

再審査報告書

令和 5 年 11 月 13 日
独立行政法人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	① プロマス エlement ステントシステム ② プロマス エlement プラス ステントシステム ③ プロマス プレミア ステントシステム
申 請 者 名	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	① 対照血管径が 2.50 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 24 mm 以下の新規冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者の治療。 ② ③ 対照血管径が 2.25 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 34 mm 以下の新規冠動脈病変を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。
承 認 年 月 日	① 平成 24 年 2 月 8 日 ②平成 24 年 9 月 6 日 ③平成 26 年 4 月 7 日
承認事項一部変更年 月 日	① なし ② 平成 25 年 6 月 19 日：薬剤放出速度の規格値の改定及び操作方法又は使用方法の記載整備のための一部変更承認 平成 26 年 1 月 16 日：薬剤の製造番号を追加するための一部変更承認 ③ 平成 27 年 7 月 23 日：有効期間の延長のための一部変更承認 平成 27 年 9 月 2 日：原材料の追加のための一部変更承認
再 審 査 期 間	① 平成 24 年 2 月 8 日から平成 25 年 1 月 7 日まで ② 平成 24 年 9 月 6 日から平成 27 年 9 月 5 日まで ③ 平成 26 年 4 月 7 日から平成 27 年 9 月 5 日まで

略語・用語	省略していない表現または用語の定義
ACC	American College of Cardiology：米国心臓病学会
Acute Gain	急性期獲得血管径
AHA	American Heart Association：米国心臓協会
BMI	Body Mass Index：ボディマス指数
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy：二剤抗血小板療法
DES	Drug Eluting Stent：薬剤溶出型ステント
LAD	Left Anterior Descending branch：左冠動脈前下行枝
Late Loss	慢性期損失血管径
LCX	Left Circumflex：左冠動脈回旋枝
LL	Long Lesion：長病変
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event：主要心血管イベント
MI	Myocardial Infarction：心筋梗塞
PCI	Percutaneous Coronary Intervention：経皮的冠動脈インターベンション
QCA	Quantitative Coronary Angiography：定量的冠動脈造影法
RCA	Right Coronary Artery：右冠動脈
SV	Small Vessel：小血管
TLF	Target Lesion Failure：標的病変不全
TLR	Target Lesion Revascularization：標的病変の再血行再建術
TVF	Target Vessel Failure：標的血管不全
TVR	Target Vessel Revascularization：標的血管の再血行再建術

1. 製造販売後調査全般

「プロマス エレメント ステンツシステム」(以下「本品①」という。)は、対照血管径が 2.50 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 24 mm 以下の新規冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者の治療に用いられる、薬剤溶出型ステント(Drug Eluting Stent、以下「DES」という。)とモノレールデリバリーカテーテルからなるステントシステムである。プラチナ・クロム合金製のステントには、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(図1)。

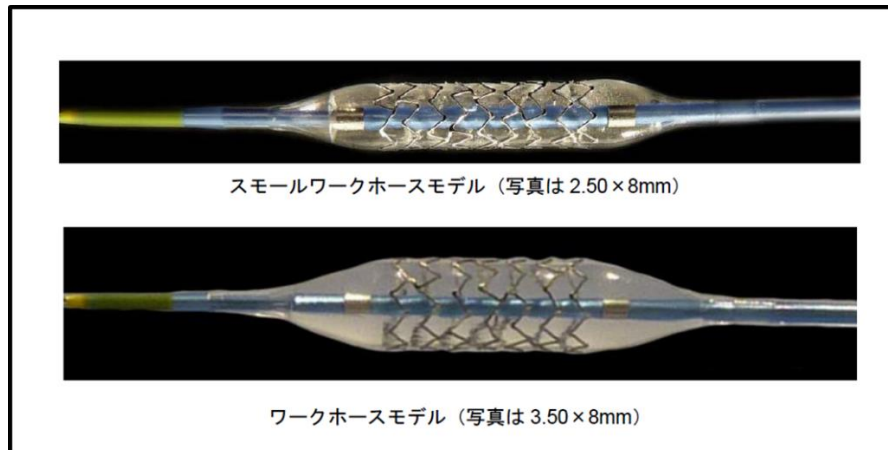


図1. 本品①の外観

「プロマス エレメント プラス ステンツシステム」(以下「本品②」という。)は、本品①からデリバリー性能の改良とステントサイズマトリックスに小さい径と長いステントサイズを加えた製品である(図2)。本品②の使用目的は「対照血管径が 2.25 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 34 mm 以下の新規冠動脈病変を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。」である。

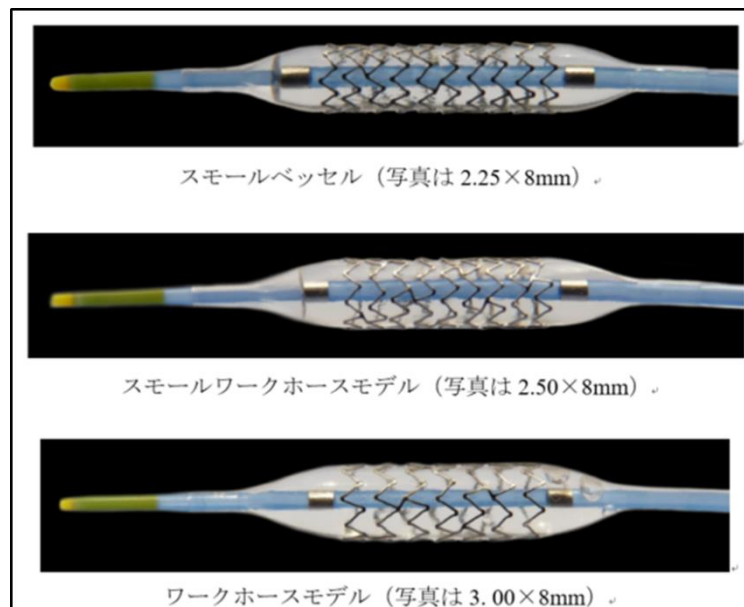


図2. 本品②の外観

「プロマス プレミア ステンツシステム」(以下「本品③」という。)は、ステントの長軸方向の強度を向上させることを意図して、本品②のステント近位側にコネクタを追加した製品であ

る。なお、本品③の 2.25 mm 径のステントにはコネクタは追加されておらず、本品②と同一製品である（図 3）。また、本品③の使用目的は本品②と同一である。

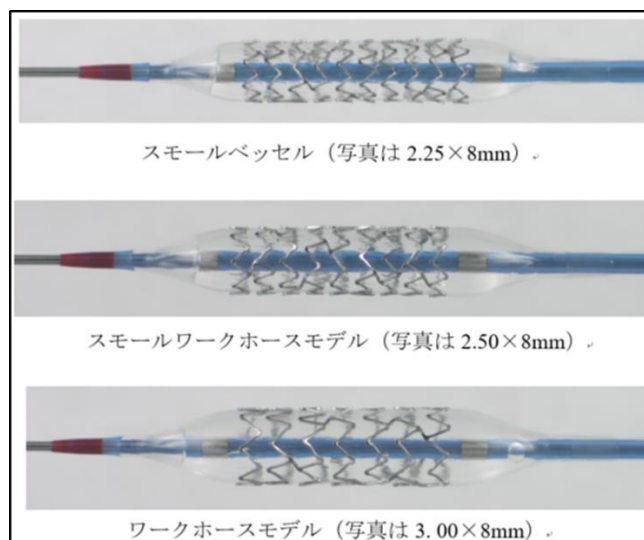


図 3. 本品③の外観

本品①の使用成績調査（以下「本調査①」という。）は、本邦における本品①を用いた虚血性心疾患の血行再建に関する使用実態を把握し、安全性及び有効性に関する情報の収集と確認を行うことを目的として行われた。平成 24 年 8 月 7 日から同年 10 月 25 日までに、全国 31 施設から 409 例が登録され、1 症例あたりの観察期間は手技後 5 年とされた。

