

平成 24 年 6 月 22 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル
[販 売 名] MOMA ウルトラ
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 平成 22 年 3 月 25 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 24 年 6 月 22 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

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。
3. 再審査期間中、調査予定症例数のうち一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、その解析結果を報告すること。

審査報告書

平成 24 年 6 月 5 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] : 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル
- [販 売 名] : MOMA ウルトラ
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 22 年 3 月 25 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 24 年 6 月 5 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] : 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル

[販売名] : MOMA ウルトラ

[申請者] : 日本メドトロニック株式会社

[申請年月日] : 平成 22 年 3 月 25 日

審査結果

「MOMA ウルトラ」(以下「本品」という。)は、3本の管腔からなるシャフト、シャフト遠位側にマウントされた2個のコンプライアントバルーン及びシェルを含む手元側部分から構成される本体部分と付属品から構成される中心循環系塞栓捕捉用カテーテルである。頸動脈ステント留置術の際に、バルーンを拡張して総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させることで、頸動脈ステント留置部位より近位の頸動脈分岐部付近の血流を遮断した後、ワーキングチャンネルから用手的に血液吸引することにより、頸動脈ステント留置の際に生じる塞栓子を除去する。

本品の有効性及び安全性については、頸動脈内膜剥離術における合併症発症のリスクが高いと考えられる患者を対象とした海外臨床試験で評価され、主要評価項目である手技後30日までに発生した主要な心臓及び脳血管有害事象(MACCE)の発生率は2.7%であり、既承認のプロテクションデバイスの報告値と比較して同程度の成績が得られていることから、本品の有効性は示されていると判断した。また、公表文献で頸動脈の解剖学的形状における民族差が示唆されているが、添付文書の注意喚起に基づき本品を使用するのであれば一定の解剖学的要因を満たす患者のみに使用されるため、特段の問題は生じないと判断した。さらに、ステント留置部位が総頸動脈にまで及ぶと、ステントと総頸動脈壁との間に本品の遠位部分が挟まれる状態となる可能性があり、本品の抜去困難やステント破損が懸念されることから、「使用目的、効能又は効果」における対象病変の記載を「内頸動脈病変」とし、動脈壁との間に本品が挟まれた状態でステントが留置されることのないよう留意する旨、添付文書で注意喚起するとともに、講習等においても十分に指導を行う必要があると判断した。以上の対応を行うことで、安全性についても、認められたベネフィットを踏まえると許容可能であると判断した。

なお、本品は本邦初のプロキシマルプロテクションデバイスであり、本品を有効かつ安全に使用するために、教育訓練を実施するとともに、製造販売後調査において、本品の安

全性及び有効性に関する情報収集を行うことが重要であると考える。

以上、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、本品を以下の承認条件を付与した上で、次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、効能又は効果

本品は、内頸動脈病変のステント留置術に際し、病変部にカテーテルを通過させることなく、本品単独で総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させることにより、塞栓物質（血栓、デブリ等）の脳循環への流入を阻止し、吸引除去するために使用される塞栓防止デバイスである。

適応血管径は外頸動脈の内径 3～6 mm かつ総頸動脈の内径 5～13 mm 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。
3. 再審査期間中、調査予定症例数のうち一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、その解析結果を報告すること。

審査報告

平成 24 年 6 月 5 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] 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル
- [販売名] MOMA ウルトラ
- [申請者] 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 3 月 25 日
- [申請時の使用目的] 本品は内塞栓物質を含む脳への血流を遮断するバルーンと塞栓物質を除去する吸引機能を有し、頸動脈に位置する病変又は頸動脈分岐部を含む病変の血管形成又はステント留置中に伴う脳塞栓症から脳を保護する。

2. 審議品目の概要

「MOMA ウルトラ」(以下「本品」という。)は、3本の管腔からなるシャフト(ワーキングチャンネル1本、バルーンインフレーションルーメン2本)、シャフト遠位側にマウントされた2個のコンプライアントバルーン及びシエルを含む手元側部分から構成される本体部分と付属品(マンドレル、三方活栓、延長ライン付止血弁、セルフフィルタ、シリンジ、Tセーフコネクタ及び一方活栓)から構成される中心循環系塞栓捕捉用カテーテルである(図1及び2)。有効長は950mm、外径は9Fr又は8Frイントロデューサーシースに適合し、内径は6Fr又は5Fr適合の血管内治療用デバイスの挿入が可能である。

プロキシマルバルーンは5~13mm径の総頸動脈に、ディスタルバルーンは3~6mm径の外頸動脈に使用される血管閉塞用バルーンであり、頸動脈ステント留置術の際に、バルーンを拡張して総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させることで、頸動脈ステント留置部位より近位の頸動脈分岐部付近の血流を遮断し、ワーキングチャンネルから手動的に血液吸引することにより、頸動脈ステント留置の際に生じる塞栓子を除去するものである。これによって遠位塞栓の防止が期待される。

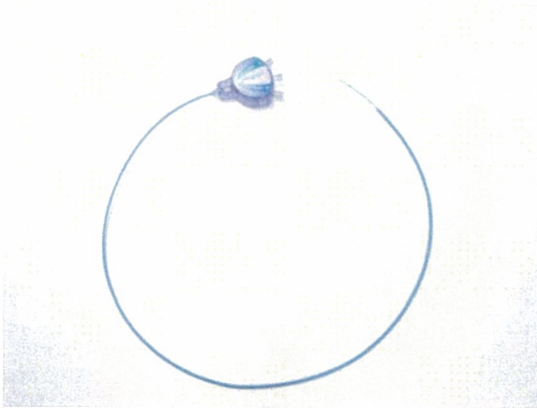


図 1. 本品の外観図

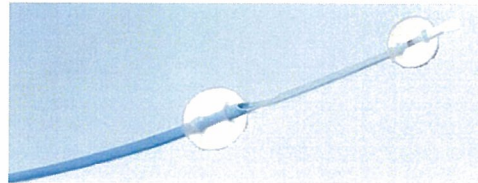


図 2. バルーン拡張時の先端部

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器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、以下のようのものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

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

(1) 起原又は発見の経緯

頸動脈狭窄症の治療は、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、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」という。）を施すことが日米の治療ガイドラインで推奨されているが^{1,2}、全身麻酔に対する危険性が高い患者や、解剖学的に外科的手術が困難な部位に頸動脈狭窄を有する患者など、CEA に対する危険因子を有する患者に対しては、低侵襲な頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting、以下「CAS」という。）が行われている。当該治療法は、圧迫された血管壁から血中に飛散した粥腫等の塞栓子による二次的な塞栓性脳梗塞の発生を抑制することが課題とされ、塞栓子を捕捉するためのプロテクションデバイスと呼ばれる機器（フィルター型又はバルーン型）が併用される。

本邦では、頸動脈ステント術併用プロテクションデバイスとして、フィルタープロテクションデバイスの「アンジオガード」（承認番号：21900BZX00782000）、「フィルターワイヤーEZ」（承認番号：22200BZX00139000）、「スパイダー・プロテクション・デバイス」（承認番号：22400BZX00174000）及びバルーンプロテクションデバイスの「ガードワイヤ・プロテクションシステム」（承認番号：22200BZX00698000）が承認されているが、いずれも狭窄部位より遠位に留置して用いられるプロテクションデバイスであるため、CAS 実施前

に病変部にカテーテルを通過させる必要があり、カテーテル通過時に塞栓子が飛散し、脳循環へ流入する恐れがある（図3）。本品は、総頸動脈と外頸動脈を閉塞する2つのバルーンと塞栓子を吸引除去するための吸引システムが一体型となった中枢側のプロテクションを行う初めての機器であり、機器が狭窄部位を通過する前から塞栓防止が行えるという利点がある（図4）。

本品は、欧州でCEマークを取得して市販されていた本品の改良前製品（本邦未承認、以下「MO.MA」という。）の使用者調査を踏まえて、使用感及び製品の信頼性を高めるため、「MO.MA」に軽微な変更を加えたものである。「MO.MA」から本品への改良点は、本体については、バルーンの拡張を維持するための一方活栓の接続を可能にするため、プロキシマル及びディスタルバルーンのインフレーションポートの先端部分をチェックバルブ式からねじ込み式へ変更したこと、並びに付属品については、三方活栓の接続をより容易にし使用性を高めるため、三方活栓と止血弁の間に柔軟性の高い延長ラインの追加及び血栓吸引時のデブリの目視確認をより確実に行うため、セルフフィルタを1個から3個へ変更したことであった。

