

2021年2月18日

2021年6月30日更新

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）

医療機器品質管理・安全対策部

医療機器安全課

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
（続報）

PMDA では、2019年4月に、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（以下「PTX デバイス」といいます。）について評価中のリスクを公表しました¹⁾。このたび、関係学会との連携のもと、各製造販売業者が保有する製造販売後調査等のデータ解析が、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的安全性に関する研究」（研究代表者：中村正人（東邦大学）））として実施されました。また、当該研究結果を受け、関係する3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、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、特定非営利活動法人 日本血管外科学会）の合同により、ステイトメントが2021年1月に公表されました。

PMDA としては、科学的事実を医療現場に客観的に伝える必要があると考え、一連の情報を以下にまとめます。

（1）契機となった文献について

2018年12月、Katsanos らは、PTX デバイスに関するメタアナリシス（以下「当該メタアナリシス」といいます。）の結果を公表しました²⁾。当該論文では、非 PTX デバイスを用いた対照群と比較して、PTX デバイスを用いて治療を受けた患者群の全死亡率は、1年次は差を認めないものの、2年次及び5年次では高く、死亡のリスクの増加の可能性が示唆されるとされています。なお、解析結果の詳細については、原著論文を確認してください。

（2）各国規制当局の動向について

アメリカ食品医薬品局（FDA）、イギリス医薬品・医療製品規制庁（MHRA）、及びフランス医薬品・保健製品安全庁（ANSM）では、2019年に、PTX デバイスを使用する医療従事者に対して当該メタアナリシス内容及び各国にてリスク評価を実施中である旨を情報提供しています^{3),4),5)}。また、FDA は、市販前の臨床試験に関するフォローアップ成績を解析した結果（以下「FDA によるデータ解析」という。）を踏まえて、リスク評価が完了するまでは PTX デバイス以外の治療選択肢を推奨する旨の2回目の情報提供を、2019年3月に実施しています⁶⁾。その後の各国の動向については以下のとおりです。

1) 米国

FDA では 2019 年 6 月に公聴会を実施しており、2019 年 8 月に以下の情報提供を行っています⁷⁾。

- ・ PTX デバイスで治療された患者に対し、入念なモニタリングを継続すること。
- ・ インフォームドコンセントにおいて、PTX デバイスで治療した場合、長期死亡率が増加する可能性があることについて説明すること。
- ・ 他の全ての治療選択肢を含めたリスク・ベネフィットを患者に提示したうえで、多くの患者にとっては、PTX デバイス以外の治療法により適切なリスク・ベネフィットバランスが見込まれることについてよく説明すること。一方、再狭窄による再手術のリスクが高い患者等においては、PTX デバイスの使用が適切な場合もある。
- ・ 製造販売業者と協力して追加の臨床データについて調査し、PTX デバイスのラベリングの更新に取り組む予定である。

2) 欧州

ANSM では 2019 年 5 月、MHRA では 2019 年 6 月に、それぞれ専門家委員会の提言を受け、PTX デバイスは必要性が高い患者でのみ、リスク・ベネフィットを十分に説明のうえ使用することを推奨しました^{8),9)}。2020 年 6 月、関連企業の連名による Field Safety Notice が MHRA、ANSM を含む各国規制当局のウェブサイトに掲載されました¹⁰⁾。IFU の改訂内容は以下のとおりです。

- ・ **Warning** : 当該メタアナリシスの内容及び他の治療選択肢を含むリスク・ベネフィットを患者と話し合うことについて記載。
- ・ **Summary of the meta-analysis** : 当該メタアナリシス、FDA によるデータ解析及び各個別製品の臨床データの概要を記載。

3) その他

カナダ保健省 (Health Canada) からは 2019 年 5 月に、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA) からは 2019 年 8 月に 1) と同様の情報提供が行われました^{11),12)}。

(3) 日本人における死亡リスクについて

本邦における関連学会における議論では、(1) の当該メタアナリシスにおいては、長期予後の解析が行われている試験が限られていること、欠損データが多かったこと、重要な交絡因子による調整が行われていないこと等の問題点が指摘されました。また、FDA によるデータ解析においても、民族差や調査期間の短さ、症例数の少なさ、追跡性の問題等が議論されていました。以上の背景から、日本人のデータ解析の必要性を認め、厚生労働科学特別研究 (以下「本研究」という。) が実施されました。解析結果の詳細については、本研究の総括研究報告書及び引用文献を確認してください^{13),18)}。また、本研究結果及び海外におけ

る最新情報を受け、以下に示す関連学会から、2021年1月29日付で3学会合同のステイトメント（以下「学会ステイトメント」という。）が公表されました^{14),15),16)}。

