

令和 4 年 3 月 11 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] 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
2. 機械器具 29 電気手術器
- [一般的名称] 1. 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
2. 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駆動装置
- [販 売 名] 1. C² コロナリー IVL カテーテル
2. IVL ジェネレーター
- [申 請 者] Shockwave Medical, Inc.
- [選任製造販売業者] ヴォーパル・テクノロジー株式会社
- [申 請 日] 令和 3 年 3 月 26 日 (外国製造医療機器製造販売承認申請)

【審議結果】

令和 4 年 3 月 11 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せず、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。

審査報告書

令和4年2月15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] : 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
2. 機械器具 29 電気手術器
- [一 般 的 名 称] : 1. 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
2. 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駆動装置
- [販 売 名] : 1. C² コロナリー IVL カテーテル
2. IVL ジェネレーター
- [申 請 者] : Shockwave Medical, Inc.
- [選任製造販売業者] : ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
- [申 請 年 月 日] : 令和3年3月26日
(外国製造医療機器製造販売承認申請)
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和4年2月15日

- [類 別] : 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
2. 機械器具 29 電気手術器
- [一般的名称] : 1. 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
2. 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駆動装置
- [販売名] : 1. C² コロナリー IVL カテーテル
2. IVL ジェネレーター
- [申請者] : Shockwave Medical, Inc.
- [選任製造販売業者] : ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
- [申請年月日] : 令和3年3月26日
- (外国製造医療機器製造販売承認申請)

【審査結果】

「C² コロナリー IVL カテーテル」(以下「本カテーテル」という。)は、新規の冠動脈石灰化病変を破砕するために使用される冠動脈用バルーンカテーテルであり、「IVL ジェネレーター」(以下「本装置」という。)とともに使用される。本カテーテルのバルーン内部には、音圧パルスを出力するリソトリプシーエミッター2個を内蔵したエミッターステーションが2か所あり、本装置から送達された直流パルスの電気エネルギーを音圧パルスに変換し、バルーンを介して標的病変部に伝達することで石灰化病変の破砕を行う(以下本カテーテルと本装置の組合せを「本品」という。)

本品の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能、使用方法並びにソフトウェアライフサイクルプロセスに関する試験成績が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、米国及び欧州で実施された臨床試験「Disrupt CAD III試験」、及び本邦で実施された臨床試験「Disrupt CAD IV試験」の試験成績が提出された。

Disrupt CAD III試験は、新規の冠動脈重度石灰化病変に対するステント留置前に行う本品を用いた処置の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同前向き単群試験である。安全性の主要評価項目である「手技から30日以内の主要有害心血管事象(以下「MACE」という。)の非発生率」は92.2%(353/383例、95%片側信頼区間下限値89.9%)であり、事前に設定した性能目標84.4%を達成した。有効性の主要評価項目である「ステント送達後の残存狭窄が50%未満

(血管造影コアラボによる評価) かつ入院中の MACE の発生なしと定義する手技成功」は 92.4% (355/384 例、95%片側信頼区間下限値 90.2%) であり、事前に設定した性能目標 83.4%を達成した。

Disrupt CAD IV試験は、Disrupt CAD III試験の国内外挿性の確認を目的に、Disrupt CAD III試験と同様の適格性基準を用いて本邦の被験者を組み入れた多施設共同前向き単群試験である。安全性の主要評価項目である「手技から 30 日以内の MACE の非発生率」は 93.8% (60/64 例) であり、マッチングした Disrupt CAD III試験コホート (91.2%、291/319 例) に対する非劣性が確認された。有効性の主要評価項目である「ステント送達後の残存狭窄が 50%未満 (血管造影コアラボによる評価) かつ入院中の MACE の発生なしと定義する手技成功」は 93.8% (60/64 例) であり、マッチングした Disrupt CAD III試験コホート (91.6%、293/320 例) に対する非劣性が確認された。

提出された資料について、専門協議での議論も踏まえ総合的に評価した結果、新規の冠動脈重度石灰化病変の拡張を補助する医療機器として、本品の有効性及び安全性は担保できると判断した。

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の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

<本カテーテルの使用目的>

本品は、新規の冠動脈重度石灰化病変を破砕し、血管内狭窄部の拡張を行うために使用するカテーテルである。

<本装置の使用目的>

本品は、新規の冠動脈重度石灰化病変を破砕するために使用するジェネレーターである。

以上

審査報告

令和4年2月15日

審議品目

- [類 別] : 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
2. 機械器具 29 電気手術器
- [一般的名称] : 1. 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
2. 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駆動装置
- [販売名] : 1. C² コロナリー IVL カテーテル
2. IVL ジェネレーター
- [申請者] : Shockwave Medical, Inc.
- [選任製造販売業者] : ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
- [申請年月日] : 令和3年3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] : 1. 本品は、新規石灰化冠動脈病変の血管内破砕術に用いられるカテーテルである。
2. 本品は、新規石灰化冠動脈病変の血管内破砕術に用いられるジェネレーターである。

[目次]

1. 審議品目の概要.....	7
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.....	8
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.....	8
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	12
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.....	39
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	英語	日本語
ASTM	American Society for Testing and Materials	米国試験材料協会
CABG	Coronary Artery Bypass Graft	冠動脈バイパス術
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CK-MB	Creatine Kinase MB	クレアチンキナーゼ MB 分画
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy with Defibrillator	両室ペーシング機能付き植込み型除細動器
CVIT	Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics	日本心血管インターベンション治療学会
DCB	Drug Coated Balloon	薬剤塗布型バルーンカテーテル
DES	Drug Eluting Stent	薬剤溶出性ステント
IABP	Intra-Aortic Balloon Pump	大動脈バルーンパンピング
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
IDE	Investigational Device Exemption	治験用機器免除
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
ITT	Intent to Treat	治療の意図に基づく
IVL	Intravascular Lithotripsy	血管内破砕術
IVUS	Intravascular Ultrasound	血管内超音波法
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要有害心血管事象
MI	Myocardial Infarction	心筋梗塞
OCT	Optical Coherence Tomograph	光干渉断層法
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈インターベンション
POBA	Percutaneous Old Balloon Angioplasty	経皮的古典的バルーン血管形成術
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty	経皮的冠動脈形成術
SD	Standard Deviation	標準偏差
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction	ST 上昇型心筋梗塞
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

1. 審議品目の概要

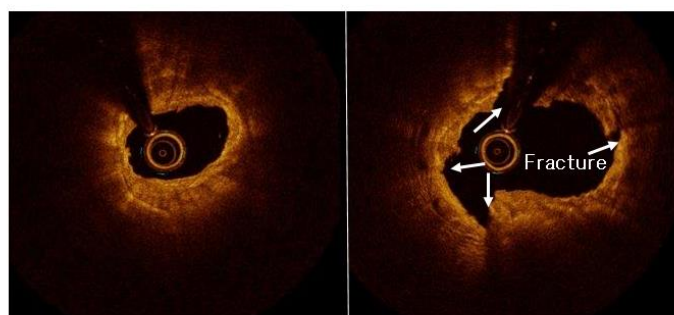
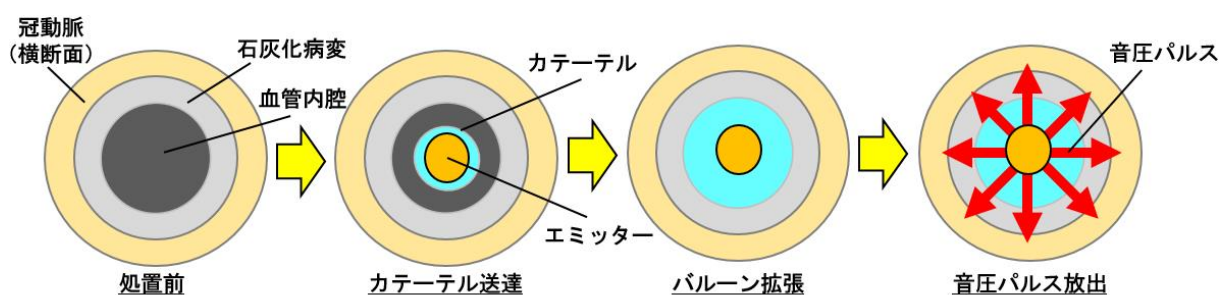
「C² コロナリー IVL カテーテル」(以下「本カテーテル」という。)は、ラピッド・エクスチェンジ型の冠動脈用バルーンカテーテルであり、バルーン内部に音圧パルスを出力するリソトリブシーエミッター2個を内蔵したエミッターステーションを2か所有する。本カテーテルは、6Frのガイディングカテーテル及び0.014インチのガイドワイヤーと組み合わせて標的病変部まで挿入される。なお、本カテーテルのバルーン長は12mmであり、バルーン径に応じて4種のモデル(2.5mm径、3.0mm径、3.5mm径、4.0mm径)を有する。

「IVL ジェネレーター」(以下「本装置」という。)は、IVL ジェネレーター、IVL コネクターケーブル及び附属品(充電器モジュール、ACメインケーブル、取付具)から構成され、本カテーテルと組み合わせて使用する(以下本カテーテルと本装置の組合せを「本品」という。)(図1)。本装置は本カテーテルのモデル情報を自動的に認識し、IVL コネクターケーブルのボタン操作により電気パルスを本カテーテルに送達する。本装置のIVL ジェネレーターは、IVL コネクターケーブルのボタンを押し続けることで10秒間で10回のパルスを送達し、パルスを10回送達する度に10秒の一時停止時間が設定されている。また、本カテーテル1本あたりの最大総パルス数は80と設定されている。



図1 本品に関する外観図

本品は、パルスで結石を破砕するリソトリプシーの技術とバルーン技術を用いており、前処置として石灰化病変を破砕することで血管の拡張性を高めることをコンセプトとしている。本カテーテルを標的的病変部に留置して、推奨拡張圧よりも低圧でバルーンを拡張させる。この状態で本装置からリソトリプシーエミッターに直流パルスの電気エネルギーが送達されると、音圧パルスに変換され、バルーンを介して標的的病変部に伝達され、石灰化病変を破砕する（図2）。音圧パルスの伝達後、バルーンをコンプライアンスチャートを参照して拡張させ、病変状態をX線透視下で確認し、必要に応じて追加の音圧パルス伝達の処置を行い病変を十分拡張させる（本品によるこれら一連の処置を Intravascular Lithotripsy (IVL) という。）。なお、使用者は同一治療セグメントで最大 80 パルスを超えないよう、また、病変部がバルーンよりも長いために複数回の拡張を必要とする場合においても、オーバーラップセグメントで最大 160 パルスを超えないように注意する必要がある。



本品による処置前のOCT画像 本品による処置後のOCT画像
 図2 本品を用いた石灰化病変破砕プロセスの概略図

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. 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

冠動脈石灰化病変は、高齢者集団及び動脈硬化性疾患が進行している患者集団で特に多くみられる。現在、冠動脈石灰化病変に対して一般的に行われている経皮的冠動脈インターベンション（以下「PCI」という。）は、アテレクトミー、バルーン血管形成術及びステント留置術である。しかしながら、石灰化病変は拡張不能、バルーン破裂、血管解離、ステント送達の失敗、再狭窄による標的病変再血行再建術（以下「TLR」という。）などの発生頻度が高くなることが報告されており、PCIにおける残された課題のひとつである^{1,2,3}。

このような石灰化病変を有する患者でみられる PCI 後の転帰不良には、いくつかの機序が関与していると考えられている。高度に石灰化した病変におけるステント拡張は不完全又は非対称であることが多く、再狭窄及びステント血栓症のリスクが高くなる²。また、不完全なステント拡張を是正するために高圧でバルーンを拡張すると、冠動脈の破裂又は解離が発生することがある^{1,2}。さらに、ステント送達に困難が生じるとデバイスの構造的損傷に至る場合があり、薬剤溶出性ステント（以下「DES」という。）では、ポリマー/薬剤コーティングの剥離が発生して薬剤送達が阻害され、再狭窄及びステント血栓症の原因となる可能性がある³。

冠動脈石灰化病変の前処置として、バルーンカテーテルによる高圧拡張や、バルーンに刃がついたカッティングバルーンを用いた拡張、「ロータブレーター」（承認番号：20900BZY00356000）や「Diamondback 360 Coronary Orbital Atherectomy システム」（承認番号：22900BZI00004000）などのアテレクトミーデバイスが使用されている。しかしながら、重度石灰化病変に対して、バルーンカテーテルによる高圧拡張では血管解離のリスク、カッティングバルーンでは血管穿孔のリスクがあり、またその病変拡張効果にも限界がある。アテレクトミーデバイスでは、石灰化病変を切削して血管内腔を確保することができるが、切削箇所及び切削量のコントロールは容易ではなく、血管組織の切削量が過剰な場合には血管穿孔、末梢塞栓、血管瘤の発生リスクを伴う。

