

高度管理医療機器

機械器具 (51) 医療用尿管及び体液誘導管

バルーン拡張式血管形成術用カテーテル

JMDNコード:17184014

IN.PACT Admiral

薬剤コーティングバルーンカテーテル (IN.PACT Admiral)

再使用禁止

【警告】

1. 関連学会が定める適正使用指針に示す症例選択等を遵守して、本品を使用すること[遵守しない場合、再狭窄等の有害事象を引き起こすおそれがある。]
2. バルーン拡張用溶液には水性造影剤と生理食塩液の混合液(1:1)を使用し、空気又はその他の気体は使用しないこと。[バルーン拡張に空気又はその他の気体を使用すると、塞栓が生じるおそれがある。推奨されている拡張用溶液を使用した場合のみ、本品の *in vitro* での安全性及び有効性が確認されている。]
3. バルーン拡張圧は、最大拡張圧(RBP)を超えないこと。[RBPを超えるとバルーンが破裂して血管内膜に損傷を与えたり、解離を生じたりする危険性がある。なお、RBP14atm 又は 11atm(200mmHg-250mmHg)は、*in vitro* 試験の結果に基づいて設定されている。バルーンへの過剰な加圧を予防するため、インフレーションデバイス(圧力計付き拡張装置)の使用を推奨する。]
4. 抗血小板療法においては、使用時に十分に効果が期待できる状態になるよう、十分な前投与を行うこと。
5. 臨床試験において、術後少なくとも 1 か月間の二剤抗血小板療法(DAPT)が推奨されている(【使用上の注意】、2. 重要な基本的注意及び【臨床成績】の項参照)。推奨期間後の DAPT については、本品による治療病変と異なる部位にすでに留置されているステントがある場合、又はステント内再狭窄病変の場合、その推奨されている期間を確認の上、適切に行うこと。出血等の副作用のリスクに留意しながら、患者の背景因子、病変部の解剖学的特徴等を十分考慮し、患者の状態に応じて定期的なフォローアップを行うとともに、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討すること。また、抗凝固剤等との併用によって出血のリスクが増大する可能性があるため、十分注意すること。
6. 本品の使用にあたっては、治療後の抗血小板剤の投与が必要であるため、併用する抗血小板剤の添付文書を必ず参照し、出血、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用の発現のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。また、使用前に、本品の特性(利点とリスク)とともに、治療後の抗血小板療法に伴うリスク等について患者に十分に説明し、理解したことを確認した上で使用すること。

【禁忌・禁止】

1. 適用対象(患者)
 - 1) 抗血小板療法、抗凝固療法が禁忌である患者に使用しないこと[DAPT は血小板凝集及び血液凝固を減少させ、血管内手技後の開存性を維持する。また、DAPT は血栓塞栓性事象を減少させる。詳細情報については抗血小板薬の添付文書を参照すること。]
 - 2) 血管形成術用バルーンの完全な拡張、又はデリバリーシステムの適切な配置を妨げる病変を有すると判断された患者に使用しないこと[前拡張が適切に実施できた場合のみ、本品の有効性及び安全性が確認されている。]
 - 3) パクリタキセルに対する既知のアレルギー又は過敏症がある患者に使用しないこと。
 - 4) 妊婦若しくは授乳婦又は子供をもうける予定のある患者(男性及び女性)に使用しないこと[パクリタキセルが母乳から移行するかどうか、又はパクリタキセルの曝露が乳児に対する有害事象を引き起こす可能性があるかどうかは不明である。]
2. 使用方法
 - 1) 再使用禁止
 - 2) 再滅菌禁止[再滅菌を想定していないため、不適切な滅菌によって、性能を損ねたり、感染が起こったりするおそれがあるため。]

【形状・構造及び原理等】

本品は、狭窄性血管における経皮的血管形成術(PTA)に際し使用するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルである。本品の遠位側にあるバルーンには薬剤コーティングが施されている。薬剤コーティングは、薬剤のパクリタキセルと担体である尿素から構成されている。本品はオーバーザワイヤ(OTW)型の末梢血管用バルーンカテーテルである。

** <機器の構造>



- ① ガイドワイヤポート
- ② ハブ
- ③ 拡張ポート
- ④ ストレインリリーフ
- ⑤ シャフト
- ⑥ カテーテル有効長
- ⑦ X線不透過性バルーンマーカ
- ⑧ バルーン
- ⑨ X線不透過性センターバルーンマーカ(200mm 及び 250mm のみ)

** <バルーンサイズ>

直径 (mm)	バルーン長(mm)							
	20	40	60	80	120	150	200	250
4.0	X	X	X	X	X	X	X	X
5.0	X	X	X	X	X	X	X	X
6.0	X	X	X	X	X	X	X	X
7.0	X	X	X	X	---	---	---	---

- 1) ガイドワイヤ推奨径: 0.89mm(0.035 インチ)
- 2) 推奨拡張圧: 8atm
5atm(200mmHg-250mmHg)
- 3) 最大拡張圧: 14atm
11atm(200mmHg-250mmHg)

<血液・体液に直接接触する成分の原材料>

- 1) バルーン: ポリアミド
- 2) シャフト: ポリエーテルブロックアミド
- 3) 薬剤コーティング: パクリタキセル、尿素

【原理等】

本品の手技は、標準的な PTA に準じている。本品を透視下で標的病変へデリバリーする。圧力計付拡張器(インフレーションデバイス)を用いて希釈造影剤(造影剤と生理食塩液)の注入により本品カテーテル先端のバルーンの膨らみをコントロールし、狭窄性血管を物理的に拡張する。拡張後、バルーンを収縮し、本品を病変と体内から抜去する。

バルーンにコーティングされている薬剤成分(パクリタキセル)により再狭窄を抑制させることが期待される。

**

表 1. 製品マトリクス及び薬剤含量

製品コード (80cm カテーテル)	製品コード (130cm カテーテル)	バルーン 径(mm)	バルーン 長(mm)	標準バク リタキセル含 量(μg)
ADM 040 020 08P	ADM 040 020 13P	4.0	20	1089
ADM 040 040 08P	ADM 040 040 13P	4.0	40	1969
ADM 040 060 08P	ADM 040 060 13P	4.0	60	2848
ADM 040 080 08P	ADM 040 080 13P	4.0	80	3728
ADM 040 120 08P	ADM 040 120 13P	4.0	120	5487
ADM 040 150 08P	ADM 040 150 13P	4.0	150	6807
ADM 040 200 08P	ADM 040 200 13P	4.0	200	9006
ADM 040 250 08P	ADM 040 250 13P	4.0	250	11205
ADM 050 020 08P	ADM 050 020 13P	5.0	20	1454
ADM 050 040 08P	ADM 050 040 13P	5.0	40	2553
ADM 050 060 08P	ADM 050 060 13P	5.0	60	3653
ADM 050 080 08P	ADM 050 080 13P	5.0	80	4752
ADM 050 120 08P	ADM 050 120 13P	5.0	120	6951
ADM 050 150 08P	ADM 050 150 13P	5.0	150	8601
ADM 050 200 08P	ADM 050 200 13P	5.0	200	11350
ADM 050 250 08P	ADM 050 250 13P	5.0	250	14098
ADM 060 020 08P	ADM 060 020 13P	6.0	20	1850
ADM 060 040 08P	ADM 060 040 13P	6.0	40	3170
ADM 060 060 08P	ADM 060 060 13P	6.0	60	4489
ADM 060 080 08P	ADM 060 080 13P	6.0	80	5809
ADM 060 120 08P	ADM 060 120 13P	6.0	120	8448
ADM 060 150 08P	ADM 060 150 13P	6.0	150	10427
ADM 060 200 08P	ADM 060 200 13P	6.0	200	13726
ADM 060 250 08P	ADM 060 250 13P	6.0	250	17024
ADM 070 020 08P	ADM 070 020 13P	7.0	20	2279
ADM 070 040 08P	ADM 070 040 13P	7.0	40	3819
ADM 070 060 08P	ADM 070 060 13P	7.0	60	5358
ADM 070 080 08P	ADM 070 080 13P	7.0	80	6897

