

(2) 外国における使用状況

本品の外国における許認可状況及び販売状況を表 2 に示す。

表 2. 外国における許認可状況及び販売状況（2021 年 6 月時点）

国	使用目的	許認可年月日	販売数
米国	ENROUTE 経頸動脈ニューロプロテクションシステムは、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、診断薬、治療機器の導入、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ことを目的とする。	2016 年 3 月	
欧州	・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 6 mm 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 5 cm 以上の上部位置にあることが確認されている。	2016 年 1 月	

(3) 海外における不具合及び有害事象の発生状況

本品の外国における不具合の発生状況は表 3 のとおりである。

表 3. 外国における不具合の発生状況（2016 年 1 月～2021 年 2 月）

不具合の種類	発生件数	発生率* (%)
頸動脈解離		0.41%
発作（脳卒中）		0.26%
血栓症		0.01%
（一過性脳虚血発作）衰弱		0.007%
溢出		0.004%
手技上の合併症（めまい）		0.004%
機器の問題（シースの破損）		0.004%

*発生率＝（発生件数/総件数）×100

<総合機構における審査の概要>

いずれの事象も既知事象であり、発生率も許容範囲であることから、へ項で併せて評価する。

ロ. 仕様の設定に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、経頸動脈シース及び静脈還流シースについては、屈曲耐久性（キンク）、気密性（エアリーク）、気密性（圧力下での液漏れ）、引張強度及び腐食が設定され、フローコントローラに関しては、気密性（圧力下での液漏れ）、気密性（静脈圧スパイク）及び引張強度が設定された。システム全体に関して、フロー特性、空気／臨床塞栓シミュレーション及びフィルタ性能（粒子回収）、生物学的安全性、エンドトキシン及びエチレンオキシド滅菌残留物が設定された。動脈ダイレータ及び静脈ダイレータに関しては、ハブ分離力、ダイ

レータ抜去力、気密性（エアリーク、圧力下での液漏れ）、ハブ応力亀裂及び引張強度が、ガイドワイヤ部分に関しては、屈曲耐久性、破断・破損、コーティング剥離強度、引張強度及び腐食が設定された。

フロー特性の規格値は、経頸動脈 CAS を逆流条件で実施する際に必要な AV シャントの圧格差を模擬することができる逆流回路（標準 Criado 逆流経路）⁶のフロー抵抗よりも血流量が大きくなるよう設定され、CAS の際に十分な塞栓防止効果を有することが示された。また、空気／臨床塞栓シミュレーション及びフィルタ性能（粒子回収）は模擬試験成績に基づき規格が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、遠位塞栓の要因となりうるガイドワイヤの PTFE コーティングの剥がれについては、本品の品質及び安全性を担保する上で重要と考えられることから、ガイドワイヤを用いた微粒子試験を規格に設定するよう申請者に求めた。加えて、ガイドワイヤのエックス線不透過性についても、規格に設定するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、当該試験成績に基づいた規格値を設定した。

総合機構は、フロー特性の規格について、低流量設定の標準 Criado 逆流経路に対する抵抗値幅を前世代品の [] から本品の [] に変更した妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本品のフロー抵抗の最小許容限界を [] % に下げること、本品を通る血流を最大 [] % 増加することが可能になる。当該変更は、以下の理由から許容可能である。

- ・ フロー抵抗が低いほど流量が高くなり、塞栓保護特性が損なわれることはないこと。
- ・ 本臨床試験において、局所麻酔又は意識下鎮静で手技を実施した 74 例のうち、1 例のみ高流量設定に対し不応容を示したが、後遺症はなく、臨床的に許容範囲内であること。
- ・ 高流量は低流量と比較して [] % の血流量であることを踏まえると、高流量又は低流量のいずれかでの流量の潜在的な [] % の増加は、臨床設定での許容範囲への影響が小さいこと。
- ・ 逆流に対する患者の不応容は、使用に関連する注意喚起を行うこと。

総合機構は、追加された規格も含め、性能及び安全性に関する規格の設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

当該項目に関する資料は省略された。後述する (5) 性能の項であわせて評価を行った。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性について、本品を用いて実施された、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、全身毒性試験、発熱性試験、血液適合性試験及び遺伝毒性試験に関する資料が提出された。加えて、一部追加された原材料を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、全身

毒性試験、発熱性試験及び血液適合性試験に関する資料が提出された。

いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の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。

(4) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品の安定性について、「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 号通知）に基づき試験の添付が省略され、必要な安定性の評価を行った上で 3 年の有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の安定性及び耐久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。

(5) 性能

<提出された資料の概略>

機器の性能に関する資料として、次の資料が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

- 経頸動脈シースに関して、シースボディキンク試験（屈曲耐久性）、気密性（エアリーク、圧力下での液漏れ）、接合部引張強度及び腐食試験に関する資料。
- 静脈還流シースに関して、シースボディキンク試験（屈曲耐久性）、気密性（エアリーク、圧力下での液漏れ）及び接合部引張強度に関する資料。
- フローコントローラに関して、高／低ボタンサイクル、フロー停止ボタンサイクル、気密性（圧力下での液漏れ、静脈圧スパイク）及び接合部引張強度に関する資料。
- システム全体に関して、フロー特性に関する資料。
- 動脈ダイレータ及び静脈ダイレータに関して、ダイレータ引抜き力、気密性（エアリーク、圧力下での液漏れ）、ハブルアー分離力、ハブ応力亀裂及び引張強度に関する資料。
- ガイドワイヤに関して、破損試験、屈曲試験、エックス線不透過性、コアワイヤとコイル接続部強度、コーティング剥離強度、微粒子及び腐食試験に関する資料。

本品のフロー特性及びフローコントローラ内のフィルタによる塞栓物質の捕捉性能に関する試験として、頸動脈モデルを用いた小粒子輸送効率試験、大粒子輸送効率試験、空気／臨床塞栓シミュレーションに関する試験成績が提出された。その結果、小粒子輸送効率試験及び大粒子輸送効率試験において、小粒子では■%以上、大粒子では■%のフィルタ捕捉性能を示し、空気／臨床塞栓シミュレーションでは本品に求められるフロー特性の判定基準（塞栓物質がない条件での

フロー抵抗値の■%以内)への適合が確認された。

本品の使用による血栓形成及び血管損傷を含めた安全性評価を目的として、動物試験成績(急性血栓形成評価)が提出された。■例に本品を留置することで逆行性血流を確立し、高流量と低流量を組み合わせながら一連のCASが行われ、低流量で合計■分以上の逆行性血流を継続した上で、本品の抜去及び血管縫合が行われた。なお、当該試験では、低流量における性能を十分な過酷条件で評価する目的で、フローコントローラ及び静脈還流シースの間にスロットルラインが挿入され、流量は■mL/分に維持された。血管造影による血栓及び血管損傷に関する評価、コントロールフィルタ内での血栓形成評価、血管アクセス部位(動脈及び静脈)の肉眼病理検査、及び末梢臓器(脳、肺、心臓等)の肉眼病理検査が実施された。

その結果、経頸動脈シース挿入時の血管造影評価で中等度の血管痙攣を■例認めたが、■では一般的に認められる事象であり、臨床的に重要ではないと考察された。また、別の■例において、フローコントローラ内部から1mm未満の血栓が認められたが、術者の不注意により意図せずガイドワイヤの先端が遠位の側枝血管に配置されたことに起因する事象であり、本品の逆行性血流に起因する事象ではないと考察された。本品の使用による血栓形成、通常の血管内治療を超えるような血管損傷、及び懸念される病理学的所見は認められなかった。

