令　和　３　年　９　月　１　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］　アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル
［販　売　名］　ジェットストリーム　アテレクトミー　システム
［申　請　者］　ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
［申　請　日］　令和２年 10 月 30 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和３年９月１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、使用成績評価の調査期間は４年とすることが適当とされた。

審査報告書

令和3年8月6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］：アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル

［販売名］：ジェットストリーム　アテレクトミー　システム

［申請者］：ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社

［申請年月日］：令和2年10月30日

［審査担当部］：医療機器審査第二部

審査結果

令和3年8月6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]：アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル

[　販　売　名　]：ジェットストリーム　アテレクトミー　システム

[　申　請　者　]：ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社

[申請年月日]：令和2年10月30日

【審査結果】

「ジェットストリーム　アテレクトミー　システム」（以下「本品」という。）は、経皮的に浅大腿動脈及び近位膝窩動脈（以下「大腿膝窩動脈」という。）に挿入し、固いアテローム塊や狭窄病変を除去することで、薬剤塗布型バルーン（以下「DCB」という。）治療の前拡張に使用される経皮的血管形成術（以下「PTA」という。）バルーンカテーテルの通過及び拡張を補助するために使用するカテーテルシステムである。本品は、カテーテルセット及びコンソールから構成され、カテーテル先端に配置されたカッターの回転により病変を機械的に切削する。また、吸引ポートから切削片の吸引を行うとともに、切削部の粘性を低下させ吸引を容易にするためにカテーテル側孔から生理食塩液の注入も行う。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能並びに使用方法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、DCB 治療の前拡張の PTA バルーンが不通過又は拡張困難の狭窄病変に対して、DCB 治療前に本品による病変切削を行うことで DCB 治療が実施可能となることを確認するための多施設共同前向き単群の国内治験（J-SUPREME II 試験。以下「本治験」という。）の試験成績が提出された。主要評価項目は Per Protocol 集団、その他の評価項目は Intention to Treat 集団を対象に評価が行われた。

主要評価項目である「治験手技時の病変成功率」は、78.6%（22/28 例、97.5%片側信頼区間下限値 59.1%）であり、事前に設定した性能目標 30%を満たした。本品を使用した DCB の治療成績についても、手技後 6 か月の一次開存率 96.7%（29/30 例）及び重大な有害事象発生率 0.0%（0/31 例）であった。足関節上腕血圧比に基づく血行動態改善率は、手技後 1 か月で 74.2%、6 か月で 73.3%と改善し、臨床症状についても、Rutherford 分類の改善率（1 カテゴリー以上の改善）は 100%（30/30 例）であった。これまで DCB 不適とされてきた病変を有する患者に対して、本品により狭窄病変を切削することで、DCB 治療が可能となり、臨床的に意義のある治療成績が確認されたため、本品の有効性はあると判断した。

本治験において、独立した臨床事象判定委員により判定された重要な臨床的事象は、治験手技

時に発生した遠位塞栓 6.5%（2/31 例）のみであり、手技後 6 か月において死亡、標的病変再血行再建術、標的血管再血行再建術、標的肢切断及び穿孔の発生は認められなかった。本品使用時の遠位塞栓及びこれに起因する合併症のリスクについては、本品に推奨される使用方法の遵守と発生した遠位塞栓に対する適切な処置によりリスク低減可能と考えられたことから、臨床上許容可能と判断した。

本品を安全かつ有効に使用するためには、適切な対象患者の選択及び本品の使用方法や操作方法の遵守が重要となることから、製品トレーニング及び本品の手技に習熟した医師による手技の指導プログラム制度（プロクター制度）等を活用し、本品の適正使用に必要な知識と技術を習得することが必要と考える。また、本品を併用する DCB 治療の適応可否の判断や本品の使用による合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品の対象となる慢性下肢動脈閉塞疾患及び治療法に精通し、本品に関連する合併症に対して、外科手術を含めた緊急対応が可能な医師及び医療機関で使用されることも必要と判断した。

本品の海外使用実績はあるものの、重度石灰化病変を有する患者に対する使用成績に関する報告は少なく、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（ステント内狭窄を除く。）となることから、使用成績調査や市販後安全情報を活用し、必要に応じて追加のリスク低減措置を講じることが重要と考える。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、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、浅大腿動脈及び/又は近位膝窩動脈において、重度石灰化病変を有し、薬剤塗布型バルーン治療の前拡張に使用する経皮的血管形成術用バルーンカテーテルが不通過又は拡張困難な病変（ステント内を除く。）に対し、固いアテローム塊や狭窄病変を除去することで、前拡張を容易にする目的で使用する。

＜承認条件＞

1. 末梢閉塞性動脈疾患に対する血管内治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品に関する技能や手技に伴う有害事象等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。
2. 関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告

令和3年8月6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］：アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル
［販売名］：ジェットストリーム　アテレクトミー　システム
［申請者］：ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
［申請年月日］：令和2年10月30日
［申請時の使用目的］：本品は、浅大腿動脈及び／又は近位膝窩動脈の重度石灰化病変（閉塞病変を含む）に挿入し、アテローム塊や固い狭窄病変、血栓を切削、破砕吸引するために用いられる。

［目次］

1.　審議品目の概要 6
2.　提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要 7
イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 7
ロ．仕様の設定に関する資料 11
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 15
ニ．リスクマネジメントに関する資料 17
ホ．製造方法に関する資料 17
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 17
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 37
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 39
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 ... 39
4.　総合評価 39

［略語等一覧表］

略語又は略称	内容
ABI	Ankle Brachial Index：足関節上腕血圧比
AE	Adverse Event：有害事象
BD	Blade Down：エクスパンダブルブレードダウン
BU	Blade Up：エクスパンダブルブレードアップ
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting：冠動脈バイパス術
CVA	Cerebrovascular Accident：脳血管障害
DCB	Drug Coated Balloon：薬剤塗布型バルーン
DUS	Duplex Ultrasound Scanning：Duplex（デュプレックス）超音波検査
IMR	Independent Medical Reviewer：独立臨床事象判定委員
ITT	Intention to Treat：治療しようとする意図に基づく
IVUS	Intravascular Ultrasound：血管内超音波検査
MAE	Major Adverse Event：重大な有害事象
MLD	Minimal Lumen Diameter：最小血管径
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute：米国国立心臓肺血液研究所
PACSS	Peripheral Arterial Calcification Scoring System：末梢動脈の石灰化スコアリングシステム
PAD	Peripheral Artery Disease：末梢動脈疾患
POBA	Percutaneous old balloon angioplasty：経皮的古典的バルーン血管形成術
PP	Per Protocol：治験実施計画書に基づく
PPA	Proximal Popliteal Artery：近位膝窩動脈
PSVR	Peak Systolic Velocity Ratio：収縮期最大血流速度比
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty：経皮的血管形成術
SC	Single Cutter：シングルカッター
SFA	Superficial Femoral Artery：浅大腿動脈
TASC	Transatlantic Inter-Societal Concensus：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：標的病変再血行再建術
TVR	Target Vessel Revascularization：標的血管再血行再建術
XC	Expandable Cutter：エクスパンダブルカッター

1. 審議品目の概要

「ジェットストリーム　アテレクトミー　システム」（以下「本品」という。）は、経皮的に浅大腿動脈及び近位膝窩動脈（以下「大腿膝窩動脈」という。）へ挿入し、固いアテローム塊や狭窄病変を除去することで、薬剤塗布型バルーン（以下「DCB」という。）治療時の病変の前拡張に使用される経皮的血管形成術（以下「PTA」という。）バルーンカテーテルの通過及び拡張を補助するためのカテーテルシステムである。本品（図1）は、2種類のカテーテル（細径、太径）及びコンソール（カテーテルの電源であり、吸引及び注入用のポンプを備える。）から構成され、カテーテル先端に配置されたカッターの回転（回転速度[redacted]krpm、表2）により病変を機械的に切削及び破砕する。また、吸引ポートから切削片の吸引を行うとともに、切削部の粘性を低下させ吸引を容易にするためにカテーテル側孔から生理食塩液の注入を行う。カッター形状は図1及び表1に示すとおりで、細径タイプ（SCカテーテル）及び太径タイプ（XCカテーテル）があり、XCカテーテルでは使用状況に合わせて5枚のエクスパンダブルブレードを直立させることで、カッター径を広げることができる。カテーテルは単回使用である。

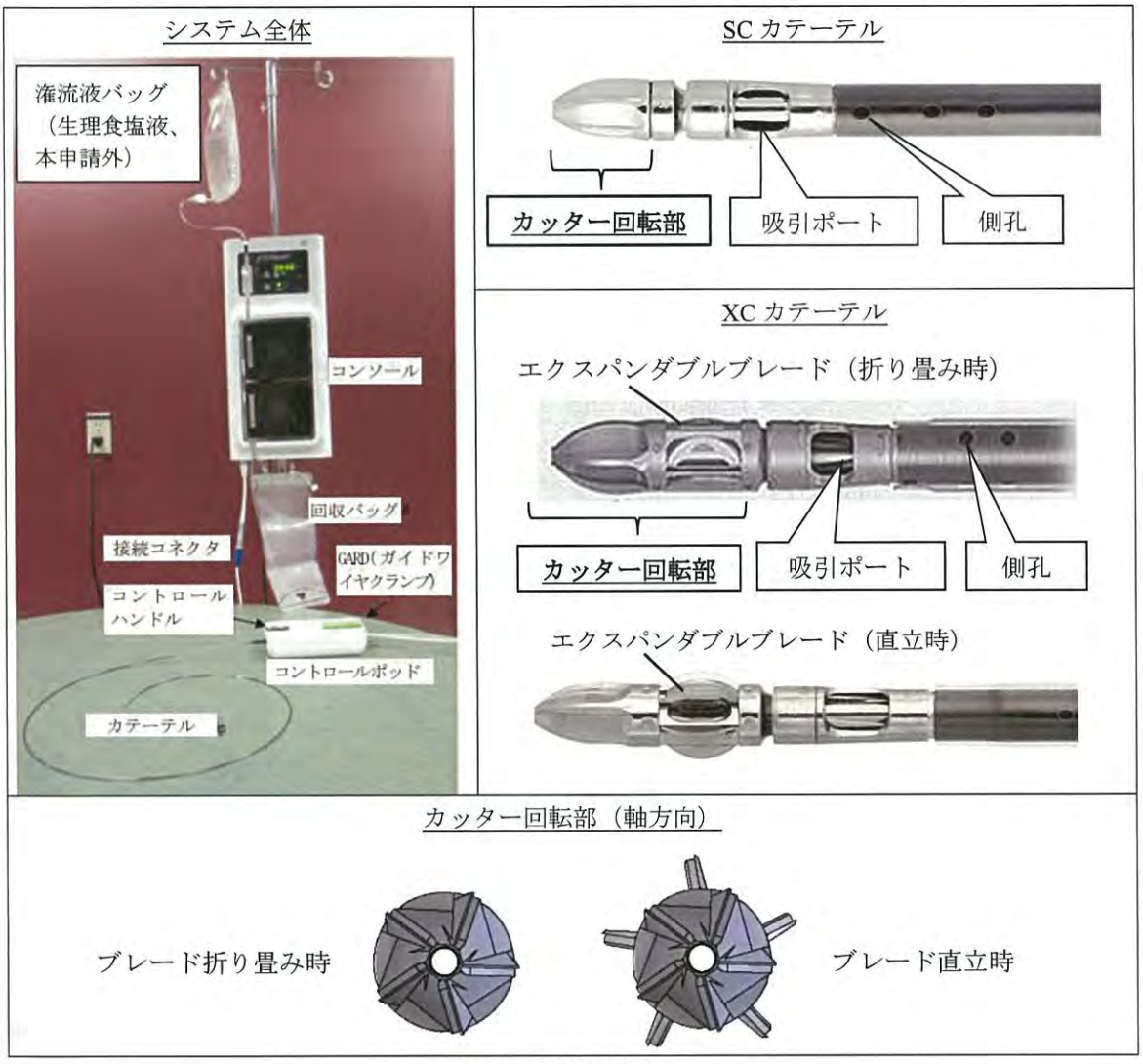


図1　本品の外観図

表1　カテーテルの種類について

タイプ	対照血管径	カッター寸法（mm）		ブレード寸法（mm）		カテーテル有効長（cm）	吸引ポート寸法（mm）	側孔
		外径	長さ	外径	長さ			
SC カテーテル	2.5 mm 以上	1.6	[redacted]	—	—	145[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2.75 mm 以上	1.85		—	—	145[redacted]		
XC カテーテル	3.0 mm 以上	2.1		3.0	[redacted]	135[redacted]		
	3.5 mm 以上	2.4		[redacted]		120[redacted]		

2.　提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

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

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

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）開発の経緯

末梢動脈疾患（Peripheral artery disease。以下「PAD」という。）は、アテローム性動脈硬化症を主因とする慢性下肢動脈閉塞であり、最も一般的な臨床症状として間歇性跛行を伴い、進行すると下肢の潰瘍及び壊死を生じ、最悪の場合には下肢切断に至る。

国内外の診療ガイドライン[1,2]において、PAD の治療方針として、薬物療法や運動療法による「保存療法」と外科的バイパス術及び血管内治療の「血行再建術」があげられている。軽症患者に対しては第一選択として保存療法が行われるが、保存療法が奏効しない場合や重症患者は血行再建術の対象となり、患者の全身状態及び病変性状に応じて、外科的バイパス術又は血管内治療が行われる。特に、大腿膝窩動脈領域における治療においては、治療デバイスの進歩、エビデンスの蓄積等を踏まえ、血管内治療が第一選択とされ、バルーンカテーテルやステントを用いた治療が行われている。大腿膝窩動脈領域における PTA バルーン又はステントを用いた従来の血管内治療成績には、再狭窄、ステント破断等の問題があった。このことから、血管内に異物を残さず、次の治療選択肢を制限することもない大腿膝窩動脈用 DCB が開発され、薬剤による再狭窄の発生抑制を目的とした医療機器として平成 29 年 8 月に本邦において承認された[3]。この異物を残さない治療戦略は“Leave nothing behind”と呼ばれ、DCB の本邦への導入以降その需要が高まっている。