申請者は、このような課題を解決すべく、リソトリプシー及びバルーン技術を用いた本品を開発した。本品は、石灰化病変の切削を行わず、また従来の高圧バルーン（最大 20 atm）より低圧力（4～10 atm）で血管を拡張することから、血管解離、血管穿孔、急性冠閉塞、slow flow 又は no reflow 等の合併症リスクが軽減される可能性がある。また、本品は血管周囲に対し全方位に音圧パルスを放出するため、病変部の偏心性によらず治療効果が期待できる。

本品の開発の経緯として、本カテーテルの第 1 世代品及び本装置が開発され、ヒト初回使用試験を実施後、欧州及びオーストラリアにおいて、ステント留置成功のための前処置を目的として新規の冠動脈石灰化病変の治療における本品の安全性及び性能を検討する Disrupt CAD I 試験が実施され、当該試験データに基づき 2017 年 4 月に CE マークを取得した。また、市販後試験として欧州にて Disrupt CAD II 試験が実施された。

その後、通過性、柔軟性、操作性、耐キンク性の改善を目的に改良した本カテーテルの第 2 世代品が開発され、米国 IDE 試験として Disrupt CAD III 試験、及び Disrupt CAD III 試験の本邦への外挿性を確認する目的で本邦において Disrupt CAD IV 試験が計画され、それぞれ 2019 年 1 月、2019 年 11 月から組み入れが開始された。なお、Disrupt CAD III 試験の実施中に、バルーンの構造安定性を向上させ、治療中のバルーンの圧力低下が生じる可能性を低減することを期待し、第 2 世代品からバルーン二重壁厚をわずかに厚くする変更が行われた（本カテーテル）。国内治験である Disrupt CAD IV 試験では、本カテーテルのみが使用された。申請者は、Disrupt CAD III 試験及び Disrupt CAD IV 試験の結果に基づき、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1に示す。

表1 外国における許認可状況（調査日：2021年12月7日）

国名	販売名	許認可年月日	使用目的又は効果	販売数
米国	Shockwave C ² Coronary Intravascular Lithotripsy (IVL) System with Shockwave C ² Coronary IVL Catheter	2021年2月 (P200039)	The Shockwave IVL System with the Shockwave C ² Coronary IVL Catheter is indicated for lithotripsy-enabled, low-pressure balloon dilatation of severely calcified, stenotic de novo coronary arteries prior to stenting.	カテーテル： ■■■■本 ジェネレーター： ■■台
欧州	Shockwave C ² Coronary Intravascular Lithotripsy Catheter	2018年6月	The Shockwave C ² Coronary IVL System is indicated for lithotripsy-enhanced, low-pressure balloon dilatation of calcified, stenotic de novo coronary arteries prior to stenting.	カテーテル： ■■■■本 ジェネレーター： ■■台

その他にブラジル、イスラエル、オーストラリア等の計31か国でカテーテル■■■■本、ジェネレーター■■台が販売されている。

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2021年12月7日時点における、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(0.01%以上を記載)は表2~4のとおりである。

表2 外国における主な不具合の発生状況（カテーテル）

不具合の種類	件数	発現率 (%)
バルーン破裂/圧力低下	■■	1.31
IVL ジェネレーターに表示されたカテーテルエラー（新しいカテーテルが検出されなかった。本品が識別されなかった。ジェネレーターが設定された制限時間内に本品へパルスエネルギーの供給ができなかった。）	■■	0.32
シャフトのキンクや破損/ハブ破損	■■	0.11
カテーテルを接続してもジェネレーターのディスプレイに表示されない	■■	0.06
病変部の通過不良	■■	0.06
カテーテルの有効期間（本品が過去に使用されていたと検知された。プリント基板との接続が断続的であった。）	■■	0.04
ハブにおける電氣的短絡/不規則なパルス	■■	0.04
病変部まで到達できなかった	■■	0.04
接続不良	■■	0.02
シャフト破損	■■	0.02
解離	■■	0.02
製造業者に関連しない不具合（医師や他の使用者が本品を落として不潔になった。輸送中の本品の破損。）	■	0.01
死亡	■	0.01
穿孔	■	0.01
ペーシング	■	0.01
その他	■■	0.07

表3 外国における主な不具合の発生状況 (IVL ジェネレーター)

不具合の種類	件数	発現率 (%)
電源供給の安定性に関する問題のエラー表示 (内部電圧が許容範囲を外れた場合に表示。)	■	0.21
ジェネレーターの電源に関する問題 (充電を維持できない、本品の電源が入らない。)	■	0.13
フロントパネルの気泡	■	0.06
バッテリーが充電できない	■	0.05
システムエラー	■	0.02
製品関連ではない問題 (本品を落下したことに関連した苦情)	■	0.01
製品の問題を検出できなかった苦情	■	0.01
システム接続	■	0.01
ジェネレーターの落下による破損	■	0.01
パルスを出力できない	■	0.01
外箱の破損	■	0.01
その他	■	0.04

表4 外国における主な不具合の発生状況 (IVL コネクターケーブル)

不具合の種類	件数	発現率 (%)
コネクターケーブルの不具合/システムとの接続不良に関する苦情 (製品の問題を検出できなかった苦情)	■	0.04
IVL ジェネレーターがエラーを検出し、動作停止した (コネクターケーブルの交換により解決した問題)	■	0.01
接続が切れる	■	0.01

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、外国において報告された不具合のうち、バルーン破裂/圧力低下が比較的頻度が高く報告されていることに関し、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

バルーン破裂/圧力低下について、本品は石灰化病変を対象に使用され、石灰化は PCI におけるバルーン破裂のリスク増加と関連していることから、一定頻度で発生しうる不具合である。製品開発における継続的改善の一環として、Disrupt CAD III試験の実施中に、バルーンの構造安定性を向上させ、治療中のバルーンの圧力低下が生じる可能性を低減することを期待し、第2世代品からバルーン二重壁厚をわずかに厚くする変更を行った。Disrupt CAD III試験における分析により、本変更によりバルーン破裂/圧力低下の発生率低下が確認されており、そのリスクは特段の問題はないと考える。なお、海外においてこれまで本品の不具合に関する回収等の措置の発生はない。

総合機構は、本品は石灰化病変を対象に使用されることから、バルーン破裂/圧力低下のリスクが一定程度あり、リスク低減措置が講じられたと理解する。へ項で後述する臨床試験成績及びリスク低減措置の内容を踏まえ、当該リスクは臨床上許容可能であり、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) 性能及び安全性に関する規格

＜提出された資料の概略＞

本カテーテルの性能に関する規格について、推奨拡張圧における公称バルーン拡張径、推奨拡張圧におけるバルーン有効長、バルーンの収縮時間、キंक耐性、最大引張り力、漏れ、カテーテルシステム破裂試験、バルーンの最大拡張圧、バルーンの耐久性、音圧パルス出力、最大合計パルス回数、表面、X線不透過性、腐食抵抗性、ハブ適合性、微粒子、コーティング性能が設定された。安全性に関する規格について、生物学的安全性、エンドトキシンが設定された。

本装置の性能に関する規格について、出力波形、パルス頻度、出力電圧、出力電流が設定された。安全性に関する規格について、電気的安全性、電磁両立性が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、音圧パルス出力など本品の石灰化病変の破砕に関連する性能規格について、本品が石灰化病変を破砕するというコンセプトは開発においてどのように評価され、設計検証及び規格設定が行われているのか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

Disrupt CADI試験において、OCTのサブ解析が行われており、石灰化部のカルシウムの割れ目を伴う内腔拡張が得られ、その後のステント留置において血管コンプライアンス及び急性期における内腔拡張を伴う更なる割れ目の拡大が示された。

本装置の出力波形、パルス頻度、出力電圧、出力電流について設計検証試験を実施して規格設定するとともに、本品を用いてリソトリプシーエミッターにより生成される音圧パルスエネルギーを検証する音圧パルス出力試験を行い、規格設定を行っている。

総合機構は、本品の開発過程と設計検証、規格の設定に係る申請者の説明について了承した。その他、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、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(IEC 60601-1:2005/AMD1:2012)及び医用電気機器の電

磁両立性を定めた規格（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、電氣的安全性及び電磁両立性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本カテーテル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な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 10993-1 に準拠した生物学的安全性試験の試験成績が提出された。細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、血液適合性試験（ASTM 溶血性試験、補体活性化試験、血栓形成試験）、化学的特性評価が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

本装置については、生体に接触する医療機器ではないため、本項は該当なしとされた。

<総合機構における審査の概要>

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、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>

本カテーテルの安定性について、使用されている原材料がいずれもディスプレイ医療機器に一般的に使用されている原材料であることから、「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り扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）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。放射線滅菌に対する材質劣化については、滅菌線量分布の最大線量を踏まえた妥当な試験検体を使用して試験を実施し、製品性能が担保されることを確認していることから、「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」の一部改正について」（平成 30 年 2 月 28 日付薬生機審発 0228 第 7 号）により、材質劣化の評価に関する資料の提出が省略され、放射線滅菌後の本品の性能が担保される旨の自己宣言書が提出された。

本装置は、特定の貯蔵方法を要するものではなく、経時的に品質が低下するものではないことから安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

なお、本カテーテルの有効期間は 2 年、本装置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、安定性及び耐久性に関する資料について確認した結果、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>

本カテーテルの性能に関する資料として、ガイドワイヤー互換性、ガイディングカテーテルの適合性、推奨拡張圧における公称バルーン拡張径、バルーンコンプライアンス、推奨拡張圧におけるバルーン有効長、バルーンの収縮時間、遠位チップ、X線不透過マーカの位置、有効長、キック耐性、最大引張力、エミッター及びマーカースバンドの完全性、漏れ、カテーテルシステム破裂試験、バルーンの最大拡張圧、バルーン耐久性、温度上昇、音圧パルス出力、最大合計パルス回数、表面、X線不透過性、腐食抵抗性、ハブ適合性、微粒子に関する試験成績が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

本装置の性能に関する資料として、出力波形、パルス頻度、出力電圧、出力電流、システム適合性試験に関する試験成績が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能に関する資料に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(7) 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、本品の手技後 ■■■■ における影響を評価するため、ブタを用いた使用模擬試験の試験成績が提出された。

本試験では、ブタ冠動脈に対して、臨床的な最大使用パルス回数を考慮し、本品を用いて ■■■■ ■■■■ を処置後にステント留置した群（本品群）と、バルーンによる単独血管形成術後にステント留置した群（対照群）とを比較評価した。また、手技後 ■■■■ における血管造影により、■■■■ ■■■■ と規定した臨床的成功も評価した。

ブタ ■ 頭を用い、主要冠動脈の ■■■■ 枝（左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈）を本品またはバルーンによる拡張により処置をした。本試験の処置割当てを表 5 に示す。各処置後、すべての血管にベアメタルステントを留置した。なお、処置前後で IVUS にて血管径の測定及び血管状態を確認した。処置後、■■■■ 後に安楽死させ、剖検及び組織病理学試験を実施した。

表 5 動物試験の処置割当て

■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

その結果、■■■■ ■■■■ 処置中に合併症は生じなかった。また、本品及び対照機器のいずれにおいても血栓形成性は確認されなかった。処置後の血管造影では、すべての血管の血流は問題ないことが確認され、遠位塞栓は認められなかった。■■■■ ■■■■

組織病理学検査において、剖検後の冠動脈枝に肉眼的な異常は示されなかった。また、X線検査では、全ステント/ストラットの状態は良好で、動脈壁に対して期待される位置に均一に拡張していた。組織学的に、ステント ■本中 ■本に中等度から重度の肉芽腫性炎が観察されたが（本品群 ■本、対照群 ■本）、■ ■ ■の本試験で観察された肉芽腫は、本品群と対照群との間で同等であったため、ベアメタルステントによる影響と推定された。

■ ■ ■の最終血管造影では、本品群、対照群とも ■ ■ ■と規定された成功が得られた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本試験結果から正常血管に対する本品の安全性に特段の問題はないと考える。ただし、動物モデルの限界により石灰化病変モデルを作製することは困難であることも踏まえ、石灰化病変に対する本品の有効性及び安全性は、後述する臨床試験の試験成績を含め確認することが適切と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、使用方法に関する資料に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(8) IEC 62304 への適合性

