

再審査報告書

令和元年11月13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	XIENCE V 薬剤溶出ステント PROMUS 薬剤溶出ステント
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	対照血管径の範囲が2.5 mm から3.75 mm であり、新規の冠動脈病変 (病変長 28 mm 以下) を有する症候性虚血性心疾患患者の治療
承 認 年 月 日	平成22年1月8日
承認事項一部変 更年 月 日	平成23年6月3日 : 製造所の追加による一部変更承認 (再審査期間終了後) 平成26年8月5日 : 原材料又は構成部品欄の記載整備のための 一部変更承認
再 審 査 期 間	承認日より3年

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
ARC	Academia Research Consortium : アカデミア リサーチ コンソーシアム
BMI	Body Mass Index : 体格指数
CEC	Clinical Events Committee : 臨床事象判定委員会
DAPT	Dual Antiplatelet therapy : 抗血小板薬二剤併用療法
QCA	Quantitative Coronary Angiography : 定量的冠動脈造影
TLR	Target Lesion Revascularization : 標的病変再血管化
TVF	Target Vessel Failure : 標的血管不全
TVR	Target Vessel Revascularization : 標的血管再血管化

1. 製造販売後調査全般

「XIENCE V 薬剤溶出ステント」及び「PROMUS 薬剤溶出ステント」（以下、合わせて「本品」という。）は、同一の医療機器であり、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔の確保を目的に病変部に留置して使用するステントと、ステントを病変部に送達させるためのデリバリーカテーテルから構成されるステントシステムである。ステントには、新生内膜増殖を局所的に抑制する目的で、免疫抑制剤であるエベロリムスを含むポリマーがコーティングされている。

本品の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、本品の臨床使用実態下における不具合事象の状況を把握すること、および安全性と有効性に影響を与えると考えられる要因を把握し、本品のより適切な使用を図ることを目的として、承認条件に基づき3年間の調査が実施された。承認日である平成22年1月8日から平成25年1月7日まで、47施設から2,050症例が登録され、解析除外37例を除く2013例のデータが収集された。1例あたりの観察期間は手技後5年とされた。

本品では、再審査期間中に製造所の追加のための承認事項一部変更承認申請が1度行われた（平成23年6月3日承認取得）。

2. 使用成績調査の概要

本調査では、47施設から2,050症例が登録され、解析除外37例を除く2013例のデータが収集された。ステント毎のデータ収集対象患者数は、XIENCE V 留置患者が1162例、PROMUS 留置患者が851例であった。解析除外となった37例の内訳としては、本品以外のステントが留置された5例、自己血管以外の血管に本品が留置された3例、本調査中に不適切な登録・重複登録が判明した29例であった。途中で中止となった696例を除く1317例で手技後5年の経過観察が完了した。症例の構成を図1に示す。なお、中止症例の内訳は、コンタクトできない患者が419例、死亡による調査中止が196例、その他の理由による中止が48例、医師/施設の判断による中止が10例、患者による同意の取り下げが6例、中止理由未入力が17例であった。

