

再審査報告書

令和4年8月12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	冠動脈ステント
販売名	ノボリ
申請者名	テルモ株式会社
承認の使用目的、 効能又は効果	対照血管径が2.5mm から3.5mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長30mm 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 承認事項一部変更 年月日	平成23年3月9日 平成24年7月9日：原材料又は構成部品及び製造方法の一部変更承認 （再審査期間終了後） 平成26年5月26日：原材料又は構成部品及び製造方法の一部変更承認
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	Academic Research Consortium：アカデミック リサーチ コンソーシアム
Braunwald 分類	Braunwald による不安定狭心症分類
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting：冠動脈バイパス術
CAG	Coronary angiography：冠動脈造影
CCS 分類	Canadian Cardiovascular Society（カナダ心臓血管学会）分類
CEC	Clinical Events Committee：イベント評価委員会
DAPT	Dual antiplatelet therapy：抗血小板薬二剤併用療法
DS	Diameter stenosis：径狭窄率
In-stent	In stent：ステント内
In-lesion	In lesion：病変内
LAD	Left anterior descending artery：左前下行枝
LCX	Left circumflex artery：左回旋枝
LMT	Left main coronary trunk：左主幹部
MACE	Major Adverse Cardiac Event：主要心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MLD	Minimum Lumen Diameter：最小内腔径
PCI	Percutaneous Coronary Intervention：経皮的冠インターベンション
RCA	Right coronary artery：右冠動脈
RVD	Reference vessel diameter：対照血管径
SOC 分類	System Organ Class：器官別大分類（MedDRA における分類）
TLR	Target Lesion Revascularization：標的病変再血行再建
TVR	Target Vessel Revascularization：標的血管再血行再建

1. 製造販売後調査全般

「ノボリ」（以下「本品」という。）は、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。ステントはステンレス鋼316Lのベアメタルステントの血管壁接触面のみに、新生内膜増殖を局所的に抑制する目的で、バイオリムス A9を含む生分解性ポリマー（ポリ DL 乳酸）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、日常診療における本品の安全性、有効性及び長期予後を継続的に確認することを目的として、承認条件に基づき59施設から2,052症例が登録され、5年の経過観察が行われた。なお、本品は平成28年9月7日をもって販売を終了している。

2. 使用成績調査の概要

本調査では、59施設から2,052症例が登録され、2,052例全例を安全性評価対象とし、本品を留置できなかった4例を除く2,048例を有効性評価対象症例とした。

手技5年終了時に調査票が固定された症例は1523例（4年時までに調査票が固定された累計死亡症例：232例、調査票入手不能：297例）であった（図1）。5年時に固定された調査症例中44例が死亡しており、累計死亡症例は276例であった。

なお、調査票入手不能の理由は、レターの返信が無かった症例が167例、近医にて受診なし、転居、消息不明などで情報を得ることができなかった症例が123例、その他7例であった。

