再審査報告書

平成 26 年 7 月 28 日
医薬品医療機器総合機構

類別	機械器具（7） 内臓機能代用器
一般的名称	頸動脈用ステント
販売名	頸動脈用プリサイス
申請者名	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
承認の使用目的、効能又は効果	経皮経管的に頸部頸動脈（総頸動脈、内頸動脈）の狭窄部位に挿入・留置することにより血管内腔を拡張・維持する。 対象患者：外科的治療（頸動脈内膜剥離術（CEA））が困難で、且つ以下の基準を満たす標的血管径が 5～9mm である患者 ●神経症状（一過性脳虚血発作又は脳卒中）を伴い、超音波検査又は血管造影検査によって、総頸動脈又は内頸動脈に 50％以上のアテローム性狭窄が認められる患者 ●神経症状を伴わないが、超音波検査又は血管造影検査によって、総頸動脈又は内頸動脈に 80％以上のアテローム性狭窄が認められる患者
承認年月日 承認事項一部変更年月日	平成 19 年 9 月 28 日 平成 21 年 8 月 25 日　RX タイプのデリバリーシステムの追加
再審査期間	3 年

１．市販後調査全般

頸動脈用プリサイス（以下「本品」という。）は、狭窄している頸動脈内に留置するニチノール製自己拡張ステントと、狭窄部位にステントを送達するデリバリーシステムから構成される。

本品の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発生状況、安全性及び有効性等を確認することを目的として、連続調査方式により平成 20 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日まで症例登録が行われ、66 施設から 836 例が登録された。観察期間は術後 1 年間と設定され、使用成績調査は平成 22 年 3 月 31 日まで実施された。

なお、本使用成績調査は同時承認された中心循環系塞栓捕捉カテーテル「アンジオガード」（承認番号：21900BZX00782000）と共に実施された。

２． 使用成績調査の概要

(1)患者背景

収集された836例全てが手技後30日の安全性評価対象とされた。性別では男性732例(87.6%)、女性 104 例（12.4%）であった。平均年齢は 72.3±7.4 歳（最高 89 歳、最低 16 歳）で、16 歳の症例は外傷後の総頸動脈狭窄症であった。頸動脈内膜剥離術（以下「CEA」という。）ハイリスク要因には 821 例（98.2%）が該当し、詳細は表 1 のとおりであった。手技前の神経症状については、症候性 487 例（58.3%）、無症候性 349 例（41.7%）であり、手技前神経症状別の狭窄率（超音波検査又は血管内造影）は、症候性で 50%以上の狭窄が 486 例（全体の 58.1%）、無症候性で 80%以上の狭窄が 317 例（全体の 37.9%）であった。狭窄部血管径の平均は 1.3±0.8 mm、病変長の平均は 21.5±10.1 mm であった。なお、手技後 1 年の安全性評価対象は、本品留置から 335 日以上経過した症例（755 例）と、335 日未満であるが有害事象・再狭窄がある症例（41 例）を加えた 796 例とした。

表 1　CEA ハイリスク及び神経症状別患者背景

患者背景		例数	構成比（%）
全体		836	100.0
CEA ハイリスク要因	該当	821	98.2
	非該当	15	1.8
米国臨床試験 SAPPHIRE における CEA ハイリスク要因	うっ血性心不全（クラス III/IV）又は重度左室機能不全	34	4.1
	不安定狭心症（CCS クラス II/IV）	37	4.4
	開胸術及び頸動脈血行再建術を要する重度心疾患	23	2.8
	6 週間以内の開胸術	4	0.5
	4 週間以内の心筋梗塞	5	0.6
	重度肺疾患	17	2.0
	対側の頸動脈狭窄	82	9.8
	対側の喉頭麻痺	2	0.2
	放射線治療後	23	2.8
	CEA 後の再狭窄	14	1.7
	高位内頸動脈病変又は鎖骨下総頸動脈病変	211	25.2
	重度縦列病変	29	3.5
	負荷試験心電図異常	10	1.2
	年齢 80 歳超	109	13.0
その他の CEA ハイリスク要因（JR-NET* より抜粋）	高度肥満	11	1.3
	閉塞性動脈硬化	103	12.3
	重度高血圧	22	2.6
	高齢（70 歳以上）	589	70.5
	7 日以内の神経症状	33	3.9

