作成／更新日：令和８年６月１日
課題管理番号：25hk0102095h0003

日本医療研究開発機構　　医療機器開発推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：　（日本語）実臨床における drug coated balloon の有効性検証
（英　語）Study of drug coated balloon in real world clinical practice

研究開発実施期間：令和５年４月１日～令和８年３月 31 日

研究開発代表者　氏名：（日本語）中村正人
（英　語）Masato Nakamura

研究開発代表者　所属機関・部署・役職：
（日本語）学校法人東邦大学医学部・教授
（英　語）Toho University, Faculty of Medicine, Professor

II 研究開発の概要

医療機器の適正使用は、添付文書の記載事項や適正使用指針によって規定される。しかし、新規性の高い医療機器は承認時の臨床データが限定的であるため、適応範囲が極めて狭く設定される傾向にあり、臨床現場のニーズとの乖離（ギャップ）が生じていた。リアルワールドデータ（RWD）は、従来の臨床試験では捉えきれない多様な知見を提供できるため、医療機器の適応拡大や指針改定において極めて有用であると考えられている。このため、RWD の薬事承認審査への活用が期待されつつも、実際に RWD を用いて薬事申請・承認された国内事例はこれまで存在しなかった。

現在、薬剤溶出性ステント（DES）の登場により、経皮的冠動脈形成術（PCI）の治療成績は著しく改善し、PCI 治療の主役を担っている。しかし、経年的に 2%程度の心イベントが発生することから、長期的な視点では、金属製ステントによる血管の固定（Caging）がもたらす弊害も懸念されている。また、DES 留置後は 2 剤抗血小板療法（DAPT）が必須となるが、本邦で PCI の対象例で短期 DAPT が望ましい「高出血リスク（HBR）症例」は約半数を占める点が課題であった。これに対し、薬剤塗布バルーン（DCB）は持続的な薬剤放出がないため再内皮化を妨げず、超遅発性ステント血栓症のリスクがない。その結果、DAPT 期間の短縮が可能となり、さらに金属を残さないことで血管本来の機能を温存できるという利点がある。こうした背景から DCB への注目は世界的に高まり、使用頻度も増加している。しかし、現行の適応は「小血管病変」および「ステント内再狭窄病変」に限定されており、血管径 3.0mm 以上の病変や長区域病変（Long lesion）への適応は認められていなかった。これらの適応拡大に向け、RWD の活用は時間的・経済的コストを抑える観点から大きなメリットがある。そこで本研究開発では、

ゼロから新たな治験を行うのではなく、信頼性が担保された質が高く頑健なレジストリを構築し、それに基づく精度の高い RWD を創出することによって、DCB の適応拡大を目指した。

本研究の課題名である「実臨床における drug coated balloon の有効性検証：ALLIANCE registry（DCB Real World Registry)」は、使用が拡大する実臨床の現場におけるパクリタキセル DCB の有効性と安全性を評価するためにデザインされた、前向き多施設共同オールカマー・レジストリである。バイアスを最小限に抑えた質の高い RWD を構築するため、同意が取得され、病変のプレパレーション（前処置）に成功し、国内で薬事承認されている 2 種類の DCB（Agent DCB™および SeQuent® Please NEO）で治療された症例が連続登録された。主要評価項目は、1 年時点における心血管死、心筋梗塞、および臨床的理由による標的病変再血行再建術（cd-TLR）からなる複合エンドポイントの標的病変不全（TLF)」と設定され、独立した臨床イベント評価委員会がすべての主要評価項目イベントを判定した。TLF の期待値 7.5%、非劣性マージン 3%の設定下、信頼区間 95%で非劣性を検証するために十分な症例数として 1,500 例（最大 2,000 例）を収集することとし、そのうち 3.0mm 以上のバルーン使用例が 350 例以上に達するまで登録する計画とした。なお本研究は、収集したデータを 3.0mm 以上の血管への DCB 適応拡大の薬事申請に活用することを見据え、事前に医薬品医療機器総合機構（PMDA）の医療機器審査第一部の医療機器臨床試験要否相談と対面助言、レジストリ利活用相談(調査基準部)にて助言を得たうえで実施された。また、添付文書は B2 申請がなされ、添付文書には「関係学会のステートメントを遵守して使用すること」と記載された。これを受け、当該の学会である心血管インターベンション治療学会（CVIT）から発出されたステートメントにおいては、本医療機器の使用可能施設を限定すること、全例登録を必須とすることが明記された。

