



略語・用語	省略していない表現または用語の定義
ARC	Academia Research Consortium：アカデミアリサーチコンソーシアム
Acute Gain	急性期獲得血管径
BMI	Body Mass Index：ボディマス指数
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting：冠動脈バイパス術
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
Late Loss	慢性期損失血管径
LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction：左室駆出率
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event：主要心血管イベント
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
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

「XIENCE PRIME 薬剤溶出ステント」（以下「本品①」という。）は、対照血管径が 2.5 mm から 3.75 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 32 mm 以下）を有する症候性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。コバルト・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）。なお、本品①の薬剤コーティングは、既承認品「XIENCE V 薬剤溶出ステント」（承認番号：2220BZX00076000）と同一である。

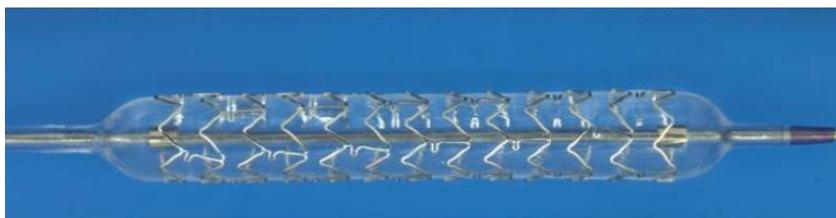


図 1. 本品①の外観

「XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント」（以下「本品②」という。）は、本品①に含まれない 2.25 mm 径のステントである（図 2）。本品②の使用目的は「対照血管径が 2.25 mm から 2.5 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 22 mm 以下）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

「XIENCE Xpedition 薬剤溶出ステント」（以下「本品③」という。）は、本品①及び本品②の後継品として、デリバリー性能の向上を目的に開発が行われた製品であり（図 3）、平成 25 年 7 月 10 日に承認された。その後、2.25 mm 径のステントサイズの追加、薬剤溶出率の規格変更等を目的とした一部変更承認申請を行い、平成 26 年 5 月 20 日に承認され、2.25 mm 径サイズが再審査申請対象の医療機器として指定された。本品③の使用目的は「対照血管径が 2.25 mm から 3.75 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 42 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。」である。

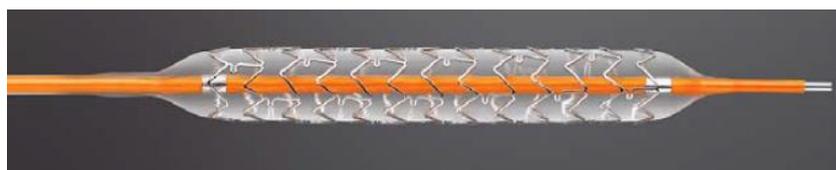


図 3. 本品③の外観

本品①は「XIENCE V 薬剤溶出ステント」の再審査期間中に承認されたため、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使用成績調査（以下「本調査①」という。）が行われた。平成 24 年 10 月 16 日から平成 31 年 3 月 31 日までに、全国 25 施設から 536 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、小血管（対照血管径 2.25 mm 以上、2.5 mm 未満）の新規病変における 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 25 年 5 月 13 日から平成 26 年 3 月 25 日までに、全国 30 施設から 375 例（XIENCE PRIME SV 治験からの移行症例 63 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 9 月 2 日から平成 27 年 3 月 9 日までに、全国 10 施設から 100 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。

なお、本品①では、再審査期間中に原材料[REDACTED]の変更のための一部変更承認申請が行われた（平成 25 年 12 月 25 日承認取得）。

## 2. 使用成績調査の概要

### <本調査①>

本調査には 536 例が調査対象として登録され、手技後 8 か月 526 例、手技後 1 年 518 例、手技後 2 年 497 例、手技後 3 年 462 例、手技後 4 年 435 例、手技後 5 年 412 例が経過観察を完了し、調査終了症例が 409 例であった（図 4）。なお、本調査においては、標的病変不全（Target Lesion Failure、以下「TLF」という。）の予測因子として知られているステント長について重点的に調査するため、28、33、38 mm 長のステントを「ロングサイズ群」、それ以外の長さのステントを「コアサイズ群」として成績が収集された。本調査期間中に 126 例の中止があり、その理由は、「死亡」50 例、「コンタクトできず」65 例、「患者からの自発的取りやめ」1 例、「医師・施設判断」6 例、「その他」4 例であった。また、ステント留置症例 535 例のうち、コアラボにて定量的冠動脈造影法（Quantitative Coronary Angiography、以下「QCA」という。）による解析が行われた病変は、手技時 585 病変、8 か月フォローアップ時 422 病変であった。

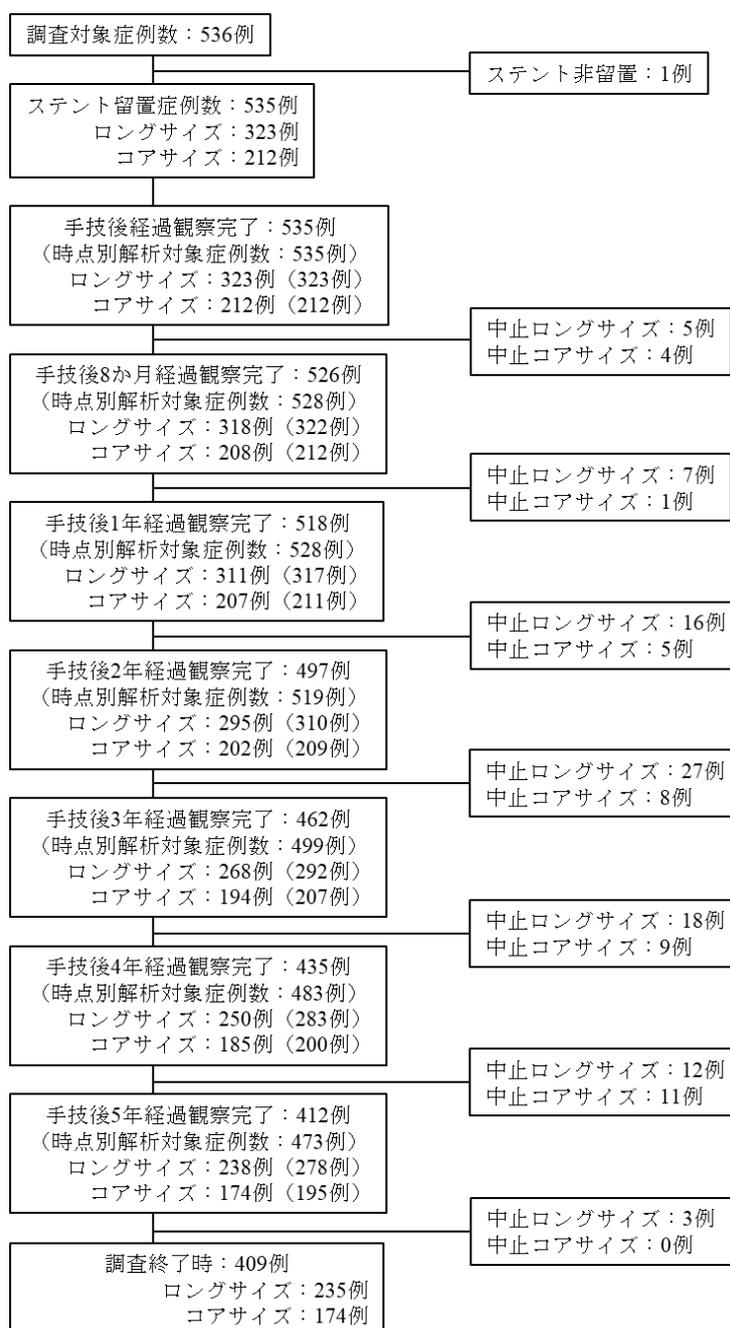
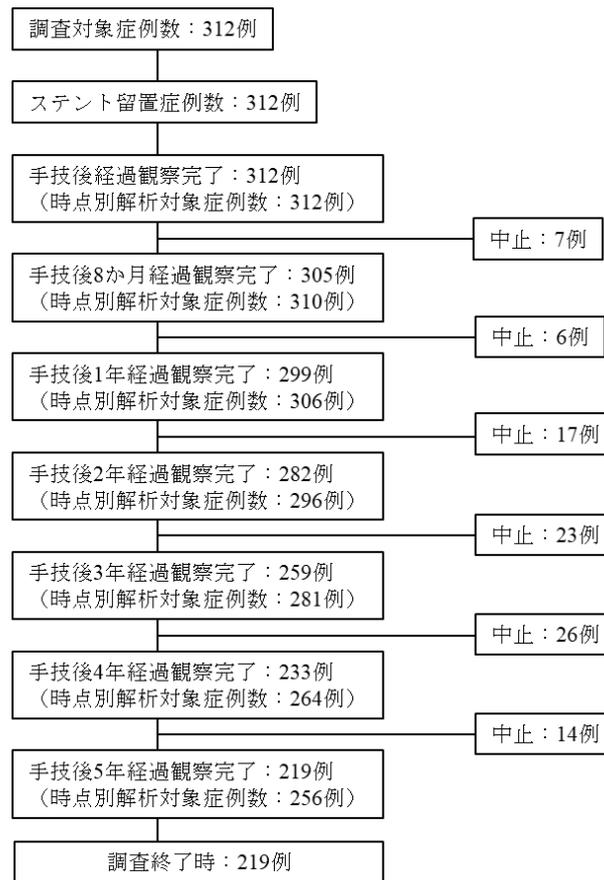