	広範な脳虚血		28	3.3
	24 時間以内の一過性脳虚血発作（TIA）		12	1.4
	繰り返す TIA		60	7.2
	狭心症		165	19.7
	うっ血性心不全		15	1.8
	その他		85	10.2
手技前神経症状別の狭窄率（超音波検査または血管造影検査）	症候性		487	58.3
	狭窄率	50%以上	486	58.1
		50%未満	1	0.1
	無症候性		349	41.7
	狭窄率	80%以上	317	37.9
		80%未満	32	3.8

*****JR-NET : Japanese Registry of Neuroendvascular Therapy 日本国内の脳神経血管内治療に関する登録研究

(2)安全性

本品が使用された 1 年累計 796 例におけるデバイスとの関連を問わない重篤な有害事象は、129 例（16.2%）157 件であり、死亡は 24 例、そのうちデバイスとの因果関係が否定できない死亡が 1 例であり、過灌流症候群疑いおよび脳卒中が原因と判断された。

本品との関連性が否定できない不具合の発生は、表 2 のとおりである。

表 2　本品との関連性が否定できない不具合の発生状況

	30 日以内	31 日以降	累計
安全性評価対象症例数	836	796*	796
不具合の発生症例数	125	11	134
不具合の発現件数	158	11	169
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
脳卒中	23（2.8）	4（0.5）	27（3.4）
過灌流症候群	11（1.3）	—	11（1.4）
過灌流症候群の疑い	4（0.5）	—	4（0.5）
過灌流現象	1（0.1）	—	1（0.1）
TIA	6（0.7）	1（0.1）	7（0.9）
無症候性脳梗塞	1（0.1）	—	1（0.1）
ステント血栓症	7（0.8）	1（0.1）	8（1.0）
TLR	2（0.2）	5（0.6）	7（0.9）
プラークシフト	2（0.2）	—	2（0.3）
プロトルージョン	2（0.2）	—	2（0.3）
血管攣縮	1（0.1）	—	1（0.1）
重度低血圧	78（9.3）	—	78（9.8）
徐脈／不全収縮	17（2.0）	—	17（2.1）
挿入困難	1（0.1）	—	1（0.1）

*31 日以降の 796 症例には 30 日以内の有害事象・再狭窄症例を含む

本品との関連性が否定できない不具合のうち重篤な有害事象は、脳卒中 26 例 28 件、ステント血栓症 2 例 2 件、プロトルージョン 1 例 1 件であった。

脳卒中は 27 例 29 件発生し、治療側 26 例 28 件（メジャー 8 例 9 件、マイナー 18 例 19 件）、非治療側 1 例 1 件（メジャー）であり、処置として開頭血腫摘出 1 例 1 件、2 日後再度頸動脈ステント留置術（CAS） 1 例 1 件の他、薬物療法等が行われた。脳卒中 27 例 29 件中 5 例 5 件が過灌流症候群に伴う脳出血、1 例 1 件は過灌流症候群疑いに伴う脳出血、2 例 2 件がステント血栓症

に伴う脳梗塞であった。過灌流症候群は 11 例（1.4%）11 件、ステント血栓症は 8 例（1.0%）8 件であった。

有害事象の発生時期は、術日が 118 件（70.2%）、手技後 1 日が 15 件（8.9%）で、手技後 1 週間以内に計 150 件（89.3%）が発現した。

また、本品の承認申請時に添付資料として提出された SAPPHIRE Study との主な有害事象、MAE の発現状況の比較は表 3 及び表 4 のとおりであった。なお、本調査の評価対象は本品及び「アンジオガード」が併用された 734 例から、SAPPHIRE Study の選択基準及び除外基準をもとに 78 例を除外した 656 例とした。また、そのうち手技後 1 年の情報が得られたのは 624 例であった。

