

SeQuent[®] Please Neo ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル

再使用禁止

【警告】

1. 使用方法

- 1) 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電子添文を必ず参照し、出血や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。
- 2) 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。
- *3) 臨床試験において、術後少なくとも3ヶ月間の二剤抗血小板療法(DAPT)が推奨されている（「既承認品の臨床成績」及び「臨床成績」の項参照）。臨床試験における推奨DAPT期間後のDAPTについては、日本循環器学会の「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」及び「急性冠症候群ガイドライン」等の最新の関連ガイドライン等を踏まえて適切に実施すること。なお、出血等の副作用のリスクに留意しながら、患者の背景因子や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り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。
- 4) 患者の生命にかかわる不具合、又は有害事象が発生した場合のため、冠動脈バイパス術（以下CABG）が迅速に行える施設のみで行うこと。
- 5) 本品の使用により亜急性性血栓症、血管の合併症、又は出血性合併症が起こるおそれがあるため、患者の選定には慎重を期すこと。また、保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部、又は分岐部の病変に対する治療については、循環器内科医及び心臓外科医らで治療の妥当性を検討し、慎重に行うこと。患者の背景因子からCABGが高リスクと判断され、かつ病変部の解剖学的特徴からPTCAが低リスクと判断された場合に限ること。〔血行再建術の治療目的に対する効果を考慮することが基本であり、加えて合併症が起こるおそれ、手技の安全性・侵襲性、患者の合併疾患も含めて総合的に適応を判断する必要がある。〕

【禁忌・禁止】

1. 適用対象（患者）

- 1) パクリタキセル及びイオプロミドにアレルギーのある患者〔血管内壁の損傷からアレルギー、免疫反応、又は局所炎症反応が発生するおそれがある。〕
- 2) 造影剤アレルギーの患者〔アナフィラキシーのおそれがあり、X線造影が行えないため。〕
- 3) 妊婦、産婦及び授乳婦〔X線による胎児への影響が懸念される。また、パクリタキセルの曝露により胎児に有害事象が発現するおそれがある。パクリタキセルがヒト母乳中に移行するかは確認されていない。〕
- 4) 心原性ショックのある患者〔血行動態の破綻をきたすおそれがある。〕

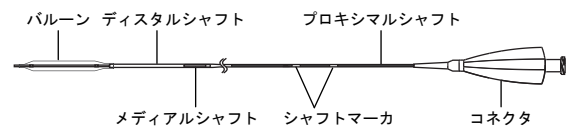
- 5) 抗血小板療法、又は抗凝固療法が禁忌である患者〔血栓性塞栓等の合併症のおそれがある。〕
 - 6) 冠攣縮の既往歴のある患者〔急性冠閉塞のおそれがある。〕
- #### 2. 使用方法
- 1) 再使用禁止
 - 2) 再滅菌禁止
 - 3) PTCA、又は他のインターベンション治療が不能な病変部には使用しないこと。〔有害事象を誘発したり、十分な効果が得られないおそれがある。〕
 - 4) バルーンは最大拡張圧以上で拡張しないこと。〔バルーン破裂や接合部の破損、血管内膜損傷のおそれがある。万一発生した場合には、バルーンを収縮させ、取り出すこと。〕

【形状・構造及び原理等】

1. 形状・構造

本品は、狭窄性冠血管を拡張させるバルーンカテーテルと付属品からなる。バルーンには薬剤（パクリタキセル）と放出基盤（イオプロミド）が塗布されており、拡張時にバルーンが血管内壁に接触することで薬剤（パクリタキセル）が血管内壁に放出、吸収され、薬理効果として拡張部位の再狭窄を抑制する。本品の使用前に、予め薬剤が塗布されていない前拡張用バルーンカテーテルを用いて狭窄性冠血管を前拡張する必要がある。

