

再審査報告書

令和 3 年 11 月 11 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	血管用ステント
販 売 名	ミサゴ
申 請 者 名	テルモ株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	本品は、浅大腿動脈領域における狭窄もしくは閉塞した血管に対する、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。
承 認 年 月 日 承認事項一部変更等 年 月 日	平成 24 年 12 月 5 日 平成 25 年 12 月 25 日 一部変更承認 ・ロング品種の追加 平成 27 年 01 月 14 日 一部変更承認 ・使用目的の変更 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。 平成 28 年 10 月 04 日 一部変更承認 ・カテーテル有効長 200 cm 品種の追加 ・外面コート材追加等デリバリーカテーテル品種追加 ・性能及び安全性に関する規格の整備
再 審 査 期 間	承認日より平成 27 年 1 月 23 日まで

1. 製造販売後調査全般

ミサゴ（以下「本品」という。）はニッケルチタン合金製の自己拡張型ステントとステントを病変部位に送達させる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。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。初回承認時は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を適応としていた。

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、及び安全性と有効性に影響を与え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、平成 25 年 1 月 7 日から、平成 25 年 〇月 〇日まで 78 施設から 295 例が登録された。1 例あたりの観察期間は留置後 5 年間とされた。

本品は、再審査期間中に 3 度の承認事項一部変更承認申請が行われた。ロング品種の追加（平成 25 年 12 月 25 日承認取得）、使用目的の変更（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。）（平成 27 年 1 月 14 日承認取得）、カテーテル有効長 200 cm 品種の追加、外面コート材追加等デリバリーカテーテル品種追加及び性能及び安全性に関する規格の整備（平成 28 年 10 月 4 日承認取得）である。

2. 使用成績調査の概要

調査期間中、本調査に 295 例 331 病変が登録された。症例の構成を図 1 に示す。安全性評価対象は登録された全例の 295 例であり、有効性評価対象症例は、本品が留置されなかった症例 2 例を除く 293 例 329 病変とした。本品留置後 1 年まで追跡可能であった症例は 274 例であり、本品留置後 2 年、3 年、4 年及び 5 年まで追跡可能であった症例はそれぞれ 230 例、192 例、148 例及び 126 例であった。

(1) 患者背景

本調査に登録された 295 例について、年齢は 72.8±9.5 歳、性別は男性 72.5%、女性 27.5% であった。原疾患は、閉塞性動脈硬化症 (ASO) が 98.6% であった。患者背景を表 1 に示す。下肢動脈治療歴は 46.1%、冠動脈疾患の治療歴は 45.1% が有していた。糖尿病は 59.7%、高血圧症は 79.3%、脂質異常症は 55.6% 並びに維持透析は 30.2% で導入されていた。

病変詳細を表 2 に示す。標的病変の位置は、上部 SFA 単独 21.9%、下部 SFA 単独 37.4%、膝上膝窩動脈単独 5.8%、SFA を含む複合病変（グラフトを除く）33.4%、適応外使用（グラフト、その他）の治療 1.5% であった。石灰化については、「なし」と「軽度」の合計、及び「中等度」と「高度」の合計が 53.2%、及び 45.3% であった。TASC II 分類は、「A 型病変」

と「B 型病変」の合計、及び「C 型病変」と「D 型病変」の合計が、55.7%、及び 42.9%であった。

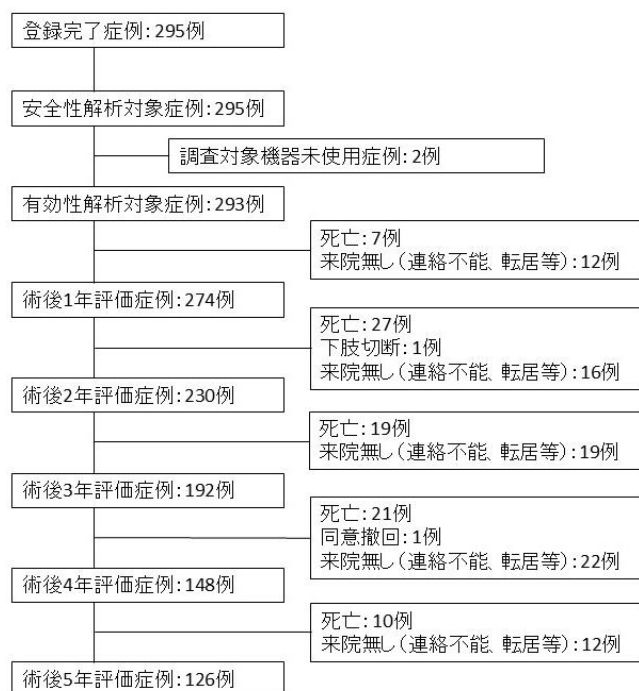


図 1. 症例の構成

目視の対照血管径は、4 mm 以上 7 mm 未満の病変が 82.9%であり、病変長は平均 132.0 mm（150 mm 以下 65.3%、150 mm 超 34.7%）であった。閉塞病変は 145 病変あり、閉塞長は平均 138.0 mm であった。

