

令和元年 12 月 4 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] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
[販 売 名] Woven Endobridge デバイス
[申 請 者] テルモ株式会社
[申 請 日] 平成 31 年 2 月 27 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和元年 12 月 4 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. 脳動脈瘤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、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

令和元年 11 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一 般 的 名 称] : 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
- [販 売 名] : Woven EndoBridge デバイス
- [申 請 者] : テルモ株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 31 年 2 月 27 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和元年 11 月 12 日

[類 別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称] 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材

[販売名] Woven EndoBridge デバイス

[申請者] テルモ株式会社

[申請年月日] 平成 31 年 2 月 27 日

【審査結果】

「Woven EndoBridge デバイス」（以下「本品」という。）は、前方循環系又は後方循環系の分岐部に位置するワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満と定義）の頭蓋内動脈瘤（以下「脳動脈瘤」という。）を塞栓する目的で使用される中心循環系血管内塞栓促進用補綴材である。本品は、ニッケルチタン合金ワイヤ及びニッケルチタン合金で被覆されたプラチナワイヤで編み込まれた球状の「留置部」と呼ばれる塞栓材とデリバリーシステムで構成される。本品は、留置部を脳動脈瘤内に展開・留置することにより、脳動脈瘤ネック部を塞ぎ、脳動脈瘤内への血液流入を阻害することで、瘤内の血栓形成を促す医療機器である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的及び化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能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。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品をワイドネック型分岐部脳動脈瘤に用いた時の有効性及び安全性を確認することを目的として、海外 31 施設で行われた前向き多施設共同単群試験（以下「本臨床試験」という。）の試験成績に関する資料が提出された。本臨床試験における主要有効性評価項目「術後 12 か月において、追加治療、くも膜下出血が再発及び親血管が閉塞（>50%）することなく、コアラボ解析で治療対象瘤が完全閉塞した症例の割合」は 54.77%（成功 77 例、不成功 66 例、欠測 7 例）（90%信頼区間下限値 47.97%）であり、事前に設定された性能目標（35%）を達成した。主要安全性評価項目「(1) 術後 30 日以内の死亡（不慮の外因性の死亡を除く）又は重大な脳卒中（NIHSS スコアがベースラインと比較して 4 ポイント以上上昇したもの）、又は (2) 術後 31 日以降 365 日以内の脳神経に起因する死亡又は治療対象瘤と同側に発生した重大な脳卒中のいずれかに該当した症例

の割合」は 0.67%（成功 146 例、不成功 1 例、欠測 3 例）（90%信頼区間上限値 6.04%）であり、性能目標（20%）を達成した。

現在、本邦においてはワイドネック型分岐部脳動脈瘤に対する治療には主に塞栓用コイルとアシストステントを用いた治療及び外科的な開頭クリッピング術が行われている。本品は、既存治療のうち、アシストステントを用いた治療の代替となり、本邦初の分岐部脳動脈瘤に特化したデバイスとして開発された。分岐部脳動脈瘤における塞栓用コイルとアシストステントを用いた治療は、元来 1 本で使用することを意図して設計されたアシストステントを 2 本使用するため、重ねた部分のステントが狭小化する、手技が煩雑になる等のデメリットがある。さらに、脳動脈瘤内に複数本の塞栓用コイルを留置する必要があったが、本品を用いた治療法では本品のみを瘤内に留置することにより治療が可能となり、使用デバイス数の削減及び手技時間の短縮も期待でき、X 線照射量の低減に貢献することで、手技に伴う安全性の向上にも寄与できると考える。また、既存療法では治療困難な患者も存在しており、本臨床試験にて有効性及び安全性が確認された本品を本邦に導入する臨床的意義は大きいと判断した。

本品を適切に留置するためには、脳動脈瘤の形状や大きさによってデバイスのサイズ選択や留置方法を入念に検討する必要があること、その手技の新規性や本邦の医療環境への適合性を十分に考慮する必要があることから、使用成績調査により本邦での実臨床使用下における本品の安全性及び有効性を確認する必要があると判断した。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は許容できると判断した。

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、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、前方循環系又は後方循環系の分岐部に位置するワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満と定義）の頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療に使用される。

承認条件

1. 脳動脈瘤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、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

以 上

審査報告

令和元年 11 月 12 日

審議品目

[類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] : 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材
[販 売 名] : Woven EndoBridge デバイス
[申 請 者] : テルモ株式会社
[申請年月日] : 平成 31 年 2 月 27 日
[申請時の使用目的] : 本品は、前方循環系又は後方循環系の分岐部に位置するワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満と定義）の頭蓋内動脈瘤を塞栓する目的で使用される。

[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	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料	15
ホ. 製造方法に関する資料	15
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	15
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	29
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	30
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	30
4. 総合評価	30

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
CC	Complete Cases	試験完了症例
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
ITT	Intent to Treat	本品を留置しようとした全ての症例
MAR	Missing at random	12 か月の評価が実施されず、成績が欠測した症例
mRS	modified Rankin Scale	日常生活自立度
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	脳卒中評価スケール
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した解析対象症例

1. 審議品目の概要

「Woven EndoBridge デバイス」(以下「本品」という。)は、前交通動脈、中大脳動脈及び内頸動脈を含む前方循環系、又は脳底動脈を含む後方循環系の分岐部に位置するワイドネック型の頭蓋内動脈瘤(以下「脳動脈瘤」という。)を塞栓する目的で使用される中心循環系血管内塞栓促進用補綴材である。本品は、基本形状を形成するためのニッケルチタン合金ワイヤと X 線透視下での視認性を付与するためにニッケルチタン合金で被覆されたプラチナワイヤで編み込まれた球状の「留置部」(塞栓材)、及びデリバリーシステムで構成される(図 1)。本品には、脳動脈瘤の形状に適合させるために円筒状(SL タイプ)及び球状(SLS タイプ)の 2 タイプがあり(図 2)、そのサイズバリエーションとして、外径が 4.0 から 11.0 mm まで、高さが 2.6 から 9.6 mm までの範囲の計 38 種類がある(表 1)。

本品は、マイクロカテーテルを介して標的部位まで送達され、マイクロカテーテルを引き戻すことにより、本品の留置部を自己拡張して脳動脈瘤内に展開させた後に、離脱コントローラー(販売名「Woven EndoBridge 離脱コントローラー」。2019 年 7 月 26 日申請)を用いて電気離脱することで本品の留置部が脳動脈瘤内に留置される。本品の留置部を脳動脈瘤内にネック部を覆うように留置することにより、脳動脈瘤内への血液流入を阻害し、瘤内の血栓形成を促して脳動脈瘤の破裂リスクを低減させる(図 2)。

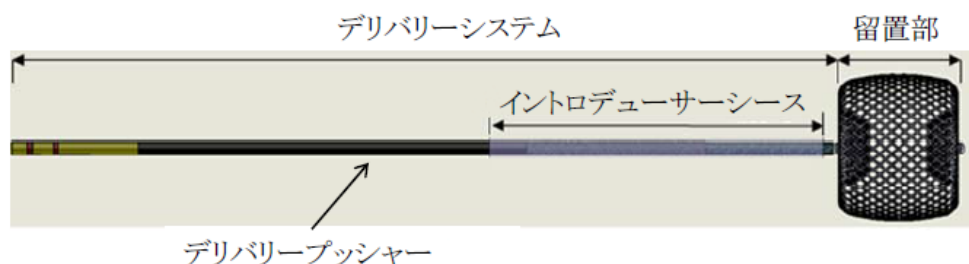


図 1 本品の外観図



図 2 留置部の形状と治療概要

表1 サイズバリエーション

SL タイプ		SLS タイプ		デリバリーシステム
外径 [mm]	高さ [mm]	外径 [mm]	高さ [mm]	
4.0	3.0、4.0	4.0	2.6	021 システム (外径：0.52mm)
5.0	3.0、4.0、5.0	5.0	3.6	
6.0	3.0、4.0、5.0	6.0	4.6	
7.0	3.0、4.0、5.0、6.0	7.0	5.6	
8.0	3.0、4.0、5.0、6.0、7.0	8.0	6.6	027 システム (外径：0.65mm)
9.0	4.0、5.0、6.0、7.0、8.0	9.0	7.6	
10.0	5.0、6.0、7.0、8.0	10.0	8.6	
11.0	6.0、7.0、8.0、9.0	11.0	9.6	

