

審査報告書

平成 19 年 2 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- [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] : TAXUS エクスプレス 2 ステント
- [申 請 者] : ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 17 年 12 月 22 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 19 年 2 月 19 日

[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] : TAXUS エクスプレス 2 ステント
[申請者] : ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
[申請年月日] : 平成 17 年 12 月 22 日

審査結果

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冠動脈ステントとステントの送達に使用するデリバリーシステムであり、ステント表面には、再狭窄抑制作用を期待してパクリタキセルがコーティングされている。

海外で行われた本品の臨床試験では、主要評価項目である手技後 9 ヶ月間の標的血管再血行再建術の発生率は、本品 4.7%、対照群（金属ステント）12.0%と対照群に比して有意に低下した。また、有効性の二次評価項目である手技後 9 ヶ月間の標的病変不全率、手技後 9 ヶ月間の再狭窄率、手技 9 ヶ月後の新生内膜肥厚容積は、本品群においていずれも有意に低下し、安全性の二次評価項目である 9 ヶ月間主要心事故の発現率についても、本品群において有意に低下した。

非臨床試験として、金属ステント及びデリバリーシステムに要求される物理的、化学的試験に加え、薬剤溶出型ステントとしての性能を担保するために、パクリタキセルに関する確認試験、放出速度、含量均一性等の試験成績が提出された。また、正常ブタ冠動脈を用いて、本品留置後の有効性及び安全性に関する前臨床試験の成績が提出された。これらの試験結果について、総合的に評価した結果、本品を承認して差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を別紙の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

対照血管径が 2.50mm から 3.75mm の範囲にあり、病変長 28mm 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。

別紙

承認条件

1. 市販前臨床試験として実施された TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR 試験、及び国内臨床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こと。
2. 市販後調査（2,000 例）により長期予後を観察し、経年解析結果を報告すること。
3. 再審査期間中に国内においてステント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。

審査報告

平成 19 年 2 月 19 日

1. 審議品目

〔 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 〕	TAXUS エクスプレス 2 ステント
〔 申 請 者 〕	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
〔 申 請 年 月 日 〕	平成 17 年 12 月 22 日（輸入承認申請）
〔申請時の使用目的〕	対照血管径が 2.50mm から 3.75mm の範囲にあり、病変長 28mm 以下の新規冠動脈病変を有する虚血性疾患患者の治療。

2. 審議品目の概要

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔の確保を目的に病変部に挿入留置して使用するステントと病変部に送達させるために使用するデリバリーカテーテルから構成されており、ステントには、ステント留置部でステント内再狭窄の原因と考えられる血管平滑筋細胞の増殖を局所的に抑制する目的でパクリタキセルがコーティングされている。

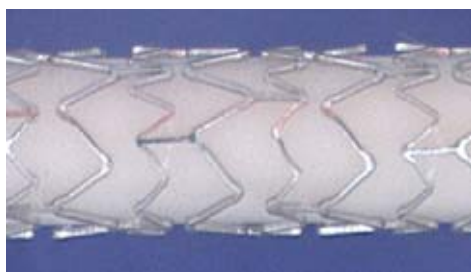


図 1 ステントの外観図

本ステントは、316L ステンレススチール製のエクスプレスコロナリーステントシステム（承認番号：21500BZY00575000）を土台ステントとして使用し、抗がん剤として市販されているパクリタキセル（図 2）とコーティング基材であるスチレン・イソブチレン・スチレントリブロックコポリマー（SIBS ポリマー）の混合物がコーティングされている。なお、デリバリーシステムは、前述のエクスプレスコロナリーステントと同一のものである。

薬剤溶出型ステントの前例としては、免疫抑制剤であるシロリムスをコーティングした Cypher ステント（承認番号：21600BZY00136000、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）があるが、本品は本邦初のパクリタキセルコーティングステントである。

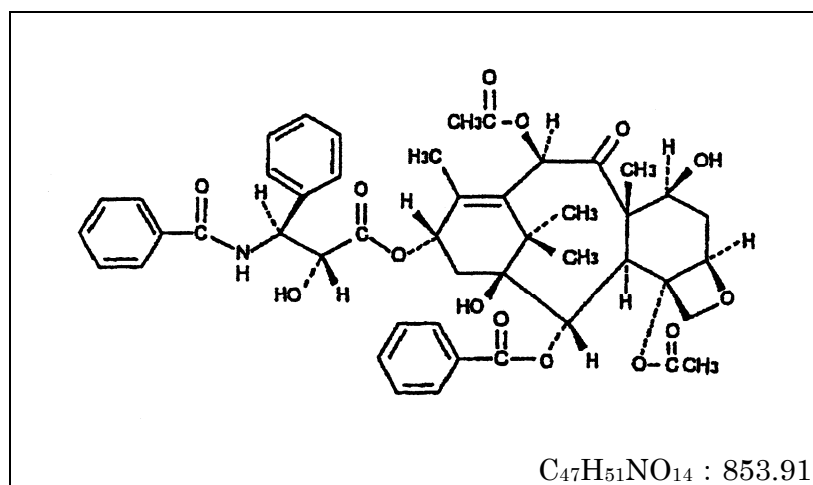


図2 パクリタキセルの化学構造式

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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】

