

令和 3 年 9 月 1 日  
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局  
医 療 機 器 審 査 管 理 課

## 審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器  
[一般的名称] 冠動脈ステント  
[販 売 名] EluNIR 薬剤溶出ステント  
[申 請 者] Medinol Ltd.  
[選任製造販売業者] マイクレン・ヘルスケア株式会社  
[申 請 日] 平成 31 年 2 月 28 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

### 【審議結果】

令和 3 年 9 月 1 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

## 審査報告書

令和3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、以下のとおりである。

### 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 ] : EluNIR 薬剤溶出ステント

[ 申 請 者 ] : Medinol Ltd.

[ 選任製造販売業者 ] : マイクレン・ヘルスケア株式会社

[ 申 請 年 月 日 ] : 平成 31 年 2 月 28 日

(外国製造医療機器製造販売承認申請)

[ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

令和3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 ] : EluNIR 薬剤溶出ステント
- [ 申請者 ] : Medinol Ltd.
- [ 選任製造販売業者 ] : マイクレン・ヘルスケア株式会社
- [ 申請年月日 ] : 平成31年2月28日

(外国製造医療機器製造販売承認申請)

### 【審査結果】

「EluNIR 薬剤溶出ステント」(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、ステントを病変部に送達させるために使用するデリバリーカテーテルから構成されるステントシステムである。ステントの表面には、再狭窄の抑制を期待してリダホロリムスがコーティングされている。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、並びに性能に関する試験成績が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品を用いて海外で実施された臨床試験「BIONICS 試験」、海外で実施された薬物動態試験「BIONICS-PK 試験」及び本邦で実施された臨床試験「JNIR 試験」の試験成績が提出された。BIONICS 試験において、主要評価項目である「術後1年間の標的病変不全の発現率」は本品群 5.4%、対照群として設定された既承認品「リゾリユー トインテグリティコロナリーステントシステム」(承認番号: 22400BZX00176000) 5.4%であり、対照群に対する非劣性が検証された。JNIR 試験において、主要評価項目である「術後1年間の標的病変不全の発現率」は本品群 1.9%、対照群(BIONICS 試験における本品群のうち、JNIR 試験被験者と患者背景がマッチングした被験者) 5.3%であり、対照群に対する非劣性が検証された。

これらの試験結果について、専門協議の議論も踏まえ総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は担保できると判断した。

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、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を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>

本品は対照血管径が 2.50 mm から 4.25 mm の範囲にあり、新規冠動脈病変（病変長 42 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療に用いる。

<承認条件>

承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、解析結果を医薬品医療機器総合機構宛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。

以上

## 審査報告

令和3年8月6日

### 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 ] : EluNIR 薬剤溶出ステント  
[ 申 請 者 ] : Medinol Ltd.  
[ 選任製造販売業者 ] : マイクレン・ヘルスケア株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ] : 平成 31 年 2 月 28 日  
(外国製造医療機器製造販売承認申請)  
[ 申請時の使用目的 ] : 本品は対照血管径が 2.50 mm から 4.25 mm の範囲にあり、新規血管病変(病変長 42 mm 以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療に用いる。

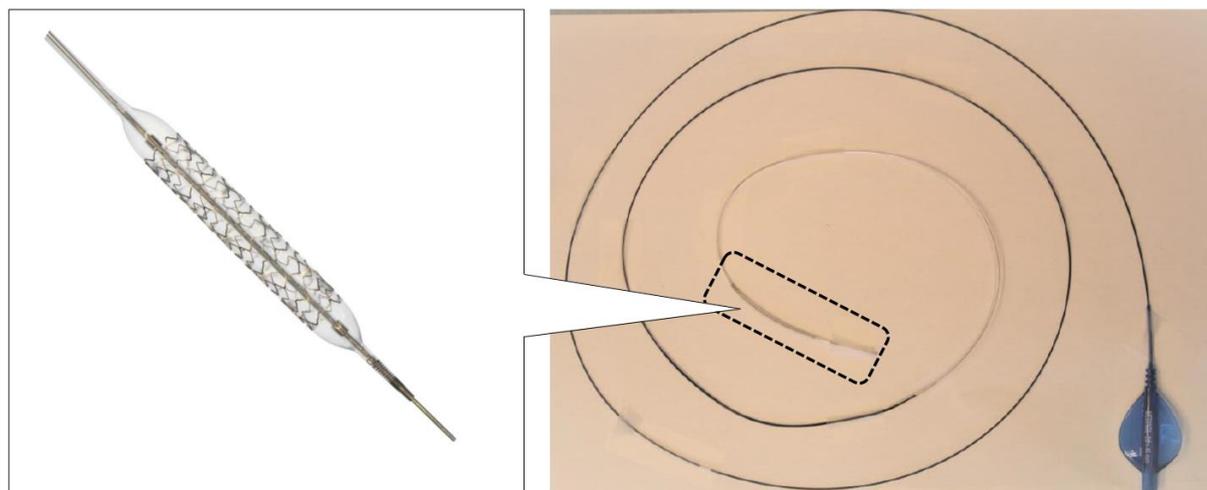
[目次] 審議品目 .....	4
1. 審議品目の概要 .....	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要 .....	7
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 .....	7
ロ. 設計及び開発に関する資料 .....	9
ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料 .....	20
ニ. リスクマネジメントに関する資料 .....	22
ホ. 製造方法に関する資料 .....	22
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料 .....	22
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料 .....	36
チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料 .....	37
3. 総合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及び総合機構の判断 .....	37
4. 総合評価 .....	37

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
BHT	Butylated Hydroxytoluene	ブチル化ヒドロキシトルエン
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
BMS	Bare Metal Stent	ベアメタルステント（薬剤が塗布されていないステント）
CCS	Canadian Cardiovascular Society	カナダ心臓血管協会
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
DES	Drug Eluting Stent	薬剤溶出型ステント
FKBP12	FK506 Binding Protein	FK506 結合タンパク質
HERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC <sub>50</sub>	Half Maximal Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
MACE	Major Adverse Cardiac Events	主要有害心イベント
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈インターベンション
Pgp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SD	Standard Deviation	標準偏差
TLF	Target Lesion Failure	標的病変不全
TLR	Target Lesion Revascularization	標的病変再血行再建術
TVF	Target Vessel Failure	標的血管不全
TVR	Target Vessel Revascularization	標的血管再血行再建術

## 1. 審議品目の概要

「EluNIR 薬剤溶出ステント」(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コバルトクロム合金(L-605)製ステントと、ステントを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)。なお、本品のサイズバリエーションは表1のとおりである。



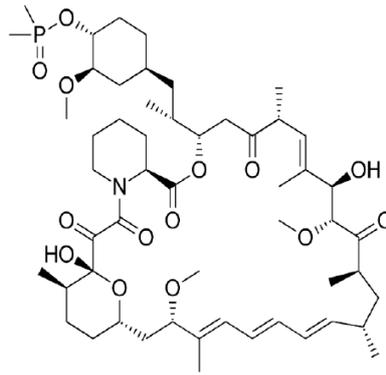
デリバリーカテーテルの有効長：1400 mm

図1 本品の外観

表1 ステントのサイズバリエーション

		長さ (mm)									
		8	12	15	17	20	24	28	33	38	44
径 (mm)	2.50	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—
	2.75	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3.00	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3.50	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	4.00	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

ステント表面には、ステント内再狭窄の原因と考えられる新生内膜過形成を局所的に抑制する目的で、シロリムスの類縁体であるリダホロリムス(図2)が、ポリマーとともにコーティングされている。リダホロリムスの品質規格として、外観、確認試験、不純物、定量、残留溶媒、BHT(ブチル化ヒドロキシトルエン)含量、結晶化度、水分含量、微生物エンドトキシン及び平均強熱残分が規定されている。ポリマーには、本品と同様に薬剤溶出型ステント(Drug Eluting Stent、以下「DES」という。)と呼ばれる既承認品において使用実績のあるポリ n-ブチルメタクリレート、及びその他幅広く医療機器で使用実績のある熱可塑性ポリウレタンエラストマーが採用されている。なお、リダホロリムスは、医薬品としては海外、本邦ともに未承認である。



分子式：C<sub>53</sub>H<sub>84</sub>NO<sub>14</sub>P、分子量：990.22

図2 リダホロリムスの化学構造

## 2. 提出された資料の概略及び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、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 開発の経緯

虚血性心疾患に対する血管内治療法として、冠動脈ステント留置術は広く普及している。一方で、血管へのステントの留置は、血管壁の損傷や異物反応等による炎症反応を引き起こし、その後の血管壁の治癒過程において、血管平滑筋細胞の増殖により、新生内膜の過形成を誘発し、再狭窄を引き起こすリスクも有している。そのため、現在臨床使用されている多くのステントには、新生内膜増殖抑制を目的として薬剤が表面に塗布されており、優れた臨床成績を示している。このように薬剤を搭載したステントは、薬剤溶出型ステントと呼ばれ、本品もこれに相当する。

現在DESに用いられている薬剤のほとんどは、リムス系薬剤と呼ばれるシロリムスやその類縁体（エベロリムス、ゾタロリムス及びバイオリムスA9）であり、本品に用いられているリダホロリムスもこれに属する。リダホロリムスの作用機序は、他のリムス系薬剤と同様であり、細胞膜を浸透し、細胞内のタンパク質FKBP12に結合した後、さらに細胞周期調節に重要な役割を果たすシグナル伝達タンパク質である哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（以下「mTOR」という。）と結合し、その活性を阻害する。

シロリムスはFKBP12及びmTORに結合する機能性ドメインと、非機能性ドメインから成る。一般に、リダホロリムスを含む全てのシロリムスの類縁体は、シロリムスを出発物質として製造され、その後の化学置換工程により、分子の非機能性ドメインがわずかに修正される。その結果、リムス系薬剤はそれぞれ非常に類似した作用機序を有する。

血管形成術後の血管治癒に関与する内皮細胞に対しては、増殖阻害の程度が低いほど安全性は

高くなる。リダホロリムスの血管平滑筋細胞及び内皮細胞に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は、ゾタロリムスと同等であり (ロ項 (5) 性能<提出された資料の概要> 1) ① 平滑筋細胞及び内皮細胞に対する増殖抑制作用 参照)、リダホロリムスは DES への使用が可能な化合物であることが示唆される。

なお、シロリムス等が世界的に医薬品としても承認されている一方で、リダホロリムスは、肉腫の治療薬として国内外で臨床試験が実施され、安全性プロファイルは他のリムス系薬剤と同様とされたものの、有効性を十分に示すことができず開発中止となり、世界的に医薬品としての承認を有していない。

## (2) 外国における使用状況

2021 年 7 月時点での本品の外国における使用状況を表 2 に示す。

表 2 外国における許認可及び使用状況

国名/地域	使用目的	承認取得年月	販売本数
欧州	本品は対照血管径が 2.25 mm から 4.25 mm の範囲にあり、新規冠動脈病変 (病変長 42 mm 以下) を有する症候性虚血性心疾患患者の治療に用いる。	2017 年 8 月	■
米国	本品は対照血管径が 2.50 mm から 4.25 mm の範囲にあり、新規冠動脈病変 (病変長 36 mm 以下) を有する症候性虚血性心疾患患者の治療に用いる。	2017 年 11 月	■
その他	—	—	■
合計			■

