令和７年６月２日
医　　薬　　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］　薬剤溶出型吸収性下肢動脈用ステント
［販　売　名］　Esprit　BTK　エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド
［申　請　者］　アボットメディカルジャパン合同会社
［申　請　日］　令和６年３月 28 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和７年６月２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７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．　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製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を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。

３．　承認申請に当たって提出された臨床試験における対象患者の長期予後について、解析結果を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 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[　類　別　]:　器 07　内臓機能代用器

[一般的名称]:　薬剤溶出型吸収性下肢動脈用ステント

[販売名]:　Esprit BTK エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド

[申請者]:　アボットメディカルジャパン合同会社

[申請年月日]:　令和 6 年 3 月 28 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 15 日

［　類　別　］:　器 07　内臓機能代用器

［一般的名称］:　薬剤溶出型吸収性下肢動脈用ステント

［販売名］:　Esprit BTK エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド

［申請者］:　アボットメディカルジャパン合同会社

［申請年月日］:　令和 6 年 3 月 28 日

【審査結果】

「Esprit BTK エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド」（以下「本品」という。）は、慢性透析患者を除く、対照血管径が 2.5 mm 以上 4.0 mm 以下の膝下動脈病変を有する包括的高度慢性下肢虚血（Chronic Limb-Threatening Ischemia。以下「CLTI」という。）患者の治療に使用するバルーン拡張型生体吸収性スキャフォールドシステムである。本品は、スキャフォールド及びデリバリーシステム（ラピッド・エクスチェンジ型バルーンカテーテル）から構成され、スキャフォールドは、デリバリーシステム先端のバルーン上に予め装着されている。本品のスキャフォールドは、血行再建に必要な期間、血管内腔を物理的に保持した後は、分解・吸収されるよう生体吸収性のポリ-L-乳酸により形成されている。また、留置後の新生内膜の増殖を抑制する目的で、スキャフォールドには、細胞増殖抑制作用を有する薬剤（エベロリムス）と生体吸収性ポリマーのポリ-D, L-乳酸がコーティングされている。

本品の非臨床試験に関する資料として、物理的、化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、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、標準手技である経皮的血管形成術（Percutaneous Transluminal Angioplasty。以下「PTA」という。）を比較対照とした無作為化比較試験である海外臨床試験（LIFE-BTK 試験。以下「本臨床試験」という。）及び薬物動態試験（LIFE-BTK PK 試験）の成績が提出された。本臨床試験は、膝下動脈に新規病変又は PTA 後再狭窄病変を有する、ラザフォード・ベッカー分類 4（虚血性安静時疼痛）又は 5（小さな組織欠損）に該当する CLTI 患者が対象とされた。

主要有効性評価項目「1 年時点の救肢（標的下肢の足関節より上の切断回避）及び一次開存（標的血管の完全閉塞、再狭窄及び症候性標的病変血行再建の回避）」に関する成績は、本品群 74.5%（111/149 例）、PTA 群 43.7%（31/71 例）、両群の差は 30.8%、その 97.5%片側信頼区間の下限値は 17.0%であり、本品群は PTA 群と比較して有意に上回った（$P<0.0001$）。また、主要有効性評価項目を構成する各要素の結果においても、再狭窄回避率が、本品群 76.5%（114/149 例）、PTA 群 50.7%（36/71 例）で有意な差が認められ、本品の有効性が確認された。

主要安全性評価項目「周術期（試験手技後 30 日以内）死亡及び主要下肢有害事象（6 か月までの標的下肢の大切断及び標的下肢重大血行再建）の回避」に関する成績は、本品群 96.9%（155/160 例）、PTA 群 100.0%（85/85 例）であった。両群の差は-3.1%、その 97.5%片側信頼区間の下限値は-7.1%であり、この差は事前に設定した非劣性マージンである-10%を満たしたことから、本品群は PTA 群に対して非劣性であることが示された。

本邦で本品の対象となる患者の血管病変は、欧米諸国と比較し石灰化病変が多いことが想定されるため、施設又は事後的なコアラボ評価で「石灰化あり」と判断された集団での成績を確認したところ、主要有効性評価項目において PTA 群に対して本品群が劣る傾向は認められなかった。したがって、石灰化病変においても本臨床試験成績で示された PTA に対する本品の優位性は損われるものではなく、本品の適応に石灰化病変を含めることは可能と判断した。また、本品の長期成績については、有効性に関して、PTA 群に対する優位性を 2 年時においても維持しており、許容可能な成績と考える。安全性に関しては、1 年時及び 2 年時を通して本品群で事象回避率が低い傾向にあったが、各事象の発生原因等に関して確認した結果、本品又は手技に関連しないことが確認されたことから、許容可能な成績と判断した。

本品の対象となる膝下動脈の閉塞・狭窄に起因する CLTI は、現在、バルーンカテーテルを用いた PTA 以外に有効な治療手段はなく、その施術後も再狭窄を繰り返し、最終的には下肢切断等に至る重篤な疾患であることを踏まえると、バルーンカテーテルを用いた PTA と比較して、再狭窄回避等に優位性を示した本品の臨床的有用性は高く、当該疾患に対する新しい治療手段として、本邦に導入する意義はあると判断した。

本品は、膝下動脈病変を有する CLTI 患者を適応対象として、本邦に初めて導入される薬剤溶出型生体吸収性スキャフォールドシステムである。本品を有効かつ安全に本邦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及び術後管理に十分な知識と経験を有する医師及び医療チームが、本品により膝下動脈病変が開存し、再治療の必要性が減少することで臨床的ベネフィットが確保可能な患者を適切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、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。

使用成績調査においては、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、海外よりも石灰化病変が含まれる割合が高いと想定される国内の患者における本品の有効性と安全性を確認した上で、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講ずることが重要であると判断した。本品の長期成績は海外も含め知見が少ないことから、提出された本臨床試験の経年報告を求め、その長期成績を確認していくことも必要と判断した。

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＞

包括的高度慢性下肢虚血疾患患者（慢性透析患者を除く）における、対照血管径が 2.5 mm 以上 4.0 mm 以下の膝下動脈病変に対する血管内腔径の改善。ただし、本品複数本使用時はスキャフォールド全長を 170 mm 以下とする。

＜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. 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製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を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。
3. 承認申請に当たって提出された臨床試験における対象患者の長期予後について、解析結果を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 15 日

1. 審議品目

［　類　別　］:　器 07　内臓機能代用器

［一般的名称］:　薬剤溶出型吸収性下肢動脈用ステント

［販売名］:　Esprit BTK エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド

［申請者］:　アボットメディカルジャパン合同会社

［申請年月日］:　令和 6 年 3 月 28 日

［申請時の使用目的］:　対照血管径が 2.5 mm 以上 4.0 mm 以下の膝窩下動脈病変を有する包括的高度慢性下肢虚血疾患患者に対する治療。ただし、慢性透析患者を除く。

［目次］

［略語等一覧表］

略号又は略称	英語	内容
ABI	Ankle-Brachial Index	足関節上腕血圧比
AT	As-Treated	治療実施基準
AUC	Area Under Curve	曲線下面積
BMI	Body Mass Index	肥満度指数
CD-TLR	Clinically-Driven Target Lesion Revascularization	症候性標的病変血行再建
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CLTI	Chronic Limb-Threatening Ischemia	包括的高度慢性下肢虚血
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
DCB	Drug Coated Balloon	薬剤コーティングバルーン
DSA	Digital Subtraction Angiography	デジタル差分血管造影法
DUS	Duplex Ultrasound	デュプレックス超音波
eGFR	estimated Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FEA	Finite Element Analysis	有限要素解析
ITT	Intent-To-Treat	治療意図基準
IVUS	Intravascular Ultrasound	血管内超音波
MALE	Major Adverse Limb Events	主要下肢有害事象
NCT	National Clinical Trials	-
OCT	Optical Coherence Tomography	光断層映像法
OFDI	Optical Frequency Domain Imaging	光学干渉断層法
PDLLA	Poly-DL-Lactic Acid	ポリ-D, L-乳酸
PLLA	Poly-L-Lactic Acid	ポリ-L-乳酸
PSV	Peak Systolic Velocity	収縮期最大血流速度
PSVR	Peak Systolic Velocity Ratio	収縮期最大血流速度比
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty	経皮的血管形成術
QOL	Quality of Life	生活の質
RBP	Rated Burst Pressure	最大拡張圧
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
QVA	Quantitative Vessel Angiography	定量血管造影
TBI	Toe Brachial pressure Index	足趾上腕血圧比
WIfI	Wound, Ischemia, and foot Infection	-

1. 審議品目の概要

「Esprit BTK エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド」（以下「本品」という。）は、慢性透析患者を除く、対照血管径が 2.5 mm 以上 4.0 mm 以下の膝下動脈病変を有する包括的高度慢性下肢虚血（Chronic Limb-Threatening Ischemia。以下「CLTI」という。）患者の治療に使用するバルーン拡張型生体吸収性スキャフォールドシステムである。本品は、スキャフォールド及びデリバリーシステム（ラピッド・エクスチェンジ型バルーンカテーテル）から構成され、スキャフォールドは、デリバリーシステム先端のバルーン上に予め装着されている（図 1）。本品のスキャフォールドは、血行再建に必要な期間、血管内腔を物理的に保持した後は、分解・吸収されるよう生体吸収性のポリ-L-乳酸（Poly-L-Lactic Acid。以下「PLLA」という。）により形成されている。また、留置後の新生内膜の増殖を抑制する目的で、スキャフォールドには、細胞増殖抑制作用を有する薬剤（エベロリムス）と生体吸収性ポリマーのポリ-D, L-乳酸がコーティングされている。本品のスキャフォールドは、冠動脈病変に使用する自社既承認品「Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム」（承認番号 22800BZX00406000。以下「Absorb」という。）を基本設計として、Absorb と同一の原材料及び薬剤コーティングから成り、Absorb よりも[redacted]サイズバリエーションを追加している。本品のスキャフォールドのサイズバリエーションは、表 1 のとおりである。

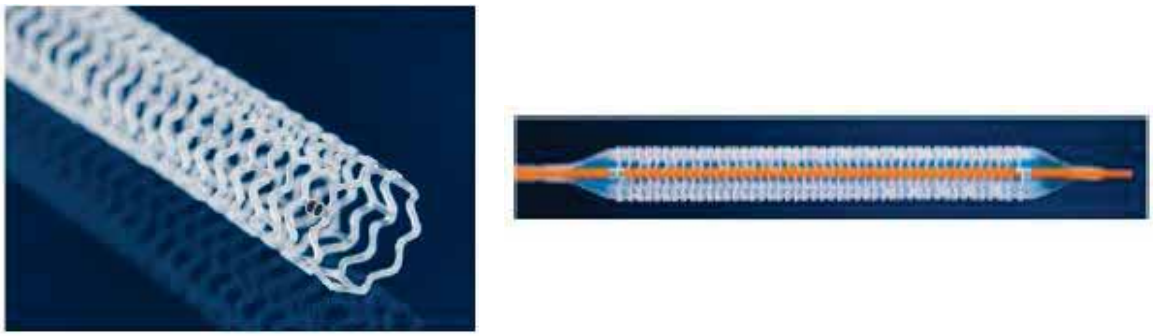


図 1　外観写真

（左図：スキャフォールド、右図：スキャフォールドがデリバリーシステムに装着された状態）

表 1　サイズバリエーション

表示径（mm）	表示長（mm）							
	9*1	12	15	18	23	28	33	38
2.5	○	○	●	○	○	○	●	●
2.75	●	●	●	●	●	●	●	●
3.0	○	○	●	○	○	○	●	●
3.50	●	○	●	○	○	○	●	●
3.75	●	●	●	●	●	●	●	●

○：Absorbの既承認サイズ
●：本品において新たに追加されるサイズ
*1　Absorbでは8 mm長

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

末梢閉塞性動脈疾患のうち、膝下動脈の閉塞・狭窄に起因する CLTI の治療は、CLTI の前段階と考えられる動脈硬化性の下肢閉塞性動脈疾患から段階的に、運動療法を含めた生活習慣の改善、薬物療法を経て、血行再建へと移行する。また血行再建には外科的手法（バイパス術）及び血管内治療がある。CLTI 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病変を総称する用語である。本邦における CLTI に対する血管内治療成績を収集した Olive レジストリにおける責任血管の比率は、大腿膝窩動脈単独が 17%、大腿膝窩動脈及び膝下動脈の双方が 41%、膝下動脈単独が 42%で、83%に膝下動脈病変が関与している[1]。大腿膝窩動脈に対する血管内治療デバイスとしては、本邦においてもバルーンカテーテル、薬剤コーティングバルーン、ベアメタルステント、薬剤溶出型ステントが使用可能である。しかしながら、膝下動脈に対する血管内治療デバイスとして使用可能なのは、本邦ではバルーンカテーテルのみである。

膝下動脈に対するバルーンカテーテルを用いた経皮的血管形成術（Percutaneous Transluminal Angioplasty。以下「PTA」という。）は急性期の成功率は高いものの、時間と共に開存率が低下し、再狭窄率は 3 か月後で約 70%と高く、結果として下肢切断、予後不良に至る[2]。CLTI における膝下動脈に対する PTA の成績をとりまとめたメタ解析では、PTA 実施後 1 年の死亡率は 15%程度、下肢切断率もまた 15%程度であることが示されている[3]。したがって、本邦のガイドラインにおいて、膝下動脈に対する血管内治療は、現状では自家静脈による外科的バイパス術が困難で生命予後が 2 年以下と予測される患者に考慮する（クラス IIa）とされている[4]。

再狭窄を低下させるため、冠動脈用の薬剤溶出型ステントを用いた臨床試験がいくつか実施されており、その有効性に関する報告がされている[5,6,7]。しかしながら、ステントは血管内に永久的に残ることにより、血管運動を阻害し、リモデリングを制限することにより長期的には有害な影響を及ぼす可能性がある。ステント自身が、ステント内再狭窄及び遠隔期ステント血栓症の原因となるだけでなく、再血行再建術の実施を困難にし、画像診断においてアーチファクトを生じることが懸念される。これらの理由から、生体吸収性薬剤溶出型スキャフォールドの使用は、CLTI の治療に短期的及び長期的なメリットをもたらす期待がある。

本品は、末梢閉塞性動脈疾患のうち、膝下動脈の閉塞・狭窄に起因する CLTI の治療を目的として開発されたものであるが、生体吸収性薬剤溶出型スキャフォールドとしては、Absorb が冠動脈適応で本邦において承認されている。本品は Absorb の次世代品であり、スキャフォールド及び薬剤の原材料、並びに薬剤コーティング方法は Absorb と同一、デリバリーシステムについては Absorb に加えて、冠動脈用の薬剤溶出型ステントである「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」（承認番号 22600BZX00529000）のデザインの一部を採用している。

本品及び Absorb の経時的な半径方向強度の変化の比較は図 2 に示すとおりである[redacted]

[redacted]。また、[redacted]の *in vitro* における分解プロファイルは図 3 のとおりである。ポリマーの加水分解に関しては留置部位（冠動脈と膝下動脈）、また *in vivo* 及び *in vitro* でも差はない。

[redacted]

図 2 [redacted]及び Absorb の半径方向強度の比較（[redacted]か月[redacted]）

[redacted]

図 3 [redacted]の数平均分子量（Mn）、半径方向強度及び重量の経時的推移（[redacted] mm）

（2）外国における使用状況

外国における認可状況は、米国において、2024 年 4 月に承認を取得しており、使用目的及び販売数は表 2 のとおりである。[redacted]

表 2　海外における使用目的及び販売数（2025 年 3 月時点）

国	使用目的	許認可年月日	販売数
米国	The Esprit™ BTK Everolimus Eluting Resorbable Scaffold System は、包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）の患者における、膝窩動脈以下の対照血管径 2.5 mm 以上、4.00 mm 以下でスキャフォールド全長 170 mm までの病変の血管内腔径の改善を目的として使用される。	2024 年 4 月 26 日	[redacted]

（3）海外における不具合及び有害事象の発生状況

2024 年 4 月から 2025 年 2 月までに、本品の米国における不具合及び有害事象の報告件数は表 3 及び表 4 のとおりである。

表 3　米国における不具合の発生状況

不具合	件数	発生頻度 [1]
前進困難	[redacted]	0.1891%
抜去困難		0.1756%
圧縮応力によるカテーテルの変形		0.0945%
前進不能		0.0540%
展開失敗		0.0270%
破損		0.0270%
併用機器による損傷		0.0270%
材料の分離		0.0270%
構成品の分裂、切断、又は破損		0.0270%
構成品のねじれ又は曲がり		0.0270%
伸び		0.0270%
機器のずれ又は外れ		0.0135%
動作不良		0.0135%
フラッシュ困難		0.0135%
挿入困難		0.0135%
漏れ		0.0135%
構成品の変形		0.0135%
構成品の破裂		0.0135%
構成品が硬すぎる又は剛性が高すぎる		0.0135%
移動		0.0135%

1. 販売数 [redacted] 本を母数として算出

表 4　米国における有害事象の発生状況

有害事象	件数	発生頻度 [1]
予想外の医療介入	[redacted]	0.1080%
入院又は入院期間の延長		0.0405%
閉塞		0.0405%
疼痛		0.0270%
血栓症		0.0135%
血管解離		0.0135%

1. 販売数 [redacted] 本を母数として算出

＜総合機構における審査の概要＞

有害事象のうち、予想外の医療介入の内訳は、不具合に対する術中及び翌日の追加処置（PTA、アテレクトミー）が[redacted]件、閉塞に対する追加処置（本品の追加留置、PTA、レーザー、血栓溶解カテーテル）が[redacted]件であった。主な不具合及びその他の事象については、発生率も踏まえて、後述するへ項で併せて評価する。

