

平成25年10月31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 07 内臓機能代用器  
[一般的名称] 脳動脈ステント  
[販売名] ウィングスパン ステント  
[申請者] 日本ストライカー株式会社  
[申請日] 平成24年9月14日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成25年10月31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. 頭蓋内動脈狭窄症の治療に関する十分な知識・経験を有する医師により、同治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 25 年 10 月 8 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 07 内臓機能代用器
- [ 一般的名称 ] : 脳動脈ステント
- [ 販 売 名 ] : ウィングスパン ステント
- [ 申 請 者 ] : 日本ストライカー株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 24 年 9 月 14 日
- [ 特 記 事 項 ] : 優先審査
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 10 月 8 日

- [ 類別 ] : 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的な名称] : 脳動脈ステント
- [販売名] : ウィングスパン ステント
- [申請者] : 日本ストライカー株式会社
- [申請年月日] : 平成 24 年 9 月 14 日

### 審査結果

本品は、頭蓋内動脈狭窄部位に留置することで血管の開存性を維持することを目的に設計されたナイチノール製自己拡張型ステント及びデリバリーシステムからなるステントシステムである。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性に関する資料、物理的・化学的特性、生物学的安全性等の性能に関する資料、製造方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験の評価資料として、薬物治療に抵抗性を示し、本品が到達可能な狭窄度 50%以上の頭蓋内動脈狭窄に起因する一過性脳虚血発作（Transient Ischemic Attack。以下「TIA」という。）又は脳卒中患者を対象とした国内臨床試験の成績が提出された。手技が実施された 20 例のうち 19 例に本品が留置され、主要評価項目である同側脳卒中又は死亡は 19 例中 2 例（10.5%）、副次評価項目である技術的成功は 19 例中 16 例（84.2%）、手技的成功は 19 例中 14 例（73.7%）であった。本品又は手技との因果関係が否定できない有害事象は、20 例中 12 例（60%）に認められ、いずれの有害事象も脳血管内治療において一般的にみられる事象であった。重篤な有害事象は 6 例（30.0%）9 件で認められ、主な事象は脳梗塞 3 例（15.0%）3 件、TIA、脳出血、脳卒中、血管穿孔がそれぞれ 1 例（5.0%）1 件であった。当該試験の成績は、薬物治療が奏効しない患者にとって本品が治療選択肢になり得る可能性を示唆している。しかしながら、国内臨床試験とは対象患者が異なるものの、米国において市販後に行われた「積極的内科的治療単独」と「積極的内科治療及び本品の併用」を直接比較した SAMMPRIS 試験において、積極的内科的治療単独に比べて積極的内科的治療及び本品の併用で、30 日以内の標的血管領域の脳卒中及び死亡の発生率が高かったとの報告があることを踏まえ、本品の適応範囲について検討を行った。

本邦においては、頭蓋内動脈狭窄症に対して、バルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術が実施されているが、血管形成術時に血管解離、急性閉塞又は

切迫閉塞が生じた場合及び血管形成術の効果が不十分と判断された場合に用いることができる承認医療機器は本邦にはなく、冠動脈用ステントが適応外使用されている。このような状況において、血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞の治療に際し、病変部位に到達可能であること及び留置可能であることが国内臨床試験の成績から確認できた本品を血管解離、急性解離又は切迫閉塞が生じた際の治療に使用することは臨床上許容可能であると判断した。SAMMPRIS 試験の結果を踏まえると、現時点で本品による治療を積極的内科的治療に先んじて実施すべきではないが、積極的内科的治療で有効性が認められず、血管形成術を行った症例で、効果不十分又は血管解離や切迫閉塞等が発生した場合の本品による治療を否定するほどの有効性及び安全性上の問題は認められていないと考える。

以上より、総合機構は、本邦における本品の適応を

「本品は、頭蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、以下の場合に使用する。

- ・ 血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞に対する緊急処置
- ・ 他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療

とすることが適切であると判断した。

なお、本品の有効性及び安全性を担保するには、適正使用が重要であることから、関連学会と連携のうえ、脳動脈狭窄病変に関する血管内治療の妥当性に関して、ガイドラインなどを策定する必要があると判断した。また、承認条件として、十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の作成した治療指針を遵守し実施するよう、必要な措置を講じること、並びに頭蓋内脳動脈に対する経皮的血管形成術による合併症を重症化させないために、脳血管内治療に伴う有害事象に対応可能な体制が整備された医療機関において使用することを付すことが妥当であると判断した。

本品を頭蓋内動脈狭窄部に留置した国内臨床試験の成績は 19 例と限られ、更に緊急処置として用いられた症例は 2 例のみであることから、製造販売後調査において、一定症例数に達するまでは本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を確認する必要があると判断し、これを承認条件として付すことが妥当であると判断した。

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、本品を次の承認条件を付与した上で、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、頭蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、以下の場合に使用する。

- ・ 血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞に対する緊急処置
- ・ 他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療

#### 承認条件

1. 頭蓋内動脈狭窄症の治療に関する十分な知識・経験を有する医師により、同治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告

平成 25 年 10 月 8 日

### 1. 審議品目

- [ 類 別 ] 機械器具 07 内臓機能代用器  
[ 一般的名称 ] 脳動脈ステント  
[ 販売名 ] ウィングスパン ステント  
[ 申請者 ] 日本ストライカー株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 24 年 9 月 14 日  
[ 申請時の使用目的 ] 本品は薬物治療に抵抗性を示し、本品が到達可能な狭窄度 50% 以上の頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者を対象として、頭蓋内の血管狭窄部にステントを留置し、血管の開存性を維持することを目的とする。

### 2. 審議品目の概要

ウィングスパン ステント（以下「本品」という。）は、頭蓋内動脈狭窄部位に留置することで血管の開存性を維持することを目的に設計された自己拡張型の血管再建デバイス（ステント。図 1）及びデリバリーシステムからなるステントシステムである（図 2 及び 3）。デリバリーシステムはデリバリーカテーテル（外筒及び内筒）と回転式止血バルブから構成されており、ステントはデリバリーカテーテル（外筒）遠位部内腔にあらかじめ装填されている。

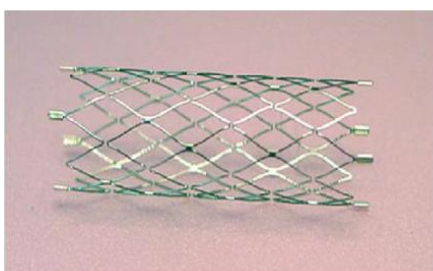


図 1 ステント

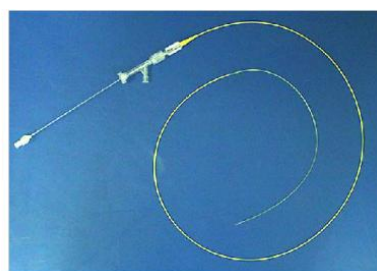


図 2 外観写真

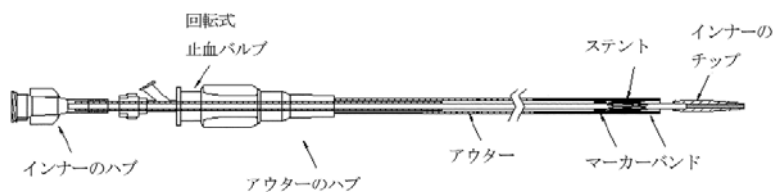


図 3 全体図

ステントは、ニッケル・チタニウム合金（ナイチノール）製の筒状メッシュであり、視認性の向上を目的として両端にプラチナ・イリジウム合金製のマーカーバンドを有している。標的血管径と狭窄長に合わせて適切に選択できるよう、ステント本体は、外径が 2.5、3.0、3.5、4.0 及び 4.5 mm の 5 種類、ステント長が 9、15 及び 20 mm の 3 種類の計 15 種類のサイズがある。病変部にてカテーテル外筒を引き戻すことにより、ステントが自己拡張し留置される。

### 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」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成 20 年 12 月 25 日付「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」（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

脳梗塞は、北米、欧州及びアジアにおける死因の第 3 位である<sup>[1]</sup>。本邦においても近年、生活習慣の欧米化や高齢化に伴い、脳血管障害に占める閉塞性脳血管障害の比率が高まりつつあり、中でも糖尿病、高血圧、脂質代謝異常症等の生活習慣病を背景とした頭蓋内アテローム性動脈硬化症の増加が目立ってきている<sup>[2,3,4]</sup>。

症候性の頭蓋内アテローム性動脈狭窄の治療として、まずはワルファリンやアスピリンを用いた薬物治療（抗凝固療法、抗血小板療法）が行われる。しかしながら、頭蓋内アテローム性動脈狭窄に対するワルファリンとアスピリンの比較試験（WASID 試験）において、ワルファリン又はアスピリンいずれかの薬剤に関わらず、狭窄率 70～90%を有している患者の 25%が 2 年以内に同側領域における脳梗塞を患うことが示され、症候性高度頭蓋内動脈狭窄に対する薬物治療の限界が示唆されている<sup>[5]</sup>。

