

平成 23 年 3 月 2 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[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] ノボリ
[申 請 者] テルモ株式会社
[申 請 日] 平成 21 年 12 月 25 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 23 年 3 月 2 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 本品を用いて行った臨床試験である国内比較試験、国内薬物動態試験、及びNOBORI 1Study 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。

審査報告書

平成 23 年 2 月 9 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] : ノボリ
[申 請 者] : テルモ株式会社
[申 請 年 月 日] : 平成 21 年 12 月 25 日
[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 23 年 2 月 9 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] : ノボリ
[申 請 者] : テルモ株式会社
[申 請 年 月 日] : 平成 21 年 12 月 25 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。ステントの血管壁接触面には、再狭窄抑制作用を期待してバイオリムス A9 がコーティングされている。

本邦で行われた本品の臨床試験成績及び海外で行われた先行開発品の臨床試験成績が提出された。本邦で行われた比較臨床試験（国内比較試験）において、主要評価項目である経皮的冠動脈インターベンション 施術開始後 9 ヶ月間の標的血管不全非発生率は、本品群 92.6%、対照群（Cypher ステント）93.8%であり、対照群に対する非劣性が検証された。海外で行われた比較臨床試験（NOBORI I Study : NOBORI 1st Phase 及び NOBORI 2nd Phase）において、主要評価項目である術後 8 ヶ月時のステント内遠隔期内径損失は、先行開発品群 1st Phase : 0.15±0.27 mm、2nd Phase : 0.11±0.30 mm、対照群（TAXUS エクスプレス 2 ステント及びタクサスリバティーステントシステム）1st Phase : 0.32±0.33 mm、2nd Phase : 0.32±0.50 mm であり、対照群に対する非劣性が検証された。

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、バイオリムス A9 に関する毒性試験、一般薬理試験、及び含量均一性等の試験成績、並びにブタ冠動脈を用いた本品留置後の有効性及び安全性に関する非臨床試験の成績が提出され、特段の問題は認められなかった。

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

対照血管径が 2.5 mm から 3.5 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 30 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国内比較試験、国内薬物動態試験、及び NOBORI I Study 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 23 年 2 月 9 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] : ノボリ
[申 請 者] : テルモ株式会社
[申 請 年 月 日] : 平成 21 年 12 月 25 日
[申請時の使用目的] : 対照血管径が 2.5 mm から 3.5 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 30 mm 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

「ノボリ」（以下、「本品」という。）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（図 1）。ステントの血管壁接触面には、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、免疫抑制効果を有するバイオリムス A9 がコーティングされている。

1.5 x 3.0

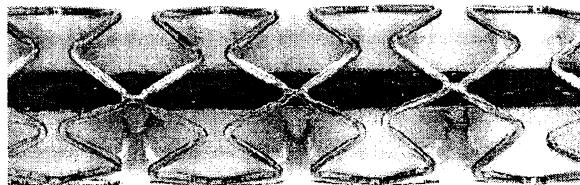


図 1. ステントの外観図

本品のステント部には、ステンレス鋼（316L）製の土台ステントの金属表面に、ステントの金属表面への薬剤ポリマー層の密着性向上を目的にベースコートがなされ、血管壁接触面のみにコート層として、1 mm あたり 15.6 µg のバイオリムス A9（図 2）を含むポリ DL 乳酸がコーティングされている（図 3）。また、ベースコートには、既承認の薬剤溶出型ス

テント（Drug Eluting Stent、以下、「DES」という。）において使用実績のある、パリレンCが用いられている。

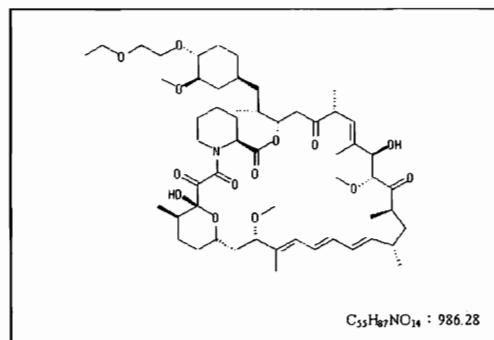


図 2. バイオリムス A9 の化学構造式

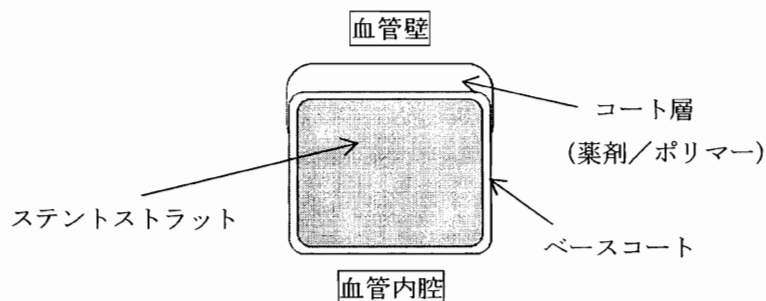


図 3. ステント断面図

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」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようのものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 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】

DES は 2004 年に「Cypher ステント（承認番号：21600BZY00136000、以下、「Cypher」という。）」の承認を受け医療現場に登場した後、従来使用されてきた金属ステント（bare metal

stent、以下「BMS」という。)に置き換わって定着し、本邦ではこれまでに4社8品目のDESが承認を受け、臨床使用されている。DESは再狭窄抑制に一定の成果を上げる一方、再狭窄を予防するためにコーティングされた薬剤により、意図した新生内膜の増殖抑制のみでなく、治癒に必要な内皮化が抑制された結果、被覆されず露出したステントに血栓が付着するステント血栓症が発生し、DESの負の要素として報告されてきた^{1,2}。その他にも、薬物放出後も残存する非分解性のコーティングポリマーに対する、恒常的な異物反応が問題視されている^{3,4,5}。

本品は内皮化に及ぼす薬剤の影響を小さくする目的で、血管壁に接触する側のみに薬剤コーティングを行い、また、残存ポリマーによる長期的な炎症を予防することを目的に、生体吸収性ポリマーであるポリDL乳酸を用いることをコンセプトとして開発された。

本品の土台ステント及びデリバリーシステムは、XXXXXXXXXX株式会社のXXXXXXXXXX(承認番号：XXXXXXXXXX)」をもとに改良がなされたものを採用し、内膜増殖の抑制を意図してコーティングする薬剤にはXXXXXXXXXX社で開発されXXXXXXXXXX株式会社に製造されている、バイオリムスA9が採用されている。バイオリムスA9は、Cypherのコーティング薬剤として使用されているシロリムスのC40位にある水酸基プロトンにエトキシエチル基により化学修飾し、脂溶性を向上させたものであり、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が、医薬品として用いられた前例はない。今回、バイオリムスA9がシロリムス類似の作用機序による新生内膜増殖阻害作用を有し、シロリムスに比べ脂溶性が向上したことにより血管組織への親和性が高く、より少量で有効性が期待できることから、本品のコーティング薬剤に採用されている。

本品は、国内で開発された初のDESであり、XXXXXXXXXX社のバイオリムスA9及びポリDL乳酸を用いたDESXXXXXXXXXX(国内未承認)をベースに、その開発過程でステントコーティング及び最終組立て工程の自社製造化(開発コード: TRE-932)、土台ステント及びデリバリーシステムの自社開発品への切替え(TRE-955)、及びステントストラットパターン変更及びコーティング薬剤の高純度化などの改良がなされ(表1)、本品であるTRE-956が開発された。

表1. 本品の開発の経緯

	XXXXXXXXXX	TRE-932	TRE-955	TRE-956 (本品)
ステント	φ2.5、3.0、3.5 及び 4.0 mm XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	φ2.75 mm 追加 自社製造化	ストラットデザインの変更
薬剤コート	XXXXXXXXXX	自社製造化	-	高純度化
デリバリーカテーテル	XXXXXXXXXX	-	自社開発品へ	-
最終組立・滅菌	XXXXXXXXXX	自社製造化	-	-

【外国における使用状況】

本品は、欧州において対照血管径が 2.5 mm から 3.5 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 30 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療を使用目的として 2008 年 1 月に CE マークを取得し、販売されている。

2010 年 12 月現在、本品は欧州連合を含む世界 17 ヶ国で使用され、15 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】

欧州を含む世界 17 ヶ国における使用において、2010 年 12 月現在の不具合及び有害事象の発生率は 0.083% (例/本) 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 0.006% (件)、ステント脱落（体内遺残）0.004% (件) 等であった。本品の不具合としては、病変不通過 0.022% (件)、回収可能であったステント脱落 0.016% (件)、ステントめくれ 0.011% (件)、バルーン破裂 0.007% (件) 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考えられた。

一方、薬剤関連の有害事象については、バイオリムス A9 の類似薬であるエベロリムス（販売名：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、併用薬剤による影響、通常の経皮的冠動脈インターベンション（Percutaneous Coronary Intervention、以下、「PCI」という。）手技において発生する事象、及び原疾患の悪化に由来するもの以外の、本品又は先行開発品に特有の有害事象、又はバイオリムス A9 に起因すると考えられる有害事象は、2010 年 12 月現在で 1 例も報告されていない。

総合機構は、患者に重篤な健康被害は発生していないものの、海外において、病変及び手技に起因せず、本品に関連すると思われるバルーン破裂の発生が報告されたことから、当該事象に関して、以下の点について申請者に見解を求めた。

1. 当該事象の発生要因と、その対策について
2. 当該事象が生じた際の患者への影響について

これに対し申請者は、以下のように回答した。

1. 病変あるいは手技が発生原因であると推定した症例以外の、本品にて発生したバルーン破裂は、最大拡張圧（Rated Burst Pressure、以下、「RBP」という。）である 14 気圧（3.5 mm 径）以下の圧力で発生したスローパンクチャーであった。ラプチャーを起こした製品を検査したところ、隣り合う 2 つのステントストラットのかしめ跡の間にピンホールが認められたことから、ステントクリップ時にストラットがバルーンの表面を挟み込むことでバルーンに傷が入り、その傷がバルーンを拡張することで引き伸ばされて、

2. RBP を下回る圧力でのラプチャーが発生した際のリスクを分析すると、本品にて報告された 6 症例に関しては、後拡張等の処置を追加し、健康被害に繋がらずに手技を終了している。また、本品を含めステントの多くは、通常 3~4 気圧にてある程度の径までステントが拡張でき、デリバリーシステムが抜去できるように設計されており、バルーンを交換し後拡張することで健康被害を生じることなく留置可能である。3~4 気圧よりも低い圧力にてラプチャーが起こった場合は、ステント拡張が起こらずステントシステム全体を回収することが可能であるため、健康被害へのリスクは高いと考えられる。

ロ、仕様の設定に関する資料

ステントの特性については、拡張前後のステント長変化率、ラディアルフォース、リコイル率、及びステントコンプライアンスが設定された。コーティング及び薬剤の特性については、コート層の類縁物質、残留溶媒() 溶出試験、薬物搭載量、及び薬物／コート層比が設定された。デリバリーシステムの特性としては、バルーン最大拡張圧、接合強度、バルーン拡張・収縮時間、先端の引張強さ、ステント保持強度、及び最大適用ガイドワイヤー径が設定された。ステント及びデリバリーシステム全体の特性として、生物学的安全性、無菌性の保証（無菌性保証水準： 10^{-6} ）、及びエンドトキシンが設定され、各

設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

拡張後のフリー（オープン）エリアについては、形状、構造及び原理の形状図及び寸法にてステント形状が規定することで担保できているとして、仕様に設定されなかった。

総合機構は、ステント及びデリバリーシステムの性能、並びに薬剤コーティングに関する仕様が十分設定されていなかったことから、その妥当性について説明を求めた。

申請者は、ステントの性能に関して展開均一性を、デリバリーシステムの性能に関して、ハブ嵌合性、エックス線不透過性、バルーン収縮性、バルーンの疲労試験、耐食性試験(カテーテル)、及び微粒子試験を、薬剤コーティングに関して、薬剤確認試験及び薬物含量全長均一性を仕様に追加すると回答した。

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、特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

コート層の安定性を確認するために、「新有効成分含有医薬品の安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審 422 号）に基づき、過酷試験、加速試験、長期保存試験、及び最大線量での安定性確認試験が行われた。過酷試験の結果、温度、湿度、酸素及び光の影響によりコート層中のバイオリムス A9 の分解が認められたが、乾燥剤及び脱酸素剤とともにアルミ袋で包装することで、これらの影響を排除し安定性を維持できることが確認できたことから、最終包装形態として、乾燥剤及び脱酸素剤を同梱したアルミ袋包装が採用された。

コート層以外の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及び最大線量での安定性を、最終包装した 2 年間の実時間経過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、最大拡張による亀裂検査、バルーンの破裂強度、加圧限界及び漏れ、ステント拡張後のステント内径、クロッシングプロファイル、キンク試験、柔軟性試験、デリバリー準備試験、直径及びプロファイルカテ寸法、カテーテル外面、バルーン寸法、拡張前におけるガイディングカテーテルとの適合性、拡張後におけるガイディングカテーテルとの適合性、包装内の酸素濃度（●%以下）、コート層の摺動耐久性、並びにコート層の拡張耐久性の各試験が設定され、すべての試験項目において規格に適合していた。

