

平成23年12月16日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 薬剤溶出型大腿動脈用ステント
[販売名] Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント
[申請者] Cook Japan 株式会社
[申請日] 平成22年7月30日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成23年12月16日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を3年間として承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 本品を用いて行った臨床試験である、多施設共同の前向き無作為化対照試験における留置後5年までの長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。
2. 製造販売後、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、留置後5年までの長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

審査報告書

平成 23 年 11 月 24 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 07 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : 薬剤溶出型大腿動脈用ステント（新設予定）
- [販 売 名] : Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント
- [申 請 者] : Cook Japan 株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 22 年 7 月 30 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 23 年 11 月 24 日

[類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] : 薬剤溶出型大腿動脈用ステント (新設予定)
[販売名] : Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント
[申請者] : Cook Japan 株式会社
[申請年月日] : 平成 22 年 7 月 30 日

審査結果

Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント (以下「本品」という。) は、大腿膝窩動脈の狭窄部位の内腔を確保することを目的に病変部位に挿入留置させるナイチノール (ニッケル・チタン合金) 製の自己拡張型ステントとステントを病変部位に送達させるデリバリーシステムから構成されるステントシステムである。ステントの管腔外面には、新生内膜増殖による治療部位の再狭窄を防ぐ目的で、抗悪性腫瘍薬として承認されているパクリタキセルがポリマーを用いず直接コーティングされている。本品は、本邦で初めての大腿膝窩動脈領域に用いるステントである。

本品の有効性については、大腿膝窩動脈の新規狭窄部又は再狭窄部を有する患者を対象とした国際共同治験において、主要評価項目である「1 年フォローアップ時の一次開存率」が、経皮経管的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty、以下「PTA」という。) 群に比べ優越性を示し、また、早期 PTA 不成功後に本品を留置した患者の 1 年フォローアップ時の一次開存率が、早期 PTA 不成功後に本品のベアメタルステント (薬剤が塗布されていない金属ステント) を留置した患者に比べて高かったことから、本品の有効性は示されていると判断した。

安全性については、「1 年間の無事象生存率」において、本品群は PTA 群に対して非劣性であることが示され、PTA 群と比較して特段高い有害事象は認められず、本品群に特有の有害事象も見られなかったことから、安全性も特段の問題はないと判断した。

なお、国際共同治験における日本人の症例数は限られていること、本邦と海外では生活様式が異なるため日本人でステント破断の発生頻度が高くなる可能性は否定できないこと、大腿膝窩動脈領域に用いる薬剤溶出性ステントは本品が世界で初めてであり、長期的な安全性が確立されていないことから、製造販売後調査において、ステント破断の発生頻度・要因、ステント血栓症の発生頻度・時期・要因など、本品の安全性及び有効性に関する情報収集を行うことが重要であると考えます。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付与した上で、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、効能又は効果

本品は、4～7 mm の対照血管径を有し、1 肢あたりの病変長が 14 cm 以下である膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いることを意図したものである。また、同部位におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療にも用いられる。

承認条件

1. 本品を用いて行った臨床試験である、多施設共同の前向き無作為化対照試験における留置後 5 年までの長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。
2. 使用成績調査により、留置後 5 年までの長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

審査報告

平成 23 年 11 月 24 日

1. 審議品目

[類 別]	機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称]	薬剤溶出型大腿動脈用ステント（新設予定）
[販売名]	Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント
[申請者]	Cook Japan 株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 30 日
[申請時の使用目的]	本品は、4～9 mm の基準血管径を有する膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いることを意図したものである。総大腿動脈にかかることを回避するために、浅大腿動脈の基点の少なくとも 1 cm 下にステントの近位端を配置し、膝下膝窩動脈にかかることを回避するために、大腿骨上顆の平面よりも上にステントの遠位端を配置する。

2. 審議品目の概要

「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」（以下「本品」という。）は、大腿膝窩動脈の狭窄部位の内腔を確保することを目的とした、病変部位に挿入留置させるナイチノール（ニッケルチタン合金）製の自己拡張型ステント（図 1）とステントを病変部位に送達させるデリバリーシステムから構成されるステントシステム（図 2）である。ステントの管腔外面には、新生内膜増殖による治療部位の再狭窄を防ぐ目的で、抗悪性腫瘍薬として承認されているパクリタキセル（図 3）がポリマーを用いず直接コーティングされている（単位面積当たりの薬剤量：3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）。

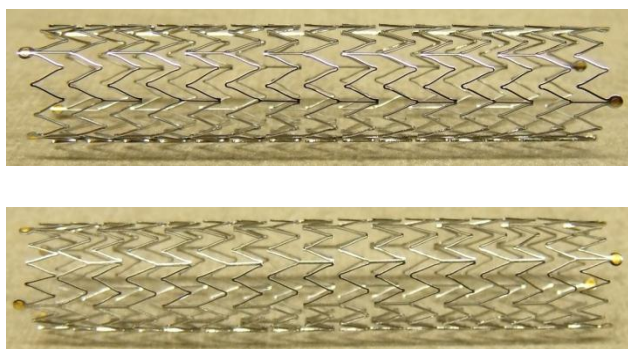


図 1 ステントの外観図

（上図：6 Fr ステント、下図：7 Fr ステント）

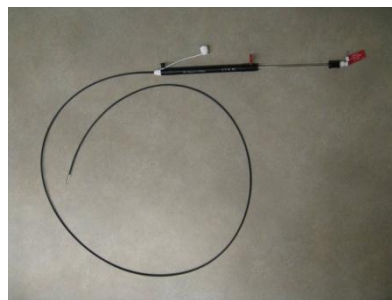


図 2 ステントシステムの外観図

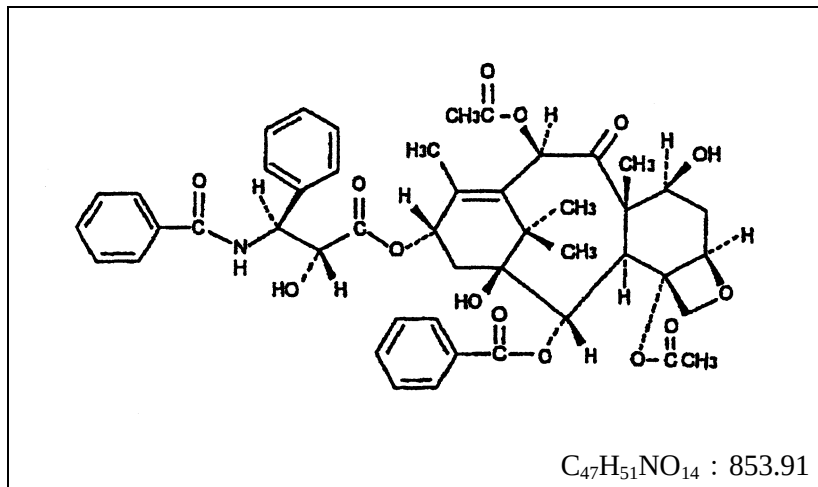


図3 パクリタキセルの化学構造式

申請時のステントシステムは、表1の通りであり、6 Fr と 7 Fr のステントシステムには、各 Fr 間でサイズバリエーション (表1) 及びデリバリーシステム及びステントの寸法 (表2) に差分がある。

表 1. 6 Fr 及び 7 Fr ステントシステムのサイズバリエーション (申請時)

ステント 外径 (mm)	ステント及びデリバリーシステム											
	6 Fr							7 Fr				
	ステント長 (mm)											
	20	30	40	60	80	100	120	20	30	40	60	80
5	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×
6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表 2. デリバリーシステム及びステントの寸法（特に記載ない場合、公差± %）（申請時）

項目名			
デリバリーシステム			
外径		6 Fr	7 Fr
内径 (mm)			
有効長 (cm)		80、125	80、120
ステント			
長さ (mm)		20、30、40、60、80、100 及び 120	20、30、40、60 及び 80
外径 (mm)		5、6、7、8、9 及び 10	6、7、8、9 及び 10
ストラット厚さ (mm)			
ストラット幅 (mm)			
ストラット長 (mm)	ステント 外径 (mm)		
	5		×
	6		
	7		
	8		
	9		
	10		

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器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及び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、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 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

(1) 起原又は発見の経緯

末梢動脈疾患（peripheral arterial disease、以下「PAD」という。）とは、末梢動脈が動脈硬化により狭窄又は閉塞することにより、虚血を引き起こす疾患の総称であり、本邦では 60 歳以上の全人口の 3.4%、高齢の糖尿病患者（>65 歳）の約 12.7%が罹患すると推定されている進行性の慢性疾患である^{[1], [2]}。PAD は生活の質（Quality of Life、以下「QOL」という。）や生命予後を著しく低下させる疾患であるため、初期からの病態に合わせた管理が非常に重要である。現在、欧州、北米、オーストラリア、南アフリカ及び日本の 16 学会の代表者によるワーキンググループが 2007 年 1 月に発表した PAD に関する国際的に標準化された診断と治療のガイドライン（Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II：以下「TASC II」という。）を参考に治療が行われている。また、PAD の重症度分類としては、Fontaine 分類及び Rutherford 分類が広く用いられており（表 3）、TASC II においては、QOL に影響を及ぼすような間欠性跛行（Fontaine 分類 IIb 度、Rutherford 分類 2）以上の PAD に対して、治療介入が推奨されている。また、重症虚血肢（critical limb ischemia、以下「CLI」という。）（Fontaine

分類 III 度、Rutherford 分類 4) 以上は、時に救命のための下肢切断術が必要となり、5 年生
存率は 40% と非常に予後が悪く、血行再建術が最適な治療として推奨されている。

大腿膝窩動脈に対して血行再建術を行う際、TASC II においては A 型病変（10 cm 以下の
単独病変）には血管内治療、D 型病変（20 cm を超える慢性完全閉塞）には手術療法が第一
選択とされ、B 型病変（膝下膝窩動脈を含まない 15 cm 以下の病変など）には、血管内治療
が望ましいとされている。欧米では、「大腿－膝上膝窩動脈の症候性血管疾患の治療」を適
応とするステントが既に認可されているが、本邦では、浅大腿動脈（superficial femoral artery、
以下「SFA」という。）領域に適用可能なステントは承認されていない。

表 3. Fontaine 分類、Rutherford 分類

Fontaine 分類		Rutherford 分類	
度	臨床所見	群	臨床所見
I	無症候	0	無症候
IIa	軽度の跛行	1	軽度の跛行
IIb	中等度から重度の跛行	2	中等度の跛行
		3	重度の跛行
III	虚血性安静時疼痛	4	虚血性安静時疼痛
IV	潰瘍や壊疽	5	小さな組織欠損
		6	大きな組織欠損

今回、Cook Japan 株式会社より 6Fr 及び 7Fr のステントシステムが申請されたが、7 Fr
ステントは、腸骨動脈の狭窄部の拡張又は開存性の維持等を行うことを適応とする「COOK
バスキュラーステント（承認番号：22300BZX00098000）」と同一のステントデザインであ
るのに対し、6 Fr ステントは留置をさらに容易にするために、小型のイントロデューサーシ
ステムの必要条件に適合するようシステムの断面積を小さくしており、7 Fr ステントとはス
テントデザインが異なっている（表 2）。末梢血管に生じるステント内再狭窄は、血管平滑
筋細胞増殖が主な原因であるとの研究報告があり^{[3]-[6]}、冠動脈のステント内再狭窄の原因と
類似しているため、Cook 社（米国）は、薬剤溶出型冠動脈ステント開発の経験^{[7],[8]}を踏ま
え、本品のステントに搭載する薬剤、薬物濃度を決定し、ステントの管腔外面にポリマー
を用いず直接パクリタキセルをコーティングする方法を採用している。

また、本品は平成 21 年 6 月 15 日付薬食機発第 0615001 号「米国食品医薬品庁との医療
機器の対面助言及び承認審査に係る情報交換の試行について」に基づいて、日米同時審査
品目として採択された品目である。

(2) 外国における使用状況

本品は、EU で、「4～9 mm の対照血管径を有する大腿－膝上膝窩動脈の症候性血管疾患

の治療」を適応として 2009 年 7 月に CE マークを取得して以来、EU 及び 16 の国及び地域で市販され、 個の販売実績がある（2011 年 9 月 14 日現在）。なお、米国では PMA（Pre Market Approval）申請中である（2011 年 11 月 22 日現在）。

（3）本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況

2011 年 9 月 14 日現在において報告された本品の不具合は 0.026%（ 件/ 本）であり、ステント留置の際に部分的にしか展開せず、ステントの引戻しの際に、デリバリーシステムのチップ（先端部分）が分離した不具合、及び留置中にステントの展開が不完全であったため、デリバリーシステムが引き戻せなくなった不具合が各 件見られた。

また、Cook Japan 株式会社より別途申請されている類似医療機器の「Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント（以下「Flex」という。）」（平成 23 年 1 月 14 日申請）における機器に関連した不具合は報告されていない。なお、本品と Flex の差異は、薬剤コーティングの有無（本品のみ薬剤を塗布）及びサイズバリエーション（本品には 140 mm ステント長がない）のみである。

ロ．仕様の設定に関する資料

＜提出された資料の概略＞

品目仕様として、品質を担保するための項目としては、外観、ステント誤留置の防止機構、コーティング工程におけるステント長に沿ったパクリタキセルの均一性、並びに最終製品における薬剤コーティングの外観、薬剤同定、薬剤量、不純物、薬剤放出、及び粒子状物質が設定された。効能を担保するための項目としては、経皮的導入、展開後のステント直径、ステントのラディアルフォース、ステントの可視化、機器の追従性、展開の正確性、留置後のステントの移動又は変形、デリバリーシステムの引張強度、ステント長、ステントの完全性、キンクへの耐性、非重複状態及び重複状態のステントの拍動疲労特性、非重複状態及び重複状態のステントの非拍動疲労特性、ステントの腐食耐性、及び機器の適合性が設定された。また、安全性を担保するための項目として、機器の滅菌、核磁気共鳴画像診断（以下「MRI」という。）条件、デリバリーシステム及びステントの生物学的安全性、保存期間、保存期間にわたる滅菌状態の維持、機器の無菌性、バイオバーデンレベル、エンドトキシン、残留エチレンオキサイドガス濃度、及び包装が設定された。

＜審査の概要＞

（1）品目仕様の各設定項目の妥当性について

総合機構は、品目仕様の各設定項目の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

設定項目は、試験規格 ISO 25539-1 (2009)「心臓血管インプラント-血管内機器-第 2 部：バスキュラーステント」、ISO 10555-1 (2009)「滅菌単回使用血管内カテーテル-第 1 部：一般

要求事項」、ISO 10993-1 (2009)「医療機器の生物学的評価」、ISO 11135 (2007)「医療機器-エチレンオキサイド滅菌のバリデーション及び日常管理」に準拠して設定した。

総合機構は、品目仕様の項目として、「薬剤の同一性」及び「展開に要する力」が設定されていなかったことについて説明を求めたところ、申請者は、「薬剤の同一性」及び「展開に要する力」を仕様に追加すると回答したことから、品目仕様の設定項目について特段の問題はないと判断した。

