

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

研究代表者 中村正人 東邦大学医学部医学科内科学講座循環器内科学分野 教授

研究要旨：

【背景】 下肢閉塞性動脈硬化症（PAD）に対し血管内治療が first line の治療戦略となっているが、従来の治療デバイスは遠隔期の開存率が低率である。この課題を解決するため、再狭窄防止を目的としたパクリタクセルを用いた下肢動脈拡張用治療デバイス（薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーン）が開発され、現在 PAD 治療の主流となっている。しかし、2018 年に Katsanos らのメタ解析でパクリタクセル関連デバイスの使用は遠隔期の生命予後を悪化させる可能性がある¹⁾と報告され、FDA が独自に行った解析も同様の成績であった^{追加論文}。その後、予後に差はないとする反論も報告されたが依然として結論は得られておらず、個人データでのメタ解析が必要であることが指摘されている。加えて、FDA の解析において治療後の予後における民族差も報告されたが、観察期間が短く症例数も十分でなかったため結論は得られないとされている。

【研究目的】 本邦における治験及び使用成績調査の個人レベルのメタ解析から本邦におけるパクリタクセル関連デバイスの長期生命予後に対する安全性を検証すること

【研究成果】 本邦では薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーンカテーテル、ベアメタルステント、PTAカテーテル治験ならびに使用成績調査は計6社で実施されていた。この6社 [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）、（株）メディコン、ボストン・サイエンティフィック ジャパン（株）、テルモ（株）、Cardinal Health Japan 合同会社] と守秘契約を締結後、匿名化されたデータを取得し、データセットを作成した。全死亡を主要エンドポイントとし、死亡率はKaplan-Meier法を用いて推定し、Cox proportional hazard modelを用いて2群間の比較を行った。対象の総計は2581例であり、6つの比較臨床試験552例（パクリタクセル関連デバイス249例、コントロール303例）と6つの単群試験2029例（パクリタクセル関連デバイス1140例、非関連デバイスが889例）で構成された。比較試験解析ArmのKaplan-Meier法による推定5年死亡率は11.7%（パクリタクセル関連デバイス）対15.4%（非関連デバイス）であり（HR 0.81, 95%CI 0.44-1.51, p=0.51）で両群間に差はなかった。単群試験解析Armの推定5年死亡率はパクリタクセル関連デバイスが26.4%であるのに対し、非関連デバイスが31.0%（HR 0.77, 95%CI 0.63-0.93, p=0.007）でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった。両者を統合した解析ではパクリタクセル関連デバイス24.4%に対し、非関連デバイスが27.4%で（HR 0.81, 95%CI 0.67-0.97, p=0.

02)でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった。以上の結果から未調整の解析であるという限界はあるが、パクリタクセル関連デバイス使用の生命予後に対する長期安全性が示された。この結果は、現状のメリット、デメリットの両面を説明したうえで使用するという姿勢を変えるものではないが、日常臨床において本邦データの説明を可能とし、使用に対する懸念払拭に寄与するものと考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

池田 浩治 (東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長 特任教授)

上野 高史 (久留米大学医学部 教授)

鈴木 由香 (東北大学病院臨床研究推進センター 特任教授)

高田 宗典 (東北大学病院臨床試験データセンター 特任講師)

横井 宏佳 (国際医療福祉大学保健医療学部 教授)

山口 拓洋 (東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野・教授)

(五十音順)

A. 研究目的

下肢閉塞性動脈硬化症 (PAD) は高齢化に伴い近年増加してきており、中でも大腿動脈の血管病変は最も罹患率が高い。PADによる跛行、重症下肢虚血に対する治療としては、低侵襲治療である血管内治療がfirst lineの治療戦略となっている。一般社団法人 日本循環器学会の循環器疾患診療実態調査 (JROADデータ) によると、本邦では、血管内治療が少なくとも6万件実施されているが、従来の治療デバイスは遠隔期の開存率が低率で再血行再建施行を必要としたため有効性には限界があった。そこで、再狭窄防止を目的としパクリタクセルを用いた下肢動脈拡張用治療デバイス (薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーンカテーテル) が開発された (資料

