

衛研発第 2372 号

平成 16 年 2 月 18 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医療用具にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

- [類 別] : 器具器械 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : ステント
- [販 売 名] : Cypher ステント
- [申 請 者] : ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
- [申請年月日] : 平成 14 年 8 月 30 日 (輸入承認申請)
- [審査担当部] : 審査第四部

審査結果

平成 16 年 2 月 18 日

- [類 別] : 器具器械 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : ステント
- [販売名] : Cypher ステント
- [申請者] : ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
- [申請年月日] : 平成 14 年 8 月 30 日 (輸入承認申請)
- [審査担当部] : 審査第四部

審査結果

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

対照血管径 2.5 mm から 3.5 mm の冠動脈に、新規病変 (病変長 30 mm 以下) を有する症候性虚血性心疾患患者の治療

審査報告書

平成 16 年 2 月 18 日

1. 審査品目

[類 別]	器具器械 7 . 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称]	ステント
[販 売 名]	Cypher ステント
[申 請 者]	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 14 年 8 月 30 日 (輸入承認申請)
[申請時の使用目的]	対照血管径 2.25 mm から 4.0 mm の冠動脈に新規病変 (病変長 30 mm 以下) を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。 対照血管径 2.25 mm から 4.0 mm の冠動脈の新規病変 (病変長 30 mm 以下) におけるインターベンション治療の不成功による急性もしくは切迫性冠閉塞の治療。 経皮的冠動脈ステント留置術後のステント留置部位の再狭窄の抑制。
[特 記 事 項]	優先審査品目

2. 審査品目の概要

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔確保を目的に、病変部に挿入留置して使用するステントセットとして、今般、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社より輸入承認申請されたものである。

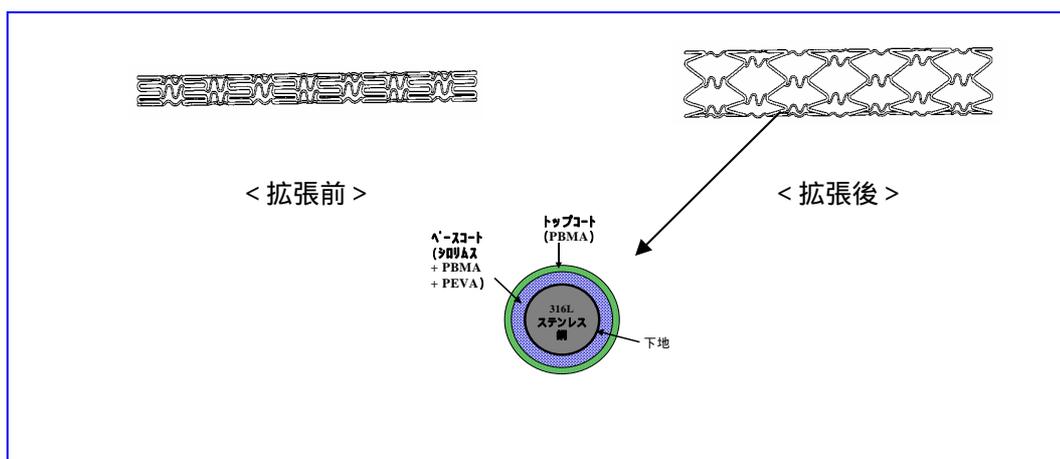


図1 本ステントストラットの断面図

本品のステント本体はプラットフォーム（基材）、ベースコート及びトップコートの三層構造になっている（図1、下地を除く）。まず、基材には金属製ステントである316Lステンレス鋼製のBXステント（承認番号：21300BZY00444000）を使用している。次にベースコートとしては2種類の非吸収性ポリマー（PEVA：ポリエチレンビニルアセテート、PBMA：ポリ（ブチルメタクリレート））及び免疫抑制剤であるシロリムス（図2）を混和したものがコーティング材として用いられている。さらに、シロリムスの徐放性をコントロールするため、トップコートとしては、PBMAがコーティングに用いられている。また、ステントデリバリーシステムとしては前述のBXステントと同じものが用いられている。

本ステントは、表面にコーティングされたシロリムスを留置部位で溶出させることにより、当該部位でのステント内再狭窄を抑制し、冠動脈を開存させることを期待して開発された本邦初の薬物溶出ステントである。

なお、本品は優先審査品目に指定されている。

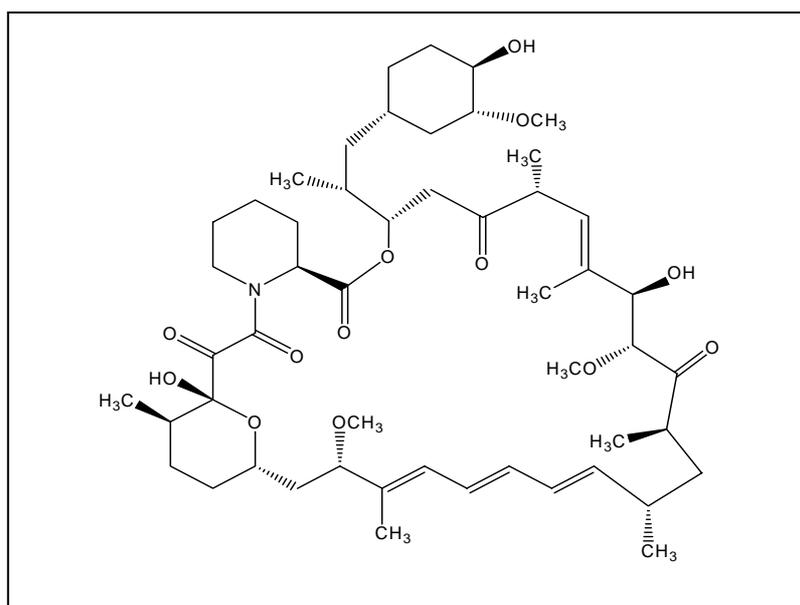


図2 シロリムスの化学構造式

3. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

冠動脈ステント療法で発生する再狭窄に対しては、その解決に向けて多方面からのアプローチがなされてきた。薬物療法についても同様で、血管内膜増殖抑制作用を有する薬物が見出されてきたが、全身投与において満足できる臨床成績を示す薬物は現時点では見出されておらず、その理由の一つとして、再狭窄部位で治療に十分な薬物濃度が得

