

薬剤溶出性デバイスにおける最新の知見

~DCBはなぜPTX? Limus系はダメ? Limus系DESはなぜPADにダメ?~

三郷中央総合病院

福山千仁

薬剤溶出性デバイス

◎血管内治療後の過度な内膜肥厚による再狭窄を防ぐために開発された。

機序：細胞周期を阻害する薬剤をデバイスから血管壁に溶出させ、
新生内膜肥厚に寄与する平滑筋細胞の増殖を抑制する。

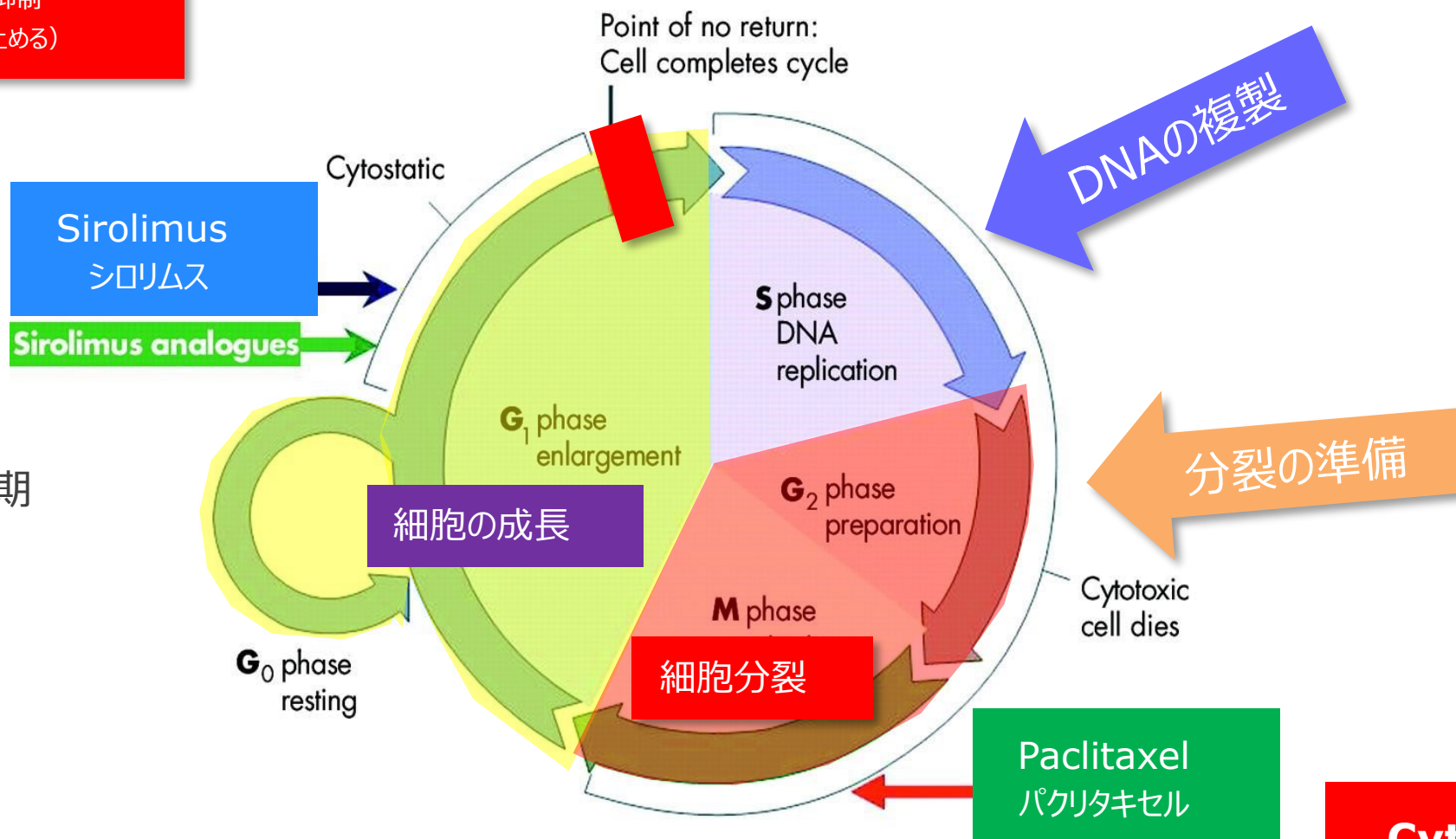
薬剤

- ・ **リムス系(シロリムス、ゾタロリムス、エベロリムス、バイオリムスetc)**
：いずれも類似した化学構造式を持つ。シロリムスは免疫抑制剤としても使用される。
細胞周期のG1期に働き、細胞増殖抑制作用をもたらす。
- ・ **パクリタキセル**
：細胞毒性をもち、種々の臓器に対する抗がん剤として使用される。
細胞周期のM期に働き、細胞分裂を抑制する。

