

再審査報告書

平成 29 年 11 月 17 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	MOMA ウルトラ
申 請 者 名	日本メドトロニック株式会社
承 認 の 使 用 目 的、 効 能 又 は 効 果	本品は、内頸動脈病変のステント留置術に際し、病変部にカテーテルを通過させることなく、本品単独で総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させることにより、塞栓物質（血栓、デブリ等）の脳循環への流入を阻止し、吸引除去するために使用される塞栓防止デバイスである。適応血管径は外頸動脈の内径 3～6mm かつ総頸動脈の内径 5～13mm である。
承 認 年 月 日	平成 24 年 7 月 27 日
承 認 事 項 一 部 変 更 年 月 日	平成 24 年 11 月 29 日：エンドトキシンの規格値の変更
再 審 査 期 間	平成 27 年 7 月 27 日まで

1. 製造販売後調査全般

MOMA ウルトラ（以下「本品」という。）は、頸動脈ステント留置術（CAS）時の遠位保護のために中枢側に設置される2つのバルーンと塞栓物質を捕捉し吸引除去するための吸引システムが一体型となったプロキシマルプロテクションデバイスである。

本品の製造販売後調査（以下「本調査」という。）は、本品の安全性及び有効性を市販後の実臨床において確認することを目的に、安全性評価対象目標症例数を300症例に設定し、不具合発現状況、主要心脳血管有害事象（以下「MACCE」という。）発現状況、本品を用いた手技の成功率等についての調査を実施した。本品の製造販売承認取得に際し、承認条件として「再審査期間中、調査予定症例数のうち一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、その解析結果を報告すること」が付されたため、調査開始後100症例までは、本品使用の全症例を対象として症例登録が行われた。全症例登録対象期間は本品の製造販売承認取得日である平成24年7月27日から平成25年3月19日までであった。

2. 製造販売後調査の概要

1) 患者背景・治療状況

本調査における登録症例を表1に、安全性評価対象362症例の患者背景を表2に示す。

脳梗塞、出血性脳卒中、冠動脈疾患のいずれかの既往がある症例が225症例（62.2%）であった。手技前の神経症状については、modified Rankin Scale（以下「mRS」という。）0：250症例（69.1%）、1：66症例（18.2%）、2：21症例（5.8%）、3：17症例（4.7%）、4：6症例（1.7%）、5：1症例（0.3%）であった。

表1. 症例構成

登録症例	調査症例	安全性 評価対象	有効性 評価対象	その他評価対象 (手技成功率)
368 症例	362 症例	362 症例	361 症例	330 症例
	除外 6 症例		除外 1 症例	除外 32 症例
	手技後 8 日以上経過後登録 (1 症例)		MACCE 発現状況 が不明 (1 症例)	一部の手技が 未実施 (32 症例)
	症例重複登録 (3 症例) 本品不使用 (2 症例)			

表2. 患者背景 (n=362 症例)

項目	分類	症例数	(%)
性別	男	321	(88.7)
	女 (全例妊娠無し)	41	(11.3)
年齢 (歳) 平均±標準偏差：71.9±8.4	65 歳未満	64	(17.7)
	65 歳以上 (高齢者)	298	(82.3)
	80 歳未満	301	(83.1)
	80 歳以上	61	(16.9)
原疾患	無症候性頸動脈狭窄症	179	(49.4)
	術前頸動脈狭窄率：80%未満	64	(35.8)
	：80%以上	115	(64.2)
	症候性頸動脈狭窄症	183	(50.6)
	術前頸動脈狭窄率：50%未満	5	(2.7)
	：50%以上	178	(97.3)
脳血管障害の危険因子	無	16	(4.4)
	有	346	(95.6)
	喫煙習慣	120	(33.1)

	高血圧	290	(80.1)
	糖尿病	154	(42.5)
	脂質異常症	218	(60.2)
	慢性腎障害	61	(16.9)
頸動脈内膜剥離術危険因子	無	126	(34.8)
	有	231	(63.8)
	不安定狭心症	7	(1.9)
	重篤な心不全	10	(2.8)
	最近の心筋梗塞	6	(1.7)
	重篤な冠動脈疾患	61	(16.9)
	重篤な肺疾患	10	(2.8)
	対側脳神経障害	1	(0.3)
	タンデム病変	17	(4.7)
	放射線治療後狭窄	8	(2.2)
	対側頸動脈病変	50	(13.8)
	高位病変	53	(14.6)
	その他	57	(15.7)
既往歴	無	134	(37.0)
	有	225	(62.2)
	脳梗塞	153	(42.3)
	出血性脳卒中	8	(2.2)
	冠動脈疾患	114	(31.5)

