

## 審査報告書

平成 19 年 8 月 3 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、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [ 一般的名称 ] :
- [ 販 売 名 ] : アンジオガード XP
- [ 申 請 者 ] : ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 18 年 6 月 28 日
- [ 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 19 年 8 月 3 日

[ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[ 一般的名称 ] :

[ 販 売 名 ] : アンジオガード XP

[ 申 請 者 ] : ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社

[ 申請年月日 ] : 平成 18 年 6 月 28 日

### 審査結果

本品は、経皮的に血管内に挿入し、病変部の遠位側に一時的に留置することにより頸動脈の血管形成術及びステント留置術中に飛散した血栓等の塞栓物質を捕捉・除去するフィルターをもつ遠位塞栓防止用デバイスである。

本品の有効性及び安全性は米国で行われた頸動脈ステント「頸動脈用プリサイス(同時申請)」の臨床試験により評価した。当該試験では、遠位塞栓防止用デバイス(本品及び本品と同等の性能を有する前世代品)を併用した頸動脈へのステント留置術と、これまで頸動脈狭窄症への標準的な外科的治療法とされている頸動脈内膜剥離術とで、無作為化比較臨床試験を実施した。その結果、本品の安全性については、評価対象の治療から 30 日後における死亡、あらゆる脳卒中及び/または心筋梗塞(MI)でステント群の CEA 群に対する非劣性が確認され、有効性評価項目である急性期手技成功率は、無作為化ステント群 95.6%、ステントレジストリ群 91.6%であった。

また、遠位塞栓防止用デバイスの有効性を確認する目的で実施した非臨床試験として、動物モデルを用いた血栓捕捉試験、*in vitro* での設計検証に関する各試験等について試験成績が提出された。提出された添付資料の試験成績について、リスクベネフィットの観点から総合的に判断し、専門協議の議論を踏まえ、当初の使用目的から臨床試験で使用されていない 4mm 径のフィルターを削除した以下の使用目的における本品の有効性及び安全性が確認できると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を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

本品は、経皮的に血管内に挿入し、病変部の遠位側に一時的に留置することにより頸動脈のステント留置術中の血栓等の塞栓物質を捕捉・除去する遠位塞栓防止用デバイスである。

## 承認条件

1. 頸動脈狭窄症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. 頸動脈狭窄症の治療に関する十分な経験のある医師を有し、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。

## 審査報告

平成 19 年 8 月 3 日

### 1. 審議品目

[ 類 別 ]	機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[ 一般的名称 ]	
[ 販 売 名 ]	アンジオガード XP
[ 申 請 者 ]	ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社
[ 申 請 年 月 日 ]	平成 18 年 6 月 28 日
[ 申請時の使用目的 ]	本品は、経皮的に血管内に挿入し、病変部の遠位側に一時的に留置することにより頸動脈の血管形成術及びステント留置術中の血栓等の塞栓物質を捕捉・除去する遠位塞栓防止用デバイスである。

### 2. 審議品目の概要

本品は、経皮的に血管内に挿入し、病変部の遠位側に一時的に留置することにより頸動脈へのステント留置術中の血栓等の塞栓物質を捕捉・除去するポリウレタン製のフィルターをもつ遠位塞栓防止用デバイス（以下「ディスタルプロテクションデバイス」）である。

デプロイメントシースを用いてフィルター付きガイドワイヤーを展開し、塞栓物質捕捉後はキャプチャーシースを用いて抜去する。

フィルター付きガイドワイヤーには、テーパー長の異なるエクストラサポートワイヤーとミディアムサポートワイヤーの 2 タイプがあり、フィルター径は 5.0～8.0mm、フィルター孔は 100 $\mu$ m である。

フィルター付ガイドワイヤー

及びデプロイメントシース全体



フィルター拡大



### 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並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）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】

