

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 気管支用バルブ（新設）
[販 売 名] Zephyr 気管支バルブシステム
[申 請 者] Pulmonx Corporation
[選任製造販売業者] 有限会社プライムファイン
[申 請 日] 令和 3 年 12 月 16 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 4 年 10 月 3 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、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 6 年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. COPD の病態に応じた適切な治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、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. 関連学会により作成された適正使用指針を周知し、医師に対する講習の実施等、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 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。
4. 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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

令和4年9月7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 07 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称]: 気管支用バルブ (新設予定)
- [販 売 名]: Zephyr 気管支バルブシステム
- [申 請 者]: Pulmonx Corporation
- [選任製造販売業者]: 有限会社プライムファイン
- [申 請 年 月 日]: 令和3年12月16日
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和4年9月7日

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称]: 気管支用バルブ (新設予定)
- [販 売 名]: Zephyr 気管支バルブシステム
- [申 請 者]: Pulmonx Corporation
- [選任製造販売業者]: 有限会社プライムファイン
- [申 請 年 月 日]: 令和3年12月16日

【審査結果】

「Zephyr 気管支バルブシステム」(以下「本品」という。)は、至適な非侵襲的治療法を受けている、高度の肺気腫及び過膨張を伴う重症の慢性閉塞性肺疾患(以下「COPD」という。)患者のうち、生理学的検査により、隣接する肺葉間の側副換気がほとんど又は全くないことが確認された患者に使用される気管支用バルブである。本品は、ニチノール製の自己拡張型リテーナー及びシリコン膜から構成される一方向弁(以下「バルブ」という。)であり、気管支鏡を通じ、専用のカテーテル(以下「留置カテーテル」という。)を用いて標的肺葉に通じる気管支に複数個留置される。過膨張肺葉への空気の流入を遮断し、過膨張肺葉にある空気を排出することで、標的肺葉の肺容量を減少させるデバイスである。

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、性能並びに使用方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、不均一な気腫性病変を有する患者に対する本品を用いた気管支鏡的肺容量減量術(以下「BLVR」という。)の安全性及び有効性について、標準治療(外科的療法を除く COPD に対する標準治療)を受けた被験者を対照として比較評価することを目的に、海外 24 施設で実施された前向き多施設共同無作為化比較対照試験(以下「LIBERATE 試験」という。)の成績に関する資料が提出された。LIBERATE 試験の主要有効性評価項目「手技後 1 年時点で、努力呼気 1 秒量(以下「FEV1」という。)が 15%以上改善した被験者の割合」は、本品群で 47.7%(成功 57 例、不成功 58 例、欠測 13 例)であり、標準治療を行った対照群の成績(16.8%(成功 10 例、不成功 49 例、欠測 5 例))に対する優越性が検証された。また、均一な気腫性病変を有する重症の COPD 患者を対象とした、前向き多施設共同無作為化比較対照試験である IMPACT 試験の成績においては、LIBERATE 試験を補完する結果が得られた。

現在、本邦における COPD の治療は、禁煙指導、薬物療法、呼吸リハビリテーション、酸素療法及び換気補助療法に加え、全身の合併症に対する医療管理が包括的に行われている。最大限の内科的治療にもかかわらず十分な治療効果が見られない場合や、呼吸困難で日常生活に大きな支

障がある症例には、これまで外科的肺容量減量術（以下「LVRS」という。）の実施が検討されていたが、この治療は外科的手技であり侵襲度が高い。本品は肺容量減量術を経内視鏡的に可能とするデバイスであることから、これまで LVRS の対象となった患者にとって、非外科的療法を検討し講じた後の、LVRS 実施前の治療選択肢となり得る治療法である。また、LVRS が困難な患者も存在しており、LIBERATE 試験及び IMPACT 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高いと判断した。

本品の適正使用のためには、患者選択及びバルブ留置後の有害事象に対する対応を適切に行う必要があり、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、承認後の使用成績調査により本邦での実臨床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。

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、気管支内に留置し標的とする肺葉への気流を制限する一方弁である。至適非侵襲的治療を受けている、高度の肺気腫及び過膨張を伴う重症 COPD 患者のうち、生理学的検査により隣接する肺葉間の側副換気がほとんど又は全くないことが確認され、気管支鏡的治療が実施可能な 18 歳以上の患者に使用される。

<承認条件>

1. COPD の病態に応じた適切な治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、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. 関連学会により作成された適正使用指針を周知し、医師に対する講習の実施等、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 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。
4. 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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

令和4年9月7日

審議品目

- [類 別]: 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称]: 気管支用バルブ (新設予定)
[販売名]: Zephyr 気管支バルブシステム
[申請者]: Pulmonx Corporation
[選任製造販売業者]: 有限会社プライムファイン
[申請年月日]: 令和3年12月16日
[申請時の使用目的]: 本品は、至適非侵襲的治療法を受けた、専用機器を用いて測定された側副換気が殆ど又は全くない、肺領域の重症肺気腫に関連した、過膨張を伴う18歳以上の患者の気管支鏡的治療に適用される。

[目次]

1. 審議品目の概要.....	6
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要.....	7
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	7
ロ. 仕様の設定に関する資料.....	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.....	14
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.....	44
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...	45
4. 総合評価.....	45

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
BLVR	Bronchoscopic Lung Volume Reduction 気管支鏡的肺容量減量術
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease 慢性閉塞性肺疾患
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second 努力呼気一秒量
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
LVRS	Lung Volume Reduction Surgery 外科的肺容量減量術
mMRC	Modified Medical Research Council 息切れスケール質問票
RV	Residual Volume 残気量
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire COPD における疾患特異的な健康関連 QOL 評価尺度
TLC	Total Lung Capacity 全肺気量

1. 審議品目の概要

「Zephyr 気管支バルブシステム」(以下「本品」という。)は、ニチノール製の自己拡張型リテーナー及びシリコン膜から構成される一方向弁(以下「バルブ」という。)であり、気管支鏡を通じ、専用のカテーテル(以下「留置カテーテル」という。)を用いて気管支に留置される(図1～図3)。バルブはELシステム(以下「ELS」という。)に格納されており、術前にカテーテルに装填して使用する。バルブは、留置対象となる気管支内径の大きさに応じた2種類、気管支に密着する「リテーナーシール部」と呼ばれる部位の長さが異なる2種類の計4種類の製品バリエーション(以下、それぞれを「4.0」「4.0 LP」「5.5」「5.5 LP」という。)を有する(表1)。

本品は、慢性閉塞性肺疾患(以下「COPD」という。)の1形態である重症肺気腫のうち、過膨張を伴い、隣接する肺葉間の側副換気がほとんど又は全くないことが確認された患者に使用される。過膨張肺葉への空気の流入を遮断し、過膨張肺葉にある空気を排出することで、標的肺葉の肺容量を減少させ、同側の隣接する肺葉組織が拡張できるようにする肺容量減量術に用いられるデバイスである。

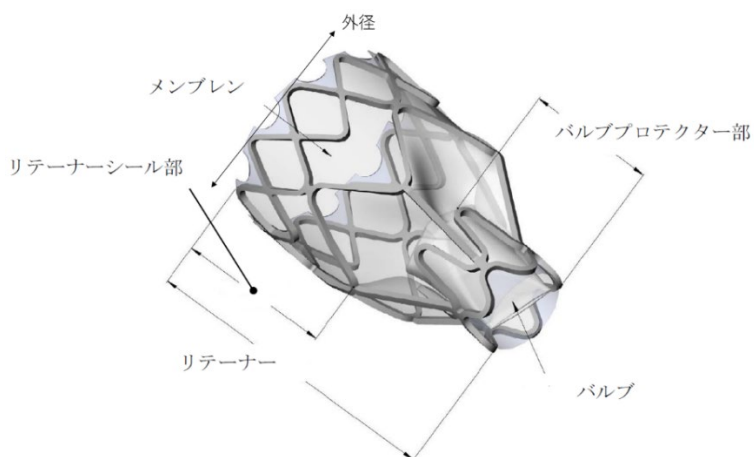


図1 留置バルブ

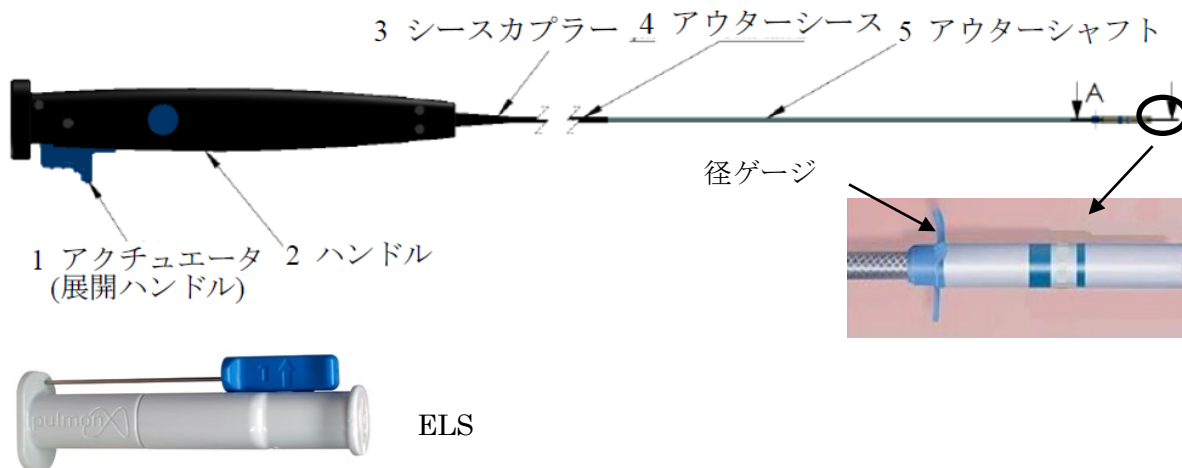


図2 ELS、留置用の専用カテーテル及び先端拡大図

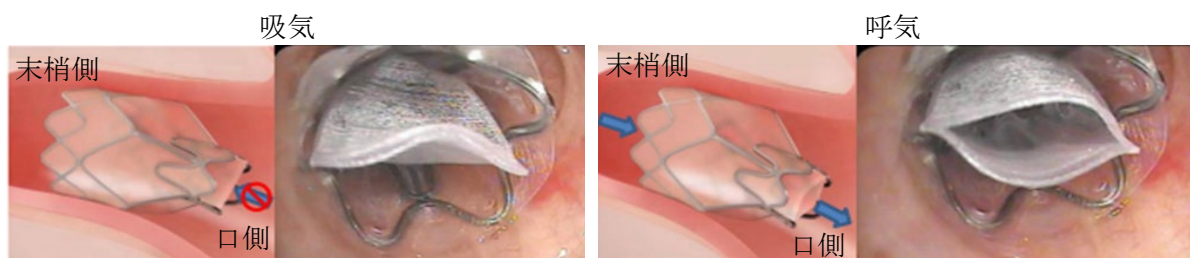


図3 吸気と呼気でのバルブの状態

表1 製品バリエーション

品番	対応する気管支内径	外径		リテーナーシール部の長さ		リテーナーの長さ	
4.0	4.0～7.0 mm	8.05	mm	6.85	mm	11.60	mm
4.0 LP		8.00	mm	5.15	mm	9.82	mm
5.5	5.5～8.5 mm	9.67	mm	8.02	mm	13.25	mm
5.5 LP		9.67	mm	5.84	mm	10.99	mm

(標準値±公差で示す。)

本品の治療対象は肺葉単位である。事前に撮像した CT 画像を用いて肺気腫の程度の評価を行い、バルブの留置直前に使用する「Chartis 肺機能評価システム (カテーテル)」(本品と同時に申請。受付番号 [REDACTED]) 及び「Chartis 肺機能評価システム (コンソール)」(本品と同時に申請。受付番号 [REDACTED]) (以下2品目を合わせて「Chartis システム」という。)を用いて、肺葉間の側副換気の有無を確認し、標的肺葉を決定する。

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

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

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

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

本邦及び海外における COPD の治療は、禁煙指導、薬物療法、呼吸リハビリテーション、酸素療法及び換気補助療法に加え、全身の合併症に対する医療管理が包括的に行われる。最大限の内科的治療にもかかわらず十分な治療効果が見られない場合や、呼吸困難で日常生活に大きな支障がある症例には、これまで外科的肺容量減量術 (以下「LVRS」という。)の実施が検討されていたが、この治療は外科的手技であり侵襲度が高い。2003年に報告された NETT Study¹は、LVRS の治

療効果を検証することを目的とした大規模な無作為化比較試験であり、気腫性病変が上葉優位に偏在し、運動能力の低い患者に対する LVRS の臨床効果が実証されたが、気腫性病変が非上葉優位で運動能力の高い患者では LVRS 群の方が生命予後不良であった。また、術前の努力呼気一秒量ⁱ（以下「FEV1」という。）が 20%以下の症例では、術後死亡率が高く、LVRS を行うべきではないとの警告が本邦のガイドラインでも示された²。LVRS は術後 30 日以内に被験者の 90%に術後のエアリークが生じる（中央値 7 日間）など、安全性上の懸念が生じ、術後 90 日時点での死亡率は 5%、非致命的の合併症発現率は 60%であった³。LVRS は侵襲度の高い手術であることから、NETT Study 以降、LVRS の実施件数は極めて少ない状況である。本邦のガイドラインにおいても適用可能な患者は極めて限定的である。

本品は、重症肺気腫患者に対する肺容量減量術を、経内視鏡的に可能とするデバイスであることから、これまで LVRS の対象となった患者にとって、非外科的療法の次（LVRS 実施前）の治療選択肢となり得る。最大限の非外科的治療がすでに行われているにもかかわらず、日常生活に支障のある症状を有する重症肺気腫患者に使用する製品として開発された。

本品の開発の経緯として、初めに、4.0及び5.5タイプ（XXXXXXXXXX）が開発された。その後、デザイン充足のため4.0LP及び5.5LP（XXXXXXXXXX）が開発された。さらにバルブの製造工程の効率化のため、XXXXXXXXXXが異なる5.5タイプ（XXXXXXXXXX）及び5.5LP（XXXXXXXXXX）が設計された。本品の臨床試験は4.0（XXXXXXXXXX）、4.0LP（XXXXXXXXXX）及び5.5（XXXXXXXXXX）を用いて実施された。

本品に対して実施された主な臨床試験は表 2 のとおりである。

表 2 本品に対して実施された臨床試験の概要

	VENT 試験	LIBERATE 試験	IMPACT 試験
実施時期	2004 年～2006 年	2013 年～2017 年	2014 年～2017 年
症例数	321 例	190 例	93 例
対象	不均一な気腫性病変	不均一な気腫性病変	均一な気腫性病変
側副換気の有無	未確認	無	無

VENT 試験は、不均一な気腫性病変を有する被験者を対象に本品の手技の安全性及び有効性を確認するために実施された試験である。側副換気の有無については考慮されずに試験が実施された。VENT 試験の事後解析結果により、葉間裂の完全性が視覚的に評価され、本品により肺葉閉塞が達成された肺気腫患者は臨床的に有意な肺機能改善が認められた。また、その後実施された Chartis 試験により、Chartis システムを用いて側副換気がほとんど又は全くないことを確認した患者は、バルブ留置に対して予後が良好である可能性が高いことが示された⁴。これらの試験を踏まえ、IMPACT 試験及び LIBERATE 試験では、Chartis システムを用いて、事前に側副換気がほとんど又は全くないことを確認した患者を対象に試験が実施され、本品の有効性及び安全性が検証された。

