

浅大腿動脈血管内ステント審査ガイドライン（案）

1. はじめに

- (1) 本審査ガイドラインは PMDA の浅大腿動脈用血管内ステントの審査における基本的考え方について、現在の考えを示すものであり、一切の人に対して権利を与えたり付与するものではなく、また PMDA または公衆を規制する機能をもつものではない。適用される法律や規則の必要条件を満たしていれば、代替的なアプローチをとることも可能である。
- (2) 本審査ガイドラインは、承認申請に際し、添付すべき資料作成の効率化とともに審査の迅速化に資するため、必要な評価項目、評価ポイント等を参考として示したものであり、品目の特性に応じて、資料や記載事項の追加が必要である場合、不要な項目がある場合がある。
- (3) 本審査ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づき審査の考え方について示したものであり、今後の科学技術の進歩等に応じて随時見直され、改訂されるべきものである。
- (4) 本審査ガイドラインは、浅大腿動脈用血管内ベアメタルステントの審査における基本的考え方について示したものであり、薬剤溶出型ステントについては薬剤に係る評価を別途行うこと。

2. 適用範囲

本審査ガイドラインの適用範囲は、医薬品医療機器等法第 2 条第 5 項から第 7 項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成 16 年厚生労働省告示第 298 号）別表第 1 の以下の機器のうち、浅大腿動脈血管内に用いるものに適用する。

第 561 号 血管用ステント（JMDN コード：36035003）

3. 技術評価ガイドライン

適用範囲に該当する医療機器については、別紙に示す技術評価ガイドラインを参考として評価すること。評価項目の一部を省略する場合や別の評価方法を用いる場合には、その妥当性を説明すること。

本ガイドラインでは、評価に当たって用いる規格または基準を限定するものではなく、本ガイドラインで引用する規格等と同等またはそれ以上の規格等を用いて評価を行うことは差し支えない。その場合、使用した規格等の妥当性を説明すること。

なお、適用範囲に該当する機器であっても既に承認を受けた医療機器と比較して構造・原理、原材料、品目仕様、使用方法、製造方法のいずれかに新規性がある場合には、その新規性について適切な評価を行い、品質、有効性及び安全性の評価に関し必要な資料を提出すること。

4. 基本要件への適合性

医薬品医療機器等法第41条2項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成17年厚生労働省告示第122号）への適合性を説明すること。

浅大腿動脈血管内ステント 技術評価ガイドライン（案）

1 添付すべき資料について

有効性、安全性を確保するために必要と考えられる添付すべき資料の範囲は以下のとおりであること。原則として、滅菌済み最終製品で試験を行うこととし、ステントをデリバリーシステムに装着した状態又はステント本体に対して試験を行うこと。

(1)物理的・化学的特性及び仕様に関する資料

1) 原材料について

原材料を特定し、原材料の組成・性状に関し、以下の項目について明らかにすること。

ア 化学的分析、不純物の限度

イ 機械的特性（耐力、引張強さ、伸び、硬さ等）

2) ステントについて

ア 外観、表面性状及び寸法

イ 展開後のオープンエリア

規定径に展開した時の血管がステントによって覆われない面積、又は面積比を求めること。

ウ 形状記憶性及び超弾性

エ 耐食性（耐孔食性、隙間腐食性、異種金属接触腐食性等）

オ 疲労負荷後の腐食耐性

カ 展開前後のステント長変化率

ステント展開後に減少するステント長の変化率を求めること。

キ 完全性（展開均一性）

展開したステントの両端と中央部の外径を測定し、ステントが全長を通して、意図する径までに均一に展開していることを確認すること。また、展開後のステントにおける欠損・変形などを確認すること（外観で評価することでも良い）。

ク ラディアルフォース

ステントの半径方向の力を測定すること。

ケ 圧縮強度

ステントが圧縮後に元の形状に復帰することを確認すること。

コ 耐キンク性

規定された曲率半径においてステントがキンクしないことを確認すること。

サ MRI に対する安全性

MRI 施行時のステントの発熱、偏向／トルク、アーチファクト（磁場干渉）等の影響について評価すること。既承認の類似医療機器と同一の原材料を用いており、MRI に対する安全性が既知の場合等においては、文献等を用いた考察により、申請品目を用いての試験実施を省略することもできる。

