

平成 28 年 9 月 21 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 07 内蔵機能代用器
[一般的名称] 吸収性冠動脈ステント
[販 売 名] Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム
[申 請 者] アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申 請 日] 平成 27 年 4 月 30 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 28 年 9 月 21 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。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当しない。また、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、使用成績の調査期間は 7 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遵守及び講習の受講等の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、長期予後について、経年解析結果を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。
3. 承認後一定期間、関連学会と協力の上、ステント血栓症の把握に努め、必要に応じ適切な措置を講ずること。
4. 提出された臨床試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を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。

審査報告書

平成 28 年 9 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 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 吸収性冠動脈ステント（新設予定）
- [販売名] : Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム
- [申請者] : アボット バスキュラー ジャパン株式会社
- [申請年月日] : 平成 27 年 4 月 30 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第三部

審査結果

平成 28 年 9 月 5 日

[類 別] 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] 吸収性冠動脈ステント（新設予定）
[販売名] Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム
[申請者] アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 4 月 30 日

【審査結果】

Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム（以下「本品」という。）は、スキャフォールド及びデリバリーシステムから構成され、デリバリーシステムはラピッド・エクスチェンジ型のバルーンカテーテルである。スキャフォールドは、生体吸収性のポリ-L-乳酸により形成され、デリバリーシステム先端のバルーン上に予め装着されている。また、スキャフォールドには生体吸収性のポリ-D, L-乳酸及び細胞増殖抑制作用を有する薬剤（エベロリムス）から成る薬剤／ポリマー層のコーティングが施されている。

本品に関する非臨床試験成績の資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験並びに機器の使用方法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。

本品の臨床評価資料として、前モデルである「AVJ-301」を用いた国内治験（以下「AVJ-301 治験」という）（多施設共同前向き無作為化比較試験、AVJ-301 群：266 例、XIENCE 群：134 例）、米国臨床試験（以下「ABSORB III 臨床試験」という）（多施設共同前向き無作為化比較試験、AVJ-301 群：1322 例、XIENCE 群：686 例）、及び薬物動態試験が提出され、参考資料として ABSORB コホート A、ABSORB コホート B、ABSORB EXTEND 臨床試験、ABSORB II 臨床試験、ABSORB China 臨床試験も提出された。

AVJ-301 治験の結果、主要評価項目である「手技後 12 ヶ月（393 日）時点の標的病変不全（Target Lesion Failure：以下「TLF」という。）発生率」は、AVJ-301 群で 4.2%、XIENCE 群で 3.8%であり、AVJ-301 群の XIENCE 群に対する非劣性が検証された。また、ABSORB III 臨床試験の結果、主要評価項目である「手技後 12 ヶ月（393 日）時点の TLF 発生率」は、AVJ-301 群が 7.8%、XIENCE 群が 6.1%であり、AVJ-301 群の XIENCE 群に対する非劣性が検証された。しかしながら、AVJ-301 群でステント血栓症（Stent Thrombosis：以下「ST」という。）や心筋梗塞（Myocardial Infarction：以下「MI」という。）の発生率が高い傾向

にあることが認められた。STの原因を確認したところ、本品のストラットは通常の金属ステントと比較して厚いという特徴があり、AVJ-301 治験、ABSORB III 臨床試験においては小血管や手技後最小血管径が小さい症例でSTの発生率が高まっている傾向が認められた。対策として、適切な対照血管径の測定及びステントサイズの選択、並びに適切な後拡張実施が重要であると判断した。また、MIについては、周術期MIの場合とST由来の自発性MIである場合があり、周術期MIは臨床的に問題となることは少なく、STは前述の対策を行うことが重要と判断した。

留置後1年以降の本品の長期成績については、AVJ-301 治験のAVJ-301群の1年以降のTLFの発生率がXIENCE群に比べ高い傾向を示していた。AVJ-301群のTLFの約半分は1年以降に発生したステント血栓症（Very Late Stent Thrombosis：以下「VLST」という。）由来の事象であった。VLSTの主な原因は、拡張不十分、圧着不良、アンダーサイズであると分析され、手技の改善（適切な対照血管径の測定及びステントサイズの選択、並びに適切な後拡張実施）に伴いVLSTリスクの低減が見込めるため、臨床試験で認められたVLSTについては臨床上許容可能と判断した。

ただし、新規性が高い本品のSTやVLSTの原因について、現時点で十分なエビデンスが集積しているとは言えず、STやVLSTはMIなどの重篤な有害事象に繋がる可能性があることから、前述した当該リスク対策により、国内での市販後のSTやVLSTの発生率が低減可能であることについては確認する必要があると考える。したがって、製造販売後、本品を使用した全症例を対象とした使用成績調査により、STやVLSTを含めた本品の長期成績を定期的に確認した上で、必要に応じて適切な措置を講じることが必要と判断した。また、本品を国内へより安全に導入するためには、定期的に使用成績を確認しながら、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、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

対照血管径が2.5 mmから3.75 mmの範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長24 mm以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

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遵守及び講習の受講等の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、長期予後について、経年解析結果を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。
3. 承認後一定期間、関連学会と協力の上、ステント血栓症の把握に努め、必要に応じ適切な措置を講ずること。
4. 提出された臨床試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を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 28 年 9 月 5 日

1. 審議品目

[類 別]	機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称]	吸収性冠動脈ステント（新設予定）
[販売名]	Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム
[申請者]	アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 30 日
[申請時の使用目的]	対照血管径が 2.5 mm から 3.75 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 24 mm 以下）を有する虚血性心疾患患者の治療。

2. 審議品目の概要

Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム（以下「本品」という。）は、スキャフォールド及びデリバリーシステム（ラピッド・エクステンジ型バルーンカテーテル）から構成され、スキャフォールドは、デリバリーシステム先端のバルーン上に予め装着されている（図 1）。スキャフォールドは、血行再建に必要な期間血管内腔を物理的に保持した後は、分解・吸収されるよう生体吸収性のポリ-L-乳酸（Poly-L-Lactic Acid：以下「PLLA」という。）により形成されている。また、留置後の新生内膜の増殖を抑制する目的で、スキャフォールドには、細胞増殖抑制作用を有する薬剤（エベロリムス）と生体吸収性ポリマー（ポリ-D, L-乳酸：Poly-DL-Lactic Acid、以下「PDLLA」という。）がコーティングされている。本品のサイズバリエーションは表 1 のとおりである。

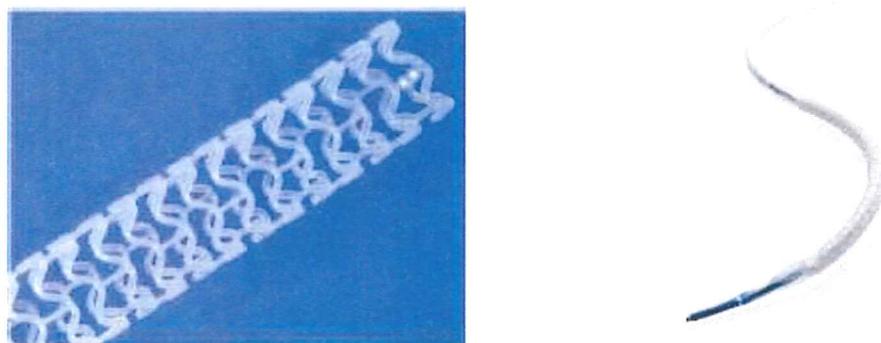


図 1 外観写真（左図：スキャフォールド、右図：スキャフォールドがデリバリーシステムに装着された状態）

表 1 サイズバリエーション

デザイン	表示径 (mm)	表示長 (mm)				
		8	12	18	23	28
スモール	2.5	○	○	○	○	○
	3.0	○	○	○	○	○
ミディアム	3.5	—	○	○	○	○

本品に使用しているエベロリムスは、Novartis Pharma AG から供給されており、「サーティカン錠 0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg (承認番号 21900AMX00043000、21900AMX00044000、21900AMX00045000、ノバルティス ファーマ株式会社)」と同一の原薬であり、自社の XIENCE V 薬剤溶出ステント (承認番号：22200BZX00076000) (以下「XIENCE V」という。)をはじめとする、一連の XIENCE 薬剤溶出ステントシリーズに使用されている。本品に搭載している薬剤については、単位面積あたりの薬剤用量は XIENCE 薬剤溶出ステントシリーズと同一であるが、搭載している薬剤の総量は本品の方が多くなっている。また、XIENCE 薬剤溶出ステントシリーズはステントに非生体吸収性ポリマーがコーティングされているが、本品は生体吸収性ポリマーがコーティングされている点が異なる。

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. 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

虚血性心疾患において、冠動脈狭窄病変に対する治療は、当初、薬物治療や経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty : 以下「PTCA」という。) が主な治療方法であったが、その後開発された金属ステント (Bare-metal Stent : 以下「BMS」という。) を用いたステント治療は、血管内腔を物理的に保持することにより、血管の急性リコイル及びリモデリングの防止を可能にした。さらに、細胞増殖抑制剤をステントに塗布した薬剤溶出型金属ステント (Drug Eluting Stent : 以下「DES」という。) が開発されたことで

新生内膜増殖を局所的に抑制することが可能になり、再狭窄の発生率は大幅に低減した。DES は、2004 年にシロリムスを薬剤として用いた「Cypher ステンント（承認番号：21600BZY00136000、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）」が本邦へ初めて導入され、2010 年にエベロリムスを用いたアボット バスキュラー ジャパン株式会社の XIENCE V が導入された。その後、同じ薬剤とコーティング層を使用し、ステントデザイン又はデリバリーシステムを変更した XIENCE PRIME 薬剤溶出ステント（承認番号：22400BZX00145000）（以下「XIENCE PRIME」という。）、XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント（承認番号：22500BZX00070000）、XIENCE Xpedition 薬剤溶出ステント（承認番号：22500BZX00309000）（以下「XIENCE Xpedition」という。）及び XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント（承認番号：22600BZX00529000）が導入された。なお、前述の XIENCE シリーズの総称を、以下「XIENCE ステンント」という。

PTCA による治療経験から、狭窄血管拡張後のリコイル及びリモデリングの防止に必要な血管保持期間は3～6ヶ月程度と報告されている^{1,2,3}。一方で、リコイルやリモデリングの防止を可能にした既存の BMS や DES などの金属製ステントは、永久的に体内に留置されている。そこで、米国 Abbott Vascular 社は、血行再建に必要な期間は血管内腔を物理的に保持することができ、それ以後は分解・吸収され、最終的に血管内に残存しない生体吸収性薬剤溶出スキャフォールド（Bioresorbable Vascular Scaffold：以下「BVS」という。）を開発した。スキャフォールドが体内から消失することにより、遠隔期における血管運動機能及びポジティブリモデリングからの回復が可能になると共に、遠隔期の炎症反応や血栓形成の低減化、コンピューター断層撮影法（Computed Tomography：以下「CT」という。）による低侵襲な検査も可能になることも期待されている。

ポリ乳酸（PolyLactic Acid：以下「PLA」という。）は、整形外科用スクリュー「スーパーフィクソープ 30（承認番号：21500BZZ00473000、タキロン株式会社）」（原材料：PLLA）や、生体吸収性縫合糸「バイクリル（承認番号：15700BZY01341000、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）」等の承認前例があり、医療機器において生体吸収性材料として使用されてきた背景がある。なお、PDLLA は、既承認 DES の薬剤担持体として使用されているが、現時点で本邦において生体吸収性スキャフォールドの承認前例はない。

本スキャフォールドは、加水分解の進行により、その血管内腔の保持性能が低下し、スキャフォールドマーカ（プラチナ）を除いて最終的に全て吸収される特性を有する。本品の前世代品である BVS-B を用いたブタ動物試験にて、留置後約 36 ヶ月間で分解・吸収されることが示されている。ヒト冠動脈留置後 5 年経過時点においては、冠動脈内光干渉断層画像診断法（Optical Coherence Tomography：以下「OCT」という。）にて、BVS-B のストラットが生体に吸収され、残存していないことが確認されている。（図 2）。

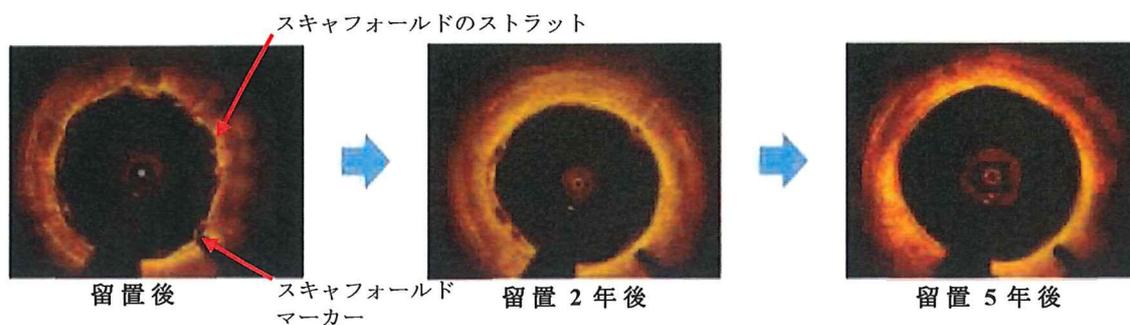


図 2 BVS-B 留置後の経時的変化 (OCT 画像)

本品の開発過程において、製品サイズバリエーションの追加、生産性の向上、機器性能の向上を目的として種々の変更を行っている。本品の変更の経緯は表 2 のとおりである。なお、BVS-A から本品までの製品の総称を、以下「BVS」という。

表 2 本品に至るまでの変更の経緯

モデル	前世代品からの変更点
BVS-A*	—
BVS-B	・スキヤフオールドデザイン
AVJ-301**	・スキヤフオールドデザイン ・サイズバリエーション (追加)
本品	・デリバリーシステム (スキヤフオールドは AVJ-301 と同一)

* 初代開発モデル

** 国内臨床試験 (AVJ-301 治験) 及び米国臨床試験 (ABSORB III 臨床試験) で使用したモデル

(2) 外国における使用状況

本品及び AVJ-301 の外国における認可・承認、販売状況は表 3、表 4 のとおりである。

表 3 主要な諸外国における使用状況（本品）（平成 28 年 8 月調査）

国名	販売名	許認可の年月日	使用目的又は効果	販売実績*
米国	Absorb GT1 Bioresorbable Vascular Scaffold System	2016 年 7 月 5 日 (P150023)	対照血管径が 2.5 mm から 3.75 mm の範囲にあり、新 規の冠動脈病変（病変長 24 mm 以下）を有する虚血性心 疾患患者の治療。	—
EU		2015 年 4 月 30 日	対照血管径が 2.0 mm から 3.8 mm**の範囲にあり、新 規の冠動脈病変（病変長が 表示長以下）を有する虚血 性心疾患患者の治療。	■■■■
その他	—	—	—	■■■■
合計				■■■■

*調査期間：平成 27 年 5 月～平成 28 年 6 月

**■■■■

表 4 主要な諸外国における使用状況（AVJ-301）（平成 28 年 8 月調査）

国名	販売名	許認可の年月日	使用目的又は効果	販売実績*
EU	ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold System	2012 年 8 月 13 日	対照血管径が 2.0 mm**か ら 3.8 mm の範囲にあり、 新規の冠動脈病変（病変 長が表示長以下）を有す る虚血性心疾患患者の治 療。	■■■■
オース トラリ ア		2013 年 3 月 9 日	対照血管径が 2.0 mm**か ら 3.8 mm の範囲にあり、 新規の冠動脈病変（病変 長が表示長以下）を有する 虚血性心疾患患者の治療。	■■■■
その他	—	—	—	■■■■
合計				■■■■

*調査期間：平成 24 年 8 月～平成 28 年 6 月

**■■■■

(3) 不具合発生状況

本品及び AVJ-301 に関する外国での主な不具合及び有害事象の発生状況（0.01%以上を記載）は表 5～8 のとおりである。

表 5 外国における不具合発現状況（本品）

不具合の種類	件数（件）	発現頻度（%）
デバイスの誤使用*		0.0181%
抜去困難		0.0181%
留置困難		0.0109%
デバイスが病変に達しない（病変不通過）		0.0109%
不具合を示す情報なし**		0.1158%

*添付文書の使用方法、注意喚起に従わずに使用したことによって機器の性能の低下や破損等が生じた場合。

**機器自体は正常であったが、健康被害が報告された場合。

表 6 外国における不具合発現状況（AVJ-301）

不具合の種類	件数（件）	発現頻度（%）
抜去困難		0.0926%
デバイスの誤使用*		0.0767%
バルーン拡張不良		0.0677%
留置困難		0.0651%
デバイスの断裂		0.0640%
バルーン材質の破裂		0.0445%
デバイスが病変に達しない（病変不通過）		0.0439%
デバイスの破損		0.0249%
ポジショニング困難**		0.0238%
システムからの漏れ		0.0206%
留置不成功		0.0132%
ステントの変形・損傷		0.0132%
デバイスのキンク		0.0122%
不具合を示す情報なし***		0.3250%

*添付文書の使用方法、注意喚起に従わずに使用したことによって機器の性能の低下や破損等が生じた場合。

**当該機器と他機器の接触（例：留置したスキュフォールド／ステントに後拡張バルーン、血管内画像診断機器が再通過できない（あるいは困難）こと、もしくは不通過）。

***機器自体は正常であったが、健康被害が報告された場合。

表 7 外国における有害事象発現状況（本品）

有害事象の内容	件数（件）	発現頻度（%）
追加処置（非外科的）		0.0941%
血栓症		0.0941%
入院、入院期間の延長		0.0615%
心筋梗塞		0.0398%
狭心症		0.0326%
薬物治療		0.0290%
死亡		0.0109%
心原性ショック		0.0109%
酵素値上昇		0.0109%
内膜解離		0.0109%

表 8 外国における有害事象発現状況（AVJ-301）

有害事象の内容	件数（件）	発現頻度（%）
追加処置（非外科的）		0.2768%
血栓症		0.2075%
入院、入院期間の延長		0.1916%
狭心症		0.1170%
心筋梗塞		0.1043%
狭窄		0.0810%
薬物治療		0.0783%
内膜解離		0.0677%
死亡		0.0418%
心電図変化		0.0275%
酵素値上昇		0.0175%
心停止		0.0175%
穿孔		0.0175%
動脈瘤		0.0148%
虚血		0.0143%
閉塞		0.0143%
デバイスの不具合による処置の遅延		0.0127%
健康被害の発生（影響）なし*		0.1614%

*製品不具合が報告されたが、健康被害がない場合。

ロ.設計及び開発に関する資料

(1)性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格として、スキャフォールドドリコイル率、スキャフォールド展開均一性、展開前後のスキャフォールド長短縮率、スキャフォールド半径方向強度（ラディアルフォース）、スキャフォールド拡張限界径、スキャフォールド反復強度（加速疲労）、薬剤確認試験、薬剤総含量、薬剤含量均一性、薬剤溶出率、残留溶媒、不純物及び分解生成物の含有量、スキャフォールドのコーティング完全性、スキャフォールドの数平均分子量（Number-Average Molecular Weight：以下「 M_n 」という。）、MRI適合性、スキャフォールドの移動、ガイディングカテーテルへの引き戻し、推奨拡張圧、カテーテル準備、バルーン収縮時間、最大拡張圧、引張強度、カテーテルシャフト耐圧、インナーメンバー破壊、バルーン疲労、微粒子、親水性コーティング、X線不透過性、最大ガイドワイヤ径、 時点における半径方向強度（ラディアルフォース）、生物学的安全性、無菌性の保証、エンドトキシンが設定された。

<総合機構における審査の概要>

本品は、一定期間血管内腔を保持するステントとしての機能を示す必要がある一方、その役割を終えた後に消失していく性質の製品である。したがって、総合機構は、以下の試験項目の規格値の妥当性を確認した。

- 1) スキャフォールドの数平均分子量の規格値について
- 2) 拍動疲労試験の規格値について

申請者は以下のとおり回答した。

- 1) スキャフォールドの数平均分子量の下限值（初期分子量）は、スキャフォールドの *in vitro* 分解試験結果から得られた半径方向強度が低下し始める際の分子量を基準とし、設計要求事項に基づいて算出された。

- 半径方向強度と M_n の関係

in vitro 分解試験で得られた半径方向強度と M_n の関係は図3のとおり、 M_n が Da まで低下するまでは、半径方向強度と M_n の相関は認められなかった。

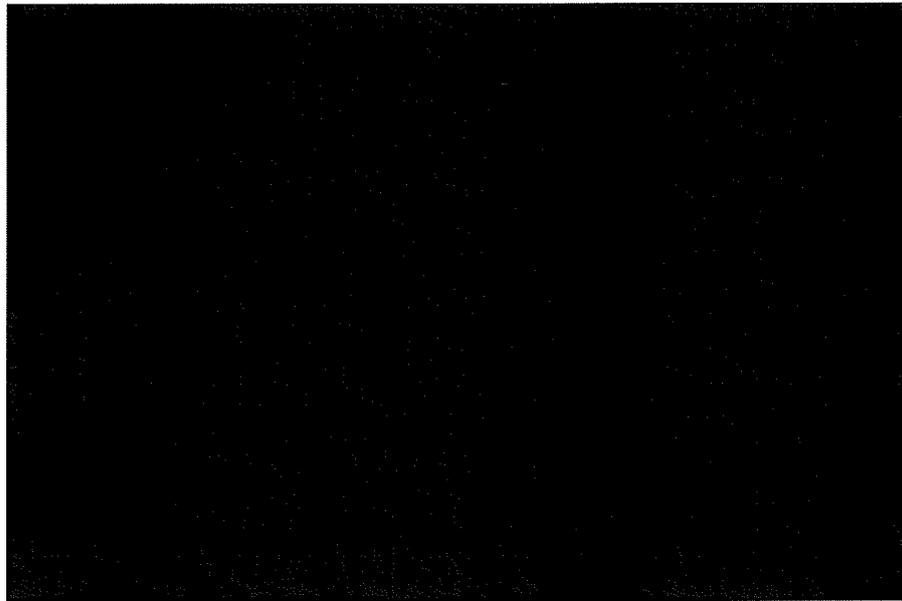


図 3 半径方向強度と M_n の関係

- 初期分子量の算出（規格に設定したスキャフォールドの数平均分子量の下限）

分子量の指数的減衰式は、文献^{4,5,6}、*in vitro*、*in vivo* の分解試験結果より裏付けられている（図 4）。勾配は、初期分子量 $M_n(0)$ 及び速度定数 k により決まり、速度定数 k は、XXXXXXXXXX が因子であり、XXXXXXXXXX に起因しない。したがって本品の設計コンセプトである「XXヶ月間半径方向強度を維持すること」を踏まえ、分解試験結果より算出された k 値、半径方向強度が下がり始める分子量 XXXX Da を $M_n(t) = M_n(0) \exp(-kt)$ に代入して初期分子量（ $M_n(0) = \text{XXXX Da}$ ）を算出し、規格値として設定した。

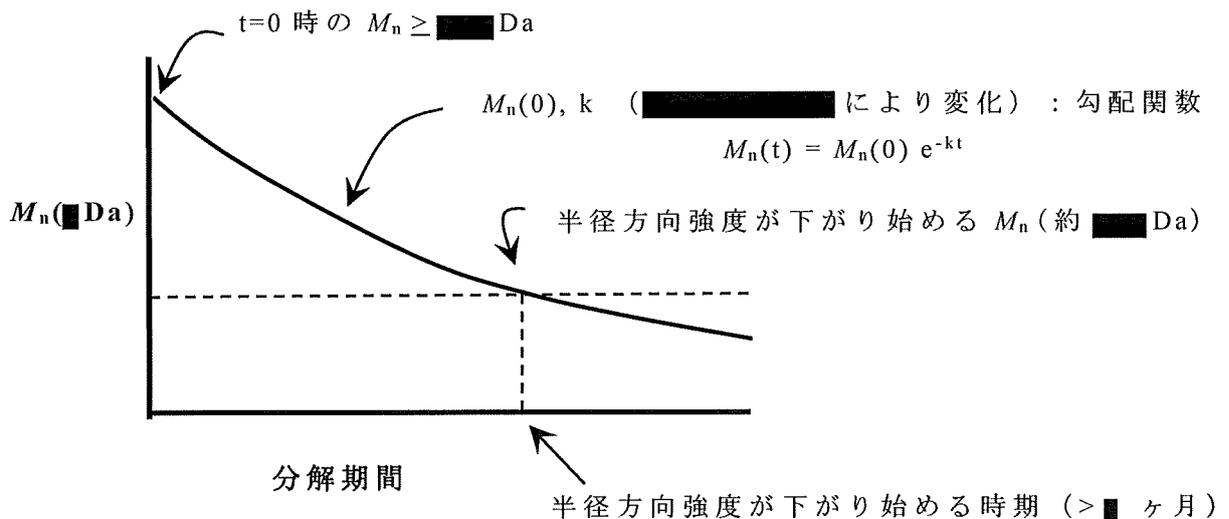


図 4 初期分子量と半径方向強度の概念図

- 下限値（初期分子量）の妥当性

半径方向強度の初期値は、[] に依存し、[] に依存していない。一方、図 5 より、 $M_n =$ [] Da から 6 ヶ月間は半径方向強度の低下はわずかである。したがって、[] による影響を受けるが、初期値が [] Da であれば、ストラットの内皮化が完了する 6 ヶ月間は半径方向強度を維持している。