表 3　手技後 30 日以内の主な有害事象の発生率

項目	SAPPHIRE Study				本調査（n=656）	
	無作為化ステント群（n=167）		ステントレジストリ群（n=406）			
	発現例数	発現率	発現例数	発現率	発現例数	発現率
MAE	8	4.8%	28	6.9%	48	7.3%
死亡	2	1.2%	9	2.2%	2	0.3%
心筋梗塞	4	2.4%	7	1.7%	1	0.2%
脳卒中	6	3.6%	20	4.9%	46	7.0%
メジャー（同側）	1	0.6%	10	2.5%	7	1.1%
メジャー（非同側）	1	0.6%	2	0.5%	4	0.6%
マイナー（同側）	4	2.4%	7	1.7%	32	4.9%
マイナー（非同側）	1	0.6%	2	0.5%	3	0.5%
TIA	6	3.6%	22	5.4%	25	3.8%
ステント血栓症	0	0.0%	3	0.7%	6	0.9%
重大な出血	15	9.0%	52	12.8%	1	0.2%
重度低血圧	29	17.4%	61	15.0%	64	9.8%
徐脈／不全収縮	14	8.4%	13	3.2%	15	2.3%
過灌流症候群	—	—	—	—	7	1.1%
過灌流症候群疑い	—	—	—	—	3	0.5%

表 4　手技後 1 年　累計　主な有害事象発現率

項目	SAPPHIRE Study				本調査（n=624）	
	無作為化ステント群（n=167）		ステントレジストリ群（n=406）			
	発現例数	発現率	発現例数	発現率	発現例数	発現率
MAE	20	12.0%	64	15.8%	68	10.9%
31-360 日の非神経学的死亡を除く MAE	10	6.0%	42	10.3%	53	8.7%
30 日 MI、31-360 日非神経学的死亡を除く MAE	9	5.4%	38	9.4%	52	8.5%
死亡	12	7.2%	41	10.1%	18	2.9%
30 日以内の全死亡	2	1.2%	9	2.2%	2	0.3%
31-360 日の神経学的死亡	0	0.0%	10	2.5%	1	0.2%
31-360 日の非神経学的死亡	10	6.0%	22	5.4%	15	2.4%
心筋梗塞	5	3.0%	11	2.7%	1	0.2%
脳卒中	10	6.0%	37	9.1%	56	9.0%
メジャー（同側）	1	0.6%	15	3.7%	10	1.6%
メジャー（非同側）	1	0.6%	5	1.2%	4	0.6%

マイナー（同側）	6	3.6%	16	3.9%	36	5.8%
マイナー（非同側）	3	1.8%	4	1.0%	7	1.1%
TIA	11	6.6%	28	6.9%	26	4.2%
TLR	1	0.6%	3	0.7%	6	1.0%
ステント血栓症	0	0.0%	3	0.7%	7	1.1%
重大な出血	15	9.0%	52	12.8%	1	0.2%
重度な低血圧	29	17.4%	61	15.0%	64	10.3%
徐脈／不全収縮	14	8.4%	13	3.2%	15	2.4%
1 年後狭窄率が 50%以上	19/122	15.6%	52/282	18.4%	29/504	5.8%

機構は、手技後 30 日以内の脳卒中発生割合について、SAPPHIRE Study（無作為化ステント群 3.6%、ステントレジストリ群 4.9%）に比べ本調査（7.0%）の方が高い結果を示していることに関し、申請者に説明を求めた。申請者は、症候性の患者の比率が、SAPPHIRE Study（無作為化ステント群 30.1%、ステントレジストリ群 30.6%）に比べ本調査（58.1%）の方が高いことが原因であると説明した。

以上の結果から安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3)有効性

有効性の評価は、①ステント留置成功（術直後の残存狭窄率が 30%未満であること）、②手技的成功（術直後の残存狭窄が 30%未満で、退院までに MAE が発生しないこと）、③再狭窄の有無（術後 1 年経過観察での狭窄率が 50%以上の場合を再狭窄「有」とする）について実施された。

ステント留置成功及び手技成功の対象症例は、適応範囲内の症例を対象に本品と「アンジオガード」を併用した 656 例とした。再狭窄の対象症例は、本品の留置に成功した症例（術日残存狭窄率 30%未満）で、1 年後検査日が手技後 335 日以上経過した症例及び 335 日未満であっても再狭窄がみられた症例の 634 例とした。