Cytostatic

細胞増殖抑制
(細胞周期を止める)

細胞周期



Cytotoxic

細胞毒性
(細胞を殺す)

薬剤溶出性デバイス

◎現在日本で使用可能な薬剤溶出性デバイス

- 冠動脈　： **リムス系**薬剤溶出性ステント、**パクリタキセル**被覆バルーン
- 下肢動脈： **パクリタキセル**溶出性ステント、**パクリタキセル**被覆バルーン

①なぜPCIではパクリタキセル溶出性ステントが使用されないのか？

②なぜEVTではリムス系薬剤溶出性ステントが使用されないのか？

③なぜDCBはリムス系薬剤ではなくパクリタキセルのみなのか？

①なぜPCIではパクリタキセル溶出性ステントが使用されないのか？

②なぜEVTではリムス系薬剤溶出性ステントが使用されないのか？

③なぜDCBはリムス系薬剤ではなくパクリタキセルのみのみなのか？

- 第1世代DESが広まり、パクリタキセル溶出性ステント(PES)は頻用されていたが、**遅発性のステント血栓症**が問題視され、PESの使用頻度は下がっていった。
- 第2世代DESの席卷により更に使用率は下がり、第2世代PESが開発されるも非劣性を示せず、PESが市場に出回ることはなくなった・・・。

Very Late Coronary Stent Thrombosis of a Newer-Generation Everolimus-Eluting Stent Compared With Early-Generation Drug-Eluting Stents

A Prospective Cohort Study

- **第1世代ステントと第2世代EES**の比較試験
- EES群 4212名 SES群 3819名 PES群4308名
- 主要評価項目：治療後4年でのステント血栓症
- 結果：**EES群 1.4% SES群2.9% PES群 4.4%**
- 心臓死や心筋梗塞においても、SES群とPES群で有意に高かった。

Circulation. 2012;125:1110-1121

Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial

Elvin Kedhi, Kaiyum Sheik Joesoef, Eugene McFadden, Jochem Wassing, Carlos van Mieghem, Dick Goedhart, Pieter Cornelis Smits

- **第2世代ステント**における**EESとPES**の比較試験
- EES群 897名 PES群903名
- 主要評価項目：治療後12カ月での全死亡・心筋梗塞・TLR
- 結果：**EES群 6% PES群 9%(p=0.02)**
- ステント血栓症や心臓死においても、PES群で有意に高かった。

Lancet 2010; 375: 201-09

①なぜPCIではパクリタキセル溶出性ステントが使用されないのか？

②なぜEVTではリムス系薬剤溶出性ステントが使用されないのか？

③なぜDCBはリムス系薬剤ではなくパクリタキセルのみなのか？

- 冠動脈ステントでリムス系DESの有効性が示される様になり、下肢領域でも開発が行われた。
- SMART stent(BNS)に非吸収性ポリマーを用いて**シロリムスコーティングしたステント**と、Dynalink stent(BNS)に同様の方法で**エベロリムスコーティングしたステント**の2種類でBNSとの比較試験が行われた。

Sirolimus-Eluting versus Bare Nitinol Stent for Obstructive Superficial Femoral Artery Disease: The SIROCCO II Trial

- SFA病変での**SES**と**BNS**の有効性を直接比較した試験
- SES群 29名 BNS群 28名
- 主要評価項目：治療後6カ月の時点での
アンギオ上のステント内腔径
- 結果：SES群4.94(± 0.69) BNS群4.76(± 0.54)
($p=0.31$)
- LLLやbinary restenosisにおいても有意差無し。

J Vasc Interv Radiol 2005; 16:331–338

First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease

- SFA,Pop病変に対して**EES**の有効性を評価した、前向き単一群試験
- 対象者:100名
- 主要評価項目：治療後6カ月の時点での
binary restenosis
- 結果：治療後6カ月の時点では良好な開存率を94%に認めたが、1年後には68%まで低下しており、**従来のBNSの成績と差異のない結果となった。**

J Vasc Surg 2011;54:394-401

これらの試験結果からリムス系DESはBNSに対する優性を示せずお蔵入りとなった・・・。

- SIROCCOとSTRIDESに続き、PTXでのDESの有用性を見る臨床試験が行われた。
- 1本目のPESとしてポリマーフリーでコーティングされた**Zilver PTX**が、（厳密にはDCS）
2本目には生体適合性ポリマーを用いて薬剤の持続的溶出を可能とした**Eluvia**が登場した。

Paclitaxel-Eluting Stents Show Superiority to Balloon Angioplasty and Bare Metal Stents in Femoropopliteal Disease

