

審査報告書

平成 20 年 8 月 1 日

承認申請のあった別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、以下の通りである。

記

- [類 別] : 器具器械 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一般的名称] : その他のチューブ及びカテーテルの周辺関連器具
(血管塞栓セット 100420997)
- [販 売 名] : ONYX 液体塞栓システム LD
- [申 請 者] : イーヴィースリー株式会社
- [申請年月日] : 平成 17 年 3 月 30 日 (輸入承認申請)
- [特記事項] : 優先審査品目
- [審査担当部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 20 年 8 月 1 日

[類 別] : 器具器械 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称] : その他のチューブ及びカテーテルの周辺関連器具

(血管塞栓セット 100420997)

[販 売 名] : ONYX 液体塞栓システム LD

[申 請 者] : イーヴィースリー株式会社

[申請年月日] : 平成 17 年 3 月 30 日 (輸入承認申請)

審査結果

本品は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用するエチレンビニルアルコールコポリマー製の液体塞栓物質であり、脳動静脈奇形の外科切除術の前処置として行う血流遮断を目的に使用される。

Spetzler Martin 分類の 1～4 に属する外科切除適応の脳動静脈奇形 (AVM) を有する被験者に対し、液体アクリル系接着剤 (n-ブチルシアノアクリレート、本邦未承認) を比較対照とした多施設無作為化比較臨床試験 (17 施設、試験群 51 症例、対照群 57 症例) が実施された。主要有効性評価である塞栓術後の AVM 容積が 50%以上減少した症例は、ITT 解析で本品群 97.6% (41/42)、対照群 84.3% (43/51) ($P=0.0377$) であり、本品群の対照群に対する非劣性が立証された。非臨床試験として、材質にかかる各試験、併用カテーテルとの適合性試験、生物学的安全性試験、動物を用いた性能試験等が添付され、DMSO に由来するとみられる毒性所見が認められたことを除き、特段の問題は認められなかった。

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、外科手術に際して、術前の経血管的な血流遮断が必要な患者においては、現在有効な治療手段が無いことを鑑み、本品の使用量を制限し、適応を遵守することを添付文書において注意喚起し、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で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

外科手術以外では治療困難な脳動静脈奇形の外科的摘出術に際し、術前塞栓術が必要な場合にその塞栓物質として使用する。

承認条件

1. 本品を用いた脳動静脈奇形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、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって適用を遵守して用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 脳動静脈奇形に対する緊急の外科手術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は本品使用症例全例につき登録の上、塞栓後 2 年のフォローアップを行うこと。

審査報告

平成 20 年 8 月 1 日

1. 審議品目

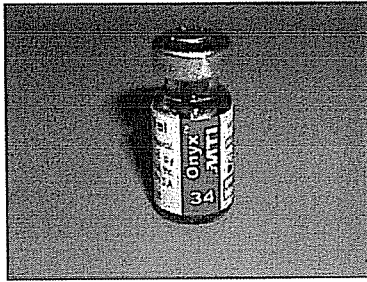
- [類 別] 器具器械 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一 般 的 名 称] その他のチューブ及びカテーテルの周辺関連器具
(血管塞栓セット 100420997)
- [販 売 名] ONYX 液体塞栓システム LD
- [申 請 者] イーヴィースリー株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 17 年 3 月 30 日 (輸入承認申請)
- [申請時の使用目的] 脳動脈奇形の血管塞栓術における血流の遮断
- [ク ラ ス 分 類] クラス IV

2. 審議品目の概要

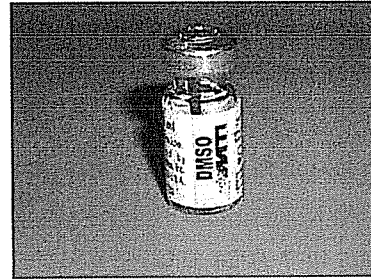
本品は、脳動静脈奇形（以下、「AVM」という。）に対する外科切除術の前処置として実施する血管塞栓術に用いる液体塞栓材で、エチレンビニルアルコール（以下、「EVOH」という。）をジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」という。）に溶解した Onyx 溶液と、カテーテル内に充填してカテーテル内での EVOH 析出を防ぐ DMSO 液及びシリンジから構成される（図 1）。Onyx 溶液には X 線透視下における視認性を得るため、タンタルの微粒子が添加されている。

AVM の標的血管に Onyx 溶液をマイクロカテーテルで注入すると、Onyx 溶液中の DMSO が拡散し、EVOH の析出塊（以下、「Onyx 析出塊」という。）が形成され、血管が塞栓される。Onyx 溶液は成分比（重量）により、Onyx18 (■■■■ : ■■%、■■■■ : ■■%、■■■■ : ■■%)、Onyx20 (■■■■ : ■■%、■■■■ : ■■%、■■■■ : ■■%)、Onyx34 (■■■■ : ■■%、■■■■ : ■■%、■■■■ : ■■%) の 3 種類があり、標的血管径及び血行動態等により適切なものが選択できるように設計されている。