DCB は通常の PTA バルーンによる治療と比較して、良好な血管開存性が期待されたが[4,5]、DCB を用いた国内臨床試験において「高度の残存狭窄」や「血流を阻害するような重度の解離」が治療成績に影響を及ぼすことが示唆されたことから、関連学会より DCB に対する適正使用指針が発出され、それらの要因となる重度石灰化病変は DCB 治療対象外とされた[6]。重度石灰化病変においては、病変の性質上バルーンカテーテルによる前拡張が奏功しない、又は、前拡張に成功しても直ぐに拡張前の血管径に戻る事象（リコイル）が散見されることがある[7]。また、前拡張を成功させるために、重度石灰化病変で過度なバルーン拡張を行うと、プラーク破壊、血管解離、穿孔

等のリスクが増大すると考えられている。加えて、重度石灰化病変では、血管壁へのパクリタキセル送達が阻害されるため、DCB の治療効果が発揮しにくいとの指摘もある[8,9]。大腿膝窩動脈領域の重度石灰化病変の治療においては、依然としてこのような未解決の課題があり、当該病変における十分な血管内腔の確保を含めた手技成功率の向上が望まれてきた。

本品の製造元である Pathway Medical Technologies 社（現 Boston Scientific 社）は、末梢動脈のアテローム性動脈硬化病変及び血栓の破砕吸引を行うアテレクトミーカテーテルシステムとして本品を開発した。

本品の開発の経緯として、本品の初期モデル Pathway PV Atherectomy System（以下「第 1 世代品」という。）が開発され、石灰化の程度は問わず、大腿膝窩動脈及び膝窩動脈下動脈に狭窄病変を有する患者を対象とした Pathway PVD 臨床試験の成績を踏まえ、米国において 2008 年 7 月に「末梢血管系のアテローム切除術」を使用目的とする 510(k)が受理されている。その後、表 2 に示す改良が行われ、米国において、本品は 2013 年 4 月に「末梢血管系のアテローム切除術及び四肢末梢動脈からの血栓の破砕及び除去」を使用目的とする 510(k)が受理されている。また、欧州では、2013 年 9 月に、米国の使用目的に加え、「大腿膝窩動脈内のステント再狭窄治療」も含めて CE マークを取得している。

表 2　カテーテルの改良の経緯

世代	第 1 世代品		第 2 世代品	第 3 世代品	第 4 世代品（本品）
米国承認	2008/7/17	2008/8/29	2009/1/13	2012/10/19	2013/4/10
主な改良点	-	[redacted]			
カッター径 (mm) (BD/BU*)	2.1/ 3.0	2.1/ 3.0	2.1/ 3.0	Navitus L: 2.4/ 3.4 Navitus: 2.1/ 3.0 G3 SF 1.85: 1.85 G3 SF 1.6: 1.6	XC 2.4/ 3.4 XC 2.1/ 3.0 SC 1.85 SC 1.6
カッター枚数	[redacted]枚			5 枚	
回転数 (krpm)	[redacted]			Navitus L:[redacted] Navitus:[redacted] G3 SF 1.85:[redacted] G3 SF 1.6:[redacted]	XC 2.4/3.4:[redacted] XC 2.1/3.0:[redacted] SC 1.85:[redacted] SC 1.6:[redacted]
吸引流量 (mL/min) (BD/BU*)	[redacted]			Navitus L:[redacted] Navitus:[redacted] G3 SF 1.85:[redacted] G3 SF 1.6:[redacted]	XC2.4/3.4:[redacted] XC2.1/3.0:[redacted] SC 1.85:[redacted] SC 1.6:[redacted]
注入流量 (mL/min)	[redacted]			Navitus L:[redacted] Navitus:[redacted] G3 SF 1.85:[redacted] G3 SF 1.6:[redacted]	XC2.4/3.4:[redacted] XC2.1/3.0:[redacted] SC 1.85:[redacted] SC 1.6:[redacted]
吸引ポート	[redacted]個		大ポート 1 個		
適合シース	[redacted]F			7F	

* BD はブレードダウン、BU はブレードアップした際の値。

[i] 大腿膝窩動脈に使用可能な DCB は以下の 3 品目で、薬剤はいずれもパクリタキセル（2021 年 7 月現在）。
「Ｌｕｔｏｎｉｘ　ドラッグコーティングバルーンカテーテル　（大腿膝窩動脈用）」（承認番号 22900BZX00252000）
「ＩＮ．ＰＡＣＴ　Ａｄｍｉｒａｌ　薬剤コーティングバルーンカテーテル」（承認番号 22900BZX00295000）
「レンジャー薬剤コーティングバルーンカテーテル」（承認番号 30300BZX00033000）

これまで海外で行われた臨床試験では、主にアテローム塊や狭窄病変を本品を用いて切削できることが確認されてきた。一方、上述のとおり、大腿膝窩動脈領域における血管内治療の進歩に伴い、単にアテローム塊や狭窄病変を切削するのみでは、本邦におけるアテレクトミーデバイスの有効性を示すことができないと考えられた。そのため、大腿膝窩動脈病変（石灰化の程度は問わない。）を対象として、PTA 施行前に本品を用いて病変切削を行うことによる血管開存性の向上（治療効果の上乗せ効果）を検証する目的で、平成[redacted]年から前向き多施設共同単群試験（以下「J-SUPREME 試験」という。）が実施されたが、主要評価項目「手技後 6 か月における血管の一次開存率」に関する本品群の成績が事前に設定した性能目標を満たすことができなかった（性能目標 42.5%、本品群 40.4%、95%信頼区間下限値 28.7%）。

申請者は、J-SUPREME 試験成績を精査した結果、石灰化病変を有する症例に対して本品の有効性を発揮する可能性があることを見出すとともに、当該試験の開始後に本邦で承認された DCB 治療の前拡張に使用する PTA バルーンが不通過又は拡張困難な病変を対象として、J-SUPREME II 試験（以下「本治験」という。）を実施した。申請者は、本治験の結果に基づき、通常では DCB 治療が困難な狭窄病変に使用する製品として本申請に至った。

(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及び販売状況を表 3 に示す。

表 3　外国における許認可状況及び販売状況（2018 年 7 月～2021 年 6 月）

国	製品の種類	使用目的	許認可年月日	販売数
米国	カテーテル	本品は、末梢血管系のアテローム切除術及び上肢及び下肢末梢動脈からの血栓の破砕及び除去を目的とする。冠動脈、頸動脈、腸骨動脈及び腎動脈での使用を意図していない。	2013 年 4 月	[redacted]本
	コンソール	Jetstream 専用のコンソールである。	2012 年 10 月	[redacted]台
欧州	カテーテル	本品は、末梢血管系のアテローム切除術及び上肢及び下肢末梢動脈からの血栓の破砕及び除去、並びに自己拡張型のベアメタルステントにおける大腿膝窩動脈内のステント再狭窄（ISR）の治療を目的とする。冠動脈、頸動脈、腸骨動脈及び腎動脈での使用を意図していない。	2013 年 9 月	[redacted]本
	コンソール	Jetstream 専用のコンソールである。	2012 年 9 月	[redacted]台

(3) 海外における不具合及び有害事象の発生状況

2018 年 7 月から 2021 年 6 月における本品の外国における主な不具合及び有害事象の発生状況（0.04%以上を記載）は表 4 のとおりである。

表 4　外国における主な不具合及び有害事象の発生状況（カテーテル）

有害事象／不具合の種類	件数	発現率*(%)
主な有害事象		
塞栓	[redacted]	0.037
主な不具合		
ガイドワイヤ上での詰り	[redacted]	0.212
吸引不良		0.200
ブレードが回転しない		0.152
他機器との相互作用		0.060
カテーテルの前進困難		0.048
注入チューブの変形		0.045
注入チューブの破損		0.043

*発現率＝（発現数[redacted]［カテーテルの総販売本数］）×100

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、海外で発生した不具合の原因分析及びリスク低減措置について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品の主な不具合ごとの原因分析は表 5 に示すとおり、発生した不具合は主に適合性が確認されていないガイドワイヤの使用及び本品（カテーテル）のキンクにより発生した。リスク低減措置として、本品と併用するガイドワイヤを申請書の使用方法において特定した上で、注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）において当該ガイドワイヤの使用及び推奨の使用方法に従った手技の実施に関する注意喚起を行うこと、及び本邦の製造販売後の安全対策の一環として実施する製品トレーニングにおいても海外で発生した不具合等の詳細を説明した上で、本品の使用方法の習得を図る計画である。

表 5　海外における主な不具合の原因分析

主な不具合事象（発現率）	原因
ガイドワイヤ上での詰まり（0.212%）	• 互換性のない併用機器の使用 • 手技や解剖学的構造に起因するカテーテルのキンク
吸引不良（0.200%）	• カテーテルを早く進めすぎる等による吸引ポートの詰まり • 手技や解剖学的構造に起因するカテーテルのキンク
ブレードが回転しない（0.152%）	• 手技や解剖学的構造に起因するカテーテルのキンク • カテーテルを病変に早く進める、強く押し付ける • 互換性のない併用機器の使用
注入チューブの破損・変形・漏れ（0.117%）	• 手技や解剖学的構造に起因するカテーテルのキンク • トイボーストバルブ（回転式止血バルブ）のイントロデューサと併用している
他機器との相互作用（0.060%）	• 互換性のない併用機器の使用 • 手技や解剖学的構造に起因するカテーテルのキンク
カテーテルの前進困難（0.048%）	• 互換性のない併用機器の使用 • 手技や解剖学的構造に起因するカテーテルのキンク

海外から報告されている各不具合の発生原因は主に手技由来であり、本邦と比べて海外では上

述のとおり適応が広く、米国ではトレーニングは必須ではなく、プロクター医師によるサポートも規定されていない。また、本邦の適正使用指針のようなガイドラインもない。

以上を踏まえ、本邦の導入に際しては、不具合の発生原因を踏まえた製品トレーニングや注意事項等情報での注意喚起、及び本品の手技に習熟した医師による手技の指導プログラム（プロクター制度）を製品導入時に実施することで、本邦においては海外よりも不具合発現のリスク低減が期待できると考える。

総合機構は、以下のように考える。

申請者の原因分析及びリスク低減措置は概ね受入れ可能と考える。ただし、申請者が提案したリスク低減化策は海外でも実績はなく、大腿膝窩動脈を対象としたアテレクトミーデバイス（ステント内狭窄を除く。）は国内初の導入となることから、ト項で後述する市販後安全対策を徹底するとともに、本品の製造販売後においても情報収集・分析を行い、設定したリスク低減措置の充足性について継続的に評価することが適切と判断した。

ロ．仕様の設定に関する資料

（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、回転速度（通常モード及びカテーテル抜去モード）、トルク強度、吸引流量、注入流量、耐圧性、気密性、カテーテル引張強度、キンク耐性、耐久性（使用時間）、ガイドワイヤ保持力、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物及びエンドトキシンが設定された。吸引流量及び注入流量は、本品の吸引性能に影響を及ぼす因子であることから、規格として規定するために[redacted]規格値が設定された。また、ガイドワイヤ保持力の規格値は、[redacted]に基づき設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、石灰化病変の切削及び吸引性能に関する項目は本品の性能及び安全性を担保する上で重要な項目であることから、当該項目に関する規格を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、切削性能については、[redacted]により、吸引性能については、[redacted]により規定可能であり、これらを設定すると回答した。

総合機構は、申請者の方針は妥当と判断した。その他の性能及び安全性に関する規格の設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

（2）物理的・化学的特性

＜提出された資料の概略＞

本品の物理的、化学的特性は後述する（6）性能に関する評価に包括されているため、当該項目に関する資料は省略された。

(3) 電気的安全性及び電磁両立性

＜提出された資料の概略＞

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格（JIS T 0601-1:2017（IEC 60601-1:2005, IEC 60601-1:2005/AMENDMENT 1:2012））及び医用電気機器の電磁両立性について定めた規格（JIS T 0601-1-2:2018（IEC 60601-1-2:2014））に適合すること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、本品の電気的安全性及び電磁両立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) 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、表1における本品のXCカテーテル（カッター径2.1 mm/ブレード直立時3.0 mm）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、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要＞

総合機構は、本品の生物学的安全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。

(5) 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、カテーテルセットの有効期間は2年、コンソールの有効期間は設定不要とされた。

＜総合機構における審査の概要＞

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。

(6) 性能

＜提出された資料の概略＞

機器の性能に関する資料として、回転速度（通常モード及びカテーテル抜去モード）、トルク強度、吸引流量、注入流量、耐久性（使用時間）、耐圧性、気密性、カテーテル引張強度、腐食抵抗

性、ガイドワイヤ保持力、キンク耐性及び熱発生の試験成績が提出された。

本品による石灰化を含む固い狭窄病変の切削及び吸引性能に関する資料として、本品を用いた病変切削及び吸引性能試験[redacted]並びに第[redacted]世代品を用いた病変通過試験[redacted]模擬病変とし、海外の類似品目であるアテレクトミーデバイス（Diamondback 360）[ii]と模擬病変の貫通にかかる時間、内腔径及び内腔面積を比較評価。）の試験成績が提出された。病変切削及び吸引性能試験の試験結果は、第[redacted]世代品と比較して、本品の模擬病変の貫通にかかる時間及び切削片の吸引割合は同等であった。病変通過試験では、Diamondback 360 と比較して、第[redacted]世代品の方がより早く模擬病変を貫通可能であった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、意図する病変切削及び吸引性能を適切に評価できていることを確認するために、病変切削、吸引性能試験及び病変通過試験において使用した模擬病変の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

