平成３０年１２月１３日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

［類　　別］　機械器具 51　医療用嘴管及び体液誘導管
［一般的名称］　レーザ式血管形成術用カテーテル
［販 売 名］　エキシマレーザ Turbo カテーテル
［申 請 者］　Spectranetics Corporation
［申 請 日］　平成 30 年 1 月 26 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 30 年 12 月 13 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、承認することが適当である。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３年とすることが適当とされた。

審査報告書

平成 30 年 11 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［　類　別　］：機械器具 51　医療用嘴管及び体液誘導管

［一般的名称］：レーザ式血管形成術用カテーテル

［　販　売　名　］：エキシマレーザ Turbo カテーテル

［　申　請　者　］：Spectranetics Corporation

［申請年月日］：平成 30 年 1 月 26 日

［審査担当部］：医療機器審査第二部

審査結果

平成 30 年 11 月 19 日

［　類　別　］：機械器具 51　医療用嘴管及び体液誘導管

［一般的名称］：レーザ式血管形成術用カテーテル

［販売名］：エキシマレーザ Turbo カテーテル

［申請者］：Spectranetics Corporation

［申請年月日］：平成 30 年 1 月 26 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

審査結果

エキシマレーザ Turbo カテーテル（以下「本品」という。）は、大腿膝窩動脈に留置されたステント内に発生した再狭窄病変をレーザにより蒸散させ、血流を再開させることを目的としたレーザ式血管形成術用カテーテルである。本品は、専用のレーザ発振装置「エキシマレーザ血管形成装置」（承認番号 21300BZY00528000）と併用し、波長 308 nm 付近のエキシマレーザを利用して、熱による周囲の損傷を抑えた組織蒸散を行うことで病変の狭窄又は閉塞を解除する。本品は、治療対象血管の径により構造の異なる 2 タイプのカテーテル（ガイドワイヤの挿入方法がオーバー・ザ・ワイヤ式のカテーテル、及び蒸散可能な内径範囲を拡大するため、カテーテル先端部に偏心性を持たせるガイディングカテーテル付属のカテーテル）を有する。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能、使用方法並びにステントに対するレーザの影響に関する資料が提出され、特段問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、米国で実施された多施設共同の前向き無作為化比較対照試験（以下「本試験」という。）の成績が提出された。

本試験は、本品群として、本品のレーザ照射による病変の蒸散を行った後に、標準型バルーンカテーテルにより病変の拡張を行う治療群と、本品を用いず標準型バルーンカテーテルのみで病変を拡張する対照群が設定され、最終的に 252 例（本品群 170 例、対照群 82 例）が登録された。有効性主要評価項目である「術後 6 か月時点の標的病変再血行再建術（Target lesion revascularization。以下「TLR」という。）の回避率」について、対照群に対する本品群の優越性が示された（本品群 78.3%、対照群 58.9%、$p < 0.005$）。また、安全性主要評価項目である「術後 30 日までの主要有害事象（Major Adverse Events。以下「MAE」という。）の非発生率」については、対照群に対する非劣性が示された（本品群 95.7%、対照群 79.2%、$p < 0.0001$）。

本試験では、術後6か月のTLR回避率により有効性が評価されたが、TLR実施の判断に関する客観性を考慮し、TLRを実施する必要性があったにもかかわらず、TLRが実施されていなかった可能性が否定できない症例をTLR実施症例とみなした場合の追加解析を行った結果においても、本品群が対照群に対して優越性を示し（本品群60.5%、対照群43.8%、$p = 0.0180$）、本試験の有効性評価に関する頑健性が示された。安全性について、発生したMAEの内訳は、対照群で発生した死亡1例を除いては全てTLRであり、下肢の大切断は両群で発生しなかった。また、手技に関連する安全性として、標的血管解離の発生率については本品群で11.8%、対照群で18.3%、ベイルアウトステント留置の発生率については本品群で5.3%、対照群で11.0%であり、本品使用によりリスクが増加しないことを確認した。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。しかしながら、本品は大腿膝窩動脈に使用できる本邦初のアテレクトミーデバイスであることから、製造販売後に使用成績評価に関する調査を行い、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を確認する必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄又は再閉塞病変への経皮的血管内治療に使用する。

以上

審査報告

平成 30 年 11 月 19 日

審議品目

［　類　別　］：機械器具 51　医療用嘴管及び体液誘導管

［一般的名称］：レーザ式血管形成術用カテーテル

［　販　売　名　］：エキシマレーザ Turbo カテーテル

［　申　請　者　］：Spectranetics Corporation

［申請年月日］：平成 30 年 1 月 26 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

［申請時の使用目的］：本品は、下肢動脈のステント内再狭窄又は再閉塞病変への経皮的血管内治療に使用する。

［目次］

1. 審議品目の概要 5
2. 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 6
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 6
ロ. 設計及び開発に関する資料 10
ハ. 法第 41 条第 3 号に規定する基準への適合性に関する資料 13
ニ. リスクマネジメントに関する資料 14
ホ. 製造方法に関する資料 14
ヘ. 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 14
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 30
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 31
3. 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 31
4. 総合評価 32
引用文献 34

［略語等一覧］

略号	英語	日本語
ABI	Ankle-Brachial Index	足関節上腕血圧比
AE	Adverse Events	有害事象
CLI	Critical Limb Ischemia	重症下肢虚血
DUS	Duplex Ultrasound	デュプレックス（Duplex）超音波検査
ISR	In Stent Restenosis	ステント内再狭窄
MAE	Major Adverse Events	主要有害事象
OTW	Over The Wire	オーバー・ザ・ワイヤ
PAD	Peripheral Artery Disease	末梢動脈疾患
PSVR	Peak Systolic Velocity Ratio	ピーク収縮期速度比
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty	経皮的血管形成術
SAE	Serious Adverse Events	重篤な有害事象
SFA	Superficial Femoral artery	浅大腿動脈
TASC II	The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease	下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針
TBI	Toe Brachial Index	足趾上腕血圧比
TLR	Target Lesion Revascularization	標的病変血行再建術
TVR	Target Vessel Revascularization	標的血管血行再建術
WIQ	Walking Impairment Questionaire	歩行障害質問票

1. 審議品目の概要

エキシマレーザ Turbo カテーテル（以下「本品」という。）は、大腿膝窩動脈に留置されたステント内に発生した再狭窄又は再閉塞病変への経皮的血管内治療に用いるレーザ式血管形成術用カテーテルであり、専用のレーザ発振装置「エキシマレーザ血管形成装置」（承認番号 21300BZY00528000）と併用し、波長 308 nm 付近のエキシマレーザを利用して、熱による周囲の損傷を抑えた組織蒸散を行うことで病変の狭窄を解除するために使用するアテレクトミーデバイスである。本品は、冠動脈に使用可能な「エキシマレーザ血管形成用レーザカテーテル」（承認番号 21300BZY00527000）及び「エキシマレーザ血管形成用 OS カテーテル」（承認番号 21900BZY00070000）（以下「冠動脈用既承認品」という。）と同じ構造であるオーバー・ザ・ワイヤ型のカテーテル（以下「OTW タイプ」という。）及びより太い血管において指向的にアテレクトミーを行うことが可能なガイディングカテーテル付属 OTW タイプ（以下「Tandem タイプ」という。）を有している（図 1）。OTW タイプは外径が 0.9、1.4、1.7、2.0、2.3、2.5 mm のサイズバリエーションを有しており、Tandem タイプは 1 サイズで、外径 2.46 mm のガイディングカテーテルに OTW タイプの 2.0 mm サイズが搭載されている。なお、Tandem タイプの使用に際しては、標的治療部位において 2 mm 径以上のカ

テーテル通過部を確保する必要があるため、あらかじめ OTW タイプを用いて 2 mm 以上の内腔を作成するか、通過可能な内腔径が存在することを血管造影により確認する必要がある。



図 1. 本システムの概要

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は以下のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1） 開発の経緯