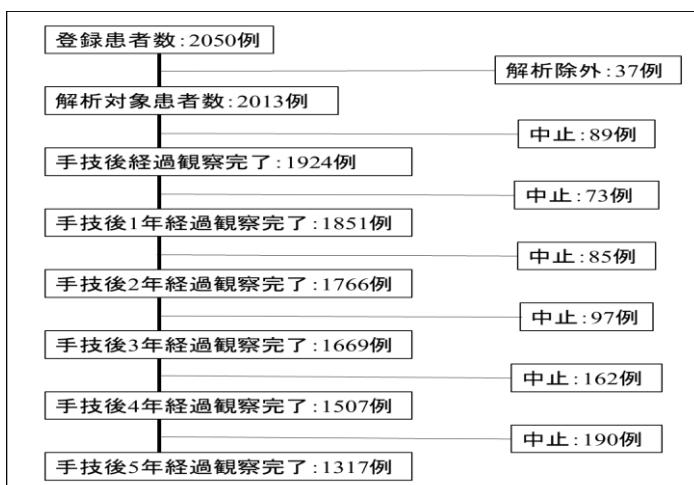


図1. 症例の構成

(1) 患者背景

本調査に登録された患者の平均年齢は68.8歳、性別は男性の割合が約75%、登録患者の約40%は安定狭心症患者であった。主な患者背景を表1に示す。

表1. 患者背景

	解析集団全体 (N=2013)	XIENCE V (N=1162)	PROMUS (N=851)
年齢	68.8±10.1	68.7±10.0	69.0±10.3
性別 (男性)	76.1% (1531)	76.9% (894)	74.9% (637)
BMI (kg/m ²)	24.2±3.4	24.3±3.4	24.1±3.5
冠危険因子			
脂質異常症	67.0% (1348)	70.2% (816)	62.5% (532)
高血圧症	78.3% (1577)	78.8% (916)	77.7% (661)
糖尿病	41.9% (843)	42.5% (494)	41.0% (349)
喫煙	48.0% (966)	51.3% (596)	43.5% (370)
家族歴	5.7% (114)	6.4% (74)	4.7% (40)
腎機能障害	9.9% (200)	10.1% (117)	9.8% (83)
血液透析	4.8% (96)	3.3% (38)	6.8% (58)
心筋梗塞の既往	27.1% (545)	27.5% (319)	26.6% (226)
冠動脈インターベンション歴	47.9% (965)	49.4% (574)	45.9% (391)
脳卒中の既往	9.4% (190)	10.3% (120)	8.2% (70)
虚血所見			
急性心筋梗塞	8.0% (162)	8.5% (99)	7.4% (63)
不安定狭心症	18.4% (371)	17.3% (201)	20.0% (170)
安定狭心症	42.8% (861)	45.2% (525)	39.5% (336)
無症候性心筋虚血	19.1% (385)	18.8% (219)	19.5% (166)
虚血所見なし*	5.9% (119)	6.0% (70)	5.8% (49)
未入力	5.7% (115)	4.1% (48)	7.9% (67)

連続変数は平均±標準偏差、カテゴリー変数は割合（症例数）で表す。

BMI=Body Mass Index

*大部分は造影所見の狭窄に基づくものであった。

(2) 病変及び治療手技背景

病変及び治療手技の背景を表2に示す。1枝病変患者が全体の6割を占め、残りの4割の患者が多枝病変の治療を受けており（2枝病変患者が23.5%、3枝以上が13.4%）、最大で5病変の治療を受けた患者がいた。病変枝は、左前下行枝が48.1%と最も多く、次いで右冠動脈が30.2%であった。

解析対象患者2013人に対し、合計3108本のステント（XIENCE V 1769本、PROMUS 1339本）が留置され、患者あたりの平均留置ステント本数は1.5本、血管あたりの平均留置ステント本数は1.4本、病変あたりの平均留置ステント本数は1.2本であった。

表2. 病変及び治療手技背景

	解析集団全体 (N=2013) 全標的血管数 (N_V=2220) 全標的病変数 (N_L=2651) 全留置ステント数 (N_ST=3108)
患者毎の標的病変数	1.3±0.6 (最小1.0、中央値1.0、最大5)
標的病変枝数	% (患者数)
1枝病変	62.4% (1257)
2枝病変	23.5% (474)
3枝病変以上	13.4% (270)
未入力	0.6% (12)
病変枝	% (病変数)
右冠動脈	30.2% (800)
左冠動脈主幹部	2.8% (73)
左前下行枝	48.1% (1274)
左冠動脈回旋枝、中間枝	18.3% (484)
未該当	0.6% (17)
未入力	0.1% (3)
手技	% (病変数)
前拡張あり	73.7% (1955)
後拡張あり	65.1% (1726)
留置ステント	% (留置ステント数)
XIENCE V	56.9% (1769)
PROMUS	43.1% (1339)
患者毎のステント数	1.5±0.8 (最小1.0、中央値1.0、最大7.0)
血管毎のステント数	1.4±0.7 (最小1.0、中央値1.0、最大5.0)
病変毎のステント数	1.2±0.5 (最小1.0、中央値1.0、最大5.0)
ステント留置手技の成功	99.9% (3106) *

連続変数は平均±標準偏差、カテゴリー変数は割合（数）で表す。

*残りのステント2本に関しては、データ未入力であった。

留置ステントのサイズ別の内訳を表3に示す。ステント径別では3.0 mm 径が32.2%と最も多く、次いで2.5 mm が29.2%、3.5 mm が28.8%であった。ステント長別では28 mm 長が30.4%と最も多く、次いで23 mm 長が22.3%、18 mm 長が20.3%であった。

