

再審査報告書

平成 28 年 8 月 31 日
医薬品医療機器総合機構

類別	機械器具 07 内臓機能代用器
一般的名称	冠動脈ステント
販売名	MULTI-LINK ピクセルステント
申請者名	アボット バスキュラー ジャパン株式会社
承認の 使用目的、 効能又は効果	対照血管径が 2.25mm から 2.5mm の範囲にあり、新規または再狭窄冠動脈病変に対するインターベンション治療の不成功に伴う急性または切迫閉塞病変（病変長 25mm 以下）の治療に限定して使用する。
承認年 月日	平成17月1月24日
承認事項一部変更 年月日	承認以降、変更なし
再審査期間	3年

1. 製造販売後調査全般

MULTI-LINK ピクセルステント（以下「本品」という。）は既承認冠動脈ステントより小径（対照血管径2.25～2.5mm、病変長25mm以下）の血管に対して適用することを目的とした冠動脈ステントである。なお、本品は使用目的が冠動脈インターベンションに伴う急性又は切迫性冠閉塞に対する治療に限定されている。本品はステント、デリバリーシステム及び付属品からなり、ステントはデリバリーシステムにマウントされている。

本品の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、平成17年1月24日から平成20年1月23日まで全国40医療機関で実施された。本調査では678症例が登録されたが、登録された根拠が不明な症例が確認されたため、633症例が評価対象となった。観察期間は術後6か月と設定された。なお、平成17年1月24日承認時は日本ガイダント株式会社承認を取得し、使用成績調査も同社が行っていたが、その後の吸収合併により、アボット バスキュラー ジャパン株式会社が承認を承継し、再審査申請はアボット バスキュラー ジャパン株式会社により行われた。

2. 使用成績調査の概要

(1) 患者背景

重点調査項目は、ステントデリバリーシステムの作動不良、ステント内閉塞・狭窄、ステント植込みによる合併症とされた。本品は右冠動脈に155/698本（22.2%）、左前下行枝に271/698本（38.8%）、左回旋枝に263/698本（37.7%）、その他に9/698本（1.3%）留置された。患者背景、使用されたステントサイズは以下のとおりである（表1-1～1-3）。

表 1-1 患者背景

	年齢	69.6 ± 10.4 歳*
	性別(男性)	65.7% (416/633 例)
既往歴	糖尿病	46.9% (297/633 例)
	高血圧	71.9% (455/633 例)
	高脂血症	53.2% (337/633 例)
	慢性腎不全	7.1% (45/633 例)
	PCIの既往	37.3% (236/633 例)

*平均値±標準偏差で記載、年齢が不明な症例が13例は除く。

表 1-2 本品の適応となった疾患

適応疾患名	症例数	%
急性冠閉塞	60	9.5
切迫性冠閉塞	460	72.7
その他*	109	17.2
急性冠閉塞・切迫性冠閉塞	1	0.2
切迫性冠閉塞・その他	1	0.2
不明	2	0.3
合計	633	100%

*「心筋梗塞」40例、「狭心症」41例など、インターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫性冠閉塞の治療以外の目的で待機的に使用された。

表 1-3 使用されたステントサイズ [本 (%)]

径\長さ	8mm	13mm	18mm	23mm	28mm	合計
2.25mm	54 (7.7%)	152 (21.8%)	144 (20.6%)	78 (11.2%)	27 (3.9%)	455 (65.2%)
2.5mm	24 (3.4%)	56 (8.0%)	78 (11.2%)	51 (7.3%)	34 (4.9%)	243 (34.8%)

(2) 安全性の評価

安全性評価として、「ステントデリバリーシステムの作動不良」、「ステント内再狭窄」が評価された。評価対象である 633 症例において使用された 698 本すべてを安全性の評価対象とした。

1) ステントデリバリーシステムの作動不良

作動不良は 9 件 (1.3%) に確認され、その内訳はステント不通過が 5 件 (0.7%)、ステント脱落/移動が 3 件 (0.4%)、ステント拡張不良が 1 件 (0.1%) であった。

