

この回答からはシロリムスの標準臨床用量 $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ が、ブタにおいて有効性、安全性が確認された量であることは理解できるが、有効性を示す最小用量や用量反応性については説明しておらず、用量設定根拠としては不十分であると言わざるを得ない。しかし、標準臨床用量 $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ における有効性、安全性が、30日のブタ冠動脈試験において確認できることから、用量反応性がないものの、その用量においては少なくとも有効性、安全性が確認できるものとして、審査センターはこれを了承した。

【シロリムスの長期有効性、安全性に関する前臨床動物試験について】

シロリムスの長期有効性、安全性について検討するため、ブタ冠動脈にコーティングステントを3、30、90、180日間留置し評価した成績が添付された。その試験成績によると、留置30日後では新生内膜面積の減少が観察され、コーティングによるステント内再狭窄抑制作用が認められるが、留置90日後、180日後において新生内膜面積の減少は観察されず、コーティングをしていないBXステントと同程度であった。また、留置180日後における炎症スコア、損傷スコアはBXステントよりも大きく、病理組織所見からも炎症像が確認され、コーティングステントにおける炎症の遷延化が示唆された。このように、180日のブタ冠動脈への埋植試験では、シロリムスコーティングステントによる新生内膜増殖の抑制作用は確認されず、ステント留置部位における炎症の遷延化を引き起こし、長期の安全性についての懸念が示唆された。

審査センターは長期の有効性、安全性がこれらの成績から確認できたとは断言できないため、申請者にこれらの成績からヒトでの長期有効性、安全性が担保できるとする理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

1. 長期有効性：ブタ冠動脈への埋植試験では留置後90日以降、有効性は認められなかったが、ブタモデル及び本ステントの適応対象となる患者の寿命及び年齢の差を考慮すると、ヒトとブタでは血管肥厚の速度が異なる可能性が考えられた。
2. 安全性：留置後後期の炎症スコアの増加は、コーティングポリマーに対する異物反応を示唆しているが、ヒト（冠動脈病変を有する患者）と動物モデル（正常血管）では、ステント留置部位の炎症応答が異なる可能性も考えられた。さらに、コーティングポリマーに対する反応性において、ブタと他の動物間で異なる結果が得られたが、現在のところ原因は不明である。

これらの回答に対し、審査センターは回答内容に不十分な点があるが、これ以上の追加資料の提出は困難と考え、リスクベネフィットを考慮し、長期有効性については臨床試験での長期成績からヒトにおいては有効性が確認されること、安全性については諸外国における使用状況等を考慮すると、今後慎重にフォローアップしていくことで許容で

きるのではないかと考え、専門協議における協議を踏まえ、これらの回答を了承することとした。また、これまでの審議を踏まえ、長期の安全性を担保するためには、通常のステントよりも長期の追跡調査が必要と考えられることから、計 2,000 例の市販後調査を行い、慎重に長期予後を観察し、報告することを承認条件とすることとした。さらに、後述する SIRIUS 試験、RAVEL 試験、FIM 試験のプロトコールに定義された追跡調査成績の報告を求めることを承認条件とすることとした。

今回の申請においてはブタ冠動脈試験を含め、すべての試験が正常血管で行われており、粥状硬化病変のような実際に想定される病変における本ステントの有効性を示す前臨床試験は行われていないことについて申請者に回答を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

回答：薬物溶出ステントを評価するための適切な病態モデルはまだ確立されていないが、今後の課題として、医薬品の薬効評価を目的として現在汎用されている XXXXXXXXXX 粥状動脈硬化モデルを選択し、検討を進めることとしたい。

以上の回答に対して、審査センターとしては、本来、製品開発時にこのような検討が為されるべきであると考え。しかしながら、ステントを留置することが可能な粥状硬化病変の動物モデルが未だ確立されていないこと、米国を含め諸外国において既に臨床応用されていることなどを考慮すると、この試験成績の提出を承認条件として求めることが妥当であると審査センターは判断した。