本品は、頸動脈に位置する病変又は頸動脈分岐部を含む病変の血管形成又はステント留置中に伴う脳塞栓症からの脳保護を適応として、2010年3月にインバテック・ジャパン株式会社より申請され、2010年8月に日本メドトロニック株式会社に承継された。

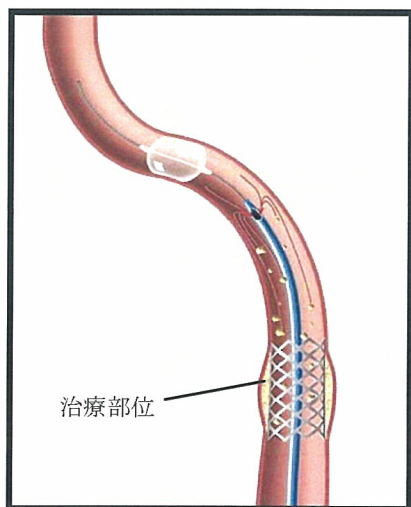


図3. 既承認品の塞栓防止方法

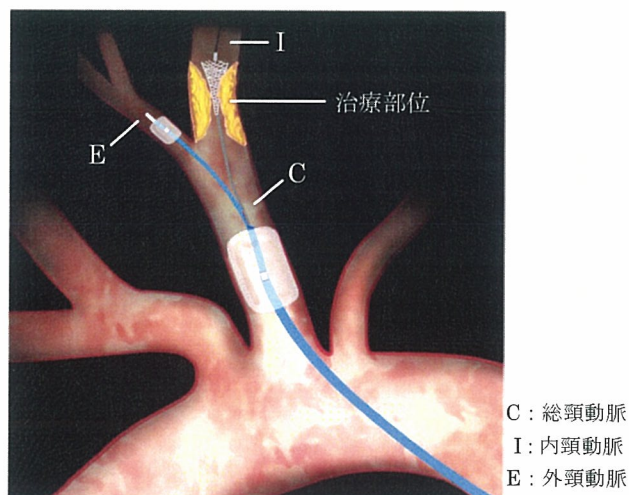


図4. 本品の塞栓防止方法

(2) 外国における使用状況

本品は、内頸動脈及び／又は頸動脈分岐部を含む狭窄病変に対する血管形成術及びステント留置術中に塞栓子（塞栓、デブリ等）を捕捉・除去するために使用される塞栓防止デバイスとして、欧州では2008年12月2日にCEマークを取得し、米国では2009年10月

15日に米国食品医薬品局（以下「FDA」という。）の510(k)認可K092177を受けている。

2012年4月15日現在、海外の主要国における総販売数量は■■■■本である。

(3) 本品又は本品に類似した医療機器における不具合発生状況

外国における市販後の不具合の発生件数は、2012年4月15日現在、バルーン穿孔（■■件、0.042%）、最大拡張圧未満でのバルーン破裂（■■件、0.021%）、吸引困難（■■件、0.021%）、バルーン拡張不能（■■件、0.011%）、バルーン収縮困難（■■件、0.011%）、製品の入手不可能（■■件、0.011%）、計■■件であった。

ロ. 仕様の設定に関する資料

承認申請時において、品目仕様として、引張強度試験、トルク試験、疲労試験、バースト試験、抗張力試験、液体漏出試験、空気漏出試験、残留エチレンオキシドガス濃度、生物学的安全性、無菌性保証水準が設定された。

総合機構は、設定された本品の品目仕様について、バルーンプロテクションデバイスとして十分な項目と規格値の設定が行われているのか確認するために、品目仕様の項目と規格値の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

承認申請時に添付した設計検証試験は、本品の改良前製品「MO.MA」から本品への変更を検証する試験であり、システム全体ではなく、変更に係るサブアセンブリ（サイドルアー、ワーキングチャンネルルアー、セントラルスリーブ、シェル）を試験検体としていたため、本申請における添付資料としては不十分と考えられた。

そこで、申請時に添付した資料は参考資料とし、本品と同一の試験検体を使用して、米国FDAから発出されている塞栓保護デバイスに関するガイドライン「Guidance for Industry and FDA Staff : Coronary and Carotid Embolic Protection Devices-Premarket Notification [510(k)] Submissions : chapter 8 Performance Characteristics/Bench Testing」に準拠した設計検証試験の結果（米国の510(k)認可時に提出した資料）を追加提出する。申請時に品目仕様として設定していた内容は、「MO.MA」との差を検証するために実施された試験に基づいており、本来の品目仕様には不要であるため、新たに提出する試験結果に基づき品目仕様の項目として、粒子回収、展開・回収力、引張強度、トルク強度、トルク反応、キック抵抗性、バルーンコンプライアンス、バルーン破裂圧、バルーン疲労、ガイドワイヤ適合性、リーク、残留エチレンオキシドガス濃度、生物学的安全性、無菌性保証水準及び担保の方法、エンドトキシン及び付属品の品目仕様を設定する。

規格値は、本品の使用目的である頸動脈へのバルーン留置、塞栓子の吸引、捕捉に必要と考えられる特性及び機能を考慮し、FDAガイドラインに基づく設計検証及び妥当性確認

を行った結果並びに既存製品の規格値（ISO 10555-1 の推奨値に基づいて設定された引張強度規格は除く）を参考に設定したため、本品の有効性、安全性及び品質を担保する上で必要かつ十分であると考えます。

総合機構は、粒子捕捉（粒子回収）の規格値を粒子捕捉率 ■%以上と設定することの妥当性及び実臨床を模擬するものとして試験に用いた粒子径の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本邦既承認品「ガードワイヤ・プロテクションシステム」では、当該品目の機械的試験の一部として粒子回収試験を実施している。この試験では、1) 模擬血管モデルにポリビニルアルコール（PVA）の粒子を注入し、2) 回収粒子の重量と注入粒子の重量を比較し、適合基準として回収粒子が ■%以上であることを検証している。本品の粒子捕捉率の基準も本邦既承認品の基準と同等に設定しており、規格値は妥当であると考えます。

当該試験には径 ■～■ μm のサイズの範囲にある塞栓粒子が使用されているが、ステント留置手技時に発生する粒子の大部分は 100～500 μm の範囲内で径サイズにばらつきが生じることが知られている³。フィルタープロテクションデバイスでは、フィルター孔より小さな粒子は、フィルターを通過してしまうため、小さな粒子がワーストケースと考えるが、本品は血流遮断後、吸引をしてデブリを捕獲することから、吸引カテーテル内径サイズ制限により、大きな粒子がワーストケースと考えられる。以上のことから、臨床的に一般的に発生すると考えられる粒子径のうち、大きな粒子 ■～■ μm を使用して、試験を実施した。ただし、非常に大きなデブリが存在している場合においても、吸引カテーテルに一部引き入れ体外へ摘出することは可能である。よって、本品の粒子捕捉試験に用いた粒子径は実臨床を模擬するものとして妥当であると判断した。

総合機構は、申請者の粒子回収試験の妥当性に関する説明について以下のように考える。

当該試験では ■ μm より小さいあるいは ■ μm より大きいサイズの粒子回収性能は示されておらず、必ずしも臨床使用時に予想されるワーストケースを想定しているとは断言できないものの、既承認品のガードワイヤ・プロテクションシステムと同等の基準で同程度の粒子回収性能を示していること、臨床試験においてガードワイヤ・プロテクションシステム⁴も本品の改良前製品「MO.MA」（「チ. 臨床試験成績に関する資料」参照）も十分な塞栓防止性能が示されていることから ■～■ μm のサイズの粒子に対する一定の回収性能を検証した当該試験成績は受入れ可能であると考え、品目仕様の設定項目及び規格について了承した。

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、2年相当の加速劣化（ASTM F1980-07に記載された Q10 理論に基づき、55±2°C、<20%RH の条件下、75 日間保存）した内径 5 Fr 及び

6 Fr サイズの本品を用いて、品目仕様に設定された項目（粒子回収、展開・回収力、引張強度、トルク強度、トルク反応、キック抵抗性、バルーンコンプライアンス、バルーン破裂圧、バルーン疲労）の試験成績に加え、寸法、ステント適合性、模擬使用、先端部柔軟性、ねじれ抵抗の各種試験の成績が提出され、いずれの検体も許容基準に適合する耐久性と性能が維持されていた。また、審査の過程で 2 年実時間保存検体を用いた試験成績が提出され、いずれの検体も許容基準に適合する耐久性と性能が維持されていた。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験の成績について審査を行った結果、本品の安定性及び耐久性に関する成績に特段の問題はなく、本品の有効期間を 2 年とすることは妥当であると判断した。

