

平成 29 年 7 月 14 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] バルーン拡張式血管形成術用カテーテル
[販 売 名] Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル（大腿膝窩動脈用）
[申 請 者] 株式会社メディコン
[申 請 日] 平成 28 年 3 月 30 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 29 年 7 月 14 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。なお、部会の審議における部会委員からの指摘を踏まえ、別添のとおり審査報告書を修正することとした。

なお、使用成績の調査期間は 4 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会により策定された適正使用指針を遵守して用いるよう、適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。
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、その結果を速やかに医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

記

変更箇所：太字

平成 29 年 1 月 31 日付け審査報告書		
訂正前		訂正後
3 ページ	本品群の一次開存率は PTA 群より <u>高い傾向であった。</u>	本品群の一次開存率は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群より <u>高かった。</u>
15 ページ	当該症例における本品群の一次開存率は PTA 群より <u>高い傾向にあった</u> ことを踏まえると、	当該症例における本品群の一次開存率は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群より <u>高かった</u> ことを踏まえると、
40-41 ページ	<u>ピボタル試験と同様の傾向を示した</u> PP 解析が明らかに恣意的であるとまではいえないと判断した。	PP 解析が明らかに恣意的であるとまではいえないと判断した。
42 ページ	本品群の手技後 12 か月の一次開存率は PTA 群より <u>高い傾向にある</u> ことから	本品群の手技後 12 か月の一次開存率は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群より <u>高かった</u> ことから
42 ページ	国内試験における PP 解析の本品群の有効性は PTA 群よりも <u>高い傾向にある</u> ことも踏まえ、	国内試験における PP 解析の本品群の有効性は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群よりも <u>高かった</u> ことも踏まえ、
50 ページ	逸脱症例を除いた PP 解析では本品群の成績が PTA 群より <u>高い傾向であった。</u>	逸脱症例を除いた PP 解析の <u>点推定値の比較</u> では本品群の成績が PTA 群より <u>高かった。</u>

平成 29 年 7 月 5 日付け審査報告書（2）

	訂正前	訂正後
2 ページ	逸脱症例（重度の血管解離を有する症例、高度残存狭窄症例等）を除いた Per Protocol 解析では本品群の成績が対照群より <u>高い傾向であった</u> こと、本邦に多いとされる石灰化病変を有する症例においても本品 <u>の有効性</u> が対照群より <u>高い傾向であった</u> こと、	逸脱症例（重度の血管解離を有する症例、高度残存狭窄症例等）を除いた Per Protocol 解析の <u>点推定値の比較</u> では本品群の成績が対照群より <u>高かった</u> こと、本邦に多いとされる石灰化病変を有する症例においても本品 <u>群の成績</u> が <u>点推定値の比較では</u> 対照群より <u>高かった</u> こと、
6 ページ	国内試験の逸脱症例を除いた PP 解析では、本品群の一次開存率は対照群である通常型バルーンカテーテル治療群（以下「PTA 群」という。）より <u>高い傾向であり、</u>	国内試験の逸脱症例を除いた PP 解析の <u>点推定値の比較</u> では、本品群の一次開存率は対照群である通常型バルーンカテーテル治療群（以下「PTA 群」という。）より <u>高く、</u>
6 ページ	本品群の手技後 12 か月の一次開存率は PTA 群より <u>高い傾向にある</u> ことから中等度の石灰化病変においても本品の有効性は担保されているものと判断した（表 1）。	本品群の手技後 12 か月の一次開存率は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群より <u>高かった</u> ことから中等度の石灰化病変においても本品の有効性は担保されているものと判断した（表 1）。
7 ページ	逸脱症例を除いた PP 解析において石灰化症例も含む本品群の有効性は PTA 群よりも <u>高い傾向が認められた</u> こと、	逸脱症例を除いた PP 解析において石灰化症例も含む本品群の有効性は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群よりも <u>高かった</u> こと、
9 ページ	本品の治療対象症例による PP 解析では本品群の成績が PTA 群より <u>高い傾向であった</u> 。	本品の治療対象症例による PP 解析の <u>点推定値の比較</u> では本品群の成績が PTA 群より <u>高かった</u> 。
9 ページ	本邦に多いと考えられる石灰化病変を有する症例においても本品の有効性が PTA 群より <u>高い傾向であった</u> こと、	本邦に多いと考えられる石灰化病変を有する症例においても本品の有効性が <u>点推定値の比較では</u> PTA 群より <u>高かった</u> こと、

審査報告書

平成 29 年 1 月 31 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、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一般的名称] : バルーン拡張式血管形成術用カテーテル
- [販 売 名] : Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル (大腿膝窩動脈用)
- [申 請 者] : 株式会社メディコン
- [申請年月日] : 平成 28 年 3 月 30 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 29 年 1 月 31 日

〔 類 別 〕 : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
〔 一般的名称 〕 : バルーン拡張式血管形成術用カテーテル
〔 販 売 名 〕 : Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル (大腿膝窩動脈用)
〔 申 請 者 〕 : 株式会社メディコン
〔 申請年月日 〕 : 平成 28 年 3 月 30 日

審査結果

「Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル (大腿膝窩動脈用)」(以下「本品」という。)は、大腿膝窩動脈の自家血管内における、新規又は再狭窄病変の治療(ステント内を除く)において、標的血管の再狭窄軽減を目的に使用されるバルーン拡張式血管形成術用カテーテルである。本品のバルーン表面には、薬剤としてパクリタキセル ($2\mu\text{g}/\text{mm}^2$)、添加剤として界面活性剤であるポリソルベート P 及び糖アルコールの一種であるソルビトールから構成される薬剤コーティングが施されている。

非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験成績に関する資料として、本品を用いて米国及び欧州で実施された多施設共同の前向き無作為化比較試験(以下「ピボタル試験」という。)、並びにピボタル試験成績の本邦への外挿性を確認するために本邦で実施された多施設共同の前向き無作為化比較試験(以下「国内試験」という。)の成績が提出された。

ピボタル試験は 476 例(本品群 316 例、対照群 160 例)で実施され、主要有効性評価項目「手技後 12 か月の標的病変の一次開存」については、対照群である通常型バルーンカテーテル治療群(以下「PTA 群」という。)に対する本品群の優越性が示された(本品群 65.2%、PTA 群 52.6%、 $p=0.015$)。また、主要安全性評価項目「周術期(30 日以内)の原因を問わない死亡、並びに手技後 12 か月の対象下肢の切断(足関節の上下)、対象下肢の再インターベンション及び対象下肢に関連する死亡の回避」については、PTA 群に対する本品群の非劣性が示された(本品群 83.9%、PTA 群 79.0%、 $p=0.005$)。

国内試験では、評価時期が「手技後 6 か月」に変更されたことを除き、ピボタル試験と同一の主要評価項目が設定され、109 例(本品群 71 例、PTA 群 38 例)で実施された。

国内試験の主要有効性評価項目「手技後6か月の標的病変の一次開存」の両群の成績の差は小さく（本品群 68.6%、PTA 群 66.7%、両群の差 1.9%）、ピボタル試験（本品群 81.2%、PTA 群 64.8%、両群の差 16.4%）と同様な傾向とは判断できなかった。また、国内試験の「手技後 12 か月の標的病変の一次開存」に関する成績は、本品群が PTA 群より低い結果であった（本品群 58.0%、PTA 群 62.9%）。国内試験の主要安全性評価項目に関する成績はピボタル試験と同様な傾向（本品群 91.5%、PTA 群 86.5%）であった。

国内試験の一次開存に関する成績がピボタル試験と異なる傾向を示したことについては、本品群と PTA 群に対象患者を無作為化割付けしたにも関わらず、症例数が少ない等の原因により、逸脱症例（不十分な前拡張等で選択基準に合致しない）、病変長のより長い症例、及び完全閉塞症例が国内試験の本品群に多く登録されていたことや手技的要因が一因と考えられた。国内試験の逸脱症例を除いた Per Protocol 解析（以下「PP 解析」という。）では、本品群の一次開存率は点推定値の比較では PTA 群より高かった*。PP 解析結果を踏まえると、本邦における本品の有効性は一定程度認められると考えるが、国内試験では外挿性判断に関する基準が事前に設定されていないこと、逸脱症例が一定数登録されてしまった少数例の治験結果であること、病変背景等に偏りが生じてしまっていること等を踏まえると、国内試験成績のみをもって外挿性の判断を行うことは困難であると判断した。そのため、本邦における本品の有効性について、追加検討を行ったところ、本品の治療成績に影響を与えるパクリタキセルに関して、下肢領域及び冠動脈領域等の関連する医療機器を用いた臨床試験成績等を踏まえると、現在のところ民族差は認められていない。また、本品のような薬剤コーティングが施されているバルーンカテーテルの治療効果への影響因子として、重度石灰化病変、女性、糖尿病、肥満が報告されている。本邦の医療環境を踏まえると、糖尿病性腎症や透析等に由来した石灰化病変を有する患者が欧米と比較して多いことが懸念されたが、本品の治療対象から重度石灰化病変は除外されており、ピボタル試験と国内試験の患者背景や病変形態、石灰化を有する症例の割合に大きな差は認めなかった。加えて、ピボタル試験と国内試験における主要安全性評価項目における試験成績は同等であったこと、及び臨床上問題となる日本人特有の有害事象は認められていないことも踏まえ、本邦へピボタル試験成績を外挿可能であると判断した。

本品を用いた治療では、病変部位でバルーン部分を拡張し、血管内腔へパクリタキセルを送達することで再狭窄抑制が期待されるとともに、本品は埋植機器ではないことから、体内に異物を残さず、再治療が容易であるメリットがある。また、本品の原理及び特性を踏まえると、遠隔期の血栓症発生リスクが金属ステントと比較して低いことが想定されるとともに、ステント破損発生の懸念もない。したがって、

ピボタル試験において有効性及び安全性が示された本品を本邦へ導入する臨床的意義は大きいと判断した。ただし、国内試験における逸脱症例の成績を踏まえると、本品の製造販売後の有効性及び安全性を担保するためには、適切な症例選択を行うことが肝要であるため、関連学会と連携し、症例選択基準、実施医及び施設要件を含めた適正使用指針

を策定した上で、製造販売後トレーニング等による本品の適正使用の周知徹底を行う必要があると判断した。また、本品の使用成績評価において、製造販売後の使用実態の把握を行い、症例選択の適切性、及び本品の適正使用下での本品の使用成績を定期的に確認しながら、段階的に使用できる施設数を拡大することが妥当と判断した。

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した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は大腿膝窩動脈自家血管内における対照血管径 4 mm 以上 6 mm 以下、長さ 15 cm 以下の新規又は再狭窄病変の治療（ステント内を除く）において、血管径の改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。

承認条件

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、関連学会と連携して適正使用指針の策定を行うなど必要な措置を講ずること。
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、その結果を速やかに医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

平成 29 年 1 月 31 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] : バルーン拡張式血管形成術用カテーテル
[販 売 名] : Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル (大腿膝窩動脈用)
[申 請 者] : 株式会社メディコン
[申請年月日] : 平成 28 年 3 月 30 日
[申請時の使用目的] : 本品は、大腿膝窩動脈自家血管内における、新規又は再狭窄病変 (ステント内を除く) の治療において、血管径の改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。

2. 審議品目の概要

本品は、大腿膝窩動脈の自家血管内における、新規又は再狭窄病変の治療 (ステント内を除く) において、標的血管の再狭窄軽減を目的に使用されるバルーン拡張式血管形成術用カテーテルである (図 1)。本品のバルーン表面には、薬剤としてパクリタキセル ($2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$)、添加剤として界面活性剤であるポリソルベート $\text{P}40$ 及び糖アルコールの一種であるソルビトールから構成される薬剤コーティングが施されている。本品は、通常の経皮的血管形成術 (Percutaneous Transluminal Angioplasty。以下「PTA」という。) 用バルーンカテーテルによって前拡張を行った後、病変部位で本品を少なくとも 30 秒間拡張し、病変部を拡張するとともに血管内膜へ薬剤を到達させる。パクリタキセルは新生内膜増殖抑制作用により再狭窄を抑制するために使用される。なお、術者の操作補助を目的に、本品の挿入深度の目安として、カテーテルシャフトにマーカバンド (以下「GEO マーカ」という。) が施されたものもある。



図 1. 本品 (GEO マーカあり) の外観

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、以下のとおりであった。

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 日付け 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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

＜提出された資料の概略＞

(1) 開発の経緯

末梢動脈疾患（Peripheral Arterial Disease。以下「PAD」という。）は、アテローム性動脈硬化を主因とする末梢動脈の閉塞性疾患である¹。PAD の主な危険因子は糖尿病、高血圧、喫煙、高齢等であり、これらの危険因子を増幅させる生活様式の欧米化や高齢化によって、本邦での PAD 患者は増加傾向にある¹。

PAD の治療指針は、下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針（Trans Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease。以下「TASC II」という。）に示され²、薬物療法や運動療法による「保存療法」と、外科的バイパス術及び血管内治療の「血行再建術」に大別される。上述のガイドラインに従い、軽症患者に対しては第一選択として保存療法が行われるが、保存療法が奏効しない場合や重症患者は血行再建術の対象となり、患者の全身状態及び病変性状に応じて、外科的バイパス術又は血管内治療が行われる。特に、TASC II 分類 A 型及び B 型病変については、血管内治療が推奨されてきたが、2011 年の ESC ガイドラインでは TASC II 分類 A～C 型病変まで血管内治療が推奨されるようになり、2015 年に改訂された本邦の治療ガイドラインにおいても、TASC II 分類 C 型病変まで血管内治療がクラス I として推奨された¹。しかしながら、大腿膝窩動脈領域における PTA バルーンカテーテル又はステントを用いた血管内治療成績は、再狭窄、ステント破断等の問題があり、必ずしも満足できるものではないとされている。

以上の現状を踏まえ、本品の製造元である C.R.Bard 社は、PTA バルーンカテーテル及びステントを用いた血管内治療におけるこれらの課題を解決するため、再狭窄抑制を目的として薬剤をコーティングしたバルーンカテーテル（Drug-coated Balloon。以下「DCB」という。）である本品を開発した。本品は、PTA バルーンカテーテルに血管平滑筋細胞増殖抑制を目的にパクリタキセルを含む薬剤コーティングを施し、バルーン拡張時に薬剤を病変部へ局所的に送達する。本品の薬剤コーティング部分に含まれる添加剤（ポリソルベート[●]及びソルビトール）の組合せは、本品の開発段階において、1) 炎症反応を誘発するポリマーではないこと、2) ヒトでの使用実績があること、3) 臨床使用上必要なコーティングの耐久性を有すること、及び 4) パクリタキセルに対し高い組織移行性を有することか

ら選択された。

本品の開発の経緯として、はじめにモデル 9003（以下「前世代品」という。）が開発され、設計検証試験、動物試験、及びフィジビリティ試験（LEVANTI 試験）が実施され、基本設計に関する評価が行われた。その後、適合ガイドワイヤ径の変更を目的に（前世代品：[redacted] inch、本品：0.035 inch）、バルーンカテーテルの供給業者を変更した本品が開発され（バルーン長サイズ 40～100 mm）、本品を用いて米国及び欧州にて LEVANT II 試験、並びに当該試験成績の本邦への外挿性を確認するために LEVANT Japan 試験が実施された。なお、本品と前世代品との基本設計及び薬剤コーティングに関する事項は同一であるが、供給業者の変更に伴ってバルーンカテーテルのバルーン部分の原材料が一部異なる（前世代品：[redacted] [%]、本品：ポリアミド [redacted] [%] とポリエーテルブロックアミド [redacted] [%]）。

本申請では、LEVANT II 試験及び LEVANT Japan 試験で使用された本品から、①バルーン長サイズ追加（120 mm 及び 150 mm）、②カテーテルシャフトへの GEO マーカ追加、③血管アクセス時の合併症低減を目的として、バルーン径 6 mm サイズの最小適合シース径の変更を行っている（表 1）。

表 1. 本品のサイズバリエーション

バルーン 外径 (mm)	バルーン 有効長 (mm)	カテーテル 有効長 (cm)	最小適合 シース径 (Fr)
4.0	40、60、80、 100、120、150	75	5
5.0		100	
6.0		130	

(2) 外国における使用状況

本品は、2011 年 7 月に「下肢動脈自家血管内又は透析シャントにおける、新規又は再狭窄病変の治療において、血流改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。」との使用目的で、欧州にて CE マークを取得している。また、2014 年 10 月に「対照血管径が 4～7 mm の大腿膝窩動脈自家血管内における長さ 150 mm までの新規又は再狭窄病変に対し、前拡張を行った後、経皮的血管形成術を行うために使用する。」との使用目的で、米国にて PMA（Pre-Market Approval）を取得している。2016 年 11 月現在、欧州、米国を含む 47 か国で販売されており、海外における総販売数量は [redacted] 本である。

(3) 本品における不具合の発生状況

2012 年 7 月から 2016 年 11 月までに報告された、本品の海外における不具合発生状況は、全体で 0.09% [redacted] 件 [redacted] 本）であった（表 2）。また、現在のところ、本品の不具合における死亡症例の報告はなく、欧州において、包装材の接着不良に関連する回収を

行ったが、その他に重篤な健康被害に繋がる回収は発生していない旨説明された。なお、当該回収に対する是正措置として、作業工程の見直し及び接着確認工程の追加がなされ、その後類似の事例は発生していない旨説明された。

表 2. 外国における不具合の発生状況 (2016 年 11 月時点)

不具合の種類	発生件数 ^{*1}	発生頻度 (%)
バルーンの破れ	●	0.02
バルーンの収縮に関する不具合	●	0.01
バルーンの拡張に関する不具合	●	<0.01
ガイドワイヤ等の併用機器との適合不良	●	<0.01
シース内の引き戻しに関する不具合	●	<0.01
バルーンカテーテルの抜去困難	●	<0.01
カテーテルの損傷	●	<0.01
バルーンの損傷	●	<0.01
機器との因果関係が不明な有害事象	●	0.05
合計	●	0.09

*1：総出荷数(●)本における発現率を示す。

(4) 性能及び安全性に関する規格

本品の性能及び安全性に関する規格のうち、性能及び機能に関する項目として、バルーンカテーテル部分に関して、表面、接合部の強度、気密性・反復バルーン拡張操作性、エックス線不透過性、バルーンの最大拡張圧、及びバルーンの推奨拡張圧が設定された。また、パクリタキセルに関して、薬剤確認試験、薬剤含量、薬剤類縁物質、薬剤含量均一性、及び薬剤溶出が設定された。なお、薬剤溶出については、適切な試験方法が確立されておらず、●を参照し、品質管理試験及び溶出特性を特定する 1 つの指標として規格を設定した旨説明された。その他、品質及び安全性に関する項目として、無菌性の保証、生物学的安全性、残留エチレンオキシドガス濃度、及びエンドトキシン濃度が設定された。

<審査の概略>

総合機構は、本品の薬剤コーティング工程において、溶媒として使用される●に関する残留濃度、及び薬剤コーティングの剥がれに関する微粒子数の規定は本品の品質及び安全性を担保する上で重要な仕様であることから、申請者に対して、当該項目に関する規格を設定するように求めた。申請者は、物理的・化学的特性に関する資料として提出

^a 機器と因果関係が不明な有害事象のうち、5 件以上報告された事象は、再閉塞(●)件、血管解離(●)件、浮腫(●)件、塞栓(●)件、血栓(●)件、再狭窄(●)件であった。