図 4. 本調査①の症例構成

<本調査②>

本調査には312例が登録され、手技後8か月305例、手技後1年299例、手技後2年282例、手技後3年259例、手技後4年233例、手技後5年219例が経過観察を完了し、調査終了症例が219例であった(図5)。なお、本品②を用いて行われた治験(XIENCE PRIME SV 治験)における長期成績を確認するため、治験に登録された63例の手技後2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93例の中止があり、その理由は、「死亡」30例、「コンタクトできず」53例、「患者からの自発的取りやめ」2例、「医師・施設判断」5例、「その他」3例であった。治験から移行した症例では3例の中止があり、その理由は「死亡」2例、「コンタクトできず」1例であった。また、ステント留置症例312例のうち、コアラボにてQCA解析が行われた病変は、手技時378病変、8か月フォローアップ時239病変であった。



※上記の組入れとは別に、XIENCE PRIME SV 治験に登録された63例について手技後2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 100 例が登録され、手技後 8 か月 100 例、手技後 1 年 98 例、手技後 2 年 93 例、手技後 3 年 88 例、手技後 4 年 82 例、手技後 5 年 78 例が経過観察を完了し、調査終了症例が 78 例であった（図 6）。本調査期間中に 22 例の中止があり、その理由は、「死亡」9 例、「コンタクトできず」11 例、「その他」2 例であった。また、ステント留置症例 100 例のうち、コアラボにて QCA 解析が行われた病変は、手技時 120 病変、8 か月フォローアップ時 79 病変であった。

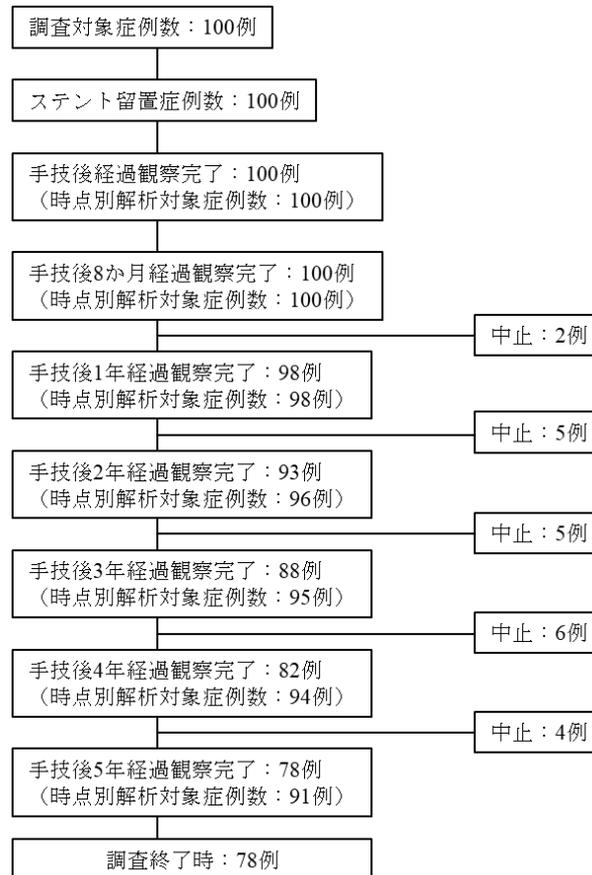


図 6. 本調査③の症例構成

## (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=535)			本調査② (N=312)	本調査③ (N=100)
	ロングサイズ群 (N=323)	コアサイズ群 (N=212)	合計 (N=535)		
年齢	68.6±10.7 (36, 91)	69.1±10.4 (43, 90)	68.8±10.6 (36, 91)	69.6±10.0 (28,88)	68.2±10.3 (37, 87)
年齢 75 歳以上	32.2% (104)	33.5% (71)	32.7% (175)	35.3% (110)	27.0% (27)
男性	81.7% (264)	78.8% (167)	73.6% (159)	75.3% (235)	81.0% (81)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9±3.1 (16.0, 36.9)	24.5±3.5 (17.5, 36.0)	24.1±3.3 (16.0, 36.9)	24.4±3.4 (15.2, 35.9)	24.2±2.8 (13.1 30.0)
<b>冠危険因子</b>					
LVEF<30%	1.9% (6)	3.3% (7)	2.4% (13)	3.2% (10)	3.0% (3)
心筋梗塞の既往	24.1% (78)	23.1% (49)	23.7% (127)	26.0% (81)	22.0% (22)
CABG 既往	4.6% (15)	4.7% (10)	4.7% (25)	5.4% (17)	5.0% (5)
PCI 既往	42.4% (137)	41.0% (87)	41.9% (224)	53.2% (166)	47.0% (47)
若年性冠動脈疾患 の家族歴	7.7% (25)	4.2% (9)	6.4% (34)	6.7% (21)	8.0% (8)
喫煙中または 1 か 月以内の禁煙	24.1% (78)	18.9% (40)	22.1% (118)	17.3% (54)	20.0% (20)
高血圧症	80.2% (259)	81.6% (173)	80.7% (432)	84.6% (264)	82.0% (82)
脂質異常症	70.3% (227)	75.0% (159)	72.1% (386)	70.8% (221)	70.0% (70)
腎不全(腎疾患)既 往	24.1% (78)	22.6% (48)	23.6% (126)	18.3% (57)	15.0% (15)
透析中	4.6% (15)	4.2% (9)	4.5% (24)	4.5% (14)	2.0% (2)
脳卒中既往	10.2% (33)	9.4% (20)	9.9% (53)	6.4% (20)	13.0% (13)
重度出血既往	2.5% (8)	1.4% (3)	2.1% (11)	2.2% (7)	1.0% (1)
不安定不整脈既往	6.5% (21)	9.9% (21)	7.9%(42)	5.1% (16)	7.0% (7)
糖尿病	40.2% (130)	41.5% (88)	40.7% (218)	53.8% (168)	49.0% (49)
<b>虚血所見</b>					
急性心筋梗塞	13.9% (45)	11.8% (25)	13.1% (70)	8.3% (26)	12.0% (12)
不安定狭心症	12.1% (39)	15.6% (33)	13.5% (72)	17.0% (53)	11.0% (11)
安定狭心症	47.7% (154)	46.7% (99)	47.3% (253)	49.7% (155)	49.0% (49)
無症候性心筋虚血	17.6% (57)	19.3% (41)	18.3% (98)	17.0% (53)	18.0% (18)
その他*	9.0% (29)	6.8% (14)	8.0% (43)	9.6% (30)	11.0% (11)

