

審議結果報告書

[類 別] 器 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称] アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル
[販 売 名] ペリフェラル ロータブレーターPRO
[申 請 者] ポストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
[申 請 日] 令和 4 年 11 月 30 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

令和 7 年 5 月 22 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、この内容で薬事審議会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は 4 年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 包括的高度慢性下肢虚血に対する血管内治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する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7年5月12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、以下の通りである。

記

- [類 別]: 器51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一 般 的 名 称]: アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル
- [販 売 名]: ペリフェラル ロータブレーターPRO
- [申 請 者]: ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日]: 令和4年11月30日
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和7年5月12日

- [類別]: 器 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一般的名称]: アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル
- [販売名]: ペリフェラル ロータブレーターPRO
- [申請者]: ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
- [申請年月日]: 令和4年11月30日

【審査結果】

「ペリフェラル ロータブレーターPRO」(以下「本品」という。)は、包括的高度慢性下肢虚血(Chronic Limb-Threatening Ischemia。以下「CLTI」という。)患者において、経皮的に挿入し、膝下動脈の石灰化病変に対してアテローム塊や固い狭窄病変を切削するために用いる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(以下「アテレクトミーデバイス」という。)である。本品は、病変を切削するためのアドバンサ/カテーテル及びカテーテルの動作を調節するコンソールから主に構成される。アドバンサ/カテーテル及びコンソールは冠動脈病変への適応で承認されている「ロータブレーターPRO」(承認番号23000BZX00060000)から一部バーサイズのラインナップや回転速度の推奨値及び規格値を変更した機器であり、併用するガイドワイヤ及びワイヤクリップは「ロータブレーター」(承認番号20900BZY00356000)の構成部品が同梱される。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、安定性及び耐久性、並びに性能に関する資料が提出され、特段問題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、バルーン形成術が不成功であった重症下肢虚血(Critical Limb Ischemia。以下「CLI」という。)(現行のガイドラインの定義ではCLTI)患者において、バルーン形成術に補助デバイスとして併用する前世代品(「ロータブレーター」)の安全性及び有効性を評価することを目的として、国内10施設で実施された多施設共同の医師主導治験(以下「本治験」という。)に関する成績が提出された。本治験は対照血管径が2mm以上4mm以下、膝窩動脈遠位部から膝下動脈遠位部までに位置する病変長100mm未満(1病変あたり)の標的病変を有し、手技前バルーン形成術が不成功であったCLI患者が対象とされた。主要評価項目は「手技後のバルーン形成術成功率」であり、コアラボによる評価において、①残存狭窄率が50%未満(目視及び定量的血管造影解析)、②標的血管の造影遅延や血管穿孔がない、③末梢(足部)への順行性血流が確保される、の3項目を満たすことと定義された。本品の主要評価項目に関する成績は94.1%(16/17例、95%信頼区間

71.3%-99.9%)であり、事前に設定した達成目標(50%)を達成した。また、手技24週後の患肢大切断は認められず、視覚的アナログ尺度(VAS)、患肢の皮膚組織灌流圧(SPP)値、Rutherford分類及びEQ-5D-5Lの改善が維持され、創傷が治癒した被験者の割合は50%(6/12例)、治癒した創傷の割合は66.7%(12/18個)で、CLTI患者の膝下動脈に対するバルーン形成術として許容可能な成績であった。従来バルーン形成術が不成功となる膝下動脈における石灰化病変を有するCLTI患者に対する本品の有効性が示されたと判断した。

本治験において、機器の不具合(ガイドワイヤ離断、遺残)との関連を否定できない造影遅延、及び末梢塞栓に起因すると示唆される造影遅延が17例中2例(11.8%)に、末梢塞栓が17例中1例(5.9%)に、血管解離が17例中3例(17.6%)に発生した。CLTI患者におけるアテレクトミーデバイスを使用しないバルーン形成術の成績や冠動脈での「ロータブレーター」を使用した成績と比較して、一部高い発生傾向が認められるものの、本治験が膝下動脈病変でのバルーン形成術が不成功となるより厳しい高度石灰化病変を対象としたことが要因と考えられ、適切な市販後安全対策を講じることでリスク低減可能であることから、許容可能と判断した。

その他、手技24週間までに認められた17例中6例(35.3%)の再インターベンション、17例中2例(11.8%)の死亡、17例中4例(23.5%)の手技又は機器に関連する重篤又は非重篤な有害事象についても、現行のCLTI患者の膝下動脈病変に対するバルーン形成術の成績と比較して特段の問題はないと判断した。

膝下動脈病変の血行再建の適応があると判断されたものの、病変部の高度石灰化により、バルーン通過困難やバルーン拡張困難となった場合には、現状、本邦では有効な治療法がなく、結果的に大切断や予後不良に至る。これら膝下動脈に対する血管内治療の必要性が高いCLTI患者に対して本品を用いることで血管内治療による血行再建術を可能とすることは臨床的意義があり、本品を導入する有用性はあると判断した。

本品は、CLTIを適応対象として、本邦に初めて導入される膝下動脈の石灰化病変を対象としたアテレクトミーデバイスである。石灰化病変を機械的に切削する本品において、切削片による末梢塞栓や血管損傷等のリスクは原理上避けがたいことから、本品を有効かつ安全に導入するためには、CLTIの治療に精通し、膝下動脈に対する血管内治療、下肢に対するアテレクトミー術に十分な知識と経験のある医師及び医療チームが、外科的バイパス術のリスクが高く、バルーン形成術でベネフィットが得られるが不成功となる患者を慎重に選択することが重要と考える。また、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、末梢塞栓等の合併症が生じた際には、外科手技も含む迅速な対応が必要となる可能性があること、及びCLTIの治療には創傷管理を含むフットケアが不可欠であることから、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もあると判断した。

また、使用成績調査において、製造販売後の使用実態下で適正使用が遵守され適切な患者選択が実施されること、その上でバルーン形成術が不成功となるCLTI患者の膝下動脈の石

灰化病変に対して本品が安全に使用でき、有効性が得られることについて、引き続き評価していき、必要に応じてリスク低減化や適正使用に関する追加措置を速やかに講ずることが重要であると判断した。

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

使用目的

本品は、包括的高度慢性下肢虚血患者に対する血管内治療を補助するため、経皮的に挿入し、経皮的血管形成術用バルーンカテーテルが不通過又は拡張困難な膝下動脈の石灰化病変に対し、アテローム塊や固い狭窄病変を切削することを目的に使用する。

承認条件

1. 包括的高度慢性下肢虚血に対する血管内治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する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7年5月12日

審議品目

- [類 別]: 器 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一般的名称]: アテローム切除アブレーション式血管形成術用カテーテル
[販売名]: ペリフェラル ロータブレーターPRO
[申請者]: ポストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
[申請年月日]: 令和4年11月30日
[申請時の使用目的]: 本品は、下肢閉塞性動脈硬化症患者に対する血管内治療を補助するため、膝下動脈に経皮的に挿入し、アテローム塊や固い狭窄病変を切削することを目的に使用する。

[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	16
ホ. 製造方法に関する資料	16
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	41
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	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	43
4. 総合評価	44

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ABI	Ankle Brachial Index	足関節上腕血圧比
CLI	Critical Limb Ischemia	重症下肢虚血/重症虚血肢
CLTI	Chronic Limb-Threatening Ischemia	包括的高度慢性下肢虚血
DSA	Digital Subtraction Angiography	デジタルサブトラクション血管造影法
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	EuroQol 5-Dimension 5-Level	QOL 評価尺度 5段階版
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
IVR	Interventional Radiology	画像下治療
LEAD	Lower Extremity Artery Disease	下肢閉塞性動脈疾患
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty	経皮的血管形成術
QOL	Quality of Life	生活の質
SPP	Skin Perfusion Pressure	皮膚組織灌流圧
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログ尺度
WIFI	Wound, Ischemia, and foot Infection	-

1. 審議品目の概要

「ペリフェラル ロータブレーターPRO」(以下「本品」という。)は、包括的高度慢性下肢虚血(Chronic Limb-Threatening Ischemia。以下「CLTI」という。)患者において、経皮的に挿入し、膝下動脈の石灰化病変に対してアテローム塊や固い狭窄病変を切削するために用いる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(以下「アテレクトミーデバイス」という。)である。本品は、病変を切削するためのアドバンサ/カテーテル及びカテーテルの動作を調節するコンソールから主に構成される(図1)。アドバンサ/カテーテル及びコンソールは冠動脈病変への適応で承認されている「ロータブレーターPRO」(承認番号23000BZX00060000)から一部バーサイズのラインナップや回転速度の推奨値及び規格値を変更した機器であり、ダイヤモンド微粒子で被覆されたカテーテルのバーがガイドワイヤの同軸上を通り、高速回転することで病変を切削する。バーの直径としては、6種類(1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50 mm)ある。併用するガイドワイヤ及びワイヤクリップは「ロータブレーター」(承認番号20900BZY00356000)と同一の構成が同梱される。本品の切削により発生する微粒子の大きさは2~5 μm と言われており¹、末梢血液中の赤血球や白血球の大きさよりも小さく、血小板と同程度と考えられている²。

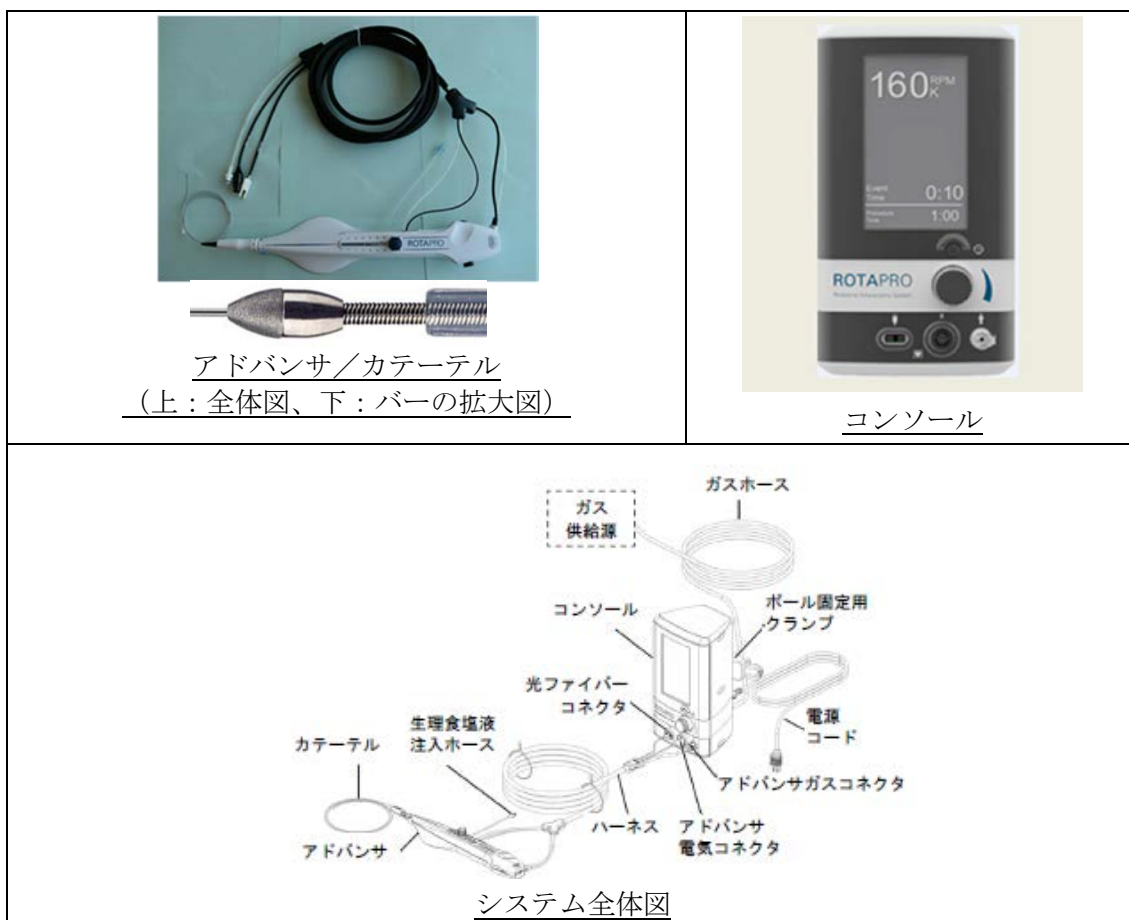


図1 本品の外観図

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

下肢閉塞性動脈硬化症はアテローム硬化性の末梢動脈疾患であり、下肢閉塞性動脈疾患（lower extremity artery disease。以下「LEAD」という。）の大部分を占める。LEAD は症状や虚血の程度により治療方針が大きく変化する。虚血による安静時疼痛や下肢潰瘍、壊死が少なくとも 2 週間以上改善せず持続するものを CLTI という。CLTI とは、下肢虚血、組織欠損、神経障害、感染などの肢切断リスクをもち、治療介入が必要な下肢を総称する疾患である。以前は重症下肢虚血（Critical Limb Ischemia。以下「CLI」という。）と称されていたが、近年の糖尿病患者の増加等により、虚血に加えて、創傷の部位や大きさ、感染が下肢予後を大きく左右する要因となることから、よりの確に肢切断リスクを反映する用語として CLTI が受け入れられている³。CLTI の治療目標は、肢切断回避、肢機能維持、疼痛除去と創傷治癒であり、CLTI が疑われ、緊急の大切断が必要な症例は血行再建（外科手術、血管内治療）が第一選択である。一方、CLTI 患者の多くは高齢者で、多くの疾患を合併し、かつフレイルであるため、救肢不能とされた患者には、血行再建ではなく大切断や緩和治療が検討される。CLTI 患者において血行再建の適応があると判断された場合は、血行再建術のリスク（患者リスク、患肢重症度、解剖学的重症度）を考慮したうえで外科手術又は血管内治療が選択されている⁴。腸骨、大腿、膝下動脈の 2 領域以上に血流障害があると CLTI に陥ることが多いが、糖尿病や透析を背景に持つ患者が多く存在するわが国では、膝下単独病変で CLTI に至ることも多く、約半数が膝下単独病変であるという報告もある⁵。2012 年から 2013 年までに国内の CLTI 患者 548 例を登録した SPINACH 研究では、膝下動脈への外科的血行再建術は 78%、血管内治療は 72%を占めていた⁶。また、Japan Critical Limb Ischemia Database（JCLIMB）の集計では、2013 年から 2017 年の 5 年間に血管外科の施設で 3505 例の CLTI に対して実施された血行再建術のうち、外科的血行再建単独が 45.9%、血管内治療単独が 46.8%、外科と血管内治療のハイブリッドが 7.2%であったが、そのうち膝下動脈以下領域への外科的血行再建は 43%、血管内治療は 39%に実施されている⁷。