表 1 患者背景

項目	内訳	例数 (%)
原疾患	閉塞性動脈硬化症(ASO)	291 (98.6%)
	バージャー病	3 (1.0%)
	その他	1 (0.3%)
下肢動脈の治療歴	なし	158 (53.6%)
	あり	136 (46.1%)
	不明	1 (0.3%)
冠動脈疾患の治療歴	なし	160 (54.2%)
	あり	133 (45.1%)
	不明	2 (0.7%)
糖尿病	なし	116 (39.3%)
	あり	176 (59.7%)
	不明	3 (1.0%)
高血圧症	なし	56 (19.0%)
	あり	234 (79.3%)
	不明	5 (1.7%)

脂質異常症	なし あり 不明	126 (42.7%) 164 (55.6%) 5 (1.7%)
透析	なし あり 不明	203 (68.8%) 89 (30.2%) 3 (1.0%)
喫煙	現在吸っている 過去に吸っていた 経験なし 不明	57 (19.3%) 112 (38.0%) 81 (27.5%) 45 (15.3%)
正座又はあぐらの機会	しない 稀にする 時々する 普段からする いつも 不明	120 (40.7%) 68 (23.1%) 63 (21.4%) 18 (6.1%) 5 (1.7%) 21 (7.1%)
和式トイレの使用状況	使用する 使用しない 不明	16 (5.4%) 258 (87.5%) 21 (7.1%)

表 2 病変詳細

項目	内訳	例数 (%)
Rutherford 分類	0 1 2 3 4 5 6 未実施/測定不能	3 (1.0%) 11 (3.6%) 71 (23.1%) 92 (30.0%) 44 (14.3%) 48 (15.6%) 9 (2.9%) 29 (9.4%)
対象病変	新規病変 再狭窄病変 以前の治療方法 PTA Stent グラフト	283 (86.0%) 44 (13.4%) 21 (6.4%) 23 (7.0%) 2 (0.6%)
バイルアウト	なし あり バイルアウト理由 血管解離 拡張不十分 血管解離＋拡張不十分 血管解離＋動静脈瘻 拡張不十分＋ステントフラクチャー	28 (8.5%) 301 (91.5%) 132 (40.1%) 150 (45.6%) 16 (4.9%) 2 (0.6%) 1 (0.3%)
標的病変の位置	上部 SFA 下部 SFA 膝上膝窩動脈 SFA を含む複合病変	72 (21.9%) 123 (37.4%) 19 (5.8%) 110 (33.4%)

	上部 SFA から下部 SFA 下部 SFA から膝上窩動脈 上部 SFA から下部 SFA、膝上窩動脈 上部 SFA から中間 SFA 適応外使用 総腸骨動脈 グラフト	84 (25.5%) 9 (2.7%) 16 (4.9%) 1 (0.3%) 5 (1.5%) 3 (0.9%) 2 (0.6%)
石灰化(目視)	なし 軽度 中等度 高度 適応外使用（判定なし）	57 (17.3%) 118 (35.9%) 93 (28.3%) 56 (17.0%) 5 (1.5%)
TASCII分類	A 型病変 B 型病変 C 型病変 D 型病変 適応外使用（判定なし）	114 (34.7%) 69 (21.0%) 93 (28.3%) 48 (14.6%) 5 (1.5%)
病変長(目視)(mm)	40 mm 未満 40 mm 以上 80 mm 未満 80 mm 以上 150 mm 以下 150 mm 超	55 (16.7%) 74 (22.5%) 86 (26.1%) 114 (34.7%)

(2) 治療詳細

治療詳細を表 3 に示す。使用された総ステント本数は 576 本であり、うち 32 例 51 本は他社のステントであった。1 症例当たりのステント使用本数は 2.0 本であった。前拡張及び後拡張が実施されていた病変数は各々 303 病変（92.1%）、324 病変（98.5%）であった。本品評価対象本数 525 本のうち、デリバリー成功は 523 本（99.6%）、デリバリー不成功は 2 本（0.4%）であった。デリバリー不成功の 2 例は、高度石灰化もしくは中等度石灰化症例であり、石灰化により本品が留置できなかった症例であった。

