

平成24年8月29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] プロマス エレメント プラス ステントシステム  
[申請者] ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社  
[申請日] 平成23年8月18日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成24年8月29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PLATINUM WH試験、PLATINUM PK試験、PLATINUM LL試験及びPLATINUM Japan SV試験における対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
2. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
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、速やかに機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告書

平成 24 年 8 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [ 一般的名称 ] : 冠動脈ステント
- [ 販売名 ] : プロマス エLEMENT プラス ステントシステム
- [ 申請者 ] : ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 23 年 8 月 18 日
- [ 審査担当部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 24 年 8 月 6 日

- [ 類 別 ] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [ 一般的名称 ] : 冠動脈ステント
- [ 販 売 名 ] : プロマス エLEMENT プラス ステントシステム
- [ 申 請 者 ] : ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成 23 年 8 月 18 日

### 審査結果

「プロマス エLEMENT プラス ステントシステム」(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。本品は、既承認の「プロマス エLEMENT ステントシステム」に、ステント径 2.25 mm 並びにステント長 32 及び 38 mm の製品を追加し (2.25 mm 径には 38 mm 長の製品は含まれない。)、更に、デリバリー性能の向上を目的として、デリバリーカテーテルの [REDACTED] を変更したものである。なお、本品に含まれる 2.25 mm 径のステントは、対照血管径 2.25 mm ~2.5 mm の新規冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者の待機的症例の治療に用いる初の冠動脈ステントである。

2.25 mm 径ステントについては、国内臨床試験において、主要評価項目である「手技後 9 ヶ月間の主要心事故の発現率」が 0.0%(0/60 例)であり、既存療法である経皮的冠動脈形成術用バルーンカテーテルによる拡張術の成績に基づき設定された性能指標の 24.1%より十分に低い値であることが示されていること、32 及び 38 mm 長のステントについては、国際共同試験において、主要評価項目である「12 ヶ月間の標的病変不全発現率」が 3.2%(3/95 例)であり、既承認医療機器 (TAXUS エクスプレス 2 ステント) の臨床成績から設定された性能指標の 19.4%より明らかに低値であることが示されたことから、2.25 mm 径ステント及び 32 及び 38 mm 長のステントは临床上必要な有効性及び安全性を有しているものと判断した。また、その他のサイズのステントについては、「プロマス エLEMENT ステントシステム」の承認時に有効性及び安全性に関する評価がなされており、临床上の有効性及び安全性に問題はないものと判断した。

2.25 mm 径ステントについては、日本人患者で小血管病変を有する血管の灌流域が比較的大きく、イベントが発生した場合に重篤化する恐れは否定できないこと、臨床試験におい

てイベントが発生しておらず本問題の評価ができていないこと、32 及び 38 mm 長のステントにおける長軸方向の変形及び抗血小板療法の長期化の懸念については、症例数及び観察期間が限られる臨床試験での評価は困難であること、その他のサイズについては、同一コーティングを用いた既承認の薬剤溶出型ステントにおいて大きな安全性上の懸念は認められていないものの、薬剤溶出型ステント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ことから、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。したがって、臨床試験における被験者の予後について 5 年間追跡調査を行うとともに、実臨床における日本人患者の長期予後について追跡調査する必要があると考える。

以上、独立行政法人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、効能又は効果

対照血管径が 2.25 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 34 mm 以下の新規冠動脈病変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 PLATINUM WH 試験、PLATINUM PK 試験、PLATINUM LL 試験及び PLATINUM Japan SV 試験における対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
2. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
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、速やかに機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

## 審査報告

平成 24 年 8 月 6 日

### 1. 審議品目

- [ 類 別 ] 機械器具 7 内臓機能代用器
- [ 一般的名称 ] 冠動脈ステント
- [ 販売名 ] プロマス エlement プラス ステントシステム
- [ 申請者 ] ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [ 申請年月日 ] 平成 23 年 8 月 18 日
- [ 申請時の使用目的 ] 対照血管径が 2.25 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 34 mm 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

### 2. 審議品目の概要

「プロマス エlement プラス ステントシステム」(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プロマス エlement ステント(以下「本ステント」という。)(図 1)と病変部に本ステントを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 2)。本ステントには、プラチナ・クロム合金製の金属ステント表面に、薬剤マトリックス層と金属表面との結合を補助することを目的としたポリブチルメタクリレート(Poly-Butyl Methacrylate)によるプライマー層を介して、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(100 µg/cm<sup>2</sup>)を含有す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(Polyvinylidene Fluoride-Hexafluoropropylene)からなる薬剤マトリックス層がコーティングされている。



図 1. ステント拡大図



図 2. ステントシステム

なお、本ステントは、既承認の薬剤溶出型ステント（Drug Eluting Stent、以下「DES」という。）「プロマス エlement ステントシステム（承認番号：22400BZX00031000）」のステント部と同一ステントであるが、ステントのサイズマトリックスが異なっており、表1に示すように、本品は「プロマス エlement ステントシステム」のステントサイズマトリックスに加え、ステント径2.25 mm並びにステント長32及び38 mmのモデルが含まれている（2.25 mm径には38 mm長の製品は含まれない。）。

表 1. ステントサイズマトリックス

ステントモデル	ステント 公称内径	ステント長							
		8 mm	12 mm	16 mm	20 mm	24 mm	28 mm	32 mm	38 mm
スモールベッセル (SV)	2.25 mm	○	○	○	○	○	○	○	—
スモール ワークホース (SWH)	2.50 mm	○	○	○	○	○	○	○	○
	2.75 mm	○	○	○	○	○	○	○	○
ワークホース (WH)	3.00 mm	○	○	○	○	○	○	○	○
	3.50 mm	○	○	○	○	○	○	○	○

青枠内：「プロマス エlement ステントシステム」のサイズマトリックス

### 3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器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

### (1) 起原又は発見の経緯

DESは、2004年に「Cypherステント（承認番号：21600BZY00136000）」が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、本邦では平成24年8月1日現在、5社13品目が承認されている。DESには、再狭窄の抑制を目的として、主として抗がん剤であるパクリタキセルや細胞増殖抑制及び免疫抑制作用を有するリムス系薬剤がコーティングに用いられており、免疫抑制剤の一つであるエベロリムスをコーティングした「PROMUS 薬剤溶出ステント（承認番号：22200BZX00077000）」及び「PROMUS 薬剤溶出ステント」と原材料・形状等が同一である「XIENCE V 薬剤溶出ステント（承認番号：22200BZX00076000）」（以下これらを総称して「PROMUSステント」という。）は、米国及び本邦において実施されたパクリタキセル溶出型ステントである「TAXUS エクスプレス2 ステント（承認番号：21900BZX00340000）」との比較試験（SPIRIT III臨床試験）において良好な成績が得られている<sup>[1]</sup>。また、同試験から、病変特性や病態によって種類の異なる薬剤溶出型ステントを選択することで治療成績の向上につながることを示唆されている<sup>[1]</sup>。

ステントプラットフォームについては、ステント周囲に外側からかかる力に対してある程度の抵抗力を維持しつつ、留置部位へ到達するまでの屈曲した血管を通過する際に必要な柔軟性を有するステントが望まれている。また、ストラット厚に関しては、ストラット厚が薄いステントは、厚いステントと比較して再狭窄率が低いことが報告されている<sup>[2,3]</sup>。このことから临床上、ステントとしての物理的性質（外力に対するある程度の抵抗力と柔軟性）を維持したままストラット厚をより薄くすることが求められている。

これらの要求事項を満足させるため、米国ボストン・サイエンティフィック社では、パクリタキセル溶出型ステントである「タクサス エlement ステントシステム（承認番号：22300BZX00378000）」を開発している。この「タクサス エlement ステントシステム」に用いられているステントプラットフォーム「エlementステント」は、原材料として316Lステンレス鋼とプラチナの合金（プラチナ・クロム合金）が使用され、316Lステンレス鋼より物質密度及び強度が高いことから、ステント本体の物理的性能及びエックス線不透過性を維持したままストラット厚を薄くしている。また、ステントのデザインは、デリバリー性能及びコンフォーマビリティの向上を意図して、均一なパターンの冠状のカラムを2つのコネクタで結合させた設計になっている。

本品は、より幅広い選択肢を医師に提供することを目的として、表2に示すように、「タクサス エlement ステントシステム」で使用されている「エlementステント」を土台に、PROMUSステントと同一のコーティングが施された。

表2. 類似の薬剤溶出型ステントとの比較

	本品	PROMUS ステント	タクサス エLEMENT ステントシステム
ステント鋼	プラチナ・クロム合金	コバルト・クロム合金	プラチナ・クロム合金
ストラット厚	● mm (0.0032 inch)	● mm (0.0032 inch)	● mm (0.0032 inch)
薬剤	エベロリムス	エベロリムス	パクリタキセル
ポリマー	PBMA、PVDF-HFP	PBMA、PVDF-HFP	SIBS

PBMA: ポリブチルメタクリレート

PVDF-HFP: フッ化ビニリデン-ヘキサフルオロプロピレン共重合体

SIBS: スチレン-イソブチレン-スチレントリブロックコポリマー

また、一般に、経皮的冠動脈インターベンション術（Percutaneous Coronary Intervention、以下「PCI」という。）において、小口径血管、びまん性病変、ステント重複留置などの特性は再狭窄率と相関があり、手技の予後予測因子とされている<sup>[4]</sup>。このため汎用されるサイズと比較し、長いサイズ及び小口径のステントを用いたPCIにはリスクがあると考えられ、ステントプラットフォームのデザイン、薬剤コーティングの有無が治療成績を左右する因子として認識されている。

