

# 資料 5 – 1

令和3年10月14日

「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」ワーキンググループ  
委員各位

日本IVR学会理事長  
山門 亨一郎  
日本IVR学会薬事委員長  
三村 秀文



## 要望書

令和2年5月開催の「第30回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」で、腸骨静脈ステント「VICI VENOUS STENT System」をニーズ指定していただきましたが、「VENOVO Venous Stent System」「Zilver Vena Venous Self-Expanding Stent」の品目追加を要望します。

これらの3つのステントは腸骨静脈閉塞あるいは狭窄に対する治療に使用されますが、以下の理由でほぼ同等の性能があると考えられます。

1. ステント構造、デリバリーシステムが異なりますが、留置に際しての手技はほぼ同じです。
2. 欧米での適応などから、その臨床的位置付けの差分は無いと考えられます。
3. 臨床治験データとしましても、有効性・安全性ともに3つのステントで遜色ない結果がでており、ほぼ差分はないと考えられます。

品目が複数導入されることによりデバイス選択の幅が拡がり、当該治療の有効性と安全性の向上が期待できるため、追加を要望します。ご承認についてご検討の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

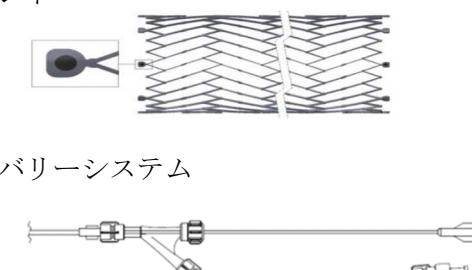
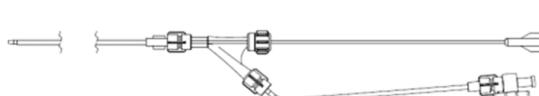
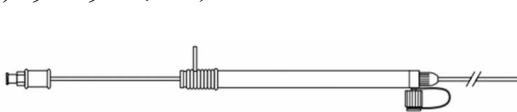
以上

## 早期導入を要望する医療機器の品目追加に関する要望書 【2019-3 腸骨静脈ステント】

### 1. 要望品目の追加に至った背景

令和2年5月開催の「第30回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」で「腸骨静脈ステント：VICI VENOUS STENT System」がニーズ指定を受けたが、ほぼ同等の性能を有する品目が複数導入されることによりデバイス選択の幅が拡がり、当該治療の有効性と安全性の向上が期待できるため、「VENOVO Venous Stent System」「Zilver® Vena™ Venous Self-Expanding Stent」の追加を要望する。

### 2. 製品情報の比較

	VICI VENOUS STENT System	VENOVO Venous Stent System	Zilver® Vena™ Venous Self-Expanding Stent
企業名	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	株式会社メディコン	クックメディカルジャパン合同会社
要望する適応疾患	外部圧迫による腹腔内静脈、主に総腸骨静脈と外腸骨静脈における症候性のうつ滞性血流、または血栓後症候群等の発症による症候性の腹腔内静脈の狭窄及び閉塞		
使用目的	外部圧迫による腹腔内静脈、主に総腸骨静脈と外腸骨静脈における症候性のうつ滞性血流、または血栓後症候群等の発症による症候性の腹腔内静脈の狭窄及び閉塞		
構成品	<p>ステント、デリバリーシステム</p> <p>ステント</p>  <p>デリバリーシステム</p> 	<p>ステント、デリバリーシステム</p> <p>ステント</p>  <p>デリバリーシステム</p> 	<p>ステント、デリバリーシステム、シリング</p> <p>ステント</p>  <p>デリバリーシステム</p> 