本品②の使用成績調査（以下「本調査②」という。）は、本品②の 2.25 mm 径ステント、32 mm 及び 38 mm 長ステントの製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集と確認を行うことを目的として行われた。平成 25 年 1 月 15 日から同年 10 月 23 日までに、全国 34 施設から 525 例（PLATINUM Japan SV 試験からの移行症例 60 例を含む）が登録され、1 症例あたりの観察期間は手技後 5 年とされた。

本品③の使用成績調査（以下「本調査③」という。）は、本品③の 2.25 mm 径ステントの製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集と確認を行うことを目的として行われた。平成 26 年 6 月 23 日から同年 9 月 24 日までに、全国 14 施設から 103 例が登録され、1 症例あたりの観察期間は手技後 1 年とされた。

なお、本品②では、再審査期間中に薬剤放出速度の規格値の変更及び操作方法又は使用方法の記載整備のための一部変更（平成 25 年 6 月 19 日承認取得）、薬剤の製造番号を追加するための一部変更（平成 26 年 1 月 16 日承認取得）のための承認申請が行われた。また、本品③においても、再審査期間中に有効期間の延長のための一部変更（平成 27 年 7 月 23 日承認取得）、及び原材料の追加のための一部変更（平成 27 年 9 月 2 日承認取得）のための承認申請が行われた。

2. 使用成績調査の概要

<本調査①>

本調査には409例が登録され、手技後6か月407例、手技後1年402例、手技後2年393例、手技後3年384例、手技後4年367例、手技後5年347例が解析対象となった(図4)。本調査期間中に83例の中止があり、その理由は、転院などにより追跡調査不可だった27例、死亡49例、医師の判断で中止された15例、その他2例であった(症例によって重複回答あり。また、手技5年後調査票固定症例には5年フォローアップ時点で中止となった21例を含む)。解析対象病変は461病変であった。そのうち、施設で定量的冠動脈造影法(Quantitative Coronary Angiography、以下「QCA」という。)による解析を行った病変は、手技時461病変、フォローアップ時(手技後平均271.1±71.26日)305病変であった。また、コアラボにてQCA解析を行った病変は、手技時351病変、フォローアップ時250病変であった。

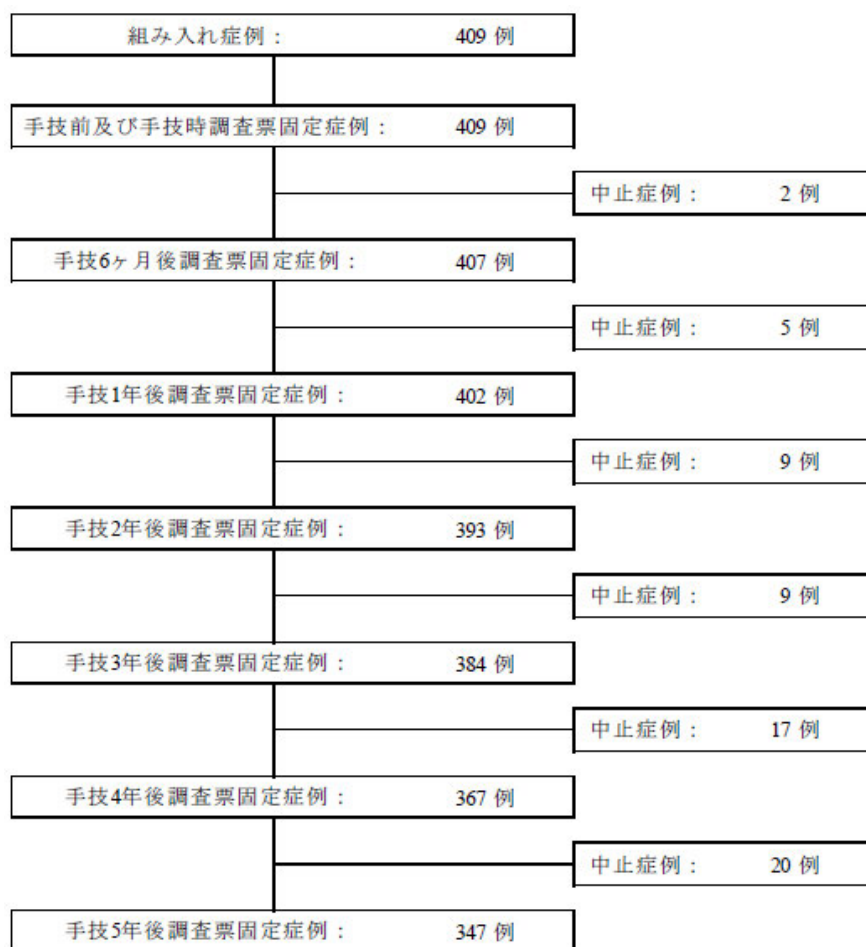
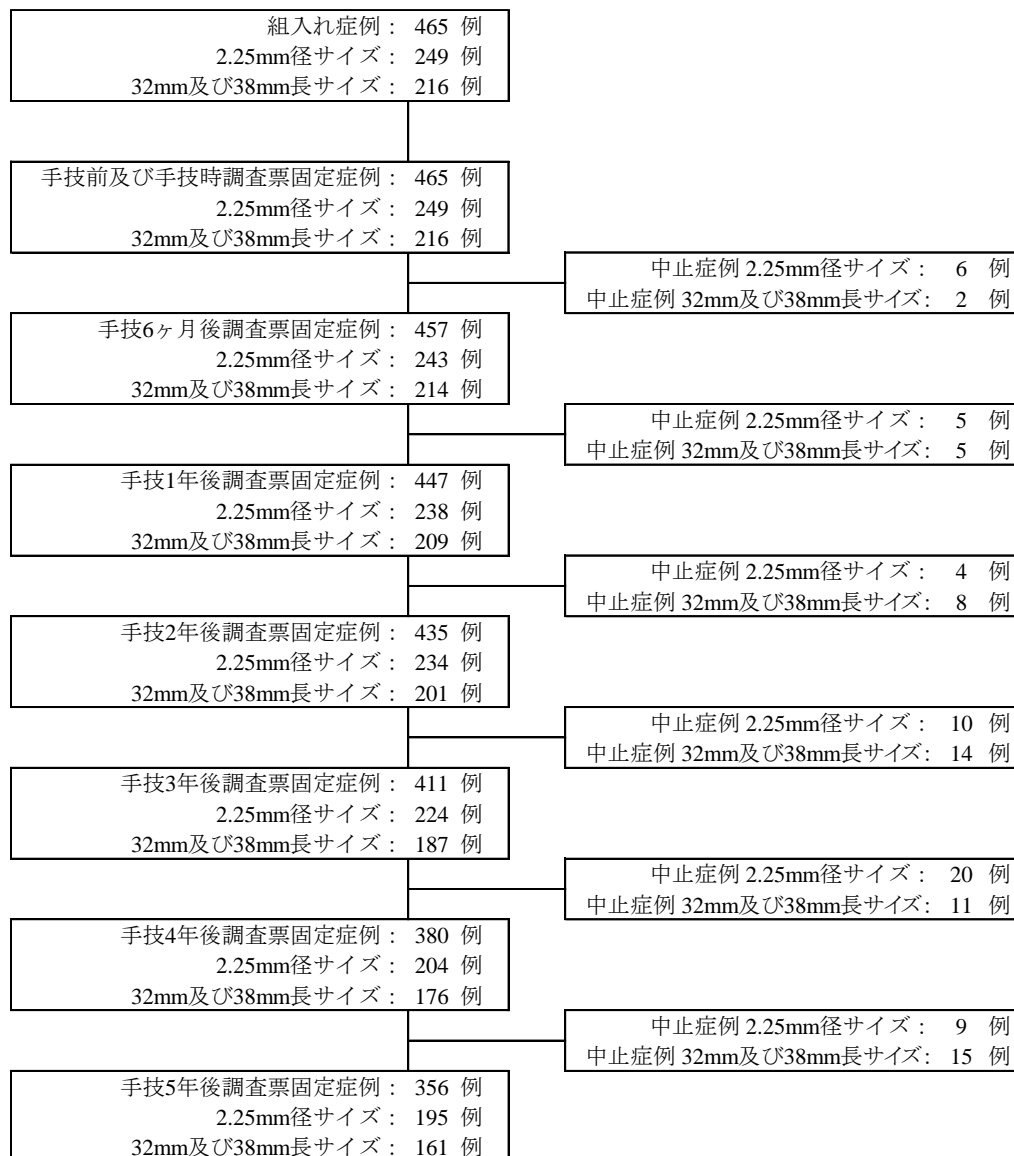