(2) 規格値の妥当性について

総合機構は、「ステントのラディアルフォース」、「キンクへの耐性」、及び「薬剤量」の各設定項目の規格値の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品のステントのラディアルフォースは、FDAで承認を取得しているステント（腸骨動脈用ステント：SMARTステント及びZilverバスキュラスステント、SFA用ステント：LifeStent）、及びCEマークを取得している自己拡張型ステント（末梢動脈及び胆管用ステント：Xpertステント、腸骨動脈及び胆管用ステント：Bard Luminexxステント、腸骨動脈、SFA及び胆管用ステント：protégé everflexステント、腸骨動脈及びSFAステント：Absoluteステント）を留置したときの公称径より■mm縮小した場合のラディアルフォースの値を参考に設定し、更に既に製造販売されている複数の脈管ステントも参考にしていることから、当該設定は妥当であると判断した。

キンクへの耐性は、本品を対側大腿動脈アプローチによりデリバリーを行う際の屈曲のワーストケースは大動脈—腸骨動脈の分岐部であると考え、文献^[9]に示された解剖学的形態に基づいた腸骨動脈弓部のモデルにおける実験結果を参考に設定した。当該モデルにおいて分岐の角度は54°、分岐部上方にある下行大動脈の遠位端の内径は28.4 mm、腸骨動脈の外径は16 mm、分岐部を越えた左右の腸骨動脈の長さは15 cmであり、腸骨動脈弓部のモデルを通過したアクセスシースの屈曲半径はおよそ19 mmであったため、デリバリーシステムの最小キンク半径の判定基準を19 mmと設定した。さらに、ステントの最小キンク半径に関しては、FDAにおいて承認されたナイチノール製ステント（SMARTステント、Zilverバスキュラスステント、及びLifestent）、及びCEマークを取得しているその他のナイチノール製ステント（Xpertステント、Bard Luminexxステント、protégé everflexステント、及びAbsoluteステント）において採用された試験に基づき、予想されるデリバリーシステムの屈曲半径の半分以下という厳格な判定基準（最小キンク半径8.5 mm）を設定した。

薬剤量については、2年実時間保存試験の全試験検体が、全ての評価時点において85～115%を満たしており、また、本品の有効性及び安全性を評価した臨床試験で使用した、全ロットの本品ステントの薬剤含有量は、各寸法の目標量の■±■%（平均値±標準偏差）、最小値は■%、最大値は■%であり、全て品目仕様「最終製品の薬剤量」における判定基

準を満たしていた。したがって、品目仕様における当該規格値は、本品を製造する上で適切であると判断した。なお、製造工程において、「コーティング工程における薬剤量」は目標量の 100～120%であることを規定しており、品目仕様に設定している。

総合機構は、以下のように考える。

本品は、申請者が設定した「ステントのラディアルフォース」及び「キンクへの耐性」の規格に特段の問題は見られず、また、「薬剤量」に関しては、設定された規格値の範囲は妥当であり、規格に適合した製品を用いた臨床試験において、本品の有効性及び安全性が確認されていること、2 年間の実時間保存試験において、「最終製品の薬剤量」の規格値が担保されていることが確認されていることから受入れ可能と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、品目仕様の設定項目及び規格について特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料（添付資料ハ-1-1～57）

<提出された資料の概略>

本品の安定性に関する試験として、21 日間のパクリタキセル溶液の安定性試験（ $\blacksquare^{\circ}\text{C}/\blacksquare\sim\blacksquare\%\text{RH}$ 、 $\blacksquare$ 日間保存）、ICH ガイドライン Q1A(R2)に基づき 7Fr ステントを用いた 1 年間及び 2 年間の薬剤コーティングの安定性試験（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$ ）及び 6 ヶ月間の加速試験（ $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ ）、並びに 3 年間相当の加速劣化（ $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ $\blacksquare$ 日間、又は $\blacksquare^{\circ}\text{C}/\blacksquare\%\text{RH}$ $\blacksquare$ ヵ月間）した 6 Fr 及び 7Fr ステントデリバリーシステム、3 年間実時間保存した 7 Fr ステントデリバリーシステムを用いた安定性試験、3 年間相当の加速劣化した包装の完全性試験（内側の包装（タイベックパウチ）は $\blacksquare^{\circ}\text{C}/\blacksquare\sim\blacksquare\%\text{RH}$ で $\blacksquare$ 日間、外部包装（ホイルパウチ）は $\blacksquare^{\circ}\text{C}/\blacksquare\%\text{RH}$ で $\blacksquare$ 日間）の成績が提出され、いずれも仕様を満たしていた。さらに、温度サイクル試験において、凍結／融解（ $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ で $\blacksquare$ 日間、 $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ で $\blacksquare$ 日間を $\blacksquare$ サイクル）、加熱／冷却（ $\blacksquare^{\circ}\text{C}/\blacksquare\%\text{RH}$ で $\blacksquare$ 日間、 $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ で $\blacksquare$ 日間を $\blacksquare$ サイクル）後の薬剤平均含有量及び純度が測定され、これらの負荷条件後の薬剤コーティングの安定性を評価した試験において仕様を満たす成績が得られた。

本品の耐久性に関する資料として、有限要素解析による疲労特性解析（拍動疲労、軸方向疲労、曲げ疲労、ねじり疲労）、並びに *in vitro* の拍動疲労、軸方向疲労、曲げ疲労及びねじり疲労の試験成績が提出され、いずれも仕様を満たしていた。

<審査の概要>

総合機構は、ステントを SFA 領域に留置した場合、圧縮、伸長、屈曲、捻れ等の複合的

な負荷がかかることが予想されるが、実施された耐久性試験は、拍動疲労、軸方向疲労、曲げ疲労、ねじり疲労についてそれぞれ単一の負荷で評価していることから、本品の複合負荷に対する耐久性を担保できるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品のプラットフォームの疲労特性を、複合負荷（軸方向、ねじり、曲げ、拍動）の有限要素解析によって評価した。複合負荷評価においては、文献^{[10]~[14]}に基づき生理学的に実際の状態に近い変数になるように設定された各負荷モードを段階的に加え、負荷が同時に重なった状態をつくった。その結果、全ての直径のステントにおいて疲労に関する安全率は $\blacksquare$ であり、原材料の疲労限界を下回った。なお、当該試験はステント長を $\blacksquare$ mm と想定して実施したが、軸方向疲労負荷及びねじり疲労負荷に関してはステント長によって負荷量を計算するものの、その比率は既に算出された値であり、全ての負荷モードを重ねて加えた場合も、単位面積当たりの蓄積量はステント長にかかわらず同じである。曲げ疲労に関しては、膝窩動脈に留置されたステントに関して曲率半径が報告されており^[11]、曲率半径はステント長の影響を受けない。拍動疲労は、ステントの半径方向の収縮及び拡張が関与するが、ステントがセルの繰り返し構造をしていることから、ステント長に影響されない。また、別途重複ステントについて複合負荷に対する評価を行うため、同様の負荷条件で非重複ステントにおいて最も低い安全率であった 7 Fr の直径 6 mm のステントを用いて評価した結果、疲労安全率は $\blacksquare$ であり、重複したステントが複合負荷条件下において疲労耐性を有することが示された。したがって、本試験によって本品の耐久性を担保できると判断した。

総合機構は、以上の申請者の説明は受入れ可能であり、本品に関する安定性及び耐久性試験の成績について審査を行った結果、遮光の上、室温保存で有効期間を 2 年とする申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

二．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

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

総合機構は、本品に関する基本要件等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

<提出された資料の概略>

(1) 安全性を裏付ける試験

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的・化学的試験、生物学的安全性試験、及び機械的安全性試験の成績が提出された。

1) 物理的・化学的試験（添付資料ホ-1-1～38）

物理的・化学的試験として、電気化学的腐食試験、3 ヶ月間及び 10 年間相当の疲労負荷試験後の検体を用いた電気化学的腐食試験、ステントコーティングの均一性試験、MRI 適合性試験、及び残留溶媒試験が実施され、いずれも仕様を満たす成績が得られた。また、非拘束（過拡張）条件下におけるステントの粒子試験、臨床試験ロットからのステントの非拘束（過拡張）条件下の粒子試験、重複及び非重複ステントの模擬使用下の粒子試験、重複及び非重複ステントの拍動的疲労下の粒子試験、重複及び非重複ステントの軸方向疲労下の粒子試験が特性解析試験として実施され、各条件下で発生した粒子状物質の量の特性が明らかにされるとともに、粒子状物質の同定試験が実施され、ステントから放出された粒子状物質の主成分はパクリタキセルであることが示された。

2) 生物学的安全性試験（添付資料ホ-1-39～64）

生物学的安全性に関しては、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成 15 年 2 月 13 日付医薬審発第 0213001 号）、及び ISO 10993-1 に基づき評価が行われた。ステントについては、7Fr デリバリーシステムとともに細胞毒性試験、感作性試験、刺激性／急性皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性試験、血液適合性試験（溶血性、血栓形成性）が行われた。デリバリーシステムについては、6Fr の代替品として 5Fr デリバリーシステムを用いて細胞毒性試験、感作性試験、刺激性／急性皮内反応試験、急性全身毒性試験、血液適合性試験（溶血性）が、6Fr を用いて発熱性試験が行われたが、いずれの試験においても陽性反応は認められなかった。また、パクリタキセルについては、最終製品である 7Fr ステントを用いて、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性／急性皮内反応試験、亜急性及び亜慢性毒性試験、遺伝毒性試験、埋植試験、血液適合性試験（溶血性、凝固、補体系活性化）が行われた。その結果、パクリタキセル由来と考えられる弱い毒性反応が、細胞毒性試験、遺伝毒性試験（マウス末梢血小核試験）及び血液適合性試験（溶血性、直接接触法）で認められた。

さらに、薬剤としての安全性評価を既承認品である、タキソール注及び TAXUS エクスプレス 2 ステントでの評価結果^{[15], [16]}を基に考察しており、生殖毒性、胚／胎児毒性及び周産期毒性、並びに発がん性の評価においては新たな試験は実施されなかった。申請者は、本品に用いた薬剤による組織への局所毒性（血栓形成性を含む。）、全身毒性、及び動脈瘤形成に関しては、ブタを用いた種々の試験結果（「(2) 2) ブタを用いた動物試験」の項参照）、臨床試験結果（「チ. 臨床試験成績に関する資料」の項参照）及び文献^{[17], [18]}による抗がん剤としてのパクリタキセルの安全性評価を用いて示し、十分に安

全であると説明した。

3) 機械的安全性試験（添付資料ホ-1-65～71）

機械的安全性試験として、デリバリーシステムの引張強度試験、ステントのラディアルフォース試験を実施し、いずれの試験においても仕様を満たす成績が得られた。また、ステントの引張強度試験が特性解析試験として実施された。

(2) 機器の性能を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける資料として、展開及び寸法に関する試験、ブタを用いた動物試験に関する資料が提出された。

1) 展開及び寸法に関する試験（添付資料ホ-1-72～77）

展開及び寸法に関する性能試験として、デリバリーシステムの寸法確認、展開に要する力、アクセスの容易さ及び展開の正確性、展開前後におけるステントの長さの変化、展開後のステントの直径と均一性、展開後のステントの完全性、曲げ／キンク、並びにラディアルフォースが評価され、全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

2) ブタを用いた動物試験

① 非コーティング並びにパクリタキセル 3 及び 9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ のステントの 1、3 及び 6 ヶ月試験（添付資料ホ-2-1～3）

パクリタキセルでコーティングした本品（7 Fr ステント及びデリバリーシステム）の安全性を評価する目的で、ブタの腹部大動脈に非コーティングステント、パクリタキセル 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ステント（臨床用量密度、 $\phi 10 \times 80 \text{ mm}$ ）及び 9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ステント（臨床用量密度の 3 倍、 $\phi 10 \times 60 \text{ mm}$ 及び $\phi 10 \times 20 \text{ mm}$ ）のいずれかが留置され、1、3 及び 6 ヶ月後に、定量的血管造影分析、定量的組織形態計測、準定量的及び定性的な組織病理学検査、剖検、血清化学検査／血液学検査、並びにデリバリーシステム性能の評価が行われた（各群 7 又は 8 例）。

全ての検体において、ステントは留置部位に問題なく留置され、また、パクリタキセルの全身作用又は局所的作用、血栓、血管破裂、動脈瘤、仮性動脈瘤、薬剤による中膜非薄化、ステント辺縁部狭窄は認められなかった。また、2 例で早期死亡が観察されたが、ステントや薬剤との関連性は否定された。

血管造影及び組織形態の項目において、パクリタキセル用量に依存した差異はなく、組織病理学所見では、非コーティング群と比べ、1 ヶ月時に 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 群と 9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 群で炎症と低細胞性（壊死による細胞数減少）がわずかに観察され、さらに、9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 群では管腔にフィブリンが接着している断面の比率が高めであったが、6 ヶ月時までには消失していた。

また、全てのフォローアップ時において、全ての群でステントと血管壁の間に小さな半径方向の隙間が観察されたほか、6ヵ月のフォローアップ時において28個のステント中5個の破断（単一のストラットの破断のみ：2個、単一のストラットが複数破断：3個）が観察されたが、これらの事象は、ステント留置部位80 mmの血管が先細りしていたこと、及び被験動物の成長（平均体重：約31 kg→79 kg、近位対照血管径：平均8.8 mm→12 mm）が原因と考えられた。

② パクリタキセル2、4及び12 µg/mm²ステントの1、3及び6ヵ月試験（添付資料ホ-2-4）

パクリタキセルでコーティングした本品（7 Fr ステント及びデリバリーシステム）の安全性を評価する目的で、ブタの腹部大動脈に2及び4 µg/mm²ステント（φ10 x 80 mm）、並びに12 µg/mm²ステント（φ10 x 60 mm 及び φ10 x 20 mm）のいずれかが留置され、定量的血管造影分析、組織形態、定量的及び定性的組織病理学検査、並びにデリバリーシステム性能の評価が行われた（各群7例）。

全ての検体において、ステントは留置部位に問題なく留置され、また、被験動物の早期死亡、パクリタキセルの全身作用又は部位的作用、血栓、血管破裂、動脈瘤、仮性動脈瘤、薬剤による中膜非薄化、ステント辺縁部狭窄は認められなかった。組織病理学検査は、12 µg/mm²群で2 µg/mm²群及び4 µg/mm²群に比べ、留置後1ヵ月時に炎症反応、低細胞性（壊死による細胞数減少）、フィブリン付着が有意に多く観察されたが、全ての群で6ヵ月時点では同等であった。

全てのフォローアップ時において、全ての用量群でステントと血管壁の間に小さな半径方向の隙間が観察されたが、ステント留置部位80 mmの血管が先細りしていたこと、及び被験動物の成長によるものと考えられた。また、6ヵ月のフォローアップ時に28個のステント中1個で破断（単一のストラットが複数破断）が観察されたが、被験動物の成長によるものと考えられた。