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＞

本品に関する性能及び安全性に関する規格として、スキャフォールドリコイル率、スキャフォールド展開均一性、展開前後のスキャフォールド長短縮率、スキャフォールド半径方向強度（ラディアルフォース）、スキャフォールド拡張限界径、スキャフォールド反復強度（加速疲労）、薬剤確認試験、薬剤総含量、薬剤含量均一性、薬剤溶出率、残留溶媒、不純物及び分解生成物の含有量、スキャフォールドのコーティング完全性、スキャフォールドの数平均分子量、MRI 適合性、スキャフォールドの移動、ガイディングカテーテル／シースへの引き戻し、推奨拡張圧、カテーテル準備、バルーン収縮時間、最大拡張圧（RBP）、引張強度、インナーメンバー破壊、バルーン疲労、微粒子、親水性コーティング、X 線不透過性、最大ガイドワイヤ径、生物学的安全性、無菌性の保証、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、Absorb に設定されている項目のうち、本品では以下の項目を設定しないことの妥当性について申請者に説明を求めた。

1） スキャフォールドの「[redacted]か月時点における半径方向強度（ラディアルフォース）」

2） バルーンカテーテルの「カテーテルシャフト耐圧」

申請者の説明は以下のとおりである。

1） 本品の設計開発において、[redacted]Da[redacted]、[redacted] wt%[redacted]か月[redacted]ことから、当該規格の設定は不要と判断した。

2） カテーテルシャフトの耐圧性は、[redacted]当該規格の設定は不要と判断した。

総合機構は、1) スキャフォールドの「[redacted]か月時点における半径方向強度（ラディアルフォース）」は本品の分解特性を特定する上で重要な項目であることから、申請者に対して、当該規格の設定を指示し、申請者はこれを了承した。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、化学的特性に関する資料として、スキャフォールドの *in vitro* 分解挙動、スキャフォールドの柔軟性が提出された。いずれも特性試験として実施された。試験の結果、本品とAbsorb は *in vitro* 分解挙動が同様であること、また、本品は臨床上想定される湾曲部に留置した際に必要な柔軟性を有すると判定された。

＜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＞

スキャフォールド、薬剤及び薬剤コーティングの原材料は、Absorb において使用前例があることから、本品の生物学的安全性は担保できるものと判断し、試験の実施が省略された。

デリバリーシステムについては、細胞毒性、感作性、刺激性、皮内反応、発熱性、急性全身毒性、血液適合性の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、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)　安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

スキャフォールドについては、Absorb を基に設計されており、使用されている全ての原材料は、Absorb において使用前例があり、滅菌方法も同一であるため、本品についても 12 か月の安定性を担保することができるとして、本品を用いた試験は省略された。

デリバリーシステムについては、平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号「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」により、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

スキャフォールドの耐久性に関する資料として、急性期におけるストレス解析（FEA）及び疲労ストレス解析（FEA）の成績が提出され、生理学的負荷の条件に耐えうることが確認された。また、加速疲労下の構造的完全性評価（重複留置）、加速疲労下の微粒子数特性評価（重複留置）、圧縮負荷の成績が提出され、いずれも問題ないと結論づけられた。

＜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、本品は Absorb と同等の安

定性及び耐久性を有しており、特段の問題はないと判断した。

(5) 機器の性能を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける試験として、設計検証試験及び動物試験に関する資料が提出された。

1) 設計検証試験

＜提出された資料の概略＞

設計検証試験として、スキャフォールド展開均一性、展開前後のスキャフォールド長短縮率、スキャフォールドリコイル率、スキャフォールド半径方向強度、スキャフォールド拡張限界径、スキャフォールドのコーティング完全性、MRI 適合性、カテーテル準備、スキャフォールドの移動、推奨拡張圧、バルーン収縮時間、最大拡張圧（RBP）、引張強度、インナーメンバー破壊、バルーン疲労、ガイディングカテーテル／シースへの引き戻し、微粒子、親水性コーティング、X 線不透過性、デリバリー性能、キンク、バルーン拡張時間、トルクに関する成績が提出され、規格に適合することが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の性能を裏付ける試験のうち、設計検証試験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。

2) 動物試験

＜提出された資料の概略＞

動物試験に関する資料として、局所及び全身安全性（28 日、90 日、180 日）及び PK 試験が提出された。

局所及び全身安全性においては、本品 1～2 本又は対照機器 1 本を 3 本のブタ冠動脈に 1 本ずつ留置し、各観察時点で臨床的所見及び臨床病理学、定量的冠動脈造影、光干渉断層撮影（OCT）、肉眼的組織評価及び組織病理学的評価が行われた。対照機器として、28 日時点では冠動脈用の薬剤溶出型ステントである「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」、90 日及び 180 日時点では Absorb を使用された。

その結果、観察期間 28 日及び 90 日時点において、臨床的所見及び臨床病理学、画像評価、肉眼的組織評価及び病理組織学的評価は全ての評価基準を満たした。180 日時点において、1 頭に冠動脈を含む複数の臓器に慢性の活動性好酸球性炎症が認められたが、潜在的な無症候性疾患（好酸球性血管炎を引き起こしたリンパ節炎及び肺腫瘍による原因不明の基礎全身状態）を有していた可能性が高く、本品の留置が炎症反応の直接的原因ではないと考えられた。したがって、本試験における全体的な安全性は当該動物を除外して担保できると判断された。以上より、本品は、28 日時点で「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」と同等の安全性を有し、90 日、180 日においては、Absorb と同等の安全性を有することが確認された。

PK 試験においては、本品 2～3 本を 3 本のブタ冠動脈に 1 本ずつ留置し、3 時間、1、3、7、14、28、60、90 日時点において薬物溶出率、留置血管における薬物濃度、血中薬物濃度、重要臓器（心筋、左肺、肝臓、脾臓、腎臓）における薬物濃度及びデリバリーシステムの血栓形成性が評価された。

その結果、Absorb の薬剤溶出プロファイルとの生物学的同等性が示された。デリバリーシステムの血栓形成は認められなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の性能を裏付ける試験のうち、動物試験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、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、使用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。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の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（5）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、後述するヘ項の＜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（4）の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の安定性及び耐久性について確認したことから、第 4 条への適合性は問題ないと判断した。

(5) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第 7 条への適合性については、上述のロ項（2）及び（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、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、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－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審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準を担保するための滅菌条件及びエンドトキシン）が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ．臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本申請においては、臨床評価資料として、標準手技である PTA を比較対照とした無作為化比較試験である海外臨床試験（LIFE-BTK 試験。以下「本臨床試験」という。）及び海外で実施された本品留置後のエベロリムスに関する薬物動態試験（LIFE-BTK PK 試験）の成績が提出された。

(1) LIFE-BTK 試験（NCT 番号：NCT04227899、実施期間：[redacted]）

1) 試験デザイン

本臨床試験は、膝下動脈に新規病変又は PTA 後再狭窄病変を有する、ラザフォード・ベッカー分類 4（虚血性安静時疼痛）又は 5（小さな組織欠損）に該当する CLTI 患者に対し、本品の有効性及び安全性を PTA と比較することを目的として、米国、台湾、オーストラリア等の 50 施設で実施された前向き多施設共同無作為化比較対照試験である。

本臨床試験の概要を表 5 に示す。

表 5　本臨床試験の概要

試験デザイン	前向き、無作為化（2：1、本品：PTA）、単盲検、多施設臨床試験
目的	膝下動脈病変による CLTI 患者に対し、本品を用いて治療した場合の有効性と安全性を標準的治療である PTA と比較すること
登録症例数	261 例（本品群 173 例、PTA 群 88 例）
主要有効性評価項目	1 年時点での救肢及び一次開存の複合評価 • 救肢は標的肢の大切断（足関節より上）の回避 • 一次開存は標的血管の完全閉塞、標的病変の再狭窄及び症候性標的病変血行再建（Clinically-Driven Target Lesion Revascularization。以下「CD-TLR」という。）の回避
主要安全性評価項目	周術期死亡及び主要下肢有害事象（Major Adverse Limb Event。以下「MALE」という。）の回避。 • 周術期死亡は試験手技後 30 日以内の死亡 • MALE は 6 か月までの標的下肢の大切断及び標的下肢重大血行再建
主な選択基準	<u>一般選択基準</u> 1. ラザフォード・ベッカー分類 4（虚血性安静時疼痛）又は 5（小さな組織欠損）に該当する症候性の CLTI を有している 2. 膝下動脈に、最大 2 か所の新規病変又は PTA 後再狭窄病変を有している <u>解剖学的選択基準</u> 1. 条件[1]を満たす病変が脈下動脈に存在する。2 か所までの病変を治療可能だが、その場合は同一下肢の異なる血管に位置しなければならない。PTA 実施後の再狭窄病変も標的病変として治療可能である 2. 手技実施時において、標的病変の径狭窄度が術者目視で 70%以上。血管径測定に定量的手法（オンライン QVA、IVUS、OCT）を使用してもよい 3. 流入動脈に有意狭窄（径狭窄度 50%以上）が存在する場合は、標的病変治療に先立ち治療を実施し、成功する必要がある。流入動脈手技成功の判断は臨床試験医師が行う。流入動脈治療は、手技実施時に行ってもよい 4. 標的病変とは異なる脈下動脈に標準的手法で治療可能な病変が存在する場合、非標的病変として治療してもよい
主な除外基準	一般除外基準 1. 腎透析中 2. 大きな組織欠損があり、複雑な再構築術あるいは通常と異なる足根中足切断が必要[2] <u>解剖学的除外基準</u> 1. 前拡張の成功が達成できない可能性が高い重度石灰化 2. 金属ステント留置後の再狭窄病変 3. 標的血管がかん流する流出動脈遠位部に有意狭窄（50%以上）があり、手技時に治療の必要がある 4. 標的病変、又は非標的病変が存在する血管に血管造影で血栓が確認で

	きる 5. 同側下肢の血栓塞栓症又はアテローム塞栓症が血管造影で確認できる（術前及び術後の血管造影で、遠位部に塞栓がないことを確認しなければならない） 6. 流入動脈の治療が失敗するか、又は血流を阻害する未治療の病変が存在する 7. 足動脈が開存していることが、血管造影で確認できない 8. 術者目視により、血管径に準じた前拡張が実施できない可能性がある

[1] 1）標的病変の位置は、脈下動脈の近位部 2/3 にあり、術者目視による血管径が 2.5 mm 以上 4.00 mm 以下である。2）標的を完全にカバー/治療する場合、合計スキャフォールド長が 170 mm を超えない（合計エベロリムス用量が 1,790 μg 以下）。3）標的病変が 2 か所の場合、合計スキャフォールド長が 170 mm 以下。4）標的血管には他の有意病変（径狭窄度 50%以上）が存在しない。5）その間隔が 30 mm 未満のタンデム病変で病変部位全体をカバーする合計スキャフォールド長が最近位端から最遠位端までが 170 mm 以下、各タンデム病変は一つの病変とみなす。

[2] 1）中足骨頭を含む、あるいはその近位部の骨髄炎。ただし、指骨又は中足骨頭に限定された骨髄炎は、除外されない。2）前足、中足、かかと底部皮膚の壊疽。3）前足、中足、又はかかと底部皮膚の深部潰瘍又は 3 cm を超える浅部潰瘍。4）踵骨を含む・含まないに関わらず、かかと全体の潰瘍。5）踵骨を含む全ての創傷。6）神経障害性又は非虚血性とみなされる創傷。7）大きな軟部組織欠損のために、皮弁の被覆又は複雑な創傷管理を必要とする創傷。8）腱又は骨が露出している足の甲の全体創傷。

本臨床試験の intent-to-treat（ITT）集団（実際に受けた治療に関わらず、無作為化で割り当てられた治療群を対象とする解析集団）の対象となるのは 261 例であり、本品群では無作為化された 173 例に対して 1 年経過観察（1 年±28 日）を完了したのは 153 例であった。一方、PTA 群では無作為化された 88 例に対して 1 年経過観察を完了したのは 78 例であった（図 4）。As-treated（AT）集団（実際受けた治療方法に基づく解析集団）は、本品群に割り当てられた 173 例のうち、1 例が試験手技前に参加を取りやめ、2 例が PTA での治療を受けたため、AT 集団における本品群の対象数は 170 例、PTA 群は 90 例となった。この 2 例はいずれも脱落することなしに 1 年経過観察を完了した。

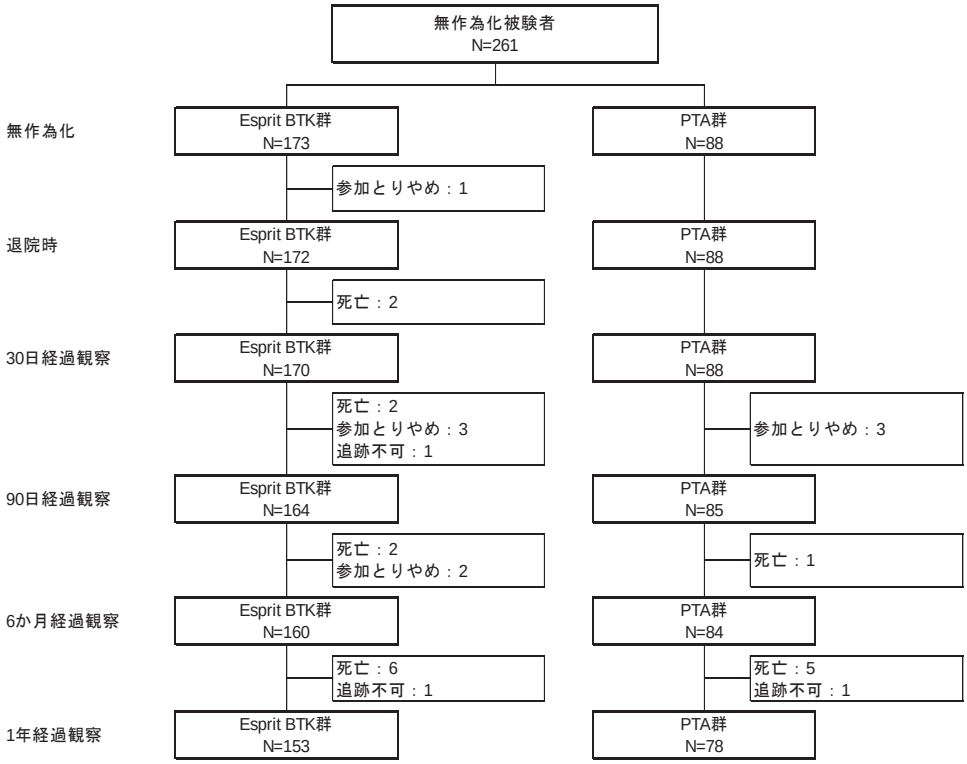


図 4　ITT 集団の各経過観察時の対象被験者数

主要有効性評価項目は「1 年時点の救肢（標的下肢の足関節より上の切断回避）及び一次開存（標的血管の完全閉塞、再狭窄[a]及び CD-TLR[b]の回避）」と設定された。膝下動脈に対する薬剤溶出型ステント又は生体吸収性スキャフォールドの文献[3,5,8,9]に基づき本品群の成績は 75%、PTA 群は 55%と推定され、片側有意水準 0.0249、検出力 84%で必要症例数は 222 例となった。また、主要安全性評価項目は「周術期（試験手技後 30 日以内）死亡及び MALE（6 か月までの標的下肢の大切断及び標的下肢重大血行再建[c]）の回避」と設定された。大腿動脈を対象とした臨床試験の主要安全性評価の成績 95.7%[10]を参考に、両群の予測値を 95%とし、非劣性マージン-10%、片側有意水準 0.025、検出力 90%で必要症例数は 235 例となった。以上より、脱落率 15%を考慮して本臨床試験の予定症例数は 260 例とされた。

治験実施計画書では、全ての解析において、ITT 集団を主解析集団とすることと規定された。

2) 患者背景

本臨床試験における被験者の背景情報（表 6）、危険因子（表 7）、コアラボ評価に基づく手技前標的病変情報（表 8）は次のとおりであった。登録された 261 例の 271 標的病変が対象となった。

表 6 被験者背景情報（ITT）

	全体 (N=261)	本品 (N=173)	PTA (N=88)	群間差 [95% CI][1]
同意取得時年齢 [min, max]	72.6 ± 10.1 [47, 94]	73.3 ± 9.9 [47, 94]	71.1 ± 10.4 [49, 92]	2.2 [-0.4, 4.9]
女性	31.8% (83/261)	32.4% (56/173)	30.7% (27/88)	1.7% [-10.48%, 13.01%]
BMI (kg/m^2)	28.21 ± 5.58	27.85 ± 5.47	28.94 ± 5.77	-1.09 [-2.55, 0.38]
ラザフォード・ベッカー分類（手技前）				
カテゴリー4	51.7% (135/261)	52.0% (90/173)	51.1% (45/88)	0.9% [-11.70%, 13.50%]
カテゴリー5	48.3% (126/261)	48.0% (83/173)	48.9% (43/88)	-0.9% [-13.50%, 11.70%]
手技前創傷	49.8% (130/261)	49.1% (85/173)	51.1% (45/88)	-2.0% [-14.56%, 10.65%]

[1] 連続変数の場合は正規近似、二値変数の場合は Newcombe スコア法による。
注：データが不明、該当なし、又は欠落している被験者は、分母には含まれない。

表 7 危険因子（ITT）

	全体 (N=261)	本品 (N=173)	PTA (N=88)	群間差 [95% CI][1]
喫煙	52.9% (138/261)	52.6% (91/173)	53.4% (47/88)	-0.8% [-13.31%, 11.86%]
高血圧	93.1% (243/261)	94.2% (163/173)	90.9% (80/88)	3.3% [-3.01%, 11.57%]
脂質異常	81.2% (212/261)	80.9% (140/173)	81.8% (72/88)	-0.9% [-10.21%, 9.77%]
冠動脈疾患家族歴	34.0% (66/194)	34.4% (44/128)	33.3% (22/66)	1.0% [-13.21%, 14.35%]

