

審査報告書

平成 21 年 12 月 8 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]	: 1、2.機械器具 7. 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称]	: 1、2.冠動脈ステント
[販 売 名]	: 1. XIENCE V 薬剤溶出ステント : 2. PROMUS 薬剤溶出ステント
[申 請 者]	: アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日]	: 平成 20 年 5 月 29 日
[審 査 担 当 部]	: 医療機器審査第一部

審査結果

平成 21 年 12 月 8 日

[類 別] : 1、2.機械器具 7、内臓機能代用器
[一般的名称] : 1、2.冠動脈ステント
[販売名] : 1. XIENCE V 薬剤溶出ステント
: 2. PROMUS 薬剤溶出ステント
[申請者] : アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申請年月日] : 平成 20 年 5 月 29 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エベロリムスがコーティングされている。

本邦及び海外で行われた本品の臨床試験成績が提出された。米国で行われた比較臨床試験（SPIRIT III 試験）において、主要評価項目である術後 8 ヶ月ステントセグメント内遠隔期径損失は、本品 0.14 ± 0.41 mm、対照群（TAXUS エクスプレス 2 ステント） 0.28 ± 0.48 mm であり、臨床的な主要評価項目である術後 9 ヶ月標的血管不全は本品 7.6%、対照群 9.7%といずれにおいても対照群に対する非劣性が検証された。副次評価項目である 8 ヶ月ステント内遠隔期径損失、8 ヶ月セグメント内径狭窄度、8 ヶ月ステント内径狭窄度においても、本品群の対照群に対する非劣性が示された。また、同様な条件下で本邦にて単群で行われた国内臨床試験の結果は、術後 8 ヶ月ステントセグメント内遠隔期径損失 0.15 ± 0.34 mm、術後 9 ヶ月標的血管不全 8.0%であり、ともに米国比較試験の本品群の結果とほぼ同等であることが示された。

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、薬剤溶出型ステントとしての性能を担保するために、エベロリムスに関する確認試験、溶出速度、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 2.5 mm から 3.75 mm であり、新規の冠動脈病変（病変長 28 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. 本品を用いて行った臨床試験である SPIRIT FIRST 試験、SPIRIT II 試験、SPIRIT III 試験、SPIRIT IV 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 12 月 8 日

1. 審議品目

[類 別]	: 1、2.機械器具 7. 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称]	: 1、2.冠動脈ステント
[販 売 名]	: 1. XIENCE V 薬剤溶出ステント : 2. PROMUS 薬剤溶出ステント
[申 請 者]	: アボット バスキュラー ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日]	: 平成 20 年 5 月 29 日
[申請時の使用目的]	: 対照血管径が 2.5 mm 以上 4.25 mm 以下の範囲にあり、新規冠動脈病変（病変長 28 mm 以下）を有する患者の治療。

2. 審議品目の概要

「XIENCE V 薬剤溶出ステント」、「PROMUS 薬剤溶出ステント」（以下、合わせて「本品」という。）は、同一品目で名称のみが異なることから 2 つの申請が行われたものである。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、免疫抑制剤であるエベロリムスがコーティングされている。

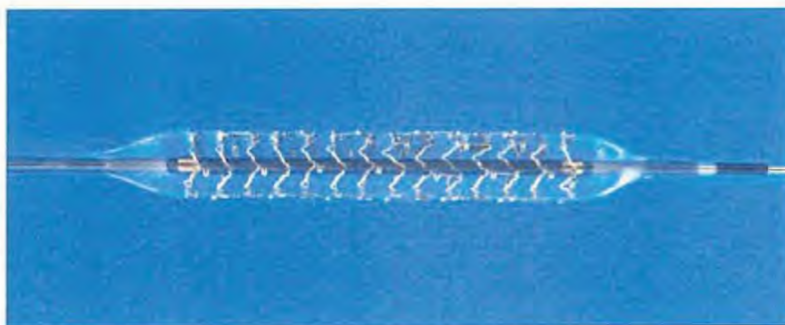


図 1 ステントの外観図

本品のステント部には、コバルト・クロム合金（L-605）製の MULTI-LINK ビジョンコナリーステントシステム及び MULTI-LINK ミニビジョン コナリーステントシステム（ステント径:2.75～4.0 mm 及び 2.5 mm、承認番号:21700BZY00468000 及び 22000BZX00972000、以下あわせて、「ビジョンステント」という。）を土台ステントとして使用している。ステ

ント金属表面には薬剤マトリックス層として、エベロリムス（図2）を含有するフッ化ビニリデンーヘキサフルオロプロピレン共重合体（Polyvinylidene Fluoride-Hexafluoropropylene、以下、「PVDF」という。）がコーティングされているが、薬剤マトリックス層と金属表面の間に、薬剤マトリックス層の結合を補助することを目的としたプライマー層として、ポリブチルメタクリレート（Poly-Butyl Methacrylate、以下、「PBMA」という。）がコーティングされており、薬剤マトリックス層とプライマー層の2層構造となっている。本品のデリバリーシステムは、ビジョンステントに用いられているデリバリーシステムと同一である。

薬剤溶出型ステント（Drug Eluting Stent、以下、「DES」という。）の前例としては、抗悪性腫瘍剤であるパクリタキセルをコーティングした、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、以下、「TAXUS」という。）及びタクサスリバティーステントシステム（承認番号：22100BZX00049000、ボストン・サイエンティフィック・ジャパン株式会社）、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）並びにゾタロリムスをコーティングしたエンデバーコロナリーステントシステム（承認番号：22100BZX00247000、日本メドトロニック株式会社）が存在する。本品にコーティングされているエベロリムスはシロリムスと類似した構造を有する免疫抑制剤であり、本邦において「サーティカン錠（承認番号21900AMX00043000、21900AMX00044000、21900AMX00045000、ノバルティス ファーマ株式会社）」が心臓移植後の免疫抑制を適応として承認されているものの、DESのコーティング薬剤としては本邦で初めて用いられる薬剤である。

