

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 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] :
- [販 売 名] : 頸動脈用プリサイズ
- [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 7 内臓機能代用器

[一般的名称] :

[販 売 名] : 頸動脈用プリサイス

[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、狭窄している頸動脈内に留置するニチノール製自己拡張型ステントと、狭窄部位にステントを送達するデリバリーシステムから構成されている。

米国で行われた本品の臨床試験では、本品を用い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。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) に加え、31 日後から 360 日後における死亡及び/または同側性脳卒中の発現率を主要評価項目とし、本品群の非劣性が示された。

非臨床試験の成績については、本品は既承認品「腸骨動脈用スマートステント」(承認番号: 21700BZY00247000) と類似のステントを用いているため、頸動脈への適用に適切な仕様であるかを中心に審査したところ、特段問題となる所見は認められなかった。

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ほとんど使用されていない 5mm 径のステント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

経皮経管的に頸部頸動脈 (総頸動脈、内頸動脈) の狭窄部位に挿入・留置することにより血管内腔を拡張・維持する。

対象患者: 外科的治療 (頸動脈内膜剥離術 (CEA)) が困難で、かつ以下のいずれかの基準を満たす標的血管径が 5~9 mm である患者

- ・ 神経症状（一過性脳虚血発作又は脳卒中）を伴い、超音波検査又は血管造影検査によって、総頸動脈又は内頸動脈に 50% 以上のアテローム性狭窄が認められる患者
- ・ 神経症状を伴わないが、超音波検査又は血管造影検査によって、総頸動脈又は内頸動脈に 80% 以上のアテローム性狭窄が認められる患者

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

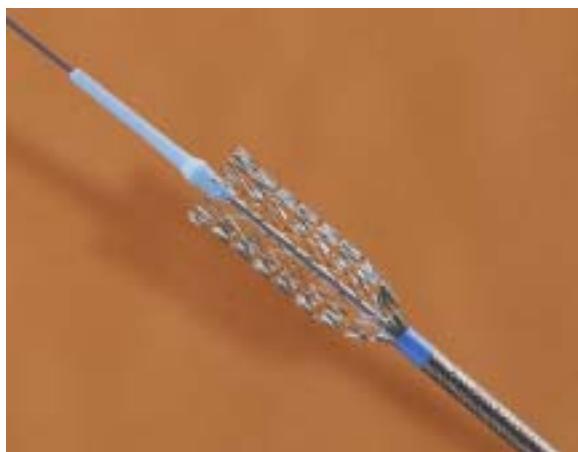
1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] :
[販売名] : 頸動脈用プリサイズ
[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] : 経皮経管的に頸動脈（総頸動脈、内頸動脈）の狭窄部位に挿入・留置することにより血管内腔を拡張・維持する。
対象患者：外科的治療（頸動脈内膜剥離術（CEA））が困難で、且つ以下の基準を満たす標的血管径が 4～9mm である患者
- ・ 神経症状（一過性脳虚血発作又は脳卒中）を伴い、超音波検査又は血管造影検査によって、総頸動脈又は内頸動脈に 50% 以上のアテローム性狭窄が認められる患者
 - ・ 神経症状を伴わないが、超音波検査又は血管造影検査によって、総頸動脈又は内頸動脈に 80% 以上のアテローム性狭窄が認められる患者

2. 審議品目の概要

本品は、狭窄している頸動脈内に留置するニチノール製自己拡張型ステントと、狭窄部位にステントを送達するデリバリーシステムからなる。ステントはストレートタイプとテーパタイプがあり、装着するステント径により 2 種類のデリバリーシステムが存在する。

デリバリーシステム遠位部（拡大図）



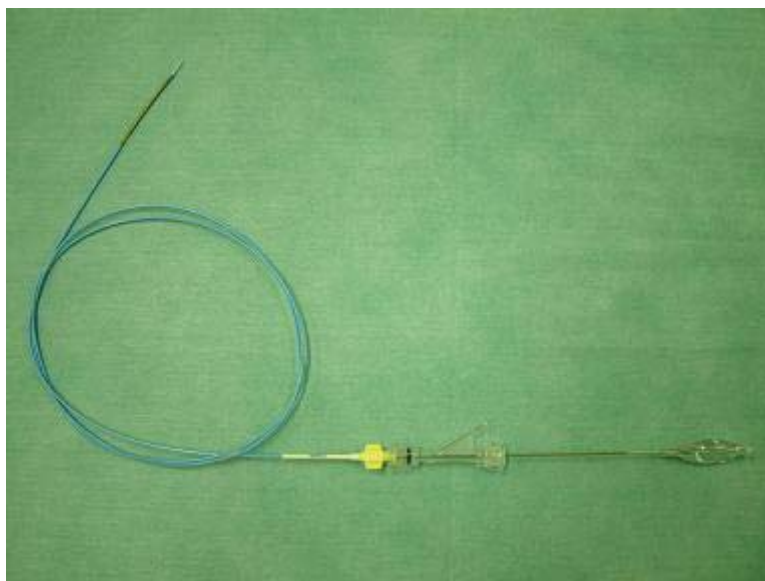
ステント（ストレートタイプ）（拡大図）



ステント（テーパタイプ）（拡大図）



ステント・デリバリーシステム（全体図）



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、以下のようなものであった。

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上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^{1,2}。