** バルーンコンプライアンスチャートは後述の表 17 及び表 18 を参照すること。

【使用目的又は効果】

** <使用目的>

本品は、対照血管径4mm以上、7mm以下の浅大腿動脈及び/又は膝窩動脈における、350mm以下の新規病変、再狭窄、又はステント内再狭窄病変を有する患者の経皮的血管形成術(PTA)において使用することを目的としている。

<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>

本品は関連学会が定める適正使用指針を遵守して使用すること。

【使用方法等】

1. 本品バルーンカテーテルのサイズの選択

標準バルーン径が、病変より遠位の内径に合致してはいくなくてはならない。バルーン長は、両端で約 1cm 病変長を超えてはいくなくてはならない。

2. 血管前処置

- 1) 本品の使用前に適切な血管前処置を行うこと。
- 2) 血管前処置に PTA バルーン(前拡張)を使用する場合、本品の適切なサイズを導入するため対照血管径より 1mm 小さい径の PTA バルーンを使用する。

3. PTA 準備

- 1) 併用機器の使用方法に従って、インフレーションデバイス、イントロデューサシース及びガイドワイヤを準備する。表 2 を参考に、適切なサイズのイントロデューサシースを選択する。

表 2. 最小適合イントロデューサシース径

バルーン径(mm)	イントロデューサシース径(Fr)
4.0	5
5.0, 6.0	6
7.0	7

- 2) 術前・術後の薬物療法は【警告】欄及び【臨床成績】、「4. 臨床試験」における併用薬の投与計画及び服用状況に記載のとおり、適切な管理を行う。
- 3) 標準手技に従って、血管アクセス部位の準備を行う。

- 4) 併用機器の使用方法又は標準手技に従って、ガイドワイヤを止血弁から挿入する。ガイドワイヤを注意深くイントロデューサシースに挿入する。
- 5) 必要に応じて、トルクデバイスを装着する。X線透視下において、ガイドワイヤを標的血管へ進め、狭窄部位を通過させた後、トルクデバイスを脱着する。

4. 本品の準備

- 1) 本品は、保護用ブリスターで梱包されている。本品及び滅菌包装材料に損傷がないか確認する。すべての準備が整ったのち、カテーテルを包装から慎重に取り出す。挿入準備が整うまで本品を取り出してはならない。
- 2) 折りたたまれたバルーンには、小さな気泡が含まれていることがあり、使用前に除去する必要がある。ストップコックを拡張ポートに接続する。生理食塩液を部分的に満たしたルアーロックシリンジをストップコックに接続し、ストップコックを開放する。シリンジを下向きに垂直に保持し、プランジャーを引き抜き、気泡が完全に抜け出すまでバルーン拡張ラインに 30 秒間陰圧をかける。
- 3) 気泡が完全に抜けきった後、ストップコックを閉め、シリンジを取り除く。
- 4) バルーンから保護シースと、スタイレットが挿入されている場合にはスタイレットを取り除き、破棄する。保護シースを挿入の補助又はリラップに用いてはならない。
- 5) 生理食塩液で満たしたシリンジをガイドワイヤポートに接続する。先端チップから生理食塩液が出るまでフラッシュする。

5. インフレーションデバイスと本品の接続

- 1) インフレーションデバイスに 15mL の造影剤と生理食塩液の混合液を満たす。バルーン拡張には空気又はその他の気体は使用しないこと。推奨されている拡張用溶液(等しい割合の造影剤と生理食塩液)だけを使用する。準備中、バルーンに陽圧をかけないこと。
- 2) インフレーションデバイスから完全に空気を除去する。
- 3) ストップコックを拡張ポートに接続した状態でインフレーションデバイスを接続する。ストップコック及びインフレーションデバイスに気泡がないことを確認する。

6. デリバリー及び拡張手順

- 1) 病変を通過して配置されている位置決め済みのガイドワイヤ上にバルーンカテーテルの遠位先端を配置する。
- 2) 直接 X 線透視下で確認しながら、カテーテルを前進させる。ストップコックを閉じている間、キックを避けるために止血弁を通過してゆっくりと少しずつカテーテルを先に進める。止血弁を開いてバルーンが通過しやすいようにし、バルーンコーティングに対する損傷も防止する。バルーンが通過したら可能な限り強く止血弁を締めて、カテーテルが容易に移動できるようにする一方で、血液の逆流を防止する。
- 3) X 線透視下で、X 線不透過性マーカを使用して拡張させる病変内にバルーンを配置する。既にこの時点でインフレーションデバイスと接続していない場合は、本項 5 に従ってインフレーションデバイスと本品を接続する。
- 4) ストップコックを開放し、コンプライアンスチャートに記載された適切な圧力をかけバルーンを拡張し、圧力を維持するためにストップコックを閉じる。病変の拡張を最適に行うために、180 秒の拡張を推奨する。
- 5) 薬剤溶出には 60 秒かかる。60 秒以上拡張した際に、PTA 不成功のために追加の拡張が必要と判断した場合には、医師の判断により非薬剤コーティング PTA バルーンを用いる(PTA バルーンは本品より短いものを選択する。)

7. 抜出手順

- ** 1) ストップコックを開放し、インフレーションデバイスに陰圧をかけて、バルーンを収縮させる。200mm 及び 250mm バルーン長を除くすべてのバルーンにおいては、完全にバルーンが収縮するまで、十分な時間(60 秒間)をかける。200mm 及び 250mm バルーン長においては、完全にバルーンが収縮するまで、十分な時間(120 秒)をかける。長いバルーンでは収縮に要する時間も長い場合がある。バルーン内に造影剤が存在しなくなったことにより、バルーンが収縮したことを確認する。
- 2) バルーンが完全に収縮したことを確認後すぐにインフレーションデバイスを外し、止血弁を開き、止血弁を通過してイントロデューサシースから収縮したバルーンカテーテルを抜去する。止血弁をしっかり締める。

- 3) 必要に応じて、血管内に残存しているガイドワイヤ/イントロデューサースを使用し、他のバルーンタイプ又はサイズと交換することもできる。
- 4) 上記ステップの完了後、ガイドワイヤ/イントロデューサースを抜去し、止血弁を閉じる。

8. 本品の複数使用

- 60 秒間の拡張時間前に、最初の本品バルーンが破裂した場合、病変の処置に本品を追加使用できる。
- 病変を完全に覆い、近位と遠位の両端を約 1cm 覆うのに、複数の本品が必要である場合、病変の処置に本品を追加使用する。

本品の最長サイズよりも長い病変のために、複数の本品が必要となった場合には、バルーンを少なくとも 1cm オーバーラップさせること。追加する本品のサイズは、オーバーラップを可能にし、近位及び遠位両方で病変より約 1cm 先まで延長して病変を覆うのに必要な長さより長くしてはならない。適切なサイズの選択は、過剰なオーバーラップを避けるために重要である(図 1~4 を参照のこと)。