シ エックス線不透過性

ステントがエックス線透視下で目視できることを確認すること。エックス線不透過性が既知の場合にあつては、文献等を用いた考察により、申請品目を用いての試験実施を省略することもできる。

セ 耐久性

・ 負荷条件の設定

浅大腿動脈における疲労耐久性及び患者への影響について検討するために、各負荷（拍動、軸圧縮、曲げ、ねじり）の疲労試験における負荷条件を検討し、各負荷条件の繰返し回数及び負荷の設定根拠を説明すること。

・ ステントひずみ解析

該当品目の耐久性を評価するため、有限要素解析を用いて、ステントにかかるひずみを確認すること（浅大腿動脈領域で想定されるワーストケースの負荷を受けた際のひずみを求めること）。

・ ステント疲労試験*

単一負荷（負荷項目：拍動、軸圧縮、曲げ、ねじり）（10年相当）

複合負荷（10年相当）

*単一負荷、複合負荷いずれも評価は必要である。ただし、負荷項目の一部を選択して実施する場合には、いずれの評価ともその選択理由と妥当性について説明すること。

ソ 重複留置時の耐久性

浅大腿動脈用血管内ステントの臨床使用実態（血管解離発生時のペイルアウト使用等）に鑑み、原則単独留置時の耐久性評価と同様の評価を行うこと。なお、試験実施を省略する場合や負荷項目の一部を選択して実施する場合には、その選択理由と妥当性について説明すること。

3) デリバリーカテーテルについて

ア 外観、表面性状及び寸法

イ 先端引張強度

カテーテル先端部の接合部の強度を確認すること。

ウ カテーテル接合強度

接着その他の接合が施されている各接合部の強度を測定すること。

エ デリバリー・展開・回収

臨床状況を模擬した条件下で、ステントデリバリー、展開及びデリバリーシステムの回収性能を評価すること。

オ 柔軟性・キック耐性

規定された曲率半径においてシャフト部分がキックしないことを確認すること。

カ トルク耐性

シャフト部分の破砕に必要な繰返し回数を測定すること。

キ コーティング完全性（コーティング有りの場合）

模擬使用時展開後にコーティングのはがれについて評価すること。また、はがれの程度は、臨床上問題とはならないことを説明すること。

ク エックス線不透過性（該当する場合）

デリバリーシステムがエックス線透視下で目視できることを確認すること。エックス線不透過性が既知の場合にあっては、文献等を用いた考察により、申請品目を用いての試験実施を省略することもできる。

(2)安定性に関する資料

安定性に係る通知に基づいて評価し、その結果に基づき適切な保管方法及び有効期間を設定すること。

(3)生物学的安全性に関する資料

JIS T 0993-1 又は ISO10993-1、及び平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」に基づいて評価すること。

(4)エンドトキシンに関する資料

JIS K 8008、日本薬局方（エンドトキシン試験法）、又はこれと同等以上の試験方法を用いてエンドトキシン量を測定し、安全であることを確認すること。

(5)エチレンオキシドガス（EOG）滅菌における残留物に関する資料（EOG 滅菌の場合）

JIS T 0993-7 又は ISO10993-7 に基づいて評価すること。

(6)無菌性保証に関する資料

滅菌バリデーション基準又はこれと同等以上の基準に基づき、無菌性について担保すること。

(7)性能に関する資料

1) 動物試験

動物を用いた植込み試験を行い、性能について明らかにすること（重複留置時の評価も行うこと）。

①一般的留意事項

ア 動物種及び植込み部位の選択にあっては、ヒトへの外挿性の観点を考慮し、その妥当性を説明すること。

イ 術前、術後及び経過観察時の血管状態を詳細に確認し、新生内膜被覆、内膜肥厚、血管径の変化、血管壁の損傷、植込み部位から遠位の塞栓の状況等についても明確に説明すること。