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。

BMI=Body Mass Index

\*陳旧性心筋梗塞（虚血所見なし）、冠動脈狭窄（虚血所見なし）

## (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1.0～1.2枝であり、1枝病変の症例が全体の8～9割程度を占めていた。標的病変部位は、左冠動脈前下行枝が全体の4割程度、右冠動脈が3割程度という傾向であった。

表2. 病変背景

	本調査①			本調査② (N=312)	本調査③ (N=100)
	ロングサイズ群 (N=323)	コアサイズ群 (N=212)	合計 (N=535)		
患者毎の標的病変数	1.2±0.5 (1, 4)	1.1±0.4 (1, 3)	1.2±0.5 (1,4)	1.0±0.2 (1,2)	1.1±0.2 (1, 2)
<b>標的病変枝</b>					
1枝病変	80.5% (260)	87.3% (185)	83.2% (445)	95.5% (298)	96.0% (96)
2枝病変	14.9% (48)	11.8% (25)	13.6% (73)	4.5% (14)	4.0% (4)
3枝病変	4.3% (14)	0.9% (2)	3.0% (16)	0.0%	0.0%
4枝病変以上	0.3% (1)	0.0%	0.2% (1)	0.0%	0.0%
<b>病変枝</b>	<b>(L=402)</b>	<b>(L=241)</b>	<b>(L=643)</b>	<b>(L=326)</b>	<b>(L=104)</b>
左冠動脈主幹部	3.7% (15)	2.1% (5)	3.1% (20)	0.3% (1)	0.0%
右冠動脈	37.1% (149)	29.9% (72)	34.4% (221)	22.4% (73)	28.8% (30)
左前下行枝	42.8% (172)	45.2% (109)	43.7% (281)	34.4% (112)	34.6% (36)
左回旋枝、高位側壁枝	15.7% (63)	22.4% (54)	18.2% (117)	42.3% (138)	35.6% (37)
バイパスグラフト*	0.7% (3)	0.4% (1)	0.6% (4)	0.6% (2)	1.0% (1)
<b>病変形態</b>					
ステント内再狭窄	8.2% (33)	9.5% (23)	8.7% (56)	5.5% (18)	2.9*% (3)
分岐部	16.7% (67)	16.6% (40)	16.6% (107)	8.6% (28)	12.5% (13)
慢性完全閉塞	16.7% (67)	4.6% (11)	12.1% (78)	7.7(25)	14.4% (15)
入口部病変	1.0% (4)	0.0%	0.6% (4)	0.0%	0.0%
高度石灰化	0.7% (3)	1.2% (3)	0.9% (6)	0.0%	0.0%
血栓性病変	0.5% (2)	1.2% (3)	0.8% (5)	0.0%	0.0%
屈曲 (>90度)	0.2% (1)	0.0%	0.2% (1)	0.0%	0.0%
蛇行	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

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、\*大伏在静脈グラフトと動脈バイパス

## (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に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			本調査② (N=312) (L=326)	本調査③ (N=100) (L=104)
	ロングサイズ群 (N=323) (L=402)	コアサイズ群 (N=212) (L=241)	合計 (N=535) (L=643)		
患者毎のステント数	1.7±0.8 (1, 5)	1.3±0.5 (1, 4)	1.5±0.8 (1, 5)	1.3±0.6 (1, 4)	1.4±0.7 (1, 4)
病変毎のステント数	1.3±0.6 (1, 4)	1.1±0.3 (1, 3)	1.3±0.6 (1, 4)	1.2±0.5 (1, 4)	1.3±0.6 (1, 4)
<b>手技背景</b>					
血栓吸引	10.4% (42/402)	7.5% (18/241)	9.3% (60/643)	4.0% (13/326)	1.9% (2/104)

ダイレクトステントのみ	3.2% (13/402)	6.6% (16/241)	4.5% (29/643)	3.7% (12/326)	1.0% (1/104)
ダイレクトステント+後拡張	11.7% (47/402)	16.6% (40/241)	13.5% (87/643)	13.5% (44/326)	7.7% (8/104)
前処置+ステント留置	14.9% (60/402)	18.7% (45/241)	16.3% (105/643)	22.4% (73/326)	24.0% (25/104)
前処置+ステント留置+後拡張	70.1% (282/402)	58.1% (140/241)	65.6% (422/643)	60.4% (197/326)	67.3% (70/104)
バイルアウトステント	0.7% (3/402)	0.8% (2/241)	0.8% (5/643)	2.1% (7/326)	2.9% (3/104)
ステント留置手技成功	100% (402/402)	100% (241/241)	100% (643/643)	100% (326/326)	100% (104/104)

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

表4. 本調査①の使用ステントサイズ内訳

全留置ステント数 (N_ST=779)					
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	4 (0.5%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	6 (0.8%)
12 mm	13 (1.7%)	6 (0.8%)	12 (1.5%)	24 (3.1%)	55 (7.1%)
15 mm	28 (3.6%)	10 (1.3%)	26 (3.3%)	32 (4.1%)	96 (12.3%)
18 mm	26 (3.3%)	11 (1.4%)	33 (4.2%)	36 (4.6%)	106 (13.6%)
23 mm	28 (3.6%)	18 (2.3%)	31 (4.0%)	29 (3.7%)	106 (13.6%)
28 mm	32 (4.1%)	12 (1.5%)	38 (4.9%)	33 (4.2%)	115 (14.8%)
33 mm	19 (2.4%)	15 (1.9%)	35 (4.5%)	28 (3.6%)	97 (12.5%)
38 mm	81 (10.4%)	22 (2.8%)	60 (7.7%)	35 (4.5%)	198 (25.4%)
径別合計	231 (29.7%)	95 (12.2%)	235 (30.2%)	218 (28.0%)	779 (100%)

