

1. 品目の総括

1.1 品目の概要

1	類 別	機械器具（07）内蔵機能代用器
2	名 称	一般的名称 静脈用ステント (71106003)
	販 売 名	Zilver Vena 静脈用ステント
3	ク ラ ス 分 類	III
4	申 請 者 名	クックメディカルジャパン合同会社
5	使 用 目 的 又 は 効 果	申請書「使用目的又は効果」欄のとおり
6	構 造 ・ 原 理	申請書「形状、構造及び原理」欄のとおり
7	使 用 方 法	申請書「使用方法」欄のとおり
8	備 考	申請年月日：令和4年3月31日 申請区分：新医療機器 一般的名称の該当性：本品は、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、静脈内腔を確保するために用いる自己拡張型ステント及びステントがプレロードされたデリバリーシステムから構成される。ステントはデリバリーシステムによって腸骨大腿静脈内の閉塞部及び狭窄部に送達、拡張され、デリバリーシステムを抜去すると、永久インプラントして留置され、腸骨大腿静脈の開存性を維持する。ステントはナイチノール製のチューブ型の足場構造である。 以上より、本品は一般的名称「静脈用ステント」の定義に該当すると判断した。

1.2 開発の経緯

1.2.1 設計開発コンセプト及び経緯

1.2.1.1 外国における症候性腸骨大腿静脈流出障害に対する治療法

静脈瘤、静脈不全及び慢性静脈不全または血栓後症候群（以下、「PTS」）等広範な臨床症状を包含する静脈疾患は、病的状態の大きな原因である。入手可能なデータでは、慢性静脈不全（潰瘍、高度の色素沈着、皮膚変化、浮腫、及び／または湿疹のより重度の特徴を有し、静脈瘤の存在は除外される）の性別推定有病率は、女性 1%未満～40%、男性 1%未満～17%と幅がある¹。

腸骨大腿静脈（下肢にある深部静脈）は、下肢への主要な静脈流出路である。これらの静脈の障害は、腸骨大腿静脈流出障害と呼ばれ、一般的に急性または慢性深部静脈血栓症（以下、「急性 DVT」または「慢性 DVT (PTS)」）または静脈に対する外部圧迫（May-Thurner 症候群とも言われる腸骨静脈圧迫症候群等）と関連がある。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の原因となり、静脈弁が有効に機能せず、下肢静脈に血液が貯留する疾患である慢性静脈不全または PTS の発症の原因となる²。

腸骨大腿静脈流出障害の臨床症状は障害自体の特徴に依存する。腸骨大腿静脈の急性 DVT の症状には疼痛及び腫脹、PTS の症状には浮腫、腫脹、静脈瘤、脂肪皮膚硬化症、色素沈着及び潰瘍形成がある^{2,3}。

静脈流出障害の患者の治療法の選択肢は、下肢の圧迫療法から侵襲的な外科手術（femoral-femoral 交叉バイパス術や unilateral 大静脈一腸骨静脈バイパス術）へと多岐にわたる²。外科手術には多くのリスクがあり、最も重症の臨床的続発症を有する患者だけが外科手術の対象となるが、外科手術の長期開存率は大きなばらつきがある（範囲：38%～83%）^{4,5}。2015 年、European Society of Vascular Surgery の標準的治療法ガイドラインにおいて、慢性 DVT (PTS) の標準的な一次治療として手術は推奨されないことが明記された⁶。腸骨大腿静脈流出障害を有する患者の治療において、バルーン血管形成術とステント留置の併用は、血管内治療の選択肢となっており、事実、最近の学会ガイドラインでは腸骨大腿静脈流出障害の患者に対しステント留置を検討することが推奨されている⁶⁻¹⁰。静脈は低圧系で血管内治療はリコイルが起こりやすいため、腸骨大腿静脈流出障害は、バルーン血管形成術単独で治療が行われることは稀である。さらに、May-Thurner 症候群（左総腸骨静脈が右総腸骨動脈に圧迫される）により左腸骨静脈は先天的に壁外性の圧迫を受けている可能性が高いため、バルーン血管形成術単独では適切に管理できない。効果的な大静脈腸骨静脈ステント留置技術について医師に情報提供するため、2014 年には Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe により治療ガイドラインが作成された⁷。

腸骨大腿静脈流出障害に対するステント留置の報告は、1990年代初めより、症例報告及び小規模の臨床試験から始まった¹¹⁻¹³。過去10年間、臨床現場で静脈へのステント留置がより一般的となり、報告される文献数は劇的に増えた。今では主要血管系雑誌に静脈ステントの文献がないことはほとんどない。今までのデータ、主に市販の胆管用ステント及び動脈用ステントを静脈に使用したデータに基づき、腸骨大腿静脈流出障害に対するステント留置は安全（受容可能な合併症発生率）かつ有効（受容可能な一次開存率）であることが示唆されている¹¹⁻¹³。様々な種類の自己拡張型ステントが腸骨大腿静脈へのステント留置に使用されてきた。近年では、静脈用として設計された静脈用ステントが利用可能となったが、歴史的に WallstentTM が最もよく使用されている¹¹⁻¹³。一般的に、ステント留置手技は、他のカテーテル手技または外科的手技と併用して実施されることが多い。併用される手技には、バルーン血管形成術、血栓除去術、血栓溶解療法、動静脈瘻造設、ステントへの十分な血液流入を確保するためのステント留置部分尾側の静脈の外科的血栓除去、伏在静脈の焼灼、ストリッピング、または表在静脈の逆流制御のための切除、IVC フィルタ留置（肺塞栓症のリスクが高い患者に必要な場合）または皮膚移植（活動性潰瘍に対して必要な場合）等がある。

