再審査報告書

平成 26 年 9 月 17 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 ウォールステント モノレール
申請者名	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
承認の使用目的、効能又は効果	本品は、経皮的に頸部頸動脈（総頸動脈、内頸動脈及びその分岐部）の狭窄部位に挿入、留置することにより、血管内腔の開存性を維持するために使用する自己拡張型ステントである。また、本品は外科的治療（頸動脈内膜剥離術（CEA））が困難な症例で、かつ、標的血管径が 4 mm から 9 mm の範囲にあり、超音波検査又は血管造影検査等にて総頸動脈又は内頸動脈の狭窄率が症候性の場合は 50%、無症候性の場合は 80%以上の狭窄が認められる患者に使用する。
承認年月日	平成 22 年 2 月 15 日
再審査期間	平成 22 年 9 月 27 日まで

１．市販後調査全般

頸動脈用　ウォールステント　モノレール（以下「本品」という。）は、コバルト・クロム合金に芯材としてタンタルを埋植した DFT（Drawn Filled Tubing）構造と呼ばれるワイヤーからなる自己拡張型ステントと、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 22 年 5 月 17 日から平成 22 年 9 月 27 日まで症例登録が行われ、194 例が登録された。観察期間は術後 1 年と設定され、使用成績調査は平成 23 年 12 月 14 日まで実施された。本品の再審査期間は既承認医療機器「頸動脈用プリサイス」（承認番号：21900BZX00781000）の再審査期間に合わせて設定された。

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「フィルターワイヤー　EZ」（承認番号：22200BZX00139000。以下「FWEZ」という。）と共に実施された。安全性に関する評価は本品又は FWEZ が使用された症例について収集された結果を示し、有効性に関する評価は本品が使用された症例について示した。

２．　使用成績調査の概要

(1)患者背景

頸動脈ステント留置術（以下「CAS」という。）実施後 30 日における安全性の評価は 194 例を対象とした。CAS 実施後 1 年の安全性評価は、CAS 実施後 31 日以降に実施した安全性に関する検査結果又は観察結果が調査票に記載されていない症例を除外した 186 例を対象とした。

性別では男性 165 例（85.1%）、女性 29 例（14.9%）であった。平均年齢は 72.4±8.1 歳（最高 89 歳、最低 41 歳）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 157 例（80.9%）が該当し、詳細は表 1 のとおりであった。また、CEA ハイリスクでないが CAS を施術した 39 例（19.1%）の理由は表 2 のとおりであった。

手技前の神経症状については、症候性 104 例（53.6%）、無症候性 90 例（46.4%）であり、手技前神経症状別の狭窄率は、症候性で 50%以上の狭窄が 102 例（98.1%）、無症候性で 80%以上の狭窄が 68 例（75.6%）であった。狭窄部血管径の平均は 1.7±1.1 mm、病変長の平均は 24.1±12.9 mm であった。

表 1　CEA ハイリスクの症例の詳細

項目名	合計	症候性	無症候性
CEA ハイリスク「あり」	80.9%(157/194)	84.6%(88/104)	76.7%(69/90)
解剖学的ハイリスク			
あり	59.2%(93/157)	64.8%(57/88)	52.2%(36/69)
高位病変（第 2 頸椎以上）	62.4%(58/93)	63.2%(36/57)	61.1%(22/36)
頚部手術後	3.2%(3/93)	5.3%(3/57)	0.0%(0/36)
放射線照射後	7.5%(7/93)	7.0%(4/57)	8.3%(3/36)
対側閉塞	9.7%(9/93)	10.5%(6/57)	8.3%(3/36)
同側の CEA 後再狭窄	2.2%(2/93)	0.0%(0/57)	5.6%(2/36)
対側の喉頭麻痺	1.1%(1/93)	1.8%(1/57)	0.0%(0/36)
気管切開	1.1%(1/93)	0.0%(0/57)	2.8%(1/36)
頚部脊椎強直	1.1%(1/93)	0.0%(0/57)	2.8%(1/36)
タンデム病変	18.3%(17/93)	19.3%(1157)	16.7%(6/36)
その他	4.3%(4/93)	3.5%(20/57)	5.6%(2/36)
合併症ハイリスク			
あり	62.4%(98/157)	61.4%(54/88)	63.8%(44/69)
高齢（75 歳以上）	78.6%(77/98)	83.3%(45/54)	72.7%(32/44)
左室駆出率 30%以下	2.0%(2/98)	1.9%(1/54)	2.3%(1/44)
Class III/IV の狭心症[*1]	10.2%(10/98)	7.4%(4/54)	13.6%(6/44)

Class III/IV の鬱血性心不全[*2]	1.0%(1/98)	1.9%(1/54)	0.0%(0/44)
心筋梗塞[*3]	1.0%(1/98)	0.0%(0/54)	2.3%(1/44)
慢性閉塞性肺疾患[*4]	1.0%(1/98)	1.9%(1/54)	0.0%(0/44)
手技後の CABG、弁置換術の必要	4.1%(4/98)	3.7%(2/54)	4.5%(2/44)
透析を必要とする慢性腎不全	3.1%(3/98)	1.9%(1/54)	4.5%(2/44)
その他	7.1%(7/98)	3.7%(2/54)	11.4%(5/44)