ステント留置術の導入以来、冠動脈インターベンションの 70%以上においてステント留置術が用いられているが、ステントを留置された患者の 20～30%において、ステント内の再狭窄に伴う再治療が必要となる点が、本治療法の課題とされている。再狭窄の原因は、インターベンションに用いるデバイスが引き起こす血管壁の損傷に対する治癒過程に伴い生じる生体反応と考えられている。この治癒過程における生体反応は、血小板活性化、白血球浸潤、平滑筋細胞の増殖、細胞外基質合成及び再内皮化といった細胞及び分子レベルの現象が連続して起こる結果であると言われていることから、冠動脈ステントの問題点の一つである再狭窄を低減する薬剤の探索が、再狭窄化過程のそれぞれの過程を標的として探索されてきた。

米国 Boston Scientific 社は、再狭窄化の過程を抑制することが知られている種々の薬剤を検討し、薬物動態特性を評価した結果、多様な機能を有し、投与量に応じて異なる細胞に作用する能力があるパクリタキセルを、再狭窄抑制を担う薬剤として選択した。実際、パクリタキセルは再狭窄に至る経路において、低用量で炎症反応を抑制し、細胞毒性を引き起こすことなく平滑筋細胞増殖を阻害することが確認されている。

このコンセプトによる再狭窄治療には、標的血管の局部へ薬剤であるパクリタキセルを徐放させることが必要である。薬剤キャリアーとして必要な条件である血管に対する生体適合性、生体安定性を有しており、かつ薬剤キャリアーとして十分機能し、ステン

レス製ステントの性能要求事項に適合する力学的特性を持つポリマーの探索を行った結果、トリブロックコポリマーであるスチレン・イソブチレン・スチレン（SIBS）を選択した。

【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 の新規冠動脈病変(病変長は 32mm 未満)の冠動脈内径の改善および再狭窄低減を適応症として 2003 年 1 月 CE マーク（TUV）を取得して販売を開始している。

また、米国において、対照血管径 2.5mm から 3.75mm の新規病変(病変長 28mm 以下)を有する虚血性心疾患患者の冠動脈狭窄の改善を適応症として 2004 年 3 月 FDA より承認され、販売を開始している。

その他、2006 年 11 月現在、世界 88 ヶ国（約 〇〇〇万本）で使用されている。

【本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況】

2006 年 11 月現在での不具合発生率は、0.17%(〇〇〇件)であり、このうち機器に関連または関連の可能性を否定できない死亡が 0.013%（〇〇〇件）、ステント血栓症は 0.025%（〇〇〇件）、ステント塞栓 0.01%（〇〇〇件）であった。

2004 年 7 月、本品のデリバリーカテーテルにおいて、総苦情率は低いものの、規格よりも部分的に細いシャフト径が原因と見られるバルーンが収縮しないという苦情が発生し（0.008%、〇〇〇件）、製造工程検査の是正措置を講じる以前の製品を上市していた海外市場からすべて自主回収している。〇〇〇件の内訳は、死亡 〇〇例、緊急手術 〇〇例、追加インターベンション 〇〇例、健康被害なし 〇〇例であった。なお、是正措置後の製品では同様の問題は生じていない。また、この海外の自主回収に伴い、本品と同じカテーテルを使用していたエクスプレス コロナリーステントについて、日本においても自主回収を実施した。ただし、国内で同様の原因で生じたと考えられる不具合は発生していない。

ロ．仕様の設定に関する資料

本品のパクリタキセル コーティング ステントおよびステントシステムに関する性能および物理的要求事項については、米国 FDA ガイダンス「Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Interventional Cardiology Devices: Intravascular Stents, May 1995」および「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」（薬食審査発第 0904001 号、平成 15 年 9 月 4 日）に基づき、以下の項目について仕様に設定し、仕様と仕様の設定に関する資料として提出された。すなわち、ステント部分については、ステント材料分析、引張強度及び伸長率、表面汚染、ニッケル溶出、表面耐食性、拡張後フリーオープンエリア、拡張前後のステント長変化率、

展開均一性、ラディアルフォース、リコイル、最大拡張による亀裂検査、MRI 適合性、寸法検証、エックス線不透過性、ステント有限要素解析 (FEA)、ステント加速疲労の各項目が設定された。デリバリーシステムについては、バルーン最大拡張圧、システム推奨拡張圧及びコンプライアンス、ステント拡張圧、カテーテル引張・接合強度、バルーン収縮性、バルーンの疲労試験、システム/ステント径、ステント保持強度、システム追随性、展開前及び展開後の抜去力の各項目が設定され、薬剤溶出型ステントとしての仕様については、パクリタキセルの確認試験、パクリタキセルの類縁物質、残留溶媒、パクリタキセルの放出速度、パクリタキセルの含量均一性、パクリタキセルの定量法、不溶性微粒子試験およびエンドトキシン試験が設定され、評価された。

