

再審査報告書

平成 30 年 6 月 5 日

医薬品医療機器総合機構

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	コッドマン エンタープライズ VRD
申 請 者 名	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	コイル塞栓術時のコイル塊の親動脈への突出・逸脱を防ぐために使用される。 対象患者：外科的手術（クリッピング術など）又は塞栓コイル単独のコイル塞栓術では治療困難なワイドネック型（ネック部が 4mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満）脳動脈瘤のうち、2.5mm～4mm 径の親動脈に最大径 7mm 以上の未破裂脳動脈瘤を有する患者
承 認 年 月 日	平成 22 年 1 月 8 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 25 年 7 月 5 日 ※構造変更、使用方法追加による一部変更承認 平成 26 年 11 月 14 日 ※構造変更、使用方法追加による一部変更承認
再 審 査 期 間	承認日より 7 年

1. 製造販売後調査全般

コッドマン エンタープライズ VRD（以下「本品」という。）は、ニッケルチタニウム合金（ニチノール）製の自己拡張型のクローズドセルデザインを有した筒型メッシュ状の血管再建機器およびデリバリーシステムから構成される。本品はクリッピング術が困難なワイドネック型未破裂脳動脈瘤に対してコイル塞栓術を実施する際に、脳動脈瘤内に留置された塞栓コイルの親動脈への突出・逸脱を防ぐために親動脈に留置する。

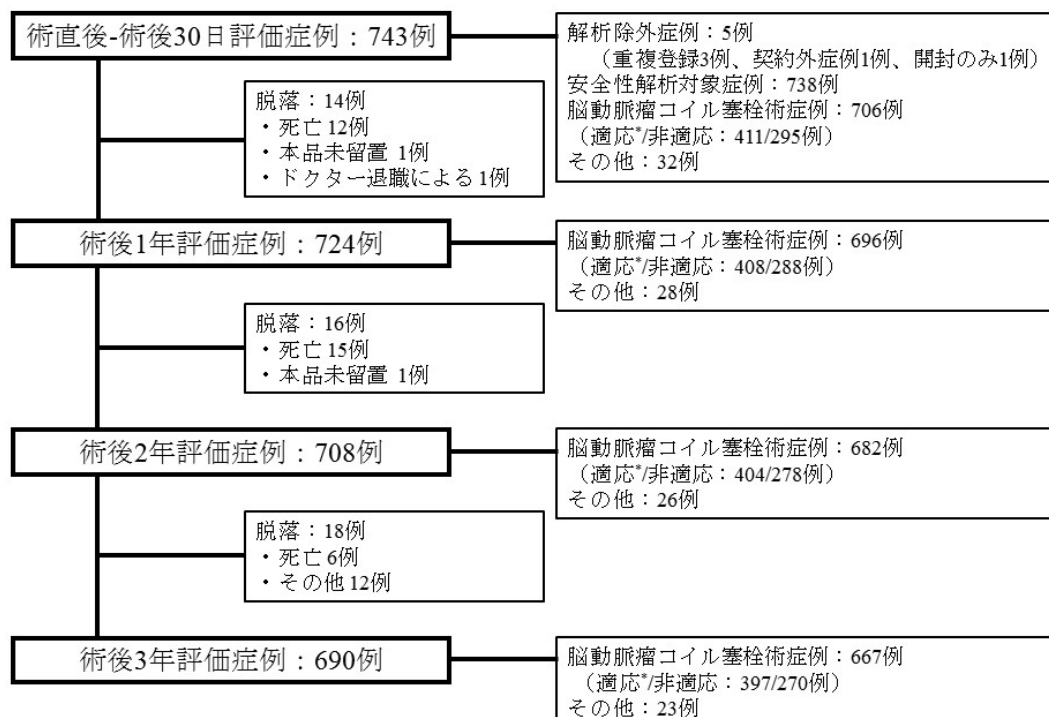
本品の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、希少疾病用医療機器（平成 17 年 12 月 9 日指定）である本品の本邦におけるワイドネック型未破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術での使用実態を把握し、安全性および有効性に関する情報の収集と確認を行うことを目的として、全例調査が行われた。平成 22 年 7 月 1 日から登録期間 4 年、又は 300 例を予定症例数として本調査が施行され、平成 23 年 6 月に目標症例数を集積できる見込みとなったことから、平成 23 年 7 月をもって症例の登録を終了し、83 施設から 743 例が登録された。1 症例あたりの観察期間は術後 3 年とされた。

本品は、再審査期間中に2度の承認事項一部変更承認申請が行われた。デリバリーシステムの変更および使用方法の追加（平成25年7月5日承認取得）、並びに本品の血管壁への適合性を向上させるための構造変更および使用方法の追加（平成26年11月14日承認取得）である。