Twelve-Month Zilver PTX Randomized Study Results

- SFA,Pop病変において、**PES,BNS,PTA**の有効性を比較した多施設共同の無作為化試験
- PES群:241名(最初からPES留置したのみの群)
- PTA群:238名(PTA不成功時のPES or BNS留置も含む)
- 主要評価項目：治療後1年での安全性と有効性
- 結果
event free率 PES群:90.4% PTA群:82.6% (p=0.004)
一次開存率 PES群:83.1% PTA群:32.8% (p<0.001)
PTA群でステント留置した場合の一次開存率
PES群89.9% BNS群73.0% (p<0.001)

◎PESのBNS,PTAに対する優性が示された。

Circ Cardiovasc Interv. 2011;4:495-504

Two-Year Efficacy and Safety Results from the IMPERIAL Randomized Study of the Eluvia Polymer-Coated Drug-Eluting Stent and the Zilver PTX Polymer-free Drug-Coated Stent

- SFA,Pop病変において**Zilver PTX**と**Eluvia**の有効性を直接比較した無作為化試験
- Zilver群:156名 Eluvia群:309名
- 主要評価項目：治療後2年での安全性と有効性
- 結果
MAE回避率 Zilver群:79.9% Eluvia群:85.8%(p=0.1236)
TLR率 Zilver群:23.6% Eluvia群:13.0%(p=0.0899)
(clinically driven) Zilver群:20.1% Eluvia群:12.7%(p=0.0495)
一次開存率 Zilver群:77.1% Eluvia群:83.0%(p=0.1008)
ステント血栓症 Zilver群:8.2% Eluvia群:0.9%(p=0.0212)

◎EluviaのZilver PTXに対する非劣性と有効性が示された。

Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Mar;44(3):368-375.

