

再審査報告書

令和 8 年 2 月 26 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	中心循環器系血管内塞栓促進用補綴材
販 売 名	① AMPLATZER バスキュラープラグ ② AMPLATZER バスキュラープラグ II ③ AMPLATZER バスキュラープラグ 4
申 請 者 名	アボットメディカルジャパン合同会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	①～③ 本品は、経皮的に動静脈に留置することで血流を遮断させる血管塞栓用デバイスである。動静脈奇形、瘤、動静脈瘻等の異常血管、出血性病変、肝臓腫瘍等に使用する。ただし、心臓及び頭蓋内血管への適用を除く。
承 認 年 月 日	① 平成 24 年 9 月 28 日 ② 平成 25 年 3 月 29 日 ③ 平成 26 年 5 月 29 日
再 審 査 期 間	①承認日より 3 年 ②、③ 承認があった日から平成 27 年 9 月 27 日まで

1. 製造販売後調査全般

AMPLATZER バスキュラープラグ（承認日：平成 24 年 9 月 28 日、承認番号：22400BZX00361000、以下「AVP」という。）は、心臓及び頭蓋内血管を除く動静脈に経皮的に挿入し、留置することで血栓を形成させ、血流を低下・遮断・改変させるために使用される血管塞栓促進補綴材である。AVP は、ニッケル・チタン合金（以下「ニチノール」という。）製のメッシュワイヤーを円筒型に形成した自己拡張型のプラグ、プラグを標的部位へ送達するためのプッシャーワイヤー及びプラグを引き伸ばした状態で格納するローダーから構成される。プッシャーワイヤーのスクリュースに接続されているプラグを標的部位へ送

達し、プッシャーワイヤーを反時計回りに回転させることによりプラグをプッシャーワイヤーから離脱させ、プラグを標的部位に留置する。

AVP の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、AVP の臨床使用実態下における有害事象及び不具合の状況を把握すること、並びに安全性と有効性を確認することを目的に実施された。なお、AVP の後継機器である AMPLATZER バスキュラープラグ II（承認日：平成25年3月29日、承認番号：22500BZX00157000）（以下「AVP II」という。）及び AMPLATZER バスキュラープラグ 4（承認日：平成26年5月29日、承認番号：22600BZX00240000）（以下「AVP 4」という。）が承認されている（以下、AVP、AVP II 及び AVP 4 の3品目をまとめて「本品」という。）。本品の外観図を図1に示す。これらの製品は血管を塞栓するための「ローブ」と呼ばれる膨らみのある構造を有しており、各プラグの特徴として、AVP はシングルローブ形状、単層のニチノールメッシュデザインであるため、ショートランディングゾーンでの留置が可能であるが、AVP II はマルチプルローブ形状、多層のニチノールメッシュデザインであるため、より迅速な塞栓を可能にする一方、十分なランディングゾーンが必要である。また、AVP と AVP II は、プラグサイズによっては6Fr以上のシースやガイディングカテーテルが必要となるため、高度な屈曲病変や小血管の塞栓に適さない場合もあり、その弱点を補うためにプラグのプロファイルを小さくし、デリバリーシステムの操作性を向上させたものが AVP 4 である。AVP とこれらの後継機種とではこのような差分があるものの、本質的にはバリエーションの一部であり、AVP の再審査期間中であったことから、後継機種についてもあわせて本調査に組み込まれ、臨床使用実態下における評価がなされた。本調査では、臨床試験で症例数が限られていた小児への使用及び出血性病変に対する止血での使用並びに臨床試験では使用例がなかった頭蓋外の脳血管に対する使用を重点的に調査するため、先天性心疾患に伴う血管塞栓術、出血性病変に対する止血及び頭蓋外の脳血管塞栓術の目標症例数を各々100症例と設定し、使用成績調査全体の症例数が500例に達するまで、可能な限り全例の情報が収集された。症例の収集は契約医療機関において全症例を対象に行われ、重点調査対象症例においては、本調査の契約を締結していない医療機関にて本品が使用された場合でも、契約締結後にレトロスペクティブに登録を行った。



図1 本品外観図（左から、AVP、AVP II、AVP 4）

2. 使用成績調査の概要

平成 25 年 8 月 23 日から平成 27 年 9 月 25 日まで、40 施設で計 521 例が登録された。なお、1 例あたりの観察期間は術後 2 年とされた。

調査期間中、本調査に 521 例が登録され、プラグ留置手技が一度だけ実施された 503 例を主解析の対象とした。複数回の手技が実施された 18 症例に関しては、別解析集団として別途解析を行った。症例の構成を図 2 に示す。

