

ELEGANT

**Effect of combination of non-sLip Element balloon (NSE) and
druG-coating bAlloon (DCB) for in-steNT restenosis lesions**

1. 目的

冠動脈ステント内再狭窄病変に対し drug coating balloon (DCB)の拡張前に non-slip element balloon (NSE)を用いた拡張が通常バルーンによる拡張と比較して 8+/-2 か月後の新生内膜の増殖抑制効果が大きいかを検討する。

2. 背景

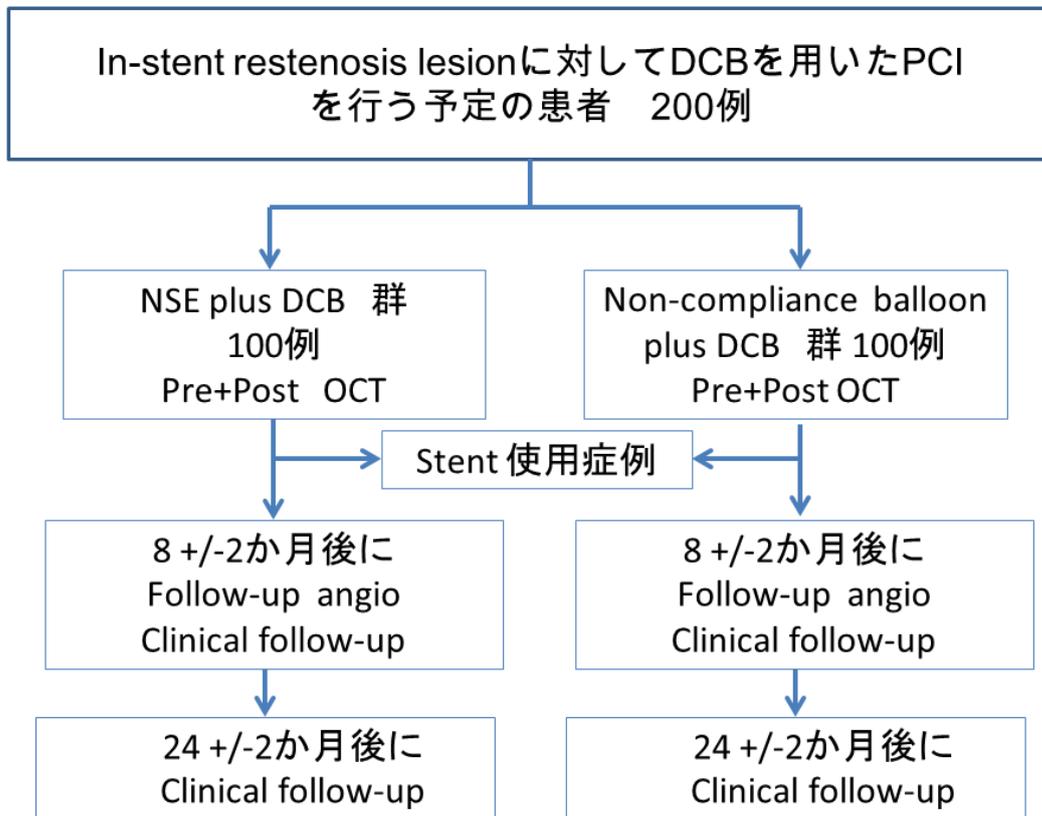
ステント再狭窄病変に対する DCB の有効性は数多く報告されている。(1-4) しかし、前拡張に使用するバルーンの違いにより新生内膜増殖抑制効果が異なるかを評価した報告はない。NSEはバルーンの長軸に沿って3本のプラスチック構造体がついており、通常バルーンと比較して拡張の際のスリップを減らし、DCB 拡張時に生じる geographic miss を低減する可能性がある。(5) また、通常バルーンと比較して、線維性の残存新生内膜をしっかりとステントに圧着することができ拡張後のステント内腔面積を大きくとれる特徴がある。(6-7) そこで、DCB 拡張前に使用するバルーンを NSE もしくは通常バルーンでランダム化し、8+/-2 か月後の新生内膜の増殖効果を血管造影で評価し、NSE の有効性を検証する。