<提出された資料の概略>

医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスを規定した国際規格（IEC 62304:2006/AMD1 2015）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、IEC 62304 への適合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。

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。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品は PCI に使用される従来のバルーンカテーテル技術を活用しており、臨床試験成績からもラーニングカーブはほとんどないことが示唆されている。一方、本品は PCI にかかる既存の医療機器と治療原理

が異なることから、本品の原理や特徴を踏まえた注意喚起、適切な患者の選択も含めた使用者へのトレーニングの実施が重要であると考えます。

- (2) 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、以下のとおり判断した。

後述するへ項の〈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、新規の冠動脈重度石灰化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。

- (3) 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 条に対する適合性については、以下のとおり判断した。

上述した口項 (2)、(4) 及び (6) 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。

- (4) 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、以下のとおり判断した。

後述するホ項の〈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。

- (5) 他の医療機器と併用される場合の使用環境に対する配慮について定めた第 9 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、ペースメーカー及び ICD を使用している患者において本品と関連する有害事象は報告されておらず、相互作用の可能性とリスクについて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。）内で適切に注意喚起されたことから、第 9 条への適合性は問題ないと判断した。

- (6) 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、以下のとおり判断した。

上述の口項 (3) 及び (6) 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。

- (7) 注意事項等情報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、以下のとおり判断した。

後述するへ項の〈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、使用者が本品の原理及びリスクを理解した上で、本品の適応患者を適切に選択することが重要であるため、注意事項等情報、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>

ISO 14971「Medical devices－Application of risk management to medical devices」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、上述のハ項「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>

本品の製造工程中に実施される検査項目及び本カテーテルの滅菌方法に関する資料（滅菌バリデーション、エンドトキシン試験）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

<提出された資料の概略>

本品の臨床評価資料として、米国及び欧州で実施された Disrupt CAD III試験（ピボタル試験）、及び日本で実施された Disrupt CAD IV試験（国内外挿性確認試験）の試験成績が提出された（表6）。

表6 本申請において提出された臨床試験成績の一覧

試験名	実施国（施設数）	観察期間	提出された資料
Disrupt CAD III試験	米国、イギリス、フランス、ドイツ(47)	2年	手技後30日成績：添付資料 手技後1年成績：参考資料
Disrupt CAD IV試験	日本(8)	2年	手技後30日成績：添付資料 手技後1年成績：参考資料

(1) Disrupt CAD III試験（実施期間：2019年1月～実施中）

Disrupt CAD III試験は、新規の冠動脈重度石灰化病変に対するステント留置前に行う本品を用いた処置の安全性及び有効性を評価することを目的とした、多施設共同前向き単群試験である。表7に概要を示す。

表 7 Disrupt CAD III試験の概要

項目	概要
目的	新規の冠動脈石灰化狭窄病変に対するステント留置前に行う本品を用いた処置の安全性と有効性を評価すること
試験の種類	前向き、多施設共同、単群試験
対象	新規の石灰化した冠動脈病変を有し、安定、不安定、または無症候性の虚血を呈する、経皮的冠動脈インターベンションに適した被験者
症例数	Roll-in 47 例、ピボタル 384 例
主要評価項目	<p>【安全性の主要評価項目】</p> <p>治験手技から 30 日以内の MACE の非発生率とした。MACE は、以下の複合的な発生と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心臓死、 <p>または</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MI：退院時に、新規の異常 Q 波の有無を問わず、CK-MB 値が施設基準値上限の 3 倍を上回る（周術期 MI）、及び退院後は Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction によって定義される（自然発症 MI）、 <p>または</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TVR：治験手技終了後の（標的病変を含む）標的血管の血行再建 <p>独立した臨床事象判定委員会（CEC）が、MACE の可能性がある全事象を判定する。</p> <p>【有効性の主要評価項目】</p> <p>ステント送達後の残存狭窄が 50%未満（血管造影コアラボによる評価）かつ入院中の MACE の発生なしと定義する、手技の成功とする。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢 18 歳以上。 ● ネイティブ冠動脈病変（安定狭心症または不安定狭心症、及び無症候性虚血を含む）を有する PCI に適した患者。 ● 6 か月以内の左室駆出率が 25%超であること。 ● 保護された左冠動脈主幹部、または左前下行枝、右冠動脈もしくは左回旋枝の狭窄を伴う単一の新規標的病変であって、 <ul style="list-style-type: none"> a.狭窄率が 70%以上 100%未満である、または b.狭窄率が 50%以上 70%未満（視覚的評価）であって、虚血のエビデンスとして負荷試験陽性、または冠血流予備量比が 0.80 以下、または瞬時血流予備量比が 0.90 未満、または IVUS もしくは OCT による最小内腔面積が 4.0mm² 以下であること。 ● 病変長が 40 mm を超えていないこと。 ● ベースライン時に標的血管の血流が TIMI 3 であること。 ● 以下のいずれかによる病変部位の石灰化のエビデンスが認められる： <ul style="list-style-type: none"> a)血管造影で、造影剤注入前に心臓の動きのない状態で少なくとも 1 か所に動脈壁の両側を含む X 線不透過像が認められ、カルシウムの全長が 15 mm 以上で部分的に標的病変に及んでいること、または b)IVUS または OCT で、少なくとも 1 つの断面に 270 度以上のカルシウムの存在が認められること。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗血小板薬 2 剤併用療法に 6 か月以上耐えられない。 ● 治験手技前 30 日以内に急性 MI [ST 上昇型 MI (STEMI) または非 ST 上昇型 MI (non-STEMI)] を発症。 ● ニューヨーク心臓協会分類クラス III または IV の心不全。 ● 血清クレアチニンが 2.5 mg/dL を超える腎不全、または慢性透析患者。 ● ヘモグロビン A1c が 10%以上と定義されるコントロール不良の糖尿病。 ● 心原性ショックを呈しているか、左心不全の臨床的エビデンス（S3 ギャロップ、肺ラ音、乏尿または低酸素血症）を有する。 ● コントロール不良の重度の高血圧（収縮期血圧が 180 mmHg を超えるか、拡張期血圧が 110 mmHg を超える）。 ● 保護されていない左主幹部の径狭窄率が 30%を超えている。 ● 標的血管に過度の蛇行（90 度を超える屈曲部が 2 か所以上または 75 度を超える屈曲部が 3 か所以上存在することと定義）が認められる。 ● 標的血管に（血管造影または血管内イメージングで）確実な血栓または血栓の疑いが認められる。 ● 標的血管内の標的病変から 10 mm 以内に動脈瘤のエビデンスが認められる。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 標的病変が入口部（左前下行枝、左回旋枝または右冠動脈、入口部から 5 mm 以内）または保護されていない左主幹部にある。 ● 標的病変が分岐部にあり、入口部の径狭窄率が 30%以上である。 ● 側枝を含め標的病変と同じ標的血管内に、狭窄率が 50%を超える第 2 の病変がある。
--	---

Disrupt CAD III試験は、冠動脈重度石灰化病変に対するステント留置前に行う本品を用いた処置の有効性及び安全性を検証することを目的とし、試験デザインは既承認品「Diamondback 360 Coronary Orbital Atherectomy システム」のピボタル試験である ORBIT II試験と同様の試験デザインとされた。本試験における主要評価項目に関する性能目標は、ORBIT II試験の成績を基に算出し、安全性の主要評価項目の性能目標は 84.4%、有効性の主要評価項目の性能目標は 83.4%と設定された。全体的なサンプルサイズは主要な安全性エンドポイントに基づき、本品の 30 日時点の MACE 非発現率を 89.6%、有意水準片側 5%及び検出力 90%とした時、脱落率 5%を考慮して 392 例と設定された（評価に必要な最低症例数は 372 例）。また、副次評価項目として、機器の通過、手技の成功、血管合併症等が評価された。Disrupt CAD III試験の被験者の内訳は図 3 のとおりである。ピボタル被験者の 98.2%（377/384 例）が本品による処置を受けた。6 例は被験機器送達失敗となり、1 例は本カテーテルが病変を通過した後に発生したジェネレーターエラーのため、本品による処置を受けなかった。

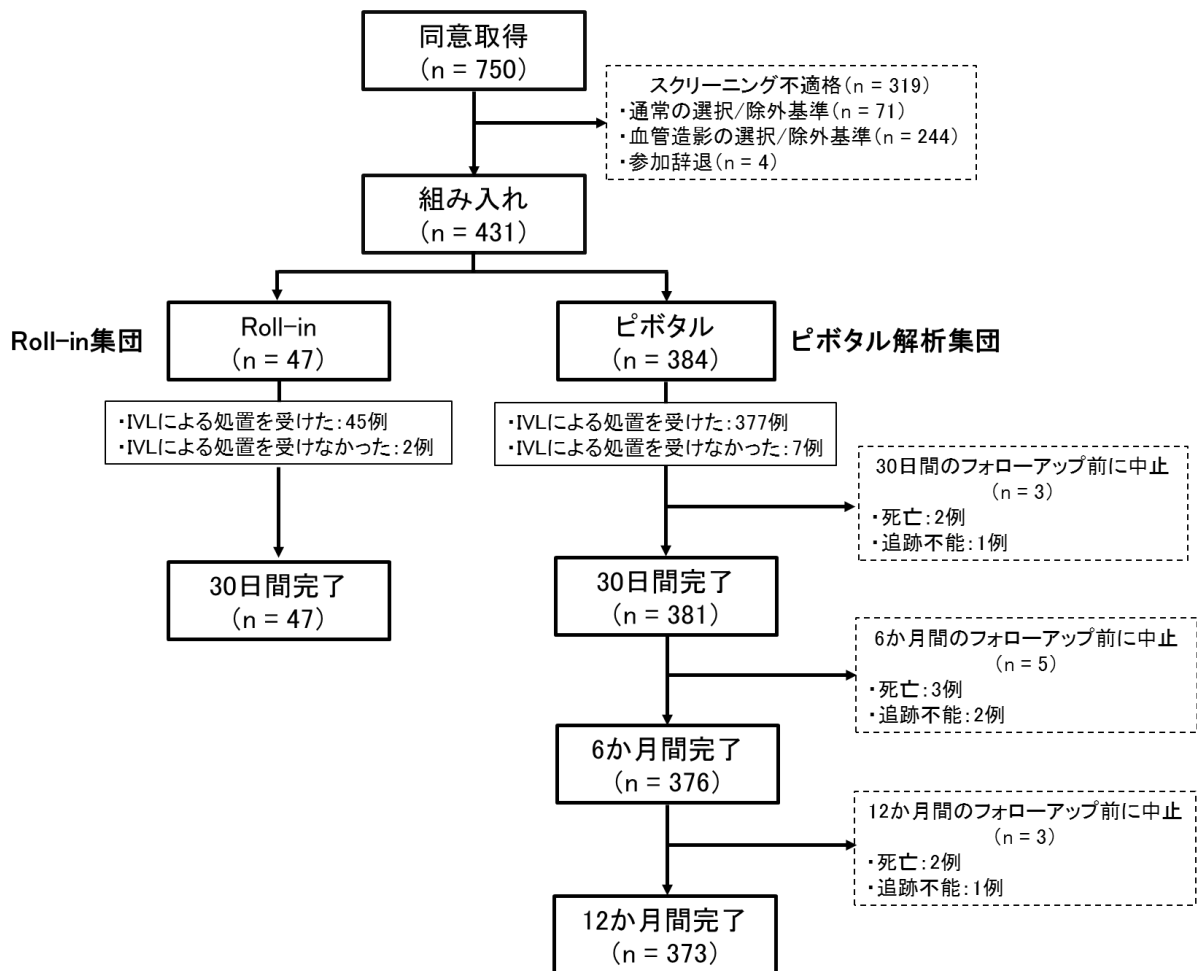


図 3 Disrupt CAD III試験の被験者の内訳

1) 患者背景

本試験における患者背景及び手技前の血管造影特性は、表 8 及び表 9 に示すとおりである。

表 8 患者背景

項目	ピポタル (n = 384)
年齢 (歳) 中央値 (最小値、最大値)	71.0 (43.0,95.0)
性別	
男性	76.6% (294/384)
女性	23.4% (90/384)
人種	
白人	82.8% (318/384)
黒人及びアフリカ系アメリカ人	3.1% (12/384)
アジア人	3.4% (13/384)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	0.5% (2/384)
ハワイ先住民またはその他の太平洋諸島の住民	0.3% (1/384)
詳細不明	9.9% (38/384)
民族	
ヒスパニックまたはラテン系	4.2% (16/384)
非ヒスパニックまたはラテン系	85.9% (330/384)
詳細不明	9.9% (38/384)
糖尿病	40.1% (154/384)
高脂血症	89.1% (342/384)
高血圧	89.1% (342/384)
脳卒中または一過性脳虚血発作の既往	7.6% (29/384)
心筋梗塞	18.0% (69/384)
冠動脈インターベンション歴	46.9% (180/384)
CABG 歴	9.4% (36/384)
冠動脈以外のインターベンション手技または心臓手術手技の既往	3.1% (12/384)
末梢血管疾患	13.0% (50/384)
うっ血性心不全	12.2% (47/384)
不整脈	20.6% (79/384)
ペースメーカー	4.7% (18/384)
ICD/CRT-D	1.6% (6/384)
喫煙	55.2% (212/384)
腎機能不全	12.0% (46/384)