①なぜPCIではパクリタキセル溶出性ステントが使用されないのか？

②なぜEVTではリムス系薬剤溶出性ステントが使用されないのか？

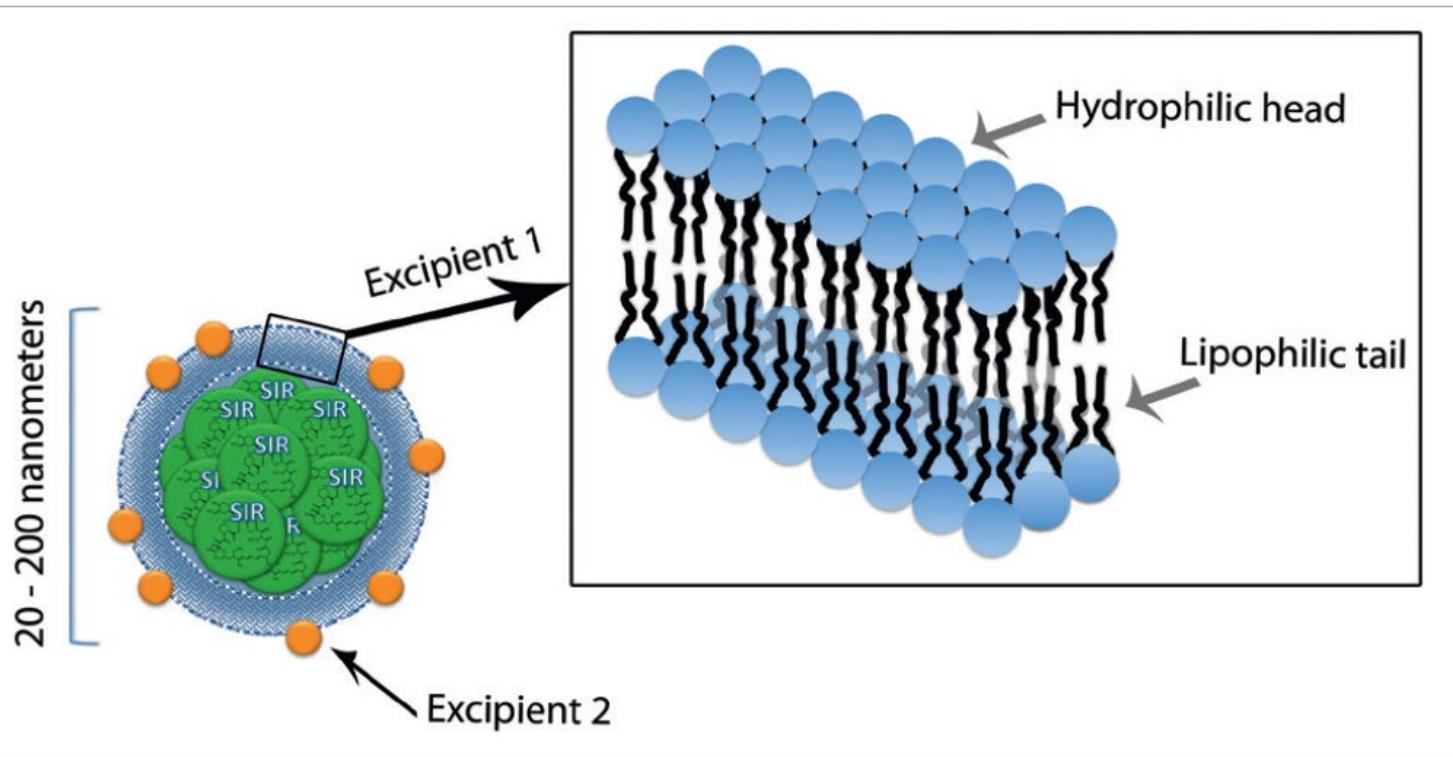
③なぜDCBはリムス系薬剤ではなくパクリタキセルのみののか？

A. リムス系薬剤は親水性であるため

	Paclitaxel パクリタキセル	Limus系 リムス系
Drug Properties 薬剤特性	Lipophilicity 親油性 →バルーン塗布がしやすく、 内膜に取り込まれやすい	Hydrophilicity 親水性 →バルーン塗布が難しいので、 薬剤保持のための担体が必要で、 内膜にも取り込まれにくい
	DCBに適している	DESに適している

※一方でパクリタキセルはバルーンから剥がれにくく、スムーズな血管壁への移行を助けるために、親水性であるスパーサーを混ぜる必要がある。

しかしパクリタキセルと違って、細胞毒性を持たないという強みを持つリムス系薬剤を、何とかDCBに使用できないかと開発が進み、近年スプレーコーティングでリムス系薬剤をバルーンに塗布して血管内膜に溶出させることに成功。
世界初の冠動脈用SCBとして、「**Magic Touch**」が生まれた。



Excipient1

親水性のヘッドと2つの親油性のテール
構成された脂質ベースのユニット。

Excipient2

コーティング表面の5%に存在しており、
カルシウム・リンで構成されたユニット。
血液適合性が良く、血管壁にも容易に
吸収され、pHの変化に応じて
カプセル化された薬物を放出する。

Mid-term clinical outcomes from use of Sirolimus coated balloon in coronary intervention; data from real world population

- 2018/3~2019/2に**SCB(Magic Touch)**を使用で治療された症例の後ろ向き観察研究
- 対象：288名の患者で、ACSを含めた冠動脈疾患373症例
- 観察項目：治療後12カ月時点でのMACE,TLR,TVMI