された「残留溶媒試験」、並びに安定性及び耐久性に関する資料として提出された「微粒子試験」の規格を設定することを説明した。総合機構は追加された仕様を確認し、後述する「ロ、設計及び開発に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について審査した結果、設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について、特段の問題はないと判断した。

ロ、設計及び開発に関する資料

(1) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

物理的・化学的特性試験として、性能及び安全性に関する規格に設定された試験（エックス線不透過性試験及び残留溶媒試験）が実施され、いずれも規格値を満たした。

<審査の概略>

総合機構は、本品の物理的・化学的特性について、特段の問題はないと判断した。

(2) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

生物学的安全性について、性能及び安全性に関する規格に設定された試験（細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、及び血液適合性試験）に関する資料が提出された。本品のバルーン部分から溶出する薬剤の干渉を避けるために、試験検体として、①薬剤コーティングなしの本品（バルーン部分及びシャフト部分）と②薬剤コーティングされたバルーン部分のみの検体を用いて、それぞれ試験が実施された。また、GEO マーカと薬剤コーティングの反応性を評価するために、③GEO マーカ及び薬剤コーティングが共に施された検体（バルーン部分及びシャフト部分）を用いて試験が実施された。

その結果、①を用いた血液適合性試験（補体活性化産物）、②を用いた細胞毒性試験及び血液適合性試験（補体活性化産物と溶血）において、それぞれ軽度の陽性反応が認められた。また、③を用いた細胞毒性試験において、重度の陽性反応が認められた。これらの試験成績のうち、①及び②を用いた血液適合性試験（補体活性化産物）については、陰性対照（低密度ポリエチレン）と統計学的に有意な差が認められたが（ $p < 0.05$ ）、検体の測定値は陽性対照（ラテックス）に対してそれぞれ15%、38%の値であるとともに、検体の測定値は試験実施施設における陰性対照のヒストリカルデータの範囲内であったこと、及びその他の生物学的安全性試験から関連する異常所見を認めてないことから、臨床上許容されると説明された。また、②を用いた細胞毒性試験はパクリタキセル由来、血液適合性試験（溶血）は薬剤コーティングに含まれるポリソルベート（界面活性剤）由来による軽度の陽性反応であると考察され、実臨床における本品の使用法、並びに後述する動物試験及び臨床試験において関連する有害事象を認めていないことから、当該事象は臨床上許

容されると説明された。

薬剤コーティングのうち、パクリタキセルの毒性評価では、本品に使用しているパクリタキセルが米国薬局方の規格に適合しており、既承認医薬品と同等の品質であるとして、本邦既承認医薬品「タキソール注射液」（承認番号 21700AMX00177000）及び「アブラキサン点滴静注用」（承認番号 22200AMX00876000）の公表情報を用いて、パクリタキセルの単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及び抗原性の評価が行われた。公開情報を踏まえ、申請者は、本品に塗布するパクリタキセル量の毒性リスクは極めて低いと考察した。また、ポリソルベート $\text{P}40$ 及びソルビトールについて、本品に使用しているものは医薬品添加物規格又は日本薬局方の適合品であるとして、本品での使用量を越えた量（約 1.3-76.4 倍）を添加剤として使用している本邦既承認医薬品「アバスチン点滴静注用」（承認番号 21900AMX00910）及び「カンプト点滴静注」（承認番号 22000AMX01084）の公開情報に基づき、当該添加剤に関する発がん性、遺伝毒性、及び生殖発生毒性について評価が行われた。加えて、本品における当該添加剤の使用量は、平成 18 年 2 月 14 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「医薬品添加物事典に掲載されていない医薬品添加物の使用前例について」に記載されている最大投与量を越えない旨説明された。

<審査の概略>

総合機構は、本品の生物学的安全性試験のうち、③の検体を用いた細胞毒性において、重度の陽性反応が確認された理由、及び当該事象が臨床上許容されとする妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

GEO マーカは、既に自社既承認品「ULTRAVERSE 035 PTA バルーンカテーテル」（承認番号 22800BZX00127000）で使用しており、生物学的安全性試験において安全性が確認されていたことから、本品にも採用した。当該試験条件において重度の陽性反応が認められた理由は、以下に示す事項からパクリタキセル由来のものであると考える。細胞毒性試験での抽出条件において、本品に塗布されているパクリタキセルの最大抽出濃度は $1,200 \mu\text{g/mL}$ ($=1,405 \mu\text{mol/L}$) であり（抽出溶媒 1 mL あたりバルーン部分の表面積は 600 mm^2 、パクリタキセル濃度 $2 \mu\text{g/mm}^2$ ）、当該濃度はパクリタキセルが細胞毒性を発現すると報告されている濃度に比べて 10～1,000 倍高い³⁻⁶。したがって、当該抽出条件では、試験実施前から細胞毒性試験でパクリタキセルの作用による重度の陽性反応が認められることは予想された。各試験を実施したところ、表 3 に示すとおり、③を用いた試験では予想どおりの結果（重度の陽性）となったが、②を用いた試験では軽度の陽性であった。両試験の抽出方法において、③を用いた試験では、バルーン部分とシャフト部分の長さを合わせるために、バルーン部分及びシャフト部分をそれぞれ約 1 cm 以下の小片に切断して抽出溶媒に浸漬したのに対して、②を用いた試験ではバルーン部分を約 1.5 cm 程度の試験片にし

て抽出溶媒に浸漬した。また、現在自社で開発中の本品と薬剤コーティングが同一で適応が異なる膝下動脈用 DCB を用いた細胞毒性試験においても、③と同様に検体を小片に切断して抽出した検体を用いており、同様に重度の陽性反応を示している（表 3）。なお、本品の製造工程では、GEO マーカを[REDACTED]によりシャフト表面へ塗布し、乾燥後にバルーン部分への薬剤コーティング工程へと進む。また、本品の構造から実臨床上 GEO マーカと薬剤コーティングが接触する可能性は非常に低い。

以上を踏まえ、③の検体において認められた重度の陽性反応は臨床上許容され则认为る。

表 3. GEO マーカ又はパクリタキセルの有無で分けた細胞毒性試験成績の比較

		パクリタキセル	
		あり	なし
GEO マーカ	あり	検体③ 重度の陽性（グレード 4）	自社既承認 PTA バルーンカテーテル*1 陰性（グレード 0）
	なし	検体② 軽度の陽性（グレード 1）	検体① 陰性（グレード 0）
		自社膝下動脈用 DCB*2 重度の陽性（グレード 4）	

*1：「ULTRAVERSE 035 PTA バルーンカテーテル」（承認番号 22800BZX00127000）

*2：本品と薬剤コーティングは同一であり、適応が異なる開発中の製品（本邦未承認品）

総合機構は、申請者の説明及び③の検体を用いた細胞毒性試験以外の生物学的安全性試験においても同様にバルーン部分及びシャフト部分を小片にした条件で抽出した検体を用いて試験を実施しており、異常所見を認めていないことを踏まえ、当該事象は臨床上許容されると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の生物学的安全性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

（3）安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

1) バルーンカテーテルの安定性

本品のバルーンカテーテルの安定性については、本品に使用している原材料は自社の既承認品を含めた医療機器で広く使用されており、原材料特性を踏まえ加速試験の成績から実時間保存試験の成績が推定可能であることから、本品を温度 [REDACTED]℃、湿度 [REDACTED]%未満で [REDACTED] 日保存（実時間 2 年相当）した検体を用いて、性能及び安全性に関する規格に設定した項目に関する試験（表面試験、接合部強度試験、気密性・反復バルーン拡張操作性試験、バルーンの最大拡張圧試験、バルーンの推奨拡張圧試験）が実施され、いずれも仕様を満たしていた。

■、■、■、及び光)^bで保存した検体を用いた、性能及び安全性に関する規格に設定された試験(薬剤確認試験と類縁物質試験)が実施された。また、熱サイクル条件下^cで保存した検体を用いて、性能及び安全性に関する規格に設定された試験(表面試験、薬剤含量試験、類縁物質試験、薬剤溶出試験、及び微粒子試験)が実施された。

その結果、薬剤コーティングに最も影響を与えた条件は光であり、薬剤コーティング中のパクリタキセル残存率は■%であり、不純物についても他の劣化条件の場合と異なる分解物が認められた。当該試験結果について、申請者は、当該試験の光の照度条件が ICH ガイドライン Q1B で求められている総照度の ■量を設定しており、通常よりも非常に苛酷な条件であったことから、パクリタキセルの分解が認められたと考察した。また、熱サイクル条件下で保存した検体を用いた試験の結果、微粒子試験において ■で規格を満たさなかったことについては、試験検体のロット、製造工程、製造環境等について調査を行ったが、原因の特定には至らなかった旨説明された。当該試験及び苛酷試験成績を踏まえ、本品は室温保管、遮光及び ■を行い、保管及び輸送状況への対策を講じた旨説明された。

4) 薬剤コーティングの耐久性

バルーン拡張維持後の薬剤コーティングの耐久性評価を目的として、バルーンを最大拡張圧まで加圧して 30 秒間拡張維持した後に収縮し、バルーン表面のパクリタキセル残存量及び剥がれたパクリタキセル量を定量する薬剤コーティング耐久性試験が実施され、いずれも規格に適合していた。なお、薬剤含有量が最小・最大となるバルーンサイズを含む検体(バルーン径 4.0 mm×バルーン長 ■、100 mm、6.0 mm× ■、100、150 mm)を用いて実施された。

<審査の概略>

総合機構は、①微粒子試験における判定基準を ■とした理由及びその妥当性、②屈曲病変や対側アプローチにおける薬剤コーティングの保持性能について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

①米国で PMA を取得した当初の微粒子試験の規格では、 ■
 ■であれば適合であると判定していたが、当該判定方法では規格値を大きく上回る検体(はずれ値)が含まれていた場合であっても ■のみ

^b 本品の苛酷試験における保管条件は以下のとおりであった。

・熱： ■℃、 ■日間、 ■
 ■、光： ■ lux・hr

^c 熱サイクルにおける保管条件は以下のとおりであった。

・サイクル温度及び期間： ■℃で ■日間保存後、 ■℃で ■日間保存
・サイクル数： 1～3 サイクル

で評価するため、そのはずれ値が適切に評価されない検体も合格となる可能性があった。以上を踏まえ、本品のバルーン長 120、150 mm サイズを追加する PMA Supplement の審査において、FDA と協議の上、[REDACTED]へ変更した。なお、当該試験の規格値は、[REDACTED]に基づき設定した。

変更後の規格では、[REDACTED]である場合に適合と規定した。また、[REDACTED]である場合は、[REDACTED]である場合に適合とした。なお、[REDACTED]場合は不適合となる。

初回の検査においてははずれ値が出た場合、[REDACTED]とすることは、FDA ガイダンスに基づく手法である⁷。また、「測定結果の平均値+標準偏差×3」を用いて判定を行うことは医薬品の品質管理において一般的である。加えて、改定前の規格では、各検体のはずれ値に対する規定がなかったが、変更後では「[REDACTED]」をはずれ値の[REDACTED]として設定したことにより、規格を大きく上回る微粒子量の検体を含むロットは再検査することなく不適合となる。

以上のことから、当該判定方法を使用することは妥当と考える。

②標的病変までの薬剤の保持性能については、バルーン部分の血流曝露時間による残存薬剤量を評価したブタを用いた使用模擬試験、及び LEVANT II 試験の成績から説明する。

開発段階の本品を用いた使用模擬試験において、本品を下肢動脈まで送達し、本品を[REDACTED]分間血流に曝露した後に本品を回収して、バルーン表面に残存する薬剤量が血流曝露時間に応じて変化するかを検討した。なお、本試験は本品の送達時の薬剤保持性能を評価することが目的であるため、当該手技の際に、バルーン部分の拡張・収縮は行っていない。その結果、バルーン表面に残存する薬剤量は、血流への曝露時間[REDACTED]分の間では大きな差は認められなかった（各試験[REDACTED]、曝露時間毎の薬剤残存率〔平均 ± 標準偏差。以下同様。〕：[REDACTED]分[REDACTED]％、3分[REDACTED]％、[REDACTED]分[REDACTED]％、曝露時間[REDACTED]分と3分におけるt検定：p = [REDACTED]）。

当該使用模擬試験成績を踏まえ、LEVANT II 試験では、本品を患者へ挿入後3分以内に拡張を行うよう規定し試験を実施した結果、本品の病変部までの送達時間は 35.2 ± 27.2 秒であった。また、当該試験では本品群の73.4%（232/316例）が対側アプローチにより治療されており、本品群の患者背景として、石灰化病変を有する症例59.2%（187/316例）、完全閉塞病変を有する症例が20.6%（65/316例）含まれていた。以上を踏まえると、薬剤コーティングが病変部に到達する前にバルーン表面から剥がれ落ちる懸念のある症例が相当数含まれていたが、当該試験の主要有効性評価項目である「手技後12か月の標的病変

の一次開存」は、対照群である通常型 PTA バルーンカテーテル治療群（以下「PTA 群」という。）に対する優越性（薬剤の上乗せ効果）を示していることから、治療に必要な薬剤量が病変へ到達していたと考える。

したがって、本品の薬剤コーティングは臨床上必要な性能を有していると考ええる。

総合機構は、以下のとおり考える。

本品を用いて実施した微粒子試験では、臨床使用を模擬するために、下肢動脈モデルを使用しているため、手技的要因によるバラツキが想定されることを踏まえると、はずれ値を適切に評価する方法への変更であること、及び当該判定方法についても医薬品で広く一般的に使用されていることから、当該判定基準は受入れ可能と判断した。

薬剤コーティングの保持性能については、申請者の説明に加え、後述する LEVANT II 試験のうち、完全閉塞症例及び石灰化症例における部分集団解析の結果から、当該症例における本品群の一次開存率は点推定値の比較では PTA 群より高かったことを踏まえると、臨床使用上想定される苛酷な条件で少なくとも本品の治療効果を発揮するために必要な量は送達されている*。以上を踏まえ、当該性能については、臨床上必要な性能を有していると判断した。

薬剤コーティングの苛酷試験の成績を踏まえ、本品を適切に遮光保存する必要があるため、申請書の原材料欄に本品の包材に関する規定を行うよう申請者へ指示し、申請者はこれを了承した。

以上のことから、総合機構は、本品の安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

（4）性能に関する資料

＜提出された資料の概略＞

1) バルーンカテーテル（薬剤コーティングなし）の性能

本品のバルーンカテーテル部分の性能を裏付ける試験として、性能及び安全性に関する規格に設定された試験に加え、バルーンコンプライアンス試験、バルーン拡張/収縮試験及びイントロデューサシース適合性試験が実施され、全ての項目において仕様を満たすことが示された。

＜審査の概略＞

総合機構は、本品のバルーンカテーテル部分の性能に関する資料について、特段の問題はないと判断した。

2) 薬剤コーティングの性能

本品の薬剤コーティングの性能を裏付ける試験として、性能及び安全性に関する規格に

設定された試験が実施され、全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

<審査の概要>

総合機構は、①パクリタキセルの用量設定、②本品のバルーン部分におけるパクリタキセルのコーティング均一性、③コーティングされたパクリタキセルの病変部全周への送達性、④病変部の血管内膜へパクリタキセルを到達させるために必要なバルーン拡張時間（少なくとも 30 秒以上）の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

①本品の用量設定については、開発当初、海外において他社が開発していた類似製品（**〇**）^d）を参考に、パクリタキセル含有量を $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ と設定した。また、当該含有量の試作品を作製し、ブタ冠動脈過拡張モデルを用いた試験の結果、パクリタキセルの組織移行量及び治療効果（**〇**）は（**〇**）と同等以上であることを確認した。その後、（**〇**）を用いた臨床試験においてパクリタキセル含有量 $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ においても $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ と同程度の有効性がみられたとの情報を得た。当該含有量 $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ の本品試作品による処置血管の組織移行量は当該含有量 $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ の（**〇**）を処置した場合よりも高いという動物試験の結果も踏まえ、本品のパクリタキセル含有量の設定を「 $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 」に変更した。

本品の薬剤の病変部への送達性については、ブタを用いた薬物動態試験において、本品（前世代品を含む）を処置した大腿動脈組織におけるパクリタキセル量の最大組織中濃度のピーク値は $58,900 \pm 21,900 \text{ ng/g}$ （処置後 1 時間）という結果が得られている。当該組織濃度は、ポリマーを使用せずにパクリタキセル（ $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）を直接塗布している「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」（承認番号 22400BZX00013000。以下「Zilver PTX ステント」という。）における留置動脈の当該濃度 $70,700 \pm 21,200 \text{ ng/g}$ （留置後 30 分）と同等と考える⁸。なお、LEVANT II 試験においては、主要有効性評価項目である「手技後 12 か月の一次開存」は PTA 群より本品群で統計学的に有意に高く（ $p=0.015$ ）、本品群の PTA 群に対する薬剤の上乗せ効果が認められている。

②本品のコーティング均一性については、（**〇**）^d）**〇**、各サンプルに含まれるパクリタキセル量を高速液体クロマトグラフィーにより定量評価した。各（**〇**）ロット（N = **〇** 本/ロット）を評価した結果、パクリタキセル含有率は、規定量に対して（**〇**）%、（**〇**）%であった。以上のことから、本品のバルーン部分における薬剤は均一にコーティングされていると考える。

^d 当該製品は、（**〇**）**〇**と同じ薬剤コーティング方法で製造されている。

③パクリタキセルを病変部の全周へ送達する性能については、放射性蛍光標識色素により標識したパクリタキセルを塗布した本品をブタに用いた後、適用部位を摘出し、エックス線画像を含む組織学的評価を行った結果、エックス線画像において、放射性蛍光標識色素のパクリタキセルが血管壁の全周に認められたことから⁹⁾、本品は当該性能を有していると考ええる。

④本品の拡張時間については、本品の設計開発段階において、ブタを用いた試験によりバルーン拡張時間の違い（拡張時間 30 及び 60 秒）によるパクリタキセルの組織移行量への影響を検討した。拡張時間による移行量に有意な差は認められなかったことから、拡張時間を「少なくとも 30 秒」と設定した（バルーン拡張時間毎のパクリタキセル組織移行量：30 秒 1.5 µg [N=3]、60 秒 1.5 µg [N=3]、 $p=0.99$ ）。

総合機構は、本品の薬剤コーティングの性能について、以下のとおり考える。

本品に搭載するパクリタキセル量について、本来であれば、病態モデルを用いた動物試験、又は臨床試験における用量設定試験を実施した上で、適切なパクリタキセル含有量を設定する必要がある。一方、本品の対象疾患における適切な病態モデルが現在のところ確立されていない。また、薬剤コーティング中に含まれるパクリタキセルの血管移行性を調整する添加剤の影響を考慮する必要はあるが、本品に先行して欧州等で臨床使用されている下肢動脈用 DCB を用いた臨床試験成績等から、本品の対象疾患への臨床使用において必要かつ安全なパクリタキセル量についての知見は一定程度得られている¹⁰⁾。以上の点及び後述する LEVANT II 試験成績から総合的に判断し、本品の薬剤コーティングは臨床に必要な性能を有していると判断した。