3. 研究の方法

3-1 概要

ステント再狭窄病変で DCB を使用する経皮的冠動脈形成術 (PCI: percutaneous coronary intervention) の適応となる 200 人を対象とする。治療前に、DCB 使用前に拡張するバルーンを NSE で拡張する群と通常 non-compliance balloon (Powered Lacrosse が望ましい) で拡張する群に 1:1 で Web 上にてコンピューターによる無作為割り付けを行う。割り付け後に通常 PCI を行う。前拡張前に可能であれば病変部の OCT の観察を行う。前拡張は割り付けられたバルーンを使用し、NSE が病変を通過しない際は 2mm までの通常バルーンでの拡張を認める。また、通常の手技に伴い解離等が生じステント留置が必要になった症例はフォローのアンギオ解析から除外するが症例数はカウントし、臨床結果の解析を行う。また、DCB 拡張後の手技終了前に病変部の OCT の評価を行う。フォローアップの冠動脈造影と臨床結果評価は 8+/-2 か月で行う。臨床結果評価は 24+/-2 か月でも行う。どちらに割り付けられたかは患者には伝えず single blinded とする。

3-2 シェーマ



3-3 患者選択基準

- 1) ステント内再狭窄病変があり DCB による治療の適応がある症例
- 2) 同意取得時年齢が 20 歳以上 85 歳未満の症例
- 3) 8 +/-2 か月後にフォローアップの造影検査が行える症例
- 4) 書面による本研究の同意が得られている症例

3-4 患者除外基準

- 1) 20 歳未満、85 歳以上の症例
- 2) ST 上昇型心筋梗塞症例
- 3) 血管造影にて明らかにステント血栓症と診断される症例
- 4) 高度腎機能障害症例(eGFR<30 ml/min) 但し透析患者は可能とする。
- 5) 妊娠中もしくはその可能性のある症例
- 6) 入院時ショックを呈している症例
- 7) 3 か月以内に抗血小板剤の休薬を必要とする外科手術や内視鏡治療が予定されている症例
- 8) 治療対象血管の他の病変に対して DCB を使用しない血行再建術を行う予定の症例

3-5 研究実施期間

2015年6月より 2016年12月までに登録を行い最長26か月のフォロー行う。
上記期間内に登録が終了しない場合は登録期間の延長を行う。

3-6 臨床試験データの収集

データは電子的に収集する Electronic Data Capture (EDC)を用いる。EDC に対応できない施設は紙ベースの Clinical Record Form (CRF)で代用しデータ収集を行う。

4. 評価項目

4-1 1次エンドポイント

In-segment late loss (Post MLD – Follow-up MLD, MLD: minimal lumen diameter)

4-2 2次エンドポイント

- 1) フォローアップ時の最小血管内腔径 (MLD)
- 2) Acute gain (Post MLD – Pre MLD)
- 3) OCT 解析による治療後の minimum lumen area
- 4) OCT 解析による治療後の mean neointimal area
- 5) 前拡張のバルーンがスリップした割合 (QCA の計測で 3mm 以上ずれた症例と QCA にてずれの計測ができなかった場合は目視の定性で 3mm 以上ずれた症例の合計の割合)
- 6) 事前に予定のないステント留置が必要になった割合
- 7) 使用した DCB 長
- 8) Target vessel failure (心臓死亡、治療病変由来の非致死的心筋梗塞、標的治療血管の再血行再建) 8 か月後と 2 年後

4-3 Pre-specified analysis

- 1) ベアメタルステント(BMS: bare metal stent) 再狭窄病変と薬剤溶出性ステント (DES: drug-eluting stent) 再狭窄病変の in-segment late loss との相関
- 2) スリップ症例と非スリップ症例の in-segment late loss との相関
- 3) Sub-analysis 再々狭窄(2回以上再狭窄)の症例
- 4) Sub-analysis stent 径が 2.5 mm 以下の症例
- 5) Sub-analysis 再狭窄が diffuse, occlusion, proliferative の症例(Mehran class II, III, IV)
- 6) Sub-analysis ステント留置後から再狭窄までが 3 か月以内の早期再狭窄症例