病変切削及び吸引性能試験においては、本品の切削後に切削片の発生リスク及び吸引性能を評価可能となるように、硬質でかつ本品で狭窄病変を切削した際に生じる切削片を模擬するために、[redacted]試験として実施してきた。また、病変通過試験においては、石灰化を伴う完全閉塞病変を模擬するために、既承認医療機器である[redacted]の評価において妥当性が確認された[redacted]同等の模擬病変を使用した。

総合機構は、以下のように考える。

本品の病変切削評価及び吸引性能試験に使用された模擬病変については、臨床使用条件を完全に反映しているとはいえないが、海外開発時に臨床試験を実施した第[redacted]世代品から本品に至るまで一貫して切削性能評価に使用しており、申請者の説明する模擬病変の特性等を踏まえ、本品の切削及び吸引性能について一定の評価が可能と判断した。なお、病変通過試験は、第[redacted]世代品を用いて実施しているが、本品とカッターの切削面の形状、カッター枚数及び回転速度が同一であることから、当該成績は本品に外挿可能と考える。後述する J-SUPREME II 試験において本品の切削により良好な手技成功が得られていることを踏まえ、臨床上必要な性能を本品は有していると判断した。

（7）使用方法

＜提出された資料の概略＞

本品のカッターの回転による血管損傷を含めた本品使用時の安全性を評価するために、第[redacted]世

[ii] 本邦未承認品。
[iii] [redacted]

代品を用いた動物試験成績が提出された。

ブタ 12 頭に対して手技後 24 時間、17～18 日、30 日及び 90 日の観察期間で各 3 頭ずつ評価を行った。第[redacted]世代品をブタ頸動脈に挿入した後、ブレードを直立させた状態及び折りたたんだ状態で各 2 か所（計 4 か所）、15 秒間 2 回（合計 30 秒以上）のカッターの回転操作（カッターの移動距離：約 1 cm）が行われた。手技後、17～18 日群のみ、溶血性の評価のために、カテーテルを大動脈遠位まで引き戻し、合計作動時間が 15 分になるまで約 13 分間カッターを回転させた。評価期間ごとに、一般状態、血漿ヘモグロビン、血液学的検査、血液生化学的検査、血管造影検査、剖検、病理組織学的検査及び操作性について評価された。

その結果、第[redacted]世代品を用いた手技により 12 頭のうち 7 頭において処置直後に血管攣縮による血管閉塞がみられた。特に、24 時間群においては重度の血管攣縮が認められた。試験終了時は、血管攣縮が発生した 7 頭のうち 4 頭が血管閉塞しており、病理組織学的検査において血栓形成が確認された。血管損傷スコアとして軽微～中等度の新生内膜形成及び重度の内弾性膜の損傷が認められた。血栓以外の閉塞、血管穿孔、出血等は確認されず、赤血球やヘモグロビン低下による一般状態への影響もみられなかったこと、第[redacted]世代品を用いた Pathway PVD 臨床試験及び海外不具合情報において、血管攣縮の報告は認められないことから、臨床上懸念される問題はないと考察された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、1) 試験検体に本品の第[redacted]世代品を使用することの妥当性、2) 試験結果から本品が及ぼす血管壁への影響が臨床上許容可能であることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 試験検体に本品の第[redacted]世代品を使用することの妥当性について

試験検体である第[redacted]世代品と本品の差分は表 6 に示すとおりであり、主な差分は先端部外径、カッター枚数、吸引流量及び注入流量である。カッターの切削面の形状は同一である。

表 6　第[redacted]世代品と本品の差分

カテーテルタイプ		第[redacted]世代品	本品			
			XC カテーテル		SC カテーテル	
			2.1/3.0	2.4/3.4	1.6	1.85
カッター径	BD	2.1 mm	2.1 mm	2.4 mm	1.6 mm	1.85 mm
	BU	3.0 mm	3.0 mm	3.4 mm	－	－
カッター枚数		[redacted]枚	5 枚			
吸引ポート	数	[redacted]個	1 個			
	位置	[redacted]	カッター手元側			
吸引流量	BD	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	
	BU	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	－	
注入流量	BD	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	
	BU	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	[redacted]mL/min	－	
最大回転速度		[redacted]krpm	[redacted]krpm	[redacted]krpm	[redacted]krpm	
最大トルク		[redacted]oz-in	[redacted]oz-in	[redacted]oz-in	[redacted]oz-in	[redacted]oz-in
適合ガイドシース		[redacted]Fr	7Fr			

これらの設計の違いによるカテーテル性能の影響因子と考えられる[redacted]について性能評価を実施した。その結果、第[redacted]世代品と本品の同等性が示されたことから、設計の違いが血液及び血管損傷、塞栓に対する試験結果に影響せず、本試験結果により本品の安全性を評価することは可能と判断した。

2) 試験結果から本品が及ぼす血管壁への影響が臨床上許容可能であることについて

本試験では、血管攣縮の発生及び血管閉塞が確認されている。一方、新生内膜形成は、24 時間群で認められず、30 日群では軽微から中等度であり、内膜肥厚による閉塞は認められていない。したがって、本試験における血管閉塞は血管攣縮により急性血管閉塞が発生し、それに伴い形成された血栓により血管が閉塞したものと考えられる。また、ブタの動脈が極端に攣縮すると、カテーテルが血管により締め付けられ、血管壁がカッターに長時間接触したため血管の損傷が増加したと考えられる。

ブタモデルは、血管反応性が高く、攣縮をおこしやすいことが知られている。一方、アテローム性動脈硬化の疾患を有するヒトの動脈は、健常ブタの動脈ほど柔軟性はなく、反応性も高くない。したがって、健常ブタのモデルで観察されるような血管攣縮は、患者の動脈では起こらないと予想される。

ただし、上述のとおり、カッターが血管により締め付けられ血管壁がカッターに長時間接した場合に血管の損傷リスクが増加すると考えられる。このため、本品のリスク分析において、本品が使用可能な血管径よりも狭い血管に本品を使用した場合の血管損傷に対して注意事項等情報による注意喚起を行うとともに、本品のサイズ選択を行うための対照血管径についてトレーニング資料に記載予定である。また、注意事項等情報において、血管攣縮が起きた状態で本品を進行させないよう、抵抗を感じた場合は、カテーテルを無理に操作しないこと、及び狭窄病変の無い血管で本品のカッターを回転させないよう、病変部近傍まで本品を送達してからカッターを作動させることを定めている。

総合機構は以下のように考える。

1) 試験検体に本品の第[redacted]世代品を使用することの妥当性について

申請者の説明は妥当であり、第[redacted]世代品を本品の評価に使用することは受入れ可能と判断した。

2) 試験結果から本品が及ぼす血管壁への影響が臨床上許容可能であることについて

申請者の説明は概ね受入れ可能である。動物試験と実際のヒトの病変では状態が異なるため、本品の血管損傷リスクは臨床試験成績から評価することが適切と判断し、へ項で述べる。

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）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、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

① 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。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞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、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、医療従事者へのトレーニングの実施、適正使用基準の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

② 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、ヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の対象患者の臨床成績は限定的であることから、臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価するとともに、本品が使用された患者の適切性についても確認を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断し、使用成績評価の実施を指示した。

③ 医療機器の性能及び機能について定めた第3条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第6条への適合性については、後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験における本品の成績は良好であり、本品の特性を理解し適切な患者選択を行うことで、狭窄病変を有する患者において有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第3条及び第6条への適合性は問題ないと判断した。

④ 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第4条への適合性については、上述のロ項（5）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、「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、本品の安定性について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ことから、第4条への適合性は問題ないと判断した。

⑤ 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第7条への適合性については、上述のロ項（2）、（4）及び（6）並びにニ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の化学的特性等に関する妥当性が示されたことから、第7条への適合性は問題ないと判断した。

⑥ 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第8条への適合性については、ニ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の微生物汚染等の防止に関する妥当性が示されたことから、第8条への適合性は問題ないと判断した。

⑦ 医療機器の電磁両立性について定めた第11条への適合性については、上述のロ項（3）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品を用いて電気的安全性及び電磁両立性が評価されており、特段の問題はない結果であったことから、第11条への適合性は問題ないと判断した。

⑧ 能動型医療機器に対する配慮について定めた第13条、医療機器の機械的危険性に対する配慮

について定めた第 14 条及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮について定めた第 15 条への適合性については、上述のロ項（2）、（3）及び（6）並びにニ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の能動型医療機器に対する配慮、医療機器の機械的危険性に対する配慮及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮に関する妥当性が示されたことから、第 13 条、第 14 条及び第 15 条への適合性は問題ないと判断した。

⑨ 注意事項等情報等による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞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、使用者が本品のリスクを理解した上で、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが最も重要であるため、注意事項等情報、適正使用基準、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

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＞

EN ISO 14971: 2012「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、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、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＞

本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準保証条件、エチレンオキサイド滅菌の残留物）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。

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

＜提出された資料の概略＞

本品の臨床評価資料として、本邦で実施された「J-SUPREME II 試験」（以下「本治験」という。）及び「J-SUPREME 試験」の成績が提出された。

（1）J-SUPREME II 試験（実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

本治験は、表 7 に示すように、大腿膝窩動脈の症候性閉塞性動脈硬化病変を有する日本人を対

象として、DCB 治療前の前処置に用いた際の本品の有効性及び安全性を評価することを目的とした前向き多施設共同単群臨床試験である。

表 7　J-SUPREME II 試験の概要

項目	概略
試験の種類	前向き、単群、多施設共同、国内治験
対象患者	大腿膝窩動脈の症候性閉塞性動脈硬化病変を有する患者
主な選択基準	1. Rutherford 分類で 2、3 又は 4 と定義される慢性症候性下肢虚血を有すること。 2. 以下の条件*をすべて満たす自己浅大腿動脈（SFA）及び/又は近位膝窩動脈（PPA）の狭窄性病変、再狭窄性病変又は閉塞性病変を有すること。 a. 目視の血管造影評価による狭窄度が 70%以上の重度石灰化病変 b. 血管造影評価により 90 度を超える 2 方向のうち、少なくとも 1 方向から血管の両側に石灰化病変が確認できること。 c. ガイドワイヤが内膜下ではなく、病変の真腔内を貫通すること（目視による医師の判断による） d. 目視の血管径：3 mm 以上 6 mm 以下 e. 目視の総病変長（又は一連の病変）：150 mm 以下 f. 標的病変が大腿骨下端（遠位端）から目視で 3 cm 以上近位側にある。 *各医師の目視判断により登録し、本品を使用することを可とするが、ベースラインの血管造影画像は、独立した評価者により本選択基準への適合性が最終的に判断される。
主な除外基準	1. 標的病変は 1 つとする。両肢に選択基準に合致し、除外基準に抵触しない病変がある場合にどちらの病変を標的病変とするかは医師の判断とする。 2. 標的病変又は血管にステント内再狭窄がある。
登録症例数	31 例
治験における手技	DCB による経皮的血管形成術前に、本品を使用しアテレクトミー切除術を施行することとした。 本品使用後の至適サイズバルーンによる拡張後、標的病変に対し最適なサイズでの DCB により、治療を完了することとした。
被験者の治療への登録手順	至適サイズの PTA バルーンが標的病変を通過しない場合、又は至適サイズのバルーンによる拡張後、血管造影評価により残存狭窄率が 50%以上の場合、被験者を登録した。
観察期間	手技後 1 か月及び 6 か月
評価方法 評価基準	【評価方法】 独立した評価者により、以下の点が評価された。 ・ 血管造影に基づく病変の選択基準への合致 ・ 使用された至適サイズバルーンのサイズの適切性 ・ 主要評価項目について、定義への合致 重大な有害事象（MAE[iv]）及びその構成事象、追加の治療を要する臨床的に重要な遠位塞栓、手技中に追加の治療を要する臨床的に重要な穿孔については独立した臨床事象判定委員（IMR）が判定した。 血管造影、Duplex 超音波（DUS）及び血管内超音波検査（IVUS）の画像解析はコアラボに委託した。 【主要評価項目】 治験手技時の病変成功率（性能目標 30%）とした。病変成功は、以下すべてを満たすことと定義した。 DCB による拡張後： ・ 標的病変の残存狭窄率が 30%以下である ・ NHLBI の分類でタイプ C 以上の解離が発生していない

[iv] 「重大な有害事象（MAE）」は、治験手技後 1 か月間の全死亡、及び/又は手技後 6 か月間の標的肢大切断術、及び/又は TLR と定義。

	・ 治療を要する臨床的に明らかな血管穿孔が発生していない ・ 標的血管の血流が著しく低下し、閉塞性の合併症（リコイル等）が発生していない 【主なその他の評価項目】 ・ 手技成功率（治験手技中にベイルアウトステント術又はバイパス術を必要としない。） ・ 治験手技時から手技後 24 時間以内に認められた追加の治療を要する遠位塞栓の発生率 ・ 本品使用前後で狭窄部位における狭窄率の減少量（%） ・ 治験手技後 1 か月及び 6 か月間の MAE 発生率：全死亡（手技後 1 か月間）、標的肢大切断術及び/又は標的病変再血行再建術（TLR）（手技後 6 か月間） ・ 各フォローアップ時点での有害事象発生率 ・ 治験手技 1 か月及び 6 か月後の Rutherford 分類の分布：ベースラインとの比較 ・ 治験手技 1 か月及び 6 か月後の持続的な一次又は二次臨床改善率：ベースラインと比較した Rutherford 分類の変化 ・ 治験手技 1 か月及び 6 か月後の血行動態改善率：ベースラインと比較した足関節上腕血圧比（ABI）の変化 ・ PSVR（基準値 2.4）を用いた 1 か月及び 6 か月後の一次開存率[v] ・ 至適サイズバルーン通過の有無 ・ 至適サイズバルーン及び DCB 拡張後の残存狭窄率（DCB 以外の治療が実施された場合は最終の残存狭窄率）

