

審査報告書

平成 16 年 2 月 18 日

1. 審査品目

- [類 別] 器具器械 7. 内臓機能代用器
- [一般的名称] ステント
- [販売名] Cypher ステント
- [申請者] ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
- [申請年月日] 平成 14 年 8 月 30 日 (輸入承認申請)
- [申請時の使用目的] 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。
- [特記事項] 優先審査品目

2. 審査品目の概要

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔確保を目的に、病変部に挿入留置して使用するステントセットとして、今般、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社より輸入承認申請されたものである。

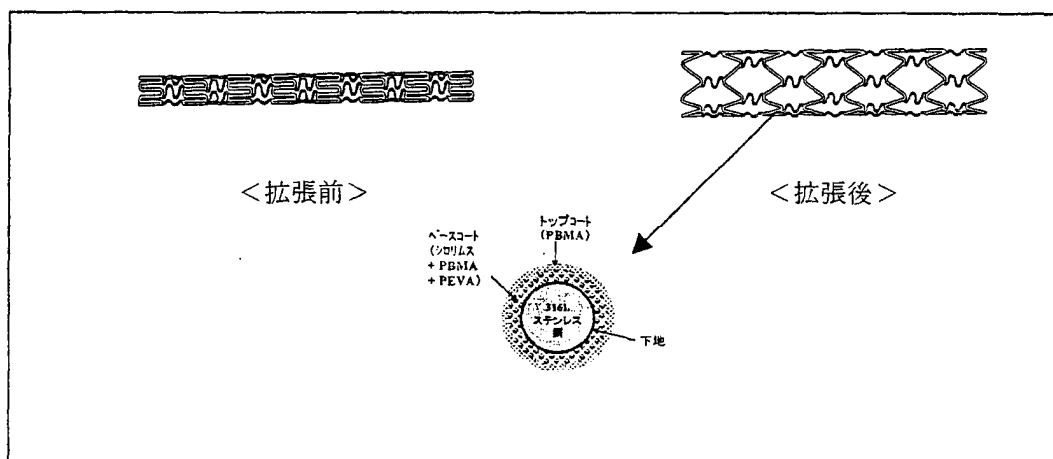


図 1 本ステントストラットの断面図

本品のステント本体はプラットフォーム（基材）、ベースコート及びトップコートの三層構造になっている（図1、下地を除く）。まず、基材には金属製ステントである316Lステンレス鋼製のBXステント（承認番号：21300BZY00444000）を使用している。次にベースコートとしては2種類の非吸収性ポリマー（PEVA：ポリエチレンビニルアセテート、PBMA：ポリ（ブチルメタクリレート））及び免疫抑制剤であるシロリムス（図2）を混和したものがコーティング材として用いられている。さらに、シロリムスの徐放性をコントロールするため、トップコートとしては、PBMAがコーティングに用いられている。また、ステントデリバリーシステムとしては前述のBXステントと同じものが用いられている。

本ステントは、表面にコーティングされたシロリムスを留置部位で溶出させることにより、当該部位でのステント内再狭窄を抑制し、冠動脈を開存させることを期待して開発された本邦初の薬物溶出ステントである。