5. 患者数設定

国内の臨床試験での DCB の late loss は 0.11 ± 0.33 mm と報告されている。田口らは NSE 単独治療による late loss は 0.52 ± 0.26 mm と報告している。(6) また、上妻らは NSE の slip の割合は約 3% で通常のバルーンでの割合は 43% と報告している。(5) 通常のバルーン群で 40% がスリップし、そのうち約 50% (全体の約 20%) が DCB 拡張時に geographic miss をおこし late loss が 0.52 mm と仮定すると late loss の平均値は 0.19 mm と想定される。NSE 群の late loss を 0.11 mm、通常のバルーン群での late loss を 0.19 mm とし standard deviation を 0.19 とすると、2 sided test、 $\alpha=0.05$ 、power (β)=0.8 で必要サンプルサイズは 90 症例となる。ステント留置必要症例、フォローアップ脱落症例、クロスオーバー症例を約 10% とすると一群での必要サンプル症例数は 100 症例となる。

6. QCA 主要解析項目

6-1 定性解析

Pre: location of target lesion, ACC/AHA classification, TIMI flow,

CTO(chronic total occlusion)の有無, bifurcation の有無, fracture の有無,

PSS (peri-stent staining)の有無 Mehran classification

Post: TIMI flow, PSS の有無, dissection の有無, 前拡張 balloon の slip の有無 (目視で 3mm 以上) geographic miss (proximal と distal)

F/P: TIMI flow, PSS の有無

6-2 定量解析

Pre: RVD (reference vessel diameter), MLD, lesion length

Post: RVD, MLD, lesion length, acute gain, slip length*

F/P: RVD, MLD, lesion length, late loss

6-3 冠動脈造影検査時の注意事項

各医療機関において冠動脈造影検査を実施する上では、下記の点に留意すると共に必要事項をテクニシャンワークシートの所定の欄に記入する。

- 1) 少なくとも病変部が良く見え、短縮していない 2 方向以上で撮影する。2 方向の角度は少なくとも 30° 以上離す。
- 2) 術中と術 8 ± 2 ヶ月後は、同一方向において撮影する。撮影前には硝酸薬の投与を行う。
- 3) 使用したカテーテルサイズと対象病変、ステント留置個数を記入する。(解析の精度を確保するためには、追跡の冠動脈造影検査に用いるカテーテルのサイズは 5Fr 以上が望ましいが 4Fr も可。)
- 4) 術中のステント植え込みおよびバルーン拡張はすべてシネに撮影する。
- 5) 術後の撮影はガイドワイヤーを抜去して行う。
- 6) 冠動脈造影のフレームレートは 15 コマ/秒以上で撮影する。

- 7) 撮影の際はカテーテルチップをフレーム内に収まるようにする。
- 8) 冠動脈造影検査記録のフォーマットは DICOM を使用する。
- 9) ビューワーソフトを一緒に焼かない設定が可能であれば、ビューワーソフトを入れずに DICOM ファイルのみの記録をできることが望ましい。
- 10) slip length: guiding catheter からの距離で計測する。
前拡張の balloon 拡張前の位置決めの際の shot と拡張時の撮影が必要
解析不能症例では目視で 3mm 以上のづれの有無を定性解析する。
- 11) geographic miss: 前拡張の balloon の拡張時と DCB の拡張時の撮影が必要

7. OCT 主要解析項目

7-1 解析項目

Pre と Post の解析を行う。

Stent length, stent area, stent volume, lumen area, lumen volume, minimal lumen area, stent-surface lumen (ISA) area, stent-surface lumen (ISA) volume, neointimal area (stent area – lumen area + ISA area), neointimal volume (stent volume – lumen volume + ISA volume), % stent obstruction (neointimal volume/stent volumex100), malapposed stent 総数, malapposed stent 割合(%), malapposed stent 出現したFrame数

* Minimum lumen areaはDCBがかかっていると思われる領域+/-5mm程度以内のものをなるべく選択する。(ex. DCBのかかってないstent distal edgeがMLAでも選択しない)