一方、頭蓋内アテローム性動脈硬化症治療における他の選択肢として、外科的なバイパス術がある。しかし、この手術の主な対象は完全閉塞例であり、狭窄症例に対してどれほど有用性が期待できるのか明確になっていない。また、中大脳動脈狭窄患者における頭蓋外-頭蓋内バイパス術と薬物治療の比較試験において、手術群で 30 日以内の脳卒中が多いことが報告され<sup>[6]</sup>、更に後方循環バイパス術では術後後遺症残存及び術後死亡が高率で生じたとの報告もある<sup>[7,8]</sup>等、外科的バイパス術の合併症率は比較的高い。

このような現状を背景に、血管内治療の技術的な進歩とともに、順行性血流を回復させる可能性のある治療方法として経皮的血管形成術（Percutaneous Transluminal Angioplasty。以下「PTA」という。）が、1980 年代に頭蓋内アテローム性動脈硬化症に対して試みられるようになった。本邦においては、2001 年 10 月に脳血管内での使用を適応に含むバルーン

拡張式血管形成術用カテーテル「BSC 脳血管拡張用バルーンカテーテル (OTW) (承認番号: 21300BZY00535000、海外での販売名: Gateway™ PTA Balloon Catheter)」が承認され、臨床使用されている。しかし、PTA 施行時に一定の割合で生じる血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞の治療、並びに再狭窄予防による長期開存率の向上を目的に、冠動脈ステントを併用した治療が行われるようになり、その有効性が報告されるようになった<sup>[9,10]</sup>。しかしながら、冠動脈ステントはバルーン拡張型で、脳動脈とは解剖学的形態も異なる冠動脈を対象に設計されているため、脳動脈に適応した場合に血管損傷や急性重急性血栓閉塞などの重篤な合併症が報告されている<sup>[11,12]</sup>。

このような現状を踏まえ、本品は頭蓋内動脈狭窄部位に留置することで血管の開存性を維持することを目的に、ナイチノール製の自己拡張型ステントとして開発された。

なお、本品は頭蓋内主幹動脈に症候性狭窄を有し、薬物治療では十分に治療し得ない患者に対する新たな治療戦略となる可能性があるとして、米国で HDE (Humanitarian Device Exemption: 人道機器適用免除) 承認されていること等を踏まえ、2008 年 10 月に開催された「第 9 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において、早期導入すべき医療機器に指定された。更に、同検討会における検討結果を踏まえ、2012 年 10 月 25 日付で厚生労働省から優先審査の対象品目に指定された。

## (2) 外国における使用状況

本品は、薬物治療に抵抗性を示す 50%以上の頭蓋内狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作 (Transient Ischemic Attack。以下「TIA」という。) 又は脳卒中患者を対象に、頭蓋内の血管狭窄部に留置することで血管の開存性を維持することを目的として、米国で 2005 年 8 月 3 日にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration。以下「FDA」という。) から HDE 承認を取得し、欧州では 2005 年 12 月 6 日に CE マークを取得している。2009 年 2 月から 2013 年 6 月までの、海外の主要国における総販売数量は            本である。

なお、米国における本品の適応は、後述する SAMMPRIS 試験の結果 (「チ. 臨床試験成績に関する資料」の項参照) を踏まえて 2012 年 8 月に FDA より改訂が指示され、以下のように変更された。また、欧州における適応についても、米国での適応の変更と同時に、同一の適応に変更された。

### 【米国の変更後の適応】

本品は 2 回以上の脳卒中の既往があり、積極的な薬物治療を行っており、システムのアクセスが可能な 70%から 99%のアテローム性頭蓋内動脈狭窄がある、22 歳から 80 歳の患者に対し、頭蓋内動脈血管の治療に使用される。本品による治療の前に、最近の症候性脳卒中の発症から 7 日以上経過していること。患者は治療時の modified Rankin Scale が 3 以下である場合に、本品による治療に適している。



### (3) 本品における不具合発生状況

調査期間 2009 年 2 月から 2013 年 6 月までに報告された死亡、重篤な不具合及び機器不具合の発生率は、死亡 0.22% (■ 件)、重篤な不具合 0.59% (■ 件) 及び機器不具合 0.16% (■ 件) であった。主な有害事象及び不具合は、再狭窄 0.16% (■ 件)、血栓症 0.14% (■ 件)、ステント留置不良 0.07% (■ 件)、血管解離 0.03% (■ 件)、ステント展開不良 0.03% (■ 件)、ステント破損 0.01% (■ 件)、カテーテル破損 0.01% (■ 件)、並びに血管穿孔、カテーテル断絶・離脱・破砕及び汚染 0.01% (■ 件) 等が報告されている。

### ロ. 仕様の設定に関する資料

#### <提出された資料の概略>

承認申請時において、品目仕様の性能・機能に関する項目としては、ステント短縮率、ステントのラジアルプレッシャー、ステントの耐腐食性、ステントの耐久性、デリバリーカテーテル（外筒）の引張強度、デリバリーカテーテル（内筒）の引張強度、コーティング耐性及び微粒子並びに X 線不透過性が設定された。また、安全性に関する項目として、生物学的安全性、無菌性の保証、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物及びエンドトキシンが設定された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

#### <提出された資料の概略>

本品については、自社にて 3 年以上の実時間安定性の検証が終了しているとして、安定性に関する試験の添付が省略され、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）に基づき、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が添付された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の有効期間を 3 年間とする申請者の見解を了承した。

### 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

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（平成 17 年厚生労働省

告示第 122 号。以下「基本要件」という。)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

### <提出された資料の概略>

#### (1) 安全性を裏付ける試験

##### 1) 物理的・化学的試験

ステントの物理的・化学的特性を裏付ける資料として、有限要素解析 (Finite Element Analysis : FEA) による拍動負荷及び曲げ荷重条件下でのインプラント耐久性の検証、フリーエリア、留置ステント長、短縮率、留置ステント外径、マーカーバンド接着、ラジアルプレッシャー、リコイル及び形状回復温度、MRI 適合性、腐食速度試験、疲労試験並びに表面特性解析の各試験に関する資料が提出され、いずれも仕様を満たしていた。

デリバリーシステムの物理的・化学的特性を裏付ける資料として、コーティング粒子、ステント留置中のデリバリーシステムの微粒子、外筒引張強度 (ハブ接着部、シャフト近位部/中央部、シャフト遠位部/中央部)、内筒引張強度 (ハブ/シャフト近位部、ハブ/ハイポチューブ、シャフト近位部/遠位部、シャフト遠位部マーカーバンド、遠位チップ)、コーティングの潤滑性、外観 (システム、回転式止血バルブ、デュアルテーパーチップ、チップ間のギャップ、外筒の近位部と遠位部の接続部)、外筒のコーティング長、内筒の近位長、ステント遠位端から外筒チップまでの長さ、内筒遠位チップ外径、ステントシステムの準備 (フラッシュ可能であること)、6F ガイドカテーテルの適合性、システムの進入、ガイドワイヤーへの追従性、ステント留置、内筒シャフト内径、外筒シャフト近位部内径、外筒シャフト遠位部内径、デリバリーシステムの有効長、外筒の可変長、内筒のシャフト遠位部長、外筒シャフト遠位のマーカーバンド部外径、外筒シャフト中央部外径、外筒シャフト近位部外径、内筒シャフト遠位のマーカーバンド部外径、内筒シャフト中央部外径、内筒ハイポチューブ遠位部外径、ハイポチューブの接着、ハブテーパーの検証 (外筒及び内筒) 並びにハブ空気吸引試験 (外筒及び内筒) の各試験に関する資料が提出され、いずれも仕様を満たしていた。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品を重複留置させた際の臨床的なリスク及び屈曲部位に本品を留置した際の臨床的なリスクについて説明を求めるとともに、非臨床試験でどのような評価がなされているかについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ステントを重複留置することにより、拍動血流による影響等からステント破損に至るおそれがあるが、今までのところ本品のステント破損は報告されていない。重複留置時

の疲労耐久性について、3.5 mm×20 mm の本品計 48 本を 2 本ずつ重複留置し、4 億サイクル（振動数：■ Hz）の疲労試験を実施後、全てのステントにおいて破損が無いことを確認した。また、重複留置時の腐食については、重複留置したステント 24 本中 22 本においてフレティング腐食、隙間腐食及び孔食が観察されたが、ステント破断は観察されず、性能を担保する上で十分な腐食抵抗性が確認された。以上のことから、重複留置した本品について、10 年間の耐久性が確認されており問題ないと判断する。

屈曲部位に留置した場合、血管壁への密着不良等の不完全留置により、ステント血栓症の発生原因となり、死亡につながるおそれがあるが、今までのところ、本品の不完全留置によると考えられる死亡例の市販後報告は 1 例のみである。屈曲部位に留置した際の疲労耐久性については、4.5 mm×20 mm の本品 24 本を屈曲部位に留置し、4 億サイクル（振動数：■ Hz）の疲労試験を実施した。1 本のステントにストラットの腐食が認められたが、ラジアルプレッシャーは規格値を満たしていた。また、実使用において血管内膜による被覆が完了すると想定される 30 日相当の■■■サイクルの時点では腐食は確認されておらず、臨床上問題ないものと判断した。また、2.5 mm×20 mm 及び 4.5 mm×20 mm の製品を用いて屈曲半径■■■mm のモデルにおいてキンク耐性試験を行い、本品のキンク耐性を確認した。