献体から摘出された頸動脈を用いたシース挿入試験及びシース挿入試験(ガイドワイヤバリデーション)に関する試験成績が提出され、本品の挿入時の安全性は臨床上市容可能と判断された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品が意図する塞栓防止性能を有することを適切に評価する上で、小粒子輸送効率、大粒子輸送効率、空気/臨床塞栓シミュレーションの各試験で使用した塞栓条件の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

小粒子輸送効率においては、試験中に凝縮したり分解したりせず、直径■~■µmのサイズ範囲が準備可能な■の微粒子約■~■個を塞栓物質として使用して試験を実施した。直径■~■µmの微粒子■~■個は、■~■µmの粒子における■Rapps(1 Rappは文献^{7,8})において報告された1回の頸動脈血管形成術に伴う塞栓負荷)に匹敵する。一方、大粒子輸送効率においては、直径■µmのナイロン製の微粒子■個を使用した。直径■µmの粒子■個は、■~■µmの粒子における■Rappに匹敵する。なお、小粒子(■g/mL)及び大粒子(■g/mL)の密度は、手技中に本品のシステム内を流れると予想される血液(■g/mL)、血栓(■±■g/mL)、結合組織(■g/mL)、血管壁(■g/mL)の密度と類似していることから、臨床的に適切である。

空気塞栓シミュレーションにおいては、■mLの空気を注入した。本品の経頸動脈シースの延長チューブ内にある長さ■cmの気泡の量は約■mLに相当すること、及び当該サイズの気泡は術者等により容易に視認され、吸引等により除去されることが想定される。本試験は■mL(■mLの気泡と比較して■倍)の空気塞栓が注入された場合でも本品のシステムを通る血流に重大な

影響を与えないことを示した。

臨床塞栓シミュレーションにおいては、臨床的な塞栓物質に相当すると思われる[]を用いて模擬塞栓物質を作製し、高精度ふるいにより[]つの粒子径範囲に分類した。使用した塞栓物質のサイズ分布と粒子数は、小粒子輸送効率及び大粒子輸送効率と同様に設定され、本試験では、頸動脈血管形成術[]回分で放出する量（[]Rapps）に相当する塞栓物質を使用した。

総合機構は、以下のように考える。

小粒子輸送効率、大粒子輸送効率、空気／臨床塞栓シミュレーションの各試験で使用した塞栓物質については、臨床使用上発生が想定される塞栓物質を踏まえ設定されていることから受入れ可能と判断した。当該試験により、本品が脳塞栓防止に必要な逆流量を確保しつつ、塞栓物質の捕捉性能も有することが示唆され、本臨床試験においても、捕捉不良に起因する末梢塞栓の報告はなく、脳塞栓防止デバイスとしての有効性も認められたことから、本品は臨床上必要な塞栓防止性能を有していると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、性能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。

(6) 使用方法

<提出された資料の概略>

本品の使用方法に関する資料として、模擬血管及び本品の各構成品を用いて、ガイドワイヤの通過性及びシミュレーション試験に関する試験成績が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法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。

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

<提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- 1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、医療従事者へのトレーニングの実施、適正使用基準の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

- 2) 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する、へ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の有効性及び安全性にかかる臨床成績はないことから、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価する必要があると判断し、使用成績評価の実施を指示した。

- 3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験における本品を併用した CAS の成績は良好であり、本品の特性を理解し適切な患者選択を行うことで、有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- 4) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第 4 条への適合性については、上述のロ項 (4) の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、「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 号通知）に基づき、本品の安定性について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提出されたことから、第 4 条への適合性は問題ないと判断した。

- 5) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第 7 条への適合性については、上述のロ項 (2)、(3) 及び (5) 並びにニ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の化学的特性等に関する妥当性が示されたことから、第 7 条への適合性は問題ないと判断した。

- 6) 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第 8 条への適合性については、後述するホ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の微生物汚染等の防止に関する妥当性が示されたことから、第 8 条への適合性は問題ないと判断した。

- 7) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、使用者が本品のリスクを理解した上で、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが最も重要であるため、注意事項等情報、適正使用基準、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ．リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

EN ISO 14971:2012「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、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提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、上述のハ項「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」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準保証条件、エチレンオキサイド滅菌残留物）が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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

＜提出された資料の概略＞

本品の臨床評価資料として、前世代品を用いて欧米で実施された「ROADSTER Plus 試験」（以下「本臨床試験」という。）の成績が提出された。

（1）ROADSTER Plus 試験（実施期間：2012年11月1日～2016年4月13日）

本臨床試験は、表4に示すように、CEA 高リスク患者における頸動脈血管形成術及びステント留置術時の脳塞栓防止を目的として前世代品の有効性及び安全性を検証するために行われた前向き多施設共同単群臨床試験である。

表 4. 本臨床試験の概要

項目	概略
試験の種類	前向き単群多施設共同臨床試験
対象患者	頸部内頸動脈にアテローム性狭窄が認められる CEA の合併症リスクが高い患者
主な選択基準	1. 神経学的症状及び狭窄の程度に関する以下の基準のいずれかを満たす。 <u>症候性</u>：血管造影評価による狭窄率が 50%以上で、術前 180 日以内に脳卒中（軽度又は後遺障害を伴わない脳卒中）、一過性脳虚血発作及び/又は一過性黒内障を起こしたもの。 又は <u>無症候性</u>：血管造影評価による狭窄率 70%以上で、過去 180 日以内にいかなる神経学的症状も認めない。 3. 隣接する総頸動脈の病変の有無を問わず、内頸動脈に限局性病変がある。 8. 以下に示す高手術リスク基準を 1 つ以上満たす。 【構造的な高リスク組み入れ基準】 A. 対側の頸動脈閉塞 B. 70%超のタンデム狭窄 C. 高位頸部頸動脈狭窄 D. 頸動脈内膜剥離術後の再狭窄 E. 治療を要する両側頸動脈狭窄（対側血管の治療は手技の 30 日以内に実施が計画されていること） F. 治験担当医師によって安全な経頸動脈アクセスが可能と判定された Hostile Neck（以下を含む。） I. 頸部放射線照射歴 II. 根治的頸部郭清術 III. 頸椎の強直 【臨床的な高リスク組み入れ基準】 G. 75 歳以上である H. 2 枝以上の冠動脈疾患で、狭心症の病歴がある I. カナダ心臓血管学会狭心症分類 3 又は 4 又は不安定狭心症を有する J. ニューヨーク心臓協会心機能分類 III 又は IV K. 左室駆出率が 30%未満である L. 手技前 72 時間超 6 週間未満に心筋梗塞を起こした M. 以下のいずれかを伴う慢性閉塞性肺疾患を有する ▪ 1 秒量 予測値 50%未満 ▪ 長期酸素療法 ▪ 安静時酸素分圧 60 mmHg 以下（室内気呼吸時） N. 永続的な対側脳神経損傷を有する O. 慢性腎機能不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 以上）を有する
主な除外基準	15. 過去 2 年以内に、一過性脳虚血発作（TIA）又は脳卒中と区別できない一過性の又は固定性の神経脱落症状を特徴とする神経学的疾患（部分的又は二次性全般痙攣発作、合併性又は古典的片頭痛、腫瘍又はその他の占拠性脳損傷、硬膜下血腫、脳挫傷又は他の外傷後損傷、頭蓋内感染、脱髄性疾患、中等～重度認知症、又は頭蓋内出血など）になった。 16. 治験評価項目との混同が予想される重大な神経脱落症状を伴う重症同側脳卒中〔脳血管発作又は網膜動脈塞栓〕がインデックス手技前 1 か月以内に発現した。 21. 同側の動脈又は動脈に閉塞〔Thrombolysis In Myocardial Infarction 0〕又は 1 cm 超の「数珠状変化（string sign）」がある。 25. 近位総頸動脈に、治験機器の安全な導入を阻むと思われる広範囲の又はびまん性のアテローム動脈硬化性疾患がある。 26. 複式超音波検査、コンピュータ断層血管造影又は磁気共鳴（MR）血管造影で評価される鎖骨から分岐部までの距離が 5 cm 未満である。 31. 術前 48 時間以内に TIA 又は一過性黒内障を発症した。
登録症例数	141 例
観察期間	術後 30 日間 脳卒中の発現が疑われる場合は術後 3 か月の神経学的検査、手技関連の脳神経損傷が疑われる場合は術後 6 か月の神経学的検査が行われた。
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
副次評価項目	技術的成功、急性期機器成功、手技成功、アクセス部位合併症、全死亡、全脳卒中、全心筋梗塞、心臓死、同側脳卒中、造影剤使用量