末梢動脈疾患（Peripheral Arterial Disease。以下「PAD」という。）はアテローム性動脈硬化を主因とする末梢動脈の閉塞性疾患である。本邦において生活様式の欧米化及び高齢者人口の増加により、生活習慣病が原因となる動脈硬化性疾患は増加傾向にあり、PAD 患者も増加傾向にある[2)]。加齢とともにアテローム性動脈硬化症が進行すると、動脈の高度狭窄や

閉塞に至り、組織壊死（血液と酸素の欠如）やそれに起因した脳卒中や心臓発作を引き起こすことがある。また、下肢に関わるPADが重篤化すると下肢切断にいたる可能性のある重症下肢虚血（Critical Limb Ischemia。以下「CLI」という。）となる。下肢動脈の狭窄による血行障害に伴い、安静時疼痛や潰瘍・壊死の皮膚病変を呈し、結果として下肢切断に至るため、血管内治療による救肢率の改善が期待されている。

現在、PADに対しては、PADの治療指針である下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針（Trans Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease。以下「TASC II」という。）に基づき、血管内治療として浅大腿動脈（Superficial Femoral Artery。以下「SFA」という。）に対してはバルーン拡張後にその状態を維持するためのステント留置術は有力な治療選択肢の一つとして広く行われている[1)]。しかしながら、ステント留置後に一定頻度で発生するステント内再狭窄（In Stent Restenosis。以下「ISR」という。）が生じた場合、バルーンカテーテルによる再拡張が行われているが、有効性は限定的である。Armstrongら[2)]の報告によると、50 mm以上の狭窄または完全閉塞を有するISR症例の約7割においてISR治療後の再狭窄が認められる等、繰り返されるISRへの有効な対処方法が求められている。

本邦においては、冠動脈領域の狭窄病変に対して使用される、本品と同一の原理を用いた冠動脈用既承認品が存在しており、本品は当該製品を下肢末梢動脈領域の治療にも適用すべくOTWタイプについて太い径のレーザカテーテル及びTandemタイプを追加し、PAD治療用のレーザカテーテルとして開発された。

以上の現状を踏まえ、米国Spectranetics社はISR病変に対する治療の課題を解決するため、米国にて多施設共同前向き無作為化対照試験を実施し、大腿膝窩動脈におけるISRに対してバルーン治療の前に本品による前処置を行うことの有効性及び安全性の確認を行った。今般、本品は「下肢動脈のステント内再狭窄又は再閉塞病変への治療」を適応として、申請されたものである。

(2) 外国における使用状況

本品の外国における許認可状況は以下のとおりである。なお、2012年1月から2018年10月までの海外における総販売数量は、OTWタイプ [redacted]本、Tandemタイプ [redacted]本である。

表 1. 外国における許認可状況

国・地域	製品タイプ	許認可取得	使用目的
米国 510(k)	OTW タイプ	2004 年 4 月	鼠径下動脈の狭窄及び閉塞の治療に適応される。
		2014 年 7 月	経皮的血管形成術との併用により、大腿膝窩動脈におけるニチノールベアステントのステント内再狭窄の治療に適応される。
	Tandem タイプ	2009 年 7 月	鼠径下動脈の狭窄及び閉塞の治療に適応される。
		2014 年 7 月	経皮的血管形成術との併用により、大腿膝窩動脈におけるニチノールベアステントのステント内再狭窄の治療に適応される。
欧州 CE Mark	OTW タイプ	2008 年 3 月	鼠径下動脈のアテレクトミーに適応される。
	Tandem タイプ	2010 年 9 月	鼠径下動脈のアテレクトミーに適応される。

(3) 外国における有害事象及び不具合の発生状況

2012 年 1 月から 2018 年 10 月までに米国 FDA に報告された有害事象及び不具合の発生状況は OTW タイプと Tandem タイプでそれぞれ表 2 及び表 3 のとおりである。

表 2. 外国における有害事象及び不具合の発生状況（OTW タイプ）*1

（調査年月：2012 年 1 月～2018 年 10 月）

有害事象及び不具合	発生件数	発生率（%）*2
死亡*3	■	0.002
切断	■	0.001
穿孔	■	0.002
解離	■	0.001
攣縮	■	0.001
血栓症	■	0.002
出血（血液溢出）	■	0.002
塞栓	■	0.006
動静脈瘻	■	0.002
併用機器の破損（ガイドワイヤ）	■	0.005
機器遺残（カテーテル先端部）	■	0.004
動脈瘤	■	0.002
裂離	■	0.001
カテーテル先端部の破損	■	0.008
カテーテルの破損	■*4	0.031
不明、その他	■	0.002
合計	■	0.068

*1：ISR 以外の適応による発生件数及び販売数を含んでいる。
*2：発生頻度=発生件数／販売数（ ■■■■ 本）×100
*3：■件は手技との因果関係なしと判断、■件は本品及び手技との因果関係は否定できないが、左前下行枝への使用であり適応外での使用であった。
*4：■件中■件は、本申請に含まれるカテーテルタイプであるか不明である。

表 3. 外国における有害事象及び不具合の発生状況（Tandem タイプ）*1

（調査年月：2012 年 1 月～2018 年 10 月）

有害事象及び不具合	発生件数	発生率（%）*2
塞栓	■	0.035
カテーテル先端部の破損	■	0.139
カテーテルの破損	■	0.070
不明、その他（手技失敗）	■	0.035
合計	■	0.278

*1：ISR 以外の適応による発生件数及び販売数を含んでいる。
*2：発生頻度=発生件数／販売数（ ■■■ 本）×100

（4） 性能及び安全性に関する規格

本品の性能及び安全性に関する規格のうち、性能に関する項目として導光路性能が、物理

的・化学的特性に関する項目として接続部強度又は破断強度、及びエックス線不透過性が設定された。その他、安全性に関する項目として、生物学的安全性、エチレンオキサイド滅菌の残留物及び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＞

総合機構は、レーザ出力に影響する評価として1）[redacted] 及び2）[redacted]カテーテルの操作性に関する項目として3）[redacted]の規定は本品の品質及び安全性を担保する上で重要な項目であることから、申請者に対して、当該項目に関する規格を設定するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

まず、2）[redacted]試験については[redacted]カテーテルからの出力を確認している。このため、本品の性能を担保する規格として[redacted]を行う際の出力に対するカテーテルからの出力が満たすべき出力範囲を、[redacted]試験に基づき導光路性能として設定している。また、1）[redacted]試験については[redacted]を評価した試験であり、カテーテルからの出力を直接評価した導光路性能を規格として設定していることから、別途[redacted]規格を設定する必要はないと考える。3）[redacted]については性能及び安全性に関する規格として設定した。

総合機構は、規格への設定が不要である旨の説明については妥当と判断した。追加で設定された規格を確認し、後述する「ロ．設計及び開発に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について審査した結果、設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について、特段の問題はないと判断した。

ロ．設計及び開発に関する資料

（1） 物理的・化学的特性

＜提出された資料の概略＞

本品の物理的・化学的特性試験に関する資料として、OTW タイプに関して、[redacted]試験[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験に関する試験成績が提出された。また、Tandem タイプに関して、[redacted]試験、[redacted]試験[redacted]試験、[redacted]試験、X 線不透過性試験に関する試験成績が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

なお、OTW タイプの 0.9 mm 径サイズについては、[redacted]であるため、物理的・化学的特性に関する試験は省略された。

また、一部の試験（[redacted]試験[redacted]試験）につ

いては、Tandem タイプの初期型の製品を検体として試験が実施されていたが、評価対象の部材が本品と共通であるため試験結果が外挿可能である旨説明された。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品の物理的・化学的特性について、特段の問題はないと判断した。

(2) 生物学的安全性

＜提出された資料の概略＞

本品の生物学的安全性について、OTW タイプは既承認品と使用原材料が同一であるため試験を省略し、Tandem タイプを試験検体として、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、血液適合性試験、及び発熱性物質試験に関する資料が提出された。また、カテーテルのインナールーメンの代替原材料を含む検体を使用して、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、血液適合性試験、及び発熱性物質試験が実施された。提出されたいずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品の生物学的安全性について、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＞