Onyx 34 バイアル



DMSO バイアル



Onyx 1mL シリンジ



DMSO 1mL シリンジ



図 1. 外観写真 (Onyx34 キットを代表として掲載する)

3. 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、以下のとおりであった。

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

【起原又は発見の経緯】

AVMは、動脈、静脈及び毛細血管の分化が不十分なことにより動静脈短絡を起こし、動脈圧が減衰せずに直接静脈へ伝わることにより、血管拡張、出血等を引き起こす疾病である。AVMの自然発生は12.4人/100万人/年で、うち58%は出血発症であることが報告されている。AVMの治療法として、外科的切除術及び放射線治療が行われている。一般的に、放射線治療は2.5cm以上の病変には有効ではなく、術後の出血傾向の増加や隣接した脳組織への損傷の可能性があるなどの欠点がある。一方、外科的切除術は2.5cm以上の病変に適応可能であるものの、手術時の出血を最少にするためにクリップ等を用いて血流を遮断する等の処置が必要である。ただし、クリップ等を用いて、血管外からの血流遮断が可能な部位には制限があり、血流遮断が不十分なこともあることから、血管内から血流を遮断する経血管的塞栓術との併用が必要な症例が少なからず存在する。この時に使用される塞栓材には、動脈瘤に用いる金属製塞栓コイルが承認されているが、AVMの形態上の特性から小血管等には使用できない場合が多いのが現状である。

米国においては、FDAによりアクリル系接着剤のThe TRUFILL n-BCA Liquid Embolic System（以下、「n-BCA」という。）がAVM手術の前処置用の血管塞栓材の適応で承認されたが、接着性の高さから、手技中にカテーテル先端と血管壁等が接着しやすい欠点

がある。このような背景から、①塞栓血管へのカテーテル接着の危険性が小さいこと、②塞栓を目的とする微小血管まで十分に到達させうることをコンセプトとして、無水DMSOにEVOHを溶解させた新たな液体塞栓材として本品が開発された。

【外国における使用状況】

本品は、AVMの前処置としての血管塞栓を使用目的として、1999年にCEマークを取得し、2005年7月21日に米国FDAにおいてPMA承認を取得している。

【本品における不具合発生状況】

2008年4月までの集計によると、本品は欧米諸国で[]セットの販売実績があり、報告された不具合の頻度は[]件(0.050%)であり、主たる不具合の内訳は視認不良[]件、塞栓後の出血[]件であった。また、[]件の死亡が報告されており、そのうち[]件は塞栓後の出血が原因であり、[]件は塞栓後の脳ヘルニアが原因であった。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

【物理的・化学的性質】

本品の物理的・化学的試験として、タンタルの懸濁性、生理食塩液中でのOnyx塊の析出性、Onyx塊の拡張性、Onyx塊のカテーテルとの接着性、Onyx塊の放射線による影響、シリンジとカテーテルとの適合性に関する資料が提出された。カテーテルとの適合性試験のうち一部のカテーテルにおいて、カテーテル接合部分に漏れが生じた以外は特段の問題は認められなかった。

総合機構は、カテーテルとの適合性に関する試験で生じた漏れが、臨床使用において安全性上問題がないと判断した妥当性について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

漏れが生じた試験は、Onyx塊をカテーテル先端部で故意に析出させた状態でさらにOnyx溶液を注入した場合のカテーテルへの負荷や破損状況を確認する過酷な試験である。同一カテーテルを使用した通常の使用方法での[]において特段の問題は見られなかったことから、当該試験において漏れが見られたことによって、本品の通常使用における安全性に直ちに疑義が生じるものではない。また、カテーテル先端部においてOnyx塊が析出した場合、カテーテルが閉塞し破断が生じる可能性が高まることを示唆する試験結果であるが、既に添付文書において、注入後にOnyx溶液の流れが観察されない場合及びカテーテルが閉塞された場合は使用を中止する旨注意喚起しており、使用時における安全性は担保されるものとする。

総合機構は、以上の物理的・化学的性質に関して審査した結果、これを了承した。

【規格及び試験方法】

規格及び試験方法として、Onyx溶液に関して析出試験、密度試験、粘度試験が、Onyx

溶液及びDMSO液に関してバイアル漏れ試験、発熱性物質試験、無菌性保証水準（SAL）及び担保の方法、無菌試験が設定され、シリンジに関して外観及び清浄度、公称容量の許容差、性能、溶出物試験、潤滑剤の量、エンドトキシン試験、無菌性保証水準（SAL）及び担保の方法、無菌試験、残留エチレンオキサイド試験が設定されている。