表 9 手技前の血管造影特性 (コアラボ解析)

項目	ピポタル (n = 384)
標的病変血管、% (n/N)	
左前下行枝	56.5% (217/384)
右冠動脈	29.2% (112/384)
左回旋枝	12.8% (49/384)
左冠動脈主幹部	1.6% (6/384)
バイパスグラフト	0.0% (0/384)
病変長 (mm)、平均値±SD	26.09 ± 11.68 (n = 381)
対照血管径 (mm)、平均値±SD	3.03 ± 0.47 (n = 381)
最小内腔径 (mm)、平均値±SD	1.06 ± 0.36 (n = 381)
径狭窄率 (%)、平均値±SD	65.1 ± 10.8 (n = 381)
偏心性 (%) (n/N)	3.1% (12/384)
石灰化 (%) (n/N)、重度*	100.0% (384/384)
石灰化長 (mm)、平均値±SD	47.85 ± 18.81 (n = 384)
二分岐/三分岐、% (n/N)	29.9% (115/384)
※重度の定義：造影剤注入前に、心運動によらず、一般に動脈腔の両側を損なう X 線不透過像を認める。	

2) 試験結果

① 本品の手技内容について

ピボタルコホートの 98.2% (377/384 例) の症例が本品による処置を受け、99.2% (381/384 例) の症例にステントが留置された。症例の 55.2% (212/384 例) において、本カテーテルを病変部に送達するための前拡張が必要であった。病変あたりの本カテーテルの平均使用本数は 1.2 ± 0.5 本、平均送出パルス回数は 68.8 ± 31.9 回 (最小値 20.0、最大値 160.0、中央値 70.0) であった。ピボタルコホートの 20.7% (78/377 例) の症例において、本品処置直後の後拡張が報告された。このうち 28 例 (35.9%) は、本品処置後の残存狭窄が 50%以上であり、治験実施計画書に従って後拡張が実施された。被験者あたり平均 1.3 ± 0.5 本の DES が留置され、症例の 99.0% (377/381 例) でステント留置後拡張が実施された。ピボタルコホートの総手技時間は 59.0 ± 29.6 分、総 X 線透視時間は 19.1 ± 12.4 分、総造影剤量は 167.9 ± 71.9 cc であった。

ピボタルコホートにおける本品処置後及びステント留置後の血管造影特性を表 10 に示す。

表 10 本品処置後及びステント留置後の血管造影特性 (コアラボ解析)

項目	ピボタル (n = 384)	
	IVL 後	ステント留置後 (in-stent)
最小内腔径 (mm)、平均値±SD	1.87 ± 0.48 (n = 341)	2.74 ± 0.43 (n = 381)
径狭窄率 (%)、平均値±SD	37.2 ± 13.5 (n = 341)	11.9 ± 7.1 (n = 341)
急性期獲得径 (mm) 平均値±SD	0.82 ± 0.48 (n = 339)	1.68 ± 0.46 (n = 378)

② 主要評価項目

安全性の主要評価項目の解析には、2 日目の退院後に追跡不能となった 1 例を除き、MACE を発現したか、MACE の発生がなく、30 日 (±7 日) のフォローアップを受けたすべてのピボタル被験者を含めた (n=383)。観察された 30 日時点の MACE 非発生率は 92.2% (353/383 例)、片側 95%信頼区間の下限は 89.9%であり、性能目標である 84.4%を上回った。その結果、帰無仮説は棄却され、安全性の主要評価項目が達成された (p<0.0001)。

安全性の複合主要評価項目の構成要素を表 11 に示す。30 日時点の事象の大多数 (30 件中 27 件、90.0%) は周術期に発現し、入院中の MACE 発生率は 7.0%であった。

表 11 安全性の主要評価項目の構成要素 (ピボタル解析集団)

MACE 累積発現率	入院中 n = 384	30 日間のフォローアップ ¹ n = 383
MACE ^{2,3}	7.0% (27/384)	7.8% (30/383)
心臓死	0.3% (1/384)	0.5% (2/383)
非 Q 波 MI ⁴	5.7% (22/384)	6.0% (23/383)
Q 波 MI	1.0% (4/384)	1.6% (6/383)
TVR	0.5% (2/384)	1.6% (6/383)
1. フォローアップが不十分 (23 日未満) であったために安全性の主要評価項目の解析から 1 例を除外した。 2. 独立した CEC がすべての MACE を判定した。 3. 一部の被験者は MACE 基準の構成要素を 1 つ以上満たさなかった。したがって、カテゴリーは相互排他的ではない。 4. 心筋梗塞 (MI) は、退院時に、新規の異常 Q 波の有無を問わず、CK-MB 値が施設基準値上限の 3 倍を上回る (周術期 MI)、及び退院後は Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction によって定義される (自然発症 MI)。		

有効性の主要評価について、すべてのピボタル被験者を有効性の主要解析の対象とした (n=384)。観察された手技の成功率は 92.4% (355/384 例)、片側 95%信頼区間の下限は 90.2%であり、性能目標である 83.4%を上回った。その結果、帰無仮説は棄却され、有効性の主要評価項目が達成された (p<0.0001)。

また、有効性の複合主要評価項目の構成要素を表 12 に示す。

表 12 有効性の主要評価項目の構成要素 (ピボタル解析集団)

有効性の主要評価項目：手技の成功	% (n/N)
手技の成功 ^{1,2}	92.4% (355/384)
ステント送達 ³	99.2% (381/384)
ステント内残存狭窄 50%未満	100.0% (381/381)
入院中の MACE 非発生	93.0% (357/384)
1. ステント送達後のステント内残存狭窄が 50%未満 (コアラボによる評価) かつ入院中の MACE の非発生 (CEC 判定) と定義する、手技の成功。 2. 一部の被験者は手技の成功基準の構成要素を 1 つ以上満たさなかった。したがって、カテゴリーは相互排他的ではない。 3. 3 例はステント留置を受けなかった。2 例は IVL 機器送達失敗であり、治験手技当日に処置を受けなかった。1 例では IVL 成功後にステント送達に失敗した。	

③ 有害事象等

実施医療機関より 30 日間に報告された機器または手技に関連した重篤な有害事象は表 13 のとおりである。なお、30 日間のフォローアップ期間中に 2 例が死亡し、いずれも心臓死と判定された。1 例は 69 歳男性で、左前下行枝近位部に本品処置後、slow flow 及び Type B 解離が認められた。DES が留置されたが急性閉塞が認められ、IABP を挿入し昇圧剤投与を行うも心室細動が発現し心停止となり、緊急 CABG が実施された。手術後に呼吸不全、心原性ショックが認められ、臨床状態悪化のために緩和ケアに移行し、IABP を抜管した。手技 9 日後に被験者は死亡した。CEC の判定では、心臓死は治験機器と恐らく関連あり、治験手技と明らかに関連ありとされた。もう 1 例は 90 歳女性で、左前下行枝近位部に本品処置後、DES が留置され、安定した状態で退院した。手技 6 日後、STEMI が認められ、ステント血栓症と推定されたため被験者はカテーテル検査室に移送された。左前下行枝遠位部に血栓性閉塞が認められ、内科的治療及び IABP を挿入して経過を観察するも被験者は死亡した。CEC の判定では、心臓死は治験機器と関係があるかもしれない、治験手技と明らかに関連ありとされた。

表 13 30 日間に報告された重篤な有害事象の概要（施設報告）（ピボタル解析集団）

器官別大分類/基本語	機器関連		手技関連	
	被験者 % (n/N)	事象 N	被験者 % (n/N)	事象 N
重篤な有害事象の患者総数	2.1% (8/384)	8	6.8% (26/384)	38
血液及びリンパ系の障害	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
出血性貧血	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
心臓障害	1.8% (7/384)	7	5.5% (21/384)	25
冠状動脈解離	0.8% (3/384)	3	2.9% (11/384)	11
心筋梗塞	0.3% (1/384)	1	1.8% (7/384)	7
不整脈	0.0% (0/384)	0	0.5% (2/384)	2
狭心症	0.3% (1/384)	1	0.5% (2/384)	2
冠状動脈の穿孔	0.3% (1/384)	1	0.3% (1/384)	1
冠状動脈血栓症	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
心筋虚血	0.3% (1/384)	1	0.3% (1/384)	1
先天性、家族性及び遺伝性疾患	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
先天性冠状動脈奇形	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
肝胆道障害	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
肝不全	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
傷害、中毒及び処置合併症	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
血管アクセス部位血腫	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
臨床検査	0.0% (0/384)	0	0.5% (2/384)	2
心筋壊死マーカーの増加（心臓バイオマーカーの上昇）	0.0% (0/384)	0	0.5% (2/384)	2
神経系障害	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
脳血管障害	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
腎及び泌尿器疾患	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
腎不全	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
呼吸不全	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
血管障害	0.3% (1/384)	1	1.0% (4/384)	4
低血圧	0.3% (1/384)	1	0.5% (2/384)	2
ショック	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1
末梢虚血	0.0% (0/384)	0	0.3% (1/384)	1

注：同一の被験者において同一の有害事象が複数回発現した場合、器官別大分類及び基本語ごとに1例として計上した。

表 14 に本品を用いた一連の手技における血管造影上の合併症を示す。

表 14 血管造影上の合併症（コアラボ）（ピボタル解析集団）

	IVL 前 (n=384)	IVL 後 (n=384)	ステント 留置前の 最終前拡 張後 (n=384)	ステント 留置後 (n=384)	OCT-IVUS 後 (n=384)	最終 ¹ (n=384)	すべての 時 点 (n=384)
重篤な血管造影上の合併症 ²	0.0% (0/384)	2.6% (9/341)	1.6% (1/64)	0.8% (3/357)	0.0% (0/122)	0.5% (2/384)	3.1% (12/384)
すべての解離 ³	0.0% (0/384)	17.6% (60/341)	6.3% (4/64)	2.2% (8/357)	0.0% (0/122)	2.3% (9/384)	18.0% (69/384)
解離 ³							
A	0.0% (0/384)	0.3% (1/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)	0.5% (2/384)
B	0.0% (0/384)	10.6% (36/341)	3.1% (2/64)	2.2% (8/357)	0.0% (0/122)	1.6% (6/384)	12.2% (47/384)
C	0.0% (0/384)	4.7% (16/341)	1.6% (1/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)	4.4% (17/384)
重度の解離 (D~F)							
D	0.0% (0/384)	1.5% (5/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)	1.3% (5/384)
E	0.0% (0/384)	0.6% (2/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)	0.5% (2/384)
F	0.0% (0/384)	0.0% (0/341)	1.6% (1/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)	0.3% (1/384)
穿孔 ⁴							
すべて	0.0% (0/384)	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.6% (2/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)	0.5% (2/384)
I	0.0% (0/384)	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)	0.0% (0/384)
II	0.0% (0/384)	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.3% (1/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)	0.3% (1/384)
III	0.0% (0/384)	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.3% (1/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)	0.3% (1/384)
急性閉塞	0.0% (0/384)	0.0% (0/341)	1.6% (1/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.3% (1/384)	0.3% (1/384)
slow flow	0.0% (0/384)	0.6% (2/341)	0.0% (0/64)	0.3% (1/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)	0.8% (3/384)
no reflow	0.0% (0/384)	0.0% (0/341)	0.0% (0/64)	0.0% (0/357)	0.0% (0/122)	0.0% (0/384)	0.0% (0/384)
<ol style="list-style-type: none"> 最終画像は、すべての機器が抜去され、手技が完了した後に得られた手技後の画像から最終投影、画像品質などに基づいて分析担当者が選択した画像。 重度の解離（TypeD~F）、穿孔、急性閉塞、slow flow 及び no reflow を含む、重篤な血管造影上の合併症。 NHLBI 分類システムに従って分類。 冠動脈穿孔の Ellis 分類に従って分類。 							