3) 動物試験

<提出された資料の概略>

①安全性試験（ブタモデル）

本品の臨床使用条件下での安全性を確認するために、前世代品、及び対照機器として薬剤コーティングなしの前世代品を用いた安全性試験が実施された。前世代品又は対照機器を用いてブタ大腿動脈を 10～15%過拡張後、28、90 及び 180 日間で臨床的及び病理組織学的安全性、大腿動脈の開存性、並びに機器の操作性について、それぞれ評価が行われた。

前世代品の 180 日観察群における 7 例中 2 例の処置血管で内弾性板のごく僅かな損傷が認められたが、対照機器群においても 7 例中 2 例で同様の損傷が認められた。また、前世代品の 28 日観察群 7 例中 2 例で僅かな新生内膜の成長の遅れがみられたが、90 及び 180 日観察群（7 例中 7 例）では新生内膜の十分な成長が観察された。大腿動脈の開存性については、いずれの観察期間においても約 98%以上保たれており、機器の操作性についても特に問題となる事象は認められなかった。

②安全域試験（ブタモデル）

本品の薬剤コーティングに関する安全域（臨床使用の4倍量）を確認するために、安全域試験が実施された。2倍量の薬剤コーティングを施した前世代品及び対照機器として薬剤コーティングなしの前世代品をブタ大腿動脈にそれぞれ2本ずつ同じ部位へ10～15%過拡張後、28、90及び180日間で臨床的及び病理組織学的安全性、並びに大腿動脈の開存性についてそれぞれ評価が行われた。

臨床使用の4倍量のパクリタキセルを処置した28日観察群7例中2例で僅かな新生内膜の成長の遅れがみられたが、90及び180日観察群7例全例に新生内膜の十分な成長が観察された。また、中膜平滑筋細胞の消失（25%未満の消失）が臨床使用の4倍量のパクリタキセルを処置した群のいずれの群においても観察された。

③薬物動態試験

本品の薬剤コーティングに関する薬物動態を確認するために、前世代品を用いて薬物動態試験が実施され、1及び24時間、並びに7、30、60、90及び180日経過後に処置した大腿動脈組織、血漿、腎臓、肝臓、及び肺の組織検体を採取し、組織濃度を測定した（血漿については、測定前及び処置後3分後の検体採取も併せて行われた）。また、バルーン原材料の違いによるパクリタキセルの病変部への送達性について評価するために、本品処置1及び24時間群も併せて設定された。なお、先に実施したパイロット試験において、冠動脈組織における組織濃度は1時間で最大に達した結果等を踏まえ（観察期間：15分、1、4、24時間、7、30、60、90日）、本試験での観察期間が設定された。

前世代品群のパクリタキセルの大腿動脈組織最大濃度（パクリタキセル量ng/組織量g）は処置1時間後に認められ（ $66,500 \pm 64,000$ ng/g、N=12）、その後時間経過とともに組織濃度は低下し、最終観測点の処置180日後には 90.5 ± 107 ng/g（N=2）であった。また、本品処置群については、1時間後に $51,200 \pm 43,801$ ng/g（N=12）であり、各時間における前世代品群とパクリタキセルの組織濃度に有意な差はなかった（ $p=0.502$ 、 $p=0.211$ ）。血漿中における最大血中濃度は、処置3分後に認められ（ 2.88 ± 0.743 ng/mL）、その後時間経過とともに血中濃度は低下し、7日以降は検出限界以下であった。各組織においては、観察24時間で最高組織中濃度（肺 249 ± 279 ng/g、肝臓 28.7 ± 21.4 ng/g、腎臓 17.7 ± 9.79 ng/g）に達し、大腿組織と同様に、時間経過とともにパクリタキセル濃度が減少していく傾向が認められた。なお、当該試験において本品処置後の組織及び血漿で検出されたパクリタキセル濃度は既承認医薬品の約1/1,000であることから、安全性上特段の問題はない旨説明された。

<審査の概略>

総合機構は、①前世代品を用いて実施された動物試験成績を本品へ外挿することの妥当

性、②安全域試験で中膜平滑筋細胞数がいずれの観察期間も消失したことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

①前世代品から本品へのモデル変更はガイドワイヤ適合性を 0.035 inch から 0.035 inch へ変更することが主な目的であり、そのためにカテーテルの供給元を変更した。この変更に伴い、バルーン原材料が 0.035 inch のみからポリアミド (90%) とポリエーテルブロッカミド (10%) の混合へと変更になった。しかしながら、ポリエーテルブロッカミドはポリアミドとポリエーテルブロックの共重合体であり、その 90% はポリアミド 12 であることから、バルーン部分の原材料のうち、約 90% はポリアミド 12 から構成される計算となる。また、薬剤コーティングの原材料や工程には変更がなく、本品と前世代品の同等性を評価するために実施した非臨床試験において同等性が確認されている。加えて、薬物動態試験において、本品と前世代品での処置血管のパクリタキセル濃度を比較した結果、処置後 1 及び 24 時間の組織濃度に有意な差は認められていない。

以上のことから、バルーン原材料の違いは薬剤コーティング及び適用血管への薬剤の移行に影響しないと考える。

②臨床使用の 4 倍量のパクリタキセルを処置した群のいずれの群において、25%未満の中膜平滑筋細胞の消失が検出されたことについては、パクリタキセルの薬効を踏まえると予想されたものである。経時的变化を見ると、大腿動脈組織内濃度は処置後 1 時間にて最高濃度となり、その後経時的に減少しており、180 日群の平均スコアも 90 日群よりも低いことから、90 日から 180 日にかけては治癒の傾向にあると考える。また、薬剤による血管壁への影響を評価するため、中膜及び外弾性板の形態学的計測によって血管壁の構造安定性を評価した結果、安全性試験及び安全域試験における中膜と外弾性板の面積は、30 日、90 日処置群で前世代品群の方が対照群よりも小さい傾向にあったが、両群の間に有意な差は認められなかった。なお、180 日処置群では両群とも同等の面積であった。加えて、細胞消失以外に、中膜に有害な変化は認められていないことから、血管壁の構造安定性は維持されていることが示唆される。以上を踏まえると、臨床使用量を超えた条件下において確認された当該事象は可逆的であり、その程度も小さく、血管壁の構造安定性も維持されていたことから、毒性学的意義は乏しく、本品の臨床使用上許容可能であると考ええる。

総合機構は、臨床使用の 4 倍量の薬剤コーティングを血管へ処置した安全域試験において一部陽性の反応を認めているが、本品はパクリタキセルがバルーン部分に塗布されており、パクリタキセルには血管平滑筋増殖抑制作用とともに一定程度の毒性があることを踏まえ、本品の安全性について後述する臨床試験成績を含め総合的に判断した結果、本品の安全性は臨床使用上許容できると判断した。

＜提出された資料の概略＞

＜審査の概要＞

二、リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

＜審査の概要＞

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された試験の概略＞

＜審査の概要＞

総合機構は、本品の薬剤コーティング方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

[illegible]

により行う。コーティング後も

によりコーティング部分を乾燥させる。なお、当該製造方法でが残留しないことは残留物試験にて確認しているとともに、残留濃度は本品の性能及び安全性に関する規格にて規定している。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、本品の薬剤コーティング工程は本品の有効性及び品質を保つために重要な工程であることから、製造方法欄に当該工程を規定する必要があると考える。したがって、平成 26 年 11 月 20 日付 薬食機参発 1120 第 01 号通知「医療機器の製造販売承認申請書の作成に際し留意すべき事項について」の第 2. 9. イに基づき、当該工程を製造方法欄に規定するよう、申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

へ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

本品の臨床試験成績に関する添付資料として、本品を用いて米国及び欧州で実施された多施設共同の前向き無作為化比較試験（LEVANT II 試験）、及び LEVANT II 試験成績の本邦への外挿性を確認するために本邦で実施された多施設共同の前向き無作為化比較試験（LEVANT Japan 試験）の試験成績が提出された。また、参考資料として、本品を用いた LEVANT II 試験の継続アクセスレジストリ試験、欧州における実臨床の多様な患者集団での本品の性能を評価することを目的としたグローバル SFA レジストリ試験、及び本品の前世代品を用いて欧州でフィージビリティ試験として実施された多施設共同の前向き無作為化比較試験（LEVANT I 試験）の試験成績が提出された。

<提出された試験の概略>

(1) LEVANT II 試験（添付資料、実施期間：20()年()月～20()年()月終了予定)

1) 試験方法

LEVANT II 試験（以下「ピボタル試験」という。）は、本品の有効性及び安全性を PTA 群と比較することを目的に、大腿膝窩動脈の新規狭窄病変又は再狭窄病変（ステント内を除く）を有する患者を対象に、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）として、米国及び欧州の 54 施設で実施された。主要有効性評価項目は「手技後 12 か月の標的病変の一次開存[○]」と設定され、主要安全性評価項目は「周術期（30 日以内）の原因を問わない死亡、並びに手技後 12 か月の対象下肢の切断（足関節の上下）、対象下肢の再インターベンション及び対象下肢に関連する死亡の回避」の複合評価とされた。本試験の一次仮説は本品の特徴を踏まえ、主要有効性評価項目については PTA 群に対して優越性を示すこと、及び主要安全性評価項目については PTA 群に対して非劣性を示すこと（非劣性マージン 5%）とされた。主要評価項目における仮説の解析は Intention-To-Treat（以下「ITT」という。）集団に基づき行われた。本試験の症例数は、各主要評価項目の仮説に基づいて、検出力 90%で必要な症例数を算出するとともに、手技後 12 か月間のフォローア

○ 一次開存は「標的病変の再狭窄がみられず、標的病変再血行再建術（Target Lesion Revascularization。以下「TLR」という。）を行わないこと」と定義された。再狭窄は、試験開始時「Duplex 超音波画像診断法（Duplex Ultra Sound。以下「DUS」という。）に基づく収縮期最大流速比（Peak Systolic Velocity Ratio。以下「PSVR」という。） ≥ 2.5 」と定義されたが、その後、本領域において再狭窄に関するより正確な定義が提唱されたことから、LEVANT II 試験の解析計画書にて「DUS に基づき PSVR ≥ 2.5 をベースとして画像情報も合わせてコアアラブが盲検下で総合的に判断した」と変更された。

ップ期間中の中止例を 15%と推測し、476 例（本品群 317 例、PTA 群 159 例）の無作為化症例を登録することとされた。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 18 歳以上の患者とされた。

- ① 大腿膝窩動脈の病変のうち、血管径 4～6 mm の 15 cm 以下の病変を有する患者（病変長 15 cm 以内で限局性病変が 2 つ存在する場合も登録対象とされた。）
- ② 病変部位が総大腿動脈分岐部 1 cm 以上下方から始まり、脛骨プラトー遠位側 2 cm 以内かつ脛骨腓骨動脈幹の起始部の 1 cm 以上上方で終わっている患者
- ③ 目測で狭窄率が 70%以上の病変を有する患者のうち、新規病変、又は前回の血管形成術施行から 90 日以上経過し、ステントが留置されていない再狭窄病変を有する患者
- ④ Rutherford 分類で 2～4 の患者

また、主な除外基準としては、以下の条件が設定された。

- ① Rutherford 分類が 0、1、5 又は 6 の患者
- ② 腎不全又は慢性腎疾患を有し、MDRD 式による糸球体濾過量（GFR）が 30 mL/分/1.73 m² 以下の（又は試験手技施行前 30 日以内の血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 以上、又は透析治療を受けている）患者
- ③ 病変の拡張が困難な重度の石灰化を有する患者
- ④ 補助デバイス（例えば、アテレクトミーデバイス、スコアリング又はカッティングバルーンカテーテル）の使用が必要な患者

被験者は通常型 PTA バルーンカテーテルを用いた前拡張が成功し、規定された血管造影基準に基づきステント留置が不要と判断された後に、本品群又は PTA 群のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けられた（図 2）。

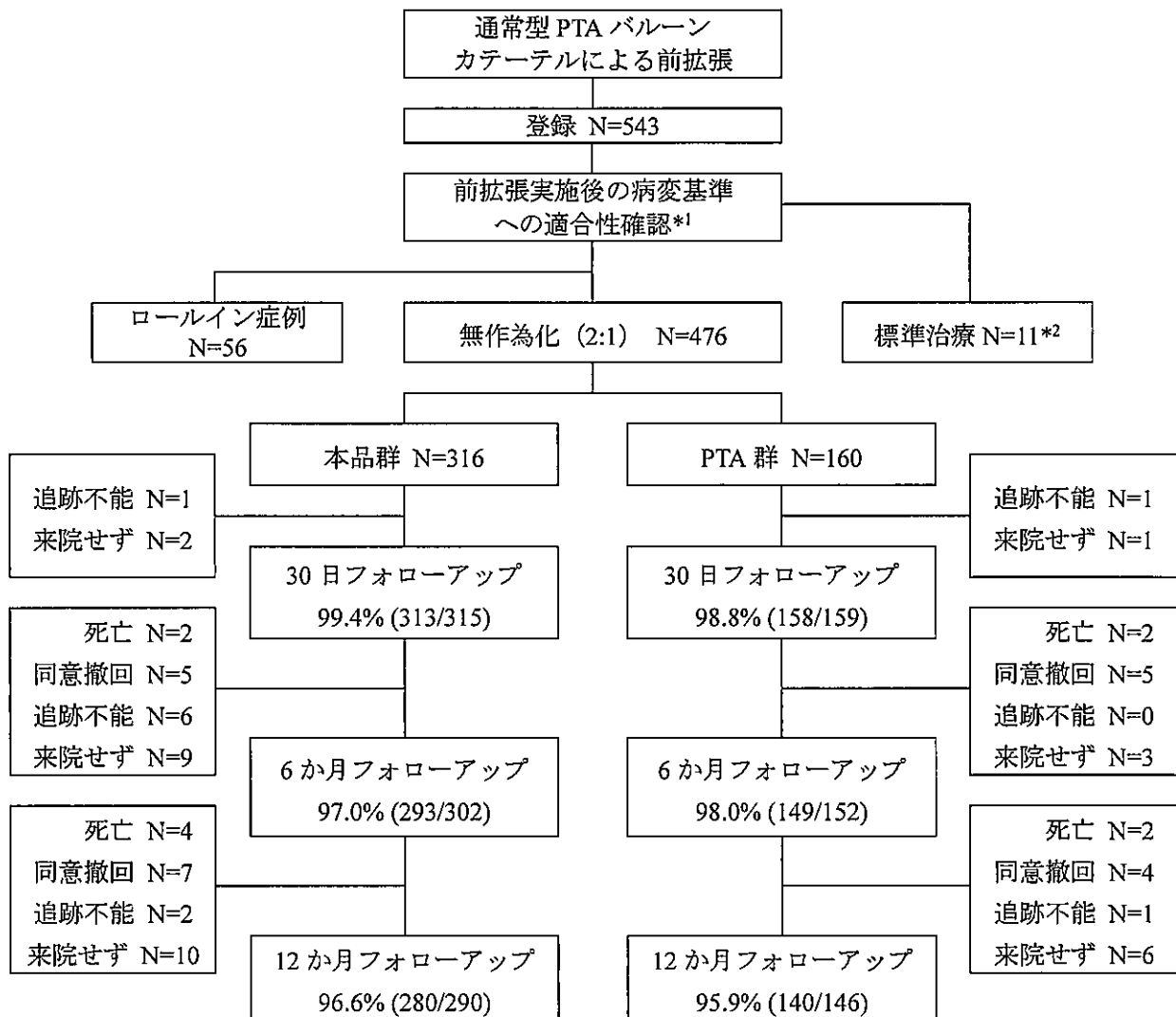


図 2. ピボタル試験のフローチャート

*1：当該基準として、「残存狭窄率が 70%以下であり、血流を制限する血管解離が存在しない」

又は「病変が膝関節に近接しているためステント留置が不適切である」と設定された。

なお、当該基準を満たさない場合には、各施設での標準治療を実施することとされた。

*2：標準治療患者の内訳は、選択・除外基準に不適合（病変長が長すぎた）症例 4 例、重度石灰化病変によりステント留置された症例 1 例、前拡張の不成功（残存狭窄率 70%超、又は重大な血管解離）によりステント及び/又はアテレクトミーデバイスによる治療症例 6 例であった。

2) 患者背景

ピボタル試験における本品群及び PTA 群の患者背景、並びに病変特性は、表 4 及び表 5 に示すとおりであった。

表 4. ピボタル試験の患者背景

項目	本品群 (316 例)	PTA 群 (160 例)	p 値 ^{*1}
年齢 (平均値 ± SD)	67.8 ± 10.0	69.0 ± 9.0	0.209
性別			0.216
女性	123 (38.9%)	53 (33.1%)	
男性	193 (61.1%)	107 (66.9%)	
人種			0.160
白人	287 (90.8%)	136 (85.0%)	
黒人又はアフリカ系アメリカ人	12 (3.8%)	13 (8.1%)	
アジア人	4 (1.3%)	4 (2.5%)	
未回答	13 (4.1%)	7 (4.4%)	
BMI ≥ 30	110 (34.8%)	49 (30.6%)	0.360
喫煙歴あり	250 (79.1%)	132 (82.5%)	0.380
脂質異常症/高コレステロール血症	283 (89.6%)	138 (86.3%)	0.286
糖尿病	137 (43.4%)	67 (41.9%)	0.758
高血圧	282 (89.2%)	140 (87.5%)	0.572
腎不全	11 (3.5%)	7 (4.4%)	0.629
うっ血性心不全	18 (5.7%)	5 (3.1%)	0.217
冠動脈疾患の既往	157 (49.7%)	77 (48.1%)	0.748
冠動脈血行再建の手術歴	132 (41.8%)	62 (38.8%)	0.526
脳血管イベントの既往	36 (11.4%)	18 (11.3%)	0.963
対象下肢のインターベンション歴	74 (23.4%)	28 (17.5%)	0.137
Rutherford 分類			0.521
2	93 (29.4%)	55 (34.4%)	
3	198 (62.7%)	92 (57.5%)	
4	25 (7.9%)	13 (8.1%)	

*1: 平均値には t 検定、割合には χ^2 検定を使用した。

表 5. ピボタル試験の病変特性（コアラボ判定）

項目	本品群（316 例）	PTA 群（160 例）	p 値 ^{*1}
治療した病変数			0.400
1	310 (98.1%)	155 (96.9%)	
2	6 (1.9%)	5 (3.1%)	
総病変長（mm） 平均±SD ^{*2}	62.7 ± 41.4	63.2 ± 40.4	0.900
治療長（mm） 平均±SD	107.9 ± 47.0	107.9 ± 49.4	0.988
最大狭窄率（%DS） 平均±SD	80.5 ± 14.8	80.9 ± 14.9	0.776
平均対照血管径（mm） 平均±SD	4.8 ± 0.8	4.8 ± 0.8	0.981
病変クラス TASC II 分類			0.398
A	241 (76.3%)	121 (75.6%)	
B	68 (21.5%)	38 (23.8%)	
C	7 (2.2%)	1 (0.6%)	
石灰化	187 (59.2%)	93 (58.1%)	0.826
重度石灰化	33 (10.4%)	13 (8.1%)	0.419
完全閉塞	65 (20.6%)	35 (21.9%)	0.741
開存したランオフ血管の数 平均±SD	2.1 ± 1.0	1.9 ± 1.0	0.148

