

様式A (8)

〔 厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費 〕 補助金研究報告書

厚生労働大臣 殿

令和 2 年 5 月 ____ 日

(研究代表者)

研究者の住所	〒108-0023 東京都武蔵野市境南町 4-14-9
所属機関名	東邦大学
部署・職名	医学部医学科内科学講座循環器内科学分野 (大橋)・教授
氏名	中村 正人 印

交付決定日及び文書番号：令和 元 年 10 月 28 日厚生労働省発薬生 1028 第 63 号

補助事業名 : 令和 元年度 〔 厚生労働科学研究費 〕 補助金 (厚生労働科学特別
研究事業) 〔 厚生労働行政推進調査事業 〕

研究課題名 (課題番号) : パクリタクセルを用いた末梢血管治療デバイスの長期的安全性に関する研究
(19CA2018)

研究実施期間 : 令和 元 年 7 月 11 日から令和 2 年 3 月 31 日まで
(1) 年計画の (1) 年目

国庫補助金精算所要額 : 金 円也 (※当該研究課題に係る総額を記載すること)
(うち間接経費 円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程 (平成 10 年 4 月 9 日厚生省告示第 130 号) 第 16 条第 2 項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

所属機関・部局・職名	氏名	分担した研究項目及び研究成果の概要	研究実施期間	配分を受けた研究費	間接経費
東邦大学・医学部医学科内科学講座循環器内科学分野・教授	中村正人	試験の推進、統括。 会議を招集、開催した。 関係企業との契約締結など、本試験全体の統括を行った。	令和元年 7月11日 ～ 令和2年 3月31日	905,000	318,000
国際医療福祉大学・保健医療学部・教授	横井宏佳	事務連絡業務。 解析計画の作成、解析内容の確認、方針決定に関与した	令和元年 7月11日 ～ 令和2年 3月31日	0	0
久留米大学・医学部・教授	上野高史	研究の推進管理 解析計画の作成、解析内容の確認、方針決定に関与した	令和元年 7月11日 ～ 令和2年 3月31日	0	0
東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野・教授	山口拓洋	統計解析、データ解析全般 統計学の専門家として助言を行い、データの解析を実施した	令和元年 7月11日 ～ 令和2年 3月31日	7,456,000	2,236,000
東北大学病院・臨床研究推進センター・特任教授	鈴木由香	進捗管理、助言 成績の解釈、今後の方針、海外の動向に関して適切に助言を行った。	令和元年 7月11日 ～ 令和2年 3月31日	0	0
東北大学病院・臨床研究推進センター・特任教授	池田浩治	進捗管理、助言 成績の解釈、今後の方針、海外の動向に関して適切に助言を行った。	令和元年 7月11日 ～ 令和2年 3月31日	0	0
東北大学病院・臨床研究推進センター・特任講師	高田宗典	データマネジメント、データ解析全般 関係企業と対応を行い、データセットの作成を行った。	令和元年 7月11日 ～ 令和2年 3月31日	0	0

(2) 研究実施日程

中村正人 (研究代表者)

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none">IRB審査会議開催、運営全体の統括				IRB申請		IRB再審査		会議	会議契約			会議解析確認

横井宏佳 (研究分担者)

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none">会議参加進捗管理契約業務								会議	会議契約			会議解析確認

上野高史 (研究分担者)

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none">会議参加進捗管理								会議	会議			会議解析確認

山口拓洋 (研究分担者)

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none">解析業務会議参加								会議	会議	解析	解析	会議解析

鈴木由香 (研究分担者)

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月

<ul style="list-style-type: none"> 進捗管理 会議参加 									会議	会議			会議 解析 確認

池田浩治（研究分担者）

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none"> 進捗管理 会議参加 								会議	会議			会議 解析

高田宗典（研究分担者）

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none"> 解析業務 会議参加 								会議	会議	解析	解析	会議 解析 確認

(3) 研究成果の説明

研究の目的：本邦では血管内治療が少なくとも6万件実施されており（JROAD データ）、パクリタクセルが塗布された末梢血管内治療デバイスは多くの症例で使用されている。そのような中、Katsanos らにより、パクリタクセルを用いたデバイス使用による生命予後への影響を示唆するメタ解析（以下、「Katsanos らのメタ解析」という。）が報告された¹⁾。しかし、当該論文は、個人レベルの解析でないことなど、精度が異なる比較臨床試験を統合したメタ解析であったこと、クロスオーバーの治療の扱いが不明瞭であることなどの問題点が指摘されている。このため、関係企業が独自に個人レベルのデータを解析しこの仮説を否定する見解を報告し²⁾（ているが、透明性のある解析でないことから第三者による解析が求められている。前向きの大規模比較臨床試験による検証が理想ではあるが、結論を得るまでに数年以上の時間を要し、予後をエンドポイントとする大規模試験の実施自体も現実的ではない。このため、昨年2月以降、各国の規制当局を含めた世界的な議論が続くなど、依然として現場の混乱を招いている。問題解決のためには現状の把握が必須であり、解析には薬物動態などの民族差も考慮されるべきである。GCP 又は GPSP 遵守で行った治験又は使用成績調査における個人レベルのメタ解析を実施し、パクリタクセル関連デバイス使用の長期予後への影響を検討することとした。

研究結果の概要：製造販売業者が保有する日本人を対象に実施された治験ならびに使用成績調査を用いた個人レベルのメタ解析を実施した。解析計画策定やデータ評価は、当該デバイスに関する専門的な知識を有する研究者が対応し、解析は東北大学臨床試験データセンターにより行われた。本邦で市販されている全てのパクリタクセルデバイス関連企業6社（一部対照としての非パクリタクセル製品（以下、「（パクリタクセル）非関連デバイス」という）を含む）と契約を結び、計2581例の下肢大腿動脈に対する治療成績を匿名化された情報として入手しデータセットを作成した。5年生存率はKaplan-Meier法を用いて推定し、パクリタクセル関連デバイス、非関連デバイス2群間の成績はCox proportional hazard modelでハザード比、95%信頼区間を算出比較した。比較臨床試験が6件552例（パクリタクセル関連デバイス249例、コントロール303例）、単群試験が6件でパクリタクセル関連デバイスが1140例、非関連デバイスが889例であった。比較臨床試験6件と取りまとめた比較試験解析ArmはITTで解析を行った。比較試験解析Armでは両群の5年死亡率は11.7%（パクリタクセル関連デバイス）対15.4%（非関連デバイス）であり（HR0.81, 95%CI 0.44-1.51, p=0.51）で両群間に差はなかった。また、単群試験を取りまとめた単群試験解析Armでは、推定5年死亡率がパクリタクセル関連デバイス26.4%に対し、非関連デバイス31.0%（HR0.77, 95%CI 0.63-0.93, p=0.007）でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった。両者を統合した解析ではパクリタクセル関連デバイス24.4%に対し、非関連デバイスが27.4%で（HR0.81, 95%CI 0.67-0.97, p=0.02）でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった。これらは患者背景調整前の成績であり留意を要するが、現状パクリタクセル関連デバイスの長期予後への大きな影響はないものと推定される。

研究の実施経過：下肢大腿動脈治療デバイスを用いた本邦の治験およびGPSP遵守で実施された使用成績調査の成績を保有する関係企業は全部で6社（クックメディカルジャパン合同会社、日本メドトロニック（株）、（株）メディコン、ボストン・サイエンティフィック ジャパン（株）、テルモ（株）、Cardinal Health Japan合同会社）であった。パクリタクセル関連デバイスは薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーンカテーテル、非関連デバイスは血管用ステント（ベアメタルステント）、バルーン拡張式血管形成術用カテーテル（PTAカテーテル）が該当した。東邦大学医学部で倫理審査委員会の承認を得たのち、一般社団法人Japan endovascular Treatment Conference（JET）と6社との間で守秘契約ならびに、ブランクデータ提供のための契約を締結した。その後、個人データ提供の契約を再度JETとの間で締結し、匿名化されたデータが提供された。解析は東北大学臨床試験データセンターで実施された。各社との契約は時間を要し、最終的にデータが提供されたのは2月末であった。加えて、提供されたデータのフォーマット、定義、コーディングは企業ごとに異なっておりデータセットの作成には非常な時間と労力を要した。この間、解析計画策定、契約締結、途中経過の検討、解析結果の確認、方針決定などのためweb会議を含め計5回の会議が実施された。

研究成果の刊行に関する一覧表： 該当なし

研究成果による知的財産権の出願・取得状況： 該当なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供： 成果は学会等で発表し、JET ホームページで公表する。また、調整後の成績は論文化する。厚生労働省・PMDA、関連学会と共有し、海外規制当局や国内外の学会とも連携し安全対策措置に活用する。最終的には本研究の過程を検討し、特定使用成績調査の有効な利活用など今後のための方策を提案する。

厚生労働行政推進調査事業費補助金
厚生労働科学特別研究事業

パクリタクセルを用いた末梢血管治療デバイスの
長期安全性に関する研究

令和元年度 総括研究報告書

研究代表者 中村 正人

令和2（2020）年5月

令和元年度研究班構成員氏名

研究代表者

中村 正人 (東邦大学・医学部医学科内科学講座循環器内科学分野・教授)

研究分担者

池田 浩治 (東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長 特任教授)

上野 高史 (久留米大学・医学部・教授)

鈴木 由香 (東北大学病院臨床研究推進センター 特任教授)

高田 宗典 (東北大学)

横井 宏佳 (国際医療福祉大学・保健医療学部・教授)

山口 拓洋 (東北大学)

(五十音順)

目 次

I. 総括研究報告

パクリタクセルを用いた末梢血管治療デバイスの長期安全性に関する研究 -----4-14

研究代表者 中村 正人

(資料編) -----15

資料1 パクリタクセル関連デバイス

資料2 本研究に用いたデバイスの品目概要及び治験、使用成績調査概要

資料3 データ取得の手順と契約のフロー

資料4 統計解析計画書

資料5 必要データ

資料6 比較試験解析 Arm の結果

資料7 単群試験解析 Arm の結果

資料8 全体症例解析の結果

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----151

パクリタクセルを用いた末梢血管治療デバイスの
長期安全性に関する研究

研究代表者 中村正人 東邦大学医学部医学科内科学講座循環器内科学分野 教授

研究要旨：

【背景】 下肢閉塞性動脈硬化症（PAD）に対し血管内治療が first line の治療戦略となっているが、従来の治療デバイスは遠隔期の開存率が低率である。この課題を解決するため、再狭窄防止を目的としたパクリタクセルを用いた下肢動脈拡張用治療デバイス（薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーン）が開発され、現在 PAD 治療の主流となっている。しかし、2018 年に Katsanos らのメタ解析でパクリタクセル関連デバイスの使用は遠隔期の生命予後を悪化させる可能性がある¹⁾と報告され、FDA が独自に行った解析も同様の成績であった^{追加論文}。その後、予後に差はないとする反論も報告されたが依然として結論は得られておらず、個人データでのメタ解析が必要であることが指摘されている。加えて、FDA の解析において治療後の予後における民族差も報告されたが、観察期間が短く症例数も十分でなかったため結論は得られないとされている。

【研究目的】 本邦における治験及び使用成績調査の個人レベルのメタ解析から本邦におけるパクリタクセル関連デバイスの長期生命予後に対する安全性を検証すること

【研究成果】 本邦では薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーンカテーテル、ベアメタルステント、PTAカテーテル治験ならびに使用成績調査は計6社で実施されていた。この6社 [クックメディカルジャパン合同会社、日本メドトロニック（株）、（株）メディコン、ボストン・サイエンティフィック ジャパン（株）、テルモ（株）、Cardinal Health Japan 合同会社] と守秘契約を締結後、匿名化されたデータを取得し、データセットを作成した。全死亡を主要エンドポイントとし、死亡率はKaplan-Meier法を用いて推定し、Cox proportional hazard modelを用いて2群間の比較を行った。対象の総計は2581例であり、6つの比較臨床試験552例（パクリタクセル関連デバイス249例、コントロール303例）と6つの単群試験2029例（パクリタクセル関連デバイス1140例、非関連デバイスが889例）で構成された。比較試験解析ArmのKaplan-Meier法による推定5年死亡率は11.7%（パクリタクセル関連デバイス）対15.4%（非関連デバイス）であり（HR 0.81, 95%CI 0.44-1.51, p=0.51）で両群間に差はなかった。単群試験解析Armの推定5年死亡率はパクリタクセル関連デバイスが26.4%であるのに対し、非関連デバイスが31.0%（HR 0.77, 95%CI 0.63-0.93, p=0.007）でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった。両者を統合した解析ではパクリタクセル関連デバイス24.4%に対し、非関連デバイスが27.4%で（HR 0.81, 95%CI 0.67-0.97, p=0.

02)でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった。以上の結果から未調整の解析であるという限界はあるが、パクリタクセル関連デバイス使用の生命予後に対する長期安全性が示された。この結果は、現状のメリット、デメリットの両面を説明したうえで使用するという姿勢を変えるものではないが、日常臨床において本邦データの説明を可能とし、使用に対する懸念払拭に寄与するものと考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

池田 浩治 (東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長 特任教授)

上野 高史 (久留米大学医学部 教授)

鈴木 由香 (東北大学病院臨床研究推進センター 特任教授)

高田 宗典 (東北大学病院臨床試験データセンター 特任講師)

横井 宏佳 (国際医療福祉大学保健医療学部 教授)

山口 拓洋 (東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野・教授)

(五十音順)

A. 研究目的

下肢閉塞性動脈硬化症 (PAD) は高齢化に伴い近年増加してきており、中でも大腿動脈の血管病変は最も罹患率が高い。PADによる跛行、重症下肢虚血に対する治療としては、低侵襲治療である血管内治療がfirst lineの治療戦略となっている。一般社団法人 日本循環器学会の循環器疾患診療実態調査 (JROADデータ) によると、本邦では、血管内治療が少なくとも6万件実施されているが、従来の治療デバイスは遠隔期の開存率が低率で再血行再建施行を必要としたため有効性には限界があった。そこで、再狭窄防止を目的としパクリタクセルを用いた下肢動脈拡張用治療デバイス (薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーンカテーテル) が開発された (資料

1)、多くの比較臨床試験が実施された。それら26の比較臨床試験のプールメタ解析結果によると、PTAバルーン形成術の成績は38.5%、ベアメタルステントの成績は26.9%、薬剤溶出性ステントの成績は19.4%、薬剤コーティングバルーンの成績は17.6%であり、パクリタクセル関連デバイスの24か月再血行再建率は非関連デバイスより良好であることが示されている。すなわち、薬剤溶出型大腿動脈用ステント及び薬剤コーティングバルーンカテーテルの成績は従来治療に勝る再狭窄防止効果であった (図1)³⁾。

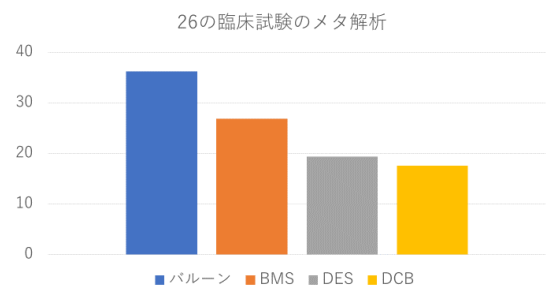


図1 : 26の臨床試験のプールメタ解析による24か月再血行再建率³⁾ ; 13の臨床試験に基づくPTAバルーン形成術の成績 (図中「バルーン」と表示)、15の臨床試験によるベアメタルステントの成績 (図中「BMS」と表示)、4つの臨床試験による薬剤溶出性ステントの成績 (図中「DES」と表示) 及び、6つの臨床試験による薬剤コーティングバルーンの成績 (図中「DCB」と表示) を比較したプールメタ解析。

これら臨床試験の結果を受けてパクリタクセル関連デバイスはPADに対する第一選択の治療となっている。そのような状況のなか、

2018年12月に海外データのサマリーKatsanosらのメタ解析が報告され、パクリタクセル関連デバイスの使用は生命予後を悪化させる可能性がある」と指摘された(表1)。また、用量依存性にリスクが高くなると報告された¹⁾。

表1：Katsanosらのメタ解析の結果：パクリタクセル関連デバイス使用による生命予後悪化リスク

留置後	HR	95%CI
1年目	1.08	0.72-1.61
2年	1.68	1.15-2.47
4-5年	1.93	1.27-2.93

当該メタ解析を受け、米国FDAは、2019年1月と3月に、Letter to Health Care Providersを発出し、2019年6月に開催されたパネルでは、FDA独自の解析により、パクリタクセル関連デバイス使用により5年死亡率リスクが約50%上昇することを報告した²⁾。この際、FDAは成績に民族差を認めたが、調査期間が短く、症例数も少ないため結論は得られないと報告した。

一方、①長期データの症例が限られているため、死亡率のリスク推定値には、大きなばらつきがあること、②これらの研究はもともと統合するように設計されたものではなく、結果の不確実性があること、③死亡率増加の具体的原因とメカニズムが不明であることから、結果の解釈には留意が必要としている。しかし、もう一方では、これらは安全性に深く関連する事項であるため、長期死亡リスクの増加とパクリタクセル関連デバイスの全体的なベネフィットリスクプロファイルへの影響をさらに評価しながら、患者には代替治療のオプションを検討するよう推奨して

いる。その後、このメタ解析は個人レベルのメタ解析ではなく患者調整が不十分であること、欠損データが多いこと、そもそも個々の臨床試験が遠隔期生命予後の比較を目的とし設計された試験ではないことなど多くの指摘がされ、予後に差はないとする反論も報告された。しかし、これらの報告は企業が独自に行った個人レベルのメタ解析に基づくものであり、デバイス間の差異も明らかではなく、依然として結論は得られていない。ハードエンドポイントである生命予後に関する懸念であるため、世界中で規制当局を含めた議論が続いている。臨床の現場ではリスク、ベネフィットを説明し、同意を得た使用が推奨されたが、本邦におけるエビデンスが十分でない状況で生命予後のリスクを説明することは、正確な情報提供ではないため大きな混乱が生じている。問題解決のためには本邦におけるパクリタクセル関連デバイスの安全性検証が必要である。そこで、本邦における個人レベルのメタ解析を行いパクリタクセル関連デバイスの長期予後における安全性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

安全性に関する懸念を検討するためには、real world dataが重要であり、大規模な症例の解析が望ましい。過去、使用成績調査は各社が個別のフォーマットで独自にデータ集積し、行政に報告してきたが、そのデータを他に利用することはほとんどなかった。今回、本研究の目的のため、承認申請資料に添付された治験データ(GCP遵守)と、市販後に実施した使用成績調査データ(GPSP遵守)について、各社の協力のもと、個別データを再登録し、第三者で独自のメタ解析を実施することとした。本邦で実施されている使用成績調査は承認後の実臨床における安全性を評価するものであるが、GPSP下で実施中の前向き登録試験であり、イベントはすべて独立

したイベント判定委員によって評価されていることから、使用成績調査データも調査対象とすることが妥当と判断した。本邦で販売されている薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーンカテーテル、ベアメタルステント、PTAカテーテルについて、本邦で治験ならびに使用成績調査を実施している全企業、計6社より収集したデータを用いて解析を行った。本研究に用いた治験／使用成績調査を実施した企業名と製品名については、表2に示した。また、製品概要については、資料2に示した。

表2：臨床試験／使用成績調査を実施した企業名と製品

企業名	製品名
ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社	エルビア薬剤溶出型末梢血管用ステント、Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント
カーディナルヘルスジャパン合同会社	SMARTステント、SMART CONTROLステント、PTA
クックメディカルジャパン合同会社	Zilver PTX薬剤溶出型末梢血管用ステント、Zilver Flex SF A用バスキュラスステント、PTA
株式会社メディコン	Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル（大腿膝窩動脈用）、LIFESTENT SOLO バスキュラスステントシステム、PTA
日本メドトロニック株式会社	IN. PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテル、PTA
テルモ株式会社	ミサゴ、PTA

本研究における研究実施体制ならびに各企

業からのデータ取得の手順と契約のフローを図2（資料3）に示した。上記関連企業6社とまずは、守秘義務契約、ブランクデータ提供の契約を個々に締結した。各社から提供されたブランクデータをもとに、本研究に必要なデータセット（必要データ）を専門家集団で選択し、当該データ提供のための契約を別途締結した。契約締結後、匿名化したデータを各社より提供を受けた。

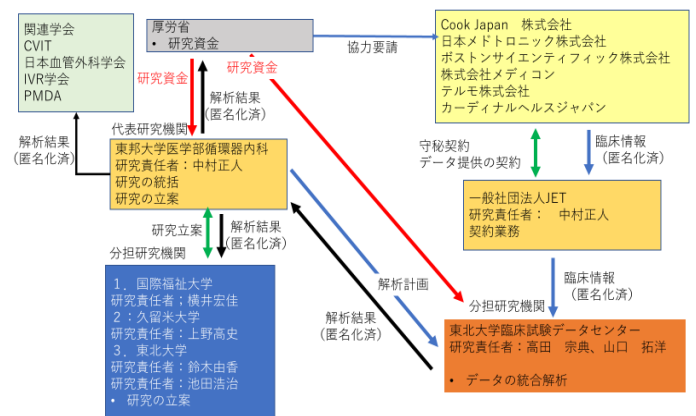


図2：本研究における研究実施体制ならびに各企業からのデータ取得の手順と契約のフロー

各社より提供を受けた匿名化データをもとにデータセットを作成した。統計解析計画書、必要データの詳細を資料4、5に示す。ブランクデータ提供時点で、解析に必要な項目はほぼ網羅できていることが確認できた。解析は全死亡を主要エンドポイントとし、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、Cox proportional hazard modelを用いて比較試験解析Arm、単群試験解析Arm、全解析でパクリタクセル関連デバイスと非関連デバイスの2群間で比較を行った。

（倫理面への配慮）

東邦大学医学部の倫理審査承認後、匿名化されたデータを解析した。登録は前向きであるが、解析は後ろ向きである。

（解析した臨床試験の概要）

解析に使用した製品の概要及び解析した臨床試験／使用成績調査の概要を資料2に示す。

C. 研究成果

解析対象の総計は2581例であり、6つの比較臨床試験552例(パクリタクセル関連デバイス249例、非関連デバイス303例)と6つの単群試験2029例(パクリタクセル関連デバイス1140例、非関連デバイス889例)で構成された。内訳は、薬剤溶出型大腿動脈用ステント1001例、ベアメタルステント991例、薬剤コーティングバルーンカテーテル388例、PTAカテーテル201例であった。

1) 比較臨床試験症例の検討(比較試験解析Arm)(資料6)

比較試験解析Armの内訳を資料6の表3に示す。推定5年死亡率はパクリタクセル関連デバイスが11.7%に対し、非関連デバイスが15.4%、HR 0.81(95%CI 0.44-1.51, p=0.51)両群間に有意差は認められなかった。比較試験解析Armの解析結果を図3に示す。

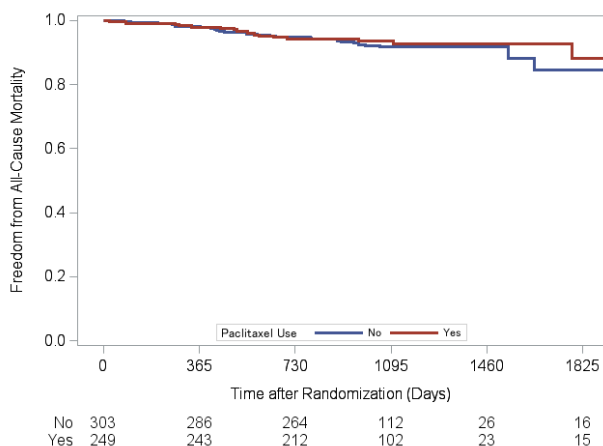


図3：比較試験解析Armの生存曲線

比較臨床試験6件を取りまとめた比較試験解析Armにおいて、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

なお、比較臨床試験でコントロール群がPTA

カテーテルであった3つの比較臨床試験におけるコントロール群の成績(図4)には差が認められなかった。また、この3つの比較臨床試験におけるパクリタクセル関連デバイスと非関連デバイスの成績(図5)に試験間で差は認められなかった。

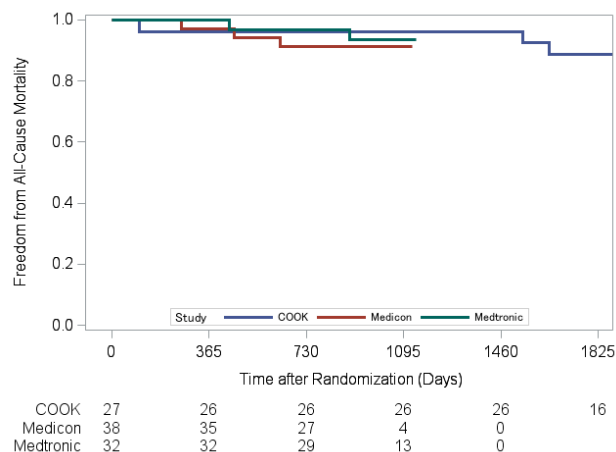


図4：比較試験解析Armにおいてコントロール群がPTAバルーンであった3つの臨床試験のコントロール群の生命予後についての試験間の比較

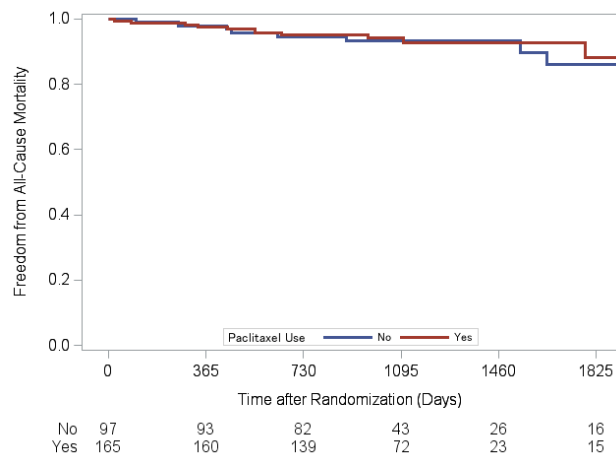


図5：コントロール群がPTAバルーンであった3つの比較臨床試験においてパクリタクセル関連デバイス群と非関連デバイス間での生命予後の比較

2) 単群試験症例の検討(単群試験解析Arm)(資料7)

単群試験解析Armの内訳を資料7の表4に示す。単群試験解析Armの推定5年死亡率はパクリタクセル関連デバイスが26.4%である

のに対し、非関連デバイスが31.0%、HR 0.77 (95%CI 0.63-0.93, p=0.007) でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった (図6)。

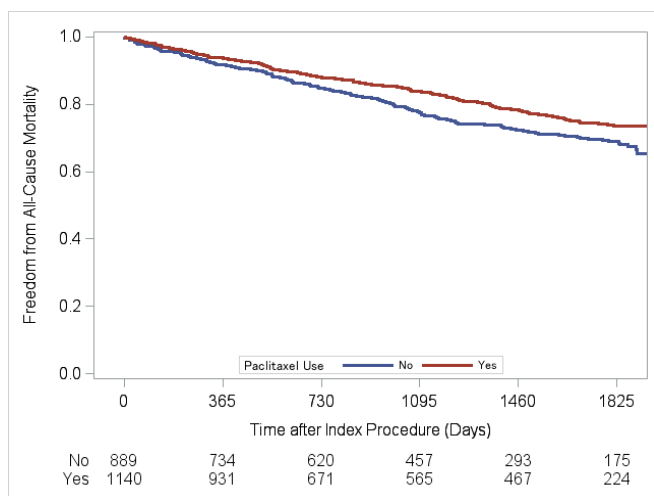


図6：単群試験解析Armの生存曲線
単群試験6件を取りまとめた単群試験解析Armにおいて、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

3) 全体症例における解析 (資料8)

比較臨床試験解析Armと単群試験解析Armを統合した全体症例2581例の解析では、推定される5年死亡率は、パクリタクセル関連デバイスが24.4%であるのに対し、非関連デバイスが27.4%、HR0.81 (95%CI 0.67-0.97, p=0.02) でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった (図7)。

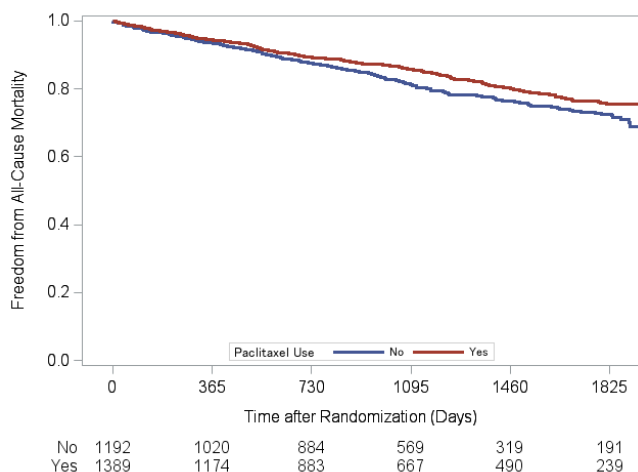


図7 全体症例の生存曲線

全体症例について、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

D. 考察

1) パクリタクセル関連デバイスの成績について

SheniderらはINPACTの臨床試験の結果から5年死亡率は約15.1%であったと報告し³⁾、OurielらはLutonixの解析から約15.5%であったと報告している⁴⁾。また、薬剤溶出性ステントに関してはZilver PTXについて5年死亡率は約18%であったと報告している⁵⁾。また、いずれの試験もパクリタクセル関連デバイス使用による生命予後への影響を否定している。今回の比較試験解析Armの成績は、これらの報告と合致するものであり、パクリタクセル関連デバイスの推定5年死亡率は14%で2群間の生命予後に差を認めなかった。また、未調整の成績であるが、コントロール群がPTAカテーテル治療群であった3つの臨床試験での成績に試験間で差を認めなかった。これらの比較臨床試験は当該デバイスが申請された際の治験データであり、各試験の選択基準に大きな差異がないことを考慮すると、ほぼ均一な対象であったものと推定することができる。

一方、単群試験解析Armの5年推定死亡率は26-30%であり、比較試験解析Armの成績よりも予後が不良であった。その理由としては、重症下肢虚血、透析例など比較臨床試験では除外項目となる患者背景不良例が含まれていたことを反映したと考えるのが合理的である。海外データとしては、real world dataとして米国の保険データによる解析があるが、この報告では3年死亡率は約35%であった⁶⁾。今回の成績は海外のこの成績より良好であったが、使用成績調査は承認直後のものであったため、選択バイアスが働いた可

能性が考慮される。民族差を支持する成績であると考えるよりも、患者背景による差異と考えるほうが妥当であろう。なお、単群試験解析Arm, 全体症例の解析ではパクリタクセル関連デバイスの方が予後は良好であったが、未調整の成績である点が考慮されるべきである。

今回の解析結果はKatsanosらのメタ解析の結果を否定する結果であるが、個人レベルの解析であり解析手法による差異が最大の要因であると考えられる。また、FDA独自の解析でもパクリタクセル関連デバイス使用による予後悪化が示唆されたが、欧米データに欠損が多かった点が解析上の問題であったと推測される。実際の事後の追跡を加えたデータによる解析では差がなかったと各社報告している。FDAは成績における人種差の可能性を言及したが、追跡率が本邦では良好であったことが差異を認めなかった一因であったと考えるほうが合理的と考えられる。今回解析された試験は、GCP遵守の治験に加え、GPSP下で実施された使用成績調査が含まれ、いずれの試験も追跡率を含め試験の質が高かった点も、結果に差が生じた一因と考えられる。Katsanosらのメタ解析とは異なり、今回の解析を含め個人レベルの解析では一貫して予後の悪化は示されていない。最近報告されたドイツの大規模な保険データを用いた解析も個人レベルのメタ解析結果を支持している⁷⁾。

2) 今回の解析の利点

本解析の利点について、以下に考察する。

1. 個人レベルのデータであること

Katsanosらのメタ解析は、文献情報の結果を解析したものであり、個人レベルの解析ではない。本研究は、協力企業から、個人情報

保護法に配慮したうえで提供された個人レベルのデータを解析した点が大きな利点である。また、これらの試験はGCP下で実施された治験データおよびGPSP下で実施された使用成績調査データであり、イベントも独立した委員会で評価されており、比較的信頼性の高いデータソースを用いている。結果、これまでに報告されているメタ解析の中で最大規模の個人レベルのメタ解析となり、エビデンスレベルの高い検証が可能となった。

2. 第三者による解析であること

従来の個人レベルのメタ解析は関係する企業が自社製品の成績を解析したものである。解析は企業内で実施されていることから、透明性が問題視されていた。本解析は、企業の協力と合意を得て提供されたデータを企業から独立した第三者が解析した点で、透明性が確保されていると考える。

3. パクリタクセル関連製品の全体像が把握可能

従来の個人レベルのメタ解析は関係する企業が自社製品に関するものが主体であり、各社の製品におけるデータ解析に留まっていた。今回は、本邦において実施されたすべての治験及び使用成績調査データを使用した個人レベルのメタ解析であり、製品間の違いを超えた、パクリタクセル関連デバイスの安全性を評価する目的に対し最適な手法で解析された。

4. 日本人の成績であること

本解析においては、日本におけるパクリタクセル関連デバイスの安全性を検討することを目的としていたため、本邦で実施された治験及び使用成績調査結果のみを用いた。また、日本で実施された治験及び使用成績評価のすべてを関連企業の協力のもと、収集することができた。これまで、海外データの成績

は公表されているものの、日本で実施されたメタ解析は本研究のみである。日本における実態把握の観点から、本研究は有意義な研究であると考えられる。

5. 実臨床への外挿可能性

本研究においては、市販前の比較臨床試験データを解析した比較試験解析Armと市販後の使用成績調査データを解析した単群試験解析Armを設けて、個別に解析するとともに、統合した全症例解析を実施した。比較試験解析Armは比較臨床試験の実施が可能な対象で実施しており、単群試験解析Armは実臨床を反映したreal world dataとなっていると考える。単群試験解析Armにおいて比較試験解析Armより成績が劣ることは想定された範囲である。一方、いずれの解析においても、パクリタクセル関連デバイスの死亡リスクが上昇する結果は認められなかったことは、実臨床に対する外挿可能性に鑑み、臨床への適用価値があるデータであると考えられる。

6. 症例数の偏り

従来のメタ解析は比較となるコントロール群が少数例である。IMPACTのメタ解析では1837例に対しコントロール143例³⁾、Lutonixのメタ解析では1093例に対し250例であった⁴⁾。今回の解析ではパクリタクセル関連デバイスと非関連デバイスがほぼ同数で1000例以上あり、症例数の偏りは大きくないため、より科学的妥当性がある解析ができた。

以上、本研究の利点は多く、日本における臨床に適用可能なエビデンスとなりうる結果が得られたと考えている。この解析が可能となったのは、関連企業の多大なる協力が得られたこと、質の高い使用成績調査が本邦にあり、この調査結果及び治験結果を有効に活用できたことが最大のポイントである。

3) 本研究実施における問題点

本研究には上述のような利点が多く存在するものの、研究課程において、いくつかの困難も生じた。本項では、その課題についてまとめ、考察し、今後のデータ解析環境に寄与する提言を試みる。

1. 契約関係

データ取得には、各社毎の契約が必要であり、契約に時間を要した。特に、対象デバイスは海外製品が多く、外資メーカーにおいては、本国の了承が必要となる。大枠では合意が得られたものの、実際に契約の間では、契約内容の詳細部分への要望や質問等が各社個別に発生し、お互いが納得する契約書作成には多くの時間と労力が必要であった。事例として、再血行再建に関する評価は企業側の要望で収集はできなかった等がみられた。

表6に各企業から提供を受けたデータの最終取得日を一覧で示す。

表6 各企業から提供を受けたデータの最終取得日

企業	最終データ取得日
A社	2019/11/14
B社	2019/12/23
C社	2019/12/26
D社	2020/1/29
E社	2020/2/16
F社	2020/2/27

2. データセット関係

提供されたデータのフォーマット、定義、コーディング、用語などは企業ごとに異なっており、データセットの作成において各企業とのやり取り、確認が必要であった。特に海外企業においては本国との調整も必要となり、翻訳等の作業も発生し、非常な時間と労力を要した。代表的事例を以下に示す。(以下は代表例であり、これ以外にも多くの確認

項目があった)

代表例：

- 年齢をカテゴリーで入力している試験と連続変数で入力されている試験が混在している。
- Codingが不明確であり、逐次各社に問い合わせ確認を行う必要がある。

3. COVID-19の影響

各企業及び海外企業と本国とのやり取り等において、海外渡航が制限された状況下でのコミュニケーションの難しさを痛感した。特に匿名化したデータの拾得には平常時以上の時間を要した。

本研究が示すように、個別製品の成績ではなく、製品を超えた個人レベルのメタ解析は、医学的に大きな意味を持つと考える。今後、このような解析が一般的に実施できるようになれば、新しい治療の評価が迅速かつ適切の実施できると考えられる。そのためには、効率的なデータ収集の仕組みと環境を整えることが重要である。特に、市販後の使用成績調査データは再審査の添付資料のためにG PSP遵守で実施されており、多大な労力、時間、費用を費やしながら、その活用には限界があった。本研究を通じて、類似製品の使用成績調査データを統合して解析することにより、多くの症例数での解析が可能になり、当該治療における有効性及び安全性評価に大変有用なデータとなりえることが示唆された。