本治験における主要評価項目に関する性能目標は、本治験の対象である重度石灰化病変を有する患者に対して DCB 単独治療を実施したデータが限定的であることから、本邦において重度石灰化病変の治療を多く経験している複数の臨床医による知見に加え、文献報告から重度石灰化病変を含む大腿膝窩動脈病変に対する PTA 群の手技成功率を参照し、30%と設定された[10-12]。症例数は、本邦の臨床医の一般的な知見に基づき、本品の手技時の病変成功率の期待値を 60%、有意水準片側 2.5%及び検出力 90%とした時、脱落率約 8%を考慮して合計 31 例と設定された。

本治験では、手技中の血管造影評価で適格性基準を満たした被験者を仮登録し「至適サイズバルーンカテーテルの不通過」又は「至適サイズバルーンカテーテル拡張後、血管造影評価による残存狭窄率が 50%以上」となったケースを被験者として登録した（図 2）。Intention to Treat 集団（ITT 集団）として 31 例が登録され、主要評価項目の解析は、Per Protocol 集団（PP 集団。本品による治療を受けており、独立した評価者により病変の定義に合致すると判定された被験者）に基づき実施する計画とされた。

[v] 「一次開存率」は、DUS 評価で血行動態上有意な狭窄が認められず（PSVR2.4 以下）、かつ TLR 又は標的病変へのバイパス術が行われていない病変の割合。

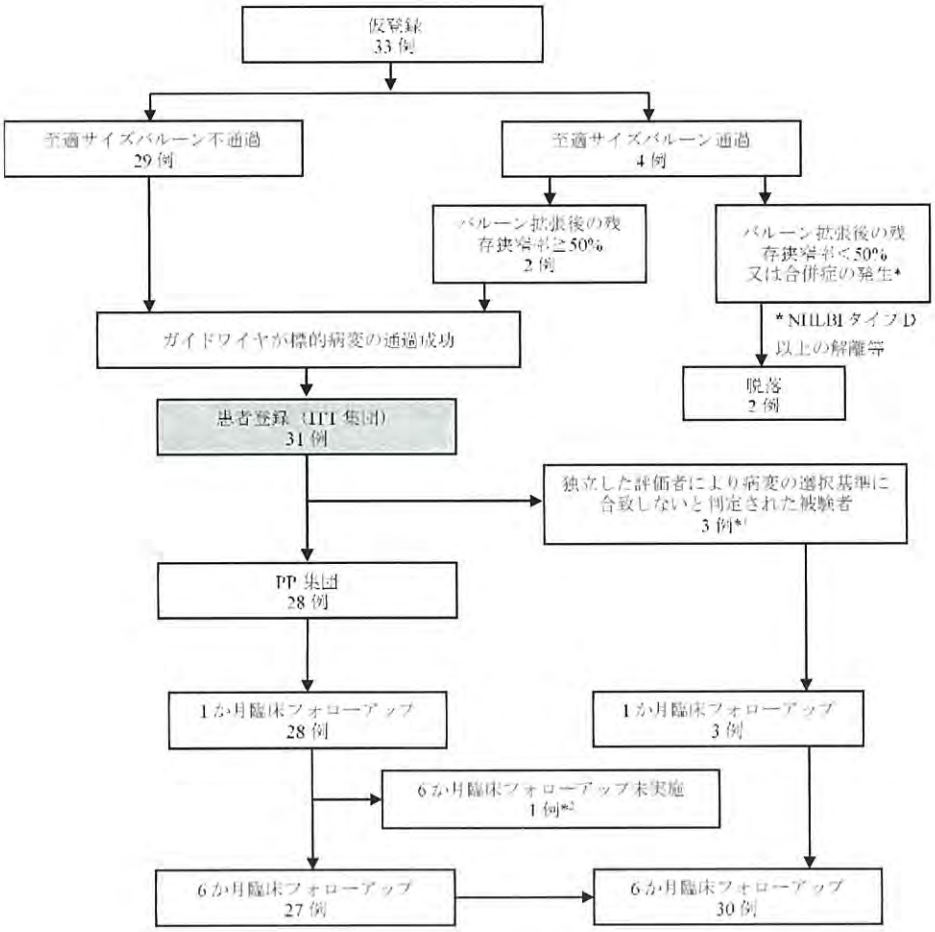


図 2　本治験の症例登録フローチャート

*1 除外症例の内訳：石灰化なし 1 例、狭窄度 70%未満 1 例、至適サイズバルーンのサイズが不適切 1 例

*2 手技後 6 か月のフォローアップについて、1 例が骨折のため一次開存率評価のためのフォローアップ来院の許容範囲内に実施医療機関を受診することができなかった。

1)　患者背景

本治験における患者背景及び病変特性は、表 8 及び表 9 に示すとおりである。

表 8　患者背景（ITT 集団）

項目	本品群（N=31）
年齢（歳） 平均±標準偏差（最小、最大）	72.5±7.7 (46.0, 86.0)
性別　男性／女性	77.4% (24/31)／22.6% (7/31)
リスク因子	
喫煙歴あり	83.9% (26/31)
糖尿病（すべて 2 型）	90.3% (28/31)
投薬を要する脂質異常症	61.3% (19/31)
投薬を要する高血圧症	87.1% (27/31)
歴既往歴	
心血管　冠動脈疾患	67.7% (21/31)
心筋梗塞（MI）	6.5% (2/31)
うっ血性心不全	19.4% (6/31)
経皮的冠動脈形成術（PCI）	41.9% (13/31)
冠動脈バイパス術（CABG）	22.6% (7/31)

項目	本品群（N=31）
末梢血管　外科手術	22.6% (7/31)
標的血管の末梢血管インターベンション	22.6% (7/31)
アテローム切除術、レーザー	0.0% (0/7)
アテローム切除術、デバルキング用機器	14.3% (1/7)
DCB	42.9% (3/7)
PTA	71.4% (5/7)
神経学的/腎臓　一過性脳虚血（TIA）	3.2% (1/31)
脳血管障害（CVA）	22.6% (7/31)
腎不全	25.8% (8/31)
現在の透析あり	22.6% (7/31)
Rutherford 分類　2／3／4	25.8% (8/31)／71.0% (22/31)／3.2% (1/31)

表 9　手技前の病変特性（血管造影コアラボ）（ITT 集団）

評価項目	本品群（N=31）
標的肢　右／左	48.4% (15/31)／51.6% (16/31)
病変部位*1　入口部	6.5% (2/31)
浅大腿動脈近位部	35.5% (11/31)
浅大腿動脈中間部	80.6% (25/31)
浅大腿動脈遠位部	71.0% (22/31)
近位膝窩動脈	19.4% (6/31)
入口部からの距離（mm）平均値±標準偏差（最小、最大）	134.8±96.0*2 (0.0, 388.3)
径狭窄率（%DS）平均値±標準偏差（最小、最大）	81.9±17.0 (40.1, 100.0)
最小血管径（MLD, mm）平均値±標準偏差（最小、最大）	0.9±0.8 (0.0, 2.7)
対照血管径（RVD, mm）平均値±標準偏差（最小、最大）	4.8±0.7 (3.6, 7.2)
病変長（mm）平均値±標準偏差（最小、最大）	122.6±55.6 (14.1, 222.5)
病変の状態　偏心性病変／同心性病変	64.5% (20/31) ／35.5% (11/31)
屈曲（度）>30 度	0.0% (0/31)
>45 度	0.0% (0/31)
>90 度	0.0% (0/31)
血栓　グレード 0	100.0% (31/31)
石灰化　なし	3.2% (1/31)
軽度	0.0% (0/31)
中等度	0.0% (0/31)
重度	96.8% (30/31)
PACSS カルシウムスコア[vi] グレード 0	3.2% (1/31)
グレード 1	0.0% (0/31)
グレード 2	0.0% (0/31)
グレード 3	19.4% (6/31)
グレード 4	77.4% (24/31)
潰瘍あり	12.9% (4/31)
動脈瘤あり	0.0% (0/31)
足部への開存性　前脛骨動脈	22.6% (7/31)
後脛骨動脈	32.3% (10/31)
腓骨動脈	38.7% (12/31)

*1 動脈の部位は 1 人の被験者につき複数チェックされる場合がある。

*2 N=30 のデータ。

[vi] Peripheral Arterial Calcification Scoring Systems (PACSS)は、標的病変の血管造影により以下のとおり分類される。
Grade 0: No visible calcium at the target lesion site
Grade 1: unilateral calcification<5cm; a) intimal calcification;b) medical calcification; c) mixed type
Grade 2: unilateral calcification≧5cm; a) intimal calcification;b) medical calcification; c) mixed type
Grade 3: bilateral calcification<5cm; a) intimal calcification;b) medical calcification; c) mixed type
Grade 4: bilateral calcification≧5cm; a) intimal calcification;b) medical calcification; c) mixed type

2) 試験結果

① 本品の使用状況及び手技内容について

本治験における手技時間は 82.3±32.1 分であり、うち本品による治療時間は 16.5±14.2 分であった。使用したガイドワイヤはすべて指定の「スルーウェイガイドワイヤー」（承認番号 21600BZY00199000）であった。手技中に非標的病変の治療を行ったのは 25.8%（8/31 例）であった。穿刺部位は、左大腿部が 54.8%（17/31 例）で、右大腿部が 45.2%（14/31 例）であった。本治験で使用した治験機器は表 10 のとおりであった。

表 10 使用した治験機器（ITT 集団）

本品群（カテーテル数 N=51）		
モデル（先端部外径）	使用したカテーテル数	使用したカテーテルの割合
SC1.6 (1.6 mm)	7	13.7%
SC1.85 (1.85 mm)	11	21.6%
XC2.1/3.0／ブレードアップ (3.0 mm)	13／13	25.5%／100.0%（13/13）
XC2.4/3.4／ブレードアップ (3.4 mm)	20／19	39.2%／95.0%（19/20）

被験者はそれぞれ使用されたモデルで 1 例としてカウントする。例えば、「SC 1.6mm」及び「SC 1.85mm」で治療された被験者は、両方のモデルでカウントする。特定の被験者で同一モデルを複数本使用した場合、複数回カウントする。
割合（%）は、特定の母集団に対して使用されたカテーテル総数に基づく。

② 主要評価項目

主要評価項目「治験手技時の病変成功率」は、解析対象である PP 集団 28 例において 78.6%（95%信頼区間 59.0%-91.7%）であり、事前に設定した性能目標 30%を達成した（表 11）。

主要評価項目未達となった 6 例の詳細は表 12 のとおりであり、未達の原因は全例で「手技後の残存狭窄率が 30%超」であった。その他、リコイルの発生、NHLBI 分類タイプ C の解離を 1 例ずつ認めた。なお、これら未達 6 例においても、DCB 治療後 6 か月の一次開存は保たれ、重大な有害事象の発生は認められなかった。

表 11 主要評価項目の本品の成績

解析対象集団	PP*1	ITT*2
治験手技時の病変成功率	78.6%（22/28 例）	80.6%（25/31 例）
97.5%片側信頼区間下限値	59.05%	62.53%

*1 PP 集団：本品による治療を受けており、独立した評価者により病変の定義に合致すると判定された被験者
*2 ITT 集団：治験に登録されたすべての被験者

表 12 主要評価項目の未達症例（6 例）の病変背景について

被験者番号	透析	病変長 (mm)	対照血管径 (mm)	径狭窄率（%）		PACSS Grade	6 か月後の一次開存	6 か月間の MAE
				術前	手技後*			
1	あり	62.89	5.69	94.99	49.04	4	あり	なし
2	なし	93.01	4.31	100	32.43	4	あり	なし
3	なし	73.1	7.19	100	32.76	4	あり	なし
4	あり	185.98	4.5	69.54	42.06	4	あり	なし
5	なし	210.33	5.3	84.14	41.37	4	あり	なし
6	なし	132.5	4.85	100	31.45	4	あり	なし

* DCB 施行後の最終の径狭窄率。

③ その他の評価項目

「手技後 1 か月間及び 6 か月間における MAE」について、ITT 集団で手技後 6 か月を通じて発生しなかった。また、「手技後 1 か月間及び 6 か月間における一次開存率」について、PP 集団で手技後 6 か月の一次開存率は 100.0%（27/27 例）であった（表 13）。「手技成功率（治験手技中にベイルアウトステント術又はバイパス術を必要としない。）」は、ITT 集団で 100.0%（31/31 例）であった。「至適サイズバルーンの通過前から DCB 治療後の径狭窄率」は表 14 のとおりであり、「本品使用前後の径狭窄率の減少量」は表 15 のとおりであった。治験手技 1 か月及び 6 か月後の Rutherford 分類の分布は表 16、足関節上腕血圧比（ABI）の分布は表 17 のとおりであった。

表 13　手技後 1 か月間及び 6 か月間における一次開存率

評価項目	PP	ITT
手技後 1 か月の一次開存率	100.0% (28/28)	100.0% (31/31)
手技後 6 か月の一次開存率	100.0% (27/27)	96.7% (29/30)

