

令和4年11月21日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類別] 機械器具7 内臓機能代用器
[一般的名称] 静脈用ステント
[販売名] Zilver Vena 静脈用ステント
[申請者] クックメディカルジャパン合同会社
[申請日] 令和4年3月31日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和4年11月21日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、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7.5年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 下肢静脈疾患の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症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、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。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

令和4年11月2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]: 器07 内臓機能代用器
- [一般的名称]: 静脈用ステント
- [販売名]: Zilver Vena 静脈用ステント
- [申請者]: クックメディカルジャパン合同会社
- [申請年月日]: 令和4年3月31日
- [審査担当部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和4年11月2日

- [類別]: 器07 内臓機能代用器
[一般的名称]: 静脈用ステント
[販売名]: Zilver Vena 静脈用ステント
[申請者]: クックメディカルジャパン合同会社
[申請年月日]: 令和4年3月31日

【審査結果】

「Zilver Vena 静脈用ステント」(以下「本品」という。)は、既存療法では治療困難な症候性腸骨大腿静脈流出障害に対し、腸骨大腿静脈の内腔を確保するために用いる静脈用ステントである。本品は、自己拡張型ステント、ステントを病変部位に送達させるデリバリーシステム等から構成される。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、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、症候性腸骨大腿静脈流出障害に対する本品の有効性及び安全性を検証する目的で米国及び台湾で実施された前向き多施設共同単群臨床試験(VIVO試験。以下「本臨床試験」という。)の試験成績が提出された。

有効性主要評価項目「手技後12か月の定量的一次開存率」(治療した静脈部分の最小内腔径(MLD)が、初回手技後連続して(介入治療を受けることなく)ステント留置直後のMLDの50%を超えていることがコアラボにより評価された静脈造影により示されていること。)は89.9%(95%信頼区間85.1%, 93.4%)であり、95%信頼区間下限値(85.1%)が事前に設定した目標値(76%)を上回った($p<0.0001$)。副次評価項目「ベースラインに対する手技後1か月及び12か月の静脈疾患臨床重症度スコア(VCSS)の変化」についても、ベースラインに対して有意な減少を示し、本品による治療の臨床的有効性が裏付けられた。また、国内で想定される本品の対象患者に該当する症例に対しても、同様に一次開存率及び臨床症状の改善が認められ、本品の有効性が確認された。

安全性主要評価項目「手技後30日の主要有害事象の非発生率」は96.7%で、事前に設定した目標値(87%)を上回り、本品が臨床的に許容可能な安全性を有することが確認された。また、その他の有害事象についても、本品特有の事象は認められず、国内外における当該疾患に対するステント治療に関する文献報告と比較しても、発生率の高い事象は認められなかった。静脈用ステントの潜在的リスクであるステント移動については、本臨床試験において0.82%(2/243例)、本品

の市販後不具合事象としては 0.017% (件、2021 年 12 月末時点) 発生した。最新の文献報告を踏まえると、本臨床試験での発生率は高い傾向ではあったが、症例数が限定的である上に、その要因も不適切なサイズ選択であったことから、トレーニングや添付文書での注意喚起等により、リスク低減は可能と判断した。本品留置後の抗凝固療法及び抗血小板療法については、現時点でのエビデンスでは、多様な背景を有する患者に対応できる特定のプロトコルを推奨することは困難と考えられることから、当該疾患における抗凝固療法等に精通した医師が患者背景に合わせて個別判断することが現時点では適切と判断した。

本品の対象となる患者は、ステント治療以外の有効な治療手段がなく、現在、動脈用ステントを適応外使用せざるを得ない症候性の重症患者であることから、本品を用いた治療のベネフィットはそのリスクを上回り、本品の臨床的有用性はあると判断した。

本品を有効かつ安全に国内導入するためには、対象疾患に対する標準治療に十分な経験と実績のある医師又は医療チームが、トレーニング等により、本品や手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、適切な患者選択を行うことが重要と考える。また、ステント移動や肺塞栓症等の合併症が生じた際には、外科的手術も含めた緊急対応も必要となることから、これらに対応できる体制の整った医療機関において、本品を用いた治療が行われる必要があると判断した。

本品は、国内で初めて導入される腸骨大腿静脈用ステントであることから、使用成績調査により、本品を用いた際の患者背景や抗凝固・抗血小板療法、有害事象等について情報収集し、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが重要と判断した。

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、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>

既存療法では治療困難な症候性腸骨大腿静脈流出障害に対し、腸骨大腿静脈の内腔を確保するために用いる。

<承認条件>

1. 下肢静脈疾患の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症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、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。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

令和4年11月2日

審議品目

- [類 別]: 器 07 内臓機能代用器
[一般的名称]: 静脈用ステント
[販売名]: Zilver Vena 静脈用ステント
[申請者]: クックメディカルジャパン合同会社
[申請年月日]: 令和4年3月31日
[申請時の使用目的]: 症候性腸骨大腿静脈流出障害の治療のために腸骨大腿静脈に留置し、静脈内径を改善するために用いる。

[目次]

1. 審議品目の概要.....	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要.....	6
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.....	6
ロ. 仕様の設定に関する資料.....	9
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.....	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	15
ホ. 製造方法に関する資料.....	15
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.....	15
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.....	43
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...	44
4. 総合評価.....	44

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
BMI	Body Mass Index : 肥満度指数
CDT	Catheter Directed Thrombolysis : カテーテル的血栓溶解療法
CEAP	Clinical manifestation-Etiologic-Anatomic distribution-Pathophysiologic : 臨床・病因・解剖・病理
CEC	Clinical Events Committee : 臨床事象評価委員会
CFV	Common Femoral Vein : 総大腿静脈
CIVIQ	Chronic Venous Insufficiency Questionnaire : 慢性静脈不全に関する QOL 評価尺度
DVT	Deep Vein Thrombosis : 深部静脈血栓症
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FEA	Finite Element Analysis : 有限要素解析
ITT	Intent-To-Treat : 治療企図解析
IVC	Inferior Vena Cava : 下大静脈
IVR	Interventional Radiology : インターベンショナルラジオロジー
MAE	Major Adverse Event : 主要有害事象
MLD	Minimum Lumen Diameter : 最小内腔径
MR	Magnetic Resonance : 磁気共鳴
NIVL	Nonthrombotic Iliac Vein Lesions : 非血栓性腸骨静脈病変
PTS	Post-Thrombotic Syndrome : 血栓後症候群
PTE	Pulmonary Thromboembolism : 肺血栓塞栓症
QOL	Quality of Life : 生活の質
Stent migration	Stent migration : ステントマイグレーション (ステントの移動)
VCSS	Venous Clinical Severity Score : 静脈疾患臨床重症度スコア
VDS	Venous Disability Score : 静脈疾患障害度スコア

1. 審議品目の概要

「Silver Vena 静脈用ステント」（以下「本品」という。）は、既存療法では治療困難な症候性腸骨大腿静脈流出障害に対し、腸骨大腿静脈の内腔を確保するために用いる静脈用ステントである。本品は、ナイチノール（ニッケル - チタン合金）製の自己拡張型ステント、ステントを病変部位に送達させるデリバリーシステム及び附属品のシリンジから構成される（図 1）。

デリバリーシステムには有効長が 80 cm 及び 120 cm の 2 種類があり、ステントのサイズラインナップは表 1 に示すとおりである。

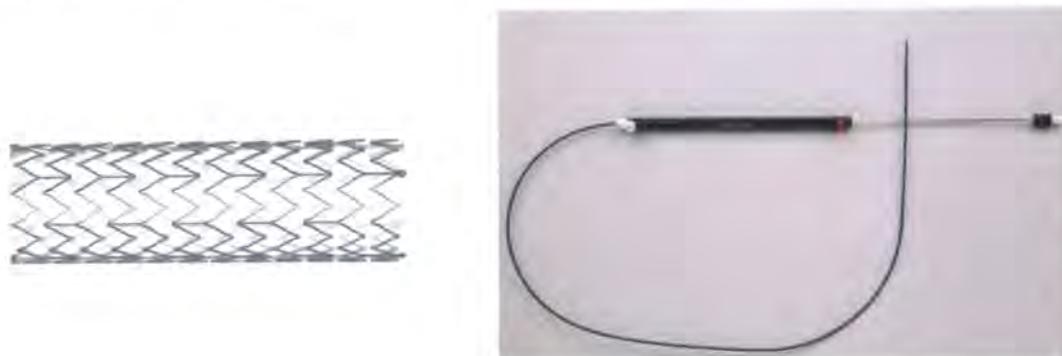


図 1 本品の外観図（左：ステント、右：デリバリーシステム）

表 1 デリバリーシステム及びステントの寸法（公称値）

デリバリーシステム	有効長 (cm)	80	120	80	120	80	120	80	120	
	外径	7Fr (2.3 mm)								
ステント	長 (mm)	40		60		100		140		
	内径 (mm)	10	○	○	○	○	○	○	○	○
		12	○	○	○	○	○	○	○	○
		14	△	△	○	○	○	○	○	○
		16	△	△	○	○	○	○	○	○

2. 提出された資料の概略及び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

腸骨大腿静脈流出障害は、下肢からの主要な静脈流出路である腸骨大腿静脈（下肢にある深部静脈）が閉塞又は狭窄することにより生じる静脈の血流障害であり、一般的に急性深部静脈血栓症（以下「急性 DVT (Deep vein thrombosis)」という。）、慢性深部静脈血栓症（以下「慢性 DVT」

という。)及び静脈に対する外部圧迫(左総腸骨静脈が右総腸骨動脈に圧迫される May-Thurner 症候群をはじめとする腸骨静脈圧迫症候群等)が原因で発生する。下肢からの流出が制限されると静脈高血圧症及び続発性筋ポンプ機能不全となり、静脈弁が有効に機能せず、下肢静脈に血液が貯留することで慢性静脈不全及び血栓後症候群(Post-Thrombotic Syndrome。以下「PTS」という。)になり得る。症候性となると、急性 DVT では主に疼痛や腫脹、PTS では、浮腫、腫脹、静脈瘤、脂肪皮膚硬化症、色素沈着及び潰瘍形成等の症状が認められる。

本邦におけるガイドライン(「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)」)¹では、DVT の治療目標は、「(1)血栓伸展・再発の予防、(2)肺血栓塞栓症の予防、(3)早期・晩期後遺症の軽減である。理想的な治療法は、肺血栓塞栓症の合併を防ぎ、すみやかに静脈血栓を除去・溶解させ、再発を防ぐことにより、静脈開存性を確保して静脈弁機能を温存すること」であると記載され、深部静脈が血栓で完全閉塞した場合でも、時間経過とともに血栓溶解して再疎通すると述べられている(図2)。

この治療目標を踏まえ、急性 DVT に対しては、保存療法(抗凝固療法、圧迫療法等)が標準療法となるが、有痛性青股腫等の特に重篤な動脈虚血を伴う重症急性腸骨大腿静脈血栓症については、カテーテル的血栓溶解療法(Catheter Directed Thrombolysis。以下「CDT」という。)や外科的血栓摘除術による迅速な血流再開が必要とされている。慢性 DVT 及び PTS に対しても、まずは保存療法等が行われている。保存療法では奏功しない DVT については、カテーテル治療も試みられているが、低圧系である静脈ではリコイルが起りやすいため、バルーン血管形成術単独での治療成功は稀とされている。May-Thurner 症候群により左腸骨静脈が圧迫を受け、狭窄している場合には、バルーン血管形成術単独では静脈内腔を長期にわたり確保することは困難である。これらの病態に対し、本来は金属ステントの留置が必要と考えられているが、本邦では腸骨大腿静脈で使用可能な金属ステントは承認されておらず、臨床現場ではやむなく動脈用ステントが適応外使用されている。これら動脈用ステントは、腸骨大腿静脈の解剖学的特徴や生理学的挙動を考慮し設計された腸骨大腿静脈用ステントと比べて合併症が多いとの研究報告²がある。

本品は、症候性腸骨大腿静脈流出障害の患者の腸骨大腿静脈に留置し、内腔を広げ、血管の開存性を確保することで血流を改善し、静脈流出障害による臨床症状を軽減することを目的として開発された。症候性腸骨大腿静脈流出障害に対する本品の有効性及び安全性を検証する目的で 2013 年より VIVO 試験が実施された。VIVO 試験への患者登録完了後、製造工程の管理レベルの向上を目的として、ステントの圧縮及びデリバリーシステムへのローディング方法が手動から自動へと変更され、この変更前後で本品の性能への影響はないことが申請者により確認されている。

本品を含む腸骨大腿静脈用ステントについては、日本 IVR 学会から早期導入を要望する医療機器等に関する要望書が提出され、令和 3 年 11 月 1 日開催の第 32 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会において、本品は早期導入すべき医療機器に指定されている³。なお、ガイドライン¹にも記載されているように、当該疾患に対する治療は、リスクベネフィットバランスの観点から、個別の患者背景やリスク等も踏まえ、抗凝固療法やカテーテル治療等の治療法や患者を選択することが重要となることから、日本 IVR 学会を含む関連 5 学会により、腸骨大腿静脈用ステントに関する適正使用指針が作成される予定となっている。

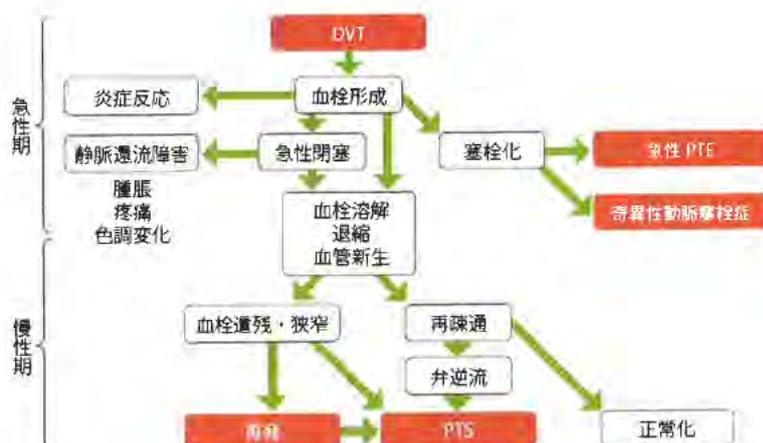


図2 DVTの病態の変化¹⁾

(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2に示す。

表2 外国における許認可状況及び販売状況 (2021年12月末時点)

国	使用目的	許認可年月日	出荷数
欧州	Zilver Vena Stent は、腸骨大腿静脈の内径を改善するために使用する。	2010年10月	■■■■個
米国	Zilver Vena Venous Self-Expanding Stent は、症候性腸骨大腿静脈流出障害の治療のために腸骨大腿静脈に留置し、静脈内径を改善するために用いる。	2020年10月	■■■■個
その他	Zilver Vena Stent は、腸骨大腿静脈の内径を改善するために使用する。	2011年5月*	■■■■個

*その他の国と地域で最初に承認されたオーストラリアの情報

(3) 海外における不具合及び有害事象の発生状況

2021年12月調査時点での本品の海外における不具合の発生状況は表3のとおりである。

表3 海外における不具合の発生状況

不具合の種類	発生件数	発生率* (%)
再狭窄	■■■■	0.020
破損	■■■■	0.020
血栓症	■■■■	0.017
圧縮	■■■■	0.017
移動 (マイグレーション)	■■■■	0.017
展開関連の不具合	■■■■	0.015
ショートニング	■■■■	0.006
ステント伸長	■■■■	0.006
展開困難	■■■■	0.006
展開操作前にステントが展開	■■■■	0.006
ステント閉塞	■■■■	0.003