[a] 血管造影検査で 50%以上、及び/又は Duplex 超音波検査（以下「DUS」という。）で収縮期最大血流速度比（Peak Systolic Velocity Ratio。以下「PSVR」という。）≧2.4 の血行動態学的に有意な狭窄。異常な収縮期最大血流速度（Peak Systolic Velocity。以下「PSV」という。）が存在する場合は、コアラボは以下の二次基準（相関因子）を用いて 50%を超える標的病変の重度狭窄を評価する。

- 目に見えるプラークの領域における PSV（絶対値）の局所的な増加･狭窄領域での波形のスペクトの広がり
- 狭窄後の乱流及び/又は波形形状の変化及び/又は狭窄の遠位での速度の低下
- プラークの B モード画像の確認

血管造影検査と DUS の両方が実施された場合、再狭窄の決定のためには、血管造影が DUS よりも優先される。
[b] 下肢症状の再発かつ血管造影による径狭窄度が 70%を超える病変への血行再建。該当性は CEC が判定。
[c] 新規バイパス術実施、ジャンプグラフト/グラフトインターポジションによるバイパス補正、血栓切除、血栓溶解、インターベンション。

末梢動脈疾患家族歴	14.4% (26/181)	14.3% (17/119)	14.5% (9/62)	-0.2% [-12.23%, 9.75%]
脳卒中家族歴	15.7% (30/191)	14.7% (19/129)	17.7% (11/62)	-3.0% [-15.41%, 7.36%]
糖尿病	70.5% (184/261)	71.1% (123/173)	69.3% (61/88)	1.8% [-9.45%, 13.80%]
HbA1c >7.0%	43.5% (80/184)	43.9% (54/123)	42.6% (26/61)	1.3% [-13.80%, 15.86%]
心筋梗塞既往	16.1% (40/248)	16.9% (27/160)	14.8% (13/88)	2.1% [-8.09%, 10.95%]
複数末梢血管疾患	62.1% (157/253)	62.5% (105/168)	61.2% (52/85)	1.3% [-10.92%, 14.03%]
うっ血性心不全	19.4% (50/258)	19.4% (33/170)	19.3% (17/88)	0.1% [-10.72%, 9.63%]
経皮的冠動脈インターベンション・冠動脈手術歴	35.0% (90/257)	34.7% (59/170)	35.6% (31/87)	-0.9% [-13.39%, 10.94%]
脳血管疾患	14.6% (37/253)	13.2% (22/167)	17.4% (15/86)	-4.3% [-14.57%, 4.61%]
脳血管障害・脳卒中既往	13.5% (35/259)	11.7% (20/171)	17.0% (15/88)	-5.3% [-15.37%, 3.23%]
一過性脳虚血発作	3.1% (8/257)	3.5% (6/170)	2.3% (2/87)	1.2% [-4.78%, 5.52%]
慢性閉塞性肺疾患	13.5% (35/260)	14.0% (24/172)	12.5% (11/88)	1.5% [-8.13%, 9.49%]
腎疾患	16.0% (41/257)	15.8% (27/171)	16.3% (14/86)	-0.5% [-10.83%, 8.37%]
eGFR<30 ml/min/1.73 m^2	7.3% (3/41)	0.0% (0/27)	21.4% (3/14)	-21.4% [-47.59%, -2.80%]
癌	11.2% (29/259)	12.3% (21/171)	9.1% (8/88)	3.2% [-5.66%, 10.45%]
肝疾患	3.1% (8/256)	1.8% (3/170)	5.8% (5/86)	-4.0% [-11.23%, 0.62%]
深部静脈血栓症	4.6% (12/261)	4.0% (7/173)	5.7% (5/88)	-1.6% [-8.88%, 3.56%]
低血圧	12.9% (33/255)	15.4% (26/169)	8.1% (7/86)	7.3% [-1.78%, 14.70%]
標的下肢切断歴	8.8% (23/261)	9.2% (16/173)	8.0% (7/88)	1.3% [-7.03%, 7.92%]
非標的下肢切断歴	6.5% (17/261)	8.1% (14/173)	3.4% (3/88)	4.7% [-2.25%, 10.19%]
狭心症	6.6% (17/257)	5.9% (10/170)	8.0% (7/87)	-2.2% [-10.25%, 4.00%]

[1.] Newcombe スコア法による。
注：データが不明、該当なし、又は欠落している被験者は、分母には含まれない。

表 8　手技前標的病変情報（コアラボ評価、ITT）

	全体 (N=261, L=271)	本品 (N=173, L=179)	PTA (N=88, L=92)	群間差 [95% CI][1]
標的血管				
前脛骨動脈	31.8% (83/261)	34.3% (59/172)	27.0% (24/89)	7.3% [-4.72%, 18.30%]
後脛骨動脈 (PT)	16.1% (42/261)	15.1% (26/172)	18.0% (16/89)	-2.9% [-13.18%, 6.13%]
腓骨動脈	18.8% (49/261)	16.3% (28/172)	23.6% (21/89)	-7.3% [-18.21%, 2.53%]
脛骨腓骨動脈幹 (TPT)	15.7% (41/261)	15.1% (26/172)	16.9% (15/89)	-1.7% [-11.94%, 7.09%]
TPT – PT	8.8% (23/261)	8.7% (15/172)	9.0% (8/89)	-0.3% [-8.72%, 6.50%]
TPT – 腓骨動脈	8.8% (23/261)	10.5% (18/172)	5.6% (5/89)	4.9% [-2.97%, 11.18%]
病変長 (mm) [min, max]	44.11 ± 30.87 [3.82, 148.40]	43.78 ± 31.84 (172) [3.82, 148.40]	44.75 ± 29.07 (89) [5.33, 125.10]	-0.97 [-8.71, 6.76]
術前%径狭窄度 (DS, %) [min, max]	73.0 ± 19.6 (261) [18, 100]	72.6 ± 18.9 (172) [23, 100]	73.7 ± 21.0 (89) [18, 100]	-1.1 [-6.3, 4.1]
% DS < 70%	34.1% (89/261)	36.0% (62/172)	30.3% (27/89)	5.7% [-6.55%, 17.04%]
完全閉塞	16.9% (44/261)	15.1% (26/172)	20.2% (18/89)	-5.1% [-15.65%, 4.21%]
タンデム病変	28.4% (74/261)	32.0% (55/172)	21.3% (19/89)	10.6% [-0.97%, 20.90%]
石灰化なし/軽度	99.6% (260/261)	99.4% (171/172)	100.0% (89/89)	-0.6% [-3.22%, 3.58%]
中等度石灰化	0.4% (1/261)	0.6% (1/172)	0.0% (0/89)	0.6% [-3.58%, 3.22%]
施設評価による石灰化 [2]				
無し/軽度	69.4% (188/271)	69.3% (124/179)	69.6% (64/92)	-0.3% [-11.34%, 11.55%]
中等度	27.7% (75/271)	27.4% (49/179)	28.3% (26/92)	-0.9% [-12.49%, 9.85%]
重度	3.0% (8/271)	3.4% (6/179)	2.2% (2/92)	1.2% [-4.53%, 5.26%]

[1.] 連続変数の場合は正規近似、二値変数の場合は Newcombe スコア法による。
[2.] 施設評価による石灰化評価は文献[11]より引用
注：N＝ 被験者数、L＝ 病変数

3) 試験手技

本品の使用状況は表 9 に示すとおりであった。コアラボによる術後の標的病変血管造影評価では、残存径狭窄度 30%未満は、本品群 95.9%（163/170 例）と PTA 群の 72.6%（61/84 例）より良好で、血管造影上の合併症（血栓、残存解離、造影剤染み出し、セグメント内塞栓、穿孔）は両群ともに認められなかった。

表 9　使用スキャフォールド情報（ITT）

	本品 (N=173, L=179, S=342)
スキャフォールド径	
2.5 mm	18.3% (62/339)
3.0 mm	45.7% (155/339)
3.5 mm	27.7% (94/339)
3.75 mm	8.3% (28/339)
スキャフォールド長	
18 mm	18.3% (62/339)
28 mm	24.5% (83/339)
38 mm	57.2% (194/339)

注：N＝ 被験者数、L＝ 病変数、S＝ スキャフォールド数

4) 試験結果

① 有効性評価項目について

i) 主要有効性評価項目について

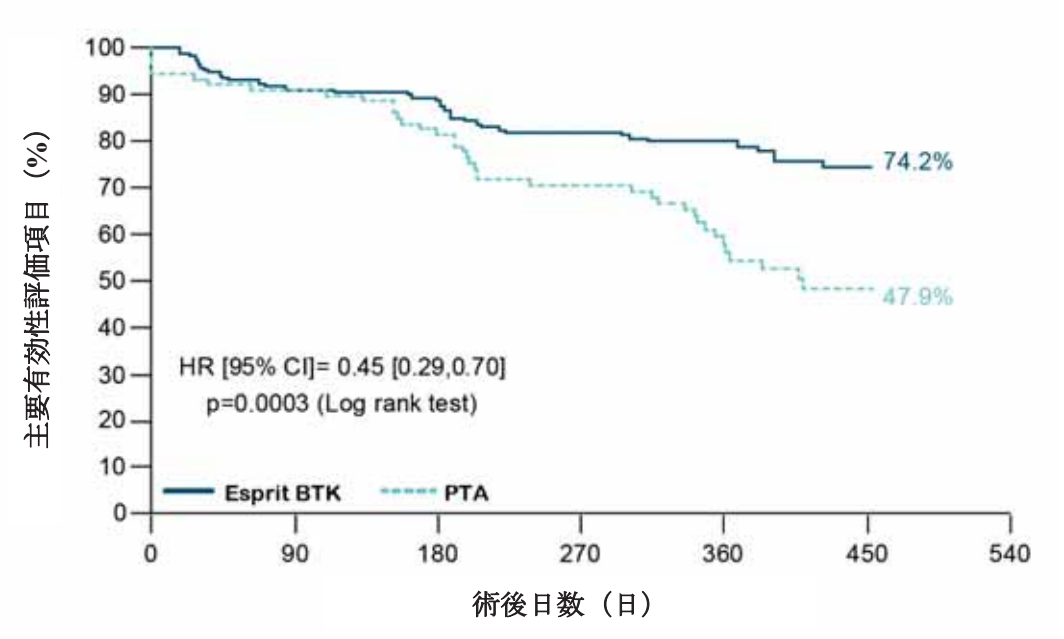
本品群の登録症例 173 例のうち、1 年経過観察以前に主要有効性評価が行われず脱落した 16 例、必要とされる閉塞・狭窄評価が行われなかった 8 例を除く 149 例が主要有効性評価項目の解析対象とされた。また、PTA 群の登録症例 88 例のうち、1 年経過観察以前に主要有効性評価が行われず脱落した 8 例、必要とされる閉塞・狭窄評価が行われなかった 9 例を除く 71 例が主要有効性評価項目の解析対象とされた。

ITT 集団を用いた主要有効性評価項目に関する成績は、本品群 74.5%（111/149 例）、PTA 群 43.7%（31/71 例）、両群の差は 30.8%、その 97.5%片側信頼区間の下限値は 17.0%であり、本品群は PTA 群と比較して有意に上回り（P<0.0001）、優越性が示された（表 10）。主要有効性評価項目におけるカプラン・マイヤー曲線は図 5 のとおりであり、本品群の PTA 群に対する優越性が示された（p=0.0003）。また、主要有効性評価項目を構成する各要素の結果においては、再狭窄回避率が、本品群 76.5%（114/149 例）、PTA 群 50.7%（36/71 例）で有意な差が認められた（表 11）。

表 10　主要有効性評価項目結果（ITT）

	本品 (N=173)	PTA (N=88)	群間差 (97.51%片側下限)[2]	P 値 [3]
主要有効性評価項目（1 年時救肢・一次開存） [95%信頼区間][1]	74.5% (111/149) [66.7%, 81.3%]	43.7% (31/71) [31.9%, 56.0%]	30.8% (17.0%)	<0.0001

1. Clopper-Pearson の正確信頼区間。
2. Newcombe スコア法。
3. 片側カイ 2 乗検定。有意水準は 0.0249。
注：大切断及び CD-TLR は CEC が判定。完全閉塞及び再狭窄はコアラボが判定。



	術後日数					
	0 日	30 日	90 日	180 日	365 日	453 日
本品						
リスク数	173	163	152	142	95	42
事象数	0	6	15	19	33	38
回避率	100.0%	96.5%	91.1%	88.6%	79.8%	74.2%
事象発生率	0.0%	3.5%	8.9%	11.4%	20.2%	25.8%
% SEM	0.0%	1.4%	2.2%	2.5%	3.2%	3.8%
PTA						
リスク数	88	82	78	67	33	15
事象数	5	6	8	16	36	39
回避率	94.3%	93.2%	90.9%	81.2%	54.5%	47.9%
事象発生率	5.7%	6.8%	9.1%	18.8%	45.5%	52.1%
% SEM	2.5%	2.7%	3.1%	4.2%	5.8%	6.2%

群間試験	試験方法	Chi-Square	自由度	P 値
	Log-Rank	13.104	1	0.0003

注：事象に関しては、各被験者に対して最初に発生したもののみを採用。

図 5　主要有効性評価項目のカプラン・マイヤー曲線（ITT）

表 11　主要有効性評価項目の各構成要素結果（ITT）

	全体 (N=261)	本品 (N=173)	PTA (N=88)	群間差 [95% CI][1]
救肢（大切断回避）	98.2% (216/220)	97.3% (145/149)	100.0% (71/71)	-2.68% [-6.70%, 2.70%]
完全閉塞回避	86.4% (190/220)	87.9% (131/149)	83.1% (59/71)	4.82% [-4.50%, 16.04%]
再狭窄回避	68.2% (150/220)	76.5% (114/149)	50.7% (36/71)	25.81% [12.30%, 38.70%]
CD-TLR 回避	90.0% (198/220)	92.6% (138/149)	84.5% (60/71)	8.11% [-0.40%, 18.76%]

[1] Newcombe スコア法による。
注：大切断及び CD-TLR は CEC が判定。完全閉塞及び再狭窄はコアラボが判定。

ii)　大切断について

手技後 1 年時までに、大切断（足関節より上の切断）が本品群で 4 例発生した（表 12）。4 例とも、術前のラザフォード・ベッカー分類カテゴリーは 5 であり、標的下肢の創傷の増悪により入院し大切断に至っていた。機器又は手技関連と判断された大切断はなかった。

表 12　大切断の症例一覧

	転帰の概要	切断日	標的病変の開存性	本品の治療内容	原因分析	手技関連 [1]
1	左膝下部切断	53	あり	左前脛骨動脈 3.0 x 38 mm 4 本、 3.0 x 18 mm 1 本	pedal arch と足趾動脈が認められず、足への血流の大部分は側副動脈を経由していたものの、血流不足であった	なし
2	左膝下部切断	148	あり	左腓骨動脈 2.5 x 38 mm 1 本	足の糖尿病性感染の重度進行が原因で創傷治癒不良となった	なし
3	左膝下部切断	194	あり	左前脛骨動脈 3.0 x 38 mm 2 本、 3.5 x 28 mm 1 本	重度の慢性骨髄炎によって創傷治癒が阻害された	なし
4	左膝下部切断	281	不明	左前脛骨動脈 3.5 x 38 mm 1 本	重度の糖尿病性足感染と心血管状態の悪化	なし

[1] CEC 判定。本臨床試験において、CEC は盲検化されているため、機器との因果関係を判定できなかった。

iii)　創傷治癒について

本臨床試験では、独立したコアラボにより、創傷評価を実施した。また試験手技時に存在した創傷だけではなく、観察期間中に新たに発生した新規創傷の評価も実施した。

手技後 1 年時点で創傷ベースでは、本品群では 76.1%（54/71 例）、PTA 群では 80%（40/50 例）の創傷の治癒が確認された（図 6）。被験者ベースでは、それぞれ 44.6%（37/83 例）及び 55.6%（25/45 例）であった（図 7）。創傷平均面積は、両群ともに経時的な低下を示した（図 8）。感染を伴う創傷が確認されたのは、本品群で手技前に 2 か所、14 日目時点で 1 か所、90 日時点で 1 か所にとどまり、PTA 群では感染を伴う創傷は認められなかった。新規創傷は、本品群では 32 例に 57 か所に確認され、PTA 群では 13 例に 18 か所に確認された（表 13）。