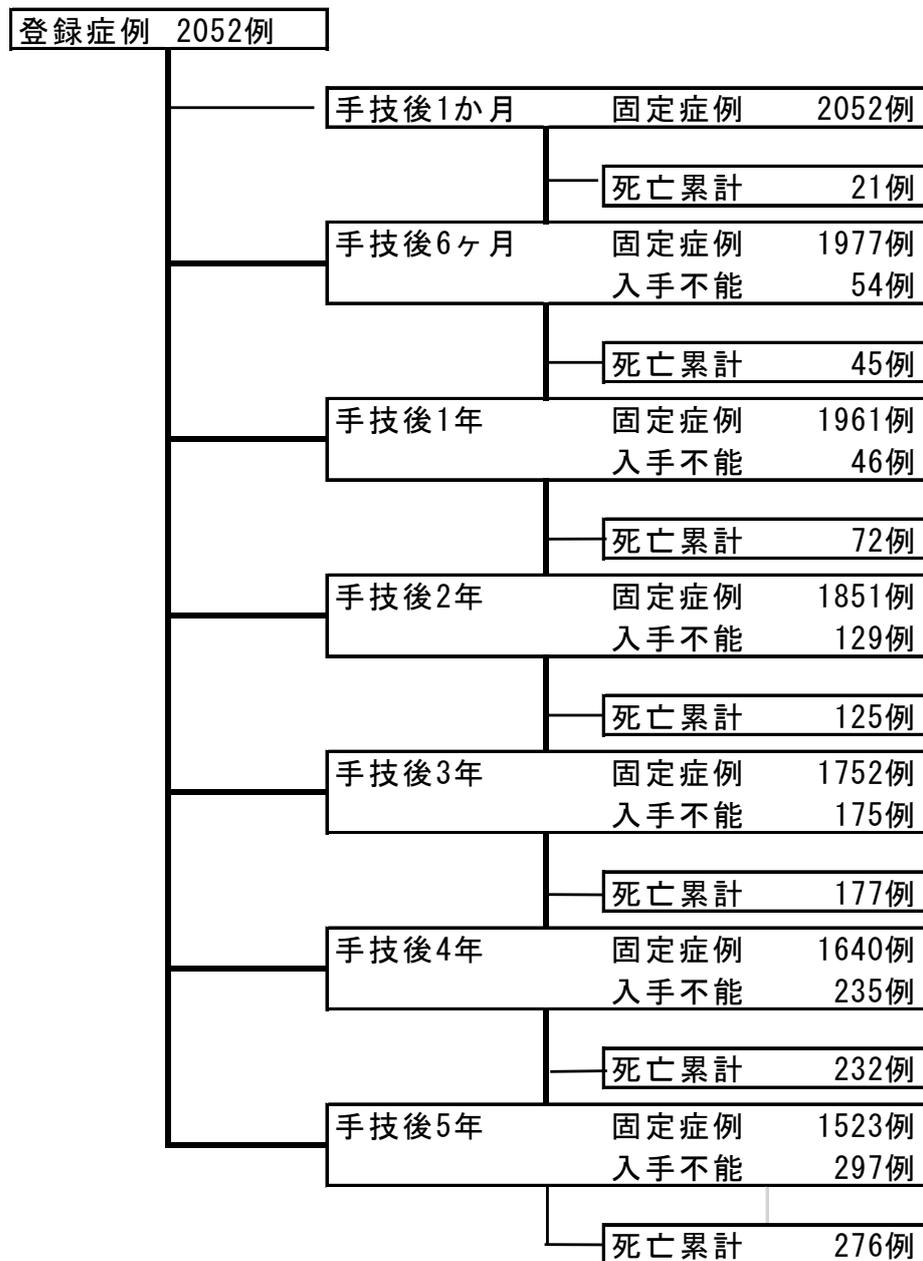


図1. 調査票固定症例

(1) 患者背景

登録された2,052例の主な患者背景を表1に示す。

年齢は平均 69.4 ± 10.3 歳で65歳以上の症例は全体の69.2%を占めていた。性別は、男性77.2%、女性22.8%であった。BMI は平均 24.12 ± 3.48 であった。原疾患は急性心筋梗塞11.6%、心筋梗塞（非ST上昇型）3.1%、心筋梗塞（陳旧性）10.0%、安定狭心症43.5%、不安定狭心症20.1%、無症候性心筋虚血10.0%であった。

既往歴は心疾患治療歴を有する症例が987例（48.1%）であり、心疾患治療歴では PCI（経皮的冠インターベンション）歴を有する症例が941例（45.9%）、CABG（冠動脈バイパスグラフト術）歴を有する症例が120例（5.8%）であった。

虚血性心疾患の危険因子である糖尿病の症例は899例で43.8%を占めていた。糖尿病症例のうち、経口薬治療を受けている症例が60.3%と最も多く、インスリン治療（経口薬併用を含む）を受けている症例は21.7%であった。また、透析治療を行っている症例は136例（6.6%）であった。他の因子では高血圧症 1,646例(80.2%)、脂質異常症1,476例(71.9%)、喫煙中495例(24.1%)であった。

入院時の状態はショック状態が39例（1.9%）、緊急症例が366例（17.8%）であった。

表1. 患者背景

		例数	(%)			例数	(%)
年齢	平均値±S.D. (最小値, 最大値)	69.4±10.3	(27, 96)	既往歴			
	性別	男性	1585	(77.2)	心疾患治療歴	987	(48.1)
		女性	467	(22.8)	PCI	941	(45.9)
原疾患				CABG	120	(5.8)	
	急性心筋梗塞(ST上昇型)	239	(11.6)	脳梗塞	248	(12.1)	
	心筋梗塞(非ST上昇型)	64	(3.1)	脳出血	29	(1.4)	
	心筋梗塞(陳旧性)	206	(10.0)	心筋梗塞	591	(28.8)	
	安定型狭心症	893	(43.5)	末梢動脈疾患	237	(11.5)	
	狭心症状なし	139	(15.6)	出血性胃潰瘍または上部消化管出血	137	(6.7)	
	CCS 分類 I	279	(31.2)	虚血性心疾患の危険因子			
	CCS 分類 II	367	(41.1)	糖尿病	899	(43.8)	
	CCS 分類 III	85	(9.5)	高血圧	1646	(80.2)	
	CCS 分類 IV	10	(1.1)	高脂血症	1476	(71.9)	
	CCS 分類不明	13	(1.5)	透析	136	(6.6)	
不安定狭心症		412	(20.1)	喫煙歴			
	Braunwald 分類 I	118	(28.6)	喫煙中	495	(24.1)	
	Braunwald 分類 II	149	(36.2)	禁煙中	703	(34.3)	
	Braunwald 分類 III	106	(25.7)	喫煙歴なし	779	(38.0)	
	その他	39	(9.5)	不明	75	(3.7)	
無症候性心筋虚血		206	(10.0)	状態			
冠動脈狭窄		32	(1.6)	ショック状態	39	(1.9)	
原疾患不明		0	(0)	緊急症例	366	(17.8)	

1) 病変および治療手技

登録症例2,052例の病変数は2,736病変であり、留置された総ステント数は本品以外を含め3,344本（本品を留置した症例は2048例、2446病変、留置ステント数2828個）であり、本品留置時に治療を行った平均病変数は 1.3 ± 0.6 病変であった。病変背景を表2に、使用されたステントサイズの内訳を表3に示す。責任冠動脈病変については、LADの割合が最も多く、総病変長（目視）は 28.55 ± 21.79 mmであり、閉塞性病変「有」の割合は13.9%であった。使用されたステントサイズ（径×長）は、3.5×18mmサイズが最も多かった。

