



機械器具 07 内臓機能代用器

高度管理医療機器

血管用ステント

36035003

Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント

再使用禁止

【警告】

1. 血管インターベンション手技および診断、抗血小板療法に十分な経験を持ち、本品に関する所要の講習を受けた医師が使用すること。

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. ナイチノールに対する過敏症が明らかな患者では、本品の留置によりアレルギー反応が生じるおそれがあるので使用しないこと。[含有金属が溶出することにより金属アレルギーを惹起するおそれがある。]
3. 適用対象(患者)
- 1) 狭窄を拡張できないためにイントロドューサーシースが挿入できない患者。
 - 2) 動脈血管へのステント術を必要とするが、ステントの留置により動脈からの漏出が増悪する可能性のある患者。
 - 3) 出血性素因、又はその他の障害(消化性潰瘍や、脳血管発作を起こしてから間もないなど、抗血小板療法や抗凝固療法が制限されるもの)を有する患者。

【形状・構造及び原理等】

1. 形状・構造

本品は、自己拡張型ステント、デリバリーシステム、シリンジから構成される。

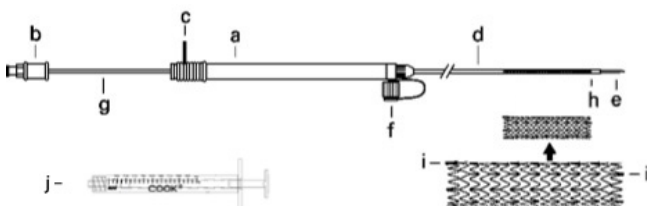


図 1

- a) ハンドル
b) ハブ
c) セーフティロック
d) アウターシース
e) インナーカテーテルチップ
f) サイドアームフラッシングポート
g) 金属カニューラ
h) アウターシースの X 線不透過性マーカー
i) ステントの X 線不透過性ゴールドマーカー
j) シリンジ

※本品には、80 cm と 125 cm 長のデリバリーシステムがある。

ステント 外径 (mm)	ステント長 (mm)							
	20	30	40	60	80	100	120	140
6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

2. 原理

ステント本体は、ナイチノール製の自己拡張型ステントである。このステントはストラットを有するチューブであり、展開の際に、血管内で柔軟性を保ちながらも血管壁をサポートするように設計されている。展開が完了すると、ステントは血管の内腔で外側に向かってラディアルフォースを伝え、留置部位の開存を確立する。

ステントはデリバリーカテーテルにあらかじめ装填されている。ステントを手作業で装填することは不可能である。ステントの展開は、金属カニューラを確実に把持しながらハンドルを引き戻すことで制御される。

【使用目的又は効果】

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

【使用方法等】

1. 使用方法

＜ステントの配置位置＞

総大腿動脈にかかることを回避するために、浅大腿動脈の基点の少なくとも 1 cm 下にステントの近位端を配置し、膝下膝窩動脈にかかることを回避するために、大腿骨上顆の平面よりも上にステントの遠位端を配置する。

＜併用医療機器(推奨)＞

本品と併用するシースもしくはガイドリングシースは、6Fr(内径 2mm 以上)が推奨される。

＜複数のステントの留置＞

病変部全長をカバーするために複数のステント留置が必要となる場合、各々のステント端を重ねるように留置すること(臨床試験においては、約 5 mm の重複長が推奨された)。留置する複数のステントが接触する場合、異種金属接触による腐食を避けるため、ステントは同様の原材料であるべきである。

＜ステントのサイズ選択＞

- 1) スクリーニング検査終了後、標的病変の長さを測定し、必要となるステント長を特定する。ステント留置は必ず X 線透視下で行うこと。標的病変領域全体をカバーするため、ステントの近位および遠位部の長さに余裕を持たせること。

注記: 本品は、留置時に短くならないように設計されている。ベンチテストでは、留置前に比べ留置後のステントの長さが平均 0.4%増加することが示されている。

- 2) 対照血管径(病変の近位側および遠位側)を測定し、そのうち最大の対照血管径を適切なステントサイズの選択の基準として使用する。ステントサイズは、拘束されていないステントの直径が対照血管径よりも少なくとも 1 mm 大きく、対照血管径よりも 2 mm 以上大きくならないようにして、選択するものとする。