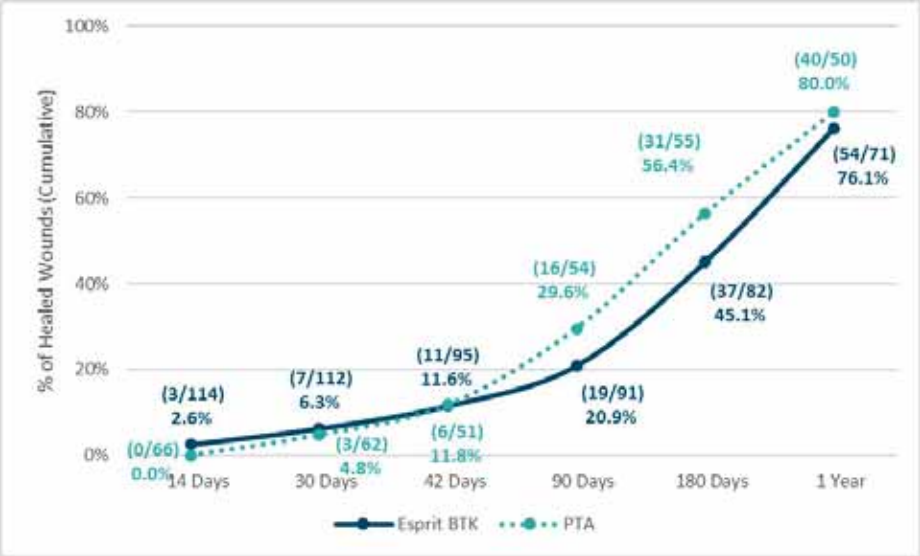


図 6　試験手技時に存在した創傷の治癒（創傷ベース）（ITT）

図 7　試験手技時に存在した創傷の治癒（被験者ベース）（ITT）

図 8　試験手技時に存在した創傷の平均面積（被験者ベース）（ITT）

表 13　新規創傷評価（ITT）

	全体 (N=45, W=75)	本品 (N=32, W=57)	PTA (N=13, W=18)	群間差 [95% CI][1]
新規創傷	75	57	18	
新規創傷数	1.7 ± 1.0	1.8 ± 1.0	1.4 ± 1.1	0.4 [-0.3, 1.1]
下肢				
左下肢	41.3% (31/75)	45.6% (26/57)	27.8% (5/18)	17.84% [-8.30%, 37.76%]
右下肢	58.7% (44/75)	54.4% (31/57)	72.2% (13/18)	-17.84% [-37.76%, 8.30%]
創傷位置				
足趾	44.0% (33/75)	42.1% (24/57)	50.0% (9/18)	-7.89% [-32.01%, 16.73%]
ふくらはぎ	2.7% (2/75)	3.5% (2/57)	0.0% (0/18)	3.51% [-14.26%, 11.92%]
足上側	18.7% (14/75)	15.8% (9/57)	27.8% (5/18)	-11.99% [-36.20%, 7.18%]
踵	2.7% (2/75)	3.5% (2/57)	0.0% (0/18)	3.51% [-14.26%, 11.92%]
すね	24.0% (18/75)	26.3% (15/57)	16.7% (3/18)	9.65% [-14.89%, 26.31%]
足底	8.0% (6/75)	8.8% (5/57)	5.6% (1/18)	3.22% [-17.59%, 14.37%]
創傷タイプ				
動脈虚血性	68.0% (51/75)	66.7% (38/57)	72.2% (13/18)	-5.56% [-25.58%, 19.96%]
動脈虚血及び他の要因	32.0% (24/75)	33.3% (19/57)	27.8% (5/18)	5.56% [-19.96%, 25.58%]
- 静脈うっ滞	16.0% (12/75)	15.8% (9/57)	16.7% (3/18)	-0.88% [-24.57%, 14.97%]
- 糖尿病	4.0% (3/75)	3.5% (2/57)	5.6% (1/18)	-2.05% [-22.41%, 7.53%]
- 外傷性	5.3% (4/75)	7.0% (4/57)	0.0% (0/18)	7.02% [-11.08%, 16.70%]
- 外科手術関連	1.3% (1/75)	1.8% (1/57)	0.0% (0/18)	1.75% [-15.89%, 9.29%]
- 不明	5.3% (4/75)	5.3% (3/57)	5.6% (1/18)	-0.29% [-20.79%, 9.90%]
壊死部あり	12.2% (9/74)	14.3% (8/56)	5.6% (1/18)	8.73% [-12.61%, 21.06%]
感染の疑い	0.0% (0/74)	0.0% (0/56)	0.0% (0/18)	0.00% [-17.59%, 6.42%]

[1.] 連続変数の場合は正規近似、二値変数の場合は Newcombe スコア法による。
注：N はコアラボ評価による、新たな創傷を有すると報告された被験者数。W はコアラボ評価による新たな創傷数。
注：試験参加施設は、標的下肢に新たな創傷が生じた場合は、その写真を撮影し、評価のためにコアラボに送付することが求められた。非標的下肢の新たな損傷は評価の対象外とした。
注：創傷位置における足上側には足趾は含まない。

iv)　ラザフォード・ベッカー分類の推移、血行動態変化について

各観察時におけるラザフォード・ベッカー分類の推移（図 9）については、術後 30 日時点でカテゴリーの改善が認められ、1 年時点でのカテゴリー0～3 の割合は、本品群 81.4%、PTA 群 72.5%であった。術前と比較した変化について、1 年時点では、本品群の 85.0%、PTA 群の 76.8%にカテゴリーの改善が認められた。なお、どの観察時でも 2 群間に差は認められなかった。

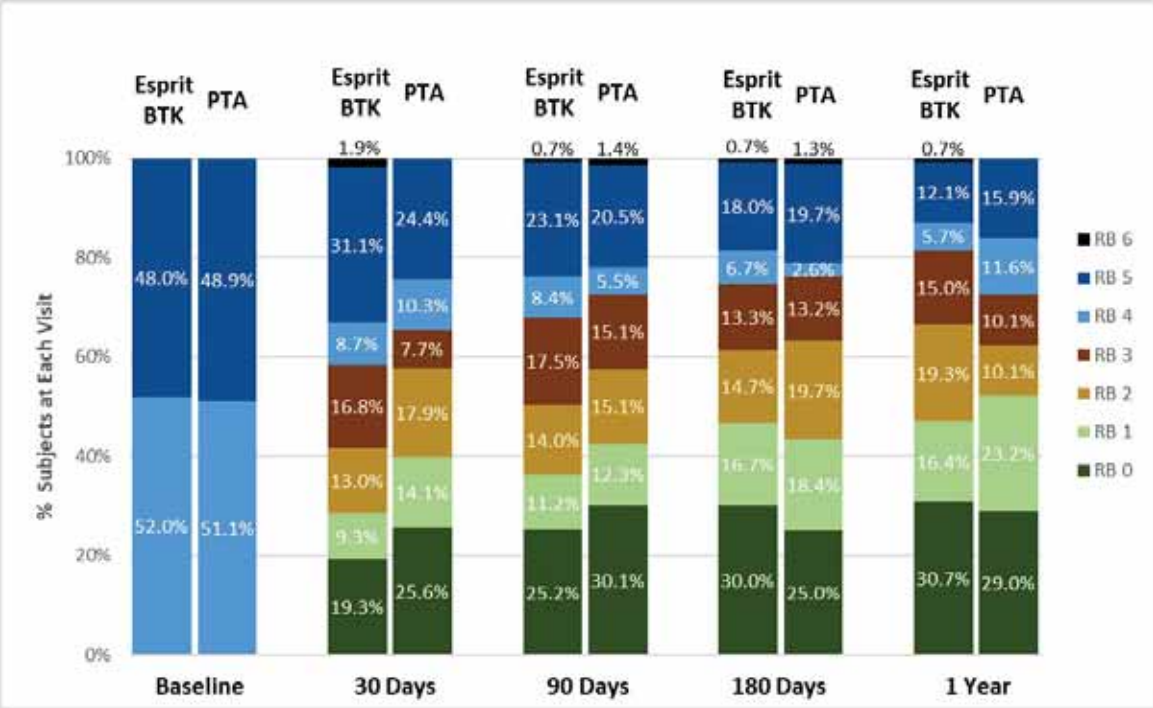


図 9　各観察時におけるラザフォード・ベッカー分類の推移（ITT）

標的下肢の平均 ABI 推移（表 14）について、本品群及び PTA 群では術前で 0.87±0.32 及び 0.91±0.33 であったが、30 日時点で 1.06±0.26 及び 1.05±0.28、1 年時点で 1.06±0.30 及び 1.02±0.28 と両群ともに継続した改善が認められた。なお、各観察時において ABI の異常値（ABI＞1.4）を認めた被験者が認められた（本品群 28 例、PTA 群 13 例）。複数回にわたって異常値が記録されている場合も多く、被験者側の問題の可能性が示唆されるが、石灰化との明確な関係は認められなかった。

また、標的下肢の平均 TBI 推移（表 15）について、本品群及び PTA 群では術前で 0.51±0.31 及び 0.46±0.24 であったが、30 日時点で 0.65±0.32 及び 0.64±0.21、1 年時点で 0.67±0.23 及び 0.61±0.22 と継続した改善が認められた。

表 14　標的下肢の平均 ABI 推移（ITT）

	全体 (N=261)	本品 (N=173)	PTA (N=88)	群間差 [95% CI][1]
術前 [min, max]	0.88 ± 0.32 (227) [0.02, 1.88]	0.87 ± 0.32 (150) [0.02, 1.88]	0.91 ± 0.33 (77) [0.16, 1.80]	-0.05 [-0.14, 0.04]
30 日 [min, max]	1.06 ± 0.27 (216) [0.32, 2.47]	1.06 ± 0.26 (143) [0.32, 2.07]	1.05 ± 0.28 (73) [0.56, 2.47]	0.01 [-0.07, 0.09]
90 日 [min, max]	1.05 ± 0.26 (193) [0.30, 2.11]	1.06 ± 0.27 (132) [0.30, 2.11]	1.05 ± 0.24 (61) [0.69, 1.82]	0.01 [-0.07, 0.09]
180 日 [min, max]	1.02 ± 0.30 (213) [0.04, 2.48]	1.01 ± 0.29 (141) [0.04, 1.84]	1.03 ± 0.31 (72) [0.50, 2.48]	-0.02 [-0.11, 0.06]
1 年 [min, max]	1.04 ± 0.30 (198) [0.27, 1.97]	1.06 ± 0.30 (129) [0.27, 1.97]	1.02 ± 0.28 (69) [0.49, 1.92]	0.03 [-0.05, 0.12]

[1] 正規近似による。
注：ABI 計測値が 0 の場合は解析から除外した。
注：（）内は解析対象の被験者数

表 15　標的下肢の TBI 推移（ITT）

	全体 (N=261)	本品 (N=173)	PTA (N=88)	群間差 [95% CI][1]
手技前 [min, max]	0.49 ± 0.29 (79) [0.01, 1.43]	0.51 ± 0.31 (50) [0.01, 1.43]	0.46 ± 0.24 (29) [0.01, 1.03]	0.06 [-0.07, 0.18]
30 日 [min, max]	0.65 ± 0.27 (90) [0.15, 1.41]	0.65 ± 0.32 (49) [0.15, 1.41]	0.64 ± 0.21 (41) [0.32, 1.25]	0.01 [-0.11, 0.12]
90 日 [min, max]	0.66 ± 0.26 (88) [0.15, 1.37]	0.64 ± 0.26 (49) [0.15, 1.29]	0.69 ± 0.25 (39) [0.29, 1.37]	-0.06 [-0.17, 0.05]
180 日 [min, max]	0.58 ± 0.26 (92) [0.05, 1.49]	0.61 ± 0.29 (51) [0.05, 1.45]	0.56 ± 0.23 (41) [0.16, 1.49]	0.05 [-0.06, 0.15]
1 年 [min, max]	0.65 ± 0.23 (86) [0.15, 1.20]	0.67 ± 0.23 (50) [0.24, 1.20]	0.61 ± 0.22 (36) [0.15, 1.16]	0.06 [-0.04, 0.16]

1. 正規近似による。
注：TBI 計測値が 0 の場合は解析から除外した。
注：() 内は解析対象の被験者数

② 安全性評価項目について

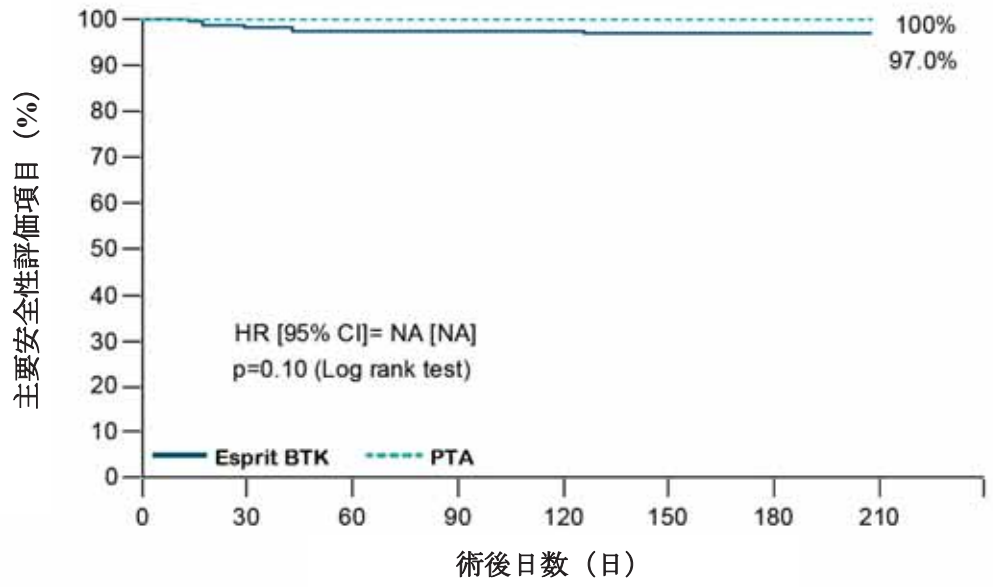
i) 主要安全性評価項目について

AT 集団を用いた主要安全性評価項目に関する成績は、本品群が 96.9%（155/160 例）、PTA 群が 100.0%（85/85 例）であった。両群の差は-3.1%、その 97.5%片側信頼区間の下限値は-7.1%であり、この差は事前に設定した非劣性マージンである-10%を満たしたことから、本品群は PTA 群に対して非劣性であることが示された（表 16）。主要安全性評価項目のカプラン・マイヤー曲線は図 10 のとおりであった。また、主要安全性評価項目を構成する各要素の結果は表 17 のとおりであり、本品群で発生した事象は、大切断 2 例、標的下肢重大血行再建 1 例、周術期（30 日）死亡 2 例であった（表 12 の 1、2 及び表 18）。

表 16　主要安全性評価項目結果（AT）

	本品 (N=170)	PTA (N=90)	群間差 (97.5%片側信頼区間下限)[2]	非劣性 P 値 [3]
主要安全性評価項目（周術期死亡及び MALE の回避） [95%信頼区間][1]	96.9% (155/160) [92.9%, 99.0%]	100.0% (85/85) [95.8%, 100.0%]	-3.1% (-7.1%)	0.0019

1. Clopper-Pearson の正確信頼区間。
2. Newcombe スコア法。
3. Farrington-Manning 法による非劣性検定。非劣性限界は-10%とした。片側有意水準 0.025 とした。



術後日数						
	0 日	30 日	90 日	180 日	365 日	453 日
本品						
リスク数	170	166	162	162	153	152
事象数	0	3	4	4	5	5
回避率	100.0%	98.2%	97.6%	97.6%	97.0%	97.0%
事象発生率	0.0%	1.8%	2.4%	2.4%	3.0%	3.0%
% SEM	0.0%	1.0%	1.2%	1.2%	1.3%	1.3%
PTA						
リスク数	90	90	89	87	84	84
事象数	0	0	0	0	0	0
回避率	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
事象発生率	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
% SEM	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

群間試験	試験方法	Chi-Square	自由度	P 値
	Log-Rank	2.684	1	0.10

注：CEC 判定に基づく。
注：事象に関しては、各被験者に対して最初に発生したもののみを採用。

図 10　主要安全性評価項目のカプラン・マイヤー曲線（AT）

表 17　主要安全性評価項目の各構成要素結果（AT）

事象	全体 (N=260)	本品 (N=170)	PTA (N=90)	群間差 [95% CI][1]
MALE 回避	98.8% (242/245)	98.1% (157/160)	100.0% (85/85)	-1.9% [-5.4%, 2.6%]
大切断回避	99.2% (243/245)	98.8% (158/160)	100.0% (85/85)	-1.2% [-4.4%, 3.2%]
標的下肢重大血行再建回避	99.6% (244/245)	99.4% (159/160)	100.0% (85/85)	-0.6% [-3.5%, 3.7%]
周術期死亡回避	99.2% (243/245)	98.8% (158/160)	100.0% (85/85)	-1.2% [-4.4%, 3.2%]

[1] Newcombe スコア法による。
注：CEC 判定に基づく。

表 18　標的下肢重大血行再建及び周術期（30 日）死亡の症例一覧

	事象	発生日	概要	転帰	機器関連 [1]	手技関連 [2]
1	標的下肢重大血行再建	52	右浅大腿動脈と膝窩動脈にレーザーアテレクトミー、腓骨動脈に血栓吸引	回復	あり	あり
2	周術期死亡	13	重度の心血管疾患の併発による死亡	死亡	なし	なし
3	周術期死亡	17	壊死性直腸周囲感染による死亡	死亡	なし	なし

[1] 施設判定、[2] CEC 判定

ii)　死亡について

死亡した被験者の CEC 判定を表 19 に示す。1 年経過観察までに 18 例（本品群 12 例、PTA 群 6 例）の死亡が報告され、内訳は心臓血管死 11 例、非心臓血管死 7 例と判定された。心臓血管死には手技起因又は COVID-19 起因とされた例はなかったが、非心臓血管死のうち、本品群の 1 例が手技起因と判定され、PTA 群の 1 例が COVID-19 起因とされた。

表 19　1 年時までの死亡症例の一覧

	治療群	死亡日	CEC 判定	死因	手技関連 [1]	Covid 関連 [1]
1	本品	13	心臓血管死	不明	なし	なし
2	本品	17	非心臓血管死	不明	なし	なし
3	本品	34	心臓血管死	不明	なし	なし
4	本品	43	非心臓血管死	不明	あり	なし
5	本品	127	心臓血管死	不明	なし	なし
6	PTA	132	心臓血管死	不明	なし	なし
7	本品	141	心臓血管死	不明	なし	なし
8	本品	209	心臓血管死	心筋虚血	なし	なし
9	PTA	213	心臓血管死	終末期の肺線維症と心筋症	なし	なし
10	本品	227	心臓血管死	不明	なし	なし
11	本品	252	心臓血管死	心疾患	なし	なし
12	PTA	290	非心臓血管死	敗血症ショック	なし	なし
13	本品	295	非心臓血管死	不明	なし	なし
14	本品	299	心臓血管死	心停止後の低酸素性／無酸素性脳障害及び脳浮腫	なし	なし
15	PTA	337	非心臓血管死	不明	なし	あり
16	PTA	354	非心臓血管死	敗血症	なし	なし
17	本品	358	心臓血管死	不明	なし	なし
18	PTA	378	非心臓血管死	不明	なし	なし

