

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] 血管用ステント
[販売名] Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント
[申請者] Cook Japan 株式会社
[申請日] 平成23年1月14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

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、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] : 血管用ステント
- [販 売 名] : Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント
- [申 請 者] : Cook Japan 株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 23 年 1 月 14 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] : 血管用ステント
[販売名] : Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント
[申請者] : Cook Japan 株式会社
[申請年月日] : 平成 23 年 1 月 14 日

審査結果

Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント（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り、本邦では初めての大腿膝窩動脈領域に用いるステントである。

本品は、経皮経管的血管形成術（percutaneous transluminal angioplasty、以下「PTA」という。）不成功例に対する手技成功率が 98.2%、留置 30 日後の一次開存率及び無事象生存率はともに 100%、1 年間の一次開存率は 72.1%であった。また、1 年の無事象生存率は 84.7%と、PTA 成功群（75.7%）との非劣性が示され、有害事象も PTA 成功群と比較して特に高い発現率を示す事象は認められなかった。したがって、PTA の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療に用いるステントとしての有効性及び安全性は示されていると判断した。

なお、本品の評価が行われた国際共同治験は、本品が大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に使用できることを評価するようなデザインになっておらず、PTA 不成功患者への治療に使用されたのみであったことから、本品の適応は、PTA 不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療に限定せざるを得ないと考える。また、Cook Japan 株式会社より別途申請されている、薬剤の塗布以外は本品と同一である「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」（以下「PTX」という。）（平成 22 年 7 月 30 日申請）を使用可能な最大本数留置した後に解離が生じた場合、本品を使用せざるを得ないことから、当該内容を適応に含めることは妥当であると判断した。

国際共同治験において本品が使用された日本人症例は 10 例と限られていたこと、本品ではステント破断が認められなかったものの、PTX が留置された日本人症例 36 例中 3 例でステント破断がみられたこと、本邦と海外では生活様式が異なることにより本邦でのステント破断の発生する頻度が高くなる可能性が否定できないこと等から、製造販売後調査では、

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る。

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、4～7mm の対照血管径を有する膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患に対して、以下のいずれかの状況下における治療に用いることを意図する。

- 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
- 最大数の「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」が留置された後、解離等が生じた場合

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] 血管用ステント
- [販売名] Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント
- [申請者] Cook Japan 株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 1 月 14 日
- [申請時の使用目的] 本品は、4mm～9mm 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に対して、以下のいずれかの状況下における治療に用いることを意図する。
- 血管形成術の不成功後
 - 最大数の「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」が留置された後、解離等が生じた場合
- 総大腿動脈にかかることを回避するために、浅大腿動脈の基部の少なくとも 1cm 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 Flex SFA 用バスキュラーステント」（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。

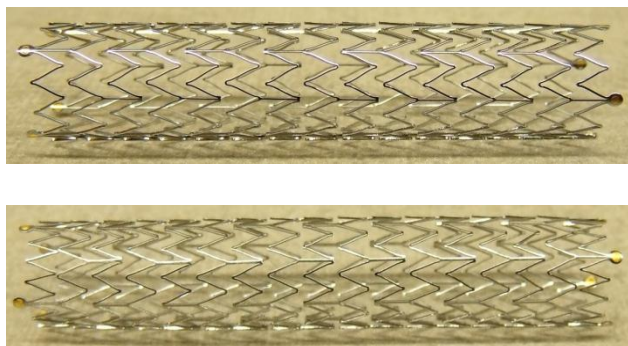


図 1 ステントの外観図

（上図：6 Fr ステント、下図 7 Fr ステント）

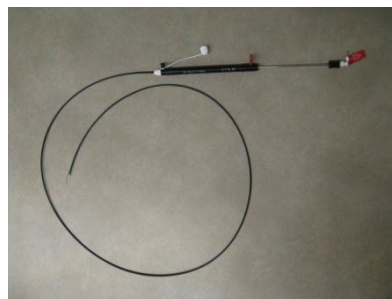


図 2 ステントシステムの外観図

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)、並びに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	140	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、120 及び 140	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（QOL：Quality of Life）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。

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おらず、臨床現場では他の血管用ステントが適応外で使用されている。

このような現状を踏まえ、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。なお、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 バスキュラスステント（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）。

本品は、Cook Japan 株式会社より別途申請されている「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント（以下「PTX」という。）」（平成 22 年 7 月 30 日申請）とは、薬剤コーティングがない点及びサイズバリエーション（本品に 140 mm ステント長がある点）以外は同一であるものの、臨床試験成績に基づき、本品の適応を、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、及び最大数の PTX を留置したが解離等により病変が残存する場合の治療に限定して申請している。

(2) 外国における使用状況

本品は、EU で「腸骨動脈、浅大腿動脈、膝上膝窩動脈での動脈硬化性狭窄、再開存された完全閉塞の治療」を適応として 2008 年 11 月に CE マークを取得して以来、EU 及び 14 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、米国においては、本品は承認申請されていない（2011 年 11 月現在）。

