

審査報告書

平成 16 年 11 月 17 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用具にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 器具器械 7 . 内臓機能代用器
- [一般的名称] : スtent
- [販売名] : MULTI-LINK ピクセルstent
- [申請者] : 日本ガイダント株式会社
- [申請年月日] : 平成 13 年 4 月 13 日 (輸入承認申請)
- [審査担当部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 16 年 11 月 17 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] : MULTI-LINK ピクセルステント
[申請者] : 日本ガイダント株式会社
[申請年月日] : 平成 13 年 4 月 13 日 (輸入承認申請)

審査結果

海外臨床試験 (米国他) において、経皮的冠動脈血行再建術の不成功に伴う急性若しくは切迫閉塞を有する (対照血管径 2.0-2.5mm、病変長 25mm 以下) 被験者において実施した 150 例のオープン試験の結果、プライマリエンドポイントである手技後 30 日における標的血管不全率 (TVF) は 1.3% であり、ほぼ同じプロトコールで実施した既承認の冠動脈用ステントと同等の成績であった。しかし、対照血管径別に解析すると、短期的には遜色がないものの、180 日 TVF では、2.5, 2.25mm 径でそれぞれ 7.8, 10.0% に対して、2.0mm 径では 37.0% と極端に成績が悪化し、2.0mm 径の臨床使用上の有用性を確認することは困難であった。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目の中からステント径が 2.0mm の製品を削除した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。なお、本件は医療材料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 2.25mm から 2.5mm の範囲にあり、新規または再狭窄冠動脈病変に対するインターベンション治療の不成功に伴う急性または切迫閉塞病変 (病変長 25 mm 以下) の治療に限定して使用する。』

審査報告

平成 16 年 11 月 17 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]	MULTI-LINK ピクセルステント
[申請者]	日本ガイダント株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 4 月 13 日 (輸入承認申請)
[申請時の使用目的]	本品は冠動脈インターベンション治療に伴う急性閉塞及び切迫閉塞の治療において冠動脈に経皮的に金属製のステントを挿入・留置して血流を確保する目的で使用するステント及びデリバリーシステムである。

2. 審査品目の概要

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と、そのステントを病変部位に到達・留置させるためのデリバリーカテーテルを組み合わせたステントセットとして、今般、日本ガイダント株式会社より輸入承認申請されたものである。

本品はこれまでステントの適応に無かった 2.5mm 未満の小血管に対し、使用できるように設計された小血管用のステントであることから、ステント径は 2.0、2.25、2.5mm、長さは 8、13、18、23、28mm のものが当初申請された。また、デリバリーシステムはラピッド・エクステンジタイプとオーバー・ザ・ワイヤータイプの 2 種類が申請されている。

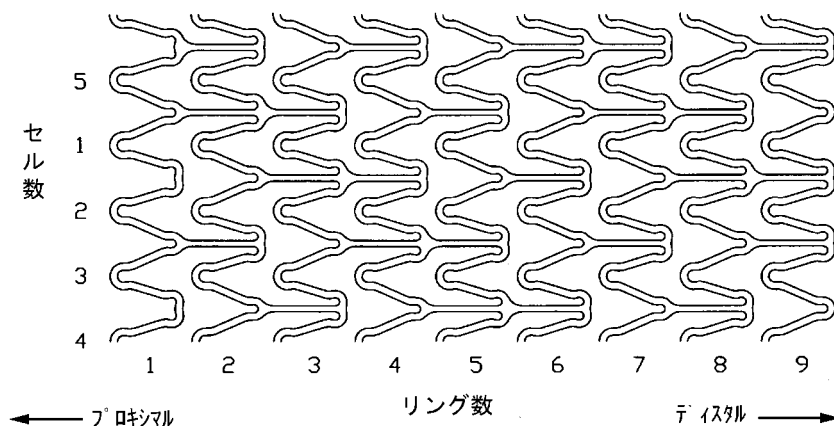


図 1 ステント展開図 (ステント長 13mm)



図2 デリバリーカテーテル概略図(ラピッド・エクステンジタイプ)



図3 デリバリーカテーテル概略図(オーバー・ザ・ワイヤータイプ)

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(以下「審査センター」)(平成16年3月末日まで)及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」)(平成16年4月1日以降)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】