本臨床試験は、治験医師あたり最大 5 例の Roll in 群が設定され、本登録終了後、米国での薬事 (510k) 申請中にも治験機器が引き続き利用できるよう登録継続期として症例登録が継続された。

主要評価項目の解析は、本臨床試験に本登録された症例のうち、Roll in 群及び登録継続期の症例を除いた集団である Intention-To-Treat 集団 (以下「ITT 集団」という。) に基づき実施する計画とされた (図 3)。

主要評価項目に関する達成基準は、本臨床試験と同様、CEA 高リスクの患者を対象として「スパイダー・プロテクション・デバイス」(承認番号 22400BZX00174000) と「PROTEGE 頸動脈ステントセット」(承認番号 22400BZX00175000) を併用した際の有効性及び安全性を検証した CREATE 試験⁹成績に基づき 11.0%と設定された。術後 30 日以内の脳卒中、心筋梗塞及び死亡の発現率の 95%信頼区間の上限が 11.0%以上とする帰無仮説を片側有意水準 2.5%、検出力 80%で棄却するために必要な症例数として最低 140 例が設定され、合計 141 例が登録された。

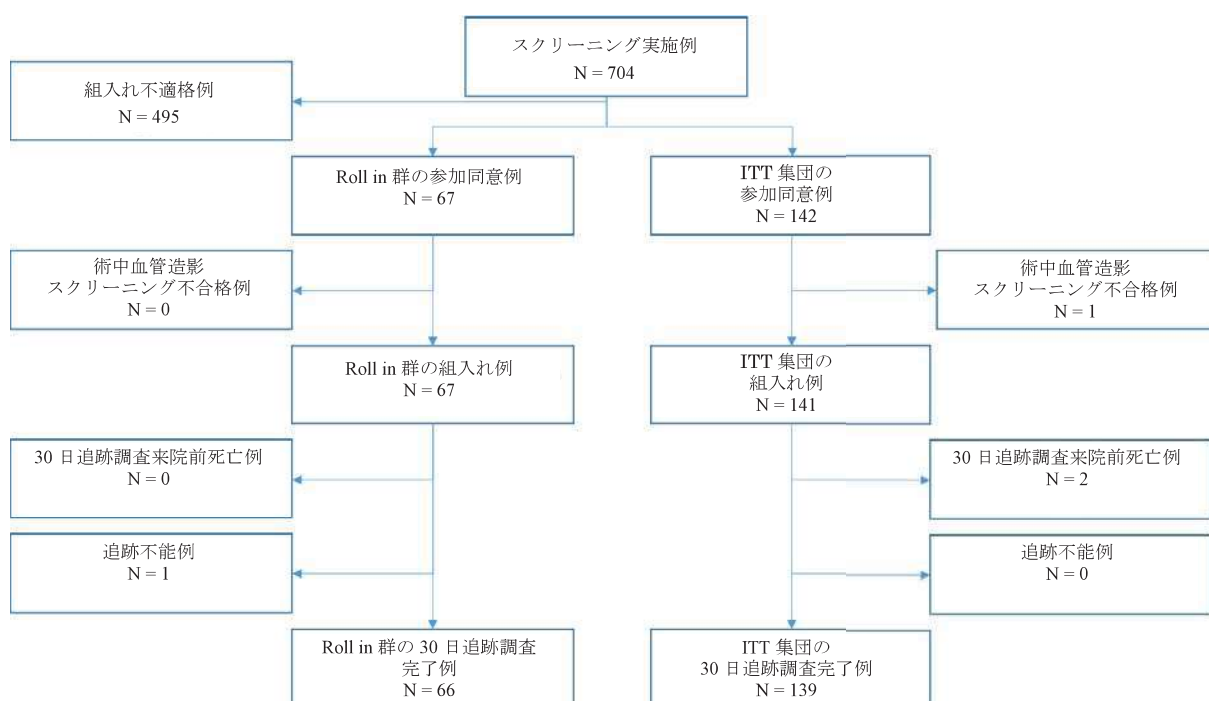


図 3. 本臨床試験 (ITT 集団) の症例登録フローチャート

1) 患者背景

本臨床試験における患者背景は、表 5 に示すとおりであり、各患者における CEA 高リスク因子は表 6 のとおりであった。

表 5. 患者背景

観察項目		ITT 集団 (N=141)	登録継続期集団 (N=78)
年齢 (歳)	平均±標準偏差	72.9±8.89	71.14±7.89
身長 (cm)	平均±標準偏差	169.7±10.84	170.09±9.86
体重 (kg)	平均±標準偏差	80.0±17.13	84.86±18.53
性別	男性	65.2% (92/141)	56.4% (44/78)
	女性	34.8% (49/141)	43.6% (34/78)
病歴			
喫煙歴		73.8% (104/141)	92.3% (72/78)
現在の喫煙		22.7% (32/141)	26.9% (21/78)
飲酒歴		41.1% (58/141)	37.2% (29/78)
現在の飲酒		36.2% (51/141)	33.3% (26/78)
糖尿病		36.9% (52/141)	37.2% (29/78)
糖尿病の型	I 型	2.1% (3/141)	2.6% (2/78)
	II 型	34.8% (49/141)	34.6% (27/78)
高血圧歴		86.5% (122/141)	91.0% (71/78)
高脂血症		77.3% (109/141)	96.2% (75/78)
末梢動脈疾患		29.1% (41/141)	34.6% (27/78)
冠動脈疾患		41.8% (59/141)	53.8% (42/78)

表 6. CEA 高リスク基準への該当項目

評価項目	ITT 集団 (N=141)	登録継続期集団 (N=78)
対側の頸動脈閉塞	7.8% (11/141)	12.8% (10/78)
70%超のタンデム狭窄	0.7% (1/141)	2.6% (2/78)
高位頸部頸動脈狭窄	29.8% (42/141)	16.7% (13/78)
頸動脈内膜剥離術後の再狭窄	20.6% (29/141)	39.7% (31/78)
処置を要する両側頸動脈狭窄	4.3% (6/141)	1.3% (1/78)
安全な経頸動脈アクセスが可能な Hostile Neck	15.6% (22/141)	10.3% (8/78)
75 歳以上である	46.8% (66/141)	32.1% (25/78)
2 枝以上の冠動脈疾患で、狭心症歴がある	10.6% (15/141)	17.9% (14/78)
狭心症歴を有する	1.4% (2/141)	3.8% (3/78)
うつ血性心不全 - NYHA 心機能分類 III 又は IV	0.7% (1/141)	0.0% (0/78)
既知の重度左室機能不全:LVEF 30%未満	1.4% (2/141)	1.4% (1/78)
術前 72 時間超 6 週間未満の心筋梗塞	0.7% (1/141)	1.3% (1/78)
重度肺疾患(COPD)	4.3% (6/141)	7.7% (6/78)
永続的な対側脳神経損傷	0.0% (0/141)	0.0% (0/78)
慢性腎機能不全を有する	0.7% (1/141)	0.0% (0/78)