(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、本品に関連した不具合は報告されていない。

類似医療機器の PTX における不具合は 0.026%（ 件／ ＊）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。

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：バスキュラスステント」、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、「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、「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」及び「キンクへの耐性」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^[3]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。

総合機構は、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ないことから、設定された規格値は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-1-1～49）

＜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、3 年間相当の加速劣化（■℃ ■日間、又は■℃／■%RH ■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 ステント及び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（■℃／■～■%RH で■日間）の成績が提出され、いずれも仕様を満たしていた。

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^{[4]~[8]}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■■■■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 ■■■ 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^[5]、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■■■■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、室温保存で有効期間を 3 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-1-1～9）

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、及び MRI 適合性試験が実施され、いずれも仕様を満たす成績が得られた。

2) 生物学的安全性試験（添付資料ホ-1-10～29）

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、血液適合性試験（血栓形成性）以外は、本品と同様の原材料及び製造方法である PTX のステント及びデリバリーシステムを用いて実施された。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、7Fr ステントのみを用いて、亜急性及び亜慢性毒性試験、埋植試験、血液適合性試験（凝固、補体系活性化）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 デリバリーシステム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。

3) 機械的安全性試験（添付資料ホ-1-30～35）

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-1-36～40）

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

ブタを用いた動物試験では、本品及び PTX を使用して試験が実施されたが、本項では本品の試験方法及び成績のみ記載する。

① 非重複ステントの 1、3 及び 6 ヶ月試験（添付資料ホ-2-1～3）

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ステント（φ10 x 80 mm）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 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、早期死亡、全身的な影響又は局所的作用、血栓、血管破裂、動脈瘤、仮性動脈瘤、中膜非薄化、ステント辺縁部狭窄は認められなかった。

血管造影及び組織形態の項目において、ステントを留置した血管のいずれにも 1 ヶ月目ではほとんど損傷は見られなかった。また、全てのフォローアップ時において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 ヶ月のフォローアップ時において 7 個のステント中 2 個の破断（単一のストラットの破断のみ：1 個、単一のストラットが複数破断：1 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 重複ステントの 1、3 及び 6 ヶ月試験（添付資料ホ-2-4～6）

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 ヶ月試験）又はミニブタ（6 ヶ月試験）の左右の腸骨大腿動脈に、それぞれ 2 本のステントが約 4 ～ 8 mm 重複して留置され、1、3 及び 6 ヶ月後に観察された。なお、1 及び 3 ヶ月試験では各群ブタ 5 例に φ7 x 30 mm のステントが、6 ヶ月試験ではミニブタ 4 例に φ6 x 30 mm のステントが留置された。

1、3 及び 6 ヶ月の試験では、重複させたステントにおいて、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なかった。1 ヶ月で内膜がほぼ完全に被覆しており、炎症は極微であった。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。

③ 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-2-7）

In vivo 体内モデルで本品（6 Fr ステント及びデリバリーシステム）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、ブタの左右の大腿深動脈にそれぞれ1本ずつステント（φ8 x 140 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>

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（5Fr と 7Fr）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（5Fr と 7Fr）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。また、薬剤を塗布しないベアメタルステントは、既承認の「COOK バスキュラーステント」と原材料、構造、製造方法、滅菌方法が同一であることから、改めて評価する必要はないと判断した。

総合機構は、本品の生物学的安全性の評価を PTX の評価で可能と判断した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品は PTX と同じプラットフォームを有し、薬剤コーティング以外は原材料、製造工程、滅菌方法も同一であること、ステントの内腔には薬剤を塗布していないことから金属からの抽出も評価できていること、プラットフォームの原材料は既承認品である「COOK バスキュラーステント」と同一であることから本品で新たに生物学的安全性を評価する必要はないと判断した。パクリタキセルが有する毒性反応は十分知られており、その影響は類推可能であること、本品の原材料であるナイチノールが有する毒性反応もパクリタキセルと同様、細胞毒性、血液不適合性、アレルギー性であり、共存することで毒性は増強されることが考えられ、PTX がワーストケースに当たると考え、これを以て本品の生物学的安全性を評価することは可能であると判断した。

総合機構は、生物学的安全性試験の各抽出条件において、極性・非極性溶媒の2種類を用いることでパクリタキセルの影響を除外した評価が可能であると判断した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PTX にコーティングされたパクリタキセルは極性溶媒に対する溶解度が低いこと、またステントの内表面にはパクリタキセルはコーティングされておらず、ナイチノールステントプラットフォームから抽出物が得られることから、生理食塩液による抽出液中には金属由来の抽出物が含まれている。一方、非極性溶媒にはパクリタキセルが溶解しやすいことから、植物油による抽出液中にはパクリタキセルがより多く含まれていることが予測される。パクリタキセルの毒性については既に医薬品として評価されていることから、これらの結果を総合的に評価することで、本品の生物学的安全性は評価可能と判断した。