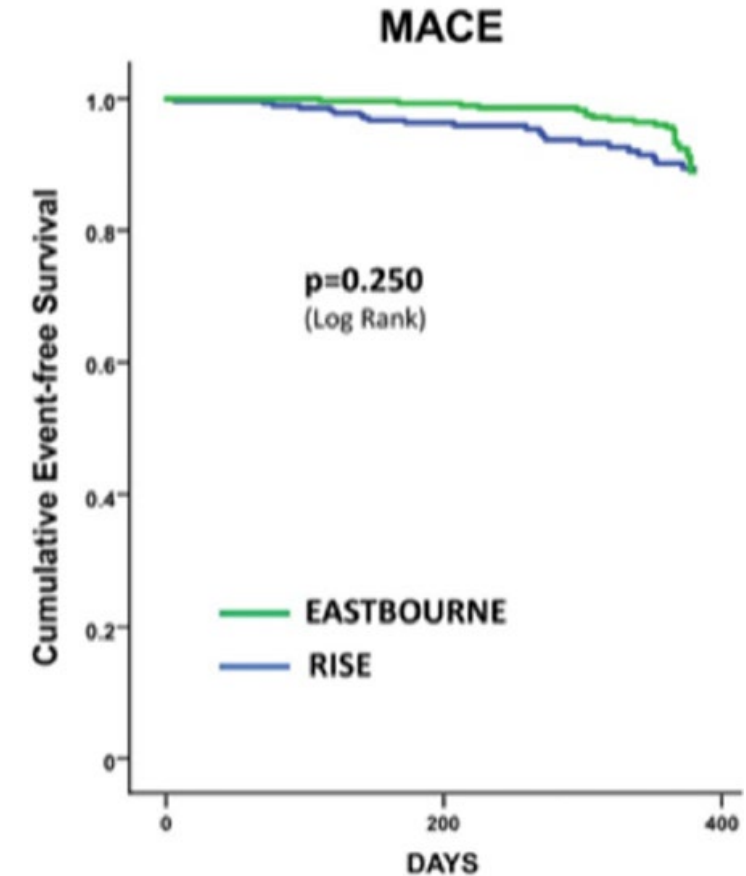
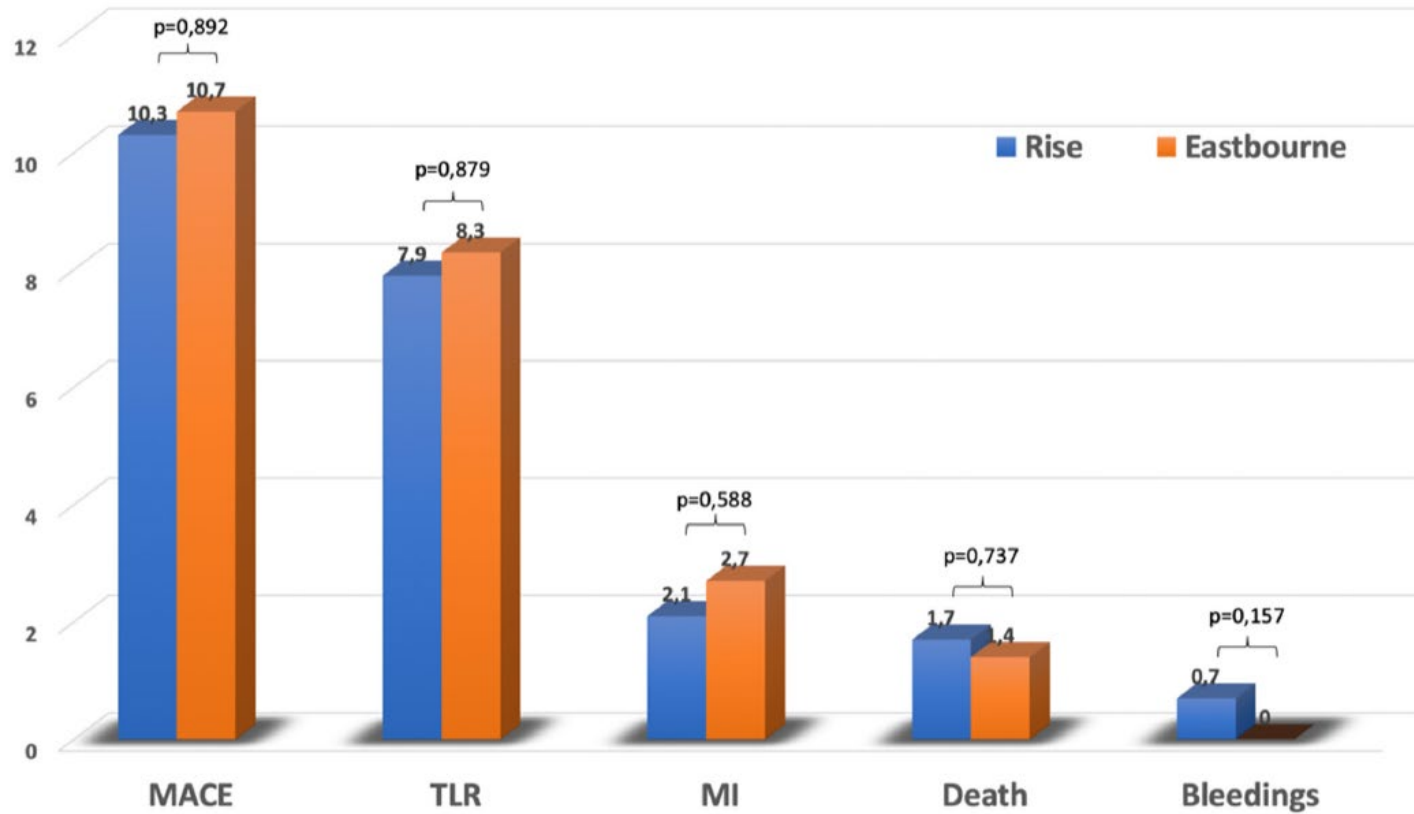
Procedural characteristics		N = 373, value (%)	
In-stent restenosis	140 (38%)	Left main stem	6 (2%)
De novo lesions	233 (62%)	Left anterior descending artery/diagonal	170 (46%)
Small vessel (<3.0 mm)	255 (68%)	Left circumflex artery/marginal/intermediate	98 (26%)
Pre-dilatation	345 (92%)	Right coronary artery/PDA/ PLV	93 (25%)
Semi-compliant balloon	237 (64%)	Saphenous vein graft	11 (3%)
Non-compliant balloon	168 (45%)	Mean diameter of DCB, mm	2.64 ± 0.56
Scoring balloon	28 (8%)	Mean length of DCB, mm	24 ± 8.9
Cutting balloon	5 (1%)	Bailout stenting	35 (9%)
Rotational atherectomy	3 (1%)	Dissection	18 (51%)
Intravascular imaging	67 (18%)	Recoil of >50%	17 (49%)

Clinical outcomes	Total 288 pts (373 lesions)	Denovo 186 pts (233 lesions)	ISR 102 pts (140 lesions)
Death	10 (3.4%)	5 (3%)	5 (4.3%)
Cardiac death	5 (1.7%)	2 (1.7%)	3 (2.5%)
Target-vessel MI	10 (3.4%)	4 (2%)	6 (6%)
TLR per lesion	45 (12%)	21 (9%)	24 (17%)
MACE	29 (10%)	11 (6%)	18 (17.6%)
Acute vessel closure and/or stent thrombosis	0	0	0

