

# 再審査報告書

平成 22 年 8 月 9 日  
医薬品医療機器総合機構

|                        |                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 類 別                    | 機械器具(7) 内臓機能代用器                                                     |
| 一 般 的 名 称              | ステント                                                                |
| 販 売 名                  | パルマッツ ステント                                                          |
| 申 請 者 名                | ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社<br>(再審査申請時 ジョンソン・エンド・ジョンソン メディカル株式会社)           |
| 承認の<br>使用目的、<br>効能又は効果 | 大腿動脈から遠位部及び頭頸部を除き、腎動脈を含む末梢動脈の拡張・維持、再狭窄防止、急性閉塞の予防・治療                 |
| 承認年月日                  | 平成 8 年 4 月 22 日                                                     |
| 承認事項一部変更<br>年月日        | 平成 10 年 9 月 14 日：バルーンカテーテルの追加等<br>平成 11 年 8 月 16 日：バルーンカテーテルの仕様の追加等 |
| 再 審 査 期 間              | 3 年                                                                 |

## 1. 市販後調査全般

パルマツ ステント（以下、「本機器」という。）は血管径 4～12mm の大腿動脈から遠位部及び頭頸部を除き、腎動脈を含む末梢動脈用バルーン拡張型血管内留置ステントシステムであり、ステンレス鋼のステント（パルマツ-シャツスステント（承認番号 20500BZY00078000）と同一）とデリバリーカテーテルにて構成される。

本機器の使用成績調査は、平成 8 年 4 月 22 日から平成 11 年 4 月 21 日までの 3 年間に実施した（以下、「第一次調査」と言う）。第一次調査では 600 例を調査目的症例数としたが、保険適用まで承認後 1 年半を要したため販売期間が短く、再審査申請時（平成 11 年 7 月 22 日）において調査が完了した症例数は 11 施設、80 例（94 病変）であった。対象病変部位は、腸骨動脈 83 病変（総腸骨動脈及び/又は外腸骨動脈）、腎動脈 11 病変であった。

申請者は使用成績調査中に行った第一次調査の症例数では、本機器の安全性・有効性を適切に評価するには至らないと考え、使用成績調査について継続調査を行った（以下、継続調査と言う）。継続調査は新たに目標症例数を 600 例、観察期間を 6 ヶ月、調査期間を平成 12 年 4 月 1 日から平成 15 年 5 月 31 日として実施した。継続調査は、有効性調査項目において「使用ステントサイズ」、「狭窄部病変形態」等を自主的に追加した以外は、第一次調査と同一の調査項目で実施した。継続調査では 103 施設において 786 例（928 病変）が収集された。

なお、市販後臨床試験は実施していない。

## 2. 使用成績調査の概要

### (1) 安全性

#### 【第一次調査の結果】

安全性解析対象症例は、収集された全例（80 例、94 病変）を対象とした。対象症例の年齢は 49～89 歳、性別は男性 64 例、女性 16 例であった。対象病変部位は、総腸骨動脈 46 病変、外腸骨動脈 31 病変、腎動脈 11 病変、総腸骨動脈から外腸骨動脈にかけての病変 6 病変であった。

有害事象（不具合・合併症）発現症例として報告された中で、担当医師が本機器との因果関係を「有」または「不明」と判断した事象を不具合症例とした。不具合は 1 例 1 件（血栓症、軽度、本機器との関連性は不明）であり、発現率は 1.3%（1 例/80 例）であった。死亡例は 2 例あり、本機器との関連性はなしとされている。未知の不具合、本機器に起因する感染症症例報告はなかった。有害事象（不具合・合併症）は 7 例 9 件であり、発現率は 8.8%（7 例/80 例）であった。有害事象には、不具合とされた血栓症 1 例 1 件の他に、本機器との関連性がなしとされた動脈解離 3 例 4 件等がみられたが、いずれも軽度で既知の事象であった。