各社が所持しているデータを効率的に収集するために、本研究では2つの大きな課題が認められた。

1つ目は、契約関係であり、個別企業との契約に多大な時間を費やす結果、データ収集時期が大幅に遅延する事態を招いた。これは、本研究のような、各企業の個人レベルのデータを収集して解析する研究が本邦では初め

での試みであり、関連企業もそのような状況を想定していなかった点が大きいと考える。今回の経験を糧に、各企業が望んだ修正や質問事項をまとめ、より合理的な契約書ひな型を作成する、手順を定めるなど、今後に向けて効率化を行うことが必要であると考えられる。

2つ目は、提供されたデータのフォーマット、用語、定義、コーディング等が各社で相違がある点である。この問題も、治験や使用成績調査開始当初から、統合データに利用する可能性を想定していなかったことに起因すると考える。今回のパクリタクセル関連デバイスの死亡リスクの上昇のような、医療機器の安全性に関する課題は、今後も発生する可能性は否定できない。特に、革新的な医療機器においては、安全性上の懸念が市販後生じることは容易に想定できる。そのような事態に対応できるデータ収集体制を整備するためには、治験、使用成績調査等の臨床データを可能な限り統一フォーマット、共通の用語、定義で計画することを考慮する必要がある。米国ではそのための minimum core elements を策定するなど、学会が主導して、企業、行政の協力も仰ぎつつ、日常診療を含め、ビッグデータの活用を促進する取り組みもなされている。日本においても、同様な議論が今後進むと思われるが、そのための第一歩として、本研究の成果は、日本のデータを統合して、個人レベルの解析を行うこと、すなわち、実践 (By Doing) が可能であることを示したものとして、大きな価値があると考えている。

なお、今回の検討で、パクリタクセル関連デバイスの使用による生命予後の悪化は認められなかったが、この成績はRutherford分類、下肢切断既往、ABI値、虚血性心疾患、心不全、心房細動、血液透析、病変長などの患者背景やスタチン、抗血小板薬服薬などの投薬内容を調整する前の成績であり解釈には留意を要する。これを踏まえ、今後、追加

解析が必要であると考えている。

E. 今後の計画

今回の検討では、データ収集に想定外の時間を要したこと、COVID-19の影響があったことなどにより、患者背景を調整した解析を十分に実施はされていない。今後、以下の解析を行い、得られた成績は学会で発表、JETホームページで公表するとともに論文文化を行う。

- ① 調整後の生命予後を検討する
- ② 用量による成績の差異を検討する
- ③ 予後リスク因子の
- ④ 下肢切断など下肢イベントの評価
- ⑤ その他

得られた結果は、厚生労働省、PMDA, 関連学会と共有し、海外規制当局や国内外の学会とも連携し、安全対策措置に活用する。

F. 結論

本邦において大腿動脈に血管内治療を行った2581例の個人レベルのメタ解析においてパクリタクセル関連デバイスの推定5年生存率は非関連デバイスと差はなかった。未調整の解析であるという限界はあるが、パクリタクセル関連デバイス使用の生命予後に対する長期安全性が示唆された。パクリタクセル関連デバイス使用にあたりメリット、デメリットの説明が必要である点においては大きな変化はないが、本邦データの提示が可能となり、リスク、ベネフィットバランスに関する正確な情報供与が可能となり、不安感を抱くことなく使用が可能となるであろう。以上から、日常臨床における懸念払拭に寄与するものと考えられる。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

参考文献

1. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* (2018) 7: e01245
2. FDA Executive Summary, Circulatory System Devices Panel Meeting, June 19 and 20, 2019, Paclitaxel-coated drug-coated balloon and drug-eluting stent late mortality panel. <https://www.fda.gov/media/128140/download>. Accessed January 13, 2020
3. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, Micari A, Shishehbor MH, Tepe G, Zeller T. Mortality not correlated with paclitaxel exposure. An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *JACC* (2019) 73: 2550-63
4. Ouriel K, Adelman MA, Rosenfield K, Scheinert D, Brodmann M, Pena C, Geraghty P, Lee A, White R, Clair DG. Safety of paclitaxel-coated balloon angioplasty for femoropopliteal peripheral artery disease. *JACC: Cardiovascular Interventions* (2019) 12: 2015-24
5. Dake MD, Ansel GM, Bosiers M, Holden A, Iida O, Jaff MR, Lottes A, O'Leary EE, Saunders AT, Schermerhorn M, Yokoi H, Zeller T, Paclitaxel-Coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent Treatment Does Not Result in Increased Long-Term All-Cause Mortality Compared to Uncoated Devices. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2020) 43: 8-19
6. Secemsky EA, Kundi H, Weinberg I, Jaff MR, Krawisz A, Parikh SA, Beckman JA, Mustangajev J, Rosenfield K, Yeh RW. Association of survival with femoropopliteal artery revascularization with drug-coated devices. *JAMA Cardiol.* (2019) 4: 332-340
7. Freisinger E, Koeppe J, Gerss J, Goerlich D, Malyar NM, Marschall U, Faldum A, Reinecke H. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *European Heart Journal* (2019) 40: 1-8

厚生労働行政推進調査事業費補助金
厚生労働科学特別研究事業

パクリタクセルを用いた末梢血管治療デバイスの
長期安全性に関する研究

令和元年度 総括研究報告書

【資料編】

研究代表者 中村 正人

令和2（2020）年5月

目次【資料編】

資料 1	パクリタクセル関連デバイス-----	17
資料 2	本研究に用いたデバイスの品目概要及び治験、使用成績調査概要--	18
資料 3	データ取得の手順と契約のフロー-----	19
資料 4	統計解析計画書-----	20
資料 5	必要データ-----	21
資料 6	比較試験解析 Arm の結果-----	23
資料 7	単群試験解析 Arm の結果-----	27
資料 8	全体症例解析の結果-----	29
別添 1-1	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社-----	32
別添 1-2	Cardinal Health Japan 合同会社-----	38
別添 1-3	クックメディカルジャパン合同会社-----	66
別添 1-4	株式会社メディコン-----	80
別添 1-5	日本メドトロニック株式会社-----	96
別添 1-6	テルモ株式会社-----	112
別添 2	統計解析計画書-----	125

資料1：パクリタクセル関連デバイス

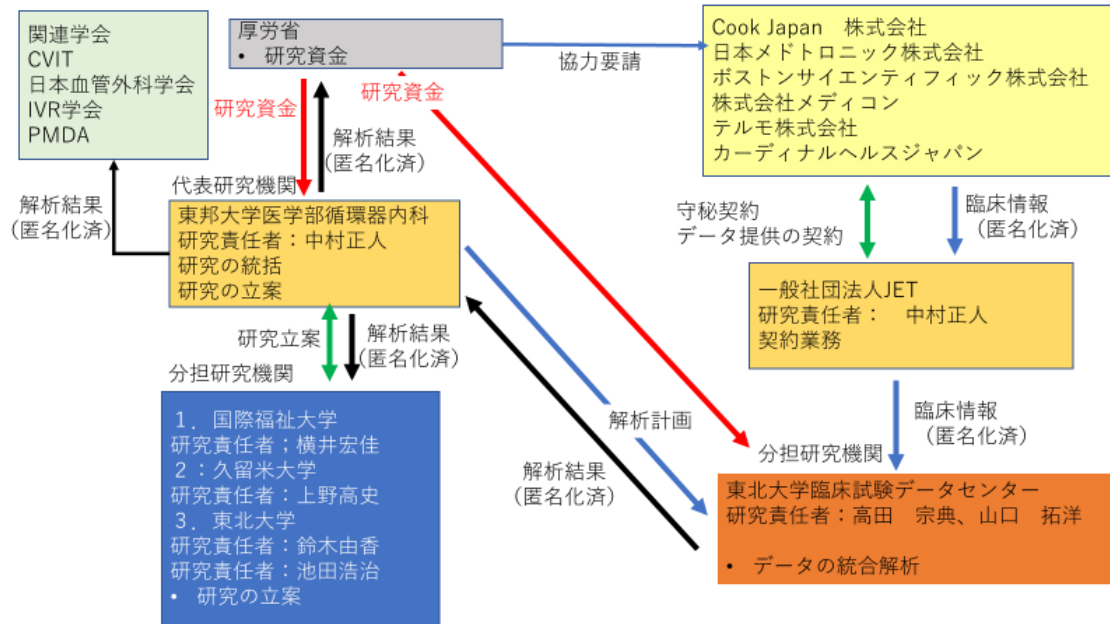
デバイス	タイプ	薬剤用量	用量域	RCTにおける量	長さ	径
Zilver PTX薬剤溶出型末梢血管用ステント	ステント	3 μ g/m ²	0.2-1.3 mg	0.3-3.5 mg	40-140mm	5-8mm
Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル (大腿膝窩動脈用)	バルーン	2 μ g/m ²	1.0-9.7mg	1.0-11.3mg	40-220mm	4-7mm
IN. PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテル	バルーン	3.5 μ g/m ²	1.1-17.0mg	1.9-21.7mg	20-250mm	4-7mm
エルビア薬剤溶出型末梢血管用ステント	ステント	0.17 μ g/m ²	0.1-0.4mg	1.1-1.1mg	40-120mm	6-7mm

資料2 本研究に用いたデバイスの品目概要及び治験、使用成績調査概要

別添1 参照

- 別添 1-1 ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- 別添 1-2 Cardinal Health Japan 合同会社
- 別添 1-3 クックメディカルジャパン合同会社
- 別添 1-4 株式会社メディコン
- 別添 1-5 日本メドトロニック株式会社
- 別添 1-6 テルモ株式会社

資料3 データ取得の手順と契約のフロー



資料4 統計解析計画書

別添2 参照

資料5 必要データ

【アウトカム情報】

Subjects ID

Randomization

Treatment

PTX ever

PTX dose

Region

Days Index EVT

Days rand

Days PTX

Trial

Lesion length

All cause death

Date of death

Date randomization

Day index procedure

Date PTX

Date last contact

Date data lock

Status 1/2/3/4/5

TLR 1y/2y/3y/4y/5y

Surv CD TLR

CD TLR 1y/2/y/3y/4y/5y

Surv amp

Amputation 1y/2y/3y/4y/5y

PTX NT les

Date PTX NT les

Total dose NT les

【背景情報】

Age
Gender
Hispanic/Black
Hypertension
Hyperlipidemia
Diabetes mellitus
Diabetes insulin
Coronary artery disease
CHD
Smoking
Obesity
Renal insufficiency
Dialysis
BTK VDTL
PR prev
TLA prev
NTLA prev
Rutherford
Type TL
History of MI
History of PCI
History of CABG
COPD
History of HF
ICD situ1/2/3/4/5
Med anti thr B
Med anti thr 1/2/3/4/5
Statin B
Statin 1/2/3/4/5
 β -blocker B
 β -blocker 1/2/3/4/5
ACE/ARB B
ACE/ARB 1/2/3/4/5

資料6 比較試験解析 Arm の結果

表3：比較臨床試験の一覧

企業名	製品名	PTXデバイス	症例数	追跡期間
ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	エルビア薬 剤溶出型末 梢血管用ス テント	Yes	56	3年
	Zilver PTX 薬剤溶出型 末梢血管用 ステント	Yes	28	
クックメディカルジャパン 合同会社	Zilver PTX 薬剤溶出型 末梢血管用 ステント	Yes	26	5年
	PTA		27	
日本メドトロニック株式 会社	IN. PACT Ad miral 薬剤 コーティン グバルーン カテーテル	Yes	68	3年
	PTA		32	
株式会社メディコン	Lutonix ド ラッグコー ティングバ ルーンカテ ーテル（大 腿膝窩動脈 用）	Yes	71	3年
	PTA		38	
テルモ株式会社	ミサゴ		50	3年
	PTA		51	
カーディナルヘルスジャ パン合同会社	SMARTステ ント		52	3年
	PTA		53	

すべての試験は治験

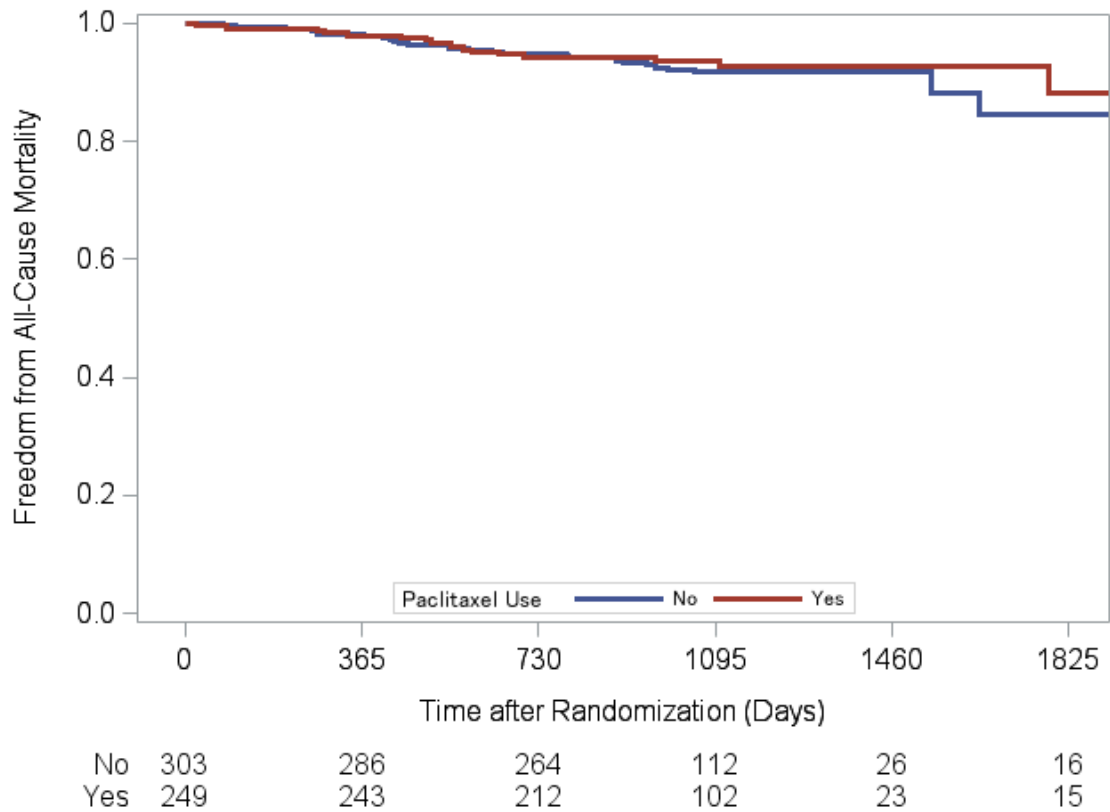


図 3 : 比較試験解析Armの生存曲線

比較臨床試験 6 件を取りまとめた比較試験解析 Arm において、Kaplan-Meier 法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

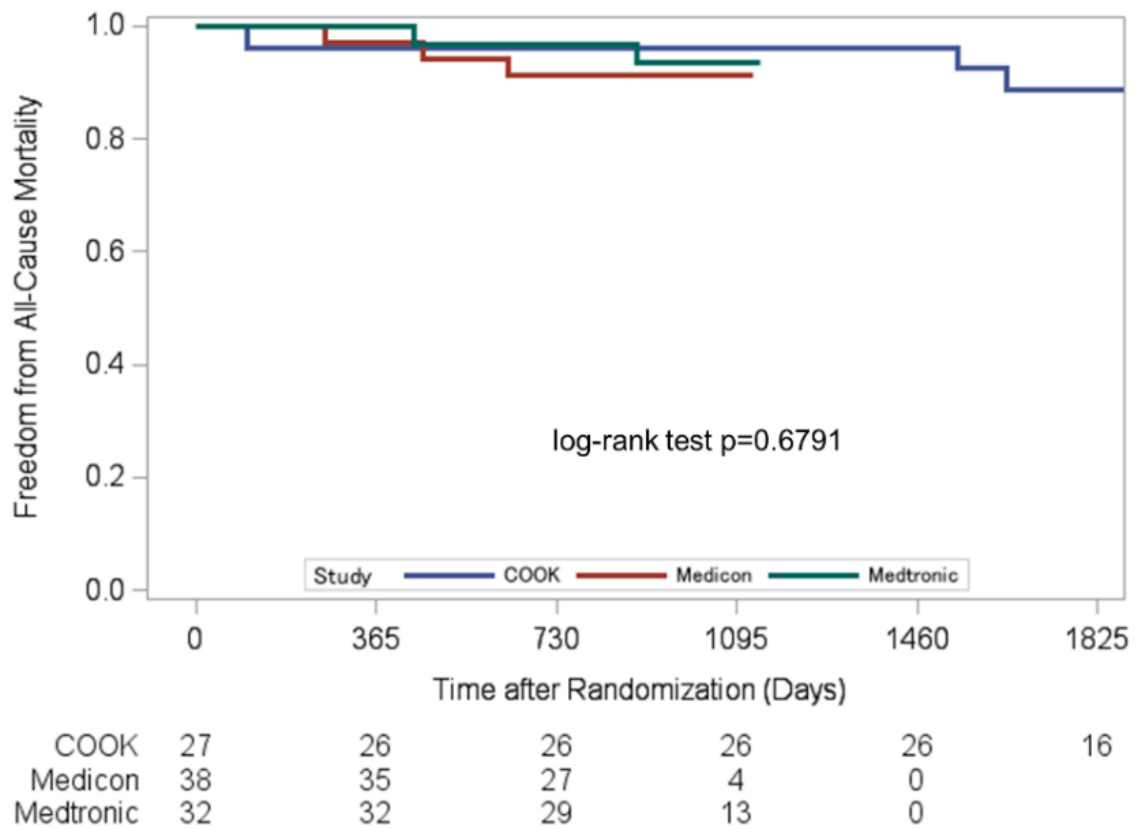


図4：比較試験解析Armにおいてコントロール群がPTAバルーンであった3つの臨床試験のコントロール群の生命予後についての試験間の比較

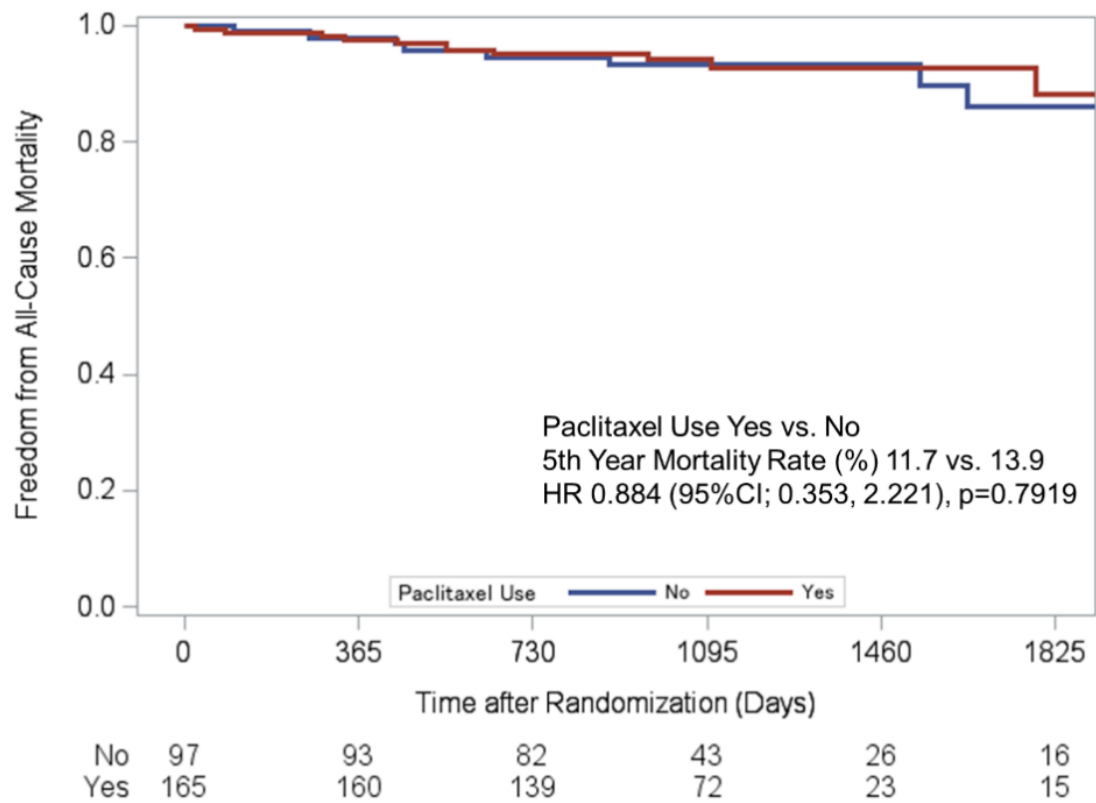


図5：コントロール群が PTA バルーンであった 3 つの比較臨床試験においてパクリタキセル関連デバイス群と非関連デバイス間での生命予後の比較

資料7 単群試験解析 Arm の結果

表4：単群試験の一覧

企業名	製品名	PTXデバイス	症例数	追跡期間
クックメディカルジャパン合同会社	Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント	Yes	891	5年
	Zilver Flex SFA用バスキュラーステント		206	3年
日本メドトロニック株式会社	IN. PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテル	Yes	249	1年
株式会社メディコン*	LIFESTENT SOLO バスキュラーステントシステム		74	5年
テルモ株式会社	ミサゴ		292	5年
カーディナルヘルスジャパン合同会社	SMARTステント、SMART CONTROLステント		317	5年

*：治験

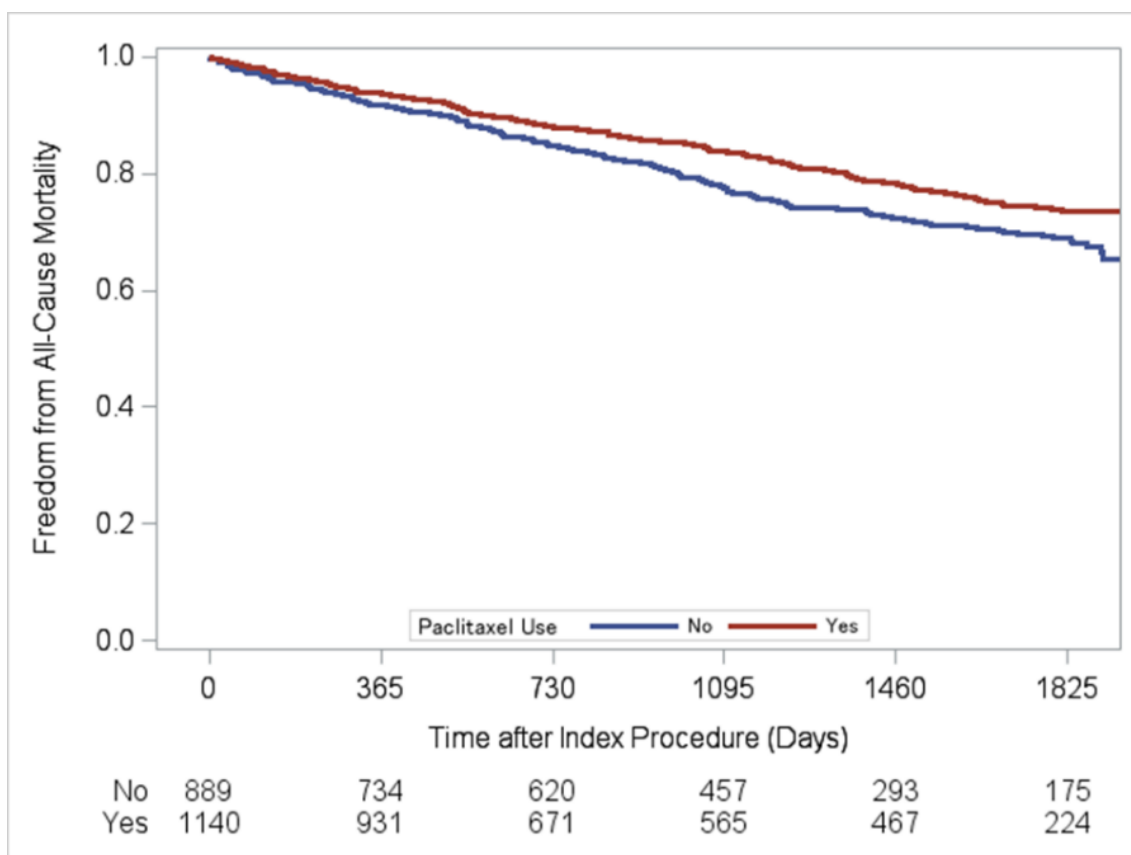


図6 単群試験解析Armの生存曲線

単群試験6件を取りまとめた単群試験解析Armにおいて、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

資料8 全体症例解析の結果

表5：全体の症例構成

	PTXデバイス・ 非PTXデバイス	症例数 (比較臨床試 験)	症例数(単群試 験)	総計
Stent	DES*	110	891	1,001
	BMS	102	889	991
Balloon	DCB*	139	249	388
	POBA	201	0	201
総計		552	2,029	2,581

*パクリタクセル関連デバイス。DES: drug eluting stent, DCB: drug coated balloon

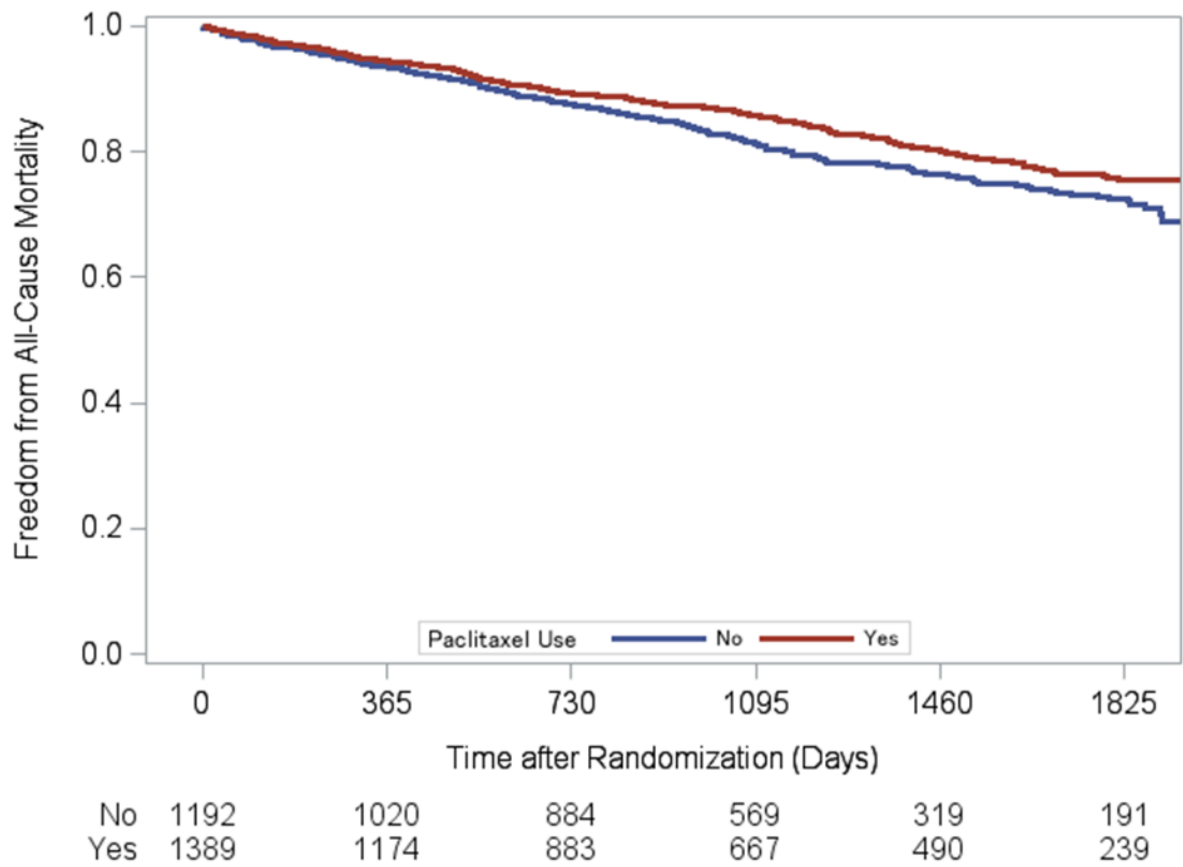


図7 全体症例の生存曲線

全体症例について、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

5年死亡率の比較

	推測される5年死亡率		Hazard Ratio	95% CI	p-value
	PTXデバイス	非PTX デバイス			
比較臨床試験 ¹	11.7%	13.9%	0.88	0.35-2.22	0.79
比較臨床試験 ²	11.7%	15.4%	0.81	0.44-1.51	0.51
単群試験症例	26.4%	31.0%	0.77	0.63-0.93	0.007
全体症例	24.4%	27.4%	0.81	0.67-0.97	0.02

¹ : クックメディカルジャパン合同会社、日本メドトロニック（株）、（株）メディコンの3社：バルーン拡張術をコントロールとしたパクリタクセル関連デバイスの承認試験

² : 比較臨床試験¹にボストン・サイエンティフィックジャパン（株）、テルモ（株）、カーディナルヘルスジャパン合同会社を追加

別添 1-1

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社

品目の概要

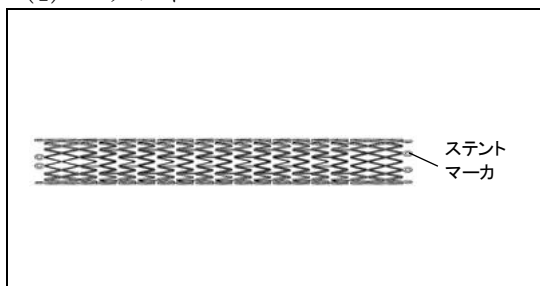
販売名：エルビア薬剤溶出型末梢血管用ステント

1	類別	機械器具 (07) 内臓機能代用器
2	名称 一般的名称	薬剤溶出型大腿動脈用ステント (46919004)
3	クラス分類	クラス IV
4	申請者名	ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
5	承認日及び承認番号	承認日：平成 30 年 12 月 6 日、承認番号：23000BZX00374000
6	使用目的又は効果	本品は、4～6mm の対照血管径を有し、1 肢あたりの病変長が 190mm 以下である浅大腿動脈又は近位膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いる。また、同部位におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療にも用いる。
7	外観図	別紙 1 のとおり
8	臨床試験概要	別紙 2 のとおり
9	使用成績評価概要	該当なし (使用成績評価の対象ではない)
10	備考	—

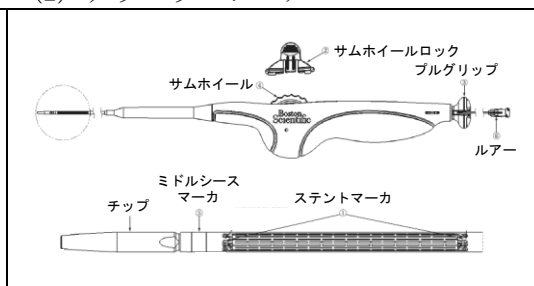
外観図

1. 外観図

(1) ステント

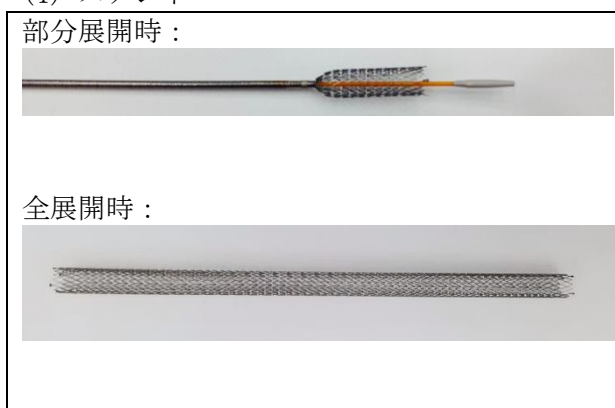


(2) デリバリーシステム

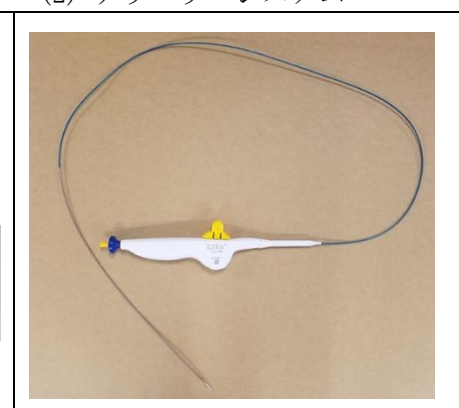


2. 外観写真

(1) ステント



(2) デリバリーシステム



3. 製品ラインアップ (サイズ等)

(1) ステント

(2) デリバリーシステム

ステント径 (mm) : 6、7	有効長 (cm) : 75、130
ステント長 (mm) : 40、60、80、100、120	

4. パクリタキセルコーティング量

ステント		対照血管径 (mm)	パクリタキセルの標準量 (μg)
表示径 (mm)	表示長 (mm)		
6	40	4.0-5.0	135
	60		207
	80		272
	100		344
	120		409
7	40	5.0-6.0	135
	60		207
	80		272
	100		344
	120		409

臨床試験概要

試験名	IMPERIAL RCT
試験目的	病変長が 140mm 以下の自己 SFA/PPA 病変の治療において、ELUVIA 薬剤溶出型ステントシステム (ELUVIA ステント) の安全性及び有効性を確認する
試験の種類	ELUVIA 群の Zilver PTX 群に対する非劣性を検証する単盲検ランダム化並行群間比較国際共同治験
対象患者	4. 0~6.0 mm の対照血管径を有し、1 肢あたりの病変長が 140 mm 以下である浅大腿動脈又は近位膝窩動脈の症候性血管疾患を有する患者
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢が 18 歳以上であること。 2. 治験のための検査や手技の実施前に患者 (又はその法定代理人) の意思による同意取得が可能であり、規定されたすべてのフォローアップ評価に対しても同意が得られること。 注：日本の実施医療機関で登録する被験者が 20 歳未満の場合は、被験者と被験者の代諾者がともに、文書で同意していること。 3. Rutherford 分類で 2、3 又は 4 と定義される慢性症候性下肢虚血を有すること。 4. 以下の条件を満たす自己 SFA 又は PPA の狭窄性病変、再狭窄性病変又は閉塞性病変を有すること。 <ol style="list-style-type: none"> a) 目視の血管造影評価による狭窄度：70%以上 b) 目視の血管径：4 mm 以上 6 mm 以下 c) 総病変長 (又は一連の病変)：30 mm 以上 140 mm 以下 (注：長い病変の場合には、1 本の ELUVIA ステント、又は 2 本までの Zilver PTX ステントを用いる。) d) リエントリーデバイスを必要とする閉塞性病変の場合は、病変長 120mm 以下であること e) 標的病変が大腿骨下端 (遠位端) から 3 cm 以上近位側にある膝窩動脈及びその末梢の動脈が開存しており、インターベンションの実施予定がないこと：すなわち、少なくとも 1 本の動脈に良好な run-off を認める、又は 3 本の動脈のうち最低 1 本が開存 (狭窄度 50%未満) していること。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 標的病変又は血管にステントが留置されている。 2. 標的病変又は血管に、ランダム割付け前 12 ヶ月未満に薬剤コーティングバルーンの治療歴がある。 3. アテローム性動脈硬化症の治療のため、標的肢の SFA/PPA に対する外科的手術歴がある。 4. 治験手技中に標的肢 SFA/PPA に対するアテレクトミー機器、レーザー、又はその他のデバルキング用機器による治療が行われる予定である。 5. 標的肢に大切断術の既往がある。 6. 他の併存症により余命が 24 ヶ月未満と予測されることの確定診断があり、本治験への参加や要求されるフォローアップを遵守できない可能性がある、又は本治験の科学的完全性に影響を及ぼす可能性がある。 7. 造影剤に対する過敏症や禁忌があり、前投薬では十分に対処できないと治験担当医師が判断している。 8. 治験ステントシステム又は治験実施計画書で規定された治療 (例：ナイチノール、パクリタキセル又は構造類似化合物、ポリマー又は個々の成分、抗血小板剤、抗凝固剤、又は血栓溶解剤) に対するアレルギー又は過敏症がある。 9. 血小板数が 80,000 mm³ 未満、又は 600,000 mm³ 超である、あるいは出血性素因の既往がある。