ステントサイズ選択表

対照血管径	拘束されていない状態の ステントの直径
4.0~5.0 mm	6.0 mm
5.0~6.0 mm	7.0 mm
6.0~7.0 mm	8.0 mm

<機器の準備>

- ① 適切なシースもしくはガイドリングシース(以下、シースとする)を用いて、標的病変への経路を確保する。
- ② 十分なサポートが得られるエクストラスティッフあるいはウルトラスティッフの 0.89mm (0.035 インチ) ガイドワイヤーをアクセスカテーテル内へ通し、標的病変の遠位部を超えて挿入する。
- ③ スtent留置時の前拡張は、医師の判断により適宜行う。
- ④ デリバリーシステムを体内へ留置する直前に、構成品である 1 mL シリンジを用いて、ハブを通してガイドワイヤーの内腔を生理食塩水でフラッシュする。(図 2)

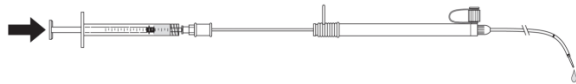


図 2

- ⑤ 1 mL シリンジを用いて、サイドアームのフラッシングポートからデリバリーシステムを生理食塩水でフラッシュする。先端チップから生理食塩水が数滴流れ出るまで、デリバリーシステム内をフラッシュする。(図 3)

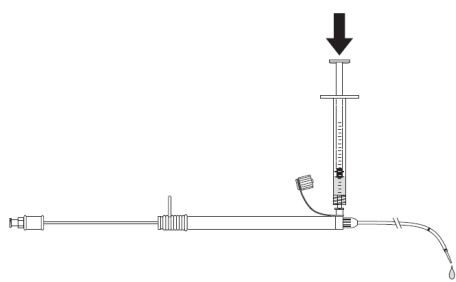


図 3

- ⑥ X 線透視下において、Stent が標的病変を通過するまで、デリバリーシステムを進める。Stent の X 線不透過性ゴールドマーカーが標的病変に位置するまで、X 線透視下においてデリバリーシステムを引き戻す。(図 4)

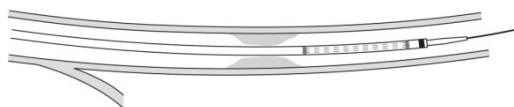


図 4

<Stent の位置調整>

- ① 配置前に、以下のことを確認する。
 - 1) デリバリーシステムのカテーテル部分をできるだけ真っ直ぐに整える。(図5)
 - 2) デリバリーシステムのたるみを完全に取り除く。
 - 3) ハンドルを安定した位置で保持する。

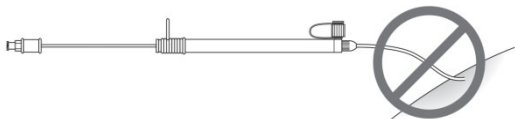


図 5

- ② Stent の位置調整は X 線透視下で行うこと。
- ③ 金属カニューラ (g) のハブ (b) をしっかりと保持しながら、赤色のセーフティロック (c) を外す。(図 6)

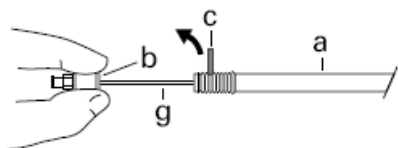


図 6

- ④ ハブ (b) をしっかりと保持する。遠位側にあるアウターシースマーカーが遠位側 Stent ゴールドマーカーに重なるまで、ハンドル (a) をゆっくりハブ (b) の方に引く。(図 7、図 8)