③ 重複ステントの1、3及び6ヵ月試験（添付資料ホ-2-5～7）

パクリタキセルでコーティングした7 Frのステントの重複留置時の安全性を評価することを目的に、ブタ（1及び3ヵ月試験）又はミニブタ（6ヵ月試験）の左右の腸骨大腿動脈に、パクリタキセル0 及び3 µg/mm²ステント各2本が約4～8 mm重複して留置され、1、3及び6ヵ月後に観察された。なお、1及び3ヵ月試験では各群ブタ5例にφ7 x 30 mmのステントが、6ヵ月試験では対照群ミニブタ4例、3 µg/mm²群ミニブタ5例にφ6 x 30 mmのステントが留置された。

1、3及び6ヵ月の試験では、重複させたパクリタキセル0 又は3 µg/mm²ステントにおいて、早期死亡、被験動物の一般状態に対する影響、血栓、血管破裂、動脈瘤、仮性動脈瘤、ステント辺縁部狭窄は示されず、パクリタキセル群においてパクリタキセルの全身作用又は部位的作用はみられなかった。1ヵ月試験でパクリタキセル3 µg/mm²のステント

を留置した血管では炎症反応、内膜形成不全、低細胞性が有意に多く観察されたが、3及び6ヵ月試験では、非コーティング群と同等であった。ステントストラット層が重なることが原因である形態計測データの差異を除き、いずれの結果も重複領域と非重複領域間で有意差はなかった。なお、ステントの不完全密着及び破断の形跡は見られなかった。

④ 1ヵ月の過剰用量試験（添付資料ホ-2-8）

パクリタキセルでコーティングした本品（7 Frステント及びデリバリーシステム）の安全性を評価する目的で、ブタの胸大動脈下部及び腹部大動脈に5本、左右の腸骨動脈に2本ずつステント〔9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ステント（ $\phi 10 \times 40 \text{ mm}$ 、 $\phi 14 \times 40 \text{ mm}$ ）又は12 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ステント（ $\phi 6 \times 20 \text{ mm}$ ）〕が留置され、部位的作用及び全身作用が評価された（6例）。ブタ1例当たりパクリタキセル約10,400 μg （各肢当たり5,200 μg ）に相当するよう留置されたが、6例中1例がステント留置とは関係なく死亡したため、1例追加し、6例の個体の評価が行われた。

ステントが留置されたすべての血管は十分に開存しており、動脈瘤、仮性動脈瘤、及びステント辺縁部狭窄の形跡は認められなかった。留置した部位よりも遠位の血管領域、及び全身に塞栓症もしくは血栓症は認められなかった。血清化学検査及び剖検の結果、安全上問題になるような事項はみられなかった。血液学検査では、6例中、クレアチン・ホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」という。）、及び総ビリルビンのわずかな上昇が1例、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）及びASTのわずかな上昇が1例に見られた。被験動物での肝機能の他の指標は、すべての時点において正常範囲内であり、当該事象の原因としては、血液検体に溶血したものが含まれていた可能性が考えられた。組織病理学検査では、1例において、軸索のわずかな肥大が頸髄神経に1ヵ所、胸髄神経に3ヵ所、座骨神経に1ヵ所見られたが、これがパクリタキセルに由来するものであるという証拠はなく、留置した部位よりも遠位の血管領域、及び全身にステントに関連するような影響は見られなかった。

⑤ 2ヵ月薬物動態試験（添付資料ホ-2-9）

本品（7 Frステント及びデリバリーシステム）の局所的、部位的、全身性の薬物動態を検討することを目的に、ブタの左右の腸骨大腿動脈に4本の3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ステント（ $\phi 6 \times 20 \text{ mm}$ ）が留置され、薬物動態が30分、6時間、1、3、7、14、28、56日時点で評価された（16例）。

ステントに残留したパクリタキセル量は、留置後30分ではパクリタキセル搭載量の約34%、留置後6時間で約7%まで急速に低下した後、56日までに約0.1%まで減少した。

ステントを留置した動脈組織内のパクリタキセル量（ $\text{ng}/\text{組織の重量 (g)}$ ）のピーク値は30分後に認められ（約70,700 ng/g ）、6時間後にピーク値の約44%に急速に減少し、留置1日後から14日後まででピーク値の約20%で安定化、56日後までにピーク値の約0.2%ま

で減少した。ステントが留置されていない、近位側及び遠位側の標的動脈組織内のパクリタキセル量は留置部位の動脈組織内と同様の傾向を示した。

隣接する骨格筋細胞組織内のパクリタキセル量は、ステント留置後6時間でピークとなり、56日目に定量限界以下となった。

血漿中パクリタキセル量の定量限界を超えた時点は、ステントを留置後30分及び6時間のみであり、血漿中パクリタキセル量のピーク値の時点をさらに明確にするために、急性期の評価を追加実施した（「⑥ 24時間薬物動態試験」の項参照）。

また、本品のステントに伴う安全性の問題（早期死亡、被験動物の健康に対する問題、血栓、閉塞、ステント辺縁部狭窄、又は動脈瘤）は認められなかった。

⑥ 24時間薬物動態試験（添付資料ホ-2-10）

本品（7 Frステント及びデリバリーシステム）における初期の全身薬物動態を検討することを目的に、ブタの左右の腸骨大腿動脈に、4本の3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ステント（ $\phi 6 \times 20 \text{ mm}$ ）が留置され、留置後10分から24時間の19時点で血漿中のパクリタキセル量が評価された（2例）。

血漿中のパクリタキセル量の最高血中濃度（ C_{max} ）はステント留置後20分の6.03 ng/mLであり、それ以降は次第に低下し、ステント留置後6時間には定量限界（0.5 ng/mL）以下となり、10時間後にはパクリタキセルは残留していなかった。

また、安全性の問題（早期死亡、被験動物の健康問題、血栓、閉塞、ステント辺縁部狭窄、又は動脈瘤）は認められなかった。

⑦ ロングステント及びデリバリーシステムの急性期性能（添付資料ホ-2-11）

In vivo 体内モデルで本品の急性期性能（デリバリー性能及び留置）特性を評価することを目的に、本品と薬剤コーティングの有無のみ異なる Flex（6 Frステント及びデリバリーシステム）を用いて、ブタの左右の大腿深動脈にそれぞれ1本ずつステント（ $\phi 8 \times 140 \text{ mm}$ ）が以下の手順で留置された（2例）。ステントデリバリーシステムを左SFA遠位部からアクセスして、左腸骨大腿動脈を上がり、大動脈腸骨動脈の動脈弓を介して右腸骨大腿動脈を通し、右大腿深動脈の留置に適した大きさの領域までトラッキングした後に、左腸骨大腿動脈（アクセス部位の近辺）までカテーテルを引き戻した。このトラッキング手順を5回（前進3回、後進2回）繰り返した後、右大腿深動脈の標的部位でステントを展開し、デリバリーシステムを被験動物から抜去した。さらに、2本目の検体を用いて、右SFA遠位部からアクセスし、前述したように大動脈腸骨動脈の弓部を介してトラッキングし、左大腿深動脈への留置を行った。デリバリーカテーテルは、各被験動物の大動脈腸骨動脈の動脈弓を合計で10回通過させた。

トラッキング及び留置中、各デバイスについて準備、挿入、推進性、追従性、柔軟性、X線不透過性、留置のしやすさ、補助デバイスとの相互作用、術後の点検に関して定性

的に評価が行われた。トラッキング及び留置後、留置されたステントの長さ、血管の開存性、血管の損傷（解離、仮性動脈瘤など）、又はステントの破損（ストラットの破断など）に関して、血管及びステントがシネ血管造影法で検査された。

全ての検体で、トラッキング、ステント展開、デリバリーシステムの抜去が問題なく行われた。性能に関しても判定基準を満たした。また、留置されたステントの破断、その他の破損は認められず、留置部位、トラッキング経路のいずれでも血管の損傷の形跡は認められなかった。

＜審査の概要＞

（1）安全性を裏付ける試験について

総合機構は、生物学的安全性の一部の試験で今回申請されていない 5 Fr のデリバリーシステムを試験検体として使用し、6 Fr のデリバリーシステムの生物学的安全性試験を省略しているため、6 Fr のデリバリーシステムの生物学的安全性試験を省略することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

5Fr と 6Fr のデリバリーシステムの原材料及び製造工程は同一であることから、生物学的安全性は同等であり、5Fr のデリバリーシステムで評価することは可能と判断した。また、6Fr のデリバリーシステムは既承認の腸骨動脈ステント「COOK バスキュラーステント」のデリバリーシステムと同一であることから生物学的安全性は十分に評価されている。

総合機構は、2 種類のデリバリーシステムについて生物学的安全性を評価した目的及びステントとデリバリーシステムを一つの検体として評価することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

試験に用いた 2 種類のデリバリーシステム（5 Fr と 7 Fr）は、インナーカテーテルの原材料が異なっていることから、それぞれについて評価を行った。また、ステントとデリバリーシステムを一つの検体として評価しているが、検体の約 75%がステント原材料、残りがデリバリーシステム（接液部分）となるよう調整したものであることから、本検体で十分にステントの生物学的安全性を評価できると判断した。さらに、より確実に安全性を評価するために、薬剤をコーティングした 7 Fr ステントのみを用いた細胞毒性試験、感作性試験、刺激性／急性皮内反応試験、遺伝毒性試験、血液適合性試験（溶血性）を追加実施し、生物学的安全性を評価した。

総合機構は、以上の申請者の説明は受入れ可能であると考え、本品の安全性に関する成績について審査を行った結果、これを了承した。

（2）機器の性能を裏付ける試験について

1) 薬剤の病変部位への送達性について

総合機構は、薬剤溶出型ステントは薬剤を適切に病変部位に送達させることにより、作用を発現することから、薬剤を安定して病変部位に送達させる性能をどのように担保しているか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品のステントは血管内の病変部位で展開するまで、デリバリーシステムのイントロデューサーシース内に収納されている。ステント留置から 20 分後に測定されたパクリタキセルの最高血漿中濃度は約 6 ng/mL であったこと（「＜提出された資料の概略＞ (2) 2) ⑥ 24 時間薬物動態試験」の項参照）から、血液 2,500 mL 中におけるパクリタキセル量は 15 µg に相当し、本品のステント（パクリタキセル全体量 876 µg）から留置 20 分後までに失われる薬剤量は最大で約 1.7% と推定される。

2) 薬剤搭載量及び放出挙動の妥当性について

総合機構は、本邦既承認のパクリタキセル溶出型冠動脈ステントの組織薬物濃度、並びにパクリタキセルが有する生理活性及び毒性を踏まえ、本品の薬剤搭載量及び放出挙動の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

同じパクリタキセル溶出型の冠動脈ステントである Boston Scientific 社の TAXUS エクスプレス 2 ステント（承認番号：21900BZX00340000）の審査報告書に記載されている、ウサギを用いた *in vivo* 薬物動態試験の組織薬物濃度のピーク値（30～60 日目で 5 ng/mg）と比較した場合、本品のピーク値は約 14 倍高い濃度（約 71 ng/mg）を示したが、以下に示す動物試験結果及び臨床試験結果から本品の安全性は担保できると判断した。

局所的な組織反応の安全性については、ブタを用いて実施した網羅的な留置試験によって評価しており、12 µg/mm²（1 本あたりの臨床用量（3 µg/mm²）の 4 倍量）でコーティングされたステントにおいて、ステント留置血管の内弾性板（IEL）、中膜、及び外弾性板（EEL）の潜在的な損傷を調べる組織病理学的評価では、評価の時点に関係なく、局所的な損傷は観察されなかった。さらに、12 µg/mm² の用量において認められた局所的な炎症及び壊死は、6 ヶ月時点までに消失し、ステントは完全に内膜に覆われていた。また、定量的血管造影及び組織形態計測において、薬剤に関連した動脈瘤、仮性動脈瘤及び中膜非薄化はいずれも認められなかった。

臨床試験（無作為化対照試験）においては、動脈瘤、仮性動脈瘤、血栓、及び本品による局所的な毒性が関与した可能性のあるステント不完全密着などの有害事象の発生率は 2.4%（2/85 例）であり、本品群において発生率が高いということはなかった。また、2 年間の血栓症の発生率は 2.3%（7/305 例）であり、これは大腿膝窩動脈におけるステント留置に関する文献^{[19] - [22]}と同等の成績である。

以上から、本品の薬剤に起因する毒性は認められず、本品の安全性は担保できると判

断した。

総合機構は、機器の性能を裏付ける試験について以下のように考える。

本品留置後において、本邦既承認品の TAXUS エクスプレス 2 ステントと比べ薬物の局所濃度が高いことから組織反応の安全性及びステント圧着不良について懸念されたが、臨床用量の 4 倍までコーティングされたステントについて局所的、部位的、全身的な作用を検証した 1、3 及び 6 ヶ月間の試験で、いずれのフォローアップ時点においても、臨床に影響を及ぼすような安全性に関する問題はみられず、全身的及び局所的な作用や、好ましくない続発症も認められなかったこと、並びに臨床試験において 6 ヶ月及び 1 年の時点で動脈瘤及びステント圧着不良は発生していないことから、ステント上のパクリタキセル量や薬剤放出プロファイルに起因する毒性は生じないとの申請者の説明は概ね妥当であると判断した。

へ．リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」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添付された。また、重要なハザードとリスク低減措置については、ステントシステム部品及び薬物溶出型ステントについて厚生労働省から安全対策上の対応を求められたハザードのリスク分析及び行ったリスク低減措置の結果について要約した資料が提出された。

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

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（エチレンオキサイドガス滅菌）、及び品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法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

添付資料として、本邦及び海外で実施された多施設共同の前向き無作為化対照試験（国際共同治験）の成績が提出された。また、安全性及び有効性を確認するための補足的な資料として、本臨床試験の 1 年フォローアップ以降の成績、及びレジストリ試験の成績等が提出された。

<提出された試験の概略>

(1) 多施設共同の前向き無作為化比較対照試験（添付資料チ-1-1、実施期間：2005 年 3 月～2009 年 10 月）

大腿膝窩動脈の新規狭窄部又は再狭窄部を有する患者を対象に、本品（7 Fr 製品）の安全性及び有効性を PTA と比較することを目的として、多施設共同の前向き無作為化対照国際共同治験が日本、米国及びドイツの全 55 施設で実施された（目標症例数：各群 240 例、計 480 例）。

SFA における治療の転帰は、狭窄部位の長さに関係することから、先ず長さ 7 cm 以下の狭窄を有する患者 60 例（本品群 28 例、PTA 群 32 例）に本品のステント 1 本を留置し（第 1 相試験）、6 ヶ月のフォローアップデータを確認した後、長さ 14 cm 以下の狭窄を有する患者 419 例が組み入れられた（第 2 相試験）。登録された 479 例は、図 4 に示すように本品群と PTA 群に割り当てられた（日本人は本品群 26 例、PTA 群 27 例）。PTA 群において、早期 PTA 不成功¹が発生した患者は、更に本品群又はベアメタルステント（以下「BMS」という。）群のいずれかに無作為に再割付が行われた。なお、BMS として、本品と薬剤コーティングの有無のみ異なる Flex が用いられた。また、PTA を受けてから 1 年以内に晚期 PTA 不成功とみなされた患者は、本品の治療を受けることが可能とされた。なお、本品群は 1 次無作為割付後に本品を留置した患者とされ、PTA 不成功後に本品を留置した患者は含まないこととされた。