られないことが挙げられている。そのため、米国 Cordis 社は薬物を局所投与し、治療部位の薬物濃度を高くすることで治療効果を得るという発想から、ステントを薬物局所投与のプラットフォームと考え、薬物溶出ステントの開発に着手した。薬物にはステント内再狭窄の原因である新生内膜増殖抑制効果を示し、かつ内皮の再生には影響の少ないシロリムスを使用している。

シロリムスは腎移植患者における腎移植拒絶反応の抑制を目的に免疫抑制剤として Wyeth Pharmaceuticals 社で開発され、1999 年 9 月米国で承認されている（本邦では未承認）。シロリムスはシクロスポリン A（CsA）、タクロリムス（FK506）等の大環状を有する免疫抑制剤と同様にイムノフィリンと呼ばれる特異的なサイトゾル蛋白質に結合して、複合体を形成する。CsA、FK506 はそれぞれのイムノフィリンであるシクロフィリン及び FKBP12 と複合体を形成し、サイトカイン産生や T 細胞の初期活性化（G0 期から G1 期）で必要とされるカルシニューリンを阻害する。一方、シロリムスは FKBP12 と結合するが、シロリムス FKBP 複合体はカルシニューリン活性に影響を与えず、この複合体は mTOR(mammalian Target of Rapamycin)と呼ばれるシグナル伝達蛋白質と結合し、その活性を阻害する。mTOR はホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ（PI-3K）活性をもち、細胞周期調節に重要な役割を果たす蛋白質である。

【外国における使用状況】

本品は欧州諸国においては対照血管径 2.25mm から 5.00mm の新規病変(病変長 30mm 以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の冠動脈狭窄の改善を適応症とし、2002 年 4 月に BSI より CE マークを取得して販売を開始している。

また、米国においては対照血管径 2.5mm から 3.5mm の新規病変(病変長 30mm 以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の冠動脈狭窄の改善を適応症とし、2003 年 4 月に FDA より承認され販売を開始している。

その他、2003 年 10 月現在、世界各国（約 70 ヶ国）で使用されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本品は金属製ステントの表面にシロリムス及びポリマーを混和したものをコーティングした医療用具であることから、本品の物理的・化学的試験はコーティング部分とステント及びデリバリーシステムの部分とに分けて評価された。コーティングに関しては、

により評価され、ステント及びデリバリーシステムに関しては米国 FDA の Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Interventional Cardiology Devices (May 1994)の要求事項に基づき評価されていた。

規格及び試験方法は、BX ステントの製造規格及び米国 Cordis 社における製造品質計画に基づいて項目が決められている。ステントセット全体の評価としては外観及び無菌性保証の 2 項目が、コーティングに関する評価項目として

の項目が、ステント及びデリバリーシステムに関する
評価項目として

の項目がそれぞれ設定されており、本品は全ての規格試験において規格に適合しているとする試験成績が提出されている。

本申請品は、当初 を行う「プロセス A」で製造された製品を申請していた。しかし、このコーティング工程が の影響を受けやすく、また、改良のために検討された

で行う工程「プロセス B」も大量生産に向かなかつたことから、現在の申請内容としては、 で実施される「プロセス C」のコーティング工程が採用されている。これに対し、添付資料として提出された臨床試験は全て で実施する「プロセス A」で製造された製品を用いて行われている。そこで、申請者に対して本品の物理的・化学的性質に及ぼすコーティング時の の影響について、2つのコーティング工程で作成された製品を用い、上記に定義した規格試験、物理的・化学的試験の試験成績を比較評価し、臨床使用上の有効性及び安全性を検討させた結果、本申請に含まれる製品は、臨床試験で使用した検体と同程度の有効性及び安全性が期待できることが確認された。

審査センターは、以上の物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関して審査した結果、これを了承した。

八．安定性に関する資料

/ %RH の条件において、 検体 (ロット 検体 × ロット) を用いて実施した長期保存試験の結果、ステント本体から 経時的に低下し、5ヶ月後では下側 95% 信頼限界曲線がかろうじて規格値下限を満たしていたが、試験成績としては規格値を割ったもの (同一ロット 検体中 検体) も存在していた。そのため、申請者は経時変化の回帰直線の 95% 信頼限界曲線から、有効期間は 5ヶ月と設定することを主張したが、審査センターは、米国での状況 (有効期間 3ヶ月) も考慮しつつ、また、専門協議の結果を踏まえ、全ての試験成績が規格値を満たしていた 3ヶ月を有効期間とすることが妥当であると判断した。

また、加速試験として行った / %RH 条件下では、3ヶ月で規格不適合であったことから、保存条件を室温とすることとした。このように保存温度の影響を受けやすいことが予想されるため、冷所で保存すれば長い有効期間を担保できる可能性があると考えられる。

従って、審査センターとしては保存条件等を変更した長期保存試験を早急を実施し、有効期間を延長することが望ましいと考えており、長期保存試験を実施することを承認条件とすることとし、その試験成績が提出され、評価されるまでは室温保存条件下 3ヶ月