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。

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比較対照試験（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、当該試験の1年フォローアップ以降の成績が提出された。

＜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、PTX と経皮経管的血管形成術（percutaneous transluminal angioplasty、以下「PTA」という。）を比較した多施設共同の前向き無作為化比較対照国際共同試験において、早期 PTA 不成功時に本品（7 Fr 製品）が使用された部分集団（以下「本品群」という）の安全性及び有効性が評価された。

なお、早期 PTA 不成功の定義は以下の通りであった。

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3に示すように、大腿膝窩動脈の新規狭窄部又は再狭窄部を有する患者に PTX 留置又

は PTA のいずれかが行われ (1 次無作為割付)、さらに早期 PTA 不成功が発生した患者には、本品又は PTX のいずれかが追加留置された (2 次無作為割付)。

1 次無作為割付時の主な選択基準は、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 50 % を超える新 / 再狭窄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。非圧縮性血管 (ABI > 1.2) の 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、2 次無作為割付は、上述した早期 PTA 不成功の基準を満たした患者を対象に行われ、本品又は PTX が追加留置された。

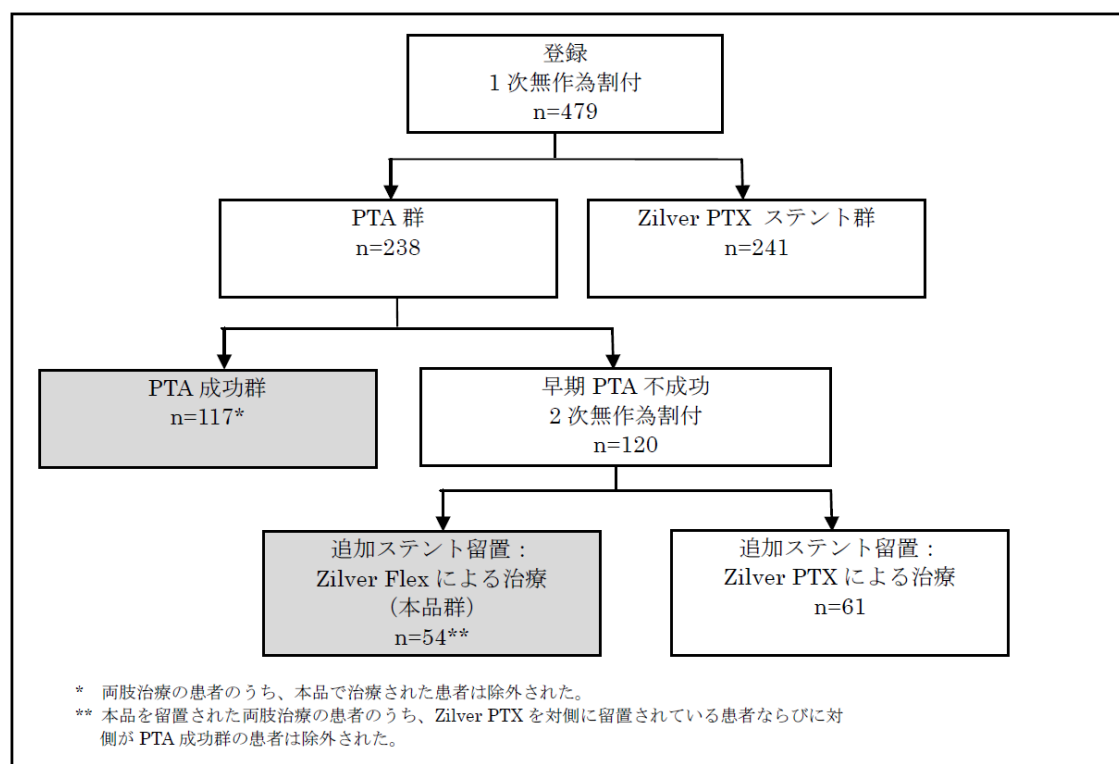


図 3. 臨床試験のフローチャート

本品群の評価は、安全性に関する評価が主要評価項目とされ、有効性に関する評価は副

次評価項目とされた。

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、標的血管の外科手術（手術を必要とする血管解離）、Rutherford¹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。

有効性に関する評価項目は、「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

また、手技的成功²（ステント留置後）、30日後の一次開存率、及び30日後の無事象生存率の情報が収集されていた。

主要評価項目である「1年間の無事象生存率」については、早期 PTA 不成功時に本品で治療した患者 54 例（うち日本人 10 例）、及び PTA 治療が成功した患者 117 例のデータに基づき評価された（必要症例数：本品群 40 例、PTA 成功群 80 例、計 120 例）。有効性評価項目である「1年後の一次開存率」については、文献による性能基準（同様の患者背景を有する集団であり、報告された PTA 治療後 1 年の一次開存率）に基づき評価された。

