

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（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	アンジオガード
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	本品は、経皮的に血管内に挿入し、病変部の遠位側に一時的に留置することにより頸動脈のステント留置術中の血栓等の塞栓物質を捕捉・除去する遠位塞栓防止用デバイスである。
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 4 月 27 日 PTFE コーティング原材料の変更 平成 22 年 4 月 2 日 販売名を「アンジオガード XP」から変更。 RX タイプの追加 X 線造影マーカーの寸法規格の変更 (再審査期間終了後) 平成 22 年 12 月 2 日 マーカー接着剤の原材料の追加
再 審 査 期 間	3 年

1. 市販後調査全般

アンジオガード（以下「本品」という。）は、頸動脈へのステント留置術中に飛散する血栓等の塞栓物質を捕捉・除去するために使用するポリウレタン製のフィルターをもつ遠位塞栓防止用デバイスである。

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 739 例が登録された。観察期間は術後 1 年間と設定され、本調査は平成 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頸動脈用ステント「頸動脈用プリサイス」（承認番号：21900BZX00781000）と共に実施された。

再審査期間中において、ワイヤーに使用されている PTFE コーティングの変更を目的とした承認事項一部変更（平成 21 年 4 月 27 日承認）、およびラピッドエクスチェンジタイプのデリバリシステムの追加を目的とした承認事項一部変更（平成 22 年 4 月 2 日承認）が行われている。

2. 使用成績調査の概要

(1)患者背景

収集された 739 例全てが安全性評価対象とされた。男女別では男性 645 例（87.3%）、女性 94 例（12.7%）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 725 例（98.1%）が該当し、詳細は表 1 のとおりであった。手技前の神経症状では、症候性 417 例（56.4%）、無症候性 322 例（43.6%）であり、手技前神経症状別の狭窄率は、症候性で 50%以上が 416 例（全体の 56.3%）、無症候性で 80%以上が 292 例（全体の 39.5%）であった。狭窄部血管径の平均は 1.3±0.7 mm、病変長の平均は 21.6±10.3 mm であった。

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		739	100.0
CEA ハイリスク要因	該当	725	98.1
	非該当	14	1.9
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	30	4.1
	不安定狭心症（CCS クラス II/IV）	33	4.5
	開胸術及び頸動脈血行再建術を要する重度心疾患	20	2.7
	6 週間以内の開胸術	4	0.5
	4 週間以内の心筋梗塞	5	0.7
	重度肺疾患	16	2.2
	対側の頸動脈狭窄	76	10.3
	対側の喉頭麻痺	2	0.3
	放射線治療後	19	2.6
	CEA 後の再狭窄	16	2.2
	高位内頸動脈病変又は鎖骨下総頸動脈病変	184	24.9
	重度縦列病変	26	3.5
	負荷試験心電図異常	8	1.1
	年齢 80 歳超	93	12.6
その他の CEA ハイ リ ス ク 要 因 （JR-NET* より 抜 粋）	高度肥満	11	1.5
	閉塞性動脈硬化	87	11.8
	重度高血圧	20	2.7
	高齢（70 歳以上）	514	70.0
	7 日以内の神経症状	27	3.7

	広範な脳虚血		20	2.7
	24 時間以内の一過性脳虚血発作 (TIA)		8	1.1
	繰り返す TIA		53	7.2
	狭心症		153	20.7
	うっ血性心不全		14	1.9
	その他		76	10.3
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		417	56.4
	狭窄率	50%以上	416	56.3
		50%未満	1	0.1
	無症候性		322	43.6
	狭窄率	80%以上	292	39.5
		80%未満	30	4.1

*JR-NET : Japanese Registry of Neuroendovascular 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 739 例における、デバイスとの関連を問わない手技後 30 日までに発現した重篤な有害事象は、79 例（10.7%）99 件であった。死亡は 2 例認められたが、いずれも肺炎によるものであり、本品との因果関係は否定された。

本品との関連性が否定できない不具合の発現は 102 例（13.8%）120 件であり、詳細は表 2 のとおりである。医療機器不具合以外の事象の発現時期は、手技日 96/101 件（95.0%）、手技後 1 日 4/101 件（4.0%）であり、手技後 3 日以降は見られなかった。

表 2 不具合発現状況一覧

時期	使用成績調査
	使用成績調査の累計
調査症例数	739
不具合の発現症例数	102
不具合の発現件数	120
不具合の発現率 (%)	13.8
不具合の種類	例数 (%)
脳卒中	30 (4.1)
TIA	22 (3.0)
No flow	41 (5.5)
血管攣縮	6 (0.8)
無症候性脳梗塞	1 (0.1)
通過困難	9 (1.2)
回収困難	4 (0.5)
破損	4 (0.5)
抜去困難	1 (0.1)
キンク	1 (0.1)

デバイスとの関連性が否定できない重篤な事象は、脳卒中 30 例 31 件、TIA 1 例 1 件であった。脳卒中は治療側 29 例 30 件（メジャー 6 例 6 件、マイナー 23 例 24 件）、非治療側 1 例 1 件（メジャー）であり、処置としてリハビリ及び薬物療法が行われた。

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 のとおりであった。なお、本調査の評価対象は本品及び「頸動脈用プリサイス」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。

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%

機構は、SAPPHIRE Study では報告されなかった No flow が本調査では 41 例 5.5% 発生していることについて申請者に説明を求めた。申請者は、SAPPHIRE Study において報告されなかった理由として、No flow はフィルターの機能として塞栓物質を捕捉した結果起こる現象であることから、No flow を有害事象として取り扱わなかったからであると説明した。本調査において No flow が発現した患者のその他の不具合発生状況は、脳卒中 9.8% (4/41 例)、TIA 14.6% (6/41 例) であり、Flow の状態により脳卒中の発現に有意差が見られた ($p=0.0001$)。No flow 発生時の対策手順として、吸引カテーテルを用いて Debris の吸引・回収を行い、正常な血流に復してからフィルターを閉じて回収することを添付文書等に注意喚起したと説明した。

機構は、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

有効性の検証対象は、本品及び同時に承認された頸動脈用ステント「頸動脈用プリサイス」（承認番号：21900BZX00781000）と併用され、かつ適応内使用である 656 例を対象とした。本品の留置成功は 99.1% (650/656 例) であり、回収成功は 96.6% (634/656 例)、回収トラブルが生じたのは 2.4% (16/656 例) であった。回収トラブルが生じた 16 例のうち、有害事象は 9 例 15 件報告され、そのうち本品との関連を否定できない術中及び術当日に発生した有害事象は 5 例 5 件（重篤な脳卒中 2 例 2 件、無症候性脳梗塞 1 例 1 件、TIA 1 例 1 件、No flow 1 例 1 件）であった。

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

デバイスとの関連を否定できない脳卒中の要因を検討した多変量解析において、80 歳以上では有意に脳卒中発現が高い結果が出ている。

3. 不具合及び感染症

重篤な不具合として合計 68 例 72 件（自発報告 41 件、使用成績調査 31 例）が報告された。脳卒中は 65 件発生した。血管攣縮 3 件、ガイドワイヤーのキンク 1 件はいずれも脳卒中を併発した。

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

本品の承認時において 2 つ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、学会が定めた頸動脈ステント留置術（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。