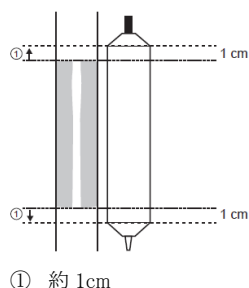


図 1. 単一バルーンを用いた病変の治療

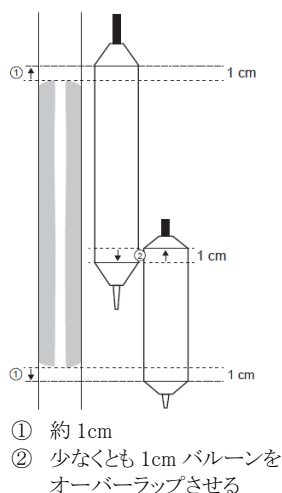


図 2. 本品を複数使用して病変を治療する際の推奨オーバーラップ

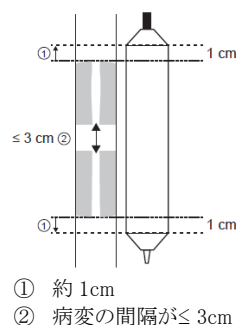


図 3. 単一バルーンを用いたタンデム病変の治療

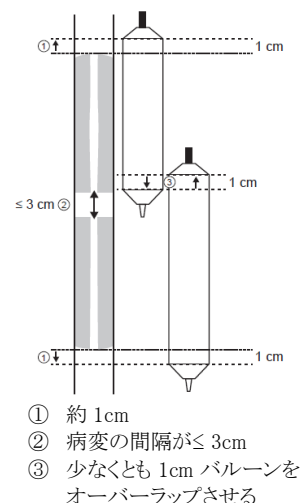


図 4. 本品を複数使用してタンデム病変を治療する際の推奨オーバーラップ

[使用方法等に関連する使用上の注意]

- 1) バルーン拡張前に本品を抜去する必要がある、再度拡張を試みる場合には、新しい本品を使用すること。血管前処置後に本品が病変を通過できない場合、本品の薬剤成分を効果的に病変にデリバリーするため 2 本目の本品(新品)を用いて病変通過を試みるべきである。
- 2) 対側からのアプローチによって、腸骨動脈の分岐を超える場合には、長いイントロデューサースの使用を推奨する。
- 3) スtent内再狭窄を治療する場合、ガイドワイヤがスtentストラットではなく病変内腔を通過していることを確認すること。
- 4) バルーンの薬剤コーティング部分に必要以上に触れたり、準備及びデリバリー前に液体と接触させないこと。必要以上に触れたり操作したりすると、バルーンのコーティングが損傷したり、使用前に薬剤が放出したりしてしまう可能性がある。
- 5) 気泡を完全に除去することができない場合、カテーテルに漏れがあるおそれがあるため、新しい本品に交換する。
- 6) バルーンプロフィールを保つために、イントロデューサースに挿入する前は、陰圧を維持することが重要である。
- 7) エア抜き中は保護シースを装着したままにすること。
- 8) 空気の介入を最小限にするため、吸引及びフラッシュを行い、手技中は、カテーテルの接続をしっかりと維持すること。
- 9) インフレーションデバイスのチューブ及びシリンジに気泡があってはならない。気泡を取り除くためには、先端を上に向け、造影剤と生理食塩液の混合液を 1mL ほど押し出す。
- 10) 強く抵抗を感じた場合、イントロデューサースを介してカテーテルを前進させてはならない。
- 11) 本品は単回拡張のみの使用である。
- 12) 本品は、スtentの拡張又はデリバリーを目的としているわけではない。
- 13) いかなる場合も、バルーンの拡張中にガイドワイヤを移動してはならない[バルーンの拡張中にガイドワイヤを移動すると、バルーンが破裂して血管内膜に損傷を与えたり、解離を生じたりする危険性がある。]
- 14) 本品使用後に更に拡張が必要な場合には、本品よりも短い長さの非薬剤コーティング拡張バルーンを使用して後拡張を行う。
- 15) 本品は、前拡張及び後拡張に用いてはならない。
- 16) 手技起因の合併症を減らすために病変の被覆には最小数の本品を用いる。
- 17) バルーンの取扱い及び準備に関する注意事項
 - (1) 製品を使用する直前まで、パウチの内容物を取り出してはならない。
 - (2) バルーンのコーティング又は折りたたまれたバルーンを傷つけないよう、注意して製品を取り扱うこと。
 - (3) 気泡をバルーンから除去するときには、保護シースを所定の位置に装着したままにしておく。
 - (4) 拡張カテーテルの挿入前に、PTA に関する標準手技に従って、適切な薬剤を患者に投与する。
 - (5) カテーテル使用時は、血液凝固に注意する。挿入前に、ヘパリン化生理食塩液又は同等の溶液で、血管系に挿入

されるすべての製品を洗浄及び浸漬する。本品使用時はガイドワイヤポートからガイドワイヤルーメンを生理食塩液で、液体が遠位端の先端チップから出るまでフラッシュする。本品をゆすいだり、拭いたりしてはならない。

- (6) 製品をアルコールなどの有機溶剤に曝してはならない。
- (7) 血管に損傷を与える危険性を抑えるためには、バルーンの拡張径は病変のすぐ遠位の血管の径と合わせる必要がある。

18) バルーン配置に関する注意事項

- (1) 拡張した状態のバルーンを操作してはならない。
- (2) 使用するイントロデュースシースのルーメンサイズは、本品を収納するのに適してはならない。適合イントロデュースシース径(表 2)及び本品のクロッシングプロファイルを参照のこと。
- (3) 操作中に抵抗を感じた場合、本品を前進又は後退させる前に蛍光透視法、ロードマッピング、デジタルサブトラクション血管造影(DSA)等で抵抗の原因を判断する。
- (4) 過拡張(推奨拡張圧:811kPa[8atm]又は 507kPa[5atm]、最大拡張圧:1,419kPa[14atm]又は 1,115kPa[11atm])を防止するために圧力モニタリングデバイスをすること。
- (5) ガイドワイヤが先端チップから出ていない状態で本品を進めないこと。
- (6) 適切な血管前処置が本品の使用前に実施されなければならない。前拡張のみを用いた血管前処置が臨床試験で実施された。

19) バルーンカテーテルの抜去に関する注意事項

- (1) イントロデュースシースが、バルーンカテーテルと同軸上に配置されていることを確認してから、注意深く本品を抜去する。
- (2) バルーンカテーテルをイントロデュースシース内へ引き戻すときに異常な抵抗を感じた場合、必ずバルーンカテーテルとイントロデュースシースとを 1 つのユニットとして一緒に抜去し、血管に対する損傷のリスクを抑える。この作業は、X 線透視下において目視で実施すること。
- (3) バルーン拡張前に本品を抜去する必要がある、再度拡張を試みる場合には、新しい本品を使用すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること。)

- 1) 造影剤に対して重篤な反応の既往のある患者に関しては、本品を使用することのリスク及びベネフィットについて評価を行うこと。
- 2) 治療前に推奨される特定の抗血小板剤治療に対するアレルギー反応を確認し、術前の適切な代替管理(別の薬剤の使用等)を検討すること。

2. 重要な基本的注意

- 1) 本品の使用には、血栓症、血管合併症若しくは出血事象、又はそのうち 2 つ以上の経皮的血管形成術に起因するリスクを伴う。
- ** 2) 患者の安全性確保のため必要な場合、ベイルアウト手技を検討すること。なお、臨床試験において、ベアメタルステントを用いた Provisional Stenting は、バルーンによる後拡張を実施後、残存狭窄率が 50%以上又はグレード D 以上の重大な血流障害の解離が確認された場合など、PTA 不成功に至った場合のみ施行した。
- 3) 手技前及びインターベンション後 1 か月以上、2 剤併用抗血小板薬療法を実施し、手技後 6 か月以上アスピリンを継続することを推奨する。医師の裁量によって抗血小板療法を延長することもある。
- * 4) 本品を複数使用した場合、パクリタキセル含量が 34,854µg を超える場合の有効性及び安全性は確立されていない。
- 5) 長さ 100mm を超える完全閉塞を含む病変、人工血管又は血管吻合部及び重度石灰化病変については、臨床試験において使用経験がなく、本品の安全性及び有効性は確立されていない。
- 6) 前拡張後に血流を制限する解離又は高度残存狭窄が認められる病変に対しては、臨床試験において使用経験がなく、本品の有効性及び安全性は確立されていない。
- 7) 本品使用後に再狭窄をきたした病変に対しては、臨床試験において使用経験がなく、本品の有効性及び安全性は確立されていない。
- 8) 他の手技との併用
手技中又は治療不成功に至った場合に薬剤溶出型ステント又は

