

令和 4 年 5 月 23 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

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] ENROUTE 経頸動脈ニューロプロテクションシステム
[申 請 者] Silk Road Medical, Inc.
[選任製造販売業者] ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
[申 請 日] 令和 3 年 5 月 14 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 4 年 5 月 23 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 3 年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 頸動脈狭窄症に対する本品を用いた外科手技及び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・経験を有する医師により、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。

審査報告書

令和4年4月25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、以下のとおりである。

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]: ENROUTE 経頸動脈ニューロプロテクションシステム
- [申 請 者]: Silk Road Medical, Inc.
- [選任製造販売業者]: ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和3年5月14日（外国製造医療機器製造販売承認申請）
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和4年4月25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 (44841004)
- [販 売 名]: ENROUTE 経頸動脈ニューロプロテクションシステム
- [申 請 者]: Silk Road Medical, Inc.
- [選任製造販売業者]: ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和3年5月14日 (外国製造医療機器製造販売承認申請)

【審査結果】

「ENROUTE 経頸動脈ニューロプロテクションシステム」(以下「本品」という。)は、頸動脈狭窄症患者に対して経頸動脈的に血管にアクセスし、頸動脈血管形成術及び頸動脈ステント留置術(Carotid Artery Stenting: 以下「CAS」という。)時の塞栓を防止するために使用するデバイスである。本品は、経頸動脈シース、静脈還流シース及びフローコントローラ、動脈ダイレータ及び静脈ダイレータ、並びにガイドワイヤから構成される。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能並びに使用方法に関する資料が提出され、特段問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、頸動脈内膜剥離術(Carotid Endarterectomy: 以下「CEA」という。)の合併症リスクが高い患者における頸動脈血管形成術及びCAS時の脳塞栓防止デバイスとしての有効性及び安全性を評価する目的で欧米で実施された前向き多施設共同単群臨床試験(ROADSTER Plus 試験。以下「本臨床試験」という。)の試験成績が提出された。

主要評価項目「術後30日以内の脳卒中、心筋梗塞及び死亡いずれかの複合評価項目」の発生率は3.5%(5/141例、95%信頼区間1.16, 8.08%)となり、事前に設定された達成基準(11.0%)を満たした。「急性期機器成功」及び「技術的成功」はともに99.3%(140/141例)と良好な成績であった。本品に関する临床上重要な有害事象として、重篤又は手技中止に至る動脈解離2.8%(4/141例)、アクセス部位合併症10.6%(15/141例)、重篤な低血圧2.8%(4/141例)が認められ、外科手術も含む追加治療を要したケースもあったが、いずれも転帰は良好であった。動脈解離については、製品の改良により低減化できることが海外市販後臨床試験により確認され、その他の事象も含め、既存のCASの成績と比べても特段問題は認められなかった。本品を使用した経頸動脈CASの有効性と安全性は、従来の経大腿動脈CASと概ね同等であり、頸動脈狭窄症患者に対するステント留置術時の塞栓防止デバイスの選択肢の1つとして、本品の有用性はあると判断した。

本品を治療選択肢の1つとして有効かつ安全に本邦に導入するためには、頸動脈狭窄症に対する既存療法の治療経験が十分な医師また医療チームが、トレーニングや講習等により、本品の有

効性と安全性、手技を十分に理解し、既存療法も考慮した上で本品に適した対象患者を選択することが必要と考える。加えて、本治療に伴う合併症に対して、CEA も含めた外科的及び内科的対応が可能な医師及び医療機関で本品を用いることも必要と判断した。

本品は、国内で初めて導入される経頸動脈 CAS 用の塞栓防止デバイスであることから、使用成績調査により、本品を用いた際の患者背景や併用デバイス、有害事象等について情報収集し、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが重要と判断した。

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、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品を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、頸動脈狭窄症患者において、経頸動脈的に血管にアクセスし、頸動脈血管形成術及びステント留置術時の塞栓を防止するために使用するデバイスである。

対象患者：

- ・ 総頸動脈の対象血管径が 6 mm を超える
- ・ 頸動脈分岐が鎖骨より 5 cm 以上の上部位置にある

<承認条件>

1. 頸動脈狭窄症に対する本品を用いた外科手技及び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・経験を有する医師により、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