平成24年8月1日現在、本邦で市販されている冠動脈ステントの最長サイズは38 mmであり、長いサイズのステント治療では、留置するステント数の削減が期待でき、これにより複数のステント留置によるリスクの低減、ステント留置の手技時間の短縮、造影剤使用量の低減などのメリットが挙げられる<sup>[5]</sup>。したがって、「エレメントステント」においても38 mm長のステントを加えることで30 mmを超える長さの病変の処置において、治療の選択肢を広げることができるものとして開発された。

小口径のステントについては、3.0 mm径以上の病変では、BMS留置術は経皮的冠動脈形成術用バルーンカテーテル（以下「バルーンカテーテル」という。）による拡張術（Plain Old Balloon Angioplasty、以下「POBA」という。）よりも再狭窄率が25～30%低下するとされているのに対し、小口径冠動脈病変においてはPOBAによる手技直後の拡張が十分に得られた場合、POBAとBMSで遠隔期治療成績に差が生じないと報告されている<sup>[6]</sup>。本邦では、2.25 mm径ステントとして、「MULTI-LINK8 コロナリーステントシステム（承認番号：22300BZX00292000）」、「マイクロドライバーコロナリーステントシステム（承認番号：21800BZY10179000）」等のBMSが承認を取得しているが、いずれもインターベンション治療の不成功に伴う急性若しくは切迫閉塞の治療、いわゆるベイルアウト使用に限られており、待機的症例に対する治療については承認されていないことから、本邦における2.25 mm以上2.5 mm未満の径の冠動脈狭窄病変の待機的症例に対する血管内治療デバイスは、POBAのみである。一方、欧米諸国では、PCI治療の普及に伴う治療成績の向上により、びまん性病変や3.0 mm未満の小口径血管など、より多様な病変に対してもDES留置術が行われるよう



になってきており、最も小さい径のステントとして2.25 mm径のBMS及びDESが開発され、小口径冠動脈向けのサイズとして販売されている。

本申請は、本邦においても多様な病変に対応するため、平成24年2月8日に承認された「プロマス エレメント ステントシステム」のステントサイズマトリックスに、ステント径2.25 mm並びにステント長32及び38 mmを追加したものであり（2.25 mm径には38 mm長の製品は含まれない。）、さらに、モノレールデリバリーカテーテルについても、「プロマス エレメント ステントシステム」のバルーンがポリエーテルブロックアミド [REDACTED] [REDACTED] なのに対し、デリバリー性能の向上を目的として、 [REDACTED] の高いポリエーテルブロックアミド [REDACTED] [REDACTED] されている。

## (2) 外国における使用状況

本品は「自己冠動脈に不連続性の新規病変を有する症候性虚血性心疾患患者の血管径の改善（対照血管径はステント公称内径の範囲で、病変長はステント公称長さより短いこと。）」を適応として、EUでは2011年4月にCEマークを取得し、ステント径2.25～4.00 mm／ステント長8～38 mmの製品が [REDACTED] 本販売されている（2012年6月30日現在）。なお、米国ではステント径2.25～4.00 mm／ステント長8～28 mmの製品が2011年11月22日に、ステント径2.25～4.00 mm／ステント長32～38 mmの製品が2012年6月1日に承認され、あわせて [REDACTED] 本が販売されている（2012年6月30日現在）。また、オーストラリアを含むその他の地域で2,834本が販売されている（2012年6月30日現在）。

本申請品目とステントサイズマトリックス及び [REDACTED] 以外が同一の「プロマス エレメント ステントシステム」は、2012年2月8日に本邦で承認され、ステント径2.50～3.50 mm／ステント長8～28 mmの製品が [REDACTED] 本販売されている（2012年6月30日現在）。また、米国を除く諸外国では、ステント径2.25～4.00 mm／ステント長8～38 mmの製品（本申請範囲外のサイズを含む）が [REDACTED] 本販売されている（2012年6月30日現在）。

## (3) 本品又は本品に類似した医療機器における不具合発生状況

2011年11月から2012年6月30日までの間に報告されている本品における死亡例は、総販売数 [REDACTED] 本に対して [REDACTED] 例であり、報告対象事象は、重篤な不具合0.0665%（ [REDACTED] 例 [REDACTED] 本）及び機器不具合0.0359%（ [REDACTED] 例 [REDACTED] 本）であった。重篤な不具合事象 [REDACTED] 例のうち、機器不具合と関連した事象は [REDACTED] 例であり、主な事象は、ステント損傷（他機器との接触による）が0.0232%（ [REDACTED] 件 [REDACTED] 本）、ステントの患者体内への脱落（回収可能）が0.0066%（ [REDACTED] 件 [REDACTED] 本）、ステントの血管壁への密着不良が0.0066%（ [REDACTED] 件 [REDACTED] 本）であった。

また、2009年11月から2012年6月30日までの間に報告されている「プロマス エレメント ステントシステム」における死亡例は、総販売数 [REDACTED] 本に対して [REDACTED] 例であり、報告対象

事象は、重篤な不具合0.0515% ( 例( 本) ) 及び機器不具合0.0964% ( 例( 本) ) であった。重篤な不具合事象 例のうち、機器不具合と関連した事象は 例であり、主な事象の発現率はステント損傷(他機器との接触による)が0.0204% ( 件( 本) )、ステントの患者体内への脱落(回収可能)が0.0117% ( 件( 本) )、ステント損傷(曲げ、伸び、ストラットの変形による損傷)が0.0072% ( 件( 本) ) であった。

類似医療機器の PROMUS ステントについて 2006 年 9 月から 2011 年 12 月 31 日までの死亡例は、総販売数 本に対して 例であり、報告対象事象のうち、重篤な不具合は 0.0597% ( 例( 本) ) 及び機器不具合は 0.0327% ( 例( 本) ) であった。

2012 年 6 月 30 日までの間に報告されている本品におけるステント血栓症事象発生率は 0.0255% ( 例( 本) ) であり、2011 年 12 月 31 日までに報告された、PROMUS ステントの本邦での血栓症発生率 (0.0430%、 例( 本) ) と比較して、同程度以下の発生率であった。

#### ロ. 仕様の設定に関する資料

品目仕様のうち、有効性(性能・機能)に関する要求事項として、(1) ステント原材料については、ステント材料分析、降伏強度、伸長率、表面汚染及びニッケル溶出の各項が、(2) コーティングステントについては、表面耐食性、拡張後のフリー(オープン)エリア、拡張前後のステント長変化、展開均一性、リコイル、ステントコンフォーマビリティ、ラディアルフォース、最大拡張による完全性(ステントの完全性、コーティングの完全性)、MRI 適合性、エックス線不透過性、ステント有限要素解析(FEA)及びステント加速疲労の各項が、(3) ステントシステムについては、バルーン最大拡張圧、システム推奨拡張圧、システムコンプライアンス、ステント拡張圧、カテーテル引張・接合強度、バルーン収縮時間、バルーンの疲労試験、ステント保持強度、システム追随性、ガイドワイヤ可動性、展開前及び展開後の抜去力並びにキンク試験の各項が、(4) 薬剤溶出性能については、エベロリムスの確認試験、エベロリムスの類縁物質、残留溶媒、エベロリムスの放出速度及びエベロリムスの含量の各項目が設定された。また、品質・安全性(物理的・化学的・生物学的安全性を含む)に関する要求事項として、(1) ステントシステム全体については、エンドトキシン及び不溶性微粒子の各項目が、(2) 生物学的安全性については、生体適合性、無菌性の保証及びエチレンオキサイドガス滅菌の残留物の各項目が設定された。

総合機構は、後述する「性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

#### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料(添付資料ハ-1~2、参考資料ハ-1~3)

申請時に、本品の安定性及び耐久性に関する資料として、物理的安定性について 19 ヶ月相当の加速劣化試験及び 19 ヶ月の実時間保存試験、薬剤コーティングの化学的安定性について「[REDACTED] ICH 安定性試験」、光安定性について「[REDACTED] の光安定性試験」の結果が添付資料として提出され、エベロリムスの原薬安定性に関する資料が参考資料として提出されたが、「プロマス エレメント ステントシステム」が承認されたことを踏まえ、「[REDACTED] ICH 安定性試験」及び「[REDACTED] の光安定性試験」の結果が参考資料に変更された。

19 ヶ月相当の加速劣化試験では、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]、最大拡張後のコーティング完全性、バルーン最大拡張圧、システム推奨拡張圧及びシステムコンプライアンス、ステント拡張圧、カテーテル引張・接合強度、バルーン収縮時間、バルーンの疲労試験、システム/ステント径、ステント保持強度、ガイドワイヤ可動性及びに展開前及び展開後の抜去力が検証され、いずれも仕様を満たしていた。

19 ヶ月間の実時間保存試験では、[REDACTED]  
[REDACTED]、最大拡張後のコーティング完全性、バルーン最大拡張圧、システム推奨拡張圧及びシステムコンプライアンス、ステント拡張圧、カテーテル引張・接合強度、バルーン収縮時間、バルーンの疲労試験、システム/ステント径、ステント保持強度、ガイドワイヤ可動性及びに展開前及び展開後の抜去力が検証され、いずれも仕様を満たしていた。

[REDACTED] ICH 安定性試験」では、[REDACTED]  
[REDACTED] 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン、Q1A (R2) 安定性試験ガイドラインに準じて実施され、[REDACTED]  
[REDACTED] が検証され、いずれも ICH 安定性試験の規格に適合していた。

「[REDACTED] の光安定性試験」では、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] の光安定性が確認された。

エベロリムスの原薬安定性については、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] の安定性が説明された。

総合機構は、本品の安定性及び耐久性に関する試験成績について審査を行った結果、貯蔵方法を、直射日光を避け室温保存とし、有効期間を 19 ヶ月とする申請者の見解を妥当と