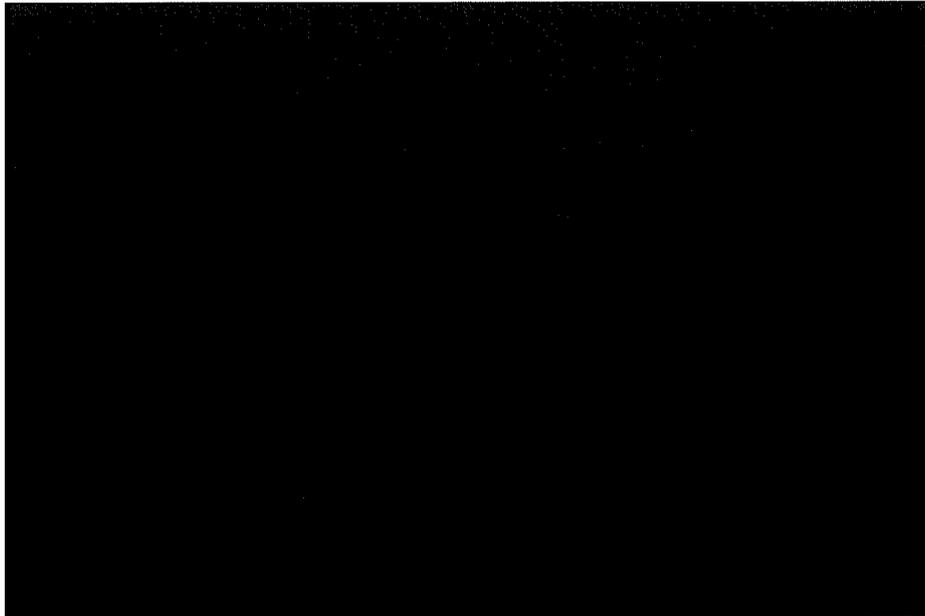


図 5 半径方向強度と M_n の関係

（黄色の期間は 0～3 ヶ月、水色の期間は [] Da から 6 ヶ月間）

- 規格値の幅について

[] 年 [] 月～[] 年 [] 月までに製造され、国内臨床試験（AVJ-301 治験）及び米国臨床試験（ABSORB III 臨床試験）、海外市販品及び本申請に提出された試験検体のロットの M_n の分布から、近年の出荷ロットも [] ～ [] Da（最小：[] Da、最大：[] Da）の一定幅に収まっており、品質は安定していると考ええる。したがって、上限値を [] Da と設定した。

以上、初期値が [] Da であれば、ストラットの内皮化が完了する 6 ヶ月間は半径方向強度を維持できることから、本品の有効性及び安全性を担保する上で、当該規格値（[] ～ [] Da）は妥当と考える。

- 2) 少なくとも 10 年相当の耐用年数を有するよう設計される既存の非吸収性金属ステントとは異なり、本品は生体吸収性スキャフォールドであり、一定期間耐えうるよう設計されている。したがって、臨床使用上必要な期間、すなわち血管内腔維持に必要な期間（3 ヶ月相当）、及び組織により被覆されるまでに必要な期間（6 ヶ月相当）の 2 つの期間に対して規格を設定している。拍動疲労試験の規格値は、3 ヶ月間又は 6 ヶ月間の拍動に相当する加速疲労条件下にスキャフォールドを曝露させ、検査するとき、表 9 のとおり設定し、その理由は以下に示すとおりである。

表 9 拍動疲労試験の規格値

時間	規格
0 時間（展開時）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 展開時に破損がないこと ・ 展開時にスキャフォールドマーカの欠損がないこと
3 ヶ月間相当 （10,000,000 サイクル）	<ul style="list-style-type: none"> ・ [REDACTED] に破損がないこと ・ [REDACTED] 破損が [REDACTED] 箇所以下であること
6 ヶ月間相当 （20,000,000 サイクル）	<ul style="list-style-type: none"> ・ スキャフォールドマーカの欠損がないこと ・ [REDACTED] の欠損や破損がないこと

① 0 時間（展開時）

拡張限界径まで展開した際に破損しないことは製品の性能として他規格で担保しているため妥当と考える。

また、本品のスキャフォールド骨格は放射線透過性であるため、X 線下では視認できない。したがって、留置後の本品の位置の確認を行う上でスキャフォールドマーカの欠損がないことは臨床使用上必要であると考え規格として設定した。

② 3 ヶ月間相当（10,000,000 サイクル）

血管内腔を物理的に保持するのに必要な期間は 3 ヶ月間という臨床的な要求事項として当該期間の規格値を設定した。本品のスキャフォールドのデザインは拡張により展開する円周方向に広がる正弦リングで構成されており、各リング間は 3 本のリンクでつながっている。スキャフォールドの [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

スキャフォールドが半径方向強度方向に圧縮された場合、リングとリンクの機能は、留置後一定期間続くが、留置後 6 ヶ月まで破損により生じた破片の喪失が起こらない限り、破損が 1 箇所起こっても許容可能である。拍動疲労試験において、スモールデザイン、ミディアムデザイン合計 24 検体中 1 検体において破損の構造不連続性（破損）が生じていた。20,000,000 回（6 ヶ月）時点におけるスキャフォールドの構造不連続（破損）は 1 箇所（スモールデザイン：1/6 検体、ミディアムデザイン：1/6 検体）で、ミディアムサイズの 40,000,000 回（12 ヶ月）の時点において複数リンクの構造不連続（破損）が 1 スキャフォールドあたり 1 ～ 2 箇所確認された（スモールデザイン：1/6 検体、ミディアムデザイン：1/6 検体）。しかしながら、破損は確認されなかった。この結果から破損が確認されている。

以上により、スキャフォールドの破損数は 1 値に寄与しないため、当該規格値（破損が 1 箇所以下であること）は妥当であると考えます。

③ 6 ヶ月間相当（20,000,000 サイクル）

血管内腔を物理的に保持するのに必要な期間は、臨床的に要求される 3 ヶ月間としているため、当該期間における半径方向強度の維持は不要である。また、動物試験の結果より、スキャフォールド留置後 90、180 日の時点でストラットの新生内膜による被覆が完了していることが確認されており、臨床試験（前世代品である BVS-B を用いた ABSORB コホート B）においても、術後 6 ヶ月を経過した時点での OCT 評価で、血管壁によるストラット被覆 98.2%（ペア解析）、95.8%（非ペア解析）を達成している。したがって、ストラットの内皮化が 6 ヶ月までに起こるということを想定し、破損の欠損や破損がないという構造的な規格を設定した。

また、留置後の本品の位置の確認を行うため、スキャフォールドマーカークの欠損がないことについて規格として設定した。

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、申請者の考えは妥当と考え、特段の問題はないと判断した。

(2) 機器の安全性を裏付けるための試験

1) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

スキャフォールドの骨格及びコーティング層に使用している原材料（PLLA 及び PDLA）は ██████████（以下「██████社」という。）及び ██████████（以下「██████社」という。）の二社から供給されており、その同等性を確認するための原材料及びスキャフォールドの物理的・化学的特性に関する試験が提出された。原材料の物理的・化学的特性に関する試験として、原材料受入時確認試験結果の比較、平均分子量及び分子量分布、¹H-NMR（Nuclear Magnetic Resonance）による構造確認、PLA 中に含まれる D-乳酸、L-乳酸の比率、結晶化度（スキャフォールド）に関する試験成績が提出され、同等性の確認がされた。スキャフォールドの物理的・化学的特性に関する試験として、スキャフォールドフリーエリアの理論値、柔軟性試験、薬剤コーティングの特性（スキャフォールドの薬剤含量均一性試験、バルーン／保護シースへの薬剤移行性試験、薬剤コーティングの密着性試験、薬剤コーティング厚）に関する試験成績が提出され、特性評価が行われた。また、スキャフォールドの *in vitro* 分解挙動（ M_n 、分子量分布（Polydispersity Index：以下「PDI」という。）、半径方向強度、重量損失）に関する試験成績が提出され、同等性の確認がされた。なお、スキャフォールドマーカに対する溶出物、耐食性についての特性は既知である旨の考察がされた。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、物理的・化学的特性の資料に関して、以下の点について確認した。

- ① 供給業者の違いが本品の品質、有効性及び安全性に影響を与えないことをどのように担保しているかについて
- ② 本品の分解特性を *in vitro* 分解挙動試験で評価するにあたって、本品の使用環境を踏まえて設定した模擬試験環境の条件が適切かについて

申請者は以下のとおり回答した。

- ① 両供給業者の原材料の同等性については、原材料規格に定められている項目の測定値の同等性、原材料の物理的・化学的特性評価として分子量及び分子量分布、¹H-NMR による構造確認、PLA 中に含まれる D-乳酸、L-乳酸の比率の同等性の確認、最終製品のスキャフォールドの結晶化度の同等性から確認している。

また、スキャフォールドの分解を制御するための重要な規格として、製造工程中に ██████████ を実施し、最終製品においては、

M_n 、 時点における半径方向強度の規格を設定しており、計3項目について同一の規格を設定している。

さらに、各供給業者の原材料を用いたそれぞれのスキャフォールドを用いて行った *in vitro* 分解挙動において、24ヶ月までの半径方向強度、30ヶ月までの分解挙動 (M_n 、PDI、重量損失) を評価した結果、供給業者の違いによる影響はなく、分解挙動が同等であることが確認している。

- ② 当該 *in vitro* 分解試験は、ISO 13781「Poly (L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants – *In vitro* degradation testing」、ASTM F1635-11「Standard Test Method for *in vitro* Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants」に準拠して試験実施した。

本品の分解（劣化）は、スキャフォールド骨格を構成する PLA のエステル結合が加水分解されることにより進行する。加水分解は、化学的プロセスであり、PLA の分子量低下は加水分解のみにより生じる。PLA の加水分解速度に影響する外因子は、水、温度及び pH であり、*in vitro* 分解試験において試験試料は、37°C、pH の水中に浸漬され適切な生理的条件下に維持されている。Pitt らの報告^{4,5,6}による三次反応速度論を用いると、PLLA スキャフォールドの加水分解速度は、エステル結合、水及び末端カルボキシル基濃度によって決まるが、このうち末端カルボキシル基濃度は加水分解反応によって生じるものである。*in vitro* 及び *in vivo* 環境下において水は大過剰に存在するため、水の濃度は変化しないとみなせる。したがって、三次反応は *in vitro* 及び *in vivo* 環境下に適用することができる。なお、後述の「3) 安定性及び耐久性」において、本品のスキャフォールドの分解速度が疲労負荷条件下により影響されるという根拠は得られていないことが確認されている。

総合機構は、二社の供給元の原材料から成るスキャフォールド及びコーティングに関する同等性の評価、原材料規格、並びに製造工程における規定に関して審査した結果、本品の品質、有効性及び安全性に影響は少ないと判断し、申請者の方針は受入れ可能と判断した。

また、*in vitro* 分解試験条件については、前述の申請者の説明のとおり、*in vitro* 分解試験の試験条件の設定の根拠、及び後述する「(3) 2) 動物試験 ②生体分解」において、BVS-B のスキャフォールドの生体内における分解特性を評価したブタを用いた生体分解試験の経時的な M_n の変化の結果から、*in vivo* と *in vitro* 分解試験の分解挙動が一致していることが確認されたことも踏まえ、受入れ可能と判断した。

2) 生物学的安全性

< 提出された資料の概略 >

本品の生物学的安全性に関する資料として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成 24 年 3 月 1 日付薬食機発 0301 第 20 号）及び ISO 10993 等に準拠した生物学的安全性試験成績が提出された。なお、PLLA 及び PDLLA について、二社の供給元から供給されているものの、それぞれの原材料の同等性は確認されていて（「(2) 1) 物理的・化学的特性」を参照）、また原材料中に含まれる残留モノマー（ラクチド）量についても両供給業者間で大きな差異はなく同等と考えられることから、二社のいずれかから供給された原材料を用いた試験結果により、生物学的安全性の評価をすることは妥当であると説明がされた。

デリバリーシステムについては、本品のデリバリーシステムを用いて細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験及び血液適合性試験（溶血性、凝固）が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

薬剤を含まないスキャフォールドについては、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、亜慢性毒性試験／埋植試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異、小核、前進突然変異、染色体異常）、発熱性試験、血液適合性試験（溶血、補体活性、血液凝固）が実施された。また、薬剤を含むスキャフォールドについては、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、遺伝毒性試験（復帰突然変異、小核、前進突然変異、染色体異常）、発熱性試験、血液適合性試験（溶血、補体活性、血液凝固）が実施された。血液適合性（血液凝固）の部分トロンボプラスチン時間において陰性対照と比較し、凝固時間に有意差が出ていたが、陰性対照と数値上大きな差はなく、プロトロンビン時間では陰性対照と同等であったこと、動物試験における血栓形成に関して問題が認められなかったことも踏まえ、本品の血液適合性について臨床問題とならないと考察された。その他の試験について、問題がないとする試験成績が提出された。

また、スキャフォールドの生物学的安全性試験として、血液適合性試験（血栓）（薬剤を含まない検体、薬剤を含む検体）、亜急性、亜慢性／慢性全身毒性試験、埋植試験（薬剤を含む検体）は後述の「(3) 2) 動物試験」の中で併せて評価を行った旨の説明がされた。慢性毒性、発がん性、生殖・発生毒性（薬剤を含まない検体、薬剤を含む検体）、及び分解生成物に対する生物学的安全性については使用している薬剤エベロリムスが XIENCE V と同一であること、PLLA 及び PDLLA の使用実績などを踏まえ、評価がされた。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を審査した結果、申請者の考えは妥当と考え、特段の問題はないと判断した。

3) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

デリバリーシステムの安定性に関しては、既承認品での実績がない部材の評価が行われた。6ヶ月の実時間経過サンプル及び18ヶ月間相当の加速劣化サンプルを用いた安定性試験(カテーテルシャフト耐圧、プロキシマーカーの位置、プロキシマル接合部引張強度)が実施され、全てのサンプルが規格に適合する試験成績が提出された。

スキャフォールドの安定性(機械的特性)に関しては、25°C以下で12ヶ月まで保管したサンプルを用いて、スキャフォールドリコイル率(推奨拡張圧、後拡張)、スキャフォールド展開均一性、展開前後のスキャフォールド長短縮率(推奨拡張圧、後拡張)、スキャフォールド半径方向強度(推奨拡張圧、後拡張)、スキャフォールド拡張限界径、スキャフォールドの移動(ディスタル方向、プロキシマル方向)、推奨拡張圧、微粒子、スキャフォールドのコーティング完全性について試験が行われ、いずれの試験項目においても設定された規格に適合していることが示された。スキャフォールド(機械的特性以外)の安定性に関しては、長期(6、12ヶ月)加速(6ヶ月)、過酷・長期(6ヶ月)の条件下で保存されたサンプル及びICH Q1B [REDACTED] (光安定性)の条件下のサンプルを用いて、薬剤総含量、薬剤溶出率、不純物及び分解生成物の含有量、スキャフォールドの数平均分子量について試験が行われ、いずれの試験項目においても設定された規格に適合していることが示された。

なお、[REDACTED]滅菌による本品の劣化についても評価が行われ、本品の有効性と安全性に大きな影響がないことが説明された。

以上より、本品の有効期間は、25°C以下(逸脱許容温度30°Cまで最長6時間)で12ヶ月と設定された。

スキャフォールドの耐久性に関しては、有限要素解析(FEA)による急性期(クリンプ時、留置時)におけるストレス解析及び疲労ストレス解析が行われ、生理学的負荷の条件に耐えることが示された。また、重複留置した状態における拍動耐久性についても、疲労試験及び加速疲労下微粒子特性評価試験が実施され、いずれも問題ないと結論づけられた。

< 総合機構における審査の概略 >

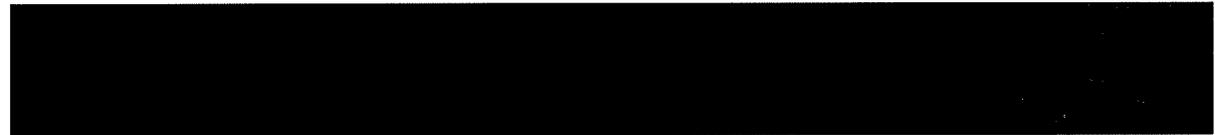
総合機構は、スキャフォールドの安定性試験において半径方向強度が経時的に低下していることから、設定された有効期間の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。



本品のスキャフォールドの特徴として、

そのため、本品に使用している PLLA は、



その規格値（350 mmHg 以上）は上回っている。

なお、本申請時に提出した性能試験成績等から、滅菌後の半径方向強度（推奨拡張圧、拡張限界径）及びスキャフォールド破損径（拡張を継続してスキャフォールドが破損したときの内径）は、



拍動疲労試験の検体は を評価検体として用い、設定した規格に適合していることを確認した。

さらに、ABSORB III 臨床試験において留置された本スキャフォールド（合計 1482 本）に関して と有害事象（標的病变不全（Target Lesion Failure：以下「TLF」という。）、ステント血栓症（Stent Thrombosis：以下「ST」という。））の関連性について確認した。その結果、

全留置数 1482 本のうち 110 本に

て有害事象 (TLF、ST) が発生したが、有害事象 [REDACTED] は認められなかった。 [REDACTED] 被験機器 (合計 10 本) でも有害事象 (TLF、ST) は発生していない。

以上から、本品の有効期間を 12 ヶ月に設定することは妥当と考える。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ本品の有効期間を 12 ヶ月と設定することは可能と判断した。ただし、本品の [REDACTED] の半径方向強度は、 [REDACTED] mmHg と規格値の下限 350 mmHg を大きく上回っていたことから、総合機構は申請者に当該規格値の再検討を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

[REDACTED] における半径方向強度の [REDACTED] として [REDACTED] mmHg を設けていて、 [REDACTED] を行う。この値は半径方向強度の過去の安定性試験データ、指数関数的減衰モデルを用いて有効期間において当該規格を担保できる下限を統計学的に算出した。統計学的ベースで算出すると、その値は [REDACTED] mmHg であるが、保守的に考え繰り上げて [REDACTED] mmHg とした。

総合機構は [REDACTED] における半径方向強度の [REDACTED] を規定することを求め、申請者は了承した。

また、総合機構は、本品に関して拍動疲労試験を加速条件で実施していることについて、本品の使用環境を模擬した試験環境で評価が行われているか、加速疲労条件の妥当性について申請者に見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

温度上昇により、PLA の分解は加速する。このときの分解速度定数と温度の関係はアレニウスの関係式に従うものであり、式中の活性化エネルギーは実験的に求められている。PLA のエステル結合の加水分解反応速度は、温度依存性であるため⁷、温度上昇により PLLA 及び PDLLA の加水分解による結合開裂の速度が加速する。本品のスキャフォールドの拍動疲労試験においては [REDACTED] 倍の機械的加速と分解速度で行うため、拍動疲労試験のパラメータとして半径方向拍動の周波数を [REDACTED] Hz、加水分解温度を [REDACTED] °C に設定した。

なお、拍動疲労試験において付随的に M_n と半径方向強度を測定したところ、*in vitro* 分解試験条件下と拍動疲労負荷条件において、 [REDACTED] ~ [REDACTED] ヶ月における M_n と半径方向強度は同等であり、*in vitro* 分解試験条件と比較して、拍動疲労負荷条件によって分解が加速されたという根拠は得られていない。

総合機構は、申請者の説明を了承し、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。

(3) 機器の性能を裏付けるための試験

本品の性能を裏付ける資料として、設計検証試験及び動物試験に関する資料が提出された。

1) 設計検証試験

<提出された資料の概略>

設計検証試験として、本品と同一のスキヤフールドである AVJ-301 を用い、スキヤフールドリコイル率（推奨拡張圧、後拡張時）、スキヤフールド展開均一性、展開前後のスキヤフールド長短縮率（推奨拡張圧、後拡張時）、スキヤフールド半径方向強度（ラディアルフォース）（推奨拡張圧、後拡張時）、スキヤフールド拡張限界径、薬剤確認試験（紫外可視吸光度測定、液体クロマトグラフィ）、薬剤総含量、薬剤含量均一性、薬剤溶出率、残留溶媒、不純物及び分解生成物の含有量、スキヤフールドのコーティング完全性、スキヤフールドの数平均分子量、MRI 適合性、スキヤフールドの移動、ガイディングカテーテルへの引き戻し、推奨拡張圧、インナーメンバー破壊、最大ガイドワイヤ径、XXXXXXXXXX 時点における半径方向強度（ラディアルフォース）、クロッシングプロファイルの試験成績が提出され、規格に適合することが確認された。

また、本品を用い、カテーテル準備、バルーン拡張・収縮時間、最大拡張圧、引張強度（カテーテル引張強度、プロキシマル接合部引張強度、ソフトチップ引張強度）、カテーテルシャフト耐圧、バルーン疲労、微粒子、親水性コーティング（コーティングの粘着、摩擦係数）、X 線不透過性、エンドトキシン、カテーテルのキンク、柔軟性、デリバリー性能、トルクの試験成績が提出され、規格に適合すること、又は既存品との同等性が確認された。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、設計検証試験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。

2) 動物試験

<提出された資料の概略>

本品に関する動物試験は表 10 のとおり実施された。

表 10 各試験の試験デザイン

試験項目	被験機器 (対照機器)	被験機器 サイズ (検体数 *)	動物種** (動物数*)	観察期間	評価項目
① 薬物動態試験					
薬物動態 (BVS-B)	BVS-B (なし)	3.0×18m m (7~9)	FS(3)	3時間, 1, 3, 7, 14, 28, 60, 90 日間	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬剤溶出率 ● 動脈組織中の薬剤濃度 ● 血中薬剤濃度 ● 重要臓器中の薬剤濃度(心筋、肺、肝臓、脾臓、腎臓)
薬物動態 (AVJ-301)	AVJ-301 (なし)	3.0×18m m (6~8)	FS(3)	3時間, 1, 3, 7, 14, 28, 60, 90 日間	
薬物動態 (AVJ-301)	AVJ-301 (なし)	3.0×18 mm (6~8)	FS 又は YS(3~4)	3時間, 1, 3, 7, 14, 28, 60, 90, 120, 180, 300 日間	
② 分解試験					
分解試験	BVS-B (なし)	3.0×12, 18 mm (8~12)	FS 又は YS (3~6)	28, 90, 180 日 間 12, 18, 24, 30, 36, 42 ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> ● 死亡率、罹患率 ● ポリマーの分解特性評価 ● 安全性評価
③ 安全性試験(単一留置)					
亜慢性期、 慢性期	AVJ-301 (XIENCE V)	3.0×18 mm (12)	FS 又は YS (9~10)	28, 90, 180 日 間	<ul style="list-style-type: none"> ● 死亡率、罹患率 ● QCA (TIMIフロー) ● 組織形態学的評価 ● 組織形態計測 ● SEM ● OCT ● IVUS
急性期、 亜慢性期、 慢性期	BVS-B (XIENCE V)	3.0×12, 18 mm (12~21)	FS 又は YS (7~13)	28, 90, 180 日 間 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 ヶ月 間	
④ 安全性試験(重複留置)					
亜急性期、 亜慢性期	BVS-B (XIENCE V)	3.0×12 mm (12 対)	FS (8~9)	28, 90 日間	<ul style="list-style-type: none"> ● 死亡率、罹患率 ● QCA (TIMIフロー) ● 組織形態学的評価 ● 組織形態計測 ● SEM(28, 90 日) ● OCT ● IVUS(12 ヶ月)
慢性期	AVJ-301 (XIENCE V)	3.0×12 mm (15 対)	YS(12)	12 ヶ月間	

*各観察期間の留置本数(検体数)、使用動物数

**FS: 家畜ブタ、YS: ユカタンミニブタ

① 薬物動態試験

本品留置後の薬物動態を評価するため、ブタ冠動脈モデルを用いて実施した。BVS と XIENCE ステンットの薬剤溶出プロファイルの生物学的同等性が示された。また、スキャフォールド留置血管組織中のエベロリムス濃度は、留置後 28 日~28 日で一定濃度を維持していた。この結果により、本品は、留置血管の血管

反応（新生内膜の過形成を抑制）、血管治癒（内皮化）に対して薬効濃度を維持していることが確認された。さらに、心筋における薬剤曝露の期間が14日未満、留置部位以外の重要臓器（肺、肝臓、腎臓、脾臓）への微量の薬剤分布であることが確認された。

② 生体分解

BVS留置後28日～42ヶ月間のブタ冠動脈モデルを用いて分解特性を評価した結果、ブタ動物試験と別途実施した*in vitro*分解挙動の間で分解挙動が一致していることを確認し、スキヤフォールドが加水分解により生体分解されていること、また、約36ヶ月間でポリマーの分解・吸収が完了していることが確認された。

③ 安全性評価試験（単一留置）

BVS留置後3日～48ヶ月間における安全性評価試験を対照機器としてXIENCEステントを用いて実施した。その結果、被験機器、対照機器の両群ともにいずれの時点においても評価項目全てにおいて基準を満たした。一方、基準には適合していたもののXIENCEステントに対してBVSにおいて、180日以降において炎症スコアが高い傾向が認められた。また、特性評価として確認した石灰化率について、28日以降のいずれの時点においてもXIENCEステントに対してBVSで高い石灰化率を示した。

④ 安全性評価試験（重複留置）

BVS重複留置後28日、90日、12ヶ月間における安全性評価試験を対照機器としてXIENCEステントを用いて実施した。その結果、被験機器、対照機器の両群ともにいずれの時点においても評価項目全てにおいて基準を満たした。一方、特性評価として確認した石灰化率について、28日以降のいずれの時点においてもXIENCEステントに対してBVSで高い石灰化率を示した。

