

「TAXUS エクスプレス2ステント」 の審査報告

医薬品医療機器総合機構
医療機器審査部

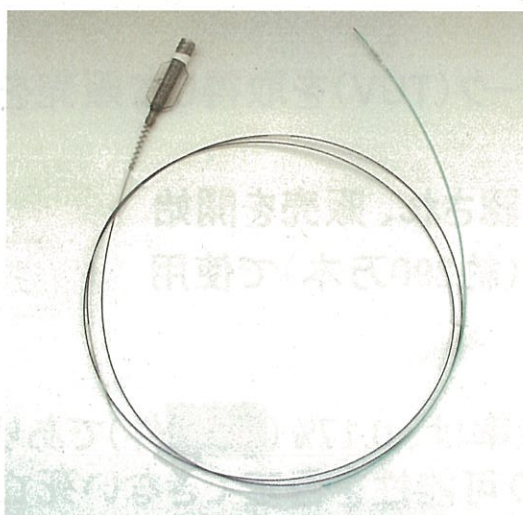
申請者:ボストン・サイエンティフィック ジャパン(株)

申請年月日:平成17年12月29日

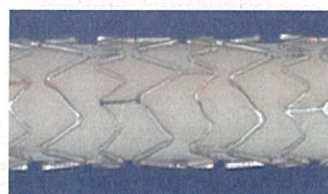
承認年月日:平成19年 3月30日

1

◆外観図



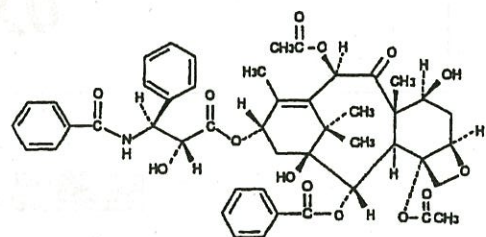
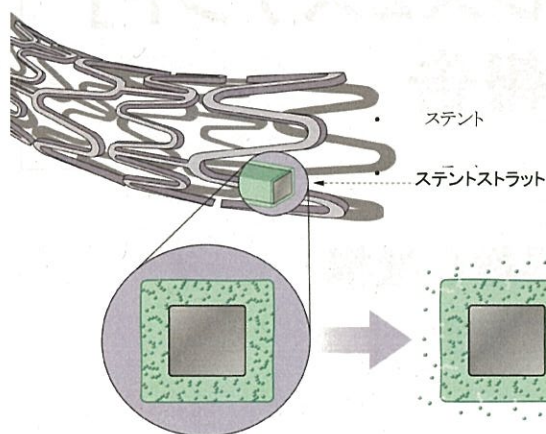
全体図



ステント部拡大図

2

◆TAXUS エクスプレス2 ステンツの構造



$C_{47}H_{51}NO_{14}$:853.91

パクリタキセル

3

審査報告書p.5

◆海外における承認・使用状況及び不具合

●承認・使用状況

- ・欧州諸国では、2003年1月CEマーク(TUV)を取得して販売を開始
- ・米国では、2004年3月FDAより承認され、販売を開始
- ・2006年11月現在、世界約88ヶ国(約290万本)で使用

●不具合

2006年11月現在での不具合発生率は、0.17%(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%(件)、ステント血栓症は0.025%(件)、ステント塞栓0.01%(件)であった。

4

審査報告書p.6

◆本品もしくは本品に類似した医療機器における自主回収

- 2004年7月、本品のデリバリーカテーテルにおいて、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の収縮不良という苦情が発生し(0.008%、■件)、製造工程検査の是正措置を講じる以前の製品をすべて自主回収(■件の内訳は、死亡■例、緊急手術■例、追加インターベンション■例、健康被害なし■例)
- 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спレス コロナリースtentについて、日本においても自主回収を実施(国内で同様の原因で生じたと考えられるバルーン収縮不全は発生していない)

なお、是正措置後の製品では同様の原因と見られるバルーン収縮不良は生じていない。

5
審査報告書 p.6

◆本品に関する資料

- ロ. 仕様の設定に関する資料 (審査報告書p.6～7)
- ハ. 安定性及び耐久性に関する資料 (審査報告書p.7～8)
- 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 (審査報告書p.8)
- 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 (審査報告書p.8～9)
- ホ. 性能に関する資料: 性能を裏付ける試験に関する資料 (審査報告書p.9)
- ヘ. リスク分析に関する資料 (審査報告書p.12)
- ト. 製造方法に関する資料 (審査報告書p.12～13)

