

平成 25 年 6 月 21 日  
医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室

## 審議結果報告書

[類 別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管  
[一般的名称] 冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル  
[販 売 名] SeQuent Please ドラッグ イルーティング  
バルーンカテーテル  
[申 請 者] ニプロ株式会社  
[申 請 日] 平成 24 年 6 月 14 日 (製造販売承認申請)

### 【審議結果】

平成 25 年 6 月 21 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。

再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。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

平成 25 年 5 月 30 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、以下の通りである。

記

[類別]： 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]： 冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル

[販売名]： SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル

[申請者]： ニプロ株式会社

[申請年月日]： 平成 24 年 6 月 14 日

[審査担当部]： 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 5 月 30 日

[類別]：機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称]：冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル

[販売名]：SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル

[申請者]：ニプロ株式会社

[申請年月日]：平成 24 年 6 月 14 日

### 審査結果

「SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル」(以下「本品」という。)は、ステント内再狭窄病変に対する血行再建術時に再狭窄を抑制するために使用される冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルである。本品のバルーン表面には、パクリタキセル ( $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) とイオプロミドがコーティングされており、通常の経皮的冠動脈形成術用バルーンによって前拡張を行った後、病変部位で本品を少なくとも 30 秒間拡張し、血管内膜へ薬剤を到達させる。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性に関する資料、物理的、化学的特性及び生物学的安全性などを含む性能に関する資料、製造方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験の評価資料として、冠動脈へのステント留置後に再狭窄が生じた患者を対象とした国内臨床試験成績が提出された。主要評価項目である治療  $24 \pm 2$  週の標的血管不全発生率は、対照群 31.0 % (22/71 枝) に対し、本品群 6.4 % (9/141 枝) であり、本品群で有意に低値であることが示された。また、本品特有の有害事象も特段みられなかつたことから、本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。

なお、製造販売後調査において、本品は冠動脈ステント再狭窄病変に使用する本邦初の薬剤が塗布されたバルーンカテーテル<sup>\*1</sup>であり、臨床試験で使用されなかった 2.0 mm サイズのバルーンを含めた有効性及び安全性の確認、より長期の成績、2 剤併用抗血小板療法の期間等について情報を収集し、適切なリスク低減措置へつなげる必要があると判断した。

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、本品を以下の使用目的で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。

<sup>\*1</sup> 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正 (訂正前: 薬剤コーティングバルーンカテーテル)

**【使用目的、効能又は効果】**

冠動脈ステント内再狭窄病変の血行再建術時に、再狭窄を抑制するために使用する。

以上

## 審査報告

平成 25 年 5 月 30 日

### 1. 審議品目

- [類別] 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管  
[一般的名称] 冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル  
[販売名] SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル  
[申請者] ニプロ株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 6 月 14 日  
[申請時の使用目的] ISR (ステント内再狭窄) における狭窄性冠血管の拡張及び再狭窄の抑制を目的とする。

### 2. 審議品目の概要

「SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル」(以下「本品」という。)は、冠動脈ステント内再狭窄病変の血行再建術時に、再狭窄を抑制するために使用する冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルである(図 1、2)。本品には、プロテクティブシース、フラッシュデバイス等が付属品として含まれる。本品は、既承認の「SeQuent PTCA RX バルーンカテーテル」(承認番号: 21800BZY10007000) を基に設計され、バルーン表面にはパクリタキセル ( $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) 及びイオプロミドがコーティングされている。本品は、通常の経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty、以下「PTCA」という。) 用バルーンによって前拡張を行った後、病変部位で本品を少なくとも 30 秒間拡張し、血管内膜へ薬剤を到達させ、パクリタキセルの新生内膜増殖抑制作用により再狭窄を抑制することを意図して使用される。

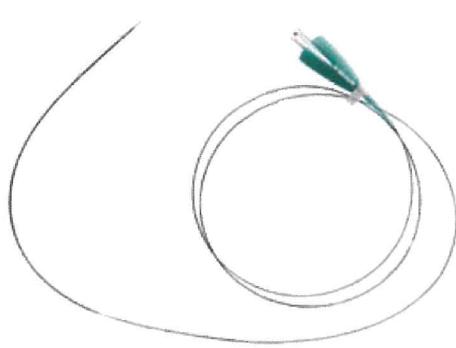


図 1 カテーテル

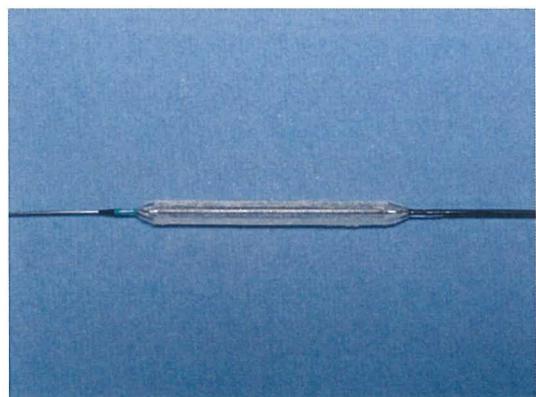


図 2 バルーン部

### 3. 提出された資料の概略並びに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. 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

##### (1) 起原又は発見の経緯

虚血性心疾患に対する血行再建術として血管内治療である冠動脈インターベンション（Percutaneous Coronary Intervention、以下「PCI」という。）が行われており、PCI デバイスの一つである冠動脈用金属ステント（Bare Metal Stent、以下「BMS」という。）の開発後は、治療効果も安定し、臨床的位置づけが確立されてきている。しかし、ステント留置後にも一定の頻度で再狭窄が生じるため、ステント内再狭窄（in-stent restenosis、以下「ISR」という。）が問題点として残された。この問題点を解決するために様々なデバイスが開発されている。2004 年 3 月に国内で初めて薬剤溶出型ステント（Drug eluting stent、以下「DES」という。）である「Cypher ステント」（承認番号：21600BZY00136000）が承認された。その後も、シロリムス及びそのアナログ、あるいはパクリタキセル等の薬剤を塗布した各種 DES が承認され、広く使用されるようになった。その結果、PCI 後の再狭窄に対する再治療施行率が、BMS 留置後では 10～20% であるのに対し、DES 留置後では 5% 程度へ低下することが報告されている<sup>1</sup>。

しかし、DES にはコーティングポリマーから徐放される薬剤による内皮化の遅延と、徐放をコントロールするためのポリマー自体による炎症反応等に起因すると考えられる、遅発性・超遅発性ステント血栓症を発症するリスクが知られている。それを回避するために、アスピリンに加えチクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等のチエノピリジン系の薬剤を併用する 2 剤併用抗血小板療法（Dual Antiplatelet Therapy、以下「DAPT」という。）が必要とされているが、DAPT の長期化により、出血性合併症を生じる等の患者に不利益を生じる可能性がある<sup>2</sup>。これらの問題に加え、ISR、小血管、あるいは分岐部等の狭窄病変や、冠動脈の屈曲部、可動部等のステントを留置することが不向きな病変があることも未解決の課題となっている。

ドイツの Dr.Scheller は、このようなステントに不向きな部位の治療手段としてバルーンカテーテルによる薬物搬送の可能性に着目し、血管内腔再狭窄抑制の薬理効果があるパクリタキセルを造影剤と組み合わせてバルーンカテーテルに塗布することにより、病変部までパクリタキセルを局所搬送させることに成功した<sup>3</sup>。

B.Braun 社（ドイツ）は、最少量の薬剤（パクリタキセル）を ISR、小血管、分岐部、屈曲部に対する治療の補完手段となり得る Drug Coated Balloon（以下「DCB」という。）

の製品化に着手した。本邦では、ニプロ株式会社が臨床開発を行い、今般、「ISR（ステント内再狭窄）における狭窄性冠血管の拡張及び再狭窄の抑制を目的とする。」を適応として申請されたものである。

### (2) 外国における使用状況

本品は、「小血管病変を含む新規病変（狭窄症又は閉塞における初回治療）」、「バルーン又はステントによる経皮的冠動脈形成術治療後の残存狭窄（ISR）」、「冠動脈ステント留置術の前拡張又は後拡張」、「急性又は切迫血管閉塞」に用いることを目的として、2007年にロシアで認可を取得したのを始め、2009年3月7日にCEマークを取得し、2013年4月現在、欧州、オーストラリアを含む20カ国以上において販売されており、海外における総販売数量は [REDACTED] 本である。

### (3) 外国における不具合の発生状況

2009年1月から2013年4月までに報告された、本品の海外における不具合発生状況は、[REDACTED] 件/[REDACTED] 本 (0.108%) であり、主な不具合は表1のとおりであった。

表1. 海外における主な不具合発生状況

不具合の種類	件数 (頻度)
適用部位の状態により、バルーンを挿入、配置できない	[REDACTED] 件 (0.034%)
シャフト破損	[REDACTED] 件 (0.017%)
ガイドワイヤを挿入できない	[REDACTED] 件 (0.012%)
薬剤塗布に関する不具合（薬剤が未塗布、不均一）	[REDACTED] 件 (0.009%)
バルーン形成に関する不具合	[REDACTED] 件 (0.009%)
バルーン拡張に関する不具合	[REDACTED] 件 (0.006%)
キンク（シャフト、チップ、バルーン）	[REDACTED] 件 (0.004%)
チップ破損	[REDACTED] 件 (0.003%)
気密性不具合（バルーン漏れ、ガイドワイヤ出口漏れ、アダプタ緩み）	[REDACTED] 件 (0.003%)
バルーン破裂	[REDACTED] 件 (0.002%)
販売数合計 : [REDACTED] 本	