安全性評価対象 362 症例における頸動脈狭窄病変について表 3 に示す。

表 3. 頸動脈狭窄病変詳細 (n=362)

項目	分類	症例数	(%)
治療血管部位	内頸動脈限局	136	(37.6)
	内頸動脈から総頸動脈	226	(62.4)
治療血管部位 (治療側)	右	194	(53.6)
	左	168	(46.4)
外頸動脈内径	3～6mm	362	(100.0)
	3mm 未満あるいは 6mm 超	0	(0.0)
総頸動脈内径	5～13mm	362	(100.0)
	5mm 未満あるいは 13mm 超	0	(0.0)
病変性状	無	85	(23.5)
	有	277	(76.5)
	蛇行	49	(17.7)
	石灰化	161	(58.1)
	潰瘍	122	(44.0)
超音波プラーク所見	低輝度	91	(25.1)
	等輝度	87	(24.0)
	高輝度	48	(13.3)
	混合	92	(25.4)
	その他	1	(0.3)
	未測定	43	(11.9)

頸動脈狭窄症治療状況を表4に示す。ステントを留置しなかった症例は16例であり、本品のデリバリー不成功により手技を中止した症例が1例、ガイドワイヤーが病変を通過できず手技を中止した症例が2例、患者背景などを考慮し、バルーンによる経皮的血管形成術（以下「PTA」という。）のために本品を使用した症例が13例であった。PTAの後に同一病変に対してCASが行われたのは10例であった。なお、これら10例のうち2例は、その後のCASでも症例登録されているが、全症例登録期間に使用された症例であったため、調査対象症例とした。

CAS手技中で他のプロテクションデバイスが併用された症例は229例（併用率63.3%）であった。ガイドワイヤーの病変通過時以降の全ステージで他のプロテクションを併用した症例は44例（12.2%）、一部ステージで他のプロテクションを併用した症例は185例（51.1%）であった。併用理由は「予防的に使用」が216例（87.4%）、「本品によるプロテクション不十分」が21例（8.5%：デリバリー不成功9例、血流遮断不成功12例）、「術中発作有」が3例（1.2%）、「その他」が2例（Reverse Flowが完全に作成できなかったため1例、上甲状腺動脈の血流残存のため1例）であった。

表4. 頸動脈狭窄症治療情報（n=362症例）

項目	分類	症例数	(%)
本品でのプロテクション実施ステージ	全ステージ	28	(7.7)
	一部ステージ	334	(92.3)
	ガイドワイヤーの病変通過時	195	(58.4)
	IVUS病変通過時	74	(22.2)
	他プロテクションデバイス病変通過時	155	(46.4)
	前拡張時	190	(56.9)
	ステント留置時	217	(65.0)
	後拡張時	208	(62.3)
	血栓吸引時	264	(79.0)
CAS施行状況	施行	346	(95.6)
	ステント留置を行わなかった	16	(4.4)
本品と留置された頸動脈ステントとの接触	デリバリー不成功	10	(2.8)
	デリバリー成功	352	(97.2)
	無	82	(23.3)
	有	270	(76.7)
他のプロテクションデバイス併用状況	無	133	(36.7)
	有	229	(63.3)

2) 安全性

本調査における経過観察状況及び観察終了時のmRSを表5に示す。

観察中止例は51例あり、その内訳は、「他院転院」29例、「外来受診のスケジュールのため」11例、「患者都合」8例、「死亡」2例、「遠方のため」1例であった。死亡した2例を除く49例に対して再調査を行ったところ、本品使用日から90日以降に経過観察が行われ、有害事象の発現はなかったことが報告された症例は46例であった。

表5. 経過観察状況

項目	分類	症例数 (%)	
観察状況	標準的観察期間内	165	(45.6)
	標準的観察期間外	146	(40.3)
	観察中止	51	(14.1)
	フォローアップ不可	0	(0.0)
項目	分類	治療前 (%)	観察終了時 (%)
mRS	0	250 (69.1)	269 (74.3)
	1	66 (18.2)	48 (13.3)
	2	21 (5.8)	13 (3.6)

	3	17	(4.7)	12	(3.3)
	4	6	(1.7)	12	(3.3)
	5	1	(0.3)	2	(0.6)
	6	-	-	3	(0.8)
	不明/未評価	1	(0.3)	3	(0.8)