判断し、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（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、以下「基本要件」という。）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する自己宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件等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

### (1) 安全性を裏付ける試験

申請時には、本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、「プロマス エレメント ステントシステム」を検体に用いて実施した物理的・化学的試験及び生物学的安全性試験の成績が添付資料として提出されたが、「プロマス エレメント ステントシステム」が承認されたことを踏まえ、参考資料とされた。

#### 1) 物理的・化学的試験（参考資料ホー1-1~6）

物理的・化学的試験として、本ステントについては、ステント材料分析、ステント材料の物理的特性（降伏強度、伸長率）、表面汚染、ニッケル溶出及び補足的に行った加工後の物理的特性の試験が実施され、いずれも仕様を満たしていた。なお、エベロリムス及びコーティング用ポリマーの一般的情報及び物性については、薬剤及びポリマーの原材料供給会社及び原材料規格が本品と同一である既承認の PROMUS ステントの医療機器製造販売承認時に提出された資料に基づき、説明された。

#### 2) 生物学的安全性試験（参考資料ホー1-7~20）

生物学的安全性に関しては、「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」（平成 15 年 3 月 19 日付医療機器審査第 36 号）及び「ISO 10993-1-Biological evaluation of medical devices: Evaluation and testing」に準拠し、本ステントについて、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、遺伝毒性（細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vitro* マウスリンフォーマ TK 試験、ほ乳動物を用いる小核試験）、発熱性物質試験、埋植/慢性毒性試験、及び血液適合性試験〔血液凝固試験 部分トロンボプラスチン時間（PTT）、血液学的項目（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、血小板数）、溶血性試験（直接接触法、抽出法）、補体活性試験（補体活性化 C3a 及び SC5b-9 の測定）〕が実施されたが、いずれの試験においても陽性反応は認められなかった。なお、モノレールデリバリーカテーテルの接液する部材には、自社既承認品

「NC カンタムエイペックス PTCA バルーンカテーテル(承認番号:22200BZX00792000)」及び「エイペックス モノレール PTCA バルーンダイレクションカテーテル (承認番号:21900BZX01322000)」と同一の原材料が使用されており、新規原材料を含まないことから、申請者は新たな試験は不要と判断した。

総合機構は、以下のように考える。

本品の「プロマス エlement ステントシステム」からの変更点は、新たなステント径及びステント長の追加並びにデリバリーカテーテルの[REDACTED]の変更のみであり、[REDACTED]の変更については、申請者が説明しているように[REDACTED]は接液する部材ではないことから、新たな試験は不要であると考え。したがって、安全性を裏付ける試験について、「プロマス エlement ステントシステム」の承認審査時に提出された資料に加え、新たに評価すべき事項はなく、申請者が新たに試験を実施しなかったことは了承できる。

## (2) 機器の性能を裏付ける試験

申請時には、本品の性能を裏付ける資料として、「プロマス エlement ステントシステム」を検体に用いて実施したコーティングステントの完全性、ステントシステム試験、薬剤溶出型ステントの要求事項、ステントシステムとしての要求事項、包装及びラベル表示試験に関する資料が添付資料として提出されたが、一部の資料（異種金属間接触腐食試験、ステントコンフォーマビリティ、加速耐久性試験ステント加速疲労、キック試験及び包装シール強度）については、「プロマス エlement ステントシステム」の審査において評価がなされ承認されたことを踏まえ、評価済みであるとして参考資料とされた。

### 1) コーティングステントの完全性（添付資料ホ-1-1~18、参考資料ホ-1-21~28）

コーティングステントとしての物理的性能を裏付ける試験として、表面耐食性（耐孔食試験（動電位性）、異種金属間接触腐食試験）、拡張後フリー（オープン）エリア、拡張前後のステント長変化、展開均一性、リコイル、ステントコンフォーマビリティ及び柔軟性（ステントコンフォーマビリティ、柔軟性）、ラディアルフォース、最大拡張後のステント完全性、MRI 適合性（高周波誘導加熱拡張後ステント、高周波誘導加熱重複留置ステント、高周波誘導加熱ヒトモデルシミュレーション、磁気誘導によるステント移動、磁気誘導トルク、画像アーチファクト）、エックス線不透過性、コーティング完全性（最大拡張後のコーティング完全性、ステント有限要素解析（FEA）応力解析、ステント有限要素解析（FEA）疲労解析、加速耐久性試験ステント加速疲労）が実施された。また、種々の条件下での性能を確認するために表面耐食性（すき間腐食試験、フレッティング腐食試験）、MRI 適合性、寸法検証、コーティング完全性（拡張後のコーティング完全性、臨床条件での使用シミュレーション試験、コーティング接着力、ステント有限要素解析

(FEA) 曲げ及び径方向応力/ひずみ解析、加速耐久性試験薬剤溶出後疲労、コーティング厚) の試験が行われた。

拡張後のステント長変化、展開均一性及びリコイル試験については、デリバリーカテーテルの[ ]変更による[ ]の違いが試験結果に影響しないことを確認するため、本品を検体として用いており、その他の項目については、モノレールデリバリーカテーテルの[ ]以外は全て本品と同一である、「プロマス エレメント ステントシステム」又はコーティングの施されていないエレメントステント等を検体として実施された。

全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

## 2) ステントシステム試験 (添付資料ホ-1-19~28、参考資料ホ-1-29~30)

ステントシステムとしての性能を裏付ける試験として、本品を用いたバルーン最大拡張圧、システム推奨拡張圧及びシステムコンプライアンス (推奨拡張圧でのステント径及びステントの拡大)、ステント拡張圧、カテーテルの完全性 (カテーテル引張・接合強度)、バルーン収縮時間、バルーンの疲労強度、ステント保持強度 (病変なし動脈モデルへの追従前)、システム追従性 (模擬動脈)、ガイドワイヤ可動性、展開前及び展開後の抜去力並びにキック試験が実施された。また、種々の条件下での性能を確認するためにシステム推奨拡張圧及びシステムコンプライアンス (ステント径ラベル表示 (コンプライアンス表))、カテーテルの完全性 (接合部及びシャフトの完全性)、システム/ステント径、ステント保持強度 (病変モデル追従後)、システム追従性 (ブタ鎖骨下動脈) の各試験が本品を用いて行われた。

全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

## 3) 薬剤溶出型ステントの要求事項 (添付資料ホ-1-29~33)

薬剤溶出型ステントの要求事項を裏付ける試験として、品目仕様の項目であるエベロリムスの確認試験、エベロリムスの類縁物質、残留溶媒、エベロリムスの放出速度及びエベロリムスの含量の試験が「プロマス エレメント ステントシステム」を用いて実施された。

全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

## 4) ステントシステムとしての要求事項 (添付資料ホ-1-34)

ステントシステムとしての要求事項を裏付ける試験として、品目仕様の設定項目である不溶性微粒子の試験が「プロマス エレメント ステントシステム」を用いて実施された。

全ての検体で仕様を満たす成績が得られた。

### 5) 包装及びラベル表示試験 (参考資料ホ-1-31)

本品の包装としての要求事項を裏付ける試験として、本品の包装 ( ) と同一である ( ) の滅菌包装を用いて包装シール強度の試験が実施された。

全てのユニットは包装シール強度の適合基準に適合していた。

総合機構は、本品の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、特段の問題は認められず、これを了承した。

### (3) 機器の効能を裏付ける試験

申請時に、本品の効能を裏付ける資料として、本ステント及び PROMUS ステントの *in vivo* 薬物動態試験成績が添付資料として提出されたが、本試験は「プロマス エレメント ステントシステム」の審査において評価がなされ承認されたことを踏まえ、評価済みであるとして参考資料とされた。また、PROMUS ステントのステント留置後の *in vivo* 薬剤放出挙動並びに局所及び全身のエベロリムス濃度を評価するために行った、高用量 (100、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) のエベロリムス溶出型ステントについてのブタを用いた 120 日間の薬物動態試験及び 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  のエベロリムス溶出型ステントについてのブタを用いた 120 日間の薬物動態試験が、参考資料として提出された。さらに、エベロリムス及びポリマー (PBMA 及び PVDF-HFP) の局所及び全身の安全域を評価するために、本ステント及び PROMUS ステントの薬剤用量 (100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) の倍の薬剤 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) 及びポリマーを有する検体を用いた非臨床試験 (Max Dose : ) が参考資料として提出された。

#### 1) 本ステントの薬物動態試験 (参考資料ホ-2-12)

*in vivo* における薬剤放出挙動を比較して評価する目的で、本ステント (ステントサイズ : 3.0×8 mm、3.5×8 mm、エベロリムス : 42  $\mu\text{g}/\text{ステント}$ ) と PROMUS ステント (ステントサイズ : 3.0×8 mm、エベロリムス : 37  $\mu\text{g}/\text{ステント}$ ) が雌雄ブタの冠動脈 1 枝に対し 1 本、1 動物あたり同じ種類のステント 2~3 本が留置され、90 日までのステントの残存エベロリムス量、冠動脈の留置部、近位部及び遠位部、頸動脈のエベロリムス濃度、腎臓、肝臓、肺、脾臓及び心筋のエベロリムス濃度並びに 72 時間までの全血中エベロリムス濃度について評価が行われた。本ステントの *in vivo* 薬剤放出及び組織濃度は PROMUS ステントと類似していた。また、本ステントでのエベロリムスの最高血中濃度 (ng/mL) は、PROMUS ステント (ng/mL) と同様であり、エベロリムスを経口投与する場合に推奨される血中濃度 (ng/mL) を明らかに下回っていた。