1)、多くの比較臨床試験が実施された。それら26の比較臨床試験のプールメタ解析結果によると、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る。すなわち、薬剤溶出型大腿動脈用ステント及び薬剤コーティングバルーンカテーテルの成績は従来治療に勝る再狭窄防止効果であった (図1)³⁾。

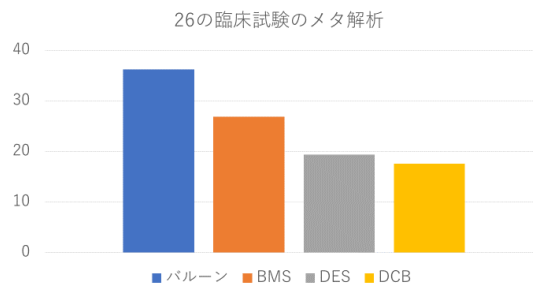


図1 : 26の臨床試験のプールメタ解析による24か月再血行再建率³⁾ ; 13の臨床試験に基づくPTAバルーン形成術の成績 (図中「バルーン」と表示)、15の臨床試験によるベアメタルステントの成績 (図中「BMS」と表示)、4つの臨床試験による薬剤溶出性ステントの成績 (図中「DES」と表示) 及び、6つの臨床試験による薬剤コーティングバルーンの成績 (図中「DCB」と表示) を比較したプールメタ解析。

これら臨床試験の結果を受けてパクリタクセル関連デバイスはPADに対する第一選択の治療となっている。そのような状況のなか、

2018年12月に海外データのサマリーKatsanosらのメタ解析が報告され、パクリタクセル関連デバイスの使用は生命予後を悪化させる可能性がある」と指摘された(表1)。また、用量依存性にリスクが高くなると報告された¹⁾。

表1：Katsanosらのメタ解析の結果：パクリタクセル関連デバイス使用による生命予後悪化リスク

留置後	HR	95%CI
1年目	1.08	0.72-1.61
2年	1.68	1.15-2.47
4-5年	1.93	1.27-2.93

当該メタ解析を受け、米国FDAは、2019年1月と3月に、Letter to Health Care Providersを発出し、2019年6月に開催されたパネルでは、FDA独自の解析により、パクリタクセル関連デバイス使用により5年死亡率リスクが約50%上昇することを報告した²⁾。この際、FDAは成績に民族差を認めたが、調査期間が短く、症例数も少ないため結論は得られないと報告した。

一方、①長期データの症例が限られているため、死亡率のリスク推定値には、大きなばらつきがあること、②これらの研究はもともと統合するように設計されたものではなく、結果の不確実性があること、③死亡率増加の具体的原因とメカニズムが不明であることから、結果の解釈には留意が必要としている。しかし、もう一方では、これらは安全性に深く関連する事項であるため、長期死亡リスクの増加とパクリタクセル関連デバイスの全体的なベネフィットリスクプロファイルへの影響をさらに評価しながら、患者には代替治療のオプションを検討するよう推奨して

いる。その後、このメタ解析は個人レベルのメタ解析ではなく患者調整が不十分であること、欠損データが多いこと、そもそも個々の臨床試験が遠隔期生命予後の比較を目的とし設計された試験ではないことなど多くの指摘がされ、予後に差はないとする反論も報告された。しかし、これらの報告は企業が独自に行った個人レベルのメタ解析に基づくものであり、デバイス間の差異も明らかではなく、依然として結論は得られていない。ハードエンドポイントである生命予後に関する懸念であるため、世界中で規制当局を含めた議論が続いている。臨床の現場ではリスク、ベネフィットを説明し、同意を得た使用が推奨されたが、本邦におけるエビデンスが十分でない状況で生命予後のリスクを説明することは、正確な情報提供ではないため大きな混乱が生じている。問題解決のためには本邦におけるパクリタクセル関連デバイスの安全性検証が必要である。そこで、本邦における個人レベルのメタ解析を行いパクリタクセル関連デバイスの長期予後における安全性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