2) 試験結果

① 主要評価項目

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 (Major Adverse Event : 以下「MAE」という。)」の発生率は 3.5% (5/141 例、95%信頼区間 1.16, 8.08%) であり、95%信頼区間上限値 (8.08%) が事前に設定した達成基準 (11.0%) を満たした (表 7)。な

お、主要評価項目に該当した5例の内訳は、死亡2例、脳卒中2例、心筋梗塞1例であった（表8）。また、登録継続期集団についても、ITT集団と同様の成績であった（表7）。

表 7. 主要評価項目

評価項目	ITT 集団 (N = 141)	登録継続期集団 (N = 78)
術後 30 日以内の MAE	3.5% (5/141)	3.8% (3/78)
(正確な 95%二項信頼区間), <i>p</i> 値	(1.16, 8.08), 0.0047	(0.80,10.83)
- 術後 30 日以内の死亡	1.4% (2/141)	0.0% (0/78)
- 術後 30 日以内の脳卒中	1.4% (2/141)	1.3% (1/78)
- 術後 30 日以内の心筋梗塞	0.7% (1/141)	2.6% (2/78)

表 8. 主要評価項目の未達症例の原因及び転帰

症例 番号	未達の 要因	経過、転帰	機器又は手技との関連性 (第三者判定)	
			機器	手技
ITT 集団				
	死亡	術後 15 日に糖尿病性ケトアシドーシス、肺炎及び心筋逸脱酵素上昇のために死亡。	関連あるかもしれない	関連あり
	死亡	術後 22 日に全身麻酔後の誤嚥性肺炎及び鼻出血に起因する呼吸不全により死亡。	関連あるかもしれない	関連あり
	脳卒中	術後の覚醒時には神経学的な異常は認めなかった。術後 8 時間で右顔面麻痺及び会話障害が認められ、同側虚血性脳卒中と診断された。同症状は 30 日後には改善した。	おそらく 関連あり	関連あり
	脳卒中	術後の覚醒時には神経学的な異常は認めなかった。術後 2 日後左不全片麻痺、傾眠状態及び失見当識を認め、拡散強調 MR スキャンでは右前頭葉に点状変化及び右半球に有意な両側分水嶺に虚血が認められ、脳卒中と診断された。30 日後には筋力は四肢すべてでグレード 4/5 であった。	関連あるかもしれない	関連あり
	心筋 梗塞	術後 1 日にトロポニン I の上昇を認めたが、胸部症状は認めなかった。冠動脈造影で側副枝が十分に発達した慢性左前下行閉塞が明らかになった。急性期外科的介入は不要で、内科的に管理されたが、心筋梗塞と判定された。	関連なし	おそらく 関連あり
登録継続期集団				
	脳卒中	術後には神経学的な異常は認めなかった。術後 5 時間後に左片麻痺を認め、拡散強調 MR スキャンで右前頭頭頂葉に限定拡散する複数の小さな病巣が確認され、脳卒中と診断された。30 日後には軽微な感覚消失が残存していた。	関連あるかもしれない	関連あり
	心筋 梗塞	術後 3 日に呼吸困難で再来院し、肺うっ血及び胸水、左室収縮機能低下及びトロポニン I の増加を認め再入院となった。心カテーテル法で重大な多枝病変が明らかになり、緊急で冠動脈バイパス術が行われた。本事象は心筋梗塞と判定された。	関連なし	おそらく 関連あり

	心筋梗塞	術当日に2度、10分以内の胸痛を認め、心電図でV3～V6にST逆転が認められ、トロポニンIの増加を認めた。心エコーで、左室機能は温存されており、追加の介入は行われなかったが、本事象は心筋梗塞と判定された。	関連なし	おそらく関連あり
--	------	--	------	----------

② 副次評価項目

ITT 集団における急性期機器成功（本品装着の成功、逆行性血流の確立、本品の血管系からの回収及び除去の成功）及び技術的成功を達成した患者の割合はともに 99.3%（140/141 例）で、未達症例は動脈解離により手技を中止した 1 例（症例番号 ████████）であった。アクセス部位合併症は 15 例（10.6%）に認められた（表 9）。

表 9. 副次評価項目（術後 30 日）

評価項目	ITT 集団（N = 141）	登録継続期集団（N = 78）
急性期機器成功	99.3%（140/141）	100.0%（78/78）
技術的成功	99.3%（140/141）	100.0%（78/78）
手技成功（技術的成功かつ MAE なし）	95.7%（135/141）	96.2%（75/78）
全死亡	1.4%（2/141）	0.0%（0/78）
全脳卒中	1.4%（2/141）	1.3%（1/78）
全心筋梗塞	1.4%（2/141）	2.6%（2/78）
全心臓死	0.7%（1/141）	0.0%（0/78）
同側脳卒中	1.4%（2/141）	1.3%（1/78）
アクセス部位合併症		
- 滲出性出血	5.0%（7/141）	1.3%（1/78）
- 限局性術後創血腫	4.3%（6/141）	1.3%（1/78）
- 術後創血腫*	0.7%（1/141）	5.1%（4/78）
- 動脈アクセス部位血腫**	0.0%（0/141）	0.0%（0/78）
- 大腿静脈アクセス部位血腫	0.7%（1/141）	3.8%（3/78）
- 再出血	0.0%（0/141）	1.3%（1/78）
造影剤使用量 （cc）	平均値±標準偏差（N） 72.0±41.6（135） 最小値、最大値 17, 250	79.3±77.82（75） 15, 585

*術後介入を要するアクセス部位の血腫

**生命を脅かすと考えられ、緊急の介入を要するアクセス部位の血腫

③ 術後 30 日時での有害事象

有害事象は、臨床イベント委員会による第三者判定が行われた。術後 30 日において、ITT 集団で 82 例（58.2%）186 件、登録継続期集団で 36 例（46.2%）68 件発生し、重篤な有害事象は、ITT 集団で 20 例（14.2%）39 件に、登録継続期集団では 9 例（11.5%）11 件に発生した。また、本臨床試験の ITT 集団における手技関連又は機器関連の重篤な有害事象は 16 例に認められ（表 10）、貧血、呼吸不全による死亡 1 例、貧血の悪化 1 例及び脳卒中 1 例以外は追加治療により軽快した。登録継続期においては、手技関連又は機器関連の重篤な有害事象が 9 例発生し（表 11）、虚血性脳卒中 1 例及び心筋梗塞 1 例以外は治療により軽快した。また、頸動脈に本品のシース等を挿入することに伴う有害事象として、「重篤又は手技中止に至る動脈解離」が ITT 集団に 4 例（2.8%）、登録継続期に 1 例（1.3%）に認められた。内訳は、治療を要する動脈解離 4 例及び手技中止に至る動脈解離 1 例であり、詳細は表 12 のとおりである。