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、(1) 物理的、化学的試験、(2) 生物学的安全性試験、及び (3) バイオリムス A9 の毒性試験の結果が提出された。

(1) 物理的、化学的試験

物理的、化学的試験の試験項目として、品目仕様に設定された項目に加え、ステント原材料については、化学的分析、不純物の限度（原材料組成）、走査型電子顕微鏡検査、及び機械的特性（耐力、引張強さ、伸び）が設定された。ステントでは、品目仕様に設定された項目に加え、BMS 寸法、コート層寸法、片面コートの確認、金属溶出試験、異種金属間接触腐食試験、アノード分極試験、拡張後のフリー（オープン）エリア、最大拡張による亀裂検査、及び MRI に対する影響（MRI 適合性）が設定された。ステントとデリバリーカテーテルについては、最大圧力、加圧限界及び漏れ、ステント拡張後のステント内径、クロッシングプロファイル、キンク試験、柔軟性の写真、デリバリー準備試験、直径及びプロファイルカテ寸法、カテーテル外面、バルーン寸法、拡張前におけるガイディングカテーテルとの適合性、拡張後におけるガイディングカテーテルとの適合性、並びにステントシステム通過性が設定された。ステントの耐久性について、有限要素解析及び BMS 拍動耐久性が設定され、ベースコート及びコート層の耐久性については、コート層の摺動耐久性、コート層の拡張耐久性、コート層の最大拡張耐久性、ベースコートの拍動耐久性、コート層の拍動耐久性、及び拍動微粒子試験が設定された。全ての試験項目において規格を満たす成績が得られた。コート層の物理的、化学的特性試験として、品目仕様に設定された試験項目が設定され、全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。その他、酸素濃度試験が行われ、規格を満たす成績が得られた。

総合機構は、ステントの破断が問題視されていることを踏まえ、ステントの重複留置時の破断リスク分析について、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。

ステントの破断リスクの評価として、有限要素解析を実施し、血管の拍動に相当する高サイクルの繰り返し荷重に対して耐久性を有することを確認した。また、ステント拍動耐久性評価において、土台ステントを 1 本留置した BMS 拍動耐久性（4 億回：10 年相当）に

て、4億回の拍動負荷を与えた後でステントに損傷がないことを確認した。重複留置に関しては、ステントのクラウン数が本品と比較して1個少ない先行開発品（TRE-955）を用いたステント拍動耐久性評価において、ステント径4.0mm・ステント長28mm品種を重複留置（n=1）し、4億回（10年相当）の拍動耐久性試験を実施し、破損が認められないことを確認している。本品と先行開発品では、ステント径4.0mm品種のステントデザインが異なるが、先行開発品はクラウン数が本品と比較して1個少ないことから、ステント拡張時の歪みが若干大きくなり、より過酷な条件にて評価されている。したがって、先行開発品で重複留置における拍動耐久性に問題がないことから、本品においても問題はないものと考えられる。また、本ステントを重複留置した拍動微粒子耐久性試験において、重複留置時の1億回（2.5年相当）の拍動負荷後の外観検査にてステント破断がないことを確認している。さらに、臨床試験において、合計1例の重複留置がなされ、8ヶ月フォローアップ時の造影所見では、いずれの症例もステント破断は認められていない。このため、症例数は多くはないものの、本品の重複留置のリスクは、既承認のDESを超えるものではないものと考えられる。

総合機構は、先行開発品（TRE-955）の重複留置時の4億回（10年相当）の拍動負荷において、ステント破断が認められておらず、先行開発品と本ステントのストラットデザインを比較すると、先行開発品がより過酷な条件であることから、先行開発品（TRE-955）の重複留置による拍動耐久性試験の結果を受入れ可能であると判断した。また、臨床試験における重複留置症例においてもステント破断が見られておらず、本品の重複留置時の破断リスクは、既承認DESを超えるものではないとする申請者の見解を概ね妥当であると判断した。しかしながら、これまでの使用した症例数、観察期間は十分ではなく、今後、より多くの症例において長期的に注意深く観察していく必要がある。

（2）生物学的安全性試験

生物学的安全性に関しては、バイオリムスA9を除くステント部及びデリバリーカテーテルについて、「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」（医薬審発第0213001号、平成15年2月13日）及び「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」（事務連絡 医療機器審査No.36、平成15年3月19日）に記載されたガイドラインに準拠した生物学的安全性の評価が行われた。

デリバリーカテーテルについては、本品と同一のデリバリーカテーテルを用いて、細胞毒性試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、血液適合性試験（溶血毒性試験及び血栓性試験）が実施され、バイオリムスA9を除くステント部については、ステンレス鋼316LのパイプにパリレンCをコーティングしたパリレンCコーティング・クーポン、及びポリDL乳酸溶液を用いて、細胞毒性試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験）、発

熱性物質試験、血液適合性試験（溶血毒性試験）が実施された。なお、デリバリーカテーテルの血液適合性試験（血栓性試験）並びに、パリレン C コーティング・クーポン及びポリ DL 乳酸溶液の皮内反応試験については、上記ガイドラインの他、ISO 10993 に記載されたガイドラインにも準拠して実施された。いずれの試験においても問題はないことが確認された。

バイオリムス A9 の生物学的安全性については、本品を用いて ISO 10993 に記載されたガイドラインに準拠して実施された、亜急性毒性試験及び慢性毒性試験に加え、バイオリムス A9 の毒性試験が実施された。

亜急性毒性試験では、イヌの大腿動脈内に、本ステントを 1 本又は 2 本（左右の大腿動脈に 1 本ずつ）、あるいは BMS 1 本を 28 日間留置した。本ステントの 2 本留置群において、留置前及び BMS 留置群と比較して、有意に RR 間隔が延長した。また、本品群において蛋白尿（1 本留置群）及び尿沈渣中の赤血球（2 本留置群）が認められたが、いずれも正常値の範囲内であり、毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

慢性毒性試験では、イヌの外腸骨動脈内に本品ステント 1 本を 52 週間留置した。血液検査値、尿検査値等の変動が認められたが、いずれも動物の成長に伴う変化、又は正常値の範囲内での変動であり、毒性学的に意義のある所見は認められなかった。留置部位の病理解剖学的検査及び病理組織学的検査で、ステントストラット周囲に多形核細胞、マクロファージ及び巨細胞が観察され、血管組織反応としての血管新生、線維症、内弾性板の断裂、黄褐色色素沈着、出血及び鉍質沈着が認められたが、これらの反応は BMS でも認められるものであり、毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

(3) バイオリムス A9 の毒性試験

バイオリムス A9 に関する毒性試験は、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 26 日付厚生省令第 21 号）に従い、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて」（平成 10 年 11 月 13 日付医薬審第 1019 号）及び「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験実施時期についてのガイドラインの改正について」（平成 12 年 12 月 27 日付医薬審第 1831 号）を参考に、単回静脈内投与毒性試験（ラット、サル）、反復静脈内投与毒性試験（ラット、サル）、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）が行われ、その他の毒性試験として、ラット反復静脈内投与によるシロリムスとの毒性比較試験が、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する症例」（平成 9 年 3 月 26 日付厚生省令第 21 号）に従い実施された。

1) 単回静脈内投与毒性試験

ラット単回静脈内投与毒性試験では、0.45、2 及び 20 mg/kg のバイオリムス A9 投与が 6 mL/kg/min の速度で投与された。死亡例は認められなかったが、毒性所見として雄の 2 及び

20 mg/kg 投与群で、体重増加抑制、総コレステロール・中性脂肪・リン脂質の増加、精嚢腺の小型化・重量減少・萎縮が認められ、雌の 20 mg/kg 投与群で総コレステロールの増加が認められた。免疫抑制作用による変化を除いた最大無毒性量（No observed adverse effect level、以下、「NOAEL」という。）は雄で 0.45 mg/kg、雌で 2 mg/kg であった。

サル単回静脈内投与毒性試験では、2.5 及び 10 mg/kg のバイオリムス A9 が 1.5 mL/kg/min の速度で投与され、雌雄の 10 mg/kg 投与群で免疫抑制作用による胸腺の小型化・重量減少・萎縮が認められたが、毒性変化は認められず、NOAEL は雌雄共に 10 mg/kg 以上であった。

2) 反復静脈内投与毒性試験

ラット反復静脈内投与毒性試験においては、0.025、0.2 及び 1.6 mg/kg のバイオリムス A9 が 6 mL/kg/min の速度で 28 日間投与された。毒性所見として、雄の 0.2 及び 1.6 mg/kg 投与群で体重増加抑制、尿量増加及び尿糖の出現、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン濃度・分葉好中球比率・総コレステロール・遊離コレステロール・リン脂質・血糖・尿素窒素の増加、カリウム・クロールの減少、精嚢腺・前立腺の小型化・重量減少・萎縮、精巣での多核巨細胞出現、肺の重量増加及び泡沫細胞の集簇、心筋の変性、白内障、並びに膵臓のランゲルハンス島細胞の空胞変性が認められ、雌の 0.2 及び 1.6 mg/kg 投与群で体重増加抑制、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン濃度・総コレステロールの増加、カリウムの減少、並びに卵巣・子宮の重量減少及び萎縮が認められた。NOAEL は雄で 0.025 mg/kg 未満、雌で 0.025 mg/kg であった。

サル反復静脈内投与毒性試験においては、0.625、2.5 及び 5 mg/kg のバイオリムス A9 が 1.5 mL/kg/min の速度で 28 日間投与された。雄では、2.5 及び 5 mg/kg 投与群で乳酸脱水素酵素及びトリグリセリドの増加、膵臓の褐色化、腺房細胞でチモーゲン顆粒の減少、並びに心筋の変性・壊死、5 mg/kg 投与群で摂餌量低下を伴う体重減少、低色素性貧血、好中球を主とした白血球数増加、グロブリン増加に伴うアルブミン量の減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、腎臓の皮髄境界部尿細管の再生、並びに骨髓芽球の増加が認められた。雌では、5 mg/kg 投与群で腎臓での硝子円柱・皮髄境界部尿細管の硝子滴変性、骨髓での多染性赤芽球の減少・桿状好中球及び骨髓球系/赤芽球系比の増加が認められた。免疫抑制作用による変化を除いた NOAEL は、雌雄共に 0.625 mg/kg であった。

3) 遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験

遺伝毒性についてはいずれの試験においても陰性であった。生殖発生毒性試験については、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響が検討され、雄に対する一般毒性学的な NOAEL は 0.025 mg/kg 未満、雌に対する一般毒性学的及び受胎能に対する NOAEL は 0.2 mg/kg、初期胚に対する NOAEL は 0.025 mg/kg であった。

4) その他の毒性試験

バイオリムス A9 のラット反復静脈内投与によるシロリムスとの毒性比較試験においては、バイオリムス A9 及びシロリムスが 0.01、0.2、1.6 mg/kg の用量で 28 日間投与され、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、病理解剖学的検査、器官重量測定、病理組織学的検査が実施された。バイオリムス A9 投与群、シロリムス投与群ともに、体重増加抑制、生殖器での萎縮性的変化、及び肺での泡沫細胞の集簇などが観察されたが、これらは免疫抑制剤により一般的に観察される事象であり、その程度はシロリムス投与群でより重篤に認められる傾向にあった（表 2）。

表 2. 反復静脈内投与におけるバイオリムス A9 とシロリムスの毒性比較

		溶媒対照	バイオリムス A9			シロリムス		
			0.01 mg/kg	0.2 mg/kg	1.6 mg/kg	0.01 mg/kg	0.2 mg/kg	1.6 mg/kg
体重 (day28) (g)		411.8±5.9	393.9±5.0	365.6±6.1 ^{***}	317.1±5.0 ^{***}	389.3±7.1	323.5±4.9	277.7±3.7
脾臓重量 (g%)		0.18±0.01	0.17±0.00 ^{***}	0.15±0.01	0.15±0.01	0.15±0.00	0.14±0.00	0.16±0.00
脾臓でのリンパ系 細胞低形成	(-)	10/10*	10/10	6/10		4/10		
	(±)			1/10	1/10	1/10		2/10
	(+)			3/10	9/10	5/10	10/10	8/10
胸腺重量 (g%)		0.13±0.01	0.12±0.01	0.08±0.00 ^{***}	0.06±0.00	0.11±0.01	0.05±0.00	0.06±0.01
胸腺でのリンパ系 細胞低形成	(-)	10/10	10/10	1/10		4/10		
	(±)					1/10	1/10	1/10
	(+)			9/10	10/10	5/10	9/10	9/10
リンパ節の 濾胞萎縮	(-)	10/10	10/10			1/10	2/10	
	(±)			2/10	2/10		6/10	1/10
	(+)			8/10	8/10	9/10	2/10	9/10
パイエル板の 萎縮	(-)	10/10	10/10	8/10	3/10	9/10	3/10	4/10
	(±)			1/10	6/10	1/10	4/10	2/10
	(+)			1/10	1/10		3/10	4/10
精囊腺重量 (g%)		0.47±0.03	0.44±0.02	0.39±0.01 ^{**}	0.28±0.03 [#]	0.43±0.01	0.31±0.02	0.20±0.02
骨髄の萎縮	(-)	10/10	10/10	10/10	1/10	10/10		
	(±)				8/10		7/10	7/10
	(+)						3/10	3/10
	(++)				1/10			