1 年のフォローアップ前に中止、脱落又は追跡不能となった症例は 23 例（本品群 10 例、PTA 群 13 例）であり、内訳は、脱落症例が 13 例、追跡不能症例が 7 例、晚期 PTA 不成功後、別のステントでの治療により中止した症例が 2 例、移住したが正式に除外されていない症例が 1 例であった。

¹ 治療中に次の a)～c)の事象が 1 つ以上発生した場合、早期 PTA 不成功とみなす。

- a) 径狭窄率が 30%以上の狭窄の発現（残存狭窄、リコイル、動脈解離、血管内膜のフラップ等が理由と考えられる）が血管造影又は血行動態試験により認められる
- b) プレッシャーワイヤー又は 4Fr 以下のカテーテルで測定した、病変部にかかる平均圧較差が 5mmHg 以上
- c) 血管の早期閉塞

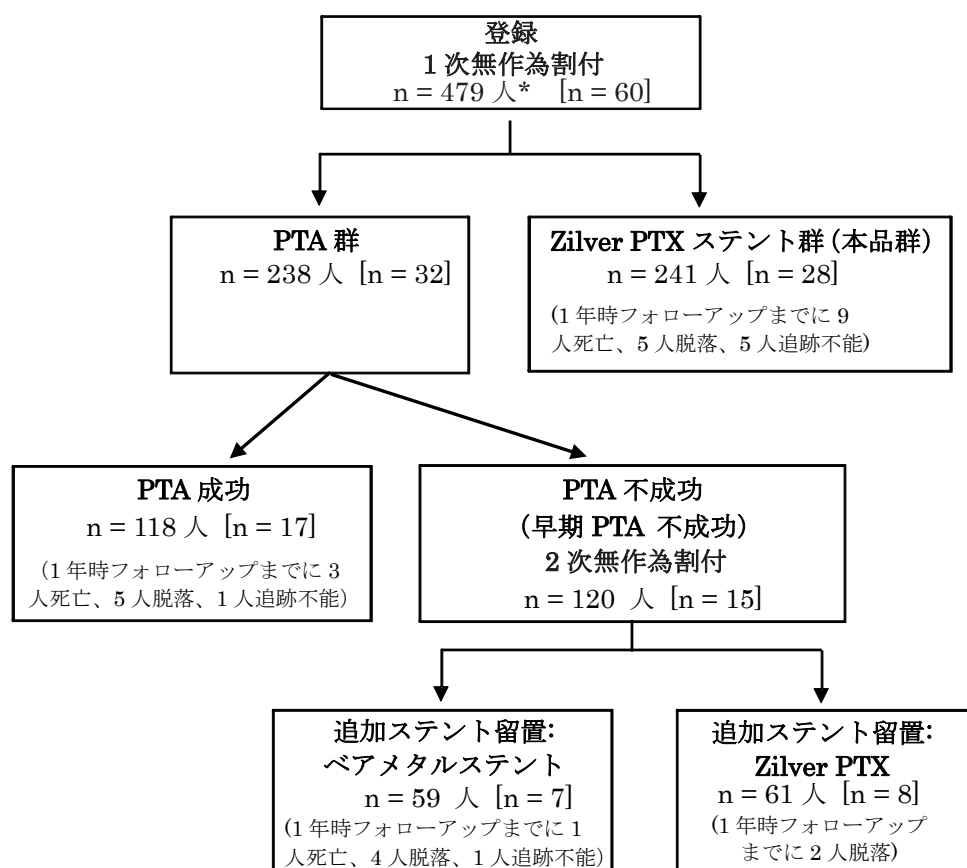


図 4. 臨床試験のフローチャート

一次無作為割付時の登録患者数 (ITT)、1 年フォローアップ時における原因を問わない死亡数、脱落数及び追跡不能患者数を含む。第 1 相登録は[]内に示す。

* 米国における医学生涯教育カンファレンスの一環として Zilver PTX 群に登録された、5 名のライブ症例患者を含む。なお、予め規定された通りこの 5 例は PP 解析および ITT 解析から除外している。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 18 歳以上 (本邦では 20 歳以上) の患者とされた。

- ① 対照血管径 4~9 mm の大腿膝窩動脈に長さ 14 cm 以下 (第 1 相試験での 60 人の患者については 7 cm 以下) の狭窄又は閉塞 (アテローム性動脈硬化症) を有する (1 肢に 1 病変、患者 1 人 2 病変まで)
- ② 血管造影により狭窄率 50 %を超える新/再狭窄病変があることが確認されていて、過去に治験対象部位にステント治療を受けたことがない
- ③ Rutherford 分類で 2 以上
- ④ 安静時の Ankle Brachial Pressure Index (ABI 値) が 0.9 未満、又は安静時の ABI 値が正常で運動負荷時 ABI 値が異常。石灰化が進行している場合 (ABI>1.2) においては Toe Brachial Pressure Index (TBI 値) が 0.8 未満

また、左心室駆出分画率が 30 %未満の患者、NYHA 分類で 3 又は 4 の患者等は除外された。なお、本試験の登録時の Rutherford 分類の内訳はクラス 2~3 が 90 % (PTA 群 214 例、

本品群 213 例)、クラス 4 が 6% (PTA 群 11 例、本品群 14 例)、及びクラス 5~6 が 3% (PTA 群 9 例、本品群で 7 例) であった。

有効性の主要評価項目は、「1 年フォローアップ時に、最初の治療から二次的な処置が必要でない (インターベンションがない) 状態で開存を保っている (狭窄率が 50 %未満) 治療部位の割合」(以下「一次開存率」という。) とされた。なお、次の①~⑥のいずれかが発生した場合、一次開存していないとされた。

- ① 早期 PTA 不成功
- ② 開存の喪失 (ステント近位・遠位端± 5 mm を含む部位の狭窄率が 50%を超えることがカラードップラー (PSV 比>2) 及び/又は血管造影により評価される) (注: 両方の画像診断が解析可能である場合は血管造影の結果が優先する)
- ③ 血管造影により治療病変部の狭窄率が 50%を超えるため再インターベンションを実施
- ④ 完全閉塞
- ⑤ 再狭窄の発生による外科的バイパス手術を実施
- ⑥ 再狭窄の発生による脚の切断

さらに、早期 PTA 不成功患者における BMS と比した本品の有効性評価が補足的な解析として行われた。

安全性に関する主要評価項目は、「1 年間、臨床事象委員会 (Clinical Events Committee、以下「CEC」という。) が定めた主要有害事象が発生しない状態である割合」(以下「無事象生存率」という。) とされた。なお、主要有害事象は、機器又は手技に関連した死亡 (CEC が判定)、標的病変部の再血行再建術 (Target lesion revascularization (以下「TLR」という。))、外科的インターベンション (バイパス術又は足趾、足、脚の切断) を必要とする標的病変の虚血、標的血管への外科手術 (手術を必要とする血管解離)、Rutherford 分類で 2 クラス以上悪化、又はクラス 5~6 への悪化になる事象とされた。

主要有効性仮説の解析は Intent-to-treat (ITT) 集団、主要安全性仮説の解析は Per Protocol (PP) 集団に基づいて行われた。

臨床試験の成功の条件は、「一次開存率が 1 年で PTA 群に比べ優越性を示すこと」及び「PTA 群に対し 1 年間の無事象生存率において非劣性 (同等又は優位) であること」の両方が達成されることとされた。

1) 試験全体の成績

① 1 年フォローアップ時の成績

有効性の主要評価項目である「1 年フォローアップ時の一次開存率」の一般化推定方程式 (GEE) モデル値は、本品群 75.9% (95%信頼区間 69.9%, 81.1%)、PTA 群 28.2% (95%信頼区間 22.7%, 34.3%) であった。また、カプラン・マイヤー推定値は、本品群 82.7 %、

PTA 群 32.7 %であり（図 5）、両解析共に PTA 群に比べ優越性が示された。

安全性について、「1 年間の無事象生存率」のカプラン・マイヤー推定値は本品群 90.4 %、PTA 群 83.9 %であり（図 6）、本品群の無事象生存率は PTA 群に対して非劣性であることが示された。

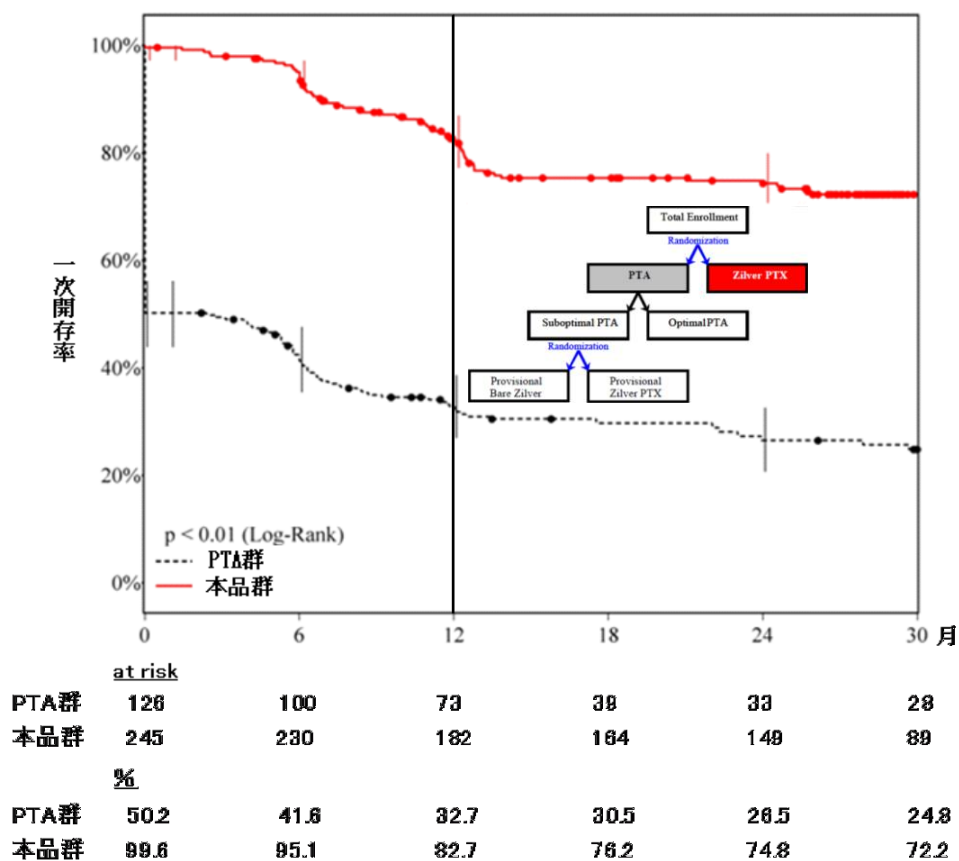


図 5. 一次開存率のカプラン・マイヤー曲線

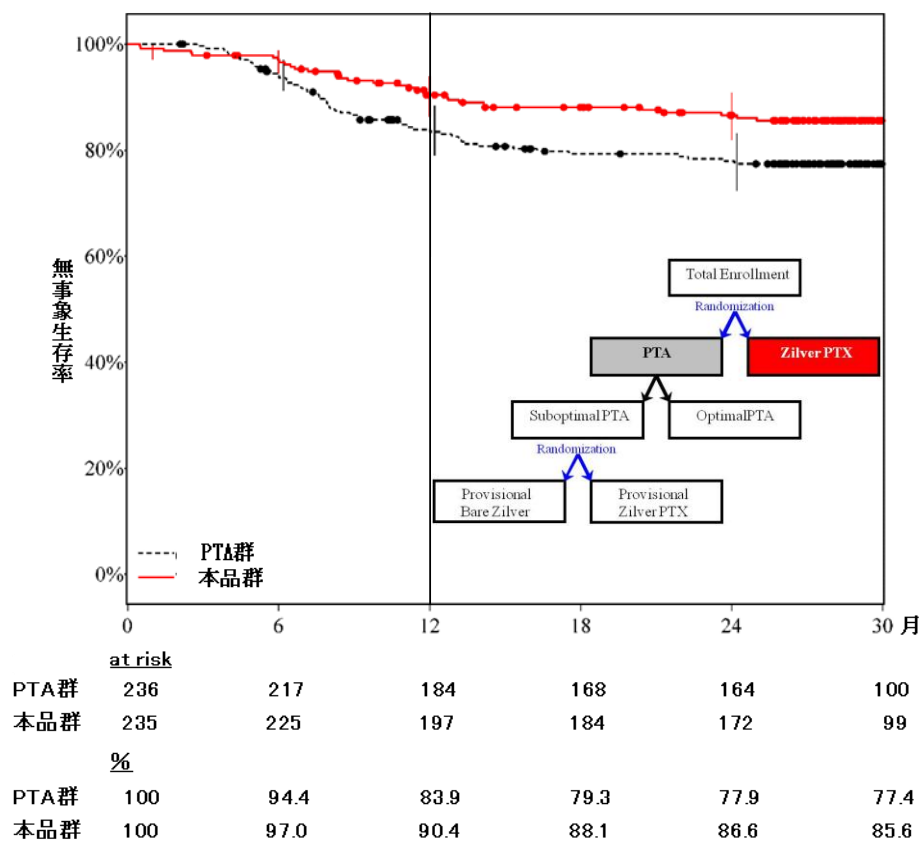


図 6. 無事象生存率のカプラン・マイヤー曲線

1 年フォローアップ時にいずれかの群で 2 %以上の発現率でみられた不具合・有害事象は表 4 のとおりであった。また、最も多かった主要有害事象は再血行再建術であり、PTA 群で 16.1 % (36/223 例) であったのに対して、本品群は 9.5 % (21/220 例) であった。その他の主要有害事象として、Rutherford 分類で 2 クラス以上悪化又はクラス 5~6 への悪化が PTA 群で 2 例、下肢切断が本品群で 1 例にみられた。1 年フォローアップ時における原因を問わない死亡は合計 13 例であり、PTA 群が 4 例、本品群が 9 例であったが、CEC により治験機器又は手技に関連すると判定された死亡例はなかった。

表 4. 1 年フォローアップ時の有害事象* (いずれかの群で 2 %以上)