月間を有効期間とすることが妥当であると判断した。

二．生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

本品は、316L ステンレス鋼製ステント及びデリバリーシステムについては BX ステントと同じ原材料を使用した製品であることから、生物学的安全性試験を省略している。コーティングポリマーについては、医療用具としての生物学的安全性試験並びに溶出物の化学的安全性試験を実施し、シロリムスについては Wyeth Pharmaceuticals 社が Rapamune[®]の承認申請にあたって FDA に提出した毒性及び吸収、分布、代謝、排泄に関する試験からその安全性を評価している。

まず、コーティングポリマーに関する生物学的安全性であるが、本ステントと同用量の PBMA 及び PEVA をコーティングした 316L ステンレス鋼片を用い、本邦ガイドラインに合致する項目、すなわち細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性物質試験及び溶血性試験を実施しているほか、PBMA 及び PEVA のみコーティングしたステントを用いたブタ埋植試験により評価され、試験結果はすべて陰性であった。さらに、米国薬局方及び欧州薬局方をもとに、PBMA 又は PEVA を単独でステンレス鋼片にコーティングした検体の抽出液を用いて、それぞれ外観試験、還元性物質測定試験、不揮発分測定試験、紫外吸光度測定試験、緩衝容量測定試験及び重金属試験が実施されており、いずれも安全性で問題となる結果は認められなかった。これらの成績より、生物学的安全性及び化学的安全性は確認できたとする申請者の説明を審査センターは妥当であると判断した。

シロリムスの毒性については、Wyeth Pharmaceuticals 社が Rapamune[®]の承認申請にあたって FDA に提出した単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、局所刺激性の各試験から評価されている。単回投与毒性試験では、ラット、マウス、サルいずれの動物種において、試験した最高用量(ラット、マウス経口 800 mg/kg、サル経口 25 mg/kg)によって死亡例は確認されなかった。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験においては、リンパ系臓器及び組織の萎縮が観察された。遺伝毒性試験については復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験により評価され、いずれも陰性であった。また、ラット、マウスを用いたがん原性試験においては、長期間の免疫抑制作用によると思われる悪性リンパ腫及び肝細胞癌、及びテストステロン減少により誘発された黄体形成ホルモンの増加に起因すると考えられる精巣の間細胞腺腫が見られた。また、生殖発生毒性試験において、胚/胎児毒性(ラット)が認められた。シロリムスにより引き起こされたこれらの毒性は、いずれも CsA、FK506 等の他の免疫抑制剤で認められるものと同様の反応であった。しかし、CsA 及び FK506 投与により知られている毒性、特に神経毒性及び腎毒性については、シロリムス投与では認められなかった。

これらの結果より、シロリムスが例えば免疫抑制剤としての血中濃度域に達したとして

も、これまでわが国で使用されている免疫抑制剤と同程度の毒性であることが予想されること、また、そもそもシロリムスが免疫抑制剤としての有効血中濃度域に達することは後述する国内薬物動態試験等の試験成績からは考えにくいことから、審査センターはこの毒性がシロリムスコーティングによるベネフィットを上回ることは無いと考え、許容できるものと判断した。

シロリムスの薬物動態については、Wyeth Pharmaceuticals 社が Rapamune[®] の承認申請にあたって FDA に提出した薬物動態試験結果から、本品の臨床における使用方法（冠動脈内留置）を考慮し、主として静脈内投与による試験結果を中心に評価された。さらに、本ステントのブタ冠動脈内留置によるシロリムスの薬物動態試験を実施し併せて評価された。

その成績によるとシロリムスは主として CYP3A4 による O-脱メチル化あるいは水酸化反応による代謝を受け、胆汁を介して糞中排泄されと考えられ、血液中の主要な存在形態は未変化体であることが確認された。このことより、CYP3A4 を介した薬物相互作用の可能性が考えられたが、各 CYP サブファミリーの酵素活性に対する阻害定数（1,826 ~ 18,260 ng/mL）と本ステントを用いた国内薬物動態試験において測定されたシロリムス最高血中濃度（2.00 ng/mL）から薬物相互作用の可能性は低いことが推測された。しかしながら、本品の安全性をより確保するため、この点について添付文書内の相互作用欄に「併用注意」と記載することとした。

ステントにコーティングされたシロリムスの血中濃度については、日本、米国におけるヒト薬物動態試験（シロリムス PK 試験）において測定された。先に行われた米国での PK 試験では最高血中濃度（ C_{max} ） 0.80 ± 0.37 ng/mL、日本での PK 試験では C_{max} （1 本群：0.86 ng/mL 2 本群：2.00 ng/mL）であり、シロリムスを免疫抑制剤として反復経口投与した時の全血中シロリムスのトラフ濃度平均値（2 mg/日投与時 8.6 ng/mL）よりも、低濃度を示したことから、全身性の薬理作用及び副作用が起こる可能性は極めて低いことが示唆された。

しかし、血中濃度が想定値以上に上がると全身性作用を想定しなければならないと考えられたため、審査センターではその可能性について検討するよう申請者に対して指摘し、申請者は以下のように回答した。

回答：海外において、肝機能障害患者にシロリムスの 15 mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータを健常成人と比較した時、 C_{max} 及び最高血中濃度到達時間について顕著な差が認められなかった。また、上記の肝機能障害患者及び健常成人の最高血中濃度（約 80 ng/mL）は、日本人患者に本ステントを留置した後に到達する最高血中濃度（2 本群：2.00 ng/mL）の約 40 倍の高濃度領域にあると考えられる。

この回答について、専門協議の結果を踏まえ、肝障害患者に対し本ステントを留置した際にも、過度にシロリムスの血中濃度が上昇する可能性はほとんどなく、したがってシロリムスの全身性作用が発現する恐れはないと審査センターは判断した。また、申請

者の回答にあるように肝機能低下時においても経口投与時のトラフ値を超える可能性は低いことが予想され、特別な疾患の患者に、薬物濃度の面から注意喚起をする必要性を認めないことを審査センターは了承した。