本調査において、急性期成功は、以下の3つの条件をすべて満たした場合に成功と定義された。1) ステントを意図した位置へデリバリーできた、2) ステントを意図した位置に留置できた、3) ステントデリバリーシステムを問題なく抜去できた。その結果、本調査における急性期成功率は99.94% (3106/3108) であり、「不成功」との報告はなく、ステント2本分の情報（0.06%）が未入力のため確認できなかった。

表3. 留置ステントのサイズ別内訳

ステント長	全留置ステント数 (N_ST=3108)						
	2.5 mm	2.75 mm	3.0 mm	3.5 mm	不明	未入力	長別全数
8 mm	0.8% (24)	0.2% (5)	0.5% (16)	0.9% (28)	0	0	2.3% (73)
12 mm	2.8% (87)	1.0% (31)	2.7% (83)	2.4% (75)	0.1% (2)	0	8.9% (278)
15 mm	4.6% (144)	1.4% (44)	4.5% (140)	5.0% (154)	0	0	15.5% (482)
18 mm	5.5% (171)	2.0% (62)	6.8% (211)	6.0% (188)	0	0	20.3% (632)
23 mm	6.0% (186)	2.1% (64)	7.4% (229)	6.9% (215)	0	0	22.3% (694)
28 mm	9.5% (295)	3.0% (94)	10.3% (321)	7.6% (235)	0	0	30.4% (945)
不明	0	0	0	0	0	0	0
未入力	0.1% (2)	0	0	0	0	0.1% (2)	0.1% (4)
径別全数	29.2% (909)	9.7% (300)	32.2% (1000)	28.8% (895)	0.1% (2)	0.1% (2)	100.0% (3108)

カテゴリー変数は割合（数）で表す。

(3) 安全性

1) 心臓死、心筋梗塞および血行再建

心臓死、心筋梗塞および血行再建に対しては、手技後3年までは臨床事象判定委員会（以下「CEC」という。）にて判定が行われ、手技後3年以降は各実施施設での評価を用いて集計された。本調査における死亡、心筋梗塞（Academic Research Consortium=ARC 定義に基づく）および血行再建術の累積集計結果を表4に示す。

手技後5年までに報告された死亡症例は196例（12.2%、196/1603）であり、うち心臓死は手技後5年までに113例（7.1%、113/1603）に発生したと報告された。なお、手技3年以降はCEC 判定がなされていないことから、死亡は心臓死として集計された。心筋梗塞は手技後5年までに44例（2.7%、44/1603）発生し、うち標的血管に起因する心筋梗塞は手技3年までに22例（1.2%、22/1817）報告された（3年目以降は集計されていない）。血行再建は手技5年まで500例（31.2%、500/1603）報告され、うち標的病変血行再建（target lesion revascularization = TLR）（以下「TLR」という。）は122例（7.6%、122/1603）、標的血管血行再建（target vessel revascularization = TVR）（以下「TVR」という。）は208例（13.0%、208/1603）が報告された。

表4. 本調査における心臓死、心筋梗塞および血行再建の発生状況（累計）

	手技後1年 N=1909	～2年 N=1870	～3年 N=1817	～4年 N=1717	～5年 N=1603	不 明 数
	% (患者数)					
全死亡	2.5% (47)	4.3% (81)	6.2% (113)	8.7% (149)	12.2% (196)	0
心臓死	0.9% (17)	1.4% (26)	1.9% (34)	3.8% (66)	7.1% (113)	0
全心筋梗塞	0.9% (17)	1.6% (30)	1.8% (33)	2.2% (37)	2.7% (44)	0
標的血管起因 心筋梗塞	0.7% (13)	1.1% (20)	1.2% (22)	-	-	0
全血行再建	15.5% (295)	20.1% (376)	23.1% (420)	26.8% (460)	31.2% (500)	0
全 TLR	3.8% (72)	4.9% (92)	5.7% (104)	6.6% (114)	7.6% (122)	1
臨床所見に 基づく TLR	3.1% (59)	4.0% (75)	4.6% (84)	-	-	1
全 TVR	5.9% (113)	7.8% (146)	9.3% (168)	11.1% (190)	13.0% (208)	2
臨床所見に 基づく TVR	5.1% (97)	6.6% (123)	7.7% (140)	-	-	2

カテゴリー変数は割合（数）で表す。

2) ステント血栓症

本調査では、ステント血栓症は手技3年までは CEC によって、手技3年以降は各施設によって判定された。ARC 定義によるステント血栓症の発生率を表5に示す。

本調査期間中に、ステント血栓症は25件判定され、5年累積での発生率は1.7% (25/1507) であった。そのうち CEC もしくは各施設によって Definite or Probable と判定された血栓症は9件であった。全25件の半数以上である14件は手技1年までに発生していた。また、XIENCE V (14/1162件) と PROMUS (11/851件)との間にステント血栓症の発生頻度に大きな差はみられなかった。