1) バルーンカテーテル



2) 付属品

- (1) カテーテルディスペンサ
- (2) プロテクティブシース
- (3) スタイレット
- (4) PTCAクリップ
- (5) フラッシュデバイス

*2. バルーン寸法

有効長 (mm)	拡張径 (mm)
10	2.00、2.25、2.50、2.75、 3.00、3.50、4.00
15	
20	
25	
30	
35	
40	

使用可能なガイドワイヤ 最大径：0.36mm (0.014inch)

パクリタキセル塗布量：3 μ g/バルーン表面積 1mm²

バルーンコンプライアンス

(標準値)

加圧		拡張径(mm)						
atm	kPa	2.00	2.25	2.50	2.75	3.00	3.50	4.00
5	507	1.94	2.17	2.41	2.66	2.88	3.38	3.88
6	608	2.00	2.25	2.50	2.75	3.00	3.50	4.00
7	709	2.07	2.32	2.58	2.85	3.10	3.59	4.10
8	811	2.13	2.37	2.63	2.93	3.16	3.66	4.17
9	912	2.17	2.42	2.68	2.99	3.22	3.72	4.23
10	1013	2.21	2.47	2.72	3.05	3.28	3.78	4.28
11	1115	2.25	2.51	2.76	3.10	3.33	3.83	4.34
12	1216	2.29	2.55	2.81	3.16	3.38	3.88	4.39
13	1317	2.33	2.59	2.85	3.21	3.43	3.93	4.44
14	1419	2.37	2.63	2.88	3.27	3.49	3.96	4.49

推奨拡張圧

最大拡張圧

3. 材質

バルーン	ポリエーテルブロックアミド、パクリタキセル、イオプロミド
ディスタルシャフト	ポリアミド、ポリエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド
メディアルシャフト	ポリアミド
プロキシマルシャフト	ステンレス、ポリテトラフルオロエチレン
フラッシュデバイス	ステンレス、ポリプロピレン

4. 原理

バルーンが拡張することにより病変部の血管内壁とバルーンが接触する。バルーン表面には薬剤（パクリタキセル）と放出基盤（イオプロミド）が塗布されており、イオプロミドにより血管内壁にパクリタキセルが浸透する。パクリタキセルの薬理効果により再狭窄を抑制する。

【使用目的又は効果】

*冠動脈ステント内再狭窄病変及び新規冠動脈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。

【使用方法等】

1. 使用前準備

- ガイドワイヤ、ガイディングカテーテル、前拡張用バルーンカテーテル等を準備します。
- バルーン有効長の選択においては、病変部とその前後各2mmをカバーできるサイズを選択します。
- 造影剤と生理食塩液を混合（例：50:50）して、造影剤混合液を作製します。
- 包装を開封して本品を取り出します。
- 20mL、又は30mLの注射筒に造影剤混合液約3mLを充填し、コネクタに接続します。本品のバルーン側を下向きの状態にし、空気が無くなるまで吸引します。
- 造影剤混合液を満たした圧力計付き加圧装置を本品のコネクタに接続します。
- バルーン部の薬剤に触れないよう注意しながら、保護用のカテーテルディスペンサ、プロテクティブシース、スタイルットを取り外します。

2. 使用方法

- フラッシュデバイスを使用し、ガイドワイヤルーメンをへパリン加生理食塩液でフラッシュします。
- ガイディングカテーテルの先端が冠動脈口に安定した状態で位置していることを確認します。
- ガイドワイヤ先端部を適用部位まで慎重に押し進めます。
- 前拡張用バルーンカテーテルを慎重にガイドワイヤに通し、折れに注意し慎重に挿入します。