表 14　至適サイズバルーンの通過前から DCB 治療後の径狭窄率（血管造影コアラボ）

評価項目	本品群 平均値±標準偏差（最小、最大）
至適サイズバルーン通過前（全被験者）（N=31）	
径狭窄率（%DS)）	81.9±17.0 (40.1, 100.0)
最小血管径（MLD, mm）	0.9±0.8 (0.0, 2.7)
対照血管径（RVD, mm）	4.8±0.7 (3.6, 7.2)
至適サイズバルーン不通過（N=29）	
径狭窄率（%DS）	82.2±17.4 (40.1, 100.0)
最小血管径（MLD, mm）	0.8±0.8 (0.0, 2.7)
対照血管径（RVD, mm）	4.8±0.7 (3.6, 7.2)
至適サイズバルーン拡張不良（N=2）	
径狭窄率（%DS）	57.4±13.6 (47.8, 67.1)
最小血管径（MLD, mm）	2.2±1.0 (1.5, 3.0)
本品使用後（N=31）	
径狭窄率（%DS）	47.1±17.7 (18.4, 100.0)
最小血管径（MLD, mm）	2.5±0.8 (0.0, 4.0)
至適サイズバルーンによる前拡張後（N=30*）	
径狭窄率（%DS）	24.2±9.6 (4.8, 41.6)
最小血管径（MLD, mm）	3.7±0.6 (2.7, 5.1)
DCB による拡張後（最終）（N=31）	
径狭窄率（%DS）	20.6±12.3 (-2.6, 49.0)
最小血管径（MLD, mm）	3.8±0.6 (2.6, 5.3)

* 欠損値は解析から除外した。

表 15　本品使用前後での狭窄部位における狭窄率の減少量（血管造影コアラボ）（ITT 集団）

本品使用前の径狭窄率（%） 平均値±標準偏差（最小、最大）	本品使用後の径狭窄率（%） 平均値±標準偏差（最小、最大）	狭窄率の減少量*
80.6±18.1 (40.1, 100.0)	47.1±17.7 (18.4, 100.0)	34.6±16.0 (0.0, 66.7)

* 「狭窄率の減少量」本品使用前の径狭窄率と本品使用後の径狭窄率の差（絶対値の平均（%））。

注：本品使用前の径狭窄率はベースラインの狭窄率及び至適サイズバルーン拡張不良の狭窄率を複合したものである。

表 16　Rutherford 分類の分布（ITT 集団）

カテゴリー		手技前	1 か月後	6 か月後
Rutherford 分類	0	0.0% (0/31)	80.6% (25/31)	80.0% (24/30)
	1	0.0% (0/31)	12.9% (4/31)	16.7% (5/30)
	2	25.8% (8/31)	6.5% (2/31)	3.3% (1/30)
	3	71.0% (22/31)	0.0% (0/31)	0.0% (0/30)
	4	3.2% (1/31)	0.0% (0/31)	0.0% (0/30)
	5	0.0% (0/31)	0.0% (0/31)	0.0% (0/30)
	6	0.0% (0/31)	0.0% (0/31)	0.0% (0/30)
持続的な一次臨床改善*1			96.8% (30/31)	100.0% (30/30)
持続的な二次臨床改善*2			96.8% (30/31)	100.0% (30/30)
臨床的悪化*3			0.0% (0/31)	0.0% (0/30)
ベースラインから不変			3.2% (1/31)	0.0% (0/30)

*1 「持続的な一次臨床改善率」TLR を実施することなく、手技前と比較して Rutherford 分類が 1 段階以上改善した被験者の割合。分母には全評価可能例を含めた。
*2 「持続的な二次臨床改善率」TLR を実施した場合も含め、手技前と比較して Rutherford 分類が 1 段階以上改善した被験者の割合。分母には全評価可能例を含めた。
*3 「臨床的悪化」手技前と比較して Rutherford 分類が 1 段階以上悪化した被験者の割合。

表 17　足関節上腕血圧比（ABI）の分布（ITT 集団）

項目	手技前	1 か月後	6 か月後
足関節上腕血圧比*1	0.7±0.2 (30) (0.5, 1.2)	0.9±0.2 (31) (0.6, 1.5)	0.9±0.2 (30) (0.6, 1.2)
ABI の変化 （フォローアップ-治験手技前）		0.2±0.2 (30) (-0.5, 0.9)	0.2±0.2 (29) (-0.4, 0.5)
血行動態改善*2		74.2% (23/31)	73.3% (22/30)
血行動態改善（TLR を含む）*3		74.2% (23/31)	73.3% (22/30)

*1 「足関節上腕血圧比（ABI）」足関節部で測定した収縮期圧と上腕部で測定した収縮期圧の比。
*2 「血行動態改善率」TLR を実施することなく、ABI が手技前と比較して 0.10 以上上昇したか、ABI が 0.90 以上となった被験者の割合。
*3 「血行動態改善率（TLR を含む）」TLR を実施した場合も含め、ABI が手技前と比較して 0.10 以上上昇したか、ABI が 0.90 以上となった被験者の割合。

④　手技後 6 か月フォローアップ時の有害事象

実施医療機関より報告された重篤な有害事象は表 18 のとおりである。すべての事象について、治験責任医師又は分担医師により、治験機器及び治験手技との因果関係なしと報告された。手技後 6 か月の非重篤な有害事象は、19 件（15/31 例、48.4%）発生し、血管障害が 4 件（4/31 例、12.9%）と最多であった。血管障害のうち末梢血管塞栓症 3 件（3/31 例、9.7%）が、本品又は手技との因果関係が否定できない事象とされた。

表 18　手技後 6 か月間の実施医療機関から報告された重篤な有害事象（ITT 集団）

分類	事象名	件数*1	発現した症例の割合*2
心臓障害		2	6.5% (2/31)
	狭心症	1	3.2% (1/31)
	冠動脈血栓症	1	3.2% (1/31)
感染症および寄生虫症	肺炎	1	3.2% (1/31)
傷害、中毒および処置合併症	骨折	1	3.2% (1/31)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	再発肝癌	1	3.2% (1/31)
血管障害	末梢動脈閉塞*3	1	3.2% (1/31)
	合計	6	9.7% (3/31)

*1 「件数」は、すべての被験者において、それぞれの事象に該当した合計数である。「件数」の「合計」は、各カテゴリーの合計である。
*2 「発現した症例の割合」の値は、該当するイベントが 1 回以上発現した症例の割合（%）である。「発現した症例の割合」の「合計」は、212 日までに各カテゴリーの有害事象が発現した症例の割合である。
*3 左腕のシャント閉塞。

また、本治験の臨床事象判定委員（以下「IMR」という。）は、本治験における重要な臨床的事象（全死亡、TLR、標的血管再血行再建術（TVR）、標的肢切断、追加の治療を要する臨床的に重要な遠位塞栓、手技中に追加の治療を要する臨床的に重要な穿孔）の判定を行った。IMR により判定された事象のうち、重要な臨床的事象に該当したのは、治験手技時に発生した追加の治療を要する臨床的に重要な遠位塞栓 2 例であり（表 19）、死亡、TLR、TVR、標的肢切断及び穿孔の発生は認められなかった。

表 19　IMR により判定された事象

事象	発生割合
遠位塞栓	9.7% (3/31)
血管造影による遠位塞栓	3.2% (1/31)
追加の治療を要する臨床的に重要な遠位塞栓*	6.5% (2/31)

* 2 例とも追加治療は吸引及び PTA バルーンによる拡張が行われた。

（2）J-SUPREME 試験（実施期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

J-SUPREME 試験は、表 20 に示すように、大腿膝窩動脈の症候性閉塞性動脈硬化病変を有する日本人の治療における本品の安全性及び有効性を評価することを目的とした前向き多施設共同単群臨床試験である。J-SUPREME 試験では、本品を用いた治療によりステント留置を回避できることがメリットと考え、PTA との併用を標準治療とし、PTA 前に本品を使用してアテレクトミー切除術を施行することとされた。

表 20　J-SUPREME 試験の概要

項目	内容
治験の種類	前向き、単群、多施設共同、国内治験
主な選択基準	1. Rutherford 分類で 2、3 又は 4 と定義される慢性症候性下肢虚血を有すること。 2. 以下の条件をすべて満たす自己 SFA 及び/又は PPA の狭窄性病変、再狭窄性病変又は閉塞性病変を有すること。 a. 目視の血管造影評価による狭窄度が 70%以上の石灰化病変*、又は閉塞性病変（石灰化の程度は問わない） *目視で、石灰化が狭窄病変の前後 5 mm 以内にあること。 b. ガイドワイヤが内膜下ではなく、病変の真腔内を貫通すること（目視での医師の判断による） c. 目視の血管径：3 mm 以上 6 mm 以下 d. 目視の総病変長（又は一連の病変）：150 mm 以下 e. 標的病変が大腿骨下端（遠位端）から目視で 3 cm 以上近位側にある。
除外基準	1. 標的病変は 1 つとする。両肢に選択基準に合致し、除外基準に抵触しない病変がある場合にどちらの病変を標的病変とするかは医師の判断とする。 2. 標的病変又は血管にステント内再狭窄がある。 3. 標的病変又は血管に、手技前 12 か月以内に DCB の治療歴がある。
登録症例数	50 例（Roll-in 症例 10 例を除く）
治験における手技	通常のバルーンカテーテルによる PTA 前に、本品を使用しアテレクトミー切除術を施行することとした。
被験者の治療への登録手順	ガイドワイヤが標的病変を問題なく通過した時点で、被験者の登録とみなした。
観察期間	手技後 1 か月、6 か月及び 12 か月
主要評価項目	【主要評価項目】 手技後 6 か月における血管の一次開存率（性能目標 42.5%）とした。血管の一次開存は、以下のいずれも満たすことと定義した。 ・ 手技中にベイルアウトステントの留置又はバイパス術を必要としない（手技成功） ・ 手技後 6 か月において DUS で評価した収縮期最大血流速度比（PSVR）が 2.4 以下であり、かつ虚血症状に由来する標的病変再血行再建術（TLR）、標的病変バイパス術、及び/又は標的肢大切断が行われていない 【主なその他の評価項目】 ・ 手技成功率 ・ 手技後 1 か月、6 か月、12 か月間の MAE[vii]発現率及び一次開存率[viii]

主要評価項目に関する性能目標は、日本も参加した「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」（承認番号 22400BZX00013000）の国際共同治験における PTA 群の手技 6 か月後の一次開存率（42.5%）と設定された。当該治験は、Roll-in 症例 10 例を含む合計 60 例の被験者が登録された。解析対象集団は、Roll-in 症例を除く本品による治療を受けたすべての被験者（50 例）とされた。

主要評価項目である「手技後 6 か月の一次開存率」は、40.4%（19/47 例、95%片側信頼区間下限値 28.7%）であり、性能目標（42.5%）を上回ることができなかった。

手技後 12 か月において重篤な有害事象は 48 件（25/50 例、50.0%）発生し、本品との因果関係が否定できない事象は、9 件（6/50 例、12.0%）であった。非重篤な有害事象は 74 件（35/50 例、70.0%）発生し、本品との因果関係が否定できない事象は、9 件（9/50 例、18.0%）であった。手技後 12 か月フォローアップ期間における IMR により判定された事象は表 21 のとおりであり、重要

[vii] 「MAE」は、手技後 1 か月間の全死亡、及び/又は手技後 12 か月間の標的肢大切断術、及び/又は TLR と定義。

[viii] 「一次開存率」は、DUS フォローアップ日又はそれ以前に DUS 評価で血行動態上有意な狭窄が認められず、かつ虚血症状に由来する TLR、標的病変へのバイパス術又は標的肢大切断が行われていない病変の割合。手技中のベイルアウトステント留置又はバイパス術は開存の喪失とみなした。

な臨床的事象としては、術中に遠位塞栓 3 例、血管穿孔 2 例が報告された。くも膜下出血により手技日から 66 日後に死亡 1 例が発生したが、治験責任医師又は分担医師により治験機器及び治験手技との因果関係は否定され、IMR により血管関連死と判定された。手技後 6 か月間及び 12 か月間の MAE 発現率はそれぞれ 10.2%及び 26.5%であった（表 22）。

表 21　退院時、手技後 1 か月、6 か月及び 12 か月における IMR により判定された事象

事象	本品群（N=50）
治験手技から退院時	
遠位塞栓	6.0% (3/50)
血管造影による遠位塞栓	6.0% (3/50)
追加の治療を要する臨床的に重要な遠位塞栓	0.0% (0/50)
穿孔	4.0% (2/50)
血管造影上の穿孔	4.0% (2/50)
臨床的に重要な穿孔	0.0% (0/50)
手技後 6 か月 *1	
全死亡、切断、TVR	14.0% (7/50)
全死亡、切断、TLR	12.0% (6/50)
全死亡	2.0% (1/50)
血管関連死	2.0% (1/50)
TVR	12.0% (6/50)
TLR（虚血症状に由来）	10.0% (5/50)
手技後 12 か月 *2	
全死亡、切断、TVR	30.0% (15/50)
全死亡、切断、TLR	28.0% (14/50)
全死亡	2.0% (1/50)
血管関連死	2.0% (1/50)
TVR	28.0% (14/50)
TLR（虚血症状に由来）	26.0% (13/50)

*1 「手技後 6 か月」の分母は 1）事象発現例、及び 2）少なくとも 152 日間のフォローアップされた事象非発現例に基づき集計。
*2 「手技後 12 か月」の分母は 1）事象発現例、及び 2）少なくとも 335 日間のフォローアップされた事象非発現例に基づき集計。

