

医療機器の不具合評価体制の構築のための試行調査

## 冠動脈ステントに関する調査研究

# 報告書

(PCI 施行患者の3年追跡データに関する中間報告)

平成 23 年 10 月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

安全第一部 調査分析課

## 調 査 概 要

目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内初の DES の承認・製造販売後の 2005～2007 年の 3 年間に、初回の PCI あるいは CABG が施行された症例の治療実態の把握</li> <li>・治療成績の評価及び治療成績に影響を与える因子の探索（主要評価項目：ステント血栓症、死亡、心筋梗塞、脳血管障害、PCI / CABG の再施行、出血イベント、心不全悪化による入院等）</li> <li>・調査研究の実施経験をふまえて医療機器の不具合評価体制の構築に必要な要件等を検討する。</li> </ul>
デザイン	多施設共同の観察研究
調査対象者	2005 年 1 月～2007 年 12 月の 3 年間に参加施設で初回の PCI あるいは CABG を施行された全症例。ただし、急性心筋梗塞例については PCI あるいは CABG の既往のある患者も登録する。
実施体制	<p>【主任研究者】 木村 剛(京都大学大学院医学研究科循環器内科学)</p> <p>【統計解析責任者】 森本 剛(京都大学大学院医学研究科医学教育推進センター)</p> <p>【データセンター/中央事務局】 京都大学大学院医学研究科循環器内科学</p> <p>【実施支援団体】 (財)生産開発科学研究所</p> <p>【参加施設】 26 施設(次頁参照)</p>
方法	<p>(1)施設登録 各施設は、施設の倫理審査委員会またはそれに準ずる機関の承認を受け、承認日を中央事務局に報告し、参加施設として登録する。</p> <p>(2)症例登録及びベースラインデータの調査 各施設において、本調査の適格症例を選択し、患者背景・治療に関する調査項目について、診療録(カルテ)及び各種原資料に基づき、各施設の責任医師・担当医師あるいはその監督下に研究協力者が調査を行う。研究協力者が、本調査専用の入力システムを用いてデータ入力を行う。</p> <p>(3)追跡調査 各施設において、PCI/CABG 施行後の追跡情報について研究協力者が調査を行う。調査方法は、1)診療録等の確認、2)患者への連絡、3)紹介医への連絡等により行う。</p>
調査項目	<p>ベースライン調査： 施設・医師情報(経験年数、症例数等)、患者背景(性別、年齢、身長、体重、合併症・既往症、薬物療法等)、血液検査、心機能に関する検査、手術に関する項目(手術日、部位、使用機器等) 等</p> <p>追跡調査： イベント(死亡、ステント血栓症、心筋梗塞等)、血液検査、抗血小板療法の状況、心機能に関する検査 等</p>
中間結果	<p>目的： 3年追跡データを用いて PCI 施行患者の特徴及びステント血栓症・死亡の発生リスクについて検討する。</p> <p>対象： 初回の PCI 施行患者のうち、SES のみの使用患者(5092 例)と BMS のみの使用患者(5405 例)</p> <p>結果： 総死亡の調整後のハザード比(信頼区間)は 0.72(0.59-0.87)で、BMS 群に比べ SES 群では総死亡のリスクは低かった。ステント血栓症は調整後においては BMS 群と SES 群で有意差はなかった。</p>

## 参加施設一覧

(都道府県の北から順に掲載)

福井県 福井大学医学部附属病院(循環器内科)

静岡県 順天堂大学医学部附属静岡病院(循環器科)

静岡県 地方独立行政法人 静岡県立病院機構 静岡県立総合病院(循環器内科)

静岡県 静岡市立静岡病院(循環器内科)

静岡県 市立島田市民病院(循環器内科)

静岡県 独立行政法人 労働者健康福祉機構 浜松労災病院(循環器内科)

滋賀県 滋賀医科大学医学部附属病院(循環器内科)

滋賀県 医療法人 社団 昴会 湖東記念病院(循環器科)

京都府 医療法人 親友会 島原病院(循環器内科)

京都府 京都大学医学部附属病院(循環器内科)

京都府 三菱京都病院(心臓内科)

京都府 国家公務員共済組合連合会 舞鶴共済病院(循環器内科)

大阪府 (財)田附興風会 医学研究所 北野病院(循環器内科)

大阪府 大阪赤十字病院(循環器科)