	<p>10. 腎不全を合併しており、血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 超である。</p> <p>11. 透析を受けている又は免疫抑制療法中である。</p> <p>12. 本治験のランダム割付け前 6 ヶ月以内の心筋梗塞又は脳卒中/脳血管障害 (CVA) の病歴を有する。</p> <p>13. 本治験のランダム割付けの時点で不安定狭心症を有する。</p> <p>14. 妊娠している、又は授乳中である、又は今後 5 年間で妊娠を計画している。</p> <p>15. 本治験のランダム割付けの時点で、他の医薬品や医療機器の臨床試験に参加中であり主要エンドポイントに達していない、又は臨床上でその試験の現在のエンドポイントの評価を妨げる (市販前に主要エンドポイント後のフォローアップが継続されている試験。主要エンドポイント後のフォローアップの継続が市販後に行われている試験は該当しない)。</p> <p>16. 本治験のランダム割付けの時点で敗血症を併発している。</p> <p>17. 標的肢の流出側に血行動態的に問題となるような他の病変があり、本治験のランダム割付けの 30 日以内にインターベンションを必要とする。</p> <p>18. 標的血管に動脈瘤が認められる。</p> <p>19. 本治験のランダム割付けの前に SFA/PPA に急性虚血及び/又は急性血栓症を認める。</p> <p>20. 本治験のランダム割付けの前に造影剤の溢出によって明らかとなった血管穿孔がある。</p> <p>21. 重度の石灰化病変である。</p>
症例数	登録症例数：465 例 (ELUVIA 群：309 例、Zilver PTX 群：156 例)
被験機器	<p>被験機器：ELUVIA スtentシステム</p> <p>対照機器：Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント (Zilver PTX ステント)</p> <p>(Cook Medical, Bloomington, IN/日本：クックメディカルジャパン合同会社)</p>
主要評価項目	<p>有効性：手技 12 ヶ月後の一次開存率 (手技後 12 ヶ月に DUS で評価され、かつ虚血症状に由来する TLR 又はバイパス術が行われていない)</p> <p>安全性：手技後 12 ヶ月間の重大な有害事象 (MAE) 非発現率 (MAE：治験手技後 1 ヶ月間の全死亡、治験手技後 12 ヶ月間の標的肢大切断術又は治験手技後 12 ヶ月間の標的病変再血行再建術 (TLR))</p>
副次評価項目	<p>主なその他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要臨床事象の発現 • 一次臨床改善率：TLR を実施することなく、Rutherford 分類が手技前に比べ 1 段階以上改善した被験者の割合 • 血行動態改善率：TLR を実施することなく、ABI が手技前と比べ 0.10 以上上昇、又は ABI 0.90 以上となった被験者の割合 • 12 ヶ月後の歩行の改善：歩行障害質問票 (WIQ) を用い手技前との比較結果により評価 • 6 分間歩行検査 (6MHW)：距離と速度について手技前との比較結果により評価
安全性評価項目	ステントフラクチャー発現率、ステント血栓症発現率など
統計的手法	片側二群間 Farrington-Manning 検定を用いて有効性の主要評価項目 (手技後 12 ヶ月の一次開存率) 及び安全性の主要評価項目 (手技後 12 ヶ月間の MAE 非発現率) における Zilver PTX 群に対する ELUVIA 群の非劣性を検証することとした。

治験調整医師	治験調整医師： William Gray, MD (Lankenau Heart Institute, PA, Wynnewood, US) 共同治験調整医師： Prof. Dr. med Stefan Müller-Hülsbeck (Ev. Luth. Diakonissenanstalt Flensburg, Flensburg, Germany)
代表施設及び施設数	代表施設：Mount Sinai Medical Center (米国)、Ziekenhuis Oost Limburg (欧州)、一般財団法人 平成紫川会小倉記念病院 (日本) 実施施設数：計 64 施設 (うち日本 10 施設)
試験期間	試験開始日：2015 年 12 月 3 日 (第 1 症例登録日) 試験終了予定：2022 年 3 月
試験成績の概略	次葉「試験成績の概略」をご参照ください

IMPERIAL RCT 試験成績の概略

IMPERIAL RCT では、主要解析にて評価可能症例として必要な 393 例の 12 ヶ月データが確認できた時点で症例のカットオフを行った。有効性の主要評価項目とした手技後 12 ヶ月の一次開存率は、被験群で 86.8%、対照群で 81.5%であった。また、安全性の主要評価項目とした手技後 12 ヶ月間の重大な有害事象 (MAE) の非発現率は、被験群が 94.9%、対照群が 91.0%であった。主要解析の結果、両項目ともに、対照群に対する被験群の非劣性が示された (表 1)。

表 1: IMPERIAL RCT 主要評価項目 非劣性検定 (ITT 集団)

評価項目	被験群 (N=309)	対照群 (N=156)	差	片側95% 信頼区間 下限	非劣性 限界値	片側 P 値
手技後12ヶ月の 一次開存率	86.8% (231/266)	81.5% (106/130)	5.3%	-0.66%	-10%	<.0001
手技後12ヶ月間 のMAE非発現率	94.9% (259/273)	91.0% (121/133)	3.9%	-0.46%	-10%	<.0001

手技後 12 ヶ月間の MAE 事象の内訳は、TLR が被験群で 4.8%、対照群が 9.0%であった。標的肢大切断術が被験群にのみ 1 例 (0.4%) 認められたが、1 ヶ月間の死亡は両群ともなかった。また、手技後 12 ヶ月間のステント血栓症の発現率は被験群が 1.8%、対照群が 3.6%であり、これらの事象項目はいずれも両群に有意差はなかった。コアラボ評価によるステントフラクチャーは対照群には発現はなく、被験群で 1 例にのみ認められた。

以上より、140 mm 以下の病変における本品の有効性及び安全性が示されたと考えた。

以上

別添1-2

Cardinal Health Japan合同会社

品目の概要

販売名：SMARTステント/ SMART CONTROLステント

1	類別	機械器具 (7) 内蔵機能代用器
2	名称 一般的名称	腸骨用動脈用ステント/血管用ステント、血管用ステント
3	クラス分類	SMARTステント：III SMART CONTROLステント：IV
4	申請者名	Cardinal Health Japan合同会社
5	承認日及び承認番号	SMARTステント：平成25年5月1日22500BZX00195000 SMART CONTROLステント：平成25年5月1日22500BZX00194000
6	使用目的又は効果	別紙1のとおり
7	外観図	別紙2のとおり
8	臨床試験概要	別紙3のとおり
9	使用成績評価概要	別紙4のとおり
10	備考	なし

性能、使用目的、効能又は効果

SMART CONTROLステント

<腸骨動脈適応>

本品は、PTA（経皮的血管形成術）によって十分に拡張の得られなかった総腸骨動脈及び／又は外腸骨動脈における症候性のアテローム性動脈硬化症の新規病変又は再狭窄病変に挿入留置され、血管の内腔を確保する目的で使用される、自己拡張型ステントとデリバリーシステムである。PTAによって十分に拡張の得られなかった病変とは、手技的にはPTA拡張が可能であるが、以下に示すような望ましくない状態のため、術者が最適でないと判断した病変を示す。

- ・ 30%以上の残存狭窄がある、病変部がリコイルした、あるいは内膜フラップが発生した等、血管造影的及び／又は血行動態的にPTAの成績が不十分。
- ・ PTA後に、初期病変長より長い解離が発生し、血流を阻害している。
- ・ PTA後も、病変を挟んだ平均圧較差が5mmHg以上ある。

<浅大腿動脈適応>

本品は、4～7mmの対照血管径を有する浅大腿動脈の症候性血管疾患の治療（インターベンション治療不成功に伴う急性閉塞もしくは切迫閉塞の治療を含む）に使用する。

「効能又は効果に関連する使用上の注意」

本品を浅大腿動脈に適用する際は、以下の解剖学的要件を満たす血管内治療が可能な患者に適用され、留置本数は原則2本までとする。

- ・ 留置部位は深大腿動脈分岐部より1cm以上遠位及び膝蓋骨上端より3cm以上近位、対象病変長は150mm以下。

SMARTステント

本品は、4～7mmの対照血管径を有する浅大腿動脈の症候性血管疾患の治療（インターベンション治療不成功に伴う急性閉塞もしくは切迫閉塞の治療を含む）に使用する。

「効能又は効果に関連する使用上の注意」

本品を浅大腿動脈に適用する際は、以下の解剖学的要件を満たす血管内治療が可能な患者に適用され、留置本数は原則2本までとする。

- ・ 留置部位は深大腿動脈分岐部より1cm以上遠位及び膝蓋骨上端より3cm以上近位、対象病変長は150mm以下。

形状、構造及び寸法

SMART CONTROLステント

I. 構成部品及び種類

本品は、以下の2つの構成部品よりなる。

1. ステント

ニッケルチタニウム合金（ニチノール）製の自己拡張型ステントであり、体内に留置されると設計された寸法に展開する。ステント両端にタンタル製のX線不透過性ステントマーカを有する。

2. デリバリーシステム

ステントを目的部位まで挿入し、留置する目的で使用するカテーテルであり、有効長が80cm及び120cmの2種類がある。

以下の3つの構成部品よりなる。

- 1) インナーシャフト
- 2) アウターシース
- 3) ハンドル

インナーシャフトは、アウターシースの内腔に位置し、手元部でハンドルによって接続している。ステントは、デリバリーシステム先端部において、インナーシャフトの外側、アウターシースの内側に、折り畳まれて装着されている。

II. 形状及び寸法

1. ステント

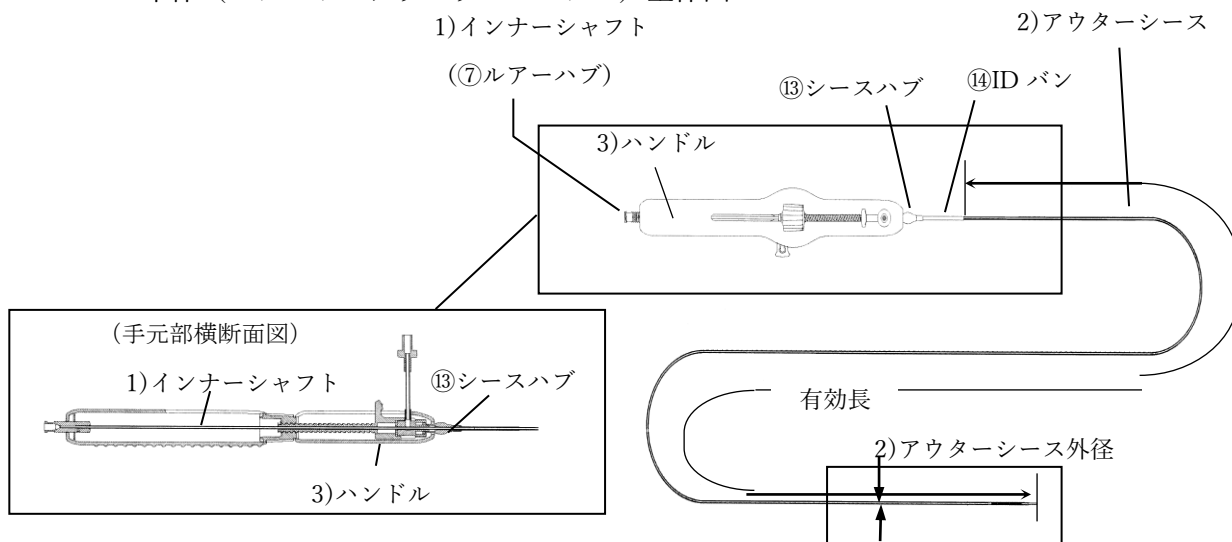
<ステントの寸法>

表示寸法 (mm)		最大拡張時の 外径(D)* (mm)	最大拡張時の 長さ* (L) (mm)	ステント マーカーの数	基本単位の数					
					(軸方向)	(円周方向)				
外径	長さ									
6	20	6 (+0.75/-0.5)	23.7 +2.5/-2	12 (両端各6)	I:2 (両端各1)	II:7				
	30		33.9 +2.5/-2			II:12				
	40		44.2 +3.5/-2			II:17				
	60		64.6 +5.0/-3			II:27				
	80		85.1 +5.5/-3			II:37				
	100		105.5 +5.5/-3			II:47				
7	20	7 (+0.75/-0.5)	23.4 +2.5/-2			12 (両端各6)	I:2 (両端各1)	II:7		
	30		33.5+2.5/-2					II:12		
	40		43.6 +3.5/-2					II:17		
	60		63.8 +5.0/-3					II:27		
	80		84.0 +5.5/-3					II:37		
	100		104.2 +5.5/-3					II:47		
8	20	8 (+0.75/-0.5)	23.1 +2.5/-2					12 (両端各6)	I:2 (両端各1)	II:7
	30		33.1 +2.5/-2							II:12
	40		43.0 +3.5/-2							II:17
	60		62.8 +5.0/-3							II:27
	80		82.7 +5.5/-3							II:37
	100		102.5 +5.5/-3							II:47

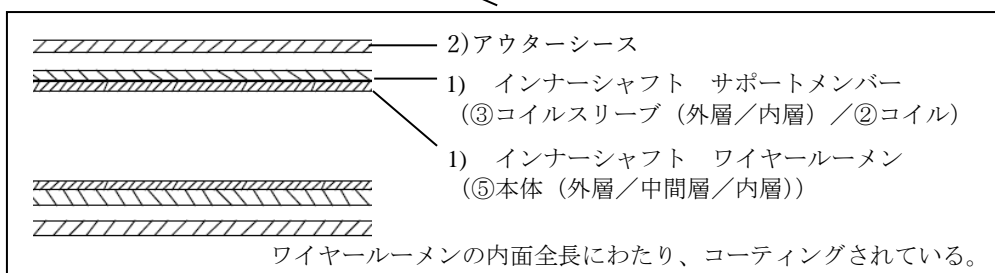
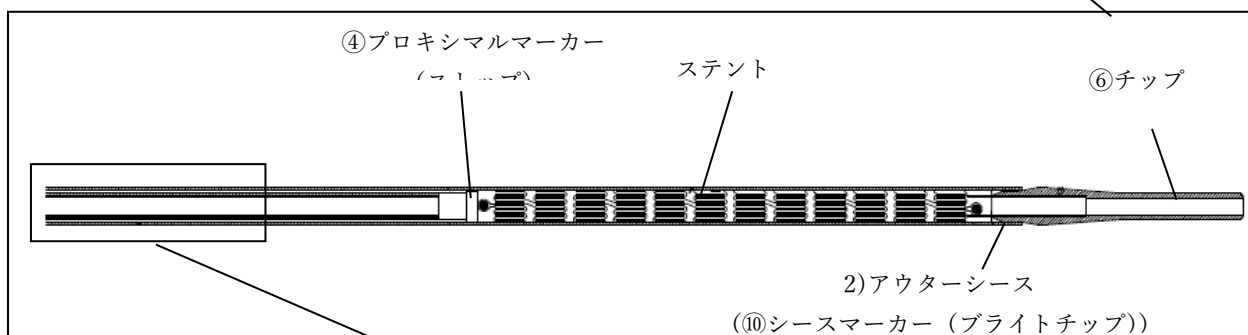
*37±2℃にて計測

1. デリバリシステム

<本体（ステント・デリバリシステム）全体図>



ステント長が 30mm 以上の場合は、アウターシースにコーティングが施される。



<デリバリシステム寸法>

	有効長* (cm)		アウターシース 外径(mm)	適合ガイドワイヤー 推奨径
標準寸法	80	120	2.0 (6F)	0.89mm (0.035"タイプ)
許容範囲	80+3/-1	120+3/-1	2.01+0.05/-0.03 (0.079 +0.002/-0.001")	

* 有効長は、⑭IDバンドの遠位先端からデリバリシステムの遠位先端までを示す。

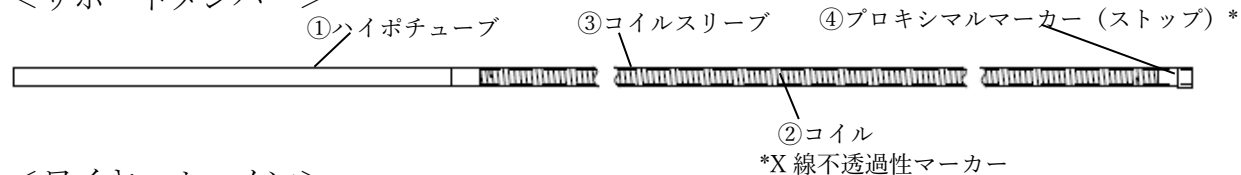
1) インナーシャフト

ワイヤルーメン及びサポートメンバー並びにインナーシャフトハブからなる。手元部でインナーシャフトハブに付いたワイヤルーメン本体は、サポートメンバーの内腔を通り、遠位先端部にチップが取り付けられている。

ワイヤルーメンは内層、中間層、外層の3層構造からなる。

ステント装着位置であるチップ近位端とサポートメンバー遠位端の間はワイヤルーメンが剥き出しになっている。

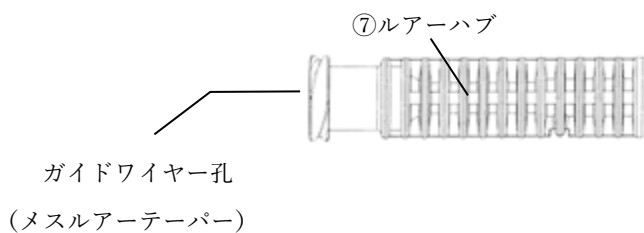
<サポートメンバー>



<ワイヤルーメン>

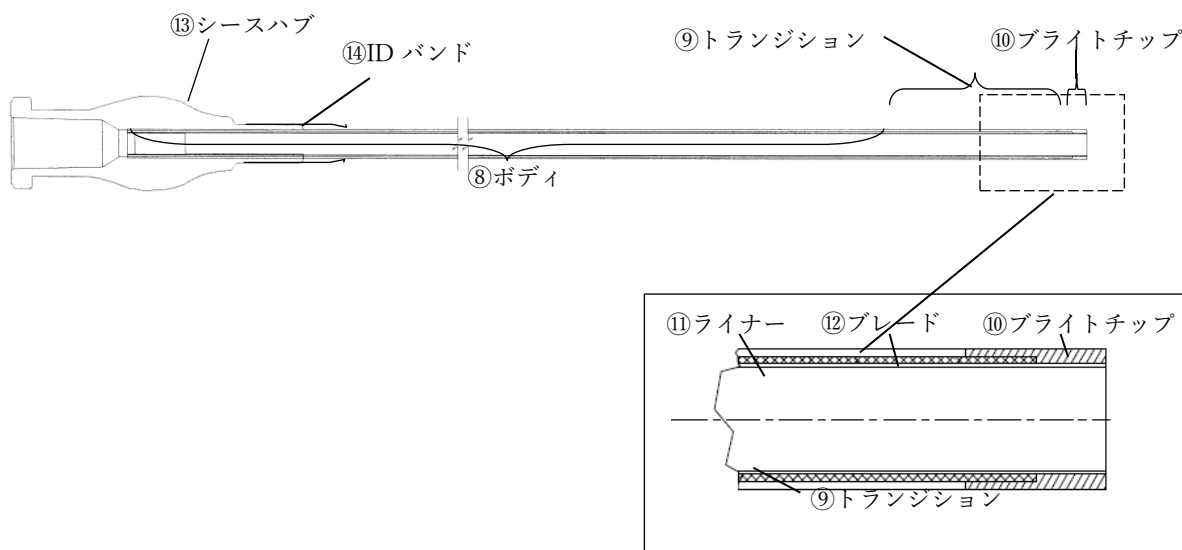


<インナーシャフトハブ>



2) アウターシース

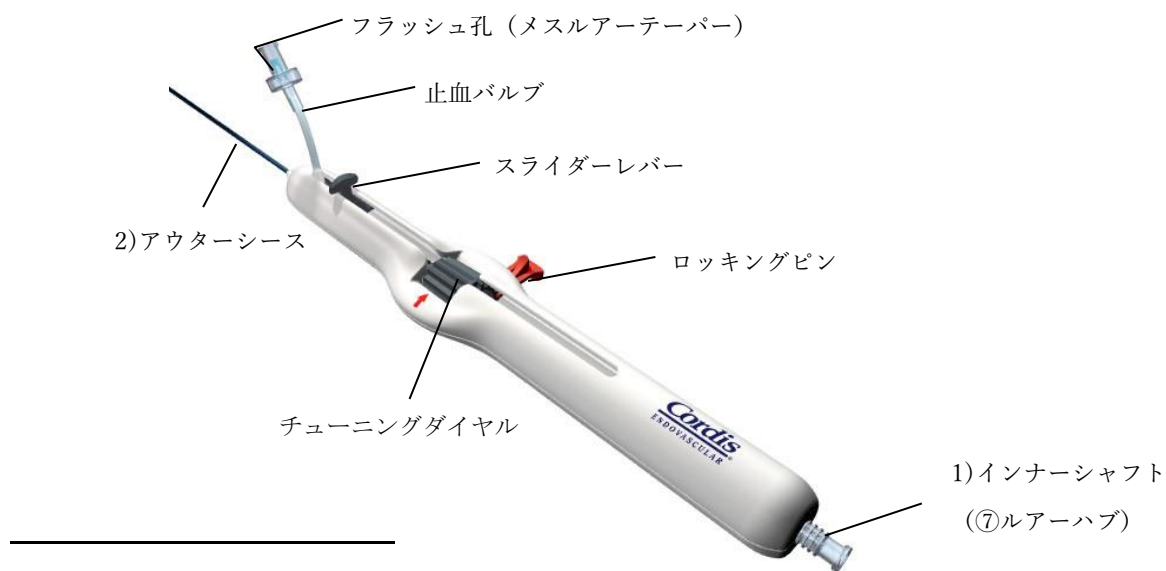
インナーシャフトの外側に位置する。シースハブは、近位側でハンドルに接続する。遠位先端部にはX線不透過性のシースマーカー（ブライツチップ）が取り付けられている。



(拡大横断面図)

3) ハンドル

ハンドルを握った状態で、ロックピンを外してからチューニングダイヤルを回した後スライダーレバーを手前に引くことで、インナーシャフトが固定されながらアウターシースが手前に引かれて、ステントを露出・自己拡張させて留置する。



SMARTステント

I. 構成部品及び種類

本品は、以下の2つの構成部品よりなる。

1. ステント

ニッケルチタニウム合金（ニチノール）製の自己拡張型ステントであり、体内に留置されると設計された寸法に展開する。ステント両端にタンタル製のX線不透過性ステントマーカを有する。

2. デリバリーシステム

ステントを目的部位まで挿入し、留置する目的で使用するカテーテルであり、有効長が80cm及び120cmの2種類がある。

以下の3つの構成部品よりなる。

- 1) インナーシャフト
- 2) アウターシース
- 3) ハンドル

インナーシャフトは、アウターシースの内腔に位置し、手元部でハンドルによって接続している。ステントは、デリバリーシステム先端部において、インナーシャフトの外側、アウターシースの内側に、折り畳まれて装着されている。

1. ステント

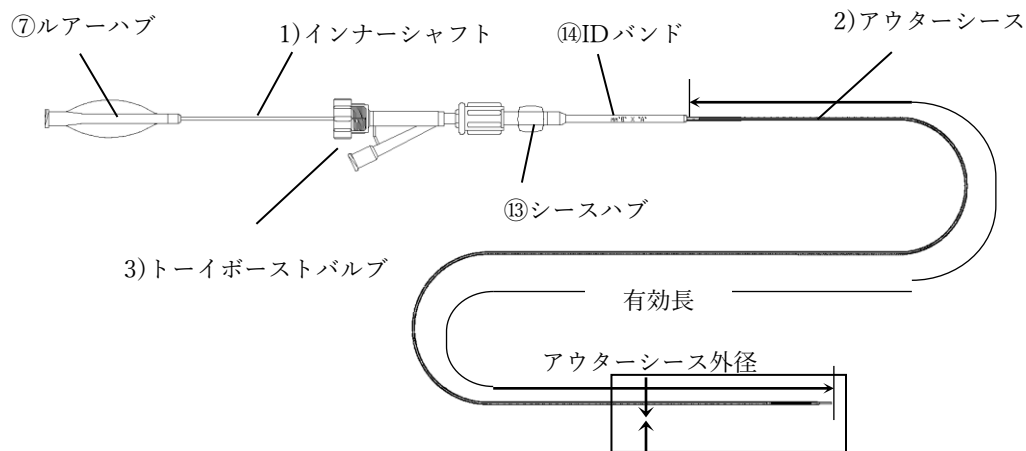
＜ステントの寸法＞

表示寸法 (mm)		最大拡張時の 外径(D)* (mm)	最大拡張時の 長さ*(L) (mm)	ステント マーカークの数	基本単位の数	
外径	長さ				(軸方向)	(円周方向)
6	120	6 (+0.75/-0.5)	120 ±10	12 (両端各6)	I:2 (両端各1)	I:9 II:6
	150		150 ±10			
7	120	7 (+0.75/-0.5)	120 ±10			
	150		150 ±10			
8	120	8 (+0.75/-0.5)	120 ±10			
	150		150 ±10			

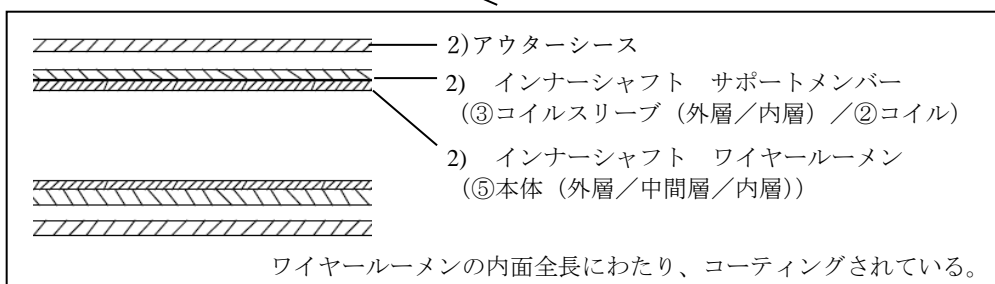
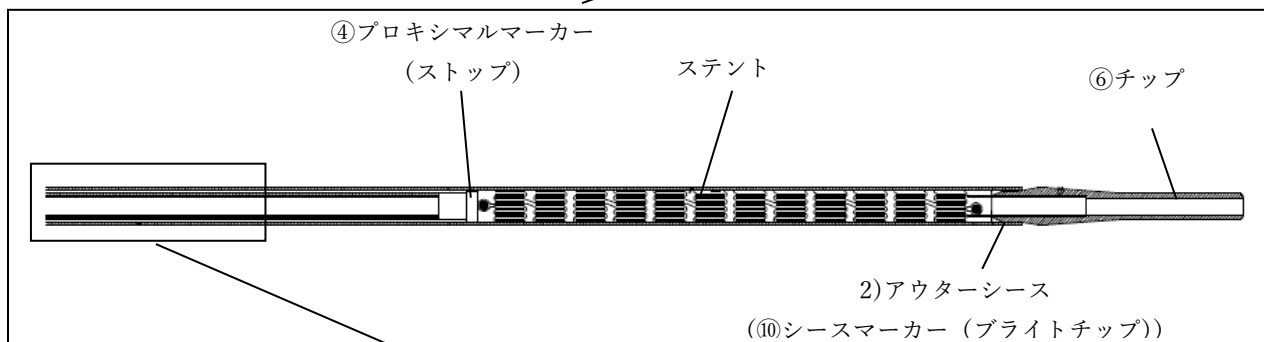
*37±2℃にて計測

2. デリバリーシステム

<本体（ステント・デリバリーシステム）全体図>



アウターシースにコーティングが施されている。



<デリバリーシステム寸法>

	有効長* (cm)		アウターシース外径(mm)	適合ガイドワイヤー推奨径
標準寸法	80	120	2.0 (6F)	0.89mm (0.035"タイプ)
許容範囲	80+3/-1	120+3/-1	2.06 以下 (最大 0.081")	

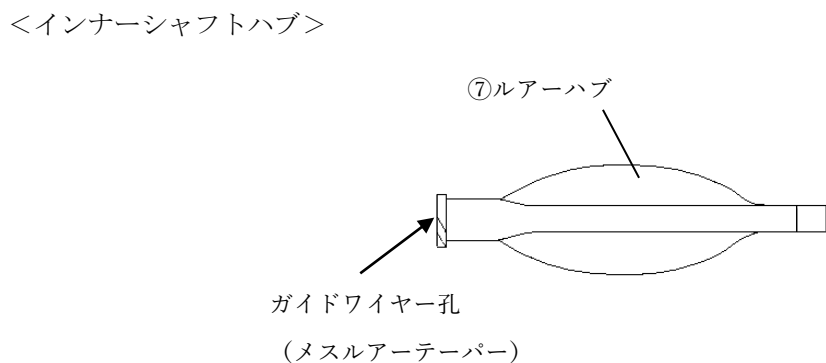
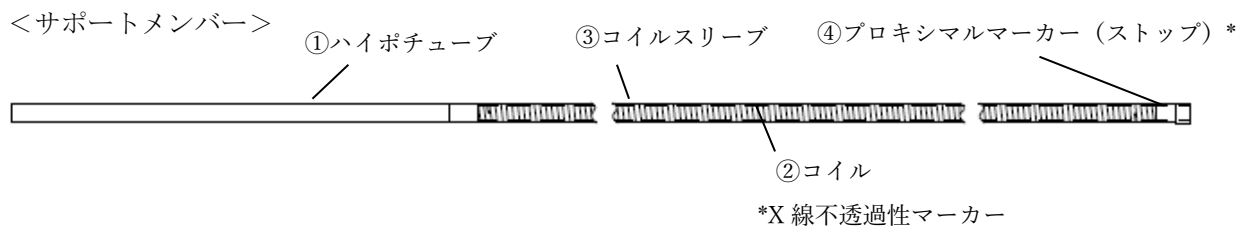
* 有効長は、⑭IDバンドの遠位先端からデリバリーシステムの遠位先端までを示す。

1) インナーシャフト

ワイヤルーメン及びサポートメンバー並びにインナーシャフトハブからなる。手元部でインナーシャフトハブに付いたワイヤルーメン本体は、サポートメンバーの内腔を通り、遠位先端部にチップが取り付けられている。

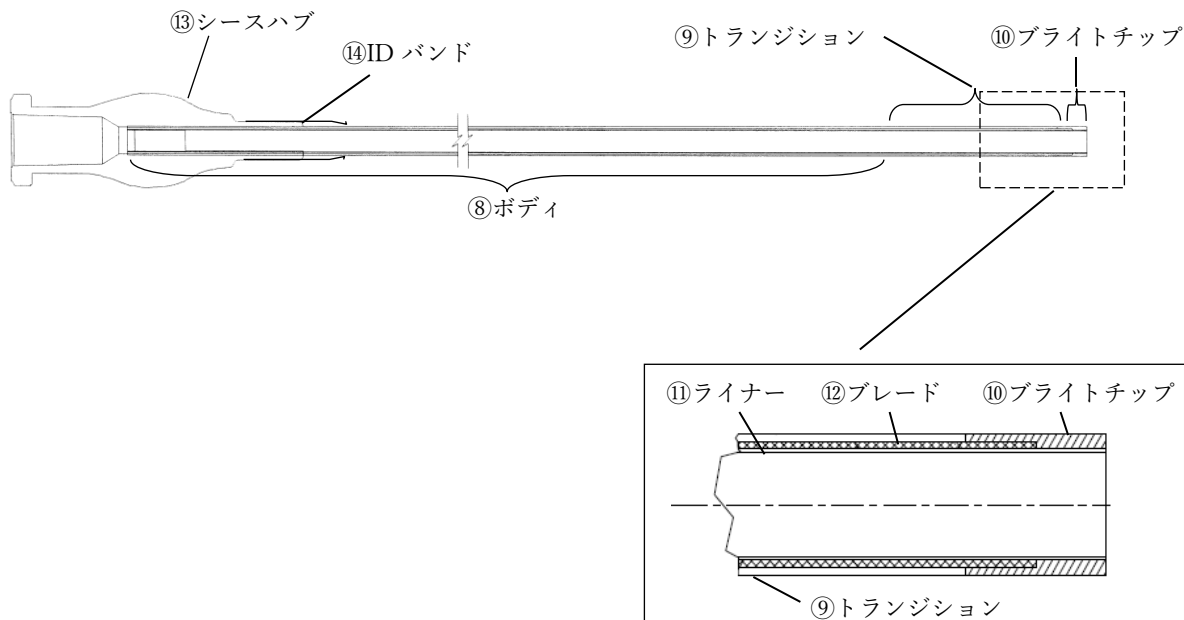
ワイヤルーメンは内層、中間層、外層の3層構造からなる。

ステント装着位置であるチップ近位端とサポートメンバー遠位端の間はワイヤルーメンが剥き出しになっている。



3) アウターシース

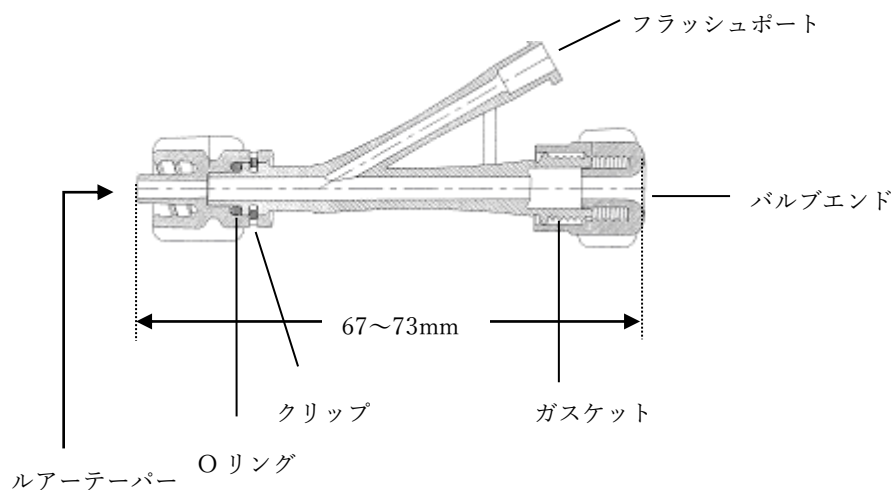
インナーシャフトの外側に位置する。シースハブは、近位側でハンドルに接続する。遠位先端部には X 線不透過性のシースマーカー（ブライツチップ）が取り付けられている。



(拡大横断面図)

3) トーイボーストバルブ

バルブエンドを閉じることにより、インナーシャフトはアウターシースに固定される。フラッシュポートにシリンジを接続して使用前にフラッシュを行う。使用前のバルブエンドは閉じている。



臨床試験概要

試験名	浅大腿動脈閉塞症に対するステント(SM-01)留置術と経皮的バルーン血管形成術との多施設共同ランダム化 2 群比較試験
試験目的	浅大腿動脈閉塞症に対する本品の有効性及び安全性を本邦での既存治療である経皮的バルーン血管形成術（以下、POBA）との多施設共同ランダム化 2 群比較試験により検討する。 また、POBA 治療後が Bailout となり本品を留置した症例についても有効性及び安全性を検討する。
試験の種類	多施設共同ランダム化 2 群比較試験
対象患者	運動療法及び薬物療法により改善が認められない間欠性跛行患者で、病変長 40mm 以上 150mm 以下で 50%以上の狭窄又は閉塞病変を浅大腿動脈に有する患者。
選択基準	以下のすべての基準を満たす患者 1) 年齢 20 歳以上 2) Rutherford 分類の群 1、2 又は 3 3) 病変長 40mm 以上、150mm 以下 （ステント留置は 2 本までとし、2 本留置する場合は約 1cm オーバーラップさせる。） 4) 参照血管径 4mm 以上、7mm 以下 5) 病変は膝蓋骨から 3cm 以上近位側にあること、また深大腿動脈との分岐より 1cm 以上遠位側にあること 6) 50%以上の狭窄又は完全閉塞 7) 標的肢と同側の膝下の動脈が 3 枝中 1 枝以上の開存 (<50%狭窄) 8) 患者又は代諾者からの同意文書取得が可能 9) 左右どちらかの肢に浅大腿動脈病変を有する患者 （ただし、両方の肢に浅大腿動脈病変を有する場合は、標的肢はより重度の肢とする。治験責任医師又は治験分担医師は、臨床症状により重症度を判断して標的肢を選択する。臨床症状が同程度である場合は病変の重度より判断する。対側肢の治療は少なくとも標的肢の治療後 30 日以降とする。また、対側肢は本治験へ組み入れられない。）
除外基準	以下のいずれかの基準に抵触する患者 1) 過去 3 ヶ月以内に出血性疾患を発症 2) 浅大腿動脈又は膝窩動脈に動脈瘤を有する 3) 急性下肢動脈閉塞を有する 4) 重度の石灰化等により血管拡張に stent in stent 術が必要 5) 腸骨動脈又は総大腿動脈の血流量 (inflow) が少ない （ただし、事前のインターベンションにより術中に血流が得られる場合

	<p>は可)</p> <p>6) アスピリンアレルギー、ヘパリンアレルギー、チクロピジンアレルギー又は出血体質のいずれかに該当する</p> <p>7) 抗凝固又は抗血小板療法を許容できない</p> <p>8) 血管内検査及び治療における血管造影剤の使用を許容できない</p> <p>9) ニチノール及びタンタルに対しアレルギー歴を有する</p> <p>10) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性がある、又は治験期間中に妊娠を希望する</p> <p>11) 顕著な血管蛇行等により病変部へのアクセスが阻害される病変又はステントデリバリーを阻害する高度な血管屈曲病変を有する</p> <p>12) 過去 30 日以内の標的肢の血行再建術の実施歴又は術後 30 日以内に実施予定</p> <p>13) 過去に標的血管のステント留置歴を有する</p> <p>14) 膝窩動脈にステント留置を要する</p> <p>15) 大腿動脈に人工血管を有する</p> <p>16) 過去 1 年以内に他治験に参加した又は参加している</p> <p>17) 余命 3 年未満又は追跡調査が困難である</p> <p>18) 透析患者又は免疫抑制療法を受けている</p> <p>19) 血清クレアチニンが術前に 2.0mg/dL 以上</p> <p>20) 治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断する</p>
症例数	100 例 (SM-01 群 50 例、POBA 群 50 例)
被験機器	SM-01
主要評価項目	<p>術後 1 年までの TVF 非発現率</p> <p>以下のいずれかに該当するものを TVF とする。</p> <p>1) 手技的不成功</p> <p>2) Clinically driven TLR</p> <p>3) Clinically driven TVR</p> <p>4) 標的病変の下肢切断</p> <p>5) 関連性の否定できない死亡</p> <p>6) 標的病変の閉塞</p> <p>標的病変の高度狭窄 (血管造影像にて狭窄率 > 70% 又は DUS にて PSV 比 > 3.5)</p>
副次評価項目	<p>手技的成功</p> <p>Bailout 手技的成功</p> <p>ABI、Rutherford 分類</p> <p>TLR</p>