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（ECST³、NASCET⁴、ACAS⁵）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」）が期待されている。この治療法は、動脈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・維持する治療法である。局所麻酔下での治療及び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。CAS は、当初、手技中に破綻した粥腫が血中に飛散し、二次的な遠位塞栓性合併症を生じる危険性が問題視されたが、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」）との併用で、ある程度予防することが可能になっている。

頸動脈用ステントの開発においては、本品の前世代品「SMART」ステントから始まり、1998 年に欧州及び米国において「SMART」ステントによるパイロットスタディが実施された。両パイロットスタディは、当初、ディスタルプロテクションデバイス併用下で行われていなかったが、手技中の塞栓性合併症の低減が期待されたため、1999 年以降は本品との併用が推奨されるディスタルプロテクションデバイス、アンジオガード XP の前世代品である「Angioguard」併用下で継続された。

本品は、ニチノール製自己拡張型ステントであり、頸動脈用ステントとして開発され、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。なお、ディスタルプロテクションデバイス「アンジオガード XP」は同社より同時申請されている。

【外国における使用状況】

本品は、頸動脈のアテローム性動脈硬化症患者の治療を目的に、欧州で 2002 年に認可された。また、米国では、頸動脈内膜剥離術に対してハイリスクで頸動脈血管形成術が必要な患者の治療を使用目的として、2006 年 9 月に承認を受けている。

【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■■■■本の販売実績がある。MDR（Medical Device Reporting：米国医療機器有害事象報告制度）報告苦情発生頻度は 0.122%（■■■件）である。そのうち「重篤な有害事象の発生または発生の可能性あり」とされる不具合報告で主なものは、デリバリーシステムの分断 0.016%（■■■件）、使用前ステント展開 0.012%（■■■件）、デリバリーシステムの破損・裂け・割れ 0.010%（■■■件）であった。使用前ステント展開については、製造工程中にアウターメンバーが収縮することに起因するものであったため、本品のトイボーストバルブを閉じた状態から開いた状態にする予防措置をとったところ、本不具合発生率は 0.44% から 0.071% に低減した。また、デリバリーシステムの破損・裂け・割れについてであるが、インナーシャフ

ト・ワイヤールーメンが断裂するという不具合が高頻度(0.061%:2002年8月1日～2003年8月31日)発生し、その原因を分析するとインナーシャフト・サポートメンバー近位部のハイポチューブの破損や適応外使用によるものであった。ハイポチューブの改良措置により、累積不具合発生率(2002年2月28日～2007年7月15日)は0.057%に低下し、頸動脈に限って集計すると0.007%(2004年12月31日時点)であったため、更なる予防措置は行っていない。

ロ．仕様の設定に関する資料

CASにおいて、狭窄した血管内腔を拡張・維持する頸動脈用ステントとしての目的を鑑み設定された製造元規格に従い、ラジアル抵抗力、ステント拡張力、ステント脈動疲労、ステントクラッシュ疲労、ステント有限要素解析、ステント・デリバリーシステム準備、ステント展開力、引張強さ(ルアーハブ-ハイポチューブ、チップ-ワイヤールーメン、アウターメンバーボディ、アウターメンバーボディ-トランジッション2(伸張及び破断)、ブライトチップ-トランジッション1、トランジッション1-トランジッション2、ハブ-アウターメンバーボディ)、プロキシマルマーカ- (ストップ) 接着強さ、ルアーハブ-ハイポチューブ-コイルスリーブ-コイル-ストップ圧縮強さ、ステント機械的特性、ステント腐食耐性、ステントリコイル、ステントMRI適合性、滅菌、生物学的安全性の各項目が品目仕様に設定されている。

総合機構は、「ホ．性能に関する資料」中の製品仕様評価試験(機能特性)及び滅菌に関する規格項目を確認する目的で行われた残留エチレンオキサイドガス濃度、エンドトキシン濃度に関する試験の結果を踏まえ、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

本品の安定性及び耐久性に関する資料として、疲労試験と2年実時間劣化試験が提出された。滅菌後の安定性を担保する目的で行われた2年実時間劣化試験では、品目仕様に設定されている力学試験項目について実施され、いずれも問題がないとする試験結果が提出されたことから、本品の有効期間を2年と設定した。疲労試験としては、クラッシュ疲労試験、脈動疲労試験、有限要素解析の3項目が行われ、 回相当の外部からの圧迫負荷や、10年相当の動脈拍動による移動及び変形負荷に耐え得るとする結果が提出された。

