

## 審査報告書

平成 22 年 2 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [ 一 般 的 名 称 ] : 振動式末梢血管貫通用カテーテルシステム
- [ 販 売 名 ] : クロッサーシステム
- [ 申 請 者 ] : USCI ジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 20 年 12 月 19 日
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 22 年 2 月 9 日

- [ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管  
[ 一般的名称 ] : 振動式末梢血管貫通用カテーテルシステム  
[ 販売名 ] : クロッサーシステム  
[ 申請者 ] : USCI ジャパン株式会社  
[ 申請年月日 ] : 平成 20 年 12 月 19 日

### 審査結果

本品は、経皮的血管形成術において、血管形成術用の通常のガイドワイヤーの通過が困難な末梢血管内の狭窄病変に対し、機械的振動を用いてガイドワイヤーの貫通補助を行う医療機器である。本品は、クロッサーカテーテルとクロッサーエレクトリクスから構成され、クロッサーエレクトリクスによる 20.5kHz の振動をクロッサーカテーテルの先端チップに伝えることにより性能を発揮する。

非臨床試験の評価資料として、クロッサーカテーテルとクロッサーエレクトリクス、及び構成品の安定性及び耐久性、電気的安全性、生物学的安全性、機械的安全性、機器の性能を裏付ける試験、に関する資料等が提出された。特に本品使用において懸念される血管穿孔のリスク及び熱の発生の程度について慎重に審査を行い、リスクは許容範囲であることを確認した。

臨床試験として、本品の有効性及び安全性を確認するために米国にて行われた PATRIOT 試験（8 施設 85 症例）の試験成績が提出された。主要安全性エンドポイントは、臨床上的血管穿孔がないこととし、登録症例の 98.8%（84/85）で達成された。主要有効性エンドポイントは、血管形成術用の通常のガイドワイヤーによる通過の抵抗を示した症例で、本品のカテーテルの挿入あるいは、ネイティブな下肢動脈の完全閉塞病変の通過によりガイドワイヤーを末梢血管に通過させることとし、83.5%（71/85）で通過に成功した。副次エンドポイントの技術上の成功は 83.5%（71/85）、手技上の成功は 75.3%（64/85）、臨床上的成功は 74.1%（63/85）であった。以上より、通常のガイドワイヤーでは通過できない完全閉塞病変におけるガイドワイヤーの通過性能の確保において、本品の臨床上的有効性及び安全性が確認された。但し、腸骨動脈領域については、臨床試験において使用されていないこと、及び穿孔等を生じた際の止血が困難であり、使用に伴うリスクが高いことから、本品の使用目的、効能又は効果から腸骨動脈領域を除くことが妥当と判断した。

以上、総合機構における審査の結果、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 使用目的

本品は、経皮的血管形成術（PTA）が適用できる患者において、慢性完全閉塞病変（CTO）であって狭窄部へのガイドワイヤーの通過が困難な場合に、ガイドワイヤーの通過を補助し、その通過部を確保することを目的に使用する。対象血管は、下肢動脈（腸骨動脈領域を除く。）のうち血管内治療が推奨される病変とする。

## 審査報告

平成 22 年 2 月 9 日

### 1. 審議品目

[ 類 別 ]	機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[ 一般的名称 ]	振動式末梢血管貫通用カテーテルシステム
[ 販売名 ]	クロッサーシステム
[ 申請者 ]	USCI ジャパン株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 20 年 12 月 19 日
[ 申請時の使用目的 ]	経皮的血管形成術（PTA）における、一般型ガイドワイヤーによる通過が困難な末梢血管内の狭窄病変に対し使用する。

### 2. 審議品目の概要

本品は、経皮的血管形成術（PTA）において、血管形成術用の通常のガイドワイヤーの通過が困難な末梢血管内の狭窄病変に対し、機械的振動を用いてガイドワイヤーの貫通補助を行う医療機器である。本品は、クロッサーカテーテル（図 1）とクロッサーエレクトリクス（図 2）から構成され、クロッサーエレクトリクスにより 20.5kHz の機械的振動をクロッサーカテーテルの先端チップに伝えることにより性能を発揮する。

図 1 クロッサーカテーテル（14S、14P、18）

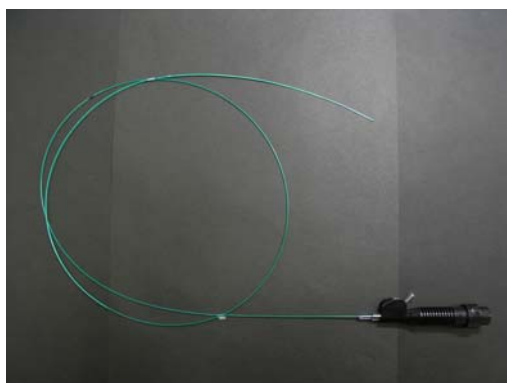


図 2 クロッサーエレクトリクス



### 3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成 20 年 12 月 25 日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(20 達第 8 号) 第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 【起原又は発見の経緯】