*1：平均値には t 検定、割合には χ^2 検定を使用した。

*2：本品群 1 例について、血管造影画像が提出されず、コアラボによる判定が実施されなかったため、本品群 315 例、合計 474 例での値となっている。

3) 試験結果

①本品の使用状況及び手技内容について

ピボタル試験で使用された本品のサイズは、表 6 に示すとおりであった。

表 6. ピボタル試験で使用された本品のバルーンサイズ

機器サイズ（mm）	ロールイン群（80 本） ^{*1}	本品群（443 本） ^{*1}
4.0 × 40	0 (0.0%)	3 (0.7%)
4.0 × 60	5 (6.3%)	19 (4.3%)
4.0 × 100	9 (11.3%)	27 (6.1%)
5.0 × 40	1 (1.3%)	24 (5.4%)
5.0 × 60	13 (16.3%)	104 (23.5%)
5.0 × 100	43 (53.8%)	148 (33.4%)
6.0 × 40	0 (0.0%)	10 (2.3%)
6.0 × 60	2 (2.5%)	45 (10.2%)
6.0 × 100	7 (8.8%)	63 (14.2%)

*1：パクリタキセル量 7.6 mg 以内での本品の複数使用が認められており、本品を複数使用した症例が含まれる。

ピボタル試験における本品又は PTA を用いた手技内容は表 7 のとおりであった。

表 7. ピボタル試験での手技内容

項目 (平均 ±SD)	本品群	PTA 群	p 値 ^{*1}
前拡張時のバルーン径と 対照血管径の比率	0.8 ± 0.2 (283 例)	0.8 ± 0.2 (138 例)	0.234
前拡張時の拡張圧 (atm)	9.3 ± 3.1 (315 本)	8.9 ± 3.1 (160 本)	0.201
前拡張時の拡張時間 (秒)	106.9 ± 110.8 (315 本)	129.0 ± 148.6 (160 本)	0.069
前拡張後の最大狭窄率 (%)	40.8 ± 12.9 (312 例)	41.9 ± 13.5 (156 例)	0.375
バルーン形成術時の拡張圧 (atm)	7.8 ± 2.0 (432 本)	8.4 ± 2.6 (180 本)	0.002 ^{*2}
バルーン形成術時の拡張時間(秒)	151.2 ± 78.1 (432 本)	173.6 ± 109.6 (180 本)	0.004 ^{*2}
手技後の最大狭窄率 (%)	20.9 ± 9.8 (316 例)	21.0 ± 10.2 (159 例)	0.914
ペイルアウトステント留置 (%)	2.5 (8/316 例)	6.9 (11/160 例)	0.022

*1: 平均値には t 検定、割合には χ^2 検定を使用した。

*2: 当該項目について、本品群と PTA 群で有意な差が認められているが、使用したバルーンカテーテルの仕様や使用方法によるものであること、及び PTA 群がより高圧、長時間拡張を行っており、少なくとも当該差が本品に有利に働くことはない旨説明された。

②主要有効性評価項目

「手技後 12 か月の標的病変の一次開存」については、本品群 65.2% (172/264 例) は PTA 群 52.6% (71/135 例) と比較して統計学的に有意に高く、PTA 群に対する本品群の優越性が示された ($p=0.015$ 、表 8)。また、当該一次開存率に関するカプラン・マイヤー曲線は図 3 に示すとおりであった。

表 8. ピボタル試験における主要有効性評価に関する成績

ピボタル試験	本品群	PTA 群	p 値 ^{*1}
手技後 12 か月の一次開存率	65.2% (172/264 例)	52.6% (71/135 例)	0.015
一次開存を失った理由			
ーTLR 発生	13.3% (35/264 例)	17.8% (24/135 例)	
ーコアラボにて再狭窄と判定	21.6% (57/264 例)	29.6% (40/135 例)	

*1: 尤度比検定を使用した。

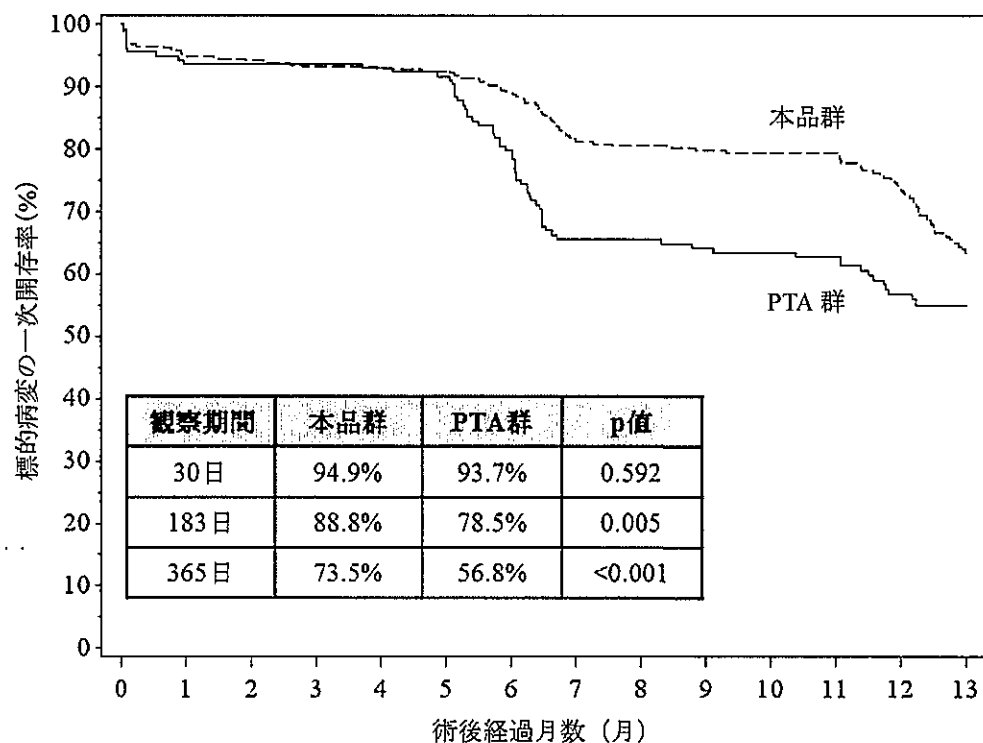


図 3. 標的病変の一次開存率のカプラン・マイヤー曲線 (ITT 解析)

③主要安全性評価項目

「周術期（30 日以内）の原因を問わない死亡、並びに手技後 12 か月の対象下肢の切断（足関節の上下）、対象下肢の再インターベンション及び対象下肢に関連する死亡の回避」の複合評価については、本品群 83.9%（240/286 例）、PTA 群 79.0%（113/143 例）であったことから、本品群は PTA 群に対して、統計学的に非劣性であることが示された（ $p=0.005$ 、表 9）。また、当該回避率に関するカプラン・マイヤー曲線は図 4 に示すとおりであった。

表 9. ピボタル試験における主要安全性評価に関する成績

ピボタル試験	本品群	PTA 群	p 値 ^{*1}
主要安全性評価項目	83.9% (240/286 例)	79.0% (113/143 例)	0.005
主要安全性評価項目に関連する事象の発生率 ^{*2}			
一周術期（30 日以内）の原因を問わない死亡	0% (0/308 例)	0.0% (0/155 例)	
一手技後 12 か月の対象下肢の切断（足関節の上下）	0.3% (1/286 例)	0.0% (0/140 例)	
一手技後 12 か月での対象下肢の再インターベンション	15.4% (44/285 例)	21.0% (30/143 例)	
一手技後 12 か月での対象下肢に関連する死亡	0.0% (0/285 例)	0.0% (0/140 例)	

*1：Farrington-Manning の方法を使用した。

*2：1 例の被験者で、2 件以上の事象を生じている症例もある。

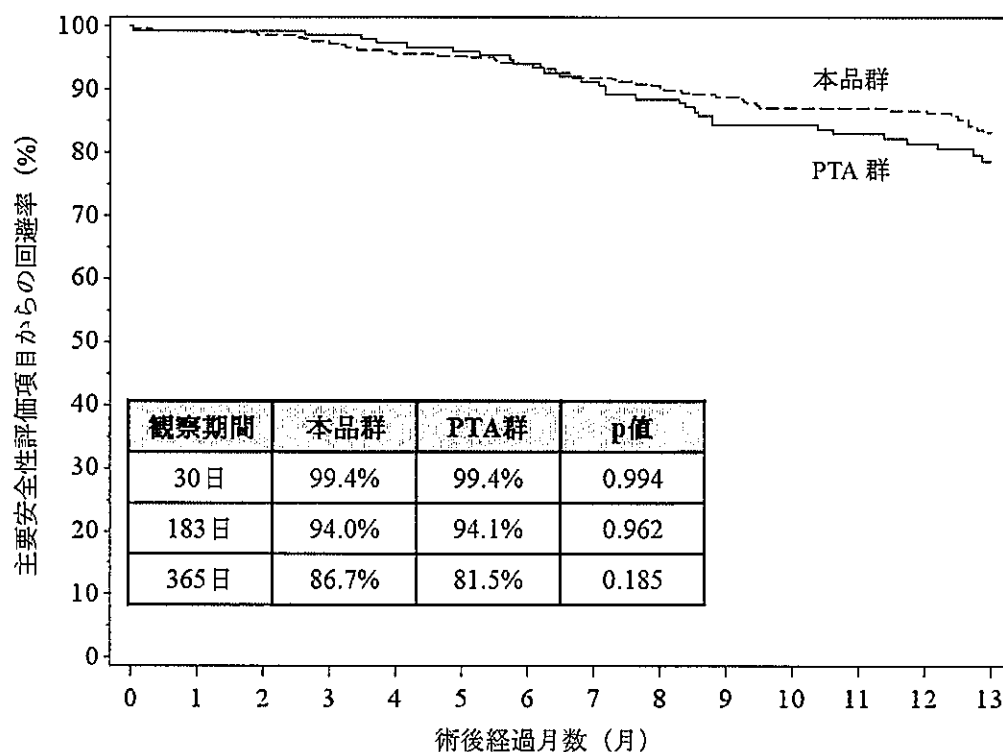


図 4. 主要安全性評価項目における回避率のカプラン・マイヤー曲線 (ITT 解析)

④手技後 24 か月フォローアップ時の重篤な有害事象

手技後 24 か月フォローアップ期間における臨床事象判定委員会の判定による重篤な有害事象の発生率は、本品群 53.5% (169/316 例、総発生件数 338 件)、PTA 群では 50.0% (80/160 例、総発生件数 169 件) であり、主な事象は表 10 のとおりであった。

表 10. 重篤な有害事象 (いずれかの群で発生率 2%以上)

発生した事象	本品群 (316 例)		PTA 群 (160 例)	
	件数	症例数 (頻度)	件数	症例数 (頻度)
狭心痛	15	14 (4.4%)	3	3 (1.9%)
肺炎	8	8 (2.5%)	2	2 (1.3%)
腫瘍	15	12 (3.8%)	9	8 (5.0%)
整形外科的損傷	5	5 (1.6%)	4	4 (2.5%)
整形外科的疾患	7	6 (1.9%)	5	4 (2.5%)
胃腸障害	6	6 (1.9%)	8	7 (4.4%)
脳卒中 (24 時間を超える限局性障害)	9	9 (2.8%)	1	1 (0.6%)
手技に伴う対象血管の損傷/血管解離	6	6 (1.9%)	6	6 (3.8%)
対象病変の再狭窄	5	5 (1.6%)	7	6 (3.8%)
対象血管以外の血管の再狭窄	24	22 (7.0%)	10	10 (6.3%)
対象肢以外での再血行再建術	5	4 (1.3%)	6	6 (3.8%)
対象肢の疼痛	12	10 (3.2%)	5	5 (3.1%)
対象肢以外での疼痛	9	9 (2.8%)	4	4 (2.5%)
跛行	50	39 (12.3%)	40	27 (16.9%)

(2) LEVANT Japan 試験（添付資料、実施期間：20●●年●月～20●●年●月）

LEVANT Japan 試験（以下「国内試験」という。）は、ピボタル試験成績の本邦への外挿性を確認することを目的に、大腿膝窩動脈の新規狭窄病変又は再狭窄病変（ステント内を除く）を有する患者を対象に、多施設共同の前向き無作為化比較対照試験として本邦の15施設で実施された。本試験の主要有効性評価項目及び主要安全性評価項目は、ピボタル試験と同一項目が設定され、本品に塗布された薬剤の効果、LEVANT I 試験成績等を踏まえて、評価時期は「手技後6か月」とされた。なお、本試験では試験の目的に鑑み、記述統計によるピボタル試験との同等性を評価することとされ、無作為化症例計105例を登録するために脱落を考慮し、最大150例までの登録を可能とした。

国内試験には仮説は設定されていない点、及び患者の対象年齢を「18歳以上」から「20歳以上」へ変更した点、除外基準のうち、余命に関する規定を「5年未満」から「2年未満」に変更した点を除き、選択・除外基準、通常型PTAバルーンカテーテルによる前拡張等を含めた手技内容に関する規定はピボタル試験と基本的に同一とされた。なお、国内試験での症例登録に関するフローチャートは図5のとおりであった。

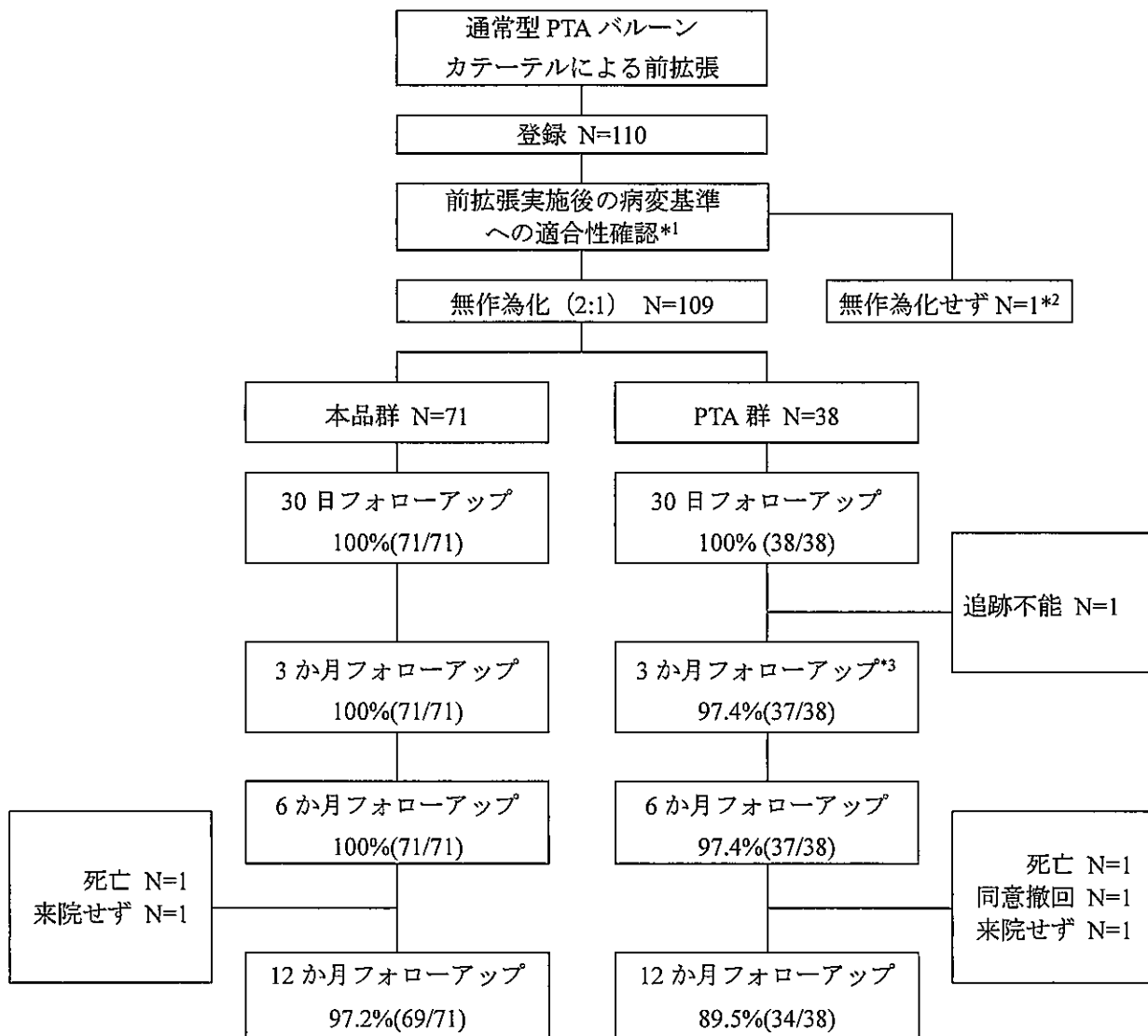


図 5. 国内試験のフローチャート

*1：当該基準は、ビボタル試験と同一である。

*2：当該症例（症例番号 904-001）は、前拡張実施後に 80%の残存狭窄が認められ、前拡張実施後の病変基準「残存狭窄率が 70%超である」に該当したため、無作為割付けは行わず標準治療としてステント留置が行われた。30 日フォローアップ時点での有害事象は確認されていない。

*3：30 日フォローアップ後に同意撤回した症例（症例番号 906-004）について、服薬に関するデータのみ得られた。

2) 患者背景

国内試験における本品群及び PTA 群の患者背景並びに病変特性は、表 11 及び表 12 に示すとおりであった。

表 11. 国内試験の患者背景 (ITT 解析)

項目	本品群 (71 例)	PTA 群 (38 例)	p 値 ^{*1}
年齢 (平均値 ± SD)	72.0±9.8	77.8±8.1	0.002
性別			0.598
女性	26 (36.6%)	12 (31.6%)	
男性	45 (63.4%)	26 (68.4%)	
人種 アジア人	71 (100%)	38 (100%)	
BMI ≥ 30	2 (2.8%)	3 (7.9%)	0.227
喫煙歴あり	53 (74.6%)	26 (68.4%)	0.487
脂質異常症/高コレステロール血症	47 (66.2%)	26 (68.4%)	0.814
糖尿病	33 (46.5%)	18 (47.4%)	0.929
高血圧	60 (84.5%)	35 (92.1%)	0.258
腎不全	5 (7.0%)	2 (5.3%)	0.718
うっ血性心不全	3 (4.2%)	6 (15.8%)	0.036
冠動脈疾患の既往	31 (43.7%)	14 (36.8%)	0.490
冠動脈血行再建の手術歴	26 (36.6%)	9 (23.7%)	0.168
脳血管イベントの既往	13 (18.3%)	9 (23.7%)	0.505
対象下肢のインターベンション歴	8 (11.3%)	8 (21.1%)	0.168
Rutherford 分類			0.378
2	42 (59.2%)	21 (55.3%)	
3	29 (40.8%)	16 (42.1%)	
4	0 (0.0%)	1 (2.6%)	

*1: 平均値には t 検定、割合には χ^2 検定を使用した。

表 12. 国内試験の病変特性 (ITT 解析、コアラボ判定)