#### 【継続調査の結果】

安全性解析対象症例は、収集された全例（786 例、928 病変）を対象とした。対象症例の年齢は 30～93 歳、性別は男性 678 例、女性 107 例（不明 1 例）であった。治療病変部位別の症例数は、総腸骨動脈 449 例、外腸骨動脈 238 例、総腸骨動脈から外腸骨動脈にかけての病変 29 例、腎動脈 73 例、鎖骨下動脈 32 例、その他 25 例（内胸動脈、内腸骨動脈、大腿動脈、浅大腿動脈、椎骨動脈、腕頭動脈、腹部大動脈、人工血管内、上大静脈）であった。

有害事象（不具合・合併症）発現症例として報告された中で、担当医師が本機器との因果関係を「有」または「不明」と判断した事象を不具合症例とした。不具合は、15 例 19 件であり、発現率は 1.9%（15 例/786 例）であった。不具合の内訳は、死亡 1 例（1 例 3 病変のため件数に換算すると 3 件）、血行再建 5 例 5 件、出血／血管系事象 2 例 3 件、ステント留置不成功例（ステント脱落）3 例 3 件、バルーンラプチャー 1 例 1 件、動脈瘤 1 例 1 件（死亡例と同じ症例）、微小塞栓 1 例 1 件、遠位塞栓 1 例 1 件、腎不全進行 1 例 1 件であった。このうち重篤な不具合は死亡 1 例、動脈瘤 1 例（死亡例と同じ症例）であり、未知の不具合及び本機器に起因する感染症例はなかった。不具合症例の対象病変部位、背景において発現傾向に特異性は認められず、ステントのサイズや複数ステント留置によると考えられる特異的

な発現傾向も認められなかった。有害事象（不具合・合併症）は39例48件であり、発現率は5.0%（39例/786例）であった。不具合例を除いた有害事象（本機器との関連性なしと判断）は、25例（不具合併発1例を含む）29件であり、その内訳は、死亡12例14件（1例2病変の症例が2例）、血行再建2例2件、出血/血管系事象2例3件、脳血管障害4例4件、解離2例2件、末梢動脈閉塞症1例1件、下肢切断1例2件（1例2病変のため）、胃癌1例1件であった。このうち重篤な有害事象は、死亡12例、血行再建1例、出血/血管系事象1例、末梢動脈閉塞症1例、下肢切断1例であり、いずれも既知の事象であった。また、本機器の承認された適応の範囲を逸脱した使用例として「大腿動脈、浅大腿動脈、椎骨動脈、腕頭動脈、腹部大動脈」や「上大静脈」及び「人工血管」に使用された例があったが、本機器の使用が問題となる不具合報告はなかった。ステントのサイズや複数ステント留置によると考えられる特異的な発現傾向も認められなかった。

第一次調査、継続調査を通して不具合発現率は1.8%（16例/866例）であった。

第一次調査及び継続調査で確認された不具合については添付文書で情報提供を行い注意喚起を行うこととした。

重点調査項目は、本機器の手術時の使用状況及び結果、術中・術後の有害事象の発現とこれらの本機器との因果関係の調査であり、詳細は以下の通りである。

・本機器の手術時の使用状況及び結果

本機器の手術時の使用状況に関しては、①対象病変及び留置位置、②使用されたステントサイズと使用本数を中心に検討した。

①対象病変及び留置位置

第一次調査においては、調査対象94病変のうちすべてが、本機器の適用範囲内（腸骨動脈83病変、腎動脈11病変）に使用された。

継続調査においては、調査対象910病変中、腸骨動脈776病変、腎動脈79病変、鎖骨下動脈32病変、内胸動脈1病変が本機器の適用範囲内に、22病変（大腿動脈11病変、腕頭動脈1病変、椎骨動脈1病変、腹部大動脈5病変、人工血管2病変、上大静脈2病変）が本機器の適用範囲外に使用された。