ニ. 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

薬事法第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、以下「基本要件」という。）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する自己宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件等への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

(1) 安全性を裏付ける試験

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、生物学的安全性試験及び機械的安全性試験の成績が提出された。

1) 生物学的安全性試験

生物学的安全性に関しては、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成 15 年 2 月 13 日付医薬審発第 0213001 号）及び ISO 10993 シリーズに基づき評価が行われた。

本品については接液部分をすべて含んだ検体を用いて細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験及び血液適合性試験（溶血性試験）が実施された。本品とともに提供される構成部品のうち止血弁については、既承認品との原材料の同一性が十分に確認できなかったことから、追加試験が実施された。三方活栓については自社の既承認品に用いられた原材料との同一性を示すことで生物学的安全性が

評価された。残りの構成部品である延長ラインとシリンジについては、他社の既承認品目との原材料の同一性を示すため、原材料供給会社の陳述書と本邦の既承認品目であることを示す添付文書が提出された。

申請者は、以上の試験結果、陳述書等より、本品及び構成部品の生物学的安全性を評価し、特に問題はないと説明した。

2) 機械的安全性試験

上述したように（「ロ. 仕様の設定に関する資料」参照）、承認申請時に提出された資料は、本申請における添付資料としては不十分であったため、審査の過程において、本品と同一の試験検体を使用した試験成績が提出された。本試験は、本品の内径 6 Fr サイズ（エチレンオキサイドガス滅菌 1 回）及び内径 5Fr サイズ（エチレンオキサイドガス滅菌 1 回及び 2 年加速疲労を施した検体）を用いて、品目仕様に設定された項目（粒子回収、展開・回収力、引張強度、トルク強度、トルク反応、キック抵抗性、バルーンコンプライアンス、バルーン破裂圧、バルーン疲労）に加え、寸法、ステント適合性、模擬使用、先端部柔軟性、ねじれ抵抗に関する試験項目が評価され、いずれの試験項目も適合基準を満たしていた。

総合機構は、安全性を裏付ける試験について、新たに提出された試験成績に基づいて審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 機器の性能を裏付ける試験

承認申請時に、本品の性能を裏付ける資料は提出されなかったが、本品を開発するにあたって、その性能や使用方法等を確認するためにどのような評価が行われているのか申請者に説明を求めたところ、「MO.MA」を試験検体として実施したブタを用いた動物試験に関する資料が提出された。なお、「MO.MA」から本品への改良点（「イ. (1) 起原又は発見の経緯」参照）は、機器の主たる設計変更ではないとし、改良後の本品を用いた動物試験は実施されていない。

1) ブタを用いた動物試験

「MO.MA」の安全性及び性能に関する前臨床試験データを得ることを目的として、ブタ 12 例（急性期試験（術直後）6 例、慢性期試験（30± 1 日後）6 例）の頸動脈に試験検体を留置し、8.5 分間血流を滞留させた後、バルーンを収縮、再拡張し、さらに 2 分間滞留させた。さらに、頸動脈ステント留置の際に使用する機器の導入及び展開を行い、頸動脈ステント留置術をシミュレートし、急性期評価の 3 例にはステント 1 本が留置された。また、試験検体と反対側の外頸動脈には閉塞用バルーン（「ハイパーフォーム/ハイ

パーグライド オクリュージョンバルーンカテーテル」(承認番号:21600BZY00243000))が対照検体として使用された。適合基準は、①安全性基準として、血管造影評価、TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) フロー、組織病理学的評価において試験検体と対照検体との試験結果に有意差がみられないこと、②性能基準として、準備、プッシュビリティ、放射線透過性、吸引しやすさ、抜去しやすさに試験検体と対照検体とで有意差がみられないこととされた。

血管径の血管造影評価において、留置直後の外頸動脈血管径の変化を除き、デバイスの違いによる影響は認められなかった。手技直後及び慢性期の TIMI フローは、試験検体、対照検体ともに、TIMI グレード 3 の血流又は完全な灌流が見られ、両検体の間に統計的に有意差は認められなかった。組織病理学的評価では、急性期において、試験検体の頸動脈内の脱内皮化率が対照検体と比較してやや大きく、また、対照検体では認められなかった内膜領域を主とする平滑筋細胞の委縮等からなる限局性内壁損傷がみられたが、顕著な血栓又は炎症は認められず、30 日時点ではほぼ完全な再内皮化がみられた。デバイスによる穿孔の徴候はみられなかったが、1 例で血小板及びフィブリンの突出を伴う外膜断裂の所見が認められた。しかし、この断裂部の切片において内壁の破壊又は解離は認められなかったため、留置場所をマークするためのスーチャ留置に付随する事象と考えられ、また、内壁や内膜に変化がなく、欠損は外膜に局在していた。その他、試験検体群、対照検体群ともに、死亡、急性心筋梗塞をはじめとする合併症や不具合は観察されなかった。

デバイスの性能について、準備の容易性、プッシュビリティ、X 線不透過性、吸引の容易性、抜去の容易性について使用者により 5 段階の評価が行われ、吸引の容易性について 2 例で「対照検体と比較して良い」と評価された以外は、全て「対照検体に比較して極めて優れている」と評価された。

以上の結果より、デバイスの性能、血管造影及び TIMI フローは良好であり、合併症、不具合はなく、組織病理学的評価においても問題となる所見はみられず、本品の急性期の使用者による評価が極めて高いものであったことから、ヒトへの使用は可能であると申請者は判断した。

総合機構は、以下のように考える。

本動物試験の対照検体として使用されたデバイスは、頸動脈ステント術併用プロテクションデバイスとして承認されていない一般的な閉塞用バルーンであり、当該デバイスとの比較評価が適切とは言い難いが、当該試験が実施された時期 (20 年) と米国で頸動脈ステント術併用バルーンプロテクションデバイスが認可された時期 (20 年) を踏まえると、致し方ないと思う。なお、本動物試験成績において、安全性については特段の影響は認められておらず、また、性能評価については、一人の医師による評価であり、バイアスが払拭できないことを踏まえると、適切に評価できているとは判断し難いものの、本品の主

目的である血流遮断は確認できており、ヒトへの使用を否定するような結果は得られていないものとする。

へ. リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントと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。

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

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（エチレンオキシドガス滅菌）及び品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

添付資料として、海外で実施された ARMOUR 試験の成績がピボタル試験成績として提出された。

【臨床試験の概略】

(1) ARMOUR 試験（実施期間：20■■年■月～20■■年■月）

本品の改良前製品「MO.MA」を FDA で承認された頸動脈ステントと併用した場合の有効性及び安全性を評価することを目的として、CEA における合併症発症のリスクが高い（外科的高リスク）と考えられる患者を対象に、多施設共同非無作為化試験が欧米 25 施設で実施された。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 18 歳以上の患者とされた。

- ① 外科的高リスク基準（表 1）を 1 つ以上満たしている
- ② 大腿動脈アプローチによる単一病変頸動脈ステント留置術の対象である
- ③ インターベンション前に行った選択的血管造影検査で標的病変狭窄が、無症候性患者の場合、狭窄率 80%以上、症候性患者の場合、狭窄率 50%以上であること
- ④ 標的病変が内頸動脈内及び/又は総頸動脈分岐部を含む
- ⑤ 治験機器を挿入する外頸動脈径が 3～6 mm、総頸動脈径が 5～13 mm

表 1. 外科的高リスク基準

患者は、臨床的基準または解剖学的基準のいずれかにおいて、1つ以上の高リスク基準を満たしていなければならない。	
臨床的基準	解剖学的基準
1. 年齢 > 75 歳	1. 高位頸部病変（下顎角部より高位）
2. CCS 狭心症クラス 3~4 又は不安定狭心症	2. > 70%の重複病変
3. CHF クラス III~IV	3. Hostile neck（頸部放射線治療、気管開口術／瘻孔、根治的頸部廓清術）
4. LVEF < 35%	4. CEA 再狭窄
5. MI < 6 週間	5. 融合又は関節炎に起因する頸部不動性
6. 主要血管における2つ以上の血管疾患及び狭心症既往歴を有する冠動脈疾患	6. 両側頸動脈狭窄、双方とも治療を要する
7. 重度肺疾患—在宅酸素療法を受けている、安静時 pO ₂ < 60 又は FEV < 50%	
8. 永久的な脳神経対側損傷	