総合機構は、テーパタイプの製品について疲労試験が省略されていることについて、申請者に見解を求めたところ、以下のような回答を得た。

- ・ テーパータイプとストレートタイプは から製造され、レーザーカッ

ト後の成形に用いるマンドレルの [REDACTED] で製造されている。
また、ストレートタイプ、テーパタイプに関わらず、ステントの疲労においては最大径の部分に最大負荷がかかるため、テーパタイプの最大径と同じ径のストレートタイプの試験成績によって、テーパタイプの疲労試験の試験成績を省略することは可能と考える。

総合機構はテーパタイプとストレートタイプとで最大負荷がかかる部位の材料化学的及び材料力学的な同等性が認められたことから、ストレートタイプの試験結果をテーパタイプに外挿可能であるとする申請者の見解を専門協議の議論を踏まえ妥当と判断した。

総合機構は、以上の安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、専門協議の議論を踏まえ、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】

物理的、化学的な特性として、“原材料、ステントの寸法及び機能特性”、“ステント及びデリバリーシステムの寸法及び機能特性”について検討した成績が提出された。“原材料、ステントの寸法及び機能特性”では、原材料分析、相変態温度、腐食試験、ステントオープン面積率、ステント短縮率、ステントストラット寸法、耐キック性、バルーン後拡張試験、リコイル、MRI 適合性確認の各項目において試験が実施され、すべて規格に適合する成績が提出された。“ステント及びデリバリーシステムの寸法及び機能特性”においては、製品開発段階及び製品稼働時性能適格性確認試験として、外観(包装及び製品、ステント展開後)、寸法(展開後ステント外径及びステント長、カテーテル有効長及び全長、カテーテル外径遠位部及び近位部、マーカー長)、展開後ステント均一性、ラジアル抵抗力、ステント拡張力、ステント・デリバリーシステム準備、ステント展開力、引張強さ(ルアーハブ - ハイポチューブ、チップ - ワイヤールーメン、アウターメンバーボディ、アウターメンバーボディ - トランジション 2(伸張及び破断)、ブライトチップ - トランジション 1、トランジション 1 - トランジション 2、ハブ - アウターメンバーボディ)、プロキシマルマーカー(ストップ)接着強さの各項目において試験結果が提出され、製品仕様に適合する製品を生産できることを確認した。

生物学的安全性については、ステント部分は既承認品である「腸骨動脈用スマートステント」(承認番号: 21700BZY00247000)、デリバリーシステムについては「腸骨動脈用スマートステント」及び「BX ステント」(承認番号: 21300BZY00444000)及び「ト

ウルフィル デイタッチャブルコイル システム」(承認番号：21600BZY00076000)で用いられている原材料と同一のものを使用しており、血管内での血液接触時間を考慮した使用条件が同一であるため、生物学的安全性が確認されているとして、生物学的安全性の試験が省略されている。

以上の結果をふまえ、本品は頸動脈用ステントとして必要な物理的、化学的な特性及び生物学的安全性を有するとする申請者の見解を、総合機構は妥当と判断した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

性能に関する資料として、動物による前臨床試験成績が提出された。本品のデリバリーシステムを評価する目的で、本品の 5.5 Fr タイプ、6 Fr タイプについてそれぞれブタを用いた試験が行われた。長期的なステント性能を評価する目的で、前世代品である「SMART」ステントについてイヌを用いた試験、及び本品についてブタを用いた試験が行われた。

デリバリーシステムを評価する目的で行われた 30 日間ブタ前臨床試験では、本品テーパータイプを 30 日間留置し、留置安定性としてステント移動及びステント長の変化を評価した。留置した 6 本のステントのうち 1 本に僅かな移動が確認されたが、その移動はブタ特有の血管構造によるもので、ステントに起因する移動ではないと判定された。また、本品 5.5Fr タイプ、6Fr タイプの急性期性能を評価するために行われたブタ前臨床試験では、ステント・デリバリーシステムの性能評価として、追従性や挿入の容易さ、プッシュビリティの各項目、ステント性能評価項目として、留置の完全性、ステントX線不透過性の各項目について評価された。この試験ではそれぞれの項目についてスコア化して評価されたが、いずれの項目についても特に問題となる所見は観察されなかった。以上の結果より、本品のデリバリー性能について問題ないとする申請者の見解を専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。