## 四. 仕様の設定に関する資料

### <提出された資料の概略>

承認申請時において、品目仕様として、表面試験、カテーテルシャフトの強度試験、バルーンの推奨拡張圧試験、気密性・反復バルーン拡張操作性（バルーンの最大拡張圧）試験、パクリタキセルの確認試験、パクリタキセルの類縁物質、パクリタキセルの含量、パクリタキセルの放出量、生物学的安全性（フラッシュデバイスを含む）、無菌性の保証、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物、エンドトキシンが設定された。

総合機構は、品目仕様として、X線不透過性、腐食抵抗性、バルーン最小破裂強度及び

先端接合部強度を設定する必要はないのか説明を求めたところ、申請者は、指摘を踏まえ、いずれも品目仕様に設定すると回答した。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を含め、仕様の設定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考え、これを了承した。

#### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

##### ＜提出された資料の概略＞

本品の安定性及び耐久性に関する資料として、カテーテルの安定性については、長期保存試験（物理的、化学的特性及び性能）及び長期保存試験（無菌試験）の結果が添付資料として提出された。また、パクリタキセルの安定性については、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の結果が、パクリタキセル原薬の安定性については、長期保存試験及び加速試験の結果が添付資料として提出された。

##### (1) カテーテルの安定性

長期保存試験（物理的、化学的特性及び性能）では、本品を温度 25℃、湿度 60%で 2 年間保存した後、バルーン最小破裂強度、バルーン拡張/収縮性能、表面、カテーテルシャフトの強度、バルーンの推奨拡張圧、バルーンの最大拡張圧が検証され、いずれも仕様を満たしていた。また、ラッシュデバイスに使用されている原材料は、既承認品である「SeQuent PTCA RX バルーンカテーテル」に使用されているため、安定性は既知であるとして、試験は省略された。

長期保存試験（無菌試験）では、本品を温度 25 ℃、湿度 60%で 24 カ月間保存した後、無菌性が検証され、仕様を満たしていた。

##### (2) パクリタキセルの安定性

パクリタキセルの安定性に係る長期保存試験、加速試験、苛酷試験は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン、安定性試験ガイドラインに準じて実施された。

長期保存試験では、本品を温度 25 ℃、湿度 60%で 30 カ月保存した後、パクリタキセルの確認試験、類縁物質、含量及びパクリタキセルの放出量が検証され、いずれも仕様を満たしていた。

加速試験では、本品を温度 40 ℃、湿度 75 %で 6 カ月保存した後、パクリタキセルの確認試験、類縁物質、含量及びパクリタキセルの放出量が検証され、いずれも仕様を満たしていた。

苛酷試験では、温度 40 ℃、湿度 75 %で 6 カ月保存した本品を用いて、熱 (60 ℃/20 %

RH で 24 時間、90 °C/20 % RH で 24 時間又は 120 °C で 24 時間)、酸性 (0.1 M 塩酸で 1 時間、24 時間又は 36 時間)、アルカリ性 (0.025 M 炭酸ナトリウムで 2 分間又は 5 分間)、光 ( $1.2 \times 10^6$  ルクス・時間で 1 サイクル又は 2 サイクル)、酸化 (2 % 過酸化水素で 2 時間又は 6 時間) の条件下で、薬剤の含量及び純度が検証された。その結果、含量については、酸性条件下のみ大きく規格値を下回った。一方、純度については、酸性条件下で大きく規格値を下回り、光及び熱 (120 °C) の条件下でわずかに規格値を下回った。

### (3) パクリタキセル原薬の安定性

パクリタキセル原薬の安定性に係る長期保存試験及び加速試験は、ICH ガイドライン、安定性試験ガイドラインに準じて実施された。

長期保存試験は、パクリタキセル原薬を温度 25 °C、湿度 60 % で 30 カ月保存した後、外観、純度、不純物及び水分について試験が実施され、いずれも規格に適合していた。

加速試験は、パクリタキセルの原薬を温度 40 °C、湿度 75 % で 6 カ月保存及び温度 30 °C、湿度 60 % で 12 カ月保存した後、外観、純度、不純物及び水分について試験が実施され、いずれも規格に適合していた。

#### <総合機構における審査の概要>

申請者は、パクリタキセルの安定性について、以下のように説明した。

苛酷試験の酸性条件下において、パクリタキセルの含量及び純度が規格値を大きく下回ったが、本品の臨床使用において、酸性下で保管及び使用する可能性はない。苛酷試験の酸性、アルカリ性、酸化条件は予備として追加的に実施した。また、光により純度の規格値を若干下回ったが、プロテクティブシースで保護せず、バルーンに直接曝露した場合の結果である。万一、臨床使用時において、処置までにプロテクティブシースなしで放置されたとしても、その間の光量は、苛酷試験の光量の約 4 % であることから、曝露のリスクは低いと考えられる。120 °C でも純度の規格値を若干下回ったが、90 °C までの条件下であれば純度に影響せず、臨床使用時及び保管時において 90 °C 以上の環境下となる可能性はないため、熱によるリスクはないと考えられる。したがって、本品に塗布するパクリタキセルの安定性は担保できる。以上を踏まえ、貯蔵方法を、直射日光及び水濡れを避けて 10 ~ 40 °C で保管することとし、有効期間を 2 年間とする。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性に関する資料について審査を行った結果、申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

## 二. 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

薬事法第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する自己宣言書が提出された。

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結果、これを了承した。

## ホ. 性能に関する資料

### (1) 安全性を裏付ける試験

<提出された資料の概略>

#### 1) 物理的特性試験

物理的特性試験として、バルーン最小破裂強度、バルーン拡張/収縮性能の試験が実施され、いずれも規格値を満たしていた。また、本品は、「SeQuent PTCA RX バルーンカテーテル」を基に設計されており、差異は、薬剤の塗布及びガイドワイヤーホースチューブの外層に使用されている添加剤（ブラックインク）の配合成分である。したがって、腐食抵抗性、最大ガイドワイヤ径、親水性コーティング及び先端結合部強度は、「SeQuent PTCA RX バルーンカテーテル」と同一であると申請者は判断し、試験は省略された。また、バルーンプロファイル及びバルーン準備の容易性については、本品には薬剤が塗布されている点が「SeQuent PTCA RX バルーンカテーテル」と異なるものの、本品に塗布されたパクリタキセル及びイオプロミドはごく微量であり、かつともに不活性な薬剤であることから、薬剤の塗布がこれらの検証項目に影響する可能性は低いと申請者は判断し、試験は省略された。

#### 2) 化学的特性試験

化学的特性試験として、バルーンの薬剤塗布工程に使用される有機溶媒（エタノール、アセトン）の残留量に関する化学分析及びエンドトキシン試験の結果が添付資料として提出され、いずれも判定基準を満たしていた。

#### 3) 生物学的安全性

生物学的安全性に関しては、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成 15 年 2 月 13 日付医薬審査発第 0213001 号）に準拠した、カテーテルの生物学的安全性及びフラッシュデバイスの生物学的安全性に関する試験成績が添付資料として提出された。

本品のカテーテル及びフラッシュデバイスを用いて、細胞毒性、感作性、皮内反応、血液適合性、急性毒性及び発熱性物質試験が実施された。その結果、本品のカテーテルでは細胞毒性試験において、フラッシュデバイスでは感作性試験において陽性反応が認められた。

#### 4) パクリタキセル及びイオプロミドの毒性評価

パクリタキセルの毒性評価に関する試験成績が添付資料として提出された。

パクリタキセルの毒性評価では、国内既承認医薬品であるタキソール注射液の公表

論文により、パクリタキセルの単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及び抗原性について評価が行われ、申請者は、本品に塗布するパクリタキセル量での毒性リスクは極めて低いと説明した。また、パクリタキセルを添加したイオプロミド水溶液を用いた局所刺激性試験、及び本品を用いた遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験）が実施された。局所刺激性試験では、陽性反応は認められなかった。遺伝毒性試験のうち、染色体異常試験において染色体の構造異常及び倍数性細胞の異常誘発が認められた。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的、化学的特性試験について、提出された試験成績及び省略した試験については省略することの妥当性を確認し、特段の問題はないと判断した。

一方、生物学的安全性試験及びパクリタキセルの毒性評価については、カテーテルを用いた細胞毒性試験、フラッシュデバイスを用いた感作性試験及びパクリタキセルの染色体異常試験で陽性が認められたことから、そのリスクが許容できるのか慎重に判断する必要がある。