本邦における既承認冠動脈用ステントの多くは、対照血管径 2.5 ~ 4.0 (5.0) mm の血管を対象とした製品である。これらは、基本的に対照血管径 3.0mm 以上に対して症候性虚血性疾患に対する血管腔拡張維持およびインターベンションに伴う急性・切迫冠閉塞の回避を使用目的としており、対照血管径 3.0mm 未満の血管に対してはインターベンションに伴う急性・切迫冠閉塞の治療に使用目的が限定されている。急性・切迫冠閉塞は、PTCA 治療患者の 4 ~ 8% に発症する。急性・切迫冠閉塞に対する治療法として、ステント留置による治療が有効であるが、対照血管径 2.5mm 未満の血管径に適用できる冠動脈ステントは本邦において存在していない。本申請品は対照血管径 2.0 ~ 2.5mm の血管に対して適用することを目的として開発されたもので、インターベンションに伴う急性・切迫冠閉塞に対するステントによる治療を可能にするものである。

本申請品のストラットパターンは既承認の冠動脈ステントの MULTI-LINK 及びトライスターと類似したパターンであるが、セル数は従来品 6 セルであったものを今回の申請では 5 セルに変更されており、より小血管に適用性が高くなるように設計されている。その結果、ステントプロファイル(拡張前ステント径)は MULTI-LINK (RX3 タイプ) の 1.23mm 及びトライスターの 1.09mm に対して本申請品では 0.94mm とより小さいステントプロファイルとなり、小血管への適用性の向上を目的とした改良が施されている。

【外国における使用状況】

本品は欧州諸国においては対照血管径 2.5mm、病変長 25mm 以下のバイパスグラフト病変の虚血性心疾患治療、および対照血管径 2.25mm から 2.5mm の新規病変（病変長 25mm 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、2000 年 10 月に CE マークを取得して販売を開始している。その後、2001 年 3 月に対照血管径 2.0mm ~ 2.5mm 病変長 25mm 以下の新規及び再狭窄冠動脈病変の急性冠閉塞、切迫閉塞治療について適応を追加している。

また、米国においては病変長 25mm 以下、対照血管径 2.0mm ~ 2.5mm の新規及び再狭窄冠動脈病変におけるインターベンション不成功による急性冠閉塞及び切迫閉塞の治療を適応症とし、2001 年 6 月に FDA より承認され販売を開始している。

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

本品は米国ガイダント社より FDA ガイドライン「インターベンション循環器内科用器具の承認申請のためのガイダンス」(1995 年 5 月)に準じて、ステント完全性試験およびデリバリーシステム機能試験が実施されている。各試験結果は、いずれも製造元規格に適合し、本申請品は冠動脈用ステントシステムとして十分な機械的機能を有することが確認された。

規格及び試験方法として、外観、寸法、ステント位置、バルーンシール、クリンプ時ステント外径、発熱性物質試験、無菌性保証が設定されており、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。また、カテーテルの機能試験としてはステント移動試験、拡張時ステント外径、バルーンマーカ位置、バルーン有効長、バルーン破裂圧力、カテーテルディスタル部の引張り強度試験が規格及び試験方法として設定され、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。

総合機構は、以上の内容について審議した専門協議の議論を踏まえ審査した結果、申請者の見解を妥当なものとして了承した。

ハ．安定性に関する資料

本品において、ステント部分及びデリバリーシステムに使用される原材料は、いずれも既承認医療用具において使用されたものであるため、滅菌後の安定性については既に確認されたものと考えられる。しかし、更なる安全性の確保のため、本品とほぼ同じ原材料を用いて開発され、ほぼ同様の構造を有する Multi-Link DUET（本邦未承認）を用いた実時間保存（■年）、加速保存（■年相当）の安定性試験、および本品のラピッド・エクスチェンジタイプを用いた加速安定性試験（■年相当）と実時間保存の安定性試験（■ヶ月）が行われ、本品の安定性が評価された。

また、本品のラピッド・エクスチェンジタイプタイプについて加速保存期間を経た検

体、及び実時間保存検体(■ヶ月)について、「ステントデリバリーシステム機能試験」の各項目の試験を実施した試験成績が提出され、各試験項目の試験結果はいずれも製造元規格に適合していた。

これらの成績について審議した専門協議の議論を踏まえ、総合機構は本申請品の有効期間を2年と設定した申請者の見解を妥当なものと判断した。

ニ．生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

本品において、ステント部分及びデリバリーシステムのうち血液又は体液に接触する部分に使用される原材料は、いずれも既承認医療用具において同等の接触部位及び接触時間で用いられる材料として生物学的安全性評価がなされていることから、生物学的安全性試験を省略している。