CLTI 患者の膝下動脈病変に対する古典的バルーン形成術による血管内治療は広く行われているが、長期開存が極めて限定的である。したがって、本邦のガイドラインでは、2 年以

上の生命予後が期待できない、若しくは使用可能な自家静脈がない CLTI に対し、膝下動脈に対する血管内治療を考慮するとされている（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）³。また、膝下病変に対する血行再建術の問題点は、バルーン形成術のみでは手技が成功しない患者が存在することであり、非透析症例の 5.8%、透析症例の 12.3% で不成功となったと報告されている⁸。これらの不成功例は、高度石灰化病変のためバルーン通過困難やバルーン拡張困難となることが多く、さらに外科的バイパス術の適応になる場合もほとんどないため、本邦では有効な治療法がなく、結果的に大切断若しくは大切断もできない状態での経過観察を余儀なくされている。治療不成功に終わった症例の転帰は、保存的治療を受けた 6,118 名の CLTI 患者のメタ解析結果では 1 年後切断率 95%、若しくはそれ以上となり、血行再建（外科手術、血管内治療）を行うことでそれが 25% まで下がると報告されている⁹。

本品は、経皮的に膝下病変部まで挿入され、先端のバーが高速回転することで、アテローム塊や固い狭窄病変を切削するデバイスである。冠動脈においては、すでに石灰化病変をはじめとする狭窄病変に対する有効なアテレクトミーデバイスとして 1997 年 5 月 14 日に「ロータブレーター」（承認番号 20900BZY00356000）、その後継品である「ロータブレーター PRO」（承認番号 23000BZX00060000）が 2018 年 3 月 15 日に承認され、臨床使用されている。本品は、適用部位が下肢末梢血管であることを考慮して、「ロータブレーター PRO」（承認番号 23000BZX00060000）から一部バーサイズのラインナップや回転速度の推奨値及び規格値を変更して開発された機器である（表 1）。

表 1 類似医療機器との比較

	ロータブレーター (治験機器)		ロータブレーター PRO		本品	
適応	冠動脈		冠動脈		膝下動脈	
カテーテル寸法 ¹	有効長：135 mm シース最大径：1.52 mm バー直径：1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.15, 2.25, 2.38, 2.50 mm		有効長：135 mm シース径：1.42 mm バー直径：1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.15, 2.25, 2.38, 2.50 mm		有効長：135 mm シース径：1.42 mm バー直径：1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50 mm	
動作確認時の最大推奨回転速度	バーサイズ 1.25～2.0 mm：190,000 RPM バーサイズ 2.25 mm 以上：180,000 RPM		バーサイズ 1.25～2.0 mm：190,000 RPM バーサイズ 2.25 mm 以上：180,000 RPM		バーサイズ 1.25～2.0 mm：190,000 RPM バーサイズ 2.25 mm 以上：180,000 RPM	
臨床使用時の調整推奨速度 ²	バーサイズ(mm)	速度(RPM)	バーサイズ(mm)	速度(RPM)	バーサイズ(mm)	速度(RPM)
	1.25～2.0	160,000～180,000	1.25～2.0	160,000～180,000	1.25～2.0	140,000～180,000
	2.25 以上	140,000～160,000	2.25 以上	140,000～160,000	2.25 以上	140,000～160,000
コンソールの特徴	・フットペダルあり		・アドバンサのボタン操作による回転速度調節 ・デジタルディスプレイの採用 ・点滴ポールに固定するためのクランプを有する		・アドバンサのボタン操作による回転速度調節 ・デジタルディスプレイの採用 ・点滴ポールに固定するためのクランプを有する	

¹ 本品には、2.15 mm 及び 2.38 mm のバーサイズは無く、冠動脈適応とサイズバリエーションが異なる。

² 本品と「ロータブレーター PRO」とでは、使用方法で規定されたバーの調整推奨速度が異なる（「ロータブレーター PRO」はバーサイズにより下限値が異なる（バーサイズが 1.25～2.0 mm は 160,000 RPM、バーサイズが 2.25 mm 以上は 140,000 RPM）のに対して、本品は臨床使用実態に合わせていずれのサイズも 140,000 RPM とした¹⁰）。

本邦においては、膝下動脈を含む下肢動脈でのバルーン形成術不成功例に対して、「ロータブレーター」を追加使用することで、全例でバルーン拡張が可能となった報告があり¹⁾、CLTI患者においても、バルーン通過や拡張が困難な症例では、本品の臨床的ニーズが高いと考えられた。このような背景から本品の前世代品（「ロータブレーター」）を用いて膝窩動脈遠位部から膝下動脈遠位部までに位置する病変におけるバルーン形成術が不成功であったCLI患者を対象とした国内での医師主導治験（RESCUE BTK 治験。臨床研究登録番号：jRCT1090220313。以下「本治験」という。）が実施された。申請者は、カテーテルが本品と同等の「ロータブレーター」を用いた本治験成績を外挿することにより、後継品である本品の承認申請を行うに至った。

(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は表2のとおりである。

表2 外国における許認可状況及び販売状況（2025年3月時点）

国	種類	使用目的	許認可年月日	販売数
米国	アドバンサ／カテーテル ¹⁾	血管内治療の適応となる閉塞性アテローム性動脈硬化症患者において、末梢血管に経皮的に使用することを目的とする。	2022年9月6日	■■■■ 本
	コンソール ²⁾	ROTAPRO 回転式アテレクトミーシステムとの併用を目的とするコンソールである。	末梢血管適応：2022年9月6日 冠動脈適応：2018年3月19日	■■■■ 台 (冠動脈適応での使用を含む)
	ガイドワイヤ ³⁾	Rotablator 回転式アテレクトミーシステムとの併用を目的とするガイドワイヤである。	2012年9月13日	■■■■ 本

¹⁾ 本品（2022年9月～2025年3月の販売数） ²⁾ 「ロータブレーターPRO」（2020年10月～2025年3月の販売数）

³⁾ 「ロータブレーター」（2020年10月～2025年3月の販売数）

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

本品のアドバンサ／カテーテル、コンソール及びガイドワイヤの外国における不具合及び有害事象の発生状況は表3、表4及び表5のとおりである。なお、コンソール（表4）は末梢血管適応及び冠動脈適応を共に含む。

表3 本品（アドバンサ／カテーテル）の外国における不具合及び有害事象の発生状況

種類	件数	発現率 ¹ (%)
ガイドワイヤ上でのバーの引っかかり		0.041
システム故障による回転速度未達（準備、動作確認中）		0.027
失速（システム）		0.027
ガイドワイヤ破断		0.014
病変部でのバーの引っかかり		0.014
シャフトの損傷		0.014
ブレーキの不良		0.014
デバイスからの液体漏れ		0.014
異物混入		0.014
血管解離		0.014

¹ 2022年9月～2025年3月の発生状況。発生率＝（件数／調査期間の総出荷数）×100。総出荷数は米国以外の地域を含む。

表4 本品（コンソール）の外国における不具合及び有害事象の発生状況

種類	件数	発現率 ¹ (%)
コンソールの不安定な速度		1.513
速度調整不能		0.362
予期しない画面表示		0.296
ダイナグライドモード中の予期しない動作		0.296
ディスプレイが表示しない／ディスプレイの故障		0.296
回転速度が安定しない（システム）		0.230
デバイスからの可聴音		0.197
失速（システム）		0.197
システム故障による回転速度未達（アブレーション中）		0.132
コンソールの損傷／故障		0.132
システム故障による回転速度未達（準備、動作確認中）		0.099
システムの異常音		0.099
ダイナグライドモードの誤作動		0.099
電気ケーブル接続の損傷／故障		0.099
ディスプレイに回転速度が表示されない		0.066
システムからのガス／空気漏れ		0.066
予期しない動作		0.066
ディスプレイの損傷／故障		0.033
ガスホースの損傷		0.033
表示画面の減速インジケータがオンのまま		0.033
速度調整ノブの紛失		0.033
アドバンサのボタンに反応しない		0.033
電源オフの失敗		0.033
血栓		0.033
血流の低下		0.033
心停止		0.033
死亡		0.033

¹ 2020年10月～2025年3月の発生状況。発生率＝（件数／調査期間の総出荷数）×100。総出荷数は米国以外の地域を含む。末梢血管適応及び冠動脈適応の両方を含む。コンソールは単回使用製品ではないことから発生頻度は参考値である。

表5 本品（ガイドワイヤ）の外国における不具合及び有害事象の発生状況

種類	件数	発現率 ¹ (%)
ガイドワイヤ上でのバーの引っかかり		0.032
キンク		0.012
ガイドワイヤ破断		0.012
ガイドワイヤ脱落/分離		0.012
エントラップメント		0.005
使用中の汚損		0.002
異物混入		0.002
ガイドワイヤの変形		0.002
ガイドワイヤがスムーズに動かない		0.002
先端チップ脱落/分離		0.002
血管攣縮		0.002
回収不可能な機器の破片		0.002
追加的インターベンション		0.002
血管穿孔		0.002
死亡		0.002

¹ 2020年10月～2025年3月の発生状況。発生率＝（件数／調査期間の総出荷数）×100。総出荷数は米国以外の地域を含む。

<総合機構における審査の概要>

カテーテル及びガイドワイヤの外国における不具合及び有害事象については、発生率も踏まえて、後述するへ項で併せて評価する。コンソールについては、末梢血管適応に特有の事象は想定されないため、既承認品とリスクは同等と判断した。「コンソールの不安定な速度」はいずれも冠動脈病変で認められ、当該事象による合併症は報告されていない。多くは原因が特定されなかったが、不適切な使用方法及び部品の故障によると判断された事象が含まれていた。それぞれ、注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）における注意喚起を行うこと、及び臨床使用の前にバーの回転速度の確認と調整を行う使用方法を規定するというリスク低減措置をとっているとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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>

本品の性能及び安全性に関する規格のうち、アドバンサ/カテーテルに関連する事項として、回転速度、連続使用時間、カテーテル引張強度、生理食塩液の流速が設定された。

本品は、前述のとおり、既承認品「ロータブレーターPRO」のコンソール及びアドバンサ/カテーテルから一部バーサイズのラインナップや回転速度を変更した機器であり、性能に関する規格のうち回転速度におけるの規格値が異なる。「ロ

ータブレーターPRO」及び本品の使用方法における、XXXXXXXXXXは同一であり、本品の規格値はXXXXXXXXXXに即して設定したものであるため、機器の性能に影響はない。

コンソールに関連する事項として、減速表示、圧力チェック、失速表示XXXXXXXXXX低速表示XXXXXXXXXXが設定された。

システム全体に関連する事項として、生物学的安全性、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物、エンドトキシン、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「ロータブレーターPRO」からの変更内容を含め性能及び安全性に関する規格を審査した結果、特段の問題は無いと判断した。

(2) 物理的、化学的特性

<提出された資料の概略>

後述する性能に含まれているため、物理的、化学的特性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、性能において評価していることから、資料を省略することは妥当と判断した。

(3) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概略>

「ロータブレーターPRO」のコンソール及びアドバンサとの同等性を踏まえ、本品の電気的安全性及び電磁両立性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、「ロータブレーターPRO」のコンソール及びアドバンサとの同等性から、資料を省略することは妥当と判断した。

(4) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の直接的又は間接的に接触する原材料は、「ロータブレーターPRO」のアドバンサ／カテーテルと同一であることから、生物学的安全性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、「ロータブレーターPRO」のアドバンサ／カテーテルと原材料が同一であることから、資料を省略することは妥当と判断した。

(5) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品の形状及び構造は、「ロータブレーターPRO」のアドバンサ／カテーテルから一部バ
ーサイズのラインナップのみ変更され、原材料は同一である。また、製造方法及び滅菌方法
も同一であるため、「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 日付け薬食機発 1227 第 5 号厚生労働省
医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）に基づき、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。

<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>

本品のアドバンサ／カテーテル及びコンソールは、「ロータブレーターPRO」との差
分を踏まえ、末梢血管に適応するに当たって影響を及ぼす可能性のある項目である
について、下肢解剖学的血管モデルを用いて評価した資料が提出された。「ロータブ
レーターPRO」と適応部位の違いによる影響がない項目であるアドバンサ／カ
テーテルに関する
については、資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は下肢解剖学的血管モデルの妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

使用された血管モデルは、
の解剖学的条件を模している。
モデルは、
に使用され
ており、
名の
をもとに作成されている。
モデルは、
名の
をもとに作成されている。本品は膝下動脈のアテレクトミーを目的とするため、
を組み合わせた解剖学的構造を模したモデルであり妥当
と考える。

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、使用された血管モデルの妥当性を
含め、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、本品の基本要件へ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、適切な患者選択、使用者へのトレーニングの実施、関連学会と協力し策定する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じ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を評価する臨床成績は限定的であることから、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とともに、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断し、使用成績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、後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本治験の成績を踏まえ、本品を用いた手技について十分な知識と経験を得た上で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と考えられたことから、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安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出されたことから、第 4 条への適合性は問題ないと判断した。

- (5) 医療機器の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。

- (6) 能動型医療機器に対する配慮について定めた第 13 条及び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 条への適合性については、上述のロ項 (6) 及び後述するニ項の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本品の能動型医療機器に対する配慮及び医療機器の機械的危険性に対する配慮に関する妥当性が示されたことから、第 13 条及び第 14 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。
後述するヘ項の〈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、CLTI に対する診断及び治療に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、本品の特性を理解した上で使用することが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、トレーニング等により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、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