へ、臨床試験成績に関する資料

本ステントを開発するにあたり、大規模臨床試験を行う前のパイロット試験として、病変長 18 mm 未満、対照血管径 3.0 mm 以上 3.5 mm 以下の冠動脈に新規狭窄病変を有する患者 45 人を対象に FIM 試験（初回ヒト対象試験）を実施した。本臨床試験では速放型ステント群（トップコート無し）15 例、徐放型ステント群（トップコート有り）30 例に割付け、トップコートの有無についても比較したが、手技 4 ヶ月後のステント内狭窄度において速放型ステント群で $4.5 \pm 5.7\%$ 、徐放型ステント群で $5.0 \pm 6.7\%$ と両群間で差を認めなかった。また、薬物コーティングに起因する有害作用は両群ともみられなかった。

FIM 試験で本ステントの有効性、安全性が確認されたことから、ラテンアメリカ及び欧州の 19 医療機関において、病変長 18 mm 未満、対照血管径 2.5 mm 以上 3.5 mm 以下の冠動脈、新規狭窄病変を有する患者 238 症例を対象に多施設無作為化二重盲検試験が行われた（RAVEL 試験）。対照ステントを Cypher の土台ステントである BX ステント、主要評価項目を手技 6 ヶ月後の遠隔期損失径として、試験は 2000 年 6 月に開始された。本ステント群 120 症例、対照群 118 症例について実施され、主要評価項目である手技 6 ヶ月後の遠隔期損失径では被験群 -0.01 ± 0.33 mm に対し対照群 0.80 ± 0.53 mm と有意な ($p < 0.001$: ANOVA もしくは Wilcoxon 順位和検定) 差が認められ

た。また、24ヶ月後までの重大心臓有害事象（MACE：心臓死、Q波又は非Q波心筋梗塞、標的病変再血行再建）発生率では被験群 10.0%に対し対照群 19.5%であった。

【SIRIUS 試験】

次に米国での申請を目的として、2001年2月より米国53の医療機関において、病変長30mm未満、対照血管径2.5mm以上3.5mm以下の冠動脈に新規狭窄病変を有する1,058症例の患者を対象として多施設無作為化二重盲検試験（SIRIUS試験）が開始された。比較対照はCypherの土台ステントであるBXステントで、主要評価項目は手技後9ヶ月の標的血管不全（TVF：心臓死、Q波又は非Q波心筋梗塞、標的血管再血行再建の複合指標）としている。また、手技後の抗血小板療法は、原則としてアスピリン+クロピドグレル又はアスピリン+チクロピジンの12週間投与としている。本ステント群が533症例（533病変）、対照群のBXステント群が525症例（531病変）で実施され、主要評価項目である手技後9ヶ月のTVF発生率において被験群8.6%、対照群21.0%と対照群に比して有意に（ $p<0.001$ ：Cochran-Mantel-Haenszel検定）優れた成績を示している。また、副次評価項目である手技8ヶ月後のステント内バイナリー再狭窄率では対照群35.4%に比して被験群3.2%と明らかに有意な（ $p<0.001$ ：Cochran-Mantel-Haenszel検定）低値が認められ、良好な成績を示している。

また、安全性評価項目である手技9ヶ月までのMACE発生率では、対照群18.9%に対し被験群7.1%と対照群に比して有意に（ $p<0.001$ ：Cochran-Mantel-Haenszel検定）優れた成績を示していることに加え、懸念された亜急性血栓症が被験群に1例あったのみで、特段多く認められなかったことから、手技後9ヶ月までにおいては既存ステントと同等の安全性があることが示唆されている。