④ 手技後 12 か月までの成績について

Disrupt CAD III試験の手技後 12 か月までの成績を表 15 に示す。

表 15 Disrupt CAD III試験手技後 12 か月までの主要有害心血管事象 (MACE)

	入院中	手技後 30 日 ¹	手技後 6 か月	手技後 12 か月
MACE ^{2,3}	7.0% (27/384)	7.8% (30/383)	10.2% (39)	13.8% (52)
心臓死	0.3% (1/384)	0.5% (2/383)	0.8% (3)	1.1% (4)
非 Q 波 MI ⁴	5.7% (22/384)	6.0% (23/383)	7.8% (30)	9.2% (35)
Q 波 MI	1.0% (4/384)	1.6% (6/383)	1.6% (6)	1.6% (6)
TVR	0.5% (2/384)	1.6% (6/383)	2.9% (11)	6.0% (22)

注：入院中及び手技後 30 日時点の発現率を二項比率として、評価可能例数に対するイベント数とともに示す。手技後 6 か月及び 12 か月時点の MACE 発現率を、Kaplan-Meier 推定イベント率としてイベント数とともに示す。

1. フォローアップが不十分 (23 日未満) であったために安全性の主要評価項目 (30 日時点の MACE) の解析から 1 例を除外した。
2. 独立した CEC がすべての MACE を判定した。
3. 一部の被験者は MACE 基準の構成要素を 2 つ以上満たさなかった。したがって、カテゴリーは相互排他的ではない。
4. 心筋梗塞 (MI) は、退院時に、新規の異常 Q 波の有無を問わず、CK-MB 値が施設基準値上限の 3 倍を上回る (周術期 MI)、及び退院後は Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction によって定義される (自然発症 MI)。

(2) Disrupt CAD IV試験（国内治験）（実施期間：2019年11月～実施中）

Disrupt CAD IV試験は、Disrupt CAD III試験と同様の適格性基準を用いて日本人被験者を組み入れた。Disrupt CAD IV試験の安全性及び有効性の主要評価項目を、傾向スコアマッチング解析を用いてDisrupt CAD III試験の同様の被験者集団と比較した。Disrupt CAD IV試験とDisrupt CAD III試験の被験者集団の比を1：5とし、Disrupt CAD IV試験の安全性及び有効性の主要評価項目のマッチングしたDisrupt CAD IIIコホートに対する非劣性を評価した。本試験では、8例のRoll-in被験者と、64例のITT被験者の合計72例の被験者が登録された。

Disrupt CAD IV試験の被験者の内訳は図4のとおりである。

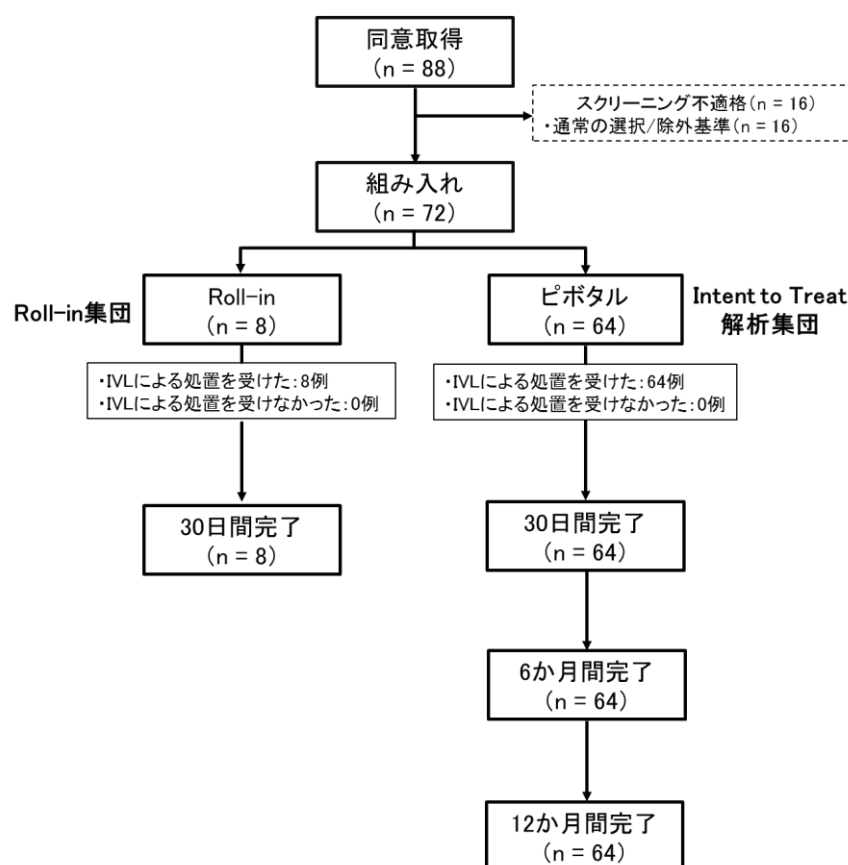


図4 Disrupt CAD IV試験の被験者の内訳

1) 患者背景

本試験における患者背景及び手技前の血管造影特性は、表 16 及び表 17 に示すとおりである。

表 16 患者背景

項目	Intent to Treat (n = 64)
年齢 (歳)、中央値 (最小値、最大値)	74.5 (60.0,92.0)
性別	
男性	75.0% (48/64)
女性	25.0% (16/64)
糖尿病	48.4% (31/64)
高脂血症	85.9% (55/64)
高血圧	82.8% (53/64)
脳卒中または一過性脳虚血発作の既往	20.3% (13/64)
心筋梗塞	20.3% (13/64)
冠動脈インターベンション歴	46.9% (30/64)
CABG 歴	3.1% (2/64)
冠動脈以外のインターベンション手技または心臓手術手技の既往	9.4% (6/64)
末梢血管疾患	17.2% (11/64)
うっ血性心不全	9.4% (6/64)
不整脈	12.5% (8/64)
ペースメーカー	1.6% (1/64)
ICD/CRT-D	0.0% (0/64)
喫煙	62.5% (40/64)
腎機能不全	1.6% (1/64)

表 17 手技前の血管造影特性 (コアラボ解析)

項目	Intent to Treat (n = 64)
標的病変血管、% (n/N)	
左前下行枝	75.0% (48/64)
右冠動脈	17.2% (11/64)
左回旋枝	6.3% (4/64)
左冠動脈主幹部	1.6% (1/64)
バイパスグラフト	0.0% (0/64)
病変長 (mm)、平均値±SD	27.48 ± 10.36 (n = 63)
対照血管径 (mm)、平均値±SD	2.91 ± 0.36 (n = 64)
最小内腔径 (mm)、平均値±SD	1.00 ± 0.34 (n = 64)
径狭窄率 (%)、平均値±SD	65.8 ± 10.9 (n = 64)
偏心性 (%) (n/N)	1.6% (1/64)
石灰化 (%) (n/N)、重度*	100.0% (64/64)
石灰化長 (mm)、平均値±SD	49.79 ± 15.54 (n = 64)
二分岐/三分岐、% (n/N)	34.4% (22/64)
※重度の定義：造影剤注入前に、心運動によらず、一般に動脈腔の両側を損なう X 線不透過像を認める。	

2) 試験結果

① 本品の手技内容について

ITT コホートの全 64 例が本品の処置を受け、全例にステントが留置された。症例の 20.3% (13/64 例) において、本カテーテルを病変部に送達するための前拡張が必要であった。病変あたりの本カテーテルの平均使用本数は 1.6 ± 0.7 本、平均送出パルス回数は 104.4 ± 55.7 回 (最小値 20.0、最大値 240.0、中央値 80.0) であった。被験者あたり平均 1.1 ± 0.3 本の DES が留置され、全例でス

テント留置後拡張が実施された。ITT コホートの総手技時間は 62.5 ± 23.1 分、総 X 線透視時間は 22.2 ± 11.1 分、総造影剤量は 173.5 ± 56.5 cc であった。

ITT コホートにおける本品処置後及びステント留置後の血管造影特性を表 18 に示す。

表 18 本品処置後及びステント留置後の血管造影特性（コアラボ解析）

項目	Intent to Treat (n = 64)	
	IVL 後	ステント留置後 (in-stent)
最小内腔径 (mm)、平均値±SD	1.82 ± 0.49 (n = 55)	2.67 ± 0.36 (n = 64)
径狭窄率 (%)、平均値±SD	38.0 ± 12.9 (n = 55)	9.9 ± 5.7 (n = 64)
急性期獲得径 (mm) 平均値±SD	0.82 ± 0.48 (n = 55)	1.67 ± 0.37 (n = 64)

② 主要評価項目

Disrupt CAD IV 試験の ITT 集団 (n = 64) を主要評価項目の評価のために用いる主要解析対象集団とみなし、マッチングした Disrupt CAD III 試験のコホート (n = 320) と比較した。

安全性の主要評価として、Disrupt CAD IV 試験のすべての ITT 被験者を、手技後 30 日までフォローアップし、安全性の主要評価項目の解析対象とした (n=64)。フォローアップが不十分 (23 日未満) であったため、マッチングした Disrupt CAD III コホートの 1 例を安全性の主要解析から除外した。

安全性の主要評価項目の非劣性解析の結果を表 19 に示す。手技後 30 日時点の MACE 非発生率は Disrupt CAD IV 試験では 93.8% (60/64 例) であったのに対し、マッチングした Disrupt CAD III コホートでは 91.2% (291/319 例) であった (観察差=2.53%)。差の片側 90%信頼限界の下限は -3.79%であり、非劣性マージンの-9.36%を上回っていた。その結果、帰無仮説は棄却され、安全性の主要評価項目が達成された (p=0.0080)。

表 19 安全性の主要評価項目の非劣性解析 (ITT 集団)

安全性の主要評価項目	Disrupt CAD IV 試験 (n = 64)	Disrupt CAD III 試験 ¹ (n = 320)	差 (90%信頼区間の下限) ²	p 値 ²	結論 ³
手技後 30 日以内の MACE 非発生率	93.8% (60/64)	91.2% (291/319)	2.53% [-3.79%]	0.0080	非劣性が確認された
MACE	6.3% (4/64)	8.8% (28/319) ⁴			
心臓死	0.0% (0/64)	0.6% (2/319)			
非 Q 波 MI	6.3% (4/64)	6.9% (22/319)			
Q 波 MI	0.0% (0/64)	1.6% (5/319)			
TVR	0.0% (0/64)	1.9% (6/319)			
<p>1. Disrupt CAD III 試験の被験者を、以下のパラメータに基づく傾向スコアを用いて 5 : 1 の比率でマッチングした：年齢、性別、糖尿病 (内科的治療中)、冠動脈バイパス術歴、糸球体ろ過率推定値 (Modification of Diet in Renal Disease formula を用いて算出)、対照血管径、病変長及び分枝部病変。フォローアップ (23 日未満) が不十分であったため、Disrupt CAD III 試験の 1 例を安全性の主要評価項目の解析から除外した。当該被験者については、Day2 に追跡不能となり、いかなる MACE もみられなかった。</p> <p>2. 差の片側 p 値及び信頼区間の下限は、非劣性マージンを 9.36%、片側有意水準を 0.10 とした 2 つの二項比率の Farrington-Manning 非劣性検定から算出されている。</p> <p>3. 90%信頼区間の下限が-9.36%を上回る場合、非劣性が確立される。</p> <p>4. Disrupt CAD III 試験の一部の被験者は MACE 基準の構成要素を 2 つ以上満たした。したがって、カテゴリーは相互排他的ではない。</p>					

Disrupt CAD IV 試験における入院中及び手技後 30 日時点の MACE 及びその構成要素の累積発生率を表 20 に示す。Disrupt CAD IV 試験の ITT 集団における手技後 30 日時点で発現していたイベントはすべて (100%、4/4 例)、入院中に発現した非 Q 波 MI であった。非 Q 波 MI イベントは、治験実施計画書で定めた MI の定義を満たすバイオマーカー上昇と関連した。

表 20 安全性の主要評価項目の構成要素 (ITT 集団)