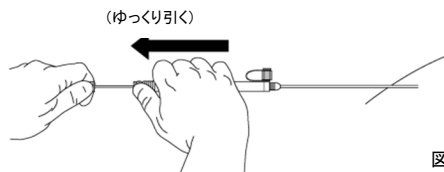


図 7

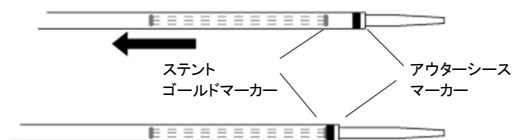


図 8

- ⑤ Stent の両端にあるゴールドマーカー (i) が所望の位置にあることを確認する。(図 9) この時点で Stent を展開することが可能となる。

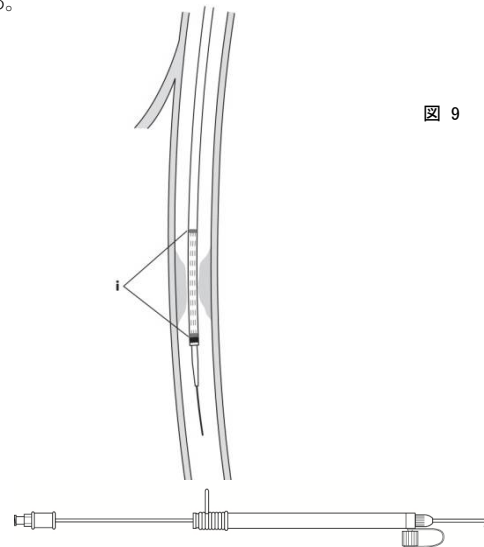


図 9

<Stent の留置>

- ① 展開する前に、以下のことを確認する。
 - 1) デリバリーシステムのカテーテル部分をできるだけ真っ直ぐにする。
 - 2) デリバリーシステムのたるみを完全に取り除く。(図10)
 - 3) ハンドルを安定した位置で保持する。



図 10

- ② ハブ (b) をしっかりと保持する。ハンドル (a) をハブ (b) の方に引くと、Stent が展開される。(図 11)

注記: 展開中に Stent が縦方向に伸縮しないよう、ハブ (b) をしっかりと保持し、またアウターシースのたるみを完全に取り除くこと。これにより、Stent が正しい長さで展開される。またその際に、Stent が所望の位置から僅かでもずれていないか再確認し、必要に応じて位置調整を行うこと。デリバリーシステムのアウターシースの遠位端が Stent の近位部を超えて引戻されたときに引かれることによって Stent 全長にわたる完全な展開が行われる。

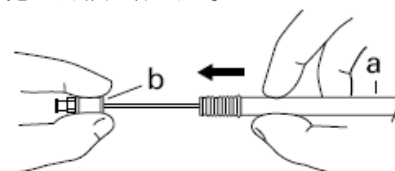


図 11

- ③ ステンツの展開を行しながら、ハンドル(a)をハブ(b)の方にゆつくりと、滑らかな一定のスピードでスライドさせ続ける。(図 12)遠位側ステンツの約 1-2cm が血管壁へ圧着したら、近位側のステンツマーカーに注目し、目標留置位置からずれてないことを確認する。(ステンツの縦方向の伸縮がないことを示唆している)

注記:一旦ステンツの展開操作を開始したら、ステンツを完全に展開すること。展開操作を開始するとデリバリーシステムのアウターシースをステンツに沿って再度前進させることはできないため、ステンツの位置変更はできない。留置に失敗した病変については、【使用方法等】の「複数のステンツの留置」の項を参照すること。

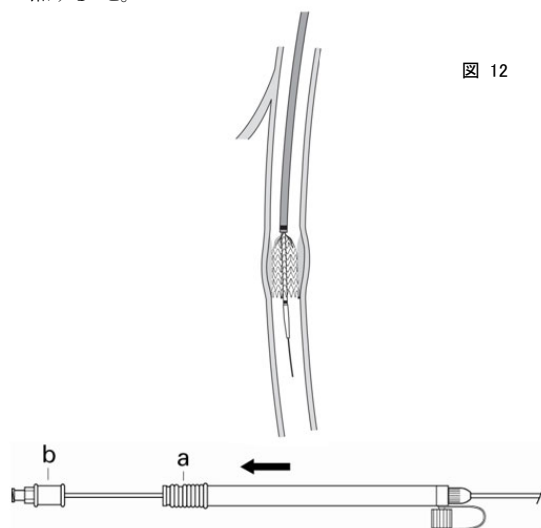


図 12

- ④ ハンドル(a)がハブ(b)に達したとき、ステンツは完全に展開する。(図 13)