[1] CEC 判定

iii)　血管開存性の喪失（完全閉塞、再狭窄、CD-TLR）

本臨床試験では有害事象としての完全閉塞が 23 例 26 件（本品群：13 例 15 件、PTA 群：10 例 11 件）報告されている。実施医療機関により、機器と関連あり、かつ血栓が完全閉塞の原因と分析された 2 例、及び機器との関連は無いとの判定だが血栓除去療法が実施された症例がさらに 2 例（全て本品群）いた。そのうち、1 例は臨床試験への参加を取りやめたために詳細は不明であるが、残りの 3 例は血栓除去が行われ、血栓は流入血管から標的病変にまで広がっており、血栓の原因が本品に起因するかは不明である（表 20）。この 4 例以外は、新生内膜増殖が血栓開存損失の

主たる原因と考えられる。

表 20　1 年時までに血栓性の完全閉塞が認められた症例一覧

	治療群	発生日	内容	機器 [1]	手技 [2]
1	本品	28	膝下血管閉塞。参加取りやめのため、それ以上は不明。	あり	あり
2	本品	29	流入血管から続く閉塞。流入血管（大腿膝窩）をレーザーアテレクトミー及び薬剤溶出型ステント、標的血管及び非標的膝下血管を PTA 及び機械的血栓除去で治療	あり	なし
3	本品	188	流入血管閉塞及び標的病変閉塞。流入血管（大腿膝窩）を機械的血栓除去及び薬剤コーティングバルーン、標的血管を PTA で治療	なし	なし
4	本品	295	流入血管から続く閉塞。流入血管（大腿膝窩）をそれぞれ薬剤コーティングバルーン、PTA で治療、標的血管を PTA 及び機械的血栓除去で治療	なし	なし

[1] 施設判定、[2] CEC 判定

再狭窄に関しては、31 例 34 件（本品群：13 例 15 件、PTA 群：18 例 19 件）、CD-TLR に関しては、25 例 27 件（本品群：10 例 10 件、PTA 群：15 例 17 件）報告された。

iv)　機器又は手技関連有害事象について

機器関連と判断された有害事象は、本品群で 13 件であった（表 21）。創傷、感染、下肢虚血等の原疾患に関連する事象が発生することは十分予測でき、重篤な状況に至った転帰はなかったことから、臨床上許容範囲内であると考える。なお、PTA は標準手技であることから、PTA 群の有害事象と機器との関連性は評価されなかった。また、手技関連と判断された有害事象は、本品群で 42 件、PTA 群で 32 件であり、両群の発生頻度に大きな差はなかった（表 22）。

表 21　施設報告による 1 年時までの機器関連有害事象

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本品	
	事象数	被験者数（N=173）
全ての機器関連有害事象	13	6.4% (11/173)
傷害、中毒及び処置合併症	4	1.7% (3/173)
皮膚創傷	2	0.6% (1/173)
創合併症	2	1.2% (2/173)
筋骨格系及び結合組織傷害	2	1.7% (3/173)
四肢痛	2	1.7% (3/173)
外科及び内科処置	1	0.6% (1/173)
血管ステント挿入	1	0.6% (1/173)
血管障害	6	3.5% (6/173)
動脈閉塞性疾患	3	1.7% (3/173)
四肢動脈血栓症	1	0.6% (1/173)
末梢血管塞栓症	1	0.6% (1/173)
末梢性虚血	1	0.6% (1/173)

表 22　施設報告による 1 年時までの手技関連有害事象

	全体		本品		PTA	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	事象数	被験者数 (N=261)	事象数	被験者数 (N=173)	事象数	被験者数 (N=88)
全ての手技関連有害事象	74	22.6% (59/261)	42	20.2% (35/173)	32	27.3% (24/88)
心臓障害	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
うっ血性心不全	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
胃腸障害	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
小腸閉塞	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
一般・全身障害及び投与部位の状態	3	1.1% (3/261)	3	1.7% (3/173)	0	0.0% (0/88)
末梢性浮腫	3	1.1% (3/261)	3	1.7% (3/173)	0	0.0% (0/88)
感染症及び寄生虫症	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
切開部位膿瘍	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
傷害、中毒及び処置合併症	27	8.8% (23/261)	16	6.9% (12/173)	11	12.5% (11/88)
動脈再狭窄	10	3.8% (10/261)	3	1.7% (3/173)	7	8.0% (7/88)
切開部位血腫	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
切開部位出血	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
開放創	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
処置後血腫	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
皮膚創傷	3	0.8% (2/261)	2	0.6% (1/173)	1	1.1% (1/88)
血管確保合併症	4	1.5% (4/261)	4	2.3% (4/173)	0	0.0% (0/88)
創合併症	6	1.9% (5/261)	4	1.7% (3/173)	2	2.3% (2/88)
臨床検査	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
抗凝固薬濃度治療量以下	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
筋骨格系及び結合組織障害	9	3.1% (8/261)	3	1.2% (2/173)	6	6.8% (6/88)
コンパートメント症候群	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
四肢痛	8	2.7% (7/261)	3	1.2% (2/173)	5	5.7% (5/88)
神経系障害	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
感覚鈍麻	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
腎及び尿路障害	2	0.8% (2/261)	1	0.6% (1/173)	1	1.1% (1/88)
腎不全	2	0.8% (2/261)	1	0.6% (1/173)	1	1.1% (1/88)
皮膚及び皮下組織障害	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
発疹	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
外科及び内科処置	3	1.1% (3/261)	1	0.6% (1/173)	2	2.3% (2/88)
末梢血行再建	2	0.8% (2/261)	0	0.0% (0/173)	2	2.3% (2/88)
血管ステント挿入	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
血管障害	24	8.8% (23/261)	15	8.7% (15/173)	9	9.1% (8/88)
動脈閉塞性疾患	3	1.1% (3/261)	3	1.7% (3/173)	0	0.0% (0/88)
動脈破裂	3	1.1% (3/261)	3	1.7% (3/173)	0	0.0% (0/88)
四肢動脈血栓症	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
動脈解離	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
血腫	2	0.8% (2/261)	2	1.2% (2/173)	0	0.0% (0/88)
出血	2	0.8% (2/261)	1	0.6% (1/173)	1	1.1% (1/88)
腸骨動脈狭窄	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
間欠性跛行	1	0.4% (1/261)	0	0.0% (0/173)	1	1.1% (1/88)
末梢動脈閉塞性疾患	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)
末梢動脈解離	8	2.7% (7/261)	2	1.2% (2/173)	6	5.7% (5/88)
血管攣縮	1	0.4% (1/261)	1	0.6% (1/173)	0	0.0% (0/88)

v)　機器故障・不具合について

機器故障又は不具合は、1 年経過観察までに 113 件が報告された。このうち 99 件は本品の外箱の背面に取り付けられた温度インジケーターの表示が「使用可」以外の表示を示した事象であった。本品はその特性上 25℃以下で保管することが求められており、当該事象は被験者に対する使用以前に発生している。残り 14 件（挿入困難、カテーテル前進困難、抜去困難等）は使用時に報告されたものであるが、有害事象は発生していない。

(2)　LIFE-BTK PK 試験（NCT 番号：NCT05208905、実施期間：[redacted]）

LIFE-BTK PK 試験は、本品留置後のエベロリムスの薬物動態を評価することを目的として、米国、台湾、オーストラリアの 5 施設で実施された。

LIFE-BTK PK 試験の概要を表 23 に示す。

表 23　LIFE-BTK PK 試験の概要

目的	膝下動脈病変による CLTI 患者に対し、本品を用いて治療した場合にスキャフォールドから溶出するエベロリムスの薬物動態を評価すること
登録症例数	9 例
被験機器	本品
観察期間	術前、術中（最初のスキャフォールド留置直後、その後 15 分毎）、0 分（最後のスキャフォールド留置直後）、10 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間（1 日）、2 日、3 日、4 日、5 日、7 日、14 日、30 日、60 日
フォローアップ期間	手技後 5 年まで

被験者 9 例に本品を複数本留置し、より高用量のエベロリムスの薬物動態を評価するため、エベロリムス最大用量は[redacted] μg までとした。結果として、被験者あたりの留置スキャフォールド数は[redacted]±[redacted] 本（[redacted]～[redacted] 本）、留置スキャフォールド長は[redacted]±[redacted] mm（[redacted]～[redacted] mm）であった。また、実臨床において、本品留置と同一手技中に、流入血管や非標的病変に対して薬剤コーティングバルーンを用いた治療が実施されることが想定されることから、流入血管・非標的病変に対しパクリタキセル塗布型薬剤コーティングバルーンを使用する被験者を 4 例、使用しない被験者を 5 例登録した。

血液の採取時期は、術前、術中（最初のスキャフォールド留置直後、その後 15 分毎）、0 分（最後のスキャフォールド留置直後）、10 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、2 日、3 日、4 日、5 日、7 日、14 日、30 日、60 日とされた。

血中最大濃度（C_{max}）は 9.6～50.5 ng/mL（平均 21.3 ng/mL）、最高血中濃度到達時間（t_{max}）は 0.25～0.817 時間（平均 0.328 時間）であった。また、$AUC_{0\text{-}24}$ は 97～337 h.ng/mL（平均 192.3 h.ng/mL）、AUC_t は 243～1,100 h.ng/mL（平均 568.2 h.ng/mL）、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 262～1,151 h.ng/mL（平均 612.3 h.ng/mL）の範囲にあった。血中半減期（$t_{1/2}$）は 65.6～211.2 時間（平均 109.2 時間）であった。また、流入血管・非標的病変に対するパクリタキセル塗布型薬剤コーティングバルーンの使用の有無で層別化した結果、両グループ間の薬物動態パラメータに差を認めなかった（表 24）。

表 24　本品留置後の被験者の全血中におけるエベロリムスの薬物動態

	エベロリムス用量 (μg)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (h.ng/ml)	AUC_t (h.ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (h.ng/ml)	$t_{1/2}$ (h)
全被験者 (N=9)	1,820.9 (243.6)	21.3 (12.7)	0.328 (0.28)	192.3 (79.2)	586.2 (285.3)	612.3 (291.6)	109.2 (45.3)
DCB 併用有群 (N=4)	1,757.8 (303.4)	24.9 (17.5)	0.204 (0.167)	196.3 (104.7)	604.0 (357.1)	636.0 (367.3)	106.1 (70.4)
DCB 併用無群 (N=5)	1,871.4 (206.1)	18.4 (8.4)	0.427 (0.329)	189.2 (65.5)	572.0 (258.1)	593.4 (260.5)	111.7 (18.9)

DCB：薬剤コーティングバルーン、C_{max}：血中最大濃度、t_{max}：最高血中濃度到達時間、AUC_{0-24}：0 時間からスキャフォールド留置後 24 時間までのエベロリムス血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）、AUC_t：0 時間から最終的にエベロリムスが測定された時間 t までの AUC、$AUC_{0-\infty}$：0 時間から外挿した無限時間までの AUC、$t_{1/2}$：消失半減期
注：（）内は標準偏差

なお、Absorb の臨床評価資料として提出された、Absorb BVS（Absorb とデリバリーシステムのみが異なる製品）を用いて米国で実施された PK 試験と比較した結果、エベロリムス用量で補正した薬物動態パラメータについて、両試験の結果の同等性が確認された。

臓器移植や腫瘍領域におけるエベロリムス臨床使用の場合、投与期間は数週間～数か月と長期にわたる。腎移植患者に対するエベロリムス経口投与における C_{max} は最大 114±36 ng/mL で安定し、安全性と忍容性が報告されている[12]。LIFE-BTK PK 試験で確認された C_{max} はこれに比較して低く、かつ急激に低下することから、本品によるエベロリムスの全身曝露は限定的と考察された。

LIFE-BTK PK 試験で確認された有害事象は、併存疾患や、原疾患の進行に関連するものであり、未知の有害事象はいずれの被験者にも発生しなかった。また、薬物動態評価で見られたエベロリムスの全身暴露は限定的かつ一時的で、過去に実施した Absorb や「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」の PK 試験結果の範囲内であり、安全性と十分な忍容性があると考えられる。

＜総合機構における審査の概要＞

(1)　本臨床試験の本邦への外挿性について

申請者は以下のとおり説明した。

本品は、局所的に細胞増殖抑制剤を溶出するスキャフォールドであり、治療病変の再狭窄を防止する。標的部位に直接的に薬剤が溶出されるという性質上、再狭窄予防効果に関して民族間差は考えられず、Absorb による冠動脈病変への治療効果は、欧州、米国、日本及び中国でそれぞれ無作為化臨床試験が実施され同様の結果を得ている。また、CLTI に対する治療のガイドラインとしては、米国では 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease[13]、本邦では末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2022 年改訂版）[4] がある。血行再建に関しては、両ガイドラインともにクラス 1 の推奨となっている。また、本臨床試験実施当時において、両国ともに、膝下病変に使用可能な血管内治療デバイスは PTA のみが承認されており、両国の医療環境には大きな差はないと考えた。

総合機構は次のように考える。

本邦における CLTI の特徴として、ガイドラインにおいて、約 70～80%が糖尿病患者、約 50%が透析患者であり、欧米諸国と比較し頻度が高いこと、及び糖尿病患者、透析患者の血管病変は多区域性病変や石灰化病変が多く、膝下動脈から足部動脈にかけて高度な病変を有すること、と

されている[4]。

本臨床試験に登録された患者は非透析患者であり、疾患背景（表 6）及び危険因子（表 7）は本邦における CLTI 患者[1]と比較して大きな乖離は確認されなかった。また、ガイドライン[4]で推奨されている包括的な肢重症度分類システムの一つである WIfI 分類は本臨床試験では評価されていなかったが、その構成要素である組織欠損、虚血及び足部感染が評価され、本邦の CLTI 患者と同等の臨床症状を有する患者を含むことが確認された。したがって、申請者の説明も踏まえ、民族差及び医療環境差による本臨床試験成績への影響は許容可能と判断した。

一方、病変背景は、石灰化なしが 99.6%（260/261 例）、中等度石灰化が 0.4%（1/261 例）であり、登録されたほぼ全例で病変の石灰化はなし又は軽度であった（コアラボ評価）。また、病変長に関しても、本臨床試験の平均対象病変長は 4 cm 程度であるのに対し、本邦の非透析かつ CLTI 患者に関する文献では 20 cm 程度との報告[14]もあり、本邦における CLTI の実態と比較して短かった。したがって、病変の石灰化の程度や病変長に関しては日本の実臨床の現状を反映した成績とは言い切れないものの、本臨床試験の対象患者の範囲内では本邦における評価として外挿可能であり、市販後は本品による有効性及び安全性を確保可能な対象患者を適切に選択する必要があると、専門協議での議論も踏まえて判断した。[d]

(2) 本臨床試験デザインの妥当性

① 試験実施中の主要有効性評価項目の変更について

申請者は以下のとおり説明した。

本臨床試験は、当初、主要有効性評価項目は「6 か月時点での救肢・一次開存（標的下肢の大切断、標的血管の完全閉塞及び CD-TLR の回避）」と設定しており、一次開存に標的病変再狭窄を含んでいなかった。しかし、初期登録被験者約 100 例の主要評価項目を盲検下で解析したところ、想定より事象回避率が高かったことを受け、一次開存に「標的病変再狭窄（DUS による PSVR で評価）」を追加し、主要評価時期を 6 か月から 1 年に延長して、「<u>1 年時点</u>での救肢・一次開存（標的下肢の大切断、標的血管の完全閉塞、<u>標的病変の再狭窄</u>及び CD-TLR の回避）」（下線部は変更点）に変更した。主要評価項目の定義及び評価時期の変更に伴い、ベータ過誤を避けるため、両群の真の値を変更し（本品群は 85%から 75%、PTA 群は 65%から 55%）、症例数を追加した（予定症例数 225 例から 260 例）。定義及び評価時期の変更に関する妥当性は以下のとおりである。

- DUS による PSVR を用いた再狭窄評価は、大腿動脈病変の治療では一般的であり、将来的な血行再建の必要性など一定の臨床的意義はある。膝下動脈病変の治療において、血管が細く病変が長いと計測が困難なため、PSVR を用いた再狭窄評価は実臨床では一般的には使用されないが、臨床試験での使用は珍しくない[15]。
- 主要評価項目の評価時期を 6 か月から 1 年に変更したのは、事象発生数が増えることを期待したことに加え、これまでに実施された膝下動脈に対する血管内治療デバイスの臨床試験の事例[16,17]も踏まえ、6 か月時点では治療効果の持続性を十分に実証できない可能性があったためである。

総合機構は、本臨床試験実施中に行われた主要有効性評価項目の変更について、膝下動脈病変

[d] 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：54 頁参照）

における PSVR 測定に関する技術的な限界はあるものの、評価項目及び症例数の追加並びに評価時期の延長はいずれも本品の有効性評価をより適切に実施するための変更であることから、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

② 評価項目の妥当性について

総合機構は、本臨床試験における有効性及び評価項目の設定について、主要有効性評価項目において本品の性能（一次開存）及び治療目的の達成（救肢）が、主要安全性評価項目において周術期死亡及び MALE が設定され、その他の評価項目において急性期成功、血行動態指標の評価、創傷治癒の評価（組織欠損の治癒と足部感染に関するコアラボ評価）が設定されていることから、CLTI に対する血行再建による影響評価として受入れ可能と判断した。今後発出が予定されている「包括的高度慢性下肢虚血治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標（案）」[18]に記載された評価項目と比較しても、WIfI 分類を除きおおむね網羅されており、WIfI 分類に関しては「(1) 本臨床試験の本邦への外挿性について」で述べたとおり、個別要素は評価されていることから、許容可能と判断した。