頸動脈狭窄症は、総頸動脈分岐部に血栓や粥腫が沈着し、血管内腔が狭窄した状態で、これが原因で生じる脳梗塞をアテローム血栓性脳梗塞という。これには狭窄部に生じた血栓によって狭窄血管が詰まってしまい脳梗塞になる場合と、この血栓や粥腫がはがれて脳に流れて行き、その先の細い血管を詰まらせることによって生じる脳梗塞などがある。また、頸動脈の狭窄が高度になると、何らかの要因で血圧が低下した時などに脳灌流圧が低下して脳虚血症状を呈す（血行力学性脳梗塞）こともある。そのため、頸動脈狭窄症を治療することは、血行を改善し、アテローム血栓性脳梗塞の発症または再発を予防するうえで重要な意味を持つと考えられている。現在、日米の治療ガイドラインによれば、頸動脈狭窄症に対する治療は、基本的に抗血小板療法をはじめとする内科的治療が行われるが、高度な頸動脈狭窄が認められた場合には、内科的治療に加えて頸動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy、以下「CEA」）を施すことが推奨されている<sup>1,2</sup>。

CEAは、頸部を切開し、狭窄原因である粥腫を頸動脈内膜ごと切除する外科的治療法で、過去に欧米で実施された大規模臨床試験（ECST<sup>3</sup>、NASCET<sup>4</sup>、ACAS<sup>5</sup>）において、内科的治療法単独に対する優位性が示され、現在では頸動脈狭窄症に対する標準的治療法として位置づけられている。しかし、全身麻酔に対する危険性が高い患者や、高位病変を有する患者など、CEAに対する危険因子を有する患者（ハイリスク患者）に対しては、適用が困難であるという問題を抱えている。

CEAハイリスク患者における頸動脈狭窄症の新たな治療法として、頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting、以下「CAS」）があげられる。この治療法は、大腿部から挿入したカテーテルを通して頸動脈ステントを血管狭窄部に留置し、血管内腔を拡張・維持する低侵襲的な治療法であるため、解剖学的に外科的手術が困難な部位における治療も可能とする。一方、CASは手技中に血中に飛散した粥腫による二次的な血栓性合併症の発生を抑制することが課題とされ、手技中の遠位塞栓を防止するために、プロテクションデバイスと呼ばれる機器が併用される。用途に応じ、バルーンプロテクション、フィルタープロテクションが使用されるが、フィルタープロテクションとして、本品の前世代品である「Angioguard」が開発された。本品の「Angioguard」からの主な変更点はデプロイメントシースの細径化、フィルター付ガイドワイヤーのサポートタイプの追加及びキャプチャーシースのチップ内径の広径化であり、フィルター部分は変更

されていない。

本品は同時申請の頸動脈用ステントである「頸動脈用プリサイズ」との併用機器であり、今般ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社より申請されたものである。

### 【外国における使用状況】

本品は、診断用機器及び血管内治療機器の留置を助け、塞栓を捕捉し、冠動脈、頸動脈、及び末梢血管処置中の塞栓症のリスクを減らす目的で、欧州で2001年12月にCEマークを取得し販売を開始している。米国では、頸動脈血管形成術及びステント留置術中に塞栓物質（血栓／血塊）を捕捉、回収するためのガイドワイヤー及び塞栓保護システムとして2006年9月に承認されている。

### 【本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況】

2007年7月までの集計によると、本品は欧米諸国で■■■■本の販売実績があり、苦情発生数は■■■件（0.647%）発生している。そのうち、欧州の不具合報告制度に基づき報告された因果関係が否定できない重篤な合併症は、血管解離（■■■件、0.0060%）及び心臓停止（■■■件、0.0020%）で、本品の不具合は、収縮困難（■■■件、0.0040%）、通過困難（■■■件、0.0020%）、本品内腔の遮断／閉塞（■■■件、0.0020%）、計■■■件（0.0200%）であった。