なお、手技関連の脳神経損傷が疑われた ITT 集団の 1 例については、術後 3 か月又は術後 6 か月フォローアップを実施された。術後 1 日目に非重篤な脳神経障害が報告され、術後 6 か月の再診時には脳神経麻痺は消失したと報告された。

表 10. ITT 集団における機器又は手技に関連する重篤な有害事象の一覧（MAE 以外）

症例番号	有害事象名	転帰	関連性	処置（詳細）
	貧血	治療により回復	手技	輸血
	尿閉	治療により回復	手技	血尿も発現し 24 時間以内に回復
	外科的創傷血腫	治療により回復	手技	手術又はその他の介入
	貧血の悪化	治療にて継続	手技	輸血
	重度の低血圧	治療により回復	手技	薬剤治療
	動脈解離	治療により回復	機器、手技	CEA に切替え
	動脈解離	治療により回復	機器、手技	手術又はその他の介入
	脳卒中	治療なしで継続	機器、手技	入院はしておらず正しい言葉を見つめる能力が向上し、顔面麻痺も改善した。
	動脈解離	治療により回復	機器、手技	手術又はその他の介入
	その他の神経合併症	治療により回復	手技	薬剤投与
	貧血	治療により回復	手技	入院
	輸血を要する貧血	死亡	手技	赤血球 4 単位輸血
	鼻出血	治療により回復	手技	気道保護のため再挿管され、自然に解消した。
	呼吸不全	死亡	手技	手術又はその他の介入
	重度の低血圧	治療により回復	手技	水分補給、点滴加療
	発熱	治療により回復	手技	経験的抗生物質静注
	他の神経合併症	治療により回復	手技	入院
	腎不全	治療により回復	手技	水分補給
	トロポニン上昇	治療により回復	手技	手術又はその他の介入
	重度の低血圧	治療により回復	手技	薬剤投与
	呼吸困難	治療により回復	手技	入院

表 11. 登録継続期集団における機器又は手技に関連する重篤な有害事象の一覧（MAE 以外）

症例番号	有害事象名	転帰	関連性	処置（詳細）
	気胸	治療により回復	手技	手術又はその他の介入
	外科的創傷血腫	治療により回復	手技	手術又はその他の介入
	動脈解離	治療により回復	機器、手技	手術又はその他の介入
	外科的創傷血腫	治療により回復	手技	手術又はその他の介入
	外科的創傷血腫	治療により回復	手技	薬剤
	脳卒中 虚血性	治療の継続	機器、手技	回復のためリハビリ施設に移された
	心筋梗塞	治療の継続	手技	入院
	尿閉	治療により回復	手技	薬剤
	呼吸不全	治療により回復	手技	術後ケア病棟で無呼吸の状態で見られ、バッグバルブマスク蘇生を開始し、患者の体力が回復するまでBi-PAPを開始した。
	外科的創傷血腫	治療により回復	手技	手術又はその他の介入

表 12. 重篤又は手技中止に至る動脈解離の一覧

症例番号	転帰	処置
ITT 集団		
	回復	手技の中止（急性期機器不成功）
	動脈治療により回復	CEA に切替えた
	動脈治療により回復	解離フラップの治療のために 2 本目のステントを要した
	動脈治療により回復	手技中に外科的修復が行われた
登録継続期集団		
	動脈治療により回復	解離フラップの治療のために 2 本目のステントを要した

<総合機構における審査の概要>

(1) 前世代品を用いた海外臨床試験成績により本品を評価することの妥当性について

前世代品を用いた本臨床試験で本品を評価するに当たり、両品目の同等性に関する申請者の説明は次の通りである。

本臨床試験で用いた治験機器は前世代品であった。本品と前世代品の性能上の主な相違点は、フロー抵抗の最小許容差である。流量はフロー抵抗に反比例する。本品では、流量負荷に対応するためにフロー抵抗の最小許容限界を下げた。フロー抵抗の最小許容限界を下げると、システムを通る血流量が増加する可能性がある（最も厳しい許容限界で最大■%増加する。これは、低流量及び高流量の両設定での流量に適用される）。高流量での流量は、低流量と比較して■%になる。したがって、低流量での流量の潜在的な■%増加は小さいと見なされ、臨床使用における忍容性への影響はごくわずかであると考えられる。また、前世代品から改良された本品について、欧米で実施された市販後臨床試験である ROADSTER 2 試験（以下「海外市販後臨床試験」という。）においても評価されている。海外市販後臨床試験では、CEA 高リスク患者 692 例が登録され、製造販売後の使用実態下での本品の有効性及び安全性が評価された（症例登録は■年■月から■年■月）。逆流に対する忍容性は、前世代品（本臨床試験で 98.6%）及び本品（海外市販後臨床試験で 98.4%）の両方で実証されている。加えて、最大許容限界を下げることによる流量の増加は、より高い逆流性流量が強化された塞栓保護をもたらすので、本品の塞栓保護特性にマイナスの影響を与えない。

したがって、本品の血流量の許容限界が最大■%増加する可能性があるが、血流量の増加による逆行性血流に対する患者の不忍容の発生頻度は低く、臨床的に許容範囲内であると考えられる。また、その他非臨床試験成績を踏まえ、本品と前世代品の塞栓防止性能は同等と判断できる。

総合機構は以下のように考える。

前世代品から本品への改良による主な変更点（表 1）のうち、本品の有効性と安全性に影響を及ぼし得るのは、フロー抵抗が小さくなり逆流血流量が最大■%増加する点及び経頸動脈シースの先端形状の変更である。申請者の説明の通り、血流量の増加により、本品の塞栓防止性能が低下することはなく、逆行性血流に対する患者の忍容性については、前世代品と本品を用いた各臨床試験成績において高い比率（98.6%、98.4%）で同等であることが確認できており、先端形状の変更は後述する通り重篤な動脈解離の低減に繋がることが示唆されている。以上より、総合機構は、前世代品を用いた本臨床試験成績を本品の評価に外挿することは可能と判断した。

(2) 本臨床試験の本邦への外挿性について

総合機構は、以下の理由から、欧米で実施された本臨床試験成績をもって、国内における本品の有効性と安全性を評価することは受入れ可能と判断した。

- 民族的要因（頸動脈分岐の解剖学的位置など）及び医療環境差（治療ガイドラインや使用可能な治療手段など）において、本品の臨床的位置付け及び本臨床試験成績に大きな影響を及ぼすほどの差はないこと。
- 本品を用いた CAS 手技は、既承認品を用いた場合と同等の難易度と考えられ、本品を頸動脈に留置・抜去するために必要となる技術は既存の CEA と同等であることから、国内臨床試験を実施するほどの新規性はないこと。

一方、逆行性血流を利用した塞栓防止デバイスは本品が国内初の導入となり、本品の特徴に応じた治療体制や適応の選択、有害事象への対応も必要となることから、後述する通り、製造販売後安全対策として、医師への適切なトレーニングや使用成績評価等の対応が、国内において本品の有効性と安全性を確保するためには重要と考える。

(3) 本臨床試験デザインの妥当性について

本品は CAS 治療時の脳塞栓を防止するために使用するデバイスであり、周術期脳卒中発生をより低減させる目的にて開発されたが、これを臨床試験で検証することは実現可能性の観点から困難である。一方原理が異なるとはいえ、既存のフィルタ型デバイス等と同じ目的で使用されることから、以下の理由により、本品の有効性と安全性を評価する上で本臨床試験デザインは妥当と総合機構は判断した。