2. 使用成績調査の概要

調査期間中、本調査に登録された 743 例の症例構成について図 1 に示す。5 例が解析除外症例となり、脱落症例となった原因の多くは死亡であった。

図 1. 症例の構成



適応症例*：ワイドネック型（ネック部が 4mm 以上又はドーム/ネック比が 2 未満）脳動脈瘤のうち、2.5mm～4mm 径の親動脈に最大径 7mm 以上の未破裂脳動脈瘤症例
非適応症例：脳動脈瘤コイル塞栓術症例のうち、適応症例を除いたもの

(1) 患者背景

本調査における解析対象症例 738 例の患者背景は表 1 に示す通りであった。

表 1. 患者背景

		症例数 (n=738)	(%)
性別	男性	188	25.5%
	女性	550	74.5%
年齢 (歳)	平均 最小-最大	62.1±11.9 21-88	
既往歴	あり	274	37.1%
	心血管疾患	22	3.0%
	脳卒中 (梗塞性)	41	5.6%
	脳卒中 (出血性)	111	15.0%
合併症	あり	469	63.6%
	高血圧	369	50.0%
	脂質異常症	137	18.6%
	糖尿病	49	6.6%
	腎疾患	15	2.0%
脳神経外科手術歴	あり	245	33.2%
	コイル塞栓術	172	23.3%

* 既往歴、合併症は複数選択あり

(2) 病変詳細

本調査における解析対象症例 738 例のうち、脳動脈瘤コイル塞栓術症例 706 例、その他の症例 32 例（本品を留置しなかった症例 2 例、脳動脈瘤以外や応急処置として本品を留置した症例 10 例、本品のみを留置しコイルを留置しなかった症例 7 例、偽性動脈瘤の症例 1 例、その他（海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻、分類不能など）12 例）であり、脳動脈瘤コイル塞栓術症例のうち適応症例が 411 例（58.2%）、非適応症例が 295 例（41.8%）であった。脳動脈瘤コイル塞栓術症例における病変詳細を表 2 に示す。

瘤の状態については破裂瘤を急性期と既破裂（過去に破裂歴はあるが破裂後に十分な期間が経過しており、抗血小板療法等の薬物治療が未破裂動脈瘤と同等に行えると判断された動脈瘤）、及び不明に細分した。未破裂瘤が 626 例（88.7%）、破裂瘤が 80 例（11.3%）であり、そのうち急性期に本品を用いた症例が 23 例（3.3%）であった。

発現部位は内頸動脈系が多く、傍鞍部が 228 例（32.3%）、海綿静脈洞部が 85 例（12.0%）と半数近くを占めた。動脈瘤のサイズが 7.0mm 未満の症例が 70 例（9.9%）であり、ネック径が 4.0mm 未満の症例が 47 例（6.7%）であった。親動脈最小径が近位部径 2.5mm 未満の症例が 16 例（2.3%）、4.0mm 超の症例が 117 例（16.5%）であり、遠位部径 2.5mm 未満の症例が 49 例（6.9%）、4.0mm 超の症例が 58 例（8.2%）であった。

表 2. 病変詳細

		脳動脈瘤コイル塞栓 症例 (n=706)		適応症例 (n=411)		非適応症例 (n=295)	
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
瘤の状態	未破裂	626	88.7%	411	100.0%	215	72.9%
	破裂	80	11.3%	0	-	80	27.1%
	急性期	23	3.3%	0	-	23	7.8%
	既破裂	57	8.1%	0	-	57	19.3%
当該動脈瘤コイル塞栓術後再治療		140	19.8%	53	12.9%	87	29.5%
発現部位	内頸動脈海綿静脈洞部	85	12.0%	56	13.6%	29	9.8%
	内頸動脈傍鞍部	228	32.3%	139	33.8%	89	30.2%
	前脈絡叢動脈	11	1.6%	5	1.2%	6	2.0%
	後交通動脈	93	13.2%	44	10.7%	49	16.6%
	中大脳動脈	13	1.8%	10	2.4%	3	1.0%
	前大脳動脈	4	0.6%	2	0.5%	2	0.7%
	前交通動脈	21	3.0%	7	1.7%	14	4.7%
	後大脳動脈	4	0.6%	2	0.5%	2	0.7%
	脳底動脈先端部	73	10.3%	36	8.8%	37	12.5%
	上小脳動脈	17	2.4%	11	2.7%	6	2.0%
	脳底動脈幹部	33	4.7%	19	4.6%	14	4.7%
	頭蓋内椎骨動脈	103	14.6%	67	16.3%	36	12.2%
	後下小脳動脈	3	0.4%	1	0.2%	2	0.7%
	その他	18	2.5%	12	2.9%	6	2.0%
形状	嚢状	632	89.5%	376	91.5%	256	86.8%
	紡錘状	73	10.3%	35	8.5%	38	12.9%
	その他	1	0.1%	0	-	1	0.3%
最大瘤径	< 5.0mm	28	4.0%	0	-	28	9.5%
	5.0mm ≤、< 7.0mm	42	5.9%	0	-	42	14.2%
	7.0mm ≤、< 10.0mm	298	42.2%	209	50.9%	89	30.2%
	10.0mm ≤、< 15.0mm	210	29.7%	131	31.9%	79	26.8%
	15.0mm ≤	128	18.1%	71	17.3%	57	19.3%
ネック径	< 4.0mm	47	6.7%	8	1.9%	39	13.2%
	4.0mm ≤	659	93.3%	403	98.1%	256	86.8%
ドーム／ ネック比	< 2	604	85.6%	355	86.4%	249	84.4%
	2 ≤	102	14.4%	56	13.6%	46	15.6%
親動脈最小径 (近位部)	< 2.5mm	16	2.3%	0	-	16	5.4%
	2.5mm ≤、≤ 4.0mm	568	80.5%	408	99.3%	160	54.2%
	4.0mm <	117	16.6%	0	-	117	39.7%
	不明または記載なし	5	0.7%	3	0.7%	2	0.7%