CCS: カナダ心臓血管協会、CHF: うっ血性心不全、LVEF: 左室駆出率、MI: 心筋梗塞、pO₂: 酸素分圧、FEV: 努力性肺活量

なお、同側頸動脈のステント留置術歴がある患者、手技前に実施する神経学的検査において重度の神経学的後遺症がある患者、手技前の 48 時間以内に一過性虚血性脳卒中又は一過性黒内障が認められる患者、当該手技前の 1 ヶ月以内に脳卒中又は網膜動脈閉塞が認められる患者、手技前 30 日以内に検査を実施し総頸動脈に治療を要する狭窄や内頸動脈及び椎骨動脈の対側閉塞が認められる患者等は除外された。

術者は、過去 2 年以内に最低 30 例の CAS を行った記録があり、「MO.MA」の使用について訓練を受けている者とされた。CAS に対する標準治療、「MO.MA」の取扱説明書、医師の裁量に従って、抗凝固/抗血小板療法が行われ、術中の活性凝固時間（ACT）は 250 秒以上に維持された。

本試験では、米国の 20 施設で 184 例、欧州の 5 施設で 78 例、計 262 例（Roll-in 試験 37 例、ピボタル試験 225 例）が登録され、登録された全例を最大の解析対象集団とした。包括解析集団（intention to treat（以下「ITT」という。）集団）は、Roll-in 試験群を除いた症例（225 例）とした。治験実施計画書に適合した解析集団（per-protocol（以下「PP」という。）集団）は、「MO.MA」による手技が成功した全ての症例（220 例）とし、除外された 5 例は、臨床事象委員会により機器不具合と判断された症例 4 例、FDA 承認のステントを使用しなかった症例 1 例であった。

ITT 集団 225 例の平均年齢は 74.7 歳、うち 80 歳代は 28.9%（65/225 例）であり、66.7%（150/225 例）が男性であった。ITT 集団において、無症候性が 84.9%（191/225 例）、臨床的高リスク基準を満たした患者は 80.1%（177/221 例）、解剖学的高リスク基準を満たした患者は 33.0%（73/221 例）、解剖学的及び臨床的双方の外科的高リスク基準を満たした患者は

12.9% (29/225 例) であった。また、主な既往歴の内訳は、心筋梗塞 29.1% (62/213 例)、狭心症 24.9% (56/225 例)、冠動脈血行再建術 50.0% (112/224 例)、末梢血管疾患 29.1% (62/213 例) であった。ベースライン時の血管造影検査結果において、治療対象血管は、右内頸動脈 54.0% (121/224 例)、左内頸動脈 45.5% (102/224 例)、右総頸動脈 0.4% (1/224 例) であった。中等度の血管蛇行によるアクセス狭窄が 1.3% (3/224 例) 認められたが、重度の蛇行は認められなかった。また、中等度の遠位部蛇行が 14.3% (32/223 例)、重度の遠位部蛇行が 13.0% (29/223 例) 認められた。石灰化は、中等度が 24.6% (55/224 例)、重度が 67.4% (151/224 例) 認められた。

主要エンドポイントは、「手技後 30 日までに発生した主要な心臓及び脳血管有害事象（以下「MACCE」という。）」とされ、MACCE は、手技後第 30 日までに発生したすべての心筋梗塞、脳卒中、死亡とされた。達成目標は、頸動脈ステント及び FDA の承認を受けた 4 種類のプロテクションデバイスを用いた 5 件の臨床試験結果等から 13% とされた（表 4）。副次的エンドポイントは、①機器成功（当該手技における位置決め、留置、抜去成功）、②技術的成功（当該手技における機器成功並びに頸動脈ステント植え込み成功及び残存狭窄 <30% の達成（コアラボによる評価））、③手技成功（入院中の MACCE 発生又は順行性血流遮断不耐性持続を認めない技術的成功）、④第 30 日の時点における再狭窄（超音波検査により $\geq 50\%$ の狭窄）、⑤第 30 日の時点における標的病変再血行再建術（血管形成術・ステント留置術・動脈内膜切除術、血栓溶解などの侵襲的再処置、標的病変 10 mm 以内）、⑥アクセス部位合併症（創傷、血腫、血液製剤輸血・外科的修復・超音波圧迫法・トロンビン注射による治療を必要とする出血など、当該手技の結果生じた経皮的アクセス部位における有害事象）とされた。

なお、第 30 日追跡調査の実施期間は ITT 集団、PP 集団ともに手技後 25 日以降に実施することとされていたが、5 例が手技後 25 日より前に第 30 日追跡調査を実施していたことから、手技後 30 日までに発生した MACCE の評価は、ITT 集団 220 例、PP 集団は 215 例で行われた。除外された 5 例について、第 30 日追跡調査（実際には手技後 25 日より前に実施）においては MACCE の発生はなかった。

ITT 集団 225 例において、「MO.MA」は 233 本使用され、複数本使用された症例は 7 例（3.1%）であった。頸動脈ステントは 231 本使用され、使用されたステントの内訳は、Cordis PRECISE Nitinol Stent System 35.5% (82/231 本)、Abbott XACT Carotid Stent System 34.6% (80/231 本)、Abbott Acculink and RX Acculink Carotid Stent System 20.3% (47/231 本)、ev3 Protege RX Carotid Stent System 6.1% (14/231 本)、Boston Scientific Carotid WALLSTENT Monorail Endoprosthesis 3.5% (8/231 本) であった。なお、WALLSTENT を使用した 1 例は、FDA 承認前に使用したため、この患者は PP 集団に含めなかった。

Roll-in 試験及びピボタル試験 (ITT 集団) における主要エンドポイント及び副次エンドポイントの結果を表 2 に示す。主要エンドポイントである手技後第 30 日の時点における MACCE の発生率 (臨床事象委員会 (CEC) 判定済み) は、Roll-in 試験及びピボタル試験でそれぞれ 0% (0/37 例) 及び 2.7% (6/220 例) であり、脳卒中の発生率は 0% (0/37 例) 及び 2.3% (5/220 例)、死亡率は 0% (0/37 例) 及び 0.9% (2/220 例)、心筋梗塞の発生率は 0% (0/37 例) 及び 0% (0/220 例) であった。ピボタル試験で MACCE の発現がみられた 6 例 (7 件) の発現時期は、手技当日が 4 件 (重度同側性虚血性脳卒中 2 件、軽度同側性虚血性脳卒中 2 件)、手技後第 1 日が 1 件 (神経死)、手技後第 5 日が 1 件 (軽度同側性虚血性脳卒中)、手技後第 7 日が 1 件 (心臓死) であった。神経死の症例は、本品のディスタルバルーンを外頸動脈ではなく、内頸動脈に留置しており、留置時の手技に伴う重度同側性虚血性脳卒中により死亡した症例であった。心臓死の症例は、急性の心不全及び冠動脈疾患による、又はその結果発生した心肺停止による死亡とされたが、解剖は行われなかった。また、手技後第 5 日の軽度同側性虚血性脳卒中の症例は、本品を頸動脈へ導入することができないため手技が中止され、4 日後に CEA が実施された後に発症したものであった。

ITT 集団における MACCE 発生率の片側 95%信頼区間の上限値は 5.2%であり、予め設定された目標である 13%未満を達成していた。

また、PP 集団及び最大の解析対象集団においても同様の成績であった。

表 2. Roll-in 試験及びピボタル試験 (ITT 集団) の主要及び副次エンドポイントの結果

評価項目	Roll-in 試験	ピボタル試験
手技後第 30 日までの MACCE 複合発生率	0.0% (0/37)	2.7% (6/220)
心筋梗塞	0.0% (0/37)	0.0% (0/220)
脳卒中	0.0% (0/37)	2.3% (5/220)
死亡	0.0% (0/37)	0.9% (2/220)
手技中の MACCE 複合発生率	0.0% (0/37)	1.8% (4/225)
退院時の MACCE 複合発生率	0.0% (0/37)	1.8% (4/225)
機器に関連する成功	100.0% (37/37)	98.2% (221/225)
技術的成功	94.4% (34/36)	94.6% (210/222)
手技に関連する成功	91.7% (33/36)	93.2% (207/222)
第 30 日の時点における再狭窄	5.9% (2/34)	1.6% (3/190)
第 30 日の時点における標的病変血行再建術	0.0% (0/37)	0.0% (0/220)
アクセス部位合併症	5.4% (2/37)	3.1% (7/225)