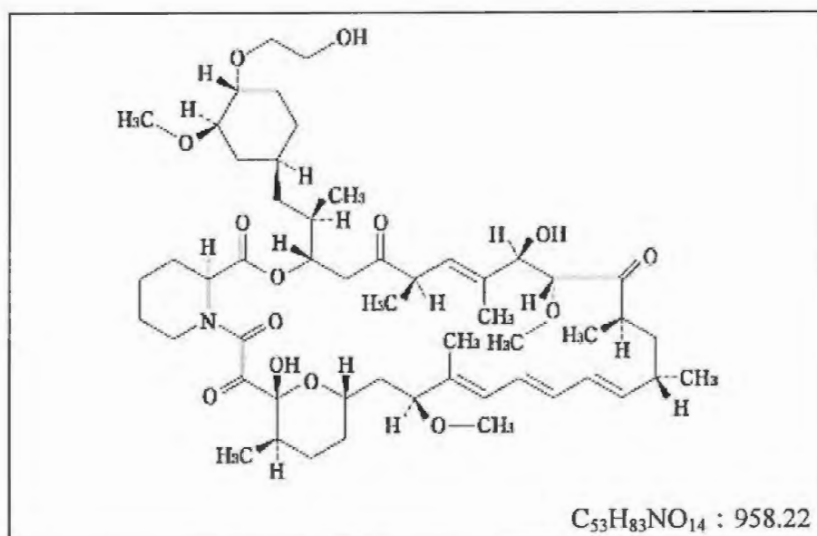


図2 エベロリムスの化学構造式

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、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成 20 年 12 月 25 日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(20 達第 8 号) 第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

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バルーン治療に代わり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、昨今では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こし、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・亢進することにより、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であった。この問題を解決する手段として、金属ステント上に抗悪性腫瘍剤や免疫抑制剤等の細胞増殖に抑制的に働く薬剤をコーティングした DES が開発されるようになった。DES は、ステント上にコーティングされた薬剤が局所的に溶出することによって新生内膜の増殖を抑制し、金属ステントに比べ、再狭窄を低減させることが、既に複数の大規模試験で報告されている^{1,2}。

エベロリムスは、Cypher ステントにコーティングされている免疫抑制剤であるシロリムスの C40 位にある水酸基を 2-ヒドロキシエチル基により化学修飾したものであり、エベロリムスが分子レベルでシロリムスと同じ作用機序により細胞増殖を抑制すると考えられている。エベロリムスは血管平滑筋細胞をはじめ、多種多様な細胞に作用する強力な細胞増殖抑制剤であり、*in vitro* 試験では nM 単位の低濃度で細胞増殖を阻害するため、微量で有効性が期待できる薬剤である。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、心臓手術用の縫合糸として使用されているフッ化ビニリデン-ヘキサフルオロプロピレン共重合体 (PVDF-HFP) 及び、他の DES のコーティングに用いられているポリブチルメタクリレート (PBMA) が採用されている。

【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 2.25 mm から 4.25 mm のネイティブ冠動脈の新規病変（病変長は 28 mm 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 2006 年 1 月に 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 2.5 mm から 4.25 mm のネイティブ冠動脈の新規病変（病変長 28 mm 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 7 月に FDA より承認され、販売を開始している。

2009 年 10 月現在、本品は世界 87 ヶ国で使用され 万本以上の販売実績がある。

【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】

2009 年 10 月現在での不具合及び有害事象の発生率は 0.115% (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有害事象は、死亡 0.0072% (件)、及びステント血栓症 0.0119% (件) であった。本品の不具合としては、使用者による操作ミス (0.0166%)、留置中のステント脱落 (0.0108%)、目的部位 (病変) の不通過 (0.0086%)、抜去困難 (0.0031%)、バルーン破裂 (0.0026%)、留置ステントの損傷 (0.0021%) 等であり、いずれも本ステントシステムに関連するものと思われた。

一方、薬剤関連の有害事象については、エベロリムス (サーティカン錠) の経口投与後に 1%以上の頻度で発生することが報告されている有害事象のうち、海外臨床試験である SPIRIT III RCT XIENCE 群 (例) において発生した有害事象は、腹痛・悪心・吐き気 2.4% (例)、及び血小板減少 0.1% (例) であった。腹痛・悪心・吐き気は、一般的なインターベンション後の有害事象であり、血小板減少は手技当日に発生していることから、これらの有害事象は手技、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た。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品のエベ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、「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) 及び米国 FDA ガイダンス「Guidance for Industry and FDA Staff, Non-Clinical Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems (2005)」を参考に性能及び物理的項目が設定された。

ステントの特性については、ステント展開均一性、拡張前後のステント長変化率、リコイル試験、半径方向強度 (ラディアルフォース)、ステント反復強度、金属溶出、腐食耐性が設定された。コーティング及び薬剤の特性については、コーティングの完全性、微粒子試験、エベロリムス確認試験、エベロリムスの類縁物質、薬剤溶出率、含量均一性、薬剤総含有量が設定された。デリバリーシステムの特性としては、ステント移動試験、拡張時ステント内径、カテーテル準備試験、バルーン収縮時間、バルーン疲労試験、推奨拡張圧、バルーン破裂、引張強度試験、プロキシマルアダプター耐圧性、カテーテルシャフト耐圧性、インナーメンバー破壊試験、ガイディングカテーテルへの引き戻し試験、親水性コーティング粘着試験、親水性コーティング摩擦係数が設定された。ステント及びデリバリーシステム全体の特性として、エンドトキシン試験が設定された。

総合機構は、「ホ.性能に関する資料」中の物理的、化学的試験の結果を含め、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

ステント及びデリバリーシステムの性能に関する長期保存安定性を、■年間相当の加速劣化検体により評価し、ステントにコーティングした薬剤に関する安定性を、ICHQ1A「安定性試験ガイドライン」に則った条件で保存を行った■年間の実時間経時検体、及び加速劣化検体により評価した。試験項目として、品目仕様に設定された試験項目に加え、過酷試験として温度に対する安定性試験、及びICHQ1B「新原薬及び新製剤の光安定性ガイドライン」を参照した光安定性試験が行われ、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】

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的、化学的試験及び生物学的安全性試験の各結果が提出された。

品目仕様に設定された項目に加え、ステントフリーエリア割合、磁気共鳴映像（MRI）安全性試験、X線不透過試験、コーティング厚および分布、薬剤密度および薬剤分布、SEM断面画像解析、ステント長方向の薬剤量均一性、コーティングからバルーンへの薬剤の移行（癒着）、コーティングの微細構造解析、コーティングの密着性、ポリマーステントの溶出物試験、有限要素分析、バルーン破裂後のコーティングの完全性、デリバリーシステムプロファイル（クリンプ時ステント外径）試験が行われ、すべて仕様を満たす成績が提出された。本品のデリバリーシステム及びステント金属部分は、既承認品であるビジョンステントと同一であるという理由で、ステント金属成分の溶出試験及びニッケル溶出試験については添付が省略された。