以上のことから、本品の重複留置時及び屈曲部位への留置時の有効性及び安全性については担保可能であると考え。なお、残留リスクの低減措置として、添付文書の「使用上の注意」に、本品の使用に際しては適切なサイズを選択することが重要であり、術前に血管造影を行い、治療対象部位の評価を十分に行う旨を記載し、注意喚起することで問題ないとする。

総合機構は、申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、物理的・化学的特性を裏付ける資料について、特段の問題はないと判断した。

## 2) 生物学的安全性試験

### <提出された資料の概略>

生物学的安全性に関しては、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日付薬食機発 0301 第 20 号)及び ISO 10993 シリーズに基づき評価が行われた。

本品（ステント、デリバリーカテーテル及び回転式止血バルブ）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、発熱性物質試験及び溶血毒性試験が実施され、いずれの試験においても、毒性反応は認められなかった。また、本品のステントの遺伝毒性（細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験）は、本品と同一の原材料を用いて同一の製造方法によって作製された既承認品である「ニュー

一ロフォーム ステンツ（承認番号：22400BZX00371000）」のステンツにより評価済みであるとして試験が省略された。埋植試験は、機器の使用方法を裏付ける試験として実施された「イヌを用いた 180 日間脳底動脈留置試験」により評価された。また、この試験において局所埋植部位の評価に加え、一般状態、血液学、血液生化学検査が行われ、全身性の毒性学的変化は認められなかったことから、亜急性毒性試験の実施は省略された。

慢性毒性試験及び発がん性試験については、本品の急性全身毒性試験、埋植試験あるいは遺伝毒性試験の結果より、特段の懸念はないと判断され、試験が省略された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、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

##### <提出された資料の概略>

デリバリーシステムの性能を裏付ける試験として、ステンツリクロス及びステンツ留置後のデリバリーシステムの完全性の各試験に関する資料が提出され、いずれも仕様を満たしていた。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能を裏付ける資料について審査した結果、これを了承した。

#### (3) 機器の使用方法を裏付ける試験

##### <提出された資料の概略>

本品の使用方法を裏付ける試験として、イヌを用いた 180 日間脳底動脈留置試験が実施され、その結果が提出された。

当該試験では、本品の血管反応性を評価するため、健常な雑種イヌ 28 例の脳底動脈に本品留置 30、90 及び 180 日後の合併症及び神経症状が観察され、最終血管造影後、剖検により組織評価が行われた。28 例中 3 例において、留置手技時にステンツの位置ずれ（1 例）及び標的血管のワイヤー穿孔による頭蓋内出血（2 例）が認められ、0 日目に死亡又は安楽死させた。留置 30、90 及び 180 日後において、デバイス関連の死亡は発生せず、全てのイヌが健康と判定された。最終血管造影後の安楽死時点において、神経症状は認められず、組織学的観察ではステンツ留置による肉眼的異常は確認されず、本品の血管反応性に問題はなかった。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、28 例中 3 例が、ステンツ位置ずれ又はガイドワイヤー穿孔による頭蓋内出

血により、死亡又は安楽死している点に関して、これらのリスクが臨床使用上許容できると判断した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本試験は、ステント留置時の血管の反応性を確認することを目的としており、本品のデリバリーシステムではイヌの脳底動脈への送達が困難であるため、他のデリバリーシステムを用いた送達及び留置手技が行われた。ステントの位置ずれについては、必ずしも本品の留置に最適化されたデリバリーシステムではなかったため、留置時に位置ずれを生じたものとする。

本品の留置性能については、本品を用いて *in vitro* で実施されたステント留置試験において、意図した部位に的確に留置できることが確認されており、本品のデリバリーシステムを用いることで、ステントの位置ずれを起こすことなく的確に留置可能であるとする。また、本品を用いて国内で実施した臨床試験における手技的成功は 84.2% (19 例中 16 例) であったが、手技的不成功と判断された 3 例は、いずれも本品留置後の狭窄率が 50%未滿に改善しなかったため不成功と判定されたものであり、これら 3 例を含めた全例において本品が意図した場所に適切に留置されていることから、臨床使用上問題ないものとする。

また、ガイドワイヤーによる血管穿孔は、ガイドワイヤーを用いた血管内治療に共通する問題であり、本品に特異的に起因するものではないとする。本品においても、他の血管内治療に用いられる医療機器と同様に、併用するガイドワイヤーの添付文書にて注意喚起されている事項を遵守し手技を実施することで、臨床使用上のリスクは許容可能であるとする。

総合機構は、申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、使用方法を裏付ける資料について、特段の問題はないと判断した。

#### 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（エチレンオキサイドガス滅菌）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、医師主導の国内臨床試験の成績が提出された。また、米国 HDE 承認取得時の添付資料である Wingspan and Gateway Safety Study<sup>[13]</sup>が提出された。

本品の研究報告として、アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health。以下「NIH」という。) の支援による「症候性頭蓋内動脈狭窄 (狭窄率 70%以上) を有する患者を対象とした NIH 登録試験」<sup>[14]</sup>及び「頭蓋内動脈狭窄に対するステント留置術対積極的内科的治療の無作為比較試験 (Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis。以下「SAMMPRIS 試験」という。)」<sup>[15]</sup>並びに市販後に米国企業が行った US Wingspan 登録試験<sup>[16]</sup>を中心に、文献調査により本品の有効性及び安全性についてまとめた考察が提出された。

以下、主な試験成績を記載する。

#### <提出された試験の概略>

##### (1) 国内臨床試験 (医師主導治験。実施期間：20■年■月～20■年■月)

国内臨床試験は、本邦の医療実態下における当該患者への安全性と機器の性能を評価することを目的に、薬物治療に抵抗性を示し、本品が到達可能な狭窄度 50%以上の頭蓋内動脈狭窄に起因する TIA 又は脳卒中患者を対象として、国内 2 施設単腕試験が行われた。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 20 歳以上 80 歳以下の患者とされた。

- ① 薬物治療に抵抗性を示す、頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する虚血性脳血管障害<sup>1</sup>を有していること。
- ② modified Rankin Scale が 3 以下であること。
- ③ 標的病変の対象血管径が実施医療機関による血管造影にて 2.0 mm 以上 4.5 mm 以下であること。
- ④ 標的病変が、TIA 又は脳梗塞の原因であり、実施医療機関による血管造影にて 50% 以上 100%未滿の狭窄性病変を有する頭蓋内動脈 (内頸動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈) であること。
- ⑤ 標的病変長が実施医療機関による血管造影にて 14 mm 以下であること。

なお、標的病変に前拡張を妨げる血管内内膜損傷又は解離の血管造影所見を有する患者、高度に石灰化した病変又は本品のアクセス又は適切な拡張を不可能とする病変を有する患者、頭蓋内動脈に重度のタンデム狭窄を有し、1 本のステントで覆うことができない病変を有する患者、血管攣縮、脳底髄膜炎、モヤモヤ病、血管炎又は解離に続発する狭窄でアテ

<sup>1</sup> 神経学的症候が、狭窄性病変を有する血管領域の虚血による症状であることが臨床的に推測され、画像上も矛盾のない (狭窄性病変以遠の血管領域に虚血病変が確認されるか、又は他の血管領域に神経学的兆候の原因と考えられる虚血病変が認められない) 状態

ローム性脳動脈硬化症とは関連がない頭蓋内動脈狭窄を有する患者等は除外された。

本試験に登録された 20 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち 1 例は、留置部位の径を確保するためのガイドワイヤー操作中に内頸動脈を穿孔したため治験が中止されたことから、当該症例を除く 19 例に本品が留置された。本品が留置された 19 例が最大の解析対象集団（FAS: full analysis set）とされ、主要評価項目及び副次評価項目（有害事象及び不具合は除く。）の主解析対象集団とされた。

主要評価項目及び副次評価項目として、以下の項目が設定された。

主要評価項目：手技 6 ヶ月後までの同側脳卒中又は死亡の発生（死亡例は本品との因果関係が否定できないもののみを算入）

副次評価項目：

- ① 技術的成功（手技終了時の狭窄率が 50% 未満に改善）
- ② 手技的成功（ステント留置が技術的に成功し、3 日以内に脳卒中又は死亡が生じなかったこと）
- ③ 手技 6 ヶ月後までの標的病変の再狭窄（50% 以上の狭窄）
- ④ 手技 6 ヶ月後までの標的病変の再狭窄による再拡張手技の実施
- ⑤ 手技 6 ヶ月後までの標的病変が再狭窄した被験者のうち TIA 又は脳卒中の症状の発生
- ⑥ 手技 30 日後までの同側脳卒中又は死亡の発生
- ⑦ 手技 6 ヶ月後までの全脳卒中又は死亡の発生
- ⑧ 神経学的評価（modified Rankin Scale、Barthel Index：手技前、手技 30 日後、手技 6 ヶ月後の時点で評価、NIH Stroke Scale：手技前、手技 3 日後、手技 30 日後の時点で評価）
- ⑨ 有害事象及び不具合