令和4年4月25日

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]: ENROUTE 経頸動脈ニューロプロテクションシステム
[申請者]: Silk Road Medical, Inc.
[選任製造販売業者]: ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
[申請年月日]: 令和3年5月14日 (外国製造医療機器製造販売承認申請)
[申請時の使用目的]: 本品は、頸動脈狭窄患者において、経頸動脈的に血管にアクセスし、頸動脈血管形成術及びステント留置時の塞栓を防止するために使用するデバイスである。

対象患者:

- ・ 大腿静脈へのアクセスが可能である
- ・ 総頸動脈の対象血管径が6mmより太い。
- ・ 二重ドプラ超音波 (DUS) またはコンピュータ断層撮影 (CT) 血管造影法または磁気共鳴 (MR) 血管造影法によって頸動脈分岐が鎖骨より5cm以上の上部位置にあることが確認されている。

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 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	7
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	7
ロ. 仕様の設定に関する資料	9
ハ. 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	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料	15
ホ. 製造方法に関する資料	15
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	15
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料	29
チ. 法第63条の2第1項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	30
3. 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 ...	30
4. 総合評価	30

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
AV	Arteriovenous：動静脈
Bi-PAP	Bilevel Positive Airway Pressure：ハイレベル気道陽圧
CAS	Carotid Artery Stenting：頸動脈ステント留置術
CEA	Carotid Endarterectomy：頸動脈内膜剥離術
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患
CT	Computed Tomography Scan：コンピュータ断層撮影
DUS	Doppler Ultrasound Scanning：二重ドプラ超音波
ITT	Intention-To-Treat：治療しようとする意図に基づく
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction：左室駆出率
MAE	Major Adverse Event：主要有害事象
MI	Myocardial Infarction：心筋梗塞
MR	Magnetic Resonance：磁気共鳴
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PTFE	Polytetrafluoroethylene：ポリテトラフルオロエチレン
TIA	Transient Ischemic Attack：一過性脳虚血発作

1. 審議品目の概要

「ENROUTE 経頸動脈ニューロプロテクションシステム」(以下「本品」という。)は、頸動脈狭窄症患者に対する頸動脈血管形成術及びステント留置術に伴う脳塞栓を防止する目的で、頸動脈から大腿静脈へ動静脈シャント(以下「AV シャント」という。)を作成するデバイスである。本品は、(1) 経頸動脈シース、(2) 静脈還流シース及び、(3) フローコントローラ、動脈ダイレータ及び静脈ダイレータ、並びにガイドワイヤで構成される(図1)。

標準的な外科手技により、本品の経頸動脈シースを治療対象となる頸動脈狭窄部の中枢側へ、静脈還流シースを大腿静脈へそれぞれ留置した後に、両シースを孔径 200 μm のフィルタを備えたフローコントローラへ接続することで、AV シャントを形成する。その後、クランプ等で経頸動脈シース挿入部位付近で頸動脈を閉塞し、動脈と静脈の血圧差により内頸動脈及び外頸動脈の血液を静脈循環に逆流させることで、頸動脈血管形成術及びステント留置術時の脳塞栓発生を防止する(図2)。本品使用時の逆流血流量は、動静脈血圧差、脳循環及びシースとシャントを合計したフロー抵抗によって規定され、フローコントローラにより低流量と高流量の2段階に調整できる(図1)。