生物学的安全性に関しては、ステント部及びデリバリーカテーテルについては既存製品と同一であることから、自社での承認前例を有さないコーティング材に用いられている2種類のポリマー及びエベロリムスについて、生物学的安全性の評価を行った。コーティング材については、薬剤を含まない2種のポリマーのみをコーティングしたポリマーコーティングステントを用いて、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、亜急性毒性試験、埋植試験、慢性毒性試験が、また、2種類のポリマー

を[]に成型した、ポリマーフィルムを用いて、細胞毒性、感作性、遺伝毒性（復帰突然変異試験、染色体異常試験）、発熱性試験、血液適合性試験（溶血性試験、プロトロンビン時間試験、部分トロンボプラスチン時間測定試験）が行われた。

エベロリムスをコーティングしたステントを用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、血液適合性試験（溶血性試験）、慢性毒性、発癌性、生殖発生毒性試験が行われ、製品の[]倍量（[] $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）のエベロリムスをコーティングしたステントを用いて、亜急性毒性試験、遺伝毒性（復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた前進突然変異試験、染色体異常試験、小核試験）、埋植試験が行われた。更に、製品全体として、[]倍薬剤量をコーティングしたステント部とデリバリーシステムを合わせた検体に対して、細胞毒性、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性、発熱性試験、血液適合性試験（溶血性試験、血栓性試験、プロトロンビン時間試験、部分トロンボプラスチン時間測定試験）が行われた。本申請に際し、エベロリムスは、既に本邦において医薬品（サーティカン錠）として承認を受けているので、承認を受ける際に評価された薬剤の毒性試験に関する試験の結果が参考資料として提出された。以上、生物学的安全性試験に関する添付資料については、エベロリムスをコーティングしたステントを検体とした、細胞毒性試験及び皮内反応試験を除き、陰性を示す試験成績が提出された。

総合機構は、安全性に関する資料について審査した結果、薬剤溶出ステント単体を検体とした試験で認められた細胞毒性及び皮内反応性については、高濃度エベロリムスによる炎症の可能性が高いと考察されたこと、より臨床使用に近い条件での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、ポリマーフィルムの生物学的安全性試験にて毒性が認められていないこと、ポリマーコーティングステントの埋植試験でベアメタルステントと同様の所見が得られていること、及び後述する臨床試験において本品特有の有害事象が認められていないことを総合的に判断し、臨床使用においては大きな問題になる毒性ではないと判断した。

【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、包装の目視試験、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、エベロリムスの作用機序に関する確認試験、ヒト冠動脈平滑筋細胞及びヒト冠動脈内皮細胞の増殖に対する影響及び、血小板機能に対する影響が検討された。

エベロリムスは、既存の DES である Cypher ステントのコーティング薬剤に用いられてい

るシロリムスの C40 位にある水酸基を 2-ヒドロキシエチル基により化学修飾した薬物である。シロリムスは、細胞内結合蛋白である FKBP12 (FK-506 binding protein-12) と結合して複合体を形成し、この複合体が細胞周期の G1 期から S 期への誘導に関与する主要な調節蛋白である mTOR (mammalian target of rapamycin) に結合し三重複合体を形成してその機能を阻害することにより、細胞増殖阻害作用を示すと考えられている。in vitro の薬理試験において、エベロリムスがシロリムスと同様に FKBP12 と結合し、複合体を形成することが確認され、mTOR の制御下で生じる p70 S6 のリン酸化及び活性化の阻害能にシロリムスとの定量的な差がないことが確認された。よって、エベロリムスはシロリムスと同様の作用機序によりヒト冠動脈平滑筋細胞増殖を抑制し、新生内膜の増殖抑制作用を示すものと推察された。

in vitro のヒト冠動脈平滑筋細胞及びヒト冠動脈内皮細胞を用いて細胞増殖抑制試験が行われ、試験成績が提出された。エベロリムスは濃度依存的に阻害活性を示し、IC₅₀ はそれぞれ、 $7.3 \times 10^{-11} \sim 1.4 \times 10^{-10}$ M (平滑筋細胞) 及び $4.3 \times 10^{-11} \sim 7.5 \times 10^{-11}$ M (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 (IC₅₀ = $7.8 \times 10^{-11} \sim 1.2 \times 10^{-10}$ M (平滑筋細胞)、 $3.1 \times 10^{-11} \sim 7.0 \times 10^{-11}$ M (内皮細胞)) と比較して、ほぼ同程度の阻害作用を有していることが示された。

エベロリムスがヒト血小板凝集作用に与える影響を、希釈に使用した溶媒を対照として検証した試験が提出された。その結果、ADP 誘導性血小板凝集作用、TRAP 誘導血小板凝集及び血小板凝集時の ATP 放出に差は認められず、エベロリムスがヒト血小板凝集作用に影響を与えないことが示された。

総合機構は、エベロリムスの血管平滑筋細胞と血管内皮細胞に対する増殖阻害濃度が極めて接近しており、設定容量において内皮化の遅延がおこる可能性が考えられたが、後述する動物に対するステント留置試験において、内皮化の遅延は観察されず、後述する臨床試験においても血栓症の発生頻度は、既存の DES と比較し同程度であったことから、エベロリムスの血管内皮細胞に与える影響は、既存の DES と比較して同等であるものと考えた。しかしながら、既存の DES においてはステント留置部の内皮化の遅れが原因と見られる遅発性血栓症が問題となっていることを踏まえ、本品に対してもステント血栓症について慎重に観察し、適切に対応をとることが重要と考え、承認条件 3 を付することが妥当と判断した。

【薬物動態に関する資料】

本ステントの留置に伴うエベロリムスの薬物動態について、ブタ冠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、脾臓、ステント留置近傍及び留置動脈末端部付近の心筋を採取しエベロリムス量を測定した成績が提出された。