- 本品は従来の CAS の対象とされてきた CEA 高リスク症例を対象としており、本臨床試験においても、CEA 高リスクとされる高位頸部頸動脈狭窄や治療を要する両側頸動脈狭窄等が選択基準として設定されていること。
- CAS における既存のフィルタ型塞栓防止デバイスを用いた臨床試験と同様に、「術後 30 日以内の MAE」を主要評価項目として設定し、その達成基準も既承認フィルタ型塞栓防止デバイスと同一の達成基準を設けていること。

(4) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性について

本品は、事前に設定された主要評価項目に関する達成基準を達成しており、既承認のフィルタ型塞栓防止デバイスを含む類似医療機器の臨床成績と比べても同等の成績であったこと（表 13）から、総合機構は、CAS 治療時における本品の塞栓防止に関する有効性はあると考える。

表 13. 本臨床試験及び既承認品を含む類似医療機器の臨床試験成績一覧

	本臨床試験 ITT 集団	Covidien SpideRx (CREATE) ¹⁰	Boston Scientific Wallstent (BEACH) ¹¹	Covidien Protégé (CREATE) ⁹	Cordis Precise (SAPPHIRE) ¹²
主要評価項目 (術後 30 日以内の MAE)	3.5%	5.6%	6.3%	6.3%	4.8%
術後 30 日以内の死亡	1.4%	2.5%	1.6%	1.9%	1.2%
術後 30 日以内の脳卒中	1.4%	5.0%	4.5%	4.6%	3.6%
術後 30 日以内の心筋梗塞	0.7%	0.6%	1.0%	1.0%	2.4%
重篤な解離	2.1%	報告なし	0.4%	1.2%	報告なし
重篤な創傷/鼠径部血腫	0.7%	報告なし	2.1%	報告なし	報告なし
重篤なアクセス部位合併症	0.7%	1.3%	報告なし	2.6%	5.4%

主要有効性評価項目が未達となった MAE 発現症例（表 8）についても、次の理由から臨床的に許容できると考える。

- ITT 集団のみで認められた死亡 2 例のうち、1 例は糖尿病性ケトアシドーシスであり、もう 1 例は肺炎であったが、適切な術後管理により回避可能であり、類似医療機器の臨床試験成績（1.2~2.5%）と遜色ないこと。
- 脳卒中の発生率は ITT 集団 2 例（1.4%）、登録継続期集団では 1 例（1.3%）であり、点推定値の比較において、代表的な既存の CAS の成績（CREST 試験における CAS 群の全脳卒中 4.1%⁴）よりも良好であること。心筋梗塞 1 例は、非重篤であり、その転帰も良好であること。

なお、上記の通り、本品を使用した経頸動脈 CAS の周術期脳卒中の発生率は、報告されている経大腿動脈 CAS よりも低い傾向が認められることから、本品の開発コンセプトである経大腿動脈 CAS の課題であった周術期脳卒中の低減化は期待できると考える。

MAE は採用される麻酔法の影響を受ける可能性があることから、本品を用いた手技時の麻酔法別の MAE 発現率について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

手技時の麻酔法別の MAE 発現率（表 14）について、局所麻酔又は意識下鎮静では MAE 発現率 2.7%（2/74 例、95%信頼区間 0.33, 9.42%）、全身麻酔では MAE 発現率が 4.5%（3/67 例、95%信頼区間 0.93, 12.53%）であり、点推定値での比較ではあるが、全身麻酔下での手技では MAE 発生率が高かった。全身麻酔下での MAE の内訳は死亡 2 例及び心筋梗塞 2 例（心筋梗塞のうち 1 例は死亡症例と同一）であった。MAE の発現率が低く、発現例数の差は 1 例のみであること及び上記の 95%信頼区間の重複を考慮すると発現率に差はないことを踏まえ、医師は患者ごとに適切な麻酔法を判断するべきと考える。

申請者の説明に対し、総合機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解できるが、本臨床試験の症例数では有意差はないものの、塞栓防止デバイスとして重要な MAE 及びその各事象の発現率は併用する麻酔法により異なる傾向を示す可能

性があると考え。したがって、この旨を使用する医師が十分に理解した上で、本品の使用の可否も含めた患者の治療方針を決定することが重要と考える。本臨床試験の麻酔法別の成績は注意事項等情報にて情報提供した上で、慎重に適応を判断する旨をトレーニング等により使用者に周知徹底することが必要と判断した。

表 14. 麻酔法別の MAE 発現率

主要有害事象	局所麻酔 (N=74)	全身麻酔 (N=67)
MAE	2 (2.7%)	3 (4.5%)
脳卒中	2 (2.7%)	0 (0.0%)
死亡	0 (0.0%)	2 (3.0%)
心筋梗塞	0 (0.0%)	2 (3.0%)

また、副次評価項目として設定された急性期機器成功、技術的成功及び手技成功率（ITT 集団：99.3%、99.3%、95.7%、登録継続期集団：100.0%、100.0%、96.2%）は良好であり、全死亡、全脳卒中、同側脳卒中の発現割合（ITT 集団：1.4%、1.4%、1.4%、登録継続期集団：0.0%、1.3%、1.3%）も低いことから、本品を用いた手技成績には特段の懸念はないと考える。

2) 安全性について

本品は、CEA 高リスク症例に対する経頸動脈ステント留置術に使用する塞栓防止デバイスであることから、主要評価項目の MAE 以外の重篤な有害事象については、頸動脈直接アクセスに伴う動脈解離、CAS において発生頻度の高いアクセス部位合併症及び低血圧について評価する必要があると考える。

申請者は、本臨床試験において重篤な有害事象とされた動脈解離について以下のように説明した。

動脈解離は本品を用いた手技による合併症であるが、トレーニング及び製品の改良により回避可能であると考え。トレーニングには、解離を含む合併症を回避するための推奨事項及び合併症が発生した場合のトラブルシューティングが含まれている。本臨床試験成績を踏まえ、ガイドワイヤ本体の剛性を高め、本品の経頸動脈シースの血管内への挿入と送達を容易にすると共に、経頸動脈シース先端部に角度をつける改良を行った（表 1）。結果として、海外市販後臨床試験で動脈解離の発現率は 1.3%まで減少したことから、許容可能であると考えている。

申請者の説明に対し、総合機構は、ITT 集団 4 例（2.8%）、登録継続期集団 1 例（1.3%）に生じた重篤又は手技中止に至る動脈解離のうち 3 例では CEA を含めた外科的処置を要したが、その転帰は良好であったことを踏まえると、動脈解離及びそれが発生した際のリスク低減化には、本品に伴う合併症に関するトレーニング及び注意喚起を徹底するとともに、動脈解離が生じた際に適切な対応が可能となるよう CEA に準じた外科的処置が可能な医師又はチームにより本品を用いた治療が行われることが重要と考える。

また、本臨床試験で認められた本品に関連する他の有害事象については、以下の理由から許容

可能と総合機構は判断した。

- 経大腿動脈 CAS では生じない頸部及び大腿静脈のアクセス部位合併症が ITT 集団において合計 15 例（10.6%）に認められたが、追加治療を要した合併症は術後創血腫 1 例（0.7%）のみで、他は追加治療を要しない滲出性出血、限局性術後創血腫及び大腿静脈アクセス部位血腫であった。登録継続期集団ではアクセス部位合併症は合計 10 例（12.8%）認められ、追加治療を要する合併症は術後創血腫 4 例（5.1%）であった。そのうち、2 例が輸血、2 例が外科的治療を要したが、転帰は良好であった。アクセス部位は既存の塞栓防止デバイスとは異なるが、本品特有の事象は認められず、表 13 の通り、重篤なアクセス部位合併症の発生率も類似医療機器と大きな差異は認められないこと。
- 治療を要する重篤な低血圧は ITT 集団のみで 4 例（2.8%）認められ、うち 3 例が手技関連とされた。いずれも治療により数日で軽快した。低血圧は、CAS の一般的なリスクとして認知されており、既存品「頸動脈用プリサイス（承認番号：21900BZX00781000）」の再審査報告書¹³で報告された重篤な低血圧の発生率（9.3%）よりも低値であること。
- その他の重篤な有害事象については、本品特有の事象は認められず、一般的な CAS と比較して特段発生率の高い事象も認められないこと。