は他の薬剤コーティングバルーンカテーテルと本品を併用した場合の本品の安全性及び有効性は評価されていない。

- 9) 患者状態に鑑み、リスクベネフィットを考慮して、本製品を使用すること。
- 10) 海外における情報と併せ、本邦の代表的な成績も踏まえ(【主要文献及び文献請求先】の項参照)、インフォームドコンセントを行うこと。

3. 相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること。)

1) 併用注意(併用に注意すること。)

薬剤相互作用

本品において、公式の薬物相互作用試験は実施していない。臨床試験の薬物動態(PK)サブスタディでは、本品での治療後のパクリタキセルの全身濃度は低く、迅速に排出され、併用薬による薬物間相互作用の影響の可能性を低減している。パクリタキセルへの相互作用が既知である薬剤を使用している患者に対し本品を使用することを決定する場合、又は最近本品の治療を受けた患者に対しそのような薬剤の治療を開始することを決定する場合は、全身性及び局所的な薬物相互作用の両方に対する考慮が必要である。詳細は「6.その他の注意」、[パクリタキセルに関する情報]を参照のこと。

4. 不具合・有害事象

1) 不具合

末梢血管用バルーンカテーテルの使用に起因する可能性のある不具合には下記があげられるが、これらには限定されない。

[重大な不具合]

- バルーンの破裂
- バルーン若しくはカテーテルシステム、又はその両方の構成部品の断裂、損傷
- バルーンの機能不全
- 病変通過の失敗
- カテーテル抜去困難

2) 有害事象

本品の使用に起因する可能性のある有害事象には下記があげられるが、これらには限定されない。

[重大な有害事象]

- (急性)血管閉塞
- アクセス部位の疼痛
- 造影剤、抗血小板療法又はその他のカテーテルシステムの構成部品(原材料、薬剤及び担体)に対するアレルギー反応
- 下肢の切断又は喪失
- 不整脈
- 動脈瘤
- 動脈血栓症
- 動静脈瘻
- 死亡
- 解離
- 塞栓
- 発熱
- 血腫
- 出血
- 高血圧/低血圧
- 炎症
- 組織/臓器の虚血/梗塞
- アクセス部位の局所的感染
- 局所又は末梢側塞栓事象
- 穿孔又は動脈破裂
- 偽動脈瘤
- 腎機能不全又は腎不全
- 拡張動脈血管の再狭窄
- 敗血症又は全身性感染症
- ショック
- 脳卒中
- 全身性塞栓
- 血管攣縮又は萎縮
- 外科的修復を要する血管外傷
- 再狭窄

3) パクリタキセルに関連する有害事象

全身性作用は予想されないが、パクリタキセル薬剤コーティングによって生じる可能性のある、上記には記載されていない潜在的有害事象は、以下のとおりである。ただし、これらには限定されない。パクリタキセルで観察され得る有害事象の詳細については医療用医薬品の添付文書等を参照すること。

[パクリタキセルに関連する重大な有害事象]

- ・アレルギー反応/免疫反応
- ・脱毛症
- ・貧血症
- ・消化管症状
- ・血液疾患(白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症など)
- ・肝臓酵素の変化
- ・炎症、細胞傷害又は壊死など、血管壁における組織学的変化
- ・筋肉痛/関節痛
- ・骨髄抑制
- ・末梢神経障害
- ・間質性肺炎

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

1) 妊婦、授乳婦への適用

本品は妊娠中及び授乳中の女性には禁忌である【禁忌・禁止】を参照)。「6.その他の注意」,[パクリタキセルに関する情報]の「4) 発がん性、遺伝毒性及び生殖毒性」を参照のこと。

2) 小児への適用

小児患者における本品の安全性及び有効性は確立されていない。

6. その他の注意

[パクリタキセルに関する情報]

1) 作用機序

本品が新生内膜の産生に作用するメカニズムは、いまだ完全に実証されているわけではない。パクリタキセルが新生内膜の増殖を阻害する基本的メカニズムとして、細胞分裂のG2/M期の脱重合の防止による微小管の安定化を促進する。したがって、微小管網は、正常な有糸分裂プロセスに必要な動的再配列を維持できない。

2) 薬物動態

本品での治療後のパクリタキセルの薬物動態プロファイルを、2,850µg～16,900µgのパクリタキセルを投与した患者25例で評価した。本評価結果はIN.PACT SFA試験のサブスタディとして実施され、【臨床成績】に記載されている。治療患者に対するパクリタキセルの全身曝露は少なく、二相性の低下によって迅速に排出された。C_{max}の範囲は1.0～35.9ng/mL、及びAUC_{0-∞}の範囲は11.4～128.8hr*ng/mLであった。これらのデータは本品による治療がもたらすパクリタキセルの全身曝露が少ないことを示している。

本品から放出されるパクリタキセルの組織内薬物動態については、正常な腸胃大動脈に対する処置後のブタモデルで確認済みである。標準コーティング量(3.5µg/mm²)でのパクリタキセルについて0、1、60及び180日に測定した動脈組織中濃度の平均値を下表に示す。

表 3. 動物試験における動脈組織中のパクリタキセル濃度

動脈組織中のパクリタキセル濃度 (ng/mg) (標準コーティング量)				
処置後日数	0	1	60	180
検体数	12	12	12	12
平均値	35.43	7.32	0.21	0.18

3) 代謝

パクリタキセルの代謝変換は、主にシクロム P450 2C8 (CYP2C8) 及び 3A4 (CYP3A4) を通じて肝臓で起こる。CYP2C8 及び CYP3A4 アインザイムの作用と競合するか又はそれらの作用を阻害する可能性のある作用物質は血漿中パクリタキセルレベルを上昇させると考えられる。

4) 発がん性、遺伝毒性及び生殖毒性

パクリタキセルの潜在的発がん性を評価することを目的とした、動物における長期的試験は、査読付き文献で公表されていない。パクリタキセルは Ames 試験又は CHO/HGPRT 遺伝子突然変異アッセイで突然変異原性を示さなかった。しかし、パクリタキセルが細胞増殖に干渉するメカニズムは、細胞分裂時に微小管の安定化の結果として染色体の消失を招く可能性がある。パクリタキセルは、ヒト正常細胞に対して *in vitro* で実証された異数性誘発性薬剤であり、マウス骨髄小核試験法でも陽性反応を呈する。ただし、パクリタキセルが、DNA に直接作用して鎖分解を誘発するということは、まだ実証されていない。

生殖毒性は以前、*in vivo* でウサギ及びラットの両方を用いて評価した。ウサギの胎児の器官形成期におけるパクリタキセル

3.0mg/kg/日の投与は、胚毒性及び胎児毒性を誘発し、母体毒性も認められた。1.0mg/kg/日では催奇形性は認められなかった。なお、胎児死亡によって、より高い投与量での影響は評価できなかった。ラットでは、≥1mg/kg/日で生殖機能障害が認められた。ちなみに、IN.PACT SFA 試験の PK サブスタディのパクリタキセルの平均投与量は 7,454µg、被験者の平均体重は 91kg、理論上の標準薬剤含量は 0.082mg/kg であった(コーティングのすべてのパクリタキセルが全身循環に入ると仮定した場合)。