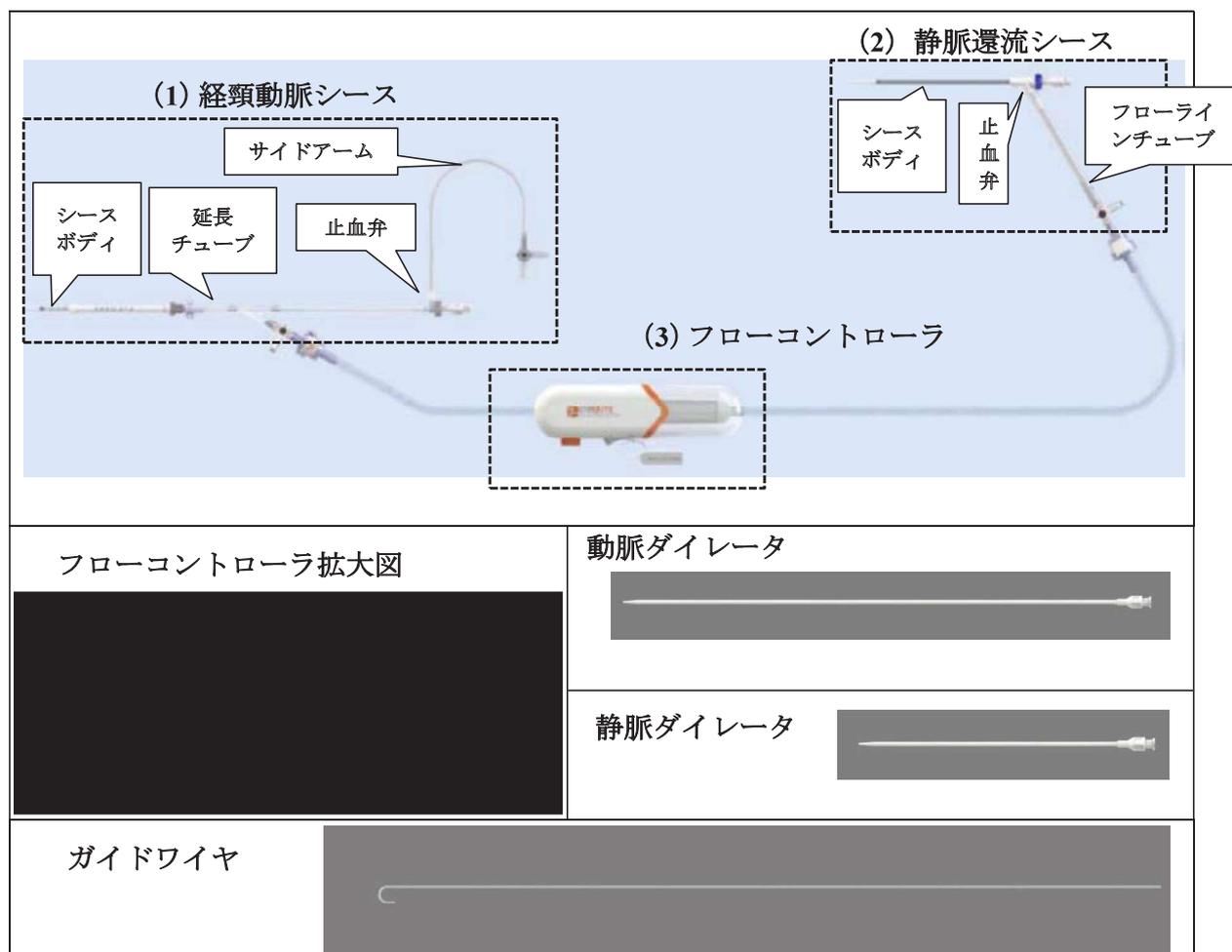


図1. 本品の構成品

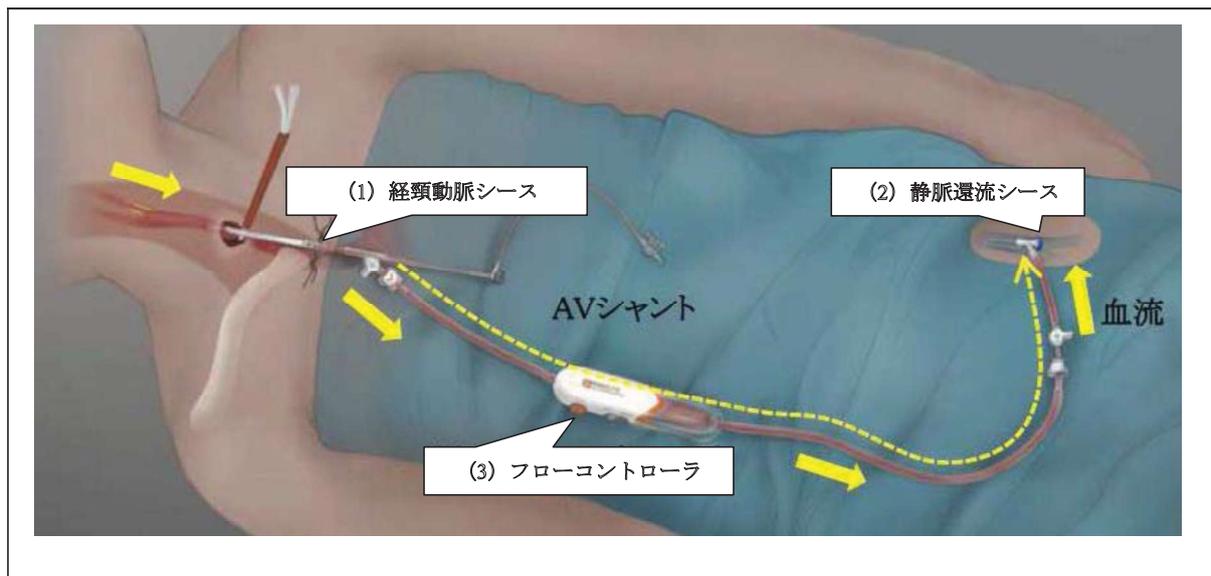


図 2. 本品を使用した際の概略図

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下の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、「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