(2) 外国における使用状況

外国における認可状況は、欧州で 2003 年 9 月に CE マーク、米国で 2018 年 6 月に PMA 承認を

ⁱ 深く息を吸った後、1 秒間に努力的に吐き出される空気量

取得している。使用目的及び販売数は表3のとおりである。

表3 海外における使用目的及び販売数（2021年9月末時点）

	使用目的	販売数 (バルブ数)
欧州	The Zephyr EBV is an implantable bronchial valve intended to control airflow in order to improve lung function in patients with hyperinflation associated with severe emphysema with little to no collateral ventilation, and/or to reduce air leaks. (Zephyr EBV は、側副換気がほとんど又はまったくない高度の肺気腫に関連する過膨張した肺機能を改善するため、空気漏れを減らすために、気流を制御することを目的とした埋め込み型気管支弁である。)	■個
米国	The Pulmonx Zephyr Endobronchial Valves (EBV) are implantable bronchial valves intended to occlude all airways feeding the target lobe of the lung and thereby decrease lung volume in that lobe. It is indicated for the treatment of patients with hyperinflation associated with severe emphysema in regions of the lung that have little or no collateral ventilation. (Zephyr EBV は、標的肺葉に空気を供給するすべての気道を閉塞し、それによってその葉の肺気量を減少させることを目的とした埋め込み型気管支弁である。 側副換気がほとんど又はまったくない肺の領域の高度の肺気腫に関連する過膨張の患者の治療に適応される。)	■個

(3) 海外における不具合及び有害事象の発生状況

2021年9月調査時点での本品の海外における不具合及び有害事象の発生状況を表4に示す。

表4 海外における不具合及び有害事象の発生状況

事象名	報告件数	発生率 (%) *
気胸	■	0.64
留置カテーテルの径ゲージ離脱	■	0.07
気胸発症後、気胸以外の事由による死亡	■	0.05
死亡	■	0.01
バルブ抜去	■	0.01
留置カテーテルのハウジング損傷	■	0.01
胸水	■	0.005
感染、COPD 増悪	■	0.002
過呼吸、死亡	■	0.002
低酸素	■	0.002
肺炎	■	0.002
肺炎、バルブ抜去	■	0.002
膿瘍、肺炎	■	0.002
膿瘍、気胸	■	0.002
膿瘍、感染、死亡	■	0.002
喀血	■	0.002
喀血、肉芽組織	■	0.002
心拍出量の低下	■	0.002
非致死性呼吸不全	■	0.002
バルブ移動	■	0.002
粘液によるバルブの詰まり、気管支内視鏡検査、呼吸器障害	■	0.002

* 販売数 ■個を母数として算出した。

<総合機構における審査の概要>

発生率も踏まえて、後述するへ項で併せて評価する。

ロ. 仕様の設定に関する資料

(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、フローレート、弁機能、留置安定性、クラッキング圧、耐久性、半径方向拡張力、EDC 適合性、ELS 装填力、腐食耐性、医薬品適合性、抜去性能、接合部強度、径ゲージ耐久性、生物学的安全性、エンドトキシン、MRI 適合性及び残留エチレンオキサイドが設定され、試験成績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、性能及び安全性に関する規格の設定項目、規格値の妥当性及び試験成績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) 安全性に関する資料

1) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

本品の物理的・化学的特性に関する資料として、腐食耐性及び医薬品適合性の試験成績に関する資料が提出された。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。

<総合機構における審査の概要>

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

2) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品のバルブの生物学的安全性については、組織に長期的（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、遺伝毒性及び発熱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。

また、留置カテーテルの生物学的安全性については、粘膜に一時的（24 時間以内）に接触する表面接触機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作性、皮内反応及び発熱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。

3) 安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略>

バルブの耐久性に関する資料として、リテーナーサイクル疲労の試験成績に関する資料が提出された。留置カテーテルの耐久性に関する資料として、径ゲージ耐久性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、本品の耐久性が確保されていることが示された。

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。

<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>

本品のバルブ性能に関する資料として、フローレート、弁機能、留置安定性、クラッキング圧、半径方向拡張力、EDC適合性、ELS装填力及び抜去性能の試験成績に関する資料が提出された。また、留置カテーテルの性能に関する資料として、接合部強度の試験成績に関する資料が提出された。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。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能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。

(4) 使用方法に関する資料

<提出された資料の概略>

バルブの使用方法に関する資料として1.5T及び3Tの条件下のMRI適合性の試験成績に関する資料が提出された。また、本品の [] の使用性を評価するため実施された動物に対しバルブを使用した試験成績に関する資料が提出された。

留置カテーテルを用いて、 [] の [] にそれぞれ [] 個のバルブ（ [] を [] 個及び [] を [] 個）を30日間留置し、本品 [] が評価された。試験の結果、 [] については特段の問題は認められなかった。有効性については、標的気管支が閉塞していることが確認された。計 [] 個のバルブが留置位置から移動し紛失した。

本品の [] の使用性を評価するため、動物に対しバルブを使用した試験成績に関する資料が提出された。留置カテーテルを用いて、 [] の [] に [] 当たり [] 個のバルブ（ [] を [] 個、 [] を [] 個）を 30 日間留置し、本品使用時の [] が評価された。試験の結果、 [] については特段の問題は認められなかった。有効性については、標的気管支が閉塞していることが確認された。 [] 個のバルブが留置位置から移動し紛失した。

<総合機構における審査の概要>

申請者は、動物試験において、バルブの移動が発生した原因について、以下のように説明した。

[] の動物試験では紛失したバルブの留置位置の気管支径を再測定すると、機器の適用範囲よりも大きいことが判明した。気管支径の変化は埋植期間中の [] の成長による可能性が高く、臨床現場では懸念にならない。また、 [] の動物試験では、 [] の動物試験で認められたような試験期間中の気管支径の変化がバルブ移動の要因とならないよう、 [] を使用した。これにより留置気管支がより遠位になり気管支径の測定が困難となった。さらに、気管支鏡自体が気管支を刺激し、気管支径の測定時に気管支の収縮が生じた可能性がある。臨床使用時には、処置前に気管支拡張薬を投与することで気管支の収縮を軽減できる。

総合機構は、本動物試験によってバルブの留置により気管支の閉塞が可能であることが確認されたと判断した。動物試験に使用した [] で想定される気管支径の変化及び留置手順が実臨床と異なることは、バルブの移動が発生した一因と考える。非臨床試験として咳及び最大吸気を模擬した際の留置安定性を確認し、当該試験ではバルブの移動は確認されていないが、バルブの移動に関しては、後述する臨床試験の試験成績も踏まえて評価することが適切と判断した。

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。

後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>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、使用者及び実施施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用基準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に、承認条件 1 及び 2 を付すこととした。

- 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、へ項及びト項の<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有効性及び安全性に係る臨床成績はないことから、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価する必要があると判断し、使用成績調査の実施を指示した。

- 3) 医療機器の性能及び機能について定めた第3条への適合性、並びに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、上述のロ項(3)で述べたように、本品の性能について確認した。また、後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、臨床試験において本品の成績は良好であり、適切な患者選択を行うことで、有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第3条及び第6条への適合性は問題ないと判断した。
- 4) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第4条への適合性については、上述のロ項(2)の3)で述べたように、「医療機器製造販売承認(認証)申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」(平成24年12月27日付薬食機発1227第5号通知)に基づき、本品の安定性について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ことから、第4条への適合性は問題ないと判断した。
- 5) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第7条への適合性については、上述のロ項(2)の1)及び2)で述べたように、本品の生物学的安全性等に関する妥当性が示されたことから、第7条への適合性は問題ないと判断した。
- 6) 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第8条への適合性については、後述するホ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品の微生物汚染等の防止に関する妥当性が示されたことから、第8条への適合性は問題ないと判断した。
- 7) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供(以下「注意事項等情報」という。)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。後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>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、使用者が本品のリスクを理解した上で、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用基準、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。よって、対象患者、使用者、実施施設及びトレーニング等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。

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、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>

ISO14971: 2019「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、上述のハ項「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>

本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準の保証条件及びエチレンオキサイド滅菌残留物）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検証することを目的に実施された、前向き多施設共同無作為化比較対照試験である LIBERATE 試験及び IMPACT 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。

(1) LIBERATE 試験（実施期間：2013年6月6日から2017年11月16日まで）

1) 試験方法

LIBERATE 試験は、表5に示すように不均一な気腫性病変を有し、本品を用いた気管支鏡的肺容量少量術（以下「BLVR」という。）の有効性及び安全性について、標準治療を受けた被験者を対照として比較検証することを目的に、米国18施設、英国3施設、オランダ1施設及びブラジル2施設で実施された前向き多施設共同無作為化比較対照試験であった（登録症例数190例）。

表5 LIBERATE 試験の概要

項目	概略
試験の種類	多施設共同、前向き、無作為化、比較対照、一方向クロスオーバー試験
対象患者	病変が不均一（標的肺葉の破壊スコアが50%を超え、かつ、標的肺葉と同側肺葉との破壊スコアの差が15ポイント以上）である重症肺気腫患者
主な選択基準	<p>【スクリーニング時】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢40～75歳 2. BMIが35 kg/m²未満 3. 1日当たりのprednisone（または同等のもの）使用量が20 mg未満で安定している。 4. スクリーニング問診前の4か月間喫煙していない。 <p>【ベースライン時】</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. ベースライン診察前6か月以内に肺リハビリテーションプログラムが完了している。または、ベースライン診察前6か月時点よりも以前に初回の肺リハビリテーションプログラムを実施した場合、維持療法としての呼吸リハビリテーションを定期的に行っている。 6. スクリーニング診察後120日以内にベースライン評価が実施されている。 7. 初回スクリーニングからベースライン診察まで禁煙を継続している。 8. ベースライン診察時のFEV1が予測値の15～45%。 9. ベースライン診察時のリハビリテーション後6MWDが100～500メートル。 <p>【手技の適格性】</p>

項目	概略
	10. ベースライン診察後 60 日が経過するまでに手技を実施。 11. Chartis システムによる評価で、側副換気がほとんど、または全くないと判定された。
主な除外基準	<p>【スクリーニング時】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床的に問題となる（1日あたり大きじ4杯を超える）喀痰生成がみられる。 2. スクリーニング時点から遡って過去1年間に、入院を要する COPD 増悪エピソードが2回以上みられた。 3. スクリーニング時点から遡って過去1年間に、肺炎エピソードが2回以上みられた。 4. 登録前90日以内に通常体重の10%を超える予期せぬ体重減少がみられた。 5. 運動関連の失神の病歴がある。 6. スクリーニング前6か月以内の心筋梗塞またはうっ血性心不全。 7. 肺移植、LVRS、肺嚢胞切除術または肺葉切除術の既往がある。 8. 臨床的に問題となる気管支拡張症がある。 9. 7日間にわたり抗凝固薬または血小板活性化阻害薬を安全に中止することができない。 10. コントロールされていない肺高血圧（肺動脈収縮期圧 >45 mmHg）がみられるか、あるいは最近の心エコー図（スクリーニング来院前3か月以内に完了していること）で肺性心のエビデンスまたは病歴が確認された。 11. 胸部 X 線撮影または CT スキャンで描出された手術の必要な肺結節を有する。 12. スクリーニング日前3か月以内に CT スキャンプロトコルに従って撮影し、510k 申請を通過した CT ソフトウェアを使用して治験実施医療機関の担当者が評価した HRCT で、以下の事項が確認されている。 <ol style="list-style-type: none"> a. 右3肺葉または左2肺葉すべてにおいて肺実質破壊スコアが75%を上回る。 b. 肺気腫の不均一性スコアの差が15ポイント未満 c. 大きな嚢胞が片肺の30%超を占拠している。 d. 意図されたとおりにソフトウェアを使用してCT試験を評価するためのランドマークが不十分である。 13. 最近の心エコー図（スクリーニング来院前3か月以内に完了していること）で、左室駆出率（LVEF）が45%未満であることが確認された。 14. 安静時徐脈（<50 beats/分）、頻繁な多源性 PVC、複雑な心室性不整脈、持続性 SVT。 15. 運動中またはトレーニング中にリスクをもたらす可能性のある不整脈。 16. スクリーニング時点の気管支拡張薬投与後 FEV1 が予測値の15%未満または45%超。 17. スクリーニング時点の TLC が予測値の100%未満（ボディプレチスモグラフィによる測定）。 18. スクリーニング時点の RV が予測値の175%未満（ボディプレチスモグラフィによる測定）。 19. スクリーニング時点の DLCO が予測値の20%未満。 20. スクリーニング時点の 6MWD が100メートル未満または450メートル超。 21. スクリーニング時点の室内空気での PaCO₂ が50 mmHg を超えている。 22. スクリーニング時点の室内空気での PaO₂ が45 mmHg 未満。 23. スクリーニング時点の白血球数が高い（10,000 cells/μL 超）。 24. 実施医療機関の臨床検査値範囲に従い、α1-アンチトリプシン欠乏症が確認された。 25. スクリーニング時点の血漿中コチニン値が13.7 ng/mL を超えている（または、ニコチン製品を使用する場合には動脈血一酸化炭素ヘモグロビン >2.5%）。 <p>【ベースライン時】</p> <ol style="list-style-type: none"> 26. スクリーニング診察からベースライン診察までの間に心筋梗塞が認められた、またはうっ血性心不全と診断された。 27. ベースライン診察時点で発熱または活動性の感染症を裏付ける他の臨床エビデンスがある。 28. スクリーニング診察からベースライン診察までの間に、COPD 増悪エピソードが2回以上認められた。 29. スクリーニング診察からベースライン診察までの間に、肺炎エピソードが2回以上認められた。 <p>【手技の適格性】</p> <ol style="list-style-type: none"> 30. Chartis システムによる評価で、側副換気を裏付けるエビデンスが得られた。 31. Chartis システムで側副換気の有無を判断することができなかった。 32. Chartis システムによる側副換気評価が行われていない。
登録症例数	190 例（本品群 128 例及び対照群 62 例）
観察期間	12 か月（フォローアップ期間 5 年）

項目	概略
主要評価項目	手技後 1 年時点で、FEV1 が 15%以上改善した被験者の割合
副次評価項目	(1) FEV1 のベースラインから 1 年時点までの絶対変化量 (2) 6MWD のベースラインから 1 年時点までの絶対変化量 (3) St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) スコアのベースラインから 1 年時点までの絶対変化量

主要評価項目は、肺機能改善を確認するための転帰指標として「手技後 1 年時点で、FEV1 が 15%以上改善した被験者の割合」が設定された。「15%以上の改善」は、FEV1 の臨床における最小重要差 (MCID⁵) を踏まえ設定された。副次評価項目は、「FEV1 のベースラインから 1 年時点までの絶対変化量」、「6 分間歩行距離のベースラインから 1 年時点までの絶対変化量」及び「St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) スコアのベースラインから 1 年時点までの絶対変化量」がそれぞれ設定された。安全性評価項目は、治療期 (手技後 45 日目まで) 及び長期 (手技後 46 日目から 1 年後のフォローアップ来院まで) の有害事象の評価とされた。