本品の安定性について、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号通知）に基づき、試験成績の添付が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

なお、OTW タイプ、Tandem タイプともに有効期間は 2 年間を定めている。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品の安定性及び耐久性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。

(4) 性能

＜提出された資料の概略＞

機器の性能に関する資料のうち、レーザ出力の伝導性を評価する資料として、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、及び[redacted]試験が提出された。これらの試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品のレーザ出力の伝導性が確保されていることが示された。

また、ステントを留置した血管に対するレーザカテーテル治療の安全性を評価するため、ブタを用いた動物試験に関する資料が提出された。

ブタの両下肢[redacted]、対照群とした。レーザによる[redacted]において、本品群と対照群の[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の結果を比較したところ、対照群と比較して、本品群で[redacted]の有意な増加は認められなかった。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品の性能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。

(5) 使用方法

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法に関する資料として、OTW タイプに関して、[redacted]試験、[redacted]試験、及び[redacted]試験の試験成績が提出された。また、Tandem タイプに関して、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験の試験成績が提出された。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、本品の使用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。

(6) ステントに対するレーザの影響

＜提出された資料の概略＞

本品の ISR への使用を考慮して、血管内に既に留置されたステントに及ぼすレーザの影響について評価するために、以下の試験が実施された。

1) [redacted]試験

[redacted]モデルを使用し、ステント内の[redacted]に対して[redacted]の角度でレーザ処置を行い、ステント表面の観察を行った。その後、[redacted]を実施し、ステント性状の観察を行い、処置後及びサイクル実施後について、レーザ非処置対照群と比較した結果、本品群及び対照群ともに、[redacted]に関する不良は検出されなかった。

2) [redacted]、[redacted]試験

[redacted]モデルを使用し、ステント内の[redacted]に対して[redacted]の角度でレーザ処置を行い、[redacted]後、ステントの状態をレーザ非処置対照群と比較した結果、対照群と比較して多く不良が発生するという傾向はみられなかった。

3）[redacted]試験

2）の試験終了後の検体を用い、[redacted]を行い、レーザ非処置対照群と比較した結果、本品群と対照群の間で[redacted]の分布に統計学的な差は認められなかった。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、ステントに対するレーザの影響評価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。

ハ. 法第 41 条第 3 号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）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審査した。

医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（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）の＜総合機構における審査の概要＞の「(3) 有効性及び安全性について」及び「(5) 製造販売後安全対策について」で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、本品の特徴、使用方法等を理解するための使用者に対するトレーニングの実施並びに血管外科との連携体制が重要である。このため、類似する既承認品の状況に鑑み、必要な措置を講ずるように、添付文書へ追記することとした。

医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（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）の ＜総合機構における審査の概要＞の「(3) 有効性及び安全性について」及びト項（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）の＜総合機構における審査の概要＞

で述べるように、本邦における臨床成績を使用成績評価において情報収集し、必要に応じて適切なリスク低減策を講ずることが必要と考え、使用成績評価の実施を指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、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＞

ISO14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜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を行い、ハ項（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）の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に判断した結果、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＞

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

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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

本品の臨床試験成績に関する添付資料として、本品を用いて米国で実施された多施設共同の前向き無作為化比較試験（EXCITE ISR 試験。以下「本試験」という。）の試験成績が提出された。

＜提出された試験の概略＞

(1) 試験方法

本試験は、血管径 5 mm 以上の大腿膝窩動脈における病変長 4 cm 以上のステント内再狭窄病変を有し、Rutherford 分類 4 以下の症状が認められる PAD 患者を対象に、多施設共同前向き無作為化比較対照試験として、米国の 40 施設で実施された。本試験では、本品群として、本品のレーザ照射によるステント内の病変組織の蒸散を行った後に、標準型バルーン

カテーテル（スコアリング、カッティング、薬剤塗布型バルーンは除く。以下「PTA バルーン」という。）により病変の拡張を行う治療群を、対照群として PTA バルーンのみで病変を拡張する治療群が設定された。主要有効性評価項目は「術後 6 か月までの標的病変再血行再建術（Target lesion revascularization。以下「TLR」という。）の回避率[1]」と設定され、対照群に対する優越性を、主要安全性評価項目は「術後 30 日までの主要有害事象（Major Adverse Events。以下「MAE」という。）の非発生率[2]」と設定され、対照群に対して非劣性を検証することを目的に計画された。本試験の観察期間は 12 か月とされ、検査・観察項目は投薬状況、Rutherford 分類、足関節上腕血圧比（Ankle Brachial Index。以下「ABI」という。）、Duplex 超音波検査（Duplex Ultrasound。以下「DUS」という。）、有害事象、歩行障害質問票（WIQ スコア）等が設定された。

本試験では、計画時には 318 例の登録が予定されていたが、症例登録に時間を要したため、本試験の早期終了を目的に、OTW タイプ及び Tandem タイプの前世代品を ISR 症例に用いた多施設共同前向きレジストリである PATENT 試験に登録された 90 例の情報を事前確率とする階層ベイズモデルによる 3 回（200 例、250 例、300 例の患者登録時）の中間解析が試験実施中に計画された。当該計画に基づき、250 例登録時点で主要評価項目に関する評価が完了していた 173 例（本品群 117 例、対照群 56 例）の臨床成績における中間解析を実施したところ、主要評価項目の達成が確認されたことから、以後の患者登録が中止された（有効性の事後確率：0.9994、安全性の事後確率：＞0.9999）。中間解析結果が明らかとなった時点での最終的な症例登録は本品群 170 例、対照群 82 例の合計 252 例であった。本申請では、患者登録の中止を決定した時点の成績ではなく、本試験に登録された症例全体の成績を主たる臨床試験成績とした。

本試験では、臨床検査結果等に基づく臨床的選択／除外基準及び標的血管の造影画像に基づく血管造影的選択／除外基準が設定され、全ての選択／除外基準に適合した患者が登録された。主な臨床的選択／除外基準は、以下の条件を満たす 18～85 歳の患者である。

---

[1] TLR の定義：指標手技実施時から評価期間の間に、以下の少なくとも 1 つの理由により、標的病変（標的治療領域の両側 1cm 以内を含む）における血管造影的に確認された再狭窄（>50%）または再閉塞の治療のために行われた、経皮的もしくは外科的介入と定義する。また、手技中に、治験実施計画書に規定された緊急または救済的処置を追加的に実施した場合も、TLR として分類する。

（1）手技後 ABI からの 0.15 を超える ABI の低下。ABI は、安静時または運動後に実施することができるが、試験全体を通じて同一方法で実施しなければならない。

（2）手技前ベースラインからの虚血状態の再燃。

（3）手技前から 1 以上の Rutherford 分類の悪化。

（4）標的病変内における DUS で検出され、PSVR<2.5（約 50%の狭窄と推定される）によって示される開存性の損失。

[2] MAE の定義：(1)全ての原因による死亡（治験手技または機器との関連性にかかわらない）、(2)標的肢の大切断（起立もしくは歩行のためのプロテーゼを必要とする予定外の標的肢の切断）または TLR が含まれる。

＜臨床的選択基準＞

①登録 30 日以内に確認された Rutherford 分類 1～4 の末梢血管疾患

②安静時 ABI が 0.9 未満、あるいは安静時 ABI が正常な場合には運動負荷時の ABI が異常（0.9 未満）。足関節の動脈が圧迫不能の場合（ABI>1.2）は、標的肢の足趾上腕血圧比（TBI）が 0.7 未満であること。