【臨床成績】

1. IN.PACT SFA 試験

IN.PACT SFA 試験は、前向き、多施設共同、無作為化(本品群と PTA 群が 2:1)、単盲検試験で、欧州で実施された IN.PACT SFA I 試験 (150 例登録) 及び米国で実施された IN.PACT SFA II 試験 (181 例登録) の 2 つの試験で構成される。

本試験は、跛行及び安静時疼痛の症状を有する被験者のうち、浅大腿動脈(SFA)若しくは近位膝窩動脈(PPA)、又はその両方に新規狭窄若しくは非ステント留置再狭窄病変、又はその両方の診断所見が得られた被験者を対象に、本品の有効性及び安全性を標準的な非コーティング PTA バルーンと比較して評価するために実施された。

試験の主要安全性評価項目(30 日目までに機器及び手技に関連する死亡がないこと、12 か月目までに標的下肢の大切断がないこと、及び 12 か月以内に臨床的定義に基づく標的血管血行再建術がないこと)の複合評価項目は、本品群で 95.7%、PTA 群で 76.6%(p<0.001)であった。本品群は、既定の 10%の非劣性マージンを満たし、逐次分析アプローチを用いて、PTA 群より安全性が優れていることが示された。主要有効性評価項目である、12 か月時点の一次開存率は、本品群で 82.2%、PTA 群で 52.4%であった(p<0.001)。本品群は PTA 群より統計的に優れていることが示された。

表 4. 主要安全性及び有効性評価項目

成績	本品 DCB (N=220)	PTA (N=111)	差 [95% CI]	p-値
主要安全性評価項目	95.7% (198/207)	76.6% (82/107)	19.0% [10.5%, 27.5%]	<0.001
主要有効性評価項目 12 か月後の一次開存率	82.2% (157/191)	52.4% (54/103)	26.2% [15.1%, 37.3%]	<0.001

表 5. 360 日までの重篤な有害事象－MedDRA 分類に基づく

重篤な有害事象	本品 DCB (N=220)	対照機器標準 PTA (N=111)
1 件以上重篤な有害事象を有する被験者	46.4%(102/220)	55.9%(62/111)
血液及びリンパ系障害	2.3% (5/220)	1.8% (2/111)
貧血	1.8% (4/220)	0.9% (1/111)
心臓障害	9.5% (21/220)	6.3% (7/111)
急性心筋梗塞	1.4% (3/220)	0.0% (0/111)
狭心症	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
心房細動	0.9% (2/220)	1.8% (2/111)
うっ血性心不全	2.7% (6/220)	0.9% (1/111)
冠動脈疾患	3.2% (7/220)	0.9% (1/111)
心筋梗塞	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
胃腸障害	4.1% (9/220)	0.9% (1/111)
胃腸出血	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
一般・全身障害及び投与部位の状態	5.5% (12/220)	4.5% (5/111)
胸痛	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
血管穿刺部位血腫	0.9% (2/220)	0.0% (0/111)
肝胆道系障害	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
感染症及び寄生虫症	3.6% (8/220)	1.8% (2/111)
壊疽	0.9% (2/220)	0.0% (0/111)
傷害、中毒及び処置合併症	5.9% (13/220)	12.6% (14/111)
動脈再狭窄	0.5% (1/220)	3.6% (4/111)
動脈ステント内再狭窄	1.4% (3/220)	0.9% (1/111)
末梢動脈再閉塞	0.0% (0/220)	3.6% (4/111)
血管偽動脈瘤	1.4% (3/220)	2.7% (3/111)
代謝及び栄養障害	1.4% (3/220)	0.0% (0/111)
筋骨格系及び結合組織障害	4.5% (10/220)	4.5% (5/111)
腰部脊柱管狭窄症	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
変形性関節症	0.9% (2/220)	0.0% (0/111)
四肢痛	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びボリーブを含む)	0.9% (2/220)	4.5% (5/111)
神経系障害	5.0% (11/220)	6.3% (7/111)

重篤な有害事象	本品 DCB (N=220)	対照機器標準 PTA (N=111)
頸動脈狭窄	0.5% (1/220)	1.8% (2/111)
失神	0.5% (1/220)	1.8% (2/111)
一過性脳虚血発作	1.4% (3/220)	0.0% (0/111)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	1.4% (3/220)	0.9% (1/111)
外科及び内科処置	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
血管障害	22.7% (50/220)	35.1% (39/111)
四肢動脈狭窄	0.5% (1/220)	2.7% (3/111)
動静脈瘻	0.0% (0/220)	1.8% (2/111)
動脈解離	3.2% (7/220)	1.8% (2/111)
大腿動脈狭窄	6.8% (15/220)	9.0% (10/111)
大腿動脈解離	1.8% (4/220)	4.5% (5/111)
大腿動脈閉塞	1.4% (3/220)	4.5% (5/111)
腸骨動脈狭窄	0.9% (2/220)	0.9% (1/111)
間欠性跛行	3.2% (7/220)	9.9% (11/111)
末梢動脈閉塞性疾患	3.6% (8/220)	4.5% (5/111)
末梢動脈解離	1.4% (3/220)	3.6% (4/111)
末梢性虚血	0.9% (2/220)	1.8% (2/111)
末梢血管障害	0.9% (2/220)	0.0% (0/111)
重篤な有害事象の合計	195	118

＜発生例数が本品 DCB 群で 1 例 (0.5%) であった重篤な有害事象＞

出血性貧血、急性冠動脈症候群、不整脈、心停止、心筋虚血、洞性頻脈、心室性頻脈、回転性めまい、糖尿病網膜症、腹痛、痔瘻、胃食道逆流性疾患、胃排出不全、腸閉塞、大腸穿孔、膵炎、腹膜炎、小腸閉塞、医薬品副作用、医療機器閉塞、治癒不良、埋込み部位血栓、多臓器不全、末梢性浮腫、ポリープ、胆管閉塞、胆嚢炎、肝障害、細菌性関節炎、胆道性敗血症、胃腸炎、感染性リンパ嚢腫、限局性感染、肺炎、敗血症、尿路感染、ウエストナイルウイルス感染、顔面骨折、大腿骨頸部骨折、腓骨骨折、尾骨骨折、冠動脈ステント内再狭窄、腰椎骨折、移植血管閉塞、高血糖、高カリウム血症、肥満、外骨腫、背部痛、筋骨格痛、変形性脊椎症、脊椎すべり症、滑液嚢腫、前立腺癌、扁桃癌、健忘、脳梗塞、脳血管発作、塞栓性脳梗塞、頭蓋内出血、感覚鈍麻、腰髄神経根障害、急性腎不全、閉経後出血、急性肺水腫、慢性閉塞性肺疾患、労作性呼吸困難、呼吸不全、関節手術、治療的塞栓術、動脈閉塞性疾患、出血、低血圧、起立性低血圧、末梢血管塞栓症、出血性ショック

＜発生例数が対照機器標準 PTA 群で 1 例 (0.9%) であった重篤な有害事象＞

汎血球減少症、不安定狭心症、冠動脈血栓症、上室性頻脈、メレナ、医療機器閉塞、治癒不良、腫瘍、壊死、肝硬変、気管支拡張症、骨髄炎、転倒、大腿骨頸部骨折、前立腺特異性抗原増加、背部痛、椎間板突出、脊柱管狭窄症、基底細胞癌、膀胱癌、遠隔転移を伴う結腸癌、脂肪腫、腎癌、頸動脈疾患、脳梗塞、錯感覚、血尿、腎仙痛（腎疝痛）、腎不全、呼吸不全、乾性壊疽、神経障害性潰瘍、末梢血行再建、血腫、起立性低血圧、末梢血管塞栓症、鎖骨下動脈狭窄