*標準的観察期間：本品使用日から30日後までとした。

標準的観察期間内：観察終了日が、本品使用日から30日以降44日までの場合

標準的観察期間外：観察終了日が、本品使用日から45日以降90日までの場合

観察中止：観察終了日が、本品使用日から29日以前の場合

フォローアップ不可：本品使用後90日までに経過観察ができなかった場合

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123件／91例（25.1%）であった。このうち、術中に有害事象を発現した症例は78件／65例

（18.0%）、術後から手技後24時間以内に有害事象を発現した症例は15件／13例（3.6%）、手技後30日以降に有害事象を発現した症例は3件／3例（1.0%）であった。重篤な有害事象は53件／32例（8.8%）であった。死亡3例は、過灌流症候群1例、心筋梗塞1例、同側脳卒中1例であり、いずれも本品との因果関係は否定された。

機器と因果関係が否定できなかった不具合及び有害事象は21件／19例（5.2%）であり、発現状況を表6に示す。重篤な不具合は9件／7例（1.9%）であり、発症時期は16件／14例において術中に発現しており、術中に発現することがほとんどであった。

この結果は臨床試験結果（ARMOUR試験、合併症率 3.1%）と比較してわずかに頻度は高いが、有意差を認めるものではなかった。

表 6. 機器と因果関係が否定できなかった不具合及び有害事象

有害事象名	発現件数	(%)	うち重篤なもの (%)
同側脳卒中	18	(5.0)	4 (1.1)
血流遮断不成功	16	(4.4)	1 (0.3)
デリバリー不成功	10	(2.8)	0 -
バルーン拡張不良	8	(2.2)	1 (0.3)
過灌流症候群	7	(1.9)	1 (0.3)
ステント内血栓症	3	(0.8)	1 (0.3)
ステントとの抵抗	2	(0.6)	0 -
肺炎	2	(0.6)	1 (0.3)
塞栓	1	(0.3)	0 -
麻痺	1	(0.3)	0 -

安全性に影響を与えると考えられる要因を検討したところ、脳梗塞、出血性脳卒中及び冠動脈疾患のいずれかの既往歴を有していた症例において、有害事象の発現率が高かった。

前述の不具合のうち、バルーン拡張不良が8例認められており、詳細及び対応を表7に示す。

表 7. バルーン拡張不良症例

不具合状況	原因・考察	対応
ディスタルバルーンを拡張しようとした際にTセーフティコネクタから造影剤が漏出した。	Tセーフティコネクタ内のバルブが挿入されていなかった。当該製品のTセーフティコネクタのバルブはオペレーターが挿入して組み立てており、作業未完了の製品を誤って完成品トレイに入れた可能性が考えられる。また、組立て後には全数の外観検査を実施しているが、当該製品は見逃され出荷されたと考えられる。	製造元では全オペレーターへの注意喚起を実施し、Tセーフティコネクタの組立て工程及び外観検査に関する再教育を実施し、周知徹底した。

ディスタルバルーンを拡張しようとした際にTセーフティコネクタから造影剤が漏出した。(2件)	一方活栓の接続の緩みの可能性が高いが、ディスタルインフレーションポートの接着箇所より微量のリークが確認できた。	製品の滅菌後に抜取りによるインフレーションチューブの引張試験の追加、製造ロットにおける抜取りによるリーク試験のサンプル数の増加等を実施した。準備時のエア抜きで異常が認められた場合は使用しないよう依頼した。添付文書の改訂を行い、使用前点検および操作時の注意を追記して周知した。
血流遮断確認の際にディスタルバルーンが収縮した。(2件)	一方活栓を使用せず、市販の三方活栓を使用しており、同部のゆるみがあった可能性が高い。	使用方法記載のとおり使用してもらうように指導した。
血栓吸引中にプロキシマルバルーンが収縮した。	手技中に何らかの要因で一方活栓が緩んでしまった。	手技により発生した事象であった。
ディスタルバルーンが手技中に数回収縮した。(2件)	アセンブリの接続を繰り返して行ったことで緩みが生じた可能性が高い。	手技により発生した事象であった。

機構は以下の点におけるリスク低減措置の必要性について、申請者に説明を求めた。

- ・既往歴と有害事象の関連
- ・バルーンの拡張不良について
- ・総頸動脈への使用について
- ・他のプロテクションデバイスの併用について

申請者は以下のように説明した。

既往歴の背景別に特定の不具合の発現率が上昇している等の傾向は認められず、新たな措置を講じる等の対応は不要と考えているが、今後も本件に関わる情報収集に努める予定である。