以上、本品は症候性虚血性心疾患患者に対し、非コーティングステント群に比して再狭窄率が低く、ほぼ同等の安全性を示していると考えられる。

【薬物動態試験】

本ステント留置後のシロリムスの薬物動態を確認する目的で、米国の2医療機関で19症例を対象に薬物動態試験（シロリムス PK試験）を2001年9月から2001年11月まで実施し、シロリムスの血中濃度推移、薬物動態パラメータを検討している。ノンコンパートメントモデルによる解析結果は、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）は 3.59 ± 2.95 時間、最高血中濃度（ C_{max} ）は 0.80 ± 0.37 ng/mL、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 213 ± 96.7 時間、見かけのクリアランス（CL）は 1.46 ± 0.45 L/hr、見かけの分布容積（ $V_{d_{area}}$ ）は 407 ± 111 Lであった。また、最高血中濃度は免疫抑制剤として経口投与される場合（ $C_{max,ss}$ 、2mg用量： 12.2 ± 6.2 ng/mL、5mg用量： 37.4 ± 21 ng/mL）と比較すると低値であった。

また、日本人における薬物動態を検討する目的で、国内2医療機関で国内薬物動態試験を実施している。1本留置群10例、2本留置群10例について行い、シロリムスの日本人における血中濃度推移、薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出している。被験者に本ステント1本又は2本（シロリムス量として150 μ g又は300 μ g）を冠動脈内留置した時、全血中シロリムス未変化体濃度は留置後4.2時間及び3.7時間（平均値、以下同様）に、最高値はそれぞれ0.86 ng/mL並びに2.00 ng/mLに達し、その後消失した。消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は120時間及び119時間とほぼ同等であった。無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は、150 μ g又は300 μ g群でそれぞれ120.7 ng \cdot hr/mL及び258.9 ng \cdot hr/mLであった。見かけのクリアランス（CL）はそれぞれ1.34 L/hr及び1.21L/hr、見かけの分布容積（ V_{darea} ）は230 L及び203 L、平均滞留時間（MRT）は169時間及び172時間であった。米国での薬物動態試験に比較すると、米国における薬物動態試験で観測された最高血中濃度は1.66 ng/mLであったが、国内薬物動態試験では2本群の平均値が2.00 ng/mLと最高血中濃度が高くなる傾向が認められている。申請者はこの現象を米国人に比して体格の小さい日本人において、見かけの分布容積が小さくなったことによるものと考えられるとしているが、日本人において最高血中濃度が上昇したことに伴いシロリムスの全身性の薬理作用もしくは有害事象が発生しないか懸念された。しかし、国内薬物動態試験で算出された C_{max} が、シロリムスを免疫抑制剤として反復経口投与した時の全血中シロリムスのトラフ濃度平均値（2 mg/日投与時8.6 ng/mL）よりも低濃度を示していることから、最高血中濃度の上昇がシロリムスによる全身性薬理作用の発現に至らないのではないかと審査センターは判断した。

審査センターは、臨床試験に関連した以下の内容について申請者に回答を求めた。

1. 対照群に比して有意な有効性を示したと述べているが、本臨床試験の対照群の試験成績は現在の治療水準よりも低い成績であると考え。対照群の試験成績が優れない理由について説明すること。
2. SIRIUS試験では8 mm長、18 mm長のステントしか使用していない。18 mmを超える長さのステントについての有効性、安全性についてどのように担保出来るか説明すること。
3. 日本で臨床試験を行っていないが、人種差を考慮せずに本品の有効性、安全性を担保出来るとする根拠を説明すること。
4. 臨床試験で使用されていない2.25 mm径、4.0 mm径のステントについて、有効性、安全性を担保出来るとする理由を説明すること。
5. 小口径のステントについてはリスクが高く慎重な対応が必要となるため、日本で臨床試験を行い有効性、安全性を考慮することが望ましい。日本で小口径ステントの治験をする必要性について説明すること。
6. 抗血小板薬の使用状況が欧米と日本では異なるが、そのことが臨床試験成績に