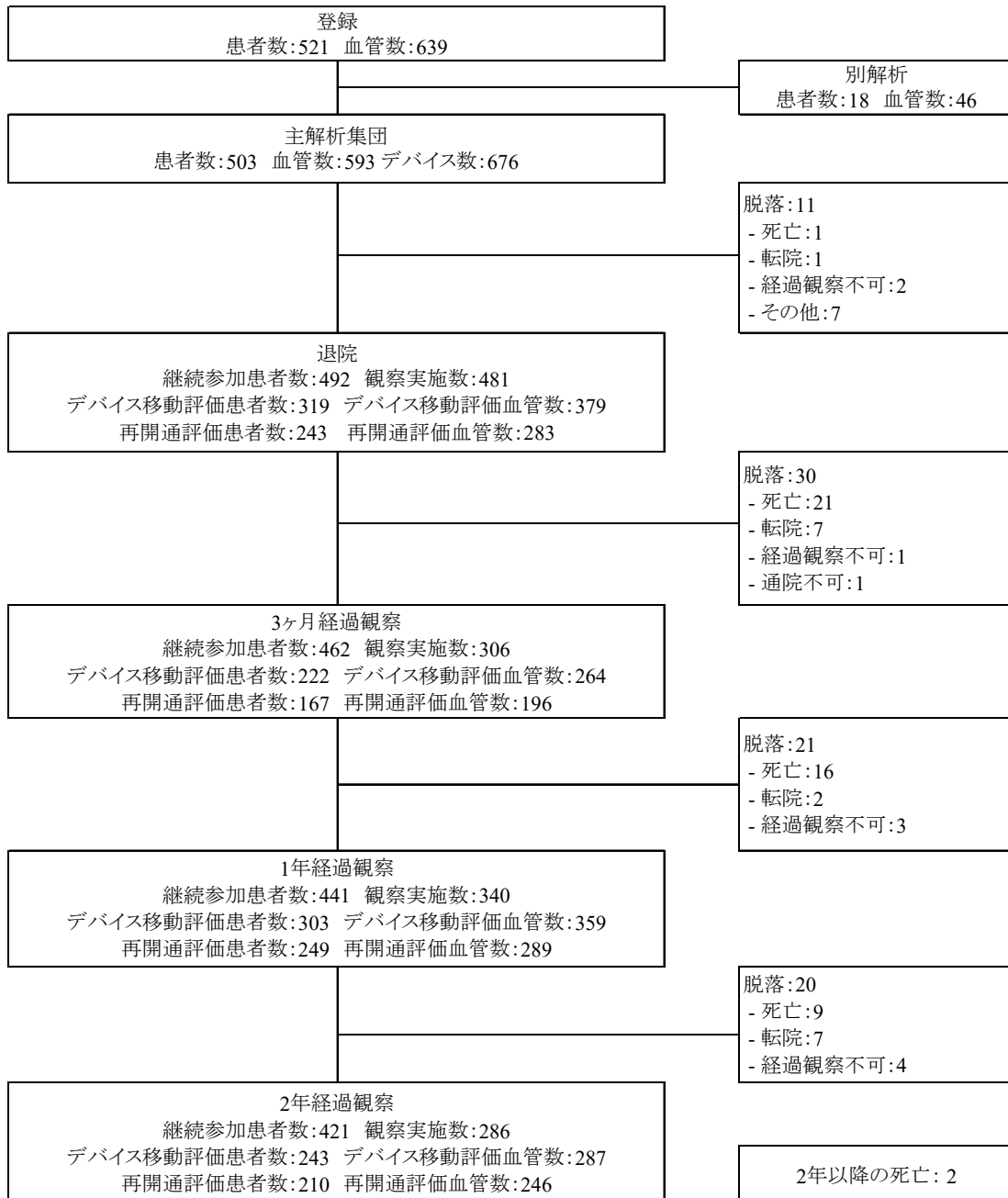


図 2 本調査での症例構成

(1) 患者背景

本調査に登録された 521 例の内訳を表 1 に示す。主解析集団はプラグ留置手技が一度だけ実施された 503 例を対象とし、閉塞血管数は 593 本、デバイスはい計 676 個が使用された。

表 1 登録症例内訳

	患者数	手技数	閉塞血管数	デバイス数	デバイス内訳
主解析集団	503	503	593	676	AVP : 75
					AVP II : 415
					AVP 4 : 183
					AVP シリーズであるが、種類は不明 : 3
別解析集団 (複数回の手技を受けた症例)	18	39	46	58	AVP : 9
					AVP II : 34
					AVP 4 : 15

主解析集団における原疾患の一覧を表 2 に示す。対象となった疾患は極めて多岐にわたるが、動脈瘤が 58.1%と最も多く、異常・奇形が 21.3%、癌・腫瘍の治療が 17.5%であった。使用目的別の症例数では、血流改変術が 57.9%、血管性病変の閉塞が 38.8%、出血性病変に対する止血が 3.6%であった (表 3)。

表 2 原疾患一覧*

原疾患名称	主解析集団 503 例	原疾患名称	主解析集団 503 例
動脈瘤	58.1% (292/503)	- 心入口・出口奇形	1.0% (5/503)
- 腹部大動脈瘤	26% (131/503)	- 修正大血管転位	0.8% (4/503)
- 腸骨動脈瘤	19.7% (99/503)	- シャント	0.8% (4/503)
- 胸部大動脈瘤	12.1% (61/503)	- 無脾症候群	0.6% (3/503)
- その他大動脈瘤	3.8% (19/503)	- 遺伝性出血性毛細管拡張症	0.4% (2/503)
- その他動脈瘤	2.6% (13/503)	- その他異常・奇形	2.0% (10/503)
異常・奇形	21.3% (107/503)	癌/腫瘍	17.5% (88/503)
- フィスチュラ	4.4% (22/503)	非先天的シヤント	0.6% (3/503)
- 肺動静脈奇形	3.0% (15/503)	解離	0.6% (3/503)
- 肺動脈閉鎖	2.4% (12/503)	静脈瘤	0.6% (3/503)
- 三尖弁閉鎖	2.4% (12/503)	エンドリーク	0.4% (2/503)
- 単心室	2.4% (12/503)	出血	0.4% (2/503)
- ファロー四徴症	1.2% (6/503)	肝硬変	0.4% (2/503)

- 左心低形成症候群	1.0% (5/503)	その他	1.2% (6/503)
------------	--------------	-----	--------------

*複数の原疾患を有する場合を含む

表 3 使用目的別の症例数

使用目的	主解析集団* 503 症例
血流改変術	57.9% (291/503)
血管性病変の閉塞	38.8% (195/503)
出血性病変に対する止血	3.6% (18/503)

*複数の使用目的に対して行われた場合を含む

本調査における患者背景を表 4 に示す。平均年齢±標準偏差は 61.7±24.4 歳であり、その範囲は 0 歳から 102 歳と極めて幅が広がったものの、3 製品間で大きな違いはなかった。

表 4 患者背景情報

患者背景情報	主解析集団 503 症例	患者背景情報	主解析集団 503 症例
平均年齢	61.7 ± 24.4	脳血管疾患既往	5.0% (25/503)
[範囲]	[0.0, 102.0]	血管疾患既往	33.6% (169/503)
< 15 歳	9.7% (49/503)	肺疾患既往	12.5% (63/503)
15 歳～80 歳未満	71.4% (359/503)	心疾患既往	24.9% (125/503)
≥ 80 歳	18.9% (95/503)	腎疾患既往	4.6% (23/503)
女性患者	29.6% (149/503)	肝疾患既往	7.6% (38/503)
身長 (cm)	155.5 ± 21.4	手技薬剤に対するアレルギー	1.8% (9/503)
体重 (kg)	54.6 ± 16.9	金属アレルギー	1.2% (6/503)

本調査における 1 症例あたりの塞栓対象血管数の平均は 1.2±0.5 本、1 本であった割合は 86.5% (435/503 例) であり、2 本から 5 本ではそれぞれ 10.5% (53/503 例)、2.0% (10/503 例)、0.6% (3/503 例)、0.4% (2/503 例) であった。本調査において使用されたデバイスごとのサイズ一覧を表 5 に示す。

表 5 使用デバイスサイズ一覧

デバイス径 [mm]	AVP デバイス数=75	AVP II デバイス数=415	AVP 4 デバイス数=183	合計 デバイス数=673*
3	—	4 (1.0%)	—	4 (0.6%)
4	1 (1.3%)	21 (5.1%)	26 (14.2%)	48 (7.1%)
5	—	—	44 (24.0%)	44 (6.5%)
6	10 (13.3%)	56 (13.5%)	36 (19.7%)	102 (15.2%)

7	—	—	25 (13.7%)	25 (3.7%)
8	6 (8.0%)	41 (9.9%)	52 (28.4%)	99 (14.7%)
10	6 (8.0%)	84 (20.2%)	—	90 (13.4%)
12	16 (21.3%)	100 (24.1%)	—	116 (17.2%)
14	15 (20.0%)	65 (15.7%)	—	80 (11.9%)
16	21 (28.0%)	29 (7.0%)	—	50 (7.4%)
18	—	3 (0.7%)	—	3 (0.4%)
20	—	9 (2.2%)	—	9 (1.3%)
22	—	3 (0.7%)	—	3 (0.4%)
平均径	12.1 mm	10.8 mm	6.2 mm	9.7 mm