総合機構は規格及び試験方法が適切に設定され、全ての規格に適合することを示す試験成績が提出されたことから、規格及び試験方法に関して妥当と判断した。

ハ．安定性に関する資料

安定性に関する資料として、Onyx溶液及びDMSO液を用いた実時間保存試験（3年）、加速保存試験（3年相当）において、規格に適合する試験結果が提出された。また、DMSO液中の類縁物質の経時的変化を未滅菌試料、1～41ヶ月間の11ポイントにおける実時間保存試料、6ヶ月及び18ヶ月相当の加速試験試料について検討し、いずれの試料においても保存分解による類縁物質の増加は認められていないことを確認した。

総合機構は、以上の結果より、本品の有効期間を3年と設定することは妥当であると判断した。

ニ．生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

【生物学的安全性】

Onyx 溶液の生物学的安全性について、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜急性全身毒性試験、遺伝毒性試験、短期筋肉内埋植試験、長期筋肉内埋植試験、発癌性試験が提出され、Onyx 析出塊について、細胞毒性試験、発熱性試験、短期筋肉内埋植試験、血液適合性試験が提出された。また、DMSO について細胞毒性試験及び[]における血管毒性評価資料が提出され、DMSO の安全性に関する文献学的考察資料及び[]を使用した組織病理学的に考察した資料が参考資料として提出された。これらの試験については、以下に示す試験を除き、特記すべき毒性は認められなかった。

Onyx 溶液及び DMSO を検体とした細胞毒性試験において、1:2 以下の希釈溶液で中程度から重度の細胞毒性が認められ、Onyx 溶液の急性全身毒性試験において、投与直後の嗜眠及び投与後 15 分までの一過性の歩行失調が見られた。また、Onyx 溶液の長期筋肉内埋植試験において、30 日目の病理所見で中程度の炎症が観察されたが、その後は軽度又は軽微な程度まで回復した。DMSO の血管毒性評価において、急性期の血行動態及び血管造影評価の結果を評価した結果、血行動態については注入前後で変化はみられなかったが、血管造影評価では 26 例中 24 例において 30 分以内に軽快する軽度から中程度の血管攣縮が見られた。また、注入後 10 日及び 28 日において肉眼での病理観察及び鏡検下での病理所見を評価した結果、最大量注入した標本において血管壊死、内膜過形成等の血管毒性を示唆する所見が観察され、最高注入速度で実施した標本において

は血栓症又は外膜下出血によると考えられる変色が観察された。本試験において、より注入速度が速く、より投与量が多いほど強い血管毒性を示す結果が得られたことから、本品の注入速度は本試験における最低注入速度である 0.3mL/分（試験において、0.5mL/90 秒）を超えないこととする旨を添付文書において警告することとした。

総合機構は、Onyx 溶液の細胞毒性試験及び急性全身毒性試験、長期筋肉内埋植試験において陽性の結果がみられたことの原因について、申請者に説明を求め、申請者から以下のような回答を得た。

- ・ Onyx 溶液を用いた細胞毒性試験及び急性全身毒性試験、長期筋肉内埋植試験において陽性の結果が得られたが、DMSO が拡散した後の Onyx 析出塊を用いた細胞毒性試験の結果は陰性であった。また、Onyx 溶液の長期筋肉内埋植試験において炎症反応が確認されているが、経時的に回復している。DMSO の細胞毒性試験において陽性の結果が認められていること、DMSO が拡散した後に毒性が弱まることを踏まえると、Onyx 溶液を検体とした毒性試験において得られた毒性所見は、主として DMSO に起因することが示唆され、Onyx 析出塊の影響は小さいと考える。

総合機構は、本品の注入部位における長期的な毒性について、申請者に見解を求め、申請者から以下のような回答を得た。

- ・ [] に本品を注入し、慢性期の病理組織学的評価を行った報告書（参考資料）によると、本品注入後 1 年の病理組織写真において、中等度の壁内及び管腔内異物型巨細胞が見られ、動脈壁内の弾性線維の若干の破損も見られているが、血管壊死や本品の血管外遊出は観察されなかった。また、米国臨床試験において追加で実施した AVM 塞栓後未切除例の長期フォローアップ成績において、本品に起因するような不具合は認められなかった。さらに、臨床試験において、塞栓後 1 年以上経ってから摘出した AVM の組織病理標本では、多くの血管で内弾性板の分離は見られたものの、血管の壊死や解離、本品の血管外漏出は認められなかった。以上のことから、本品が塞栓後長期において重篤な有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられる。

