

## 審査報告書

平成 21 年 2 月 6 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 ] : エンデバーコロナリーステントシステム
- [ 申 請 者 ] : 日本メドトロニック株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 19 年 5 月 9 日
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査部

## 審査結果

平成 21 年 2 月 6 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 ] : エンデバーコロナリーステントシステム  
[ 申請者 ] : 日本メドトロニック株式会社  
[ 申請年月日 ] : 平成 19 年 5 月 9 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る。ステント表面には、再狭窄抑制作用を期待してゾタロリムス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（ENDEAVOR II 臨床試験）では、主要評価項目である手技後 9 ヶ月の標的血管不全の発生率は、本品 7.9%、対照群（金属ステント）15.1%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 ヶ月間の標的病変血行再建術、手技 9 ヶ月後の標的血管血行再建術、手技 8 ヶ月後の遠隔期損失径、手技 8 ヶ月後の最小血管径、手技 8 ヶ月後のバイナリ再狭窄率は、本品群においていずれも有意差を以て良好な成績を示し、安全性の評価項目である手技 24 ヶ月後の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。同様の条件における臨床試験（ENDEAVOR Japan 臨床試験）が国内において実施され、国外の臨床試験と同様な成績が得られたことから、本品の有効性と安全性において人種差がないことが示された。

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、ゾタロリムスは医薬品として国内外で未承認の薬剤であることから、原薬について、薬理試験、毒性試験、薬物動態試験の成績が提出された。また、薬剤溶出型ステントとしての性能を担保するために、ゾタロリムスに関する確認試験、放出速度、含量均一性等の試験成績が提出された。さらに、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、本品を次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

対照血管径の範囲が 2.5mm から 3.5mm であり、新規の冠動脈病変（病変長 27mm 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. 本品を用いて行った臨床試験である ENDEAVOR I、ENDEAVOR II、ENDEAVOR II-CA、ENDEAVOR III、ENDEAVOR IV、ENDEAVOR Japan、ENDEAVOR US PK 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。

## 審査報告

平成 21 年 2 月 6 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 】	エンデバーコロナリーステントシステム
【 申 請 者 】	日本メドトロニック株式会社
【 申 請 年 月 日 】	平成 19 年 5 月 9 日
【 申請時の使用目的 】	対照血管径の範囲が 2.25mm から 3.5mm の範囲であり、新規の冠動脈病変（病変長 27mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

### 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るステントシステムである。ステントには、ステント内再狭窄の原因と考えられる新生内膜増殖を局所的に抑制する目的でゾタロリムスがコーティングされている。

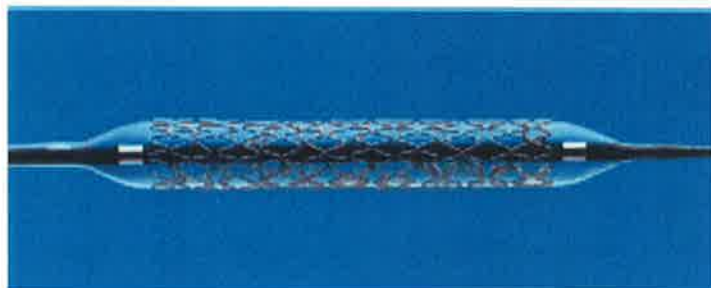


図 1 ステントの外観図

本ステントは、コバルトクロム-ニッケル-モリブデン合金（MP35N）製のドライバークロナリーステントシステム（ステント内径：3.0～3.5mm 承認番号：21600BZY00298000）及びマイクロドライバークロナリーステントシステム（ステント内径：2.5～2.75mm、承認番号：21800BZY10179000）を、それぞれのステント内径製品毎の土台ステントとして使用し、ステント金属表面に免疫抑制剤であるシロリムスと類似構造を有するゾタロリムス（図 2）とホスホリルコリン（PC）ポリマーの混合物がコーティングされている。本デリバリーシステムは、バルーンの原材料を除いて、

前述のドライバー（及びマイクロドライバー）コナリーステントシステムに用いられているデリバリーシステムと同一の原材料が使用されており、バルーン原材料は [REDACTED]（承認番号： [REDACTED]）と同一の原材料が使用されている。

薬剤溶出型ステント（Drug Eluting Stent、以下「DES」という。）に用いられているコーティング薬剤は、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）に用いられているシロリムスの他、TAXUS エクスプレス 2 ステント（承認番号：21900BZX00340000、ボストン・サイエンティフィック・ジャパン株式会社）に用いられているパクリタキセルが存在するが、ゾタロリムスに関しては、国内で初めて用いられる薬剤である。