本品群の患者背景（年齢、性別、民族性、身長、体重、BMI）及び病歴を PTA 成功群と比較したところ、女性において早期 PTA 不成功の発生率が低かったために PTA 成功群で女性の割合が高かった点を除き、ほぼ類似していた。一方、病変部の特性に関しては、コア

¹ 末梢動脈疾患の重症度分類を示す指標である。0 群：無症候、1 群：軽度の跛行、2 群：中等度の跛行、3 群：重度の跛行、4 群：虚血性安静時疼痛、5 群：小さな組織欠損、6 群：大きな組織欠損、と示される。

² 「手技的成功」の定義：治療直後、血管の残存狭窄率が 30%未満であることが血管造影で確認された。

ラボの分析による石灰化が中等度以上の割合は本品群 72.7 % (40/55 病変)、対照群 49.2 % (60/122 病変)、完全閉塞の割合が本品群 43.6 % (24/55 病変)、対照群 20.5 % (25/122 病変)であり、いずれも本品群で PTA 成功群よりも高かった。さらに、本品群の治療前の狭窄率は 84.9 ± 15.9 %と、PTA 成功群 75.5 ± 16.3 %と比べて高く、最小内腔径に関しても、本品群 0.8 ± 0.9 mm は、PTA 成功群 1.2 ± 0.9 mm に比べて短かった。以上のことから、本品群の病変部が全て PTA 治療に失敗していることから予測されたとおり、病変部の特性及び血管造影データに関しては、本品群にとって不利なバイアスがかかっていた。

1) 試験成績

① 1年フォローアップ時の成績

安全性の主要評価項目である「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 84.7 %、PTA 成功群 75.7 %であり (図 4)、本品群の安全性が PTA 成功群に対して優越性が示され、主要安全性評価項目が達成された。なお、本品群の 30 日後の無事象生存率は 100%であった (カプランマイヤー推定値により算出)。

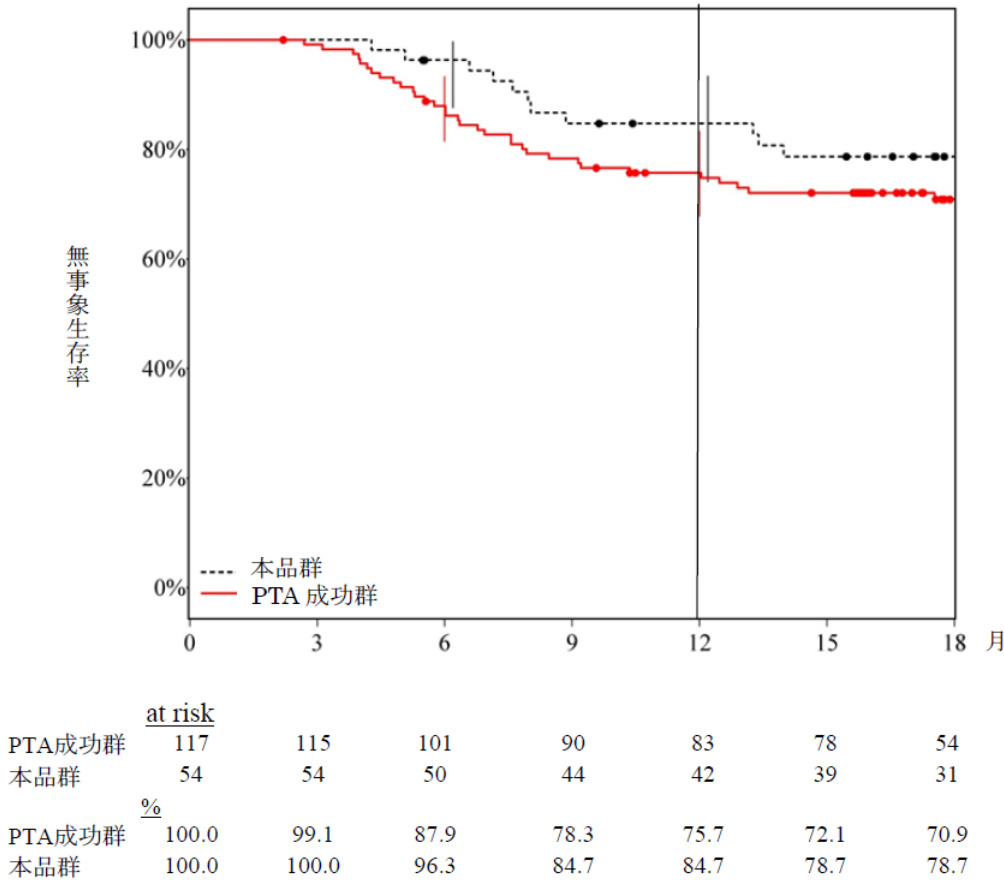


図 4 無事象生存のカプラン・マイヤー曲線

1年フォローアップ時に2%以上の発現率でみられた不具合・有害事象は表3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、統計学的に有意差はないものの、本品群で16.0%（8/50例）と比較してPTA成功群24.3%（27/111例）で多く認められた。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への悪化が両群で各1例にみられた。