	VICI VENOUS STENT System	VENOVO Venous Stent System	Zilver® Vena™ Venous Self-Expanding Stent
ステント径	外径：12、14、16 mm	10、12、14、16、18、20 mm	内径：10、12、14、16 mm
ステント長	60、90、120 mm	40、60、80、100、120、140、160 mm	40、60、100、140 mm (40 mm 長は 10 mm 径及び 12 mm 径のみ)
デリバリーシステム径	9 Fr (最大外径 3 mm)	8–10 Fr (外径 2.7–3.3 mm)	7.0 Fr (外径 2.3 mm)
デリバリーシステム長	100 cm	80、120 cm	80、120 cm
動作原理	ステントは自己拡張型ナイチノール製ステントであり、あらかじめデリバリーシステムに収納されている。デリバリーシステムにより、経皮経管的に圧迫、狭窄及び閉塞した腹腔内静脈にステントを留置することで、静脈内腔を維持し静脈血流の改善を行う。ステントは、圧縮や屈曲等の変形に強いストラット構造を有している。	ステントは自己拡張型ナイチノール製ステントであり、あらかじめデリバリーシステムに取り付けられており、デリバリーシステムの遠位端にある内部カテーテルとステントシースの間で圧縮されている。VENOVO Venous Stent System は、オーバーザワイヤーのデリバリーシステムで 3 軸設計である。ステント径、拡張力、柔軟性、ステント端のフレア構造など静脈用として新規に開発された製品で、症候性の腸骨大腿静脈の血流障害の治療に使用する。	本品は柔軟性を有する slotted-tube タイプの自己拡張型ナイチノール製ステントである。ステントはデリバリーシステムにあらかじめ装填されている。静脈内に留置後、ステントは血管内腔に対し外向きのラディアルフォースを付与し、ステント留置部位の開存性を確保するよう設計されている。留置後、ステントは血管内で柔軟性を維持しながら拡張を維持する。

## 2. 海外での承認状況の比較

	VICI VENOUS STENT System	VENOVO Venous Stent System	Zilver® Vena™ Venous Self-Expanding Stent
承認年月日	米国：2019年5月2日 欧州（CEマーク）：2013年12月31日	米国：2019年3月13日 欧州（CEマーク）：2015年10月22日	米国：2020年10月9日 欧州（CEマーク）：2010年10月29日
PMA/510K/HDE Number	P180013 (PMA)	P180037 (PMA)	P200023 (PMA)
承認されている適応の内容	<p>米国：The VICI VENOUS STENT System is indicated for improving luminal diameter in the iliofemoral veins for the treatment of symptomatic venous outflow obstruction.</p> <p>VICI VENOUS STENT System は、症候性静脈流出閉塞の治療のために腸骨大腿静脈の管腔径を改善するために適応する。</p> <p>欧州：The VICI VENOUS STENT System is intended for use in veins of the lower extremities and pelvis, including the iliac and common femoral veins, for the treatment of adult patients (age 18 and older) who exhibit symptomatic venous outflow obstruction</p> <p>VICI VENOUS STENT System は、症候性静脈流出閉塞を示す成人患者（18歳以上）の治療のために、腸骨静脈および総大腿静脈を含む下肢および骨盤の静脈での使用を目的とする。</p>	<p>米国：The VENOVO Venous Stent System is indicated for the treatment of symptomatic ilofemoral venous outflow obstruction.</p> <p>症候性の腸骨大腿静脈の血流障害の治療に使用する。</p> <p>欧州：The VENOVO Venous Stent System is indicated for the treatment of stenosis and occlusions in the iliac and femoral veins.</p> <p>症候性の腸骨大腿静脈の血流障害の治療に使用する。</p>	<p>米国：The Zilver® Vena™ Venous Stent is indicated for improving luminal diameter in the iliofemoral veins for the treatment of symptomatic iliofemoral venous outflow obstruction.</p> <p>Zilver® Vena™ Venous Stent は、症候性腸骨大腿静脈流出障害の治療のために腸骨大腿静脈に留置し、静脈内径を改善するために用いる。</p> <p>欧州：The Zilver® Vena™ Venous Stent is intended for use in the iliofemoral veins for the treatment of symptomatic venous outflow obstruction.</p> <p>Zilver® Vena™ Venous Stent は、症候性腸骨大腿静脈流出障害の治療のために腸骨大腿静脈に留置する。</p>