表 3 治療詳細

ステントに関する情報	本品	ステント本数 525
	本品以外	51
	合計	576
前拡張	なし	26 (7.9%)
	あり	303 (92.1%)
後拡張	なし	5 (1.5%)
	あり	324 (98.5%)

抗血小板薬の内服状況について表 4 に示す。抗血小板薬 2 剤投与は退院時には 68.9%であり、1 年後には 59.1%であり、以後は徐々に減少したが、5 年後でも 40.5%の割合であった。

表 4 併用薬剤の使用状況

	退院時	術後1年	術後2年	術後3年	術後4年	術後5年
例数	293	274	230	192	148	126
併用薬なし	2 (0.7%)	3 (1.1%)	2 (0.9%)	4 (2.1%)	3 (2.0%)	3 (2.4%)
併用薬あり	291 (99.3%)	251 (91.6%)	204 (88.7%)	177 (92.2%)	140 (94.6%)	115 (91.3%)
抗血小板薬1剤	48 (16.4%)	71 (25.9%)	65 (28.3%)	75 (39.1%)	62 (41.9%)	51 (40.5%)
抗血小板薬2剤	202 (68.9%)	162 (59.1%)	125 (54.3%)	88 (45.8%)	64 (43.2%)	51 (40.5%)
抗血小板薬3剤	39 (13.3%)	16 (5.8%)	10 (4.3%)	6 (3.1%)	9 (6.1%)	6 (4.8%)
その他の併用薬	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (1.7%)	8 (4.2%)	5 (3.4%)	7 (5.6%)
不明	0 (0.0%)	20 (7.3%)	24 (10.4%)	11 (5.7%)	5 (3.4%)	8 (6.3%)

(3) 安全性

1) 重篤な有害事象

本調査の安全性評価対象症例 295 例において重篤な有害事象は 199 例（67.5%）392 件であった。重篤な有害事象のうち、本品との関連が否定出来ないものは 82 例 111 件、本品との関連が否定できるものは 157 例 281 件であった。本品との関連を否定できない重篤な有害事象一覧を表 5 に示す。

表 5 本品との関連を否定できない重篤な有害事象一覧

項目	例数	件数
合計	82	111
肺炎	1	1
感染性動脈瘤	1	1
くも膜下出血	1	1
末梢性虚血	2	2
末梢動脈閉塞性疾患	1	1
末梢動脈狭窄	1	1
皮膚潰瘍	3	3
四肢痛	1	1
死亡	9	9
不明確な障害	2	2
血管ステント血栓症	1	1
医療機器関連血管合併症	1	1
血管ステント狭窄	67	87

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、因果関係が否定できない重篤な有害事象に関して、承認時臨床試験と異なるか説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりであった。

本品の製造販売承認申請に際して実施した 2 つの臨床試験（OSPNEY 試験及び OSPNEY LONG 試験）において発生した因果関係の否定出来ない重篤な有害事象の発生率を表 6 に示す。各臨床試験と本調査における術後 5 年間との間で因果関係が否定出来ない重篤な有害事象の発生率や、内容に差は見られなかった。

表 6 本品と関連の否定できない重篤な有害事象発生率の比較

試験概要	観察期間	症例数	発生例数 (%)
OSPNEY試験	3年	73例	17例 (23.3%)
OSPNEY LONG試験	1年	35例	7例 (20.0%)
本調査	5年	295例	82例 (27.8%)

2) 不具合・感染症発現状況

不具合・感染症の発生状況を表 7 に示す。本調査において不具合・感染症は 6 例（2.0%）9 件であった。

表 7 全不具合・感染症一覧

	承認時まで	本調査
ステント破断	0	7
ステントのリコイル	0	1
ステントの変形	0	1

3) 未知の不具合・有害事象

本調査における術後 5 年間で未知の不具合・有害事象は 78 例 106 件発現した。未知の不具合・有害事象のうち、重篤なものは 73 例 94 件であり、重篤かつ本品との関連性を否定できないものは 3 例 3 件であり、内訳は、「肺炎」1 例、「不明確な障害」2 例であった。

機構は、未知の不具合及び有害事象が本品の安全性に与える影響について説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりであった。