〈提出された資料の概略〉

ISO14971:2019「医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用」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〉

本品は、「ロータブレードPRO」のアドバンサ／カテーテルと製造所、製造方法、滅菌包装及び滅菌方法は同一であることから、製造方法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、「ロータブレードPRO」のアドバンサ／カテーテルとの同等性から、資料を省略することは妥当と判断した。

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＞

添付資料として、バルーン形成術が不成功であった CLI 患者において、バルーン形成術の補助デバイスとしての前世代品（「ロータブレーター」）の安全性及び有効性を評価する目的で実施された本治験に関する成績が提出された。

(1) 試験デザイン

本治験は、バルーン形成術が不成功であった CLI 患者において、バルーン形成術に補助デバイスとして併用する前世代品の安全性及び有効性を評価することを目的で、20 年 月から20 年 月に国内 10 施設 17 例で実施された多施設共同の医師主導治験である。本治験は対照血管径が 2 mm 以上 4 mm 以下、膝窩動脈遠位部から膝下動脈遠位部までに位置する病変長 100 mm 未満（1 病変あたり）の標的病変を有し、手技前バルーン形成術が不成功であった CLI 患者が対象とされた。本治験の概要は表 6 のとおりである。

表 6 本治験の概要

項目	概要
試験目的	バルーン形成術が不成功であった CLI 患者において、バルーン形成術の補助デバイスとしての前世代品（「ロータブレーター」）の安全性と有効性を評価する
デザイン	前向き、非無作為化、多施設共同
症例数	本登録症例数：17 例
選択基準概要	<p>＜仮登録時＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ① Rutherford 分類 4 又は 5 に分類される下肢閉塞性動脈硬化症による CLI 患者。 ② 患肢の足関節以下の皮膚組織灌流圧（SPP）が 50 mmHg 以下を呈する患者。 ③ 以下の項目が一つ以上当てはまる患者。 <ul style="list-style-type: none"> - 糖尿病: 医師の確定診断を受けたもの - 維持透析: 血液透析又は腹膜透析を受けているもの - 腎不全: eGFR 60 ml/min/1.73 m² 未満 - 65 歳以上 - 画像診断による患肢膝下動脈の石灰化 <p>＜本登録時＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 本登録前 2 週間以内に施行された手技前バルーン形成術が不成功（残存狭窄率 75%以上）となった患者。 ② 標的病変に石灰化病変を有する患者。 ③ 標的病変を膝窩動脈遠位部から下腿動脈遠位部¹までに有する患者。 ④ 対照血管径²が 2 mm 以上 4 mm 以下の患者。 ⑤ 標的病変長が、1 病変あたり 100 mm 未満³の患者（血管閉塞例では、側副血行路を介した末梢の造影により病変長が 100 mm 未満と同定できた患者）。 <p>¹ 足背動脈と足底動脈を除く。 ² 対照血管径は、病変遠位の正常血管内径と定義。 ³ 病変長の計測は、定規又はバルーン長に基づいて行う。</p>
除外基準概要	<p>＜仮登録時＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 患肢に下腿動脈のバイパス術歴がある患者。 ② 標的血管にステント留置されている患者。 ③ 標的血管以外の患肢動脈に対して、1 週間以内に血管内治療が施行されている患者（成功・不成功を問わない）。 ④ スクリーニング検査で、以下のいずれかの検査値異常を認める患者。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 血小板数: 8.0 x10⁴ /mL 未満、又は 60.0 x10⁴ /mL 以上 2) 白血球数: 3,000 /mL 未満

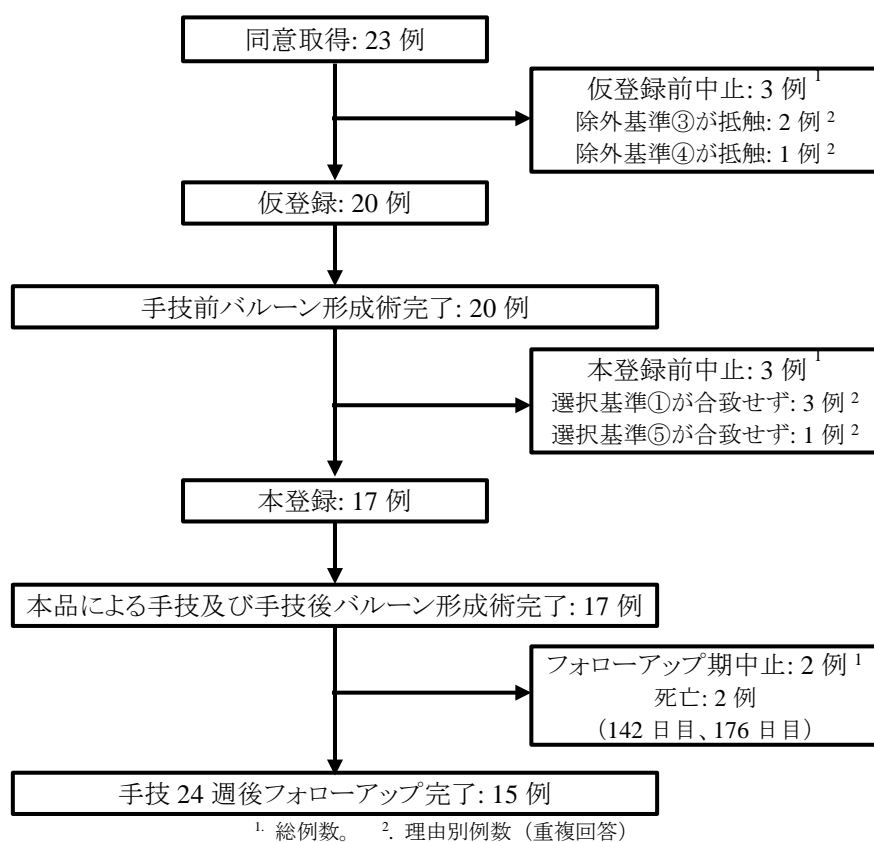
	<p>3) ヘモグロビン値: 8.0 g/dL 未満</p> <p>⑤ 治験責任医師等の判断により余命 1 年未満と予測される患者。 <本登録時></p> <p>① ガイドワイヤが通過できない閉塞病変を有している患者。</p> <p>② 血管造影で血栓が認められる患者。</p>
主要 評価項目	<p>手技後のバルーン形成術成功率</p> <p>※バルーン形成術の成功は、コアラボによる評価において、以下の 3 項目を満たすことと定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 残存狭窄率が 50%未満¹である。 標的血管の造影遅延²や血管穿孔がない。 末梢への順行性血流が確保される。 <p>¹ 目視による評価と定量的血管造影解析による評価を行い、いずれも 50%未満の場合。</p> <p>² 造影遅延は、手技後に新たに発生した造影遅延と定義。ただし、手技前閉塞例では手技成功の定義に造影遅延を含めず、追加治療により改善した場合は造影遅延なしと判断する。</p>
副次 評価項目	<p>【有効性評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> 定量的血管造影解析による標的病変の狭窄度の変化 患肢大切断回避率 大切断回避生存率 ベースラインからの視覚的アナログ尺度 (VAS) の変化 患肢の足関節上腕血圧比 (ABI) 値の変化 患肢の SPP 値の変化 Rutherford 分類のカテゴリー分布及びその変化 創傷評価 最終確認造影での目視による残存狭窄率 (施設評価) バルーン通過率 (手技前バルーン不通過例) <p>【安全性評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> 手技後の末梢塞栓の発生数¹ (手技後～5 日後) 手技後の再閉塞の発生数² 全死亡 心血管イベント³ 手技時の標的血管に対する再インターベンション⁴施行数 <p>¹ 末梢塞栓: 目視で以下の項目全てを確認できた場合、末梢塞栓の発生とした。</p> <p>①足の色調の悪化又は新たな壊死の出現、②画像評価で再閉塞が否定される場合。</p> <p>² 再閉塞: 血管造影又は下肢エコーで判明した、標的病変部位が閉塞したもの。</p> <p>³ 心血管イベント: 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、一過性脳虚血発作の複合イベントと定義。</p> <p>⁴ 再インターベンション: 手技時の標的血管に対するインターベンションと定義。</p>

主要評価項目は「手技後のバルーン形成術成功率」であり、コアラボによる評価において、①残存狭窄率が 50%未満 (目視及び定量的血管造影解析)、②標的血管の造影遅延や血管穿孔がない、③末梢 (足部) への順行性血流が確保される、の 3 項目を満たすことと定義された。本治験では、本品を使用しない場合にバルーン形成術の成功率が 0%となる患者を対象とするにあたり、臨床的意義のある値として主要評価項目の達成目標を 50%、期待値を 85%と仮定し、有意水準を 2.5%、検出力 80%以上を保持するように解析評価例数は 17 例と設定された。手技後のバルーン形成術の成功例数が 17 例中 13 例以上の場合、帰無仮説を棄却し、本手技は有効と判断する計画とされた。

本治験における主要評価項目及び副次評価項目 (有効性評価) の主要解析対象集団は、本治験に登録され手技を受けた被験者のうち、手技前後のいずれかの時点で少なくとも一つ以上の有効性評価項目のデータが観測され、手技前のバルーン形成術において、コアラボによる評価で不成功と判断された被験者の集団とされた。副次評価項目 (安全性評価) につい

ては、治験に登録され手技を受けたすべての被験者の集団を対象として解析することとされた。

本治験のフローチャートを図2に示す。本治験では23例より同意を取得し、20例が仮登録された。仮登録された20例のうち3例が、本登録前2週間以内に施行された手技前バルーン形成術が不成功に合致しなかったため本登録に至らなかった。本登録された17例全例が、本品による手技及び手技後のバルーン形成術を完了した。2例が手技24週後フォローアップ完了前に死亡し、15例が手技24週後フォローアップを完了した。



¹. 総例数。 ². 理由別例数 (重複回答)

図2 本治験のフローチャート

(2) 患者背景

本治験における患者背景、手技前バルーン形成術時の病変情報及び標的病変の病変特性は、表7、表8及び表9に示すとおりである。

表7 患者背景

項目	割合 (症例数)
性別	
男性	76.5% (13/17)
女性	23.5% (4/17)
年齢 (歳) 平均±標準偏差 (最小、中央、最大)	74.1±8.3 (54, 74.0, 90)
リスク因子	
喫煙歴あり	70.6% (12/17)
高血圧	88.2% (15/17)
脂質異常症	76.5% (13/17)
糖尿病	58.8% (10/17)
既往歴	
維持透析 (現病)	76.5% (13/17)
冠動脈形成術 (既往、現病)	47.1% (8/17)
冠動脈バイパス術 (既往)	5.9% (1/17)
心不全入院 (既往、現病)	17.6% (3/17)
推算糸球体濾過量 (eGFR) 平均±標準偏差 (最小、中央、最大)	21.23±29.13 (4.3, 5.80, 83.3)
カテーテル治療 有	70.6% (12/17)
大動脈	8.3% (1/12)
腸骨動脈 右/左	8.3% (1/12) / 8.3% (1/12)
大腿膝窩動脈 右/左	33.3% (4/12) / 50.0% (6/12)
膝下動脈 右/左	50.0% (6/12) / 66.7% (8/12)
バイパス術 有	0.0% (0/17)
切断 有	23.5% (4/17)
小切断 患肢/対側肢	0.0% (0/4) / 75.0% (3/4)
大切断 対側膝上/対側膝下	25.0% (1/4) / 0.0% (0/4)
Rutherford 分類 4/5	29.4% (5/17) / 70.6% (12/17)
患肢 ABI 測定値 平均±標準偏差 (最小、中央、最大)	0.906±0.245 (0.57, 0.840, 1.50)
足背部 SPP (mmHg) 平均±標準偏差 (最小、中央、最大)	33.5±14.3 (13, 31.0, 70)
足底部 SPP (mmHg) 平均±標準偏差 (最小、中央、最大)	38.1±21.5 (10, 34.5, 79)
創傷 有	70.6% (12/17)

表 8 手技前バルーン形成術時の病変情報

項目	割合 (症例数)
目視での狭窄率 75%以上 (コアラボ評価)	100.0% (17/17)
標的病変部位	
膝窩動脈	5.9% (1/17)
脛骨腓骨動脈幹	0.0% (0/17)
前脛骨動脈	52.9% (9/17)
後脛骨動脈	23.5% (4/17)
腓骨動脈	17.6% (3/17)
標的病変長 (コアラボ評価)	
平均値±標準偏差 (最小,中央,最大)	60.8±26.9 (14, 70.0, 96)
末梢 (足部) への順行性血流 (コアラボ評価) 有/無	88.2% (15/17) / 11.8% (2/17)
血管造影 (病変長) (実施医療機関評価) ¹	
平均値±標準偏差 (最小,中央,最大)	55.4±29.5 (15, 50.0, 99)
血管造影 (対照血管径) (実施医療機関評価) ¹	
平均値±標準偏差 (最小,中央,最大)	2.70±0.50 (2.0, 2.50, 4.0)