表3. 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	本品群	PTA 成功群
臨床上的理由による再血行再建術	14.8 % (8/54)	23.1 % (27/117)
インターベンションを要する心虚血	1.9 % (1/54)	4.3 % (5/117)
インターベンション又は新たな治療を要する不整脈	0 % (0/54)	3.4 % (4/117)
慢性閉塞性肺疾患（COPD）	0 % (0/54)	2.6 % (3/117)
創感染/膿瘍形成	3.7 % (2/54)	0.9 % (1/117)
治験対象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）	11.1 % (6/54)	8.5 % (10/117)
治験対象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）	9.3 % (5/54)	23.1 % (27/117)
治験対象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	1.9 % (1/54)	5.1 % (6/117)
治験対象病変部の血栓症	3.7 % (2/54)	0 % (0/117)
跛行／安静時の痛みの悪化	9.3 % (5/54)	10.3 % (12/117)
治療後の輸血	1.9 % (1/54)	6.8 % (8/117)

*器官別のその他の有害事象を除く

1年フォローアップ時における原因を問わない死亡は、本品群1例（末梢血管疾患の病状悪化）、PTA成功群3例（一酸化炭素中毒による自殺、心臓病又は脳動脈瘤、白血病）であったが、本品群1例は治験機器又は手技との関連性の有無はCECにより判定不可能とされ、PTA成功群3例は関連なしと判定された。また、ステントの破断した症例は本品群で認められなかった。

有効性について、副次評価項目である「1年間における一次開存率」の一般化推定方程式（GEE）モデル値は、本品群において66.0%であり、性能基準である51.3%に達し、統計学的に有意な差が示された。また、本品群における1年の一次開存率のカプラン・マイヤー推定値は72.1%（95%信頼区間58.1%, 82.2%）であり、95%信頼区間の下限値が性能基準51.3%を上回った（図5）。なお、本品は、PTA不成功例に対する手技成功率が98.2%、

留置 30 日後の一次開存率は 100%であった（カプランマイヤー推定値により算出）。

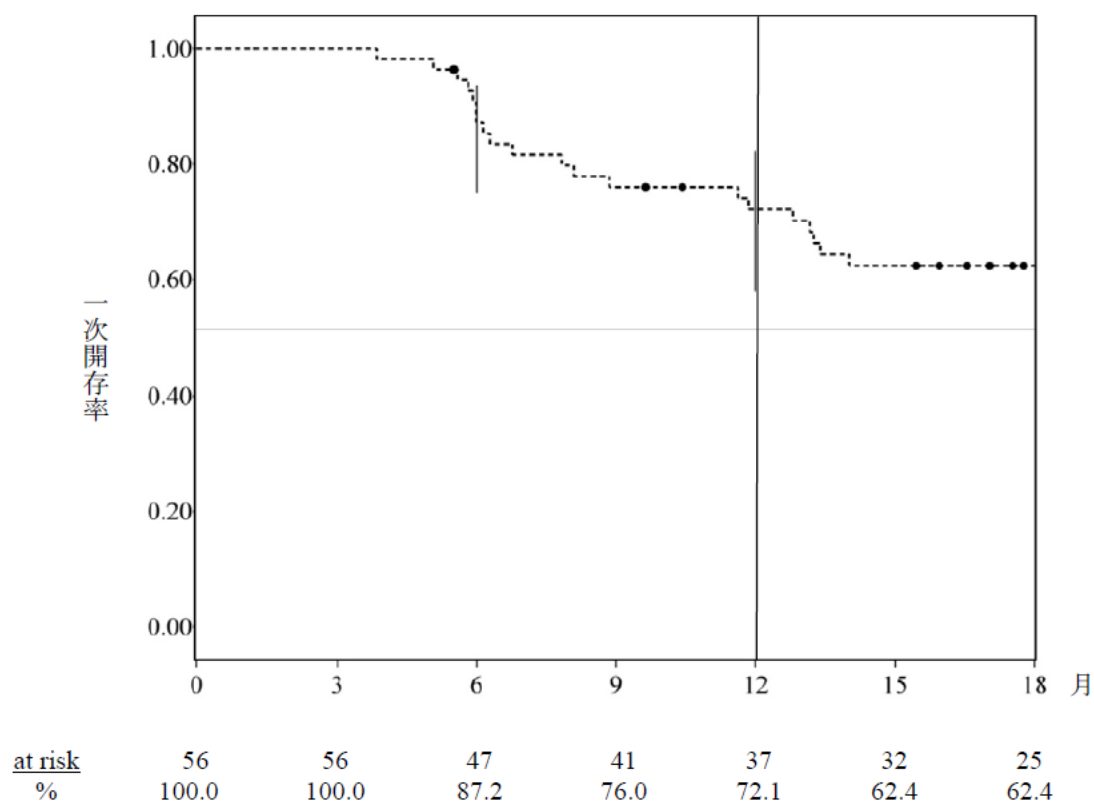


図 5 本品群における一次開存率のカプラン・マイヤー曲線

以上、1 年間の無事象生存率が、PTA 成功群（75.7 %）に対し本品群（84.7 %）で優越性を示し、また、本品の 1 年間の一次開存率（72.1 %）も、PTA 治療における性能基準 51.3 % を満たしたことから、膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療における本品の安全性及び有効性は担保されていると申請者は説明した。