上記の資料については、審査報告書に記載のとおり審査した結果、大きな問題を認めないため、これを了承した。

6
審査報告書p.6～7

◆効能を裏付ける試験に関する資料

- ・ 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。
- ・ パクリタキセルは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かった。

p21^{waf1}誘導により細胞周期をG1期で停止させた結果、血管平滑筋細胞の増殖を抑制すると推測

7

審査報告書p.9～11

◆使用方法を裏付ける試験に関する資料

- ・ 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0.5～2.0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 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

各試験において、低速度放出処方(1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)、中速度放出処方(1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)のコーティングステントによると見られる死亡例等、大きな問題点は観察されなかった。

→ 中速度放出処方(1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)を安全性の上限と設定

8

審査報告書p.11～12

◆臨床試験

- TAXUS I 試験:3施設 61症例
(大規模臨床試験を行う前のパイロット試験)
- TAXUS II 試験:38施設 536症例
(コーティングに関する適正処方を確認)
- TAXUS IV-SR試験:73施設 1,314症例
(本品の有効性、安全性を示すPivotal試験)
- 国内臨床試験:5施設 40症例
(国内の医療環境への適合性を確認)

◆TAXUS IV-SR 試験

- ・ 試験の種類 多施設無作為比較臨床試験
- ・ 対照機器 エクスプレスコロナリーステント
- ・ 対象病変 病変径 2.5～3.75 mm径(目視)
病変長 10～28 mm長(目視)
の冠動脈における新規病変
- ・ 施設数 73 施設
- ・ 症例数 被験群 662 症例 対照群 652 症例
- ・ 観察期間 9ヶ月
- ・ 抗血小板療法 アスピリン＋硫酸クロピドグレル
(副作用発現時にはアスピリン＋塩酸チクロピジン)

◆臨床試験(評価方法・基準)

- ・ 主要評価項目
 - ・ 手技後9ヶ月間の標的血管再血行再建術(TVR)
- ・ 安全性二次評価項目
 - ・ 手技30日間、4、9ヶ月間、1、2、3、4、5年間に発生したMACE発現率、ステント血栓症発現率
- ・ 有効性二次評価項目
 - ・ 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

11
審査報告書p.13~15

◆臨床試験結果(主要評価項目)

評価項目	被験群	対照群
手技後9ヶ月間 TVR (%)	4.7 *	12.0

◆臨床試験結果(安全性二次評価項目)

評価項目	被験群	対照群
手技後9ヶ月間 MACE (%)	8.5 **	15.0
手技後4ヶ月間 MACE (%)	5.0	7.5
手技後30日間 MACE (%)	2.9	2.5
手技後9ヶ月以内 ステント 血栓症発現率 (%)	0.6	0.8

* P<0.0001, ** P=0.0002

12
審査報告書p.13~15

◆臨床試験結果(有効性二次評価項目)

評価項目	被験群	対照群
手技後9ヶ月間 TVF (%)	7.6 **	14.4
手技後9ヶ月間 再狭窄率(%)	7.9 *	26.6
手技後9ヶ月 新生内膜肥厚 容積(mm ³)	17.6 *	41.5
手技成功率(%)	97.3	97.4

* P<0.0001, ** P=0.0001

13

審査報告書p.13~15

◆国内臨床試験(試験)

- ・ 試験の種類 多施設前向きオープン試験
- ・ 対象病変 病変径 2.5~3.75 mm径(目視)
病変長 28 mm以下(目視)
の冠動脈における新規病変
- ・ 試験の規模 5施設 40症例
- ・ 主要評価項目 手技後30日間のMACE発現率
- ・ 二次評価項目 手技後30日間の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
- ・ 抗血小板療法 アスピリン+塩酸チクロピジン

14

審査報告書p.15~16

◆臨床試験結果

評価項目

手技後30日間 MACE (%)	7.5
心臓死 (%)	0.0
TVR (%)	0.0
TLR (%)	0.0
心筋梗塞 (%)	7.5
.....	
手技的成功 (%)	92.5
.....	
手技後30日以内 ステント血栓症 (%)	0.0

15

審査報告書p.15~16

◆ステント血栓症と抗血小板療法に関して

・遅発性ステント血栓症について

最近、薬剤溶出型ステントを留置した患者において、手技後1年を超える時期に発症する遅発型ステント血栓症が報告されている。しかし、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は言えないと判断する。

・抗血小板薬の投与期間について

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。

16

審査報告書p.16~17

◆ステント血栓症と抗血小板療法に関して

- 長期的な安全性に関して

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、本品留置後の患者について、以下の情報収集を行うこととした。

- 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

◆総合評価

- 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」

- 再審査:

新性能医療用具であり、再審査期間は3年とする

- 生物由来製品又は特定生物由来製品の該当性:
非該当

◆承認条件

- 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。
- 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。
- 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。