*1:CCS 分類、*2：NYHA 分類、*3:手技 72 時間以上かつ 30 日以内、*4:努力呼気肺活量の 1 秒が予測値の 30%未満

表 2　CEA ハイリスクがなく CAS を選択した理由

理由	合計	症候性	無症候性
患者の希望	64.9%(24/37)	68.8%(11/16)	61.9%(13/21)
患者家族の希望	5.4%(2/37)	12.5%(2/16)	0.0%(0/21)
右 STA-MCA 吻合術がされていて、術中 ECA の遮断をしたくなかった	2.7%(1/37)	6.3%(1/16)	0.0%(0/21)
右椎骨動脈閉塞、左椎骨動脈硬度狭窄がある	2.7%(1/37)	0.0%(0/16)	4.8%(1/21)
間質性肺炎のため	2.7%(1/37)	0.0%(0/16)	4.8%(1/21)
偽閉塞のため	2.7%(1/37)	6.3%(1/16)	0.0%(0/21)
急性期治療が必要で、CEA 対応不可であったため	2.7%(1/37)	6.3%(1/16)	0.0%(0/21)
狭窄が総頸動脈であり、stenosis が長く、その下端が、鎖骨近傍まであり、CEA 困難と考えられた	2.7%(1/37)	0.0%(0/16)	4.8%(1/21)
他に両側椎骨動脈狭窄があり同時にステント留置を行った	2.7%(1/37)	0.0%(0/16)	4.8%(1/21)
対側 CEA 後 1 ヶ月、プラーク安定、患者の希望	2.7%(1/37)	0.0%(0/16)	4.8%(1/21)
大動脈炎症候群による狭窄であり、内膜剥離よりもステント留置の方が適していると判断した	2.7%(1/37)	0.0%(0/16)	4.8%(1/21)
当院での頸動脈血行再建の第一選択が CAS であるため	2.7%(1/37)	0.0%(0/16)	4.8%(1/21)
脳動脈瘤のコイル塞栓術を行うためにアクセスルートの確保が必要だった	2.7%(1/37)	0.0%(0/16)	4.8%(1/21)

(2)安全性

機器との因果関係に関わらず、報告症例における調査期間中の有害事象の発現率は 21.1%（41/194 例、57 件）、CAS 実施後 30 日までは 14.4%（28/194 例、39 件）、CAS 実施後 31 日以降 1 年未満では 8.1%（15/186 例、18 件）であった。発現した有害事象のうち重篤な有害事象の発現率は 7.7%（15/194 例、19 件）で、心筋梗塞 2 例、脳卒中 4 例、過灌流症候群 1 例、ステント留置部位の再狭窄 4 例等であった。機器との因果関係が否定できない有害事象の発生率は 8.2%（16/194 例、24 件。表 3）で、脳卒中 2 例、過灌流症候群 1 例、ステント留置部位の再狭窄 4 例、低血圧 8 例、No flow1 例等であった。

本品及び FWEZ を併用した症例（以下「推奨使用症例」という。）の臨床的イベント（24 時間以内の非 Q 波 MI、30 日以内の死亡、脳卒中、若しくは Q 波 MI、又は 31 日から 1 年までの同側性脳卒中若しくは神経学的死亡）の発生率は、2.7%（3/112 例。CAS 実施後 24 日の重度同側性脳卒中（脳梗塞）1 件、CAS 実施後 131 日及び 159 日の軽度同側脳卒中（脳梗塞）2 件。）であった。推奨使用以外の症例の重篤な臨床的イベントは、1.2%（1/82 例。CAS 実施後 345 日の同側性脳卒中、神経学的死亡。）であった。推奨使用以外の症例の重篤な臨床的イベントは、1.2%（1/82 例。CAS 実施後 31 日から 1 年後までの同側性脳卒中、神経学的死亡。）であった。

表 3　有害事象発現状況一覧表

症状	合計
合計	8.2%(16/194)
同側性脳梗塞	1.0%(2/194)
過灌流症候群（痙攣発作）	0.5%(1/194)
ステント留置部位の再狭窄	2.1%(4/194)
ステント血栓症	0.5%(1/194)
TIA	0.5%(1/194)
重度低血圧	3.6%(7/194)
スパズム	0.5%(1/194)
No Flow	1.0%(2/194)
Slow Flow	0.5%(1/194)
シースの破損	0.5%(1/194)
徐脈	0.5%(1/194)
ステント機能不良	0.5%(1/194)

以上の結果から機構は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

手技に関する有効性の評価は表 4 のとおりであった。また、ステント留置部位の血管造影検査の結果は表 5、CAS 実施前及び CAS 実施後 30 日の推奨使用症例における mRS（modified Ranking Scale）及び mNIHSS（modified NIH Stroke Scale）による神経学的評価は表 6 のとおりである。