総合機構は、以上の仕様に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本機器に使用している土台ステント及びデリバリーシステムについては既承認医療機器であるエクスプレスコロナリーステントシステムと同一であるため、エクスプレスコロナリーステントの 年間の実時間経時検体を用いた安定性試験の成績が提出された。パクリタキセルコーティングに関しては、薬剤含量の定量、類縁物質の分析、薬剤放出試験、確認試験、含量均一性試験、残留溶媒、エンドトキシン試験、無菌性の各項目について、長期試験として ヶ月経過した検体を用いて試験された成績が提出された。また、過酷試験として強制劣化試験、熱サイクル試験、光安定性試験の成績が提出された。さらにパクリタキセル原薬の安定性について、ICH ガイドラインに則った保存条件で保存した検体を用いて、外観、確認試験、旋光度、水分、不純物、定量に関する各試験が実施され、長期試験としては ヶ月経過検体を用いた成績が提出された。なお、薬剤放出試験における暫定 法において、一部規格外の結果が得られ、試験法を現行 法に変更し、問題ないとする結果が提出された以外、特段安定性上の問題は認められていない。

総合機構は、パクリタキセルコーティングに関する試験である薬剤放出試験において、 を用いてパクリタキセルを抽出する暫定 法から、 で抽出する現 法に変更した理由について、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。

- ・ 暫定 法により規格外製品が見られた原因を検討したところ、製品そのものの製剤塗布量の問題ではなく抽出率のばらつきによるものであると判断する。現行 法は、 を用いた暫定 法による抽出率のばらつきを小さくするために、米国 FDA と協議の上選択された試験法であり、製品の品質管理に適切な方向へ変更することを意図している。現行 法は を用いているが、 を用いた暫定 法、及びウサギを用いた *in vivo* 試験と薬剤放出機

序が同一である。また、製品処方の変化や重要な工程中の変化などを検出することが出来ること、及び分析時間を短縮でき、高い頑健性及び真度を有することから、現行法は工程管理に最適な薬剤放出試験方法であると考ええる。

総合機構は、薬剤放出試験が製造工程管理の目的で行われているのであれば、抽出率の安定した方法への変更は工程管理上妥当と考えられることから、専門協議の議論を踏まえ、薬剤放出試験の試験方法の変更に関する申請者の見解を了承した。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験の結果、18 ヶ月間の有効期間を担保することが出来るとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ妥当と判断した。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、医療機器の製造管理及び品質管理規則：平成 16 年厚生労働省令第 169 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

本品の土台ステント、デリバリーシステムについては、エクスプレスコロナリーステントシステムと同一であることから生物学的安全性試験を省略している。SIBS ポリマーについては、ISO10993 に準じた細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性試験、埋植試験、血液適合性試験が行われ、特に問題ないとする試験成績が提出された。

パクリタキセルに関する医薬品としての一連の毒性試験については、単回投与毒性試験（ラット、イヌ）、反復投与毒性試験（ラット、イヌ）、生殖・発生毒性試験（ラット、ウサギ）、抗原性試験（モルモット、マウス）、血管刺激性試験（ウサギ）、変異原性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウス小核試験）の成績が参考資料として提出されているが、ステントに塗布したパクリタキセルが全て一度に溶出したとしても、医薬品として使用される場合の静脈投与用量の 1/820 以下という極めて低い用量であること、医薬品の申請時の毒性データからパクリタキセルの毒性が用量依存的であると考えられることから、パクリタキセルによる全身的な毒性は問題にならない程度であると想定される。しかし、変異原性については、医薬品の申請時の毒性試験で陽性が見られていたことから、本ステントでのパクリタキセル用量域を包含する $20 \sim 0.0002 \mu\text{g/kg}$ の用量において、Ames 試験、マウス小核試験、CHO 細胞を使った染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の各試験が行われ、特に問題ないとする試験成績が提

出された。

総合機構は、本品の安全性を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本ステントのコーティングについては、品目仕様に設定した項目のほかに、コーティング表面微粒子、コーティングの完全性の各項目について評価され、試験成績が提出された。デリバリーシステムについては、品目仕様に設定した項目と同じ項目について評価され、試験成績が提出された。包装及びラベル表示試験として、包装シール強度、滅菌包装の完全性について評価され、いずれも問題がないとする成績が提出された。

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【効能を裏付ける試験に関する資料】

本品の効能を裏付ける試験として、パクリタキセルの薬理作用、薬物の体内動態に関する検討を行った成績が添付された。パクリタキセルの薬理作用については、十分に解明されていない部分もあるが、開発元で行われた試験や公表論文から、p21^{waf1} 誘導により細胞周期を G1 期で停止させることにより、血管平滑筋細胞の増殖を抑制すると申請者は推測している。

ヒト冠動脈平滑筋細胞に及ぼすパクリタキセルの影響について明らかにするために、細胞増殖及び細胞周期に及ぼす影響を検討した成績が提出された。パクリタキセルは 3 nM(2.6 ng/mL)の用量から細胞増殖抑制作用を発現し、高濃度域においても抑制作用は維持されていた。また、6~12 nM の濃度範囲において、p53 の発現が最大となり、サイクリン依存性キナーゼの阻害タンパクである p21 の発現も伴っていた。パクリタキセル 60 ng/mL 存在下で 21 日間培養したヒト冠動脈平滑筋細胞を用いた検討において、G1 期で停止した細胞が多いとする成績が得られていることは、前述の作用メカニズムの推測を裏付ける成績と考えられる。