症例数設計は、実施済の VENT 試験に基づき、本品群のレスポンド率 (FEV1 が 15%以上改善する症例の割合) は 1 年時点で約 35%、対照群のレスポンド率は 1 年時点で 10%を超えないとそれぞれ予想された。両側の有意水準を 0.05、試験の検定力を 90%、割付比を 2 : 1 と仮定すると、優越性を検証するためには 147 例が適切であると判断された。脱落率 20%を考慮した症例数は 183 例となり、本試験の登録症例数は 190 例と設定された。

主要評価項目及び副次評価項目は、Intent-to-Treat (ITT) 集団を用いて解析され、安全性解析対象は、ITT 集団及び実際に受けた治療 (As Treated (AT)) 集団の両方で解析された (図 4)。対照群の被験者が適格基準を満たしている場合、12 か月フォローアップ完了後本品群にクロスオーバーする機会を提供し、さらに 5 年間のフォローアップが実施された。

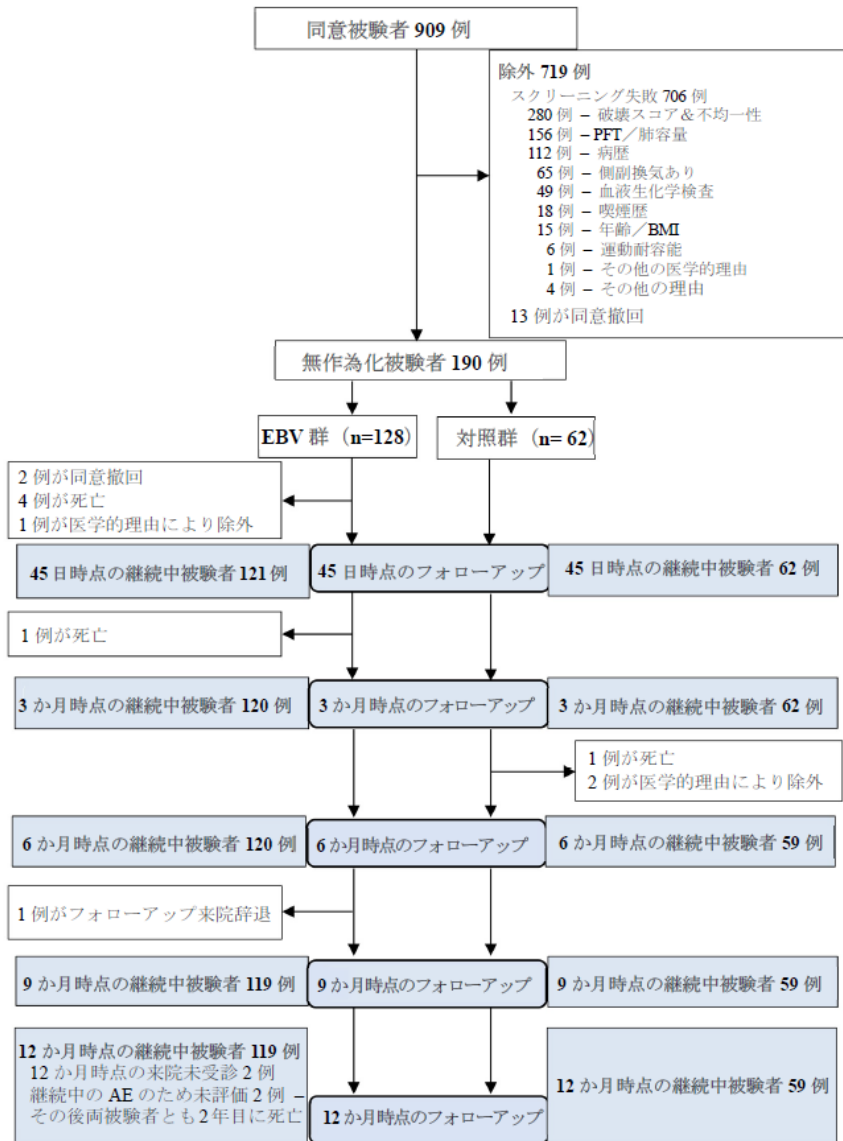


図 4 LIBERATE 試験の症例登録フローチャート

2) 患者背景

LIBERATE 試験における患者背景は、表 6 に示すとおりである。

表 6 患者背景

	本品群 (n=128)	対照群 (n=62)
年齢	64.0±6.85	62.5±7.12
喫煙歴 (箱/年)	50.78	48.59
性別 (男性:女性)	56 : 72 (44% : 56%)	33 : 29 (53% : 47%)
%FEV1 (%) (気管支拡張薬吸入後)	28.0±7.45	26.2±6.28
FEV1 (L)	0.763±0.252	0.752±0.217
FEV1/FVC	0.302±0.063	0.294±0.063
%TLC (%)	133.5±21.17	130.2±12.44
%RV (%)	224.5±42.45	224.6±38.86
GOLD stage	III : 54 (42.2%) IV : 74 (57.8%)	III : 16 (25.8%) IV : 46 (74.2%)
6MWD (m)	311.33±81.33	301.91±78.54

平均値±標準偏差で示す。以下の表においても全て同じ。

標的肺葉の選択は、破壊スコア 50%超 (CT の Hounsfield 単位が-910 未満のボクセル率) かつ標的肺葉と同側肺葉との破壊スコア差 15 ポイント以上という基準に基づき、各治験実施医療機関で判定された。標的肺葉が複数ある場合、破壊スコアが最も高い肺葉にバルブを留置することを第 1 候補として検討された。全ての標的肺葉に側副換気を認める被験者は、治験から除外された。治療した肺葉の詳細を表 7 に示す。被験者 1 人あたり平均 3.9 個 (中央値 4 個) のバルブが留置された。

表 7 治療した肺葉

	本品群 (n=128)
左下葉 (LLL)	15 (11.7%)
左上葉 (LUL)	85 (66.4%)
右下葉 (RLL)	6 (4.7%)
右上葉 (RUL)	14 (10.9%)
右上葉+右中葉 (RUL+RML)	8 (6.3%)

治療手技の概要を表 8 に示す。Chartis システムの手技時間は Chartis システムを体内に挿入してから抜去するまでの時間と定義された。Chartis システムの手技時間は本品群で 19.0±16.52 分であり、対照群で 19.5±13.58 分であった。

本品群におけるバルブ留置の平均手技時間は 34.8±24.27 分 (中央値 28.5 分) であった。バルブ留置の手技時間はデリバリーカテーテルが気管支鏡に挿入された時から抜去するまでの時間と定義された。

表 8 治療手技の所要時間

	本品群 (n=128)	対照群 (n=62)
Chartis システムの手技時間 (分)	19.0±16.52	19.5±13.58
バルブ留置の手技の時間 (分)	34.8±24.27	NA

3) 試験結果

① 主要評価項目

本試験の結果、主要評価項目に関する成績は表 9 に示すとおり、本品群 47.7%、対照群 16.8% であり、FEV₁ が 15%以上改善の閾値を満たした被験者の割合は本品群の方が有意に高く、事前に設定された達成基準を満たした。患者ごとの FEV₁ の変化率を図 5 に示す。

表 9 主要評価項目（手技後 1 年時点で FEV₁ 改善率 15%以上の閾値を満たしている被験者の割合）

本品群 (n=128)	対照群 (n=62)	群間差	P 値
47.7% (成功 57、不成功 58、欠測 13)	16.8% (成功 10、不成功 49、欠測 5)	31.0 ポイント (95%信頼区間 18.0~43.9)	<0.001

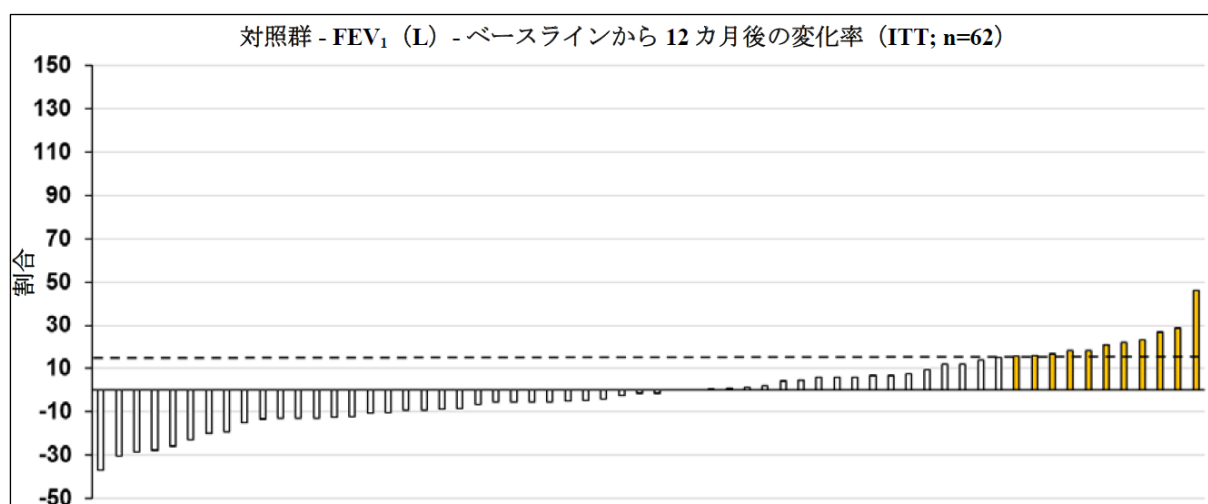
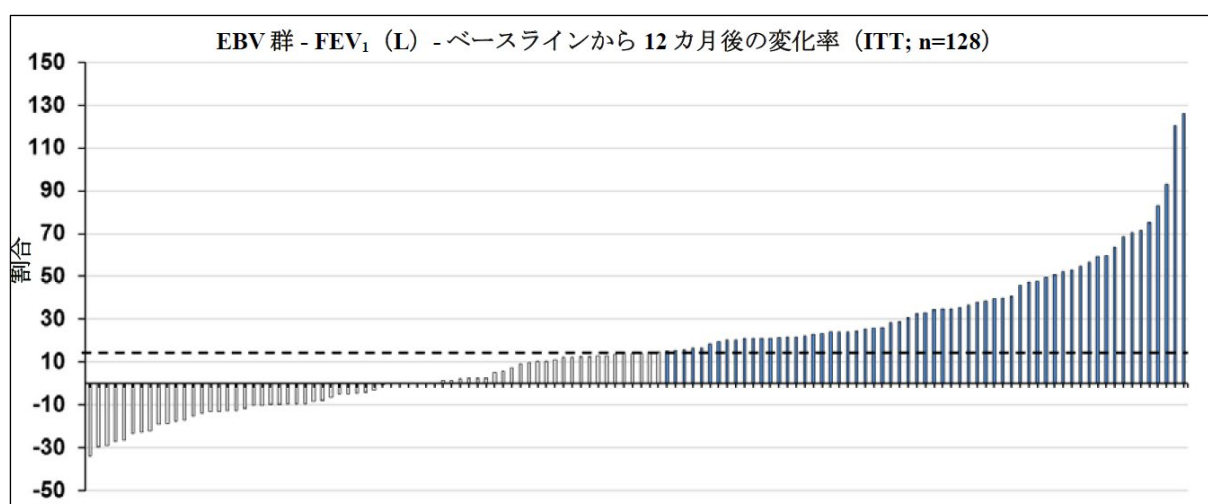


図 5 患者ごとの FEV₁ の変化率（上図：本品群、下図：対照群）

② 副次評価項目

副次評価項目の結果を表 10 から表 12 までに示す。

表 10 FEV1 のベースラインから 1 年時点までの絶対変化量

本品群 (n=128)	対照群 (n=62)	群間差	P 値
0.104±0.200 L	-0.003±0.194 L	0.106 L	<0.001

(最小二乗平均±標準偏差)

表 11 6 分間歩行距離のベースラインから 1 年時点までの絶対変化量

本品群 (n=128)	対照群 (n=62)	群間差	P 値
12.98±81.54 m	-26.33±81.50 m	39.31 m	0.002

(最小二乗平均±標準偏差)

表 12 SGRQ スコアのベースラインから 1 年時点までの絶対変化量

本品群 (n=128)	対照群 (n=62)	群間差	P 値
-7.55±15.71 ポイント	-0.50±15.50 ポイント	-7.05 ポイント	0.004

(最小二乗平均±標準偏差)

③ 安全性評価項目

不具合及び有害事象

本試験における不具合及び有害事象は、安全性解析対象集団を対象として、短期の治療期間として手技／無作為化日から 45 日まで、及び長期的な期間として治験手技／無作為化後 46 日目から 1 年後のフォローアップ来院までの期間として収集された。重篤な有害事象、機器関連事象及び特に注目すべき有害事象は、治験実施施設とは独立した臨床事象委員会による第三者判定が行われた。

全ての期間における有害事象

治療期間（手技／無作為化日から 45 日まで）を通じて、本品群では 106 例（82.8%）に合計 352 件の有害事象が報告され、対照群では 25 例（40.3%）に合計 35 件の有害事象が報告された。本品群の被験者は対照群と比較して、「重度」（23.4%対 6.5%）、「中等度」（35.2%対 16.1%）、「軽度」（24.2%対 17.7%）と各重症度で有害事象を発現する被験者の割合が多かった。治験責任医師による「機器との関連性」に関する内訳は、30.5%が「明らかに関連あり」、18.8%が「おそらく関連あり」、14.1%が「関連あるかもしれない」、及び 19.5%が「関連なし」であった。治験責任医師による「手技との関連性」に関する内訳は、22.7%が「明らかに関連あり」、14.1%が「おそらく関連あり」、26.6%が「関連あるかもしれない」、及び 19.5%が「関連なし」であった。

長期的な期間（治験手技／無作為化後 46 日目から 1 年後のフォローアップ来院）を通じて、本品群では 110 例（90.2%）に合計 326 件の有害事象が報告され、対照群では 51 例（82.3%）に合計 144 件の有害事象が報告された。本品群で 48 例（39.3%）に報告された 86 件の有害事象、及び対照群で 21 例（33.9%）に報告された 47 件の有害事象は、重篤な有害事象であった。有害事象の重症度別の被験者の割合を本品群と対照群で比較した場合、「重度」は 23%対 24.2%、「中等度」は

48.4%対 37.1%、「軽度」は 18.9%対 21.0%であった。治験責任医師による「治験機器との関連性」に関する内訳は、4.9%が「明らかに関連あり」、11.5%が「おそらく関連あり」、24.6%が「関連あるかもしれない」、及び 48.4%が「関連なし」であった。治験責任医師による「手技との関連性」に関する内訳は、2.5%が「明らかに関連あり」、5.7%が「おそらく関連あり」、13.9%が「関連あるかもしれない」、及び 68.0%が「関連なし」であった。

治療期間又は長期的な期間において本品群又は対照群のいずれかで発症数に基づく発現率が 3.0%以上であった有害事象の一覧を表 13 に示す。

表 13 有害事象の一覧 (3.0%以上の被験者に発現したもの)