* : 例数、 # : P<0.05, ## : P<0.01, ### : P<0.001 vs シロリムス同用量投与群 (Student の t 検定)

- : 著変認めず、± : 極軽度、+ : 軽度、++ : 中等度、+++ : 重度

総合機構は、安全性に関する資料について審査した結果、毒性試験においてバイオリムス A9 による毒性が認められているものの、その毒性は DES で使用前例のあるシロリムスと類似しており、シロリムスと比較して弱い傾向が認められたことから、特段の問題はないと判断した。

【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、細胞増殖抑制試験、バイオリムス A9 の作用機序に関する確認試験、免疫抑制作用確認試験、安全性薬理試験、血小板機能に対する影響頭が検討された。

(1) 細胞増殖抑制試験

In vitro のヒト及びブタの冠動脈平滑筋細胞及び冠動脈内皮細胞を用いた細胞増殖抑制試験が行われた。各種培養細胞に対するバイオリムス A9 及びシロリムスの 50% 阻害濃度 (50% inhibition concentration、以下、「IC₅₀」という。) は下表のとおりであり、バイオリムス A9 はシロリムスに比べて阻害作用は弱いことが示された (表 3)。

表 3. 各種培養細胞に対するバイオリムス A9 及びシロリムスの細胞増殖抑制作用

動物種	細胞種	バイオリムス A9 IC ₅₀ (mol/L)	シロリムス IC ₅₀ (mol/L)
ヒト	冠動脈平滑筋細胞	4.4×10^{-8}	1.6×10^{-9}
	冠動脈内皮細胞	3.0×10^{-10}	6.7×10^{-11}
ブタ	冠動脈平滑筋細胞	8.4×10^{-9}	5.0×10^{-9}
	冠動脈内皮細胞	7.6×10^{-10}	4.6×10^{-10}

(2) バイオリムス A9 の作用機序に関する確認試験

バイオリムス A9 の作用機序に関する確認試験として、FKBP12 に対する競合阻害試験及び mTOR を介するリン酸化の阻害試験が実施された。バイオリムス A9 はシロリムス及びエベロリムスと同様に 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 p70S6 キナーゼリン酸化の阻害について、シロリムスと同様に阻害能を有することが確認された。よって、バイオリムス A9 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。

(3) 免疫抑制作用確認試験

免疫抑制作用を確認する試験として、ラットにおける体液性免疫応答に対するバイオリムス A9 の抑制効果がシロリムスと比較された。バイオリムス A9 は 0.2 mg/kg の用量で、シロリムスは 0.025 mg/kg の用量で IgM の産生を抑制し、バイオリムス A9 の免疫抑制作用は

シロリムスに比べ弱いことが示された。

(4) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、バイオリムス A9 が呼吸機能、中枢神経系、心血管系及びカリウムチャンネルに及ぼす影響を確認する試験が実施された。また、その他の薬理試験として、各種受容体に関するリガンド結合試験、及びバイオリムス A9 による副作用関連遺伝子発現への影響を確認する試験が、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する症例」(平成 9 年 3 月 26 日付厚生省令第 21 号) に従い実施された。

呼吸機能及び中枢神経系に及ぼす影響については、ラットに 0.45、2 及び 20 mg/kg のバイオリムス A9 が 6 mL/kg/min の速度で単回静脈内投与され、投与前、投与後 5 分、6 時間、及び 12 時間に、呼吸機能に及ぼす影響に関して一回換気量、呼吸数及び分時換気量の測定が、中枢神経系に及ぼす影響に関して機能観察総合評価法に基づきホームケージ観察、オープンフィールド観察、ハンドリング評価、感覚・運動機能検査、及び体温測定が行われた。20 mg/kg 投与群で投与 5 分後に一過性の僅かな体温低下が認められたことを除いて、いずれの用量及び測定時点においても有意な変化は認められなかった。心血管系に及ぼす影響については、サルに 0.6、2.5 及び 10 mg/kg のバイオリムス A9 が 1.5 mL/kg/min の速度で単回静脈内投与され、投与前から投与後 12 時間までの血圧、心拍数、長期心電図測定が行われ、いずれの用量及び測定時点においても、観察項目に有意な変化は認められなかった。カリウムチャンネルに及ぼす影響については、ヒト延性整流性カリウムイオンチャンネル(以下、「hERG」という。)遺伝子導入細胞に対して、0.01、0.1 及び 1 μ mol/L の濃度でバイオリムス A9 を添加し、hERG チャンネルへの影響が検討され、いずれの処理濃度においても hERG チャンネルへの影響は認められなかった。

(5) その他の薬理試験

バイオリムス A9 がヒト血小板凝集作用に与える影響を確認するため、シロリムスを比較対照、シクロスポリン A を陽性対照として、ヒト多血小板血漿を用いた試験が実施された。バイオリムス A9 及びシロリムスは、ADP 及びコラーゲンによる血小板凝集に対し、影響を与えないことが示された。

バイオリムス A9 の各種レセプターに対する結合能が、競合阻害率により評価された。神経伝達物質関連、ステロイド、セカンドメッセンジャー、イオンチャンネル、プロスタグランディン、成長因子/ホルモン、酵素などの 63 種の標識リガンドと、それぞれのレセプターあるいは酵素との結合に対する、バイオリムス A9 の阻害活性が評価され、いずれのレセプターにおいても $\pm$ 20%以上の阻害率は認められず、バイオリムス A9 はいずれのレセプターに対しても競合阻害活性を示さなかった。

ステント留置時の副作用発現に関連する遺伝子発現への影響については、正常ヒト冠動脈平滑筋細胞に 1 及び 1,000 nmol/L のバイオリムス A9 又はシロリムスを添加し、48 時間後

の炎症関連因子 (IL-6、MMP-1)、血栓関連因子 (PAI-1、tPA)、中膜壊死に関わる因子 (Bcl-xL) の各遺伝子発現量が、リアルタイム PCR を用いた相対定量法にて評価された。各種遺伝子の相対的な増加及び増加傾向が観察されたが、バイオリムス A9 とシロリムスの間で差は認められなかった。

総合機構は、効能を裏付ける資料について審査した結果、バイオリムス A9 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を比較すると、血管内皮細胞により強く作用することが示されており、設定用量において内皮化の遅延がおこる可能性は否定できないと考える。本品における内皮化の遅延の可能性については、後述するバイオリムス A9 の薬物動態、及び動物モデルに留置後の血管の性状を踏まえて評価すべきであると考え（【使用方法を裏付ける試験に関する資料】の項参照）。

【薬物動態に関する資料】

(1) バイオリムス A9 の吸収、分布、代謝及び排泄について

バイオリムス A9 の吸収、分布、代謝及び排泄がラット及びサルで、*in vitro* での代謝及び薬物相互作用がヒト組織を用いて検討された。

1) 吸収

バイオリムス A9 を雌雄のラット (0.45、2 及び 20 mg/kg) 及びサル (2.5 及び 10 mg/kg) に単回静脈内投与したとき、バイオリムス A9 の半減期 (平均値) は、ラットで 19.3～24.3 時間 (雄の 0.45 mg/kg を除く)、サルで 19.3～26.1 時間、分布容積 (平均値) は、ラットで 12.1～34.2 L/kg、サルで 11.4～29.0 L/kg であった。なお、両動物とも血中動態パラメータに雌雄で差は認められなかった。バイオリムス A9 を雌雄のラット (0.025、0.2 及び 1.6 mg/kg) 及びサル (0.625、2.5 及び 5 mg/kg) に 28 日間反復静脈内投与したとき、蓄積性は認められなかった。

2) 分布

ラットに ^{14}C 標識したバイオリムス A9 を 0.45 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 4 時間までは褐色脂肪で、24 時間以降は白色脂肪で放射能濃度が最も高く、副腎、肝臓、肺、下垂体及び脾臓で比較的高かった。 ^{14}C 標識したバイオリムス A9 を 2.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したサルでは、投与後 168 時間における組織内放射能濃度は、肝臓が最も高く、白色脂肪、骨髓、褐色脂肪、腎臓及び副腎で比較的高かった。

^{14}C 標識したバイオリムス A9 (50 及び 500 ng/mL) の血漿蛋白結合率は、ラットで 87.6 及び 86.0% (平均値、以下同様)、サルで 96.4 及び 96.0%、ヒトで 97.8 及び 95.4%であり、ヒト血清アルブミンにおける蛋白結合率は 85.9 及び 89.0%、ヒト α_1 -酸性糖蛋白における蛋白結合率は 82.9 及び 87.7%であった。In vitro 血球移行率は、ヒトで最も高く (89.2 及び 70.6%)、

次いでサル (87.4 及び 61.5%)、ラット (66.2 及び 26.1%) の順であった。

バイオリムス A9 の胎盤・胎児移行性が、器官形成期 (妊娠 12 日目) 及び周産期 (妊娠 18 日目) の妊娠ラットで検討され、母動物から胎児への移行性は低いことが示唆された。

3) 代謝

ラットに ^{14}C 標識したバイオリムス A9 を 0.45 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 1 時間における血液中の主要な放射能成分は未変化体 (血液中放射能の $83.2 \pm 12.1\%$) であり、主代謝物はエベロリムス (血液中放射能の $13.9 \pm 9.4\%$) であり、サルでも同様であった。投与後 1 及び 4 時間におけるラットの肝臓中の主要な放射能成分は、血液中と同様、未変化体 (肝臓中放射能の $32.8 \sim 34.4\%$) であり、代謝物としてはバイオリムス A9 及びエベロリムスの seco 体、並びにエベロリムスの割合が高かった。ラット及びサルの尿中には、未変化体は検出されず、複数の強極性の代謝物が検出された。また、糞中には、微量の未変化体を含む複数の放射能成分と強極性の代謝物が検出された。

ヒト肝臓ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、バイオリムス A9 の主な代謝経路は、水酸化及び脱メチル化であった。C40 位の脱メチル化されたエベロリムスが主代謝物として検出されたが、脱アルキル化されたシロリムスはわずかであった。他に、seco 体及びその還元体も検出された。

4) 排泄

^{14}C 標識したバイオリムス A9 をラット (0.45 mg/kg) 及びサル (2.5 mg/kg) に単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに尿中に、ラットで $4.7 \pm 0.6\%$ (投与放射能に対する割合、以下同様)、サルで $4.1 \pm 1.5\%$ が、糞中にはラットで $93.7 \pm 1.4\%$ 、サルで $79.7 \pm 12.1\%$ が排泄された。

胆管にカニニューレを挿入したラットに ^{14}C 標識したバイオリムス A9 を単回静脈内投与したとき、投与後 48 時間までに、投与放射能の $62.8 \pm 0.3\%$ が胆汁に、 4.1% が尿中に、 10.3% が糞中に排泄された。

授乳期ラットに ^{14}C 標識したバイオリムス A9 を 0.45 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、乳汁／血液中濃度比は、投与 1 時間後で 14.4、4 時間後で 18.5 を示したが、24 時間後では 3.4、48 時間後では 1.8 となった。

5) 薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 試験において、バイオリムス A9 は CYP の各分子種のいずれに対しても阻害作用を示さず、酵素誘導も起こさなかった。バイオリムス A9 の代謝に関与している主な薬物代謝酵素は CYP3A4 であり、CYP3A4 阻害剤によりバイオリムス A9 の代謝が阻害された。

(2) ブタ及びサルにおける薬剤溶出ステント留置時の組織内濃度

ブタ冠動脈に $\phi 3.0 \times 14$ mm の本ステント (バイオリムス A9 量として 225 μg) を留置したとき、血中バイオリムス A9 濃度は、留置 2 分後においてのみ検出 (0.0522 ng/mL) され、15 分以降には定量下限値 (0.050 ng/mL) 未満であった。また、ステント留置部位の血管組織内及び心筋におけるバイオリムス A9 の濃度を図 4 に示す。なお、留置部位の中樞側と末梢側の血管組織中濃度は全ての時点で留置部位血管組織中濃度よりも低かった。留置部位における血管周囲の心筋中のバイオリムス A9 濃度は低く、留置部血管組織が高値を示していた留置後 1 時間及び 1 日における留置部血管直下の心筋中濃度は、それぞれ血管組織内濃度の 0.7 及び 6.0% 程度であった。肝臓内バイオリムス A9 濃度は、定量下限値 (2 ng/g) 以下であった。