2. 薬物動態サブスタディ

IN.PACT SFA 試験のサブスタディとして、ヒトの薬物動態を調査した。本サブスタディは、複数のあらかじめ指定された治験実施施設で実施された、多施設共同、前向き、非無作為化試験群(本品)で、複数の時点で被験者の全身性循環のパクリタキセル濃度を評価することを目的としていた。薬物動態パラメータを計 24 例の被験者(男性 16 例、女性 8 例)で測定した。薬物動態パラメータの概要は「薬物動態パラメータの概要」(表 6)に記載している。薬物動態サブスタディによって、全身性曝露は少なく、パクリタキセルは迅速に排出されることが示された。

表 6. 薬物動態パラメータの概要

パラメータ	平均値 (N=24)	標準偏差	%CV (変動係数)	最小～最大
T _{max} (hr)	0.17	0.067	38.8	0.07～0.32
C _{max} (ng/mL)	7.9	7.70	97.9	1.0～35.9
AUC _{0-last} (hr*ng/mL)	29.4	22.06	75.0	3.2～91.6
AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	47.8	28.98	60.6	11.4～128.8
T _{1/2} (hr)	72.5	39.70	54.7	8.2～153.5
CL/F (L/hr)	192.2	103.44	53.8	54.7～472.7
T _{max} (hr) = 最高血中濃度到達時間 C _{max} (ng/mL) = 最高血中濃度 AUC _{0-last} (hr*ng/mL) = 0 時間から濃度最終測定可能時点までの血中濃度－時間曲線下面積 AUC _{0-inf} (hr*ng/mL) = 0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積 T _{1/2} (hr) = 終末相消失半減期 CL/F (L/hr) = 見かけのクリアランス				

3. IN.PACT SFA Japan 試験

国内治験は単独で仮説検定のための十分な検出力がないため、試験測定、評価項目及び全体的なデザインは IN.PACT SFA 臨床試験と類似するよう設定をし、同様の解析戦略を立てた。12 か月の一次開存率の主要有効性評価項目において、ステント留置 (PTA 不成功による Provisional Stenting) のない ITT 被験者及び全 ITT 被験者において PTA 群に対して本品群が優れていることが示された。全 ITT 被験者における 12 か月の一次開存率は本品群 89.2% に対して PTA 群 48.4% (P 値<0.001) であった。

ステント留置のない ITT 被験者及び全 ITT 被験者における主要安全性評価項目において、IN.PACT SFA 臨床試験で設定された非劣性マージン 10% にて PTA 群に対して本品群は非劣性であることを検証し、それを明らかにした。全 ITT 被験者における主要安全性複合評価項目は本品群 95.6% に対して PTA 群 81.3% (P 値<0.001) であり、その治療効果は DCB 群の優位性を示している。

表 7. 主要安全性及び有効性評価項目

主要評価項目	本品 DCB (N=68)	PTA (N=32)	差 [95% CI]	P 値
主要有効性評価項目	89.2% (58/65)	48.4% (15/31)	38.2% [19.2%, 57.3%]	< 0.001
主要安全性複合評価項目	95.6% (65/68)	81.3% (26/32)	14.3% [1.9%, ∞]	< 0.001

表 8. 360 日までの重篤な有害事象－MedDRA 分類に基づく

重篤な有害事象	本品 DCB (N=68 症例)	対照機器標準 PTA (N=32 症例)
1 件以上重篤な有害事象を有する被験者	39.7% (27/68)	53.1% (17/32)
心臓障害	8.8% (6/68)	9.4% (3/32)
冠動脈狭窄	2.9% (2/68)	3.1% (1/32)
眼障害	4.4% (3/68)	0.0% (0/32)
白内障	4.4% (3/68)	0.0% (0/32)
感染症及び寄生虫症	2.9% (2/68)	6.3% (2/32)
傷害、中毒及び処置合併症	10.3% (7/68)	28.1% (9/32)
動脈再狭窄	7.4% (5/68)	21.9% (7/32)
硬膜下血腫	2.9% (2/68)	0.0% (0/32)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	8.8% (6/68)	0.0% (0/32)
神経系障害	7.4% (5/68)	3.1% (1/32)
くも膜下出血	2.9% (2/68)	0.0% (0/32)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	2.9% (2/68)	0.0% (0/32)
血管障害	10.3% (7/68)	12.5% (4/32)
大腿動脈狭窄	2.9% (2/68)	9.4% (3/32)
末梢動脈閉塞性疾患	2.9% (2/68)	0.0% (0/32)
重篤な有害事象の合計	52	27

＜発生例数が本品 DCB 群で 1 例 (1.5%) であった重篤な有害事象＞

慢性心不全、うっ血性心不全、心筋虚血、狭心症、突発性難聴、直腸脱、胸痛、胆管結石、気管支炎、肺炎、糖尿病、結腸新生物、神経膠芽細胞腫、肺腺癌、中咽頭癌(病期不明)、小細胞肺癌(病期不明)、甲状腺癌、頸動脈狭窄、脳血管発作、脳出血、脳梗塞、てんかん、血栓性脳梗塞、慢性閉塞性肺疾患、胸膜炎、閉塞性動脈硬化症、末梢血管塞栓症、末梢血管障害

<発生例数が対照機器標準 PTA 群で 1 例 (3.1%)であった重篤な有害事象>

急性心筋梗塞、狭心症、回転性めまい、血管穿刺部位出血、胃腸炎、冠動脈再狭窄、末梢動脈再閉塞、椎間板突出、変形性関節症、肩回旋筋腱板症候群、糖尿病管理、腸骨動脈狭窄、肺炎、脳血管発作

4. 臨床試験における併用薬の投与計画及び服用状況

IN.PACT SFA Japan 試験における投薬計画は下表のとおりである。

表 9. IN.PACT SFA Japan 試験における併用薬の投与計画

薬剤	手技前	手技中	手技後
アスピリン(ASA)	最低 81mg/日 (手技 5 日前から継続し、手技前 24 時間以内)	—	最低 81mg/日を無制限 (最低 6 か月間継続)
ヘパリン (又はその他のトロンビン阻害剤)	医療機関の標準に準じて投与	ACT を 250 秒以上に維持するために必要に応じて投与(推奨)	—
クロビドグレル又は チクロピジン	用量、用法は薬剤の製造販売業者による添付文書に従う (手技 3 日前から継続し、術前 24 時間以内)	—	用量、用法は薬剤の製造販売業者による添付文書に従う ステント留置がない場合:最低 1 か月 ステント留置があった場合:最低 3 か月

IN.PACT SFA 試験においては、IN.PACT SFA Japan 試験における投薬計画に類似して(表 9 参照)、手技前のアスピリン及びクロビドグレル(又はチクロピジン)*の投与、手技中のヘパリン投与、手技後のアスピリン及びクロビドグレル(又はチクロピジン)*の投与が推奨された。

* SFA 1 では、クロビドグレルの代替としてプラスグレルの使用も認められた。

IN.PACT SFA Japan 試験及び IN.PACT SFA 試験における併用薬剤の服薬率は下表のとおりである。

表 10. IN.PACT SFA Japan 試験における併用薬剤の服薬率

	本品 DCB	PTA
30 日		
アスピリン	100.0%	100.0%
クロビドグレル	91.2%	93.8%
シロスタゾール	11.8%	9.4%
チクロピジン	8.8%	9.4%
アスピリン+クロビドグレル/チクロピジン/シロスタゾール	100.0%	100.0%
12 か月		
アスピリン	89.7%	100.0%
クロビドグレル	66.2%	71.9%
シロスタゾール	13.2%	9.4%
チクロピジン	4.4%	9.4%
アスピリン+クロビドグレル/チクロピジン/シロスタゾール	69.1%	84.4%