表5. 本調査②の使用ステントサイズ内訳

全留置ステント数 (N_ST=335)	
ステント長	ステント径
	2.25 mm
8 mm	14 (4.2%)
12 mm	38 (11.3%)
15 mm	60 (17.9%)
18 mm	64 (19.1%)
23 mm	76 (22.7%)
28 mm	83 (24.8%)
計	335 (100%)

表6. 本調査③の使用ステントサイズ内訳

全留置ステント数 (N_ST=108)	
ステント長	ステント径
	2.25 mm
8 mm	2 (1.9%)
12 mm	10 (9.3%)
15 mm	14 (13.0%)
18 mm	20 (18.5%)
23 mm	24 (22.2%)
28 mm	38 (35.2%)
計	108 (100%)

#### (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 8 か月時では 6~7 割、手技後 1 年時では 5~6 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	8 か月後	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
	N=535	N=534	N=528	N=519	N=499	N=483	N=473
DAPT	81.1% (434)	69.3% (370)	57.8% (305)	42.0% (218)	36.1% (180)	32.1% (155)	29.8% (141)
アスピリン	86.4% (462)	82.0% (438)	78.4% (414)	71.7% (372)	68.1% (340)	64.4% (311)	61.9% (293)
クロピドグレル	79.3% (424)	68.2% (364)	57.0% (301)	45.1% (234)	41.1% (205)	39.1% (189)	37.2% (176)
チクロピジン	4.5% (24)	4.3% (23)	3.8% (20)	3.1% (16)	2.4% (12)	2.3% (11)	2.3% (11)
シロスタゾール	1.5% (8)	1.1% (6)	0.9% (5)	1.0% (5)	0.8% (4)	0.8% (4)	0.8% (4)
その他	1.7% (4)	0.6% (3)	0.4% (2)	0.4% (2)	0.4% (2)	0.4% (2)	0.4% (2)

表 8. 本調査②における抗血小板薬の服用状況

	手技日	8 か月後	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
	N=312	N=310	N=306	N=296	N=281	N=264	N=256
DAPT	82.7% (258)	71.6% (222)	59.5% (182)	45.3% (134)	37.4% (105)	31.8% (84)	29.3% (75)
アスピリン	86.5% (270)	81.9% (254)	79.1% (242)	69.9% (207)	64.4% (181)	59.5% (157)	59.8% (153)
クロピドグレル	80.8% (252)	71.9% (223)	59.5% (182)	48.6% (144)	42.3% (119)	36.4% (96)	34.8% (89)
プラスグレル	0	0	0	0	0	0	0
チクロピジン	5.4% (17)	3.9% (12)	4.2% (13)	4.4% (13)	3.6% (10)	3.0% (8)	2.7% (7)
シロスタゾール	5.1% (16)	3.9% (12)	3.6% (11)	3.0% (9)	2.1% (6)	2.3% (6)	2.3% (6)
配合剤	0	0	0	0	0	0	0
その他	1.3% (4)	1.3% (4)	1.3% (4)	1.4% (1)	1.4% (4)	1.1% (3)	1.2% (3)

表 9. 本調査③における抗血小板薬の服用状況

	手技日	8 か月後	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
	N=100	N=100	N=98	N=96	N=95	N=94	N=91
DAPT	64.0% (64)	56.0% (56)	44.9% (44)	33.3% (32)	31.6% (30)	28.7% (27)	26.4% (24)
アスピリン	79.0% (79)	70.0% (70)	68.4% (67)	66.7% (64)	63.2% (60)	62.8% (59)	57.1% (52)
クロピドグレル	61.0% (61)	52.0% (52)	44.9% (44)	34.4% (33)	32.6% (31)	28.7% (27)	25.3% (23)
プラスグレル	17.0% (17)	7.0% (7)	6.1% (6)	4.2% (4)	4.2% (4)	3.2% (3)	4.4% (4)
チクロピジン	2.0% (2)	2.0% (2)	1.0% (1)	1.0% (1)	1.1% (1)	1.1% (1)	1.1% (1)
シロスタゾール	2.0% (2)	2.0% (2)	2.0% (2)	2.1% (2)	2.1% (2)	2.1% (2)	2.2% (2)
配合剤	6.0% (6)	5.0% (5)	4.1% (4)	4.2% (4)	4.2% (4)	4.3% (4)	3.3% (3)
その他	2.0% (2)	1.0% (1)	1.0% (1)	1.0% (1)	1.1% (1)	1.1% (1)	1.1% (1)

## (5) 安全性

### 1) 施設報告に基づく心臓関連有害事象

本調査①～③における発現した心臓関連有害事象について、施設報告に基づく複合評価項目別の集計結果をそれぞれ表 10～12 に示す。

本調査①では、主要心血管イベント（Major Adverse Cardiac Event=MACE）（以下「MACE」という。）の発生率は8か月時点で1.9%、1年時点で4.7%、5年時点で9.7%、標的病変不全（Target Lesion Failure=TLF）（以下「TLF」という。）の発生率は8か月時点で1.2%、1年時点で4.3%、5年時点で8.6%であった。またロングサイズ群（N=323）、コアサイズ群（N=212）のMACE発生率はそれぞれ8か月時点で2.5%、0.9%、1年時点で5.3%、3.8%、5年時点で12.1%、6.1%、TLF発生率はそれぞれ8か月時点で2.5%、0.9%、1年時点で5.3%、2.8%、5年時点で10.8%、5.2%と、ロングサイズ群で高い傾向にあった。

本調査②では、MACEの発生率は8か月時点で2.9%、1年時点で3.8%、5年時点で9.0%、TLFの発生率は8か月時点で2.6%、1年時点で3.5%、5年時点で8.0%であった。また、治験（XIENCE PRIME SV 治験）から本調査に移行した64例のMACEの発生率については、5年時点で3.1%（2/64例）であった。

本調査③では、MACEの発生率は8か月時点で1.0%、1年時点で4.0%、5年時点で8.0%、TLFの発生率は8か月時点で1.0%、1年時点で3.0%、5年時点で6.0%であった。