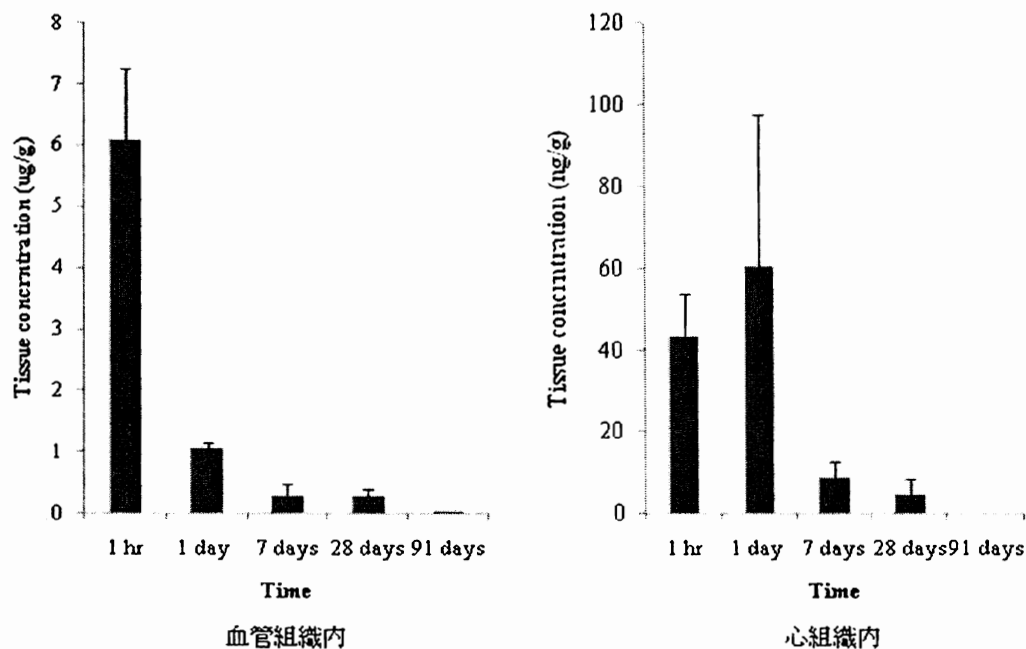


図 4. ブタ冠動脈モデル血管及び心組織内バイオリムス A9 濃度.

また、サル総腸骨動脈に $\phi 3.0 \times 28$ mm 及び $\phi 3.5 \times 28$ mm の本ステント (バイオリムス A9 量として 451 及び 441 μg のステント) を留置したときの血中濃度推移を経時的に確認し、サルの単回投与毒性試験で得られたバイオリムス A9 の NOAEL (10 mg/kg) を投与した時の血中動態パラメータと比較した (表 4)。ステント留置群のバイオリムス A9 の血中濃度は、留置後 1 時間までにピークに達した。ステント留置時のバイオリムス A9 の消失半減期は、単回静脈投与時と同様であり、最大血液中濃度 (以下、「 $C_{\max}$ 」という。) 及び時間 0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」という。) はサル単回投与毒性

試験における NOAEL (10 mg/kg) を投与した際の $C_{\max}$ ($C_{5\min}$) 及び $AUC_{0-\infty}$ の値を大きく下回っていたことから、本ステント留置時の血中バイオリムス A9 濃度は、バイオリムス A9 の毒性発現濃度に達しないことが示唆された。

表 4. サルにおける総腸骨動脈内ステント留置時及びバイオリムス A9 の静脈内単回投与時の血中動態パラメータの比較

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
3.0 mm 径ステント	3.06±2.87	20.6±7.7	26.6±15.1
3.5 mm 径ステント	2.25±0.91	27.7±8.0	42.2±6.6
10 mg/kg i.v.	2130~2230 ($C_{5\min}$)	24.9±3.6	12,591±1439

N=3、平均値±標準偏差

総合機構は、薬物動態に関する資料については、後述する使用方法を裏付ける資料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、ブタ冠動脈モデルを用いた用量確認試験、ブタ冠動脈留置における有効性の比較試験、最大径最長ステントのブタ冠動脈内留置による性能評価、最小径最長ステントのブタ冠動脈内留置による性能評価、最大径最長ステントの有効性評価、最小径最長ステントの有効性評価、ブタ冠動脈長期留置試験、土台ステントのブタ冠動脈長期留置試験、ブタ冠動脈オーバーラップ短期留置試験、ブタ冠動脈オーバーラップ長期留置試験、及びブタ冠動脈 28 日間留置後に認める内皮細胞の免疫組織化学的同一が行われた。以下に、主な試験結果を記す。

(1) ブタ冠動脈モデルを用いた用量確認試験

薬剤コート量の設定評価を行うことを目的として、バイオリムス A9 量として、それぞれ 45、112、225 及び 450 µg をコートしたステント (φ3.0 x 14 mm) をブタ冠動脈 (左前下行枝、左回旋枝及び右冠動脈) の 2 箇所各 1 本、1 頭あたり 2 本のステントを血管径に対して 1.2~1.3 倍の拡張率で 28 日間留置し、対照群には、ポリ DL 乳酸のみをコーティングしたステント及び本品の土台ステントと類似した BMS である S-Stent を留置した。バイオリムス A9 を 112、225、及び 450 µg を搭載したステントにおいて用量依存的に新生内膜の抑制効果が認められ、いずれの用量においても問題となる作用は認められなかった。しかしながら、重複留置時の安全性を考慮し、重複部位での薬剤搭載量が、検証された最大搭載量となるよう、最大搭載量の半量である 225 µg (15.6 µg/mm) が本ステントの薬剤コート量として選択された。

(2) ブタ冠動脈留置における有効性の比較試験

ブタ冠動脈（左前下行枝、左回旋枝及び右冠動脈）の2ヶ所に各1本、1頭あたり2本の本ステント（ $\phi 3.0 \times 18 \text{ mm}$ 及び $\phi 3.5 \times 18 \text{ mm}$ 、以下同順）を血管径に対して1.2～1.3倍の拡張率で、28日間留置したときの有効性及び安全性が、同サイズのCypherを対照に検討された。血管狭窄率について、本ステント留置群（ $32.2 \pm 5.0\%$ 及び $25.3 \pm 3.0\%$ ）とCypher留置群（ $37.6 \pm 8.7\%$ 及び $23.9 \pm 2.0\%$ ）に差は認められず、フィブリン量スコアについても、本ステント留置群（ともに 1.0 ± 0.0 ）とCypher留置群（ 1.1 ± 0.1 及び 1.0 ± 0.0 ）の間に差は認められなかった。また、本ステント留置群の内膜及び外膜における細胞浸潤、並びに血管内皮細胞への白血球の接着はCypher留置群より有意に少なく、炎症反応スコア及び異物巨細胞の出現は、Cypher留置群より少ない傾向が認められた。なお、内皮化スコアについては、いずれの群においても 3.0 ± 0.0 であり、差は認められなかった。

(3) ブタ冠動脈長期留置試験

ブタ冠動脈（左前下行枝又は左回旋枝）の1ヶ所に1本の本ステント（ $\phi 2.5 \times 14 \text{ mm}$ ）を血管径に対し1.1～1.2倍の拡張率で3、9、及び15ヶ月留置したときの、ステントとその周辺の血管組織に残存するポリDL乳酸量と、血管組織反応が確認され、血管組織反応についてはCypher（ $\phi 2.5 \times 13 \text{ mm}$ ）を対照に検討された。留置3、9及び15ヶ月後のポリDL乳酸残存量は、 $147.7 \pm 13.5 \mu\text{g}$ 、 $93.7 \pm 7.8 \mu\text{g}$ 及び $7.9 \pm 2.0 \mu\text{g}$ 、ポリDL乳酸残存率は、 $70.6 \pm 6.4\%$ 、 $44.8 \pm 3.7\%$ 及び $3.8 \pm 1.0\%$ であった。3、9及び15ヶ月後のステント中央部の炎症反応スコアは本品留置群が、 0.03 ± 0.03 、 0.00 ± 0.00 及び 0.25 ± 0.21 であり、対照のCypher留置群（ 0.11 ± 0.07 、 0.47 ± 0.47 及び 1.56 ± 0.68 ）より低い傾向を示した。

(4) ブタ冠動脈オーバーラップ短期留置試験

ブタ冠動脈に血管径に対して1.1～1.2倍の拡張率で、2本の本ステント（ $\phi 3.0 \times 14 \text{ mm}$ ）を4週間重複留置したときの安全性が、本品の土台ステント（ $\phi 3.0 \times 14 \text{ mm}$ ）及びCypher（ $\phi 3.0 \times 13 \text{ mm}$ ）を対照に検討された。本ステントを留置した血管内腔の75%以上が内皮細胞に被覆されており、本品重複留置部の内皮被覆率（ $87.8 \pm 3.7\%$ ）は、土台ステント（ $98.0 \pm 0.4\%$ ）と有意な差は認められなかったが、Cypher（ $66.4 \pm 3.2\%$ ）と比較して有意に高い値を示した。炎症反応スコア（ 0.05 ± 0.03 ）は、土台ステント（ 0.13 ± 0.07 ）と同程度であり、Cypher（ 0.28 ± 0.08 ）と比較して低い傾向を示した。

(5) ブタ冠動脈オーバーラップ長期留置試験

ブタ冠動脈に血管径に対して1.1～1.2倍の拡張率で、2本の本ステント（ $\phi 3.0 \times 14 \text{ mm}$ ）を12週間重複留置したときの安全性が検討された。本ステントを重複留置した血管内膜の治癒がほぼ完了しており、炎症反応スコア（ 0.05 ± 0.03 ）であり、短期留置試験の結果と大きな変化は認められなかった。

総合機構は、非臨床試験における本品の有効性及び安全性の評価に関して、以下の点について申請者に見解を求めた。

1. 本ステントのコーティングに用いている、生体吸収性材料であるポリ DL 乳酸は、分解吸収時に炎症を惹起することが報告されている。コーティングにポリ DL 乳酸を用いた利点が達成されていることを説明の上、ポリ DL 乳酸を採用した妥当性を説明すること。
2. 搭載されているバイオリムス A9 の毒性及び全身性の薬理作用の発現、血管内皮化が遅延する危険性などを総合的に検討し、バイオリムス A9 に関する安全性上の懸念事項を明確にした上で、リスク低減対策を提示すること。

申請者は以下のように回答した。

1. ポリ DL 乳酸の物理化学的性質、埋植する量、消失速度、他の物質との複合体の種類によっては、留置局所で炎症反応を引き起こすことが知られているため、ポリ DL 乳酸の炎症惹起性の可能性を踏まえ、本品を体内に留置した時の安全性を担保するために、本品をブタの冠動脈内に 3、9 及び 15 ヶ月間留置し、留置血管局所での組織反応を観察した。ポリ DL 乳酸が分解消失する過程で軽度の炎症反応が認められたが、その反応に経時的な変化はなく、その程度は土台ステントと同程度であった。一方、比較対照とした Cypher では高度のマクロファージの浸潤、リンパ球浸潤、肉芽腫及び異物巨細胞などの強い炎症性細胞が認められ、この炎症反応は 3 ヶ月後から 9 ヶ月後にかけて増悪し、その後 15 ヶ月後まで継続した。また、内皮化率、フィブリン量、平滑筋細胞量を指標とし、新生内膜の治癒の状態についても評価したが、これらの指標に対するポリ DL 乳酸の分解消失の影響は認められなかった。これらの試験結果と、15 ヶ月間留置後にはポリ DL 乳酸はほぼ消失していたことを考え合わせ、本品の臨床使用時の留置血管局所における、ポリ DL 乳酸の分解消失過程で生じる炎症反応の安全性は十分に担保できるものと判断した。
2. サルにおいて、本品留置後のバイオリムス A9 の血中濃度は、留置後 1 時間までにピークに達した後に減少し、留置後 72～96 時間までには定量下限値 (0.100 ng/mL) 未満となった。また、その際の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はサル単回投与毒性試験における NOAEL (10 mg/kg) 投与時と比較して、それぞれ約 1/720 及び約 1/300 と、大きく下回っていたことから、本品留置時のバイオリムス A9 血中濃度は、毒性発現濃度に達する可能性はないと考える。内皮細胞に対する作用の点では、本品を留置したブタ冠動脈組織中のバイオリムス A9 濃度 (留置 28 日後: 約 3×10^{-7} mol/L) は、留置から 4 週間後まで細胞増殖抑制作用の IC_{50} を超えている。しかしながら、本品をブタ冠動脈に 4 週間オーバーラップ留置した試験において、非重複留置部における本品ステントストラット上の内皮被覆率は 90% を超えており、BMS の被覆率と差はなく、内皮被覆の治癒遅延は認められておらず、血管内皮化遅延のリスクは既存の DES と比較し、低いものと考