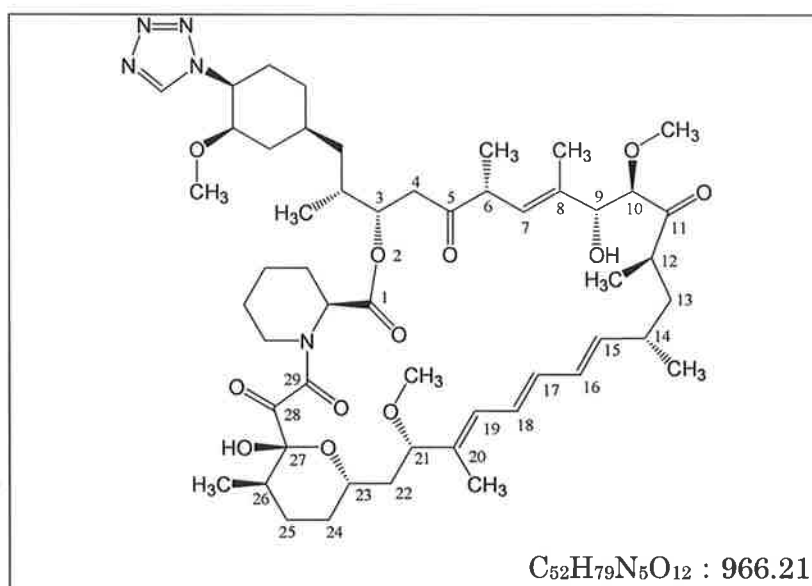


図2 ゾタロリムスの化学構造式

### 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、以下のようなのであった。

#### 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】

虚血性心疾患の血管内治療法として登場した冠動脈ステント留置術は、急性冠閉塞や再狭窄等の合併症の減少をもたらし、いまや冠動脈インターベンション治療の 80%以上の症例に金属ステントの留置が行われるまでに普及している。一方、金属ステントの血管への留置は、血管壁の損傷や異物反応等による炎症反応を起し、その後の血管壁の治癒過程において、新生内膜の形成が誘発・亢進し、長期的に血管の再狭窄を引き起

こす症例が少なからず存在することが明らかとなり、ステント治療の最大の問題点とされてきた。

近年、細胞周期阻害剤であるシロリムスが、新生内膜過形成とそれに伴う再狭窄の発生率を低下させることが多数の文献によって報告されたことを受け、米国 Abbott 社は、シロリムスに類似した作用機序をもつ新規薬剤の開発においてゾタロリムスに注目した。ゾタロリムスは当初免疫抑制剤として開発された薬剤であったが、全身投与用の製剤化が困難であったことから、医薬品としての開発は断念された。一方、平滑筋増殖に対する強い阻害作用を持つことが確認されたことから、米国メドトロニックバスキュラー社は、ライセンス契約を通じて Abbott 社よりゾタロリムスの供給を受け、新生内膜増殖抑制を目的とする DES のコーティング薬剤として開発することとした。また、土台ステントとの親和性、血管壁への生体適合性など、いくつかの要件が要求されるコーティング基材には、米国で冠動脈ステント（██████████；20██年██月██承認）に用いられている PC ポリマーが採用され、ブタ冠動脈モデルを用いた用量設定試験等の検討を踏まえ、ゾタロリムス 10 μg/mm をコーティングした本ステントが開発された。

#### 【外国における使用状況】

本品は、欧州諸国において対照血管径 2.25mm から 4.0mm のネイティブ冠動脈の新規病変（病変長は 27mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の血管開存性を改善し、再狭窄を低減させることを使用目的として 2005 年 7 月 CE マークを取得し、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 3.5mm のネイティブ冠動脈の新規病変（病変長 27mm 以下）を有する虚血性心疾患患者の冠動脈の血管開存性を改善させることを適応症として 2008 年 2 月 FDA より承認され、販売を開始している。

2008 年 12 月現在、本品は世界 100 ヶ国以上で使用され約 ████████ 本の販売実績がある。

#### 【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】

2008 年 12 月現在での不具合発生率は 0.22%（██████ 件/██████ 例）であり、機器に関連または関連の可能性を否定できない死亡及び重篤な不具合は、死亡 0.0161%（██████ 例）、及びステント血栓症 0.0170%（██████ 例）であった。本品の不具合の発生率上位 5 件は、土台ステントのドライバーコナリーシステムのものと同じであり、留置中のステント脱落（0.04%）、ステント変形（留置前 0.01%、留置後 0.03%）、ステントのずれ（0.03%）及び位置決め困難（0.02%）であり、いずれもステントに関連するものであり、薬剤に関連するものではなかった。