¹ 手技前の測定値

表 9 標的病変の病変特性

症例番号	病変	標的病変 (実施医療機関評価) ²				
		病変部位 (詳細) ¹	限局性/びまん性石灰化病変	偏心性/全周性石灰化病変	蛇行/屈曲	新規/再狭窄病変
1	近位	前脛骨動脈 (AT3)	びまん性	全周性	なし	新規
2	近位	前脛骨動脈 (AT3)	びまん性	全周性	なし	新規
3	近位	腓骨動脈 (Pero1/2)	びまん性	全周性	なし	再狭窄
4	近位	前脛骨動脈 (AT1/2)	限局性	全周性	なし	新規
5	近位	前脛骨動脈 (AT3)	びまん性	全周性	なし	再狭窄
6	近位	後脛骨動脈 (PT2)	限局性	全周性	なし	再狭窄
7	近位	腓骨動脈 (Pero1)	びまん性	評価不能	なし	新規
8	近位	前脛骨動脈 (AT3)	びまん性	全周性	なし	再狭窄
9	近位	前脛骨動脈 (AT2)	びまん性	全周性	なし	新規
10	近位	後脛骨動脈 (PT1)	びまん性	全周性	なし	再狭窄
11	近位	膝窩動脈 (P3)	びまん性	全周性	なし	再狭窄
	遠位	前脛骨動脈 (AT2)	びまん性	全周性	なし	再狭窄
12	近位	後脛骨動脈 (PT1)	びまん性	全周性	なし	新規
13	近位	腓骨動脈 (Pero1)	びまん性	全周性	なし	新規
14	近位	後脛骨動脈 (PT2)	びまん性	全周性	なし	新規
	遠位	後脛骨動脈 (PT2)	限局性	全周性	なし	新規
15	近位	前脛骨動脈 (AT2)	びまん性	評価不能	なし	新規
16	近位	前脛骨動脈 (AT2)	びまん性	全周性	なし	新規
17	近位	前脛骨動脈 (AT2/3)	評価不能	全周性	なし	再狭窄

¹ 膝窩動脈: 近位側より P1、P2、P3 の3区分。前脛骨動脈: AT1 は入口部から最初の屈曲部まで、残りの部位を2等分し近位側より AT2、AT3。腓骨動脈: 2等分し近位側より Pero1、Pero2。後脛骨動脈: 2等分し近位側より PT1、PT2。重複集計。

² 実施医療機関より追加で確認した情報

(3) 試験手技

本品による手技情報及びバルーン形成術情報を表 10 及び表 11 に示す。

表 10 本品による手技情報

	割合 (症例数)
バーサイズ (mm) (重複集計)	
1.25	64.7% (11/17)
1.50	52.9% (9/17)
1.75	0.0% (0/17)
2.00	5.9% (1/17)
2.25	0.0% (0/17)
2.50	0.0% (0/17)
使用時間 (秒) 平均±標準偏差 (最小,中央,最大)	94.8±138.8 (10, 50.0, 600)
最大回転数 (rpm) 平均±標準偏差 (最大,中央,最小)	177117.6±10664.7 (150000, 180000.0, 200000)

表 11 バルーン形成術に関する情報

	手技前	手技後
最大バルーン径 (mm) 平均値±標準偏差 (最小,中央,最大)	2.35±0.39 (2.0, 2.50, 3.0)	2.65±0.52 (2.0, 2.50, 4.0)
最大バルーン径の時のバルーン長 (mm) 平均値±標準偏差 (最小,中央,最大)	121.8±68.7 (20, 100.0, 250)	153.53±71.23 (20.0, 200.00, 250.0)

(4) 試験結果

1) 主要評価項目

本治験における主要評価項目「手技後のバルーン形成術成功率」の解析対象は、コアラボによる評価で手技前のバルーン形成術が不成功となった 17 例とされた (表 12)。解析の結果、主要評価項目に関する成績は 94.1% (16/17 例、95%信頼区間 71.3%-99.9%) であり、事前に設定した達成目標 (50%) を達成した。

主要評価項目が未達となった 1 例 (症例番号 13) の理由は、手技後のバルーン形成術後の最終確認造影のコアラボ評価による造影遅延^aであった。本被験者以外に 1 例 (症例番号 17) において造影遅延が「有」と判定されていたが、当該被験者は手技前閉塞例 (手技前のコアラボによる定量的血管造影解析で狭窄率が 100.0%) であったことから、治験実施計画書の定義に基づき、当該造影遅延は手技不成功に該当せず、主要評価項目は達成とされた。

^a 造影遅延有：同一画像内の非標的血管 (対照) と比較し、標的血管の造影の染影速度が低下している。
造影遅延無：同一画像内の非標的血管 (対照) と比較し、標的血管の造影の染影速度が同等である。
(造影遅延の新規発生、増悪の判定には、手技前の所見との比較も行う。)

表 12 手技情報の症例一覧

症例番号	手技前 ¹		手技時 ²		バルーン形成術後の最終確認造影時 ¹					
	順行性血流	狭窄率 (%)	対照血管径 (mm)	病変長 (mm)	狭窄率 (%)	造影遅延	血管穿孔	順行性血流	末梢塞栓	血管解離
1	有	47.5	2.5	70	29.7	無	無	有	無	無
2	有	60.6	2.5	50	23.2	無	無	有	無	無
3	有	49.8	3.0	30	12.1	無	無	有	無	無
4	有	63.0	3.0	70	26.9	無	無	有	無	有
5	有	46.5	3.0	45	19.9	無	無	有	無	無
6	有	69.0	3.0	30	42.5	無	無	有	無	無
7	無	100.0	2.4	40	14.5	無	無	有	判定不能 画像無	無
8	有	58.7	2.5	98	31.8	無	無	有	無	無
9	有	78.4	2.5	99	20.2	無	無	有	無	無
10	有	67.9	2.5	90	37.9	無	無	有	無	無
11 ³	有	68.6	4.0	15	19.0	無	無	有	無	無
	有	60.9	2.5	90	21.3	無	無	有	無	無
12	有	50.1	2.0	80	13.7	無	無	有	無	無
13	有	54.0	3.5	80	28.7	有	無	有	判定不能 画像有	無
14 ³	有	43.5	2.0	20	21.2	無	無	有	無	有
	有	49.8	2.0	20	20.5	無	無	有	無	無
15	有	50.1	2.5	25	24.0	無	無	有	無	有
16	有	55.8	2.5	20	19.7	無	無	有	無	無
17	無	100.0	2.5	80	19.3	有	無	有	有	無

¹ コアラボ評価

² 実施医療機関評価

³ 上段は近位側、下段は遠位側の病変を示す。

2) 副次評価項目 (有効性評価)

定量的血管造影解析による標的病変の狭窄度の変化 (コアラボ評価) では、手技前の狭窄率は $62.56 \pm 16.99\%$ 、本品使用後の狭窄率^bは $43.73 \pm 16.76\%$ 、最終確認造影時の狭窄率は $23.78 \pm 8.30\%$ であり、手技後の標的病変の狭窄率は手技前から減少する傾向が認められた。

手技 24 週後時点における患肢大切断は認められず、患肢大切断回避率は 100.0%であった。

痛みについては、視覚的アナログ尺度 (VAS) により評価された。VAS 平均値はベースラインでは 31.1 ± 24.3 mm であったが、手技 1 日後には 19.9 ± 18.2 mm に改善し、手技 4 週後では 16.2 ± 17.6 mm、手技 12 週後では 25.0 ± 28.6 mm であり、手技 24 週後においても 19.3 ± 28.7 mm と改善の維持が認められた。

患肢の足関節上腕血圧比 (ABI) 値は、ベースラインの平均値 0.906 ± 0.245 から、手技 1 日後 1.020 ± 0.282 、手技 4 週後 1.036 ± 0.238 と改善していたが、手技 12 週後及び手技 24 週後では 0.832 ± 0.183 、 0.806 ± 0.176 となり、ベースラインと比較して改善が認められなくなった。

患肢の皮膚組織灌流圧 (SPP) 値はベースラインでは患肢の足背部及び足底部の SPP 平均

^b 手技後 (バルーン形成術前) のコアラボ評価が「判定不能・画像有」であった 1 例を除いて 16 例のデータ

値は 33.5±14.3 mmHg、38.1±21.5 mmHg であったが、手技 1 日後にはそれぞれ 49.5±25.4 mmHg、46.3±17.3 mmHg まで改善し、手技 4 週後では 51.5±15.7 mmHg、54.9±21.6 mmHg、手技 12 週後では 44.1±21.2 mmHg、50.8±27.1 mmHg であり、手技 24 週後においても 41.1±23.9 mmHg、47.7±21.5 mmHg と改善の維持が認められた (表 13)。

表 13 患肢の SPP 値の変化

項目		ベースライン	手技 1 日後	手技 4 週後	手技 12 週後	手技 24 週後
足背部	症例数	15	17	17	16	14
	平均値 (mmHg)	33.5	49.5	51.5	44.1	41.1
	標準偏差	14.3	25.4	15.7	21.2	23.9
	中央値 (最小, 最大)	31.0 (13, 70)	48.0 (12, 125)	45.0 (30, 79)	39.5 (17, 89)	39.5 (3, 87)
足底部	症例数	16	17	17	16	14
	平均値 (mmHg)	38.1	46.3	54.9	50.8	47.7
	標準偏差	21.5	17.3	21.6	27.1	21.5
	中央値 (最小, 最大)	34.5 (10, 79)	46.0 (18, 73)	53.0 (22, 90)	41.5 (11, 113)	48.5 (7, 82)

Rutherford 分類は、ベースラインにおいては、29.4% (5/17 例) がクラス 4、70.6% (12/17 例) がクラス 5 に分類されていた。手技 4 週後ではクラス 3 以下が 35.4%、クラス 4 が 11.8%、クラス 5 が 52.9%、手技 12 週後ではクラス 3 以下が 41.2%、クラス 4 が 11.8%、クラス 5 が 47.1% であり、手技 24 週後においてもクラス 3 以下が 35.3%、クラス 4 が 11.8%、クラス 5 が 35.3%、クラス 6 が 5.9% と手技 24 週後まで改善が維持された。(表 14)。

表 14 Rutherford 分類の変化

分類 ¹	ベースライン	手技 4 週後	手技 12 週後	手技 24 週後
0	0.0% (0/17)	11.8% (2/17)	17.6% (3/17)	29.4% (5/15)
1	0.0% (0/17)	11.8% (2/17)	5.9% (1/17)	0.0% (0/15)
2	0.0% (0/17)	5.9% (1/17)	5.9% (1/17)	0.0% (0/15)
3	0.0% (0/17)	5.9% (1/17)	11.8% (2/17)	5.9% (1/15)
4	29.4% (5/17)	11.8% (2/17)	11.8% (2/17)	11.8% (2/15)
5	70.6% (12/17)	52.9% (9/17)	47.1% (8/17)	35.3% (6/15)
6	0.0% (0/17)	0.0% (0/17)	0.0% (0/17)	5.9% (1/15)

¹ 各分類の臨床的説明は以下のとおり。

0: 無症状 循環動態からみても有意な閉塞性病変なし、1: 軽度跛行、2: 中等度跛行、3: 高度跛行、4: 虚血性安静時疼痛、5: 軽度組織消失 非治癒性潰瘍、後半足虚血を伴う限局性壊疽、6: 広範な組織喪失 中足骨よりも高位に拡大、機能的足部の救肢不能

本治験ではベースライン時に 12 例で 18 個の創傷が認められていたが、手技 24 週後時点で創傷が「無」となった被験者の割合は 50% (6/12 例)、創傷個数ベースでは治癒した創傷の割合は 66.7% (12/18 個) であった。創傷有の割合及び創傷の数はベースラインに比べて手技後に低下し、創傷は手技前に比べ改善した (表 15)。

表 15 創傷に関する症例一覧（実施医療機関評価）

症例番号	創傷番号	手技後(日)	部位	病変の深さ	サイズ(mm ²)	創傷区分	感染	最終評価時 ¹ の転帰(手技後日数)
1	1	-3	母趾	皮下組織	50	潰瘍	無	治癒 (75)
	2	-3	母趾	皮膚欠損	42	潰瘍	無	治癒 (33)
2	1	-3	示趾	皮下組織	640	潰瘍壊死	無	治癒 (72)
3	1	-2	環趾	皮膚欠損	9	潰瘍	無	治癒 (29)
	2	29	環趾	皮膚欠損	25	潰瘍	無	治癒 (98)
	3	98	中趾	皮膚欠損	200	潰瘍	無	転帰不明 ²
4	1	1	母趾	皮膚欠損	750	潰瘍壊死	無	創傷サイズ増加、病変の深さは腱又は骨の露出 (155)
	2	155	足体部	欠損なし	225	潰瘍	無	継続 (155)
7	1	-6	小趾	皮膚欠損	204	壊死	無	治癒 (174)
8	1	-3	母趾	腱又は骨の露出	500	潰瘍壊死	有	創傷サイズ減少、病変の深さは皮下組織 (144)
	2	26	示趾	皮下組織	35	潰瘍	無	創傷サイズ増加 (144)
9	1	-1	踵	皮下組織	105	潰瘍	無	治癒 (24)
	2	-1	小趾	皮下組織	25	潰瘍壊死	無	治癒 (87)
11	1	-5	足体部	皮膚欠損	不明	潰瘍	無	治癒 (28)
	2	-5	示趾	皮膚欠損	不明	壊死	無	治癒 (84)
	3	-5	中趾	皮膚欠損	不明	潰瘍	無	治癒 (84)
12	1	-2	母趾	皮下組織	25	潰瘍壊死	無	創傷サイズ減少 (149)
	2	-2	母趾	皮膚欠損	2200	潰瘍	無	治癒 (28)
13	1	-2	環趾	皮下組織	4	潰瘍	有	創傷サイズ減少、病変の深さは腱又は骨の露出 (142)
14	1	-3	踵	皮下組織	108	潰瘍壊死	無	治癒 (156)
15	1	-3	母趾	皮膚欠損	85	潰瘍壊死	無	創傷サイズ増加 (77) ³
	2	-3	小趾	皮膚欠損	450	潰瘍壊死	無	創傷サイズ減少、病変の深さは腱又は骨の露出 (77) ³
17	1	184	母趾	皮下組織	40	潰瘍	無	継続 (184)

¹ 治癒の場合は、治癒を確認した評価時の手技後日数。病変の深さに変化が無い場合には記載を省略。

² 手技 142 日目に死亡のため手技 24 週後の創傷評価データが存在しない。

³ 手技 176 日目に死亡のため手技 24 週後の創傷評価データが存在しない。

EQ-5D-5L QOL の平均値はベースラインの 0.5542±0.2162 から、手技 4 週後に 0.6512±0.2066 に上がり、手技 12 週後は 0.6102±0.1916、手技 24 週後は 0.6030±0.2254 であった。また、EQ-5D-5L 健康状態の平均値も、ベースラインの 59.4±20.6 から、手技 4 週後に 66.9±19.5 に上がり、手技 12 週後は 61.8±20.7、手技 24 週後は 67.3±21.6 であり、QOL 及び健康状態の改善の