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

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

脳動脈瘤は、血圧上昇、外傷による血管損傷、感染、遺伝的要因等により脆弱化した脳血管壁が血圧により伸展する病態であり、破裂すると致命的なくも膜下出血を来す。脳動脈瘤の破裂防止を目的として、本邦においては外科的な手技である開頭クリッピング術（以下「クリッピング術」という。）又は血管内治療が行われており、脳動脈瘤の発生部位、脳動脈瘤と親血管の位置関係、全身状態等を考慮して治療法が選択されている。このうち血管内治療は、主に脳動脈瘤の位置、形状、サイズ等によりクリッピング術が施行困難な症例において選択されており、塞栓用コイルを用いた塞栓術のほか、ワイドネック型の脳動脈瘤に対しては、塞栓用コイルとアシストステントを併用したアシストステント術等による治療が行われている。脳動脈瘤の好発部位の一つである血管分岐部での血管内治療では、従来のアシストステントが分岐のない血管に対して設計されている製品であるため、分岐部の脳動脈瘤へ十分に圧着せず塞栓用コイルの保持機能が発揮されないこと、手技が複雑であること、複数本のアシストステントが必要となり親動脈に接触する金属面積が増えるため抗血小板療法が長期化すること等の課題がある。本品は、これらの課題を解決するために、分岐部に位置する脳動脈瘤を対象に、本品単独で治療可能とするデバイスとして開発された。

本品の開発の経緯として、初めに、ニッケルチタンワイヤの網目構造が二重となっているDLタイプ（第一世代）が開発された。その後、より細径のカテーテルでの送達を可能とするため、網目構造が一重の仕様である本申請品（SLタイプ及びSLSタイプ）が開発された。なお、SLタイプ及びSLSタイプの開発に当たっては、脳動脈瘤ネック部における金属被覆率はDLタイプと同程度となるように設計された。

（2） 外国における使用状況

2019年8月時点での本品の外国における使用状況は表2のとおりである。

表2 外国における使用状況

	使用目的又は効果	許可年月日	販売数
欧州	本品は、破裂及び未破裂頭蓋内動脈瘤及び他の血管異常（AVF等）に対して塞栓を行うことを目的に使用される。	2013年12月	■ 本
米国	中大脳動脈の分岐部、内頸動脈の末端部、前交通動脈領域又は脳底動脈の頂点に位置する、最大瘤径3mmから10mmで、ネック部が4mm以上又はドーム/ネック比が1以上2未満のワイドネック型の頭蓋内動脈瘤を塞栓する目的で使用される。	2018年12月	■ 本

（3） 不具合の発生状況

2019年8月調査時点での本品の外国における不具合及び有害事象の発生状況を表3及び表4に示す。

表3 外国における不具合の発生状況

不具合の種類	発生件数	発生頻度（%）※
留置部の早期離脱	■	0.022%
留置部の離脱不良	■	0.022%
留置部の留置部位からの移動	■	0.022%
留置部の誤留置	■	0.011%
留置部の展開不良	■	0.011%

※ 販売数 ■ 本を母数として算出した

表 4 外国における有害事象の発生状況

有害事象の種類	発生件数	発生頻度 (%) ※
死亡	1	0.057%
脳動脈瘤破裂	1	0.034%
くも膜下出血	1	0.022%
脳動脈瘤穿孔	1	0.022%
血管穿孔	1	0.022%
脳梗塞	1	0.022%
一過性脳虚血発作	1	0.011%
片麻痺	1	0.011%
血栓症	1	0.011%

※ 販売数 17000本を母数として算出した

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>

本品の性能及び安全性に関する規格として、展開力（本品の留置部を脳動脈瘤内に展開する際にかかる荷重）、ラジアルフォース、回収力（本品の留置部の回収に要する荷重）、X線不透過性、引張強度（留置部保持部、プロキシマルマーカ保持部）、引張強度（デリバリープッシャー）、離脱、トラッキングフォース（模擬血管モデル内へ本品留置用カテーテルを介して本品を誘導し、本品の留置部を展開した際の最大荷重）、生物学的安全性、エンドトキシン、MRI に対する影響及び腐食抵抗性が設定された。

<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) 安全性に関する資料

1) 生物学的安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の留置部の生物学的安全性については、循環血液に長期的（30 日以上）に接触する体内植込み機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作性、皮内反応、全身毒性、埋植試験、遺伝毒性試験、発熱性及び血液適合性の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

デリバリーシステムの生物学的安全性については、循環血液に一時的（24 時間以内）に接触する体内と体外とを連結する機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作

性、皮内反応、全身毒性、発熱性及び血液適合性の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の留置部の長期耐久性について、拍動疲労試験の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、10年相当の疲労負荷後も構造を維持可能であることが確認された。

また、本品は、特定の貯蔵方法を要するものではなく、経時的に品質が低下するものではないこと及び安定性評価の結果から滅菌後3年以上の安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成24年12月27日付け薬食機発1227第5号）により、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。放射線滅菌に対する材質劣化については、滅菌線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体を使用して試験を実施し、製品性能が担保されることを確認していることから、「「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」の一部改正について」（平成30年2月28日付け薬生機審発0228第7号）により、材質劣化の評価に関する資料の提出が省略され、放射線滅菌後の本品の性能が担保される旨の自己宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

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

(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、展開力、ラジアルフォース、回収力、動電位分極腐食抵抗、ガルバニック腐食、ニッケルイオン溶出、X線不透過性、引張強度（留置部保持部、マーカ）、引張強度（デリバリープッシャー）、キンク耐性、離脱、トラッキングフォース、カテーテルと併用した際に本品を移動抵抗なく留置可能であるかを評価した使用模擬試験、微粒子及びMRIに対する影響の試験成績に関する資料が提出された。

これらの試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の性能が確保されていることが示された。

また、生理学的条件下における本品の有効性及び安全性の評価を目的に、エラストーゼ誘発ウサギ動脈瘤モデルを用いた動物試験の試験成績が提出された（表 5）。右頸動脈内にエラストーゼを注入することにより模擬動脈瘤を作製した 24 頭のウサギ（留置期間 90 日群として 12 頭、留置期間 365 日群として 12 頭）において、本品使用時の操作性、視認性、術後一般状態観察、有効性（閉塞率）及び安全性（病理解剖）が評価された。

操作性、視認性及び術後一般状態観察については、試験の結果特段の問題が認められなかった。有効性については、留置時には閉塞なしが 54%、不完全閉塞が 29%と両方で全体の 83%を占めた。一方、留置後 90 日においては閉塞なしは 8.3%に低下し、完全閉塞（17%）とほぼ閉塞（33%）の両方で全体の 50%を占めた。留置後 365 日の閉塞グレード分布は留置後 90 日とほぼ同様であった。これらのことから、閉塞グレード分布は留置時から留置後 90 日にかけて閉塞の進行が確認され、留置後 365 日まで安定した推移を示した。本品の留置時と留置後 90 日の閉塞の進行程度を比較した結果、全体の 25%で再開通し、75%で閉塞が進行していた（表 6）。

全てのウサギにおいて、手技中・手技後に重大な有害事象の発生はなく、手技後急性期（24 時間後）及び慢性期（90 日後及び 365 日後）の剖検における肉眼的評価と病理組織学的評価では問題となる所見は観察されず、内皮化及び血栓化が確認された。

表 5 動物試験結果の概要

留置期間	検体名 (頭数)	留置時 頭数 (割合)	90 日後 頭数 (割合)	365 日後 頭数 (割合)
90 日	SL (6 頭)	完全閉塞：0 (0%) ほぼ閉塞：2 (33%) 不完全閉塞：2 (33%) 閉塞なし：2 (33%)	完全閉塞：1 (17%) ほぼ閉塞：2 (33%) 不完全閉塞：2 (33%) 閉塞なし：1 (17%)	—
	SLS (6 頭)	完全閉塞：0 (0%) ほぼ閉塞：1 (17%) 不完全閉塞：2 (33%) 閉塞なし：3 (50%)	完全閉塞：1 (17%) ほぼ閉塞：2 (33%) 不完全閉塞：3 (50%) 閉塞なし：0 (0%)	—
365 日	SL (6 頭)	完全閉塞：0 (0%) ほぼ閉塞：0 (0%) 不完全閉塞：2 (33%) 閉塞なし：4 (67%)	—	完全閉塞：1 (17%) ほぼ閉塞：2 (33%) 不完全閉塞：3 (50%) 閉塞なし：0 (0%)
	SLS (6 頭)	完全閉塞：1 (17%) ほぼ閉塞：0 (0%) 不完全閉塞：1 (17%) 閉塞なし：4 (67%)	—	完全閉塞：1 (17%) ほぼ閉塞：1 (17%) 不完全閉塞：3 (50%) 閉塞なし：1 (17%)
合計	(24 頭)	完全閉塞：1 (4%) ほぼ閉塞：3 (13%) 不完全閉塞：7 (29%) 閉塞なし：13 (54%)	完全閉塞：2 (17%) ほぼ閉塞：4 (33%) 不完全閉塞：5 (42%) 閉塞なし：1 (8%)	完全閉塞：2 (17%) ほぼ閉塞：3 (25%) 不完全閉塞：6 (50%) 閉塞なし：1 (8%)