括弧内は症例数を示す

Roll-in 試験及びピボタル試験 (ITT 集団) における有害事象発現率は 73.0% (27/37 例) 及び 58.7% (132/225 例) であり、いずれかの試験で 3%以上の発現率でみられた有害事象

は表3のとおりであった。

表3. いずれかの試験で3%以上に認められた有害事象

有害事象	Roll-in 試験 (N=37)	ピポタル試験 (N=225)
総発現率	73.0% (27)	58.7% (132)
低血圧	45.9% (17)	22.7% (51)
高血圧	8.1% (3)	5.8% (13)
徐脈	16.2% (6)	5.8% (13)
貧血	0% (0)	4.0% (9)
洞性徐脈	2.7% (1)	3.6% (8)
嘔吐	0% (0)	3.6% (8)
頭痛	5.4% (2)	3.6% (8)
意識消失	0% (0)	3.6% (8)
悪心	2.7% (1)	3.1% (7)
背部痛	2.7% (1)	3.1% (7)
構音障害	0% (0)	3.1% (7)
錯乱状態	5.4% (2)	1.3% (3)
カテーテル部位血腫	8.1% (3)	0.9% (2)
顎痛	5.4% (2)	0.4% (1)
筋骨格痛	5.4% (2)	0% (0)

括弧内は症例数を示す

ITT 集団でみられた重篤な有害事象の発現率は 16.4% (37/225 例) であり、主な事象は、低血圧 2.7% (6/225 例)、貧血 1.8% (4/225 例)、腎不全 1.3% (3/225 例) であった。また、神経系障害として、脳血管発作及び失神が各 2 例、頸動脈狭窄、脳過灌流症候群、塞栓性脳卒中、虚血性脳卒中、意識消失が各 1 例にみられた。Roll-in 試験でみられた重篤な有害事象の発現率は 29.7% (11/37 例) であり、主な事象は低血圧 18.9% (7/37 例) であった。

本品の不具合は、処置中における位置決め・留置・抜去に関する失敗 2 件、ディスタルバルーンの漏れ 1 件、使用に関する失敗 (ディスタルバルーンを内頸動脈に留置) 1 件の計 4 件であった。

【審査の概要】

(1) 本品の臨床的位置づけについて

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦で薬事承認を受けた頸動脈ステントには、「頸動脈用プリサイズ」(承認番号：

21900BZX00781000)、「頸動脈用ウォールステントモノレール」(承認番号：22200BZX00138000)がある。これらの頸動脈ステントは、プロテクションデバイス併用下で治療が施行される。

本品は、塞栓防止のために病変部の中枢側に留置される 2 つのバルーンと塞栓子を吸引除去するためのシステムが一体となっている。プロキシマルバルーンプロテクションの最大の利点は、デバイスが病変を通過する前に血流を遮断するため、病変部の末梢側にバルーンが位置する既承認品より塞栓を防止できる可能性があることであると考えられる。現在、本邦ではプロキシマルバルーンプロテクションデバイスは販売されていないが、臨床現場においては複数のデバイスを組み合わせたプロキシマルプロテクションが実施されている。本品は、プロキシマルプロテクションの手技を 2 個のバルーンを持つ 1 本のカテーテルで可能であり、プロキシマルプロテクションの手技の簡便化を見込んでいる。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて以下のように考える。

本品は、本邦初のプロキシマルプロテクションデバイスであり、バルーンを拡張して総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させ血流を遮断するため、既承認のフィルター型ディスタルプロテクションデバイスでは使用可能な頭蓋内側副血行が不十分な患者には使用できないものの、病変部位に機器を通過させる前から血流を遮断して塞栓防止効果を発揮できるため、ディスタルプロテクションデバイスを通過させるに高い高度狭窄病変に対してより有効な塞栓防止効果が期待できると考えられる。したがって、CAS を施行する際に頸動脈ステントと併用されるプロテクションデバイスの選択肢の一つとして本品を医療現場に導入する意義はあると考える。

(2) 本品の検証に ARMOUR 試験を用いることの妥当性について

1) ARMOUR 試験における達成目標の妥当性について

総合機構は、主要エンドポイント「手技後 30 日までに発生した MACCE」の発生率の達成目標を 13%と設定した妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

達成目標については、FDA の承認を受けた頸動脈ステント及び 4 種類の併用プロテクションデバイスを用いた 5 件の試験 (Abbott SECURITY 試験、Guidant ARChER II 試験、Guidant ARChER III 試験、Cordis SAPPHIRE 試験及び ev3 CREATE 試験) を参考に設定した (表 4)。各試験における併用プロテクションデバイスの評価項目は、ステント留置術実施後 30 日以内に発生したすべての原因による死亡、脳卒中、心筋梗塞からなる複合評価項目であり、この評価項目及び定義は、本品の臨床試験である ARMOUR 試験でも同様に設定されている。2008 年に発出された FDA ガイドライン「Guidance for Industry and FDA Staff - Coronary and Carotid Embolic Protection Devices - Premarket Notification [510(k)]

Submissions」においても、術後 30 日におけるすべての原因による MACCE の発生率を主要評価項目とすることが薦められている。

本臨床試験は、上述の試験における被験者集団と類似した被験者を登録するようデザインされており、特に、標的病変部位の特性及び外科的リスクの増加と関連する臨床的特性（年齢、左室駆出率低下、合併疾患としての冠動脈疾患、CEA 再狭窄など）は、上述の試験で用いられたものを本治験でも適格／除外基準として反映している。

表 4. 過去に行われた頸動脈ステント留置試験の概要

試験名	使用ステント	症例数	30 日までの MACCE		95% C.I.
			発生数	発生率(%)	
SECURITY ⁵	X-Act Stent with Embolishield	305	23	7.5	(4.8%, 10.8%)
ARCHeR II ⁶	OTW ACCULINK with Accunet	278	24	8.6	(5.6%, 12.2%)
ARCHeR III ⁷	RX ACCULINK with Accunet	145	12	8.3	(4.4%, 13.3%)
SAPPHIRE ⁸	PRECISE Stent with Angioguard Protection System	159	7	4.4	(1.8%, 8.1%)
CREATE ^{9,10}	Protégé (ev3) with Spider	414	26	6.3	(4.1%, 8.8%)

総合機構は、ARMOUR 試験における達成目標の妥当性について以下のように考える。

本品は、CAS における塞栓防止を目的として一時的に使用するデバイスであり、本品の効果は周術期において得られると考えられる。プロテクションデバイスの評価をどの時点で行うかについては、2008年2月15日にFDAから発出されたガイドライン「Guidance for Industry and FDA Staff - Coronary and Carotid Embolic Protection Devices - Premarket Notification [510(k)] Submissions」にて、プロテクションデバイスの評価に手技後 30 日までの MACCE の発生率が推奨されている。また、既存のプロテクションデバイスの周術期の評価は公表されておらず、比較する指標とすることができないことから、本試験において手技後 30 日までの MACCE の発生率を主要評価項目に設定したことは受入れ可能と考える。しかしながら、達成目標を既承認品の臨床試験成績に基づき設定したと申請者は説明していたものの、達成目標である 13%の算出に用いた数値の根拠について明確な説明が得られず、達成目標値が明確な根拠に基づき適切に設定されたと判断することは困難と考える。

2) 改良前の製品を用いた試験成績を評価することの妥当性について

ARMOUR 試験に用いられた治験機器は、本品の改良前製品であったが、改良前製品から本品への改良点は、①プロキシマル及びディスタルバルーンのインフレーションポー

トの先端部分をチェックバルブ式からねじ込み式へ変更したこと、②三方活栓と止血弁の間に柔軟性の高い延長ラインを追加したこと、③セルフフィルタを1個から3個へ増やしたことであり、塞栓性能に影響を及ぼすような変更ではないことから、総合機構は、改良前製品を用いた臨床試験の成績で本品の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

(3) 本品の有用性について

1) 本品の有効性について

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

上述したように(「(2) 1) ARMOUR 試験における達成目標の妥当性について」参照)、ARMOUR 試験における達成目標値は明確な根拠に基づき適切に設定されたと判断できないが、主要エンドポイントである手技後 30 日までの MACCE の発生率は 2.7% (6/220 例) であり、米国で認可されているディスタルプロテクションデバイスを用いたときの手技後 30 日までの MACCE の発生率は、Embolishield が 7.5% (23/305 例)、Accunet が 8.6% (24/278 例) 及び 8.3% (12/145 例)、Angioguard が 4.4% (7/159 例)、Spider が 6.3% (26/414 例) であること(表 4)を踏まえると、本品は既存のプロテクションデバイスと同程度の効果が得られており、本品の有効性は示されていると考える。