また、本品のエチレンオキサイドガス滅菌に関する安全性については、バリデーション試験により 10^{-6} の無菌性が保証されており、また残留濃度も 25 ppm 未満であった。審査センターはこれを了承した。

ホ．性能に関する資料

性能を裏付ける試験として、ステントへのシロリムスコーティング用量、組織内への放出、長期有効性、安全性に関する検討を行った成績が添付された。

シロリムスによるステント内再狭窄抑制の作用機序に関しては、未だ科学的に明らかになっておらず、シロリムスの薬理作用に関する論文報告などから、申請者は以下のように作用機序を推定している。シロリムスの免疫抑制剤としての薬理作用は、抗原刺激などに伴う T 細胞の活性化及び増殖を抑制することに起因する。また、シロリムスの細胞増殖抑制のメカニズムは細胞周期を停止させることに起因することから、T 細胞に留まらず他の細胞の増殖も抑制する。その結果、シロリムスはステント留置が引き金となり生じる血管のリモデリングに対し、血管平滑筋細胞の増殖阻害に加え、炎症性サイトカインの抑制や免疫担当細胞の増殖抑制により炎症を抑制し過度なリモデリングを抑制することが考えられる。

シロリムスの作用機序に対し、審査センターは以下の点について指摘した。

- 1． 血管平滑筋細胞だけでなく血管内皮細胞の増殖を抑制した場合、ステント留置部位の内膜化が遅れ、血栓形成が促進される恐れがあるのではないかと説明すること。
- 2． 心筋細胞に対する影響はないか。特に留置部位の近縁組織については血中濃度も高く危険性はないかと説明すること。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

- 1． シロリムスコーティングステントをブタ冠動脈に留置した各種試験において、金属ステントと同様に血管の完全な内皮化が認められ、ステント留置部位の内皮細胞による被覆を免疫染色により確認した。したがって、*in vivo* では、シロリムスは内皮細胞の増殖あるいは遊走を阻害しないと考えられた。
- 2． シロリムスコーティングステントをブタ冠動脈に留置した各種試験における心臓の病理組織学的検査データを検証した結果、シロリムスによる心筋への直接の影響は低いと考えられた。また、ステント留置部位における局所への影響を検討するため、ブタ冠動脈内に本ステント留置による追加試験を実施し、ステント留置部遠位及び循環血中のシロリムス濃度を測定した。その結果、留置部遠位の血中濃度は 0.47 時間後に C_{max} (4.46 ng/mL) に達し、その後循環血中

濃度との差はなく並行して消失した。また、この時の C_{max} は、シロリムスを免疫抑制剤として反復経口投与した時の最高血中濃度 (2mg/日投与：12.2 ng/mL) を下回るものであった。

申請者も述べているとおり、現在のところ内膜化の遅れを起こすという成績は示されていないが、作用機序的に起こることが否定できないことから、審査センターとしては亜急性血栓症については引き続き観察していく必要があると考える。FDA では亜急性血栓症について重大な問題であると認識し、市販後臨床試験とは別に使用した全例に対し亜急性血栓症が生じた場合には報告することを要求している。

以上の内容について専門協議において協議した結果、市販後調査以外にも、亜急性血栓症が生じた症例の報告義務を課すことが妥当であると審査センターは判断した。

【シロリムス用量について】

6、18、60、180、600 μg のシロリムスをコートしたコーティングステントをブタ冠動脈に留置し、局所における用量依存性について検討した成績を表1に示す。

表1 ステントをブタ冠動脈内に留置30日後のステント内組織学的形態計測

	閉塞面積 %	内膜面積 (mm^2)	内膜厚 (μm)	内膜/ 中膜比率	損傷 スコア	炎症 スコア	内膜 フィブリン	外膜線維 症スコア
金属	40.737	2.393	335.774	1.851	0.775	0.575	0.350*	0.375
ポリマーコーティング	46.482	3.154	410.637	2.396	0.700	0.575	0.400	0.325
6 μg シロリムス	36.243	2.297	309.798	1.469*	1.375	0.781	0.844*	0.875
18 μg シロリムス	31.153	1.852*	241.502	1.398*	0.969	0.719	1.063*	0.625
60 μg シロリムス	35.141	2.057	279.895	1.573*	1.063	0.781	1.219*	0.844
180 μg シロリムス	26.748*	1.757*	212.847	1.240*	0.521	0.438	0.813*	0.469
600 μg シロリムス	25.008*	1.619*	196.476	1.206*	0.500	0.214	0.929*	0.750

値は平均値。

* ポリマーコーティングステントと比較して有意差あり $p < 0.05$ (ANOVA 及び Dunnett 検定)

18 μg で認められた内膜面積の減少効果は 60 μg で一旦消滅し、また 180 μg で復活するというように、明確な用量反応性は認められなかった。しかし、申請者はその後のブタ冠動脈を用いた性能試験及び製品では 180 μg (単位表面積に換算して 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を選択している。そのため、審査センターでは申請者に対して、シロリムスの用量設定意図を説明するよう求めたところ、以下のように回答した。

1. ウサギ腸骨動脈を用いた試験で、196 μg /ステント (単位表面積に換算して 153 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) で効果を確認した。
2. ブタ冠動脈では用量反応性が明確ではないが、125 ~ 430 μg /ステントの範囲 (単位表面積に換算して 98 ~ 336 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) で効果を確認した。

これらの試験成績をもとに、140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ を標準臨床用量と定めた。

この回答からはシロリムスの標準臨床用量 $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ が、ブタにおいて有効性、安全性が確認された量であることは理解できるが、有効性を示す最小用量や用量反応性については説明しておらず、用量設定根拠としては不十分であると言わざるを得ない。しかし、標準臨床用量 $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ における有効性、安全性が、30日のブタ冠動脈試験において確認できることから、用量反応性がないものの、その用量においては少なくとも有効性、安全性が確認できるものとして、審査センターはこれを了承した。