総合機構は、以下のように考える。

本ステントシステムの「プロマス エレメント ステントシステム」からの変更点は、新たなステント径及びステント長の追加並びにデリバリーカテーテルの [REDACTED] の変更であるため、「プロマス エレメント ステントシステム」の承認審査時に提出された試験で本品を評価することは可能であり、申請者が新たに試験を実施しなかったことは了承できる。なお、本ステントは PROMUS ステントと同等の安全性及び有効性を示すことを意図して設計されているが、表3に示すとおり、本ステントは、PROMUS ステントよりもステント長が大きく、総エベロリムス量も 192.9 µg と多くなっている。しかしながら、当該用量は、PROMUS ステントの承認申請時に実施された高用量の薬剤 ([REDACTED] µg/cm<sup>2</sup>) をコーティングした検体を用いた Max Dose 試験において確認された安全域 (最大 [REDACTED] µg) に含まれており、安全性に特段の問題はないと考える。

表 3.ステント 1 個あたりの総エベロリムス量 (標準値)

ステント長 (mm)	本ステント			PROMUS ステント	
	ステント径 2.25 mm (µg)	ステント径 2.50、2.75 mm (µg)	ステント径 3.00、3.50 mm (µg)	ステント径 2.50~3.00 mm (µg)	ステント径 3.50 mm (µg)
8	38.2	38.9	42.0	37	53
12	57.3	60.6	60.1	56	75
16	72.7	78.0	84.3	75*	98*
20	91.8	95.4	102.4	88*	113*
24	107.2	112.7	120.5	113*	151*
28	126.3	130.1	138.6	132	181
32	145.5	151.8	162.8		
38		177.9	192.9		

本ステント、PROMUS ステントともにコーティング処方 (エベロリムス: PVDF-HFP=[REDACTED] 及び薬剤用量 (100 µg/cm<sup>2</sup>)

\*便宜上、比較のためステント長 15、18 又は 23 mm の総エベロリムス量を記載した。

#### (4) 機器の使用方法を裏付ける試験

本品の使用方法を裏付ける資料として、「プロマス エレメント ステントシステム」を用いたブタ冠動脈重複留置試験の成績が添付資料として提出された。また、本ステントの処方の基となった PROMUS ステントの処方を設定するために実施された用量設定試験、最大用量エベロリムス溶出型ステント ([REDACTED] µg/cm<sup>2</sup>) を用いた試験及び長期安全性試験の成績が参考資料として提出された。

##### 1) ブタ冠動脈に重複留置した本ステントに対する血管の反応を評価する GLP 適合試験 (添付資料ホ-3-1)

本ステント (エベロリムス 100 µg/cm<sup>2</sup>) に対する血管反応と生物学的安全性を対照ステント (ポリマーコーティングエレメントステント、非コーティングエレメントステント及び PROMUS ステント) と比較して評価する目的で、ブタの非傷害冠動脈に長さ 8 mm



の本ステント及び対照ステントが重複留置された。試験に使用したステントを表4に示す。

表4. 本試験に使用した被験ステント及び対照ステント

	機器	薬剤	ポリマー	プラット フォーム	径、長さ
被験機器	本ステント	エベロリムス	PBMA 及び PVDF-HFP	プラチナ・クロム 合金	径：3.0、3.5 mm 長さ：8 mm
対照機器 1	ポリマーコーティング エレメントステント	なし	PBMA 及び PVDF-HFP	プラチナ・クロム 合金	
対照機器 2	非コーティング エレメントステント	なし	なし	プラチナ・クロム 合金	
対照機器 3	PROMUS ステント	エベロリムス	PBMA 及び PVDF-HFP	コバルト・クロム 合金 L-605	

留置後 7、30、90、180 及び 270 日目に重複留置部 3 ヲ所（近位部、重複部、遠位部）の病理組織学的検査及び形態計測学的検査が行われた。

試験期間中、ステントの留置に起因した被検動物の死亡はいずれの群においても観察されず、病理組織学的検査の結果、内腔血栓、内皮細胞による被覆、ストラットの被覆、中膜平滑筋細胞の減少等のいずれの評価項目においても、本ステント群と PROMUS ステント群において差は認められなかった。また、形態計測学的検査の結果、内腔面積、中膜面積、内膜面積及び内膜厚、面積狭窄率等のいずれの評価項目においても本ステント群と PROMUS ステント群において有意差は認められなかったことから、ブタ冠動脈非損傷モデルにおいて、本品の留置による安全性に問題はなく、局所血管に対する血管適合性を有することが示され、本品の早期及び遅発性の組織反応が PROMUS ステントの場合と同等であることが確認された。

## 2) ステントシステムの性能評価（添付資料ホ-3-1）

本品のデリバリー性能及び展開特性を評価する目的で、ブタの非傷害冠動脈に本ステント及び対照ステント（ポリマーコーティングエレメントステント、非コーティングエレメントステント、PROMUS ステント）を重複留置し、ステントシステムの評価として、準備の容易さ、力の伝達性、血管追従性、柔軟性、エックス線不透過性、拡張の容易さ、収縮の容易さ、挿入の容易さ、カテーテル内の造影剤の通過性、抜去の容易さ及び全体的な使いやすさの評価が行われた。

ステントの評価として、位置決め中の視認性、展開中の視認性、デリバリーシステム抜去後の視認性、適合性、密着性及び全体的な使いやすさの評価が行われた。PROMUS ステントのデリバリーシステムにおいて 53 例中、遠位部で 28 例、近位部で 27 例が「エックス線不透過性」で「許容できるが、改善を要する」と評価されたのに対して、「プロ



添付資料として、本邦及び海外で実施された「ワークホース単盲検ランダム化並行群間比較試験」（以下「PLATINUM WH試験」という。）、「薬物動態オープン試験」（以下「PLATINUM PK試験」という。）、「Long lesionオープン試験」（以下「PLATINUM LL試験」という。）及び小口径の本ステントの本邦における有効性と安全性を評価するために本邦で実施された「PLATINUM Japan SV試験」（以下「Japan SV試験」という。）の成績が添付資料として提出された。その他、海外で実施された「Small vesselオープン試験」（以下「PLATINUM SV試験」という。）及び「PLATINUM QCA試験」の成績が参考資料として提出された。

また、PLATINUM WH試験及びPLATINUM PK試験は、「プロマス エレメント ステントシステム」の承認審査において、ステント径2.50～3.50 mm／ステント長8～28 mmの本ステントの有効性及び安全性について審査が行われたことから、本申請においては、PLATINUM Japan SV試験及びPLATINUM LL試験の成績を中心に審査を行った。

#### <提出された試験の概略>

##### (1) PLATINUM Japan SV 試験（添付資料チー1-4、チー1-13、実施期間：2019年12月～2020年12月）

本品の小血管径用の2.25 mm径ステント（以下「SVステント」という。）の日本人患者における有効性及び安全性を評価することを目的として、対照血管径（Reference Vessel Diameter、以下「RVD」という。）が2.25 mm 以上2.5 mm 未満（目視）の自己冠動脈に、病変長28 mm 以下（目視）の新規病変を有する日本人の虚血性心疾患患者60例を対象に、2.25 mm径で長さが12～32 mmの本ステントを用いた非盲検単群試験が国内14施設で実施された。

主要評価項目は、手技後9ヵ月間の主要心事故（Major Adverse Cardiac Events、以下「MACE」という。）発現率とされ、MACEは虚血を伴うすべての標的病変再血行再建術（Target Lesion Revascularization、以下「TLR」という。）、心筋梗塞（Q波と非Q波）又は心臓死と定義された。性能指標は、過去の臨床試験におけるPOBAのMACE発現率と小口径のための補正值から、24.1%が設定された。

本試験では60例が登録され、全例に本ステントが留置された。手技前の病変特性について、標的病変血管は、左前下行枝40%（24/60例）、左回旋枝31.7%（19/60例）、右冠動脈28.3%（17/60例）であり、病変の位置は、近位部38.3%（23/60例）、中間部26.7%（16/60例）、遠位部16.7%（10/60例）、入口部18.3%（11/60例）であった。また、対照血管径は $2.02 \pm 0.26$  mm（平均値±標準偏差、以下同様）、病変長 $12.88 \pm 5.92$  mm、径狭窄度 $72.65 \pm 11.08\%$ であり、ACC/AHA病変分類における、B2/C病変は66.7%（40/60例）であった。

本試験において本ステントは計60本使用され、内訳はステント長12 mm が24本、20 mm が27本、28 mm が3本、32 mmが6本であり、全ての症例で1本のみ使用であった。

また、抗血小板療法は、アスピリンとチエノピリジン系製剤の2剤を併用することとし、アスピリンは無期限で継続投与することを推奨し、チエノピリジン系製剤は手技後最低6ヵ月間、出血のリスクが高くない被験者に対しては最低12ヵ月間投与することとされた。手

技から9ヵ月フォローアップまでのアスピリン及びクロピドグレル又はチクロピジンの2剤を併用服薬した患者の割合は93.3% (56/60例) であった。

主要評価項目である、手技後9ヵ月間のMACE発現率は、0.0% (0/60例) であり、その片側95%信頼区間上限値4.87%は、あらかじめ設定された性能指標24.1%より十分に低い値であった。その他の評価項目である、手技後9ヵ月間の標的血管再血行再建術 (Target Vessel Revascularization、以下「TVR」という。)、TLR、標的病変以外のTVR、標的病変不全 (Target Lesion Failure、以下「TLF」という。)、標的血管不全 (Target Vessel Failure、以下「TVF」という。) の発現率もいずれも0.0%であった。