## (3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2021 年 7 月時点での欧米に報告された本品の不具合及び有害事象の発生状況を表 3 に示す。

表 3 欧米に報告された本品の不具合及び有害事象の発生状況

報告事象	件数	発生率 (%)
トラッキング困難	■	0.01963
ステントの脱落	■	0.01554
ストラットの隆起	■	0.00572
カテーテルスプリングチップの損傷	■	0.00491
デリバリーカテーテルからの造影剤漏れ	■	0.00491
バルーン拡張困難	■	0.00245
デリバリーカテーテル断裂	■	0.00164
カテーテルスプリングチップの分離	■	0.00082
ステントの移動	■	0.00082
バルーン破裂	■	0.00082
ステント血栓	■	0.00491
心筋梗塞	■	0.00327
冠動脈解離	■	0.00164
死亡	■	0.00164
ステント塞栓	■	0.00082

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、欧米に報告された不具合及び有害事象について、DESにおいて一般的に確認されるものであり、かつその発生率も低く、特段の問題はないと判断した。

## ロ. 設計及び開発に関する資料

### (1) 性能及び安全性に関する規格

#### <提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格は、「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」(平成15年9月4日付薬食審査発第0904001号)、「経皮的冠動脈形成術用カテーテル承認基準の制定について」(平成17年4月1日付薬食発第0401038号)並びに米国FDAガイダンス「Guidance for Industry and FDA Staff – Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems, April 2010」、「FDA Guidance: Class II Special Controls Guidance Document for Certain Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Catheters, September 2010」及び「FDA Guidance: Coronary Drug-Eluting Stents— Nonclinical and Clinical Studies, March 2008」を参考にして設定された。

#### ① ステントの性能に関する規格について

ステント過拡張径、薬剤が塗布されていないステント (Bare Metal Stent、以下「BMS」という。)の完全性、動脈接触面積に対する金属の割合、リコイル、半径方向の剛性及び強さ (圧縮抵抗)、応力ひずみ解析、疲労解析、加速耐久性、腐食抵抗性、ガルバニック腐食抵抗性、耐久性試験後の腐食抵抗性、MRI に対する安全・適合性並びに放射線不透過性が設定された。

#### ② ステント及びデリバリーカテーテルからなるシステム全体の性能に関する規格について

クロッシングプロファイル、推奨拡張圧時のステント内径、最大適用径 (最大公称径のステントの最大内径)、デリバリー性能、ガイドワイヤ適合性、ガイディングカテーテル適合性、展開したステントからカテーテルをガイディングカテーテル内へ引き戻す力、バルーンコンプライアンス、バルーン最小破裂圧、バルーン疲労 (システムの繰り返し拡張)、バルーン拡張時間、バルーン収縮時間、破断強度 (カテーテル接合部強度)、先端チップ引張強度、システム柔軟性及びキンク抵抗性、親水性コーティング、早期微粒子解析 (ビーカー内でのベースライン及び過拡張時)、早期微粒子解析 (模擬使用後)、ステント保持強度、トルク、ステントの短縮及び伸長、ステントの展開不均一性、放射線不透過性及び視認性、並びにカテーテル腐食抵抗性が設定された。

#### ③ ステントコーティングの性能に関する規格について

ステント外観、コーティング表面の早期完全性、コーティングの長期完全性 (耐久性試験後)、コーティング接着、薬剤の定量・確認試験・投与単位の均一性、薬剤溶出、分解生成物・薬剤不純物及び微粒子状物質が設定された。

#### ④ 本品の安全性に関する規格について

無菌性保証、エチレンオキサイド滅菌の残留物、エンドトキシン及び生物学的安全性が設定された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格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、特段の問題はないと判断した。

## (2) 物理的、化学的特性

### <提出された資料の概略>

性能及び安全性に関する規格に設定された項目に関する試験が実施された。

MRI 適合性試験（1.5 及び 3 テスラの MR システム使用時における発熱、磁気変位力、トルク及び画像アーチファクトの評価）は、本品の最大径最長モデルを単独又は 2～3 本重複させた状態で実施され、条件付きの環境下で MRI 検査が可能であることが示された。MRI の撮像条件については、注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）内で適切に注意喚起された。

性能及び安全性に関する規格に設定された項目に加え、以下の項目に関する試験が実施された。

ステントについて、化学的分析、機械的特性、溶出物、薬剤コーティング均一性及びコーティング厚に関する試験が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

ステント及びデリバリーカテーテルからなるシステム全体に関する試験として、ダイレクトステンティング、柔軟性、デリバリー準備及びシステム寸法に関する試験が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## (3) 生物学的安全性

### <提出された資料の概略>

#### 1) 本品の生物学的安全性

本品の生物学的安全性に関する資料として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成 24 年 3 月 1 日付薬食機発 0301 第 20 号）及び ISO10993-1 に準拠した生物学的安全性試験の試験成績が提出された。

本品の DES 及び本品の BMS について、それぞれを検体として用いた、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜慢性毒性試験、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、マウス小核試験、ウサギ筋肉内埋植試験（6 週間）、ウサギ筋肉内埋植試験（12 週間）、発熱性物質試験、溶血性試験、C3a 補体活性化試験及び SC5b-9 補体活性化試験が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

本品のデリバリーカテーテルを用いた、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、溶血性試験、C3a 補体活性化試験及び SC5b-9 補体活性化試験が実施され、問題がないとする試験成績が提出された。

本品の附属品であるフラッシングツールを用いた、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験及び溶血性試験が実施され、問題がないとする試験成績が提

出された。

なお、本品の *in vivo* 血栓性については、性能を裏付ける試験として、本品を用いて実施された動物試験（口項 (5) 5) 性能動物試験 参照）において評価された。

## 2) リダホロリムスの毒性

リダホロリムスに関する毒性試験は、医薬品として開発される際に実施される試験に倣い、表 4 のとおり試験が行われた。確認された毒性所見は、国内外で市販されているリムス系薬剤で報告されている所見<sup>1,2,3</sup>と同様であった。なお、最大サイズ径 (4.0 mm) の本品を合計 100 mm 長相当に複数本留置した場合を仮定し一般的なヒトの体重 (60 kg) で標準化すると、リダホロリムスの投与量は            mg/kg と算出され、表 4 の試験から得られたリダホロリムスの毒性リスクは、本品においては極めて低くコントロールされている。

表 4 提出されたリダホロリムスの毒性試験

試験名	概要
① 単回投与毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・マウス単回静脈内投与毒性試験</li> <li>・ラット単回静脈内投与毒性試験</li> <li>・サル単回静脈内投与毒性試験</li> <li>・マウス経口投与毒性試験 (参考資料)</li> <li>・ラット経口投与毒試験 (参考資料)</li> </ul>
② 反復投与毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラット反復静脈内投与毒性試験</li> <li>・ラット 4 サイクル静脈内投与毒性試験</li> <li>・サル 4 サイクル静脈内投与毒性試験</li> <li>・ラット 21 日間経口投与毒性 (参考資料)</li> <li>・ラット 28 日間経口投与毒性 (参考資料)</li> <li>・ラット 6 か月間経口投与毒性試験 (参考資料)</li> <li>・サル 28 日間経口投与毒性 (参考資料)</li> <li>・サル 13 週間経口投与毒性 (参考資料)</li> <li>・サル 6 か月間経口投与毒性試験 (参考資料)</li> </ul>
③ 発生毒性試験 及び遺伝毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラット経口投与発生毒性試験</li> <li>・ラット経口投与発生毒性用量設定試験 (参考資料)</li> <li>・復帰突然変異試験</li> <li>・染色体異常試験</li> <li>・小核試験</li> </ul>
④ 局所刺激性試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ウサギ急性静脈内及び静脈周囲投与忍容性試験</li> </ul>
⑤ 光毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有色ラット経口投与光毒性試験</li> </ul>

## ① 単回投与毒性試験

マウス単回静脈内投与毒性試験では、5、10、25 又は 50 mg/kg のリダホロリムスをマウスに静脈内投与した後、14 日間の毒性を評価した。毒性所見として、精巣重量の減少、脳重量の減少、肺の対脳重量比の上昇及び肝重量の対体重比の低下が認められた。

ラット単回静脈内投与毒性試験では、5、10、20 又は 30 mg/kg のリダホロリムスをラットに静脈内投与した後、14 日間の毒性を評価した。毒性所見として、体重の減少、正常範囲外の血液検査値（網状赤血球数の低下、ナトリウムの上昇、グルコースの上昇及びテストステロンの低下）、胸腺重量の減少、精嚢重量の減少、心臓重量の減少及び肺重量の増加が認められた。

サル単回静脈内投与毒性試験では、5、10 又は 15 mg/kg のリダホロリムスをサルに静脈内投与した後、14 日間の毒性を評価した。毒性所見として、正常範囲外の血液検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇）及び胸腺重量の減少が認められた。

## ② 反復投与毒性試験

ラット反復静脈内投与毒性試験では、5、10 又は 20 mg/kg のリダホロリムスをラットに 1 日 1 回 28 日間静脈内投与し、毒性を評価した。投与 2 日後に 20 mg/kg 投与群の雄 1 例、投与 28 日後に 10 mg/kg 投与群の雌 1 例が死亡した。死亡したいずれの個体においても死亡前に異常な一般兆候は見られなかった。生存動物における毒性所見として、投与部位の病変、体重の減少、正常範囲外の血液検査値（平均赤血球血色素濃度の低下、網状赤血球数の上昇、網状赤血球相対比率の上昇、血小板数の低下、好塩基球数の低下、単球数の上昇、好酸球数の低下、フィブリノーゲンの上昇、血中尿素窒素の上昇、コレステロールの上昇、アルブミンの低下、グロブリンの上昇、総蛋白質の低下、カリウムの低下、クロールの低下、カルシウムの低下、グルコースの上昇及びテストステロンの低下）、器官重量（脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、卵巣及び子宮の重量）の減少、リンパ球の枯渇（胸腺、脾臓、リンパ節及び腸管関連リンパ組織）、水晶体変性、心筋壊死、心筋線維化、精巣変性、子宮萎縮、休止期毛包、びまん性肺泡マクロファージの増加、腸間膜リンパ節の類洞における赤血球、蛋白尿、尿糖及び尿中血が認められた。

ラット 4 サイクル静脈内投与毒性試験では、5、10 又は 20 mg/kg のリダホロリムスをラットに 1 日 1 回連続 5 日間静脈内投与するサイクルを 2 週毎に計 4 サイクル実施し、毒性を評価した。安楽死の実施予定日より前に 12 例が死亡した。10 例の死因は採血に伴う麻酔やストレスであった。残る 2 例のうち 1 例は、20 mg/kg 投与群であり、投与 17 日後（2 回目の投与サイクル）に横臥位と無反応が確認され、その日のうちに死亡した。死因は急性尿路炎症で、自然発生したものと判断された。もう 1 例は 5 mg/kg 投与群であり、投与 7 日後に瀕死状態となり安楽死させた。安楽死の実施前に速い呼吸、横臥位、接触過敏、振戦が確認され、摂餌や摂水も見られなかったが、死因は不明である。生存動物における毒性所見として、体重の減少、正常範囲外の血液検査値（平均赤血球容積の減少、血小板数の低下、ヘマトクリットの上昇、単球数の上昇、白血球数の低下、循環リンパ球の相対比率の低下、平均赤血球血色素濃度の低下、フィブリノーゲンの上昇、プロトロンビン時間の延長、アルカリホスファターゼの低下、血中尿素窒素の上昇、コレス