影響を及ぼさないか検討すること。

7. 米国において市販後に多数報告された亜急性血栓症が、本品に特有の事象であるか説明すること。

これらの指摘に対し、申請者は各項目ごとに以下のように回答した。

1. SIRIUS 試験には、プロトコールにより比較的重度の危険因子を有する症例が多く登録されていることが理由として考えられた。再狭窄に大きく関与するであろう患者背景、及び病変特性について、他の臨床試験のデータと比較、検討したところ、対照血管径が小さい、病変が長い、手技前最小血管径が小さい、糖尿病患者が多い、CABG 歴を有する症例が多い傾向が見られた。
2. SIRIUS 試験では、本ステントを 2 本、部分的に重ねて留置した症例（2 本群）のデータも評価可能であり、1 本群と同等の成績が認められた。さらに、類似の臨床試験により 2 本群のデータ、及び 18mm より長いステントを使用した症例のデータを収集し、病変長 30mm までの範囲において良好な成績が認められたことから、本ステントの有効性、安全性が確認されたと判断した。なお、本品のより確実な有効性、安全性を担保するために、病変を十分にカバーすること、及び、2 本使用する場合は間隙を作らない旨を添付文書に記載することとした。
3. 患者背景及び病変特性について、SIRIUS 試験に組み込まれた米国人のデータと、本邦で行われた他のステントを使用した臨床試験の日本人のデータとを比較したところ、高脂血症、高血圧は米国人に多く、血管径は日本人の方が細い傾向が認められた。そこで、高脂血症、及び高血圧の有無、そして血管径別による本ステントでの臨床試験結果を比較したところ差異は認められず、これらの患者背景及び病変特性の差異は本品の有効性、安全性に影響を及ぼさないと判断した。また、本邦未承認の薬剤である IIb/IIIa 阻害薬を使用した症例の成績と使用しない症例の成績にも差が認められなかったことから、日本人における本品の有効性、安全性を評価可能と判断した。さらに、本品を使用したアジア人のデータからも、本品の有効性、安全性を確認し、国内においても薬物動態試験時に 2 医療機関で手技 7 日までの急性期の安全性を評価して問題のないことを確認している。
4. SIRIUS 試験及び類似のプロトコールによる他の臨床試験からは、該当するステント径及び対照血管径について有効性、安全性を確認する十分なデータが得られなかった。従って、2.25 mm 径、4.0 mm 径のステントは本申請の範囲に含めないこととした。
5. SIRIUS 試験の有効性（再狭窄率）、安全性（MACE、TVF）の成績をステント径ごとに比較したところ、対照群では径が小さいほど成績が劣っていたが、本ステントでは径依存性は認められなかった。また、対照血管径 3.0mm 未満の小

血管についても金属製ステントと比較して優れた成績が確認された。さらに、他の類似の臨床試験、及び、中国で行われた対照血管径 3.0mm 以下を対象とした臨床試験も、良好な成績を示した。これらの結果より、小口径の本ステントの有効性、安全性を確認するに十分なデータが得られたと判断し、国内での臨床試験は不要と結論した。

6. 本邦では抗血小板薬としてクロピドグレルが使用できないことから、チクロピジン服用した症例の安全性（ステント血栓症の発生率）をクロピドグレル服用症例と比較した。従来の金属製ステントについては文献より、本ステントについては市販後臨床試験のデータよりそれぞれ調査した結果、両ステントとも、クロピドグレル服用症例と比較してチクロピジン服用症例におけるステント血栓症の発生率が高いという傾向は認められなかった。従って、この抗血小板薬の差異は臨床試験成績に影響を及ぼさないと判断したが、チクロピジンの服用に際しては重篤な副作用が報告されていることから、添付文書にて注意喚起を行うこととした。
7. 本品を使用した臨床試験における成績により、本ステントでの亜急性及び遅発性ステント血栓症の発生率は、従来のステントを使用した臨床試験における発生率の範囲内であることが確認された。また、市販後に報告されたステント血栓症はさらに低率を示した。多発したとみられた当該事象は、本品を使用した絶対数が多かったこと（米国において市販後 4 ヶ月で 166,047 本）によるものであり、ステント血栓症の発生率に関しては従来のステントと少なくとも同等であると考えられる。なお、市販後の調査によれば、報告されたステント血栓症は、患者の選択、ステントサイズを選択、薬物療法等の手技に起因する傾向が強いことが示唆された。この結果を踏まえ、アスピリン+チクロピジンによる抗血小板療法 of 3 ヶ月間継続を中心に、本邦では医師に対して適切な使用方法に関する事前教育を実施する。