(3) 本品の有効性及び安全性について

1） 有効性について

① 本臨床試験で示された本品の有効性について

総合機構は、本臨床試験における主要有効性評価項目の構成要素のうち、有意差が示されたのは再狭窄回避のみであったが、完全閉塞及び CD-TLR 回避についても本品群は PTA 群と比べて点推定値で良好な傾向が見られたことから、本品により、PTA と比較して良好な膝下病変の血管開存が示されたと考える。一方、手技後 1 年時までに本品群でのみ大切断が発生した。また、その他の評価項目のうち、被験者ベースで 1 年時に治癒した創傷の割合が本品群の方が低い傾向にあること、及び新規発生創傷についても本品群で発生率が高い傾向にあることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

切断症例を精査した結果、大切断の 4 例はいずれも、治験手技実施時点で創傷を有しており、切断に至った要因は機器及び手技に関連しない又は関連性が低いと治験実施施設に判断された。また、CEC による判定でも全例が手技との関連性を否定された。4 例のうち 3 例では本品を留置した血管セグメントは開存が維持されており、本品の有効性が示されていた（残る 1 例は不明）が、いずれの症例も重度の糖尿病性血管障害を有しており、既存の虚血性創傷が治癒せず、1 例では重度の骨髄炎による感染も発生した。

本臨床試験ではラザフォード・ベッカー分類 4 又は 5 の患者を被験者として登録し、より重篤で下肢切断の危険性が高い分類 6 の患者は除外した。本品群における大切断（4 例、2.4%）の発生率は、これまで膝下動脈治療の臨床試験に関する文献[5,8,19,20]で報告された発生率（1.6%～8.8%）の範囲内にとどまっている。本試験に大切断が実施されたのは本品群のみであったが、本試験は大切断のような低頻度事象を評価できる検出力は有しておらず、ばらつきと考える。

創傷治癒及び新規創傷に関しても、本臨床試験はこれらを評価するようにデザインされておら

ず、創傷治癒の過程は複雑であるため、原因を特定することは困難である。なお、LIFE-BTK PK試験で測定したエベロリムスの血中濃度は低く、また動物試験における他臓器へのエベロリムス分布は少なく、エベロリムスが創傷治癒の遅延に影響を与えることはないと考えられる。

総合機構は、大切断については、いずれの症例も背景疾患（足部動脈の血流、糖尿病）や創傷の重症度により切断に至ったと想定され、本品に起因するものではない又は関連性が低いとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。1 年時に創傷治癒に至らなかった、又は新規創傷が発生した症例の割合についても、本品群で高い傾向が見られたが、その原因は分かっておらず、現時点で得られている成績からは本品留置による影響とは判断できないと考える。CLTI は多血管領域、多発病変を特徴とするため、責任病変の同定が重要であり、特に膝下の血管病変に対する介入試験では、治療血管と創傷との関係が明白と考えられる症例の選択が理想であるとされている[18]。本臨床試験では、標的病変に対する本品又は PTA での治療に加えて、非標的膝下病変を標準手技で治療することを認めていたため、全体で約 30%の症例が非標的膝下病変の治療を受けた。総合機構は、非標的膝下病変に対する治療が本臨床試験成績に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本臨床試験において、標的病変のみを治療した被験者（本品群 114 例、PTA 群 55 例）のサブ解析を行った結果、患者背景、リスク因子、病変性状は全体症例と良く類似していた。また、主要有効性評価項目については、全体症例と同様に本品群は PTA 群より良好な成績であり、構成要素のうち再狭窄回避及び CD-TLR 回避に関して優越性が示された（表 25）。1 年時点では本品群の 72.7%、PTA 群の 78.3%の創傷治癒が確認されたが、群間差は認められなかった（表 26）。標的下肢の平均 ABI 及び TBI の推移については、両群ともに手技後 30 日時点で改善し、その効果は 1 年時点でも継続していたが、群間差は認められなかった（表 27、表 28）。

表 25　主要有効性結果（標的病変のみを治療した被験者）

事象	全体 (N=169)	本品 (N=114)	PTA (N=55)	群間差 [95% CI]
主要有効性評価項目 （救肢・一次開存）	67.8% (97/143) [59.51%, 75.39%]	78.8% (78/99) [69.42%, 86.36%]	43.2% (19/44) [28.35%, 58.97%]	35.61% [18.43%, 50.77%]
救肢（大切断回避）	100.0% (143/143) [97.45%, 100.00%]	100.0% (99/99) [96.34%, 100.00%]	100.0% (44/44) [91.96%, 100.00%]	0.00% [-3.74%, 8.03%]
完全閉塞回避	87.4% (125/143) [80.84%, 92.37%]	90.9% (90/99) [83.44%, 95.76%]	79.5% (35/44) [64.70%, 90.20%]	11.36% [-0.45%, 26.03%]
再狭窄回避	70.6% (101/143) [62.44%, 77.94%]	78.8% (78/99) [69.42%, 86.36%]	52.3% (23/44) [36.69%, 67.54%]	26.52% [9.87%, 42.43%]
CD-TLR 回避	93.0% (133/143) [87.52%, 96.60%]	97.0% (96/99) [91.40%, 99.37%]	84.1% (37/44) [69.93%, 93.36%]	12.88% [3.18%, 26.48%]

注：比率の 95%信頼区間は Clopper-Pearson の正確信頼区間、群間差の 95%信頼区間 ClopperNewcombe スコア法による

表 26　創傷治癒（標的病変のみを治療した被験者）

	本品 (N=47, W=68)		PTA (N=24, W=39)		群間差 [95% CI][1]
評価時期	創傷治癒比率 （創傷ベース）	創傷治癒比率 （被験者ベース）	創傷治癒比率 （創傷ベース）	創傷治癒比率 （被験者ベース）	創傷治癒比率 （被験者ベース）
術前	0.0% (0/68)	0.0% (0/45)	0.0% (0/39)	0.0% (0/24)	0.00% [-13.80%, 7.87%]
14 日	2.9% (2/69)	2.2% (1/45)	0.0% (0/39)	0.0% (0/24)	2.22% [-11.70%, 11.57%]
30 日	7.5% (5/67)	6.7% (3/45)	5.7% (2/35)	4.2% (1/24)	2.50% [-14.16%, 14.20%]
42 日	13.8% (8/58)	8.9% (4/45)	14.8% (4/27)	12.5% (3/24)	-3.61% [-22.88%, 10.77%]
90 日	19.6% (11/56)	11.1% (5/45)	29.6% (8/27)	20.8% (5/24)	-9.72% [-30.34%, 7.24%]
180 日	44.0% (22/50)	22.2% (10/45)	53.6% (15/28)	41.7% (10/24)	-19.44% [-41.21%, 2.76%]
1 年	72.7% (32/44)	40.0% (18/45)	78.3% (18/23)	45.8% (11/24)	-5.83% [-28.92%, 17.27%]

[1] Newcombe スコア法による。

表 27　標的下肢の平均 ABI 推移（標的病変のみを治療した被験者）

	全体 (N=169)	本品 (N=114)	PTA (N=55)	群間差 [95% CI][1]
術前 [min, max]	0.89±0.33 (152) [0.02, 1.88]	0.88±0.34 (103) [0.02, 1.88]	0.91±0.29 (49) [0.40, 1.64]	-0.02 [-0.13, 0.08]
30 日 [min, max]	1.06±0.25 (142) [0.33, 2.47]	1.07±0.23 (96) [0.33, 1.80]	1.05±0.29 (46) [0.58, 2.47]	0.02 [-0.07, 0.12]
90 日 [min, max]	1.04±0.22 (126) [0.30, 1.80]	1.05±0.23 (89) [0.30, 1.80]	1.02±0.21 (37) [0.69, 1.77]	0.02 [-0.06, 0.10]
180 日 [min, max]	1.03±0.29 [0.31, 2.48]	1.04±0.28 (99) [0.31, 1.84]	1.02±0.31 (45) [0.62, 2.48]	0.03 [-0.08, 0.13]
1 年 [min, max]	1.05±0.31 (132) [0.27, 1.96]	1.06±0.31 (88) [0.27, 1.96]	1.01±0.29 (44) [0.49, 1.92]	0.05 [-0.06, 0.16]

[1] 正規近似による。
注：ABI 計測値が 0 の場合は解析から除外した。
注：() 内は解析対象の被験者数

表 28　標的下肢の平均 TBI 推移（標的病変のみを治療した被験者）

	全体 (N=169)	本品 (N=114)	PTA (N=55)	群間差 [95% CI][1]
術前 [min, max]	0.54 ± 0.33 (42) [0.01, 1.43]	0.57 ± 0.35 (27) [0.02, 1.43]	0.49 ± 0.29 (15) [0.01, 1.03]	0.08 [-0.12, 0.29]
30 日 [min, max]	0.69 ± 0.27 (51) [0.15, 1.41]	0.71 ± 0.31 (28) [0.15, 1.41]	0.66 ± 0.22 (23) [0.33, 1.25]	0.04 [-0.10, 0.19]
90 日 [min, max]	0.68 ± 0.29 (55) [0.15, 1.37]	0.65 ± 0.29 (32) [0.15, 1.29]	0.72 ± 0.29 (23) [0.29, 1.37]	-0.07 [-0.23, 0.09]
180 日 [min, max]	0.58 ± 0.26 (58) [0.11, 1.49]	0.60 ± 0.27 (32) [0.11, 1.10]	0.56 ± 0.26 (26) [0.16, 1.49]	0.04 [-0.10, 0.18]
1 年 [min, max]	0.65 ± 0.23 (56) [0.15, 1.20]	0.69 ± 0.25 (33) [0.24, 1.20]	0.59 ± 0.21 (23) [0.15, 1.00]	0.10 [-0.02, 0.22]

[1] 正規近似による。
注：TBI 計測値が 0 の場合は解析から除外した。
注：() 内は解析対象の被験者数

総合機構は、本臨床試験で示された本品の有効性について次のように考える。

主要有効性評価項目を達成したこと、及び標的病変のみを治療した集団においても同様の成績が確認されたことから、本品の臨床性能は示されたと考える。また、全体集団では本品群に大切断が認められたが、標的病変のみを治療した集団には認められず、本品による標的病変の開存がもたらす一定の臨床的意義が示唆されたと判断した。本臨床試験では、大切断の回避や臨床症状（創傷治癒、血行動態）の改善についてはPTAに対する優位性は認めなかったが、CLTIは全身リスク、下肢重症度、血管病変の解剖学的複雑性等が複雑に影響する疾患であることを踏まえると、これら臨床アウトカムの優越性を示すための臨床試験デザインではなかったことがその要因であるとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。

Oliveレジストリの報告[1]によると、本邦のCLTIの約8割は膝下動脈病変を有しており、本邦において膝下動脈病変に対する血管内治療として広く行われているPTAは長期開存が極めて限定的とされている[2]。特に標的病変のみを本品で治療した集団において、再狭窄だけでなくCD-TLRがPTAに対して有意に減少した本臨床試験成績（表25）は、スキャフォールド留置により膝下動脈の血管開存性が物理的に確保され、再治療の必要性が減少したことを示唆しており、臨床的意義につながる結果であると考える。したがって、本臨床試験の対象患者に対する本品の臨床的有効性が示されたと総合機構は判断した。

② 石灰化病変に対する本品の有効性について

「(1) 本臨床試験の本邦への外挿性について」において述べたとおり、海外で実施された臨床試験成績を用いて本邦において治療可能な対象病変を検討するにあたり、本臨床試験においてどの程度の石灰化病変が評価されたかを明確にすることは重要である。

本臨床試験において、「前拡張の成功が達成できない可能性が高い重度石灰化」が除外基準に設定された。登録された対象患者における病変背景を確認した結果、コアラボ評価ではほぼ全例が石灰化なし又は軽度であり、中等度は本品群の1例のみという判定であったのに対し、施設評価では中等度が27.7%、重度が3.0%と判定されており、石灰化判定に乖離が見受けられた（表8）。総合機構は、コアラボ及び施設における石灰化評価の定義、並びに客観的な情報として重症度別の代表的な画像データの提出を求め、本試験に登録された症例の石灰化の程度と成績について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本臨床試験において、コアラボの主目的は、石灰化の評価ではなく病変サイズなどの定量測定であり、それに必要なのはDSA（Digital Subtraction Angiography）画像である。末梢動脈の石灰化を血管造影のみで判断するには、いくつかの異なった角度での造影剤なしの画像、造影剤ありの画像等が必要とされるが、コアラボは全ての画像の提出を必須としていなかった。このため、コアラボは主としてDSA画像を評価しているが、施設ではDSAに加えて標準的な血管造影や、他の情報を基に総合的に石灰化を評価しているため、石灰化評価はコアラボ判定よりも施設判定の方が信頼性は高い。

また、本臨床試験はIVUS又はOCTの使用を認めており、コアラボにおいてIVUS又はOCT観察による石灰化の定量評価（石灰化角度測定）を事後的に実施した結果、IVUSでは37病変中22

病変、OCT では 25 病変中 9 病変、合計で 62 病変中 31 病変（50%）に石灰化が認められた。IVUS 又は OCT で評価された病変は全 271 病変の 23%に相当する。これが全病変を代表するとは言えないものの、本試験において石灰化病変の治療が実施されていない、ということは否定できると考える。

また、本臨床試験において、石灰化が認められた病変を有する被験者とそれ以外の被験者における主要有効性評価項目（手技後 1 年時までの救肢及び一次開存の複合評価）の結果を比較した（表 29）。使用した解析集団は以下のとおりであった。IVUS 又は OCT は術者判断にて実施されており、OCT はほぼ 1 施設のみでのデータであった。

- 施設にて石灰化を評価した被験者（本品群：149 例、PTA 群：71 例）
- 事後解析として、コアラボにより血管内画像解析（IVUS 又は OCT）が実施された被験者（本品群：33 例、PTA 群：18 例）
  - うち、IVUS 画像の解析が実施された被験者（本品群：18 例、PTA 群：10 例）
  - うち、OCT 画像の解析が実施された被験者（本品群：15 例、PTA 群：8 例）

施設評価の主要有効性評価項目の結果について、本品群において、石灰化（中等度及び重度）病変を有する被験者が 70.0%（28/40 例）、石灰化が認められなかった被験者が 76.1%（83/109 例）であり、石灰化群の方がやや劣った。PTA 群においても同様の結果が見られた。

一方で、血管内画像解析（IVUS 又は OCT）により石灰化が認められた病変を有する被験者と、石灰化を有しない被験者の主要有効性評価項目についてコアラボにより事後的に比較した場合、本品群において石灰化ありの場合が 64.7%（11/17 例）、石灰化なしの場合が 68.8%（11/16 例）とほぼ同等の成績であった。PTA 群では血管内画像診断は合計 18 例にしか実施されておらず、この結果からの評価は困難であった。

また、石灰化を有する病変で本品群と PTA 群の成績を比較した場合、PTA 群より劣るといった傾向は認められなかった。同じく石灰化を有しない病変に対する成績も、本品群の方が PTA 群より良好な傾向が見られた。

表 29　標的病変に石灰化を有する被験者と有しない被験者の主要有効性評価項目結果

		治療群	全体	石灰化あり	石灰化なし
施設評価		本品	74.5%（111/149） ［66.7%, 81.3%］	70.0%（28/40） ［53.5%, 83.4%］	76.1%（83/109） ［67.0%, 78.6%］
		PTA	43.7%（31/71） ［31.9%, 56.0%］	36.4%（8/22） ［17.2%, 59.3%］	46.9%（23/49） ［32.5%, 61.7%］
コアラボによる画像解析（事後解析）	血管内画像診断（IVUS 又は OCT）	本品	66.7%（22/33） ［48.2%, 82.0%］	64.7%（11/17） ［38.3%, 85.8%］	68.8%（11/16） ［41.3%, 89.0%］
		PTA	38.9%（7/18） ［17.3%, 64.3%］	50.0%（3/6） ［11.8%, 88.2%］	33.3%（4/12） ［9.9%, 65.1%］

総合機構は、石灰化評価を踏まえた本品の対象患者について、次のように考える。

本来であれば、石灰化について、客観的に評価可能なプロトコルで臨床試験を実施すべきであったと考えるが、本臨床試験では、コアラボは標的病変に関する石灰化の有無又は重症度について客観的指標や事前に定めた定義に基づく判定をする規定とはなっていなかった。したがって、本臨床試験においては、試験実施当時のコアラボにおける石灰化の判定結果が適正でない可能性

があるとの申請者の説明は、受け入れざるを得ないと考える。

一方、IVUS 及び OCT 画像を事後的にコアラボが評価した結果からは、本臨床試験に登録された病変には、血管周囲 180 度を超える石灰化が連続する病変も一部含まれていることが確認可能であり、本臨床試験には、一定数の石灰化病変が含まれたとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。また、主要有効性評価項目の成績については、施設又は事後的なコアラボ評価で「石灰化あり」と判断された集団において、PTA 群に対して本品群の成績が劣る傾向は認められなかった。したがって、石灰化病変においても、PTA に対する本品の優位性は損なわれるものではなく、本臨床試験成績に基づき本品の適応に石灰化病変を含めることは可能と、専門協議での議論も踏まえて判断した。

一方、適応対象となる石灰化の重症度に関しては、本臨床試験で事前に重症度評価するための画像診断方法や定義が定められていなかったことから、登録された病変における石灰化の重症度を明確に特定することは困難であると考える。したがって、「使用目的又は効果」では石灰化の重症度に関する規定はせず、本臨床試験の除外基準で「前拡張の成功が達成できない可能性が高い重度石灰化」と規定されていたことを踏まえ、本品を留置する上で重要な前拡張の実施を使用方法に規定し、前拡張の効果判定及び詳細な病変条件は適正使用指針において規定した。その上で、製造販売後調査において、IVUS や OFDI 等の血管内画像取得を原則必須とすることで、各病変における石灰化の程度と本品の成績の関係について情報収集し、必要に応じて適正使用指針を改訂して本邦における有効性及び安全性を確保していくことが必要と判断した。