監査証跡（Audit Trail）機能を備えた EDC システムが用いられ、2023 年 7 月から 2024 年 2 月にかけての約 7 ヶ月間で、国内 57 施設から 1,794 例（1,984 病変）が登録された。患者背景は、平均年齢 71 歳、男性 76%、糖尿病合併 45%、急性冠症候群（ACS）29%であった。病変特性としては、31%が石灰化病変であり、34%が 3.0mm を超えるサイズの DCB で治療された。また、88.5%の病変で血管内イメージングが使用され、病変の前処置には 68%でモディファイド・バルーン、19%でアテレクトミーが用いられた。
結果として、1 年時点の TLF 発生率は全体で 4.7%（95%CI： 3.8-5.8%、非劣性 p<0.001)、cd-TLR は 2.9%であった。また、DCB 施行後にベイルアウトステント留置を要した症例はわずか 1.1%であった。多変量解析により、TLF の関連因子として糖尿病、透析、急性冠症候群、脂質異常症、入口部病変が特定され、cd-TLR の関連因子として糖尿病、透析、入口部病変が挙げられた。一方、石灰化病変、3.0mm 以上の DCB、分岐部病変などとは TLF および cd-TLR との有意な関連は認められなかった。

これまでに報告されている薬剤コーティッドバルーン（DCB）の大規模レジストリでは、対象の半数以上がステント内再狭窄病変であり、新規冠動脈病変への使用は 3.0 mm 未満の小血管に限定されていた。一方、本レジストリは、約 2 割におけるアテレクトミーの併用や、34%における 3.0 mm 以上の DCB 使用など、日本の実臨床を強く反映している。また、多くの複雑病変を含む冠動脈病変に対する DCB レジストリとしては最大規模である。さらに、既報の登録期間が約 4 年を要していたのに対し、本研究は約 7 ヶ月と極めて短期間で完了している。このことは、手技の均一性を担保し、選択バイアスの少ない集団の治療成績を反映していると考えられた。
以上の結果から、パクリタキセル DCB は、適応が拡大しつつある実臨床において良好な安全性および有効性プロファイルを有すると結論された。本解析結果は、米国の TCT 2025（WorldLink Forum 6: Best Global Research in Emerging Coronary Technologies）に採択され発表、論文は CVIT 誌に掲載された。さらに、高出血リスク（HBR）に関するサブ解析は日本循環器学会学術集会 Featured research session に採択され発表した。「急性冠症候群」「腎機能障害」「分岐部病変」に関する 3 報のサブ解析は、CVIT 総会 2026 の Late-Breaking Clinical Trials に採択され 7 月に発表予定である。以上のように、本研究レジストリ構築に関するすべてのプロセスが予定通りに執行された。

本解析結果はボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社に成果物として提供され、2025 年 8 月 1 日に血管径 3.0 ㎜以上の病変および長区域病変（40 ㎜長バルーンサイズ）への適応拡大が薬事申請された。審査を経て、2026 年 2 月 19 日に薬事承認、同年 4 月 1 日に薬価収載に至った。また、2 月 20 日には関連学会から新たなステートメントが発出され、適応拡大の承認およびそれに伴う臨床使用の開始が周知された。本研究の成果は、当初の研究開発スケジュール通りに承認を達成したのみならず、日本の RWD を用いて適応拡大の承認を取得した初の事例となった。信頼性の高い RWD の構築から薬事申請に至る標準的プロセスを確立・提示したことは、国内における RWD 活用のロールモデルとなり、今後の医療機器開発の効率化と迅速化を強力に推進するものと考えられる。本研究成果をはじめとする日本発のエビデンスを大幅に組み入れたコンセンサスドキュメントへ改定される予定であり、これにより DCB の適正使用はさらに推進されるであろう。今後は、海外における日本の RWE の活用も視野に入れたデータの二次利用など、RWD 活用のさらなる進展が期待される。