項目	本品群 (71 例)	PTA 群 (38 例)	p 値 ^{*1}
治療した病変数			0.241
1	70 (98.6%)	36 (94.7%)	
2	1 (1.4%)	2 (5.3%)	
総病変長 (mm) 平均±SD	67.9 ± 43.4	56.6 ± 50.6	0.226
治療長 (mm) 平均±SD	119.2 ± 50.2	106.0 ± 59.7	0.222
最大狭窄率 (%DS) 平均±SD	80.9 ± 14.8	78.3 ± 13.2	0.373
平均対照血管径 (mm) 平均±SD	4.9 ± 0.7	4.7 ± 0.7	0.369
病変クラス TASC II 分類			0.273
A	50 (70.4%)	30 (78.9%)	
B	18 (25.4%)	5 (13.2%)	
C	3 (4.2%)	3 (7.9%)	
石灰化	33 (46.5%)	23 (60.5%)	0.162
重度石灰化	7 (9.9%)	3 (7.9%)	0.734
完全閉塞	13 (18.3%)	2 (5.3%)	0.059
開通したランオフ血管の数平均±SD	1.8 ± 0.76	1.8 ± 0.98	0.746

*1: 平均値には t 検定、割合には χ^2 検定を使用した。

3) 試験結果

①本品の使用状況及び手技内容について

国内試験で使用された本品のサイズは、表 13 に示すとおりであった。

表 13. 国内試験で使用された本品のバルーンサイズ

機器サイズ (mm)	本品群 (103 本) ^{*1}
4.0 × 40	3 (2.9%)
4.0 × 60	2 (1.9%)
4.0 × 100	10 (9.7%)
5.0 × 40	5 (4.9%)
5.0 × 60	7 (6.8%)
5.0 × 100	43 (41.7%)
6.0 × 40	3 (2.9%)
6.0 × 60	9 (8.7%)
6.0 × 100	21 (20.4%)

*1: パクリタキセル量 7.6 mg 以内での本品の複数使用が認められており、本品を複数使用した症例が含まれる。

国内試験における本品又は PTA を用いた手技内容は表 14 のとおりであった。

表 14. 国内試験での手技内容

項目 (平均 ± SD)	本品群	PTA 群	p 値 ^{*1}
前拡張時のバルーン径と対照血管径の比率	0.8 ± 0.2 (60 例)	0.8 ± 0.2 (32 例)	0.920
前拡張時の拡張圧 (atm)	9.8 ± 3.6 (84 本)	8.3 ± 2.8 (42 本)	0.016
前拡張時の拡張時間 (秒)	136.9 ± 146.6 (84 本)	124.2 ± 83.8 (42 本)	0.538
前拡張後の最大狭窄率 (%)	41.7 ± 13.2 (71 例)	40.2 ± 11.6 (38 例)	0.542
バルーン形成術時の拡張圧 (atm)	7.1 ± 1.7 (103 本)	8.0 ± 2.7 (44 本)	0.027 ^{*2}
バルーン形成術時の拡張時間 (秒)	133.3 ± 84.5 (103 本)	191.5 ± 127.6 (44 本)	0.001 ^{*2}
手技後の最大狭窄率 (%)	22.3 ± 11.3 (71 例)	22.9 ± 7.8 (38 例)	0.767
ペイルアウトステント留置 (%)	1.4% (1/71 例)	7.9% (3/38 例)	0.086

*1: 平均値には t 検定、割合には χ^2 検定を使用した。

*2: 当該項目について、本品群と PTA 群で有意な差が認められているが、使用したバルーンカテーテルの仕様や使用方法によるものであること、及び PTA 群がより高圧、長時間拡張を行っており、少なくとも当該差が本品に有利に働くことはない旨説明された。

②主要有効性評価項目

「手技後 6 か月の標的病変の一次開存」は、本品群 68.6% (48/70 例)、PTA 群 66.7% (24/36 例) であり、その差は 1.9% ($p = 0.843$ 、表 15) と、ピボタル試験とは異なる傾向を示した。

表 15. 国内試験における主要有効性評価に関する成績

国内試験	本品群	PTA 群	p 値 ^{*1}
手技後 6 か月の一次開存率	68.6% (48/70 例)	66.7% (24/36 例)	0.843
一次開存を失った理由			
－TLR 発生	8.5% (6/71 例)	10.8% (4/37 例)	
－コアラボにて再狭窄と判定	27.1% (19/70 例)	33.3% (12/36 例)	

*1：尤度比検定を使用した。

③主要安全性評価項目

「周術期（30 日以内）の原因を問わない死亡、並びに手技後 6 か月の対象下肢の切断（足関節の上下）、対象下肢の再インターベンション及び対象下肢に関連する死亡の回避」は、本品群 91.5%（65/71 例）、PTA 群 86.5%（32/37 例）であった（ $p = 0.046$ 、表 16）。

表 16. 国内試験における主要安全性評価に関する成績

国内試験	本品群	PTA 群	p 値 ^{*1}
主要安全性評価項目	91.5% (65/71 例)	86.5% (32/37 例)	0.046
主要安全性評価項目に関連する事象の発生率			
－周術期（30 日以内）の原因を問わない死亡	0.0% (0/71 例)	0.0% (0/38 例)	
－手技後 6 か月の対象下肢の切断（足関節の上下）	0.0% (0/71 例)	2.7% (1/37 例)	
－手技後 6 か月での対象下肢の再インターベンション	8.5% (6/71 例)	13.5% (5/37 例)	
－手技後 6 か月での対象下肢に関連する死亡	0.0% (0/71 例)	0.0% (0/37 例)	

*1：Farrington-Manning の方法を使用した。

(3) LEVANT II 試験の継続アクセスレジストリ試験（参考資料、実施期間：2016 年 12 月～2017 年 12 月終了予定）

LEVANT II 試験の継続アクセスレジストリ試験は、本品の有効性及び安全性を継続評価することを目的に、LEVANT II 試験と同一の選択・除外基準にて、米国、欧州の 75 施設で実施された前向き単群試験である。

本試験の主要評価項目は「手技後 60 か月の予測されない機器又は薬剤に関連する有害事象の発生率」と設定され、2016 年 12 月時点までに当該有害事象の報告はない。また、手技後 24 か月までの中間報告では「機器と関連性あり又はおそらくありと施設により報

告された重篤な有害事象」は 3.7% (24/657 例) であり、そのうち「標的病変の再狭窄」は 1.7% (11/657 例) であった。

(4) LEVANTI 試験 (参考資料、実施期間: 20()年()月～20()年()月)

LEVANTI 試験は、大腿膝窩動脈に病変長 4～15 cm の病変を有する Rutherford 分類 2～5 の患者における前世代品の有効性及び安全性を評価することを目的に、PTA 群との前向き無作為化比較試験として欧州の 10 施設で実施された。

本試験の主要評価項目である「手技後 6 か月の遠隔期損失径」は、前世代品群 0.46 ± 1.13 mm (N = 39)、PTA 群 1.09 ± 1.07 mm (N = 35) であり、前世代品群が PTA 群よりも有意に小さかった ($p = 0.016$)。副次評価項目に設定された「手技後 30 日での機器に関連する有害事象」は両群において発生しなかった。

(5) グローバル SFA レジストリ試験 (参考資料、実施期間: 20()年()月～20()年()月)

グローバル SFA レジストリ試験は、欧州での実臨床の多様な患者集団における本品の有効性及び安全性を評価することを目的に、大腿膝窩動脈に狭窄又は閉塞した血管病変のある患者 (病変長の制限はなく、ステント内再狭窄も含む) を対象として、欧州の 38 施設で実施された前向き単群試験である。

本試験の主要有効性評価項目である「手技後 12 か月の TLR 回避率」は 94.2% (599/636 例) であり、主要安全性評価項目である「手技後 30 日における標的血管再血行再建術、対象肢の大切断、機器又は手技に関連する死亡の回避」は 99.7% (678/680 例) であった。

<審査の概要>

(1) ピボタル試験により示された本品の有効性及び安全性について

総合機構は、以下に示す点を踏まえて、ピボタル試験の主要有効性評価を一次開存とすることは受入れ可能であり、ピボタル試験において優越性が検証された本品の有効性は示されていると判断した。

- ① ピボタル試験の主要有効性評価項目である一次開存の定義に「再血行再建術の回避」という臨床的に意義のある評価項目が含まれていること。
- ② 浅大腿動脈 (Superficial Femoral Artery、以下「SFA」という。) 領域における PAD 治療に関しては、ピボタル試験の対象疾患である間欠性跛行 (Rutherford 分類 2～3) 及び重症虚血肢 (Rutherford 分類 4) のいずれにおいても、大腿膝窩動脈の血流維持を目指して介入治療が行われていること。また、間欠性跛行については、TASC II ガイドラインにおいても一次開存が治療効果の一つの目安とされていること²。
- ③ SFA 領域における血管内治療機器 (ステント等) の臨床試験において、有効性の評価項目として一次開存が広く使用されてきた経緯があること。

また、ピボタル試験において、下肢切断、下肢関連死亡及び再治療の回避率を含む主要安全性評価項目が設定され、本品群と PTA 群の非劣性が示されていること、及び本品特有

の有害事象も認められていないことから、本品の安全性は示されていると判断した。

加えて、薬剤をコーティングした本品の臨床的意義に関しては、専門協議の議論も踏まえ、以下のように判断した。

最近のメタ解析において、SFA に使用されるパクリタキセル塗布型 PTA バルーンカテーテルが通常型 PTA バルーンカテーテルよりも、手技後 12 か月時の TLR 発生率を有意に減少させることが明らかにされている¹⁰。また、DCB は異物を体内に残さないため、埋植機器であるステントとは異なり、次の治療選択肢を制限しないメリットを有しているとされている (Leaving Nothing Behind)^{11,12}。加えて、DCB が既に導入されている欧米においては、ステント又は外科的バイパス術の適応にならない SFA 領域において、治療の第一選択となりつつあり^{11,13,14}、長病変におけるステント留置を最小限にして主に DCB により治療する Provisional Spot-Stenting の概念¹⁵も普及しはじめていることから、本品を医療現場へ提供する臨床的意義はある。

ただし、上述のメタ解析においては、DCB 製品毎で有効性が多少異なっていることも示されていること、及び SFA 治療にはステント治療や外科的バイパス術などの他の治療選択肢もあることから、添付文書等で適正使用に関する注意喚起を行うとともに、後述する使用成績評価において、本邦の臨床実態における本品の治療効果についても広く情報を収集し、本品がより有効と考えられる病変等について、医療現場へ情報提供を行っていく必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。本邦における本品の有用性については、国内試験の結果を踏まえ判断する ((2) 国内試験成績を踏まえたピボタル試験成績の本邦への外挿性について)。

(2) 国内試験成績を踏まえたピボタル試験成績の本邦への外挿性について

1) 国内試験成績から本邦への外挿性を判断する妥当性について

総合機構は、ピボタル試験成績と国内試験成績の傾向が異なることから、国内試験成績を用いてピボタル試験成績を本邦へ外挿可能とする妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内試験は外挿性確認試験として位置づけており、国内試験成績の点推定値をピボタル試験と比較して傾向が同じであることの確認を目的としており、事前に明確な外挿性判断の基準を設けていなかったことから、傾向が同じとは言えない現状につき、詳細な検討が必要と判断する。

①患者背景について

ピボタル試験と国内試験を比較すると、併存疾患に多少の差異はあるが、本邦に特有な疾患等は認められないこと、本品の治療効果に大きな影響を与えると想定される石灰化病変、完全閉塞、TASC II 分類、平均病変長に有意な差は認められず、同様の傾向であった

ことから、臨床成績に大きな影響を与える患者背景の差異はないと考えた（表 17）。

表 17. 本品の治療効果に大きな影響を与えると想定される因子に関する比較

項目	ピボタル試験			国内試験			p 値 ^{*1}
	本品群 (N=316)	PTA 群 (N=160)	合計 (N=476)	本品群 (N=71)	PTA 群 (N=38)	合計 (N=109)	
総病変長 (mm) 平均±SD	62.7 ± 41.4	63.2 ± 40.4	62.8 ± 41.0	67.9 ± 43.4	56.6 ± 50.6	63.9 ± 46.1	0.821
TASC II 分類							0.062
A	241 (76.3%)	121 (75.6%)	362 (76.1%)	50 (70.4%)	30 (78.9%)	80 (73.4%)	
B	68 (21.5%)	38 (23.8%)	106 (22.3%)	18 (25.4%)	5 (13.2%)	23 (21.1%)	
C	7 (2.2%)	1 (0.6%)	8 (1.7%)	3 (4.2%)	3 (7.9%)	6 (5.5%)	
石灰化 ^{*2}	187 (59.2%)	93 (58.1%)	280 (58.8%)	33 (46.5%)	23 (60.5%)	56 (51.4%)	0.156
重度石灰化 ^{*3}	33 (10.4%)	13 (8.1%)	46 (9.7%)	7 (9.9%)	3 (7.9%)	10 (9.2%)	0.793
完全閉塞	65 (20.6%)	35 (21.9%)	100 (21.0%)	13 (18.3%)	2 (5.3%)	15 (13.8%)	0.085

*1：各試験の合計を比較した。平均値には t 検定、割合には χ^2 検定を使用した。

*2：「標的病変の片側又は両側に 5 cm 以下又は病変長の 50%以下の石灰化が見られる」と定義された。

*3：「標的病変の両側又は内周面に 5 cm 超又は病変長の 50%超の石灰化が見られる」と定義された。

②安全性について

主要安全性評価項目に関する回避率は、両試験ともに本品群が PTA 群よりも高い傾向であり、薬剤塗布により有害事象が上昇している傾向は国内外ともに認められなかった。また、国内試験の本品群において、ピボタル試験よりも 3%以上発生率が高かった有害事象を抽出し、内容の検討を行った結果、それらの事象のうち、「機器との関連あり又は可能性あり」と判定された事象は「標的病変の再狭窄」（14 例）であり、本邦特有の有害事象は認められなかった。

③本品による治療効果（有効性）について

国内試験における主要有効性評価項目「手技後 6 か月の一次開存」は本品群 68.6%、PTA 群 66.7%、その差は 1.9%であり、ピボタル試験における両群の差 16.4%（本品群 81.2%、PTA 群 64.8%）に及ばなかった（表 18）。また、「手技後 12 か月の一次開存」における国内試験成績はピボタル試験と傾向が異なった（本品群 58.0%、PTA 群 62.9%）（表 18）。

表 18. 国内試験及びピボタル試験の主要有効性評価項目の比較

評価項目 %(n/N)		国内試験			ピボタル試験		
		本品群	PTA 群	差、 p^{*4}	本品群	PTA 群	差、 p^{*4}
手技後 6 か月	ITT ^{*1}	68.6% (48/70)	66.7% (24/36)	1.9% $p=0.843$	81.2% (225/277)	64.8% (92/142)	16.4% $p<0.001$
	PP ^{*2}	76.3% (45/59)	63.6% (21/33)	12.6% $p=0.201$	—	—	—
	病変長 ^{*3}	78.3%	64.0%	14.3% $p=0.162$			
手技後 12 か月	ITT	58.0% (40/69)	62.9% (22/35)	-4.9% $p=0.631$	65.2% (172/264)	52.6% (71/135)	12.6% $p=0.015$
	PP	65.5% (38/58)	59.4% (19/32)	6.1% $p=0.564$	—	—	—
	病変長	66.4%	59.4%	7.0% $p=0.525$			

*1：Intention-To-Treat 解析（本品又は PTA バルーンカテーテルにより治療された全症例による解析）

*2：Per Protocol 解析（国内試験における逸脱症例を除いた解析）

*3：PP 解析集団の成績に対するロジスティック回帰モデルによる補正解析

*4：尤度比検定を使用した。 —：解析を実施せず。

以上の結果を踏まえ、追加調査を行い、国内試験において本品群の点推定値が悪くなった理由について、以下に考察する。

i) 症例選択基準への不適合症例の登録について

国内試験の症例登録の適切性（前拡張実施後の病変基準、及び選択・除外基準への適合性）を確認するために、盲検化した治験調整医師 2 名により全症例を対象に症例検討会を行った^f。当該基準を満たさない症例が本品群 10 例、PTA 群 3 例ずつ含まれており、当該

^f 当該症例検討会は、盲検化した治験調整医師 2 名により全症例を対象に、以下のとおり行われた。

【検討の範囲】前拡張実施後の病変基準、及び選択・除外基準への適合性確認を検討範囲とした。なお、主要評価項目の判定の適切性は検討範囲としなかった。

【検討方法】

1. 全症例の前拡張後の病変の造影画像（印刷物）を評価者が目視で確認し、「前拡張実施後の病変基準」に抵触する可能性のある症例を選択した。その後、選択された症例を一例ずつ造影画像をスクリーンへ映し、基準への適合性を確認した。
2. 以下の情報を記載した一覧表から、評価者が治験実施計画書からの逸脱が疑われる症例を選択した。その後、選択された症例を一例ずつ造影画像をスクリーンへ映し、基準への適合性を確認した。

＜一覧表に記載された情報＞

Rutherford 分類、対象肢 Ankle Brachial Pressure Index（以下「ABI」という。）、コアラボで判定された狭窄率（ベースライン、前拡張後、本品又は PTA バルーンカテーテル治療後、後拡張後）、手技後の血管解離グレード、病変長（施設及びコアラボ判定）、対照血管径、石灰化の有無、ジオグラフィックミスの有無

症例の多くは前拡張後に「残存狭窄率が目視で 70%以上」、又は「血流を制限する重大な血管解離を有する」症例であった（表 19）。これらの逸脱症例は、日常診療においてバルーン拡張式血管形成術による血行再建術が不適と判断され、標準的にはステント留置術が行われており、当該基準を満たさなかった症例の多くは主要有効性評価項目を達成できなかった（手技後 6 か月又は 12 か月の一次開存の未達症例：本品群 9/10 例、PTA 群 0/3 例）。このため、全体として両群の成績に大きな差が見られなかったと考える。なお、本治験の Protokol では、前拡張に成功した後に、本品群又は PTA 群に封筒法による無作為化割付けされる規定となっており、原理上割付けにバイアスが生じることはないとする。

当該逸脱症例が登録された原因としては、前拡張後に速やかに本品又は PTA 群に割り付けられる試験デザインであったため、症例登録が術中の目視判定に基づくものであること（コアラボ等の第三者による判定を導入することは困難であった）、症例登録の基準等については事前に治験担当医師へのトレーニングの実施や自社のクリニカルトレーナーの立会いにより適切な判断が行われるように対策は講じていたが、病変が広範囲に及ぶため、治験対象とする病変をいずれにするかの判断等に治験担当医師間で一定のばらつきがあったことが一因と考える。

表 19. 症例検討会において判定された症例選択基準からの逸脱

主要な逸脱	本品群 (N=71)	PTA 群 (N=38)	合計 (N=109)
前拡張実施後の病変基準に不適合			
前拡張後の残存狭窄率が目測で 70%超	5 (7.0%)* ¹	1 (2.6%)	6 (5.5%)
血流を制限する重大な血管解離がある	2 (2.8%)* ¹	0 (0.0%)	2 (1.8%)
選択基準に不適合			
病変長が 15 cm より長い	1 (1.4%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
狭窄率が目測で 70%未満	2 (2.8%)	1 (2.6%)	3 (2.8%)
開存している足首に至る流出動脈が 見られない	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)

*1：症例番号 [] は 2 項目の逸脱が認められた。

ii) 病変長の偏りについて

国内試験の逸脱症例を除いた Per Protocol 解析（以下「PP 解析」という。）集団における本品群と PTA 群における病変長の分布を四分位[§]で比較したところ、病変長が長い区分（Q3）では本品群の方が PTA 群よりも症例数が多く（両群間の差 Q3：27.8%）、両群間に偏りが認められた（図 6）。バルーン拡張式血管形成術においては病変長が長くなるにつれ、治療成績も低下することが知られていることから、病変長の偏りが一因と考える。ピボタル試験、国内試験ともに、前拡張に成功した後に、封筒法により無作為化割付けを実施しており、当該病変長の偏りに恣意的な要因はなく、国内試験が症例数の少ない試験であったため偶発的に生じた事象であると考え。なお、平均対照血管径には大きな偏りは認められていない。