維持が認められた。

3) 副次評価項目 (安全性評価)

本治験において、手技 24 週後までの全ての有害事象の発現割合は 88.2% (15/17 例)、機器との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 23.5% (4/17 例)、手技との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 23.5% (4/17 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は 52.9% (9/17 例) で、9 例 17 件で報告された。機器又は手技との因果関係が否定できない重篤又は非重篤な有害事象の発現割合は 23.5% (4/17 例) であり、表 16 に示す 4 例 7 件で報告された。

表 16 機器又は手技との因果関係が否定できない有害事象発現状況

症例番号	手技からの日数	有害事象名	重篤度	追加処置内容	転帰
1	1	医療機器破損	非重篤	無	未回復
	6	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	重篤	無	回復
	126	末梢性虚血	重篤	標的血管に対する再インターベンション	軽快
6	78	末梢動脈閉塞	重篤	標的血管に対する再インターベンション	未回復 ¹
8	68	末梢動脈再狭窄	重篤	標的血管に対する再インターベンション	回復
	145	末梢動脈再狭窄	重篤	標的血管に対する再インターベンション	回復
16	94	末梢性虚血	重篤	標的血管に対する再インターベンション	回復

¹手技 24 週後以降にも標的血管に対しバルーン形成術を複数回実施し、その後軽快退院した (実施医療機関より追加で確認した情報)。

実施医療機関の評価による、手技後から手技後 5 日までの末梢塞栓の発生は 17 例全例で認められなかった。

手技 24 週後の再閉塞発生は 13 例中 5 例で、その割合は 38.5% (95%信頼区間 13.9%-68.4%) であった。なお、17 例のうち、死亡により再造影を実施していない 2 例、再造影時の造影検査拒否及び患肢に創部があり下肢エコーによる評価が実施できなかった 1 例、再造影を実施したがコアラボによる評価で判定不能であった 1 例を除き、最終的に再閉塞の評価可能な被験者は 13 例であった。手技 24 週後までの標的血管に対する再インターベンションは 17 例中 6 例で、その割合は 35.3% (95%信頼区間 14.2%-61.7%) であった (表 17)。再閉塞が発生した 5 例のうち 4 例は再インターベンションを実施しており、残りの 1 例は手技 24 週の再造影で再閉塞が確認された。再インターベンションはいずれもバルーン形成術であった。

表 17 手技 24 週後までの標的血管に対する再インターベンション

症例番号	手技後日数	理由(創傷)	理由(疼痛)	理由(SPP)	治療病変数	手技時の標的病変	狭窄率(施行前) ¹	狭窄率(施行後) ¹
1	126	再燃	再燃	再低下	1	含む	100.0	39.7
4	155	悪化	不変	再低下	1	含む	54.7	24.1
6	132	不変	再燃	再低下	1	含む	100.0	40.1
8	68	悪化 ²	不変	不変	1	含む	57.9	24.0
	145	不変	不変	再低下	1	含む	40.7	23.3
16	107	不変	再燃	未実施	1	含む	100.0	判定不能
17	190	新規	新規	再低下	1	含む	100.0	39.8

¹ コアラボ評価。

² 元々がびまん性石灰化病変で、示趾潰瘍も出現したため実施。

手技 24 週後までの死亡の発生は 17 例中 2 例（虚血性心筋症：手技 142 日、肺炎：手技 176 日）で、その割合は 11.8%（95%信頼区間 1.5%-36.4%）であった。いずれも機器、手技との因果関係は実施医療機関より否定された。心血管イベントは 17 例中 1 例（心血管死）で、その割合は 5.9%（95%信頼区間 0.1%-28.7%）であった。

また、不具合については 2 例で報告され、割合は 11.8%（2/17 例）であった。不具合の種類別の発生割合では、ガイドワイヤの不具合は、「ガイドワイヤ離断、遺残」が 11.8%（2/17 例）であった。バーの不具合は、「ガイドワイヤ上でのバー作動不良」が 5.9%（1/17 例）、「回転数不安定」が 5.9%（1/17 例）であった。コンソールの不具合は報告されなかった。

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品の臨床的位置付けについて

本品の臨床的位置付けについて、申請者は以下のとおり説明した。

現在、本邦での膝下動脈病変における血行再建術は外科的バイパス術又は古典的バルーン形成術となる。実際には、全身状態や生命予後等により個々の患者に応じて治療法が選択されるが、外科的バイパス術に用いるグラフトに使用できる自家静脈や適切な吻合部がない場合には膝下動脈病変においてはバルーン形成術を選択せざるを得ない。また、CLTI 患者の膝下動脈病変において、非透析症例の 5.8%、透析症例の 12.3%でバルーン形成術が不成功となったという本邦の報告⁸や、臨床試験のメタアナリシスでバルーン形成術の手技成功率は 93.3%との報告がある¹²。したがって、バルーン形成術による血行再建術が不成功となる約 1 割程度の患者には、保存的治療、大切断又は大切断もできない状態で経過観察がなされることとなる。このような背景から、膝下動脈病変においてバルーン形成術が不成功となる患者に対し、バルーン形成術を可能とする本品の臨床的ニーズは高いと考えられる。

総合機構は、以下のように考える。

わが国では CLTI の約 70～80%が糖尿病患者、約 50%が透析患者であり、糖尿病患者、透

析患者の血管病変は石灰化病変が多く、膝下動脈から足部動脈にかけて高度な石灰化病変を有する特徴がある³。血行再建の適応があると判断された CLTI の膝下動脈病変に対しては、外科的血行再建が実施できない場合、肢切断回避や疼痛除去、創傷治癒を目的として血管内治療（バルーン形成術）による血行再建術が選択されている。したがって、申請者が説明する通り、バルーン形成術が必要であるが不成功となる患者に対し、本品を用いることでバルーン形成術が可能となり、リスクが臨床的に許容可能であれば、本品を導入する有用性はあると考える。

(2) 本治験の評価項目及び達成目標について

本治験の主要評価項目の設定根拠及び設定された達成目標の妥当性について、申請者は以下のように説明した。

本治験の主要評価項目である手技後のバルーン形成術の成功の基準（手技後バルーン形成術後の残存狭窄率が 50% 未満）については、2015 年に **Peripheral Academic Research Consortium** から、末梢閉塞性動脈硬化症の評価と治療に関する **consensus definitions** が公表され¹³、その中で「再灌流治療が適応となる狭窄率を 50% 以上とし、血行再建術後の残存狭窄率 50% 以下を治療成功と定義」されていることを参考に設定された。

バルーン形成術不成功の患者において、本品を使用しない対照集団のバルーン形成術の成功率を 0% と仮定した。また、当該対照集団に対して、本品を補助デバイスとして使用しバルーン形成術を行った場合に、50% の症例で治療成功の定義（残存狭窄率 50% 以下）を満たすのであれば、十分に臨床的意義があり、妥当であると考えられた。

総合機構は、本治験で設定された評価項目について、以下の点から受入れ可能と考える。

- 主要評価項目「手技後のバルーン形成術成功率」は、バルーン形成術が不成功となった膝下動脈の石灰化病変に対して、本品を使用することで、造影遅延や血管穿孔を伴うことなくバルーン形成術を完了し、血行再建できていることを評価する内容であること。
- 副次評価項目として手技後 24 週後の患肢大切断回避率、創傷評価、標的血管に対する再インターベンション施行数等が設定されており、本品を併用したバルーン形成術の慢性期成績も総合的に評価可能となっていること。

主要評価項目における「手技後のバルーン形成術の成功」の基準を残存狭窄率 50% 未満で設定することについては、過去に膝下動脈に対して実施された臨床試験の一部で採用されている指標であり¹⁴、他に治療選択肢の無い患者に対する達成目標として、受入れ可能と判断した。

主要評価項目の達成目標値 50% については、本品はバルーン形成術が不成功となった患者において補助的に使用する臨床的位置付けであり、通常治療では 0% の成功率となるとする申請者の説明は理解できることから、専門協議での議論も踏まえ、一定の臨床的意義はあ

り、受入れ可能と判断した。

(3) 有効性及び安全性

1) 有効性について

主要評価項目に関する成績から、事前に設定した達成目標を達成しており、本品の有効性は評価されたと考える。一方で、アテレクトミーデバイスである本品は、臨床的に許容可能なリスクで血行再建の達成を補助できることが必要となる。本治験の主要評価項目の定義にも含まれる本品の使用に伴う造影遅延やその原因となり得る末梢塞栓のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者の説明は次のとおりである。

主要評価項目でバルーン形成術不成功と判断された 1 例（症例番号 13）については、最終確認造影の実施医療機関評価において末梢塞栓が発生したと判断されており、それに起因して造影遅延が生じたと考えられた。また、当該被験者では、手技中に機器の不具合（ガイドワイヤ離断、遺残）も発生していた。そのため、造影遅延について、不具合に関連し発生した可能性も否定できない。

造影遅延が発生したもう 1 例（症例番号 17）では、標的病変（前脛骨動脈）が手技前造影において完全閉塞だったため、前脛骨動脈遠位部、足背動脈とも著明な造影遅延を認めた。手技後のバルーン形成術により標的血管の造影遅延は全体的に著しく改善したことが確認された。一方、最終確認造影で認められた足背動脈中間部の造影途絶（末梢塞栓）については手技以降に発生したと推察され、本品による手技に関連して末梢塞栓が発生し、造影遅延に至った可能性は否定できない。なお、当該被験者は機器の不具合に起因する塞栓ではない。

膝下動脈病変を有する CLTI 患者にバルーン形成術を実施した過去の臨床試験では、造影遅延の発生が 18.6%、末梢塞栓が 0.4~0.6%と報告されている^{14, 15, 16}。また、膝下動脈病変に対するバルーン形成術とステントの成績を比較したメタアナリシス（対象となった 16 試験のうち、12 試験は CLTI を有する患者集団であり、全ての試験に Rutherford 分類 4 以上の患者集団を含む）では、膝下動脈におけるバルーン形成術後の合併症発生率は末梢塞栓又は血栓が 3%と報告されている¹⁷。手技方法や対象患者が異なるため直接的な比較はできないが、本治験の造影遅延（11.8%）及び末梢塞栓（5.9%）の発生率は、膝下動脈に病変を有する CLTI 患者にバルーン形成術を実施した臨床試験や、冠動脈又は下肢動脈に「ロータブレーター」を使用した臨床試験の結果と比較して、一部においては本治験において若干高い値を示している場合もあるが、概ね同程度と考えられた。

総合機構は、本品の有効性について、次のように考える。

本治験の最終確認造影で計 2 例（11.8%）に造影遅延が確認された。当該事象は本品による手技に起因して生じた事象の可能性があるため、本来であれば 2 例ともバルーン形成術

不成功として取り扱うべきであった可能性がある。しかしながら、以下の理由から、本治験の手技前後の狭窄率の比較及び主要評価項目に関する成績より、本品は膝下動脈における石灰化病変に対し、造影遅延及び血管穿孔のリスクを許容可能な範囲に留めながら、バルーン形成術の手技成功をもたらす切削性能を有すると判断した。

- 本品使用前後の狭窄率は、本品の使用前 $62.56\pm 16.99\%$ 、使用后 $43.73\pm 16.76\%$ であり、造影遅延が認められた 2 例の狭窄率についても、それぞれ使用前及び使用後は 54.0% 及び 28.7% 、 100% 及び 19.3% であり、前後の比較において減少を示したこと（表 12）。
- バルーン形成術後の最終確認造影時の狭窄率は $23.78\pm 8.30\%$ であり、臨床的に許容可能な成績であること。
- 最終確認造影で造影遅延が認められた 2 例を手技後のバルーン形成術を不成功として解析した場合であっても主要評価項目は達成となること。
- 本治験で認められた造影遅延及び末梢塞栓はいずれも追加処置を必要とせず、臨床的に許容可能な事象であったこと。また、血管穿孔は発生しなかったこと。

また、ABI 値は手技 4 週後までに見られた改善が手技 12 週以降は維持されず、ベースラインよりも悪化傾向となったが、足関節以下の動脈に病変を認める場合には ABI は足部の血流を反映せず³、透析患者においては足部末梢の血流を直接評価可能な SPP が最も虚血重症度の診断能が高いとの報告¹⁸がある。このことから、本治験の登録患者に対してより診断能が高いと想定される SPP 値を含め、その他の臨床症状に関する成績は手技後の改善が 24 週後にも維持されていることを踏まえて許容可能と判断した。創傷治癒への影響については、登録時から創傷のあった 12 例中 6 例（50%）は創傷が治癒したが、それ以外の 6 例は創傷が残存した。残存した 6 例のうち 3 例（症例番号 4, 8, 15）において手技 4 週で悪化傾向が認められており、2 例は実施医療機関からの有害事象報告で機器及び手技との関連性は否定され、残る 1 例は有害事象とみなされなかった。また、ベースライン時に創傷が認められていなかった 1 例を含め、4 例（症例番号 3, 4, 8, 17）に手技後 26~184 日に新たに 5 個の創傷が認められたが、すべて実施医療機関からの有害事象報告において機器及び手技との関連性は否定された。これまでに CLTI 患者の膝下動脈病変に対するバルーン形成術後の創傷治癒について評価が行われた 3 つの海外臨床試験において、創傷治癒率は 6 か月後が 46.9%、1 年後が 56.5~76.9%であることも踏まえると^{14, 19, 20}、本品を使用することによる創傷の顕著な悪化傾向は認められず、手技 24 週後の評価においてアテレクトミーデバイスを使用せずに治療可能な病変と同程度の創傷治癒率を確認できたと考える。

以上より、主要評価項目の成績に加えて、副次評価項目（有効性評価）において、手技 24 週後の患肢大切断は認められず、VAS、SPP 値（表 13）、Rutherford 分類（表 14）、及び EQ-5D-5L（QOL、健康状態）の改善の維持、並びに許容可能な創傷治癒が認められ、本品を併用したバルーン形成術により、一定の臨床症状の改善が得られたことから、総合機構は、本治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) 安全性について