- 造影剤を投与し、X線で確認しながら前拡張用バルーンカテーテルを病変部近位側へ押し進めます。
- 前拡張用バルーンカテーテルを適用部位まで進めた後、圧力計付き加圧装置を用い推奨拡張圧まで加圧し、狭窄部を前拡張させます。
- X線で確認しながらバルーンを確実に収縮させ、前拡張用バルーンカテーテルを抜去します。
- 本品を慎重にガイドワイヤに通し、折れに注意し慎重に挿入します。
- 造影剤を投与し、X線で確認しながら本品を病変部近位側へ押し進めます。
- 本品を適用部位まで進めた後、圧力計付き加圧装置を用い推奨拡張圧まで加圧し、バルーン表面を血管内壁に接触させて薬剤を放出します。患者の状態と血管形態により異なりますが、少なくとも30秒間拡張状態を維持します。
- X線で確認しながらバルーンを確実に収縮させ、バルーンをガイディングカテーテルに引き戻します。拡張状態は血管造影により確認します。

＜使用方法等に関連する使用上の注意＞

- バルーンが完全に収縮していない状態で、カテーテルを押し進めたり、引き抜いたりしないでください。[完全に収縮していない状態で操作すると、血管損傷、カテーテルシャフトの断裂、バルーン破裂、バルーンコーティングの損傷等が発生し、本品を体内から回収することが必要となるおそれがあります。]
- 病変部の範囲に対して本品のバルーン有効長が短いために2本以上使用する際には、薬剤の塗布範囲に隙間（ギャップ）が生じないように注意してください。ただし、この場合、薬剤の塗布範囲の重なり（オーバーラップ）が大きくなるよう注意してください。[薬剤過量となるおそれがあります。]

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 使用前に包装が破損や開封されていないことを確認し、本品を滅菌袋から取り出す際及び止血弁に通す際は、バルーンの破損及び無菌性に十分注意すること。
- 血管内の操作は、高分解能X線透視下で慎重に行い、操作中に少しでも抵抗を感じたら操作を中止し、その原因を確認すること。[血管損傷、カテーテルシャフトの断裂、バルーン破裂、バルーンコーティングの損傷等のおそれがある。]
- 病変部の範囲がバルーンの有効長より長い場合は、病変部の範囲を全て覆えるよう、適切な長さの本品を追加使用すること。
- バルーンの拡張径は病変部に応じて選択すること。
- *新規冠動脈病変への血行再建術における本品の使用にあたっては、前拡張用バルーンカテーテルによる狭窄部の前拡張が必要であることや塗布された薬剤の影響等、既存の治療法と比べた利点とリスクを慎重に考慮の上、患者を選定すること。
ただし、前拡張において重度の解離が発生した場合は、急性冠閉塞のリスクがあるためステント留置を考慮すること。
なお、対照血管径3.0mm以上の新規冠動脈病変に対する本品の使用にあたっては、以下の症例及び病変を考慮すること。
(1) 出血リスクが高い患者又はステント留置に伴う長期の抗血小板療法が困難と考えられる患者
(2) ステントの成績が十分確立していない病変（回旋枝入口部、分岐部側枝等）
- 2.0mm径のバルーンのス TENT内再狭窄に対する使用に当たっては、ス TENT内狭窄病変部（血管）の位置、病変長とその特徴、血栓症により危険にさらされる心筋領域の大きさを考慮し、利点とリスクを慎重に考慮の上、患者を選定すること。
- 本品使用後に再度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。