②使用されたステントサイズと使用本数

主に症例数が多い継続調査にて検討したところ、有害事象（不具合・合併症）の発現と使用されたステントサイズに分布の偏りがなく、ステントサイズによると考えられる特異的な有害事象の発現傾向は認めなかった。また継続調査で使用されたステント使用本数については、910病変中822病変に1本、69病変に2本、11病変に3本、1病変に4本、1病変に5本が使用され、6病変はステント本数が不明であった。複数ステント使用例において発現した不具合は6例10件で、死亡1例3件、動脈瘤1例1件、血行再建2例2件、出血/血管系事象1例2件、ステント留置不成功（ステント脱落）1例1件、バルーンラプチャー1例1件であった。死亡症例と動脈瘤症例は同一症例であり、敗血症の最終段階として、右腸骨動脈に留置したステント末梢端に発現した動脈瘤のため右下肢動脈の血流障害が生じ、全身状態が悪化して亡くなった症例で、ステントに関連がないとはいえないが、留置3ヶ月後に生じた既知の事象であり、複数留置との関連は少ないものと考えた。その他の事象についても、一般的にステントを留置する際に発現する既知の事象であり、問題となるような発現傾向も認めなかった。

・術中・術後の有害事象の発現とこれらの本機器との因果関係

一次調査及び継続調査をあわせた安全性評価対象症例866例1022病変中、有害事象は46例57件発現し、そのうち術中発現は22例24件、術後発現は17例23件、発現時期不明は8例11件であった。また本機器との因果関係が有りもしくは不明と判定された不具合の発現数は16例19件であった。報告された全ての有害事象はステント治療に既知の事象であること、また本機

器の術中に発現した不具合は、4 件が使用した血管内治療機器(ステント、バルーン)に、3 件が血管の解離に伴う血行再建と、10 例中 7 例が本機器の留置手技に関連するものであった。

機構は、本機器と関連性なしとされた動脈解離のうち判断理由の記載がなかった症例（第一次調査 2 例及び継続調査 1 例の計 3 例。いずれも軽微。）について、申請者に判断理由に関する見解を求めたところ、当時の医師の判断によるとの回答を得た。

機構は、今後再審査資料においては、因果関係の判断理由を適切に記載することを指導した。

機構は、本機器の適用部位以外への使用に関して、適正使用の観点から申請者の見解を求めたところ、①適用された病変毎に特有な有害事象の発現は認められなかったこと、②有害事象等の発現頻度が低かったこと、③適用部位以外においても術後に十分な開存が得られていることから、これらの適用をもつステントが本邦に存在しない現状を踏まえ、やむを得ず本機器を使用する場合においては、本機器の適用部位以外においても一定の有効性と安全性は確認できると考える。しかし適正使用の観点からは、本機器の適用「大腿動脈から遠位部及び頭頸部を除き、腎動脈を含む末梢動脈」を明確に示すとともに、マーケティングなどの企業活動において、本機器の適用について医療機関側に周知徹底を図っているとの回答を得た。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、安全性について特段の対応が必要となる問題点は認められないと判断した。

## (2) 有効性

### 【第一次調査の結果】

有効性解析対象症例は、収集された全例（80 例、94 病変）を対象とした。有効性の評価は再狭窄率（再狭窄の発現率）で評価し、最終観察時に血管造影を行い「50%以上の残存狭窄が認められたもの」を「再狭窄あり」とした。「再狭窄率」は、最終観察時に血管造影が行なわれた症例のうち「再狭窄あり」と判断された症例の割合とした。80 例のうち、術後観察が実施されたのは 51 例であり、最終観察時（術後 1 ヶ月～13 ヶ月）における再狭窄率は 3.9%（2 例/51 例）であった。本機器は血管の開存に有効であると考えられた。

### 【継続調査の結果】

有効性解析対象症例は、プロトコール違反 12 例、脱落 1 例、複数対象病変で各病変の詳細が不明な 2 例を除く 772 例 910 病変を対象とした。有効性評価対象病変の内訳は、腸骨動脈（総腸骨動脈及び/又は外腸骨動脈）774 病変、腎動脈 79 病変、鎖骨下動脈 32 病変、その他の病変（内胸動脈、内腸骨動脈、大腿動脈、浅大腿動脈、椎骨動脈、腕頭動脈、腹部大動脈、人工血管内、上大静脈）25 病変であった。