② 1 年以上のフォローアップ時の成績

本品群において 2 年の来院フォローアップが実施されたのは 12 例、3 年が 4 例、4 年が 2 例であった。PTA 成功群においては 2 年の来院フォローアップが 36 例、3 年が 14 例、4 年が 3 例であった。治療後 1 年以上経過後の死亡例は PTA 成功群においてのみ 3 例であった。治療後 1 年以上経過後の主要有害事象は、本品群では 3 例で、全て再血行再建術であり、PTA 成功群では再血行再建術が 4 例、Rutherford 分類の悪化が 2 例の計 6 例であった。治療後 1 年以上経過後に 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。

表 4. 治療後 1 年以上経過後の主要有害事象以外の有害事象*（いずれかの群で 2 %以上）

有害事象	本品群	PTA 成功群
インターベンションを要する心虚血	5.6 % (3/54)	3.4 % (4/117)
鬱血性心不全	0 % (0/54)	2.6 % (3/117)
抗生物質を要する肺炎	1.9 % (1/54)	2.6 % (3/117)
腸管又は腸間膜の虚血	0 % (0/54)	2.6 % (3/117)
治験対象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)	1.9 % (1/54)	6.8 % (8/117)
治験対象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)	1.9 % (1/54)	7.7 % (9/117)

*器官別のその他の有害事象を除く

＜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、TASC II によって PTA 単独もしくは 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^[9]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、TASC II 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^[10]である。したがって、本品承認後は、PTA 不成功後のステント留置術という選択肢が増え、全身状態が悪くバイパス治療が行えない症例において、ステント留置による高い効果が期待される。

総合機構は、以下のように考える。

TASC II 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って異なるが、ステント治療は特に PTA 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^[11]、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、PTA 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。本品も大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に使用できるように開発すべきであったと考えるが、今回提出された申請資料において、国際共同治験は、PTX の有効性及び安全性を検証することが目的とされたものであり、本品は PTA 不成功後の使用に限られていた。本邦の医療現場の現状として、SFA に対する PTA が標準治療とし

て行われていながら、PTA 合併症として一定頻度で発生している急性解離及びその切迫状態に対する救済デバイスが存在しないことは大きな問題であると考えます。したがって、本品が PTA 不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療に限定した医療機器であったとしても、臨床現場での有用性は十分にあると考えた。また、本品と薬剤の塗布のみが異なる PTX は、一時期に使用可能な最大本数は限られており、PTX を最大本数留置した後に解離が生じた場合に、本品が利用される場合もあると考えます。

(2) 試験デザインの妥当性

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 5）。なお、当該検証は本品ステントのみに関するものではなく、国際共同治験全体に関して行っている。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 5. 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であるとする。特に、急性解離及びその切迫状態における本品の使用は、短期における有効性が重要であり、民族差の影響はほとんどないと考えられる。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、国際共同試験において本品と薬剤の塗布のみ異なる PTX が用いられた日本人症例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) ステント破断について」の項参照）。

2) 評価項目の妥当性について

総合機構は、評価項目について以下のように考える。

本申請の使用目的が「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」であったことを踏まえると、PTA 不成功例に対する手技成功を含む周術期における臨床的有用性を示すことが重要であり、また、本品は埋植機器であることから、「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」に用いられた場合であっても、長期における安全性を確認する必要があると考える。今回提出された試験では、主要評価項目として「1年における無事象生存率」が、副次評価項目として「1年の一次開

存」が設定されており、1年における本品の安全性及び有効性の確認は可能である。また、評価項目として設定されてはいなかったものの、PTA 不成功例に対する手技成功率並びに 30 日後の一次開存率及び無事象発現率の情報は得られており、「一次開存」には、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、「無事象生存率」には、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、周術期における臨床的有用性に関する情報も得られていると考える。本来、これら有効性の評価項目を主要評価項目として設定し、症例数の設計をすべきであったと考えるが、「PTA 不成功例に対する手技成功率」、「30 日後の一次開存率」及び「30 日後の無事象発現率」は本品により高い効果が示されており、結果として今回組み入れられた症例数で評価可能であると判断した。

(3) 本品の有効性及び安全性について

総合機構は、PTA 不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療に用いられるステントは、緊急処置として使用されることを踏まえると、PTA 不成功例に対する手技成功を含む周術期における臨床的有用性が示されること、及び長期埋植時においても安全性に問題が見られないことが重要であると考え。本品は、PTA 不成功例に対する手技成功率が 98.2%、留置 30 日後の一次開存率及び無事象発現率はともに 100%、1 年間の一次開存率は 72.1% であった。また、1 年の無事象生存率は 84.7% と、PTA 成功群（75.7%）との非劣性が示され、有害事象も PTA 成功群と比較して特に高い発現率を示す事象は認められなかった。したがって、PTA 不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療に用いるステントとしての本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。