薬物血中濃度測定は、エベロリムス量として $\blacksquare \mu\text{g}$ ($100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ステンント $3.0 \times 12\text{mm}$) のステンントが留置され、留置 30 分後に $\blacksquare \text{ng}/\text{mL}$ の最高血中濃度を示し、72 時間後には検出不可能な濃度まで低下した。またステンント留置部位における、周囲組織内薬剤濃度は、留置後 3 時間後に $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ng}/\text{mg}$ の最高組織内濃度を示し、28 日後には約 $\blacksquare \text{ng}/\text{mg}$ まで低下した。動脈組織濃度の終末相半減期は $\blacksquare$ 日であった。また、エベロリムス用量 $\blacksquare \mu\text{g}$ (コーティングエベロリムス用量 $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $3 \times 12\text{mm}$ ステンントを 2 本) 及び $\blacksquare \mu\text{g}$ (同 3 本) を留置した試験においても、 $\blacksquare \mu\text{g}$ 群において留置 60 分後に $\blacksquare \text{ng}/\text{mL}$ 、 $\blacksquare \mu\text{g}$ 群において留置 90 分後に $\blacksquare \text{ng}/\text{mL}$ の最高血中濃度を示し、組織濃度は留置後 1 日目に $\blacksquare \text{ng}/\text{mg}$ の濃度を示し、28 日時点で $\blacksquare \text{ng}/\text{mg}$ 以下であった。以上のように、エベロリムスの組織内濃度は、留置したステンントのエベロリムス搭載量に対する用量依存性は認められなかった。なお、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 (SPIRIT III 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、ブタ冠動脈高損傷モデル (30%過拡張) を用いた用量設定試験が行われ、試験成績が提出された。コーティングするエベロリムス量として $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}$ の各用量のステンントを使用し、対照群にはビジョンステンントを使用した。留置 28 日後に定量的冠動脈造影を行った結果、エベロリムス溶出ステンントは全て、ビジョンステンントと比較して有意に径狭窄度、新生内膜面積、面積狭窄度、新生内膜厚が低下及び血管腔面積が増加したが、用量間での差は認められなかった。また、エベロリムス溶出ステンントを留置した血管では、ストラット周辺においてフィブリン (0-3 のスコアで 1.59-1.97)、及び軽微から軽度の炎症 (0-4 のスコアで 0.56-0.64) が観察されたが、ビジョンステンントではフィブリンはまれであり (スコア 0.75)、やや高い炎症がみられた (スコア 0.75)。また、壁に血栓やストラットに関連する血栓、中膜の菲薄化や壊死はいずれの群においても観察されなかった。上述の所見から、本ステンントの薬剤量として、評価した最小有効用量 ($100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) が選択された。

動物に対するステンント留置試験として、ブタ冠動脈低損傷モデル (10%過拡張) に対する単一ステンント留置 28 日、90 日、180 日、1 年、2 年試験、ステンントオーバーラップ留置 28 日、90 日、180 日試験、最大用量 ($\blacksquare \mu\text{g}/\text{cm}^2$) エベロリムス溶出ステンント留置 28 日、90 日、180 日試験、ポリマーステンント留置 180 日、1 年、2 年試験、またウサギ腸骨動脈に対する単一ステンント留置 28 日、90 日試験、ステンントオーバーラップ留置 28 日、90 日試験の成績が提出された。単一留置試験及びステンントオーバーラップ留置試験ともに、本品とビジョンステンントにおいて同程度の内皮化が観察され、炎症に関しても同程度であった。

総合機構は、本品の薬物用量設定について、ブタ冠動脈モデルにおいて、エベロリムスの効果に用量依存性が認められていないこと、 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下の用量が検討されていないことから、ブタ冠動脈高損傷モデル (30%過拡張) による用量設定は適切ではなく、当該試験

から最適な用量を設定することは困難と考える。既存の DES においても、ブタ冠動脈モデルによって、搭載薬物による新生内膜増殖抑制作用を評価し、有効性を検証することが困難であり、ブタ冠動脈モデルは安全性を確認するためのモデルとして評価していることを踏まえ、添付されたブタ冠動脈モデルを用いて、用量の設定を行うのではなく、安全性を中心に評価するのが妥当と判断する。また、ブタ冠動脈モデルにおいて認められた炎症所見等については、ステントストラット上に認めたフィブリンがエベロリムスの溶出に伴い認められなくなること、1年及び2年の観察で特段の炎症所見が認められていないことから、エベロリムス用量 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ をステントにコーティングした製品による炎症所見等について、臨床試験における有効性を損なうほどの問題はないと判断した。

ヘ．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、残留エチレンオキサイ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

本品の開発にあたり、First in Man 試験である SPIRIT FIRST 試験（ビジョンステントとの比較、欧州）、SPIRIT II 試験（TAXUS との比較、主として欧州）、ピボタル試験の SPIRIT III 試験（TAXUS との比較+4.0mm レジストリー、日本レジストリー、米国及び日本）が実施されている。このうちピボタル試験である SPIRIT III 試験の成績が、臨床試験に関する資料として提出され、SPIRIT FIRST 試験、SPIRIT II 試験の試験成績が、参考資料として提出された。

【SPIRIT III 臨床試験】

本品の有効性及び安全性を評価するピボタル試験として、1つの RCT 及び2つのレジストリーから構成されている SPIRIT III 試験が行われた。病変長 28 mm 以下の新規病変（1枝1病変または2枝2病変）を有する患者を対象に、米国で行われた無作為化臨床試験（以下、「米国 RCT」という。）、4.0 mm 径のステントのみで構成される 4.0 mm レジストリー臨床

試験（以下、「4.0 mm レジストリー」という。）、日本にて日本レジストリー臨床試験（以下、「日本レジストリー」という。）が実施された。SPIRIT III 臨床試験は TAXUS を対照とした前向き・多施設共同・二群無作為化比較試験である米国 RCT（対照血管径 2.5 mm 以上 3.75 mm 以下、本品群：669 症例、TAXUS 群：333 症例）にて TAXUS に対する非劣性を証明し、レジストリーによる単腕試験で、4.0 mm 径ステント(69 症例)及び 2.5～3.5 mm 径ステントの日本人(88 症例)における有効性及び安全性が米国 RCT で得られた結果と同様に、TAXUS に対し非劣性であることを検証するよう設計されている。主要評価項目は血管造影主要評価項目及び臨床主要評価項目の 2 つがあり、血管造影主要評価項目は術後 8 ヶ月セグメント内（ステント両端から外側 5 mm までの範囲）遠隔期径損失（Late Lumen Loss：以下「LL」という。）であり、米国 RCT の血管造影群（本品 376 例、TAXUS 188 例）を用いて評価された。さらに米国 RCT では、術後 9 ヶ月標的血管不全（心臓死、心筋梗塞、虚血に基づく標的病変血行再建及び虚血に基づく標的血管血行再建の複合評価項目）（Target Vessel Failure：以下「TVF」という。）も検出力が多少劣るものの、臨床主要評価項目として評価した。4.0 mm レジストリー及び日本レジストリーは、「米国 RCT が 2 つの主要評価項目の非劣性証明に成功し、かつ米国 RCT TAXUS 血管造影群に対する血管造影主要評価項目の非劣性が証明されること」を成功の定義として設計された。また、米国及び日本の一部の被験者に対して薬物動態試験が実施された。