安全性に関する懸念を検討するためには、real world dataが重要であり、大規模な症例の解析が望ましい。過去、使用成績調査は各社が個別のフォーマットで独自にデータ集積し、行政に報告してきたが、そのデータを他に利用することはほとんどなかった。今回、本研究の目的のため、承認申請資料に添付された治験データ(GCP遵守)と、市販後に実施した使用成績調査データ(GPSP遵守)について、各社の協力のもと、個別データを再登録し、第三者で独自のメタ解析を実施することとした。本邦で実施されている使用成績調査は承認後の実臨床における安全性を評価するものであるが、GPSP下で実施中の前向き登録試験であり、イベントはすべて独立

したイベント判定委員によって評価されていることから、使用成績調査データも調査対象とすることが妥当と判断した。本邦で販売されている薬剤溶出型大腿動脈用ステント、薬剤コーティングバルーンカテーテル、ベアメタルステント、PTAカテーテルについて、本邦で治験ならびに使用成績調査を実施している全企業、計6社より収集したデータを用いて解析を行った。本研究に用いた治験／使用成績調査を実施した企業名と製品名については、表2に示した。また、製品概要については、資料2に示した。

表2：臨床試験／使用成績調査を実施した企業名と製品

企業名	製品名
ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社	エルビア薬剤溶出型末梢血管用ステント、Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント
カーディナルヘルスジャパン合同会社	SMARTステント、SMART CONTROLステント、PTA
クックメディカルジャパン合同会社	Zilver PTX薬剤溶出型末梢血管用ステント、Zilver Flex SF A用バスキュラスステント、PTA
株式会社メディコン	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）、LIFESTENT SOLO バスキュラスステントシステム、PTA
日本メドトロニック株式会社	IN. PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテル、PTA
テルモ株式会社	ミサゴ、PTA

本研究における研究実施体制ならびに各企

業からのデータ取得の手順と契約のフローを図2（資料3）に示した。上記関連企業6社とまずは、守秘義務契約、ブランクデータ提供の契約を個々に締結した。各社から提供されたブランクデータをもとに、本研究に必要なデータセット（必要データ）を専門家集団で選択し、当該データ提供のための契約を別途締結した。契約締結後、匿名化したデータを各社より提供を受けた。

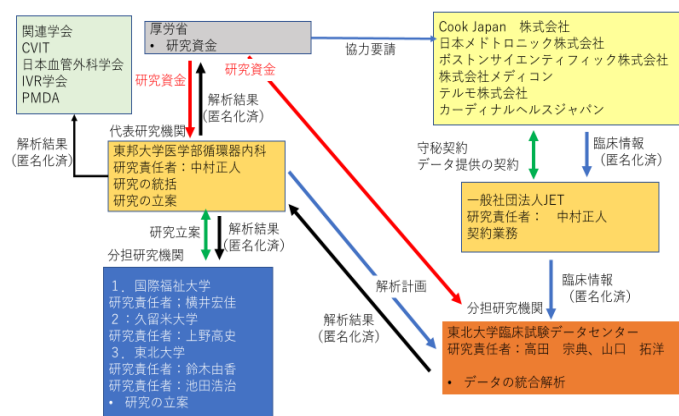


図2：本研究における研究実施体制ならびに各企業からのデータ取得の手順と契約のフロー

各社より提供を受けた匿名化データをもとにデータセットを作成した。統計解析計画書、必要データの詳細を資料4、5に示す。ブランクデータ提供時点で、解析に必要な項目はほぼ網羅できていることが確認できた。解析は全死亡を主要エンドポイントとし、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、Cox proportional hazard modelを用いて比較試験解析Arm、単群試験解析Arm、全解析でパクリタクセル関連デバイスと非関連デバイスの2群間で比較を行った。

（倫理面への配慮）

東邦大学医学部の倫理審査承認後、匿名化されたデータを解析した。登録は前向きであるが、解析は後ろ向きである。

（解析した臨床試験の概要）

解析に使用した製品の概要及び解析した臨床試験／使用成績調査の概要を資料2に示す。

C. 研究成果

解析対象の総計は2581例であり、6つの比較臨床試験552例(パクリタクセル関連デバイス249例、非関連デバイス303例)と6つの単群試験2029例(パクリタクセル関連デバイス1140例、非関連デバイス889例)で構成された。内訳は、薬剤溶出型大腿動脈用ステント1001例、ベアメタルステント991例、薬剤コーティングバルーンカテーテル388例、PTAカテーテル201例であった。