### ロ．仕様の設定に関する資料

頸動脈狭窄症治療におけるディスタルプロテクションデバイスの性能、有効性及び安全性を確保する製造元規格に従い、無菌性保証水準、残留エチレンオキシド濃度、エンドトキシン濃度、接合部強度（フィルター付ガイドワイヤー（ディスタルコイル - コアワイヤー、プロキシマル X 線造影マーカー - コアワイヤー、）デプロイメントシース（シャフト - チップ、シャフト - エクジットマーカー）、キャプチャーシース（ディスタルシャフト - チップ、プロキシマルシャフト - エクジットマーカー、ハブ - プロキシマルシャフト、プロキシマルシャフト - ディスタルシャフト））、■■■■、■■■■、■■■■の各項目について品目仕様が設定されている。

総合機構は、「ホ．性能に関する資料」中の製品仕様評価試験（機械的特性）の結果を含め、仕様に関する資料について審査した結果、これを了承した。

### ハ．安定性及び耐久性に関する資料

耐久性に関する資料として拍動疲労試験が、安定性に関する資料として保管安定性試験が提出された。

拍動疲労試験では、「Angioguard」を使用して臨床使用を模擬した試験系で2時間の拍動負荷に耐えるとの試験結果が提出された。なお、前述の通り本品と「Angioguard」

とでフィルター部分の変更はないため、「Angioguard」を用いた評価で本品の耐久性が確認できるとする申請者の見解について、総合機構は妥当と判断した。

保管安定性試験では、2年実時間保存検体を用いて品目仕様に設定する項目に関して製品性能試験を実施し、2年間の室温保存後も性能が変わらないとする試験成績が提出された。

総合機構は、以上の結果から、安定性及び耐久性に関する資料について了承した。なお、本品の有効期間は、提出された試験結果をふまえ、2年とすることが妥当と判断した。

## 二．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

法第 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」):平成 17 年厚生労働省告示第 122 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

### ホ．性能に関する資料

#### 【安全性を裏付ける試験に関する資料】

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的、化学的試験及び生物学的安全性試験の各結果が提出された。

物理的、化学的試験では、製品仕様評価試験、包装機能評価試験、半径方向力試験、フィルター孔直径寸法試験、塞栓捕捉率試験を行い、すべて仕様に適合するとの結果が提出された。

製品仕様評価試験として、フィルター付きガイドワイヤー回転精度試験、寸法試験、引張試験(デプロイメントシース、キャプチャーシース、コアワイヤー/ディスタルコイル、フィルター近位接合部)、                    試験、                    試験、                    試験、                    試験が行われた。また、包装機能評価試験としては、包装目視試験、過酷試験、染料浸透試験、製品目視試験、ラベル位置確認試験が設定された。

塞栓捕捉率試験については、本品を使用した試験成績が添付されていないため、本品を用いた試験を省略できる妥当性について照会したところ、申請者はフィルター部分については「Angioguard」から変更していないという理由から、本品を用いて改めて試験をすることを省略したと回答した。総合機構は、「Angioguard」から本品への変更点のうち、塞栓捕捉率に影響を及ぼす変更として、キャプチャーシースの広径化が考えられるが、これは捕捉した血栓等の回収に対しては回収しやすくなる方向への変更であり、「Angioguard」の試験成績を本品に外挿した場合、「Angioguard」の方がワーストケースと想定されたことから、本品の試験を添付せず「Angioguard」の試験成績で評価できるとする申請者の見解を妥当なものとして判断した。

生物学的安全性試験は、ISO10993 及び「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」(平成 15 年 2 月 13 日付医薬審発第 0213001 号)に従い、溶血性試験、溶出物試験、血液適合性試験及び血栓形成性試験、細胞毒性試験、皮内反応試験、急性毒性試験、発熱性物質試験が行われ、いずれも問題がないとする試験成績が提出されている。また、感作性試験は「Angioguard」が試験検体であったため、本品に改良した際に追加された黄色色素について皮膚感作性試験を追加して行い、本品の生物学的安全性は担保されているとする試験成績が提出された。総合機構は生物学的安全性試験について、特段の問題はないと判断し、これを了承した。

総合機構は、本品の安全性を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、専門協議の結果をふまえ、特段の問題はないと判断した。