事象名	治療期間 (手技/無作為化日から 45 日まで)		長期的な期間 (手技/無作為化後 46 日目から 12 か月後の来院)	
	本品群 (N=128)	対照群 (N=62)	本品群 (N=122)	対照群 (N=62)
呼吸器関連の有害事象				
気胸	38 (29.7%) *	0 (0.0%)	8 (6.6%)	0 (0.0%)
胸痛	33 (25.8%) *	1 (1.6%)	8 (6.6%)	0 (0.0%)
COPD	25 (19.5%)	7 (11.3%)	69 (56.6%)	35 (56.5%)
咳嗽	23 (18.0%) *	3 (4.8%)	6 (4.9%)	2 (3.2%)
呼吸困難	21 (16.4%) *	2 (3.2%)	16 (13.1%) *	1 (1.6%)
喀血	11 (8.6%)	1 (1.6%)	12 (9.8%) *	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	10 (7.8%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸水	9 (7.0%) *	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸部不快感	8 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低酸素症	7 (5.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺炎	6 (4.7%)	0 (0.0%)	11 (9.0%)	6 (9.7%)
喀痰増加	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺腫瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (5.7%)	3 (4.8%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (5.7%)	0 (0.0%)
気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (4.9%)	3 (4.8%)
下気道うっ血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (4.1%)	0 (0.0%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.5%)	3 (4.8%)
呼吸不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	2 (3.2%)
咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)
呼吸器以外の有害事象				
頭痛	10 (7.8%)	1 (1.6%)	4 (3.3%)	0 (0.0%)
悪心	10 (7.8%) *	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
便秘	8 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
機能性胃腸障害	6 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不整脈	5 (3.9%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	2 (3.2%)
浮動性めまい	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	4 (3.1%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (8.2%)	4 (6.5%)
尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	4 (6.5%)
憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	2 (3.2%)
腎結石症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)

*: p<0.05 (本品群と対照群間ではフィッシャーの直接確率検定による有意差があったもの。)

治療期間（手技／無作為化日から45日まで）の呼吸器有害事象

治療期間の呼吸器有害事象を表14に示す。治療期間中、本品群102例（79.7%）に報告された238件の有害事象、及び対照群19例（30.6%）に報告された22件が呼吸器有害事象であった。また、治療期間における重篤な呼吸器有害事象を表15に示す。治療期間中、本品群では45例（35.2%）の被験者に55件、対照群では3例（4.8%）の被験者に3件の重篤な呼吸器有害事象が発現した。

頻度の高い重篤な有害事象に関しては、気胸が本品群34例（26.6%）に発現し、対照群では発現はなかった。COPD増悪は本品群10例（7.8%）、対照群3例（4.8%）に発現した。

表14 治療期間に発現した呼吸器有害事象の一覧

事象名	本品群 (n=128)		対照群 (n=62)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器有害事象	102 (79.7%)	238	19 (30.6%)	22
麻酔による呼吸器合併症	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
無嗅覚	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
気管支炎	1 (0.8%)	1	1 (1.6%)	1
慢性気管支炎	1 (0.8%)	1	1 (1.6%)	1
気管支痙攣	1 (0.8%)	1	1 (1.6%)	1
胸部不快感	8 (6.3%)	8	0 (0.0%)	0
胸痛	33 (25.8%)	38	1 (1.6%)	1
息詰まり感	0 (0.0%)	0	1 (1.6%)	1
慢性閉塞性肺疾患	25 (19.5%)	25	7 (11.3%)	7
咳嗽	23 (18.0%)	24	3 (4.8%)	3
呼吸困難	21 (16.4%)	23	2 (3.2%)	2
労作性呼吸困難	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
鼻出血	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
喀血	11 (8.6%)	14	1 (1.6%)	1
しゃっくり	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
低酸素症	7 (5.5%)	7	0 (0.0%)	0
下気道うっ血	3 (2.3%)	3	0 (0.0%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0	1 (1.6%)	1
非心臓性胸痛	2 (1.6%)	2	0 (0.0%)	0
口腔咽頭痛	10 (7.8%)	10	3 (4.8%)	3
呼吸時疼痛	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
胸水	9 (7.0%)	9	0 (0.0%)	0
胸膜炎	2 (1.6%)	2	0 (0.0%)	0
胸膜痛	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
肺炎	6 (4.7%)	6	0 (0.0%)	0
気胸	38 (29.7%)	38	0 (0.0%)	0
湿性咳嗽	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
呼吸不全	2 (1.6%)	2	0 (0.0%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
くしゃみ	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
喀痰増加	4 (3.1%)	4	0 (0.0%)	0
気管炎	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
気管気管支炎	2 (1.6%)	2	0 (0.0%)	0
上気道感染	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
上気道咳症候群	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
喘鳴	3 (2.3%)	3	0 (0.0%)	0

表 15 治療期間に発現した重篤な呼吸器有害事象の一覧

事象名	本品群 (n=128)		対照群 (n=62)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器有害事象	45 (35.2%)	55	3 (4.8%)	3
麻酔による呼吸器合併症	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
胸痛	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
慢性閉塞性肺疾患	10 (7.8%)	10	3 (4.8%)	3
呼吸困難	2 (1.6%)	4	0 (0.0%)	0
胸水	2 (1.6%)	2	0 (0.0%)	0
肺炎	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
気胸	34 (26.6%)	34	0 (0.0%)	0
呼吸不全	2 (1.6%)	2	0 (0.0%)	0

長期的な期間（治験手技／無作為化後 46 日目から 1 年後のフォローアップ来院）における呼吸器有害事象

長期的な期間に発現した呼吸器有害事象を表 16 に示す。長期的な期間中、本品群では 102 例（83.6%）に合計 228 件の呼吸器有害事象が報告され、対照群では 41 例（66.1%）に合計 98 件の呼吸器有害事象が報告された。また、長期的な期間における重篤な呼吸器有害事象を表 17 に示す。長期的な期間中、本品群では 33.6%の被験者に 64 件、対照群では 30.6%の被験者に 39 件の重篤な呼吸器有害事象が発現した。頻度の高い重篤な有害事象に関しては、気胸が本品群 8 例（6.6%）に発現し、対照群では発現はなかった。COPD 増悪は本品群では 28 例（23%）、対照群では 19 例（30.6%）、肺炎は本品群では 7 例（5.7%）、対照群では 5 例（8.1%）、呼吸不全は本品群では 1 例（0.8%）、対照群では 2 例（3.2%）に発現した。

表 16 長期的な期間に発現した呼吸器有害事象の一覧

事象名	本品群 (n=122)		対照群 (n=62)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器有害事象	102 (83.6%)	228	41 (66.1%)	98
急性副鼻腔炎	2 (1.6%)	2	0 (0.0%)	0
喘息	0 (0.0%)	0	1 (1.6%)	1
気管支炎	6 (4.9%)	7	3 (4.8%)	3
胸痛	8 (6.6%)	9	0 (0.0%)	0
慢性閉塞性肺疾患	69 (56.6%)	118	35 (56.5%)	70
咳嗽	6 (4.9%)	7	2 (3.2%)	2
呼吸困難	16 (13.1%)	16	1 (1.6%)	1
喀血	12 (9.8%)	12	0 (0.0%)	0
インフルエンザ	2 (1.6%)	2	1 (1.6%)	1
下気道うっ血	5 (4.1%)	5	0 (0.0%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
鼻閉	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
鼻咽頭炎	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
咽頭炎	0 (0.0%)	0	2 (3.2%)	2
胸水	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
胸膜炎	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
肺炎	11 (9.0%)	12	6 (9.7%)	7
気胸	8 (6.6%)	8	0 (0.0%)	0
開胸術後疼痛症候群	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
肺空洞形成	0 (0.0%)	0	1 (1.6%)	1
肺塞栓症	0 (0.0%)	0	1 (1.6%)	1

肺腫瘍	7 (5.7%)	8	3 (4.8%)	3
呼吸不全	1 (0.8%)	1	2 (3.2%)	2
気道感染	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
鼻漏	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
副鼻腔炎	3 (2.5%)	3	3 (4.8%)	3
上気道感染	7 (5.7%)	7	0 (0.0%)	0

表 17 長期的な期間に発現した重篤な呼吸器有害事象の一覧

事象名	本品群 (n=122)		対照群 (n=62)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器有害事象	41 (33.6%)	64	19 (30.6%)	39
慢性閉塞性肺疾患	28 (23.0%)	40	19 (30.6%)	29
呼吸困難	3 (2.5%)	3	0 (0.0%)	0
喀血	2 (1.6%)	2	0 (0.0%)	0
胸水	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
肺炎	7 (5.7%)	7	5 (8.1%)	6
気胸	8 (6.6%)	8	0 (0.0%)	0
肺塞栓症	0 (0.0%)	0	1 (1.6%)	1
肺腫瘍	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0
呼吸不全	1 (0.8%)	1	2 (3.2%)	3
気道感染	1 (0.8%)	1	0 (0.0%)	0

死亡

本試験において、3年時までに17例の死亡が確認された。詳細を表18に示す。1年時までに6例の死亡が確認され、治療期間においては、本品群では死亡例が4例(3.3%)あったが、対照群では認められなかった。長期的な期間において、本品群では死亡例が1例(0.8%)、対照群(1.6%)では死亡例が1例あった。2年時では本品群では死亡例が9例、対照群では死亡例が1例あった。3年時、本品群で死亡が1例あった。

表 18 LIBERTE 試験における死亡症例一覧

試験群	年齢	性別	死亡時期 (日)	死因	概要	治験機器との関連
本品群	5■	男	3	気胸	本品による治療後、経過に問題なく術後2日で合併症無く退院した。同日に救急に来院し、到着約1分後に応答がなくなった。心肺蘇生をすぐに開始するも死亡した。剖検の結果、左肺葉の完全虚脱を伴う両側気胸の所見であった。	明らかに関連あり
本品群	7■	女	3	気胸	本品による治療後、術後胸部X線にて無気肺の進行を認めたが気胸は認めなかった。術後2日目の5時頃、首や肩の痛みがあり、酸素飽和度が70台に低下した。リザーバーマスクにて酸素飽和度は改善したが、医師が病室にいる間に脈拍を感知できなくなったため、胸骨圧迫を開始し、数分以内に胸腔チューブを留置し大きなエアリークが認められた。心拍再開し、胸部X線で大きな気胸が認められ、エアリークも続いていた。再び脈拍を感知できなくなり、胸骨圧迫と救命措置を行った。心拍再開と消失を繰り返し、MICUに移送された。被験者の娘は、積極的なケアの継続を望まず、被験者は心停	明らかに関連あり

					止に至り、死亡した。	
本品群	7■	女	11	呼吸不全	本品による治療後、気胸は認めなかったが、胸部全体に COPD 増悪に伴う軽度の呼吸喘鳴を認め、点滴治療が行われた。翌日、呼吸困難と頻呼吸を発現し BiPAP、ステロイドと抗生物質の投与を開始し、MICU に移された。BiPAP で ABG は正常化した。被験者は BiPAP のフェイスマスクに耐えられなかった。CT では左肺尖部前方に小さな気胸が確認されたため CT ガイド下で胸腔チューブを留置した。最大限の治療にも関わらず臨床的な改善が見られないため、術後 5 日目に患者のすべてのバルブを除去した。術後 7 日目、新たな左下葉無気肺を治療するために、気管内挿管と気管支鏡検査を提案したが、家族は患者の希望に基づいて積極的治療に同意しなかった。ICU から病棟に移され、疼痛管理のためモルヒネが投与された。同日、患者は死亡した。	明らかに 関連あり
本品群	6■	男	13	気胸	本品による治療後、術後 5 日目に合併症無く退院した。退院後は軽度の労作で呼吸困難を訴えたが、安静にするとうすぐに回復した。術後 13 日目、治験コーディネーターは予定時間内に被験者に電話したがつながらず。その後、娘からその日の朝に被験者が死亡したことが伝えられた。剖検を行った結果、緊張性気胸であった。	おそらく 関連あり
対照群	6■	女	141	心臓 不整脈	4 か月後 COPD 増悪にて入院、挿管の上人工呼吸器管理となった。一旦は抜管されたが再度、呼吸不全を来して再挿管、人工呼吸器管理となった。経過中に心房細動による頻脈から心停止を来し、救命処置が行われたが死亡した。	—
本品群	7■	女	147	COPD 増悪	本品による治療後、胸腔チューブを要する左側気胸を発現した。胸腔チューブ留置で気胸が回復せず、バルブ 2 個を抜去した。術後 13 日目に退院した。術後 4 か月で COPD 増悪のため ICU に入院し、CT では気胸は認めなかった。入院後、家族により DNR の意思が示された。COPD の急性増悪による呼吸不全のため、術後 147 日に死亡した。	関連なし
本品群	5■	女	378	肺炎	本品による治療 1 年後、肺炎にて入院となった。気管挿管を必要とする状態となり治療が行われたが、難治性ショックにより死亡した。	関連なし
対照群	6■	男	385	COPD 増悪	12 か月時の評価後、バルブ治療へのクロスオーバーを待つ間に、COPD 増悪にて死亡した。	—
本品群	7■	男	416	肺炎	本品による治療 1 年後、COPD 増悪、小腸閉塞、急性腎損傷、食道狭窄症にて入院した。一時的に帰宅したが、COPD 増悪及び肺炎のため再入院となった。治療のために最終的に全バルブの抜去を行ったが、状態は改善せず、被験者とその家族は積極的治療を継続しないことを決め、その後被験者は死亡した。	おそらく 関連あり
本品群	7■	女	419	COPD 増悪	本品による治療 1 年後に COPD の増悪で複数回入院となった。入院後、患者はホスピスケアに入り、その後、患者が死亡したことがわかった。	関連なし
本品群	6■	女	563	不明	被験者の夫が買い物から帰宅したとき、被験者が死亡しているのを発見した。	不明
本品群	6■	女	604	肺炎	本品による治療 1 年 8 か月で急性増悪を伴う COPD と肺炎のため入院となった。翌日重度の嘔吐を起し、心停止した。挿管したが蘇生は失敗した。患者の家族は剖検を希望しなかった。	関連なし
本品群	6■	女	607	呼吸	本品による治療 1 年後に持続的な呼吸困難と心房	関連なし

				不全	細動を認めた。肺容量減少治療により誘発されたと思われる肺高血圧症が原因であると診断され、治療1年2か月後にバルブは全抜去された。バルブ治療1年4か月後に末期 COPD と判断され、1年8か月後に末期 COPD で死亡した。	し
本品群	5■	男	631	鈍器外傷	高速道路を走行中の自動車事故で発生した鈍的外傷により死亡した。	関連なし
本品群	7■	男	709	末期 COPD	本品による治療1年11か月後に末期 COPD で死亡した。	関連なし
本品群	5■	女	720	咯血	本品による治療の約2年後、バルブの近位端に近い主左下葉気管支の対壁に存在したびらん性潰瘍から咯血を呈した。肺高血圧症悪化によって拡張した肺動脈による圧迫が原因と考えられた。気管支動脈塞栓術、開胸による左下葉切除などの複数の介入により咯血は消失したが、被験者は院内感染性肺炎、心房細動、クロストリジウム・ディフィシレ感染症及び呼吸不全の再発により再挿管を要した。全身の脱力、重度の肺疾患による呼吸状態、及び肺高血圧症を考慮して、被験者とその家族の希望により積極的治療は中止され、被験者は死亡した。	明らかに関連あり
本品群	7■	女	939	末期 COPD	本品による治療2年7か月後、末期 COPD により死亡した。	関連なし