本治験における被験者及び病変の主な背景は表 1 のとおりであり、原疾患は TIA 又は脳梗塞がそれぞれ 10 例（50.0%）であった。病変部位は左内頸動脈（頭蓋底）6 例（30.0%）の割合が最も高く、次いで左中大脳動脈が 4 例（20.0%）であった。

表 1 被験者及び病変の背景

年齢 (歳) (平均値±標準偏差)		67.7±6.1
性別 (例数 (%))	男	14 (70.0)
	女	6 (30.0)
原疾患 (例数 (%))	TIA	10 (50.0)
	脳梗塞	10 (50.0)
手技前 modified Rankin Scale (例数 (%))	Grade 0~3	20 (100.0)
	Grade 4~6	0 (0.0)
病変部位 (例数 (%))	左内頸動脈 (頭蓋底)	6 (30.0)
	右内頸動脈 (頭蓋底)	2 (10.0)
	左内頸動脈 (床上部)	0 (0.0)
	右内頸動脈 (床上部)	0 (0.0)
	左中大脳動脈	4 (20.0)
	右中大脳動脈	2 (10.0)
	左椎骨動脈	3 (15.0)
	右椎骨動脈	1 (5.0)
	脳底動脈	2 (10.0)
標的病変長 (mm)		11.21±3.75
狭窄率 (%) (平均値±標準偏差)		67.9±11.4

主要評価項目及び有効性に関する副次評価項目の成績は表 2 及び表 3 のとおりであった。主要評価項目である手技 6 ヶ月後までの同側脳卒中又は死亡は 10.5% (2/19 例) であり、内科治療抵抗性頭蓋内動脈狭窄の脳卒中又は TIA の事象発生 65.5%<sup>[2]</sup> (95%信頼区間 45.7% - 81.6%) から設定した達成基準 44.4%を満たしていた。また、海外で行われた臨床試験「Wingspan and Gateway Safety Study」(「(2) Wingspan and Gateway Safety Study」の項参照)の成績における「手技 6 ヶ月後までの同側脳卒中又は死亡」の割合 7.1%を踏まえて事前に推定した指標 11.1% (2/18 例) を下回った。なお、手技前の狭窄率は 67.9±11.4% (平均値±標準偏差、以下同様) であったが、手技後では 34.8±12.7%、手技後 6 ヶ月時点で 46.1±21.2%であった。



表 2 有効性評価項目（神経学的評価を除く）の結果

	例数（発生率）	95%信頼区間*
手技 6 ヶ月後までの同側脳卒中又は死亡	2/19（10.5%）	1.3% - 33.1%
技術的成功	16/19（84.2%）	60.4% - 96.6%
手技的成功	14/19（73.7%）	48.8% - 90.9%
手技 6 ヶ月後までの標的病変の再狭窄 <sup>1</sup>	5/16（31.3%）	11.0% - 58.7%
手技 6 ヶ月後までの標的病変の再狭窄による再拡張手技の実施 <sup>1</sup>	0/16（0.0%）	0.0% - 20.6%
手技 6 ヶ月後までの標的病変が再狭窄した被験者のうち TIA 又は脳卒中の症状の発生 <sup>2</sup>	0/5（0.0%）	0.0% - 52.2%
手技 30 日後までの同側脳卒中又は死亡の発生	2/19（10.5%）	1.3% - 33.1%
手技 6 ヶ月後までの全脳卒中又は死亡の発生	4/19（21.1%）	6.1% - 45.6%

\*: Clopper-Pearson 法

1: 技術的成功例 16 例を対象

2: 技術的成功例 16 例中手技 6 ヶ月後までに標的病変が再狭窄した症例 5 例を対象

表 3 有効性評価項目（神経学的評価）の結果

	N=19	N=19	N=19
	手技前	手技 30 日後	手技 6 ヶ月後
modified Rankin Scale - n (%)			
0	5 (26.3)	6 (31.6)	6 (31.6)
1	6 (31.6)	5 (26.3)	6 (31.6)
2	6 (31.6)	6 (31.6)	6 (31.6)
3	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)
modified Rankin Scale の変化 - n (%)			
悪化	—	2 (10.5)	2 (10.5)
不変又は改善	—	17 (89.5)	17 (89.5)
Barthel Index			
平均値±標準偏差	98.2±3.8	98.4±3.4	98.7±3.3
Barthel Index の変化 - n (%)			
悪化	—	0 (0.0)	0 (0.0)
不変又は改善	—	19 (100.0)	19 (100.0)
	手技前	手技 3 日後	手技 30 日後
NIH Stroke Scale			
平均値±標準偏差	0.8±1.3	1.0±1.5	0.7±0.9
NIH Stroke Scale の変化 - n (%)			
悪化	—	2 (10.5)	1 (5.3)
不変又は改善	—	17 (89.5)	18 (94.7)

安全性に関して、手技が実施された 20 例のうち 19 例 (95.0%) に有害事象が認められた。発現時期別の本品又は手技との因果関係が否定できない有害事象は、表 4 のとおり 12 例 (60%) に認められた。なお、本品が留置されなかった 1 例で、治験中止後に発現した尿崩症 (1 例) は表 4 の集計に含まれていない。いずれの有害事象も脳血管内治療において一般的にみられる有害事象であった。

重篤な有害事象は6例(30.0%)9件で認められた。その内訳は脳梗塞3例(15.0%)3件、TIA、脳出血、脳卒中、血管穿孔、水頭症及び尿崩症がそれぞれ1例(5.0%)1件であった。なお、本治験において1例が死亡したが、当該症例はステント留置部位の径を確保するために実施していたガイドワイヤー操作中の内頸動脈の穿孔により「血管穿孔」が生じた後、「脳血管発作(脳卒中)」が発現したため治験が中止された症例であった。血管穿孔及び脳卒中に対し処置が行われたが、その後、CT検査により「急性水頭症」の発現が確認され、治験中止■日後に「尿崩症」が出現し、治験中止■日後に死亡した。

また、安全性解析対象集団20例のうち、血管閉塞が1例(5.0%)1件報告された。当該事象は、手技14日後に本品留置血管とは別の脳梗塞の発現時に頭部MRAにて発見されたもので、本事象による症状の発現は認められず、特段の処置を要しなかった。

表4 発現時期別の本品又は手技との因果関係が否定できない有害事象

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	手技～本品使用 前 (20例)		本品使用～手技 30日 (19例)		手技30日後～手技 6ヵ月後 (19例)		合計 (20例)	
	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
総発現率	4 (20.0)	6	11 (57.9)	14	1 (5.3)	1	12 (60.0)	21
血管障害	3 (15.0)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (15.0)	3
血管解離	2 (10.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (10.0)	2
血管穿孔	1 (5.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.0)	1
耳及び迷路障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	1 (5.3)	1
一過性難聴	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	1 (5.3)	1
神経系障害	1 (5.0)	2	7 (36.8)	9	0 (0.0)	0	8 (40.0)	11
くも膜下出血	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.0)	1
TIA	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.0)	1
水頭症	1 (5.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.0)	1
頭痛	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.0)	1
脳血管発作	1 (5.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.0)	1
脳梗塞	0 (0.0)	0	3 (15.8)	3	0 (0.0)	0	3 (15.8)	3
脳出血	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.0)	1
迷走神経障害	0 (0.0)	0	2 (10.5)	2	0 (0.0)	0	2 (10.5)	2
皮膚及び皮下組織障害	0 (0.0)	0	2 (10.5)	2	0 (0.0)	0	2 (10.5)	2
皮下出血	0 (0.0)	0	2 (10.5)	2	0 (0.0)	0	2 (10.5)	2
一般・全身障害及び投 与部位の状態	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1
穿刺部位硬結	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1
胃腸障害	1 (5.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1
嘔吐	1 (5.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1
呼吸器、胸郭及び縦隔 障害	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1
しゃっくり	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1
臨床検査	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1
血圧低下	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1	0 (0.0)	0	1 (5.3)	1

## (2) Wingspan and Gateway Safety Study<sup>[13]</sup> (実施期間：20■■年■月～■月)

本品の安全性と性能を評価することを目的として、頭蓋内アテローム性疾患に起因する再発性脳卒中を有し、薬物治療が困難であり、本品によるアクセスが可能な頭蓋内血管の50%以上の狭窄を有する患者を対象に、多施設共同非対照非盲検試験が欧州アジア 12 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 80 歳以下の患者とされた。

- ① 薬物治療が奏功しない標的部位に起因する再発性の脳卒中であること。
- ② modified Rankin Scale が 3 以下であること。
- ③ 組入れ 24 時間以内に新たな神経学的な症候がない患者であること。
- ④ 組入れ前の脳卒中から 7 日間以上経過していること。
- ⑤ 標的血管径が 2.5 mm から 4.5 mm であること。
- ⑥ 6 ヶ月以内の DSA 又は MRA により、標的部位の血管の狭窄が 50% 以上であること。
- ⑦ 標的部位の血管長が 14 mm 以内であること。