える。

総合機構は、本品を留置した場合、ポリ DL 乳酸の分解吸収時に留置部位において炎症の遷延化が生じる可能性を懸念したが、ブタ冠動脈モデルにおける検証において Cypher や土台ステントに比べ、本品による炎症反応が強く認められることはなく、この傾向は長期に継続し、特段の問題が認められなかったことから、ポリ DL 乳酸の分解吸収に伴う炎症の惹起について問題ないと判断した申請者の見解について、専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。

安全性試験及び毒性試験において、バイオリムス A9 による毒性が認められているものの、毒性発現時のバイオリムス A9 濃度は、薬物動態試験で観察された本品留置後の血中及び組織中のバイオリムス A9 濃度を大きく上回る濃度であるから、臨床において問題が生じる可能性は低いと考える。

バイオリムス A9 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を比較すると、血管内皮細胞により強く作用することが示されており、設定用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、本品の薬剤は血管壁接触面のみにコーティングされていること、既存の DES においてコーティングとして使用されているシロリムスと比較してその阻害効果が弱いこと、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 と比較し同程度以下であったことから、バイオリムス A9 の血管内皮細胞に与える影響は、既存の DES と比較して上回るものではないと考えた。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製造販売後調査等において慎重に観察し、必要に応じ、適切に対応をとることが重要と考えた。

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、現時点で特段の問題はないと判断した。

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、現時点で特段の問題はないと判断した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

添付資料として、国内で実施された臨床試験 2 試験（国内比較試験及び国内薬物動態試験）、及び海外で実施された臨床試験 2 試験（NOBORI I Study 1st Phase 及び 2nd Phase）の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された臨床試験 5 試験、国内及び海外臨床試験の継続試験 2 試験、並びに海外市販後臨床試験 1 試験の成績が提出された。以下に、主な臨床試験成績を記載する。

(1) 日本人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（実施期間：20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日）（参考資料）

バイオリムス A9 の安全性、忍容性及び体内動態を検討することを目的に、日本人健康成人を対象としたプラセボ（0.9%NaCl+Tween80+Propylene Glycol）対照二重盲検単回静脈内投与試験が海外で実施された。当初、バイオリムス A9 を 0.025、0.075、0.15 及び 0.25 mg/kg の用量で 4 群（各群：バイオリムス A9 3 例、プラセボ 1 例）に投与する計画であったが、0.15 mg/kg 投与群において 2 例に予定された投与量が投与されず、他の 1 例でポンプ不良のため試験途中で脱落したため、同用量群が再度設定された。また、0.075mg 投与群では、割付け時のエラーにより、4 例全例にバイオリムス A9 が投与された。なお、0.15 mg/kg 投与群については再度設定された群の成績のみ記載する。

バイオリムス A9 を 0.025、0.075、0.15 及び 0.25 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与 0.4～0.8 時間（各群の平均値）で C_{max} を示し、それぞれ 5.1 ± 3.1 、 19.1 ± 4.9 、 40.3 ± 17.3 及び 65.4 ± 8.6 ng/mL であった。 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 12.3 ± 5.6 、 64.9 ± 18.3 、 132.6 ± 106.3 及び 229.3 ± 16.1 ng・h/mL であった。終末相における消失半減期はそれぞれ 24.2 ± 4.0 、 70.5 ± 31.1 、 44.2 ± 21.5 及び 50.9 ± 24.1 時間であった。

安全性について、バイオリムス A9 を 0.025、0.075、0.15 及び 0.25 mg/kg の用量で投与した時の有害事象発現例数は、それぞれ 0/3 例、2/4 例、3/3 例及び 3/3 例であり、因果関係が否定できない有害事象は、0.15 mg/kg 投与群 1 例（軽度の貧血）及び 0.25 mg/kg 投与群 3 例（軽度の口腔内潰瘍形成、軽度の頭痛、中等度の胸部不快感各 1 例）であった。また、0.25 mg/kg 投与群で重篤な溶血性貧血が 1 例にみられ、2 日間入院し、経過観察が行われたが、原因はバイオリムス A9 を可溶化するために用いた界面活性剤を含む溶媒によるものであるとされ、因果関係は否定された。

(2) 国内比較試験（実施期間：20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日）

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、冠動脈に対照血管径 2.5 mm 以

上 3.5 mm 以下、病変長 30 mm 以下の狭窄性の新規病変を有する虚血性心疾患患者を対象に、Cypher を対照とした多施設共同並行群間比較試験が実施された。目標症例数は 335 例（本品群 200 例、Cypher 群 135 例、以下同順）とされ、登録された 335 例のうち、PCI 施術未実施かつ有害事象を生じていない症例 7 例を除いた 328 例（195 例、133 例）が「PCI 施術完了時までの安全性評価の解析対象症例」、PCI 施術未実施の症例 9 例を除いた 326 例（194 例、132 例）が「PCI 施術完了後の安全性評価の解析対象症例」とされた。また、PCI 施術未実施の症例 9 例、PCI 施術完了後に最終的に病変不成功となった 3 例、及び重大な治験実施計画書違反（規定外サイズ使用）の 1 例を除く 322 例（192 例、130 例）が「有効性の主たる解析対象集団」とされたが、フォローアップ不可能例（本品群：2 例）及び同意撤回例（Cypher 群：2 例）を除いた 318 例（190 例、128 例）を用いて評価が行われた。有効性解析の初期成功〔デリバリー成功率（ステントを病変までデリバリーでき、ステントを拡張して、デリバリーカテーテルを抜去できること。）、病変成功率（デリバリーに成功し、ステント留置後（病変部拡張後）に得られた径狭窄度（Percent Diameter Stenosis、以下、「%DS」という。）が定量的冠動脈血管造影（Quantitative Coronary Angiography、以下、「QCA」という。）で 50%未満になること。）、手技成功率（病変成功で、入院期間中に主要心事故（Major Adverse Cardiac Events、以下、「MACE」という。）が発生しないこと。）〕に関する評価については、PCI 施術未実施の症例 9 例、及び重大な治験実施計画書違反（ダイレクトステンディング、拡張圧規定値超、規定外サイズ使用）の 4 例を除く 322 例（193 例、129 例）が解析対象集団とされた。なお、手技成功率は、デリバリー不成功（本品群：2 例）及び病変不成功（Cypher 群：1 例）を除いた 319 例（191 例、128 例）で解析された。

有効性の主要評価項目は、PCI 施術開始後 9 ヶ月間の標的血管不全（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。）非発生率であり、副次評価項目は、初期成功率（デリバリー成功率、病変成功率、及び手技成功率）、術後 9 ヶ月間の Clinically-driven の標的病変血行再建術（Target Lesion Revascularization、以下、「TLR」という。）非施行率・標的血管血行再建術（Target Vessel Revascularization、以下、「TVR」という。）非施行率、Kaplan-Meier 法による術後 9 ヶ月時の TVF 非発生率・TLR 非施行率・TVR 非施行率、定量的冠動脈造影評価（Acute Gain・術後 8 ヶ月時のステント内遠隔期内径損失（以下、「Late Loss」という。）・%DS・再狭窄率）が設定された。

安全性に関する評価項目には、PCI 施術開始後 9 ヶ月間に発生する有害事象の発生率・重篤な有害事象・重要な有害事象の発生率（ステント血栓症、重大出血性合併症、重大血管性合併症・臨床的穿孔・心嚢内出血／心タンポナーデ）・不具合の発生率、PCI 施術開始後 9 ヶ月間の MACE 主要心事故（Major Adverse Cardiac Events、以下、「MACE」という。）非発生率、Kaplan-Meier 法による PCI 施術開始後 9 ヶ月時の MACE 非発生率、各観察時点及び治験実施期間を通じての臨床検査値の推移が設定された。

なお、抗血小板療法は、チクロピジン塩酸塩及びアスピリンの手技前負荷投与を行い、

術後はチクロピジン塩酸塩 1 日 200 mg を 3 ヶ月以上、アスピリン 1 日 81～300 mg を可能な限り無期限に服用し続けることと規定された。

主要評価項目である、PCI 施術開始後 9 ヶ月間の TVF 非発生率は、本品群 92.6% (176 / 190 例)、Cypher 群 93.8% (120 / 128 例) であり、本品群の Cypher 群に対する非劣性（非劣性 P 値＝0.0007）が示された。主な有効性評価項目の結果を、表 5 に示す。その他の有効性評価項目である、Kaplan-Meier 法による術後 9 ヶ月時 TVF 非発生率・TLR 非施行率・TVR 非施行率については、いずれの項目においても、両群の累積非施行率の推定値は同様の推移であり、群間に差は認められなかった。

表 5. 主な有効性評価項目における本品と Cypher の比較

	本品群	Cypher 群
9 ヶ月 TVF 非発生率 (%)	92.6 (176/190 例)*	93.8 (120/128 例)
デリバリー成功率 (%)	98.7 (229/232 本)	100.0 (157/157 本)
病変成功率 (%)	100.0 (214/214 病変)	99.3 (145/146 病変)
手技成功率 (%)	96.3 (184/191 例)	97.7 (125/128 例)
Acute Gain (mm)	1.737±0.457 (216 病変)	1.666±0.473 (147 病変)
Late Loss (mm)	0.117±0.304 (207 病変)	0.138±0.339 (138 病変)
%DS (8 ヶ月) (%)	12.1±9.3 (207 病変)	15.3±13.7 (138 病変)
再狭窄率 (8 ヶ月) (%)	2.4 (5 / 207 病変)	3.6 (5 / 138 病変)
9 ヶ月 TLR 非施行率 (%)	99.5 (189/190 例)	96.1 (123/128 例)
9 ヶ月 TVR 非施行率 (%)	97.4 (185/190 例)	96.1 (123/128 例)

*p=0.0007（非劣性 P 値）

術後 9 ヶ月間の MACE 非発生率は、本品群で 94.7% (180 / 190 例)、Cypher 群が 93.8% (120 / 128 例) であり、両群の差の点推定値は 1.0% [95%信頼区間 (-4.3～6.2%)] であり、両群間に差は認められなかった。重篤な有害事象は、本品群で 34 例 (17.5%) 47 件であり、Cypher 群で 28 例 (21.2%) 37 件であった。ステント血栓症は、本品群で 1 例 (0.5%) 観察された (表 6)。主な重篤な有害事象は、非標的血管血行再建術 [本品群：2.6% (5/194 例)、Cypher 群：3.0% (4/132 例)]、Clinically-driven の標的病変再血行再建術 [本品群：1.0% (2/194 例)、Cypher 群：3.8% (5/132 例)]、Clinically-driven の非標的病変標的血管血行再建術 [本品群：2.1% (4/194 例)、Cypher 群：0.0% (0/132 例)] 及び Clinically-driven でない非標的病変標的血管血行再建術 [本品群：2.1% (4/194 例)、Cypher 群：0.0% (0/132 例)] であった。その他、重篤な不具合として、本品群で 2 例の死亡が認められ、1 例は転倒し硬膜下血腫を発症した後に肺炎を併発して死亡した症例であり、死亡前の心電図測定・冠動脈造影及び死亡後の剖検が行われていないことから、本品との因果関係を否定できないと判断され、他の 1 例は腎盂腎炎による感染症から敗血症性ショックのために死亡した症

例であり、本品との因果関係が否定された。

表 6. 主な安全性評価項目における本品と Cypher の比較

	本品群	Cypher 群
MACE 非発生率 (%)	94.7 (180/190 例)	93.8 (120/128 例)
重篤な有害事象 (%)	17.5 (34/194 例、47 件)	21.2 (28/132 例、37 件)
ステント血栓症 (%)	0.5 (1/194 例)	0.0 (0/132 例)

(3) 国内比較試験の継続試験（術後 1 年間のフォローアップ結果）（参考資料）

国内比較試験の被験者のうち、本品群 167 例、Cypher 群 119 例、計 286 例について、術後 1 年までの観察が行われた。

主要評価項目である TVF、副次評価項目である TLR、TVR 及び MACE は、術後 9 ヶ月以降術後 1 年までに新たな発生はみられなかった。

重篤または重要な有害事象は、術後 9 ヶ月以降に、本品群で 6 例 6 件（慢性心不全、非標的血管血行再建、前庭神経炎、椎間板突出、髄膜腫及び白内障手術：各 1 例）、Cypher 群で 6 例 7 件（肝膿瘍、挫傷、糖尿病、腰部脊柱管狭窄症、大腸腺腫、小脳梗塞及び動悸・ふらつき：各 1 例）発生したが、いずれも因果関係は否定され、不具合発生はなかった。また、ステント血栓症の新たな発生もみられなかった。