③ステント内再狭窄が疑われる過去の大腿膝窩動脈ニチノールステント留置歴

＜臨床的除外基準＞

①過去 7 日以内に発症した急性下肢虚血

②過去の薬剤溶出型ステントまたはカバードステント（エンドグラフト）を使用した標的病変における大腿膝窩動脈ステント術の既往歴。

また、主な血管造影的選択／除外基準としては、以下の条件が設定された。

＜血管造影的選択基準＞

①過去に展開された大腿膝窩動脈ニチノールステント内における血管造影上の有意な再狭窄所見があること（目視推定で 50%以上）。

②ステント内再狭窄の合計治療対象病変長は、4.0 cm 以上であること。大腿膝窩動脈セグメント内における単一病変またはびまん性病変を含めることができる（これには、近位、中間、及び/または SFA 及び膝窩動脈の P1、P2、及び/または P3 セグメントが含まれる）。ステント端部（近位及び/または遠位末端）から 3 cm 以内の辺縁再狭窄病変も治療対象に含めることができる。

③SFA 入口部が血管造影的に特定可能であり、標準的なガイドワイヤで通過できなければならない。

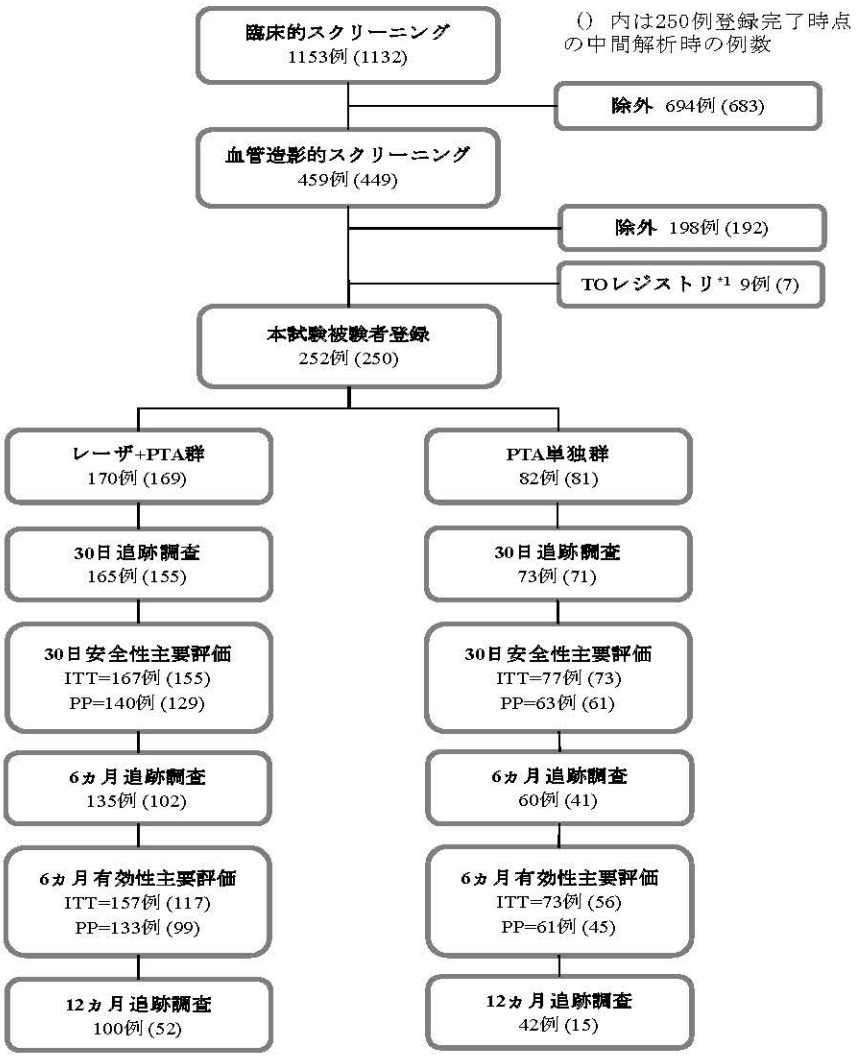
＜血管造影的除外基準＞

①同側及び／又は対側の腸骨動脈（又は総大腿動脈）における狭窄が 50%DS 以上で、指標手技前の治療が成功しなかった、あるいは血管造影によって最終的な残存狭窄が 30%以上であることが確認されている狭窄。

②指標手技中もしくは 30 日以内において、事前に計画、または予測された治療を要する狭窄が 50%DS 以上の病変がステント遠位に存在する。

③標的ステントまたは標的ステント近位部に影響するグレード 4 または 5 のステントの破断、あるいは、血管造影の 2 つの直交図において内腔へのステントの突出所見が認められる。

全ての選択／除外基準に適合した患者は、連続的に試験に登録され、本品群または対照群に 2：1 の比率で無作為に割り付けられた（図 2）。



*1　TO レジストリ：術者が複数のガイドワイヤ及び／又はサポートカテーテルを使用して十分努力（約 5 分）したにもかかわらず、腔内ガイドワイヤで病変全体を通過することができなかった場合、患者は TO レジストリに登録された。なお、本申請ではガイドワイヤが通過しない病変に本品を使用することは意図していないため、TO レジストリに登録された患者のデータは添付されていない。

図 2. 被験者の内訳

(2)　患者背景

本試験における本品群及び対照群の患者背景、並びに病変特性は表 4 及び表 5 に示すとおりであった。無作為化された患者背景については両群間に有意な差分は認められなかったが、病変特性については本品群で石灰化の程度が有意に高く、より厳しい病変に治療が行われていた。

表 4. 患者背景

項目	本品群（N=170）*1	対照群（N=82）*1	*p* 値*2
性別（男性割合）	106/170（62.4%）	51/82（62.2%）	1.0000
年齢（歳）	68.6±9.8	67.9±10.3	0.6014
体重（kg）	82.1±18.9	79.8±16.8	0.3320
身長（cm）	170.0±10.4	168.5±10.4	0.2831
高血圧歴	164/170（96.5%）	77/82（93.9%）	0.3440
高脂血症歴	164/170（96.5%）	78/82（95.1%）	0.7321
糖尿病歴	79/170（46.5%）	39/82（47.6%）	0.8935
冠動脈疾患歴	109/170（64.1%）	57/82（69.5%）	0.4785
脳血管発作歴	19/170（11.2%）	5/82（6.1%）	0.2547
対象肢のステント内再狭窄治療歴	55/170（32.4%）	24/82（29.3%）	0.6656
喫煙歴			
喫煙歴なし	25/170（14.7%）	8/82（9.8%）	0.0608
喫煙中	51/170（30.0%）	37/82（45.1%）	
禁煙	94/170（55.3%）	37/82（45.1%）	
人種			
黒人・アフリカ系アメリカ人	22/170（12.9%）	8/82（9.8%）	0.7860
白人	144/170（84.7%）	74/82（90.2%）	
アジア人	1/170（0.6%）	0/82（0.0%）	
先住ハワイ人・他の太平洋諸島系の原住民	1/170（0.6%）	0/82（0.0%）	
その他	2/170（1.2%）	0/82（0.0%）	

*1：数値は該当者数／被験者数（%）、平均値±標準偏差
*2：連続変数の *p* 値は t 検定または分散分析（ANOVA）、離散変数の *p* 値は χ^2 検定による。

表 5. 血管造影コアラボ評価による標的病変特性

項目	本品群[*1]	対照群[*1]	*p* 値[*2]
狭窄長（mm）	193.4±120.5（n=165）	188.9±118.3（n=79）	0.7827
狭窄率（%）	82.0±16.2（n=167）	83.5±16.5（n=80）	0.4885
再狭窄の形態（Mehran 分類[3)]）			
1B	0/166（0.0%）	1/80（1.3%）	0.0293
1C	4/166（2.4%）	6/80（7.5%）	
1D	4/166（2.4%）	0/80（0.0%）	
II	58/166（34.9%）	32/80（40.0%）	
III	49/166（29.5%）	13/80（16.3%）	
IV	51/166（30.7%）	28/80（35.0%）	
石灰化分類			
なし	73/167（43.7%）	36/80（45.0%）	0.0047
1（軽度）	48/167（28.7%）	36/80（45.0%）	
2（中等度）	39/167（23.4%）	6/80（7.5%）	
3（重度）	7/167（4.2%）	2/80（2.5%）	
血栓有り	0/167（0.0%）	0/80（0.0%）	-
偏心性病変	2/167（1.2%）	0/80（0.0%）	1.0000
ステント完全性			
グレード 0	142/167（85.0%）	78/81（96.3%）	0.1417
グレード I	7/167（4.2%）	0/81（0.0%）	
グレード II	11/167（6.6%）	3/81（3.7%）	
グレード III	4/167（2.4%）	0/81（0.0%）	
グレード IV	2/167（1.2%）	0/81（0.0%）	
グレード V	1/167（0.6%）	0/81（0.0%）	