安全性については、重篤な有害事象は11/60例 (18.3%) 14件認められ、器官別大分類で心臓障害に分類される事象は3件 (うっ血性心不全、心タンポナーデ、心筋梗塞)、胃腸障害に分類される事象は2件 (胃腸出血、歯周炎)、血管障害に分類される事象は2件 (高血圧、末梢動脈閉塞性疾患)、神経系障害に分類される事象は1件 (視床出血) であり、いずれも機器との関連性はないとされた。なお、心筋梗塞は臨床事象判定委員会 (以下「CEC」という。) においては、本治験の定義に合致した心筋梗塞ではないと判定された。非重篤な有害事象は32/60例 (53.3%) に89件認められ、主な事象は、鼻咽頭炎7例、冠動脈穿孔2例、狭心症、心筋梗塞、心室性頻脈各1例であった。なお、心筋梗塞はCECにおいて心筋梗塞と判定されなかった。手技後9ヵ月間でステント血栓症の発現は認められなかった。

## (2) PLATINUM LL試験 (添付資料チー1-3、チー1-8、チー1-12、実施期間：20●●年●●月～20●●年●●月)

2.50 mm から4.00 mm径で長さが32 mm及び38 mmの本ステント (以下「LLステント」という。) を用いて治療したときの有効性及び安全性を評価することを目的として、RVDが2.50 mm以上4.25 mm以下 (目視) の自己冠動脈に、病変長24 mm超34 mm以下 (目視) の新規病変を1つ有する被験者102例を対象に、国際共同多施設プロスペクティブオープン試験が日本、米国、欧州及びアジアパシフィック地域の30施設 (うち、日本2施設) で実施された。

本試験では102例が登録され、全例に本ステントが留置された。手技前の病変特性について、対照血管径は $2.56 \pm 0.40$  mm、病変長 $24.38 \pm 8.21$  mm、径狭窄度 $71.70 \pm 10.96\%$ であり、ACC/AHA病変分類における、B2/C病変は97.1% (99/102例) であった。

本臨床試験に登録された全ての被験者 (Intent to treat集団、以下「ITT集団」という。) 102例のうち、被験ステントが標的血管に留置されなかった被験者2例を除いた100例をPer Protocol集団 (以下「PP集団」という。) とした。

主要評価項目は12ヵ月間のTLF発現率とされ、虚血を伴う全てのTLR、標的血管に関連した心筋梗塞 (Q波又は非Q波) 又は標的血管に関連した心臓死と定義された。性能指標は「TAXUS エクスプレス2 ステント」の過去の試験結果及び調整値から、19.4%が設定され

た。

本試験において本ステントは計111本使用され、32 mm長が47本（42.3%）、38 mm長が54本（48.6%）であり、留置本数は1本が88.2%（90/102例）、2本が10.8%（11/102例）、3本が1.0%（1/102例）であった。

また、抗血小板療法は、アスピリンとチエノピリジン系製剤の2剤を併用することとし、アスピリンは無期限で継続投与し、チエノピリジン系製剤は手技後最低6ヵ月間、出血のリスクが高くない被験者に対しては最低12ヵ月間投与することとされた。手技から6ヵ月フォローアップまでのアスピリン及びチエノピリジン系製剤の2剤を併用服薬した患者の割合は96.0%（95/99例）、12ヵ月フォローアップでは89.5%（85/95例）であった。

主要解析集団であったPP集団での12ヵ月間のTLF発現率は3.2%（3/95例）であり、その片側95%信頼区間上限値7.96%は、あらかじめ設定された性能指標の19.4%より低値であることが示された。また、ITT集団における12ヵ月間のTVF発現率は4.2%（4/96例）、TLF発現率は3.1%（3/96例）、TVR発現率は4.1%（4/97例）、TLR発現率は3.1%（3/97例）であった。

安全性については、重篤な有害事象は34/102例（33.3%）71件認められ、2%以上の発現率でみられた重篤な有害事象は、狭心症、非心臓性胸痛が6.9%（7/102例）、不安定狭心症が4.9%（5/102例）、貧血が2.9%（3/102例）、心房細動、徐脈、低血糖症が2.0%（2/102例）であった。機器関連の重篤な有害事象の発現率は胸痛1例1件（1.0%）であり、機器関連の未知の重篤な有害事象は報告されなかった。手技後12ヵ月までの死亡は非心臓死の1例のみであり、ステント血栓症及び心筋梗塞の発現は認められなかった。

### **(3) PLATINUM WH（添付資料チー1-1、チー1-5～7、チー1-10、実施期間：2011年11月～2012年11月）**

2.50 mm から4.00 mm 径で長さが12 mm から28 mm の本ステントを用いて治療したときの有効性及び安全性を評価することを目的に、日本、米国、欧州及びアジアの132 の医療機関において、RVDが2.50 mm 以上4.25 mm 以下（目視）の自己冠動脈に、病変長24 mm 以下（目視）の最大2つの新規病変を有する虚血性心疾患患者を対象に、PLATINUM WH 試験が実施された。本試験は、本ステントと同じポリマー及び薬剤放出处方を用いたPROMUSステントを比較対照とした単盲検ランダム化並行群間比較試験であり、1,530 例が登録され、被験群（以下「PE群」という。）に768 例、対照群（以下「PR群」という。）に762 例が割付けられた。

主要評価項目は12 ヶ月間のTLF発現率と設定し、Farrington-Manning検定を用いてPR群に対するPE群の非劣性を検証した。主要解析集団であった「割付けられた試験ステントを標的血管に留置した患者集団」（PP集団）での12 ヶ月間のTLF 発現率は、PE群で3.4%、PR群で2.9%であった。非劣性限界を3.5%としたときの片側P値は0.0013であり、PR群に対するPE群の非劣性が示された。その他の臨床評価項目では、「治療を意図した対象集団」（ITT

集団)でPE群の12ヵ月間の心臓死、心筋梗塞、TLR、TVR及びTVFの発現率はそれぞれ0.9%、1.1%、1.9%、2.7%及び4.2%であり、PR群のそれぞれ0.7%、1.8%、1.9%、2.9%及び4.0%との間にいずれも統計学的な有意差は認められず、本ステントがPROMUSステントと同等の有効性を有することが確認された(表5)。

手技後12ヵ月までの全ての死亡(非心臓死を含む。)、ステント血栓症の各発現率は、いずれもPE群とPR群の間に統計学的な有意差は認められず、両群ともに低い値を示した(表5)。また、狭心症、冠動脈解離、心筋梗塞等の機器関連の重篤な有害事象は、PE群で18例20件(2.3%)及びPR群で23例28件(3.0%)であり統計学的な有意差は認められず、機器関連の未知の重篤な有害事象は報告されなかったことから、本ステントがPROMUSステントと同等の安全性を有することが確認された。

表 5. PLATINUM WH 試験成績 (ITT 集団)

評価項目	PR 群(N=762)	PE 群(N=768)	差[95% CI]	P 値*
TVF	4.0% (29/727)	4.2% (31/742)	0.2% [-1.8%, 2.2%]	0.8549
TLF	3.2% (23/727)	3.5% (26/742)	0.3% [-1.5%, 2.2%]	0.7164
TVR	2.9% (21/732)	2.7% (20/745)	-0.2% [-1.9%, 1.5%]	0.8293
TLR	1.9% (14/732)	1.9% (14/745)	0.0% [-1.4%, 1.4%]	0.9625
全死亡	1.2% (9/732)	1.3% (10/745)	0.1% [-1.0%, 1.3%]	0.8475
ステント血栓症	0.4% (3/725)	0.4% (3/735)	0.0% [NA]	1.0000

[NA]:分布仮定不成立のため計算せず、\*: $\chi^2$ 検定

#### (4) PLATINUM PK 試験 (添付資料チー1-2、チー1-11、実施期間: 2011年11月~2012年11月)

本ステントの薬物動態特性の解析を目的として、RVDが2.50 mm以上4.25 mm以下(目視)の自己冠動脈に、病変長24mm以下(目視)の最大2つの新規病変を有する被験者22例(日本: 11例、米国: 11例)を対象として、PLATINUM PK試験が実施された。

各被験者の最高血中濃度到達時間( $t_{max}$ )は、0.42~1.17時間であり、ステントのサイズ及び留置本数から算出したエベロリムス用量間での顕著な違いはみられなかった。最高血中濃度( $C_{max}$ )は0.25~1.10 ng/mLであり、各被験者において本ステント留置完了(0時)後24時間までの血中濃度時間曲線下面積( $AUC_{0-24h}$ )は0.64~9.96 ng·h/mL、0時から最終定量可能時点までの血中濃度時間曲線下面積( $AUC_{0-t}$ )は0.24~18.15 ng·h/mLであった。また、総エベロリムス用量102.4 µg群の日本(4例)と米国(3例)の被験者を比較すると、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-24h}$ は、日本人の被験者群で高い値を示したが、日本と米国の被験者の体格差によるものと考察された。

これらの結果から、本ステント留置によるエベロリムスの全身曝露は極めて限られたものと考えられた。また、本ステントから溶出したエベロリムスの薬物動態特性は、

PLATINUM WH 試験で対照機器として使用したPROMUSステントで報告された結果 ( $t_{\max}$  : 0.07~1.88 時間、 $C_{\max}$  : 0.17~2.40 ng/mL、 $AUC_{0-24h}$  : 2.097~19.72 ng · h/mL) [7] と同程度であった。

#### (5) PLATINUM SV試験 (参考資料チー1、実施期間：20[ ]年[ ]月~20[ ]年[ ]月)

2.25 mm径の本ステントを用いて治療したときの有効性及び安全性を評価することを目的に、日本、オーストラリア、ベルギー、フランス、ニュージーランド及び米国で、RVD が2.25 mm 以上2.50 mm 未満 (目視) の自己冠動脈に、病変長28 mm 以下 (目視) の新規病変を1つ有する94 例 (日本人3例) の被験者を対象に、PLATINUM SV試験が実施された。