親動脈最小径	<2.5mm	49	6.9%	0	-	49	16.6%
(遠位部)	2.5mm≤、≤4.0mm	591	83.7%	408	99.3%	183	62.0%
	4.0mm<	58	8.2%	0	0.0%	58	19.7%
	不明または記載なし	8	1.1%	3	0.7%	5	1.7%

(3) 治療詳細

本調査における脳動脈瘤コイル塞栓症例 706 例において、本品重複留置を行った症例は 44 例 (6.2%) であり、2 本留置が 43 例、3 本留置が 1 例であり、平均留置本数は 1.1 本であった。それら重複留置の理由は、留置位置が不適 15 例、アンラベル等によるコイル逸脱 12 例、Y 字留置 9 例、整流効果 5 例、サイズ不適 4 例、その他 5 例であった。

コイル塞栓術のアプローチ法は、ジェイリングが 538 例 (76.2%) と多く、トランスセル 75 例 (10.6%)、その他のアプローチ方法 93 例 (13.2%) のうち、ジェイリングの後にトランスセルを併用するというアプローチ方法が 53 例、コイル留置後に本品を留置した症例が 21 例であった。適応症例と非適応症例においてアプローチ法に差は認めなかった。添付文書において、リキャプチャー回数は 1 回までと注意喚起されているが、本調査においては、リキャプチャーを 2 回以上行った症例が 4 例 (0.6%) に認め、全例適応症例であった。

術前の抗血小板剤の投薬開始日は合併症や既往歴の有無によって異なるが、術日直前では複数剤投与が多くなる傾向が見られた。未破裂脳動脈瘤症例では、術前は多剤併用療法が施行されていた。術前と術後を比べると、術後 7 日では 3 剤投与症例は減少傾向にあり、2 剤投与症例は変わらなかった。術後 1 年以上を経過した時点で多剤投与は減少し単剤投与が増加、2 年以上経過した時点では 3 割以上の症例が抗血小板剤投与を中止、また 3 年以上経過した時点では 4 割以上の症例が抗血小板剤投与を中止していた。

(4) 安全性

本調査における解析対象 738 例を調査対象とした。

1) 使用成績調査における不具合及び有害事象の発現状況

不具合及び有害事象は、266 例 (36.0%) 544 件であり、そのうち、本品との因果関係が否定できないもの*は、146 例 (19.8%) 265 件であり、主なものを表 3 に示す。これら不具合及び有害事象は既知のものであり、発現率も承認申請時に添付された臨床試験と比較し、同等の成績であった。また、脳動脈瘤コイル塞栓術における適応症例、非適応症例間にも発現率に有意な差を認めなかった。

*本調査では、因果関係が不明と判断された事象に関しては、因果関係が否定できないと評価をした。

表 3. 本品との因果関係が否定できない不具合及び有害事象

	安全性解析対象 症例 (n=738)		適応症例 (n=411)		非適応症例 (n=295)		その他の症例 (n=32)	
	数	%	数	%	数	%	数	%
総症例数	146	19.8%	78	19.0%	65	22.0%	3	9.4%
総件数	202	-	101	-	96	-	5	-