表 11. IN.PACT SFA 試験における併用薬剤の服薬率

	本品 DCB	PTA
30 日		
アスピリン	98.6%	97.2%
クロビドグレル	82.7%	87.2%
シロスタゾール	1.9%	0.0%
チクロピジン	3.3%	1.8%
アスピリン+クロビドグレル/チクロピジン/シロスタゾール	87.9%	87.2%
12 か月		
アスピリン	93.4%	93.3%
クロビドグレル	51.8%	53.8%
シロスタゾール	1.5%	1.9%
チクロピジン	3.0%	1.9%
アスピリン+クロビドグレル/チクロピジン/シロスタゾール	51.3%	51.9%

5. IN.PACT Admiral ISR Imaging コホートの臨床評価

本臨床評価は、IN.PACT Global 試験で IN.PACT Admiral DCB を用いる治療を受け、指標手技中に De Novo ISR Imaging コホートに割り付けられた被験者 166 例を対象とした観察解析である。

IN.PACT Admiral ISR Imaging コホートの臨床評価は、浅大腿動脈若しくは膝窩動脈、又はその両方にある ISR 病変の治療に IN.PACT Admiral DCB を使用したときの有効性及び安全性を評価するために実施された。

試験の主要安全性評価項目(30 日目までに機器及び手技に関連する死亡がないこと、12 か月以内に標的下肢の大切断がないこと、及び 12 か月以内に標的病変血行再建術がないことの複合評価項目)の達成率は 91.3%であった。主要有効性評価項目である、12 か月時点の一次開存率は 69.3%(79/114)で、主要有効性評価項目の性能目標を達成した。

表 12. 主要安全性及び有効性評価項目

主要評価項目	本品 DCB (N=166)
主要安全性複合評価項目	91.3% (146/160)
主要有効性評価項目 12 か月後の一次開存率	69.3% (79/114)

表 13. 360 日までの重篤な有害事象－MedDRA 分類に基づく

重篤な有害事象	本品 DCB (N=166)
1 件以上重篤な有害事象を有する被験者	42.8% (71/166)
心臓障害	3.6% (6/166)
眼障害	1.2% (2/166)
胃腸障害	3.0% (5/166)
一般・全身障害及び投与部位の状態	4.2% (7/166)
医療機器閉塞	1.2% (2/166)
感染症及び寄生虫症	3.6% (6/166)
肺炎	1.2% (2/166)
傷害、中毒及び処置合併症	9.6% (16/166)
動脈再狭窄	3.6% (6/166)
ステント内動脈再狭窄	3.6% (6/166)
移植血管閉塞	1.2% (2/166)
血管偽動脈瘤	1.2% (2/166)
代謝及び栄養障害	1.2% (2/166)
筋骨格系及び結合組織障害	4.8% (8/166)
背部痛	1.2% (2/166)
変形性関節症	1.2% (2/166)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	4.2% (7/166)
肺の悪性新生物	1.2% (2/166)
神経系障害	2.4% (4/166)
頸動脈狭窄	1.2% (2/166)
腎及び尿路障害	1.2% (2/166)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1.2% (2/166)
呼吸困難	1.2% (2/166)
血管障害	22.3% (37/166)
四肢動脈狭窄	1.8% (3/166)
四肢動脈血栓症	4.8% (8/166)
大腿動脈狭窄	7.8% (13/166)
大腿動脈閉塞	1.2% (2/166)
間欠性跛行	1.8% (3/166)
末梢動脈閉塞性疾患	4.2% (7/166)
末梢性虚血	2.4% (4/166)
重篤な有害事象の合計	145

<発生例数が 1 例 (0.6%)であった重篤な有害事象>

血液及びリンパ系障害(貧血)、狭心症、不安定狭心症、心房細動、うつ血性心筋症、冠動脈疾患、冠動脈狭窄、心筋虚血、白内障、網膜動脈閉塞、食中毒、胃出血、胃炎、腸管動脈狭窄、食道出血、無力症、医療機器破損、過形成、治癒不良、注入部位血管漏出、**肝胆道系障害**(胆嚢炎、胆石症)、丹毒、壊疽、鼠径部感染、毛巣嚢胞、尿路感染、大腿神経損傷、ステント内冠動脈再狭窄、末梢動脈再閉塞、術後血栓症、**臨床検査**(国際標準化比増加)、糖尿病、低血糖、痙攣、筋骨格障害、筋肉痛、四肢痛、肺新生物、悪性新生物進行、非ホジキンリンパ腫第 4 期、食道癌、再発前立腺癌、脳血管発作、顔面神経麻痺、**精神障害**(失見当識)、膀胱タンポナーデ、腎嚢胞、皮

膚及び皮下組織障害(皮膚潰瘍)、動脈閉塞性疾患、閉塞性動脈硬化症、塞栓症、四肢壊死、出血、高血圧、高血圧クリーゼ、腸骨動脈閉塞、腸骨動脈狭窄、虚血性壊死、起立性低血圧、末梢血管塞栓症、鎖骨下動脈狭窄、血管穿孔

IN.PACT Admiral ISR Imaging コホートの臨床評価における併用薬の投与計画及び服用状況

IN.PACT Admiral ISR Imaging コホートの臨床評価における投薬計画は、IN.PACT SFA Japan 試験に類似していた(表 9 参照)。

併用薬剤の服薬率は下表のとおりである。

表 14. IN.PACT Admiral ISR Imaging コホートの臨床評価における併用薬剤の服薬率

	本品 DCB
30 日	
アスピリン	94.4%
クロビドグレル	86.4%
シロスタゾール	1.9%
チクロピジン	0.6%
プラスグレル	0.6%
アスピリン+クロビドグレル/チクロピジン/プラスグレル/シロスタゾール	84.6%
12 か月	
アスピリン	82.7%
クロビドグレル	46.7%
シロスタゾール	2.7%
チクロピジン	0.7%
プラスグレル	0.0%
アスピリン+クロビドグレル/チクロピジン/プラスグレル/シロスタゾール	37.3%

** 6. IN.PACT Admiral 長病変コホートの臨床評価

IN.PACT Global 試験において、Duplex 超音波検査(DUS)を受けた Imaging コホートのうち、DCB 長病変コホートとして、180 mm を超える病変長、Rutherford 分類(RCC)2-4 及び単一の片側治療病変の条件を満たした 227 名が評価の対象となった。本臨床評価は、観察的、非無作為化、多施設共同、単群試験である。

主要有効性評価項目である指標手技後 12 か月の一次開存率は、64.9%(98/151 名)であった。主要安全性複合評価項目である手技後 30 日の機器及び手技に関連した死亡、手技後 12 か月以内の標的下肢の大切断及び、CD-TVR 回避率は、長病変の全コホートで 93.0%(199/214 名)であった。手技後 30 日以内の機器及び手技に関連した死亡、手技後 12 か月以内の標的下肢の大切断は報告されていない。

病変長別のサブグループでの一次開存率は、病変長 18-24cm で 75.5% (40/53)、24-30cm で 65.1% (28/43)、30-35cm で 69.2% (18/26)であった。結論として、大腿膝窩動脈における最大 35cm の長病変の治療に対する IN.PACT Admiral DCB の安全性及び有効性が実証された。

IN.PACT Global DCB Long Lesion Sub-Cohort の被験者 96 名(42.5%)が、指標手技治療の一環として provisional stenting を受けた。主要有効性評価項目である開存率は、provisional stenting を受けた被験者で 69.4%(43/62)、受けていない被験者で 62.5%(55/88)と報告されており、両群の成績は同等であった。同様に、主要安全性複合項目も、provisional stenting を行った被験者と行わなかった被験者で同様の結果が得られ、カプラン・マイヤー法に基づく主要安全性複合項目はそれぞれ 94.4%と 92.0%と報告された。なお、5 年後の同項目の結果はそれぞれ 74.8%と 60.3%であった。