総合機構は、パクリタキセルによる再狭窄抑制の作用機序に関する以下の点について説明を求めた。

- 1) 抗がん剤の作用機序(微小管脱重合阻害による細胞周期の G2/M 期における停止)よりも上流の G1 期で低用量パクリタキセルが作用を及ぼす理由について説明すること。
- 2) 血管平滑筋細胞への増殖抑制効果が発揮される濃度と血管内皮細胞の増殖抑制効果が発揮される濃度が近接し、用量反応曲線が急峻なことから、血管平滑筋細胞の増殖が抑制される濃度範囲では血管内皮細胞の増殖も抑制されていることが推

察される。血管内皮細胞の増殖が抑制されることに伴う内皮化への影響について説明すること。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

- 1) これまでに公表されているいくつかの研究により、細胞周期におけるパクリタキセルの効果が細胞種によって、また濃度によって異なることが判明している。すなわち、癌細胞では、通常の抗がん剤としての用量で G2/M 期で停止し、低用量では G1 期で停止するのに対し、ヒト動脈平滑筋細胞では濃度にかかわらず G1 期で停止することが明らかになっている。
- 2) 低濃度のパクリタキセルに対する血管内皮細胞の感受性は平滑筋細胞に比べて低い。ブタを用いた試験では本ステント留置後 20 日目以降中膜平滑筋細胞の増殖は阻害されるが、血管内皮細胞による被覆は完全であり、ベアメタルステントとの差はなかった。このことは、本ステントから溶出する低濃度のパクリタキセルが血管内皮細胞の遊走と増殖を阻害しないことを裏付けるものである。中膜平滑筋細胞の減少と共に血管内皮細胞の集簇化が同時に生じることが明らかになっていることから、パクリタキセルはこの 2 種類の細胞に対して異なる作用を及ぼすと考える。

総合機構は、申請後に提出された正常ブタ冠動脈モデルにおける検討において、本ステント留置後 20 日以降で中膜平滑筋細胞の増殖が抑制されているが、血管内皮細胞には影響が見られていないことから、パクリタキセルへの感受性が細胞種により異なる可能性が示唆されるが、パクリタキセルによる再狭窄抑制作用に関する作用機序について十分に解明できていない点が見られることから、慎重な評価が必要と考える。特に、パクリタキセルによる血管内皮細胞に対する作用については、動物モデルにおいて内膜化の遅れが観察されていないものの、*in vitro* から推測すると血管内皮細胞の増殖抑制が発生する可能性が否定できないと考えることから、ステント留置後の内皮化の遅れが発症要因の一つと推測されるステント血栓症について情報を収集することが重要と考え、ステント血栓症が生じた症例について全例報告することを承認条件に課すこととした。

本機器を留置することに伴い放出されるパクリタキセルの薬物動態について、薬剤放出挙動に関する *in vitro* 試験と、ウサギ、ブタを用いた動物モデルにおける薬物血中濃度測定、ヒトにおける薬物血中濃度測定、及びウサギを用いたステント留置部位における薬物の組織内分布に関する各試験が行われ、試験成績が提出された。ウサギ、ブタを用いた動物モデルにおける薬物血中濃度測定では、いずれも検出限界値以下であり、臨床試験の中で行ったヒトにおける薬物血中濃度測定においても検出限界 (10 ng/mL) 以下であった。ウサギを用いた留置部位における薬物の組織内分布に関する試験では、最高組織内濃度(C_{max})は組織 1mg 当たり 3~5ng であり、T_{max} は 30~60 日と推測された。これらの成績から、本機器の留置に伴い放出されるパクリタキセルは、ステント留

置部位に取り込まれるものの、血中濃度は薬理作用を発現する血中濃度と比べて著しく低く、パクリタキセルによる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。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

本品の使用方法を裏付ける試験として、正常ブタ冠動脈モデルを用いた用量設定試験（高速度：パクリタキセル 35%、中速度：パクリタキセル 25%、低速度：パクリタキセル 8.8%、単位面積当たりのパクリタキセル量として $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ の各用量のステントを使用）、安全域試験、中速度放出処方ステント重複留置試験、低速度放出処方ステント重複留置試験、チクロピジン投与下のステント留置試験、低速度放出処方/非コーティングステント重複留置比較試験、Cypher/非コーティングステント重複留置比較試験が行われ、試験成績が添付された。

正常ブタ冠動脈モデルを用いた用量設定試験において、高速度（ $1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 又は $0.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）放出処方のコーティングステントにおいて死亡例や有害事象が見られたため、その後の前臨床試験の検討から外された。用量設定の各試験において、低速度（ $1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）、中速度（ $1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）放出処方のコーティングステントによると見られる死亡例、心臓死、ステント血栓症または心筋梗塞は見られず、形態計測学的検査、病理組織学的検査において大きな問題点がみられなかったことから、中速度（ $1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）放出処方を安全性の上限と設定した。その他の試験においては特記すべき問題は認められていない。

総合機構は、正常ブタ冠動脈モデルに各用量のコーティングステントを留置した試験において、再狭窄抑制作用の作用機序と想定される新生内膜増殖の抑制効果が確認できていないことから、臨床使用上の有効性を非臨床において検証できていないのではないかと考え、この点について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