図4. 本調査①の症例構成

<本調査②>

本調査には、本品②のステント2.25mm径(以下「SV径サイズ」という。)、ステント長32mm及び38mm(以下「LL長サイズ」という。)の留置が試みられた465例(SV径サイズ249例、LL長サイズ216例)が登録され(図5)、さらに本品②のSV径サイズを用いて行われた治験(PLATINUM Japan SV試験)における長期成績を確認するため、治験に登録された60例の手技後3年以降の成績についても調査が行われた。本調査期間中に129例(SV径サイズ69例、LL長サイズ60例)の中止があり、その理由は、死亡84例(SV径サイズ45例、LL長サイズ39例)、転院などにより追跡調査不可だった42例(SV径サイズ22例、LL

長サイズ 20 例)、医師の判断で中止された 15 例 (SV 径サイズ 7 例、LL 長サイズ 8 例)、その他 2 例 (SV 径サイズのみ) であった (症例によって重複回答あり。また、治験から移行した 4 例及び手技 5 年後調査票固定症例には 5 年フォローアップ時点で中止となった 21 例を含む。)。解析対象病変は 498 病変であった。そのうち、施設で QCA 解析を行った病変は、手技時 498 病変 (SV 径サイズ 265 病変、LL 長サイズ 233 病変)、フォローアップ時 (手技後平均 256.8±72.8 日) 315 病変 (SV 径サイズ 163 病変、LL 長サイズ 152 病変) であった。また、コアラボにて QCA 解析を行った病変は、手技時 424 病変 (SV 径サイズ 228 病変、LL 長サイズ 196 病変)、フォローアップ時 274 病変 (SV 径サイズ 141 病変、LL 長サイズ 133 病変) であった。



※上記の組入れとは別に、PLATINUM Japan SV 試験に登録された 60 例について手技後 3 年以降の調査が行われた。

図 5. 本調査②の症例構成

<本調査③>

本調査には、本品③の SV 径サイズが留置された 103 例が登録された。観察期間中 (手技後 6 か月～1 年の間) に 2 例が死亡した。解析対象病変は手技時 110 病変であり、すべての病変

は施設において QCA 解析が行われた。フォローアップ時（手技後平均 276.6±73.37 日）には、そのうち 66 病変において QCA 解析が行われた。

(1) 患者背景

本調査①～③における解析対象症例の患者背景を表 1 に示す。患者背景において、調査間の大きな偏りはなく、平均年齢は約 70 歳、約 7 割が男性、治療の対象となった原疾患の約半数が安定型狭心症であった。

表 1. 患者背景

	本調査① (N=409)	本調査② (N=465)		本調査③ (N=103)
		SV 径 (N=249)	LL 長 (N=216)	SV 径
年齢	69.2±9.9 (33, 92)	71.1±9.9 (43, 97)	69.8±10.1 (41, 91)	71.2±9.6 (40, 90)
男性	75.3% (308)	68.7% (171)	73.6% (159)	69.9% (72)
BMI (kg/m ²)	24.1±3.6 (10.8, 44.4)	23.3±3.0 (12.9, 31.1)	23.7±3.5 (15.3, 41.9)	24.1±3.4 (14.7, 34.8)
冠危険因子				
高脂血症	74.3% (304)	71.1% (177)	81.9% (177)	76.7% (79)
高血圧症	86.6% (354)	80.3% (200)	81.9% (177)	89.3% (92)
糖尿病	48.9% (200)	51.0% (127)	43.5% (94)	48.5% (50)
喫煙	60.4% (247)	49.0% (122)	53.7% (116)	53.4% (55)
冠動脈疾患の家族歴	12.5% (51)	6.0% (15)	10.6% (23)	6.8% (7)
腎疾患	18.1% (74)	15.7% (39)	18.1% (39)	21.4% (22)
透析	6.8% (28)	7.2% (18)	7.4% (16)	4.9% (5)
心筋梗塞の既往	28.1% (115)	31.7% (79)	28.7% (62)	31.1% (32)
冠動脈インターベンション歴	51.8% (212)	49.8% (124)	47.7% (103)	59.2% (61)
冠動脈バイパス術歴	4.4% (18)	4.4% (11)	7.4% (16)	3.9% (4)
うっ血性心不全	14.9% (61)	16.5% (41)	16.2% (35)	8.7% (9)
脳血管障害	16.4% (67)	18.1% (45)	16.2% (35)	25.2% (26)
末梢血管疾患	11.5% (47)	14.9% (37)	12.5% (27)	16.5% (17)
虚血所見				
安定狭心症	50.1% (205)	53.0% (132)	54.2% (117)	52.4% (54)
不安定狭心症	13.7% (56)	12.0% (30)	14.4% (31)	19.4% (20)
無症候性心筋虚血	25.7% (105)	22.5% (56)	16.7% (36)	14.6% (15)
その他*	10.5% (43)	12.4% (31)	14.8% (32)	13.6% (14)

連続変数は平均±標準偏差（最小、最大値）、カテゴリ変数は割合（数）で表す。

BMI=Body Mass Index

*急性心筋梗塞、亜急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、うっ血性心不全など。

(2) 病変背景

本調査①～③における病変背景を表 2 に示す。症例あたりの平均病変枝数は 1.1 枝であり、1 枝病変の症例が全体の 9 割以上を占めていた。標的的病変部位は、本調査①では、左冠動脈前下行枝（以下「LAD」という。）が全体の 43%、右冠動脈（以下「RCA」という。）が 33%、左冠動脈回旋枝（以下「LCX」という。）が 22%を占めていた。一方、本調査②の LL 長コホートでは、RCA の割合が約 40%と多く、本調査②及び③の SV 径サイズが用いられたコホートでは LCX が全体の 34%、47%と比較的多かった。ACC/AHA 病変分類では、病変形態が複雑とされるタイプ B2/C 病変が本調査①～③ともに全体の 7～9 割を占めていた。

表 2. 病変背景

	本調査① (N=409)	本調査② (N=465)		本調査③ (N=103)
		SV 径 (N=249)	LL 長 (N=216)	SV 径
患者毎の標的病変数	1.1±0.2 (1, 2)	1.1±0.3 (1, 3)	1.1±0.3 (1, 3)	1.1±0.3 (1, 2)
標的病変枝数				
1 枝病変	95.4% (390)	94.4% (235)	92.6% (200)	93.2% (96)
2 枝病変	4.6% (19)	4.8% (12)	6.9% (15)	6.8% (7)
3 枝病変	0%	0.8% (2)	0.5% (1)	0%
病変枝	(L=461)	(L=265)	(L=233)	(L=110)
右冠動脈	33.0% (152)	20.8% (55)	40.8% (95)	21.8% (24)
左冠動脈主幹部	1.7% (8)	0%	1.3% (3)	0%
左前下行枝	43.0% (198)	44.9% (119)	40.3% (94)	30.9% (34)
左回旋枝、中間枝	22.3% (103)	34.3% (91)	17.6% (41)	47.3% (52)
ACC/AHA 病変分類				
タイプ A	10.4% (48)	5.7% (15)	0.9% (2)	1.8% (2)
タイプ B1	16.9% (78)	12.5% (33)	0%	26.4% (29)
タイプ B2	40.6% (187)	29.4% (78)	6.9% (16)	19.1% (21)
タイプ C	32.1% (148)	52.5% (139)	92.3% (215)	52.7% (58)
病変形態				
ステント内再狭窄	6.5% (30)	2.6% (7)	7.3% (17)	3.6% (4)
入口部病変	8.0% (37)	5.7% (15)	7.3% (17)	18.2% (20)
屈曲 (中等度以上)	18.0% (83)	19.6% (52)	26.2% (61)	26.3% (29)
石灰化 (中等度以上)	24.5% (113)	29.0% (77)	36.0% (84)	20.9% (23)
びまん性 (20 mm 以上)	43.0% (198)	53.6% (142)	94.4% (220)	57.3% (63)
分岐部	26.9% (124)	30.6% (81)	39.9% (93)	25.5% (28)
慢性完全閉塞	1.7% (8)	5.3% (14)	6.0% (14)	3.6% (4)