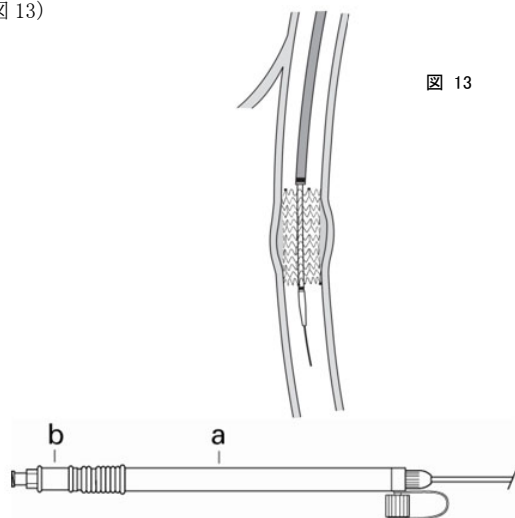


図 13

<ステンツの留置後>

- ① デリバリーシステムを抜去する。

注記:留置したステンツからインナーカテーテルを抜去する際に抵抗があった場合は、アウターシースをインナーカテーテルに沿わせて、ステンツ展開前の位置まで再度進め、その状態でシステム全体を抜去する。

- ② 動脈の血管造影を行い、ステンツが完全に留置されたことを確認する。病変のいかなる部分でも、ステンツ内に拡張が不完全な所がある場合は、医師の判断において留置後のバルーン拡張(標準的 PTA)をすることができる。
- ③ ガイドワイヤーおよびシースを抜去する。
- ④ 必要に応じて切開部を閉創する。

2. 使用方法等に関連する使用上の注意

- 1) 本品の操作は X 線透視下で行うこと。[血管壁を損傷するおそれがある]
- 2) アクセス部位の狭窄を拡張できないためにアクセス用のシースが挿入できない患者に対する使用は禁じられている。[アクセス部位

の血管壁を損傷するおそれがある]

- 3) 使用前にデリバリーシステムからステンツを外さないこと。[ステンツの再装填不可]
- 4) ステンツの位置調整までの間に、赤色のセーフティロックが不用意に外れてしまわないよう、注意して扱うこと。[不適切なステンツの留置のおそれがある]
- 5) ステンツの展開は、十分なサポートが得られるエクストラスティッフまたはウルトラスティッフガイドワイヤー上で行うこと。[不適切なステンツの留置のおそれがある]
- 6) 展開中はハブをハンドル方向へ押さないこと。[不適切なステンツの留置のおそれがある]
- 7) デリバリーシステムのいかなる部分もアルコールなどの有機溶媒に接触させないこと。[材料の品質が劣化するおそれがある]
- 8) デリバリーシステムとパワーインジェクターを併用しないこと。[過度の圧力により、デリバリーシステムが損傷するおそれがある]
- 9) 留置中は、システムのいかなる部分も回転させないこと。[ステンツがキンク、または損傷するおそれがある]
- 10) 手技前後に、適切な抗血小板療法や抗凝固療法を施すこと。適切な抗血小板療法を施せない患者に対する本品の使用は推奨しない。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 1) 浅大腿動脈におけるステンツ留置の有効性及び安全性についてはまだ十分に確立されていないことから、ガイドライン等を参照し薬物療法や運動療法などの治療方法を検討のうえ、適切に使用すること。
- 2) 臨床試験結果より、本邦における患者のステンツ破断率が他国に比べ高い可能性があることが示された。これらの破断と続発症との関連性は認められず、よってその臨床的意義については不明であるものの、本邦の使用に際しては、患者の生活実態などを十分考慮すること。臨床試験結果については、【臨床成績】の項を参照すること。
- 3) MRI 条件

非臨床試験にて、本ステンツは「特定の MR 条件下で安全」であることが実証されている。以下の条件下で安全にスキャンできる。

<試験条件>

- ・ 静磁場強度: 3 テスラ、もしくはそれ以下
- ・ 空間傾斜磁場: 1580 ガウス/cm 以下
- ・ 全身平均比吸収率(SAR) 2.0W/kg(通常操作モード) 下で 15 分以下のスキャン