審査センターは専門協議の結果、SIRIUS 試験における 8 mm、18 mm のステントを複数本使用した成績で、病変長 30 mm における本ステントの有効性、安全性が担保出来るとする説明を了承した。しかし、同様に臨床試験で使用されていない 2.25 mm 径、4.0 mm 径については申請者の回答の通り、この臨床試験から有効性、安全性を担保することは困難であるとし、当初の申請内容からこれらの径を削除することとした。

また、当初本ステントの使用目的に挙げられていた「インターベンション治療の不成功による急性もしくは切迫性冠閉塞の治療」については、提出された臨床試験から証明されていないことから、本ステントの使用目的から削除することとした。

日本で臨床試験を実施せずに日本人における有効性、安全性が担保出来るかという問題については、回答 3、回答 5 及び回答 6 の内容を中心に専門協議を行った。クロピド

グレル投与群とチクロピジン投与群、及びⅡbⅢa 拮抗薬投与群と比較した際にチクロピジン投与群において臨床試験の成績が悪くなる現象は観察されなかったこと、中国人における臨床試験（sino-SIRIUS 試験）においても有効性、安全性が確認されたこと、シロリムスの薬物動態に大きな人種差が認められなかったこと等を総合的に検討した結果、日本での臨床試験無しで日本人における臨床使用上の有効性、安全性が担保できるとする申請者の主張を審査センターは了承した。

抗血小板薬の使用については、金属製ステントによるステント留置術においてもチクロピジン投与が不可欠であることに加え、動物実験等で内膜化の遅れは観察されていないものの、シロリムスの作用機序から推測して血管の内膜化遅延が否定出来ないことから、抗血小板薬の継続投与は必要であると考えられる。従って、審査センターは臨床試験と同様な条件であるチクロピジンの術後3ヶ月投与を基本的に推奨し、患者の状態に応じて適宜増減することを添付文書に記載することとした。しかし、チクロピジンは重篤な副作用が報告されているため、添付文書において「2週間に1度の血球算定、肝機能検査を実施する等、観察を十分に行うこと」と記載し注意喚起することとした。

また、小口径ステントに関しては2.25 mm 径のステントについては申請を取り下げたこと、2.5 mm 径のステントについてはSIRIUS 試験から有効性、安全性が確認出来たことに加え、ステント血栓症の発生率が本ステントにおいて、通常の金属ステントに比べて高くないとする米国での市販後の成績から、2.5 mm を超える径のステントについては、専門協議の結果を踏まえ承認可能であると審査センターは判断した。

これらの議論を踏まえ審査センターは、使用目的を『対照血管径 2.5 mm から 3.5 mm の冠動脈に、新規病変（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』とすることを了承した。

4. GCP に係る書面及び実地調査結果

GCP に係る書面調査の結果、一部試験計画から逸脱している症例があったが、GCP 上問題となる症例は無かったことから GCP 不適合とはせず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