① 造影遅延、末梢塞栓及び血管解離について

本治験の最終確認造影のコアラボ評価において、機器の不具合に起因する可能性を否定できない造影遅延、及び末梢塞栓に起因することが示唆される造影遅延が 17 例中 2 例 (11.8%) (表 18) に、末梢塞栓^cが 17 例中 1 例 (5.9%) (症例番号 17) に、血管解離が 17 例中 3 例 (17.6%) (症例番号 4, 14, 15) に発生した (表 12)。

表 18 最終確認造影で造影遅延と判断された被験者の詳細

症例番号	13	17	
患者背景	年齢、性別	7 歳、男性	7 歳、女性
	維持透析	無	有
	SPP (足背/足底)	31/34	27/17
	創傷評価	1 個 (環趾、皮下組織、4mm ² 、潰瘍、感染)	0 個
手技前 ¹	標的病変	腓骨動脈	前脛骨動脈
	石灰化病変評価 ⁵	びまん性、全周性	びまん性/限局性は評価不能、全周性
	蛇行/屈曲 ⁵	無	無
	新規病変/再狭窄 ⁵	新規病変	再狭窄病変
	病変長 (mm)	80	80
	対照血管径 (mm)	3.5	2.5
	狭窄率 (%)	54.0	100.0
手技	順行性血流	有	無
	バーサイズ	1.50, 1.25	1.50
	使用時間 (秒)	111	15
最終確認造影時 ²	最大回転数 (rpm)	168000	190000
	狭窄率 (%)	28.7	19.3
	順行性血流	有	有
	造影遅延	有	有
	末梢塞栓	判定不能、画像有	有
主要評価項目 ²	血管解離	無	無
	手技後のバルーン形成術	不成功	成功
手技 24 週 ³	狭窄率 (目視)	50%未滿	50%以上
	創傷評価	1 個 (未治癒)	1 個 (母趾、皮下組織、40 mm ² 、潰瘍) ⁴
事象発現	再インターベンション (手技後日数)	無	有 (190)
	再開塞 (手技後日数)	無	有 (190)
	機器の不具合	ガイドワイヤ離断、ガイドワイヤ遺残 ガイドワイヤ上でのバー作動不良	無

¹ 狭窄率 (%) 及び順行性血流はコアラボ評価、それ以外は実施医療機関評価。

² コアラボ評価、³ 実施医療機関評価、⁴ 手技後 184 日に新規確認、⁵ 実施医療機関より追加で確認した情報

^c 末梢塞栓有：手技後に、標的病変の遠位末梢血管に造影の途絶又は陰影欠損の出現を認める。
末梢塞栓無：手技後に、標的病変の遠位末梢血管に造影の途絶や陰影欠損の出現を認めない。

申請者は、造影遅延及びその原因となり得る末梢塞栓のリスクが許容可能かについて前述「1) 有効性について」のとおり説明した。また、最終確認造影のコアラボ判定で血管解離が確認された3例については、次のとおり説明した。

血管解離が手技のどの段階で発生したのかについて特定できないことから、本品使用時の血管の損傷等に起因する可能性は否定できない。しかしながら、血管穿孔や造影遅延、末梢（足部）への順行性血流の阻害をもたらす重大な血管解離ではなく、主要評価項目の結果に影響を及ぼさなかった。また、手技方法や対象患者が異なるため直接的な比較はできないが、膝下動脈に病変を有する CLTI 患者にバルーン形成術を実施した臨床試験^{14, 15, 16, 17}や、冠動脈又は下肢動脈に「ロータブレーター」を使用した臨床試験の結果（7.5%～19.2%）と比較して、一部においては本治験において若干高い値を示しているが、概ね同程度と考えられた。なお、当該被験者において機器の不具合は発生していない。

本治験で発生した造影遅延及び末梢塞栓、並びに血管解離のリスク低減策について、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る。

造影遅延の原因となり得る末梢塞栓、及び末梢塞栓に至る可能性があるガイドワイヤの不具合（ガイドワイヤ離断等）並びに血管解離（血管損傷）のリスクを低減するため、本品の注意事項等情報において使用時に注意すべき事項を示す。また、市販後安全対策として実施するトレーニングによって適正使用の遵守を徹底するよう注意喚起することでリスク低減を図るのに加えて、使用成績調査によって、これらの事象の発生率を引き続き評価する。

総合機構は、以下のように考える。

本治験で認められた2例の造影遅延については、追加処置なく回復し、臨床症状等の悪化には至らなかったが、本品を用いた切削片に起因する末梢塞栓の位置や範囲、患肢の血行の状態によっては、虚血が悪化し、症状増悪や肢切断等、重篤な事象につながり得ると考える。石灰化病変を機械的に切削する本品において、切削片による末梢塞栓リスクは避けがたいことから、本品のリスク・ベネフィットバランスを確保するための安全対策として、申請者が説明した内容も含め、以下の点が重要と考える。

- 本品による病変切削の必要性が高い患者を適切に選択し、末梢塞栓により重大な臨床的事象が想定される患者は避けるなど、本品の対象患者の選定を慎重に行うこと。
- 切削長が長くなれば末梢塞栓リスクが上がるため、切削は臨床的に必要な部位にのみ局所的に行うこと。
- 本治験ではガイドワイヤ離断等の本品の使用法との関連性が否定できない造影遅延が報告されており、重篤な有害事象につながり得ることから、適正な使用方法に関して注意喚起及びトレーニング等により周知徹底すること。

- 本品の使用により、造影遅延及び末梢塞栓といったリスクが想定されるため、使用方法で規定した適正な使用方法を遵守するとともに、当該事象が発生したときの対処方法についてトレーニング等で周知徹底すること。
- 下肢動脈に対するアテレクトミー術の経験を有し、膝下動脈や足部動脈に対する血管内治療等、合併症に対する迅速な対応が求められる場面で必要な技術を有する医師が本品を使用すること。

血管解離については、本治験で発生した3例のうち2例は手技24週後までに再インターベンションを実施しておらず、実施した1例も手技後165日目であった。したがって、いずれも重篤な事象には至らなかったが、足部への順行性血流の確保やバルーン形成術の成績に影響し得る重要な事象であることから、注意事項等情報において使用時に注意すべき事項の情報提供を行い、トレーニングで周知徹底するとともに、合併症に対する迅速な対応が求められる場面で必要な技術を有する医師に使用を限定することでリスク低減可能と判断した。

② 機器の不具合について

機器の不具合のうち、重要な事象として「ガイドワイヤ離断、遺残」が2例2件報告され、うち1例で当該不具合との関連性が否定できない造影遅延が発生した。本治験で発生した当該不具合のリスクが許容可能であるか、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る。

発生した「ガイドワイヤ離断、遺残」は、機器を抜去後の透視、造影で足底動脈内にワイヤの離断、残存が確認されたものが1例（症例番号1）、ガイドワイヤを別のものから変更し、バーを挿入時にガイドワイヤが離断し、腓骨動脈遠位に断端が認められたものが1例（症例番号13）であった。不具合が発生した手技を主に担当していた医師の冠動脈領域での「ロータブレーター」使用経験例数は20例程度であった。2例のガイドワイヤ離断、遺残に関する米国本社の調査結果では、いずれも正確な不具合発生原因は特定できなかったものの、ガイドワイヤが病変部に捕捉され過負荷が加わって離断に至った可能性、バーが一定箇所まで回転したことで離断に至った可能性が推察された。また、実施医療機関に不具合発生状況に関し追加確認した結果より、ガイドワイヤのロックや保持が不十分であったことにより、ガイドワイヤが安定せず、バーが干渉しガイドワイヤに損傷を与え離断に至った可能性が推察された。したがって、ガイドワイヤ先端が石灰化病変や血管の狭い部分に捕捉されていないかを、バーを回転させる前にエックス線透視下で十分に確認すること、ワイヤクリップを適切にガイドワイヤに取り付けることや機器の保持を十分に行うこと、及びバーが一定箇所まで回転することを避けることが重要であると示唆されることから、それらの重要性について注意事項等情報及び市販後安全対策として実施するトレーニングによって注意喚起しリスク低減を図る。

全国規模の登録システム（J-PCI）を用いて行った「ロータブレーター」の不具合発生率と合併症の決定因子の調査²¹では、不具合発生率は、実施症例数が少ない施設（2年間で1～10症例）で1.86%、中間規模施設（11～24症例）で1.59%、多い施設（25～564症例）で1.06%という結果であった。この調査から、実施症例数が多い施設の方が、症例数の少ない施設に比べて50%近く不具合発生率が低いことが示されており、医師のみでなく、医療施設（「ロータブレーター」による治療に携わるチーム）がトレーニングや治療経験を積むことは、不具合及び有害事象のリスク低減につながることを示唆される。冠動脈領域で使用された「ロータブレーター」についての調査ではあるが、末梢領域の手技についても同様の傾向がみられることは予測できるため、末梢領域においても本品による手技のトレーニングや治療経験を積むことが、不具合及び有害事象のリスク低減につながると考える。

総合機構は機器の不具合について次のとおり考える。

本治験で発生したガイドワイヤ離断、遺残（11.8%）はガイドワイヤの送達位置や操作方法によって生じることから、該当する事象が発生した状況の周知徹底及び適切な本品の使用方法をトレーニングすることでリスク低減が可能とする申請者の見解は妥当と考える。それに加えて、当該不具合は、本治験において冠動脈用の「ロータブレーター」の使用経験を有する医師でも発生が認められていることから、追加のリスク低減策として、以下の対応が必要と考える。

- 膝下動脈の血管走行や病変位置が不具合の発生に影響する可能性をトレーニングで十分に周知徹底すること。
- 経験を積むまではよりリスクの低い屈曲蛇行の無い近位側の病変を選択する等、当該不具合の発生リスクを低減するために膝下動脈で推奨される病変性状を定め、ラーニングカーブを考慮したトレーニング計画を策定すること。

また、本品の機器自体の特性を十分に理解するだけでなく、CLTI患者の膝下動脈病変の性状及び血管内治療に精通した医師が本品を使用することが重要であると考え。本治験におけるガイドワイヤ離断、遺残の発生率は、海外での末梢血管適応における発生率（ガイドワイヤ破断：0.014%、ガイドワイヤ脱落／分離：0.012%、回収不可能な機器の破片：0.002%^d）と比較しても高い。これは本治験の症例数が限定的であること、及び本邦におけるCLTI患者は透析の症例が多く石灰化病変がより厳しいことが理由として考えられるが、専門協議での議論を踏まえ、上記のリスク低減策を講じることで発生率を低減することは可能と判断した。

ガイドワイヤ離断、遺残の他に、本治験では発生しなかったものの、海外では機器の抜去困難に関連した事象（ガイドワイヤ上でのバーの引っかかり：0.041%、病変部でのバーの引っかかり：0.014%^d）が発生している。機器の抜去困難については、屈曲蛇行した血管、大

^d 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：48頁参照）

きなバーサイズの選択がリスクにつながる可能性があるとの原因分析が行われており、分析結果を踏まえた注意事項等情報における注意喚起内容は妥当であると判断し、当該内容をトレーニング等でも周知徹底することが重要であると考え。

本治験の症例数は限定的であるため、使用成績調査で引き続き慎重に評価していく必要があると考える。

③ その他の安全性について

本治験における手技 24 週後の再インターベンション発生率は 35.3% (6/17 例) であった (表 17) ことについて、申請者は次のように説明した。

314 例の CLTI 患者を対象に本邦で実施された多施設共同前向き研究である OLIVE レジストリ²²では、6 か月後の再インターベンション実施率は 27%、12 か月後は 37% であった。さらに、本邦で 63 例 (68 肢、そのうち組織欠損は 58 肢) の CLTI 患者を対象として実施された多施設共同の前向き研究である J-BEAT Angio レジストリ²³では、膝下動脈単独病変への血管内治療後の臨床成績が評価されており、再インターベンション実施率は 3 か月後が 40%、12 か月後が 48% であった。患者背景等が異なる試験結果を単純には比較できないものの、本治験の再インターベンション実施率はバルーン形成術が可能な CLTI 患者を対象とした OLIVE レジストリ及び J-BEAT Angio レジストリの結果と同程度であり、本治験の再インターベンション実施率は臨床上許容可能であると考え。

総合機構は、本治験における再インターベンションについて次のとおり考える。

本治験の対象患者は膝下動脈領域に病変を有する CLTI 患者であり、本邦における文献成績²²においてバルーン形成術が約 3 か月に一度実施されていることが示されている実状を踏まえると、本治験での再インターベンション実施日が手技後 68 日で実施した 1 例を除いて 100 日以降であったこと、及び再インターベンション後の残存狭窄率はいずれも 50% 未満であり一定の開存が得られていることから、本治験成績は本邦における現状の治療成績と同程度であり、許容可能と考える。

また、その他の安全性に関して、本治験において 2 例 (11.8%) がそれぞれ虚血性心筋症及び肺炎により手技 24 週後までに死亡したが、手技や機器との関連性は否定され、いずれの事象も本品使用に起因する可能性は低いため、許容可能と考える。また、手技又は機器に関連する有害事象は、原因不明のため因果関係が否定されなかったピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症を除き、機器の不具合及び再インターベンションに関連する事象であった。

3) 本品の対象患者について

「2) 安全性について」の「①造影遅延、末梢塞栓及び血管解離について」で前述のとおり、本品の対象は重症虚血肢を有する CLTI 患者であることから、手技で発生した末梢塞栓

により臨床的に重篤な事象に至った場合には、バルーン形成術が不成功となるだけでなく、足部への血流が確保されず創傷の増悪や肢切断に至るリスクが想定される。したがって、本品の使用が必要な患者を慎重に選択することがリスク・ベネフィットバランスを保つ上で重要である。

本治験に登録された患者の選択について、手技前のバルーン形成術が不成功（バルーン通過困難、バルーン拡張困難）とされた根拠について、病変情報及び手技前のバルーン形成術で使用されたバルーンの情報（表 19）を踏まえて申請者に説明を求めた。