7-2 OCT検査時の留意事項

- 1) 解析の為に必要な事項をテクニシャンワークシートに記入する。
- 2) 赤血球除去には造影剤を使用することを推奨するが、乳酸リンゲル液や低分子デキストランの使用も可とする。
- 3) 可能な限り以前に留置されたステント全長の測定を行う。
- 4) プルバックスピードは18 mm/secを推奨する。ただし、ステント内再狭窄病変のステント長が54mm以上の場合には36 mm/secでのpull backとする。
ただし、ステント長が75 mm以上の場合にはOCT解析から除外するためOCTは必須としない。
- 5) Follow-upのOCTは任意とするが施行した場合は合わせて提出することが望ましい。

8. 倫理的配慮

8-1 患者の人権保護

研究医師は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2008 年第 59 回 WMA 総会修正）」、「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)」に準拠して本研究を

実施する。

8-2 患者本人への説明

登録に先立ち担当医師は倫理審査委員会またはそれに準ずる組織にて承認が得られた説明文書（別紙）を渡し、記載された内容を口頭で詳しく説明する。説明を行なった後、説明文書に添付の同意書（別紙）に必要事項を記入の上、署名を受ける。署名された同意文書は、1部は患者本人に渡し、もう一部はカルテに保管する。

8-3 プライバシーに関する項目

診療録、検査データ、患者の同意に関する記録等は当該医療機関において保存し、EDC のデータベースは研究事務局において管理する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。患者の個人情報を施設外に提供する際には、当該施設の責任者以外識別できないように、各施設における患者の ID を当該施設においてカルテ番号とは別の施設毎に設定した番号に変換することとする。登録された患者の同定や各施設への照会は、上記の施設ごとの ID 番号を用いる。

8-4 健康被害に対する補償について

本研究の実施に起因して発生する有害事象は通常の冠動脈インターベンションと同じで、危険性が通常診療より増加することはない。本研究の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、試験責任医師・担当医師は、速やかに適切な医療その他最善の措置を講ずる。ただし、治療費には健康保険を適用し、休業補償などの補償金、医療手当等の補償は行わない。

8-5 治療費の取り扱い

本研究に関わる検査・治療は全て日常臨床で行われている範囲内のものである。従って、この研究に参加する患者の医療費は保険診療の範囲で対処するものとする。

9. プロトコルの承認・変更

本研究は、プロトコルが各参加施設の倫理審査委員会もしくはそれに準ずる組織の審査を受け、承認された後に実施される。プロトコル実施後にプロトコルの変更が必要になった時、その旨を研究事務局より各施設に連絡する。変更後のプロトコルを検討後、検討結果を各施設の倫理委員会に提出し、承認を得るものとする。

10. 研究の中止と終了

原則として目標症例数が登録され、全ての症例についての評価が終了するまで研究を継続する。しかし、本研究に関連した重篤な有害事象の発生等があった場合には、独立モニタリング委員が研究継続の是非を協議する。主任研究者は全ての症例の登録が完了した時点で、各施設の研究責任医師に対し症例登録の完了を連絡し、各施設は症例登録を中止する。また主任研究者は全ての症例の追跡が完了したことを確認した時点で、各施設の研究責任医師に対し症例追跡の完了を連絡する。各施設の研究

責任医師は所属する臨床研究機関の長に終了報告書を提出する。

11. 定義

11-1 心死亡 (cardiac death)

心臓が原因となる全ての死亡。目撃者のいない死亡や明確に原因が特定できない場合は心臓死とみなす。

11-2 非致死的心筋梗塞 (MI)

胸痛または心筋虚血を示唆する症状を呈し、CK-MB 値が基準値の3倍以上上昇した場合。また、適切な時期に測定した心筋酵素データがない場合にも胸痛または心筋虚血を示唆する症状を認め、2つ以上の連続した ECG 誘導における新規の異常 Q 波が確認された場合。

11-3 標的血管再血行再建 (TVR: target vessel revascularization)

標的血管に対する PCI、または標的血管に実施される CABG とする。

11-4 標的病変関連事故 (TVF: target vessel failure)

上記、心死亡・標的血管非致死的心筋梗塞・標的血管再血行再建を含む。

11-5 ステント血栓症 (ST: stent thrombosis)

ARC criteria の definite ST とする。(8)

11-6 重篤な脳血管障害

後遺症の残る脳出血、脳梗塞とする。

11-7 重篤有害事象 (SAE: severe adverse events)