申請者は、生物学的安全性試験及びパクリタキセルの毒性評価で陽性が認められた3項目について、以下のように説明した。

- ① カテーテルを用いた細胞毒性試験における陽性反応は、バルーンに塗布されたパクリタキセルの細胞分裂阻害作用が原因であると考える。また、本品に塗布された最大パクリタキセル量（■ μg/本）は医薬品として使用される量（357 mg : 210 mg/m<sup>2</sup> 体表面積×1.7 m<sup>2</sup>）に比べ十分小さいことから、毒性のリスクは許容される。
- ② フラッシュデバイスを用いた感作性試験における陽性反応は、i) メタノール、アセトンよりも抽出率が10倍高いクロロホルムを用いた苛酷な抽出条件で試験が実施されたこと、ii) 本フラッシュデバイスはバルーンカテーテルを生理食塩液でフラッシュするために使用するものであることを踏まえると、本フラッシュデバイスの毒性のリスクは許容される。
- ③ パクリタキセルは、微小管を破壊することにより染色体の紡錘糸に影響を与え、細胞死を誘導するが、DNAに直接作用するものではないこと<sup>4,5</sup>から、今回検出された染色体異常試験における陽性反応は、遺伝子変化を示すものではないと考えられる。また、他に実施した復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験ではいずれも陽性反応は認められなかった。したがって、パクリタキセルの遺伝毒性のリスクは小さいと判断する。

総合機構は、パクリタキセルの毒性評価において、本品に使用されているパクリタ

キセルと国内既承認医薬品であるタキソール注射液に使用されているパクリタキセルとの同等性の説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品に使用されているパクリタキセルの純度等に関する化学分析の試験成績は、米国薬局方及び欧州薬局方の規格に適合することから、既承認医薬品であるタキソール注射液と同等である。したがって、タキソール注射液の試験成績により毒性を評価することができると考える。

総合機構は、審査の結果、申請者の回答を了承し、生物学的安全性に特に問題はない」と判断した。

## (2) 機器の性能を裏付ける試験

### <提出された資料の概略>

本品の性能を裏付ける資料として、カテーテルシャフト及びパクリタキセルの性能に関する資料が添付資料として提出された。

#### 1) カテーテルシャフトの性能

本品のカテーテルシャフトの性能を裏付ける試験として、表面、カテーテルシャフトの強度、バルーン推奨拡張圧、バルーンの最大拡張圧が評価され、全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

#### 2) パクリタキセルの性能

本品のパクリタキセルの性能を裏付ける試験として、パクリタキセルの確認試験、類縁物質、含量及び放出量が評価され、全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、機器の性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題は認められず、これを了承した。

## (3) 機器の効能を裏付ける試験

### <提出された資料の概略>

本品の効能を裏付ける試験として、増殖抑制 (*in vitro*) 試験、再狭窄抑制、投与方法比較、放出量設定、拡張時間比較、用量設定、血液学的パラメータ、心筋の組織病理学的評価、薬物動態の試験が実施された。

#### 1) 増殖抑制 (*in vitro*)

パクリタキセルとイオプロミドの混合溶液による細胞増殖抑制作用を検証するた

めに、生理食塩水を比較対照としたウシ動脈平滑筋細胞の細胞増殖抑制試験が行われた。パクリタキセルとイオプロミドの混合溶液は、■ μM で ■ 分間、■ μM で ■ 、■ 又は ■ 分間、ウシ動脈平滑筋細胞とインキュベイトしたところ、培養時間の差による抑制作用に有意差はなく、■ 分間のインキュベイトでウシ動脈平滑筋細胞増殖をほぼ完全に抑制し、その効果は最大 ■ 日間持続した。

## 2) 再狭窄抑制

パクリタキセルとイオプロミドの混合溶液による再狭窄抑制効果を検証するため、ブタを用いた動物試験が行われた。冠動脈に BMS を留置後、■、■、■ μM パクリタキセル含有イオプロミド (■ mL) を冠動脈内投与又は ■ μM パクリタキセル含有イオプロミド (■ mL) を静脈内投与した。その結果、パクリタキセルを静脈内投与しても効果は認められなかったが、冠動脈内投与した場合、投与後 28 日で、パクリタキセル非投与群に比べ最小内腔径、直径狭窄率、遠隔期損失、新生内膜面積、最大新生内膜厚、内腔面積、面積狭窄率はいずれも用量に依存して有意な効果を示した。一方、損傷スコアに有意差は見られなかった。

## 3) 投与方法比較

パクリタキセルをより効果的に局所に作用させる方法を検証するため、①BMS をプレマウントした非コーティングバルーン、単純造影（非イオン性造影剤）、②BMS をプレマウントした非コーティングバルーン、造影にパクリタキセル 200 μM を含む非イオン性造影剤を使用、③BMS をプレマウントした DCB（パクリタキセル 3 μg/mm<sup>2</sup>）、単純造影、④DES（シロリムス溶出ステント）をプレマウントした非コーティングバルーン、単純造影の各条件下で、ブタの冠動脈にステントを留置し、28 日後の血管造影評価及び組織形態計測が行われた。血管造影評価では、DCB 群は他の群と比較して高い狭窄抑制効果（最小内腔径及び遠隔期内腔損失径）が見られた。組織形態学計測では、DCB 群は新生内膜過形成の指標（内腔径、内腔面積、最大新生内膜厚及び新生内膜面積）で他の群と比較して顕著な抑制が見られた。一方、炎症スコアに関しては、DCB 群はパクリタキセル含有造影剤群と比較して高い値を示したが、DES 群と同等であった。

申請者は、DCB の新生内膜抑制作用が DES と同等以上であったことについて、パクリタキセルの用量も一因であるが、DCB は高濃度の薬剤を拡張時に放出する即効性と、バルーン全体に薬剤が塗布されているために、血管壁に均一に放出されることも要因であると考察した。さらに、炎症スコア及び損傷スコアは DES と同等であったことから、バルーンに塗布されているパクリタキセル用量 (3 μg/mm<sup>2</sup>) における安全性は DES と同等であると説明した。

#### 4) 用量設定試験

パクリタキセルの用量を設定するために、■、3及び■ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ のパクリタキセルが塗布された本品にBMSをプレマウントし、ブタの冠動脈にステント留置後28日の定量的冠動脈造影評価及び病理組織学的検査が行われ、BMS単独の成績と比較検討された。

本品(■、3及び■ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ )は、BMS単独と比較して遠隔期内腔損失が減少し、最小内腔径も拡大した。なお、本品 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ と■ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ で有意差は認められなかった。血管径、血管面積、損傷スコア、炎症スコアについては、いずれの群も有意差は認められなかった。新生内膜過形成の指標となる内腔径、内腔面積、最大新生内膜厚及び新生内膜面積において、本品(■、3及び■ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ )は、顕著な抑制を示したが、用量による有意差は見られなかった。

以上の成績を踏まえ、申請者は、十分な新生内膜増殖抑制作用を有し、且つ用量が少ない $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ を品目仕様に設定すると説明した。

#### 5) 放出量設定

パクリタキセルの放出量を設定するため、新生内膜増殖抑制効果、血中消失量、冠動脈組織中濃度について各検体を用いて評価が行われた。

##### <新生内膜増殖抑制効果>

バルーンへのコーティング方法による新生内膜増殖抑制効果の違いを検証するために、①バルーンカテーテル(薬剤なし)、②DCB(パクリタキセル■ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +酢酸エチル)、③DCB(パクリタキセル■ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +イオプロミド+アセトン)、④DCB(パクリタキセル■ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +イオプロミド+アセトン)にそれぞれBMSをプレマウントし、ブタの冠動脈にステント留置後35日の定量的冠動脈造影評価及び病理組織学的検査が行われた。その結果、本品のバルーンの塗布方法と同一の③及び④の検体は、①及び②と比較して、新生内膜増殖抑制効果が高く、用量依存的な効果が見られた。また、③及び④の損傷スコアは①、②より低く、炎症スコアも①及び②に比べ低かった。

##### <血中消失量>

⑤DCB(パクリタキセル■ $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +イオプロミド+アセトン)にBMSをプレマウントしたものと、⑥DCB(ステントなし)をそれぞれブタの大動脈弓まで進め、拡張せずに静置(約5分間)した後に抜去し、バルーン上のパクリタキセル含量をそれぞれ測定した。その結果、⑤では消失なし(初期用量の $102\pm6\%$ )、⑥では6%の消失(初期用量の $94\pm10\%$ )であった。

### <冠動脈組織中濃度>

⑦DCB に BMS をプレマウントしたもの、⑧DCB（ステントなし）、⑨DCB（薬剤が塗布されていないバルーンカテーテルで BMS 留置後に DCB により後拡張）を用いて、ブタの冠動脈に挿入拡張後、抜去し、バルーン上のパクリタキセル含量を定量した。その結果、拡張後にバルーンに残留するパクリタキセルの割合は、⑦で  $6.1 \pm 1.8\%$ 、⑧で  $7.9 \pm 2.6\%$ 、⑨で  $11.0 \pm 4.3\%$  であった。

申請者は、以上の結果を踏まえ、以下のように説明した。

拡張後にバルーンに残留するパクリタキセルは、誤差を考慮しても最大で 15 %未満であり、拡張前の血中消失量は 6%未満であることから、バルーン拡張時には約 80% のパクリタキセルが放出される。本品の最終製品の用量範囲は  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2 \pm 33\%$ （つまり  $2 \sim 4 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）であるため、④の結果は本品に適用可能であり、本試験は品目仕様を設定するのに十分外挿可能と考える。