腸骨大腿静脈流出障害に対するステント留置は、急性静脈疾患及び慢性静脈疾患のいずれに対しても安全（受容可能な合併症発生率）かつ有効（受容可能な一次開存率）であることが多いの文献報告により示唆されている¹¹⁻¹³。報告には様々なサンプルサイズの研究が含まれており、手技後30日以内の合併症（出血性合併症、死亡、早期ステント閉塞及び肺塞栓症）及び様々なフォローアップ期間における開存率の結果が報告されている。手技後30日以内の重篤な合併症発生率は、0～31%と報告されているが、10%以上の合併症発生率はあまり報告されておらず、サンプルサイズが30人未満と小さい研究で観察されたものであった。腸骨大腿静脈用ステント留置後のフォローアップ期間に報告されたその他の合併症には、アクセス部位に関連した合併症、疼痛（背部痛を含む）、ステント血栓症、ステントのマイグレーション、ステント圧迫などがあった。これらの報告における手技後12カ月の開存率は61～100%であったが、開存率が75%未満であるという報告はあまりなかった。最終的に、ステント留置により、主観的または標準的な評価スコア（静脈疾患臨床重症度スコア（VCSS）、静脈疾患障害度スコア（VDS）、臨床・病因・解剖・病理分類（CEAP分類）で評価した臨床症状（疼痛、腫脹、生活の質（QOL）、潰瘍の状態等）も改善した^{6,11-13}。

2015年、腸骨大腿静脈閉塞性疾患有する患者の治療におけるステント留置の安全性及び有効性に係るメタアナリシス2報、システムティックレビュー1報が報告された¹¹⁻¹³。これらの解析に含まれた患者は様々な腸骨大腿静脈疾患（患者は、慢性DVT（PTS）、急性DVT及び非血栓性病変（NIVL）に分類されていることが一般的であった）を罹患しており、また、多くの試験でベースライン時のCEAP臨床スコアが報告されていた。臨床スコアC0からC6までの患者が含まれており、C3/C4を中心に分布していた（C3またはC4の患者の割合が他のスコアよりも多かった）。分析を行った著者らは、引き続き臨床的エビデンスを蓄積する必要があるが、ステント留置は腸骨大腿静脈流出障害の患者にとって安全（高い技術的成功率、低い合併

症発生率) かつ有効な (受容可能な開存結果及び臨床転帰の改善) 治療選択肢であることを裏付けるものであると結論付けた。

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、内腔径の確保及び維持により血管の開存性を改善すること、二次的には治療目的血管内の血流が改善されることにより静脈性の臨床症状が軽減されることを目的として開発された。本品は、2010年10月29日に欧州でCEマークを取得し (14mm／16mm径のみ。40cm長はなし。)、2020年10月9日に米国でPre-Market Approval (P200023) を取得している。

1.2.1.2 本邦における症候性腸骨大腿静脈流出障害に対する治療法

腸骨大腿静脈流出障害の原因となる、急性 DVT 及び慢性 DVT (PTS) または腸骨静脈に対する外部圧迫 (May-Thurner 症候群等) の本邦における標準治療について、以下に詳述する。最も基本的な圧迫療法は、2020 年 4 月の保険改定で静脈圧迫処置として保険収載され、慢性静脈不全の重要性が日本でも認識された結果と思われる。本邦では、一般的に多くの患者は保存的治療をまず行い、不応の患者が血行再建術の適応となる。外科手術は本邦でもほとんど施行されていないのが現実であり、重症患者に対する治療法がない状態である。

急性 DVT

急性 DVT の治療目標は、すみやかに静脈血栓を除去し、血行を再建、静脈開存性を確保し、PTS に関する症状及び合併症ならびに肺血栓塞栓症 (PTE) を防ぐことである。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。以下、「JCS ガイドライン」) において、急性 DVT は、臨床的重症度、自然経過を考慮して抗凝固療法、血栓溶解療法 (全身性・経カテーテル的)、血栓摘除 (経カテーテル的・外科的) などを選択して治療することとされており、本邦での急性 DVT の標準治療は、抗凝固療法 (推奨クラス I) 及び圧迫療法である¹⁴。動脈虚血を伴う重症急性腸骨大腿静脈血栓症に対しては、現在カテーテル治療 (推奨クラス I、エビデンスレベル C) 及び外科的血栓摘除術 (推奨クラス IIb、エビデンスレベル B) が推奨されている。

カテーテル的血栓溶解療法 (以下、「CDT」) は全身的血栓溶解療法と比較してメリットが多いため、本邦では CDT が患者の治療に主に用いられている。本邦で DVT に対して承認されている血栓溶解薬はウロキナーゼのみであり (1 日 24 万単位)、日本人における出血リスクを考慮しながら使用されている。

また、本邦では機械的血栓除去デバイスが製造販売承認されていない。そのため、カテーテルアクセスができない場合、あるいは抗凝固療法が禁忌の場合等には外科的血栓摘除術の適応となる。

CDT 及び外科的血栓摘除術後に残存する May-Thurner 症候群等の静脈狭窄病変に対しては、バルーンカテーテルや金属ステントを用いて狭窄病変を拡張し、静脈流出路を確保することが行われている。現在、本邦では腸骨大腿静脈専用の金属ステントは製造販売承認されていないため、動脈用ステントが適応外使用されている。

慢性 DVT (PTS)

慢性 DVT (PTS) の治療目標は、閉塞した静脈部分の血行を再建し、PTS の症状の重症度を低下させることである。

本邦における慢性 DVT (PTS) の標準治療は、下肢挙上及び圧迫療法である。JCS ガイドラインでは、静脈性潰瘍など重症の PTS 患者に弾性包帯の装着、弾性ストッキングの着用等圧迫療法が強く推奨されている（推奨クラス I、エビデンスレベル A）。また、静脈性潰瘍の際は、並行して創傷管理も実施されている¹⁴。難治性とされる静脈性潰瘍の約 5%は、慢性 DVT (PTS) が原因であるとの報告もある¹⁵。

下肢挙上及び圧迫療法が奏功しない重症症例に対しては、動脈用ステントが適応外使用されているが、適応外であるため当然限定的である。

腸骨静脈に対する外部圧迫 (May-Thurner 症候群等)