バルーン拡張不良に対しては、手技や使用方法の遵守について、添付文書の改訂や講習などで指導を行っている。また、製造工程での不具合については、製造元の再教育や添付文書の改訂を行う対応を行ってきた。

治療血管部位が総頸動脈に及ぶ症例が本調査において62.4%存在しており、「本品シャフト遠位部が留置したステントと頸動脈壁の間にはさまれて抜去できなくなる可能性が否定できないため、ステント留置位置に十分に注意すること。」と添付文書に記載があるように、ステントと頸動脈壁にシャフト遠位部がはさまれている状況とも考えられるが、ステント留置位置に関しては、本品の添付文書にも記載し、医師に対するトレーニングにおいても注意喚起を行っており、医師は前述の注意喚起を考慮した上で、医学的判断により、総頸動脈にかかる治療部位へのステント留置を選択したと考えた。

他のプロテクションデバイスは63.3%に併用されていたが、医師は狭窄部の病変性状や解剖等から判断し、予防的な見地から他のプロテクションデバイスを併用したと考えた。治療血管部位と他のデバイス併用についても、安全性に関して影響を及ぼす要因の検討のための層別解析が行われたが、これらの要因は安全性に関して影響はなかった。本品に対しての情報提供は適切に実施をしており、これ以上の対応は検討していないが、安全性の観点から本品治療部位、適正使用に関する情報提供を継続する。

機構は、治療血管部位や本品のプロテクション原理に関して引き続きトレーニングや情報提供を継続することで、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

MACCE 発現状況について表 8 に示す。有効性評価対象 361 例において 26 件／21 例の MACCE の発現が報告された (MACCE 発現症例率 5.8%)。死亡例は 3 例であり、原因として心筋梗塞 1 例、過灌流症候群 1 例、同側脳卒中 1 例であった。MACCE の発症時期は、手技中 2.8%、手術後 30 日以内 6.1%であった。死亡以外で、本品との因果関係が否定できなかった重篤な MACCE を発現した症例は同側脳卒中を生じた 4 例 (1.1%) であり、発症時期は術中が 3 例、術後 24 時間以内が 1 例であったが、全例で回復を認めた。

MACCE 発現に対しても安全性と同様に影響を及ぼす要因の検討のために層別解析が行われたが、有効性に影響を与えると考えられる要因はなかった。

臨床試験と比較すると、手術後 30 日以内の同側脳卒中の本調査における発現率は 4.2%であり、臨床試験の発現率 2.3%と比べて、点推定値が高かった。発現率が高い傾向にあることに対して、申請者は以下のように考察をしている。

臨床試験と比して、本調査においては患者の適格／除外基準を明確に規定していないことから患者背景等が多様であり、臨床試験成績との厳密な比較は困難である。本品は CAS 時のプロテクションデバイスであることから、手技中の MACCE 発現症例率を比較したところ、本調査における手技中の MACCE 発現症例率：2.5%、臨床試験成績：1.8%であり有意な差は認めなかった。

表 8. MACCE 発現状況 (n=361)

	症例数 (%)					
	手技中		手術後 30 日まで		期間中	
MACCE 発現状況 (症例数)	9	(2.5)	19	(5.3)	21	(5.8)
心筋梗塞 (件数)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
同側脳卒中 (件数)	8	(2.2)	15	(4.2)	17	(4.7)
非同側脳卒中 (件数)	2	(0.6)	4	(1.1)	4	(1.1)
死亡 (件数)	0	(0.0)	2	(0.6)	3	(0.8)

本品を用いた手技成功率の評価対象症例である 330 例における結果を表 9 に示す。手技成功は、調査担当医師により、本品に関わる手技 6 項目(本品のデリバリー、ディスタルバルーンの拡張、プロキシマルバルーンの拡張、血流遮断、シリンジによる血液吸引、本品の抜去)が全て成功と評価された場合と定義した。手技成功率の評価対象から除外された 32 例について、シリンジによる血液吸引のみ未実施であった症例が 17 例、ディスタルバルーンを拡張せず、プロキシマルバルーンのみを拡張した症例が 13 例、本品を留置したが両バルーンともに拡張しなかった症例 (ディスタルバルーン拡張、プロキシマルバルーン拡張、血流遮断及びシリンジによる血液吸引未実施) が 2 例であった。バルーンを拡張しなかった 2 例に対しては、側副血行による虚血耐性や血管解剖上の理由から術者が判断したとのことであった。手技成功に関しても安全性と同様に影響を及ぼす要因の検討のために層別解析が行われたが、手技成功に影響を与えると考えられる要因はなかった。