### 6) 拡張時間比較試験

パクリタキセルの放出に必要な拡張時間及び過量投与の影響を検討するために、ブタ冠動脈を用いて、一般的な冠血管向けバルーン拡張式血管形成術（Plain old balloon angioplasty、以下「POBA」という。）の拡張時間である 10 秒と 60 秒において比較検証試験が実施された。①バルーンカテーテル+BMS、②バルーンカテーテル+DES（パクリタキセル溶出ステント）、③DCB+BMS（拡張時間 10 秒、拡張回数 1 回）、④DCB+BMS（拡張時間 60 秒、拡張回数 1 回）、⑤DCB+BMS（拡張時間 60 秒、拡張回数 2 回）、⑥DCB+BMS（拡張時間 60 秒、拡張回数 1 回+後拡張 DCB）が検討され（n=8～10）、ブタの冠動脈に留置後 4.5 週の血管造影評価及び組織形態計測が行われた。なお、DCB のパクリタキセル用量は  $5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  であった。

半定量的血管造影再狭窄スコアは、①及び②に比べ③～⑥で顕著な低下が認められた。組織形態計測では、いずれの留置方法においても血管径、血管面積、損傷スコアに関して有意差は認められなかった。一方、新生内膜過形成の指標となる内腔径、内腔面積、最大新生内膜厚及び新生内膜面積、並びに狭窄率は表 2 のとおりであり、①及び②に比べ③～⑥で顕著な抑制が認められた。炎症スコアに関しては、①と比較すると他は高いが、拡張時間及び用量の差による有意差は認められなかった。

表2. 新生内膜過形成の指標及び狭窄率

	① 対照	② DES	③ DCB 10s	④ DCB 60s	⑤ DCB 2×60s	⑥ 2×DCB 60s
内腔径(mm)	2.09±0.46	2.18±0.27	2.69±0.21	2.79±0.21	2.75±0.30	2.84±0.22
内腔面積(mm <sup>2</sup> )	3.14±0.93	3.70±0.96	5.66±0.89	5.97±0.97	5.95±1.31	6.26±0.90
最大新生内膜厚(mm)	0.78±0.33	0.61±0.33	0.19±0.08	0.16±0.06	0.23±0.07	0.20±0.14
新生内膜面積(mm <sup>2</sup> )	4.26±1.18	3.31±1.04	1.83±0.40	1.68±0.23	1.86±0.33	1.67±0.46
直径狭窄率(%)	33±14	28±8	15±3	13±1	15±2	13±3
面積狭窄率(%)	57±14	47±12	25±5	22±4	24±5	21±6

申請者は、以上の結果を踏まえ、以下のように説明した。

拡張時間の10秒と60秒は、POBAの臨床上における最短と最長拡張時間で設定したものであり、10秒、1回の拡張時間で十分な有効性が確認されているが、より確実性を高めるため、本品の使用方法として推奨する拡張時間（30秒）は有効であると判断し、臨床試験の拡張時間として設定した。

#### 7) 血液学的パラメータ

ブタの冠動脈に本品単体(3.0 mm×20 mm又は3.5 mm×20 mm、塗布量:3 µg/mm<sup>2</sup>)で挿入した場合と本品にBMSをプレマウントして挿入した場合の拡張初期と24時間後の血液学的パラメータの変化を解析した。その結果、パクリタキセルに起因した血液学的パラメータの変化は見られず、また、BMSの有無による影響も認められなかった。

#### 8) 心筋の組織病理学的評価

本品に塗布されるパクリタキセル及びイオプロミドによる心筋組織への影響を検証するため、ブタを用いて試験が行われた。28日経過後の心筋及び冠動脈の組織病理学的評価を行った結果、100 µM パクリタキセル含有イオプロミドを冠動脈に80mL投与した群でリンパ球性慢性心膜炎及び心外膜下線維症が特徴的に認められた。

申請者は、以上の結果を踏まえ、以下のように説明した。

より高濃度である200 µM パクリタキセル含有イオプロイミドを冠動脈に80 mL投与した群で所見は認められなかつたことから、本所見はパクリタキセルによるものではないと判断した。他に認められた所見は、ステントの有無によらないこと、イオプロミド単独投与群での所見と同等以下であったことから、本品の安全性は確認されたと考える。

#### 9) 薬物動態（血漿中濃度及び組織中濃度）

非臨床薬物動態試験ガイドライン（医薬審第496号）に基づき、本品に用いられているパクリタキセル(3.0 mm×20 mm又は3.5 mm×20 mm、塗布量:3 µg/mm<sup>2</sup>)の吸

収に関して、経過時間毎の血漿中及び組織中濃度の検証が行われた。その結果、本品使用後の血漿中のパクリタキセル濃度は、0.25 時間後で  $1.33 \pm 0.37$  ng/mL であり、時間の経過とともに減少し、24 時間後では  $0.12 \pm 0.03$  ng/mL であった。また、本品使用後の組織中濃度を分析した結果、拡張直後（15～20 分）は、 $4.8254 \pm 2.3905$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  であったが、時間の経過とともに減少し、24 時間後には  $0.8752 \pm 0.4012$   $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、28 日後では  $0.0283 \pm 0.0220$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  であり、ほぼ全量が消失した。

申請者は、以上の試験から、ブタ冠動脈による検証試験において、28 日後まで再狭窄抑制効果が維持されること及び薬物動態による組織中濃度の推移を考慮すると、本品拡張後 28 日間は組織中にパクリタキセルが残留し、新生内膜増殖抑制作用を有し、結果として再狭窄抑制効果が持続すると説明した。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に塗布されているパクリタキセルは屈曲部病変等を通過する際に、通常より多く剥がれることが想定されることから、屈曲病変における本品の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品は、拡張時に速やかに血管内に薬剤が放出されるよう設計されているため、屈曲部病変等を通過する際に、血管に接触した場合などにおいて、本品の薬剤が剥がれる可能性は否定できない。狭窄部に到達してバルーンを拡張させるまでバルーンは折りたたまれており、薬剤はバルーンの円柱部分に塗布されているため、全薬剤に対する拡張前のバルーン表面上の薬剤の割合が最も多くなるのは、拡張前径が 0.87 mm、拡張径 2.00 mm であり、全薬剤に対する拡張前のバルーン表面上の薬剤の割合は  $0.87 / 2.00 \times 100 = 43.5\%$  となる。仮に表面上の薬剤の半分が剥がれたとしても、薬剤は約 78% 残存する。用量設定試験の結果から薬剤が  $■ \mu\text{g}/\text{mm}^2$  でも再狭窄抑制効果があることが確認できているため、 $■\%$  ( $■ \mu\text{g}/\text{mm}^2 / 3 \mu\text{g}/\text{mm}^2 \times 100$ ) 残存していれば再狭窄抑制効果があると考えられる。しかしながら、薬剤の剥がれの程度を明確に示すこと、薬剤の塗布状態が均一でなくなった場合の効果を示すことは困難であるため、使用時の剥がれが最小限となるよう、狭窄部の別バルーンによる前拡張実施等を添付文書に記載し、注意喚起を行う。

総合機構は、本動物試験において、ヒトへの使用を否定するような結果は得られていないものの、本品の ISR 病変における有効性について評価はされておらず、臨床試験成績も踏まえ、本品の有効性及び安全性について判断する必要があると考える。

#### (4) 使用方法を裏付ける試験

本品の使用方法を裏付ける試験に関する資料は、「Sequent PTCA RX バルーンカテーテ

ル」の使用方法と同じであることから省略された。

総合機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、これを了承した。

#### ヘ. リスク分析に関する資料

ISO14971:2007 “Medical devices – Application of risk management to medical devices” を参考し、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添付された。また、重要なハザードとリスク低減措置については、リスク分析及び行ったリスク軽減措置の結果について要約した資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### ト. 製造方法に関する資料

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（エチレンオキサイドガス滅菌）及び品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

添付資料として、本邦で実施された多施設共同の前向き無作為化2群比較オープン試験の成績が提出された。

##### <提出された試験の概略>

多施設共同の前向き無作為化2群比較オープン試験 (添付資料チ-1、実施期間：20■年■月■日～20■年■月■日)

冠動脈へのステント留置後にISRが生じた患者を対象に、POBAに対する本品を用いた治療の優越性を検証するために無作為化2群比較オープン試験が国内13施設で実施された。なお、本品群では、標的病変の拡張前に必ずPOBA（使用する本品の径及び長さと同じかそれ以下）により、前拡張することとされた。また、対照機器は、薬剤を除いて本品と同等である既承認の「SeQuent PTCA RX バルーンカテーテル」を第一選択とし、当該機器では不都合が生じると術者が判断した場合、「SeQuent PTCA RX バルーンカテーテル」以外の既承認のバルーンカテーテルを使用することも可とされた。

主な選択基準として、①明らかな虚血が認められる、又はCCS(Canadian Cardiovascular Society) クラス分類でクラスII以上の確定診断がされている20歳以上の虚血性心疾患患者、②標的病変部の長さが22mm以内であること、③対照血管径が2.0mm以上4.0mm未満であること、④治療対象となる病変が2枝2病変(1枝につき1病変)以内であること、⑤標的病変部の狭窄率が50%超かつ100%未満の自己冠動脈であることが設定された。

主要評価項目は、治療  $24\pm 2$  週における標的血管不全<sup>1)</sup> (Target Vessel Failure、以下「TVF」) という。) とされた。また、副次評価項目として、手技的成功、主要心事故<sup>2)</sup> (Major adverse cardiac events、以下「MACE」) という。)、標的病変再血行再建術 (Target Lesion Revascularization、以下「TLR」) という。)、遠隔期損失径 (Late lumen loss、以下「LLL」) という。) 等が設定された。