テロールの上昇、グロブリンの上昇、アルブミンの低下、リンの低下、マグネシウムの低下、ナトリウムの上昇、クロールの低下、アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇、グルコースの上昇、カリウムの低下、総蛋白質の低下及びテストステロンの低下)、器官重量(脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、卵巣及び子宮の重量)の減少、器官(胸腺、精巣、精嚢、卵巣及び子宮)の萎縮、水晶体変性、心筋症、肺胞組織球症、腸間膜リンパ節における泡沫状マクロファージの増加、胸腺におけるリンパ球枯渇、大腿骨における骨髓枯渇、投与部位の病変、精巣管変性、精巣上体における精子減少、乳腺過形成及び胃腺癌が認められた。

サル4サイクル静脈内投与毒性試験では、3、6又は12 mg/kgのリダホロリムスをサルに1日1回連続5日間の投与を1サイクルとして2週ごとに計4サイクル実施し、毒性を評価した。3 mg/kg投与群1例を、3回目の投与サイクル終了後の投与43日後に瀕死状態により安楽死させた。6 mg/kg投与群1例を、4回目の投与サイクル終了後の投与57日後に瀕死状態により安楽死させた。いずれも、瀕死状態は全身細菌感染によるものであった。生存動物における毒性所見として、軟便、下痢、鱗屑を伴う皮膚の乾燥、蕁麻疹、体重の減少、正常範囲外の血液検査値(白血球数の上昇、好中球数の上昇、好酸球数の低下及びフィブリノーゲンの上昇)、尿検査異常値(ビリルビン、ケトン体、潜血、グルコース、蛋白、亜硝酸塩等)、器官重量(精巣、精嚢胸腺、肺、腎臓、脳及び脾臓の重量)の減少、リンパ球枯渇(胸腺、脾臓、リンパ節及び腸管関連リンパ組織)及び水頭症が認められた。

### ③ 発生毒性試験及び遺伝毒性試験

ラット経口投与発生毒性試験では、0.1、0.5及び2.0 mg/kgのリダホロリムスを推定妊娠雌ラットに推定妊娠後7日目から17日目まで1日1回経口投与し、発生毒性を評価した。

2 mg/kg/日群における母動物の体重減少が認められた。2 mg/kg/日群における着床後胚損失の増加とそれに伴う同腹児数の減少並びに0.5 mg/kg/日群及び2 mg/kg/日群における胎児体重の減少に基づいて、発生毒性が認められたと考えられた。また、2 mg/kg/日投与では、胎児の骨格変化及び骨化遅延の発現率の増加も認められた。なお、2 mg/kg/日までのそれぞれの用量群において黄体数、着床数、後期吸収胚数及び生存雄胎児率の同腹児平均値は同程度であり、死亡胎児は認めず、生存胎児を有する母動物の胎盤は全て正常であった。

遺伝毒性については、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験のいずれにおいても陰性であった。

### ④ 局所刺激性試験

ウサギ急性静脈内投与忍容性試験では、2.5 mg/kgのリダホロリムスをウサギの耳介辺縁静脈内に投与し、毒性を評価した。注射部位の刺激性は認められなかった。

## ⑤ 光毒性試験

有色ラット 3 日間経口投与光毒性試験では、25 又は 75 mg/kg のリダホロリムスを有色ラットに 1 日 1 回 3 日間経口投与し、紫外線を照射した際の皮膚及び眼の毒性を評価した。光毒性を示す皮膚反応及び眼所見は認められなかった。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を審査した結果、リダホロリムスの毒性試験において毒性が認められているものの、その毒性は DES で使用前例のある他のリムス系薬剤と類似している。また、本品への搭載量も極めて少ないこと等から、本品において特段の問題とならないと判断した（へ項<総合機構における審査の概要> (1) ②安全性 参照）。

## (4) 安定性及び耐久性

### <提出された資料の概略>

#### 1) 本品にコーティングされたリダホロリムスの安定性

本品にコーティングされたリダホロリムスの安定性について、ICH ガイドライン Q1A (R2) (安定性試験ガイドライン) に準じて、2 年間の長期保存条件及び 6 か月間の加速条件の下、安定性試験が実施された。

ステント外観、薬剤定量、分解生成物、薬剤不純物、薬剤溶出、微粒子状物質、BHT 及びエントキシシンについて確認した結果、全ての項目が規格に適合した。

#### 2) ステント及びデリバリーシステムの安定性

ステント及びデリバリーシステムに関する安定性について、実時間 2 年相当の加速条件の下、安定性試験が実施された。

コーティング接着、コーティング表面の完全性、微粒子解析、寸法 (カテーテル)、クロッシングプロファイル、目視検査 (ルアーロックの適合性、カテーテルのキック、ステント位置、ステントの完全性、ハブの印字の読みやすさ及びチップ形状・加工)、推奨拡張圧時のステント内径、最大適用径、バルーン最小破裂圧、模擬使用 (バルーン拡張時間、デリバリー性能、ガイドワイヤ適合性、ガイディングカテーテル適合性、留置の正確性、固定の有効性、収縮したバルーン外径最大値及び内腔のフラッシング)、バルーン収縮時間、バルーン疲労、展開したステントからカテーテルをガイディングカテーテル内へ引き戻す力、バルーンコンプライアンス、ステントの短縮及び伸長、ステントの展開不均一性、ステント保持強度、破断強度 (カテーテル接合部強度)、先端チップ引張り強度、システム柔軟性及びキック抵抗性、カテーテルのコーティング完全性、トルク並びにカテーテル腐食抵抗性について確認した結果、全ての項目が規格に適合した。

### 3) リダホロリムス原薬の安定性

リダホロリムス原薬の安定性について、ICH ガイドライン Q1A (R2) (安定性試験ガイドライン)、Q1B (新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン) 及び Q1E (安定性データの評価に関するガイドライン) に準じて、長期保存試験、加速試験及び過酷試験が実施された。

過酷試験の結果、リダホロリムスに光感受性があり、遮光保存が必要であることが示されたため、本品の最終包装形態として、アルミニウムのホイルパウチが採用された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、有効期間を 2 年とする申請者の見解について、特段の問題はないと判断した。

### (5) 性能

#### <提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、リダホロリムスの薬効薬理、安全性薬理及び薬物動態に関する資料、並びにブタにおける本品留置時の薬物動態及び性能に関する資料が提出された。

#### 1) リダホロリムスの薬効薬理

DES に搭載されるリダホロリムスとしての薬効を確認するため、平滑筋細胞及び内皮細胞に対する増殖抑制作用並びに細胞シグナル伝達阻害作用に関する資料が参考資料として提出された。

##### ① 平滑筋細胞及び内皮細胞に対する増殖抑制作用

in vitro にて、リダホロリムス、シロリムス、エベロリムス及びゾタロリムスについて、ヒト大動脈平滑筋細胞及びヒト大動脈内皮細胞に対する 50%阻害濃度が検証された。DES に搭載される薬剤の薬効としては、内皮細胞を保護しながら選択的に平滑筋細胞の増殖を阻害できることが望ましい。表 5 のとおり、リダホロリムスについては、内皮細胞に対する増殖阻害能はエベロリムスより低くシロリムス及びゾタロリムスと同等、また平滑筋細胞に対する増殖阻害能はシロリムス及びエベロリムスより高くゾタロリムスと同等であった。すなわち、DES に搭載される薬剤に期待される性能としては、リダホロリムスはゾタロリムスと同等であった<sup>4</sup>。

表 5 平滑筋細胞及び内皮細胞に対する 50%阻害濃度

50%阻害濃度 (M)	平滑筋細胞	内皮細胞
シロリムス	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-4</sup>
エベロリムス	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>
ゾタロリムス	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-4</sup>
リダホロリムス	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-4</sup>

## ② 細胞シグナル伝達阻害作用

がん細胞を移植したヌードマウスに 0.1、1 又は 10 mg/kg のリダホロリムスを腹腔内投与し、がん細胞内のリン酸化 4E-BP1 及びリン酸化 S6 タンパク質（細胞シグナル伝達系において mTOR の下流に位置するタンパク質）をウエスタンブロット（イムノブロット法）で測定した。それぞれのタンパク質がリダホロリムス用量依存的に減少したことにより、リダホロリムスは mTOR 情報伝達系を阻害することが示唆された。

## 2) リダホロリムスの安全性薬理

リダホロリムスによる中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎臓に対する影響を確認するための安全性薬理試験が実施された。なお、消化管に対する影響については、参考資料として提出された。

### ① 中枢神経系

マウスに 5、10 又は 20 mg/kg のリダホロリムスを単回静脈内投与したところ、20 mg/kg 群で自発運動活性が低下した。その他神経薬理的な特段の影響は認められなかった。

### ② 心血管系

サルに 5、15 又は 45 mg/kg のリダホロリムスを単回経口投与したところ、血行動態（心拍数、血圧及び中核体温）及び心電図に特段の影響は認められなかった。

イヌに 3 mg/kg のリダホロリムスを単回静脈内投与したところ、心機能（心電図）及び循環機能（心拍数、拡張期動脈圧、収縮期動脈圧及び平均動脈圧）への特段の影響は認められなかった。

in vitro にて、リダホロリムスの HERG チャネル（心筋のカリウムイオンチャネル）活性阻害率はシロリムスと同等であった。

### ③ 呼吸系

モルモットに 5、10 又は 20 mg/kg のリダホロリムスを単回静脈内投与したところ、肺機能（気道抵抗（cmH<sub>2</sub>O/mL/秒）、動的肺コンプライアンス（mL/cmH<sub>2</sub>O）、呼吸数（回/分）、1 回換気量（mL）及び分時換気量（mL/分））への特段の影響は認められなかった。

### ④ 腎臓

ラットに 5、10 又は 20 mg/kg のリダホロリムスを単回静脈内投与したところ、全ての群で尿量及び電解質排泄量が増加したが、尿の pH 及び電解質濃度への影響は認められなかった。

### ⑤ 消化管投与忍容性（参考資料）

ミニブタにリダホロリムスを 10 mg 含むフィルムコーティング錠又は腸溶錠を 7 日間 1 日 1 回 1 錠経口投与したところ、消化管刺激性は認められなかった。

### 3) リダホロリムスの薬物動態

動物におけるリダホロリムスの薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）が評価された。以下に主な試験結果を記す。

#### ① 吸収

ラット及びサルへの静脈内投与試験が実施された。参考資料として経口投与試験についても提出されたが、本品が冠動脈ステントであることを踏まえ、ここでは静脈内投与試験の概要を表6に示す。

表6 単回静脈内投与時の薬物動態

	ラット	サル
用量 (mg/kg)	5	5
C <sub>0</sub> (ng/mL)	2290	3920
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	2840	8990
CL (L/h/kg)	1.76	0.59
Vd <sub>ss</sub> (L/kg)	49.8	25.1
t <sub>1/2</sub> (h)	19.6	29.7
C <sub>0</sub> : 0時間における血中薬物濃度、AUC <sub>0-∞</sub> : 血中薬物濃度-時間曲線下面積、CL: 血液クリアランス、Vd <sub>ss</sub> : 定常状態分布容積、t <sub>1/2</sub> : 半減期		