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、提出された動物試験において、炎症スコアが、XIENCEステントに対してBVSで一定期間高い傾向が認められた点に関する本品の安全性についてどのように評価したか申請者に見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

単一留置試験において、BVS群の内膜炎スコアは、XIENCE群より一定期間高い傾向を示していたが、全期間において許容基準を満たしていた（平均スコア<2¹）。

¹過去の試験結果（BMS,DESの結果）に基づいて設定した。

炎症スコアが他の観察期間と比較して高かった期間（留置後 12 ヶ月、18 ヶ月）を含むいずれの観察期間においても、BVS 群の留置血管においては有害な観察事項は認められず、ストラットを被覆する良性な新生内膜が認められ、特に中膜や外膜に関しては、評価血管の大部分が無傷であった。その例外として、留置時における機械的損傷が BVS 群及び XIENCE 群の両群に稀に認められ、動物試験モデルでは稀ではない宿主特異的な炎症が認められた^{8, 9, 10, 11, 12}。一時期のみに認められたマクロファージや多核巨細胞のストラット周辺への凝集は、慢性期における炎症反応の低下により解決しているものとみなした。

また、炎症スコアは動物の個体差にも影響される。例として、12 ヶ月、18 ヶ月間留置試験においては、ある被験動物の 3 本全ての冠動脈に炎症反応を示した例があり、BVS 群：XIENCE 群を 2：1（又はそれ以下）の割付で留置した場合に、平均炎症スコアが上昇したものと考える。BVS 群の 24 ヶ月間単一留置試験においては、同様の宿主依存反応が認められず、このことが 24 ヶ月時点における炎症反応スコアが 12、18 ヶ月と比較して低かったものとする。また、BVS の 12 ヶ月間重複留置試験においては炎症スコアが低く、BVS 群と XIENCE 群で同等であった。

なお、BVS 群において観察された炎症は、スキヤフォールドの分解に起因していないと考える。炎症スコアのピークは 12 ヶ月でその後減少している一方、スキヤフォールドの重量損失は、■～■ ヶ月の間に急速に進行する。この期間において、炎症スコアは低く、十分に安全性評価基準を満たしている。

総合機構は、炎症反応が一定期間高い傾向が認められた点について、長期的に当該炎症が悪化する傾向は認められておらず、また、臨床試験成績を考慮しても、炎症に起因する臨床上許容できない有害事象は認められていないことから、安全性は担保できるとする申請者の見解は受入れ可能と判断した。

また、総合機構は、XIENCE ステンツに対して BVS で石灰化率も高いことが認められた点に関する本品の安全性についてどのように評価したか申請者に見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

BVS に関連して観察された主な石灰化は、以下の根拠により本品のコーティング（PDLLA-エベロリムス）に起因する無害な鉍質沈着であるとする¹³。

- ・石灰化量自体は少なく、全観察期間で確認されている。
- ・位置は、ストラットに隣接もしくは、近傍に局限しており、ストラットの血管壁側に多く、ストラットの内側面には少なかった。
- ・形態は、粒状、弱好塩基性で大部分が ■～■ μm 未満の厚さであり、ストラット周囲に存在していた。脱水に伴う組織拘縮の固有のアーチファクトにより、

組織切片内の鈣質沈着箇所は二次的なアーチファクトの拡大が確認された。

なお、組織切片では *in vivo* の実物大よりも大きく見えていた。

石灰化の位置（ストラット周辺）、形状（線状分布）により、PDLA コーティングが関連していることが示唆される。同様の石灰化は生体吸収性ポリマーを有する他の製品における動物試験においても確認されている^{14, 15}。なお、PLLA スキャフォールド骨格やその分解が石灰化に起因していると考えられる所見はいずれの観察時点においても認められていない。

また、BVS のストラット周辺に生じる石灰化のメカニズムについても不明であるが、BVS と XIENCE ステントの血管反応を比較すると、いずれの観察時点においても、過度のフィブリン沈着や炎症反応のような石灰化が起因すると考えられる有害事象も認められなかったため、本被験機器で確認された石灰化は無害な事象であると考え¹⁴。

本試験で観察された石灰化が臨床的な安全性において影響がないという点については、組成の分類、すなわち、プラークの定量／定性的分析が可能な血管内超音波（IntraVascular UltraSound：以下「IVUS」という。）である IVUS-VH（IntraVascular UltraSound Virtual Histology）を用いることにより考察できる。IVUS-VH は、BVS に適用した場合、ストラットの石灰化成分と壊死性成分を区別し、結果としてこれらを代理マーカーとして用いることができる¹⁶。BVS で認められた原材料に起因すると考える石灰化が有害所見である場合、経時的な石灰化分量が増加することが予測される。しかしながら、臨床試験（前世代品の BVS-A を用いた ABSORB コホート A 及び BVS-B を用いた ABSORB コホート B）において、留置直後から 6、12、24、36 ヶ月後の IVUS-VH の臨床結果、石灰化成分のシグナルの退縮を示し、石灰化率が留置後から 36 ヶ月の間で有意に減少していることが示された（ $p < 0.05$ ）^{16, 17, 18, 19}。

なお、本申請において提出した ████████ 社による石灰化率は、単純に ████████ ████████ 算出したものであり、石灰化の程度を必ずしも示していない。鈣質沈着（石灰化）の程度を自社評価によりスコア化したところ、XIENCE V と同様、評価を行った全ての観察期間において、石灰化量自体は少なく、ストラットに隣接する新生内膜には及んでいなかった。

認められた石灰化は生体材料に由来であり、過度のフィブリン沈着や炎症反応のような石灰化が起因すると考えられる有害事象も観察されていない。したがって、本品の安全性を担保できるものとする。

総合機構は、石灰化量自体は少なく、臨床試験において石灰化率が留置後から 36 ヶ月の間で有意に減少していることから、安全性は担保できるとする申請者の見解は専門協議の議論も踏まえ、受入れ可能と判断した。

総合機構は、申請者の説明を了承し、動物試験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) 機器の使用方法を裏付ける試験

本品のデリバリー性能及び留置性能に関連する評価は動物試験において評価した。また、本品の留置に際し、手技中、手技後に再治療に至った場合における安全性の評価を行うにあたり、1) 手技中における再治療(ベイルアウト)、2) 手技後から ■ ヶ月までの早期再治療、3) 手技後 ■ ヶ月以降の晩期における再治療の3つの場合に分けて評価又は考察が行われた。

手技中における再治療(ベイルアウト)の評価では、BVS と DES 又は BVS 同士の重複留置に関する *in vitro* 試験を実施し、
が確認された。

手技後から ■ ヶ月までの早期再治療の評価では、完全に内皮化していない留置後 ■ ヶ月以内に本品と DES を重複させる場合、

可能となり、また内腔支持は重複する DES により補強される旨の考察がされた。

手技後から ■ ヶ月以降の晩期における再治療の評価では、動物試験や臨床試験(前世代品の BVS-B を用いた ABSORB コホート B) より、留置後 ■ ヶ月で血管壁にストラットが被覆されていることが確認されており、再治療によって本品は移動しない旨の考察がされた。

<総合機構における審査の概略>

本品は徐々に加水分解され、スキャフォールドの強度は下がる特徴がある。スキャフォールドが内皮化される前に、金属ステントやバルーンカテーテルによる再治療が行われると、スキャフォールドの破断のリスクやスキャフォールドの断片による遠位塞栓のリスク等が想定される。追加治療のリスクについて申請者に確認した。

申請者は以下のとおり回答した。

分解が進んだスキャフォールドに対する再治療に関して、BVS を重複留置した条件での ■ ヶ月相当の拍動疲労試験による評価に加え、BVS を模擬血管に留置し ■ ヶ月間 *in vitro* 条件下で分解させた後に、再治療時に使用することが想定される機器(ガイドワイヤー、バルーンカテーテル、XIENCE ステント)の通過性及び XIENCE ステントにより BVS が破損するまで拡張した際の破損の仕方についての評価を行った。試験の結果、BVS に対して使用が想定される機器は問題なく通過し、XIENCE ステントによる拡張により BVS の構造のゆがみ、マーカの喪失、破片が生じることはなかった。

以上より、手技直後から ■ ヶ月間の再治療の安全性は担保できると考える。

総合機構は、本品の特性を踏まえ、3段階に分けて本品の安全性を評価することは妥当と判断する。なお、再治療時の臨床使用上の安全性については、後述する「へ項、＜総合機構における審査の概要＞1.(3)追加治療の安全性について」の内容も踏まえて評価することとした。

ハ. 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

＜提出された資料の概略＞

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第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. 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＞

ISO 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」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提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料及び本品の滅菌方法に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法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。

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

本品の有効性及び安全性を評価する臨床試験成績として、AVJ-301 を用いて国内で実施した AVJ-301 治験の試験成績、米国で実施した ABSORB III 臨床試験、及び ABSORB III 薬物動態試験の試験成績が別添資料として提出された。また、本品に関連する一連の臨床試験の試験成績（ABSORB コホート A、ABSORB コホート B、ABSORB EXTEND 臨床試験、ABSORB II 臨床試験、ABSORB China 臨床試験）が参考資料として提出された。

各試験のデザイン、被験機器、対照機器、実施国は表 11 のとおりである。

表 11 各試験の被験機器、対照機器、実施国

試験名	試験デザイン (症例数)	被験機器 (症例数)	対照機器 (症例数)	実施国
AVJ-301 治験	無作為化比較非劣性検証試験 (400 例)	AVJ-301 (266 例)	XIENCE PRIME XIENCE Xpedition (134 例)	日本
ABSORB III 臨床試験	無作為化比較非劣性検証試験 (2,008 例)	AVJ-301 (1322 例)	XIENCE V XIENCE PRIME XIENCE Xpedition (686 例)	米国、 オーストラ リア
ABSORB III 薬物動態試験	オープンラベル 試験 (12 例)	AVJ-301 (12 例)	—	米国
ABSORB コホート A	単群試験 (30 例)	BVS-A (30 例)	—	オランダ、 他 3 ケ国
ABSORB コホート B	単群試験 (101 例)	BVS-B (101 例)	—	オランダ、 他 7 ケ国
ABSORB EXTEND 臨床試験	単群試験 (812 例うち本邦 40 例)	BVS-B AVJ-301 (812 例)	—	インド、 他 25 ケ国
ABSORB II 臨床試験	無作為化比較 (501 例)	BVS-B AVJ-301 (335 例)	XIENCE PRIME (166 例)	イタリア、 他 13 ケ国
ABSORB China 臨床試験	無作為化比較 (480 例)	AVJ-301 (241 例)	XIENCE V (239 例)	中国

<提出された資料の概略>

(1) AVJ-301 治験 (実施期間: 2013年4月~2019年■月終了予定)

AVJ-301 治験は、本邦医療環境下で自己冠動脈に最大2病変までの新規病変を有する待機的経皮的冠動脈インターベンション (Percutaneous Coronary Intervention: 以下「PCI」という。)の対象となる虚血性心疾患患者に対する AVJ-301の有効性及び安全性を既承認のDESと比較評価することを目的とした前向き、無作為化、実機器比較、単盲検、多施設共同の非劣性検証試験である。本品と同じ薬剤が使用されている既承認DESである XIENCE PRIME 及び XIENCE Xpedition を対照機器として、国内38施設 (目標症例数400例 (BVS群: 267例、XIENCE群: 133例)) で実施された。

被験者は血管内画像診断の種類及び実施時期により、IVUSグループ、OCTグループ1又はOCTグループ2のいずれかに割付けられた。IVUSグループは、手技直後及び3年経過観察時にIVUS観察を受け、OCTグループ1は手技直後、2年及び3年経過観察時、OCTグループ2は3年経過観察時のみにOCT観察を受けることとした (図6)。特定の治験実施医療機関では、13ヶ月及び3年経過観察時におけるマルチスライスコンピューター断層撮影法 (Multi-Slice Computed Tomography: 以下「MSCT」という。)を用いた再狭窄評価、あるいは4年経過観察時におけるアセチルコリン (Acetylcholine: 以下「ACh」という。)負荷時の血管反応評価をサブスタディとして設定された。BVS群又はXIENCE群への割付けにあたっては、試験成績に影響を及ぼし得る重要な予後因子として、糖尿病の有無及び治療予定病変数が考慮された。

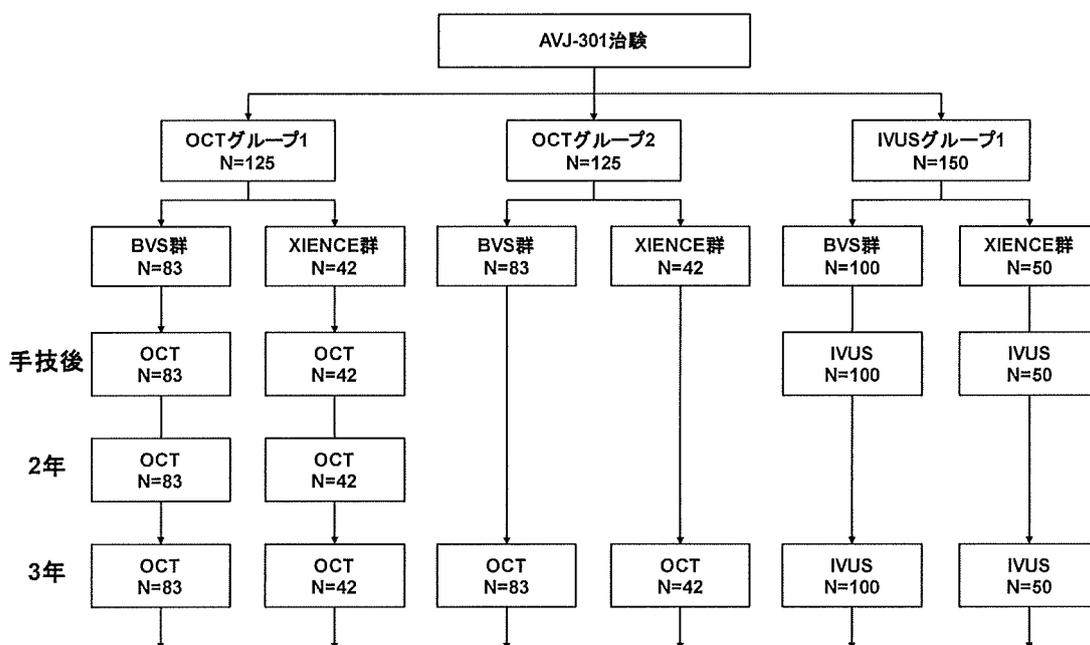


図6 血管内画像診断の割り付けと実施時期

主な選択基準は、以下の条件を満たす 20 歳以上の患者とされた。

- ① 1 標的病変、又は異なる冠動脈にある 2 枝・2 病変（2 標的病変、又は 1 標的病変と 1 非標的病変）の新規病変（同じ枝に以前に治療された病変がある場合、そこから 5 mm 以上離れていれば新規病変と見なす）である。
- ② 自己冠動脈に標的病変があり、目視による径狭窄度が 50%以上、100%未満、及び TIMI 分類グレード 1 以上の血流がある。
- ③ 自己冠動脈に標的病変があり、目視によるデバイス留置予定部位の最大血管径が 2.5 mm 以上、3.75 mm 以下、標的病変長 24 mm 以下である。

また、主な血管造影除外基準は、以下のとおりであった。

- ① 高度石灰化病変など、バルーン拡張による血管形成術が不可能な病変
- ② 標的病変近位部の 90 度以上の屈曲、高度蛇行など、治験機器の適切なデリバリーが不可能な病変
- ③ 左主幹動脈病変や、入口部から 3 mm 以内の病変
- ④ 2 mm 径以上や、前拡張等を必要とする側枝を有する分岐部病変
- ⑤ 心筋ブリッジを含む病変、バイパスグラフト病変、血栓性病変

経過観察時点は、手技前、手技直後、入院中、手技後 1 ヶ月、6 ヶ月、1 年、2 年、3 年、4 年及び 5 年と設定された。

主要評価項目は、手技後 12 ヶ月時の TLF 発生率で、TLF は心臓死、標的血管起因の心筋梗塞（Target Vessel Myocardial Infarction: 以下「TV-MI」という。）及び虚血性標的病変血行再建（Ishcemia-Driven Target Lesion Revascularization : 以下「ID-TLR」という。）から成る複合評価項目と定義された。BVS 群及び XIENCE 群の 12 ヶ月 TLF 発生率（真の値）を 9%、非劣性マージン（ δ ）を 8.6% とし、BVS 群と XIENCE 群の割付比率 2 : 1、片側有意水準 $\alpha = 0.05$ で帰無仮説（ $H_0 : \text{TLF}_{\text{BVS}} - \text{TLF}_{\text{XIENCE}} \geq \delta$ ）を棄却するために必要な症例数は 390 例（BVS 群 : 260 例、XIENCE 群 : 130 例）と算出され、この場合、Farrington-Manning 検定を用いた検出力は 90%となった。さらに、脱落率 2.5%を考慮し、本治験の目標症例数は 400 例（BVS 群 : 267 例、XIENCE 群 : 133 例）された。

副次評価項目は、検定実施副次評価項目として、13 ヶ月時定量的冠動脈造影（Quantitative Coronary Angiography : 以下「QCA」という。）によるセグメント内遠隔期径損失、3 年時の QCA による硝酸剤投与前後のステント/スキャフールド内平均血管径変化、3 年時の IVUS によるステント/スキャフールド内平均内腔面積変化が、医療経済評価項目として 13 ヶ月時の MSCT による再狭窄評価が設定された。その他の副次評価項目として、急性期成功（デバイス成功、手技成功）と入院中、手技後 1 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、2 年、3 年、4 年、5 年における死亡（心臓死、血管死、非心臓死）、心筋梗塞（Myocardial

Infarction：以下「MI」という。）、Q波MI（Q-wave Myocardial Infarction：以下「QMI」という。）、非Q波MI（Non Q-wave Myocardial Infarction：以下「NQMI」という。）、標的病変血行再建（Target Lesion Revascularization：以下「TLR」という。）、ID-TLR、非虚血性標的病変血行再建術（Non-Ischemia-Driven Target Lesion Revascularization：以下「NID-TLR」という。）、標的血管血行再建（Target Vessel Revascularization：以下「TVR」という。）、虚血性標的血管血行再建（Ischemia-Driven Target Vessel Revascularization：以下「ID-TVR」という。）、非虚血性標的血管血行再建（Non-Ischemia-Driven Target Vessel Revascularization：以下「NID-TVR」という。）、全ての冠動脈再血行再建、複合評価項目（死亡／MI、心臓死／MI、TLF、心臓死／MI／ID-TLR（Major Adverse Cardiac Event：以下「MACE」という。）、標的血管不全（Target Vessel Failure：以下「TVF」という。）（心臓死／MI／ID-TLR／ID-TVR（非標的病変））、死亡／MI／冠動脈血行再建（Death, Myocardial Infarction and Revascularization：以下「DMR」という。）、STが設定された。また、画像評価項目として、血管造影評価項目（手技直後、手技後13ヶ月、2年、3年、4年）、硝酸剤投与後の血管反応（手技後2年、3年）が設定され、ACh投与後血管反応、IVUS評価項目、OCT評価項目及びMSCT評価項目は前述のとおり設定された。

主要評価項目及び画像評価項目を除く副次評価項目は意図した治療に基づく解析（Intention To Treat：以下「ITT」という。）集団にて統計解析を行った。ITT解析集団には、治験機器が留置されたか否かに関わらず、AVJ-301治験に登録された全被験者が含まれた。

主要評価項目を含む臨床評価項目の解析にあたっては、各事象の発生率が過小評価されるのを避けるため、各経過観察時点までに治療又は評価の打ち切りに至った症例を各経過観察時の解析母数から除外した。ただし、DMRの発現が既知の症例については解析母数に含めることとし、手技後12ヶ月までの各経過観察時における評価対象症例数はBVS群265例、XIENCE群133例となった（図7）。

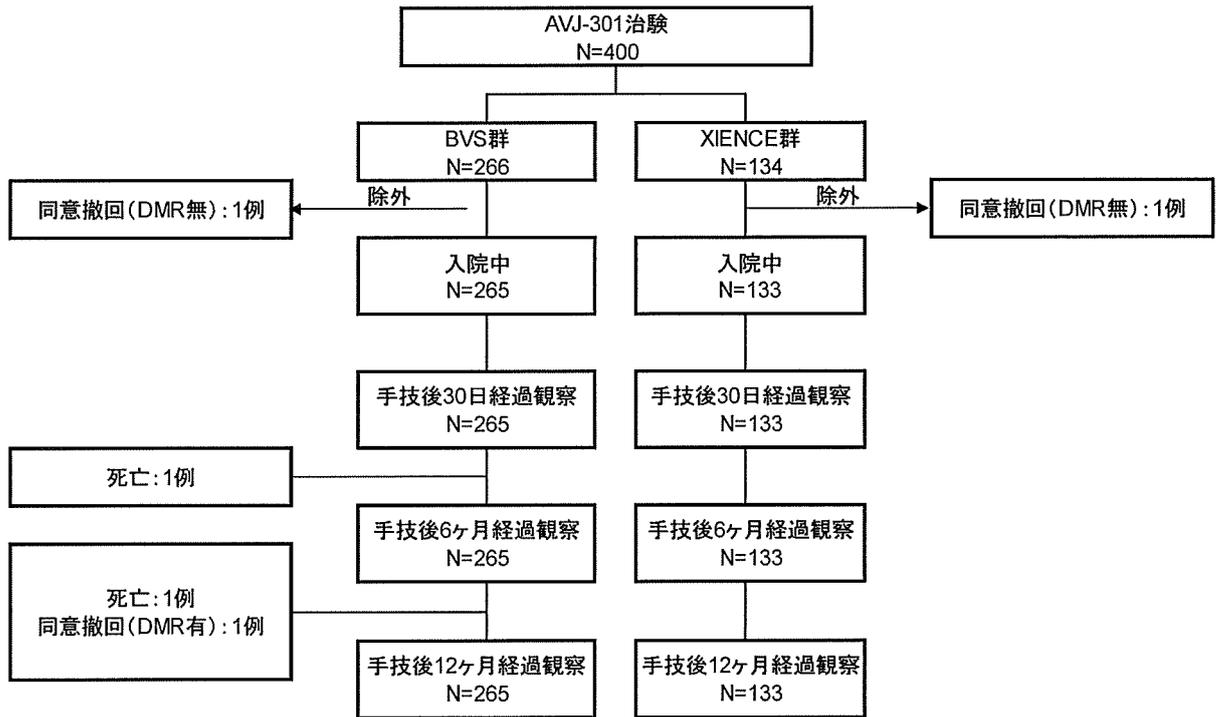


図 7 臨床評価項目解析データセット (ITT 解析)

被験者背景は表 12、手技前の病変特性は表 13 のとおりで、両群間に有意な差は認められなかった。

表 12 手技前の人口統計学的特性及び臨床的特性 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=266)	XIENCE 群 (N=134)	差 [95%信頼区間] ¹
被験者背景情報			
年齢 (歳)	67.1 ± 9.4 (266)	67.3 ± 9.6 (134)	-0.1 [-2.1, 1.9]
男性	78.9% (210/266)	73.9% (99/134)	5.07% [-3.47%, 14.26%]
BMI (kg/m ²)	24.01 ± 3.03 (260)	24.27 ± 2.96 (130)	-0.26 [-0.89, 0.37]
現在の喫煙あり	19.9% (53/266)	21.6% (29/134)	-1.72% [-10.57%, 6.33%]
高血圧	78.2% (208/266)	79.9% (107/134)	-1.66% [-9.63%, 7.18%]
- 要薬物治療	72.2% (192/266)	73.1% (98/134)	-0.95% [-9.80%, 8.56%]
脂質異常症	82.0% (218/266)	82.1% (110/134)	-0.13% [-7.66%, 8.32%]
- 要薬物治療	74.1% (197/266)	79.1% (106/134)	-5.04% [-13.26%, 4.04%]
糖尿病	36.1% (96/266)	35.8% (48/134)	0.27% [-9.80%, 9.93%]
- 要薬物治療	31.2% (83/266)	29.9% (40/134)	1.35% [-8.41%, 10.52%]
- 要インスリン	9.0% (24/266)	8.2% (11/134)	0.81% [-5.75%, 6.21%]
HbA1c (%)	6.23 ± 1.06 (265)	6.15 ± 0.78 (133)	0.09 [-0.10, 0.27]
冠動脈血行再建歴	36.1% (96/266)	38.1% (51/134)	-1.97% [-12.07%, 7.81%]
- 対標的血管	3.4% (9/266)	5.2% (7/134)	-1.84% [-7.25%, 2.12%]
MI 既往	16.0% (42/262)	23.9% (32/134)	-7.85% [-16.67%, 0.25%]
若年性冠動脈疾患 の家族歴	6.5% (16/246)	8.1% (10/124)	-1.51% [-8.13%, 3.76%]
登録時虚血所見			
安定狭心症	9.8% (26/266)	65.7% (88/134)	-1.76% [-11.33%, 8.28%]
不安定狭心症	63.9% (170/266)	16.4% (22/134)	-6.64% [-14.44%, 0.11%]
無症候性虚血	26.3% (70/266)	17.9% (24/134)	8.41% [-0.45%, 16.30%]

¹ 連続変数の差に関しては正規近似を用いて信頼区間を算出し、カテゴリー変数に関しては Newcombe スコア法を用いて信頼区間を算出した。(以降、別途注釈が無い場合、信頼区間の算出については同じ内容を示す。)

注 1) N = 登録症例総数 (以降、別途注釈が無い場合は同じ意味を示す。)