MACE 累積発生率	入院中 n = 64	30 日間のフォローアップ n = 64
MACE ¹	6.3% (4/64)	6.3% (4/64)
心臓死	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)
非 Q 波 MI ²	6.3% (4/64)	6.3% (4/64)
Q 波 MI	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)
TVR	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)

1. 独立した CEC がすべての MACE を判定した。
2. 心筋梗塞 (MI) は、退院時には、新規の異常 Q 波の有無を問わず、CK-MB 値が施設基準値上限の 3 倍を上回る場合と定義され (周術期 MI)、退院後は Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction によって定義される (自然発症 MI)。

有効性の主要評価について、すべての被験者 (Disrupt CAD IV 試験の 64 例、マッチングした Disrupt CAD III コホートの 320 例) を主要有効性解析に含めた。

有効性の主要評価項目の非劣性解析の結果を表 21 に示す。手技の成功率は、Disrupt CAD IV 試験では 93.8% (60/64 例) であったのに対し、マッチングした Disrupt CAD III 試験集団では 91.6% (293/320 例) であった (観察差=2.19%)。観察差の片側 90%信頼限界の下限は-4.16%であり、非劣性マージンの-10.0%を上回っていた。その結果、帰無仮説は棄却され、有効性の主要評価項目が達成された (p=0.0070)。

表 21 有効性の主要評価項目の非劣性解析 (ITT 集団)

有効性の主要評価項目	Disrupt CAD IV 試験 (n = 64)	Disrupt CAD III 試験 ² (n = 320)	差 (90%信頼区間の下限) ³	p 値 ³	結論 ⁴
手技の成功 ¹	93.8% (60/64)	91.6% (293/320)	2.19% [-4.16%]	0.0070	非劣性が確認された
ステント送達	100.0% (64/64)	99.1% (317/320)			
ステント内残存狭窄 50%未満	100.0% (64/64)	100.0% (317/317) ⁵			
入院中の MACE 非発生	93.8% (60/64)	92.2% (295/320)			

1. ステント送達後のステント内残存狭窄が 50%未満 (コアラボによる評価) かつ入院中の MACE の非発生 (CEC 判定) と定義する、手技の成功。
2. Disrupt CAD III 試験の一部の被験者は手技の成功の基準の構成要素を 2 つ以上満たした。したがって、カテゴリは相互排他的ではない。
3. Disrupt CAD III 試験の被験者を、傾向スコアを用いて 5:1 の比率でマッチングした。傾向スコアモデルには、以下のパラメータを含めた: 年齢、性別、糖尿病 (内科的治療中)、冠動脈バイパス術歴、糸球体ろ過率推定値 (Modification of Diet in Renal Disease formula を用いて算出)、対照血管径、病変長及び分枝部病変。差の片側 p 値及び信頼区間の下限は、非劣性マージン 10.0%、片側有意水準 0.10 とした 2 つの二項比率の Farrington-Manning 非劣性検定から算出されている。
4. 90%信頼区間の下限が-10.0%を上回る場合、非劣性が確立される。
5. Disrupt CAD III 試験の 3 例は、ステント留置に失敗したため、有効性の主要評価項目を満たさないとみなされた。

③ 有害事象等

実施医療機関より 30 日間に報告された機器または手技に関連した重篤な有害事象は表 22 のとおりである。

表 22 30 日間に報告された重篤な有害事象の概要（施設報告）（ITT 集団）

器官別大分類/基本語	機器関連		手技関連	
	被験者 % (n/N)	事象 N	被験者 % (n/N)	事象 N
重篤な有害事象発現例数	1.6% (1/64)	2	1.6% (1/64)	2
心臓障害	1.6% (1/64)	2	1.6% (1/64)	2
冠動脈閉塞	1.6% (1/64)	1	1.6% (1/64)	1
心筋梗塞	1.6% (1/64)	1	1.6% (1/64)	1

注：同一の被験者において同一の有害事象が複数回発現した場合、器官別大分類及び基本語ごとに 1 例として計上した。

表 23 に本品を用いた一連の手技における血管造影上の合併症を示す。なお、Disrupt CAD IV 試験においては、血管穿孔、急性閉塞、slow flow、no reflow はすべての時点で発生しなかった。

表 23 血管造影上の合併症（コアラボ）（ITT 集団）

	IVL 前 (n=64)	IVL 後 (n=64)	ステント 留置前の 最終前拡張後 (n=64)	ステント 留置後 (n=64)	OCT- IVUS 後 (n=64)	最終 ¹ (n=64)	すべての 時点 (n=64)
重篤な血管造影上の合併症 ²	0.0% (0/64)	1.7% (1/58)	0.0% (0/2)	0.0% (0/64)	0.0% (0/54)	0.0% (0/64)	1.6% (1/64)
すべての解離 ³	0.0% (0/64)	25.9% (15/58)	0.0% (0/2)	1.6% (1/64)	1.9% (1/54)	3.1% (2/64)	23.4% (15/64)
A	0.0% (0/64)	0.0% (0/58)	0.0% (0/2)	0.0% (0/64)	0.0% (0/54)	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)
B	0.0% (0/64)	19.0% (11/58)	0.0% (0/2)	1.6% (1/64)	1.9% (1/54)	3.1% (2/64)	17.2% (11/64)
C	0.0% (0/64)	5.2% (3/58)	0.0% (0/2)	0.0% (0/64)	0.0% (0/54)	0.0% (0/64)	4.7% (3/64)
重度の解離（D～F）							
D	0.0% (0/64)	1.7% (1/58)	0.0% (0/2)	0.0% (0/64)	0.0% (0/54)	0.0% (0/64)	1.6% (1/64)
E	0.0% (0/64)	0.0% (0/58)	0.0% (0/2)	0.0% (0/64)	0.0% (0/54)	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)
F	0.0% (0/64)	0.0% (0/58)	0.0% (0/2)	0.0% (0/64)	0.0% (0/54)	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)

- 最終画像は、すべての機器が抜去され、手技が完了した後に得られた手技後の画像から最終投影、画像品質などに基づいて分析担当者が選択した画像。
- 重度の解離（TypeD～F）、穿孔、急性閉塞、slow flow 及び no reflow を含む、重篤な血管造影上の合併症。
- NHLBI 分類システムに従って分類。

④ 手技後 12 か月までの成績について

Disrupt CAD IV試験の手技後 12 か月までの成績を表 24 に示す。

表 24 Disrupt CAD IV試験手技後 12 か月までの主要有害心血管事象 (MACE)

	入院中	手技後 30 日	手技後 6 か月	手技後 12 か月
MACE	6.3% (4/64)	6.3% (4/64)	7.8% (5)	9.4% (6)
心臓死	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)	0.0% (0)	0.0% (0)
非 Q 波 MI	6.3% (4/64)	6.3% (4/64)	6.3% (4)	6.3% (4)
Q 波 MI	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)	0.0% (0)	0.0% (0)
TVR	0.0% (0/64)	0.0% (0/64)	3.1% (2)	4.7% (3)

注：入院中及び手技後 30 日時点の発現率を二項比率として、評価可能例数に対するイベント数とともに示す。手技後 6 か月及び 12 か月時点の MACE 発現率を、Kaplan-Meier 推定イベント率としてイベント数とともに示す。

<総合機構における審査の概要>

(1) 提出された臨床試験成績から確認された本品の有効性及び安全性について

1) 試験デザインについて

総合機構は、試験デザインの妥当性について以下のように審査した。

① 海外臨床試験成績を主たる評価資料とすることについて

総合機構は、経皮的冠動脈インターベンションの国内外における医療環境差は大きくないことが想定される一方で、冠動脈の重度石灰化病変の有病率等は国内外で同一ではない可能性があると考えます。海外で実施された Disrupt CAD III試験及び国内で実施された Disrupt CAD IV試験においては、石灰化の重症度の定義は統一されており、当該定義は本邦における石灰化の重症度を踏まえても妥当と判断した。Disrupt CAD III試験及び Disrupt CAD IV試験ともに、重度石灰化病変を有する症例が登録されており、海外臨床試験である Disrupt CAD III試験の試験成績を主たる評価資料とすることは妥当と判断した。

② 評価項目、性能目標等について

総合機構は、本品が既承認品「Diamondback 360 Coronary Orbital Atherectomy システム」と同様に冠動脈石灰化病変の前処置を行い、後のステント治療等を補助することをコンセプトとした医療機器であることを踏まえ、ORBIT II 試験のデザインを踏襲して計画された Disrupt CAD III試験について、有効性及び安全性の評価項目並びに各性能目標は受入れ可能であると判断した。また、国内治験である Disrupt CAD IV試験について、海外で行われる Disrupt CAD III試験成績を国内へ外挿可能かどうかを確認する目的であることを踏まえ、Disrupt CAD III試験と同様の評価項目及び選択基準等を設定した Disrupt CAD IV 試験の試験デザインは適切であると判断した。

2) 有効性について

Disrupt CAD III試験の手技成功率は 92.4% (355/384 例、95%片側信頼区間下限値 90.2%) であり、性能目標である 83.4%を上回った。Disrupt CAD IV 試験の手技成功率は 93.8% (60/64 例) であり、マッチングした Disrupt CAD IIIコホート (91.6%、293/320 例) に対する非劣性が確認された。

総合機構は、石灰化病変の形態（偏心性、同心性、結節性など）により、本品による有効性が異なることはないか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

石灰化病変の形態に関し、これまでの Disrupt CAD I~IV 試験の OCT サブスタディ (n = 262) のプールデータ解析を実施している。これらの解析は独立した OCT コアラボによって行われた。

病変全体の平均最大カルシウム角度と厚さは、それぞれ $270 \pm 81^\circ$ と $0.96 \pm 0.25 \text{ mm}$ であった。OCT でも確認可能なカルシウム破砕は病変の 68% で認められ、最小ステント面積は $6.2 \pm 1.9 \text{ mm}^2$ 、最大カルシウム部位でのステント拡張は $103 \pm 29\%$ であった。また、破砕の深さは $0.5 \pm 0.2 \text{ mm}$ で、カルシウム全層にわたる破砕は病変の破砕のうち 72% で確認されており、本品の処置が深部石灰化にも影響を与えることが確認されている⁴。

偏心性、同心性の石灰化に関する解析結果⁵を表 25 に、石灰化結節の有無に関する解析結果⁶を表 26 に示す。結果のとおり、これらの石灰化の形態に対して本品の一貫した有効性が確認されている。

いずれもステント留置後に解消され、手技最終時点での重篤な血管造影上の合併症率は 0% であった。これらのことから、安全性についても特段の問題はないと考える。

表 25 偏心性、同心性の石灰化に関する解析

	偏心性	同心性			p 値 ^{**}
	$\leq 180^\circ$	$181^\circ - 270^\circ$	$271^\circ - 359^\circ$	360°	
n	56	57	51	66	
最小ステント面積 (mm ²)	6.1 ± 2.1	6.0 ± 1.9	6.1 ± 1.8	6.2 ± 1.9	0.94
最大カルシウム部位でのステント拡張率 (%)	104 ± 30	101 ± 29	98 ± 27	105 ± 27	0.65

※最小ステント面積とステント拡張率の p 値は、4 つのグループすべての相互比較を示す。

表 26 石灰化結節の有無に関する解析

	石灰化結節有り	石灰化結節無し	p 値
n	54	194	
最小ステント面積 (mm ²)	6.3 ± 2.1	6.0 ± 1.9	0.41
最大カルシウム部位でのステント拡張率 (%)	101 ± 28	104 ± 30	0.87

総合機構は、従来より治療課題がある重度石灰化病変を有する対象集団に対する本品の手技成功率は高く、また病変の偏心性等によらずステント拡張が確認されており、かつ病変形態に特異的な合併症も現時点では認められていないことから、新規の冠動脈重度石灰化病変に対するステント留置前に行う本品を用いた処置の有効性はあると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

3) 安全性について

① 臨床試験成績について

Disrupt CAD III 試験の 30 日時点の MACE 非発生率は 92.2% (353/383 例、95%片側信頼区間の下限値 89.9%) であり、性能目標である 84.4% を上回った。Disrupt CAD IV 試験では、手技後 30 日

時点の MACE 非発生率は 93.8% (60/64 例) であり、マッチングした Disrupt CAD III コホート (91.2%、291/319 例) に対する非劣性が確認された。