- 8) 準備及び挿入前に本品のバルーン部に直接触れたり、液体と接触させたりしないこと。[コーティングが損傷を受けたり、薬剤が早期に溶出したりするおそれがある。]
- 9) 本品を挿入、抜去するときは慎重に行うこと。[バルーンの破裂、切離やカテーテルシャフトの断裂が発生するおそれがある。]
- 10) 高度屈曲及び石灰化病変を有する血管への挿入は慎重に行うこと。[コーティングが損傷を受けたり、薬剤が早期に溶出したりするおそれがある。]
- 11) 抵抗を感じた場合には挿入を中断すること。
- 12) 使用前にバルーン部を曲げたり圧力をかけたりしないこと。
- 13) 使用中は、バルーン部に塗布されている薬剤が放出される場合に備えてマスクを着用することを推奨する。[放出された薬剤の粒子が気道に入るおそれがある。]
- 14) バルーンは推奨拡張圧で使用すること。
- 15) 本品を挿入、抜去するときは、Yコネクタの止血弁を全開にすること。また、バルーン拡張中は止血弁を締めすぎないようにすること。[カテーテルのキンク、又はバルーンの拡張・収縮時間に影響を及ぼすおそれがある。]
- 16) バルーン拡張圧力の測定は必ず適正な圧力計付き加圧装置を使用すること。[バルーン圧力の測定不良、過剰な圧力により、バルーンが破裂するおそれがある。]
- 17) 使用に際しては、バルーンのスリッピングに注意し、慎重に拡張を行うこと。
- 18) カテーテルに過度の伸張方向の力をかけないこと。[カテーテルに伸びが生じバルーンの拡張、収縮等の操作が不可能、又は困難となるおそれがある。]
- 19) 本品のバルーン部に塗布してある薬剤は、単回使用を目的としたものであり、2回以上のバルーンの拡張を行っても、効能、又は効果を発現しない。
- 20) 空気やガスでの拡張は行わないこと。
- 21) 本品での治療時に薬剤溶出ステントを併用しないこと。[薬剤過量及び相互作用のおそれがある。]
- 22) 薬剤溶出ステントにおける再狭窄への本品の使用例は非常に限られている。いかなる種類の薬剤溶出ステントでも相互作用及び薬剤過量が起る可能性は否定できないため、本品は薬剤溶出ステント留置後24週以上経過した病変にのみ使用すること。
- 23) PTCAクリップはプロキシマルシャフト部にはのみ使用し、メディアルシャフト部、ディスタルシャフト部には使用しないこと。
- 24) カテーテルを有機溶媒（アルコール等）にさらさないこと。
- 25) 血管形成術や準備を始める前に、本品の機能性について慎重に確認すること。
- 26) 血管形成術を行う前に、適切な抗血小板療法あるいは抗凝固療法を患者に実施し、術中も維持すること。
- 27) 空気が侵入しないように、カテーテルの接続部を十分に確認すること。
- 28) カテーテルを挿入する準備ができるまでプロテクティブシースを外さないこと。[異物の接触やバルーン損傷のおそれがある。]
- 29) カテーテルを回転させないこと。

2. 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）

バルーン表面のパクリタキセルの量は、通常抗癌治療で使用される量の100分の2、又は3に相当し、他の薬剤との相互作用はないと思われる。しかしながら、パクリタキセルの血中濃度が上昇するため、併用投与されるCYP3A4、CYP2C8基質（テルフェナジン、シクロスポリン、ロバスタチン、ミダゾラム、オンダンセトロンを含む）や、高いPPBの薬剤（特にスルホニルウレア、クマリン系の抗凝血剤、サリチル酸、スルホンアミド、ジギトキシン）については注意すること。

3. 不具合・有害事象

1) 重大な不具合

- (1) カテーテルシャフトの断裂、切離
- (2) カテーテルシャフトの伸び
- (3) カテーテルシャフトの折れ、キンク
- (4) バルーン破裂、切離
- (5) カテーテル抜去困難
- (6) インフレーション/デフレーションの不良
- (7) バルーンコーティングの損傷