完全閉塞：ネック部及び瘤内への血流なし
 ほぼ閉塞：瘤内への血流はないものの、本品の下中央部のみ血流残存
 不完全閉塞：ネック部のみ血流残存
 閉塞なし：瘤内への血流残存

表 6 動物試験における留置時と剖検時の閉塞の進行程度の比較

留置期間	群名	再開通 頭数 (割合)	変化なし 頭数 (割合)	進行 頭数 (割合)
90 日	SL (6 頭)	2 (33%)	0 (0%)	4 (67%)
	SLS (6 頭)	1 (17%)	0 (0%)	5 (83%)
	合計	3 (25%)	0 (0%)	9 (75%)
365 日	SL (6 頭)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
	SLS (6 頭)	1 (17%)	1 (17%)	4 (67%)
	合計	1 (17%)	1 (17%)	10 (83%)

再開通：留置時に比べて剖検時の方が閉塞が悪化している

変化なし：留置時と剖検時で閉塞程度が同じ

進行：留置時に比べて剖検時の方が閉塞が進行している

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本動物試験においては、本品を脳動脈瘤内に留置することで、瘤内へ流入する血流が遮断され、血栓化が進行することを確認する必要があると考える。本動物試験において、留置後 365 日でも、過半数が不完全閉塞の結果であったことから、上述の性能に問題がないかについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

不完全閉塞の割合はそれぞれ留置後 90 日で 42% (5/12 例)、留置後 365 日で 50% (6/12 例) と同程度であったため、留置後 90 日以降に不完全閉塞は増加したとは考えられない。病理組織学的検査からは動脈瘤内は留置後 90 日、留置後 365 日ともに治癒は進んでいることが確認されている。また、動脈瘤壁の炎症は留置後 90 日、留置後 365 日ともに軽度であり、長期にわたって動脈瘤壁は安定しており、動脈瘤の再開通を示唆する所見は得られていない。

総合機構は、動物試験に使用した動脈瘤モデルが、ウサギにおけるエラスターゼ誘発動脈瘤であり、動脈瘤の形状が実臨床と異なることも、不完全閉塞の割合が増加した要因と考える。本動物試験によって留置期間が長期になるにつれて閉塞率が増加する傾向にあること、及び瘤内へ流入する血流が遮断される傾向であることが確認されたと判断したが、長期の閉塞性能に関しては、後述する臨床試験の試験成績も踏まえて確認することが適切と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、性能に関する資料に関して審査した結果、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、本品の基本要件への適合性について以下のように審査した。

- ① 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 1 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「(1) 本品の有効性及び安全性について」、「(2) 本品の適応（破裂脳動脈瘤）について」及び「(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、適切な患者選択、本品のサイズ選択、抗血小板療法に関する情報、医療従事者へのハンズオン及びプロクター制度を含めたトレーニングの実施等が重要である。このため、適正使用指針の策定により術者トレーニングを義務づけるとともに添付文書上での注意喚起等の必要な措置を講ずるよう、申請者へ指示した。

- ② 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 2 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「(1) 本品の有効性及び安全性について」、「(2) 本品の適応（破裂脳動脈瘤）について」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、本邦での臨床成績を使用成績調査において情報収集し、必要に応じて適切なリスク低減策を講ずることが必要と考え、使用成績調査の実施を指示した。

- ③ 医療機器の有効性について定めた第 6 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「(1) 本品の有効性及び安全性について」で述べるように、本品の医療ニーズ及び既存治療の成績を基に性能目標を設定した臨床試験の試験成績を踏まえ、本品の使用によるリスクを上回る十分なベネフィットが認められると判断した。

- ④ 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 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

本品を使用する際は、本品の形状、構造及び使用方法を十分理解した医師によって使用されることが重要であるため、使用者及びトレーニングに関する条件を設定した適正使用指針を遵守して本品を使用する旨、添付文書上で注意喚起するよう申請者に指示した。

また、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) 本品の適応（破裂脳動脈瘤）について」、「(3) サイズ選択について」及び「(4) 市販後の安全対策について」で述べるように、海外で実施されている抗血小板療法の情報提供及び適切なサイズ選択がなされるよう注意喚起を行うよう申請者に指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した結果、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＞

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

＜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審査した結果、2. ハ. ＜総合機構における審査の概要＞で述べる事項も踏まえて審査した結果、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に関する資料及び本品の滅菌方法に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、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＞

本品の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された、国際共同前向き単群臨床試験である「WEB-IT 試験」の試験成績に関する資料が添付資料として提出された。

WEB-IT 試験（実施期間：2014 年 8 月 19 日から 2017 年 4 月 21 日）

（1）試験方法

WEB-IT 試験（以下「本臨床試験」という。）は、ワイドネック型脳動脈瘤に本品を留置した際の有効性及び安全性の評価を目的に、米国 25 施設、トルコ 2 施設、カナダ 1 施設、ドイツ 1 施設、デンマーク 1 施設及びハンガリー 1 施設で実施された。本臨床試験においては、中大脳動脈分岐部、内頸動脈末端部、前交通動脈領域又は脳底動脈の頂点にネック径 4 mm 以上又はドームネック比 2 未満の破裂又は未破裂ワイドネック型脳動脈瘤を有し、血管内治療が選択される患者が対象とされた。本臨床試験の主な選択基準及び除外基準を表 7 に示す。各フォローアップ時における症例の内訳及び脱落の理由は図 3 のとおりである。本臨床試験に組み入れられた標的脳動脈瘤の部位と特性を表 8 に示す。

なお、本臨床試験は申請品である SL タイプ、SLS タイプの他、前世代品である DL タイプも使用された。各タイプの使用数を表 9 に示す。

表 7 本臨床試験の主な選択基準及び除外基準

選択基準
1. スクリーニング時に 18 歳以上、75 歳以下であること。 2. 治療が必要である破裂脳動脈瘤又は未破裂脳動脈瘤を 1 つ有すること。 3. 治療対象瘤は下記すべての特徴を満たしていること。 a. 嚢状動脈瘤であること。 b. 脳底動脈の頂点、中大脳動脈の分岐部、内頸動脈の末端部又は前交通動脈領域のいずれかに位置すること。 c. ドームネック比が 1 以上であること。 d. 取り扱い説明書に従って、被験機器により適切に治療できる瘤径であること。 e. ネック径 4 mm 以上又はドームネック比 2 未満のワイドネック型脳動脈瘤であること。 4. 追加の留置機器を用いずに本品によって適切に治療できる治療対象瘤を有していること。 5. 治療対象瘤が破裂脳動脈瘤である場合、神経学的に症状が安定しており Hunt&Hess スコアで I 又は II であること。
除外基準
1. 血管内治療が適応できない脳動脈瘤を有する患者 2. 治療対象瘤に、治療に必要な機器を誘導するための本品留置用カテーテルを到達させることができない患者 3. 本品による安全な治療を妨げるような血管形状、走行、形態を有する患者 4. 治療に必要な機器を誘導することを妨げるような血管疾患や解剖学的所見を有する患者 5. 臨床所見、CT や血管造影によって血管攣縮、血管炎、脳腫瘍（小さな髄膜腫を除く）やその他の頭蓋内血管奇形を有すると診断された患者 6. 虚血性脳卒中のリスクが高い患者又は 60 日以内に一過性脳虚血発作、軽度脳卒中若しくは進行性卒中といった虚血性の症状を発症した患者 7. 不安定な神経学的症状を誘発するような循環器、脳血管、心臓血管、脳神経上の疾患を有する患者 8. 試験説明あるいは破裂より前に mRS が 2 を超える患者 9. 過去 90 日以内に治療対象瘤以外のくも膜下出血やその他の頭蓋内出血を要する患者 10. 治療対象瘤に対して過去に治療を受けている患者