- ・ 現在この分野で一般に確立されているブタモデルは、安全性評価モデルであり、临床上の有効性を評価するためのモデルではない。ステント内再狭窄は、ヒトのアテローム性動脈硬化症でみられる新生内膜形成の促進の結果生じる平滑筋細胞の遊走、増殖、細胞外基質の産生のすべてが関与している。パクリタキセルは、*in vitro* で増殖因子に誘発された平滑筋細胞の増殖を阻害し、*in vivo* で中膜平滑筋細胞を減少させることから、臨床使用上の有効性を間接的に示唆していると考えている。なお、有効性評価を実施しうる動物モデルの探索研究は継続している。

総合機構は、本機器の有効性に関して、動物モデルにおいて十分証明できていないと考えるが、有効性を検証する動物モデルが確立していないため、これ以上の検討は難しいとする申請者の見解を専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。しかし、さらなる有効性及び安全性の確保のため、今後も継続して病態モデルを含めた動物モデルの探索

を続けることが望ましいと考える。

次に、病理組織学検査において、著明な好酸球の増加が本ステント留置群において多く見られていること、及びストラット周囲に石灰化が見られている点について、申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

- ・ プロトタイプの本ステントを用いた初期の動物試験では好酸球の増加がみられたが、工程変更後の本ステントでは認められなかった。また、臨床試験成績では、本品のステント本体、ポリマーまたは薬剤が過敏性反応を引き起こすということを裏付ける証拠はなかった。海外上市後の不具合報告による過敏性反応事象の発現は稀であり、現時点で過敏性反応の懸念は少ないと考える。
- ・ 前臨床試験で認められた石灰化は、本ステントとベアメタルステントの両方で見られ、血管壁にステントのストラットを押し付けることで死滅した赤血球及び白血球によると考えられる。これは、ステントを留置したブタ冠動脈の正常な創傷治癒の事象であり、本ステントに固有の現象ではないと言える。

総合機構は、海外での使用経験の中で過敏症に関する報告はほとんどないこと、添付文書において各構成成分に対する過敏症の既往について注意喚起していることから、臨床使用上許容できる範囲にあると考えており、石灰化については、現時点で得られているデータから本ステントとの因果関係があるとするには不十分であること、認められた石灰化部位も内膜に覆われていることから、専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を了承した。

へ．リスク分析に関する資料

JIS T 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が添付された。また、重要なハザードとリスク低減措置については、金属製ステント及び薬物溶出型ステントについて厚生労働省等から安全対策上の対応を求められたハザードのリスク分析及び行ったリスク軽減措置の結果について要約した資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメータ、残留エチレンオキシドに関する資料が提出された。また品質管理に関する情報として、パクリタキセルの原材料としての管理に関する資料、SIBS ポリマーの原材料としての管理に関する資料、及び製造工程管理と検査に関する資料、薬剤部分の管理（出荷規格）に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

【TAXUS I 試験】

本ステント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 12 mm 以下、対照血管径 3.0 mm 以上、3.5 mm 以下の冠動脈に新規又は再狭窄病変を有する患者 61 人を対象に TAXUS I 試験を実施した。本臨床試験では低速度放出処方パクリタキセルをコーティングした TAXUS ニアーステント群 31 例、対照として非コーティングのニアーステント群 30 例に割付け、手技 30 日後の主要心事故（MACE：心臓死、心筋梗塞、標的血管再血行再建術）を主要評価項目に設定し、実施された。主要評価項目である手技 30 日間において MACE は両群とも認められず、また 6 ヶ月の MACE 発現率は、被験群 0%、対照群 7%であり、低速度放出処方パクリタキセルコーティングステントの安全性が確認された。

【TAXUS II 試験】

パクリタキセルコーティングの適正処方を確認するため、病変長 12 mm 以下、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 536 例の患者を対象に、欧州、南米の 38 施設において TAXUS II 試験が行われた。TAXUS II 試験は薬物の放出挙動の異なる 2 種類のコーティングした TAXUS ニアーステント（中速度放出処方、低速度放出処方）を用いて、非コーティングのニアーステントとの比較試験が行われた。主要評価項目である 6 ヶ月後の血管内超音波検査（IVUS）によるステント内正味容積狭窄度(%)は、それぞれ対照群と比較して低速度放出処方群（被験群 $7.85 \pm 9.87\%$ 対 対照群 $23.17 \pm 18.19\%$; $P < 0.0001$: Student's *t*-test）、中速度放出処方群（被験群 $7.84 \pm 9.66\%$ 対 対照群 $20.54 \pm 16.68\%$; $P < 0.0001$: Student's *t*-test）いずれも減少し、統計的に有意な差が認められた。6 ヶ月間の MACE 発現率は、低速度放出群 8.5%（対照群 19.5%）、中速度放出群 7.8%（対照群 20.0%）であり、それぞれ対照群に比して発現率が少なかった。以上の結果より、適正処方を低速度放出処方とした。