*使用機器不明の3例を除く

(2) 安全性

1) 有害事象発現状況

本調査において2年経過観察中に76例（15.1%）、81件の重篤な有害事象が認められ、承認時臨床試験（以下「AVP-01 試験」という。）における発生率である36.0%（18/50例）よりも低い結果であった。本調査における重篤な有害事象の内訳としては、最多は癌25例（5.0%）であり、複数例の報告があった有害事象は肺炎5例（1.0%）（間質性肺炎1件を含む）、脳梗塞及び心不全3例（0.6%）、肺出血及び敗血症性ショック2例（0.4%）であった。エンドリークについては、Type I-A、Type I-C 及び Type IIがそれぞれ1件ずつ報告された。

使用デバイス別の重篤な有害事象の発生については、AVP のみの留置を受けた患者48例では6例（12.5%）7件、AVP II のみの留置を受けた患者308例では50例（16.2%）53件、AVP 4 のみの留置を受けた患者117例では19例（16.2%）20件、異なるデバイスを混在して留置した患者30例では1例（3.3%）1件であった。

本調査における本品との因果関係が否定できない有害事象は9例9件、発生率1.79%（9/503例）であり、AVP-01 試験での発生率22.0%（11/50例）よりも低い結果であった。また、本調査におけるこれらの有害事象は1例1件に発生したCRP値上昇を除きすべて重篤な有害事象であった。AVP-01 試験及び本調査での本品との因果関係を否定できない重篤な有害事象の一覧を表6に示す。なお、表6に示す有害事象はすべてAVP II のみで治療を受けた患者で発生しており、APV のみ、AVP 4 のみ、又は混在して治療した患者においては、本品との因果関係を否定できない重篤な有害事象は報告されていない。

表 6 本品との因果関係を否定できない重篤な有害事象の一覧

追跡調査時期	AVP-01 試験	使用成績調査			
		0 から 3 か月	3 か月から 1 年	1 年から 2 年	累計
対象症例数	50	462	441	421	503
有害事象の発現患者数	3	7	0	1	8
有害事象の発現件数	3	7	0	1	8
発現率（患者ベース）	6.00%	1.52%	0.00%	0.24%	1.59%
不具合・有害事象	不具合・有害事象の発現患者率（%）と件数				
胸水	1 (2.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
発熱	1 (2.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
再開通	1 (2.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脳梗塞	0 (0.00%)	3 (0.65%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.60%)
S 状結腸の虚血性腸炎	0 (0.00%)	1 (0.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.20%)
肺高血圧症	0 (0.00%)	1 (0.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.20%)
血痰	0 (0.00%)	1 (0.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.20%)
再開通の疑い	0 (0.00%)	1 (0.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.20%)
エンドリーク（Type I）	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.24%)	1 (0.20%)

本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象について、申請者は以下のとおり説明した。

重篤な機器関連有害事象の発生率については、本調査では 1.59%（8/503 例）、AVP-01 試験では 6.0%（3/50 例）であることから、本調査における重篤な機器関連有害事象の発生率については AVP-01 試験よりも低く、顕著な差は認められなかった。各事象の発生率で比較しても、AVP-01 試験では手技後 3 ヶ月までに胸水、発熱、再開通が発生し、それぞれ 2.0%（1/50 例）であった。本調査では、脳梗塞、CRP 値上昇、S 状結腸の虚血性腸炎、肺高血圧症、血痰、再開通の疑い、エンドリーク（Type I）が発生し、各事象の発生率は脳梗塞が 0.6%（3/503 例）、その他の事象は 0.2%（1/503 例）であった。

本調査で発生した脳梗塞 3 例 3 件は、いずれも胸部大動脈瘤のステントグラフト内挿術の際に左鎖骨下動脈にプラグを留置した症例であり、手技翌日に麻痺又は呂律困難の症状が認められ、点滴治療にて症状は改善した。脳梗塞の原因として 3 例中 2 例は動脈硬化、もう 1 例はステントグラフトによる遠位塞栓と評価された。本品との因果関係を否定はできないものの、Porcelain aorta 等の大動脈弓の解剖学的な状態とステントグラフト内挿術に起因したと推察する。エンドリーク（Type I）及び S 状結腸の虚血性腸炎も同様に、併用術に付随した事象であったと考えられる。

以上より、本調査で生じた本品との因果関係が否定できない有害事象 9 例 9 件は、担当

医師により本品との因果関係は否定できないとされているものの、AVP-01 試験で発生した事象と同様に、ターゲット病変への塞栓は得られたが、塞栓により付随して発生した事象、併用機器又は併用術によって発生した事象であることから、臨床上許容可能と考える。

2) 死亡例

AVP のみの留置を受けた患者 48 例では死亡は 5 例、AVP II のみの留置を受けた患者 308 例では死亡は 29 例、AVP 4 のみの留置を受けた患者 117 例では死亡は 14 例、異なるデバイスを混在して留置した患者 30 例では死亡は 1 例であった。なお、機器との関連性が疑われた死亡例はなかった。

表 7 本調査での死亡原因の一覧

死亡原因	症例数	死亡原因	症例数
悪性腫瘍	22	肺水腫	1
心不全	3	肺出血	1
肺炎	3	ARDS、DIC による全身状態の悪化	1
肝細胞癌の破裂	2	残存胸部下行大動脈瘤の破裂	1
敗血症性ショック	2	腸骨動脈破裂	1
脳内出血	2	左心低形成症候群に伴う肺うっ血	1
原因不明	2	蘇生後脳症	1
瘤破裂	2	腸管壊死	1
呼吸不全	1	間質性肺炎	1
喀血	1		

本調査において死亡が 49 例（9.7%）に認められたことについて、申請者は以下のとおり説明した。

本調査の死亡 49 例中 26 例は原疾患である癌の悪化に起因しており、また原疾患が癌又は腫瘍であったのは全体の 17.5%（88/503 例）であった。一方、AVP-01 試験においても同様に、癌が全体の 20.0%（10/50 例）を占めていたが、10 例中死亡に至ったのは 1 例のみであった。

AVP-01 試験に死亡例が少なかった理由として考えられるのは、選択基準として「術後の余命が 3 ヶ月以上であることが期待される患者でなければならない。」が設けられていること、また、主要安全性評価が手技後 3 ヶ月時までであったことが影響していると考ええる。手技後 3 ヶ月時までの癌患者の死亡率は、AVP-01 試験で 10%（1/10 例）、本調査では 23.1%（6/26 例）であり、これは実臨床ではより予後不良の癌患者が登録されていたことによると考える。また、全体数で手技後 3 ヶ月時の死亡率を比較すると、AVP-01 試験は 2.0%（1/50 例）、本調査では 4.37%（22/503 例）であった。さらに、死亡 49 例はすべて本品との因果関

係が否定されていることから臨床許容可能と考える。

3) 不具合

本調査において、7例8件の機器の不具合が報告されており、不具合一覧を表8に示す。患者への健康被害に繋がった不具合は認められなかった。いずれも既知の不具合であり、未知の不具合は認められなかった。

表 8 不具合一覧

機器不具合	件数（患者数）
プラグ離脱困難	1 (1)
プラグ挿入困難	1 (1)
プラグ移動	1 (1)
プッシャーワイヤー挿入困難	2 (2)
プッシャーワイヤー操作困難	1 (1)
プラグ挿入／回収困難	1 (1)
術者によるプラグサイズを選択ミス	1 (1)
合計	8 (8)