表2. 病変背景*

	例数(%) N=2052	病変数(%) N=2736	ステント数 N=3344
新規病変	1890 (92.1%)	2507 (91.6%)	
対照血管径(目視)(mm)		3.08 ± 0.96	
総病変長(目視)(mm)	28.55 ± 21.79		
閉塞性病変	285 (13.9%)	303 (11.1%)	
責任病変部位			
LMT		172 (6.3%)	
LAD		1238 (45.2%)	
LCX		563 (20.6%)	
RCA		842 (30.8%)	
その他		34 (1.2%)	
ノボリ以外のステント			
Cypher		12 (0.4%)	14 (0.4%)
TAXUS		12 (0.4%)	14 (0.4%)
Endeavor		25 (0.9%)	34 (1.0%)
Xience/Promus		264 (9.6%)	312 (9.3%)
その他		113 (4.1%)	142 (4.2%)

*本品が使用された手技時に、同時に他病変に本品以外のステントで治療が行われた症例については、手技時のすべてのデータを収集している。

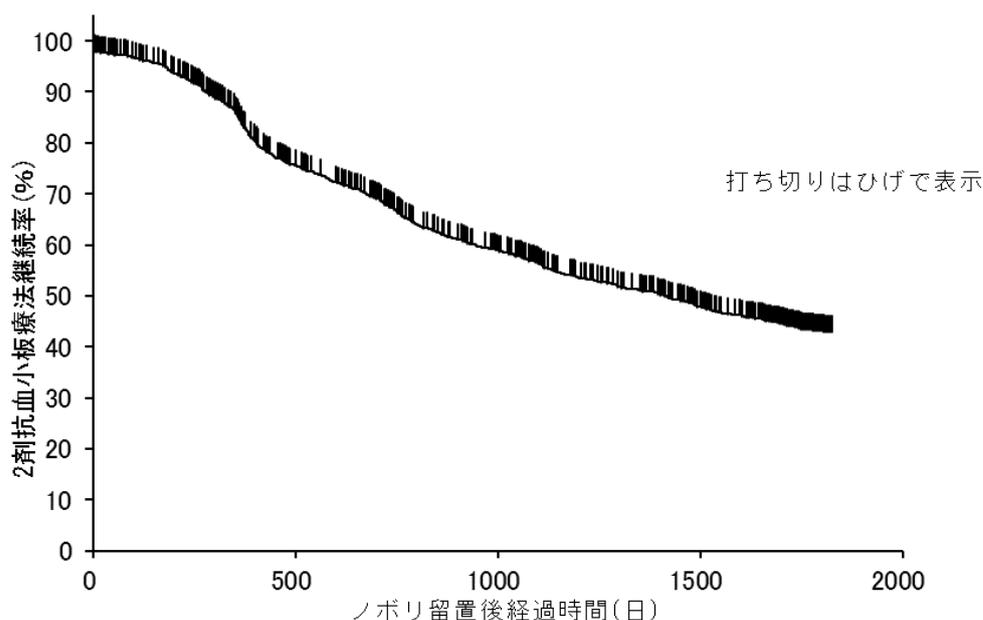
表3. 全留置ステント（n=3344）のうちノボリ（n=2828）のサイズ別内訳

ステント長	ステント数 (%)								長別全数	
	ステント径									
	2.5mm		2.75mm		3.0mm		3.5mm			
8mm	20	0.7%	8	0.3%	23	0.8%	55	1.9%	106	3.7%
14mm	147	5.2%	43	1.5%	192	6.8%	243	8.6%	625	22.1%
18mm	196	6.9%	71	2.5%	222	7.9%	326	11.5%	815	28.8%
24mm	153	5.4%	75	2.7%	191	6.8%	226	8.0%	645	22.8%
28mm	210	7.4%	46	1.6%	196	6.9%	185	6.5%	637	22.5%
径別全数	726	25.7%	243	8.6%	824	29.1%	1035	36.6%	2828	100.0%

本品の対象となった2,450病変における本品のステントデリバリー成功率は99.8%（2,828本中2,823本）であった。

2) 抗血小板療法

本品が1本以上留置された2,048例を抗血小板療法の継続率の解析に用いた。2剤抗血小板療法（アスピリンとチクロピジン又はクロピドグレルの2剤処方）の累積実施率は、留置後1か月間で97.8%、留置後6か月間で94.9%、留置後1年間で84.1%、留置後2年間で67.7%、留置後3年間で56.6%、留置後4年間で49.0%、留置後5年間で43.1%であった（図2）。



項目	ノボリ留置後経過日数*1										
	留置後	0	1M	6M	9M	1Y	2Y	3Y	4Y	5Y	
At Risk*2	2048	2048	1986	1904	1800	1645	1257	997	799	290	
2剤抗血小板療法累積中止例数	0	36	46	104	188	317	632	833	963	1053	
2剤抗血小板療法継続率 (%)	点推定値	99.7	98.2	97.8	94.9	90.7	84.1	67.7	56.6	49.0	43.1
	両側 95% 信頼区間		97.7~98.8	97.1~98.4	93.9~95.8	89.4~91.9	82.5~85.7	65.6~69.7	54.4~58.8	46.7~51.3	40.8~45.4