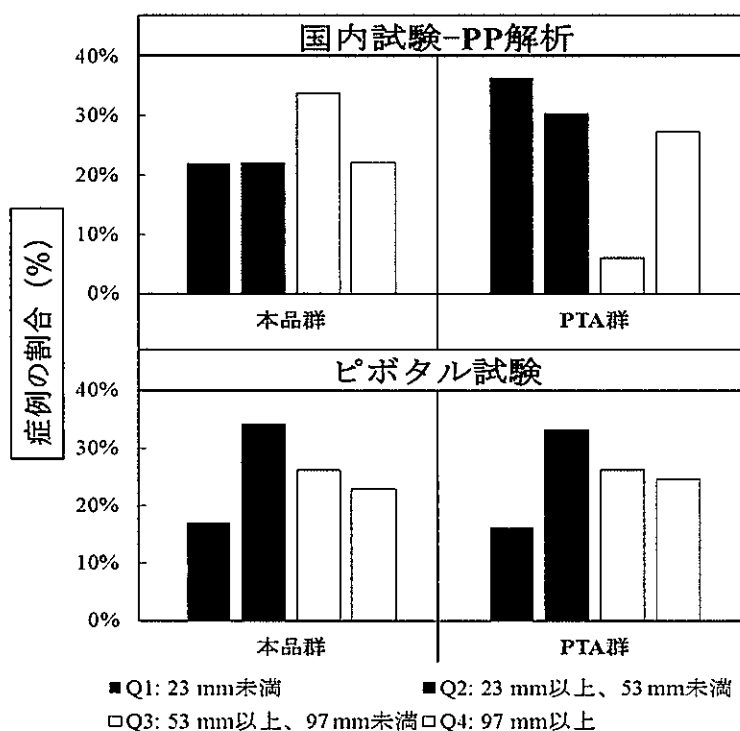


図 6. 総病変長の分布

iii) 完全閉塞症例の偏り

国内試験の PP 解析集団の患者背景を確認したところ、本品群に完全閉塞症例が多く登録されている傾向にあった（本品群 15.0%、PTA 群 5.7%、 $p = 0.172$ ）。血管内治療において、完全閉塞病変は狭窄病変よりも治療成績が低いことが知られていることから¹⁶、本品群に完全閉塞症例が偶発的に多く登録されたことも一因と考える。

[§] 病変長の四分位値は、ピボタル試験及び国内試験の全体から算出した。

Q1: 23 mm 未満、Q2: 23 mm 以上、53 mm 未満、Q3: 53 mm 以上、97 mm 未満、Q4: 97 mm 以上

iv) 手技的要因

ピボタル試験の部分集団解析結果から、手技的要因（本品の送達時間、拡張圧等）が本品の治療成績に影響する可能性が報告されている¹⁷。ピボタル試験のうち、本品を含む DCB の手技経験が多いドイツでは迅速な送達及び十分な拡張を行っており、その他の参加国と比較して良好な成績が得られているが、国内試験の PP 解析集団では送達に時間を要し、かつ拡張圧も低い傾向であった。以上のことから、手技的要因も一因と考える（表 20）。

表 20. ピボタル試験及び国内試験における本品群の手技内容について

	ピボタル試験		国内試験-PP 解析
	ドイツ	ドイツ以外	
本品の送達時間（秒）	21.8 ± 11.9	39.5 ± 29.3	43.2 ± 27.2
本品の拡張時間（秒）	129.8 ± 74.3	167.4 ± 91.7	130.8 ± 86.5
本品の最大拡張圧（atm）	9.0 ± 2.2	7.7 ± 2.1	7.0 ± 1.6
手技後の残存狭窄率（%）	19.4 ± 10.4	21.5 ± 9.7	21.3 ± 9.2
手技後 12 か月の 一次開存率の両群の差	23.1%	8.9%	6.1%

以上を踏まえ、国内試験成績において PP 解析^hを実施したところ、本品群と PTA 群での一次開存率の差が一定程度認められた（表 18）。また、「手技後 6 か月の一次開存」について、ロジスティック回帰モデルを用いた病変長による補正解析を PP 解析集団に対して行ったところ、国内試験における両群の差（14.3%）は、ピボタル試験（16.4%）と同等の成績であった（表 18）。加えて、同様の補正解析を「手技後 12 か月の一次開存」について行ったところ、国内試験における両群の差は 7.0%であり、この成績はピボタル試験の両群の差（12.6%）には及ばないが、閉塞症例の病変背景の偏り、手技的要因を考慮すれば、国内試験の本品群においても一定の有効性が示されたと考える（表 18）。

総合機構は、国内試験では外挿性判断の基準が事前に設定されていなかったこと、国内試験の有効性に関する成績はピボタル試験と傾向が異なることから、国内試験成績のみを以て外挿性の判断を行うことは困難であると判断した。一方、国内試験の症例登録の適切性については、総合機構においても全症例の前拡張後の画像等を確認するとともに、総合機構の複数の外部医学専門家が画像を目視で確認しても、拡張不十分又は重度の血管解離症例が一定数含まれており、専門協議の議論も踏まえ、PP 解析が明らかに恣意的であると

^h 当該症例検討会での症例に加え、除外基準②「GFR が 30 mL/分/1.73 m² 以下」に該当した症例も併せて除外された。当該症例は本品による治療がなされたが、その後のモニタによるカルテ確認の際に、除外基準に該当していることが明らかとなった。

まではいえないと判断した*。したがって、本邦における本品の有効性及び安全性については、国内試験成績に加えて、後述する「2) 本邦における本品の有効性及び安全性について」を踏まえて総合的に判断する。

2) 本邦における本品の有効性及び安全性について

総合機構は、国内試験において症例登録に偏りがあった病変長及び閉塞病変以外の事項について、両試験における臨床成績に大きな影響を与える患者背景の差は認められないこと、及び主要安全性評価項目における試験成績は両試験間で同等であり、臨床上問題となる日本人特有の有害事象は認められていないことから、本邦における安全性はピボタル試験において示された安全性と同等であると判断した。

また、本邦における本品の有効性を判断するために、本品に使用されているパクリタキセルに関する民族差の有無、及び DCB の治療効果に影響を及ぼす患者の背景因子について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

大腿膝窩動脈におけるパクリタキセル塗布型バルーンカテーテルの治療効果について、本品を用いたピボタル試験を含む欧米にて実施された臨床試験成績を基にしたメタ解析により通常型 PTA バルーンカテーテルによる治療と比較して、TLR 発生リスクを有意に低下させることが報告されている¹⁰。当該メタ解析においては、本品を用いたピボタル試験を含む欧米で実施された海外臨床試験成績を基に解析が行われており、アジア人における成績は非常に限られているが、大腿膝窩動脈領域におけるパクリタキセル塗布型バルーンカテーテルの治療コンセプトは確立されつつあると考える。

パクリタキセルに関する民族差は、関連する医療機器及び医薬品を用いた臨床試験成績等を踏まえると、現在のところ認められていないと考える。下肢領域においては、パクリタキセルをコーティングした薬剤溶出型ステント「Zilver PTX ステント」を用いた国際共同治験では、本邦の症例と欧米の症例における有効性は同等であり、日本人特有の事象も報告されていない⁸。また、当該ステントの承認後に行われた製造販売後調査においても、本邦の実臨床における成績は当該国際共同治験と同等であったと報告されている¹⁸。本品と対象領域が異なるものの、冠動脈領域にて本品と同じコンセプトでパクリタキセルを使用している「TAXUS エクスプレス 2 ステント」(承認番号 21900BZX00340000)、及び「SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル」の臨床試験成績においても、本邦と欧米で有効性に関する成績は同等であった¹⁹⁻²²。抗癌剤として本邦にて承認されている「タキソール注射液」では、2 種類存在するパクリタキセル分解酵素の発現量に民族差はあるが、有効性や代謝に白人と日本人で有意な差は認められないことが報告されている²³⁻²⁶。以上のことから、本品の治療成績に影響を与えるパクリタキセルに関する民族差は現時点では認められていないと考える。

DCB の治療効果への影響因子として、重度石灰化病変、女性、糖尿病、肥満が報告され

ている²⁷⁻²⁹。重度石灰化病変については、石灰化病変が広範囲に及ぶために、パクリタキセルの血管壁への送達の阻害や血管の拡張不良が生じることが原因と考えられており、本品においても治療対象から除外している。また、女性については、男性に比べて対象病変の血管径が細いことが原因と考えられているが、ピボタル試験と国内試験での本品群における男女比は同等であり（女性の割合：ピボタル試験 38.9%、国内試験 36.6%）、対照血管径にも有意な差はないこと、及び本品では対照血管径をピボタル試験と同じ規定（4 mm 以上 6 mm 以下）にすることで、当該規定の範囲内であればピボタル試験で示された本品の有効性が担保されると考える。加えて、糖尿病については両試験の本品群で同等の割合であり（ピボタル試験 43.4%、国内試験 46.5%）、肥満（BMI $\geq$ 30）の症例についてはピボタル試験が多い傾向にあった（ピボタル試験 34.8%、国内試験 2.8%）。以上を踏まえると、ピボタル試験において糖尿病と肥満症例が試験全体の約 3～4 割含まれているが、試験全体として本品の有効性は示されていることから、特段の問題はないと考える。

総合機構は、以下のとおり考える。

本邦の医療環境を踏まえると、本品の治療領域において、糖尿病性腎症や透析等に由来した石灰化病変を有する患者が欧米と比較して多いことが懸念される。ピボタル試験及び国内試験において、透析症例及び重度石灰化病変を有する症例は除外されていた一方で、中等度の石灰化病変を有する症例は登録されておりⁱ、両試験の患者背景、病変形態、石灰化を有する症例の割合に大きな差は認められなかった。また、石灰化病変を有する症例の部分集団解析においては、本品群の手技後 12 か月の一次開存率は点推定値の比較では PTA 群より高かったことから（ピボタル試験の本品群 64.1% [98/153 例]、PTA 群 49.4% [38/77 例]、国内試験における PP 解析の本品群 63.0% [17/27 例]、PTA 群 47.4% [9/19 例]）、中等度の石灰化病変においても本品の有効性は担保されているものと判断した*。

申請者の説明、臨床成績に大きな影響を与える患者背景の差は認められなかったこと、及び国内試験における PP 解析の本品群の有効性は点推定値の比較では PTA 群よりも高かったことも踏まえ、本品の成績に大きな影響を与えるほどのパクリタキセルに関する民族差は認められないとする申請者の見解は受入れ可能と判断した*。

ただし、国内試験における逸脱症例も含めた成績を踏まえると、本品の有効性及び安全性を担保するためには、残存狭窄や血管解離の判定を含めた適切な患者選択を厳格に行う必要がある。したがって、製造販売後においても適切な症例選択が実施されるように、本品の使用方法及び添付文書の使用上の注意にて注意喚起を行うとともに、後述する製造販売後トレーニング等を含めた製造販売後安全対策において、関連学会と連携した上で本品の適正使用について、周知徹底を行う必要があると判断した。

ⁱ ピボタル試験及び国内試験では「標的病変の片側又は両側に 5 cm 以下又は病変長の 50%以下の石灰化が見られる」と定義された。

(3) 臨床試験未使用サイズ（バルーン長 120、150 mm サイズ）の評価について

総合機構は、ピボタル試験及び国内試験で使用されていないバルーン長サイズに関する有効性及び安全性の評価について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

バルーン長 120 及び 150mm サイズ（以下「追加サイズ」という。）の基本的性能については、バルーンカテーテル及び薬剤コーティングに関する非臨床試験にて評価しており、その他のサイズと同等の性能を有していることを確認している。また、ピボタル試験の対象病変長は 150 mm 以下であり、追加サイズの有効性については、ピボタル試験のうち、病変長 80 mm 以上の患者集団において複数本使用群と単一使用群での部分集団解析を行ったところ、両群の平均病変長に差はあるが、単一使用群においても一定程度の治療効果が認められていることから、同一病変長を追加サイズ 1 本で治療した場合においても複数本で治療した場合と同等の成績が得られると考える（手技後 12 か月の一次開存率：本品の単一使用群 77.8% [14/18 例]、複数本使用群 54.7% [35/64 例]）。加えて、欧州の製造販売後レジストリであるグローバル SFA 試験において、病変長 120 mm 以上において追加サイズを単一使用した手技後 12 か月の一次開存率は、症例数は限られているが、複数本使用群と同等の成績であり、追加サイズの単一治療においても、有効性は示されていると考える（追加サイズ群 82.6% [19/23 例]、複数本使用群 74.4% [87/117 例]）。

追加サイズの安全性については、ピボタル試験において本品の複数本と単一使用群での部分集団解析を行ったところ、手技後 12 か月までの主要安全性評価項目に関する成績に差を認めていないことから、同一病変長を追加サイズ 1 本で治療した場合に有害事象の発生率が大きく上昇することはないと考える（本品群の複数本使用群：84.3% [86/102 例]、単一使用群 84.2% [155/184 例]）。また、追加サイズは欧州にて既に約 [] 本販売実績があり、製造販売後の不具合報告において、その他のサイズと比較して、追加サイズ特有の事象は報告されていないことも踏まえて、その安全性は他のサイズと同等であると考え

る。

総合機構は、以下のとおり考える。

ピボタル試験及び国内試験における追加サイズが対象とする病変長に複数本を使用して治療した症例に安全性上の問題は認められていない。また、単一使用による治療は複数本使用よりも治療時間や造影剤使用量の軽減等のメリットが想定される。したがって、追加サイズの安全性については、非臨床試験成績、複数本使用による臨床試験成績を踏まえて、その他のサイズと同等であるとする申請者の見解は受入れ可能である。

有効性については、複数本使用による薬剤の重複塗布部分では単一使用時よりも薬剤が多く塗布され、再狭窄抑制効果がより高く発揮されることが想定されるが、ピボタル試験及び欧州の製造販売後レジストリ試験成績から、追加サイズの使用成績も含めた単一使用群の有効性については複数本使用群と同等の治療成績であるとする申請者の説明を踏ま

え、追加サイズの有効性は認められると判断した。なお、後述する使用成績評価において、本邦における追加サイズの有効性及び安全性を引き続き評価することが適切であると判断した。

以上を踏まえ、追加サイズを本品の承認に含めることは可能と判断した。

(4) 本品の使用目的又は効果について

承認申請時の「使用目的又は効果」には、対照血管径及び対象病変長に関する規定が含まれておらず、ピボタル試験、国内試験での対象患者及び臨床成績を踏まえ、本品の有効性及び安全性を担保するために、「対照血管径 4 mm 以上 6 mm 以下」及び「対象病変長 15 cm 以下」であることを明確に記載すべきである。総合機構は、申請者に「使用目的又は効果」の記載を以下のように修正するよう求め、申請者はこれを了承した。

【使用目的又は効果】

本品は大腿膝窩動脈自家血管内における対照血管径 4 mm 以上 6 mm 以下、長さ 15 cm 以下の新規又は再狭窄病変の治療（ステント内を除く）において、血管径の改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。

(5) 抗血小板剤二剤併用療法（DAPT）期間について

本品は埋植機器ではないが、本品使用による血栓症発生予防のために、国内試験及びピボタル試験ともに、割付けに関わらず、「抗血小板剤二剤併用療法（Dual Antiplatelet Therapy. 以下「DAPT」という。）を手技後最低 1 か月行う」と規定され、約半数の症例においては手技後 12 か月以降でも DAPT が実施されていた。血栓症及び出血性事象の発生率は表 21 に示すとおりであった。

表 21. 手技後 12 か月間の DAPT に関連した有害事象の発生率

有害事象	試験名	本品群	PTA 群
血栓症 ^{*1}	ピボタル試験	0.3% (1/316 例)	1.3% (2/160 例)
	国内試験	1.4% (1/71 例)	0.0% (0/38 例)
抗凝固薬による出血性事象 ^{*2}	ピボタル試験	0.6% (2/316 例)	0.6% (1/160 例)
	国内試験	0.0% (0/71 例)	0.0% (0/38 例)

*1：機器又は手技との「関連あり」又は「可能性あり」と判定された事象。

*2：手技との「関連あり」又は「可能性あり」と判定された事象。

総合機構は、両試験での試験成績を踏まえた本邦での DAPT の推奨期間について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

DAPT の推奨期間については、ピボタル試験及び国内試験での DAPT 使用の規定、並び

に欧米での使用実態を踏まえ、「手技後最低 1 か月」と規定し、その後は症例の状態に応じて継続の有無を医師の判断により決定することが適切であると考え。既に本品が市販されている欧米においても、同様の規定にて DAPT が行われており、特段の問題は報告されていない。また、本邦における DAPT 使用状況については、本邦で実施予定の使用成績評価においても情報収集を行った上で、得られた情報を踏まえて適宜医療現場に情報提供を行う計画である。なお、医師からのヒアリングを踏まえると、本品の治療後 1 か月以降においても高い割合で DAPT が継続されていたのは、両試験の対象患者の多くは併存疾患として冠動脈疾患や脳血管疾患を有しており、当該疾患の治療のためであったことが想定される。

総合機構は、本品は通常のパルーン拡張式血管形成術では行われず、手技後最低 1 か月継続する DAPT に伴う出血リスクが生じることを懸念する。これまで各試験において発生した「血栓症」及び「抗凝固薬による出血性事象」の原因分析の結果、発生した事象は患者の基礎疾患等によるものと考えられること、本品は埋植機器ではないこと等から、現時点では患者の状態を考慮した上で、医師の判断に基づき DAPT を行うことによる出血リスクは許容可能と判断した。ただし、添付文書等において、DAPT 推奨期間が「手技後最低 1 か月」であることを明確にした上で、本品を用いた臨床試験における DAPT 使用率、関連有害事象（血栓症、出血性事象等）の発生率等に関する情報提供を行う必要があると考える。また、後述する使用成績評価においても、DAPT 期間及び関連有害事象について情報収集を行い、必要に応じて適切なリスク低減措置を行っていくことが適切と判断した。

(6) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について

1) 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及び設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

一回の治療においては、「パクリタキセル量が計 7.6 mg を超えないこと」と規定しており、当該規定の範囲内の本数であれば、複数病変（同側又は両側）に使用可能である。当該量の設定根拠として、ブタを用いた安全域試験においては、臨床使用量の 4 倍のパクリタキセルを使用した条件（パクリタキセル量：最小 8.0 mg、最大 12 mg）により局所毒性を評価した結果、手技後 180 日までに血管の内皮化及び組織の治癒傾向が認められている。また、ピボタル試験及び国内試験においては、パルーン径 6.0 mm でパルーン長 100 mm を最大 2 本まで使用可能（最大パクリタキセル量 7.6 mg）と規定して試験を行った結果、パクリタキセル関連有害事象を特段認めていない。以上のことを踏まえ、一回の治療において、最大使用量 7.6 mg と設定することは妥当であると考え。なお、当該使用量については、製造販売後トレーニング及び添付文書にて、パルーンサイズ毎のパクリタキセル量に