なお、標的部位の血管領域に急性及び亜急性の虚血症状が CT スキャンで認められた急性脳虚血の臨床症状を有する患者、前拡張を妨げる血管内内膜損傷又は標的部位の解離の血管造影所見を有する患者、高度に石灰化した病巣又は本品のアクセス若しくは適切な拡張を不可能とする病巣を有する患者、心原性塞栓症又は頭蓋外椎骨動脈若しくは頸動脈の重度の近位部タンデム狭窄などの脳卒中の原因となり得る他の病変を有する患者等は除外された。

安全性の主要評価項目は、「30 日目のフォローアップ時における神経学的検査に基づく同側脳卒中及び死亡」とされた。有効性の主要評価項目は、「ステント留置の成功：ステントの留置術後に標的病巣の狭窄率が 50% 未満に改善すること」及び「手技成功：退院時にステント留置が成功し、脳梗塞や死亡が認められないこと」とされた。副次評価項目は、「手技後及び手技 6 ヶ月時点の対象血管の造影像に基づく親血管解離の評価」、「手技 6 ヶ月時点の対象血管の造影像に基づく 50% 以上の症候性再狭窄又はステントの移動の発現率」、「手技 6 ヶ月時点での神経学的検査に基づく臨床的アウトカム（同側脳卒中及び死亡）」、「手技 6 ヶ月時点での脳卒中の発現率」及び「治療を有するアクセス部位の合併症」とされた。

本試験に登録された患者 45 例のうち 1 例が手術 10 日目に脳出血により死亡したため、44 例 (97.8%) が本品による治療を受け、手技 30 日までフォローアップされた。42 例で臨床検査及び神経学的検査の手技 6 ヶ月までのフォローアップが行われ、40 例で手技 6 ヶ月後の血管造影検査が行われた。被験者及び病変の主な背景は表 5 のとおりであり、原疾患は TIA が 3 例 (6.7%)、脳梗塞が 42 例 (93.3%) であった。病変部位は椎骨動脈 13 例 (28.9%) の割合が最も高く、次いで中大脳動脈が 10 例 (22.2%) であった。

表 5 被験者及び病変の主な背景

年齢 (歳) (平均値±標準偏差)		66±8
性別 (例数 (%))	男	33 (73.3)
	女	12 (26.7)
原疾患 (例数 (%))	TIA	3 (6.7)
	脳梗塞	42 (93.3)
手技前 modified Rankin Scale (例数 (%))	Grade 0~3	44 (97.8)
	Grade 4~6	1 (2.2)
病変部位 (例数 (%))	内頸動脈 (錐体部)	5 (11.1)
	内頸動脈 (海綿静脈洞部)	4 (8.9)
	内頸動脈 (眼動脈分岐部)	1 (2.2)
	後交通動脈	1 (2.2)
	内頸動脈 (床上突起部)	1 (2.2)
	内頸動脈 (分岐部)	1 (2.2)
	中大脳動脈	10 (22.2)
	椎骨動脈	13 (28.9)
	脳底動脈	9 (20.0)
標的病変長 (mm) (平均値±標準偏差)		7.2±2.9
狭窄率 (%) (平均値±標準偏差)		74.9±9.8

安全性の主要評価項目である手技 30 日後の同側脳卒中又は死亡は 2 例であった。1 例は手技 24 時間後に出血性同側脳卒中を発症し、10 日後に死亡した。臨床事象判定委員会は本事象を手技との因果関係はおそらくはあるが、ステントとの因果関係は不明であると判断した。もう 1 例は治療が成功し、神経学的な問題はなく退院したが、手技 7 日後に脳幹橋深部の血栓性塞栓性脳卒中を発症した。臨床事象判定委員会は本事象を手技との因果関係はないが、ステント留置との因果関係は不明と判断した。

有効性の主要評価項目である「ステント留置の成功」及び「手技の成功」並びに副次評価項目である「手技後 6 ヶ月の 50%以上の再狭窄の発生率」及び「手技後 6 ヶ月後の脳卒中又は死亡の発生率」は表 6 のとおりであった。なお、手技成功に至らなかった 1 例は上述した死亡例であり、手技失敗とみなされた。また、手技前の狭窄率は 74.9±9.8% (平均値±標準偏差、以下同様) であったが、手技後では 31.9±13.6%、手技後 6 ヶ月時点では 28.0±23.2%であった。手技 6 ヶ月後に 50%以上の狭窄が認められた 3 例の狭窄率は 81%、60%、68%であったが、いずれも無症候性であった。

その他の副次評価項目である「ステント留置術後及び 6 ヶ月後における親血管の解離」及び「ステントの移動」は認められなかった。「ステント留置術後及び手技 6 ヶ月後にアクセス部位に合併症を来した症例」は 5 例 7 件 (血腫 6 件、膿瘍 1 件) 報告され、うち治療を要した症例は 4 件であった。

表 6 有効性の主要評価項目と手技 6 ヶ月後の再狭窄、脳卒中又は死亡の発現率

	例数	%
ステント留置の成功	44/44	100
手技の成功	43/44	97.7
手技 6 ヶ月時点の 50%以上の再狭窄	3/40	7.5
手技 6 ヶ月時点の死亡又は同側性脳卒中（複合）	3/42	7.1
同側性脳卒中	3/42	7.1
死亡	1/42	2.4
手技 6 ヶ月時点の全脳卒中	4/42	9.5

また、手技から 6 ヶ月後までに、45 例中 18 例（40.0%）の患者に 26 件の重篤な有害事象が発現し、うち 8 件の事象が機器又は手技と関連ありと判断され、18 件の事象が機器又は手技と関連なしと判断された。機器又は手技と関連ありと判断された 8 件のうち TIA 及び脳卒中が各 2 件、脳出血、感染、穿刺部血腫及び新規の遠位部ステント内狭窄が各 1 例であった（表 7）。

表 7 手技 6 ヶ月間に発症した重篤な有害事象

	N=45		機器又は手技との因果関係	
	例数	%	あり	なし
TIA	5	11.1	2	3
脳卒中	5	11.1	2	3
出血性事象	3	6.7	1	2
急性心筋梗塞	2	4.4	0	2
感染	2	4.4	1	1
末梢性血管疾患	2	4.4	0	2
血腫	2	4.4	1	1
中足骨骨折	1	2.2	0	1
新規の遠位部ステント内狭窄	1	2.2	1	0
肺水腫	1	2.2	0	1
呼吸不全（咽頭蓋浮腫）	1	2.2	0	1
失神	1	2.2	0	1

### (3) SAMMPRIS 試験<sup>[15]</sup>

本試験は、頭蓋内主幹動脈の 70%以上狭窄性病変を有し、TIA 又は脳梗塞を 30 日以内に発症した患者を対象に、積極的内科的治療の成績と積極的内科的治療に加え経皮的バルーン血管形成術後に本品を用いたステント留置術（Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting。以下「PTAS」という。）を行った際の治療成績を比較することを目的として、NIH の支援によって実施された多施設無作為比較試験である。なお、本試験は当初各群 382 例

(計 764 例) を組み入れる計画であったが、後述するように積極的内科的治療群に比べて PTAS 追加群で周術期の脳卒中及び死亡の割合が有意に高いことが判明したため、451 例(積極的内科的治療群 227 例、PTAS 追加群 224 例) の時点で登録が中止された。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 30 歳以上 80 歳以下の患者とされた。

- ① 70%以上 99%未満の頭蓋内狭窄性病変に起因する 30 日以内の TIA 又は非重篤脳梗塞の患者であること。
- ② modified Rankin Scale が 3 以下であること。
- ③ 標的血管径が 2.0 mm から 4.5 mm であること。
- ④ 標的部位の血管長が 14 mm 以内であること。

各群の被験者及び病変の主な背景を表 8 に示す。病変部位は両群ともに中大脳動脈の割合が最も高く(積極的内科的治療群で 105 例(46.3%)、PTAS 追加群で 92 例(41.1%))、次いで脳底動脈であった(積極的内科的治療群で 51 例(22.5%)、PTAS 追加群で 49 例(21.9%))。手技前の病変の平均狭窄率も含め、被験者及び病変の背景に 2 群間で有意差は認められなかった。

表 8 被験者及び病変の主な背景

		積極的内科的治療群 (n=227)	PTAS 追加群 (n=224)
年齢(歳)(平均値±標準偏差)		59.5±11.8	61.0±10.7
性別(例数(%))	男	145 (63.9)	127 (56.7)
	女	82 (36.1)	97 (43.3)
原疾患(例数(%))	TIA	75 (33.0)	82 (36.6)
	脳梗塞	152 (67.0)	142 (63.4)
病変部位(例数(%))	内頸動脈	49 (21.6)	45 (20.1)
	中大脳動脈	105 (46.3)	92 (41.1)
	椎骨動脈	22 (9.7)	38 (17.0)
	脳底動脈	51 (22.5)	49 (21.9)
狭窄率(%)(平均値±標準偏差)		81±7	80±7