表 10. 本調査①における有害事象の発生

	入院中	～8か月	～1年後	～2年	～3年	～4年	～5年
	全体 N=535						
MACE	0.4% (2)	1.9% (10)	4.7% (25)	6.4% (34)	7.5% (40)	8.6% (46)	9.7% (52)
心臓死	0.0% (0)	0.7% (4)	1.3% (7)	1.7% (9)	2.1% (11)	2.6% (14)	3.6% (19)
全心筋梗塞	0.0% (0)	0.2% (1)	0.7% (4)	0.9% (5)	1.3% (7)	1.5% (8)	1.7% (9)
TLR*	0.4% (2)	0.9% (5)	2.6% (14)	3.7% (20)	4.1% (22)	4.7% (25)	4.7% (25)
TLF	0.4% (2)	1.2% (10)	4.3% (23)	5.8% (31)	6.5% (35)	7.5% (40)	8.6% (46)
TVF	0.7% (4)	2.6% (14)	6.5% (35)	9.2% (49)	10.7% (57)	12.5% (67)	13.5% (72)
ロングサイズ群 N=323							
MACE	0.6% (2)	2.5% (8)	5.3% (17)	7.1% (23)	9.0% (29)	10.8% (35)	12.1% (39)
心臓死	0.0% (0)	0.9% (3)	1.2% (4)	1.9% (6)	2.5% (8)	3.4% (11)	4.3% (14)
全心筋梗塞	0.0% (0)	0.3% (1)	0.6% (2)	0.9% (3)	1.5% (5)	1.9% (6)	2.2% (7)
TLR*	0.6% (2)	1.2% (4)	3.4% (11)	4.3% (14)	5.0% (16)	5.9% (19)	5.9% (19)
TLF	0.6% (2)	2.5% (8)	5.3% (17)	6.8% (22)	8.0% (26)	9.6% (31)	10.8% (35)
TVF	0.9% (3)	3.4% (11)	7.7% (25)	10.2% (33)	12.4% (40)	14.9% (48)	16.1% (52)
コアサイズ群 N=212							
MACE	0.0% (0)	0.9% (2)	3.8% (8)	5.2% (11)	5.2% (11)	5.2% (11)	6.1% (13)
心臓死	0.0% (0)	0.5% (1)	1.4% (3)	1.4% (3)	1.4% (3)	1.4% (3)	2.4% (5)
全心筋梗塞	0.0% (0)	0.0% (0)	0.9% (2)	0.9% (2)	0.9% (2)	0.9% (2)	0.9% (2)
TLR*	0.0% (0)	0.5% (1)	1.4% (3)	2.8% (6)	2.8% (6)	2.8% (6)	2.8% (6)
TLF	0.0% (0)	0.9% (2)	2.8% (6)	4.2% (9)	4.2% (9)	4.2% (9)	5.2% (11)
TVF	0.5% (1)	1.4% (3)	4.7% (10)	7.5% (16)	6.6% (14)	9.0% (19)	9.4% (20)

表 11. 本調査②における有害事象の発生

	入院中	～8か月	～1年後	～2年	～3年	～4年	～5年
	N=312						
MACE	0.0% (0)	2.9% (9)	3.8% (12)	5.8% (18)	7.4% (23)	7.4% (23)	9.0% (28)
心臓死	0.0% (0)	0.6% (2)	0.6% (2)	0.6% (2)	1.3% (4)	1.3% (4)	2.2% (7)

全心筋梗塞	0.0% (0)	1.0% (3)	1.0% (3)	1.3% (4)	1.6% (5)	1.6% (5)	1.9% (6)
TLR*	0.0% (0)	1.9% (6)	2.9% (9)	4.5% (14)	5.4% (17)	5.4% (17)	5.8% (18)
TLF	0.0% (0)	2.6% (8)	3.5% (11)	5.1% (16)	6.7% (21)	6.7% (21)	8.0% (25)
TVF	0.0% (0)	5.1% (16)	7.1% (22)	9.6% (30)	11.2% (35)	12.5% (39)	14.4% (45)

表 12. 本調査③における有害事象の発生

	入院中	～8 か月	～1 年後	～2 年	～3 年	～4 年	～5 年
	N=100						
MACE	0.0% (0)	1.0% (1)	4.0% (4)	5.0% (5)	7.0% (7)	8.0% (8)	8.0% (8)
心臓死	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
全心筋梗塞	0.0% (0)	0.0% (0)	1.0% (1)	1.0% (1)	1.0% (1)	2.0% (2)	2.0% (2)
TLR*	0.0% (0)	1.0% (1)	3.0% (3)	4.0% (4)	6.0% (6)	6.0% (6)	6.0% (6)
TLF	0.0% (0)	1.0% (1)	3.0% (3)	4.0% (4)	6.0% (6)	6.0% (6)	6.0% (6)
TVF	0.0% (0)	2.0% (2)	6.0% (6)	7.0% (7)	9.0% (9)	10.0% (10)	11.0% (11)

表 10～12 とともに、解析対象症例：ステント留置症例、\*TLR＝虚血所見に基づく TLR

MACE＝心臓死/全心筋梗塞/虚血所見に基づく TLR の複合、TLF＝心臓死/標的血管に関連する心筋梗塞/虚血所見に基づく TLR の複合、TVF＝心臓死/心筋梗塞/虚血所見に基づく TVR の複合と定義

## 2) 死亡症例について

本調査①のロングサイズ群における全死亡は 32 例で、心臓死が 14 例、非心臓死が 18 例であった。また、コアサイズ群における全死亡は 18 例で、心臓死が 5 例、非心臓死 13 例であった。

本調査②における全死亡は 29 例で、心臓死が 7 例、非心臓死が 22 例であった。また、治験 (XIENCE PRIME SV 治験) からの移行症例では、全死亡は 1 例で非心臓死であった。

本調査③における全死亡は 9 例で、全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、重篤な有害事象が調査対象者 535 例のうち 234 例において 457 件が報告された。報告された重篤な不具合のうち、本品又は手技との関連性が否定されなかった事象は、冠動脈再狭窄が 31 件、狭心症が 8 件、不安定狭心症が 3 件、心不全が 2 件、うっ血性心不全が 2 件、急性心筋梗塞が 1 件、上室性不整脈が 1 件、冠動脈狭窄が 1 件であった。

本調査②では、重篤な有害事象が治験からの継続症例及び本調査の症例を含む調査対象者 375 例のうち 165 例において 342 件が報告された。報告された重篤な不具合のうち、本品又は手技との関連性が否定されなかった事象は、冠動脈再狭窄が 21 件、不安定狭心症が 3 件、医療機器関連の血栓症が 2 件、狭心症が 3 件、心不全が 1 件、肺炎が 1 件、冠動脈解離が 1 件、心筋梗塞が 1 件、死亡が 7 件、心室性不整脈が 1 件であった。

本調査③では、重篤な有害事象が調査対象者 100 例のうち 63 例において 144 件報告された。報告された重篤な不具合のうち、本品又は手技との関連性が否定されなかった事象は、冠動脈再狭窄が 18 件、肺炎が 1 件、死亡が 3 件であった。

## 4) 機器不具合

本調査①では、デリバリーシステムの標的病変不通過が 1 件、バルーン破裂が 1 件、留置後のステント損傷・変形が 2 件みられた。

本調査②及び③では、バルーン破裂などの機器の不具合は確認されなかった。

## 5) 重点調査事項

### ①ステント血栓症

本調査①～③のステント血栓症については、臨床事象判定委員会により ARC 定義を用いて

判定された。

本調査①において確認されたステント血栓症は 12 例 13 件であり、5 年累積での発生率は 2.4% (13/535) であった。ステント血栓症の内訳は、急性期 Definite ステント血栓症が 3 件、亜急性期 Definite ステント血栓症が 1 件、遅発性 Possible ステント血栓症が 3 件、超遅発性 Possible ステント血栓症が 6 件であり、そのうち超遅発性 1 件のみがコアサイズ群で発症し、残りの 12 件はすべてロングサイズ群で発症していた。

本調査②において確認されたステント血栓症は 12 例 12 件であり、5 年累積での発生率は 3.8% (12/312) であった。ステント血栓症の内訳は、急性期 Definite ステント血栓症が 1 件、遅発性 Definite ステント血栓症が 1 件、遅発性 Possible ステント血栓症が 1 件、超遅発性 Possible ステント血栓症が 9 件であった。