有害な生体反応（アレルギー反応）		0.003
意図したとおりに製品が機能しない		0.003
展開不能		0.003
抜去困難		0.003
輸送中の破損		0.003

*発生率＝（発生件数/製品 [出荷数]）×100

<総合機構における審査の概要>

申請者は、海外で発生した不具合の原因分析について、以下のように説明した。

破損（■件）の原因は、不適正使用が■件、解剖学的構造による要因が■件、ステントの不均一な拡張及び過度なオーバーサイズでの留置が各■件であった。血栓症（■件）は、患者背景によるものであり、圧縮（■件）は解剖学的な圧排の可能性が示唆された。展開関連の不具合（■件）の原因は、ユーザーエラーが■件及び解剖学的構造による要因が■件であった。ステント伸長（■件）のうち、健康被害の生じた■件の原因は解剖学的構造による要因であった。

総合機構は、不適正使用及びユーザーエラーが原因となった事象については、ト項で後述する市販後安全対策として実施するトレーニング等により適正使用に関する教育を徹底することで、リスク低減可能と判断した。また、患者背景又は解剖学的構造による要因で生じた事象については、本品特有のものではなく、発現率も許容範囲であるが、本品の製造販売後においても継続的に患者背景、不具合等について情報収集し、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずることが重要と判断した。なお、ステントの移動（以下「マイグレーション」という。）については、ヘ項で論述する。

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、ステントに関しては、耐食性、屈曲疲労負荷後の耐食性、圧縮疲労負荷後の耐食性、半径方向力（以下「ラディアルフォース」という。）、耐圧縮性、ステントの展開均一性、ステントの完全性、耐キンク性、MR 適合性、視認性、屈曲疲労、圧縮疲労が設定され、デリバリーシステムについては、引張強さ/接合部強度、展開に要する力、留置の正確性、柔軟性及び耐キンク性、エックス線不透過性が設定された。また、ステント及びデリバリーシステム共通の規格として、外観、生物学的安全性、エチレンオキサイド滅菌の残留物、エンドトキシンが設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品が静脈に用いるステントであることに鑑みラディアルフォース及び耐キンク性の規格値の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本品のラディアルフォースは、[REDACTED]の値（0.063 N/mm）以上であるべきという医師からの意見に基づき設定された。[REDACTED]されていたことを考慮し、本品のラディアルフォースの下限値として医師の意見を参考にするのは妥当と判断した。上限値は[REDACTED]を基に 4.97 N/mm に設定した。本品の耐キンク性は、使用環境において最も過酷な屈曲部と想定される下大静脈 - 腸骨大腿静脈合流部の曲率半径から 19 mm 未満と設定した。

総合機構は、本品の臨床試験成績及び海外使用実績において、ラディアルフォースの過不足に起因する不具合は認められていないことを踏まえると、この規格値に関する申請者の見解は妥当と考える。耐キンク性についても申請者の説明は妥当と考える。その他、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、化学的特性について、耐食性、屈曲疲労負荷後の耐食性、圧縮疲労負荷後の耐食性に関する試験が実施され、いずれも設定された判定基準に適合する試験成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特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。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要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 号通知）及び ISO10993-1 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。

本品のデリバリーシステムについては、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、発熱性、血液適合性（溶血）、血液適合性（血液凝固）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。

なお、本品のステントについては、その原材料が「Silver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」（承認番号 22400BZX00013000）において使用前例があるため、生物学的安全性試験に関する資料は省略された。

<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。

(4) 機械的安全性

<提出された資料の概略>

本品の機械的安全性について、ラディアルフォース、耐圧縮性、展開に要する力、ステントの完全性及び展開均一性、耐キンク性（単一ステント及び重複ステント）、ステントのショートニング（非拘束時及び拘束時）、引張強さ／接合部強度、MR 適合性に関する資料が提出された。ラディアルフォース並びにステントの完全性及び展開均一性に関しては、ローディング方法変更前の検体を用いて実施した試験成績が参考資料として提出された。また、MR 適合性に関しては、ローディング工程を経ていない検体を用いて実施された。

いずれも設定された判定基準に適合しており、ローディング方法の変更が試験結果に大きく影響しないことも確認されたことから、本品の機械的安全性は確保されていると説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械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）に基づき試験の添付が省略され、必要な安定性の評価を行った上で 3 年の有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

本品の耐久性について、有限要素解析（FEA）屈曲疲労（単一ステント及び重複ステント）、FEA 圧縮疲労（May-Thurner 症候群模擬）（単一ステント及び重複ステント）、屈曲疲労、圧縮疲労に関する資料が提出された。なお、FEA にはローディング方法変更前の検体が用いられた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、腸骨大腿静脈に留置したステントにかかる疲労負荷として屈曲疲労及び圧縮疲労を選択した理由とそれ以外の疲労負荷に対する評価を省略する妥当性、並びに屈曲疲労及び圧縮疲労における試験条件の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本品の疲労挙動については、臨床文献、医師からのインプット及び献体を用いた試験により、生理学的に関連のある疲労負荷として、拡張性静脈半径方向負荷（動脈ステントにて評価される拍動疲労負荷と同様）、軸方向負荷、屈曲負荷及び May-Thurner 症候群を模した圧縮負荷が選択され、FEA により評価された。その結果、疲労解析において屈曲疲労と May-Thurner 症候群を模した圧縮負荷の負荷モード、かつ [REDACTED] が最も低い疲労安全係数であったことに基づき、負荷モード及び試験検体を選択した。

屈曲疲労における曲げ半径は、献体静脈を用いた歩行中の軸方向及び屈曲運動の研究結果から、[REDACTED] に基づき設定された。May-Thurner 症候群を模した

圧縮負荷は、Jeon らの文献⁵において、右腸骨動脈が左腸骨静脈にオーバーラップしている地点においてステントが狭窄していることが示されている情報に基づき、腸骨静脈に直交する腸骨動脈（XXXXXXXXXX）によりステントを留置した静脈を局所的に圧迫し、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX ことで生理学的に妥当な負荷を発生させた。加えて、腸骨動脈の拍動（XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX）もステントに適用した。

総合機構は、申請者の説明は妥当と考え、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>

本品の性能について、ローディング方法変更前の検体を用いた動物試験（送達性能及び展開性能）、動物試験（1 か月留置）及び動物試験（3 か月留置）に関する資料が提出された。

動物試験（送達性能及び展開性能）において、ヒツジ 4 頭の左腸骨大腿静脈に対して、本デリバリーシステムを用いてステント（14×140 mm）が 1 本ずつ留置された。ステント留置前後に血管造影による評価、アクセスルート及びステント留置領域の血管損傷が評価された。また、本品を用いた一連の手技（デリバリーシステム挿入及びステント留置中、各デバイスの準備、挿入、プッシュビリティ、追従性、柔軟性、エックス線不透過性、展開しやすさ、補助デバイスとの相互作用、抜去、手技後の点検）についても、インターベンション医師により XXXXXXXXXX で評価された。

その結果、ステントを留置した血管はすべて広く開存し、正常な血流の維持が確認された。摘出した血管の肉眼的組織評価では、ステント留置部位に穏やかな血管損傷の徴候を示したが、血管の破裂や解離等の問題となる損傷は認められなかった。留置されたステントにも破断等の損傷はなかった。手技の評価については、すべて XXXXXXXXXX であり、許容可能とする成績であった。

動物試験（1 か月留置）において、ヒツジ 9 頭の外頸静脈にステント 14×140 mm 又は 10×140 mm が 1 本ずつ留置された。1 か月後、エックス線透視検査によるステントの損傷評価、定量的血管造影による静脈評価、ステント留置部位の病理組織学的評価が実施された。

その結果、14 mm 径のステント 8 検体（被検動物数 5）のうち、1 検体で小さな壁在血栓が認められたものの、ステントが留置された血管はすべて広く開存、正常な血流が維持され、血管及び本ステントに損傷は認められなかった。すべての検体 14/14（100%）でステントは成熟した新生内膜で覆われ、静脈壁と一体化していた。ステント留置部位周辺の病理切片評価において、6 つの断面（6/43）で石灰化又は壊死、ステントと接触していない 1 つの断面（1/43）で壁在血栓による新生内膜破壊が認められたものの、すべての断面で開存は維持されていた。

動物試験（3 か月留置）において、ヒツジ 7 頭の外頸静脈にステント 14×140 mm が 1 本ずつ留置され、1 か月留置時と同じ評価が実施された。

その結果、ステントが留置された血管はすべて開存、正常な血流が維持され、狭窄は最小限（平均 1.2±8.4%）であった。血管及び本品のステントに損傷は認められなかった。すべてのステント検体 8/8（100%）が成熟した新生内膜で覆われ、静脈壁と一体化していた。1 つの断面（1/24）に石灰化又は壊死を認めたが、すべての断面で開存が認められた。

1 か月留置時及び 3 か月留置時に認められた石灰化又は壊死は最小限であり臨床的に重要な所

見ではないと判断された。また、1 か月留置時に認められた壁在血栓による新生内膜破壊は、ステント留置後しばらく経過後に発生したものであり、ステントと接触していない箇所での所見であったことから、本品との因果関係のない事象であると判断された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の留置による血管への影響を適切に評価するために、動物試験においてステントを留置した血管径及び留置したステント径の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本品の各試験における動物の血管径とステント径はいずれもおおよそ1~4 mm のオーバーサイジング条件であり、本品は推定血管径より1~4 mm 大きいステントを選択する使用方法であることを踏まえると、いずれの試験においても臨床使用条件と同等又はより過酷なオーバーサイズとなるような条件による評価が行われたと考える。

総合機構は、以下のように考える。

本品の動物試験における血管径とステント径の試験条件については、臨床使用上のオーバーサイジング率を考慮して選定されていることから受入れ可能と判断した。各動物試験で認められた所見については、申請者の考察は受入れ可能であり、本品の臨床試験において、本品留置後に穿孔、破裂及び解離が認められたケースでも追加治療なく消失していることも踏まえ、臨床的に許容可能と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、性能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。

(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、模擬血管に対して、ステント展開に要する力が最大となる10×140 mm 及び最小となる16×60 mm のステントを用いた使用模擬試験が実施された。デリバリーシステムの柔軟性及び耐キンク性、ステント留置の正確性、ステント留置後のデリバリーシステムの完全性、エックス線不透過性を評価した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、使用方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

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。

後述するへ項及びト項の＜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、適正使用指針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、へ項及びト項の＜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有効性及び安全性に係る臨床成績はないことから、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価する必要があると判断し、使用成績調査の実施を指示した。

- 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、上述のロ項 (6) の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の性能について確認した。また、後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験において本品の成績は良好であり、適切な患者選択を行うことで、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＞で述べたように、「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 (3) の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の生物学的安全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、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。

- 7) 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重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、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。よって、対象患者、使用者、実施施設及びトレーニング等に関する条件を設定した適正使用指針を遵守して本品を使用する旨、注意事項等情報上で注意喚起するよう申請者に指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971: 2019「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、上述の八項「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（滅菌バリデーションの実施状況、エチレンオキシドガス滅菌の残留物、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＞

本品の有効性及び安全性を検証することを目的に実施された、「VIVO 試験」（以下「本臨床試験」という。）の試験成績に関する資料が提出された。

VIVO 試験（実施期間：2013年12月13日から2019年11月20日まで）

1) 試験方法

本臨床試験は、表4に示すように、症候性腸骨大腿静脈流出障害における本品留置による有効性及び安全性を検証することを目的に、米国29施設及び台湾1施設で行われた前向き多施設共同単群臨床試験である。

表 4 本臨床試験の概要

項目	概略
試験の種類	前向き多施設共同単群臨床試験
対象患者	片側の腸骨大腿静脈部に症候性腸骨大腿静脈流出障害を有する患者 (CEAP C 分類が C3 以上又は VCSS pain score が 2 以上)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 患者 1 名につき、片側の腸骨大腿静脈部分 (すなわち 1 肢) に以下に該当する症候性腸骨大腿静脈流出障害を有すること。 <ul style="list-style-type: none"> CEAP C 分類が C3 以上又は VCSS pain score が 2 以上 対象病変に被験機器以外のステントを留置する予定がないこと。
主な除外基準	<p>一般的な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 出血性素因の既往歴、コントロール不能な凝固障害 (薬剤により適切に管理することができない凝固障害) 又は輸血の拒否 抗血小板療法及び/又は抗凝固療法、ナイチノール、又は造影剤に対する過敏症を有する又は禁忌で、薬剤の前投与によっても適切に対処できない ステント留置前 30 日以内に治療対象肢の外科治療又はインターベンション (本治療に備えて血栓溶解療法又は血栓除去術を受けた場合もしくは肺塞栓症のリスクの高い患者に対するステント留置前の下大静脈フィルタ留置を除く) を受けた、又はステント留置後に治療対象肢の外科治療又はインターベンションが予定されている ステント留置前 30 日以内に (治療対象肢とは関連のない) 他の疾患のために外科治療又はインターベンションを受けた、又はステント留置後 30 日以内に外科治療又はインターベンションが予定されている ステント留置前 30 日以内に下肢の動脈又は静脈アクセス部位に合併症がある 下大静脈又は小転子より下の位置に及ぶ病変 流入血管又は流出血管 (同側脛骨、膝窩又は大腿静脈もしくは下大静脈) の重度の血流障害 (>20%) 又は閉塞。対象病変へのステント留置前に血栓溶解療法又は血栓除去術が実施された場合、残存する狭窄/障害が 20%未満である。 悪性疾患による閉塞病変 ステント留置前 30 日以内の症候性肺塞栓症 対象血管のステント留置歴 バイパスグラフト内又はバイパスグラフトを超える病変 完全閉塞により静脈が十分拡張できず、デリバリーシステム又はガイドワイヤを通過させることができない <p>静脈造影結果に基づく除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 被験機器のサイズでは適切に治療することができない腸骨大腿静脈部分
登録症例数	243 例
観察期間	手技直後、手技後 30 日、6 か月、12 か月、2 年及び 3 年 安全性主要評価項目は手技後 30 日で評価 有効性主要評価項目は手技後 12 か月で評価
主要評価項目	<p>有効性：手技後 12 か月の定量的一次開存率</p> <p>定量的一次開存の定義：治療した静脈部分の最小内腔径 (MLD) が、初回手技後連続して (インターベンションを受けることなく) ステント留置直後の MLD の 50%を超えていることがコアラボにより評価された静脈造影により示されていること。以下の事項に 1 つでも該当する場合、定量的一次開存不成功となる。</p> <ul style="list-style-type: none"> 定量的開存の喪失 治療部位の閉塞 治療部位の外科的バイパス手術 静脈流出障害が原因と判断された四肢切断 <p>安全性：手技後 30 日の主要有害事象非発生率</p> <p>主要有害事象の定義：輸血を要する手技関連の出血、手技又は機器に関連する死亡、臨床的所見による対象病変の再インターベンション、臨床的マイグレーション (ステントの移動により外科的又は血管内治療を実施)、新たな症候性肺塞栓症、外科手術を要する手技関連の穿孔、又は対象血管の血流を制限する解離。</p>
副次評価項目	ベースラインに対する手技後 1 か月及び 12 か月の静脈疾患臨床重症度スコア (VCSS) の変化
その他評価項目	手技的成功、手技関連の有害事象 (出血、死亡、外科手術を要する穿孔等)、治療後に臨床的所見により治療静脈部分に実施された再インターベンション、ステントのマイグレーション、ベースラインに対する臨床症状の変化 (静脈疾患臨床重症度スコア (VCSS)、静脈疾患障害度スコア (VDS)、慢性静脈不全に関する QOL 評価尺度 (CIVIQ-20)、臨床・病因・解剖・病理分類 (CEAP) の臨床 (C) 分類)