26 週間イヌ前臨床試験では、頸動脈、鎖骨下動脈、腸骨動脈に「SMART」ステントを埋植し、急性期性能及び長期的性能、定量的血管造影、血液学的検査、病理組織学的検査を行い、慢性期開存率、ステント留置後の血管治癒反応、新生内膜形成過程に関すること、経時的なステント径の変化に関すること、ステント性能に関すること、生体適合性(埋植・慢性毒性・血栓形成)考察の補助データについて評価した。また、さらに長期の性能を評価するために 52 週間イヌ前臨床試験が行われた。この試験では腸骨動脈に 1 本の「SMART」ステントが留置され、26 週間の前臨床試験で評価した項目について評価した。これらの長期的な性能を評価する前臨床試験において、特に問題となる成績は得られなかったことから、長期的なステント性能について問題ないとする申請者の見解を専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。

ヘ．リスク分析に関する資料

EN1441 “ Risk Analysis of Medical Devices ”および 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、その実施体制および実施状況の概要を示す資料が添付された。また、金属ステントに関するリスクと術後の合併症について分析し、行ったリスク低減措置を要約した資料が提出された。

なお、本品及び類似医療機器について、国内外の行政機関等から安全対策上の対応を求められた重要なハザードは、国内では金属アレルギー患者は再狭窄が増強されるおそれがあることについて（平成 13 年 4 月 2 日付医薬安発 43 号「薬事法第 63 条の 2 第 1 号に基づき記載すべき事項の改訂指示について」）、海外では米国 FDA より取扱説明書に MRI への適合性を記載することについてである。いずれのハザードについても添付文書において注意喚起することで対応している。そのほかの海外の行政機関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、以上のリスク分析に関する資料について確認した結果、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

臨床試験成績としては、米国でディスタルプロテクションデバイスと併用して実施されたピボタル試験、および本邦で実施された本品の前世代品を用いた臨床試験の試験成績が提出された。また、欧米で実施されたパイロットスタディの試験成績が参考資料として提出された。

【パイロットスタディ】

SAPPHIRE 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 3.1%(1/32)であり、併用による手技関連死亡または同側性脳卒中の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 10.7%(28/261)であった。1 年後の MAE 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)】

本品の有効性及び安全性を評価するために、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って、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、CEA レジストリ群については、症例が集まらなかったことから、解析を実施していない。

本臨床試験においては前世代品の「SMART ステント」または本品が使用されているが、本品は「SMART ステント」の送達能力向上を目指し、デリバリーシステムの細径化を目的に開発された製品であり、ステント自体は同等であることから、臨床成績については両ステントを区別することなく評価した。

本臨床試験に先立って行われた欧州と米国における 2 つのパイロットスタディの結果から、プロテクションデバイス併用効果が確認されたため、本臨床試験は CEA の実施がハイリスクとされる患者に対して、ディスタルプロテクションデバイス併用下での CAS が CEA に劣らないことを証明する目的で行われた。急性期の有効性と安全性、及び慢性期の治療効果を評価するため、MAE を 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) 31 日後から 360 日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。

無作為化比較臨床試験においては、360 日後の MAE 発現率において、無作為化 CAS 群の成績が、無作為化 CEA 群に対して非劣性を確認することを目的として実施された。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。

オープン試験においては、360 日後の MAE 発現率において、ステントレジストリ群

の成績が、客観的評価基準(Objective Performance Criteria、以下「OPC」)に対して非劣性を確認することを目的として実施された。ステントレジストリ群の30日後、及び360日後のMAE発現率はそれぞれ6.9%(28/406)、15.8%(64/406)であったが、OPCに対する非劣性を示すことは出来なかった。

有効性の評価項目である急性期の手技的成功率(残存狭窄率30%未満かつ院内においてMAEが発現しないこと)は無作為化ステント群88.1%(140/159)、ステントレジストリ群87.9%(355/404)であった。360日後における血管内バイナリー再狭窄率(狭窄率50%以上を再狭窄と定義)は、無作為化ステント群19.7%(24/122)、無作為化CEA群31.3%(30/96)(P=0.06:コクラン-マンテル-ヘンツェル検定)で、360日後までの標的部位の再血行再建術の累積率は無作為化ステント群0.6%、無作為化CEA群4.3%(P=0.04:コクラン-マンテル-ヘンツェル検定)と無作為化ステント群で有意に低率であった。ステントレジストリ群の360日後までの血管内バイナリー再狭窄率は27.7%(78/282)、標的部位の再血行再建術の累積率は0.8%であった。

表1 SAPHIRE 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	
有効性評価				
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バイナリー再狭窄	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バイナリー再狭窄	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%
安全性評価				
30日後				
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)
360日後				
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)

その他の主な有害事象は表2に示す通りで、多くの事象は手技後30日以内に生じた。周術期における重度の低血圧が、無作為化ステント群17.4%(29/167)、無作為化CEA