事象	安全性解析対象 症例 (n=738)		適応症例 (n=411)		非適応症例 (n=295)		その他の症例 (n=32)	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
脳血管障害* ¹	78	10.6%	36	8.8%	40	13.6%	2	6.3%
脳卒中（梗塞性）	42	5.7%	21	5.1%	19	6.4%	2	6.3%
無症候性脳梗塞	24	3.3%	10	2.4%	14	4.7%	0	-
一過性脳虚血発作	12	1.6%	5	1.2%	7	2.4%	0	-
VRD血栓症* ²	13	1.8%	6	1.5%	6	2.0%	1	3.1%
VRD閉塞症* ³	3	0.4%	1	0.2%	2	0.7%	0	-
側枝の閉塞/塞栓	2	0.3%	2	0.5%	0	-	0	-
血管攣縮	1	0.1%	0	-	1	0.3%	0	-
脳動脈瘤の破裂	1	0.1%	0	-	1	0.3%	0	-
死亡	1	0.1%	0	-	1	0.3%	0	-
本品の拡張不全	1	0.1%	1	0.2%	0	-	0	-
留置部位の狭窄	1	0.1%	0	-	1	0.3%	0	-
頭痛	3	0.4%	1	0.2%	2	0.7%	0	-
本品のキンク	3	0.4%	1	0.2%	2	0.7%	0	-
本品のリキャプチャー困難	4	0.5%	1	0.2%	3	1.0%	0	-
本品の移動	4	0.5%	1	0.2%	3	1.0%	0	-
デリバリーワイヤーの離断	2	0.3%	1	0.2%	1	0.3%	0	-

脳血管障害*¹：脳卒中（梗塞性及び出血性）、無症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作

VRD血栓症*²：本品内の血栓症 VRD閉塞症*³：本品の閉塞

2) 重篤な不具合及び有害事象について

重篤な不具合及び有害事象は189例（25.6%）438件であり、本品との因果関係が否定できない265件のうち162件が重篤であった。そのうち、脳卒中（梗塞性）全42件、VRD血栓症16件のうち8件で重篤であり、VRD血栓症が脳卒中（梗塞性）の原因となっていることが一因と考えられた。また、本品との因果関係ありと判断された事象のうち、脳卒中（梗塞性）全件、VRD血栓症5件、デリバリーワイヤーの離断2件等が重篤であった。

3) 脳血管障害及び血栓性有害事象について

本品との因果関係が否定できない有害事象において、脳血管障害は78件（10.6%）であり、脳卒中（梗塞性）が最も多く42件（5.7%）であった。本品使用時には、抗血小板剤投与が施行されており、脳卒中（出血性）が本品に関連する有害事象として発現する懸念があった。本調査においては、脳卒中（出血性）は35件（4.7%）発現し全例が重篤と判断されたが、全例において本品との因果関係が否定された。本品との因果関係が否定できない脳卒中（梗塞性）42件は、全例重篤と判定され、これら脳血管障害は、術日の発現が最も多く、術後7日以内に多く発現した。脳卒中（梗塞性）の発現部位に関しては、本品留置部位と留置部位以外の間に差は認めなかった。

脳卒中（梗塞性）の発現に関与する因子の検討では、30日以内の脳卒中（梗塞性）の発現

率において、既往歴が「ある」群が「ない」群に比べて発現率は高く ($p=0.016$)、急性期破裂脳動脈瘤症例にて発現率は高い傾向にあった。また、多変量解析にて高血圧の既往が危険因子としてあげられた。術後 30 日以内の脳卒中（梗塞性）の発現率は、近位親動脈最小径が細い方が高い傾向にある ($p=0.033$) が、術後 1 年から 2 年の間の脳卒中（梗塞性）の発現率は親動脈径が太い方が高い傾向にあった（近位 $p=0.007$, 遠位 $p=0.002$ ）。この結果から申請者は血管壁に本品の密着が期待できない親動脈径に関する適応外症例において、遅発性の VRD 血栓症が起こる可能性が示唆されると報告している。本品の血管壁への密着性を高めるために、親血管径による適応を含め、適正使用遵守の啓蒙が必須と考えられ、今後も安全情報の収集を行い、脳卒中（梗塞性）の発現率低減のための抗血小板剤の使用を含め、安全対策の実施・伝達を行っている。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、脳卒中（梗塞性）の発現と抗血小板剤、抗凝固薬の使用状況の関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品との因果関係を問わず、急性期の血栓性有害事象として、術中から術後 7 日に発現した脳卒中（梗塞性）が 46 件（6.2%）、VRD 血栓症が 9 件（1.2%）、脳卒中（梗塞性）と VRD 血栓症を同時に発現した症例が 4 例（0.5%）であった。これらの症例において、術日に抗凝固薬は全例、抗血小板剤は 1 例を除く全例に実施されていた。一方、抗血小板剤を前日投与しなかった症例が 5 例、1 剤のみの投与が 3 例であり、これらの多くは急性期破裂脳動脈瘤症例であった。抗血小板療法が不十分であると考えられる急性期破裂脳動脈瘤症例に対して本品の使用はリスクが高まると考えられるため、適応遵守が必要であると考えられた。その一方で本品を適正に使用しても急性期の血栓性有害事象は注意点としてあげられるため、本品を使用する際には、各患者の抗血小板剤に対する抵抗性、不応性に鑑みながら、抗血小板剤の選択及び投与薬剤数を検討する必要性がある。これらについて、企業の安全対策誌である「PMS UPDATE」や学会でのランチョンセミナーを通じて、適応遵守の重要性や抗血小板剤の選択及び投与薬剤数を検討する必要性について発信するなどの対応を行った。