表5. ARC 定義によるステント血栓症の発生状況(年別)

	手技後1年 [手技30日以内] (N=2013)	1年～2年 (N=1851)	2年～3年 (N=1766)	3年～4年 (N=1669)	4年～5年 (N=1507)	% (患者数)
	% (患者数)					
ARC 定義のステント血栓症						
あり	0.7% (14) [0.3% (5)]	0.3% (5)	0.2% (4)	0	0.1% (2)*	
ステント血栓症分類						
Definite	0.3% (6) [0.2% (3)]	0	0	-	0.06% (1)	
Probable	0.1% (2) [0.1% (1)]	0	0	-	-	
Possible	0.3% (6) [0.1% (1)]	0.3% (5)	0.2% (4)	-	-	

* 2例中1例のステント血栓症分類は不明であった。

3) 抗血小板療法による有害事象の発現状況および頻度

本調査期間中の抗血小板薬の服薬状況を表6に示す。抗血小板薬2剤併用療法(dual antiplatelet therapy = DAPT)は、手技1年時で81.5%の患者に、手技5年時では35.9%の患者に施行されていた。

表6. 本調査期間中における抗血小板薬の服用状況

	手技後 365日時	手技後 730日時	手技後 1095日時	手技後 1460日時	手技後 1825日時
DAPT (アスピリン +チエノピリジン系)	81.5% (1562/1917)	66.1% (1268/1917)	56.2% (1077/1917)	46.0% (882/1917)	35.0% (671/1917)
アスピリン	90.8% (1791/1973)	84.4% (1666/1973)	78.5% (1548/1973)	69.7% (1375/1973)	54.2% (1069/1973)
チエノピリジン系					
チクロピジン	77.0% (177/230)	65.7% (151/230)	53.9% (124/230)	43.9% (101/230)	33.9% (78/230)
クロピドグレル	80.4% (1423/1771)	66.5% (1178/1771)	58.1% (1029/1771)	49.1% (870/1771)	37.5% (664/1771)
プラスグレル	3.4% (1/29)	3.4% (1/29)	3.4% (1/29)	6.9% (2/29)	79.3% (23/29)

分母は症例登録時に各薬剤を服用していた患者数

抗血小板療法に起因する有害事象は、手技5年までに計118件報告され、そのうち54件は出血事象であった。出血事象の内訳は、重篤/生命を脅かす出血が8件、輸血を要するが血行動態は損なわれない出血が12件、軽度出血が34件報告された。なお、出血事象の大半(31件)は手技1年までに発生していた。

4) 有害事象および感染症の発現状況

本調査期間中に、調査症例2013例のうち、本品との因果関係が否定できない有害事象が合計156例(7.8%)報告された。主な事象は、再狭窄(50例、2.5%)、狭心症に相当する症状(24例、1.2%)、狭窄(19例、0.9%)、心室性不整脈(7例、0.4%)、心肺停止(7例、0.4%)、心不全(6例、0.3%)、急性冠症候群(4例、0.2%)、心筋梗塞(4例、0.2%)、ステント血栓症心筋梗塞(4例、0.2%)、骨または関節傷害・障害(4例、0.2%)、および虚血(4例、0.2%)であった。本品との因果関係が否定できない死亡が30例(1.5%)報告され、その内訳は、有害事象の転帰が死亡となった症例が13例(0.6%)、原因不明の死亡が17例(0.8%)であった。

5) 製品不具合および機器機能不良

本調査期間に発現した製品不具合・機器機能不良は、XIENCE Vにおいて3例(0.3%)およびPROMUSにて5例(0.6%)、ステント数としてはXIENCE Vが3本(0.2%)、PROMUSが5本(0.4%)報告された。

機器機能不良の種類は、XIENCE V 3本のうち、1本は体内挿入前（使用前）の「ステントのずれ」、1本は「ステントストラットの折れ曲がり」、残り1本は「データ入力なし」であった。PROMUS 5本のうち1本は「デリバリーシステムのデリバリー困難」、残り4本は「不明」であった。

医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）は、本調査における本品の臨床成績は、後述する本品の承認申請時に提出された SPIRIT III 試験成績と同等であり、また、製品不具合および機器機能不良についても、当該発生数は懸念する程多くないことより、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないとの判断した。