2) 本品の安全性について

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

① 本品に起因すると考えられる主な有害事象について

本品に起因すると考えられる主な有害事象として、i) 塞栓性脳卒中、ii) 血流遮断による脳卒中、iii) 血管障害(破裂、解離、閉塞等)、iv) 穿刺部の合併症(血腫、感染等)が考えられる。このうち i) と ii) についてはステント留置手技による脳卒中と別に評価することは困難であり、ITT 集団での手技後 30 日以内の脳卒中発生率で評価することとなる。「MO.MA」の脳卒中発生率は 2.3% であり、本邦における CAS/EPD (Embolic protection device) の治療成績における脳卒中発生率は 0~5.9% であること(表 5 参照)を踏まえると、許容可能であると判断した。また、iii) の血管障害については、バルーンを留置した頸動脈の重篤な有害事象の報告はなかったが、大腿動脈閉塞と腸骨動脈閉塞が Roll-in 群でそれぞれ 1 例 (2.7%) ずつみられた。iv) 穿刺部の合併症については、ITT 集団において穿刺部位の出血 1 例 (0.4%) 及び偽性動脈瘤 2 例 (0.9%) が、重篤な有害事象として報告された。本品が既存の治療法に使用されるガイディングカテーテルより広径のために、これらの有害事象の発生率が上昇することは考えられるものの、本品に特有の有害事象ではなく、広径のカテーテルを使用する際の適切

な患者選択や手技の教育を行うことにより、医療現場にて大きな問題となることはないと考えます。

② 低血圧及び徐脈について

ARMOUR 試験において、低血圧及び徐脈の発現率が高かったが、これらの事象は頸動脈ステント留置による頸部圧迫に伴う頸動脈洞反射であり、頸動脈ステントの添付文書において既に注意喚起が行われている。また、「関連 11 学会承認 頸動脈ステント留置術実施基準（2012 年 1 月改訂）」において、「循環器科医の迅速な対応が常時得られること」という実施施設基準が定められており、重篤な症状への対応も既に考慮されている。当該有害事象の注意喚起として、本品の添付文書においても、「使用上の注意」の「不具合・有害事象」の項で事象を記載するとともに、「警告」欄で「併用する医療機器の添付文書を必ず参照すること」と記載しており、申請者の対応に特段の問題はないと考える。しかしながら、手技中、本品により血流が遮断された状態で低血圧が生じ、虚血症状が認められた場合には、速やかな遮断解除等の緊急対応が必要となる可能性があるため、その判断や手順につき講習等にて指導を行う必要があると判断した。

③ 本品を使用する際に想定されるリスクについて

本品を併用して CAS を施行する際、ステント留置部位が総頸動脈にまで及ぶと、留置されたステントと総頸動脈壁との間に本品の遠位部分が挟まれる状態となる可能性があり、本品の抜去困難やステント破損が懸念される。ARMOUR 試験では、総頸動脈分岐部病変が ITT 集団及び Roll-in 群に 1 例ずつ含まれ、また、内頸動脈起始部の病変が全体の約 3 分の 1 含まれていたため、留置されたステントと動脈壁との間に本品が挟まれる状況が生じていた可能性はあるものの、その情報は収集されていなかった。また、非臨床試験においても、ステントと動脈壁に挟まれた状態にある本品が問題なく抜去できることは検証されていない。したがって、本品の使用にあたっては、動脈壁との間に本品が挟まれる状態でステントが留置されることのないよう留意する旨、添付文書で注意喚起するとともに、講習等にて指導を行う必要があると判断した。

(4) 海外臨床試験成績の本邦への外挿の妥当性について

1) 内因性及び外因性民族的要因の差異について

① 海外と本邦の解剖学的形状における民族差について

申請者は、頸動脈狭窄の発生部位及び病態における民族差について以下のように説明した。

欧米人に比較して日本人は頸動脈狭窄の発生部位が頭蓋内に多い傾向があり、周辺の側枝血管の走行も異なるとの報告もある^{11,12}。しかしながら、日米のガイドラインに

においても、患者の危険因子（併存疾患、年齢等）に基づいた治療方針の決定が推奨されており、脳梗塞の発症に影響を及ぼすと考えられる頸動脈の形状及び病態に関しては、同一人種間でも個体差が大きく^{13,14}、また、個々の患者の危険因子の影響が大きいと考えられる。

総合機構は、頸動脈の解剖学的形状における民族差について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

公表文献で頸動脈の解剖学的形状における民族差が示されており¹²、白人では外頸動脈に上甲状腺動脈の起始部がある確率が高いのに対し（外頸動脈起始：69%、総頸動脈起始：31%）、アジア人では総頸動脈に上甲状腺動脈の起始部がある確率が高い（外頸動脈起始：58%、総頸動脈起始：42%）ことから、アジア人では、バルーン閉塞時に側枝血管からの血液の流入が生じる可能性が高いことが想定される。しかしながら、添付文書において外頸動脈及び総頸動脈閉塞後に、血管造影法によって血流遮断を確認することを求めており、民族的な解剖学的構造が異なっても、同じ解剖学的要件を満たす症例のみが適応となるため、頸動脈ステント留置術を安全に実施することが可能である。

② 海外と本邦の医療環境差について

総合機構は、医療環境の国内外の差異について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

欧米においては、CASの手技は一般に局所麻酔下で行われ、鎮痛薬の投与は医師の判断により行われることが一般的である。本邦においても、全身麻酔を主とする施設もみられるものの、穿刺部位の局所麻酔によるアプローチがより一般的であり、海外と本邦の状況は類似している。

本邦では、「脳血管内治療診療指針 2009」（日本脳神経血管内治療学会）において、CAS 周術期に使用する内服抗血小板薬として、アスピリンのほかにクロピドグレル（50～75 mg/日）、チクロピジン（100～200 mg/日）、シロスタゾール（100～200mg/日）が挙げられ、投与開始時期は抗血小板作用発現時期を考慮して決定すべきとされている。一方、米国では「ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASTTN 2007 Clinical Expert Consensus Document on Carotid Stenting」において、CAS 4 日前より、低用量アスピリンとクロピドグレル 300～600 mg のローディング後に 75 mg/日の併用投与が推奨され、術後については、アスピリンは生涯、クロピドグレルはステント留置部の再内皮化完了までの最低 1 ヶ月間の投与が推奨されており、国内外における投薬方針は類似している。

CAS 術中の抗凝固療法について、本邦においては、術中の全身ヘパリン化は、既承認の「アンジオガード」では活性化凝固時間（ACT）300 秒以上、「フィルターワイヤーEZ」では 275 秒以上、「ガードワイヤ・プロテクションシステム」では 250 秒以上が、それぞれの添付文書で推奨されている。本品の治験では、術中の ACT を 250 秒

以上に維持するようモニタリングが行われ、国内で実施されている抗凝固療法と同様だった。

総合機構は、内因性及び外因性民族的要因の差異について、以下のように考える。

申請者が説明するように、併用薬や投薬方針の医療環境に大きな民族差はないものの、日本人では総頸動脈に上甲状腺動脈の起始部がある確率が白人より高いことが報告されており、本品により外頸動脈と総頸動脈を閉塞しても、血流が遮断できない症例の割合が高いことが想定される。しかしながら、日本人においても本品により血流の遮断が確実にできる患者であれば、海外臨床試験で示された本品の有用性が得られると考えられること、本品の添付文書（案）の「警告」欄に、本品による血流の遮断が確認できるまでガイドワイヤ他、カテーテル類を内頸動脈の病変部位に通過させない旨記載され、「操作方法又は使用方法等」の項にも血流遮断の確認について記載されており、本品による血流遮断が確認された患者のみに CAS が行われることになっていることから、国内臨床試験を新たに実施するまでもなく、本臨床試験を以て本邦における本品の有効性及び安全性を評価できると判断した。

2) 本邦に海外臨床試験成績を外挿する上での達成目標及び成績の妥当性について

総合機構は、海外臨床試験で設定された達成目標が、本邦の治療成績と比較して妥当な値であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内におけるプロテクションデバイス（フィルター型及びバルーン型）を用いた CAS における MACCE 発生率を調査するため、本邦で最近承認を受けた「アンジオガード XP」（承認日：平成 19 年 9 月 28 日）、「フィルターワイヤーEZ」（承認日：平成 22 年 2 月 15 日）及び「ガードワイヤ・プロテクションシステム」（承認日：平成 22 年 7 月 6 日）につき文献検索を行った。対象期間は、「アンジオガード XP」が保険収載となった 2008 年（収載は 4 月）から現在までとした。