図2. 2剤抗血小板療法継続率

(2) 安全性

1) 不具合・感染症の発現状況

安全性評価対象症例2,052例における本品との因果関係が否定できない不具合・感染症は247例335件（発現率12.0%）であり、その内訳は MedDRA の SOC 分類で心臓障害149例191件、胃腸障害1例1件、一般・全身障害および投与部位の状態80例90件、傷害、中毒および処置合併症34例39件、代謝および栄養障害2例2件、筋骨格系および結合組織障害1例1件、

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）1例1件、神経系障害2例2件、腎および尿路障害2例2件、呼吸器、胸郭および縦隔障害2例2件、皮膚および皮下組織障害1例1件、血管障害1例1件、製品の問題2例2件であった。うち、重篤なものは234例312件であった。製品の問題2例2件の内訳はステントの完全離断（CAGの際に確認、特に処置なし）、ステント破損（登録病変以外の緊急PCIの際に破損を確認、特に処置なし）であり、1例は留置後1,246日目、もう1例は留置後650日目であったが、ともに破損が原因となるような有害事象は発現していない。

本品との因果関係が否定できない有害事象のうち、「重篤」な有害事象は312件であり、最も多いものから3項目を挙げると心臓障害179件、一般・全身障害および投与部位の状態84件、傷害、中毒および処置合併症38件であった。また、手技に関連すると考えられる有害事象のうち重篤なものは19例に発生し、重大血管性合併症、血管偽動脈瘤がそれぞれ4例、冠動脈閉塞、冠動脈解離、脳梗塞がそれぞれ2例、心筋梗塞、後腹膜出血、冠動脈穿孔、穿刺部位出血、重大出血性合併症がそれぞれ1例であった。

なお、本調査で収集した不具合・感染症のうち、使用上の注意から予測できないものは老衰1件、背部痛1件、右下肢潰瘍1件、S状結腸癌1件であった。

2) MACE

本品が留置された2,048例における累積MACE発生率（%）を図3に、事象別MACE発生率を表4に示す。

MACE発生率内訳は表4に示すとおり、心臓死0.7%、心筋梗塞2.6%、TLR PCI施行6.0%、TVR CABG施行1.5%であった。

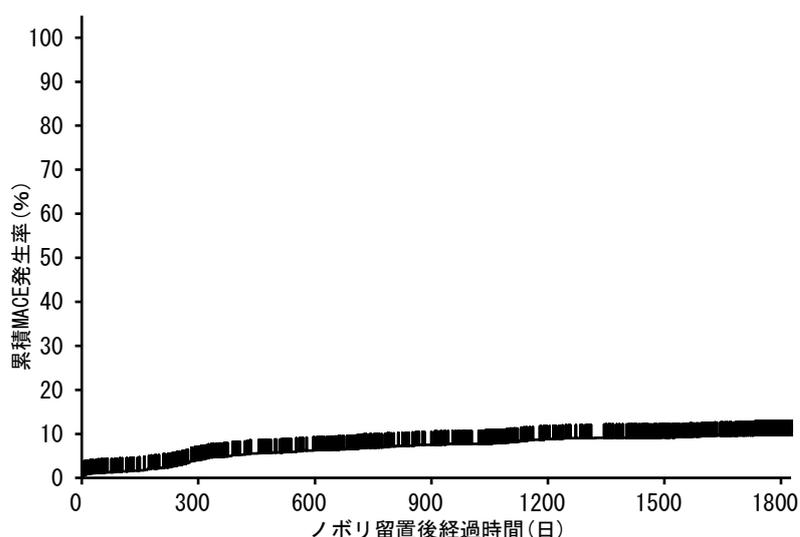


図3. MACE累積発生率

表4. 事象別MACE発生率*

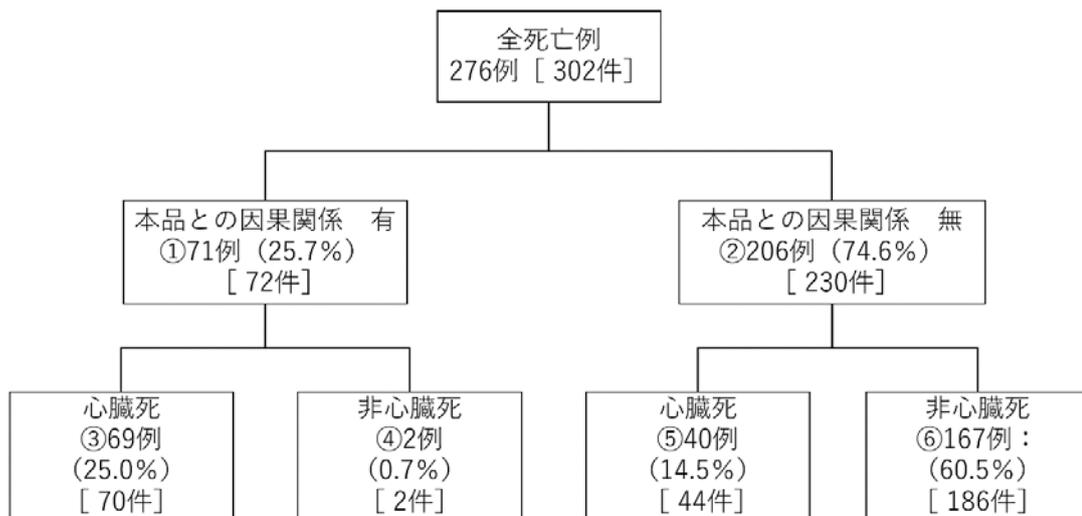
時期 (ノボリ留置後)		-30日	31- 180日	181- 365日	366- 730日	731- 1095日	1096- 1461日	1462- 1826日	合計
MACE	対象 例数	2048	2010	1959	1844	1706	1575	1438	2048
	例数 (%)	22(1.1)	21(1.0)	53(2.7)	39(2.1)	21(1.2)	18(1.1)	11(0.8)	185(9.0)
心臓死**	対象 例数	2048	2024	1990	1925	1819	1702	1570	2048
	例数(%)	7(0.3)	4(0.2)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.1)	14(0.7)
心筋 梗塞	対象 例数	2048	2012	1973	1903	1793	1673	1537	2048
	例数(%)	16(0.8)	7(0.3)	7(0.4)	6(0.3)	5(0.3)	8(0.5)	5(0.3)	54(2.6)
TLR PCI 施行	対象 例数	2048	2015	1975	1867	1737	1609	1477	2048
	例数(%)	10(0.5)	7(0.3)	44(2.2)	31(1.7)	15(0.9)	9(0.6)	7(0.5)	123(6.0)
TVR CABG 施行	対象 例数	2048	2022	1982	1911	1800	1679	1542	2048
	例数(%)	2(0.1)	6(0.3)	6(0.3)	5(0.3)	5(0.3)	6(0.4)	1(0.1)	31(1.5)