対象病変の最小血管径の平均値は、全体で術前では  $2.22 \pm 1.92\text{mm}$  であったが、術直後では  $7.21 \pm 2.35\text{mm}$  まで拡張された。フォローアップ時においても  $6.81 \pm 1.64\text{mm}$  であり、血管の開存が維持されていた。フォローアップ時までは病変部位別にみても同様な傾向が認められた。

対象病変部位の狭窄率を「術前と術直後」及び「術前とフォローアップ時」でそれぞれ、対応のある t 検定によって解析した。術前の狭窄率は全体（ $n=860$ ）で  $75.0 \pm 17.8\%$  であったが、術直後には  $5.2 \pm 10.9\%$ （ $p=0.000$ ）と有意な改善を示した。また、術前の狭窄率は全体（ $n=164$ ）で  $76.3 \pm 16.5\%$  であったが、フォローアップ時には  $7.1 \pm 17.9\%$ （ $p=0.000$ ）と有意な改善を認めた。本機器を留置後、50%以上の狭窄を再狭窄とし、再狭窄を認めた病変の割合を再狭窄率として評価した結果、フォローアップ時の再狭窄率は 6.6%（11 病変/164 病変）であった。対象血管別の再狭窄率は、腸骨動脈病変で 5.7%（7 病変/122 病変）、腎動脈病変で 5.9%（2 病変/34 病変）、鎖骨下動脈病変で 20.0%（2 病変/10 病変）であった。また、

本機器に関連した有害事象のうち血行再建は5例5件(0.64%)であったことから、血管造影フォローアップが得られなかった症例においても臨床上の血管開存は維持されたと考えられた。

以上より、本機器は腎動脈を含む末梢動脈の拡張・維持に有効であり、再狭窄防止、急性閉塞の予防・治療に有効であると考えられた。

機構は、有効性について、専門協議の議論を踏まえ、特段の対応が必要となる問題点は認められないと判断した。

### (3) 特別な背景を有する患者

第一次調査及び継続調査において80歳以上の高齢者はそれぞれ13例及び70例であったが、有害事象の発現はみられなかった。

## 3. 特別調査の概要

本機器においては、特別調査は実施されていない。

## 4. 不具合及び感染症

第一次調査期間中に、重篤な不具合（既知）として、バルーンカテーテル損傷によるステント拡張不良による死亡例1例（自発報告）が報告された。また、継続調査の症例として、動脈瘤・右大腿動脈急性閉塞による死亡例1例（継続調査）が報告された。

なお、追加情報として継続調査後に金属アレルギーの疑い・ステントの外科的抜去1例（自発報告）、ステントの外科的抜去・ステント脱落1例（自発報告）の報告が提出された。未知の不具合例の報告はなかった。

バルーンカテーテル損傷によるステント拡張不良の例では、重度の石灰化病変に本機器を使用した際にバルーンが破裂し死亡に至った症例である。死亡に至った理由の詳細は不明と考えるが、バルーンカテーテル損傷によるステント拡張不良の発現に関しては、添付文書の警告欄に中程度、高度の石灰化病変に本機器を使用する際にバルーン破裂を起こす可能性がある旨の追記を行なった。金属アレルギーについては、既に添付文書の警告欄に記載済みである。動脈瘤・右大腿動脈急性閉塞及びステントの外科的抜去・ステント脱落については今後情報を収集するとされた。

また本機器は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本機器に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

## 5. 研究報告

本機器について、承認後から再審査申請後現時点までに厚生労働省に報告した研究報告はなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本機器は、平成5年11月現在、米国、カナダ、イギリス、ドイツ、フランスなどの欧州諸国等で承認、販売されており、製造等の中止、回収、廃棄等の措置は報告されていない。

## 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない）であると機構は判断した。