#### ② 分布

マウス、ラット、サル及びヒト血漿タンパク質、並びにヒト肝ミクロソームタンパク質に対するリダホロリムスの結合率について *in vitro* 試験が実施された。また、マウス、ラット、サル及びヒト全血中の血漿・赤血球間におけるリダホロリムスの平衡分配について、*in vitro* 試験が実施された。試験の結果、リダホロリムスの血漿タンパク質への結合率はマウス、ラット、サル及びヒトにおいて、それぞれ 99.7%、95.4%、95.3%及び 93.8%であった。リダホロリムスのヒト肝ミクロソームタンパク質への結合率は 53.8%であった。また、全血中の血漿・赤血球間におけるリダホロリムスの平衡分配については、マウスでは赤血球との選択的結合は認められなかったが、ラット、サル及びヒトでは、リダホロリムスは赤血球に選択的に結合することが示唆された。

薬物の細胞外輸送を担うヒト P 糖タンパク質 (Pgp) を発現する細胞株を用いた *in vitro* 試験が実施され、リダホロリムスは Pgp により細胞外輸送されることが示唆された。また、強心薬であるジゴキシンの Pgp を介した輸送をリダホロリムスが阻害する可能性についても示され、IC<sub>50</sub> は 13.4±5 µM であった。

<sup>14</sup>C 標識したリダホロリムスをアルビノラットに 28.5 mg/kg、有色ラットに 28.8 mg/kg 経口単回投与した試験が実施された。アルビノラット及び有色ラットのほとんどの組織で、組織中濃度は投与 2 時間後に最高となった。アルビノラット及び有色ラットにおいて組織中濃度が特に高かったのは、小腸、肝臓、副腎、膵臓、腎皮質、褐色脂肪組織、盲腸、腎臓、甲状腺、腎髄質、

胃、唾液腺、心筋、下垂体、包皮腺、眼窩外涙腺、脾臓、横隔膜、眼窩内涙腺、大動脈、肺、骨髓、前立腺、脈絡叢、筋骨格、ハーダー腺、大腸、リンパ節、食道、胸腺及び腹部脂肪組織であった。アルビノラット及び有色ラットにおける中枢神経系の組織中濃度は、脈絡叢を除き、全試験期間を通じて定量限界未満又は定量限界付近であった。アルビノラット及び有色ラットにおいて、それぞれ投与 168 時間後及び投与 672 時間後に組織中濃度がほぼ定量下限となった。血中濃度はアルビノラットでは投与 72 時間後までに、有色ラットでは投与 24 時間後に定量限界以下となった。各時点でほとんどの動物の血液・血漿比が約 0.7 であった。投与 24 時間後までの組織の対血漿比はアルビノラットで 0.032 (嗅葉) ~56.797 (小腸)、有色ラットで 0.035 (嗅葉) ~109.874 (小腸) の範囲であった。

### ③ 代謝

サルに  $^{14}\text{C}$  標識したリダホロリムスを 15 mg/kg 単回経口投与したところ、投与後 24 時間までの全血中における主要な放射能成分はリダホロリムスであり、総放射能の 44.6% を占めた。全血中のリダホロリムス代謝物は 3 種のモノヒドロキシ体及び 3 種の *O*-脱メチル体であり、それぞれ全血中の総放射能の 20% 及び 7.4% を占めた。Seco-リダホロリムスは全血中の総放射能の約 3% であった。尿中では、多数の解析不能な極性ピークを認め、唯一同定可能であった代謝物として Seco-リダホロリムスが尿中放射能の 18% を占め、リダホロリムスは尿中放射能の 1.3% を占めた。糞中においても多数の解析不能な極性ピークを認め、同定可能であった代謝物として Seco-リダホロリムス及び Seco-リダホロリムス由来代謝物が合わせて糞中放射能の 18.9% を占め、リダホロリムスは糞中放射能の 22.1% を占めた。以上より、サルにおけるリダホロリムスの代謝は、主に水酸化、脱メチル化及び Seco-リダホロリムス関連代謝物を介していた。

胆管にカニューレを挿入したラットに  $^{14}\text{C}$  標識したリダホロリムスを 38.9 mg/kg 単回経口投与したところ、投与後 24 時間までの全血中における主要な放射能成分はリダホロリムスであり、総放射能の 68.3% を占めた。胆汁中の代謝物は主に水酸化及び脱メチル化によるものであった。

ラット、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、リダホロリムスの主な代謝経路は、モノヒドロキシル化、脱メチル化及びジヒドロキシル化であった。また、リダホロリムスは主にチトクロム P450 (以下「CYP」という。) の一種である CYP3A4 により代謝された。

ヒト肝細胞初代培養物をリダホロリムスで処理したときの CYP の活性への影響について、*in vitro* 試験から評価された。試験の結果、リダホロリムスは、CYP1A2 活性及び CYP3A4/5 活性を低下させた。

リダホロリムスが併用薬の代謝を阻害する可能性を確認することを目的として、ヒト肝ミクロソームにおける主要な CYP (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対するリダホロリムスの阻害能について *in vitro* 試験から評価された。試験の結果、リダホロリムスは、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の直接阻害剤であり、 $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 21、16、21 及び 1.4  $\mu\text{M}$  であった。評価したリダホロリムスの濃度範囲 (0.03~30  $\mu\text{M}$ ) では、CYP2B6 及び CYP2C8 に対する阻害率が 50%未満 (約 42%及び 26%) であったことから、

CYP2B6 及び CYP2C8 阻害の IC<sub>50</sub> は 30 µM を上回る。CYP1A2 及び CYP2C19 に関しては、いずれも阻害は認められなかった。

#### ④ 排泄

サルに <sup>14</sup>C 標識したリダホロリムスを 15 mg/kg 単回経口投与したところ、投与量に対する投与 168 時間後までの排泄率は、尿中で 2.0%±1.5%、糞中で 74.5%±16.8%であった。

胆管にカニューレを挿入したラットに <sup>14</sup>C 標識したリダホロリムスを 38.9 mg/kg 単回経口投与したところ、投与量に対する投与 96 時間後までの排泄率は、尿中で 2.1%、糞中で 52.2%、胆汁中で 30.8%であった。

#### 4) ブタにおける本品留置時の薬物動態

ブタ冠動脈に 2.75 mm 径 17 mm 長及び 3.00 mm 径 17 mm 長の本品（いずれもリダホロリムス搭載量 ■ µg）を 1 頭当たり 2~3 本留置し、リダホロリムスの薬物動態を評価した結果、1 本（リダホロリムス搭載量 ■ µg）当たりに換算された血中リダホロリムス濃度は留置後数時間でピーク（1.1 ng/mL）に達し、留置後 144 時間で検出されなくなった。また、留置部の組織中リダホロリムス濃度は、留置後 7 日でピーク（6.5 ng/mg）に達し、留置後 180~450 日の間で検出されなくなった。その他、留置部の近位冠動脈、遠位冠動脈及び隣接心筋の組織中リダホロリムス濃度は、おおむね留置後 7 日以内にピークに達し、留置後 50 日を過ぎるとほぼ検出されなかった。

#### 5) 性能動物試験

本品の性能を裏付ける動物試験として、ブタ冠動脈留置における急性期性能評価試験（留置直後）、オーバーラップ留置長期安全性評価試験（留置後 180 日）及び長期安全性評価試験（留置後 360 日）が実施された。以下に、主な試験結果を記す。

##### ① 急性期性能評価試験（留置直後）

ブタ冠動脈に対して、本品及び「リゾリユートインテグリティコロナリースtentシステム」（承認番号：22400BZX00176000）（以下「リゾリユート」という。）を留置した。2 名の専門医により、挿入や抜去の容易性等を含む手技時の性能特性について、いずれの群においても特段問題は無いと評価された。また、いずれの群においても冠動脈解離や抜去したデリバリーカテーテルへの血栓付着は認められなかった。

ブタ冠動脈に対して、本品及び本品の BMS を留置し、手技終了当日に剖検した。2 名の専門医により、挿入や抜去の容易性等を含む手技時の性能特性について、いずれの群においても特段問題は無いと評価された。また、いずれの群においても冠動脈解離や抜去したデリバリーカテーテルへの血栓付着は認められず、組織顕微鏡検査においてもステント留置部及び留置部下流の血管及び心筋における血栓形成、壊死、炎症及び塞栓物質は認められなかった。

## ② オーバーラップ留置長期安全性評価試験（留置後 180 日）

ブタ冠動脈に対して、本品及び本品の BMS をそれぞれ 2 本ずつ重複留置し、留置後 3、30 及び 180 日目に剖検した。

いずれの群においても特段問題となる所見は認められず、留置後 30 日目には本品と本品の BMS で同等にステントへの十分な内膜被覆が形成され、また、180 日目には留置部の炎症反応はほぼ消失した。

## ③ 長期安全性評価試験（留置後 360 日）

ブタ冠動脈に対して、本品、本品のリダホロリムス搭載量を 5 倍にしたステント（以下「高用量 DES」という。）及び本品の BMS を単独留置した。本品及び本品の BMS を留置した群では留置後 3、30、90、180 及び 360 日目に、高用量 DES を留置した群では留置後 30 及び 180 日目に剖検した。

いずれの群においても特段問題となる所見は認められず、留置後 30 日目には本品群及び高用量 DES 群ともに本品の BMS と同等にステントへの十分な内膜被覆が形成された。また、本品及び本品の BMS とともに留置後 90 日目には留置部の炎症反応はほぼ消失した。

### <総合機構における審査の概要>

リダホロリムスの安全性薬理試験において、マウス静脈内にリダホロリムスを 20 mg/kg 単回投与した際に自発運動活性の低下が認められた。ただし、最大サイズ径（4.0 mm）の本品を合計 100 mm 長相当に複数本留置した場合を仮定して一般的なヒトの体重（60 kg）で標準化すると、リダホロリムスの投与量は            mg/kg と算出されることから、本品の使用において特段の問題はないと判断した。

リダホロリムスの薬物動態については、他のリムス系薬剤と同様に主に CYP3A4 により代謝されること等、得られた試験結果に基づき、注意事項等情報にて情報提供及び注意喚起も行われていることから、特段の問題はないと判断した。

本品留置時の組織反応については、ブタにおける血管内膜形成に特段の問題を認めず、炎症反応も観察期間内にほぼ消失していたが、本品の性能に関しては、後述する臨床試験の試験成績を含め確認することが適切と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、性能に関する資料に関して審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ハ. 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

### <提出された資料の概略>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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）への適合性を宣言する旨、説明された。

## <総合機構における審査の概要>

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。

- ① 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第二条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本邦における本品の長期成績を確認するため、国内臨床試験の対象患者の長期予後について報告するよう、承認条件を付すこととした。

- ② 医療機器の性能について定めた第三条への適合性及び医療機器の有効性について定めた第六条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、臨床試験において本邦既承認品との非劣性が検証されており、本品特有の有害事象も認められなかったことから、第三条及び第六条への適合性は問題ないと判断した。

- ③ 医療機器の有効期間について定めた第四条への適合性については、以下のとおり判断した。

上述した口項(4)の<総合機構における審査の概要>で述べたように、本品及びリダホロリムスの安定性及び耐久性に関する評価結果より適切な有効期間が設定されたことから、第四条への適合性は問題ないと判断した。

- ④ 医療機器の使用材料の選定について定めた第七条への適合性については、以下のとおり判断した。

上述した口項及び後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、リダホロリムスの安全性、品質及び性能が検証され、またDESとしての本品の安全性、品質及び性能が非臨床試験及び臨床試験において検証されていることから、第七条への適合性は問題ないと判断した。

- ⑤ 微生物汚染等の防止について定めた第八条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するホ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品の無菌性等について妥当性が示されたことから、第八条への適合性は問題ないと判断した。