1) 比較臨床試験症例の検討(比較試験解析Arm)(資料6)

比較試験解析Armの内訳を資料6の表3に示す。推定5年死亡率はパクリタクセル関連デバイスが11.7%に対し、非関連デバイスが15.4%、HR 0.81(95%CI 0.44-1.51, p=0.51)両群間に有意差は認められなかった。比較試験解析Armの解析結果を図3に示す。

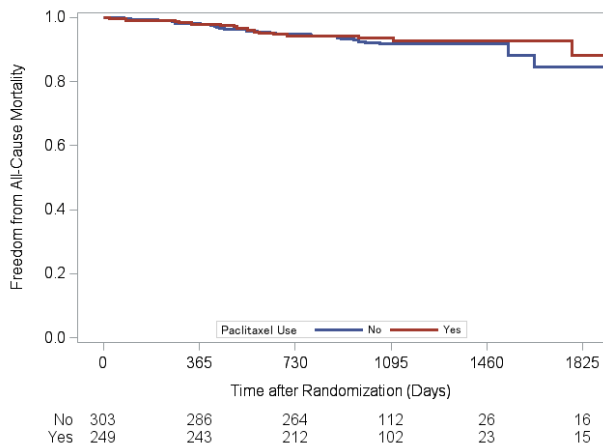


図3：比較試験解析Armの生存曲線

比較臨床試験6件を取りまとめた比較試験解析Armにおいて、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

なお、比較臨床試験でコントロール群がPTA

カテーテルであった3つの比較臨床試験におけるコントロール群の成績(図4)には差が認められなかった。また、この3つの比較臨床試験におけるパクリタクセル関連デバイスと非関連デバイスの成績(図5)に試験間で差は認められなかった。

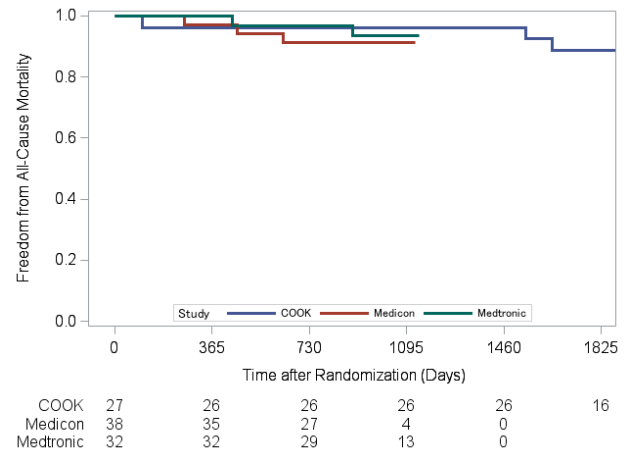


図4：比較試験解析Armにおいてコントロール群がPTAバルーンであった3つの臨床試験のコントロール群の生命予後についての試験間の比較

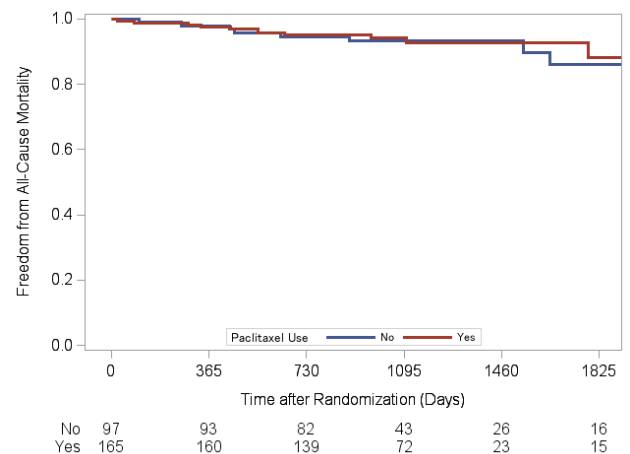


図5：コントロール群がPTAバルーンであった3つの比較臨床試験においてパクリタクセル関連デバイス群と非関連デバイス間での生命予後の比較

2) 単群試験症例の検討(単群試験解析Arm)(資料7)