末梢動脈循環障害は、末梢動脈の狭窄又は閉塞によりおこり、病変部遠位における血行動態不全を引き起こし、安静時疼痛等の QOL (Quality Of Life) の低下をはじめ、重症の場合は潰瘍、下肢切断に至り、生命予後の悪化をもたらすことが知られている。近年、動脈硬化性疾患の増加に伴い閉塞性動脈硬化症 (Arteriosclerosis Obliterans: ASO) による末梢動脈循環障害の増加<sup>(1)</sup>が問題となっている。

現在、下肢動脈の動脈循環障害においては、比較的軽度な患者に対する初期治療として保存療法が行われる。保存的治療としては薬物療法（ペントキシフィリン、シロスタゾールあるいは抗血小板/抗凝固療法）、食事療法、禁煙指導、運動療法があり、一定の効果はあるものの十分な改善が認められない場合もある<sup>(2)</sup>。保存療法に奏功しない場合には、その病変の状態や重篤性に応じて、血管内治療、末梢血管バイパス術等が選択されている。当該疾患に対する治療指針として、日本脈管学会の「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II（以下、「TASC II」という。）があるが、浅大腿動脈の血管内治療は表 1 に示す TASC 分類の A 型病変に対しては第一選択であり、B 型病変に対しては望ましい治療法として位置づけられている。しかしながら、閉塞部位が高度に石灰化した場合や完全閉塞病変ではガイドワイヤーの通過が困難なために血管内治療を断念せざるをえない場合があることから、閉塞部位にガイドワイヤーを通過させるための補助機器の研究が進められてきている。

閉塞部位へのガイドワイヤー通過のための補助機器として、高周波、レーザー、機械的振動等の利用が考えられる。本品の製造元である FlowCardia 社は、閉塞病変に対する効果がある程度期待される機械的振動を用いた補助機器の開発を 20 年より開始した。本品は、それらの研究を元に開発され、米国で臨床試験を行い、2007 年に欧州及び米国で認可・承認を得た製品であり、今般、USCI ジャパン株式会社より承認申請されたものである。

表1 TASC II分類（大腿膝窩動脈病変）	
<b>A型病変</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・単独狭窄<math>\leq 10\text{cm}</math>長さ</li> <li>・単独閉塞<math>\leq 5\text{cm}</math>長さ</li> </ul>	
<b>B型病変</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・多発性病変（狭窄または閉塞）、各<math>\leq 5\text{cm}</math></li> <li>・膝下膝窩動脈を含まない<math>\leq 15\text{cm}</math>の単独狭窄または閉塞</li> <li>・末梢バイパスの流入を改善するための脛骨動脈に連続性をもたない単独または多発性病変</li> <li>・重度の石灰化閉塞<math>\leq 5\text{cm}</math>長さ</li> <li>・単独膝窩動脈狭窄</li> </ul>	
<b>C型病変</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重度の石灰化病変があるかあるいはない、全長<math>&gt;15\text{cm}</math>の多発性狭窄または閉塞</li> <li>・2回の血管内インターベンション後に、治療を要する再発狭窄または閉塞</li> </ul>	
<b>D型病変</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CFAまたはSFA（<math>&gt;20\text{cm}</math>、膝窩動脈を含む）の慢性完全閉塞</li> <li>・膝窩動脈および近位三分枝血管の慢性完全閉塞</li> </ul>	

### 【外国における使用状況】

本品は、欧州では末梢脈管における慢性完全閉塞（以下、「CTO」という。）病変の通過を使用目的として2007年1月27日にCEマークを取得し、米国では欧州と同一使用目的として2007年1月19日（0.014インチガイドワイヤー）、2007年12月7日（0.018インチガイドワイヤー）に承認を得ている。2010年1月18日現在、海外における総出荷数は $\blacksquare$ セット（クロスサーエレクトリクス $\blacksquare$ 台）、使用実績は $\blacksquare$ セットである。

### 【不具合発生状況】

外国にて報告されている不具合の代表的なものについて表2及び表3に示す。調査日現在の使用実績に対する不具合発生頻度はそれぞれクロスサーカテーテル2.27%（ $\blacksquare$ / $\blacksquare$ セット）、クロスサーエレクトリクス0.34%（ $\blacksquare$ / $\blacksquare$ セット）

であった。

表 2 クロッサークァターテル

調査日：平成 22 年 1 月 18 日

不具合の種類	発現件数（発現本数）	発生頻度
ガイドワイヤーとの摩擦抵抗	■	0.88 %
Y コネクタ部分の破損	■	0.30 %
ガイドワイヤールーメンの破損	■	0.28 %
チップ部分の破損（25cm 未満）	■	0.13%
シャフトチューブの破損	■	0.10%
過熱	■	0.10%
その他（発生頻度 0.1%未満）	■	-
合計	■	2.27%

表 3 クロッサークァーターエレクトリクス

調査日：平成 22 年 1 月 18 日

不具合の種類	発現件数（発現台数）	発生頻度
主電源が入らない	■	0.12%
電気出力の低圧により感知しない	■	0.07%
クロッサークァーターテルの脱着	■	0.03%
フットスイッチの不良	■	0.03%
出力が上がらない	■	0.03%
スライドカラーが動かない	■	0.02%
スライドカラーがゆるい	■	0.02%
作動中の騒音	■	0.02%
合計	■	0.34%

#### ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の性能に関する仕様として、クロッサークァーターテルについては、血管内で使用するカテーテルであることを考慮し、ISO10555 を参考として、表面、ガイドワイヤールーメン内径、プロキシマルシャフト外径、コーティング摩擦抵抗、フローレート、カテーテル準備の容易性、疲労試験及び先端チップ取付強度、カテーテル全体の引張強度、プロキシマル部引張強度、ガイドワイヤーチューブとチップの接合強度の各試験が設定されている。各試験項目の規格値については、ISO10555 及び本品の特性を鑑み医学専門家及び医療現場での使用経験等を参考に設定した。クロッサークァーターエレクトリクスについては、重量、表示が設定された。

安全性に関する仕様として、クロッサークァーターテルについては、無菌性の保証

(SAL:10<sup>-6</sup>)、包装 (ISO11607-1)、エンドトキシン、生物学的安全性 (ISO10993) を設定し、クロスサーエレクトリクスについては、電気的安全性 (IEC60601-1 : 1988+Amendment 1 (1991) 及び Amendment 2 (1995))、電磁両立性 (EN60601-1-2:2001) が設定されている。

総合機構は、本品の性能及び安全性に関する仕様の充足性について、申請者の見解を求め、以下の回答を得た。

本品は、機械的振動を用いて閉塞部位を貫通する機器であるため、振動周波数、出力、連続通電時間及び積算時間は、本品の有効性及び安全性に大きく影響する項目であることから、クロスサーエレクトリクスの品目仕様にこれらの項目を追加して評価する。振動周波数及び出力については、性能試験として提出されている [ ] (品目仕様設定値にて [ ] を [ ] mm/min で開通) 及び [ ] によって確認が可能と考える。また、連続通電時間、積算時間については、それぞれ試験成績書を追加提出する。以上の試験により、本品は規格に適合していることが確認されたことから、本品の閉塞部位を貫通する性能に関する品目仕様の設定は妥当と考える。

総合機構は、本品は機械的振動が適切にカテーテル先端に伝達されること、カテーテル先端での機械的振動が閉塞部位を貫通するために有効かつ安全であることが、本品の性能として要求されると考える。動物を用いた本品の有効性及び安全性については、性能を裏付ける資料が提出されており、その機能を発揮する仕様として、振動周波数、出力、連続通電時間及び積算時間を設定するとする申請者の見解を妥当と判断し、仕様の設定に関する資料に関して了承した。

#### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

クロスサーカテーテルについて、滅菌包装後、実保存期間 1 年及び 2 年経過した検体において、仕様に設定された項目を満たすことを確認した試験成績書が提出された。

総合機構は、滅菌包装安定性について、実保存期間 24 カ月の評価がされていなかったため、試験成績書の提出を求めた。また、前述の性能に関する品目仕様について、設定した有効期間においても本品の性能が担保可能なのか、申請者に対して説明を求め、以下の回答を得た。

滅菌包装安定性については、実保存期間 24 カ月においても特段の問題がないとする試験成績書を追加提出する。また、追加した仕様については、滅菌後 2 年を経過したクロスサーカテーテルの [ ] (品目仕様設定値にて [ ] を [ ] mm/min で開通) 及び [ ] が滅菌直後の検体と比較し同等であることを示す成績を提出し、担保することとする。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験成績書について、追加提出された試験成績書を含め審査を行った結果、クロスサーカテーテルの有効期間を 2 年と



する申請者の見解を妥当と判断した。

## ニ. 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

平成 17 年厚生労働省告示第 122 号「法第 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 16 年厚生労働省令第 169 号「医療機器の製造管理及び品質管理規則」への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性について審査した結果、これを了承した。

## ホ. 性能に関する資料

本品の物理的、化学的特性を評価する資料として、申請当初仕様として設定された項目の試験成績において、いずれも規格に適合するとする結果が提出された。

電気的安全性及び電磁両立性については、クロスサーエレクトリクスが IEC 60601-1 及び IEC 60601-1-2 に適合することを示す資料が提出され、機械的安全性については、IEC 60601-1 に基づく試験成績書が提出され、いずれも規格に適合することが示された。

本品の構成品のうち、クロスサーカテーテルについては、ISO 10993 に基づき、細胞毒性、感作性、皮内反応性、急性全身毒性、発熱性及び血液適合性(溶血性、部分トロンボプラスチン時間、血小板及び白血球数測定及び補体活性化)試験が行われ、すべてにおいて特段の問題がないとする結果が提出されている。

総合機構は、以上の性能に関する資料について了承した。

### 【機器の性能を裏付ける試験】

機器の性能を裏付ける試験として、イヌを用いた試験及びヒト死体標本の閉塞血管を用いた試験成績(以下、「ヒト標本試験」という。)が提出された。

イヌを用いた試験においては、大腿動脈及び左前下行枝を結紮することで血管閉塞モデルを作成し、閉塞部位に本品を適用することで、通過性及び安全性を確認した。その結果、最大 5 分間の通電において、血管の温度が 0.5℃上昇したものの、血管の攣縮や解離の発生は認められなかった。病理学的所見において、軽度の血管障害(内皮細胞の損失、内弾性膜の欠損といった平滑筋等の障害)が確認されたが、これらは一般的に自然治癒が可能な範囲の障害であると判断された。また、有効性に関しては、すべての試験で大きな問題はなくカテーテルが通過することが確認された。