【TAXUS IV-SR 試験】

本品の安全性および有効性を評価するため、本品群（低速度放出処方コーティングのエクスプレスコロナリーステント）662 症例と対照群（非コーティングのエクスプレスコロナリーステント）652 症例による多施設無作為比較臨床試験（73 施設 1314 症例）が冠動脈に病変長 10-28 mm、対照血管径 2.5-3.75 mm の新規狭窄病変を有する患者を対象に、米国で実施された（TAXUS IV-SR 試験）。主要評価項目は 9 ヶ月間の標的血管再血行再建術（TVR）の発現率とし、安全性に関する二次評価項目として手技後 30

日間、4、9 ヶ月間、及び手技後 1、2、3、4、5 年の MACE 発現率、ステント血栓症発現率を設定し、有効性に関する二次評価項目として、9 ヶ月間の標的血管不全 (TVF) 発現率、急性期手技成功、9 ヶ月後の血管造影上の再狭窄、9 ヶ月後の新生内膜肥厚容積を設定し、実施された。また、手術後の抗血小板療法は、原則としてアスピリン及び硫酸クロピドグレル (アレルギーがある場合には塩酸チクロピジン) を少なくとも 6 ヶ月投与としている。

主要評価項目である手技後 9 ヶ月間の TVR 率は、本品群では 4.7%、対照群では 12.0% と対照群に比して有意 ($P < 0.0001$: Fisher's exact test) に低下した。また、手技後 9 ヶ月間の標的病変血行再建術 (TLR) 率は、本品群で 3.0%、対照群で 11.3%であり、本品群において有意 ($P < 0.0001$: Fisher's exact test) に減少した。

有効性の二次評価項目である 9 ヶ月間の TVF 発現率 (本品群 7.6%、対照群 14.4% ; $P = 0.0001$: Fisher's exact test)、9 ヶ月間の再狭窄率 (本品群 7.9%、対照群 26.6% ; $P < 0.0001$: Fisher's exact test)、9 ヶ月後の新生内膜肥厚容積 (本品群 $17.56 \pm 18.21 \text{ mm}^3$ 、対照群 $41.48 \pm 23.02 \text{ mm}^3$; $P < 0.0001$: Student's *t*-test) はいずれも有意に低下した。また、手技的成功率は本品群 97.3%に対し、対照群 97.4%と両群間に差は認められなかった。

安全性の二次評価項目である 9 ヶ月間 MACE 発現率は、対照群の 15.0%に対して、本品群で 8.5%と有意 ($P = 0.0002$: Fisher's exact test) に低下した。詳細な内訳については表 1 に示す。30 日間 MACE 発現率 (本品群 2.9%、対照群 2.5%)、4 ヶ月間 MACE 発現率 (本品群 5.0%、対照群 7.5%) については、両群間に有意差は見られなかった。また、9 ヶ月間のステント血栓症発現率は、本品群 0.6%、対照群 0.8%であり、両群間に有意差は見られなかった。

表 1 手技後 30 日間、4 ヶ月間、9 ヶ月間の MACE 発現率

評価項目	本品群	対照群	<i>P</i> 値
30日間 MACE	2.9%(19/662)	2.5%(16/652)	0.7327
4ヶ月間 MACE	5.0%(33/662)	7.5%(49/652)	0.0677
9ヶ月間 MACE	8.5%(56/662)	15.0%(98/652)	0.0002
心臓死または心筋梗塞	4.7%(31/662)	4.3%(28/652)	0.7905
心臓死	1.4%(9/662)	1.1%(7/652)	0.8025
心筋梗塞	3.5%(23/662)	3.7%(24/652)	0.8826
Q波心筋梗塞	0.8%(5/662)	0.3%(2/652)	0.4520
非Q波心筋梗塞	2.7%(18/662)	3.4%(22/652)	0.5237
再血行再建術	4.7%(31/662)	12.0%(78/652)	<0.0001

MACE とステント血栓症以外の重篤な有害事象のうち、出血性有害事象、血管性有害事象、血液障害の発現率について表 2 に示す。いずれの有害事象も、両群間に有意な差は見られなかった。有害事象を詳細に分類した成績については記載しないが、詳細に分類した場合であっても、カテーテル留置部位の血腫が対照群で多く発生した他は、両群間に有意差は見られず、本品群において有害事象の発症率が高くなることは観察されなかった。

表 2 重篤な有害事象発現率

評価項目	本品群	対照群	P値
出血性有害事象	2.6%(17/662)	1.8%(12/652)	0.4536
血管性有害事象	1.5%(10/662)	1.8%(12/652)	0.6729
脳血管障害	1.5%(10/662)	0.8%(5/652)	0.2992
血小板障害	0.6%(4/662)	0.8%(5/652)	0.7513
その他の血液障害	1.5%(10/662)	0.5%(3/652)	0.0908

総合機構は、主要評価項目において、対照群に対する優越性が示され、有効性及び安全性に関する二次評価項目についても問題となる成績は観察されなかったことから、米国における本品の有効性及び安全性が確認できたとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ了承した。

【国内臨床試験（ 臨床試験）】

日本の医療環境下、特にアスピリンと塩酸チクロピジンを用いた時の本品の安全性を確認する目的にて、冠動脈に病変長 28 mm 以下、対照血管径 2.5-3.75 mm の新規狭窄病変を有する患者を対象に、多施設前向きオープン試験（5 施設 40 症例）が実施された。主要評価項目は手技後 30 日間の MACE 発現率、二次評価項目として治験手技 30 日後に評価した MACE の各要素（心臓死、TVR、TLR、心筋梗塞）の発現率、血栓によるステント閉塞の発現率、初期成功の各項目について評価された。