また、本品による有用性を得るために、本邦の「大腿膝窩動脈用薬剤コーティングバルーンの適正使用指針」を遵守し、適切な前拡張及び患者選択をすることが重要である。

表 15. 360 日までの重篤な有害事象－MedDRA 分類に基づく

重篤な有害事象	本品 DCB (N= 227)
1 件以上重篤な有害事象を有する被験者	53.7% (122/227)
心臓障害	7.9% (18/227)
急性心筋梗塞	0.9% (2/227)
不安定狭心症	0.9% (2/227)
心不全	1.8% (4/227)
冠動脈疾患	2.6% (6/227)

重篤な有害事象	本品 DCB (N= 227)
冠動脈狭窄	1.3%(3/227)
虚血性心筋症	0.9% (2/227)
眼障害	0.9% (2/227)
胃腸障害	3.1% (7/227)
消化管出血	1.3% (3/227)
一般・全身障害及び投与部位の状態	4.4% (10/227)
胸痛	0.9% (2/227)
死亡	1.3% (3/227)
医療機器閉塞	1.3% (3/227)
感染症及び寄生虫症	5.7% (13/227)
肺炎	1.8% (4/227)
傷害、中毒及び処置合併症	11.0% (25/227)
動脈再狭窄	5.3% (12/227)
ステント内動脈再狭窄	2.6% (6/227)
血管偽動脈瘤	2.2% (5/227)
臨床検査	1.3% (3/227)
代謝及び栄養障害	2.6% (6/227)
糖尿病	0.9% (2/227)
痛風	0.9% (2/227)
筋骨格系及び結合組織障害	4.4% (10/227)
背部痛	0.9% (2/227)
四肢痛	0.9% (2/227)
肩回旋筋腱板症候群	0.9% (2/227)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	4.0% (9/227)
神経系障害	3.5% (8/227)
頸動脈狭窄	1.3% (3/227)
腎及び尿路障害	0.9% (2/227)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	1.3% (3/227)
外科および内科処置	1.3% (3/227)
末梢動脈形成	0.9% (2/227)
血管障害	32.2% (73/227)
四肢動脈狭窄	4.4% (10/227)
四肢動脈血栓症	2.6% (6/227)
大腿動脈狭窄	11.9% (27/227)
大腿動脈閉塞	5.7% (13/227)
血腫	1.3% (3/227)
腸骨動脈狭窄	1.3% (3/227)
間欠性跛行	1.8% (4/227)
末梢動脈閉塞性疾患	5.7% (13/227)
末梢血管塞栓症	1.8% (4/227)
末梢性虚血	1.3% (3/227)
血管穿孔	1.3% (3/227)
重篤な有害事象の合計	251

＜発生例数が 1 例(0.4%)であった重篤な有害事象＞

血液及びリンパ系障害(白血球増加症)、狭心症、冠動脈硬化症、心房細動、心房粗動、心房血栓症、急性心不全、うつ血性心筋症、冠動脈閉塞、高血圧性心臓障害、回転性めまい、甲状腺腫、白内障、網膜動脈閉塞、大腸炎、胃炎、食道出血、逆流性食道炎、一般・全身障害および投与部位の状態(治療不良、穿刺部位出血)、胆嚢炎、胆石症、気管支炎、丹毒、壊疽、ウイルス性胃腸炎、移植片感染、単径部感染、感染、壊死性筋膜炎、臍創、ステント内冠動脈再狭窄、末梢動脈再閉塞、術後血栓症、熱傷、移植血管閉塞、臨床検査(血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少、国際標準比増加)、代謝および栄養障害(低カリウム血症、低ナトリウム血症)、関節炎、滑液包炎、椎間板突出、頸部痛、変形性関節症、良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)(膀胱乳頭腫、大腸腺腫、喉頭癌、肺の悪性新生物、食道癌、前立腺癌、小細胞肺癌、扁平上皮癌、未分化型肉腫)、大脳基底核梗塞、脳浮腫、脳梗塞、不全片麻痺、代謝性脳症、坐骨神経痛、くも膜下出血、アルコール離脱症候群、膀

腕タンポナーデ、血尿、閉経後出血、労作性呼吸困難、過換気、胸水、回腸痙攣、血管障害(大動脈瘤、動脈血栓症、塞栓症、大腿動脈解離、高血圧、高血圧クリーゼ)

併用薬剤の服薬率は下表のとおりである。

**表 16. IN.PACT Admiral 長病変コホートの
臨床評価における併用薬剤の服薬率**

	本品 DCB
30 日	
アスピリン	93.4%
クロピドグレル	77.3%
プラスグレル	0.9%
チクロピジン	0.9%
アスピリン+クロピドグレル/チクロピジン/プラスグレル	73.9%
12 か月	
アスピリン	84.0%
クロピドグレル	39.2%
プラスグレル	0.0%
チクロピジン	0.6%
アスピリン+クロピドグレル/チクロピジン/プラスグレル	29.8%

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管の条件

- 1) 室温で保管すること。
- 2) 放射線又は紫外線の線源の付近で保管しないこと。

2. 有効期間

使用期限:3 年。

本品の包装に記載されている使用期限までに使用すること。

【承認条件】

1. 本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会により策定された適正使用指針を遵守して用いるよう、適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、その結果を速やかに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。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- Katsanos K, et al. “Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”, Journal of the American Heart Association, 2018; 7: e011245
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.118.011245>
- 厚生労働科学特別研究「パクリタキセルを用いた末梢血管治療デバイスの長期安全性に関する研究」(研究代表者 中村正人)
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/node/60647>
- 「大腿膝窩動脈におけるパクリタキセルコーティングバルーン及びステントについてのステイトメント」(特定非営利活動法人日本血管外科学会、一般社団法人日本インターベンショナルラジオロジー学会、一般社団法人日本心血管インターベンション治療学会)
<http://www.jsvs.org/ja/info/pdf/2021012902.pdf>
https://www.jsir.or.jp/wp-content/uploads/2015/03/PXT_210118.pdf
<http://www.cvit.jp/files/news/2021/0129.pdf>
- Nordanstig J, et al., “Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease”, N Engl J Med 2020; 383:2538-2546
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2005206>

2. 文献請求先

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】を参照すること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者: 日本メドトロニック株式会社

* カスタマーサポートセンター 0120-998-167

製造業者: メドトロニック バスキュラー社.(米国)

[Medtronic Vascular, Inc]

** 表 17. バルーンコンプライアンスチャート(バルーン長 20mm-150mm)

各拡張圧におけるバルーン径

	圧力		バルーン径 (mm)			
	kPa	atm	4.0	5.0	6.0	7.0
	608	6	3.90	4.88	5.81	6.78
	709	7	3.98	4.98	5.93	6.93
推奨拡張圧	811	8	4.06	5.07	6.05	7.06
	912	9	4.12	5.15	6.14	7.18
	1,013	10	4.18	5.22	6.23	7.27
	1,115	11	4.23	5.28	6.30	7.36
	1,216	12	4.28	5.34	6.37	7.44
	1,317	13	4.33	5.39	6.43	7.52
最大拡張圧	1,419	14	4.37	5.47	6.50	7.59

* *in vitro* 試験データに基づく参考値

** 表 18. バルーンコンプライアンスチャート(バルーン長 200-250mm)

各拡張圧におけるバルーン径

	圧力		バルーン径 (mm)		
	kPa	atm	4.0	5.0	6.0
	405	4	3.89	4.86	5.95
推奨拡張圧	507	5	4.00	4.98	6.08
	608	6	4.08	5.08	6.19
	709	7	4.16	5.16	6.27
	811	8	4.22	5.23	6.34
	912	9	4.28	5.29	6.41
	1,013	10	4.33	5.35	6.47
最大拡張圧	1,115	11	4.39	5.41	6.54

* *in vitro* 試験データに基づく参考値