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

頸動脈狭窄症は、動脈硬化の進行に伴い内頸動脈及び外頸動脈分岐部の血管壁にコレステロールが沈着することで、血管が狭くなる疾患である。血管狭窄が生じると、狭窄部に付着した血栓が血管壁からはがれ脳梗塞を起こす原因となり、症候性の場合、意識障害、構音障害、片麻痺、知覚障害、失語症等の症状が認められる。

頸動脈狭窄症の治療として、内科的治療（薬物療法）、頸動脈内膜剥離術（Carotid Endarterectomy：以下「CEA」という。）、又は頸動脈ステント留置術（Carotid Artery Stenting：以下「CAS」という。）が行われており、国内外の治療ガイドライン¹²においては、狭窄の程度、患者の全身状態等によって治療法を選択するとされている。

CEA は全身麻酔下で狭窄した頸動脈を 10 cm 程度切開し、内膜ごと病変部を切除し、脳への血流を改善させる外科治療である。一方、CAS はカテーテル治療の 1 つであり、大腿動脈に留置したカテーテルから内頸動脈に頸動脈用ステントを留置し、狭窄した頸動脈を拡張する治療法である。したがって、経大腿動脈 CAS では CEA と異なり、頸部を切開せず、通常は全身麻酔も必要ないため、CEA よりも低侵襲とされ、高齢者や様々な併存疾患を有する患者にも比較的少ない負担で施行できるメリットがある。一方、CAS には、術中に発生するデブリによる脳塞栓リスクや

再狭窄等の課題もあるため、本邦においては、現在 CEA が第一選択とされている。なお、CAS に伴う脳塞栓リスクを低減するために、一連の手技で発生するデブリを捕捉する塞栓防止デバイスが CAS に必ず併用されている。

CEA 高リスク患者を対象に実施された SAPHIRE 試験³及び CEA ノーマルリスク患者を対象に実施された CREST 試験⁴では、CEA と経大腿動脈 CAS の重篤な有害事象（脳卒中、心筋梗塞（MI）及び死亡）の複合的な発生率に統計的有意差はなかったが、当該発生率の点推定値の比較では、経大腿動脈 CAS は軽度の脳卒中がより高く、CEA は心筋梗塞がより高く発生する傾向が認められた。経大腿動脈 CAS 患者に軽度の脳卒中が多い原因は、遠位塞栓防止デバイスの送達時に大動脈弓や病変部に接触して生じるデブリに起因する可能性や塞栓防止デバイスの 1 つであるフィルタ型デバイスでは捕捉できないデブリに起因する可能性が指摘されている。

経大腿動脈 CAS における上述の課題を解決するため、病変近位部をバルーンで閉塞し、病変部の逆行性血流を確立する遠位塞栓防止法（Parodi 法）⁵が考案された。申請者である Silk Road Medical 社は、デバイス送達時のデブリ発生リスクを低減する目的で Parodi 法と CEA における経頸動脈アプローチを組み合わせ、経頸動脈アプローチによる逆行性血流を用いた塞栓防止デバイスである本品を開発した。

本品の前世代品を用いて CEA 高リスク患者を対象とした ROADSTER Plus 試験が 2012 年に実施された。その後、操作性向上のため、フローコントローラの構成品を一体化する等の目的で表 1 に示す点について変更が行われ、改良モデルである本品が開発された。

表 1. 前世代品から本品への主な改良点

改良点	前世代品	本品
フロー特性（規格値）	「低流量」設定における Criado 逆流経路の抵抗：■■■■	「低流量」設定における Criado 逆流経路の抵抗：■■■■%、■■■■%
フローコントローラの構成	低流量ライン、フィルタ及び逆流防止弁はフローコントローラと別構造	低流量ライン、フィルタ及び逆流防止弁はフローコントローラと一体化
経頸動脈シースの先端形状	ストレート状	アングル状（15± [°] ）
ガイドワイヤ径	■■■■	直径は 0.89 mm（0.035”）
ガイドワイヤ主原材料	■■■■	ニチノール、ステンレス
原材料	■■■■	経頸動脈シースのサイドアームに新規原材料を採用