May-Thurner 症候群は、急性 DVT または慢性 DVT (PTS) を合併する場合もしくは非血栓性病変 (NIVL) の場合がある。

本邦においては、May-Thurner 症候群は、急性 DVT または慢性 DVT (PTS) を合併する症例が多い。本邦における非血栓性病変 (NIVL) の発生率は不明である。現在、May-Thurner 症候群に対する治療は、急性 DVT または慢性 DVT (PTS) に対するカテーテル治療あるいは外科手術後に腸骨静脈閉塞の再発を防ぐために実施されている。海外では症候性の NIVL に対する治療が広く報告されているが、本邦においても腸骨静脈に対する症候性の外部圧迫に対するステント留置手技のデータが蓄積されつつある。ATOMIC (AcTive stenting for May-Thurner Iliac Compression syndrome) レジストリ（本邦で実施された多施設試験）では、良好な早期及び長期成績（手技後 19 ヶ月までステント開存率が高く、フォローアップ期間中の DVT 再発率及び PTS 発生率が低かった）が示されている¹⁶。

本品を本邦へ導入することのメリット

上述のとおり、現在本邦では製造販売承認されている腸骨大腿静脈専用の金属ステントがないため、急性DVTに対するCDT及び外科的血栓摘除術後に残存するMay-Thurner症候群病変等の症候性静脈狭窄ならびに圧迫療法等の保存療法が奏功しない慢性DVT(PTS)に対し、動脈用ステントが適応外使用されている。

動脈用ステントと比較し、腸骨大腿静脈用ステントは腸骨大腿静脈の解剖及び腸骨大腿静脈流出障害の臨床所見を考慮し設計されている。腸骨大腿静脈用ステントは、左総腸骨静脈が右総腸骨動脈等と脊椎によって圧迫されるMay-Thurner症候群等の外部からの圧迫を伴う病変への留置に対応できるよう、適切な耐圧縮性を有するよう設計されている。同様に、腸骨大腿静脈用ステントは、血管壁の瘢痕化を特徴とする慢性病変への留置に対応するよう適切なラディアルフォースを有するよう設計されている。本品は、腸骨大腿静脈疾患特有の治療に適した特性を有するように設計されている。そのため、腸骨大腿静脈用ステントとしての安全性及び有効性が担保されている本品を、現在動脈用ステントを適応外使用している本邦へ導入することのメリットは大きいと考える。

本邦への腸骨大腿静脈用ステントの導入は、静脈疾患有する患者の治療に大きく寄与し、PTSの有病率を低下させ、患者の治療費削減に役立つと考える。例えば、慢性静脈疾患の最も重症度の高い患者（静脈疾患評価スコアであるCEAPC6（活動性潰瘍）に該当する潰瘍を有する）は、治療が困難で長期の治療を要するため患者及び医療への負担が大きい^{15,17}。また、継続する創傷管理は患者のQOLに影響を及ぼし、治療費が高額になる場合もあるが、海外での臨床試験において、静脈ステント留置は、治療費を軽減し、患者のQOLを向上することが示されている¹⁸。患者のQOL向上及び医療経済の観点からも、本品を本邦へ導入するメリットは大きいと考える。

このような背景により、学会から腸骨大腿静脈用ステントに対する早期導入要望書が提出され、本品を含む腸骨大腿静脈用ステントが厚生労働省により令和3年11月に「医療ニーズの高い医療機器」に選定されている。また、腸骨大腿静脈用ステントの安全な本邦への導入に向け、関連5学会により適正使用指針案が作成されているところである。

1.2.1.3 設計開発コンセプト

本品は、Cook 社の末梢動脈ステント治療デバイスの経験、すなわち、Zilver シリーズのステントプラットフォームをベースに、腸骨大腿静脈流出障害に対するステント治療の経験を持つ医師らの意見に基づいて開発され、今日までの経験をもとに、腸骨大腿静脈流出障害の治療に特化したステントを設計することを目的として開発された。

本品のステントデザインは、本添付資料 1.3 項「類似医療機器との比較」に記載したような既存の Zilver シリーズステントの技術をベースに、腸骨大腿静脈流出障害に特化した設計となっている。動脈用ステントと比較し、腸骨大腿静脈用ステントである本品は腸骨大腿静脈の解剖及び腸骨大腿静脈流出障害の臨床所見を考慮し設計されている。例えば、本品は左総腸骨静脈が右総腸骨動脈等と脊椎によって圧迫される May-Thurner 症候群等の外部からの圧迫を伴う病変への留置に対応できるよう、適切な耐圧縮性を有するよう設計されている。同様に、腸骨大腿静脈用ステントは、血管壁の瘢痕化を特徴とする慢性病変への留置に対応するよう適切なラディアルフォースを有するよう設計されている。

本品ステントは、外径 [REDACTED] mm のカニューラからレーザーカットにより成形され、最終的なステント壁の厚さは [REDACTED] mm に電解研磨されるのに対し、本品と同じく 7 Fr デリバリーシステムを有する [REDACTED] [REDACTED] は外径 [REDACTED] mm のカニューラより成形され、ステント壁の厚さ [REDACTED] mm であり、本品ステントの方がそれぞれわずかに大きく厚くなるよう設計されている。本品のステントストラットパターンは、症候性腸骨大腿静脈流出障害の治療に十分な疲労耐久性と適切なラディアルフォースを有する構造となっている。また、腸骨大腿静脈流出障害に適したサイズラインナップとなるよう、ステント径 10~16 mm、長さ 40~140 mm が開発された。

参考文献

1. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol*. 2005;15(3):175-184. doi:10.1016/j.annepidem.2004.05.015
2. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2005;111(18):2398-2409. doi:10.1161/01.CIR.0000164199.72440.08
3. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg*. 2009;49(2):498-501. doi:10.1016/j.jvs.2008.09.014
4. Jost CJ, Gloviczki P, Cherry KJJ, et al. Surgical reconstruction of iliofemoral veins and the inferior vena cava for nonmalignant occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2001;33(2):320-328. doi:10.1067/mva.2001.112805
5. AbuRahma AF, Robinson PA, Boland JP. Clinical, hemodynamic, and anatomic predictors of long-term outcome of lower extremity venovenous bypasses. *J Vasc Surg*. 1991;14(5):635-644.
6. Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, 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(6):678-737. doi:10.1016/j.ejvs.2015.02.007
7. Mahnken AH, Thomson K, de Haan M, O'Sullivan GJ. CIRSE standards of practice guidelines on ilio caval stenting. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2014;37(4):889-897. doi:10.1007/s00270-014-0875-4
8. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, 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(9):1317-1325. doi:10.1016/j.jvir.2014.04.019
9. Vedantham S, Kahn SR, Goldhaber SZ, et al. Endovascular therapy for advanced post-thrombotic syndrome: Proceedings from a multidisciplinary consensus panel. *Vasc Med*. 2016;21(4):400-407. doi:10.1177/1358863X16650747
10. O'Donnell TFJ, Passman MA, Marston WA, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery (R) and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014;60(2 Suppl):3S-59S. doi:10.1016/j.jvs.2014.04.049
11. Seager MJ, Busutil A, Dharmarajah B, Davies AH. Editor's Choice-- A Systematic Review of Endovenous Stenting in Chronic Venous Disease Secondary to Iliac Vein Obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(1):100-120. doi:10.1016/j.ejvs.2015.09.002
12. Wen-da W, Yu Z, Yue-Xin C. Stenting for chronic obstructive venous disease: A current comprehensive meta-analysis and systematic review. *Phlebology*. 2016;31(6):376-389. doi:10.1177/0268355515596474

13. Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and effectiveness of stent placement for iliofemoral venous outflow obstruction: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):e002772. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002772
14. 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）:52-68
15. 日本静脈学サーベイ 静脈性潰瘍（Venous Ulcer）－本邦における静脈疾患に関するSurvey XIX－白石 恭史, 八巻 隆, 孟 真, 佐戸川 弘之, 西部 俊哉, 山田 典一, 根本 寛子 静脈学2018;29(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.7134/phlebol.17-18>
16. Funatsu A, Anzai H, Komiyama K, 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 Ther*. 2019;34(2):131-138. doi:10.1007/s12928-018-0532-y
17. Ma H, O'Donnell Jr TF, Rosen NA, Iafrati MD. The real cost of treating venous ulcers in a contemporary vascular practice. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014;2(4):355-61. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.04.006
18. Ragnoni C, Lugli M, Maleti O, Tarricone R. Venous stenting for patients with outflow obstruction and leg ulcers: cost-effectiveness and budget impact analysis. *J Comp Eff Res*. 2020;9(10):705-720. doi:10.2217/cer-2020-0030

1.2.2 設計仕様の概要

本添付資料 1.2.1.3 項の設計開発コンセプトを達成するため、ISO 25539-2:2012 “Cardiovascular implants – Endovascular devices – Part 2: Vascular stents”（心臓血管インプラントー血管内デバイスー第 2 部：血管内ステント）に基づき、以下の設計仕様を設定した。

ステント

- ・ 耐食性
- ・ 屈曲／圧縮疲労負荷後の耐食性
- ・ ラディアルフォース
- ・ 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／圧縮疲労

デリバリーシステム

- ・ 先端引張強度／接合強度
- ・ 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

ステント及びデリバリーシステム

- ・ 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

1.2.3 設計検証及び妥当性の確認

本品のステント及びデリバリーシステムを評価するため、包括的な非臨床試験計画が作成され、実施された。非臨床試験には、*in vitro* 非臨床試験、生物学的安全性試験、動物試験、安定性試験、滅菌に係る試験が含まれる。*in vitro* 非臨床試験における評価項目は、以下に示す規格及びガイドラインを考慮し、評価された。

- ISO 25539-2: 2012 “Cardiovascular implants – Endovascular devices – Part 2: Vascular stents”
(心臓血管インプラントー血管内デバイスー第2部：血管内ステント)
- FDA Guidance “Non-clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems”
- FDA Guidance “Select Updates for Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems” (2015)
- ISO 10993-1: 2009 “Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process” (医療機器の生物学的評価ー第1部：リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験)

本品の安全性及び有効性を評価するために、本品の設計検証及び妥当性確認を実施した。本添付資料4項に詳述のとおり、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、ならびに使用方法を裏付ける試験を実施し、本品の安全性及び有効性が確認された。また、本添付資料7項に記載のとおり、エチレンオキサイド滅菌残留物試験及びエンドトキシン試験を実施し、本品の安全性が確認された。

すべての実施試験項目において、あらかじめ設定した判定基準に適合し、本品に設定する性能及び安全性に関するすべての規格に適合することを確認した。そのため、臨床試験への移行が可能であると判断した。

本品の臨床試験として、本添付資料8.1項に詳述するとおり、2016年から“The Evaluation of the Zilver Vena Venous Stent in the Treatment of Symptomatic Iliofemoral Venous Outflow Obstruction (VIVO) Clinical Study (以下、「VIVO 試験」)”が実施された。本臨床試験は、前向き、多施設共同、非無作為化、単群国際試験であり、症候性腸骨大腿静脈流出障害を有する患者の治療における本品の安全性及び有効性評価することを目的として実施された。主要評価項目である手技後30日の主要有害事象(MAE)非発生率、手技後12ヶ月の定量的一次開存率について、臨床文献に基づき設定した性能目標値を達成したことが確認された。また、ステント留置後、臨床症状が改善したことも示された。

また、参考資料8に詳述するとおり、欧州では2012年から市販後臨床試験“Zilver Vena Venous Stent Clinical Study”が実施された。本臨床試験は前向き、多施設共同、非無作為化、単群試験であり、最大2ヶ所(両肢)の症候性腸骨大腿静脈流出障害を有する患者の治療における本品の安全性及び有効性評価することを目的として実施され、本品の安全性及び有効性が確認されている。

以上より、設計開発コンセプトは達成された。

非臨床試験で使用した検体について

、本品の臨床試験 VIVO 試験への患者登録完了後に
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ている。

ローディングの自動化は既承認品 [REDACTED]においても実施されており、製造工程の管理レベルを向上し、複数の作業者が手動でローディングすることにより生じるおそれのあるばらつきを低減することが目的である。なお、本変更による設計及び最終製品の規格への影響はなく、デリバリーシステムの組立及び品質管理、ステントのデリバリー機構（カニューラを前方へ押し、アウターシースを引き戻してプレロードされたステントを展開するという機構）に変更はない。ローディング方法変更による、主な製造工程の変更点は表 1.2.3-1 のとおりである。