臨床副次評価項目は、すべての試験において、急性期成功、1、6、9 ヶ月経過観察時の TVF、標的病変血行再建術（以下「TLR」という。）、標的血管血行再建術（以下「TVR」という。）、虚血に基づく主要心事故（心臓死、心筋梗塞および TLR のいずれかが発生した場合。以下「MACE」という。）、ステント血栓症（急性、亜急性、遅発性）を観察し、血管造影副次評価項目として、8 ヶ月経過観察時の近位部 LL、遠位部 LL、ステント内 LL、ステント内径狭窄度（以下「%DS」という。）、セグメント内%DS、ステント内及びセグメント内の血管造影上の再狭窄率、動脈瘤、持続解離が観察された。また IVUS 評価項目として、8 ヶ月経過観察時の%容積閉塞度、持続ステント不完全密着、遅発性ステント不完全密着が観察された。

抗血小板療法は、米国では、硫酸クロピドグレル及びアスピリンの手技前負荷投与を行い、術後は硫酸クロピドグレル 1 日 75 mg 以上を 6 ヶ月以上、アスピリン 1 日 80 mg 以上を臨床試験期間中（5 年間）継続して服用すること、日本レジストリーでは、チクロピジン忍容性がある被験者のみ登録し、手技前にチクロピジン 1 日 200 mg 3 日以上の前投与を行い、術後はチクロピジン 1 日 200 mg を 90 日以上、アスピリン 1 日 80 mg 以上を臨床試験期間中（5 年間）継続して服用することと規定された。

血管造影主要評価項目である術後 8 ヶ月セグメント内 LL は RCT TAXUS 群の 0.28 ± 0.48 mm に対し、RCT XIENCE 群は 0.14 ± 0.41 mm と有意に低値を示し（優越性 P 値 = 0.0037）、RCT XIENCE 群の RCT TAXUS 群に対する非劣性（非劣性 P 値 < 0.0001）が示された。また、臨床主要評価項目である術後 9 ヶ月 TVF は、RCT TAXUS 群の 9.7% (31/320) に対し、

RCT XIENCE 群は 7.6% (50/657) であり、RCT XIENCE 群の RCT TAXUS 群に対する非劣性 (非劣性 P 値 <0.0001) が示された。その他の副次評価項目である 8 ヶ月ステント内 LL、8 ヶ月セグメント内%DS、8 ヶ月ステント内%DS において、RCT XIENCE 群の RCT TAXUS 群に対する非劣性が示された (表 1, 表 2)。

4.0 mm レジストリーの 8 ヶ月セグメント内 LL は 0.17 ± 0.3 mm であり、9 ヶ月 TVF は 5.9% であった。また、日本レジストリーの 8 ヶ月セグメント内 LL は、 0.15 ± 0.34 mm であり、RCT TAXUS 群に対する非劣性が示された。日本レジストリーの 9 ヶ月 TVF は 8.0% であり、RCT TAXUS 群と同程度の成績であった。

表 1 SPIRIT III 試験の血管造影成績

評価項目	米国 RCT 試験			日本レジストリー
	XIENCE 群 (n=376)	TAXUS 群 (n=188)	非劣性 P 値	本品群 (n=88)
術後 8 ヶ月セグメント内 LL (mm)	0.14 ± 0.41	0.28 ± 0.48	<0.0001	0.15 ± 0.34^a
術後 8 ヶ月ステント内 LL (mm)	0.16 ± 0.41	0.31 ± 0.55	<0.0001	$0.10 \pm 0.37^*$
術後 8 ヶ月セグメント内 %DS (%)	18.8 ± 14.7	23.2 ± 16.5	<0.0001	$19.54 \pm 13.52^*$
術後 8 ヶ月ステント内 %DS (%)	6.26 ± 16.6	10.6 ± 22.1	<0.0001	$7.07 \pm 16.24^*$
デバイス成功 (%)	98.0	99.1	— [*]	100 [*]
手技成功 (%)	98.5	97.3	— [*]	96.6 [*]

a : 米国 RCT 試験 TAXUS 群に対する非劣性 P 値 : <0.0001

* : 統計学的評価を実施していない。

表 2 SPIRIT III 試験の臨床評価成績

評価項目	米国 RCT 試験			日本レジストリー
	XIENCE 群 (n=669)	TAXUS 群 (n=333)	非劣性 P 値	本品群 (n=88)
術後 9 ヶ月 TVF	7.6%	9.7%	<0.0001	8.0%
MACE (%) (術後 30 日)	1.3	3.0	— [*]	3.4 [*]
(術後 6 か月)	2.9	5.2	— [*]	4.5 [*]
(術後 9 か月)	5.0	8.8	— [*]	5.7 [*]
(術後 12 か月)	6.0	10.3	— [*]	8.0 [*]

* : 統計学的評価を実施していない。

米国 RCT 及び日本レジストリーの本品群及び TAXUS 群の主要な有害事象を表 3 に示す。術後 12 ヶ月の MACE 発生率は、RCT 本品群 6.0%、RCT TAXUS 群 10.3%。RCT 本品群の

死亡 8 例の内訳は、心臓死 5 例 (0.8% : 5/653)、非心臓死 3 例 (0.5% : 3/655) であり、RCT TAXUS 群の心臓死 3 例 (0.9% : 3/320)、非心臓死 1 例 (0.3% : 1/321) と同等であった。日本レジストリーにおける、手技後 9 ヶ月までの死亡は心臓死 1 例 (1.1% : 1/87)、MACE 発生率は 5.7%であった。