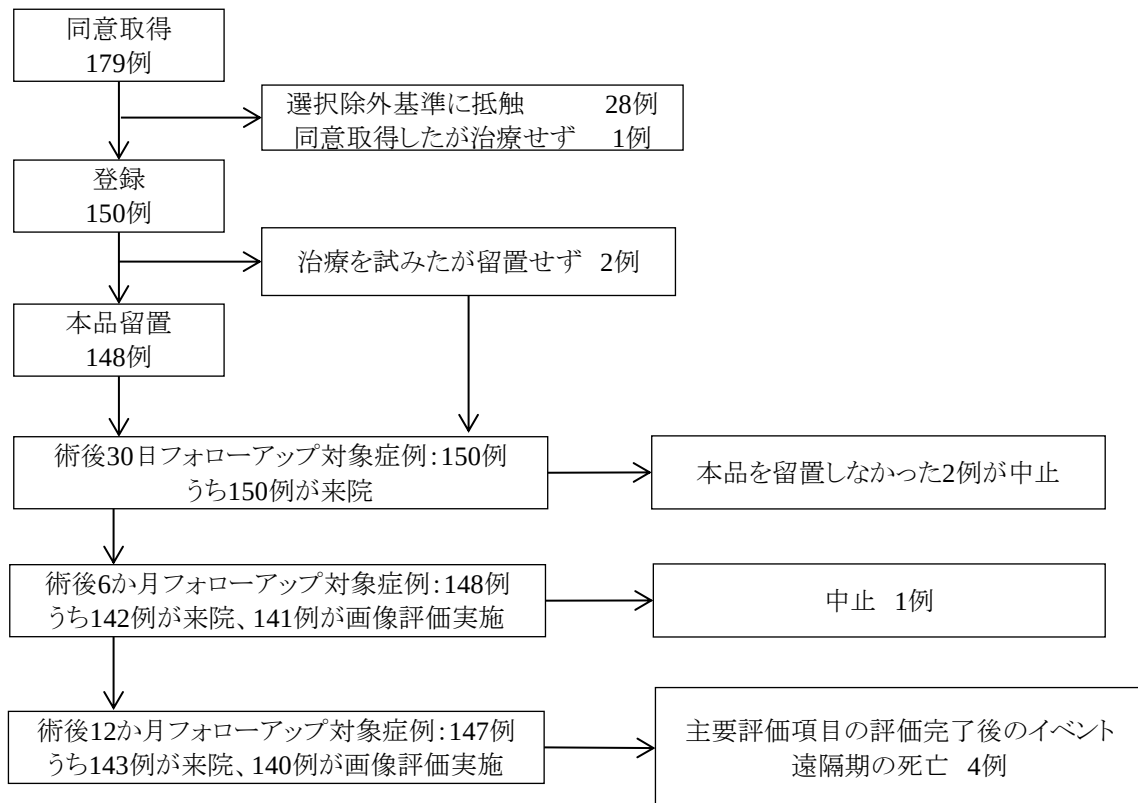


図3 症例の内訳

表8 本臨床試験における患者背景と病変特性

年齢（歳）	平均±標準偏差（最小－最大）	59.0±10.2（29－79）
性別	男性	26.7%（40/150 例）
	女性	73.3%（110/150 例）
人種※	アジア人	3.5%（4/116 例）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	12.1%（14/116 例）
	白人	84.5%（98/116 例）
既往歴	心臓血管/循環器系疾患	70.7%（106/150 例）
	内分泌疾患	20.0%（30/150 例）
	消化管疾患	37.3%（56/150 例）
	泌尿生殖器疾患	24.0%（36/150 例）
	血液・リンパ系疾患	8.0%（12/150 例）
	代謝系疾患	42.7%（64/150 例）
	神経系障害	48.7%（73/150 例）
部位	前交通動脈	26.7%（40/150 例）
	脳底動脈	39.3%（59/150 例）
	内頸動脈	4.0%（6/150 例）

	中大脳動脈	30.0% (45/150 例)
脳動脈瘤径 (mm)	平均±標準偏差 (最小－最大)	6.35±1.55 (3.58－11.40)
ネック径 (mm)	平均±標準偏差 (最小－最大)	4.75±1.13 (2.0－8.2)
ドームネック比	平均±標準偏差 (最小－最大)	1.34±0.25 (1.00－2.00)
神経学的評価	虚血性脳卒中の既往 出血性脳卒中の既往	12.0% (18/150 例) 6.7% (10/150 例)
ベースライン時の NIHSS	0 1 2 3 4 5 6	90.0% (135/150 例) 7.3% (11/150 例) 1.3% (2/150 例) 0% (0/150 例) 0% (0/150 例) 0.7% (1/150 例) 0.7% (1/150 例)
mRS (未破裂瘤)	0 1	80.9% (114/141 例) 19.1% (27/141 例)

※ 人種及び民族的帰属の情報は欧州及びカナダの施設からは取得していない。

表 9 本臨床試験で使用された製品タイプ

品種	使用率 (使用数)
DL	12.8% (19/148 例)
SL	72.3% (107/148 例)
SLS	14.9% (22/148 例)

主たる解析対象集団は、Intend to Treat (ITT) 集団（本品を留置しようとした全ての症例）とされた。脱落や逸脱等により術後 12 か月の評価が欠測した 7 例は、Missing at random (MAR) に分類され、治療に至った症例全てを統計解析に用いることを目的とし多重代入法（Rubin 法）[†]に基づき術後 12 か月の評価が補完された。また、その他の解析として、ITT 集団のうち、試験を完了した症例を Complete Cases (CC) 集団、CC 集団のうち、重大な逸脱がなかった症例を Per Protocol (PP) 集団として解析が行われた。

本臨床試験における主要有効性評価項目は、「術後 12 か月において、追加治療の実施、くも膜下出血の再発及び親血管の閉塞 (>50%) がなく、コアラボ解析で治療対象瘤が完全閉塞した症例の割合」と設定された。また、主要安全性評価項目は、「(1) 術後 30 日以内の死亡（不慮の外因性の死亡を除く）又は重大な脳卒中（NIHSS スコアがベースラインと比較して 4 ポイント以上上昇したもの）、又は (2) 術後 31 日以降 365 日以内の脳神経に起因する死亡又は治療対象瘤と同側に発生した重大な脳卒中のいずれかに該当した症例の割合」とされた。また、副次的有効性評価項目として、「術後 12 か月における治療対象瘤の再発（再

[†] 破裂・未破裂及び血管部位が同一の他の症例の結果を用いて欠測症例を補完した 20 個のデータセットを統合して結果を補完した。

開通又は増大)の割合」が設定された。

主要有効性評価項目に関する性能目標は、脳動脈瘤に対するアシストステントを併用した塞栓術及びバルーンを併用した塞栓術に関する論文(前方循環 454 例/11 報、後方循環 511 例/10 報)から算出された術後 12 か月での閉塞率(■%)に、本臨床試験ではコアラボ判定を採用する点(文献報告では術者判定であり、第三者のコアラボ判定よりも閉塞率が高く報告される傾向があること)を考慮して補正し(閉塞率－コアラボ補正 ■%)、その 95%信頼区間を求め 35%と設定された。また、主要安全性評価項目に関する性能目標は、同様の論文を基に ■%と算出され、より保守的に 20%と設定された。

症例数設計として、主要有効性評価項目については、本品の成績を ■%と見積もり、検出力 ■%、片側有意水準 5%、性能目標 35%と設定した場合、必要症例数は ■例と算出され、脱落率 ■%を考慮した症例数は 150 例であった。また、主要安全性評価項目については、本品の成績を ■%と見積もり、検出力 ■%、片側有意水準 5%、性能目標 20%と設定した場合、必要症例数は ■例と算出され、脱落率 ■%を考慮した症例数は ■例であった。以上を踏まえ、本臨床試験の登録症例数は 150 例と設定された。

(2) 試験結果

本臨床試験の結果、主要有効性評価項目(術後 12 か月における瘤の完全閉塞の達成率)に関する本品群の成績は 54.77% (成功 77 例、不成功 66 例、欠測 7 例) (90%信頼区間下限値 47.97%) であり、事前に設定された性能目標 (35%) を達成した (表 10)。完全閉塞、ネク部残存、不完全閉塞の各割合は表 11 のとおりであった。また、主要安全性評価項目に関する本品群の成績は 0.67% (成功 146 例、不成功 1 例、欠測 3 例) (90%信頼区間の上限値 6.04%) であり、性能目標 (20%) を達成した (表 12)。なお、不成功の 1 例は術後 22 日に発生したくも膜下出血の症例であったが、判定医により治療対象瘤との因果関係は否定されている。

表 10 主要有効性評価項目の性能目標及び本品群の成績

解析対象集団	ITT※1	CC※2	PP※3
完全閉塞した症例の割合	54.77%※4 (成功 77 例、不成功 66 例、 欠測 7 例)	53.85% (77/143 例)	53.85% (77/143 例)
90%信頼区間下限	47.97%	46.63%	46.63%