連続変数は平均±標準偏差 (最小、最大値)、カテゴリ変数は割合 (数) で表す。

N: 症例数、L: 病変数

(3) 本品の使用状況

本調査①～③における本品の使用状況を表3に、各調査における使用ステントサイズの内訳を表4～6に示す。患者あたりに使用された本品の使用数及び本品の留置手技は、調査間における大きな違いはなかった。

表3. 各調査における本品の使用状況

	本調査① (N=409) (L=461)	本調査② (N=465)		本調査③
		SV 径サイズ (N=249) (L=265)	LL 長サイズ (N=216) (L=233)	SV 径サイズ (N=103) (L=110)
患者毎のステント数	1.3±0.6 (1, 4)	1.2±0.5 (1, 3)	1.2±0.5 (1, 3)	1.1±0.3 (1, 2)
病変毎のステント数	1.1±0.4 (1, 3)	1.1±0.4 (1, 3)	1.1±0.4 (1, 3)	1.0±0.2 (1, 2)
手技				
前拡張あり	76.4% (352/461)	84.5% (224/265)	85.0% (198/233)	90.0% (99/110)
後拡張あり	80.3% (370/461)	77.0% (204/265)	85.0% (198/233)	78.2% (86/110)

ステント留置手技の成功*	99.8% (460/461)	98.1% (260/265)	99.6% (232/233)	98.2% (108/110)
--------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

連続変数は平均±標準偏差（最小、最大値）、カテゴリー変数は割合（数）で表す。

N：症例数、L：病変数

*「バルーン破裂、ステント脱落が発生せず、治療方針外の医療機器の使用もなく本品を標的病変にデリバリーし留置できた場合」と定義。

表4. 本調査①における使用ステントサイズの内訳

全留置ステント数 (N_ST=522)					
ステント長	ステント径				長別合計
	2.5 mm	2.75 mm	3.0 mm	3.5 mm	
8 mm	0%	0%	0.2% (1)	0.6% (3)	0.8% (4)
12 mm	3.8% (20)	0%	3.6% (19)	2.5% (13)	10.0% (52)
16 mm	7.5% (39)	2.5% (13)	8.0% (42)	6.7% (35)	24.7% (129)
20 mm	7.1% (37)	2.5% (13)	6.1% (32)	4.6% (24)	20.3% (106)
24 mm	8.2% (43)	3.1% (16)	6.5% (34)	4.0% (21)	21.8% (114)
28 mm	8.4% (44)	1.9% (10)	8.0% (42)	4.0% (21)	22.4% (117)
径別合計	35.1% (183)	10.0% (52)	32.6% (170)	22.4% (117)	100% (522)

表5. 本調査②における使用ステントサイズの内訳

全留置ステント数 (N_ST=558)						
ステント長	ステント径					長別合計
	2.25 mm	2.5 mm	2.75 mm	3.0 mm	3.5 mm	
8 mm	1.3% (7)					1.3% (7)
12 mm	6.8% (38)					6.8% (38)
16 mm	9.5% (53)					9.5% (53)
20 mm	9.0% (50)					9.0% (50)
24 mm	8.6% (48)					8.6% (48)
28 mm	8.1% (45)					8.1% (45)
32 mm	15.2% (85)	5.4% (30)	-	6.8% (38)	2.5% (14)	29.9% (167)
38 mm	-	14.3% (80)	-	9.3% (52)	3.2% (18)	26.9% (150)
径別合計	58.4% (326)	19.7% (110)	-	16.1% (90)	5.7% (32)	100% (558)

表6. 本調査③における使用ステントサイズの内訳

全留置ステント数 (N_ST=115)	
ステント長	ステント径
	2.25 mm
8 mm	0%
12 mm	14.8% (17)
16 mm	18.3% (21)
20 mm	11.3% (13)
24 mm	22.6% (26)
28 mm	10.4% (12)
32 mm	22.6% (26)
38 mm	-
計	100% (115)

(4) 抗血小板薬の服用状況

本調査①～③の抗血小板薬の服薬状況を表 7～9 に示す。抗血小板薬 2 剤併用療法 (Dual AntiPlatelet Therapy = DAPT) (アスピリン+P2Y12 受容体拮抗薬) は、手技後 6 か月では 9 割以上、手技後 1 年では 7～8 割の患者において継続されていた。

表 7. 本調査①における抗血小板薬の服用状況

	手技日	6 か月後	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
	N=409	N=403	N=401	N=388	N=375	N=364	N=162
DAPT	95.6% (391)	93.5% (377)	79.8% (320)	58.2%(226)	48.3% (181)	42.0% (153)	42.6% (69)
アスピリン	97.6% (399)	96.8% (390)	92.8% (372)	87.6% (340)	82.9% (311)	80.2% (292)	77.2% (125)
P2Y12 受容体拮抗薬							
クロピドグレル	89.0% (364)	86.6% (349)	75.8%(304)	59.5% (231)	52.5% (197)	46.7% (170)	49.4% (80)
チクロピジン	7.3% (30)	6.7% (27)	6.7% (27)	5.4% (21)	5.1% (19)	3.6% (13)	3.1% (5)
プラスグレル	0	0	0	0	0	1.4% (5)	1.2% (2)

表 8. 本調査②における抗血小板薬の服用状況

SV 径サイズ							
	手技日	6 か月後	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
	N=249	N=237	N=232	N=220	N=207	N=198	N=104
DAPT	98.4% (245)	92.0% (218)	81.5% (189)	61.4% (135)	52.2% (108)	46.5% (92)	38.5% (40)
アスピリン	99.2% (247)	97.9% (232)	96.1% (223)	90.0% (198)	83.6% (173)	79.8% (158)	77.9% (81)
P2Y12 受容体拮抗薬							
クロピドグレル	97.2% (242)	89.9% (213)	82.8% (192)	69.1% (152)	62.3% (129)	58.6% (116)	51.0% (53)
チクロピジン	2.8% (7)	2.5% (6)	2.2% (5)	1.8% (4)	1.9% (4)	1.5% (13)	1.9% (2)
プラスグレル	0	0	0.4% (1)	0.5% (1)	1.4% (3)	3.5% (7)	1.0% (1)
LL 長サイズ							
	手技日	6 か月後	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
	N=216	N=210	N=203	N=188	N=176	N=163	N=88
DAPT	98.6% (213)	93.3% (196)	77.8% (158)	56.9% (107)	46.6% (82)	41.1% (67)	33.0% (29)
アスピリン	98.6% (213)	96.2% (202)	91.1% (185)	84.6% (159)	80.1% (141)	79.8% (130)	78.4% (69)
P2Y12 受容体拮抗薬							
クロピドグレル	97.7% (211)	92.9% (195)	82.3% (167)	67.6% (127)	56.3% (99)	50.9% (83)	43.2% (38)
チクロピジン	3.7% (8)	2.9% (6)	3.0% (6)	3.2% (6)	3.4% (6)	3.1% (5)	4.5% (4)
プラスグレル	0	0	0	1.1% (2)	2.3% (4)	2.5% (4)	1.1% (1)