2） 安全性について

総合機構は、以下の点を踏まえ、本品の安全性は臨床上許容可能と判断した。

- 主要安全性評価項目について、PTA 群に対する非劣性が示されたこと。
- 1 年経過観察までの死亡症例 17 例のうち、本品群の 1 例のみ手技関連と判定されたが、肺疾患の増悪に関連する事象であり本品留置に直接起因する死亡とは考えにくいこと。
- 本品を留置した 13 例に有害事象として完全閉塞が 15 件報告されたが、9 件は流入血管から続く閉塞であり、膝下動脈病変のみの閉塞は 6 件で、いずれも機器との関連性は否定されていること。CD-TLR 及び再狭窄に関しても同様の状況であること。また、現時点では、血栓による開存性喪失が本品留置に直接起因することが確認された事象はないこと。
- Absorb の臨床試験では、[redacted]がステント血栓症発生原因の一つと考えられ、また、適切な対照血管径の測定及びステントサイズの選択、並びに適切な後拡張実施が重要であるとされた[21]。本品は Absorb よりも[redacted]おり、Absorb における留置方法に関するリスク低減策は継続的に行われている。その結果、本臨床試験では手技後 1 年後までに 4 例の血栓性の完全閉塞が発生したが、本品との因果関係が明確となった事象はなかったこと。
- 機器関連の有害事象について、予期しない事象は発生しておらず、重篤な転帰に至った事象もなかったことから、本品により新たに懸念されるリスクは限定的であると考えられること。手技関連の有害事象についても、本品群と PTA 群で発生率に大きく乖離がある事象はなかったこと。また、本品群では、原疾患に関連する血管障害や創傷以外の事象は限定的であること。

- 機器故障又は不具合に起因した有害事象は発生していないこと。
- LIFE-BTK PK 試験では、被験者あたりのエベロリムス総量が 1,397～2,074 μg（平均 1,821 μg）の範囲で評価し、本品の最大薬物量（スキャフォールド長 170 mm、合計エベロリムス用量 1,790 μg）より高用量のエベロリムスの安全性が確認されたこと。

3） 長期成績について

申請者は以下のとおり説明した。

ITT 集団を用いた 2 年時の複合有効性評価項目（救肢・一次開存率）の結果は、本品群で 61.5%（75/122 例）、PTA 群は 32.8%（21/64 例）であり（表 30）、PTA 群と比較して本品群の優位性が維持された。

また、AT 集団を用いた、1 年時の主要安全性評価項目（周術期死亡及び 1 年時 MALE の回避）は本品群 94.2%（145/154 例）、PTA 群 100.0%（82/82 例）であり、2 年時の主要安全性評価項目（周術期死亡及び 2 年時 MALE の回避）は本品群で 90.4%（123/136 例）、PTA 群は 95.9%（70/73 例）であり、両群とも同程度であった（表 31）。

表 30　2 年時における有効性評価項目結果及び各構成要素結果（ITT）

事象	全体 (N=261)	本品 (N=173)	PTA (N=88)	群間差 [95% CI][1]
有効性評価項目（2 年時）（救肢・一次開存）	51.6% (96/186)	61.5% (75/122)	32.8% (21/64)	28.66% [13.59%, 41.76%]
救肢（大切断回避）	94.6% (176/186)	93.4% (114/122)	96.9% (62/64)	-3.43% [-9.70%, 4.79%]
完全閉塞回避	79.6% (148/186)	81.1% (99/122)	76.6% (49/64)	4.59% [-7.12%, 17.71%]
再狭窄回避	57.0% (106/186)	64.8% (79/122)	42.2% (27/64)	22.57% [7.52%, 36.37%]
CD-TLR 回避	84.4% (157/186)	88.5% (108/122)	76.6% (49/64)	11.96% [0.89%, 24.50%]

[1] Newcombe スコア法による。

表 31　1 年時及び 2 年時における安全性評価項目結果及び各構成要素結果（AT）

事象	全体 （N=260）	本品 （N=170）	PTA （N＝90）	群間差 [95%CI][1]
安全性評価項目 （1 年時）	96.2% (227/236)	94.2% (145/154)	100.0% (82/82)	-5.84% [-10.73%, -0.60%]
1 年 MALE 回避	97.0% (229/236)	95.5% (147/154)	100.0% (82/82)	-4.55% [-9.08%, 0.50%]
大切断回避	98.3% (232/236)	97.4% (150/154)	100.0% (82/82)	-2.60% [-6.49%, 2.15%]
標的下肢重大血行再建回避 [2]	98.7% (233/236)	98.1% (151/154)	100.0% (82/82)	-1.95% [-5.57%, 2.71%]
周術期（30 日）死亡回避	99.2% (234/236)	98.7% (152/154)	100.0% (82/82)	-1.30% [-4.61%, 3.27%]
安全性評価項目 （2 年時）	92.3% (193/209)	90.4% (123/136)	95.9% (70/73)	-5.45% [-12.13%, 2.81%]
2 年 MALE 回避	93.3% (195/209)	91.9% (125/136)	95.9% (70/73)	-3.98% [-10.39%, 4.11%]
大切断回避	95.2% (199/209)	94.1% (128/136)	97.3% (71/73)	-3.14% [-8.80%, 4.16%]
標的下肢重大血行再建回避 [2]	97.6% (204/209)	97.1% (132/136)	98.6% (72/73)	-1.57% [-6.09%, 4.68%]
周術期（30 日）死亡回避	99.0% (207/209)	98.5% (134/136)	100.0% (73/73)	-1.47% [-5.20%, 3.64%]

[1] Newcombe スコア法による。
[2] 新規バイパス術実施、ジャンプグラフト/グラフトインターポジションによるバイパス補正、血栓切除、血栓溶解、インターベンション

また、本品留置後の内皮化に関しては、Absorb の冠動脈における臨床試験で OCT 観察が実施され、留置 6 か月後の時点でほぼ完全にストラットが組織で覆われていることが確認されている。当該臨床試験では、中等度石灰化病変の治療を認めたが、これら石灰化病変においても、6 か月でストラット被覆がほぼ完了している[e]ことから、石灰化病変における被覆の遅れがあったとしても、臨床的な問題はないと考えられる。加えて、本品は[redacted]ため、ストラット被覆は早くなることが期待される[22]。

さらに、Absorb の遠隔期の破断に起因する可能性がある遠位塞栓に関しては、症例報告が 1 例あるが[23]、薬剤溶出型ステント留置後に生じた解離を修復するために、近位部にスキャフォールドを追加留置した症例であり、Abbott 社が推奨している使用方法ではない。

なお、本臨床試験の一部の被験者に対して実施された OCT による観察において、膝下動脈における早期の被覆に関するデータはない。しかしながら、本臨床試験にてスキャフォールド血栓症や、本品に起因する遠位塞栓は報告されていない[f]。

総合機構は次のように考える。

本品の長期の成績について、有効性に関しては、1 年時に見られた再狭窄回避及び CD-TLR 回避の PTA 群に対する優位性を 2 年時も維持しており、許容可能な成績と考える。安全性に関しては、1 年時及び 2 年時を通して本品群で事象回避率が低い傾向にあり、また、各事象の発生原因等に関して確認した結果、本品又は手技が関連しないことが確認されたことから、許容可能な成績と判断した。

[e] 18.2%（8/44 例）の被験者は中等度以上の石灰化を有していたが、6 か月のストラット被覆率は 98%に達した。
[f] 本臨床試験で本品群に認められた 1 例の末梢動脈塞栓は、非標的下肢における事象であった。

本品のスキャフォールドは分解吸収特性を有することから、石灰化を含む可能性が高い膝下病変上に留置した際の分解吸収特性への影響や血栓症及び遠位塞栓リスクが想定される。しかしながら、現時点で、本臨床試験成績、前世代品である Absorb と本品の *in vitro* での分解特性評価、Absorb の生体内での内皮化の経過、石灰化病変による内皮化への影響、遠位塞栓の報告頻度等から、これらの懸念を示唆するようなデータは得られていない。ただし、現時点で得られている本品のデータは 2 年時までであることから、海外臨床試験成績の長期フォローアップデータは承認後も経年的に確認した上で、必要に応じて製造販売後安全対策を見直す必要があると考える。また、ト項で後述するとおり、使用成績調査では本臨床試験よりも高い割合で石灰化病変が含まれる可能性があることから、石灰化病変における長期データへの影響を含めて確認していく必要があると考える。

4）　抗血小板療法について

総合機構は、本品は吸収分解されるまでの一定期間、長期的に留置され、血栓症の発生のリスクが高まる可能性があることを踏まえ、抗血小板療法の推奨期間について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本臨床試験においては、抗血小板療法の推奨期間に関して、アスピリンよりも P2Y12 阻害剤で抗血小板効果が大きく、出血リスクが少ないという報告[24]を踏まえて試験実施中にプロトコルが変更された（表 32）。また、実際の抗血小板薬服用状況は表 33 のとおりであった。

表 32　本臨床試験における DAPT 推奨

	変更前	変更後
本品群	DAPT：12 か月 アスピリン：12 か月-5 年	DAPT：12 か月 アスピリン又は P2Y12 阻害剤：12 か月-5 年
PTA 群	DAPT：1 か月 アスピリン：1 か月-5 年	DAPT：1 か月 アスピリン又は P2Y12 阻害剤：1 か月-5 年
抗凝固薬継続服用本品群	抗凝固薬＋抗血小板薬単剤：5 年	抗凝固薬＋抗血小板薬単剤：5 年
抗凝固薬継続服用 PTA 群	抗凝固薬＋抗血小板薬単剤：12 か月 12 か月以降もアスピリン継続推奨	抗凝固薬＋抗血小板薬単剤：12 か月 12 か月以降も抗血小板薬継続推奨

DAPT：抗血小板薬 2 剤併用療法

表 33　術後抗血小板薬服用状況（ITT）

	全体 (N=261)	本品 (N=173)	PTA (N=88)	群間差 [95% CI][3]
単一抗血小板薬	17.2% (45/261)	17.9% (31/173)	15.9% (14/88)	2.0% [-8.32%, 10.91%]
アスピリン	6.9% (18/261)	8.7% (15/173)	3.4% (3/88)	5.3% [-1.73%, 10.87%]
服用期間 (day)[1] [min, max]	342.1 ± 124.3 (18) [0, 393]	360.7 ± 99.2 (15) [14, 393]	249.0 ± 216.5 (3) [0, 393]	111.7 [-397.9, 621.4]
30 日目点で服用中 [2]	88.9% (16/18)	93.3% (14/15)	66.7% (2/3)	26.7% [-9.04%, 72.89%]
180 日目点で服用中 [2]	94.1% (16/17)	100.0% (14/14)	66.7% (2/3)	33.3% [-1.34%, 79.23%]
365 日目点で服用中 [2]	87.5% (14/16)	100.0% (13/13)	33.3% (1/3)	66.7% [15.41%, 93.85%]
P2Y12 受容体阻害剤	10.3% (27/261)	9.2% (16/173)	12.5% (11/88)	-3.3% [-12.45%, 4.26%]
服用期間 (day)[1] [min, max]	305.9 ± 150.3 (27) [8, 393]	285.1 ± 165.2 (16) [8, 393]	336.0 ± 127.1 (11) [62, 393]	-50.9 [-167.0, 65.2]
30 日目点で服用中 [2]	96.3% (26/27)	93.8% (15/16)	100.0% (11/11)	-6.2% [-28.33%, 20.14%]
180 日目点で服用中 [2]	87.0% (20/23)	84.6% (11/13)	90.0% (9/10)	-5.4% [-33.46%, 26.98%]
365 日目点で服用中 [2]	87.0% (20/23)	84.6% (11/13)	90.0% (9/10)	-5.4% [-33.46%, 26.98%]
クロピドグレル	10.0% (26/261)	9.2% (16/173)	11.4% (10/88)	-2.1% [-11.12%, 5.18%]
プラスグレル	0.0% (0/261)	0.0% (0/173)	0.0% (0/88)	0.0% [-4.18%, 2.17%]
チカグレロル	0.4% (1/261)	0.0% (0/173)	1.1% (1/88)	-1.1% [-6.16%, 1.23%]
チクロピジン	0.0% (0/261)	0.0% (0/173)	0.0% (0/88)	0.0% [-4.18%, 2.17%]
その他	0.0% (0/261)	0.0% (0/173)	0.0% (0/88)	0.0% [-4.18%, 2.17%]
DAPT	82.4% (215/261)	81.5% (141/173)	84.1% (74/88)	-2.6% [-11.53%, 7.78%]
アスピリン及びクロピドグレル	76.6% (200/261)	76.9% (133/173)	76.1% (67/88)	0.7% [-9.54%, 12.13%]
アスピリン及びプラスグレル	0.8% (2/261)	1.2% (2/173)	0.0% (0/88)	1.2% [-3.11%, 4.12%]
アスピリン及びチカグレロル	4.2% (11/261)	2.9% (5/173)	6.8% (6/88)	-3.9% [-11.38%, 1.27%]
アスピリン及びチクロピジン	0.0% (0/261)	0.0% (0/173)	0.0% (0/88)	0.0% [-4.18%, 2.17%]
アスピリン及びその他	0.8% (2/261)	0.6% (1/173)	1.1% (1/88)	-0.6% [-5.60%, 2.23%]
服用期間 (day)[1] [min, max]	323.1 ± 124.9 (215) [1, 393]	322.0 ± 126.9 (141) [1, 393]	325.1 ± 121.7 (74) [4, 393]	-3.1 [-38.1, 32.0]
30 日目点で服用中 [2]	97.6% (207/212)	98.6% (136/138)	95.9% (71/74)	2.6% [-1.94%, 9.88%]
180 日目点で服用中 [2]	87.6% (177/202)	87.1% (115/132)	88.6% (62/70)	-1.5% [-10.19%, 9.17%]
365 日目点で服用中 [2]	78.6% (154/196)	79.7% (102/128)	76.5% (52/68)	3.2% [-8.31%, 16.06%]
抗血小板剤服用せず	0.4% (1/261)	0.6% (1/173)	0.0% (0/88)	0.6% [-3.63%, 3.20%]

1. 服用期間は手技時を 0 日とし、1 年経過観察時に継続中の場合は 393 日として計算した。
2. 服用中とは、各観察期間の時間枠の中で、少なくとも 1 日は該当薬を服用していることとした。
3. 連続変数の場合は正規近似、二値変数の場合は Newcombe スコア法による。

本邦において、本品を留置した患者には、最低 12 か月間の DAPT 服用を求める予定である。また、注意事項等情報には患者の状態に合わせてリスク・ベネフィットを勘案した抗血小板薬の使用について注意喚起予定である。

総合機構は、本臨床試験での抗血小板療法の推奨期間を基に、注意事項等情報において術後少なくとも 12 か月間の DAPT を推奨し、患者の状態により医師が DAPT の継続を判断することは妥当と考える。さらに、今後報告される本品の本邦における製造販売後調査、本臨床試験の長期データ等により必要な情報を収集し、追加のリスクが得られた場合には、医療現場に提供していく必要があると考える。

以上の 1）～4）より、本臨床試験から本品の有効性及び安全性が示され、事後的な解析ではあ

るものの、石灰化病変に対しても、PTA に対して本品の成績がより劣るといった傾向は認められなかった。一方で、本臨床試験では、PTA に対する血管開存の優位性が臨床アウトカムにもたらす影響については評価できていないこと、病変石灰化の程度に関する客観的な評価が不足している等の試験デザインの限界も認められた。したがって、本臨床試験の対象患者及び得られた成績については医師に十分に周知し適切な症例選択を徹底していくことが重要と考える。加えて、石灰化の程度による本品の有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査において評価を継続し、得られた情報を臨床現場に提供しつつ適切な病変選択に役立てていくことが有効性確保に必要である。また、上述のイ項（3）で述べた本品の海外における主な不具合及び有害事象は本臨床試験で発生した事象と同様であることも踏まえると、現時点で安全性に関する特段の懸念は認められていないが、生体吸収特性や吸収分解されるまでの一定期間、長期的に留置されることに起因した安全性への影響に関しては、本臨床試験の長期データを継続的に確認しながら、必要に応じて追加的なリスク低減策につなげることが重要と考える。これらに加えて、「(5) 製造販売後安全対策について」に記載する対策を適切に講じるのであれば、リスク・ベネフィットを確保することは可能であり、治療選択肢が限定されている現状において、国内における本品の有用性はあると総合機構は判断した。

(4) 本品の使用目的又は効果について

本臨床試験では、PTA に対する血管開存の優位性が示されたものの、臨床アウトカムにもたらす影響については評価できていないことから、使用目的においてその点を明確にすることが適切であると判断した。また、本品の対象患者については、本邦の CLTI 患者には透析患者が約半数含まれること [4] を踏まえると、本来であれば透析患者を含めて開発を進めることが望ましかったと考えるものの、申請者が非透析患者に適応を限定する方針について否定するものではないと考える。

なお、総合機構は、「(3) 本品の有効性及び安全性について」にて述べたとおり、本臨床試験の対象患者に合わせ、石灰化病変は本品の対象として含めるものの、その程度に関しては製造販売後調査の成績も踏まえて慎重に検討できるよう適正使用指針において規定した上で集積したデータに基づき見直していくことが適切であると判断した。

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

【使用目的又は効果】（下線部が主な変更点）

包括的高度慢性下肢虚血疾患患者（慢性透析患者を除く）における、対照血管径が 2.5 mm 以上 4.0 mm 以下の膝下動脈病変に対する<u>血管内腔径の改善</u>。ただし、本品複数本使用時はスキャフォールド全長を 170 mm 以下とする。

(5) 製造販売後安全対策について

1） 適正使用指針について

本品は、CLTI 患者を適応対象として、本邦に初めて導入される膝下動脈病変に対する薬剤溶出型生体吸収性スキャフォールドシステムである。本臨床試験で確認された成績を踏まえると、本品の使用に際しては、スキャフォールド留置で膝下動脈が開存し、再治療の必要性が減少するこ