#### 【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能に関する資料として、血栓捕捉性及び本品の一般的性能(追従性、展開性、壁密着性)等を評価する血栓捕捉試験(イヌ冠動脈を用いた試験、イヌ腸骨動脈を用いた試験)、本品使用による血管への影響及び操作性等を評価する血管障害評価試験(ブタを用いた血管障害試験及び血管障害追加試験)、本品の製品性能(追従性、回収力、トルク性等)を評価する急性期性能評価試験(ブタ冠動脈、鎖骨下動脈)が提出された。なお、急性期性能試験以外は「Angioguard」のみが使用されている。血栓捕捉試験におけるイヌ冠動脈を用いた試験では、800~1500 $\mu$ m の血栓捕捉率が投与量に対し 13~87% であり、腸骨動脈を用いた試験においては、同様の条件下で血栓捕捉率がフィルターサイズ 8mm で平均 93%、4mm で平均 83%であった以外は、提出された試験成績において特段問題は認められなかった。総合機構は、血栓捕捉試験において、結果にばらつきが見られ、血栓性能が安定しているとは言えないことから、本試験から本品の性能を担保できると判断した妥当性について、申請者に見解を求めたところ、申請者から以下のような回答を得た。

- ・ イヌ冠動脈を用いた試験は、血栓捕捉性とともにも本品の一般的性能評価、展開中の血液検査を目的として行った。イヌ冠動脈を用いた試験において血栓捕捉能がばらついた原因について明確な原因を特定することは出来なかったが、剖検では血管遠位において血栓は確認されず、血栓塞栓や心筋梗塞所見は認められていない。また、フィルターに回収された血栓は形状、体積が変化しており、血液への溶解や摩擦により血栓が変化したことが示唆され、イヌ冠動脈を用いた試験は血栓捕捉能を評価する系としては適したものではなかったと考える。一方、本品を用いた *in vitro* の血栓捕捉率試験においては、100 $\mu$ m 以上の塞栓モデルが 99.7%回収されていることから、本品の捕捉性能は確認されていると考える。

総合機構は、血栓の大きさと遠位に塞栓や梗塞を生じる臨床的な相関は明らかになっていないことから、動物モデルにおける血栓捕捉試験の成績と臨床における本品の性能は必ずしも相関しているとはいえないと考える。実際、動物モデルを用いた血栓捕捉能試験では、選択した試験モデル、試験条件が妥当でなかった可能性があるとはいえ、条件によっては血栓捕捉率が低く、臨床使用における性能が懸念されたが、臨床試験においては、無作為化ステント群で同側性脳卒中が重度 1 例、軽度 4 例にみられているものの、無作為化 CEA 群との差は認められず、本品の性能は临床上においては許容できる範囲と考える。しかしながら、イヌ冠動脈より血管系、屈曲性がヒト頸動脈に類似するイヌ腸骨動脈を用いた試験結果のばらつきがイヌ冠動脈の結果より小さかったことから、留置部位を慎重に選択することが安定した血栓捕捉能を得るために必要であると考へ、添付文書の使用上の注意に、「本品の展開の妨げとなる屈曲を有さない部位を選択して留置すること」を記載することとした。また、本品を安全に使用するためには、安定した手技と頸動脈狭窄症に対する血管内治療について習熟している医師が使用することが必要であり、生じた合併症を重症化させないためには、合併症に対し早急に対応できる体制を有する医療機関において本品が使用される必要があると考える。

総合機構は、以上の性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これらの試験成績から本品の性能が担保されるとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ了承した。

#### へ．リスク分析に関する資料

EN1441 “ Risk Analysis of Medical Devices ”及び EN-ISO 14971 “ Medical Devices- Risk Management ” を準拠したリスクマネジメントの社内規定について、その実施体制及び実施状況の概要を示す資料が添付された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### ト．製造方法に関する資料

製造方法に関する資料として、滅菌パラメータに関する資料と、工程内の検査項目に関する資料が提出され、いずれも本品の仕様や品質を担保するため適切に実施されることを確認した。