	<p>TVR</p> <p>一次開存</p> <p>ステント破損</p> <p>QOL</p> <p>主要なクリニカルイベント</p> <p>Clinically driven TLR</p> <p>Clinically driven TVR</p>
安全性 評価項目	<p>主要なクリニカルイベント</p> <p>不具合・有害事象</p>
統計的手法	<p>1) 統計解析計画</p> <p>① 主要評価項目</p> <p>SM-01 群及び POBA 群の有効性の比較</p> <p>SM-01 群及び POBA 群の TVF 累積非発現率を Kaplan-Meier 法にて推定するとともに、Logrank 検定で両群の生存関数の違いを検定することとした。</p> <p>② 副次評価項目</p> <p>A) 計数値</p> <p>手技的成功に関しては、頻度、割合及び 95%信頼区間を SM-01 群、POBA 群で求め、SM-01 群と POBA 群との割合を Fisher の直接検定で比較することとした。</p> <p>Bailout 手技的成功に関しては、頻度、割合及び 95%信頼区間を SM-01B サブグループ群に関し求めることとした。</p> <p>主要なクリニカルイベントの発現の有無に関しては、SM-01 単独サブグループ群、POBA 単独サブグループ群、SM-01B サブグループ群及び SM-01 単独サブグループ群と SM-01B サブグループ群を併合した集団に関し、頻度、割合及び 95%信頼区間を求めることとした。</p> <p>なお、クリニカルイベント以外の観察がない中止症例に関して基本的に分母に含めて集計を行うが、感度分析のため、分母から除外した集計も行うこととした。</p> <p>ステント破損に関しては、SM-01 単独サブグループ群、SM-01B サブグループ群及び SM-01 単独サブグループ群と SM-01B サブグループ群を併合した集団に関し、発生頻度、割合及び 95%信頼区間を求めることとした。</p>

	<p>B) 計量値</p> <p>ABI、Rutherford 分類及び QOL に関しては、術前からの変化量の要約統計量を SM-01 単独サブグループ群、POBA 単独サブグループ群、SM-01B サブグループ群及び SM-01 単独サブグループ群と SM-01B サブグループ群を併合した集団で求めることとした。</p> <p>C) 生存時間解析</p> <p>TVF、TVR、TLR、Clinically driven TVR、Clinically driven TLR、一次開存及び主要なクリニカルイベントについては、SM-01 群、SM-01 単独サブグループ群、POBA 群、POBA 単独サブグループ群及び SM-01B サブグループ群ごとに Kaplan-Meier 推定により時間・累積非発現率の推定を行うこととした。また、SM-01 群及び POBA 群の生存関数の違いに関しては Logrank 検定を行い確認することとした。</p> <p>③ 安全性の評価</p> <p>不具合及び有害事象に関しては、適切にコーディングされた辞書名ごとに、SM-01 群、SM-01 単独サブグループ群、POBA 群、POBA 単独サブグループ群、SM-01B サブグループ群及び SM-01 群と SM-01B サブグループ群を併合した集団について、頻度、割合及び 95%信頼区間を求めることとした。</p>																		
治験調整医師	南都 伸介 西宮市病院事業管理者																		
代表施設及び施設数	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 1391 635 1485">治験責任 医師</th> <th data-bbox="635 1391 1107 1485">治験実施施設名</th> <th data-bbox="1107 1391 1337 1485">診療科</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="480 1485 635 1682">浦澤 一 史</td> <td data-bbox="635 1485 1107 1581">社会医療法人 社団 カレスサポロ 時計 台記念病院</td> <td data-bbox="1107 1485 1337 1581">循環器センター</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1581 635 1682"></td> <td data-bbox="635 1581 1107 1682">社会医療法人 社団 カレスサポロ 時計 台記念クリニック</td> <td data-bbox="1107 1581 1337 1682">—</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1682 635 1778">井上 直 人</td> <td data-bbox="635 1682 1107 1778">一般財団法人厚生会 仙台厚生病院 心臓血管センター</td> <td data-bbox="1107 1682 1337 1778">循環器内科</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1778 635 1874">矢嶋 純 二</td> <td data-bbox="635 1778 1107 1874">財団法人 心臓血管研究所付属病院</td> <td data-bbox="1107 1778 1337 1874">循環器科</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1874 635 1966">平野 敬 典</td> <td data-bbox="635 1874 1107 1966">社会福祉法人恩賜財団 済生会横浜市 東部病院</td> <td data-bbox="1107 1874 1337 1966">循環器内科</td> </tr> </tbody> </table>	治験責任 医師	治験実施施設名	診療科	浦澤 一 史	社会医療法人 社団 カレスサポロ 時計 台記念病院	循環器センター		社会医療法人 社団 カレスサポロ 時計 台記念クリニック	—	井上 直 人	一般財団法人厚生会 仙台厚生病院 心臓血管センター	循環器内科	矢嶋 純 二	財団法人 心臓血管研究所付属病院	循環器科	平野 敬 典	社会福祉法人恩賜財団 済生会横浜市 東部病院	循環器内科
治験責任 医師	治験実施施設名	診療科																	
浦澤 一 史	社会医療法人 社団 カレスサポロ 時計 台記念病院	循環器センター																	
	社会医療法人 社団 カレスサポロ 時計 台記念クリニック	—																	
井上 直 人	一般財団法人厚生会 仙台厚生病院 心臓血管センター	循環器内科																	
矢嶋 純 二	財団法人 心臓血管研究所付属病院	循環器科																	
平野 敬 典	社会福祉法人恩賜財団 済生会横浜市 東部病院	循環器内科																	

	原 英彦	東邦大学医療センター大橋病院	内科学講座循環器内科学分野(大橋病院)
	大木 隆生	東京慈恵会医科大学附属病院	血管外科
	吉川 公彦	奈良県立医科大学附属病院	放射線科
	中村 茂	社会福祉法人 京都社会事業財団 京都桂病院	心臓血管センター内科
	横井 良明	医療法人徳洲会 岸和田徳洲会病院	循環器内科
	上松 正朗	独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院	循環器内科
	福永 匡史	兵庫医科大学病院	内科 循環器内科
	安藤 献児	財団法人 平成紫川会 小倉記念病院	循環器内科
	堀田 祐紀	医療法人社団浅川 心臓血管センター金沢循環器病院	循環器内科
	小村 泰雄	社会医療法人財団 大樹会 総合病院 回生病院	心臓血管センター
	安藤 弘	医療法人財団明理会 春日部中央総合病院	循環器科
試験期間	試験開始日：第一症例同意取得日 2010年8月2日 試験終了日：最終症例観察終了日〔慢性期術後3年〕 2014年8月18日		
試験成績の概略	<p>浅大腿動脈閉塞症は全身性の動脈硬化を伴う閉塞性動脈硬化症 (ASO) の一表現型であり、多くの場合は、冠動脈、頸動脈、腎動脈など他の重要臓器に灌流する動脈病変を併発することから生命予後は不良とされる。</p> <p>浅大腿動脈閉塞症治療の第一義的目標は循環障害 (虚血) の改善であり、治療方法は一般的に虚血の重症度に応じて選択される。虚血が軽度である場合は理学療法や薬物療法などの内科的治療が優先され、内科的治療が無効な場合又は重度虚血に陥った場合には外科手術や血管内治療といった血行再建術が適用される。</p> <p>近年、浅大腿動脈病変に対する治療成績が欧州を中心とする学会や文献等で公表され、ステント留置術の適応は浅大腿動脈領域の病変を対象に拡がりつつある。こうした背景のもと、本邦においても浅大腿動脈を対象としたステント留置術の治療成績が学会等で報告され、本品が適応外で使用された報告も少なくない。しかし、本邦でのニチノールステントの浅大腿</p>		

動脈閉塞性病変に対する臨床試験データがないことから、本邦の医療環境及び生活習慣において、既存治療の POBA と比較し有効性及び安全性を確認するために臨床試験を実施することとした。

本試験には、105 例の症例が登録され、内訳は SM-01 群 52 例 POBA 群 53 例、この 53 例のうち POBA 治療後に Bailout として、本品を留置した症例は 26 例 (SM-01B 群) であった。

この登録された 105 例 (SM-01 群 52 例、POBA 群 53 例) のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱、且つ主要評価項目の判定が困難と判断される 2 例 (SM-01 群 1 例、POBA 群 1 例) を除く 103 例 (SM-01 群 51 例、POBA 群 52 例) の被験者集団を ITT 解析対象集団とした。

<有効性の結果>

1) 主要評価項目

術後 1 年 (360 日) までの期間に主要評価項目である TVF の発現を認めた症例は、SM-01 群 51 例中 7 例、POBA 群では 52 例中 33 例であり、TVF 非発現率は、SM-01 群 86.1%、POBA 群 36.5% であった。TVF の非発現率は、SM-01 群は POBA 群に比し、統計学的に有意 ($p < 0.001$ 、Logrank 検定) に高かった。

群	項目	術後日数							検定 Logrank 検定
		0	60	120	180	240	300	360	
SM-01 群	at risk	51	51	50	48	47	47	31	df=1 X ² =30.54 P<0.001
	打ち切り 例数	0	0	0	0	0	0	13	
	TVF 発現 例数	0	0	1	2	1	0	3	
	TVF 非発 現率	1.00	-	0.98	0.94	0.922	-	0.86	
	95% CI Upper	1.00	-	0.99	0.98	0.970	-	0.93	
	95% CI Lower	0	-	0.86	0.82	0.804	-	0.72	
	0	0	7	1	0	0	1	1	
	0	0	9	9	0	0	9	9	
POB A 群	at risk	52	23	22	22	19	19	15	
	打ち切り 例数	0	0	0	0	0	0	4	

TVF 発現 例数	0	29	1	0	3	0	0
TVF 非発 現率	1.00	0.44	0.42	-	0.365	-	0.36
95% CI Upper	0	2	3	-	0.494	-	5
95% CI Lower	1.00	0.57	0.55	-	0.238	-	0.49
	0	1	2	-		-	4
	1.00	0.30	0.28	-		-	0.23
	0	5	8	-		-	8

2) 副次評価項目

手技的成功について、SM-01 群 51 例全例(100%)において手技的成功を認めた。一方、POBA 群では 52 例中 25 例(48.1%)において手技的成功を認め、手技的成功割合の差は統計学的に有意であった(P<0.001)。

項目	手技的成功		計	手技的 成功割 合	95%信頼区 間	検定 Fisher の 直接検定
	成功	不成功				
SM-01 群	51	0	51	1.000	0.930~1.000	P<0.001
POBA 群	25	27	52	0.481	0.340~0.624	

Bailout 手技的成功について、POBA 群にて手技的不成功を認めた 27 例のうち 26 例が Bailout と判断され、26 例全例に本品が留置され、全例(100%)において Bailout 手技的成功を認めた。

これは、先述の SM-01 群と同様の成績であり、POBA 治療後に Bailout した際の本品留置により、SM-01 群と同様に血管の内腔が確保された。

項目	Bailout 手技的 成功		計	Bailout 手技的成 功割合	95%信頼区間
	成功	不成功			
SM-01B サブ グループ 群	26	0	26	1.000	0.868~1.000

術後 3 年（1080 日）後の一次開存率は、SM-01 単独群 61.4%、POBA 単独群 30.8%及び SM-01B 群 39.7%であった。SM-01 単独群と POBA 単独群間に統計学的に有意差（ $p < 0.001$ 、Logrank 検定）が認められた。

ABI、Rutherford 分類、QOL については、サブグループ群を含めた各群において術前と比較して退院時又は術後 30 日時点で改善が認められ、術後 3 年においても改善が継続していた。

術後 3 年（1080 日）の TLR 及び TVR 非発現率は、SM-01 単独群ではそれぞれ 89.5%及び 87.6%と良好な結果であり、術後 1 年（360 日）からの TLR 及び TVR 非発現率（92.2%及び 90.2%）と比較してやや低下するものの、おおむね維持していた。Clinically driven TLR 及び Clinically driven TVR の非発現率は、SM-01 単独群ではそれぞれ 91.5%及び 89.6%であり、術後 1 年（360 日）からと比較してやや低下するものの（それぞれ 94.1%及び 92.2%）、おおむね維持していた。

また、術後 30 日時点でコアラボにて確認されたステント破損（グレード Type I）は、術後 3 年（1080 日）までグレードの悪化は認められなかった。

<安全性の結果>

術後 3 年（1080 日）までの期間における主要なクリニカルイベントの発現率は、SM-01 単独群 21.6%、POBA 単独群 26.9%及び SM-01B 群 50.0%と SM-01B 群の発現率が高かった。

術後 3 年（1080 日）までの期間に発現した重篤な有害事象は、SM-01 単独群 51 例中 38 例（74.5%）89 件、POBA 単独群 26 例中 16 例（61.5%）46 件、SM-01B 群 26 例中 23 例（88.5%）72 件の計 207 件であった。SM-01B 群で、他の 2 群と比較して発現率が高かったが、血栓塞栓性事象が 73.1%と高く、狭窄症（治療部位以外）も 61.5%と高いことに起因していた。

SM-01 単独群において本品及び手技と関連した重篤な有害事象は 6 件、SM-01B 群で本品及び手技と関連した重篤な有害事象は 12 件認められたが、処置により回復又は軽快が認められた。

また、術後 3 年（1080 日）までの期間の不具合は、SM-01 単独群で 3 例、SM-01B 群で 2 例のステント破損が実施施設より報告された。

術後 3 年（1080 日）までの期間の死亡例は、SM-01 単独群において 4 例、POBA 単独群において 2 例、SM-01B 群で 4 例認められたが、いずれも主治医により手技、機器との関連はなしと判定された。

<結論>

本品を浅大腿動脈閉塞症に対して使用した際の有効性は POBA 治療より優れており、安全性においても POBA 治療と大きく異なることが確認された。

また、本品の有効性、安全性は術後 3 年時において 1 年時の成績と大きく変わらず、継続していることが確認された。

使用成績調査概要

調査名	SMART ステント/ SMART CONTROL ステント SFA Bailout 使用成績調査
目的	本調査の目的は、本邦における浅大腿動脈の症候性血管疾患を有する患者において、日常診療における経皮的血管形成術（PTA: Percutaneous Transluminal Angioplasty）実施後にインターベンション治療不成功に伴う急性閉塞もしくは切迫閉塞における救済治療として使用されたステント留置術の使用実態を把握し、安全かつ有効に使用するための情報収集であり、本調査は承認条件である。
種類	調査期間：平成 25 年 6 月 1 日～平成 31 年 1 月 31 日 調査方法：多施設共同、全例調査方式
対象患者	SMART CONTROL ステントを浅大腿動脈に使用した症例、SMART ステントを使用した症例
症例数	調査症例数：適応症例 250 症例
調査対象機器	SMART ステント、SMART CONTROL ステント
重点調査項目	重点調査項目： ステント破損 ステント血栓症 標的病変再血行再建（TLR: Target Lesion Revascularization）
副次調査項目	副次調査項目： 主要なクリニカルイベント 標的血管不全（TVF: Target Vessel Failure） 標的血管再血行再建（TVR: Target Vessel Revascularization） Clinically Driven TLR 手技的成功 本品と関連のある有害事象

調査実施施設	手稻溪仁会病院 北光記念病院 札幌心臓血管クリニック 北海道大野病院 時計台記念病院 山形大医附病院 仙台厚生病院 坂総合病院 磐城共立病院 鳴海病院 太田西ノ内病院 河北総合病院 順天堂大医附順天堂医院 心臓血管研究所付属病院 岡村記念病院 菊名記念病院 新川橋病院 信州大医附病院 循環器内科 東海大医付属病院 湘南鎌倉総合病院 松山赤十字病院 土谷総合病院 横浜市東部病院 信州大医附病院 榊原記念病院 大崎病院東京ハートセンター 順天堂大学練馬病院 江戸川病院 三愛病院 春日部中央総合病院 筑波メディカルセンター病院 木沢記念病院 大垣市民病院 名古屋徳洲会総合病院 金沢循環器病院 金沢医科大学病院
--------	--

	<p>豊橋ハートセンター 名古屋ハートセンター 名古屋共立病院 宮崎市郡医師会病院 熊本労災病院 佐世保市立総合病院 福山循環器病院 近森病院 放射線科 小倉記念病院 福岡赤十字病院 石切生喜病院 桜橋渡辺病院 ベルランド総合病院 大阪府立急性期総合医療センター 森之宮病院 和歌山労災病院 岸和田徳洲会病院 奈良県立医科大学附属病院 京都桂病院 三菱京都病院 野江病院 関西労災病院 洛和会丸太町病院 京都第一赤十字病院 近江八幡市立総合医療センター 神戸大医附病院 兵庫医科大学病院 岡村病院 近森病院 循環器内科</p>
期間	<p>調査期間：平成 25 年 6 月 1 日～平成 31 年 1 月 31 日 登録期間：平成 25 年 6 月 3 日～平成 25 年 7 月 10 日 観察期間：5 年間</p>
成績の概略	<p>本調査には評価対象症例として 318 例が登録された。 表 1：本調査に登録された患者背景 表 2：本調査に登録された肢背景 表 3：本調査に登録された病変背景</p>

	<p>表 4：本調査に登録された症例の手技情報</p> <p>その後、本調査は 5 年フォローアップまで完了し、2020 年に PMDA に最新の再審査報告書を提出している。</p>
--	---

表 1：本調査に登録された患者背景

項目	対象症例 全体	浅大腿動脈使用 症例群			適応外使用症例群 (浅大腿動脈を 除く)	
		浅大腿動脈使用 症例群	適応使用症例群	適応外使用症例群 (浅大腿動脈)	適応外使用症例群 (浅大腿動脈を除く)	
対象症例数	318	312	293	19	6	
年齢, years old						
平均値±標準偏差 (最大値, 中央値, 最小値)	73.4±9.1 (101, 73.0, 42)	73.3±9.0 (101, 73.0, 42)	73.2±9.1 (101, 73.0, 42)	75.4±7.2 (89, 76.0, 58)	76.8±10.2 (92, 77.0, 62)	
65歳未満	50 (15.7%)	49 (15.7%)	48 (16.4%)	1 (5.3%)	1 (16.7%)	
65歳以上	268 (84.3%)	263 (84.3%)	245 (83.6%)	18 (94.7%)	5 (83.3%)	
性別						
男性	215 (67.6%)	210 (67.3%)	198 (67.6%)	12 (63.2%)	5 (83.3%)	
女性	103 (32.4%)	102 (32.7%)	95 (32.4%)	7 (36.8%)	1 (16.7%)	
身長, cm						
平均値±標準偏差 (最大値, 中央値, 最小値)	159.16±9.34 (180.0, 160.45, 133.0)	159.14±9.26 (180.0, 160.20, 133.0)	159.11±9.41 (180.0, 160.00, 133.0)	159.62±6.82 (170.0, 160.50, 145.0)	160.33±13.96 (174.0, 163.90, 135.0)	
体重, kg						
平均値±標準偏差 (最大値, 中央値, 最小値)	56.11±11.12 (90.0, 56.40, 30.0)	56.13±11.06 (90.0, 56.40, 30.0)	56.07±11.14 (90.0, 56.40, 30.0)	57.04±9.91 (75.2, 56.00, 32.0)	54.82±15.07 (72.9, 54.75, 32.8)	
BMI						
平均値±標準偏差 (最大値, 中央値, 最小値)	22.08±3.63 (34.0, 21.90, 13.2)	22.10±3.65 (34.0, 21.90, 13.2)	22.08±3.65 (34.0, 21.89, 13.2)	22.40±3.74 (27.8, 23.01, 14.4)	20.89±2.74 (24.1, 20.67, 18.0)	
循環器の治療歴						
無	113 (35.5%)	111 (35.6%)	106 (36.2%)	5 (26.3%)	2 (33.3%)	
有	205 (64.5%)	201 (64.4%)	187 (63.8%)	14 (73.7%)	4 (66.7%)	
外科的治療 (循環器)	46 (14.5%)	45 (14.4%)	44 (15.0%)	1 (5.3%)	1 (16.7%)	
血管内治療	189 (59.4%)	186 (59.6%)	173 (59.0%)	13 (68.4%)	3 (50.0%)	
浅大腿動脈	89 (28.0%)	87 (27.9%)	80 (27.3%)	7 (36.8%)	2 (33.3%)	
腸骨動脈	45 (14.2%)	45 (14.4%)	45 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
心血管	118 (37.1%)	115 (36.9%)	104 (35.5%)	11 (57.9%)	3 (50.0%)	
その他	16 (5.0%)	14 (4.5%)	13 (4.4%)	1 (5.3%)	2 (33.3%)	
既往歴・合併症						
無	7 (2.2%)	7 (2.2%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
有	311 (97.8%)	305 (97.8%)	286 (97.6%)	19 (100.0%)	6 (100.0%)	
心血管疾患	174 (54.7%)	170 (54.5%)	157 (53.6%)	13 (68.4%)	4 (66.7%)	
末梢血管障害	144 (45.3%)	142 (45.5%)	131 (44.7%)	11 (57.9%)	2 (33.3%)	
脳疾患	47 (14.8%)	47 (15.1%)	43 (14.7%)	4 (21.1%)	0 (0.0%)	
高血圧	235 (73.9%)	232 (74.4%)	215 (73.4%)	17 (89.5%)	3 (50.0%)	
脂質異常症	121 (38.1%)	120 (38.5%)	112 (38.2%)	8 (42.1%)	1 (16.7%)	
糖尿病	188 (59.1%)	187 (59.9%)	173 (59.0%)	14 (73.7%)	1 (16.7%)	
インスリン投与 無	110 (34.6%)	109 (34.9%)	102 (34.8%)	7 (36.8%)	1 (16.7%)	
インスリン投与 有	78 (24.5%)	78 (25.0%)	71 (24.2%)	7 (36.8%)	0 (0.0%)	
腎疾患	137 (43.1%)	135 (43.3%)	125 (42.7%)	10 (52.6%)	2 (33.3%)	
透析 無	49 (15.4%)	49 (15.7%)	43 (14.7%)	6 (31.6%)	0 (0.0%)	
透析 有	88 (27.7%)	86 (27.6%)	82 (28.0%)	4 (21.1%)	2 (33.3%)	
その他	26 (8.2%)	26 (8.3%)	25 (8.5%)	1 (5.3%)	0 (0.0%)	
喫煙歴						
無	108 (34.0%)	106 (34.0%)	98 (33.4%)	8 (42.1%)	2 (33.3%)	
有	182 (57.2%)	179 (57.4%)	171 (58.4%)	8 (42.1%)	3 (50.0%)	
現在	61 (19.2%)	59 (18.9%)	57 (19.5%)	2 (10.5%)	2 (33.3%)	
過去	121 (38.1%)	120 (38.5%)	114 (38.9%)	6 (31.6%)	1 (16.7%)	
不明	28 (8.8%)	27 (8.7%)	24 (8.2%)	3 (15.8%)	1 (16.7%)	
アレルギー歴						
無	301 (94.7%)	296 (94.9%)	278 (94.9%)	18 (94.7%)	5 (83.3%)	
有	17 (5.3%)	16 (5.1%)	15 (5.1%)	1 (5.3%)	1 (16.7%)	
日常生活の運動量						
無	74 (23.3%)	71 (22.8%)	66 (22.5%)	5 (26.3%)	3 (50.0%)	
軽度 (散歩をしている、時々運動 している)	221 (69.5%)	218 (69.9%)	204 (69.6%)	14 (73.7%)	3 (50.0%)	
多い (歩行機会が多い、よく運動 している)	23 (7.2%)	23 (7.4%)	23 (7.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
生活様式						
無	251 (78.9%)	245 (78.5%)	228 (77.8%)	17 (89.5%)	6 (100.0%)	
階段からあくらや正座をして いる	62 (19.5%)	62 (19.9%)	60 (20.5%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	
階段から和式トイレを使用し ている	10 (3.1%)	10 (3.2%)	10 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

表 2：本調査に登録された肢背景

項目	浅大腿動脈使用 症例群	適応使用症例群	適応外使用症例群 (浅大腿動脈)
対象肢数	314	295	19
標的肢			
右	147 (46.8%)	136 (46.1%)	11 (57.9%)
左	167 (53.2%)	159 (53.9%)	8 (42.1%)
ABI			
平均値±標準偏差 (最大値、中央値、最小値)	0.661 ± 0.183 (2.06, 0.640, 0.00)	0.660 ± 0.185 (2.06, 0.640, 0.00)	0.678 ± 0.153 (0.89, 0.700, 0.33)
未実施	45 (14.3%)	42 (14.2%)	3 (15.8%)
Rutherford分類			
0	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)
1	23 (7.3%)	23 (7.8%)	0 (0.0%)
2	88 (28.0%)	84 (28.5%)	4 (21.1%)
3	108 (34.4%)	107 (36.3%)	1 (5.3%)
4	29 (9.2%)	29 (9.8%)	0 (0.0%)
5	46 (14.6%)	45 (15.3%)	1 (5.3%)
6	7 (2.2%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)
未実施	12 (3.8%)	0 (0.0%)	12 (63.2%)

表 3：本調査に登録された病変背景

項目	浅大腿動脈使用 症例群	適応使用症例群	適応外使用症例群 (浅大腿動脈)
対象病変数	329	309	20
本ステント留置前のインターベンション治療			
未実施	2 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)
治療成功	2 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)
治療不成功 (急性閉塞)	86 (26.1%)	83 (26.9%)	3 (15.0%)
治療不成功 (切迫閉塞)	239 (72.6%)	226 (73.1%)	13 (65.0%)
併用機器			
シース	139 (42.2%)	129 (41.7%)	10 (50.0%)
ガイディング	31 (9.4%)	31 (10.0%)	0 (0.0%)
ガイディングシース	214 (65.0%)	203 (65.7%)	11 (55.0%)
ガイドワイヤー	329 (100.0%)	309 (100.0%)	20 (100.0%)
深大腿動脈分岐部から遠位1cm以内の留置			
はい	106 (32.2%)	98 (31.7%)	8 (40.0%)
いいえ	223 (67.8%)	211 (68.3%)	12 (60.0%)
膝蓋骨上端より近位3cm以内の留置			
はい	45 (13.7%)	39 (12.6%)	6 (30.0%)
いいえ	284 (86.3%)	270 (87.4%)	14 (70.0%)
ステント留置後の後拡張			
無	3 (0.9%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
有	326 (99.1%)	306 (99.0%)	20 (100.0%)
病変の術後狭窄度			
平均値±標準偏差 (最大値、中央値、最小値)	2.89 ± 7.95 (50.0, 0.00, 0.0)	2.83 ± 7.88 (50.0, 0.00, 0.0)	3.75 ± 9.16 (25.0, 0.00, 0.0)
不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
手技的成功			
成功	328 (99.7%)	308 (99.7%)	20 (100.0%)
不成功	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

表 4：本調査に登録された症例の手技情報

項目	浅大腿動脈使用 症例群	適応使用症例群	適応外使用症例群 (浅大腿動脈)
対象病変数	329	309	20
病変の位置			
近位	60 (18.2%)	56 (18.1%)	4 (20.0%)
近位～中位	37 (11.2%)	37 (12.0%)	0 (0.0%)
近位～遠位	56 (17.0%)	51 (16.5%)	5 (25.0%)
近位・遠位	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)
中位	91 (27.7%)	85 (27.5%)	6 (30.0%)
中位～遠位	28 (8.5%)	28 (9.1%)	0 (0.0%)
遠位	55 (16.7%)	50 (16.2%)	5 (25.0%)
病変の状態			
新規	302 (91.8%)	284 (91.9%)	18 (90.0%)
再狭窄	27 (8.2%)	25 (8.1%)	2 (10.0%)
DES	5 (1.5%)	5 (1.6%)	0 (0.0%)
BMS	11 (3.3%)	11 (3.6%)	0 (0.0%)
POBA	12 (3.6%)	10 (3.2%)	2 (10.0%)
病変の石灰化			
無	52 (15.8%)	49 (15.9%)	3 (15.0%)
低度	141 (42.9%)	131 (42.4%)	10 (50.0%)
中程度	82 (24.9%)	78 (25.2%)	4 (20.0%)
高度	54 (16.4%)	51 (16.5%)	3 (15.0%)
病変の屈曲			
無	172 (52.3%)	162 (52.4%)	10 (50.0%)
低度	140 (42.6%)	131 (42.4%)	9 (45.0%)
中程度	12 (3.6%)	11 (3.6%)	1 (5.0%)
高度	5 (1.5%)	5 (1.6%)	0 (0.0%)
病変のTASC II分類			
A	69 (21.0%)	64 (20.7%)	5 (25.0%)
B	92 (28.0%)	87 (28.2%)	5 (25.0%)
C	80 (24.3%)	76 (24.6%)	4 (20.0%)
D	88 (26.7%)	82 (26.5%)	6 (30.0%)
A/B	161 (48.9%)	151 (48.9%)	10 (50.0%)
C/D	168 (51.1%)	158 (51.1%)	10 (50.0%)
病変の対照血管径			
平均値±標準偏差 (最大値、中央値、最小値)	5.82 ± 0.82 (8.0, 6.00, 4.0)	5.80 ± 0.81 (7.0, 6.00, 4.0)	6.08 ± 0.94 (8.0, 6.00, 5.0)
不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
病変の術前狭窄度			
平均値±標準偏差 (最大値、中央値、最小値)	92.80 ± 9.56 (100.0, 99.00, 52.8)	92.83 ± 9.62 (100.0, 99.00, 52.8)	92.20 ± 8.76 (100.0, 90.00, 75.0)
不明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
閉塞	158 (48.0%)	150 (48.5%)	8 (40.0%)
病変の長さ			
平均値±標準偏差 (最大値、中央値、最小値)	141.1 ± 91.9 (400, 120.0, 10)	142.2 ± 92.1 (400, 125.0, 10)	123.5 ± 88.3 (300, 90.0, 40)
不明	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

別添 1-3

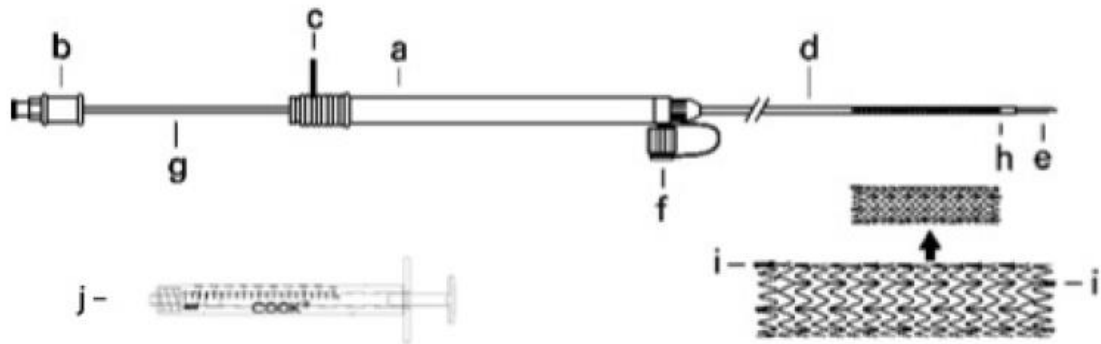
クックメディカルジャパン合同会社

品目の概要

販売名：Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント

1	類別	機械器具(07) 内臓機能代用器
2	名称 一般的名称	血管用ステント (36035003)
3	クラス分類	3 (III)
4	申請者名	クックメディカルジャパン合同会社 (旧 Cook Japan 株式会社)
5	承認日及び承認番号	平成 24 年 1 月 24 日 / 22400BZX00014000
6	使用目的又は効果	<p>本品は、4～7mm の対照血管径を有する膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患に対して、以下のいずれかの状況下における治療に用いることを意図する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● インターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療 ● 最大数の「Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント」が留置された後、解離等が生じた場合
7	外観図	別紙 1 のとおり
8	臨床試験概要	該当なし
9	使用成績評価概要	別紙 2 のとおり
10	備考	

1. 外観図



- a) ハンドル
- b) ハブ
- c) セーフティロック
- d) アウターシース
- e) インナーカテーテルチップ
- f) サイドアームフラッシングポート
- g) 金属カニューラ
- h) アウターシースのエックス線不透過性マーカ
- i) ステンツのエックス線不透過性ゴールドマーカ
- j) シリンジ

※本品には、80 cmと 125 cm長のデリバリーシステムがある。

図 1-1 ステンツ及びデリバリーシステム

2. 外観写真

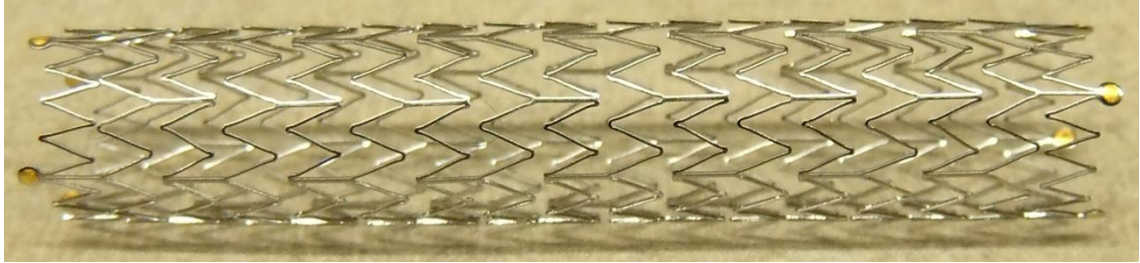


図 2-1 ステント

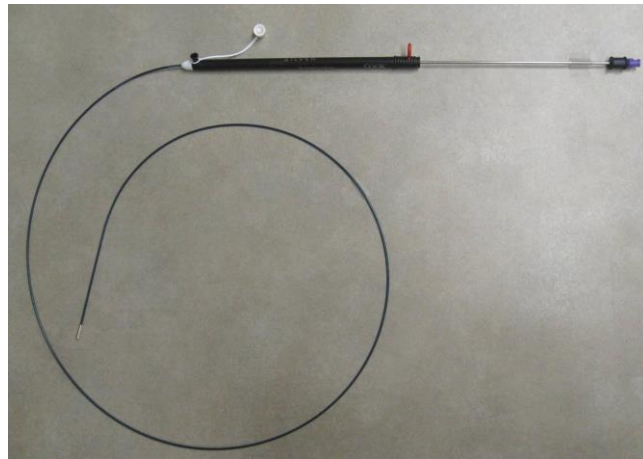


図 2-1 デリバリーシステム

3. 製品ラインナップ

表 3-1 ステント長とステント外径の組み合わせ

ステント外径 (mm)	ステント長 (mm)							
	20	30	40	60	80	100	120	140
6	○	○	○	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	○	○	○	○

注：○は組み合わせがあることを示す。

臨床試験概要

試験名	Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント使用成績調査
試験目的	本機器の承認条件である製造販売後一定数の症例における長期予後の観察を行う。
試験の種類	使用成績調査
選択基準	なし
除外基準	なし
症例数	250 症例を調査の上限とし、調査期間中 250 症例に達するまでは全例登録とする。
被験機器	Zilver Flex SFA 用バスキュラーステント
主要評価項目	術後の標的病変の血行再建術（TLR）率（有効性の重点調査事項）
安全性 評価項目	ステント血栓症発生率及びステント破断発生率（安全性の重点調査事項）
代表施設及び施設数	小倉記念病院、他 61 施設
試験期間	試験開始日：2012 年 4 月 10 日 試験終了日：2018 年 3 月 22 日
試験成績の概略	<p>本調査の重点調査事項について、以下に記す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ステント血栓症 本調査におけるステント血栓症の発生率は、Kaplan-Meier 解析により 90 日で 0.9%、1 年で 1.8%、3 年で 3.0%であった。 2. ステント破断 1 年目フォローアップ時のステント破断の報告はない。3 年目フォローアップを経過した時期に発生したステント破断が、施設から 1 件報告された。 3. 術後の標的病変の血行再建術（TLR）の非発生率 留置より最終フォローアップまでの TLR 報告の総計は 35 件（34 症例）であった。Kaplan-Meier 解析による 1 年目フォローアップ時の TLR 非発生率は 88.3%、3 年目フォローアップ時では 81.6%であった。