総合機構は、本品の注入部位近傍において、血管壊死や本品の血管外漏出は見られていないものの、異物型巨細胞反応、弾性線維の破損をはじめとした血管壁への障害が見られていることから、DMSO 等による注入部位への毒性の懸念は払拭されていないと考える。また、臨床試験における未切除例や長期フォローアップにおける不具合については有益な情報ではあるが、症例数もフォローアップ期間も十分なものではなく、組織標本においても毒性所見は認められていることから、塞栓後長期の安全性を担保する資料としては不十分と考える。臨床試験が外科切除を前提として行われていることも併せて考えると、本品で塞栓した血管部位は外科切除することを条件とし、本品の適応を外科

切除前の経血管的な血流遮断が必要である AVM に限定することが妥当と判断する。

総合機構は、DMSO の急性期の全身毒性に関する臨床上の安全性について、申請者に説明を求めたところ、申請者から以下のような回答を得た。

- 臨床試験において、患者一日あたり平均 1.570mL、最大 8.355mL の DMSO が使用されたが、DMSO の使用量とすべての有害事象の間に相関は見られておらず、DMSO の使用量が多くなることによる明らかな毒性はみとめられていない。また、大きな AVM について、一度に過剰な塞栓を行うと血行動態が急激に変わり、脳浮腫や脳出血を起こす可能性があることから、日をおいて段階的に塞栓することが望ましいことが知られており、本品が一度に大量に使用されることは少ないと考えられる。臨床試験における DMSO 曝露量（平均 1.570mL）はヒト静注による最小毒性用量 0.545mL/kg を十分に下回っていることを鑑み、本品による 1 回の塞栓術において使用される程度の量の DMSO の全身毒性については、許容できる範囲であると考ええる。

総合機構は、臨床試験における DMSO 液と Onyx 溶液あわせた手技 1 回あたりの平均 DMSO 曝露量は、静注によるヒトの最小毒性用量 0.545 mL/kg を十分に下回っているものの体重 60kg と仮定した場合における安全率は 20 倍に満たないこと、これまでに報告されている DMSO 静注の毒性に関する情報を鑑みて、臨床試験において DMSO の急性毒性に起因する有害事象は認められていないものの、DMSO 使用量を可能な限り少なくすることが妥当と考える。また、臨床試験における手技 1 回あたりの DMSO 曝露量は 90% の症例において 3.0mL 以下であることを踏まえると、DMSO の 1 日曝露量 3.0mL 以下で大多数の患者については治療可能であり、DMSO 曝露量の上限（手技 1 回につき DMSO 液と Onyx 溶液に含まれる DMSO をあわせて原則 3.0mL）を定めることは妥当であると判断した。また、小児については情報がなかったことから、添付文書において「小児における本品の安全性については確立していない」旨を記載することとした。

以上の通り、総合機構は専門協議における議論及び本品における生物学的安全性評価の結果を踏まえ、本品は安易に使用されるべきものではなく、引き続き外科手術により除去されることを前提とし、代替治療が困難な症例に限定して必要最小限の量を使用する場合において、本品の使用が正当化されると判断する。

【その他の安全性】

本品において、Onyx 溶液及び DMSO 液は乾熱滅菌されており、シリンジはエチレンオキシドガス滅菌されている。これらの滅菌については、バリデーション試験により 10^{-6} の無菌性が保証されているとする資料が提出された。

総合機構はこれらの資料を審査した結果、滅菌に関する安全性について了承した。

ホ. 性能に関する資料

本品の使用方法を裏付ける試験として、小血管を模擬した[]、又はヒト AVM を模擬した[]を用いた使用経験試験が提出された。ブタ腎動脈を用いた試験では、小血管における操作性、塞栓性について確認したが、Onyx-18 及び Onyx-34 のいずれのタイプでも問題なく塞栓が形成できた。また、[]モデルを用いて、動脈からの速い血流が存在する環境下における操作性、塞栓性を確認した結果、本品（Onyx-34）によって問題なく塞栓形成が完成し、手技中に析出塊の断片化はみられなかった。

本品の手技中等に AVM が破裂し、脳血管外に本品が流出した場合の安全性について確認するため、[]を用いて評価した試験が提出された。[]に本品（6%Onyx：Onyx-18 に相当、25%Onyx：申請には含まれない）、生理食塩水又は血液を直接注入し、2、4、90 日後の[]、[]、[]の状態を組織病理学的検査により評価した。また、形態学的観察として、脳底動脈の内外径を比較した。本品を[]に注入した結果、[]中での軽度の血管炎、蛋白滲出、亜急性の炎症、鉍質沈着を伴う中等度のクモ膜下実質壊死が見られた。しかし、これらの所見は Onyx 自体又は適用溶液の滲出による物理的圧力の影響によるものであることを示唆していた。また、形態学的観察項目である脳底動脈の内外径には影響が見られなかった。

