (1)デリバリーシース (2)ダイレーター (3)デリバリーケーブル (4)ローダー (5)延長チューブ付止血弁 (6)バイス

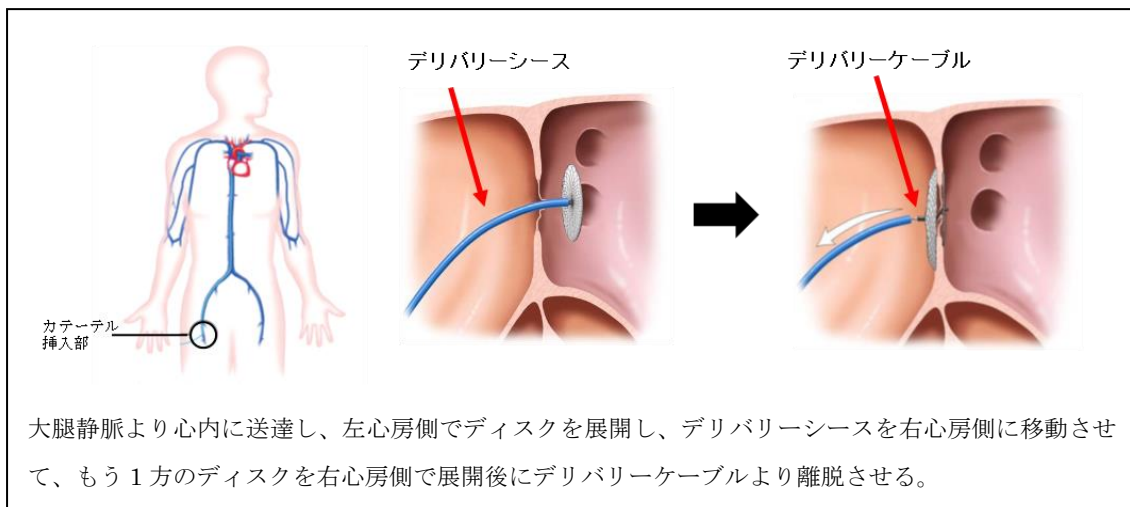


図 4. 本品の留置方法

## 2. 提出された資料の概略並びに医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

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

### イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 開発の経緯

PFO は胎児循環の遺残物で、心房中隔に存在するフラップ状のトンネル又は開存孔である。一般剖検の集計によれば PFO の有病率は 26%と報告されており<sup>1)</sup>、PFO は一般的には出生後初期から無症状であるが、静脈系で形成された血栓等が PFO の右左短絡を通して動脈系に流れ込み脳梗塞を発症する場合がある。

発生機序が特定できない脳梗塞は、潜因性脳梗塞と分類され、脳梗塞全体の 25%程度<sup>2)</sup>、60 歳未満に発症した脳梗塞においては、その 40%程度を占めるといわれている<sup>3,4)</sup>。潜因性脳梗塞の原因のひとつとして PFO が挙げられ、55 歳未満に発症した潜因性脳梗塞患者では、同年代で発症した原因既知の脳梗塞患者と比較して、PFO のオッズ比は 5.1（95%信頼区間 3.3-7.8）であったとの報告もある<sup>5)</sup>。

本邦及び米国における脳卒中予防のガイドライン<sup>6,7)</sup>において、PFO が関連する脳梗塞の再発予防には抗血小板薬であるアスピリンの投与、深部静脈血栓症（Deep Vein Thrombosis : DVT。以下「DVT」という。）がある場合には抗凝固療法が推奨されている。しかし、潜因

性脳梗塞を発症した患者は、ガイドラインに基づく薬物療法を行ったとしても、再発するリスクが高い傾向があるとされており<sup>8)</sup>、アスピリン投与中における脳梗塞の再発率は年率1～2%、10年間の累積リスクは最大で20%になり得る<sup>1,2)</sup>、という報告がある。

以上のような背景を踏まえ、申請者は、脳梗塞の再発リスクを低減することを目的とし、経カテーテル的にPFOを閉鎖することを可能とする本品の開発を行った。

## (2) 外国における使用状況

2018年12月時点での本品の外国における使用状況を表1に示す。

表1. 本品の主要国における許認可状況と販売数(2014年9月1日～2018年12月31日)

| 国名/地域               | 販売名                       | 承認（許可）年月日                        | 販売数 |
|---------------------|---------------------------|----------------------------------|-----|
| 米国                  | AMPLATZER<br>PFO Occluder | PMA(P120021) 2016 年 10 月 28 日    | ■   |
| 欧州（仏、独、英）           |                           | CE マーク(CE594291) 2013 年 2 月 24 日 | ■   |
| その他（南米、アジア、アフリカ地域等） |                           | -                                | ■   |
| 合計                  |                           |                                  | ■   |

PMA: Premarket Approval

## (3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2018年12月時点での海外における本品の不具合及び有害事象発生状況を表2に示す。

表2. 本品の海外における不具合及び有害事象の発生状況  
(2014年9月1日～2018年12月31日)

| 報告事象           | 件数 | 発生率    |
|----------------|----|--------|
| 形状異常/破損        | ■  | 0.069% |
| デバイス塞栓         |    | 0.034% |
| 死亡(心穿孔、ショック症状) |    | 0.004% |
| 組織/心侵食(エロージョン) |    | 0.004% |
| 一過性脳虚血発作       |    | 0.004% |
| 空気塞栓           |    | 0.004% |
| 本品の操作困難        |    | 0.004% |
| 残存短絡           |    | 0.004% |
| 心穿孔            |    | 0.002% |
| 脳卒中            |    | 0.002% |
| 血栓             |    | 0.002% |
| 不整脈            |    | 0.002% |
| 心房細動           |    | 0.002% |

発生率は件数/販売数 ■ で算出

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、海外で報告された不具合事象において、本品と留置手技、及び留置部位が類似する「ASD 閉鎖セット」にて報告されていない新たな有害事象はないが、デバイス塞栓、心穿孔、及び本品の留置手技に関連した事象が確認されていることから、有害事象も含め、後述する「へ項 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の結果も踏まえ評価することとした。

## ロ. 設計及び開発に関する資料

### (1) 性能及び安全性に関する規格

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する規格として、引張強度、負荷試験、ニチノール腐食、耐久性、回収性能、ローダー装填、シース挿入、シース内送達、引抜き試験、X 線不透過性、引張強度（デリバリーシステム）、延長チューブ付止血弁の漏れ（デリバリーシステム）が設定された。本品の安全性に関する規格として、MR（Magnetic Resonance）適合性、生物学的安全性、無菌性保証水準、エチレンオキサイド滅菌の残留物、エンドトキシンが設定された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### (2) 機器の安全性を裏付けるための試験

#### 1) 物理的・化学的特性

#### ＜提出された資料の概略＞

物理的・化学的特性に関する資料として、MR 適合性（移動、発熱、アーチファクト）、ニチノール腐食及び X 線不透過性に関する試験成績が提出された。デリバリーシステムについては、「ASD 閉鎖セット」と同一のため試験成績の添付は省略された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

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

#### 2) 機械的安全性

#### ＜提出された資料の概略＞

機械的安全性に関する資料として、引張強度、ローダー装填、シース挿入、シース内送達、回収性能、負荷試験、展開後の外観、引抜き試験及び展開後の寸法に関する試験成績が提出された。デリバリーシステムについては、「ASD 閉鎖セット」と同一のため試験成績の添付

は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機械的安全性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 3) 生物学的安全性に関する資料

生物学的安全性に関する試験については、本品と同一原材料であり、接触部位、接触期間及び滅菌方法も同一である自社既承認品「ASD 閉鎖セット」の結果を以て省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者の対応は妥当と判断した。

### 4) 安定性及び耐久性に関する資料

#### ＜提出された資料の概略＞

安定性に関する試験については、本品と同一の原材料である自社既承認品「ASD 閉鎖セット」の結果を以て省略された。

耐久性に関する資料として、約 ■■ 年分の拍動に対する耐久性試験成績が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### (3) 性能に関する資料

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、動物試験成績に関する資料が提出された。動物試験では、6頭の健常ブタモデルの■■■■ PFOを用いて、本品の操作性と留置における有効性（安定性及び閉鎖性）及び安全性が評価された。具体的には、本品の装填及び PFO 部位への前進、PFO 部位での本品の展開、本品の再捕捉、展開後の PFO 部位での本品の安定性、本品による閉鎖性、本品上の可動性血栓の有無、留置後 180±■■ 日の病理学的検査による組織反応／本品の内皮化、手技又は本品留置に起因する心膜液、冠静脈洞の閉塞、僧帽弁の機能、試験期間全体にわたる本品留置前後の血漿中及び尿中のニッケル濃度、留置後 180±■■ 日の病理学的検査による腎、脾及び脳への虚血又は血栓塞栓の徴候、留置時及び留置後 180±■■ 日までの動物の総合的健康状態について評価が行われた。

その結果、全6頭において、本品の操作性に関連する項目の適合基準を満たしており、血管造影法及び心エコー法による追跡検査によって、心臓の構造や機能に有害な作用を及ぼすことなく、PFOは完全に閉鎖され、留置後の本品は安定していることが確認された。全頭

とも、留置時及び追跡期間をとおして、重篤な有害事象を発生することなく、健常に生存していた。本品留置前後のニッケル濃度に関しては、留置後の血漿中濃度の著明な上昇はみられず、尿中濃度は留置後に一過性に上昇するが、経時的に低下する傾向が示された。本品留置より約 180 日後の病理組織学的検査では、全頭において、心臓内の周囲構造（僧帽弁や三尖弁）とデバイスとの問題となる干渉はなく、右房及び左房のディスク面は、内皮化した新生内膜によって全面的に被覆され、びらんや血栓形成がないことが確認された。材料の摩耗はみられず、留置部位、脳、腎及び脾に材料の微粒子も認めなかった。また、脳、腎及び脾に、虚血、梗塞及び塞栓を示す徴候も確認されなかった。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### ハ．法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について審査した。

医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第一条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の＜総合機構における審査の概要＞の「(4) 市販後の安全対策について」で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、適切な使用者及び使用施設の選定、医療従事者へのトレーニングの実施、指導医等によるプロクター制度の導入、適正使用指針の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるよう、承認条件を付すこととした。