表 19 病変情報と手技前のバルーン形成術で使用されたバルーン情報の一覧

症例番号	対照血管径(mm)	病変長(mm)	バルーン径(mm)	バルーン長(mm)	適格性判断	手技前 ¹ バルーン形成術
1	2.5	70	1.5	40.0	バルーン不通過	-
			2.0	40.0	バルーン不通過	-
			2.0	40.0	バルーン不通過	-
			2.5	120.0	バルーン不通過	-
2	2.5	50	2.0	40.0	バルーン不通過	-
			2.5	40.0	バルーン不通過	-
			2.5	40.0	バルーン不通過	-
3	3.0	30	2.0	200.0	バルーン不通過	-
4	3.0	70	3.0	100.0	バルーン不通過	-
5	3.0	45	2.5	100.0	バルーン不通過	-
6	3.0	30	3.0	210.0	バルーン不通過	-
7	2.4	40	2.0	200.0	バルーン不通過	-
8	2.5	98	2.5	100.0	バルーン不通過	-
9	2.5	99	2.5	100.0	バルーン不通過	-
10	2.5	90	2.0	100.0	バルーン不通過	-
11	(近位) 4.0	15	3.0	20.0	拡張困難	通常型バルーン 14 atm
	(遠位) 2.5	90	2.0	100.0	拡張困難	耐圧性バルーン 30 atm
12	2.0	80	2.0	100.0	拡張困難	耐圧性バルーン 20 atm
13	3.5	80	2.5	20.0	バルーン不通過	-
14	(近位) 2.0	20	2.0	100.0	バルーン不通過	-
	(遠位) 2.0	20	2.0	100.0	拡張困難	通常型バルーン 22 atm
15	2.5	25	2.0	250.0	拡張困難	通常型バルーン 1 atm
16	2.5	20	2.0	210.0	拡張困難	通常型バルーン 6 atm
17	2.5	80	2.0	100.0	バルーン不通過	-
			1.5	120.0	バルーン不通過	-

¹. 実施医療機関より追加で確認した情報

申請者は以下のとおり説明した。

本治験の手技前のバルーン形成術において、13例（13病変）はコアラボ評価でバルーン不通過と判定された。本治験の手順書において「バルーン径は目視による標的血管径以下とする」とされており、バルーン不通過であった13例全例で、対照血管径と同じ径又は対照血管径より小さい径のバルーンが使用されていた。一方、バルーン長については手順書で規定されておらず、バルーン不通過の13例のうち5例において、病変長より倍以上の長さのバルーンが使用されていた。当該5例について、長いバルーンを選択した理由を実施医療機関に追加確認した結果、バルーン形成術が必要な病変は長く、病変全長にわたってカバーするために長いバルーンを選択されたことが確認された。また、本治験では、バルーンによる治療が必要であった病変全長のうち一部のみを本品で切削した場合、本品で切削した長さを病変長として報告されていることが示された。

また、5例（6病変）はコアラボ評価において拡張困難と判定された。本治験の手順書において、手技前バルーン形成術で使用するバルーンの種類に関して規定はなかった。一般的に、耐圧性バルーンについては、拡張力が優れていることから石灰化した硬い病変を拡張させることができる一方、通過性が若干劣ることから、実臨床においては病変長、石灰化の程度、通過性、安全性（血管解離発生等のリスク）等を考慮し、病変に応じた適切な種類のバルーンが選択されている。バルーン拡張困難例に対し実施医療機関に追加確認した結果、手技前バルーン形成術で使用されたバルーンの内訳は、耐圧性バルーンが使用されたが不完全拡張であった2例（2病変）、通過性等を考慮され耐圧性バルーンは使用されなかったもののそれぞれ14 atmと22 atmまで拡張されたが不完全拡張であった2例（2病変）、高度石灰化病変であったため通過性を優先して耐圧性バルーンを使用せず、推奨拡張圧未満となる低圧で拡張された2例（2病変）であった。それぞれの病変の治療において至適な種類及びサイズのバルーンが選択され、至適な拡張圧でバルーン形成術が行われたが、バルーン不完全拡張となったことが示された。

本治験における手技前のバルーン形成術不成功の判断について、総合機構は次のとおり考える。

バルーン不通過の3例（3病変）である症例番号1, 2, 17は、手技前バルーン形成術において、1本目のバルーンとして対照血管径以下の径のバルーンが使用され、2本目以降のバルーンにおいてはバルーン径やバルーン長を変更しバルーン通過が試みられていた。したがって、バルーン不通過例としてより厳密なバルーンサイズ選択が行われた症例であると考えられる。それ以外は、使用されたバルーン長が本品による切削の対象となった病変と比べて長い等、より適切なバルーンサイズ選択によりバルーンを通過させられた可能性を否定できない。また、拡張困難例については、通常型バルーンで高圧で拡張された、又は耐圧性バルーンで拡張された3例（4病変）である症例番号11, 12, 14については適切な症例選択であったと考えるが、通常型バルーンでかつ低圧で拡張された2例（2病変）である症例番号15, 16については、高圧条件で拡張すれば拡張可能であった可能性を否定できない。したが

って、本治験に登録された 17 例のうち、バルーン不通過又はバルーン拡張困難として客観的に判断可能なのは 6 例（症例番号 1, 2, 11, 12, 14, 17）であり、本治験の登録患者の中でより厳しい病変を有すると考えられることから、当該患者における本品の有効性及び安全性について検討を行った。

主要評価項目については、全例がバルーン形成術は成功と判定された。しかし、うち 1 例（症例番号 17）は末梢塞栓に起因することが示唆される造影遅延が認められた。登録患者 17 例全体で手技 24 週後において改善の維持が認められた VAS、SPP 値、Rutherford 分類及び EQ-5D-5L についても、6 例のうち大部分の患者で同様に改善が認められた。創傷については、手技 24 週後において 6 例中 4 例で治癒が認められた。

安全性についても、血管解離が発生したのは 6 例中 1 例、手技 24 週後の再閉塞及び再インターベンションが発生したのは共に 6 例中 2 例であり、手技又は機器に関連する有害事象は 6 例中 1 例であった。登録患者 17 例全体の成績と比較して当該被験者で大きな安全性の懸念はなく、許容可能と判断した。

以上より、総合機構は、本治験成績から、本品の有効性及び安全性が示され、症例数が非常に限定的ではあるが、よりシビアなバルーン不通過又はバルーン拡張困難な病変に対しても同様の有効性及び安全性が示唆されたと考える。本品は、現在の治療ではバルーン形成術が不成功となり、有効な治療選択肢の無い膝下病変を有する CLTI 患者に対し、バルーン形成術を可能にする臨床的位置付けの医療機器であることを踏まえると、「(5) 製造販売後の安全対策について」で後述する対策を適切に講じ、本品が必要となる患者を慎重に選択することが重要であり、その旨注意事項等情報にて注意喚起を行う必要があると専門協議での議論も踏まえて、総合機構は判断した。

(4) 本品の使用目的について

本治験成績から、バルーン形成術が不成功となる CLTI 患者の膝下動脈病変に対して本品を使用することで、バルーン形成術の実施が可能となり手技成功が得られるメリットがある一方で、本品による石灰化病変の切削で生じた切削片による末梢塞栓等のリスクは原理上避けがたいと考える。したがって、本品の対象患者は、これらのリスクを許容可能な患者集団と考えられる血管内治療の必要性が高い CLTI 患者に限定することに加えて、本品の臨床的位置付けも踏まえ、バルーン形成術において PTA バルーンが不通過又は拡張困難となる膝下動脈における石灰化病変を対象病変として特定することが適切と判断した。

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

【使用目的又は効果】（下線部を変更）

本品は、包括的高度慢性下肢虚血患者に対する血管内治療を補助するため、経皮的に挿入し、経皮的血管形成術用バルーンカテーテルが不通過又は拡張困難な膝下動脈の石灰化病変に対し、アテローム塊や固い狭窄病変を切削することを目的に使用する。

(5) 製造販売後の安全対策について

本品は、CLTI を適応対象として、本邦に初めて導入される膝下動脈の石灰化病変を対象としたアテレクトミーデバイスである。また、本品よりも近位の浅大腿動脈及び/又は近位膝窩動脈に用いるアテレクトミーデバイスとして承認されている「ジェットストリーム アテレクトミー システム」(承認番号 30300BZX00287000) において、使用成績調査の終了後に、一般使用においてベイルアウト不能の遠位塞栓により、間欠性跛行から最終的に大切断に至った症例、及び CLTI 患者において下肢壊疽、死亡に至った症例が報告された。これを受けて、関連学会より使用ガイダンス²⁴が発行され、適正使用指針が改定された²⁵。現在はより慎重な適応判断が徹底されていることも踏まえ、総合機構は本品を有効かつ安全に導入するためには、以下の点が必要と考える。

- 1) CLTI の治療に精通しており、膝下動脈に対する血管内治療及び術後管理に十分な知識と経験のある医師及び医療チームが、外科的バイパス術のリスクが高く、バルーン形成術でベネフィットが得られる患者を慎重に選択すること
- 2) 本品を有効かつ安全に使用するための手技関連の知識・技術を有すること
- 3) 本品を使用したことによる合併症や有害事象(特に造影遅延及び末梢塞栓、並びに血管解離)、及びバルーン形成術後の術後管理(創傷管理等、適切なフットケアを含む)に対処するための知識・技術を有し、外科手技を含め迅速に対応可能であること
- 4) 製造販売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速やかに講じること

総合機構は、2)及び3)については、申請者が設定する製品トレーニング(表 20)において、本品による手技に関わるチームを含めた対象に対し、末梢領域特有の内容や、合併症に対する対処法を含めて情報提供される内容となっていることから妥当と判断した。また、1)~4)については、表 21 に示す関連学会(一般社団法人日本心血管インターベンション治療学会、特定非営利活動法人日本血管外科学会、一般社団法人日本インターベンショナルラジオロジー学会)が作成する適正使用指針(案)により、本品の対象となる CLTI の治療実績が豊富であり、下肢のアテレクトミー術の経験を有する医師及び合併症や術後管理に対応可能な医療機関において本品が使用されることとなることから、専門協議での議論も踏まえて、総合機構は妥当と判断した。これらを承認条件 1 として付すこととした。

表 20 トレーニングの概要

項目	内容 (対象)
座学	<ul style="list-style-type: none"> 製品概要：本品の形状、構造及び原理 使用方法：準備から手技終了までの使用方法、末梢領域で本品を使用する手技の特性、使用上の注意・トラブルシューティング、合併症に対するペイルアウト、症例動画（使用成績調査終了後） 臨床試験概要：本治験の概要（発生した合併症及びそれに対する対処法を含む） 適正使用指針：適正使用指針の説明 (本品を使用する医師、手技をサポートする医師、カテーテルチーム)
ハンズオン	<ul style="list-style-type: none"> 実機による操作方法の理解及び習得 (本品を使用する医師、手技をサポートする医師)

表 21 適正使用指針 (案) の概要

項目	内容
適応	<p>以下を全て満たすこと</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者：外科的バイパス術リスクが高く(良好な自家静脈を有さず、予想される生命予後が2年未満である)、かつ PTA バルーンによる治療が利益をもたらすことが想定される患者 患肢：Rutherford 4 又は 5 の虚血肢 解剖学的部位：膝下動脈近位部 2/3 に位置する病変 病変：重度石灰化病変（両側石灰化）のため至適サイズバルーン不通過又はバルーン拡張後に残存狭窄が 75%以上と想定される病変 足関節より末梢の動脈：切削予定動脈病変の足関節以下動脈のランオフが良好であること <p>*可能な限り CT 等で狭窄/閉塞病変が石灰化結節もしくは表在化結節病変であること、血栓の存在がないこと（血栓病変は適応外である）を確認</p> <p>[留意事項]</p> <p>国内臨床試験では、以下の病変に対する本品の有効性、安全性は評価されていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rutherford 6 の患肢 - スtent内再狭窄 - 病変長 10 cm 以上 <p>*医師主導治験では、Rutherford6 は除外されていた。また対象病変長は 10 cm 未満であったが、各手技の実際は遠位塞栓防止の観点から局所的な使用に限定する。なお長区域切削でスローフローリスクは上昇する。</p> <p>*アテレクトミーデバイスは、その構造上遠位塞栓（薬物治療を行っても血流障害が解除されず、血栓吸引、バルーン拡張などの血管内治療の追加が必要となるもの）は不可避である。特に膝下動脈病変は、血管径も細く遠位塞栓予防策を講じる事が困難である。また、対象疾患が CLTI であり末梢血管床が乏しい症例が多く、一度遠位塞栓による血流障害が発生した場合には、その改善が困難となる。以上の観点より切削距離は可能な限り短いことが好ましい。</p> <p>*遠位塞栓が発生したときは報告書へ記載し、関連協議会へ速やかに提出すること。</p> <p>*前述の遠位塞栓のリスクに加え、術者は本アテレクトミーデバイスを使用するにあたってのリスクとベネフィットを十分に説明したうえでの使用を行うことに留意すること。</p>
医師要件	<p>以下の全ての要件を満たす医師</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本心血管インターベンション治療学会認定医、日本 IVR 学会専門医、日本血管外科学会認定血管内治療医のいずれかであること 本製品についての研修プログラムを受講していること 膝下動脈領域に対する血管内治療を 50 例以上経験していること

施設要件	以下の全ての要件を満たす施設 <ul style="list-style-type: none"> ・ 日本心血管インターベンション治療学会認定研修施設・研修関連施設、IVR 専門医修練施設、心臓血管外科専門医認定機構認定修練施設のいずれかであること ・ 手術室または血管造影室に DSA が常設されている体制を有すること ・ 治療困難、合併症、不具合等に備え、緊急手術が可能、あるいは可能な施設と常時連携できること ・ アテレクトミー、バルーン拡張術に伴う合併症に対して、外科との連携による緊急時の体制が整っている医療機関であること ・ CLTI 診療が可能な他科連携のフットケアチームがあること
適正使用	標準的手技を規定