主要評価項目は、手技後12 ヶ月間のTLF発現率とされ、性能指標は「TAXUS エクスプレス2 ステント」の過去の試験結果に基づいて21.1%と設定された。

本試験では94例が登録された。手技前の病変特性について、標的病変血管は、左前下行枝34.0% (32/94例)、左回旋枝43.6% (41/94例)、右冠動脈22.3% (21/94例) であり、病変の位置は、近位部42.6% (40/94例)、中間部39.4% (37/94例)、遠位部16.0% (15/94例)、入口部2.1% (2/94例) であった。また、対照血管径は $2.04 \pm 0.26$  mm (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、病変長 $14.15 \pm 7.03$  mm、径狭窄度 $75.10 \pm 9.50\%$  であり、ACC/AHA病変分類における、B2/C病変は69.1% (65/94例) であった。

本臨床試験に登録された (ITT集団) 94例のうち、被験ステントが標的血管に留置された被験者 89例をPP集団とした。

主要解析集団であったPP集団での12ヵ月間のTLF発現率は2.4% (2 /84例、 $P < 0.0001$ ) であり、性能指標21.1%より低値であることが示された。その他の臨床評価項目では、ITT集団で本ステントの12ヵ月間のTVR、TLR、TLF、TVFの発現率はそれぞれ3.3%、2.2%、5.6%、6.7%であった。手技後12ヵ月間までの全ての死亡は4例 (ITT集団) で、CECで判定された標的血管に関連した心臓死が1例、関連性が不明な心臓死が2例、非心臓死が1例認められた。CECで判定された心筋梗塞及びステント血栓症の発現はなかった。また、機器関連の未知の重篤な有害事象についても実施医療機関からは報告されなかった。

#### (6) PLATINUM QCA試験 (参考資料チー2、実施期間：20[ ]年[ ]月~20[ ]年[ ]月)

RVDが2.25 mm 以上4.25 mm 以下 (目視) の自己冠動脈に、病変長34 mm 以下 (目視) の新規病変1つを有する被験者 (100例) を対象に、多施設共同プロスペクティブオープン試験であるPLATINUM QCA試験が実施された。

主要評価項目である治験手技30日後の心臓死、心筋梗塞、TLR、ARC定義によるdefinite又はprobableのステント血栓症の複合心事故の発現率は1.0% (1/100例) であり、1例において、ステント血栓症、TLR及び標的血管における非標的病変の再血行再建術が手技1日後に発現した。ステントの手技後密着不良の発現率は5.7% (5/88病変) であり、PROMUSステントの手技後密着不良のヒストリカルデータに基づいて設定した性能指標 (34.4%) に比べ有

意に低かった ( $P < 0.0001$ )。また、9ヵ月後の標的病変のステント内遠隔期損失径は  $0.17 \pm 0.25 \text{ mm}$  (平均 $\pm$ 標準偏差、 $N=73$ 病変) であり、性能指標 ( $0.44 \text{ mm}$ ) に比べ有意に小さかった ( $P < 0.0001$ )。

## <審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

### (1) 本品の臨床的位置付けについて

#### 1) SV ステントについて

総合機構は小血管用の SV ステントの臨床的位置付けについて以下のように考える。

日本人は体格が小さく、欧米人と比較して糖尿病の罹患率が高いことを踏まえると、 $2.5 \text{ mm}$  径以下の血管が欧米人と比較して冠動脈のより上流に位置する割合が高いことが想定される。その場合、SV ステントによる治療対象となる血管の灌流域が大きくなるため、再狭窄、ステント血栓症等による閉塞の発生時により重篤化しやすいものと懸念され、当該病変に対する治療の必要性が高いと考えられる。実際に、PLATINUM Japan SV 試験において、左前下行枝に病変を有する患者の割合が高いという結果が得られており、日本人患者で小口径病変を有する血管の灌流域が比較的大きくなる可能性を示唆している。一方で、当該試験において、対角枝病変が左前下行枝として多く含まれ、またその入口部が多く治療されており、比較的灌流域の小さい側枝も丁寧に治療するという本邦の手技特性が現われているとも考えられた。本邦における対照血管径  $2.25 \text{ mm}$  の病変に対する既存療法は POBA のみであるが、POBA 治療による 6 ヶ月間の MACE 発生率は、 $8.3\% \sim 30.3\%$  と良好な成績が得られているとは言い難い状況にある<sup>[8-12]</sup>。したがって、SV ステントが POBA よりも高い有効性を示すのであれば、SV ステントを本邦の医療現場に導入する意義はあると考える。

#### 2) LL ステントについて

総合機構はステント長の長い LL ステントの臨床的位置付けについて以下のように考える。

動物実験において DES の重複留置により、非重複部位と比較して血管治癒が遅延する可能性が示唆されていることから<sup>[13]</sup>、ステントの重複留置を回避出来ることのベネフィットはあるものと考ええる。また、LL ステントを用いることによる使用するステント数の削減及び留置手技回数の削減により、留置手技に伴うリスクの低減、手技時間の短縮及び造影剤使用量の低減等の安全性上のメリットが得られる。長いステントの留置には、短いステントの留置と比較して、適切なステント径の選択など、より慎重な使用が求められるものの、LL ステントの臨床上の必要性は十分にあり、本品を医療現場に導入する意義はあると考える。



## (2) 臨床試験の妥当性について

### 1) SV スtent : PLATINUM Japan SV 試験について

申請者は本試験のパフォーマンスゴールの設定根拠について、以下のように説明した。

本邦における冠動脈の小口径血管に対する標準的治療が POBA であることから、本臨床試験では、手技後 9 ヶ月間の MACE 発現率を主要評価項目として、過去の臨床試験における POBA の成績から算出したパフォーマンスゴールより低値であることを検証した。パフォーマンスゴールの設定においては、POBA 群の対照血管径の平均値がいずれも 2.5mm 以下であった、5 つの臨床試験 (POBA と BMS のランダム化比較試験) における POBA 群の遠隔期の MACE 発現率をランダム効果モデルにより併合し、手技後 9 ヶ月間の MACE 発現率 20.2% [95%信頼区間 : 14.5 - 27.5] を算出した。SV スtent による治療対象が、過去に海外で実施された小血管病変を対象とした DES の臨床試験における治療対象と同等であると仮定すると、対照血管径が併合解析した POBA 群の対照血管径と比較し、細いものになると予測されたことから、この差を調整するために、BMS の臨床試験における 2.25mm 径スtent と 2.5mm 径スtent の手技後 9 ヶ月間の MACE 発現率の差から算出した調整値 (3.9%) を加算し、パフォーマンスゴールを設定した。

総合機構は、本邦における既存療法は POBA であることから、5 つの臨床試験の POBA 群の遠隔期の MACE 発現率を併合し、パフォーマンスゴール設定のための手技後 9 ヶ月間の MACE 発現率を算出することは概ね妥当であると判断した。また、調整値 3.9% の設定根拠についても、併合解析した 5 つの臨床試験において、POBA 群の成績と BMS の成績に違いがないことが確認されており、妥当性なものであると判断した。

### 2) LL スtent : PLATINUM LL 試験について

申請者は本試験のパフォーマンスゴールの設定根拠について、以下のように説明した。

本臨床試験では、手技後 12 ヶ月間の TLF 発現率を主要評価項目として、「TAXUS エクスプレス 2 スtent」の過去の試験結果に基づいて設定したパフォーマンスゴール 19.4% より低値であることを検証した。パフォーマンスゴール (19.4%) は、TAXUS V de novo 試験における 32 mm 長 TAXUS Express スtent の TLF 発現率から、過去の複数の臨床試験から算出した *occulo-stenotic reflex* により再血行再建された患者の割合 (12%) をもとに、*occulo-stenotic reflex* による再血行再建を除外することで得られた「調整済 TLF 発現率 (16.9%)」及び調整値 (2.5%) から算出した。

総合機構は、パフォーマンスゴールの設定根拠について以下のように考える。

TAXUS Express 群の 12 ヶ月間の TLF 発現率 (16.9%) の算出は概ね妥当であると判断したが、調整値 2.5% の設定根拠について、申請者は、FDA と協議し、治験の実現可能性から設定したと説明しており、科学的妥当性が十分でなく、パフォーマンスゴールが明

確な根拠に基づき適切に設定されたと判断することは困難と考える。

本試験は、日本、米国、欧州及びアジアパシフィック地域の 30 施設（うち、日本 2 施設）で実施された国際共同多施設プロスペクティブオープン試験であり、被験者 102 例のうち日本人は 7 例であった。日本人部分集団と日本人以外の部分集団を一纏めにして評価することの妥当性については、2012 年 2 月に承認された「プロマス エレメント ステントシステム」の審査において、本申請においても添付されている PLATINUM WH 試験（被験者 1,530 例のうち日本人 124 例）及び PLATINUM PK 試験の成績に基づき、ステント径 2.50～3.50 mm／ステント長 8～28 mm については、日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することは可能と判断している。長さが 32 mm 及び 38 mm になることで、新たな内因的・外因的要因の国内外差が生じるとは考え難く、本試験についても日本人部分集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することは可能と考える。

### 3) 「プロマス エレメント ステントシステム」を用いた試験成績を評価することの妥当性について

総合機構は、本申請に添付された「PLATINUM WH試験」、「PLATINUM PK試験」、「PLATINUM LL試験」及び「PLATINUM Japan SV試験」は、いずれも本品と同一のステントサイズの「プロマス エレメント ステントシステム」を用いて実施されていたことから、当該試験に基づいて本品の臨床成績を評価することの妥当性について以下のよう判断した。