関する一覧表を提示するとともに、臨床使用上当該規定を超えないように注意喚起を行うこととしている。

総合機構は、動物試験及び臨床試験成績を踏まえ、一回の治療における本品の使用可能最大本数の規定及びその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。

2) 本品使用後に狭窄をきたした病変への本品の使用（同一病変への本品の複数回使用）について

総合機構は、同一病変への本品の複数回使用における規定及びその設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

同一病変への本品の複数回使用については、動物試験成績等から安全性上の懸念は少ないことを踏まえ、使用禁止とはせず、患者の状態及びその他の治療選択肢を十分に考慮した上で、本品による再治療が適切と判断された場合には使用可能とする。

当該使用方法における安全性については、ブタを用いた薬物動態試験において、本品処置後 24 時間の大腿動脈組織中のパクリタキセル量はピーク時（処置後 1 時間）の 1/10 であったことから、本品で治療した翌日に同一病変に再度本品を使用しても、血管組織中のパクリタキセル量は最大で約 1.1 倍であり、別途実施した安全域試験により臨床使用量の 4 倍のパクリタキセル量まで安全性を確認していることを踏まえると、安全性上許容可能であると考ええる。また、欧州で実施されているグローバル SFA レジストリ試験において、症例数は 15 例と限られているが^j、本品を用いた 2 回目の治療後に本品に関連した有害事象の報告はないことから、本品の複数回使用における安全性上の懸念は少ないと考える。

総合機構は、動物試験成績から本品治療後 90 及び 180 日以降にはパクリタキセルの組織残存量は非常に少ないこと、並びにピボタル試験及び国内試験成績を踏まえると、本品治療後の再狭窄は概ね治療後 7～8 か月頃に発生することから（各試験における本品治療後の TLR 施行日：ピボタル試験 248±137 日 [N=40]、国内試験 214±108 日 [N=12]）、本品の複数回使用時には先の治療によるパクリタキセルが残存し、再治療時に塗布されたパクリタキセルとの累計により組織傷害を誘発する可能性は低いと考える。しかしながら、臨床試験において複数回使用におけるリスク・ベネフィットは評価されていないことから、添付文書において「本品使用後に再度狭窄をきたした病変に対する本品の有効性及び安全性は確立されていないため、複数回使用においては、そのリスクとベネフィットを十分に考慮の上で行うこと」及び「動物試験の結果から、本品使用後 6 か月以内ではパクリタキセルが組織内に残存している可能性があり、当該期間内での本品再使用はパクリタキセル

^j 本品の初回手技から 2 回目の治療までの経過日数：316±127 日（最小 106 日、最大 575 日）

関連有害事象が発生する可能性があるため十分に注意すること」と注意喚起すること、並びに製造販売後トレーニングにて注意喚起を行うことが適切と判断した。また、パクリタキセルの組織動態を評価した動物試験成績についても、添付文書等で情報提供を行う必要があると考える。加えて、後述する使用成績評価においても、少なくとも本品を同一病変に2回使用した場合における有効性及び安全性について調査を行っていくことが適切と判断した。

3) 製造販売後トレーニングを含めた本品の適正使用について

総合機構は、国内試験における逸脱症例の成績を踏まえ、本品の製造販売後の有効性及び安全性を担保するためには、残存狭窄や血管解離の判定を厳格に行う必要があると判断し、製造販売後トレーニングを含めた本品の適正使用を徹底するための方針について、①症例選択基準、実施医及び施設要件を含めた適正使用指針、及び②適正使用遵守状況とその成績を踏まえた段階的導入プランの策定の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本品の適正使用への取組みとして、国内試験の逸脱症例の成績や下肢領域の血管内治療における知見等を踏まえた本品の治療対象症例の選択基準、実施医及び施設要件を含めた適正使用指針の策定を関連学会に依頼する。その上で、本品の導入を予定している医療機関に対し、事前に本品の症例選択基準及び使用方法に関するプレゼンテーション（院内説明会等）によるトレーニングを実施し、実施医は当該トレーニングを必須とする。トレーニング、実施医及び施設要件の骨子は、以下のとおりである。

<トレーニングの骨子>

- ・ 製品概要
- ・ 臨床試験成績（国内試験の逸脱症例の提示も含む）
- ・ 使用方法
- ・ 症例選択基準を踏まえた適正使用について

（座学：約2～3時間）

<実施医要件の骨子>

- ・ 本品の症例選択及び使用方法に関するトレーニングを受講していること。
- ・ 症例選択（残存狭窄や血管解離の判定）や本品の送達を含む手技が適切に行える十分な知識・経験を有する医師であること。

<施設要件の骨子>

- ・ 本品の使用方法及び症例選択に関するトレーニングの受講を義務付ける。
- ・ 残存狭窄や血管解離の判定が適切に行える画像診断システムを有している施設であること。

本品の導入に際しては、関連学会の協力の下、国内試験の実施施設を中心とした約 20～30 施設にて 300 例の使用成績評価を実施し（フェーズ 1）、手技後 6 か月時点での成績が収集できた時点で、症例選択の適切性及び当該成績が国内試験の PP 解析の本品群と同等であることを確認した後に、施設拡大（約 40 施設／月）を順次行う（フェーズ 2）。また、国内試験の PP 解析による本品群の一次開存率が 76.3%（95%信頼区間の下限値 65.4%）であったことを踏まえ、フェーズ 2 に移行する判定基準は、使用成績評価における一次開存率の 95%信頼区間の下限値が 65.4%を上回ることと設定した。なお、フェーズ 2 に移行後も、フェーズ 1 で登録した症例については手技後 12 か月まで継続して評価を行う。

<症例選択の適切性及び成績の評価方法>

使用成績評価における一次開存は、臨床試験と同様に、DUS にて測定を行い、コアラボにより評価を行う。また、症例選択の適切性については、施設判定ではなく、複数名の医師から構成される評価委員会が評価する予定である。当該委員会においては、収集された画像、患者背景情報、その他適切な資料に基づき評価を行い、その評価結果を参加施設に報告し、適切な症例選択の推進に努める。

総合機構は、以下のように考える。

本品の治療コンセプトは、薬剤の新生内膜増殖抑制効果による対象病変の再狭窄抑制であることから、従来 PTA バルーンカテーテルにより治療が行われている病態（バルーンカテーテルにより十分な拡張が得られる病変等）と同じ範囲で使用されるものであり、従来ステント治療が行われている高度残存狭窄や重度の血管解離を有する症例については本品の有効性が見込めないことを踏まえ、対象患者及び病変の適切な選択が本品の適正使用において重要である。したがって、本品の適正使用のために、関連学会と連携した上で、症例選択基準、実施医及び施設要件を含めた適正使用指針を策定し、当該事項の遵守のために実施医へのトレーニング等の必要な対策を講ずるとする申請者の方針は受入れ可能と判断し、承認条件 1 を付すことが妥当と判断した。また、策定した症例選択基準により、本邦の実臨床下で適切な症例選択が可能であることを評価するために、後述する使用成績評価において限定施設での成績を確認し、その後使用できる施設の拡大を行うとする申請者の方針は妥当と判断し、承認条件 2 を付すことが妥当と判断した。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

へ項「<審査の概要>（6）本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について」に記載したとおり、総合機構は、本邦で初めて導入される大腿膝窩動脈治療用 DCB の適切な症例選択の実施可能性、並びに製造販売後の多様な病態に使用された際の有効性及び安全性を確認し、臨床現場への情報提供、注意喚起などを行う必要があると判断した。また、

臨床試験において使用されなかった 120 及び 150 mm 長サイズのパルーンも含めた有効性及び安全性の確認、複数回使用時の成績、DAPT の併用期間の確認等についても、使用成績評価にて情報を収集し、適切なリスク低減措置へ繋げる必要があると判断した。以上を踏まえた本品に対する使用成績評価の概要は表 22 に示すとおりである。なお、使用成績評価の期間は 4 年（販売準備期間 6 か月、症例登録期間 12 か月、追跡期間最大 24 か月、解析期間 6 か月）とされた。

表 22. 使用成績評価の骨子

目的	国内試験における PP 解析の本品群と同等の成績が得られるかを確認する。
対象症例	大腿膝窩動脈において、新規又は再狭窄病変のある患者。
症例数	300 例（連続登録）
予定調査期間	4 年間（原則として、手技後 12 か月を追跡期間とする。ただし、本品の複数回使用症例〔手技後 12 か月未満で本品を用いた TLR 実施症例〕については、さらに 12 か月間の追跡を実施する。） 調査期間の内訳：販売準備期間 6 か月、症例登録期間 12 か月、最大追跡期間 24 か月、解析期間 6 か月の計 4 年
重点調査項目	手技後 6、12 か月における一次開存（コアラゴによる中央判定）
調査項目	・対象下肢の再インターベンション、予定外の対象下肢の切断、対象下肢に関連する死亡 ・本品及び手技との因果関係が否定できない重篤な有害事象 ・本品の不具合、並びに本品及び手技との因果関係が否定できない有害事象 ・手技後 1、6、12 か月における臨床所見（ABI、Rutherford 分類を含む）に基づく TLR の回避 ・本品の使用に関連する DAPT の実施期間

総合機構は、症例数の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

使用成績評価の目的が国内試験における PP 解析の本品群との同等性を評価することが目的であることから、当該評価における一次開存率が国内試験における PP 解析の本品群と同じ成績（76.3%）であると仮定した場合、判定基準を達成するために必要な症例数は、検出力 95%で 250 症例と算出された。以上のことから、本使用成績調査における評価対象症例数を 300 症例と設定し、約 15%の脱落例を想定し、登録総症例数を 350 症例とした。

総合機構は、申請者の設定している症例数（300 例）は、本品の臨床成績を踏まえると、一定の確度をもって本邦における臨床成績を評価可能であり、その他評価項目、及び観察期間を含む申請者の設定する使用成績評価計画は受入れ可能であると判断し、承認条件 2 を付することが妥当と判断した。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

＜提出された資料の概要＞

平成 26 年 11 月 20 日付 薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

＜審査の概要＞

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「へ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜審査の概要＞に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

4. 総合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及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、大腿膝窩動脈の自家血管内における、新規又は再狭窄病変の治療（ステント内を除く）において、標的血管の再狭窄軽減を目的に使用されるバルーン拡張式血管形成術用カテーテルである。本品の審査における主な論点は、(1) 本邦における本品の有効性及び安全性について、(2) 製造販売後における本品の適正使用についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本邦における本品の有効性及び安全性について

本品を用いて米国及び欧州で実施されたピボタル試験成績の本邦への外挿性を確認する資料として、国内試験の臨床成績が提出された。ピボタル試験と国内試験における臨床成績に大きな影響を与える患者背景の差は認められないこと、及び主要安全性評価項目における試験成績は両試験間で同等であり、臨床上問題となる日本人特有の有害事象は認められていないことから、本品の本邦における安全性は担保されていると判断した。

国内試験の有効性に関する成績については、逸脱症例の登録等によりピボタル試験成績と傾向が異なったが、逸脱症例を除いた PP 解析の点推定値の比較では本品群の成績が PTA 群より高かった*。当該 PP 解析結果を踏まえると、本邦における本品の有効性は一定程度認められると考えるが、外挿性判断の基準が事前に設定されていないこと、及び逸脱症例の登録等を踏まえると、国内試験成績のみを以て、外挿可能性を判断するのは困難である。

そのため、本邦における本品の有効性について、本品に使用されているパクリタキセルに関する民族差の有無、及び DCB の治療効果に影響を及ぼす患者の背景因子について追加検討を行った。大腿膝窩動脈におけるパクリタキセル塗布型バルーンカテーテルの治療効果について、本品のピボタル試験を含む欧米にて実施された臨床試験成績を基にしたメタ解析により通常型 PTA バルーンカテーテルによる治療と比較して、TLR 発生リスクを有意に低下させることが報告されており、当該カテーテルの治療コンセプトは確立されつつある。また、本品の治療成績に影響を与えるパクリタキセルに関する民族差は、下肢領域及び冠動脈領域等の関連する医療機器を用いた臨床試験成績等を踏まえると、現在のところ認められていない。加えて、DCB の治療効果への影響因子として、重度石灰化病変、女性、糖尿病、肥満が報告されているが、ピボタル試験と国内試験における臨床成績に大きな影響を与える患者背景や病変形態の差は認められなかったことから、本邦においても本品の有効性は認められると判断した。

以上を踏まえ、ピボタル試験成績を以て、本邦における本品の有効性及び安全性は担保されると判断した。

(2) 製造販売後における本品の適正使用について

国内試験の逸脱症例（「高度残存狭窄を有する症例」及び「重度の血管解離を有する症例」）の成績を踏まえると、本品の有効性を担保するためには、適切な症例選択を行う必要があり、症例選択基準を含めた本品の適正使用の徹底が重要と考える。したがって、関連学会と連携し、症例選択基準、実施医及び施設要件を含めた適正使用指針を策定した上で、製造販売後トレーニング等による、本品の適正使用の周知徹底を行うことが重要であり、必要な措置を講ずる旨を承認条件 1 として付することが妥当と判断した。また、本品の使用成績評価において、本邦での使用実態の把握を行い、症例選択の適切性、及び本品の適正使用下での本品の使用成績を定期的に確認しながら、使用できる施設数を段階的に拡大していくとする申請者の製造販売後導入計画についても妥当と判断した（承認条件 2）。

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

本品は大腿膝窩動脈自家血管内における対照血管径 4 mm 以上 6 mm 以下、長さ 15 cm 以下の新規又は再狭窄病変の治療（ステント内を除く）において、血管径の改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。

承認条件

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する

医師によって用いられるよう、関連学会と連携して適正使用指針の策定を行うなど必要な措置を講ずること。

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、その結果を速やかに医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、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。また、本品は使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は4年とすることが妥当と判断した。

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。

以上

引用文献

- ¹ 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）（Guidelines for management of peripheral arterial occlusive diseases（JCS 2015））
- ² Norgren L. *et al. J Vasc Surg.* 2007; 45 Suppl S: S5-67.
- ³ Jordan MA. *et al. Cancer Res.* 1996; 56: 816-825.
- ⁴ Torres K. *et al. Cancer Res.* 1998; 58: 3620-3626.
- ⁵ Axel DI. *et al. Circulation.* 1997; 96: 636-645.
- ⁶ Legault J. *et al. J Pharm Pharmacol.* 2007; 59: 1643-1647.
- ⁷ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, 2006.
- ⁸ Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント 審査報告書（承認番号 22400BZX00013000）
- ⁹ Li Y. *et al. Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 88: 89-98.
- ¹⁰ Giacoppo D. *et al. JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 1731-1742.
- ¹¹ Zeller T. *et al. Curr Cardiol Rep.* 2015; 17: 69.
- ¹² Elens M. *et al. J Cardiovasc Surg (Torino).* 2014; 55: 477-481.
- ¹³ *Endovascular Today.* 2014 Supplement; Spring: 1-14.
- ¹⁴ Diamantopoulos A. *et al. Semin Intervent Radiol.* 2014; 31: 345-352.
- ¹⁵ Scheller B. *Herz.* 2011; 36: 232-239.
- ¹⁶ Suzuki K. *et al. Circ J.* 2011; 75: 939-944.
- ¹⁷ Scheinert D. *et al. J Endovasc Ther.* 2016; 23: 409-416.
- ¹⁸ Yokoi H. *et al. JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 271-277.
- ¹⁹ TAXUS エクスプレス 2 ステント 審査報告書（承認番号 21900BZX00340000）
- ²⁰ SeQuent Please ドラッグ イルレーティング バルーンカテーテル 審査報告書（承認番号 22500BZX00322000）
- ²¹ Xu B. *et al. JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 204-211.
- ²² Rittger H. *et al. JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: 1695-1700.
- ²³ Nakajima Y. *et al. Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80: 179-191.
- ²⁴ Saito Y. *et al. Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17: 461-471.
- ²⁵ Shimada T. *et al. J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 270: 414-423.
- ²⁶ Mück W. *et al. Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45: 583-590.
- ²⁷ Fanelli F. *et al. Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014; 37: 898-907.
- ²⁸ Grotti S. *et al. J Endovasc Ther.* 2016; 23: 52-57.
- ²⁹ Schmidt A. *et al. JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 715-724.

記

変更箇所：太字

平成 29 年 1 月 31 日付け審査報告書		
訂正前		訂正後
3 ページ	本品群の一次開存率は PTA 群より <u>高い傾向であった。</u>	本品群の一次開存率は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群より <u>高かった。</u>
15 ページ	当該症例における本品群の一次開存率は PTA 群より <u>高い傾向にあったことを踏まえると、</u>	当該症例における本品群の一次開存率は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群より <u>高かったことを踏まえると、</u>
40-41 ページ	<u>ピボタル試験と同様の傾向を示した</u> PP 解析が明らかに恣意的であるとまではいえないと判断した。	PP 解析が明らかに恣意的であるとまではいえないと判断した。
42 ページ	本品群の手技後 12 か月の一次開存率は PTA 群より <u>高い傾向にあることから</u>	本品群の手技後 12 か月の一次開存率は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群より <u>高かったことから</u>
42 ページ	国内試験における PP 解析の本品群の有効性は PTA 群よりも <u>高い傾向にあることも踏まえ、</u>	国内試験における PP 解析の本品群の有効性は <u>点推定値の比較では</u> PTA 群よりも <u>高かったことも踏まえ、</u>
50 ページ	逸脱症例を除いた PP 解析では本品群の成績が PTA 群より <u>高い傾向であった。</u>	逸脱症例を除いた PP 解析の <u>点推定値の比較では</u> 本品群の成績が PTA 群より <u>高かった。</u>

審査報告書（2）

平成 29 年 7 月 5 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、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一般的名称] : バルーン拡張式血管形成術用カテーテル
- [販 売 名] : Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル（大腿膝窩動脈用）
- [申 請 者] : 株式会社メディコン
- [申請年月日] : 平成 28 年 3 月 30 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 29 年 7 月 5 日

[類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] : バルーン拡張式血管形成術用カテーテル
[販 売 名] : Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル（大腿膝窩動脈用）
[申 請 者] : 株式会社メディコン
[申請年月日] : 平成 28 年 3 月 30 日

審査結果

「Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル（大腿膝窩動脈用）」（以下「本品」という。）の承認の可否について、平成 29 年 1 月 31 日付審査報告書に示す医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の判断を踏まえ、平成 29 年 2 月 10 日開催の医療機器・体外診断薬部会（以下「部会」という。）の審議に諮った結果、本品の国内試験成績の解釈等について指摘を受けた。この指摘を踏まえ、本品を用いた治療に関連した三学会の代表者による専門協議を実施した。

専門協議の結果、逸脱症例（重度の血管解離を有する症例、高度残存狭窄症例等）を除いた Per Protocol 解析の点推定値の比較では本品群の成績が対照群より高かったこと、本邦に多いとされる石灰化病変を有する症例においても本品群の成績が点推定値の比較では対照群より高かったこと、及び本品に使用されているパクリタキセルに関する民族的要因は現在のところ認められていないことを踏まえ、日本人集団における本品の有効性は認められると判断した*。また、本邦特有の有害事象の発生も認めなかったことを踏まえ、日本人集団における安全性についても特段の問題はないと判断した。