医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第二条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する、へ項「臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」及びト項「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の対象患者の臨床成績は不明である

ことから臨床使用実態下において一定症例に達するまでは本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品が留置された患者の適切性についても確認を行い、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断し、承認条件を付すこととした。

医療機器の性能及び機能について定めた第三条への適合性及び医療機器の有効性について定めた第六条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の＜総合機構における審査の概要＞の「(2) 本品の有効性及び安全性について」で述べるように、臨床試験において、本品と抗血小板療法の併用による有効性は、本邦の「脳卒中治療ガイドライン 2015」で第一選択とされる抗血小板療法を上回り、安全性は許容範囲内であることが確認されたことから、第三条及び第六条への適合性は問題ないと判断した。

添付文書等による使用者への情報提供について定めた第十七条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項「臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の＜総合機構における審査の概要＞の「(2) 本品の有効性及び安全性について」及び「(3) 本品の臨床的位置付けについて」で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、本品の適応患者を適切に選択すること及び本品留置後も適切な抗血栓療法を継続すること等が重要であるため、添付文書や講習等で周知することが重要と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

## ニ. リスクマネジメントに関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

EN ISO 14971:2012「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ホ. 製造方法に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

本品の製造工程中に実施される検査項目及び本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準保証条件、エチレンオキサイド滅菌の残留物、エンドトキシン限度値）が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

#### <提出された資料の概略>

#### RESPECT 試験（実施期間：■■■ 年 ■ 月～■■■ 年 ■ 月）

本品の臨床評価資料として、米国及びカナダで実施された RESPECT 試験の成績が提出された。RESPECT 試験は、過去に潜因性脳梗塞（頭部画像所見陽性の TIA を含む）を発症した患者のうち、PFO を有する者を対象とし、薬物療法に対する本品の優越性を検証することを目的とした前向き多施設共同無作為化比較試験であり、米国における市販前承認（Premarket Approval : PMA。以下「PMA」という。）を取得するための IDE（Investigational Device Exemption）試験である。本試験の概略を表 3 に示す。

表 3. RESPECT 試験の概略

|        |                                                                                                                                                          |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 本試験は、塞栓性脳卒中再発のリスク低減において標準治療である薬物療法に対する本品を用いた PFO 閉鎖術の優越性を評価することを目的とする。                                                                                   |
| 試験デザイン | 前向き、多施設共同、無作為化（1：1）、イベント主導型、非盲検臨床試験                                                                                                                      |
| 対象患者   | 過去 270 日以内に潜因性脳梗塞 <sup>1</sup> を発症した 18～60 歳の患者のうち、PFO を有する者                                                                                             |
| 登録症例数  | 980 例（本品群 499 例、薬物療法群 481 例）                                                                                                                             |
| 施設数    | 69 施設（米国 62 施設、カナダ 7 施設）                                                                                                                                 |
| 主要評価項目 | 「非致死性脳卒中の再発 <sup>2</sup> 」「無作為化後死亡 <sup>3</sup> 」「致死性虚血性脳卒中」で構成される「主要評価項目該当事象」                                                                           |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・本品群における PFO 閉鎖の評価</li> <li>・症候性非致死性潜因性脳梗塞の再発又は心血管死</li> <li>・一過性脳虚血発作</li> </ul>                                 |
| 観察期間   | 本品群は手技当日、薬物療法群は無作為割付日を 1 日目とし、退院前（本品群被験者のみ）、1 か月時、6 か月時、12 か月時、18 か月時、2 年時及びその後は年 1 回、被験者フォローアップを実施する。登録及び無作為割付し、試験参加継続中の全例を、試験終了 <sup>§</sup> するまで追跡する。 |

<sup>1</sup> 神経学的に関連する画像所見陽性の TIA を含む。

<sup>2</sup> 急性局所性神経脱落症状のうち、局所虚血によるものと推定され、1) 24 時間以上持続する症状又は 2) 持続時間は 24 時間未満であるが、神経解剖学的に関連した新たな MR 画像又は CT 画像所見を伴う症状、のいずれかに該当するもの

<sup>3</sup> 薬物療法群では無作為化後 45 日以内の全死因死亡、本品群では留置 30 日以内又は無作為化後 45 日以内のいずれか遅い時点での全死因死亡

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な除外基準 | a. 病変に対する頭蓋内外栄養血管のアテローム性動脈硬化症又は他の動脈疾患を有する。<br>b. ラクナ梗塞を有する。<br>c. 心臓内血栓又は腫瘍を有する。<br>d. 重症心臓弁膜症、心臓弁の疣贅又は人工心臓弁を有する。<br>e. 内腔に>4 mm 突出する大動脈弓プラークを有する。<br>f. 低心機能状態（左室駆出率<35%）<br>g. 心房中隔欠損又は中隔の開窓部等、右左短絡の他の原因を有する。<br>h. 心房細動/心房粗動（永続性又は持続性）を有する。<br>i. コントロールされていない高血圧又は糖尿病を有する。<br>j. 動脈解離を有する。<br>k. 凝固能亢進状態：抗カルジオリピン抗体陽性など<br>l. アスピリン投与又はクロピドグレル投与が禁忌である。<br>m. 登録時における転帰不良な脳卒中を発現した（修正ランキンスケールのスコア>3）。<br>n. 本品群に割り付けられた場合、抗凝固療法を中止できない。 |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>§</sup> PMA 承認の可否が決定するまでフォローアップを継続することが規定されていた。

### (1) RESPECT 試験の経緯

RESPECT 試験の主要評価項目は、「非致死性脳卒中の再発」、「無作為化後死亡（薬物療法群（以下「MM 群」という。）では無作為化後 45 日以内の全死因死亡、本品群では留置 30 日以内又は無作為化後 45 日以内のいずれか遅い時点での全死因死亡）」又は「致死性虚血性脳卒中」の複合エンドポイントと設定された。当該イベントが「最初の 12 件中、10 件以上が MM 群で発現した場合」又は「最初の 25 件中、19 件以上が MM 群で発現した場合」に、本品群の MM 群に対する優越性を示すことができると定義された。当該主要評価項目イベントが合計 25 件（1 例が複数イベントを発現した場合は、最初の 1 件目のみを含める。）に達した時点で症例登録を終了し、PMA 承認の可否が決定するまでフォローアップを継続することと規定された。

結果、合計 980 例（本品群 499 例、MM 群 481 例）が登録された時点で、主要評価項目該当事象 25 件が発現し、この試験結果（2012 年 5 月付きデータ固定結果）をもって米国食品医薬品局（以下「FDA」という。）に申請が行われた。

2012 年 5 月付けデータ固定結果の ITT 解析における主要評価項目該当事象については、本品群が少ないが、統計学的有意差は示されなかった（本品群：9 件、MM 群：16 件、両群ともに全イベントは非致死性脳卒中、 $p=0.089$ ）。

しかし、

- ① 本品群において発生した脳卒中 9 件のうち 3 件は、脳卒中発症時に本品が留置されていない患者で発生していたこと
- ② 試験中止者の割合が本品群に比べ MM 群が著しく高かったこと
- ③ MM 群において試験を中止せずに適応外で PFO 閉鎖術を受けた被験者が確認されて

いること等が認められたこと

から、これらを考慮して PP 解析、AT 解析、DIP 解析を実施したところ、本品群が主要評価項目該当事象について有意に抑制していた（表 4）。

このため、FDA からは継続フォローアップが要求され、■■■■ 年 ■ 月付け固定データにて再度 FDA に申請され、本品のベネフィットはリスクを上回ると判断された。最終的には PMA 承認前の ■■■■ 年 ■ 月が本試験の最終データ固定日とされ、2016 年 10 月に米国における PMA を取得した。

表 4. RESPECT 試験の主要評価項目結果

| データ<br>固定日                                                                                                                                                                                            | 解析の<br>種類 | 全症例数（本<br>品群/MM 群） | 全イベント発生数<br>（本品群/MM 群） | ハザード比 <sup>a</sup> | 相対リス<br>ク低減率 | p 値 <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|------------------------|--------------------|--------------|------------------|
| <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> 年<br><span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日 | ITT       | 980(499/481)       | 25(9/16)               | 0.500              | 50.0%        | 0.089            |
|                                                                                                                                                                                                       | PP        | 941(464/477)       | 22(7/15)               | 0.416              | 58.4%        | 0.048            |
|                                                                                                                                                                                                       | AT        | 954(464/490)       | 23(6/17)               | 0.326              | 67.4%        | 0.013            |
|                                                                                                                                                                                                       | DIP       | 980(464/516)       | 25(6/19)               | 0.304              | 69.6%        | 0.007            |
| <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> 年<br><span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日 | ITT       | 980(499/481)       | 42(18/24)              | 0.650              | 35.0%        | 0.163            |
|                                                                                                                                                                                                       | ITT※1     | 980(499/481)       | 29(10/19)              | 0.460              | 54.0%        | 0.042            |
|                                                                                                                                                                                                       | ITT※2     | 938(475/463)       | 34(12/22)              | 0.476              | 52.4%        | 0.035            |
| <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> 年<br><span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日 | ITT       | 980(499/481)       | 46(18/28)              | 0.552              | 44.8%        | 0.046            |
|                                                                                                                                                                                                       | ITT※1     | 980(499/481)       | 33(10/23)              | 0.377              | 62.3%        | 0.007            |
|                                                                                                                                                                                                       | ITT※2     | 980(499/481)       | 37(12/25)              | 0.416              | 58.4%        | 0.010            |

<sup>a</sup>Cox 比例ハザードモデル <sup>b</sup>Log-Rank 検定

ITT 解析： 無作為割付全例を対象に、実際の治療法にかかわらず割付群に基づき解析する。

PP 解析： 重要な適格基準を満たし本品が留置された本品群被験者、重要な適格基準を満たした MM 群被験者を対象に解析する。

AT 解析： As-Treated 解析。本品が留置された被験者は本品群で解析する。本品を留置しなかったものの投与レジメンに同意した本品群被験者及び MM 群被験者は MM 群で解析する。

DIP 解析： 無作為割付全例を対象に、主要評価項目該当事象の発現時に本品を留置していたか否か（「本品留置群」及び「本品非留置群」）に基づき解析する。本品の留置前に本品留置群に発現した事象はデバイス非留置群で解析する。