- ⑥ 他の医療機器と併用される場合の使用環境に対する配慮について定めた第九条への適合性については、以下のとおり判断した。

上述した口項(2)の<総合機構における審査の概要>で述べたように、本品は条件付きの環境下でMRI検査が可能であることが示され、MRIの撮像条件については注意事項等情報にて適切に注意喚起されたことから、第九条への適合性は問題ないと判断した。

- ⑦ 注意事項等情報による使用者への情報提供について定めた第十七条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、リダホロリムスの毒性や相互作用する可能性のある薬剤に関する情報、及び臨床試験における抗血小板薬2剤併用療法(Dual Antiplatelet Therapy、以下「DAPT」という。)に関する情報を注意事項等情報により情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、

特段の問題はないと判断した。

## ニ. リスクマネジメントに関する資料

### <提出された資料の概略>

ISO 14971:2012「Medical devices－Application of risk management to medical devices」に準じ、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提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、八項「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」の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ホ. 製造方法に関する資料

### <提出された資料の概略>

本品の製造工程中に実施される検査項目及び本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証、エチレンオキシド滅菌残留物及びエンドトキシン）が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

### <提出された資料の概略>

本品に関する主な臨床評価資料として、海外で実施されたピボタル試験である BIONICS 試験、海外で実施された本品留置時のリダホロリムスに関する薬物動態試験である BIONICS-PK 試験、及び本邦への外挿を確認する試験として実施された JNIR 試験の試験成績が提出された（表7）。また、参考資料として、BIONICS 試験の術後5年成績やリダホロリムスが医薬品として開発されていた際の臨床試験成績が提出された。

表7 本申請にあたり提出された主な臨床試験成績一覧

試験名	実施国 (開始年)	被験物	概要	提出資料
BIONICS 試験	米国、カナダ、欧州及びイスラエル (2014年)	本品	本品と既承認品の非劣性検証	術後1年成績：添付資料 術後5年成績：参考資料
BIONICS -PK 試験	米国 (2016年)	本品	本品留置時のリダホロリムスの薬物動態評価	術後30日間成績：添付資料
JNIR 試験	日本 (2017年)	本品	本邦外挿試験	術後1年成績：添付資料

(1) BIONICS 試験（実施期間：2014年3月～2020年10月）

BIONICS 試験は、米国、カナダ、欧州及びイスラエルの 76 施設で実施され、一般的な経皮的冠動脈インターベンション（以下「PCI」という。）の適応疾患を有する患者が対象とされた。当該臨床試験は、本邦既承認の DES であり薬剤としてゾタロリムスを搭載したリゾリユートに対する非劣性を検証することを目的とした、多施設共同無作為化単盲検比較試験である。試験概要を表 8 に、被検者の背景及び病変特性をそれぞれ表 9 及び 10 に、被験者の内訳を図 3 に示す。

表 8 BIONICS 試験の概要

	概略
試験の目的	本品の有効性及び安全性について、リゾリユートに対する非劣性を証明すること。
試験デザイン	前向き、多施設共同、単盲検、無作為化比較臨床試験
対象患者	狭心症、無症候性虚血、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞等、PCI の適応疾患を有する患者。
被験機器	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本品</li> <li>• リゾリユート（対照群）</li> </ul>
登録症例	本品群 958 例、対照群 961 例
施設数	76 施設（米国、カナダ、欧州及びイスラエル）
主要評価項目	1 年間の標的病変不全（TLF：心臓死、標的血管関連心筋梗塞、及び臨床的理由による標的病変再血行再建術の複合項目）の発生率
副次評価項目	<p>ベースラインの手技時点に以下の成功率（急性期成功）を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 機器成功（病変単位の項目。指定の機器のみを用いて、かつ機器不良がない状態で、最終的に残存するステント内狭窄率 50%未満を達成した場合）</li> <li>• 病変成功（病変単位の項目。何らかの経皮的方法を用いて、最終的ステント内残存狭窄率 50%未満を達成した場合。）</li> <li>• 手技成功（患者単位の項目。入院中に心臓死、Q 波又は非 Q 波心筋梗塞や標的病変再血行再建術の再実施がなく、指定の機器及び／又は何らかの補助的な機器を使用して最終的ステント内狭窄率 50%未満を達成した場合。）</li> </ul> <p>手技後 30 日、6 か月、2 年、3 年、4 年及び 5 年目に以下の発生率を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TLF</li> <li>• 主要有害心イベント（MACE：心臓死、全ての心筋梗塞、及び臨床的理由による標的病変再血行再建術の複合項目）</li> <li>• 標的血管不全（TVF：死亡、標的血管関連の心筋梗塞、及び臨床的理由による標的血管再血行再建術の複合項目）</li> <li>• 全ての死亡</li> <li>• 心臓死</li> <li>• 全ての心筋梗塞</li> <li>• 標的血管関連の心筋梗塞</li> <li>• 臨床的理由による標的病変再血行再建術（TLR）</li> <li>• 臨床的理由による標的血管再血行再建術（TVR）</li> <li>• ステント血栓症</li> </ul>
安全性評価項目	<p>治験機器による有害事象、重篤な有害事象、治験機器・薬剤による重篤な有害事象、治験機器・薬剤による既知の重篤な有害事象及び治験機器・薬剤による未知の重篤な有害事象を含む有害事象を毎回の治験来院時及び治験期間全体を通じて継続的にモニタリングする。</p> <p>その他モニタリングする安全性パラメータは以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 妊娠検査</li> <li>• 全血算、クレアチニン及び血中尿素窒素</li> <li>• 脂質プロファイル（総コレステロール、低密度リポ蛋白質、高密度リポ蛋白質及びトリグリセリド）</li> <li>• クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼ心筋由来アイソザイム及びトロポニン</li> <li>• 12 誘導心電図</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>併用薬</li> </ul>
サブ試験	<p>北米の治験参加医療機関で同意を取得した最初の連続した約 200 例に対して、手技後 13 か月時点で血管造影を、このうち最初の 100 例には手技時及び手技後 13 か月時点で血管内超音波法を実施し、以下を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血管造影による血管内腔径損失の評価（本品群 85 例、対照群 73 例）</li> <li>血管内超音波診断装置による新生内膜過形成率及びステント不完全密着の評価（本品群 55 例、対照群 56 例）</li> </ul>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCI の適応疾患を有する患者</li> <li>標的病変が自己冠動脈又はバイパス移植血管に位置し、血管径が視覚的評価による推定で 2.5~4.25 mm である。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関への最初の到着から 24 時間以上経過していない又は心筋マーカークがピーク値を過ぎていない ST 上昇型心筋梗塞患者</li> <li>ベースライン手技前 24 時間以内に PCI を受けた患者</li> <li>ステント血栓症の病歴がある患者</li> <li>心原性ショックが認められる患者</li> <li>左室駆出率が 30%未満の患者</li> <li>12 か月間の DAPT が禁忌の患者</li> <li>出血素因若しくは凝固障害の病歴を有する又は輸血を拒否する患者</li> <li>過去 6 か月以内に脳血管発作若しくは一過性脳虚血性発作が発現した又は脳血管発作による永続的な神経障害を有する患者</li> <li>標的病変が、3 枝の主要な冠動脈又はそれらの側枝に位置する。</li> <li>留置予定の治験ステント長が冠動脈全体で計 100 mm を超える。</li> <li>標的血管に閉塞性の血栓又は血栓除去を要する血栓が存在する。</li> <li>保護されていない左主幹部冠動脈から 5 mm 以内の病変</li> <li>2 本のステント留置が予定されている分枝部病変</li> </ul>
観察期間	手技後 5 年

表 9 BIONICS 試験の被検者の背景情報

	本品群 (N=958 例)	対照群 (N=961 例)
年齢 [歳 (SD)]	63.7 (10.2)	63.1 (10.3)
男性 [% (症例数)]	78.3% (750/958)	81.9% (787/961)
BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)]	29.1 (5.0)	29.0 (5.2)
現在の喫煙あり [% (症例数)]	23.4% (224/958)	19.4% (186/961)
高血圧 [% (症例数)]	72.4% (687/949)	74.0% (704/951)
内科治療中	95.2% (654/687)	95.3% (671/704)
高脂血症 [% (症例数)]	80.4% (759/944)	78.1% (744/953)
内科治療中	89.3% (678/759)	90.2% (671/744)
糖尿病 [% (症例数)]	32.8% (314/958)	32.3% (310/961)
要インスリン	29.0% (91/314)	29.0% (90/310)
要経口薬	61.5% (193/314)	59.7% (185/310)
PCI の既往 [% (症例数)]	38.8% (372/958)	38.2% (367/961)
標的血管	8.1% (78/958)	7.8% (75/961)
冠動脈バイパス術の既往 [% (症例数)]	8.8% (84/958)	9.6% (92/961)
標的血管	35.7% (30/84)	53.3% (49/92)
心筋梗塞の既往 [% (症例数)]	31.1% (298/958)	30.5% (293/961)
早発性冠動脈疾患の家族歴 [% (症例数)]	39.1% (330/843)	40.5% (337/833)
狭心症 [% (症例数)]	53.8% (515/958)	53.0% (509/961)
CCS 分類：Class I	11.4% (57/499)	8.2% (41/497)
CCS 分類：Class II	39.3% (196/499)	41.0% (204/497)
CCS 分類：Class III	35.9% (179/499)	36.8% (183/497)
CCS 分類：Class IV	13.4% (67/499)	13.9% (69/497)
標的病変数		
平均標的病変数 [箇所 (SD)]	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
1 標的病変 [% (症例数)]	73.4% (703/958)	74.2% (713/961)
2 標的病変 [% (症例数)]	20.4% (195/958)	21.7% (209/961)

	本品群 (N=958 例)	対照群 (N=961 例)
3 標的病変 [% (症例数) ]	5.9% (57/958)	3.6% (35/961)
4 標的病変 [% (症例数) ]	0.3% (3/958)	0.4% (4/961)

表 10 BIONICS 試験の被検者の病変特性

	本品群 (N=958 例、1276 病変)	対照群 (N=961 例、1277 病変)
標的血管 [% (病変数) ]		
左冠動脈前下行枝	40.7% (519/1276)	39.7% (507/1277)
右冠動脈	32.0% (408/1276)	32.2% (411/1277)
左冠動脈回旋枝	24.4% (311/1276)	25.1% (320/1277)
左冠動脈主幹部	1.1% (14/1276)	0.4% (5/1277)
病変形態 [% (病変数) ]		
石灰化 (中等度)	13.3% (169/1272)	13.5% (172/1274)
石灰化 (重度)	13.3% (169/1272)	10.5% (134/1274)
蛇行 (中等度)	4.1% (52/1271)	4.5% (57/1272)
蛇行 (重度)	3.9% (50/1271)	2.8% (35/1272)
偏心性	2.0% (25/1273)	2.9% (37/1277)
血栓	3.4% (43/1270)	3.0% (38/1275)
ACC/AHA 病変分類 [% (病変数) ]		
A	10.6% (135/1275)	10.1% (129/1277)
B1	31.9% (407/1275)	31.0% (396/1277)
B2	16.8% (214/1275)	17.5% (223/1277)
C	40.7% (519/1275)	41.4% (529/1277)
B2/C	57.5% (733/1275)	58.9% (752/1277)
病変長 [mm (SD) ]	17.7 (10.8)	17.9 (10.7)
対照血管径 [mm (SD) ]	2.73 (0.49)	2.74 (0.49)
径狭窄度 [% (SD) ]	71.5% (13.4)	70.7% (12.8)