ただし、国内試験における逸脱症例の事例を踏まえると、本品の製造販売後の有効性及び安全性を担保するためには、適切な症例選択を行うことが肝要であるため、関連学会が策定した適正使用指針により症例選択の厳格化を図るとともに、製造販売後トレーニング等による、本品の適正使用の周知徹底を行う必要があると判断した。また、本品の使用成績評価において、当該指針に基づいた症例選択の適切性、及び適正使用下での本品の使用成績を定期的に確認しながら、段階的に使用できる施設数を拡大することが妥当と判断した。

以上、総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、部会で審議されることが妥当と判断

した。

使用目的

本品は大腿膝窩動脈自家血管内における対照血管径 4 mm 以上 6 mm 以下、長さ 15 cm 以下の新規又は再狭窄病変の治療（ステント内を除く）において、血管径の改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。

承認条件

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会により策定された適正使用指針を遵守して用いるよう、適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。
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、その結果を速やかに医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

平成 29 年 7 月 5 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] : バルーン拡張式血管形成術用カテーテル
[販 売 名] : Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル (大腿膝窩動脈用)
[申 請 者] : 株式会社メディコン
[申 請 年 月 日] : 平成 28 年 3 月 30 日
[申請時の使用目的] : 本品は、大腿膝窩動脈自家血管内における、新規又は再狭窄病変 (ステント内を除く) の治療において、血管径の改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。

2. 審査内容

本品の承認の可否について、審査報告書 (平成 29 年 1 月 31 日付審査報告書 Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル (大腿膝窩動脈用)。以下「審査報告書 (1)」という。) に示す医薬品医療機器総合機構 (以下「総合機構」という。) の判断を踏まえ、平成 29 年 2 月 10 日開催の医療機器・体外診断薬部会 (以下「部会」という。) の審議に諮った結果、国内試験の有効性に関する成績が海外ピボタル試験成績と傾向が異なったことを踏まえ、国内試験成績の解釈について関係学会の意見を聴取し、本邦における有効性をより明確にする必要があるとの指摘を受けた。また、症例選択基準に合致しない症例の組入れが主な原因と考えられたため、本邦における臨床試験の質についても議論があり、本品の適正使用の担保を明確にする必要があるとの意見が出され、最終的に継続審議との結論に至った。

継続審議にあたり、部会での意見等を踏まえ、厚生労働省からの専門協議実施の依頼 (平成 29 年 2 月 21 日付薬生機審発 0221 第 4 号通知) に基づき、日本心血管インターベンション治療学会、日本血管外科学会、日本インターベンショナルラジオロジー学会 (以下「関連三学会」という。) の代表者による専門協議 (以下「部会後の専門協議」という。) を実施した。

部会後の専門協議及びその後の総合機構の審査の概略は以下のとおりである。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。なお、参加した専門委員の一名については、本品についての専門委員からの申し出等に基づき、「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 4 項 (1) 及び (3) に該当するが、「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 6 項の規定により、指名した。

(1) 国内における本品を含む薬剤塗布型バルーンカテーテルの医療上のニーズについて

総合機構は、本邦での既存治療のバルーン拡張式血管形成術（以下「バルーン治療」という。）では再狭窄率が高いこと、及びステント治療では一定の治療成績は得られているが、ステント血栓症、ステント内再狭窄、ステント破断等の問題があることから、血管内に異物を残さず、次の治療選択肢を制限することなく、再狭窄の発生抑制が期待される薬剤塗布型バルーンカテーテル（Drug Coated Balloon。以下「DCB」という。）への医療上のニーズは高いと判断した。

以上の総合機構の判断は、専門委員により支持されるとともに、以下の意見が述べられた。

- 既存治療（バルーン治療及びステント治療）では再治療を繰り返すだけでなく、下肢切断、長期入院、介護負担や医療費の増加、ひいては死亡率の増加といった問題が山積である。欧米各国で使用されている DCB は再治療の頻度を減少させる可能性があり、既存のバルーン治療とステント治療に加え、新たな選択肢となることから、本邦においても、DCB のニーズは高い。
- 大腿膝窩動脈領域におけるステント破損等は実臨床における大きな問題であり、異物を体内に残さず、薬剤塗布により再狭窄の発生抑制が期待される DCB の臨床上のメリットは高い。また、DCB の有用性は、本品の海外ピボタル試験を含む海外臨床試験成績等のメタ解析から示されていると考える¹。

(2) 国内試験成績の解釈について

1) 国内試験の位置づけについて

本品の臨床評価において、海外ピボタル試験成績に加えて、国内試験を実施した背景は、内的要因として、日本人集団は欧米と比べて糖尿病罹患率が高いこと等に起因した石灰化病変を有する症例が多く、病変の重篤度が高いことが想定されたためである。

2) 本品の国内試験の解釈について

総合機構は、本品の国内試験において、本来ステント治療が適切とされるため、試験のプロトコル上、症例登録から除外すると規定されていた、前拡張後に「重度の血管解離を有する症例」や「高度残存狭窄症例」が登録されていたことは問題であり^a、製造販売後における適切な症例選択の実施については、後述する関連三学会が策定した適正使用指針を遵守した上で担保していくことが重要と考える。

^a 国内試験及び海外ピボタル試験では、対象病変を通常型 PTA バルーンカテーテルを用いて前拡張し、「残存狭窄率が 70%以下であり、血流を制限する血管解離が存在しない」又は「病変が膝関節に近接しているためステント留置が不適切である」場合に、本品群又は対照群に割り付けられる試験デザインであった。

一方、下肢領域の治療においては、バルーン治療には一定の限界があり、バルーン治療が可能である病変において、本品がより効果を示すことを確認すべきと考える。したがって、審査報告書（1）へ、＜審査の概要＞「（2）国内試験成績を踏まえたピボタル試験成績の本邦への外挿性について」に示すステント治療の対象となる症例を除いた Per Protocol 解析（以下「PP 解析」という。）により本品の有効性を評価することは受入れ可能と判断した。国内試験の逸脱症例を除いた PP 解析の点推定値の比較では、本品群の一次開存率^bは対照群である通常型バルーンカテーテル治療群（以下「PTA 群」という。）より高く、PP 解析結果を踏まえると、本邦における本品の有効性は一定程度認められると考える*。なお、国内試験の PP 解析結果は海外ピボタル試験成績と異なる傾向であったが、その要因は、病変長の長い症例や完全閉塞症例の偏りによるものと推察された。当該偏りは、割付等の試験デザイン上の問題に起因して偶発的に生じたものであり、試験自体に恣意的な割付、不適切な介入等によるものはないと判断した。

総合機構は、上述のとおり、①国内試験では逸脱症例が一定数登録されてしまった試験成績であること、及び②病変背景等に偏りが生じてしまっていることに加え、③国内試験では申請者の独自判断により、外挿性判断基準を事前に設定していなかったこと等を踏まえると、国内試験成績のみをもって外挿性の判断（特に、日本人集団における本品の有効性に関する判断）を行うことは困難であるとの結論に達したため、以下に示す追加考察を加え、日本人集団の有効性について更なる検討を行った。

3) 本品の有効性に関する追加考察について

総合機構は、審査報告書（1）へ、＜審査の概要＞「（2）国内試験成績を踏まえたピボタル試験成績の本邦への外挿性について」に示す以下の追加考察を踏まえ、本品の有効性は日本人集団においても海外ピボタル試験と同様に認められると判断した。

- ① 国内試験において中等度の石灰化病変を有する症例に対しても本品の薬剤の上乗せ効果が一定程度認められていること。

国内試験においては、本品の治療対象から透析症例及び重度石灰化病変を有する症例は除外されていたが、中等度の石灰化病変を有する症例の割合等、患者背景や病変形態に海外ピボタル試験と大きな差は認められなかった^c。また、国内試験における石灰化病変を有する症例の部分集団解析では、本品群の手技後 12 か月の一次開存率は点推定値の比較では PTA 群より高かったことから中等度の石灰化病変においても本品の有効性は担保されている

^b 一次開存は、「標的病変の再狭窄がみられず、標的病変再血行再建術（Target Lesion Revascularization。以下「TLR」という。）を行わないこと」と定義された。また、再狭窄は、「Duplex 超音波画像診断法に基づき、収縮期最大流速比 ≥ 2.5 をベースとして画像情報も合わせてコアラボが盲検下で総合的に判断した」と定義された。

^c 海外ピボタル試験及び国内試験では「標的病変の片側又は両側に 5 cm 以下又は病変長の 50%以下の石灰化が見られる」と定義された。また、症例の判定は、盲検化された第三者のコアラボにより行われた。

るものと判断した（表 1）*。

表 1. 中等度の石灰化病変を有する症例における手技後 12 か月の一次開存率

	本品群	PTA 群
国内試験-PP 解析	63.0%（17/27 例）	47.4%（9/19 例）

- ② 大腿膝窩動脈におけるパクリタキセル塗布型バルーンカテーテルの治療効果について、本品を用いた海外ピボタル試験を含む欧米にて実施された臨床試験成績を基にしたメタ解析により、PTA 群と比較して TLR 発生リスクを有意に低下させることが報告されており、DCB の治療コンセプトは確立されつつあること¹。
- ③ パクリタキセルに関する内的要因（民族的要因）は、国内試験成績、及び関連する医療機器を用いた臨床試験成績等を踏まえると、現在のところ認められていないと考えられること²⁻⁷。

以上の総合機構の判断は、専門委員により支持されるとともに、以下の意見が述べられた。

- 国内試験において、石灰化病変を有する症例における本品の有効性が一定程度認められていること、及び本邦における安全性が確認されたことから、国内試験で評価すべき事項は少なくとも今回の国内試験成績から評価可能であると考ええる。
- 国内試験成績が海外ピボタル試験と異なる傾向であった主因は、症例選択基準が適切でなかった上に、当該基準も遵守されていなかったことにより、本来除外されるべき前拡張後に重度の血管解離を有する症例及び高度残存狭窄症例が多く含まれていたことであったと考える。
- DCB や薬剤溶出型ステントの臨床試験成績等に関する国内外のエビデンスを踏まえると、パクリタキセルに関する民族的要因は認められていないことから、海外ピボタル試験成績と同様に、本邦においても本品の有効性は期待され则认为る。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、今回の国内試験成績により評価すべき事項は少なくとも評価可能であったこと、逸脱症例を除いた PP 解析において石灰化症例も含む本品群の有効性は点推定値の比較では PTA 群よりも高かったこと、及びパクリタキセルに関する民族的要因は現在のところ認められていないことから、本品を使用する医師が後述する適正使用指針を遵守し、適切な症例選択を行うことで、日本人集団における本品の有効性は期待されると判断した*。

(3) 関連三学会が策定した適正使用指針の内容について

当該指針について、専門委員から以下の意見が述べられた。

- 国内試験は循環器内科の医師を中心に実施されたが、実臨床では血管外科及び放射線科の医師も使用することから、当該指針は関連三学会の合同で策定された。その中で、適正使用の観点から、本品の対象となる前拡張後の残存狭窄率の厳格化を行い（70%から50%へ変更）、重度の血管解離や重度の石灰化病変を有する症例は本品の治療対象から除外した。また、対象病変を適切に判断できる医師が本品を使用するよう医師要件も設けた。
- 今後当該指針の遵守への方策として、関連学会と連携した上で、学会から学会員へ当該指針の内容を周知するとともに、適正使用について指導を徹底する。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、関連三学会が策定した適正使用指針により症例選択の厳格化を図るとともに、製造販売後トレーニング等による、本品の適正使用の周知徹底を行うことが重要であり、必要な措置を講ずる旨を承認条件 1 として付することが妥当と判断した。また、本品の使用成績評価において、本邦での使用実態の把握を行い、当該指針に基づいた症例選択の適切性、及び適正使用下での本品の使用成績を定期的に確認しながら、使用できる施設数を段階的に拡大していくとする申請者の製造販売後導入計画についても受入れ可能であり、必要な措置を講ずる旨を承認条件 2 として付することが妥当と判断した。

(4) 本品の国内試験成績を踏まえた、今後国内で実施される臨床試験の質を担保するための学会の取組み方について

総合機構は、部会での議論、及びそれを踏まえた厚生労働省からの依頼内容に鑑みると、関連学会からも、今後国内で実施される臨床試験の質向上のために、本国内試験で発生した事象を踏まえた治験調整医師をはじめ治験参加医師等への教育や啓発活動を実施する必要があると考える。したがって、本品の国内試験成績を踏まえ、今後の国内で実施される臨床試験の際に配慮すべき点として、以下の点があると考ええる。

【適切なプロトコルの企画・立案において配慮すべき事項】

- ① 症例選択の基準、及び割付方法の設定
- ② 試験成功の判断基準の設定
- ③ 症例選択にかかるバイアス排除の方策（血管の狭窄度や血管解離の有無に関する第三者評価等）

【臨床試験開始前から実施中に配慮すべき事項】

- ④ プロトコルの理解・遵守（症例選択、症例登録手順、プロトコル逸脱症例の取扱い等）
- ⑤ 治験調整医師、治験責任医師の業務への理解（症例選択等の目盛り合わせや情報共有、試験の進捗状況の把握〔症例登録状況、プロトコル逸脱の発生状況等〕）

今後国内で実施される臨床試験の質を担保するための学会の取り組み方について、専門委員から以下の意見が述べられた。

- 臨床試験の目的や使用する医療機器の特性を十分に理解した医師が臨床試験に参加することが重要である。
- 封筒法による割付には限界があるため、さらに症例選択の客観性を担保するために、適格症例の選択基準の明確化や適切な割付を行うとともに、必要に応じて、第三者による判定を間に挟むことも有用である。
- 学会として、上述の内容を推進していくと共に、今後の臨床試験の質の向上のために学会の教育セッションや専門医試験に臨床試験実施に関する事項を盛り込む等の取り組みを既に開始している、又は今後取り組む。

総合機構は、専門委員の意見を踏まえ、厚生労働省と協力の上、本品の事例に基づき、今後適切に国内における臨床試験が実施されるよう、治験依頼者に対して、上述の内容等を含んだ臨床試験の運用について、ガイドラインを作成して周知することが適切と判断した。

3. 総合評価

本品は、大腿膝窩動脈の自家血管内における、新規又は再狭窄病変の治療（ステント内を除く）において、標的血管の再狭窄軽減を目的に使用されるバルーン拡張式血管形成術用カテーテルである。平成 29 年 2 月 10 日に開催された部会において、本品の国内試験の解釈等について指摘を受け、本品を用いた治療に関連した三学会の代表者による専門協議を実施した。専門協議の議論を踏まえ、審査報告書（1）に加えた総合機構の判断は以下のとおりである。

（1）本邦における本品の有効性について

国内試験の有効性に関する成績については、逸脱症例（本来ステント治療が実施されるべき症例）の登録等により海外ピボタル試験成績と傾向が異なったが、逸脱症例を除き、本品の治療対象症例による PP 解析の点推定値の比較では本品群の成績が PTA 群より高かった*。当該 PP 解析結果に加え、本邦に多いと考えられる石灰化病変を有する症例においても本品の有効性が点推定値の比較では PTA 群より高かったこと、及び本品に使用されているパクリタキセルに関する民族的要因は現在のところ認められていないことを踏まえ、本邦においても本品の有効性は認められると判断した*。

（2）製造販売後における本品の適正使用について

国内試験の逸脱症例の成績を踏まえると、本品の有効性を担保するためには、適切な症例選択を行う必要があり、症例選択基準を含めた本品の適正使用の徹底が重要であると考えらる。したがって、関連三学会が策定した適正使用指針により症例選択の厳格化を図るととも

に、製造販売後トレーニング等による、本品の適正使用の周知徹底を行うことが重要であり、必要な措置を講ずる旨を承認条件 1 として付すことが妥当と判断した。また、本品の使用成績評価において、当該指針に基づいた症例選択の適切性、及び適正使用下での本品の使用成績を定期的に確認しながら、使用できる施設数を段階的に拡大していくことが適切であり、必要な措置を講ずる旨を承認条件 2 として付すことが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下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

本品は大腿膝窩動脈自家血管内における対照血管径 4 mm 以上 6 mm 以下、長さ 15 cm 以下の新規又は再狭窄病変の治療（ステント内を除く）において、血管径の改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。

承認条件

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会により策定された適正使用指針を遵守して用いるよう、適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。
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、その結果を速やかに医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、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。また、本品は使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は 4 年とすることが妥当と判断した。

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。

以上

引用文献

- ¹ Giacoppo D. *et al.* *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 1731-1742.
- ² Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント 審査報告書（承認番号 22400BZX00013000）
- ³ Yokoi H. *et al.* *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9: 271-277.
- ⁴ TAXUS エクスプレス 2 ステント 審査報告書（承認番号 21900BZX00340000）
- ⁵ SeQuent Please ドラッグ イルージョン バルーンカテーテル 審査報告書（承認番号 22500BZX00322000）
- ⁶ Xu B. *et al.* *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 204-211.
- ⁷ Rittger H. *et al.* *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: 1695-1700.

記

変更箇所：太字

平成 29 年 7 月 5 日付け審査報告書 (2)		
	訂正前	訂正後
2 ページ	逸脱症例（重度の血管解離を有する症例、高度残存狭窄症例等）を除いた Per Protocol 解析では本品群の成績が対照群より <u>高い傾向であったこと</u> 、本邦に多いとされる石灰化病変を有する症例においても本品の <u>有効性</u> が対照群より <u>高い傾向であったこと</u> 、	逸脱症例（重度の血管解離を有する症例、高度残存狭窄症例等）を除いた Per Protocol 解析の <u>点推定値の比較</u> では本品群の成績が対照群より <u>高かったこと</u> 、本邦に多いとされる石灰化病変を有する症例においても本品群の成績が <u>点推定値の比較</u> では対照群より <u>高かったこと</u> 、
6 ページ	国内試験の逸脱症例を除いた PP 解析では、本品群の一次開存率は対照群である通常型バルーンカテーテル治療群（以下「PTA 群」という。）より <u>高い傾向であり</u> 、	国内試験の逸脱症例を除いた PP 解析の <u>点推定値の比較</u> では、本品群の一次開存率は対照群である通常型バルーンカテーテル治療群（以下「PTA 群」という。）より <u>高く</u> 、
6 ページ	本品群の手技後 12 か月の一次開存率は PTA 群より <u>高い傾向にあること</u> から中等度の石灰化病変においても本品の有効性は担保されているものと判断した（表 1）。	本品群の手技後 12 か月の一次開存率は <u>点推定値の比較</u> では PTA 群より <u>高かったこと</u> から中等度の石灰化病変においても本品の有効性は担保されているものと判断した（表 1）。
7 ページ	逸脱症例を除いた PP 解析において石灰化症例も含む本品群の有効性は PTA 群よりも <u>高い傾向が認められたこと</u> 、	逸脱症例を除いた PP 解析において石灰化症例も含む本品群の有効性は <u>点推定値の比較</u> では PTA 群よりも <u>高かったこと</u> 、
9 ページ	本品の治療対象症例による PP 解析では本品群の成績が PTA 群より <u>高い傾向であった</u> 。	本品の治療対象症例による PP 解析の <u>点推定値の比較</u> では本品群の成績が PTA 群より <u>高かった</u> 。
9 ページ	本邦に多いと考えられる石灰化病変を有する症例においても本品の有効性が PTA 群より <u>高い傾向であったこと</u> 、	本邦に多いと考えられる石灰化病変を有する症例においても本品の有効性が <u>点推定値の比較</u> では PTA 群より <u>高かったこと</u> 、