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>

製造販売後の使用実態下での本品の安全性及び有効性を確認するために、本品に予定される使用成績調査の概要を表 22 に示す。

表 22 使用成績調査の計画

調査目的	本調査は一般使用成績調査として、本品の製造販売後の使用実態下での不具合の種類別の発現状況並びに品質、安全性及び有効性に関する情報の検出又は確認を行うことを目的とする。
調査対象症例	承認に係る使用目的、効能又は効果及び使用方法に従って本品を使用する患者。本品の使用を試みた症例とし、特別な選択・除外基準は設けない（標的病変の妥当性については関連学会からなるアテレクトミーデバイス関連協議会が選出した医師による第三者評価を実施する）。
調査期間	調査期間：製造販売承認取得から 48 か月間（4 年間） 販売準備期間：14 か月間、症例登録期間：12 か月間、経過観察期間：12 か月間、データ回収・集計解析期間：10 か月間
目標症例数	50 例 〔設定根拠〕 本治験では、最終確認造影のコアラボの評価で末梢塞栓が認められた被験者の割合は 5.9%であったことから、5.9%程度を発生率期待値として、95%の確からしきで少なくとも 1 件検出できる程度の症例数として 50 例とした。
調査方法	全例調査方式
重点調査項目	血管解離、血管穿孔、末梢塞栓 ガイドワイヤ離断、ガイドワイヤ遺残、ガイドワイヤ/バー抜去困難
調査項目	1. ベースライン： 1) 患者背景（フレイルスコア、アルブミン値、C 反応性蛋白、既往歴、創傷評価、WIFI 分類、Rutherford 分類、ABI、SPP、併用薬剤） 2. 病変・手技情報 1) 病変背景（標的肢、標的血管、標的病変部位、対照血管径、径狭窄率、標的病変長（切削長）、石灰化、Run-off（膝下動脈、足部）） 2) 手技情報（機器の情報（本品、最終デバイス等）、Run-off（標的血管、足部）、血管解離、血管穿孔、末梢塞栓、造影遅延、残存狭窄、手技の成否、併用薬剤） 3. フォローアップ：術後、1 か月、3 か月、6 か月、12 か月

	<ol style="list-style-type: none"> 1) 術後（入退院情報、Duplex 超音波検査、ABI、SPP、併用薬剤） 2) フォローアップ時（Duplex 超音波検査、創傷評価、WIFI 分類、Rutherford 分類、ABI、SPP、併用薬剤） 4. 有害事象（血管解離、血管穿孔、末梢塞栓、再インターベンション、標的肢大切断/小切断、心血管イベント等） 5. 不具合（ガイドワイヤ離断、ガイドワイヤ遺残、ガイドワイヤ/バー抜去困難等）
--	---

＜総合機構における審査の概要＞

本品は、CLTI を適応対象として、本邦に初めて導入される膝下動脈の石灰化病変を対象としたアテレクトミーデバイスである。本品の有効性及び安全性は本治験において評価されたが、本治験の症例数は非常に限定的であった。したがって、使用成績調査において、製造販売後の使用実態下で適正使用が遵守され適切な患者選択が実施されること、その上でバルーン形成術が不成功となる CLTI 患者の膝下動脈の石灰化病変に対して本品が安全に使用でき、有効性が得られることについて、引き続き評価していくことが重要と考える。それに加えて、安全性を確保しながら慎重に導入を進め、特に重要な有害事象である末梢塞栓が発生した際には、関連学会への報告、評価及び情報共有も行った上で、必要なリスク低減化や適正使用に関する追加措置を速やかに講ずることも必要と考える。

調査対象症例については、バルーン形成術が不成功となる CLTI 患者が適切に選択されていることを第三者評価する申請者の方針は受入れ可能と考える。

症例数については、臨床的に重要な有害事象である末梢塞栓の発生率から設定することは妥当と考える。なお、「(5)製造販売後の安全対策について」で記載した「ジェットストリーム アテレクトミー システム」の事例も踏まえ、本品の製造販売後における適応判断・症例選択も慎重になることが想定され、設定した症例数は許容可能と判断した。

調査方法については、上記の類似医療機器の状況も踏まえると、市販後の使用成績において、遠位塞栓等が発生した場合に速やかに追加の安全対策を検討していく必要があることから、本品の導入時には本品の使用は使用成績調査実施施設に限定する必要があると考える。この使用施設の限定については、今後の調査対象症例の末梢塞栓等の発生率の成績に基づき、関連学会とも連携の上で使用施設の拡大を検討することが適切と判断した。

調査期間については、本品の対象となる症例は多くないと想定されるものの、申請者が設定した期間は受入れ可能と判断した。

調査項目については、ガイドライン³において、CLTI 患者の病期を分類するために、WIFI 分類のような包括的な肢重症度分類システムを使用することが推奨されている（推奨クラス I, エビデンスレベル C）ことを踏まえて、本治験における評価項目に加えて、WIFI 分類を追加設定することは妥当と判断した。

その他の設定された評価項目も踏まえ、総合機構は、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。

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、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。

＜GCP 実地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（へ-1-1 治験総括報告書）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者に改善すべき事項として各々通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 当該実施医療機関の長は、自ら治験を実施する者から被験機器について医薬品、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 80 条の 2 第 6 項に規定する事項について通知を受けたとき、当該実施医療機関において治験を継続して行うことの適否について治験審査委員会の意見を聴いていなかった。
- 当該実施医療機関の長は、監査報告書を受け取ったとき、一部で当該実施医療機関において治験が適切に行われたかどうかについて、治験審査委員会の意見を聴いていなかった。

4. 総合評価

本品の審査における主な論点は、(1) 有効性及び安全性、(2) 製造販売後の安全対策であり、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) 有効性及び安全性

バルーン形成術が不成功であった CLI（現行のガイドラインの定義では CLTI）患者に対して、補助デバイスとして併用する前世代品（「ロータブレーター」）の安全性及び有効性を評価することを目的に実施された医師主導治験において、主要評価項目「手技後のバルーン形成術成功率」に関する成績は 94.1%（16/17 例、95%信頼区間 71.3%-99.9%）であり、事前に設定した達成目標（50%）を達成した。また、手技 24 週後の患肢大切断は認められず、VAS、SPP 値、Rutherford 分類及び EQ-5D-5L の改善が維持され、創傷が治癒した被験者の割合は 50%（6/12 例）、治癒した創傷の割合は 66.7%（12/18 個）と、CLTI 患者の膝下動脈に対するバルーン形成術としての有効性が確認された。一方、本品特有の事象として、造影遅延、末梢塞栓及び血管解離、機器の不具合として、ガイドワイヤ離断、遺残が一定頻度で認められた。本品を用いた病変切除に起因する末梢塞栓をすべて回避することは原理的にも困難であり、塞栓範囲や患者の状態によっては、肢切断も含めた重篤な事象となる可能性があることから、当該リスクを踏まえても本品の必要性が高い患者を慎重に選択することが必要と判断した。その他の有害事象や不具合については、適正な使用方法の周知徹底、ラーニングカーブを考慮したトレーニング等の実施によりリスク低減が可能と判断した。よりシビアなバルーン不通過又はバルーン拡張困難病変を有する症例における本品の有効性及び安全性も本治験から示唆された。以上から、これら膝下動脈に対する血管内治療の必要性が高い CLTI 患者に対して、本品を用いることで血行再建術を可能とすることには臨床的意義があり、本品を導入する有用性はあると総合機構は判断した。

(2) 製造販売後の安全対策

本品は、CLTI を適応対象として、本邦に初めて導入される膝下動脈の石灰化病変を対象としたアテレクトミーデバイスである。本品を有効かつ安全に導入するためには、CLTI の治療に精通しており、膝下動脈に対する血管内治療、下肢に対するアテレクトミー術に十分な知識と経験のある医師及び医療チームが、外科的バイパス術のリスクが高く、バルーン形成術でベネフィットが得られるが不成功となる患者を適切に選択することが重要と考える。また、本品の使用に伴う末梢塞栓や血管損傷等のリスクは避け難く、使用方法によってはガイドワイヤ離断等の機器の不具合が生じ得ることから、本品や手技に関する必要な知識・技術を医師が習得した上で、これらの事象への適切な緊急対応ができる体制が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。これらにつ

いては、関連学会により策定される適正使用指針遵守が重要となることから、これを承認条件1として付すことが妥当と判断した。

また、使用成績調査により、末梢塞栓も含めた本品の使用に伴う有害事象や不具合の情報や対象患者に関する情報を収集することで、本品の安全性及び有効性を引き続き評価するとともに、必要に応じて市販後安全対策の追加措置を速やかに講ずることが重要と判断した。したがって、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間、本品を使用する全症例を調査対象とすることとし、これを承認条件2として付すこととした。本品の使用成績評価の調査期間は4年間（販売準備期間：14か月間、症例登録期間：12か月間、経過観察期間：12か月間、データ回収・集計解析期間：10か月間）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、包括的高度慢性下肢虚血患者に対する血管内治療を補助するため、経皮的に挿入し、経皮的血管形成術用バルーンカテーテルが不通過又は拡張困難な膝下動脈の石灰化病変に対し、アテローム塊や固い狭窄病変を切削することを目的に使用する。

<承認条件>

1. 包括的高度慢性下肢虚血に対する血管内治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する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4年とすることが妥当と判断した。

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

以上

引用文献

- ¹ Valdes PJ, et al. Rotational Atherectomy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jul 4.
- ² 橋詰 明英・鈴木 隆一・横内 久猛ら. 赤血球 自動識別アルゴリズムとその評価. 医用電子と整体工学. 1990; 28-1:
- ³ 2022 年改訂版 末梢動脈疾患ガイドライン, 日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン
- ⁴ Conte MS, et al. GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019;69 Suppl:3S-125S.
- ⁵ Iida O, et al. Midterm outcomes and risk stratification after endovascular therapy for patients with critical limb ischaemia due to isolated below-the-knee lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43:313-321.
- ⁶ Iida O, et al. Three-Year Outcomes of Surgical Versus Endovascular Revascularization for Critical Limb Ischemia: The SPINACH Study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia). *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 Dec;10(12):e005531.
- ⁷ Miyata T, et al. Prediction models for two year overall survival and amputation free survival after revascularization for chronic limb threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022; 64(4):376-376.
- ⁸ Kawarada O, et al. Impact of end-stage renal disease in patients with critical limb ischaemia undergoing infrapopliteal intervention. *EuroIntervention.* 2014; 10: 753-760.
- ⁹ Wolfe JH, et al. Critical and subcritical ischemia: *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997; 13: 578-582.
- ¹⁰ Sakakura K, Ito Y, Shibata Y, et al. Clinical expert consensus document on rotational atherectomy from the Japanese association of cardiovascular intervention and therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther.* 2021 Jan;36(1):1-18.
- ¹¹ Yamamoto Y, et al. Effects of high-speed rotational atherectomy in peripheral artery disease patients with calcified lesions: a retrospective multicenter registry. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020; 35: 393-397.
- ¹² Hsu CCT, et al. Angioplasty versus stenting for infrapopliteal arterial lesions in chronic limb-threatening ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD009195.
- ¹³ Patel MR, et al. Evaluation and Treatment of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease Consensus Definitions From Peripheral Academic Research Consortium (PARC). *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 931-941.
- ¹⁴ Zeller T, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1568-1576.
- ¹⁵ Okamoto S, et al. Impact of Perioperative Complications After Endovascular Therapy in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia due to Isolated Infrapopliteal Lesions. *J Endovasc Ther.* 2016;23:371-377.
- ¹⁶ Tokuda T, et al. Incidence and clinical outcomes of the slow-flow phenomenon after infrapopliteal balloon angioplasty. *J Vasc Surg.* 2017;65:1047-1054.
- ¹⁷ Yang X, et al. Systematic review and meta-analysis of balloon angioplasty versus primary stenting in the infrapopliteal disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2014;48:18-26.
- ¹⁸ Okamoto K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Moriya H, Ohtake T, Kobayashi S. Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis: comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis.* 2006 Aug;48(2):269-76.
- ¹⁹ Liistro F et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2013;128:615-621.
- ²⁰ Katsanos K et al. Wound Healing Outcomes and Health-Related Quality-of-Life Changes in the ACHILLES Trial: 1-Year Results From a Prospective Randomized Controlled Trial of Infrapopliteal Balloon Angioplasty Versus Sirolimus-Eluting Stenting in Patients With Ischemic Peripheral Arterial Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:259-267.
- ²¹ Sakakura K et al. : Incidence and Determinants of Complications in Rotational Atherectomy Insights From the National Clinical Data (J-PCI Registry). *Circ Cardiovasc Interv.* (2016);9:e004278

²² Iida O, et al. Endovascular treatment for infrainguinal vessels in patients with critical limb ischemia: OLIVE registry, a prospective, multicenter study in Japan with 12-month follow-up. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:68-76.

²³ Iida O, et al. Angiographic Restenosis and Its Clinical Impact after Infrapopliteal Angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44:425-431.

²⁴ JETSTREAM 適正使用指針作成関連協議会, Jetstream アテレクトミーデバイスの使用ガイド
ンス, 2024 年 5 月 30 日

²⁵ アテレクトミーデバイス関連協議会, ジェットストリームアテレクトミーシステムの適正使
用指針, 2024 年 12 月 20 日 改定

審査報告書の訂正

変更箇所：太字

訂正前		訂正後
34 ページ、27 行目	ガイドワイヤ破断： <u>0.013%</u> 、ガイドワイヤ脱落／分離： <u>0.013%</u> 、回収不可能な機器の破片： <u>0.003%</u>	ガイドワイヤ破断： <u>0.014%</u> 、ガイドワイヤ脱落／分離： <u>0.012%</u> 、回収不可能な機器の破片： <u>0.002%</u>
34 ページ、34 行目	ガイドワイヤ上でのバーの引っかかり： <u>0.051%</u> 、病変部でのバーの引っかかり： <u>0.017%</u>	ガイドワイヤ上でのバーの引っかかり： <u>0.041%</u> 、病変部でのバーの引っかかり： <u>0.014%</u>

なお、訂正による審査結果の変更はない。