遅発性の血栓性有害事象として脳卒中（梗塞性）、VRD 血栓症があり、術後 31 日から 1 年以内に発現したものは、各々 8 件、7 件に対して、1 年から 2 年以内に発現したものは、2 件、1 件であり、2 年以降での発現は認めなかった。抗凝固薬は術中もしくは術後 1-2 日のみ投与された症例が殆どであり、抗血小板剤はいずれの症例においても多剤の抗血小板剤が投与されていた。本品留置から 31 日以降の脳卒中（梗塞性）が生じる時期の平均は 271.5 日であり、本品を使用した際には、多剤の抗血小板剤内服が最低でも 1 年間は継続し、各患者の抗血小板剤に対する抵抗性、不応性に鑑みながら、抗血小板剤の選択及び投与薬剤数を検討する必要性について、「PMS UPDATE」や学会でのランチョンセミナーを通じて情報を発信した。

4) mRS

神経学的評価は、modified Rankin Scale（以下「mRS」という。）にて行った。各評価時期における mRS を表 4 に示す。適応症例術前から術直後に mRS が悪化した症例は 736 例中 69 例（9.4%）であった。術直後から術後 30 日において mRS が悪化した症例は 717 例中 13 例

（1.7%）、改善した症例は 59 例（8.2%）であった。術直後に mRS が悪化した 69 例について術後 30 日の評価、ならびに 69 例のうち術直後から術後 30 日で不変であった 24 例の 1 年後評価を

表5に示す。mRSの推移において、術直後の悪化から1年後も症状が改善していない症例が24例中11例（45.8%）存在した。申請者は、mRSの悪化は、脳卒中（梗塞性）の発現傾向と合致しており、脳卒中（梗塞性）が影響しているものと考察した。

表 4. 評価時期における mRS

	術前（n=736）		術直後（n=738）		術後 30 日 （n=722）		術後 1 年 （n=709）		術後 2 年 （n=666）		術後 3 年 （n=619）	
mRS	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
0	584	79.3%	541	73.3%	557	77.1%	573	80.8%	558	83.8%	529	85.5%
1	56	7.6%	78	10.6%	59	8.2%	50	7.1%	40	6.0%	39	6.3%
2	44	6.0%	40	5.4%	48	6.6%	37	5.2%	31	4.7%	22	3.6%
3	18	2.4%	18	2.4%	19	2.6%	16	2.3%	17	2.6%	13	2.1%
4	20	2.7%	37	5.0%	26	3.6%	12	1.7%	9	1.4%	8	1.3%
5	14	1.9%	16	2.2%	9	1.2%	6	0.8%	5	0.8%	4	0.6%
6	0	-	8	1.1%	4	0.6%	15	2.1%	6	0.9%	4	0.6%

表 5. mRS の変化

	術前→術直後の mRS 変化(症例数)	術前→術直後が悪化した症例 69 例の術後 30 日における mRS				術後 30 日までに不変であった 24 例 の術直後→術後 1 年における mRS			
	悪化	悪化	不変	改善	不明	悪化	不変	改善	不明
計	69	0	24	38	7	3	11	6	4

5) 死亡例

死亡例は37例であり、死因としては、脳卒中（出血性）17例、腫瘍3例、脳浮腫、敗血症各2例、脳卒中（梗塞性）、大動脈解離、心筋梗塞、肺炎、呼吸不全各1例、その他・不明8例であった。

本品との因果関係が否定できなかった症例は、脳卒中（梗塞性）にて死亡した1例で、既破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術後再発例に対する治療として本品を使用した症例である。留置後8か月でVRD血栓症に伴う広範な脳梗塞を生じ死亡した。なお、本品との因果関係は否定されたものの、非適応症例である破裂動脈瘤に使用した80例のうち、これに伴う脳卒中（出血性）による死亡が6例（7.5%）あった。

6) 重複留置

本品の重複留置については承認審査時の主な論点としても挙げられており、重複留置症例における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

脳動脈瘤コイル塞栓症例 706 例のうち、複数本使用した症例で術後 30 日の評価が得られた症例は 44 例であった。不具合等の発現は 15 例（34.1%）24 件であり、1 本使用した 662 件中、78 例（11.8%）147 件と比較すると、有意差は認めないものの多い傾向を認めた。また、

1年での評価でも同様の傾向であり、脳卒中（梗塞性）が多かった。これらの結果を踏まえ、添付文書の記載どおり、重複留置した場合は安全性が確立されていない旨、今後も継続して注意喚起を行っていくことで対応する。