*本表は事象が発生した症例数をカウントして提示している。またMACEを構成するそれぞれの事象ごとに、初発となった時期を集計している。例えば、心筋梗塞によりMACEとなり、心臓死、TLR-PCI、TVR-CABGのイベントがなかった症例は、心筋梗塞発生時期にMACEおよび心筋梗塞症例として集計され、その後のMACEと心筋梗塞の母数から除外されるが、心臓死、TLR-PCI、TVR-CABGの項目では最終観察時点まで分母に含まれることになる。

**本品との因果関係を問わない標的血管由来の心臓死

3) 死亡症例

本調査の全期間を通しての死亡症例は276例であり、本品との因果関係は図4のとおりであった。本調査では、有害事象の転帰が死亡となった症例について有害事象の件数でまとめているため、転帰死亡となった症例において、複数の有害事象が重なった症例があることから、図4に示した死亡症例の構成には、例数と件数を併記した。



％は全死亡例における割合を示す

図4. 死亡症例の構成

*①と②において同一症例で因果関係の有無が異なる事象「因果関係なし：肝細胞癌の再発」「明らかに因果関係あり：ステント血栓症」が死因として挙げられていたため1例重複。また、⑤と⑥において同一症例で「心臓死：慢性心不全の増悪」と「非心臓死：すい臓がん、肺気腫、大腿骨頸部骨折」の異なる事象が挙げられていたため1例重複。

*心臓死＝「非心臓死」以外（「心臓死を明らかに否定できない」or「標的血管に由来しない心臓死」or「標的血管由来の心臓死」）

図4 ⑤本品との因果関係なしで心臓死であった40例44件の死因の内訳は、「死亡の原因が標的血管に由来しない」31件、「心臓死を明らかに否定できない」6件、「標的血管由来の死亡」7件であった。「心臓死を明らかに否定できない」6件は、それぞれ「末期膵臓がん」、「腎機能低下による致死性不整脈による突然死」、「原因不明の死亡であるが、冠動脈狭窄を示唆する報告は無かった」「原因不明の死亡であるが、虚血を疑う所見がみられなかった」「同一症例で心不全と急性肺炎の事象があった患者は、心不全治療をするも多臓器不全が進行したため」という理由で因果関係なしと判定された。「標的血管由来の死亡」で因果関係なしと判定された7件の内訳は、心肺停止などで搬送された状況で標的血管に本品を留置したが死亡に至った3例4件、原疾患による心不全が1例1件、新規のAMIが1例1件、本有害事象によらない肝細胞癌であったが病理解剖でステント血栓症が認められた事象が1例1件であった。

4) ステント血栓症

本調査における重点調査項目としてARC定義に従ってステント血栓症を調査した。使用成績調査におけるステント血栓症の発生率を表5に示す。

ARC 定義の Definite/ Probable 分類のステント血栓症は、本品留置後5年間で20例21件、発生率は1.0%であった。転帰の内訳では死亡が6例、回復又は軽快が14例であった。また、原因不明の死亡を含む Possible 分類は60例で2.9%の発生率であった。

本品留置後5年間のステント血栓症発生率（表5）は、留置後30日以内で13例（0.6%）、留置後31日～180日以内で9例（0.4%）、181日～365日以内で6例（0.3%）、366日～730日以内で13例（0.7%）、731日～1,095日以内で10例（0.5%）、1,096日～1,461日以内で17例（1.0%）、1,462日～1,826日以内で12例（0.8%）であった。

表5. ステント血栓症発生率

時期		-30日	31-180日	181-365日	366-730日	731-1095日	1096-1461日	1462-1826日	合計
ステント血栓症*1	対象例数	2048	2024	1990	1925	1819	1702	1570	2048
	例数(%)	13(0.6)	9(0.4)	6(0.3)	13(0.7)	10(0.5)	17(1.0)	12(0.8)	79*2(3.9)
Definite + Probable	対象例数	2048	2024	1990	1925	1819	1702	1570	2048
	例数(%)	13(0.6)	2(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)	0(0.0)	20(1.0)
Definite	対象例数	2048	2024	1990	1925	1819	1702	1570	2048
	例数(%)	10(0.5)	2(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	0(0.0)	16(0.8)
Probable	対象例数	2048	2024	1990	1925	1819	1702	1570	2048
	例数(%)	3(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	4(0.2)
Possible	対象例数	2048	2024	1990	1925	1819	1702	1570	2048
	例数(%)	0(0.0)	7(0.3)	5(0.3)	12(0.6)	9(0.5)	15(0.9)	12(0.8)	60(2.9)