(4) 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

に説明した。

表 6 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、本品のステント破断は発生しなかったが、同一の臨床試験で使用された PTX の破断率は 0.9%（457 本中 4 本）、単群試験（レジストリ試験）³の結果

³ 本品の安全性及び性能を確認することを目的として、欧州、カナダ及び韓国の 30 施設で実施された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

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6. 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. ^[12]	SMART、SelfX 又は Luminexx	37.2% (45/121)
Duda SH, <i>et al.</i> J Endovasc Ther. 2006; 13:701-710. ^[13]	SMART	36%* (9/25)
Schillinger M, <i>et al.</i> N Engl J Med. 2006; 354:1879-1888. ^[11]	Dynalink 又は Absolute	2.0% (1/49)
Krankenbergh H, <i>et al.</i> Circulation. 2007; 116:285-292. ^[14]	Luminexx	12% (10/83)
Laird JR, <i>et al.</i> Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3:267-276. ^[15]	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% (26/1,889)

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ヵ月において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 PTX 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、国際共同治験において、本品群ではステント破断が認められなかったものの、PTX が用いられた日本人患者では、症例数が 36 例（PTX 群 26 例、PTA 不成功後 PTX 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。国際共同治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が必要があると考ええる。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（「(8) 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。

(5) 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、本品群における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 90.7%、1 ヶ月時 88.9%、3 ヶ月時 55.8%、6 ヶ月時 58.0%、9 ヶ月時 60.9%、1 年時 55.1%であった。

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、1 年フォローアップ時に治験対象病変部の血栓症が PTA 成功群で 0 % (0/117 例) であるのに対し、本品群で 3.7 % (2/54 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における本品群での服薬の推奨期間と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（「(8) 製造販売後調査等について」の項参照）。

(6) 臨床試験未使用サイズについて

1) 6 Fr の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、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。

また、表 7 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 10～15%、7 Fr では 10～15% である。

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。

表 7. 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	140
6 Fr Zilver Flex	5	10%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
	6	10%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
	7	10%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
	8	10%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
	9	10%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
	10	10%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
7 Fr Zilver Flex	6	10%	15%	15%	15%	15%			
	7	10%	15%	15%	15%	15%			
	8	10%	15%	15%	15%	15%			
	9	10%	15%	15%	15%	15%			
	10	10%	15%	15%	15%	15%			

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 : 10、7 Fr : 10）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問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。

本品の留置において、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 未満であることは、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 7%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非臨床試験で全ての径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、本品留置時に使用されなかった 5、9 及び 10 mm 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、現時点において本品留置時に使用されなかった 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られるが、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使用されておらず、日本人に対して 9 及び 10 mm 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、日本人で使用される可能性は低いことから、本品 5、9 及び 10 mm 径を取下げ旨回答した。

総合機構は、申請者の回答を了承した。

3) 100、120 及び 140 mm 長の有効性及び安全性の評価

総合機構は、100、120 及び 140 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。

本品留置時に使用可能な最長ステントは 80 mm であり、病変の 50%以上（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、120 及び 140 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、本品のほぼ 28%を占めており、これらのステントの臨床使用に関して患者に関係する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^[16]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剤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。

総合機構は、本品留置時に使用されなかった 100、120 及び 140 mm 長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。

本品留置時に 100、120 及び 140 mm 長のステントは使用されていないが、動物試験で本品の 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（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、120 及び 140 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 8）並びにデリバリーシステム及びステントの寸法（表 9）の承認が適切であると判断した。

表 8. 6Fr 及び 7Fr 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	140	20	30	40	60	80
6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表 9. 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± $\frac{1}{2}$ %）

項目名		デリバリーシステム	
外径		6 Fr	7 Fr
内径 (mm)		$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
全体の有効長 (cm)		80、125	80、120
成形ハンドルの長さ (cm)		$\frac{1}{2}$ 、 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
プッシャーチューブの長さ (cm)		$\frac{1}{2}$ 、 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
ステント		ステント	
長さ (mm)		20、30、40、60、80、100、120 及び 140	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)		$\frac{1}{2}$ ± $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ ± $\frac{1}{2}$
ストラット幅 (mm)		$\frac{1}{2}$ ± $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ ± $\frac{1}{2}$
ストラット長 (mm)	ステント 外径 (mm)	ステント	
	6	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
	7	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
	8	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