その他、安全性に関して申請者は以下の安全対策を施行したと報告した。

- ・本品留置後の脳動脈瘤コイル塞栓術中に、親動脈に留置していたデリバリーワイヤーをガイドワイヤーとしての操作を行ったために離断し、遠位側先端部が体内に遺残した有害事象の報告を受け、安全使用のためにトルクや先端部のシェイピングに関する注意喚起を施行した。
- ・親動脈径の選択における適応範囲外への本品の留置等、適応外使用が見受けられたため、本品の移動やVRD血栓症及び脳卒中（梗塞性）を惹起する可能性があるとの注意喚起を施行した。

機構は、本調査においては、41.8%もの症例が非適応症例であり、血栓性有害事象を含む重篤な有害事象は、血管径を含む不適切な親血管選択、破裂動脈瘤への使用や、重複留置等、適正使用が遵守されなかったことも影響していると考えた。申請者はこれらに関して、適正使用遵守の重要性、急性期から慢性期を通じて抗血小板剤の選択及び投与薬剤数に関して継続期間を含め検討する必要性について、情報資料配布、学会のセミナーなどにおいて注意喚起を行っている。これら脳血管障害や血栓性有害事象に関して安全対策の実施・伝達に努めることを継続することで、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

（５） 有効性

本調査に症例登録された 743 例のうち、解析除外症例 5 例及びその他の症例 32 例を除いた脳動脈瘤コイル塞栓症例 706 例（適応症例 411 例、非適応症例 295 例）を対象とした。

有効性評価は留置成功*1、手技的成功*2、また動脈瘤塞栓状況、コイル塊の維持*3 状態、親動脈径等の病変所見を画像評価にて行った。

検査設定期間外*4に検査が実施された症例に関しては集計対象外としたため、術後 1 年は脳動脈瘤コイル塞栓症例 455 例（適応症例 276 例、非適応症例 179 例）、術後 2 年は脳動脈瘤コイル塞栓症例 199 例（適応症例 131 例、非適応症例 68 例）、術後 3 年は脳動脈瘤コイル塞栓症例 189 例（適応症 126 例、非適応症例 63 例）を対象とした。なお、コイル塞栓を試みたものの、コイル塞栓ができなかった 6 例が存在した。

留置成功*1：本品が瘤ネック部に適切に留置され、かつ本品内腔開存度が 50%以上であること

手技的成功*2：本品の瘤ネック部への適切な留置と本品内腔開存及びコイル塊の瘤内維持を認め、かつ術中に重篤な有害事象を認めないこと

コイル塊の維持*3：本品がコイル塊を瘤内に維持し、かつ本品内腔開存度が 50%以上であること。

検査設定期間外*4：術後 1 年は留置実施日から 275 日より前に調査が実施された症例、術後 2 年は留置実施日から 640 日より前に調査が実施された症例、術後 3 年は留置実施日から 1005 日より前に調査が実施された症例

1) 留置成功、コイル塊の維持、手技的成功

脳動脈瘤コイル塞栓症例 706 例のうち手技的成功は、660 例 (93.5%) であり、適応症例 411 例中 386 例 (93.9%)、非適応症例 295 例中 274 例 (92.9%) であった。

留置成功症例は 696 例 (98.6%) であり、適応症例 411 例中 406 例 (98.8%)、非適応症例 295 例中 290 例 (98.3%) であった。術直後コイル塊が維持できた症例は、コイル挿入可能であった 705 例のうち 688 例 (97.6%) であり、適応症例 411 例中 404 例 (98.3%)、非適応症例 294 例中 284 例 (96.6%) であった。画像評価可能であった術後 1 年での 348 例 (適応症例 215 例)、術後 2 年での 99 例 (適応症例 60 例)、術後 3 年での 48 例 (適応症例 34 例) において、全例でコイル塊の維持、本品内腔開存が得られていた。留置成功、手技的成功、コイル塊の維持に関して、承認申請時に添付された臨床試験と同等の成績であった。適応症例において、本品の単独留置と複数本留置を比較すると、手技的成功は単独留置が 387 例中 365 例 (94.3%) であり、複数本留置は 24 例中 21 例 (87.5%) と低かった。

2) 動脈瘤塞栓状況

動脈瘤塞栓状況の評価として瘤閉塞率と、Raymond Class 分類にて適応症例、非適応症例の各群を評価した (表 6、7)。検査設定期間内の症例であっても、アーチファクト等で評価できない症例や未実施のものが存在した。承認申請時に添付された臨床試験と比較すると、フォローアップ検査時期の差はあるが、瘤閉塞率に差は認めなかった。瘤閉塞率に関して、承認申請時に添付された臨床試験と同等の成績であった。適応症例において、瘤閉塞率 100% であった症例が術直後は 23.8% (98/411 例) であったのに対し、術後 1 年では 41.7% (103/247 例)、術後 2 年では 38.3% (31/81 例)、術後 3 年では 56.0% (28/50 例) であった。本品重複留置においては、瘤塞栓率 100% の割合に差は認めなかったが、術直後の塞栓率 80% 未満の症例は、単独留置 387 例中 10 例 (2.6%) に対して、重複留置で 24 例中 4 例 (16.6%) と多かった。また、動脈瘤最大径が 10mm を超える動脈瘤では、適応症例、非適応症例ともに瘤閉塞率が低下する傾向が見られた。瘤閉塞率と Raymond Class 分類に関しては同様の推移を示した。非適応症例においても適応症例と同様の経過であるが術後 3 年では瘤閉塞率、Raymond Class とともに悪化している。重複留置における瘤塞栓率が低下する原因、及び非適応症の術後 3 年での成績が不良であることについて申請者は以下のように説明した。