【シロリムスの長期有効性、安全性に関する前臨床動物試験について】

シロリムスの長期有効性、安全性について検討するため、ブタ冠動脈にコーティングステントを3、30、90、180日間留置し評価した成績が添付された。その試験成績によると、留置30日後では新生内膜面積の減少が観察され、コーティングによるステント内再狭窄抑制作用が認められるが、留置90日後、180日後において新生内膜面積の減少は観察されず、コーティングをしていないBXステントと同程度であった。また、留置180日後における炎症スコア、損傷スコアはBXステントよりも大きく、病理組織所見からも炎症像が確認され、コーティングステントにおける炎症の遷延化が示唆された。このように、180日のブタ冠動脈への埋植試験では、シロリムスコーティングステントによる新生内膜増殖の抑制作用は確認されず、ステント留置部位における炎症の遷延化を引き起こし、長期の安全性についての懸念が示唆された。

審査センターは長期の有効性、安全性がこれらの成績から確認できたとは断言できないため、申請者にこれらの成績からヒトでの長期有効性、安全性が担保できるとする理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

1. 長期有効性：ブタ冠動脈への埋植試験では留置後90日以降、有効性は認められなかったが、ブタモデル及び本ステントの適応対象となる患者の寿命及び年齢の差を考慮すると、ヒトとブタでは血管肥厚の速度が異なる可能性が考えられた。
2. 安全性：留置後後期の炎症スコアの増加は、コーティングポリマーに対する異物反応を示唆しているが、ヒト（冠動脈病変を有する患者）と動物モデル（正常血管）では、ステント留置部位の炎症応答が異なる可能性も考えられた。さらに、コーティングポリマーに対する反応性において、ブタと他の動物間で異なる結果が得られたが、現在のところ原因は不明である。

これらの回答に対し、審査センターは回答内容に不十分な点があるが、これ以上の追加資料の提出は困難と考え、リスクベネフィットを考慮し、長期有効性については臨床試験での長期成績からヒトにおいては有効性が確認されること、安全性については諸外国における使用状況等を考慮すると、今後慎重にフォローアップしていくことで許容で

きるのではないかと考え、専門協議における協議を踏まえ、これらの回答を了承することとした。また、これまでの審議を踏まえ、長期の安全性を担保するためには、通常のス TENT よりも長期の追跡調査が必要と考えられることから、計 2,000 例の市販後調査を行い、慎重に長期予後を観察し、報告することを承認条件とすることとした。さらに、後述する SIRIUS 試験、RAVEL 試験、FIM 試験のプロトコールに定義された追跡調査成績の報告を求めることを承認条件とすることとした。

今回の申請においてはブタ冠動脈試験を含め、すべての試験が正常血管で行われており、粥状硬化病変のような実際に想定される病変における本ス TENT の有効性を示す前臨床試験は行われていないことについて申請者に回答を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

回答：薬物溶出ス TENT を評価するための適切な病態モデルはまだ確立されていないが、今後の課題として、医薬品の薬効評価を目的として現在汎用されている 粥状動脈硬化モデルを選択し、検討を進めることとしたい。

以上の回答に対して、審査センターとしては、本来、製品開発時にこのような検討が為されるべきであると考え。しかしながら、ス TENT を留置することが可能な粥状硬化病変の動物モデルが未だ確立されていないこと、米国を含め諸外国において既に臨床応用されていることなどを考慮すると、この試験成績の提出を承認条件として求めることが妥当であると審査センターは判断した。

へ．臨床試験成績に関する資料

本ス TENT を開発するにあたり、大規模臨床試験を行う前のパイロット試験として、病変長 18 mm 未満、対照血管径 3.0 mm 以上 3.5 mm 以下の冠動脈に新規狭窄病変を有する患者 45 人を対象に FIM 試験（初回ヒト対象試験）を実施した。本臨床試験では速放型ス TENT 群（トップコート無し）15 例、徐放型ス TENT 群（トップコート有り）30 例に割付け、トップコートの有無についても比較したが、手技 4 ヶ月後のス TENT 内狭窄度において速放型ス TENT 群で $4.5 \pm 5.7\%$ 、徐放型ス TENT 群で $5.0 \pm 6.7\%$ と両群間で差を認めなかった。また、薬物コーティングに起因する有害作用は両群ともみられなかった。

FIM 試験で本ス TENT の有効性、安全性が確認されたことから、ラテンアメリカ及び欧州の 19 医療機関において、病変長 18 mm 未満、対照血管径 2.5 mm 以上 3.5 mm 以下の冠動脈、新規狭窄病変を有する患者 238 症例を対象に多施設無作為化二重盲検試験が行われた（RAVEL 試験）。対照ス TENT を Cypher の土台ス TENT である BX ス TENT、主要評価項目を手技 6 ヶ月後の遠隔期損失径として、試験は 2000 年 6 月に開始された。本ス TENT 群 120 症例、対照群 118 症例について実施され、主要評価項目である手技 6 ヶ月後の遠隔期損失径では被験群 -0.01 ± 0.33 mm に対し対照群 0.80 ± 0.53 mm と有意な ($p < 0.001$: ANOVA もしくは Wilcoxon 順位和検定) 差が認められ

た。また、24 ヶ月後までの重大心臓有害事象（MACE：心臓死、Q 波又は非 Q 波心筋梗塞、標的病変再血行再建）発生率では被験群 10.0%に対し対照群 19.5%であった。