表 22　手技後 1 か月、6 か月及び 12 か月の MAE 発現率

評価項目	本品群（N=50）
1 か月間の MAE	0.0% (0/50)
全死亡	0.0% (0/50)
標的肢大切断術	0.0% (0/50)
TLR	0.0% (0/50)
6 か月間の MAE	10.2% (5/49)
全死亡	0.0% (0/49)
標的肢大切断術	0.0% (0/49)
TLR	10.2% (5/49)
12 か月間の MAE	26.5% (13/49)
全死亡	0.0% (0/49)
標的肢大切断術	0.0% (0/49)
TLR	26.5% (13/49)

J-SUPREME 試験では、本品併用による有効性を示すことができなかったが、臨床ニーズを踏まえ、主要評価項目である手技後 6 か月の一次開存率について、石灰化の程度で分類したサブグループ解析を行った（表 23）。サブグループ解析結果より、有意差は認められなかったものの、石灰

化なし又は軽度石灰化病変を有する患者群に比し、中等度及び重度石灰化病変を有する患者群において一次開存率がより高い傾向にあった。また、手技成功率（手技中にベイルアウトステント留置又はバイパス術を必要としなかったと定義。）は 100%（50/50 例）であった。このことから、石灰化病変に対し本品を使用することより、その後の治療を適切に完了することが期待できると考えた。以上のことから、本品の真の有用性を評価するにあたり、重度石灰化病変を含む狭窄病変を対象とすることが妥当であると考え、新たに本治験が実施された。

表 23　サブグループ別の手技後 6 か月の一次開存率

項目		一次開存率
石灰化	なし (N=13)	33.3% (4/12)
	軽度 (N=1)	0.0% (0/1)
	中等度 (N=7)	57.1% (4/7)
	重度 (N=29)	40.7% (11/27)

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 本治験デザインの妥当性について

総合機構は、本治験デザインの妥当性について以下のように審査した。

「イ項（1）開発の経緯」で述べたとおり、重度石灰化病変においては、DCB 治療に必要となる PTA バルーンによる前拡張が十分にできない等の理由から、現在、国内においては、関連学会の適正使用指針により、重度石灰化病変は DCB 治療の対象外とされている。当該病変への DCB 治療を行うために使用する本品の有効性及び安全性を評価するためには、本品が重度石灰化病変を構成する固いアテローム塊や狭窄病変を除去し、PTA バルーンの通過及び病変の前拡張の補助を行うことで、DCB 治療を完了できること、かつ DCB 治療の慢性期成績に悪影響を及ぼさないことを評価する必要があると考える。これらを踏まえ、本治験デザインについては、次に述べる 1)－3) の観点から妥当と判断した。

1) 選択基準の妥当性について

本治験においては、患者登録手順として、至適サイズバルーンが不通過又は拡張困難な症例のみ登録され、重度石灰化の選択基準は「血管造影評価により 90 度を超える 2 方向のうち、少なくとも 1 方向から血管の両側に石灰化病変が確認できること」とされていた。また、以下の理由から、実際に登録された病変を踏まえると、本治験の対象病変として適切と考えられる“DCB 治療を実施するにあたり必要となる前拡張を行うための PTA バルーンが不通過又は前拡張困難な重度石灰化を有する狭窄病変”が登録されたと判断した。

- 現在石灰化の評価指標の一つとして用いられている PACSS[13]及び Calcium burden Assessment[8]を踏まえると、PACSS グレード 3 以上の症例割合が 96.8%（30/31 例）であり、一定程度以上の石灰化がある狭窄病変であったと考えられること（表 24）。
- 血管の石灰化リスクが非常に高く、従来の DCB 単独治験の対象患者から除外されていた透析患者も 22.6%（7/31 例）含まれていること。
- 石灰化の定義は完全に一致しないが、登録症例の病変背景は既承認 DCB のピボタル試験における病変背景と比較しても重篤であること（表 25）。また、血管造影画像から、本治験に

組み入れられた症例は石灰化病変を有する症例であると判断できること。

表 24　本治験の病変における石灰化の程度

PACSS カルシウムスコア	割合
グレード 0	3.2% (1/31)*
グレード 1	0.0% (0/31)
グレード 2	0.0% (0/31)
グレード 3	19.4% (6/31)
グレード 4	77.4% (24/31)

*1 例で血管造影コアラボ評価により「石灰化なし」と評価された。事前の規定により、当該症例は主要評価項目の解析集団である PP 集団から除外された。

表 25　本治験と DCB 単独試験の病変背景の比較

	本治験 コアラボ評価 N=31	LEVANT Japan 試験[3]		IN.PACT SFA Japan[14]	
		DCB 群 (N=71)	PTA 群 (N=38)	DCB 群 (N=68)	PTA 群 (N=32)
対照血管径	4.8±0.7 mm	4.9±0.7 mm	4.7±0.7 mm	4.843±0.751 mm	4.675±0.661 mm
病変長	122.6±55.6 mm	67.9±43.4 mm	56.6±50.6 mm	9.15±5.85 cm	8.89±6.01 cm
狭窄率	81.9±17.0 %DS	80.9±14.8 %DS	78.3±13.2 %DS	80.2±14.1%	80.7±12.5%
完全閉塞	35.5% (11/31)	18.3% (13/71)	5.3% (2/38)	16.2% (11/68)	15.6% (5/32)
重度石灰化	96.8% (30/31)*1	9.9% (7/71)*2	7.9% (3/38)*2	7.4% (5/68)*3	9.4% (3/32)*3

*1 血管壁の両側に 1 cm 超の石灰化が見られる。
*2 標的病変の両側又は内周面に 5 cm 超又は病変長の 50%超の石灰化が見られる。
*3 血管壁の両側に存在し、標的部位の 2 cm 超で 50%超を占める石灰化が見られる及び/又は血流を著しく妨げる全周性の石灰化が見られる。

2)　評価項目について

本治験で設定された主要評価項目「治験手技時の病変成功率」は、重度石灰化狭窄病変に対して、血管穿孔、解離を伴うことなく、一連の DCB 治療を完了でき、血管開存できていることを評価する内容であることから受入れ可能と判断した。

また、その他の評価項目については、手技後 6 か月後の一次開存率及び MAE 発生率等が設定されており、本品を併用した DCB 治療の慢性期成績も総合的に評価可能となっていることから妥当と考える。

3)　性能目標について

設定された性能目標の妥当性について、申請者は以下のように説明した。

性能目標の設定にあたっては、本治験で対象としていた重度石灰化病変を有する患者に対し DCB による単独治療を実施したデータがなく、適切な性能目標の設定は困難であった。このことから、重度石灰化病変の治療における臨床医の一般的な知見に基づいて 30%と設定した。

石灰化を有する大腿膝窩動脈疾患に対してオービタルアテレクトミーデバイス及び PTA 群と、PTA 単独群による治療の結果を比較した臨床試験（表 26 ; Dattilo R et al.）は、症例数が少ないためベースライン特性に群間差が見られたこと、独立した血管造影及び DUS コアラボによる判定が行われていない等研究に限界があったものの、ステント留置が不要であり残存狭窄率が 30%

以下であった患者の割合は、PTA 群で 18.5%であった。また、薬剤溶出型ステント及び PTA 群による治療の結果を比較した Zilver PTX 臨床試験（表 26；Dake MD et al.）では、PTA 群において中等度及び重度石灰化病変を有する患者の割合がそれぞれ22.1%及び34.9%であったが、50.4%の症例でベイルアウトステント留置が実施されていた。同様に、薬剤溶出型ステント及び PTA 群による治療の結果を比較した RESILIENT 臨床試験（表 26；Laird JR et al.）では、中等度及び重度石灰化病変を有する患者の割合はそれぞれ 15.7%及び 18.6%であり、インターベンション実施後の残存狭窄率が 30%以下であった割合は 83.9%であった。しかしながら、複数回のバルーン拡張後、血流を阻害する解離又は残存狭窄率が 30%超のいずれかにより PTA 後の結果が不十分であったためにベイルアウトステント留置が実施された割合は 40.3%であった。これらの結果から、石灰化病変の治療において、バルーン血管形成術のみでは急性期の成績が不十分となることが示唆された。

使用された機器や被験者背景が異なるため単純に比較することは困難であるものの、本治験では、重度石灰化病変を有する割合が 96.8%、平均病変長が 122.6±55.6 mm であり、閉塞病変の割合も 35.5%（11/31 例）と重症度の高い症例が登録されていたことから、臨床医の一般的な知見に基づいてあらかじめ設定した性能目標（30%）は妥当であったと考える。

表 26　性能目標に関する参照文献

著者名 (文献発表年)	試験 デザイン	PTA群 /全症例数 (例)	病変特性 (PTA群)				手技成功 (%) (PTA群)
			病変長 (mm)	石灰化病変 (%)		閉塞病変 (%)	
				中等度	重度		
Dattilo R et al. (2014)[10]	Orbital atherectomy+ PTA vs. PTA	25/50	87.3±85.9	26.0	44.4*1	18.5	18.5*2
Dake MD et al. (2011)[11]	Zilver PTX stent vs. PTA	238/479	63.1±40.7	22.1	34.9	24.7	49.6*3
Laird JR et al. (2010)[12]	Life stent vs. PTA	72/206	64.4±40.7	15.7	18.6	18.5	83.9*4

*1 moderate severe及びsevereを含む。
*2 ステント留置が不要で残存狭窄率が30%以下。
*3 動脈造影により径狭窄率が30%以上の狭窄の発現（持続性の血流を阻害する解離を含む）又は病変部にかかる平均圧較差が5 mmHg以上と定義したPTA不成功の割合が50.4%であった。
*4 インターベンション実施後の残存狭窄率が30%以下。ただし、複数回のバルーン拡張後、血流を阻害する解離又は残存狭窄率が30%超のいずれかによりPTA後の結果が不十分であったためベイルアウトステント留置が実施された割合は40.3%であった。

総合機構は、本治験開始当時、DCB 導入から日が浅く、重度石灰化病変への適応も適正使用指針により制限され、本治験に関連するデータは乏しかったことから、本治験の性能目標を厳密に設定することは困難であったとする申請者の説明は理解できると考える。本治験に組み込まれた DCB 治療に不可欠な前拡張ができない症例に対しては、外科手術以外の治療手段がなかったことに加え、ステントや PTA 治療成績と比べても保守的な性能目標値が設定されていることから、申請者の説明及び当該性能目標は受入れ可能と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

総合機構は、本品の有効性及び安全性について以下のように審査した。

1) 有効性について

本治験の主要評価項目「治験手技時の病変成功率」は78.6%であり、設定された性能目標を達成した。また、本品の使用前後で径狭窄率（血管造影におけるコアラボ評価）が80.6±18.1%から47.1±17.7%に減少することが認められた。以上の点から、DCB 治療に不可欠な前拡張用バルーンの通過やこれによる拡張が困難であった重度石灰化病変に対して、本品により切削を行うことでDCB治療を完了できることが確認できたと考える。

また、本品を使用したDCBの治療成績についても、ITT集団において、手技後6か月の一次開存率は、主要評価項目が未達であった症例も含めて96.7%（29/30例）、ABIに基づく血行動態改善率は手技後1か月で74.2%、6か月で73.3%と改善、維持されていた。臨床症状についても、Rutherford分類で術前のカテゴリー2-4（中等度、高度の跛行、重症下肢虚血）から、手技後6か月後にはカテゴリー0-1（無症候、軽度の跛行）に改善し、その改善率（1カテゴリー以上の改善）は100%（30/30例）であった。直接比較することはできず、症例数も非常に限定的ではあるものの、重度石灰化病変以外の通常病変を対象としたDCB成績（6か月の一次開存率はカプランマイヤー推定値から約80～90%[14,15]）と比べても大きな乖離はなく、臨床的に許容できる成績が示唆されたと考える。

これらのことから、従来、DCB 不適とされてきた重度石灰化病変を有する患者に対して、本品の有効性はあると、専門協議の議論も踏まえ、判断した。

2) 安全性評価について

本治験において、手技後6か月で重篤及び非重篤な有害事象は、各6件（3/31例、9.7%）及び19件（15/31例、48.4%）発生した。そのうち、本品との因果関係が否定できない事象は、重篤は0件、非重篤は末梢血管塞栓症3件（3/31例、9.7%）であった。この末梢血管塞栓症のうち、2件がIMRにより、本品に関する重要な臨床的事象「追加の治療を要する臨床的に重要な遠位塞栓」と判定された。また、50例が登録されたJ-SUPREME試験では、治験手技から退院時までに、遠位塞栓6%（3/50例）、穿孔4%（2/50例）が認められた。

これらの臨床試験成績を踏まえ、総合機構は本品特有と考えられる下記のリスクを中心に審査を行った。

① 血管損傷のリスクについて

本品の使用による血管損傷のリスクについて、申請者は以下のように説明した。

本治験において、1例で前拡張後にNHLBI分類タイプCの解離が発生したと血管造影コアラボ及び独立評価者により判定されたが、独立評価者によりIVUS画像に基づき総合的に評価された結果、追加の治療を要するような臨床的に重要な合併症ではないと判断された。なお、この症例では、追加治療もなく、6か月後の一次開存は維持されていた。

J-SUPREME試験では、実施医療機関より治験機器及び治験手技との関連ありと報告された非重篤な有害事象として血管穿孔が2例、血管解離が1例認められた。血管穿孔2例はIMRにより血管造影上の穿孔と判定され、追加の治療を必要とする又は血行動態を大きく損なう臨床的に重要な穿孔とは判定されなかった。また、血管解離1例は手技中に血管解離が発生し、生検鉗子及び吸引で処置を行い回復した。