表 9. 本調査③における抗血小板薬の服用状況

	手技日	1 か月後	6 か月後	1 年後
	N=103	N=103	N=102	N=67
DAPT	97.1% (100)	97.1% (100)	87.3% (89)	70.1% (47)
アスピリン	92.2% (95)	88.3% (91)	83.3% (85)	86.6% (58)
P2Y12 受容体拮抗薬				
クロピドグレル	77.7% (80)	76.7% (79)	69.6% (71)	59.7% (40)
チクロピジン	4.9% (5)	5.8% (6)	5.9% (6)	4.5% (3)
プラスグレル	14.6% (15)	13.6% (14)	9.8% (10)	7.5% (5)

(5) 安全性

1) 主要心血管イベント、ステント血栓症など

本調査①～③における、実施要綱に規定した有害事象を集計した結果をそれぞれ表 10～12 に示す。本調査①～③を通じて、安全性評価における主要な項目は、心臓死、心筋梗塞（Myocardial Infarction = MI）（以下「MI」という。）及び標的血管血行再建（Target Vessel Revascularization = TVR）（以下「TVR」という。）の複合である主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Event = MACE）（以下「MACE」という。）であった。

本調査①では、MACE の発生率は 1 年時点で 4.6%、5 年時点で 16.6%であった。そのうち、ステント内再狭窄の指標といえる標的病変血行再建（Target Lesion Revascularization = TLR）（以下「TLR」という。）の発生率は、1 年時点で 2.7%、5 年時点で 6.6%であった。5 年を通じ、輸血を要する重篤な出血性有害事象の発生はなく、ステント血栓症の発生は 1 例に認めただのみであり、当該発生率は 0.2%だった。

本調査②では、MACE の発生率は 1 年時点で 11.2%、5 年時点で 23.2%、TLR の発生率は 1 年時点で 2.6%、5 年時点で 8.2%であった。重篤な出血性有害事象とステント血栓症の発生率は、それぞれ 1 年時点で 0.4%、0.9%、5 年時点で 1.7%、1.1%であった。コホート別にみると、SV 径コホートでは、MACE の発生率は 1 年時点で 12.4%、5 年時点で 24.9%、TLR の発生率は 1 年時点で 3.2%、5 年時点で 9.6%であった。そして、LL 長コホートでは、MACE と TLR の発生率は、それぞれ 1 年時点で 9.7%と 1.9%、5 年時点では 21.8%と 6.5%であった。SV 径コホートのほうが臨床イベントの発生がやや多いものの、コホート間での大きな違いはないと考えられた。また、治験（PLATINUM Japan SV 試験）から本調査に手技 3 年後より継続フォローアップのため移行した 60 例については、手技後 4 年以降で調査票が固定された 56 例のうち 4 例（7.1%）から MACE の発現報告があった。

本調査③では、MACE の発生率は 1 年時点で 6.8%、TLR の発生率は 3.9%、重篤な出血性有害事象及びステント血栓症の発生はなかった。

表 10. 本調査①における有害事象の発生

	～30日	～6か月	～1年後	～2年	～3年	～4年	～5年
	N=409						
MACE	1.0% (4)	2.0% (8)	4.6% (19)	9.0% (37)	12.5% (51)	14.7% (60)	16.6% (68)
心臓死	0.5% (2)	0.5% (2)	0.5% (2)	2.4% (10)	3.9% (16)	4.6% (19)	5.9% (24)
MI	0.2% (1)	0.2% (1)	0.5% (2)	1.0% (4)	1.5% (6)	2.0% (8)	2.2% (9)
TVR	0.2% (1)	1.2% (5)	3.9% (16)	6.4% (26)	8.6% (35)	10.3% (42)	11.2% (46)
TLR	0.2% (1)	1.0% (4)	2.7% (11)	3.9% (16)	5.4% (22)	6.1% (25)	6.6% (27)
ステント血栓症	0	0	0	0	0	0	0.2% (1)
出血性有害事象	0	0	0	0	0	0	0

表 11. 本調査②における有害事象の発生

	～30日	～6か月	～1年	～2年	～3年	～4年	～5年
	全体 N=465						
MACE	2.8% (13)	4.7% (22)	11.2% (52)	16.6% (77)	18.9% (88)	21.5% (100)	23.2% (108)
心臓死	2.2% (10)	2.6% (12)	3.7% (17)	5.6% (26)	7.1% (33)	7.7% (36)	8.4% (39)
MI	0.2% (1)	0.2% (1)	0.2% (1)	0.2% (1)	0.2% (1)	0.4% (2)	0.4% (2)
TVR	0.6% (3)	2.2% (10)	7.5% (35)	11.0% (51)	12.3% (57)	14.0% (65)	15.7% (73)
TLR	0.2% (1)	0.9% (4)	2.6% (12)	5.2% (24)	6.5% (30)	7.1% (33)	8.2% (38)
ステント血栓症	0.6% (3)	0.6% (3)	0.9% (4)	1.1% (5)	1.1% (5)	1.1% (5)	1.1% (5)
出血性有害事象	0	0	0.4% (2)	1.3% (6)	1.5% (7)	1.7% (8)	1.7% (8)

	SV 径 N=249						
MACE	3.2% (8)	4.8% (12)	12.4% (31)	17.7% (44)	21.7% (54)	23.3% (58)	24.9% (62)
心臓死	2.8% (7)	3.6% (9)	4.8% (12)	6.0% (15)	8.4% (21)	9.2% (23)	10.8% (27)
MI	0.4% (1)	0.4% (1)	0.4% (1)	0.4% (1)	0.4% (1)	0.4% (1)	0.4% (1)
TVR	0.4% (1)	1.2% (3)	7.6% (19)	11.6% (29)	13.7% (34)	14.5% (36)	15.7% (39)
TLR	0	0.8% (2)	3.2% (8)	6.4% (16)	8.4% (21)	8.8% (22)	9.6% (24)
ステント血栓症	0.6% (1)	0.8% (2)	1.2% (3)	1.2% (3)	1.2% (3)	1.1% (3)	1.2% (3)
出血性有害事象	0	0	0.4% (1)	0.8% (2)	1.2% (3)	1.6% (4)	1.6% (4)
	LL 長 N=216						
MACE	2.3% (5)	4.6% (10)	9.7% (21)	15.3% (33)	15.7% (34)	19.4% (42)	21.8% (47)
心臓死	1.4% (3)	1.4% (3)	2.3% (5)	5.1% (11)	5.6% (12)	6.0% (13)	6.5% (14)
MI	0	0	0	0	0	0.5% (1)	0.5% (1)
TVR	0.9% (2)	3.2% (7)	7.4% (16)	10.2% (22)	10.6% (23)	13.4% (29)	15.7% (34)
TLR	0.5% (1)	0.9% (2)	1.9% (4)	3.7% (8)	4.2% (9)	5.1% (11)	6.5% (14)
ステント血栓症	0	0.9% (2)	0.9% (2)	0.9% (2)	0.9% (2)	0.9% (2)	0.9% (2)
出血性有害事象	0	0	0.5% (1)	1.4% (3)	1.4% (3)	1.4% (3)	1.4% (3)

表 12. 本調査③における有害事象の発生

	~30日後	~6か月	~1年後
	N=103		
MACE	0	1.0% (1)	6.8% (7)
心臓死	0	0	0
MI	0	0	1.0% (1)
TVR	0	1.0% (1)	5.8% (6)
TLR	0	0	3.9% (4)
ステント血栓症	0	0	0
出血性有害事象	0	0	0