MRI システム(Hitachi Oasis™)を使用し、適切な患者位置(MRI スキャナーのカバー外で、患者が置かれるスペース内)における静磁場で、ガウスメータの計測による最大 1580 ガウス/cm の空間傾斜磁場を用いて、非臨床的に評価された。

<MRI 関連の発熱>

本ステンツ単一、又はオーバーラップさせた本ステンツを用い 140 mm 以下の病変長に対して、以下の条件下により、血流による影響分析を含めた非臨床評価を行った結果、15 分間のスキャンで最大で 3.1℃の温度上昇が生じた。

	1.5 テスラ	3 テスラ
MRI 装置による全身平均比吸収率(SAR)	2.9 W/kg	3.0 W/kg
熱量計による全身平均比吸収率(SAR)	2.1 W/kg	2.8 W/kg

(1.5 テスラ:シーメンス社製 Magnetom MR スキャナー、3 テスラ:GE ヘルスケア社製 Excite MR スキャナーを使用)

- ・ ストラットが破損したステンツの MRI 環境での加熱については不明である。

<画像アーチファクト>

対象領域が本品ステンツ留置部位、または比較的その部位に近いところ(約 5 mm 以内)にあると、MR 画像の品質が悪くなる場合があることがある。したがって、MR 画像のパラメータを最適化させることが必要な場合がある。

2. 不具合・有害事象

本品の使用に伴い、以下のような不具合・有害事象が発生する場合があるが、これらに限定されるものではない。

- 1) 重大な不具合
 - (1) スtentの不完全圧着
 - (2) スtentのマイグレーション
 - (3) スtentストラットの破断
- 2) 重大な有害事象
 - (1) 抗凝固療法、抗血栓症治療、及び抗血小板療法、並びに造影剤に対するアレルギー反応
 - (2) ナイチノールに対するアレルギー反応
 - (3) 四肢切断
 - (4) 扁桃炎/冠動脈虚血
 - (5) アテローム塞栓 (BTS:微小塞栓による足趾の血行障害)
 - (6) 不整脈
 - (7) 動脈瘤
 - (8) 動脈破裂
 - (9) 動脈血栓症
 - (10) 動静脈瘻
 - (11) 死亡
 - (12) 塞栓症
 - (13) 発熱
 - (14) 血腫/出血
 - (15) 過敏性反応
 - (16) 低血圧/高血圧
 - (17) アクセス部位の感染、または膿瘍形成
 - (18) 内膜損傷
 - (19) 処置を必要とする虚血 (バイパス、または足指、足、下肢の切断)
 - (20) 心筋梗塞
 - (21) 仮性動脈瘤の形成
 - (22) 肺塞栓
 - (23) 腎不全
 - (24) スtentを施した動脈の再狭窄又は閉塞
 - (25) 敗血症/菌血症
 - (26) 脳卒中
 - (27) 痙攣
 - (28) 組織壊死
 - (29) 血管穿孔
 - (30) 跛行、または安静時の痛みの悪化

【臨床成績】

本品の使用目的における安全性および有効性は、「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」(以下「Zilver PTX ステント」)の無作為化対照試験から得られた、30 施設における 65 名の患者データをもって実証された。このうち 54 名が早期 PTA 不成功(a)径狭窄率が 30%以上の狭窄の発現、b)病変部にかかる平均圧較差が 5mmHg 以上、c)血管の早期閉塞)後 Zilver Flex ステント(本品ステント)による治療を受け、これらのデータを安全性に関する主要評価、および有効性の評価に用いた。

他にも 11 名が Zilver Flex ステントによる治療を受け、本品の使用目的をさらに裏付ける補足的データとした。

本試験は、膝上大腿膝窩動脈に狭窄部又は再狭窄部を有する米国、日本及びドイツの患者を対象とした、多施設共同の前向き無作為化対照試験であり、Zilver PTX ステント群、Zilver Flex ステント群、および PTA 群(対照群)における安全性及び有効性を評価するよう実施された。早期 PTA 不成功が発生する可能性があったため、早期 PTA 不成功が発生した場合には PTA 不成功直後にステントを追加的に留置する試験デザインとした。従って、PTA では十分な結果が得られなかった(PTA 不成功)の患者は全て、Zilver PTX ステント群又は Zilver Flex ステント群のいずれかに再度無作為割付された。