表 3 SPIRIT III 試験の主要な有害事象発生率 (%)

有害事象の種類	米国RCT試験 (手技後12ヶ月まで)		日本レジストリー (手技後9ヶ月まで)
	XIENCE群 (n=669)	TAXUS群 (n=333)	本品群 (n=88)
MACE	6.0% (39/653)	10.3% (33/320)	5.7% (5/87)
心臓死	0.8% (5/653)	0.9% (3/320)	1.1% (1/87)
非心臓死	0.5% (3/655)	0.3% (1/321)	0.0% (0/87)
Q波心筋梗塞	0.3% (2/653)	0.3% (1/320)	0.0% (0/87)
非Q波心筋梗塞	2.5% (16/653)	3.8% (12/320)	3.4% (3/87)
出血性有害事象	3.3% (21/646)	5.4% (17/316)	0.0% (0/86)
血管系有害事象	0.9% (6/647)	1.6% (5/316)	2.3% (2/86)
脳血管事象	1.1% (7/646)	0.6% (2/316)	2.3% (2/86)
ステント血栓症			
急性 (手技当日)	0.1% (1/669)	0	0
亜急性 (1-30日)	0.3% (2/667)	0	0
遅発性 (31-393 日)	0.3% (2/646)	0.6% (2/317)	0

【薬物動態試験 (SPIRIT III 薬物動態試験)】

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、SPIRIT III 臨床試験の被験者のうち、米国で 17 例を対象としてエベロリムスの薬物動態試験 (以下、「米国 PK サブスタディ」という。) が行われた。また、日本人における薬物血中濃度を測定する目的で、SPIRIT III 臨床試験日本レジストリーの被験者のうち 17 症例を用いて、国内薬物動態試験 (以下、「日本レジストリーPK サブスタディ」という。) が行われた。

米国 PK サブスタディは、エベロリムス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エベロリムス濃度を測定した。3 例以上の被験者が得られた留置用量における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 4 に示す。また、日本レジストリーPK サブスタディでは、88~XXXXμg の各用量のエベロリムスをコーティングしたステントを留置後、米国 PK サブスタディと同じサンプリング時間で採取し、同様に解析したところ、エベロリムスの薬物動態プロファイルは日米で類似していた (表 4)。日本人における最高用量 (XXXXμg) をコーティングしたステントを留置した症例における最高血中濃度は 2.11 ng/mL であった。

各容量のステントを留置した際の最高血中濃度は、症例数が少ないものの日本被験者 2.11 ng/mL、米国被験者 2.40 ng/mL であり、「サーティカン錠」で確認されている、エベロリムスの免疫抑制薬としてのトラフ濃度（約 3 ng/mL）と比較すると同程度かやや低い濃度を示していること、及びエベロリムスの血中濃度は、最高血中濃度に達した後、持続することなく低下することから、本品から溶出したエベロリムスによる免疫抑制効果が発現することは無いと考察された。

表4 SPIRIT III薬物動態試験(米国PKサブスタディ、日本レジストリーPKサブスタディ)

薬物動態パラメータ	88μg 用量群		113μg 用量群	181μg 用量群
	米国 (n=3)	日本 (n=6)	日本 (n=4)	米国 (n=6)
Cmax (ng/mL)	0.39 ± 0.10	0.50 ± 0.14	0.65 ± 0.09	1.18 ± 0.68
Tmax (h)	0.5 (0.50-1.88)	1.00 (0.50-1.02)	0.51 (0.50-0.53)	0.5 (0.07-1.00)
AUC0-24 (ng・h/mL)	3.46 ± 0.20	4.48 ± 1.09	6.15 ± 0.75	9.60 ± 4.02
AUC0-last (ng・h/mL)	5.32 ± 4.11	5.05 ± 2.14	11.02 ± 4.00	23.73 ± 13.63
AUC0-inf (ng・h/mL)		12.98 ± 7.08	19.97 ± 7.89	44.00 ± 28.67
t1/2 (h)		45.22 ± 35.08	53.57 ± 19.34	79.08 ± 57.24
CL/F (L/h)		9.29 ± 6.07	6.47 ± 2.81	5.13 ± 2.11

以上、米国 RCT 試験にて本品は既存の DES である TAXUS との非劣性が検証されたが、本邦における本品の有効性及び安全性の評価に関して、総合機構は、以下の点について申請者に見解を求めた。

1. 国内臨床試験は、サロゲートエンドポイントである 8 ヶ月セグメント内 LL が主要評価項目であることから、主要評価項目の妥当性について説明し、この結果をもって本品の有効性及び安全性が本邦においても担保できるとする根拠を説明すること。
2. 4.0 mm 径ステントについて、治験デザインの妥当性及び、4.0 mm 径ステントの本邦における有効性及び安全性が担保できると考える根拠について説明すること。
3. 搭載されたエベロリムス用量において、全身性の薬理作用の発現など、エベロリムスに関する安全性が確保できているかについて、PK 試験の成績を踏まえ考察すること。
4. 既存の DES において遅発性ステント血栓症がみられていることを踏まえ、本品の長期的な、有効性及び安全性について説明すること。
5. 本品使用時に推奨される抗血小板療法について説明すること。

申請者は以下のように回答した。

1. 主要評価項目に設定したセグメント内 LL については、局所的な評価になる点是否めないが、局所的に作用する薬剤の効果も併せて評価する DES に関して、DES との非劣性

を検証する評価項目としては適切であったと考えている。しかし、DES が抱えている問題点を考えると安全性評価は重要であり、LL に加えて TVF により評価を行うことは重要と考える。SPIRIT III 試験の日本レジストリーは、主要評価項目の LL が米国 RCT TAXUS 血管造影群に対する非劣性を検証するプロトコルになっているが、日本レジストリーが臨床試験として成功と定義されるには、さらに米国 RCT において TVF 及び LL の非劣性が TAXUS 群に対し証明されることが条件となっている。SPIRIT III 試験においては、前述の条件がいずれも達成されており、臨床試験における仮説は検証できたと考える。加えて、日本レジストリーにおいても、臨床主要評価項目として TVF を評価しており、その値は 8.0%(7/87)であり、米国 RCT における本品血管造影群、TAXUS 血管造影群とほぼ同等である。また、ポストホック解析ではあるが、統計学的根拠により TAXUS 血管造影群に対する非劣性を証明できている ($p<0.05$)。臨床試験が成功と定義される要件を満たしていること、及び臨床的な評価項目である TVF においても同等性が確認出来ていることから、日本における本品の有効性及び安全性は担保できると考える。