総合機構は、安全性について事前に定めた性能目標を達成しており、臨床的に許容できる成績が示されていると考えるが、本品を用いた治療が慢性期に悪影響を及ぼさないことを確認する必要があると考える。本品を用いた治療の遠隔期成績について、既承認品で報告されている成績も踏まえて考察するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

既承認品「Diamondback 360 Coronary Orbital Atherectomy システム」の ORBIT II 試験では、12 か月の成績について、MACE 16.9%、心臓死 3.2%、心筋梗塞 10.6%、TVR 5.8% と報告されている⁷。また、同デバイスの COAST 試験では、12 か月の成績について MACE 22.2%、心臓死 1.0%、心筋梗塞 14.0%、TVR 9.4% と報告されている⁸。「ロータブレーター」の ROTAXUS 試験では、9 か月時点の MACE は 24.2%、心筋梗塞 6.7%、TVR 16.7% と報告されている⁹。

これら既承認品で報告されている長期成績を踏まえても、本品の安全性に特段の問題はないと考える。なお、Disrupt CAD III 試験の 30 日後に発生した心筋梗塞の大部分は標的血管に起因するものではなく (10/12 件、83.3%)、発生した 10 件すべてが CEC により治験機器や手技とは無関係であると判断されている。

総合機構は、本品の長期成績について、既承認品で報告されている臨床試験成績と直接的な比較は困難ではあるものの、既報の成績と同程度であり、1 年時成績からは、本品の使用により特段のリスクが生じる可能性は低いと判断した。

②本品特有のリスクについて

総合機構は、本品の特性も踏まえ、以下のリスクについて申請者に詳細な説明を求めた。

i) 音圧パルスが血行動態に及ぼす影響について

申請者は以下のように説明した。

Disrupt CAD III 試験における血行動態のサブ試験において、本品の使用が指標手技中の血行動態に及ぼす影響 (本品による心室捕捉の発生有無と不整脈、低血圧) を評価した。

Disrupt CAD III 試験において血行動態の情報が収集された 416 例の被験者のうち、171 例 (41.1%) で指標手技中に本品使用による心室捕捉が認められた。心室捕捉が発生した群では、本品の手技中に収縮期血圧の低下が生じたと治験医師が判断した被験者の割合が非捕捉群と比較して高くなっていた (40.5% (66/163 例) 対 24.5% (58/237 例)、 $p=0.0007$)。しかし、血圧低下の大きさは両群間で差はなく、一過性の血圧低下が報告された症例のうち、治験責任医師が臨床的に有意であると判断した症例はごく一部であり、両群間に差はなかった (捕捉群 1.5% (1/66 例) 対 非捕捉群 3.4% (2/58 例)、 $p=0.5988$)。また、本品使用による心室捕捉がみられた群では、持続的な心室性不整脈の発生はなかった。

本品による心室捕捉は、認識されているリスクである。本品使用による心室捕捉が発生した患者は、本品の使用が終了すると速やかに正常なリズムと血圧に戻った。なお、不整脈などの重篤

な有害事象は報告されていない。そのため、本品の使用中は心電図及び動脈圧のモニタリングを行い、臨床上的問題が生じた際には本品の使用を一時的に中止するよう、注意事項等情報において注意喚起することで、当該リスクは臨床上許容され则认为。

総合機構は、本品使用に伴う心室捕捉による血行動態への影響について、血圧低下などの影響が観察されているものの、本品使用に伴う一過性の事象であり、かつ不整脈など臨床的な有害事象は現時点で報告されていないことも踏まえ、注意事項等情報にてリスクに関する情報提供を行う申請者の対応は受入れ可能と判断した。

ii) 音圧パルスがペースメーカー/ICD に及ぼす影響について

申請者は以下のように説明した。

ペースメーカー/ICD に関連する有害事象と本品の関連性を評価するために、Disrupt CAD I~IV 試験のデータの安全性に関するプール解析が実施されている。合計 683 例のプールされた安全性集団では、合計 42 例の被験者 (6.1%) がペースメーカー/ICD の既往を有していたが、ペースメーカー/ICD に関連するイベント (不適切なショック、一過性のペーシング阻害など) 及び血行動態に関連する有害なイベント (低血圧、ショック、血行動態の不安定さなど) はなかった。なお、ペースメーカー/ICD を埋植した被験者のうち 3 例 (7.1%) が、手技から 30 日以上経過した時点で不整脈を経験したが、いずれも本品や手技に関連するものではなかった。3 例の被験者はいずれも Disrupt CAD III 試験に登録されており、全員に不整脈の病歴があった。

これらのデータ及び本品は極めて低いエネルギー量 ($\sim 8 \mu\text{J}$) の音圧パルスを発生させるという事実に基づき、ペースメーカー/ICD を使用している患者における本品の使用は安全であると考えられる。そのため、ペースメーカー/ICD を使用している患者では、本品使用による心電図上の捕捉がセンシング機能と相互作用する可能性があること、並びに上述の血行動態と同様に本品の使用中は心電図及び動脈圧のモニタリングを行い、臨床上的問題が生じた際には本品の使用を一時的に中止するよう、注意事項等情報において注意喚起することで、当該リスクは臨床上許容可能と考える。

総合機構は、本品とペースメーカー/ICD の相互作用について、申請者の説明内容から現時点では当該リスクについては特段の問題はなく、注意事項等情報において当該リスクの情報提供を行う申請者の対応は受入れ可能と判断した。

iii) バルーンの破裂/圧力低下について

申請者は以下のように説明した。

Disrupt CAD III試験の Roll-in 症例、ピボタル症例をあわせた 431 例において、合計 527 本のカテーテルが使用された。試験実施中に、バルーンの構造安定性を向上させ、治療中のバルーンの圧力低下が生じる可能性を低減することを期待し、バルーン二重壁厚をわずかに厚くする変更が行われており、変更前のカテーテル 342 本、変更後のカテーテル (本カテーテル) が 185 本使用された。バルーン破裂/圧力低下の発生率について、変更前のカテーテルが 9.4% (32/342 本) であったのに対し、変更後のカテーテルは 5.9% (11/185 本) と低減していることが確認されている。

また、バルーンの圧力低下と本品処置後の血管造影上の合併症及び 30 日間の MACE との関連性を評価した解析結果を表 27 に示す。結果として、本品処置後の血管造影上の合併症や 30 日間での MACE については、バルーン圧力低下の有無による有意な差は認められていない。なお、多変量解析の結果、石灰化の長さが本品処置後の解離とバルーンの破裂/圧力低下の有意な独立予測因子であることが示されており、圧力低下群で解離の発生傾向が高かったことは、石灰化が根本的な原因であると考えられる。

表 27 バルーンの圧力低下の有無による 30 日後の MACE 及び IVL 後の血管造影上の合併症

	圧力低下あり	圧力低下なし	p 値
30 日間の MACE ¹	7.7% (3/39)	8.2% (32/391)	1.0000
IVL 後の血管造影上の合併症 (コアラボによる評価) ²			
解離	29.7% (11/37)	16.2% (56/345)	0.0650
穿孔	0.0% (0/37)	0.0% (0/345)	1.0000
急性閉塞	0.0% (0/37)	0.0% (0/345)	1.0000
slow flow	2.7% (1/37)	0.3% (1/345)	0.1846
no reflow	0.0% (0/37)	0.0% (0/345)	1.0000
1. Roll-in 症例、ピボタル症例をあわせた被験者のうち、追跡調査が不十分であった 1 例を除外した合計 430 例の被験者について 30 日間の MACE を評価した。			
2. 382 例の被験者の IVL 後の画像を解析することができた。			

加えて、変更後のカテーテルのみが用いられた国内 Disrupt CAD IV試験では、バルーン破裂/圧力低下の発生率は Roll-in 症例と ITT 症例をあわせて 5.2% (6/115 本) であった。これらのリスクは、冠動脈石灰化病変に関する文献で言及されている従来のバルーン血管形成術のバルーン破裂率と同程度であり^{10,11,12}、臨床的に許容できる範囲と考える。

総合機構は、バルーン破裂/圧力低下のリスクについて、本品が重度石灰化病変に対して使用されること、また石灰化病変におけるバルーン血管形成術で報告されている破裂率と大きく変わらないこと、本品のバルーンの圧力低下の有無と血管造影上の合併症や 30 日間 MACE が関連していないことを踏まえ、临床上許容可能な程度まで低減されていると判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけについて

1) 本品使用後のインターベンション治療について

申請者は以下のように説明した。

実施した臨床試験では、新規の冠動脈重度石灰化病変に対してステント留置前に行う本品を用いた処置の有効性及び安全性が確認されており、本品の海外における使用目的はステント留置前に使用する内容となっている。一方、近年の PCI は DES による治療が国際的にも一般的であるが、2 剤抗血小板剤の併用による副作用とのバランスを考慮して、薬剤塗布型バルーンカテーテル (以下「DCB」という。) による治療も行われる。本邦において、冠動脈石灰化病変に対して使用される既承認のバルーンカテーテル、アテレクトミーデバイスの使用目的ではデバイス処置後の治療については規定されておらず、これらのデバイスによる石灰化病変の前処置後に DCB の使用が選択されることもある状況である。このことを踏まえ、本品使用後のインターベンション治療については、ステント留置以外も使用可能とすることが適切と考える。

総合機構は、本品使用後のステント以外の治療選択肢における有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本品使用後のステント以外の治療選択肢における有効性及び安全性については、主に以下の 2 点から問題ないと考ええる。

- 本邦における冠動脈石灰化病変を有する患者に対し、アテレクトミーの有無に関わらず DCB で治療された患者の報告では^{13,14,15,16,17}、予後不良な重篤な血管造影上の合併症は示されておらず、DES 留置が不適切な状態の患者に対して有用であることが示唆されている。また、これまでに実施された Disrupt CAD I~IV試験の 628 例（12 か国、72 施設登録）のプールデータ解析¹⁸において、本品処置後の血管造影の評価（n=561）が行われている。解析の結果、本品処置後の最小内腔径の増加及び径狭窄率の減少が確認されており、合併症に関しては本品処置後の穿孔、急性閉塞、no reflow のイベントはなく、血流制限を伴う解離（グレード D 以上）の発生率は 1.8%、slow flow の発生率は 0.4%と低率であった。なお、既承認品「Diamondback 360 Coronary Orbital Atherectomy システム」の ORBIT II 試験では、アテレクトミー後の重篤な血管造影上の合併症の発生率は、重度の解離（グレード C 以上）2.3%、穿孔 0.9%、slow flow 0.2%、no reflow 0%、急性閉塞が 0.9%と報告されている²。これらの結果から、本品使用後のステントレス治療のリスクは既存の手技と比べて悪化するとは考えにくい。
- 本品使用後にステント以外の治療が行われた報告の文献検索を行った結果、本品と DCB の併用について 2019 年から 2021 年までの間に 15 件の公表文献（7 件の観察レジストリ、8 件の症例報告）があることを確認した。文献ではステント内再狭窄の患者に対する使用も報告されていたが、本品の適応対象となる新規病変について、4 件の文献において本品使用後の DCB 使用が確認された^{19,20,21,22}。これらの文献報告において DCB の使用に関連する血栓性イベントを含む血管造影上の合併症は報告されておらず、最長 15 か月のフォローアップで臨床的に安定していたことが報告されている²⁰。

総合機構は、本邦における現在の PCI では DES が第一選択とされており²³、申請者の説明にもあるように基本的にはステントを用いた治療が行われているが、小血管や分岐部等の病変においては、ステントを留置せずに POBA または DCB を用いるステントレス治療の方針も支持されていると考える。本品使用後の重篤な血管造影上の合併症の発生頻度は低率であり、ステントレス治療のリスクとしては急性閉塞があげられるが、当該リスクについては既存手技と同様に重度の血管解離がないことを IVUS 等で確認検討を行うことにより、リスクコントロールは可能と考えられる。また、Disrupt CAD III試験で発生した穿孔の 2 例は、いずれもステント留置後に発生している。これらのことから、本品使用後の治療は医師の判断に基づき選択できることが適切であり、本品の使用をステント留置前に限定しないことが妥当であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

2) 使用目的について

上述の内容を踏まえ、総合機構は、本邦における使用目的においては海外と異なり、ステント治療前の使用に制限しないことが妥当と判断した。また、提出された臨床試験は重度石灰化病変を対象として行われ、重度ではない石灰化病変に対して本品を使用することの臨床的有用性は確認されていないことから、本品の使用対象となる石灰化病変については重度石灰化病変とすることが適切であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。これらのことから、本品の使用目的は以下のとおりとすることが妥当であると判断した。