### 3. 臨床試験成績の比較

	VICI VENOUS STENT System	VENOVO Venous Stent System	Zilver® Vena™ Venous Self-Expanding Stent
治験実施国	米国、EU（フランス、ドイツ、アイルランド、オランダ、スペイン、イギリス）	米国、ヨーロッパ、オーストラリア/ニュージーランド	米国、台湾
治験実施期間	2014年6月26日～2017年12月5日 (Primary Completion Date)	2016年6月15日～2017年5月1日 (登録期間)	2013年12月13日～2017年11月20日 (Primary Completion Date) (Study Completion Date: 2019年11月20日)
治験デザイン	前向き、多施設、非無作為化、単群試験	前向き、多施設、非無作為化、単群試験	前向き、多施設、非無作為化、単群試験
治験プロトコルの概要	<p>対象症例は、総大腿静脈、外腸骨静脈、総腸骨静脈、またはそれらの併有の片側に、臨床的意義を持つ慢性非悪性閉塞があり、静脈造影による標的血管腔が 50%以上閉塞していること。なお臨床的意義とは、CEAP classification<math>\geq 3</math>、VCSS Pain Score<math>\geq 2</math> である。Primary Outcome として、安全性は 30 日の Major Adverse Events (MAE)、有効性は治療後 12 か月の Primary Patency Rate を評価する。</p> <p>Secondary Outcome として、12 か月後の Venous Clinical Severity Score (VCSS) の改善を評価する。</p>	<p>血栓後症候群の患者 (PTS 患者) 及び非血栓性病変の患者 (NIVL 群) の複合集団を対象とし、170 症例で実施した。血管径 7～19mm の腸骨大腿静脈の血管に 50%以上の狭窄病変を有する症候性の血流障害の患者を対象に組み入れた。症候性の定義として、CEAP C3 以上または VCSS 2 以上を組み入れた。観察期間は 36 ヶ月で、有効性主要評価項目、安全性主要評価項目は以下のとおりである。</p> <p>＜有効性評価項目＞ 12 ヶ月時における一次開存率</p> <p>＜安全性主要評価項目＞ 手術後 30 日における重大な有害事象 (MAE) の回避</p>	<p>対象症例: 1 本の腸骨大腿静脈部分に症候性腸骨大腿静脈流出障害を有する患者。 (CEAPC 分類 3 以上または VCSS pain score 2 以上)</p> <p>登録症例数: 243 例</p> <p>安全性主要評価項目: 手技後 30 日の主要有害事象 (MAE) 非発生率</p> <p>有効性主要評価項目: 手技後 12 ヶ月の定量的一次開存率</p> <p>副次評価項目: ベースラインに対する手技後 1 ヶ月及び 12 ヶ月の静脈疾患臨床重症度スコア (VCSS) の変化</p>