ステント留置成功かつ退院まで MAE（機器との関連を問わない）がない症例は 88.6%（581/656 例）であり、再狭窄は 32 例（5.0%）であった。再狭窄の因子として「性別」「使用対象血管」「狭窄の原因」について有意差がみられた。性別では「女性」の再狭窄率が高く、女性が CAS 再狭窄の危険因子と挙げている文献[i]もある。使用対象血管で「総頸動脈」、狭窄の原因で「放射線治療」で再狭窄率が高く、これは咽頭癌・喉頭癌等で放射線治療が行われたことによる総頸動脈への影響と考えられた。

機構は、以上の結果から有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(4)特別な背景を有する患者

年齢層別の脳卒中発生率では高齢者（65 歳以上）について特に有意差は見られなかった（p=0.7749）。

３． 不具合及び感染症

重篤な不具合として 41 例 62 件（使用成績調査が 36 件、自発報告が 26 件）が報告された。脳卒中は 37 件発生した。過灌流症候群は 8 件、ステント内血栓 6 件、低血圧 3 件、出血 2 件、血管攣縮 1 件はいずれも脳卒中と併発した。

４．研究報告

本品について、承認後から現時点までに特に安全性・有効性について問題となる研究報告はなかった。

５．重大な措置、海外からの情報

本品は、再審査申請の時点において米国、EU 諸国で販売されている。承認後から現時点において海外における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。また、本邦においても承認後から現時点までに製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

６．承認条件

本品の承認時に 2 項目の承認条件が付されている。

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。

申請者は承認条件の履行状況について、以下のように説明した。

1）承認条件 1 について

医師研修プログラムについて関連学会と協働し、学会が定めた CAS 実施基準に則り、J-CASES（Japan-Carotid Stent Education System：CAS 実施基準内の研修プログラム）に基づき、適正かつ安全に使用されるよう以下の研修プログラム策定し実施した。また、CAS 基準に関わる学会資格/基礎経験申告書を用いて学会資格（学会のカテーテル治療専門医又は認定医）、基礎経験（過去の脳血管造影の経験数、CAS 経験数、冠動脈ステント留置術経験数、末梢血管ステント留置術経験数、過去の術者としての CAS 経験数）を調査し、この申告書提出をもって、オンライン座学の申込みとした。

・オンライン座学

・REC（Regional Education Center）：経験 10 症例未満の医師が対象。シミュレータートレーニング、ビデオ学習、指定研修施設にて CAS 症例 2 例の見学、指導医とともに 2 例の CAS を術者として経験

・REC イベント：シミュレータートレーニング、ハンズオントレーニング、指導医による講演

・血管内治療スタッフの教育

2）承認条件 2 について

CAS 実施施設調査確認表を用いて、各医療機関における設備機器（適切な血管造影装置の有無）、手術実績（血管内治療年間 20 例以上の有無及び例数）、医師の所属（指導医又は実施医・実施医候補の所属の有無または出張の有無）、院内協力体制（常時脳卒中治療医の迅速な対応の有無及び医師名、循環器科医師の迅速な対応の有無）について確認を行い、その確認結果を製品出荷時の判定基準とした。

機構は申請者の説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保のために今後も適切な施設基準の下で、本品の操作に際し十分な知識・経験を有した術者のみが使用することが望ましいと考える。したがって、承認条件については引き続き適切に対応することが適切であると機構は判断した。

７．総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

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。

---

[i] 頸動脈ステント留置術 監修 滝和郎、編集 中原一郎 メジカルビュー社（2008 年）

Younis GA,Gupta K,et al.:Predictor of carotid stent restenosis.Catheter Cardiovasc Intev,69:673-682,2007.

Lal BK,Kaperonis EA,et al.:Pattern of in-stent restenosis after carotid artery stenting:classification and implication for long-term outcome.J Vasc Surg,46:833-840,2007.

Pache,J,Kastrati A,et al.:Intracoronary stenting and angiographic results:strut thickness effect on restenosis outcome(ISAR-STEREO-2)trial.Am Coll Cardiol,41:1283-1288,2003.