単群試験解析Armの内訳を資料7の表4に示す。単群試験解析Armの推定5年死亡率はパクリタクセル関連デバイスが26.4%である

のに対し、非関連デバイスが31.0%、HR 0.77 (95%CI 0.63-0.93, p=0.007) でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった (図6)。

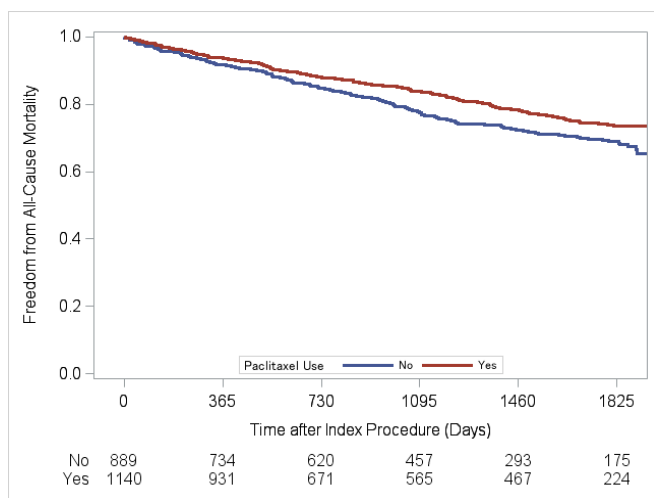


図6：単群試験解析Armの生存曲線
単群試験6件を取りまとめた単群試験解析Armにおいて、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

3) 全体症例における解析 (資料8)

比較臨床試験解析Armと単群試験解析Armを統合した全体症例2581例の解析では、推定される5年死亡率は、パクリタクセル関連デバイスが24.4%であるのに対し、非関連デバイスが27.4%、HR0.81 (95%CI 0.67-0.97, p=0.02) でパクリタクセル関連デバイスの方が有意に良好であった (図7)。

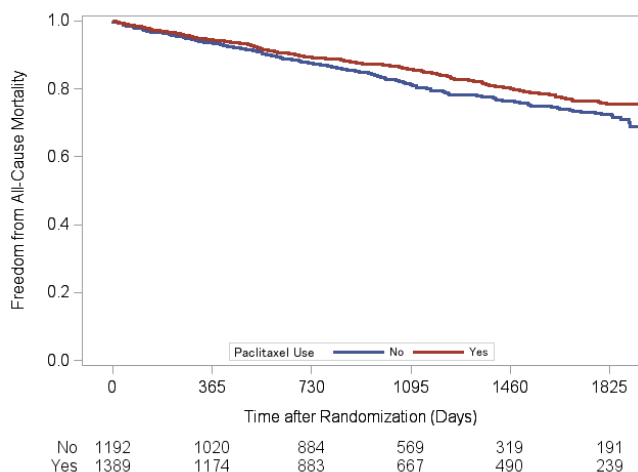


図7 全体症例の生存曲線

全体症例について、Kaplan-Meier法を用いて推定生存率を算出し、比較を行った。

D. 考察

1) パクリタクセル関連デバイスの成績について

SheniderらはINPACTの臨床試験の結果から5年死亡率は約15.1%であったと報告し³⁾、OurielらはLutonixの解析から約15.5%であったと報告している⁴⁾。また、薬剤溶出性ステントに関してはZilver PTXについて5年死亡率は約18%であったと報告している⁵⁾。また、いずれの試験もパクリタクセル関連デバイス使用による生命予後への影響を否定している。今回の比較試験解析Armの成績は、これらの報告と合致するものであり、パクリタクセル関連デバイスの推定5年死亡率は14%で2群間の生命予後に差を認めなかった。また、未調整の成績であるが、コントロール群がPTAカテーテル治療群であった3つの臨床試験での成績に試験間で差を認めなかった。これらの比較臨床試験は当該デバイスが申請された際の治験データであり、各試験の選択基準に大きな差異がないことを考慮すると、ほぼ均一な対象であったものと推定することができる。

一方、単群試験解析Armの5年推定死亡率は26-30%であり、比較試験解析Armの成績よりも予後が不良であった。その理由としては、重症下肢虚血、透析例など比較臨床試験では除外項目となる患者背景不良例が含まれていたことを反映したと考えるのが合理的である。海外データとしては、real world dataとして米国の保険データによる解析があるが、この報告では3年死亡率は約35%であった⁶⁾。今回の成績は海外のこの成績より良好であったが、使用成績調査は承認直後のものであったため、選択バイアスが働いた可