また、本品の放射線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いた。

総合機構は、以上の内容について審査した結果、これを妥当なものとして了承した。

ホ．性能に関する資料

本品についてブタを用いた *in vivo* 動物試験が実施され、性能を評価している。

慢性期評価では2.0mm×8mm、2.5mm×13mmの本ステントを用い、全試験動物に対し、ステント留置3日後および28日後に血管造影し、3日後においては急性血栓症、初期炎症反応、28日後においては、ステント留置に伴う炎症反応、新生内膜増殖反応を中心に評価した。血管造影ではステントの開存が認められ、造影上の管腔狭窄はベースラインまたは留置時と同等であった。また、ステント移動、亜急性血栓症、過度の新生内膜増殖および血流低下は認められなかった。さらに、組織学的評価についても、これまでに他のステントで報告されたブタやヒトの成績と同様のものではなかった。

急性期 *in vivo* 試験では、2.0mm×8mm、2.0mm×28mm、2.5mm×8mm、2.5mm×28mmの本ステントを用い、ラピッド・エクステンジタイプおよびオーバー・ザ・ワイヤータイプの安全性、有効性および機能が評価されている。ステントの留置し易さ、血管造影によるステント拡張性および血管壁への密着性が評価され、各評価項目において良好な性能が示された。

これらの成績より、本品が冠動脈用ステントシステムとして十分な性能を有することを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総合機構は妥当なものとして了承した。

ヘ．臨床試験成績に関する資料

2000年7月より米国他の医療機関において、冠動脈もしくは冠動脈バイパスグラフトにおける急性冠閉塞または急性切迫閉塞を発症した患者の治療における本品の有効

性・安全性を検証するため、プロスペクティブ、オープンが多施設連続登録試験である PIXEL 治験が行われた。本治験は、今回のピクセルステントと同じく ATC 患者を対象とした、同社の既承認の冠動脈用ステントシステム ACS MULTI-LINK (ステント径 2.5-3.75mm) を用いて実施された RECREATE 治験と同じプロトコールで行われた。また、本治験の症例数及び目標性能基準は RECREATE 試験の試験成績から算出し、本品が ACS MULTI-LINK と同等の有効性・安全性を有するかの指標とした。

本治験のプライマリエンドポイントは、手技後 30 日における標的血管不全 (TVF : 死亡、心筋梗塞、標的病変に対する再治療および標的血管に対する再治療を合わせたもの)、セカンダリエンドポイントは 初期成功、手技後 14 日及び 180 日における臨床標的血管不全 (TVF)、急性の虚血性、出血性及び血管合併症と定義されており、本品の有効性・安全性が評価されている。また、手技後の抗血小板療法は特に定義されず、治験施設における標準的な抗凝固療法、抗血小板療法が行われた。本ステントを植え込まれた 150 症例におけるプライマリエンドポイントである手技後 30 日における TVF 発生率は 1.3% (2/150)であった。この値は RECREATE 試験での 30 日 TVF 率 5% から設定された目標性能基準である TVF 率 20%、及び ACS MULTI-LINK 群の TVF 率 5%のいずれよりも低いものであった。このことから、本ステントが既承認の ACS MULTI-LINK ステントと同等の性能を有していることが確認された。また、セカンダリエンドポイントのうち、初期成功はデバイス成功 97.3%、手技成功 100%、臨床手技成功 100%であり、手技後 14 日及び 180 日の TVF 率はそれぞれ 0.7%、13.6%であった。さらに、セカンダリエンドポイントの一つである 急性の虚血性、出血性及び血管合併症は急性冠閉塞 0%、ステント血栓症 0.7%、急性心筋梗塞 0.7%、脳血管障害 0.7%、血管性合併症 2.7%、輸血またはその他の出血性合併症 3.3%であり、セカンダリエンドポイントの成績はいずれも RECREATE 試験と類似していた。

しかし、血管径ごとに評価すると、180 日後の TVF では 2.0mm 径で 34.8%(8/23)、2.25mm 径で 3.7%(1/27)、2.5mm 径で 8.8%(7/80)、180 日後の主要重大心事象 (MACE) では 2.0mm 径で 21.7%(5/23)、2.25mm 径で 0.0%(0/27)、2.5mm 径で 7.5%(6/80)であった。このように 2.0mm 径のステントにおいて、特に試験成績が優れない結果であったことから、総合機構としては 2.0mm 径ステントの承認に関して、その臨床現場における必要性等を併せて考察し、慎重に判断する必要があると考えた。また、ステントの長さについて着目すると、23mm 長では 10 例、28mm 長では 6 例の症例にしか使用されておらず、有効性・安全性を考えるに十分な症例数かどうかを含め議論が必要であると判断した。

総合機構は、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 . 2.0mm 径ステントにおける単一留置患者の 180 日後の TVF 率は 34.8%、標的部位血行再建 (TSR) は 17.9%、MACE については 21.7%と、試験成績が優れ