安全性に関する主要評価項目は、1 年フォローアップ時の Zilver Flex ステント群の無事象生存(死亡、治験対象病変部の再血行再建術、治験対象血管の外科的インターベンション又は外科手術を必要とする治験対象肢の虚血、Rutherford 分類の 2 クラス以上の悪化もしくはクラス 5 又は 6 への悪化といった、CEC 基準で主要有害事象と判断される事象が認められないことと定義される)が PTA 成功群に対して非劣性を示すことであった。有効性評価項目は、1 年フォローアップ時の Zilver

Flex ステント群の一次開存率が、PTA 治療の性能基準(同様の患者背景を有する集団において、文献で報告されたもの)に対して優越性を示すことであった。

試験結果から、1 年フォローアップ時の無事象生存率において Zilver Flex ステント群は PTA 成功群に対し非劣性であった(それぞれ 84.7%と 75.7%、 $p < 0.01$)。また、1 年フォローアップ時の一次開存率は、Zilver Flex ステント群が PTA 治療における性能基準を満たし、優越性を示した($p = 0.02$)。以上から、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が適切に担保されていると判断する。

1 年フォローアップ時に虚血症状のない(臨床的有益性を有する)患者の割合は、Zilver Flex ステント群において 75.0%である。この結果から、Zilver Flex ステントが患者に優れた有効性及び臨床的有益性を提供することを示しており、1 年間でステントの破断がない事実とあわせて、本品の安全性及び有効性を有することを裏付けている。さらに、解離等に対し Zilver Flex ステントによる追加処置を受けた患者 11 名のデータから、本品の使用目的における安全性および有効性を裏付ける参考資料が得られた。

ステントの破断率は 0.9%(4/457[§])であり、ステント破断が発生した 4 症例のうち、3 症例は日本人(4.7%、3/64[§])で、1 症例は外国人(0.3%、1/393[§])であった。本邦でステント破断が発生した 3 症例のうち、2 症例は単一のストラット破断(タイプ I)であり、1 症例は複数のストラットが破断するタイプ III であった。

([§] Zilver PTX 及び Zilver Flex の合計の植込みステント数に対する値。ステント破断は全て Zilver PTX であった。なお、日本人の登録症例数は Zilver PTX (36 例)、Zilver Flex (10 例)で計 46 例)

有効性、安全性の評価項目の主要な成績(12 か月)

評価項目	Zilver Flex ステント群	対照群	P 値
安全性 (無事象生存率)	84.7%	75.7% ¹	<0.01
有効性 (一次開存率)	72.1%	51.3% ²	0.02

※ ¹対照群は成功群

※ ²設定した性能基準(PG)は、従来の PTA を施された大腿膝窩動脈における、12 か月間の一次開存率を報告した文献から混合モデルを作成し、得た値である。

<抗血小板療法について>

抗血小板療法として、手技の 24 時間前から手技開始前までに患者にクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与を開始するか、または手技中に負荷用量を投与することが推奨された(本邦の患者においては、チクロピジンにアレルギー反応をもつ患者を除き、チクロピジン塩酸塩製剤の投与が推奨された)。また、アスピリンを無期限投与するほかに、手技後少なくとも 60 日間クロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤を投与することが推奨された(注:チクロピジン塩酸塩製剤を投与された患者は、2 週間おきに全血球数を測定することが推奨された)。

	1 か月	3 か月	6 か月	1 年	2 年
アスピリンのみ	1.9%	26.9%	32.0%	32.7%	37.5%
クロピドグレル/チクロピジンのみ	7.4%	9.6%	4.0%	8.2%	5.0%
アスピリン+クロピドグレル/チクロピジン	88.9%	55.8%	58.0%	55.1%	47.5%

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

暗く、乾燥した涼しい場所に保管すること。長時間、光にさらさないようにすること。

2. 有効期間

使用期限は包装に表示されている。[自己認証による]

【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。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

《製造販売業者》

* クックメディカルジャパン合同会社

連絡先 TEL:0120-289-902

《外国製造業者》

クック アイルランド リミテッド（アイルランド）

Cook Ireland Limited