本品と「プロマス エレメント ステントシステム」の違いは、モノレールデリバリーカテーテルの [REDACTED] の変更のみであり、「ホ (4) 機器の使用方法を裏付ける試験」で申請者が説明しているとおり、 [REDACTED] がステントの評価に影響を及ぼすことはなく、ステントシステムの評価についても、設計検証において、本品が意図した性能を有していることを確認しており、また、本品の生体内におけるデリバリー性能についても、屈曲性の解剖学的特性を有するブタ鎖骨下動脈への使用模擬試験において、十分な追従性を有することを確認している。よって、これらの臨床試験の結果から、本ステント留置後の長期成績を評価可能であると判断した。

### (3) 本品の有効性及び安全性

#### 1) SV ステントについて

総合機構は、本邦における糖尿病の罹患割合が海外に比べて高く、体格差により小血管用の SV ステントにより治療される病変血管の灌流域が、欧米人と比べて日本人で広くなる可能性があり、イベント発生時により重篤化しやすいものと懸念されるが、PLATINUM Japan SV 試験において、心血管イベントの発生が認められず、心血管イベント発生時のリスクが明確になっていないことから、小血管に本品を留置した際に予想されるリスクを示したうえで、本邦においてリスクが許容されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PLATINUM Japan SV 試験では、主要評価項目の観察時期である手技 9 ヶ月後において心血管イベントは発生せず、イベント発生時のリスクは明確ではなかった。本試験では、約半数の被験者に対し手技 12 ヶ月後の臨床フォローアップ完了後（366 日～396 日）に血管造影を行うことが規定されており、再狭窄とステント血栓症及び心血管イベント発現時の重症化のリスクについて検討したところ、手技後 396 日までの MACE、TLF 及び TLR 発現率はいずれも 3.3%（2/60 例）であった。一方、PLATINUM WH 試験で本ステントを留置した日本人群（63 例）の手技後 12 ヶ月（365 日間）までの MACE、TLF 及び TLR 発現率は、それぞれ 6.3%（4/63 例）、3.2%（2/63 例）及び 1.6%（1/63 例）であった。また、ステント血栓症については、PLATINUM WH 試験で本ステントを留置した日本人群では、1 件発生したのに対し、PLATINUM Japan SV 試験では観察されなかった。以上のことから、小血管への本ステント留置で事象発現のリスクが高くなるという傾向は認められなかった。

総合機構は、以下のように考える。

本邦における小血管領域に対する本品の有効性に関して、PLATINUM Japan SV 試験において示された慢性期成績は、PLATINUM SV 試験と同様に良好であったこと、また、PLATINUM WH 試験の成績と比較しても同程度の良好な成績を示していることから、日本人の小血管領域においても海外と同程度の有効性が期待できるとする申請者の見解は受入れ可能であると考え。一方、左前下行枝に病変を有する患者の割合は、PLATINUM Japan SV 試験で 40.0%、PLATINUM SV 試験で 34.0%であり、入口部病変の割合は、PLATINUM Japan SV 試験で 18.3%、PLATINUM SV 試験で 2.1%であったことから、日本人患者で小血管病変を有する血管の灌流域が比較的大きいことが想定され、イベントが発生した場合に重篤化する恐れは否定できない。しかしながら、イベント発生率が低く、良好な慢性期成績が得られていることから、ベネフィットがリスクを上回るものと判断した。

## 2) LL ステントについて

総合機構は、以下のように考える。

PLATINUM LL 試験のパフォーマンスゴールの設定根拠は妥当とは言えないものの、主要評価項目である 12 ヶ月間の TLF 発現率（3.2%）はパフォーマンスゴール（19.4%）より明らかに低い値を示しており、その成績は PLATINUM WH 試験における、ステント径 2.50～3.50 mm / ステント長 8～28 mm の本ステントの 12 ヶ月間 TLF 発現率 3.4%と同等の成績を示していること、既承認の DES である「タクサス リバティアー ステントシステム（承認番号:22100BZX00049000）」の 38 mm 長ステントを用いて実施された ATLAS Long Lesion 試験の成績（12 ヶ月間 MACE 発現率 10.9%、TVR 発現率 10.2%、TVF 発現率 10.2%）

より良好な成績を示していることから、ステント長の長い LL ステントは臨床上必要な有効性及び安全性を有しているものと判断した。

### 3) その他のサイズのステントについて

総合機構は以下のように考える。

本申請において、本品のステント径2.50～3.50 mm／ステント長8～28 mmの有効性及び安全性については、PLATINUM WH試験に基づいて説明されている。当該試験は「プロマス エレメント ステントシステム」の承認時に有効性及び安全性に関する評価が行われ、本ステントは既存のPROMUSステントと同等の有効性及び安全性を有することが確認されていること、また、「(2) 3) 「プロマス エレメント ステントシステム」を用いた試験成績を評価することの妥当性について」の項で記載したように、「プロマス エレメント ステントシステム」を用いて本品の評価を行うことは妥当であることから、本品のステント径2.50～3.50 mm／ステント長8～28 mmの有効性及び安全性は示されていると判断した。

総合機構は1) ～3) を踏まえ、以下のように考える。

小血管用の SV ステントについては、日本人患者で小血管病変を有する血管の灌流域が比較的大きく、イベントが発生した場合に重篤化する恐れは否定できないこと、臨床試験においてイベントが発生しておらず本問題の評価ができていないこと、ステント長の長い LL ステントにおける後述する長軸方向の変形及び抗血小板療法の長期化の懸念については、症例数及び観察期間が限られる臨床試験での評価は困難であること、その他のサイズについては、同一コーティングを用いた既承認の DES において大きな安全性上の懸念は認められていないものの 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られることから、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。したがって、臨床試験における被験者の予後について5年間追跡調査を行うことを承認条件に付すとともに、実臨床における日本人患者の長期予後について追跡調査し、その経年成績を報告することを承認条件に付すことが妥当と判断した。

### (4) 長軸方向の変形について

総合機構は、近年開発された柔軟性の高いステントにおいて、長軸方向の変形を来す確率が高いことを示唆する論文報告<sup>[4]</sup>がなされていることから、本ステントの長軸方向の変形に関するリスクについて考察し、何らかの安全対策措置を取る必要がないかについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ステントの長軸方向の変形は、どのステントプラットフォームでも起こり得る現象であり、柔軟性が高くストラットが薄いステントでより発生しやすい可能性が考えられる。各

種ベンチテストの結果、エレメントステントは長軸強度が他のステントと比較して低いもののエックス線不透過性、コンフォーマビリティ、ラディアルフォース、リコイル率及びフラクチャー抵抗性等のステントに求められる性能については、他のステントより優れていることが確認されている。また、PLATINUM 臨床試験においても対照群と同様の良好な成績を示していることから、本事象に関連するリスクが本品のベネフィットを上回るものではないと考えられる。

また、海外におけるエレメントステントの苦情報告は、自社の他のステントと比べ少ないものである。一方、ステントの長軸方向の変形のリスクを減らすためには、他のステントと同様に、留置手技に際して、ガイドワイヤ、カテーテル等の併用機器の取扱いに細心の注意が必要であることから、ステント留置後にステント内腔に他の医療機器を通過させる際には十分に注意する旨、添付文書にて注意喚起を行う。さらに、ステント長軸方向の変形が生じた際の影響を少なくするために、変形が生じた場合にはバルーンまたは追加のステント留置等の処置を行う旨を、添付文書にて注意喚起を行う。

総合機構は、以下のように考える。

長軸方向の変形は、留置後に他の医療機器がステントに接触することにより引き起こされると想定されることから、添付文書にて注意喚起を行うという申請者の対応は妥当であると考えられる。しかしながら、既存のステントと比較して、ステント長が長く、柔軟性が高くストラットが薄い本ステントでより発生しやすいと想定されることから、より積極的な注意喚起の必要があると判断し、添付文書案の改訂を指示した。また、実臨床における長軸方向の変形の発生状況については、重点的に観察していく必要があるものと考えられる。したがって、製造販売後調査において、長軸方向の変形に係る調査項目を重点調査項目に加えるとともに当該事象を適切に把握できるように、血管造影解析を集約して行う必要があると考える（「(7) 製造販売後調査について」の項参照）。

#### (5) 本品使用時の抗血小板療法について

総合機構は、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よう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品は、治療適応となる血管径は異なるものの留置されるステントは既承認の「プロマ ス エレメント ステントシステム」と同一であることから、本ステント留置時の抗血小板療法については、当該品目と同様に、無期限のアスピリンの投与と術後少なくとも6ヵ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を投与すること及び出血のリスクが高くない患者では最低12ヵ月間投与することを推奨することが妥当であると考えられる。

総合機構は、以下のように考える。

PLATINUM Japan SV 試験では、クロピドグレル硫酸塩製剤 1 日 75 mg 又はチクロピジン塩酸塩製剤 1 日 200 mg をステント留置後最低 6 ヶ月間、アスピリン 1 日 81 mg 以上を無期限で投与することと規定されていた。実際には、93.3% (56/60 例) の患者において、手技後 9 ヶ月間の 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ことを考慮すると「無期限のアスピリンの投与と術後少なくとも 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を投与すること及び出血のリスクが高くない患者では最低 12 ヶ月間投与することを推奨する」とする申請者の見解は受入れ可能と考える。

本品の臨床試験成績からは、本ステント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ものの、現時点で十分に検討できるデータの蓄積はなく、既存の DES と同様に、製造販売後に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。

#### (6) 使用目的、効能又は効果について

申請当初の使用目的は、本品の臨床試験の目的・選択基準において、治療対象となる虚血性心疾患患者について、症候性及び非症候性を特定していなかったことから、「対照血管径が 2.25 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 34 mm 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」とされていた。

総合機構は、以下のように考える。

症候を示さない虚血性心疾患患者に対してステント治療を行うことの妥当性は確認されていないことから、本品についても、症候性の虚血性心疾患患者に限定することが妥当であり、本品の使用目的を「対照血管径が 2.25 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 34 mm 以下の新規冠動脈病変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。