治験成績の概要	<p>170 例が登録された。</p> <p>Primary Safety Outcome である 30 日の Freedom from MAE は 98.8% (2 例/169 例) であった。</p> <p>Primary Effectiveness Outcome である 12 か月後の Primary Patency は 170 例で 84.0% であった。</p> <p>なお 12 か月後の静脈造影が実施された症例は 125 例であり、静脈造影が実施されなかつた症例については、DUS の結果や解剖が同様の患者の造影結果をランダムに採用した。</p> <p>また、Secondary Outcome である 12 か月後の VCSS スコアは、Baseline と比較して 12 か月後 4.4 ポイント低下した。</p>	<p>被験者 170 例。</p> <p>有効性主要評価項目である 12 ヶ月時の一次開存率は、対象血管の再治療 (TVR) 並びに血栓性閉塞及び狭窄 (&gt;50%) の回避と定義された。</p> <p>12 ヶ月の一次開存率は 88.3% (128/145)、90%CI [82.9%、94.2%] であり、PG74% と比較して統計学的に有意であることが示された (片側 <math>p</math> 値 &lt;0.0001)。</p> <p>安全性主要評価項目である 30 日間の以下に定義された MAE の回避であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・標的血管血行再建術</li> <li>・機器および/または手技に関連する死亡</li> <li>・標的肢の大切断</li> <li>・臨床的に重要な PE (胸痛、喀血、呼吸困難、低酸素症などの症状を伴うもの)</li> <li>・外科的/血管内介入を必要とする血管損傷</li> <li>・ステントの塞栓/移行</li> <li>・治療された四肢に関わる機器または手技に関連する急性 DVT</li> </ul> <p>MAE のない被験者の割合は 93.5% (159/170)、90%CI [89.5%、96.3%] であり、PG89% と比較して統計学的に有意であることが示された (片側 <math>p</math> 値 =0.0322)。</p> <p>これらの結果は、本品が急性または慢性の深部静脈血栓症 (DVT)、血栓後症候群、May-Thurner 症候群を含む腸骨大腿静脈圧迫、またはこれらの組み合わせを含む症候性の腸骨大腿静脈の血流障害の治療に安全かつ有効であることを示している。</p>	<p>登録症例数 : 243 例</p> <p>安全性主要評価項目 : 手技後 30 日の主要有害事象 (MAE) 非発生率は、96.7% (232/240)、95% 正確信頼区間 93.5%～98.6%、95% 正確信頼区間の下限値は性能目標値 87% を上回った (<math>p</math> &lt;0.0001)。</p> <p>有効性主要評価項目 : 手技後 12 ヶ月の定量的一次開存率は、ITT 集団 (静脈造影による定量的一時開存率データが得られなかつた患者のデータを多重代入法により補完) で 89.9%、95% 信頼区間 85.1%～93.4%、95% 信頼区間の下限値は性能目標値 76% を上回った (<math>p</math> &lt;0.0001)。また、解析可能集団 (静脈造影による定量的一時開存率データが得られた患者) で 89.9% (170/189)、95% 正確信頼区間 84.7%～93.8%、95% 信頼区間の下限値は性能目標値 76% を上回った (<math>p</math> &lt;0.0001)。</p> <p>副次評価項目 : ベースライン (ステント留置前) に対する手技後 1 ヶ月及び 12 ヶ月の VCSS の平均変化量は、有意に改善した (<math>p</math> &lt;0.0001)。治験実施計画書では 12 ヶ月以降の仮設検定についてはあらかじめ規定されていなかつたが、検定により手技後 3 年まで改善が維持されたことが示された (<math>p</math> &lt;0.0001)。</p>
---------	--	--	--

#### 4. 対象疾患に関する情報（再掲）

腹腔内静脈のうつ滯性血流は、腸骨静脈圧迫症候群（英名：May-Thurner Syndrome）が一因となり、同時に深部静脈血栓症を発症するとされている。深部静脈血栓症は下肢症状のみならず肺塞栓症や血栓後症候群（英名：Post-Thrombotic Syndrome）を続発する可能性があり、早期の診断と治療が重要である。

腸骨静脈圧迫症候群は非常に稀な疾患とされており、骨盤内の静脈、主に左腸骨静脈が右腸骨動脈と腰椎に挟まれるような異常な解剖がある場合、両者に挟まれた左腸骨静脈の内腔が著しく狭窄もしくは閉塞することにより、深部静脈血栓症と同様の症状を発症する。この物理的な解剖異常に対する治疗方法は、現在では腸骨静脈内に動脈用ステントを留置することで、腸骨静脈の内腔を維持し、副次的に発症する深部静脈血栓症の再発抑制をする他の治疗方法はない。日本静脈学会静脈疾患サービス委員会が実施した腸骨静脈圧迫症候群に関する全国調査報告では、中枢型深部静脈血栓症患者の29%にこの腸骨静脈圧迫症候群を合併しており、外部からの圧迫を受けた血管は左腸骨静脈が88%、右腸骨静脈が8%、両者が4%であると報告している。この圧迫により下肢静脈の血流がうつ滯し、深部静脈血栓症と同様の症状を呈すると、早期の診断、治療を必要とする。深部静脈血栓症合併例では、肺塞栓症の発症リスクを抱えると同時に、下肢浮腫を発症し色素沈着や湿疹、さらに症状が進行すると血栓後症候群（静脈内に残存する血栓により静脈弁が破壊され静脈還流が停滞することにより血栓の器質化や広範な下肢静脈の持続高血圧をきたす）を発症し、持続的な静脈高血圧により下腿部に潰瘍を形成する。