不具合

本試験では合計10件の機器の不具合が報告され、うち3件が有害事象に至った。機器の不具合を表19に示す。

表19 LIBERATE 試験における不具合一覧

不具合	原因	バルブの抜去	有害事象
装填困難	バルブが誤ったカテーテルに装填された。	—	なし
装填困難	バルブがローディングカテーテルに詰まった。	—	なし
装填困難	バルブがローダーに詰まった。	—	なし
装填困難	バルブ装填に関する問題	—	なし
装填困難	バルブ装填に関する問題	—	なし
バルブの移動	被験者の過剰な咳嗽	あり	バルブの移動
バルブの移動	バルブが移動してしまった。	あり	バルブの移動
バルブの咯出	咳嗽	あり	バルブの咯出
バルブが機能せず	バルブが機能せず	あり	なし
カテーテルのウィングが外れた	カテーテル	—	なし

(2) IMPACT 試験（実施期間：2014年8月12日から2017年3月15日まで）

1) 試験方法

IMPACT 試験は、表20に示すように病変が均一（標的肺葉と隣接肺葉の破壊スコア差が15ポイント未満）な重症肺気腫患者に、本品を用いた BLVR の安全性及び有効性について、標準治療が行われた患者を対照として比較することを目的に、オーストリア1施設、ドイツ6施設及びオランダ2施設で実施された前向き多施設共同無作為化比較対照試験である。

表 20 IMPACT 試験の概要

項目	概略
試験の種類	多施設共同、前向き、無作為化、比較対照、一方向クロスオーバー試験
対象患者	病変が均一（標的肺葉と隣接肺葉の破壊スコア差が 15 ポイント未満）な重症肺気腫患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 均一な肺気腫と診断されており、標的肺葉と隣接肺葉の heterogeneity index（不均一性指標）が 15 ポイント未満である。 2. 40 歳以上の男女 3. 治験参加同意書の内容を理解し、自由意思に基づいて署名した患者。 4. COPD と診断され、最適な内科的治療に関わらず%FEV1 が 15%以上かつ 45%以下。 5. TLC が 100%を超え、かつ RV が 200%以上。 6. 6MWD が 150 メートル以上。 7. 治験参加同意書に署名する前の非喫煙期間が 8 週間よりも長い。 8. 標的肺葉に側副換気がない。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 活動性の肺感染症がみられる。 2. 過去 12 か月間に入院を伴う 4 回以上の増悪の既往がある。 3. 肺高血圧症がみられる（sPAP > 45 mmHg）。 4. 過去 6 か月間の心筋梗塞又はその他関連する心血管事象 5. α1-アンチトリプシン欠乏症がみられる。 6. 気管支拡張症がみられ、1 日あたりの喀痰量が大きじ 2 杯を超えている。 7. LVR 又は LVRS 手術歴がある。 8. 標的肺葉内のフォローアップを要する肺結節 9. 左右の肺の灌流量の差が 20%超。 10. 高炭酸ガス血症（PaCO₂ > 55 mmHg） 11. 喘息 12. プレドニゾロン（又は同等のもの）の使用量が 1 日あたり 25 mg 超。 13. 12 か月以内に死亡する可能性の高い全身性疾患又は悪性疾患 14. 重度の嚢胞性肺気腫（半胸郭の > 1/3）
登録症例数	93 例（本品群 43 例、対照群 50 例）
観察期間	[本品群] 手技後 30 日、3、6、12 か月後 [対照群] 気管支鏡検査（無作為割付）後 3、6 か月後
主要評価項目	ベースラインから 3 か月後の FEV1 平均変化率
副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> (1) 対照群と比較したときの、本品群におけるベースラインから 3 か月後の FEV1 の変化量 (2) 対照群と比較したときの、本品群におけるベースラインから 6 か月後の FEV1 の変化率及び変化量 (3) 本品群におけるベースラインから 12 か月後の FEV1 の変化率及び変化量 (4) 対照群と比較したときの、本品群で 3 か月及び 6 か月後に FEV1、6MWD、SGRQ 及び mMRC の MCID を達成した被験者の割合 (5) 12 か月後に FEV1、6MWD、SGRQ 及び mMRC の MCID を達成した本品群の被験者の割合 (6) 本品群の被験者における定量的 HRCT による評価に基づくベースラインから 3 か月後の標的肺葉容量の変化率及び変化量（TLVR：標的肺葉容量の減少） (7) 本品群において 3 か月後に 350 mL 以上の TLVR を達成した被験者の割合 (8) 対照群と比較したときの、本品群におけるベースラインから 3 か月及び 6 か月後の以下の変化率及び絶対変化量 <ol style="list-style-type: none"> (ア) RV (イ) SGRQ により評価される健康関連の生活の質 (ウ) 6MWD により評価される運動耐用能 (エ) mMRC により評価される息切れ (オ) COPD アセスメントテスト（CAT）スコア (カ) EQ-5D Summary Index (キ) 本品群におけるベースラインから 12 か月後の以下の変化率及び絶対変化量

主要評価項目は、「ベースラインから 3 か月後の FEV1 平均変化率」と設定された。安全性評価項目は、治療期（手技日から 30 日目まで）及び長期（31 日目から 6 か月まで）の有害事象とされ

た。

症例数設計は、実施済の試験から本品群の平均変化率17%、対照群の平均変化率1.3%と予想し、両側の有意水準を0.05、試験の検定力を80%と仮定すると、優越性を検証するためには44例が必要であり、脱落率20%を考慮した症例数は56例となった。中間解析の準備中、標的肺葉が上葉とされた症例と標的肺葉が下葉とされた症例の割合について、本品群及び対照群の両方で不均衡が検出されたため、当該不均衡を一定にするため、層別無作為化を通じて追加で24例を加えることが決定された。結果として、本試験の症例数は80例と設定された。

主要評価項目及び副次評価項目は、無作為に割り付けた群（本品群又は対照群）別に解析した全ての無作為化患者と定義する、Intent-to-Treat (ITT) 集団を用いて解析された（図6）。

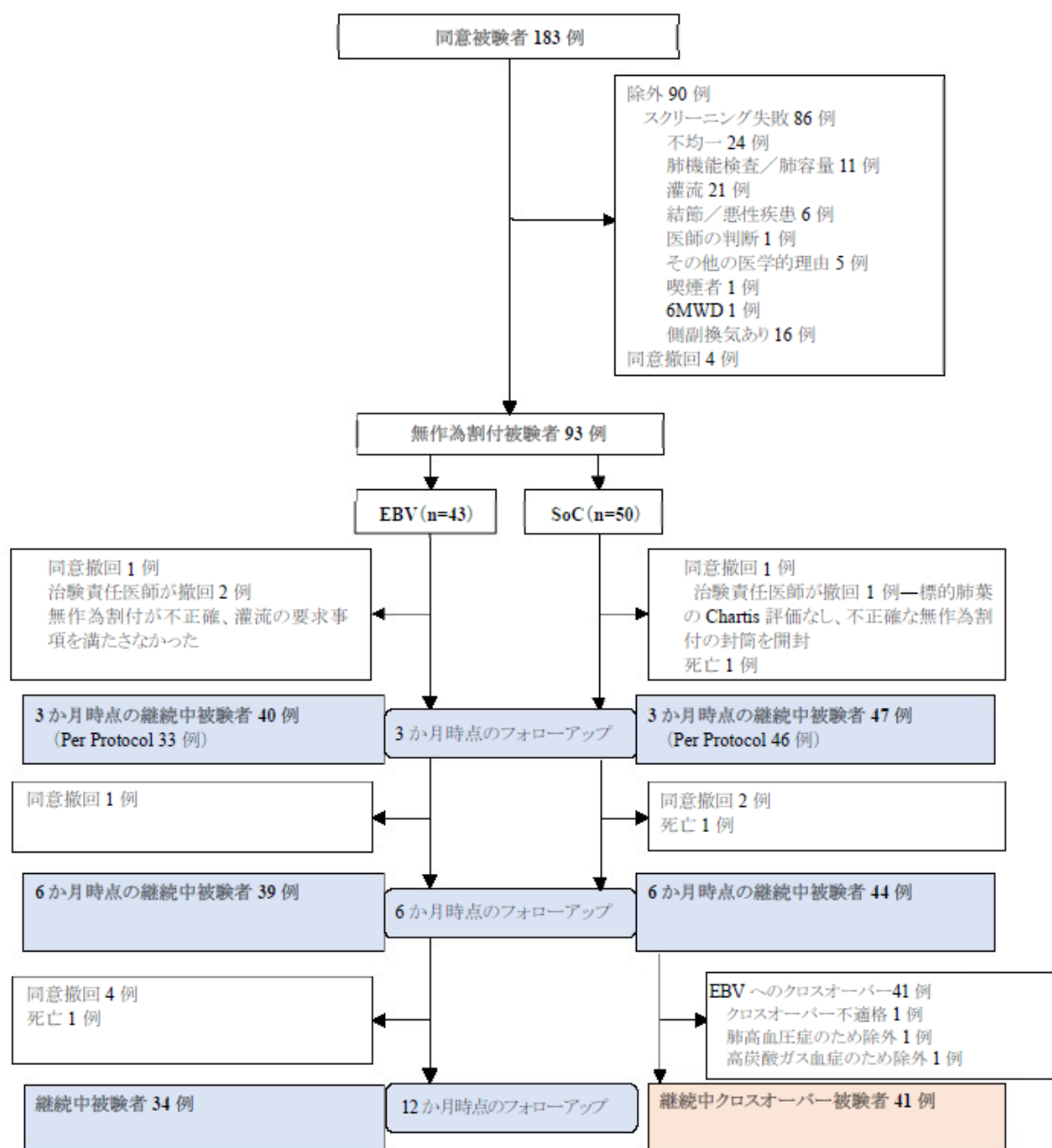


図6 IMPACT 試験の症例登録フローチャート

2) 患者背景

本試験に組み入れられた患者背景は表 21 のとおりである。

表 21 IMPACT 試験の患者背景

	本品群 (N=43)	対照群 (N=50)
年齢	64.3±6.3	63.2±6.0
喫煙歴 (箱/年)	41.5±19.6	42.5±22.0
性別 (男性:女性)	20:23 (47%:53%)	16:34 (32%:68%)
%FEV1 (気管支拡張薬吸入後)	28.4 ± 6.3	30.0±6.6
FEV1 (L)	0.76 ± 0.17	0.75±0.19
FEV1/FVC	36.3 ± 7.2	35.8±8.6
%TLC (%予測)	145 ± 21	144±18
%RV (%予測)	277 ± 55	274±63
GOLD stage	III期: 18 例 IV期: 25 例	III期: 23 例 IV期: 27 例
6MWD (m)	308 ± 91	328±93

標的肺葉の選定は、標的肺葉と同側肺葉の間に 15 ポイント以上の破壊スコアの差がないこと及び標的肺葉と同側肺葉の間に側副換気がないことに基づいて決定された。治療した肺葉の詳細を表 22 に示す。被験者 1 人あたり平均 4.2 個 (中央値 4 個) のバルブが留置された。

表 22 治療した肺葉

	本品群 (N=43)
左下葉 (LLL)	18 (41.9%)
左上葉 (LUL)	12 (27.9%)
右下葉 (RLL)	9 (20.9%)
右上葉 (RUL)	4 (9.3%)

3) 試験結果

① 主要評価項目

本試験の結果、主要評価項目である「ベースラインから 3 か月後の FEV1 (L) の平均変化率」は、本品群では 15.3%増加、対照群では 3.4%減少した。ベースラインから 3 か月後の FEV1 の変化における平均群間差 (本品群-対照群) は 18.8±22.1 ポイントであり、FEV1 の平均変化率は本品群の方が有意に高く、事前に設定された達成基準を満たした (表 23)。

表 23 主要有効性評価項目

(ベースラインから 3 か月後の FEV1 (L) の平均変化率)

本品群 (n=43)	対照群 (n=50)	群間差	P 値
15.3%	-3.4%	18.8 ポイント (95%信頼区間 9.2~28.4)	<0.001

② 副次評価項目

治療後3か月および6か月時点で、本品群は対照群に比べてFEV1、RV、6MWD、SGRQスコア及びBODE Indexにおいて統計学的有意な改善かつ臨床的意義のある改善が認められた。また、本品群は対照群に比して、3か月時点でmMRC及び欧州版EQ-5D Summary Indexにも統計学的に有意な改善が得られた(表24)。また、本品群は対照群に比して、6か月時点でmMRC、欧州版EQ-5D Summary Index及び国内版EQ-5D Summary Indexにも統計学的に有意な改善が得られた。

表24 IMPACT試験の副次評価項目(治療後3か月)

	本品群	対照群	群間差	P値
FEV1絶対変化量(L)	0.10±0.18	-0.02±0.10	0.12±0.15	<0.001
RV変化量(L)	-0.42±0.90	0.05±0.87	-0.48±0.89	0.011
6MWD(m)	22.63±66.63	-17.34±52.80	39.97±59.32	0.002
SGRQスコア	-8.63±11.25	1.01±9.36	-9.64±10.22	<0.001
BODE Index	-0.74±1.53	0.42±1.13	-1.16±1.32	<0.001

③ 安全性評価項目

不具合及び有害事象

本試験における不具合及び有害事象は、安全性解析対象集団を対象として、短期としてバルブの留置手技日から30日後まで、及び長期として手技施行31日後から6か月後までの期間として収集された。

全ての期間における有害事象

短期(バルブの留置手技日から30日後まで)及び長期(手技施行31日後から6か月後まで)の有害事象プロファイルを本品群と対照群で比較して評価した。安全性評価期間6か月の期間において本品群又は対照群における有害事象の一覧を表25に示す。呼吸器関連の有害事象は本品群で36例(83.7%)、111件、対照群で32例(64.0%)、54件認められた。呼吸器以外の有害事象の総発現件数は本品群で22例(51.2%)、36件、対照群で10例(20.0%)、14件認められ、本品群の方が対照群よりも多かった。

表25 安全性評価期間6か月の期間において本品群又は対照群における有害事象の一覧

事象名	本品群 (n=43)		対照群 (n=50)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器関連有害事象の合計	36 (83.7)	111	32 (64.0)	54
COPD増悪	20 (46.5)	42	20 (40.0)	25
気胸	11 (25.6)	12	0 (0.0)	0
感冒	6 (14.0)	9	6 (12.0)	8
咳嗽	6 (14.0)	6	1 (2.0)	1
肺感染	3 (7.0)	4	1 (2.0)	1
胸郭痛	4 (9.3)	4	1 (2.0)	1