本品の重複留置における瘤塞栓率が低下する原因について、本品が重複することで、トランスセル法が困難になることが影響している。瘤閉塞率や Raymond Class の評価には MRI や造影検査が必要であり、術後 3 年までの追跡を行うことができた非適応症例 17 例のうち、既破裂の症例や親動脈が 4.0mm を超える症例が多く含まれており、血栓症の発現や動脈瘤ネック部の再疎通などが危惧される症例が多いと考えられた。これらの状況に鑑みると、安全で有効な使用には適応遵守が重要であることが示唆されるため、学会を通じて適応遵守及び安全使用の喚起を継続している。

表 6. 瘤閉塞率の推移

	適応症例							
	術直後 (n=411)		術後 1 年 (n=247)		術後 2 年 (n=81)		術後 3 年 (n=50)	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
平均	92.90±12.99		91.32±17.55		91.88±17.21		93.96±16.03	
100%	98	23.8%	103	41.7%	31	38.3%	28	56.0%
80%≤、<100%	299	72.7%	122	49.4%	43	53.1%	19	38.0%
0%<、<80%	8	1.9%	16	6.5%	5	6.2%	2	4.0%
0%	6	1.5%	6	2.4%	2	2.5%	1	2.0%
	非適応症例							
	術直後 (n=295)		術後 1 年 (n=149)		術後 2 年 (n=45)		術後 3 年 (n=17)	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
平均	92.25±14.67		91.44±20.02		92.02±16.00		86.71±24.39	
100%	74	25.1%	69	46.3%	16	35.6%	6	35.3%
80%≤、<100%	211	71.5%	70	47.0%	27	60.0%	8	47.1%
0%<、<80%	4	1.4%	4	2.7%	1	2.2%	2	11.8%
0%	6	2.0%	6	4.0%	1	2.2%	1	5.9%

表 7. Raymond Class 分類*推移

	適応症例							
	術直後 (n=411)		術後 1 年 (n=250)		術後 2 年 (n=83)		術後 3 年 (n=50)	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
Class 1	107	26.0%	108	43.2%	33	39.8%	29	58.0%
Class 2	196	47.7%	81	32.4%	32	38.6%	13	26.0%
Class3	108	26.3%	61	24.4%	18	21.7%	8	16.0%
	非適応症例							
	術直後 (n=295)		術後 1 年 (n=150)		術後 2 年 (n=46)		術後 3 年 (n=19)	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
Class 1	87	29.5%	71	47.3%	16	34.8%	7	36.8%
Class 2	123	41.7%	40	26.7%	18	39.1%	5	26.3%
Class3	85	28.8%	39	26.0%	12	26.1%	7	36.8%

Raymond Class 分類* : Class1:脳動脈瘤の完全閉塞、Class2:脳動脈瘤の頸部残存、Class 3:動脈瘤残存

3) 再疎通、再増大

本調査では、再疎通はコイルコンパクションなどにより瘤内へ血流が入ることで治療を要したものと定義した。発現時期を問わず、適応症例 411 例中、再疎通は 23 例 (5.6%)、再増大は 6 例 (1.5%)、非適応症例 295 例中、再疎通は 14 例 (4.7%)、再増大は 4 例 (1.4%) で認められた。検査設定期間内に再塞栓術を施行した症例は、術後 1 年までに 1 例 (適応症例なし) であり、術後 1 年から 2 年までに 10 例 (適応症例 6 例)、術後 2 年から 3 年までに 11

例（適応症例 9 例）であった。

最大瘤径については表 8 に示すように適応、非適応症例ともに再疎通の発現率に差が認められ ($p<0.001$)、再増大の発現率に関して、適応症例で各群間に有意差が認められた ($p=0.023$)。

申請者は最大瘤径が大きい症例では、MRA 等で注意深くフォローし、必要に応じて血管造影等で治療方針を検討する必要性について、トレーニングにて注意喚起を行った。

表 8. 脳動脈瘤の再疎通および再増大

		脳動脈瘤の再疎通		脳動脈瘤の再増大	
		件数	%	件数	%
適応症例 (n=411)		23	5.6%	6	1.5%
術直前 最大瘤径	7.0mm ≤、 < 10.0mm (n=209)	3	1.4%	1	0.5%
	10.0mm ≤、 < 15.0mm (n=131)	13	9.9%	5	3.8%
	15.0mm ≤ (n=71)	7	9.9%	0	-
非適応症例 (n=295)		14	4.7%	4	1.4%
術直前 最大瘤径	< 7.0mm (n=70)	1	1.4%	0	-
	7.0mm ≤、 < 10.0mm (n=89)	2	2.2%	1	1.1%
	10.0mm ≤、 < 15.0mm (n=79)	2	2.5%	3	3.8%
	15.0mm ≤ (n=57)	9	15.8%	0	-