*1：ARC 定義による分類が「Definite」、「Probable」および「Possible」の合計

*2：1例で2回ステント血栓症を発生した症例があったため、症例数としては79例となる

なお、本使用成績調査では、ステント血栓症が発生した患者について、本品以外のステントに発生した血栓症は「ノボリとの因果関係なし」と判定され、除外されている。解析から除外されたステント血栓症は、7例8件（そのうち、ステント血栓症「Definite+Probable」として分類されたものは6例7件）であり、非常に少なかったことから全体におけるステント血栓症の発生率への影響は無いものとする。

5) 出血性有害事象の発現状況

抗血小板薬との関連が否定できないと考えられる重篤な出血性の有害事象は61例に認められ、主な事象は、脳出血17例(0.83%)、出血性腸憩室9例(0.44%)であり、これらの事象の発生時期に偏りは認められなかった(表6)。

表6. 抗血小板薬との関連が否定できない重篤な有害事象一覧

	重篤(例数)						合計	
	～365日	366日～730日	731日～1095日	1096日～1460日	1461日～1825日	1826日～	例数	(%)
脳出血	3	6	2	1	4	1	17	0.83%
出血性腸憩室	1	3	3	0	1	1	9	0.44%
胃腸出血	1	3	0	1	0	0	5	0.24%
下部消化管出血	1	0	0	1	2	0	4	0.19%
上部消化管出血	0	0	1	2	0	0	3	0.15%
小腸出血	1	0	1	0	0	0	2	0.10%
痔核	1	0	0	1	0	0	2	0.10%
出血性胃潰瘍	0	1	1	0	0	0	2	0.10%
硝子体出血	1	0	0	0	1	0	2	0.10%
血腫	1	1	0	0	0	0	2	0.10%
出血性直腸潰瘍	0	1	0	0	0	0	1	0.05%
重大出血性合併症	2	0	0	0	0	0	2	0.10%
出血	1	0	0	0	0	0	1	0.05%
後腹膜出血	1	0	0	0	0	0	1	0.05%
血小板数減少	1	0	0	0	0	0	1	0.05%
出血性腸憩室炎	1	0	0	0	0	0	1	0.05%
出血性貧血	1	0	0	0	0	0	1	0.05%
穿刺部位出血	1	0	0	0	0	0	1	0.05%
網膜出血	1	0	0	0	0	0	1	0.05%
創傷出血	0	0	0	0	1	0	1	0.05%
出血性小腸潰瘍	1	0	0	0	0	0	1	0.05%
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1	0	0	1	0.05%
計	20	15	8	7	9	2	61	

症例数2052例に対する(%)

また、出血性の有害事象101症例のうち、DAPT 症例の有害事象発現率は80例(79.2%)で、単剤のみで継続していた症例の出血性有害事象は、留置後1年以降に発生しており、DAPT 症例に比して少ないものの、出血性有害事象が18例(17.8%)認められた(表7)。

表7. 出血性の有害事象発生時の抗血小板薬の服薬状況（例数）

抗血小板薬		～ 365日	366日 ～ 730日	731日 ～ 1095日	1096日 ～ 1460日	1461日 ～ 1825日	1826日 ～	計
単 剤 使 用	アスピリン	0	3	2	5	2	1	13
	塩酸チクロピジン/ クロピドグレル	0	2	1	1	1	0	5
多 剤 使 用	アスピリン＋ シロスタゾール	1	0	0	0	0	0	1
	DAPT	32	23	10	6	8	1	80
	TAPT	1	0	0	1	0	0	2

医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）は、本品の承認申請時に提出された TRE-956多施設共同比較試験（以下「TRE956試験」という。）成績と比較した、本調査における本品の臨床成績について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

TRE956試験と本調査の患者背景では、PCI 施術歴に違い（TRE956試験が32.5%に対し、本調査では45.9%）があったものの、その他の背景、危険因子に大きな違いはなかった。MACE は、TRE956試験では「心臓死、心筋梗塞（Q波心筋梗塞、非Q波心筋梗塞）、緊急CABG、TLR」、本調査では「心臓死、心筋梗塞、PCI 施行のTLR、CABG 施行のTVR」と定義していた。MACE 発現率は、TRE956試験（表8）で9か月10例（5.3%）に対して、本調査（表4）では180日以内43例（2.1%）、365日以内96例（4.8%）、TRE956試験で5年16例（10.2%）に対して、本調査では5年185例（9.0%）と同程度であった。MACE の各項目のうち、5年後の割合でみると心筋梗塞は TRE956試験で9例（5.8%）、本調査で54例（2.6%）と TRE956試験の方がやや多い傾向が認められたが、その要因として TRE956試験では「非Q波心筋梗塞」も心筋梗塞でカウントしていたのに対し、本調査では、具体的に症状があった場合のみ有害事象として挙げられていたことが影響していると考えられた。また、TLR の5年後の割合をみると、TRE956試験で3例（1.9%）、本調査で123例（6.0%）と本調査でやや多い傾向が認められたが、本調査でTLRが多かった要因としては、TRE956試験では含まれていない透析患者、急性心筋梗塞患者など、予後が悪いとされる患者が含まれていたことが影響していると考えられた。