表 1.2.3-1 ローディング方法変更による主な製造工程の変更点

変更後（自動）	変更前（手動）	差分
ステントを [REDACTED] 機械で圧縮し、[REDACTED] [REDACTED]	作業者が手作業でステントを圧縮し、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	変更前は、デリバリーシステムにローディングするためにステントを [REDACTED] [REDACTED] 圧縮されていたが、変更後は [REDACTED] [REDACTED] 圧縮される。

本添付資料4項冒頭で詳述するとおり、本承認申請の別添資料とする非臨床試験のほとんどは変更後の本品を用いて実施されている。一部の試験においてローディング方法変更前の検体を用いて試験を実施しているが、変更前の検体を用いて評価することの妥当性については本添付資料4項に記載のとおりである。

臨床試験で使用した被験機器について

上述のとおり、本品の臨床試験 VIVO 試験への患者登録完了後に本品の製造方法が変更されている。被験機器は、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が手動で行われていたが、本品は、機械により自動で行われている。

本添付資料 4 項冒頭に示すとおり、本承認申請の別添資料とする非臨床試験のほとんどは変更後の本品を用いて実施されており、あらかじめ設定した判定基準に適合することをこれらの非臨床試験にて確認することにより、変更後の本品が被験機器と同等の性能及び安全性を有することを確認している。

以上より、被験機器を用いた本臨床試験成績を本品の安全性及び有効性の評価に外挿可能と判断した。

本品の開発の経緯図を表 1.2.3-2 に示す。

表 1.2.3-2 開発の経緯図

試験項目	
	開発
4.1	物理的、 化学的安全性
4.2	生物学的 安全性
4.3	機械的 安全性
4.4	安定性 及び 耐久性
4.5	性能
4.6	使用方法
6	リスク マネジメ ント

試験項目	
8	臨床試験 成績

*¹：設計移管後確認試験。

*²：本承認申請の別添資料として提出するデリバリーシステムの生物学的安全性試験の実施時期。PMA 審査時に最新の規格に準拠して実施された試験が含まれる。臨床試験開始前における本品の生物学的安全性評価は、別の生物学的安全性試験に基づき実施された。

1.2.4 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による対面助言及びその助言に基づく対応

本品の承認申請に際し、以下3項目について確認するため、令和■年■月■日に対面助言（医療機器■相談■準備面談済）、受付日・番号：令和■年■月■日・機E■号）を実施した。対面助言の記録を参考資料1として添付する。

相談事項1：■■■■■

相談事項2：■■■■■

1) ■■■■■

■■■■■

2) ■■■■■

■■■■■

■■■■■

相談事項3：■■■■■

■■■■■

■■■■■

■■■■■

相談事項1及び2は関連した内容であるため、まとめて助言があった。各助言に基づく対応を表1.2.4-1に示す。また、相談事項3に係る助言に対する対応を表1.2.4-2、その他留意事項に対する対応を表1.2.4-3に示す。

表1.2.4-1 相談事項1及び2に係る助言に基づく対応

助言内容	助言に基づく対応の記載箇所
■■■■■	■■■■■

助言内容	助言に基づく対応の記載箇所

助言内容	助言に基づく対応の記載箇所

助言内容	助言に基づく対応の記載箇所

表 1.2.4-2 相談事項 3 に係る助言に基づく対応

助言内容	助言に基づく対応の記載箇所

表 1.2.4-3 その他留意事項に係る助言に基づく対応

助言内容	助言に基づく対応の記載箇所

助言内容	助言に基づく対応の記載箇所

助言内容	助言に基づく対応の記載箇所

1.3 類似医療機器との比較

本邦では腸骨大腿静脈用ステントは未承認であるため、同等の使用目的を有する類似医療機器はない。本品の設計のベースとなっている、既承認品である弊社動脈用ステントとの比較を表 1.3-1 に示す。

表 1.3-1 既承認品の動脈用ステントとの比較

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B ^{*2}	差分に関する情報
一般的な名称	静脈用ステント	腸骨動脈用ステント	薬剤溶出型大腿動脈用ステント	類似医療機器は動脈用ステントであるのに対し、本品のみ静脈用ステントである。
販売名	Zilver Vena 静脈用ステント	COOK バスキュラーステント	Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント	
承認番号	-	22300BZX00098000	22400BZX00013000	-
承認年月日	-	平成 23 年 2 月 23 日	平成 24 年 1 月 24 日	-
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。	腸骨動脈における対照血管径 5~9mm の狭窄病変等の症候性血管疾患の治療として、狭窄部の拡張又は開存性の維持等を行う経皮的血管形成術(PTA)に用いることを使用目的とする。	本品は、4~7mm の対照血管径を有し、1 肢あたりの病変長が 14 cm 以下である膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いることを意図したものである。また、同部位におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療にも用いられる。	類似医療機器は動脈の拡張及び開存性の維持を使用目的としているのに対し、本品は静脈の拡張及び開存性を使用目的としている。対象血管は異なるが、いずれも閉塞または狭窄部を拡張し、血管の開存性を維持することを目的としている点が同等である。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
構成品	ステント、デリバリーシステム、シリンジ	ステント、デリバリーシステム、シリンジ	ステント、デリバリーシステム、シリンジ	同一。
ステント径 (mm)	内径 : 10、12、14、16	外径 : 6、7、8、9、10	外径 : 6、7、8	腸骨大腿静脈径に適合するよう、腸骨動脈用ステントである類似医療機器 A よりも径が大きい。
ステント長 (mm)	40、60、100、140 (40 mm 長は 10 mm 径及び 12 mm 径のみ)	20、30、40、50、60、70、80	20、30、40、60、80、100、120、140 (サムホイールタイプのデリバリーシステムのみ)	想定される静脈病変長に適合するよう、腸骨動脈用ステントである類似医療機器 A よりもステント長が長いステントがある。類似医療機器 B の範囲内である。
ストラット厚さ (mm)	■ ± ■	■ ± ■ (5 Fr の 6-10 mm 径ならびに 6 Fr の 6~8 mm 径) または ■ ± ■ (6 Fr の 9~10 mm 径)	■ ± ■	本品は動脈ステントである類似医療機器よりストラット厚さを増すことによって、腸骨大腿静脈用ステントに求められるラディアルフォースを達成するよう設計されている。