本品の効能を裏付ける試験として、[]を AVM に想定した病変モデルを用いて、本品の AVM における塞栓材料としての有効性及び安全性を評価した動物試験が提出された。[]を本品（Onyx-34）で塞栓し、その手技中の注入した本品の流れ、デリバリーカテーテルの挙動、[]の閉塞について観察した。塞栓後は、急性期（塞栓直後）及び慢性期（術後 3、6、12 ヶ月）における血管塞栓の効果及び血管組織への影響について評価した。その結果、本品によって標的部位は効果的に閉塞し、血管攣縮や神経症状悪化などは観察されなかった。また、組織病理学的検査により対象血管に炎症反応や局所的弾性線維の崩壊等が観察されたが、炎症反応は 12 ヶ月目で軽減し、再開通及び出血、血管壊死は観察されなかった。

以上の結果より、本品は AVM を模擬した動物モデルにおいて効果的に塞栓できることが確認された。また、脳血管の外に逸脱した場合の安全性については、注入部位の周辺組織に毒性所見が認められたが、いずれも直接的な毒性ではなく物理的圧力の影響が強いと想定された。まずは脳のお他部位に漏れないための的確な処置が重要であるが、何らかの理由により、脳のお他部位に漏出した場合であっても、即座に直接的な毒性による強い合併症を引き起こす可能性は低いと考える。本品注入部位における安全性については、組織病理学的検査において毒性所見がみられているものの、血管の壊死や神経症状を呈する程度まで重篤化している例はなく、生物学的安全性試験及び臨床試験の結果を踏まえ、使用量制限等のリスク低減措置を行うことで許容できるものと判断した。

総合機構はこれらの資料を審査した結果、専門協議の議論を踏まえ、性能に関する資料について了承した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験の試験成績に関する資料として、本品の臨床使用上の有効性及び安全性を評価するため米国で行われた多施設無作為化比較臨床試験（17 施設、試験群 51 症例、対照群 57 症例）が提出された。対象は①血管造影又は断層撮影の画像により AVM と確定診断された Spetzler Martin 分類のグレード 1～4^{*別紙 1} の患者であって、②塞栓後の AVM に外科的切除の適応がある患者とした。比較対照は、n-BCA による塞栓術とした。

本臨床試験における主要有効性評価項目を塞栓術終了後の血管造影による AVM の容積減少率とし、術後の容積減少率 50%以上である症例を手技的成功として評価した。副次的有効性評価項目は塞栓後の外科的切除における失血量及び手術に要した時間と設定し、安全性評価項目は合併症、有害事象の内容及び程度とした。これら全ての評価項目について、対照群に対する非劣性を示すことを目的とした。評価期間は、外科的切除実施例については退院時までとし、外科的切除術未実施例については退院時までに加え塞栓術後 3 ヶ月及び 12 ヶ月後とした。有効性に関する成績は intention-to-treat 解析（以下、「ITT 解析」という。）及び per-protocol 解析（以下、「PP 解析」という。）により評価された。

主要有効性評価項目である塞栓術終了後の血管造影による AVM の容積が 50%以上減少した症例の割合は、ITT 解析では試験群 97.6% (41/42)、対照群 84.3% (43/51) (P=0.0377：フィッシャーの直接確率検定)、PP 解析では試験群 95.4% (41/43)、対照群 85.7% (42/49) であり、試験群の対照群に対する非劣性が立証された。副次的有効性評価項目である AVM 切除術中の失血量及び外科的切除に要した時間については、両群間に差は認められなかった（表 1）。

表 1 副次的有効性評価項目の解析

		対照群	試験群	P 値
推定出血量	ITT 解析	44 例	43 例	0.55
	平均±標準偏差 (cc)	892±1067	1127±1401	
	中央値	475	550	
	範囲	100～5000	506～550	
切除に要した時間	ITT 解析	42 例	42 例	0.99
	平均±標準偏差 (分)	411±201	399±179	
	中央値	344	366	
	範囲	151～1019	82～940	

機器、治療等に関連する重篤な有害事象を表 2 に示す。試験群において重篤な有害事象が 24 件（対照群 24 件）発生したが、事象の内容、頻度には大きな差が見られなかつ

た。機器関連の重篤な有害事象においても、従来の血管塞栓術でみられる内容であり、本品に特有の事象はなかった。また、試験群において2例の死亡例（対照群0例）があったが、これらは手術に関連する重篤な有害事象に関連するものであり、機器に関連するものではなかった。死亡例のうち1例は摘出術後に頭蓋内出血を来たして死亡したもので、この患者はその他の重篤な有害事象を発症していない。もう1例は手術前及び手術後に脳卒中を発生し死亡したものであり、7回の塞栓術を受け、そのうち1回はプロトコルに規定されていない塞栓物質が使用された症例であった。