表 13 手技前の病変特性 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=266) (L=275)	XIENCE 群 (N=134) (L=137)	差 [95%信頼区間]
標的病変数			
平均標的病変数	1.0 ± 0.2 (266)	1.0 ± 0.1 (134)	0.0 [-0.0, 0.0]
1 標的病変	96.6% (257/266)	97.8% (131/134)	-1.14% [-4.42%, 3.29%]
2 標的病変	3.4% (9/266)	2.2% (3/134)	1.14% [-3.29%, 4.42%]
標的血管			
LAD	46.2% (127/275)	42.3% (58/137)	3.85% [-6.34%, 13.75%]
LCX	22.9% (63/275)	26.3% (36/137)	-3.37% [-12.54%, 5.15%]
RCA	30.9% (85/275)	31.4% (43/137)	-0.48% [-10.16%, 8.68%]
病変形態			
石灰化 (中等度又は高度)	27.7% (76/274)	32.8% (45/137)	-5.11% [-14.73%, 4.08%]
蛇行 (中等度又は高度)	8.4% (23/274)	8.0% (11/137)	0.36% [-6.03%, 5.59%]
偏心性	81.7% (223/273)	82.5% (113/137)	-0.80% [-8.21%, 7.53%]
血栓	0.0% (0/274)	0.0% (0/137)	0.00% [-2.73%, 1.38%]
ACC/AHA 病変分類			
A	4.0% (11/275)	3.6% (5/137)	0.35% [-4.58%, 4.02%]
B1	20.0% (55/275)	20.4% (28/137)	-0.44% [-9.10%, 7.38%]
B2	56.0% (154/275)	49.6% (68/137)	6.36% [-3.80%, 16.42%]
C	20.0% (55/275)	26.3% (36/137)	-6.28% [-15.31%, 2.12%]

注1) RCA: 右冠動脈、LAD: 冠動脈左前下行枝、LCX: 冠動脈左回旋枝、AHA/ACC = : 米国心臓協会/米国心臓病学会 (以降、別途注釈が無い場合は、同じ意味を示す。)

注2) L = 標的病変総数 (以降、別途注釈が無い場合は同じ意味を示す。)

BVS 群では、登録された標的病変 275 病変に対し、合計 280 本の BVS 又は XIENCE ステント (BVS: 276 本、XIENCE 群: 4 本) が留置された。1 例あたりの治験機器の平均留置本数は 1.1 ± 0.2 本であり、1 本留置例が 252 例、2 本留置例が 14 例であった。98.9% (272/275 病変) の標的病変に BVS が計画的に留置されたが、BVS の留置不成功により XIENCE ステントが留置された症例が 2 例 2 病変、保管・管理上の不備で BVS を使用できず、代わりに XIENCE ステントが留置された症例が 1 例 1 病変認められた。また、5 例 5 病変にペイルアウト手技が実施され、計画留置された BVS に追加の BVS 又は XIENCE (BVS 追加留置例: 4 例 4 病変、XIENCE ステント追加留置例: 1 例 1 病変) が重複留置された。一方、XIENCE 群については、標的病変 137 病変に対して合計 138 本の XIENCE ステントが留置された。1 例あたりの平均留置本数は 1.0 ± 0.2 本であり、1 本留置例が 130 例、2 本留置例が 4 例であった。1 例 1 病変に対してペイ

ルアウト手技が行われ、計画留置された XIENCE ステントに追加の XIENCE ステントが重複留置された。なお、非治験機器が留置された症例は認めなかった。

いずれの治療群においても全ての標的病変に対して前拡張が実施され、その約 35%で前拡張を複数回要した。標的病変の後拡張は、BVS 群で 82.2%(226/275 病変)、XIENCE 群で 77.4%(106/137 病変)に実施された。

手技後の抗血小板療法は、チエノピリジン系抗血小板剤及びアスピリンの 2 剤を 12 ヶ月間以上継続投与する二剤併用抗血小板療法 (Dual Anti-platelet Therapy: 以下「DAPT」という。)を行うよう規定された。全ての被験者に抗血小板剤 2 剤が投与され、手技後 12 ヶ月 (365 日) 時点で 2 剤服用を継続していた症例は BVS 群 97.0% (258/266 例)、XIENCE 群 93.3% (125/134 例) と両群に有意差は認められなかった (表 14)。チエノピリジン系抗血小板剤として、クロピドグレル使用例は 98.3% (393/400 例)、チクロピジン使用例は 2.5% (10/400 例) であり、3 例で経過観察中にクロピドグレルからチクロピジンに切り替えられた。また、2.3% (9/400 例) の被験者にチエノピリジン系抗血小板剤及びアスピリン以外の抗血小板剤が使用されたが、いずれもシロスタゾール使用例であった。

表 14 手技後の抗血小板療法 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=266)	XIENCE 群 (N=134)	両群間の差 [95% 信頼区間]
DAPT			
服用症例	100.0% (266/266)	100.0% (134/134)	0.00% [-1.42%, 2.79%]
手技後 30 日時点で服用 ¹	99.2% (264/266)	98.5% (132/134)	0.74% [-1.49%, 4.57%]
手技後 180 日時点で服用 ¹	97.7% (260/266)	94.0% (126/134)	3.71% [-0.18%, 9.22%]
手技後 365 日時点で服用 ¹	97.0% (258/266)	93.3% (125/134)	3.71% [-0.51%, 9.46%]

¹ 評価許容期間は±7日とした。

注) チエノピリジン系抗血小板剤にはクロピドグレル、チクロピジンが含まれた。

主要評価項目である「手技後 12 ヶ月 (393 日) 時点の TLF 発生率」は、BVS 群で 4.2% (11/265 例)、XIENCE 群で 3.8% (5/133 例) であった (表 15)。両治療群の差は 0.39%となり、その片側 95%信頼区間上限値 3.95%は非劣性マージン 8.6%を下回り、BVS 群の XIENCE 群に対する非劣性が示された。

表 15 手技後 12 ヶ月（393 日）時点の TLF 発生率（ITT 解析）

	BVS 群 (N=266)	XIENCE 群 (N=134)	両群間の差 (片側 95% 信 頼区間上限値) ¹	非劣性 p 値 ²
主解析				
12 ヶ月時点の TLF 発生率	4.2% (11/265)	3.8% (5/133)	0.39% (3.95%)	<0.0001
副次解析				
12 ヶ月時点の TLF 発生率	4.9% (13/265)	3.8% (5/133)	1.15% (4.75%)	0.0003

¹ Farrington-Manning 法を用いて信頼区間を算出した。

² 非劣性マージンを 8.6%とし、Farrington-Manning 検定による片側非劣性 p 値が片側有意水準 0.05 を下回った場合に非劣性が示される。

注) AVJ-301 治験では、MI の判定については 2 つの定義（ABSORB III 臨床試験で使用された定義（PCI 後 MI: CK-MB 値 > 基準値の 5 倍、CABG 後 MI: CK-MB 値 > 基準値の 10 倍）及び SPIRIT III 臨床試験で使用された定義（異常 Q 波の出現を伴わない、CK 値 > 基準値の 2 倍、かつ CK-MB 値 > 基準値）が用いられ、前者を主解析、後者を副次解析とし、主解析で AVJ-301 群の XIENCE 群に対する非劣性が検証できた場合に AVJ-301 治験の成功と見なすものとされた。

提出された主な副次評価項目の試験結果は次のとおりである。

デバイス成功ⁱⁱは、BVS 群で 98.9%（271/274 病変）、XIENCE 群で 99.3%（136/137 病変）、また、手技成功ⁱⁱⁱは BVS 群で 97.7%（259/265 例）、XIENCE 群で 98.5%（132/134 例）でそれぞれ両群間に統計学的に有意な差異は認められなかった。

臨床評価項目の結果は、表 16 に示したとおりであり、BVS 群と XIENCE 群でそれぞれの発生率に有意な差は認めなかった。

ⁱⁱ 割付機器を機器不良が発生することなく意図した部位に留置でき、デリバリーシステムの抜去に成功し、コアラボ QCA によるデバイス内%DS<30%（QCA が実施できなかった場合は目視値を採用）である場合。ペイルアウトデバイスの使用はデバイス成功の対象にならない。また、他の治療機器を併用する必要があった場合も、デバイス成功とはみなさない。

ⁱⁱⁱ 割付機器を機器不良が発生することなく意図した部位に留置でき、デリバリーシステムの抜去に成功し、コアラボ QCA によるデバイス内%<30%（QCA が実施できなかった場合は目視値を採用）であり、かつ入院中（入院が長期にわたる場合は手技後 7 日以内）に TLF が発生しなかった場合。他の治療機器使用の有無は問わない。

表 16 臨床評価項目に関する手技後 12 ヶ月（393 日）時点の発生率（ITT 解析）

評価項目	BVS 群 (N= 266) (L= 275)	XIENCE 群 (N= 134) (L= 137)	両群間の差 [95% 信頼区間]
12 ヶ月（393 日）			
DMR	9.8% (26/265)	8.3% (11/133)	1.54% [-5.12%, 7.05%]
TVF	6.0% (16/265)	5.3% (7/133)	0.77% [-4.91%, 5.22%]
MACE	4.2% (11/265)	3.8% (5/133)	0.39% [-4.68%, 4.18%]
TLF	4.2% (11/265)	3.8% (5/133)	0.39% [-4.68%, 4.18%]
死亡/MI	4.2% (11/265)	2.3% (3/133)	1.90% [-2.65%, 5.36%]
心臓死/MI	3.4% (9/265)	2.3% (3/133)	1.14% [-3.32%, 4.43%]
死亡	0.8% (2/265)	0.0% (0/133)	0.75% [-2.11%, 2.71%]
心臓死	0.0% (0/265)	0.0% (0/133)	0.00% [-2.81%, 1.43%]
MI ¹	3.4% (9/265)	2.3% (3/133)	1.14% [-3.32%, 4.43%]
TV-MI ¹	3.4% (9/265)	2.3% (3/133)	1.14% [-3.32%, 4.43%]
冠動脈再血行再建	7.9% (21/265)	6.8% (9/133)	1.16% [-5.05%, 6.17%]
ID-TVR ²	4.9% (13/265)	3.8% (5/133)	1.15% [-4.00%, 5.09%]
ID-TLR ²	2.6% (7/265)	2.3% (3/133)	0.39% [-4.00%, 3.48%]

¹ ABSORB III 定義

² TVR は、標的血管のあらゆる部位に対する PCI 再施行又はバイパス術と定義された。標的病変の存在する冠動脈全体を標的血管とし、側枝（手前側及び末梢側）及び標的病変も標的血管に含まれた。

注) DMR の発現を認めず、かつ各経過観察時点までに評価の打ち切りに至った症例を解析母数から除外した。

AVJ-301 治験において、手技後 12 ヶ月（365 日）までに発生した ARC 定義²⁰に基づく ST は、BVS 群 1.5%（4/262 例）、XIENCE 群 1.5%（2/133 例）であった（表 17）。

表 17 手技後 12 ヶ月までの ST（ARC 定義 Definite/Probable）（ITT 解析）

	BVS 群 (N=266)	XIENCE 群 (N=134)	両群間の差 [95%信頼区間]
急性 ST（0 - 1 日）	0.0% (0/266)	0.0% (0/133)	0.00% [-2.81%, 1.42%]
亜急性 ST（2 - 30 日）	1.1% (3/265)	0.8% (1/133)	0.38% [-3.09%, 2.61%]
遅発性 ST（31 - 365 日）	0.4% (1/262)	0.8% (1/133)	-0.37% [-3.77%, 1.48%]
全 ST（0 - 365 日）	1.5% (4/262)	1.5% (2/133)	0.02% [-3.90%, 2.60%]

注) 本表の事象は全て症例別に評価された。

注) ST の発現を認めず、かつ各経過観察時点までに評価の打ち切りに至った症例を解析母数から除外した。

注) ST は ARC 定義の Definite/Probable の症例数を示した。（以降、別途注釈が無い場合は同じ意味を示す。）

手技前、術後、手技後 13 ヶ月時点での QCA の結果は表 18~20 のとおりであった。手技直後のデバイス内最小血管径は BVS 群で XIENCE 群に対して有意に低く、デバイス再狭窄度については BVS 群で XIENCE 群に対して有意に高い値を示した。手技後 13 ヶ月時においても両群の差が継続していた。

表 18 手技前の病変特性 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=266) (L=275)	XIENCE 群 (N=134) (L=137)	差 [95%信頼区間]
手技前 QCA			
病変長 (mm)	13.44 ± 5.29 (274)	13.34 ± 5.52 (137)	0.09 [-1.03, 1.21]
対照血管径 (mm)	2.71 ± 0.45 (274)	2.79 ± 0.46 (137)	-0.08 [-0.17, 0.01]
最小血管径 (mm)	0.96 ± 0.33 (274)	0.99 ± 0.36 (137)	-0.03 [-0.10, 0.04]
%径狭窄度	64.53 ± 11.14 (274)	64.66 ± 10.90 (137)	-0.13 [-2.39, 2.13]

表 19 手技直後の標的病変評価 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=266) (L=275)	XIENCE 群 (N=134) (L=137)	両群間の差 [95% 信頼区間] ¹
手技直後の QCA 評価			
手技直後の対照血管径(mm)	2.75 ± 0.42 (275)	2.85 ± 0.43 (137)	-0.10 [-0.19, -0.01]
手技直後のセグメント内最小血管径(mm)	2.20 ± 0.39 (275)	2.27 ± 0.43 (137)	-0.06 [-0.15, 0.02]
手技直後のデバイス内最小血管径(mm)	2.43 ± 0.37 (275)	2.64 ± 0.40 (137)	-0.21 [-0.29, -0.13]
手技直後のセグメント内径狭窄度(%)	19.97 ± 6.67 (275)	20.57 ± 8.80 (137)	-0.59 [-2.27, 1.09]
手技直後のデバイス内径狭窄度(%)	11.59 ± 7.54 (275)	7.25 ± 8.11 (137)	4.34 [2.70, 5.97]
セグメント内初期獲得径 (mm)	1.25 ± 0.41 (274)	1.28 ± 0.45 (137)	-0.03 [-0.12, 0.06]
デバイス内初期獲得径 (mm)	1.47 ± 0.40 (274)	1.65 ± 0.40 (137)	-0.18 [-0.26, -0.10]

表 20 13ヶ月経過観察時 QCA 結果 (FAS 解析)

	BVS 群 (N=252) (L=260)	XIENCE 群 (N=126) (L=129)	差 [95%信頼区間]
13ヶ月 QCA			
対照血管径 (mm)	2.70 ± 0.42 (260)	2.80 ± 0.44 (129)	-0.09 [-0.19, -0.00]
セグメント内最小血管径 (mm)	2.08 ± 0.45 (260)	2.15 ± 0.50 (129)	-0.07 [-0.17, 0.03]
デバイス内最小血管径 (mm)	2.23 ± 0.47 (260)	2.48 ± 0.53 (129)	-0.25 [-0.35, -0.14]
セグメント内%径狭窄度	23.44 ± 11.31 (260)	23.65 ± 12.25 (129)	-0.21 [-2.74, 2.33]
デバイス内%径狭窄度	17.38 ± 12.83 (260)	11.72 ± 12.31 (128)	5.66 [3.00, 8.31]
セグメント内遠隔期径損失 (mm)	0.13 ± 0.30 (260)	0.12 ± 0.32 (129)	0.01 [-0.06, 0.08]
デバイス内遠隔期径損失 (mm)	0.19 ± 0.31 (260)	0.16 ± 0.33 (129)	0.03 [-0.04, 0.10]
セグメント内再狭窄率	1.9% (5/260)	3.9% (5/129)	-1.95% [-6.95%, 1.38%]
デバイス内再狭窄率	1.5% (4/260)	1.6% (2/128)	-0.02% [-4.09%, 2.58%]

また、手技後 13ヶ月時点でのセグメント内の遠隔期径損失 (Late Loss : 以下「LL」という。) については、図 8 に示すように、BVS 群では 0.13 ± 0.30 mm、XIENCE 群では 0.12 ± 0.32 mm であり、セグメント内の LL に関して BVS 群の XIENCE 群に対する非劣性が証明された (非劣性 P 値<0.0001)。

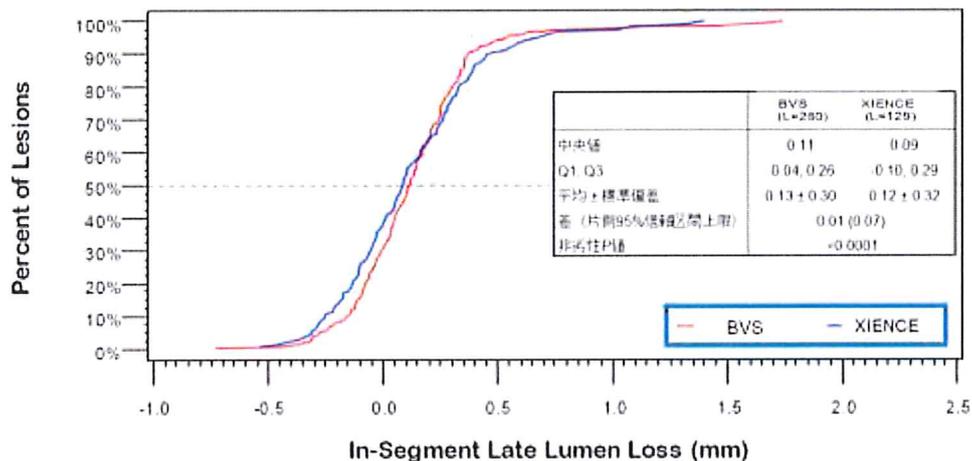


図 8 13ヶ月セグメント内遠隔期径損失の累積分布曲線
非劣性 P 値は、非劣性限界を 0.195 mm とし、漸近検定を用いて計算した。

有意水準は P=0.05 とした。

MSCT サブグループへは147例登録され、13ヶ月 MSCT 観察を実施したのは、BVS 群84例（88病変）、XIENCE 群42症例（42病変）であった。これが13ヶ月 MSCT の FAS 解析対象集団であるが、BVS 群の1例は ST 治療のために DES を標的病変に留置されており、BVSのみが留置されていた被験者は83例（87病変）であった。狭窄判定が可能であったのは BVS 群で93.2%（82/88病変）、XIENCE 群で66.7%（28/42病変）と BVS 群で有意に高かった（表21）。何れの群にも有意狭窄は認められなかった。また、BVS 群で判定不能とされた病変のうち1病変は、ST 治療のために金属ステントが留置された例で、そのアーチファクトのために判定不能となったものであった。したがって、BVS のみが留置された病変を対象にした場合、MSCT による狭窄判定可能率は94.3%（82/87病変）であった。

表 21 MSCT による有意狭窄の判定（FAS 解析）

	BVS 群 (N=84) (L=88)	XIENCE 群 (N=42) (L=42)	差 [95%信頼区間]
狭窄判定可能	93.2% (82/88)	66.7% (28/42)	26.52% [12.21%, 42.07%]
- 有意狭窄有り	0.0% (0/88)	0.0% (0/42)	0.00% [-8.38%, 4.18%]
- 有意狭窄なし	93.2% (82/88)	66.7% (28/42)	26.52% [12.21%, 42.07%]
狭窄判定不能	6.8% (6/88)	33.3% (14/42)	-26.52% [-42.07%, -12.21%]

手技後 393 日時点までに 296 例（BVS 群：197 例、XIENCE 群：99 例）で合計 828 件（BVS 群：572 件、XIENCE 群：256 件）の有害事象が治験実施医療機関より報告された。そのうち 89 例（BVS 群：59 例、XIENCE 群：30 例）で 122 件（BVS 群：86 件、XIENCE 群：36 件）の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象で BVS 群で 2 件以上発生した事象は下記のとおりである（表 22）。

表 22 手技後 393 日までに治験実施医療機関から報告された重篤な有害事象

器官別大分類 基本語	BVS 群 (N=266)	XIENCE 群 (N=134)	合計 (N=400)
心臓障害	10.5% (28/266)	9.0% (12/134)	10.0% (40/400)
狭心症	2.6% (7/266)	3.0% (4/134)	2.8% (11/400)
MI	1.9% (5/266)	1.5% (2/134)	1.8% (7/400)
心筋虚血	1.9% (5/266)	0.0% (0/134)	1.3% (5/400)
冠動脈狭窄	1.1% (3/266)	0.7% (1/134)	1.0% (4/400)
冠動脈疾患	0.8% (2/266)	0.7% (1/134)	0.8% (3/400)
耳及び迷路障害	0.8% (2/266)	0.0% (0/134)	0.5% (2/400)
眼障害	1.5% (4/266)	0.7% (1/134)	1.3% (5/400)
白内障	0.8% (2/266)	0.0% (0/134)	0.5% (2/400)
胃腸障害	1.9% (5/266)	1.5% (2/134)	1.8% (7/400)
鼠径ヘルニア	0.8% (2/266)	0.7% (1/134)	0.8% (3/400)
一般・全身障害及び投与部位の状 態	1.9% (5/266)	0.7% (1/134)	1.5% (6/400)
医療機器関連の血栓症	1.5% (4/266)	0.7% (1/134)	1.3% (5/400)
感染症及び寄生虫症	2.3% (6/266)	0.7% (1/134)	1.8% (7/400)
帯状疱疹	0.8% (2/266)	0.0% (0/134)	0.5% (2/400)
傷害、中毒及び処置合併症	2.6% (7/266)	5.2% (7/134)	3.5% (14/400)
冠動脈再狭窄	0.8% (2/266)	2.2% (3/134)	1.3% (5/400)
臨床検査	0.8% (2/266)	0.7% (1/134)	0.8% (3/400)
代謝及び栄養障害	0.8% (2/266)	0.0% (0/134)	0.5% (2/400)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1.9% (5/266)	3.0% (4/134)	2.3% (9/400)
神経系障害	2.6% (7/266)	0.7% (1/134)	2.0% (8/400)
脳梗塞	1.1% (3/266)	0.0% (0/134)	0.8% (3/400)
腎及び尿路障害	0.8% (2/266)	0.0% (0/134)	0.5% (2/400)
血管障害	1.9% (5/266)	2.2% (3/134)	2.0% (8/400)
末梢動脈閉塞性疾患	0.8% (2/266)	0.7% (1/134)	0.8% (3/400)
合計	22.2% (59/266)	22.4% (30/134)	22.3% (89/400)

手技後 393 日までに合計 52 件の製品不具合が 37 例で報告された（表 23）。その内訳は、BVS 群が 32 例／41 件、XIENCE 群が 5 例／11 件であった。後拡張バルーンカテーテル又は画像診断用カテーテルが留置したスキヤフオールド／ステント内を通過できなかったことによる再通過困難が最も多く、BVS 群で 21 例／21 件、XIENCE 群で 2 例／5 件認められた。ただし、BVS 群の 1 例／1

件は、BVS の留置失敗により留置された XIENCE PRIME で生じた再通過困難であった。病変不通過は BVS 群で 8 例／11 件、XIENCE 群で 1 例／1 件認められた。標的病変部への BVS の送達を複数回試みたものの、標的病変部を通過できず、最終的に XIENCE が留置された被験者が 2 例認められた。XIENCE の留置失敗により他のステントが留置された被験者は認められなかった。

表 23 製品不具合の発生状況

製品不具合	BVS 群			XIENCE 群		
	症例数 (N=266)	デバイス数 (S=280)	件数	症例数 (N=134)	デバイス数 (S=138)	件数
再通過困難	21 ^{*1}	21 ^{*1}	21 ^{*1}	2	2	5
病変不通過	8	11	11	1	1	1
物理的な抵抗	4	4	4	1	1	1
留置困難	3	3	3	0	0	0
デバイスの誤使用	1	1	1	1	1	1
抜去困難	0	0	0	1	1	1
ステントの変形・損傷	0	0	0	1	1	1
デバイスの破損	0	0	0	1	1	1
スキャフォールドの形状変化、間隙	1	1	1	0	0	0
合計	32 ^{*2}	39 ^{*1,3}	41	5 ^{*2}	5 ^{*3}	11

*¹ BVS 群の被験者 1 例において、AVJ-301 の留置失敗により留置された XIENCE PRIME で生じた再通過困難 1 件を含む。

*² 被験者 1 例に不具合を複数認めた場合は 1 例として集計した。

*³ デバイス 1 本に不具合を複数認めた場合は 1 本として集計した。

注) S = デバイス数

注) 製品不具合の定義

再通過困難：本項では、留置したスキャフォールド／ステントに後拡張バルーン、血管内画像診断機器などの他機器が再通過できない（あるいは困難）こと、もしくは不通過。総括報告書中では「ポジショニング困難」と記載。

病変不通過：被験機器が意図した位置（病変）に到達しないこと。

物理的抵抗：被験機器に回転、トルクをかけた際に抵抗を感じる、又はガイドワイヤーなど他機器を配置することによって被験機器の移動に干渉が生じる。

留置困難：機器を意図した位置に配置することができない（あるいは困難）こと。

(2) ABSORB III 臨床試験（実施期間：20 年 月～20 年 月終了予定）

ABSORB III 臨床試験は、異なる冠動脈にある 2 箇所までの標的病変を有する虚血性心疾患患者に対して AVJ-301 を使用した場合の有効性及び安全性を、市販の DES と比較した米国 PMA（Premarket Approval）取得のための IDE（Investigational Device Exemption）臨床試験（前向き、無作為化、実機器比較、単盲検、国際多施設共同試験）である。対照機器は、市販の DES である XIENCE