本調査における術後 5 年間で本品との関連性が否定できない未知の不具合・有害事象 3 例 3 件のうち、「肺炎」の 1 例は、本品留置部の再狭窄に対する血行再建術後に継続入院するなかで発症した事象であったため因果関係は「否定できない」とされた。また、「不明確

な障害」2例は、調査対象医療機関外へ入院中であることのみ情報が得られ、経過や事象名などは不明であった。未知の不具合に該当するこれら事象は、本品との因果関係を否定する情報が得られていないために未知の不具合として分類されたものであり、現状では関連を裏付ける情報もなく、本品の安全性に影響を及ぼすことはないと考えたと説明した。

4) 死亡例

本調査において、本品を留置した293例における死亡例数は92例であり、主な死亡原因は、心不全11例、肺炎10例、敗血症9例、心筋梗塞6例であった。本品を留置した有効性解析対象集団293例における死亡の発生について、Kaplan-Meier法を用いた本品留置1か月後、6か月後、1年後、2年後、3年後、4年後、5年後の生存率はそれぞれ、97.9%、94.0%、90.0%、81.3%、73.3%、66.8%、63.7%であった。

死亡症例92例のうち82例は本品との因果関係が否定されたが、残り10例のうち、本品との関連性が否定出来ないものが2例、本品との因果関係が不明なものが8例であった。

本品との関連性が否定出来ないもしくは不明な10例の詳細を表8に示す。死因は、1例が肺炎、1例が不明/末梢動脈閉塞性疾患、8例が不明であった。

表8 本品との関連性が否定できない死亡例の一覧

年齢	性別	死因	リスクファクター	死亡の経緯
7■	女	不明/末梢動脈閉塞性疾患	糖尿病、透析、下肢動脈治療歴	本品留置後5か月で対側肢の潰瘍の拡大を認め、処置を受ける。 本品留置後1年2か月で他院にて死亡との連絡
8■	男	肺炎	糖尿病、高血圧、喫煙、下肢動脈治療歴	本品留置後8か月でステント内再狭窄のため、血行再建術を施行。入院中に肺炎による全身状態悪化のために死亡
6■	男	不明	高血圧、透析、下肢動脈治療歴、冠動脈治療歴	1年フォローアップまで有害事象なく経過良好。 本品留置後1年11か月で警察より死亡との連絡
7■	女	不明	糖尿病、高血圧、透析、喫煙、冠動脈治療歴	3年フォローアップまで有害事象なく経過良好。 本品留置後3年11か月で電話にて死亡との連絡
7■	男	不明	糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙、下肢動脈治療歴、冠動脈治療歴	3年フォローアップまで有害事象なく経過良好。 4年フォローアップの連絡がとれず、電話で死亡の連絡
7■	男	不明	高血圧、脂質異常症、喫煙	2年フォローアップまで有害事象なく経過良好。 本品留置後2年9か月で家族より死亡との連絡
8■	女	不明	糖尿病、脂質異常症、透析、下肢動脈治療歴、冠動脈治療歴	本品留置後5か月でステント内再狭窄により血行再建術。本品留置後1年で再度ステント内再狭窄により血行再建術。本品留置後1年8か月で死亡との連絡
7■	女	不明	糖尿病、高血圧、脂質異常症、透析、下肢動脈治療歴、冠動脈治療歴	1年フォローアップでステント内狭窄を認めたが、経過観察。本品留置後1年10か月で当該箇所バイパス術を施行したが、本品留置後2年で

				家族より死亡との連絡
8■	女	不明	高血圧、脂質異常症	本品留置後1年6か月で死亡との連絡
7■	男	不明	糖尿病、高血圧、透析、下肢動脈治療歴、冠動脈治療歴	本品留置後8か月で、新聞で死亡を確認

機構は、本品との関連性が否定できない死亡例の死因として、末梢動脈閉塞性疾患があることから、本品の安全性に関して説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりであった。

死因とされた「末梢動脈閉塞性疾患」は、ミサゴ留置部位とは反対肢に発生した事象であることが確認できていたが、死亡の詳細が不明であったことから、本品との因果関係を否定しなかった。当症例は術前における両側の Rutherford 分類が 5 または 6 と病態が悪く、また死亡時期の最も近くに発生が確認された有害事象は本品留置部位とは反対肢の事象であったことから、本品が死亡に直接的に影響したとは考えにくく、したがってこの事象が本品の安全性に影響を及ぼすものではないと考える。