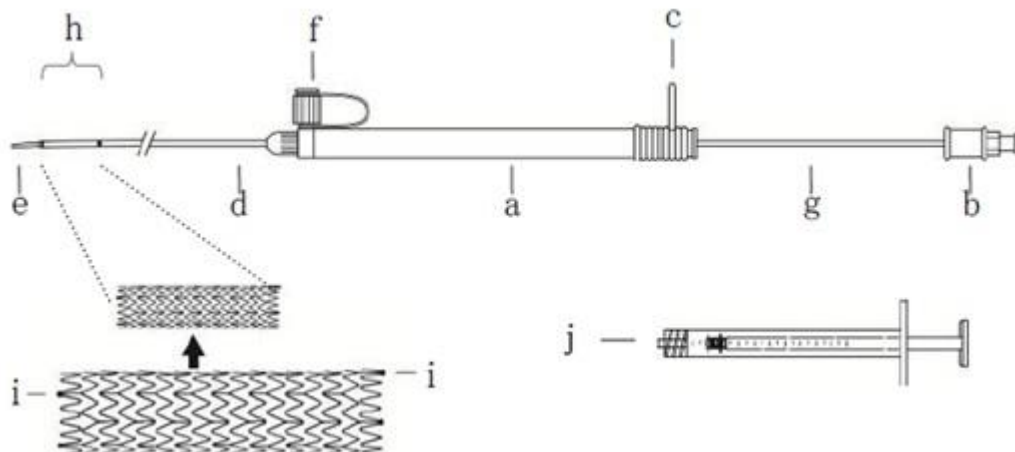
品目の概要

販売名：Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント

1	類別	機械器具(07) 内臓機能代用器
2	名称 一般的名称	薬剤溶出型大腿動脈用ステント (46919004)
3	クラス分類	4 (IV)
4	申請者名	クックメディカルジャパン合同会社 (旧 Cook Japan 株式会社)
5	承認日及び承認番号	平成 24 年 1 月 24 日 / 22400BZX00013000
6	使用目的又は効果	本品は、4～7 mm の対照血管径を有し、1 肢あたりの病変長が 14 cm 以下である膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いることを意図したものである。また、同部位におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療にも用いられる。
7	外観図	別紙 1 のとおり
8	臨床試験概要	別紙 2 のとおり
9	使用成績評価概要	別紙 3 のとおり
10	備考	

4. 外観図

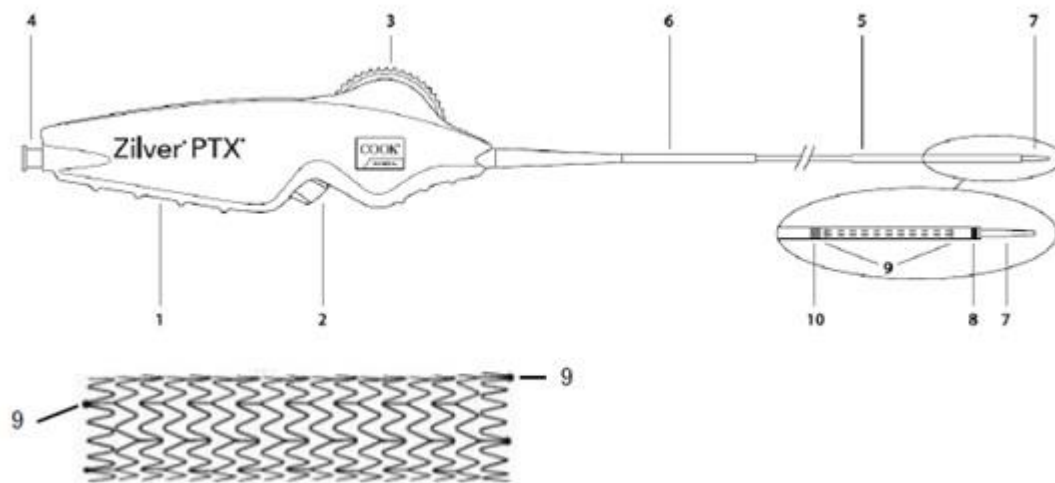
本品のステントデリバリーシステムには臨床試験において使用され、承認当初販売されていたピンプルタイプ（図 1-1）とその後開発導入されたサムホイールタイプ（図 1-2）がある。なお、ピンプルタイプに関しては現在本邦において販売されていない。



- a) ハンドル
- b) ハブ
- c) セーフティロック
- d) アウターシース
- e) インナーカテーテルチップ
- f) サイドアームフラッシングポート
- g) 金属カニューラ
- h) アウターシースのエックス線不透過性マーカー
- i) ステントのエックス線不透過性ゴールドマーカー
- j) シリンジ

※本品には、80 cm と 125 cm 長のデリバリーシステムがある。

図 1-1 ステント及びデリバリーシステム（ピンプルタイプ）



- 1) ハンドル
- 2) セーフティロック
- 3) サムホイール
- 4) ルアーハブ (フラッシングポート)
- 5) 可動型アウターシース (リトラクションシース)
- 6) 固定型アウターシース
- 7) インナーカテーテルチップ
- 8) 可動型アウターシースマーカ (エックス線不透過性)
- 9) ステントマーカ (ゴールド、エックス線不透過性)
- 10) インナーカテーテルマーカ

※本品には、80 cm と 125 cm 長のデリバリーシステムがある。

図 1-2 ステント及びデリバリーシステム (サムホイールタイプ)

5. 外観写真

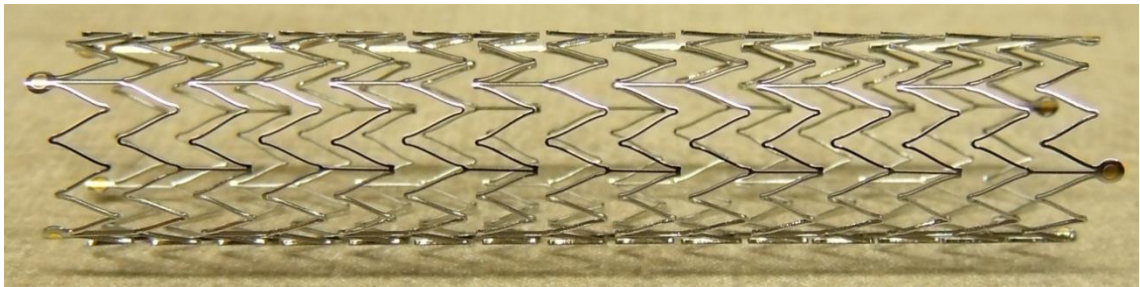


図 2-1 ステント

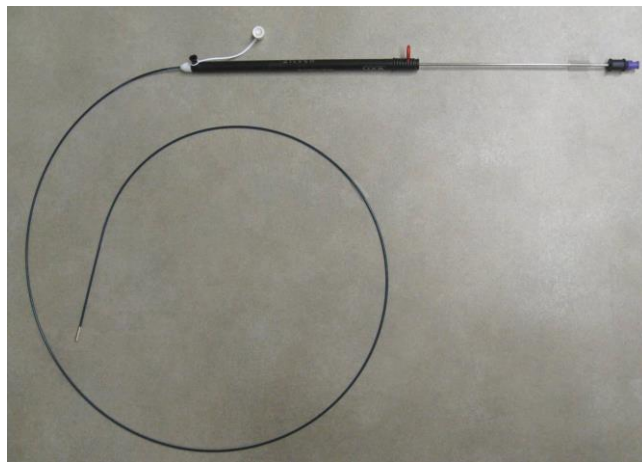


図 2-1 デリバリーシステム (ピンプルタイプ)



図 2-3 デリバリーシステム (サムホイールタイプ)

6. 製品ラインナップ

デリバリーシステム（ピンプルタイプ）

表 3-1 80 cm または 125 cm 長デリバリーシステムとステントとの組み合わせ

ステント外径 (mm)	ステント長 (mm)						
	20	30	40	60	80	100	120
6	○	○	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	○	○	○

注：○は組み合わせがあることを示す。

デリバリーシステム（サムホイールタイプ）

表 3-2 80 cm または 125 cm 長デリバリーシステムとステントとの組み合わせ

ステント外径 (mm)	ステント長 (mm)					
	40	60	80	100	120	140
6	○	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	○	—

注：○は組み合わせがあることを示す。

7. パクリタキセル量

表 4-1. ステント寸法別のパクリタキセル総量

ステント寸法 (直径×長さ、 mm)	パクリタキセル総量 (μg /ステント)
6 × 20	171
7 × 20	171
8 × 20	178
6 × 30	298
7 × 30	298
8 × 30	267
6 × 40	383
7 × 40	383
8 × 40	356
6 × 60	552
7 × 60	552
8 × 60	579
6 × 80	722
7 × 80	722
8 × 80	757
6 × 100	934
7 × 100	934
8 × 100	935
6 × 120	1103
7 × 120	1103
8 × 120	1112
6 × 140	1273
7 × 140	1273

臨床試験概要

試験名	膝上大腿膝窩動脈に対する薬剤溶出血管用ステントの評価
試験目的	閉塞性動脈硬化症（以下、PAD）治療において、薬剤溶出血管用ステント（以下、被験機器）を使用することによって、1年の1次開存率が向上するか、対照（PTA）と比較して検証する。PAD治療において、被験機器の使用によって発生する臨床的な有害事象が許容範囲内であるか、対照（PTA）と比較して検証する。
試験の種類	無作為化臨床試験（国際共同治験）
対象患者	選択・除外基準に適合する患者
選択基準	基準血管径が4-9 mmの患者、血管造影により50%を超える新/再狭窄があることが確認されていて過去に治験対象病変部にステント治療を受けたことがない患者、Rutherford分類で2以上の末梢動脈疾患の症状がある患者等。
除外基準	流入血管（近位同側の動脈、腸骨大腿動脈または大動脈の病変部）に高度の狭窄（>50%）または閉塞があり以前に治療の成功をみていない（残存狭窄率が30%未満のとき成功とみなす）患者、本治験前30日以内に下肢の動脈にインターベンションを受けたが成功していない（治療後の、治療部分の残存狭窄率が30%以上）患者等。
症例数	479名
被験機器	Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント
主要評価項目	1年フォローアップ時の1次開存率
副次評価項目	治療の成功、治療後1年時点での臨床的成功（Rutherford分類で2クラス以上改善）、治療後1年時点での臨床的改善（Rutherford分類で1クラス改善）等
安全性評価項目	1年フォローアップ時の無事象生存（Event-free Survival :EFS）率
統計的手法	有効性主要評価項目：一般化推定方程式（GEE）モデルのZ統計を使用 安全性主要評価項目：10%の非劣性マージンでZ-統計量を使用
治験調整医師	Michael Dake, M.D., University of Virginia, Charlottesville, VA Gary Ansel, M.D., Riverside Methodist Hospital, Columbus, OH
代表施設及び施設数	国際共同治験全体：55施設 日本国内：東京慈恵会医科大学附属病院、他3施設
試験期間	試験開始日：2007年3月8日 試験終了日：2014年6月3日
試験成績の概略	患者背景、血管造影、病変部位、及び病変特性はPTA対照群とZilver PTX治療群間で概して類似であったが、Zilver PTX治療群において高血圧罹患患者はより多く、石灰化病変及び、流入血管の狭窄はより高度であった。

術後12ヵ月の無事象生存率はZilver PTX治療群で90.4%、PTA対照群で83.4%であり、主要安全性仮説は達成された。さらに、Zilver PTXステントの非劣性は術後60ヵ月まで持続した（術後60ヵ月：Zilver PTX治療群で81.4%、PTA対照群で70.1%）。臨床事象委員会（CEC）により機器関連あるいは手技関連の死亡であると判定された症例はなかった。

また、術後12ヵ月の一次開存率はZilver PTX治療群で82.7%、PTA対照群で32.7%であり、主要有効性仮説は達成された。さらに、Zilver PTXステントの優越性は術後60ヵ月まで持続した（術後60ヵ月：Zilver PTX治療群で64.9%、PTA対照群で19.0%）。糖尿病、病変部の長さ、及び閉塞／狭窄病変部等の共変量の影響は、Zilver PTX群とPTA群間で有意差はなかった。

術後60ヵ月までの成績から、Zilver PTXステントによる一次ステント術の治療は、PTA及びそれに伴うことがある追加的ステント留置術による治療と同等、もしくはそれを上回る安全性を有することが示されると共に、Zilver PTXステントはPTAより有意に高い一次開存性を有することが示され、再割り付けした場合も、Zilver PTXステントはZilverベアステントと比較して高い一次開存性を有することが示された。

使用成績評価概要

試験名	Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント使用成績調査
試験目的	本機器の承認条件である、製造販売後一定数の症例における長期予後の観察を行う。
試験の種類	使用成績調査
選択基準	なし
除外基準	なし
症例数	900 症例を調査の上限とし、調査期間中 900 症例に達するまでは全例登録とする。
被験機器	Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント
主要評価項目	術後の標的病変の血行再建術（TLR）率（有効性の重点調査事項）
安全性評価項目	ステント血栓症発生率及びステント破断発生率（安全性の重点調査事項）
代表施設及び施設数	小倉記念病院、他 94 施設
試験期間	試験開始日：2012 年 4 月 10 日 試験終了日：2018 年 3 月 22 日
試験成績の概略	<p>本調査の重点調査事項について、以下に記す。</p> <p>1. ステント血栓症</p> <p>術前情報から、本調査における患者背景は、本品目の製造販売承認書に添付した臨床試験である無作為化対照試験（以下RCTと略）、ならびに非無作為化非盲検試験（以下SASと略）における患者背景と比較し、より治療困難な症例であったが、本調査におけるステント血栓症の発生率は、Kaplan-Meier解析により90日で1.1%、1年で3.3%、2年及び3年で4.1%、4年で4.2%、5年で4.6%であった。これらの値はRCTでの5年時における本品の成績（2.7%）、RCTにおけるベアメタルステント（BMS）の3.7%、また文献で報告された30日～1年のBMS及びPTAでの値（2.0%～4.0%）と同等であった。</p> <p>2. ステント破断</p> <p>留置から5年目フォローアップまでの間、36件のステントの破断が施設より報告され、このうち、施設より提供されたX線画像をコアラボが評価した結果、本調査では24件がステント破断と確定された。</p> <p>1年目フォローアップ時のステント破断の発生率は1.5%であり、治療困</p>

難な症例を有するにも拘わらず、市販前の臨床試験（RCT及びSAS）での術後1年の破断率1.4%（RCT：0.9%、SAS：1.5%）とほぼ同等の成績であった。1年～3年目フォローアップ時に4件の破断が確認され、ステント破断発生率は0.8%であったが、これはRCTでの1年～3年目フォローアップ時における1.0%とほぼ同等の成績であった。3年～5年目フォローアップ時に、3件の破断が確認され、ステント破断発生率は0.8%であったが、治療困難な症例であることを考慮すると、ステント破断の発生率は低いといえる。

3. 術後の標的病変の血行再建術（TLR）の非発生率

Kaplan-Meier解析による1年目フォローアップ時のTLR非発生率は90.8%であり、2年目フォローアップ時では83.4%、3年目フォローアップ時では78.9%、4年目フォローアップ時では77.5%、5年目フォローアップでは74.3%であった。これらの値は、1年フォローアップ時でのRCTの91.6%、SASの89.8%、2年目フォローアップ時でのRCTの85.7%、SASの83.3%、3年目、4年目、及び5年目フォローアップでのRCTの83.3%、82.8%、82.8%と並ぶ結果であった。

別添 1-4

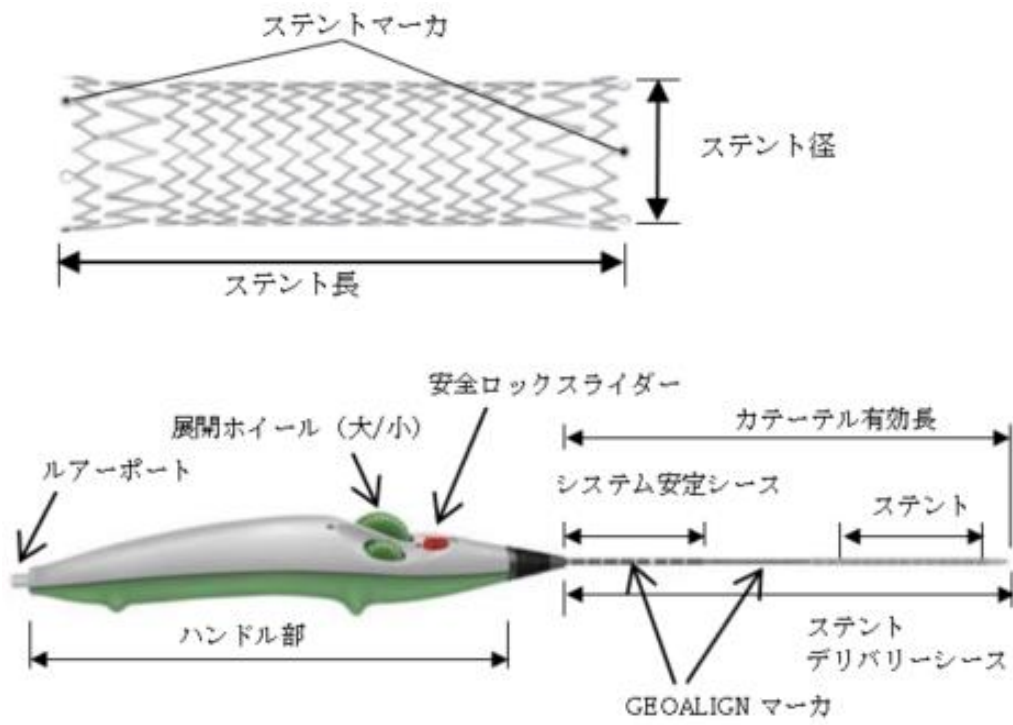
株式会社メディコン

品目の概要

販売名：LIFESTENT SOLO バスキュラーステントシステム

1	類別	機械器具 07 内臓機能代用器
2	名称 一般的名称	血管用ステント (36035003)
3	クラス分類	クラス III
4	申請者名	株式会社メディコン
5	承認日及び承認番号	承認日：平成 28 年 5 月 31 日 承認番号：22800BZX00216000
6	使用目的又は効果	本品は、浅大腿動脈から近位膝窩動脈の対照血管径が 4.0～6.5 mm の自家血管内に生じた、病変長が 20 cm 以下である症候性動脈疾患の新規又は再発性の狭窄又は閉塞病変における治療に使用する。また、同領域におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性もしくは切迫閉塞の治療にも用いられる。
7	外観図	別紙 1 のとおり
8	臨床試験概要	別紙 2 のとおり
9	使用成績評価概要	—
10	備考	—

外観図



外観写真

<ステント>

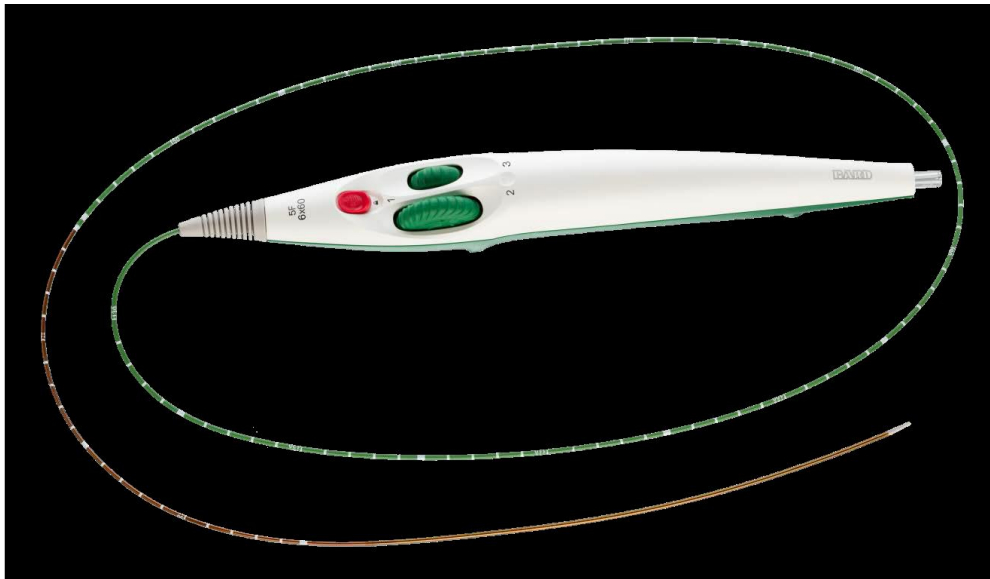


<デリバリーシステム>

タイプ 1 (LIFESTENT SOLO バスキュラーシステム)



タイプ 2 (LIFESTENT 5F バスキュラーシステム)



製品ラインアップ

		ステント長 (mm)							
		40	60	80	100	120	150	170	200
ステント径 (mm)	6	□	□	□	□	□	□	○	○
	7	□	□	□	□	□	○	○	○

□ : LIFESTENT 5F バスキュラーシステム (シャフト長 : 80cm 又は 135cm)

○ : LIFESTENT SOLO バスキュラーシステム (シャフト長 : 100cm 又は 135cm)

パクリタキセルコーティング量

パクリタキセルコーティングなし

臨床試験概要

試験名	浅大腿動脈から近位膝窩動脈病変に対する MD-12-001 を用いたステント術における安全性及び有効性を検討する検証的試験
試験目的	浅大腿動脈から近位膝窩動脈の自家血管内に生じた症候性の新規又は再発性の狭窄又は閉塞病変に対する MD-12-001 を用いたステント術において、TLF 回避率、一次、二次開存率、ABI 及び Rutherford 分類の推移等を指標とした安全性及び有効性を検討する。
試験の種類	前向き、多施設共同、非無作為化試験
対象患者	浅大腿動脈から近位膝窩動脈内に狭窄病変、再狭窄病変又は閉塞病変を有する患者（対象血管の参照血管径：4.0 mm 以上 6.5 mm 以下、対象病変長：150 mm 以下）
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 説明文書の内容を理解し、同意文書に記名捺印又は署名した患者。 2. 治験実施計画書で規定されるフォローアップ手順及び来院に従うことに同意した患者。 3. 同意取得時、20 歳以上である患者。 4. Rutherford 分類 2～4（中等度の間欠性跛行から虚血性安静時疼痛）である患者。 5. 血管造影による対象病変の狭窄又は再狭窄率が 50%以上又は閉塞が認められ（目測）、対象病変がステント術で治療可能である患者。 6. 総病変長が目測で 150 mm 以下である患者。 7. 対象血管の参照血管径が、目測 4.0 mm 以上 6.5 mm 以下で、6.0 又は 7.0 mm のステント径による治療が適切とされる患者。 8. 血管造影により足（Foot）方向への血管ランオフが少なくとも 1 本認められる患者。 9. 対象病変が、目測で浅大腿動脈起始部（深大腿動脈分岐部）の非狭窄部（50% 以下の狭窄）から少なくとも 1 cm 以上遠位かつ膝蓋骨から 3 cm 以上近位の間にある患者。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 既知の抗血小板薬、抗凝固薬、ニッケル、チタン、タンタルに対する禁忌に該当する（アレルギー反応含む）又は過敏症がある患者。 2. 造影剤に対する過敏症があり、ステロイド又は抗ヒスタミン剤の事前投与による過敏症に対する予防ができない患者。 3. 出血性素因又は凝固障害の既往歴がある患者。 4. 腎不全を併発しており、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL を超える又は透析を受けている患者。 5. 肝不全、静脈血栓症、尿毒症、全身性エリテマトーデス又は深部静脈血栓症

	<p>を併発している患者。</p> <p>6. 急性下肢虚血である患者。</p> <p>7. 対象となる血管にバイパス術の手術歴のある患者。</p> <p>8. 手技前 6 ヶ月以内に心筋梗塞又は脳梗塞の発症歴のある患者。</p> <p>9. 免疫抑制療法を受けている患者。</p> <p>10. 敗血症と診断される患者。</p> <p>11. 治験実施計画書不遵守やデータの解釈の混同につながる可能性がある又は 2 年未満という限られた平均余命につながる他の疾患を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者。</p> <p>12. 治験責任医師又は治験分担医師が、シースイントロデューサの挿入ができない又は PTA パルーンの拡張が適切に完了できないような広範におよぶ末梢血管疾患があると判断した患者。</p> <p>13. 対象病変が動脈瘤内に位置する又は対象病変の近位もしくは遠位側の血管領域に動脈瘤を伴う患者。</p> <p>14. 血管バイパス術を施行するには不十分な血流量であることが血管造影により認められる患者。ただし、腸骨動脈の狭窄に起因した血流不良の場合は、ステント留置又は血管拡張用バルーンカテーテルによる治療で十分な血流が確保できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者は、治験に登録することを可とする。</p> <p>15. 対象血管にステントが留置されている患者。</p> <p>16. 両側性疾患で、両肢が選択基準に合致した場合であっても、両肢の治療が 30 日以内に予定されている患者（30 日目フォローアップ来院後に対側肢を治療予定である場合、片肢のみを治験に登録することができる）。</p> <p>17. 妊娠中、妊娠の可能性がある、授乳中又は治験参加期間中に妊娠を希望する患者。</p> <p>18. 対象病変が解剖学的又はその他の理由によりステント術に適していないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者。</p> <p>19. 薬剤又は他の医療機器の臨床試験に参加中である患者。</p> <p>20. 対象病変の近傍に大量の急性又は亜急性の血栓がある患者。</p> <p>21. 大腿動脈からのアクセスが得られない患者。</p>
症例数	目標症例数 70 例
被験機器	LIFESTENT SOLO バスキュラーステントシステム (MD-12-001)
主要評価項目	手技後 12 ヶ月時の対象下肢治療の不成功 (TLF) の回避率
副次評価項目	<p>有効性：</p> <p>1) 手技後 30 日、6、24 及び 36 ヶ月の TLF の回避率</p> <p>2) 手技後 30 日、6、12、24 及び 36 ヶ月の対象病変の一次開存率</p>

	<p>3) 手技後 30 日、6、12、24 及び 36 ヶ月の対象血管及び対象病変の二次開存率</p> <p>4) 周術期の手技の成功率</p> <p>5) ベースライン時、手技後 30 日、3、6、12、24、36、48 及び 60 ヶ月の Rutherford 分類</p> <p>6) ベースライン時、退院時、手技後 30 日、3、6、12、24、36、48 及び 60 ヶ月の ABI</p> <p>7) ベースライン時、手技後 30 日、3、6、12、24、36、48 及び 60 ヶ月の SF-36 を用いた QOL 評価</p> <p>安全性：</p> <p>1) 手技後 30 日時の重大な有害事象（治験機器及び/又は手技に関連する死亡、脳梗塞、心筋梗塞、対象となる下肢の切断）の発現率</p> <p>2) 治験期間中の全ての有害事象及び重篤な有害事象の発現率</p> <p>3) 手技後 12、24、36、48 及び 60 ヶ月時の対象血管/対象病変再血行再建術（TVR/TLR）の実施率</p> <p>4) 手技後 30 日、6、12、24 及び 36 ヶ月時のステントのフラクチャー回避率</p>
安全性 評価項目	上記参照
統計的手法	<p>主要評価項目の解析</p> <p>正確二項検定を用いて客観的評価基準（OPC: 60%）との比較を実施する。</p> <p>副次評価項目の解析</p> <p>副次評価項目については記述統計とする。</p> <p>統計解析のスケジュール</p> <p>以下に示す時期に統計解析を実施し報告書を作成する。</p> <p>1) 全ての被験者の手技後 12 ヶ月時のフォローアップデータによる解析（主解析）</p> <p>2) 全ての被験者の手技後 24 ヶ月時のフォローアップデータによる解析</p> <p>3) 全ての被験者の手技後 36 ヶ月時のフォローアップデータによる解析</p>
治験調整医師	東邦大学医療センター 大橋病院 循環器内科/教授 中村 正人
代表施設及び施設数	東邦大学医療センター 大橋病院 他 全 12 施設
試験期間	<p>試験開始日：平成 24 年 9 月 6 日</p> <p>試験終了日：平成 29 年 5 月 31 日</p>
試験成績の概略	本試験の主要評価項目である手技後 12 ヶ月時の TLF の回避率は 80.9%であり、

設定した OPC である 60% よりも有意に高かったことから、被験機器の有効性が検証された。さらに、副次有効性評価項目において、RESILIENT 試験の対照機器群と比較した場合においても、本試験における被験機器の有効性が示された。

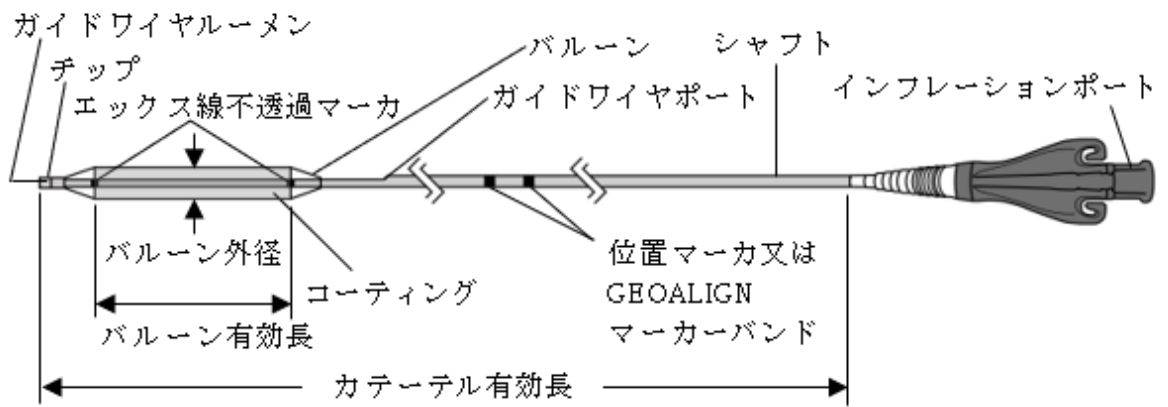
副次安全性評価項目 (MAE、TVR/TLR 実施率、フラクチャー回避率) において、本試験の成績は RESILIENT 試験の被験機器群と同等であることが示された。さらに、治験機器又は手技との因果関係ありと判定された有害事象は既知であり、特に問題となるような事象ではなかった。

品目の概要

販売名：L u t o n i x ドラッグコーティングバルーンカテーテル（大腿膝窩動脈用）

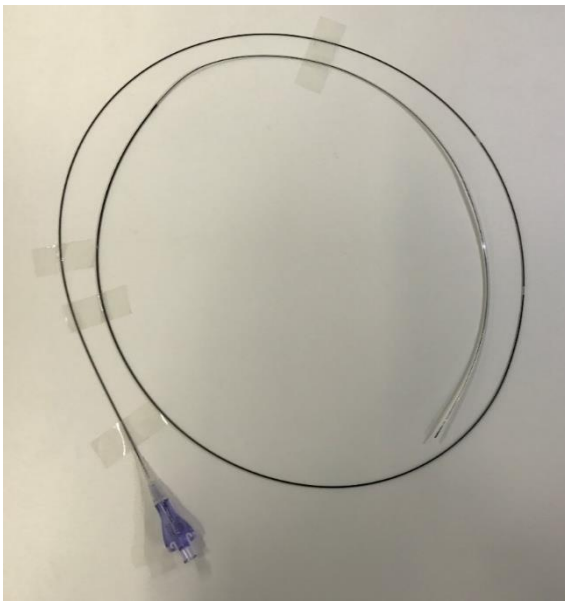
1	類別	機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
2	名称 一般的名称	バルーン拡張式血管形成術用カテーテル(17184014)
3	クラス分類	クラス IV
4	申請者名	株式会社メディコン
5	承認日及び承認番号	承認日：平成 29 年 8 月 3 日 承認番号：22900BZX00252000
6	使用目的又は効果	本品は、大腿膝窩動脈自家血管内における、対照血管径 4 mm 以上 6 mm 以下、長さ 15 cm 以下の新規又は再狭窄病変の治療(ステント内を除く)において、血管径の改善及び血管の再狭窄の軽減を目的とする。
7	外観図	別紙 1 のとおり
8	臨床試験概要	別紙 2 のとおり
9	使用成績評価概要	—
10	備考	—

外観図



外観写真

<全体像>



<フラッシングニードル>



製品ラインアップ

バルーン外径 (mm)	バルーン有効長 (mm)	カテーテル有効 長 (cm)	最小適合 シース径
4.0	40	80 150	5 Fr
	60		
	80		
	100		
	120		
	150		
5.0	40		
	60		
	80		
	100		
	120		
	150		
6.0	40		
	60		
	100		
	150		

パクリタキセルコーティング量2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$

臨床試験概要

試験名	大腿膝窩動脈の治療における MD02-LDCB を標準的なバルーン血管形成術と比較する日本の被験者集団を対象とした前向き・多施設共同・単盲検・無作為化試験
試験目的	大腿膝窩動脈の狭窄又は閉塞の治療に使用した際の、日本の被験者集団での MD02-LDCB の安全性及び有効性を評価する。また、本試験の成績と海外で実施された LEVANT II 試験の成績とを比較し、日本及び外国の被験者集団における MD02-LDCB の安全性及び有効性プロファイルに大きな違いがないことを検証し、海外主要試験である LEVANT II 試験成績の日本の被験者集団への外挿性についても検討する。
試験の種類	前向き・多施設共同・単盲検・無作為化試験
対象患者	跛行又は虚血性安静時疼痛を呈し、血管造影により SFA 又は Pop に重大な病変が確認されるとともに、足への流出動脈血管(outflow artery)が開存している患者
選択基準	<p><臨床的基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 20 歳以上の男性又は 20 歳以上の妊娠していない女性 Rutherford 分類が 2-4 の患者 同意取得がなされ、住居が定まっており、必要とされるフォローアップ来院、治験実施スケジュール及び投薬レジメンに従う意思のある患者 <p><血管造影的基準></p> <p><u>病変基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 病変長が 15 cm 以下の患者 指定された血管内(15 cm)で治療可能な限局性病変又はセグメントが最大 2 個までの患者(例：数 cm 離れた 2 個の別のセグメントの場合、複合長が 15 cm 以下であること) 目測で狭窄率が 70%以上の患者 病変部位が総大腿動脈分岐部 1 cm 以上下方から始まり、脛骨プラトー遠位側 2 cm 以内かつ脛骨腓骨動脈幹の起始部の 1 cm 以上上方で終わっている患者 新規病変、又は前回の血管形成術施行から 90 日以上経過し、ステントが留置されていない再狭窄病変を有する患者 標的血管にすでにステントが留置されている場合には、病変の位置がステントから 3 cm 以上離れている患者 標的血管径が 4 mm 以上、6 mm 以下で、利用可能なデバイスサイズで治療可能な患者

	<p>11. 順行性の操作でガイドワイヤが病変内を通過可能(通過専用デバイスの使用なし)な患者</p> <p>12. 重大な病変(狭窄率 50%以上)がみられず開存している流入動脈が血管造影で確認された患者(流入動脈病変の治療成功後の標的病変の治療は許容される) 注：流入動脈の治療の成功とは、死亡や重大な血管合併症を伴わずに残存狭窄率 30%以下を達成することと定義する。</p> <p>13. 開存している足首に至る自己の流出動脈が 1 本以上あり、重大な狭窄(≥ 50%)を伴わないことが血管造影で確認されており、過去に血行再建術が施行されていない患者(今回の治験手技中に流出動脈病変の治療は許容されない)</p> <p>14. 治験手技施行前の 2 週間以内及び/又は施行後 30 日以内に対側下肢病変の治療を受けない患者(合併症の悪化を避けるため)</p> <p>15. 治験手技施行前の 2 週間以内及び/又は施行後 30 日以内に、他の血管インターベンションが施行されない患者</p>
除外基準	<p>以下の条件のいずれかに該当する患者は試験から除外する。</p> <p>1. 妊婦又は妊娠を計画している女性、あるいは父親となる計画がある男性</p> <p>2. 余命が 2 年以内の患者</p> <p>3. 現在、治験薬又は他の治験機器の治験に参加中、又は今回の治験に過去に登録された患者 注：フォローアップ期間中に他の臨床試験に登録することは許可されない。</p> <p>4. 3 ヶ月以内の出血性脳卒中の既往歴がある患者</p> <p>5. 治験手技施行前の 2 週間以内に外科手術又はインターベンションが施行された患者、又は施行後 30 日以内にその予定がある患者</p> <p>6. 登録前の 2 週間以内に心筋梗塞、血栓溶解又は狭心症の既往歴がある患者</p> <p>7. Rutherford 分類が 0、1、5 又は 6 の患者</p> <p>8. 腎不全又は慢性腎疾患を有し、MDRD 式による GFR が 30 mL/分/1.73 m² 以下の(あるいは、治験手技施行前 30 日以内の血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 以上、又は透析治療を受けている)患者</p> <p>9. 対象下肢に対する外科的血管手術の施行歴がある患者。ただし、標的病変から 2 cm 以上離れた総大腿動脈に対するパッチ血管形成術を除く。</p> <p>10. 治験で必要とされる薬剤が服用できない患者、あるいは手技施行前後の投薬では管理が十分に行えない造影剤に対するアレルギーを有する患者</p> <p>11. 無作為割付け前の IIb/IIIa 阻害薬の使用が予期される患者</p> <p>12. 同側の逆行的アクセスとなる患者</p> <p>13. 複合病変長が 15 cm 超の患者、あるいは DUS による血流速度測定が可能な正常な近位動脈部分がない患者</p> <p>14. 重大な流入動脈病変を有する患者。該当する場合、標的病変に対する治療を</p>