※1： ITT 集団において ASCOD 分類<sup>4</sup>に基づき原因不明の脳卒中に分類された対象を解析する。

※2： ITT 集団において 60 歳未満を対象に解析する。よって、フォローアップ中に 60 歳になった被験者は、その時点で本解析から除外する。

## (2) RESPECT 試験の結果

本試験の患者背景を表 5 に示す。既往歴及びリスク因子を含めた患者背景に両群間に統計学的に有意な差はなかった。本品群に割り付けられた 499 例のうち、34 例（6.8%）にて本品が留置されなかった。その内訳は、①本品を挿入したが留置されずに別デバイスが留置された：2 例、②手技を試行するも本品は挿入されず：2 例、③手技試行時に解剖学的除外

<sup>4</sup> 病因（atherosclerosis, small vessel, cardiac pathology, other cause, dissection）ごとに脳梗塞との関連の強さをグレーディングするシステム

基準（PFO が同定されなかった、心房中隔欠損、複数の原因による右左短絡等）に該当した：13 例、④手技を拒否したなどの理由により留置は試行されず：17 例、であった。本品の留置が試行された症例のうち初回手技で本品のデリバリー及び留置に成功した割合は 99.1%（463/467 例）であった。初回手技で留置不成功だった 4 例の理由は次のとおりであった。

- ・心房中隔に欠損孔が確認されたため心房中隔欠損孔用オクルーダーが留置された。
- ・留置時に本品が移動したため、別のデバイスが留置された。
- ・PFO 閉鎖術中に右房内に血栓を認めたため初回試行は不成功となった。1 か月後に問題なく本品の再留置が成功した。
- ・PFO 閉鎖術中に心穿孔が発生したため留置手技を中止した。3 か月後に本品が問題なく留置された。

表5. RESPECT試験における患者背景

|                                  | 本品群<br>(N=499)                  | MM 群<br>(N=481)                 | p 値   |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| 年齢（歳）                            | 45.7±9.7<br>46.7 [18.1, 61.0]   | 46.2±10.0<br>47.6 [18.4, 60.9]  | 0.491 |
| 適格基準を満たす脳卒中発現から<br>無作為割付までの時間（日） | 130.0±70.0<br>117 [10, 277]     | 130.0±69.0<br>121 [10, 286]     | 0.891 |
| 性別（男性）                           | 268 (53.7%)                     | 268 (55.7%)                     | 0.564 |
| NIHSS スコア                        | 0.8±1.8<br>0.0 [0.0, 17.0]      | 0.7±1.6<br>0.0 [0.0, 18.0]      | 0.073 |
| バーセルインデックス                       | 98.9±5.2<br>100.0 [30.0, 100.0] | 99.7±1.4<br>100.0 [85.0, 100.0] | 0.046 |
| mRS スコア                          | 0.8±0.8<br>1.0 [0.0, 3.0]       | 0.7±0.8<br>1.0 [0.0, 3.0]       | 0.069 |
| 既往歴                              |                                 |                                 |       |
| 一過性脳虚血発作の既往                      | 58/499 (11.6%)                  | 61/481 (12.7%)                  | 0.626 |
| 適格基準を満たす潜在性脳梗塞発<br>現前の脳卒中        | 53/498 (10.6%)                  | 51/481 (10.6%)                  | 1.000 |
| 心房細動                             | 0/453 (0.0%)                    | 1/442 (0.2%)                    | 0.494 |
| うっ血性心不全                          | 3/499 (0.6%)                    | 0/481 (0.0%)                    | 0.249 |
| 冠動脈疾患                            | 19/499 (3.8%)                   | 9/481 (1.9%)                    | 0.084 |
| 深部静脈血栓症                          | 20/499 (4.0%)                   | 15/481 (3.1%)                   | 0.494 |
| 片頭痛                              | 195/499 (39.1%)                 | 186/481 (38.7%)                 | 0.948 |
| 末梢血管疾患                           | 5/499 (1.0%)                    | 1/481 (0.2%)                    | 0.218 |
| 慢性閉塞性肺疾患                         | 4/499 (0.8%)                    | 7/481 (1.5%)                    | 0.377 |
| リスク因子                            |                                 |                                 |       |
| 避妊/ホルモン補充療法                      | 41/499 (8.2%)                   | 51/481 (10.6%)                  | 0.228 |

|            |                 |                 |       |
|------------|-----------------|-----------------|-------|
| 喫煙歴        | 209/499 (41.9%) | 198/481 (41.2%) | 0.846 |
| 糖尿病        | 33/499 (6.6%)   | 41/481 (8.5%)   | 0.278 |
| 高コレステロール血症 | 196/499 (39.3%) | 195/481 (40.5%) | 0.696 |
| 高血圧        | 160/499 (32.1%) | 153/481 (31.8%) | 0.945 |
| 虚血性心疾患の家族歴 | 161/494 (32.6%) | 157/480 (32.7%) | 1.000 |
| 脳卒中の家族歴    | 136/495 (27.5%) | 109/480 (22.7%) | 0.090 |
| 薬物乱用       | 10/499 (2.0%)   | 5/481 (1.0%)    | 0.299 |
| その他のリスク因子  | 37/456 (8.1%)   | 40/443 (9.0%)   | 0.636 |

連続変数は上段：平均±標準偏差、下段：中央値〔最小値、最大値〕、カテゴリー変数はn/N (%)で表す。

その他のリスク因子：睡眠時無呼吸、肥満等

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, mRS=modified Rankin Scale

本品の留置における手技の特性を表 6 に示す。本品留置後 6 か月時に経食道心エコー検査で確認された PFO 閉鎖状態に関しては、94.2% (323/343 例) の症例で本品による有効な閉鎖が確認された。本品留置後に、追加処置による閉鎖を要した残存短絡を呈した症例は 2 例 (0.4%) のみであった。

表 6：RESPECT 試験における手技の特性

|                                                   |                                |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|
| 無作為割付から手技までの時間 (日) <sup>1</sup>                   | 18.5±28.8<br>14.0 (0.0, 404.0) |
| 手技時間 (分) <sup>2</sup>                             | 52.0±28.8<br>44.0 (8.0, 249.0) |
| X 線透視時間 (分) <sup>3</sup>                          | 11.8±8.9<br>9.6 (1.0, 110.0)   |
| 本品の留置を試行した被験者の初回手技での本品のデリバリー及びリリース成功 <sup>4</sup> | 463/467 (99.1%)                |
| 入院中に重篤な有害事象を伴わなかった、初回手技での本品の留置成功                  | 449/467 (96.1%)                |
| デバイスのサイズ                                          |                                |
| 18mm                                              | 39/465 (8.4%)                  |
| 25mm                                              | 367/465 (78.9%)                |
| 35mm                                              | 59/465 (12.7%)                 |

連続変数は上段：平均±標準偏差、下段：中央値〔最小値、最大値〕、カテゴリー変数はn/N (%)で表す。

<sup>1</sup> 1 例が、保険会社の拒否による遅延に伴い、無作為割付から 404 日後に手技を実施した

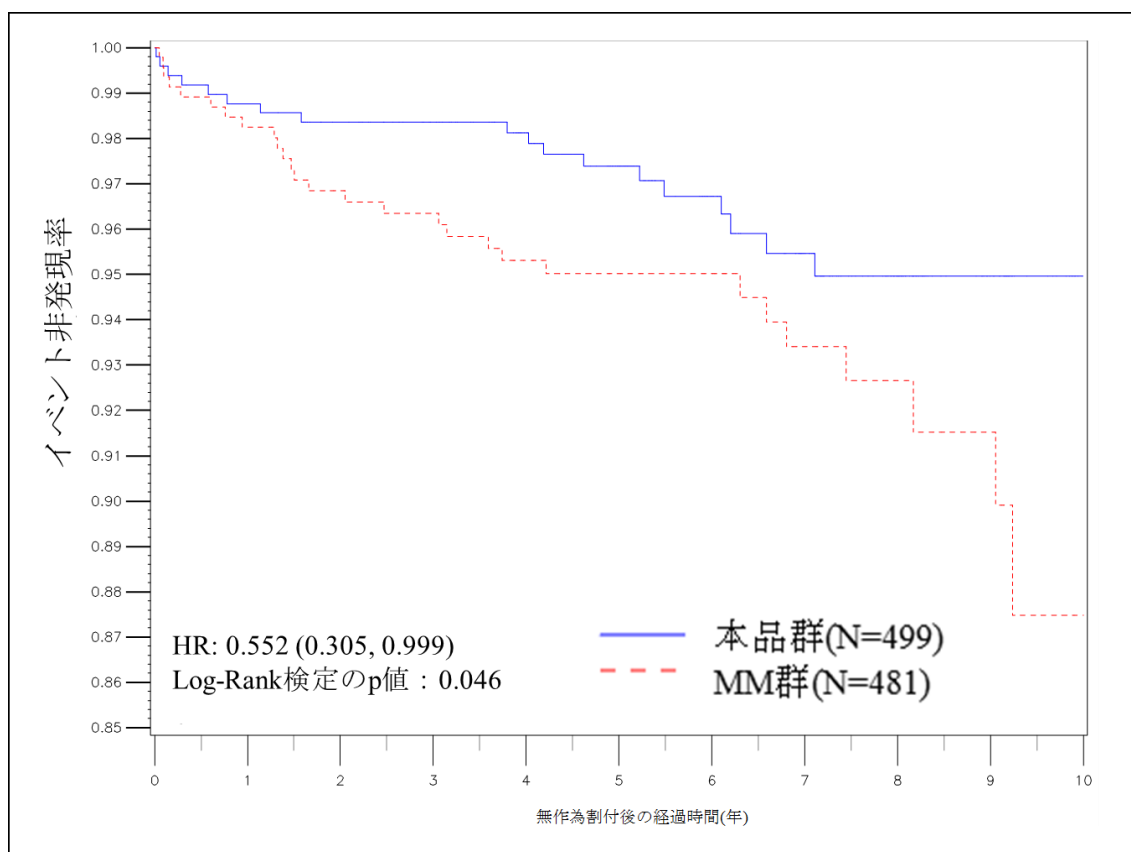
<sup>2</sup> 手技時間：最初のカテーテルを挿入してから最後にカテーテルを抜去するまでの時間。