5. 総合評価

本品は経皮的冠動脈ステント留置術において懸念事項である留置後のステント内再狭窄を防止する目的で、引き金となる新生内膜増殖の抑制作用を有するシロリムスをコーティングした冠動脈ステント及びデリバリーシステムである。本ステントの審査における最大の論点は開発のコンセプトの鍵とも言うべき新生内膜増殖抑制作用がブタの前臨床試験において認められないにもかかわらず、臨床試験を実施した結果、臨床試験の成績が非常に良いことで承認することを可とするか否かであった。その論点を含め、

3度専門協議を行い、専門委員との協議結果を踏まえた審査センターの判断は以下のとおりである。

- 1) ブタ冠動脈留置試験の成績からシロリムスによる新生内膜増殖抑制作用に関して用量相関性が認められない。また、ブタ冠動脈留置試験において新生内膜増殖抑制作用は留置初期には認められるが、遠隔期（180日）では抑制作用が認められない。これらの成績から、シロリムスによる新生内膜増殖作用、さらには再狭窄抑制作用がブタ冠動脈留置試験からは基本的に証明できていないと考える。しかしながら、SIRIUS試験が開始される段階では、その時点で得られていた臨床試験（FIM試験、RAVEL試験）成績から既存の冠動脈ステントに比して明らかに優れた成績が示されていること、ブタ冠動脈留置試験の成績からは長期の予後が懸念されるが、ブタにおける短期の成績、ブタ以外の動物による前臨床試験の成績、及びFIM試験、RAVEL試験の不具合情報において、その懸念を示す兆候が観察されていないことから、SIRIUS試験を開始したことは妥当であると判断できる。そして、米国で実施された大規模臨床試験であるSIRIUS試験においては、既存のステントに比して明らかに優れた臨床上の有効性及び同等の安全性を示しており、承認して差し支えないと判断する。
- 2) ブタ冠動脈留置試験の成績から長期安全性、有効性について慎重に対応しなければならないと考える。そのため、これまでに行われたSIRIUS試験、RAVEL試験、FIM試験及び国内薬物動態試験の経年フォローアップの成績、並びに我が国、及び米国の市販後臨床試験の成績を報告することを要求することによって、申請者に対し有害事象の情報収集に努めさせることが必要である。また、長期安全性、有効性の推測の一助として、病態モデルを用いて粥状硬化病変におけるシロリムスの効果を測定し、その解析結果の報告を求めることが必要である。
- 3) 有効期間については、現状の資料からは3ヶ月とすることが妥当であると判断した。しかし、実際の臨床上の使用を想定すると、より長期の有効期間が求められることから、保存温度条件の変更等、適切な方法により有効期間の延長に取り組むことを求めることとする。

以上の結果を踏まえ、審査センターとしては、申請当初の使用目的である『対照血管径 2.25 mm から 4.0 mm の冠動脈に、新規病変（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。対照血管径 2.25 mm から 4.0 mm の冠動脈の新規病変（病変長 30 mm 以下）におけるインターベンション治療の不成功による急性もしくは切迫性冠閉塞の治療。経皮的冠動脈ステント留置術後のステント留置部位の再狭窄の抑制。』

を、以下のように変更するとともに、次に示す承認条件を課すことにより、承認して差し支えないと判断した。

使用目的『対照血管径 2.5 mm から 3.5 mm の冠動脈に、新規病変（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. 粥状病変におけるシロリムスの薬理効果について病変モデルを用いて解析し、結果を報告すること。
2. 市販前臨床試験として実施された SIRIUS 試験、RAVEL 試験、FIM 試験、国内薬物動態試験及び米国の市販後臨床試験における経年毎の解析結果を毎年報告すること。
3. 市販後調査（2,000 例）により長期予後を観察し、経年毎の解析結果を毎年報告すること。
4. 再審査期間中に国内において亜急性血栓症（30 日以内）、及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1 年ごとに集計した成績を提出すること。
5. 有効期間を延長するための対策を至急講じること。

なお、本ステントは新性能医療用具であるため、再審査期間は 3 年とすることが適切と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療材料部会において審議されることが妥当であると判断する。