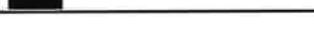
項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B ²	差分に関する情報
ストラット幅 (mm) ^{*1}	■ ± ■	■ ± ■ (■ Fr 及び ■ Fr の ■ mm 径) ■ ± ■ (■ Fr の ■ mm 径)	■ ± ■	本品のストラット幅は、類似医療機器 A の ■ mm 径と同等である。
ストラット長 (mm)	■ ± ■ (10 mm 径) ■ ± ■ (12 mm 径) ■ ± ■ (14 mm 径) ■ ± ■ (16 mm 径)	■ (5 Fr) ■ (6 Fr の 6~8 mm 径) ■ (6 Fr の 9~10 mm 径)	■ ± ■ (6~7 mm 径) ■ ± ■ (8 mm 径)	本品の 10 mm 径と類似医療機器 A の ■ Fr, ■ mm 径のストラット長は同等 である。各ステント径につ いて至適なステント性能 を達成するよう、ストラッ ト長が決定されている。
ピーク数	各セルあたり ■ 	各セルあたり ■ 	各セルあたり ■ 	同一。
デリバリーシステム タイプ	ピンプルタイプ 	ピンプルタイプ 	ピンプルタイプ  サムホイールタイプ 	同一。 類似医療機器 B のみサムホ イールタイプがある。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B ^{*2}	差分に関する情報
デリバリーシステム 外径	7 Fr	5 Fr、6 Fr	6 Fr	動脈ステントより大きい 静脈ステントを装填する ため、本品のデリバリーシ ステムは類似医療機器よ りも大きい。
デリバリーシステム 有効長 (cm)	80、120	40、80、125	80、125	120 cm と 125 cm で差分が あるが、ほぼ同等である。
原理	腸骨大腿静脈内に留置さ れた自己拡張型ステント が、血管内腔に対し外向き のラディアルフォースを 付与し、ステント留置部位 の開存性を確保する。留置 後、ステントは血管内で柔 軟性を維持しながら拡張 を維持する。	この自己拡張型ステント は、その特有のラディアル フォースにより血管内腔 の開存を維持するのに役 立つ。	本品のステントは、薬剤パ クリタキセルでコーティングさ れたナイチノール製の自己 拡張型ステントである。柔軟 性をもち、ストラットを有する チューブであることから、血 管内に展開されても柔軟性 を維持することができる。ま た展開に伴い、ステントは血 管の内腔に対して外方向に ラディアルフォースを付与す るように設計されており、そ れによってステントが留置さ れた領域の開存性を達成す る。さらに、その後の動脈の 再狭窄を防ぐために、機器 の管腔外面はパクリタキセル でコーティングされている。	対象血管は異なるが、血管 内腔にラディアルフォー スを付与し、開存性を維持 するという原理は同一で ある。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B ^{*2}	差分に関する情報
原理（続き）			ステントは、ピンブルタイプ、サムホイールタイプ共に、デリバリーシステムにあらかじめ装填されている。ステントを手作業で再装填することは不可能である。ピンブルタイプのステントの展開は、金属カニューレを確実に把持しながらハンドルを引き戻すことで制御され、サムホイールタイプでは、片手での手元操作でサムホイールを操作者側へ回転させ、シース部分をハンドル側へ引き戻すことで制御される。	
ステント原材料	ナイチノール、金（マーカ）	ナイチノール、金（マーカ）	ナイチノール、金（マーカ）、パクリタキセル	類似医療機器Bのみパクリタキセルがステントにコーティングされているが、その点を除き同一。
デリバリーシステム原材料（主な原材料のみ）				
	ポリアミド			

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
■	ニトリルゴム			
■■■	アクリロニトリル - ブタジエン - スチレン			
■■■	ポリエチレン		高密度ポリエチレン	
■■■	ポリアミドエラストマ			
■■■	ポリテトラフルオロエチレン			
■■■	ポリエーテルエーテルケトン			
■■■	ポリアミド			

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
■■■■■	ポリエーテルエーテルケトン	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■	ポリ塩化ビニル	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■	シアノアクリレート または 紫外線硬化型接着剤	■■■■■	■■■■■	■■■■■
性能及び安全性に関する規格—ステント*2				
耐食性	ステントの平均破壊電位 (Eb) は 600 mV _{SCE} 、最小破壊電位は 300 mV _{SCE} を上回らなければならない。	■■■■■	ステントは、非経年劣化の状態、および、3ヶ月間および 10 年間の模擬使用後の状態で、■■ mV _{SCE} を上回る■■■■■と ■■ mV _{SCE} を上回る■■■■■を持たなければならぬこと。	類似医療機器 ■ と同等。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B ²	差分に関する情報
耐圧縮性	<p>ステントを圧縮状態から解放する時、ステント外径は非拘束時の規定値 [REDACTED] mm、すなわち以下の判定基準を満たすこと。</p> <p>10 mm 径 :</p>  <p>12 mm 径 :</p>  <p>14 mm 径 :</p>  <p>16 mm 径 :</p>      	なし	なし	左総腸骨静脈が右総腸骨動脈と脊椎等により圧迫される May-Thurner 症候群における静脈用ステントに対する動脈の拍動による影響を評価するため、本品では設定した。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B ²	差分に関する情報
ステントの展開均一性	<p>ステント展開後、ステント外径は非拘束時の規定値 [REDACTED] mm、すなわち以下の判定基準を満たすこと。</p> <p>10 mm 径： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>12 mm 径： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>14 mm 径： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>16 mm 径： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>ステント展開後のステント長は、以下の判定基準を満たすこと。</p> <p>[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] : 規定の拡張時ステント長 [REDACTED] mm</p> <p>[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] : 規定の拡張時ステント長 [REDACTED] mm</p>	<p><u>ステントの自己拡張性</u></p> <p>[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>なし</p>	<p>展開後のステント直径 温度 $37 \pm [REDACTED] ^\circ\text{C}$ で、直径 6～8 mm のステントは展開後の拘束されない状態で公称直径 $\pm [REDACTED]$ mm に拡張すること。</p> <p><u>ステント長</u> マウントされたステントと展開後の拘束されていないステントとの間の長さの変化は、$37 \pm [REDACTED] ^\circ\text{C}$ で $[REDACTED] \%$ 以内で、かつ展開後ステント長がラベル表示の公称長の $+[REDACTED]$ mm～$-[REDACTED]$ mm 以内であること。</p>	<p><u>ステント外径</u> 本品の規格は類似医療機器 A の範囲内である。</p> <p>本品の規格は類似医療機器 B の範囲内である。</p>