一方、薬剤関連不具合については、市場導入時以降の全ての市販後不具合におけるレビューにおいて、生体反応を伴う不具合 4 件（発熱 2 件、重度の発疹 2 件）であった

が、これらの不具合は本品と併用する抗血小板剤及び造影剤によって発生する有害事象と考えられ、ゾタロリムスに起因すると考えられるものは認められなかったり。

#### ロ. 仕様の設定に関する資料

本品のゾタロリムスコーティングステント及びステントデリバリーシステムに関する仕様として、米国 FDA ガイダンス「Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Interventional Cardiology Devices: Intravascular Stents, Jan 2005」及び「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）に基づき性能及び物理的項目が設定され、すべて仕様を満たす成績が提出された。またステントの原材料特性、寸法、溶出物及び拡張後のフリーオープンエリア、コバルト合金の化学組成と配合及び機械的特性、異種金属（ガルバニ）接触による影響の評価、拡張後ステントセル面積、ステント寸法については既承認品目の土台ステントと同一であることから試験成績は提出されていない。

薬剤溶出についてはステントコーティング薬剤層中の PC ポリマーの状態、薬剤含量、ゾタロリムスの確認試験、薬剤含量均一性、残留溶媒、                    量、類縁物質総量及び個々の類縁物質質量、ゾタロリムスの溶出速度、不溶性微粒子の各項目が設定され、それぞれ仕様を満たす成績が提出された。

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

薬剤コーティングの長期保存安定性を、ICH ガイドラインに則った条件で保存を行った     年間の実時間経時検体により評価した。試験項目として、仕様に設定された試験項目に加え、過酷試験として光安定性試験、温度サイクル試験が行われ、いずれも問題ないとする成績が提出された。一方、本ステントデリバリーシステムについては、    年、    年迄の実時間経時検体、及び     年、    年相当の加速劣化検体を用いて、品目仕様に設定された項目に加え、ステント最大ギャップに関する試験が行われ、いずれも問題ないとする成績が提出された。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験成績について審査を行った結果、有効期間を 2 年とする申請者の見解を妥当とし、これを了承した。

#### 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】

生物学的安全性に関しては、既承認品と異なるデリバリーシステムのパルーン部及びPC ポリマーコーティングステントについて評価を行った。パルーン部は、ISO10993に準じた細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験、溶血毒性試験が行われ、何れの試験においても陰性を示す試験成績が提出された。一方、PC ポリマーコーティングステントは、細胞毒性試験、感作性試験、急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物細胞における染色体異常試験、埋植試験、溶血毒性試験、部分トロンボプラスチン時間測定試験、血液適合性試験が行われ、埋植試験を除いて陰性を示す試験成績が提出された。

4週間の皮下埋植試験において、試験検体(PC ポリマーコーティングステント)が顕微鏡下、対照検体(ドライバーステント)に比べて軽度の炎症性、陰性対照検体(USPポリエチレン基準片)に比べて中程度の炎症性があると判断されたため、長期(13週)の皮下埋植による慢性毒性試験が行われた。その結果、試験検体による全身毒性の兆候は見られず、埋植部位においても肉眼的、顕微鏡的に非炎症性の結果を示した。

ゾタロリムスに関する毒性試験は、医薬品として開発される際に実施される試験に倣い、静脈内単回投与毒性試験(ラット、サル)、28日間及び90日間反復投与毒性試験(ラット、サル)、精巣毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウス小核試験)、生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)、モルモットを用いた抗原性試験、マウス局所リンパ節増殖試験が行われた。静脈内単回投与毒性試験(ラット、サル)においては最大投与量 $75\mu\text{g/kg/日}$ 、28日間反復投与毒性試験(ラット)においては最大投与量 $100\mu\text{g/kg/日}$ で試験が行われたが明確な毒性は観察されず、28日及び90日間反復投与毒性試験(サル)では最大投与量 $100\mu\text{g/kg/日}$ において明確な毒性は観察されなかった。遺伝毒性試験は、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。生殖発生毒性試験については、ラット又はウサギの胚・胎児発生に及ぼす影響、ラット(雄性、雌性)の生殖及び受胎能に及ぼす影響が検討され、胚・胎児発生における無毒性量はウサギ $100\mu\text{g/kg/日}$ 、ラット $25\mu\text{g/kg/日}$ 、胚・胎児発生に関する母動物における一般毒性の無毒性量はウサギ $30\mu\text{g/kg/日}$ 、ラット $60\mu\text{g/kg/日}$ であり、ラットの生殖及び受胎能に関する無毒性量は雄性 $10\mu\text{g/kg/日}$ 、雌性の一般毒性 $30\mu\text{g/kg/日}$ 、雌性の受胎能及び胚発生で $100\mu\text{g/kg/日}$ であった。また、ラット精巣毒性試験における無毒性量は $10\mu\text{g/kg/日}$ であり、抗原性、皮膚感作性については陰性であった。