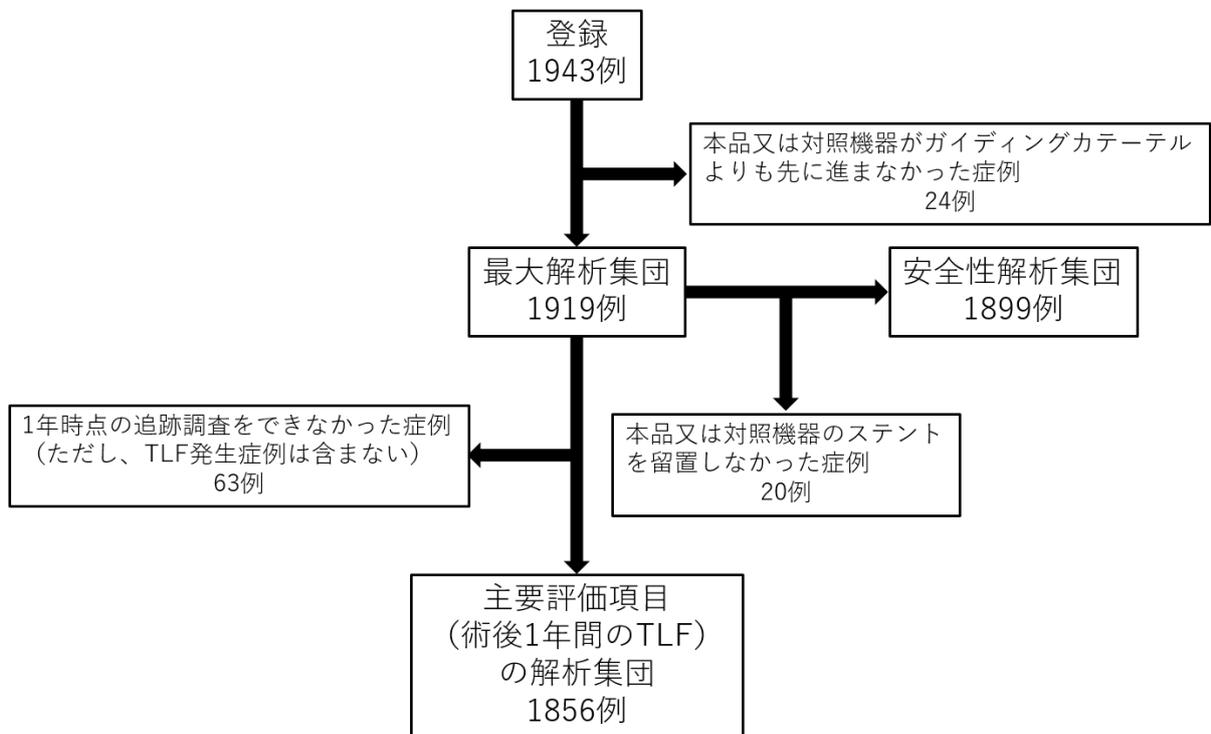


図 3 BIONICS 試験の被験者の内訳

主要評価項目は「1年間の標的病変不全（TLF：心臓死、標的血管関連心筋梗塞、及び臨床的理由による標的病変再血行再建術の複合項目）の発生率」と設定され、本品群で5.4%（50/926例）、対照群で5.4%（50/930例）であった。本品群と対照群におけるTLF発生率の差は0.02%、95%信頼区間の上限は1.81%であり、事前に設定した達成基準である非劣性マージン3.3%を下回ったことから、対照群に対する本品群の非劣性が検証された（表11）。

表11 BIONICS 試験 主要評価項目（手技後1年）

発生率（症例数）	本品群* (N=926)	対照群* (N=930)	両群間の差 (片側95%信頼区間上限値)	非劣性 P値
標的病変不全（TLF）	5.4%（50）	5.4%（50）	0.02% (1.81%)	0.0013
心臓死	0.5%（5）	0.2%（2）	—	—
標的血管関連 心筋梗塞	3.2%（30）	3.4%（32）	—	—
臨床的理由 によるTLR	3.0%（28）	2.5%（23）	—	—

（非劣性マージン3.3%）

\* 適切な追跡調査（手技後335日以上）のデータがある被験者とTLFイベントを1年までに認めた被験者のみを分母に含めた。なお、除外データの影響を評価するために実施された感度分析においても、主要評価項目について対照群に対する本品群の非劣性が検証された（本品群5.6%、対照群5.9%）。

BIONICS 試験の被験者のうち、一部の被験者で実施したサブ試験結果（表12及び13）より、血管内腔径損失及び新生内膜過形成率に関して、対照群に対する本品の非劣性が統計学的に示された。また、副次評価項目（表14）及び有害事象（表15）についても本品群と対照群で大きな差は認められなかった。

表12 BIONICS 試験 血管造影サブ試験の結果（手技後13か月）

	本品群 (N=101 病変)	対照群 (N=93 病変)	非劣性 P値*
血管内腔径損失（mm）			
平均値（SD）	0.22（0.41）	0.23（0.39）	0.0039
中央値（Q1, Q3）	0.14（-0.02, 0.29）	0.12（0.00, 0.31）	—
最小値, 最大値	-0.28, 2.08	-0.33, 1.71	—

\* 本品群と対照群の差の片側95%信頼区間上限について、非劣性マージン0.20mm

表13 BIONICS 試験 血管内超音波診断サブ試験の結果（手技後13か月）

	本品群 (N=54 病変)	対照群 (N=51 病変)	非劣性 P値*
新生内膜過形成率（%）			
平均値（SD）	8.10（5.81）	8.85（7.77）	0.0098
中央値（Q1, Q3）	6.43（3.59, 11.47）	6.39（3.28, 11.37）	—
最小値, 最大値	0.39, 24.53	0.95, 33.02	—

\* 本品群と対照群の差の片側95%信頼区間上限について、非劣性マージン3%

表 14 BIONICS 試験 副次評価項目 (手技後 1 年)

	本品群 (N=958 例)	対照群 (N=961 例)
急性期成功		
機器成功*	98.0% (1243/1268 病変)	99.4% (1261/1268 病変)
病変成功**	99.9% (1257/1258 病変)	99.8% (1262/1264 病変)
手技成功**	97.6% (929/952 例)	97.3% (928/954 例)
1 年時 副次評価項目		
MACE***	6.8% (63 例)	6.6% (63 例)
TVF***	7.1% (66 例)	6.3% (60 例)
全ての死亡***	1.2% (11 例)	1.0% (10 例)
心筋梗塞***	4.6% (43 例)	4.8% (46 例)
臨床的理由による TVR***	4.8% (43 例)	2.8% (27 例)
ステント血栓症**** (Definite 又は Probable)	0.4% (4/921 例)	0.8% (7/927 例)

\* 血管造影データの欠測がある病変については除外した (ただし、機器不良が生じた病変は含める)。

\*\* 血管造影データの欠測がある症例・病変については除外した。

\*\*\* Kaplan-Meier 推定

\*\*\*\* 適切な追跡調査 (手技後 335 日以降) を受けた被験者とステント血栓症を 1 年までに認めた被験者のみを分母に含めた。

表 15 BIONICS 試験 有害事象発現率 (安全性解析集団、手技後 1 年)

発現率 (症例数)	本品群 (N=945 例)	対照群 (N=954 例)
有害事象	65.3% (617)	63.5% (606)
重篤な有害事象	26.1% (247)	25.4% (242)
1%を超える被験者に 発生した重篤な有害事象		
心臓障害		
狭心症	2.5% (24)	2.6% (25)
心筋梗塞	2.5% (24)	2.1% (20)
不安定狭心症	2.8% (26)	1.8% (17)
急性心筋梗塞	2.1% (20)	1.5% (14)
心房細動	1.0% (9)	0.6% (6)
胸痛	3.8% (36)	4.5% (43)

## (2) BIONICS-PK 試験 (実施期間：2016年6月～実施中)

本品留置後のリダホロリムスの薬物動態を評価する目的で、米国において BIONICS-PK 試験が実施された。BIONICS-PK 試験の概略を表 16 に示す。

表 16 BIONICS-PK 試験の概要

概要	
対象患者	急性冠動脈症候群の被験者を除外することを除いて、BIONICS 試験と同様。
被験機器	本品
登録症例	12 例
施設数	2 施設 (米国)
観察期間	手技から 10 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後、12 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後、168 時間 (7 日) 後、336 時間 (14 日) 後及び 720 時間 (30 日) 後
フォローアップ期間	手技後 5 年まで

被験者 12 例に本品を 1 本又は複数本留置し、リダホロリムスの総搭載量が 130  $\mu\text{g}$  未満となる群を 6 例、130～300  $\mu\text{g}$  となる群を 4 例、300  $\mu\text{g}$  超となる群を 2 例とした。なお、主として使用されるステントサイズである 3.0 mm 径 17 mm 長のリダホロリムス搭載量は  $\blacksquare$   $\mu\text{g}$  であり、本品の最大径最長サイズのリダホロリムス搭載量は  $\blacksquare$   $\mu\text{g}$  である。

血液の採取時期は、本品留置直前 (時点 0 とする)、1 本目の本品留置から 10 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後、12 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後、168 時間 (7 日) 後、336 時間 (14 日) 後及び 720 時間 (30 日) 後とされた。

全血中の  $C_{\text{max}}$  は用量の増加に伴って上昇し、その範囲は用量群別に 0.438～1.75 ng/mL で、個別の平均  $C_{\text{max}}$  の範囲は 0.308～1.80 ng/mL であった。 $T_{\text{max}}$  は用量群間で類似しており、その範囲は 1.51～2.00 時間で、個別の  $T_{\text{max}}$  の範囲は 0.500～4.03 時間であった。AUC は用量の増加に伴って上昇した。個々の被験者におけるリダホロリムスの  $t_{1/2}$  の範囲は、全用量群を通じて 75.3～311 時間で、平均  $t_{1/2}$  は、低用量群で 161 時間、中用量群で 280 時間、高用量群で 285 時間であった。全身クリアランス (CL/F) は個々の患者で評価され、その範囲は全用量群を通じて 0.875～5.16 L/hr/kg、平均 CL/F 値は、低用量群で 2.36 L/hr/kg、中用量群で 1.24 L/hr/kg、高用量群で 1.19 L/hr/kg であった (表 17)。

表 17 本品留置後の被験者の全血中におけるリダホロリムスの薬物動態

低用量群 (130 µg 未満)、N=6							
	総用量 (µg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-tlast</sub> (hr·ng/mL)	AUC <sub>0-t∞</sub> (hr·ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr/kg)
平均	114	0.438	1.92	51.0	62.6	161	2.36
SD	19.7	0.147	1.21	34.2	38.3	61.2	1.48
中用量群 (130~300 µg)、N=4							
	総用量 (µg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-tlast</sub> (hr·ng/mL)	AUC <sub>0-t∞</sub> (hr·ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr/kg)
平均	154	0.565	1.51	104	124	280	1.24
SD	9.00	0.115	0.583	14.6	13.6	29.2	0.169
高用量群 (300 µg 超)、N=2							
	総用量 (µg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-tlast</sub> (hr·ng/mL)	AUC <sub>0-t∞</sub> (hr·ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr/kg)
平均	442	1.75	2.00	311	374	285	1.19
SD	—	—	—	—	—	—	—