(4) 有効性

解析対象集団2013例（2651病変）において、手技前および手技直後の血管造影で、コアラボによって定量的冠動脈造影（Quantitative coronary angiography = QCA）（以下「QCA」という。）解析が実施されたのは1548例（1850病変）、手技8か月時の血管造影図で、コアラボ解析が実施されたのは1085例（1309病変）であった。コアラボによるQCA結果を表7に示す。手技前の平均病変長は17.8mm、平均対照血管径は2.6mm、平均最小血管径は0.8mmであり、平均径狭窄度は69.6%であった。手技直後の平均径狭窄度は23.6%まで改善し、手技8か月時では平均径狭窄度は26.1%と開存が維持されているのが確認された。急性期獲得径（Acute Gain）および遠隔期損失径（Late Loss）はそれぞれ、1.8mm、0.2 mmであった。

総合機構は、本調査における手技8か月時の平均径狭窄度とlate lossは、後述する本品の承認申請時に提出されたSPIRIT III試験成績よりも大きいものの、臨床的評価項目であるTVFやTLRの発生率は同等であることより、有効性について特段の対応が必要となる問題点はないとの判断した。

表7. 手技前・手技直後・経過観察時のQCA結果

	観察時期／対象患者数 (N)／全 QCA 病変数 (N_TL)		
	手技前 (N = 1548) (N_TL = 1850)	手技直後 (N = 1548) (N_TL = 1850)	手技後8か月 (N = 1085) (N_TL = 1309)
病変長 (mm)	17.8±12.0 [2.2, 149.4]	4.6±2.3 [0, 25.6]	5.0±2.6 [0, 22.9]
対照血管径 (mm)	2.57±1.63 [0.44, 6.14]	2.85±0.62 [1.19, 5.40]	2.78±0.58 [1.38, 4.88]
最小血管径 (mm)	0.77±0.44 [0, 2.49]	2.18±0.58 [0.59, 4.38]	2.06±0.60 [0, 4.01]
径狭窄度 (%)	69.6±15.4 [3, 100]	23.6±10.7 [4, 69]	26.1±14.5 [4, 100]
Acute gain (mm)	-	1.77±0.54 [0.35, 3.94]	-
Late loss (mm)	-	-	0.22±0.44 [-0.87, 3.07]

連続変数は平均±標準偏差、[]内は最小、最大値を表す。

(5) 特別な背景を有する患者

本調査の解析対象症例2013例のうち、75歳以上の高齢者が631例、糖尿病症例は843例が XIENCE V 薬剤溶出ステント、PROMUS 薬剤溶出ステント_アボットバスキュラージャパン株式会社_再審査報告書

登録されていた。

75歳以上の高齢者631例のうち45例（7.1%）に有害事象および感染症が報告された。主な事象は、再狭窄（11例、1.7%）および原因不明の死亡（10例、1.6%）であった。75歳未満の症例においては、1382例中111例（8.0%）に有害事象および感染症が報告され、主な事象の種類は75歳以上症例と同様であった。

糖尿病症例に関しては、843例のうち74例（8.8%）に有害事象および感染症が報告された。主な有害事象の種類は再狭窄（26例、3.1%）、原因不明の死亡（11例、1.3%）、狭心症に相当する症状（10例、1.2%）および狭窄（7例、0.8%）であった。非糖尿病症例1166例では、83例（7.1%）に有害事象および感染症が報告され、主な有害事象の種類は糖尿病症例と同様であった。

本調査において、75歳以上の高齢患者群および糖尿病患者群のいずれにおいても、それ以外の患者群と比べて、不具合・感染症の発現に違いは見られなかった。

（6） 本品の承認申請時に提出された試験成績（SPIRIT III 試験）及び既承認品「Cypher ステント」の使用成績調査成績と比較した本邦における本品市販後の有効性及び安全性について

本品の承認申請時に提出された SPIRIT III 試験と本調査の成績の比較を表8に、既承認品「Cypher ステント」（承認番号：21600BZY00136000）の本邦での使用成績調査成績¹⁾との比較を表9に示す。なお、標的血管不全（target vessel failure = TVF）（以下「TVF」という。）に関しては、SPIRIT III 試験および Cypher ステントの使用成績調査では「心臓死、心筋梗塞、虚血に基づく TLR 及び TVR の複合評価項目」と定義されているが、本調査では当該複合項目の集計がなされていなかったために、「心臓死+全心筋梗塞+全 TLR」として集計した。