2) 重大な有害事象

- (1) 死亡
- (2) アクセスポイントにおける血腫
- (3) 偽性動脈瘤
- (4) 急性心筋梗塞
- (5) 心不全
- (6) 心タンポナーデ
- (7) 抗凝固剤、又は抗血小板剤、造影剤、パクリタキセル、イオプロミドに対するアレルギー反応
- (8) 心室細動（VF）、心室頻拍（VT）等の不整脈
- (9) 狭心症
- (10) 動脈穿孔
- (11) 冠攣縮
- (12) 心原性ショック
- (13) 末梢塞栓
- (14) 脳循環異常
- (15) 出血
- (16) 血栓形成
- (17) 動脈破裂
- (18) 冠動脈解離
- (19) 虚血
- (20) 動静脈瘻
- (21) 動悸
- (22) 外科的処置を要する血管合併症
- (23) 感染症
- (24) 外科的、又は再インターベンション治療を要する血管損傷
- (25) 冠動脈の完全閉塞
- (26) 治療後の標的血管部の再狭窄
- (27) 低血圧/高血圧
- (28) バルーン、カテーテルの体内遺残

3) パクリタキセルによる副作用

本品のバルーン部に塗布してあるパクリタキセルの全身的影響は予測されないが、抗悪性腫瘍剤としてタキソール注射液で観察された副作用は当該品の電子添文に以下のとおり記載されている。

○重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状
- (2) 白血球減少等の骨髄抑制
- (3) 末梢神経障害、麻痺
- (4) 間質性肺炎、肺線維症
- (5) 急性呼吸窮迫症候群
- (6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫
- (7) 難聴、耳鳴
- (8) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍
- (9) 重篤な腸炎
- (10) 腸管閉塞、腸管麻痺
- (11) 肝機能障害、黄疸
- (12) 膀胱炎
- (13) 急性腎障害
- (14) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

- (15) 播種性血管内凝固症候群 (DIC)
 (16) 腫瘍崩壊症候群
 (17) 白質脳症 (可逆性後白質脳症症候群を含む)

○その他の副作用

種類	頻度		
	20%以上、 又は 頻度不明	5～20%未満	5%未満
過敏症	—	発疹	発赤
循環器	—	低血圧	不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症
消化器	悪心・嘔吐 (35.1%)、食道炎*、粘膜炎*、腹水*、腸間膜血栓症*	下痢、食欲不振、口内炎、便秘	消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛
肝臓	—	AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇
泌尿器	—	電解質異常、BUN上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎
皮膚	脱毛(45.3%)、斑状丘疹性皮膚炎*、強皮症様変化*、亜急性皮膚エリテマトーデス*	—	そう痒、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮剥離、皮膚腫脹、爪変色
精神神経系	—	—	めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、寡動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔声、気分変動
感覚器	暗点*、黄斑浮腫*	—	味覚倒錯、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症
呼吸器	—	呼吸困難	低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感
全身症状	—	無力症、腹痛、倦怠感、頭痛	浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少
筋骨格	関節痛(32.3%)、筋肉痛(28.8%)、筋力低下*	骨痛、背部痛	頸部痛、腰痛
その他	血栓症	発熱、潮紅	胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渇、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水

*：頻度不明

4) イオプロミドによる副作用

本品のバルーン部に塗布してあるイオプロミドの全身的影響は予測されないが、血管造影剤としてプロスコープで観察された副作用は当該品の電子添文に以下のとおり記載されている。

○重大な副作用

- (1) ショック(遅発性を含む)(頻度不明)により失神、意識消失、呼吸困難、呼吸停止、心停止等の症状
- (2) 呼吸困難、チアノーゼ、咽・喉頭浮腫、眼瞼浮腫、顔面浮腫、気管支喘息様発作等のアナフィラキシー(遅発性を含む)(0.1%未満)
- (3) 急性腎障害(0.1%未満)
- (4) 肺水腫(頻度不明)
- (5) 痙攣発作(0.1%未満)
- (6) 心室細動(0.1%未満)
- (7) 血小板減少(0.1%未満)
- (8) AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害(0.1%未満)や黄疸(頻度不明)
- (9) ショックを伴わない意識障害(0.1%未満)、失神(0.1%未満)