※1 ITT : 本品を留置しようとした全ての被験者

※2 CC : ITT 集団のうち、術後 12 か月の有効性評価を完了した症例

※3 PP : CC 集団のうち、重大な逸脱がなかった症例

※4 破裂・未破裂及び血管部位が同一の他の症例の結果を用いて欠測症例を補完した 20 個のデータセットを統合して結果を補完した。

表 11 術後 6 か月及び術後 12 か月における治療対象瘤の閉塞度※

	完全閉塞	ネック部残存	不完全閉塞
術後 6 か月	61.70% (87/141 例)	24.82% (35/141 例)	13.48% (19/141 例)
術後 12 か月	57.86% (81/140 例)	31.43% (44/140 例)	10.71% (15/140 例)

※ CC 集団（143 例）のうち、画像評価を得られた症例を対象とした。

表 12 主要安全性評価項目の性能目標及び本品群の成績

解析対象集団	ITT
術後 30 日以内の死亡 術後 31 日以降 365 日以内の脳神経に起因する死亡又は治療対象瘤と同側に発生した重大な脳卒中	0.67% (成功 146 例、不成功 1 例、欠測 3 例)
90%信頼区間上限	6.04%

また、副次有効性評価項目である術後 12 か月における治療対象瘤の再発（再開通又は増大）の割合に関して、治療対象瘤の再発（再開通又は増大）の発生率は 12.6%（18/143 例）であった。治療対象瘤の再発が生じた 18 例のうち 17 例は再開通のみが生じ、治療対象瘤の増大は認められなかったが、残りの 1 例に治療対象瘤の増大が見られた。なお、18 例中 3 例については、観察期間終了後に再治療が実施された。

本臨床試験における手技時間は、本品を本品留置用カテーテルに挿入してから抜去するまでの時間と定義され、平均 20.91 分であった。また、留置時間は本品を本品留置用カテーテルに挿入してから治療対象瘤に留置するまでの時間と定義され、平均 18.04 分であった。なお、放射線照射時間は平均 30.15 分で、吸収線量は平均 2,756.31mGy であった（表 13）。

術後 12 か月までに 33 例 62 件の重篤な有害事象が発生した。最も多く発生した事象は虚血性脳卒中で、6 例 6 件であった。また、術後 30 日以内に発生した機器（又は機器及び手技）との関連がある重篤な有害事象は 4 件あり、虚血性脳卒中、くも膜下出血、一過性脳虚血発作、動脈血栓症であったが、すべて後遺症なく回復した。

表 13 治療手技の時間等

	平均値±標準偏差（最小値，最大値）
留置時間（分）	18.04±20.57（2，210）
手技時間（分）	20.91±21.23（3，215）
放射線照射時間（分）	30.15±15.68（8.9，82.0）
吸収線量（mGy）	2,756.31±2,582.44（78.95，22,746.0）
体重あたりの吸収線量（mGy/kg）	37.20±35.43（1.03，323.51）

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品の有効性及び安全性について

1) 主要評価項目の妥当性について

総合機構は、ワイドネック型分岐部脳動脈瘤に対する本品の有効性及び安全性を評価す

るために、①本品が脳動脈瘤内に安定して維持され、脳動脈瘤が十分に閉塞されることにより、破裂又は再破裂に至らないこと、②本品留置による脳卒中又は神経死の発生リスクが上がらないことを評価する必要があると考える。本臨床試験で設定されている主要評価項目は、脳動脈瘤の閉塞率、並びに脳卒中及び死亡の発生率を含んでいるため受入れ可能と考える。また、主要評価項目の評価期間（術後 12 か月）については、性能目標を設定する際に採用した文献での閉塞率、脳卒中の評価時期はおおむね術後 12 か月の臨床成績であり、既承認の脳動脈瘤治療デバイスの使用実績から脳動脈瘤治療における治療不成功による再治療はおおむね術後 12 か月以内に発生していることから受入れ可能と判断した。

2) 性能目標の妥当性について

申請者は、本臨床試験における性能目標の設定の経緯について以下のとおり説明した。

本臨床試験の主要有効性評価項目に関する性能目標は、前方循環の分岐部、及び後方循環（脳底動脈）のワイドネック型分岐部脳動脈瘤における血管内治療（コイル塞栓術（アシストステント、バルーンアシストを含む）の術後 12 か月における瘤の塞栓状態が造影画像等から客観的に評価されている文献を基に設定した。その結果、前方循環については計 454 例/11 報、後方循環については計 511 例/10 報の術後 12 か月の臨床成績が得られた。また、米国食品医薬品局（以下「FDA」という。）からの要求により、本品と適応が類似し、症例数が比較的多い（約 60-100 例）、コイル塞栓術同士の無作為化試験（XXXXXXXXXX）及びクリッピング術に関する文献⁴⁻⁶についても性能目標の計算に含めた。最終的に採用した文献（26 報）は主に米国での成績であるが、本邦からの報告も 2 報含まれている（表 14、表 15）。なお、標的脳動脈瘤の部位として、内頸動脈末端部、前交通動脈領域、中大脳動脈分岐部、脳底動脈先端部が含まれている（表 14）。

表 14 性能目標の設定に採用した文献における血管部位毎の臨床成績（術後 1 年における完全閉塞した脳動脈瘤の割合）

血管部位	採用した全文献	国内文献 2 報※	本臨床試験結果
脳底動脈先端部	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	58.62%（34/58 例）
内頸動脈末端部			66.67%（4/6 例）
中大脳動脈分岐部			43.90%（18/41 例）
前交通動脈			55.26%（21/38 例）

※ XXXXXXXXXX

表 15 性能目標の設定に採用した文献の概要

著者	標的脳動脈瘤の部位	手技	地域	完全閉塞率
[Redacted Content]				

※

さらに他の文献[Redacted]から、コアラボ評価を行った場合、術者評価と比較して閉塞率が約[Redacted]%低くなると想定されたため、より保守的な値として性能目標を[Redacted]%補正した後に、当該

値の 95%信頼区間の下限値（35%）を性能目標とした。

また、脳血管治療の成績については「Pipeline Flex フローダイバーターシステム」（承認番号 22700BZX00131000）及び「FRED システム」（承認番号 30100BZX00117000）においても、日米での臨床成績の差は認められなかったこと、及び上述の国内文献 2 報についても他の欧米からの文献報告と臨床成績に大きな違いは認められないことから、欧米の文献を中心に設定した性能目標は本邦においても許容されると判断した。

総合機構は、本臨床試験における性能目標は、本邦における既存治療の成績を踏まえても、妥当な数値であることが必要と考える。海外と国内で治療成績に差があるかという観点については、現在提出された 2 報の国内文献のみでは判断は難しいが、他の文献報告の閉塞率との間に大きな違いは見られず、国内外での閉塞率に大きな差分が生じるとは考えにくいことから、これらの文献から性能目標を設定することは妥当と考える。有効性の性能目標値は数値的には 35%と低い値ではあるが、本品は外科手技が困難で、現在アシストステント治療にも苦慮しているワイドネック型の脳動脈瘤を対象に使用されることを踏まえ、妥当であると判断した。安全性の性能目標についても、同様の文献から設定されていること、既承認の脳動脈瘤治療デバイスでも同様に 20%と設定していることを踏まえ、妥当であると判断した。

3) 解析方法の妥当性について

本臨床試験の性能目標の設定において、申請者は上述のとおり、有効性及び安全性を文献 21 報から算出された既存治療成績の両側 95%信頼区間下限値から設定しているが、本臨床試験の解析においては両側 90%信頼区間下限値を算出し、事前に設定した性能目標を満たすかを検証した。

本来であれば、条件を揃えるために、性能目標と臨床試験での解析方法に採用する信頼区間は同じ設定にする必要があるが、申請者は FDA との相談を踏まえ、両側 95%信頼区間で解析する場合には必要な症例数が増加し、患者の登録期間が 3 か月から 10 か月程度延長すること、ワイドネック型分岐部脳動脈瘤に特化したデバイスがなく、本品を可能な限り早く医療現場に提供する必要があること等も踏まえて両側 90%信頼区間で評価を行うことにしたと説明した。また、追加の解析ではあるが、本臨床試験結果を両側 95%信頼区間で解析した場合でも、性能目標を達成している旨説明した（表 16）。

表 16 信頼区間別の本臨床試験成績の解析結果

信頼区間	両側 90%	両側 95%	性能目標
有効性（下限）	47.97%	46.67%	35%
安全性（上限）	6.04%	7.07%	20%

総合機構は、本臨床試験の解析方法については、両側 90%信頼区間で評価が行われていることについて、適切な設定であったかの判断は困難と考える。また、追加の解析はあくまでも臨床試験終了後の解析である。しかしながら、本品の対象が外科治療困難な患者であること、ワイドネック型分岐部脳動脈瘤に特化したデバイスがなく本品の医療ニーズが高いこと、追加解析ではあるが、両側 95%信頼区間で解析した場合でも、性能目標を達成したことが確認できたため、本臨床試験結果を受け入れることは可能と判断した。