本調査及び AVP-01 試験における不具合の発生率について、申請者は以下のとおり説明した。

AVP-01 試験では塞栓部位のプラグ離脱不成功例が報告されており、発生率（患者数）は 4%（2/50 例）、本調査では 0.2%（1/521 例）であった。なお、AVP-01 試験では、本調査で発生したプラグ移動、プッシャーワイヤー操作困難、プラグ挿入困難は報告されていない。これらの機器不具合事象はすべて既知であることに加え、本調査で 1 例に発生した 3 事象は適切なプラグサイズ及び種類、適切な併用品サイズを選択することで発生を回避することが可能である。また、添付文書及び医師トレーニング資料で適切に注意喚起を行っていることから新たな対策は不要であり、臨床的に許容可能と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、安全性に関する申請者の 1)～3)の説明に対して、本調査において未知の不具合及び有害事象は認めておらず、本品との関連が否定できない有害事象発生率や有害事象の内訳も AVP-01 試験と異なることから、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。

(3) 有効性

1) 治療の成功

本調査における治療の成功は、当該治療部位に対して最後に使用したデバイス閉塞の評価において「完全閉塞」又は「臨床的に許容可能な閉塞」と判定され、かつ、使用した全てのデバイスごとの留置位置の精度及び移動の程度の評価において「許容不可能」がない場合と定義された。また、医師判定による総合評価も併せて収集した。表 9 に治療成功の割合を、表 10 に治療時に追加された機器又は薬剤の使用状況を示す。

本調査における治療の成功率は 95.6%であり、医師による総合的成功判定は 99.2%であった。また、使用デバイスによる差も認められなかった。なお、追加機器や薬剤は全体の 23.9%の病変に使用され、主として金属コイルが追加使用されていた。

AVP-01 試験における治療成功率は 93.5%であり、同等の結果であった。

表 9 使用デバイスごとの治療成功

総合評価	AVP 50 血管	AVP II 359 血管	AVP 4 162 血管	混在 19 血管	合計 590 血管
急性期治療総合評価					
治療の成功	94.0% (47)	96.7% (347)	95.1% (154)	84.2% (16)	95.6% (564)
治療の不成功	6.0% (3)	3.3% (12)	4.9% (8)	15.8% (3)	4.4% (26)
- 最終デバイスにて閉塞が許容不可	6.0% (3)	3.1% (11)	4.9% (8)	5.3% (1)	3.9% (23)
- 留置位置精度が許容不可	0% (0)	0.8% (3)	0.6% (1)	10.5% (2)	1.0% (6)
- 移動の程度において許容不可	0% (0)	0.6% (2)	0% (0)	10.5% (2)	0.7% (4)
医師判定による総合的成功	98.0% (49)	98.9% (355)	100% (162)	100% (19)	99.2% (585)
医師判定による総合的不成功	2.0% (1)	1.1% (4)	0% (0)	0% (0)	0.8% (5)
他の機器や薬剤の使用有無別の総合成功					
治療の成功	94.0% (47)	96.7% (347)	93.8% (152)	84.2% (16)	95.3% (562)
追加機器なし	62.0% (31)	84.7% (304)	59.3% (96)	52.6% (10)	74.7% (441)
追加機器使用	32.0% (16)	12.0% (43)	34.6% (56)	31.6% (6)	20.5% (121)
治療の失敗	6.0% (3)	3.3% (12)	6.2% (10)	15.8% (3)	4.7% (28)
追加機器なし	2.0% (1)	0.8% (3)	1.2% (2)	10.5% (2)	1.4% (8)
追加機器使用	4.0% (2)	2.5% (9)	4.9% (8)	5.3% (1)	3.4% (20)

表 10 追加機器又は薬剤の使用状況

	AVP 50 血管	AVP II 359 血管	AVP 4 162 血管	混在 19 血管	合計 590 血管
追加機器・薬剤使用なし	64.0% (32)	85.5% (307)	60.5% (98)	63.2% (12)	76.1% (449)
追加機器・薬剤使用あり	36.0% (18)	14.5% (52)	39.5% (64)	36.8% (7)	23.9% (141)
金属コイル	36.0% (18)	12.8% (46)	38.3% (62)	15.8% (3)	21.9% (129)
ヒストアクリル	2% (1)	0.6% (2)	1.2% (2)	15.8% (3)	1.4% (8)
ゼラチンスポンジ	0% (0)	0% (0)	1.2% (2)	15.8% (3)	0.8% (5)
アルコール	0% (0)	0% (0)	0.6% (1)	0% (0)	0.2% (1)
その他	0% (0)	1.7% (6)	0% (0)	0% (0)	1.0% (6)

AVP 及び AVP4 における追加機器なしでの単独使用での治療成功率、並びに、混在して使用された 19 血管の治療成功率について、申請者は以下のとおり説明した。

追加機器なしでの単独使用での治療成功率は、AVP は 62.0%、AVP II は 84.7%、AVP 4 は 59.3%であった。各プラグは血管を塞栓するための「ロープ」と呼ばれる膨らみのある構造を有しており、AVP は 1 つ、AVP II は 3 つ、AVP 4 は 2 つのロープを有している。各プラグは使用目的及び解剖学的形態に応じて使い分けを可能としているが、ロープの数が多いほど血流を塞栓する層が増えるため、AVP II の単独での治療成功率がより高くなることは予想される。

加えて、塞栓病変の解剖学的形態によっては、プラグ単独での塞栓が元から困難である場合や短時間での塞栓が必要な場合に、より早く又は確実な塞栓効果を得るため、医師の判断で併用機器又は併用薬剤の使用が見込まれる。本調査において、主解析対象の主な原疾患は動脈瘤が 58%、異常・奇形が 21%、出血症例も少数ではあるが約 4% (18 例) 含まれていたことから、治療戦略として併用機器又は併用薬剤の使用を予定していた症例もあったと推測する。

AVP または AVP 4 で不成功に至った症例は 11 例あるが、いずれも機器不具合は発生しておらず、また AVP シリーズは、プラグ形状は違うものの使用方法はすべて統一しており、添付文書で示されている使用方法や使用上の注意以外に、製品特徴や使用目的による使い分けの説明については、現行の医師トレーニングに含まれているため、引き続きトレーニングを実施し注意喚起を行うことで、新たな対策は不要と考えている。

混在症例の治療成功率は 84.2%と、全体の成功率 95.6%より約 10%低い、これはプラグの混在使用自体が 19 血管（全体の 3%）と少ないため、その影響が大きいと考える。不成功に至った症例は 3 血管（3 例）のみであり、手技情報から 3 例中 2 例はサイズ並びにプラグ種類の選択ミスが主な原因であった。両症例ともに、留置不成功となったプラグは回収し、新たなプラグの留置は成功している。サイズ／プラグ選択については「血管径より約 30～50%大きいプラグを選択する。また、留置時のプラグ長が標的部位の長さに適合することを