○その他の副作用

種類	頻度		
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹、発疹、掻痒感	丘疹、膨疹、顔面紅斑、発赤、皮膚潮紅	—
循環器	血圧低下	頻脈、不整脈	動悸、血圧上昇
呼吸器	—	鼻閉、嘔声、咳、くしゃみ過多、咽・喉頭異和感	—
精神神経系	—	振戦、頭痛、頭重感、ボーとした感じ、気の遠くなる感じ、ふらつき、めまい、しびれ感、脱力感、羞明感、霧視、あくび	一過性盲等の視力障害
消化器	悪心、嘔吐	胃不快感、腹痛	—
その他	熱感	胸部不快感、心窩部不快感、苦味、発熱、疼痛、悪寒、浮腫・腫脹、冷汗	気分不良、冷感、胸内苦悶、眼の充血、味覚障害

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 1) 妊婦、産婦及び授乳婦への適用
妊婦、産婦及び授乳婦への適用は禁忌である。【禁忌・禁止】の項参照)
- 2) 小児等への適用
20歳未満の患者に対する本品の有効性及び安全性は確認されていない。

5. その他の注意

- 1) 既承認品の臨床成績
本品のバルーン部の薬剤コーティングは、既承認品の「SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル」(承認番号：22500BZX00322000、製造販売：ニプロ株式会社、以下「SeQuent Please」という。)と同一である。SeQuent Pleaseの臨床試験及び製造販売後調査の結果を以下に示す。

(1) ISR病変を対象とした臨床試験

ISR病変に対するSeQuent Pleaseの有効性及び安全性は国内における臨床試験で評価された。2009年10月より13医療機関で冠動脈へのステント留置後再狭窄 (ISR) が生じた患者を210症例登録し、SeQuent Pleaseの有効性と安全性を評価する無作為化2群比較オープン試験を行った。本臨床試験ではISR治療の標準療法であるPOBAを対照群として実施した。臨床試験の結果を以下に示す。

①有効性

評価項目	SeQuent Please	POBA	p値
主要評価項目			
24±2週			
TVF	6.4%	31.0%	<0.01
副次的評価項目			
24±2週			
TLR	2.8%	31.0%	<0.01
LLL	0.11±0.33mm	0.49±0.50mm	<0.01

TVF: 標的血管が原因となる心臓死、心筋梗塞及びTVRの施行

TLR: 標的病変再血行再建 (術)

LLL: 血管最小内腔径の術直後との差

②安全性

評価項目	SeQuent Please	POBA	p値
副次的評価項目			
手技的成功	100%	100%	—
臨床的成功	100%	100%	—
4±1週			
MACE	0%	0%	—
12±2週			
MACE	0%	0%	—
24±2週			
MACE	6.6%	31.0%	<0.01
死亡	0%	0%	—
Q波心筋梗塞	0%	0%	—
非Q波心筋梗塞	0%	0%	—
血栓性イベント	0%	0%	—
緊急バイパス手術	0%	0%	—
再狭窄	2.9%	18.8%	<0.01

MACE: 主要有害心イベント。死亡 (心臓死及び非心臓死)、Q波心筋梗塞、非Q波心筋梗塞あるいは追跡調査中に標的血管にバイパス手術、又はPCI施行

(2) 小血管の新規病変を対象とした臨床試験

小血管の新規病変に対するSeQuent Pleaseの有効性及び安全性は国内における臨床試験で評価された。2009年11月より13医療機関で対照血管径が2.0mm以上2.75mm未満の冠動脈小血管狭窄が生じた患者を135症例登録し、SeQuent Pleaseの有効性と安全性を評価する無作為化2群比較オープン試験を行った。本臨床試験では、バルーン1本で治療可能な22mm以下の病変を対象とし、冠動脈小血管狭窄治療の標準療法であるPOBAを対照群として実施した。臨床試験の結果を以下に示す。