<sup>3</sup> 1 例において、PFO にカテーテルを通過させることが困難であったため、カテーテル室に 4 時間滞在し、X 線透視に約 2 時間を要した。複数回の試行後、最終的に経中隔アプローチにより手技は成功した。

<sup>4</sup> 2 例は初回手技で留置に成功しなかったが、2 回目の手技で成功した。これらは初回試行を不成功とみなす。

最終固定データにおける平均フォローアップ期間は、本品群が 6.3 年 (最大 12.1 年)、MM 群が 5.5 年 (最大 12.0 年)、累積フォローアップ期間は本品群 3,141 患者年、MM 群 2,669 患者年であった。ITT 解析における主要評価項目該当事象の発生は、本品群が MM 群

に比べて有意に低いことが示された（本品群：18 例、0.58%/100 患者年、MM 群：28 例、1.07%/100 患者年、ハザード比：0.552、95%信頼区間：0.305, 0.999、 $p=0.046$ 、両群ともに全イベントは非致死性脳卒中）（表 4、図 5）。さらに、「ASCOD 分類」に基づく発生機序が特定できない脳梗塞の発生については、MM 群に対する本品群のリスク低減率は 62%であった（本品群：10 例、MM 群：23 例、ハザード比：0.377、95%信頼区間：0.179, 0.792、 $p=0.007$ ）。



|            | イベント発現までの時間（年） |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| データカテゴリ    | 0              | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  |
| 本品群        |                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| リスク症例      | 499            | 476 | 464 | 447 | 421 | 352 | 262 | 197 | 128 | 77  | 41  |
| 主要評価項目該当事象 | 0              | 6   | 8   | 8   | 9   | 12  | 14  | 17  | 18  | 18  | 18  |
| 死亡         | 0              | 1   | 2   | 3   | 5   | 5   | 5   | 6   | 6   | 6   | 6   |
| 打ち切り       | 0              | 0   | 1   | 1   | 16  | 71  | 149 | 205 | 263 | 309 | 342 |
| 中止         | 0              | 16  | 24  | 40  | 48  | 59  | 69  | 74  | 84  | 89  | 92  |
| MM 群       |                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| リスク症例      | 481            | 433 | 394 | 380 | 354 | 282 | 218 | 150 | 104 | 59  | 31  |
| 主要評価項目該当事象 | 0              | 8   | 14  | 16  | 20  | 21  | 21  | 24  | 25  | 26  | 28  |
| 死亡         | 0              | 1   | 3   | 3   | 6   | 8   | 9   | 9   | 9   | 9   | 9   |
| 打ち切り       | 0              | 0   | 0   | 2   | 12  | 69  | 118 | 171 | 212 | 251 | 274 |
| 中止         | 0              | 39  | 70  | 80  | 89  | 101 | 115 | 127 | 131 | 136 | 139 |

図5. RESPECT試験における主要評価項目評価（ITT解析）

RESPECT 試験における手技及び本品に関連する重篤な有害事象は、21 例 25 件に発生し、その発生率は 4.2%(21/499 例)であった。主な事象として心穿孔(n=1, 0.2%)、心タンポナーデ(n=2, 0.4%)、心嚢液貯留(n=1, 0.2%)、血管アクセス部出血(n=2, 0.4%)が挙げられ、デバイス塞栓及びデバイスによる組織/心侵食(エロージョン)の発生はなかった。また、本品が心房内に留置されることで懸念された心房細動の発生に関しては、本品群で発生件数は多い(本品群: 25 件、0.80%/100 患者年、MM 群: 12 件、0.45%/100 患者年、p=0.091)が有意差は認められなかった。周術期(術 7 日以内)に発生した心房細動は全て退院前に軽快しており、周術期以降の発生率は MM 群と統計学的な有意差はなかった(本品群: 18 件、0.57%/100 患者年、MM 群: 12 件、0.45%/100 患者年、p=0.510)(表 7)。一方、本品群において静脈血栓塞栓事象(Venous Thromboembolism: VTE。以下「VTE」という。)は有意差をもって多く発生した(表 8)。本品群では 27 件中 16 件、MM 群では 6 件中 4 件の VTE が重篤な有害事象と判定され、本品群のうち留置より約 7 年後に肺塞栓症を発症した 1 例の死亡が確認された。VTE が重篤な有害事象と判定された本品群の症例一覧を表 9 に示す。

本品群の VTE 27 件のうち、2 件の肺塞栓症がデバイス関連、2 件の DVT が手技関連と判定され、それ以外はデバイス及び手技との関連は否定された。

表 7. RESPECT 試験における心房細動の発生率

| 心房細動<br>の発生時期    | 本品群 (N=499) |      |    |                  | MM 群 (N=481) |      |    |                  | p 値   |
|------------------|-------------|------|----|------------------|--------------|------|----|------------------|-------|
|                  | 症例数         | 発生率  | 件数 | 発生率(/100<br>患者年) | 症例数          | 発生率  | 件数 | 発生率(/100<br>患者年) |       |
| 全数               | 22          | 4.4% | 25 | 0.80%            | 9            | 1.9% | 12 | 0.45%            | 0.091 |
| 周術期<br>(術 7 日以内) | 7           | 1.4% | 7  | 0.22%            |              |      |    |                  | -     |
| 周術期以降            | 15          | 3.0% | 18 | 0.57%            |              |      |    |                  | 0.510 |

表 8. RESPECT 試験における静脈血栓塞栓症の発生率

| 事象    | 本品群 (N=499) |      |    |                  | MM 群 (N=481) |      |    |                  | p 値    |
|-------|-------------|------|----|------------------|--------------|------|----|------------------|--------|
|       | 症例数         | 発生率  | 件数 | 発生率(/100<br>患者年) | 症例数          | 発生率  | 件数 | 発生率(/100<br>患者年) |        |
| 全 VTE | 20          | 4.0% | 27 | 0.86%            | 4            | 0.6% | 6  | 0.22%            | <0.001 |
| DVT   | 14          | 2.8% | 14 | 0.45%            | 3            | 0.4% | 3  | 0.11%            | 0.014  |
| 肺塞栓症  | 12          | 2.4% | 13 | 0.41%            | 3            | 0.6% | 3  | 0.11%            | 0.022  |

VTE: 静脈血栓塞栓症 (= DVT+肺塞栓症)、DVT: 深部静脈血栓症

表9. RESPECT試験の本品群において、VTE事象が重篤な有害事象と判断された症例要約

|      | 重篤と判定された事象  | VTE事象の詳細                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 症例1  | 肺塞栓症        | 試験登録時にはVTEの既往はなく、ワーファリンが処方されていた。本品留置より約77か月後に下肢の浮腫及び胸痛を発現し、精査の結果にて、DVTと肺塞栓が確認された。事象発生時にはアスピリンが処方されており、VTEのリスク因子としては肥満を有していた。                                                                                                                                   |
| 症例2  | 肺塞栓症        | 試験登録時にはVTEの既往がありアスピリンが処方されていた。本品留置より約96か月後にCTにて肺塞栓が確認された。事象発生時にはアスピリンが処方されており、VTEのリスク因子として化学療法中の悪性腫瘍を有していた。                                                                                                                                                    |
| 症例3  | 肺塞栓症        | 試験登録時にはVTEの既往があり、ワーファリンが処方されていた。本品留置より約23か月後に下肢の浮腫が出現し、精査の結果、DVTが確認された。DVT発生時にはワーファリンが処方されていた。エノキサパリンの投与が追加されるも、本品留置より約28か月後にCTにて小さな肺塞栓が確認された。                                                                                                                 |
| 症例4  | 肺塞栓症        | 試験登録時にはVTEの既往はなく、アスピリンが処方されていた。本品留置より約67か月後かつ膝関節形成術の2日後に呼吸困難が出現し、CTにて肺塞栓が確認された。事象発生時にはワーファリンが処方されていた。                                                                                                                                                          |
| 症例5  | 肺塞栓症        | 試験登録時にはVTEの既往はなく、アスピリンとジピリダモールが処方されていた。本品留置より約18か月後に息切れ及び胸痛が出現し、CTにて肺塞栓が確認された。事象発生時にはアスピリンが処方されていた。                                                                                                                                                            |
| 症例6  | DVT         | 試験登録時にはVTEの既往はなく、ワーファリンが処方されていた。本品留置より約19か月後に自動車事故のため医療機関を受診。その際に、DVTが確認された。事象発生時にはアスピリンが処方されていた。                                                                                                                                                              |
| 症例7  | 肺塞栓症        | 試験登録時にはVTEの既往はなく、ワーファリンが処方されていた。本品留置より約84か月後に自宅で死亡しているのが家人によって発見された。肺塞栓症による死亡と判断された。事象発生時にはアスピリンが処方されていた。                                                                                                                                                      |
| 症例8  | 肺塞栓症<br>2件  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験登録時にはVTEの既往はなく、クロピドグレルが処方されていた。本品留置より約5か月後に息切れが出現し、精査の結果、肺塞栓とDVTが確認された。事象発現時にはアスピリンとクロピドグレルが処方されていた。事象発現後、アスピリンよりワーファリンに変更された。</li> <li>・本品留置より約37か月後に息切れが出現し、精査の結果、肺塞栓とDVTが確認された。事象発生時にはクロピドグレルが処方されていた。</li> </ul> |
| 症例9  | DVT         | 試験登録時にはVTEの既往はなくアスピリンが処方されていた。本品留置約9か月後にDVTが確認された。事象発生時にはアスピリンが処方されていた。                                                                                                                                                                                        |
| 症例10 | 肺塞栓症        | 試験登録時にはVTEの既往はなく、ワーファリンが処方されていた。本品留置より約24か月後に息切れと胸痛が出現し、精査の結果、肺塞栓が確認された。事象発生時、悪性腫瘍の治療中であった。                                                                                                                                                                    |
| 症例11 | 肺塞栓症        | 試験登録時にはVTEの既往はなく、ワーファリンが処方されていた。本品留置より5日後に咯血と胸痛が出現し、精査の結果、肺塞栓が確認された。事象発生時、アスピリン及びクロピドグレルが処方されていた。                                                                                                                                                              |
| 症例12 | 肺塞栓症<br>DVT | 試験登録時にはVTEの既往はなく、アスピリンとワーファリンが処方されていた。本品留置より約14か月後に息切れが出現し、精査の結果、肺塞栓及びDVTが確認された。事象発生時、アスピリンが処方されていた。                                                                                                                                                           |
| 症例13 | DVT         | 試験登録時にはVTEの既往はなく、アスピリンが処方されていた。本品留置より約38か月後に下肢の不快感が出現し、精査の結果、DVTが確認された。事象発生時、アスピリンが処方されていた。                                                                                                                                                                    |
| 症例14 | DVT         | 試験登録時にはVTEの既往はなく、アスピリンが処方されていた。本品留置後に鼠径部痛が出現し、精査の結果、急性DVTと診断された。                                                                                                                                                                                               |