2. 4.0 mm 径ステントについては、米国において行われた 4.0mm レジストリー-67 症例における LL が米国 RCT TAXUS 血管造影群 188 例の LL に劣らないこと、かつ米国 RCT において本品の TAXUS に対する非劣性が検証されたことをもって、有効性及び安全性を担保している。日本においては、国内臨床試験にて 4.0mm 径ステントが 10 例に使用されたが少数例であり、この結果のみをもって臨床上的有効性及び安全性について、医療環境差、人種差等を踏まえ説明することが困難であることから、申請から除外する。
3. SPIRIT III 薬物動態試験における、各被験者のエベロリムス最高血中濃度 (C_{max}) は米国試験では 0.17~2.40 ng/mL、日本試験では 0.29~2.11 ng/mL、最高血中濃度到達時間 (t_{max}) は米国試験では 0.07~1.88 時間、日本試験では 0.50~1.33 時間であった。血液中のエベロリムスは速やかに組織中に吸収され、免疫抑制効果を発揮するために必要な血中濃度 (3~8ng/mL を継続的に維持) までには到達せずに血中から消失しているため、全身性の薬理作用を発揮することはないと考える。以上、本品に用いられているエベロリムスに関する安全性は確認されたと考える。
4. 本品の長期的な有効性及び安全性を示す資料として、SPIRIT FIRST 試験、SPIRIT II 試験及び SPIRIT III 試験の追跡調査の成績を参考資料として提出する。また、より複雑な病変に対する SPIRIT IV 試験 (TAXUS との比較、米国)、市販後臨床試験である SPIRIT V 試験 (糖尿病群においては、TAXUS との比較+オープンレジストリー、欧州) の成績が得られているので、これらについても参考資料として提出する。SPIRIT FIRST 試験に登録された被験者の最長 5 年のデータ (24 名) では、1 年経過観察以降に遅発性ステント血栓症を含む MACE、TVF 事象は発生していない。SPIRIT II 及び SPIRIT III 臨床試験の 2 年間のプールデータによる安全性解析では、ARC 分類によるステント血栓症(Definite+Probable)は本品群 1.3%(5/379)、TAXUS 群 1.3%(2/156)、遅発性ステント

血栓症は本品群 0.8%(3/378)、TAXUS 群 1.3%(2/153)、MACE は本品群 7.2%(28/387)、TAXUS 群 13.9%(22/158)であり、1 年の追跡データの有害事象と比較して、発生率や内容に大きな変化もないことから、安全性上の大きな問題はないと考えている。さらに TVF は本品群 11.4%(44/387)、TAXUS 群 15.8%(25/158)であり、長期有効性についても既存 DES と同等の効果が得られている。以上、追加経過観察において特段の問題はなかったことから、長期的な有効性及び安全性は、既存の DES と比して、現時点において特段の問題はないと考えるが、より長期の情報を収集するため、継続して観察する予定である。

5. 日本レジストリーでは、チクロピジン 1 日 200 mg を 90 日以上、アスピリン 1 日 80 mg 以上を治験期間中（5 年間）と規定されていた。米国ではクロピドグレル硫酸塩製剤の使用を 6 ヶ月に対し、日本でのチクロピジン塩酸塩製剤の使用を 3 ヶ月にした理由は、チクロピジン塩酸塩による副作用を考慮し、チクロピジン塩酸塩の投与を最小限に設定したためであったが、実際は、チクロピジン塩酸塩による副作用よりも、不十分な抗血小板療法によるステント血栓症を懸念して被験者の 83%において 6 ヶ月以上 2 剤併用投与が行われており、抗血小板療法を術後 6 ヶ月未満で中止した場合の安全性は確認されなかったと考える。本邦においてクロピドグレル硫酸塩の使用も可能であることを考慮して、本品の術後の抗血小板療法として、無期限のアスピリンの投与に加え術後少なくとも 6 ヶ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨することが妥当であると考ええる。

総合機構は、SPIRIT III 試験の日本レジストリーは、米国 RCT の試験成績を国内に外挿する橋渡しの位置づけで行われた臨床試験であり、米国 RCT が本品の評価の上で中心的役割を担うと考えている。日本レジストリーの主要評価項目である LL は、冠動脈局所における有効性の評価であり、臨床上的有効性及び安全性を直接的に評価することは難しいと考える。しかしながら、日本レジストリーにおいて示された MACE, TVF 等の臨床成績が米国 RCT の臨床成績とほぼ同等であり、日本レジストリーにおける TVF と LL の相関性も米国 RCT と大きく異なるものではないこと、薬物動態試験の結果、日米間で有意な差が認められていないこと、及び日本独自の有害事象等も認められなかったことから、米国 RCT において示された本品の有効性及び安全性を否定する事象は見あたらない。以上より、SPIRIT III 試験（米国 RCT 及び日本レジストリー）の結果を総合的に評価した上で、日本における本品の有効性及び安全性を判断することについて、専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。

DES の性能は新生内膜増殖を抑制することにより再狭窄を抑制し、心血管イベントを抑制することにある。対照血管径 4.0mm の冠動脈においては、新生内膜増殖による心血管イベント発生は低いことが予想され、4.0mm 径の既存の BMS の臨床成績も比較的良いことが知られている。長期にわたる抗血小板療法の必要性、遅発性ステント血栓症等、DES が抱

える諸問題を鑑みると、4.0mm 径の DES については、BMS と比較して、臨床成績が優れることを検証する必要があると考える。提出されている 4.0mm 径のデータは LL を TAXUS と比較したものであり、BMS と比較した臨床上の優越性を検証したものではなく、4 mm 径の DES の承認がない日本の現状を鑑みると、本邦における 4.0 mm 径 DES の有用性は未だ確認されていないと考える。従って、4.0 mm 径ステントを本申請から除外することとし、対照血管径を 2.5 mm 以上 4.25 mm 以下から、2.5 mm から 3.75 mm と変更することについて、専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。