ないにも係らず、2.0mm 径ステントの有効性・安全性が担保できるとする理由を説明すること。

- 2 . 症例数の少ない 23mm、28mm 長のステントの有効性、安全性をどのように担保するのか説明すること。
- 3 . わが国と抗血小板薬及び GP IIb/IIIa 阻害剤の使用状況が異なる米国の臨床試験の成績から、日本人における本品の有効性、安全性が担保できるとする理由を説明すること。
- 4 . 2.0mm ステントのような細いステントは、冠動脈の極めて末梢側に留置される可能性があり、再狭窄後のバイパス手術等の再灌流治療に障害となる危険がある。この点について申請者の見解を示すこと。
- 5 . 2.0mm より下回る対照血管径の狭窄病変において、バルーン治療を第一選択に使用する妥当性について説明すること。
- 6 . 本品が承認を受け市販された場合に小血管へのステント留置術が増えることが予想され、適応外である待機的症例への使用も懸念される。本品が医療現場に提供された場合のリスク&ベネフィットを分析した上で、予想されるリスクを低減するために、市販後にどのような対応をとる予定にしているか説明すること。

これらの指摘に対し、申請者は各項目に以下のように回答した。

- 1 . 本 PIXEL 試験は、急性閉塞もしくは切迫急性閉塞 (ATC) の被験者にピクセルステントを留置した場合の安全性および有効性を確認する目的で実施した。ATC 治療では、死亡、心筋梗塞および緊急冠動脈バイパス術 (CABG) を防ぐことで血管内腔を確保し末梢の血流を確保することが重要であり、高いデバイス成功 (ステント留置による血管内腔確保 = 残存径狭窄度 50%未満) が求められる。本試験での 2.0mm 径ステントのデバイス成功率は 96.3% (26/27) で、ATC 治療を目的とした場合、十分有効性があると考えた。長期成績に関しては、2.0mm 径ステント単一留置患者の TSR は 17.9% (5/23)、標的血管血行再建 (TVR) は 34.8% (8/23)、平均対照血管径 1.80mm であり、最近の小血管対象の臨床試験におけるバルーン群の成績 (平均対象血管径 2.11 ~ 2.50mm、TSR 9.6 ~ 20.3%、TVR 16.5 ~ 25%) と比較して、本ステントの長期成績は遜色ないものと考えた。
- 2 . ATC 患者の治療においては、もともとの病変が短い場合でも解離が発生した場合、その解離部分もカバーする長さのステントが必要となる。23mm や 28mm 長のステントが使用できない場合は、複数のステントを留置して対応することになるが、解離の治療においては手技時間が延長することは好ましくない。この点では、23mm および 28mm 長ステントのデバイス成功率は 100% であり、有効性があると考えられる。

- 3 . 本邦におけるステント留置後の抗血栓療法は一般に経口によるチクロピジンとアスピリンの併用療法が行われるが、米国他、海外では、チクロピジンに代わってクロピドグレル及び抗血栓剤 GP IIb/IIIa 阻害剤の使用が可能である。ステント留置後の心臓関連の有害事象発生率に関し、両者の成績を比較した臨床試験はいくつか報告されているが、いずれもその効果については同等であるとしている。また、本治験においては、68%の症例において GP IIb/IIIa 阻害剤が投与されていたが、術後 30 日後、180 日後の TVF 率においては、GP IIb/IIIa 阻害剤の併用の有無による影響は認められなかった。以上のことから、本臨床試験において、クロピドグレルもしくは GP IIb/IIIa 阻害剤の併用の有無が、治験成績に影響を及ぼしていることが確認できなかったことから、これらの薬剤が使用できない日本においても、同様に有効性、安全性が担保できると考える。
- 4 . 本品は、待機的に PTCA を行った際に、発生した急性冠閉塞及び切迫閉塞の治療のために使用される。その場合には、待機的に PTCA を行った狭窄部の遠位側に、緊急 CABG を行うか、本品を留置するかの選択になるので、本品が、CABG の障害になることはない。しかし、上記の状況において、狭窄部を本品によって開存した結果、その部位の再狭窄時に CABG が困難になることは考えられるが、本品を留置する時点では、救命のために行われる処置であり、最適な治療であると考えられる。
- 5 . 小血管であるため、その血管が灌流する心筋範囲は小さく、また一般には側副血行路が存在するため、狭窄部位を開存させる必要性が薄い場合が多いが、その閉塞が極めて大きなリスクをもたらすことが予想される場合には再灌流を行う。そのため、初期治療として、薬物療法が選択されることが考えられるが、改善が見られない場合は、比較的低侵襲な PTCA によるバルーン治療を選択することも考えられる。
- 6 . ステント留置後の遠隔期損失径 (Late Loss) は血管径には依存しないため、小血管にステントを留置した場合に再狭窄率が高くなるのは、臨床現場においては既によく知られており、待機的症例に用いられることは無いと考えている。本邦においては、更なる安全確保の観点から、本品を待機症例に使用することは適応外であり、その使用方法による有効性・安全性は確認されていないという内容を添付文書の警告の項に盛り込み、注意喚起を促すこととしている。