#### ＜総合機構における審査の概要＞

- (1) 海外臨床試験成績により本邦における本品の有効性及び安全性を評価する妥当性について
- (2) 本品の有効性及び安全性について
- (3) 本品の臨床的位置付けについて
- (4) 市販後の安全対策について

#### (1) 海外臨床試験成績により本邦における本品の有効性及び安全性を評価する妥当性について

海外臨床試験成績を用いて、本邦における本品の有効性及び安全性を評価する妥当性に関する申請者の説明は以下のとおりである。

- ① 本品の留置手技は、本品と使用方法、使用部位が類似する既承認品「ASD 閉鎖セット」における留置手技と同等であること、
- ② PFO の有病率に人種差があるという報告はなく、PFO の解剖学的特徴は人種差よりも個人差の影響が大きいことが想定され、その個人差に対しては本品のサイズバリエーションで対応可能なこと、
- ③ 本邦の「脳卒中治療ガイドライン 2015」<sup>6)</sup> と米国の「2014 年 AHA/ASA Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack」<sup>7)</sup> では、PFO による奇異性脳塞栓症の再発予防に関して推奨される薬物療法の内容及び PFO 閉鎖術の推奨度に大きな差異はないこと（表 10）、

の 3 点から、海外臨床試験成績を用いて、本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは妥当である。

申請者の説明を踏まえた総合機構の考えは以下のとおりである。

総合機構は、①及び②に対する申請者の説明は妥当と考える。③については、日米のガイドラインにおいて PFO が関連する脳梗塞の再発予防には抗血小板薬の投与を第一選択とし、DVT などの静脈血栓がある症例に対しては抗凝固療法を推奨する点は同一である。本邦における PFO 関連の脳梗塞に関する大規模な臨床データは確認できなかったが、本邦の実臨床において潜因性脳梗塞の再発予防には、RESPECT 試験の MM 群とほぼ同等となる約 70% の割合で抗血小板薬が第一選択として使用されていることが確認された<sup>9-11)</sup>。また、薬物療法下でも海外報告<sup>1, 2)</sup>と同様に一定の脳梗塞再発リスク（上野らの報告：年率 5.0%<sup>9)</sup>、片野らの報告：33.3%/3 年間<sup>10)</sup>、喜友名の報告：4.8%/100 患者年<sup>11)</sup>）があることが確認できることから、その治療成績においても海外と大きく異ならないと想定される。

以上より、PFO に関連する脳梗塞に対する治療内容や治療環境における国内外差は大きくないと考えられることから、海外臨床試験成績により、本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは受入れ可能と判断した。

表 10. 日米の脳卒中治療ガイドラインにおける PFO による奇異性脳梗塞の再発予防として推奨される治療法の比較

| 再発予防法   |                | 日本脳卒中学会 2015 <sup>5)</sup>                 | 2014 AHA/ASA <sup>6)</sup>                                                                                                                                        |
|---------|----------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 薬物治療    | 抗血小板薬          | DVT なし<br>治療の推奨：グレード B<br>薬物：アスピリン         | 脳卒中又は TIA の既往があり、抗凝固療法を行っていない患者への治療は推奨される。<br>(クラス I-レベル B)                                                                                                       |
|         | 抗凝固療法          | DVT あり<br>治療の推奨：グレード B<br>薬物：ワーファリン/エドキサバン | <ul style="list-style-type: none"> <li>●再発予防としてアスピリンと同等以上であることを示すデータはない (クラス IIb-レベル B)。</li> <li>●脳卒中又は TIA の既往があり、静脈塞栓症の患者への治療は、推奨される (クラス I-レベル A)。</li> </ul> |
| PFO 閉鎖術 | 経カテーテル PFO 閉鎖術 | PFO を介する奇異性脳塞栓症の再発予防に考慮しても良い。<br>(グレード C1) | DVT がある場合、DVT の再発リスクを考慮して行ってもよい。<br>(クラス IIb-レベル C)                                                                                                               |
|         | 外科的 PFO 閉鎖術    | PFO を介する奇異性脳塞栓症の再発予防に考慮しても良い。<br>(グレード C1) | 潜在性脳梗塞又は TIA の既往があり、DVT がない場合、PFO 閉鎖術の有効性を示すデータはない。<br>(クラス III-レベル A)                                                                                            |

## (2) 本品の有効性及び安全性について

本品の安全性について、本品群で VTE が有意に多く発生し（本品群：27 件、0.86%/100 患者年、MM 群：6 件、0.22%/100 患者年、 $p<0.001$ ）（表 8）、そのうち肺塞栓症を発症した 1 例が死亡していたことから、肺塞栓症が脳梗塞と同様に重篤になる可能性を踏まえ、VTE の発生リスク及びリスク低減化措置について申請者に説明を求めた。

申請者の説明は以下のとおりである。

RESPECT 試験において、

- ① VTE が発生した患者の大半は、VTE の既往、悪性疾患、最近の外科手術等の VTE のリスク因子を有していたこと、
- ② 試験プロトコルにて本品留置後は抗血小板薬の投与が規定されていたため、無作為化割り付け前には抗凝固療法を実施していた患者の多くが、本品留置後は抗血小板療法に変更されており（表 11）、実際に本品留置後に抗血小板薬を服用していた患者に VTE が多く発生していたこと（表 12）が確認された。

上記 2 点を踏まえて、VTE に対するリスクマネジメントとして「VTE のリスクが高い患者は、本品留置後も抗凝固療法を実施することを検討すること」という注意喚起を添付文書等で行う方針である。

表 11. RESPECT 試験期間中の薬剤投与状況

<本品群>

| 来院時期       | アスピリン<br>単剤     | クロピドグレル<br>単剤  | ワーファリン<br>単剤    | アスピリン＋<br>ジピリダモール | アスピリン＋<br>クロピドグレル | その他 <sup>1</sup> | 投薬なし          |
|------------|-----------------|----------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|
| 無作為<br>割付時 | 248/499 (49.7%) | 58/499 (11.6%) | 132/499 (26.5%) | 27/499 (5.4%)     | 34/499 (6.8%)     | 0/499 (0.0%)     | 0/499 (0.0%)  |
| 退院前        | 10/471 (2.1%)   | 3/471 (0.6%)   | 2/471 (0.4%)    | 0/471 (0.0%)      | 446/471 (94.7%)   | 9/471 (1.9%)     | 1/471 (0.2%)  |
| 1 か月時      | 84/481 (17.5%)  | 9/481 (1.9%)   | 3/481 (0.6%)    | 0/481 (0.0%)      | 366/481 (76.1%)   | 17/481 (3.5%)    | 2/481 (0.4%)  |
| 6 か月時      | 325/473 (68.7%) | 13/473 (2.7%)  | 1/473 (0.2%)    | 2/473 (0.4%)      | 108/473 (22.8%)   | 8/473 (1.7%)     | 16/473 (3.4%) |
| 12 か月時     | 377/461 (81.8%) | 19/461 (4.1%)  | 4/461 (0.9%)    | 2/461 (0.4%)      | 30/461 (6.5%)     | 6/461 (1.3%)     | 23/461 (5.0%) |
| 18 か月時     | 365/446 (81.8%) | 22/446 (4.9%)  | 5/446 (1.1%)    | 1/446 (0.2%)      | 19/446 (4.3%)     | 6/446 (1.3%)     | 28/446 (6.3%) |
| 2 年時       | 363/440 (82.5%) | 24/440 (5.5%)  | 7/440 (1.6%)    | 1/440 (0.2%)      | 15/440 (3.4%)     | 7/440 (1.6%)     | 23/440 (5.2%) |
| 3 年時       | 347/425 (81.6%) | 28/425 (6.6%)  | 8/425 (1.9%)    | 2/425 (0.5%)      | 10/425 (2.4%)     | 5/425 (1.2%)     | 25/425 (5.9%) |
| 4 年時       | 305/369 (82.7%) | 20/369 (5.4%)  | 7/369 (1.9%)    | 1/369 (0.3%)      | 9/369 (2.4%)      | 5/369 (1.4%)     | 22/369 (6.0%) |
| 5 年時       | 245/300 (81.7%) | 17/300 (5.7%)  | 7/300 (2.3%)    | 2/300 (0.7%)      | 4/300 (1.3%)      | 5/300 (1.7%)     | 20/300 (6.7%) |
| 6 年時       | 181/225 (80.4%) | 11/225 (4.9%)  | 5/225 (2.2%)    | 2/225 (0.9%)      | 3/225 (1.3%)      | 6/225 (2.7%)     | 17/225 (7.6%) |
| 7 年時       | 120/154 (77.9%) | 5/154 (3.2%)   | 6/154 (3.9%)    | 2/154 (1.3%)      | 1/154 (0.6%)      | 6/154 (3.9%)     | 14/154 (9.1%) |
| 8 年時       | 69/89 (77.5%)   | 1/89 (1.1%)    | 4/89 (4.5%)     | 3/89 (3.4%)       | 2/89 (2.2%)       | 1/89 (1.1%)      | 9/89 (10.1%)  |
| 9 年時       | 39/51 (76.5%)   | 0/51 (0.0%)    | 1/51 (2.0%)     | 2/51 (3.9%)       | 0/51 (0.0%)       | 2/51 (3.9%)      | 7/51 (13.7%)  |
| 10 年時      | 19/24 (79.2%)   | 0/24 (0.0%)    | 0/24 (0.0%)     | 0/24 (0.0%)       | 0/24 (0.0%)       | 1/24 (4.2%)      | 4/24 (16.7%)  |