	<p>実施する前に流入動脈病変の治療の成功が必要である。</p> <p>15. 遠位部の流出が不十分(遠位 Pop 及び/又は前脛骨、後脛骨及び腓骨動脈すべてにおいて 50%超の狭窄)であることが予測される患者、あるいは標的病変の遠位血管疾患に対する治療が今後予定されている患者</p> <p>16. 急激な症状の発現、急性血管閉塞、又は標的血管に急性又は亜急性血栓が認められる患者</p> <p>17. 病変の拡張を不可能にする重度の石灰化を有する患者</p> <p>18. 補助療法(例: レーザー、アテレクトミー、cryoplasty、スコアリング/カッティングバルーン)の使用が必要な患者</p>
症例数	無作為割付け被験者計 105 例を組入れるため、約 150 例の被験者を登録予定とした。
被験機器	MD02-LDCB
主要評価項目	<p>➤ 安全性</p> <p>周術期(30 日以内)の原因を問わない死亡、ならびに手技後 6 ヶ月時点の対象下肢の切断(足関節の上下)、対象下肢の再インターベンション及び対象下肢に関連する死亡の回避の複合評価項目</p> <p>➤ 有効性</p> <p>手技後 6 ヶ月の標的病変の一次開存 <一次開存は、標的病変の再狭窄【DUS に基づく収縮期最大流速比(PSVR)が≥ 2.5と定義】がみられず、TLR を行わないことと定義する。></p>
副次評価項目	<p>➤ 有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・短期的なデバイス、技術的及び手技の成功 <p>次の評価項目について、手技後 6、12 及び 24 ヶ月に評価を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一次及び二次開存(DUS PSVR < 2.5) ・DUS による PSVR< 2.0 及び< 3.0(代替定義)に基づく代替一次及び二次開存 ・DUS に基づく臨床上的開存(DUS PSVR< 2.5、先行する臨床所見に基づく TLR の施行なし) ・TLR <ul style="list-style-type: none"> - 臨床所見に基づくもの - 合計(臨床所見及び DUS/血管造影所見に基づく) ・ベースラインからの Rutherford 分類の推移 ・ベースラインからの安静時 ABI の推移 ・ベースラインからの歩行障害に関する質問票(WIQ)スコアの推移 ・SF36-v2 及び EQ-5D 調査に基づくベースラインからの生活の質スコアの推

	<p>移</p> <p>➤ 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 手技後 30 日の原因を問わない死亡、対象下肢(足関節の上)の切断、及び TVR の回避(VIVA 安全性評価項目*1) 周術期(30 日以内)の原因を問わない死亡、ならびに手技後 1、12 及び 24 ヶ月の対象下肢の切断、対象下肢の再インターベンション、及び対象下肢に関連する死亡の回避の複合評価項目 <p>次の評価項目について、手技後 1、6、12 及び 24 ヶ月に評価を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 原因を問わない死亡 AFS TVR 標的血管の血栓症又はその遠位血管における塞栓形成の治療に対する再血行再建術 重大な血管合併症 心血管事象による再入院 <p>➤ その他</p> <ul style="list-style-type: none"> 手技後 12 及び 24 ヶ月の対象下肢に関連する入院日数 <p><薬物動態評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 被験機器で治療を行った被験者約 12 例(日本の施設)の手技施行前、手技直後、1 時間後、3 時間後、退院前及び手技後 1 ヶ月の血漿中のパクリタキセル濃度
安全性 評価項目	上記参照
統計的手法	各評価項目の成績は、治療群ごとに記述的解析を行う。なお、患者背景に関しては、DCB 群に対する PTA 群の比較可能性を示すため、平均値については t 検定又は Wilcoxon ノンパラメトリック検定、比率については χ^2 検定により比較した。
治験調整医師	<ul style="list-style-type: none"> 医療社団法人 高邦会 福岡山王病院 循環器センター長/ 国際医療福祉大学 教授 横井宏佳 独立行政法人労働者健康福祉機構 関西ろうさい病院 循環器内科 副部長 飯田修
代表施設及び施	代表施設名：独立行政法人労働者健康福祉機構 関西ろうさい病院

設数	代表施設住所：兵庫県尼崎市稲葉荘 3 丁目 1 番 69 号 他、日本国内の合計 15 施設の医療機関を対象として実施した。
試験期間	試験開始日：平成 24 年 11 月 26 日 試験終了日：平成 29 年 4 月 14 日
試験成績の概略	<p>本試験は、無作為割り付けされたすべての被験者を解析対象とした ITT 解析に加え、補助的な解析として治験実施計画書からの逸脱症例を除いた集団での PP 解析を実施した。</p> <p>安全性主要評価項目である、周術期(30 日以内)の原因を問わない死亡、並びに手技後 6 ヶ月時点の対象下肢の切断(足関節の上下)、対象下肢の再インターベンション及び対象下肢に関連する死亡の回避の複合評価において、ITT 集団の DCB 群の事象回避率は同集団の PTA 群よりも高い傾向がみられた。これにより、安全性において DCB 群は PTA 群に劣らないことが確認された。</p> <p>有効性主要評価項目である手技後 6 ヶ月の一次開存率は、ITT 集団では DCB 群 68.6%、PTA 群 66.7%であり、その差は 1.9%であった。一方、PP 集団では DCB 群 76.3%、PTA 群 63.6%であり、その差は 12.6%と DCB の方が PTA 群よりも一次開存率が高かった。これらより、ITT 集団での DCB 群の効果は明確ではなかったものの、試験計画書からの逸脱症例を除いた PP 集団では DCB 群において PTA 群を上回る有効性が示された。海外で実施した LEVANT II 試験成績の外挿性を検討するため、安全性及び有効性主要評価項目について LEVANT II 試験成績と本試験成績とを比較したが、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。このことから、治験実施計画書の規定に基づき、本試験の成績と海外で実施した LEVANT II 試験の成績をプールして解析を実施し、本邦における評価に外挿することは可能であると判断した。なお、補助的な解析として実施した PP 解析では、安全性及び有効性のいずれの主要評価項目においても LEVANT II 試験と類似した成績が得られたことから、本試験と LEVANT II 試験の成績をプールして解析を実施することは可能と考えられた。</p> <p>以上の成績より、本邦での大腿膝窩動脈の狭窄又は閉塞の治療において、本被験機器(MD02-LDCB)は海外で実施した LEVANT II 試験と同等の有効性及び安全性を有すると考えられた。</p>

別添 1-5

日本メドトロニック株式会社

品目の概要

販売名：IN. PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテル

1	類別	機械器具 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管
2	名称 一般的名称	バルーン拡張式血管形成術用カテーテル
3	クラス分類	クラス IV
4	申請者名	日本メドトロニック株式会社 東京都港区東新橋二丁目 14 番 1 号
5	承認日及び承認番号	承認日:平成 29 年 9 月 6 日 承認番号:22900BZX00295000
6	使用目的又は効果	対照血管径 4 mm 以上、7 mm 以下の膝上の浅大腿動脈及び/又は近位膝窩動脈における、長さ 100 mm 以下の完全閉塞を含む、長さ 40 mm 以上、200 mm 以下の新規病変及び/又は非ステント留置再狭窄病変を有する患者の経皮的血管形成術(PTA)において使用することを目的としている。
7	外観図	別紙 1 のとおり
8	臨床試験概要	別紙 2 のとおり
9	使用成績評価概要	別紙 3 のとおり
10	備考	

形状、構造及び原理

1. 品目の概要

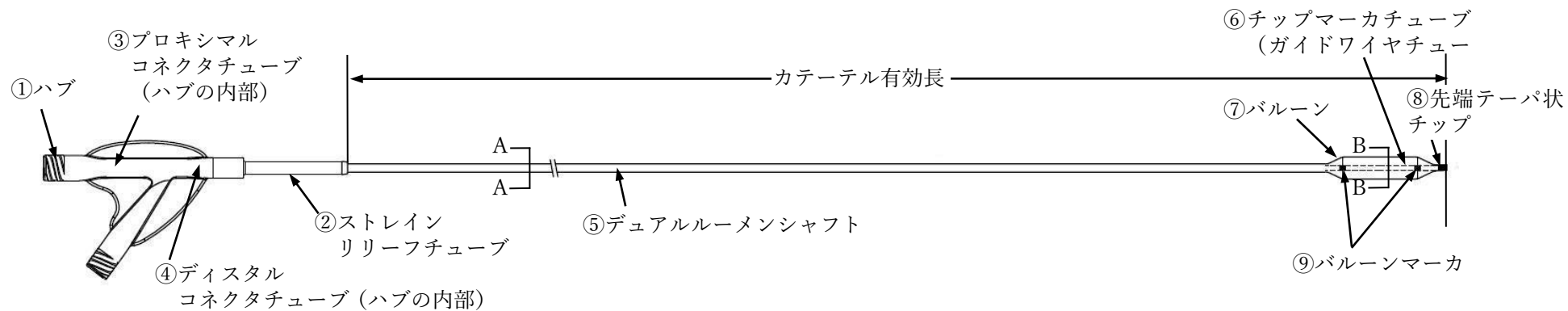
本品は、狭窄性血管における経皮的血管形成術 (PTA) に際し使用するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルである。本品の遠位側にあるバルーンには薬剤コーティングが施されている。薬剤コーティングは、薬剤のパクリタキセルと担体である尿素から構成されている。本品はオーバーザワイヤ (OTW) 型の末梢血管用バルーンカテーテルである。

2. 構成品及び種類

本品は OTW 型のバルーンカテーテルであり、近位側のハブ、デュアルルーメンシャフト及び遠位側の拡張バルーンで構成されている。遠位側のバルーンには薬剤がコーティングされている。薬剤構成部分であるバルーン表面のコーティングは、薬剤のパクリタキセルと担体である尿素から構成されている。

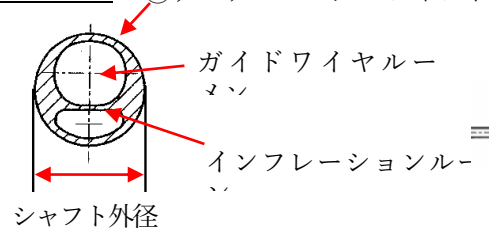
3. 形状及び寸法

1) バルーンカテーテル形状



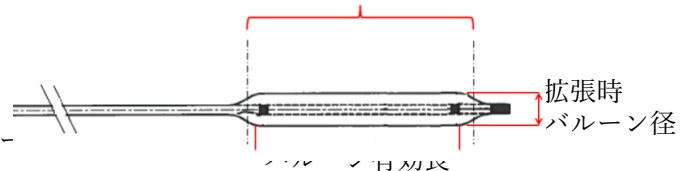
ハブは、ISO80369-7 規格に適合している。

断面図 A-A 部分

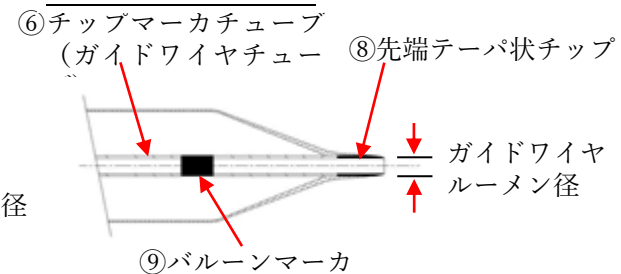


薬剤コーティング範囲

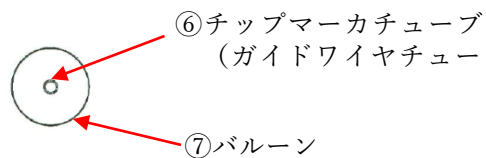
⑩薬剤コーティング



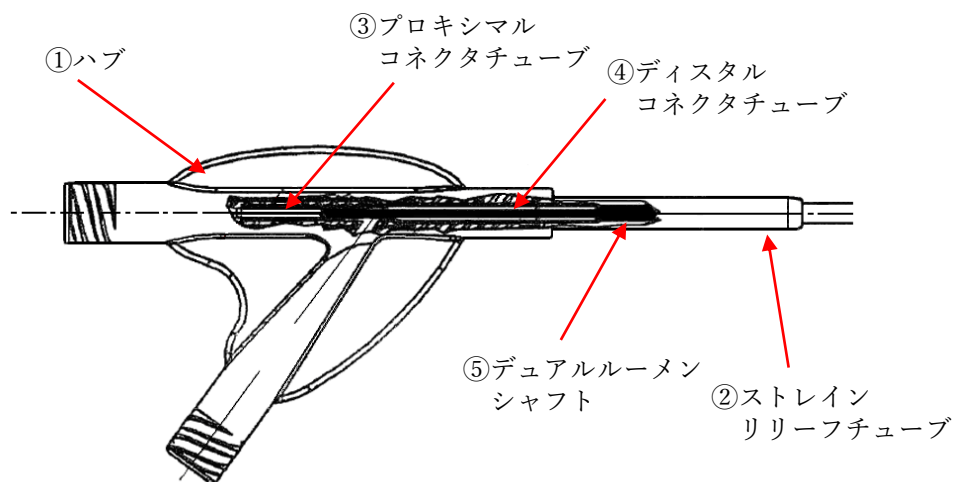
カテーテル先端部拡大図



断面図 B-B 部分



ハブ部分内部構造図



ディスタルコネクタチューブはプロキシマルコネクタチューブ及びデュアルルーメンシャフトを覆っている。

プロキシマルコネクタチューブはハブ内で、デュアルルーメンシャフトのガイドワイヤルーメンとつなぎ合わさっている。

ハブの一番内側は、手元側から順にハブ、プロキシマルコネクタチューブ、そしてデュアルルーメンシャフトである。

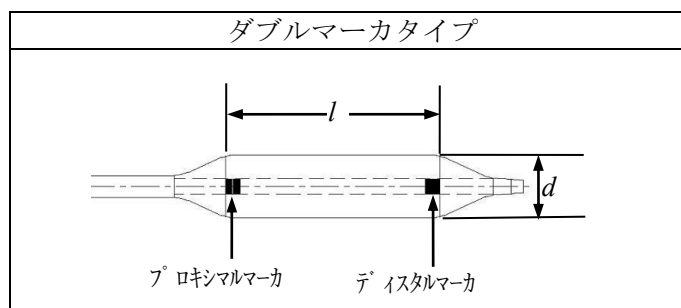
2) カテーテル寸法

カテーテル有効長	シャフト外径*	適合ガイドワイヤ径
800±20mm	最大 φ 1.74mm	最大 φ 0.89mm (0.035 インチ)
1300±20mm		

*シャフト外径は、「3. 形状及び寸法 1) バルーンカテーテル形状」に記載の形状図 A-A 部分の寸法である。

3) バルーンマーカ形状

下図に示すとおり、バルーンマーカはダブルマーカタイプとなっている。プロキシマルマーカ及びディスタルマーカがバルーン有効長の両端を示す。



l : バルーン有効長

d : 拡張時バルーン径

4) バルーン寸法及びパクリタキセル標準量

パクリタキセル標準コーティング量： 3.5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$

バルーンサイズ (径×長さ)	d:バルーン径 (推奨拡張圧での拡張時)	l: バルーン有効長	パクリタキセル 標準量(μg)
4.0mm × 20mm	4.0mm ± 0.4mm	20mm ± 1.5mm	1,089
4.0mm × 40mm		40mm ± 2.0mm	1,969
4.0mm × 60mm		60mm ± 3.0mm	2,848
4.0mm × 80mm		80mm ± 5.0mm	3,728
4.0mm × 120mm		120mm ± 6.0mm	5,487
4.0mm × 150mm		150mm ± 7.5mm	6,807
5.0mm × 20mm	5.0mm ± 0.5mm	20mm ± 1.5mm	1,454
5.0mm × 40mm		40mm ± 2.0mm	2,553
5.0mm × 60mm		60mm ± 3.0mm	3,653
5.0mm × 80mm		80mm ± 5.0mm	4,752
5.0mm × 120mm		120mm ± 6.0mm	6,951
5.0mm × 150mm		150mm ± 7.5mm	8,601
6.0mm × 20mm	6.0mm ± 0.5mm	20mm ± 1.5mm	1,850
6.0mm × 40mm		40mm ± 2.0mm	3,170
6.0mm × 60mm		60mm ± 3.0mm	4,489
6.0mm × 80mm		80mm ± 5.0mm	5,809
6.0mm × 120mm		120mm ± 6.0mm	8,448
6.0mm × 150mm		150mm ± 7.5mm	10,427
7.0mm × 20mm	7.0mm ± 0.5mm	20mm ± 1.5mm	2,279
7.0mm × 40mm		40mm ± 2.0mm	3,819
7.0mm × 60mm		60mm ± 3.0mm	5,358
7.0mm × 80mm		80mm ± 5.0mm	6,897

5) バルーンコンプライアンス

各拡張圧におけるバルーン径

	圧力		バルーン径 (mm)			
	kPa	atm	4.0	5.0	6.0	7.0
	608	6	3.90	4.88	5.81	6.78
	709	7	3.98	4.98	5.93	6.93
推奨拡張圧	811	8	4.06	5.07	6.05	7.06
	912	9	4.12	5.15	6.14	7.18
	1,013	10	4.18	5.22	6.23	7.27
	1,115	11	4.23	5.28	6.30	7.36
	1,216	12	4.28	5.34	6.37	7.44
	1,317	13	4.33	5.39	6.43	7.52
最大拡張圧	1,419	14	4.37	5.47	6.50	7.59
* <i>in vitro</i> 試験データに基づく参考値						

6) 最小適合イントロデューサシース径

バルーン径 (mm)	イントロデューサシース径 (Fr)
4.0	5
5.0、6.0	6
7.0	7

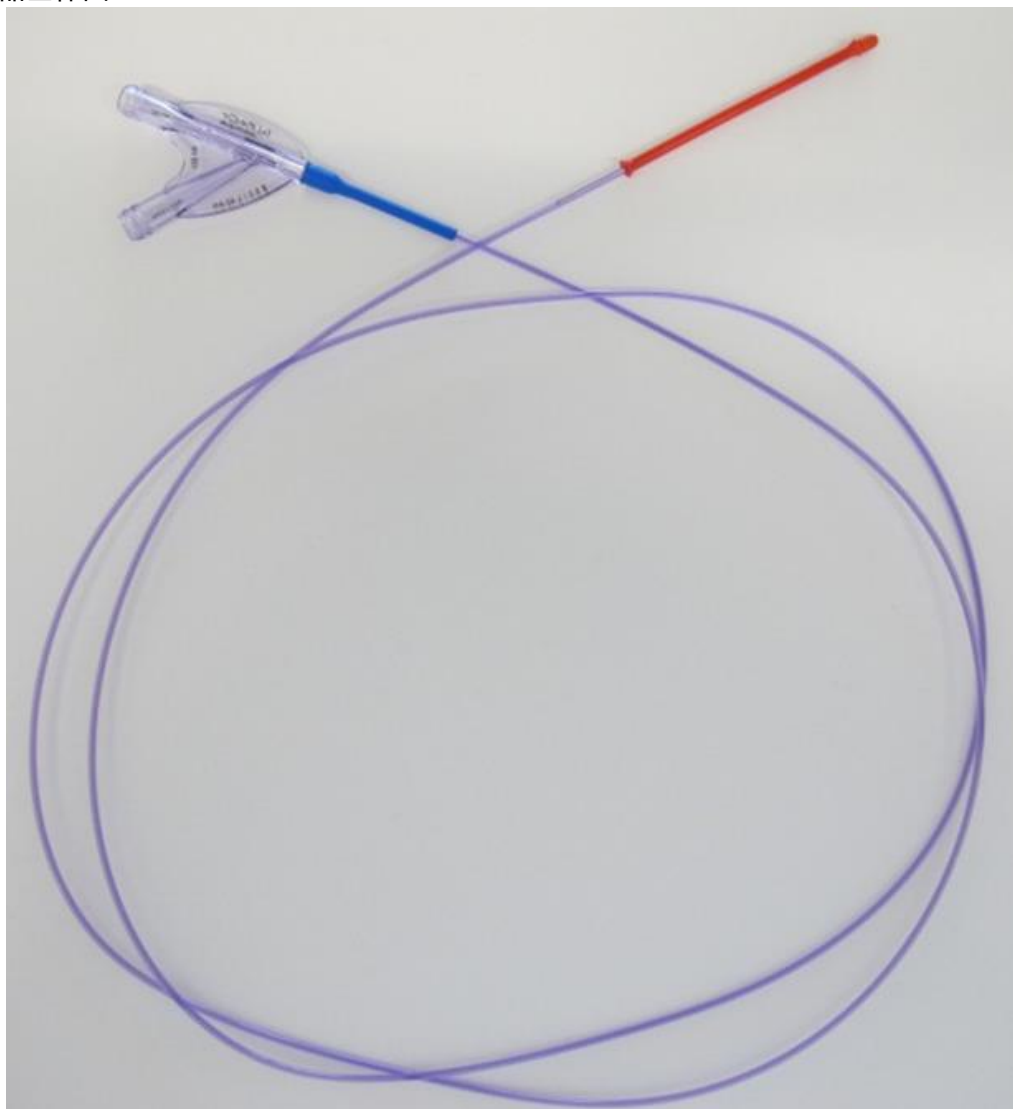
4. 作動原理

本品の手技は、標準的な PTA に準じている。本品を透視下で標的病変へデリバリーする。圧力計付拡張器（インフレーションデバイス。本申請対象外）を用いて希釈造影剤（造影剤と生理食塩液）の注入により本品カテーテル先端のバルーンを膨らみをコントロールし、狭窄性血管を物理的に拡張する。拡張後、バルーンを収縮し、本品を病変と体内から抜去する。

バルーンにコーティングされている薬剤成分（パクリタキセル）により再狭窄を抑制させることが期待される。

外観写真、製造元における販売名及びモデル番号等

1. 外観写真
- 1) 製品全体図



- 2) カテーテル遠位端のバルーン



臨床試験概要

試験名	浅大腿動脈及び／又は近位膝窩動脈におけるアテローム性動脈硬化病変を有する患者を対象とした MDT-2113(IN. PACT Admiral)及び標準経皮的血管形成術の有効性及び安全性を比較する無作為化臨床試験
試験目的	本試験は、浅大腿動脈（SFA）及び近位膝窩動脈（PPA）において、新規病変及びステントを留置していない再狭窄病変のインターベンション治療において、MDT-2113 の有効性及び安全性を標準的経皮的血管形成術（PTA）と比較して評価すること
試験の種類	第Ⅲ相
対象患者	本試験の登録被験者は、選択除外基準に規定されている通り 20 歳以上 85 歳以下で、跛行及び／又は安静時疼痛の症状があり（Rutherford 分類 2、3、又は 4）、かつ膝上 SFA/PPA において、狭窄の造影上のエビデンスがある患者とする。
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 20 歳以上、85 歳以下 2. 患者が試験の内容について説明を受けた上で、試験審査委員会が承認した説明文書を理解し、かつ同意文書に署名している 3. 妊娠可能性のある女性は、登録前の 7 日以内に妊娠検査で陰性であることが確認されており、かつ試験期間中に確実な避妊法を用いて避妊する意志がある 4. 試験期間を理解し、フォローアップ期間中の来院と評価を含む全ての要件を遵守することが可能で、かつその意志がある 5. Rutherford 分類 2、3、又は 4 と評価された虚血が認められる 6. 補助器具（杖、歩行器等）なしで歩行可能である 7. 標的病変が、膝上の SFA 及び／又は PPA にある。浅大腿動脈及び大腿深動脈との間の総大腿動脈（CFA）分岐部から少なくとも 10 mm 離れた部位（近位解剖学的ランドマーク）より膝蓋骨の近位部における膝窩動脈の遠位 P1 セグメント（遠位解剖学的ランドマーク）までに位置する病変を指す 8. 標的病変は、単一の新規病変又はステントの留置がない再狭窄病変（又はタンデム病変）、又は複合病変で以下の基準に適合する <ol style="list-style-type: none"> a. 閉塞率 70%以上及び 100%未満で、全長 40 mm 以上、200 mm 以下である（目視） 又は <ol style="list-style-type: none"> b. 閉塞率 100%の部位の全長が 100 mm 以下である（目視）（上記 a の「全長 40 mm 以上」は適用しない） c. 複合病変は全長が 40 mm 以上かつ 200 mm 以下であり、閉塞部位が 100 mm 以下である（目視） 9. 対照血管径が 4 mm 以上かつ 7 mm 以下である（目視） 10. 指標手技中に治療しなければならない同側及び対側の腸骨動脈に病変がある場合、この腸骨動脈の病変は以下の全ての基準に適合する

	<ul style="list-style-type: none"> a. 腸骨動脈の病変又は閉塞部位が 100 mm 以下である b. 標的病変 SFA/PPA の治療前に治療を完了しなければならない c. <u>薬事承認された機器</u>で治療しなければならない (DEB 及び DES は使用不可) d. 無作為化割付け前に、以下のとおり、<u>治療が成功</u>していなければならない <ul style="list-style-type: none"> i. 残存狭窄率が 30%未満である ii. 陰影欠損又はグレード A を超える辺縁部の解離がない iii. 血栓、塞栓、又はその他の重篤な有害事象が発現していない <p>注：腸骨動脈の病変を治療する場合、選択基準 10 を満たさない被験者は本治験に登録することができない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 11. 足への末梢血流が十分であることを示す血管造影上のエビデンスがある (少なくとも 1 本の脛脛の血管 [後脛骨動脈、前脛骨動脈、腓骨動脈] が、狭窄率 50%未満で開存している) 12. 治験担当医師の見解に基づき、余命が 12 ヶ月以上である
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 13. 患者はフォローアップ期間中のスケジュールを遵守できないと治験担当医師が判断した場合 14. 登録前 3 ヶ月以内に脳卒中又は ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI) のエビデンスがある場合 15. 指標手技前 48 時間以内に、局所又は全身の血栓溶解療法を行った場合 16. 抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) と経口抗凝固療法 (ワルファリンなどの抗凝固剤) の併用ができない場合 17. ヘパリン、アスピリン (ASA)、その他の抗凝固/抗血小板療法、パクリタキセルに対する既知のアレルギー又は過敏症がある、あるいは造影剤に対するアレルギーがあるため指標手技前に十分な前治療ができない場合 18. 指標手技前の 14 日以内に、血清クレアチニン値 2.5 mg/dL を超える慢性腎機能不全を認める場合 19. 指標手技前の 14 日以内に白血球数が 3,000 個/mm³未満である場合 20. 指標手技前の 14 日以内に血小板数が 80,000 個/mm³未満、又は 700,000 個/mm³を超える場合 21. 出血性の体質又は凝固能亢進状態と診断された場合 22. 指標手技前の 14 日以内に白血球数 14,000 個/mm³を超えるエビデンスがあり、活動性の全身感染症が確定又は疑われる 23. 医療機器、薬剤、又は生物製剤に関する他の治験に登録され、主要評価項目が終了していない場合、又は過去に MDT-2113 治験に登録された患者 24. 指標手技前 30 日以内に、重大な外科手術又はインターベンション (心臓、末梢、腹部等) を施行された場合 25. 指標手技後 30 日以内に、待機的な重大な手技又はインターベンション (心臓、末梢、

	<p>腹部等)を予定している場合</p> <p>26. 指標手技と同じような治療を行わなければならない疾患が反対側の SFA/PPA にある場合</p> <p>27. 指標手技中に治療が必要であるが、タンデム病変の定義にあてはまらない別の病変が標的血管にある場合</p> <p>28. 標的病変がステント内又は DEB 施行後の再狭窄である、もしくは過去にバイパス手術で治療している場合</p> <p>29. 標的病変の通過が不成功であった場合 通過成功の定義: 血流障害を有する解離や穿孔が生じることなく、ガイドワイヤの先端が標的病変の遠位側に到達すること</p> <p>30. 病変が動脈瘤の内部又は隣接部にある場合</p> <p>31. 標的血管に急性又は亜急性血栓がある場合</p> <p>32. 重度石灰化を示す血管造影上のエビデンスがある場合 (標的病変が拡張できない高密度の血管周囲の石灰化、及び/又は血管壁の両側に石灰化があり、造影剤の注入前又はデジタルサブトラクション血管造影 (DSA) の前に標的病変内で長さが 5 cm を超えている連続石灰化部位がある場合)</p> <p>33. 登録前に標的病変でステント術、レーザー、アテローム切除術、クライオプラスティ、小線源 (近接照射療法)、リエントリーデバイス (re-entry device)、カッティングバルーン、スコアリングバルーンなどの代替治療が必要である; 末梢保護デバイスの使用も禁止</p> <p>34. <u>無作為化割付け前の拡張</u>で、グレード D 以上の血流を制限する解離 (2 つの直交する画像で観察) の存在、又は残存狭窄率が 70% を超え、かつ病変前後の最大圧較差が 10 mmHg を超えている</p>
症例数	<p>最大 100 症例を本試験の登録症例とする。</p> <p>無作為化割付けによって 2:1 の比で試験群 (MDT-2113) と対照群 (PTA バルーン) に割付け。</p>
被験機器	添付を参照
主要評価項目	<p>主要有効性評価項目:</p> <p>指標手技後 12 ヶ月までの一次開存率とする。一次開存率とは、臨床的定義に基づく標的病変血行再建術 (TLR) がなく、かつ、Duplex 超音波検査 (DUS) で測定した収縮期最高血流速度比 (PSVR) が 2.4 以下³と定義され再狭窄がないことと定義する。</p> <p>主要安全性評価項目:</p> <p>手技後 30 日までに試験機器又は手技に関連した死亡がなく、かつ指標手技から 12 ヶ月以内に標的下肢の大切断及び臨床的定義に基づく標的血管血行再建術 (TVR) がいないこととする。</p>

副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 36 ヶ月までの主要有害事象 (MAE)。MAE は、あらゆる原因による死亡、臨床的定義に基づく標的血管血行再建術 (TVR)、標的下肢の大切断、又は標的病変部の血栓と定義する 2. 30 日以内、6、12、24、及び 36 ヶ月以内のあらゆる原因による死亡 3. 6、12、24、36 ヶ月以内の TVR 4. 6、12、24、36 ヶ月以内の TLR 5. 指標手技後 36 ヶ月までの最初の臨床的定義に基づく TLR までの期間 6. 6、12、24、36 ヶ月以内の標的下肢の大切断 7. 6、12、24、36 ヶ月以内の標的病変部位の血栓症 8. 主要な持続性臨床的改善：標的手技後 6、12、24、36 ヶ月に切断及び TVR のない生存患者における、Rutherford 分類が少なくとも 1 クラスの改善 9. 副次的な持続性臨床的改善：標的手技後 6、12、24、36 ヶ月に切断のない生存患者における、臨床的定義に基づく TVR を必要とし、Rutherford 分類が少なくとも 1 クラスの改善 10. 手技後 6、12、24、36 ヶ月、又はこれらの評価時期より前の再インターベンション時における、Duplex 超音波検査で確認された標的病変のバイナリー再狭窄 (PSVR>2.4) 11. 手技後 6、12、24、36 ヶ月、又はこれらの評価時期より前の再インターベンション時における、Duplex 超音波検査で確認された標的病変のバイナリー再狭窄 (PSVR>3.4) 12. ベースラインから 6、12、24、36 ヶ月までの EQ5D 質問票による QOL 評価のスコアの変化 13. ベースラインから 30 日、6、12、24、36 ヶ月までの 6 分間歩行テストで評価した歩行距離 14. 30 日、6、12、24、36 ヶ月に歩行障害質問票 (WIQ) による歩行能力評価 15. 最大拡張圧 (RBP) 以下での破裂を伴わず、インタクトなバルーン治験機器のデリバリー、拡張、収縮、及び回収と定義される機器に関する成功 16. コアラボの評価での残存狭窄率が 50%以下 (ステント留置のない被験者) 又は 30%以下 (ステント留置のある被験者) と定義される手技に関連する成功 17. 退院までの手技による合併症 (死亡、標的下肢の大切断、標的病変の血栓、又は TVR) を認めない手技に関する成功と定義する臨床的な成功 18. 手技日から 6、12、24、36 ヶ月目までの標的病変による入院日数
安全性 評価項目	上記参照
統計的手法	<p>すべての解析には ITT 被験者にベースとした。患者背景、病歴及びその他臨床的にベースラインの連続変数について記述統計 (中央値±標準偏差) により治療群別にまとめ、t 検定で比較した。2 値変数及びカテゴリ変数はカウント関数及び比率において記述統計を行い、フィッシャーの正確検定及びコクラン・マンテル・ヘンツェル (Cochran-Mantel-</p>

	<p>Haenszel : CMH) 法により比較評価した。12 ヶ月の一次開存率において、続変数は 2 標本 t 検定を用いて治療群別に比較した。さらに、12 ヶ月までの一次開存率及び臨床定義に基づく標的病変血行再建術について、事象発現時期と事象発現率をカプラン・マイヤー法により解析及び評価し、ログランク検定を用いて生存曲線における評価項目の事象発現率を治療群間で比較した。すべての評価項目において、補正有意なく統計学的有意水準を $p < 0.05$ とした。</p>
治験調整医師	<p><u>横井 宏佳</u> 医療法人社団 高邦会 福岡山王病院 循環器センター長 国際医療福祉大学 教授 〒814-0001 福岡県福岡市早良区百道浜 3-6-45 副部長 <u>飯田 修</u> 独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院 循環器内科 〒660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘 3-1-69</p>
代表施設及び施設数	<p>医療法人 沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 東邦大学医療センター 大橋病院 社会福祉法人恩賜財団 済生会横浜市東部病院 独立行政法人労働者健康安全機構 関西労災病院 社会医療法人 社団 カレス サッポロ時計台記念病院 一般財団法人厚生会 仙台厚生病院 医療法人財団 明理会 春日部中央総合病院 医療法人 五星会 菊名記念病院 近江八幡市立総合医療センター 医療法人社団 高邦会 福岡山王病院 一般財団法人平成紫川会 小倉記念病院</p> <p style="text-align: right;">計 11 施設</p>
試験期間	<p>試験開始日：2013 年 6 月 7 日 試験終了日：2018 年 4 月 27 日</p>
試験成績の概略	<p>12 か月の一次開存率の主要有効性評価項目において、ステント留置 (PTA 不成功による Provisional Stenting) のない ITT 被験者及び全 ITT 被験者にて PTA 群に対して本品群が優れていることが示された。全 ITT 被験者における 12 か月の一次開存率は本品群 89.2%に対して PTA 群 48.4%(P 値<0.001)であった。</p> <p>ステント留置のない ITT 被験者及び全 ITT 被験者における主要安全性評価項目において、IN.PACT SFA 臨床試験で設定された非劣性マージン 10%にて PTA 群に対して本品群は非劣性であることを検証し、それを明らかにした。全 ITT 被験者における主要安全性複合評価項目は本品群 95.6%に対して PTA 群 81.3%(P 値<0.001)であり、その治療効果は DCB 群の優位性を示している。</p>

使用成績評価概要

試験名	IN.PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテルの使用成績調査
試験目的	IN.PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテル（以下、本品）の使用患者における安全性と有効性、および規制当局の指示事項に基づき、本品の適正な使用状況を市販後の使用実態下にて確認する。本調査は承認条件に基づき実施する。
試験の種類	製造販売後調査（一般使用成績調査）
対象患者	本品は、対照血管径 4mm 以上、7mm 以下の浅大腿動脈及び/又は膝窩動脈における、200mm 以下の新規病変又は非ステント留置再狭窄病変を有する患者の経皮的血管形成術（PTA）において使用することを目的としている。
症例数	307 症例
重点調査事項	初回手技後 6 か月までの一次開存率
副次的調査事項	<ol style="list-style-type: none"> 1. 初回手技後 30 日、6 か月、12 か月における臨床的定義に基づく標的病変血行再建術（CD-TLR）の回避率 2. すべての標的病変血行再建術（TLR）について、初回手技後 30 日、6 か月、12 か月の各フォローアップでの施行率 3. 主要有害事象の複合評価項目及び各項目（あらゆる原因による死亡、臨床的定義に基づく標的血管血行再建術（CD-TVR）、標的の下肢大切断および標的病変部位における血栓からなる複合評価項目及び各項目）について、手技後 30 日、6 か月、12 か月の各フォローアップまでの発現率 4. 初回手技後 12 か月までの一次開存率 5. デバイスに関連する成功：最大拡張圧（RBP）以下での破裂を伴わず、インタクトなバルーン治療機器のデリバリ、拡張、収縮、及び回収と定義する 6. 手技に関連する成功：調査担当医師の目視評価での残存狭窄率が 50%以下（ステント留置のない被験者）又は 30%以下（ステント留置のある被験者）と定義する 7. 臨床的な成功：退院までの手技による合併症（死亡、標的の下肢の大切断、標的病変の血栓、又は TVR）を認めない手技に関する成功と定義する 8. 退院時までの有害事象の発現状況 9. 適応使用の評価委員による評価（適正使用指針及び添付文書の遵守）
代表施設及び施設数	<p>東邦大学医療センター 大橋病院 一般財団法人平成紫川会 小倉記念病院 独立行政法人労働者健康安全機構 関西ろうさい病院 公益社団法人 宮崎市郡医師会 宮崎市郡医師会病院 医療法人 沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院 京都府立医科大学附属病院 奈良県立医科大学附属病院</p>