5) 重点調査項目

ステント血栓症

本調査においては調査開始後 5 年間までに 7 例 7 件にステント血栓症が発生した。ステント血栓症の発生時期による分類では、ステント留置後 30 日以内は 0 件 (0.0%)、ステント留置後 30 日を超え 1 年以内が 5 件 (1.7%)、ステント留置後 2 年を超え 3 年以内に 1 件、ステント留置後 4 年を超え 5 年以内に 1 件発生し、合計は 7 件 (2.1%) であった。ステント血栓症の可能性による分類では、ステント留置肢における Rutherford 分類において 2 段階以上の急激な悪化を認め、かつ血栓の所見が認められたものが 2 件 (0.6%)、臨床症状は伴わないが、血栓の所見が認められたものが 5 件 (1.5%) であった。この被験者の患者背景は、標的病変 151 mm 以上が 5 例、両下肢への治療介入が 1 例、血液透析患者が 1 例であった。

本品の承認申請時に用いた OSPREY 試験の 3 年間の成績では、ステント血栓症発生率は 0% であったが、本調査においては調査開始後 3 年間までに 6 例 6 件にステント血栓症が発生した。この被験者の患者背景は、標的病変 151 mm 以上が 5 例、両下肢への治療介入が 1 例であり、このような背景を持つ被験者は OSPREY 試験の選択基準には含まれていなかった。本調査開始後 3 年以降 5 年までの間に 1 例ステント血栓症が発生した。本症例は、OSPREY 試験では除外基準に該当する血液透析患者であった。

ステント血栓症の発生に影響する要因について、Cox 回帰による分析を行ったところ、「普段和式トイレを使用すること」がステント血栓症の危険因子であることが示唆された (HR:7.086、95%信頼区間:1.375-36.526)。

機構は、本調査における患者背景が承認時に添付された国際共同試験と比較して差があるか、また他の SFA ステンツと比較したステント血栓症発生率について説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりであった。

承認時の国際共同試験である OSPREY 試験のうち、本邦にてベイルアウト適用を取得するに至った国内ベイルアウト（PTA）群の情報と本調査を比較（表 9）した。本調査と治験時の患者集団を比較すると、患者背景においては「透析の有無」、「Rutherford 分類」に、また病変背景においては「石灰化」、「TASC II 分類」、「対照血管径」、「病変長」に差が認められた。本調査の患者集団は治験時の患者集団に比して病態は悪く、特にステント血栓症においてはそれらがリスクとして働いたことが推測される。

本邦既承認かつステント血栓症の長期成績を有する Zilver ステンツとの比較を実施した。Zilver PTX ステンツならびに Zilver BMS のステント血栓症の非発生率は、Kaplan-Meier 法による術後 5 年の点推定値としてそれぞれ 97.3%、96.3%と報告しており、本品の同解析手法による点推定値は 96.8%であり、同程度の成績であると説明した。

表 9 患者背景及び病変背景の比較

項目		本調査	承認時国内治験 ベイルアウト（PTA）群	p 値
透析	なし あり 不明	203(68.8%) 89(30.2%) 3(1.0%)	23(100%) 0(0.0%) 0(0.0%)	0.0005
Rutherford 分類	0 1 2 3 4 5 6 未実施/測定不能	3(1.0%) 11(3.6%) 71(23.1%) 92(30.0%) 44(14.3%) 48(15.6%) 9(2.9%) 29(9.4%)	0(0.0) 0(0.0) 11(47.8) 11(47.8) 1(4.3) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)	0.0434
石灰化	なし 軽度 中等度 高度 適応外使用（判定なし）	57(17.3%) 118(35.9%) 93(28.3%) 56(17.0%) 5(1.5%)	5(21.7%) - 8(34.8%) 10(43.5%) 0(0.0%)	0.0022
TASCII分類	A 型病変 B 型病変 C 型病変 D 型病変 適応外使用（判定なし）	114(34.7%) 69(21.0%) 93(28.3%) 48(14.6%) 5(1.5%)	11(47.8%) 10(43.5%) 2(8.7%) 0(0.0%) 0(0.0%)	0.0043
病変長(mm)	平均	132.0 ± 101.5	86.8 ± 43.4	0.0001

	中央値 (最小-最大)	90.0 (6-400)	84.9 (15.6-196.6)	
--	-------------	--------------	-------------------	--