2) ステント内再狭窄例

安全性評価対象 633 症例のうち、フォローアップ期間中に確認されたステント内再狭窄は 87 症例 (13.7%) に確認され、処置内容は経皮的冠動脈インターベンション (以下「PCI」という。) が 65 症例 (10.3%)、冠動脈バイパス術が 1 症例 (0.2%)、無処置が 17 症例 (2.7%)、不明が 4 症例 (0.6%) であった。

3) ステント留置後の不具合

ステント留置後に発現した不具合のうち、因果関係によらない不具合・感染症は 6 か月間、633 症例で 306 件発現した。頻度 1%以上のすべての不具合・感染症を表 2 に示す。

表2 頻度 1%以上のすべての不具合・感染症

	発現件数	%
死亡	30	4.7
狭心症	8	1.3
ステント留置血管の再狭窄	90	14.2
胸痛	18	2.8
PCI	72	11.4

死亡症例については「因果関係あり」が1症例、「不明」が4症例であり、25症例は「因果関係なし」であった。「因果関係あり」、「不明」の内訳は前述のとおりであった。

本品との因果関係が「不明」又は「因果関連あり」と判断された不具合は633症例中192件(30.3%)が発現し、死亡が5件(0.8%)、PCI(標的病変以外のPCIも含む)が72件(11.4%)、ステント留置血管の再狭窄が60件(9.5%)、胸痛などの胸部症状が20件(3.2%)、狭心症が7件(1.1%)、ST上昇が3件(0.5%)、冠動脈バイパス術、心筋虚血、冠動脈完全閉塞がそれぞれ2件(0.3%)ずつ確認された。「因果関係あり」と判断された死亡例は1件であり左前下行枝に本品を2本留置し、12日後に亜急性ステント血栓症を発症した症例であった。因果関係「不明」とされた死亡の内訳は心不全が2件、突然死が1件、肺炎が1件であった。

申請者は、本品の承認申請時に添付資料として提出されたPIXEL Registry臨床試験と使用成績調査における主な不具合の比較は、表3のとおりであり、大きな差異は認められないと説明した。

表3 安全性に関する使用成績調査とPIXEL Registry臨床試験の成績比較

不具合	使用成績調査		PIXEL Registry 臨床試験	
	件数	%	件数	%
死亡	5/633	0.8	0/150	0
急性心筋梗塞	0/633	0	20/147	13.6
PCI	72/633	11.4	(MI+PCI)	
出血性合併症	0/633	0	7/147	4.8

MI：心筋梗塞

機構は、ステント血栓症については重点評価項目に設定されていなかったため、ステント血栓症としては収集されていないが、心筋梗塞が0件であること、死亡した5例ではAcademic Research Consortiumの定義に基づく分類で1例がdefinite、2例がpossible

のステント血栓症に該当すると考えられるが、特段高い割合ではないことから許容範囲と考え、上記の結果も考慮し、安全性について特段の問題はないと判断した。

(3) 有効性

有効性評価として、「ステント留置成功率」、「ステント留置前後の血管径、狭窄度」が評価され、633症例が有効性評価対象となった。

1) ステント留置成功率

ステント留置成功率は98.4% (623/633症例) であり、ステント留置手技不成功の内訳は表4のとおりであった。症例の詳細によるとステント脱落した2例は病変又は患者要因による脱落と考えられた。

表4 手技不成功症例の内訳

手技不成功症例の内訳	件数
ステント脱落/移動	2
ステント不通過	2
拡張不良	1
狭窄度 50%未満を確保できず	7
合計	12(10例*)