本品の海外における使用実績では、[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月（カテーテルの総販売本数[redacted]本）の期間に解離12件、血管外傷3件、血管穿孔・穿孔6件が報告された。そのうち4件は外科的処置を行い、残りの症例のうち報告のあったものについては追加治療を行っていない又はバルーンやステント等の留置により対応を行っていた。外科的処置を行った4件のうち、3件は本品の不適切な使用又は本品の使用に伴わない穿孔であり、1件は本品の使用上の問題がみられず穿孔に至ったが手技後は良好で、永続的な傷害や下肢切断、死亡に至るものは発生しなかった。

また、本品の第1世代品を用いたPathway PVD臨床試験において、臨床事象判定委員会が判定した手技関連及び機器関連の有害事象として、血管解離は、NHLBI分類のタイプA/Bが10件（10/172例、5.8%）認められた。また、タイプC/D/E/Fの解離は4件（4/172例、2.3%）認められ、うち1件は機器関連の重篤な有害事象であった。当該症例では塞栓も認められており、入手できている事象の情報によると、足背動脈の分岐部は修復されたものの足底動脈への側副血行路の閉塞が引き続き認められ、部分的な回復となったが、永続的な障害や下肢切断、あるいは死亡に至らず、試験期間中に治療が行われ回復したと報告されている。また、穿孔は4件（4/172例、2.3%）認められたが、重大な有害事象とは判定されなかった。

以上のことから、本品との関連ありと報告された解離や穿孔は認められたものの、臨床的に重要な穿孔や解離の発生はなく、その他血管損傷に関連すると考えられる手技時合併症も認められていないことから、本品の切削による重大な血管損傷の発生を示唆するものではないと考える。

総合機構は、申請者の回答は概ね妥当と考える。ただし、本治験と比較し、石灰化病変の程度を規定していなかったPathway PVD臨床試験やJ-SUPREME試験において血管損傷の発生数が多いことを踏まえると、動物試験で示唆されたように、石灰化病変がない血管内での切削や血管壁に過剰に接触する使用法は、血管損傷のリスクとなりうることから、本治験でのトレーニングや使用方法も参考に、本品を安全に使用できるようトレーニングプログラム等のリスク低減措置を整備することが重要と考える。

② 遠位塞栓の発生リスクについて

本治験で発生した遠位塞栓は、手技時9.7%（3/31例）で、そのうち追加の治療[ix]を要する遠位塞栓は6.5%（2/31例）であった。発生した遠位塞栓の概要を表27に示す。

[ix] 「薬物療法（血栓溶解を含む）、血管内治療（PTA及び/又はステント留置）、及び/又は外科的治療のいずれかに該当するもの」と定義された。

表 27　被験者ごとの遠位塞栓の概要

被験者		1 例目	2 例目	3 例目
年齢/性別		73、男性	72、男性	63、男性
血液透析		なし	なし	あり
標的病変		左 SFA 近位部～遠位部	右 SFA 近位部～中間部	左 SFA 遠位部～近位膝窩動脈
病変長		88.52 mm	129.35 mm	62.89 mm
手技前の径狭窄率		83.52% DS	68.72% DS	94.99% DS
石灰化		重度、PACSS 4	重度、PACSS 4	重度、PACSS 4
使用した本品の種類		XC2.4/3.4	XC2.4/3.4	XC2.1/3.0
ブレードアップ		実施	実施	実施
本品使用後の狭窄率減少量		44.31%	47.35%	49.71%
事象の詳細		・本品による切削後、左前脛骨動脈に遠位塞栓が確認された。 ・左前脛骨動脈に 99%の狭窄が認められ、吸引及び POBA を行って残存狭窄 25%となった。 ・同日、本事象は回復/消失と判断された。翌日、血管エコー検査で良好な血流を認めた。	・本品による切削後、右前脛骨動脈に遠位塞栓が確認された。 ・吸引カテーテルで吸引が行われ、血流は改善し、手技は完了した。 ・同日、本事象は回復/消失と判断された。	・本品で計 3 回切削を行った後、血管造影で著しく遅い血流と標的肢の膝下三分枝への遠位塞栓が確認された。 ・腓骨動脈では吸引により、後脛骨動脈では POBA により血流が改善した。前脛骨動脈ではワイヤークロスを実行し、吸引を行ったが、十分な血流を得られず、再度 POBA を実施し、血流が改善した。 ・同日、本事象は回復/消失と判断された。
因果関係	治験機器	おそらく関連あり	おそらく関連あり	関連あり
	治験手技	おそらく関連あり	おそらく関連あり	関連あり
手技後 6 か月の一次開存		開存	開存	開存
手技後 6 か月の MAE		発現なし	発現なし	発現なし

総合機構は、本治験で生じた 3 件の遠位塞栓は回復/消失、6 か月後の状態も比較的良好であったが、慢性下肢虚血患者における遠位塞栓は、その臨床症状や潰瘍等の増悪リスクとなることから、本品を使用した際の遠位塞栓の要因を分析した上で、十分なリスク低減化を行うことが、本品を併用する治療のベネフィットを最大化するために必須と考える。本品に起因する遠位塞栓の要因とそのリスク低減化に関する申請者の説明は、以下のとおりであった。

本治験では遠位塞栓が 3 件（3 例）発生した。すべての被験者が男性でかつ 2 型糖尿病を有し

ており、うち1例は血液透析治療中であった。病変特性では、重度石灰化病変を有する狭窄性の病変で、PACSS カルシウムスコアはいずれもグレード4であった。本治験では重度石灰化病変を有する病変の治療を対象としていたことから、試験開始前のトレーニングにおいてSCカテーテルの使用を推奨していたが、最終的なカテーテルの選択は実際に手技を行った治験責任医師又は分担医師の判断としていた。手技特性において、3例すべてでXCカテーテルのみが使用され、いずれもブレードアップを使用しており、ベースラインからの本品使用後の狭窄率減少量も3例すべてで40%を超え、積極的な切削が行われていた。3件の遠位塞栓は、治験責任医師又は分担医師により、治験機器及び治験手技との因果関係は否定できないと判断されたものの、すべて非重篤な有害事象として報告され、ベイルアウトステント留置やバイパス術を実施せずに回復した。また、すべての標的病変は手技後6か月の時点で開存しており、手技後6か月間を通して、遠位塞栓が発生した血管に関連したMAEまたは有害事象の発現は認められず結果は良好であった。3件いずれも、塞栓発生時に吸引やバルーン等による適切な処置を行っておりその後の良好な結果につながっているとも考えられた。

アテレクトミーデバイスとDCBを使用した臨床試験として、大腿膝窩動脈疾患の治療におけるDCBと併用した方向性アテローム切除術の安全性及び有効性を評価した臨床試験が行われた（DEFINITIVE AR 試験）[16]。当該試験では、重度石灰化病変を有する患者も登録され（single-arm）、すべての患者において塞栓防止デバイスが使用されていた。本患者群では、塞栓防止デバイス使用下で血管内治療を要する臨床的に重要な遠位塞栓は5.3%発生しており、遠位塞栓の発現率は、重度石灰化病変を対象とした本治験とDEFINITIVE AR 試験の両試験において同程度であったと考えられた。また、対象病変が異なるが、大腿膝窩動脈におけるステント内再狭窄病変の治療を目的とし、本邦にて既に承認されているレーザ式のアテレクトミーデバイスに関し、レーザ及びPTA 治療とPTA 単独治療を比較し有効性と安全性の評価を行った多施設共同前向き無作為化対照試験においても、レーザ及びPTA 治療群において術中及び手技後2日までに発生した治療を要する末梢血管閉塞が7.7%認められていた[17]。これらの結果は、病変特性に限らずアテレクトミーデバイスにおける遠位塞栓の発生リスクを裏付けるものであり、発生した際に適切な処置を行うことの重要性を示唆していると考える。また、遠位塞栓が開存に直接影響しないとするいくつかの論文も報告されており、適切な処置により、遠位塞栓によるリスクを低減することができると考えられる。

本品は米国、欧州等で既に販売されており、市販後の安全性情報報告において、遠位塞栓に関連すると考えられる事象（塞栓、血栓症、血栓症（位置不明）、血栓塞栓症、閉塞、閉塞（血流障害））の発現率は約0.005%～0.075%と高い発現率は認められていない。しかしながら、遠位塞栓の発生リスクを低減するため、既承認の国々の取扱説明書において、カテーテルの使用における留意点を含めた手順（カテーテルの先端部を1秒間に1 mm程度の速さでゆっくり進め病変部を通過させることや本品を無理に押して病変部を通過させようとしないこと等）を記載している。以上のことから、アテレクトミーデバイスにおいて、構造及び作動原理からある程度遠位塞栓の発生リスクが想定されるが、操作上の注意事項を徹底することにより発生確率の低減及び発生後における適切な処置を行うことで重症化リスクは低減できると考えられ、市販後の安全対策として、他の国々と同様に本品を使用するにあたり添付文書に適切に留意点を示すとともに、本品を使用する前に講座及びハンズオンによる十分なトレーニングを医師へ行うことを必

須とし、さらに本品を使用可能な施設要件を設定することで遠位塞栓の発生リスクを低減できると考える。

総合機構は、以下のように考える。

本品の使用に伴う遠位塞栓に関する申請者の考察及びリスク低減化策は概ね妥当と考える。石灰化病変を機械的に切削する本品において、切削片による遠位塞栓リスクは原理上避けがたいが、本品の対象がこれまでDCB治療が不適とされた病変であり、その臨床的ニーズも高いことを踏まえると、以下の理由から本品の遠位塞栓リスクについては、臨床上許容可能と判断した。

- 本治験及び海外で報告された遠位塞栓は、本品に推奨された使用方法やカテーテルの操作方法から逸脱したことが要因の1つと分析されている。本品の国内導入に当たっては、本品の使用方法やカテーテル操作について、トレーニングやプロクター制度により周知徹底することで、発生リスクの低減が可能と考えられること。
- 本治験で発生した遠位塞栓3例がすべて非重篤となったように、発生した遠位塞栓に対する吸引や血管内治療等の迅速な対応措置が、遠位塞栓による臨床的不利益の最小化には重要と考える。トレーニング、施設基準及び実施医基準等を定め、遠位塞栓が発生した場合の対処が可能な医師や医療機関で本品を使用することにより、遠位塞栓による重症化リスクを低減化可能と考えられること。

なお、本品は現在DCB治療が行えない病変にその治療を可能にするデバイスである。DCBを含む大腿膝窩動脈治療用のパクリタキセル塗布型デバイスによる遠隔期死亡率の上昇の可能性に関する文献報告[18]がなされている。一方、日本人ではパクリタキセル塗布型デバイスと非塗布型デバイスの治療において死亡率の有意な差がないことの報告がなされている[19]。本治験においても、観察期間内（6か月）に死亡は認められておらず（0.0%、0/31例）、現時点で大きな懸念はないが、本品の対象となるこれまでDCBを適用できなかった患者に対するDCB治療後の長期成績はないことを踏まえ、死亡率については慎重に確認していく必要があると考える。したがって、本品を併用した治療の長期成績は、使用成績調査において引き続き確認することが適切と判断した。

(3) 本品の臨床的位置付けと使用目的について

総合機構は、本品の臨床的位置付けと使用目的について以下のように審査した。

DCBは、一般型バルーンよりも治療成績が良好であることから、大腿膝窩動脈に狭窄病変を有する患者に対する有効な治療手段として確立されつつある。一方、重度石灰化病変を有する患者については、適切な前拡張が得られないことがDCB治療成績に影響を及ぼすと考えられたことから、本邦のDCBに関する適正使用指針で適応から除外されてきた[6]。本品を用いて重度石灰化狭窄病変を切削することで、DCBの前拡張バルーンの通過及び拡張を可能とし、有効かつ安全にDCB治療を完了、慢性期成績も良好であることが、本治験で確認されたことから、本品をDCB治療の前拡張バルーンの通過及び拡張を補助するアテレクトミーデバイスと位置付けることが適切と考える。

石灰化が過多または病変長が長いなど、よりシビアな重度石灰化病変に対しては、ステント治療が選択されるケースがある。石灰化病変にステントを留置した際に十分な血管内腔を得られな

い場合には、再狭窄リスクが高まることが報告されており[20]、ステント治療における前拡張の補助に本品が使用されることも想定される。しかしながら、本治験は、本品併用後にDCB治療が可能となる患者を対象としており、ステント治療が選択されるようなよりシビアな重度石灰化病変に対する本品及び本品を併用したステント治療の有効性と安全性を評価することは困難であるため、現時点では本品の対象には含めないことが適切と、専門協議での議論を踏まえ、判断した。

また、本品をステント内再狭窄に使用すると、本品とステントとの接触により本品やステントの破損・損傷等のリスクが想定されるため、本品の治療対象病変は、大腿膝窩動脈におけるDe novo病変とする必要があると考える。

以上を踏まえ、本品の「使用目的又は効果」は次のとおりとすることが適切と判断した。

【使用目的又は効果】

本品は、浅大腿動脈及び/又は近位膝窩動脈において、重度石灰化病変を有し、薬剤塗布型バルーン治療の前拡張に使用する経皮的血管形成術用バルーンカテーテルが不通過又は拡張困難な病変（ステント内を除く。）に対し、固いアテローム塊や狭窄病変を除去することで、前拡張を容易にする目的で使用する。

(4) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について

申請者は、製造販売後安全対策について、以下のように説明した。

本邦においては、関連学会による適正使用指針（表28）の策定に協力するとともに、本品を使用する医師に対して製品トレーニングの受講の徹底を図る予定である（表29）。また、本品の使用開始時には、本品を用いた手技時に、本品の手技に習熟した医師の立合い（プロクター制度）を行い、本品の特徴等を踏まえた適切な治療が実施されるように対策を講じる予定である。導入方法についても、本治験に参加した施設を中心に本品の使用を開始し、契約施設以外に本品の販売は行わず、症例登録完了後に本品の使用施設を拡大する計画である。