検索の結果、合計 1,341 症例のデータを入手した（表 5）。プロテクションデバイスの本邦における包括的なデータ分析は得られなかったものの、本邦における術後 30 日までの MACCE 発生率は 0～6.6%、脳卒中は 0～5.9%であった。ARMOUR 試験の設定の根拠となった 5 つの臨床試験（2004 年以前に実施）は 4.4～8.6%であり（表 4 参照）、MACCE 発生率の範囲が本邦に比較して高値にずれているものの、ARMOUR 試験の治験計画書が 20 年に確定されたことを考慮すれば、この値を元に設定された目標値 8.8%に基づく 95%信頼区間の上限値 13.0%は、当時の基準として許容できる達成目標であると判断される。また、ARMOUR 試験における術後 30 日までの MACCE 率は 2.7%と低く、表 5 に示す本邦の現在の成績と比較しても劣らない結果が得られていると考える。

表 5. 本邦における CAS/EPD (Embolic protection device) の治療成績

文献 番号	デバイス	症例数	文献/ 学会 発表年	術後 30 日までの MACCE 発生率			
				全 MACCE	死亡	MI	脳卒 中
1 ¹⁵	アンジオガード XP	124 例	2011	ND	ND	ND	3.2%
	ガードワイヤ	64 例		ND	ND	ND	3.2%
	フィルターワイヤーEZ	52 例		ND	ND	ND	0%
2 ¹⁶	ガードワイヤ	76 例	2011	2.6%	0%	0%	2.6%
3 ¹⁷	Distal filter protection 選択的に proximal protection を使用	68 例	2010	5.9%	0%	0%	5.9%
4 ¹⁸	第 1 期 ガードワイヤ第一選択	159 例	2010	ND	ND	ND	3.8%
	第 2 期 アンジオガード XP 第一選 択	60 例		ND	ND	ND	5.0%
	第 3 期 プラーク診断により EPD 選択	124 例		ND	ND	ND	2.4%
	第 4 期 プロテクション実施 (方法 不明)	20 例		ND	ND	ND	0%
5 ¹⁹	プロテクション方法不明	394 例	2010	0%	0%	0%	0%
6 ²⁰	プロテクション方法不明	200 例	2011	6.6%	ND	ND	ND

総合機構は、本邦に海外臨床試験成績を外挿する上での達成目標及び成績の妥当性について以下のように考える。

海外臨床試験の達成目標値が本邦の治療成績と比較して妥当な値であるのかについては「(2) 1) ARMOUR 試験における達成目標の妥当性について」の項で記載したように、達成目標値の算出根拠について明確な説明が得られず、達成目標値が明確な根拠に基づき適切に設定されたと判断することは困難と考える。しかしながら、国内におけるプロテクションデバイスを用いた CAS における MACCE 発生率の文献報告 (0~6.6%、表 5 参照) 及び FDA の承認を受けた頸動脈ステント及び 4 種類の併用プロテクションデバイスを用いた頸動脈ステント留置試験の成績 (4.4~8.6%、表 4 参照) を踏まえると、ARMOUR 試験の成績 (術後 30 日までの MACCE 発生率 2.7%) は本邦へ外挿可能と考える。

(5) 使用目的、効能又は効果について

申請者は、申請時の使用目的、効能又は効果は「本品は内塞栓物質を含む脳への血流を遮断するバルーンと塞栓物質を除去する吸引機能を有し、頸動脈に位置する病変又は頸動脈分岐部を含む病変の血管形成又はステント留置中に伴う脳塞栓症から脳を保護する。」と記載されていたが、本品がインバテック・ジャパン株式会社から日本メドトロニック株式会社へ承継される際に、不明確な記載をより明確にするために、以下の記載に変更された。

【使用目的、効能又は効果（案）】

本品は、内頸動脈及び／又は頸動脈分岐部を含む病変のステント留置術中に塞栓物質（血栓、デブリ等）を捕捉・除去するために使用される塞栓防止用デバイスである。

本品は、標的病変を各種デバイスが通過する前にあらかじめ脳保護が可能であり、インターベンション手技の開始時から終了時までを通じて脳塞栓の予防が可能である。

外頸動脈の対照血管径は3～6 mm、総頸動脈の対照血管径は5～13 mmを適用とする。

総合機構は、「使用目的、効能又は効果」について以下のように考える。

申請者が提示する「使用目的、効能又は効果（案）」には、頸動脈分岐部を含む病変が対象病変として含まれているが、「(3) 2) ③本品を使用する際に想定されるリスクについて」の項で記載したように、ステント留置部位が総頸動脈にまで及ぶと、ステントと総頸動脈壁との間に本品の遠位部分が挟まれる状態となる可能性があり、本品の抜去困難やステント破損が懸念される。この点に関する詳細な情報は、臨床試験では収集されておらず、非臨床試験でもステントと血管壁に挟まれた状態にある本品が問題なく抜去できることは検証されていないことから、頸動脈分岐部を含む病変を「使用目的、効能又は効果」に記載すべきではないと判断した。「使用目的、効能又は効果」の記載は、専門委員との協議を踏まえ、以下のように記載することが適切と判断した。

【使用目的、効能又は効果】

本品は、内頸動脈病変のステント留置術に際し、病変部にカテーテルを通過させることなく、本品単独で総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させることにより、塞栓物質（血栓、デブリ等）の脳循環への流入を阻止し、吸引除去するために使用される塞栓防止デバイスである。

適応血管径は外頸動脈の内径3～6 mm かつ総頸動脈の内径5～13 mm である。

(6) 教育訓練等について

申請者は、本品を安全に使用するために、2012年1月に改訂された関連11学会承認の頸動脈ステント留置術実施基準にある「企業が行う頸動脈ステント留置術研修プログラムの

推奨基準」に基づき、CAS 実施医資格を有すること、本品の研修プログラムの内容として、オンライン講座（座学）、デバイストレーニング、血管モデル等によるシミュレーションを必須とし、DVD による症例見学を希望時に行うことを検討していると説明した。

総合機構は、以下のように考える。

当該プログラム案は概ね妥当であるが、本品を適正に使用するために、血流遮断が確実にできているかの確認あるいは血流遮断に対する耐性の確認等、安全性の面から本品を使用した手技で起こりうるリスクを使用者に十分に注意喚起し、適切に対応できるよう教育プログラムを設定する必要がある。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、本品が、直径 5～6 mm の頸動脈に対する CAS における塞栓子（血栓、デブリ等）の捕捉を目的に一時的に留置されるプロテクションデバイスであることから、CAS に起因して発現する同側脳卒中の防止が期待されているとし、本品に起因した同側脳卒中発現状況（発現件数、発現率（調査期間は頸動脈ステント留置術施行後 30 日））を重点調査事項として設定すると説明した。

総合機構は以下のように考える。

本申請にあたり提出された臨床試験成績は海外で実施されたものであり、日本人における本品の有効性及び安全性のデータは示されていないこと、本品は本邦で初めてのプロキシマルプロテクションデバイスであり、2つのバルーン位置が固定されていることから、留置部位に留意した手技が必要であること、本品は脳外科、循環器科、放射線科、血管外科等の様々な医師が使用すること等から、本品の教育訓練を受講した各診療科の医師による適正使用及び安全性の確認を行い、注意喚起の追加や教育訓練の内容の変更等の必要性について検討することが重要であり、製造販売後調査の登録開始後、調査予定症例数のうち一定の症例数のデータが得られるまでは全例調査とし、その後予定症例数までの成績を収集することが適切であると考え。また、狭窄部位の位置、長さ、程度、上甲状腺動脈の位置、血管径等についても調査する必要があると考えるが、重点調査事項を同側脳卒中の発現状況とすることに特段の異論はなく、細部にわたる検討は必要であるものの、提出された計画案の骨子については概ね妥当と判断した。

(8) 専門協議の結果及び対応

専門協議において、提出された臨床試験のデザイン及び評価項目は概ね妥当であり、本品の有用性は示されているとの総合機構の判断並びに海外臨床試験成績を本邦へ外挿する

ことは妥当であるとの総合機構の判断は、専門委員より支持された。また、臨床試験及び非臨床試験において、頸動脈壁とステントに挟まれた状態にある本品が問題なく抜去できることを検証しておらず、ステント留置部位が総頸動脈にまで及ぶと、本品の抜去困難やステント破損の可能性があるという総合機構の懸念について、専門委員より、その可能性は低いのではないかという意見が出されたものの、ステントがオープンセルの場合は特に本品抜去時に引っかかりやすく、ステントの破損や本品の抜去困難に繋がるため、十分な注意喚起が必要であるとの意見が出され、最終的に、本品の適応対象を「内頸動脈病変」とし、添付文書の「重要な基本的注意」の項で留置ステントと動脈壁の間に本品が挟まれないよう、十分に注意する旨注意喚起すべきという総合機構の判断は専門委員に支持された。