確認する。」と注意喚起を添付文書上並びに医師トレーニングにおいて実施していることから、新たな対策及び注意喚起は不要と判断する。もう 1 例は出血症例であるが、留置したプラグ 2 個以外に 10 個以上の金属コイルと塞栓物質の併用があったこと、また手技時間も 6 時間以上要したことから、プラグの留置不成功というよりは止血困難な症例で複数の閉塞栓の使用が避けられなかったと推測する。このような止血困難な出血症例は本品の使用に限ったことではなく、また担当医師の適切な判断により治療が行われ最終的に止血は成功していることから、本品留置の不成功例ではあるものの本品の適正使用に問題はなく、追加の注意喚起が必要とは考えていない。

2) 経過観察結果

表 11 にデバイスの移動評価結果及び再開通評価結果を示す。デバイス移動に関しては臨床的許容不可能とされた移動は報告されていない。再開通では 3 例（胸部大動脈瘤でのエンドリーク治療 2 例、骨盤動静脈奇形での血管性病変閉塞 1 例）において許容不可能と報告された。

再開通が認められた 3 例については、1 例は退院時に許容不可な再開通が認められたもののその後自然消失、1 例は 3 ヶ月観察前（手技後 28 日）に再開通が認められ、コイルでの塞栓が実施されたが、プラグ留置時の閉塞が不十分であった可能性があると考えられた。もう 1 例はプラグ留置手技で完全閉塞が認められたものの、1 年観察の後（手技後 450 日）に再開通が認められた例である。この症例でもコイルの留置により塞栓が得られている。

表 11 本調査におけるデバイスの移動評価結果及び再開通評価結果

経過観察時期	デバイス移動評価	事象数
退院時	デバイス移動なし/臨床的許容可能	100.0% (379)
	臨床的許容不可能な移動あり	0.0% (0)
3 ヶ月	デバイス移動なし/臨床的許容可能	100.0% (264)
	臨床的許容不可能な移動あり	0.0% (0)
1 年	デバイス移動なし/臨床的許容可能	100.0% (359)
	臨床的許容不可能な移動あり	0.0% (0)
2 年	デバイス移動なし/臨床的許容可能	100.0% (287)
	臨床的許容不可能な移動あり	0.0% (0)
経過観察時期	デバイス再開通評価	事象数
退院時	再開通なし/臨床的許容可能	99.6% (282)
	臨床的許容不可能な再開通あり	0.4% (1)
3 ヶ月	再開通なし/臨床的許容可能	99.5% (195)
	臨床的許容不可能な再開通あり	0.5% (1)
1 年	再開通なし/臨床的許容可能	100.0% (289)

	臨床的許容不可能な再開通あり	0.0% (0)
2 年	再開通なし/臨床的許容可能	99.6% (245)
	臨床的許容不可能な再開通あり	0.4% (1)

機構は、有効性に関する申請者の 1)～2)の説明は妥当であり、特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(4) 重点調査対象症例の結果

1) 重点調査対象症例の患者背景

本調査では、臨床試験で症例数が限られていた小児への使用及び出血性病変に対する止血での使用並びに臨床試験では使用例がなかった頭蓋外の脳血管に対する使用を重点的に調査するため、先天性心疾患に伴う血管塞栓術、出血性病変に対する止血及び頭蓋外の脳血管塞栓術を重点調査対象症例に設定され、可能な限り全例の登録調査が実施された。

本調査において、重点調査対象症例として、先天性疾患に伴う血管塞栓術 90 症例、出血性病変に対する止血 15 症例、頭蓋外脳血管への留置 4 症例（うち 1 例は出血性病変に対する止血及び頭蓋外脳血管への留置の両方に該当）、が登録された。表 12 に原疾患の一覧を示す。先天性疾患は全てが異常・奇形であった。出血性病変では動脈瘤（46.7%）が多かった。また、重点調査対象症例の閉塞対象血管を表 13 に示す。

表 12 重点調査対象症例の原疾患一覧

原疾患名称*	先天性心疾患に伴う 血管塞栓術 90 症例	出血性病変に 対する止血 15 症例	頭蓋外の脳血管 塞栓術 4 症例
動脈瘤	0% (0/90)	46.7% (7/15)	50% (2/4)
腸骨動脈瘤	0% (0/90)	13.3% (2/15)	0% (0/4)
胸部大動脈瘤	0% (0/90)	13.3% (2/15)	50% (2/4)
その他動脈瘤	0% (0/90)	20% (3/15)	0% (0/4)
異常・奇形	100% (90/90)	6.7% (1/15)	25% (1/4)
フィスチュラ	14.4% (13/90)	6.7% (1/15)	25% (1/4)
肺動静脈奇形	10% (9/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
肺動脈閉鎖	13.3% (12/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
三尖弁閉鎖	13.3% (12/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
単心室	13.3% (12/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
ファロー四徴症	6.7% (6/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
左心低形成症候群	5.6% (5/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
心入口・出口奇形	5.6% (5/90)	0% (0/15)	0% (0/4)

修正大血管転位	4.4% (4/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
シャント	4.4% (4/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
無脾症候群	3.3% (3/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
出血性毛細管拡張症	2.2% (2/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
その他異常・奇形	8.9% (8/90)	0% (0/15)	0% (0/4)
癌・腫瘍	0% (0/90)	20% (3/15)	25% (1**/4)
出血	0% (0/90)	13.3% (2/15)	0% (0/4)
その他	0% (0/90)	13.3% (2/15)	0% (0/4)

*1 人の患者が複数の原疾患を有する場合を含む

**当該症例は頭蓋外脳血管の塞栓術に加えて出血性病変に対する止血も選択されていたが、右内頸動脈に機器が留置されていたことから頭蓋外脳血管留置として取り扱った

表 13 重点調査対象症例の閉塞部位血管の一覧

治療血管名称*	先天疾患 血管閉塞 90 症例、115 血管	出血性病変 止血 15 症例、20 血管	頭蓋外 脳血管留置 4 症例、7 血管
腸骨動脈			
- 内腸骨動脈	1.7% (2/115)	5% (1/20)	0% (0/7)
- 総腸骨動脈	0% (0/115)	5% (1/20)	0% (0/7)
- 外腸骨動脈	0% (0/115)	5% (1/20)	0% (0/7)
下行大動脈	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
上殿動脈	0% (0/115)	5% (1/20)	0% (0/7)
下殿動脈	0% (0/115)	10% (2/20)	0% (0/7)
鎖骨下動脈	0.9% (1/115)	15% (3/20)	42.9% (3**/7)
肺動脈	24.3% (28/115)	10% (2/20)	0% (0/7)
側副血管			
- 部位記載なし	3.5% (4/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 右上大静脈-肺静脈間	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 無名静脈-冠静脈洞間	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 体肺動脈	2.6% (3/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
側副動脈			
- 部位記載なし	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 下行大動脈周辺	2.6% (3/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 鎖骨下動脈周辺	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 腹部大動脈周囲	1.7% (2/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 体肺動脈	2.6% (3/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
側副静脈			
- 部位記載なし	3.5% (4/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 無名静脈周囲	1.7% (2/115)	0% (0/20)	0% (0/7)