本試験には、210 例（本品群：138 例、対照群：72 例）が登録された。同意を撤回した 1 例（本品群）、対照機器としてカッティングバルーンを使用した 1 例（対照群）を除く 208 例（本品群：137 例／142 病変、対照群：71 例／71 病変）が解析対象とされた。なお、治験期間中に標的血管以外へ PCI を施行した 1 例については、手技、臨床的成功までのデータを解析対象とした。また、3 例で  $24\pm 2$  週の冠動脈造影フォローアップができなかったため、LLL 及び再狭窄率は 204 例（本品群：135 例／139 病変、対照群：69 例／69 病変）で評価された。

本試験で使用された本品のサイズは表 3 の通りであり、本品の最小径である 2.00 mm のバルーンは使用されなかった。

表 3. 使用された治験機器のサイズ

治療群		本品群							対照群					
バルーン 有効長(mm)		10	15	17	20	26	30	小計	8	10	12	15	20	小計
バル ーン 径 (mm)	φ2.00	-	0	0	0	-	-	0	0	1	0	0	0	1
	φ2.25	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	3	0	3
	φ2.50	1	10	2	11	4	1	29	1	2	2	8	5	18
	φ2.75	-	3	1	2	3	-	9	1	1	0	1	3	6
	φ3.00	2	15	7	15	13	9	61	0	2	0	5	11	18
	φ3.25	-	-	-	-	-	-	-	0	2	0	4	1	7
	φ3.50	1	5	4	15	8	3	36	0	2	0	7	5	14
	φ3.75	-	-	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0	2
	φ4.00	1	2	1	4	-	-	8	0	0	0	0	3	3
合計		5	35	15	47	28	13	143	2	11	2	29	28	72

– : サイズなし

治験機器の使用状況は、表 4 のとおりであり、バルーン長、拡張圧、拡張時間において群間で有意差が見られた。

<sup>1)</sup> TVF の定義: 標的血管が原因となる心臓死、心筋梗塞及び標的血管再建術 (Target Vessel Revascularization、以下「TVR」) という。)

<sup>2)</sup> MACE の定義: 死亡 (心臓死及び非心臓死)、心筋梗塞 (Q 波と非 Q 波) あるいは追跡調査中の標的血管にバイパス術または PCI を施行した症例。

表4. 治験機器の使用状況

		本品群	対照群	p 値**
バルーン長 (mm)		20±5	16±4	<0.01
バルーン径 (mm)		3.07±0.41	2.99±0.47	0.23
拡張圧 (atm)		11±3	15±6	<0.01
拡張時間 (秒)		50±16	36±27	<0.01
ISR の原因となつ たステント*	BMS	86 (60.6%)	37 (52.1%)	0.23
	DES	56 (39.4%)	34 (47.9%)	

平均値±標準偏差

\*病変部のステントが2重になっている症例は、内側のステントをISRの原因となったステントとして集計された(7例)。DESとBMSが直列に留置されている症例は、いずれも長い方のステント(DES)をISRの原因となったステントとして集計された(2例)。

\*\* 数値に対してはスチューデントt検定、割合に対しては $\chi^2$ 検定により群間の有意差検定が行われた。

本品の使用中に表5に示す理由により追加処置が7件実施された。対照群では44件の追加処置が行われたが、そのうち41件は1回目の拡張不足及び予定通りの段階的拡張であり、対照群では前拡張を必須としていたため、初回拡張と追加拡張が一連の手技として行われた。残り2件はリコイル及びスリップによるものであった。BMSが留置された件数は、本品群3件、対照群4件であった。

表5. 本品群の追加処置

追加処置が必要となった理由	件数	処置
解離 GradeA	2	バルーン拡張+BMS留置、BMS留置
GradeB	1	BMS留置
拡張後の血管径不足	1	バルーン追加拡張
初回拡張時間が短かった	1	初回拡張で使用した本品で追加拡張
plaqueがシフトした	1	バルーン追加拡張
空気塞栓	1	硝酸イソソルビド冠注、ノルアドレナリン投与で血圧回復

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表6に示す。主要評価項目である治療24±2週のTVF発生率は、対照群31.0%(22/71枝)に対し、本品群6.4%(9/141枝)であり、本品群で有意に低値を示した。副次評価項目のうち、治療24±2週のMACE発生率、TLR発生率、LLL及び再狭窄率は、対照群と比較し本品群で有意に低かった。また、死亡率、心筋梗塞発生率(Q波及び非Q波)、血栓性イベント発生率、緊急バイパス手術施術率は両群ともに0%であった。

表 6. 主要評価項目及び副次評価項目の結果

	本品群	対照群	p 値*
TVF 発生率	6.4% (9/141 枝)	31.0% (22/71 枝)	<0.01
手技的成功	100% (142/142 病変)	100% (71/71 病変)	-
臨床的成功	100% (142/142 病変)	100% (71/71 病変)	-
MACE 発生率 4±1 週	0% (0/136 例)	0% (0/71 例)	-
12±2 週	0% (0/136 例)	0% (0/71 例)	-
24±2 週	6.6% (9/136 例)	31.0% (22/71 例)	<0.01
死亡率	0% (0/136 例)	0% (0/71 例)	-
Q 波心筋梗塞発生率	0% (0/136 例)	0% (0/71 例)	-
非 Q 波心筋梗塞発生率	0% (0/136 例)	0% (0/71 例)	-
血栓性イベント発生率	0% (0/136 例)	0% (0/71 例)	-
緊急バイパス手術施術率	0% (0/136 例)	0% (0/71 例)	-
TLR 率	2.8% (4/141 病変)	31.0% (22/71 病変)	<0.01
LLL (平均値±標準偏差)	0.11±0.33 mm	0.49±0.50 mm	<0.01
再狭窄率	2.9% (4/139 病変)	18.8% (13/69 病変)	<0.01

\*数値に対してはスチューデント t 検定、割合に対しては  $\chi^2$  検定により群間の有意差検定が行われた。

安全性について、有害事象は本品群で 159 件、対照群で 92 件発生した。主な有害事象を表 7 に示す。なお、非重篤な有害事象は本品群で 127 件、対照群で 62 件であり、本品との因果関係が否定できない事象は、解離が 3 件、血圧低下、胸部不快感、側枝閉塞、ST 上昇、ステント内再狭窄、ステント部の潰瘍  $\gamma$ -GTP 異常が各 1 件であった。

表 7. 主な有害事象（本品群での発生率 2%以上）

	本品群 (137 例)		対照群 (71 例)	
	件数	頻度	件数	頻度
心電図異常	14	10.2%	9	12.7%
穿刺部痛	11	8.0%	2	2.8%
感冒	10	7.3%	4	5.6%
非標的血管の狭窄による PCI*	8	5.8%	2	2.8%
胸部症状	7	5.1%	6	8.5%
血圧低下	5	3.6%	5	7.0%
TVF-nonTLR*	5	3.6%	2	2.8%
咳嗽	5	3.6%	0	0.0%
TVF-TLR	4	2.9%	22	31.0%
腰背部痛	4	2.9%	1	1.4%
発疹	4	2.9%	1	1.4%
解離	3	2.2%	3	4.2%
四肢痛	3	2.2%	3	4.2%
めまい	3	2.2%	0	0.0%

TVF-nonTLR : TVF のうち、標的病変以外の血行再建

TVF-TLR : TVF のうち、標的病変の血行再建

\* 24 週後の血管造影にて、PCI 治療などの追加処置が必要と判断され、32 週後までに行われた処置

を含む

※事象の集計期間は治験機器使用日から術 24 週後の最終検査時まで。但し、上記調査期間以外に発現したものであっても、治験機器との因果関係の否定できない事象は集計に含む。

重篤な有害事象は、本品群で 27/137 例（19.7 %）30 件、対照群で 28/71 例（39.4 %）33 件であり、主な有害事象は表 8 のとおりであった。本品群で発生した上記以外の重篤な有害事象のうち、心臓に関連するものは、心不全、狭心症、冠動脈造影時の心室細動の 3 件であった。いずれも本品との因果関係は否定された。

表 8. 重篤な有害事象（発生率 2%以上）

	本品群		対照群		p 値*
	件数	頻度	件数	頻度	
非標的血管の狭窄による PCI**	8	5.8%	2	2.8%	0.33
TVF-nonTLR**	5	3.6%	2	2.8%	0.75
TVF-TLR	4	2.9%	22	31.0%	<0.01

TVF-nonTLR : TVF のうち、標的病変以外の血行再建

TVF-TLR : TVF のうち、標的病変の血行再建

\*  $\chi^2$  検定により群間の有意差検定が行われた。

\*\* 24 週後の血管造影にて、PCI 治療などの追加処置が必要と判断され、32 週後までに行われた処置を含む

※事象の集計期間は治験機器使用日から術 24 週後の最終検査時まで。但し、上記調査期間以外に発現したものであっても、治験機器との因果関係の否定できない事象は集計に含む。

## ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、次の論点を中心に審査を行った。

### (1) 本品の臨床的位置づけについて

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

虚血性冠動脈疾患の主な原因である血管の狭窄に対して、POBA やステント治療などの PCI が中心的な位置を占め、一定の治療効果を上げている。しかし、ステント留置後にも一定の頻度で ISR が生じること、小血管、分岐部等の狭窄病変や冠動脈の屈曲部、可動部等のステント留置の不向きな病変もあり、未解決の課題となっている。本申請は ISR に限定した適応であるが、本品はこのようなステントに不向きな部位の治療手段として、バルーンカテーテルによる薬物搬送の可能性に着目し、開発された。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて以下のように考える。