群 3.0% (5/167) と、無作為化 CEA 群で有意に (P<0.01 : コクラン-マンテル-ヘンツェル検定) 低率で、徐脈 / 不全収縮が無作為化ステント群 8.4% (14/167)、無作為化 CEA 群 3.0% (5/167) と、有意ではないものの (p=0.06 : コクラン-マンテル-ヘンツェル検定) 無作為化ステント群で高率であった。ステントレジストリ群では、重度の低血圧 15.5% (63/406)、徐脈 / 不全収縮 3.4% (14/406) であった。一方、脳神経障害は無作為化 CEA 群においてのみ (p=0.01 : コクラン-マンテル-ヘンツェル検定) 認められ、無作為化ステント群およびステントレジストリ群では認めなかった。

表 2 主な有害事象

	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	
30日後				
重大な出血	9.0%(15/167)	10.2%(17/167)	0.85	12.8%(52/406)
重度の低血圧	17.4%(29/167)	3.0%(5/167)	0.00	15.0%(61/406)
徐脈 / 不全収縮	8.4%(14/167)	3.0%(5/167)	0.06	3.2%(13/406)
脳神経障害	0.0%(0/167)	4.2%(7/167)	0.01	0.0%(0/406)
360日後				
重大な出血	9.0%(15/167)	10.2%(17/167)	0.85	13.3%(54/406)
重度の低血圧	17.4%(29/167)	3.0%(5/167)	0.00	15.5%(63/406)
徐脈 / 不全収縮	8.4%(14/167)	3.0%(5/167)	0.06	3.4%(14/406)
脳神経障害	0.0%(0/167)	4.8%(8/167)	0.01	0.0%(0/406)

総合機構は、SAPPHIRE 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. 無作為化ステント群及びステントレジストリ群において重度の低血圧、徐脈 / 収縮不全が多く発現しているが、本品による頸動脈狭窄症の治療が予防的治療の側面を持つことを踏まえると、合併症を低く抑えることは極めて重要と考える。合併症を低減化させる取り組みについて説明すること。
2. 本品について実施した臨床試験では見られていないものの、これまでに頸動脈狭窄症の治療の合併症として報告されている過灌流症候群について、どのように注意喚起し、低減化することを検討しているのか、市販後の安全対策について説明すること。
3. 過灌流症候群については有効な予防法や対処法が確立していないのが現状と考える。有効な予防法等の確立のため、頸動脈ステント使用時に生じる過灌流症候群の実態を調査する必要性について検討すること。
4. 本臨床試験のうち無作為化比較臨床試験について、当初の計画よりも少ない症例数で症例登録を中断し、試験成績を集計し解析しているが、本試験の試験成績を評価可能と判断した理由について説明すること。
5. ステントレジストリ群の評価は OPC に対する非劣性検証を目的として計画された

が、当初の仮定に対しては非劣性を確認できていないと考える。ステントレジストリ群の対象患者における有効性及び安全性について、どのように確認できたか説明すること。

6. 海外臨床試験において3年間のフォローアップが行われているが、本品については長期予後について報告がなく、CASについてはCEAほど長期的な有効性及び安全性が確認されていない。本品の長期的な有効性及び安全性について説明すること。

これらの指摘に対し、申請者は以下のように回答した。

1. 本臨床試験において認められた低血圧などの事象は、留置ステントによる頸部圧迫に伴う頸動脈洞反射(徐脈や低血圧)として知られており、必要に応じて硫酸アトロピンの静脈内投与や一時的にペースメーカを使用するなど適切な対処が必要とされるが、基本的に一過性のものであり、適切な処置により回復する。本品使用時においては、これらの事象に関する注意喚起が必要であると考え、添付文書【使用上の注意】欄においてその旨記載し、注意喚起を行う。
2. 過灌流症候群については、発生頻度は低いものの発症した場合に重症化する可能性が高いと想定される。現在、過灌流症候群を未然に防ぐためには、経頭蓋内超音波検査(TCD; Transcranial doppler sonography)による脳血流のモニタリングが有用と報告されていることから、本品使用時に同様の注意喚起が必要であると考え、添付文書にその旨記載し、注意喚起を行う。さらに本品を使用する際には、十分に知識のある医師が術前の脳血流の評価及び術中の血圧管理を行い、緊急時にも対応できる体制が必要であると考え、適切な医療体制および医師により本品が使用されるように必要な措置を講じる。
3. 市販後に発生した過灌流症候群については、重篤度に関わらず全症例について詳細情報の入手を行うべくトレーニングを受講した医師に安全性情報の報告を依頼する予定である。この安全性情報の収集には専用の調査票を用い、過灌流症候群の予防や治療に有用な評価指標を検討するための情報収集もあわせて行うことにしており、これらの調査を通じて当該事象に対する安全対策を進めていく。
4. SAPHIRE 試験の無作為化群は、群逐次解析計画のもと予定症例数を 600~900 例(最大2400例)に設定し開始され、計画当初は症例登録100例毎に中間解析を行い、ステント群が CEA 群に対して非劣性又は劣性を示した時点で症例登録を終了する計画であった。しかしながら、本試験と同様の頸動脈狭窄症に対する臨床試験が並行して開始されたため、症例登録が進まず、当初予定された登録数の完了を見込めなかったことから、FDA と協議し承認を得たうえで、334 例(各群 167 例)にて症例登録を終了し、そのデータをもとに集計解析を実施した。当該臨床試験は、前述の経緯により計画当初の予定症例数に達しない段階で終了してはいるものの、登録された全 334 例のデータを基に行った解析結果から、少なくとも主要評価項目であ