【SIRIUS 試験】

次に米国での申請を目的として、2001 年 2 月より米国 53 の医療機関において、病変長 30 mm 未満、対照血管径 2.5 mm 以上 3.5 mm 以下の冠動脈に新規狭窄病変を有する 1,058 症例の患者を対象として多施設無作為化二重盲検試験（SIRIUS 試験）が開始された。比較対照は Cypher の土台ステントである BX ステントで、主要評価項目は手技後 9 ヶ月の標的血管不全（TVF：心臓死、Q 波又は非 Q 波心筋梗塞、標的血管再血行再建の複合指標）としている。また、手技後の抗血小板療法は、原則としてアスピリン+クロピドグレル又はアスピリン+チクロピジンの 12 週間投与としている。本ステント群が 533 症例（533 病変）、対照群の BX ステント群が 525 症例（531 病変）で実施され、主要評価項目である手技後 9 ヶ月の TVF 発生率において被験群 8.6%、対照群 21.0%と対照群に比して有意に（ $p < 0.001$ ：Cochran-Mantel-Haenszel 検定）優れた成績を示している。また、副次評価項目である手技 8 ヶ月後のステント内バイナリー再狭窄率では対照群 35.4%に比して被験群 3.2%と明らかに有意な（ $p < 0.001$ ：Cochran-Mantel-Haenszel 検定）低値が認められ、良好な成績を示している。

また、安全性評価項目である手技 9 ヶ月までの MACE 発生率では、対照群 18.9%に対し被験群 7.1%と対照群に比して有意に（ $p < 0.001$ ：Cochran-Mantel-Haenszel 検定）優れた成績を示していることに加え、懸念された亜急性血栓症が被験群に 1 例あったのみで、特段多く認められなかったことから、手技後 9 ヶ月までにおいては既存ステントと同等の安全性があることが示唆されている。

以上、本品は症候性虚血性心疾患患者に対し、非コーティングステント群に比して再狭窄率が低く、ほぼ同等の安全性を示していると考えられる。

【薬物動態試験】

本ステント留置後のシロリムスの薬物動態を確認する目的で、米国の 2 医療機関で 19 症例を対象に薬物動態試験（シロリムス PK 試験）を 2001 年 9 月から 2001 年 11 月まで実施し、シロリムスの血中濃度推移、薬物動態パラメータを検討している。ノンコンパートメントモデルによる解析結果は、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）は 3.59 ± 2.95 時間、最高血中濃度（ C_{max} ）は 0.80 ± 0.37 ng/mL、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 213 ± 96.7 時間、見かけのクリアランス（CL）は 1.46 ± 0.45 L/hr、見かけの分布容積（ V_{darea} ）は 407 ± 111 L であった。また、最高血中濃度は免疫抑制剤として経口投与される場合（ $C_{max,ss}$ 、2mg 用量： 12.2 ± 6.2 ng/mL、5mg 用量： 37.4 ± 21 ng/mL）と比較すると低値であった。

また、日本人における薬物動態を検討する目的で、国内2医療機関で国内薬物動態試験を実施している。1本留置群10例、2本留置群10例について行い、シロリムスの日本人における血中濃度推移、薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出している。被験者に本ステント1本又は2本（シロリムス量として150 μ g又は300 μ g）を冠動脈内留置した時、全血中シロリムス未変化体濃度は留置後4.2時間及び3.7時間（平均値、以下同様）に、最高値はそれぞれ0.86 ng/mL並びに2.00 ng/mLに達し、その後消失した。消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は120時間及び119時間とほぼ同等であった。無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は、150 μ g又は300 μ g群でそれぞれ120.7 ng \cdot hr/mL及び258.9 ng \cdot hr/mLであった。見かけのクリアランス（CL）はそれぞれ1.34 L/hr及び1.21L/hr、見かけの分布容積（ V_d ）は230 L及び203 L、平均滞留時間（MRT）は169時間及び172時間であった。米国での薬物動態試験に比較すると、米国における薬物動態試験で観測された最高血中濃度は1.66 ng/mLであったが、国内薬物動態試験では2本群の平均値が2.00 ng/mLと最高血中濃度が高くなる傾向が認められている。申請者はこの現象を米国人に比して体格の小さい日本人において、見かけの分布容積が小さくなったことによるものと考えられるとしているが、日本人において最高血中濃度が上昇したことに伴いシロリムスの全身性の薬理作用もしくは有害事象が発生しないか懸念された。しかし、国内薬物動態試験で算出された C_{max} が、シロリムスを免疫抑制剤として反復経口投与した時の全血中シロリムスのトラフ濃度平均値（2 mg/日投与時8.6 ng/mL）よりも低濃度を示していることから、最高血中濃度の上昇がシロリムスによる全身性薬理作用の発現に至らないのではないかと審査センターは判断した。

審査センターは、臨床試験に関連した以下の内容について申請者に回答を求めた。

1. 対照群に比して有意な有効性を示したと述べているが、本臨床試験の対照群の試験成績は現在の治療水準よりも低い成績であると考え。対照群の試験成績が優れない理由について説明すること。
2. SIRIUS試験では8 mm長、18 mm長のステントしか使用していない。18 mmを超える長さのステントについての有効性、安全性についてどのように担保出来るか説明すること。
3. 日本で臨床試験を行っていないが、人種差を考慮せずに本品の有効性、安全性を担保出来るとする根拠を説明すること。
4. 臨床試験で使用されていない2.25 mm径、4.0 mm径のステントについて、有効性、安全性を担保出来るとする理由を説明すること。
5. 小口径のステントについてはリスクが高く慎重な対応が必要となるため、日本で臨床試験を行い有効性、安全性を考慮することが望ましい。日本で小口径ステントの治験をする必要性について説明すること。
6. 抗血小板薬の使用状況が欧米と日本では異なるが、そのことが臨床試験成績に