有害事象	PTA 群	本品群
標的血管以外の血管の術後経皮的インターベンション (PTA 及びステント術等)	16.9% (40/236)	21.3 % (50/235)
临床上の理由による再血行再建術	16.1 % (36/223)	9.5 % (21/220)
標的血管の術後経皮的インターベンション (PTA 及びステント術等)	8.1 % (19/236)	5.5 % (13/235)
治療後の輸血	4.2 % (10/236)	5.5 % (13/235)
抗生物質を要する肺炎	2.1 % (5/236)	5.1 % (12/235)
跛行/安静時の痛みの悪化	6.8 % (16/236)	4.3 % (10/235)
インターベンションを要する心虚血	3.0 % (7/236)	3.8 % (9/235)
薬物反応 (造影剤への反応等)	2.1 % (5/236)	3.8 % (9/235)
インターベンション又は新たな治療を要する不整脈	1.7 % (4/236)	3.4 % (8/235)
鬱血性心不全	0.8 % (2/236)	3.0 % (7/235)
抗生物質治療を要する尿路感染症 (UTI)	0.8 % (2/236)	2.6 % (6/235)
標的病変部の血栓症	0.8 % (2/236)	2.6 % (6/235)
過敏症/アレルギー反応	2.1 % (5/236)	2.1 % (5/235)
標的血管以外の血管の外科的インターベンション (バイパス術又は下肢切断) を要する虚血	2.5 % (6/236)	1.7 % (4/235)

*器官別のその他の有害事象を除く

ステントの破断は、治療完了時 (退院前) に認められなかったが (0/528 本)、1 年フォローアップ時には 4/457 本 (0.9 %) にみられた (表 5)。なお、ステント破断が見られた 4 例中 3 例が日本人症例であった。

表 5. 1 年フォローアップ時のステント破断の詳細

破断のタイプ*	病変位置	病変長 (mm)	閉塞・狭窄	石灰化	1 年時無事象生存	1 年時開存率
I	内転筋管/内転筋腱裂孔から遠位の遠位 SFA	66	なし	中等度	合格	合格
I	内転筋管/内転筋腱裂孔を跨ぐ遠位 SFA	48	あり	なし	合格	合格
III	内転筋管/内転筋腱裂孔を跨ぐ遠位 SFA	85	なし	なし	合格	合格
III	内転筋管/内転筋腱裂孔を跨ぐ遠位 SFA	103	なし	軽度	合格	合格

*タイプ I : 1 つのストラットの破断が 1 つ発生、タイプ II : 1 つのストラットの破断が複数カ所で発生、タイプ III : 複数のストラットの破断が生じステントが切断されているが、ステントにマイグレーションは発生していない、タイプ IV : 複数のストラットが破断し、ステントが部分的にマイグレーションしている。上から 3 例は日本人症例。

以上、本品群は、1 年フォローアップ時の一次開存率 (82.7 %) において PTA 群 (32.7 %) に比べ優越性を示し、1 年間の無事象生存率 (90.4 %) において PTA 群 (83.9 %) に対し非劣性を示したことから、本品の有効性及び安全性は、本臨床試験結果により適切に担

保されていると申請者は説明した。

② 2年フォローアップ時の成績

2年の来院フォローアップに関しては、PTA群で対象者210例のうち175例に、本品群で対象者198例のうち166例に実施された。

2年フォローアップ時の無事象生存率は、本品群86.6%、PTA群77.9%であり、一次開存率は、本品群74.8%、PTA群26.5%であった。治療後1年以上経過後の死亡数はPTA群で7例、本品群で12例であったが、CECにより治験機器又は手技に関連すると判断されたものはなかった。治療後1年以上経過後の主要有害事象は、PTA群では再血行再建術が12例、Rutherford分類の悪化が3例の合計15例であり、本品群では再血行再建術が11例、Rutherford分類の悪化が2例の合計13例であった。これらの長期データは1年フォローアップまでの結果と同様であった。

2) 日本人部分集団の成績

本試験では、本邦において登録された53例のうち26例が本品群に、27例がPTA群に無作為割付され、学会におけるライブ症例として治療を受けた本品群の1例はITT集団の解析から除外された。日本人と外国人における一次開存率及び無事象生存率は、それぞれ表6及び表7のとおりであり、日本人患者における本品の有効性及び安全性は、外国人患者と同等であった。

表6. 日本人及び外国人における一次開存率のカプラン・マイヤー推定値 (ITT)

治療後の 期間 (月)	一次開存率 推定値		標準誤差		不成功累積数		打ち切り 累積数		残数	
	日本	海外	日本	海外	日本	海外	日本	海外	日本	海外
本品群										
0	100%	99.5%	0%	0.5%	0	1	0	0	26	219
1	100%	99.5%	0%	0.5%	0	1	1	0	25	219
6	100%	94.5%	0%	1.5%	0	12	1	3	25	205
12	96.0%	81.1%	3.9%	2.7%	1	40	1	22	24	158
24	80.0%	74.3%	8.0%	3.1%	5	53	1	38	20	129
PTA群										
0	27.6%	53.2%	8.3%	3.3%	21	104	0	0	8	118
1	27.6%	53.2%	8.3%	3.3%	21	104	0	0	8	118
6	27.6%	43.6%	8.3%	3.3%	21	125	2	3	6	94
12	23.0%	34.1%	8.1%	3.2%	22	145	2	9	5	68
24	23.0%	26.8%	8.1%	3.3%	22	155	2	39	5	28

表 7. 日本人及び外国人における無事象生存率のカプラン・マイヤー推定値 (PP)

治療後の 期間(月)	無事象生存率 推定値		標準誤差		不成功累積数		打ち切り 累積数		残数	
	日本	海外	日本	海外	日本	海外	日本	海外	日本	海外
本品群										
0	100%	100%	0%	0%	0	0	0	0	25	211
1	96.0%	99.5%	3.9%	0.5%	1	1	1	1	24	210
6	96.0%	97.1%	3.9%	1.1%	1	6	1	8	24	203
12	96.0%	89.8%	3.9%	2.1%	1	21	1	36	24	175
24	92.0%	85.0%	5.4%	2.5%	2	30	3	60	22	151
PTA 群										
0	100%	100%	0%	0%	0	0	0	0	27	211
1	100%	100%	0%	0%	0	0	0	0	27	211
6	100%	94.3%	0%	1.6%	0	12	1	16	26	195
12	84.6%	84.1%	7.1%	2.5%	4	32	5	44	22	166
24	76.9%	79.4%	8.3%	2.8%	6	41	7	61	20	149

3) BMS と比べた本品の有効性及び安全性

本品及び Flex を早期 PTA 不成功の患者に留置し、パクリタキセルの効果を評価した。1 年フォローアップ時の一次開存率は、早期 PTA 不成功後の Flex 留置患者が 72.9 % に対し、早期 PTA 不成功後の本品留置患者は 90.2 % であり、本品群で有意に高い結果 ($p < 0.01$, Log-Rank) が得られた (図 7)。無事象生存率においても、本品群で高い傾向が見られた (図 8)。

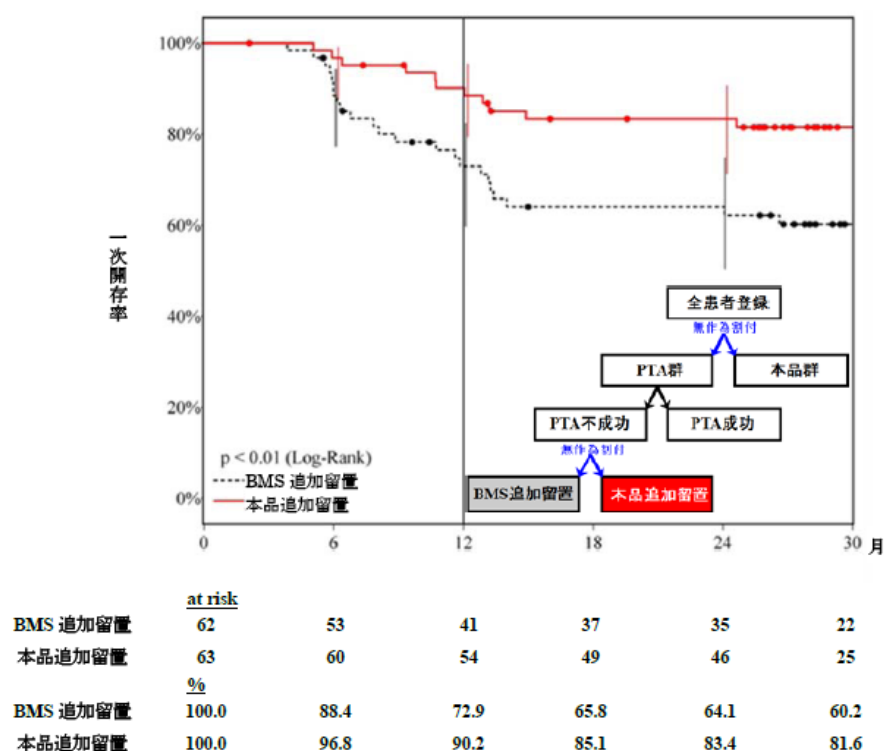


図 7. 追加留置した BMS 及び本品の一次開存率のカプラン・マイヤー推定値 (ITT)

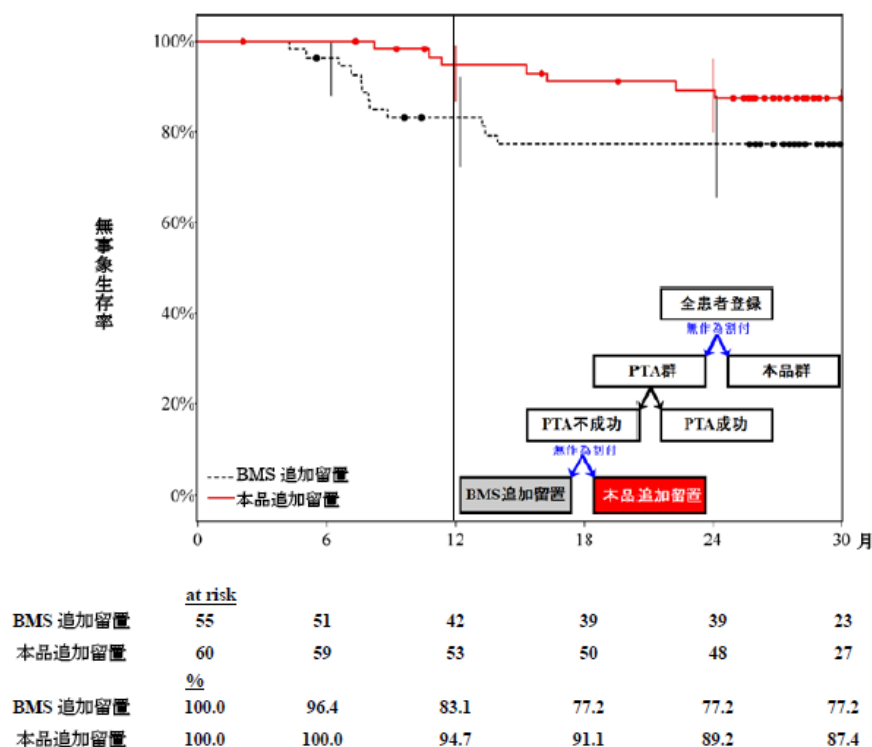


図 8. 追加留置した BMS 及び本品の無事象生存率のカプラン・マイヤー推定値 (PP)

4) 本品（パクリタキセル）の薬物動態の特性

本試験のサブスタディとして、本品（パクリタキセル）の薬物動態の特性が評価された。本品群 58 例から、治療後 12 時間までの合計 11 ポイントのうちの 3 ポイント採血が行われた。ステントを 1 本留置した患者（42 例、パクリタキセル量 $694 \pm 200 \mu\text{g}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様））及び 2 本留置した患者（16 例、パクリタキセル量 $1,083 \pm 228 \mu\text{g}$ ）では、それぞれ $C_{\max}$ は 4.4 及び 6.6 ng/mL、0 時点から無限大までの血中濃度曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) は 6.5 及び 14.9 ng·h/mL、 $C_{\max}$ までの時間 ($T_{\max}$) は 20 及び 22 分、半減期 ($t_{1/2}$) は 2.4 及び 7.0 時間であった。治療後 8 時間及び 12 時間の血漿中のパクリタキセル量は 1 ng/mL 未満であった。

(2) 多施設共同の前向き非無作為化非盲検試験（レジストリ試験）（参考資料、実施期間：2006 年 4 月～2008 年 6 月）

本品の安全性及び性能を確認することを目的として、大腿膝窩動脈に新規狭窄又は再狭窄（ステント内再狭窄を含む）を有する患者に本品を留置する前向き非無作為化非盲検の多施設共同単群試験が欧州、カナダ及び韓国の 30 施設で実施された。

登録された 787 例の患者全員に本品が留置され、臨床評価は 1 年フォローアップ時に 740 例、2 年フォローアップ時に 500 例に対して実施された。本試験では 900 病変部に合計 1,722

本の本品を留置し、60 %を超える患者が2本以上を留置した。本臨床試験の対象病変部の長さ（平均値±標準偏差）は100±82 mmで、38 %（345/900 病変）が完全に閉塞していた。24 %（219/900 病変）は以前に治療したことがあり、そのうち以前ステントを留置したことがある病変部は130であった。

主要評価項目は、「本品を留置した患者の6ヵ月の無事象生存率」とされ、副次的評価項目として「1年フォローアップ時の一次開存率」が設定された。

主要評価項目である「6ヵ月フォローアップ時の無事象生存率」は97.4 %であった。また、1年フォローアップ時の無事象生存率は89.0 %であった。副次的評価項目である「1年フォローアップ時の一次開存率」は83.0 %であった。1年フォローアップ時にステント破断が認められたのは1.5 %（22/1,432 本）（タイプⅠ：1、タイプⅡ：5、タイプⅢ：2、タイプⅣ：14）であった。なお、ステント破断の認められた22例のうち、2例でステント留置病変にPTAが行われ、残りの20例は、追加処置の有無、並びにその処置とステント破断との関連性は確認できていない。

＜審査の概要＞

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

（1）本品の臨床的位置付けについて

総合機構は、本邦における本品の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

大腿膝窩動脈に対する血管内治療は、TASCⅡによってPTA単独又はPTA+ステント治療が推奨されている。海外においては、本品の臨床試験以前にも、PTAとナイチノールステントとの比較試験が実施され、PTAに比べてステント治療成績が良好であることが示されている（RESILIENT試験^[23]など）。特に、バルーン拡張では急性期不成功（拡張不全もしくは切迫閉塞）が多く、実際の血管内治療では、ステント留置による血管開存維持が行われることが多い。一方、本邦においては承認を受けたステントがなく、TASCⅡによって血管内治療が推奨されている対象においても、血管内治療の臨床試験成績は、バイパス治療より劣るのが現状^[24]である。したがって、本品承認後は、本品は血管内治療の第一選択になると考えられる。

総合機構は、以下のように考える。

TASCⅡにおいて、膝上動脈に対する血管内治療の推奨レベルは、虚血重症度や病変形態により異なり、ステント治療は特にインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞において推奨されている。海外では、PTAとナイチノールステントとの比較試験でPTAに対してステント治療成績が高いことが示され^[19]、海外で市販されているSFAステントは、「大腿膝上膝窩動脈の症候性血管疾患の治療」の適応を取得し、インターベ

ンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞に限らず使用されている。本品は、ピポタル試験においてバルーン形成術に対する優越性が示されていることから、海外で市販されている他のステントと同様、血行再建術が適応となり、かつ TASC II で血管内治療が推奨されている患者に対しては、バルーン形成術にかわり使用することが可能であり、第一選択となり得るとする申請者の見解は受入れ可能と考える。

(2) 国際共同治験による評価について

1) 日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することの妥当性

総合機構は、本申請において、国際共同治験の成績が主たる試験成績として提出されたことから、人種差、医療環境差、及び生活習慣（正座、胡座、歩行機会等）の違いを踏まえ、日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

多施設から集積されたデータのプール解析の可能性を検証するため、1年フォローアップ時の主要有害事象及び一次開存率について回帰分析モデル（SAS PROC GENMOD）のタイプⅢ尤度比検定を行った（表 8）。なお、表の注記において提示した条件に加え、当該解析モデルには患者背景及び併発症も含めた。それぞれの項目における、患者群との相互関係に関連する p 値が重要であるが、1年フォローアップ時の主要有害事象については、5つの p 値すべてが 0.05 を超えており、国（ $p = 0.32$ ）、病院の年間退院数（ $p = 0.26$ ）、病床数（ $p = 0.49$ ）、ティーチング・ホスピタルの該当/非該当（ $p = 0.84$ ）、及び試験段階（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験、 $p = 0.75$ ）によって治療効果が変わらないことが示された。

また、1年フォローアップ時の一次開存率についても、5つの p 値すべてが 0.05 を超えており、国（ $p = 0.24$ ）、病院の年間退院数（ $p = 0.29$ ）、病床数（ $p = 0.25$ ）、ティーチング・ホスピタルの該当/非該当（ $p = 0.35$ ）、及び試験段階（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験、 $p = 0.08$ ）によって治療効果が変わらないことが示された。

したがって、本解析により、複数の治験実施医療機関から集積されたデータの一括した解析が可能であることが実証された。

表 8. 主要有害事象及び一次開存率における回帰分析モデルから求めた p 値

共変量	1年後の主要有害事象 ¹	1年後の一次開存率 ²
試験段階	0.49	0.35
国	0.52	0.78
推定年間退院数	0.67	0.19
病床数	0.93	0.07
ティーチング・ホスピタル	0.30	0.09
<患者群との相互関係>		
国	0.32	0.24
推定年間退院数	0.26	0.29
病床数	0.49	0.25
ティーチング・ホスピタル	0.84	0.35
試験段階	0.75	0.08

¹ p 値は、主効果の共変量（年齢、性別、BMI、喫煙歴、糖尿病、高コレステロール血症、高血圧、頸動脈疾患、腎臓疾患、肺疾患、鬱血性心不全、心筋梗塞の既往歴、不整脈の既往歴）を含むモデルのタイプⅢ尤度比検定から求めた。

² p 値は、主な効果共変量（年齢、性別、BMI、喫煙歴、糖尿病、高コレステロール血症、高血圧、頸動脈疾患、腎臓疾患、肺疾患、鬱血性心不全、心筋梗塞の既往歴、不整脈の既往歴、病変部の長さ、近位基準血管径）を含むモデルのタイプⅢ尤度比検定から求めた。

海外と日本において生活習慣の違い（正座、胡座、歩行機会等）があるが、プール解析の妥当性について検証した結果、日本人患者及び外国人患者の主要安全性評価結果及び主要有効性評価結果は、いずれも優れた値を示していたことから、本臨床試験における総合的な結果は、本邦における患者にも適用可能と考える。

総合機構は、以下のように考える。

本来であれば、全集団及び日本人部分集団それぞれにおいて実施した各要因に基づく部分集団解析の結果を両集団間で比較すべきであったと考える。一方、モデル解析の結果、有効性及び安全性の主要評価に国及び医療環境差が影響を及ぼした可能性は低いと考えられることから、日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することは可能と判断する。しかしながら、現時点で日本人と外国人で差があるとまでは言えないものの、国際共同治験において日本人でステント破断が多く発症しており、これは正座、胡座、歩行機会等が多い日本特有の生活様式に起因することも考えられることから、長期の安全性については、日本人の成績を慎重に確認していく必要があると考える（「(4) 安全性について」の項参照）。

2) 国際共同治験の試験デザインの妥当性

① 対照群の妥当性について

国際共同治験では、対照群として PTA 群が設定され、早期 PTA 不成功の患者には本品又は BMS が用いられた。総合機構は、SFA 領域において承認されているステントがない本邦における標準療法はバルーン治療であると考えられることから、対照群に PTA 群を設定したことは適切であるとする。また、本品はパクリタキセルがコーティングされていることから、薬剤溶出型ステント（Drug eluting stent、以下「DES」という。）としての有用性を示すため、BMS に対する優位性を示すことが必要であるとする。したがって、DES/BMS/PTA 群の 3 群比較臨床試験で本品の有効性及び安全性を評価することが理想とするが、本試験では PTA 不成功群に対して BMS と本品の無作為化比較が行われており、PTA 群、BMS 群、本品群が間接的ではあるが、比較できることから本品の有効性及び安全性の評価を行うことは可能であると判断した。

② 主要評価項目の妥当性

総合機構は、国際共同治験では Rutherford 分類 2 以上の患者（間欠性跛行患者及び重症虚血肢患者）を組み入れているが、これら疾患における真のエンドポイントはそれぞれ「歩行距離の改善」及び「救肢」と考えられることから、有効性主要評価項目を「一次開存」と設定した妥当性について、「歩行距離の改善」及び「救肢」との相関性を踏まえて説明するよう求め、さらに、治療目的が異なる患者を同じ母集団として評価することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一次開存と歩行距離との関連性については、Schillinger ら^[15]が、PTA 治療とプライマリステント留置術を比較した無作為化試験において、プライマリ留置術を受けた患者は PTA 治療の患者に比べ、6 及び 12 ヶ月において開存性及び歩行距離の点で上回っている旨報告している。

救肢に関しては、血流改善が重症虚血肢に対する治療における重要な因子ではあるが、脚の切断は治験対象病変部以外の要因による虚血や、併発症などが原因となる可能性があるため、機器の有効性評価としては感度が不十分である。

国際共同治験の主要評価項目として設定した「一次開存」は、対象病変の再狭窄に関連する脚の切断、対象病変の再狭窄に関連する外科的バイパスグラフト手術、対象病変の再狭窄に関連する再血行再建術（TLR）のような事象が発生した場合は一次開存の損失と見なされるため、臨床的評価項目は主要効果評価項目に含まれており、「一次開存」を主要評価項目としたことは妥当であるとする。

治療目的が異なる患者を同じ母集団として評価することについては、Rutherford 分類のクラスが異なれば、患者の治療目的も異なる場合があるが、内在する疾患の病因は同じであり、治療法も同じである。したがって、一貫性のある患者の選択基準及び除外基準により、均質性の高い集団を組み入れることで全患者の無事象生存率及び一次開存性を評価することは妥当であるとする。

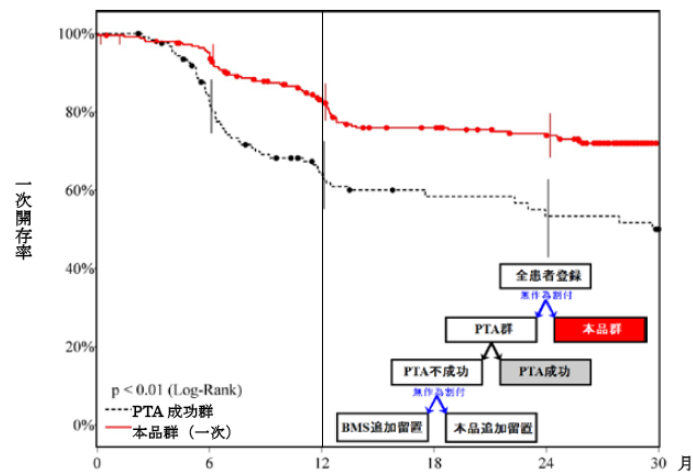
総合機構は、以下のように考える。

国際共同治験の有効性の主要評価項目として「一次開存率」が設定されていた。本来であれば、主要評価項目は治療目的に則した臨床的評価項目であることが望ましいが、①一次開存の定義に、再狭窄による血管内又は外科的血行再建術及び下肢切断といった臨床的に意義のある項目が含まれていること、②SFA 領域における閉塞性動脈疾患では、本試験の対象疾患である間欠性跛行（Rutherford 2-3）及び重症虚血肢（Rutherford 4-6）のいずれにおいても、SFA 血流の維持を目指して治療介入が行われており、間欠性跛行については、TASCII においても一次開存率が治療効果の一つの目安とされていること、③主要安全性評価項目として設定された、「1 年における無事象生存率」は、機器あるいは手技に関連した死亡（CEC が判定）、標的病変部の再血行再建術（TLR）、外科的インターベンション又は標的血管の外科手術を必要とする治療肢の虚血、Rutherford 分類で 2 クラス以上悪化、又はクラス 5～6 への悪化といった、本品の安全性及び有効性が評価可能な項目が設定されていることから、当該治験において、本品の有効性及び安全性は評価可能と判断した。

(3) 本品の有効性について

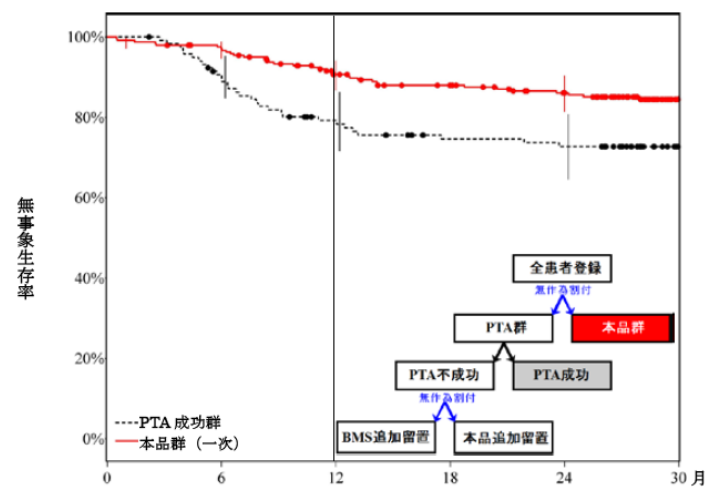
機構は、以下のように考える。

本試験では、有効性主要評価項目である、1 年フォローアップ時の一次開存率において PTA 群（32.7%）に比べて本品群（82.7%）で有意に高い効果が示され（図 5）、図 9 に示すように、PTA 成功群と本品群を比較した場合においても、PTA 成功群（64.6%）に比べて本品群（83.1%）で有意に高い効果が示された、 $p<0.01$, Log-Rank）。また、事前に設定された仮説検証ではないものの、早期 PTA 不成功後の本品留置患者の 1 年フォローアップ時の一次開存率（90.2%）は、早期 PTA 不成功後の BMS 留置患者（72.9%）に比べ高い結果が得られており（図 7）、パクリタキセルの効果が示唆されている。さらに、本品群の 1 年間の無事象生存率（90.4 %）は PTA 群（83.9 %）に対して非劣性であることが示され（図 6）、PTA 成功群と本品群を比較した場合、図 10 に示すように、有意差はないものの、PTA 成功群（79.2%）に比べ本品群（90.7%）で高い傾向が見られている。したがって、全集団における本品の有効性は示されていると考える。また、本品の開発に当たり実施された国際共同治験に組み入れられた日本人患者の症例数は 53 例と、全集団の成績と日本人部分集団の成績の一貫性を検討するには十分とはいえないものの、全集団の成績と日本人部分集団の成績との間に明らかな乖離は認められず、全集団でみられた傾向を否定するものではない。したがって、日本人においても海外同様、本品の有効性が得られるものと判断する。



	at risk					
PTA 成功群	124	98	71	35	32	28
本品群(一次)	251	236	188	164	153	91
	%					
PTA 成功群	100.0	82.6	64.6	58.4	53.4	50.0
本品群(一次)	99.6	95.2	83.1	75.9	74.5	72.0

図 9. PTA 成功群及び本品群の一次開存率のカプラン・マイヤー曲線 (As-treated 解析)



	at risk					
PTA 成功群	118	104	87	78	76	59
本品群(一次)	242	232	204	190	177	132
	%					
PTA 成功群	100.0	90.6	79.2	74.6	72.7	72.7
本品群(一次)	100.0	97.1	90.7	88.0	86.1	84.5

図 10. PTA 成功群及び本品群の無事象生存率のカプラン・マイヤー曲線 (As-treated 解析)

(4) 安全性について

1) 本品特有のリスク及び有害事象について

国際共同治験における本品群と PTA 群の 1 年フォローアップ時の有害事象の結果（表 4）を上述したが、PTA 群は PTA 成功例と PTA 不成功例からなり、PTA 不成功例には本品又は BMS が追加留置されているため、1 年フォローアップ時の有害事象には追加留置されたステントの影響が考えられることから、PTA 成功群、BMS 追加留置群、本品追加留置群に分けて本品群の安全性を検討した。1 年フォローアップ時において、全死亡、鬱血性心不全、抗生物質を要する肺炎、その他の肺関連有害事象、消化管関連有害事象、治験対象病変部の血栓症は、PTA 成功群に比べて本品群で発現率が高かった（表 9）。

表 9. PTA 成功群及びステント留置各群の 1 年フォローアップ時における有害事象及び全死亡発現率

	PTA 群			本品群
	PTA 成功群	BMS 追加留置群	本品追加留置群	
全死亡	2.5%(3/118)	1.7%(1/58)	0%(0/60)	3.4%(8/235)
鬱血性心不全	0.8%(1/118)	0%(0/58)	1.7%(1/60)	3.0%(7/235)
インターベンション又は新たな治療を要する不整脈	3.4%(4/118)	0%(0/58)	0%(0/60)	3.4%(8/235)
抗生物質を要する肺炎	1.7%(2/118)	0%(0/58)	5.0%(3/60)	5.1%(12/235)
その他の肺関連有害事象	3.4%(4/118)	3.4%(2/58)	1.7%(1/60)	8.5%(20/235)
腎臓関連有害事象	5.1%(6/118)	3.4%(2/58)	1.7%(1/60)	6.0%(14/235)
消化管関連有害事象	5.9%(7/118)	3.4%(2/58)	0%(0/60)	10.2%(24/235)
治験対象病変部の血栓症	0%(0/118)	3.4%(2/58)	0%(0/60)	2.6%(6/235)
その他の血管関連有害事象	18.6%(22/118)	20.7%(12/58)	8.3%(5/60)	9.8%(23/235)

総合機構は、本品群で PTA 成功群より高い傾向を示し、かつ本品追加留置群で BMS 追加留置群より高い傾向がみられた「抗生物質を要する肺炎」について、本品の薬剤溶出効果の安全性シグナルとして注意喚起する必要があるか検討したが、パクリタキセルはこれまで十分臨床使用経験のある薬剤であり、今回示された血中濃度からは全身作用が出現することは考えにくく、本事象に特化した注意喚起の必要性は乏しいと判断した。