表 4　：手技に関する有効性の評価

	合計	症候性	無症候性
本品の手技的成功率*1	100.0%(170/170)	100.0%(87/87)	100.0%(83/83)
血管造影上の成功率*2	87.5%(147/168)	89.4%(76/85)	85.5%(71/83)
手技的成功率*3	83.9%(94/112)	84.3%(43/51)	83.6%(51/61)

*1　ステントのデリバリー、展開、留置及びデリバリーカテーテルの回収ができた場合を「成功」とする。本品を使用した全例を割合の分母とする。

*2　本品留置部の CAS 手技直後の狭窄率が 30%未満を「成功」とする。ステント留置に本品のみを使用した症例を割合の分母とする。

*3　本品及び FWEZ の手技的成功と血管造影上の成功が得られ、CAS 実施直後に死亡、脳卒中、MI が発現しなかった場合を「成功」とする。手技的成功率は推奨使用（本品+FWEZ）症例が割合の分母とする。

表 5　：ステント留置部位の血管造影検査

	CAS 実施前	CAS 実施直後	CAS 実施後 30 日	CAS 実施後 1 年
実施	97.6%(164/168)	99.4%(167/168)	4.8%(8/165)	14.8%(23/155)
狭窄率（%）(例数)	76.2±14.0(163)	13.0±13.8(166)	14.0±14.6(8)	18.2±11.7(23)
狭窄率 50%以上の割合	97.5%(159/163)	1.8%(3/166)	0.0%(0/8)	0.0%(0/23)

表 6： mRS 及び mNIHSS による神経学的評価

評価時期	CAS 実施前	CAS 実施後 30 日	CAS 実施後 1 年
mRS			
Grade 0	63.1%(70/111)	66.1%(72/109)	74.3%(75/101)
Grade 1	18.0%(20/111)	15.6%(17/109)	13.9%(14/101)
Grade 2	9.9%(11/111)	9.2%(10/109)	7.9%(8/101)
Grade 3	4.5%(5/111)	4.6%(5/109)	3.0%(3/101)
Grade 4	1.8%(2/111)	2.8%(3/109)	1.0%(1/101)
Grade 5	2.7%(3/111)	1.8%(2/109)	0.0%(0/101)
Grade 6	－	0.0%(0/109)	0.0%(0/101)
平均グレード　平均±標準偏差（例数）	0.7±1.2(111)	0.7±1.2(109)	0.4±0.8(101)
mNIHSS			
平均スコア　平均±標準偏差（例数）	1.0±2.7(102)	0.8±2.2(95)	0.4±1.0(88)

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

有害事象の発生率では高齢者（80 歳以上）について特に有意差は見られなかった（p=0.1252）。

３．不具合及び感染症

重篤な不具合として再審査期間内に自発報告 3 例が報告された。1 例は過灌流症候群の疑い及び脳卒中の疑い、他の 1 例は過灌流症候群及び脳出血、残りの 1 例はステント留置部位の急性閉塞及びステント血栓症の疑いであった。重篤な不具合のうち、未知の不具合はなかった。

４．研究報告

本品について、現時点まで特に安全性・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。本邦におけ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。

機構は承認条件 1 に関し、CEA ハイリスクではない患者 19.1%（37/194 例）に本品が適応外使用されていること（表 2）、及び超音波検査又は血管造影検査のいずれにおいても適応狭窄度を満たさなかった症例が、症候性狭窄群の 1.9%（2/104 例）、無症候性狭窄群の 24.6%（22/90 例）に認められたことについて、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

本使用成績調査において CAS 適応外で本品が使用された理由の一つとして、海外における市販後研究[1]により CAS 群と CEA 群の術後 4 年の長期成績結果に差がないことが報告されたことが考えられる。また、患者又はその家族による希望が多かった理由としては、CAS 適応外であっても①低侵襲、②安静・入院期間が短い、③CEA では首に手術痕が残ること等が挙げられた。神経症状及び狭窄率に応じた適応外使用の理由については調査対象としなかった。なお、本使用成績調査結果を、適応外使用症例と適応遵守症例に分けて比較した結果、重篤な臨床的イベントが発生した症例は適応外使用症例で 5.7%（2/35）であり、適応遵守症例では臨床的イベントは認められなかったものの、本使用成績調査での CAS における周術期及び遠隔期での安全性及び有効性について大きな問題は生じていないことから、今後も引き続き適正使用の徹底を目的として、本品を使用する施設の医師及びコメディカルを対象とした研修プログラムや説明会等の実施、及び営業社員を対象とした機器の適正使用に関する教育に努める。

機構は患者又はその家族の希望による適応外使用 70.3%（26/37 例）を除外した、CEA ハイリスクでない患者への適応外使用は 5.7%（11/194 例）であり、その理由は概ね妥当であると考える。ただし、医師が海外における市販後試験結果等も踏まえ患者に頸動脈狭窄症の治療方法を説明していることを CAS の適応外使用が多かった理由の一つとして申請者は説明しているものの、本邦においては CAS が CEA と同程度の有効性及び安全性を有することが評価されているものではない。よって、再審査期間終了後においても引き続き安全性及び有効性の確保のために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。

---

1 Mantese VA,et al.: The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. Stroke. 2010 Oct;41(10 Suppl):S31-4