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、安全性に関する資料について審査した結果、埋植試験の炎症反応については、皮下への埋植試験より臨床使用に近い条件で実施した、



後述するブタ冠動脈に対する埋植試験で実施した組織病理学的評価等の結果において、炎症所見が強くないことを踏まえ、当該埋植試験の結果は物理的な刺激による炎症の惹起の可能性も示唆されることから、臨床使用においては大きな問題になる炎症所見ではないと判断した。一方、ゾタロリムスの毒性については、ステントへのコーティング量（10 $\mu$ g/mm）、ステントから血中に放出される際の薬物血中濃度（30mm 長ステント留置時において、ヒトの最高血中濃度が 3 ng/mL 程度）、及び薬物動態から推測した用量範囲においては、大きな問題となるような毒性所見は認められないことから、臨床上問題となる毒性が発現する可能性は低いと判断した。

なお、ゾタロリムスに関しては、医薬品として未承認の薬剤であり、医療現場においてゾタロリムスに関する情報が十分に得られないことが懸念される。従って、本品を使用する医療現場には、本品に関する情報に加え、ゾタロリムスに関する十分な情報提供を行い、安全に使用されるよう努めることが望ましい。

#### 【性能を裏付ける試験に関する資料】

本ステントの性能を裏付ける試験として、仕様の設定に関する資料に記載した項目の試験が行われ、いずれも規格を満たすとする成績が提出された。また、包装及びラベル表示試験として、包装の目視試験、包装シールの強度試験、包装内の酸素量に関する各試験が行われ、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、ゾタロリムスの一般薬理作用に関する試験、作用機序を裏付ける試験、免疫抑制に関する試験が行われた。一般薬理試験として各種（          種）受容体に関するリガンド結合試験、中枢神経系・呼吸器・循環器系に及ぼす影響に関する試験成績が提出され、受容体に関するリガンド結合試験において、ゾタロリムスがいくつかの受容体に対して親和性が認められたことを除き、特に問題となる所見は認められなかった。

作用機序を裏付ける試験として、ゾタロリムスは FKBP-12 と結合し、mTOR と複合体を形成することにより、その機能を抑制することから、FKBP-12 への親和性、ヒト冠動脈平滑筋及び内皮細胞増殖に及ぼす影響、ヒト冠動脈平滑筋細胞増殖抑制作用に対する           （          （以下、「          」という。））の影響の各試験が行われた。ゾタロリムスの FKBP-12 への結合親和性をタクロリムスの FKBP-12 結合への阻害活性で測定したところ、ゾタロリムス、シロリムスの IC<sub>50</sub> はそれぞれ、2.8 ± 0.4 nM と 1.7 ± 0.2 nM であり、両化合物は近似した結合親和性を有することが示された。また、ゾタロリムスは、ヒト冠動脈平滑筋細胞及び内皮細胞の増殖に対し、濃度

依存的に阻害活性を示し、 $IC_{50}$ はそれぞれ、 $2.9 \pm 0.7$  nM (平滑筋細胞) 及び  $2.6 \pm 1.0$  nM (内皮細胞)であった。シロリムスの細胞増殖抑制作用に関する濃度 ( $IC_{50}=0.8 \pm 0.6$  nM (平滑筋細胞)、 $2.0 \pm 1.3$  nM (内皮細胞)) と比較しても、ほぼ同程度の阻害作用を有していることが示された。ゾタロリムスによるヒト冠動脈平滑筋細胞の増殖抑制作用は [ ] の介在によっても影響を受けず、 [ ] が [ ] としてゾタロリムス中に残存した場合でも効能に影響を及ぼさないことが示された。以上より、ゾタロリムスはシロリムスと同様、FKBP-12 との結合を経て、細胞周期に影響を及ぼすことにより細胞増殖を抑制することが示された。

シロリムス等の類似化合物が有する免疫抑制作用に関する試験として、コンカナバリン A 誘発 T 細胞増殖、混合リンパ球反応に対する影響、ヒト  $CD4^+$ ヘルパーT 細胞の IL-2 産生阻害作用に対するホスホリルコリンの影響、血小板に対する作用の各試験が行われ、ゾタロリムスはシロリムスと同様、免疫抑制作用を有していることが示唆された。これらの結果より、シロリムスに類似する構造を有するゾタロリムスはシロリムスと同様な薬理作用を有し、ほぼ同一の経路によるヒト冠動脈平滑筋細胞増殖抑制作用により、新生内膜の増殖抑制作用に寄与する可能性が示唆された。