本臨床試験における有効性主要評価項目として、「手技後 12 か月の定量的一次開存率」が設定された。定量的一次開存率は「治療した静脈部分の最小内腔径 (MLD) が、初回手技後連続して (インターベンションを受けることなく) ステント留置直後の MLD の 50%を超えていることがコアラボにより評価された静脈造影により示されていること。」と定義された。また、定量的開存の喪失、治療部位の閉塞、治療部位の外科的バイパス術、又は静脈流出障害が原因と判断された四肢切断のいずれか 1 つに該当する場合、定量的一次開存不成功とされた。有効性主要評価項目の性能目標値については、2000 年から 2014 年に発表された文献の網羅的検索により抽出された症候性腸骨大腿静脈流出障害に対し動脈用又は胆管用ステントを用いた治療成績の文献 39 報を基に設定された。急性期症例と慢性期症例での成績に統計学的な差はなかったことから、両期を区別せず、手技後 12 か月の定量的一次開存率は 86%と算出され、マージンを 10%として、有効性主要評価項目の性能目標値は 76%と設定された。

安全性主要評価項目は「手技後 30 日の主要有害事象 (Major Adverse Event : 以下「MAE」という。) 非発生率」とされ、有効性主要評価項目と同様に文献から性能目標値が設定された。95% (急性期症例) と 98% (慢性期症例) の加重平均として 97%が算出され、マージン 10%として、安全性主要評価項目の性能目標値は 87%と設定された。

有効性及び安全性の主要評価項目における各仮説である「手技後 12 か月の定量的一次開存率 76%」及び「手技後 30 日の MAE 非発生率 87%」を片側有意水準 2.5%、検出力 90%で検証するために必要な症例数は 218 例、10%の脱落を考慮して 243 例が登録された。治験実施計画書では、全症例 243 例の intent-to-treat (ITT) 集団について解析することと規定された (表 5)。

表 5 本臨床試験 (ITT 集団) の症例内訳

フォローアップ時期	フォローアップ対象症例数	データ入手の割合			フォローアップ対象外の原因			
		臨床 ^{*2} 評価	静脈造影	超音波 ^{*3}	死亡	追跡不能	脱落	その他
手技前 ^{*1}	243	100% (243/243)	—	—	0	0	0	0
術中	243	—	100% (243/243)	97.5% (237/243)	0	2	0	0
1か月	241	98.8% (238/241)	—	—	0	1	0	0
6か月	236	94.5% (223/236)	—	—	0	4	3	1 ^{*5}
12か月	228	92.5% (211/228)	86.0% ^{*4} (196/228)	89.5% (204/228)	1	7	9	0
2年	211	94.3% (199/211)	—	94.3% (199/211)	3	3	7	0
3年	198	94.9% (188/198)	—	94.4% (187/198)	0	4	4	2 ^{*6}

*1 351例に同意が取得され、うち108例がスクリーニング不適格となった。

*2 VCSS、VDS、CEAP C分類は手技前243例、手技後1か月233例、手技後6か月216例、手技後12か月202例、手技後2年190例、手技後3年173例で評価された。CIVIQ-20は手技前236例、手技後1か月210例、手技後6か月192例、手技後12か月170例、手技後2年157例、手技後3年134例で評価された。

*3 術中231例、手技後12か月178例、手技後2年158例、手技後3年83例は、開存を評価する上で必要なデータが含まれ、開存率を評価可能であった。

*4 7例の静脈造影データは期間外に収集され、有効性主要評価解析から除外された。

*5 マイグレーション後に外科的なステント摘出術を受けた。

*6 1例は、手技後3年の撮像に係る要件はすべて完了したが、最終の臨床評価を完了しなかった。1例は脳卒中により入院したため手技後3年フォローアップの要件は未完了であった。

文献報告に基づき急性期症例 70%及び慢性期症例 30%を組み入れる予定であったが、最新の文献レビュー結果とステント治療の対象患者は慢性期患者に多いとの医師からのインプットから、症例登録中に急性期症例約 30%、慢性期症例約 70%を登録するデザインに変更された。本臨床試験の対象症例を「急性 DVT 群」、「PTS 群」及び非血栓性の腸骨静脈病変である「Nonthrombotic Iliac Vein Lesions (NIVL) 群」に分類した追加解析が実施された。なお、本追加解析においては、ベースライン時の情報に基づき、以下のとおり定義された。

- 急性 DVT 群：「DVT 罹患中又は既往あり」かつ「急性血栓症 (30 日以内)」。
- PTS 群：「DVT 罹患中又は既往あり」かつ「慢性血栓症/血栓後症候群 (30 日超)」又は「急性血栓症+慢性血栓症/血栓後症候群」。
- NIVL 群：「DVT なし」を選択し、ベースライン時の実施医療機関による病変形態評価において血栓が認められなかった症例。

2) 患者背景

本臨床試験における患者背景 (表 6)、手技前の病変特性 (表 7)、使用されたステントサイズ (表 8) 及び手技内容 (表 9) は次のとおりであった。

表 6 患者背景

患者背景	症例の割合 (症例数/総症例数) 又は平均±標準偏差			
	ITT 集団 (N=243)	急性 DVT 群 (N=59)	PTS 群 (N=105)	NIVL 群 (N=79)
年齢 (歳)	53.0 ± 15.3	52.5 ± 15.2	52.0 ± 15.7	54.7 ± 14.9
BMI	31.3 ± 8.5	32.5 ± 9.7	31.5 ± 8.4	30.2 ± 7.8
性別				
男性	30.0% (73/243)	28.8% (17/59)	27.6% (29/105)	34.2% (27/79)
女性	70.0% (170/243)	71.2% (42/59)	72.4% (76/105)	65.8% (52/79)
人種				
白人	81.5% (198/243)	83.1% (49/59)	86.7% (91/105)	73.4% (58/79)
黒人	11.9% (29/243)	13.6% (8/59)	11.4% (12/105)	11.4% (9/79)
アジア系	3.3% (8/243)	3.4% (2/59)	1.9% (2/105)	3.8% (3/79)
ヒスパニック/ ラテン	2.9% (7/243)	0% (0/59)	0% (0/105)	10.1% (8/79)
先住民/白人	0.4% (1/243)	0% (0/59)	0% (0/105)	1.3% (1/79)
VCSS* ¹	8.0 ± 4.2	6.9 ± 2.8	8.1 ± 4.4	8.5 ± 4.8
VDS* ²				
0	5.3% (13/243)	5.1% (3/59)	4.8% (5/105)	6.3% (5/79)
1	28.0% (68/243)	32.2% (19/59)	25.7% (27/105)	27.8% (22/79)
2	41.6% (101/243)	16.9% (10/59)	49.5% (52/105)	49.4% (39/79)
3	25.1% (61/243)	45.8% (27/59)	20.0% (21/105)	16.5% (13/79)
CEAP C 分類* ³				
C0	0.4% (1/243)	0% (0/59)	1.0% (1/105)	0% (0/79)
C1	0.8% (2/243)	1.7% (1/59)	0% (0/105)	1.3% (1/79)
C2	3.3% (8/243)	0% (0/59)	1.9% (2/105)	7.6% (6/79)
C3	66.7% (162/243)	84.7% (50/59)	70.5% (74/105)	48.1% (38/79)
C4a	16.9% (41/243)	11.9% (7/59)	14.3% (15/105)	24.1% (19/79)
C4b	3.7% (9/243)	1.7% (1/59)	3.8% (4/105)	5.1% (4/79)
C5	2.9% (7/243)	0% (0/59)	3.8% (4/105)	3.8% (3/79)
C6	5.3% (13/243)	0% (0/59)	4.8% (5/105)	10.1% (8/79)

CIVIQ-20*4	44.6 ± 23.5	51.7 ± 21.3	43.0 ± 23.3	41.3 ± 24.5
------------	-------------	-------------	-------------	-------------

*1 VCSS : 「疼痛」「静脈瘤の分布域」「静脈性浮腫」「色素沈着」「炎症」「硬結」「活動性潰瘍の数」「活動性潰瘍の罹患期間」「活動性潰瘍の大きさ」「圧迫療法の使用頻度」のそれぞれについて、重症度を0(なし)、1(軽度)、2(中等度)、3(重度)に点数化して合計(満点は30点)。

*2 VDS : 0(無症状)、1(有症状だが、圧迫療法なしで日常生活を行える)、2(圧迫及び/又は下肢挙上を行えば日常生活を行える)、3(圧迫及び/又は下肢挙上を行っても日常生活を行えない)

*3 CEAP C 分類 : C0(無症候)、C1(網目状・クモの巣状静脈瘤)、C2(静脈瘤)、C3(浮腫)、C4a(湿疹)、C4b(脂肪皮膚硬化)、C5(治癒した潰瘍)、C6(活動性潰瘍)

*4 CIVIQ-20 : 20項目から成る患者の自己表記による質問票。「疼痛」「肉体的」「心理的」「社会的」の各側面に対する質問に5段階で回答する(満点は100点)。ITT 集団は236例、急性DVT群は57例、PTS群は103例、NIVL群は76例のデータに基づき集計。

表7 手技前の病変特性(コアラボ評価)

病変特性	症例の割合(症例数/総症例数)又は平均±標準偏差			
	ITT 集団 (N=243)	急性 DVT 群 (N=59)	PTS 群 (N=105)	NIVL 群 (N=79)
治療対象病変				
左	86.0% (209/243)	93.2% (55/59)	81.9% (86/105)	86.1% (68/79)
右	14.0% (34/243)	6.8% (4/59)	18.1% (19/105)	13.9% (11/79)
治療対象病変*1				
総腸骨静脈	88.1% (214/243)	91.5% (54/59)	86.7% (91/105)	87.3% (69/79)
外腸骨静脈	51.9% (126/243)	45.8% (27/59)	75.2% (79/105)	25.3% (20/79)
総大腿静脈	22.6% (55/243)	20.3% (12/59)	38.1% (40/105)	3.8% (3/79)
大腿静脈	2.1% (5/243)	3.4% (2/59)	2.9% (3/105)	0% (0/79)
下大静脈に及ぶ病変	2.9% (7/243)	3.4% (2/59)	3.8% (4/105)	1.3% (1/79)
小転子より末梢に及ぶ病変	4.6% (11/238)	6.8% (4/59)	6.7% (7/104)	0% (0/75)
病変長 (mm) *2	98.6 ± 69.8	91.7 ± 62.3	126.3 ± 75.1	64.8 ± 48.8
血栓あり(ベースライン)	40.0% (96/240)	67.8% (40/59)	51.4% (54/105)	2.6% (2/76)
完全閉塞	22.3% (52/233)	21.1% (12/57)	38.8% (40/103)	0% (0/73)

*1 病変に複数の静脈が含まれる場合があるため、総数が登録症例数を上回る。

*2 ITT 集団は232例、急性DVT群は56例、PTS群は103例、NIVL群は73例のデータに基づき集計。

表8 使用したステントサイズ

径 (mm)	長さ (mm)			
	40	60	100	140
10	0	1	0	0
12	0	1	0	0
14		28	61	63
16		32	111	68

表 9 手技の詳細

特性	症例の割合 (症例数/総症例数) 又は 平均±標準偏差 (症例数、範囲)		
前拡張			
前拡張を実施	64.6% (157/243)		
各症例の最大圧の平均値 (atm)	10.2 ± 4.8 (152, 2-24)		
後拡張			
後拡張を実施	96.7% (235/243)		
各症例の最大圧の平均値 (atm)	9.9 ± 4.5 (226, 3-30)		
追加手技	追加手技のタイミング 割合 (症例数/追加手技を実施した総症例数)		
	留置前	留置後	留置前及び留置後
血栓溶解療法	31.7% (33/104)	0% (0/15)	20.0% (1/5)
血栓除去術	12.5% (13/104)	40.0% (6/15)	0% (0/5)
血栓溶解療法及び血栓除去術の併用	32.7% (34/104)	0% (0/15)	60.0% (3/5)
IVC フィルタの留置	9.6% (10/104)	6.7% (1/15)	0% (0/5)
その他*	13.5% (14/104)	53.3% (8/15)	20.0% (1/5)

*その他の追加手技は主に血管形成術/静脈形成術であり、被験機器以外のステント留置、バルーン抜去を補助するために使用した右頸静脈アクセス及びIVC フィルタ留置も含まれる。

3) 試験結果

① 有効性主要評価項目

登録症例 243 例のうち、静脈造影による定量的一次開存率データ（手技直後及び手技後 12 か月の静脈造影データ）が得られた症例 189 例が、有効性主要評価項目「手技後 12 か月の定量的一次開存率」の解析可能集団とされた。手技後 12 か月（320～410 日）の静脈造影による一次開存率データが得られなかった症例は 54 例であった（表 10）。

表 10 静脈造影による定量的一次開存率データが得られなかった理由

静脈造影による定量的一次開存率データが得られなかった理由	N=54
手技後 12 か月フォローアップのために来院しなかった	30* ¹
手技後 12 か月の静脈造影がない	10
定量的開存が 50%を超えているが手技後 12 か月経過前に対象病変の再インターベンション実施	6
静脈造影データは入手できたが手技後 12 か月のフォローアップ期間外だった	4
ベースライン又は手技後 12 か月の MLD 測定値がない	3
技術的失敗	1* ²

*1 うち 4 例は長期フォローアップのためにその後来院した。

*2 当該症例は、ステントが側副血管に留置されたため解析から除外された。

有効性主要評価データが得られなかった症例について、事前に規定された多重代入法により代入した有効性主要評価項目「手技後 12 か月の定量的一次開存率」は、89.9%（95%信頼区間 85.1%, 93.4%）であり、95%信頼区間下限値（85.1%）が事前に設定した性能目標値 76%を上回った（ $p < 0.0001$ ）。また、解析可能集団 189 例のみでも、手技後 12 か月の定量的一次開存率は 89.9%（170/189 例、95%信頼区間 84.7%, 93.8%）となり、性能目標値 76%を上回った（ $p < 0.0001$ ）（表