SPRINT III 薬物動態試験における、各被験者のエベロリムス最高血中濃度から見て、全身性の薬理作用は発現しないと考えられ、免疫抑制作用に関する安全性上の懸念は小さいと考える。また、非臨床の動物に対する留置試験において内皮化の遅延は観察されておらず、臨床試験においても血栓症の発生頻度は、既存の DES と比較し大きく異なることから、エベロリムスの血管内皮細胞に与える影響は、既承認 DES と比較して同等と推察される。一方、本品に搭載されたエベロリムス量については、非臨床試験における用量設定は十分な妥当性が確認されていないこと、臨床試験において用量設定が行われていないことを踏まえ、十分な最適化は行われていないと判断した。しかしながら、少なくとも安全性上の懸念が大きいことは示されていること、有効性についても、臨床試験から確認されていることを踏まえ、搭載されたエベロリムス用量について許容されうると判断した。

臨床試験のフォローアップにおいて、ステント血栓症を含め、有害事象の長期的な発生傾向に有意な変動は認められず、既存の DES と比較しても本品特有の問題は観察されていないことから、現時点における長期的な有効性及び安全性に対する大きな懸念はないと考える。しかしながら、近年、学会や文献等において、DES は BMS と比較し、TLR の発生は抑制するものの、心臓死、心筋梗塞発生率は同等であるとする報告があること、発生率は低いものの重篤になり得る遅発性ステント血栓症についても、未だ発生期間が限定できていないことなど、DES の長期成績については十分なエビデンスが蓄積されているとはいえない。また、臨床試験成績、及び文献報告によると、本品によるステント血栓症リスクは既存 DES を上回るものではないが、一般的に血栓症は発生頻度が低く、現時点で十分に検証できるデータの蓄積がないため、多くの症例において検討すべきものであると考える。以上より、各種臨床試験及び使用成績調査における対象患者の長期予後について 5 年間追跡調査を行うこと、及び既存の DES と同じくステント血栓症について情報収集を行うことを承認条件に付すことにより、慎重に観察していくことが必要と判断した。

総合機構は、本申請において提出された国内臨床試験では被験者の 83%において 6 ヶ月以上の 2 剤併用の抗血小板剤投与が行われており、抗血小板療法を術後 6 ヶ月未満で中止した場合の安全性は確認されていないことを考慮し、専門協議の議論を踏まえ、申請者の見解のごとく無期限のアスピリンの投与に加え、クロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤投与を「少なくとも 6 ヶ月間」とすることとした。

総合機構は、以上の臨床試験に関する資料から、本品の臨床使用上の有効性及び安全性が担保でき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。

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ない事項はないと判断した。

【GCPに係る書面調査結果】

薬事法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た。その結果、改善すべき点（重篤で予測できない不具合等の規制当局への未報告及び実施医療機関の長等への未通知）が見受けられたが、提出された承認申請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機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔の開存確保を目的に、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、本ステント部には再狭窄抑制作用を期待してエベロリムスがコーティングされている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、①4.0 mm 径の DES を本邦に導入する妥当性について、②提出された SPIRIT III 試験の成績から、本邦における本品の有効性及び安全性を担保することの妥当性について、③本品の長期的な有効性及び安全性について、④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。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 提出された臨床試験からは、4.0 mm 径の DES について BMS を上回る有効性は示されておらず、遅発性の血栓症など DES 全般に関する安全性に対する懸念が払拭されていない現状を鑑みると、4.0mm 径の DES について本邦に導入する妥当性は説明できないと判断する。従って、4.0 mm 径のサイズを申請から除外し、使用目的を「対照血管径が 2.5 mm 以上 4.25 mm 以下の範囲にあり、新規冠動脈病変（病変長 28 mm 以下）を有する患者の治療。」から、「対照血管径の範囲が 2.5 mm から 3.75 mm であり、新規

の冠動脈病変（病変長 28 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。」とすることが妥当であると判断した。

- ② 米国 RCT において TVF においても TAXUS ステントに対する非劣性が証明されていること、日本レジストリーの試験成績は、血管造影評価項目で TAXUS ステントに対する非劣性が証明され、臨床評価項目においても米国 RCT 試験の結果とほぼ同等でること、薬物動態試験の結果、日米間で有意な差が認められていないこと、及び日本独自の有害事象等も認められなかったことから、SPIRIT III 試験の結果をもって、日本人における有効性及び安全性は確認できると判断した。
- ③ 本品について現時点までに得られている臨床試験の追跡調査において、大きな安全性上の懸念は認められておらず、既存の DES と比較して本品特有の問題は観察されていない。しかしながら、遅発性血栓症に対する懸念、死亡及び心筋梗塞に対する効果は得られていないことなど、DES 全般における長期予後について安全性上の懸念は十分払拭されたとはいえないと考える。従って、本品の長期的な有効性及び安全性を適切に評価するためには、より多くの症例において長期的に評価した成績が重要となることから、承認条件 1、及び承認条件 2 を付することが妥当と判断した。
- ④ 提出された国内臨床試験では被験者の 83%において 6 ヶ月以上の 2 剤併用の抗血小板剤投与が行われており、抗血小板療法を術後 6 ヶ月未満で中止した場合の安全性は確認されていないことを考慮し、無期限のアスピリンの投与に加え、クロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤投与を「少なくとも 6 ヶ月間」とすることが妥当であると判断した。また、現在得られている本品の臨床成績からみて、本品によるステント血栓症リスクは既存 DES を上回るものではないと考えるが、血栓症の発生頻度は低いものであり、さらに多くの症例において検討すべきものであると考えられることから、既存の DES と同様、承認条件 3 を付することが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、申請当初の使用目的である『対照血管径が 2.5 mm 以上 4.25 mm 以下の範囲にあり、新規冠動脈病変（病変長 28 mm 以下）を有する患者の治療。』を以下のように変更するとともに、本品については長期予後、DES のステント血栓症の発症及びエベロリムスの副作用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、以下に示す承認条件を付することが必要と考える。

使用目的『対照血管径の範囲が 2.5 mm から 3.75 mm であり、新規の冠動脈病変（病変長 28 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. 本品を用いて行った臨床試験である SPIRIT FIRST 試験、SPIRIT II 試験、SPIRIT III 試験、SPIRIT IV 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セ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。

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. Moses JW, N Engl J Med. 2003 Oct 2;349(14):1315-23.
2. Stone GW, N Engl J Med. 2004 Jan 15; 350(3):221-31.