- ・ 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

1) 学会ステイトメントより本研究の概要抜粋（一部改変）

日本人 2581 例（6社が保有する 12 の GCP 準拠で実施された臨床試験及び GPSP 準拠で実施された使用成績調査）の匿名化された個人レベルのデータを第三者が独自にメタ解析を行いました。PTX 機器例の 5 年累積粗死亡率は 24.4%であり非 PTX 機器例の 27.4%に対し有意に良好でしたが（ $p=0.02$ ）、患者背景調整後には非 PTX 機器使用群と 5 年の生命予後において有意な差は認められませんでした（ハザード比 1.01, 95%CI: 0.39-2.58, $p=0.99$ ）。また、下肢切断のイベント発生においても両群間で差を認めませんでした。これらの結果より、本邦では非 PTX 機器の使用に比し PTX 機器使用による死亡リスクの上昇は認められませんでした。

2) 本研究の総括研究報告書及び引用文献より抜粋（一部改変）

	推測される 5 年死亡率		Hazard Ratio	95% CI	p-value
	PTXデバイス	非PTXデバイス			
比較臨床試験 ¹	11.7%	13.9%	0.88	0.35-2.22	0.79
比較臨床試験 ²	11.7%	15.4%	0.81	0.44-1.51	0.51
単群試験症例 ³	26.4%	31.0%	0.77	0.63-0.93	0.007
全体症例	24.4%	27.4%	0.81	0.67-0.97	0.02

¹：クックメディカルジャパン合同会社、日本メドトロニック株式会社、株式会社メディコンの3社：バルーン拡張術をコントロールとしたパクリタセル関連デバイスの承認試験

²：比較臨床試験¹にボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社、テルモ株式会社、カーディナルヘルスジャパン合同会社を追加

³：重症下肢虚血、透析症例等、比較臨床試験では除外となる患者背景不良例が含まれる。

3) 関連学会の見解 (学会ステートメントより抜粋)

関連学会 (日本血管外科学会、日本 IVR 学会、日本心血管インターベンション治療学会) はこの成績を共有し、「本邦においては PTX 機器使用による長期生命予後へのリスクは否定的であること、今回の解析結果はリスクベネフィットバランスの考察、インフォームドコンセントの基本となる有益な情報である」との共通認識を得た。

このことを受け、臨床現場においては以下を推奨します。

1. 患者状態に鑑みリスクベネフィットを考慮して PTX 機器を使用すること
2. 海外における情報と合わせ、本邦の代表的な成績として今回の成績を用いたインフォームドコンセントを行うこと

(4) 大腿膝窩動脈における PTX デバイスの有効性について

本研究の総括報告書より抜粋 (一部改変) :

26 の比較臨床試験のプールメタ解析結果によると、それぞれのデバイスの 24 か月再血行再建率は、PTA バルーン形成術の成績は 38.5%、ベアメタルステントの成績は 26.9%、薬剤溶出性ステントの成績は 19.4%、薬剤コーティングバルーンの成績は 17.6%であり、パクリタクセル関連デバイスの 24 か月再血行再建率は非関連デバイスより良好であることが示されています (図 1)。

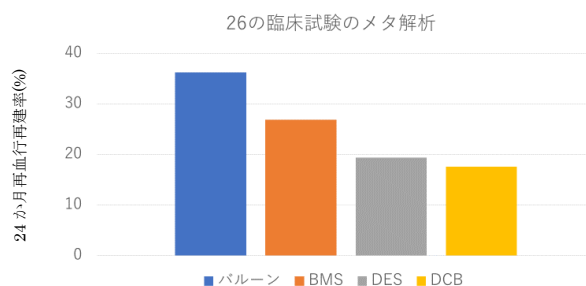


図 1 PTX デバイスに関する比較臨床試験のプールメタ解析結果

(BMS : ベアメタルステント、DES : 薬剤溶出性ステント、DCB : 薬剤コーティングバルーン)

(5) その他海外での最新情報について (2021 年 2 月時点)

2020 年 12 月、スウェーデンのレジストリベースの比較検討試験 (追跡率 100%) により、PTX デバイスと非 PTX デバイスでは、2.5 年の追跡においては生命予後に差がなかったとする研究結果が、New England Journal of Medicine に掲載されました¹⁷⁾。

(6) PMDA の評価結果について

以上の情報を総合し、PMDA としては、専門協議における議論も踏まえ、(3) の研究結果より、本邦において PTX デバイスの使用を禁止するほどの科学的事実現時点では認められていないと考えます。

一方で、PTX デバイスの死亡リスクに関連する分析は、現在も各国において研究が実施され論文化されているところであると承知しています。

つきましては、PTX デバイスの製造販売業者は、(7) への対応に加え、最新の文献その他の知見に基づき、遅滞なく添付文書等による情報提供を行うよう、お願いいたします。