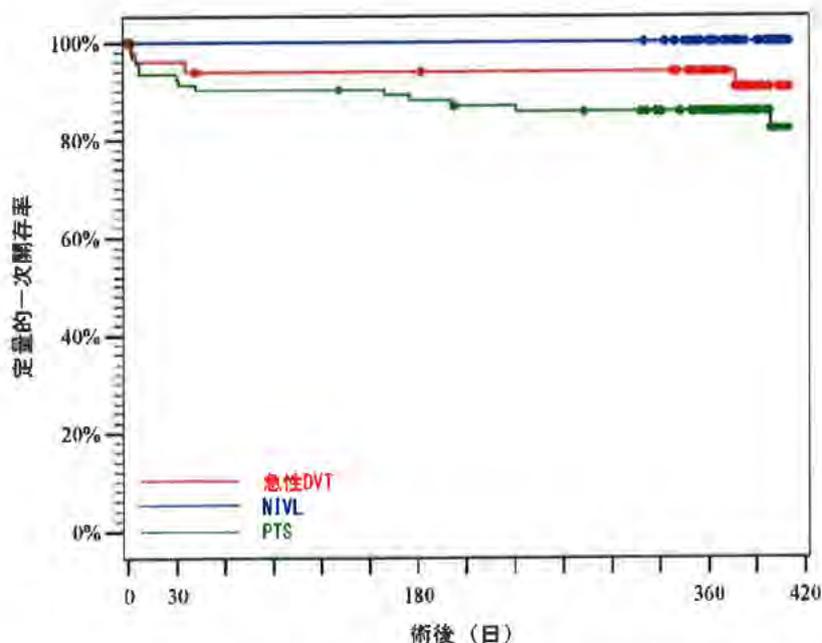
11)。また、急性 DVT 群、PTS 群及び NIVL 群における手技後 12 か月の定量的一次開存率についても、93.9%、85.8%及び 100%と性能目標値 76%を上回る傾向が示唆された (図 3)。また、解析可能集団における成績は、急性 DVT 群、PTS 群及び NIVL 群でそれぞれ 89.1% (41/46 例)、83.1% (69/83 例) 及び 100% (60/60 例) であった。有効性主要評価項目未達 19 例の原因は、すべて治療部位での閉塞又は狭窄であり、必要に応じて再インターベンション (血栓除去術、血栓溶解療法、バルーン血管形成術及び/又はステント留置) が実施された (表 12)。また、本品が留置された静脈内腔については、平均 MLD が、手技前 5.9 ± 5.1 mm (N=188)、手技直後 11.6 ± 3.3 mm (N=189)、手技後 12 か月の 10.4 ± 3.6 mm (N=183) であり、静脈内腔径が維持されていることが確認された。

表 11 手技後 12 か月の定量的一次開存率

評価項目	ITT 集団*1 (N=243)	解析可能集団*2 (N=189)
手技後 12 か月の定量的一次開存率	89.9%	89.9% (170/189)
95%信頼区間, p 値	85.1-93.4%, < 0.0001	84.7-93.8%, < 0.0001

*1 登録症例全例

*2 手技直後及び手技後 12 か月の静脈造影データが入手可能な症例



術後	急性 DVT 群			PTS 群			NIVL 群		
	成功率	リスク人数	累積イベント	成功率	リスク人数	累積イベント	成功率	リスク人数	累積イベント
0日	100%	49	0	100%	93	0	100%	60	0
365日	93.9 ± 3.4%	34	3	85.8 ± 3.6%	51	13	100%	47	0
410日	90.7 ± 5.2%	0	4	82.2 ± 6.9%	0	14	100%	0	0

図 3 各病型の手技後 12 か月の定量的一次開存率

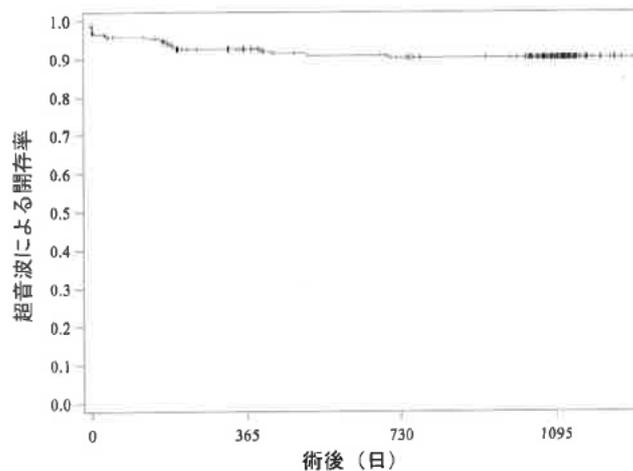
表 12 有効性主要評価項目未達の症例一覧

	未達理由	CEC による判定	治療
PTS 群			
1	閉塞	手技関連 技術関連	血栓除去術、血栓溶解療法、バルーン血管形成術及びステント留置
2	閉塞	実施されず*1	治療なし
3	閉塞	手技関連	血栓溶解療法、血栓除去術、バルーン血管形成術及びステント留置
4	狭窄	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術
5	閉塞	実施されず*2	治療なし
6	閉塞	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術、ステント留置及び血栓除去術
7	閉塞	手技関連	血栓溶解療法、血栓除去術、バルーン血管形成術及びステント留置
8	閉塞	手技関連 標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	血栓除去術及び血栓溶解療法
9	閉塞	技術関連	血管内治療（閉塞した腸骨静脈ステントにカニューレを挿入することができなかった）
10	閉塞	手技関連 標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	血栓除去術、血栓溶解療法、バルーン血管形成術及びステント留置
11	閉塞	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術及び血栓溶解療法
12	狭窄	技術関連 標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連 規定の服薬関連	バルーン血管形成術及び血栓溶解療法
13	閉塞	手技関連 標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術、血栓除去術及び血栓溶解療法
14	閉塞	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	血栓除去術、血栓溶解療法、バルーン血管形成術及びステント留置
急性 DVT 群			
15	閉塞	補助療法関連	血栓除去術及び血栓溶解療法
16	閉塞	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	血栓除去術、血栓溶解療法及びバルーン血管形成術
17	狭窄	手技関連 標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術
18	閉塞	実施されず*3	治療なし（他の併存疾患を有していた）
19	閉塞	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術、ステント留置、血栓除去術及び血栓溶解療法

*1 May-Thurner 症候群に関連するものであり、機器又は手技とは関連なしと治療担当医師により評価された。

*2 機器及び手技並びに既往の May-Thurner 症候群に関連している可能性があるとして治療担当医師により評価された。

*3 機器又は手技に関連する可能性は低く、基礎疾患に関連すると治療担当医師により評価された。



術後	ITT 集団	リスク人数	累積イベント
0 日	98.8 ± 0.7%	231	3
365 日	92.5 ± 1.8%	178	17
730 日	90.3 ± 2.2%	158	21
1095 日	90.3 ± 2.2%	83	21

図 4 手技後 3 年間の開存率（超音波）

また、手技後 3 年間の超音波による開存率ⁱ（カプラン・マイヤ推定値）は、365 日で 92.5%、1095 日で 90.3%であった（図 4）。

② 副次評価項目

副次評価項目「ベースラインに対する手技後 1 か月及び 12 か月の静脈疾患臨床重症度スコア（VCSS）の変化」についても、対応のある t 検定により手技後 1 か月及び 12 か月の副次評価仮説（帰無仮説：本品により治療した症例のベースラインに対するある特定の時点における VCSS の変化は、0 と有意差なし）が設定された。ベースラインの VCSS 平均値は 8.0 ± 4.2 であった。ベースラインに対する VCSS の平均変化量（マイナスの値は改善を示す。）は、手技後 1 か月で -3.0（95%信頼区間 -3.5, -2.6）、手技後 12 か月で -4.2（95%信頼区間 -4.7, -3.7）であった（いずれも $p < 0.0001$ ）（表 13）。したがって、手技後 1 か月及び 12 か月ともに帰無仮説は棄却された。また、臨床症状の改善は手技後 3 年まで維持されていた。

表 13 ベースラインに対する VCSS の変化

評価時期	N	変化平均値（95%信頼区間）	p 値*
ベースライン	243	該当なし	
1 か月	233	-3.0 (-3.5, -2.6)	< 0.0001
6 か月	216	-3.8 (-4.3, -3.3)	< 0.0001
12 か月	202	-4.2 (-4.7, -3.7)	< 0.0001
2 年	190	-4.2 (-4.8, -3.7)	< 0.0001
3 年	173	-4.1 (-4.6, -3.5)	< 0.0001

*治験実施計画書にしたがい、Holm 法を用いて手技後 1 か月及び 12 か月の p 値を多重性に於いて調整した。手技後 6 か月、2 年及び 3 年の p 値は、多重性の調整を実施していない。

ⁱ 超音波により治療対象病変、治療対象病変の頭側、治療対象病変の尾側のいずれかでフローが認められない場合に、超音波による開存未達と判断された。

③ その他の評価項目

VDS、CEAPC 分類、CIVIQ-20 の結果と推移は図 5～7 のとおりであり、VCSS と同様、臨床症状の改善が手技後 3 年まで維持される傾向が認められた。

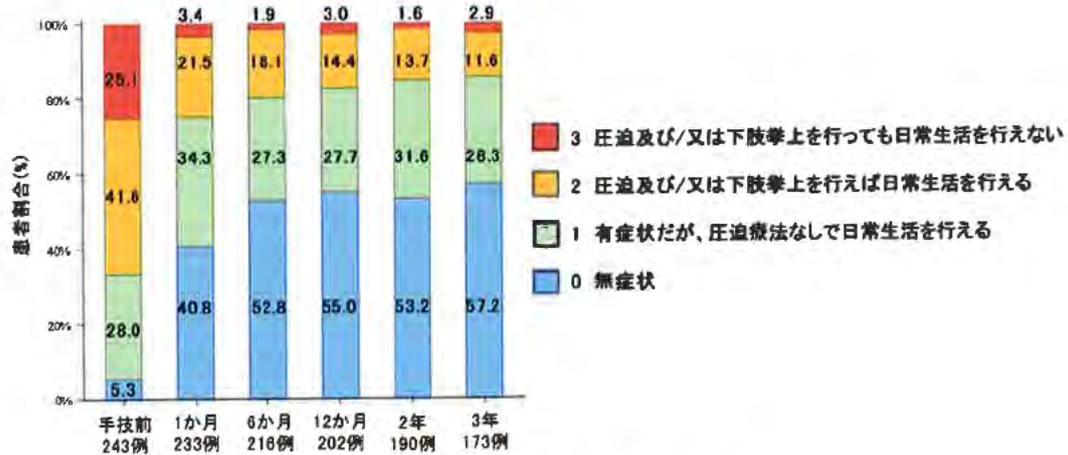


図 5 手技後 3 年間の VDS 特性

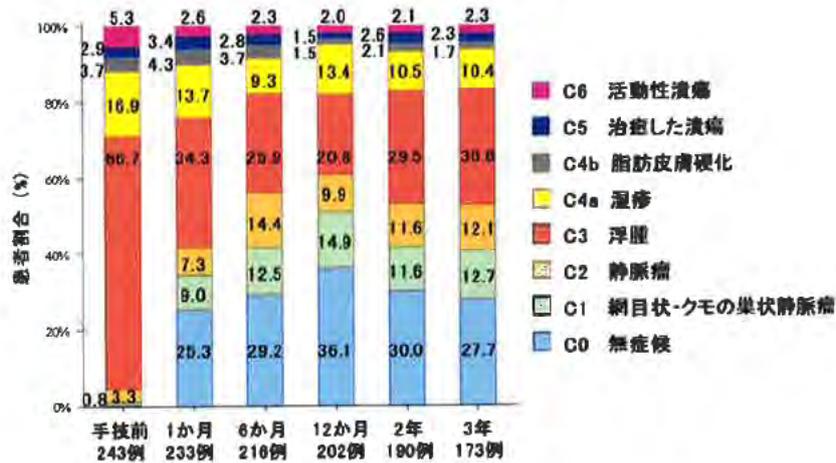


図 6 手技後 3 年間の CEAPC 分類特性

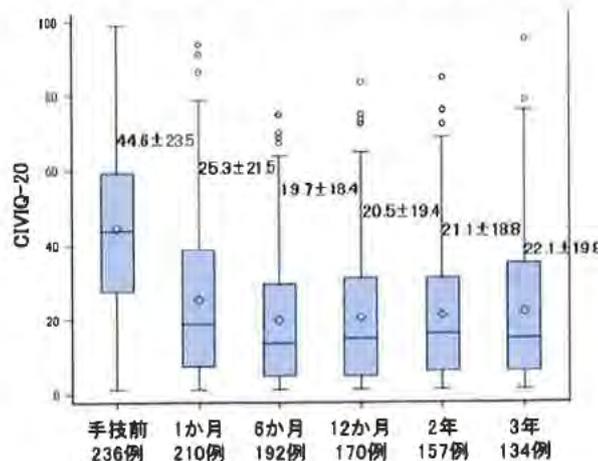


図 7 手技後 3 年間の CIVIQ-20 スコア

④ 安全性主要評価項目

安全性主要評価項目「手技後 30 日の MAE の非発生率」は 96.7% (232/240 例、95%信頼区間 93.5%, 98.6%) であり、95%信頼区間下限値 (93.5%) が事前に設定した性能目標値 87%を上回った ($p < 0.0001$) (表 14)。なお、本臨床試験の登録症例 243 例のうち、2 例は、手技後 30 日以内に MAE を発生することなく追跡不能となり (最終連絡日は手技後 13 日及び 21 日)、1 例は側副血管にステントを留置されたため解析から除外された。手技後 30 日に生じた MAE の内訳は「臨床的所見による対象病変の再インターベンション」7 例 7 件、「新たな症候性肺塞栓症」1 例 1 件であった。また、急性 DVT 群、PTS 群及び NIVL 群における手技後 30 日の MAE 非発生率はそれぞれ 94.9% (56/59 例)、95.1% (98/103 例)、100% (78/78 例) であった。なお、安全性主要評価未達となった 8 例を含む、手技後 3 年までに報告された MAE の一覧は表 15 のとおりであった。手技後 3 年までに認められた新たな症候性肺塞栓症 (7 例 8 件) は、血栓溶解療法を実施した 1 例を除き内科的治療で退院した。

表 14 手技後 30 日の MAE 非発生率

評価項目	N=240
手技後 30 日の MAE 非発生率	96.7% (232/240)
95%正確信頼区間, p 値	93.5%-98.6%, < 0.0001
- 臨床的所見による対象病変の再インターベンション	2.9% (7/240)
- 新たな症候性肺塞栓症	0.4% (1/240)
- 臨床的マイグレーション	0.0% (0/240)
- 輸血を要する手技関連の出血	0.0% (0/240)
- 手技又は機器に関連する死亡	0.0% (0/240)
- 外科手術を要する手技関連の穿孔	0.0% (0/240)
- 対象血管の血流を制限する解離	0.0% (0/240)

表 15 手技後 3 年までに報告された MAE の原因及び転帰

	発生日	主要有害事象	CEC判定	治療	転帰
急性 DVT 群					
1	2	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	標的血管不全及び対象病変の血行再建	血栓除去術、血栓溶解療法及びバルーン血管形成術	側副血管の血流は評価されなかった。病変部の血流は再建された。
2	5	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術、ステント留置、血栓除去術及び血栓溶解療法	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
3	30	新たな症候性肺塞栓症 (低リスク肺塞栓症)	補助療法に関連 (手技前の INR 値 0) 適切な抗凝固療法が行われなかったことに関連	治療せず	主要有害事象は解消された
4	384	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連、標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
5	508	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連、標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術、血栓除去術及び血栓溶解療法	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
6	518	新たな症候性肺塞栓症 (低リスク肺塞栓症)	機器又は手技との関連なし。登録時の DVT の既往歴に関連あり。	内科的治療 薬剤変更	退院