死亡、心筋梗塞、重篤な脳血管障害、ステント血栓症を SAE と定義する。SAE が発生した場合は速やかに事務局に報告し、独立モニタリング委員にて検証を行う。また、独立モニタリング委員が詳細なイベントの情報が必要と判断した場合は、必要な情報を当該参加施設に求めることができる。

12. 研究組織

12-1 主任研究者

三井記念病院	青木二郎
東海大学附属病院	中澤学

12-2 研究事務局 データマネージメント

TARC (帝京大学臨床研究センター)
担当 寺本藍

12-3 独立モニタリング委員 (安全評価、臨床事象判定)

上尾中央総合病院	一色高明
岩槻南病院	宮澤亮義

12-4 統計解析

TARC より外注予定

12-5 血管造影解析 OCT 解析

日本カーディオコア

12-6 参加施設（予定）

- 1) 三井記念病院
- 2) 帝京大学医学部附属病院
- 3) 東海大学医学部附属病院
- 4) 横浜市立大学附属市民総合医療センター
- 5) 小倉記念病院
- 6) 倉敷中央病院
- 7) 京都桂病院
- 8) 心臓血管研究所附属病院
- 9) 豊橋ハートセンター
- 10) 桜橋渡辺病院
- 11) 近江八幡市立総合医療センター
- 12) 心臓病センター榊原病院
- 13) 榊原記念病院
- 14) 東京蒲田病院
- 15) 北里大学病院
- 16) 板橋中央総合病院
- 17) 岩手医科大学附属病院
- 18) 聖マリアンナ医科大学病院
- 19) 所沢ハートセンター
- 20) 聖隷浜松病院
- 21) 仙台厚生病院
- 22) 聖路加国際病院

その他、施設内での倫理審査委員会もしくはそれに準ずる組織の審査を受け、承認された施設を追加することがある。

12-7 研究資金拠出者と利益相反

本臨床研究はニプロ株式会社からの資金提供を受けて TARC に対する委託研究の形で行われるため、研究結果の中立性を保つためデータ解析は外部のコアラボを使用する。また研究資金拠出者からの影響を受けないように下記の事項に留意する。

- * 研究拠出者はプロトコル作成の議論には参加したが研究の施行、データ収集、イベントの判定、統計解析には関与しない。
- * 研究拠出者は学会発表や論文作成に関して **review** は行うが結果や結果の解釈についての変更は行えない。

- * 研究拠出者は本研究で得られたデータのすべてを利用できる権利を有する。
ただし、データには個人を特定できる情報を含まない。

13. 研究結果及び知的財産権の帰属

本研究の結果は、データが揃ったところで学会および医学専門誌に報告する。研究発表の筆頭著者は、研究グループが任命する。また、オーサーシップやサブアナライシスは症例数の多い施設から優先的とする。参加施設より自施設のデータ解析の希望があった場合はいつでも該当施設の入力データを提供し、個々の施設のデータを講演会等で発表できる

14. 文献

- (1) Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U. *N Engl J Med*. 2006;355:2113-24.
- (2) Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. *Circulation*. 2009;119:2986-94.
- (3) Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A; ISAR-DESIRE 3 investigators. *Lancet*. 2013;381:461-7.
- (4) A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent-In-Stent Restenosis: The RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs. Everolimus-eluting Stent). Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, Gómez-Recio M, Masotti M, Velázquez MT, Sanchís J, García-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Dominguez A, Mainar V, López-Mínguez JR, Moreu J, Martí V, Moreno R, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernández C, Macaya C; RIBS V Study Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1378-86
- (5) Usefulness of G005 balloon to avoid balloon slip during angioplasty. Kozuma K, Muramatsu T, Matsubara T. Annual scientific meeting of Japanese Circulation Society, 2007.
- (6) Clinical significance of non-slip element balloon angioplasty for patients of coronary artery disease: A preliminary report. Taguchi I, Kageyama M, Kanaya T, Abe S, Node K, Inoue T. *Journal of cardiology*. 2014;63: 19-23

(7) Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT).

Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, Frasheri A, Klauss V, Auge JM, Rubartelli P, Morice MC, Cremonesi A, Schofer J, Bortone A, Colombo A; RESCUT Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:943-9

(8) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions.

Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. *Circulation.* 2007;115:2344-51