C<sub>max</sub> : 最高血中薬物濃度、T<sub>max</sub> : 最高濃度到達時間、AUC<sub>0-tlast</sub> : 0 時間から最後に濃度が検出された時間までの間で算出した AUC (血中薬物濃度—時間曲線下面積)、AUC<sub>0-t∞</sub> : 0 時間から無限大まで外挿して算出した AUC、t<sub>1/2</sub> : 半減期、CL/F : 全身クリアランス

なお、日本人における本品留置後のリダホロリムスの薬物動態については、リダホロリムスが医薬品として開発されていた際の薬物動態試験により、白人と日本人におけるリダホロリムスの薬物動態の同等性が確認されている。

### (3) JNIR 試験（実施期間：2017年1月～実施中）

JNIR 試験は、本品の国内における臨床成績を検証した多施設共同単群非盲検試験であり、国内の 10 施設において 104 例が登録され、BIONICS 試験の結果を本邦へ外挿することの妥当性を確認する試験として、BIONICS 試験とほぼ同様のプロトコルで実施された。対照群については、傾向スコアマッチングにより、BIONICS 試験の本品群の中から、JNIR 試験の被験者と同様の患者背景を有する被験者を抽出し、JNIR 試験群と対照群の比を 1：4 として比較検証された。試験概要を表 18 に示す。

表 18 JNIR 試験の概要

	概略
試験の目的	BIONICS 試験の本品群に対する本試験群の非劣性を検証すること。
試験デザイン	前向き、多施設共同、単群、非盲検試験
対象患者	狭心症、無症候性虚血、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞（医療機関到着から 72 時間以内を除く）等、PCI の適応疾患を有する患者。
被験機器	本品
登録症例	104 例
施設数	10 施設（日本）
主要評価項目	1 年間の標的病変不全（TLF：心臓死、標的血管関連心筋梗塞、及び臨床的理由による標的病変血行再建術の複合項目）の発生率
副次評価項目	BIONICS 試験と同様。
安全性評価項目	<p>治験機器による有害事象、重篤な有害事象、治験機器・薬剤による重篤な有害事象、治験機器・薬剤による既知の重篤な有害事象及び治験機器・薬剤による未知の重篤な有害事象を含む有害事象を毎回の治験来院時及び治験期間全体を通じて継続的にモニタリングする。</p> <p>その他モニタリングする安全性パラメータは以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• クレアチンキナーゼ、クレアチンキナーゼ心筋由来アイソザイム及びトロポニン</li> <li>• 12 誘導心電図</li> <li>• 併用薬</li> <li>• 狭心症の状態</li> </ul>
主な選択基準	BIONICS 試験と同様。ただし、主な差分として、標的病変にバイパス移植血管を含まない。
主な除外基準	BIONICS 試験と同様。ただし、主な差分として、BIONICS 試験では、医療機関への最初の到着から 24 時間以上経過していない ST 上昇型心筋梗塞患者を除外するのに対し、JNIR 試験では 72 時間以上経過していない ST 上昇型心筋梗塞患者を除外する。
観察期間	手技後 5 年

主要評価項目は、BIONICS 試験と同じく「1 年間の TLF の発生率」と設定され、JNIR 試験群で 1.9%（2/104 例）、対照群で 5.3%（21/395 例）であった。JNIR 試験群と対照群における TLF 発生率の差は-3.39%、90%信頼区間の上限は-1.31%であり、事前に設定した達成基準である非劣性マージン 5.0%を下回ったことから、BIONICS 試験の本品群に対して JNIR 試験群の非劣性が検証された（表 19）。

表 19 JNIR 試験 主要評価項目（手技後 1 年）

発生率（症例数）	JNIR 試験群 (N=104)	BIONICS 試験 の本品群* (N=395)	両群間の差 (片側 90%信頼区間上限値)	非劣性 P 値
標的病変不全 (TLF)	1.9% (2)	5.3% (21)	-3.39% (-1.31%)	0.0028
心臓死	1.0% (1)	0.5% (2)	—	—
標的血管関連 心筋梗塞	0.0% (0)	3.8% (15)	—	—
臨床的理由 による TLR	1.0% (1)	2.5% (10)	—	—

(非劣性マージン 5.0%)

\* 適切な追跡調査（手技後 335 日以上）のデータがある被験者と TLF イベントを 1 年までに認めた被験者のみを分母に含めた。

副次評価項目については本品群と対照群で大きな差は認められなかった（表 20）。また、有害事象についても特段問題となるような傾向は認められなかった（表 21）。

表 20 JNIR 試験 副次評価項目の結果（手技後 1 年）

	JNIR 試験群 (N=104 例)	BIONICS 試験の本品群 (N=410 例)
急性期成功		
機器成功	99.1% (115/116 病変)	96.9% (504/520 病変)
病変成功	99.1% (115/116 病変)	98.5% (512/520 病変)
手技成功	99.1% (115/116 病変)	95.4% (496/520 病変)
1 年目 副次評価項目		
MACE*	1.0% (1 例)	6.2% (25 例)
TVF*	1.0% (1 例)	6.9% (28 例)
全ての死亡*	1.0% (1 例)	1.2% (5 例)
心筋梗塞*	0.0% (0 例)	4.7% (19 例)
臨床的理由による TVR*	0.0% (0 例)	4.0% (16 例)
ステント血栓症* (Definite 又は Probable)	0.0% (0 例)	0.5% (2 例)

\* Kaplan-Meier 推定

表 21 JNIR 試験 有害事象発現率（安全性解析集団、手技後 1 年）

発生率（症例数）	JNIR 試験群（N=104 例）
有害事象	56.7% (59)
重篤な有害事象	20.2% (21)
1%を超える被験者に発生した重篤な有害事象	
心臓障害	
狭心症	1.9% (2)
不安定狭心症	1.0% (1)
心不全	1.9% (2)
慢性心不全	1.0% (1)
心筋虚血	1.0% (1)
胸痛	1.9% (2)
眼障害	1.9% (2)
胃腸障害	6.7% (7)
突然死	1.0% (1)
末梢動脈再狭窄	1.0% (1)
脊髄損傷	1.0% (1)
結腸癌	1.0% (1)
肝細胞癌	1.0% (1)
腎動脈狭窄症	1.0% (1)
皮膚潰瘍	1.0% (1)
末梢動脈狭窄	1.0% (1)
末梢血管塞栓症	1.0% (1)

<総合機構における審査の概要>

- (1) 本品の有効性及び安全性について
- (2) 本品留置後の抗血小板療法について
- (3) 使用成績調査の要否について

(1) 本品の有効性及び安全性について

本品の臨床的位置づけは、既承認の冠動脈用 DES と同じく、PCI 適応を有する患者に対する治療に使用されるものである。一方で、本品に使用されるリダホロリムスに関しては、医薬品及び冠動脈用 DES として本邦での承認実績がないため、本品の有効性及び安全性が既承認の冠動脈用 DES と同等以上であることを確認する必要がある。

## ① 有効性

総合機構は、BIONICS 試験は、本邦既承認の DES のピボタル試験をほぼ踏襲したデザインとなっており、DES としての本品の有効性は、本邦既承認品に対する無作為化比較臨床試験により非劣性が検証され、本邦への外挿性についても JNIR 試験によって統計学的に検証されたものと考ええる。

一方、提出された臨床試験においてはステント長 33 mm までのサイズが使用された成績であったため、本申請に含まれる 38 mm 長及び 44 mm 長サイズの有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

BIONICS 試験において、本品同士を重複して留置した症例が確認されており、試験成績は表 22 のとおりである。症例数に限りはあるが、本品の 38 mm 及び 44 mm 長サイズに相当する病変長の成績については特段問題ないことが確認されている。

表 22 BIONICS 試験 主要評価項目（手技後 1 年、重複留置症例）

発生率（症例数）		病変長（mm）			
		$30 \leq X \leq 35$	$35 < X \leq 40$	$40 < X \leq 45$	$45 < X$
標的病変不全 (TLF)	本品群	11.1% (6/55)	3.1% (1/34)	0.0% (0/14)	3.7% (1/27)
	対照群	3.8% (2/53)	5.4% (2/37)	10.0% (3/30)	10.7% (3/28)

また、海外における安全性情報として、38 mm 長サイズに関しては抜去困難の不具合が 1 件報告されているが、患者への健康被害は生じていない。44 mm 長サイズに関しては安全上の問題、苦情、不具合等の報告はない。

総合機構は、一般的にステント長が長くなると成績が悪化することは知られているが、BIONICS 試験における重複留置症例の成績に特段の問題を認めていないこと、及びステントの重複部がなくなることによってステント血栓症やステント破損のリスクが低減される可能性があることを踏まえ、申請者の説明は受入れ可能と判断した。また、ステント長が長くなることによるデリバリー関連の臨床上の性能及び安全性については、海外の使用実績としてもデリバリー関連及び急性期の有害事象に特段の問題を認めていないことを踏まえ、受入れ可能と判断した。

## ② 安全性

BIONICS 試験の被験者のうち、一部の被験者で実施したサブ試験結果（表 12 及び 13）より、血管内腔径損失及び新生内膜過形成率に関して、対照群であるリゾリユートに対する本品の非劣性が統計学的に示された。また、BIONICS 試験及び JNIR 試験で発生した有害事象（表 15 及び 21）に本品群と対照群で大きな差は見られなかったこと、並びに副次評価項目（表 14 及び 20）についても大きな差を認めていないことから本品の安全性は本邦既承認の対照群と同等と考える。

一方で、リダホロリムスは非臨床毒性試験で毒性が確認されているため、総合機構は、BIONICS-PK 試験の結果も踏まえて、本品使用時のリダホロリムスによる全身性薬理作用について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本品使用時のリダホロリムスが全身性薬理作用を与える可能性は、以下の理由により、既承認 DES と同様に極めて低いと考える。

- リダホロリムスの非臨床試験において確認された毒性が、他のリムス系薬剤で報告されているもの<sup>1,2,3</sup>と同様であること。
- 本品のリダホロリムス最大搭載量 $\blacksquare$   $\mu\text{g}$  は、他のリムス系薬剤を搭載した本邦既承認の冠動脈用 DES の最大薬剤搭載量と同等であること。
- BIONICS-PK 試験における最大用量群の  $C_{\text{max}}$  (1.75 ng/mL) は、リダホロリムスが医薬品として開発されていた際の臨床試験における最低用量群の  $C_{\text{max}}$  (195 ng/mL) に対し、1/100 程度と極めて低値であること。

総合機構は、申請者の説明に加え、①リダホロリムスの非臨床試験における薬物動態等は他のリムス系薬剤<sup>5,6,7</sup>と同様であること、②他のリムス系薬剤を搭載した本邦既承認の冠動脈用 DES において全身性薬理作用は確認されていないこと、及び③BIONICS-PK 試験におけるリダホロリムスの血中濃度が留置直後をピークとして急峻に低下することを踏まえると、本品使用時のリダホロリムスが全身性薬理作用を与える可能性は既承認品と同様に極めて低いと考える。また、薬剤の毒性試験や薬理試験から得られた情報に基づき、妊婦等への使用や併用薬等に関して注意事項等情報にて情報提供及び注意喚起が行われていることから、本品の安全性及び薬剤に関するリスク低減措置について特段の問題はないと判断した。

以上より、総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は既承認品と同等に担保されていると考える。

## (2) 本品留置後の抗血小板療法について

冠動脈ステント留置後の患者には、ステントが十分に血管内膜に被覆されるまでの間、ステントへの異物反応による血栓形成を防ぐ目的で、一定期間の DAPT が実施される。BMS では、一般的に留置後 30 日程度でステントが内膜に被覆されるが、DES では薬剤による細胞増殖抑制効果により、十分な内膜被覆には BMS よりも時間を要するとされる。