ヒト標本試験は、摘出した慢性完全閉塞血管(例)に対する本品の通過性能を評価することを目的として行われた。その結果、(例)において本品による血管穿孔や解離は認められず、(例)中(例)において通過可能であった。また、(例)については、高度な屈曲

モデルを作成し本品を適用したが、カテーテルが内膜下に進入したことから、血管穿孔を引き起こす状況もしくはカテーテルが内膜下から真腔をとらえることができるかについて検討するために試験を継続した。その結果、強い力を加えることで、カテーテルが真腔ではなく外膜側に迷入しリークが起こり、試験を中止している。

総合機構は、ヒト標本試験における、以下の点について申請者の見解を求めた。

1. 本品による通過率が低い点について、この結果を持って本品の有効性が担保できるとする妥当性
2. カテーテルが内膜下に進入した際の血管穿孔リスクについて
3. 本品使用時に発生する熱による影響について

これに対し、申請者は以下のとおり回答した。

1. ヒト標本試験は、慢性完全閉塞病変をヒト死体の肢より採取し、本品による通過性を確認した試験である。検体の中には、高度な石灰化病変も多く含まれており、低い推進力から使用を開始したものの高度推進力を用いても通過が困難なものが認められた。通過不能症例を解析したところ、その多くは高度石灰化病変であり、特に屈曲を伴った石灰化病変については通過が難しいことが判明した。ヒト標本試験は、高度石灰化の完全閉塞病変を用い、血流等がない状況下の過酷な環境での試験であり、その状況で通過可能な検体が例認められたこと、イヌを用いた閉塞モデルにおいて本品の通過性が確認されていること、臨床試験成績から本品の有効性が認められることから、本品の有効性は担保できると考える。
2. 上述のとおり、ヒト標本試験は過酷な状況下の試験であり、また、内膜下にカテーテルが進入した検体については、過度な屈曲を作成したモデルであることから、臨床使用においてこのような事象が起こる可能性は低いものとする。しかしながら、内膜下に入ってしまった場合は、本品に大きな力を加えることにより、血管穿孔、解離等のリスクが高くなることは否定できないことから、使用上の注意にて注意喚起することとする。
3. 熱による組織への影響については、非臨床試験としてイヌの動脈を結紮した CTO 病変モデルを選択し、本品を使用した場合の血管の温度上昇、組織病理学的影響について評価した。当該評価における血管内の温度上昇については、 $0.5^{\circ}\text{C}$ であり、病理学的所見では発熱が原因と考えられる内皮細胞損失・筋細胞の変性などが認められているが、このような内皮傷害は、いずれも一時的なものであって、通常の修復過程により治癒可能であることも確認されている。また、振動によるチップ部の発熱に関しては、本品使用時に  $7^{\circ}\text{C}$  に冷却した生理食塩液を持続的に一定の流速で流すこと、30 秒以上の連続使用は不可能であること、累積して 5 分以上の使用は不可能であること、など装置上の特性によって過度の発熱を抑制している。以上、熱に関する組織への影響については、装置自体が過度の発熱を抑制し

ていること、発熱は一時的なものであることから、熱によるリスクは許容範囲にあると判断する。

総合機構は、ヒト標本試験は、過酷な試験ではあるものの、通過率が低い点について、以下の通り考察した。動物試験において、通過性は確認されていることから、本品の基本的な性能は担保されているものと考えられるものの、ヒト標本試験成績で見られるように、高度石灰化病変及び屈曲病変においては、本品による通過が困難なものが見受けられる。本品は、通常のガイドワイヤー単独での通過が困難な病変に対して、ガイドワイヤーの通過を補助する機器であり、対象となる病変が通過困難な病変であることを鑑みると、本品を使用しても開通が得られない病変が存在したとしても、通過率が向上することは、少なからず臨床上の意義があると考えられる。しかしながら、本品はガイドワイヤーの通過を補助する医療機器であり、本品自体で治療を行うものではなく、本品のベネフィットを鑑みると、許容されるリスクは高いものではないことから、無理な通過を助長し、血管穿孔、血管解離のリスクを増大させることは許容されない。従って、本品の限界を適切に理解し、無理な通過を行わないことが安全対策上重要であることから、不適切な使用を招く可能性があるサポート用のカテーテルやサポート力の強いガイドワイヤーについては、臨床試験から有効性及び安全性が確認出来ないこと、これらを使用することは、通過困難な症例に対して無理な使用に繋がる可能性があると考え、原則として使用しない旨を添付文書において注意喚起することが妥当と判断した。また、熱に伴うリスクについては、熱による影響を許容範囲にとどめるには過度の発熱を抑えることが重要であるため、連続使用時間、回数に制限を加えることが重要であると考え、累積して5分以上使用しない旨を添付文書及び使用方法欄に記載することが妥当と判断した。

#### へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971:「医療機器ーリスクマネジメントの医用機器への適用」(ISO14971: Application of Risk Management to Medical Devices)を参照し、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。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### ト. 製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、電子線滅菌工程については ISO 11137-1:2006 及び ISO 11137-2:2006 による滅菌バリデーションが実施され、 $10^{-6}$  の無菌性保証水準 (SAL) が確認されている。

総合機構は、提出された無菌性保証水準に関する資料について審査した結果、これを了承した。

## チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績として、本品の有効性及び安全性を確認する目的で米国にて実施された多施設共同前向きレジストリー(8施設85例)である PATRIOT 試験 (Peripheral Approach To Recanalization In Occluded Totals、末梢血管における完全閉塞再開通のためのアプローチ試験)の成績が提出された。対象患者は、膝下における虚血症状を示し、ネイティブな下肢動脈に CTO 病変があり、過去もしくは当日の手技にて血管形成術用の通常のガイドワイヤーが不通過であった患者とした。主要安全性エンドポイントは、臨床上的血管穿孔(いかなる追加の措置を要する穿孔)が、術後30日間に発生しないこととし、参考文献から CTO 病変に対する臨床上的血管穿孔の発生率の推定値 2.0%と同等であることを検証した。主要有効性エンドポイントは、「血管形成術用の通常のガイドワイヤーによる通過の抵抗を示した症例で、本品の挿入あるいは、ネイティブな下肢動脈の CTO 病変の通過によりガイドワイヤーを末梢血管に通過させること。」とし、副次評価項目として、技術上の成功(CTO 病変の真腔をとらえ、末梢側へ本品あるいはその後使用されるガイドワイヤーが通過できること)、手技上の成功(技術上の成功を達成した後、残存狭窄率が 50%未満であり、手技後の血管造影で血流の改善を認めること)、臨床上的成功(手技上の成功を達成した後、下肢の損失や再血行再建術(バイパス術あるいは PTA)を基準日の入院日からフォローアップ期間の 30 日間に認めないこと)を評価した。なおクロスサーエレクトリクス作動時間の合計が最大で 15 分間(エレクトリクス内部の電子装置カウンターにより測定)到達しても CTO 病変通過が得られなかった際には、当該症例を技術上ならびに手技上の不成功とし、患者に対しては試験実施施設における通常の処置を行った。その他、評価項目として、ベースラインから術後 30 日のフォローアップ期間までの間欠性跛行、浮腫、安静時疼痛、感覚消失、皮膚の変色、皮膚の変性、潰瘍、ABI (Ankle Brachial Index) 指数及び QOL について評価した。

解析は、Intent-to-Treat (ITT 群)として、PATRIOT 試験の登録/除外基準に合致したすべての患者を解析対象とし、完了症例群は、ITT 群の患者のうち、少なくとも 23 日間のフォローアップを実施した患者とした。

主要安全性エンドポイントである臨床上的血管穿孔がない症例は 98.8% (84/85) であり、参考文献からの臨床上的血管穿孔の推定値 2.0%と同等の成績であり、本試験の仮説を達成した。1例で発生した血管穿孔は、閉塞病変に対する本品の通過には成功したが、その後用いられたアテレクトミーにより造影剤の血管外漏出が認められ、結果として長時間にわたるバルーンによる止血を要した症例であった。主要有効性エンドポイントである通常のガイドワイヤーでは通過が困難な病変に対するガイドワイヤーの通過性については、83.5% (71/85)の症例において本品使用後のガイドワイヤーの通過が確認された。副次的評価項目である技術上の成功は 83.5%(71/85)、手技上の成功は 75.3%(64/85)、臨床上的成功は 74.1%(63/85)の症例において達成した。安全性及び有効性エンドポイント及びその他のエンドポイントに関する試験成績の一覧を表 4 に示す。

表 4 安全性及び有効性エンドポイント

Endpoint	Value +/- Stdev	N reporting	(Min, Max)	95% CI
主要安全エンドポイント†	<b>98.8%</b>	<b>(84/85)</b>		<b>[93.6, 99.8]</b>
主要有効性エンドポイント†	<b>83.5%</b>	<b>(71/85)</b>		<b>[74.2, 89.9]</b>
副次エンドポイント (階層的)				
技術上の成功†	83.5%	(71/85)		[74.2, 89.9]
手技上の成功†	75.3%	(64/85)		[65.2, 83.2]
臨床上的成功	74.1%	(63/85)		[63.9, 82.2]
血管造影上の血管穿孔 (術中) †				
Type 1 – ワイヤ穿孔	4.7%	(4/85)		[1.9, 11.5]
Type 2 – 濃染 (Blush)	0.0%	(0/85)		[0, 4.3]
Type 3 – 染色 (Staining)	3.5%	(3/85)		[1.2, 9.9]
Type 4 – 血管外溢出 (Extravasation)	8.2%	(7/85)		[4.1, 16.0]
その他のエンドポイント				
肢の損失, 臨床上的血管穿孔及び再血行再建術が術後 30 日までないこと	<b>94.1%</b>	<b>(80/85)</b>		<b>[87.0, 97.5]</b>
臨床上的血管穿孔†	1.2%	(1/85)		[0.2, 6.4]
肢の損失	2.4%	(2/85)		[0.7, 8.2]
再血行再建	2.4%	(2/85)		[0.7, 8.2]
外科的処置	1.2%	(1/85)		[0.2, 6.4]
PTA	1.2%	(1/85)		[0.2, 6.4]