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
ステントの完全性	展開後のステントにストラットの破断がないこと。 また、56倍に拡大してステント表面を確認する時、10 μm を超える亀裂がないこと。	留置後デリバリーシステムの抜去 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	展開し、デリバリーシステムを抜去した後、ステントに損傷があってはならない。具体的には、ステントに $> \blacksquare \mu\text{m}$ のサイズの亀裂があってはならない。	類似医療機器 ■ と同等。
耐キング性	ステントのキング半径は19 mm 未満であること。	なし	ステントの最小キング半径は $\leq 8.5 \text{ mm}$ でなければならない。	考察 1 参照。
MR 適合性	以下の条件下において MR 適合性があること。 静磁場強度:1.5 テスラ及び 3.0 テスラ 静磁場強度の勾配:2.000 Gauss / cm 以下 全身最大 SAR (Specific Absorption Rate): 2.0 W / kg (通常操作モード)	機器は 3.0 テスラおよび 1.5 テスラの MRI 装置と適合性があること。	磁場によって誘導される偏向は 45° より小さく、機器は 3.0 テスラおよび 1.5 テスラの MRI 装置で「特定の MR 条件下で安全」として確立される必要がある。	類似医療機器 A と同等。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
視認性	ステントマーカがエックス線透視下で視認できること。	<u>X線不透過性</u> [REDACTED]	ステントまたはゴールドマーカはエックス線透視下で可視化できる。	本品の規格にはステント自体の視認性は含まれていないが、ステント両端のステントマーカによりステントの位置を確認可能なため、実質的に同等。
ステントのフォアショートニング (非拘束時)	なし (特性確認試験)	[REDACTED]	マウントされたステントと展開後の拘束されていないステントとの間の長さの変化は、 $37 \pm \blacksquare^{\circ}\text{C}$ で $\blacksquare\%$ 以内で、かつ展開後ステント長がラベル表示の公称長の $+\blacksquare\text{ mm}$ ～ $-\blacksquare\text{ mm}$ 以内であること。	本品ではステントのフォアショートニング (ステント長の変化率) を規格に設定していないが、上述のとおり非拘束時ステント長を規格に設定しているため、同等である。
ステントのフォアショートニング (拘束時)	なし (特性確認試験)	[REDACTED]		

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
屈曲疲労	屈曲疲労を模擬した [REDACTED] ■サイクルの負荷後のステント耐久限界（すなわち、ステントが破断しない最小半径）が [REDACTED] ■であること。 ■■であること。	なし	<u>非重複状態のステントの非拍動疲労特性</u> ■■回まではステント破断の徴候は見られないこと。 <u>重複状態のステントの非拍動疲労特性</u> ■■回まではステント破断の徴候は見られないこと。	留置部位の生理学的条件を考慮し、いずれも 10 年相当の耐久性を評価されている点において、類似医療機器 B と同等である。

項目	本品	類似医療機器A	類似医療機器B ²	差分に関する情報
拍動疲労	なし	<p>ステントの脈動サイクル疲労</p>    <p>重複したステントの脈動サイクル疲労</p>   	<p><u>非重複状態のステントの拍動疲労特性</u></p> <p>■回に達する前にステント破断の徵候がなく、また4億回後でもステントは接続された構造のままである。</p> <p><u>重複状態のステントの拍動疲労特性</u></p> <p>■回に達する前にステント破断の徵候がなく、また4億回後でもステントは接続された構造のままであること。</p>	<p>静脈は拍動しないため、周期的に拍動する動脈に留置するステントに要求される拍動疲労は設定されていない。</p>
圧縮疲労	<p>May-Thurner 症候群を模した■サイクルの圧縮負荷後に、■のステント破断(■)を認めないこと。</p>   	なし	なし	<p>左総腸骨静脈が右総腸骨動脈と腰椎により圧迫される May-Thurner 症候群におけるステントに対する動脈の拍動による影響を評価するため、本品では設定した。</p>