治療血管名称*	先天疾患 血管閉塞 90 症例、115 血管	出血性病変 止血 15 症例、20 血管	頭蓋外 脳血管留置 4 症例、7 血管
側副血行路			
- 部位記載なし	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 体肺動脈	1.7% (2/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
フェネストレーション	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
胃十二指腸動脈	0% (0/115)	5% (1/20)	0% (0/7)
シャント			
- ブラロックタウジッヒ	3.5% (4/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 右室 - 肺動脈	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 奇静脈―門脈	1.7% (2/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 門脈体静脈	1.7% (2/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 静脈	7.8% (9/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
頸動脈			
- 総頸動脈	0% (0/115)	0% (0/20)	28.6% (2/7)
- 内頸動脈	0% (0/115)	0% (0/20)	14.3% (1/7)
肝動脈	0% (0/115)	10% (2/20)	0% (0/7)
脾動脈	0% (0/115)	5% (1/20)	0% (0/7)
気管支動脈	8.7% (10/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
フィスチュラ			
- 肺動静脈瘻	4.3% (5/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 冠動脈瘻	0.9% (1***/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
肋間動脈/肋間静脈	1.7% (2/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
門脈	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
奇形/半奇形静脈	5.2% (6/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
腎動脈	0% (0/115)	15% (3/20)	0% (0/7)
上大静脈	2.6% (3/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
内胸動脈	1.7% (2/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
マーシャル静脈	1.7% (2/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
その他			
- 下顎後静脈	0% (0/115)	0% (0/20)	14.3% (1/7)
- 甲状腺動脈	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 上行腰静脈	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 大動脈肺動脈吻合部	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 腸腰動脈	0% (0/115)	5% (1/20)	0% (0/7)
- 腋窩動脈	0.9% (1/115)	0% (0/20)	0% (0/7)
- 腕頭動脈	0% (0/115)	5% (1/20)	0% (0/7)

*一人の患者が複数の治療血管を有する場合もある

**同一症例において鎖骨下動脈及び総頸動脈を同時に治療したため頭蓋外脳血管症例に該当し、治療血管として計上された（左総頸動脈及び左鎖骨下動脈に留置した症例が1例、左総頸動脈、右鎖骨下動脈及び左鎖骨下動脈に留置した症例が1例あった）

***当該症例は、肺動脈閉鎖及び類洞交通（冠動脈瘻）の診断、血管性病変（先天性疾患）の閉塞目的で、本品を留置していた

2) 重点調査対象症例における安全性

重点調査対象症例における本品との因果関係を否定できない有害事象は4例4件発生しており、その発生率は3.67%（4/109例）であった。その一覧を表14に示す。

表14 重点調査対象症例における本品との因果関係を否定できない有害事象一覧

重点調査対象項目	有害事象名	原疾患	重篤／非重篤
先天性心疾患に伴う血管塞栓術	肺高血圧症	Intrahepatic PV Shunt	重篤
先天性心疾患に伴う血管塞栓術	再開通の疑い	骨盤動静脈奇形	重篤
先天性心疾患に伴う血管塞栓術	CRP 値上昇	左内腸骨動静脈瘻	非重篤
出血性病変に対する止血	血痰	仮性肺動脈瘤	重篤

申請者は、これら4事象の詳細は以下のとおりであり、重点調査対象症例に限って発生するものではないと判断した旨を説明した。

- 肺高血圧症：原疾患の肺高血圧症が塞栓により悪化した可能性が否定できず、先天性疾患特有の事象ではない。
- 再開通の疑い：原疾患の奇形により塞栓が不十分となった可能性があるが、再開通は重点調査対象外の症例でも2件報告されており、先天性疾患特有の事象ではない。
- CRP 値上昇：留置した塞栓デバイスに起因した異物反応であった可能性が高く、先天性疾患特有の事象ではない。
- 血痰：感染性の仮性動脈瘤により血管壁が脆弱であったことが原因であり、止血症例に特有の事象ではない。

また、重点調査対象症例における本品との因果関係を否定できない有害事象の発生割合について、申請者は以下のとおり説明した。

肺動静脈奇形112例にコイル塞栓術を実施した Mager らの報告ⁱでは、フォローアップ期間中、3例に一過性脳虚血発作、2例に脳膿瘍が発生しており、その発生率は合わせて4.46%（5/112例）であった。当該事象の発生時期は特定されていないが、フォローアップ期間は最大で約3年、最小で1年未満と推測できる。本調査で発生した有害事象4件はすべて手技後3ヶ月までの時点で発生しており、Mager らの報告のフォローアップ期間と重複していること、肺動静脈奇形は本調査の重点調査対象項目の一つである先天性疾患に伴う血管塞栓術症例に該当することから、本調査の発生率3.67%（4/109例）と Mager らの報告の発生率4.46%（5/112例）を比較することが可能であり、かつ発生率は同程度であったと言える。

以上から、本調査の重点調査対象症例で発生した有害事象は当該症例に限って発生するものではなく、コイル塞栓術症例での発生率と比較しても差が認められなかったことから、安全性について臨床上許容可能であると考ええる。

3) 重点調査対象症例における有効性

重点調査対象症例における有効性について表 15 に示す。治療の成功（調査実施計画書）は、重点調査対象外症例（以下、その他症例）の 95.3%に対し、先天性疾患血管閉塞症例が 93.9%、出血性病変止血症例が 95.0%、頭蓋外脳血管留置例が 100%と同程度であり、また治療の不成功についても、先天性症例が 6.1%、止血症例が 5.0%、頭蓋外症例では不成功の発生はなく、その他症例が 4.7%であった。重点調査対象症例において経過観察時に再開通が認められたのは先天性症例の 1 例のみであった。

表 15 重点調査対象症例における有効性評価結果

総合評価	先天性心疾患に伴う血管塞栓術 115 血管	出血性病変に対する止血 20 血管	頭蓋外の脳血管塞栓術 7 血管	その他 451 血管
治療の成功	93.9% (108/115)	95.0% (19/20)	100.0% (7/7)	95.3% (430/451)
追加機器なしで成功	80.0% (92/115)	50.0% (10/20)	14.3% (1*/7)	75.4% (340/451)
追加機器を使用して成功	13.9% (16/115)	45.0% (9/20)	85.7% (6/7)	20.0% (90/451)
治療の不成功	6.1% (7/115)	5.0% (1/20)	0.0% (0/7)	4.7% (21/451)
不成功の該当理由				
最終デバイスにて閉塞が許容不可	7	1	0	15
留置位置精度が許容不可	1	0	0	5
移動の程度において許容不可	1	0	0	3
治療の際の追加機器の有無				
追加機器なし	1.7% (2/115)	0.0% (0/20)	0.0% (0/7)	1.6% (7/451)
追加機器使用	4.3% (5/115)	5.0% (1/20)	0.0% (0/7)	3.1% (14/451)
医師判定による総合的成功	97.4% (112/115)	100.0% (20/20)	100.0% (7/7)	98.9% (446/451)