	1,051	新たな症候性肺塞栓症（低リスク肺塞栓症）	外傷及び抗凝固療法の中止に関連	内科的治療 薬剤変更	退院
PTS 群					
7	2	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連	血栓溶解療法、血栓除去術及びバルーン血管形成術	側副血管の血流は評価されなかった。病変部の血流は再建された。
	830	新たな症候性肺塞栓症（低リスク肺塞栓症）	機器又は手技との関連なし。 基礎疾患と関連	内科的治療 ヘパリン点滴後アピキサバンへ切替	退院
8	3	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連及び技術関連（初回治療時に総大腿静脈の著しい狭窄が治療されなかった。）	血栓除去術、血栓溶解療法、バルーン血管形成術及びステント留置	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
9	7	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	技術関連 標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連 治験実施計画書で要求された服薬に関連	バルーン血管形成術及び血栓溶解療法	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
10	7	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連並びに標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術、血栓除去術及び血栓溶解療法	側副血管の血流は減少しなかったが、病変部の血流は再建された。
11	30	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	血栓除去術、血栓溶解療法、バルーン血管形成術及びステント留置	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
12	31	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連 （手技後1日目に既に閉塞が疑われた）	バルーン血管形成術、ステント留置血栓除去術及び血栓溶解療法	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
13	157	新たな症候性肺塞栓症（低リスク肺塞栓症）	手技関連 （ステント血栓に関連。リスク因子である第V因子ライゼン欠乏症の既往あり）	内科的治療 全身的抗凝固療法	退院
	159	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連、標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	血栓除去術及び血栓溶解療法 治療は成功せず、245日目に静脈内膜切除と左CFVのパッチ形成術、バルーン血管形成術、ステント留置及び血栓除去術を実施。	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
14	175	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	技術関連	閉塞したステントへのカニューレ挿入不成功	不成功
15	420	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術、血栓除去術及び血栓溶解療法	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
16	441	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連、標的血管不全及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術	側副血管の血流は減少し、病変部の血流は再建された。
17	473	臨床的所見による対象病変の再インターベンション	手技関連、標的血管不全（治療対象病変近位側及び遠位側の責任病変）及び対象病変の血行再建に関連	バルーン血管形成術、ステント留置及び血栓溶解療法	側副血管の血流は減少しなかったが、病変部の血流は再建された。
18	887	新たな症候性肺塞栓症（低リスク肺塞栓症）	機器又は手技との関連なし。 基礎疾患に関連あり	内科的治療 薬剤変更	退院
19	890	新たな症候性肺塞栓症（低リスク肺塞栓症）	機器又は手技との関連なし。 基礎疾患に関連	内科的治療 Lovenox及びイグザレルトへ薬剤変更	退院
20	971	臨床的所見による	標的血管不全	治療対象病変の再疎通	不成功

		対象病変の再インターベンション		を試みたが、閉塞部を通過せず不成功であった。	
21	980	新たな症候性肺塞栓症（亜広汎型肺塞栓症）	機器又は手技との関連なし。 基礎疾患と関連あり	血栓溶解療法	退院
22	1,090	新たな症候性肺塞栓症（低リスク肺塞栓症）	機器又は手技との関連なし。本臨床試験登録時のDVTの既往歴に関連あり。	内科的治療 薬剤変更	退院
NIVL 群					
23	218	臨床的マイグレーション	技術関連	胸骨切開及び体外循環下での肺動脈からのステント摘出術の予定手術のために入院したが、失敗した。その後再入院し、肺動脈から移動したステントを摘出するための開胸手術を受けた。	ステント摘出成功

手技後3年までのフォローアップにおいて、ITT 集団で 204 例 796 件の有害事象が発生し、重篤な有害事象は 109 例 279 件発生した。また、ITT 集団における手技関連又は機器関連の重篤な有害事象は 22 例 29 件に認められた（表 16）。

表 16 手技後3年までの機器及び／又は手技関連*の重篤な有害事象

事象名	発現例数				件数	発現率 (N=243)
	0~30 日 (N=243)	31~365 日 (N=241)	366~730 日 (N=220)	>730 日 (N=207)		
肺塞栓症	0% (0/243)	0.4% (1/241)	0% (0/220)	0.5% (1/207)	2	0.8% (2/243)
閉塞	2.5% (6/243)	1.2% (3/241)	0.5% (1/220)	0% (0/207)	11	4.1% (10/243)
再狭窄	0% (0/243)	1.2% (3/241)	0.5% (1/220)	0.5% (1/207)	6	1.6% (4/243)
抗凝固療法／抗血小板療法に伴う出血	0.4% (1/243)	0% (0/241)	0% (0/220)	0% (0/207)	1	0.4% (1/243)
試験対象肢の疼痛の悪化	0% (0/243)	0% (0/241)	0.5% (1/220)	0% (0/207)	1	0.4% (1/243)
多段階の退行性変化	0% (0/243)	0.4% (1/241)	0% (0/220)	0% (0/207)	1	0.4% (1/243)
胸水	0% (0/243)	0.4% (1/241)	0% (0/220)	0% (0/207)	1	0.4% (1/243)
ステント内血栓	0% (0/243)	0.8% (2/241)	0.9% (2/220)	0% (0/207)	4	1.6% (4/243)
ステントマイグレーション	0% (0/243)	0.4% (1/241)	0% (0/220)	0% (0/207)	1	0.4% (1/243)
血栓	0% (0/243)	0% (0/241)	0% (0/220)	0.5% (1/207)	1	0.4% (1/243)

*実施医療機関による因果関係評価

手技後3年までの全死亡症例は表 17 に示すとおりであり、機器又は手技に関連のある死亡症例は認められなかった。

表 17 手技後 3 年までの死亡症例一覧

	発生日	死亡原因	関連性*
1	131	敗血症	関連なし
2	387	急性リンパ芽球性白血病	関連なし
3	720	肝臓及び肝内胆管の続発性悪性新生物	関連なし
4	772	自殺	関連なし
5	943	急性骨髄性白血病に続発する心肺停止	関連なし

*CEC による因果関係評価

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品の臨床的位置づけについて

本品の臨床的位置づけに関する申請者の説明は次のとおりであった。

米国及び本邦において、症候性腸骨大腿静脈流出障害の患者は、まず保存療法（生活様式の変更、抗凝固療法、圧迫療法等）を受ける。症状が継続する又は／及びより重症である患者に対してステント治療が検討される。そのため、米国及び本邦におけるステント治療の臨床的位置づけに大きな差分はないと考えられる。

2020 年に American Venous Forum により作成された “Appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease（慢性下肢静脈疾患の適応適切性基準）” では、腸骨静脈へのステント治療に対してより明確な治療適応基準が示され、表在静脈の逆流のない CEAP C4～C6 に分類される症候性腸骨大腿静脈流出障害は腸骨大腿静脈用ステントによる治療が “Appropriate”、静脈疾患に起因する CEAP C3 及び表在静脈の逆流が未治療の CEAP C4～C6 に分類される症候性腸骨大腿静脈流出障害は “May be appropriate” とされている⁶。一方、本邦においては、現在、関連学会により腸骨大腿静脈用ステントの適正使用指針（案）が作成されており、表在静脈に適切な治療が行われた PTS は CEAP C5 及び C6 をすべて含むが、CEAP C3 及び C4 は常時疼痛があり日常生活を著しく妨げる症例（VCSS pain score 3）に限られ、急性 DVT は動脈虚血を伴う重症 DVT 又は標準療法実施後も常時疼痛があり日常生活を著しく妨げる症例（VCSS pain score 3）に限られており、より慎重な適応条件となっている。本邦、米国ともに、重症症例に適応されるという臨床的位置づけは同等である。本邦においては、本品の対象患者は当該適正使用指針（案）の患者条件（表 18）を遵守することとなっている。

表 18 適正使用指針（案）における患者条件

PTS	<ul style="list-style-type: none"> • CEAP 分類 C6、潰瘍再発を伴う C5 であることあるいは CEAP 分類 C4、C3 でかつ常時疼痛があり日常生活を著しく妨げる症例（VCSS pain score 3）である PTS（急性 DVT 発症後 3 か月を超えている）。 • 「慢性静脈不全症に対する静脈圧処置」認定施設での適切な検査、診断、圧迫療法が施行されており、圧迫療法にて改善が得られる静脈高血圧が病因であると考えられる症例であること。 • C3 症例では純粋なリンパ浮腫が否定されていること。 • 大腿静脈以下に適切な流入血管が存在すること。 • 画像診断で腸骨静脈閉塞あるいは側副血行の形成など明らかに血行動態に影響していると判断される狭窄病変があること。 • 表在静脈の形態および弁不全の評価がされており、表在静脈に適切な治療が行われていること。
急性 DVT	<ul style="list-style-type: none"> • 腸骨静脈閉塞を含む急性 DVT 及び重急性 DVT（発症後 3 か月以内）。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ①動脈虚血を伴う重症の DVT（有痛性青股腫、有痛性白股腫、静脈性壊疽）あるいは、②抗凝固療法と下肢挙上あるいは圧迫療法などの適切な保存療法にても常時疼痛があり日常生活を著しく妨げる DVT（VCSS pain score 3）。 血栓溶解療法、吸引・破碎・摘除術後で腸骨静脈に血管内超音波検査などで確認された血流を阻害する静脈壁外の圧迫性病変があること。 |
|---|

総合機構は以下のように考える。

本品が対象とする症候性腸骨大腿静脈流出障害の原因として、急性 DVT、PTS（慢性 DVT を含む）及び NIVL が想定される。

急性 DVT を原因とする症候性腸骨大腿静脈流出障害の患者に対しては、基本的に抗凝固療法及び下肢挙上又は圧迫療法が標準療法として実施され、症状が継続する又は重症の場合には CDT 等のカテーテル治療や血栓摘除（経カテーテル的、外科的）が選択される。これら既存療法でも回復せず、疼痛等の重症な臨床症状の要因となり得る圧迫性病変があり、これを拡張する臨床上の必要性が高いと判断される場合には、本品のようなステントの必要性が生じると考える。一方、PTS に対しては、表在静脈不全や穿通枝不全が適正に治療され、圧迫療法等の保存療法を実施しても、潰瘍や疼痛等の重症な臨床症状が改善しない患者に対し、静脈内腔を確保するために、現在、動脈用ステントが限られた施設で使用されており、本品もこれと同じ目的で使用されると考える。NIVL については、本邦において、血栓性事象を併発せず、解剖学的圧排のみで症候性腸骨大腿静脈流出障害になる患者は非常に稀であり、急性 DVT 症例の圧迫性病変として認識されているとの専門協議における議論を踏まえ、急性 DVT と合わせて取り扱うこととした。

いずれの病型においても、本品の対象となるのは、既存療法では治療することが困難な患者であり、肺塞栓や静脈性壊死など重篤な病態に至る可能性がある。一方、当該疾患に対するステント留置術による臨床症状の改善や血栓再発予防、及び静脈に金属ステントを長期埋植するリスクについてのエビデンスは、現時点では限られていることを踏まえると、本臨床試験の選択除外基準（CEAP C3 以上又は VCSS pain score が 2 以上）よりも重症な患者を対象とした適正使用指針（案）の方針は適切と考える。

以上より、適正使用指針（案）に示されるような、既存療法では治療することが困難な重度の症候性腸骨大腿静脈流出障害であり、かつステント留置術のリスクベネフィットバランスが保たれる患者が適切に選択されるのであれば、本品は新しい治療選択肢のひとつとして、臨床的意義があると、専門協議での議論を踏まえ、総合機構は判断した。

(2) 本臨床試験の本邦への外挿性について

本臨床試験成績の国内への外挿性に関する申請者の説明は次のとおりである。

日本人と欧米人の腸骨大腿静脈に形態学的差分はない。DVT の発症要因も同様であるが、発症率は本邦では少ないとされる。発症後の自然経過に民族差はないと考えられる。そのため、民族差による本品の安全性及び有効性の評価への影響はないと考える。

本臨床試験ではステント留置前及び留置後の追加手技として血栓溶解療法又は血栓除去術のいずれかもしくはその両方が実施された症例が含まれている（表 9）。本邦では機械的血栓除去術に使用可能な機器が未承認だが、急性 DVT に対して、血栓除去してステントを留置することに変更はなく、医療環境差による本品の安全性及び有効性への影響はないと考える。

抗凝固療法の使用は本邦のガイドライン¹では、「急性期から3～6か月以降は延長治療期として患者リスク病状で抗凝固薬を継続あるいは中止」となっており、本臨床試験における抗凝固療法に合致しており外挿可能と考える。また、抗血小板薬のアスピリン及びクロピドグレルの使用も本邦の冠動脈、末梢動脈の血管内治療後に即した治療法となり外挿可能と考える⁷。

総合機構は、国内における本品の対象患者は少数であり、医療ニーズが高い背景を踏まえると、申請者の説明及び以下の理由から、米国等で実施された本臨床試験成績をもって国内における本品の有効性及び安全性を評価することは受入れ可能と判断した。

- ・ 民族差について、遺伝的要因や生活習慣の違い等により症候性腸骨大腿静脈流出障害の原因となるDVTの発生率の違いに加えて、病型（急性DVT、PTS及びNIVL）の割合に差があるが、追加解析として実施された病型ごとの成績により、本邦の対象患者に該当する症例の成績を評価可能であること。
- ・ 本臨床試験ではベースライン時に保存療法（抗凝固療法及び圧迫療法）を行っていた症例が登録症例の約半数程度であった。保存療法は、各患者の背景や病態等に応じて最善と思われる方法が選択されること、加えて、専門協議での議論も踏まえ、これら保存療法の実施の有無が本臨床試験における血管開存性に影響する可能性は低いと考えられたこと。

なお、急性DVTに対する本臨床試験における成績は機械的血栓除去術を実施した上での成績を含む点をトレーニング等で使用者に周知徹底すること、並びに抗凝固薬及び抗血小板薬については、後述する「(4) 本品の有効性及び安全性について」で述べるように、製造販売後安全対策として、使用成績調査等で継続的に本邦における使用状況を評価し、適正使用につなげていくことが重要と考える。

(3) 本臨床試験のデザインについて

1) 異なる病型を一つの臨床試験で評価する妥当性

介入治療が必要な急性DVT、PTS及びNIVLに対しては、狭窄・閉塞病変に対して静脈内腔を確保する目的でステントを留置することは同じであるが、目的とする臨床アウトカムは若干異なり、本来であれば、本品の臨床的な有効性及び安全性を個別に評価することが適切と考える。しかしながら、治験実施可能性及び本品の医療ニーズを踏まえ、以下の理由から、本品による血管開存率を共通の性能目標と設定し、3つの病型を一つの母集団として、本品の評価を行うことは受入れ可能と総合機構は判断した。

- ・ いずれの病型も症候性腸骨大腿静脈流出障害を有しており、病変部の血管開存性を評価することで本品の臨床的性能の評価が可能であること。
- ・ 文献報告等^{8, 9, 10}から、いずれの病型においても、病変部の血管を開存させることで臨床症状の改善につながる可能性が示唆されていること。
- ・ 後述する「(4) 本品の有効性及び安全性について」で示すとおり、本臨床試験の3つの病型における定量的一次開存率の点推定値は、いずれも許容可能な成績であったこと。

2) 性能目標値の妥当性

＜提出された資料の概略＞「1) 試験方法」における記載のとおり、有効性主要評価項目の性能目標値は、動脈用又は胆管用ステントを用いた症候性腸骨大腿静脈流出障害の治療成績に関する文献 39 報から、手技後 12 か月の定量的一次開存率は 86%と算出し、マージンを 10%として 76%と設定された。安全性主要評価項目の性能目標値も、同様の文献から、急性期症例 95%と慢性期症例 98%の加重平均として 97%が算出され、マージン 10%として 87%と設定された。

これまで本品の対象となる重症の症候性腸骨大腿静脈流出障害に対しては、薬剤治療、カテーテル治療及び外科的血栓摘除術が行われており、それでも奏効しない患者については、止む無く動脈ステントが使用されてきた。国内外のガイドラインにおいても、これらの動脈ステントを用いた治療成績を基に静脈のステント治療が推奨され、当該治療以外では奏効することが難しい患者における治療成績として許容されてきた^{1, 11, 12}ことを踏まえると、本品が同等性を示す性能目標として動脈ステントを用いた既存の文献を基に設定する方針は妥当と考える。