積極的内科的治療群の患者は、割付け後 90 日間のアスピリン 325 mg 及びクロピドグレル 75 mg の内服、厳重な血圧管理(収縮期血圧を 140 mmHg 以下(糖尿病患者は 130 mmHg 以下)に管理)、脂質管理(LDL-C を 70 mg/dl 以下に管理)、徹底した生活管理(禁煙、体重管理及び運動療法)などが行われた。PTAS 追加群の患者は、積極的内科的治療群と同様の管理に加え、登録後 3 日以内に PTAS が施行された。なお、クロピドグレル 75 mg を治療前に 5 日間以上内服していない患者は、PTAS の 6~24 時間前にクロピドグレル 600 mg のローディングが行われた。

主要評価項目は、「登録後又は標的血管の再灌流手技後 30 日以内の脳卒中及び死亡」及び「30 日以降の標的血管領域に起きた脳梗塞」とされた。副次評価項目として、「全脳卒中又は死亡」、「致死性の脳卒中」、「心筋梗塞」、「脳卒中に関連しない出血性合併症」及び「全出血性合併症」が設定された。

本試験に登録された 451 例（積極的内科的治療群 227 例、PTAS 追加群 224 例）の成績は、表 9 のとおりであり、「30 日以内の標的血管領域の脳卒中及び死亡」率が積極的内科的治療群で 5.8%、PTAS 追加群で 14.7%（ $p=0.002$ 、Log-rank 検定、以下同様）、「1 年以内の標的血管領域の脳卒中及び死亡」率が積極的内科的治療群で 12.2%、PTAS 追加群で 20.0%（ $p=0.009$ ）であった。

表 9 主要及び副次評価項目の結果

	積極的内科的治療群 (n=227)	PTAS 追加群 (n=224)	P 値*
30 日以内の脳卒中及び死亡	5.8%	14.7%	0.002
30 日以降の標的血管領域に起きた脳梗塞	5.7%	5.8%	—
1 年以内の脳卒中及び死亡	12.2%	20.0%	0.009
全脳卒中又は死亡	17.5%	23.4%	0.06
全脳卒中	14.9%	22.3%	0.03
死亡	4.1%	3.4%	0.95
致死性の脳卒中	6.4%	9.0%	0.21
心筋梗塞	4.0%	2.2%	0.60
脳卒中に関連しない出血性合併症	1.4%	3.6%	0.10
全出血性合併症	1.8%	9.0%	<0.001

\* log-rank 検定

以上の結果より、頭蓋内主幹動脈の 70%以上狭窄性病変による TIA 又は脳梗塞を 30 日以内に発症した患者において、PTAS 後早期の脳梗塞のリスクが積極的内科治療単独と比較して高く、積極的内科的治療単独の場合の脳梗塞のリスクが想定より低かったことから、積極的内科的治療は本品を用いた PTAS よりも優れた結果が得られたと結論づけられている。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

##### (1) 本品の臨床評価及び適応について

###### 1) 申請時の適応及び米国における変更後の適応について

米国では、SAMMPRIS 試験の結果を受けて、SAMMPRIS 試験の結果を独自に部分集団解析し、2012 年 8 月に本品の適応基準が表 10 のように変更された。

総合機構は、本品の米国における適応が 2012 年 8 月に変更されたにもかかわらず、本邦における適応を、米国の変更前の適応で申請した理由を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

今回の承認申請は、米国における旧適応を基に実施された本邦での臨床試験の結果をもとに行なったものである。本邦における申請時の使用目的は、米国の変更後の適応といくつかの点で異なっているが、この相違点について、国内臨床試験結果の層別解析を行い、日米間の適応における相違点について調査を行った結果、相違点のいずれにおいても患者の不利益に結びつく根拠が見出せなかったことから、本邦における本品の使用目的を米国における旧適応とすることは妥当と判断している。

表 10 米国における新旧適応及び本邦における治験時の選択基準

	変更前の米国の適応	変更後の米国の適応	本邦の治験時の 主な選択基準
<米国で変更された主な適応基準>			
1	20 歳以上 80 歳以下	22 歳から 80 歳	20 歳以上 80 歳以下
2	薬物治療に抵抗性を示す、頭蓋内狭窄病変に起因する虚血性脳血管障害	2 回以上の脳卒中の既往があり積極的な内科的治療を行っている	薬物治療に抵抗性を示す、頭蓋内狭窄病変に起因する虚血性脳血管障害
3	一過性脳虚血発作又は脳梗塞の原因であり、50% から 100% 未満の狭窄性病変	70%～99%のアテローム性頭蓋内動脈狭窄に関連した脳卒中の再発である	一過性脳虚血発作又は脳梗塞の原因であり、50% から 100% 未満の狭窄性病変
4	—	modified Rankin Scale が 3 以下である	modified Rankin Scale が 3 以下である
5	—	以前に 2 回の脳卒中の既往があり、最近の脳卒中の発生から 7 日以上経過している	—
<米国で追加された主な除外基準>			
6	—	最近の症候性の脳卒中の発症から 7 日以内の治療	—
7	—	一過性脳虚血発作 (TIA)	虚血性脳血管障害

総合機構は、以下のように考える。

国内臨床試験の結果は、Wingspan and Gateway Safety Study と同様の成績が得られており、本品が薬物治療に奏功しない患者にとって治療選択肢になり得る可能性を否定するものではない。しかしながら、国内臨床試験とは対象患者が異なるものの、積極的内科的治療単独と積極的内科的治療及び本品の併用を比較した SAMMPRIS 試験において、積極的内科的治療単独に比べて積極的内科的治療及び本品の併用で、30 日以内の標的血管領域の脳卒中及び死亡の発生率が高かったことは、重視すべきと考える。また、申請者は、米国における変更後の適応と本邦における申請時の適応の相違点について調査を行った結果、相違点のいずれにおいても患者の不利益に結びつく根拠が見出せなかったことから、本邦における使用目的を米国における旧適応とすることは妥当と判断していると説



明しているが、本邦における臨床試験は 19 例と限られ、その部分集団解析から日米における適応の相違点の影響を評価することはできないと考える。したがって、今回提出された資料からは、申請者が申請時に提示した使用目的を受け入れることはできないと判断した。

一方、米国の変更後の適応は、NIH の支援により実施された SAMMPRIS 試験の成績を FDA が独自に部分集団解析し<sup>[17]</sup>、当初の HDE 承認を取得していた使用目的の範囲を、SAMMPRIS 試験において積極的内科的治療単独との間で有意な差が認められなかった範囲に限定したものであった。申請者は SAMMPRIS 試験の生データを所持しておらず、参考資料として SAMMPRIS 試験の論文が提出されるのみであったため、総合機構における承認審査においては、SAMMPRIS 試験について詳細な検討はできなかった。また、米国における本品の適応変更時の公表資料で SAMMPRIS 試験の部分集団解析の結果を確認したが、有意差が認められなかったとされる項目の比較は、各群数十例と限られたものであり、また、「50%から 100%未満の狭窄性病変」から「70%以上のアテローム性頭蓋内動脈狭窄」への変更についても、70%以上 99%未満の頭蓋内狭窄性病変に起因する患者が組み入れられた SAMMPRIS 試験やその他の提出された試験成績から、当該対象患者における本品の有用性は明確になっているわけではないと考える。したがって、現時点において、本品をどのような対象患者に用いればベネフィットがリスクを上回るかの評価が困難であり、米国における変更後の適応で承認することも困難と判断した。

## 2) 本邦における本品の臨床的意義について

本邦においては、脳血管形成術に用いられるバルーン拡張式血管形成術用カテーテル「BSC 脳血管拡張用バルーンカテーテル (OTW) (承認番号：21300BZY00535000)」が 2001 年 10 月に承認され、臨床使用されている。バルーンカテーテルを用いた PTA の問題点として血管解離、弾性反跳、再狭窄などがあるが、本邦においては、当該バルーンカテーテルによる脳血管再建では効果不十分と判断された場合や血管解離などの不具合を生じた場合に用いることができる医療機器が承認されておらず、冠動脈用ステントが適応外使用されているのが現状である。

Connors らは、神経内科医と脳神経外科医が症候の責任病変と判定した症候性頭蓋内動脈狭窄に対する PTA70 例の成績のうち、解離が 14%に生じ、4%に血栓溶解療法が必要であったとして頭蓋内動脈の動脈硬化性病変に対する PTA において、ステントのバックアップが必要であると報告している<sup>[18]</sup>。また、国内の実態調査としては、「カテーテルインターベンションの安全性確保と担当医師の教育に関する指針 (ガイドライン) 作成に関する研究」(循環器病研究委託費 17 公-1) の総括研究報告書<sup>[19]</sup>があるが、登録患者 11,281 例のうち頭蓋内動脈狭窄治療を行った症例は 454 例であり、内 34%において緊急処置を含む冠動脈ステントの適応外使用が報告された。術後 30 日までの合併症は 52 例にみられ、そのうち出血性合併症は 11 例、虚血性合併症は 28 例、死亡は 4 例であった。