①有効性

評価項目	SeQuent Please	POBA	p値
主要評価項目			
24±2週			
TVF	3.1%	9.8%	0.20
副次的評価項目			
24±2週			
TLR	2.0%	9.8%	0.06
LLL	0.01±0.31mm	0.32±0.34mm	<0.01

②安全性

評価項目	SeQuent Please	POBA	p値
副次的評価項目			
4±1週			
MACE	0%	0%	—
12±2週			
MACE	0%	2.6%	0.31
24±2週			
MACE	3.4%	10.3%	0.20
死亡	0%	0%	—
Q波心筋梗塞	0%	0%	—
非Q波心筋梗塞	0%	0%	—
血栓性イベント	0%	0%	—
緊急バイパス手術	0%	0%	—
再狭窄	2.0%	7.5%	0.15

(3) 臨床試験における抗血小板剤の服用状況

術後の併用薬として、SeQuent Please群のみアスピリン: 80mg/日以上に加えてクロピドグレル: 75mg/日以上、又はチクロピジン: 200mg/日以上術後12週間の服用を必須とした。これは、海外の取扱説明書に定められたものであり、ISRの原因となったステントによる影響への配慮から設定されたものである。SeQuent Pleaseで治療した場合、12週間のDAPT併用を必須としたところ、ISR病変を対象とした臨床試験では126/136例 (92.6%)、小血管の新規病変を対象とした臨床試験では87/93例 (93.5%) で服用していた。

(4) ISR病変を対象とした製造販売後調査

承認後のSeQuent Pleaseの有効性及び安全性を確認するため、国内における製造販売後調査を実施した。2014年1月より53医療機関でISR病変に対してSeQuent Pleaseを使用した患者を402症例登録し、観察・検査など日常診療の範囲で得られる情報を調査した。登録の方法は、本調査を実施する医療機関における対象症例全例を目標症例数に達するまで連続して登録した。登録された症例はPCI施行後12±1ヶ月のクリニカルフォローアップが完了した場合、若しくは当該登録患者が死亡した場合を調査完了とした。製造販売後調査の結果を以下に示す。

①製造販売後調査結果 (12±1ヶ月)

評価項目	製造販売後調査
MACE	27%
心臓死	2%
非心臓死	2%
死因不明	0%
TVF	25%
Q波心筋梗塞	1%
非Q波心筋梗塞	1%
TVR	22%
TLR	18%

TVR: 標的血管血行再建 (術)

2) バクリタキセルのブタ血管組織中濃度の経時変化

SeQuent Please使用後のバクリタキセルのブタ血管組織中濃度を分析した結果、拡張直後 (15~20分) は、 $4.83 \pm 2.39 \mu\text{g}/\text{mg}$ であったが、時間の経過とともに減少し、24時間後には $0.88 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、28日後では $0.03 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{mg}$ であり、ほぼ全量が消失した。

***【臨床成績】**

1. 対照血管径3.0mm以上の新規病変を対象とした臨床試験

対照血管径3.0mm以上の新規病変に対する本品の有効性及び安全性は、国内における臨床試験（単群試験）で評価された。

—臨床試験における治験機器の使用条件—

前拡張後に以下の全ての基準に合致し、治験機器で治療する病変を1つ又は2つ選択できる患者。

①対照血管径が3.00mm以上4.25mm以下。

②病変長が32mm以下。

③以下の全てを満たす血管状態。

- ・残存狭窄度30%以下
- ・TIMI 3 flowの獲得
- ・解離の分類Grade C以下

2019年7月より22医療機関で274症例を登録し、236症例244病変において、本品の有効性及び安全性を評価した。臨床試験の結果を以下に示す。

①有効性

評価項目	結果
主要評価項目*	
治験手技後9ヶ月間のTLF発生率 (FAS)	7.2% (17/236例) 95%信頼区間4.3~11.3%
副次的評価項目	
技術的成功率	98.7%
手技的成功率	92.4%
治験手技終了時の残存狭窄度 (セグメント内)	22±10%
Acute Gain (セグメント内)	1.17±0.50mm
治験手技後9ヶ月間のID-TLR発生率	0.4%
治験手技後11ヶ月時の狭窄度 (セグメント内)	25±11%
治験手技後11ヶ月時のLLL (セグメント内)	0.07±0.40mm
治験手技後11ヶ月時のLLE (セグメント内)	-0.07±0.40mm
治験手技後11ヶ月時の再狭窄症例発生率 (セグメント内)	2.7%