有効性の性能目標値 76%については、症候性腸骨大腿静脈流出障害に対するステント留置成績に関する本邦の文献 4 報^{13, 9, 14, 15}、メタアナリシス¹⁰及び類似医療機器の成績^{16, 17, 18} (表 19)と比べても大きく乖離する値ではなく、臨床的に受入れ可能と、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。安全性の性能目標値 87%についても、有効性の性能目標値と同様の文献から設定されており、上述のメタアナリシスで大出血、肺塞栓症、手技前後の死亡及び早期血栓症の非発生率は急性 DVT、PTS、及び NIVL でそれぞれ 90.8%、91.4%、及び 98.4%と報告されている¹⁰ことを踏まえると、本臨床試験の性能目標値として受入れ可能と判断した。

表 19 国内外における文献報告等の一次開存率に関する成績

	全体	急性 DVT	PTS	NIVL
Funatsu et al.(国内報告) ¹³	—	84%	—	—
Matsuda et al. (国内報告) ⁹	—	80%	—	—
Igari et al. (国内報告) ¹⁴	—	75%	—	—
Hoshino et al. (国内報告) ¹⁵	—	—	93%	—
Razavi et al. ¹⁰	—	87%	79%	96%
Dake et al.(Venovo) ¹⁶	88.6%	—	81.7%	97.1%
Murphy et al.(Abre) ¹⁷	88%	87.1%	79.8%	98.6%
Razavi et al.(VICI) ¹⁸	84%	—	79.8%	96.2%

3) 有効性主要評価方法の妥当性について

本臨床試験において、有効性主要評価に必要な手技直後及び手技後 12 か月の静脈造影による定量的一次開存率データが取得できなかった例数に対して、事前の規定どおり、多重代入法により補完し、ITT 集団としての解析が行われた。この有効性主要評価方法の妥当性に関する申請者の説明は次のとおりであった。

治験実施計画書では、有効性主要評価項目である定量的一次開存率の一次解析は ITT 集団、すなわち登録症例 243 例全員に基づくことが規定されていた。登録症例 243 例のうち、手技直後及び手技後 12 か月の静脈造影データが入手可能だった定量的一次開存率解析可能集団は 189 例、そのうち定量的一次開存未達症例が 19 例 (19/189) であった (表 11)。ITT 解析を実施するため、有

効性主要評価結果が得られなかった症例については、治験実施計画書にしたがい、解析可能症例 189 例の結果に基づくベルヌーイ分布からの無作為抽出により、共変量を考慮することなく代入値に置き換えて結果を算出し、このプロセスを 20 回繰り返して結果を統合した。併せて、有効性主要評価項目の欠測データの影響を評価するため、解析可能集団についても解析を実施し、さらに治験実施計画書にしたがい、tipping point 解析を実施した。その結果、欠測データのあった 54 例に関しては、以下のその他の画像データ（超音波データ又は実施医療機関の静脈造影データ）を踏まえて、保守的に見ても 54 例中 38 例は手技後 12 か月時点で開存していた可能性が高く、未達症例は tipping point 解析の閾値である 27 例を大きく下回ると考えられるため、有効性主要評価項目不成功となる可能性は極めて低い。

- 超音波により手技後 12 か月以降フローが確認された症例は 17 例であった。
- 超音波でフローなしと判定されたが、手技後 12 か月以内の静脈造影により定量的開存が確認された症例は 3 例であった。
- 手技後 12 か月以内の静脈造影又は超音波データを有する 28 例のうち、18 例は手技後 12 か月以内の画像データ及び臨床評価スコアの改善により開存が示唆された。

ITT 解析における欠測データの補完方法については、治験実施計画書に規定されており、妥当であると判断している。

総合機構は、欠測値の補完が治験実施計画書に予め規定されていた方法であることは理解するものの、本来であれば欠測を防止する工夫や症例数の設定を十分に考慮した上で試験を計画すべきであったと考える。有効性主要評価に関する欠測値を補完した結果の取扱いには留意する必要があるが、解析可能集団での成績は良好であること、恣意的な症例の除外である可能性は低いこと、及び tipping point 解析に基づく結果から、本品の有効性が否定される可能性は低いことを踏まえ、本試験成績から本品の有効性を評価することは可能と判断した。

(4) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性について

① 本臨床試験において示された本品の有効性について

前述「3) 有効性主要評価方法の妥当性について」のとおり、本臨床試験の有効性主要評価項目（ITT 集団）は達成されたと判断可能であり、解析可能集団でも良好な開存率が認められている。加えて、以下の理由から、本臨床試験成績により、腸骨大腿静脈病変部の血管内腔を確保し、維持できる有効性は示されていると判断した。

- 超音波による手技後 2 年及び 3 年の開存率は 90.3%と対象病変の開存性を長期的にも維持できることが示唆されていること（図 4）。
- 急性 DVT 群（93.9%）、PTS 群（85.8%）及び NIVL 群（100%）の定量的一次開存率（手技後 12 か月）も性能目標値 76%を点推定値で上回り、比較的治療に難渋するとされている PTS 群を含め良好な成績であること。

本品による治療の目的は、腸骨大腿静脈の病変部の血管開存性を維持することにより、臨床症状を改善することである。本臨床試験では、副次評価項目として、事前に統計学的仮説が設定された「ベースラインに対する手技後 1 か月及び 12 か月の静脈疾患臨床重症度スコア（VCSS）の

変化」が評価され、臨床症状の改善と、それが手技後3年まで維持されることが示された(表13)。その他の臨床症状の評価(VDS、CEAPC分類及びCIVIQ-20)についても、VCSSと同様、症状の改善が長期的にも維持される傾向が認められた(図5-7)ことから、本品により病変部の血管内腔を確保することで臨床的意義のある有効性が確認されたと考える。

以上より、総合機構は、本臨床試験の対象患者における本品の臨床的有効性は示されたと判断した。

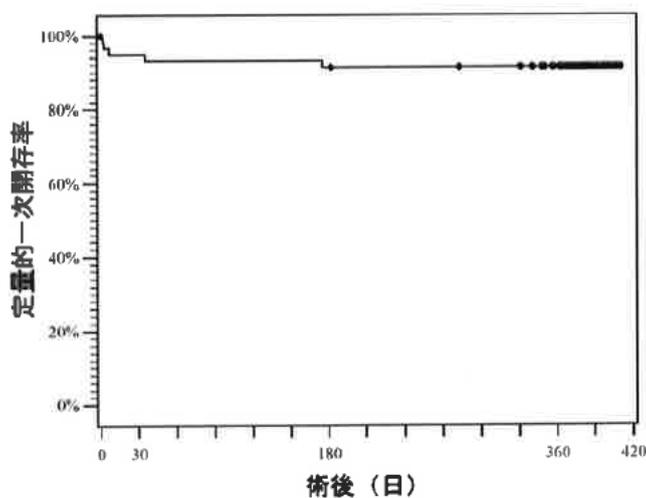
② 本邦における対象患者に対する本品の有効性について

本品を含む腸骨大腿静脈用ステント用いた治療について関連学会が作成した適正使用指針(案)では、本臨床試験の対象のうち、より重症の患者が本邦での治療対象とされていることから、当該患者における本品の有効性について検討を行った。

本臨床試験に登録された患者のうち、適正使用指針(案)に該当する症例はITT集団243例中70例であった。

- VCSS pain score 3の急性DVT群：34例
- CEAP C3かつVCSS pain score 3のPTS群：21例
- CEAP C4かつVCSS pain score 3のPTS群：6例
- CEAP C5のPTS群：4例
- CEAP C6のPTS群：5例

当該対象70例における定量的一次開存率のカプラン・マイヤ推定値は365日で91.4%であり、本臨床試験のITT集団の成績(89.9%)と同様の傾向であった(図8)。



観察期間	対象患者	リスク人数	累積イベント
0日	100%	58	0
365日	91.4 ± 3.7%	41	5
410日	91.4 ± 3.7%	0	5

図8 適正使用指針(案)に該当する症例の定量的一次開存率

臨床症状の改善については、急性 DVT 群と PTS 群の該当症例に対する治療効果を確認するために、VCSS のうち、本疾患の評価で重要となる「疼痛」、「静脈性浮腫」、「色素沈着」及び「活動性潰瘍の数」のスコア推移を検討し、両群で臨床評価スコアの改善傾向が認められた(表 20、21)。最も重篤な活動性潰瘍の患者においても、症候性腸骨大腿静脈流出障害に対するステント留置術でこれまでに報告された潰瘍治癒率(51~62%)^{8, 19, 20}と同程度の結果であった(表 22)。

表 20 適正使用指針(案)に該当する急性 DVT 群における臨床症状の変化

	平均±標準偏差 (範囲)	手技後 12 か月			平均±標準偏差 (範囲)	手技後 3 年			平均±標準偏差 (範囲)
		術前対する結果				術前対する結果			
*1, 2	登録時	改善	維持	悪化		改善	維持	悪化	
疼痛	3±0 (3-3)	79.4% (27/34)	2.9% (1/34)	0% (0/34)	0.4±0.7 (0-3)	73.5% (25/34)	2.9% (1/34)	0% (0/34)	0.5±0.8 (0-3)
浮腫	2.6±0.7 (0-3)	76.5% (26/34)	5.9% (2/34)	0% (0/34)	0.4±0.7 (0-2)	67.6% (23/34)	5.9% (2/34)	2.9% (1/34)	0.5±0.8 (0-3)
色素沈着	0.4±0.9 (0-3)	11.8% (4/34)	64.7% (22/34)	5.9% (2/34)	0.1±0.4 (0-2)	11.8% (4/34)	55.9% (19/34)	8.8% (3/34)	0.2±0.6 (0-2)
潰瘍の数	0±0 (0-0)	該当 なし	82.4% (28/34)	0% (0/34)	0±0 (0-0)	該当 なし	76.5% (26/34)	0% (0/34)	0±0 (0-0)
欠測		17.6% (6/34)				23.5% (8/34)			

*1 各項目の重症度スコア分類は以下のとおり。

「疼痛」0: なし、1: 時々(日常生活に支障がない)、2: 常時(やや日常生活の支障になるが、著しい妨げにはならない)、3: 常時(日常生活を著しく妨げる)

「静脈性浮腫」0: なし、1: 足部と足首に限局、2: 足首よりも頭側まで及ぶが膝下に限局、3: 膝あるいは膝上まで及ぶ
「色素沈着」0: なし又は巣状、1: 内果・外果の周囲に限局、2: 下腿遠位 1/3 に広がる、3: 下腿遠位 1/3 を超えて頭側まで分布

「活動性潰瘍の数」0: 0 個、1: 1 個、2: 2 個、3: 3 個以上

*2 欠測は再インターベンションを実施したために評価を実施しなかった症例。

表 21 適正使用指針（案）に該当する PTS 群における臨床症状の変化

	平均±標準 偏差 (範囲)	手技後 12 か月				手技後 3 年			
		術前からの変化				平均±標準 偏差 (範囲)	術前からの変化		
CEAP C3 かつ VCSS pain score 3 (N=21) *1, 2									
	登録時	改善	維持	悪化		改善	維持	悪化	
疼痛	3±0 (3-3)	81.0% (17/21)	0% (0/21)	0% (0/21)	0.6±0.7 (0-2)	66.7% (14/21)	4.8% (1/21)	0% (0/21)	1.2±0.9 (0-3)
浮腫	2.6±0.7 (0-3)	76.2% (16/21)	4.8% (1/21)	0% (0/21)	0.6±0.9 (0-3)	57.1% (12/21)	14.3% (3/21)	0% (0/21)	0.9±1.1 (0-3)
色素 沈着	0.3±0.9 (0-3)	4.8% (1/21)	66.7% (14/21)	9.5% (2/21)	0.1±0.3 (0-1)	4.8% (1/21)	57.1% (12/21)	9.5% (2/21)	0.1±0.4 (0-1)
潰瘍 の数	0±0 (0-0)	0% (0/21)	81.0% (17/21)	0% (0/21)	0±0 (0-0)	0% (0/21)	71.4% (15/21)	0% (0/21)	0±0 (0-0)
欠測		19.0% (4/21)				28.6% (6/21)			
CEAP C4 かつ VCSS pain score 3 (N=6) *1, 2									
	登録時	改善	維持	悪化		改善	維持	悪化	
疼痛	3±0 (3-3)	66.7% (4/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0.8±0.5 (0-1)	33.3% (2/6)	16.7% (1/6)	0% (0/6)	1.7±1.5 (0-3)
浮腫	2.7±0.5 (2-3)	66.7% (4/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	1.3±1 (0-2)	33.3% (2/6)	16.7% (1/6)	0% (0/6)	2±0 (2-2)
色素 沈着	1.2±1.2 (0-3)	33.3% (2/6)	0% (0/6)	33.3% (2/6)	1±1.4 (0-3)	16.7% (1/6)	16.7% (1/6)	16.7% (1/6)	1±1.7 (0-3)
潰瘍 の数	0±0 (0-0)	0% (0/6)	66.7% (4/6)	0% (0/6)	0±0 (0-0)	0% (0/6)	50.0% (3/6)	0% (0/6)	0±0 (0-0)
欠測		33.3% (2/6)				50.0% (3/6)			
CEAP C5 (N=4) *1, 2									
	登録時	改善	維持	悪化		改善	維持	悪化	
疼痛	2.3±0.5 (2-3)	50.0% (2/4)	25.0% (1/4)	0% (0/4)	1.3±1.2 (0-2)	50.0% (2/4)	0% (0/4)	0% (0/4)	1±0 (1-1)
浮腫	2.3±0.5 (2-3)	50.0% (2/4)	0% (0/4)	25.0% (1/4)	1.3±1.5 (0-3)	25.0% (1/4)	25.0% (1/4)	0% (0/4)	1±1.4 (0-2)
色素 沈着	2±0 (2-2)	0% (0/4)	75.0% (3/4)	0% (0/4)	2±0 (2-2)	50.0% (2/4)	0% (0/4)	0% (0/4)	1±0 (1-1)
潰瘍 の数	0±0 (0-0)	0% (0/4)	75.0% (3/4)	0% (0/4)	0±0 (0-0)	0% (0/4)	25.0% (1/4)	25.0% (1/4)	0.5±0.7 (0-1)
欠測		25.0% (1/4)				50.0% (2/4)			
CEAP C6 (N=5) *1, 2									
	登録時	改善	維持	悪化		改善	維持	悪化	
疼痛	2.4±0.9 (1-3)	80.0% (4/5)	20.0% (1/5)	0% (0/5)	1.2±1.1 (0-2)	80.0% (4/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0.8±0.5 (0-1)
浮腫	2±1.2 (0-3)	60.0% (3/5)	20.0% (1/5)	20.0% (1/5)	1.4±0.9 (0-2)	40.0% (2/5)	20.0% (1/5)	20.0% (1/5)	1.3±1 (0-2)
色素 沈着	2±1.2 (0-3)	40.0% (2/5)	40.0% (2/5)	20.0% (1/5)	2±0.7 (1-3)	20.0% (1/5)	40.0% (2/5)	20.0% (1/5)	2.5±0.6 (2-3)
潰瘍 の数	1±0 (1-1)	40.0% (2/5)	40.0% (2/5)	20.0% (1/5)	1±1.2 (0-3)	60.0% (3/5)	20.0% (1/5)	0% (0/5)	0.3±0.5 (0-1)
潰瘍 の大きさ	2±0.7 (1-3)	60.0% (3/5)	40.0% (2/5)	0% (0/5)	1.2±1.3 (0-3)	80.0% (4/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0.5±1 (0-2)
欠測		0% (0/5)				20.0% (1/5)			