本調査③において確認されたステント血栓症は 4 例 4 件であり、5 年累積の発生率は 4.0% (4/100) であった。ステント血栓症の内訳は、遅発性 Probable ステント血栓症が 1 件、超遅発性 Possible ステント血栓症が 3 件であった。

## ②抗血小板療法による有害事象の発現状況

本調査①において確認された抗血小板療法による重篤な有害事象は 4 例 5 件（胃部出血、大腸出血、左腸腰筋血腫、鼻出血、貧血）に生じた。いずれも抗血小板薬を一時中止し、胃部、大腸出血については内視鏡的止血処置、鼻出血については鼻粘膜焼灼術、貧血については薬物療法と輸血を併用し、すべて回復に至っている。

本調査②において、抗血小板療法による重篤な有害事象は 4 例（脳出血、胃部出血、下部消化管出血、胃潰瘍）に認めた。胃部出血、下部消化管出血、胃潰瘍については輸血により回復に至っているが、脳出血例については、治療は他院で行われたため、転帰は詳細不明と報告された。また、治験継続症例においては 3 例（胃腸出血、大腸出血、脳出血）で認めた。いずれも抗血小板療法を一時中止し、胃部出血では内視鏡止血処置、大腸出血においては絶食にて対応し、回復に至っている。一方、脳出血例における転帰は、固定化（回復可能性なし）と報告された。

本調査③において、抗血小板療法による重篤な有害事象は発疹の 1 例であった。抗血小板薬の変更と薬物療法により回復に至っている。

## ③長軸方向のステント変形の発現状況

本調査②と③では、ステントの長軸方向の変形の有無についても、重点調査項目として情報が収集されたが、両調査ともに、調査期間中にステント変形の発現は認めなかった。

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<sup>1,2</sup>や本品の承認申請時に提出された臨床試験群の成績と比べて大きく劣るものではなく、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、ステント留置症例 535 例のうち、コアラボにて QCA 解析が行われた病変は、手技時 585 病変、8 か月フォローアップ時 422 病変であった。コアラボによる QCA 結果を表 13 に示す。手技前の病変長は  $21.7 \pm 14.5$  mm（ロングサイズ群  $29.0 \pm 14.8$  mm、コアサイズ群  $12.3 \pm 6.2$  mm）であった。手技前対照血管径は  $2.55 \pm 0.54$  mm、最小血管径は  $0.69 \pm 0.45$  mm であり、径狭窄度は  $72.8 \pm 16.9\%$  であった。径狭窄度は手技直後に  $25.0 \pm 11.6\%$  に改善された。また 8 か月後の径狭窄度も  $27.6 \pm 14.7\%$  と良好に維持されていた。ロングサイズ群、コ

アサイズ群の QCA 結果に大きな差は認められなかった。Late Loss は  $0.22\pm 0.37$  mm (ロングサイズ群  $0.26\pm 0.41$  mm、コアサイズ群  $0.15\pm 0.30$  mm) であった。

本調査②では、ステント留置症例 312 例のうち、コアラボにて QCA 解析が行われた病変は、手技時 378 病変、8 か月フォローアップ時 239 病変であった。コアラボによる QCA 結果を表 14 に示す。手技前の病変長は  $16.9\pm 11.6$  mm であった。手技前対照血管径は  $2.06\pm 0.40$  mm、最小血管径は  $0.53\pm 0.34$  mm であり、径狭窄度は  $73.6\pm 16.2\%$  であった。径狭窄度は手技直後に  $26.0\pm 12.9\%$  に改善された。また 8 か月後の径狭窄度も  $28.3\pm 17.0\%$  と良好に維持されていた。Late Loss は  $0.23\pm 0.40$  mm であった。

本調査③では、ステント留置症例 100 例のうち、コアラボにて QCA 解析が行われた病変は、手技時 120 病変、8 か月フォローアップ時 79 病変であった。コアラボによる QCA 結果を表 15 に示す。手技前の病変長は  $17.4\pm 10.3$  mm であった。手技前対照血管径は  $2.04\pm 0.36$  mm、最小血管径は  $0.55\pm 0.34$  mm であり、径狭窄度は  $72.0\pm 17.0\%$  であった。径狭窄度は手技直後に  $23.2\pm 12.0\%$  に改善された。また 8 か月後の径狭窄度も  $32.1\pm 20.4\%$  と良好に維持されていた。Late Loss は  $0.28\pm 0.36$  mm であった。

総合機構は、本調査①～③における手技 8 か月時の 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判断した。

表 13. 本調査①：手技前・手技直後・経過観察時の QCA 結果

本調査① 全体	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 585 病変	手技直後 585 病変	手技後 8 か月 422 病変
病変長 (mm)	$21.7\pm 14.5$ [3.2, 94.3]	-	-
対照血管径 (mm)	$2.55\pm 0.54$ [1.1, 4.8]	$2.92\pm 0.48$ [1.9, 4.9]	$2.83\pm 0.48$ [1.5, 4.0]
最小血管径 (mm)	$0.69\pm 0.45$ [0, 1.9]	$2.5\pm 0.45$ [1.1, 4.7]	$2.02\pm 0.59$ [0, 4.0]
径狭窄度 (%)	$72.8\pm 16.9$ [24, 100]	$25.0\pm 11.6$ [5, 82]	$27.6\pm 14.7$ [6, 100]
Acute gain (mm)	-	$1.81\pm 0.55$ [0.4, 3.6]	-
Late loss (mm)	-	-	$0.22\pm 0.37$ [-0.8, 2.5]
本調査① ロングサイズ群	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 354 病変	手技直後 354 病変	手技後 8 か月 258 病変
病変長 (mm)	$29.0\pm 14.8$ [3.9, 94.3]	-	-
対照血管径 (mm)	$2.53\pm 0.55$ [1.1, 4.8]	$2.93\pm 0.46$ [1.9, 4.3]	$2.82\pm 0.48$ [1.7, 4.0]
最小血管径 (mm)	$0.64\pm 0.46$ [0, 1.9]	$2.44\pm 0.41$ [1.1, 3.5]	$1.97\pm 0.59$ [0, 4.0]
径狭窄度 (%)	$74.2\pm 17.9$ [24, 100]	$26.1\pm 12.0$ [7, 82]	$29.3\pm 15.5$ [9, 100]
Acute gain (mm)	-	$1.81\pm 0.56$ [0.4, 3.4]	-
Late loss (mm)	-	-	$0.26\pm 0.41$ [-0.8, 2.5]
本調査① コアサイズ群	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 231 病変	手技直後 231 病変	手技後 8 か月 164 病変
病変長 (mm)	$12.3\pm 6.2$ [3.2, 45.7]	-	-
対照血管径 (mm)	$2.59\pm 0.53$ [1.4, 4.0]	$2.90\pm 0.52$ [1.9, 4.9]	$2.84\pm 0.48$ [1.5, 4.0]
最小血管径 (mm)	$0.76\pm 0.43$ [0, 1.9]	$2.58\pm 0.48$ [1.6, 4.7]	$2.11\pm 0.59$ [0.7, 3.6]
径狭窄度 (%)	$70.6\pm 15.1$ [36, 100]	$23.5\pm 10.8$ [5, 64]	$24.8\pm 13.0$ [6, 73]
Acute gain (mm)	-	$1.82\pm 0.52$ [0.6, 3.6]	-
Late loss (mm)	-	-	$0.15\pm 0.30$ [-0.4, 1.7]