2) ステント破断について

SFA ステントにおいて特に懸念されているステント破断について、申請者は以下のよう説明した。

表 10 に示すように、文献にて報告されている他の自己拡張型ナイチノールステント（Dynalink、Absolute、LifeStent、Luminexx、SMART、SelfX）の 1 年間の破断率は 2.0～37%であり、特に、初期世代のステントは高い破断率を示し、新しい設計のステントは、より低い結果となっている。一方、本品を用いた無作為化対照試験及び単群試験（レジストリ試験）の結果を合わせた破断率は 1.4%（1,889 本中 26 本）であり、文献により得

られた他のステントの破断率より低い結果が得られている。

表10. 文献にて報告されたステントの破断率

参考文献および試験	使用されたステント	報告された破断率
Scheinert D, <i>et al.</i> J Am Coll Cardiol. 2005; 45:312-315. ^[25]	SMART、SelfX 又は Luminexx	37.2% (45/121)
Duda SH, <i>et al.</i> J Endovasc Ther. 2006; 13:701-710. ^[26]	SMART	36%* (9/25)
Schillinger M, <i>et al.</i> N Engl J Med. 2006; 354:1879-1888. ^[19]	Dynalink 又は Absolute	2.0% (1/49)
Krankenberg H, <i>et al.</i> Circulation. 2007; 116:285-292. ^[27]	Luminexx	12% (10/83)
Laird JR, <i>et al.</i> Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3:267-276. ^[28]	LifeStent	3.1% (9/290**)
Zilver PTX薬剤溶出型末梢血管用ステントを使用した、無作為化対照試験および単群試験の合計	Zilver PTX ステント および Zilver Flex ステント	1.4% (26/1889)

注：LifeStentを使用したLaird et alの文献、およびZilver PTXステントは破断率を留置したステントの本数で示すが、その他の文献は治療肢の数で示す。

* 本結果は薬剤コーティングされたステントにおける18ヶ月の結果である。コーティングのないベアメタルステントの破断率は18ヶ月において20.0% (8/40)であった。

** 分母は未報告だが、破断した数から約290本と推定される。

総合機構は、以下のように考える。

申請者の説明の通り、本品及びFlexの破断率は1.4%と、海外で認可されている新しい設計のSFAステントの破断率を超えるものではない。一方、日本人では正座、胡座、歩行機会が多いなどの日本特有の生活様式により、海外に比してステント破断率が高くなることが懸念され、事実、国際共同治験では、本品が用いられた日本人症例数が36例（本品群26例、PTA不成功後本品追加留置群10例）と少数にもかかわらず、ステント破断が3例に見られている。当該試験に組み入れられた日本人症例数が限られており、日本人における本品のステント破断のリスクを明確に評価することは困難であるが、日本人でステント破断が発生する頻度が高くなる可能性は否定できないと考える。その他、ステントを留置する際に、病変長をカバーするためにステントを均一に留置せずに伸ばして留置することや、石灰化部位・蛇行している部位に留置することでステントの構造が変化することもステント破断の原因として考えられる。現時点ではステント破断の原因が明確になっていないことから、添付文書では、国際共同治験においてステント破断が発現していたことの情報提供のみとするが、本品の臨床使用に先立って実施するトレーニングにおいて留置の際の注意点、リスク回避の方法等を情報提供する必要があると考える。また、製造販売後調査において日本人におけるリスク評価を行う必要があると判断した（「(7) 製造販売後調査等について」の項参照）。

総合機構は、以上を踏まえ、ステント破断に関する情報提供を適切に対応するよう申請者に求めたところ、申請者は、添付文書に国際共同治験におけるステント破断の成績

を記載するとともに、臨床使用に先立って実施するトレーニングにおいて留置の際の注意点、リスク回避の方法等を情報提供する旨回答したことから、申請者の回答を了承した。

3) 抗血小板療法について

国際共同治験では、抗血小板療法として、アスピリンを無制限に投与するほかに、治験後最低 60 日間クロピドグレルを投与することが規定され、本邦ではクロピドグレルの代替としてチクロピジン投与することが認められていたが、アスピリン及びクロピドグレル／チクロピジンの投薬割合は、それぞれ退院時 97.0%（日本人症例での投薬割合：100%、以下同様）、1 ヶ月時 88.5%（88%）、3 ヶ月時 67.7%（36%）、6 ヶ月時 60.5%（36%）、9 ヶ月時 59.2%（24%）、1 年時 59.9%（24%）、2 年時 55.4%（26%）であった。

総合機構は、本邦での抗血小板薬の服薬状況が全体での割合に比べて低かったことに関して説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本邦のみクロピドグレル製剤の使用が限定されていたが、クロピドグレル製剤に比べて、チクロピジン製剤の副作用発生頻度が高いことは既に知られていたため、血液検査等の数値で懸念が出た場合、治験担当医師の判断で服薬を中止する傾向にあった。これに関しては、治験実施計画書に、「薬剤関連のリスクが増大する可能性があると考えられ、このリスクには、消化管出血、出血や血腫、脳出血、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等があり、潜在的有害事象の発生を早期に発見するように努める。」とあり、計画書に沿ったものであったと考えられる。

総合機構は、申請時の添付文書案では抗血小板療法に関して注意喚起が記載されていなかったが、国際共同治験の 1 年フォローアップ時に治験対象病変部の血栓症が PTA 群で 0.8 %（2/236 例）であるのに対し、本品群で 2.6 %（6/235 例）観察されていること、TASC II においても抗血小板療法が推奨されていることから、適切な抗血小板療法を実施するよう注意喚起する必要があると考える。添付文書にて国際共同治験での服薬の推奨期間と本邦と全体での服薬状況の実態を情報提供するとともに、製造販売後調査で抗血小板療法（使用した薬剤、投与期間）及びステント血栓症（発症の有無、発症時期、転帰（治療の有無や予後））を確認する必要があると判断した（「(7) 製造販売後調査等について」の項参照）。

4) 一回の治療における本品の最大使用本数について

総合機構は、一回の治療における本品の最大使用本数の設定と設定根拠を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1 例当たりの総パクリタキセル量が 10,400 µg の場合の局所的及び全身的作用について検証した動物試験において、1 ヶ月後のフォローアップ時点では、安全性の問題や局所的又は全身的作用を示す所見は認められず、ステント留置血管は十分な開存を維持し、かつ動脈瘤や仮性動脈瘤の所見も認められなかった。また、留置した部位よりも遠位の血管領域及び全身に塞栓症又は血栓症は認められなかった。留置時、留置後 7 日目、及び留置後 1 ヶ月後のフォローアップ時に採取された血液検体による血液学的・生化学検査及び剖検の結果からも、留置した部位よりも遠位の血管領域及び全身における安全性に懸念は示されず、パクリタキセルに起因する問題点は示されなかった。また、薬物動態データから、全身に送達されるパクリタキセルの量がごくわずかであることが示され、動物試験においてはステント留置後 10 時間の時点で血漿中にパクリタキセルは検出されず、臨床試験においても 8 及び 12 時間時点での血漿パクリタキセル濃度は 1 ng/mL 未満であった。

以上を踏まえ、3 倍の安全域が得られるパクリタキセル量を患者 1 人に使用できる総パクリタキセル量 (3,500 µg) と設定し、7 Fr の 80 mm (最大長) ステント 4 本まで、6 Fr の 120 mm (最大長) ステント 3 本まで使用可能と設定した。

総合機構は、薬剤を安定して病変部位に送達させる性能及び一回の治療における本品の最大使用本数の設定と設定根拠に関する申請者の説明は受入れ可能であり、特段の問題はないと判断した。

(5) 臨床試験未使用サイズについて

1) 6 Fr ステントの有効性及び安全性の評価について

総合機構は、6 Fr 及び 7 Fr のデリバリーシステムにそれぞれ装填されているステントは、径及び長さのバリエーションが異なっており、同じステント径、ステント長であっても、ストラットデザインが異なっていることを踏まえ、6 Fr ステントについて、薬物放出特性及び薬物の組織移行性の評価、並びに臨床試験の実施を不要と判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

6 Fr 及び 7 Fr のステントは、同じ原材料を使用して、同じ製造工程を経て作成されているが、ストラットの寸法が異なり (表 2)、同じステントサイズ (直径及びステント長) 同士におけるストラット間の角度に関しては、ストラット寸法の差により僅かな違いが生じる。また、ストラットデザインについては両末端のエンドセルにおけるピーク (頂点) の数が異なる。

開発において、6 Fr と 7 Fr 間で同じ特性 (柔軟性、ラディアルフォース及び耐久性のバランス) を保つため、より直径の小さいナイチノール製カニューラから製造される 6 Fr ステントでは、ストラットの厚さ及び幅を変更した。これらのストラット寸法の変更が

本申請品の安全性及び有効性に影響を及ぼすか否かを、両 Fr サイズの製品に対して実施した一連の非臨床試験（MRI 試験、ラディアルフォース試験、引張試験、有限要素解析試験、疲労試験、留置試験など）によって評価した結果、両 Fr サイズの製品は同じ設計仕様に適合することが示されたことから、安全性及び有効性は同等であると判断した。さらに、両 Fr サイズの製品はパクリタキセル濃度（3 µg/mm²）及びコーティング工程が同一であり、最終製品の出荷判定試験において外観、並びに薬剤の力価、均一性、同一性、粒子状物質、及び *in vitro* 放出の点で同じ基準を満たすことを規定している。

また、表 11 に示すように、ストラットデザインが異なるもののステントが接触する血管の面積の割合は、両 Fr サイズで近似しており、6 Fr ステントの面積の割合は■～■%、7 Fr では■～■%である。

表 11. ステントが血管と接触する面積の割合（公称径に拡張された場合）

フレンチ サイズ	ステント 直径 (mm)	ステント長 (mm)							
		20	30	40	60	80	100	120	
6 Fr Zilver PTX	5	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%
	6	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%
	7	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%
	8	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%
	9	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%
	10	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%
7 Fr Zilver PTX	6	■%	■%	■%	■%	■%			
	7	■%	■%	■%	■%	■%			
	8	■%	■%	■%	■%	■%			
	9	■%	■%	■%	■%	■%			
	10	■%	■%	■%	■%	■%			

ステントに搭載されているパクリタキセル量に関しては、6 Fr 及び 7 Fr ステントにかかわらず 3 µg/mm² で同一であるため、血管において、面積当たりに配分されるパクリタキセル量は同等である。7 Fr ステントの最大長（80 mm 長）ステントを使用した動物試験にて、重複留置及び過剰投与の安全性を検証しており、7 Fr ステントは 6 Fr の同サイズのステントに比べ総パクリタキセル量が多い（ストラットの幅が若干大きいため）ことから、7 Fr ステントの試験結果を踏まえ、6 Fr ステントにおけるステントの安全性を評価することは妥当であると判断した。

以上を踏まえ、7 Fr ステントの一連の非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、6 Fr ステントの有効性を評価することは妥当であると判断した。

総合機構は、6 Fr ステントの有効性及び安全性の評価について以下のように考える。

本品の 6 Fr ステントと 7 Fr ステントの間にはストラット厚さ・幅・長（表 2）、両端のセル数（6 Fr : ■、7 Fr : ■）に関して差分があるものの、申請者の説明は概ね妥当であり、7 Fr ステントの試験結果を踏まえ、6 Fr ステントの有効性を評価することは特段の間

題はないと判断した。

2) 5、9 及び 10 mm 径の有効性及び安全性の評価

総合機構は、5 mm 径ステントについて、臨床試験の実施を不要と判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床試験において、使用が可能なステント径のうち、最小径である 6 mm 径のステントが多用されていたこと（本品群で使用されたステントの 49%）、さらに、全体の病変部の約 15%の対照血管径が 4 mm 未満であったことは、より細径のステントが臨床的に必要とされていることを示している。一方、5 mm 径のステントが CE マークを取得して以来、医師が使用した本品の約 11%が 5 mm 径のステントであり、これまで有害事象の発生は報告されていない。このことは、細径ステントの安全性を示しており、医師が患者により細径ステントを優先的に使用する傾向にあることから、5 mm 径ステントの臨床的必要性が客観的に確認されたと判断した。なお、いずれの径のステントも同一薬剤密度でコーティングされており、非臨床試験で全ての径（5～10 mm 径ステント）の安全性及び性能を担保しているため、5 mm 径のステントに関連した追加的なリスクはないと判断した。

総合機構は、国際共同治験で使用されなかった 5 及び 10 mm 径の製品、並びに 1 本しか使用されなかった 9mm 径の製品の有効性及び安全性の評価について以下のように考える。

5 mm 径のステントは今回申請されたステントの中で最も細い径であるため、臨床試験において有効性及び安全性を適切に評価することが必要であり、現時点において国際共同治験で使用されなかった 5 mm 径のステントの有効性及び安全性を示す資料がないことから承認することは困難であると考ええる。一方、9 及び 10 mm 径のステントについては 6～8 mm 径のステントで有効性及び安全性が評価されており、臨床上特段の懸念はないと考えるが、9 及び 10 mm 径のステントは、臨床試験において外国人に対して 9 mm 径のステントが 1 本使用されたのみであり、日本人に対して 9 及び 10mm 径のステントを治療に用いる必要性が確認できず、本品の適正使用の観点からも不要であると考ええる。

以上を踏まえ、申請者に本品 5 mm 径のステントの有効性及び安全性を示す資料の提出を求めるとともに、日本人における本品 9 及び 10 mm 径の必要性について尋ねた。

申請者は、本品 5 mm 径のステントの有効性及び安全性を裏付ける資料はなく、本品 9 及び 10 mm 径に関しては、日本人で使用する可能性は低いことから、本品 5、9 及び 10 mm 径を申請内容から取下げる旨回答した。

総合機構は、申請者の回答を了承した。

3) 100 及び 120 mm 長の有効性及び安全性の評価

総合機構は、100 及び 120 mm 長ステントについて、臨床試験の実施を不要と判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国際共同治験においては、使用可能な最長ステントが 80 mm であり、病変部位の 40%（病変長は 140 mm 以下）が複数のステントを重複留置していることから、より長いステントが臨床的に必要とされていることを裏付けている。

さらに、100 及び 120 mm 長のステントの臨床使用状況については、本品が CE マークを取得して以来、本品の約 48%を占めており、また、これらのステントの臨床使用に関して有害事象の発生は報告されていない。

短いステントを複数重複させることは、その分不必要なステント原材料が加わることになり、さらに、複数のステントを使用することで、総薬剂量もその分多くなる。表 12 に例示したように、110 mm 長の病変に、80 mm より長いステントを導入した場合、パクリタキセルの総量及びステントの原材料は、80 mm 以下のステントを複数使用した場合に比べ減少される。また、重複されたステントは耐久性が低下するとの報告^[29]もあり、重複の数を減らすことにより SFA におけるステントの耐久性が向上することが考えられる。また、使用ステントの合計数が減少することにより透視撮影時の造影剂量及び放射線量の減少、並びに施術時間の短縮につながる可能性もあると考えられる。