表8. TRE-956試験 MACE の時期別発生率

事象		9 か月 (申請時)			5 年		
		対象 例数	MACE 発生		対象 例数	MACE 発生	
			例数			(%)	
心臓死		190	1	(0.5)	157	4	(2.5)
心筋梗塞	Q 波心筋梗塞	190	1	(0.5)	157	2	(1.3)
	非 Q 波心筋梗塞	190	7	(3.7)	157	7	(4.5)
TLR		190	1	(0.5)	157	3	(1.9)
緊急 CABG		190	0	(0.0)	157	0	(0.0)
合計			10	5.3%		16	10.2%

ステント血栓症については、TRE956試験当初からの累計でカウントすると調査症例194例に対し、「possible」4例（2.1%）だった（表9）が、「Definite+Probable」のステント血栓症の発生は0例だった。一方、緊急症例も含んだ All-comer の背景をもつ本調査の留置後5年間の累計ステント血栓症「Definite+Probable」は20例（1.0%）であり（表5）、20例のうち16例（0.8%）は留置後1年以内に発生していた。なお、他社製の薬剤溶出型冠動脈ステントである「XIENCE および PROMUS」の使用成績調査では、5年後までの「Definite+ Probable」の累積発生率は0.6%（9件/1507件）であり、本品の使用成績調査の結果は同程度であると考えられる。

表9. TRE-956試験 ステント血栓症の時期別発生率

事象		留置後-9 か月 (申請時)			9 か月-5 年		
		対象例 数	例数	(%)	対象例 数	例数	(%)
ステント 血栓症	ALL	194	1	(0.5)	167	3	(1.8)
	Definite+ probable	—	0	—	—	0	—

抗血小板薬の併用に伴う重篤な出血性の有害事象は、TRE956試験では5年までに2.6%（5例/194例）発生したが、全例で転帰は「回復または軽快」であった。本調査の留置後5年までの抗血小板薬の併用に伴う重篤な出血性の有害事象は3.0%（61例/2052例）であり、TRE956試験の5年と同程度であった。

総合機構は、申請者の説明は妥当であり、承認申請時に提出された臨床試験成績と本調査結果は大きく異なることはなく、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判断した。

(4) 有効性

有効性評価対象症例は本品が留置できなかった4例を除く2,048例とした。

有効性評価対象症例2,048例において、本品が用いられた2,446病変における病変成功率（ステントデリバリーに成功し、ステント留置後の残存狭窄率（%DS）がQCAで50%未満である）は99.9%（2,446病変中2,443病変）であった。また1か月後調査時に退院となった2,038例における手技成功率（病変成功例のうち入院中にMACEが発生しなかった症例）は99.2%（2,022例）であった。

本品留置後1年目のTLR施行率は3.3%（66例）、5年間のTLR施行の累積発生率は131例（7.1%）であった（表10）。

表 10. TLR施行率

項目	ノボリ留置後	0日	30 (1M)	180 (6M)	270 (9M)	365 (1Y)	730 (2Y)	1095 (3Y)	1461 (4Y)	1826 (5Y)	
At Risk	2048	2048	2015	1973	1925	1864	1731	1605	1470	596	
累積 TLR 施行例数	0	1	10	19	40	66	98	113	124	131	
累積 TLR 施行率 (%)	点推定値	0.0	0.0	0.5	0.9	2.0	3.3	5.0	5.9	6.5	7.1

定量的冠動脈造影（QCA）解析は、データが収集できた1,769例2,044病変を対象に実施された。本品留置前後の主な結果を表11に示す。

急性期獲得内腔径（Acute Gain）は $1.87 \pm 0.56\text{mm}$ （1.81mm、0.32-4.34）、留置後のフォローアップCAGによるQCA解析が可能であった901例1,056病変では、遠隔期内径損失（Late Loss）はIn-stentで $0.22 \pm 0.42\text{mm}$ （0.17mm、-0.95-2.36）、In-lesionで $0.14 \pm 0.58\text{mm}$ （0.1mm、-1.89-2.77）であった。

表11. 本品留置前後のQCA解析

項目	対象 例数	対象 病変数	平均値	標準 偏差	最小値	中央値	最大値
ノ ボ リ 留 置 前	MLD (mm)	1768	2043	0.816	0.454	0.00	3.14
	RVD (mm)	1766	2040	2.675	0.639	0.63	6.03
	病変長 (実測数値)(mm)	1583	1820	17.158	10.493	0.54	73.38
ノ ボ リ 留 置 後	In-stent RVD (mm)	1736	2011	3.097	0.580	1.55	6.75
	In-stent DS (%)	1736	2011	12.9	7.0	-14	50
	ステント長 (mm)	1736	2011	23.353	12.362	3.67	130.01
	In-lesion RVD (mm)	1750	2025	2.981	0.645	1.41	6.75
	In-lesion DS (%)	1750	2025	23.6	11.1	0	79
	病変長 (mm)	1736	2011	4.470	2.278	0.21	23.05