大阪府 関西電力病院(循環器内科)

大阪府 市立岸和田市民病院(循環器科)

兵庫県 地方独立行政法人 神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央病院(循環器内科)

兵庫県 (財)神戸市地域医療振興財団 西神戸医療センター(循環器科)

兵庫県 兵庫県立尼崎病院(循環器内科)

奈良県 近畿大学医学部奈良病院(循環器内科)

奈良県 (公財)天理よろづ相談所病院(循環器内科)

和歌山県 日本赤十字社和歌山医療センター(循環器内科)

岡山県 (財)倉敷中央病院(循環器内科)

福岡県 社会保険 小倉記念病院(循環器内科)

熊本県 熊本大学医学部附属病院(循環器内科)

鹿児島県 鹿児島大学医学部附属病院(心臓血管内科)

## 略語一覧

略語	正式名称または内容	
ACE-I	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ACS	Acute Coronary Syndrome	急性冠症候群
AMI	Acute Myocardial Infarction	急性心筋梗塞
ARB	Angiotensin II Receptor Blockers	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
ARC	Academic Research Consortium	学術研究コンソーシアム
BMS	Bare Metal Stent	ベアメタルステント
CABG	Coronary Artery Bypass Graft	冠動脈バイパス手術
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
CTO	Chronic Total Occlusion	慢性完全閉塞病変
DCA	Directional Coronary Atherectomy	方向性冠動脈粥腫切除術
DES	Drug Eluting Stent	薬剤溶出ステント
GEA	Gastro-Epiploic Artery	胃大網動脈
IVUS	Intravascular Ultrasound	血管内超音波診断
KBT	Kissing Balloon Technique	キッシングバルーンテクニック
LAD	Left Anterior Descending Artery	左前下行枝
LCX	Left Circumflex Artery	左回旋枝
LITA	Left Internal Thoracic Artery	左内胸動脈
LMCA	Left Main Coronary Artery	左主幹冠動脈/左冠動脈主幹部
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈インターベンション術
POBA	Plain Old Balloon Angioplasty	経皮的バルーン血管形成術
PPI	Proton Pump Inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
RCA	Right Coronary Artery	右冠[状]動脈
RITA	Right Internal Thoracic Artery	右内胸動脈
SAT	Subacute thrombosis	亜急性ステント血栓症
SES	Sirolimus Eluting Stent	シロリムス溶出ステント
SVG	Saphenous Vein Graft	大伏在静脈グラフト
TLR	Target Lesion Revascularization	標的病変再血行再建術

## 用語一覧

用語	解説
PCI 経皮的冠動脈インターベンション術	<p>経皮的冠動脈形成術(PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)ともいう。</p> <p>開胸せずに、心臓の動脈(冠動脈)の狭窄・閉塞した病変部に対して、経皮的にカテーテルを挿入して病変部を拡張し、血流の増加をはかる血管内の手術のこと。狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患の治療として行う。</p> <p>方法としては、狭窄した病変部にバルーンカテーテルを挿入し、先端のバルーン(風船)を膨らませて病変を拡げる治療(POBA、風船治療)や、バルーンにより拡張した部分に冠動脈ステントを留置する治療(ステント留置術)の他、病変部の石灰化が強い場合等に対しては、先端に高速回転するヤスリをつけたカテーテル(ロータブレード™)や、先端の内側にカッターをつけたカテーテルを用いるDCA等、血管の内側の動脈硬化組織を切除する治療(アテレクトミー術)がある。</p> <p>ステント留置術により血管を拡張しても、治療後に数ヶ月の期間でまた血管が狭くなる再狭窄という問題がある。そのため、DESでは再狭窄の予防を目的として、BMSに細胞増殖抑制作用のある薬剤を塗布し、徐々に放出される特徴を持つ。</p>
CABG 冠動脈バイパス術	<p>虚血性心疾患に対して、主に全身麻酔下で開胸して行う外科的心臓手術。脚、胸、腕または腹部から採取した健康な血管(グラフト)の一部を冠動脈の閉塞部分につなぐこと(移植)により、血液が閉塞動脈を迂回して心臓に流れる新しい路(バイパス)をつくる。</p> <p>グラフトに用いる血管としては、大伏在静脈(SVG)、内胸動脈(LITA・RITA)、橈骨(Radial)動脈、胃大網動脈(GEA)等がある。</p>
ステント血栓症	<p>PCIにより留置された冠動脈ステント内に血栓が形成されて、ステントの内部が狭窄したり閉塞したりする現象。発症した場合、急性心筋梗塞や死亡に至る危険性がある。</p>