4) 海外臨床試験成績により、本品の国内における有効性及び安全性を評価する妥当性について

申請者は、本臨床試験の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について以下のとおり説明した。

本臨床試験における被験者背景、医療環境及び治療成績の差を比較することによってその外挿性を確認した。被験者背景については本邦及び欧米において脳動脈瘤全体の被験者背景に大きな違いは見られなかった^{31,32}。また、医療環境差について、本品の治療手技は、コイル塞栓術等の一般的な脳動脈瘤に対する血管内治療と大きく異なるものではなく、併用機器や手技は本邦と欧米で大きく異なるものではない。したがって、本邦においても海外と同様に治療手技を実施可能であると考えた。サイズ選択等本品特有の手技については、十分なトレーニングを実施することで、本品の有効性及び安全性を十分に担保できると判断した。また、抗血小板薬は本邦と欧米では使用できる薬剤が一部異なるが、本品は脳動脈瘤内に留置する塞栓デバイスであり、血栓塞栓性事象の発生リスクはコイル塞栓術と大きく異なるものではなく、本臨床試験においても、使用されていた抗血小板薬は本邦でも使用される抗血小板薬であることから、本邦と欧米における抗血小板薬の違いは本臨床試験の評価に影響を与えることはないと考ええる。

総合機構は、申請者の説明はおおむね妥当であると考ええる。以下の事項を踏まえ、国内臨床試験を実施せずとも、日本人患者集団における本品の評価を行うことは可能と判断した。

- ① 脳動脈瘤全体の患者背景等の内的要因及び脳動脈瘤の治療方法、抗血小板療法、周術期管理等の外的要因について、国内外差が大きいこと。
- ② 日本人は欧米人と比較して、体格及び血管径が小さいことが懸念されるが、本品の使用においては、標準的な血管内治療におけるマイクロカテーテルと同等の大きさのものをを使用するため、アプローチ血管径について本品特有の懸念はないこと。
- ③ 本品のサイズ選択等、本品特有の手技については十分なトレーニングを実施することで、本品の有効性及び安全性を担保できると考えられること。

5) 本品の有効性及び安全性について

総合機構は、本臨床試験の性能目標は本邦の臨床状況から設定されたものではないが、数

値としては、本品が外科手技が困難で、現在アシストステント治療にも苦慮しているワイドネック型の脳動脈瘤を対象に使用されることを踏まえて受入れ可能であると判断した。臨床試験の結果、有効性、安全性ともに設定された性能目標を達成しており、本臨床試験に組み入れられた集団に対して、既存治療と同等の有効性及び安全性を有していることは確認できたと考える。完全閉塞率は 54.77%ではあったが、本品は中心部がくぼんでいる形状であることから（図 2）ネック部血流が残存しやすく、完全閉塞率が低かったものとする。ネック部残存を除く不完全閉塞率は術後 6 か月で 13.48%、術後 12 か月で 10.71%であり、一般的にネック部が残存していても、動脈瘤内への血流が認められない場合は破裂のリスクが増加するものではないと考えられている³³ことから、当該試験結果は許容可能な数字と判断した（表 11）。術後 6 か月時点において完全閉塞は得られなかった症例について 12 か月の時点で閉塞度は進行している傾向が観察された。不完全閉塞となった症例についても、12 か月までの観察期間において破裂した症例はないことから本臨床試験において有効性及び安全性が確認されたとする。

また、本臨床試験成績は、少なくとも本邦で実施された分岐部脳動脈瘤の血管内治療に関する文献報告との点推定値の比較において、同等の成績であった（表 14）。術後 180 日以内の死亡や重度脳卒中も発生していないことも踏まえ、本臨床試験で対象となった分岐部脳動脈瘤に対する本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。12 か月以降の長期成績については、後述する使用成績調査において引き続き確認を行っていく必要があると考える。

なお、本臨床試験で使用された SL タイプと DL タイプではメッシュ構造が一重か二重かの差があるが、脳動脈瘤ネック部における金属被覆率が同程度であることから、本臨床試験により、申請品目の評価は可能と判断した。

（2） 本品の適応（破裂脳動脈瘤）について

本臨床試験において、9 例の破裂脳動脈瘤（破裂から 60 日以内）に対して本品が使用された。破裂脳動脈瘤に対する成績は表 17 のとおりである。また、本臨床試験における抗血小板薬の服薬状況を表 18 に示す。

表 17 破裂脳動脈瘤に対する成績

	完全閉塞	ネック部残存	不完全閉塞
術後 6 か月	75.0% (6/8 例)	25.0% (2/8 例)	0% (0/8 例)
術後 12 か月	62.5% (5/8 例)	37.5% (3/8 例)	0% (0/8 例)

※ 1 例はフォローアップ未来院

表 18 本臨床試験における抗血小板薬の服薬状況

	未破裂脳動脈瘤（141 例）			破裂脳動脈瘤（9 例）		
剤数	2 剤以上	1 剤	0 剤	2 剤以上	1 剤	0 剤
術前日	62.4% (88/141 例)	28.4% (40/141 例)	9.2% (13/141 例)	0.0% (0/9 例)	22.2% (2/9 例)	77.8% (7/9 例)
術後 30 日	37.0% (51/138 例)	51.4% (71/138 例)	11.6% (16/138 例)	11.1% (1/9 例)	55.6% (5/9 例)	33.3% (3/9 例)
術後 180 日	12.5% (17/136 例)	59.6% (81/136 例)	27.9% (38/136 例)	12.5% (1/8 例)	50.0% (4/8 例)	37.5% (3/8 例)
術後 365 日	9.7% (9/93 例)	46.2% (43/93 例)	44.1% (41/93 例)	0.0% (0/4 例)	75.0% (3/4 例)	25.0% (1/4 例)

破裂脳動脈瘤症例においては、術前は 9 例中 7 例で抗血小板薬が使用されていなかった。一方、術後は過半数の症例で抗血小板薬が使用されていたが、2 剤以上使用されていた症例は 1 例のみであった。なお、使用された薬剤はアスピリンが大多数であり、2 剤使用する場合はアスピリンに加えて、主としてクロピドグレル、チカグレロル、又はプラスグレルが使用された。

申請者は、本品の適応に破裂脳動脈瘤を含める妥当性と推奨される抗血小板療法について以下のように説明した。

本臨床試験での破裂脳動脈瘤症例の例数は限られているが、比較的軽度なくも膜下出血の患者に対しては良好な有効性及び安全性を示している。また、文献報告³⁴においても、重症くも膜下出血の患者に対して、既存治療と比較し良好な有効性及び安全性を示していることから、本品の適応に破裂脳動脈瘤を含めることは妥当であると考ええる。

さらに、申請者は、破裂脳動脈瘤における本品の有効性及び安全性を評価するために、本臨床試験の他に欧州で行われた市販後臨床試験である WEB CAST study、FRENCH OBSERVATORY Study 及び WEB CAST 2 Study に関する資料を参考資料として提出し、計 14 例の破裂脳動脈瘤に対して本品が使用された成績を示した。また、欧州において破裂脳動脈瘤を対象として実施された、前向き多施設共同臨床試験である CLARYS 試験に関する資料を提出した。CLARYS 試験では、破裂脳動脈瘤 56 症例に本品が留置され、主要評価である術後 1 か月における治療対象瘤の再出血はみられず、転帰不良例の割合（術前に mRS が 2 以下の被験者は術後に mRS3 以上となった症例、又は術前に mRS3 以上の被験者は mRS が 1 以上悪化した症例）は 15%、死亡率は 1.7%（術前のくも膜下出血に伴う血管攣縮）であった。一方で、本邦における破裂脳動脈瘤の治療は海外における治療と同様で、主に開頭クリッピング手術と血管内コイル塞栓術が適用される。本邦における血管内コイル塞栓術の治療成績は退院時における mRS が 2 以下の転帰良好例は全体の 53.9%、死亡率は 18.2%と報告されている³⁵。以上より、本品の安全性は既存治療法と比較しても十分に高く、本品を破裂瘤に適用することは臨床上のベネフィットが高く妥当である旨説明した。

また、申請者は、本邦では脳血管内治療における抗血小板薬の使用について画一的なコン

センサスは得られておらず、実臨床においては患者の状態に基づき、医師が個別に判断しながら抗血小板薬を使用しているのが現状であると説明した。そのため、本品についても特定の抗血小板療法を推奨することは行わない予定である。