総合機構は、ゾタロリムスの薬理作用に関する以下の点について説明を求めた。

1. リガンド-受容体結合試験の成績において、いくつかの受容体に親和性がみとめられたことに関して、本品の使用に伴い予期しない副作用が生じるなどのリスクについて検討すること。
2. ゾタロリムスの血管平滑筋細胞と血管内皮細胞への増殖阻害濃度がほぼ同一であることから、血管平滑筋細胞の増殖抑制は同時に血管内皮細胞の増殖を抑制している可能性が推定される。血管内皮細胞の増殖が抑制されることに伴い内皮化が遅延するなど、臨床使用上発生しうるリスクについて考察すること。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

1. リガンド-受容体結合試験では、ゾタロリムスの高濃度条件下において各リガンドの受容体結合に対する阻害測定を行っている。薬物動態の試験結果における本ステント留置時のゾタロリムスの最高血中濃度及びその遊離型薬物濃度は極めて低いことが推測され、 $C_{max}$  付近の濃度において、これら受容体と相互作用することは殆どないと考えられることから、臨床上のリスクが生じる可能性は低いと考える。
2. ステント拡張の際、血管内皮細胞はステントにより物理的損傷を受けるため、ステントと直接接触する細胞は血管平滑筋細胞であると考えられる。従って、ステント拡張初期に溶出した薬剤は、速やかに隣接する平滑筋組織へ取り込まれ、その後、血管内皮細胞の再生が始まることになると考えられる。血管平滑筋細胞と血管内皮細胞では作用濃度が近接しており、動脈組織内において血管内皮細胞に作用する可

能性は否定できないものの、前述の時間的推移を考えると、ステントにコーティングされた薬剤は溶出量が最大となる拡張時において血管平滑筋細胞と接触することになり、再生した血管内皮細胞への影響は少ないと推定される。実際、ブタを用いた 28 日安全性試験において、血管内皮細胞が血管の内側を完全に被覆しており、金属ステントと比較して有意差がみられないことから、内皮化の遅延に関しては大きな問題はないと考える。

総合機構は、薬物動態に関する試験の成績を踏まえ、ゾタロリムスが非特異的な受容体結合を示す血中濃度域を維持することは考えにくく、意図しない薬理作用あるいは免疫抑制を含む全身作用を示さないとする申請者の見解を概ね妥当であると判断した。また、血管平滑筋細胞と血管内皮細胞に対するゾタロリムスの作用については、各時点に於ける組織内薬物濃度を測定していないことなど、仮説を実証するに足る根拠が提示されていないことから組織内の薬物の動態に関しては不明であるものの、本ステントを留置したブタ冠動脈において、内皮化の遅延がみられていないことや、後述する内皮細胞機能評価（参考資料）において内皮機能が正常であったことから、ゾタロリムスによる意図しない有害事象の発生の可能性は低いとする申請者の見解について、総合機構は専門協議の議論を踏まえ了承した。

#### 【薬物動態に関する資料】

本ステントの留置に伴うゾタロリムスの薬物動態について、薬剤放出挙動に関する *in vitro* 試験と、ブタ冠動脈又はウサギ腸骨動脈に本ステントを留置後に、経時的にステントを摘出し、ステントに残存した薬剤量を測定する *in vivo* 溶出試験、薬物血中濃度測定、ステント留置部位（近位側、遠位側）における薬物の組織内薬物量、及び摘出時に肺、肝臓、腎臓、ステント直下の心筋を採取し作製した器官標本におけるゾタロリムス量を測定した結果が提出された。また、第 I 相薬剤用量漸増単回静脈内投与試験（60 例）、及び第 I 相薬剤反復（14 日）静脈内投与試験（72 例）によるヒトの薬物動態及び安全性に関する試験成績が提出された。

ブタ、ウサギを用いた薬物血中濃度測定では、ゾタロリムス量として 120  $\mu$ g（ステント長 12mm）のステントが留置され、ブタでは留置 3 時間後に 2.67 $\pm$ 0.67 ng/mL を示し、ウサギでは 15 分後に 177.68 $\pm$ 167.07 ng/mL の最高血中濃度を示した後、24 時間後には 1.88 $\pm$ 0.31 ng/mL にまで低下した。またステント留置部位における、周囲組織内薬剤濃度は、留置後 2 日時点でブタでは 27.85 $\pm$ 9.59 ng/mg、ウサギでは 69.07 $\pm$ 30.68 ng/mg の最高組織内濃度を示し、28 日後に両モデルにおける組織内濃度は約 1 ng/mg まで低下した。