SPIRIT III 試験との比較においては、後述する心臓死以外はイベントの発生頻度に大きな差はなかった。血管造影成績では本調査において本品留置後の残存狭窄度が大きい傾向がみられたが、5年を通じて TLR の発生頻度には差はなかった。また、Cypher ステントの使用成績調査との比較においても、心臓死以外のイベントの発生頻度に差はみられなかった。

表8. 本品承認申請時に提出された臨床試験成績（SPIRIT III 試験）と本調査成績の比較

事象の種類	SPIRIT III 試験			本調査 (N=2013)			
	米国 RCT 試験 XIENCE 群 (N=669)		日本 arm (N=88)				
	1年時 (N=655)	3年時 (N=623)	5年時 (N=605)	1年時 (N=88)	1年時 (N=1909)	3年時 (N=1817)	5年時 (N=1603)
TVF ^{*1}	8.5% (56)	14.8% (92)	20.3% (123)	10.2% (9)	5.2% * ² (100)	9.0% * ² (163)	15.3% * ² (246)
心臓死	0.8% (5)	1.6% (10)	2.8% (17)	1.1% (1)	0.9% (1)	1.9% (17)	7.1% (34)
心筋梗塞	2.7% (18)	4.2% (26)	4.6% (28)	3.4% (3)	0.9% (17)	1.8% (33)	2.7% (44)
TLR	3.5% (23)	6.1% (38)	8.9% (54)	4.5% (4)	3.8% (72)	5.7% (104)	7.6% (122)

XIENCE V 薬剤溶出ステント、PROMUS 薬剤溶出ステント_アボットバスキュラージャパン株式会社_再審査報告書

ステント血栓症 (Definite/Probable)							
急性 [手技] 亜急性 [1~30日] 遅発性 [31日~]	0.1% (1/669) 0.3% (2/667) 0.3% (2/646)			0 0 0.5% (3/580)	0 0.2% (4/2013) 0.4% (8/2013)	0.5% (8/1766)	0.6% (9/1507)
血管造影成績							
	SPIRIT III 試験				本調査 (N=1085) (L=1309)		
	米国 RCT 試験 XIENCE 群 (N=376) (L=427)			日本 arm (N=88) (L=102)			
手技後 径狭窄度 (%)	0.3±8.9			3.3±9.3	23.6±10.7		
8か月 径狭窄度 (%)	6.3±16.6			7.1±16.2	26.1±14.5		
8か月 Late Loss (mm)	0.16±0.41			0.10±0.37	0.22±0.44		

*¹心臓死、心筋梗塞、虚血に基づく TLR 及び TVR の複合評価項目

*²心臓死 + 全心筋梗塞 + 全 TLR

表9. Cypher ステントの使用成績調査成績と本調査成績の比較

有害事象の種類	Cypher ステント使用成績調査			本調査			
	1年時 (N=2007)	3年時 (N=1966)	5年時 (N=1937)	1年時 (N=1909)	3年時 (N=1817)	5年時 (N=1603)	
TVF ^{*1}	9.2% (184)	15.3% (301)	20.0% (388)	5.2% * ² (100)	9.0% * ² (163)	15.3% * ² (246)	
心臓死	0.6% (12)	1.2% (23)	2.2% (43)	0.9% (17)	1.9% (34)	7.1% (113)	
心筋梗塞	1.2% (24)	2.1% (42)	3.4% (65)	0.9% (17)	1.8% (33)	2.7% (44)	
TLR	4.1% (83)	7.1% (139)	9.6% (185)	3.8% (72)	5.7% (104)	7.6% (122)	
ステント血栓症 (Definite/Probable)							
観察期間累計	0.5% (9)	0.8% (16)	1.4% (27)	0.4% (8/2013)	0.5% (8/1766)	0.6% (9/1507)	
0~30日	0.1% (2)			0.2% (4/2013)			
血管造影成績							
	(N=2051) (L=2459)			(N=1085) (L=1309)			
8か月 Late Loss (mm)	0.10±1.73			0.22±0.44			