とでリスク･ベネフィットが確保可能な症例を適切に選択することが重要と考える。したがって、本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、総合機構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、本品のリスク・ベネフィットバランスを確保可能な患者を適切に選択すること

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、及び術後管理（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、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については、申請者が設定する製品トレーニング（表 34）において、本品を使用する医師に対し、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 35 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 に対する集学的な治療実績が豊富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 34　トレーニング概要

- アボットメディカル社内で認定されたトレーナーによる座学での製品トレーニング
  - 製品概要
  - 製品の取扱い
  - 使用方法、手技（本臨床試験及び Absorb での使用経験から得られた留意点等として前拡張、血管径のサイジング、後拡張を含む）
  - 注意事項等情報（警告、禁忌・禁止、使用注意、重要な基本的注意、等）
  - 本臨床試験の概要
  - 症例紹介
- 座学でのトレーニング履修後、医師ごとに最低 1 症例の立ち合い

表 35　適正使用指針（案）

項目	内容
適応	非透析患者の CLTI 患者に合併した膝下動脈の狭窄（目視で 70%以上）もしくは閉塞で、本品の留置が適切であると考えられる病変： 以下を全て満たすこと (1)　遠位膝窩動脈（P3）より遠位部の膝下動脈病変のうち近位部 2/3 に位置し、遠位端が足関節（距腿関節窩の近位端）から 10 cm 以上離れていること (2)　目視で判断された血管径が 2.5 mm 以上かつ 4.0 mm 以下 (3)　病変長<15 cm (4)　標的病変より遠位部に 50%以上の狭窄を認めず足首以下-創傷までの in-line flow が保たれていること。標的病変が腓骨動脈の場合、末梢からの側副血行路で足首以下の血管が良好に描出されること (5)　重度の石灰化（[1]5 cm もしくは病変長の 1/3 以上の長さの両側性石灰化、[2]石灰化結節の存在が透視上で視認できる、[3]バルーン拡張にて開大困難な石灰化）は除く (6)　本品留置前の前拡張において十分な内腔が確保でき、本品の不完全拡張、圧着不良を起こすことがないと考えられる病変 (7)　留置時に大きな側枝を跨ぐことがない、非分岐部病変 [留意事項] 海外で行われた臨床試験では、以下の患者・患肢・病変に対する本品の有効性・安全性は評価されていない (1) 透析患者 (2) 本品の材質であるポリ-L-乳酸（PLLA）、コーティングされているエベロリムス及び、ポリマーである生体吸収性ポリ-D, L-乳酸（PDLLA）に過敏症を持つ患者 (3) 臨床的にラザフォード 6 と定義される大きな組織欠損を持つ、もしくは非定型的小切断や皮弁などを用いなければ救肢不可能と考えられる肢 (4) 総スキャフォールド長が 17 cm を超える病変 (5) エベロリムスの総量が 1790 μg を超える病変 (6) 重度石灰化病変 (7) 分岐部病変（側枝のストラット拡張、2 ステント手技は推奨しない） (8) 近位部と遠位部で口径差がある血管（0.5mm 以上のオーバーサイズでのステント拡張は推奨しない） (9) インフローに 50%以上の狭窄が残存していない病変 (10) 金属ステント留置後の再狭窄病変
医師要件	以下の全ての要件を満たす医師 (1)　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専門医のいずれかであること (2)　本製品についての研修プログラムを受講していること
施設要件	以下全ての要件を満たす施設 (1)　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 (2)　手術室又は血管造影室に DSA が撮影可能な体制を有すること (3)　治療に関する合併症に対して、緊急手術が可能、もしくは可能な施設と常時連携が取れていること (4)　多診療科が連携し、フットケアや適応判断を含む CLTI の診療が可能な体制があること (5)　本品の留置が適切に行われているかどうか、血管内イメージング（IVUS や OFDI 等）で確認をすることができる体制であること

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＞

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計画概要を表 36 に示す。

表 36　使用成績調査実施計画（案）

調査対象症例	本品の治療の対象となり得る、膝下動脈疾患を有する包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）患者を全例・連続登録する。 なお、本調査は使用成績調査ではあるが、日本心血管インターベンション治療学会（CVIT）等が発行する適正使用指針に基づき、該当する患者のみを登録する。
調査期間	承認日より 7 年 （販売準備期間：6 か月、登録期間：1 年、追跡調査期間：手技後 5 年まで、解析、申請準備期間：6 か月）
目標とする調査対象症例数	150 例 ［設定根拠］臨床試験における主要安全性評価項目の複合評価項目（周術期死亡及び MALE の回避）、標的血管完全閉塞及び CD-TLR それぞれを臨床的に評価可能な症例数を設定した。
重点調査項目	大切断・標的病変の一次開存（標的血管完全閉塞及び CD-TLR の回避） 周術期死亡及び MALE の回避
調査を行う事項	1.　ベースライン情報 2.　手技情報 3.　院内予後 4.　経過観察情報 【退院時】実施日時、服用薬、ABI、TBI、有害事象 【6 か月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年、不定期】 実施日時、服用薬、ABI、TBI、DUS、WIfI 分類、疼痛、ラザフォード・ベッカー分類、有害事象 5.　当該機器の製品不具合又は機器機能不良

使用成績調査実施計画の調査対象症例数の妥当性に関する申請者の説明は以下のとおりである。

大切断に関しては、本臨床試験と同様、登録対象とするラザフォード・ベッカー分類 4 及び 5 の患者では発生頻度は数パーセント程度と想定され、大切断発生率を一定の確度で検出するのは困難である。本臨床試験における主要安全性評価項目の予測値が 95%であったこと、及び本臨床試験における事象発生頻度が標的血管完全閉塞は 12.1%、及び CD-TLR は 8.4%であったことを踏まえて、本臨床試験における本品群と同等以上の発生頻度で各事象が発生した場合に、一定の確度で評価可能な症例数を設定した。

製造販売後、販売施設を■施設程度に限定して 150 例まで全症例を登録し、これを使用成績調査の対象とする。また、使用成績調査においては施設限定で行っていくものの、150 症例での有効性及び安全性が確認され次第、以下の基準にて販売施設の拡大を行っていく予定である。

［Phase 1］

6 か月追跡調査期間までにおける標的病変再狭窄率及び CD-TLR の事象回避率が 81%以上の場合、関連学会で協議の上で、適正使用指針における病変条件の定義、安全性確保に関する追加のリス

ク低減策を行った上で、施設拡大を開始する。一方、事象回避率が 78~81%の場合は、施設拡大はせず、使用成績調査実施施設においてのみ使用を継続し、Phase 2 へ進む。

［Phase 2］
1 年経過観察時の事象回避率が 70%以上の場合は、関連学会で協議の上で、適正使用指針における病変条件の定義、安全性確保に関する追加のリスク低減策を行った上で、施設拡大を開始する。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の本邦での使用経験がないことから、使用成績調査を実施し、得られたデータに基づき本邦における症例選択の適正化、追加の安全性確保等の製造販売後安全対策を行う必要があると考える。また、国内での医療環境においても本品の有効性が担保できることを評価することが必要であると考える。

使用成績調査の症例数について、主要安全性評価項目の複合的事象を本臨床試験と同程度の確度で評価可能であること、及び標的血管完全閉塞、CD-TLR 等の有効性に関しても本臨床試験での発生率を踏まえ一定の確度で評価可能な設定となっていることから受入れ可能と考える。

調査期間については、本品はスキャフォールドを長期留置するデバイスであること、及び遠隔期における膝下動脈内での本品の分解吸収挙動はデータが無く、石灰化病変によるスキャフォールド血栓症や遠位塞栓リスクに関しても継続的な評価が重要であることから、5 年とすることが適切と判断した。

市販後は石灰化病変の割合が本臨床試験よりも高くなる可能性が高いこと、及び石灰化病変は臨床成績を不良とする大きな要因の一つであること [4] から、石灰化重症度の客観的評価が可能な体制（IVUS や OFDI の画像提供が可能であることを使用成績調査の参加施設条件とすること、提供画像に対して第三者が客観的評価を実施すること）で調査を行うことは受入れ可能と判断した。

加えて、本臨床試験においては、石灰化の症例が一定程度含まれていたものの、石灰化の評価が適切に行われていなかったことから、申請者が提示するように、標的病変再狭窄率及び CD-TLR の事象回避率が事前に規定した性能目標を超えることをもって、IVUS や OFDI による画像診断が実施できない医療機関を含めて本品の使用を拡大する是非について検討する申請者の方針は受入れ可能と判断した。

以上から、調査項目を含めて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。また、海外で実施された本臨床試験の長期成績は、国内における本治療の適応の判断や安全対策等に重要な情報となることから、その追跡調査結果については経年報告することを承認条件 3 に付すことが妥当と判断した。

チ．法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

＜提出された資料の概略＞

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が添付された。

＜総合機構における審査の概要＞

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、ヘ項の＜総合機構における審査の概要＞に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

3.　総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された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総合機構は判断した。

4.　総合評価

本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 製造販売後安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1)　本品の有効性及び安全性について

本臨床試験により、膝下動脈に新規病変又はPTA後再狭窄病変を有するラザフォード・ベッカー分類4又は5に該当するCLTI患者を対象に、標準手技であるPTAを比較対照として本品の有効性及び安全性が評価された。本臨床試験の主要有効性評価項目「1年時点の救肢（標的下肢の足関節より上の切断回避）及び一次開存（標的血管の完全閉塞、再狭窄及びCD-TLRの回避）」に関する成績は、本品群74.5%（111/149例）、PTA群43.7%（31/71例）であり、本品群はPTA群と比較して有意に上回った（$P<0.0001$）。また、主要有効性評価項目を構成する各要素の結果においても、再狭窄回避率が、本品群76.5%（114/149例）、PTA群50.7%（36/71例）で有意な差が認められ、本品の有効性が確認された。主要安全性評価項目「周術期（試験手技後30日以内）死亡及びMALE（6か月までの標的下肢の大切断及び標的下肢重大血行再建）の回避」に関する成績は、本品群96.9%（155/160例）、PTA群100.0%（85/85例）であり、両群の差が事前に設定した非劣性マージン（-10%）を満たしたことから、本品群はPTA群に対して非劣性であることが示された。

本邦で本品の対象となる患者の血管病変は、欧米諸国と比較し石灰化病変が多いことが想定されるため、施設又は事後的なコアラボ評価で「石灰化あり」と判断された集団での成績を確認したところ、主要有効性評価項目においてPTA群に対して本品群が劣る傾向は認められなかった。したがって、石灰化病変においても本臨床試験成績で示されたPTAに対する本品の優位性を損なうものではなく、本品の適応に石灰化病変を含めることは可能と判断した。また、本品の長期成績については、有効性に関してPTA群に対する優位性を2年時においても維持しており、安全性に関しては1年時及び2年時を通して本品群で事象回避率が低い傾向にあったが、各事象の発生原因等に関して確認した結果、本品又は手技が関連しないことが確認されたことから、許容可能な成績と判断した。

本品の対象となる膝下動脈の閉塞・狭窄に起因するCLTIは、現在、バルーンカテーテルを用いたPTA以外に有効な治療手段はなく、その施術後も再狭窄を繰り返し、最終的には下肢切断等に至る重篤な疾患であることを踏まえると、バルーンカテーテルを用いたPTAと比較して、再狭窄

回避等に優位性を示した本品の臨床的有用性は高く、当該疾患に対する新しい治療手段として、本邦に導入する意義はあると総合機構は判断した。

（2） 製造販売後安全対策について

本品は、CLTI 患者を適応対象として、本邦に初めて導入される膝下動脈病変に対する薬剤溶出型生体吸収性スキャフォールドシステムである。本品を有効かつ安全に本邦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、本品のリスク・ベネフィットバランスを確保可能な患者を適切に選択することが重要と考える。また、本品の使用による合併症や有害事象、及び術後管理（創傷管理等、適切なフットケアを含む）に対処することが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。

本品は本邦での使用経験がないことから、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、患者背景等について情報収集するとともに、得られたデータに基づき、本邦における症例選択の適正化、追加の安全性確保等の製造販売後安全対策を行うことが重要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は 7 年（販売準備期間：6 か月、登録期間：1 年、追跡調査期間：手技後 5 年まで、解析・申請準備期間：6 か月）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。また、海外で実施された本臨床試験の長期成績は、国内における本治療の適応の判断や安全対策等に重要な情報となることから、その追跡調査結果については経年報告することを承認条件 3 に付す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＞

包括的高度慢性下肢虚血疾患患者（慢性透析患者を除く）における、対照血管径が 2.5 mm 以上 4.0 mm 以下の膝下動脈病変に対する血管内腔径の改善。ただし、本品複数本使用時はスキャフォールド全長を 170 mm 以下とする。

＜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. 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製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を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。

3. 承認申請に当たって提出された臨床試験における対象患者の長期予後について、解析結果を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] Iida O et al. 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia: A Prospective, Multi-Center, Three-Year Follow-Up Study on Endovascular Treatment for Infra-Inguinal Vessel in Patients With Critical Limb Ischemia. JACC: Cardiovascular Interventions, 2015. 8(11): p. 1493-1502.
[2] Iida O et al. Angiographic Restenosis and Its Clinical Impact after Infrapopliteal Angioplasty. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2012. Oct;44(4): 425-431.
[3] Romiti M et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. J Vasc Surg, 2008. 47(5): p. 975-981.
[4] 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
[5] Bosiers M et al. Randomized comparison of everolimus-eluting versus bare-metal stents in patients with critical limb ischemia and infrapopliteal arterial occlusive disease. J Vasc Surg, 2012. 55(2): p. 390-8.
[6] Ansel G.M. et al. Evolving modalities for femoropopliteal interventions. J Endovasc Ther, 2009. 16(2Suppl 2): p. Ii82-97
[7] Gasper W.J. et al. Management of infrapopliteal peripheral arterial occlusive disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2012. 14(2): p. 136-48
[8] Rastan A et al. Sirolimus-eluting stents vs. bare-metal stents for treatment of focal lesions in infrapopliteal arteries: a double-blind, multi-centre, randomized clinical trial. Eur Heart J, 2011. 32(18): p. 2274-2281.
[9] Scheinert D et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. J Am Coll Cardiol, 2012. 60(22): p. 2290-2295.
[10] Elmariah S et al. Design and rationale of a randomized noninferiority trial to evaluate the SurVeil drug-coated balloon in subjects with stenotic lesions of the femoropopliteal artery - the TRANSCEND study. Am Heart J, 2018. 209: p. 88-96.
[11] Varcoe RL et al. Drug-Eluting Resorbable Scaffold versus Angioplasty for Infrapopliteal Artery Disease. N Engl J Med. 2024 Jan 4;390(1):9-19. doi: 10.1056/NEJMoa2305637. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37888915.
[12] Budde K et al. Tolerability and steady-state pharmacokinetics of everolimus in maintenance renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(10): p. 2606-14.
[13] Gerhard-Herman MD et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017 Mar 21;135(12):e726-e779.
[14] Nakano M et al. Clinical efficacy of infrapopliteal endovascular procedures for hemodialysis patients with critical limb ischemia. Ann Vasc Surg. 2015 Aug;29(6):1225-1234.
[15] Matsuoka EK et al., Comparative performance analysis of interventional devices for the treatment of ischemic disease in below-the-knee lesions: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Interv Ther. 2022 Jan;37(1):145-157.
[16] Mustapha J. LUTONIX BTK Trial - A Prospective, Multicenter, Single Blind, Randomized, Controlled Trial Comparing the Lutonix Drug Coated Balloon vs. Standard Balloon Angioplasty for Treatment of Below-the-Knee (BTK) Arteries. Vascular InterVentional Advances congress, 2018.
[17] van Overhagen H et al. Primary results of the SAVAL randomized trial of a paclitaxel-eluting nitinol stent versus percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arteries. Vasc Med, 2023: p.1358863X231199489
[18] https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495240379&Mode=0,「包括的高度慢性下肢虚血治療用医療機器の臨床評価に関する評価指標（案）」に関するご意見の募集について
[19] Zeller T et al. Paclitaxel-Coated Balloon in Infrapopliteal Arteries: 12-Month Results From the BIOLUX P-II Randomized Trial (BIOTRONIK'S-First in Man study of the Passeo-18 LUX drug releasing PTA Balloon Catheter vs. the uncoated Passeo-18 PTA balloon catheter in subjects requiring revascularization of infrapopliteal arteries). JACC Cardiovasc Interv. 2015 Oct;8(12):1614-22.
[20] 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 Oct 14;64(15):1568-76.
[21] 平成 28 年 9 月 5 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム 審査報告書

[22] Kolandaivelu K et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. Circulation. 2011 Apr 5;123(13):1400-9.
[23] Adeliño R et al. Distal Bioresorbable Vascular Scaffold Strut Embolization Detected at Late Follow-Up: A New BVS-Related Late Complication. JACC Cardiovasc Interv. 2019 Apr 8;12(7):e63-e65.
[24] Aboyans V et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. Eur Heart J. 2021 Oct 14;42(39):4013-4024.

審査報告書の訂正

変更箇所：**太字**

訂正前		訂正後
33 ページ、12 行目	したがって、病変の石灰化の程度や病変長に関しては日本の実臨床の現状を反映した成績とは言い切れないものの、**本品による有効性及び安全性を確保可能な対象患者を本臨床試験に基づき適切に選択することで**本邦における評価として外挿可能**であると、**専門協議での議論も踏まえて判断した。	したがって、病変の石灰化の程度や病変長に関しては日本の実臨床の現状を反映した成績とは言い切れないものの、**本臨床試験の対象患者の範囲内では**本邦における評価として外挿可能**であり、市販後は本品による有効性及び安全性を確保可能な対象患者を適切に選択する必要があると、**専門協議での議論も踏まえて判断した。

なお、訂正による審査結果の変更はない。