<本カテーテルの使用目的>

本品は、新規の冠動脈重度石灰化病変を破砕し、血管内狭窄部の拡張を行うために使用するカテーテルである。

<本装置の使用目的>

本品は、新規の冠動脈重度石灰化病変を破砕するために使用するジェネレーターである。

(3) 製造販売後安全対策について

1) 使用者及び施設の要件、トレーニング等について

総合機構は、本品を使用する上での使用者や施設の要件、並びにトレーニング等の安全対策について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

使用者について、本品は PTCA バルーンと同じプラットフォームを使用するため、PCI に精通した医師が使用することが前提となる。また、特別な設備の必要性はなく、通常の PCI 治療と同様に、適切な緊急外科支援又は緊急外科手術に対応するための体制が整備されている施設で行うことで安全性上の問題はないと考えられる。これらの体制は、欧州、米国とも同様である。

なお、Disrupt CAD III 試験、Disrupt CAD IV 試験とも、各施設の最初の症例は Roll-in 症例として登録された。Roll-in 症例は、実施施設の医師にとって初めて本品を用いた手技となるが、表 28 に示すように、ピポタルコホートと比較しても成績に差はなかった。このことから、本品のラーニングカーブはほとんどないことが示されていると考える。また、本品は既承認品のアテレクトミーデバイスと異なり石灰化病変の切削を行うものではないこと、冠動脈解離や冠穿孔等の血管造影上の合併症の発生率も低値であったことから、冠動脈インターベンションに精通した医師がトレーニングを受講し、上述の体制が整備された施設にて手技を行うことで問題ないとする。

表 28 Disrupt CAD III 試験及び Disrupt CAD IV 試験の Roll-in 症例の成績

	Disrupt CAD III 試験		Disrupt CAD IV 試験	
	Roll-in	ピポタル	Roll-in	ITT
n	47	384	8	64
手技成功率	87.2%	92.4%	100%	93.8%
デバイス通過成功率	93.6%	95.8%	100%	98.4%
30 日間の MACE 非発生率	89.4%	92.2%	100%	93.8%
総手技時間 (分)	65.1 ± 26.1	59.0 ± 29.6	72.8 ± 32.6	62.5 ± 23.1

トレーニングについては、本品は既承認品とは原理が異なるため、臨床での使用に先立って特徴の違いを正しく理解し、適正安全使用のためのトレーニングが必要であり、日本心血管インターベンション治療学会（CVIT）と協力して検討、実施を行う。製品導入に際しては、製品使用に先立ち CVIT と共同開催するトレーニングの実施を計画している。また、安全性を考慮して、製品導入は計画をもって段階的に行うこととする。なお、トレーニングは以下の内容を検討している。

- 本品のシステムの説明
- 本品の原理及び既存品との原理の違いについての説明
- 臨床データ説明
- 症例選択の方法（注意事項等情報、適正安全使用のポイント、具体的な症例を提示しての解説等）
- トラブルシューティング

総合機構は、使用者及び施設要件に関する申請者の見解、関連学会と協力して市販後のトレーニングを行うとともに、段階的に製品導入を行うとする申請者の対応に特段の問題はないと、専門協議の議論も踏まえ判断した。

2) 使用成績調査について

申請者は、以下の理由から、本邦における使用成績調査は不要と説明した。

- これまでに海外及び本邦で実施された Disrupt CAD I~IV試験の 628 例（12 개국、72 施設登録）のプールデータ解析では¹⁸、30 日間の MACE 非発生率は 92.7%、手技成功率は 92.4%であった。また重篤な血管造影上の合併症の発生率は本品使用後で 2.1%、最終的な血管造影検査時で 0.3%であった。なお、本品に関連した穿孔、急性閉塞、no reflow のエピソードはなく、特段の問題はみられていない。これらの解析結果からも、重度石灰化病変を安全に治療することが示されていると考えられること。
- 海外において、これまでにカテーテル ████████ 本、ジェネレーター ████████ 台の販売実績があるが、予期せぬ有害事象の報告はなく、有害事象の発現も低率であること。
- 本邦で実施した Disrupt CAD IV試験の成績は、術後 1 年を含め良好であったこと。

総合機構は、申請者の説明に加え、本品は通常の PTCA バルーンと同じプラットフォームを使用することから手技の新規性は高くないこと、及び石灰化破砕を行う原理に新規性が認められるものの、原理の特徴や非臨床試験成績、臨床試験成績を踏まえると、上述した本品使用後のステント以外の治療デバイス使用時においても既存手技と比べて本品で新たなリスクが生じるとは想定しがたいと判断した。したがって、通常の市販後不具合報告を含む安全対策のもとで、既存手技と同様にリスクコントロールが可能であり、市販後のトレーニングを十分に行うことにより、使用成績調査を実施せずとも、本品の本邦における市販後の有効性及び安全性は確保可能であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

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

<提出された資料の概略>

製造販売後調査等は実施されないとして、その計画に関する資料は提出されなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、上述のへ項のとおり、製造販売後調査等を実施しないとする申請者見解は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、上述したへ項の<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

Disrupt CAD III試験において、新規の冠動脈重度石灰化病変に対するステント留置前に行う本品を用いた処置の有効性及び安全性が評価された。本試験において、安全性の主要評価項目「手技から30日以内のMACEの非発生率」及び有効性の主要評価項目「ステント送達後の残存狭窄が50%未満（血管造影コアラボによる評価）かつ入院中のMACEの発生なしと定義する手技成功」とも、事前に設定した性能目標を達成した。また、Disrupt CAD III試験成績の本邦外挿の妥当性については、国内治験であるDisrupt CAD IV試験により確認された。

現在の本邦におけるPCIではDESが第一選択であるが、小血管、分岐部等に病変が存在する場合には、ステントを留置せずにPOBAまたはDCBを用いるステントレス治療の方針も支持され

ている。提出された臨床試験成績はステント治療における成績であったが、本品使用後における血管造影上の合併症の発生率は低く、ステントレス治療のリスクについては既存手技と同様にリスクコントロールが可能であると考ええる。そのため、本品使用後の治療は医師の判断に基づき選択可能とすることが適切であり、本品の使用をステント留置前に限定しないことが妥当であると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

海外で実施された Disrupt CAD III試験及び国内治験である Disrupt CAD IV試験において、術後1年を含め良好な試験成績が得られている。また、海外における使用実績においても特段問題となる報告は認められていない。さらに、本品使用後のステント以外の治療デバイス使用時においても、既存手技と比べて本品処置による新たなリスクが生じるとは想定しがたく、既存手技と同様にリスクコントロールが可能であると考ええる。これらのことを踏まえ、本品は既承認品と原理が異なることを踏まえた注意喚起、市販後のトレーニングを十分に行うことで本品の有効性及び安全性は確保可能であり、使用成績調査は不要と判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的を以下のように整備した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

<本カテーテルの使用目的>

本品は、新規の冠動脈重度石灰化病変を破砕し、血管内狭窄部の拡張を行うために使用するカテーテルである。

<本装置の使用目的>

本品は、新規の冠動脈重度石灰化病変を破砕するために使用するジェネレーターである。

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、使用成績評価の指定は不要であると考ええる。

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 Bhatt P, Parikh P, Patel A, et al. Orbital atherectomy system in treating calcified coronary lesions: 3-Year follow-up in first human use study (ORBIT I trial). *Cardiovasc Revasc Med*. 2014 Jun;15(4):204-8.
- ² Chambers JW, Feldman RL, Himmelstein SI, et al. Pivotal Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Orbital Atherectomy System in Treating De Novo, Severely Calcified Coronary Lesions (ORBIT II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 May;7(5):510-8.
- ³ Tang Z, Bai J, Su SP, et al. Cutting-balloon angioplasty before drug-eluting stent implantation for the treatment of severely calcified coronary lesions. *J Geriatr Cardiol*. 2014 Mar;11(1):44-9.
- ⁴ Ali Z, Hill J, Saito S, et al. TCT-120 Optical Coherence Tomography Characterization of Shockwave Intravascular Lithotripsy for Treatment of Calcified Coronary Lesions: Patient-Level Pooled Analysis of the Disrupt CAD OCT Substudies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021/11/09/ 2021;78(19, Supplement):B50-B51.
- ⁵ Ali Z, Hill J, Saito S, et al. TCT-163 Optical Coherence Tomography Characterization of Eccentric Versus Concentric Calcium Treated With Shockwave Intravascular Lithotripsy: Patient-Level Pooled Analysis of the Disrupt CAD OCT Substudies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021/11/09/ 2021;78(19, Supplement):B67-B68.
- ⁶ Ali Z, Hill J, Saito S, et al. TCT-121 Intravascular Lithotripsy is Effective in the Treatment Calcified Nodules: Patient-Level Pooled Analysis From the Disrupt CAD OCT Substudies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021/11/09/ 2021;78(19, Supplement):B51.
- ⁷ Lee M, et al. Orbital atherectomy for treating de novo, severely calcified coronary lesions: 3-year results of the pivotal ORBIT II trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017 Jun;18(4):261-264.
- ⁸ Redfors B, et al. Novel Micro Crown Orbital Atherectomy for Severe Lesion Calcification: Coronary Orbital Atherectomy System Study (COAST). *Circ Cardiovasc Interv*. 2020 Aug;13(8):e008993.
- ⁹ Abdel-Wahab M, et al. High-speed Rotational Atherectomy Before Paclitaxel-eluting Stent Implantation in Complex Calcified Coronary Lesions: The Randomized Rotaxus (rotational atherectomy prior to Taxus stent treatment for complex native coronary artery disease) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jan;6(1):10-9.
- ¹⁰ Alfonso F, et al. Clinical and angiographic implications of balloon rupture during coronary stenting. *Am J Cardiol*. 1997 Oct 15;80(8):1077-80.
- ¹¹ Simpfendorfer CC, et al. Balloon rupture during coronary angioplasty. *Angiology*. 1986 Nov;37(11):828-31.
- ¹² Chan AW, et al. Adverse events associated with balloon rupture during percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 1999 Sep;15(9):962-6.
- ¹³ Ito R, Ueno K, Yoshida T, et al. Outcomes after drug-coated balloon treatment for patients with calcified coronary lesions. *J Interv Cardiol*. 2018 Aug;31(4):436-441.
- ¹⁴ Ueno K, Morita N, Kojima Y, et al. Safety and Long-Term Efficacy of Drug-Coated Balloon Angioplasty following Rotational Atherectomy for Severely Calcified Coronary Lesions Compared with New Generation Drug-Eluting Stents. *J Interv Cardiol*. 2019 Mar 13;2019:9094178.
- ¹⁵ Shiraishi J, Kataoka E, Ozawa T, et al. Angiographic and Clinical Outcomes After Stent-less Coronary Intervention Using Rotational Atherectomy and Drug-Coated Balloon in Patients with De Novo Lesions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020 May;21(5):647-653.
- ¹⁶ Nagai T, Mizobuchi M, Funatsu A, et al. Acute and mid-term outcomes of drug-coated balloon following rotational atherectomy. *Cardiovasc Interv Ther*. Jul 2020;35(3):242-249.
- ¹⁷ Iwasaki K, et al. Comparison of drug-eluting stents vs. drug-coated balloon after rotational atherectomy for severely calcified lesions of nonsmall vessels. *Heart Vessels*. 2021 Feb;36(2):189-199.
- ¹⁸ Kereiakes DJ, et al. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Calcified Coronary Lesions: Patient-Level Pooled Analysis of the Disrupt CAD Studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jun 28;14(12):1337-1348.
- ¹⁹ Øksnes A, Cosgrove C, Walsh S, et al. Intravascular Lithotripsy for Calcium Modification in Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *J Interv Cardiol*. 2021 Jun 21;2021:9958035.
- ²⁰ Ho HH, Lee JH, et al. Shockwave intravascular lithotripsy and drug-coated balloon angioplasty in calcified coronary arteries: preliminary experience in two cases. *J Geriatr Cardiol*. 2021 Aug 28;18(8):689-691.
- ²¹ Cubero-Gallego H, Millan R, Fuertes M, et al. Coronary lithoplasty for calcified lesions: real-world multicenter registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Dec;73(12):1003-1010.
- ²² Cosgrove CS, Wilson SJ, Bogle R, et al. Intravascular lithotripsy for the treatment of calcific distal left main disease. *EuroIntervention*. 2020 May 20;16(1):76-79.
- ²³ 日本循環器学会「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018改訂版）」