本品は、本邦初の薬剤が塗布されたバルーンカテーテルであり、病変部位でバルーンを拡張し、血管内腔へパクリタキセルを送達することにより再狭窄を抑制することが期待される。ISR 病変の治療法として、ステントの再留置や POBA 治療等が考えられる。

ステントの再留置は、ステントが重ねて留置されるため、血管内腔が狭くなるリスクがある。また、POBA 治療による 6 カ月の TVF 発生率は約 18.7% と良好な成績とは言い難く<sup>6-10</sup>、本品が POBA よりも高い有効性を示すのであれば、ISR の治療の選択肢の一つとして、本品を医療現場に導入する意義はあると考える。

## (2) 本品の有効性及び安全性について

### 1) 本品群と対照群における手技の相違による有効性への影響

総合機構は、本品群と対照群では実施された手技（前拡張の有無、拡張時間、拡張圧）に相違があることから、これらの相違があっても本品の有効性の評価が適切にできているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

治療直後の径狭窄率（本品群 22.4±7.5%、対照群 23.6±7.6%）及び最小血管内腔径（本品群 1.97±0.38 mm、対照群 1.90±0.39 mm）は、本品群と対照群で差がなかったことから、手技の違いは初期の治療効果に影響を及ぼしていない。

前拡張の有無、拡張時間及び拡張圧による慢性期治療成績への影響については追加解析を行った。

#### ① 前拡張

対照群では、通過性を確保するためのバルーン拡張（11 病変）及び追加処置としてのバルーン拡張（43 病変、ステント留置を含む）を合わせた 53 病変（うち 1 病変は両方を施行）で複数回の拡張が施行され、対照群全体の 74.6% が、本品群と同様、複数回拡張されたことになる。この 53 例（53 病変）について追加解析を行った。本品群と追加拡張を行った対照群を比較したところ、本品群の TVF 発生率、TLR 発生率、LLL が有意に少なく、有効性が示された（表 9）。このことから、本品群では前拡張を伴う複数回拡張が有利に働いたとは言えず、本品の有効性は適正に評価できている。

表 9. 本品群と追加拡張を行った対照群の治療成績の比較

	本品群	対照のうち追加拡張を行った群	p 値*
TVF 発生率	6.4%(9/141 枝)	30.2%(16/53 枝)	<0.01
TLR 発生率	2.8%(4/141 病変)	30.2%(16/53 病変)	<0.01
LLL(mm)	0.11±0.33(141 病変)	0.50±0.48(53 病変)	<0.01

\*数値に対してはスチューデント t 検定、割合に対しては  $\chi^2$  検定により群間の有意差検定が行われた。

#### ② バルーン拡張時間

拡張時間は、対照群（36±27 秒）に比べて本品群（50±16 秒）の方が長くなっているが、これは本品使用時にのみ、薬剤が血管壁に浸透するまでの時間を確保す

るために、拡張時間を30秒以上とプロトコールに定めていたため生じた差である。

拡張時間による影響がないことを検討するために、両群から拡張時間が30～60秒と同等であった症例を抽出し、本品群と対照群の治療成績を比較した。表10に示すように、拡張時間がほぼ同じである場合においても、本品のTVF発生率、TLR発生率及びLLLは対照群に比べて有意に低く、有効性が示された。したがって、本品群が長時間拡張を行ったことが有利に働いたとは言えず、本品の有効性は適正に評価できている。

表10. バルーン拡張時間（30秒以上60秒以下）による治療成績の比較

	本品群	対照群	p値*
TVF 発生率	6.8% (9/132 枝)	31.3% (10/32 枝)	<0.001
TLR 発生率	3.0% (4/132 病変)	31.3% (10/32 病変)	<0.001
LLL(mm)	0.11±0.32 (130 病変)	0.51±0.56 (30 病変)	<0.001

\*数値に対してはスチューデントt検定、割合に対しては $\chi^2$ 検定により群間の有意差検定が行われた。

### ③ 拡張圧

拡張圧については、本品群（11±3 atm）に比べ対照群（15±6 atm）の方が有意に高い結果となった。本品は、いわゆるセミコンプライアント型バルーンであるのに対し、対照群ではいわゆる高耐圧型バルーンも使用されたためと考えられる。一般的には現在、ISR病変には高耐圧バルーンが使用されるケースが多いと推測される。その意味において本治験では、拡張圧については対照群の方が有利であったと考えられるが、それにも関わらず、本品の方が優れた結果を示していることから、本品の薬剤による効果であることが示唆される。

以上より、本品群と対照群で実施された手技（前拡張の有無、拡張時間、拡張圧）に相違はあったが、これらの相違は本品の有効性の評価が影響は及ぼさないと考える。

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

主要評価項目である術後6カ月のTVF発生率は本品群で有意に低く、申請者の説明通り、臨床試験における本品群と対照群の手技の違いが治療成績に大きく影響したとは考えにくいことから、本品の有効性は示されていると判断した。

## 2) 本品の安全性について

### ① 心血管イベントが高まる可能性について

総合機構は、MACE発生率が本品群6.6%（9/136例）、対照群31.0%（22/71例）であり、その内訳が対照群は22例すべてTLRであるのに対し、本品群のTLRは4例であることから、TLR以外の心血管イベントが本品群で高まる可能性がないかど

うか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

TVF に至った例における標的病変以外の標的血管血行再建 (non-TLR) は、本品群 5 例（発生率 3.6%）、対照群 2 例（同 2.8%）であった。本品群の 5 例の内訳は、標的病変近位部の新規病変 1 例、標的病変遠位部のステント内狭窄病変 2 例、標的病変近位部のステント内狭窄病変 1 例、標的病変治療時に解離を生じたため留置した近位部のステント内狭窄病変 1 例であった。

海外の文献から、計算上求めた non-TLR は、本品群で 2.0%、対照群で 1.6% であり、本治験成績（本品群 3.6%、対照群 2.8%）の方が高い値を示した。この原因として、以下のことが考えられる<sup>11</sup>。

本治験は、治験治療時に対象病変に対してのみ血行再建術を施行可としたため、通常の PCI 治療では施行される可能性のあった、①標的血管における軽度狭窄部への拡張、②現在は軽度狭窄であるが将来狭窄進行が予見される部位への拡張、③仕上げのための病変部前後への追加拡張、などが行われなかった。このことが、その制限が設けられていない海外のデータに比し、TVF の non-TLR が高い割合を示した一因であると考えられる。

総合機構は、以下のように考える。

本治験における血行再建術の施行条件がその後の成績に影響した可能性がある。本臨床試験においては心臓死、心筋梗塞などの重篤な心血管イベントは発生しておらず、海外における知見から本品使用にて心血管イベントの発生が高まるという懸念も示されていないことから、リスクは許容範囲であると判断した。

## ② 本品使用後の再狭窄病変に、本品を再度用いることの安全性について

総合機構は、ISR は再狭窄を繰り返す病変もあり、本品が複数回使用されることも想定されるが、本臨床試験においては複数回治療の評価は行われていない。パクリタキセルの過剰投与による局所組織障害の懸念もあることから、本品使用後再狭窄となった病変に本品を用いて再治療を行う際の安全性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

機器の効能を裏付ける試験の薬物動態試験の結果、パクリタキセルの組織中濃度は所定の許容範囲内で減少し、28 日後にはほぼ全量が消失している。

また、本品 2 本を使用した場合の安全性については、動物（ブタ）試験において、本品 2 本を使用した場合と 1 本を使用した比較試験にて、炎症スコア、損傷スコア、及び新生内膜面積において差がないことが報告されている<sup>12</sup>。分岐部に、同時に 2 つの本品を臨床使用した際、MACE の発生がないとの報告もある<sup>13</sup>。通常、再狭窄は、3 カ月以上経過して発生すると考えることから、本品の再使用に特に注意が必

要な期間は 28 日と設定するのが妥当である。さらに添付文書にて「ISR に本品を使用後、同じ部位で ISR が発生した場合の本品の使用については、臨床上の有効性及び安全性が確認できていないため、できる限りこの使用は避けること。」と注意喚起し、本品再使用に関するリスクの低減を行う。

総合機構は、申請者の説明は概ね理解できるものの、臨床試験において再使用的リスク・ベネフィットは評価されていないことから、本品の再使用に関する注意喚起の記載については、「本品使用後に再度再狭窄をきたした病変に対する本品での治療については安全性と有効性は確立されていない。」とすることが適切であると判断した。なお、パクリタキセルが組織から消失する期間を情報提供することは意義があると判断し、ブタを用いた動物試験において、28 日間でパクリタキセルがほぼ消失する旨、添付文書に記載することとした。

### 3) 本品 2.0 mm 径の有効性及び安全性について

申請者は、本臨床試験において使用されなかった 2.0 mm 径バルーンの有効性について、治験機器のバルーン径別の集計（表 11）を示した上で、以下のように説明した。