能性が考慮される。民族差を支持する成績であると考えるよりも、患者背景による差異と考えるほうが妥当であろう。なお、単群試験解析Arm, 全体症例の解析ではパクリタクセル関連デバイスの方が予後は良好であったが、未調整の成績である点が考慮されるべきである。

今回の解析結果はKatsanosらのメタ解析の結果を否定する結果であるが、個人レベルの解析であり解析手法による差異が最大の要因であると考えられる。また、FDA独自の解析でもパクリタクセル関連デバイス使用による予後悪化が示唆されたが、欧米データに欠損が多かった点が解析上の問題であったと推測される。実際の事後の追跡を加えたデータによる解析では差がなかったと各社報告している。FDAは成績における人種差の可能性を言及したが、追跡率が本邦では良好であったことが差異を認めなかった一因であったと考えるほうが合理的と考えられる。今回解析された試験は、GCP遵守の治験に加え、GPSP下で実施された使用成績調査が含まれ、いずれの試験も追跡率を含め試験の質が高かった点も、結果に差が生じた一因と考えられる。Katsanosらのメタ解析とは異なり、今回の解析を含め個人レベルの解析では一貫して予後の悪化は示されていない。最近報告されたドイツの大規模な保険データを用いた解析も個人レベルのメタ解析結果を支持している⁷⁾。

2) 今回の解析の利点

本解析の利点について、以下に考察する。

1. 個人レベルのデータであること

Katsanosらのメタ解析は、文献情報の結果を解析したものであり、個人レベルの解析ではない。本研究は、協力企業から、個人情報

保護法に配慮したうえで提供された個人レベルのデータを解析した点が大きな利点である。また、これらの試験はGCP下で実施された治験データおよびGPSP下で実施された使用成績調査データであり、イベントも独立した委員会で評価されており、比較的信頼性の高いデータソースを用いている。結果、これまでに報告されているメタ解析の中で最大規模の個人レベルのメタ解析となり、エビデンスレベルの高い検証が可能となった。

2. 第三者による解析であること

従来の個人レベルのメタ解析は関係する企業が自社製品の成績を解析したものである。解析は企業内で実施されていることから、透明性が問題視されていた。本解析は、企業の協力と合意を得て提供されたデータを企業から独立した第三者が解析した点で、透明性が確保されていると考える。

3. パクリタクセル関連製品の全体像が把握可能

従来の個人レベルのメタ解析は関係する企業が自社製品に関するものが主体であり、各社の製品におけるデータ解析に留まっていた。今回は、本邦において実施されたすべての治験及び使用成績調査データを使用した個人レベルのメタ解析であり、製品間の違いを超えた、パクリタクセル関連デバイスの安全性を評価する目的に対し最適な手法で解析された。

4. 日本人の成績であること

本解析においては、日本におけるパクリタクセル関連デバイスの安全性を検討することを目的としていたため、本邦で実施された治験及び使用成績調査結果のみを用いた。また、日本で実施された治験及び使用成績評価のすべてを関連企業の協力のもと、収集することができた。これまで、海外データの成績

は公表されているものの、日本で実施されたメタ解析は本研究のみである。日本における実態把握の観点から、本研究は有意義な研究であると考えられる。

5. 実臨床への外挿可能性

本研究においては、市販前の比較臨床試験データを解析した比較試験解析Armと市販後の使用成績調査データを解析した単群試験解析Armを設けて、個別に解析するとともに、統合した全症例解析を実施した。比較試験解析Armは比較臨床試験の実施が可能な対象で実施しており、単群試験解析Armは実臨床を反映したreal world dataとなっていると考える。単群試験解析Armにおいて比較試験解析Armより成績が劣ることは想定された範囲である。一方、いずれの解析においても、パクリタクセル関連デバイスの死亡リスクが上昇する結果は認められなかったことは、実臨床に対する外挿可能性に鑑み、臨床への適用価値があるデータであると考えられる。