The proper use of medical devices is strictly regulated by package inserts and official guidelines. However, novel medical devices often face extremely narrow initial indications due to limited clinical data at the time of approval, creating a substantial gap between regulatory boundaries and real-world clinical needs. Although Real-World Data (RWD) is recognized as a valuable tool to provide diverse insights unattainable in conventional randomized controlled trials—thereby facilitating indication expansions and guideline revisions—no medical device in Japan had previously achieved regulatory approval utilizing RWD for its application process. In interventional cardiology, the advent of Drug-Eluting Stents (DES) has markedly improved clinical outcomes and established DES as the primary modality for Percutaneous Coronary Intervention (PCI). In contrast to stenting, Drug-Coated Balloon (DCB) therapy enables a shortened dual Antiplatelet Therapy (DAPT) duration and preserves vasomotion by leaving no metal behind. Despite global adoption and expanding clinical utility, regulatory approval for DCBs in Japan remained strictly restricted to "small vessel disease" and "in-stent restenosis (ISR)." To address this efficiency gap, this research development program aimed to expand the regulatory indications of DCBs by establishing a high-quality, robust, and prospective multi-center registry capable of generating highly reliable RWD.

The ALLIANCE registry (Study of drug coated balloon in real world clinical practice) was designed as a prospective, multi-center, all-comers registry to evaluate the safety and efficacy of paclitaxel-coated DCBs in contemporary clinical practice. Consecutive patients were enrolled across 57 Japanese centers, provided that informed consent was obtained, successful lesion preparation was achieved, and treatment was executed using either of the two PMDA-approved paclitaxel DCBs (Agent DCB™ or SeQuent® Please NEO). The primary endpoint was defined as Target Lesion Failure (TLF) at 1 year. All primary endpoint events were adjudicated by an independent Clinical Event Committee. Notably, the protocol was established after rigorous consultation and advice from the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) to ensure regulatory viability for subsequent indication expansion applications. Between July 2023 and February 2024, a total of 1,794 patients (1,984 lesions) were rapidly enrolled within a brief 7-month period. The mean age was 71 years; 76% were male; 45% had diabetes mellitus; and 29% presented with acute coronary syndrome (ACS). Severely calcified lesions comprised 31% of the cohort, and 34% of lesions were treated with a DCB size > 3.0 mm. Intravascular imaging guidance (IVUS/OCT) was utilized in 88.5% of cases. The overall TLF rate at 1 year was 4.7% (95% CI: 3.8%–5.8%), successfully demonstrating non-inferiority against a prespecified performance goal ($p < 0.001$). The clinically driven target lesion revascularization (cd-TLR) rate was 2.9%, and the emergency bailout stenting rate was remarkably low at 1.1%. Furthermore, multivariate analysis demonstrated that clinical and lesion complexities—such as severe calcification, bifurcation lesions, and the use of large DCBs (> 3.0 mm)—showed no significant correlation with an increased risk of TLF or cd-TLR. This remarkably low bailout stenting rate (1.1%) underscores the procedural safety and efficacy of contemporary lesion preparation strategies. Based on these robust RWD findings, it was concluded that paclitaxel DCBs possess an excellent safety and efficacy profile in real-world clinical practice. These data were provided to Boston Scientific Japan Co., Ltd., forming the core evidence for a regulatory application that culminated in successful PMDA approval for expanding DCB indications to include vessels > 3.0 mm and long lesions (incorporating a 40 mm balloon length). This achievement marks the first historical milestone in Japan where RWD directly led to regulatory approval for a medical device indication expansion. By establishing and demonstrating a standardized methodology from high-fidelity registry construction to

successful regulatory execution, the ALLIANCE registry serves as a prominent national role model to streamline and accelerate future medical device development.