* TLF発生患者全17例のうち15例は、治験手技後～退院の期間にCK又はCK-MBが正常上限の3倍以上を示したことにより標的血管起因心筋梗塞と判定された。そのうち本品と因果関係のある重篤な有害事象は1件のみであった。退院後9ヶ月間に心筋梗塞の発生はなかった。なお、本治験では方向性冠動脈粥腫切除術(DCA)による前処置が必要な患者を除外しておらず、15例のうち13例でDCAが併用されていた。DCA非使用患者のTLF発生率は2.2% (4/182例、95%信頼区間0.6~5.5%)であった。

TLF：心臓死、標的血管起因心筋梗塞、又はID-TLR

FAS：最大の解析対象集団

Acute Gain：初期獲得径

ID-TLR：虚血に基づく標的病変血行再建術

LLE：遠隔期拡張径

②安全性

事象	発生割合			
	入院中	退院後		
		～30日*	～6ヶ月*	～9ヶ月*
ID-TLR	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%
TLF	6.4%	0.0%	0.0%	0.8%
ID-TVR	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%
TVF	6.4%	0.0%	0.0%	0.8%

事象	発生割合			
	入院中	退院後		
		～30日*	～6ヶ月*	～9ヶ月*
標的血管起因心筋梗塞 (非Q波)	6.4%	0.0%	0.0%	0.0%
心筋梗塞 (Q波、又は非Q波)	6.4%	0.0%	0.0%	0.0%
心臓死	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%
心臓死、又は非心臓死	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%
心臓死、又は心筋梗塞 (Q波、又は非Q波)	6.4%	0.0%	0.0%	0.4%
ARCによる定義に準じた血栓症				
Definite	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Probable	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Possible	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%
因果関係が否定できない重篤な有害事象				
心筋梗塞	0.4%	—	—	0.0%
死亡	0.0%	—	—	0.4%
狭心症	0.0%	—	—	0.4%
不具合 プロテクティブシース取外し不能			0.4%	

* 治験手技日計算。

ID-TVR：虚血に基づく標的病変血管再建術

TVF：この臨床試験では「心臓死、標的血管起因心筋梗塞、又はID-TVR」と定義されている。

ARC：インターベンション医師等で構成される学術研究コンソーシアム

2. 臨床試験における抗血小板剤の服用状況

治験手技後の併用薬として、少なくとも3ヶ月、アスピリン及びADP受容体サブタイプP2Y₁₂阻害薬のDAPTを必須とした。これはSeQuent Pleaseの臨床試験と同等の設定である。

本品の臨床試験におけるDAPT継続症例の割合は、治験手技後3ヶ月で95.3%、治験手技後6ヶ月で57.4%、治験手技後9ヶ月で45.1%であった。

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

直射日光及び水ぬれを避けて10～40℃で保管すること。

2. 有効期間

包装及び外箱の使用期限欄を参照のこと。

有効期間：滅菌後2年

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

*製造販売（お問い合わせ先）

ニプロ株式会社

バスキュラー事業部

電話番号：052-269-5302

受付時間：9:00～17:15（土・日・祝日を除く）

製造（輸入先）

ビー・ブラウン メルズンゲン、エースクラップ ディヴィジョン

バスキュラー システムズ

[B. Braun Melsungen AG, Aesculap Division Vascular Systems]

ドイツ連邦共和国

[Federal Republic of Germany]



ニプロ株式会社