(4) 国内薬物動態試験（実施期間：20 年 月 日～20 年 月 日）

本品留置後のバイオリムス A9 の血中動態及び安全性を評価する目的で、日本人虚血性心疾患患者 20 例に、 $\phi 3.0 \times 18 \text{ mm}$ の本品ステントが 1 本（以下、「18 mm 群」という。）、又は $\phi 2.5$ 、 $\phi 3.0$ 及び $\phi 3.5 \text{ mm}$ の本品がステント長の合計が 28 mm 以上となるように 1 又は 2 本（以下、「28 mm 以上群」という。）留置され、バイオリムス A9 の血中濃度及び留置 9 ヶ月間の経時的な推移が検討された。なお、28 mm 以上群の内訳は、28 mm 4 例、32 mm 1 例、42mm 4 例、52 mm 1 例であった。

バイオリムス A9 の最大血中濃度は、18 mm 群の 10 例中 8 例及び 28 mm 以上群の 10 例中 9 例において、留置後初回採血時である留置後 15 分であり、18 mm 群は留置後 2 週間、28 mm 以上群は留置後 4 週間までに、全症例において定量限界値(10 pg/mL)未満となった。 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び半減期を表 7 に示す。本試験における $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最大値は、365 pg/mL 及び 17.1 ng・h/mL（いずれも 42mm）であり、バイオリムス A9 の第 I 相臨床試験での忍容量における $C_{\max}$ （日本人：40.3ng/mL）及び $AUC_{0-\infty}$ （130.8 ng・h/mL）と比較すると、それぞれ約 1/110 及び約 1/8 であった。

安全性について、全期間における MACE 発生率は 5%（1 例、非 Q 波心筋梗塞）であった。有害事象発生率は 55%（11 例 21 件）であり、このうち因果関係が否定できない有害事象（不具合）の発生率は 10%（2 例 2 件、いずれも 18mm 群）であり、「胸部不快感」及び

「臨床的証拠に基づかない標的病変再血行再建術」が各 1 例 1 件みられた。重篤な有害事象発生率は 15% (3 例 3 件、いずれも 18mm 群) であり、このうち因果関係が否定できない有害事象 (不具合) は、18mm 群の「臨床的証拠に基づかない標的病変再血行再建術」1 例 1 件であり、発生時期は留置後 274 日であった。

表 7. 国内薬物動態試験結果

	薬剤量 (μg)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
18 mm (n=10)	293±0	85.3±37.9	1.81±1.50	39.5±25.7
≥28 mm (n=10)	587±138	198±81	7.86±4.87	97.7±53.6
28 mm (n=4)	451±0	126±43	3.16±1.71	65.0±72.9
32 mm (n=1)	524	188	7.63	95.9
42 mm (n=4)	677±3	268±68	12.4±3.2	131.3±18.7
52 mm (n=1)	836	213	8.52	95.8

(平均値±標準偏差)

(5) NOBORI 1 Study

欧州において、標的病変部の対照血管径 2.5 mm 以上 3.5 mm 以下、病変長 5 mm 以上 25 mm 以下の狭窄性の新規病変を有する虚血性心疾患患者を対象に、本品の先行開発品である TRE-932 を用い、ボストン・サイエンティフィック・ジャパン株式会社の「TAXUS エクスプレス 2 スtent (承認番号: 21900BZX00340000、以下、「Taxus」という。) を対照とした無作為割付多施設比較試験 (目標症例数 360 例: TRE-932 群 240 例、Taxus 群 120 例) が開始された。しかしながら、試験開始後に TRE-932 群で 3 例のステント脱落があったことから、120 症例を導入した時点で新たな症例導入が中断され、そこまでに導入された症例で解析が行われた (NOBORI 1st Phase)。その後、NOBORI 1st Phase と同様の患者を対象に、ステント脱落に対する対策を施した TRE-955 を用い、ボストン・サイエンティフィック・ジャパン株式会社の「タクサスリバティースtentシステム (承認番号: 22100BZX00049000、以下、「Taxus Liberte」という。))」を対照とした無作為割付多施設比較試験 (目標症例数 240 例) が実施された (NOBORI 2nd Phase)。

なお、本試験における TVF 及び MACE の定義が国内比較試験と異なっていたため、国内比較試験の成績と比較する目的で、国内比較試験において採用した TVF と MACE の定義を用いて本試験のデータが再集計された。更に、安全性評価のうち、イベントを除く重篤な有害事象、不具合 (治験機器との因果関係が否定できない有害事象) は本試験では集計されていなかったため、新たに集計された。

1) NOBORI 1st Phase (実施期間: 2000 年 1 月 1 日～継続中、終了は開始から 5 年後)

試験が中断された 120 例導入時点 (導入期間: 2000 年 1 月 1 日～2005 年 1 月 1 日) の

症例の内訳は、TRE-932 群 85 例 (95 病変)、Taxus 群 35 症例 (42 病変) であり、全例が有効性及び安全性評価の解析対象とされた。

TRE-932 はステント径が 2.5、3.0 及び 3.5 mm でステント長が 8、14、18、24 及び 28 mm が、Taxus はステント径が 2.5、3.0 及び 3.5 mm でステント長が 8、12、16、24 及び 28 mm が用いられた。治験ステントは 1 病変につき 1 本のみ用いることとし、ステント留置後の解離をカバーする場合、あるいは最初のステントが病変を完全にカバーすることができなかった場合のみ、追加ステントを用いることとした。複数のステントを留置する場合、ステント間のオーバーラップは 2mm 以上とし、8 mm ステントは複数のステント留置が必要な場合の追加ステントとしてのみ用いることとされた。なお、使用された Taxus のうち 40 本が Taxus Express2、10 本が Taxus Liberte であった。

抗血小板療法は、クロピドグレル硫酸塩及びアスピリンの手技前負荷投与を行い、術後は、アスピリンは無期限に最低 100 mg/日を経口投与、クロピドグレル硫酸塩は 75 mg/日を経口投与、II b/III a 阻害薬は病院の標準的な方法により投与することとされた。

主要評価項目として、Late Loss が、副次評価項目として、術後 9 ヶ月におけるステント内及び標的病変部位のバイナリー再狭窄率 (径狭窄度 50%以上)、術後 9 ヶ月におけるステント内、標的病変部位、並びに近位及び遠位部の MLD、術後 9 ヶ月における TLR・TVR 施行率、術後 30 日、4、9、12 ヶ月及び 1 年ごと 5 年後の MACE 発生率、術後 30 日及び 9 ヶ月におけるステント血栓症発生率、術後 9 ヶ月における新生内膜増殖容積率、病変成功 (あらゆる経皮的な方法を用いて目視での評価で残存狭窄率が 30%未満、QCA で 50%未満、又はその両方)、デバイス成功 (割付けられた機器のみを使用して、QCA での評価で最終的な径狭窄度が 50%未満、又は目視で 30%未満)、並びに手技成功 (あらゆる経皮的な方法を用いて目視での評価で最終的な径狭窄度が 30%未満、QCA での評価で径狭窄度が 50%未満、入院期間中に心臓死、心筋梗塞 (Q 波又は非 Q 波)、TLR がなかった場合) が設定された。

主な有効性評価項目の結果を表 8 に、再集計された術後 9 ヶ月の TVF 非発生率及び MACE 発生率は表 9 に示す。

術後 9 ヶ月までのイベントを除く重篤な有害事象の発生頻度は、TRE-932 群 40.0% (34/85 例 45 件) 及び Taxus 群 37.1% (13/35 例 17 件) であり、主な重篤な有害事象は、胸痛が 9.4% (8/85 例 8 件) 及び 11.4% (4/35 例 4 件)、狭心症が 2.4% (2/85 例 2 件) 及び 5.7% (2/35 例 2 件) であった。

術後 9 ヶ月までの不具合の発生頻度は、TRE-932 群 29.4% (25/85 例 60 件) 及び Taxus 群 28.6% (10/35 例 18 件) であり、主な不具合は、胸痛が 16.5% (14/85 例 16 件) 及び 11.4% (4/35 例 5 件)、狭心症が 4.7% (4/85 例 4 件) 及び 11.4% (4/35 例 4 件)、うつ病が 0.0% 及び 5.7% (2/35 例 2 件) であった。そのうち、重篤な不具合は、TRE-932 群 7.1% (6/85 例 7 件) 及び Taxus 群 8.6% (3/35 例 4 件) であり、主な重篤な不具合は、胸痛が 3.5% (3/85 例 3 件) 及び 5.7% (2/35 例 2 件) であった。

表 8. 各評価項目の結果

	TRE-932	Taxus
Late Loss (mm)	0.15±0.27 (84 病変)	0.32±0.33 (34 病変)
バイナリー再狭窄率 (%)	0.0 (0/84 病変)	0.0 (0/34 病変)
MLD (mm)	2.40±0.39 (84 病変)	2.23±0.53 (34 病変)
TLR 施行率 (%)	4.7 (4/85 例)	11.4 (4/35 例)
TVR 施行率 (%)	2.4 (2/85 例)	2.9 (1/35 例)
MACE 発生率 (9 ヶ月) (%)	11.8 (10/85 例)	22.9 (8/35 例)
ステント血栓症発生率 (%)	0.0 (0/85 例)	2.9 (1/35 例)
新生内膜増殖容積率 (%)	2.17±6.04 (36 病変)	8.87±9.18 (15 病変)
病変成功 (%)	100.0 (94/94 病変)	100.0 (40/40 病変)
デバイス成功 (%)	97.9 (93/95 本)	97.6 (40/41 本)
手技成功 (%)	95.2 (80/84 例)	88.2 (30/34 例)

表 9. 術後 9 ヶ月の TVF 非発生率及び MACE 発生率の再集計

	TRE-932	Taxus
TVF 非発生率 (%)	94.1 (80/85 例)	85.7 (30/35 例)
MACE 発生率 (%)	4.7 (4/85 例)	11.4 (4/35 例)

2) NOBORI 2nd Phase (実施期間：2011 年 12 月 1 日～継続中、終了は開始から 5 年後)

登録された 243 例が TRE-955 群 153 例 (174 病変)、Taxus Liberte 群 90 例 (98 病変) に割り付けられ、全例が有効性及び安全性評価の解析対象とされた。

TRE-955 及び Taxus Liberte は、NOBORI 1st Phase と同一のサイズが同様に使用された。抗血小板療法についても NOBORI 1st Phase と同様に規定された。

主要評価項目及び副次評価項目も NOBORI 1st Phase と同様に設定された。

主な有効性評価項目の結果を表 10 に、再集計された術後 9 ヶ月の TVF 非発生率及び MACE 発生率を表 11 に示す。

術後 9 ヶ月までのイベントを除く重篤な有害事象の発生頻度は、TRE-955 群 15.0% (23/153 例 33 件) 及び Taxus Liberte 群 25.6% (23/90 例 34 件) であり、主な重篤な有害事象は、胸痛が 2.6% (4/153 例 4 件) 及び 3.3% (3/90 例 5 件)、非定型胸痛が 0.7% (1/153 例 1 件) 及び 2.2% (2/90 例 2 件)、ストレステスト陽性が 0.0% 及び 2.2% (2/90 例 2 件) であった。

術後 9 ヶ月までの不具合の発生頻度は、TRE-955 群 14.3% (22/153 例 27 件) 及び Taxus Liberte 群 17.8% (16/90 例 23 件) であり、主な不具合は、胸痛が 2.0% (3/153 例 3 件) 及び 4.4% (4/90 例 5 件)、狭心症が 2.0% (3/153 例 3 件) 及び 1.1% (1/90 例 1 件) であった。

そのうち、重篤な不具合は、Taxus Liberte 群 3.3% (3/90 例 3 件) のみであり、主な重篤な不具合は、胸痛が 2.2% (2/90 例 2 件) であった。

表 10. 各評価項目の結果

	TRE-955	Taxus Liberte
Late Loss (mm)	0.11±0.30 (143 病変)	0.32±0.50 (76 病変)
バイナリー再狭窄率 (%)	0.7 (1/143 病変)	5.3 (4/76 病変)
MLD (mm)	2.48±0.48 (143 病変)	2.25±0.62 (76 病変)
TLR 施行率 (%)	0.0 (0/153 例)	0.0 (0/90 例)
TVR 施行率 (%)	0.7 (1/153 例)	0.0 (0/90 例)
MACE 発生率 (9 ヶ月) (%)	4.6 (7/153 例)	5.6 (5/90 例)
ステント血栓症発生率 (%)	0.0 (0/153 例)	4.4 (4/90 例)
新生内膜増殖容積率 (%)	1.75±5.23 (43 病変)	5.50±7.18 (29 病変)
病変成功 (%)	100.0 (172/172 病変)	100.0 (98/98 病変)
デバイス成功 (%)	98.8 (171/173 本)	100.0 (98/98 本)
手技成功 (%)	96.7 (147/152 例)	95.6 (86/90 例)

表 11. 術後 9 ヶ月の TVF 非発生率及び MACE 発生率の再集計

	TRE-955	Taxus Liberte
TVF 非発生率 (%)	95.4 (146/153 例)	94.4% (85/90 例)
MACE 発生率 (%)	3.9 (6/153 例)	5.6 (5/90 例)

(6) NOBORI 1 Study の継続試験 (術後 3 年、一部 4 年の成績) (参考資料)