デバイスを留置しフォローアップ来院を実施した被験者を対象とする。各列を合算すると 100%になる。

1 「その他」で最も多かった薬剤はアスピリンとワーファリンの併用があった。

<MM 群>

| 来院時期       | アスピリン<br>単剤     | クロピドグレル<br>単剤  | ワーファリン<br>単剤    | アスピリン＋<br>ジピリダモール | アスピリン＋<br>クロピドグレル | その他 <sup>2</sup> | 投薬なし         |
|------------|-----------------|----------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------|
| 無作為<br>割付時 | 224/481 (46.6%) | 67/481 (13.9%) | 121/481 (25.2%) | 39/481 (8.1%)     | 30/481 (6.2%)     | 0/481 (0.0%)     | 0/481 (0.0%) |
| 1 か月時      | 217/447 (48.5%) | 52/447 (11.6%) | 103/447 (23.0%) | 38/447 (8.5%)     | 24/447 (5.4%)     | 13/447 (2.9%)    | 0/447 (0.0%) |
| 6 か月時      | 205/423 (48.5%) | 55/423 (13.0%) | 94/423 (22.2%)  | 39/423 (9.2%)     | 22/423 (5.2%)     | 6/423 (1.4%)     | 2/423 (0.5%) |
| 12 か月時     | 204/395 (51.6%) | 54/395 (13.7%) | 82/395 (20.8%)  | 34/395 (8.6%)     | 8/395 (2.0%)      | 9/395 (2.3%)     | 4/395 (1.0%) |
| 18 か月時     | 198/373 (53.1%) | 44/373 (11.8%) | 81/373 (21.7%)  | 27/373 (7.2%)     | 10/373 (2.7%)     | 8/373 (2.1%)     | 5/373 (1.3%) |
| 2 年時       | 212/375 (56.5%) | 49/375 (13.1%) | 67/375 (17.9%)  | 26/375 (6.9%)     | 9/375 (2.4%)      | 10/375 (2.7%)    | 2/375 (0.5%) |
| 3 年時       | 200/359 (55.7%) | 51/359 (14.2%) | 62/359 (17.3%)  | 22/359 (6.1%)     | 8/359 (2.2%)      | 11/359 (3.1%)    | 5/359 (1.4%) |
| 4 年時       | 174/313 (55.6%) | 45/313 (14.4%) | 58/313 (18.5%)  | 19/313 (6.1%)     | 4/313 (1.3%)      | 9/313 (2.9%)     | 4/313 (1.3%) |
| 5 年時       | 142/252 (56.3%) | 33/252 (13.1%) | 45/252 (17.9%)  | 15/252 (6.0%)     | 2/252 (0.8%)      | 8/252 (3.2%)     | 7/252 (2.8%) |
| 6 年時       | 99/182 (54.4%)  | 23/182 (12.6%) | 30/182 (16.5%)  | 15/182 (8.2%)     | 3/182 (1.6%)      | 7/182 (3.8%)     | 5/182 (2.7%) |
| 7 年時       | 74/131 (56.5%)  | 10/131 (7.6%)  | 24/131 (18.3%)  | 10/131 (7.6%)     | 4/131 (3.1%)      | 4/131 (3.1%)     | 5/131 (3.8%) |
| 8 年時       | 49/80 (61.3%)   | 3/80 (3.8%)    | 13/80 (16.3%)   | 7/80 (8.8%)       | 2/80 (2.5%)       | 1/80 (1.3%)      | 5/80 (6.3%)  |
| 9 年時       | 21/38 (55.3%)   | 1/38 (2.6%)    | 8/38 (21.1%)    | 4/38 (10.5%)      | 0/38 (0.0%)       | 0/38 (0.0%)      | 4/38 (10.5%) |
| 10 年時      | 8/15 (53.3%)    | 1/15 (6.7%)    | 1/15 (6.7%)     | 3/15 (20.0%)      | 0/15 (0.0%)       | 1/15 (6.7%)      | 1/15 (6.7%)  |

フォローアップ来院を実施した MM 群被験者を対象とする。各列を合算すると 100%になる。

2 「その他」で最も多かった薬剤にアスピリンとワーファリンの併用がある。

表 12. RESPECT 試験における VTE 発生時の使用薬剤

| イベント発生時の使用薬剤   | 本品群<br>件数 | MM 群<br>件数 |
|----------------|-----------|------------|
| アスピリン          | 15        | 4          |
| クロピドグレル        | 2         | 0          |
| アスピリン＋クロピドグレル  | 4         | 1          |
| ワーファリン         | 2         | 0          |
| アスピリン＋ワーファリン   | 1         | 0          |
| ワーファリン＋エノキサパリン | 0         | 1          |
| なし・不明          | 3         | 0          |
| 合計             | 27        | 6          |

申請者の説明を踏まえた総合機構の考えは以下のとおりである。

RESPECT 試験において、DVT の既往がある患者が本品群には 20 例（4.0%、20/499 例）登録されており、そのうちの 5 例（25.0%、5/20 例）が試験期間中に VTE が発生していた。

本品群では、留置前は 20 例中 13 例が抗凝固薬を服用していたが、留置後は全ての症例が抗血小板薬に変更されていた。一方、MM 群には DVT の既往がある患者は 15 例（3.1%、15/481 例）登録されていたが、これらの患者における VTE の発生はなかった（表 13）。

MM 群では、登録時には 15 例中 8 例で抗凝固療法が実施され、そのうち大半の症例で試験期間中も抗凝固療法が継続されていた。

試験プロトコルで本品留置後の抗血小板療法が規定されていたため、抗凝固療法を服用していた患者の割合は、無作為化割り付け時と 3 年時を比較すると、本品群は 26.5%（132/499 例）から 1.9%（8/425 例）へ減少しているが、MM 群においては、25.2%（121/481 例）から 17.3%（62/359 例）とほぼ横ばいであった（表 11）。

したがって、申請者の説明のとおり、本来であれば抗凝固療法を継続すべき症例も本品留置後には抗血小板薬に変更されたことが、本品群における VTE 事象が増加した原因のひとつと考えられる。

また、VTE は本品留置 3 年以降にも発生しており（図 6）、VTE のリスクと考えられる悪性腫瘍や他疾患に対する外科的手術は、本品以外の因子であり、本品群で発生した VTE 全 27 件のうち、23 件はデバイス及び手技との関連は否定されている。

臨床試験において発生した VTE の背景等（表 9）を踏まえ、本品留置後に抗凝固療法を投与すべき症例を全て事前に抽出することは困難と想定される。しかし、個々の患者の容態の変化に応じて、適切な抗血栓療法を施行することによって VTE 発生リスク低減は可能と考えられる。したがって、「VTE のリスクが高い患者は、本品留置後も抗凝固療法を実施することを検討すること」という注意喚起を添付文書等で行う方針は妥当であると判断した。

本品の有効性に関しては、本品群が MM 群に比べて有意に脳梗塞の再発を抑制したことが示されたことから、本品と抗血小板療法の併用による脳梗塞再発抑制効果は、本邦のガイド

ラインにおいて第一選択薬として推奨されている抗血小板薬単独療法を上回ると総合機構は判断した。

本品の安全性に関しては、以下の①～④より許容可能と判断した。

- ① RESPECT 試験における、手技又は本品に関連した重篤な有害事象の発生率は 4.2% (21/499 例) であり、本邦での「ASD 閉鎖セット」の使用成績調査における重篤な不具合発生率 6.3% (45/711 例)<sup>11)</sup>と比較しても、その発生率は特段高くないこと。
- ② 類似する「ASD 閉鎖セット」で確認されていない未知の重篤な有害事象の発生もなかったこと。
- ③ 心房細動については、本品群の周術期（術 7 日以内）に発生したものは追加治療などによって全て退院前には改善しており、周術期以降の心房細動の発生率は MM 群と大きな差が無かったこと。
- ④ RESPECT 試験において示された本品群の VTE の発生リスク懸念については、本品留置後も VTE リスクが高い患者には適切な薬物療法を行う必要がある旨を添付文書等で注意喚起することによってリスク低減が可能と考えられ、VTE の発生リスクは臨床上許容できるものと判断できること。

以上より、本品のベネフィットはリスクを上回ると、専門協議での議論も踏まえ判断した。

なお、VTEに関しては、後述する製造販売後の使用成績調査により、その発生頻度の確認を行うとともに必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが必要と考える。

表 13. RESPECT 試験における DVT の既往がある患者における VTE の発生率

|                          | 本品群 (N=499)  | MM 群 (N=481) |
|--------------------------|--------------|--------------|
| 試験登録時に DVT の既往があった患者     | 20           | 15           |
| 上記のうち、試験期間中に VTE を発症した患者 | 5/20 (25.0%) | 0/15 (0%)    |

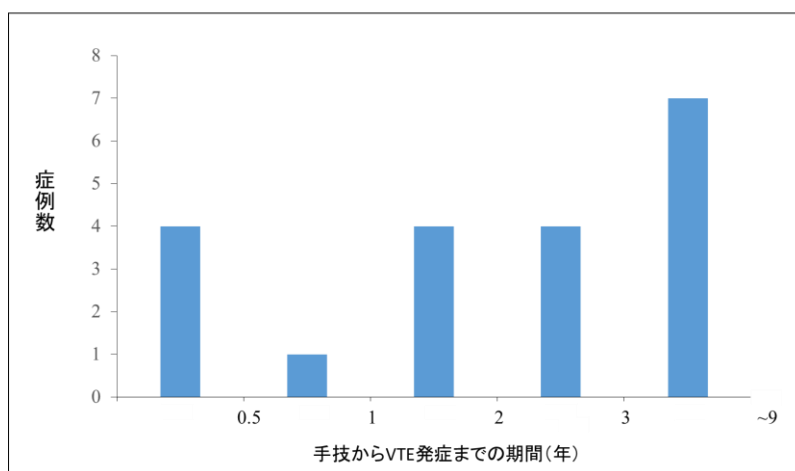


図6. 本品留置手技からVTE発生までの時期 (全20症例)

### (3) 本品の臨床的位置付けについて

#### 1) 本品と抗凝固療法の比較について

RESPECT 試験では、無作為化割り付け前に約 3/4 の被験者に抗血小板薬が投与されており、本品群に対しては留置後に抗血小板薬の併用が推奨されていたため試験期間中は本品群の 9 割以上の被験者が抗血小板薬を服用していた。一方、MM 群は、基本的に投薬内容の規定はなかったため、割り付け前と同様に 7~8 割の患者が試験期間を通して抗血小板薬を服用していた（表 11）。RESPECT 試験において脳梗塞を再発した症例の大部分は、両群ともに抗血小板薬投与中の患者であった（表 14）。