主要評価項目である手技後 30 日間の MACE 発現率は 7.5%（3 例）、二次評価項目である手技後 30 日間の MACE 発現率の各要素は、心臓死 0%、TVR0%、TLR0%、心筋梗塞 7.5%（3 例）であり、その他の二次評価項目であるステント血栓症は 0%であり、手技的成功は 92.5%であった。

総合機構は、国内臨床試験において主要評価項目として設定した 30 日間の MACE 発現率が 7.5%であり、海外臨床試験の 30 日間 MACE 発現率 2.9%に比して、高い発現率となっていることから、日本人における本品の安全性が担保できると考え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。

- ・ 国内臨床試験での 30 日 MACE 発現率 (7.5%) は、標的病変径の目視評価不良という手技に関係するものと考えられた。国内臨床試験では、ステント血栓症、再血行再建術、死亡、試験ステントに起因した重篤な有害事象は認められていない。また、塩酸チクロピジンの副作用発現率も既報^{1~3}と同等あるいは低値であり、塩酸チクロピジンとアスピリン併用下での日本人の患者に対する本ステントを使用した際の安全性を確認するという目的は達成されたと考える。

総合機構は、国内臨床試験で観察された 3 例の心筋梗塞の詳細を確認したところ、いずれも本品に固有の有害事象ではないと考えられたこと、及び専門協議の議論を踏まえ、本臨床試験の試験成績から日本の医療環境における本品の安全性が確認できたとする申請者の見解を妥当と判断した。

【ステント血栓症と抗血小板療法について】

ベアメタルステントにおけるステント血栓症は手技後 30 日以内に発症することが多く、抗血小板療法は概ね 1 ヶ月程度であるが、薬剤溶出型ステントにおいては、手技後 30 日を越えて発現する遅発性ステント血栓症が知られており、薬剤溶出型ステント留置後の抗血小板療法は安全対策上極めて重要である。

さらに、本品を含めた薬剤溶出型ステントの留置患者において、最近、手技後 1 年又はそれ以上経過した時期に発症する遅発性ステント血栓症が国内外で報告されており、ステント血栓症と抗血小板療法のあり方について注目されている。薬剤溶出型ステントの遅発性ステント血栓症の問題については、2006 年 12 月に米国 FDA が開催したパネルミーティングにおいて、これまで得られているデータに関して専門家の検討が行われたが、リスクの高い患者を除き適応の範囲内で使用する場合には、現時点で得られているデータからは遅発性ステント血栓症のリスクが薬剤溶出型ステントの有用性を上回るとは言えないこと、抗血小板療法の最適投与期間は評価できないこととされ、今後、より長期のデータを収集していくことが必要であるとされた。

総合機構は、本品留置後の抗血小板療法をどのように推奨していく方針か申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ・ 薬剤溶出型ステントについては、より長期の抗血小板療法が有用かもしれないが、チエノピリジン系薬剤の最適投与期間は現時点で不明である。本品について海外で実施した TAXUS IV-SR 試験では、無期限のアスピリン投与と、少なくとも 6 ヶ月のチエノピリジン系薬剤の投与をプロトコルに規定し実施された結果（服用率は、少なくとも 6 ヶ月間服用した症例は 91.8%、手技 1 年後で 40.8%、2 年後 34.7%、3 年後 34.6%）、ステント血栓症について問題となる成績は得られなかった。従って、現時点では『本品を留置した患者への無期限のアスピリンの投与と、術後少なくとも

も 6 ヶ月間の塩酸チクロピジン製剤の投与を推奨する』と添付文書に記載し、無期限のアスピリン投与と、少なくとも 6 ヶ月間の塩酸チクロピジンの投与を推奨することとする。

総合機構は、本申請において提出された臨床試験では、少なくとも 6 ヶ月以上チエノピリジン系薬剤を投与され、有効性及び安全性が確認されていること、TAXUS IV-SR 試験では、約 40%の患者に 1 年間チエノピリジン系薬剤が投与されており、また国内臨床試験では約 70%の患者に塩酸チクロピジンが少なくとも 1 年間投与されていることを考慮し、専門協議の議論を踏まえ、申請者の見解のごとく塩酸チクロピジン製剤の投与を「少なくとも 6 ヶ月間」とするのは妥当と考える。

なお、薬剤溶出型ステントを使用する際には、ベアメタルステントに比して長期の抗血小板療法が必須となるため、抗血小板薬の副作用や外科手術等に伴う抗血小板薬の中断により、ステント血栓症を発症するリスクが高くなることを使用医師が十分理解し、それらのリスクを上回るベネフィットが期待できる症例に限定して使用することが望ましいと考え、「患者それぞれにおけるリスクとベネフィットを考慮し、使用患者の選定を慎重に行うこと」を添付文書において注意喚起することとした。また、本品を使用する患者には、本品が留置された場合に長期間の抗血小板療法が必須となること、及び抗血小板療法に伴うリスクと抗血小板薬の休薬によるリスクについて情報提供し、患者が十分理解した上で使用することが重要と考え、「使用前に、本品の特性（利点とリスク）とともに、留置後の抗血小板療法に伴うリスク等について患者に十分説明し、理解したことを確認した上で使用すること」を添付文書において注意喚起することとした。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMS に係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならぬ事項はないと判断した。