表28　適正使用指針案の骨子

項目	内容
病変の定義	狭窄度70%以上、かつ術前の血管造影評価により血管の両側に石灰化病変が確認でき、至適サイズバルーン不通過又はバルーン拡張後に残存狭窄が50%以上になると想定される病変。
医師要件	• 関連学会（日本心血管インターベンション治療学会、日本IVR学会、日本血管外科学会）の認定医であること。 • 本品の製品トレーニングを受講していること。
施設要件	• 関連学会の認定施設であること。 • 緊急時の血管外科治療に対応可能な施設であること。 • バルーン拡張術に伴う合併症に対する緊急時の体制が整っている施設であること。
本品の特徴を踏まえた使用方法	• 併用するガイドワイヤ • カテーテルを進行する速度 • カテーテルの進行位置

表 29　製品トレーニング概要

項目	内容
座学	
製品概要	本品の形状及び構造、原理など概要を説明する。
使用方法	機器のセットアップから手技終了までの説明を行う。 ・準備：機器のセットアップ ・手技：サイズ選択、機器の操作方法、手技の流れ ・使用上の注意 ・トラブルシューティング
臨床試験の概要	国内臨床試験について説明を行う。
適正使用指針について	策定予定の本品の適正使用指針について説明を行う。
ハンズオン	
ハンズオン	実機により操作方法の理解と修得を図る。 ・機器のセットアップ ・疑似病変モデルを用いた手技トレーニング
プロクターによる手技のサポート	・プロクターによる症例指導（術中指導又は施設見学） - プロクターによる症例指導は 1 症例以上 - プロクターは治験実施医を予定 ・社内認定スペシャリストによる立合い

総合機構は、本治験成績及び上述した海外での不具合等の発生状況とその発生原因を踏まえると、適切な対象患者の選択及び本品の適正使用の徹底が重要と考える。申請者が提示した計画は、本治験実施施設を中心に使用を開始、製品トレーニング及びプロクター制度の活用を通して経験を積んだ医師から徐々に本品の使用を拡大する計画であることから、リスク低減措置として適切と判断した。ただし、本治験成績は比較的良好であったが、症例数は 31 例と限定的であるため、使用成績調査や市販後安全情報を分析した上で、当該リスク低減措置の充足性や妥当性については、継続的に検討することが必要と考える。

本品を安全かつ適正に使用するためには、本品の対象となる慢性下肢動脈閉塞疾患及び治療法に精通し、本品に関連する合併症に対して、外科手術を含めた緊急対応が可能な医師及び医療機関で使用されることが必要と考える。関連学会と連携した上で、症例選択基準、実施医及び施設要件を含めた適正使用指針の策定に協力し、当該事項の遵守のために実施医へのトレーニング機会の提供等の必要な対策を講ずるとする申請者の方針は受入れ可能であり、これを承認条件 1 及び 2 として付すことが妥当と判断した。

なお、本品の適正使用指針は、日本心血管インターベンション治療学会を中心として複数学会により策定される予定である。

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＞

申請者は、本品の本邦市販後使用実態下における有効性及び安全性の評価を行うため、本治験と同様に観察期間 6 か月として、周術期の遠位塞栓の発現率等を評価する使用成績調査を実施予定と説明した。症例数については、本治験で認められた遠位塞栓の発現率 9.7%の 95%信頼区間下限値 2.0%となることから、2%程度を発現率期待値とし、95%以上の確率で少なくとも 1 例検出で

きる程度の症例数として 150 例と設定された。なお、症例登録完了までは、本品の販売は使用成績調査参加施設（最大 20 施設）に限定し、連続調査を実施する計画とされた。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、次の理由から、本品の使用成績調査を実施する必要があると考える。

- 本品は、ステント内再狭窄を除き、本邦初の下肢動脈に使用可能なアテレクトミーデバイスであり、本邦での使用経験は少なく、海外では市販後の不具合が多数認められていることから、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こと。
- 本治験は 31 例と限定的であるため、本品使用時の遠位塞栓や血管解離などの合併症及びその対応状況を確認し、必要に応じてリスク低減措置を追加する必要があること。
- 日本人ではパクリタキセル塗布型デバイス使用後の遠隔期死亡率の大きな懸念はないと報告されている[19]が、本品の導入により、これまで DCB を適用されなかった患者に DCB が使用可能となるため、その遠隔期死亡率に報告との乖離がないか慎重に確認する必要があること。

申請者が提示した症例数について、本治験でも認められた遠位塞栓を評価可能な設定であるため受入れ可能と考える。観察期間については、遠隔期死亡率の確認が必要となるため、2 年とすることが適切と考える。調査項目については、重点調査項目として、「本品を用いた手技成功」及び「遠位塞栓等の本品の切削に関連した有害事象」並びに「死亡率」、その他の調査項目として、一次開存率、TLR、下肢切断及びベイルアウトステント留置率、併用ガイドワイヤを設定する必要があると考える。また、使用成績調査においては、本品の対象患者及び病変の適切性について第 3 者評価を行うことが適切と考える。

以上を踏まえた使用成績調査を計画するよう申請者へ指示し、申請者はこれを了承した（表 30）。

表 30　使用成績調査の計画概要

調査の目的	本申請品目の製造販売後の使用実態下での不具合の種類別の発現状況並びに品質、安全性及び有効性に関する情報の検出又は確認
目標症例数	最大 150 例（連続調査）
症例数 設定根拠	遠位塞栓の発現率は 9.7%であり、その 95%信頼区間下限が 2.0%であったことから、2%程度を発現率期待値とし、95%以上の確率で少なくとも 1 例検出できる程度の症例数として 150 例とした。
調査期間	承認日より 4 年 （登録期間 8 か月、観察期間 24 か月、準備・解析期間 16 か月）
重点調査項目	• 本品の使用に関連する周術期の合併症の発現率 • 手技成功（手技中のベイルアウトステント留置又はバイパス術を必要としない。） • 死亡率
その他の 調査項目	• 患者背景 • 病変背景（標的肢、標的病変部位、病変性状、対照血管径、径狭窄率、病変長、TASC II 分類、石灰化、Run-off、血栓） • 手技情報（併用機器、合併症に対する処置、ベイルアウトステントの有無、残存狭窄率、手技の成否等） • 不具合・有害事象、一次開存率（手技日から 24 か月フォローアップまで）

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、注意事項等情報（案）が添付された。

＜総合機構における審査の概要＞

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、ヘ項の＜総合機構における審査の概要＞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。

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

＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

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、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、経皮的に大腿膝窩動脈に挿入し、DCB 治療の前拡張に使用する PTA バルーンが不通過又は拡張困難な病変に対し、固いアテローム塊や狭窄病変を除去することで、PTA バルーンの通過及び拡張を補助するために使用するカテーテルシステムである。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、専門協議の議論も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

大腿膝窩動脈の症候性閉塞性動脈硬化病変を有する日本人で、DCB 治療に必要な十分な前拡張ができない患者を対象として、本品の有効性及び安全性が評価された。本治験の主要評価項目「治験手技時の病変成功率」は 78.6%（22/28 例、97.5%片側信頼区間下限値 59.1%）であり、事前に設定した性能目標 30%を達成した。その他の評価項目についても、手技後 6 か月の一次開存率 96.7%（29/30 例）及び MAE 発生率 0.0%（0/31 例）であった。これまで DCB 不適とされてきた病変を有する患者に対して、本品により狭窄病変を切削することで、臨床的に意義のある DCB 治療を可能としたことから、本品の有効性はあると判断した。

本品の安全性については、重要な臨床的事象は、治験手技時に発生した遠位塞栓 2 例のみであり、治験手技から手技後 6 か月の間の死亡、TLR、TVR、標的肢切断及び穿孔の発生は認められなかった。本品使用時の遠位塞栓及びこれに起因する合併症のリスクについては、本品に推奨される使用方法の遵守を含めた適正使用と発生した遠位塞栓に対する適切な処置によりリスク低減化が可能と考えられることから、臨床上許容可能と判断した。

以上より、DCB 治療の前拡張のための PTA バルーンの通過及び拡張を補助するアテレクトミーデバイスとしての有効性と安全性が確認できたことから、これまで DCB 治療が不適とされてき

た重度石灰化等を有する患者における本品の有用性はあると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

本治験成績や海外での不具合情報に基づき、本品を安全かつ有効に使用するためには、適切な対象患者の選択及び本品の使用方法や操作方法の遵守が重要となることから、製品トレーニング及びプロクター制度を活用し、本品の適正使用に必要な知識と技術を習得することが必要と考える。加えて、本品を併用するDCB治療の適応可否の判断や本品の使用による合併症に対する適切な対応も必要となることから、本品の対象となる慢性下肢動脈閉塞疾患及び治療法に精通し、本品に関連する合併症に対して、外科手術を含めた緊急対応が可能な医師及び医療機関で使用されることも重要と考える。これらの内容を含めた関連学会が策定する適正使用指針の遵守が、本品の安全な国内導入には必要と考えられることから、これらを承認条件1及び2として付すことが妥当と判断した。

また、本治験成績は比較的良好であったが、症例数は31例と限定的であることから、使用成績調査や市販後安全情報を分析した上で、必要に応じて追加のリスク低減措置を講じることも必要と考える。

本品の導入により、これまでDCBを適用されなかった患者にDCBが使用可能となり、その遠隔期死亡率も確認するため、本品の使用成績評価の調査期間は4年（登録期間8か月、観察期間24か月、準備・解析期間16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、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

＜使用目的＞

本品は、浅大腿動脈及び/又は近位膝窩動脈において、重度石灰化病変を有し、薬剤塗布型バルーン治療の前拡張に使用する経皮的血管形成術用バルーンカテーテルが不通過又は拡張困難な病変（ステント内を除く。）に対し、固いアテローム塊や狭窄病変を除去することで、前拡張を容易にする目的で使用する。

＜承認条件＞

1. 末梢閉塞性動脈疾患に対する血管内治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品に関する技能や手技に伴う有害事象等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、必要な措置を講ずること。
2. 関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要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、使用成績評価の調査期間は4年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

[1] Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). ***Eur Heart J.*** 2018; 39(9):763-816.

[2] 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））

[3] Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル（大腿膝窩動脈用） 審査報告書（承認番号 22900BZX00252000）

[4] Roberts D, et al. Effective Endovascular Treatment of Calcified Femoropopliteal Disease With Directional Atherectomy and Distal Embolic Protection: Final results of the DEFINITIVE Ca++ Trial. ***Catheter Cardiovasc Interv.*** 2014; 84(2):236-244.

[5] Tsuchikane E, et al. Advanced wiring technique for chronic coronary total occlusions. ***Future Cardiology.*** 2006; 2(6):709-720.

[6] 大腿膝窩動脈用薬剤コーティングバルーンの適正使用指針

[7] Fujihara M, et al. Lumen Gain After Endovascular Therapy in Calcified Superficial Femoral Artery Occlusive Disease Assessed by Intravascular Ultrasound (CODE Study). ***J Endovasc Ther.*** 2019; 26(3):322-330.

[8] F. Fanelli, et al. Calcium Burden Assessment and Impact on Drug-Eluting Balloons in Peripheral Arterial Disease. ***Cardiovasc Intervent Radiol.*** 2014; 37(4): 898–907.

[9] Tzafriri AR, et al. Calcified plaque modification alters local drug delivery in the treatment of peripheral atherosclerosis. ***J Control Release.*** 2017; 264: 203–210.

[10] Dattilo R, et al. The COMPLIANCE 360° Trial: a randomized, prospective,multicenter, pilot study comparing acute and long-term results of orbital atherectomy to balloon angioplasty for calcified femoropopliteal disease. ***J Invasive Cardiol.*** 2014; 26(8): 355-360.

[11] Dake MD, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. ***Circ Cardiovasc Interv.*** 2011; 4(5): 495-504.

[12] Laird JR, et al.; RESILIENT Investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. ***Circ Cardiovasc Interv.*** 2010; 3(3): 267-76.

[13] Krishna J. Rocha-Singh, et al. Peripheral Arterial Calcification: Prevalence, Mechanism, Detection, and Clinical Implications. ***Catheterization and Cardiovascular Interventions***. 2014; 83(6): E212–E220.

[14] Osamu Iida, et al. Drug-coated balloon versus uncoated percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral and proximal popliteal artery: 2-year results of the MDT-2113 SFA Japan randomized trial. ***Catheter Cardiovasc Interv.*** 2019; 93(4): 664–672.

[15] Kenneth Rosenfield, M.D., et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. ***N Engl J Med.*** 2015; 373(2):145-53.

[16] Zeller T, et al. Directional Atherectomy Followed by a Paclitaxel-Coated Balloon to Inhibit Restenosis and Maintain Vessel Patency: Twelve-Month Results of the DEFINITIVE AR Study. ***Circ Cardiovasc Interv.*** 2017; 10(9):e004848.

[17] エキシマレーザ Turbo カテーテル　審査報告書（承認番号 23100BZI00001000）

[18] Katsanos K, et al.,"Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", ***Journal of the American Heart Association.*** 2018; 7(24): e011245.

[19] 大腿膝窩動脈におけるパクリタキセルコーティングバルーン及びステントについてのステイトメント　2021 年 1 月 29 日

[20] Osamu Iida, et al. 1-Year Results of the ZEPHYR Registry(Zilver PTX for the Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery) : Predictors of Restenosis ***JACC:CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS***. 2015; 8(8): 1105-12.