ウ 使用する検体の妥当性を説明すること。

エ 臨床を想定した抗血小板療法を実施した場合は、その詳細を記録すること。

②観察項目

ア 留置性能（デリバリー性能、留置の正確性）、ステント拡張性

イ 留置位置の移動、ステント長の変化

ウ 血管開存率

エ 長期の生体反応（組織病理学的所見）

オ ストラット破断の有無（長期留置後のステント完全性）

(8)臨床試験の試験成績に関する資料

1)基本的な考え方

ア 浅大腿動脈用血管内ステントの治験を実施する際には、末梢動脈疾患に対するガイドライン（末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン¹、TASC II²等）、次世代医療機器評価指標³等を踏まえ、申請する浅大腿動脈用血管内ステントの臨床的位置づけを明確にしたうえで、原則として既承認品あるいは標準療法と比較した臨床試験により、有効性及び安全性の検証を行うこと。

イ 材料、デザイン、薬剤・放射活性物質コーティング、留置可能な病変部位等に関して新規性の高いものについては、その特徴に応じ、有効性及び安全性を担保するための評価項目を追加すること。

ウ 主要評価項目については、申請する浅大腿動脈血管内ステントの臨床的位置づけを踏まえ、その治療目的が達成できているか評価可能な臨床的評価項目（病変部位の血流改善、再血行再建術の回避、標的肢切断回避等）を設定する必要がある。治験計画届書及び承認申請資料で、主要評価項目の設定根拠（複合評価項目とする場合も含め）とその妥当性について説明し、定義及び判断基準を明確にしておくこと。症例数設定に際しては、検証する仮説を示し、症例数の設定根拠とともに、その妥当性を説明すること。

* 定義や判断基準については、3)評価項目参照のこと。

エ 主な仮説検証以外に、予定されている統計解析があれば、評価項目の統計的な処理についても方法の妥当性を説明すること。

オ 浅大腿動脈用血管内ステントは埋植機器であり、ステント破断のリスクもあることから長期成績が求められる。

カ 生活様式の違いによるステント破断リスクの国内外差について、一定のエビデンスが蓄積されるまでは、原則として国内データが求められる。

キ ステントの材料、基本デザイン、留置方法、径、長さ、及び性能指標等から既承認のステントとの類似性が高いと判断されるものにあつては、それぞれの対象患者における **historical control** を利用した一群のみの試験の実施も可能と考える。その場合には、臨床試験成績に影響を及ぼす因子を明確にしたうえで、それらの因子の影響が大きくないことを示す必要があること。単腕試験を計画する際には患者背景、病変形態、評価項目、観察期間、及び症例数等について **historical control** と比較が可能なものとする。なお、類似性が高いと判断した根拠、**historical control** 選定の妥当性については、治験計画届書の添付資料や申請資料の中で説明すること。

ク 治験にあたっては、申請されるサイズバリエーションの有効性及び安全性が十分説明できるようにすること。なお主たる評価項目毎にステントの各々の径と長さの組み合わせについて実施された症例数及び試験成績の一覧表を添付すること。

2)対象：症候性末梢動脈疾患患者

*国内外の治療ガイドラインに従った治療戦略の位置づけで試験を行うことが望ましいが、ガイドラインと異なる位置づけにて開発を行う場合には、その妥当性から検証する必要があること。

*重症虚血肢に関しては、次世代評価指標も参考とすること。

3) 評価項目

病態に応じ、有効性及び安全性の評価に必要な評価項目を設定し、試験実施前に治験実施計画書で定義しておくこと。評価項目の定義設定にあたっては、**Peripheral Academic Research Consortium (PARC)**⁴も参考にすること。

なお、開存率の測定については、血管造影法、Duplexによる超音波検査(DUS)、CT、MRI等、いずれかの画像検査により客観性が保たれるように規定する必要があること。また、評価者バイアスや施設間格差をなくすため、独立した特定の第三者施設において全ての症例の測定を盲検下で行うことが望ましいこと。

①有効性に関する評価項目

ア 技術的成功率、手技的成功率

イ 血管開存率（一次開存率、二次開存率）

ウ 切断回避生存率（AFS：amputation free survival）

エ clinically driven TLR のあった症例の割合

オ 標的肢不全（Target Limb Failure：死亡・計画しない標的肢切断・TVR(緊急標的の下肢動脈バイパス術によるものを含む)をいう。）のあった症例の割合。