ステント破断

本品を留置した 293 例 523 本におけるステント破断の発生について、Kaplan-Meier 法を用いて累積非発生率を算出すると、本品留置 1 か月後、6 か月後、1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後の累積ステント破断非発生率は、100.0%、99.7%、99.7%、99.0%、97.6%、96.9%、96.9%であった。ステント破断の一覧を表 10 に示す。なお、ステント破断による健康被害は認めなかった。

表 10 ステント破断の一覧

年齢	性別	発生時期	ステント径	ステント長	オーバーラップ	担当医判定結果	医学専門家判定結果
8■	男	術後 1 年	8.0	60	あり	ステント近位 Type I	ステント近位 Type I
6■	男	術後 3 年	6.0	100	なし	ステント中部 Type I	ステント中部 Type I
		術後 3 年	6.0	100	なし	ステント中部 Type I	ステント中部 Type I
5■	男	術後 2 年	7.0	100	なし	ステント近位 Type I	ステント近位 Type II
8■	女	術後 3 年	6.0	100	なし	ステント近位 Type I	ステント近位 Type I
-	男	術後 1 年	6.0	60	なし	ステント中部 Type II	破断無し
6■	男	術後 1 年	7.0	100	あり	ステント中部 Type II	ステント中部 Type II
		術後 1 年	7.0	100	あり	破断無し	ステント遠部 Type II

機構は、他の SFA ステントと比較したステント破断の非発生率について申請者に説明を求めた。

申請者の回答は以下の通りであった。

血管の硬さや複数ステントの重複留置、ステント長はステント破断に対するリスクになると考えられるため、他社品とステント破断率を比較する際には、血管の硬さの指標となる石灰化の程度、病変長、それらの複合指標である TASC II 分類、また複数ステントの重複留置といった背景因子を考慮する必要がある。本品と既承認の背景因子比較を表 11 に示す。Zilver PTX ステントは、病変長において本調査結果を大きく下回ったが、石灰化の程度は比較的高く、また TASC II 分類や症例あたりのステント使用本数の情報は得られなかった。一

方、SMART ステントは病変長や TASC II 分類、症例あたりのステント使用本数が本調査結果と類似していることが確認された。以上から、本品の術後 5 年におけるステント破断率 3.1%は、他社品の臨床試験の背景因子とその成績を比較したうえで、臨床上十分に許容可能であり、製品設計に基づいた良好な成績を表しているものと結論している。

表 11 本品と既承認の背景因子比較の一覧

	本品 (n=293)	Zilver PTXステント (n=236)	SMARTステント (n=503)
病変長	132 mm	66.4 mm	154 mm
石灰化	高度：17%	高度：37.3%	あり：36%
TASC II分類(C/D)	42.9%	データなし	48%
1症例あたりのステント本数	2.0本	データなし	1.8本
5年ステント破断率（累積）	3.1%	1.9%	11%

以上、機構は、申請者の説明は妥当であり、本調査において本品の安全性に影響を与える未知の不具合、有害事象は認めておらず、本品との関連のある有害事象発生率が承認時臨床試験と比較して良好な結果であることから、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(4) 有効性

標的病変血行再建術（TLR）

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 か月後、6 か月後、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。TLR となった原因及び治療の内容を表 12 に示す。

表 12 TLR となった原因および治療内容の内訳

原因	治療内容	件数
血管ステント狭窄(臨床症状あり)	経皮的治療	81
	外科的治療	5
	経皮的治療および外科的治療	1
	外科的治療およびその他	1
血管ステント狭窄(臨床症状なし)	経皮的治療	9
	外科的治療	1
血管ステント狭窄および血管ステント血栓症 (臨床症状あり)	経皮的治療	1

皮膚潰瘍	経皮的治療	2
四肢痛	外科的治療	1
感染性動脈瘤	外科的治療	1

本品に関連する TLR の発生に影響する要因について、Cox 回帰による分析を行った。単変量モデルにて有意な HR を示した中項目として、性別の「男性」に対する「女性」(HR:2.277、95%信頼区間:1.450-3.574)、歩行機会（日常生活レベル）の「活動的・非常に活動的」に対する「座りきり」(HR:3.197、95%信頼区間:1.132-9.031)、原疾患の「糖尿病なし」に対する「糖尿病あり」(HR:1.737、95%信頼区間:1.055-2.859)、及びミサゴの留置本数において「1 本留置」に対する「複数本留置」(HR:1.611、95%信頼区間:1.039-2.500)が検出された。また、単変量解析で得られたリスク因子を用いて多変量解析を行った結果、「性別」、「糖尿病」、「ステント本数」がリスク因子として改めて検出された。