6. 症例数の偏り

従来のメタ解析は比較となるコントロール群が少数例である。IMPACTのメタ解析では1837例に対しコントロール143例³⁾、Lutonixのメタ解析では1093例に対し250例であった⁴⁾。今回の解析ではパクリタクセル関連デバイスと非関連デバイスがほぼ同数で1000例以上あり、症例数の偏りは大きくないため、より科学的妥当性がある解析ができた。

以上、本研究の利点は多く、日本における臨床に適用可能なエビデンスとなりうる結果が得られたと考えている。この解析が可能となったのは、関連企業の多大なる協力が得られたこと、質の高い使用成績調査が本邦にあり、この調査結果及び治験結果を有効に活用できたことが最大のポイントである。

3) 本研究実施における問題点

本研究には上述のような利点が多く存在するものの、研究課程において、いくつかの困難も生じた。本項では、その課題についてまとめ、考察し、今後のデータ解析環境に寄与する提言を試みる。

1. 契約関係

データ取得には、各社毎の契約が必要であり、契約に時間を要した。特に、対象デバイスは海外製品が多く、外資メーカーにおいては、本国の了承が必要となる。大枠では合意が得られたものの、実際に契約の場では、契約内容の詳細部分への要望や質問等が各社個別に発生し、お互いが納得する契約書作成には多くの時間と労力が必要であった。事例として、再血行再建に関する評価は企業側の要望で収集はできなかった等がみられた。

表6に各企業から提供を受けたデータの最終取得日を一覧で示す。

表6 各企業から提供を受けたデータの最終取得日

企業	最終データ取得日
A社	2019/11/14
B社	2019/12/23
C社	2019/12/26
D社	2020/1/29
E社	2020/2/16
F社	2020/2/27

2. データセット関係

提供されたデータのフォーマット、定義、コーディング、用語などは企業ごとに異なっており、データセットの作成において各企業とのやり取り、確認が必要であった。特に海外企業においては本国との調整も必要となり、翻訳等の作業も発生し、非常な時間と労力を要した。代表的事例を以下に示す。(以下は代表例であり、これ以外にも多くの確認

項目があった)

代表例：

- 年齢をカテゴリーで入力している試験と連続変数で入力されている試験が混在している。
- Codingが不明確であり、逐次各社に問い合わせ確認を行う必要がある。

3. COVID-19の影響

各企業及び海外企業と本国とのやり取り等において、海外渡航が制限された状況下でのコミュニケーションの難しさを痛感した。特に匿名化したデータの拾得には平常時以上の時間を要した。

本研究が示すように、個別製品の成績ではなく、製品を超えた個人レベルのメタ解析は、医学的に大きな意味を持つと考える。今後、このような解析が一般的に実施できるようになれば、新しい治療の評価が迅速かつ適切の実施できると考えられる。そのためには、効率的なデータ収集の仕組みと環境を整えることが重要である。特に、市販後の使用成績調査データは再審査の添付資料のためにG PSP遵守で実施されており、多大な労力、時間、費用を費やしながら、その活用には限界があった。本研究を通じて、類似製品の使用成績調査データを統合して解析することにより、多くの症例数での解析が可能になり、当該治療における有効性及び安全性評価に大変有用なデータとなりえることが示唆された。

各社が所持しているデータを効率的に収集するために、本研究では2つの大きな課題が認められた。

1つ目は、契約関係であり、個別企業との契約に多大な時間を費やす結果、データ収集時期が大幅に遅延する事態を招いた。これは、本研究のような、各企業の個人レベルのデータを収集して解析する研究が本邦では初め

での試みであり、関連企業もそのような状況を想定していなかった点が大きいと考える。今回の経験を糧に、各企業が望んだ修正や質問事項をまとめ、より合理的な契約書ひな型を作成する、手順を定めるなど、今後に向けて効率化を行うことが必要であると考えられる。