呼吸困難	3 (7.0)	3	2 (4.0)	4
胸水	3 (7.0)	3	0 (0.0)	0
診断的気管支鏡検査	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
粘液産生	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
肺の肉芽形成	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
肺シャント	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
化膿性気管支炎	2 (4.7)	2	1 (2.0)	1
バルブの喀出	1 (2.3)	2	0 (0.0)	0
バルブの移動	1 (2.3)	2	0 (0.0)	0
気管支炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
胸痛	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
喀血	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
低酸素血症	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
咽頭炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
肺炎	1 (2.3)	1	3 (6.0)	4
湿性咳嗽	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
肺胞内嚢胞	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
肺結節	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
化膿性喀痰	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
副鼻腔炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
バルブの位置異常	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
バルブの置換	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
喘鳴音	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
心原性肺水腫	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0	3 (6.0)	3
肺病変	0 (0.0)	0	3 (6.0)	3
呼吸不全	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
鼻漏	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
呼吸器以外の有害事象の合計	22 (51.2)	36	10 (20.0)	14
尿路感染	3 (7.0)	3	0 (0.0)	0
背部痛	2 (4.7)	2	1 (2.0)	1
うつ病	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
下痢	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
不眠症	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
頻脈	2 (4.7)	2	1 (2.0)	1
腹痛	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
抗生物質アレルギー	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
鼻出血	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
疲労	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
足の捻転	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
胃食道逆流	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
ヘルペス感染	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
嘔声	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
感染	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
白血球増加症	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
局所アレルギー反応	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
悪心	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
神経炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
口腔カンジダ症	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
中耳炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
動悸	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
神経麻痺の再発	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
腱炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
膣真菌症	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
インフルエンザ	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0

体重減少	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
創傷治癒障害	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
足首浮腫	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
心不全	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
咽頭、口腔粘膜の乾燥	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
耳痛	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
ヘルニア手術	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
腎結石症	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
肋骨骨折	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
肋骨痛	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
扁桃炎	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
意識消失	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
脊椎骨折	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1

手技日（無作為割付）から最初の 30 日間に発現した呼吸器関連有害事象

手技から最初の 30 日間における呼吸器関連有害事象の発現件数及び発現例数は、本品群の方が対照群よりも多かった（表 26）。本品群で対照群よりも高頻度に発現した呼吸器関連の有害事象は、COPD 増悪（本品群対対照群：12 件対 2 件）、気胸（本品群対対照群：10 件対 0 件）及び咳嗽（本品群対対照群：4 件対 0 件）であった。

バルブの留置手技後 30 日間の呼吸器関連の有害事象の 26.5%は軽度、44.9%は中等度、28.6%は重度と判定された。対照群で発現した 5 件の有害事象は全て中等度と判定された。本品群では、呼吸器関連の有害事象の 41%は手技とおそらく関連なし (unlikely)、24.5%は関連あるかもしれない (possibly)、34.7%はおそらく関連あり (likely) と判定された。対照群では、全ての呼吸器関連の有害事象がおそらく関連なしと判定された。本品群の呼吸器関連の有害事象の 77%は治験機器とおそらく関連なし、19%は関連あるかもしれない、4%はおそらく関連ありと判定された。対照群の呼吸器関連の有害事象は全て治験機器と関連なしと判定された。

表 26 手技日から最初の 30 日間に発現した呼吸器関連有害事象の一覧

事象名	本品群 (n=43)		対照群 (n=50)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器関連有害事象の合計	28 (65.1)	50	4 (8.0)	5
COPD 増悪	12 (27.9)	12	2 (4.0)	2
気胸	10 (23.3)	10	0 (0.0)	0
咳嗽	4 (9.3)	4	0 (0.0)	0
感冒	3 (7.0)	3	2 (4.0)	2
胸郭痛	3 (7.0)	3	0 (0.0)	0
肺感染	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
肺シャント	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
バルブの移動	1 (2.3)	2	0 (0.0)	0
気管支炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
胸痛	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
呼吸困難	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
喀血	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
粘液産生	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
咽頭炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
胸水	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
湿性咳嗽	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
肺の肉芽形成	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
化膿性気管支炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
副鼻腔炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0

喘鳴音	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
肺炎	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1

手技日（無作為割付）から最初の 30 日間に発現した呼吸器関連の重篤な有害事象の一覧を表 27 に示す。手技から最初の 30 日間における呼吸器関連の重篤な有害事象の発現件数及び発現例数は、本品群の方が対照群よりも多かった。気胸は対照群では発現しなかったのに対し、本品群では 10 例（23.3%）に 10 件発現した。この 30 日間において統計的な有意差があったその他の重篤な有害事象は COPD 増悪のみであり、本品群では 6 例（14.0%）に 6 件、対照群では 1 例（2.0%）に 1 件発現した。

表 27 手技日から最初の 30 日間に発現した呼吸器関連の重篤な有害事象の一覧

事象名	本品群 (n=43)		対照群 (n=50)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器の重篤な有害事象の合計	19 (44.2)	20	1 (2.0)	1
気胸	10 (23.3)	10	0 (0.0)	0
COPD 増悪	6 (14.0)	6	1 (2.0)	1
バルブの移動	1 (2.3)	2	0 (0.0)	0
呼吸困難	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
化膿性気管支炎	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0

*治験実施計画書に従い、再度の手技後 30 日間以内に発現した有害事象を含む。

手技日（無作為割付）31 日後から 6 か月後までに発現した呼吸器関連有害事象

手技日 31 日後から 6 か月後までに発現した呼吸器関連有害事象は、本品群で 31 例（72.1%）61 件、対照群は 32 例（64.0%）49 件と本品群で発現割合は高かった。有害事象の一覧を表 28 に示す。

表 28 手技 31 日後から 6 か月後までに発現した呼吸器関連有害事象

事象名	本品群 (n=43)		対照群 (n=50)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器関連有害事象の合計	31 (72.1)	61	32 (64.0)	49
COPD 増悪	17 (39.5)	30	19 (38.0)	23
感冒	4 (9.3)	6	5 (10.0)	6
咳嗽	2 (4.7)	2	1 (2.0)	1
診断的気管支鏡検査	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
呼吸困難	2 (4.7)	2	2 (4.0)	4
胸水	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
気胸	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
肺感染	2 (4.7)	2	1 (2.0)	1
バルブの喀出	1 (2.3)	2	0 (0.0)	0
低酸素血症	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
粘液産生	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
肺炎	1 (2.3)	1	3 (6.0)	3
肺胞内嚢胞	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
肺の肉芽形成	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
肺結節	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
化膿性気管支炎	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
化膿性喀痰	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
胸郭痛	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
バルブの位置異常	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0

バルブの置換	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
心原性肺水腫	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0	3 (6.0)	3
肺病変	0 (0.0)	0	3 (6.0)	3
呼吸不全	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
鼻漏	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1

手技日 31 日後から 6 か月後までに発現した呼吸器関連の重篤な有害事象の一覧を表 29 に示す。呼吸器関連の重篤な有害事象に本品群と対照群で差は認められなかった。

表 29 手技 31 日後から 6 か月後までに発現した呼吸器関連の重篤な有害事象

事象名	本品群 (n=43)		対照群 (n=50)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
呼吸器関連有害事象の合計	15 (34.9)	20	13 (26.0)	17
COPD 増悪	8 (18.6)	12	10 (20.0)	10
診断的気管支鏡検査	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
呼吸困難	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
気胸	2 (4.7)	2	0 (0.0)	0
肺炎	1 (2.3)	1	2 (4.0)	2
バルブの位置異常	1 (2.3)	1	0 (0.0)	0
心原性肺水腫	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0	3 (6.0)	3
化膿性気管支炎	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1

死亡

12 か月間の試験期間において、対照群では 2 例、本品群では 1 例が死亡した。死亡症例の概要について、表 30 に示す。

表 30 IMPACT 試験における死亡症例一覧

試験群	年齢	性別	死亡時期	死因	概要	治験機器との関連
本品群	71	男	12 か月	COPD 増悪	バルブ留置から 12 か月後、腹部手術後に重度の COPD 増悪、粘着性の粘液分泌過多による左気管支の閉塞に至り死亡した。	関連なし
対照群	61	男	5 か月	COPD 増悪	無作為割付日から 5 か月後、COPD 増悪及び非侵襲的換気の離脱後に呼吸不全のため死亡した。	おそらく関連なし
対照群	61	女	2 か月	呼吸不全	無作為割付日から 2 か月後、院内肺炎及び非侵襲的換気又は外科的治療の拒否の後、呼吸不全のため死亡した。	関連なし

不具合

試験期間中、2 件の機器の不具合が報告された。不具合の概要を表 31 に示す。いずれにおいても、バルブが閉じなくなったものであった。

表 31 IMPACT 試験における不具合一覧

不具合	原因	バルブの抜去	バルブの置換
バルブが閉じない	故障	あり	あり
バルブが閉じない	故障	あり	当該領域に肉芽組織が認められたため実施せず

<総合機構における審査の概要>

(1) 申請されたモデルのうち、一部のモデルを用いた海外臨床試験成績により、有効性及び安全性を評価する妥当性について

総合機構は、以下の事項を踏まえ、海外臨床試験成績により本品の評価を行うことは可能と考えた。

- 1) 医療環境差 (COPD の診断及び治療の国内外差) については、海外の GOLD ガイドラインと日本のガイドラインに、本品の評価に影響を与えるような違いはないこと。
- 2) 解剖学的な民族差について、体格差を考慮し、日本人の気管支が小さい可能性があることを考慮する必要があるものの、本品には長さ及び径の異なる 4 つのサイズバリエーションがあり、気管支長及び径に応じて適切なサイズのものを選択可能であると考えられること。
- 3) 患者集団について、本品の適用が検討されるのは、薬物療法や非外科的療法を行っても呼吸困難が生じており、肺過膨張がある重症肺気腫患者であることから、患者背景及び治療背景は大きく変わるものではないと考えられること。
- 4) 本品使用時に必要とされる技能は気管支鏡手技であり、気管支鏡を扱う医師にとって特段難しいものではなく、気管支鏡手技を実施している医師が、後述の本品のトレーニングを受けた後に実施するのであれば、手技に係る特段の懸念はないと考えられること。

申請されたモデルのうち、一部のモデルを用いて本品の評価を行うことについては、LIBERATE 試験及び IMPACT 試験では、本品のサイズバリエーションのうち、4.0、4.0 LP 及び 5.5 () の製品が使用されたが、5.5 LP は開発中のため使用されなかった。及び 5.5 LP については、臨床使用を模擬した環境にて、非臨床試験 (フローレート試験及び弁機能試験) を実施しており、 と で同等の成績であることから、臨床使用した際の過膨張肺葉から空気の排出は可能と判断した。気管支へ直接接触することの影響については、5.5 LP は 5.5 と比較して、サイズ (接触面積) 及び拡張力が小さいためリスクは小さいと考える。一方で、バルブの拡張力は、非臨床試験の成績では 5.5 よりも 5.5 LP の方が低く、バルブの移動のリスクが高くなる可能性が高いが、バルブの移動により重篤な有害事象が生じるリスクは低く、5.5 LP を用いた追加の臨床試験を実施する必要まではないと考える。また、5.5 LP も含めたバルブの移動については、後述する使用成績調査にて発生率を調査するため、本品のサイズラインナップに追加することは妥当と判断した。

(2) LIBERATE 試験の主要評価項目について

申請者は、主要評価項目を「FEV1 改善率 15%以上」と設定した理由について、以下のとおり説明した。

- ・ FEV1 が約 100 mL 変化した場合、患者は症状の変化を認識することが可能である⁵。
- ・ 気管支拡張薬の臨床試験⁶で FEV1 測定値変化に関する適切な基準として改善率 15%であることが用いられており、FEV1 (1 L~0.7 L) に応じて、10%~14%変化することが確認されている。
- ・ COPD のガイドライン (European Respiratory Society (ERS)、American Thoracic Society (ATS)、

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)、American College of Clinical Pharmacy (ACCP)において、当該基準は支持されており、日本人患者群においても15%の閾値が適用可能である。

総合機構は、本品の治療は治療対象となった肺葉の容積を減少し、同側の他の領域の肺胞を拡張すると想定されること、FEV1はCOPDの重症度評価に用いられること、COPD治療薬の治験においてもFEV1が主要評価項目とされているものが多いことを踏まえると、主要評価項目をFEV1の改善率とすることに特段の問題はないと考える。また、本品は最大限の非外科的治療がすでに行われている重症肺気腫患者に使用されることから、FEV1が15%以上改善することは、患者にとって有効性を感じることができる程度の効果量であるという申請者の説明は妥当と考える。加えて、後述の「有効性評価について」のとおり、FEV1以外の指標の評価も合わせて有効性を判断することが必要と判断した。

(3) 有効性評価について

治療対象肺葉の容量を減少させ、同側の未治療肺葉を拡張させるという本品の原理を踏まえると、呼吸機能の改善と、それに伴う臨床症状の改善の効果が期待される。LIBERATE試験では、FEV1のバルブ留置後1年の改善率が主要評価項目に設定された。FEV1はCOPDの重症度評価に用いられることから、主要評価項目をFEV1の改善率としたことは理解するが、呼吸機能の評価においてはFEV1のみではなく、その他の肺機能指標も含めて評価を行うことが必要と考える。また、本邦の「COPD 診断と治療のためのガイドライン 2022」(第6版、一般社団法人日本呼吸器学会)においては、COPDの管理目標として「症状、QOLの改善、運動耐容能と身体活動性の向上及び維持」「増悪の予防、疾患進行の抑制及び健康寿命の延長」を挙げている。本品の評価においては呼吸機能に加えて、QOL(SGRQ)、運動耐容能等についても評価を行う必要があり、また、長期的な成績についても確認する必要があると考える。

LIBERATE試験では、バルブ留置後1年においてFEV1が15%以上改善した被験者の割合が、既存治療を継続した対照群に比べ有意に大きく、事前に定めた基準を達成した。また、副次評価項目として設定された、FEV1、疾患特異的QOL質問票であるSGRQスコア及び6MWDの改善量が、本品群で有意に大きいことが示された。その他の呼吸機能指標の変化量についても、バルブ留置群で改善の傾向にあることが示された。バルブ留置により治療対象となった肺葉の容量が減少していることについては、HRCTから定量化された指標により、バルブ留置後45日及び1年のそれぞれにおいて、ベースラインから減少していることが示された。総合機構はLIBERATE試験の試験成績から、バルブ留置後1年間の有効性は確認できると考える。

IMPACT試験は、肺気腫の分布が均一な患者を対象とした試験であり、主要評価項目は、FEV1のベースラインからバルブ留置後3か月の変化率であり、本品群が対照群に比べ有意に大きいことが示された。副次評価項目にはその他の呼吸機能指標、QOLスコア(SGRQ)、運動耐容能等の評価項目が設定され、有意な改善が得られた。これらの成績から、IMPACT試験は、病態の選択基準が異なるLIBERATE試験を補完するものであると考える。

本品のバルブは長期的に留置するものであるため、長期的な有効性についても、LIBERATE試験の1年以降のデータをもって評価する必要があると考える。LIBERATE試験の長期成績では、

バルブ留置後 4 年までの成績が提出されているが、4 年までにおいても平均値ではベースライン時よりも高い FEV1 が得られており、有効性が継続して得られていると考える。なお、LIBERATE 試験はフォローアップ中であるため、引き続き経年データを確認し、長期的な有効性を確認する必要があると考える（後述の承認条件 4）。