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B ²	差分に関する情報
留置後のステントの移動または変形	なし	なし	デリバリーシステムの除去によってステントの移動または変形が生じないものとする。	使用模擬試験において確認しているが、類似医療機器 A 同様、本品では規格に設定していない。
バルーンによる拡張	なし	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	なし	類似医療機器 A の規格は [REDACTED] 規格であるため、本品では設定していない。
機器の適合性	なし	<u>原材料の生理食塩水/ヘパリンおよび造影剤への耐性</u> [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	模擬使用で、材料は生理食塩水/ヘパリンおよび造影剤への接触に耐えられ、ステントの留置に悪影響を与えないこと。	使用模擬試験において確認しているが、本品では規格に設定していない。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
引張強さ／接合部強度	<p>カニューラ／ロッキングブッシング</p> <p>カニューラ／ハブ</p> <p>ハブアッセンブリ／インナカテーテル</p> <p>アウターシース／チェックフローボディ</p> <p>ハンドル／チェックフローボディ</p>	同上	同上	同上
展開に要する力	ステントの展開に要する力は32N以下であること。	なし	ステントの展開に要する力は<■Nでなければならない。	類似医療機器 B と同等。
留置の正確性	模擬血管内でステントを留置する時、目的部位の遠位側±4 mm に留置されていること。	■ ■ ■ ■	留置時に、目的の遠位側のエックス線不透過性標的から±■ mm 以内にステントが留置されること。	類似医療機器 ■ と同一。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
柔軟性及び 耐キング性	ステントが装填されたデ リバリーシステム及びス テント留置後のデリバリ ーシステムのキング半径 は、19 mm 未満であること。	[REDACTED]	デリバリーシステムの最 小キング半径は≤ 19 mm で なければならぬ。	類似医療機器 B と同等。
エックス線不透過性	アウターシースマーカ及び インナカテーテルのチッ プがエックス線透視下で 視認できること。	なし	なし	類似医療機器では設定さ れていないが、ISO 25539-2 に基づき、本品については 設定した。
ステント誤留置の 防止機構	なし	[REDACTED]	アクセス部位への挿入前 の誤ったステント留置を 防ぐため、機器にはセーフ ティロックが付いている。	本品では「形状、構造及び 原理」欄に規定しているた め、規格には設定していな い。
経皮的導入	なし	[REDACTED]	機器はガイドワイヤに沿 って導入されるカテーテ ルの形態であること。	本品では「形状、構造及び 原理」欄にデリバリーシス テム形状を規定している ため、規格には設定してい ない。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
機器の通過性	なし	[REDACTED]	なし	本品では使用方法を裏付ける使用模擬試験において評価しているが、性能及び安全性に係る規格ではないため設定していない。
機器の追従性	なし	なし	機器は、ガイドワイヤに沿って、蛇行した経路を経由して目的の位置へ完全にたどり着かなければならぬ。	本品では使用方法を裏付ける使用模擬試験において評価しているが、性能及び安全性に係る規格ではないため設定していない。
デリバリーシステムの模擬使用	なし	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	なし	本品では使用方法を裏付ける使用模擬試験を実施しているが、性能及び安全性に関する規格ではないため設定していない。
外観	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	特徴、完全性、清浄度、ラベル表示を満たす。	同等。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
生物学的安全性 - ステント	ISO 10993-1: 2009 に規定される要求事項の評価を行うとき、その生物学的安全性が担保されていること。	ISO 10993-1 (2003) – 30 日以上の長期的接触が想定される体内植込み機器に準拠し、生体適合性をもつこと。	ISO 10993-1 (2009) に準拠して試験を実施した時、生物学的安全性が確認できること。	記載は異なるが同一。
生物学的安全性 - デリバリー システム		ISO 10993-1 (2003) – 24 時間以内の血液接触が想定される体内と体外を連結する機器に準拠し、生体適合性をもつこと。		
無菌性保証	なし	無菌性保証水準 (SAL) は、 $\leq 10^{-6}$ である必要があり、滅菌サイクルは細菌性及び真菌性 (B&F) 試験に合格する必要がある。	SAL : 10^{-6}	現在の要求事項では無菌性保証は製造方法欄への記載事項であるため、本品では規格には設定していない。
エチレンオキサイド 滅菌の残留物	ステント： ISO 10993-7: 2008 の「長期的接触機器」の要求事項に適合すること。 デリバリーシステム： ISO 10993-7: 2008 の「一時的接触機器」の要求事項に適合すること。	ISO 10993-7 (2008) の「長期的接触機器」(ステント) 及び「一時的接触機器」(ステント以外の構成品) の要求事項に適合すること。	エチレンオキサイド残余量は 4 mg/24 時間、60 mg/30 日、および 2.5 g/生涯を超えてはならない。エチレンクロロヒドリンの残余量は 9 mg/24 時間、60 mg/30 日、および 10 g/生涯を超えてはならない。	記載は異なるが規格は同一。

項目	本品	類似医療機器 A	類似医療機器 B*2	差分に関する情報
出典	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 平成 23 年 2 月 23 日付 製造販売承認書 ・ 平成 29 年 3 月 21 日付 製造販売承認事項一部 変更承認書 ・ 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日付 製造販売承認事項軽 微変更届書 ・ 添付文書 2020 年 4 月 改訂第 6 版 ・ 社内資料（図面） 	平成 24 年 1 月 24 日付 製造販売承認書 平成 27 年 6 月 26 日付 製造販売承認事項一部 変更承認書 平成 29 年 2 月 2 日付 製造販売承認事項一部 変更承認書 令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日付 製造販売承認事項軽微 変更届書	—

*1 類似医療機器 A の承認書にはストラット幅は規定されていないが、本品との差分を示すために社内資料に基づき本表では比較した。

*2 類似医療機器 B のステントに係る性能及び安全性に係る規格は、薬剤に関連しない規格のみ比較した。また、デリバリーシステムに係る性能及び安全性に係る規格は、シンプルタイプの規格のみ比較した。

考察1：ステントの耐キンク性について

本品の耐キンク性試験の判定基準は、ISO 25539-2に基づき、本品が通過する最悪の解剖学的条件（下大静脈総腸骨静脈分岐部）を想定して設定した。なお、[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]、ISO 25539-2に基づき、本品が通過する最悪の解剖学的条件（下大静脈総腸骨静脈分岐部）を想定して設定した。

以上より、本品の使用目的又は効果について、類似する医療機器はなく新規性があるため、新医療機器に該当すると判断した。

1.4 外国における使用状況

1.4.1 外国における認可（承認）・販売状況

外国における許認可状況及び本品の市場への出荷開始月である 2011 年 7 月から 2021 年 12 月 31 日までの出荷数を表 1.4.1-1 に示す。

表 1.4.1-1 外国における許認可及び販売状況

調査日：2021 年 12 月 31 日

国名	販売名	使用目的	許可／承認年月日	出荷開始月	出荷数
欧州	Zilver® Vena™ Stent	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 29 日	2011 年 8 月	
米国	Zilver® Vena™ Venous Self-Expanding Stent	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 9 日 (P200023)	2020 年 11 月	
その他	Zilver® Vena™ Stent	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 24 日* ¹	2011 年 7 月* ¹	
					合計

*¹ その他国と地域で最初に承認され、出荷開始されたオーストラリアの情報。

1.4.2 外国における不具合の発現状況

海外において市場に出荷した [] 製品のうち、表 1.4.2-1 に示すとおり、規制当局に報告義務のある本品に係る不具合が [] 件発現した。

表 1.4.2-1 外国における報告義務のある不具合

調査日：2021 年 12 月 31 日

不具合の種類	発現数 (件)	発現頻度 (%)
再狭窄		0.020
破損		0.020
血栓症		0.017
圧縮		0.017
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
ステントの損傷		0.003
ステント閉塞		0.003
有害な生体反応		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
顧客の不満足		0.003
不具合は確認されなかった*1		0.003
合計		0.157

*1 ステントのショートニングが報告されたが、提供された画像によりショートニングは確認されず、病変長に対して短いステントが選択されていたことが確認された。