一方、抗凝固療法を継続した患者は、RESPECT 試験において少数であり、これを服用中の患者の脳梗塞再発率は MM 群でも低い傾向が認められたため、本品の抗凝固療法に対するリスクベネフィットバランスについて、申請者に説明を求めた。

表 14. RESPECT 試験における脳梗塞再発時に使用されていた薬剤

| 薬剤               | 本品群 (N=18) | MM 群 (N=28) |
|------------------|------------|-------------|
| アスピリン            | 12         | 16          |
| クロピドグレル          | 1          | 1           |
| アスピリン+クロピドグレル    | 1          | 1           |
| アスピリン+徐放型ジピリダモール | 0          | 2           |
| 抗血小板薬 合計         | 14         | 20          |
| ワーファリン           | 1          | 1           |
| フォンダパリヌクス        | 1          | 0           |
| 抗凝固薬 合計          | 2          | 1           |
| アスピリン+ワーファリン     | 0          | 1           |
| なし・飲み忘れ          | 2          | 5           |
| 不明               | 0          | 1           |

申請者の説明は以下のとおりであった。

本品の抗凝固療法に対する利点として、本品留置後には、抗凝固療法からより出血リスクが低いと想定される抗血小板薬に変更できる可能性があることが RESPECT 試験によって示唆された。また、脳卒中の再発予防及び出血合併症の発現率より Net Clinical Benefit を評価したメタアナリシスにおいて、経皮的カテーテル PFO 閉鎖術と抗凝固療法の間には、脳卒中及び TIA の再発率に差は無かった（経皮的カテーテル PFO 閉鎖術：4.3%、抗凝固療法：6.3%、オッズ比：0.66、95%信頼区間：0.42, 1.04、P=0.07）（図 7、パネル A）<sup>13)</sup>。一方で、主要出血合併症は経皮的 PFO カテーテル閉鎖術で有意に低いことが示されていた（経皮的カテーテル PFO 閉鎖術：1.0%、抗凝固療法：7.1%、オッズ比：0.18、95%信頼区間：0.09, 0.36、P<0.01）（図 7、パネル B）<sup>13)</sup>。その結果として抗凝固療法中の患者においても経皮的カテーテル PFO 閉鎖術のベネフィットがリスクを上回ることが確認できる（図 7、パネル C）<sup>13)</sup>。

一方、直接経口抗凝固薬（Direct Oral Anti Coagulants：DOAC。以下「DOAC」という。）に関しては、塞栓源不明の脳塞栓患者を対象とし、抗血小板薬に対する DOAC の有効性を比較するための 2 つの大規模国際臨床試験がある。その一つが「NAVIGATE ESUS 試験」であり、アスピリンとリバーロキサバンの有効性を比較検討する第 III 相臨床試験であったが、治療群間で有効性が同程度のため 2017 年 10 月に試験の中止が発表された<sup>14)</sup>。また、アスピリンとダビガトランの有効性を比較検討する第 III 相臨床試験である「RE-SPECT ESUS 試験」に関しては、第 11 回世界脳卒中会議（WSC2018）において、脳卒中の再発と大出血の発生において、ダビガトランのアスピリンに対する優越性は示されなかった、と報告された。そのため、現時点では塞栓源不明の脳塞栓の再発抑制における DOAC の抗血小板薬に対する優越性は確認されていないといえる。

申請者の説明を踏まえた総合機構の見解は以下のとおりである。

日本の脳卒中治療ガイドラインでは、DVT がない奇異性脳塞栓症に対しては、ワーファリンとアスピリンの治療効果が同等であったとする研究結果<sup>15)</sup>に基づき、抗血小板療法が推奨されている。DOAC に関しては、最近発表された NAVIGATE ESUS 試験の PFO サブグループ解析<sup>16)</sup>では、PFO を有する塞栓源不明の脳塞栓患者における脳梗塞の再発予防においては、DOAC を含めた抗凝固療法の方が抗血小板療法より有効である可能性が示唆されている。しかし、現時点では申請者の説明のとおり、DOAC の抗血小板薬に対する優越性が確立しているとまではいえず、DVT がない奇異性脳塞栓患者における抗血小板療法の臨床的位置づけに変更はないことから、当該患者における本品のリスクベネフィットバランスにも大きな影響はないと判断した。

DVT がある奇異性脳梗塞症に推奨される抗凝固療法と本品との比較に関しては、メタアナリシスにおいて本品の脳梗塞再発抑制効果が抗凝固療法より優れる結果は示されなかった。現時点では、抗凝固薬を服用していた患者に対する本品の有効性及び抗凝固療法併用時の本品の安全性を詳細に検討することは難しいと考える。

しかしながら、

- ① 前述のメタアナリシスにおいて、抗凝固療法を行っていた 592 症例においても脳梗塞及び TIA の再発率は 6.3%と一定のリスクが認められることが確認できること、
- ② 本品により PFO を物理的閉鎖することで脳梗塞再発を抑制できることが RESPECT 試験で示されたこと、

を踏まえると、抗凝固療法が必要な患者に対しても、本品は原理的にも一定の効果が期待できることから、治療選択肢のひとつとして本品を提供することの臨床的意義があると考ええる。ただし、前述したとおり抗凝固療法に対する本品のエビデンスは現時点で限られており本品及び手技に関連するリスクもあることから、潜因性脳梗塞の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師によって個々の患者の適応やそのリスクベネフィットバランスを十分に考慮した上で使用されることが必要と考える。当該患者集団における市販後使用成

績については、後述する製造販売後の使用成績調査にて広く情報収集を行うとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講じることも重要と考える。

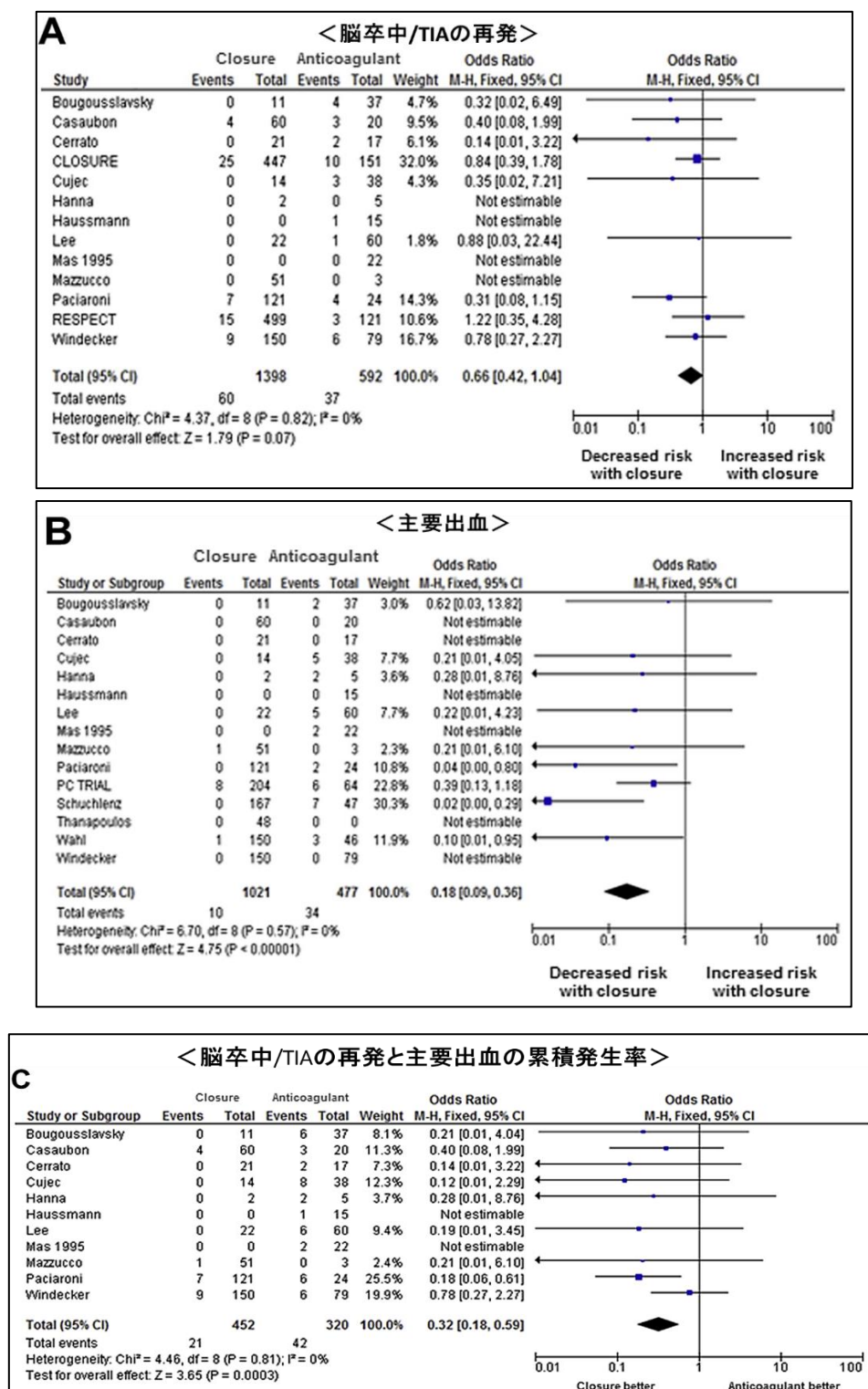


図 7. 経皮的カテーテル PFO 閉鎖術 vs 抗凝固療法の Net Clinical Benefit 評価

## 2) 本品留置後の長期抗血栓療法について

RESPECT 試験のプロトコルでは、本品留置 6 か月後までは抗血小板療法を継続することが定められており、それ以降は各担当医の判断に委ねられていた。その結果、本品留置 6 か月以降も多くの症例で抗血栓療法が長期にわたり継続されていた（表 11）。そのため、本品留置後に抗血栓療法を中止した際の安全性は確認されていない。さらに、潜因性脳梗塞の原因が PFO に関連するものだけではないことを考慮すると、現時点では、脳梗塞の再発予防における抗血栓療法は本品留置後も継続する必要があると考える。