総合機構は、頭蓋内動脈狭窄性病変に対するバルーンカテーテルによる PTA において、血管解離や急性閉塞などが生じた場合及び脳血管再建が不十分と判断された場合に用いられる承認された医療機器は本邦にはなく、冠動脈用ステントが適応外で使用されている現状を踏まえると、頭蓋内血管用が開発されたステントに対する臨床的ニーズは高いものと判断した。

### 3) 本品の有用性と本邦における適応について

国内臨床試験成績において、技術的成功（手技終了時の狭窄率が 50%未満に改善）が 84.2%（16/19 例）、手技的成功（ステント留置直後の狭窄率が 50%未満に改善し、手技後 3 日以内に脳卒中又は死亡が生じなかった割合）は 73.7%（14/19 例）であった。国内臨床試験においてバルーンカテーテルにより血管解離を生じ、本品を適用された症例は 2 例と限られているが、2 例ではともに 6 ヶ月まで同側脳卒中又は死亡はみられなかった。また、Wingspan and Gateway Safety Study においては、血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞が生じた症例は含まれていなかったが、ステント留置の成功は 100%（44/44 例）、手技成功は 97.7%（43/44 例）であった。以上の結果から、病変部位に本品が到達可能であること及び本品の留置が可能であることについては評価でき、本品を血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞が生じた際の治療として使用することは临床上許容可能であると判断した。

また、SAMMPRIS 試験において、積極的内科的治療に本品を併用する意義は認められなかったが、積極的内科的治療で効果が得られない患者は存在し、そのような患者が再度脳梗塞を発症した場合には、バルーンカテーテルによる血管形成術又はバイパス術しか方法はない。しかしながら、バルーンカテーテルによる血管形成術では少なからず弾性反跳や再狭窄が生じることが報告されており、バイパス術は病変の部位によっては治療が困難であり良好な成績が得られていない。このような場合には他に方策がなく、ステントを留置せざるを得ない。SAMMPRIS 試験における「1 年以内の標的血管領域の脳卒中及び死亡」は積極的内科的治療群で 12.2%であるのに対し、PTAS 追加群で 20.0%であること、国内臨床試験における「手技 6 ヶ月後までの同側脳卒中又は死亡」は 10.5%であること、Wingspan and Gateway Safety Study における「手技 6 ヶ月後までの同側脳卒中又は死亡」は 7.1%であることを踏まえると、現時点で本品による治療を積極的内科的治療に先んじて実施すべきではないが、積極的内科的治療で有効性が認められず、他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療を否定するほどの有効性及び安全性に問題のある成績は得られていないと考える。

以上より、総合機構は、本邦における本品の適応を

「本品は、頭蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、以下の場合に使用する。

- ・ 血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞に対する緊急処置
- ・ 他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療」

とすることが適切であると判断した。

## (2) 本品の適正使用について

総合機構は、本品の使用は他に有効な治療法がないと判断される場合を除き行うべきではなく、PTA についても一定の割合で本品を使用する可能性がある治療法であることを考慮して実施すべきであることから、本品の有効性及び安全性を担保するには、適正使用が重要であり、関連学会と連携のうえ、脳動脈狭窄病変に関する血管内治療の妥当性に関して、ガイドライン等を策定する必要があると判断した。

また、承認条件として、十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の作成した治療指針を遵守し実施するよう、必要な措置を講じること、並びに頭蓋内脳動脈に対する経皮的血管形成術による合併症を重症化させないために、脳血管内治療に伴う有害事象に対応可能な体制が整備された医療機関において使用することを付すことが妥当であると判断した。

## (3) 抗血小板療法について

本品留置後は、血栓性閉塞の発症抑制のため、一定期間抗血小板療法が必要と考えるが、現時点において、脳動脈内にステントを留置した際の適切な抗血小板療法に関するエビデンスは得られていない。申請者は、国内臨床試験において特段の問題点は観察されなかったことから、国内臨床試験で推奨された抗血小板療法を推奨するとしている。総合機構は、国内臨床試験の症例数は 19 例と限られており、設定根拠としては十分ではないと判断し、海外で実施されている抗血小板療法の投与薬剤及び投与期間について申請者に確認した。

申請者は、以下のように回答した。

製造元では、本品適用症例での抗血小板療法については、特に推奨療法を規定していないが、Directions for Use において、準備上の注意として「非侵襲的頭蓋内手技で使用する規定の抗血小板/抗凝固療法はステント治療において重要である。ステント留置後、医師は患者に処方を守るよう指導し、薬物治療で対応しないリスクについて助言すること。適切な抗血小板/抗凝固剤療法で管理されない場合には、手技中にステント留置による血栓症が起こる恐れがある。」と記載し、注意喚起を行っている。また、米国心臓協会/米国脳卒中協会 (AHA/ASA) ガイドライン 2008 において脳卒中及び一過性虚血発作患者に対する抗血小板療法として、以下が推奨されており、本品適用症例においても同様の抗血小板療法がなされていると考える。

- ①アスピリン (50–325 mg/日) 単独療法、アスピリン+徐放性ジピリダモール併用及びクロピドグレル単独療法投与はいずれも、初期治療としての選択が可能。
- ②アスピリン+徐放性ジピリダモール併用は、アスピリン単独よりも推奨される。
- ③アスピリンアレルギーがある患者にはクロピドグレルが適切である。

なお、本邦においては、脳卒中治療ガイドライン 2009 に従い、現段階での非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法はアスピリン 75～150 mg/日、クロピドグレル 75mg/日（以上、グレード A）、シロスタゾール 200 mg/日、チクロピジン 200 mg/日（以上、グレード B）であることが示されており、この用法・用量は以下の本品の医師主導国内臨床試験時の抗血小板療法と一致することから、市販後の抗血小板療法についてもこれを推奨する。

- 手技前アスピリン（81-324 mg /日）、クロピドグレル（75 mg /日）、シロスタゾール（100-200 mg /日）、チクロピジン（100-200 mg /日）を 2 剤以上投与する。
- 手技後は手技前の抗血小板療法を少なくとも 4 週間実施する。その後、医師の判断により変更できるが、少なくとも 1 剤の抗血小板薬は無期限に投与を継続する。

総合機構は、以下のように考える。

現時点では、脳動脈内にステントを留置した際の適切な抗血小板療法に関するエビデンスは得られていないが、国内臨床試験、Wingspan and Gateway Safety Study 及び SAMMPRIS 試験における抗血小板療法の用量及び期間を情報提供することは重要であることから、添付文書に記載することとした。

#### (4) 市販後使用成績調査について

総合機構は、以下のように考える。

本品は、頭蓋内動脈狭窄部に留置し、血管の開存性を維持することを目的とした本邦では初めての頭蓋内血管用ステントである。本品を頭蓋内動脈狭窄部に留置した国内臨床試験の成績は 19 例と限られ、更に緊急処置として用いられた症例は 2 例のみであることから、製造販売後調査では、一定症例数に達するまでは本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を確認する必要があると判断し、これを承認条件として付すことが妥当であると判断した。

#### (5) 専門協議の結果及び対応について

##### 1) 申請時の適応及び米国における変更後の適応について

国内臨床試験とは対象患者が異なるものの、SAMMPRIS 試験の結果は重視すべきであるが、現時点においては、本品をどのような対象患者に用いればベネフィットがリスクを上回るか評価し難く、本邦における申請時の適応及び米国における変更後の適応で承認することは困難であるとの総合機構の判断について議論が行われた。

専門委員より、SAMMPRIS 試験の結果を踏まえると国内臨床試験での適応どおりには承認はできないという総合機構の判断に同意するとの意見、国内臨床試験での 6 ヶ月までの同側脳卒中又は死亡の発生率が 10.5%という成績が十分優れているとは言い難く、本邦における申請時及び米国における変更後の適応で承認することは困難であるとの総

合機構の判断は適切であるとの意見が出された。一方で、国内臨床試験の成績を重く見るべきであり、FDA による SAMMPRIS 試験の解析結果も理解できることから、米国の変更後の適応でもいいのではないかと意見、薬剤抵抗性の患者に限定し、リスクを明確に伝えるのであれば申請時の適応でもいいのではないかと意見も出された。

総合機構は、国内臨床試験成績は、国内の臨床実態を反映した成績であるので重要であると考えているが、SAMMPRIS 試験の結果を重視すべきと考える。また、SAMMPRIS 試験の部分集団解析において有意差が認められなかった項目は、限られた症例での比較であり、当該対象患者における本品の有用性は明確になっているわけではなく、現時点で適応に含めるほどの確実性がないと判断していると説明した。

総合機構の説明を受け、最終的に総合機構の判断は全ての専門委員に支持された。

## 2) 本品の適応について

本邦において、脳血管形成術用バルーンカテーテルによる頭蓋内動脈狭窄症に対する治療の際に、血管解離、弾性反跳、再狭窄等が一定の割合で生じる可能性があるが、現時点では冠動脈ステントが適応外使用されていることから、臨床現場では専用のステントが求められているという総合機構の認識の妥当性について確認したところ、全ての専門委員から総合機構の認識で問題はないとの意見が出された。