† - Core Lab Data

手技上の成功が得られた 64 例に対し実施された処置は、PTA バルーンのみ 4 例 4.7%、ステント留置 44 例 51.8%、レーザー 7 例 8.2%、クライオ術 20 例 23.5%、アテレクトミー 27 例 31.8%であった。

本試験のベースライン時に間欠性跛行を示したのは 97.6% (85 例中 83 例) であったが、技術上の成功例の 67.6% (68 例中 46 例) について、術後 30 日の観察時に間欠性跛行の症状の改善が認められた。さらに技術上の成功例のうち、ベースラインにて安静時疼痛を訴えていた患者の 81.6% (38 例中 31 例) に、術後 30 日のフォローアップ時に症状の改善を認めた。浮腫、感覚消失並びに皮膚変色の症状についても同様に、症状の改善を認めた。ABI データは 85 症例のうち 59 症例で収集した結果、ベースライン時の ABI 指数が 0.9 以上であった症例 8.5% (5/59) と比較し、フォローアップ期間では登録例の 49.2% (29/59) に認められた。登録症例の QOL の検証を行うために、末梢動脈に関するアンケート (Peripheral Artery Questionnaire : PAQ) を用いて重篤な PVD を有す

る患者の生活にどのような影響があるかを調査した。その結果、処置・治療の成功例では、身体機能のスコアの変化、徴候スコアの変化、社会的制限のスコア、QOL スコアの変化の質問分類において、有意な QOL の向上がみられた。

また、本品の不具合について、重篤な有害事象に該当しない機器の不具合が計 19 件報告された。19 件すべてを分類した結果、「クロスサーカテテルのガイドワイヤー適合性に関する事項」8 件、「トランスミッションワイヤー（振動伝達ワイヤー）の破損」5 件、「クロスサーの機械的損傷」3 件であった。それ以外に「クロスサーカテテル使用時に併用ガイドワイヤーの損傷が発生」、「クロスサーカテテルがトランスデューサーから正しく外せない」、「機器の滅菌性からの離脱」について、各 1 件（3 件）認めた。不具合として報告のあった 19 件（19 本）のうち、12 本の製品は患者に使用され、7 本は機器の準備段階で発生した。なお、本試験において機器の不具合に関連した有害事象が発生することはなかった。

本試験において発生した有害事象は、本品使用後のその後の治療において発生したものが大部分を占め、多くが「血管穿孔」、「兎径の血腫」、「血管解離」であった。本品に関連する（関連性が疑わしい場合も含む）と判定された有害事象は、「血管穿孔 5 例（5.8%）」、「血管解離 1 例（1.2%）」、「血栓 2 例（2.4%）」、「末梢塞栓 1 例（1.2%）」、「急性閉塞 1 例（1.2%）」、「動静脈ろう 1 例（1.2%）」、「仮性動脈瘤 1 例（1.2%）」であった。当該「血管穿孔 5 例」のうち、本品使用中に発生した穿孔は 1 例であり、ガイドワイヤーとの併用により目的血管外で発生し、バルーンにより止血された。症例は回復し、手技は左膝窩動脈の再開通に成功している。

総合機構は、臨床試験の評価に際し、以下の点について申請者の見解を求めた。

1. 腸骨動脈領域については、血管穿孔時のリスクが上昇すると考えられるが、当該領域における本品の有効性及び安全性は臨床試験成績から示されていない。腸骨動脈領域を適応に含めることの妥当性について説明すること。
2. 当該製品を用いた後の最終的な治療成功ではなく、臨床上の血管穿孔が生じないことを主要安全性評価項目、対象病変に対するガイドワイヤーの通過成功を主要有効性評価項目に設定した本臨床試験により、本品の有効性及び安全性を確認できたと判断した妥当性について説明すること。
3. 医療環境差を踏まえ、海外臨床試験成績の本邦への外挿性について説明すること。
4. 本品によるリスクとして血管穿孔及び熱による影響が考えられる。これらのリスクが本品の有効性と比較して許容可能であることを説明すること。

申請者は、以下のように回答した。

1. 一般的に腸骨動脈の血管内治療は良好な成績が示されていることから、血管内治療を選択する症例が多い。一方、腸骨動脈は後腹膜腔に位置する骨盤内の血管であ

り、穿孔や破裂を生じると止血はきわめて困難であり、重篤な合併症を引き起こす可能性があるため、ガイドワイヤーの操作やバルーンの拡張等の操作は慎重である必要がある。腸骨動脈の CTO 病変における再開通手技における血管穿孔が生じた際のリスクは、本品に限らず、ガイドワイヤー等でも同様に高いものである。穿通力は高いが、先端径が細く (0.46mm)、硬いガイドワイヤーと比較すると、本品の先端径は 1.0~1.5mm と太く、ガイドワイヤーに比べて穿孔のリスクは小さいと考えられる。以上より、腸骨動脈領域における本品のリスクは特に高いものではなく、腸骨動脈を適応に含めることは妥当と考える。