	社会福祉法人京都社会事業財団 京都桂病院 医療法人徳洲会 岸和田徳洲会病院 日本赤十字社 松山赤十字病院 医療法人財団 明理会 春日部中央総合病院 社会医療法人 社団 カレス サッポロ時計台記念病院 一般財団法人厚生会 仙台厚生病院 社会福祉法人恩賜財団 済生会横浜市東部病院 近江八幡市立総合医療センター 医療法人社団 高邦会 福岡山王病院 いわき市医療センター 社会医療法人大道会 森之宮病院 医療法人社団亮正会 総合高津中央病院 <p style="text-align: right;">計 19 施設</p>
使用成績評価期間	承認のあった日後 4 年（平成 29 年 9 月 6 日から令和 3 年 9 月 5 日まで）
試験成績の概略	別紙 3-1 のとおり

表 1 重点調査事項および副次的調査事項の結果

項目	値 (N=307 症例)
初回手技後 6 か月までの一次開存率 ³	91.3% (242/265)
95% 信頼区間	[87.3%, 94.4%]
CD-TLR*の発生を回避 ¹	97.0% (256/264)
コアラボにて再狭窄回避と判定 ²	94.7% (268/283)
初回手技後 12 か月までの一次開存率 ³	82.7% (139/168)
95% 信頼区間	[76.2%, 88.1%]
CD-TLR*の発生を回避 ¹	91.4% (149/163)
コアラボにて再狭窄回避と判定 ²	93.4% (213/228)

*臨床的定義に基づく標的病変血行再建術 (CD-TLR)

¹ 発生した TLR の母数 (評価可能な症例) は、1) 6 か月データでは、210 日以内に少なくとも一度 CD-TLR が施行されたすべての患者及び、すべての病変で CD-TLR が施行されていなく少なくとも 180 日までフォローアップされた患者、2) 12 か月では、390 日以内に少なくとも一度 CD-TLR が施行されたすべての患者及び、すべての病変で CD-TLR が施行されていなく少なくとも 360 日までフォローアップされた患者と定義される。

² 再狭窄回避率の母数 (評価可能な症例) は、1) 6 か月データでは、270 日以内に少なくとも 1 つのバイナリー再狭窄 (二分化再狭窄) 病変のあるすべての患者及び、すべての病変に 6 か月のバイナリー再狭窄 (二分化再狭窄) がなく少なくとも 91 日までフォローアップされた患者、2) 12 か月データでは、420 日以内に少なくとも 1 つのバイナリー再狭窄 (二分化再狭窄) 病変のあるすべての患者及び、すべての病変に 12 か月のバイナリー再狭窄 (二分化再狭窄) がなく少なくとも 271 日までフォローアップされた患者と定義される。

³ 一次開存率の母数 (評価可能な症例) は、6 か月もしくは 12 か月までに発生した TLR 及び再狭窄がいずれも評価可能なすべての患者と定義される。

表 2 主要有害事象 (MAE)

項目 事象名	値 (N=307 症例)	
	事象数	頻度 (症例数/評価可能症例数*)
30 日フォローアップ (累積)		
主要有害事象の複合評価項目		
あらゆる原因による死亡	5	1.7% (5/302)
標的下肢の切断	0	0.0% (0/302)
臨床的定義に基づく標的血管血行再建術 (CD-TVR)	1	0.3% (1/302)
血栓症	0	0.0% (0/302)
あらゆる標的病変血行再建術 (CD-TLR)	1	0.3% (1/302)
6 か月フォローアップ (累積)		
主要有害事象の複合評価項目		
あらゆる原因による死亡	16	5.5% (16/291)
標的下肢の切断	1	0.3% (1/291)
臨床的定義に基づく標的血管血行再建術 (CD-TVR)	9	2.7% (8/291)
血栓症	2	0.7% (2/291)
あらゆる標的病変血行再建術 (CD-TLR)	7	2.4% (7/291)
12 か月フォローアップ (累積)		
主要有害事象の複合評価項目		
あらゆる原因による死亡	23	9.5% (23/242)
標的下肢の切断	1	0.4% (1/242)
臨床的定義に基づく標的血管血行再建術 (CD-TVR)	20	7.0% (17/242)
血栓症	2	0.8% (2/242)
あらゆる標的病変血行再建術 (CD-TLR)	18	6.6% (16/242)

*母数 (評価可能な症例) は、1) 30 日フォローアップデータでは、30 日以内に事象があったすべての患者及び初回手技後から少なくとも 21 日までフォローアップされた患者、2) 6 か月フォローアップでは、180 日以内に事象があったすべての患者及び初回手技後から少なくとも 150 日までフォローアップされた患者と定義される。3) 12 か月フォローアップでは、360 日以内に事象があったすべての患者及び初回手技後から少なくとも 330 日までフォローアップされた患者と定義される。

別添 1-6

テルモ株式会社

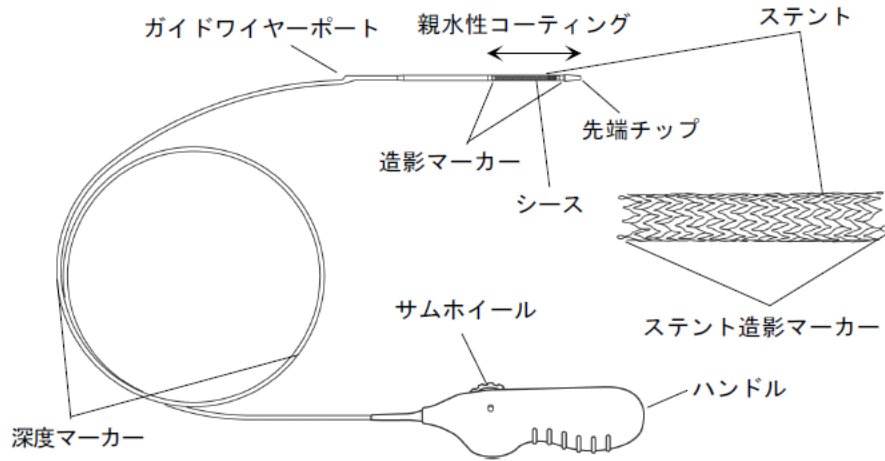
品目の概要

販売名：ミサゴ

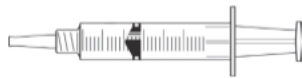
1	類別	機械器具 7 内臓機能代用器
2	名称 一般的名称	ミサゴ 血管用ステント
3	クラス分類	高度管理医療機器
4	申請者名	テルモ株式会社
5	承認日及び承認番号	承認日：平成 24 年 12 月 5 日 承認番号：22400BZX00463
6	使用目的又は効果	本品は、浅大腿動脈領域における対照血管径 4 mmから 7 mm、対象病変長 40 mm から 150 mm の症候性動脈疾患の拡張又は管腔の維持を目的に使用する。また、同領域におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性もしくは切迫閉塞の治療にも用いられる。
7	外観図	別紙 1 のとおり
8	臨床試験概要	別紙 2 のとおり
9	使用成績評価概要	別紙 3 のとおり
10	備考	

<構造図（代表図）>

デリバリーカテーテル



フラッシュ用シリンジ



** 原材料

ニッケル - チタン合金（主成分：ニッケル及びチタン）、
金

<仕様>

- ** (1) デリバリーカテーテル有効長 : 135 cm、200 cm
- (2) デリバリーカテーテル外径 : 6Fr. (2.06 mm) / 3Fr. (1.02 mm)
- (3) 対照血管径

ステント径(mm)	対照血管径(mm)
6	4.0~5.0
7	5.0~6.0
8	6.0~7.0

(4) ステント品種

ステント径(mm)	ステント長(mm)					
	40	60	80	100	120	150
6	○	○	○	○	○	○
7	○	○	○	○	○	○
8	○	○	○	○	△	△



臨床試験概要

試験名	末梢血管用自己拡張型ステントシステム(TRE-1181)の多施設共同比較試験 (OSPREY : Occlusive/Stenotic Peripheral artery REvascularization study)
試験目的	<p>浅大腿動脈から膝窩動脈に形成された狭窄もしくは閉塞した新規病変に対する被験機器の有効性を PTA 療法と比較してその優越性を示すとともに、安全性について確認する。</p> <p>本治験では術後 12 箇月の TLF 非発生率を主要評価項目とし、副次評価項目としてデリバリー成功率、病変成功率、Acute Gain、術後 3 年までの ABI および Rutherford 分類の評価、術後 2 年までの血管開存率、WIQ スコアおよび SF-36 スコアの評価を実施し、被験機器群と PTA 療法群と比較する。</p> <p>一方、安全性の評価として、MAE、重要な有害事象、ステントフラクチャ(被験機器のステントを留置した群のみ)、重篤な有害事象、有害事象、被験機器の不具合、もしくは PTA 療法群で使用する拡張カテーテルの不具合、被験機器に関連した合併症、もしくは PTA 療法群で使用する拡張カテーテルに関連した合併症について確認する。</p> <p>また、バイルアウトステント(PTA)群に対しても同様の評価を実施し、その有効性および安全性を確認する。</p>
試験の種類	第 III 相臨床試験(検証的試験) 多施設共同並行群間比較試験(無作為割付試験)
対象患者	浅大腿動脈から膝窩動脈に形成された狭窄もしくは閉塞した新規病変による下肢閉塞性動脈疾患を有する患者
選択基準	<p>下記の基準をすべて満たす患者を対象とした。なお、(2)~(10)については、仮登録時までには該当することを確認した。</p> <p>(1) (同意書に署名する日において)満 20 歳以上である。</p> <p>(2) 術後 30 日、6 箇月、1 年、2 年、3 年のフォローアップに同意している。</p> <p>(3) インフォームドコンセントが可能である。</p> <p>(4) 浅大腿動脈(深大腿動脈との分岐点よりも目視で 20mm 遠位)もしくは膝窩動脈(膝蓋骨の頭側縁より目視で 30mm 近位)に治療が必要な症候性虚血がある。</p> <p>(5) Rutherford 分類が 2~4 群である。</p> <p>(6) 安静時 ABI が 0.9 未満である、もしくは運動時 ABI が異常を示す。</p> <p>(7) 1 肢のみに治療が必要な狭窄もしくは閉塞した新規病変がある。</p> <p>(8) 標的病変の RVD が、目視で 4mm 以上かつ 7mm 以下である。</p> <p>(9) 標的病変の長さが、目視で 40mm 以上かつ 150mm 以下である*。</p> <p>* この基準において、1 本の被験機器のステントでは覆うことのできない長さの病変に対しては被験機器のステントをさらに 1 本まで追加することができ、その場合は</p>

	<p>重複する部分を目視で 5mm 以上かつ 10mm 以下とすることが望ましい。</p> <p>(10) 本登録前 30 日以内の超音波エコーもしくは血管造影にて、同側の少なくとも 1 本以上の脛腓骨動脈で、開存が確認できること。</p>
除外基準	<p>下記の基準に一つでも該当する場合は、本治験から除外した。なお、(8)、(11)、(17) は登録時まで確認し、それ以外については仮登録時まで確認した。</p> <p>(1) 自己免疫疾患がある。</p> <p>(2) 終末期の患者で、余命が 3 年未満と予想される。</p> <p>(3) 他の医療機器や医薬品の治験に参加している、もしくは本登録日の 3 箇月前まで参加していた。</p> <p>(4) 既に本治験に本登録されたことがある。</p> <p>(5) 標的血管から末梢側の血管に対してバイパス術、ステント留置もしくはその他の外科手術を過去に受けたことがある。</p> <p>(6) 本治験の本登録後に、大動脈から同側の血流のある血管に対して手術を予定している。</p> <p>(7) 大動脈、(標的血管と同側であるか否かに関わらず) 浅大腿動脈、腸骨動脈あるいは膝窩動脈に治療が必要な動脈瘤がある。</p> <p>(8) 標的血管と同側の骨盤動脈に未治療の疾患(狭窄もしくは閉塞)がある。</p> <p>(9) 本登録前 6 週間以内に、大きな外科手術や心筋梗塞の経験がある、または未治療の凝固異常、もしくは消化管に顕著な出血性疾患が認められる。</p> <p>(10) 被験機器部材(ニッケルチタニウムや金など)へのアレルギーがある、もしくはアナフィラキシー様症状の発現を経験している。</p> <p>(11) 標的血管に、本登録前 1 週間以内に発症した急性下肢虚血もしくは急性血栓症が認められる。</p> <p>(12) 本登録前 30 日以内に、症状が急激に悪化した。</p> <p>(13) 急性または慢性の腎機能障害(血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上)がある。</p> <p>(14) 超音波エコーもしくは血管造影により標的病変に高度の石灰化ないし過度の蛇行が認められる。</p> <p>(15) 抗凝固療法または抗血小板療法を受けられない。</p> <p>(16) 妊娠もしくは授乳している、もしくはその可能性がある。</p> <p>(17) ガイドワイヤーが標的病変を通過しない。</p> <p>(18) 本登録前 30 日以内に、患肢に深部静脈血栓症が認められる。</p> <p>(19) 慢性静脈疾患が認められる、もしくは本登録前 30 日以内に皮膚潰瘍形成が認められる。</p> <p>(20) 全身感染症が認められる、もしくはその疑いがある。</p> <p>(21) 本登録前 2 箇月以内に脳梗塞を発症している、もしくは出血性脳梗塞の既往が</p>

	<p>ある。</p> <p>(22) 上肢、膝窩動脈、または足背動脈からのアクセスが必要とされる病変である。</p> <p>(23) 重篤もしくは治療ができない全身性疾患があるなどの理由で治験責任医師または治験分担医師により治験への参加が不適当と判断される。</p>
症例数	<p>(1)被験機器群 50 例(導入予定症例数:50 例)</p> <p>(2)PTA 療法群 51 例(導入予定症例数:50 例)</p> <p>計 101 例</p>
被験機器	TRE-1181
主要評価項目	術後1年間におけるTLF非発生率
副次評価項目	<p>有効性評価</p> <p>デリバリー成功率、病変成功率、血管開存率、Acute Gain、ABI、Rutherford分類、WIQスコア、SF-36スコア</p> <p>また、バイルアウトステント(PTA)群に対して同様の評価を行う。</p>
安全性 評価項目	MAE、重要な有害事象(TLR、TVR)、ステントフラクチャ(被験機器のステントを留置した群のみ)、重篤な有害事象、有害事象、被験機器の不具合、もしくはPTA療法群で使用する拡張カテーテルの不具合、被験機器に関連した合併症、もしくはPTA療法群で使用する拡張カテーテルに関連した合併症
統計的手法	<p>有効性評価</p> <p>1.主要評価項目</p> <p>術後1年間におけるTLFの非発生率</p> <p>Kaplan-Meier法により術後1年間におけるTLF非発生率を求める。併せてその両側95%信頼区間をGreenwoodの公式より得られたSEをもとに求める。</p> <p>また、要因(手技不成功、死亡、患肢切断術実施の決定、TLR実施の決定)ごとの発生時期を示す。</p> <p>2.副次評価項目</p> <p>(1)デリバリー成功率、病変成功率</p> <p>デリバリー成功率、病変成功率およびそれらの両側95%信頼区間を正確法により求める。</p> <p>(2)血管開存率、Acute Gain</p> <p>血管開存率をKaplan-Meier法によって求める。またそれらの両側95%信頼区間をGreenwoodの公式に基づくSEを用いて求める。Acute Gainについて、それぞれの要約統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)および平均値の両側95%信頼区間を求める。</p> <p>(3)ABI</p>

	<p>ABIについて、それぞれの要約統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)および平均値の両側95%信頼区間を求める。</p> <p>(4)Rutherford分類 各時点におけるRutherford分類一覧を作成する。</p> <p>(5)WIQスコア、SF-36スコア 解析対象症例において、要約統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)および平均値の両側95%信頼区間を求める。</p> <p>安全性評価</p> <p>(1)MAE、重要な有害事象 それぞれ発生件数、発生例数、発生率およびその両側95%信頼区間を求める。また、これらの発生時期を要因ごとに示す。</p> <p>(2)ステントフラクチャ、重篤な有害事象、有害事象、被験機器の不具合、もしくはPTA療法群で使用する拡張カテーテルの不具合、被験機器に関連した合併症、もしくはPTA療法群で使用する拡張カテーテルに関連した合併症 それぞれ発生件数、発生例数、発生率およびその両側95%信頼区間を求める。 有害事象および被験機器の不具合、もしくはPTA療法群で使用する拡張カテーテルの不具合については、発生時期を示す。被験機器の不具合、もしくはPTA療法群で使用する拡張カテーテルの不具合、被験機器に関連した合併症、もしくはPTA療法群で使用する拡張カテーテルに関連した合併症についてはさらに事象別および重篤度別に発生件数、発生例数を求める。</p>
治験調整医師	<p>東京慈恵会医科大学附属病院 大木隆生 福岡山王病院 横井宏佳</p>
代表施設及び施設数	<p>東京慈恵会医科大学附属病院 他 全7施設</p>
試験期間	<p>試験開始日：2010年2月23日（医療機関との最も早い契約日） 試験終了日：2014年12月24日（医療機関から受領した治験終了報告書の最も遅いIRB承認日）</p>
試験成績の概略	<p>本治験には101例が登録され、50例が被験機器群に、51例がPTA療法群に無作為に割り付けられ、それぞれステント留置術もしくはPTA術が施行された。PTA術が施行された51例のうち23例で手技不成功となり、被験機器を留置し、ベイルアウトステント(PTA)群としてフォローアップを実施した。</p> <p>【有効性に関する評価】</p> <p>TLFの非発生率については、被験機器群で80.0%(40例/50例)(両側95%信頼区間:66.3%~90.0%)、PTA療法群で45.1%(23例/51例)(両側95%信頼区間:31.1%~59.7%)となり被験機器群のPTA療法群に対する優越性が示された。被験機器群で発生したTLFの内訳は死亡が1例、標的病変血行再建術の決定(Clinically</p>

driven)が 9 例であった。死亡は急性心筋梗塞によるものであり治験機器との因果関係は否定された。同じく PTA 療法群で発生した TLF の内訳は、手技不成功が 23 例発生し、標的病変血行再建術の決定 (Clinically driven) が 10 例であった。

術後1年の血管開存率は、被験機器群で 75.5%、PTA 療法群で 74.1%であり、両群ともに高い開存性を示した。

また、生活の質の指標である WIQ、SF-36 では、被験機器群、PTA 療法群ともに、術前に比較して術後 1 年においても改善状態が継続していることが認められた。

バイルアウトステント(PTA)群において、術後 1 年の TLF 非発生率は 78.3%であった。また、術後 1 年の血管開存率は、71.4%であった。

以上から有効性に関して被験機器群の成績は PTA 療法群と比較して術後 1 年の TLF 非発生率において優越性が示され本品の浅大腿動脈領域治療に対する有効性が示された。また、バイルアウト症例に対するステント留置は通常のステント留置と同様に良好な結果であることが示された。

【安全性に関する評価】

術後 1 年間に MAE の発生は被験機器群では 10 例、PTA 療法群では 5 例発生した。その結果、術後 1 年間の MAE 非発生率は、被験機器群では 80%(40 例/50 例)、PTA 療法群では 82.1% (23 例/28 例)であった。この結果、群間差の点推定値は -2.1%であり、両群の MAE 非発生率に差は認められなかった。

術後 1 年間に生じた有害事象は、被験機器群で 40 例 170 件、PTA 療法群で 24 例 97 件であり、発生率はそれぞれ 80.0%(40 例/50 例)、85.7%(24 例/28 例)であった。そのうち、因果関係を否定できない事象(不具合)は、被験機器群で 18 例 21 件、PTA 療法群で 6 例 6 件であり、発生率はそれぞれ 36.0%(18 例/50 例)、21.4%(6 例/28 例)であった。両群の事象別・因果関係別有害事象および不具合発生率の内容およびその頻度は同様であった。ステント留置症例においてステント血栓症の発生はなかった。

重篤な有害事象は、被験機器群では 6 例 7 件、PTA 療法群では 1 例 1 件発生し、その発生率はそれぞれ 12.0%、3.6%であった。因果関係の否定できない事象(不具合)の発生率は被験機器群で 18.0%(9 例/50 例)、PTA 療法群で 7.1%(2 例/28 例)であった。重要な有害事象は、被験機器群で 9 例 9 件、PTA 療法群では 5 例 5 件発生し、発生率はそれぞれ 18.0%(9 例/50 例)、17.9%(5 例/28 例)であった。発生した重要な有害事象は被験機器群で TLR(clinically driven)9 例、PTA 療法群で TLR(Clinically driven)5 例であった。

また、術後 1 年までにステント留置した全症例においてステントフラクチャは発生しなかった。

ベイルアウトステント(PTA)群において、術後 1 年間に、MAE は 5 件 5 例発生し、その結果、術後 1 年間の MAE 非発生率は、78.3%(18 例/23 例)であった。

術後 1 年までにステント血栓症およびステントフラクチャは発生しなかった。

以上より、安全性については、被験機器群およびベイルアウトステント(PTA)群の安全性指標の内容およびその頻度は PTA 療法群と同様であり、本品は臨床使用上問題ないと判断した。

<術後 1 年までの結論>

浅大腿動脈疾患に対して、本邦において本品を用いた臨床試験が実施された。その結果、術後 1 年までの結果において、本品の有効性および安全性が示された。また、欧州における臨床試験の成績からも、本品の有効性および安全性が示されている。

また、本邦ですでに承認を取得している ZilverPTX、ZilverFlex および S.M.A.R.T.stent と同様の成績を示し同様の有効性、安全性を有しており、また、PTA よりも優れた有効性を示すことが期待される臨床上有益なステントであると判断した。

以上より、本品を症候性虚血症状を有する浅大腿動脈領域の狭窄または閉塞性疾患に対して使用することは妥当であると判断した。

術後 1 年以降治験終了までの結果

【有効性に関する評価】

術後 2 年の血管開存率は、被験機器群で 68.9%、PTA 療法群で 65.2%であり、遠隔期において両群間に有意差は示されなかった。また、生活の質の指標である WIQ、SF-36 では、被験機器群、PTA 療法群ともに、術前と比較して術後 2 年においても改善の状態が認められた。

ABI および Rutherford 分類については、被験機器群、PTA 療法群ともに、術後 1 年と比較して術後 2 年、術後 3 年で低下する傾向は認められたが、術前と比較すると改善されていることが確認された。

ベイルアウトステント(PTA)群においては、術後 2 年の血管開存率は 57.9%であった。WIQ、SF-36 は術前と比較して術後 2 年においても改善していることが認められた。

また ABI および Rutherford 分類については、術後 1 年と比較すると術後 2 年、術後 3 年で低下する傾向は認められたが、術前と比較すると改善されていることが確認された。

以上から、有効性に関して本品の術後 2 年までの血管開存性で PTA 療法と大きく変わらない成績を示し、また術後 3 年まで臨床所見上の問題は見られなかったことから、本品は遠隔期においても十分に良好な有効性を有していると判断した。

【安全性に関する評価】

FAS_2 における術後 3 年間の MAE 発生率は、被験機器群では 22.0%、PTA 療法群では 32.1%であった。群間差の点推定値は-10.1%であり、両群の MAE 発生率に有意差は認められなかった。事象別においては、術後 1 年以降に患肢切断術実施の決定ならびに TLR 実施の決定(Clinically driven)の発生は両群において認められず、高い安全性が確認された。

SAS_2 において、程度が高度である不具合(入院治療の必要性あり)は、被験機器群で 11 例(22.0%)、PTA 療法群で 2 例(7.1%)であった。中等度および軽度の事象の発生は、被験機器群ではそれぞれ 5 例(10.0%)、7 例(14.0%)であった。PTA 療法群ではそれぞれ 3 例(10.7%)、1 例(3.6%)であった。被験機器群においてステント血栓症の発生はなかった。

全期間におけるすべての重篤な有害事象は、被験機器群では 34 例(68.0%)、PTA 療法群では 23 例(82.1%)であった。死亡例は被験機器群で 1 例、PTA 療法群で 4 例確認されたが、すべて治験機器との因果関係は否定された。

また、術後 3 年までに被験機器群においてステントフラクチャは発生しなかった。

ベイルアウトステント(PTA)群において、術後 3 年間の MAE 発生率は、26.1%であった。術後 3 年までにステント血栓症およびステントフラクチャは発生しなかった。

以上より、被験機器群およびベイルアウトステント(PTA)群の安全性評価項目の内容およびその発生頻度は PTA 療法群と同様であり、またステント特有の事象であるステントフラクチャやステント血栓症の発生はなかったことから、本品は遠隔期においても十分な安全性を有しているものと判断した。

< 治験終了時の結論 >

浅大腿動脈疾患に対して、本品の長期成績を追跡する目的で実施された臨床試験において、術後 3 年までの本品の十分な有効性および安全性が示された。

使用成績評価概要

試験名	ミサゴ®使用成績調査
試験目的	日常診療における本品の安全性、有効性及び長期予後を継続的に確認する
試験の種類	使用成績調査 全例調査方式
対象患者	日常診療において本品が使用された患者
選択基準	<p><使用目的></p> <p>本品は、浅大腿動脈領域における症候性の動脈疾患に対する、経皮的血管形成術の不成功に伴う急性もしくは切迫閉塞の治療として、管腔の維持を目的に、経皮的に血管内に留置して使用する。</p>
除外基準	<p>(1) 抗血小板療法、抗凝固療法を禁忌とする患者。[薬物療法が適切に行えない可能性がある。]</p> <p>(2) 重篤な金属アレルギーがある患者。[本品の留置によってアレルギー反応を惹起する可能性がある。]</p> <p>(3) 造影剤へのアレルギーがある患者。[アレルギー反応を惹起する可能性がある。]</p> <p>(4) 病変部又はその手前の血管に高度狭窄、完全閉塞、高度に蛇行又は石灰化した領域があり、十分な前拡張を行うことができない患者。[十分な拡張が得られない、又は血管壁とデリバリーカテーテルの摩擦が正確なステントの留置を妨げる可能性がある。]</p>
症例数	295 例
被験機器	ミサゴ®
主要評価項目 副次評価項目 安全性評価項目	<p>下記の項目について解析を行う。</p> <p>患者背景： 年齢、性別、身長、体重、原疾患、下肢動脈治療歴、合併症等、ABI、Rutherford 分類、生活様式</p> <p>退院時評価項目： 対象病変(部位、血管径、病変長、径狭窄度)、デリバリー成功、有効性(TLR 非発生率)、安全性(有害事象、不具合、ステント血栓症、ステント破断等)、開存率、ABI、Rutherford 分類</p> <p>定期的フォローアップ評価項目： 生活様式、ABI、Rutherford 分類、抗血小板薬の投与状況、有効性、安全性(有害事象、不具合等)、開存性評価、TLR発生率、ステント破断、ステント血栓症</p>

統計的手法	<p>症例構成に関する事項</p> <p>患者背景についてカテゴリ項目に関しては頻度分布(%等)、連続量に関しては要約統計量(平均値等)を算出する。</p> <p>有効性に関する事項</p> <p>開存率については、Kaplan-Meier 法により算出する。</p> <p>安全性に関する事項</p> <p>ステント血栓症、ステント破断の発生率及びイベント回避率を Kaplan-Meier 法により算出する。</p>
治験調整医師	なし
代表施設及び施設数	<p>国立循環器病研究センター病院 ほか</p> <p>78 施設と契約</p>
試験期間	平成 25 年 1 月 7 日から平成 30 年 10 月 31 日
試験成績の概略	<p>調査施設は予定施設数 80 施設、予定症例数 250 例として全例調査方式にて調査を実施した。78 施設と契約、登録症例数は 295 例、ミサゴを留置した症例は 293 例であった。</p> <p>【有効性の検証】</p> <p><TLR></p> <p>本品を留置した 293 例における TLR について、Kaplan-Meier 法を用いて累積非発生率を算出すると、本品留置 1 箇月後、6 箇月後、1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後の TLR 累積非発生率はそれぞれ、99.7%、93.3%、86.5%、77.4%、75.1%、71.6%、65.6%であった。</p> <p>本調査における全期間の TLR 発生件数は 73 例 80 病変で、TLR 発生率は 24.7%となった。</p> <p>以上の結果を踏まえ、本調査における非 TLR 発生率は本品の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと判断した。</p> <p><開存性></p> <p>本品を留置した 293 例における開存率について、Kaplan-Meier 法による本品留置 1 箇月後、6 箇月後、1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後における開存率はそれぞれ、99.6%、91.4%、80.1%、60.9%、53.4%、43.2%、32.8%であった。</p> <p>5 年間の長期成績における Kaplan-Meier 法の解析結果においては、開存率が 32.8%と低かったが、これは死亡症例や検査未実施により、At Risk が 16 と少なく、生存曲線の精度が低下していたためであると考えた。そこで、期間別発生率で開存性を確認し</p>

たところ、全期間合計の開存率は 61.0%、1462-1826 日以内の開存率が 68.4%と、ほぼ同程度の結果であった。

以上の結果を踏まえ、本調査における開存率は本品の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと判断した。

【安全性の検証】

使用成績調査の安全性評価対象症例 295 例において 5 年後調査までに収集された不具合・感染症は 90 例 130 件(発生率 30.5%)であった。特に注目すべきステント血栓症は 2.4%、ステント破断は 2.0%であり、既存の SFA ステントと同程度であると考えられた。また、これら不具合・感染症のうち本報告書作成時における「使用上の注意」から予測できない不具合・感染症は、肺炎 1 件、死亡 9 件、不明確な障害の 2 件であった。

以上のとおり、本調査の術後 5 年までの結果から本品は長期にわたって安全で有効であることが確認された。

**STUDY ON LONG-TERM SAFETY OF PACLITAXEL-COATED
DRUG COATED BALLOON AND DRUG-ELUTING STENT IN
JAPAN
STATISTICAL ANALYSIS PLAN**

Study Number:

Version: 1.2

Date: 15-05-2020

Principal Investigator: Masato Nakamura, M.D.
Professor
Division of Cardiovascular Medicine,
Toho University, Ohashi Medical Center
2-22-36 Ohashi, Meguro-ku,
Tokyo 153-8515
Japan
Phone: +81-3-3468-1251
masato@oha.toho-u.ac.jp

Data Manager: Munenori Takata, MD, Ph.D.
Project Lecturer
Clinical Research Data Center, Tohoku University
Hospital
1-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-
8574, JAPAN
Phone: +81-22-717-7659
Fax: +81-22-717-7580
takatam@crietodc.hosp.tohoku.ac.jp

Statistician: Takuhiro Yamaguchi, Ph.D.

Professor and Director
Biostatistics, Tohoku University Graduate School
of Medicine
Clinical Research Data Center, Tohoku University
Hospital
1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-
8574, JAPAN
Phone: +81-22-717-7659
Fax: +81-22-717-7580
Email: yamaguchi@med.tohoku.ac.jp

STATISTICAL ANALYSIS PLAN

Signature of Agreement

I have read this statistical analysis plan and agree to conduct the analysis as outlined

herein:

_____	_____
Masato Nakamura, M.D. Toho University, Ohashi Medical Center	Date

_____	_____
Munenori Takata, M.D., Ph.D. Tohoku University Hospital	Date

_____	_____
Takuhiro Yamaguchi, Ph.D. Tohoku University Graduate School of Medicine	Date

CONTENTS

1.	SCOPE	131
2.	BACKGROUND of the STUDY ON LONG-TERM SAFETY OF PACLITAXEL-COATED DRUG COATED BALLOON AND DRUG-ELUTING STENT	132
3.	GENERAL CONSIDERATIONS	134
3.1	SOFTWARE	134
3.2	SIGNIFICANCE LEVEL AND RELIABILITY COEFFICIENT.....	134
3.3	NUMERICAL DISPLAY OF RESULTS.....	134
4.	DATA HANDLING AND ANALYSIS POPULATIONS	135
4.1	DATA HANDLING.....	135
4.2	ANALYSIS POPULATION	135
5.	DESCRPTIVE ANALYSES	136
5.1	LIST OF CLINICAL STUDIES.....	136
5.2	BASELINE CHARACTERISTICS AND COMPARABILITY OF TREATMENT GROUPS.....	136
5.3	PATIENT ACCOUNTABILITY	137
5.4	BASELINE CHARACTERISTICS AND COMPARABILITY OF TREATMENT GROUPS IN EVALUABLE VS. NON-EVALUABLE PATIENTS	138
6.	ANALYSES FOR Mortality Evaluation of Clinical Data	140
6.1	ALL-CAUSE MORTALITY ANALYSES	140
6.2	KAPLAN-MEIER ESTIMATION AND CURVES FOR TIME TO DEATH	141
6.3	COX REGRESSION MODEL ANALYSIS AND ADJUSTED HAZARD RATIO ESTIMATION	141
6.4	META ANALYSES.....	142
6.4.1	CRUDE RISK RATIO/DIFFERENCE ANALYSES.....	142
6.4.2	CRUDE KAPLAN-MEIER ESTIMATION AND CURVES FOR TIME TO DEATH	143
6.4.3	COX REGRESSION MODEL ANALYSIS AND ADJUSTED HAZARD RATIO ESTIMATION	143
6.4.4	SUB-GROUP ANALYSES.....	144
7.	ANALYSES FOR Evaluation of Potential Trends for Biological Mechanism or Causality for Increased Mortality	145
7.1	Cause of Death Analyses	145
7.2	Cause of Death Analyses	145
7.3	Analyses for Paclitaxel Dosage	146
8.	Analyses for Events Other Than Death.	148
9.	Details for Adjusted Analyses	149
10.	REVISION HISTORY	150

ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS

AE	Adverse Event
API	Active Pharmaceutical Ingredient
AT	As-Treated
AVF	Arteriovenous Dialysis Fistula
BMS	Bare Metal Stent
BTK	Below-the-knee
CAD	Carotid Artery Disease
CHD	Coronary Heart Disease
CDRH	Center for Devices and Radiological Health
CDTLR	Clinically-Driven Target Lesion Revascularization
CEC	Clinical Events Committee
CLI	Critical Limb Ischemia
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DCB	Drug-Coated Balloon
DES	Drug-Eluting Stent
FDA	Food and Drug Administration
ITT	Intent-to-Treat
LTFU	U Lost to Follow-Up
LTX	Lutonix
mAT	Modified As-Treated
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
PAD	Peripheral Arterial Disease
PAS	Post-approval Study
PK	Pharmacokinetic
PMA	Premarket Application
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PMS	Post Marketing Surveillance
POBA	A Plain Old Balloon Angioplasty
PPA	Proximal Popliteal Artery
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty
PTX	Paclitaxel
RCT	Randomized Control Trial
RD	Risk Difference

RR	Relative Risk / Risk Ratio
RVD	Reference Vessel Diameter
RWE	Real-world Evidence
SAE	Serious Adverse Events
SFA	Superficial Femoral Artery

1. SCOPE

This document gives a detailed statistical analysis plan for the STUDY ON LONG-TERM SAFETY OF PACLITAXEL-COATED DRUG COATED BALLOON AND DRUG-ELUTING STENT IN JAPAN, and should be read in conjunction with the current trial protocol. Portions of this document are replicated from the study protocol, and supplemented with additional detail as appropriate.

2. BACKGROUND of the STUDY ON LONG-TERM SAFETY OF PACLITAXEL-COATED DRUG COATED BALLOON AND DRUG-ELUTING STENT

8.

Objective

A recent meta-analysis reported increased risk of death following use of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the lower limbs. The FDA continues to evaluate this issue and recommended ongoing surveillance of treated patients. The objective of this study is to conduct meta-analysis of individual patient data on long-term safety of Paclitaxel-coated drug coated balloon and drug-eluting stent in Japan.

Study setting

The individual data is consisted of both clinical trial and post marketing study data conducted by related companies before and after approval.

List of studies are as follows;

CARDINAHEALTH (Randomized trial, Post Marketing All-Case Survey)

MEDICON (Randomized trial, Single arm trial)

MEDTRONIC (Randomized trial, Post Marketing All-Case Survey)

TERUMO (Randomized trial, Post Marketing All-Case Survey)

BOSTON (Randomized trial)

COOK (Randomized trial, Post Marketing All-Case Survey)

Resources

This study is supported by the Japan Endovascular Treatment Conference (JET) and funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW).

Endpoints

Presence or absence of death, death date, cause of death, lower limb amputation (large amputation, small amputation), lower limb amputation date.

Eligibility criteria

All available clinical studies conducted with the MHLW-approved devices.

Research design

Meta-analysis of individual patient data on long-term safety of Paclitaxel-coated drug coated balloon and drug-eluting stent.

Statistical analysis

Primary

Meta analyses for all-cause mortality using the entire period data

Unadjusted analyses will be performed first then adjusted analyses considering several factors (prognostic factors, baseline characteristics etc.) be done.

- Risk difference and ratio of mortality (paclitaxel-coated vs. uncoated devices)
- Kaplan-Meier estimation and curves for time to death
- Adjusted analyses

Secondary

Comparison of patient baseline characteristics across pivotal RCTs

Subject accountability and assessment for missing data

Crude all-cause mortality rates within each study

Risk difference and ratio of mortality (paclitaxel-coated vs. uncoated devices) within each study

Kaplan-Meier estimation and curves for time to death within each study

Cause of Death for cardiovascular and non-cardiovascular deaths and death subtypes

Associations of the following parameters and their relationship to all-cause death; total

Paclitaxel dose, gender (male vs female)

Analyses for events other than death

3. GENERAL CONSIDERATIONS

3.1 Software

Statistical Analysis System (SAS) Ver.9.4. will be used for all statistical analysis.