なお、本品は優先審査品目に指定されている。

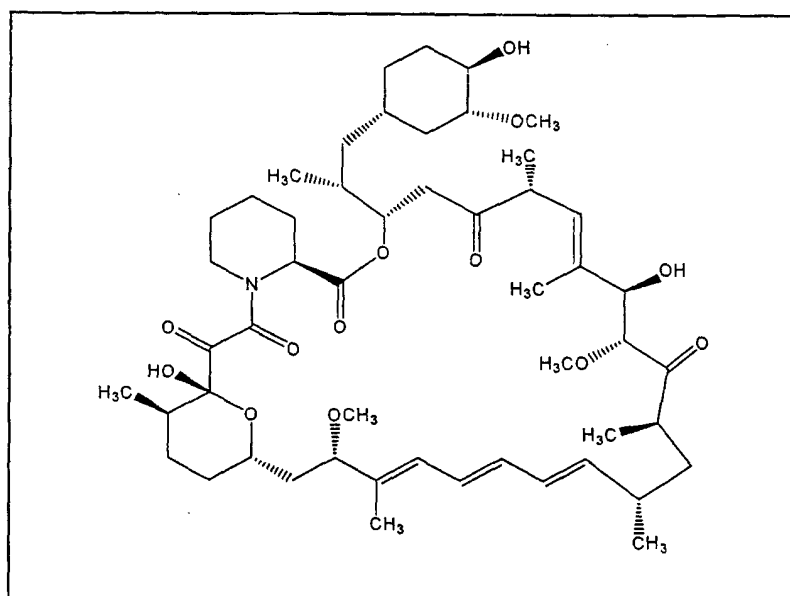


図2 シロリムスの化学構造式

3. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

冠動脈ステント療法で発生する再狭窄に対しては、その解決に向けて多方面からのアプローチがなされてきた。薬物療法についても同様で、血管内膜増殖抑制作用を有する薬物が見出されてきたが、全身投与において満足できる臨床成績を示す薬物は現時点では見出されておらず、その理由の一つとして、再狭窄部位で治療に十分な薬物濃度が得

られないことが挙げられている。そのため、米国 Cordis 社は薬物を局所投与し、治療部位の薬物濃度を高くすることで治療効果を得るという発想から、ステントを薬物局所投与のプラットフォームと考え、薬物溶出ステントの開発に着手した。薬物にはステント内再狭窄の原因である新生内膜増殖抑制効果を示し、かつ内皮の再生には影響の少ないシロリムスを使用している。

シロリムスは腎移植患者における腎移植拒絶反応の抑制を目的に免疫抑制剤として Wyeth Pharmaceuticals 社で開発され、1999年9月米国で承認されている（本邦では未承認）。シロリムスはシクロスポリン A (CsA)、タクロリムス (FK506) 等の大環状を有する免疫抑制剤と同様にイムノフィリンと呼ばれる特異的なサイトゾル蛋白質に結合して、複合体を形成する。CsA、FK506 はそれぞれのイムノフィリンであるシクロフィリン及び FKBP12 と複合体を形成し、サイトカイン産生や T 細胞の初期活性化 (G0 期から G1 期) で必要とされるカルシニューリンを阻害する。一方、シロリムスは FKBP12 と結合するが、シロリムス FKBP 複合体はカルシニューリン活性に影響を与えず、この複合体は mTOR (mammalian Target of Rapamycin) と呼ばれるシグナル伝達蛋白質と結合し、その活性を阻害する。mTOR はホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI-3K) 活性をもち、細胞周期調節に重要な役割を果たす蛋白質である。

【外国における使用状況】

本品は欧州諸国においては対照血管径 2.25mm から 5.00mm の新規病変 (病変長 30mm 以下) を有する症候性虚血性心疾患患者の冠動脈狭窄の改善を適応症とし、2002 年 4 月に BSI より CE マークを取得して販売を開始している。

また、米国においては対照血管径 2.5mm から 3.5mm の新規病変 (病変長 30mm 以下) を有する症候性虚血性心疾患患者の冠動脈狭窄の改善を適応症とし、2003 年 4 月に FDA より承認され販売を開始している。

その他、2003 年 10 月現在、世界各国 (約 70 ヶ国) で使用されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本品は金属製ステントの表面にシロリムス及びポリマーを混和したものをコーティングした医療用具であることから、本品の物理的・化学的試験はコーティング部分とステント及びデリバリーシステムの部分とに分けて評価された。コーティングに関しては、

により評価され、ステント及びデリバリーシステムに関しては米国 FDA の Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Interventional Cardiology Devices (May 1994) の要求事項に基づき評価されていた。

規格及び試験方法は、BX ステントの製造規格及び米国 Cordis 社における製造品質計画書に基づいて項目が決められている。ステントセット全体の評価としてはが、コーティングに関する評価項目として

が、ステント及びデリバリーシステムに関する
評価項目として

がそれぞれ設定されており、本品は全ての規格試験において規格に適合しているとする試験成績が提出されている。

本申請品は、当初 を行う「プロセス A」で製造された製品を申請していた。しかし、このコーティング工程が の影響を受けやすく、また、改良のために検討された で行う工程「プロセス B」も大量生産に向かなかったことから、現在の申請内容としては、 で実施される「プロセス C」のコーティング工程が採用されている。これに対し、添付資料として提出された臨床試験は全て で実施する「プロセス A」で製造された製品を用いて行われている。そこで、申請者に対して本品の物理的・化学的性質に及ぼすコーティング時の の影響について、2つのコーティング工程で作成された製品を用い、上記に定義した規格試験、物理的・化学的試験の試験成績を比較評価し、臨床使用上の有効性及び安全性を検討させた結果、本申請に含まれる製品は、臨床試験で使用した検体と同程度の有効性及び安全性が期待できることが確認された。