以上から、総合機構は、本臨床試験から示された本品の有効性と安全性は、本品と同じ目的で CAS に併用される既存品と比べても遜色ないと考える。また、本品を有効かつ安全に国内導入するためには、塞栓防止の原理やアクセス部位など、既存品とは異なる本品の特徴に応じた市販後安全対策が重要と考える。「(6) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について」で後述するように、本品に適した患者選択や有害事象に対応できる体制の構築など、本品の適正使用及びリスク低減化措置を実施することで、CAS 治療時の塞栓防止デバイスの選択肢の 1 つとして、本品を臨床現場に提供する意義はありと、専門協議での議論を踏まえ、総合機構は判断した。

(5) 本品の臨床的位置付け及び使用目的について

申請者は、本品の臨床的位置付けと使用目的について以下のとおり説明した。

本品の塞栓防止デバイスとしての機序の本質である逆行性血流は、新しい概念ではなく、Parodi 法による近位部の保護とプラーク塞栓を最小限に抑えるための逆行性血流は本邦でも実施されてきた^{14,15,16}。したがって、本品は、既承認品と意図される患者集団は同様であることから CAS の手技選択肢の一つであり、経頸動脈アプローチにより CEA の困難な症例の他、経大腿動脈 CAS の困難な症例にも使用できる。

また本臨床試験において米国 FDA に承認された 5 つの頸動脈用ステントと併用された（表 15）ことから、本品と併用する頸動脈用ステントを限定する必要は無いと考える。

表 15. 本臨床試験で併用されたステント別の成績

	Acculink	Xact	Wallstent*	Precise* ProRx	Protégé*	不明
症例数	17	45	36	34	7	2
MAE (95%信頼区間)	1 (5.89%) (0.15-28.69)	2 (4.45%) (0.54-15.15)	2 (5.56%) (0.68-18.66)	0 (0.00%) (0-10.28)	0 (0.00%) (0-40.96)	0 (0.00%) (0-84.19)
急性期機器成功率	100%	100%	100%	100%	100%	50%
技術的成功率	100%	100%	100%	100%	100%	50%
手技成功 (95%信頼区間)	94.12% (71.31-99.85)	95.56% (84.85-99.46)	94.45% (81.34-99.32)	100% (89.72-100.00)	100% (59.04-100.00)	50% (1.26-98.74)

*本邦既承認品： Wallstent（「頸動脈用ウォールステント モノレール」(承認番号 22200BZX00138000)）
Precise ProRx（「頸動脈用プリサイズ」(承認番号 21900BZX00781000)）
Protégé（「PROTEGE 頸動脈ステントセット」(承認番号 22400BZX00175000)）

総合機構は、本品の臨床的位置付けについては、次のように考える。

Cochrane のシステマティックレビュー¹⁷で、症候性病変に対する CAS は、CEA と比較し周術期の死亡及び脳卒中が多いと報告されていることから、現在、CAS は CEA 高リスク患者が対象とされている。また、CEA と CAS を直接比較した CREST 試験⁴において、双方の治療成績は同等であったものの、CEA では心筋梗塞及び脳神経麻痺、CAS では脳卒中のリスクが高いことが示されたことから、CEA 高リスク患者における CEA と CAS の選択については、個々の患者の状態を踏まえた双方のリスク・ベネフィットを考慮して決定されている。

本品は、従来の経大腿動脈 CAS の課題であった周術期脳卒中軽減を目的に開発された。本臨床試験では経大腿動脈 CAS との比較検証はされていないが、本品を併用した CAS 成績が経大腿動脈 CAS と同等であることは確認されており（表 13）、経大腿動脈 CAS の文献報告を踏まえると本品の開発コンセプトである脳卒中の低減傾向も示唆されている¹⁸。したがって、本品の臨床的位置付けは、既存の経大腿動脈 CAS と同様に CEA ハイリスク症例を対象とし、脳梗塞の低減化が期待できるなど既存品とは異なる特徴を有する頸動脈狭窄症治療における塞栓防止デバイスの選択肢の 1 つとし、CEA、経大腿動脈 CAS 及び本品を用いた経頸動脈 CAS のそれぞれのリスク・ベネフィットを勘案した上で治療方針を決定することが適切と、総合機構は専門協議での議論を踏まえ判断した。

本品に併用可能な頸動脈用ステントの種類を制限しないとする申請者の考えについては、ステントの種類により本品の脳塞栓防止性能に影響を及ぼすことは想定されず、本品のシースを介して留置可能なステントであれば、特に制限する必要はないことから、妥当と考える。ただし、既承認の頸動脈用ステントと本品との併用の可否については、それぞれの承認内容に準じて判断する必要があると考える。

以上を踏まえ、本品の「使用目的又は効果」は記載整備した上で、次のとおりとした。

【使用目的又は効果】

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

(6) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について

本品の対象となる頸動脈狭窄症に対する既存療法である CEA 及び経大腿動脈 CAS は、国内実績も十分あり、確立した治療方法である。本品は、CEA 高リスクの頸動脈狭窄症へのステント留置術に併用する新しい塞栓防止デバイスであり、周術期脳卒中を低減できる可能性は示唆されているが、治療成績への麻酔法の影響や頸動脈解離への対応など、本品を安全に使用するための留意事項もある。したがって、本品を有効かつ安全に国内に導入するためには、CEA、経大腿動脈 CAS に十分な治療経験のある医師を含む医療チームが、本品の有効性と安全性並びにこれらの手技を十分に理解・習得した上で、緊急的 CEA も含めた外科的・内科的対応が可能な医療機関において、本品を用いる必要があると考える。

本品の実施医基準及び施設基準を含めた適正使用指針（表 16）については、関連学会（日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会、日本血管外科学会）により検討されており、申請者が実施する本品のトレーニングプログラムは表 17 のとおりである。

表 16. 適正使用指針案の骨子

項目	内容
術者要件	以下の両経験を有する医師 1 名が双方を兼ねることは可能であるが、本品のトレーニングを受講した、以下の医師が共同して実施する。 ➤ CEA の経験を 5 例以上有する脳神経外科専門医又は心臓血管外科専門医、または、外科専門医かつ脈管専門医 ➤ CAS の経験を 10 例以上有する CAS 実施医
施設要件	・ 頸動脈の外科的処置及び CAS が同時に実施可能な環境と体制が整備されていること。 ・ 清潔操作が可能な血管造影室または手術室に血管撮影装置を備えていること。実施医に加えて麻酔医、メディカルスタッフ等の協力を要すること。

表 17. 製品トレーニング概要

項目	内容
座学	
使用方法	本品を用いた手技前準備から手技終了までの説明を行う。
経頸動脈血管形成術	本品を用いた経頸動脈 CAS プログラムの開発の経緯
合併症の回避	トラブルシューティング
ハンズオン	
ハンズオン	血管モデルを用いた一連の手技操作 ・ 血管露出手技 ・ 超音波操作 ・ 逆行性血流条件におけるステント留置