本調査における TLR 非発生率が既報告に比べ低いことに対して、申請者は以下のとおり説明した。

本調査では、透析を有する患者が全体の 30.2%、糖尿病を有する患者が全体の 59.7%とリスク因子の高い患者が多く組み込まれたことに加え、病変長の平均長も 132.0 ± 101.5 mm と、他の試験に比べて長い病変長であり、本調査に組み込まれた患者背景に他の臨床研究とは差があることから、本調査での TLR 非発生率の低さに繋がった、と説明した。

Rutherford 分類の推移

本品が留置された治療対象肢の Rutherford 分類について術前と比較した。術後 5 年について、対象となった 132 肢のうち、Rutherford 分類を評価された 73 例の変化を見ると、「悪化」4 肢、「不変」9 肢、「1 段階の改善」12 肢、「2 段階以上の改善」48 肢であった。術後 5 年で Rutherford 分類が「6」になった症例が 1 例あるが、感染症足壊疽にてカテーテル治療および足趾切断を施術したが、ミサゴ留置部位は開存しており、ミサゴとの因果関係は否定されている。

開存率

本調査では、径狭窄度が 50%に満たない場合を開存と定義した。本品を適応血管に留置した 293 例における開存率を Kaplan-Meier 法にて算出すると、本品留置 1 か月後、6 か月後、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。

有効性（開存性）に影響を与えられとされる要因について、Cox 回帰による分析を行った。単変量モデルにて有意な HR を示した中項目として、性別の「男性」に対する「女性」(HR:1.527、95%信頼区間:1.041-2.239)、歩行機会（日常生活レベル）の「活動的・非常に活

動的」に対する「座りきり」(HR:2.227、95%信頼区間:1.055-4.704)、「活動的・非常に活動的」に対する「軽度・適度な運動を伴う」(HR:2.363、95%信頼区間:1.364-4.096)、標的病変へ石灰化が「あり」に対する石灰化が「なし」(HR:0.641、95%信頼区間:0.426-0.965)、及び標的病変の「閉塞なし」に対する「閉塞あり」(HR:1.457、95%信頼区間:1.018-2.084)が検出された。単変量解析で得られたリスク因子を用いて多変量解析を行った結果、「歩行期間」、「石灰化」、「標的病変の閉塞有無」がリスク因子として改めて検出された。

本品目の承認申請時に用いた OSPREY 試験のバイルアウトステント (PTA) 群と本調査の術後 2 年時点の血管開存率を Kaplan-Meier 法の数値で比較すると、承認時 57.9%、本調査 60.9%であった。

機構は、本調査における 5 年間の長期成績における開存率の低さについて申請者に説明を求めた。

申請者の回答は以下の通りである。

本調査における術後 5 年後の開存率について、Kaplan-Meier 法を用いた計算方法では At Risk が 16 例と極めて少ないため、術後 5 年時の点推定値の精度が低く、他社製 SFA ステントとの適切な比較が困難であった。5 年間の長期成績における Kaplan-Meier 法の解析では、死亡症例や検査未実施により生存曲線の精度の低下が考えられ、術後 5 年時の At Risk が 16 と非常に少ないことが影響しているものとする。期間別発生率で開存性を確認すると、全期間合計の開存率は 61.0%、1462-1826 日以内の開存率が 68.4%であった。先行他社品である Zilver PTX ステントにおける期間別発生率を、文献より得られる情報から計算すると、全期間合計の開存率は 70.4%と算出された。

本調査の患者背景および病変背景と、術後 5 年の成績を有する Zilver PTX の前向き臨床試験における患者背景および病変背景を比較した結果を表 13 に示す。病変背景において、本品群で病変長が長く高いリスクを有していたこと、本調査では 91.5%がバイルアウトの症例であり、Zilver PTX の割り付け群はプライマリーステント群であるため、本調査の患者集団の方が血管状態の悪い集団であったことは推測が可能である。以上から、リスクファクターとして認められている病変長に特に大きな差が見られたこと、そして本調査ではバイルアウトがエントリー基準の一つになっていたことに鑑みると、本調査の患者集団は先行品の臨床試験の患者集団と比較してリスクが高く、そのなかで示した本品の術後 5 年時の血管開存率は、十分に許容可能な成績と考える。