*¹心臓死、心筋梗塞、虚血に基づく TLR 及び TVR の複合評価項目

*²心臓死 + 全心筋梗塞 + 全 TLR

本調査における心臓死は、「心臓に起因しないことが確認できない死亡は全て心臓死とみなされる。特に、致命的と考えられる非心臓性の併存疾患（癌、感染症など）を有する患者が死亡した場合でも、予測できない死亡は全て心臓死とみなされる。」と定義されていた。また、本調査では心臓死、心筋梗塞ならびに血行再建に対しては、手技後3年までは CEC にて判定が行われ、手技後3年以降は各施設での評価を用いて集計された。心臓死に関しては、XIENCE V 薬剤溶出ステント、PROMUS 薬剤溶出ステント_アボットバスキュラージャパン株式会社_再審査報告書

CEC 判定がなされていない死亡は心臓死として集計されていたため、手技3年以降に集計上は当該事象数が増加していたものと考えられた。心臓死と判定された症例の死因の内訳を表10に示すが、手技3年以降は心疾患以外の要因による死亡が一定程度占めていた。

表10. 本調査期間中に心臓死と判定された死因

～1年	心不全 4例、 心停止 2例、 心肺停止 2例、 急性冠症候群 1例、 肺炎 1例、 脳卒中/脳血管障害 1例、 神経/精神障害 1例、 呼吸/肺 1例、 全身/筋骨格系/結合組織障害 3例、 生殖器/腎/尿路障害 1例	計17例
1～2年	心肺停止 3例、 心不全1例、 心筋梗塞 1例、 肺炎 2例、 全身/筋骨格系/結合組織障害 1例、 出血 1例	計9例
2～3年	心不全 2例、 心肺停止 1例、 伝導障害 1例、 呼吸/肺 2例、 全身/筋骨格系/結合組織障害 2例	計8例
3～4年	心停止 2例、 心肺停止 2例、 心不全 3例、 心筋梗塞 1例、 心室性不整脈 1例、 全身/筋骨格系/結合組織障害 3例、 呼吸不全 2例 呼吸/肺 3例、 感染症 3例、 肺炎 1例、 出血 1例、 生殖器/腎/尿路障害 2例、 癌・腫瘍 7例、 胃腸 1例	計32例
4～5年	心停止 1例、 心肺停止 1例、 心不全 4例、 心筋梗塞 2例、 急性冠症候群 1例、 心原性ショック 2例、 心室性不整脈 1例、 血管性 1例、 動脈瘤 1例、 全身/筋骨格系/結合組織障害 5例、 呼吸不全 2例、 呼吸/肺 3例、 感染症 3例、 肺炎 2例、 出血 3例、 生殖器/腎/尿路障害 4例、 癌・腫瘍 7例、 胃腸 1例、 胆/肝障害 2例、 腹膜障害 1例	計47例
		1～5年 計113例

総合機構は、本調査とは各試験のデザイン、定義、患者背景等は同一ではないため、単純に直接比較することは困難ではあるが、本調査における本品の有効性及び安全性は、本品のコントロールスタディである SPIRIT III 試験および Cypher ステントの市販後成績のいずれに対しても、劣らないものと判断した。

3. 不具合および感染症

本調査7年次期間（2010年1月8日～2016年11月18日）までに、283報告において計482件の不具合・感染症が報告された。ステント脱落が69件と最も多く、次いで超遅発性ステント血栓症の疑い50件、および遅発性ステント血栓症の疑い31件であった。

本調査期間中に発現した不具合のうち、発生が予測できない不具合として、異物付着が3件、次いで気管支喘息および虚血性大腸炎が1件報告された。異物の付着については、製造元に返却する際に付着した2件、製品の使用準備中もしくは使用中に発生した1件であり、製品の品質不良に起因して発生したものではないと考えられた。

4. 研究報告

本品の承認後に品質、有効性および安全性の評価に影響を与えると考えられる研究報告の該当はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本品は、米国、EU 諸国、アジア諸国を含め世界的に販売されていた。本邦における本品の承認後に、本邦及び海外のいずれにおいても製造中止、回収、廃棄等の措置はなかった。

6. 承認条件

本品の承認時に以下の3項目の承認条件が付されている。

1. 本品を用いて行った臨床試験である SPIRIT FIRST 試験、SPIRIT II 試験、SPIRIT III 試験、SPIRIT IV 試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。
2. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、国内において本品を使用しステント血栓症が発生した症例については速やかに報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