3.2 Significance Level and Reliability Coefficient

Unless otherwise specified, estimates of treatment effects will be presented with 95% confidence intervals. P-values will be 2-tailed for other analyses. No correction for multiple tests will be made.

3.3 Numerical Display of Results

As a general rule, the analysis result is indicated by the number of digits shown below. The data is rounded to the nearest whole number then displayed.

Min, Max	Number of significant digits of data
Mean, Quantile	Number of significant digits of data plus one
Standard Deviation (SD)	Number of significant digits of data plus two
Percent (%)	One decimal place
p-value	Two significant figures, unless $p < 0.0001$

4. DATA HANDLING AND ANALYSIS POPULATIONS

4.1 Data Handling

Regarding the handling of individual cases and data, follow the results of examination at the data review meeting.

4.2 Analysis Population

For subjects in randomized trials, several analysis populations will be defined;

Intent-to-Treat (ITT) Population: Subjects were assigned into either the drug-coated device group or the control group according to their randomization assignment. Day 0 was the day of the index procedure.

As-Treated (AT) Population: The treatment group assignment was based on the actual treatment a subject received during the index procedure (after the primary randomization and the secondary randomization, if applicable). If a subject received drug-coated device treatment of the target lesion during the index procedure, this patient was counted in the drug-coated device group. Otherwise, this subject was counted into the control device group. Day 0 was the day of the index procedure.

Modified As-Treated (mAT) Population: The treatment group assignment was based on whether a subject received a drug-coated device treatment of the target lesion(s) at any point during the first 12 months (i.e., during crossover) based on the study design. If a control subject crossed over by receiving a drug-coated device (on the target lesions) during the follow-up period, Day 0 was the day of the drug-coated device treatment. Otherwise, Day 0 was the day of the index procedure.

Subjects from PMS will be treated as AT or mAT population, and all registered subjects will be analyzed.

5. DESCRIPTIVE ANALYSES

5.1 List of Clinical Studies

- 1) Purpose: To describe the list of clinical studies which includes data analysis.
- 2) Analysis population: All studies.
- 3) Endpoint: Trial name, Study description, Number of patients, Max follow-Up (year), Study status.
- 4) Analysis method: Information on each clinical study will be summarized.

Table. Paclitaxel-Coated Device Clinical Studies in Japan

Trial Name	Study Description	Max Follow-Up (year)	As Treated*, N (n test; n control)	Study Status
Cook Zilver PTX DES:				
ZILVER PTX RCT	US/OUS PMA Pivotal 1:1 RCT DES v PTA w/ secondary randomization (BMS:DES) and protocol-defined crossover of PTA failures in the 1 st year to DES	5	474 (300; 174) (excludes 5 live cases)	5-year follow-up complete
REAL PTX	OUS 1:1 RCT DES v DCB	3	150 (75;75)	3-year follow up complete
JAPAN POST-MARKET REGISTRY	OUS All-Comers Registry (DES v BMS)	5	1112 (922; 190)	5-year follow-up complete for treatment; 3-year follow-up completed for control
ZILVER SAS	US/OUS All-Comers Registry	2	787	2-year follow-up complete
Lutonix 035 DCB:				
LEVANT 2	US/OUS PMA Pivotal 2:1 RCT	5	476 (316; 160)	5-year follow-up

Note: Every example of tables and figures is in principle according to FDA Executive Summary of Circulatory System Devices Panel Meeting (Paclitaxel-Coated Drug Coated Balloon and Drug-Eluting Stent Late Mortality Panel) held in June 19 and 20, 2019.

5.2 Baseline Characteristics and Comparability of Treatment Groups

- 1) Purpose: To describe demographic variables and patient characteristics (data before protocol treatment start) to grasp subject background and examine comparability among randomized studies.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs and ITT population for RCTs.
- 3) Endpoint: Age, Target Lesion Length, Gender, Hypertension, Hyperlipidemia, Diabetes Mellitus, Insulin Dependent Diabetes Mellitus, CAD, CHD, BMI, Serum creatinine, Smoking, Obesity, Renal Insufficiency, On Dialysis, Below-the-knee Vascular Disease of Target Leg, Previous Peripheral Revascularization, Previous Target Limb Amputation, Previous Non-Target Limb Amputation, Rutherford Category, Target Lesion Type, History of MI, History of PCI, History of CABG, History of COPD, History of Heart Failure, ICD in situ, Anti-Thrombotic Medication, Statins, Beta Blocker, ACEI/ARB
- 4) Analysis method: Tables of summary statistics will be produced by study for a number of

baseline variables. Continuous variables will be summarized using the following statistics; n (non-missing sample size), mean, standard deviation, median, minimum, and maximum. The number of missing observations will also be reported. The frequency and percentages (based on the non-missing sample size) of observed levels will be reported for all categorical measures. The number of missing observations will also be reported. For post marketing studies, only baseline characteristics will be described.

Table. Baseline Comparability Across Studies of Paclitaxel-Coated Devices vs. Uncoated Devices (ITT Population)

Demographic and Baseline Characteristic ¹	Zilver PTX RCT (N=474)	LEVANT 2 RCT (N=476)	IN.PACT SFA I & II (N=330)	ILLUMINATE RCT (N=300)	P-value ^{2, 3}
Age (years)	67.8 ± 10.1	68.2 ± 9.7	67.7 ± 9.4	68.8 ± 10.2	0.7107
Target Lesion Length (mm)	56.9 ± 43.4	62.8 ± 41.0	89.4 ± 49.3	82.7 ± 45.7	<0.0001
Gender					0.2524
Male	64.8% (307/474)	63.0% (300/476)	65.8% (217/330)	58.7% (176/300)	
Female	35.2% (167/474)	37.0% (176/476)	34.2% (113/330)	41.3% (124/300)	
Hispanic	6.3% (26/416)			14.2% (38/267)	
Black	11.5% (48/416)	5.5% (25/456)		18.9% (54/286)	
Region					<0.0001
US	81.4% (386/474)	63.2% (301/476)	54.5% (180/330)	91.0% (273/300)	
OUS	18.6% (88/474)	36.8% (175/476)	45.5% (150/330)	9.0% (27/300)	
Smoking					<0.0001
Active	31.7% (150/473)	34.7% (165/476)	37.6% (124/330)	35.7% (107/300)	
Previous	53.7% (254/473)	45.6% (217/476)	29.4% (97/330)	45.7% (137/300)	
Never	14.6% (69/473)	19.7% (94/476)	33.0% (109/330)	18.7% (56/300)	
Hypertension	85.2% (404/474)	88.7% (422/476)	90.3% (298/330)	93.7% (281/300)	0.0028
Hyperlipidemia	73.0% (346/474)	88.4% (421/476)	83.9% (277/330)	88.7% (266/300)	<0.0001
Diabetes Mellitus	45.8% (217/474)	42.9% (204/476)	43.3% (143/330)	50.3% (151/300)	0.1892

5.3 Patient Accountability

- 1) Purpose: To grasp patient attrition in the studies and summary of patient accountability for the studies is provided.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: Withdrawn patients were defined as patients who withdrew prior to their annual follow-up visit, for whom there were no data at the current timepoint or any subsequent timepoints. Lost-to-follow-up (LTFU) patients were defined as patients in whom the last contact was prior to the annual follow up visit, and there were no data at the current timepoint or beyond. Pending data (not shown) was defined as patients that had no available data, because their visit window was not open or completely closed for a specific timepoint. Missing data was defined as the sum of withdrawn, LTFU, and pending patients over the total enrolled.

- Analysis method: Tables of summary statistics will be produced by study. The frequency and percentages of observed events will be reported every year

Table. Accountability, ITT Population for Clinical Studies

Sponsor	Device	Study Name	Device Type	Total Enrolled	Withdrawn (%)					Lost to Follow-up (%)					Missing Data (%)				
					Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
Cook	Zilver PTX	ZILVER PTX RCT (AT, no live cases)	DES	300	2.0 (6/300)	4.0 (12/300)	7.3 (22/300)	10.3 (31/300)	12.7 (38/300)	2.3 (7/300)	8.0 (24/300)	12.3 (37/300)	17.3 (52/300)	25.7 (77/300)	4.3 (13/300)	12.0 (36/300)	19.7 (59/300)	27.7 (83/300)	38.3 (115/300)
			PTA	174	2.9 (5/174)	6.3 (11/174)	7.5 (13/174)	7.5 (13/174)	9.8 (17/174)	4.0 (7/174)	9.8 (17/174)	16.1 (28/300)	20.7 (36/174)	26.4 (46/174)	6.9 (12/174)	16.1 (28/174)	23.6 (41/174)	28.2 (49/174)	36.2 (63/174)
Cook	Zilver PTX	ZILVER PTX RCT (ITT, no live cases)	DES	236	1.7 (4/236)	3.8 (9/236)	7.2 (17/236)	10.6 (25/236)	12.7 (30/236)	2.5 (6/236)	9.3 (22/236)	13.6 (32/236)	18.6 (44/236)	27.1 (64/236)	4.2 (10/236)	13.1 (31/236)	20.8 (49/236)	29.2 (69/236)	39.8 (94/236)
			PTA	238	2.9 (7/238)	5.9 (14/238)	7.6 (18/238)	8.0 (19/238)	10.5 (25/238)	3.4 (8/238)	8.0 (19/238)	13.9 (33/238)	18.5 (44/238)	24.8 (59/238)	6.3 (15/238)	13.9 (33/238)	21.4 (51/238)	26.5 (63/238)	35.3 (84/238)
Cook	Zilver PTX	ZILVER PTX RCT (MAT, with 5 live cases)	DES	336	1.8 (6/336)	4.2 (14/336)	7.1 (24/336)	9.8 (33/336)	11.9 (40/336)	2.1 (7/336)	7.7 (26/336)	12.2 (41/336)	17.6 (59/336)	25.9 (87/336)	3.9 (13/336)	11.9 (40/336)	19.3 (65/336)	27.4 (92/336)	37.8 (127/336)
			PTA	143	3.5 (5/143)	6.3 (9/143)	7.7 (11/143)	7.7 (11/143)	10.5 (15/143)	4.9 (7/143)	10.5 (15/143)	17.5 (25/143)	21.0 (30/143)	26.6 (38/143)	8.4 (12/143)	16.8 (24/143)	25.2 (36/143)	28.7 (41/143)	37.1 (53/143)
Lutonix	Lutonix 035	LEVANT 2	DCB	316	3.8 (12/316)	6.0 (19/316)	8.2 (26/316)	9.2 (29/316)	9.2 (29/316)	2.5 (8/316)	3.8 (12/316)	4.1 (13/316)	4.7 (15/316)	5.7 (18/316)	6.3 (20/316)	9.8 (31/316)	12.3 (39/316)	13.9 (44/316)	15.8 (50/316)
			PTA	160	5.6 (9/160)	6.9 (11/160)	10.0 (16/160)	10.0 (16/160)	10.0 (16/160)	1.3 (2/160)	1.9 (3/160)	2.5 (4/160)	2.5 (4/160)	3.8 (6/160)	6.9 (11/160)	8.8 (14/160)	12.5 (20/160)	14.4 (23/160)	
Medtronic	IN.PACT Admiral	SFA I & SFA II	DCB	220	5.0 (11/220)	6.8 (15/220)	10.5 (23/220)	13.6 (30/220)	15.0 (33/220)	0.0 (0/220)	0.5 (1/220)	0.9 (2/220)	2.3 (5/220)	4.1 (9/220)	5.0 (11/220)	7.3 (16/220)	11.4 (25/220)	15.9 (35/220)	19.1 (42/220)
			PTA	110	2.7 (3/110)	4.5 (5/110)	7.3 (8/110)	10.9 (12/110)	10.9 (12/110)	0.0 (0/110)	0.9 (1/110)	0.9 (1/110)	2.7 (3/110)	3.6 (4/110)	2.7 (3/110)	5.5 (6/110)	8.2 (9/110)	13.6 (15/110)	14.5 (16/110)
Philips	Stellarex	ILLUMENATE	DCB	200	0.5 (1/200)	5.0 (10/200)	6.5 (13/200)			1.5 (3/200)	2.5 (5/200)	15.5 (31/200)			2.0 (4/200)	7.5 (15/200)	22.0 (44/200)		

5.4 Baseline Characteristics and Comparability of Treatment Groups in Evaluable vs. Non-Evaluable Patients

- Purpose: To assess potential differences in evaluable versus LTFU/withdrawn patients within each randomized study.
- Analysis population: All registered for PMSs and ITT population for RCTs.
- Endpoint: Age, Target Lesion Length, Gender, Hypertension, Hyperlipidemia, Diabetes Mellitus, Insulin Dependent Diabetes Mellitus, CAD, CHD, BMI, Serum creatinine, Smoking, Obesity, Renal Insufficiency, On Dialysis, Below-the-knee Vascular Disease of Target Leg, Previous Peripheral Revascularization, Previous Target Limb Amputation, Previous Non-Target Limb Amputation, Rutherford Category, Target Lesion Type, History of MI, History of PCI, History of CABG, History of COPD, History of Heart Failure, ICD in situ, Anti-Thrombotic Medication, Statins, Beta Blocker, ACEI/ARB
- Analysis method: Tables of summary statistics will be produced by study for a number of baseline variables. Continuous variables will be summarized using the following statistics; n (non-missing sample size), mean, standard deviation, median, minimum, and maximum. The number of missing observations will also be reported. The frequency and percentages (based on the non-missing sample size) of observed levels will be reported for all categorical measures. The number of missing observations will also be reported.

Table. Baseline Comparisons Between Patients with a Known vs a Missing Mortality Status (ITT Population)

	Patients with a Known Mortality Status	Patients without a Known Mortality Status	p-value²
ZILVER PTX RCT	N=296	N=178	
Hispanic	3.8% (10/260)	10.3% (16/156)	0.0117
Black	8.5% (22/260)	16.7% (26/156)	0.0167
Region (% US)	74.0% (219/296)	93.8% (167/178)	<0.0001
Hyperlipidemia	70.3% (208/296)	77.5% (138/178)	0.0885
LEVANT 2	N=403	N=73	
Smoking			0.0299
Active	34.0% (137/403)	38.4% (28/73)	
Previous	47.0% (193/403)	37.0% (27/73)	

6. ANALYSES FOR Mortality Evaluation of Clinical Data

6.1 All-Cause Mortality Analyses

- 1) Purpose: To estimate all-cause mortality rate in each arm within each study.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: All-cause death.
- 4) Analysis Methods: Within each study, point estimates for the crude mortality rate will be calculated in each group.

Table. Crude mortality rate for clinical studies: AT Population

Sponsor	Device	Study Name	Device Type	Total Enrolled	Crude Mortality Rate (%)				
					Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
Cook	Zilver PTX	ZILVER PTX*	DES	300	2.8 (8/287)	6.8 (18/264)	12.9 (31/241)	16.1 (35/217)	25.9 (48/185)
			PTA	174	2.5 (4/162)	5.5 (8/146)	9.0 (12/133)	11.2 (14/125)	14.4 (16/111)
Lutonix	Lutonix 035	LEVANT 2	DCB	316	2.0 (6/296)	6.7 (19/285)	10.1 (28/277)	16.2 (44/272)	20.3 (54/266)
			PTA	160	2.7 (4/149)	5.5 (8/146)	6.4 (9/140)	9.3 (13/140)	12.4 (17/137)
Medtronic	IN.PACT Admiral	SFA I & SFA II	DCB	220	1.9 (4/209)	7.8 (16/204)	10.8 (21/195)	13.0 (24/185)	16.9 (30/178)
			PTA	110	0.0 (0/107)	1.0 (1/104)	2.0 (2/101)	7.4 (7/95)	9.6 (9/94)
Philips	Stellarex	ILLUMENATE	DCB	200	2.0 (4/196)	7.0 (13/185)	10.9 (17/156)		
			PTA	100	1.0	7.4	13.0		

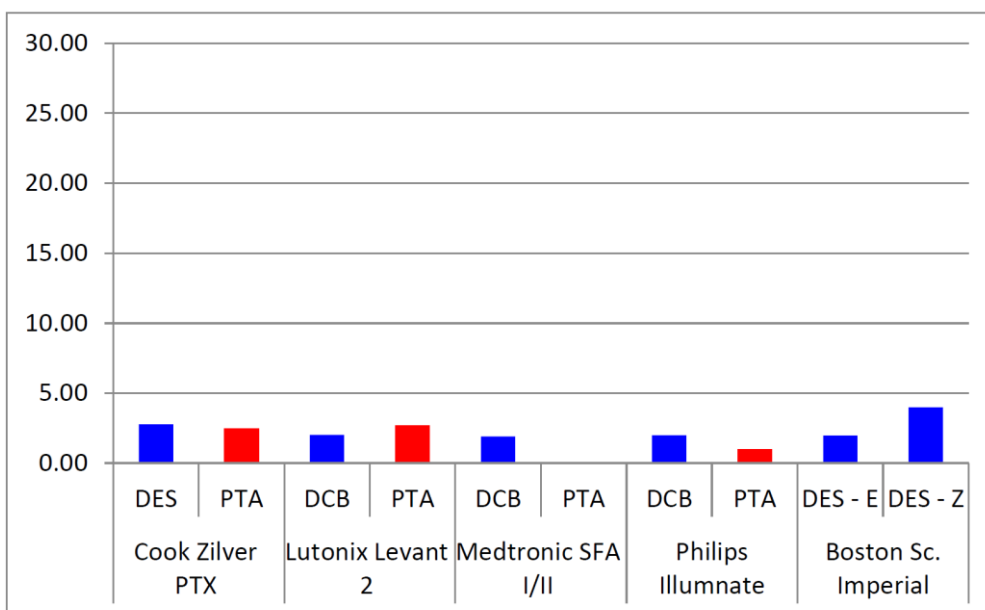


Figure. Crude Mortality Rates (%), 1 year (AT Population)

6.2 Kaplan-Meier Estimation and Curves for Time to Death

- 1) Purpose: To estimate and compare all-cause mortality rate between arms within each study.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and TT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: All-cause death.
- 4) Analysis Methods: Within each study, point estimates and confidence intervals for the mortality rate will be calculated in each group and will be compared between groups using Kaplan-Meier method and log-rank test.

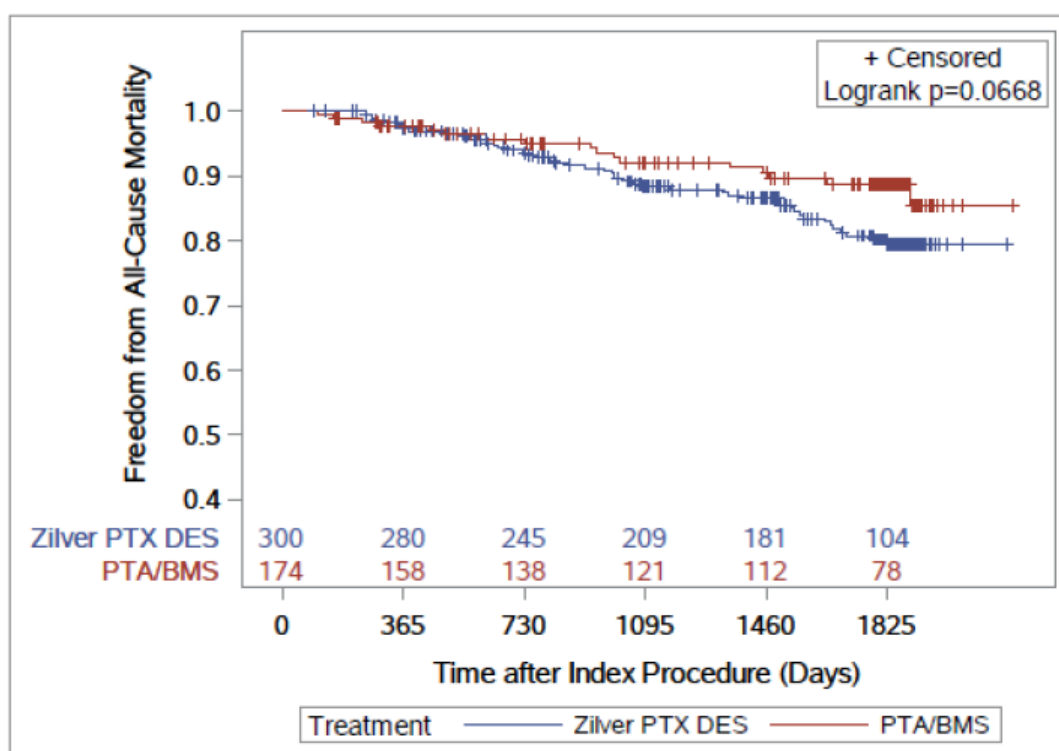


Figure. Kaplan-Meier Plot for Freedom from All-Cause Mortality: xx Study (AT Population)

6.3 Cox Regression Model Analysis and Adjusted Hazard Ratio Estimation

- 1) Purpose: To estimate the hazard ratio of mortality within each RCT study with adjustment for several variables.
- 2) Analysis population: ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: All-cause death.

- 4) Analysis method: Cox's proportional hazards model will be used. Variables that are candidates for adjustment are as follows; Age, Target Lesion Length, Gender, Hypertension, Hyperlipidemia, Diabetes Mellitus, Insulin Dependent Diabetes Mellitus, CAD, CHD, BMI, Serum creatinine, Smoking, Obesity, Renal Insufficiency, On Dialysis, Below-the-knee Vascular Disease of Target Leg, Previous Peripheral Revascularization, Previous Target Limb Amputation, Previous Non-Target Limb Amputation, Rutherford Category, Target Lesion Type, History of MI, History of PCI, History of CABG, History of COPD, History of Heart Failure, ICD in situ, Anti-Thrombotic Medication, Statins, Beta Blocker, ACEI/ARB. Time-dependent analysis in which the use of paclitaxel-coated device is treated as a time-dependent covariate will be considered as well. Propensity score adjustment will also be applied.

Table. Adjusted Hazard Ratio for mortality with Cox Regression: xx Study (AT Population)

Variable		Hazard ratio	95% Confidence Interval	P-value
Experimental	vs. Control			
Covariates				

6.4 Meta Analyses

6.4.1 Crude Risk Ratio/Difference Analyses

- 1) Purpose: To estimate the risk ratio and difference of mortality at annual time points up to 5 years and for the entire period within each RCT study and combined results across studies.
- 2) Analysis population: ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: All-cause death.
- 4) Analysis method: Risk difference and ratio for each year and the entire period will be estimated. Both the fixed effects model and random effects model will be used to combine results across studies for the overall data. Separate meta-analyses were conducted for each year as well.

Table. Meta-analysis results for the AT population: Risk Ratio and Difference

Year	Number of studies	Treatment group (#Event/#Evaluable)	Control group (#Event/#Evaluable)	Model	Relative-risk (RR)			Risk-difference (RD)		
					Point estimate	Lower (95% CI)	Upper (95% CI)	Point estimate	95% CI (Lower)	95% CI (Upper)
1	4	22/988	9/517	Fixed	1.25	0.59	2.65	0.01	-0.01	0.02
				Random	1.15	0.53	2.49	0.01	-0.01	0.02
2	4	66/938	24/491	Fixed	1.44	0.91	2.27	0.02	0.00	0.05
				Random	1.31	0.75	2.29	0.03	-0.01	0.06
3	4	97/869	33/451	Fixed	1.53	1.05	2.23	0.04	0.01	0.07
				Random	1.48	0.85	2.57	0.04	0.00	0.09
4	3	103/674	34/360	Fixed	1.62	1.13	2.34	0.06	0.02	0.10
				Random	1.62	1.12	2.33	0.06	0.02	0.10
				Fixed	1.72	1.25	2.37	0.09	0.04	0.14

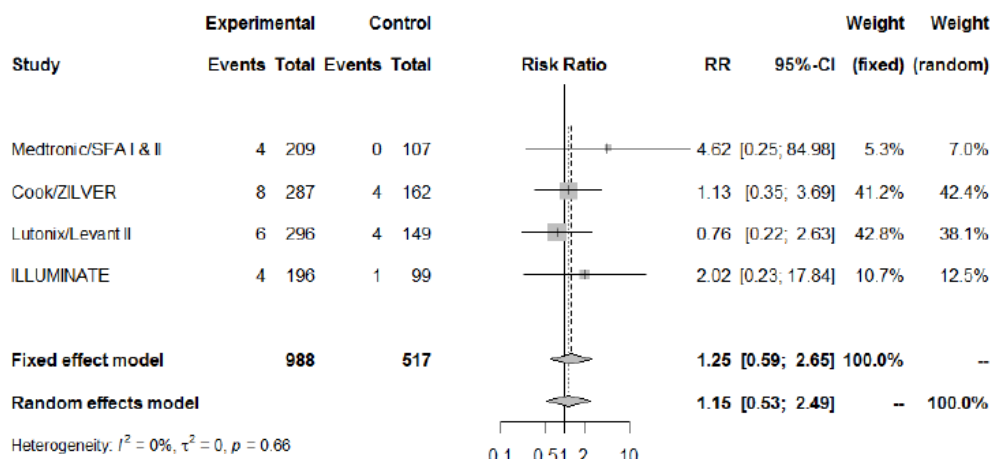


Figure. Forest plot of relative risk for the AT population based on 1-year data

6.4.2 Crude Kaplan-Meier Estimation and Curves for Time to Death

- 1) Purpose: To estimate and compare all-cause mortality rate between paclitaxel-coated vs. uncoated devices groups with combined data across all studies.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: All-cause death.
- 4) Analysis Methods: Point estimates and confidence intervals for the mortality rate will be calculated in paclitaxel-coated vs. uncoated device groups and will be compared between groups using Kaplan-Meier method and log-rank test with combined data.

6.4.3 Cox Regression Model Analysis and Adjusted Hazard Ratio Estimation

- 1) Purpose: To estimate the hazard ratio of mortality with combined data across all studies taking account for confounding and risk factors.

- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: All-cause death.
- 4) Analysis method: Cox's proportional hazards model stratified by each study will be used using RCT data. No stratified model including all studies also will be taken into account. Variables that are candidates for adjustment are as follows; Age, Target Lesion Length, Gender, Hypertension, Hyperlipidemia, Diabetes Mellitus, Insulin Dependent Diabetes Mellitus, CAD, CHD, BMI, Serum creatinine, Smoking, Obesity, Renal Insufficiency, On Dialysis, Below-the-knee Vascular Disease of Target Leg, Previous Peripheral Revascularization, Previous Target Limb Amputation, Previous Non-Target Limb Amputation, Rutherford Category, Target Lesion Type, History of MI, History of PCI, History of CABG, History of COPD, History of Heart Failure, ICD in situ, Anti-Thrombotic Medication, Statins, Beta Blocker, ACEI/ARB. Time-dependent analysis in which the use of paclitaxel-coated device is treated as a time-dependent covariate will be considered as well. Propensity score adjustment will also be applied.

Table. Meta-analysis results for the AT population: Hazard ratio with Cox Regression

Variable		Hazard ratio	95% Confidence Interval	P-value
Experimental	vs. Control			
Covariates				

6.4.4 Sub-group Analyses

- 1) Purpose: Sub-group analyses of Section 6.2 and 6.4.2.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT Analysis population for RCTs.
- 3) Endpoint: All-cause death.
- 4) Analysis method: The same as Section 6.2 and 6.4.2 according to Gender (Male vs. Female) and Type of Devices (DCB vs. DES).

7. ANALYSES FOR Evaluation of Potential Trends for Biological Mechanism or Causality for Increased Mortality

7.1 Cause of Death Analyses

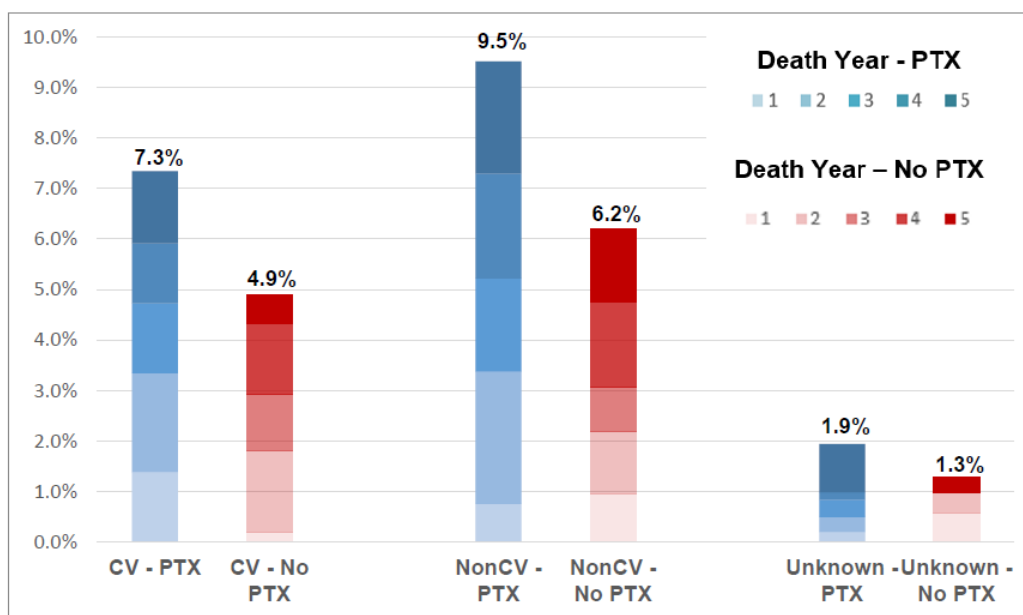
- 1) Purpose: To evaluate the cause of death to investigate potential causality.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: Cause of Death Categorization.
- 4) Analysis method: The cause of death information will be summarized.

Table. Causes of Death Categories for Maximum Completed Follow-Up (AT Population)

		Cook – Zilver PTX DES				LUTONIX 035 DCB				MDT - IN.PACT Admiral DCB				Phillips - Stellarex DCB				BSC - Eluvia DES							
		ZILVER PTX RCT				LEVANT 2				IN.PACT SFA I & II				ILLUMINATE				IMPERIAL							
Follow-Up Completed (Years)		5								5								5							
Follow-Up Planned (Years)		5								5								5							
Study Arm		DES		PTA/BMS		DCB		PTA		DCB		PTA		DCB		PTA		DES - E		DES - Z					
		n=305 ¹		n= 174		N=316		N=160		n= 220		n= 110		n= 200		n= 100		n= 310		n= 155					
Total Deaths to Maximum Completed Follow-Up		48	16	54	17	30	9	17	10	20	12														
Denominator (from AT Accountability Table) at latest completed year		225	134	266	137	178	94	156	77	294	146														
Crude Mortality Rate (Total Deaths to Max Years/Denominator)		21.3%	11.9%	20.3%	12.4%	16.9%	9.6%	10.9%	13.0%	6.8%	8.2%														
Cardiovascular		17	7.6%	7	5.2%	19	7.1%	5	3.6%	11	6.2%	3	3.2%	6	3.8%	6	7.8%	11	3.7%	9	6.2%				
MI	Acute MI	0	0.0%	0	0.0%	4	1.5%	1	0.7%	2	1.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.3%	3	1.0%	3	2.1%				
SD	Sudden cardiac death	0	0.0%	0	0.0%	5	1.9%	2	1.5%	3	1.7%	1	1.1%	1	0.6%	0	0.0%	2	0.7%	2	1.4%				
HF	Heart Failure	5	2.2%	3	2.2%	3	1.1%	1	0.7%	2	1.1%	0	0.0%	2	1.3%	0	0.0%	2	0.7%	1	0.7%				
ST	Stroke	1	0.4%	1	0.7%	3	1.1%	1	0.7%	2	1.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%				
CP	Cardiovascular Procedure	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%				
CH	Cardiovascular Hemorrhage	0	0.0%	0	0.0%	1	0.4%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%				
CO	Other - Cardiovascular Disease	10	4.4%	2	1.5%	3	1.1%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.1%	2	1.3%	2	2.6%	0	0.0%	0	0.0%				

7.2 Cause of Death Analyses

- 1) Purpose: To estimate rates of CV and non-CV deaths from years one to five.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: CV and non-CV deaths.
- 4) Analysis method: The same as Section 6.2, 6.3, 6.4.2, 6.4.3 and 6.4.4.

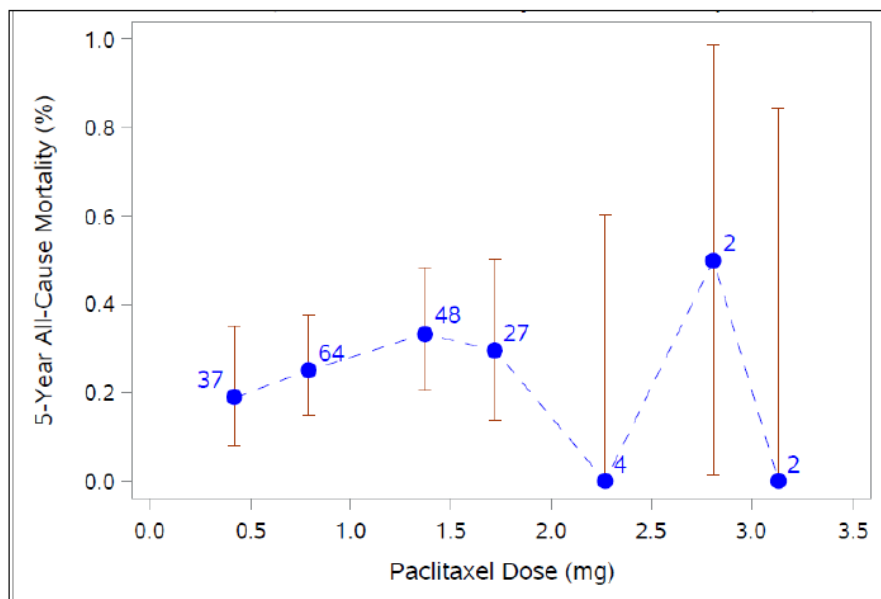


1. The paclitaxel (PTX) group includes DES/DCB devices, and the No PTX group includes BMS/PTA devices. Both DES arms of the IMPERIAL Trial are included in the PTX group.

Figure. Combined Mortality Rates for CV versus NonCV Deaths

7.3 Analyses for Paclitaxel Dosage

- 1) Purpose: To evaluate evaluation of the association between paclitaxel dose and all-cause mortality.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: All-cause death.
- 4) Analysis method: The 5-year mortality rate vs. mean dose for each dose group was plotted for each trial with the corresponding 95% confidence interval and the number of patients included. Specific analyses (for outliers) such as the tercile or quartile analysis will be considered if necessary. Cox's proportional hazards model also will be used to explore the dose-response with adjustment for several factors. Variables for adjustment are the same as in Section 6.4.3. Combined analysis between RCTs will also be conducted.



*Patients were separated into 7 dose groups based on the following dose range cutoffs (in mg): [0.3, 0.5), [0.5, 1.0), [1.0, 1.5), [1.5, 2.0), [2.0, 2.5), [2.5, 3.0), and [3.0, 3.5]. Numbers in blue indicate the number of patients included in the specific dose group. The red line indicates the 95% confidence intervals for the group mortality rate.

Figure. Five-Year All-Cause Mortality Rate for Paclitaxel Dose Groups: xx Study (AT Population)

8. Analyses for Events Other Than Death.

- 1) Purpose: To analyze for events other than death.
- 2) Analysis population: All registered for PMSs, and ITT, AT and mAT population for RCTs.
- 3) Endpoint: lower limb amputation (large amputation, small amputation).
- 4) Analysis Methods: The same as Section 6.2, 6.3, 6.4.2, 6.4.3 and 6.4.4.

9. Details for Adjusted Analyses

In section 6.3 and 6.4, propensity score analyses are planned. For each patient, a propensity score indicating the likelihood of having the paclitaxel-coated device received was calculated by logistic regression analysis and included covariates as follows; Age, Target Lesion Length, Gender, Hypertension, Hyperlipidemia, Diabetes Mellitus, Insulin Dependent Diabetes Mellitus, CAD, CHD, BMI, Serum creatinine, Smoking, Obesity, Renal Insufficiency, On Dialysis, Below-the-knee Vascular Disease of Target Leg, Previous Peripheral Revascularization, Previous Target Limb Amputation, Previous Non-Target Limb Amputation, Rutherford Category, Target Lesion Type, History of MI, History of PCI, History of CABG, History of COPD, History of Heart Failure, ICD in situ, Anti-Thrombotic Medication, Statins, Beta Blocker, ACEI/ARB, Study (stratification variable in meta-analyses). We estimate propensity scores that distinguish type of devices (DES and DCB) will also be considered as well. Variables with too much missing value are excluded from the model. Goodness of fit of the propensity score was evaluated by the c statistic and the Hosmer-Lemeshow test. Individual propensity score and treatment variable (paclitaxel-coated vs. uncoated) are included into the Cox regression analyses. The same variables are also used in multivariate Cox regression models.

10. REVISION HISTORY

Version	Date	Changes
1.0	22-01-2020	
1.1	09-04-2020	Specify the primary analysis, add subgroup analyses, etc.
1.2	15-05-2020	Detailed specification of data used in each analyses and adjusted analyses, etc.

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

雑誌：該当なし