(4) 安全性評価について

本品は重症 COPD 患者に対して使用されることを踏まえ、LIBERATE 試験及び IMPACT 試験における重篤な有害事象のうち、本品治療により早期に増加し複数例に認められた気胸、COPD 増悪及び呼吸不全、及び死亡に繋がった肺炎及び咯血について特に注視して評価する必要があると考えた。

気胸

気胸のリスクについて、申請者は以下のとおり説明した。

気胸が発生する原理については、本品の留置により標的肺葉の容量が減少し、胸腔内にスペースが生じ、同側肺葉がそのスペースを埋めるように急速に膨張するため、肺葉組織の弾性限界を超えて気管支肺胞瘻が形成されることにより気胸が発生する可能性が高いと考えられる。

LIBERATE 試験において、12 か月間のフォローアップ期間中、本品群 128 例中 44 例（34.4%）に合計 46 件の気胸が認められ、うち 2 例は気胸が 2 回認められた。気胸を呈した被験者及び各事象の詳細の一覧を表 32 に示す。34 件（74%）が術後 3 日以内に発生しており、26 件（57%）が重度の気胸であり、死亡が 3 件（2.3%）に認められた。治療した肺葉との関係について、表 33 に示す。治療した肺葉間で発現率には差を認めるものの、いずれの肺葉を治療した際にも発現していた。

IMPACT 試験において、6 か月間のフォローアップ期間中、本品群 84 例中 22 例（26.2%）に合計 26 件の気胸が認められた（表 34）。13 件は最初の本品群の 43 例中 11 例（25.6%）、13 件はクロスオーバー本品群の 41 例中 11 例（26.8%）に認められた。4 例に気胸が 2 回認められた。26 件中 22 件（84.6%）で胸腔チューブ留置により管理された。残りの 4 件（15.4%）は綿密な経過観察により管理された。死亡に至った症例は認められなかった。

気胸は高い確率で生じうる有害事象であるため、術後の気胸発生に対して十分に注意を払う必要がある。気胸の多くは術後 3 日以内に発生しているため、少なくとも 3 泊の入院を必須とし、入院中においては、最低 1 日 1 回のバイタル確認、胸痛や呼吸困難が見られた場合は、直ぐに医師又は看護師に知らせよう患者を指導する。更に、入院中は複数回の胸部 X 線検査を実施し、術後数時間内に最初の胸部 X 線撮像等を使用する方法として規定する。退院前の患者及びその家族、介護者に対して、急性気胸症状を呈した場合、直ちに救急治療を受診することが必要であること、救急時電話番号及び医療従事者に提供すべき情報、どのような活動をどのくらいの期間避けるべきか等の注意事項を申し伝えることは必要である。

当該製品導入に際し、本邦の学会と協働し、後述するトレーニングの中で気胸管理を含めた有害事象に対する教育を実施する。また、本邦においては日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医制度に加えて、呼吸器科医、救命救急医が気胸の管理に関して、十分な知識と経験を有していると考えられる。したがって、本邦においても欧米と同様に当該処置を安全に行うことは可能であると考

える。

表 32 LIBERATE 試験で発生した気胸の一覧

	手技後の 日数	重症度	入院の有 無	治療	バルブの 抜去	転帰	持続期 間
1	2日	重度	無	胸腔チューブ (1日)	無	死亡	1日
2	2日	重度	無	胸腔チューブ (1日)	無	死亡	1日
3	12日	重度	無	介入なし	無	死亡	1日
4	13日	重度	有	胸腔チューブ (5日)	有	後遺症あり	6日
5	1日	中等度	有	胸腔チューブ (18日)	無	後遺症あり	18日
6	0日	重度	有	胸腔チューブ (1日)	有	消失	2日
7	125日	重度	有	胸腔チューブ (2日)	無	消失	13日
8	3日	重度	無	胸腔チューブ (3日)	無	消失	4日
9	253日	重度	有	胸腔チューブ (3日)	無	消失	5日
10	1日	重度	有	胸腔チューブ (4日)	無	消失	6日
11	2日	重度	有	胸腔チューブ (4日)	無	消失	6日
12	2日	重度	有	胸腔チューブ (6日)	無	消失	7日
13	1日	重度	有	胸腔チューブ (9日)	有	消失	13日
14	0日	重度	有	胸腔チューブ (10日)	有	消失	11日
15	2日	重度	有	胸腔チューブ (10日)	有	消失	12日
16	4日	重度	有	胸腔チューブ (10日)	有	消失	12日
17	2日	重度	無	胸腔チューブ (11日)	無	消失	14日
18	4日	重度	有	胸腔チューブ (12日)	無	消失	23日
19	0日	重度	有	胸腔チューブ (13日)	有	消失	13日
20	0日	重度	無	胸腔チューブ (14日)	無	消失	16日
21	0日	重度	有	胸腔チューブ (14日)	有	消失	16日
22	5日	重度	有	胸腔チューブ (14日)	有	消失	30日
23	1日	重度	有	胸腔チューブ (15日)	無	消失	16日
24	0日	重度	有	胸腔チューブ (18日)	無	消失	20日
25	3日	重度	有	胸腔チューブ (19日)	無	消失	20日
26	0日	重度	有	胸腔チューブ (22日)	無	消失	16日
27	6日	重度	有	胸腔チューブ (22日)	無	消失	23日
28	1日	中等度	有	胸腔チューブ (3日)	無	消失	6日
29	1日	中等度	有	胸腔チューブ (4日)	無	消失	5日
30	3日	中等度	有	胸腔チューブ (4日)	無	消失	15日
31	1日	中等度	有	胸腔チューブ (5日)	無	消失	6日
32	5日	中等度	有	胸腔チューブ (5日)	無	消失	5日
33	0日	中等度	有	胸腔チューブ (7日)	無	消失	8日
34	10日	中等度	有	胸腔チューブ (11日)	無	消失	12日
35	0日	中等度	無	胸腔チューブ (12日)	有	消失	12日
36	1日	中等度	有	胸腔チューブ (15日)	有	消失	41日
37	0日	中等度	無	胸腔チューブ (21日)	無	消失	46日
38	0日	中等度	有	胸腔チューブ (43日)	無	消失	63日
39	1日	中等度	無	介入なし	無	消失	5日
40	159日	中等度	有	介入なし	無	消失	12日
41	1日	軽度	無	胸腔チューブ (2日)	有	消失	3日
42	0日	軽度	無	介入なし	無	消失	3日
43	1日	軽度	無	介入なし	無	消失	13日
44	1日	軽度	有	介入なし	無	消失	6日
45	2日	軽度	有	介入なし	無	消失	17日

	手技後の 日数	重症度	入院の有 無	治療	バルブの 抜去	転帰	持続期 間
46	4日	軽度	無	介入なし	無	消失	29日

表 33 LIBERATE 試験において治療した肺葉ごとの気胸発現率

	左下葉 (N=15)		左上葉 (N=85)		右下葉 (N=6)		右上葉 (N=14)		右上葉+中葉 (N=8)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
治療期間	2 (13.3)	2	23 (27.1)	23	1 (16.7)	1	5 (35.7)	5	3 (37.5)	3
長期的な期間	1 (6.7)	1	5 (6.3)	5	0 (0.0)	0	1 (7.1)	1	1 (12.5)	1

表 34 IMPACT 試験で発生した気胸の一覧

治療群	手技後 の日数	重症度	入院/入 院の延長	治療	バルブの 抜去	転帰	持続 期間
本品群	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	全て	消失	41日
本品群	6日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	全て	消失	11日
本品群	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	1個以上	消失	17日
本品群	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	1個以上	消失	15日
本品群	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	1個以上	消失	11日
本品群	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	9日
本品群	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	9日
本品群	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	18日
本品群	2日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	13日
本品群	2日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	15日
本品群	17日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以下)	無	消失	8日
本品群	50日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	15日
本品群	36日	重篤	無	胸腔チューブ (日数不明)	無	消失	15日
クロスオーバー	2日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以下)	全て	消失	6日
クロスオーバー	1日	重篤	無	胸腔チューブ (5日以上)	1個以上	消失	9日
クロスオーバー	1日	重篤	有	胸腔チューブ (日数不明)	1個以上	消失	13日
クロスオーバー	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	12日
クロスオーバー	1日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	19日
クロスオーバー	5日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	12日
クロスオーバー	7日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以上)	無	消失	35日
クロスオーバー	8日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以下)	無	消失	7日
クロスオーバー	45日	重篤	有	胸腔チューブ (5日以下)	無	消失	6日
クロスオーバー	2日	重篤	有	経過観察	無	消失	3日
クロスオーバー	4日	重篤	有	経過観察	無	消失	2日
クロスオーバー	4日	重篤	有	経過観察	無	消失	8日
クロスオーバー	5日	重篤	有	経過観察	無	消失	16日

総合機構は、本品による治療原理を踏まえると、非外科治療と比較して気胸が多く発生することは一定程度回避できないものと理解するが、LIBERATE 試験において、治療期間では本品群 38 例 (29.7%) 38 件に、長期的な期間では本品群 8 例 (6.6%) 8 件発現し、対照群では発生が認められなかったこと、また気胸による死亡 3 件 (2.3%)、術後 45 日目までの重篤な有害事象 34 件 (26.6%) について、発生率が高く、重症度も高い結果であることから、本品を用いた治療において最も懸念すべき有害事象であると考えられる。

発現した気胸の67%は初回手技から3日以内、76%は初回手技から5日以内に見られたことを踏まえると、気胸の発生率が低下するまでは慎重に経過を観察する必要があることから、入院下での管理を要するものとする。また、気胸が発生した際には胸腔ドレナージを必要とする可能性があることに加え、LIBERATE 試験では12件及びIMPACT 試験では8件で一度留置したバルブの抜去を要したことから、その判断が求められることになる。

本品の原理として気胸の発生を抑えることは難しく、標的肺葉等から予測することも困難である。したがって、本邦で使用するには、重篤な気胸が発生し得ることについて、医療従事者のみならず患者自身に適切な情報提供を行うとともに、発生した気胸に対しては可能な限り適切な処置ができるような措置をとる必要があると考える。LIBERATE 試験での気胸による死亡3件のうち、1件は入院中であっても緊張性気胸となり救命できていないこと、及び別の1件は院外で緊張性気胸を認めて救急搬送されていることを踏まえると、本品の留置及び留置後の患者管理は呼吸循環管理及び胸腔ドレナージを含めた緊急処置の提供体制が整った施設で行われる必要がある。また、気胸の重症度や病態によっては胸膜癒着術、気管支充填術、その他外科処置も必要になる可能性があることから、気胸に対する外科処置にも対応が可能な施設を考慮する必要があると考える。これらの市販後に必要な医師基準及び施設基準については、以下(5)で後述する。

COPD 増悪

COPD 増悪のリスクについて、申請者は以下のとおり説明した。

LIBERATE 試験において、治療期間における COPD 増悪は本品群で25例(19.5%)25件、対照群で7例(11.3%)7件発現した。そのうち、重篤な COPD 増悪は本品群で10例(7.8%)10件、対照群で3例(4.8%)3件発現した。長期的な期間における COPD 増悪は本品群では69例(56.6%)118件、対照群では35例(56.5%)70件発現した。そのうち、重篤な COPD 増悪は本品群では28例(23.0%)40件、対照群では19例(30.6%)29件発現した。

IMPACT 試験においても、短期の COPD 増悪は本品群で12例(27.9%)12件、対照群で2例(4.0%)2件に発現し、重篤な COPD 増悪は本品群で6例(14.0%)6件、対照群で1例(2.0%)1件に発現した。長期の COPD 増悪は本品群で17例(39.5%)30件、対照群で19例(38.0%)23件に発現し、重篤な COPD 増悪は本品群で8例(18.6%)12件、対照群で10例(20.0%)10件に発現した。

いずれの試験においても、治療後早期の COPD 増悪は治療に伴うリスクであるが、LIBERATE 試験では長期では重篤な COPD 増悪を減少させていた。よって、バルブ留置のベネフィットは COPD 増悪が一時的に上昇するリスクを上回るものであると考える。

総合機構は、手技後早期の重篤な COPD 増悪は本品を用いた治療におけるリスクであると考えられるが、LIBERATE 試験においては治療期間(手技後45日まで)に高率で発生しているものの、長期的な期間(46日目から12か月後)においては対照群と同等の発生率であること、早期の COPD 増悪により死亡に繋がった症例は認めなかったことから、手技後のリスク対策を適切に行うことで、得られるベネフィットに鑑みて許容可能であると判断した。

呼吸不全

呼吸不全のリスクについて、申請者は以下のとおり説明した。LIBERATE 試験において、治療期間における呼吸不全は本品群では2例(1.6%)2件、対照群では認められず、2例とも重篤な事象であった。長期的な期間における呼吸不全は本品群では1例(0.8%)1件、対照群では2例(3.2%)3件発現し、すべて重篤な事象であった。また治療期間における重篤な事象の1例1件は呼吸不全により死亡している。

IMPACT 試験においては、長期において対照群で1例(2.0%)1件に発現し、重篤な事象ではなかった。

術後早期に呼吸不全により死亡している症例については、積極的な治療が拒まれたために死亡しており、積極的な治療が受け入れられた場合には、呼吸不全による死亡は回避可能であった可能性があると考ええる。加えて、バルブ留置後の長期の呼吸不全発生率が対照群よりも低下していることにより治療直後の有害事象発生率上昇は一過性であると考えられるため、臨床使用上許容可能であると考ええる。

総合機構は、手技後早期の重篤な呼吸不全は、その頻度は低いものの本品を用いた治療におけるリスクであり、死亡に繋がる可能性がある事象であるが、本品の対象患者を考慮すると、一定の頻度で認められる事象であると考ええる。したがって、本品の治療によるリスクとして認識し、その治療が適切に提供できる施設で治療が行われる必要があると判断した。これらの市販後に必要な医師基準及び施設基準については、以下(5)で後述する。

肺炎

肺炎のリスクについて、申請者は以下のとおり説明した。LIBERATE 試験において、治療期間における肺炎は本品群では6例(4.7%)6件発現したが、対照群では認められず、そのうち1例(0.8%)1件は重篤な事象であった。長期的な期間における肺炎は本品群では11例(9.0%)12件、対照群では6例(9.7%)7件発現した。そのうち重篤な事象は、本品群では7例(5.7%)7件、対照群では5例(8.1%)6件であった。本品群の2例2件では、植え込んだ全バルブの抜去による肺炎の管理が必要であった。

IMPACT 試験においては、短期において対照群で1例(2.0%)1件に発現し、重篤な事象ではなかった。長期において本品群では1例(2.3%)1件、対照群では3例(6.0%)3件発現した。このうち、本品群での1例(2.3%)1件、対照群での2例(4.0%)2件は重篤な事象であった。

肺炎の管理が生じた際の対応として、広域抗生物質の投与等の標準的な内科的管理を推奨するが、肺炎がバルブ留置部位の遠位に位置する肺葉で発生し、抗生物質による治療が奏効しない場合には、バルブの抜去を検討することを推奨する。