表2 機器、治療、手術及び疾患に関連する重篤な有害事象^{*注)}

事象		対照群 (54 例)	試験群 (46 例)
機器関連	脳卒中	0	1
	血管解離	0	1
	神経症状の悪化	1	2
	頭蓋内出血	1	0
	総発現件数	2	4
	事象が認められた総被験者数 (%)	2/54 (3.7%)	4/46 (8.7%)
治療関連	頭痛及び、又は嘔気並びに嘔吐	0	1
	頭蓋内出血	2	2
	四肢虚血	1	0
	薬剤の副作用	0	2
	神経症状の悪化	1	2
	総発現件数	4	7
	事象が認められた総被験者数 (%)	3/54 (5.6%)	5/46 (10.9%)
手術関連	感染	2	1
	異化亢進	1	0
	頭痛及び、又は嘔気並びに嘔吐	2	0
	頭蓋内出血	6	5 (うち1件死亡)
	複数の臓器の合併症	1	0
	呼吸不全	1	0
	重度の出血又は輸血が必要なヘマトクリット値の低下	1	0
	脳卒中	0	1 (うち1件死亡)
	神経症状の悪化	2	3
	発熱	1	0
	総発現件数	17	10

	事象が認められた総被験者数 (%)	11/54 (20.4%)	10/46 (21.7%)
疾患関連	痙攣	0	1
	頭痛及び、又は嘔気並びに嘔吐	1	0
	水頭症	0	1
	呼吸不全	0	1
	総発現件数	1	3
	事象が認められた総被験者数 (%)	1/54 (1.9%)	2/46 (4.4%)
計	重篤な有害事象の発現件数	24	24
	重篤な有害事象の発現例数	15	19

注) 有害事象の分類の判断基準は以下の通りである。また、同一事象について分類をまたがって集計された例はない。

機器に関連するもの：有害事象が塞栓物質に直接関係し、その他の理由は考えられないとき。

治療に関連するもの：有害事象が塞栓物質に特有のものではなく、(1) 動静脈奇形の完全な閉塞による通常起こり得る結果であると考えられるとき。(2) 医療上又はその他の処置に直接関係し、塞栓物質に直接関係しないとき。

手術に関連するもの：有害事象が動静脈奇形の摘出手術に関係するとき。

疾患に関連するもの：有害事象が塞栓物質と関係が無く、疾患の自然な経過に関係するとき。

手技及び施術に起因する事象について表3に示す。試験群において手技及び施術に起因する事象は21件（対照群23件）であり、最も多く見られた事象はカテーテルの除去困難（試験群7例、対照群0例）、次に不十分な浸透又は視認性（試験群5例、対照群0例）であった。

表3 手技及び施術に起因する事象

手技に起因する事象		対象群 (54例)	試験群 (46例)
システムに起因する事象 — 塞栓物質	重合化の遅延	1	0
	Onyxの断片化	0	1
	デリバリーカテーテルの除去困難	0	2
	不十分な浸透又は視認性	0	5
	早期重合化	1	0
	重合時間の延長	3	0
	静脈内に少量のOnyx	0	1
システムに起因する事象 — カテーテル	カテーテルシャフトの断裂	0	1
	デリバリーカテーテルの除去困難	0	5
	侵入不可能	3	3
治療に起因する事象	侵入不可能	1	0

疾患に起因する事象	侵入不可能	1	0
その他	高血流による瘻孔	1	0
手技に起因する事象の総数		11	18
施術に起因する事象			
	対象でない血管の塞栓	2	0
	臨床検査あるいは画像所見異常	6	2
	血管攣縮	4	1
施術に起因する事象の総数		12	3
手技及び施術に起因する事象の総数		23	21
手技及び施術に起因する事象が生じた被験者数		17 (31.5%)	14 (30.4)

総合機構は提出された臨床試験に関する以下の内容について、申請者に回答を求めた。

- (1) 海外で行われた臨床試験の成績から、日本における本品の有効性、安全性を評価できるとする妥当性について以下の点を踏まえ、説明すること。
 - ① 対象疾患の人種差、治療における医療環境の違い
 - ② 対照群として我が国で未承認の医療機器 (n-BCA) を使用していること
- (2) 本品特有の手技に関連した有害事象について考察し、市販後に手技関連の有害事象を低くするための対応策について説明すること。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