術後1年の時点では従来のPCBの成績と比較しても遜色はない結果であった。
(なおISR病変ではdenovo病変に比較して特にTLR,TVMIが高かった)

Comparison between sirolimus and paclitaxel-coated balloon for revascularization of coronary arteries. The SIRPAC (SIrolimus-PAClitaxel) study

- **DCB RISE(PCBのコホート研究) と EASTBOURNE(SCBのコホート研究)で、**
propensity matchingを行い、安全性と有効性を比較した研究
- 対象：PCB群 290名 **Elutax SV**を使用
 SCB群 290名 **Magic Touch**を使用
- 主要評価項目：治療後12カ月時点でのMACE(TLR,非致死的MI,全死亡)
- 副次的評価項目：TLR,非致死的MI,全死亡,BARC2-4の出血



- 主要評価項目、副次的評価項目いずれにおいても有意差はつかなかった。
- 一方で観察期間は12カ月と短く、12カ月時点でSCB群でMACE発症率が上昇傾向にあるため今後の更なる長期間観察が必要。

A Randomized Trial of Sirolimus-coated Versus Paclitaxel-coated Balloons in De Novo Coronary Lesions

- 冠動脈の**de novo病変**70例に対して**SCB**と**PCB**の有効性と安全性を比較したRCT試験。
- 治療後6カ月での後期内腔損失は有意差なかったが、後期内腔拡大ではPCB58%>SCB32%(p=0.019)。
- 治療後12カ月での有効性・安全性で有意差なし。

BIO-RISE CHINA: A Randomized Trial of a Biolimus-Coated Balloon Versus POBA in Small Vessel Coronary Artery Disease

- 冠動脈の**小血管病変**に対して**BCB**と**POBA**の有効性と安全性を比較した試験。
- 治療後9カ月での後期内腔損失,後期内腔拡大のいずれも**BCB**で**有意に良好な成績**であった。

One-year Outcomes of Two Parallel Randomized Trials of Sirolimus-Coated and Paclitaxel-Coated Balloons in Coronary In-Stent Restenosis Lesions

- 冠動脈の**ISR病変**101症例に対して**SCB**と**PCB**の有効性と安全性を比較したRCT試験。
- 治療後6カ月での有効性・安全性において有意差は認めずSCBの非劣性が示された。

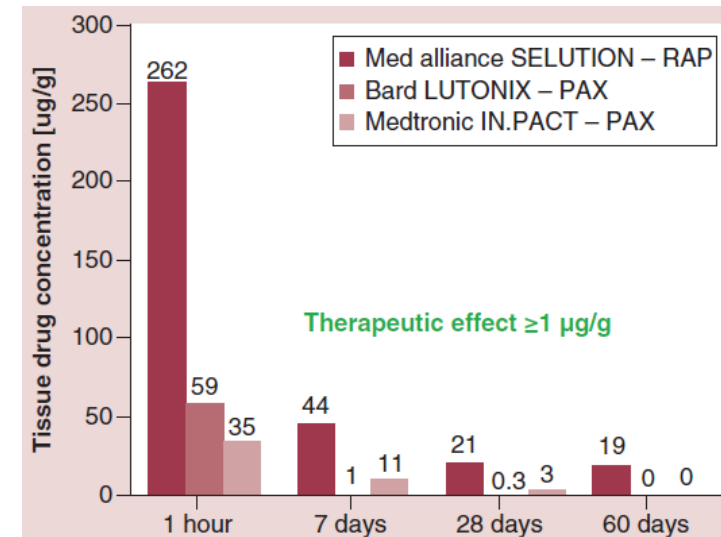
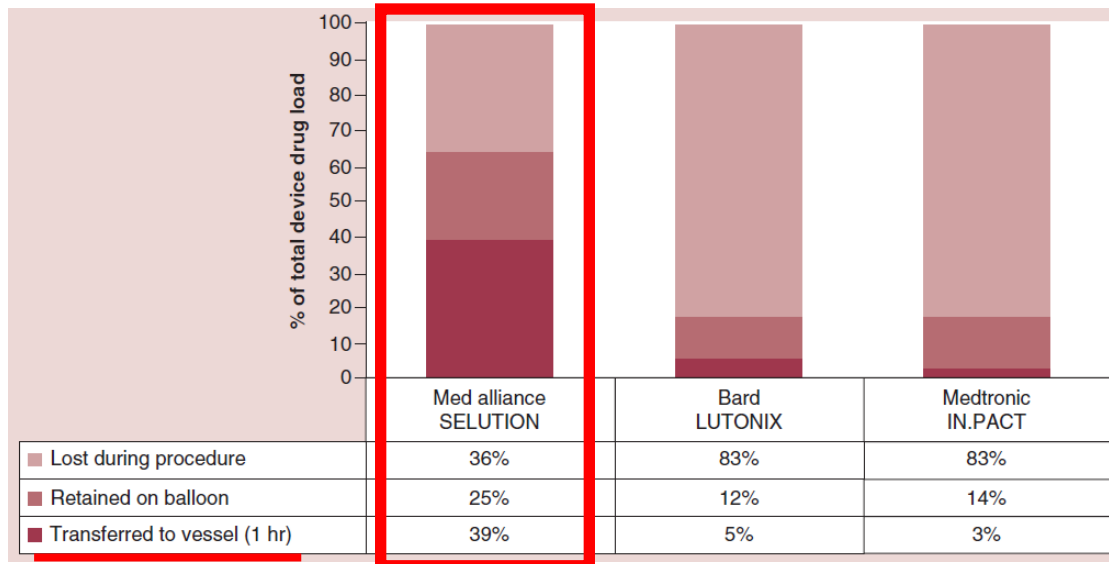
現時点ではリムス系DCBはPCBにとって代わる程の段階ではなく、あくまでもDCBのgold standardはPCBという結論に。