*1：数値は該当者数／被験者数（%）、平均値±標準偏差（データ数）

*2：連続変数の *p* 値は t 検定または分散分析（ANOVA）、離散変数の *p* 値は χ^2 検定による。

(3) 試験結果

1) 本品の使用状況及び手技内容について

本試験では、Tandem タイプの使用方法として、標的治療部位において 2 mm 径以上のカテーテル通過部を確保する必要があるため、あらかじめ OTW タイプを用いて 2 mm 以上の内腔を作成するか、通過可能な内腔径が存在することを血管造影により確認することが推奨された。その結果、Tandem タイプは 170 例中 167 例に使用され、OTW タイプは 170 例のうち 135 例に 142 本が使用された。本試験の OTW タイプのサイズ別の使用数は、表 6 に示すとおりであった。

表 6. OTW タイプの使用状況

サイズ	n/N（%）
0.9 mm	1/142（0.7%）
1.4 mm	1/142（0.7%）
1.7 mm	5/142（3.5%）
2.0 mm	95/142（66.9%）
2.3 mm	38/142（26.8%）
2.5 mm	2/142（1.4%）

本試験における本品の手技内容は表 7 に示すとおりであった。

表 7. 本試験における本品の手技内容*1

評価項目	Tandem タイプ*2	OTW タイプ*2
レーザ照射総時間（秒）	386.8±321.9（n=164）	188.2±169.8（n=133）
標的病変残存狭窄率（%）	31.4.±18.3（n=157）	50.4.±25.5（n=99）
カテーテルパス回数（回）	3.7±1.6（n=161）	—

*1：本品群 170 例中 167 例に Tandem タイプが使用され、135 例に OTW タイプが使用された。
*2：数値は該当者数/被験者数（%）、平均値±標準偏差（データ数）

本試験における PTA バルーンを含めた全手技内容は表 8 に示すとおりであった。本品群は手技時間、透視時間が長く、造影剤使用量も多かったが、低圧での拡張が可能であった。

表 8. 本試験における PTA バルーンを含めた全手技内容

項目	本品群[*1]	対照群[*1]	*p* 値[*2]
最小拡張圧（atm）	7.4±3.4（n=163）	7.9±3.1（n=82）	0.2543
最大拡張圧（atm）	9.9±3.7（n=163）	11.3±3.6（n=82）	0.0059
拡張時間（秒）	142.0±109.7（n=164）	151.7±86.9（n=82）	0.4497
PTA 手技後の 標的病変残留狭窄率（%）	11.4±13.4（n=166）	18.0±18.2（n=82）	0.0042
ベイルアウトステント留置	9/170（5.3%）	9/82（11.0%）	0.1194
血流阻害性解離 標的病変の閉塞のおそれ その他	5/9（55.6%） 4/9（44.4%） 0/9（0.0%）	6/9（66.7%） 1/9（11.1%） 2/9（22.2%）	
塞栓防止デバイスの使用	69/170（40.6%）	25/82（30.5%）	0.1285
全治療後の 標的病変残存狭窄率（%）	9.7±9.5（n=169）	11.7±8.5（n=82）	0.1023
透視時間（分）	27.4±18.2（n=167）	17.8±13.8（n=82）	<0.0001
造影剤使用量（mL）	191.3±89.2（n=170）	166.0±92.5（n=82）	0.0387
シース挿入から 手技終了迄の所要時間（分）	87.8±43.7（n=169）	58.8±41.9（n=82）	<0.0001

*1：数値は該当者数/被験者数（%）、平均値±標準偏差（データ数）
*2：連続変数の *p* 値は t 検定、離散変数の *p* 値は χ^2 検定による。

2） 主要有効性評価項目

「術後 6 か月の TLR 回避率」については、ITT 集団で本品群 78.3%（123/157 例）、対照群 58.9%（43/73 例）であり、本品群の優越性が示された（$p < 0.005$）（表 9）。また、TLR 回避率に関するカプラン・マイヤー曲線は図 3 に示すとおりであった。

表 9. 術後 6 か月の TLR 回避率（ITT）

項目	本品群	対照群	*p* 値[*1]
術後 6 か月の TLR 回避率	123/157（78.3%）	43/73（58.9%）	< 0.005

*1：*p* 値は χ^2 検定による。

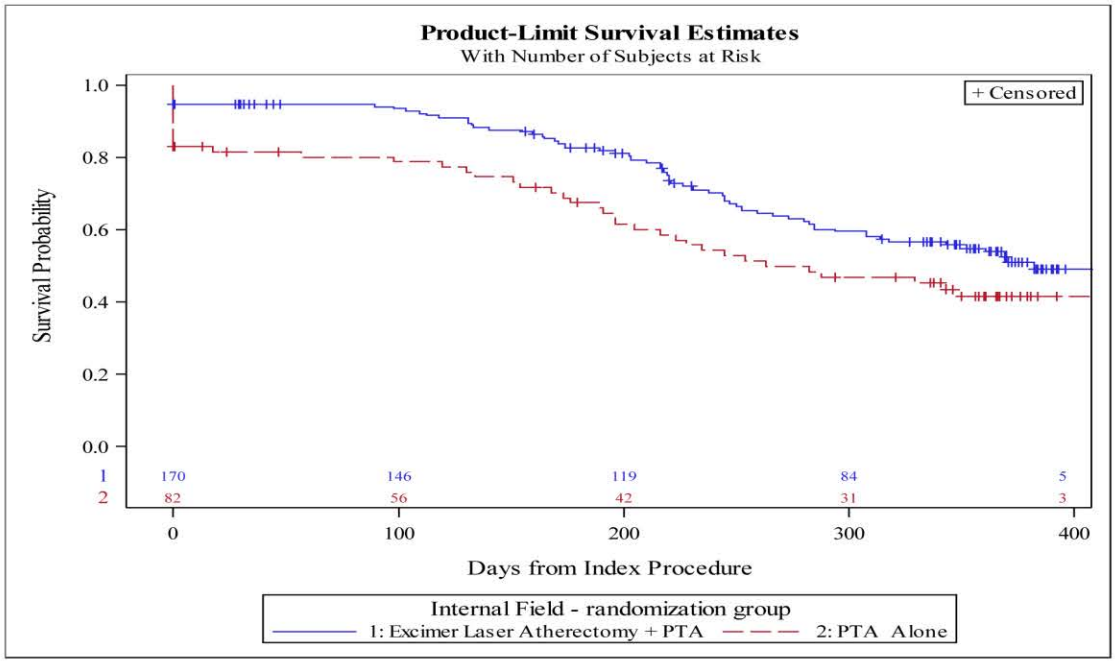


図 3. TLR 回避率に関するカプラン・マイヤー曲線

3） 主要安全性評価項目

「術後 30 日までの MAE 非発生率」については、ITT 集団で本品群 94.6%（158/167 例）、対照群 79.2%（61/77 例）であり、対照群に対する非劣性が示された（$p < 0.0001$）。MAE の内訳は以下のとおりである（表 10）。

表 10. 術後 30 日までの MAE 非発生率と内訳（ITT）

項目	本品群	対照群	p 値*1
MAE 非発生率	158/167（94.6%）	61/77（79.2%）	< 0.001
発生した MAE の内訳			
全ての原因による死亡	0/167（0%）	1/77（1.3%）	
標的肢の大切断	0/167（0%）	0/77（0%）	
TLR	9/167（5.4%）	15/77（19.5%）	