総合機構は、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判断した。

(5) 特別な背景を有する患者

1) 高齢者

本調査において75歳以上の患者は695例登録された。安全性の観点から、75歳以上であることがステント血栓症、MACEおよび心臓死のリスク要因となるかCox回帰分析を用いて検討したところ、有意なリスクとは認められなかった。同様に、有効性の観点からも、75歳以上であることがTLR施行のリスク要因となるかCox回帰分析を用いて検討したところ、有意なリスクとは認められなかった。

2) 小児

小児に対する使用はなかった。

3. 不具合および感染症

ア 重篤な不具合

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288例444件であった。

患者等の健康被害の内訳は、血管ステント血栓症131件、医療機器留置にかかる事象39件（偽腔留置1件、異所留置37件、ステントの移動1件）、冠動脈再狭窄24件、ステント体内

遺残23件、冠動脈解離17件、冠動脈バイパス16件、冠動脈閉塞8件、冠動脈ステント除去8件、心筋梗塞8件、脳梗塞6件、急性心筋梗塞5件、心不全5件、冠動脈穿孔4件、冠動脈瘤4件、うっ血性心不全4件、間質性肺疾患3件、冠動脈ノーリフロー現象3件、狭心症3件、不安定狭心症3件、プリンツメタル狭心症3件、心筋断裂2件、心室細動2件、心タンポナーデ2件、心筋虚血2件、肺炎2件、不整脈2件、心停止2件、上室性不整脈2件、その他、金属アレルギー、心機能障害、心室性頻脈性不整脈、血圧低下、心拍数減少、尿閉、プラーク偏位、心原性ショック、冠動脈ステント挿入、血管損傷、血管陽性リモデリング、冠動脈塞栓症、心嚢内出血、血腫、胸痛、虚血性心筋症、湿疹、右室不全、慢性心不全、肺水腫、急性冠動脈症候群、血管解離、虚血性脳梗塞、結腸癌が各1件であった。

また、医療機器の不具合はステント機能不良（ステント脱落）69件、破損17件（シャフト破断1件、ステントデリバリーカテーテルのバルーンラプチャー1件、ステントの変形及びフラクチャーの疑い1件、ステント破損9件、ステントリコイル1件、ステント変形1件、バルーンピンホール1件、ステント曲がり1件、冠動脈ステント及び血管内超音波カテーテルの捕捉及び冠動脈ステントの短縮1件）であった。

その他、原因不明の死亡が1件であった。

これら健康被害が生じた症例のうち、転帰が死亡であった症例は138例であった。

イ 未知の不具合

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不具合のうち、使用上の注意から予測できない不具合（患者等の健康被害および医療機器の不具合等）は湿疹1件であった。

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288例444件であった。また、使用上の注意から予測できない不具合等は1例1件であった。

後述する承認条件に基づき、当該調査対象期間に報告されたステント血栓症は309件であった。医療機器の不具合のうち、ステント脱落についてはリスク軽減措置として適正使用情報の提供を医療機関に対して行い、本品承認後1年の単位期間毎に1年次42件、2年次17件、3年次6件、4年次3件、5年次1件、6年次以降0件であった。本品は、平成28年9月30日で販売を終了したが、それまでの販売本数に対するステント脱落発生率は1年次0.076%、2年次0.036%、3年次0.016%、4年次0.009%、5年次0.005%であり、ステント脱落発生率の減少を確認した。

本品は生体由来の原材料を使用していないため感染症報告には該当しない。

4. 研究報告

当該調査対象期間に本品の安全性、有効性及び品質の評価に影響を与える研究報告や使用上の注意から予測できない新たな有害事象を含む研究報告は認められなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

海外では2016年まで、イタリア、ドイツ、フランス、ブラジル、韓国、スペイン等の主要国を含め全81か国で販売された。現在は製造を終了しており、すべての国で販売されていない。本邦及び海外のいずれにおいても回収、販売中止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。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 本品を用いて行った臨床試験である国内比較試験、国内薬物動態試験、及びNOBORI 1Study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

本品を用いて行った国内比較試験（TRE956試験）について、MACE 発現率は、9か月10例（5.3%）5年16例（10.2%）であり、特段の問題がないことが示された。

また国内薬物動態試験、NOBORI 1Studyにおいても、年次報告を実施し、留置後5年追跡調査の最終報告を平成26年1月31日に行った。臨床試験に参加した被験者の予後について、措置を必要とする事象の発生は認めなかった。

(2) 承認条件2について

使用成績調査の経年解析結果について、年次報告が実施された。また、使用成績調査の結果から必要な措置として、医療機関への適正使用のための情報提供をはじめ、ステント血栓症発生時期及び発生症例のリスク要因分析結果をまとめ、「薬剤溶出コロナリーステントノボリ安全性情報に関するお知らせ」として定期的に発行（約3か月毎、計14回）された。

(3) 承認条件3について

ステント血栓症発生の第一報を入手次第、発生時の詳細情報の精査、必要に応じて追加調査を実施し、可及的速やかに血栓症報告を行った。また、前述の通りステント血栓症発生時期及び発生症例のリスク要因分析結果をまとめ、「薬剤溶出コロナリーステントノボリ 安全

性情報に関するお知らせ」として定期的（約3 か月毎）に医療機関への情報提供が行われた。

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、承認条件1から3については全て解除することが適切と判断した。

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。

以上