審査センターは、以上の物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関して審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

の条件において、 を用いて実施した長期保存試験の結果、ステント本体から 経時的に低下し、5ヶ月後では下側95%信頼限界曲線がかろうじて規格値下限を満たしていたが、試験成績としては規格値を割ったもの も存在していた。そのため、申請者は経時変化の回帰直線の95%信頼限界曲線から、有効期間は5ヶ月と設定することを主張したが、審査センターは、米国での状況（有効期間3ヶ月）も考慮しつつ、また、専門協議の結果を踏まえ、全ての試験成績が規格値を満たしていた3ヶ月を有効期間とすることが妥当であると判断した。

また、加速試験として行った 条件下では、3ヶ月で規格不適合であったことから、保存条件を室温とすることとした。このように保存温度の影響を受けやすいことが予想されるため、冷所で保存すれば長い有効期間を担保できる可能性があると考えられる。

従って、審査センターとしては保存条件等を変更した長期保存試験を早急に実施し、有効期間を延長することが望ましいと考えており、長期保存試験を実施することを承認条件とすることとし、その試験成績が提出され、評価されるまでは室温保存条件下3ヶ月

月間を有効期間とすることが妥当であると判断した。

二. 生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

本品は、316L ステンレス鋼製ステント及びデリバリーシステムについては BX ステントと同じ原材料を使用した製品であることから、生物学的安全性試験を省略している。コーティングポリマーについては、医療用具としての生物学的安全性試験並びに溶出物の化学的安全性試験を実施し、シロリムスについては Wyeth Pharmaceuticals 社が Rapamune®の承認申請にあたって FDA に提出した毒性及び吸収、分布、代謝、排泄に関する試験からその安全性を評価している。

まず、コーティングポリマーに関する生物学的安全性であるが、本ステントと同用量の PBMA 及び PEVA をコーティングした 316L ステンレス鋼片を用い、本邦ガイドラインに合致する項目、すなわち細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性物質試験及び溶血性試験を実施しているほか、PBMA 及び PEVA のみコーティングしたステントを用いたブタ埋植試験により評価され、試験結果はすべて陰性であった。さらに、米国薬局方及び欧州薬局方をもとに、PBMA 又は PEVA を単独でステンレス鋼片にコーティングした検体の抽出液を用いて、それぞれ外観試験、還元性物質測定試験、不揮発分測定試験、紫外吸光度測定試験、緩衝容量測定試験及び重金属試験が実施されており、いずれも安全性で問題となる結果は認められなかった。これらの成績より、生物学的安全性及び化学的安全性は確認できたとする申請者の説明を審査センターは妥当であると判断した。

シロリムスの毒性については、Wyeth Pharmaceuticals 社が Rapamune®の承認申請にあたって FDA に提出した単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、局所刺激性の各試験から評価されている。単回投与毒性試験では、ラット、マウス、サルいずれの動物種において、試験した最高用量（ラット、マウス経口 800 mg/kg、サル経口 25 mg/kg）によって死亡例は確認されなかった。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験においては、リンパ系臓器及び組織の萎縮が観察された。遺伝毒性試験については復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験により評価され、いずれも陰性であった。また、ラット、マウスを用いたがん原性試験においては、長期間の免疫抑制作用によると思われる悪性リンパ腫及び肝細胞癌、及びテストステロン減少により誘発された黄体形成ホルモンの増加に起因すると考えられる精巣の間細胞腺腫が見られた。また、生殖発生毒性試験において、胚/胎児毒性（ラット）が認められた。シロリムスにより引き起こされたこれらの毒性は、いずれも CsA、FK506 等の他の免疫抑制剤で認められるものと同様の反応であった。しかし、CsA 及び FK506 投与により知られている毒性、特に神経毒性及び腎毒性については、シロリムス投与では認められなかった。