ヒト第 I 相臨床試験において、ゾタロリムスの静脈内投与による投与 5 分後濃度は 900  $\mu$ g 投与において 110.78 ng/mL、ステント長 30 mm にコーティングされた薬物量

に相当する 300  $\mu$ g では 36.71 ng/mL であった。300  $\mu$ g 投与における半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 35.9 $\pm$ 4.6hr であり、シロリムスの約 60 時間 (単回経口投与) より短い半減期を示した。なお、最大 900  $\mu$ g までの投与において臨床的又は生化学的な全身性の免疫抑制所見及び毒性は確認されなかった。

総合機構は、本品留置後の薬物動態については後述するヒトにおける薬物動態試験 (ENDEAVOR US PK 試験、ENDEAVOR Japan PK 試験) の試験成績とともに評価することとした。

#### 【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、亜急性期性能試験、ステント植込試験における組織病理学的評価、過拡張及び小血管に対するステント植込み評価が行われ、試験成績が提出された。また、ブタ冠動脈における内皮細胞機能評価試験の成績が参考資料として提出された。

正常ブタ冠動脈モデルを用いた用量設定試験 (単位長当たりのゾタロリムス量として  $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、10、 $\blacksquare$   $\mu$ g/mm の各用量のステントを使用、もしくは 10 及び  $\blacksquare$   $\mu$ g/mm 用量のステントを重複留置使用、対照群にはポリマーのみコーティングしたステント及びドライバーステントを使用) では、植込み  $\blacksquare$  日後、 $\blacksquare$  日後、 $\blacksquare$  日後の、デバイス急性期性能、血管造影、組織形態計測解析、組織病理学的検査が評価された。各用量のステント及びオーバーラップしたステント留置部位において、薬剤による影響や局所組織毒性は認められなかった。 $\blacksquare$  日の植え込み試験において、10  $\mu$ g/mm と  $\blacksquare$   $\mu$ g/mm の用量で狭窄度の抑制が見られたが、抑制効果に差はないことから、安全面を考慮し、本品に用いる薬剤用量を 10  $\mu$ g/mm とした。 $\blacksquare$  日の時点における内膜及び治癒反応は、薬剤コーティングステント群、ドライバーステント群に有意な差はなく、内膜厚と狭窄度において有意な差はみられないものの、10  $\mu$ g/mm 群において対照群にくらべ改善傾向が見られた。炎症反応は、ポリマーコーティング群と 10  $\mu$ g/mm 群において有意に高い炎症スコアを検出したが、強い反応ではなかった。本品のオーバーラップ群は、ドライバーステントのオーバーラップ群よりも高い炎症スコア、損傷スコア、中膜菲薄化が観察されたが、程度はわずかなもので臨床上問題になるような反応は見られなかった。

亜急性期性能試験では、留置  $\blacksquare$  日後のデバイス急性期性能、血管造影評価、組織形態計測解析、組織病理学的検査に加え、免疫組織化学評価を用いた新生内膜細胞増殖の定量的評価、血栓沈着を指標とした亜急性血栓形成に関する評価が行われた。新生内膜細胞増殖測定では、 $\blacksquare$   $\mu$ g/mm 及び 10  $\mu$ g/mm 群のいずれも 50%程度の増殖抑制作用が認められた。また、亜急性血栓形成に関する評価については、本品群と対照群に差は認められなかった。ブタ冠動脈における内皮細胞機能評価試験では、本品をブタ冠動脈に留置後、ステント留置部における内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) mRNA 及び eNOS タンパク質発現量の分析、アセチルコリン負荷による血管内皮細胞機能の測定が行われ、

特に問題となる成績は認められなかった。

正常ブタ冠動脈モデルを用いた 〇～〇 日のステント植え込み試験において、ステント留置部位の安全性を確認した結果、ステントストラット周囲の領域にポリマー様断片物質が認められたこと等から、ステント留置血管及び心筋組織の高倍率顕微鏡写真を用いた再評価を行った。ポリマー様断片物質は全て新生内膜に完全に包まれており、動脈内腔へ広がっているものは存在しなかった。従って、ポリマー様断片物質は存在したとしても限局的であり、塞栓の危険性は低いと考えられた。

過拡張に対する留置では、10  $\mu$ g/mm エンデバーステント群とドライバーステント群について、通常の血管径より 〇%及び 〇%過拡張した過拡張モデルを用いて、〇日後のデバイス急性期性能、血管造影、組織形態計測解析、組織病理学的検査により評価した。10  $\mu$ g/mm エンデバーステントの 〇%過拡張群、〇%過拡張群において、フィブリンスコア、炎症スコアの上昇が観察されたが、程度は大きいものではなく臨床上問題になるような反応は見られなかった。