一方、血栓後症候群は、急性深部静脈血栓症発症後に、静脈内に残存する血栓により静脈弁が破壊され、静脈還流が停滞することにより残存する血栓が器質化し、下肢静脈の広範囲に持続的な静脈高血圧症を発症する。深部静脈血栓症から血栓後症候群に病態が進行する割合は、深部静脈血栓症発症後2年において23%から56%と海外論文で報告されている。一方、本邦における血栓後症候群の発症割合に関する疫学データは希有であるが、西本らは3,027名のVTE（venous thromboembolism：肺塞栓症と深部静脈血栓症の総称）患者のうち深部静脈血栓症を有し3年間追跡調査を実施した1,298名のうち、13%の169名が3年後に血栓後症候群を発症していると報告している。血栓後症候群により静脈高血圧症を発症すると静脈血栓の進展により閉塞域が広範囲となり、下肢静脈の広範囲に持続的な静脈高血圧症を呈し下腿部に潰瘍が形成され、患者のQOLが著しく低下するとともに、根治的な治療が困難になり不可逆的な病態に進行する。

#### 5. 既存の治療方法と問題点（再掲）

急性肺塞栓症のない急性深部静脈血栓症は、一般的に抗凝固療法や下大静脈フィルターの留置にて肺塞栓の予防を行う。急性期の広範型血栓では、抗凝固療法に加え、カテーテルを用いてより高濃度の血栓溶解薬（ウロキナーゼ）を血栓部に直接投与するカテーテル的血栓溶解療法が有効とされている。血栓溶解後に残存する腸骨静脈圧迫症候群などの静脈狭窄病変に対しては、バルーンカテーテルや金属ステント（本邦では未承認）を用いて狭窄病変を拡張し静脈流出路を確保することにより、静脈うつ滯に伴う血栓再発を予防することが望ましいと考えられている。

国内10施設による多施設共同研究では、59例の腸骨圧迫症候群に対し動脈用ステントが留置され、50例が長期追跡を実施、36例が血栓後症候群発症の評価が行われている。ステント留置後の1次開存率は19カ月で84%、2次開存率は20カ月で93%であり、8%(3例)に重症度mildの血栓後症候

群が発症した。ステントの開存性から Villalta スコア解析し、ステントが開存している患者とステントが閉塞している患者を比較すると、Villalta スコアはそれぞれ  $1.0 \pm 1.6$  ポイントと  $3.7 \pm 2.1$  ポイントと、ステントが閉塞している患者群（3 例）が有意に（ $P=0.012$ ）血栓後症候群の患者重症度が高いと報告している。

他に代替治療がない現状において、腸骨動脈用ステントを腸骨静脈に使用しており、その安全性と有効性が担保されていない状況下での使用を強いており、大きな問題である。

腸骨圧迫症候群や血栓後症候群に動脈用ステントを使用した場合に比べて、静脈用ステントとして専用設計されたステントを使用した場合の方が明らかに合併症が少ないとの報告がある。腸骨動脈用ステント使用例における合併症例としては、ステントの圧縮変形、破損、移動、短縮、テーパーリング、キンキング、血管の直線化、再狭窄や閉塞が 27 論文で報告されており、静脈用ステントではこれらの合併症報告は 1 例のみであった。

再狭窄／閉塞は、動脈ステントを静脈に留置した場合に頻発することが明らかになっている。静脈は動脈と比較して内弾性板組織がなく中膜が薄いため、血管内で連続的な半径方向の拡張力が発生し、真っ直ぐな形状に記憶されている動脈用ステントでは、血管端部へ負荷がかかり血管壁を損傷させるリスクがある。これが内膜肥厚形成を加速させ、再狭窄／閉塞にいたる要因の一つと考えられる。加えて、静脈は拍動しないが、静脈では解剖学的、生理学的に圧縮変形や屈曲変形が生じるため、ステントの圧縮やフラクチャーをきたすことも知られている。