(7) 使用目的、効能又は効果について

総合機構は、使用目的、効能又は効果について、以下のよう考える。

「(1) 本品の臨床的位置付けについて」の項でも述べたように、本品の評価が行われた国際共同治験は、本品が大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に使用できることを評価する臨床試験デザインになっておらず、PTA 不成功患者への急性又は切迫閉塞の治療に使用されたのみであったことから、本品の適応は、PTA 不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療に限定せざるを得ないと考え。また、本品とは薬剤の塗布のみが異なる PTX を使用可能な最大本数留置した後に解離が生じた場合、本品を使用せざるを得ないことから、当該内容を適応に含めることは妥当であると判断した。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と考え。

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、4～7mm の対照血管径を有する膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患に対して、以下のいずれかの状況下における治療に用いることを意図する。

- 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
- 最大数の「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」が留置された後、解離等が生じた場合

(8) 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こと、本品が留置された日本人症例は 10 例と限られていること、本品はステント破断が認められなかったものの、国際共同試験において、薬剤の塗布のみが異なる PTX では、日本人 36 例中 3 例でステント破断がみられ、本邦と海外では生活様式が異なることにより本邦での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から、本品の安全性を長期埋植時も含め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 250 例、調査実施予定期間を 3 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えるが、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。

(9) 専門協議の結果を踏まえた対応

専門協議において、提出された臨床試験のデザイン及び評価項目は妥当とはいえないものの、本品の有効性は示されているとの機構の判断について、専門委員より、PTA 不成功患者への急性又は切迫閉塞の治療に対する本品の有効性及び安全性を評価するために致し方がないデザインとなっていると考えられ、本品の有効性は示されてい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・蛇行している部位に留置することで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。

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 6～8 mm 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 10 mm 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, 10 mm 径ステントが使用されなかったことから、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）～（８）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本品の有用性について、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 本品の有用性について

PTA 不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療に用いられるステントは、緊急処置として使用されることを踏まえると、PTA 不成功例に対する手技成功率を含む周術期における臨床的有用性が示されること、かつ、長期埋植時においても安全性に問題が見られないことが重要であると考え。本品は、PTA 不成功例に対する手技成功率は 98.2%、留置 30 日後の一次開存率及び無事象生存率はともに 100%、1 年間の一次開存率は 72.1%であった。また、1 年の無事象生存率は 84.7%と、PTA 成功群（75.7%）との非劣性が示され、有害事象も PTA 成功群と比較して特に高い発現率を示す事象は認められなかった。したがって、本品の PTA 不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療に用いるステントとしての臨床的有用性は示されていると判断した。

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 ステントの有効性及び安全性の評価については、6 Fr と 7 Fr ステントの間にストラット厚さ・幅・長、両端のセル数（6 Fr : ■、7 Fr : ■）に関して差分があるものの（表 2）、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（表 7）、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
ト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 径のステントについては、5mm 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 径のステントに関しては、日本人で使用され
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、120 及び 140 mm 長ステントについて、動物試験で 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（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、臨床試験成績では、100、120 及び 140 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。

③ 本品が有するリスク及びリスク低減措置について

国際共同治験において、本品のステント破断は認められなかったものの、薬剤の塗布の
み異なる PTX では、日本人症例 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

本品は本邦では初めての大腿膝窩動脈領域に用いるステントであること、国際共同治験
において、本品が留置された日本人症例は 10 例と限られていること、本品ではステント破
断が認められなかったものの、PTX が留置された日本人症例 36 例中 3 例でステント破断が
みられていること、本邦と海外では生活様式が異なることにより本邦でのステント破断の
発生頻度が高くなる可能性が否定できないこと等から、本品の安全性を長期埋植時も含め
確認する必要があると考える。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、総合機構は以下の使用目的で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、4～7mm の対照血管径を有する膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患に対して、以下のいずれかの状況下における治療に用いることを意図する。

- 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
- 最大数の「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」が留置された後、解離等が生じた場合

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] Beebe H et al., *J Endovasc Surg.*, 2: 139-148, 1995
- [4] Nikanorov A et al., *J Vascular Surg.*, 2008
- [5] Smouse HB et al., *The international Symposium on Endovascular Therapy.*, 2008
- [6] Choi G et al., *Annal of Biomedical Engineering.*, 2009
- [7] Choi G et al., *J Endovasc Ther*, 2009
- [8] Rosset E et al., *Surgical Radiologic Anatomy.*, 18: 89-96, 1996
- [9] Laird JR et al., *Circ Cardiovasc Interv*, 3: 267-276, 2010
- [10] Heart View Vol.15 No.4, 2011 : P.65
- [11] Schillinger M et al., *NEJM*, 354: 1879-1888, 2006
- [12] Scheinert D, et al. *J Am Coll Cardiol.*, 45:312-315, 2005.
- [13] Duda SH, et al. *J Endovasc Ther.*, 13:701-710, 2006.
- [14] Krankenberg H, et al. *Circulation*, 116:285-292, 2007.
- [15] Laird JR, et al. *Circ Cardiovasc Interv*, 3:267-276, 2010.
- [16] Duda S, et al. *J Endovasc Ther.*, 13:701-710, 2006.