る 360 日後の MAE に関し、ステント群の CEA 群に対する非劣性を確認できていることから、本試験の目的は達成できていると判断した。

5. ステントレジストリ群の評価は CEA の成績をもとに設定した OPC に対する非劣性検証を目的として計画されたが、その目的は達成できなかった。しかしながら、患者背景は異なるものの無作為化比較臨床試験の CEA 群に対して MAE 発現率において同様な結果が得られていることから、本品を用いたステント留置術は、無作為化群の対象患者に対してだけでなく、CEA の適用が不可能な患者に対しても、無作為化群に対する CEA と同様な有効性及び安全性を有すると考えられる。なお、ステントレジストリ群では、無作為化 CEA 群に対し、対側の頸動脈閉塞、放射線治療後、CEA 後の再狭窄、CCS クラス III 又は IV 等の背景因子に有意な差が認められている。
6. SAPPHERE 試験における観察期間は 3 年間であり、参考資料として追加提出した 3 年以内の MAE 累積発現率は、無作為化ステント群 26.2%、無作為化 CEA 群 30.3% と同等 (P=0.27 : コクラン-マンテル-ヘンツェル検定) であり、ステントレジストリ群では 33.3% であった。従って、CEA の適用に対してハイリスクの患者に対しては、本品を用いた頸動脈ステント留置術は CEA と比べ、長期的にも同様の治療効果が期待できる。また外科治療が不可能な患者に対しては、CEA と同等の治療が可能になることはメリットがあると考ええる。

総合機構は SAPPHERE 試験について以下の様に判断した。SAPPHERE 試験においては、CEA ハイリスク群に対する無作為化比較臨床試験、及び CEA が困難な症例に対するオープン試験が行われ、360 日後までの MAE を指標に、無作為化比較臨床試験においては無作為化 CEA 群、オープン試験においては文献から推測した OPC に対する非劣性の検証が行われた。無作為化比較臨床試験においては、症例登録が予定通りに進まなかったことなどの理由により、当初の予定症例数に満たない症例において打ち切れ、解析が行われたが、無作為化 CEA 群に対する非劣性が確認できたことから、無作為化群における本品の有効性及び安全性は確認できると判断した。一方、オープン試験においては、ステントレジストリ群の治験計画書で定められている OPC に対して、仮定を達成できなかった。しかし、ステントレジストリ群は外科医によって CEA が困難と判断された被験者に対して実施された群であることに加え、OPC の設定根拠について臨床的裏づけが不十分である可能性が示唆されること、被験者の選択・除外基準が異なるため直接比較することは本来不適切であるが、選択・除外基準がステントレジストリ群よりも緩和な無作為化比較臨床試験の CEA 群の成績と比較した際に、ステントレジストリ群の試験成績が劣らないこと、さらには背景因子を調節した propensity score analysis (傾向スコアを用いた補正法) において、無作為化 CEA 群に対する非劣性が確認できたことから、ステントレジストリ群に関する本品の有効性及び安全性は確認できると判断した。

SAPPHIRE 試験においては CEA ハイリスク患者を対象とした無作為化 CAS 群と無作為化 CEA 群の間に非劣性が確認できているに過ぎず、CEA ハイリスクではない患者に対する CAS の有効性及び安全性は示されていないこと、さらには CEA がすでに確立した治療法であることを鑑みると、CAS は CEA に置き換わるものではなく、CEA が困難な症例以外の CEA ハイリスク患者においては、CAS、CEA、保存的治療のうちリスクベネフィットの観点から適切な治療法が選択されることが望ましいと考える。そのためには、当該試験のプロトコルの選択基準と同様、我が国においても血管内治療医だけでなく外科医、神経専門医が加わったチームによって治療法が選択されることが望ましいと考える。また、CAS に伴い生じる合併症に対する対応が不十分な場合は、合併症が重症化する可能性があるため、治療時に生じる合併症に対して十分な対策が出来る医師、スタッフ、医療機関において使用されることが必要であると考えことから、『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。』を承認条件に付すことが妥当と考える。