【GCP に係る書面及び実地調査結果】

GCP に係る書面調査及び実地調査の結果、GCP 上問題となる症例は無かったことから GCP 適合と判断した。

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冠動脈ステントシステムであり、本ステントは再狭窄抑制作用を期待してパクリタキセルをコーティングした薬剤溶出型ステントである。本品の審査における問題点は、①パクリタキセルの効果として期待される新生内膜増殖抑制作用は *in vitro* 試験においては血管平滑筋細胞の増殖抑制効果として確認できるものの、正常ブタ冠動脈を用いた留置試験において確認できないこと、②パクリタキセルの細胞への作用を見た *in vitro* 試験において、血管平滑筋細胞に対する増殖抑制効果が認められる濃度範囲と、血管内皮細胞に対する増殖抑制効果が認められる濃度範囲が近接しており、新生内膜増殖抑制が認められる用量において、内皮形成遅延による血栓症発症リスクが懸念されたこと、③遅発性を含めたステント血栓症のリスクを踏まえた適切な抗血小板療法を規定することについてであった。その論点を含め、2度専門協議を行い、専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

1. 正常ブタ冠動脈への留置試験において、新生内膜の増殖抑制作用が確認できないため、パクリタキセルを用いた *in vitro* における検討から推測される再狭窄抑制作用が、ヒトにおける冠動脈の狭窄病変において同じメカニズムで発現するかについて十分確認できていない。しかし、正常ブタ冠動脈への留置試験において、臨床使用における安全性について懸念されるような結果は得られておらず、海外で行われた臨床試験において再狭窄の抑制効果が見られており、有効性を上回る著しい安全性上の問題点は確認されていないことから、本品の有用性が認められると考える。
2. 動物試験においてはステント留置部位の内皮化が確認されているものの、パクリタキセルの細胞への作用を見た *in vitro* 試験では、血管平滑筋細胞の増殖抑制が生じる濃度範囲において、血管内皮細胞の増殖抑制が見られる可能性が高いことから、内皮化の遅延が生じ、ステント血栓症の発症リスクを高めるおそれがあるが、これまでに得られているデータからは、適切に使用された場合、遅発性ステント血栓症のリスクが本品の有効性を上回るといえないと判断する。しかしながら、最近、薬剤溶出型ステントについて、亜急性血栓症だけでなく、遅発性ステント血栓症の発症が指摘^{4~7}されており、慎重な検討が必要であることから、今後、本品留置患者に関する長期的なデータの収集を行うことが必要である。
3. ステント血栓症の発現を予防するための抗血小板療法の実施期間については、最適な期間を評価できるようなデータは現時点までに得られておらず、臨床試験の結果を踏まえ、少なくとも6ヶ月とすることは妥当と考える。

4. 遅発性を含めたステント血栓症の発症リスクの評価等を行うため、本品留置後の患者の情報を継続して収集することが重要であり、以下の情報収集を行うべきである。

- ① 本品を用いて行われた臨床試験である TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR 試験、及び国内臨床試験の対象患者の長期予後データ
- ② 国内 2000 例についての長期予後データ
- ③ 国内におけるステント血栓症患者に関するデータ

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す使用目的で承認して差し支えないと判断した。ただし、本品については長期予後について慎重に観察し、情報を収集することが重要と考えられることから、下記に示す承認条件を付すことが望ましいと考える。

使用目的『対照血管径が 2.50mm から 3.75mm の範囲にあり、病変長 28mm 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。』

承認条件

1. 市販前臨床試験として実施された TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR 試験、及び国内臨床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こと。
2. 市販後調査（2,000 例）により長期予後を観察し、経年解析結果を報告すること。
3. 再審査期間中に国内においてステント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。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は 3 年とすることが適当と考える。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。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

引用文献

1. 遠藤悟郎、上妻謙、渡辺優、本吉健太郎、石川秀一、鈴木伸明他、経皮的冠動脈インターベンション後の塩酸チクロピジンの適正使用状況と副作用に関する検討、心血管インターベンション Vol.20 No.3 : 203-210, 2005
2. Bertrand ME et al.: Double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a Loading Dose in Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS).

Circulation 102 :624-629, 2000

3. Christian Muller et al.: A Randomized Comparison of Clopidogrel and Aspirin Versus Ticlopidine and Aspirin After the Placement of Coronary-Artery Stents. Circulation 101 : 590-593, 2000
4. Gregg W. Stone et al.: Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. N Engl J Med. 356: 998-1008, 2007
5. Andrew Farb et al.: Stent Thrombosis Redux — The FDA Perspective. N Engl J Med. 356: 984-987, 2007
6. Laura Mauri et al.: Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. N Engl J Med. 356: 1020-1029, 2007
7. Miriam Shuchman, M.D.: Debating the Risks of Drug-Eluting Stents. N Engl J Med. 356: 325-328, 2007