- ① 本品群において、バルーン径（2.50～4.00 mm）と LLL の大きさとの間に相関性は認められていない。本品群の LLL が 2.5～3.5 mm のバルーン径において 0.1 mm 程度であることから、2.00 mm 径のバルーンでも同様に発生すると仮定した場合、最小血管径は 1.9 mm 程度となり、血流は確保されると考えられる。
- ② 本品群の再狭窄率、TVF 発生率、TLR 発生率において、バルーン径（2.50～4.00 mm）による差は認められず、2.00 mm 径のバルーンが使用された場合、成績が悪化するとは推測されない。
- ③ 本品に塗布されたパクリタキセルは、DES と同様、PCI 後の内膜増殖を抑制することが期待される。この内膜増殖抑制の機序は血管径が異なっても変わらないと考えられる。

以上のことから、本品 2.0 mm 径が使用された場合の成績は、本治験の φ2.5-4.0 mm の成績と同程度であると推測され、本治験結果から 2.0 mm 径を申請範囲に含めることは妥当であると考える。

表 11. 本品群及び対照群のバルーン径別の臨床成績

バルーン径	本品群			対照群		
	TVF 発生率	TLR 発生率	LLL(mm)	TVF 発生率	TLR 発生率	LLL(mm)
全体	6.4% (9/141)	2.8% (4/141)	0.11±0.33 (n=139)	31.0% (22/71)	31.0% (22/71)	0.49±0.50 (n=69)
φ2.00	ND	ND	ND	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	0.28 (n=1)
φ2.25	—	—	—	33.3% (1/3)	33.3% (1/3)	0.18±0.25 (n=3)
φ2.50	10.7% (3/28)	7.1% (2/28)	0.10±0.30 (n=28)	38.9% (7/18)	38.9% (7/18)	0.45±0.46 (n=17)
φ2.75	11.1% (1/9)	0.0% (0/9)	0.11±0.29 (n=9)	16.7% (1/6)	16.7% (1/6)	0.64±0.20 (n=5)
φ3.00	1.7% (1/60)	0.0% (0/60)	0.08±0.33 (n=59)	38.9% (7/18)	38.9% (7/18)	0.45±0.47 (n=18)
φ3.25	—	—	—	33.3% (2/6)	33.3% (2/6)	0.90±0.79 (n=6)
φ3.50	8.3% (3/36)	5.6% (2/36)	0.12±0.39 (n=35)	28.6% (4/14)	28.6% (4/14)	0.45±0.50 (n=14)
φ3.75	—	—	—	0.0% (0/2)	0.0% (0/2)	0.50±0.23 (n=2)
φ4.00	12.5% (1/8)	0.0% (0/8)	0.23±0.24 (n=8)	0.0% (0/3)	0.0% (0/3)	0.55±0.88 (n=3)

— : サイズなし

ND : データなし

総合機構は、本品 2.0 mm 径について以下のように考える。

2.0 mm 径バルーンに関して、申請者は、本品群において、バルーン径(2.50~4.00 mm)と LLL の大きさとの間に相関性は認められず、本品群の LLL が 2.5~3.5 mm のバルーン径において 0.1 mm 程度であることから、2.00 mm 径のバルーンでも同様に発生すると仮定した場合、最小血管径は 1.9 mm 程度となり、血流は確保されると説明しているが、明確な根拠もなく、適切な説明とは言い難い。しかしながら、i) 既存の冠動脈ステントサイズは 2.25 mm 径以上ではあるものの、小血管病変はテーパーしていることも多く、拡張による解離をさけるために遠位側には小さいサイズのバルーンが用いられること、ii) 本品に塗布されたパクリタキセルの内膜増殖抑制の機序は血管径が異なっても変わらないと考えられること、iii) 本品は塗布されている薬物の安全性以外は既承認の PTCA バルーンの安全性と同等であると考えられ、薬物の安全性については本試験の他のサイズにより評価されていることから、2.0 mm 径の本品サイズを治療選択肢として臨床現場へ提供する意義はあると専門協議の議論を踏まえ、判断した。

### (3) パクリタキセルが塗布された DCB の長期成績について

総合機構は、本品の臨床試験成績は 6 カ月までと限られていることから、長期の有効性及び安全性について、公表論文等に基づいて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NP001（本品）及び他社が製造した DCB を冠動脈狭窄病変に用いた臨床評価の文献報告のまとめを提出した。なお、本項では NP001（本品）を用いて 9 カ月以上の評価が行われた論文報告の成績を示す（表 12）。

申請者は、治療後 6～24 カ月において、NP001(本品)では LLL が小さく、TLR 及び MACE の発現率が少ないとから、有効性は十分に評価され本品の長期安全性についても問題ないと考える。

表 12. 公表論文のまとめ

試験	デザイン (治療対象)	成績
PACCOCATH ISR I	NP001 vs POBA (ISR)	<u>6 カ月</u> LLL : NP001 群 $0.09\pm0.49\text{mm}$ (n=22)、POBA 群 $0.76\pm0.86\text{mm}$ (n=23) TLR : NP001 群 0% (0/26)、POBA 群 23% (6/26) MACE : NP001 群 0% (0/26)、POBA 群 23% (6/26)  <u>12 カ月</u> TLR : NP001 群 0% (0/26)、POBA 群 23% (6/26) MACE : NP001 群 4% (1/26)、POBA 群 31% (8/26)  <u>24 カ月</u> TLR : NP001 群 0% (0/26)、POBA 群 23% (6/26) MACE : NP001 群 4% (1/26)、POBA 群 35% (9/26)
PACCOCATH ISR (I+II)	NP001 vs POBA (ISR)	<u>6 カ月</u> LLL : NP001 群 $0.14\pm0.46\text{mm}$ (n=48)、POBA 群 $0.81\pm0.79\text{mm}$ (n=49)  <u>12 カ月</u> TLR : NP001 群 4% (2/54)、POBA 群 37% (20/54) MACE : NP001 群 9% (5/54)、POBA 群 44% (24/54)  <u>24 カ月</u> TLR : NP001 群 6% (3/54)、POBA 群 37% (20/54) MACE : NP001 群 11% (6/54)、POBA 群 46% (25/54)
PEPCAD II	NP001 vs Taxus (ISR)	<u>6 カ月</u> LLL:NP001 群 $0.19\pm0.39\text{mm}$ (n=57)、Taxus 群 $0.45\pm0.68\text{mm}$ (n=59)  <u>12 カ月</u> TLR : NP001 群 6.1% (4/66)、Taxus 群 15.4% (10/65) MACE : NP001 群 7.6% (5/66)、Taxus 群 16.9% (11/65)

SeQuent Please World Wide Registry	SeQuent Please World Wide Registry	<u>9 カ月</u> TLR : NP001(DES-ISR)群 9.6% (n=482) NP001(BMS-ISR)群 3.8% (n=782) NP001(新規病変)群 1% (n=453) NP001 + BMS (新規病変)群 2.4% (n=106) MACE : NP001(DES-ISR)群 11.6% (n=464) NP001(BMS-ISR)群 5.3% (n=743) NP001(新規病変)群 2.6% (n=390) NP001 + BMS (新規病変)群 2.4% (n=101)
---------------------------------------	--	---

総合機構は、申請者が示した海外文献報告において、9～24 カ月のより長期の観察においても TLR 及び MACE の発生率は対照とした治療法と比較して低いこと、パクリタキセルに起因する有害事象は報告されていないこと、ステント血栓症についても、本品の使用により通常の DES において発生する頻度を超えることを示唆するデータが報告されていないことから、長期においても有効性は期待でき、安全性は許容可能であることが示唆されている。しかし、本邦における本品の長期の臨床成績がないことから、製造販売後調査にて確認する必要があると判断した。

#### (4) 抗血小板療法について

申請者は、本品に推奨される抗血小板療法について、以下のように説明した。

本治験では、ISR の再拡張により、ステントストラットが血管内に再露出し血栓形成のきっかけになる可能性を危惧し、本品群のみアスピリン及びクロピドグレル又はチクロピジンを術後 12 週間の服用を必須とした。その結果、手技から 12 週フォローアップまで DAPT を継続した患者の割合は 97.8%(133/136 例)、24 週フォローアップでは 77.9% (106/136 例) であった。一方、対照群での併用は医師に一任した。

ステント治療では 70%以上に DES が用いられており<sup>20</sup>、ステント留置後、少なくとも 1 年間の DAPT、その後もアスピリンを継続、必要に応じて DAPT も継続している実態がある。本臨床試験では DAPT を 12 週間必須とし、それ以上の制限を設けなかったにも関わらず、77%の症例で 12 週以降も抗血小板剤投与が継続され、本品群全例で、血栓性イベントが発生していなかった。以上を踏まえ、海外においては PEPCAD I の臨床研究<sup>21,22</sup> 及びドイツの本品に関するドクター達の学会発表での推奨などから、本品使用後の DAPT の期間が 30 日まで短縮されているという現状はあるものの、市販後においては臨床試験と同様に 12 週間の DAPT を推奨することが妥当と考える。

総合機構は、長期の DAPT は出血性事象発症率が高まる可能性はあるものの、申請者の説明通り再治療により金属ストラットが露出する可能性があり、ステント血栓症を避けるためにも本品においても一定期間の DAPT は必要であると考える。提出された資料には DAPT の期間を 30 日とする根拠データは示されておらず、現時点では臨床試験で