影響を及ぼさないか検討すること。

7. 米国において市販後に多数報告された亜急性血栓症が、本品に特有の事象であるか説明すること。

これらの指摘に対し、申請者は各項目ごとに以下のように回答した。

1. SIRIUS 試験には、プロトコールにより比較的重度の危険因子を有する症例が多く登録されていることが理由として考えられた。再狭窄に大きく関与するであろう患者背景、及び病変特性について、他の臨床試験のデータと比較、検討したところ、対照血管径が小さい、病変が長い、手技前最小血管径が小さい、糖尿病患者が多い、CABG 歴を有する症例が多い傾向が見られた。
2. SIRIUS 試験では、本ステントを 2 本、部分的に重ねて留置した症例（2 本群）のデータも評価可能であり、1 本群と同等の成績が認められた。さらに、類似の臨床試験により 2 本群のデータ、及び 18mm より長いステントを使用した症例のデータを収集し、病変長 30mm までの範囲において良好な成績が認められたことから、本ステントの有効性、安全性が確認されたと判断した。なお、本品のより確実な有効性、安全性を担保するために、病変を十分にカバーすること、及び、2 本使用する場合は間隙を作らない旨を添付文書に記載することとした。
3. 患者背景及び病変特性について、SIRIUS 試験に組み込まれた米国人のデータと、本邦で行われた他のステントを使用した臨床試験の日本人のデータとを比較したところ、高脂血症、高血圧は米国人に多く、血管径は日本人の方が細い傾向が認められた。そこで、高脂血症、及び高血圧の有無、そして血管径別による本ステントでの臨床試験結果を比較したところ差異は認められず、これらの患者背景及び病変特性の差異は本品の有効性、安全性に影響を及ぼさないと判断した。また、本邦未承認の薬剤である b a 阻害薬を使用した症例の成績と使用しない症例の成績にも差が認められなかったことから、日本人における本品の有効性、安全性を評価可能と判断した。さらに、本品を使用したアジア人のデータからも、本品の有効性、安全性を確認し、国内においても薬物動態試験時に 2 医療機関で手技 7 日までの急性期の安全性を評価して問題のないことを確認している。
4. SIRIUS 試験及び類似のプロトコールによる他の臨床試験からは、該当するステント径及び対照血管径について有効性、安全性を確認する十分なデータが得られなかった。従って、2.25 mm 径、4.0 mm 径のステントは本申請の範囲に含めないこととした。
5. SIRIUS 試験の有効性（再狭窄率）、安全性（MACE、TVF）の成績をステント径ごとに比較したところ、対照群では径が小さいほど成績が劣っていたが、本ステントでは径依存性は認められなかった。また、対照血管径 3.0mm 未満の小

血管についても金属製ステントと比較して優れた成績が確認された。さらに、他の類似の臨床試験、及び、中国で行われた対照血管径 3.0mm 以下を対象とした臨床試験も、良好な成績を示した。これらの結果より、小口径の本ステントの有効性、安全性を確認するに十分なデータが得られたと判断し、国内での臨床試験は不要と結論した。

- 6 . 本邦では抗血小板薬としてクロピドグレルが使用できないことから、チクロピジン服用した症例の安全性（ステント血栓症の発生率）をクロピドグレル服用症例と比較した。従来の金属製ステントについては文献より、本ステントについては市販後臨床試験のデータよりそれぞれ調査した結果、両ステントとも、クロピドグレル服用症例と比較してチクロピジン服用症例におけるステント血栓症の発生率が高いという傾向は認められなかった。従って、この抗血小板薬の差異は臨床試験成績に影響を及ぼさないと判断したが、チクロピジンの服用に際しては重篤な副作用が報告されていることから、添付文書にて注意喚起を行うこととした。
- 7 . 本品を使用した臨床試験における成績により、本ステントでの亜急性及び遅発性ステント血栓症の発生率は、従来のステントを使用した臨床試験における発生率の範囲内であることが確認された。また、市販後に報告されたステント血栓症はさらに低率を示した。多発したとみられた当該事象は、本品を使用した絶対数が多かったこと（米国において市販後 4 ヶ月で 166,047 本）によるものであり、ステント血栓症の発生率に関しては従来のステントと少なくとも同等であると考えられる。なお、市販後の調査によれば、報告されたステント血栓症は、患者の選択、ステントサイズを選択、薬物療法等の手技に起因する傾向が強いことが示唆された。この結果を踏まえ、アスピリン＋チクロピジンによる抗血小板療法 of 3 ヶ月間継続を中心に、本邦では医師に対して適切な使用方法に関する事前教育を実施する。

審査センターは専門協議の結果、SIRIUS 試験における 8 mm、18 mm のステントを複数本使用した成績で、病変長 30 mm における本ステントの有効性、安全性が担保出来るとする説明を了承した。しかし、同様に臨床試験で使用されていない 2.25 mm 径、4.0 mm 径については申請者の回答の通り、この臨床試験から有効性、安全性を担保することは困難であるとし、当初の申請内容からこれらの径を削除することとした。

また、当初本ステントの使用目的に挙げられていた「インターベンション治療の不成功による急性もしくは切迫性冠閉塞の治療」については、提出された臨床試験から証明されていないことから、本ステントの使用目的から削除することとした。

日本で臨床試験を実施せずに日本人における有効性、安全性が担保出来るかという問題については、回答 3、回答 5 及び回答 6 の内容を中心に専門協議を行った。クロピド

グレル投与群とチクロピジン投与群、及び b a 拮抗薬投与群と比較した際にチクロピジン投与群において臨床試験の成績が悪くなる現象は観察されなかったこと、中国人における臨床試験（sino-SIRIUS 試験）においても有効性、安全性が確認されたこと、シロリムスの薬物動態に大きな人種差が認められなかったこと等を総合的に検討した結果、日本での臨床試験無しで日本人における臨床使用上の有効性、安全性が担保できるとする申請者の主張を審査センターは了承した。