2. 本品の臨床上的目的は、血管形成術用の通常のガイドワイヤーによる手技で通過困難な症例に対し、ガイドワイヤーを通過させることにより、血管内治療を可能にすることである。実際の血管内治療はガイドワイヤーを通した後のバルーン血管拡張等で完了するものであり、本品はその手技を行うためのガイドワイヤー通過を補助する機器である。血管内治療の成功が一連の手技の目的ではあるものの、本品の性能が治療成功に及ぼす影響は大きいものではない。以上を考慮して臨床試験においては本品の性能を直接評価可能な項目である血管穿孔を起こすことなくガイドワイヤーが通過できることとした。なお、副次評価項目において、手技上の成功 (残存狭窄率が 50%未満であり、手技後の血管造影で血流の改善を認めること) を確認した結果、85 例中 64 例において達成していた。
3. 実施された海外臨床試験において、本邦で承認を受けていない機器がいくつか使用されているが、それらの機器はいずれも本品を使用した後に使用するものであり、本臨床試験の主要な評価に対し影響を与えるものではない。また、ガイドワイヤーについては、海外において、CTO 病変専用で先端荷重が  $\blacksquare$ g を超える製品がほとんど使用されていないものの、当該 CTO 病変専用のガイドワイヤーは、最終手段として用いるものであり、病変通過時の抵抗感が強く、ガイドワイヤーの迷入による解離のリスクが発生する。本品は通常のガイドワイヤーが不通過な場合に使用するものであり、通常のガイドワイヤーについての日米の差はみられない。その他、人種差、医療環境差等においても本品の評価に影響を及ぼす大きな日米差はみられないことから、本海外臨床試験成績を本邦へ外挿することは、臨床上大きな問題はないと考えられる。
4. 海外臨床試験成績から、本品との因果関係が否定できない血管造影上の血管穿孔に、ワイヤーの突出 1.2% (1/85)、染色 2.4% (2/85)、血管外溢出 2.4% (2/85) が認められ、このうち追加処置が必要なものは、1.2% (1/85) であった。これらの有害事象は、通常の PTA (参考値：血管造影上の血管穿孔についてはおよそ 7.0%、このうち追加処置が必要なものはおおよそ 2.0%) においても発生する事象であり、本臨床試験で認められた発生率は高いものではない。非臨床試験においても特段の問題が認められていないことから、血管穿孔に対する危惧は少ないものと考えられ

る。

熱に対する影響については機器の性能を裏付ける試験において述べた通り、装置自体の冷却機構等により発熱が抑制されていることなどから、臨床試験成績を踏まえ大きな問題はないと判断した。また、市販後においても、血管穿孔、熱に関する有害事象を含めた重篤な有害事象は認められていないことから、これらのリスクは現時点では臨床上許容範囲にあると考える。

申請者の回答の通り、穿通力の高いガイドワイヤーに比べると本品のリスクが極めて高いとは考えられないものの、臨床試験では腸骨動脈領域は除外されており、臨床試験にエントリーされていないことに加え、本品は電動の機械的振動を用いている能動型機器であり、手動機器とは異なる新たな穿孔リスクの発生が否定できないことから、腸骨動脈領域を適応に含めることは困難であると総合機構は判断した。

本品を血管内治療の有用性が確認されている病変に用いるのであれば、本品の有効性は、通常のガイドワイヤーでは通過が困難な病変に対し、安全にガイドワイヤーを通過させ、その後の血管内治療が有効かつ安全に実施されたことを示すことにより評価可能と考える。一方、安全性については、本品自体で治療を行う医療機器ではないことを鑑みると、許容される安全性上のリスクは大きいものではなく、現時点で CTO 病変に用いられている貫通用ガイドワイヤーと同等の安全性は少なくとも有している必要があると考える。以上の点については、Patriot 試験において確認されていると考える。但し、本品使用の前提となるのは Patriot 試験において確認されている血管内治療の対象となる病変であることから、使用目的、効能又は効果を「本品は、経皮的血管形成術（PTA）が適用できる患者において、慢性完全閉塞病変（CTO）であって狭窄部へのガイドワイヤーの通過が困難な場合に、ガイドワイヤーの通過を補助し、その通過部を確保することを目的に使用する。対象血管は、下肢動脈（腸骨動脈領域を除く。）のうち血管内治療が推奨される病変とする。」とし、PTA の施行が妥当とされている病変に限定することが妥当であると判断した。

下肢動脈に対する血管内治療において、海外の医療環境と最も異なるのが併用する医療機器と考えられる。特に浅大腿動脈領域において使用できる金属ステントは本邦に存在しないため、本品によりガイドワイヤーを通したとしても海外臨床試験と同様な追加治療を行うことが出来ない症例も考えられる。追加治療に用いた医療機器の違いにより、血管内治療の最終的な治療成績に差が生じることも考えられるが、この差は本品による差ではなく、治療機器に基づく差と考えられる。本品の対象となる病変が TASC II において血管内治療が適切となる病変に限定されるのであれば、当該病変に対し、血管内治療を行うことは妥当であり、追加治療に用いる医療機器は違えども、本品を用いてガイドワイヤーを通過させることにより血管内治療を行う機会を提供することは、意義があると考えられる。また、ガイドワイヤーは日本では CTO 用の先端荷重の重いものが多く用