総合機構は、破裂脳動脈瘤は未破裂脳動脈瘤と比較して再破裂、再出血のリスクが高まる懸念、及び本品を使用することで脳動脈瘤の血栓化が遅れる懸念があると考ええる。

しかしながら、本臨床試験においては破裂脳動脈瘤症例において不完全閉塞症例はなく、再破裂・再出血は発生していない。当該症例の血管造影画像を確認したところ、瘤内に血流が残存していないことから、再破裂及び再出血のリスクは低く、本品をコイル治療と同様に使用可能であると判断した。

また、本臨床試験では9例と少ない症例数ではあるが、破裂脳動脈瘤症例に対して、本邦において報告されている成績よりも良好な傾向の成績が示され、申請者が提示したCLARYS 試験からも同様の傾向が裏付けられた。破裂脳動脈瘤症例に対しては、有効な治療法も確立されていないことから、本品の破裂脳動脈瘤症例に対する臨床上のベネフィットはリスクを上回ると判断し、本品の適応に含めることは妥当と判断した。

破裂脳動脈瘤が未破裂脳動脈瘤と比較して再破裂、再出血しやすい点や血栓化が遅延する懸念については、併用すべき抗血小板療法の内容が術後の成績に大きく影響すると考える。申請者は、本邦において確立された抗血小板療法がないため、特定の抗血小板療法を推奨することは行わない予定と説明している。

総合機構は、欧米においても本品使用時の適切な抗血小板療法に関するエビデンスは確立されておらず、またアシストステント治療をはじめとする脳血管内治療デバイス治療における抗血小板療法は各施設で異なっており、現時点で特定の抗血小板療法を推奨することは困難と考える。そのため、海外での抗血小板療法の内容について添付文書及びトレーニング時に情報提供するとともに、抗血小板療法について情報収集を行い、必要に応じて医療現場へ情報提供を行うことが重要と考える。

以上を踏まえ、臨床試験での症例数が限られていること及び抗血小板療法の妥当性等の確認を行う必要があることから、後述する使用成績調査において引き続き確認を行う必要があると判断した。

(3) サイズ選択について

本臨床試験において、150例の患者に対して計211本の本品が患者体内に挿入された。これらのうち56本が体内に挿入されたが、サイズ選択が適切でなかったため、術者の判断によって留置がなされず回収され、その後、より適切なサイズの本品に交換し、留置がなされた。これらの事象は留置不成功とは取り扱われず、最終的に本品が留置された症例は留置成功とされた。なお、サイズの交換に伴う有害事象の発生はなかった。

申請者は、サイズ不適が発生した理由及び当該事象への対策について以下のように説明

した。

本臨床試験では、サイズを変更して再挿入が行われた症例のうち、多くの症例においてより小さい品種が最終的に留置されていることから、サイズ不適となった理由の多くが最初を選択された品種が「大きかった」ことによるものと考ええる。本品のトレーニングとして、座学及びハンズオントレーニングに加え、プロクター医師による予定症例の造影画像を用いた術前指導、社内認定スペシャリストによる立合いを予定しており、これらの対策を講ずることで適切なサイズ選択が可能となると考える。なお、米国においては、サイズ不適による再挿入が 20%程度発生しているが、これは留置が容易ではない形状や部位の脳動脈瘤が一定数存在しており、そのような脳動脈瘤においては、本品を実際に脳動脈瘤に挿入して留置状況を確認しながらより適切なサイズ選択を実施することで、安全かつ有効な治療が可能となっていると考える。

総合機構は、本品のサイズ選択は本品を使用する上で重要であり、使用者に対する適切なトレーニングは必須であると考ええる。導入初期においては、本臨床試験及び海外での使用状況を適切にトレーニング時に周知する必要があるため、申請者の予定するトレーニングで一定の対策は可能と判断した。加えて、本邦での本品の使用状況に応じて追加のトレーニングやサイズ選択に関する実地での指導を行う必要があると判断し、申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

(4) 市販後の安全対策について

申請者は、本品の使用者に対し、表 19 に示すトレーニングを実施することを予定している。トレーニング内容については日本脳神経血管内治療学会と協力してとりまとめる旨、さらに、同学会とともにワイドネック型分岐部脳動脈瘤用デバイスの適正使用指針を作成予定である旨説明した。

表 19 主なトレーニングの概要

座学	本品の製品概要/特徴、操作方法（サイズ選択/留置の方法等）、使用上の注意等の理解 海外臨床試験データのレビュー、症例レビュー
ハンズオン	実製品を用いて、模擬脳動脈瘤を有する血管モデルにて操作方法の理解と習得を図る
プロクター医師によるサポート	プロクター医師によるサポートのもと、複数症例を実施

総合機構は、本品の留置方法は既存のアシストステントと同様であるが、治療対象となる脳動脈瘤の形状等に合わせて適切なサイズを選択する必要があると考える。提出されたトレーニングプログラムは講義セッションと実技セッションから成り、本品に対する理解度や手技の技術を習得する上でおおむね問題ないと判断した。上述の (3) サイズ選択についての議論を踏まえ、サイズ選択に関するトレーニングについて重点的に実施するよう指示

し、申請者は了承した。

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

総合機構は、本品の臨床試験は海外のみで行われていることから、本邦において、以下の内容を使用成績調査にて確認する必要があると考える。

① サイズ選択を含めた、本品の市販後の適正使用状況

② 破裂脳動脈瘤に使用した際の安全性、ネック部が残存することによる長期安全性等

なお、前項「(2) 本品の適応（破裂脳動脈瘤）について」における議論を踏まえ、破裂脳動脈瘤についても一定数調査に組み入れるよう申請者へ指示した。

申請者から提出された使用成績調査計画書（案）の概要を表 20 に示す。

表 20 使用成績調査計画書（案）の概要

期間	登録期間	3 年
	観察期間	3 年
	準備・解析期間	1 年
評価項目	・ 「標的脳動脈瘤の完全閉塞、親血管の開存（狭窄率 ≤50%）および再治療なし」の頭蓋内脳動脈瘤の割合 ・ 標的脳動脈瘤の完全閉塞率 ・ 脳神経に係る重篤な血栓塞栓性事象又は出血性事象の発生率 ・ 脳神経に起因する死亡又は同側の重大脳卒中の発生率 ・ 脳神経に起因する死亡の発生率 ・ 同側の重大脳卒中の発生率 ・ 標的脳動脈瘤の再治療率 ・ 抗血小板療法（1 剤、2 剤、3 剤）の実施率、抗凝固療法の実施状況 ・ 本品との因果関係が否定できない有害事象/不具合とその発生率 ・ 留置成功率 ・ サイズ選択の適切性	
目標症例数	未破裂脳動脈瘤 100 例 破裂脳動脈瘤 25 例	

目標症例数について、未破裂脳動脈瘤については、
であったことから、
として 100 例と設定された。破裂脳動脈瘤については、
ことから、
とし 25 例と設定された。なお、調査期間及び調査項目については、本品と同様の原理で脳動脈瘤を治療するフローダイバーターの観察期間や調査項目と同等の内容が設定された。

以上を踏まえ、総合機構は、申請者が提示した使用成績調査計画案は妥当と判断した。

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 日付け薬食発 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>

総合機構は、本品を使用する際は、本品の形状、構造及び使用方法を十分理解した医師によって使用されることが重要であるため、使用者及びトレーニングに関する条件を設定した適正使用指針を遵守して本品を使用する旨、添付文書上で注意喚起するよう申請者に指示した。また、上述するへ項（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) 本品の適応（破裂脳動脈瘤）について」、「(3) サイズ選択について」及び「(4) 市販後の安全対策について」で述べるように、海外で実施されている抗血小板療法の情報提供及び適切なサイズ選択がなされるよう注意喚起を行うよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

総合機構は、以上を踏まえ、添付文書の記載内容については、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

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、前方循環系又は後方循環系の分岐部に位置するワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満と定義）の脳動脈瘤を塞栓する目的で使用される中心循環系血管内塞栓促進用補綴材である。本品は、留置部を脳動脈瘤内に展開・留置することにより脳動脈瘤ネック部を塞ぎ、脳動脈瘤内への血液流入を阻害することで、瘤内の血栓形成を促す医療機器である。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、(2) 本品の製造販売後安全対策についてであり、専門協議で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

本品をワイドネック型分岐部脳動脈瘤に用いた際の有効性及び安全性を確認することを目的として実施された臨床試験の結果、本品の主要有効性評価項目に関する成績は 54.77%（成功 77 例、不成功 66 例、欠測 7 例）（90%信頼区間下限値 47.97%）であり、事前に設定された性能目標（35%）を達成した。