これらの結果より、シロリムスが例え免疫抑制剤としての血中濃度域に達したとして

も、これまでわが国で使用されている免疫抑制剤と同程度の毒性であることが予想されること、また、そもそもシロリムスが免疫抑制剤としての有効血中濃度域に達することは後述する国内薬物動態試験等の試験成績からは考えにくいことから、審査センターはこの毒性がシロリムスコーティングによるベネフィットを上回ることは無いと考え、許容できるものと判断した。

シロリムスの薬物動態については、Wyeth Pharmaceuticals 社が Rapamune®の承認申請にあたって FDA に提出した薬物動態試験結果から、本品の臨床における使用方法（冠動脈内留置）を考慮し、主として静脈内投与による試験結果を中心に評価された。さらに、本ステントのブタ冠動脈内留置によるシロリムスの薬物動態試験を実施し併せて評価された。

その成績によるとシロリムスは主として CYP3A4 による O-脱メチル化あるいは水酸化反応による代謝を受け、胆汁を介して糞中排泄されると考えられ、血液中の主要な存在形態は未変化体であることが確認された。このことより、CYP3A4 を介した薬物相互作用の可能性が考えられたが、各 CYP サブファミリーの酵素活性に対する阻害定数（1,826~18,260 ng/mL）と本ステントを用いた国内薬物動態試験において測定されたシロリムス最高血中濃度（2.00 ng/mL）から薬物相互作用の可能性は低いことが推測された。しかしながら、本品の安全性をより確保するため、この点について添付文書内の相互作用欄に「併用注意」と記載することとした。

ステントにコーティングされたシロリムスの血中濃度については、日本、米国におけるヒト薬物動態試験（シロリムス PK 試験）において測定された。先に行われた米国での PK 試験では最高血中濃度（ C_{max} ） $0.80 \pm 0.37 \text{ ng/mL}$ 、日本での PK 試験では C_{max} （1本群：0.86ng/mL 2本群：2.00 ng/mL）であり、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、低濃度を示したことから、全身性の薬理作用及び副作用が起こる可能性は極めて低いことが示唆された。

しかし、血中濃度が想定値以上に上がると全身性作用を想定しなければならないと考えられたため、審査センターではその可能性について検討するよう申請者に対して指摘し、申請者は以下のように回答した。

回答：海外において、肝機能障害患者にシロリムスの 15 mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータを健常成人と比較した時、 C_{max} 及び最高血中濃度到達時間について顕著な差が認められなかった。また、上記の肝機能障害患者及び健常成人の最高血中濃度（約 80 ng/mL）は、日本人患者に本ステントを留置した後に到達する最高血中濃度（2本群：2.00 ng/mL）の約 40 倍の高濃度領域にあると考えられる。

この回答について、専門協議の結果を踏まえ、肝障害患者に対し本ステントを留置した際にも、過度にシロリムスの血中濃度が上昇する可能性はほとんどなく、したがってシロリムスの全身性作用が発現する恐れはないと審査センターは判断した。また、申請

者の回答にあるように肝機能低下時においても経口投与時のトラフ値を超える可能性は低いことが予想され、特別な疾患の患者に、薬物濃度の面から注意喚起をする必要性を認めないことを審査センターは了承した。

また、本品のエチレンオキサイドガス滅菌に関する安全性については、バリデーショ
ン試験により 10^6 の無菌性が保証されており、また残留濃度も 25 ppm 未満であった。
審査センターはこれを了承した。

ホ. 性能に関する資料

性能を裏付ける試験として、ステントへのシロリムスコーティング用量、組織内への放出、長期有効性、安全性に関する検討を行った成績が添付された。

シロリムスによるステント内再狭窄抑制の作用機序に関しては、未だ科学的に明らかになっておらず、シロリムスの薬理作用に関する論文報告などから、申請者は以下のように作用機序を推定している。シロリムスの免疫抑制剤としての薬理作用は、抗原刺激などに伴う T 細胞の活性化及び増殖を抑制することに起因する。また、シロリムスの細胞増殖抑制のメカニズムは細胞周期を停止させることに起因することから、T 細胞に留まらず他の細胞の増殖も抑制する。その結果、シロリムスはステント留置が引き金となり生じる血管のリモデリングに対し、血管平滑筋細胞の増殖阻害に加え、炎症性サイトカインの抑制や免疫担当細胞の増殖抑制により炎症を抑制し過度なリモデリングを抑制することが考えられる。