- (1) 海外臨床試験から本邦における本品の有効性と安全性を評価することは、以下の点から妥当であると考える。
 - ① AVM の好発部位、解剖学的構造及び自然予後に差がないことから、疾患の背景には人種差はみられない。また、AVM の治療法に関して日本と欧米のガイドラインにおいて大きな差がなく、顕著な医療環境差もみられないことから、海外で行われた臨床試験成績を用いて、日本における有効性及び安全性を評価するのは妥当と考える。
 - ② 当該臨床試験は米国における AVM 塞栓術に標準的に用いられている本邦未承認の n-BCA との比較臨床試験であるが、以下の点から、日本における有効性及び安全性を評価することは妥当であると考える。
 - ・ 本品による AVM 塞栓術は、AVM 摘出手術の前処置として、手術の安全性を向上させる目的で行われる。本邦では AVM に使用できる塞栓材として金属コイルがあるが、機器の特性上、本品と同様に使用することは困難であり、本品が使用される病変に対しては、外科用接着剤として承認を受けている n-BCA がやむを得ず適応外使用されているのが現状である。従って、米国で標準治療として使用されている n-BCA を対照群とする当該臨床試験は我が国においても評価できると考える。
 - ・ 本品の塞栓材としての性能は血管塞栓効果によることから、「塞栓術終了後の

血管造影による AVM の容積減少率」という主要評価項目は妥当であり、50%以上の容積減少を 97.6%について満たしているという結果は臨床的に高く評価できるものとする。また、海外で標準的に使用されている n-BCA と比較した当該臨床試験において、主要評価項目をはじめ、設定した項目全てにおいて非劣性が担保されており、標準的な血管塞栓材と同等の性能を有すると考えられる。

- (2) 手技に関連する不具合としてカテーテル抜去困難等が発生しており、このような手技上の困難さが有害事象に結びつく可能性は否定できない。本品は特殊なカテーテル操作を必要とすることから、使用する医師に規定のトレーニングプログラムを課す予定である。トレーニングを受けた医師に限定して本品を使用することにより、本品のリスクを最小限にできるものとする。

総合機構は、本邦未承認医療機器を比較対照とした海外臨床試験を用いて、本品の有効性及び安全性を担保することの妥当性について、AVM の病態、治療において人種差及び医療環境差がないとする申請者の見解は妥当と考える。また、一般的に本邦未承認の医療機器との比較試験では、対照群の本邦の医療環境における有効性及び安全性が不明なことから、被験機器の有効性及び安全性を評価することは容易ではない。しかしながら、本邦において AVM への血管内塞栓術に使用する塞栓材の有効性及び安全性を検証する際に比較対照となる適切な治療法が存在しないことから、比較臨床試験を本邦で行うことが困難であると想定されることを鑑みると、海外で標準的に使用されている n-BCA との比較臨床試験において得られる試験成績を、本邦への外挿性を十分に考慮した上で臨床評価に用いることは可能であると判断する。

対照群が本邦未承認である場合、対照群の本邦の医療環境における有効性及び安全性が確認されていないことから、有効性及び安全性の指標の設定が問題となるが、AVM の治療に関する日米のガイドラインに大きな差はないこと、液体塞栓材の承認がない本邦においては外科用接着剤として承認されているシアノアクリル系接着剤等を適応外使用していること、当該臨床試験において、塞栓術終了後の血管造影による AVM の容積減少率 50%以上について 97.6%の症例が達成し、その後の外科手術において比較対照群と同等の出血量、手技時間であったことから、本臨床試験の試験成績から本品の AVM 外科切除術の術前血管塞栓材としての有用性は確認できると判断する。

臨床試験において本品に関連する重篤な有害事象は多く見られているわけではないが、DMSO に関する非臨床試験、ヒトにおける毒性データを踏まえ、手技の特殊性、AVM という病態には予防的な側面があることを鑑みると、本品を使用しなくても安全に外科手術が可能な症例には使用すべきではなく、一方、本品による血管内塞栓を行う場合には必要最小限の量とすべきであり、塞栓後は本品を含めた塞栓部位を外科手術で切除しなければならないと考える。このため、本品の使用目的を「外科手術以外では治療困難な脳動静脈奇形の外科的摘出術に際し、術前塞栓術が必要な場合にその塞栓物質として使用する。」に変更するとともに、必要最小限の量を使用することとし、必ず外

科切除すべきことを使用上の注意に明記することが妥当であると考え。また、手技の特殊性、DMSO の毒性の面から必要な使用量の制限等を考えると、本品の特性について十分に理解し、一定以上の技術を有する医師により使用されることが必要である旨を承認条件に付すことが妥当と考える。また、本品は外科手術を前提として用いられる医療機器であること、本品を用いた塞栓術中の合併症等により緊急の外科手術へ移行せざるを得ない症例が想定されることから、当該領域の緊急手術に対する体制が整った医療機関で本品が用いられることが必要であると考え、承認条件に付すことが妥当と考える。

臨床試験の長期フォローアップの成績に大きな有害事象は見られないが、フォローアップ例は7例と十分な評価に足る例数ではなく、非臨床の病理組織において軽微ではあるが血管解離等の事象が見られていることなど、長期的な安全性を担保するための情報が不足していると考えられることから、本品の使用成績調査においては2年間の長期フォローアップを行うことが妥当と判断した。