表 9. 手技成功状況

調査症例数	362	
手術成功評価対象症例数	330	
手技成功症例数	296	
手技成功症例率(%)	89.7	
手技不成功症例数	34	
手技不成功理由内訳	不成功症例数(%)	
デリバリー	10	(3.0)
ディスタルバルーンの拡張	7	(2.1)
プロキシマルバルーンの拡張	1	(0.3)

血流遮断	16	(4.8)
シリンジによる血液吸引	0	(0.0)
本品の抜去	2	(0.6)

*手術不成功症例については重複症例を含む。

機構は、基本的な手技が遂行されなかった症例や、他のプロテクションデバイスを併用している症例における本品の有効性に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明をした。

手技評価対象外症例が存在していることに関しては、バルーンの未拡張やシリンジによる血栓除去を行わない等、適切な使用方法が実施されていないことが確認された施設に対して、デバイスのハンズオントレーニングを再度実施し本調査及び添付文書の説明会等を行い、本品の安全適正使用推進に努めた。また、他のプロテクションデバイスを併用している症例が多いことに関しては、血流遮断不十分であった症例は4.8%であり、本品単独での有効性が低いことを示唆する結果ではなく、医師に対するトレーニングにおいて原理を含めて十分な情報提供を実施した上で、医師が手技上の判断により、他のプロテクションデバイスを併用したと考えられた。手技成功に関して影響を及ぼす要因の検討のために層別解析が行われたが、他のプロテクションデバイスの併用による有意差は示されず、現時点においては他のプロテクションデバイスの併用が有効性に影響は与えないと考える。

以上の結果から、機構は本品のプロテクション原理に関して引き続きトレーニングや情報提供を継続することで、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

本調査において、小児・妊産婦に対する本品の使用はなかった。

高齢者（65歳以上）298例に対して本品が使用され、19件/17例にて機器との因果関係が否定されなかった不具合を認めた（5.7%）。ただし、非高齢者群、高齢者群における解析の結果、不具合の発症率に有意差は生じていなかった。

3. 不具合及び感染症

本調査期間中の総出荷数は■■■■本であり、その中で本調査での報告以外の不具合及び有害事象は69件報告されている。そのうち不具合として、リーク41件、ハブの不具合1件、構成品の脱落3件、バルーン拡張不良・予期せぬ収縮3件、バルーン破裂3件などを認めたが、感染症は認めず、これら不具合による健康被害はなかった。不具合として最も多いリークについて想定される原因考察と検証確認を行い発生原因の究明を行ったが特定はできなかった。申請者は、再発防止のため、製品の滅菌後に抜取りによるインフレーションチューブの引張試験の追加、製造ロットにおける抜取りによるリーク試験のサンプル数の増加等を実施した。また、準備時のエア抜きで異常が認められた場合は使用しないように指導を行う、添付文書に使用前点検および操作時の注意を追記するなどの改訂を行うことにより、使用者へリークに対する知識を周知徹底させ、その後は同様の報告が減少している旨、申請者は説明した。

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3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。
3. 再審査期間中、調査予定症例数のうち一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、その解析結果を報告すること。

承認条件1及び2に対して、申請者は、「関連11学会承認 頸動脈ステント留置術実施基準」の実施医基準に則り、いずれかのステントシステムについての研修プログラムを受講し頸動脈ステント留置術実施医資格を有している医師を対象に、本品に関する2つの講習（オンライントレーニング及びデバイストレーニング）の受講を設定した。また各医療機関において、少なくとも1名の医師がこれらの講習を修了したことを確認した上で、製品を出荷する体制とした。

承認条件3に対して、一定数の症例を調査開始後100症例とし、本品使用の全症例を登録対象として症例登録を実施した。なお、全症例登録対象期間は平成24年7月27日（本品の製造販売承認取得日）から平成25年3月19日までであり、全症例登録対象期間に登録された100症例の解析結果が安全性上特段の問題を認めなかったことを平成26年6月13日に報告しており、承認条件3は達成されたと判断した。

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1、2については引き続き適切に対応することが妥当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。