*1 各項目の重症度スコア分類は以下のとおり。

「疼痛」0：なし、1：時々（日常生活に支障がない）、2：常時（やや日常生活の支障になるが、著しい妨げにはならない）、3：常時（日常生活を著しく妨げる）

「静脈性浮腫」0：なし、1：足部と足首に限局、2：足首よりも頭側まで及ぶが膝下に限局、3：膝あるいは膝上まで及ぶ

「色素沈着」0：なし又は巣状、1：内果・外果の周囲に限局、2：下腿遠位 1/3 に広がる、3：下腿遠位 1/3 を超えて頭側まで分布

「活動性潰瘍の数」0：0個、1：1個、2：2個、3：3個以上

「活動性潰瘍の大きさ」0：なし、1：直径 2 cm 未満、2：直径 2～6 cm、3：直径 6 cm 超

*2 欠測は再インターベンションを実施したために評価を実施しなかった症例。

表 22 活動性潰瘍を有する症例の潰瘍の転帰一覧

	VCSS 活動性潰瘍変数*1	評価時期						活動性潰瘍の転帰*5
		登録時	1か月	6か月	12か月	2年	3年	
1*2	数	3	3	—	—	—	—	非治癒
	大きさ	3	3	—	—	—	—	
2	数	1	1	1	1	1	0	非治癒 (3年で治癒)
	大きさ	2	2	2	2	2	0	
3	数	1	1	1	1	1	1	非治癒
	大きさ	3	3	2	3	3	2	
4	数	1	3	2	3	0	0	非治癒 (3年で治癒)
	大きさ	2	2	1	2	0	0	
5	数	1	1	1	1	死亡	死亡	非治癒
	大きさ	2	1	1	1	死亡	死亡	
6	数	1	0	0	0	0	0	治癒
	大きさ	2	0	0	0	0	0	
7	数	1	1	1	—*3	0	2	非治癒
	大きさ	2	2	2	—*3	0	1	
8*4	数	0	0	0	0	0	—	—
	大きさ	0	0	0	0	0	—	
9	数	1	0	0	0	0	0	治癒
	大きさ	1	0	0	0	0	0	
10	数	1	0	3	3	1	2	非治癒
	大きさ	2	0	2	3	2	2	
11	数	1	1	0	0	0	0	治癒
	大きさ	1	1	0	0	0	0	
12	数	1	0	0	0	0	0	治癒
	大きさ	1	0	0	0	0	0	
13	数	1	1	0	0	0	0	治癒
	大きさ	2	1	0	0	0	0	

*1 各項目の重症度スコア分類は以下のとおり。

「活動性潰瘍の数」0：0個、1：1個、2：2個、3：3個以上

「活動性潰瘍の大きさ」0：なし、1：直径2cm未満、2：直径2～6cm、3：直径6cm超

*2 骨髄炎により膝下を切断したが、既往症に関連するものであり静脈疾患には関連なしと治験責任医師に判断された。

*3 皮膚移植のため脚が被覆されていたため、評価されなかった。

*4 登録時、CEAP C6であったが、VCSSの活動性潰瘍の数は0と記録された。他の持病のために3年フォローアップ完了前に脱落した。

*5 手技後12か月以降、潰瘍の数及び大きさがいずれも0である症例を「治癒」、それ以外を「非治癒」とした。

総合機構は、本邦における本品の対象患者が他に有効な治療方法がない難治性疾患であることを踏まえると、本臨床試験で本品の有効性が示され、症例数は限られるものの、本邦での対象患者に該当する症例においても、下記のとおり、血管開存率と臨床症状の改善が認められたことから、本邦における本品の臨床的有効性はある、と専門協議の議論も踏まえて判断した。

- 一次開存率について、本邦の対象患者であっても、ITT 集団と同様の傾向を認めており、良好な一次開存率が期待できること。
- 疼痛について、急性 DVT 群及び PTS 群の 70 例中、欠測を除いた 57 例において、VCSS pain score が 3 から不変であった 3 例を除き、手技後 12 か月時点で改善が認められたこと。加えて、手技後 3 年でも、多くの症例で改善が維持されていたこと。

- 静脈性浮腫について、急性 DVT 群及び CEAP C3 又は C4 の PTS 群の 61 例中、欠測を除いた 49 例において、改善がなかった（維持）3 例を除き、手技後 12 か月時点で改善が認められたこと。加えて、手技後 3 年でも、多くの症例で CEAP C 分類が悪化することなく臨床症状の改善が維持されていたこと。
- 急性 DVT 群及び CEAP C3、C4 又は C5 の PTS 群において、一部の症例に色素沈着の悪化が認められたが、手技後 3 年で活動性潰瘍へと進行した PTS 群の CEAP C5 の 1 例を除き、最重症の活動性潰瘍に移行した症例はなかった。DVT 症例のうち約 5～10%は重症 PTS に移行するとの報告²¹を踏まえると、最重症の活動性潰瘍への増悪を認めなかった意義はあると考えられること。
- 登録時に活動性潰瘍を有していた 12 例のうち、5 例が手技後 6 か月までに潰瘍が治癒し、手技後 3 年まで再発がなかった(41.7%、5/12 例)。また、手技後 3 年までに 7 例が治癒し(58.3%、7/12 例)、動脈用ステントを用いた治療成績に関する報告と同程度の成績であったこと。

一方、本邦における本品の対象患者に該当する症例数は、本臨床試験では限られていたことから、使用成績調査等で継続的に本邦における本品の有効性及び安全性を評価し、適正使用を徹底していくことが重要と考える。

2) 安全性について

本臨床試験で認められた有害事象を含む本品の安全性については、安全性主要評価項目「手技後 30 日の MAE の非発生率」の性能目標値の達成に加えて、以下の理由から臨床的に許容可能と総合機構は判断した。

- 安全性主要評価項目の病型ごとの成績は、急性 DVT 群が 94.9% (56/59 例)、PTS 群が 95.1% (98/103 例) 及び NIVL 群が 100% (78/78 例) と、事前に設定した性能目標値 87%をいずれも点推定値で上回ったこと。
- 本品の安全性を担保する上で、予防することが重要となる肺塞栓症については、手技後 3 年間で 8 例 9 件発生しているが、本品や手技に関連すると判定されたのは 1 件のみであった。この 1 件についても、凝固因子欠乏症の既往症例におけるステント血栓に関連する低リスク肺塞栓症であり、内科的治療で退院しているため、臨床的に許容可能と考えられること（表 15）。
- 手技後 3 年までの臨床的所見による再インターベンション非発生率のカプラン・マイヤ推定値は 365 日で 95.8%、1095 日で 92.9%であった。再インターベンションは一定の頻度では認められたものの、重大な事象には至っておらず、再治療として実施されたのは血栓溶解療法、血栓除去術、バルーン血管形成術及び／又はステント留置の血管内治療で、再治療後の成績も良好であったことから、临床上許容可能と考えられること。
- 手技後 3 年までの機器及び／又は手技関連の重篤な有害事象について、本品特有の事象は認められず、国内外における症候性腸骨大腿静脈流出障害に対するステント留置に関する文献報告^{9, 10, 13-15}と比較して特段発生率の高い事象が認められないこと（表 16）。
- 手技後 3 年までの死亡は、死亡原因を踏まえると、いずれも本品による治療が影響している可能性は低いと考えられること（表 17）。下肢切断は、1 例に膝下切断が認められたが、既往

の骨髄炎が原因であること。

総合機構は、「1) 有効性について」の項で前述したとおり、本品の国内対象患者は、本臨床試験のうち重症例が対象となることから、当該対象における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者の説明は以下のとおりであった。

手技後3年までに報告されたすべてのMAE事象23例26件(表15)のうち、各症例のベースライン時のCEAPC分類の内訳はC1が1例、C3が17例、C4aが2例、C4bが1例、C5が1例、C6が1例であり、適正使用指針(案)に該当する症例は8例であった。MAE26件中、臨床的マイグレーションを除く25件は、臨床的所見による対象病変の再インターベンション又は新たな症候性肺塞栓症のいずれかであった。本邦における適正使用指針(案)は、本臨床試験患者集団よりも重症の患者集団を反映しているが、本臨床試験において特定され、安全性評価に含まれた事象は、本邦において本品の適応となる症例における安全性を評価する上で適切である。

総合機構は、本臨床試験とそのうち国内で想定される対象患者でのMAE発生率は、手技後30日で各3.3%(8/240例)、2.9%(2/69例)、手技後3年で各9.6%(23/240例)、11.6%(8/69例)であり、生じた事象の内容にも特段の違いは認められていないことから、本邦における対象患者の安全性プロファイルはITT集団と同等であるとの申請者の説明は妥当と判断した。ただし、本臨床試験成績から確認できる国内対象患者に該当する症例数は限られていることから、市販後の本品の安全性については、使用成績調査等で継続的に評価を行い、必要に応じてリスク低減化策の追加等も含めた市販後安全対策を徹底していくことが必要と考える。

3) ステントマイグレーションについて

症候性腸骨大腿静脈流出障害の治療に動脈用ステント及び胆管用ステントが適応外使用されていた初期の経験に基づき、ステントマイグレーションは潜在的リスクとして認識され、下大静脈、右心室又は肺動脈等へのステントマイグレーションの事象が報告されている。2021年にはFDAから、類似医療機器について、留置後のステントマイグレーションに関連したクラスIリコールが発出された。ステントマイグレーションは、発生率は低いが、発生すると血管内治療の追加又は開胸術を伴う外科的ステント摘出が必要になる場合があり、重篤な合併症につながる可能性がある。したがって本品を用いた治療の有効性と安全性を担保するためには、そのリスク低減化が重要と考える。

本臨床試験でのステントマイグレーションの発生率は0.82%(2/243例)であった。1例は開胸外科手術によりステントが摘出され、もう1例は、ステントの追加留置が行われた。また、2021年12月末時点の海外の市販後不具合として、ステントマイグレーションは0.017%(件)認められた。本臨床試験及び市販後に発生したステントマイグレーションの概要を表23に示す。

表 23 ステントマイグレーションの概要

	留置サイズ 径×長さ (mm)	再治療	処置転帰	原因分析
本臨床試験				
1	16×100	有	ステント摘出術	不適切なサイズのス TENT 選択
2	16×60	無	18×90 mm ス TENT を追加留置	不適切なサイズのス TENT 選択
市販後不具 合				

総合機構は、腸骨大腿静脈用ステントに関する海外のシステマティックレビューにおいて、ステントマイグレーションの発生率が 0.17%であった²²ことを踏まえると、本品の海外市販後でのステントマイグレーションの発生率 (0.017%) は低く、本品のステントマイグレーションの潜在的リスクが、他の類似製品に比べ特段高い可能性は低いと考える。一方で、本品で発生したステントマイグレーション計 ■ 件のうち、原因特定ができた ■ 件の内訳は、不適切なサイズのス TENT 選択 (■ 件) 及び適応外の血管への留置 (■ 件) であった。腸骨大腿静脈用ステントの使用実績がある欧米から報告されているように、ステントマイグレーションを回避するためには、静脈と病変の特徴に応じた適切なステントサイズの選択を含む適正な使用方法の遵守が重要と考える。本臨床試験におけるステントマイグレーションの発生率 (0.82%) は、上記の文献報告²²の発生率よりも高いが、症例数が限定的であり、いずれも不適切なサイズ選択と適応外使用が原因であることから、これらに対するリスク低減化策を講じることで発生率を低減させることは可能と判断した。

海外における静脈用ステントのマイグレーションに関する原因分析及びその防止策を踏まえ、本品のステントマイグレーションリスクの低減化策に関する申請者の説明は、以下のとおりであった。

令和 4 年にマイグレーションのリスク低減に係る情報として、以下の内容が海外取扱説明書に

追加された。それに伴い、本品の注意事項等情報にも同様の内容を反映させ、情報提供する。また、最新の文献におけるステントマイグレーションに係る報告内容、推定血管径の測定方法等を含めてトレーニング資料にて情報提供することでリスク低減化を図る。

- ・ ステント径に加えてステント長にも留意するよう、情報を追加した。マイグレーションのリスク低減化措置の観点から適切なステント径を選択することに加えて、本臨床試験の実施計画書で推奨されていたように、病変長を適切にカバーし、正常組織に 5~10 mm 留置可能な長さのステントを選択することが重要である。それにより、静脈壁に対する圧着性が高まる。
- ・ NIVL に留置する場合のステント長の選択に係る注意事項を追加した。ステントマイグレーションは、NIVL 病変部で発生する可能性が高いことが文献^{22, 23}及び最近の学会で示唆されている。その原因として、NIVL 病変部には短いステントが留置される傾向があり、病変部の両側の正常静脈のステント把持力が弱いことが挙げられている。
- ・ 留置後の静脈造影によるステント評価に係る指示事項を従来よりもさらに明確化した。ステントが完全に展開され、ステント全長にわたって静脈壁への圧着が確保されていること、及び複数のステントを留置する場合には、次のステントを留置する前に各ステントを評価し、後拡張することに関して注意喚起を更新した。

本臨床試験の実施計画書では、推定血管径より 2~4 mm 大きいサイズを選択することが推奨されていたが、本臨床試験では推定血管径よりも 1 mm 大きいステントが使用されることが多く、良好な転帰が得られていることが示された。1~4 mm オーバーサイジング条件下でのステントの安全性及び有効性は、非臨床試験及び臨床成績において評価されているため、海外取扱説明書及び添付文書では、推定血管径より 1~4 mm 大きいサイズのステントを選択することを推奨している。

総合機構は、本臨床試験成績の分析結果とも齟齬はなく、最新の海外システマティックレビュー^{22, 24}の内容にも合致することから、申請者が予定するリスク低減化策は妥当と考える。

4) 抗凝固薬及び抗血小板薬の使用方法について

本品留置後の術後管理に必要な抗血小板薬及び抗凝固薬の使用方法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。

本臨床試験では、実施当時の文献報告等及び FDA との協議により、抗凝固薬は手技後 6 か月以上、抗血小板薬（クロピドグレル又はアスピリン）は手技後 3 年間服薬するよう指導されていた。本臨床試験の服薬状況については、表 24 に示すとおりであった。手技後 12 か月以降の抗凝固薬使用率は低く、多くの症例がその病状から抗凝固薬を必要としないと臨床的に判断されたことを反映している可能性が高いと考えられた。一方、抗血小板薬の使用状況は手技後 12 か月間ほぼ一貫しており、約 90%の症例で手技後 1 か月から手技後 12 か月まで抗血小板薬の使用が報告された。81.8%（162/198 例）の症例が手技後 3 年まで抗血小板薬の服用を継続していた。

本臨床試験における服薬状況及び今日までの公表文献を含む入手可能なデータ²⁵を考慮すると、現在、腸骨大腿静脈用ステント留置を受けた症例の適切な術後の抗凝固療法又は抗血小板療法に