したがって、その旨を添付文書及び講習等によって注意喚起を行うことが必要と判断した。

## 3) 本品の適応患者の推奨年齢について

①55 歳未満の患者では、55 歳以上と比較して、PFO と脳梗塞の関連性がより強い<sup>5)</sup>との報告がある。②60 歳以上の患者では、PFO 以外に、高血圧症、糖尿病等の動脈硬化リスク因子及び心房細動などの脳血管障害のリスク因子を有している可能性が高いために、PFO と脳梗塞との関連を診断することが困難とされている。加えて、③本品の有効性と安全性は、60 歳未満を対象とした RESPECT 試験により示されたことを踏まえ、本品の適応は原則として 60 歳未満の患者とすることを添付文書及び講習等によって十分に周知することが適切と判断した。

## (4) 市販後の安全対策について

申請者の説明は以下のとおりである。

本品の安全性を担保するには、既承認品「ASD 閉鎖セット」と同様に一定の施設基準を設け、術者の教育・訓練を適切に行うことが必要であり、また、有効性を担保するには、適応患者を適切に選択することが最も重要と考えられる。そのため、日本脳卒中学会、日本循環器学会、日本心血管インターベンション治療学会と連携し、本品の対象患者及びその選択方法、さらに教育・訓練に関する「潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔閉鎖機器の適正使用指針」を作成する。

総合機構の考えは以下のとおりである。

PFO の有病率は全人口の 25%程度といわれ、大部分の PFO 患者が無症候性に経過しているという背景の中で、本品の適応となる患者を適格に判断するためには、脳梗塞の原因鑑別を適切に行う必要がある。そのため、留置手技を行う循環器医だけではなく、脳卒中の専門医を含むブレインハートチームによって本品の適応患者を適切に判断することが最も重要と考える。したがって、本品の使用目的を下記のように修正（下線部を追記）することとした。

## 使用目的

本品は、潜因性脳梗塞（奇異性脳塞栓症の確診例、又は一過性脳虚血発作（拡散強調画像などの頭部画像で陽性例）を含む）の既往があり、卵円孔開存（PFO）の存在が脳梗塞の発症に関与していると判断された患者の PFO の閉鎖を目的とする経皮的カテーテル PFO 閉鎖機器であり、脳梗塞の再発リスクを低減する目的で使用される。

また、本品の留置手技は、既承認品「ASD 閉鎖セット」とほぼ同等とはいえ、本邦初の経皮的カテーテル PFO 閉鎖機器であり、本品や留置手技に関連する合併症への適切な対応も必要となる。そのため、本品を用いた治療は、トレーニングやプロクター制度等により必要な技術を修得した上で、本品を用いた治療の特徴を十分に理解し、心臓構造疾患に対するカテーテルインターベンションに関する十分な経験を持つ医師により、合併症への対応が可能となる施設で実施されることが必要と考える（承認条件 1）。

なお、本品の適正使用、使用する医師や施設の基準については、上述の「潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔閉鎖機器の適正使用指針」に規定される予定となっている。

## ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

### <提出された資料の概略>

本品に予定される使用成績調査の計画概要を表 15 に示す。

表 15. 使用成績調査の計画概要

|        |                                                                                                                  |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 安全性等の確保を図るため、不具合発生状況を把握すると同時に、実臨床における本品の安全性及び有効性についての評価資料を収集することを目的とする。                                          |
| 対象患者   | 本品治療の対象となり得る潜因性脳梗塞（頭部画像所見陽性の TIA を含む）の既往があり、PFO の存在が脳梗塞の発症に関与していると判断された患者のうち、本調査登録期間中に本品の留置を試行された患者              |
| 症例数    | 一定期間は全例登録（調査予定数：500 例）                                                                                           |
| 設定根拠   | 30 日経過観察までの機器又は手技に関連した重篤な有害事象発生率、長期の虚血性脳卒中の再発率、VTE 及び心房細動の発生率を一定程度評価できる症例数                                       |
| 調査期間   | 7 年（調査準備期間 6 か月、症例登録期間 3 年、経過観察期間 3 年、解析期間 6 か月）                                                                 |
| 重点評価項目 | ・手技後 30 日時点の機器又は手技に関連する有害事象<br>・手技後 1 年時点の PFO の有効な閉鎖<br>・手技後 3 年までの虚血性脳卒中<br>・手技後 3 年までの肺塞栓症<br>・手技後 3 年までの心房細動 |

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| その他の調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・デバイス血栓</li> <li>・デバイス塞栓症</li> <li>・デバイスによる心侵食</li> <li>・出血性脳卒中</li> <li>・輸血、外科治療又は血管カテーテル治療を伴う大出血</li> <li>・外科的介入を要する血管アクセス部位合併症</li> <li>・本品又は手技に関連する重篤な有害事象に伴う死亡</li> <li>・手技成功率</li> <li>・有害事象</li> <li>・機器不具合</li> <li>・抗血栓薬の投与状況</li> <li>・患者背景</li> </ul> |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下の3点の理由から、国内臨床使用実態下において一定症例数に達するまで本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品が留置された患者の適切性について確認を行い、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した。

- ① 本品を用いた治療は、既存の経皮的カテーテルASD閉鎖手技と比較して手技上の差分は小さいが、本品によるPFO閉鎖手技は本邦では経験がないこと。
- ② 国内治験は行われておらず、本邦での本品の対象となる患者背景及び予後についての臨床データはないこと。
- ③ RESPECT試験では本品特有のデバイス塞栓や心侵食の発生は確認されなかったが、国内臨床使用下における発生率や、本品群においてVTEの発生率が高かった懸念に対するリスク低減措置が適切であるか、確認する必要があること。

以上から、申請者が計画している使用成績調査案は妥当と判断し、これを承認条件2として付すこととした。

### チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

#### ＜提出された資料の概略＞

平成 26 年 11 月 20 日付 薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜審査の概要＞に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断

した。

### 3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

#### <適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

#### <GCP 書面調査結果に対する総合機構の判断>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して GCP 書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

### 4. 総合評価

本品は、経カテーテル的に PFO を閉鎖する機器である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性について、(2) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

#### (1) 本品の有効性及び安全性について

RESPECT 試験において、本品と抗血小板療法の併用による脳梗塞の再発抑制効果は、本邦のガイドラインで推奨されている抗血小板療法単独より上回ることが確認された。安全性に関しては、本品留置後に VTE の発生が多い傾向が認められたが、VTE に対する標準治療である抗凝固療法との併用を含めた適切な注意喚起を行うことによって、その発生は低減できると考えた。

以上より、本品を用いた治療のベネフィットはリスクを上回り、本品を用いた治療は、潜在性脳梗塞（頭部画像所見陽性の TIA を含む）の既往があり、PFO の存在が脳梗塞の発症に関与していると考えられる患者に対する新しい治療選択肢のひとつとなり得ると判断した。

#### (2) 製造販売後安全対策について

本品のリスクベネフィットバランスを最適とするためには、潜在性脳梗塞の治療に関する十分な知識と経験を有した脳卒中専門医を含めたブレインハートチームによって、本品の適応を判断されることが最も重要と考える。加えて、本品の留置手技は既承認品「ASD 閉鎖セット」とほぼ同等であるが、手技不成功とそれに伴う合併症の一定の発生リスクは避け難い。本品や留置手技に関連する合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品を

用いた治療は、トレーニングやプロクター制度等により必要な技術を修得すると共に、心臓構造疾患に対するカテーテルインターベンション及び脳卒中に関する十分な知識と経験を有し、合併症などへの適切な対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要であると判断した（承認条件 1）。

また、本邦初の経皮的カテーテル PFO 閉鎖機器の導入となることから、使用成績調査により、国内導入後の有害事象発生状況及び手技成功率、本品の対象となる患者背景、併用される抗血栓療法等について情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した（承認条件 2）。本品の本邦における臨床成績に関する知見はないことから、経過観察期間は 3 年とし、使用成績評価の調査期間は 7 年（調査準備期間 6 か月、症例登録期間 3 年、経過観察期間 3 年、解析期間 6 か月）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

本品は、潜因性脳梗塞（奇異性脳塞栓症の確診例、又は一過性脳虚血発作（拡散強調画像などの頭部画像で陽性例）を含む）の既往があり、卵円孔開存（PFO）の存在が脳梗塞の発症に関与していると判断された患者の PFO の閉鎖を目的とする経皮的カテーテル PFO 閉鎖機器であり、脳梗塞の再発リスクを低減する目的で使用される。

#### 承認条件

1. 潜因性脳梗塞の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は 7 年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

## <引用文献>

- 1) Homma S, et al. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112:1063-1072
- 2) Hart R, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology* 2014;13:429-436
- 3) Putaala J, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009;40:1195-1203
- 4) Wolf ME, et al. Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:129-135
- 5) Alsheikh-Ali AA et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40:2349-55
- 6) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会「VI その他の脳血管障害 4 奇異性脳塞栓症 (卵円孔開存を含む)」『脳卒中ガイドライン 2015』
- 7) Kernan WN, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack, The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236
- 8) Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220
- 9) Ueno Y, et al: Emerging Risk Factors for Recurrent Vascular Events in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke* 2016;47:2714-2721
- 10) 片野雄大 他、「Embolic stroke of undetermined source (ESUS)」 *脳卒中* 2017;39:470-475
- 11) 喜友名扶弥、「日本人 ESUS 患者の臨床的特徴および長期予後」 第 42 回日本脳卒中学会総会 2017.3.17 大阪
- 12) 「ASD 閉鎖セット 再審査報告書」  
[http://www.pmda.go.jp/medical\\_devices\\_reexam/2014/M201400012/381005000\\_21700BZY00201000\\_100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/medical_devices_reexam/2014/M201400012/381005000_21700BZY00201000_100_1.pdf)
- 13) Patti G, et al. Meta-Analysis of Net Long-Term Benefit of Different Therapeutic Strategies in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale, *American Journal of Cardiology* 2015;115:837-843.
- 14) Hart RG, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-2201
- 15) Homma S, et al. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients with Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625-2631
- 16) Kasner SE, et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet* 2018; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30319-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30319-3)