総合機構は、製造方法に関する資料について確認した結果、これを了承した。

## チ．臨床試験成績に関する資料

### 【パイロットスタディ】

米国臨床試験に先立ち、「Angioguard」を使用した 2 つのパイロットスタディが行われ、参考資料として提出された。

欧州パイロットスタディ(CASCADE Study)では、121 例中 31 例について「Angioguard」併用下で治療が行われ、主要評価項目である治療から 30 日後における同側性脳卒中または手技に関連した死亡は、「Angioguard」未使用例で 10%(9/90)、併用例で 3.2%(1/31)であり、「Angioguard」の併用により低下の傾向が認められた。

米国で行われた Feasibility Study は、頸動脈に 60%以上の狭窄を有する症候性患者または 80%以上の狭窄を有する無症候性患者 261 人を対象に実施された。主要評価項目である治療から 30 日以内の Major Adverse Event (MAE: 死亡、脳卒中及び心筋梗塞)の発現率は 6.9%(18/261)、1 年後の MAE(30 日以内の死亡、脳卒中または心筋梗塞、ならびに術後 31 日後から 1 年以内の死亡または同側性脳卒中)の発現率は、「Angioguard」未使用例で 12.5%(22/176)、併用例で 7.1%(6/85)であり、「Angioguard」併用による MAE 発現率の低下の傾向が認められた。

### 【ピボタル試験 (SAPPHIRE 試験)】

本品の臨床使用上の有効性及び安全性を評価する目的として、多施設無作為化比較臨床試験(米国 29 施設 334 例)およびオープン試験(米国 29 施設 413 例)が、CEA の適用がハイリスクであり、頸動脈に 50%以上の狭窄を有する症候性患者、80%以上の狭窄を有する無症候性患者のうち、いずれかがあてはまる患者を対象に行われた。無作為化比較臨床試験の対象は、CAS 群(167 例)、CEA 群(167 例)であり、オープン試験の対象は、ステントレジストリ群(患者選択基準を満たすものの、外科医により CEA の施行が不可能と判断された患者: 406 例)、CEA レジストリ群(血管内治療医により CAS の施行が困難と判断された患者: 7 例)である。なお、ディスタルプロテクションデバイスは「Angioguard」もしくは本品が使用されたが、性能に最も影響を及ぼすフィルター形状が変更されていないことから、区別することなく評価した。

手技中に発生する二次的な血栓性合併症で臨床的に重要なものは死亡、脳卒中、心筋梗塞であり、これらを実際の指標として、MAE を 治療から 30 日後における死亡、あらゆる脳卒中及び/または心筋梗塞(MI) 又は 31 日後から 12 ヶ月後における死亡および/または同側性脳卒中と定義し、主要評価項目は治療から 30 日後における MAE 発現率及び 360 日後の MAE 発現率とした。その結果、治療から 30 日後における MAE 発現率は無作為化ステント群 4.8%(8/167)、無作為化 CEA 群 9.6%(16/167)(P=0.14: コ克蘭-マンテル-ヘンツェル検定)、360 日後の MAE 発現率は無作為化ステント群 12.0%(20/167)、無作為化 CEA 群 19.2%(32/167)(P=0.10: コ克蘭-マンテル-ヘンツェル検定)であり、無作為化ステント群の無作為化 CEA 群に対する非劣性

が示された。ステントレジストリ群における 30 日後、及び 360 日後の MAE 発現率は 6.9% (28/406)、15.8% (64/406) であった。CEA レジストリ群における 30 日後、及び 360 日後の MAE 発現率はいずれも 14.3% (1/7) であった。