*1：p 値はχ^2検定による。

4） 術後 12 か月までに発生した重篤な有害事象

術後 12 か月フォローアップ期間における有害事象判定委員会の判定による重篤な有害事象（Serious Adverse Events。以下「SAE」という。）については、死亡症例が本品群 2 例、対照群 3 例であった。このうち機器に関連する死亡症例はなく、対照群の 1 例は手技と関連していると有害事象判定委員会に判断された（アクセス部位からの出血に起因する死亡）。また、12 か月以内の下肢の大切断は 1 症例（対照群）に発現した。その他 12 か月以内に発

生したSAEは、標的病変の再狭窄（本品群27.1%、対照群28.0%）、標的病変の完全閉塞（本品群17.1%、対照群15.9%）、血管閉塞（臨床的に関連あり）（本品群8.8%、対照群4.9%）などであり、両群間に有意な差は認められなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

（1） 本品の臨床的位置づけについて

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて以下のように考える。

本邦では、「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」（承認番号 22400BZX00013000）をはじめ、複数の SFA 用ステントが承認され、臨床現場において広く使用されている。その一方で、一定頻度で発生する ISR が課題の一つとして挙げられ、PTA バルーンカテーテルによる拡張術等が実施されているが、繰り返される ISR への有効な対処方法が求められている。本品の特徴を踏まえると、レーザの指向性により適切に使用することで血管壁と既に留置されているステントに影響を与えず、ステント内に存在する病変組織を蒸散させることが可能であることから、ISR 治療の選択肢の一つとして本品を医療現場に提供する意義はあると考える。

（2） 海外臨床試験成績を本邦へ外挿することの妥当性について

申請者は、海外で実施された臨床試験成績を本邦へ外挿することの妥当性について、以下の2つの観点から説明した。

1） 医療環境差について

PAD の診断及び治療方針について、本邦では末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）[4] が策定されているが、このガイドラインは ACCF/AHA ガイドライン[5] や TASC II[1] を引用したものであり、米国のガイドラインと同等の内容である。したがって、SFA 領域における治療方針は基本的に同等である。

また、本試験の登録症例に留置されているステントのうち、本邦既承認品が4割程度含まれており、本邦承認品と未承認品のステント留置群間での主要評価項目に関する成績は類似している（表 11）。

手技的要因については、後述する本試験において実施されていたものと同様の製品説明及びトレーニングを医師が受講することで、本邦においても適切に手技が実施可能と考えられる。

以上のことから、本品による治療を実施するにあたり、本品の有効性及び安全性に影響を与えるような国内外の医療環境差はないと考える。

表 11.　対象肢の国内既承認品留置の有無による主要評価項目の比較（ITT 集団）

評価項目	本品群	対照群
術後 6 か月 TLR 回避率	123/157 (78.3%)	43/73 (58.9%)
未承認ステント	82/101 (81.2%)	30/50 (60.0%)
既承認ステント	41/56 (73.2%)	13/23 (56.5%)
術後 30 日 MAE 非発生率	158/167 (94.6%)	61/77 (79.2%)
未承認ステント	102/106 (96.2%)	41/53 (77.4%)
既承認ステント	56/61 (91.8%)	20/24 (83.3%)

2）民族的要因について

申請者は、本品の有効性及び安全性に影響を与えるような民族的要因がないことについて、以下のとおり説明した。

本品を用いた治療はエキシマレーザにより病変を蒸散することであり、PAD における ISR の成因としての細胞増殖メカニズムには民族的差異は認められない。また、実際に本試験において登録された症例の再狭窄病変の形態は、本邦の ISR 症例の病変特性に関する文献報告[6)]と類似していることを踏まえ、本品の臨床成績に影響を与えるほどの民族的要因は認められないと考えられる。

総合機構は、上述の申請者の説明と、冠動脈領域において OTW タイプが使用されている実績があることを踏まえ、海外臨床試験成績を本邦における有効性及び安全性の評価として外挿することは可能と判断した。しかしながら、ISR に対する本邦での使用例が存在しないことから、後述する製造販売後安全対策の実施が重要であると考える。

（3）有効性及び安全性について

1）主要評価項目の妥当性について

申請者は、本試験における主要評価項目の妥当性について、以下のように説明した。

従来、血管内治療の有効性の評価として、血管開存性の評価が重視されてきたが、血管内流量は、血管径、血管長及び圧較差の関数であり、局所の狭窄が必ずしも標的肢の虚血症状を反映するものではないことから、開存性の一義的な評価では本品の治療効果を適切に評価できない懸念がある。一方、PAD の治療目的は患肢血流再疎通による血流障害症状の改善であり、治療後の長期的な症状改善が重要であることから、主要有効性評価項目を TLR 回避率として遠隔期に臨床的に治療が必要となる患者の割合を既存治療と比較することは、臨床目的に沿った評価方法であり、近年、下肢治療デバイスの臨床試験においても一般的に用いられている指標である。

主要安全性評価項目である「術後 30 日の MAE 非発生率」については、全死因死亡、標的肢の大切断、TLR を MAE と規定し、下肢血管内治療デバイスの評価に一般的に使用され

ている指標である。

総合機構は、本試験における主要評価項目の妥当性について以下のように考える。

申請者が説明するように、これまで SFA 領域におけるステント等の血管内治療機器の臨床試験においては、有効性の評価項目として血管の開存性及び臨床症状に由来する標的病変の再治療（血管内治療及び外科的治療）の有無に基づく一次開存が使用されてきた経緯がある。本試験における TLR の定義も、DUS に基づく血管の開存性と ABI 等の検査結果及び虚血症状に由来する臨床症状を複合的に判断するものであり、従来の臨床試験で設定されてきた主要評価項目と同じく臨床実態に近い評価であり、主要評価項目とすることは妥当と考える。しかしながら、本試験の TLR の判断に際しては、医師のバイアスが入る可能性が否定できず、その客観性の担保を確認する必要があるため、慎重に評価する必要があると考える。

2） 有効性について

本試験では、主要評価項目である術後 6 か月の TLR 回避率では本品群の優越性が示されたが、血管の開存性評価である術後 6 か月の一次開存率については本品群 33.1%（47/142 例）、対照群 40.6%（28/69 例）であり差が認められなかった（$p = 0.2887$）。

総合機構は、本試験の実施方法に関する以下の点を踏まえ、上述のとおり TLR 回避率と一次開存率の評価結果に乖離が発生した理由及び TLR 回避率の評価に関する客観性について、申請者に説明を求めた。

- 本試験のプロトコルでは治験手技を行う医師と術後フォローアップを行う医師を別々にするとの規定がなく、本品の特性上、治験手技を行う医師への盲検化が困難であることから、TLR の実施を判断する医師が盲検化されていないこと。
- 一次開存の評価はコアラボによる第三者評価であること。

申請者は以下のとおり回答した。

本試験において、TLR 実施の判断は非盲検の治療担当医師により行われたが、盲検化された第三者評価機関である臨床事象委員会がプロトコルに基づき、両群ともに TLR 該当性を判定していることから、客観性が保たれていると考える。上述の TLR 実施の判断に関するバイアスを考慮し、6 か月来院時に虚血症状を認めたが TLR が実施されず、その後 12 か月来院までに TLR が実施された症例（本品群 15 例、対照群 7 例）について、6 か月時点で TLR の実施が必要であった症例とみなして追加解析①を行った（表 12）。その結果、当初解析と同様に、本品の優越性が確認された。

また、本試験においては造影検査を実施する基準が事前に設定されておらず、TLR 実施の判断と同様に造影検査の実施についても担当医師により判断された。造影検査実施の判断に関するバイアスを考慮し、DUS 及び ABI の 0.15 以上の低下により標的病変の狭窄又は閉塞が疑われたが、患者が虚血症状を認めなかったことから造影検査を実施しなかった症

例（本品群 13 例、対照群 4 例）について、6 か月時点で造影検査及び TLR の実施が必要であった症例とみなして追加解析②を行った（表 12）。その結果、追加解析②においても本品の優越性が確認されており、本品群の優越性を示す結果の頑健性が確認された。これらの追加解析の結果を踏まえ、TLR 実施判断の客観性は認められ、恣意的な判断は加わっていないと考える。