V、XIENCE PRIME 及び XIENCE Xpedition が使用され、米国 191 施設及びオーストラリア 2 施設、合計 193 施設において、2008 例の被験者が登録された (BVS 群：1322 例、XIENCE 群：686 例) (対象病変長：BVS 群 12.60 ± 5.41 mm、XIENCE 群： 13.12 ± 5.82 mm、ACC/AHA 分類 type B2/C 病変 BVS 群：68.7% (949/1381 病変)、XIENCE 群：72.5% (513/708 病変))。

ABSORB III 臨床試験は「自己冠動脈に標的病変があり、目視又は定量的評価による径狭窄度が 50%以上、100%未満、及び TIMI 分類グレード 1 以上で、70%以上の狭窄、機能検査 (例：FFR、運動負荷試験) による虚血所見、不安定狭心症又は梗塞後狭心症のいずれかに該当する」患者を対象とし、目視評価による対照血管径が 2.5 mm 以上、かつ 3.75 mm 以下、病変長 24 mm 以下の異なる冠動脈にある 2 箇所までの新規病変が標的病変とされ、前拡張やデリバリー困難病変、左主幹部、入口部病変、分岐部病変、血栓性病変等は除外された。経過観察時点は、手技前、手技直後、入院中、手技後 1 ヶ月、6 ヶ月、1 年、2 年、3 年、4 年及び 5 年と設定された。

主要評価項目は、手技後 12 ヶ月経過観察時の TLF 発生率で、TLF は心臓死、TV-MI 及び ID-TLR から成る複合評価項目と定義された。

副次評価項目は、急性期成功 (デバイス成功 (病変別評価)、手技成功 (症例別評価))、臨床評価項目 (入院中、手技後 1 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、2 年、3 年、4 年、5 年の死亡 (心臓死、血管死、非心臓死)、MI (QMI、NQMI)、TLR、TVR、全ての冠動脈再血行再建の単独評価及び複合評価)、ST が設定された。

主要評価項目である手技後 12 ヶ月 TLF は ITT 解析で評価され、BVS 群が 7.8% (102/1313 例)、XIENCE 群が 6.1% (41/677 例) であり、両群の差は 1.71% であった。差の 97.5%信頼区間上限は 3.93%で、事前に設定した非劣性マージンである 4.5%を下回り非劣性が証明された (非劣性 P 値=0.0070) (表 24)。

表 24 主要評価項目非劣性検定結果 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=1322)	XIENCE 群 (N=686)	差 (片側 97.5% CL 上限 ¹⁾)	非劣性 P 値 ²⁾
1 年 TLF	7.8% (102/1313)	6.1% (41/677)	1.71% (3.93%)	0.0070

¹⁾ Farrington-Manning method.法による片側 97.5%信頼区間上限値。

²⁾ Farrington-Manning 法による、非劣性マージンを 4.5%としたときの片側検定 P 値。P=0.0025 をもって有意とする

表 25 に検定を実施した副次評価項目の結果を示す。事前に設定した 3 つの評価項目に関して優越性検定を実施したが、何れにおいても両群の結果に有意な差は無く、優越性の証明は出来なかった。

表 25 副次評価項目優越性検定結果 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=1322)	XIENCE 群 (N=686)	差 [95% CL] ²	P 値 ³
1 年 狭心症 ¹	18.3% (238/1303)	18.4% (125/678)	-0.17% [-3.77%, 3.42%]	0.9256
1 年全血 行再建	9.1% (120/1313)	8.1% (55/677)	1.02% [-1.57%, 3.60%]	0.5040
1 年 ID- TVR	5.0% (66/1313)	3.7% (25/677)	1.33% [-0.51%, 3.18%]	0.2126

¹ 治験手技後 7 日以降に発生したもののみ。

² 狭心症に関しては Pearson のカイ二乗による 95%両側信頼区間、全血行再建及び ID-TVR は正確法による 95%両側信頼区間。

³ 狭心症に関しては Pearson のカイ二乗検定、全血行再建および ID-TVR は Fisher の正確検定。
P=0.05 をもって有意とする (優越性証明)

1 年経過時の臨床成績を表 26 に示す。複合評価項目及び単独評価項目の何れにおいても、両群間に有意な差は見られなかった。

表 26 臨床評価項目に関する手技後 12 ヶ月 (393 日) 時点の発生率 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=1322)	XIENCE 群 (N=686)	差 [95%信頼区間]
DMR	14.0% (184/1313)	11.5% (78/677)	2.49% [-0.68%, 5.45%]
TVF	10.0% (131/1313)	7.8% (53/677)	2.15% [-0.58%, 4.65%]
TLF	7.8% (102/1313)	6.1% (41/677)	1.71% [-0.74%, 3.93%]
心臓死/全 MI	7.5% (98/1313)	5.8% (39/677)	1.70% [-0.70%, 3.87%]
全死亡	1.1% (15/1313)	0.4% (3/677)	0.70% [-0.26%, 1.49%]
- 心臓死	0.6% (8/1313)	0.1% (1/677)	0.46% [-0.29%, 1.06%]
全 MI	6.9% (90/1313)	5.6% (38/677)	1.24% [-1.11%, 3.36%]
- TV-MI	6.0% (79/1313)	4.6% (31/677)	1.44% [-0.74%, 3.39%]
- TV-QMI	0.7% (9/1313)	0.3% (2/677)	0.39% [-0.45%, 1.04%]
- TV-NQMI	5.3% (70/1313)	4.3% (29/677)	1.05% [-1.06%, 2.91%]
全血行再建	9.1% (120/1313)	8.1% (55/677)	1.02% [-1.70%, 3.50%]
- 全 TVR	5.1% (67/1313)	3.8% (26/677)	1.26% [-0.77%, 3.06%]
- ID-TVR	5.0% (66/1313)	3.7% (25/677)	1.33% [-0.67%, 3.10%]
- 全 TLR	3.2% (42/1313)	2.7% (18/677)	0.54% [-1.18%, 2.00%]
- ID-TLR	3.0% (40/1313)	2.5% (17/677)	0.54% [-1.14%, 1.96%]

STを表27に示した。1年までの累計STは、BVS群が1.54% (20/1301例)、XIENCE群が0.74% (5/675例)であった。但し、BVS群の1例は、実際にはXIENCEステントで治療された被験者であった。

表 27 手技後 12 ヶ月までの ST (ITT 解析)

	BVS 群 (N=1322)	XIENCE 群 (N=686)	両群間の差 [95%信頼区間] ¹
急性 ST (0 - 1 日)	0.15% (2/1320)	0.58% (4/686)	-0.43% [-1.34%, 0.10%]
亜急性 ST (2 - 30 日)	0.91% (12/1315)	0.15% (1/686)	0.77% [-0.01%, 1.45%]
遅発性 ST (31 - 365 日)	0.46% (6/1299)	0.00% (0/675)	0.46% [-0.16%, 1.00%]
全 ST (0 - 365 日)	1.54% (20/1301)	0.74% (5/675)	0.80% [-0.32%, 1.72%]

(3) ABSORB III 薬物動態治験(実施期間:20 年 月~20 年 月終了予定)

ABSORB III 臨床試験の一部として薬物動態試験が被験者 12 症例 (ABSORB III 臨床試験の解析対象には含まれない) に対して実施された。本試験では、最大 2 病変までの新規自己冠動脈病変に対して AVJ-301 のみが留置された被験者 12 症例において、留置した BVS から溶出するエベロリムスの薬物動態を評価した。

血液の採取時期は、ベースライン時(手技前)に加えて、手技後 10 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間 (1 日)、48 時間 (2 日)、72 時間 (3 日)、96 時間 (4 日)、120 時間 (5 日)、168 時間 (7 日)、336 時間 (14 日) 及び 720 時間 (30 日) とした。

被験者一人あたりのエベロリムス用量は 181~443 µg であった。エベロリムスの血中最高濃度は 1.085~4.460 ng/mL であり、手技後 0.17~2.37 時間 (実時間) の間に観察され、用量と血中濃度は比例関係にあった。半減期は 45.9~115 時間であり、留置後 7 日時点まで血中にエベロリムスが検出された。AUC_{24h} は 12.09~44.22 ng·h/mL、AUC_{last} は 25.37~104.6 ng·h/mL、AUC_{0-∞} は 33.15~120.8 ng·h/mL であった。

エベロリムスによる全身作用 (臓器移植後の免疫抑制) を生じさせるためには、血中トラフ濃度を 3.0 ng/mL 以上に長期間保つ必要がある。BVS 留置後の血中エベロリムス濃度はこれに比較して低く、かつ急激に低下することから、BVS から溶出するエベロリムスによる全身作用は限定的と考察された。

(4) その他の臨床試験成績の概要

1) ABSORB コホート A (実施期間: 2006 年 3 月~2011 年 8 月終了)

自己冠動脈単一新規病変を有する被験者に対して BVS-A を用いて治療した

場合の性能とフィージビリティを評価する探索的臨床試験である。2006年3月7日から2006年7月18日にかけて、4施設（オランダ、ポーランド、デンマーク、ニュージーランド）において、4施設で30例が登録された（対象病変長 8.93 ± 3.58 mm、ACC/AHA分類 type B2/C病変40%（12/30病変））。30例中4例の被験者がバイルアウト手技を受けた。

5年経過観察までの臨床成績を表28に示す。

表28 5年経過観察までの臨床成績（ITT解析）

	6ヶ月 (N=30)	12ヶ月 (N=29)	2年 (N=29)	3年 (N=29)	4年 (N=29)	5年 (N=29)
TVF	3.3% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	6.9% (2)
MACE	3.3% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)
心臓死	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
MI	3.3% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)
QMI	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
NQMI	3.3% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)	3.4% (1)
ID-TLR	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
ID-TVR	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	3.4% (1)
ST	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

2) ABSORB コホート B（実施期間：2009年3月～2011年12月終了）

BVSの最初の臨床評価であるABSORBコホートAに引き続き実施された臨床試験であり、ABSORBコホートAと同様に、自己冠動脈単一新規病変を有する被験者に対してBVS-Bを用いて治療した場合の性能とフィージビリティを評価する探索的臨床試験である。

前向き、非無作為化・単一群、オープンラベル、国際多施設共同試験であり、12施設で101例が登録された（対象病変長 9.92 ± 3.65 mm、ACC/AHA分類 type B2/C病変44%（44/100病変））。

5年経過観察までの臨床成績を表29に示す。

表 29 5年経過観察までの臨床成績（ITT解析）

	6ヶ月 (N=101)	12ヶ月 (N=101)	18ヶ月 (N=101)	2年 (N=100)	3年 (N=100)	4年 (N=100)	5年 (N=100)
TVF	5.0% (5)	6.9% (7)	10.9% (11)	11.0% (11)	13.0% (13)	13.1% (13)	14.0% (14)
MACE	5.0% (5)	6.9% (7)	7.9% (8)	9.0% (9)	10.0% (10)	10.0% (10)	11.0% (11)
心臓死	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
MI	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)
QMI	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
NQMI	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)	3.0% (3)
ID-TLR	2.0% (2)	4.0% (4)	5.0% (5)	6.0% (6)	7.0% (7)	7.0% (7)	8.0% (8)
ID-TVR	2.0% (2)	4.0% (4)	7.9% (8)	8.0% (8)	10.0% (10)	10.0% (10)	11.0% (11)
ST	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

3) ABSORB EXTEND 臨床試験（実施期間：20■■年■月～20■■年■■月終了予定）

BVS の最初の臨床評価である ABSORB コホート A 及び ABSORB コホート B に引き続き実施されている臨床試験であり、自己冠動脈に最大 2ヶ所の新規病変（2 病変の場合はそれぞれ異なる冠動脈に存在すること）を有する患者に対して行われた試験であり、より長い病変を有する被験者を含む、より大規模な被験者母集団に対して治療を拡大することを意図して、実施された。なお、BVS-B を用いて試験が開始されたが、登録の途中で AVJ-301 に切り替えられた。

前向き、非無作為化・単一群、オープンラベル、国際多施設共同試験であり、本邦を含む 56 施設で 812 例が登録された（対象病変長 12.33 ± 5.26 mm、ACC/AHA 分類 type B2/C 病変 44.7%（386/864 病変））。

1 年経過観察までの臨床成績を表 30 に示す。

表 30 ABSORB EXTEND 臨床試験の臨床成績 (ITT 解析)

EXTEND 全体	1 ヶ月 (N=812)	6 ヶ月 (N=812)	1 年 (N=812)
TVF	2.6% (21/812)	3.7% (30/812)	5.5% (45/812)
MACE	2.6% (21/812)	3.4% (28/812)	5.0% (41/812)
TLF	2.6% (21/812)	3.4% (28/812)	5.0% (41/812)
心臓死	0.2% (2/812)	0.5% (4/812)	0.7% (6/812)
MI	2.5% (20/812)	3.0% (24/812)	3.3% (27/812)
- TV MI	2.5% (20/812)	3.0% (24/812)	3.3% (27/812)
- TV-QMI	0.7% (6/812)	0.9% (7/812)	1.0% (8/812)
- TV-NQMI	1.7% (14/812)	2.1% (17/812)	2.3% (19/812)
ID-TLR	0.5% (4/812)	1.1% (9/812)	2.3% (19/812)
ID-TVR	0.5% (4/812)	1.4% (11/812)	2.8% (23/812)
ST	0.6% (5/812)	0.9% (7/809)	1.0% (8/809)
日本被験者	1 ヶ月 (N=40)	6 ヶ月 (N=40)	1 年 (N=40)
TVF	2.5% (1)	2.5% (1)	5.0% (2)
MACE	2.5% (1)	2.5% (1)	5.0% (2)
TLF	2.5% (1)	2.5% (1)	5.0% (2)
心臓死	0.0% (0)	0.0% (0)	2.5% (1)
MI	2.5% (1)	2.5% (1)	2.5% (1)
- TV MI	2.5% (1)	2.5% (1)	2.5% (1)
- TV-QMI	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
- TV-NQMI	2.5% (1)	2.5% (1)	2.5% (1)
ID-TLR	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
ID-TVR	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
ST	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

4) ABSORB II 臨床試験 (実施期間：2011 年 11 月～2018 年 7 月終了予定)

市販の DES である XIENCE PRIME と比較した市販後比較臨床試験である。ABSORB EXTEND 臨床試験と同じく、ABSORB II 臨床試験も BVS-B を用いて試験が開始されたが、登録途中で AVJ-301 に切り替えられた。

前向き、無作為化 (BVS 群と XIENCE 群に 2 対 1 で割付)、実機器比較、単盲検、国際多施設共同試験 (欧州およびニュージーランド) であり、46 施設で 501 例 (BVS 群：335 例、XIENCE 群：166 例) が登録された (BVS 群対象病変長 13.81 ± 6.52 mm、ACC/AHA 分類 type B2/C 病変 45.5% (165/363 病変))。

1 年経過観察までの臨床成績を表 31、ST を表 32 に示す。

表 31 ABSORB II 臨床試験の 1 年時の臨床成績 (ITT 解析)

	BVS 群 (N=335)	XIENCE 群 (N=166)	差 [95%信頼区間]
DMR	7.3% (24/331)	9.1% (15/165)	-1.84% [-7.69%, 2.98%]
TVF	5.4% (18/331)	4.8% (8/165)	0.59% [-4.26%, 4.41%]
TLF	4.8% (16/331)	3.0% (5/165)	1.80% [-2.48%, 5.16%]
心臓死/全 MI	4.5% (15/331)	1.2% (2/165)	3.32% [-0.25%, 6.26%]
全死亡	0.0% (0/331)	0.6% (1/165)	-0.61% [-3.35%, 0.65%]
- 心臓死	0.0% (0/331)	0.0% (0/165)	0.00% [NA]
全 MI	4.5% (15/331)	1.2% (2/165)	3.32% [-0.25%, 6.26%]
- TV-MI	4.2% (14/331)	1.2% (2/165)	3.02% [-0.51%, 5.90]
- TV-QMI	0.6% (2/331)	0.0% (0/165)	0.60% [-1.71%, 2.18%]
- TV-NQMI	3.6% (12/331)	1.2% (2/165)	2.41% [-1.05%, 5.16%]
全血行再建	3.6% (12/331)	7.3% (12/165)	-3.65% [-8.89%, 0.37%]
- 全 TVR	2.4% (8/331)	4.8% (8/165)	-2.43% [-7.01%, 0.86%]
- ID-TVR	1.8% (6/331)	3.6% (6/165)	-1.82% [-6.01%, 1.04%]
- 全 TLR	1.2% (4/331)	1.8% (3/165)	-0.61% [-4.08%, 1.60%]
- ID-TLR	1.2% (4/331)	1.8% (3/165)	-0.61% [-4.08%, 1.60%]

表 32 手技後 12 ヶ月までの ST (ITT 解析)

	BVS 群 (N=335)	XIENCE 群 (N=166)	両群間の差 [95%信頼区間]
ST	0.9% (3/329)	0.0% (0/164)	0.91% [-1.45%, 2.65%]

5) ABSORB China 臨床試験 (実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月終了予定)

自己冠動脈に新規病変を有する中国人患者に対する AVJ-301 の安全性及び有効性を XIENCE V と比較した評価に基づき、中国での承認を目的とした無作為化検証的臨床試験である。

前向き、無作為化 (BVS 群と XIENCE 群に 1 対 1 で割付)、実機器比較、オープンラベル、多施設共同試験であり、24 施設 480 例 (AVJ-301 群: 241 例、XIENCE 群: 239 例) が登録された (BVS 群対象病変長 14.16 ± 4.99 mm、ACC/AHA 分類 type B2/C 病変 75.8% (182/240 病変))。

主要評価項目である 1 年目セグメント内 LL は表 33 のとおりである。また、1 年経過観察までの主な副次的臨床評価項目の結果を表 34、ST を表 35 に示す。

表 33 ABSORB China 試験 (PTE 集団) 主要評価項目解析

	BVS 群 (N=228)	XIENCE 群 (N=232)	差 (片側 97.5%信頼 区間上限)	非劣性 P 値
1 年目セグメント内 LL (mm) 平均 ± SD (n)	0.19 ± 0.38 (200)	0.13 ± 0.38 (195)	0.061 (0.136)	0.0099

注) 主要評価項目の解析は被験者ベースで実施した。

複数の標的病変を治療した被験者については平均セグメント内 LL を用いた。

表 34 ABSORB China 試験 (PTE 集団) 1 年時の主な副次的臨床評価項目

	BVS 群 (N=228)	XIENCE 群 (N=232)	差 [95% CI]
DMR	7.5% (17/228)	9.5% (22/232)	-2.03% [-7.26%, 3.18%]
TVF	3.5% (8/228)	5.6% (13/232)	-2.09% [-6.22%, 1.90%]
TLF	3.1% (7/228)	3.9% (9/232)	-0.81% [-4.49%, 2.81%]
心臓死 / 全 MI	1.3% (3/228)	1.7% (4/232)	-0.41% [-3.17%, 2.29%]
全死亡	0.0% (0/228)	1.7% (4/232)	-1.72% [-4.35%, 0.24%]
- 心臓死	0.0% (0/228)	0.9% (2/232)	-0.86% [-3.09%, 0.91%]
全 MI	1.3% (3/228)	1.7% (4/232)	-0.41% [-3.17%, 2.29%]
- TV-MI	1.3% (3/228)	0.9% (2/232)	0.45% [-1.94%, 3.01%]
- TV-QMI	0.9% (2/228)	0.0% (0/232)	0.88% [-0.87%, 3.14%]
- TV-NQMI	0.4% (1/228)	0.9% (2/232)	-0.42% [-2.68%, 1.68%]
全血行再建	7.0% (16/228)	7.3% (17/232)	-0.31% [-5.19%, 4.58%]
- 全 TVR	3.9% (9/228)	5.2% (12/232)	-1.23% [-5.32%, 2.80%]
- ID-TVR	3.1% (7/228)	3.9% (9/232)	-0.81% [-4.49%, 2.81%]
- 全 TLR	3.1% (7/228)	3.0% (7/232)	0.05% [-3.41%, 3.55%]
- ID-TLR	2.6% (6/228)	2.2% (5/232)	0.48% [-2.65%, 3.71%]

表 35 手技後 12 ヶ月までの ST (PTE 集団)

	BVS 群 (N=228)	XIENCE 群 (N=232)	両群間の差 [95%信頼区間]
ST	0.4% (1/228)	0.0% (0/228)	0.44% [-1.26%, 2.44%]

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

1. 本品の有効性及び安全性について
 - (1) 留置後 1 年までの有効性及び安全性について
 - 1) 血栓症について
 - 2) 心筋梗塞について
 - 3) AVJ-301 治験で認められた手技上の問題点について
 - (2) 留置後 1 年以降の有効性及び安全性について
 - 1) 各試験の長期成績について
 - 2) 血栓症について
 - (3) 追加治療の安全性について
2. 抗血小板療法について
3. 製造販売後安全対策について
4. 本品のリスクベネフィットバランスについて

1. 本品の有効性及び安全性について

近年の DES の臨床試験において、12 ヶ月の TLF を主要評価項目とすることは確立しており、同じ臨床的位置づけで使用される本品についても、DES と同じ評価時期と評価項目で検証する臨床試験デザインとし、評価したことは適切と考える。しかしながら、本品は DES とは異なり、経時的に分解・吸収される新しい特徴があり、吸収が進んだ際の有効性と安全性についても確認が必要と考えたことから、本品の臨床試験成績に関する審査においては、(1)留置後 1 年まで、(2)留置後 1 年以降、に分けて評価を行い、さらに、(3)追加治療の安全性についても評価を行った。

(1) 留置後 1 年までの有効性及び安全性について

AVJ-301 治験及び ABSORB III 臨床試験は本品を評価する最初の大規模臨床試験であり、両試験ともに長期の市販実績のある XIENCE ステントに対して、主要評価項目である 1 年 TLF の非劣性を検証することに成功した。

一方、XIENCE ステントに対して AVJ-301 群で留置後 1 年までの ST や MI の発生率が有意差はないものの高い傾向を示している点、国内治験で報告された手技上の問題点について、申請者は 1)~3)のとおり本品の安全性は担保できると説明した。

1) 血栓症について

ABSORB III 臨床試験において、1 年までの ST の発生率の点推定値は BVS 群 (1.54%) が XIENCE 群 (0.74%) に比べ高い傾向にあった。BVS のストラット

厚は 157 μm であり、XIENCE ステントの 81 μm より厚いため、特に小血管では、血管内腔径獲得に関して不利になる可能性がある。ABSORB III 臨床試験の選択基準は対照血管径（Reference Vessel Diameter：以下「RVD」という。）が目視によって 2.5 mm 以上 3.75 mm 以下とされていたが、通常目視計測においては QCA と比較すると 0.25 mm ほど大きく判定されることから、QCA 計測において 2.25 mm を閾値として RVD < 2.25 mm と RVD \geq 2.25 mm に分けての解析を実施した。

結果を表 36 に示す。RVD \geq 2.25 mm 群における BVS 群の ST の発生頻度は 0.85% であり、XIENCE 群の 0.56% と類似していた（ $P=0.76$ ）。ABSORB III 臨床試験における ST の予測因子として、RVD < 2.25 mm 対 \geq 2.25 mm（ $P=0.0002$ ）に加え、全糖尿病（ $P=0.0018$ ）が予測因子として特定された。治療群（BVS 対 XIENCE）は有意な予測因子ではなかった（ $P=0.1210$ ）（表 37）。小血管²¹ や糖尿病²² は既存の DES においても ST の予測因子として報告されており、BVS に特異な予測因子ではない。

表 36 手技前 RVD 別 1 年臨床成績 (ABSORB III 臨床試験) (ITT 解析)

評価項目	手技前 RVD \geq 2.25 mm 中央値 = 2.74 mm		手技前 RVD < 2.25 mm 中央値 = 2.09 mm	
	BVS 群 (N=1074)	XIENCE 群 (N=549)	BVS 群 (N=242)	XIENCE 群 (N=133)
TLF	6.7% (71/1067)	5.5% (30/542)	12.9% (31/241)	8.3% (11/133)
心臓死	0.6% (6/1067)	0.2% (1/542)	0.8% (2/241)	0.0% (0/133)
TV-MI	5.2% (55/1067)	4.6% (25/542)	10.0% (24/241)	4.5% (6/133)
ID-TLR	2.2% (24/1067)	1.5% (8/542)	6.6% (16/241)	6.8% (9/133)
ST	0.85% (9/1058)	0.56% (3/540)	4.62% (11/238)	1.50% (2/133)

表 37 多変量ロジスティック解析による 1 年 ST の予測因子 (ABSORB III 臨床試験)

変数	比較対象	係数 (標準誤差) ¹	P-値 ²	相対リスク [95% CI]
治療群	BVS 対 XIENCE	-0.78 (0.51)	0.1210	2.16 [0.82, 5.68]
全糖尿病	糖尿病 対 非糖尿病	1.32 (0.42)	0.0018	3.66 [1.63, 8.21]
手技前対照血管径	< 2.25 mm 対 ≥ 2.25 mm	1.53 (0.41)	0.0002	4.48 [2.07, 9.70]

¹ 係数および標準誤差は最終モデルに基づく

² P 値は最終モデルにおける Wald のカイ 2 乗検定による。多変量ロジスティックモデルはバックワード法による。Pearson Goodness-of fit p-value = 0.2715.