2.0mm 径のステントは急性期の成績、手技成功等については満足な成績が得られているものの、遠隔期の臨床試験成績が優れないことから、緊急避難的とはいえ本品を使用する妥当性について、本品を使用する前提となる 2.0mm 以下の血管径の血管における狭窄部位の治療にバルーン治療を選択する妥当性を含め、検討する必要がある。AHA

(American Heart Association)の PCI ガイドライン 2001 年版では、当該病変に対する治療方針について、Class (有用ではないとする根拠あるいは一般的合意があり、場合によっては危険性がある)としており、積極的な PCI を推奨していない。また、本品の臨床導入に伴い冠動脈の遠位部まで、ステント治療をされることにより、バイパス手術の弊害となる可能性も考えられる。総合機構としてはこれらの点を中心に専門協議において議論した結果、2.0mm 径ステントによる有効性・安全性が、それらのリスクを上回ると判断することは困難であると判断されたため、当初の申請内容から 2.0mm 径を削除することとした。

長いステントに関する有効性、安全性については、治験における症例数は少ないものの、解離を生じた血管の開存については短時間で行える方が望ましいと考えられることから、短い2本のステントを留置するよりも長いステント1本を留置した方が、本ステントの性質から考えて臨床使用上有用であると考え、総合機構としては専門協議の結果 28mm まで承認可能であると判断した。また、28mm のステントでカバーできる病変は 25mm までが適切であると考えられることから、病変長は 25mm 以下とした。

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 の内容を中心に専門協議を行った。 b/ a 拮抗薬投与群と非投与群において比較した際に、非投与群において臨床成績が悪くなる現象は本治験からは観察されなかったこと、欧米においてはチクロピジンと置き換わっているクロピドグレルが無い現状において、亜急性血栓症などの血栓症が日本において、海外よりも多いとする報告は無いこと等を総合的に検討した結果、市販前の日本における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総合機構は了承した。

これらの議論を踏まえ総合機構は、使用目的を『対照血管径が 2.25mm から 2.5mm の範囲にあり、新規または再狭窄冠動脈病変に対するインターベンション治療の不成功に伴う急性または切迫閉塞病変(病変長 25 mm 以下)の治療に限定して使用する』とすることが妥当であると判断した。

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

本品はバルーンを用いた経皮的冠動脈血行再建術において発生する急性・切迫性閉塞に使用する冠動脈ステントシステムで、2.5mm を下回るような小血管に適応できるように設計されている。本ステントの審査における最大の論点は、わが国で使用されてい

ない2.5mmを下回るステントの臨床導入により変化する臨床使用上の有効性、安全性をどのように判断するかであった。その論点を含め、二度専門協議を行い、専門委員との協議の結果を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

小径のステントについては、長期の治療成績が優れないことはすでに臨床現場の医師に浸透しており、小血管に積極的にステントを留置することはないと考えられるため、急性閉塞もしくは切迫性閉塞の使用に限った承認であるならば、小血管用のステントを承認することは差し支えないと判断した。しかし、2.0mm径のステントが臨床現場に出ることにより、このステントの対象となる2.0mm径以下の血管に積極的にバルーン治療がされ、冠動脈の末梢までステントを留置するような患者が増えることになると、再狭窄時のバイパス手術の弊害になるなど問題点は多い。現時点では、そのような血管にバルーン治療を選択することを妥当とする根拠に乏しく、2.0mm径のステントの臨床試験における成績も2.25mm径に比べても格段に優れないことから、本品を医療現場に導入する意義は薄いと判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構としては、本品目の中からステント径が2.0mmの製品を削除した上で、申請当初の使用目的である『本品は冠動脈インターベンション治療に伴う急性閉塞及び切迫閉塞の治療において冠動脈に経皮的に金属製のステントを挿入・留置して血流を確保する目的で使用するステント及びデリバリーシステムである。』を、以下のように変更することにより、承認して差し支えないと判断した。

使用目的『対照血管径が2.25mmから2.5mmの範囲にあり、新規または再狭窄冠動脈病変に対するインターベンション治療の不成功に伴う急性または切迫閉塞病変(病変長25mm以下)の治療に限定して使用する』

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。