表 12. 長さが 110 mm の病変部の治療オプションとしてのステント長の比較

項目	80 mm + 60 mm 長ステントを用いた場合	120 mm 長ステントを用いた場合	考察
最終製品の用量密度	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	同じ
重複部分の用量密度	6 µg/mm ² まで	重複なし (全体にわたり密度が 3 µg/mm ²)	ステントの重複がなくなった
重複したステントの数 (ステント長構成の一例)	2 本* (80 mm + 60 mm)	重複なし (120 mm が 1 本)	ステントの重複がなくなった
6 mm 径ステントにおけるパクリタキセルの最大総量	1274 µg	1103 µg	ステントの重複がなくなったことで 13% 減少

* ステントは通常、その両端約 5 mm 分は正常な血管をカバーするようにして留置される。また、重複部分は通常、約 5 mm。

総合機構は、国際共同治験において、使用されなかった 100 及び 120 mm 長の製品の有効性及び安全性について以下のように考える。

国際共同治験において、100 及び 120 mm 長のステントは使用されていないが、動物試験で BMS の 140 mm 長ステントを装填したデリバリーシステムの操作性・留置性能を評価していること、国際共同治験において、80～140 mm の病変長を有する患者 117 例に対して、重複留置ではあるが有効性及び安全性が評価され、特段の問題は認められていな

いこと、及び申請者が説明するステントの重複留置より 1 本のステントで治療することで得られるメリット（薬剤量の減少、透視撮影時の造影剤量及び放射線量の減少、並びに施術時間の短縮等）があることを踏まえ、100 及び 120 mm 長のステントを用いた臨床評価は行われていないものの、承認は可能であると判断した。

以上の 1)～3)を踏まえ、機構は、以下のサイズバリエーション（表 13）及びデリバリーシステム及びステントの寸法（表 14）の承認が適切であると判断した。

表 13. 6Fr および 7Fr のステントシステムのサイズバリエーション

ステント 外径 (mm)	ステント及びデリバリーシステム											
	6 Fr							7 Fr				
	ステント長 (mm)											
	20	30	40	60	80	100	120	20	30	40	60	80
6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表 14. デリバリーシステム及びステントの寸法（特に記載ない場合、公差± $\square$ %）

項目名		デリバリーシステム	
外径		6 Fr	7 Fr
内径 (mm)		$\square$	$\square$
全体の有効長 (cm)		80、125	80、120
成形ハンドルの長さ (cm)		$\square$ 、 $\square$	$\square$
プッシャーチューブの長さ (cm)		$\square$ 、 $\square$	$\square$
ステント			
長さ (mm)		20、30、40、60、80、100 及び 120	20、30、40、60 及び 80
外径 (mm)		6、7 及び 8	6、7 及び 8
ストラット厚さ (mm)		$\square \pm \square$	$\square \pm \square$
ストラット幅 (mm)		$\square \pm \square$	$\square \pm \square$
ストラット長 (mm)	ステント 外径 (mm)		
	6	$\square$	$\square$
	7	$\square$	$\square$
	8	$\square$	$\square$

(6) 本品の使用目的、効能又は効果について

申請時の「使用目的、効能又は効果」には、病変長に関する規定が含まれておらず、対象病変長 14cm までであることを明確に記載すべきである。

また、申請時の「使用目的、効能又は効果」に記載されていた、留置に関する注意喚起は、「操作方法又は使用方法等」の項に記載すべきである。

以上を踏まえ、総合機構は、申請者に「使用目的、効能又は効果」の記載を修正するよう求めたところ、以下の記載に修正する旨回答したことから、申請者の回答を了承した。

【使用目的、効能又は効果】

本品は、4～7 mm の対照血管径を有し、1 肢あたりの病変長が 14 cm 以下である膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いることを意図したものである。また、同部位におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療にも用いられる。

(7) 製造販売後調査等について

総合機構は、本品は、本邦で初めての大腿膝窩動脈領域に用いるステントであるが、国際共同治験における日本人の症例数は限られていること、本邦と海外では生活様式が異なるため日本人でステント破断の発生頻度が高くなる可能性が否定できないこと、大腿膝窩動脈領域に用いる薬剤溶出性ステントは本品が世界で初めてであり、長期的な安全性が確立されていないことから、本品の安全性を確認する必要があると考える。したがって、製造販売後調査では、重点調査項目として、有効性の評価として術後の TLR 率、安全性の評価としてステント血栓症（発生率、続発症との関連性、発症時期、治療の有無、予後）、ステント破断（発生率、タイプ分類、続発症との関連性、原因考察—とくに生活様式・職業・活動の程度・ステント留置の均一性・病変部位の石灰化との関連）を設定するとともに、より多くの症例数で長期間の安全性を確認する必要があると考える。

以上を踏まえ、総合機構は、申請者に製造販売後調査の実施計画書の骨子の提出を求めたところ、調査予定症例数を 900 例、調査実施予定期間を 5 年間とし、適切に調査項目を設定する旨回答した。

総合機構は、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

(8) 専門協議の結果を踏まえた対応

専門協議において、専門委員より、提出された臨床試験のデザイン及び評価項目は妥当であり、本品の有効性は示されているとの機構の判断は妥当であるとの意見が出された。また、機構の指摘通り、日本人の症例数は限られているため、日本人の生活様式を踏まえるとステント破断の発生頻度が高くなる可能性は否定できないとの意見、留置の際に病変長をカバーするためにステントを引っ張ることにより破断が生じる可能性や、石灰化部位・蛇行している部位への留置によりステントの構造が変化することで破断が生じる可能性も考えられるとの意見等が出され、添付文書において国際共同治験におけるステント破断に関する試験結果を情報提供するとともに、留置の際の注意点については市販後のトレーニングプログラムで適切に情報提供し、製造販売後調査においてステント破断の発生率及びタイプ、続発症との関連性、留置の均一性との関連性、生活様式との関連性について確認していく必要があるとの意見が出された。

本品と併用する抗血小板療法については、下肢領域での抗血小板療法と血栓症との関連を示した知見が少なく、特に、使用した薬剤、投与期間、ステント血栓症の有無、発症時期、転帰（治療の有無や予後）などを中心に製造販売後調査等で十分に確認する必要があるとの意見が出された。

本品の使用目的、効能又は効果については、1 肢あたりの病変長及び「急性若しくは切迫閉塞の治療」にも使用可能であることを明記すべきであるとの意見等が出された。

6 Fr ステントが臨床試験で評価されていないことについて、ステントストラットの厚さが厚くなると再狭窄率が上がることが懸念されるが、6 Fr ステント及び 7 Fr ステントのストラットの厚さは差分がほとんどないこと（一部重なっている）、デリバリー性能に関しては 6 Fr ステントを用いて動物試験で検証していること、薬剤量に関しては同じサイズにおいて 6 Fr ステントの方が 7 Fr ステントより少ないことから、7 Fr ステントの結果をもって 6 Fr ステントの評価は可能と考えるとの意見等が出された。

ステント径に関しては、総合機構の説明の通り、5 mm 径ステントは再狭窄のワーストケースであると考えられ、6～8 mm 径ステントのデータでは評価が困難であり、9 及び 10 mm 径ステントは 6～8mm 径で有効性及び安全性が評価されていることから特段の懸念はないが、日本人において 9 及び 10mm 径が必要となることはほとんどないと考えられ、実際に国際共同治験では 9 mm 径ステントが 1 本使用されたのみであったことから、本品の適正使用を促すためにも承認を控えた方がよいとの意見等が出された。

ステント長に関しては、複数ステントを重複留置する方が、ステント破断を誘発する可能性が高く、1 本のステントで治療できるなら、その方が適切であるとの意見等が出された。

専門協議の議論を踏まえた総合機構の上記（1）～（7）の対応は、専門委員に支持された。

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ない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、SFA から近位膝窩動脈領域の狭窄部位の内腔を確保するために用いられるステントデリバリーシステムである。本品の審査における論点は、①本品の有効性について、②臨床試験未使用サイズについて、③本品が有するリスク及びリスク低減措置について、④製造販売後調査の調査項目について、であった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

① 本品の有効性について

SFA 領域に新規又は再狭窄病変を有する患者を対象とした国際共同治験では、有効性主要評価項目である 1 年フォローアップ時の一次開存率は、PTA 群 (32.7%) に比べて本品群 (82.7%) で有意に高い効果が示され、早期 PTA 不成功後の本品又は BMS の追加留置した結果、パクリタキセルの効果が示唆されている。さらに、本品群の 1 年間の無事象生存率 (90.4 %) は PTA 群 (83.9 %) に対して非劣性であることが示されていることから、全集団において本品の有効性は示されていると考える。国際共同治験に組み入れられた日本人患者の症例数は 53 例と、全集団の成績と日本人部分集団の成績の一貫性を検討するには十分とはいえないものの、全集団の成績と日本人部分集団の成績との間に明らかな乖離は認められず、日本人においても海外と同様、本品の有効性が得られるものと判断した。

② 臨床試験未使用サイズについて

臨床試験に使用されていない 6 Fr ステンツの有効性及び安全性の評価については、6 Fr と 7 Fr ステンツの間にストラツ厚さ・幅・長、両端のセル数 (6 Fr : ■、7 Fr : ■) に関して差分があるものの、血管と接触する面積の割合及び薬剤の影響に差異はないと考えられ、一連の非臨床試験で同じ設計仕様に適合していることから、7 Fr ステンツの臨床試験成績に基づき評価することで特段の問題はないと判断した。

5、9 及び 10 mm 径のステツツについて、5mm 径のステツツは今回申請されたステツツの中で最も細い径であり、臨床評価が必要であるが、有効性及び安全性を裏付ける資料が提出されなかったこと、本品 9 及び 10 mm 径のステツツは、日本人で使用する可能性は低いことから、審査の過程において申請内容から取り下げられた。

100 及び 120 mm 長のステツツについて、動物試験で 140 mm 長ステツツを装填したデリバリーシステムの操作性・留置性能を評価していること、国際共同治験において、80～140 mm の病変長を有する患者 117 例に対して、重複留置ではあるが有効性及び安全性が評価され、特段の問題は認められていないこと、及びステツツの重複留置より 1 本のステツツで治療することで得られるメリット (薬剤量の減少、造影剤量及び放射線量の減少、並びに施術時間の短縮等) があることを踏まえ、承認は可能であると判断した。

③ 本品が有するリスク及びリスク低減措置について

国際共同治験では、本品が用いられた日本人症例数が 36 例 (38 病変) のうち 3 例にス

テント破断が認められている。当該試験に組み入れられた日本人症例数が限られており、日本人における本品のステント破断のリスクを明確に評価することは困難であるが、原因として、i) 正座、胡座、歩行機会が多いなど日本特有の生活様式、ii) ステント留置時のステントの伸長、iii) 留意部位（石灰化部位・蛇行している部位）によるステントの構造変化等が考えられることから、添付文書において国際共同治験におけるステント破断に関する試験結果を情報提供するとともに、本品の臨床使用に先立ちトレーニングにおいて留置の際の注意点、リスク回避の方法等を情報提供する必要があると判断した。

④ 製造販売後調査の調査項目について

本品は、本邦で初めての大腿膝窩動脈領域に用いるステントであり、また、国際共同治験における日本人の症例数は限られていること、本邦と海外では生活様式が異なるため日本人でステント破断の発生頻度が高くなる可能性が否定できないこと、大腿膝窩動脈領域に用いる薬剤溶出性ステントは本品が世界で初めてであり、長期的な安全性が確立されていないことから、製造販売後調査では、重点調査項目として、有効性の評価として術後のTLR率、安全性の評価としてステント血栓症（発生率、続発症との関連性、発症時期、治療の要否、転帰）、ステント破断（発生率、タイプ分類、続発症との関連性、原因考察—とくに生活様式・職業・活動の程度・ステント留置の均一性・病変部位の石灰化との関連）を設定するとともに、より多くの症例数で長期間の安全性を把握する必要があると考える。また、ステント破断の原因分析のために生活様式（和室・座卓の有無、正座の実態）についても調査項目として設定する必要があると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は以下に示す承認条件を付したうえで、以下の使用目的にて承認して差し支えないと判断した。

【使用目的、効能又は効果】

本品は、4～7 mmの対照血管径を有し、1肢あたりの病変長が14 cm以下である膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いることを意図したものである。また、同部位におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療にも用いられる。

【承認条件】

1. 本品を用いて行った臨床試験である、多施設共同の前向き無作為化対照試験における留置後5年までの長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。
2. 使用成績調査により、留置後5年までの長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

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

6. 引用文献

- [1] Toribatake Y. *Jpn. J. Thromb. Hemost.*, 19:45-47, 2008
- [2] Maeda Y et al., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 82: 378-82, 2008
- [3] Carter AJ et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 24: 1398-1405, 1994
- [4] Virmani R et al., *Curr. Opin. Lipidol.*, 10: 499-506, 1999
- [5] Pickering JG et al., *J Clin Invest.*, 91: 1469-1480, 1993
- [6] Kearney M et al., *Circulation*, 95: 1998-2002, 1997
- [7] Gerschlick A et al., *Circulation*, 109: 487-493, 2004
- [8] Park SJ et al., *NEJM*, 348: 1537-1545, 2003
- [9] Beebe H et al., *J Endovasc Surg.*, 2: 139-148, 1995
- [10] Nikanorov A et al., *J Vascular Surg.*, , 2008
- [11] Smouse HB et al., *The international Symposium on Endovascular Therapy.*, 2008
- [12] Choi G et al., *Annal of Biomedical Engineering.*, , 2009
- [13] Choi G et al., *J Endovasc Ther.*, , 2009
- [14] Rosset E et al., *Surgical Radiologic Anatomy.*, 18: 89-96, 1996
- [15] Physucuan's Desk Reference, 52nd edition, *Medical Economics Company Inc.*, 1998, pp 762-766
- [16] Tinwell H and Ashby J., *Carcinogenesis.*, 15: 1499-1501, 1994
- [17] Sollott SJ et al., *J Clin Invest.*, 95: 1869-1876, 1995
- [18] Axel DI et al., *Circulation.*, 96: 636-645, 1997
- [19] Schillinger M et al., *NEJM*, 354: 1879-1888, 2006
- [20] Duda SH et al., *J Vasc Interv Radiol*, 16: 331-338, 2005
- [21] Cheng SWK et al., *Cardiovasc Surg*, 9: 133-140, 2001
- [22] Cejna M et al., *J Vasc Interv Radiol*, 12: 23-31, 2001
- [23] Laird JR et al., *Circ Cardiovasc Interv*, 3: 267-276, 2010
- [24] Heart View Vol.15 No.4, 2011 : P.65
- [25] Scheinert D, et al. *J Am Coll Cardiol.*, 45:312-315, 2005.
- [26] Duda SH, et al. *J Endovasc Ther.*, 13:701-710, 2006.
- [27] Krankenberg H, et al. *Circulation*, 116:285-292, 2007.
- [28] Laird JR, et al. *Circ Cardiovasc Interv*, 3:267-276, 2010.

[29] Duda S, et al. *J Endovasc Ther.*, 13:701-710, 2006.