AVJ-301 治験での血管径別での ST 及び TLF については表 38 に示す。

表 38 手技前 RVD 別 1 年臨床成績 (AVJ-301 治験) (ITT 解析)

評価項目	手技前 RVD ≥ 2.25 mm 中央値 = 2.79 mm		手技前 RVD < 2.25 mm 中央値 = 2.14 mm	
	BVS 群 (N=224)	XIENCE 群 (N=117)	BVS 群 (N=41)	XIENCE 群 (N=17)
TLF	4.5% (10/223)	1.7% (2/116)	2.4% (1/41)	17.6% (3/17)
心臓死	0.0% (0/223)	0.0% (0/116)	0.0% (0/41)	0.0% (0/17)
TV-MI	3.6% (8/223)	1.7% (2/116)	2.4% (1/41)	5.9% (1/17)
ID-TLR	2.7% (6/223)	0.0% (0/116)	2.4% (1/41)	17.6% (3/17)
ST	1.4% (3/220)	0.9% (1/116)	2.4% (1/41)	5.9% (1/17)

AVJ-301 治験は被験者数が限られているため明確な傾向は見られないが、手技後 12 ヶ月までの ST について、BVS 群における ST は 4 件中 3 件が 2.5 mm 径 BVS を留置した被験者 (RVD = 2.00 ~ 2.45 mm) に発生しており、手技後最小血管径 (Minimal Lumen Diameter : 以下「MLD」という。) は 1.51 ~ 2.05 mm と小さかった。残り 1 件 3.0 mm 径の BVS で治療された病変も、MLD は 2.11 mm と小さかった (表 39)。これらの所見から、小血管治療及びステントの拡張不十分が ST のリスクであると考えられる。したがって、本治験の所見からも正確な血管径の測定と適切な後拡張の実施により、ST の低減は可能と考える。

表 39 AVJ-301 治験における 1 年以内に ST を発症した症例の概要

ID ST Type	手技 後 発 生 日	病変 部 位	機 器 サ イ ズ (mm)	QCA— RVD/病 変長 (mm)	手技後 MLD (mm)	手技後イ メージン グデバイ スの使用 の有無	後 拡 張	DAPT	推定原因
ST1 Definite	4	Mid RCA	2.5 x 18	2.45/ 13.8	D: 2.27 S: 2.05	OCT	実施	継続中	MLD が小さい
ST2 Definite	139	Mid LAD	2.5 x 28	2.00/ 20.28	D: 1.84 S: 1.70	未実施	未実施	手技後 3 ヶ月で両 剤中止	RVD/MLD が小さい (拡張不足)、 DPAT の中断
ST3 Definite	5	Dist LCX	2.5 x 18	2.32/ 12.7	D: 1.69 S: 1.51	OCT	未実施	継続中	RVD/MLD が小さい (拡張不足)
ST4 Definite	4	Prox LAD	3.0 x 18	2.775/ 12.49	D: 2.40 S: 2.11	IVUS	実施	継続中	MLD が小さい

注) D: デバイス内、S: セグメント内、%DS: 径狭窄度

また、AVJ-301 治験は、手技後 12 ヶ月の TLF 発生率 7% に対する非劣性を評価するために症例数が算定されており、ST などの低頻度事象のサブグループ解析を実施するには症例数は少なく、その結果は慎重に解釈する必要がある。

表 40 及び表 41 に AVJ-301 治験及び ABSORB III 臨床試験の ST 発生時の心事象およびその後の転帰を示した。何れにおいても ST (definite) の治療は成功しており、ST 治療後の心臓死は報告されていない。

表 40 AVJ-301 治験における ST 発生時の心事象及びその後の転帰

	BVS 群 N=4	XIENCE 群 N=2
ST 発生時の心事象		
TV-QMI	75% (3/4)	50% (1/2)
TV-NQMI	25% (1/4)	50% (1/2)
不安定狭心症	0% (0/4)	0% (0/2)
ID-TLR	100% (4/4)	50% (1/2)
ST 発生被験者の臨床転帰		
心臓死	0% (0/4)	0% (0/2)
TV-MI	0% (0/4)	0% (0/2)
ST (ARC def/prob)	0% (0/4)	0% (0/2)
TVR	0% (0/4)	50% (1/2)
再入院	0% (0/4)	50% (1/2)
その後の有害事象無し	100% (4/4)	0% (0/2)

表 41 ABSORB III 臨床試験における ST 発生時の心事象及びその後の転帰
(実際の治療に基づく。Definite ST のみ)

	BVS 群 N=17*	XIENCE 群 N=6
ST 発生時の心事象		
TV-QMI	47% (8/17)	17% (1/6)
TV-NQMI	35% (6/17)	67% (4/6)
不安定狭心症	18% (3/17)	17% (1/6)
ID-TLR	100% (17/17)	100% (6/6)
ST 発生被験者の臨床転帰		
心臓死	0% (0/17)	0% (0/6)
TV-MI	6% (1/17)	0% (0/6)
ST (ARC def/prob)	0% (0/17)	0% (0/6)
TVR	6% (1/17)	33% (2/6)
再入院	35% (6/17)	67% (4/6)
その後の有害事象無し	59% (10/17)	33% (2/6)

注) BVS 群の Definite ST は 18 例であるが、内 1 例は実際には XIENCE で治療された被験者であり、BVS 群の Definite ST は 17 例となる。一方、BVS 群の Probable ST は 2 例であり、2 例とも 30 日以内の心臓死と判定された。

なお、Palmerini 等の 49 の無作為化試験 (N=50,844) のネットワーク・メタアナリシスにより、狭心症患者における第一世代 DES、第二世代 DES 及び BMS の安全性の比較を行った結果²³、XIENCE ステントの ST (definite) の発生率を BMS と比較すると、1 年及び 2 年までの累計発生率、早期発生率、遅発性発生率の全てにおいて、有意に発生率が低く、XIENCE ステントの安全性が高いことが示されている。このネットワーク・メタアナリシスのうち、1 年までの ST の XIENCE ステントの成績と、ABSORB III 臨床試験の成績を比較したところ、ABSORB III 臨床試験における BVS の XIENCE ステントに対するオッズ比は 2.11 であったが、これは他のステントとの比較成績 (オッズ比: 2.44~7.14) と同程度であることから、1 年までの ST (definite) に関して、BVS の安全性は他のステントと同程度と考えられる (図 9)。

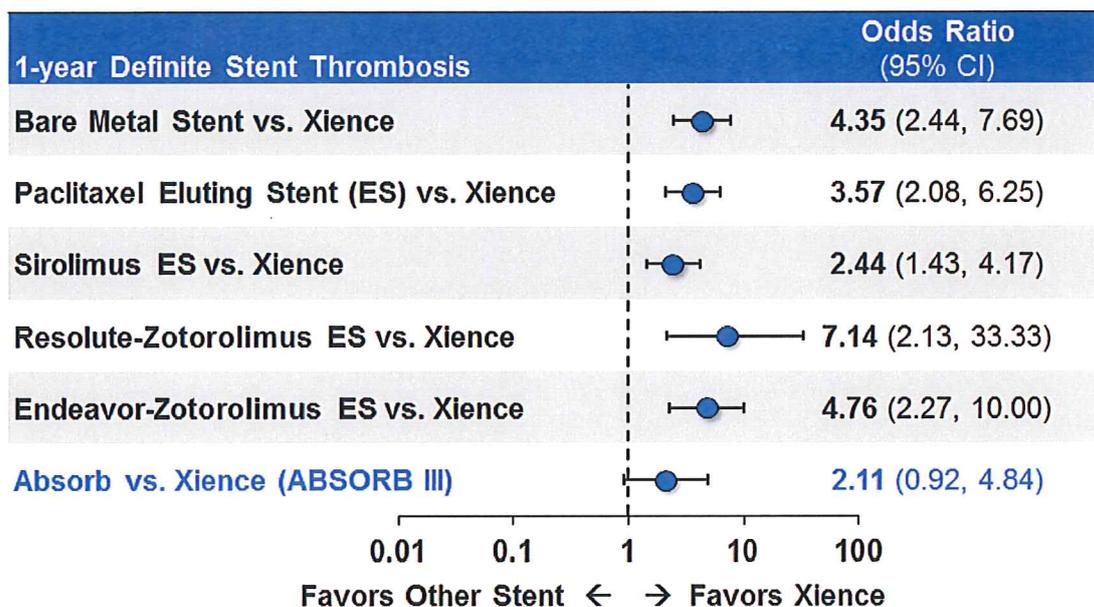


図9 1年までのST (definite) :
ネットワーク・メタアナリシスとABSORB III

総合機構は、STはステント留置術において既知とはいえ重篤な有害事象であり、いかにSTを軽減させるかは重要な課題であると考えます。欧州の販売実績やメタアナリシスの結果等を踏まえ、本品の1年以内のST発症率は、既存のDESと比較して著しく高いものではないとする申請者の考えは理解できるが、本品におけるST発症は、QMIを発症している割合が高く、全ての症例でTLRとなっていることを踏まえると、その原因解明と対策は非常に重要と考えます。本品のストラットは通常の金属ステントと比較して厚いという特徴があり、手技後のQCAの結果からもBVS群でデバイス内最小血管径が小さく、デバイス内径狭窄度が高い傾向が認められている。金属ステントを用いた治療においても、小血管症例はSTのリスク要因となり、そのような症例において手技後MLDが十分に得られないとリスクがより高まると想定される。さらに、治験における対照血管径は2.5 mm以上が対象であったにもかかわらず、QCAによる測定で対照血管径2.25 mm未満の症例数が一定数存在し、STが多く発生する傾向にあったことを踏まえると、本品留置後のMLDを十分に確保するためには、対照血管径を適切に測定した上で、使用デバイスの適切なサイズ選択と十分な後拡張が、本品留置後のSTリスクの低減化には効果的と考えられる。したがって、適切な標的病変血管径の選択及び適切な後拡張実施がSTのリスク低減には重要とする申請者の見解を総合機構は妥当と判断し、本品の使用 방법에以下の2点を規定することを申請者に求め、申請者はこれを了承した。

原則として、

- ① 定量的手法（オンライン QCA 又は血管内画像診断装置（IVUS 又は OCT）により適切に標的病変の対照血管径を計測し、デバイスの選択をすること、
- ② 本品留置後、血管内画像診断装置（IVUS 又は OCT）を使用し、本品の血管壁への圧着状態を確認の上、必要に応じて、後拡張により本品を血管壁に十分に密着させること

さらに、本品の適切な留置手技を徹底するというリスク低減化策の適切性を確認するために、製造販売後使用成績調査により、一定期間は全症例を対象として調査を行い、適切な手技を徹底することで ST 発生を抑制できるか確認していくことが重要であると判断した（承認条件 2、「3.製造販売後安全対策について」の項参照）。さらに関連学会と協力のうへ ST 発生例の把握に努め、情報収集、原因分析等を行い、必要に応じてさらなるリスク低減措置を講じる旨の承認条件を付すことが妥当であると判断した（承認条件 3）。

2) 心筋梗塞について

AVJ-301 治験、ABSORB II 臨床試験及び ABSORB III 臨床試験の急性 MI の概要を示した（表 42）。各臨床試験共に有意差は認めず、AVJ-301 治験及び ABSORB III 臨床試験においては、BVS 群と XIENCE 群の全 TV-MI の差は、1.14%及び 1.44%であったものの、ABSORB II 臨床試験においては 3.02%と BVS 群において急性 MI の発生頻度が数値的には高かった。

ABSORB II 臨床試験の BVS 群の 14 件の TV-MI の内 12 件は周術期 MI である。XIENCE 群の 2 件は何れも周術期 MI であり、これらは全て NQMI であった。BVS はストラット幅が広く（BVS：～0.22 mm、XIENCE：～ mm）、このため小さな側枝を閉塞する可能性が高く、これが臨床的には問題とならない MI の増加をもたらすと考えられた。なお、周術期以降 1 年までの MI は BVS 群 0.6%（2/331 例）、XIENCE 群 0.0%（0/165 例）であり、BVS 群と XIENCE 群の差は、周術期において大きかった。

MI のもう一つの原因は ST である。ST は QMI を併発することが多い。これまで述べてきたように、BVS 群で ST が比較的多く発生しているのは、留置手技に問題があったと考えられ、是正可能と考えられる。また、ステント留置後の MI は ST を伴わない場合もある。ABSORB III 臨床試験における ST を伴わない TV-MI は BVS 群で 4.9%、XIENCE 群で 4.0%であり、その差は 0.89%であった。RVD ≥ 2.25 mm の被験者に限定すると、ST を伴わない TV-MI はそれぞれ 4.4%、4.1%であり、その差は 0.35%であった。

以上、周術期 MI はストラットデザインに起因する可能性があるが、臨床的に問題となるケースは少ない。ST による MI は前述のように、適切な留置手技の徹底により発生率低減が可能と考える。その他の MI については、XIENCE ス

テントと発生率は同等と考える。したがって、これら臨床試験で認められた MI の発生率の差は、製造販売後の安全面で大きな懸念になるものではないと考えるものの、リスク低減措置として、治験時の除外基準と同様に添付文書にて直径 2.0 mm 以上の側枝にかからないようスキャフォールドを留置する旨、注意喚起を行う。

表 42 主な臨床試験における MI 概要（1 年まで）

試験名	MI 内訳	BVS 群	XIENCE 群	差
AVJ-301 治験	全 TV-MI	3.4% (9/265)	2.3% (3/133)	1.14%
	- TV-QMI	1.1% (3/265)	0.0% (0/133)	1.13%
	- TV-NQMI	2.3% (6/265)	2.3% (3/133)	0.01%
	ST を伴わない TV-MI	1.9% (5/265)	0.8% (1/133)	1.13%
ABSORB II 臨床試験	全 TV-MI	4.2% (14/331)	1.2% (2/165)	3.02%
	- TV-QMI	0.6% (2/331)	0.0% (0/165)	0.60%
	- TV-NQMI	3.6% (12/331)	1.2% (2/165)	2.41%
	ST を伴わない TV-MI	3.3% (11/331)	1.2% (2/165)	2.11%
ABSORB III 臨床試験	全 TV-MI	6.0% (79/1313)	4.6% (31/677)	1.44%
	- TV-QMI	0.7% (9/1313)	0.3% (2/677)	0.39%
	- TV-NQMI	5.3% (70/1313)	4.3% (29/677)	1.05%
	ST*を伴わない TV-MI	4.9% (64/1313)	4.0% (27/677)	0.89%
ABSORB III 臨床試験 RVD ≥ 2.25 mm	ST*を伴わない TV-MI	4.4% (47/1066)	4.1% (22/542)	0.35%

注) N = 登録症例総数

*ABSORB III 臨床試験の Probable ST は全て原因不明の死亡のため、Definite ST のみとした。

総合機構は、BVS 群が XIENCE 群に比較して MI 発生率が高い傾向を示した原因は、主に周術期における側枝閉塞と、ST によるものであるとする申請者の考えは妥当であると考え。側枝閉塞による周術期 MI は金属ステントにおいても既知の有害事象であり、臨床的に問題となることは少ない。スキャフォールドを側枝にかからないように留置する注意喚起を行うこと、また前述したように適切な手技により ST 対策を行うことで、MI 発生リスクを減少できるとする申請者の見解は概ね妥当であると判断した。

3) AVJ-301 治験で認められた手技上の問題点について

本治験で BVS 留置後にデバイス等を BVS 内に再通過させることが困難（以下「再通過困難」という。）であった症例は 20 例であり、その内訳は以下のと

おりであった。最終的に後拡張用バルーン、IVUS/OCT、他ステントが通過した件数は15件/15例、最終的に不通過だった件数が合計6件/5例であった。なお、1例中に複数の事象を含むため、合計件数と症例数は一致しない。

- 後拡張バルーン/IVUS/OCTの通過困難が生じたが最終的には通過成功：14件（小径・低プロファイル標準バルーン、バディワイヤーの併用、ガイディングカテーターの変更等により通過）
- 後拡張バルーン通過できず：2件
- IVUS再通過できず：3件
- OCT再通過できず：1件
- ベイルアウト手技時に3本目のBVSが再通過困難のため最終的にXIENCE Xpeditionを留置：1件

上述のように、21件中15件においては、困難を感じたものの何らかの追加手段を講じることにより、最終的には再通過に成功している。臨床上問題になると思われるのは後拡張バルーンの再通過不能（後拡張を実施できない場合、拡張不十分や密着不良が生じる可能性がある）であるが、最終的に後拡張バルーンが通過出来なかったとの報告は2件に留まっている。本治験では後拡張を積極的には推奨しておらず、治験実施時にIVUS/OCTによるストラットの破損が懸念されていたこともあり、術者が困難を感じた時点でそれ以上の手段を講じなかった可能性もある。ベイルアウト手技時の通過困難は予想されるものであるが、最終的にはXIENCE Xpeditionの留置に成功している。再通過困難が報告された被験者の1年臨床結果は良好で、TLF、STは発生しておらず、また、再通過困難例に起因するストラット破損等は施設から報告されておらず、手技中合併症も報告されていない。したがって再通過困難自体が臨床結果に影響を与える可能性は低い。

以上の結果や海外における経験を踏まえ、他デバイスの再通過困難時の対応については、トレーニング等で十分に周知していく予定である。なお、市販後における推奨手技では、後拡張バルーン及びIVUS/OCTの併用を強く推奨しているため、本品留置後の当該デバイスの再通過困難件数増加が懸念されるが、現在の推奨手技である「より積極的な前拡張実施（BVS留置後の内腔拡大）」も再通過困難を低減すると期待される。

以上により、安全性リスクについては許容範囲内であると考え、また、医師講習会において、適切な留置トレーニング、当該事象に対する対策を周知することで低減化できると考えており、製造販売後の使用成績調査においても引き続き注視していく予定である。

総合機構は、当該治験における再通過困難例において TLF、ST は生じていないことを踏まえ、申請者の見解は概ね妥当と判断したが、AVJ-301 治験で後拡張バルーン/IVUS/OCT の通過困難が一定数認められており、最終通過には何らかの追加手段を講じる必要があったこと等について、当該不具合情報を踏まえ、講習会や添付文書で十分な注意喚起を行う必要があると考え、申請者はこれを了解した。

(2)留置後 1 年以降の有効性及び安全性について

1) 各試験の長期成績について

総合機構は、直近の BVS の長期成績について確認したところ、申請者は 2016 年 7 月時点の BVS の長期成績について以下のとおり説明した。

AVJ-301 治験、ABSORB II 臨床試験及び ABSORB EXTEND 臨床試験の TLF 及び TLF を構成する各事象に関する 2 年までの長期成績を表 43 に示す。

表 43 AVJ-301 に関する長期臨床試験成績 (ITT 解析)

TLF	AVJ-301 治験		ABSORB II 臨床試験		ABSORB EXTEND 臨床試験
	BVS 群	XIENCE 群	BVS 群	XIENCE 群	
1 年					
TLF	4.2% (11/265)	3.8% (5/133)	4.8% (16/331)	3.0% (5/165)	5.1% (41/811)
心臓死	0.0% (0/265)	0.0% (0/133)	0.0% (0/331)	0.0% (0/165)	0.7% (6/811)
TV-MI	3.4% (9/265)	2.3% (3/133)	4.2% (14/331)	1.2% (2/165)	3.3% (27/811)
ID-TLR	2.6% (7/265)	2.3% (3/133)	1.2% (4/331)	1.8% (3/165)	2.3% (19/811)
2 年					
TLF	7.3% (19/261)	3.8% (5/130)	7.0% (23/328)	3.0% (5/164)	7.1% (57/807)
心臓死	0.4% (1/261)	0.0% (0/130)	0.6% (2/328)	0.0% (0/164)	1.1% (9/807)
TV-MI	5.0% (13/261)	3.1% (4/130)	5.2% (17/328)	1.2% (2/164)	4.2% (35/807)
ID-TLR	5.4% (14/261)	2.3% (3/130)	2.7% (9/328)	1.8% (3/164)	4.2% (34/807)

注) N = 登録症例総数

全体的に、TLF 及び TLF を構成する各事象の発生率は、これらの 3 試験間で類似していた。BVS 群及び XIENCE 群ともに 2 年目 TLF 発生率は 3 試験間で非

常に類似しており、人種間の差異は認められないと考える。AVJ-301 治験及び ABSORB II 臨床試験における BVS 群の TLF 発生率は XIENCE 群と比較して高かった。しかしながら、大部分の医師がこれらの試験で初めて BVS を経験したことを考慮すると、これらの結果は許容できると思われる。例えば、日本においては医師 1 人当たりの BVS 留置手技数の中央値は 2 例（最大 10 例）であるが、これに対して XIENCE ステンツ留置経験は数年にわたり数百症例にのぼると思われる。BVS 群の TLF の 1 年目から 2 年目の間の増加率は約 2~3%であったが、XIENCE ステンツを評価した最初の大規模臨床試験であった SPIRIT III 臨床試験の 1 年目から 2 年目の間の TLF の増加率は 2%と類似であることから、BVS 群の結果は妥当であると考えられる。加えて、AVJ-301 治験計画時や実施当時においても、他の臨床試験や市販品の経験からの知見が十分蓄積されていなかったため、現時点において推奨される適切な留置手技が確立していなかった。

AVJ-301 治験では、TLF 事象が 1 年目から 2 年目の間で 8 例報告された（心臓死 1 例、1 年以降に発生したステント血栓症（Very Late Stent Thrombosis：以下「VLST」という。）に関連する MI/ID-TLR 4 例、再狭窄による ID-TLR 3 例）。BVS 群では再狭窄による ID-TLR が 3 例発生しているが、これらの被験者は全て無症状であり、規定の血管造影により標的病変に再狭窄が認められたために TLR を行った。これら 3 例のうち 2 例の径狭窄度は 70%以上（73%及び 78%）であり、残る 1 例の径狭窄度は約 50%であったが、FFR は陽性であった。また、2 年目血管造影経過観察時点で NID-TLR が 1 例報告されている。XIENCE 群では、新規の TLR が 1 年目から 2 年目の間で 2 例報告されたが、いずれの症例も虚血に基づかない TLR と判定されている。

総合機構は、手技後 1 年以降の試験成績について、本品の試験成績が本邦での現在の医療現場において臨床上許容可能な成績であるか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本邦で初めて導入された DES、Cypher ステンツは日本人被験者 30 症例の PK 試験データに基づき承認されたため、Cypher ステンツの製造販売後の使用成績調査 Cypher PMS（登録期間：2004 年 9 月～2005 年 9 月）は、ほとんどの日本人医師にとって初めて DES を使用した経験であった。調査の結果、TVF（手技後 1 年目の心臓死、標的血管に関連する MI、TLR の複合イベント）発生率は 9.6%、2 年目には 3.9%増加し 13.5%となった（AVJ-301 治験の BVS 群においては 3.1%の増加）²⁴。

日本人医師が数年間の Cypher ステンツの使用経験を有した後行われた

XIENCE V と Cypher ステントを比較した RESET 臨床試験（登録期間：2010年2月22日～7月30日）では、Cypher 群の TLF（心臓死、TV-MI、ID-TLR の複合イベント）発生率は1年目で7.7%、2年目で9.7%であった²⁵。RESET 臨床試験の TLF には ID-TLR しか含まれていなかったため、Cypher PMS の TVF（心臓死、TV-MI、TLR の複合イベント）に換算すると発生率は0.5～0.8%増加すると推測されるが、それでも Cypher PMS に比較すると改善が見られた（1年目：製造販売後の使用成績調査9.6%、RESET 試験推定8.5%；2年目：製造販売後の使用成績調査13.5%、RESET 試験推定10.5%）。以上から Cypher ステント製造販売後の使用成績調査から RESET 臨床試験までの間に医師の経験が蓄積されたことで成績が向上したと考えられる。

結論として、BVS 群の TLF 発生率7.3%は、本邦初の BVS の無作為化臨床試験（医師一人あたりの BVS 留置手技数の中央値＝2例）の結果として許容できると考える。適切な手技と BVS の経験の蓄積により、イベント発生率は経時的に減少することが期待できる。

なお、5年の経過観察が終了した ABSORB コホート B と XIENCE V 臨床試験の傾向スコアマッチ法による比較が報告されており、スキヤフォールド骨格が消失する3年以降の BVS 群の MACE の発生頻度は、統計学的有意差は認められてはいないが、抑制されている傾向が示されている²⁶（図10）。後ろ向き解析の限界はあるが、傾向スコアマッチ法で背景因子を一致させた上で BVS の DES に対する非劣性を示しており、BVS が XIENCE ステントと同等の予後、かつ遠隔期のイベント発生頻度が抑制されていることを示した臨床的意義は高いと考える。

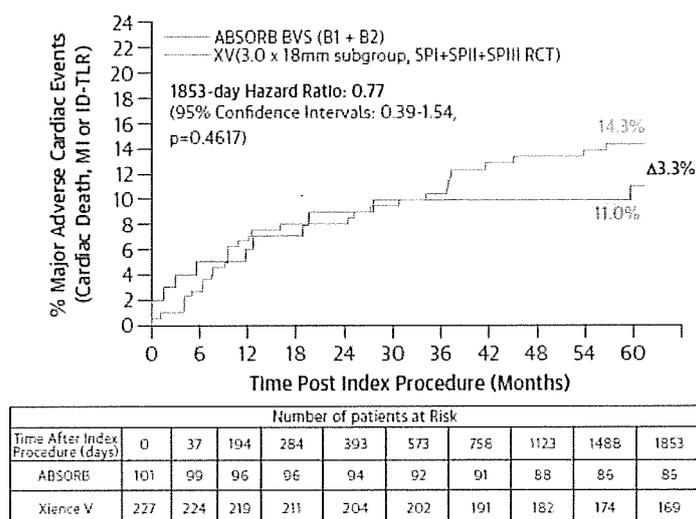


図10 ABSORB コホート B と XIENCE V 臨床試験の傾向スコアマッチ法による比較

総合機構は、国内治験である AVJ-301 治験の 1 年以降の TLF において、BVS 群における TLF の発生率が XIENCE 群に比べ高い傾向を示している点について、BVS 群の TLF の年間増加率は約 2~3%と、XIENCE を評価した最初の大規模臨床試験であった SPIRIT III 臨床試験の 1 年目から 2 年目の間の TLF の年間増加率 2%と類似していること、1 年以降増加した TLF の発生率の約半分は VLST 由来の MI/ID-TLR であるため、VLST 発生の低減が見込めるのであれば（「2）VLST について」の項参照）、1 年以降の TLF 発生率が低減できる可能性があることを踏まえ、BVS の長期成績は臨床上許容可能であると判断した。