実施された 12 週間を推奨することが妥当であると判断した。

#### (5) 使用目的、効能又は効果の記載について

申請者が申請時に提示した「使用目的、効能又は効果（案）」は、「ISR（ステント内再狭窄）における狭窄性冠血管の拡張及び再狭窄の抑制を目的とする。」であったが、総合機構は、使用目的に略号を使用することは適切ではないことから、記載整備も含め以下のように記載することが適切であると判断した。

##### 【使用目的、効能又は効果】

冠動脈ステント内再狭窄病変の血行再建術時に、再狭窄を抑制するために使用する。

#### (6) 製造販売後調査について

総合機構は、以下のように考える。

本品は冠動脈ステント再狭窄病変に使用する本邦初の薬剤が塗布されたバルーンカテーテル<sup>\*2</sup>であり、市販後の多様な病態に使用された際の安全性を確認し、臨床現場への情報提供、注意喚起などを行う必要がある。臨床試験において使用されなかった 2.0 mm サイズのバルーンも含めた有効性及び安全性の確認、再使用時及びより長期の安全性、DAPT の併用期間の確認等についても、製造販売後調査にて情報を収集し、適切なリスク低減措置へつなげる必要がある。

### 4. 専門協議の結果及び対応

専門協議において、臨床試験において使用実績のない 2.00 mm 径のバルーンを構成品に含めることの妥当性について議論が行われた。専門委員より、今回の申請は ISR 病変における使用であるため、DES の細小径が 2.25 mm であることを踏まえると、それ以上の径があれば十分であるのではないかとの意見も出されたが、既存の冠動脈ステントサイズは 2.25 mm 径以上ではあるものの、小血管病変はテーパーしていることも多く、拡張による解離をさけるために遠位側には小さいサイズのバルーンが必要となる場合があるとの意見が出され、最終的に 2.00 mm 径のバルーンを構成品に含めることは妥当であるとの総合機構の判断は、専門委員に支持された。

本品使用後に再度狭窄をきたした病変に対して本品を用いることについて議論が行われた。専門委員より、ステントを使用したくない状況であれば、再度の DCB の使用はあり得るが、DCB 再狭窄に対する DCB の再々狭窄の軽減効果のデータが必要であるとの意見、再度の使用は組織障害の可能性もあるため一定期間再使用は避ける必要はあるが、慢性期の再狭窄は問題ないのではないかとの意見等が出された。総合機構は、専門委員の意

<sup>\*2</sup> 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：薬剤コーティングバルーンカテーテル）

見を踏まえ、添付文書において、本品使用後に再度再狭窄をきたした病変に対する本品での治療については安全性と有効性は確立されていない旨注意喚起するとともに、動物試験におけるパクリタキセルの組織から消失するまでの期間について情報提供することとした。以上の総合機構の判断は専門委員に支持された。

DAPT の期間について、海外では DAPT の期間が術後 30 日まで短縮されていることも踏まえて議論が行われた。再治療により金属ストラットが露出する可能性はあり、ステント血栓症を避けるために本品においても一定期間の DAPT は必要であるが、提出された資料には DAPT の期間を 30 日とする根拠データは示されておらず、現時点では臨床試験で実施された 12 週間を推奨することが妥当であるとする総合機構の判断は専門委員に支持された。

## 5. 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

薬事法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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

## 6. 総合評価

本品は、バルーン表面にパクリタキセルとイオプロミドがコーティングされた DCB であり、冠動脈の ISR 病変に対する血行再建術後の再狭窄を抑制するために使用する。

本品の審査における主たる論点は、1) 2.00 mm 径のバルーンを構成品に含めることの妥当性について、2) 本品使用後の再狭窄病変に、本品を再度用いることの妥当性について、3) 適切な抗血小板療法についてであった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

- 1) 2.00 mm 径のバルーンは臨床試験において使用されなかったが、①既存の冠動脈ステントサイズは 2.25 mm 径以上ではあるものの、小血管病変はテーパーしていることも多く、拡張による解離をさけるために遠位側には小さいサイズのバルーンが用いられること、②本品に塗布されたパクリタキセルの内膜増殖抑制の機序は血管径が異なっても変わらないと考えられること、③本品は塗布されている薬物の安全性以外は既承認の PTCA バルーンの安全性と同等であると考えられ、薬物の安全性については本臨床試験の他のサイズにより評価されていることから、2.0 mm 径の本品サイズを治療選択肢として臨床現場へ提供する意義はあると判断した。
- 2) ISR は再狭窄を繰り返す病変もあり、本品が複数回使用されることも想定されるが、

本臨床試験においては複数回治療の評価は行われていなかった。本品の再使用については、臨床試験においてリスク・ベネフィットは評価されていないことから、「本品使用後に再度再狭窄をきたした病変に対する本品での治療については安全性と有効性は確立されていない。」と記載することが適切であると判断した。なお、パクリタキセルが組織から消失する期間を情報提供することは意義があると判断し、プラ用いた動物試験において、28日間でパクリタキセルがほぼ消失する旨を添付文書に記載することとした。

- 3) 本治験では、ISR の再拡張により、ステントストラットが血管内に再露出し血栓形成のきっかけになる可能性を危惧し、本品群のみアスピリン及びクロピドグレル又はチクロピジンを術後 12 週間の服用が必須とされた。長期の DAPT は出血性事象発症率が高まる可能性もあり、海外においては PEPCAD I の臨床研究及びドイツの本品に関するドクター達の学会発表での推奨などから、本品使用後の DAPT の期間が 30 日まで短縮されているが、再治療により金属ストラットが露出する可能性はあり、ステント血栓症を避けるためには、本品においても一定期間の DAPT は必要であると考える。提出された資料には DAPT の期間を 30 日とする根拠データは示されておらず、現時点では臨床試験で実施された 12 週間を推奨することが妥当であると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断した。

**【使用目的、効能又は効果】**

冠動脈ステント内再狭窄病変の血行再建術時に、再狭窄を抑制するために使用する。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は 3 年とすることが適当と考える。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。

## 7. 引用文献

- [1] Jeffrey W. Moses, M.D., et al. ;Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery ;The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE; OCTOBER 2 2003 VOL.349 No.14;1315-1323
- [2] Scheller B, Speck U, Böhm M.; Prevention of restenosis: is angioplasty the answer? ;Heart 2007;93;539-541
- [3] Scheller B et al.;Paclitaxel balloon coating-a novel method for prevention and therapy of restenosis. ; Circulation 2004; 110:810-4
- [4] Long BH, Fairchild CR. Paclitaxel inhibits progression of mitotic cells to G1 phase by interference with spindle formation without affecting other microtubule functions during anaphase and telephase. Cancer Res. 1994;54:4355-4361.
- [5] Wang T-H, Wang H-S, Soong Y-K. Paclitaxel-induced cell death: Where the cell cycle and apoptosis come together. Cancer. 2000;88:2619-2628.
- [6] Adnan Kastrati et al., Sirolimus-Eluting Stent or Paclitaxel-Eluting Stent vs Balloon Angioplasty for Prevention of Recurrence in Patients With Coronary In-Stent Restenosis. JAMA ,2005; 293(2): 165-171.
- [7] Remo Albiero et al., Cutting Balloon Versus Conventional Ballon Angioplasty for the Treatment of In-Stent Restenoisis. Results of the Restenosis Cutting Balloon Evaluation Trial (RESCUT). J Am Coll Cardiol, 2004; 43: 943-949.
- [8] Fernando Alfonso et al., A Randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. J Am Call Cardiol 2006; 47: 2152-60.
- [9] Ekaterina Iofina et al., Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stenting comparison with balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis. Catheter Cardiovasc intev 2005; 64: 28-34.
- [10] Fernando Alfonso et al., A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. J Am Coll Cardiol, 2003; 42(5): 796-805.
- [11] R. Byrne, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomized, open-label trial. The lancet. 2013; Vol.381, Issue 9865: 461-467
- [12] Bodo Cremers et al., Drug-eluting balloon: Very short-term exposure and overlapping, Thromb Haemost 2009; 101: 201–206
- [13] Gregory A. Sgueglia et al. Kissing inflation is feasible with all second-generation drug-eluting balloons ,Cardiovascular Revascularization Medicine 12 (2011) 280–285
- [14] B. Scheller, et al. Treatment of Coronary In-stent Restenosis with a Paclitaxel-coated Balloon Catheter. N Engl J Med 2006; 355 : 2113-24
- [15] B. Scheller, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. Clin Res Cardiol 2008; 97 : 773-781

- [16] M. Unverdorben, et al. Treatment of small coronary arteries a paclitaxel-coated balloon catheter. Clin Res Cardiol 2010; 99 : 165-174
- [17] M Unverdorben, et al. Paclitaxel-coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-stent Restenosis. Circulation 2009; 119 : 2986-2994
- [18] J. Wohrele, et al. SeQuent Please World Wide Registry. JACC 2012; Vol.60,No.18 : 1733-1738
- [19] J. P. Loh, et al. Paclitaxel Drug-Coated Balloons. JACC 2012;Vol.5,No.10 : 1001-1012
- [20] 横井宏佳、薬剤溶出ステント（DES : Drug-Eluting Stent）の現状、人工臓器、2009 年、38 卷 1 号、49-53
- [21] Kleber FX et al., How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group., EuroIntervention, 2011, 7, K125-128
- [22] Bonaventura K et al., Antiplatelet therapy in the era of percutaneous coronary intervention with drug-eluting balloons., EuroIntervention, 2011, 7, K106-111