各承認条件に対する申請者の説明は以下のとおりであった。

(1) 承認条件1について

各試験の患者予後について、2011年3月、2012年3月、2013年3月に経年報告書が提出された。

- 本品とベアメタルステントの成績を比較した SPIRIT FIRST 試験では、本品群の1年時 TVF；本品群 15.4% (4/26)、対照群 21.4% (6/28)、5年時 TVF；本品群 16.7% (4/24)、対照群 36.0% (9/25)と本品群の良好な成績が報告された。また、本品留置後のステント血栓症は、経過観察5年間での発生はなかった。
- 本品と「TAXUS EXPRESS2パクリタキセル溶出ステント」（承認番号：21900BZX00340000）（以下「TAXUS」という。）の成績を比較した SPIRIT II 試験においては、1年時 TVF；本品群 4.5% (10/220)、TAXUS 群 9.1% (7/77)、5年時 TVF；本品群 14.7% (28/191)、TAXUS 群 21.9% (14/64)と、本品の良好な成績が示された。ARC 定義に基づくステント血栓症に関しては、5年の経過観察期間で本品群に 1.1% (2/188)、TAXUS 群に 3.2% (2/63) の割合で発生していた。
- 本邦における本品の承認申請時に提出された SPIRIT III 試験においては、1年時 TVF；本品群 8.5% (56/655)、TAXUS 群 11.6% (37/319)、5年時 TVF；本品群 20.3% XIENCE V 薬剤溶出ステント、PROMUS 薬剤溶出ステント_アボットバスキュラージャパン株式会社_再審査報告書

(123/605)、TAXUS 群26.6% (76/286)と TAXUS ステントと比較し、本品の良好な成績が示された。ARC 定義に基づくステント血栓症の発生率は、5年間累積で本品群1.6% (9/582)、TAXUS 群1.9% (5/268)であった。本品の4.0mm 径ステントの成績を評価とした SPIRIT III 4.0mm レジストリーでは、1年時 TVF 6.8% (5/73)、5年時 TVF 11.9% (8/67)であり、ARC 定義に基づくステント血栓症は5年間を通じて発生はなかった。また、日本人88症例を対象とした SPIRIT III 日本レジストリーに関しては、2年時までの成績が報告された。結果、1年時 TVF 10.2% (9/88)、2年時 TVF 11.4% (10/88)、ARC 定義に基づくステント血栓症は2年間を通じて発生はなかった。

- 最後に、前述の各試験と比べ、より複雑な病変背景を有する症例が登録された SPIRIT IV 試験に関しては、計3年間の試験成績が報告された。なお、観察期間に関しては、当初5年間の予定であったが、それまでの多くの臨床試験結果より本品の安全性及び有効性が十分に担保されているとのことで、3年時点での試験は終了となった。結果、本品群で1年時 TVF 5.8% (139/2410)、3年時 TVF 13.3% (312/2348)であり、対照群である TAXUS 群1年時 TVF 7.9% (95/1198)、3年時 TVF 14.5% (168/1158)と報告された。SPIRIT IV 試験におけるステント血栓症の発生率は本品群 0.62% (14/2263)、TAXUS 群 1.73% (1098/19)であった。

以上の各試験成績からも本品の安全性および有効性は担保されたと結論づけられた。

(2) 承認条件2について

使用成績調査では安全性評価対象2013例に対して、手技後5年間の経過観察が行われた(詳細は2. 使用成績調査の概要に記載)。

(3) 承認条件3について

承認取得日より、国内において本品使用後にステント血栓症が発生した症例については、血栓症症例報告書にて総合機構に報告が行われた。期間別の報告件数は以下のとおりであった。

- ・再審査期間（承認日（2010年1月8日）から3年間（2013年1月7日））[REDACTED]件
- ・承認日から集計日（2019年7月25日）時点 [REDACTED]件

本調査における患者あたりの使用ステント本数の平均は1.5 本であり、総出荷本数はそれぞれ再審査期間中が [REDACTED] 本、承認日から集計日まで期間が [REDACTED] 本であった。出荷本数÷平均ステント使用本数を分母としてステント血栓症の発生率を計算した場合、それぞれ 0.084%、0.106%であった。当該発生率はあくまでも推定ではあるが、本品を用いて行われた臨床試験における血栓症発生率と劣るものではない。そのため、本品の臨床使用上の安全性は問題ないと考えられた。

総合機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、承認条件1から3は満たされたと判断した。

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）であると総合機構は判断した。

承認条件1から3については全て報告等されており、解除することが適切と判断する。

以上

<参考文献>

1) 「Cypher ステント」再審査報告書

http://www.pmda.go.jp/medical_devices_reexam/2015/M20150701002/340216000_21600BZY_00136000_100_3.pdf