2) VLST について

申請者は BVS の ST 及び VLST について以下のとおり説明した。

各試験における ST 及び VLST について表 44 に示す。

表 44 AVJ-301 に関する ST 及び VLST 発生率

	AVJ-301 治験		ABSORB II 臨床試験		ABSORB EXTEND 臨 床試験
	BVS 群	XIENCE 群	BVS 群	XIENCE 群	
1 年	1.5% (4/262)	1.5% (2/133)	0.9% (3/329)	0.0% (0/164)	1.0% (8/808)
2 年	3.1% (8/257)	1.5% (2/130)	1.5% (5/325)	0.0% (0/163)	1.5% (12/800)
3 年	NA	NA	NA	NA	1.9% (12/630*)

*3 年経過観察を完了していない被験者がいる。

注) N = 登録症例総数

AVJ-301 治験において、BVS 群のみで手技後 1 年から 2 年までに VLST が 4 例報告されている（2 年以降に 1 例 VLST が発生していることが報告されているが、まだ 3 年の試験結果は確定していない。）が、一連の ABSORB 臨床試験と比較した場合の国内外における統計学的差分は認められていない（表 45）。AVJ-301 治験は、手技後 1 年時における TLF に対する非劣性（真の発生率を 9.4%と推測）を証明することを目的とした 400 症例の試験であり、発生頻度の低いイベントについては慎重に解釈する必要がある。

表 45 各 ABSORB 臨床試験における VLST の発生頻度

試験名	VLST (1-2 Years)	P=value*
ABSORB コホート B	0.0% (0/101)	
ABSORB EXTEND 臨床試験	0.5% (4/812)	
ABSORB II 臨床試験	0.6% (2/335)	■
AVJ-301 治験	1.5% (4/267)	
ABSORB III 臨床試験	■ **	

* フィッシャーの正確確率検定

**盲検中のため、BVS 群と XIENCE 群を合計した件数をワーストケースとして用いて発生率を算出した。■

なお、解析から除外した症例に ST を発生した症例は含まれていない。

< AVJ-301 治験の VLST の詳細について >

1 年以内の ST が主として小血管で発生している一方、VLST は、3.0 mm 径及び 3.5 mm 径のステントで発生しており、1 年以内（主として 30 日以内）の ST と VLST の発生メカニズムは異なると考える。

Taniwaki 等は金属ステント留置後の VLST の OCT 観察の結果から、そのリスク因子を検討しており、不完全密着、ネオアテロスクレローシス、不完全被覆、拡張不良が上位のリスク因子であった²⁷。表 46 に AVJ-301 治験の VLST 発生時の血管内画像解析結果の概要を示す。ストラットの不完全密着、拡張不足及びストラットの不完全被覆が観察されており、Taniwaki 等の金属ステントにおける所見と一致している（AVJ-301 治験の他に血管内画像が得られた ABSORB II 臨床試験における VLST の OCT/IVUS 所見も同様であった。）。また、表 47 に VLST 発生時の心事象及びその後の転帰を示した。

表 46 AVJ-301 治験における VLST の概要

	発生日	病変部位	機器 (mm)	留置後の画像診断	後拡張の有無	DAPT	推定要因
VLST1 Definite	494	Prox LAD	3.5 x 28	OCT2 群： 無し	実施	アスピリン：事象 1週間前に中止 クロピドグレル： 1年以降に中止	スキヤフォールド のプロキシマル端 に顕著な圧着不良
VLST 2 Definite	679	Dist RCA	3.5 x 18	OCT2 群： 無し	未実施	アスピリン：服用中 クロピドグレル： 669日に中止	アンダーサイズ（手 技前 QCA をコアラ ボでは 3.11mm と計 測したが、再評価で 3.75-4.00mm 程度に 見える）、拡張不十 分、圧着不良
VLST 3 Definite	536	Prox RCA	3.5 x 18	IVUS 群： IVUS	未実施	クロピドグレル： 1年以降に中止 アスピリン： 途中2ヶ月の中断	アンダーサイズ（手 技前 IVUS の再評価 で血管径が 4.2 mm 程度）、拡張不十分
VLST 4 Definite	595	Dist RCA	3.0 x 18	OCT2 群： 無し	実施	DAPT 継続中	治験手技時におい て標的病変遠位部 に未治療病変があ り、これが破裂して 血栓症が発生した 可能性あり。血栓症 発生 16 日後に実施 した OCT では、BVS は開存しており血 栓は認められなか ったが、エッジ部に 不完全密着が認め られた。
VLST 5 Definite (審議中 *)	810	Dist RCA	3.5 x 18	OCT2 群： 無し**	実施	アスピリン：服用中 クロピドグレル： 669日に中止	アンダーサイズ、拡 張不十分（テーバー 血管（1.3 mm の 差））。不完全密着 は認められなかつ た（新生内膜の増殖 は認められた）

*CEC 判定の結果によって変更される可能性あり。

**手技後の画像診断を行わない OCT2 グループに割り当てられたが、医師判断で手技後に IVUS を使用した。

表 47 AVJ-301 治験における VLST 発生時の心事象及びその後の転帰

	BVS N=5	XIENCE N=0
ST 発生時の心事象		
TV-QMI	40% (2/5)	-
TV-NQMI	40% (2/5)	-
No MI (不安定狭心症)	20% (1/5)	-
ID-TLR	100% (5/5)	-
その後の転帰		
心臓死	0% (0/5)	-
TV-MI	20% (1/5)*	-
ST	0% (0/5)	-
TLR	0% (0/5)	-

* VLST 被験者 1 例において TLR が報告されているが、これは VLST 治療時（手技後 679 日）に本品のベネフィットを残すためにステントを留置せずバルーン治療のみで処置して治療に成功したものの、その効果が不十分でその治療後 2 日目に患者は狭心症を再発し、VLST 治療後 25 日目にステント留置が施された。

AVJ-301 治験では、血管内画像診断装置の使用により BVS ストラットが損傷しないことを確認する目的で、被験者を手技後に IVUS 観察を実施する IVUS 群、OCT 観察を実施する OCT1 群、手技後血管内画像診断を行わない OCT2 群に振り分けた（図 6）。治験開始当時の最大の懸念事項は過拡張によるストラットの破損であったため、IVUS/OCT 観察後の追加拡張は推奨せず、顕著な不完全密着が認められた場合のみ、再度の後拡張の実施が可能とされた。このプロトコルを踏まえ、AVJ-301 治験では術前にどの群に割り当てられるか不明だったため、ベースラインの血管径測定に IVUS が併用された例は 13.8%と低かったが、本邦の実臨床においては手技の 80%以上においてイメージガイドのステント留置手技が定着しているという報告²⁸があり、AVJ-301 治験における留置手技と実臨床手技との差があったと考えられる。

それぞれの群の後拡張情報は表 48 のとおりである。留置後画像診断を行っていない OCT2 群で発生した VLST4 例のうち 1 例は後拡張を行っておらず VLST 発生時の OCT 画像では拡張不十分が確認されており、3 例は高圧での後拡張を実施はしているものの、そのうち 1 例で不完全密着、1 例で拡張不十分が VLST 発生時に確認されている（OCT2 群で観察された残りの 1 例は AVJ-301 が直接の原因ではなく、治験手技時に治療をしなかった遠位部病変の悪化・破裂により血栓が生じた可能性がある）。また、OCT1 群の 2 年 OCT の結果から晩発性の不完全密着は発生しておらず、これらの VLST 被験者で認められた不完全密着は手技後からの残存性のものと推定される。なお、血管内画像診断装置を使用し、後拡張を行った症例について VLST は発生していない。

以上のことから、本邦において定着している実臨床手技に基づき、適切に後拡張を行うことによって完全拡張や良好な密着を得ることで VLST の低減が期待されると考えられる。

表 48 各手技後血管内画像群における後拡張情報

	IVUS (L=103)	OCT 1 (L=86)	OCT 2 (L=86)
後拡張なし	13 (13%)	20 (23%)	14 (16%)
後拡張あり	90 (87%)	66 (77%)	72 (84%)
# 後拡張回数.			
1	59 (65%)	46 (69%)	51 (71%)
2	29 (32%)	17 (26%)	20 (28%)
3	1 (1%)	3 (5%)	1 (1%)
4	1 (1%)	0	0
後拡張実施時の バルーン拡張圧	15.23 ± 4.25	15.20 ± 4.15	16.1 ± 4.0
後拡張実施時の バルーン径	3.18 ± 0.47	3.14 ± 0.44	3.22 ± 0.40

総合機構は、VLST は主に小血管以外の部位に生じており、より重篤な有害事象につながる懸念があるため、より慎重な対応が必要であり、本邦における VLST のリスクについては、以下のように考える。

- ・ ABSORB III 臨床試験は現在盲検化されているが、2年経過観察を完了した被験者 ■■■ 例の中間解析では VLST は ■ 例であり、これが全て BVS 群で発生したとしても、発生頻度は ■■% (■■■ 例) であり、SPIRIT III 臨床試験の XIENCE 群 (669 例) の 0.4% と同等の数値であることが示されている。また ABSORB コホート B、ABSORB EXTEND 臨床試験、ABSORB II 臨床試験における VLST 発生頻度はそれぞれ 0.0% (0/101 例)、0.5% (4/812 例)、0.6% (2/335 例) であり、本品の VLST 発生リスクは、既存の DES と同程度であるとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。
- ・ AVJ-301 治験において、AVJ-301 群では留置 1 年以降 5 例の VLST が発症し、XIENCE 群には 1 例も発症していないことについては、申請者は、AVJ-301 治験開始当時、過拡張によるストラットの破損が重大なリスクにつながる懸念があり後拡張を積極的に推奨しなかったこと、OCT2 群では試験実施計画書において手技後の血管内画像診断を認めなかったことが却ってイメージガイド下のステント留置手技が定着している本邦での実際の手技との乖離が生じたためではないかと考察している。本邦において、実臨床と同様にイメージ

ガイド下にて手技を行った際の臨床データは得られていないものの、本邦で生じた VLST の個々の症例の画像診断結果などの詳細データからその原因として拡張不十分、圧着不良、アンダーサイズがあったと推定できること、手技後 OCT 観察を行った OCT1 群の 2 年 OCT の結果では晩発性の不完全密着は発生していないこと、また、OCT1 群では VLST は発生していないこと等を踏まえると、VLST の対応策としてイメージガイド下にて適切なサイズ選択、後拡張を実施し、完全拡張や良好な密着を得ることが重要であるとする申請者の見解は概ね合理的であると考えられる。

一方、これらのリスク低減措置を行った結果、VLST の発生率が欧米と同程度になるかどうかについての根拠データは得られていない。したがって、関連学会の協力の下、トレーニングや VLST に関する情報提供を含めた本品の適正使用を徹底することで可能な限りのリスク低減化を図っていくことが重要であると考えられる。また、設定されたリスク低減化策の適切性については、製造販売後の使用成績調査により確認すると共に、収集された VLST の情報に関して、臨床試験成績の経年報告と併せて、その原因分析と新たなリスク低減措置の必要性を適時検討し、対応できる体制を構築することが必要と考える（承認条件 1、3、4）。さらに、本邦に初めて導入される生体吸収性スキャフォールドに関する VLST の情報収集やリスク対策を确实且つ慎重に実施するためには、本品の段階的な導入を行うことが望ましく、以上を踏まえた製造販売後安全対策を適切に行うことができるのであれば、リスク低減化後に想定される本品の VLST のリスクは臨床上許容することが可能と総合機構は判断した。なお、製造販売後安全対策については、後述する「3. 製造販売後安全対策について」の内容も踏まえて評価することとした。

(3)追加治療の安全性について

本品を用いた追加治療の安全性について、申請者は以下のように説明した。

1) 計画的重複留置について

これまで実施された一連の BVS 臨床試験の合計登録被験者 2799 例に対し、272 例の被験者（9.7%）に対して重複留置が行われている。計画的重複留置は合計 145 例、ペイルアウト留置は合計 127 例（89 例が BVS の重複留置、37 例が既存の DES との重複留置）であった（表 49）。

表 49 ABSORB 臨床試験における BVS 重複留置の要約

試験名称	BVS 被験者数	合計 重複留 置数	計画的 重複留置	バイルアウト		
				合計	BVS	DES
ABSORB コホート A	30	4	0	4	0	4
ABSORB コホート B	101	6	0	6	0	6
ABSORB EXTEND 臨床試験	812	119	85	34*	17	16
ABSORB II 臨床試験	335	66	57	9	9	0
AVJ-301 治験	266	5	0	5	4	1
ABSORB III 臨床試験	1255	72	3	69	59	10
合計	2799	272	145	127	89	37

*1 例重複留置デバイスの種類不明

注) AVJ-301 治験及び ABSORB III 臨床試験では計画的重複留置は認めず、バイルアウト目的での重複留置を認めた。ABSORB EXTEND 臨床試験及び ABSORB II 臨床試験では計画的重複留置が認められた。

BVS 重複留置被験者全体での 1 年 MACE 率は 11.0% であり (表 50)、一連の BVS 臨床試験全体の MACE 率 (4~9%) に比較するとやや高く、MACE の構成要素は多くが MI であった。重複留置を行うと合計スキャフールド長が長くなり、その分側枝閉塞の頻度が高くなるため、周術期の MI の原因となると申請者は考察した。また、ST も 1.8% とやや高い結果が出ているが、金属ステントにおいても重複留置が ST の予測因子であると考察された。

以上を踏まえ、BVS の重複留置被験者の臨床結果は、予測されたものと考えるが、現時点の情報では計画的重複留置を推奨するには十分とは言えず、本邦における重複留置はバイルアウト目的の場合に限って認める予定である。

表 50 ABSORB 臨床試験における BVS 重複留置被験者の 1 年臨床結果

	1 年臨床結果			
	MACE	ID-TLR	MI	ST
計画的重複留置	10.4% (15/145)	2.1% (3/145)	10.3% (15/145)	2.1% (3/145)
BVS でのバイルアウト	12.4% (11/89)	3.4% (3/89)	11.2% (10/89)	2.2% (2/89)
DES でのバイルアウト	10.8% (4/37)	0.0% (0/37)	9.1% (3/37)	0.0% (0/37)
合計	11.0% (30/272)	2.2% (6/272)	10.3% (28/272)	1.8% (5/272)

注) N = 登録症例総数

2) 本品留置後の早期再血行再建について

一連の BVS 臨床試験の登録被験者 2,799 例のうち、BVS を留置した標的病変に対する早期の再治療は 40 例報告されており、手技後 180 日未満と定義される早期 TLR 発現率は 1.4% (40/2799 例) と低い結果となった。

40 例の早期 TLR における治療概要は表 51 に示すとおりである。

表 51 ABSORB 臨床試験における早期 TLR の要約

	BVS 留置 被験者	早期 TLR	治療方法					
			血栓吸引 のみ	血栓吸引 +バルーン	血栓吸引 +ステント	バルーン のみ	ステント のみ	不明・その 他
ABSORB コホート A	30	1					1	
ABSORB コホート B	101	3					3	
ABSORB EXTEND 臨床試験	812	6	1	1	1		2	1
ABSORB II 臨床試験	335	2			1		1	
AVJ-301 治験	266	4	1		1	1	1	
ABSORB III 臨床試験	1255	24		1	5	2	14	2*
Total	2799	40	2	2	8	3	22	3

*不明・その他の内訳は、不明が 1 例、薬物治療が 1 例、CABG が 1 例

注) 治療方法は施設からの報告に基づくものである。実際にはステント留置前に血栓吸引を実施した場合でも、報告に含まれていない可能性がある。

40 例の早期 TLR において、術後合併症が報告されたのは 3 例のみで、何れも周術期の NQMI であった。残り 37 例は末梢塞栓などの術後合併症無く手技が完了している。また、これら 40 例において再 TLR が報告されたのは 3 例であり、何れも ST でなく再狭窄治療のための TLR 後に再 TLR が実施されている。経過観察中に 3 例の死亡 (手技 46 日後肺塞栓、手技 888 日後ホジキン病、手技 75 日後 ST から STEMI (ST-elevation myocardial infarction) 発生、TLR 行われ結果良好であったが、死亡、死因は不明) が報告されているが、治験担当医師は手技または治験機器との因果関係を否定している。

3) 遠隔期の追加治療成績について

① 180 日以降に実施した TLR の急性期安全性

180 日以降に発生した TLR は合計で 62 件報告されている (ABSORB コホート B : 7 件、ABSORB EXTEND 臨床試験 : 34 件、ABSORB II 臨床試験 : 2 件、ABSORB III 臨床試験 : 16 件、AVJ-301 治験 : 3 件) (2015 年 9 月時点)。この

内、3例の被験者は CABG にて TLR が実施されており、残り 59 例が PCI にて TLR が実施された。この 59 例において、周術期の TLF 事象は報告されていない。手技中合併症も 4 例報告されているのみで、内 3 例は血管解離であり TLR 手技中に修復されている。もう 1 例は、シース抜去後に血管攣縮、徐脈及び低血圧が生じた例であるが、治験担当医師はデバイスとの関連は無いと報告している。180 日以降に発生した TLR の例数は限られているが、急性期安全性に問題となるような兆候は確認されていない。

② 初回 TLR 実施後の MACE 再発

ステント内再狭窄 (In-Stent Restenosis : 以下「ISR」という。) に対する治療は、DES においても MACE の予測因子であることが知られている。本邦で実施した XIENCE V の PMS においては、ISR 治療の新規病変治療に対する 1 年 MACE のハザード比は 2.74 であった (95% CI [1.66, 4.53]) 。

ABSORB コホート B 及び ABSORB EXTEND 臨床試験において 180 日以降に初回 TLR が実施された被験者 (合計 41 例) に発生した MACE について、初回 TLR 後 1 年までの MACE 発生率は 10.6% であった。ABSORB コホート B 及び ABSORB EXTEND 臨床試験の全被験者における、1 年までの MACE 発生率はそれぞれ 6.9% (7/101 例) 及び 5.0% (41/812 例) であり、両者をプールした MACE 発生率は 5.3% (49/913 例) となる。これを初回 TLR 以降 1 年までの MACE 発生率である 10.6% と比較すると、ハザード比は 2.0 となり、10.6% という初回 TLR 後の MACE 率は妥当なものと考えられる。なお、ABSORB II 臨床試験、ABSORB III 臨床試験及び AVJ-301 治験で報告された 180 日以降に TLR が実施された 21 例に関しては、初回 TLR 以降の長期観察 (180 日以上) は無いが、これら 21 例の被験者に MACE 事象は発生していない。

総合機構は追加治療の安全性について以下のとおり判断した。

再治療によるスキヤフォールド破断のリスクについて、ベイルアウト時、スキヤフォールドが血管内膜に被覆される前の手技後 6 ヶ月までの早期再治療時、手技後 6 ヶ月以降の晩期における再治療時の臨床試験データ及び非臨床試験成績から、特段問題がないとする申請者の説明は妥当であり、再治療のリスクは既存の金属ステントと同様であることから、臨床的に許容可能と判断した。また、計画的重複留置においては、1 年の MACE 率は 11%、スキヤフォールド血栓症は 1.8% という結果から、計画的な重複留置は推奨せず、本邦における重複留置はベイルアウト目的の場合に限ることとする申請者の判断は妥当と判断した。

2. 抗血小板療法について

総合機構は、本品においては、STやVLSTの発生のリスクが高まる可能性があることを踏まえ、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。

AVJ-301 治験では 12 ヶ月間の DAPT が治験実施計画書に規定されており、実際には 97.0% の患者が 365 日 (±7 日) 時点で DAPT を受けており、術後 12 ヶ月未満で中止した場合の安全性は確認できていないことから、本品使用時の抗血小板療法として無期限のアスピリン投与に加え、少なくとも 12 ヶ月間のチエノピリジン系抗血小板剤の投与を推奨することが妥当と判断している。

なお、AVJ-301 治験では VLST が 2 年以降も含めると 5 例発生しており、長期の DAPT 服用により VLST を防止できた可能性はあるが、ABSORB コホート B では 6 ヶ月時点で 98% のストラット被覆が確認されており、適切な留置が実施できれば、全患者に対して長期の DAPT 服用を求める必要はないと考える。

したがって、患者の VLST 及び出血リスク因子を考慮した上で、医師判断で 1 年を超える DAPT の服用、又は DAPT の種類を考慮することで、問題ないと考える。

総合機構は、臨床試験での DAPT の推奨期間を基に、添付文書に術後少なくとも 12 ヶ月間の DAPT を推奨し、患者の状態により医師が DAPT の継続を判断することは妥当と考える。さらに、今後報告される本品の本邦における市販後使用成績調査、長期データ等により、VLST の発生原因、長期 DAPT のリスクも踏まえ、必要な情報を収集し、医療現場に提供していく必要があると考える。

3. 製造販売後安全対策について

総合機構は、本品をより有効でより安全な医療機器として国内へ導入するための製造販売後安全対策について、①実施医基準、実施施設基準、②実施予定のリスク低減措置の妥当性の確認、③段階的導入プランの策定の必要性も踏まえ、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品の使用に関しては、現在までに得られている知見をもとに、本品の特徴を十分に理解したうえで、適切な留置手技を熟知する必要があるとあり、実施医にはトレーニング受講を必須とする。また適切な留置手技が行われ、適正に使用されれば、ST 低減が可能であることを確認しながら、段階的に販売施設を拡大していく。すなわち、製造販売後 2,000 例に達するまでは、販売施設を ■■■ 施設

程度に限定して全症例を登録し、これを使用成績調査とする。使用成績調査は、関連学会の協力のもと 2 段階で実施し、フェーズ 1（250 例まで約 ■ 施設）ではトレーニングの有効性を確認し、フェーズ 2（フェーズ 1 を含め 2,000 例まで約 ■ 施設）では、ST が適切な留置手技により低減されることを確認する。フェーズ 1 は AVJ-301 治験実施施設、または国内外において本品（または旧タイプ製品）の留置経験のある医師がいる施設で実施し、フェーズ 2 はフェーズ 1 の施設に加え、CVIT 専門医を有し、かつ年間症例数が 100 症例以上の施設で実施する。なお、実施施設に関する基本要件は以下のとおりである。

- (1) 適正使用や推奨する留置手技の説明のための講習会又は同等の医局説明会（以下「講習会」という。）の参加を義務付ける。
- (2) 術者に対して最初の 3 症例は、本品について十分な知識を有する医師又は弊社従業員が立ち会う。ただし、当該施設に本品の使用経験が十分な医師（少なくとも 20 症例）を有している場合はこの限りではない。
- (3) 血管内画像診断システム（IVUS もしくは OCT）を有している施設で、イメージガイド下の PCI に精通している医師が勤務している施設とする。

< 講習会の骨子 >

- 製品概要
 - 製品取扱いに関する注意
 - 臨床試験成績
 - 適正使用について
 - 適正留置のための推奨事項、確認方法
 - J-PCI レジストリーへの登録についての啓蒙
- （座学：約 2～3 時間）

フェーズ 2 までの 2,000 例の留置後 3 ヶ月の血栓症発生率が 0.9% 以下（ABSORB III 臨床試験において小血管を除外した際の ST 発生率に基づき設定）であれば、適切な手技により血栓症発生が低減されることが確認出来たと考え、使用成績調査実施施設外の医療機関へ販売を開始するが、適正使用遵守を担保するため、一定期間は販売対象となる施設に基準を設け、施設の限定を行う。前述の基本要件に加え、以下の要件が適用される。

- (4) 本品の適正な安全管理、原因調査のため、血栓症症例については詳細情報（画像など）を提供する同意を医師から取得する。
- (5) 販売する施設は一般社団法人 日本心血管インターベンション治療学会（Japanese Association of CardioVascular Intervention and Therapeutics：以下「CVIT」という。）認定医を有している施設（=CVIT 認定医の認定基準と

して症例登録に参加することが義務付けられる)とする。

なお、講習会時に J-PCI レジストリーへの症例登録の周知及び関連学会より症例登録の啓蒙活動を行う予定である。

また、使用成績調査実施施設外の施設へ販売を開始するにあたっては、VLST に関する一定の情報が収集されるまでは、迅速な情報提供、リスク低減措置の徹底を図るため、以下のとおり慎重な段階的施設拡大を予定している。

● 市販フェーズ 1 :

- ・使用成績調査登録症例 250 例の 2 年経過観察の完了まで施設拡大速度は、平均として ■ 施設 / 月
- ・使用成績調査登録症例 250 例の 2 年経過観察の完了時における ST 及び VLST の発生率が 1.5% (VLST として 0.6%) 以下の場合は、次フェーズへ移行。発生率が超えた場合は、規制当局、アドバイザー、関連学会と協議する。

● 市販フェーズ 2 :