表 10~12 とともに、MACE=心臓死/MI/TVR の複合、ステント血栓症は Definite / Probable と定義

2) 死亡症例について

本調査①における死亡例は 49 例で、心臓死 24 例（うち原因不明の死亡が 13 例（本品との関連を否定された症例が 2 例））、非心臓死 25 例であった。

本調査②における死亡例は 79 例で、心臓死 41 例（うち「原因不明の死亡」が 20 例）、非心臓死 38 例であった。また、治験（PLATINUM Japan SV 試験）からの移行症例では、死亡例は 6 例で、心臓死 2 例、非心臓死が 4 例であった。

本調査③における死亡例は 2 例で、すべて非心臓死であった。

3) 本品との因果関係が否定できない有害事象の発現状況

本調査①では、本品との因果関係が否定できない有害事象が、調査対象者 409 例のうち 42 例（10.3%）において 53 件報告された。主な事象は、再狭窄（23 例、5.6%）、死亡（11 例、2.7%）、狭心症（3 例、0.7%）、心筋梗塞（3 例、0.7%）であった。

本調査②では、本品との因果関係が否定できない有害事象が、治験（PLATINUM Japan SV 試験）からの移行症例を含む調査対象者 525 例のうち 72 例（13.7%）において 84 件報告された。主な事象は、再狭窄（39 例、7.4%）、死亡（14 例、2.7%）、狭心症（5 例、1.0%）、冠動脈解離（3 例、0.6%）、うっ血性心不全（2 例、0.4%）、心筋梗塞（2 例、0.4%）、心筋虚血（2 例、0.4%）であった。

本調査③では、本品との因果関係が否定できない有害事象が、調査対象者 103 例のうち 7

例（6.8%）において7件報告された。主な事象は、再狭窄（4例、3.9%）、冠動脈解離（2例、1.9%）、冠動脈狭窄（1例、1.0%）であった。

4) 機器不具合

本調査①では、522病変のうち1病変にてステントの不通過が見られた。この病変は重度の石灰化があり、不通過となった本品では体外抜去後にステントのつぶれがみられた。

本調査②では、558病変（SV径：295病変、LL長：263病変）のうちSV径コホートの3病変においてステントの不通過が見られた。これらの3病変では重度の血管蛇行や石灰化があり、本品の不具合は確認されなかった。

本調査③では、115病変のうち2病変においてステントの不通過が見られた。これらは中等度の血管蛇行や石灰化を有する病変であり、本品の不具合は確認されなかった。

なお、本調査①～③において、ステントの長軸方向の変形は確認されなかった。

独立行政法人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安全性は、後述する既承認DES「Cypherステント」（承認番号：21600BZY00136000）、「XIENCE V 薬剤溶出ステント」（承認番号：22200BZX00076000）及び「PROMUS 薬剤溶出ステント」（承認番号：22200BZX00077000）の使用成績調査成績^{1,2}と本品の承認申請時に提出された臨床試験群の成績に大きく劣ることはなく、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。

(6) 有効性

本調査①では、解析対象である461病変のうち、コアラボ解析に合意した21施設における351病変の手技前及び手技直後の血管造影データについて、コアラボによってQCA解析が実施された。また、そのうち250病変において手技後9か月（平均271.1±71.3日）の血管造影データで、コアラボによるQCA解析が実施された。コアラボによるQCA結果を表13に示す。手技前の平均病変長は19.2mm、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68.7%であった。手技直後の平均径狭窄度は12.3%まで改善し、手技9か月時では平均径狭窄度は17.3%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）及び遠隔期損失径（Late Loss）はそれぞれ、1.72mm、0.23mmであった。

本調査②では、解析対象である498病変の（SV径：265病変、LL長：233病変）うち424病変（SV径：228病変、LL長：196病変）の血管造影データがQCA解析された。そのうち274病変（SV径：141病変、LL長：133病変）においては手技後9か月（平均256.8±72.8日）の血管造影データについてもQCA解析された。コアラボによるQCA結果を表13に示す。SV径サイズコホートでは、手技前の平均病変長は18.7mm、平均対照血管径は2.0mm、平均最小血管径は0.6mmであり、平均径狭窄度は71.1%であった。手技直後の平均径狭窄度は13.5%、手技後9か月では平均径狭窄度は19.7%と開存が維持されていた。Acute Gain及びLate Lossはそれぞれ、1.46mm、0.24mmであった。LL長コホートでは、手技前の平均病変長は32.9mm、平均対照血管径は2.4mm、平均最小血管径は0.5mm、平均径狭窄度は77.1%であった。手技直後の平均径狭窄度は16.7%、手技後9か月では平均径狭窄度は21.9%であった。Acute Gain及びLate Lossはそれぞれ、1.83mm、0.23mmであった。

本調査③においては、コアラボ解析は行われず、各医療機関においてQCA解析が行われた。QCA結果を表13に示す。手技前の平均病変長は21.3mm、平均対照血管径は2.0mm、平均最小血管径は0.7mm、平均径狭窄度は67.0%であった。手技直後の平均径狭窄度は18.9%、手技9か月時では平均径狭窄度は18.7%であった。Acute Gain及びLate Lossはそれぞれ、1.40mm、0.18mmであった。

総合機構は、本調査①～③における手技後9か月のLate lossは、後述する既承認DESの使用成績調査成績と同等であり、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判断した。

表 13. 手技前・手技直後・経過観察時の QCA 結果

本調査①	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 351 病変	手技直後 351 病変	手技後 9 か月 250 病変
病変長 (mm)	19.2±13.0 [2.8, 87.9]	24.2±13.1 [7.7, 84.1]	24.2±13.3 [7.8, 82.2]
対照血管径 (mm)	2.57±0.57 [1.06, 5.25]	2.88±0.51 [1.88, 4.74]	2.76±0.51 [1.66, 4.6]
最小血管径 (mm)	0.80±0.43 [0, 2.18]	2.52±0.45 [1.27, 3.99]	2.28±0.54 [0.52, 3.97]
径狭窄度 (%)	68.7±15.2 [37, 100]	12.3±6.8 [-4, 42]	17.3±13.1 [-4, 78]
Acute gain (mm)	-	1.72±0.52 [0.69, 3.49]	-
Late loss (mm)	-	-	0.23±0.37 [-0.39, 2.26]
本調査②	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 225 病変	手技直後 225 病変	手技後 9 か月 141 病変
病変長 (mm)	18.7±13.8 [3.6, 78.2]	27.3±17.7 [6.0, 109.3]	27.7±18.5 [6.4, 104.3]
対照血管径 (mm)	2.02±0.41 [0.83, 3.33]	2.35±0.38 [1.48, 3.86]	2.23±0.38 [1.05, 3.55]
最小血管径 (mm)	0.56±0.33 [0, 1.92]	2.02±0.31 [1.03, 3.32]	1.79±0.45 [0, 2.77]
径狭窄度 (%)	71.1±15.8 [28.0, 100]	13.5±8.0 [-7.0, 41.0]	19.7±15.9 [-5.0, 100]
Acute gain (mm)	-	1.46±0.46 [-0.23, 3.32]	-
Late loss (mm)	-	-	0.24±0.39 [-0.51, 2.34]
本調査②	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 192 病変	手技直後 192 病変	手技後 9 か月 133 病変
病変長 (mm)	32.9±13.9 [5.2, 81.1]	42.0±17.5 [11.5, 101.9]	43.3±18.6 [13.2, 103.8]
対照血管径 (mm)	2.43±0.57 [0.89, 4.27]	2.85±0.51 [1.62, 4.51]	2.77±0.53 [1.71, 4.48]
最小血管径 (mm)	0.54±0.43 [0, 1.76]	2.37±0.44 [1.37, 4.04]	2.16±0.51 [0.85, 3.59]
径狭窄度 (%)	77.1±16.8 [40.0, 100]	16.7±6.5 [2.0, 41.0]	21.9±11.2 [4.0, 71.0]
Acute gain (mm)	-	1.83±0.56 [0.36, 3.69]	-
Late loss (mm)	-	-	0.23±0.42 [-0.60, 1.97]
本調査③	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 110 病変	手技直後 110 病変	手技後 9 か月 66 病変
病変長 (mm)	21.3±13.1 [3.2, 69.6]	22.7±14.8 [1.5, 79.0]	-
対照血管径 (mm)	1.97±0.40 [1.05, 2.92]	2.40±0.37 [1.59, 3.74]	2.29±0.35 [1.49, 3.12]
最小血管径 (mm)	0.66±0.34 [0, 1.51]	1.96±0.49 [0.42, 3.10]	1.86±0.41 [0.50, 2.81]
径狭窄度 (%)	67.0±16.2 [30.0, 100]	18.9±16.9 [-5.0, 80]	18.7±13.4 [0, 73.0]
Acute gain (mm)	-	1.40±0.44 [0.37, 2.57]	-
Late loss (mm)	-	-	0.18±0.43 [-1.25, 1.53]