過灌流症候群については、過灌流症候群がこれまで CEA の合併症としても臨床現場で認知され、対策が講じられてきた背景も考慮し、CEA で得られている情報を参考に対策を講じることが必要と考える。しかしながら、過灌流症候群については効果的な予防法、対処法が現時点で確立していないことから、本品を使用した際に生じた過灌流症候群の情報を収集し、当該事象の効果的な予防法、対処法の確立につなげていくことが望ましいと考える。

【国内臨床試験（ 臨床試験）】

脳卒中予防のための頸動脈狭窄症に対する治療実態は日米間で類似しており、その治療対象についても特筆すべき違いはないが、本邦の医療環境への適合性の確認を目的として行われた多施設オープン国内臨床試験(10 施設 76 例)の成績が提出された。本臨床試験では、頸部主幹動脈（頸動脈、椎骨動脈、鎖骨下動脈、腕頭動脈）に 60%以上の狭窄を有する患者、または狭窄率は限定しないが標的血管に内膜解離が認められる患者を対象とし、本品とデリバリーシステムが異なる「SMART」ステントを用い、プロテクションデバイスを併用しない環境下で実施された。全病変の 81.8%（63/77）が頸動脈にステントが留置された。

安全性の評価項目である、治療から 30 日以内における有害事象の発現率は、死亡 1.3%（2/76）、重篤な脳卒中 2.6%（2/76）、回復性神経障害 2.6%（2/76）であり、遠隔期（31 日後以降、6 ヶ月以内）においては、死亡 2.6%（2/76）、回復性神経障害 1.3%（2/76）であった。またその他の有害事象に関して日本において特異的なものは認められず、国内臨床試験後に行われた SAPPHIRE 試験での死亡率、脳卒中発生率と比較しても大きな違いはなかった。

総合機構は、当該試験はディスタルプロテクションデバイスの有用性が現在ほど明確になっていない時点で実施された試験であり、ディスタルプロテクションデバイスを使用しない環境下の試験ではあるものの、当該試験を日本の医療環境への適合性を評価することは可能であると考え。試験成績から SAPHIRE 試験との大きな違いは見られなかったことから、本品の日本の医療環境への適合性については特段の問題は無いと判断した。しかし、我が国においては当該治療法が成熟していないこと、及びプロテクションデバイスに関しては国内における使用経験がないことなどを勘案すると、市販後に当該治療法を適切に実施していくためには、本品を使用した症例の予後について大規模な調査を行い、当該治療法が適切に実施されているか確認することが望ましいと考える。

【本品の適応の妥当性について】

総合機構は、頸動脈狭窄症の治療が予防的な側面を持ち、適応として無症候性の頸動脈狭窄症を含むことから、本品の適応については慎重に判断する必要があると考え、本品の申請時の適応の範囲について申請者に見解を求めたところ、以下のように回答した。

- ・ 国内臨床試験は CEA の適用が可能な患者を含む頸動脈に 60%以上の狭窄病変を有する患者を対象に行われたが、現在、CAS の対象患者は CEA のハイリスク患者として認識されていること、SAPHIRE 試験では CEA のハイリスク患者を対象に本品による治療の CEA に対する非劣性が示されたことから、本品の適応としては、CEA による外科的治療が困難な頸動脈狭窄症患者が妥当であると考えている。また、SAPHIRE 試験において、症候性患者に対する適応基準は、米国の治療ガイドラインで推奨される CEA の適用基準をもとに狭窄率 50%以上に設定されたが、無症候性患者については、治療ガイドラインで狭窄率 60%以上の患者に対して CEA の適用が推奨されるものの、文献的考察から脳卒中の自然発生率が、狭窄率 80%未満では 2%程度であるのに対し、狭窄率 80%以上で 5%程度まで上昇すると考えられたことから、狭窄率 80%以上と設定した。これらの適用基準は、その根拠となったガイドラインで推奨される CEA の適用基準が本邦と同様であること、更に無症候性患者については、より予後の悪いと考えられる患者に限定したことから、本邦での本品の適用基準として妥当であると考えている。

本品について実施された海外臨床試験で、総頸動脈または内頸動脈に 50%以上の狭窄を有し、臨床症状がある患者、及び神経症状は伴わないが総頸動脈または内頸動脈に 80%以上の狭窄を有する患者であって、CEA に対するハイリスクとされる病態を有している患者を対象に無作為化比較臨床試験が行われ、無作為化 CEA 群に対する非劣性が確認されている。従って、本品の適応については、SAPHIRE 試験の無作為化比較臨床試験の選択基準に倣い設定する申請者の見解を専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。しかし、本品の適応に合致する患者であっても、頸動脈狭窄症の治療が予防的治療の側面を有していること、及び CAS における潜在的リスクを勘案し、CEA、CAS、保