シロリムスの作用機序に対し、審査センターは以下の点について指摘した。

1. 血管平滑筋細胞だけでなく血管内皮細胞の増殖を抑制した場合、ステント留置部位の内膜化が遅れ、血栓形成が促進される恐れがあるのではないかと説明すること。
2. 心筋細胞に対する影響はないか。特に留置部位の近縁組織については血中濃度も高く危険性はないかと説明すること。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

1. シロリムスコーティングステントをブタ冠動脈に留置した各種試験において、金属ステントと同様に血管の完全な内皮化が認められ、ステント留置部位の内皮細胞による被覆を免疫染色により確認した。したがって、*in vivo* では、シロリムスは内皮細胞の増殖あるいは遊走を阻害しないと考えられた。
2. シロリムスコーティングステントをブタ冠動脈に留置した各種試験における心臓の病理組織学的検査データを検証した結果、シロリムスによる心筋への直接の影響は低いと考えられた。また、ステント留置部位における局所への影響を検討するため、ブタ冠動脈内に本ステント留置による追加試験を実施し、ステント留置部遠位及び循環血中のシロリムス濃度を測定した。その結果、留置部遠位の血中濃度は 0.47 時間後に C_{max} (4.46 ng/mL) に達し、その後循環血中

濃度との差はなく並行して消失した。また、この時の C_{max} は、シロリムスを免疫抑制剤として反復経口投与した時の最高血中濃度 (2mg/日投与 : 12.2 ng/mL) を下回るものであった。

申請者も述べているとおり、現在のところ内膜化の遅れを起こすという成績は示されていないが、作用機序的に起こることが否定できないことから、審査センターとしては亜急性血栓症については引き続き観察していく必要があると考える。FDA では亜急性血栓症について重大な問題であると認識し、市販後臨床試験とは別に使用した全例に対し亜急性血栓症が生じた場合には報告することを要求している。

以上の内容について専門協議において協議した結果、市販後調査以外にも、亜急性血栓症が生じた症例の報告義務を課すことが妥当であると審査センターは判断した。

【シロリムス用量について】

6、18、60、180、600 μg のシロリムスをコートしたコーティングステントをブタ冠動脈に留置し、局所における用量依存性について検討した成績を表 1 に示す。

表 1 ステントをブタ冠動脈内に留置 30 日後のステント内組織学的形態計測

	閉塞面積 %	内膜面積 (mm^2)	内膜厚 (μm)	内膜/ 中膜比率	損傷 スコア	炎症 スコア	内膜 フィブリン	外膜線維 症スコア
金属	40.737	2.393	335.774	1.851	0.775	0.575	0.350*	0.375
ポリマーコーティング	46.482	3.154	410.637	2.396	0.700	0.575	0.400	0.325
6 μg シロリムス	36.243	2.297	309.798	1.469*	1.375	0.781	0.844*	0.875
18 μg シロリムス	31.153	1.852*	241.502	1.398*	0.969	0.719	1.063*	0.625
60 μg シロリムス	35.141	2.057	279.895	1.573*	1.063	0.781	1.219*	0.844
180 μg シロリムス	26.748*	1.757*	212.847	1.240*	0.521	0.438	0.813*	0.469
600 μg シロリムス	25.008*	1.619*	196.476	1.206*	0.500	0.214	0.929*	0.750

値は平均値。

*ポリマーコーティングステントと比較して有意差あり $p < 0.05$ (ANOVA 及び Dunnett 検定)

18 μg で認められた内膜面積の減少効果は 60 μg で一旦消滅し、また 180 μg で復活するというように、明確な用量反応性は認められなかった。しかし、申請者はその後のブタ冠動脈を用いた性能試験及び製品では 180 μg (単位表面積に換算して 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を選択している。そのため、審査センターでは申請者に対して、シロリムスの用量設定意図を説明するよう求めたところ、以下のように回答した。

1. ウサギ腸骨動脈を用いた試験で、196 μg /ステント (単位表面積に換算して 153 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) で効果を確認した。
2. ブタ冠動脈では用量反応性が明確ではないが、125~430 μg /ステントの範囲 (単位表面積に換算して 98~336 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) で効果を確認した。

これらの試験成績をもとに、140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ を標準臨床用量と定めた。