関するコンセンサスはなく、患者の臨床的ニーズ及び医師の判断にしたがって抗凝固療法及び抗血小板療法を行うことが適切であると考ええる。

表 24 手技後 3 年までの抗凝固薬及び抗血小板薬の使用状況

	症例の割合						
	手技前	手技直後	1 か月	6 か月	12 か月	2 年	3 年
抗凝固薬	56.4% (137/243)	93.8% (228/243)	92.9% (224/241)	88.6% (209/236)	61.0% (139/228)	52.1% (110/211)	51.0% (101/198)
抗血小板薬	26.3% (64/243)	81.9% (199/243)	91.7% (221/241)	91.1% (215/236)	89.9% (205/228)	89.6% (189/211)	81.8% (162/198)

総合機構は、本品留置後の抗凝固薬及び抗血小板薬の併用については次のように考える。

本臨床試験において、手技後 3 年までに報告された 26 件の MAE のうち、抗凝固薬及び抗血小板薬の服用に関連すると判定された事象は 5 件あり、このうち抗凝固療法中止が関連する可能性を指摘されたのは 2 件、患者背景を踏まえた適切な抗凝固療法が行われなかったことが原因である可能性を指摘されたものが 3 件であった。本邦ガイドライン¹における DVT の抗凝固療法に関する記載内容及び欧米ガイドライン²⁶等においても、症候性腸骨大腿静脈流出障害に対するステント留置時の薬物療法のエビデンスは確立しておらず、本品の対象患者の多くが共通して有する DVT や静脈血栓塞栓症の持続的危険因子（悪性腫瘍、併用薬剤、遺伝的要因等）の有無、出血のリスク等が患者ごとに異なることを踏まえると、一定の臨床的エビデンスが蓄積するまでは、本品の使用後に特定の抗凝固療法及び抗血小板療法を推奨することは困難であり、当該疾患における抗凝固療法等に精通した医師が患者背景に合わせて個別判断することが現時点では適切と考ええる。本臨床試験での抗凝固療法及び抗血小板療法の使用状況は注意事項等情報で情報提供するとともに、抗凝固療法及び抗血小板療法による術後管理については、本品を用いた治療のリスクベネフィットバランスが最適となるよう患者の状況を考慮し医師が適切に調整することが重要と、専門協議の議論も踏まえて、総合機構は判断した。

なお、市販後における抗凝固薬及び抗血小板薬の使用状況については、使用成績調査等により情報収集を行い、本品を使用する医師や医療機関に速やかに情報提供するとともに、その使用方法の妥当性及び追加のリスク対策の必要性を継続的に検討することが必要と考える。

以上の 1) ～4) より、総合機構は、本臨床試験から本品の有効性及び安全性が示され、症例数は十分ではないものの、本邦での対象患者における有効性及び安全性も示唆されたと考える。本品の対象となる患者は、ステント治療以外の有効な治療手段がなく、現在、動脈用ステントを適応外使用せざるを得ない症候性の重症患者である。腸骨静脈圧迫症候群や PTS に対して、動脈用ステントを使用した場合と比べ、静脈用ステントを使用した方が合併症が少ないとの研究報告²があり、本品が早期導入すべき医療機器に指定されていることも踏まえると、国内における本品の有用性は高いと考える。「(5) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について」で後述する対策に加え、関連学会が予定している本治療に関するレジストリデータも活用し、本品の適正使用と安全対策に産学官が連携して取り組むことで、当該疾患における本品のリスクベネフィットバランスを確保することが可能と総合機構は判断した。

なお、本品の臨床的位置づけを踏まえ、「使用目的又は効果」については、次のとおり（下線部を追記）とすることが適切と判断した。

【使用目的又は効果】

既存療法では治療困難な症候性腸骨大腿静脈流出障害に対し、腸骨大腿静脈の内腔を確保するために用いる。

(5) 本品の適正使用を含めた製造販売後安全対策について

本品は、腸骨大腿静脈用として本邦で初めて導入されるステントである。対象疾患における動脈用ステントを用いた治療経験・実績も限られていることから、本品を有効かつ安全に国内導入するためには、①症候性腸骨大腿静脈流出障害に関連する治療に精通し、本品の適応となる患者を適切に選択すること、②本品を安全かつ適切に留置するための診断及び手技関連の知識・技術を有すること、③術後の抗凝固療法及び抗血小板療法について、適切に判断、実施できる知識と経験を有すること、④本品を用いた治療に伴う合併症や有害事象に適切に対応可能であること、⑤市販後の治療成績に基づき、適正使用指針の見直しや追加の安全対策を講ずること、が必要と考える。

②に対応する申請者が提示したトレーニング内容（表 25）については、下肢静脈疾患の全般に関する事項、本臨床試験成績及びステントのサイズ選択を含む標準的な本品の使用方法に関する内容を網羅していることから妥当と考える。①～④についても、関連 5 学会（日本 IVR 学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本血管外科学会、日本脈管学会、日本静脈学会）で検討されている適正使用指針（表 26）により対応可能と考えられることから、前述のトレーニングも含め、総合機構はこれらを承認条件 1 として付すことが妥当と判断した。

なお、⑤については、本品の使用成績調査や関連学会が予定しているレジストリを活用するなど、産学官が連携して継続的に取り組むことが重要と考える。

表 25 トレーニング概要

項目（座学）	内容
静脈疾患の複雑性	下肢静脈疾患の全般的事項
本臨床試験成績	有効性成績、安全性成績、抗凝固療法及び抗血小板療法
製品説明	本品を用いた標準的な手技（製品サイズ、ステントの選択方法（ステントマイグレーションのリスク低減化策を含む）、使用方法、MR 安全性情報）

表 26 適正使用指針（案）の概要

施設要件	1) 静脈圧迫処置認定施設であるいは連携していること。 2) PTS（CEAP C3 以上）、急性 DVT の診療を行っていること。 3) 全例患者登録に協力する施設であること。 4) 日本 IVR 学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心臓血管外科認定機構のいずれかの認定施設であること。
医師要件	1) IVR 専門医、心臓血管外科専門医、心血管インターベンション認定医、又は日本血管外科学会認定血管内治療医 2) 指定の講習を修了していること。

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

<提出された資料の概略>

本品に予定される使用成績評価の計画概要を表27に示す。

表27 使用成績調査の計画概要

調査目的	本邦での使用実態下における本品の安全性及び有効性に関するデータの収集及び確認
調査対象症例	症候性腸骨大腿静脈流出障害を有する症例
調査期間	7.5年 (販売準備期間：1年、症例登録期間：3年、フォローアップ期間：3年、解析期間：0.5年)
調査対象症例数	118例（全例調査）
症例数の設定根拠	安全性主要評価項目の性能目標値（88%）に対し、検出力80%、非劣性マージン7%、 $\alpha=0.025$ で性能仮説を評価するために必要な症例数として107例以上、10%の脱落を考慮し118例とした。当該症例数は、本臨床試験成績におけるMAE発生率（約3%）を踏まえ、95%以上の確率でMAEを1例以上検出するのに十分な症例数である。
調査項目	<p><u>主な評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・手技後30日の主要有害事象（MAE）非発生率。 ・手技後12か月の超音波検査による一次開存率 ・ベースラインに対する手技後1か月及び12か月のVCSS変化 <p><u>その他の評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 ・留置の成功 ・有害事象 ・治療静脈部分の臨床的所見による再インターベンション ・治療静脈部分の再インターベンション ・ステントの完全性 ・臨床的マイグレーション ・各評価ポイントにおけるVCSS、VDS、CEAP及びCIVIQ-20のベースラインに対する変化 ・抗凝固薬及び抗血小板薬

<総合機構における審査の概要>

へ項の<総合機構における審査の概要>に記載したとおり、次の理由から、本品を使用した全症例について、目標症例数に達するまで情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品の適正使用についても確認を行った上で、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した。

- ・ 本邦で本品の対象となる患者の症例数は本臨床試験では限られていたことから、国内における本品の有効性及び安全性を確認する必要があること。
- ・ 動脈へのステント留置とは異なる特徴や技術を擁する本品を用いた腸骨大腿静脈用ステント術の手技の安全性を確認する必要があること。
- ・ 日本人における本品留置後の抗凝固療法及び抗血小板療法のプロトコルは確立していないことから、その安全性を確認し、速やかに使用状況を使用者に情報提供する必要があること。

申請者が提示した調査計画の目標症例数については、腸骨大腿静脈用ステントの評価として重要な項目を含む MAE を一定の確度で収集可能な設定となっていることから、受入れ可能と判断した。調査項目についても、「抗凝固薬及び抗血小板薬」を設定することを申請者が了承したことから、妥当と考える。

以上から、申請者が計画する使用成績調査案は適切と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。

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、総合機構は、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判断した。

4. 総合評価

本品は、既存療法では治療困難な症候性腸骨大腿静脈流出障害に対し、腸骨大腿静脈の内腔を確保するために用いる静脈用ステントである。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

本臨床試験により、症候性腸骨大腿静脈流出障害の患者を対象とした静脈用ステントとしての本品の有効性及び安全性が評価された。本臨床試験の有効性主要評価項目「手技後 12 か月の定量的一次開存率」は 89.9%であり、事前に設定した性能目標値 76%を達成した。また、副次評価項目「ベースラインに対する手技後 1 か月及び 12 か月の静脈疾患臨床重症度スコア (VCSS) の変化」についても、ベースラインに対し手技後 1 か月で-3.0、手技後 12 か月で-4.2 であり、有意な減少が示された。国内で想定される本品の対象となる症例においても、同様の一次開存率及び臨床症状の改善が確認されたことから、本邦における本品の有効性はあると判断した。

本臨床試験の安全性主要評価項目「手技後 30 日の MAE の非発生率」は 96.7%であり、事前に設定した性能目標値 87%を上回り、本品が臨床的に許容可能な安全性を有することが確認された。その他の有害事象についても、動脈用ステント等を用いて行われた症候性腸骨大腿静脈流出障害に対するステント留置術に関する国内外の報告と比較して、本品特有の事象及び発生率の高い事象も認められなかった。本品を含む腸骨大腿静脈へのステント留置術で懸念されていたステントマイグレーションは、本臨床試験で 0.82%、本品の市販後不具合事象で 0.017% (2021 年 12 月末時点) 認められたが、本品を留置する病変の解剖学的特徴に応じた適切なステントサイズを選択により、そのリスクは低減可能と考えられることから、臨床的に許容できると判断した。

本品の対象となる患者は、ステント治療以外の有効な治療手段がなく、現在、動脈用ステントを適応外使用せざるを得ない症候性の重症患者であることから、本品を用いた治療のベネフィットはそのリスクを上回り、本品の臨床的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

本邦初の腸骨大腿静脈用ステントである本品を有効かつ安全に国内導入するためには、対象疾患に対する標準治療に十分な経験と実績のある医師又は医療チームが、トレーニング等により、本品や手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、適切な患者選択を行うことが重要と考える。また、発生頻度は高くないが、ステントマイグレーションや肺塞栓症等の合併症が生じた際には、外科的手術も含めた緊急対応も必要となることから、これらに対応できる体制の整った医療機関において、本品を用いた治療が行われる必要があると判断した。これには関連学会が作成する適正使用指針の遵守が重要であり、承認条件1として付すことが妥当と判断した。

また、本邦初の腸骨大腿静脈用ステントの導入であり、国内対象患者に相当する症例数は本臨床試験では限られていたことから、使用成績調査により、国内導入後の有害事象や手技関連の情報、患者背景や抗凝固療法及び抗血小板療法等について情報収集するとともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが必要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は7.5年（販売準備期間：1年、症例登録期間：3年、フォローアップ期間：3年、解析期間：0.5年）とすることが妥当と判断し、これを承認条件2として付すこととした。

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>

既存療法では治療困難な症候性腸骨大腿静脈流出障害に対し、腸骨大腿静脈の内腔を確保するために用いる。

<承認条件>

1. 下肢静脈疾患の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症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、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。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は7.5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 日本循環器学会 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017年改訂版)
- 2 Shida T et al. Investigation of adverse events associated with an off-label use of arterial stents and CE-marked iliac vein stents in the iliac vein: insights into developing a better iliac vein stent. *J Artif Organs*. 2018 ;21(2):254-260.
- 3 第32回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会資料 5-1
- 4 [REDACTED]
- 5 Jeon UB et al. May-Thurner Syndrome Complicated by Acute Iliofemoral Vein Thrombosis: Helical CT Venography for Evaluation of Long-Term Stent Patency and Changes in the Iliac Vein. *AJR* 2010; 195:751-757.
- 6 Masuda E et al. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology. *J Vasc surgery Venous Lymphat Disord*. 2020;8(4):505-525.
- 7 日本循環器学会 2020年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法
- 8 Neglén P et al. Venous outflow obstruction: An underestimated contributor to chronic venous disease. *J Vasc Surg*. 2003;38(5):879-885.
- 9 Matsuda A et al. Early and Long-Term Outcomes of Venous Stent Implantation for Iliac Venous Stenosis After Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Deep Vein Thrombosis. *Circ J*.2014;78:1234-1239.
- 10 Razavi M et al. Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8(10): e002772.
- 11 Vedantham S et al. Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis with Use of Endovascular Thrombus Removal. *J Vasc Interv Radiol*.2014;25:1317-1325.
- 12 Wittens C et al. Editor's Choice Management of Chronic Venous Disease Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 49: 678-737.
- 13 Funatsu A et al. Stent implantation for May–Thurner syndrome with acute deep venous thrombosis: acute and long term results from the ATOMIC (AcTive stenting for May–Thurner Iliac Compression syndrome) registry. *Cardiovasc Interv Therap*.2019; 34:131-138
- 14 Igari K et al. Surgical Thrombectomy and Simultaneous Stenting for Deep Venous Thrombosis Caused by Iliac Vein Compression Syndrome (May-Thurner Syndrome). *Ann Thrac Caediovasc Surg*.2014;20: 995-1000.
- 15 Hoshino Y et al. 血栓後症候群に対する腸骨大腿静脈ステント留置術の治療成績. *J Jpn Coll Angiol*. 2021;61:99-105.
- 16 Dake MD et al. Three-Year Results from the Venovo Venous Stent Study for the Treatment of Iliac and Femoral Vein Obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol*.2021;44:1918-1929.
- 17 Murphy E et al. Pivotal Study Evaluating the Safety and Effectiveness of the Abre Venous Self-Expanding Stent System in Patients with Symptomatic Iliofemoral Venous Outflow Obstruction. *Circ Cardiovasc Interv*.2022;15(2): e010960.
- 18 Razavi MK et al. Pivotal Study of Endovenous Stent Placement for Symptomatic Iliofemoral Venous Obstruction.*Circ Cardiovasc Interv*.2019;12(12):e008268.
- 19 George R et al. The Effect of Deep Venous Stenting on Healing of Lower Limb Venous Ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(3):330-336.
- 20 Raju S et al. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2002;35:8-15.
- 21 Kahn SR et al. The Postthrombotic Syndrome: Evidence-Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies. *Circulation*. 2014;130:1636-1661.
- 22 Badesha AS et al. A Systematic Review on the Incidence of Stent Migration in the Treatment of Acute and Chronic Iliofemoral Disease Using Dedicated Venous Stents. *Ann Vasc Surg* 2022; 83: 328-348.
- 23 Black SA and Morris R. The Unknowns of venous stenting: why do good cases go bad? *Endovascular Today*. 2019;18(7);65-69.
- 24 Sayed MH et al. A review of the incidence, outcome, and management of venous stent migration. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2022;10:482-490.
- 25 Abdul-Haqq R et al. Routine extended follow-up surveillance of iliac vein stents for iliocaval venous obstruction may not be warranted. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017 ;5(4):500-505.
- 26 Milinis K et al. Antithrombotic Therapy Following Venous Stenting: International Delphi Consensus. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018; 55: 537-544.