表 1 臨床試験成績

	無作為化比較試験			ステント レジストリ群 (N=406例)
	無作為化 ステント群 (N=167例)	無作為化 CEA群 (N=167例)	P値	
<b>有効性評価</b>				
手技的成功	88.1%(140/159)	N/A	N/A	87.9%(355/404)
ステント正常作動	91.2%(145/159)	N/A	N/A	89.6%(363/405)
プロテクションデバイス正常作動	95.6%(152/159)	N/A	N/A	91.6%(372/406)
360日後の超音波血管内カテーラー再狭窄	19.7%(24/122)	31.3%(30/96)	0.06	27.7%(78/282)
360日後の超音波ステント内カテーラー再狭窄	15.6%(19/122)	13.5%(13/96)	0.70	18.4%(52/282)
360日後のTLR累積率	0.60%	4.30%	0.04	0.80%
360日後のMAE累積率	12.20%	20.10%	0.05	16.00%
<b>安全性評価</b>				
<b>30日後</b>				
MAE	4.8%(8/167)	9.6%(16/167)	0.14	6.9%(28/406)
死亡	1.2%(2/167)	2.4%(4/167)	0.68	2.2%(9/406)
MI	2.4%(4/167)	6.0%(10/167)	0.17	1.7%(7/406)
脳卒中	3.6%(6/167)	3.0%(5/167)	1.00	4.9%(20/406)
<b>360日後</b>				
MAE	12.0%(20/167)	19.2%(32/167)	0.10	15.8%(64/406)
死亡	7.2%(12/167)	12.6%(21/167)	0.14	10.1%(41/406)
脳卒中	6.0%(10/167)	7.2%(12/167)	0.83	9.1%(37/406)
同側性脳卒中(重症)	0.6%(1/167)	3.0%(5/167)	0.21	3.2%(13/406)
同側性脳卒中(軽症)	3.6%(6/167)	1.8%(3/167)	0.50	3.9%(16/406)
重大な出血	9.0%(15/167)	10.2%(17/167)	0.85	13.3%(54/406)

本品の有効性の評価項目である急性期ディスタルプロテクションデバイス正常作動(本品または「Angioguard」の一時留置及び回収の成功)は、無作為化ステント群 95.6% (152/159)、ステントレジストリ群 91.6% (372/406) であった。ディスタルプロテクションデバイスのデリバリー不成功は 6 例に認められた。またフィルター内容物の目視検査による塞栓物質捕捉率(表 2)は、無作為化ステント群 72.2% (114/158)、ステントレジストリ群 56.0% (220/393) であった。

表 2 フィルター内容物目視検査結果

	無作為化ステント群	ステントレジストリ群
捕捉物質あり	72.2%(114/158)	56.0%(220/393)
捕捉物質なし	15.2%(24/158)	28.5%(112/393)
視認検査せず	7.6%(12/158)	8.7%(34/393)

\* 無作為化ステント群 8 例、ステントレジストリ群 27 例において、フィルター内容物確認の記録なし

安全性の評価項目である30日後のMAE発現率は、無作為化ステント群4.8%(8/167)、無作為化CEA群9.6%(16/167)と同程度であった。これらMAEのうち、無作為化ステント群において、手技中に発現したMAEは2例で、同側性脳卒中軽症例1例、重症例1例であった。軽症例においては、ディスタルプロテクションデバイス抜去後に症状の回復を認め、ディスタルプロテクションデバイスに捕捉された大量の血栓により、血流が一時的に遮断されたためと考えられた。重症例は治療前に急性脳梗塞を発症していたことが治療後に判明した症例であった。ステントレジストリ群における、30日後MAE発現率は6.9%(28/406)であり、手技中に発現したMAEは同側性脳卒中軽症例2例、重症例1例の3例であった。また手技中に発現した事象ではないが、ディスタルプロテクションデバイスとの関連性が疑われる事象として、同側性脳卒中重症例が1例に認められた。そのほかの主な臨床有害事象は表3のとおりである。