欧米人と日本人で、上甲状腺動脈の走行が異なることから、本品が有効に使用できるか見極めと確認が肝要であり、市販後の医師に対するトレーニングにおいて、上甲状腺動脈の分枝位置の確認及び血流の遮断又は逆行の確認を強調すべきであるとの意見、順行性血流が遮断できない（残る）と判断した場合の対処とリスクを十分に注意喚起すべきであるとの意見、本品は本邦での臨床試験成績はないこと、本品は上記の注意喚起を踏まえて適切に使用すべきであること、脳外科、循環器科、放射線科、血管外科等の様々な医師が使用すること等を踏まえると、段階的に施設数を増やすことを考えるべきであるとの意見等が専門委員より出されたことを踏まえ、総合機構は、製造販売後調査において、調査予定症例のうち、登録開始から一定の症例数に達するまでは全例調査を行い、適正使用及び安全性の確認を行うことを検討したいと説明し、専門委員に総合機構の考えは支持された。

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総合機構は判断した。

【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ない事項はないと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、内頸動脈病変のステント留置術に際し、総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させることにより、塞栓子の脳循環への流入を阻止し、吸引除去するために使用される塞栓防止デバイスである。本品の審査における主な論点は、①海外臨床試験の外挿性と本邦における

本品の有用性について、②本品を使用する際に想定されるリスクについて、の 2 点であった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

① 海外臨床試験において、主要評価項目である「手技後 30 日までに発生した MACCE」の発生率は 2.7%であり、既承認のプロテクションデバイスの報告値と比較して同程度の成績が得られていることから、本品の有効性は示されていると判断した。また、当該成績の外挿の妥当性については、当該治療に関する日米の医療環境の差は大きくなく、本品の本邦の医療環境への適合性については概ね問題ないと考えるが、アジア人では白人と比較して総頸動脈に上甲状腺動脈の起始部がある確率が高いことが報告されており、アジア人では、バルーン閉塞時に側枝血管からの血液の流入が生じる可能性が高いことが想定される。しかしながら、本品の添付文書において外頸動脈及び総頸動脈閉塞後に、血管造影法によって血流遮断を確認することを求めており、本品による血流遮断が確認された患者のみに CAS が行われることになっていることから、民族的な解剖学的構造が異なっても、同じ解剖学的要件を満たす症例のみが適応となるため、提出された海外臨床試験成績を以て、本邦における本品の有効性及び安全性を評価でき、日本人においても本品の有用性は得られると判断した。

② 本品を併用して CAS を施行する際、ステント留置部位が総頸動脈にまで及ぶと、留置されたステントと総頸動脈壁との間に本品の遠位部分が挟まれる状態となる可能性があり、本品の抜去困難やステント破損が懸念される。海外臨床試験では抜去困難やステント破損が生じた報告はされていないが、留置されたステントと動脈壁の間に本品が挟まれていたかどうかという情報は収集されておらず、非臨床試験においてもステントと動脈壁の間に挟まれた状態にある本品が問題なく抜去できることは検証されていないことを踏まえると、当該状態となる可能性が高い「頸動脈分岐部を含む病変」に本品の使用を推奨することは好ましくないため、本品と併用するステント留置部位を「内頸動脈病変」とすることが妥当と判断した。また、本品の使用にあたっては、動脈壁との間に本品が挟まれた状態でステントが留置されることのないよう留意する旨、添付文書で注意喚起するとともに、講習等においても十分に指導を行う必要があると判断した。

以上①及び②、並びに本品は本邦初のプロキシマルプロテクションデバイスであることを踏まえ、本品が有効かつ安全に適正使用されるためには、患者の血管走行性を考慮し、本品の適応について慎重に判断する必要があることから承認条件 1 を付することが妥当と判断した。

また、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塞栓子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、塞栓子の捕捉が不十分

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必要があると考えることから、承認条件 2 を付すことが妥当と判断した。

更に、本申請にあたり提出された臨床試験成績は海外で実施されたものであり、日本人における本品の有効性及び安全性のデータは示されていないこと、本品は本邦で初めてのプロキシマルプロテクションデバイスであり、2つのバルーン位置が固定されていることから、留置部位に留意した手技が必要であること、本品は脳外科、循環器科、放射線科、血管外科等の様々な医師が使用すること等から、本品の教育訓練を受講した各診療科の医師による適正使用及び安全性の確認を行い、注意喚起の追加や教育訓練の内容の変更等の必要性について検討することが重要であると考えことから、承認条件 3 を付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、以下の承認条件を付したうえで、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、効能又は効果

本品は、内頸動脈病変のステント留置術に際し、病変部にカテーテルを通過させることなく、本品単独で総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させることにより、塞栓物質（血栓、デブリ等）の脳循環への流入を阻止し、吸引除去するために使用される塞栓防止デバイスである。

適応血管径は外頸動脈の内径 3～6 mm かつ総頸動脈の内径 5～13 mm 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。
3. 再審査期間中、調査予定症例数のうち一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、その解析結果を報告すること。

なお、本品は新使用方法医療機器であるため、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。

6. 引用文献

1. 脳卒中治療ガイドライン 2009
2. Has the expanded use of carotid stents been justified? - Carotid Stents: Unleashed, Unproven - : *Circulation* 2007;116:1596-1601.
3. Ohki et al. Efficacy of a filter device in the prevention of embolic events during carotid angioplasty and stenting: An ex vivo analysis. *J Vasc Surg.* 1999; 30(6):1034-44.
4. Randall et al. Evaluation of the Medtronic Exponent Self-Expanding Carotid Stent System With the Medtronic Guardwire Temporary Occlusion and Aspiration System in the Treatment of Carotid Stenosis: Combined From the MAVERIC (Medtronic AVE Self-expanding CaRotid Stent System with distal protection In the treatment of Carotid stenosis) I and MAVERIC II Trials. *Stroke* 2010; 41: e102-e109.
5. Xact® Carotid Stent System SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/P040038b.pdf
6. ACCULINK™ Carotid Stent System and RX ACCULINK™ Carotid Stent System SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA.
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/P040012b.pdf
7. Gray et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *J Vasc Surg* 2006; 44(2):258-68.
8. Yadav et al, Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004 ; 351(15):1493-501.
9. Robert et al.. Protected carotid stenting in high-risk patients with severe carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(12):2384-9.
10. Protégé® GPS™ and Protégé® RX Carotid Stent Systems. SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060001b.pdf
11. Raymond WB Jr. Patterns of Cerebrovascular Disease in Japanese and Other Population Groups in Hawaii: An Angiographical Study. *Stroke.*1975; 6(5):539-42.
12. Toni et al. Anthropological variations in the anatomy of the human thyroid arteries. *Thyroid.* 2003; 13(2):183-92.

13. Koch et al Race-ethnic variation in carotid bifurcation geometry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009. 18(5):349-53.
14. Vázquez et al. Anatomical variations of the superior thyroid and superior laryngeal arteries. *Head Neck.* 2009; 31(8):1078-85.
15. 「頸動脈ステント留置術の治療成績－ EPD (embolic protection device) 別の比較検討－」
(溝部他、JNET Vol5 No.4 p.354; 2011)
16. 「GuardWire と Wallstent RP による頸動脈ステント留置術」(伊藤他、脳卒中の外科 39: 311
～15, 2011)
17. 「頸動脈ステント留置術における proximal protection を併用した distal filter protection」
(当麻他、JNET Vol4 No.4 p.203; 2010)
18. 「新規デバイスの適切な選択による CAS の安全性の向上 CAS の適応は広がるのか？」
(植田他、JNET Vol4 No.4 p.149; 2010)
19. 「本邦における頸動脈治療の前向き登録 (JCAS 研究)」(桑山他、第 50 回総会シンポジ
ウム 5 日本脳神経血管内治療学会：頭頸部・頭蓋内血管に対する血行再建術)
20. 「単一施設における頸動脈ステント留置術の連続 200 症例の検討－第一選択の治療とな
りうるのか－」(上野他、JNET Vol5 No.4 p.141; 2011)