連続変数は平均±標準偏差、[]内は最小、最大値を表す。

(7) 特別な背景を有する患者

本調査①では、解析対象症例 409 例のうち、75 歳以上の高齢者が 130 例 (31.8%)、糖尿病症例は 200 例 (48.9%) が登録されていた。手技後 1 年時の臨床成績については、75 歳以上の患者では、75 歳未満の患者と比べ、心筋梗塞、TLR、ステント血栓症の発生に差はなかったが、脳血管障害は多い傾向 (3.1% vs 0.7%, p=0.06) にあり、心臓死と総死亡は有意に多かった (心臓死: 1.5% vs 0, p=0.038、総死亡: 4.6% vs 0.7%, p=0.008)。糖尿病患者と非糖尿病患者の比較では、安全性、有効性ともに差は見られなかった。

本調査②SV 径コホートでは、解析対象症例 249 例のうち、75 歳以上の高齢者が 97 例 (39.0%)、糖尿病症例は 127 例 (51.0%) が登録されていた。75 歳以上の患者における手技後 1 年時の臨床成績を 75 歳未満の患者と比較すると、MACE の発生に差はなかったが、総死亡は多い傾向 (8.2% vs 3.3%, p=0.086) があった。糖尿病患者と非糖尿病患者の比較では、手技後 1 年時

の心臓死、心筋梗塞、TLRの各項目では差はないものの、MACEとしては糖尿病患者に多く発生した（16.5% vs 8.2%, p=0.046）。

本調査②LL長コホートでは、解析対象症例216例のうち、75歳以上の高齢者が73例（33.8%）、糖尿病症例は94例（43.5%）が登録されていた。75歳以上の患者では、75歳未満の患者と比べ、手技後1年時のMACEの発生に差はなかったが、総死亡は多い傾向（9.6% vs 3.5%, p=0.06）があった。糖尿病患者と非糖尿病患者の比較では、心臓死と総死亡が糖尿病患者で多かった（心臓死: 4.3% vs 0.8%, P=0.098、総死亡: 9.6% vs 2.5%, p=0.02）。

本調査③では、解析対象症例103例のうち、75歳以上の高齢者が34例（33.0%）、糖尿病症例は50例（48.5%）が登録されていた。75歳以上の患者では、75歳未満の患者と比べ、術後の入院日数で有意差が認められたが（10.9±14.3 vs 3.6±3.0, p=0.0001）、そのほか安全性、有効性に差は見られなかった。糖尿病患者と非糖尿病患者の比較では、安全性、有効性ともに差は見られなかった。

(8) 本品の承認申請時に提出された臨床試験群及び本品以外の既承認 DES における使用成績調査成績と比較した本品市販後の有効性及び安全性について

既承認 DES 「Cypher ステンツ」、「XIENCE V 薬剤溶出ステンツ」及び「PROMUS 薬剤溶出ステンツ」の本邦での使用成績調査成績を表 14 に示す。なお、既承認品の使用成績調査においては、標的血管不全（Target Vessel Failure = TVF）が主要な評価項目である。TVF は、「Cypher ステンツ」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」、「XIENCE V ステンツ」及び「PROMUS 薬剤溶出ステンツ」の使用成績調査では「心臓死、全心筋梗塞、全 TLR の複合評価」と定義されていた。本調査における MACE（心臓死、MI、TVR の複合評価）と TVF は全く同一ではないが、類似する評価項目である。

本調査①は、ともに冠動脈ステンツのコアサイズである径 2.5～3.5 mm、長さ 28 mm 以下のステンツが用いられており、その臨床成績は大きくは変わらないと考えられる。一方、本調査②と③は、一般的にコアサイズより臨床成績は悪化すると考えられる長病変と小血管における本品の成績が確認されたものである。本調査③は、観察期間が 1 年間と限られてはいるものの、その臨床成績には懸念はないと考えられる。本調査②の臨床成績としては、他調査に比べて臨床イベントが多く発生はしているものの、表 15 に示すように本品の承認申請時に提出された臨床試験群（PLATINUM LL 試験及び PLATINUM Japan SV 試験）の長期成績と比較しても大きく劣るものではないと考えられる。

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、既承認 DES の使用成績調査群と本品の承認申請時に提出された臨床試験群の長期成績のいずれに対しても、劣らないものと判断した。

表 14. 「Cypher ステンツ」、「XIENCE V 薬剤溶出ステンツ」及び「PROMUS 薬剤溶出ステンツ」の使用成績調査成績

有害事象の種類	Cypher ステンツ			XIENCE V 薬剤溶出ステンツ・ PROMUS 薬剤溶出ステンツ		
	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)
ステンツ血栓症 (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	0.10±1.73 mm	0.22±0.44 mm

*1 TVF = target vessel failure、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 の複合評価項目

表 15. PLATINUM LL 試験及び PLATINUM Japan SV 試験結果

有害事象	PLATINUM LL			PLATINUM Japan SV (N=60)		
	(N=102) *1	(N=100) *2		9か月時	1年時	2年時
	1年時	3年時*3	5年時*3			
MACE	5.2% (5)	16.4% (16)	20.7% (20)	0	0	6.7% (4)
心臓死	0	6.3% (6)	8.6% (8)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1.3% (1)	0	0	1.7% (1)
TVR	4.1% (4)	10.5% (10)	11.6% (11)	0	0	6.7% (4)
TLR	3.1% (3)	6.3% (6)	7.5% (7)	0	0	3.3% (2)
ステント血栓症 (Definite/Probable)	0	0	0	0	0	0

*1 ITT解析に基づく症例数

*2 安全性解析対象群（割付けられた被験ステントが留置された被験者）に基づく症例数

*3 事象発現までの時間解析による集計解析結果

3. 不具合及び感染症

本品①では、調査期間中（平成 24 年 2 月 8 日～平成 30 年 2 月 7 日）に、重篤な不具合が 128 件報告された。その代表的な事象は、ステント脱落が 26 件、ステント変形 26 件、ステント追加術 26 件、超遅発性ステント血栓症の疑い 25 件、心筋梗塞 14 件、ステント体内遺残 10 件、外科的処置 10 件であった。

本品②では、調査期間中（平成 24 年 9 月 6 日～平成 30 年 9 月 5 日）に、重篤な不具合が 105 件報告された。うち SV 径サイズでは 60 件、LL 長サイズでは 28 件の報告があった。代表的な事象は、ステント追加術 17 件、血管解離 13 件、心筋梗塞 13 件、超遅発性ステント血栓症の疑い 22 件、ステント脱落が 12 件、ステント変形 12 件であった。

本品③では、調査期間中（平成 26 年 4 月 7 日～平成 28 年 4 月 6 日）に、44 件の報告があった。

代表的な事象は、ステント脱落が 14 件、ステント変形 7 件、ステント追加術 6 件、ステント体内遺残 6 件、血管解離 6 件であった。

総合機構は、報告された不具合はいずれも既知の事象であり、発現数も限定的であるため、特段の対応は必要ないと判断した。

4. 研究報告

本品①～③において、本邦での承認後に本品の品質、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①～③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。本品①～③の本邦における承認後、重大な事案と考えられる回収、販売中止等の措置はなかった。