*右鎖骨下動脈に留置した症例

機構は、重点調査対象症例に関する申請者の 1)～3)の説明内容は妥当であると判断した。また、本調査における重点調査対象症例数については可能な限り 100 例ずつ収集する計画であったものの、先天性症例が 90 例、止血症例が 15 例、頭蓋外症例が 4 例と未達であったことについて、申請者の見解を確認した。

申請者は、以下のとおり説明した。

- 本調査は調査全体として 500 例を収集することが目的であった。
- 重点調査対象症例については可能な限り収集するような対策を講じていた。
- 重点調査対象症例の留置成功率はいずれの集団でも高く、留置位置精度、閉塞機能、移動の程度についても良好な結果が得られており、臨床上許容可能である。

機構は、申請者の説明に加え、以下のよう考える。

- 先天性症例については 90 例収集できており、AVP-01 試験における先天性症例が 22 例であったことも含めると十分な症例数である。有害事象の発生率についても、前述のとおりコイル塞栓術における発生率と同程度である。
- 止血症例及び頭蓋外症例については、本調査の症例登録期間である 2 年間でそれぞれ 15 例及び 4 例と実臨床における使用頻度が低く、調査期間において 100 例ほどの収集を完了することは現実的ではない。止血症例においては血痰が 1 例 1 件発生しているが止血症例特有の事象ではなく、また、頭蓋外症例においては有害事象が発生していない。
- 頭蓋外症例は AVP-01 試験では登録症例がなく海外では適応外であったことから重点調査項目となっているが、海外で適応外となっているのはニーズによるものであり、安全性上の理由ではない。また、本調査における症例数は限られているものの、治療の成功率は 100%であり有害事象の発生はなく、本邦でもコイルによる塞栓術が実施されている中で形状が異なることによる影響がないことも確認できていることから、特段の懸念はない。

以上から、本重点調査対象症例における有効性及び安全性の評価内容に対しては特段の懸念がないと考える。ただし、これらの症例に対する有害事象の発生状況については引き続き注視するよう申請者に求め、申請者はこれを了承した。

(5) 複数手技実施患者の結果（別解析集団結果）

1) 安全性について

不具合について

複数手技実施患者 18 例の患者において 2 年経過観察までに報告された不具合は 1 例 1 件のみであり、その内容は右臀部跛行で、予後は改善していた。

有害事象について

複数手技実施患者 18 例の患者において 2 年経過観察までに報告された重篤な有害事象は 6 例 8 件であり、すべて機器との因果関係は否定された。その内訳は腹部大動脈瘤の破裂、脳梗塞、敗血症、胃腸出血、膵臓癌、エンドリーク（Type I-A 及び B）、発熱、肺癌がそれぞれ 1 件ずつであった。

死亡は 4 例に発生し、死因は悪性疾患 2 例、腹部大動脈瘤の破裂 1 例、消化管出血 1 例であり、すべて本品との関連性は否定された。

以上のことから、複数手技実施症例においては機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象は発生しておらず、死亡 4 例においても原疾患の悪化による死亡が 2 例、留置部位とは異なる箇所での有害事象による死亡が 1 例、残り 1 例はフェネストレーション閉鎖により併発した合併症による死亡と報告されており、主解析対象の死亡 49 例の傾向と変わらなかった。

2) 有効性について

複数手技実施集団（別解析集団）18 例の患者は複数回の手技を受け（合計 39 手技）、合計で 46 病変に対して 58 個のデバイスが使用された。別解析集団における有効性評価結果を表 16 に示す。調査実施計画書に基づく総合評価では成功率は 91.3% (42/46 例) であり、医師による総合評価では全血管で成功と判定されている。また、これら複数手技実施患者において、経過観察中の許容不可能なデバイスの移動、再開通は報告されておらず、これら複数手技実施患者の結果は主解析結果と類似していた。

表 16 複数手技実施集団（別解析集団）における有効性評価結果

総合評価	AVP 5 血管	AVP II 27 血管	AVP 4 12 血管	混在 2 血管	合計 46 血管
治療の成功	80.0% (4/5)	96.3% (26/27)	91.7% (11/12)	50.0% (1/2)	91.3% (42/46)
追加機器なしで成功	20.0% (1/5)	77.8% (21/27)	58.3% (7/12)	50.0% (1/2)	65.2% (30/46)
追加機器を使用して成功	60.0% (3/5)	18.5% (5/27)	33.3% (4/12)	0.0% (0/2)	26.1% (12/46)
治療の不成功	20.0% (1/5)	3.7% (1/27)	8.3% (1/12)	50.0% (1/2)	8.7% (4/46)
不成功の該当理由					
最終デバイスにて閉塞が許容不可	0% (0/5)	3.7% (1/27)	8.3% (1/12)	50% (1/2)	6.5% (3/46)
留置位置精度が許容不可	0% (0/5)	3.7% (1/27)	0% (0/12)	50% (1/2)	4.3% (2/46)
移動の程度において許容不可	20% (1/5)	3.7% (1/27)	0% (0/12)	50% (1/2)	6.5% (3/46)
治療の際の追加機器の有無					
追加機器なし	20.0% (1/5)	3.7% (1/27)	8.3% (1/12)	0.0% (0/2)	6.5% (3/46)
追加機器使用	0.0% (0/5)	0.0% (0/27)	0.0% (0/12)	50.0% (1/2)	2.2% (1/46)
医師判定による総合的成功	100% (5/5)	100% (27/27)	100% (12/12)	100% (2/2)	100% (46/46)

機構は、複数手技実施患者における有効性及び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。

(6) 特別な背景を有する患者

1) 高齢者

本調査において、80 歳以上の 95 症例が登録された。原疾患について、80 歳以上では 93.7% が動脈瘤であり、主たる対象血管は腸骨動脈が 56.5%、鎖骨下動脈が 22.2%であった。

安全性としては、本品との因果関係が否定できない有害事象は 4 例 4 件であり、その発生率（患者数）は 4.2 %（4/95 例）、そのうち手技後 3 ヶ月までに発生したのは 3.2%（3/95 例）であった。AVP-01 試験では同じ患者群 7 例のうち因果関係が否定できない有害事象として 1 例に 2 件（発熱、嘔吐）が報告されており、発生率は 14.3%（1/7 例）であった。本調査と AVP-01 試験とでは 80 歳以上の症例数が大きく異なる（本調査：95 例、AVP-01 試験：7 例）ことから、発生率に見かけ上の差が生じていると考えられる。また、本調査の他の年齢群と比較すると、15 歳未満が 0%（0/49 例）、15～80 歳未満が 1.4%（5/359 例）であり、80 歳以上での発生率が高い傾向にあるものの、母数の違いによる影響と考えられる。よって、本調査における因果関係が否定できない有害事象のうち 80 歳以上における発生率は臨床上許容可能と考える。