存的治療のうちリスクベネフィットの観点から最も適切な治療法が選択されることが必要であることから、添付文書や教育プログラム等で注意喚起することが妥当であると考える。

総合機構は、本申請には5～10mm径のステントが含まれているが、5mm径のステントについては臨床試験においてほとんど使用されておらず、5mm径のステントの有効性及び安全性について十分確認できているとはいえない。この点について申請者に確認したところ、以下のような回答を得た。

- ・ 本ステントは径によらず、ストラットの構造、製造方法は同等であり、物性的には外挿可能であると考え。しかし、5mm径のステントについては、臨床試験においてほとんど使用されておらず、臨床使用上の有効性及び安全性を確認するには至らなかったため、5mm径のステントを申請内容から削除することとした。

総合機構は、一般的にステントは径が細くなることにより臨床成績が悪くなること、使用された3例の中において合併症が発症していること、当該領域の解剖学的形態から5mm径のステントの必要性は低いと判断されることから、総合機構は5mm径ステントの臨床使用上の有効性及び安全性が確認されたとするには根拠が不十分とする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ妥当と判断した。

以上の臨床試験に関する資料から、本品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、専門協議の議論を踏まえ、総合機構は妥当であると判断した。

4. 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無かったことから、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、特に問題としなければならぬ事項はないと判断した。

5 . 総合評価

本品は、狭窄している頸動脈内に留置するニチノール製自己拡張型ステントと、狭窄部位にステントを送達するデリバリーシステムである。頸動脈狭窄症の治療は予防的な側面を持つことから、高い安全性が要求されている。現在、既存療法として確立している CEA では、合併症の発生率は低く抑えられており、CEA が困難な患者に実施される CAS についても同様に合併症を低く抑えることが求められることから、審査における主な論点は、頸動脈狭窄症の特性を踏まえた本品の適応の妥当性と本品留置後に想定される合併症の低減化対策についてであった。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. 本品のピボタル試験として実施された海外臨床試験では、CEA に対してハイリスクである症例に対して無作為化比較臨床試験が行われ、CAS の CEA に対する非劣性が確認されている。しかし、CAS が CEA に比較して低侵襲であることを除くと、ステントが体内に残存すること、狭窄病変における粥腫やアテローム病変等が残存することなど CAS に関して潜在的リスクが多く、CEA が確立された標準的治療であることを踏まえると、CEA ハイリスク病変であっても、CEA が可能な病変における CAS の有用性は大きくない。しかし、CEA が外科的な侵襲を伴う手術であることから、CEA が適応にならない患者も少なからず存在し、そのような患者について本品が適応となると考える。従って、本品を使用する医師が頸動脈狭窄症の治療について熟知し、本品による治療が科学的に妥当と判断される場合にのみ使用されるよう必要な措置が取られる必要があると考え、『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。』を承認条件に付すことが必要と判断した。
2. 本品の使用に伴う合併症としては、頻度が高いものとして低血圧、徐脈/収縮不全、頻度が低いものの重篤性の高いものとして過灌流症候群が挙げられる。これらの合併症を防止するためには、術前の検査により合併症の発症リスクの高い患者を抽出し、周術期において外科医、神経専門医及び血管内治療医で構成されるチームによる集学的な治療により、慎重に管理することが必要である。また、これらの合併症は、発生頻度は低いものの CEA においても認められる事象であることから、頸動脈狭窄症の治療について十分な経験を有する医師が治療の適応を判断し、合併症に対する体制が整った医療機関で使用されることにより、頸動脈狭窄症の治療リスクを低減化し、治療によるベネフィットが上回ると判断する。なお、安全に CAS を施行するためには、手技中の遠位塞栓を有効に予防するこ

とが必要であることから、本品使用に際して使用可能な遠位塞栓防止用デバイスの情報を使用方法に追加記載することとした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す承認条件を課すことにより、次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

経皮経管的に頸部頸動脈（総頸動脈、内頸動脈）の狭窄部位に挿入・留置することにより血管内腔を拡張・維持する。

対象患者：外科的治療（頸動脈内膜剥離術（CEA））が困難で、かつ以下のいずれかの基準を満たす標的血管径が5～9 mmである患者

- ・ 神経症状（一過性脳虚血発作又は脳卒中）を伴い、超音波検査又は血管造影検査によって、総頸動脈又は内頸動脈に50%以上のアテローム性狭窄が認められる患者
- ・ 神経症状を伴わないが、超音波検査又は血管造影検査によって、総頸動脈又は内頸動脈に80%以上のアテローム性狭窄が認められる患者

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、本品は新効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. Exective Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 273 : 1421-1428, 1995