機構は、手技的成功や動脈瘤塞栓率を含め、本品の重複留置における有効性は低下しており、また適応外使用症例に対して有効性の観点からも長期成績に懸念があると考ええる。本品の重複留置や適応外使用を行わないなどの適応遵守に関する対応を継続するとする申請者の対応は妥当であり、有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

3. 特別な背景を有する患者

本調査では小児及び妊産婦に対する使用例はなかった。

高齢者（65 歳以上）においては、有効性に有意差は認めなかった。安全性に関して、対象症例 738 例のうち、高齢者は 337 例（45.7%）であり、術後 30 日評価にて発現した不具合は 48 例（14.2%）103 件であり、非高齢者と同等の発現率であった。脳卒中（梗塞性）の発現は 22 例（6.5%）であり、非高齢者と比較すると有意に高かった ($p=0.019$) が、その後の経年調査では有意差は認めていない。

これら高齢者における術後早期の脳卒中（梗塞性）の発現について申請者は以下のように説明をした。

高齢者は動脈硬化の程度が強く、血管の屈曲や蛇行が著明であることが多いため、術時の脳梗塞発現は本品の血管壁への密着性を考慮しなければならない。この調査結果からも、高齢者に対して本品を用いたコイル塞栓術を実施する場合には、慎重を要することが示唆されたため、本調査をまとめた冊子の発行等により安全使用の喚起を実施している。

4. 不具合および感染症

本調査期間中に不具合自発報告を行った症例は、20 例 28 件であった。そのうち重篤と判断された症例は 16 例 22 件であり、脳卒中は 15 件、未知の不具合、有害事象は発現しなかった。本品との因果関係ありと報告された事象は VRD 血栓症及び脳卒中を生じた 1 例のみであった。

5. 研究報告

本品の不具合もしくは本品の使用による感染症により、重大な疾病、障害もしくは死亡が生じるおそれがあること、本品の不具合もしくは本品の使用により感染症の発現傾向が著しく変化したこと、または本品が承認を受けた効能もしくは効果を有しないことを示すような研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

(1) 国内における回収・改修等の経緯

本邦において承認後から現時点までに製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

(2) 海外での回収・改修等の状況

本品は、再審査申請の時点において米国、EU 諸国で販売されている。平成 23 年 12 月 2 日、カナダにおいて、誤ったサイズが印刷されたラベルが添付された製品が市場に出荷されたため、製造元において回収措置を実施した。当該製品の日本への入荷はなかったため、国内については市場への対応は不要と判断された。

7. 承認条件

本品の承認時に以下の3項目の承認条件が付されている。

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. ワイドネック型脳動脈瘤に対する本品を用いた血管内治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること。2. 脳動脈瘤に対するコイル治療に関する十分な経験ある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。3. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。 |
|---|

● 承認条件1について

関連3学会（日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会）によって定められている実施医基準に加え、製品トレーニングを実施した。本調査参加施設を代表する委員による使用成績評価委員会を設置し、本調査期間内に計7回の委員会を開催し、不具合等の個別症例の検討や、適応遵守についての検討を行った。各学会でランチョンセミナーやティーチングセミナーを実施し、主に使用成績評価委員会の医師から、製品及び術式の

浸透度に応じて、製品の安全使用及び適応遵守を推進するメッセージを発信した。これらの対応により、第一回年次報告集計の際には非適応症例が62.5%であったが、二年次報告集計では37.9%まで改善を認め、最終的には40.0%となった。

本品の重複留置や血栓性合併症に関して注意喚起や使用成績評価委員会での検討内容をもとにした「PMS UPDATE」にて適応遵守の重要性を発信するなど、日本脳神経血管内治療学会と共同して広く注意喚起を行っており、継続していくことが重要であると考えられた。

- 承認条件2について

関連3学会（日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会）によって定められている実施施設基準を作成した。

- 承認条件3について

申請者は、再審査期間中、本品を使用した全例の使用成績調査が付されたため、本品を使用した症例の全例調査を行った。

また、指導的立場の医師にて構成される使用成績評価委員会の設置、開催を行い使用状況、適正使用について検討を行った。

機構は、いずれの承認条件についても申請者の説明を了承し、承認条件3は達成されたと判断した。なお、承認条件1及び承認条件2については引き続き適切に対応するとともに、再審査期間中に確立したトレーニング体制を継続することが適切であると判断した。

8. 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

以上