#### (7) 製造販売後調査について

総合機構は、本品は、RVD が 2.25 mm 以上 2.5 mm 未満の待機的虚血性心疾患患者に対する治療に用いられる初の冠動脈ステントであること、臨床試験で評価された日本人の症例数は限られており、日本人患者における本品の安全性及び有効性が十分に評価されたとは言えないこと、本品は柔軟性の高いステントであるため長軸方向の変形に関する懸念があることから、製造販売後調査では、重点調査項目としてステント血栓症及び長軸方向の変形に関する項目を設定し、当該事象を適切に把握できるよう、血管造影解析を集約して行うとともに、小血管用の SV ステント使用症例及びステント長の長い LL ステント使用症例について、一定数以上の症例数で長期間の安全性を確認する必要があると考える。

総合機構は、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考

えるが、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

#### **(8) 専門協議の結果及び対応**

専門協議において、PLATINUM LL 試験のパフォーマンスゴールの設定根拠は妥当とは言えないものの、PLATINUM Japan SV 試験及び PLATINUM LL 試験の成績から、海外と同程度の SV ステント及び LL ステントの有効性は期待できるとの総合機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、SV ステントのうち、ステント長の長い 32 mm 長の臨床試験成績は十分得られているとは言えず、成績が悪くなることも予想されることから、ステント治療の妥当性についてよく考えた上で使用するよう注意喚起を行う必要があるとの意見が出された。また、抗血小板療法に関する注意喚起はこれまでと同様で差し支えないが、ステント長の長い LL ステントについてはストラット面積が必然的に大きくなることから、より長期の抗血小板療法が実施される可能性があり、抗血小板療法の継続期間も含め、製造販売後調査でしっかり確認していく必要があるとの意見が出された。

本品の長軸方向の変形に関する注意喚起として、「プロマス エレメント ステントシステム」と同様に添付文書で注意喚起を行い、製造販売後調査において、重点調査項目として確認していくという総合機構の判断について、専門委員より、ステントの変形は、ストラットが薄く、柔軟性の高いステントにおいて発生しやすいと考えられ、本品はその特徴を有していること、更に、本品には 32 mm 長及び 38 mm 長の長いステントが含まれていることから、より積極的に注意喚起する必要があるとの意見が出された。総合機構は、本品はコンフォーマビリティ及び柔軟性の向上を意図したステントであり、長軸方向での影響を比較的受けやすいことから、ステント留置に際し、血管壁への密着を高めるなど注意する旨の注意喚起を行うこととし、総合機構の対応は専門委員に支持された。また、製造販売後調査については、専門委員より、留置位置（本幹か側枝か）を明確にし、可能な限り、本幹に留置した症例の成績を多く集めることが好ましいとの意見、拡張圧、遠位側の解離の有無、追加ステント留置の有無を記録すべきとの意見、側枝を閉塞するリスクがあることから、心機能が悪化していないか心エコー等で評価すべきとの意見等が出された。総合機構は、製造販売後調査において拡張圧、遠位側の解離の有無、追加ステント留置の有無を記録するとともに、心エコー等で心機能の評価を行うこととし、総合機構の対応は専門委員に支持された。

#### **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。

### 5. 総合評価

本品は、プラチナ・クロム合金製ステントに、エベロリムスを含むポリマーをコーティングした薬剤溶出型ステントであり、対照血管径2.25 mm～2.5 mmの新規冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者の待機的症例に対して使用される初の冠動脈ステントである。

本品の審査における主たる論点は、①本品を用いた治療の妥当性について、②長軸方向の変形について、③適切な抗血小板療法について、④製造販売後調査についてであった。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 小血管用のSVステントは、PLATINUM Japan SV試験において、PLATINUM SV試験と同様に良好な慢性期成績を示しており、また、PLATINUM WH試験の成績と比較しても同程度の成績を示していることから、日本人においても海外と同程度の有効性及び安全性が期待できるものと判断した。ステント長の長いLLステントは、PLATINUM LL試験において、パフォーマンスゴールより明らかに低い値を示していること、その成績はPLATINUM WH試験の成績と比較しても同程度であること及び既承認品の38 mm長ステントの成績より良好な成績を示していることから、臨床上必要な有効性及び安全性を有しているものと判断した。また、その他のサイズのステントについては「プロマス エレメント ステントシステム」の承認時に、PLATINUM WH試験により有効性及び安全性に関する評価が行われ、既承認のDESと同等の有効性及び安全性を有することが確認されている。

なお、小血管用のSVステントについては、日本人患者で小血管病変を有する血管の灌流域が比較的大きく、イベントが発生した場合に重篤化する恐れは否定できないこと、臨床試験においてイベントが発生しておらず本問題の評価ができていないこと、ステント長の長いLLステントにおける長軸方向の変形及び抗血小板療法の長期化の懸念については、症例数及び観察期間が限られる臨床試験での評価は困難であること、その他のサイズについては、同一コーティングを用いた既承認のDESにおいて大きな安全性上の懸念は認められていないものの、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ことから、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。したがって、承認条件1及び承認条件2を付すことが妥当と判断した。

- ② 近年開発された柔軟性の高いステントにおいて、長軸方向の変形を来す確率が高い可能性を示唆する論文報告がなされており、本品は、既存のステントと比較して柔軟性



が高くストラットが薄いステントであり、更に 32mm 及び 38 mm 長の長いステントもサイズに含まれているため、より積極的な注意喚起の必要があると判断し、添付文書案の改訂を指示した。また、実臨床における長軸方向の変形の発生状況については、重点的に観察していく必要があると考え、製造販売後調査において、長軸方向の変形に係る調査項目を重点調査項目に加えるとともに、当該事象を適切に把握できるよう血管造影解析を集約して行う必要があると判断した。

- ③ 本品と「プロマス エlement ステントシステム」との相違は、ステントサイズのみであり、抗血小板療法の注意喚起は「プロマス エlement ステントシステム」と同様に行うことで一定の安全性は担保されると判断した。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の DES を上回るものではないと考えられるものの、現時点で十分に検証できるデータの蓄積はなく、さらに多くの症例において検討すべきであり、既存の DES と同様、承認条件 3 を付すことが妥当と判断した。
- ④ 本品は、RVD が 2.25 mm 以上 2.5 mm 未満の待機的虚血性心疾患患者に対する治療に用いられる初の冠動脈ステントであること、臨床試験で評価された日本人の症例数は限られており、日本人患者における本品の安全性及び有効性が十分に評価されたとは言えないこと、本品は柔軟性の高いステントであるため長軸方向の変形に関する懸念があることから、製造販売後調査では、重点調査項目としてステント血栓症及び長軸方向の変形に関する項目を設定し、2.25 mm 径ステント使用症例並びに 38 mm 及び 32 mm 長ステント使用症例について、一定数以上の症例数で長期間の安全性を確認する必要があると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は以下に示す承認条件を付すとともに使用目的に症候性虚血性心疾患患者に対して使用される旨を追記した上で、承認して差し支えないと判断した。

#### 【使用目的、効能又は効果】

対照血管径が 2.25 mm から 3.50 mm の範囲にあり、病変長 34 mm 以下の新規冠動脈病変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 PLATINUM WH 試験、PLATINUM PK 試験、PLATINUM LL 試験及び PLATINUM Japan SV 試験における対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
2. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を機構あて報告するとともに、

必要に応じ適切な措置を講ずること。

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、速やかに機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

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。

## 6. 引用文献

- [1] Stone GW et al., SPIRIT III Investigators. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*, 299(16):1903-13, 2008
- [2] Kastrati A et al., Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation*, 103(23):2816-21, 2001
- [3] Pache J et al., Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO-2) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 41(8):1283-8, 2003
- [4] Smith SC Jr, ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*, 113(7):e166-286, 2006
- [5] Hoffmann R et al., Randomized Comparison of Success and Adverse Event Rates and Cost Effectiveness of One Long Versus Two Short Stents for Treatment of Long Coronary Narrowings. *Am J Cardiol*, 90(5):460-4, 2002
- [6] Kastrati A et al., Stenting for small coronary vessels: a contestable winner. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38(6):1604-7, 2001
- [7] 「PROMUS 薬剤溶出ステント」添付文書、2010年11月22日作成（第3版）
- [8] Kastrati A et al., A Randomized Trial Comparing Stenting With Balloon Angioplasty in Small Vessels in Patients With Symptomatic Coronary Artery Disease. *Circulation*, 102(21): 2593-8, 2000
- [9] Park S.W et al., Randomized comparison of coronary stenting with optimal balloon angioplasty for treatment of lesions in small coronary arteries. *Eur Heart J*, 21(21):1785-9, 2000
- [10] Haude M et al., Heparin-Coated Stent Placement for the Treatment of Stenoses in Small Coronary Arteries of Symptomatic Patients. *Circulation*, 107(9): 1265-70, 2003

- [11] Rodriguez A et al., Latin American randomized trial of balloon angioplasty vs coronary stenting for small vessels (LASMAL): Immediate and long-term results. *Am J Med*, 118(7): 743-51, 2005
- [12] Hausleiter J et al., Comparative analysis of stent placement versus balloon angioplasty in small coronary arteries with long narrowings (the Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries [ISAR-SMART] Trial). *Am J Cardiol*, 89(1): 58-60, 2002
- [13] Finn AV et al., Differential Response of Delayed Healing and Persistent Inflammation at Sites of Overlapping Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*, 112(2):270-8, 2005
- [14] Ormiston JA et al., Stent Longitudinal Integrity Bench Insights Into a Clinical Problem. *JACC Cardiovasc Interv.*, 4(12):1310-7, 2011