また、PTX デバイスを使用する医療従事者におかれましては、以下の事項についてご留意ください。

- ・ PTX デバイスを使用するうえでのリスクとベネフィットについて、これらの最新の科学的事実を用いてインフォームドコンセントを行うとともに、患者状態に応じリスク・ベネフィットバランスを考慮したデバイス選択を行っていただけますようお願いいたします。
- ・ 各国の規制当局及び製造販売業者から、新たな情報提供が実施される可能性がありますので、今後も積極的な情報収集をお願いいたします。
- ・ PTX デバイスの不具合及び重篤な健康被害が発現を確認された場合には、当該製品の取り扱い製造販売業者に対して情報提供をお願いします。また、PMDA に対して、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度 (<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0003.html>) に基づき、ご報告をお願いします。

なお、2021 年 2 月現在、日本において販売されている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は以下のとおりです。

販売名	製造販売業者
Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント	クックメディカルジャパン合同会社
エルビア薬剤溶出型末梢血管用ステント	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
レンジャー薬剤コーティングバルーンカテーテル	
Lutonix ドラッグコーティングバルーンカテーテル (大腿膝窩動脈用)	株式会社メディコン
IN.PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテル	日本メドトロニック株式会社

(7) 厚生労働省の対応について

これまでの経緯を受け、厚生労働省から PTX デバイスの製造販売業者に対し、添付文書

に以下の記載が行われていることの自主点検を指示する通知が発出されました（令和3年2月18日付薬生機審発0218第1号・薬生安発0218第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知「大腿膝窩動脈におけるパクリタキセルを塗布したバルーン及びステントの添付文書の自主点検について」）。

- (1) 【使用上の注意】の[重要な基本的注意]に以下が記載されていることを確認すること。
- ・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
 - ・海外における情報と合わせ、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。
- (2) 【主要文献及び文献請求先】について、現時点で少なくとも以下の文献が記載されていることを確認すること。
- ・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
 - ・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）
 - ・「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学会）
 - ・Nordanstig J, et al., "Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease", N Engl J Med, 2020; 383:2538-2546

以 上

引用文献

- 1) 「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」
(2019年4月19日付)
<https://www.pmda.go.jp/files/000229174.pdf>
- 2) 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
- 3) FDA からの情報提供 (2019年1月17日付)
<https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting-stents>
- 4) MHRA からの情報提供 (2019年3月8日付)
<https://www.gov.uk/government/news/expert-advisory-group-set-up-to-review-paclitaxel-drug-coated-balloon-catheters-and-drug-eluting-stents>
- 5) ANSM からの情報提供 (2019年2月27日付)
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-l-arteriopathie-oblitterante-des-membres-inferieurs-AOMI-a-l-aide-de-dispositifs-medicaux-au-paclitaxel-Point-d-Information>
- 6) FDA からの情報提供 (2019年3月15日付)
https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting?utm_campaign=FDA+MedWatch+Paclitaxel-Coated+Balloons+and+Paclitaxel-Eluting+Stents&utm_medium=email&utm_source=Eloqua
- 7) FDA からの情報提供 (2019年8月7日付)
<https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/august-7-2019-update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel>
- 8) ANSM からの情報提供 (2019年5月13日付)
<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-de-traitement-de-l-arteriopathie-oblitterante-des-membres-inferieurs-AOMI-a-l-aide-de-dispositifs-medicaux-au-paclitaxel-Point-d-information>
- 9) MHRA からの情報提供 (2019年6月4日付)
<https://www.gov.uk/drug-device-alerts/recommendations-for-ongoing-use-of-paclitaxel-drug-coated-balloons-dcbs-and-implantable-drug-eluting-stents-dess-in>

- [the-treatment-of-patients-with-peripheral-artery-disease-pad-mda-2019-023](#)
- 10) 欧州における Field Safety Notice (MHRA 掲載版)
<https://www.gov.uk/drug-device-alerts/field-safety-notice-29-june-to-03-july-2020>
 - 11) Health Canada からの情報提供 (2019 年 5 月 6 日付)
<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69848a-eng.php>
 - 12) TGA からの情報提供 (2019 年 8 月 12 日付)
<https://www.tga.gov.au/publication-issue/paclitaxel-coated-products-used-peripheral-arteries>
 - 13) 2019 年度厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究「パクリタク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」研究報告書
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27636/1>
 - 14) 特定非営利活動法人日本血管外科学会によるステイトメント
<http://www.jsvs.org/ja/info/pdf/2021012902.pdf>
 - 15) 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によるステイトメント
https://www.jsir.or.jp/wp-content/uploads/2015/03/PXT_210118.pdf
 - 16) 一般社団法人 日本心血管インターベンション治療学会によるステイトメント
<http://www.cvit.jp/files/news/2021/0129.pdf>
 - 17) Nordanstig J, et al., “Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease”, N Engl J Med, 2020; 383:2538-2546
 - 18) Nakamura M, et al., “An Individual-Level Meta-Analysis Using Real-World and Pivotal Studies on Mortality From the Use of Paclitaxel-Containing Devices in Japanese Femoropopliteal Disease Patients”, Circ j, 2021, doi: 10.1253/circj.CJ-21-0171