なお、本試験の TLR については虚血症状と患肢の血流情報を総合的に判断するよう定義されているが、本試験の一次開存については DUS による血管の開存性評価のみで評価されている。血管の開存性評価は術後フォローアップにおいて有用であるが、血管の開存性が失われた場合に必ずしも再治療が必要になるわけではないことが報告されている[7) 8) 9)]。以上より、DUS により中等度以上の狭窄が判断される場合においても必ずしも再治療が必要になるわけではないことから、本試験において一次開存率の推移が TLR 回避率から乖離している結果は、臨床病態学的に矛盾するものではないと考える。

表 12. 術後 6 か月の TLR 回避に関する当初解析と追加解析結果の比較

	本品群	対照群	*p* 値*1
当初解析	123/157（78.3%）	43/73（58.9%）	<0.005
追加解析①	108/157（68.8%）	36/73（49.3%）	<0.005
追加解析②	95/157（60.5%）	32/73（43.8%）	0.0180

*1：*p* 値はχ^2検定による。

総合機構は、TLR 実施の判断に関して、追加解析の結果を踏まえ、本品群において TLR を恣意的に回避したものではないと判断した。また、TLR 回避率と一次開存率は必ずしも一致するものではなく、両者の乖離は臨床的に矛盾するものではないとする申請者の説明は妥当と判断した。

以上を踏まえ、主要評価項目「術後 6 か月における TLR 回避率」において本品群の優越性が検証されたことで、ISR の治療において PTA の前に本品を使用することの上乗せ効果が示されたとする申請者の見解は受入れ可能と判断した。

3） 安全性について

総合機構は、術後 30 日までの MAE の非発生率について本品群の非劣性が示されたことに加えて、表 13 のとおり、手技に関する合併症として血管解離及びベイルアウトステント留置の発生率を点推定値の比較において本品群で低減し、本品群で血管穿孔が発生していないことから、本品使用によりリスクが増加しないことが示されたと考える。なお、血管閉塞については、併用医療機器の有無を踏まえて以下に考察する。

表 13. 手技に関連する合併症

項目	本品群	対照群	*p* 値[*1]
血管解離	20/170（11.8%）	15/82（18.3%）	0.1762
グレードA	9/170（5.3%）	5/82（6.1%）	0.7757
グレードB	3/170（1.8%）	4/82（4.9%）	0.2192
グレードC	5/170（2.9%）	3/82（3.7%）	0.7175
グレードD以上	3/170（1.8%）	3/82（3.7%）	0.3941
ベイルアウトステント留置	9/170（5.3%）	9/82（11.0%）	0.1194
血管穿孔	0/170（0.0%）	1/82（1.2%）	0.3254
血管閉塞（術後 12 か月まで）	16/170（9.4%）	5/82（6.1%）	0.47

*1：*p* 値は fisher 検定による。

本試験では、塞栓防止デバイスの併用に関する規定はなく、治験手技を行う医師の判断により使用され、その併用率は本品群で 40.6%（69/170 例）、対照群で 30.5%（25/82 例）であった。一方で、本邦では末梢血管に使用可能な塞栓防止デバイスが承認されていないため、総合機構は当該既承認品がない本邦の状況においても本試験と同様の治療成績が期待できることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本試験において、術後 12 か月までに発生した血管閉塞は、本品群で 9.4%（16/170 例）、対照群で 6.1%（5/82 例）であり、術中及び術後 2 日までに発生した治療を要する末梢血管閉塞が、本品群で 7.7%（13/170 例）、対照群で 4.9%（4/82 例）発生している。

塞栓防止デバイス併用の有無による TLR 回避率、MAE 非発生率及び末梢血管閉塞の発生率の部分集団解析を行った結果、塞栓防止デバイス併用の有無による本品群の成績への影響はないと考える（表 14）。また、塞栓防止デバイスの併用理由については主に施設の方針又は病変長によるものと想定されたが、表 15 に示すとおり病変長毎の症例数に大きな偏りは確認できず、病変長が 200 mm 以上である場合にも塞栓防止デバイスが使用されていない症例が一定数（37 例）存在することから、重大な病変背景の差はなかった。

表 14. 塞栓防止デバイス併用の有無による試験成績の比較

評価項目 サブグループ	本品群	対照群
術後 6 か月 TLR 回避率（ITT）	123/157 (78.3%)	43/73 (58.9%)
併用群	48/63 (76.2%)	9/23 (39.1%)
非併用群	75/94(79.8%)	34/50(68.0%)
術後 30 日 MAE 非発生率（ITT）	158/167 (94.6%)	61/77 (79.2%)
併用群	62/67 (92.5%)	17/25 (68.0%)
非併用群	96/100 (96.0%)	44/52 (84.6%)
治療を要する末梢塞栓発生率（FAS）	13/170 (7.7%)	4/82 (4.9%)
併用群	8/69 (11.6%)	1/25 (4.0%)
非併用群	5/101 (5.0%)	3/57 (5.3%)

表 15. 塞栓防止デバイス併用群と非併用群における病変長の比較（本品群及び対照群）

塞栓防止デバイス	併用群（N=94）	非併用群（N=158）
平均病変長	217.5±113.2 mm	140.1±104.7 mm
病変長毎の症例数		
100 mm 以下	20 / 94（21.3%）	82 / 158（51.9%）
100 mm～200 mm	23 / 94（24.5%）	39 / 158（24.7%）
200 mm～300 mm	25 / 94（26.6%）	19 / 158（12.0%）
300 mm 以上	26 / 94（27.7%）	18 / 158（11.4%）

総合機構は、塞栓防止デバイスを併用しなかった症例に末梢塞栓の発生が偏っていないこと、本邦においても本試験と同様に、塞栓が発生した際に吸引カテーテルにより対処が可能であることを踏まえて、塞栓防止デバイスを併用せずとも本品を安全に使用できるとする申請者の見解は受入れ可能と考える。しかしながら、専門協議での議論も踏まえ、後述のとおり製造販売後の使用成績調査において末梢塞栓の発生率を調査し、必要に応じてリスク低減措置を講じる必要があると考える。

（4） 本品の対象血管及び使用目的について

本試験は大腿膝窩動脈に留置したステント内における再狭窄及び再閉塞病変を対照としていたが、申請時の使用目的における対象血管が下肢動脈とされていた。本申請において、大腿膝窩動脈より遠位の血管に本品を使用した際の有効性及び安全性を評価する資料が提出されていないため、総合機構は本品の対象血管の考え方について申請者に説明を求めた。

申請者は、本品の対象血管は本試験の対象と同じく大腿膝窩動脈であるため、使用目的を「本品は、下肢動脈のステント内再狭窄又は再閉塞病変への経皮的血管内治療に使用する。」

から「本品は、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄又は再閉塞病変への経皮的血管内治療に使用する。」と変更する旨回答した。

総合機構は、申請者の申し出どおり、使用目的及び効果を変更することが妥当であると判断した。

(5) 製造販売後安全対策について

申請者は、本品の製造販売後安全対策として、本品を使用する医師に対して製品説明（レーザによる治療の原理、本品の仕様、使用方法、臨床試験データの紹介、症例提示）及びハンズオントレーニングを実施予定であり、製品説明及びトレーニングを受講した医師のみが本品を使用可能とする予定である旨説明した。また、海外製造元のトレーニングを受講した製品スペシャリストが少なくとも2症例の立会いを行うことも検討している。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本品は本邦初の大腿膝窩動脈用アテレクトミーデバイスであり、同領域には類似の医療機器が現時点では存在しないため、既承認の冠動脈用アテレクトミーデバイス及び大腿膝窩動脈用貫通カテーテル（ガイドワイヤ通過補助用デバイス）の施設基準及び実施医基準の策定状況を参考に、本品での施設基準及び実施医基準の設定要否を検討した。