*ステント脱落のために拡張不良となった1症例、ステント脱落のために狭窄度50%未満を確保できなかった症例が重複。

2) ステント留置前後の血管径、狭窄度

本品留置前後の血管径及び狭窄度を表5に示す。狭窄度は本品留置前88.5±12.9%から留置後4.5±11.2%に改善した。

表5 ステント留置前後の血管径、狭窄度

		留置前	留置後
最小血管径	mm	0.46±0.73	2.27±0.53
対照血管径	mm	2.59±1.76	
狭窄度	%	88.5±12.9	4.5±11.2

平均値±標準偏差で記載

申請者は、本品の承認申請時に添付資料として提出した PIXEL Registry 臨床試験と使用成績調査を比較し、同等の成績が得られていると説明した (表 6)。

表6 有効性に関する使用成績調査とPIXEL Registry臨床試験の成績比較

	本品	PIXEL Registry 臨床試験
手技成功率	98.4%(623/633 症例)	97.3%(143/147 症例)
留置後狭窄度*	4.5±11.2%	10.3±11.1%

*平均値±標準偏差で記載

機構は、本品は市販前の PIXEL Registry 臨床試験と比較して、市販後も同等の手技成功率が得られており、狭窄も同等に改善していることから、有効性について特段の問題はないと判断した。

3. 不具合及び感染症

(1) 重篤な不具合

本使用成績調査におけるすべての重篤な不具合は 208 件、126/633 例 (19.9%) であった。主な内訳は、死亡が 30 件、PCI が 72 件、ステント留置血管の再狭窄が 35 件、胸痛が 6 件であった。このうち、因果関係が「関係あり」又は「不明」と判断された事象は 145 件、99/633 例 (15.6%) であり、主な内訳は死亡が 5 件、PCI が 72 件、ステント留置血管の再狭窄が 28 件、胸痛が 4 件であった。再審査期間中に本品が 23,471 本出荷されたが、61 件の不具合報告（本使用成績調査対象からの報告を 25 件含む。）があり、主な内訳はステント脱落 5 件、ステント移動 4 件、先端チップ断裂 3 件、外科処置 3 件、冠動脈完全閉塞 3 件で、ステント血栓症は急性 1 件、亜急性 1 件、遅発性 2 件であった。

(2) 未知の不具合

再審査期間中の平成 18 年 4 月に国内の医療関係者からバルーン収縮不全により患者からの本品抜去が困難となった事象が 1 件報告された。本不具合が発生した製品は現品調査の結果、カテーテルシャフトのリークが認められた。製造工程においてインターメディアイトシャフトの先細り部分がアウトメンバーで完全に覆われていなかった可能性が考えられ、平成 18 年 5 月に製造工程の改善が実施された。しかし、その際には改善前の製造工程で製造されたロットの回収は行われておらず、平成 19 年 9 月に同様の不具合が原因と考えられるバルーン収縮不全、抜去困難が国内で 1 件発生したため、製造工程の改善前に海外製造所で製造した同ロットが回収された。それ以降、同様の不具合は報告されていない。

機構は、重篤な不具合に関して、因果関係ありと判断された亜急性ステント血栓症の 1 例は死亡に至ったが、本品特有の事象ではなく、自発報告を含めてもステント血

栓症の頻度が特段高いわけではないことから許容範囲と考えた。また、未知の不具合として発生したバルーン収縮不全は再審査申請時点にはすでに原因が解明されており、製造工程の見直しが行われた以降の製品では、同様の不具合は認められておらず、特段の問題はないと判断した。

(3) 感染症

本品には生物由来の原材料が使用されていないため該当しない。

4. 研究報告

本品について、承認後から現時点までに本品の承認後に得られた品質、有効性及び安全性の評価に影響を与えると考えられる研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品は再審査申請時点では米国、カナダ、EU 諸国等で販売されていた。前述のように国内においてカテーテルシャフトのリークに起因するバルーン収縮不全の不具合が報告され、海外製造所における製造工程の見直しと同ロットの回収が行われている。そのほか、再審査期間中、海外において製造中止、回収、廃棄等に関する措置報告はなかった。

6. 承認条件

本品の承認時に承認条件は付与されていない。

7. 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項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。