小血管に対する留置では、2.25、2.5mm 径のエンデバーステントあるいはマイクロドライバーステントを用い、留置 〇日後のデバイス急性期性能、血管造影、組織形態計測解析、組織病理学的検査により評価した。上述の程度の炎症スコアの上昇等がエンデバーステント群において見られたことを除き、問題となる所見は観察されなかった。

総合機構は、いくつかの動物モデルの検討において、有意な炎症スコアの上昇等がみられていること、及びポリマー断片様物質がステントストラット近辺に認められていることを含め、エンデバーステント留置後の炎症所見について審査した結果、これらの炎症反応が臨床上は大きな問題となる可能性は少ない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。

#### へ. リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用」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。

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

臨床試験に関する資料として、海外臨床試験である ENDEAVOR II 試験及び、国内臨床試験である ENDEAVOR Japan 試験の成績が提出された。また、パイロット臨床試験である ENDEAVOR I 試験、Cypher ステントとの比較試験である ENDEAVOR III 試験、TAXUS エクスプレス 2 ステントとの比較試験である ENDEAVOR IV 試験については参考資料として提出された。

#### 【ENDEAVOR II 臨床試験、ENDEAVOR Japan 臨床試験】

本品の有効性及び安全性を評価するため、本品群 (598 症例)、対照群のドライバークロナリーステント群 (599 症例) による前向き・多施設共同・二重盲検・二群無作為化比較試験が、対照血管径 2.25mm 以上 3.5mm 以下、病変長は 14mm 以上 27mm 以下の冠動脈に単一新規病変を持つ患者を対象に、欧州他 72 施設で実施された (ENDEAVOR II)。主要評価項目は術後 9 か月の標的血管不全 (TVF) の発現率とし、副次評価項目として、術後 9 か月の標的病変血行再建術 (TLR)、標的血管血行再建術 (TVR)、デバイス成功、病変成功、手技成功、術後 30 日、6、9、12、24 か月の主要心事故 (MACE) 発現率、術後 8 か月の遠隔期損失径、ステント内/セグメント内最小血管径、ステント内/セグメント内バイナリ再狭窄率、血管内超音波検査 (IVUS) による新生内膜増殖容積を設定した。また、術後抗血小板療法は、原則として無期限のアスピリン投与及び 12 週間の硫酸クロピドグレル投与を行っている。なお、本試験については 1 年までの追跡調査が計画されており、1 年の追跡調査結果が参考資料として提出されている。

本品の日本人における有効性及び安全性を確認する目的で、ENDEAVOR II と同一の対象患者に対して、前向き・多施設共同・単群非無作為化試験 (11 施設 99 症例) が実施された (ENDEAVOR Japan)。副次評価項目における IVUS による新生内膜増殖容積評価を行わないこと、及び MACE 発現率が 9 か月迄の追跡調査であることを除いて、ENDEAVOR II 試験と同じ評価項目が設定されている。なお、術後の抗血小板療法は、原則として無期限のアスピリン投与及び 12 週間以上の塩酸チクロピジン投与である。

ENDEAVOR II 試験及び ENEDAVOR Japan 試験の成績を表 1 に示す。ENDEAVOR II 試験では、主要評価項目である術後 9 ヶ月の TVF 発生率は、本品群 7.9%、対照群 15.1%と対照群に比して有意 ( $P < 0.001$ : Wilcoxon 及び Log-rank 検定による群間比較) に低下し、本ステントのベアメタルステントに対する優越性が示された。また、術後 9 ヶ月 TLR、TVR の発生率、及び術後 9 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月 MACE 発現率において、対照群より有意に低い成績が得られた。

ENDEAVOR Japan 試験では、主要評価項目である術後 9 ヶ月 TVF は 5.2%であり、

ピボタル試験である ENDEAVOR II 試験に劣るものではなかった。また、患者背景を元に傾向スコアによる調整を行い ENDEAVOR II 試験成績と比較した結果、ENDEAVOR II 試験成績と大きく異なるものではなく、日本人に対しても ENDEAVOR II 試験は外挿可能と判断した。