有効性としては、治療の成功率は 94.3%（100/106 例）と高く、留置位置精度、急性期の閉塞機能、移動の程度のいずれも良好であった。また 80 歳以上の患者には 1 例には経過観察時の再開通が認められた。15 歳～80 歳未満の患者群の有効性結果と比較しても同程度であるため、本品の使用は有効であると考ええる。また、本患者群において不成功に至った 6 例の手技の詳細を確認したが、留置時の機器不具合等は発生しておらず、添付文書に記されている使用方法、使用上の注意に従い手技を実施する以外に、新たな対策や注意喚起は不要と考える。

2) 小児

本調査において、15 歳未満の 49 症例が登録された。15 歳未満の患者の原疾患は、1 例を除き異常・奇形であった。15 歳未満の患者の閉塞対象血管は側副動脈（29.0%）、シャント（22.6%）が多かった。

安全性として、因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

有効性としては、治療の成功率は 93.5%（58/62 血管）と、15 歳～80 歳未満の患者群の有効性結果と比較すると成功率は低い傾向はあるが、留置位置精度、急性期の閉塞機能、移動の程度のいずれも良好であった。不成功に至った症例は 4 例（4 血管）のみであり、異常血管や奇形に対してプラグを使用していた。手技情報から 4 例中 2 例はサイズの選択ミスが主な原因であったことが推測され、2 例共に AVP II を使用していた。AVP II は十分なランディングゾーンが必要であることから医師に対してサイズチャートを用いてトレーニングを実施していることから、新たな対策及び注意喚起は不要と判断する。その他 2 例についても、治療戦略上完全閉塞を得る必要はなかった症例が 1 例、もう 1 例は主要体肺動脈側副

血行路の塞栓のため金属コイルの使用が不可欠であった症例であったことから、本品の留置不成功例ではあるものの本品の適正使用に問題なく、追加の注意喚起が必要とは考えていない。また 15 歳未満の患者には経過観察時の再開通は発生しなかった。

機構は、以上の調査結果について、特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要〔特別調査の概要〕

本品は特定使用成績調査を実施していない。

4. 不具合及び感染症

(1) 重篤な不具合

平成 25 年 3 月 29 日～平成 30 年 11 月 27 日の期間において、本品の重篤な不具合が本調査以外に報告されており、その内訳を表 17 に示す。AVP、AVPⅡ及び AVP4 を通じて複数報告されている事象は、追加手術 13 件、再開通 5 件、残存短絡の増悪 5 件、塞栓症 4 件、ずれ 2 件、血栓症 2 件であった。本調査及び不具合自発報告等において感染症例は認められなかった。

表 17-1 AVP に関する本調査以外の重篤な不具合 11 例 23 件

項目名	件数
追加手術（追加治療）	6
再開通	5
残存短絡の増悪	3
手術時時間の延長	1
血管損傷	1
静脈炎の疑い	1
血流残存	1
本品による意図しない塞栓	1
溶血性貧血	1
塞栓機器の移動	1
プラグの変形／移動	1
塞栓症	1

表 17-2 AVPⅡに関する本調査以外の重篤な不具合 13 例 25 件

項目名	件数
追加手術	6
ずれ	2

塞栓症	2
残存短絡の増悪	2
血管解離	1
麻痺	1
閉塞	1
血栓症	1
血腫	1
呼吸困難	1
脳梗塞	1
プラグ脱落	1
本品による意図しない塞栓	1
虚血性脳血管障害	1
溶血の遷延	1
出血性脳血管障害	1
心内膜炎	1

表 17-3 AVP4 に関する本調査以外の重篤な不具合 1 例 3 件

項目名	件数
血栓症	1
塞栓症	1
追加手術	1

(2) 未知の不具合

本品の使用に伴い発生した未知の不具合に関する報告はなかった。

(3) まとめ

留置対象血管に対する本品の適切なサイジング、ステントグラフトでの血流改変術、コイル等とのハイブリッド治療などにより塞栓効果が見られている一方、血流量が多く血流圧が高い血管に対する留置術において、本品単独で期待された塞栓効果が得られず、コイルやバスキュラープラグの追加留置等の追加治療を行った症例が報告されている。また、術後に留置部血管のリモデリング等により再開通から追加治療を要する症例も見られている。そのため、機構は留置術中のみならずフォローアップ期間における安全性情報のモニタリングは重要と考察する。

申請者は、術後の安全性情報のモニタリングを含めた追加の対応の要否について以下のとおり説明した。

本品を使用する医師は、当該製品の使用に先立ち、自社が実施する医師講習を受講しており、これらを通して本品に関する術中及び術後に発現する可能性のある合併症（血流残存、再開通を含む）について教育を受けている。

術後フォローアップの頻度は、治療対象部位及び本品により想定される合併症についてリスクマネジメントを患者個々に行った結果を基に、医師により決定される。なお、本品が使用される設備には通常、血管造影が設置されており、本品留置後に発現する可能性のある合併症の検知及び治療の要否は、通常診療で判断することが可能である。

上述のとおり、術後の安全性モニタリングに関する教育を実施していること、未知の事象が多発している事実もないことから、必要な情報提供及び注意喚起は既に行われており、追加の対応は不要と考えている。

機構は、申請者の説明は妥当であり、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. 研究報告

本品の品質、有効性及び安全性の評価に影響を与えと考えられる研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本品は、再審査申請の時点において米国及び欧州で販売されている。承認後から現時点において本品を販売している海外の各国において、回収、販売中止等の適正使用を確保するための措置はとられていない。

7. 承認条件

本品の承認時に以下の承認条件が付されている。

＜承認条件＞

1. 経皮的塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるような必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるような必要な措置を講ずること。

承認条件への対応について、申請者の説明は以下の通りである。

承認条件1について

本品の適正使用に係る体制等の要件の策定については、本品を使用すると考えられる関連学会（日本インターベンショナルラジオロジー学会、日本小児カテーテルインターベンシ

ョン研究会（JPIC）、日本血管外科学会、日本救急医学会、日本脳神経血管内治療学会、日本脳神経外科学会、日本心血管インターベンション治療学会（CVIT）で協議し、本品の使用にあたっては、下記の条件を満たす医師が使用することとした。

- 1) コイル塞栓術について十分な知識と経験を有する（主術者として少なくとも 20 例のコイル塞栓術の経験を有すること）
- 2) AMPLATZER バスキュラープラグについての講習会を受講し、所定の課程を終了している。施設基準の規定は設けないが、コイル塞栓術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関とした。

承認条件 2 について

承認条件 1 で規定した要件を満たした医師は所定の用紙（使用資格基準確認書）に署名し、且つ所属部署長の署名をもって、使用可能とした。また、自社による講習会では、本品の安全使用並びに商品見本と模擬血管による使用方法等について説明を行った。

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た。また、再審査期間終了後においても本機器の安全性及び有効性の確保のため、引き続き、適切な施設基準の下で、十分な知識・経験を有した術者のみが使用することが望ましいと考える。したがって、承認条件 1 及び 2 については継続することが適切であると機構は判断した。

<承認条件>

1. 経皮的塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるような必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるような必要な措置を講ずること。

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。

参考文献：

ⁱ Johannes J. Mager, et al: Embolotherapy of Pulmonary Arteriovenous Malformations: Long-term Results in 112 Patients, J Vasc Interv Radiol 2004; 15:451-456.