- 下肢動脈領域のDCBでもパクリタキセルが良好な成績を残していたが、2018年にKatsanos氏が Paclitaxelが死亡率を上昇させるという声明を出したことでFDAからの使用注意の勧告があり、細胞毒性を持たないという強みを持つ点も相まってSCBの開発が進み、「**Selution**」が登場した。
(その後、大規模RCTや長期メタ解析においてパクリタキセルと死亡率の関連は否定されている。)

Circ J. 2021 Nov 25;85(12):2137-2145, N Engl J Med 2020; 383:2538-2546

構造・・・4種類の賦形剤にて臨床でのSCBの使用を可能とした

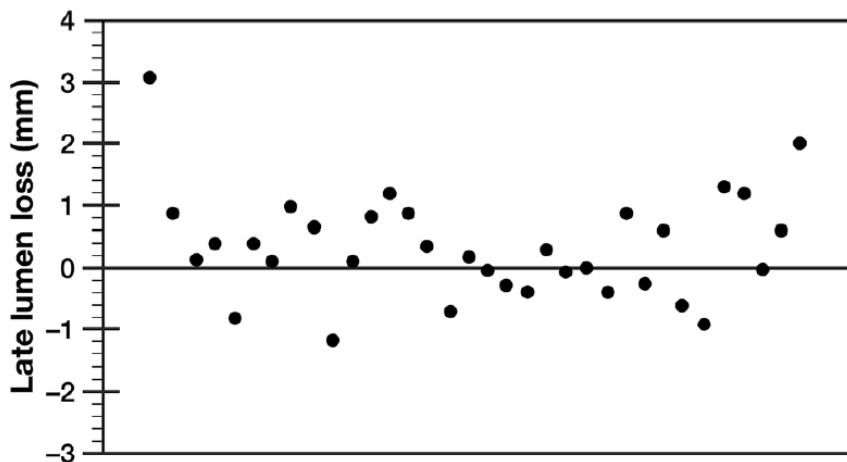
- 1つ目の賦形剤である生分解性ポリマーのポリ乳酸-グリコール酸（PLGA）が、sirolimusと混合してマイクロリザーバーを形成し、基質分解による薬物放出を制御する。
- 残り3つの賦形剤はリン脂質の混合で、病変部到達までに血流によってコーティングが剥がれるのを軽減し、バルーンinflation時には組織への薬剤移行を最適化するとともに、deflation時にはマイクロリザーバーを血管壁へ接着させ血液への薬剤漏出を防ぐ。