- ・使用成績調査登録症例 2,000 例の 2 年経過観察の完了まで施設拡大速度は、平均として ■ 施設 / 月

前述の施設限定販売計画においては、使用成績調査や市販状況などを踏まえ、規制当局、アドバイザー、関連学会 (CVIT) 等と相談を行った上で、再評価を行いたいと考える。なお、安全対策として、製造販売後の ST や VLST の発生率の傾向分析を行い、上昇傾向などが認められた場合に出荷停止も含め、適切な措置を講ずる。ST や VLST の発生症例に対しては、使用成績調査においては以下のとおりに対応し、使用成績調査外であっても画像情報を含め可能な限りの資料を収集し原因分析を行う等、以下のとおり対応して、リスク低減措置を講じる予定である。

< ST や VLST の評価方法 >

使用成績調査における ST や VLST の評価は、施設判定ではなく学会の協力のもと、血栓症レビュー委員会 (製造販売後の使用成績調査参加医師、コアラボ医師、及び必要に応じて外部専門家) が実施する。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、デバイスとの関連性、病変の複雑性、ST や VLST の原因の推定を行い、その評価結果を参加施設に報告し、ST や VLST のリスク低減化に努める。

<医療現場へ情報提供>

発生した ST や VLST については、規制当局へ報告したデータを基に、既存の DES 製品と同様の安全性情報として、販売開始初期については、定期的に注意喚起文書を 1 回／月作成し、配布することにより情報提供を実施する。前述の文書に追加する形式で、血栓症レビュー委員会から得られた知見（症例／発生した ST の背景、推定原因、推奨事項等）を提供する。新規販売施設については、過去に提供している情報を講習会で提供し、適正使用についての注意喚起を行う。

また一定の臨床エビデンスが蓄積されるまでは、治験の対象病変を中心に使用することも含め、関連学会が作成する適正使用指針が遵守されるよう努める。このため、使用成績調査を実施した施設においては、使用成績調査 2,000 例登録終了後も、引き続き関連学会の協力により大規模な医師主導臨床研究を行い、本品の継続的な評価（現行案では ████████）を連続登録で行う予定である。症例数、評価項目については、使用成績調査の状況により変更される可能性があるが、██████ 例（使用成績調査の 2,000 症例を含めて ████████ 例）を予定しており、本品の有効性及び安全性について、本邦におけるさらなるエビデンスを蓄積し、医療現場へ還元していく予定である。

総合機構は、3 ヶ月で ST 発生率低減を確認し、市販フェーズに移行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。

1 年以内に発生した ST のうち AVJ-301 臨床試験では 4 件中 3 件（残り 1 件は DAPT 中止後 139 日で発症）が 5 日以内、ABSORB III 臨床試験では 19 件全てが 3 ヶ月以内発生しているため、3 ヶ月までの ST 発生低減ができれば、VLST も含む ST 発生率全体の低減につながると考える。VLST については、市販フェーズに移行した後に、低減されているかを確認することにはなるが、使用成績調査登録症例 250 例の 2 年経過観察までを市販フェーズ 1、使用成績調査登録症例 2,000 例の 2 年経過観察の完了までを市販フェーズ 2 として、段階的に販売施設を拡大することで、リスク低減措置の徹底は可能であると考え。また、ST や VLST 発生率低減が十分ではない、あるいは上昇傾向などが認められた場合には出荷停止も含め、適切な措置を講ずる予定であるため、必要な安全対策はとられていると考える。

総合機構は以下のように考える。

提出された臨床試験結果から XIENCE ステンツと比べ高い傾向が認められた本品の ST 及び VLST の発生率については、対象病変選択も含めた手技との関

連が示唆されている。本邦において PCI は一般的な治療手技であるものの、吸収性である本品の新規性は高く、その手技において、既存の DES の留置術と比べ、特有の留意点がある。本品において、発生率が高くなる傾向にあると懸念される TLF や MI は、VLST も含めた ST を低減させることで、低減可能であるとする申請者の説明は理解でき、安全対策として最も重要なことは、ST や VLST を可能な限り低減させることである。一方、本品に関連する ST や VLST については、十分なエビデンスが蓄積されているとはいえない状況でもあることから、製造販売後安全対策として、①現時点において適切とされる留置手技の徹底、②これにより ST や VLST が低減されることの確認、③本邦におけるエビデンスの蓄積によるさらなるリスク低減措置を講じること、が重要と考える。申請者は、これに対し①術者に対し、講習会の受講を必須としたうえで、最初の 3 症例は、本品について十分な知識を有する医師又は製造販売業者の従業員が立ち会うことを義務づけ、関連学会と協力して適正使用を遵守させる、②製造販売後一定期間は販売施設を限定して対象血管選択も含め、適切な留置手技を徹底させるとともに、全症例を対象に使用成績調査を実施し、これらの対策による急性・亜急性 ST の発生率低減を確認したのちに、販売施設を段階的に拡大する、③関連学会との協力の下、ST や VLST 発生症例に関してはレビュー委員会にて評価し、情報収集を行った上で、原因分析等を行い、適宜リスク低減措置をとる、と説明しており、受け入れは可能と判断した。また、VLST についても、一定の情報収集が蓄積されるまでは本品の段階的導入を継続し、関連学会との協力の下、留置した症例の情報収集を行い、さらなるエビデンスを蓄積し、出荷停止も含め適宜リスク低減措置をとる予定であり、本体制の下で厳格なリスクコントロールを行うことで製造販売後安全対策は担保できるとする申請者の考えも受け入れ可能と判断し、承認条件 1、2、3 を付すことが妥当と判断した。さらに、ST や VLST に対しては、先行する臨床試験成績による経年報告からその長期成績を確認し、分析、必要に応じたリスク低減対策を講じていくことも重要と考え、承認条件 4 を付すことが妥当と判断した。また予定されている医師主導臨床研究についても、必要に応じて、結果を報告するように申請者に求め、申請者はこれを了解した。

4. 本品のリスクベネフィットバランスについて

前述したとおり、本品は既存の DES と比較し、リスクが高まる可能性があるため、本品のベネフィットについて、既存の DES との差分の説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本品は既存の DES と同様に血行再建期に血管内腔を維持、再狭窄を抑制する一方、その後は生体内で代謝され、スキャフォールドマーカ（プラチナ）を

除いて最終的に全て生体吸収されるという特性を有するため、本品特有のベネフィットは遠隔期にもたらされる。本品に対する長期的なベネフィットの十分なエビデンスは現時点では得られてはいないものの、既存の DES と比較すると以下の点が期待される。

(1) 将来的な再治療選択肢の温存

PCI の既往歴が治療方針や治療手技に及ぼす影響については以前から指摘されており、バイパス形成術の際に血行再建を要することになった場合においては、過去に留置されたステントによって血管の吻合部位が制限された症例、複数本による金属のステント留置（いわゆるフルメタルジャケット留置）において、非常に複雑な外科的手技を要した報告があり^{29,30}、治療の役割を終えた金属ステントの残存によってその後の疾患の治療において手技を複雑にしたり、治療方針の判断自体に影響を与えたりする場合がある³¹。

一方、本品は、一定期間経過後、スキャフォールド骨格自体は血管内に残らないため、前述のようなこれまでの金属ステント留置に伴う影響を回避することが可能になり、生体吸収が完了した後の再インターベンションの容易さが期待され、既存の金属ステントと比べて将来的なより幅広い治療選択肢、すなわち治療前と同等の選択肢を維持することが可能になると考えられる。

(2) 血管の機能回復という生理学的なベネフィット

DES には見られない、生理学的なベネフィットとしてニトログリセリン投与後の血管反応の回復、及び血管内腔の長期維持が ABSORB コホート B の 5 年観察において示されている。ニトログリセリンは、血管内皮非依存性の血管拡張剤ではあるが、冠動脈疾患患者を対象にした臨床試験において、ニトログリセリン投与により血管拡張が認められた群では、血管拡張が認められなかった群に比し、心事故発症率が低値であったことが報告されている³²。

(3) 経過観察時の低侵襲な検査

AVJ-301 治験では手技後 13 ヶ月経過観察時に実施した MSCT による狭窄判定において、BVS の XIENCE ステントに対する優越性が示されている。本治験の結果は、侵襲的な冠動脈血管造影による狭窄診断に代わり、ステント治療後においても、非侵襲の MSCT による検査が可能となることを示唆している。

「慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン」³³によると、冠動脈造影による死亡の頻度は 0.2%以下、主要合併症（脳血管障害、MI、出血）の頻度は 0.5%以下であるとされている³⁴。

また、「冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン」³⁵において、「新たに CT を用いて非侵襲的な手法で診断できれば、患者にとってもその意

義は大きい」とされている。

(4) 既存の金属ステント素材に対する金属アレルギーを有する患者に対する治療

既存の金属製ステントの原材料に対する過敏反応を有する患者、又は金属アレルギー既往歴のある患者に対して医師は本品による治療の選択肢を提供できると考える。

一般集団における接触アレルギーに関する文献調査の結果、ニッケルアレルギー有病率の中央値は 8.6% (0.7~27.8%) 程度とされており³⁶、BMS を留置した患者のうち、ニッケルアレルギーを有する患者においては再狭窄が起きやすいことが日本及びドイツにおいて報告されている^{37,38}。金属過敏症を含む生物学的要因や、機械的/技術的要因が金属ステント留置後に発生する ISR を引き起こす要因として考えられており、ISR は金属ステントのデメリットとして残ったままである³⁹。

現時点においては、ISR をもたらす新生内膜増殖のメカニズムは明らかにはなっていないが³⁷、金属ステントから溶出されるニッケルやモリブデンの溶出物が ISR を繰り返す引き金の一つかもしれず⁴⁰、メタ解析の結果からも関連性が示唆されており、ISR 発生グループと ISR 非発生グループ間におけるオッズ比に有意な差が認められた (オッズ比 2.25、95%CI [1.43-3.53])。さらに、金属アレルギーを有する患者にステントが留置された場合に、予後を悪化させると結論づけられている⁴¹。

総合機構は、本品は虚血性心疾患に対する標準的血管内治療デバイスとして確立されている既存の DES に残された問題点を解決するために開発されたものの、本品に期待されるベネフィットについては、申請者が説明しているとおり、遠隔期に明らかになるものが多く、提出された臨床試験成績からは、経過観察時の低侵襲な検査が可能であること、血管の機能回復の可能性が一部示唆されているのみであり、長期成績については十分なデータは示されていないと考える。しかしながら、本品が完全に生体に吸収されることは確認されていることから、将来的な治療選択肢を増やし、デバイス起因のリスクを解消できる可能性はあると考える。また、頻度は低いものの金属アレルギー患者に対する治療選択肢のひとつになる可能性もある。なお、本品による血管の機能回復の可能性も含め、本品の長期的なベネフィットが臨床予後に与える影響については、製造販売前の臨床試験で評価することは困難であり、現在実施されている臨床試験の長期試験成績、製造販売後に蓄積されていくエビデンスなどを踏まえ、評価されるべきものであると考える。

本品は、安定した成績を持つ第二世代の DES である XIENCE ステントと比較

し、AVJ-301 治験及び ABSORB III 臨床試験において、非劣性が検証された。その他の臨床試験成績（ABSORB コホート B、ABSORB EXTEND 臨床試験、ABSORB II 臨床試験、ABSORB China 臨床試験）においても、AVJ-301 治験、ABSORB III 臨床試験と同様の結果が示された。一方、本品は、XIENCE ステンとと比較すると、VLST を含む ST、TLF、TV-MI の発生率が高い傾向が示された。これらのリスクについては、本品の特徴、新規性の高さを踏まえ、適切な手技を含む適正使用を徹底することで低減が可能であるとする申請者の説明は一定の合理性があり、製造販売後安全対策及び関連学会との協力のもとに、適切な体制下におけるリスクコントロールが徹底されるのであれば、本品の長期的なベネフィットに対するリスクは臨床上許容可能と考えられることから、専門協議での議論を踏まえ、本品を治療選択肢のひとつとして医療現場へ提供する臨床的意義はあると判断した。ただし、虚血性心疾患に対する標準的血管内治療デバイスとしては、既存の DES が安定した成績を示していることを踏まえ、本品に想定されるリスクについては、治療を受ける患者へも十分に情報を提供すべきと判断し、その旨添付文書にて注意喚起を行うよう申請者へ指示し、申請者はこれを了承した。また、「3. 製造販売後安全対策について」に記載したように、使用する医師に対しても、関連学会と連携の上、適正使用の指針を設け、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が、講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解したうえで、本品を用いることが重要であり、承認条件 1 を付すことが適切と判断した。また、本品の使用目的については、既存の DES の使用目的と合わせ以下のように記載する（下線部を追記）ことが妥当と判断した。

【使用目的、効能又は効果】

対照血管径が 2.5 mm から 3.75 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 24 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

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「<総合機構における審査の概要>3. 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、使用成績調査により、国内で初めて導入される生体吸収性スキャフォールドの安全性（特に急性・亜急性 ST の発生率）及び設定されたリスク低減化策の適切性と充足性を確認する必要があると判断した。

本品に対する使用成績調査の概要は以下の表 52 に示すとおりである。なお、使用成績評価期間は 7 年（販売準備期間 3 ヶ月、症例登録期間 1 年 3 ヶ月、症例追跡期間 5 年、解析期間 6 ヶ月）とされた。

表 52 使用成績評価の全体像

<p>全体</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 2,000 症例 (■ 施設まで) ● 主目的：安全性の確認 ● 経過観察：5 年 ● 重点評価項目：ST (VLST 含む) ● その他評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 一般的な PCI 臨床試験評価項目 ➢ 製品不具合 (留置済み BVS の再クロス困難(ポジショニング困難)、デリバリー困難など)
<p>フェーズ 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 250 症例 (約 ■ 施設) ● 主目的：トレーニングの有効性の確認。フェーズを通じ、製造販売後の使用成績評価参加施設拡大のための最適なトレーニングを確立することを目的とする。順次、手技結果を観察することで、施設に対し早期のフィードバックを行う。このため、フェーズ 2 に移行するための定量的な目標は設けないが、最適な急性期結果を得るために、必要に応じて推奨手技の見直しなどを行う。 ● 対象病変：添付文書に従う (≒国内治験) ● 全症例 IVUS/OCT によるイメージガイド手技 ● 重要評価項目 1：極小血管の除外 ● 重要評価項目 2：IVUS/OCT による圧着および完全拡張の評価 (コアラボ解析)
<p>フェーズ 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 2,000 症例に達するまで (■ 施設まで) ● 主目的：安全性の確認 ● 対象病変：添付文書に従う ● 施設標準手技 (添付文書により IVUS/OCT によるイメージガイド手技推奨) ● 重要評価項目：3 ヶ月までの ST <ul style="list-style-type: none"> ■ ABSORB III 臨床試験においては 1 年までに 19 件の Definite/Probable スキャフォールド血栓症が発生しているが、その全てが 3 ヶ月以内 (最も遅い例で 78 日) に発生しているため、3 ヶ月までの ST 発生率をもって安全性の中間解析を行うことは妥当と考える。判断基準：ST の発生率 (フェーズ 1+フェーズ 2 の合計 2,000 例) <ul style="list-style-type: none"> ■ ST18 例以下 (0.9%)：他施設への市販開始 ■ ST19 例以上：原因調査を行った上で適切な措置を講ずる。

	<ul style="list-style-type: none"> ST が発生した場合は、施設はすべての画像をコアラボに送付する。その他の症例については、今後の解析に備え、可能な限り手技画像もコアラボに送付する。
--	---

なお、症例数の設定根拠について、申請者は以下のとおり説明した。

ABSORB III 臨床試験においては、 $RVD \geq 2.25$ mm の標的病変に対する ST の発生頻度は 0.9%であった。本使用成績調査においても同程度の ST の発生頻度と推定した（最適な手技の実施により ST のリスクは低下すると考えるが、使用成績調査においてはより複雑な病変が治療されることが予測され、相殺されると考えた）。表 53 には、登録症例数に対する 95%信頼区間の $\frac{1}{2}$ の値を示した。

このため、本使用成績調査の症例数は 2,000 症例とする。

表 53 ST の発生頻度を 0.9%とした場合の、症例数と 95%信頼区間の $\frac{1}{2}$ の関係

	0.9%	0.9%	N=2,000	0.9%	0.9%
血栓症頻度	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%
95%信頼区間の $\frac{1}{2}$					

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者の見解を妥当なものと考え、了承した。

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。

<総合機構における審査の概要>

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、エベロリムスがコーティングされた PLLA 製スキャフォールド及びデリバリーシステムから構成される。本品が最終的に分解・吸収し消失することに伴う臨床上的メリットは、臨床試験の長期フォローアップ中であり、現時点ではエビデンスとして明確に示されていない。しかしながら、機器の永久的な体内留置を望まない患者や標的病変部位に対して将来的な追加治療のリスクが高い患者などに対しては、最終的に消失する本品は有用と考えられることから、以下に述べる各論点に対する評価結果を踏まえ、治療選択肢の1つとして本品を承認することは妥当と判断した。本品の審査における主な論点は、(1) 留置後1年までの本品の有効性及び安全性、(2) 留置後1年以降の本品の有効性及び安全性、(3) 製造販売後安全対策であり、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) AVJ-301 治験及び ABSORB III 臨床試験は、本品の有効性と安全性を評価する大規模比較臨床試験であり、両試験ともに長期の市販実績のある XIENCE ステントに対して、主要評価項目である1年 TLF の非劣性が示された。臨床試験において BVS 群で ST や MI の発生率が高い傾向にあることが認められた。MI は ST に由来するものが多く、1年以内の ST の対策として極小血管への使用を避けること、留置時にスキャフォールドの完全拡張とストラットの良好な圧着を得ることが、これらのリスク低減化に重要であると考えられることから、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、必要な措置を講じる旨を承認条件1として付すことが妥当と判断した。
- (2) AVJ-301 治験の BVS 群においては、5件の VLST が発生し、1年以降の TLF の発生率が XIENCE 群に比べ高い傾向が認められた。BVS 群の TLF の年間増加率は約2~3%であったが、1年以降増加した TLF の発生率の約半分は VLST 由来の事象であった。VLST の原因を確認したところ、拡張不十分、圧着不良、アンダーサイズであることが考えられ、手技の改善に伴い VLST 発生の低減が見込めることから、VLST について臨床上許容可能とする申請者の説明は受入れ可能と判断した。VLST のリスク低減化策として、(1)と同様に留置手技に関する対策を行うことが妥当と判断した。一方、本品の ST や VLST 発生の要因については、未だ十分な情報が得られていないため、ST や VLST 発生症例の把握に努め、必要に応じてさらなるリスク低減措置を講

じることが必要と考え、この旨を承認条件 3 として付すことが妥当と判断した。また、提出された臨床試験の経年報告を求め、その長期成績を確認していくために、この旨を承認条件 4 として付すことが妥当と判断した。

- (3) 提出された臨床試験において、既存の DES と比べ、ST や VLST の発生率が高い傾向を示しており、PCI における十分な経験を有する医師が、本品の特徴や適切な留置手技について十分に理解したうえで、適正に使用することがリスク低減措置として重要であり、前述の対策を徹底するための体制が必要と考える。また、これらの対策を実施することにより、本邦における ST や VLST の発生率低減が可能であることについても確認するため、製造販売後の本品を使用した症例全例について使用成績調査を実施し、ST を含めた長期臨床予後の調査を実施し、必要に応じて適切な措置を講じることが妥当であると判断した（承認条件 2）。本品を国内へより安全に導入するためには、定期的に使用成績を確認しながら、段階的に実施施設数を拡大する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。

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

対照血管径が 2.5 mm から 3.75 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 24 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

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遵守及び講習の受講等の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、長期予後について、経年解析結果を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。
3. 承認後一定期間、関連学会と協力の上、ステント血栓症の把握に努め、必要に応じ適切な措置を講ずること。
4. 提出された臨床試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を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、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は7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. Nobuyoshi M, et al., "Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Serial angiographic follow-up of 229 patients," *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12: 616-623.
2. Serruys P.W, et al., "Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months," *Circulation* 1988; 77: 361-371.
3. Kimura T, et al., "Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy," *Circulation* 1997; 96: 475-483.
4. Pitt CG, et al., The degradation of poly (ϵ -caprolactone) *in vivo*. *J. Appl. Polym. Sci.* 1981;26(11):3779-3787;
5. Pitt CG, et al., The degradation of poly (DL-lactide), poly (ϵ -caprolactone), and their copolymers *in vivo*. *Biomaterials* 1981;2 (4):215-220;
6. Pitt CG, Gu ZW., Modification of the rates of chain cleavage of poly (ϵ -caprolactone) and related polyesters in the solid state. *J. Controlled Release.* 1987;4 (4):283-292.
7. Lyu S, et al., "Kinetics and Time-Temperature Equivalence of Polymer Degradation," *Biomacromolecules* 8, 2301-2310 (2007)
8. Perkins LEL., *Preclinical Models of Restenosis and Their Application in the Evaluation of Drug-Eluting Stent Systems*. *Veterinary Pathology* 2010;47:58-76.
9. Wilson GJ, et al., *Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries*. *Circulation* 2009;120:141-9, 1-2.
10. Perkins LEL, et al., *Inflammation in swine: host, device, or design?* *Society of Toxicologic Pathology*. Chicago, IL, 2010:Abstract #61, Poster #25.
11. Schwartz RS, et al., *Drug-Eluting Stents in Preclinical Studies: Updated Consensus Recommendations for Preclinical Evaluation*. *Circ Cardiovasc Intervent* 2008;1:143-153.
12. USDHHS C, CDER., *Guidance for Industry and FDA Staff: General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices* In: CDRH FaDA, ed. Rockville, MD; 2010.
13. Schoen FJ, et al., Biomaterial-associated calcification: Pathology, mechanisms, and strategies for prevention. *J. Biomed. Mater. Res.: Applied Biomaterials.* 1988;22(A1):11-36
14. Lockwood NA, et al., In Vitro and In Vivo Characterization of Novel Biodegradable Polymers for Application as Drug-Eluting Stent Coatings. *Journal*

- of Biomaterials Science, Polymer Edition 2010;21:529-552.
15. Vorpahl M, et al., The bioabsorption process: tissue and cellular mechanisms and outcomes. *Eurointerv* 2010;5:F28-F35.
 16. Brugaletta S, et al., Comparison between the first and second generation bioabsorbable vascular scaffolds: a six month virtual histology study. *Eurointerv*. 2011;6(9):1110-1116.
 17. Brugaletta S, et al., Analysis of 1 year virtual histology changes in coronary plaque located behind the struts of the everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold. *The International Journal of Cardiovascular Imaging (formerly Cardiac Imaging)*. 2011:1-8.
 18. Brugaletta S, et al., Head to head comparison of optical coherence tomography, intravascular ultrasound echogenicity and virtual histology for the detection of changes in polymeric struts over time: insights from the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2011;7(epub):1-7.
 19. Serruys PW, et al., Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention* 2014;9:1271-1284.
 20. Cutlip DE, et al., *Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions*. *Circulation*. 2007 May 1;115(17):2344-51., 2007.
 21. Naidu SS et al., *J Am Coll Cardiol Interv* 2012;5:626 –35
 22. Kereiakes DJ, et al., *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2084–9
 23. Palmerini T, et al., Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393–1402.
 24. Kotani J. et al., “Five-year outcomes of Cypher coronary stent: report from J-PMS Study” *Cardiovasc Interv and Ther* (2012) 27:63–71
 25. Shiomi H, et al., “Long-Term Clinical Outcomes After Everolimus- and Sirolimus-Eluting Coronary Stent Implantation Final 3-Year Follow-Up of the Randomized Evaluation of Sirolimus-Eluting Versus Everolimus-Eluting Stent Trial” *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:343-354.
 26. Patrick W. S, *A Polylactide Bioresorbable Scaffold Eluting Everolimus for Treatment of Coronary Stenosis: 5-Year Follow-Up*. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7): p.766-776
 27. Taniwaki et al., *Circulation*. 2016;133:650-660.
 28. Takahide Kodama, Tetsu Yamaguchi: *Impact of IVUS-guided PCI and its present state in the world*. *J Jpn Coron Assoc* 2013; 19: 257–262

29. Michael M., Does Percutaneous Coronary Intervention Compromise the Outcome of Subsequent Coronary Artery Bypass Grafting? *JACC*, 2009. 2 (8): p. 765-766
30. Tolga D, et al., Surgical Revascularization of the Left Anterior Descending Artery with Multiple Failed Overlapping Stents. *J Card Surg*. 2015. 30(12): 877-80
31. Genichi Sakaguchi, et al., Impact of repeated percutaneous coronary intervention on long-term survival after subsequent coronary artery bypass surgery. *J Card Surg*. 2011, 6:107
32. Schachinger V, *Circulation* 101: 1899, 2000
33. 慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン（2010年改訂版）
34. Kennedy JW., *Registry committee of the Society for Cardiac Angiography. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. Cathet Cardiovasc Diagn* 1982. 8: p5-11.
35. 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン（JCS 2009）
36. Thyssen, J.P., et al., *The epidemiology of contact allergy in the general population - prevalence and main findings. Contact Dermatitis*, 2007. 57: p. 287-299.
37. Saito, T., et al., *Metal allergic reaction in chronic refractory in-stent restenosis. Cardiovasc Revasc Med*, 2009. 10(1): p. 17-22.
38. Koster, R., et al., *Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. Lancet*, 2000. 356(9245): p. 1895-7.
39. Gray, W.A. and J.F. Granada, *Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. Circulation*, 2010. 121(24): p. 2672-80.
40. Iijima, R., et al., *The impact of metallic allergy on stent implantation: metal allergy and recurrence of in-stent restenosis. Int J Cardiol*, 2005. 104(3): p. 319-25.
41. Gong, Z., et al., *Stent implantation in patients with metal allergy: a systemic review and metaanalysis. Coron Artery Dis*, 2013. 24(8): p. 684-9.