本品の主要安全性評価項目に関する成績は 0.67%（成功 146 例、不成功 1 例、欠測 3 例）（90%信頼区間上限値 6.04%）であり、性能目標（20%）を達成した。また、術後 180 日以内の死亡や重度脳卒中も発生していないことも踏まえ、提出された資料より、本臨床試験で対象となった分岐部瘤に対する本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

本品を使用する際の脳動脈瘤へのカテーテル挿入手技は、既存のコイル治療において行われている手技と大きな差分はないが、本品のサイズ選択及び本品を使用する脳動脈瘤の選択に際しては、本品の形状、構造及び使用方法を理解した上で、適切に用いることが必要である。したがって、本品を安全かつ有効に使用するためには、適切なトレーニングの実施が重要と判断した。本品については、適正使用指針が策定される予定であり、その中で製品トレーニングが義務づけられることから、申請者の予定する製造販売後安全対策は妥当と判断し、承認条件 1 を付すこととした。

さらに、上述の安全対策の充足性及び安全対策を踏まえた本邦の実臨床における成績を確認することを目的として、使用成績評価を実施する必要があると考え、調査期間は 7 年（準備・解析期間 1 年、登録期間 3 年、追跡調査期間 3 年）とすることが妥当と判断し、承認条件 2 を付すこととした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、一部の記載整備を行った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、前方循環系又は後方循環系の分岐部に位置するワイドネック型（ネック部が 4 mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満と定義）の頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療に使用される。

承認条件

1. 脳動脈瘤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、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. McDougall, C. G., et al. (2014) . Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35 (5) ,935-942.
2. Hetts, S. W., et al. (2013). "Stent-Assisted Coiling versus Coiling Alone in Unruptured Intracranial Aneurysms in the Matrix and Platinum Science Trial: Safety, Efficacy, and Mid-Term Outcomes." *AJNR Am J Neuroradiol*.
3. Molyneux, A. J., A. Clarke, et al. (2012) . "Cerecyte coil trial: angiographic outcomes of a prospective randomized trial comparing endovascular coiling of cerebral aneurysms with either cerecyte or bare platinum coils." *Stroke; a journal of cerebral circulation* 43 (10) : 2544-2550.
4. Dammann, P., et al. (2014). "Outcome for unruptured middle cerebral artery aneurysm treatment: surgical and endovascular approach in a single center." *Neurosurgery*, 174-184
5. Jin, S. C., et al. (2009). "Analysis of Clinical and Radiological Outcomes in Microsurgical and Endovascular Treatment of Basilar Apex Aneurysms." *Journal of Korean Neurosurgery* 45: 224-230.
6. Molyneux, A., et al. (2002). "International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial." *Lancet* 360:1267-1274.
7. Kawanabe, Y., A. Sadato, et al. (2001) . "Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: correlation between coil packing density and coil compaction." *Acta neurochirurgica* 143 (5) : 451-455.
8. Oishi, H., et al. (2012) . "Endovascular therapy of internal carotid artery bifurcation aneurysms." *Journal of neurointerventional surgery* 0: 1-5 2015
9. Alurkar, A., L. S. Karanam, et al. (2012). "Stent-assisted coiling in ruptured wide-necked aneurysms: A single-center analysis." *Surgical neurology international* 3: 131.
10. De Keukeleire, K., P. Vanlangenhove, et al. (2008). "Evaluation of a Neck-Bridge Device to Assist Endovascular Treatment of Wide-Neck Aneurysms of the Anterior Circulation." *American Journal of Neuroradiology* 29(1): 73-78.
11. Fields, J. D., L. Brambrink, et al. (2013). "Stent assisted coil embolization of unruptured middle cerebral artery aneurysms." *Journal of neurointerventional surgery* 5(1): 15-19. (was published online ahead of print on 12 December 2011 and is cited on the Effectiveness spreadsheet with the year 2011).
12. Iijima, A., M. Pötter, et al. (2005). "Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms." *Radiology* 237(2): 611-619.
13. Jin, S. C., O. K. Kwon, et al. (2013). "Simple coiling using single or multiple catheters without balloons or stents in middle cerebral artery bifurcation aneurysms." *Neuroradiology* 55(3): 321-326.
14. Lee, J. H., et al. (2008). "Coiling of Middle Cerebral Artery Bifurcation Aneurysms: Clinical and Angiographic Outcomes." *Korean Journal of Cerebrovascular Surgery* 10(3): 411-418.
15. Quadros, R. S., S. Gallas, et al. (2007). "Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms as first option: a single center experience of 92 aneurysms." *AJNR. American journal of neuroradiology* 28(8): 1567-1572.
16. Raslan, M. A., et al. (2011). "Incidental Anterior Communicating Artery Aneurysms: Long-term Clinical and Angiographic Follow-up." *Neurosurgery* 69(1): 865-875.
17. Suzuki, S., S. Tateshima, et al. (2009). "Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with detachable coils: angiographic and clinical outcomes in 115 consecutive patients." *Neurosurgery* 64(5): 876-888; discussion 888-879.
18. Vendrell, J. F., V. Costalat, et al. (2011). "Stent-assisted coiling of complex middle cere

- bral artery aneurysms: initial and midterm results." *AJNR. American journal of neuroradiology* 32(2): 259-263.
19. Blackburn, S. L., Y. Kadkhodayan, et al. (2013). "Treatment of basilar tip aneurysms with horizontal PCA to PCA stent-assisted coiling: case series." *Journal of neurointerventional surgery* 5(3): 212-216.
 20. Chalouhi, N., P. Jabbour, et al. (2012). "Safety and efficacy of endovascular treatment of basilar tip aneurysms by coiling with and without stent assistance: a review of 235 cases." *Neurosurgery* 71(4): 785-794.
 21. Henkes, H., S. Fischer, et al. (2005). "Angiographic and clinical results in 316 coil-treated basilar artery bifurcation aneurysms." *Journal of neurosurgery* 103(6): 990-999.
 22. Lodi, Y. M., J. G. Latorre, et al. (2012). "Stent assisted coiling of the ruptured wide necked intracranial aneurysm." *Journal of neurointerventional surgery* 4(4): 281-286.(was published online ahead of print on 18 July 2011 and is cited on the Effectiveness spread sheet with the year 2011).
 23. Mordasini, P., G. Schroth, et al. (2005). "Endovascular treatment of posterior circulation cerebral aneurysms by using Guglielmi detachable coils: a 10-year single-center experience with special regard to technical development." *AJNR. American journal of neuroradiology* 26(7): 1732-1738.
 24. Raymond, J., F. Guilbert, et al. (2001). "Neck-bridge device for endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms: initial experience." *Radiology* 221(2): 318-326.
 25. Spiotta, M. A., et al. (2011). "Mid-term Results of Endovascular Coiling of Wide-Necked Aneurysms Using Double Stents in a Y Configuration." *Neurosurgery* 69(2): 1000-1008.
 26. Tateshima, S., Y. Murayama, et al. (2000). "Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using Guglielmi detachable coils: anatomic and clinical outcomes in 73 patients from a single institution." *Neurosurgery* 47(6): 1332-1339; discussion 1339-1342.
 27. Vallee, J. N., A. Aymard, et al. (2003). "Endovascular treatment of basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: predictors of immediate and long-term results with multivariate analysis 6-year experience." *Radiology* 226(3): 867-879.
 28. Rezek, R. K., et al. (2014). "Differences in the Angiographic Evaluation of Coiled Cerebral Aneurysms between a Core Laboratory Reader and Operators: Results of the Cerecylte Coil Trial." *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 124-27.
 29. Rezek, R. K., et al. (2013). "Effect of Core Laboratory and Multiple-Reader Interpretation of Angiographic Images on Follow-Up Outcomes of Coiled Cerebral Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis." *AJNR Am J Neuroradiol*: 1-5.
 30. Taki, W., et al. (2013). "Importance of independent evaluation of initial anatomic results after endovascular coiling for ruptured cerebral aneurysms." *J Clin Neuroscience*: 20: 527-531.
 31. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment (9)
 32. UCAS Japan
 33. Jildaz Caroff , et al. (2014) Woven Endobridge (WEB) Device for endovascular treatment of ruptured intracranial wide-neck aneurysms: a single-center experience, *Neuroradiology* 56:755–761
 34. W.J. van Rooij. , et al. (2016) WEB Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms. : *AJNR Am J Neuroradiol* 37:1679–83.
 35. 脳卒中データバンク 2015
 36. R.S. Bechan, et al. (2016) Stent-Assisted Coil Embolization of Intracranial Aneurysms: Complications in Acutely Ruptured versus Unruptured Aneurysms, *American Journal of Neuroradiology*, 37 (3) 502-507