4. GCPに係る書面調査結果

提出された臨床試験についての GCP に係る書面調査の結果、特に問題となる事項は認められず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

AVM の治療は予防的治療の側面をもち、本品が AVM の外科切除術の前処理として補助的に使用する塞栓材であることから、高い安全性が確保される状況において適応を遵守して使用される必要がある。審査における主な論点は、①我が国で未承認の医療機器を対照群に設定した臨床試験から本品の臨床使用上の有効性及び安全性を評価する妥当性について、②本品の溶媒として使用している DMSO の安全性を踏まえた適正使用について、③市販後の適正使用について、④本品の長期的な安全性についてであった。これらの論点を含め、専門協議での議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

- ① 本申請において添付された臨床試験は、本邦未承認機器を対照群に設定した比較臨床試験であるが、本品が使用される対象疾患を想定した際に適切な比較対照が本邦にないこと、本臨床試験の評価指標は「AVM の容積減少率」であり、AVM の外科切除の術前の血管塞栓術に用いる血管塞栓材として満たすべき性能を適切に評価できることから、当該臨床試験の試験成績を用いて本邦における本品の有効性及び安全性が評価できると判断した。
- ② 動物モデルを用いた安全性試験等における DMSO に起因すると見られる毒性所見、ヒト静注における最小毒性用量を踏まえると、本品は安易に使用されるべきものではなく、代替治療が困難な症例に限定して必要最小限の量を使用する場合においてのみ本品の使用が正当化されることから、1 回の手技における DMSO 曝露量を原則

3.0mL 以下に制限することが妥当と判断した。なお、小児においては毒性発現の許容幅が小さいと想定されることから、「小児における本品の安全性については確立していない」という旨を添付文書に記載し、より慎重な適応の判断を求めることとした。

- ③ 臨床上的有効性及び安全性は外科切除術の前処置として使用した場合においてのみ示されていること、臨床上的有害事象として確認されていないものの非臨床試験において毒性所見が見られていることを鑑み、本品の適用を『外科手術以外では治療困難な脳動静脈奇形の外科的摘出術に際し、術前塞栓術が必要な症例』に限定することが妥当と判断した。また、本品の特性上、本品を用いた AVM 治療に熟練した医師によって適応を遵守して使用される必要があることから、「本品を用いた脳動静脈奇形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、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が適用を遵守して用いられるよう、必要な措置を講じること。（承認条件 1）」を承認条件に課することが妥当と判断した。さらに、本品を用いた塞栓術は外科手術を前提として使用されるものであり、塞栓術中の合併症により緊急の外科的治療が必要となる可能性があることから、当該領域の緊急手術に対する体制が整った医療機関で本品が用いられることが必要であると判断した（承認条件 2）。
- ④ 本品は外科切除術の前処理に使用する塞栓材であるものの、動物モデルにおける安全性試験で見られた毒性所見等から、留置近傍の血管壁への影響、又は切除時に完全に除去できない塞栓材による長期安全性等が懸念されることから、「再審査期間中は本品使用症例全例につき登録の上、最終塞栓後 2 年のフォローアップを行うこと。」を承認条件 3 に付すことにより慎重に長期フォローアップを実施することとした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下のとおりとし、以下の承認条件を課すことにより、承認して差し支えないと判断した。

使用目的

『外科手術以外では治療困難な脳動静脈奇形の外科的摘出術に際し、術前塞栓術が必要な場合にその塞栓物質として使用する。』

承認条件

1. 本品を用いた脳動静脈奇形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、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が適用を遵守して用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 脳動静脈奇形に対する緊急の外科手術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は本品使用症例全例につき登録の上、塞栓後 2 年のフォローアップ

ブを行うこと。

なお、本品は新性能医療機器であり、再審査期間は3年とすることが適当と考える。
また、生物由来材料及び特定生物由来材料のいずれにも該当しないと考える。

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。

別紙1) 脳動静脈奇形に関する Spetzler Martin 分類

大きさ、周囲脳の機能的重要性、導出静脈の型の点数の合計点数を Grade とする。

重症度 (grade) = (大きさ) + (機能的重要性) + (導出静脈の型)

= (1,2,3) + (0,1) + (0,1)

点数	大きさ	周囲脳の機能的重要性	導出静脈の型
0		重要でない (non-eloquent)	表在性のみ
1	小 (<3cm)	重要である (eloquent)	深在性
2	中 (3~6cm)		
3	大 (>6cm)		

合計 Grade	推奨される治療法
1, 2	外科的切除が勧められる
3	外科的手術または塞栓術後外科的手術の併用が勧められる。
4, 5	出血例、動脈瘤合併例、症状が進行性に悪化する例以外は保存療法が勧められる。