表 13 本品と Zilver PTX の患者背景、病変の比較

	本調査解析対象症例	Zilver PTX
例数	295	236
年齢	72.8	67.9

性別（男性）	214(72.5%)	155 (65.7%)
糖尿病	176 (59.7%)	117 (49.6%)
高血圧症	234 (79.3%)	210 (89.0%)
脂質異常症	164 (55.6%)	180 (76.3%)
喫煙	169(57.3%)	204 (86.4%)
病変数	329	247
病変長	132.0±101.5mm	66.4±38.9
石灰化（なし）	57 (17.3%)	4 (1.7%)

機構は、申請者の説明は妥当と判断し、有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(5) 特別な背景を有する患者

<高齢者>

安全性指標としてステント血栓症、ステント破断、TLR 発生率について 65 歳以上と 65 歳未満での COX 回帰分析を行ったが、いずれも有意な差は認められなかった。有効性指標として開存率について、Cox 回帰分析を行ったが、有意な差は認められなかった。

<小児>

小児に対する使用はなかった。

3. 特定使用成績調査の概要〔特別調査の概要〕

本品に対する特定使用成績調査は実施されていない

4. 不具合及び感染症

ア. 重篤な不具合

当該調査対象期間（平成 24 年 12 月 5 日から平成 30 年 10 月 31 日まで）において使用成績調査および不具合・感染症等の自発報告で得られた不具合のうち、重篤な不具合（患者等の健康被害および医療機器の不具合等）は 116 例 195 件であった。健康被害の内訳は血管ステント狭窄 114 件、血管ステント血栓症 15 件、使用困難な医療機器 6 件、血管ステント除去 6 件、皮膚潰瘍 4 件、末梢動脈閉塞性疾患 3 件、医療機器装着の問題 3 件、医療機器関連血管合併症 2 件、末梢性虚血 2 件、間欠性跛行 2 件、その他、四肢壊死、血管穿孔、血管解離、肺炎、感染性動脈瘤、末梢動脈バイパス、くも膜下出血が各 1 件であった。また、医療機器の不具合は医療機器破損 17 件、ステント機能不良 3 件であった。患者等の健康被害および医療機器の不具合のいずれも不明である症例が 11 件であった。

イ．未知の不具合

当該調査対象期間において使用成績調査および不具合・感染症等の自発報告で得られた使用上の注意から予測できない不具合等は不明の 2 件、肺炎 1 件であった。これら 2 件の不明となった理由は、入院が認められた症例であるが入院経緯等の詳細が不明であったため、未知の事象として扱った。

ウ．まとめ

当該調査対象期間に使用成績調査および不具合・感染症等の自発報告で得られた重篤な不具合等は 116 例 195 件であった。このうち使用上の注意から予測できない不具合等は「不明」の 2 件、「肺炎」の 1 件であった。

5．研究報告

当該調査対象期間において、本品の安全性、有効性及び品質の評価に影響を与える研究報告はなかった。

6．重大な措置、海外からの情報

自主回収：

社内製品検査においてステント先端部の内径が規格を下回る製品が確認されたことに対する措置である。市場に流通している製品に同様の事象が発生する可能性が否定できないことから、2016 年 8 月 4 日に東京都に連絡、市場に流通している使用期限内の全ての製品の自主回収を開始した。欧州を中心に 30 か国において回収を行い、2016 年 9 月 27 日に回収を終了した。製造工場調査結果より、本事象の発生原因は製造設備の点検の不備により、製造工程中の設備・ジグの摩耗に気づかず、製造中にステントに物理的負荷が加わったことと判明した。したがって、再発防止策として、製造工程中の設備・ジグの点検・メンテナンスシステムの見直しと管理マニュアルの再整備を進めた。

2018 年 1 月 31 日に回収終了報告書を東京都に提出した。その後、同様の事象は発生していない。

7．承認条件

本品の承認時に以下の承認条件が付されている。

＜承認条件＞

一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

承認条件について

提出された臨床試験および使用成績調査について、本品の留置後 5 年までの長期予後を経年解析し、機構に報告した。

使用成績調査及び不具合・感染症等自発報告より収集された安全性、有効性に関する情報を検証し、総合的に判断した結果、本品は、承認された性能、使用目的、効能又は効果、使用方法において、有効かつ安全であることが確認された。

機構は、以下の 2 点から、承認条件の解除を行うことが適切と判断した。

- 承認条件である本品を使用する症例全例を対象とした使用成績調査が適切に実施され、本品の留置後 5 年までの情報が収集されていること
- 収集された情報に基づいて本品の適正使用に必要な措置が講じられていること

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。