表 1 ENDEAVOR II 及び ENDEAVOR Japan 試験の成績

評価項目	ENDEAVOR II 試験			ENDEAVOR Japan 試験
	本品群 (n=598)	対照群 (n=599)	P値	本品群 (n=99)
術後9ヶ月 TVF (%)	7.9	15.1	<0.001	5.2
術後9ヶ月 TLR (%)	4.6	11.8	<0.001	3.1
術後9ヶ月 TVR (%)	5.6	12.5	<0.001	3.1
デバイス成功 (%)	98.8	99.2	0.773	97.0
病変成功 (%)	99.7	100	0.249	100
手技成功 (%)	97.3	97.1	1.000	98.0
MACE (%) (術後30日)	2.9	3.7	0.421	2.0
(術後6か月)	4.6	8.9	0.004	2.0
(術後9か月)	7.3	14.4	<0.001	5.2
(術後12か月)	8.8	15.6	<0.001	--
(術後24か月)	9.9	18.3	<0.001	--
術後8ヶ月遠隔期損失径 (mm)	0.62±0.46	1.03±0.59	<0.001	0.53±0.43
(ステント内/セグメント内)	0.36±0.46	0.72±0.61	<0.001	0.23±0.42
術後8ヶ月最小血管径 (mm)	1.99±0.56	1.62±0.70	<0.001	2.15±0.63
(ステント内/セグメント内)	1.86±0.55	1.56±0.67	<0.001	2.00±0.57
術後8ヶ月バイナリ再狭窄率 (%)	9.5	33.2	<0.001	8.2
(ステント内/セグメント内)	13.3	34.7	<0.001	8.2
新生内膜増殖容積 (mm <sup>3</sup> )	30.15	53.51	<0.001	--

表 2 ENDEAVOR II 及び ENDEAVOR Japan 試験の主要な有害事象発生率 (%)

有害事象の種類	ENDEAVOR II 試験 (手技後720日まで)			ENDEAVOR Japan 試験 (手技後270日まで)
	本品群 (n=583)	対照群 (n=579)	P値	本品群 (n=97)
MACE	9.9(58/583)	18.3(106/579)	<0.001	5.2(5/97)
死亡	2.1(12/583)	2.2(13/579)	0.843	0.0(0/97)
Q波心筋梗塞	0.3(2/583)	0.9(5/579)	0.286	0.0(0/97)

非Q波心筋梗塞	2.6(15/583)	3.1(18/579)	0.601	2.1(2/97)
緊急CABG	0.0(0/583)	0.0(0/579)	--	0.0(0/97)
穿孔	0.5(3/583)	0.3(2/579)	1.000	0.0(0/97)
急性ステント血栓症	0.5(3/583)	1.2(7/579)	0.223	0.0(0/97)
遅発性ステント血栓症	0.0(0/583)	0.0(0/579)	--	0.0(0/97)
血管合併症	0.5(3/583)	1.2(7/579)	0.223	0.0(0/97)
脳血管発作	0.7(4/583)	0.5(3/579)	1.000	0.0(0/97)
主要な出血性合併症	1.2(7/583)	2.2(13/579)	0.184	0.0(0/97)

手技後 720 日までの本品群及び対照群の主要な有害事象を表 2 に示す。ENDEAVOR II 試験における本品群の死亡 12 例 (2.1% : 12/583) の内訳は心臓死 8 例、非心臓死 4 例であった。また、ENDEAVOR Japan 試験において、手技後 270 日までの死亡は 0 例、MACE は 5 例であった。

総合機構は、添付資料として提出された臨床試験において使用されたステント径について調査したところ、待機的な使用として本邦において承認されていない 2.25mm 径のステントの使用症例数 (ENDEAVOR II 16 本、ENDEAVOR Japan 4 本) は少なく、当該ステントを用いる小血管に対する有効性及び安全性の担保が不十分であると考え、本臨床試験の試験成績から 2.25mm 径ステントの有効性及び安全性が確認できるとする妥当性について説明を求めたところ、申請者から 2.25mm 径のステントを本申請から除外する旨の回答を得た。

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副次評価項目においても特に問題となる成績は観察されなかったことから、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、及び 2.25mm 径ステントを申請から除外する旨を、専門協議の議論を踏まえ了承した。

#### 【薬物動態試験 (ENDEAVOR Japan PK 試験、ENDEAVOR US PK 試験)】

本品のステント留置時の薬物血中濃度を測定する目的で、米国で 43 例を対象としてゾタロリムスの薬物動態試験 (ENDEAVOR US PK 試験) が行われた。また、日本人における薬物血中濃度を測定し、海外臨床試験の外挿性を検討する目的で、ENDEAVOR Japan 試験の被験者のうち 20 症例を用いて、国内薬物動態試験 (ENDEAVOR Japan PK 試験) が行われた。

ゾタロリムスの薬物動態試験は 180  $\mu$ g、240  $\mu$ g、300  $\mu$ g を塗布したステントを留置後、720 時間後まで経時的に静脈血中のゾタロリムス濃度を測定することにより実施した。各薬物動態プロファイルに関するノンコンパートメントモデルによる解析結果を表 3 に示す。300  $\mu$ g をコーティングしたステントを留置した際の最高血中濃度 (2.66 $\pm$ 1.00