6. 承認条件

本品①～③の承認時にそれぞれ以下の3項目の承認条件が付されている。

本品①

- 1) 本品を用いて行った臨床試験である PLATINUM WH 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。

本品②

- 1) 本品を用いて行った臨床試験である PLATINUM WH 試験、PLATINUM PK 試験、PLATINUM LL 試験及び PLATINUM Japan SV 試験における対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構（以下、機構）あ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。
- 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。

本品③

- 1) 販売名「プロマスイレメントプラスステントシステム」（承認番号：22400BZX00332000）を用いて行った臨床試験である PLATINUM WH 試験、PLATINUM PK 試験、PLATINUM LL 試験及び PLATINUM Japan SV 試験における対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）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。
- 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。

本品①～③にかかる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、平成25年1月、平成26年7月、平成27年6月、平成28年2月に経年報告書が提出された。

- PLATINUM WH 試験は、日本、米国、欧州及びアジアパシフィックの132医療機関で実施された単盲検ランダム化並行群間比較試験である。本品①（n=758）と本品の前世代品である「XIENCE V 薬剤溶出ステント/PROMUS 薬剤溶出ステント」（n=749）の成績が比較された。PLATINUM WH 試験では、全死亡/MI/TVRの複合であるMACEが主要評価項目とされ、5年時のMACE発生率は本品群18.3%、前世代品群17.5%と前世代品に劣らない成績が示された（ $p=0.77$ ）。また、経過観察5年間でのステント血栓症の発生率は、本品群0.8%、前世代品群0.7%と問題となるものではなかった（ $P=0.79$ ）。
- PLATINUM PK 試験は、対照血管径が2.50 mm以上4.25 mm以下、病変長24 mm以下の最大2つの新規病変を有する被験者を、日本の3医療機関で11例、また米国の2医療機関で11例

登録し、本品①の薬物動態特性を解析した試験である。PLATINUM PK 試験に登録された 22 例において、手技後 5 年間に主要臨床事象の発現は認められなかった。

- PLATINUM LL 試験は、日本、米国、欧州及びアジアパシフィック諸国の 30 医療機関にて本品② LL 長サイズ (n=100) の臨床成績を評価した単群試験である。5 年時の MACE 発生率 (全死亡/MI/TVR の複合) は 20.7%、ステント血栓症発生率は 0%であった。
- PLATINUM Japan SV 試験は、日本の 14 医療機関において、本品②の SV 径ステント (n=60) の臨床成績を 2 年間追跡した臨床試験である。2 年時の MACE 発生率 (全死亡/MI/TVR の複合) は 6.7%、ステント血栓症発生率は 0%と良好であった。

以上の各試験成績からも本品の安全性及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

使用成績調査に関しては、各品目に対して以下のように実施された (詳細は 2. 使用成績調査の概要に記載)。

- 本品①では、409 例に対して手技後 5 年間の経過観察
- 本品②では、465 例に対して手技後 5 年間の経過観察
- 本品③では、103 例に対して手技後 1 年間の経過観察

(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。

本品①の再審査期間 (平成 24 年 2 月 8 日～平成 25 年 1 月 7 日):ステント血栓症報告数 ■ 件、承認～集計日 (～令和 3 年 2 月 13 日): ■ 件が報告された。推定使用本数は、再審査期間中が ■ 本、承認日から集計日までの期間が ■ 本であった。推定使用本数÷平均ステント使用本数 (■ 本) 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 0.031%、0.08%であった。

本品②の再審査期間 (平成 24 年 9 月 6 日～平成 27 年 9 月 5 日):ステント血栓症報告数 ■ 件、承認～集計日 (令和 3 年 2 月 13 日): ■ 件が報告された。推定使用本数は再審査期間中が ■ 本、承認日から集計日までの期間が ■ 本であった。推定使用本数÷平均ステント使用本数 (■ 本) 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 0.038%、0.054%であった。

本品③の再審査期間 (平成 26 年 4 月 7 日～平成 27 年 9 月 5 日):ステント血栓症報告数 ■ 件、承認～集計日 (令和 3 年 2 月 13 日): ■ 件が報告された。推定使用本数はそれぞれ再審査期間中が ■ 本、承認日から集計日までの期間が ■ 本であった。推定使用本数÷平均ステント使用本数 (■ 本) 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 0.0071%、0.0091%であった。

本品①～③における当該ステント血栓症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、本品①～③の承認条件 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。

本品①～③における承認条件1から3についてはすべて報告等されており、解除することが適切と判断する。

8. 関連するその他 DES の承認条件について

(1) 承認の経緯

本品①～③の後継品にあたるプラチナ・クロム合金製のエベロリムス DES である「プロマス プレミア LV スtentシステム」（承認番号：22600BZX00504000）、「シナジー スtentシステム」（承認番号：22700BZX00372000）については、再審査の指定は受けていないが、先発品となる本品①～③の承認条件を踏まえ、承認時に「承認後一定期間、国内において本品を使用し、stent血栓症が発生した症例については、速やかに機構宛て報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。」の承認条件が付されている。

(2) 承認条件への申請者の対応

「プロマス プレミア LV スtentシステム」、「シナジー スtentシステム」の2品目に関して、stent血栓症が発生した症例について、情報入手ごとに速やかに総合機構宛てに以下のように報告が行われた。

「プロマス プレミア LV スtentシステム」

当該製品は、本品②及び③をもとに開発された、stent径 4.0 mm、stent長 8～38 mm のサイズの製品である。使用目的は「対照血管径が 3.50 mm から 4.00 mm の範囲にあり、病変長 34 mm 以下の新規冠動脈病変を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。」であり、平成 26 年 11 月 28 日の初回承認時にstent血栓症報告に関する承認条件が付されている。令和 5 年 10 月 14 日時点における累積推定使用本数は■■■■本であり、販売から現在に至るまでstent血栓症の発生は認められていない。

「シナジー スtentシステム」

当該製品は、本品②をもとに、stentデザインの変更、薬剤コーティングのポリマーの変更等の改良を加えて開発された、stent径 2.25～5.0 mm、stent長 8～48 mm の製品である。使用目的は、「対照血管径が 2.25 mm から 5.00 mm の範囲にあり、病変長 44 mm 以下の新規冠動脈病変を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。」であり、平成 27 年 11 月 27 日の初回承認時に、stent血栓症報告の承認条件が付されている。令和 5 年 10 月 14 日時点における累積推定使用本数は■■■■本であり、stent血栓症数は■■件で、stent血栓症発生率は 0.011%（■■件/■■■■本）となっている。発生時期ごとの内訳は、stent留置後 24 時間以内の急性stent血栓症が 0.004%（■■件）、手技日から 30 日以内の亜急性stent血栓症が 0.005%（■■件）、手技後 31 日から 1 年以内の遅発性stent血栓症が 0.002%（■■件）、手技後 1 年を超える超遅発性stent血栓症が 0.001%（■■件）あり、stent血栓症発生率は 0.011%と低く、当該品目に特有の発生傾向は認められていない。

(3) 総合機構の判断

総合機構は、申請者からの報告を踏まえ、「プロマス プレミア LV スtentシステム」、「シナジー スtentシステム」の承認条件も満たされたと判断した。本品①～③とあわせ、「プロマス プレミア LV スtentシステム」、「シナジー スtentシステム」の承認条件も解除することが適切と判断する。

以上

<参考文献>

- 1) 「Cypher ステンント」再審査報告書
http://www.pmda.go.jp/medical_devices_reexam/2015/M20150701002/340216000_21600BZY00136000_100_3.pdf

- 2) 「XIENCE V 薬剤溶出ステンント/PROMUS 薬剤溶出ステンント」再審査報告書
https://www.pmda.go.jp/medical_devices_reexam/2019/M20191227001/340733000_22200BZX00076000_100_1.pdf