総合機構は、手技後早期に肺炎を認める可能性があるが、重篤なものではなく、臨床上許容可能と判断した。一方で、肺炎治療においてバルブの全抜去を要する可能性があることについては、トレーニング及び添付文書での情報提供に加えて、後述する製造販売後調査において、本邦における発症率及び適切な対応が可能であったかを確認する必要があると考えられるため、申請者にこれを指示し、申請者は了承した。

喀血

喀血のリスクについて、申請者は以下のとおり説明した。LIBERATE 試験において、治療期間における喀血は本品群では 11 例 (8.6%) 14 件、対照群 1 例 (1.6%) 1 件で認められたが、いずれも重篤な事象ではなかった。長期的な期間における喀血は本品群では 12 例 (9.8%) 12 件、対照群では認められず、2 例 (1.6%) 2 件が重篤な事象であった。また長期的な期間における重篤な事象の 1 例 1 件は喀血により死亡している。IMPACT 試験においては、短期において本品群で 1 例 (2.3%) 1 件に発現し、重篤な事象ではなかった。抗凝固薬や抗血小板薬を服用している患者においては、少量の気道内出血が重篤な結果に至る可能性があるが、気管支鏡を用いた診断及び治療介入のリスクを慎重に検討することにより、合併症の発現を極力低減可能と考える。LIBERATE 試験で認められた術後約 2 年で認められた本品と関連のある死亡事例については、適切な介入により喀血自体は止血が得られていること、その発生頻度は低いことから、臨床上は許容可能であると考ええる。

総合機構は、手技後の喀血について、頻度は低いものの本品を用いた治療におけるリスクであり、死亡に繋がる可能性がある事象であることから、本品の治療によるリスクとして認識し、その治療が適切に提供できる施設で治療が行われる必要があると判断した。トレーニング及び添付文書での情報提供に加えて、後述する製造販売後調査において、本邦における発生率及び適切な対応が可能であったかを確認する必要があると考えるため、申請者にこれを指示し、申請者は了承した。

死亡

機構は、LIBERATE 試験において、手技後早期に 4 例の気胸及び呼吸不全による死亡が発生していることから、前述の通り、本品の使用に当たっては、適切な症例選択及び合併症に対する処置の提供体制が整った施設で使用されることにより安全性を確保すると共に、本邦での発生率及び死亡に至った経過について、製造販売後調査にて情報を収集する必要があると考える。

1 年以上経過後にも本品群での死亡例が対照群より増加していたが、バルブの全抜去を要した肺炎及び本品との関連のある喀血の計 2 例以外は、本品との関連を否定された COPD 増悪、肺炎、呼吸不全及び交通外傷である。したがって、こちらも前述したとおり、トレーニング及び添付文書での情報提供及び本邦での発生率及び死亡に至った経過について、製造販売後調査にて情報を収集する必要があると考えるため、申請者にこれを指示し、申請者は了承した。

バルブの移動及び喀出

バルブの移動及び喀出のリスクについて、申請者は以下のとおり説明した。

LIBERATE 試験において、バルブの移動が 3 例 (2.3%) 3 件、バルブの喀出が 2 例 (1.6%) に発生した。発生時期は手技後 1 日目～5 か月で、当該事象による死亡、重篤な事象は認めなかった。IMPACT 試験においては、短期においてバルブの移動が 1 例 (2.3%) に 2 件発生し、重篤な事象であった。長期において、バルブの喀出が 1 例 (2.3%) 2 件、バルブの位置異常 1 例 (2.3%) 1 件、バルブの置換が 1 例 (2.3%) 1 件発生し、バルブの位置異常 1 例 (2.3%) 1 件は重篤な事象

であった。臨床試験で認められたバルブの移動については、サイズ選択及び不適切な留置位置の場合に生じ易いと考えられる。もしバルブが移動した場合には呼吸困難が悪化すると考えられ、短期間内に胸部 X 線検査やコンピュータ断層撮影スキャンで評価することが重要である。移動が疑われる場合は気管支鏡検査を実施することで、該当するバルブの位置の評価、必要時にはバルブを交換又は再留置することが可能である。バルブの移動の発生頻度は低いこと、バルブが移動した際には位置の特定及び抜去又は交換により対処可能であることから、当該リスクは臨床使用上許容可能であると判断する。

総合機構は、バルブの移動により重症に至った例はないことから、以下の対応を適切に実施することで、バルブの移動リスクの低減及び移動が認められた場合にも安全性の確保が可能と判断した。なお、同内容は後述するトレーニング及び適正使用指針においても情報提供される必要があると考える。

- ・ 留置前に気道径の確認を行い、適切なサイズのバルブを選択すること。
- ・ X 線検査、CT 撮像及び気管支内視鏡検査を実施した際にバルブ位置を確認すること。
- ・ 急な効果低減（肺機能低下等）が発生した際には、バルブの移動を疑い検査を実施すること。
- ・ バルブの移動が認められた場合は、経内視鏡的に摘出及び再留置を検討し実施すること。

以上から、総合機構は本品の安全性について次のように考える。本品を用いた治療には、気胸、COPD 増悪及び呼吸不全といった有害事象を手技後比較的早期に伴い、これらの事象は重症化又は死亡に至るリスクである。このリスクを踏まえると、本品を真に必要な患者を適切に判断可能な医師により適応判断が行われ、手技中及び手技後に予想される有害事象を熟知した医師による治療手技が行われ、想定される有害事象に対して適切な処置が提供可能な体制が整った医療機関で使用される必要があると考える。また、手技後に生じる肺炎の管理には全てのバルブの抜去を要する可能性があること、及び本品に由来する喀血を認める可能性があることについても、トレーニング及び適正使用指針を通じて情報提供される必要があると考える。したがって、後述するトレーニング、適正使用指針の策定及び承認条件が必須であると考ええる。

(5) 市販後の安全対策について

申請者は、本品の使用者（医師、医療従事者）に対し、表 35 に示す海外で実施されているものと同様のトレーニングを実施することを予定しており、トレーニングの具体的な内容については、関連学会（日本呼吸器内視鏡学会等）と協力して作成すると説明した。

表 35 トレーニングの概要

E-ラーニング	本品の製品概要、患者選択、使用方法及び留置方法、合併症を含む臨床試験データのレビュー等を行う。
対面によるトレーニング	医師を対象としたトレーニングであり、適切な患者選択、手技手順、手技由来の合併症等についての講義。肺モデルを用いた実技実習の機会を提供する。
医師以外の医療従事者に対するトレーニング	医療従事者に対する気管支鏡術に関連する一連の講義を行う。

総合機構は、本品は本邦初の重症肺気腫に使用される気管支用バルブであり、バルブの留置にあたっては、肺機能検査、CT 検査などの事前の検査を踏まえた過膨張の診断及び標的肺葉の決定、気管支径に合わせた適切なサイズ選択及び Chartis システムを用いた側副換気の有無の測定による適応の判断などの使用方法、手技等を熟知する必要があると考える。申請者の提示したトレーニングの概要では、講義セッションと実技セッションが含まれており、本品に対する理解度や手技の技術を習得する内容となっており、妥当と判断した。総合機構は、本品を適正に使用するためには、海外臨床試験成績における患者選択基準等を踏まえた適応の判断基準やリスク対策を踏まえた実施医師、実施施設の要件を定める必要があると考え、上記トレーニングに加えて、関連学会とともに BLVR に使用するデバイスの適正使用指針（使用者要件及び施設要件、本品の使用を検討する症例の詳細（臨床所見、呼吸機能検査所見等）など）を作成することが必要と考える。特に本品は、重症化又は死亡に至るリスクを有するものであることから、対象患者については、最大限の非外科的治療が行われているにもかかわらず、日常生活に支障がある症状を有する患者に使用するよう、適正使用指針に規定する必要があると考える。よって、総合機構はこれを承認条件 1 及び 2 として付すことが妥当と判断した。

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

<提出された資料の概略>

申請者は、治療を実施する全ての医師に対して本品の使用に関するトレーニングを実施予定であること、本品の留置は通常気管支鏡の使用方法に沿っているため、米国及び諸外国と比較して本邦の医療環境に差分はないこと、及びアジア人に特化した韓国の Park らの研究⁷では、アジア人における本品を用いた BLVR の安全性及び有効性が示されていることから、使用成績調査は不要であると説明した。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の有効性及び安全性の評価においては、海外臨床試験の成績を用いて評価できると考えるものの、本邦では重症肺気腫に対する気管支用バルブはこれまで承認されておらず、LIBERATE 試験及び IMPACT 試験で見られたような有害事象に対するリスク管理及び有害事象への対応が、本邦の医療環境下において問題なく実施されるかについては、使用成績調査により情

報を収集し確認する必要があると考えた。以上より、申請者に使用成績調査の実施を指示し、申請者は以下の使用成績調査概要案を提示した。

表 36 使用成績調査計画書（案）の概要

調査の目的	本邦において、至適非外科的療法を受けている高度の肺気腫及び過膨張を伴う重症 COPD 患者のうち、側副換気がほとんど又は全くないことが確認され、気管支鏡的治療が実施可能な患者を対象に本品の有効性及び安全性を評価することを目的とする。		
期間	準備期間	12 か月	
	登録期間	3 年	
	観察期間	12 か月（予備 2 か月）	
	解析期間	10 か月	
調査を行う事項	人口動態及びベースライン時の治療歴、呼吸器系の測定（肺機能、肺活量）、高解像度 CT 撮像、手順詳細、全有害事象		
重点調査事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ FEV1、RV、TLC、6MWD、mMRC、BODE インデックス、SGRQ、高解像度 CT（HRCT）、手技の情報、治療肺葉容量の減少（TLVR） ・ 注意を払うべき有害事象：COPD 増悪、咯血、気胸、肺炎、呼吸不全、バルブ移動、バルブ喀出：安全性 ・ 呼吸器系の重篤な有害事象：安全性 		
解析を行う事項	術後 45 日までの気胸発生率、機器関連／手技関連の COPD 増悪、肺炎、咯血、バルブ喀出、バルブ移動、呼吸不全に限定しない重篤な有害事象発生率、肺機能変化（FEV1）、運動耐容能変化（6MD）、QOL の変化（SGRQ）		
目標症例数	140 例（全例調査）		

目標症例数については、LIBERATE 試験の結果から、本品を留置後 45 日間の気胸発生率を約 30%とする場合、半幅値 10%未満、両側 95%信頼区間にて、気胸の発生率が LIBERATE 試験と同等かどうか確認できる症例数である 140 例とされた。なお、調査期間及び調査項目については、LIBERATE 試験と同等の内容が設定された。

総合機構は、申請者が提示した使用成績調査計画案は、BLVR において最も懸念される有害事象である気胸の発現状況について LIBERATE 試験と比較可能なデザインであること、本邦における気胸への対応について確認可能な症例数であること、呼吸器系の有害事象が重点調査事項として収集可能であること、及び肺機能等も評価可能であることから妥当と判断した。

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、総合機構は、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判断した。

4. 総合評価

本品は、至適非侵襲的療法を受けている、高度の肺気腫及び過膨張を伴う重症 COPD 患者のうち、生理学的検査により側副換気がほとんど又は全くないことが確認された患者に使用される気管支用バルブである。本品は、過膨張肺葉への空気の流入を遮断し、過膨張肺葉にある空気を

排出することで、標的肺葉の肺容量を減少させるデバイスである。

本品の審査における主な論点は、本品の有効性及び安全性並びに本品の製造販売後の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

LIBERATE 試験の結果、本品の主要有効性評価項目に関する成績は、本品群 47.7%、対照群 16.8% であり、FEV1 が 15%以上改善の閾値を満たした被験者の割合は本品群の方が有意に高い結果であった。有害事象については、重度の気胸が 26 件 (57%) 認められ、発生率は高く、重症度も高い結果であった。本品の治療において気胸の発生を抑えることは難しいと考えられるため、本邦で本品を使用する際には、発生した気胸に対して可能な限りの処置が適切に実施できる治療施設を選定する必要がある。気胸による生命予後への影響を最小化することにより、得られるベネフィットに鑑みて、そのリスクは許容可能であると判断した。その他の重篤な有害事象についても、本品の安全性は臨床上許容可能と判断した。

LIBERATE 試験の対象患者は、病変が不均一な重症肺気腫患者であったが、病変が均一な重症肺気腫患者を対象とした IMPACT 試験の成績において、LIBERATE 試験と同様の結果が得られている。IMPACT 試験の成績は LIBERATE 試験の成績を補完する位置づけのものであり、両試験の成績により、病変の均一性にかかわらず、本品の有効性及び安全性が確認されたと考える。

本品は、これまで LVRS の対象であった患者にとって、非外科的療法の次の治療選択肢となり得る治療法であると考え。LVRS は、高い侵襲性のために内科的治療と比較して生命予後が不良であった研究報告から、現在では一部の症例に限定して実施されている。一方で、本品を用いた BLVR では臨床的に意義のある有効性が得られるとともに、安全性においても LVRS よりも低侵襲であることから、LVRS と比較すると重篤な有害事象及び生命予後不良となった症例は少なく抑えられている。本品が有するリスクとベネフィットのバランスは、臨床的に許容可能な範囲で保たれていると判断し、本品を本邦に導入する意義はあると判断した。ただし、本品を用いた BLVR については、重症化又は死亡に至るリスクを有するものであることから、前述のとおり適切な適応判断及び想定される有害事象に対して適切な処置が提供可能な体制が整った医療機関で使用されることが重要であり、関連学会により作成される適正使用指針の遵守及び使用成績調査の実施が必要であると判断した。

(2) 製造販売後の安全対策について

本品は本邦初の重症肺気腫に使用される気管支用バルブであることを踏まえ、バルブの留置にあたっては、適切な患者選択、標的肺葉の決定、気管支径に合わせた適切なサイズ選択及び Chartis システムを用いた側副換気の有無の測定による適応の判断などの一連の使用方法、手技等を熟知する必要があると考える。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、関連学会により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 及び 2 を付すこととした。

上述の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 6 年とすることが妥当と判断し、承認条件 3 を付

すこととした。また、長期予後については、提出された臨床試験の長期成績を確認する必要があると判断し、経年報告及び必要な措置を求めるため、承認条件4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、気管支内に留置し標的とする肺葉への気流を制限する一方弁である。至適非侵襲的治療を受けている、高度の肺気腫及び過膨張を伴う重症 COPD 患者のうち、生理学的検査により隣接する肺葉間の側副換気がほとんど又は全くないことが確認され、気管支鏡的治療が実施可能な 18 歳以上の患者に使用される。

<承認条件>

1. COPD の病態に応じた適切な治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、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. 関連学会により作成された適正使用指針を周知し、医師に対する講習の実施等、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。
3. 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。
4. 承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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6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. Fishman A et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003 May 22;348(21):2059-2073.
2. COPD 診断と治療のためのガイドライン 2022 (第 6 版) .一般社団法人日本呼吸器学会
3. Malcolm M DeCamp et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jul;82(1):197-206.
4. Herth FJ et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013 41:302-308.
5. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2005 (2):111–124.
6. Jones PW, et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Feb 1;189(3):250-5.
7. Tai Sun Park et al. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valves in patients with heterogeneous emphysema: report on the first Asian cases. *J Korean Med Sci.* 2014 Oct;29(10):1404-10.