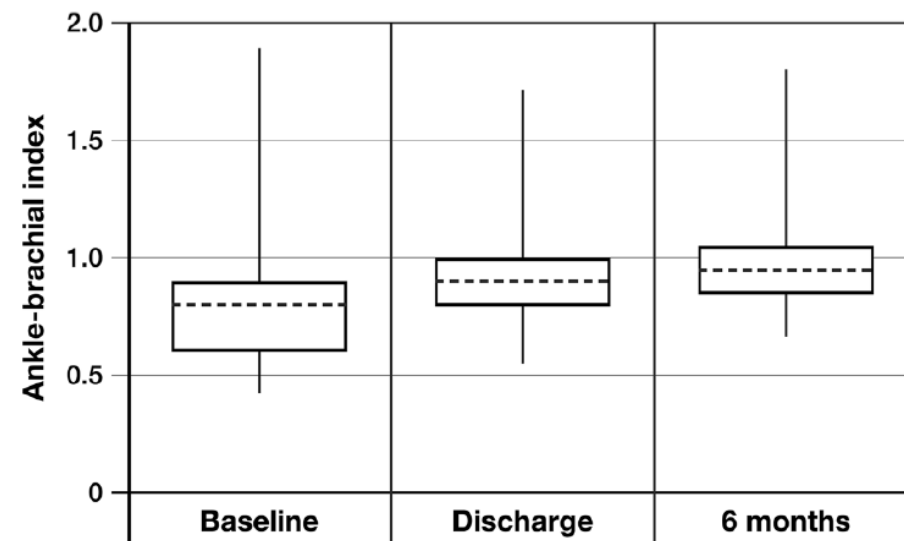
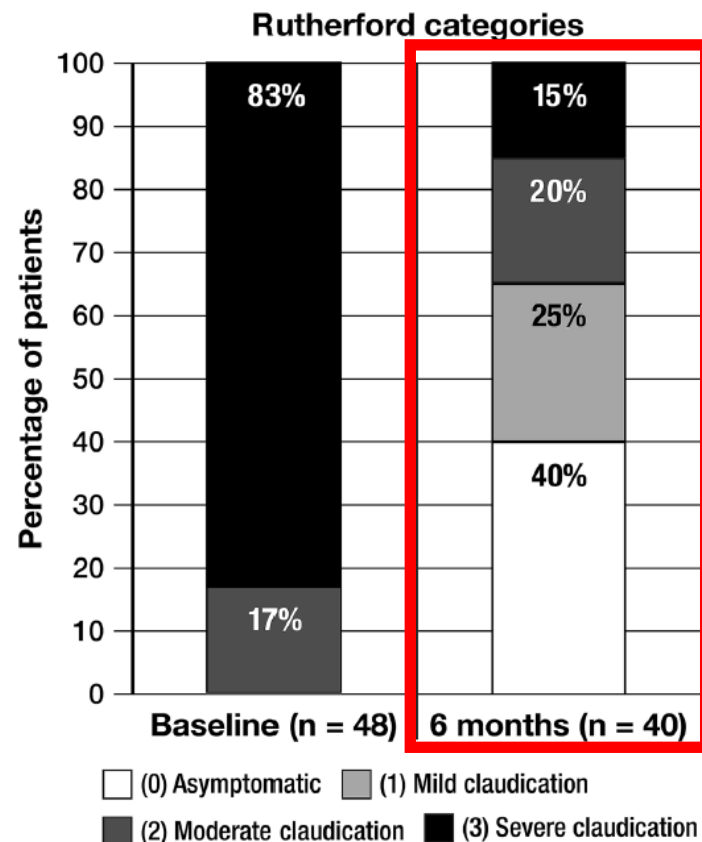
Future Cardiol. (2021) 17(2), 257–267

Six-Month Outcomes From the First-in-Human, Single-Arm SELUTION Sustained-Limus-Release Drug-Eluting Balloon Trial in Femoropopliteal Lesions

- 方法：大腿-膝窩動脈の病変に対する**SCB**での治療の有効性・安全性を評価した単一群試験。他試験でのベアバルーンによる治療成績との比較も行う。
- 対象：Rutherford 2 or 3の29名(50症例)
- 主要評価項目：治療後6カ月時点でのLLL
- 副次的評価項目：一次開存率,再狭窄率,跛行,ABI,心血管イベント,TLR,下肢切断etc



- LLL
SCB: $0.29 \pm 0.84\text{mm}$ POBA: 1.04mm
($p < 0.001$)



- 主要評価項目のLLL、副次的評価項目の跛行の程度、ABI、一次開存率のいずれにおいても、ベアバルーンに比較して有意に良好な成績を示した。
- 安全性に関しても、死亡はなくCD-TLRも2%と少数であった。

Head-to-head comparison of sirolimus-versus paclitaxel-coated balloon angioplasty in the femoropopliteal artery: study protocol for the randomized controlled SIRONA trial

- 方法：大腿-膝窩動脈の病変に対する**SCB**と**PCB**の治療の有効性・安全性において、SCBの非劣性を確認するための一重盲検法の多施設共同無作為比較試験。
(SCBはMagic Touch PTA, PCBは指定なし)
- 対象：Rutherford 2 - 4の478名
- 主要評価項目：治療後12カ月時点での一次開存率、全死亡・下肢大切断・CD-TLRの複合
- 副次的評価項目：血行動態の改善、健康寿命の改善、60カ月を通しての安全性

現在進行中の臨床試験で2021/4/13に開始され2027/12/31に終了予定

Q. なぜEVTではリムス系薬剤溶出性ステントが使用されないのか？

A. SIROCCO studyやSTRIDES studyにおいて、
いずれのリムス系薬剤溶出性ステントもBNSに優性を示せなかったため。

Q. なぜDCBはリムス系薬剤ではなくパクリタキセルのみなのか？

A. リムス系薬剤は水溶性であることからバルーン被覆しにくく、
内膜移行性も悪いためプラットフォームのない状態で血管内膜へ溶出させるのが
困難であったため。

⇒ しかし上記の弱点をカバーする技術が開発され、SCBの製品化に成功。
既に短期成績においてはパクリタキセルに非劣性を示す結果が報告されており、
長期成績評価に対しての臨床試験も現在進行形で行われている。