申請者が提示したトレーニング計画は、座学及びハンズオンなどのトレーニング内容が充足しており、CEA の経験症例数に依らず受講を必須としていることから、総合機構は妥当と判断した。

現在、CAS については関連 11 学会承認「頸動脈ステント留置術実施基準」¹⁹⁾において実施医基準及び施設基準が規定されている。本品を用いた経頸動脈 CAS を実施する医師または医療チームには、CAS の技術に加えて、総頸動脈の露出や血管縫合、動脈解離等の有害事象に対応可能な CEA を含む外科的技術を有することが必須と考える。提出された本品に関する実施医基準及び施設基準は、これを満たす内容となっていることから、総合機構は専門協議での議論も踏まえ妥当と判断した。

関連学会と連携した上で、術者及び施設要件を含めた適正使用指針の策定に協力し、当該事項の遵守のために実施医へのトレーニング機会の提供等の必要な対策を講ずるとした申請者の方針は受入れ可能であり、総合機構はこれを承認条件 1 及び 2 として付すことが妥当と判断した。

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

<提出された資料の概略>

申請者は、本品の本邦市販後使用実態下における有効性及び安全性の評価を行うため、本臨床試験と同様に観察期間 30 日として、MAE 発現率、手技成功及び重篤な動脈解離を評価する使用成績調査の計画案が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、次の理由から、本品の製造販売後調査を実施する必要があると考える。

- 国内における本品の使用実績はないことから、本邦での使用成績を速やかに臨床現場に提供することで、本品の適正使用を支援する必要があること。
- 設定された製販後安全対策の充足性を確認し、必要に応じて追加の措置を講じる必要があること。

申請者が提示した調査計画については、塞栓防止デバイスとして重要な MAE 及び本品の手技上懸念される合併症である動脈解離を一定の確度で収集可能な設定となっているため、受入れ可能と判断した。調査項目については、重点調査項目として、「MAE 発現率」、「動脈解離の発現率」及び「手技成功」、その他の調査項目として、「アクセス部位合併症」、「脳神経損傷」を設定することを申請者へ指示し、申請者はこれを了承した（表 18）。

表 18. 使用成績調査の計画概要

調査の目的	本申請品目の製造販売後の使用実態下での品質、安全性及び有効性に関する情報の検出又は確認
目標症例数	解析対象症例数 140 例（連続調査）
症例数 設定根拠	本臨床試験における MAE、動脈解離及び手技成功未達の発現率 8.5%のうち、最も発現率の低かった重篤な動脈解離の発現率（2.1%）を考慮し、95%以上の確率で少なくとも 1 例検出できる程度の症例数として 140 例とした。
調査期間	承認日より 3 年 （登録期間 18 か月、観察期間 30 日、準備・解析期間 17 か月）
重点調査項目	- MAE の発現率 - 動脈解離の発現率 - 手技成功
その他の 調査項目	- 患者背景 - 病変背景 - 手技情報（麻酔法を含む） - 不具合・有害事象

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

<提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、上述のへ項の<総合機構における審査の概要>に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

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

<適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、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、総合機構は、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと判断した。

4. 総合評価

本品は、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中における脳塞栓防止を目的として、頸動脈ステントと併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) 本品の有効性及び安全性、(2) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論も踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

本臨床試験により、CEA 高リスク患者を対象とした経頸動脈 CAS における脳塞栓防止デバイ

スとしての本品の有効性及び安全性が評価された。本臨床試験の主要評価項目「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%であり、事前に設定した達成基準を満たし、本品の有効性が確認された。また、従来の経大腿動脈 CAS の臨床試験成績を踏まえると、本品の開発コンセプトである CAS における脳卒中発生率の改善は期待できることが示唆された。

本臨床試験において重篤又は手技中止に至る動脈解離が 2.8%認められたが、CEA を含めた外科的処置により転帰は良好であり、トレーニングや本品への改良により、そのリスクは低減できることが確認された。その他の重篤な有害事象についても、本品特有の事象は認められず、従来の経大腿動脈 CAS と比べても発生率等に特段の問題は認められなかったことから、本品の安全性は臨床上許容可能と判断した。

以上より、本品を使用した経頸動脈 CAS のリスク・ベネフィットバランスは、従来の経大腿動脈 CAS と概ね同等であり、本品を加えることで頸動脈狭窄症患者に対する治療選択肢が増えることに臨床的意義はあり、本品の有用性はあると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

本品を用いた経頸動脈 CAS の有効性と安全性は、すでに国内で確立している経大腿動脈 CAS と大きな差はないが、アクセス部位の違いに起因する有害事象や本治療に必要な技術への対応が重要と考える。CEA 高リスクの頸動脈狭窄症に対する新しい治療選択肢となる本品を有効かつ安全に国内に導入するためには、①CEA、経大腿動脈 CAS の治療経験が十分な医師または医療チームが、トレーニング・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た上で、既存療法も考慮して本品に適した対象患者を判断すること、②CAS の十分な治療経験・技術を有することに加え、本品を用いた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た治療が実施されること、が必要と判断した（承認条件 1 及び 2）。

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するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが必要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は 3 年（登録期間 18 か月、観察期間 30 日、準備・解析期間 17 か月）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<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。

本品は、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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は3年とすることが妥当と判断した。

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。

以上

引用文献

- ¹ 脳卒中治療ガイドライン 2021
- ² Brott et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *Circulation*. 2011; 124(4):489-532.
- ³ Yadav et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-1501
- ⁴ Vilain KR et al, Costs and Cost-Effectiveness of Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Patients at Standard Surgical Risk : Results From the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2012;43(9):2408-2416.
- ⁵ Parodi JC et al: "Seat belt and air bag" technique for cerebral protection during carotid stenting. *J Endovasc Ther*. 2002;9(1):20-4
- ⁶ Criado et al. Transcervical carotid stenting with internal carotid artery flow reversal: Feasibility and preliminary results. *J Vasc Surg* 2004;40(3):476-483.
- ⁷ Rapp JH et al. Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death. *J Vasc Surg*. 2000;32(1):68-76.
- ⁸ Rapp JH et al. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli <100 microm in Size. *Stroke*. 2003;34(8):1976-1980.
- ⁹ US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (P060001). 2007
- ¹⁰ Safian RD et al. Protected carotid stenting in high-risk patients: results of the SpiderRX arm of the carotid revascularization with ev3 arterial technology evolution trial. *J Interv Cardiol*. 2010;23(5):491-498.
- ¹¹ Boston Scientific Corp. Carotid WALLSTENT IFU. 2015
- ¹² US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (P030047). 2006
- ¹³ 頸動脈用プリサイズ再審査報告書（承認番号 21900BZX00781000）
- ¹⁴ Imai K et al. Emergency carotid artery stent placement in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):1249-1258.
- ¹⁵ 中川修宏ら. Proximal protection と distal filter protection を併用した頸動脈ステント留置術. *脳卒中の外科*. 2013;41(3):191-196.
- ¹⁶ Imai K et al. Successful stenting seven days after atherothrombotic occlusion of the intracranial internal carotid artery. *J Endovasc Ther*. 2006;13(2):254-259.
- ¹⁷ Müller MD et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2).
- ¹⁸ Schermerhorn ML et al. Association of Transcarotid Artery Revascularization vs Transfemoral Carotid Artery Stenting With Stroke or Death Among Patients With Carotid Artery Stenosis. *JAMA*. 2019;322(23):2313-2322.
- ¹⁹ 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）