NOBORI 1 Study の 1st Phase 及び 2nd Phase に組み入れられた、それぞれ 120 例 (TRE-932 群 85 例、Taxus 群 35 例) 及び 243 例 (TRE-955 群 153 例、Taxus Liberte 群 90 例) について、術後 4 年までの観察が行われた。

1st Phase 症例については、術後 4 年のフォローアップの結果、MACE 発生率は TRE-932 群 11.8%、Taxus 群 20.0% であった。また、NOBORI 1 全体での術後 3 年までのステント血栓症発生率は、TRE-932+ TRE-955 群 0%、Taxus+Taxus Liberte 群 4.8% であった。

(7) NOBORI 2 Study (術後 1 年の成績) (実施期間：2017 年 10 月 1 日～継続中) (参考資料)

実際の臨床現場における本品の有効性及び安全性を術後 5 年まで評価することを目的として、医療機関での日常の手順に従い、DES を留置する PCI を行うことが適切と判断され、かつ本品のサイズが対照血管径に適合している 18 歳以上の患者 3,067 例を対象に、大規模市販後臨床試験が実施された (欧州・アジアの 124 施設)。

主要評価項目として、術後 12 ヶ月までに発生した標的病変不全（心臓死、心筋梗塞（Q 波及び非 Q 波、ただし非標的血管に起因するものは除く）、及び臨床症状に基づく標的病変血行再建術）（以下、「TLF」という。）が、副次評価項目として、術後 1、6、12 ヶ月、2、3、4、5 年までに発生した死亡、心筋梗塞（Q 波及び非 Q 波、ただし非標的血管に起因するものは除く）、臨床症状に基づく標的血管血行再建術、ステント血栓症等が設定された。

導入された患者の平均年齢は 64 ± 11 歳、男性 78%、女性 22%、糖尿病 29.5%、高血圧 69.1%、高脂血症 71.1%、不安定狭心症 39.1%であった。対照血管径は 2.61 ± 0.58 mm、標的血管長は 15.59 ± 9.59 mm、ACC/AHA の病変分類の B2 もしくは C に該当する病変の比率は 72.7%、平均ステント留置本数は 1.73 ± 1.09 本であった。

術後 1 年のフォローアップ率は 97%であり、主要評価項目である、術後 12 ヶ月までの TLF 発生率は 3.7%であった。副次評価項目である、術後 1 年後の心臓死発生率は 1.1%、心筋梗塞発生率は 1.9%、標的病変血行再建術施行率は 2.0%（CABG を含む）、MACE 発生率は 4.7%、ステント血栓症発生率は 0.68%（急性：0.07%、亜急性：0.52%、遅発性：0.10%）であった。

以上、国内比較試験及び NOBORI I Study にて、既存の DES である Cypher、Taxus 及び Taxus Liberte に対する非劣性が検証されたが、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. NOBORI Ist Phase において対照群に、Taxus 及び Taxus Liberte が用いられたことについて、ステントの違いが、臨床成績に及ぼす影響を考察し、これらをまとめて評価することの妥当性を説明すること。
2. NOBORI I Study の試験成績から、日本人の有効性及び安全性を推測する妥当性について説明すること。
3. 従来の DES のピボタル試験に比べ、添付された臨床試験の症例数が少ない点を踏まえ、当該臨床試験により本品の有効性及び安全性を十分評価出来るとする妥当性について説明すること。また、NOBORI I Study、NOBORI 2Study の位置づけを説明の上、これらの臨床試験を含めた臨床試験データパッケージにより、本品の有効性及び安全性を評価する妥当性について説明すること。
4. 搭載されているバイオリムス A9 による、意図しない薬理作用及び毒性が発現する可能性について、PK 試験の成績を踏まえ考察すること。
5. 既存の DES において遅発性ステント血栓症が観察さ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。
6. 本品使用時に推奨される抗血小板療法について、特に、チクロピジン塩酸塩又はクロピドグレル硫酸塩の投与期間を何ヶ月間とすることが適切であるか考察すること。

申請者は以下のように回答した。

1. NOBORI 1st Phase では、対照群 35 症例 42 病変に対し、Taxus が 27 症例 34 病変に、Taxus Liberte が 8 症例 8 病変に用いられた。Taxus : 22 症例 28 病変、Taxus Liberte : 6 症例 6 病変を対象に、術後 9 ヶ月の Late Loss が評価され、Taxus : $0.32 \pm 0.35 \text{mm}$ [95%信頼区間 (0.18~0.45mm)] に対し、Taxus Liberte : $0.41 \pm 0.34 \text{mm}$ [95%信頼区間 (0.05~0.77mm)] であり、差は認められなかった。また、国内試験との比較の目的で、再解析を行った TVF 非発生率については、Taxus (27 例) : 85% [95%信頼区間(66.3~95.8%)] に対し、Taxus Liberte (8 例) : 87.5% [95%信頼区間 (47.3~99.7%)] であり、差は認められなかった。Late Loss 及び TVF の解析において、差が認められず Taxus 及び Taxus Liberte の違いによる臨床成績への影響は認められなかったことから、Taxus 及び Taxus Liberte を併せて評価することは問題ないものと判断した。
2. NOBORI 1 Study の国内への外挿性について、NOBORI 1 Study 及び国内比較試験の被験者背景及び 9 ヶ月間の TVF 非発生率は、試験の選択・除外基準はほぼ同様であり、試験に導入された被験者の被験者背景や病変背景もほぼ同様であった。また、国内比較試験の主要評価項目である TVF 非発生率についても、NOBORI 1 Study の観察項目に鑑みると、国内比較試験の定義を用いて再集計可能であり、同じ尺度で評価可能であった。また、人種差については、バイオリムス A9 はシロリムスを親化合物とし、その 40 位の水酸基をエトキシエチル基に置換したマクロライド系化合物である。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果からバイオリムス A9 の代謝に関与している主な CYP 分子種はシロリムスやエベロリムス同様、CYP3A4 であった。CYP3A4 は、これまでの報告から人種差が少ないことが知られており、また、第 I 相試験において、日本人と非日本人、それぞれの忍容量における $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-4} は、ほぼ同様であったことから、本品の有効性、安全性に関して薬物反応に関連する人種差の影響はほとんどないと判断した。医療環境差について、ステント留置術の手技は広く普及しており、国内と国外で大きな差はなく、併用薬剤に関して、GP II b/IIIa 阻害薬が本邦では用いられていないが、本治験での使用率は約 2%であり、成績にはほとんど影響しないと考えられたことより、医療環境に大きな違いはないと判断した。以上、試験デザイン、人種差、及び医療環境に差が認められていないことから、NOBORI 1 Study の臨床試験成績から、日本人の有効性及び安全性を推測することは妥当であると判断した。
3. ピボタル試験として実施された「国内比較試験」においては、TVF を有効性の主要評価項目とした時に、既存 DES との非劣性を検証することができ、かつ BMS に対する優越性を示すことができる症例数として 335 例を設定した。この多施設無作為化比較試験の結果、目的とした有効性が検証されている。また、国内比較試験の結果、2 群間の群間差の 90%信頼区間は■■%~■■%であり、結果として Δ =■■未満で非劣性を示しており、本治験の結果から求めた事後的な検出力は■■%であった。 Δ =■■、検出力を■■%

として、非劣性試験を行う場合に必要な例数は、例数比率を 1:1 とした時に各群()例ずつで計約()例、()とした場合には試験群約()例、対照群約()例の計約()例が必要であり、本試験は()例程度の臨床試験と同等といえる。しかしながら、症例数として十分ではないと考えたことから、国内比較試験及び欧州比較試験 NOBORI 1st Phase 及び 2nd Phase のデータの併合解析を試み、主要な背景因子について確認したところ、国内比較試験では糖尿病患者が各群約 39%であったのに対して、欧州試験では約 16~28%であり、糖尿病患者の比率が異なっていたが、その他の項目について大きな違いは認められなかったことから、国内及び欧州の成績を併合して評価した。

なお、先行開発品及び本品の違いについては、TRE-932 及び TRE-955 (φ3.5mm) の円周方向のクラウン数は 9 個であるのに対し、TRE-956 (φ3.5mm) のクラウン数は 10 個となっている。NOBORI 1 Study 及び国内比較試験における、φ3.5mm 品の臨床成績を比較した。非 Q 波心筋梗塞の非発生率は、TRE-932 : 95.8% [95%信頼区間 (78.9%~99.9%)], TRE-955 : 98.4% [95%信頼区間 (91.5%~100.0%)] に対して、TRE-956 : 97.1% [95%信頼区間 (89.8%~99.6%)] であり、ステントのデザインの違いによる影響が大きいと考えられる非 Q 波心筋梗塞の成績には、差がないことが確認された。また、TVF 非発生率は、TRE-932 : 91.7% [95%信頼区間 (73.0~99.0%)], TRE-955 : 96.8% [95%信頼区間 (89.0%~99.6%)] に対して、TRE-956 : 94.1% [95%信頼区間 (85.6%~98.4%)] であり、TVF にも差がないことが確認された。TRE-932、TRE-955 及び TRE-956 のクラウン数の違いによる臨床成績への影響は認められなかったことから、これらを併せて解析することは妥当であると判断した。

併合した成績では、本品は計 428 例について TVF 非発生率が 93.9% [95%信頼区間 (91.2%~96.0%)] であり、国内比較試験の対照群である Cypher で実施された SIRIUS 試験における Cypher (533 例) の成績 (TVF 非発生率 91.4%) と同等であったことから⁶、本品の TVF 非発生率は現在市販されている DES と同程度であり、同等の有効性をもつと判断した。安全性に関しては、上記以外に国内薬物動態試験 (20 例) や、海外で実施した無作為化比較試験である NOBORI 1 Study (363 例) の成績も加えて確認しており、安全性評価として重要な MACE は十分に評価できたと考える。さらに、ステント血栓症のような発生頻度の少ない事象については、大規模試験の結果も有用であるので、3,067 例の市販後レジストリーである NOBORI 2 Study の成績を参考資料として提出する。NOBORI 2 Study の対象患者はいわゆる“real world”であり、国内比較試験に比べて高リスクの症例も含まれていたが、ステント留置後 1 年の MACE 発生率は 4.7%、ステント留置後 1 年のステント血栓症発生率 (Academic Research Consortium : ARC の定義の Definite、Probable) は Early : 0.6%、Late : 0.1% であり、他社の同様のレジストリーの成績と比較しても、遜色のない成績であった。また、海外で実施された NOBORI 1 Study、NOBORI CORE (TRE-955 と Cypher の多施設比較試験)、NOBORI PK (TRE- 留置時の薬物動態試験) のプールデータ ()例) による安全性解析では、

ステント留置後 1～3 年に発生した遅発性ステント血栓症の発生率は 0%であり、最長 4 年データ (NOBORI PK、■例) でも遅発性ステント血栓症の発生率は 0%であった。以上を総合すると、本品の有効性は、既存の DES と比べ劣ることはなく、安全性にも問題がないと考えられた。

4. バイオリムス A9 により全身性の薬理作用については、国内薬物動態試験で C_{max} が最大値を示した症例の血中バイオリムス A9 濃度は 0.365 ng/mL と、バイオリムス A9 忍容量 (0.15 mg/kg) 単回静脈投与における C_{max} (40.3ng/mL) と比較し、1/110 以下と低濃度である。また、バイオリムス A9 の薬理作用はシロリムスに比べ弱いこと、並びに本品の臨床使用時における血中バイオリムス A9 濃度は、既承認品の Cypher 留置時のシロリムス濃度より低く⁷⁾、Cypher の臨床使用においてシロリムスによる全身性の薬理作用が認められていないことから、本品の臨床使用においてバイオリムス A9 による全身性の薬理作用を発現する可能性は低いと考える。
5. DES が抱える長期安全性の問題点として、遅発性のステント血栓症の発生があるが、遅発性ステント血栓症は発生率が低く、また、長期の観察が必要なため、通常の市販前臨床試験でこの問題を検証することは困難であると考え、これまでに国外で実施された本品の先行開発品を用いた 3 つの臨床試験 (NOBORI 1 Study、NOBORI CORE、NOBORI PK) の長期成績をまとめて解析したところ、血栓症発症率は 0.32% [NOBORI 1 Study のうち NOBORI 1st Phase : 0/85 例 (3 年間)、NOBORI 2nd Phase : 0/ 153 例 (3 年間)、NOBORI CORE : 1/ 54 例 (3 年間) 、NOBORI PK ■例 (4 年間)] であり、海外で実施している大規模市販後臨床試験の NOBORI 2 Study の 1 年での血栓症発症率は 0.68% [急性 : 0.07% (2/3,067 例)、亜急性 : 0.52% (16/3,067 例)、遅発性 : 0.10% (3/3,067 例)] であった。海外で実施された臨床試験の長期成績や大規模市販後治験の成績からも、本品の安全性及び有効性は既承認品と同等であり、現時点で臨床使用上、問題なく使用できるものとする。
6. 国内比較試験において抗血小板療法は、チエノピリジン系抗血小板薬を最低 3 ヶ月以上、アスピリンを可能な限り無期限に服用することとし実施され、血栓症は 1 例 (0.5%) のみの発症であった。また、同様の抗血小板療法を用いて実施された NOBORI 1 Study において、留置後 3 年以上経過しているが ARC 定義の Definite 及び Probable に該当するステント血栓症は発生しておらず、本品は既存の DES と比較し、長期における血栓症の発生のリスクが高いとする根拠は得られていない。しかし、国内比較試験においては、96.3%の患者が 6 ヶ月後まで、85.0%の患者が 1 年後まで 2 剤併用の抗血小板療法を実施していた。プロトコール上で定めた抗血小板療法の最短期間は 3 ヶ月であるが、3 ヶ月で中断した例は少なく、2 剤併用の抗血小板療法を 3 ヶ月で中止した場合の安全性は確認されていない。よって、少なくとも 3 ヶ月はアスピリン、チエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤を併用し、その後はアスピリン単剤の可能な限りの服用を継続することを推奨するが、患者の状態によってチエノピリジン系抗血小板薬の服用を