抗血小板薬の使用については、金属製ステントによるステント留置術においてもチクロピジン投与が不可欠であることに加え、動物実験等で内膜化の遅れは観察されていないものの、シロリムスの作用機序から推測して血管の内膜化遅延が否定出来ないことから、抗血小板薬の継続投与は必要であると考えられる。従って、審査センターは臨床試験と同様な条件であるチクロピジンの術後 3 ヶ月投与を基本的に推奨し、患者の状態に応じて適宜増減することを添付文書に記載することとした。しかし、チクロピジンは重篤な副作用が報告されているため、添付文書において「2 週間に 1 度の血球算定、肝機能検査を実施する等、観察を十分に行うこと」と記載し注意喚起することとした。

また、小口径ステントに関しては 2.25 mm 径のステントについては申請を取り下げたこと、2.5 mm 径のステントについては SIRIUS 試験から有効性、安全性が確認出来たことに加え、ステント血栓症の発生率が本ステントにおいて、通常の金属ステントに比べて高くないとする米国での市販後の成績から、2.5 mm を超える径のステントについては、専門協議の結果を踏まえ承認可能であると審査センターは判断した。

これらの議論を踏まえ審査センターは、使用目的を『対照血管径 2.5 mm から 3.5 mm の冠動脈に、新規病変（病変長 30 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療』とすることを了承した。

4 . GCP に係る書面及び実地調査結果

GCP に係る書面調査の結果、一部試験計画から逸脱している症例があったが、GCP 上問題となる症例は無かったことから GCP 不適合とはせず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

5 . 総合評価

本品は経皮的冠動脈ステント留置術において懸念事項である留置後のステント内再狭窄を防止する目的で、引き金となる新生内膜増殖の抑制作用を有するシロリムスをコーティングした冠動脈ステント及びデリバリーシステムである。本ステントの審査における最大の論点は開発のコンセプトの鍵とも言うべき新生内膜増殖抑制作用がブタの前臨床試験において認められないにもかかわらず、臨床試験を実施した結果、臨床試験の成績が非常に良いことで承認することを可とするか否かであった。その論点を含め、

3度専門協議を行い、専門委員との協議結果を踏まえた審査センターの判断は以下のとおりである。

- 1) ブタ冠動脈留置試験の成績からシロリムスによる新生内膜増殖抑制作用に関して用量相関性が認められない。また、ブタ冠動脈留置試験において新生内膜増殖抑制作用は留置初期には認められるが、遠隔期(180日)では抑制作用が認められない。これらの成績から、シロリムスによる新生内膜増殖作用、さらには再狭窄抑制作用がブタ冠動脈留置試験からは基本的に証明できていないと考える。しかしながら、SIRIUS試験が開始される段階では、その時点で得られていた臨床試験(FIM試験、RAVEL試験)成績から既存の冠動脈ステントに比して明らかに優れた成績が示されていること、ブタ冠動脈留置試験の成績からは長期の予後が懸念されるが、ブタにおける短期の成績、ブタ以外の動物による前臨床試験の成績、及びFIM試験、RAVEL試験の不具合情報において、その懸念を示す兆候が観察されていないことから、SIRIUS試験を開始したことは妥当であると判断できる。そして、米国で実施された大規模臨床試験であるSIRIUS試験においては、既存のステントに比して明らかに優れた臨床上の有効性及び同等の安全性を示しており、承認して差し支えないと判断する。
- 2) ブタ冠動脈留置試験の成績から長期安全性、有効性について慎重に対応しなければならないと考える。そのため、これまでに行われたSIRIUS試験、RAVEL試験、FIM試験及び国内薬物動態試験の経年フォローアップの成績、並びに我が国、及び米国の市販後臨床試験の成績を報告することを要求することによって、申請者に対し有害事象の情報収集に努めさせることが必要である。また、長期安全性、有効性の推測の一助として、病態モデルを用いて粥状硬化病変におけるシロリムスの効果を測定し、その解析結果の報告を求めることが必要である。
- 3) 有効期間については、現状の資料からは3ヶ月とすることが妥当であると判断した。しかし、実際の臨床上の使用を想定すると、より長期の有効期間が求められることから、保存温度条件の変更等、適切な方法により有効期間の延長に取り組むことを求めることとする。

以上の結果を踏まえ、審査センターとしては、申請当初の使用目的である『対照血管径2.25 mmから4.0 mmの冠動脈に、新規病変(病変長30 mm以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。対照血管径2.25 mmから4.0 mmの冠動脈の新規病変(病変長30 mm以下)におけるインターベンション治療の不成功による急性もしくは切迫性冠閉塞の治療。経皮的冠動脈ステント留置術後のステント留置部位の再狭窄の抑制。』

を、以下のように変更するとともに、次に示す承認条件を課すことにより、承認して差し支えないと判断した。

使用目的『対照血管径 2.5 mm から 3.5 mm の冠動脈に、新規病変（病変長 30 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療』

承認条件

- 1．粥状病変におけるシロリムスの薬理効果について病変モデルを用いて解析し、結果を報告すること。
- 2．市販前臨床試験として実施された SIRIUS 試験、RAVEL 試験、FIM 試験、国内薬物動態試験及び米国の市販後臨床試験における経年毎の解析結果を毎年報告すること。
- 3．市販後調査（2,000 例）により長期予後を観察し、経年毎の解析結果を毎年報告すること。
- 4．再審査期間中に国内において亜急性血栓症（30 日以内）及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1 年ごとに集計した成績を提出すること。
- 5．有効期間を延長するための対策を至急講じること。

なお、本ステントは新性能医療用具であるため、再審査期間は 3 年とすることが適切と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療材料部会において審議されることが妥当であると判断する。