表3 30日後における主な有害事象発現率

院内外の合併症(30日後)	無作為化 ステント群 (N=167症例)		無作為化 CEA群 (N=167症例)		P値	ステント レジストリ群 (N=406症例)	
	発現数	%	発現数	%		発現	%
MAE(死亡、MI、脳卒中)	8	4.8%	16	9.6%	0.14	28	6.9%
死亡或いは脳卒中	7	4.2%	8	4.8%	1	24	5.9%
死亡	2	1.2%	4	2.4%	0.68	9	2.2%
MI(急性心筋梗塞:Q波、非Q波)	4	2.4%	10	6.0%	0.17	7	1.7%
脳卒中	6	3.6%	5	3.0%	1	20	4.9%
同側性脳卒中(重症)	1	0.6%	2	1.2%	1	10	2.5%
非同側性脳卒中(重症)	1	0.6%	1	0.6%	1	2	0.5%
同側性脳卒中(軽症)	4	2.4%	1	0.6%	0.37	7	1.7%
非同側性脳卒中(軽症)	1	0.6%	1	0.6%	1	2	0.5%
TIA	6	3.6%	4	2.4%	0.75	22	5.4%
標的病変の血行再建術(TLR)	0	0.0%	0	0.0%	-	2	0.5%
標的病変を含まない標的血管の血行再建術(TVR)	0	0.0%	0	0.0%	-	0	0.0%
ステント血栓症	0	0.0%	0	0.0%	-	3	0.7%
重大な出血	15	9.0%	17	10.2%	0.85	52	12.8%
重度の低血圧	29	17.4%	5	3.0%	0	61	15.0%
徐脈/不全収縮	14	8.4%	5	3.0%	0.06	13	3.2%
脳神経障害	0	0.0%	7	4.2%	0.01	0	0.0%

総合機構は、ディスタルプロテクションデバイスの関連が疑われた有害事象について、その安全対策について申請者の見解を求めたところ、以下のように回答した。

- ・ ディスタルプロテクションデバイスならびにステントのデリバリー不成功例が、高度の石灰化病変や屈曲病変に認められたことから、これら病変に対するステント留置術は技術的に難易度が高いと考える。また大量の塞栓物質が発生した症例で、同側性脳卒中が認められたことから、高度石灰化病変または屈曲病変を有する患者、

管腔内血栓が認められる患者は本品における安全性および有効性は確立されていない旨を、添付文書の警告欄に記載し、注意喚起を行う。さらに、遠位側での造影剤の流れが著しく減少している場合には、捕捉された血栓等によりディスタルプロテクションデバイスの捕捉能が低下している可能性が考えられることから、ディスタルプロテクションデバイスを新しいものと交換するよう添付文書に記載し、注意喚起を行う。

総合機構は、頸動脈用ブリサイスの前世代品で行われた国内臨床試験では、ディスタルプロテクションデバイスが使用されていなかったことから、日本人におけるディスタルプロテクションデバイスの臨床使用上の有効性及び安全性は確認されていないと考える。日本人に対するディスタルプロテクションデバイスの必要性及び臨床試験を省略する妥当性について見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

- ・ 過去に国内で行われた臨床試験は、本品を併用せずに行われた試験であったが、海外臨床試験と患者背景を適合させた層別解析において、30日後のMAE発現率は3.7%(1/27)であり、当該米国臨床試験の無作為比較試験におけるステント群の成績4.8%(8/167)と同程度であった。しかしながら、国内臨床試験は症例数も少なく、当該米国臨床試験において無作為化ステント群の72.2%、ステントレジストリ群の56.0%で塞栓物質が捕捉されていることを勘案すると、脆弱なプラークを有する患者においては手技中に塞栓物質が飛散することは明らかであり、海外において行われた本品のパイロットスタディにおいても、本品の有用性が認められていることから、ディスタルプロテクションデバイスの併用は必須であると考えられる。なお、国内臨床試験は行っていないが、頸動脈の血管径や頸動脈狭窄症の病態及び成因に、人種差による影響は少ないと考える。当該治療にかかる医療環境についても、日米で大きく変わるものではないことから、国内の医療環境に対する本品の適合性について確認する必要はないと考える。

総合機構は、ディスタルプロテクションデバイスの必要性及び国内臨床試験を省略した申請者の見解について妥当と考えるが、本邦においてはディスタルプロテクションデバイスの使用経験がないことから、本品を安全に使用するためには教育講習等により十分な知識、経験を有する医師によって使用されることが必須と考える。従って、承認条件として『頸動脈狭窄症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。』を付すことが妥当と考える。