表 14. 本調査②：手技前・手技直後・経過観察時の QCA 結果

本調査②	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 378 病変	手技直後 378 病変	手技後 8 か月 239 病変
病変長 (mm)	16.9±11.6 [2.1, 80.6]	-	-
対照血管径 (mm)	2.06±0.40 [1.1, 3.7]	2.41±0.39 [1.5,4.3]	2.26±0.34 [1.5, 3.9]
最小血管径 (mm)	0.53±0.34 [0, 1.4]	2.07±0.32 [0, 3.2]	1.59±0.46 [0, 2.6]
径狭窄度 (%)	73.6±16.2 [36, 100]	26.0±12.9 [6, 100]	28.3±17.0 [8, 100]
Acute gain (mm)	-	1.56±0.46 [-0.5, 2.9]	-
Late loss (mm)	-	-	0.23±0.40 [-2.1, 2.3]

表 15. 本調査③：手技前・手技直後・経過観察時の QCA 結果

本調査③	観察時期／全 QCA 病変数		
	手技前 120 病変	手技直後 120 病変	手技後 8 か月 79 病変
病変長 (mm)	17.4±10.3 [4.4, 51.9]	-	-
対照血管径 (mm)	2.04±0.36 [1.4, 3.1]	2.34±0.37 [1.7, 3.8]	2.28±0.38 [1.2, 3.6]
最小血管径 (mm)	0.55±0.34 [0, 1.2]	2.03±0.2 [1.5, 3.0]	1.54±0.51 [0, 2.9]
径狭窄度 (%)	72.0±17.0 [50, 100]	23.2±12.0 [6.0, 64.0]	32.1±20.4 [9.0, 100]
Acute gain (mm)	-	1.51±0.46 [0.7, 3.0]	-
Late loss (mm)	-	-	0.28±0.36 [-0.1, 1.9]

表 13-15 の連続変数は平均±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①～③において、小児患者への使用症例はなかった。また、本調査①～③において、75 歳以上の高齢者は約 3 割程度であった。

本調査①～③において、症例数の観点から特別な背景を有する患者に関する解析は実施されていないが、本品①～③と同じコバルト・クロム合金製のエベロリムス DES である「XIENCE V 薬剤溶出ステント」、「PROMUS 薬剤溶出ステント」の使用成績調査における約 2000 症例の解析から、75 歳以上の高齢者及び糖尿病患者いずれの群においても、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みられていないことが確認されている<sup>2</sup>。そのため、本品①～③についても、高齢者、糖尿病患者への使用に対して特に留意すべき安全性上の問題が認められないと考えられた。

#### (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 ステント」、「XIENCE V 薬剤溶出ステント」及び「PROMUS 薬剤溶出ステント」の本邦での使用成績調査成績を表 16 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」、「XIENCE V 薬剤溶出ステント」及び「PROMUS 薬剤溶出ステント」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。

表 16. 「Cypher ステンツ」、「XIENCE V 薬剂溶出ステンツ」及び「PROMUS 薬剂溶出ステンツ」の使用成績調査成績

有害事象の種類	Cypher ステンツ			XIENCE V 薬剂溶出ステンツ・ PROMUS 薬剂溶出ステンツ		
	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* <sup>1</sup>	9.2% (184)	15.3% (301)	20.0% (388)	5.2% * <sup>2</sup> (100)	9.0% * <sup>2</sup> (163)	15.3% * <sup>2</sup> (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		

\*<sup>1</sup> 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

\*<sup>2</sup> 心臓死、全心筋梗塞、全 TLR の複合評価項目

また、本品①について、臨床試験成績との比較のため、米国で実施された SPIRIT PRIME 臨床試験成績と本調査①の ARC 定義 TLF 及び Definite/Probable ステンツ血栓症成績を表 17 に示す。なお米国コアサイズは 2.25-4.0 mm 径及び 8-28 mm 長、本邦コアサイズは 2.5-4.0 mm 及び 8-23 mm 長、米国ロングサイズは 33 及び 38 mm 長、本邦ロングサイズは 28、33、38 mm 長と若干使用ステンツサイズが異なる。

表 17. 米国 SPIRIT PRIME IDE 臨床試験と本調査①の結果

		米国 コアサイズ (N=401)	本調査① コアサイズ (N=213)	米国 ロングサイズ (N=104)	本調査① ロングサイズ (N=323)
TLF**	1 年	6.5% (26/399)	2.8% (6/213)	12.5% (13/104)	5.3% (17/323)
	2 年	8.4% (33/392)	4.2% (9/213)	14.4% (15/104)	6.8% (22/323)
	3 年	10.8% (42/390)	4.2% (9/213)	14.4% (15/103)	8.0% (26/323)
	4 年	NA	4.2% (9/213)	NA	9.6% (41/323)
	5 年	NA	5.2% (11/213)	NA	10.8% (35/323)
Definite/ Probable ステンツ 血栓症	30 日	0.5% (2/401)	0.0% (0/213)	0.0% (0/104)	1.3% (4/323)
	1 年	0.5% (2/399)	0.0% (0/213)	0.0% (0/104)	1.3% (4/323)
	2 年	0.5% (2/386)	0.0% (0/213)	0.0% (0/100)	1.3% (4/323)
	3 年	0.8% (3/380)	0.0% (0/213)	0.0% (0/99)	1.3% (4/323)
	4 年	NA	0.0% (0/213)	NA	1.3% (4/323)
5 年	NA	0.0% (0/213)	NA	1.3% (4/323)	

\*\*ARC 定義 TLF (ARC 定義の心筋梗塞を採用した TLF)

本品②及び③について、本邦承認時に用いた XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント治験(2.25 mm 径サイズ、64 症例) と本調査②及び③の成績を表 18 に示す。

表 18. XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント治験と本調査②及び③の結果

		本邦治験 (N=64)	本調査② (N=312)	本調査③ (N=100)
TLF	1 年	0.0% (0/64)	3.5% (11/312)	3.0% (3/100)
	2 年	0.0% (0/64)	5.1% (16/312)	4.0% (4/100)
	3 年	1.6% (1/64)	6.7% (21/312)	6.0% (6/100)
	4 年	1.6% (1/64)	6.7% (21/312)	6.0% (6/100)
	5 年	1.6% (1/64)	8.0% (25/312)	6.0% (6/100)
Definite/ Probable ステント 血栓症	30 日	0.0% (0/64)	0.3% (1/312)	0.0% (0/100)
	1 年	0.0% (0/64)	0.6% (2/312)	1.0% (1/100)
	2 年	0.0% (0/64)	0.6% (2/312)	1.0% (1/100)
	3 年	0.0% (0/64)	0.6% (2/312)	1.0% (1/100)
	4 年	0.0% (0/64)	0.6% (2/312)	1.0% (1/100)
	5 年	0.0% (0/64)	0.6% (2/312)	1.0% (1/100)

総合機構は、本調査とは各試験のデザイン、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 の使用成績調査成績や本品の承認申請時に提出された臨床試験群の成績と比べて大きく劣るものではないと判断した。