2020 年 3 月に改訂された最新の本邦ガイドライン<sup>8</sup>では、患者背景によって DAPT 実施期間 1~3 か月 (短期間 DAPT) が推奨されている。そのため、DES の添付文書警告欄には「術後の抗血小板療法については、日本循環器学会の「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」及び「急性冠症候群ガイドライン」等の最新の関連ガイドライン等を踏まえて適切に実施すること」との記載がなされるよう通知されている<sup>9</sup>。なお、当該ガイドラインは、これまでの本邦における既承認 DES に関する多くの臨床研究や使用経験に基づき作成されたものである。

一方、本品の臨床試験における DAPT 実施期間は、試験実施当時のガイドラインに基づき、BIONICS 試験では「少なくとも 6 か月、推奨 12 か月」、JNIR 試験では「少なくとも 12 か月」と設定されていたため、本品を短期間 DAPT で使用した際の臨床試験成績はない。

しかしながら、本品は、①当該ガイドラインの対象とされている既承認品であるリゾリユートに対して本品が臨床試験において非劣性を示したこと、②動物試験において本品留置後 30 日時点でステントへの十分な内膜被覆が形成され問題を認めなかったこと、及び③本品の海外市販後において本邦ガイドラインと同様の海外ガイドラインに基づき特段問題なく使用されていることを踏まえると、本邦市販後において、本邦ガイドラインに基づき本品を使用した際のステント血栓症リスクが既承認品よりも特段に高まるとは考え難い。

以上より、総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、本品を本邦ガイドラインに基づき使用することに特段の問題はないと判断するが、本品を短期間 DAPT で使用した際の臨床試験成績がないこと及び臨床試験における DAPT 実施期間等の情報については注意事項等情報に記載する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

### (3) 使用成績調査の要否について

申請者は、以下の点を踏まえ本品の使用成績調査は不要である旨説明した。

- 本品は、欧米やその他の国々で市販されており、多くの使用実績があること
- BIONICS 試験は、比較的実臨床に近い患者選択基準及び除外基準を採用した臨床試験であること
- BIONICS 試験は、登録被験者総数 1919 例の規模で実施され、かつ 5 年次調査を終了しており、長期の有効性及び安全性が確認されていること
- JNIR 試験群と BIONICS 試験の本品群をマッチングさせ、傾向スコアを比較したところ、両群間にほとんど差を認めず適切にマッチングされており、かつステント血栓症や出血イベントの発生率についても、両群間に統計学的な差は認めなかったこと
- JNIR 試験のフォローアップに加え、市販後も安全性監視活動を行うこと

総合機構は、本品の使用成績調査の要否について以下のように考える。

世界及び本邦で初めて承認された冠動脈用 DES である「Cypher ステント」(承認番号：21600BZY00136000) (以下「Cypher」という。)では、承認時、日本人の臨床試験データが極めて少なく民族差の影響が十分に評価されていなかったことや、冠動脈にリムス系薬剤を使用した際の安全性データが十分に得られていなかったことから、2000 例を 5 年間フォローアップする使用成績調査が課された。また、Cypher の市販後において、BMS では見られなかった遅発性 (術後 1 か月～1 年) 及び超遅発性 (術後 1 年以降) ステント血栓症が確認され、以降、冠動脈ステントへの使用実績がない薬剤を搭載する冠動脈用 DES には、ステント血栓症を十分に評価すべく、2000 例を 5 年間フォローアップする使用成績調査が課されてきた。

しかしながら、新たな薬剤が搭載された冠動脈用 DES は 2011 年に「ノボリ」(承認番号：22300BZX00141000) が承認されて以降、本品まで他に申請はなく、この間に冠動脈用 DES の臨床経験やエビデンスは数多く蓄積され、欧米と日本で使用方法及び臨床成績にほとんど差がない

ことが示されている。さらに、現在使用されている冠動脈用 DES の臨床試験成績は、薬剤が異なってもおおむね同等であり、ステント血栓症の発生率も Cypher に比べて著しく低くなってきていることがわかっている<sup>10,11,12,13,14</sup>。また、他のリムス系薬剤を搭載する複数の冠動脈用 DES で実施された使用成績調査における 5 年次のステント血栓症発生率は、それぞれほぼ同等である<sup>10,11,12,13</sup>。

さらに、BIONICS 試験では、本品群で ACC/AHA 分類が B2/C とされた病変が 57.5% (733/1275 病変) と複雑病変が多く含まれており、本品群を約 1000 例として 5 年次までの良好な長期成績が得られている。手技後 5 年までのステント血栓症発生率は対照群 0.9% (9 症例) に対して本品 1.0% (9 症例) と同等、かつ本品群におけるステント血栓症の発生時期は 4 症例が術後 30 日以内、5 症例が手技後 1~5 年以内であり、DES において特に懸念される超遅発性ステント血栓症の発生も少数である。本品群におけるステント血栓症発生症例については、血栓発生部位、本品留置部位の ACC/AHA 分類や既往、年齢等からも比較的予後不良が想定される症例、DAPT 実施不遵守の症例及び造影画像が得られず血栓性の判定根拠が不十分な症例も含まれた。なお、他の評価項目においても 5 年次成績は本品群と対照群で同等である。また、BIONICS 試験と同様のプロトコルで実施した JNIR 試験における本品群の 1 年次成績は BIONICS 試験の本品群と同等、かつステント血栓症発生率は 0.0% (0 症例) と良好である。

加えて、リダホロリムスは、肉腫の治療薬として国内外で臨床試験が実施され、安全性プロファイルは他のリムス系薬剤と同様であることが確認されている。また、本品に搭載されたリダホロリムスの安全性については、本品の動物試験、本品の臨床試験及びリダホロリムスの非臨床試験により、局所においても全身においても他のリムス系薬剤を搭載する既承認品と同等に担保されると考える。

以上より、総合機構は、冠動脈用 DES においてこれまで懸念されてきた臨床成績の国内外差及び長期成績に関して、本品については非臨床試験成績及び臨床試験成績から特段の懸念がないことが確認されており、本品の使用成績調査を課した際に重大な傾向が検出される可能性は極めて低いと考える。JNIR 試験の 5 年間フォローアップ成績及び通常の市販後不具合報告を確認することにより、使用成績調査を実施せずとも、本品の本邦における市販後の安全性は担保可能と判断した。

## ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

### <提出された資料の概略>

製造販売後調査等は実施されないとして、その計画に関する資料は提出されなかった。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、上述のへ項のとおり、製造販売後調査等を実施しないとする申請者見解は妥当であると判断した。

## チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

### <提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が添付された。

### <総合機構における審査の概要>

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、へ項のとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

## 3. 総合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及び総合機構の判断

### <適合性書面調査結果に対する総合機構の判断>

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、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た。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

## 4. 総合評価

本品は、症候性虚血性心疾患患者の治療に用いる冠動脈用 DES である。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性について、(2) 使用成績調査の要否についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

### (1) 本品の有効性及び安全性について

本品の有効性については、海外で実施されたピボタル試験である BIONICS 試験により、本邦既承認の冠動脈用 DES に対する非劣性が統計学的に検証され、その本邦外挿性については国内臨床試験である JNIR 試験により統計学的に検証された。安全性については、本品による局所の安全性及びリダホロリムスによる全身性の安全性に関して、非臨床試験及び臨床試験から既承認品との同等性が評価された。また、リダホロリムスの毒性や相互作用する可能性のある薬剤に関する情報、及び臨床試験における DAPT に関する情報を注意事項等情報に記載することで、本品のリスク低減措置は充足すると判断した。

### (2) 使用成績調査の要否について

海外で実施された BIONICS 試験は、多くの複雑病変で実施された臨床試験であり、本品群を約 1000 例として 5 年次までの良好な長期成績が得られている。手技後 5 年までの本品のステント血栓症発生率は既承認品と同等であり、冠動脈用 DES において特に懸念される超遅発性ステント血栓症の発生も少数であった。また、BIONICS 試験と同様のプロトコルで実施された JNIR 試験における本品のステント血栓症は現時点までに発生していない。加えて、本品におけるリダホロリムスの安全性については、本品の動物試験、本品の臨床試験及びリダホロリムスの非臨床試験により、局所においても全身においても他のリムス系薬剤を搭載する既承認品と同等に担保される

と考える。

以上を踏まえ、承認条件として、提出された臨床試験（JNIR 試験）の経年報告を付すことで本邦の長期成績は確認できること、また通常の市販後不具合報告への対応をもって、使用成績調査を実施せずとも、本品の本邦における市販後の安全性は担保可能と判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、以下の使用目的で承認して差支えないと判断した。

#### <使用目的>

本品は対照血管径が 2.50 mm から 4.25 mm の範囲にあり、新規冠動脈病変（病変長 42 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療に用いる。

#### <承認条件>

承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、解析結果を医薬品医療機器総合機構宛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。

本品は、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。また、使用成績評価の指定は不要であると考ええる。

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。

以上

## 参考文献

- <sup>1</sup> Rapamune/sirolimus: Instructions for Use in the US. Philadelphia, PA, Wyeth Pharmaceuticals Inc. Rev 4/2017.
- <sup>2</sup> Afinitol/everolimus: Instructions for Use in the US. East Hanover, NJ, Novartis Pharmaceutical Corporation. Rev 10/2010.
- <sup>3</sup> Torisel/temsirolimus: Instructions for Use in the US. Philadelphia, PA, Wyeth Pharmaceuticals Inc. Rev 5/2007.
- <sup>4</sup> David E. Kandzari, Pieter C. Smits, Michael P. Love, et al. Randomized Comparison of Ridaforolimus- and Zotarolimus-Eluting Coronary Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;136:1304-1314
- <sup>5</sup> 「ラパリムス錠 1 mg」(承認番号：22600AMX00763000) 医薬品インタビューフォーム 2020年9月(第6版)
- <sup>6</sup> 「サーティカン錠 0.25 mg」(承認番号：21900AMX00043000)、「サーティカン錠 0.5 mg」(承認番号：21900AMX00044000)、「サーティカン錠 0.75 mg」(承認番号：21900AMX00045000) 医薬品インタビューフォーム 2019年7月(第11版)
- <sup>7</sup> 「ノボリ」(承認番号：22300BZX00141000) 審査報告書
- <sup>8</sup> 日本循環器学会「2020年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法」
- <sup>9</sup> 令和元年10月10日薬生機審発1010第1号、薬生安発1010第1号「薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルに係る使用上の注意の改訂について」
- <sup>10</sup> 「Cypher ステント」(承認番号：21600BZY00136000) 再審査報告書
- <sup>11</sup> 「TAXUS エクスプレス2 ステント」(承認番号：21900BZX00340000)、「タクサス リバティー ステントシステム」(承認番号：22100BZX00049000) 再審査報告書
- <sup>12</sup> 「エンデバーコロナリーステントシステム」(承認番号：22100BZX00247000)、「エンデバースプリントコロナリーステントシステム」(承認番号：22200BZX00074000) 再審査報告書
- <sup>13</sup> 「XIENCE V 薬剤溶出ステント」(承認番号：22200BZX00076000)、「PROMUS 薬剤溶出ステント」(承認番号：22200BZX00077000) 再審査報告書
- <sup>14</sup> 日本循環器学会「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン(2018改訂版)」