総合機構は、申請に含まれる品種のうち臨床試験で使用されなかった4mm径、5mm径の製品の臨床使用上の有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

- ・ 米国で行われた市販後臨床試験では、使用された全 780 本のうち、5mm 径は 138 本使用されており、5mm 径を含む全ての製品での試験成績は MAE5.2%(36/690)と SAPPHIRE 試験の成績と同程度の成績であった。これらの成績から少なくとも 5mm 径の製品については臨床上の必要性もあり、有効性及び安全性についても他の製品と同等である。しかし、4mm 径の製品については臨床使用上の有効性及び安全性に関する検証が不十分であると考えられることから、申請から 4mm 径の製品を削除するのが妥当と判断した。

総合機構は、臨床試験において使用されていない製品に関する申請者の見解を妥当と考え、4mm 径については申請から除く申請者の方針を妥当と判断した。

これらの資料から、本品の臨床使用上の有効性及び安全性が担保できるとする申請者の見解を、専門協議の議論をふまえ、総合機構は妥当と判断した。

#### 4 . 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

##### 【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

##### 【GCP に係る書面及び実地調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づく GCP に係る書面調査の結果、GCP 上問題となる事項はなかったことから GCP 適合と判断した。

##### 【QMS に係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題となる事項はないと判断した。

#### 5 . 総合評価

本品は、経皮的に血管内に挿入し、病変部の遠位側に一時的に留置することにより頸動脈の血管形成術及びステント留置術中の血栓等の塞栓物質を捕捉・除去するフィルターをもつ遠位塞栓防止用デバイスである。本品の審査における論点は、動物実験モデルで血栓捕捉能がばらついた結果をもって、本品の臨床使用上の有効性及び安全性が確認できると判断する妥当性について、及び本品使用に伴う合併症の低減化についてであった。以上の論点を含め、専門協議を行い、専門委員との協議結果をふまえた総合機構の判断は以下のとおりである。

1. 頸動脈狭窄症治療においては、病変部位から飛散した微小な血栓等が遠位において塞栓を引き起こすことが治療における問題点の一つと認識されている。提出された動物モデルを用いた血栓捕捉能試験では、血栓捕捉率が低い結果が認められ、この結果をもって臨床使用における本品の性能を担保するには不十分であると考えたが、臨床試験においては、無作為化ステント群で同側性脳卒中が重度 1 例、軽度 4 例に見られているものの、無作為化 CEA 群との差は認められなかったことから、本品の性能は臨床上許容できる範囲であると判断した。ただし、血栓の捕捉が不十分であること等により生じた合併症を重症化させないためには、脳卒中等の合併症に対し早急に対応することが必要と考えることから、『頸動脈狭窄症の治療に関する十分な経験のある医師を有し、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。』を承認条件として課すことが妥当と判断した。
2. 本品について国内臨床試験が行われていないが、当該治療に関する日米の医療環境の差は大きくないことから、本品の日本の医療環境への適合性については概ね問題は無いと考える。しかしながら、本品を有効かつ安全に使用するためには、本品の適応や留置位置の妥当性について慎重に判断する必要があることから、『頸動脈狭窄症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。』を承認条件として課すことが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す使用目的で、次の承認条件を付したうえで承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

本品は、経皮的に血管内に挿入し、病変部の遠位側に一時的に留置することにより頸動脈のステント留置術中の血栓等の塞栓物質を捕捉・除去する遠位塞栓防止用デバイスである。

#### 承認条件

1. 頸動脈狭窄症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. 頸動脈狭窄症の治療に関する十分な経験のある医師を有し、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。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切と考える。また、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。

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。

#### 引用文献

1. 日本脳卒中治療ガイドライン 2004
2. Philip A, et al. Preventing Ischemic Stroke in Patients With Prior Stroke and Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 30: 1991-1994, 1999.
3. European Carotid Surgery Trialist ' s Collaborative Group : MRC European Carotid Surgery Trial : Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337 : 1235-1243, 1991
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators : Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325 : 445-453, 1991
5. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 273 : 1421-1428, 1995