延長することを考慮するべきと考える。

総合機構は、以下のように考える。提出された国内比較試験は、本品の有効性及び安全性を検証するためのピボタル試験との位置付けで行われ、PCI 施術開始後 9 ヶ月間の TVF 非発生率を主要評価項目とし、対照群である Cypher との非劣性を、非劣性の幅の許容値として BMS を上回る程度の精度で検証するものであった。本試験において、申請者が設定した検証仮説は達成されたものの、この精度はこれまでに承認された DES の申請に用いたピボタル試験と比べると必ずしも十分なものではない。また、申請者は、NOBORI I Study の国内への外挿の可能性について説明しているが、NOBORI I Study は TRE-932 群でのステント脱落のため試験が中断され、その後、ステント脱落に対する対策を施した TRE-955 が用いられ、対照機器も「Taxus Express2」から「Taxus Liberte」に変更して試験が実施されており、当初設定されていた検証仮説を明らかにするような検証試験とは言い難く、更に、NOBORI I Study で設定された主要評価項目（Late Loss）も、代替エンドポイントとして確立されたものではなく、外挿に当たり国内の基準に合わせて再解析を行い算出した 9 ヶ月 TVF 非発生率を利用することは、海外臨床試験成績を利用するにあたり最善の方法とはいえない。NOBORI I 1st Phase で対照群に Taxus Express2 と Taxus Liberte が混在して使用されたことについては、両ステントで BMS プラットフォームが異なっており、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、TRE-932 の評価に不利に作用する内容であり、結果として Taxus Express2 と Taxus Liberte で主要な有効性評価項目において大きな違いは認められていないことを踏まえると、NOBORI I 1st Phase における TRE-932 の Taxus (Taxus Express2+Taxus Liberte) 群に対する評価に大きな影響を与えるものではないと考える。

国内比較試験において、糖尿病患者の割合が NOBORI I Study に比べて高かったことについては、糖尿病の有無で TVF 非発生率 [有：90.5% (67/74 例)、無：94.0% (109/116 例)] に大きな違いは認められなかったことから、また、先行開発品と本品との間でクラウン数の違いについては、結果として主要な有効性評価項目において差が認められなかったことから、海外臨床試験成績を外挿する上で大きな問題とはならないが、国内比較試験と欧州比較試験 NOBORI I 1st Phase 及び 2nd Phase のデータの併合解析については、あくまで参考的位置付けであると考え。しかしながら、国内比較試験は、Cypher との非劣性を厳密に示すためには症例数が十分とは言えないものの、これまで本邦で承認された DES について比較対照群を設定した国内臨床試験が実施されていなかったことを踏まえると、日本人患者における有効性及び安全性を評価するに当たり有益な情報が得られていると考える。また、国内比較試験では症例数が十分ではなく、海外臨床試験をピボタル試験に設定した既存 DES に比べ明確な有効性が示せたとは言えないが、国内比較試験、NOBORI I 1st Phase 及び NOBORI 2nd Phase の有効性に関する成績は、いずれも各対照群と同程度であること、臨床試験の対象患者に両試験において大きな隔たりがなく、試験成績に影響を及ぼす部分につ

いては少なくとも違いは認められないことを踏まえると、国内外の臨床試験間で試験成績に同等な傾向が認められており、本品において既承認の DES と同程度の有効性が得られることを示唆していると考ええる。本来、ピボタル試験のみで有効性が評価できることが望ましいと考えるが、国内試験のみでは十分な症例数が得られず、症例数を確保するには治験期間が長期化する恐れがあること等を斟酌すると、少し精度が劣るものの日本人における有効性を直接検証した国内臨床試験をピボタル試験とし、海外臨床試験の成績も踏まえて本品の有効性を評価することは妥当と判断した。

安全性については、国内比較試験のみでは十分な症例数ではないことから、NOBORI 1 Study の成績と合わせて評価する必要がある。加えて、大規模の海外市販後臨床試験の 1 年成績が参考資料として提出され、本品の安全性の検証における補足データとして評価した。提出された臨床試験成績から、本品の安全性及び有効性は既承認品と同程度であり、現時点で臨床使用上、問題なく使用できるとする申請者の説明は、妥当であると判断した。なお、海外で実施された日本人健康成人対象の第 I 相臨床試験において、バイオリムス A9 0.25 mg/kg 投与群で重篤な溶血性貧血が 1 例にみられた原因を溶媒によるものと説明しているが、プラセボ投与群では重篤な有害事象は認められておらず、バイオリムス A9 に起因したものである可能性は否定できないと考える。しかしながら、バイオリムス A9 0.25 mg/kg 投与群の C_{max} (65.4 ± 8.6 ng/mL) は、国内薬物動態試験で C_{max} が最大値を示した症例における血中バイオリムス A9 濃度 (0.365 ng/mL) の約 180 倍であることから、本品を使用した場合に生じる懸念は極めて低いと考える。

バイオリムス A9 による免疫抑制効果については、バイオリムス A9 が医薬品として開発されていないため、トラフ値等、薬物動態学的なデータが得られておらず、類似薬であるシロリムスの薬理作用と血中濃度を比較してバイオリムス A9 の全身性の薬理作用の発現について述べることは困難である。しかしながら、非臨床試験において確認されたバイオリムス A9 の薬理作用は総じてシロリムスに比べ弱いこと、本品留置時の血中バイオリムス A9 濃度は、既承認品の Cypher 留置時の血中シロリムス濃度より低く、Cypher 留置時の血中シロリムス濃度とトラフ値 (8.6 ng/mL) の関係から推測した場合に、バイオリムス A9 が免疫抑制剤としての有効血中濃度を維持することは難しいと考えられたことから、本品の臨床使用においてバイオリムス A9 による全身性の薬理作用を発現する可能性は低いと考える。

本品の長期的な有効性及び安全性については、国内比較試験では、TVF、MACE 及びステント血栓症は、術後 9 ヶ月以降術後 1 年までに新たな発生はみられておらず、海外において実施されている大規模市販後臨床試験 NOBORI 2 Study では、術後 1 年のフォローアップ率は 97%、主要評価項目である留置後 1 年の TLF 発生率は 3.7%、MACE 発生率は 4.7%、ステント血栓症発生率は 0.46% [早期 (急性+亜急性) : 0.39%、晩期 : 0.07%] であった。更に、本品の先行開発品が用いられた NOBORI 1 Study においても、1st Phase 症例については、術後 4 年のフォローアップの結果、MACE 発生率は、TRE-932 群 11.8%、Taxus 群 20.0%

であり、NOBORI I 全体での術後 3 年までのステント血栓症発生率は、TRE-932+ TRE-955 群 0%、Taxus+Taxus Liberté 群 4.8%であり、現時点において本品のコーティング薬剤による、臨床使用上の問題となる所見は認められていない。

DES は長期的な安全性が、登場以来課題とされているが、遅発性ステント血栓症、長期的な炎症の遷延化、及びステント破断のリスクについて、いずれも十分な情報が収集されておらず、DES の長期成績に関する課題が本品においても解決できているとはいえない。したがって、現時点では従来の DES と同様、各種臨床試験の長期予後について 5 年間追跡調査を行うことを承認条件 1、ステント血栓症について情報収集することを承認条件 3 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。また、より高い有効性及び安全性を本邦において確保するためには、日本人の対象患者による長期的な追跡調査の成績を収集することが重要であることから、従来の DES と同等の使用成績調査を行い、その経年成績を報告することを承認条件 2 に付すことが妥当と判断した。

本申請において提出された国内比較試験において、計画書では 2 剤併用の抗血小板療法の期間を 3 ヶ月以上と定めていたが、実際に 2 剤併用の抗血小板療法を実施していた患者は、6 ヶ月後 96.3% (182 例/189 例)、1 年後 85.0% (142 例/167 例)であり、6 ヶ月未満で 2 剤併用療法を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」とすることとした。

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、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を評価することは妥当と判断した。

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に対する機構の判断】

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を実施し、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機構は判断した。

【GCP 実地調査結果に対する機構の判断】

薬事法の規定に基づき承認申請資料に添付すべき資料（チー 1－1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、改訂された説明文書を用いて再同意を文書で得ていなかった事例、治験実施計画書からの逸脱（臨床検査未実施、観察日規定の不遵守）等が認められ、また、治験依頼者において、上記の再同意を文書で得ていなかった事例及び原資料と症例報告書の不整合を把握していたにもかかわらず了承していた事例が認められる等、改善すべき事例は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、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。

【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。

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バイオリムスA9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、①国内臨床試験をピボタル試験とする臨床試験パッケージの妥当性について、②本品の改良点に関する有効性及び安全性について、③従来のDESの課題である長期的な有効性及び安全性が本品においてどのように担保されているかについてであった。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 本品の有効性及び安全性を担保する臨床試験パッケージにおいて、国内比較試験がピボタル試験に設定されている。国内比較試験によりBMSに上回ることを示す程度の非劣性の幅で既承認品との非劣性が検証されており、過去のDESのピボタル試験に比べ症例数は少なく、非劣性の検証の精度も低くなっていることは否めない。したがって、有効性については海外臨床試験成績を踏まえて解析し、本品の有効性が既存のDESに対し劣るものではないことを確認した。また、安全性については海外臨床試験により補い、さらに多くの症例数における市販後臨床試験の成績を併せ評価することにより、本品の本邦における安全性は担保できると判断した。
- ② 本品においてはコーティング薬剤に新規化合物であるバイオリムスA9を選択し、吸収性材料と混合してベースコートに重層させることにより、長期的にステント表面にコーティングポリマーが残存することを低減化させている。さらに、薬剤を血管壁側にのみ塗布することにより、薬剤が内皮化に及ぼす影響の軽減が図られている。これらの改良コンセプトについては、炎症の遷延化のように長期間の観察が必要な事象、又はステント血栓症のように発生頻度は小さいものの発生した際に重篤となる事象の抑制を意図していることから、市販前に確認することは容易ではなく、現時点の臨床試験において十分に評価出来ているとはいえない。提出された非臨床試験等において、これらの開発の意図が達成されていることが確認され、長期的な安全性を懸念させる徴候は得られておらず、コンセプトを否定する成績は得られていないと考える。しかしながら、これらの改良点が効力を発揮するのは長期経過後であるため、従来のDESと同様、各種臨床試験の長期成績の追跡調査を承認条件1に課し、血栓症の全例調査の実施を承認条件3に課すことにより情報を収集し、さらなる有効性及び安全性の確保に努めることが重要

と考える。

- ③ 従来の DES の課題である長期的な有効性及び安全性に関する問題点について、本品において明確に解決したものは無いが、提出された試験成績の範囲において、従来の DES を上回る長期的な有効性及び安全性上のリスクは確認されていない。近年、ステント破断、長期的な炎症の遷延化などが、DES の長期的な課題として取り上げられてきていることを踏まえ、本品においても従来の DES と同様に各種臨床試験の長期追跡調査、及び市販後調査の経年成績報告を承認条件に課すことにより、より多くの症例における長期的な有効性及び安全性を慎重に観察していくことが必要と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、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バイオリムス A9 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したうえで、以下の使用目的にて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 2.5 mm から 3.5 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変(病変長 30 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国内比較試験、国内薬物動態試験、及び NOBORI I Study 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。

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. Thomas F, et al., *Circulation*, 2007; 115: 1051-8
2. Inoue K. *Circulation J*, 2010; 74: 2232-8
3. Renu Virmani, et al., *Circulation* 2004;109;701-5
4. Gregory J. Wilson, et al., *Circulation* 2009;120;141-9
5. Aloke V. Finn, et al., *Circulation* 2005;112;270-8
6. Jeffrey W. Moses, et al., *n engl j med*, 2003;349;1315-23
7. 「Cypher ステント（承認番号：21600BZY00136000）」、添付文書