2つ目は、提供されたデータのフォーマット、用語、定義、コーディング等が各社で相違がある点である。この問題も、治験や使用成績調査開始当初から、統合データに利用する可能性を想定していなかったことに起因すると考える。今回のパクリタクセル関連デバイスの死亡リスクの上昇のような、医療機器の安全性に関する課題は、今後も発生する可能性は否定できない。特に、革新的な医療機器においては、安全性上の懸念が市販後生じることは容易に想定できる。そのような事態に対応できるデータ収集体制を整備するためには、治験、使用成績調査等の臨床データを可能な限り統一フォーマット、共通の用語、定義で計画することを考慮する必要がある。米国ではそのための minimum core elements を策定するなど、学会が主導して、企業、行政の協力も仰ぎつつ、日常診療を含め、ビッグデータの活用を促進する取り組みもなされている。日本においても、同様な議論が今後進むと思われるが、そのための第一歩として、本研究の成果は、日本のデータを統合して、個人レベルの解析を行うこと、すなわち、実践 (By Doing) が可能であることを示したものとして、大きな価値があると考えている。

なお、今回の検討で、パクリタクセル関連デバイスの使用による生命予後の悪化は認められなかったが、この成績はRutherford分類、下肢切断既往、ABI値、虚血性心疾患、心不全、心房細動、血液透析、病変長などの患者背景やスタチン、抗血小板薬服薬などの投薬内容を調整する前の成績であり解釈には留意を要する。これを踏まえ、今後、追加

解析が必要であると考えている。

E. 今後の計画

今回の検討では、データ収集に想定外の時間を要したこと、COVID-19の影響があったことなどにより、患者背景を調整した解析を十分に実施はされていない。今後、以下の解析を行い、得られた成績は学会で発表、JETホームページで公表するとともに論文文化を行う。

- ① 調整後の生命予後を検討する
- ② 用量による成績の差異を検討する
- ③ 予後リスク因子の
- ④ 下肢切断など下肢イベントの評価
- ⑤ その他

得られた結果は、厚生労働省、PMDA, 関連学会と共有し、海外規制当局や国内外の学会とも連携し、安全対策措置に活用する。

F. 結論

本邦において大腿動脈に血管内治療を行った2581例の個人レベルのメタ解析においてパクリタクセル関連デバイスの推定5年生存率は非関連デバイスと差はなかった。未調整の解析であるという限界はあるが、パクリタクセル関連デバイス使用の生命予後に対する長期安全性が示唆された。パクリタクセル関連デバイス使用にあたりメリット、デメリットの説明が必要である点においては大きな変化はないが、本邦データの提示が可能となり、リスク、ベネフィットバランスに関する正確な情報供与が可能となり、不安感を抱くことなく使用が可能となるであろう。以上から、日常臨床における懸念払拭に寄与するものと考えられる。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

参考文献

1. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. 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. *J Am Heart Assoc.* (2018) 7: e01245
2. FDA Executive Summary, Circulatory System Devices Panel Meeting, June 19 and 20, 2019, Paclitaxel-coated drug-coated balloon and drug-eluting stent late mortality panel. <https://www.fda.gov/media/128140/download>. Accessed January 13, 2020
3. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, Micari A, Shishehb or MH, Tepe G, Zeller T. Mortality not correlated with paclitaxel exposure. An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *JACC* (2019) 73: 2550-63
4. Ouriel K, Adelman MA, Rosenfield K, Scheinert D, Brodmann M, Pena C, Geraghty P, Lee A, White R, Clair DG. Safety of paclitaxel-coated balloon angioplasty for femoropopliteal peripheral artery disease. *JACC: Cardiovascular Interventions* (2019) 12: 2015-24
5. Dake MD, Ansel GM, Bosiers M, Holden A, Iida O, Jaff MR, Lottes A, O'Leary EE, Saunders AT, Schermerhorn M, Yokoi H, Zeller T, Paclitaxel-Coated Zilver PTX Drug-Eluting Stent Treatment Does Not Result in Increased Long-Term All-Cause Mortality Compared to Uncoated Devices. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2020) 43: 8-19
6. Secemsky EA, Kundi H, Weinberg I, Jaff MR, Krawisz A, Parikh SA, Beckman JA, Mustangajev J, Rosenfield K, Yeh RW. Association of survival with femoropopliteal artery revascularization with drug-coated devices. *JAMA Cardiol.* (2019) 4: 332-340
7. Freisinger E, Koeppe J, Gerss J, Goerlich D, Malyar NM, Marschall U, Faldum A, Reinecke H. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *European Heart Journal* (2019) 40: 1-8