冠動脈用アテレクトミーデバイスである「ロータブレーター」（承認番号20900BZY00356000）は、国内で実施された臨床試験の1例において冠動脈穿孔のために緊急バイパス術を要したことから、承認を取得するにあたって施設基準が設定され、その他の同じ位置づけのデバイス[3]も同様に、同じ基準が設定されている。

一方、大腿膝窩動脈におけるガイドワイヤ通過補助用デバイスである「クロッサーシステム」（承認番号 22200BZX00595000）及び「トゥルーパス カテーテルシステム」（承認番号22800BZX00467000）に関しては、添付文書において手技関連の有害事象の発生リスクを考慮した実施施設・実施医に関する注意喚起がなされている。

総合機構は、これらの既承認品の状況に鑑み、本品の製造販売後安全対策において以下の点を考慮する必要があると考える。

- 緊急外科手術に対応可能な施設であること。
- 血管内治療について十分な知識・経験を有する医師が、製品トレーニングを受講した上で安全かつ適切に使用すること。

また、①本邦においても大腿膝窩動脈に対する血管内治療が広く実施されていること、②本品のOTWタイプは本邦で冠動脈の狭窄病変に対する承認を得ているが、基本的な使用方法が異ならないことを踏まえると、本品を使用する医師に対して申請者の提示する製品ト

[3] エキシマレーザ血管形成用レーザカテーテル（承認番号21300BZY00527000）、
ニプロDCA（承認番号22600BZX00151000）、
Diamondback 360 Coronary Orbital Atherectomy System マイクロクラウン（承認番号22900BZI00004000）

レーニングの受講を必須とすることで、本邦においても本品を適切に使用可能と考える。以上を踏まえ、添付文書において以下のとおり注意喚起を行うよう、申請者に指示し、申請者はこれを了承した。なお、専門協議において、総合機構の対応は専門委員に支持された。

＜添付文書の記載内容＞
【警告】
(1) 本品は原則として、外科又は血管外科を標榜している病院であって、緊急時の血管外科治療に対応できる施設で使用すること。[本品使用時の有害事象として、血管穿孔等の可能性がある。]
(2) 本品は、血管形成術に十分な知識・経験を有する医師が、構造及び使用方法に関する製品説明を受け、本品の有効性及び安全性を十分理解した上で使用すること。[本品使用時の有害事象として、血管穿孔等の可能性がある。]

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

＜提出された資料の概略＞

本品は、本邦初の大腿膝窩動脈に使用可能なアテレクトミーデバイスであり、本邦ではISR に対する使用経験がないことから、安全対策の充足性及び導入初期の臨床成績を確認する必要がある。総合機構は、使用成績評価における調査期間、症例数、調査項目等の設定を行うよう申請者に指示し、申請者は製造販売後調査計画（案）を提出した（表 16）。本品の使用実態下での不具合発現状況を把握することを目的とし、調査対象症例数は、2.0%以上の頻度で発現する不具合を 95%の確率で検出できる例数として 200 症例とされた。

表 16. 製造販売後調査計画（案）

調査の目的	国内における本品使用時の有効性・安全性の確認
調査対象症例	浅大腿動脈から膝窩動脈に留置されたステント内に狭窄または閉塞病変のある患者
調査対象症例数	200 症例
調査予定期間	承認日より 3 年間 （準備期間及び解析期間 12 か月、症例登録期間 12 か月、観察期間 12 か月）
調査項目	・ 急性期手技成功率（術後の残存狭窄率が 30%以下。） ・ 術後 30 日、術後 6 か月、術後 12 か月の一次開存率 （DUS により PSV 値を算出。PSVR＞2.5 を一次開存消失とする。） ・ TLR 回避率（術後 6 か月及び術後 12 か月） ・ 手技日から観察終了までの血管関連有害事象（末梢血管塞栓、穿孔、解離など）

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、申請者が設定した調査対象症例数、その他の評価項目、及び観察期間を含む使用成績評価計画について、専門協議における議論も踏まえ受入れ可能と判断した。

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

＜提出された資料の概略＞

平成 26 年 11 月 20 日付け薬食発 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、上述の製造販売後安全対策で述べたとおり、実施医及び実施施設に関する注意喚起を警告欄に追記するよう指示した。

申請者は適切に添付文書を整備し、総合機構はその内容について特段の問題はないと判断した。

3. 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（昭和 35 年法律第 145 号）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。

4. 総合評価

本品は、大腿膝窩動脈に留置されたステント内に発生した再狭窄病変をレーザにより蒸散させ、血流を再開させることを目的としたレーザカテーテルである。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

海外臨床試験の結果、本品の有効性について、術後 6 か月の TLR 回避率が本品群 78.3%（123/157 例）、対照群 58.9%（43/73 例）であり、本品群の優越性が示された（$p < 0.005$）。本試験では TLR 実施医に対する盲検性が確保されていなかったため、TLR を実施する必要があったにも関わらず TLR を実施されなかった可能性が否定できない症例を TLR 実施症例とみなした場合の追加解析を行った。その結果においても、本品の優越性が示され、本試験の有効性評価に関する頑健性が示され、本品の有効性は認められると判断した。

また、安全性主要評価項目である術後 30 日までの主要有害事象の非発生率については、本品群で 95.7%（158/167 例）、対照群で 79.2%（61/77 例）であり、対照群に対する非劣性が示された（$p<0.0001$）。本品群において血管穿孔は発生しておらず、血管解離及びベイルアウトステント留置の発生について点推定値の比較において対照群と比べて低減した。なお、本品使用時の末梢塞栓のリスクについては、本品を使用することによってリスクが増加せず、従来の血管内治療と同様に対処可能であることから、臨床上許容可能であると判断した。ただし、(2) で後述するように、市販後の使用成績調査において末梢塞栓の発生率を調査し、必要に応じてリスク低減措置を講じる必要があると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

冠動脈領域においては従来からアテレクトミーデバイスが使用されているが、本品は、本邦初の大腿膝窩動脈に使用可能なアテレクトミーデバイスであるため、本品を用いた手技の際には、類似する既承認品と同様に、血管内治療に関する知識を十分に有し、本品の使用方法を習得している医師が使用することとし、血管穿孔等が万が一発生した場合に適切に血管外科と連携できる体制を有した施設で使用される必要がある。このため、添付文書において、その旨注意喚起することとし、申請者が提供する製品トレーニングを受講した医師のみが本品を使用可能とすることで、本邦においても適切に本品が使用できると判断した。

また、上述の安全対策の充足性を確認すること、及び安全対策を踏まえた本邦の導入初期の臨床成績を確認することを目的として、使用成績調査を実施する必要があると考え、調査期間は 3 年（準備及び解析期間 12 か月、症例登録期間 12 か月、観察期間 12 か月）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下のように整備したうえで、承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄又は再閉塞病変への経皮的血管内治療に使用する。

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、使用成績評価の調査期間は 3 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） Norgren, Lars, et al. "Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)." Journal of vascular surgery 45.1 (2007): S5-S67.

2） Armstrong, Ehrin J., et al. "Angiographic characteristics of femoropopliteal in‐stent restenosis: Association with long‐term outcomes after endovascular intervention." Catheterization and Cardiovascular Interventions 82.7 (2013): 1168-1174.

3） Mehran, Roxana, et al. "Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome." Circulation 100.18 (1999): 1872-1878.

4） 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）（Guidelines for the management of peripheral arterial occlusive diseases（JCS 2015））

5） Rooke, Thom W., et al. "2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." Journal of the American College of Cardiology 58.19 (2011): 2020-2045.

6） Tosaka, Atsushi, et al. "Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting." Journal of the American College of Cardiology 59.1 (2012): 16-23.

7） Conte, Michael S., et al. "Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication." Journal of vascular surgery 61.3 (2015): 2S-41S.

8） Gray, Bruce H., et al. "High incidence of restenosis/reocclusion of stents in the percutaneous treatment of long-segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty." Journal of vascular surgery 25.1 (1997): 74-83.

9） Tielbeek, A. V., et al. "The value of duplex surveillance after endovascular intervention for femoropopliteal obstructive disease." European journal of vascular and endovascular surgery 12.2 (1996): 145-150.