上記の専門委員の意見を踏まえ、本品は頭蓋内血管用に開発されたステントであり、血管解離、急性閉塞又は切迫性閉塞に対する有効性及び安全性を前向きに検証したデータはないものの、バルーンによる前拡張を原則として行った国内臨床試験における手技的成功は73.7%であり、緊急処置としては許容可能なレベルであるとの総合機構の判断の妥当性について議論を行った。

専門委員から、PTA 施行後の急性閉塞は重篤な合併症であり、その治療に用いるデバイスとしての必要性は高く、その使用目的による安全性の判断も妥当であるとの意見、本邦で本品が使用できることが重要であり、SAMMPRIS 試験の結果を踏まえると、PTA により不具合が生じた場合の治療に用いるという適応は合理的であるとの意見、申請時の適応での承認が困難であるのであれば、総合機構の示した適応でもやむを得ないとの意見等が出された。また、PTA 後の再狭窄、弾性反跳についても、再発した場合の治療手段がないことから適応に含める必要があるとの意見も出された。

総合機構は、バルーンによる PTA 後に再狭窄あるいは弾性反跳した場合の治療として、バイパス術もあるが、治療箇所によってはバイパス術が行えない場合もあるため、「他に有効な治療法がないと判断される場合」を適応に含めることとした。なお、本品の適正使用に関し、関連学会と連携の上、実施基準、ガイドライン等を作成する必要があると判断した。

総合機構の対応は、専門委員に支持された。

#### 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及び総合機構の判断

##### 【GCP 実地調査】

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（チー1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験審査委員会が、モニターにより提出されたモニタリング報告書を迅速審査により審査していた事例、原資料と症例報告書との不整合（有害事象の未記載）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

##### 【適合性書面調査】

薬事法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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 5. 総合評価

本品は、頭蓋内動脈狭窄部位に留置することで血管の開存性を維持することを目的に設計された、ナイチノール製自己拡張型血管再建デバイス及びデリバリーシステムからなるステントシステムである。

本品の審査における論点は（1）本品の臨床評価及び適応について、（2）本品の適正使用についてであった。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通りである。

##### （1）本品の臨床評価及び適応について

国内臨床試験の結果は、Wingspan and Gateway Safety Study と同様の成績が得られており、本品が薬物治療に奏功しない患者にとって治療選択肢になり得る可能性を示唆している。しかし、国内臨床試験とは対象患者が異なるものの、米国において行われた「積極的内科的治療単独」と「積極的内科治療及び本品の併用」を直接比較した SAMMPRIS 試験において、積極的内科的治療単独に比べて積極的内科的治療及び本品の併用で、30 日以内の標的血管領域の脳卒中及び死亡の発生率が高かったことは、重視すべきと判断した。FDA は、SAMMPRIS 試験の成績を独自に部分集団解析し適応を変更しているが、詳細なデータが入りできない SAMMPRIS 試験やその他の提出された試験成績から、本品をどのような対象患者に用いればベネフィットがリスクを上回るかを評価することは困難であり、米国における変更後の適応で承認することは困難と判断した。

本邦においては、頭蓋内動脈狭窄症に対して、バルーン拡張式血管形成術用カテーテル用いた経皮的血管形成術が実施されているが、血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞

又は切迫閉塞に対する治療や血管形成術の効果が不十分と判断された場合の治療に用いる既承認の医療機器は本邦にはなく、冠動脈用ステントが適応外使用されている。

血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞の治療において本品に求められることは、病変部位に本品が到達可能であること及び本品の留置が可能であることである。国内臨床試験において、技術的成功（手技終了時の狭窄率が50%未満に改善）は84.2%であり、手技中に血管解離を生じた2例においても、6ヵ月まで同側脳卒中又は死亡はみられなかったことから、本品を血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞が生じた際の治療に使用することは臨床上許容可能であると判断した。また、SAMMPRIS試験における「1年以内の標的血管領域の脳卒中及び死亡」は積極的内科的治療群で12.2%であるのに対してPTAS追加群では20.0%であること、国内臨床試験における「手技6ヵ月後までの同側脳卒中又は死亡」は10.5%であること、Wingspan and Gateway Safety Studyにおける「手技6ヵ月後までの同側脳卒中又は死亡」は7.1%であることを踏まえると、現時点で本品による治療を積極的内科的治療に先んじて実施すべきではないが、積極的内科的治療で有効性が認められず、他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療を否定するほどの有効性及び安全性に問題のある成績は得られていないと考える。

以上より、総合機構は、本邦における本品の適応を

「本品は、頭蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、以下の場合に使用する。

- ・ 血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞に対する緊急処置
- ・ 他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療」

とすることが適切であると判断した。

## (2) 本品の適正使用について

①SAMMPRIS試験において、本品の有効性及び安全性が示されず、積極的な薬物療法を優先にすべきとの結果が得られていること、②本品の使用は他に有効な治療法がないと判断される場合を除き行うべきではなく、PTAについても一定の割合で本品を使用する可能性がある治療法であることを考慮して実施すべきであること、③脳血管内での適応を取得しているバルーン拡張式血管形成術用カテーテルの使用に際して制限がかかっていない状況となっていることから、本品の有効性及び安全性を担保するには、適正使用が重要であり、関連学会と連携のうえ、脳動脈狭窄症に関する血管内治療の妥当性に関して、ガイドライン等を策定する必要があると判断した。

また、承認条件として、十分な知識及び経験を有する医師が、関連学会の作成した治療指針を遵守し実施するよう、必要な措置を講じること、並びに頭蓋内脳動脈に対する経皮的血管形成術による合併症を重症化させないために、脳血管内治療に伴う有害事象に対応可能な体制が整備された医療機関において使用することを付すことが妥当であると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は使用目的を以下のように変更するとともに、以下に示す承認条件を付した上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、頭蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、以下の場合に使用する。

- 血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞に対する緊急処置
- 他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療

#### 【承認条件】

1. 頭蓋内動脈狭窄症の治療に関する十分な知識・経験を有する医師により、同治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

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。

## 6. 引用文献

- [1] Higashida RT, Meyers PM, Connors JJ, Sacks D, Strother CM, Barr JD, et al. Intracranial angioplasty & stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. J. of Vascular & Interventional Radiology. 2005 Oct;16(10):1281-5.
- [2] Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy.[see comment]. Neurology. 2000 Aug;55(4):490-7.
- [3] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, et al.



- Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006 Jan;113(4):555-63.
- [4] 熊井康敬、井林雪郎：脳梗塞病型の時代的推移と国際比較 脳卒中データバンク 2005 pp46-47
- [5] Ecker RD, Levy EI, Sauvageau E, Hanel RA, Hopkins LN. Current Concepts in the Management of Intracranial Atherosclerotic Disease. *Neurosurgery*. 2006 Nov;59(5)(SUPPLEMENT):S3-210-S3-8.
- [6] Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med*. 1985 Nov;313(19):1191-200.
- [7] Hopkins LN, Budny JL, Castellani D. Extracranial-intracranial arterial bypass and basilar artery ligation in the treatment of giant basilar artery aneurysms. *Neurosurgery*. 1983 Aug;13(2):189-94.
- [8] Hopkins LN, Budny JL. Complications of intracranial bypass for vertebrobasilar insufficiency. *J Neurosurg*. 1989 Feb;70(2):207-11.
- [9] Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke*. 2006 Apr;37(4):1016-20.
- [10] Mazighi M, Yadav JS, Abou-Chebl A. Durability of endovascular therapy for symptomatic intracranial atherosclerosis. *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1766-9.
- [11] Kim JK, Ahn JY, Lee BH, Chung YS, Chung SS, Kim OJ, Kim WC, Joo JY. Elective stenting for symptomatic middle cerebral artery stenosis presenting as transient ischaemic deficits or stroke attacks: short term arteriographical and clinical outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jun;75(6):847-51.
- [12] Jiang WJ, Wang YJ, Du B, Wang SX, Wang GH, Jin M, Dai JP. Stenting of symptomatic M1 stenosis of middle cerebral artery: an initial experience of 40 patients. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1375-80.
- [13] Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke*. 2007;38:1531-1537.
- [14] Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008; 70:1518-1524
- [15] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993-1003.

- [16] Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard- Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke*. 2007;38:881–887.
- [17] FDA Executive Summary, Current Knowledge of the Safety and Effectiveness of the Wingspan Stent System with Gateway PTA Balloon Catheter for the Treatment of Intracranial Arterial Stenosis.(Prepared for the March 23, 2012 meeting of the Neurologic Devices Panel)  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/NeurologicalDevicesPanel/UCM296664.pdf>
- [18] Connors JJ III, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg*. 1999;91:415– 423.
- [19] 坂井信幸 他：循環器病研究委託費(17 公-1)総括研究報告書、カテーテルインターベンションの安全性確保と担当医師の教育に関する指針(ガイドライン)作成に関する研究