カ 標的血管狭窄度

a) 平均値±標準偏差

b) 範囲（最小値、最大値）

キ ステント内狭窄度

a) 平均値±標準偏差

b) 範囲（最小値、最大値）

ク 歩行距離

ケ QOL 評価

コ 下肢血行動態評価

サ ABI

シ Rutherford 分類の変化（安静時疼痛がある場合は、痛みの程度や変化、創傷がある場合は、部位や大きさ、治癒に至ったか否か等についても記載）

など

②安全性に関する評価項目

ア 主要下肢関連事故：死亡、下肢切断、下肢動脈バイパス術、clinically driven TLR 等

- イ 心血管関連有害事象：心臓死、心筋梗塞、心血管血行再建術（バイパス術、PCI）、脳卒中等
 - ウ 血管関連有害事象：血腫、仮性動脈瘤、出血性有害事象、アクセス部位関連感染症等
 - エ ステント破断率：エックス線撮影、又は血管造影時、ステントに破断が認められた症例の割合。破断のタイプ、症状の有無も記載。
 - オ ステント血栓発生率：血管造影によって、ステント留置血管内に血栓または亜急性閉塞が認められたものの割合、又は血管造影によってステントの開存が確認されていない症例に認められた術後 30 日以内の死亡で下肢動脈虚血が否定できない症例の割合。
 - カ 遠位塞栓発生率：標的病変の遠位部に位置し、血栓の疑いのある臨床的兆候と症状を伴う塞栓の発生率。
 - キ 術後の入院日数
 - ク ステントデリバリーの不成功率
- など

4) 評価時期

上記有効性及び安全性については、術前後、（特に必要であれば退院時、）術後 1 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月における評価が必要である。12 ヶ月を超える長期成績に関しても評価する必要があるが、必要とされる期間については個々の機器の特性及び蓄積されたエビデンスに応じて考慮されるべきである。

5) 観察項目

各背景と治験の期間において観察が必要と考えられる項目を参考として示す。

① 患者背景

イニシャル（又は識別番号）、年齢、性別

治療を必要とする高血圧の有無、治療を必要とする糖尿病の有無、脂質異常症の有無、喫煙歴、虚血性心疾患歴の有無、脳血管疾患歴の有無、透析の有無、Fontaine 分類、Rutherford 分類、BMI、ADL、PAD 歴（血管内治療歴、バイパス術歴）、安静時疼痛の有無、創傷の有無（創傷がある場合においては、部位と大きさについても記載しておくことが望ましい）

② 病変背景

病変の種類（ネイティブ浅大腿動脈、グラフト血管）

病変の部位

狭窄の履歴（de novo・再狭窄・ステント内再狭窄、閉塞）

TASC 病変タイプ

石灰化の程度（石灰化長、偏心性・全周性等）

③ 手技記録

手技日

留置ステント数、ステント長・径

前拡張、後拡張の有無

併用薬（抗凝固薬、抗血小板薬等）

手技直前血管造影（最小血管径(mm)、対照血管径(mm)、径狭窄度(%)、病変長(mm)）

術後血管造影（最小血管径(mm)、対照血管径(mm)、径狭窄度(%)）

有害事象

④退院時、術後 1, 6, 12 ヶ月、長期

症状の有無

併用薬（抗凝固薬、抗血小板薬）

有害事象

2 承認申請書の作成上の留意事項について

承認申請書及び添付資料の各欄については、平成 26 年 11 月 20 付け薬食機参発 1120 第 1 号通知「医療機器の製造販売承認申請書の作成に際し留意すべき事項について」、及び平成 27 年 1 月 20 付け薬食機参発 0120 第 9 号通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」に沿ったものとする。また、これ以外にも製品の特性に応じ必要な事項を記載すること。

3 その他

1. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2014 年度合同研究班報告）.末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）.
<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2015_miyata_h.pdf>
2. Lars Norgren, W.R.Hiatt, et al:Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Journal of Vascular Surgery Volume 45, Issue 1, Supplement, January 2007, Pages S5-S67
3. 平成 25 年 5 月 29 日付け薬食機発 0529 第 1 号通知「次世代医療機器評価指標の公表について」（別添 3）<<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/薬食機 0529 第 1 別添 3.pdf>>
4. Patel, M. R.et al: Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: Consensus definitions from peripheral academic research consortium (PARC). Journal of the American College of Cardiology, 2015 65(9), 931-941.