### 3. 不具合及び感染症

本品①について、調査期間中(2012年4月6日～2019年1月7日)、総合機構に重篤な不具合として79例136件報告された。主な事象は、再狭窄が14件、超遅発性ステント血栓症の疑いが13件、ステント脱落が10件、亜急性ステント血栓症の疑いが5件であった。未知の不具合については、本品のステント部に破損の疑いによる異物の付着が2件確認されたが、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。

本品②について、調査期間中(2013年3月7日～2019年9月5日)、総合機構に重篤な不具合として26例49件報告された。主な事象は、超遅発性ステント血栓症の疑いが11件、再狭窄が7件、ステント脱落が2件であった。未知の不具合については確認されなかった。

本品③について、調査期間中(2014年5月20日～2020年9月5日)、総合機構に重篤な不具合として10例24件報告された。主な事象は、超遅発性ステント血栓症の疑いが3件、再狭窄が5件であった。未知の不具合については確認されなかった。

### 4. 研究報告

本品①～③の全てにおいて、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られとさ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に、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 SPIRIT PRIME 治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、③

- 1) 本品を用いて行った臨床試験である XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント治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）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、経年解析結果を機構宛て報告するとともに、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機構宛て報告するとともに、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、経年報告書が提出された。

- SPIRIT PRIME 治験は、米国及びオーストラリアの計 62 医療機関で実施された試験であり、本品①の使用ステント長・標的病変が異なるコアサイズレジストリー、長病変レジストリーの2つの単群試験から構成される。当該試験における対象患者の予後について、平成 25 年 6 月、平成 26 年 6 月に報告した。コアサイズレジストリーにおける手技後 1 年時の TLF は 4.5% (18/399 例)、手技後 3 年時の TLF は 8.5% (33/390 例) であった。ARC 定義による Definite/Probable ステント血栓症は 3 例に発生し、2 例は急性（手技後 1 日以内）、1 例は超遅発性（394 日以降）であった。長病変レジストリーにおける手技後 1 年時の TLF は 7.7% (8/104 例)、手技後 3 年時の TLF は 9.6% (10/104 例) であり、ステント血栓症の発生はなかった。
- XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント治験は、日本国内の計 14 医療機関で、本品②の有効性及び安全性を評価する単群試験である。当該試験における対象患者の予後について、平成 27 年 6 月、平成 28 年 6 月、平成 29 年 6 月に報告した。手技後 9 か月時の TLF は 0% (0/64 例)、手技後 5 年時の TLF は 1.6% (1/64 例) であった。TLF に該当した 1 例は 868 日目の心臓死であったが、他に原因が特定できない突然死であるため、possible ステント血栓症に該当する。しかしながら、5 年観察完了までに Definite/Probable ステント血栓症は発生していない。

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、535 例に対して手技後 5 年間の経過観察
- 本品②では、312 例に対して手技後 5 年間の経過観察
- 本品③では、100 例に対して手技後 5 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（2012 年 4 月 6 日～2013 年 1 月 7 日）：ステント血栓症報告数 ■ 件、承認～集計日（～2019 年 1 月 7 日）：■ 件が報告された。本調査における患者当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 ■■■■ 本、承認日から集計日までの期間が ■■■■ 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、0.0093%、0.0353%であった。なお、期間中発生した ■■ 件のうち、■ 件が急性ステント血栓症の疑い、■ 件が亜急性ステント血栓症、■ 件が亜急性ステント血栓症の疑い、■ 件が遅発性ステント血栓症の疑い、■ 件が超遅発性ステント血栓症の疑いであった。

本品②の再審査期間（2013 年 3 月 7 日～2015 年 9 月 5 日）：ステント血栓症報告数 0 件、承認～集計日（～2019 年 9 月 5 日）：■ 件が報告された。本調査における患者当たりの使用ステント本数の平均は 1.3 本であり、総出荷本数はそれぞれ、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。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%、0.0860%であった。なお、期間中発生した ■■ 件のうち、■ 件が亜急性ステント血栓症、■ 件が遅発性ステント血栓症の疑い、■ 件が超遅発性ステント血栓症の疑いであった。

本品③の再審査期間（2014 年 5 月 20 日～2015 年 9 月 5 日）：ステント血栓症報告数 0 件、承認～集計日（～2020 年 9 月 5 日）：■ 件が報告された。本調査における患者当たりの使用ステント本数の平均は 1.4 本であり、総出荷本数はそれぞれ、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。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%、0.0370%であった。また、期間中発生した ■■ 件のうち、■ 件が遅発性ステント血栓症の疑い、■ 件が超遅発性ステント血栓症の疑いであった。

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や先発品である「XIENCE V 薬剤溶出ステント」と比較して劣るものではない。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 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の後継品にあたるコバルト・クロム合金製のエベロリムス DES である「XIENCE

Alpine 薬剤溶出ステント」(承認番号:22600BZX00529000)、「XIENCE Sierra 薬剤溶出ステント」(承認番号:23000BZX00091000)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、ステント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

「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」、「XIENCE Sierra 薬剤溶出ステント」の2品目に関して、ステント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。

### 「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」

当該製品は、本品③をもとにデリバリーシステムの改良を行った、ステント径 2.25～4.0 mm、ステント長 8～38 mm の製品である。使用目的は「対照血管径が 2.25 mm から 4.25 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変(病変長 32 mm 以下)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 12 月 22 日の初回承認時にステント血栓症報告に関する承認条件が付されている。令和 5 年 9 月時点における総出荷数は █████ 本、血栓症の報告は █ 件であった。海外の実臨床下で実施された Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry を参考とし、患者当たりの使用ステント本数の平均は 1.8 本であったことから、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、0.0151%であった。当該製品に特有の発生傾向は認められておらず、問題ないとする。

### 「XIENCE Sierra 薬剤溶出ステント」

当該製品は、「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」をもとにステントデザインの変更とデリバリーシステムの改良を行った、ステント径 2.25～4.0 mm、ステント長 8～38 mm の製品である。使用目的は、「対照血管径が 2.25 mm から 4.25 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変(病変長 32 mm 以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。」であり、平成 30 年 4 月 4 日の初回承認時に、ステント血栓症報告の承認条件が付されている。令和 5 年 9 月時点における総出荷数は █████ 本、血栓症の報告は █ 件であった。海外の実臨床下で実施された Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry を参考とし、患者当たりの使用ステント本数の平均は 1.6 本であったことから、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、0.0117%であった。当該製品に特有の発生傾向は認められておらず、問題ないとする。

## (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、「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」、「XIENCE Sierra 薬剤溶出ステント」の承認条件も満たされたと判断した。本品①～③とあわせ、「XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント」、「XIENCE Sierra 薬剤溶出ステント」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](http://www.pmda.go.jp/medical_devices_reexam/2015/M20150701002/340216000_21600BZY00136000_100_3.pdf)
  
- 2) 「XIENCE V 薬剂溶出ステンント/PROMUS 薬剂溶出ステンント」再審査報告書  
[https://www.pmda.go.jp/medical\\_devices\\_reexam/2019/M20191227001/340733000\\_22200BZX00076000\\_100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/medical_devices_reexam/2019/M20191227001/340733000_22200BZX00076000_100_1.pdf)