いられており、医療環境の差として検討が必要な内容であると考えられる。特にこれらのガイドワイヤーは貫通力が高く、偽腔に迷入した場合には不具合を誘発することも考えられるため、併用によりリスクが増加する可能性が懸念される。海外臨床試験で検証されたのは、通常のガイドワイヤーが通過困難な病変に対しての本品の有効性及び安全性であり、CTO 用のガイドワイヤーによって貫通困難な病変に対する有効性及び安全性は確認されていないことから、先端荷重の重いガイドワイヤーにより貫通を試みた病変に対し、本品を使用しない旨を添付文書において注意喚起することとした。

血管内において振動を与える本品の使用により、血管穿孔及び熱による組織への影響が懸念されるが、いずれの事象も臨床試験成績において大きな問題として確認されていない。血管穿孔については、本品が石灰化病変等、堅い部分については威力を発揮するが血管壁のような柔軟な組織に対しては穿孔させる力は乏しいこと、CTO 用のガイドワイヤーに比べ先端形状は鈍重であり、実際穿孔リスクもガイドワイヤーによるものと大きく異なるものではないことから、血管穿孔リスクは許容範囲にあるとする申請者の見解について、総合機構は専門協議の議論を踏まえ妥当と判断した。熱によるリスクについては、非臨床試験においては熱による影響が見られているものの、臨床試験においては熱によると見られる有害事象は確認されていない。また、本品使用時に 7℃ に冷却した生理食塩液を持続的に一定の流速を維持すること、装置上の特性として 30 秒以上の連続使用、累積して 5 分以上の使用は不可能であることから、本品使用による熱のリスクは許容範囲にあるとする申請者の見解について、総合機構は専門協議の議論を踏まえ妥当と判断した。

総合機構は、臨床試験に関する資料について審査した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の臨床上的有用性が確認出来たとする申請者の見解を妥当と判断した。

#### 4. 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

##### 【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

##### 【QMS に係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならぬ事項はないと判断した。

##### 【GCP に係る書面調査結果】

GCP に係る書面調査の結果、GCP 上問題となる症例は無かったことから GCP 適合と判断した。

## 5. 総合評価

本品は末梢血管の PTA の施行時にガイドワイヤーの通過が困難な CTO 病変に対し、ガイドワイヤーの通過を補助することを目的に使用する機器である。本品の審査における論点は、1.添付された海外臨床試験等の試験成績から本品の臨床上的有効性及び安全性が評価可能であること、2.海外臨床試験の日本への外挿性、3.使用目的の妥当性、であった。専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

1. 本品は経皮的血管形成術を行う際に使用するものであるが、本品で治療を行うものではなく、通常のガイドワイヤーの通過が困難な CTO 病変に対して、ガイドワイヤー通過を補助する機器である。提出された臨床試験における主要評価項目は「臨床上的血管穿孔がなく、ガイドワイヤーが通過できること」であり、治療結果を評価したものではないが、本品の手技上の位置づけを踏まえ、当該評価項目により本品の有効性評価を行うことは妥当であると判断した。
2. 併用機器に関する日米間の違いのうち、特に差が認められる機器は貫通用ガイドワイヤーや浅大腿動脈領域のステントと考える。浅大腿動脈領域のステントは本品使用後に用いるため、本品の有効性及び安全性に影響を及ぼさないこと、及び本品使用において大きな影響を及ぼすと考えられる人種差、末梢閉塞病変の治療指針、本品の適用前に使用される機器には大きな日米差は認められないことから、貫通用ガイドワイヤーを本品使用前には使用しない旨、注意喚起を行うことで、提出された臨床試験により、本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。
3. 腸骨動脈領域については、穿孔や破裂を生じた際の止血が困難であり、リスクが高い上に本品を使用した評価可能なデータベースが不十分であることから、本品の使用目的、効能又は効果から腸骨動脈領域を除くことが妥当と判断した。また、本品はすでに行われている血管内治療の補助をするものであり、血管内治療の対象を広げるものではないことから、その旨を明確にする必要がある。従って、使用目的、効能又は効果を、「本品は、経皮的血管形成術（PTA）が適用できる患者において、慢性完全閉塞病変（CTO）であって狭窄部へのガイドワイヤーの通過が困難な場合に、ガイドワイヤーの通過を補助し、その通過部を確保することを目的に使用する。対象血管は、下肢動脈（腸骨動脈領域を除く。）のうち血管内治療が推奨される病変とする。」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、以下に示す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、経皮的血管形成術（PTA）が適用できる患者において、慢性完全閉塞病変（CTO）であって狭窄部へのガイドワイヤーの通過が困難な場合に、ガイドワイヤーの通過を補助し、その通過部を確保することを目的に使用する。対象血管は、下肢動脈（腸骨動脈領域を除く。）のうち血管内治療が推奨される病変とする。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切と考える。また、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。

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。

引用文献

- (1) 松尾 汎 ペリフェラルインターベンション 画像・適応・治療手技 (2003 年 7 月 10 日)
- (2) J. De Sanctis,. Am Fam Physician, 64, 1965-72(2001)