## 目次

1. はじめに.....	1
2. 調査概要.....	2
2.1. 背景.....	2
2.2. 目的.....	2
2.3. 方法.....	2
2.3.1 調査デザイン	
2.3.2 調査方法	
3. データ収集の状況.....	8
3.1 登録患者と追跡率.....	8
3.2 施設別の状況.....	9
3.3 医師(PCI 術者)情報.....	10
3.4 データ収集方法等に関する考察.....	11
4. 中間結果について.....	12
4.1 解析目的.....	12
4.2 解析対象と追跡率.....	12
4.3 結果.....	13
4.3.1 患者背景等	
4.3.2 スtent血栓症の発生状況	
4.3.3 評価項目の解析(死亡・stent血栓症)	
4.3.4 多変量解析による補正	
4.4 考察及び小括.....	19
4.4.1 中間結果の解釈における留意点について	
4.4.2 評価項目の解析結果について	
5. 医療機器の不具合評価体制構築に向けた試行調査について.....	20
5.1 業務委託について.....	20
5.2 試行調査について.....	20
6. おわりに.....	21
7. 参考文献.....	21

## 1. はじめに

(独)医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という。)は、第一期中期計画(平成16～20年度)における医療機器の安全対策に関する計画の一つとして「医療機器の特性から一定の割合で発生する構造上の欠陥とは言えない不具合の発生率を把握し、不具合に関する科学的な評価を実施する体制を構築する」ことを掲げ、その実現に向けた検討を行ってきた。具体的には、「医療機器の不具合評価体制に関する検討会」(以下「検討会」という。)を設置し、ここでの検討により試行調査の対象品目の一つとして冠動脈ステント(以下「ステント」という。)が選定された。平成18年度には本試行調査の実施に向けて有識者による「ステント分科会」\*を設置し、実施計画書(案)の作成等の詳細検討を行い、平成19年度から調査研究を開始した。

第二期中期計画(平成21～25年度)では、第一期中期計画における検討を受けて、科学的な評価手法の開発に向けた検討として事業を継続しているところである。平成22年度において、本調査研究で収集した冠動脈インターベンション術(Percutaneous Coronary Intervention: PCI)の施行患者について約3年の追跡データの集計・解析を行い、この度、その結果を中間報告としてとりまとめたので、概要を以下に報告する。

※ステント分科会委員(五十音順、敬称略)

氏名	所属・役職	備考
岩淵 成志 (安本 均)	社会保険小倉記念病院 循環器科 主任部長	平成20年12月～ (平成20年12月辞任)
門田 一繁	財団法人倉敷中央病院 循環器内科 主任部長	
木村 剛	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授	
中川 義久	財団法人天理よろづ相談所病院 循環器内科 部長	
古川 裕	神戸市立医療センター中央市民病院 循環器内科 部長	
森本 剛	京都大学大学院医学研究科 医学教育推進センター 講師	平成23年4月～

## 2. 調査概要

### 2.1. 背景

2004年に国内初の薬剤溶出ステント（Drug Eluting Stent：DES）であるシロリムス溶出ステント（Sirolimus Eluting Stent：SES）が承認・発売され、従来のベアメタルステント（Bare Metal Stent：BMS）のみが使用されていた時代に比べ、PCI治療を取りまく医療環境が大きく変化している。検討会における本試行調査の立案当初においては、冠動脈ステント留置に伴い比較的早期（留置後30日以内）に発生する亜急性血栓症が懸念される安全性の課題として取り上げられたが、2006～2007年にかけて海外の長期成績でDESの遅発性ステント血栓症の頻度や、死亡や心筋梗塞のリスクがBMSに比べ増加する懸念があることなどが学会等で報告されたことを受けて、日本人における発生頻度やSES及びBMSの臨床的位置づけを明らかにすることとされた。また、PCIの安全性評価という観点から、冠動脈バイパス手術（Coronary Artery Bypass Graft：CABG）との比較も重要と考え、PCIとCABGを対象としたレジストリ構築が計画された。

承認前の臨床試験などでは比較的低リスクの低い症例群などに対象が限定されているが、本調査は市販後の観察研究として高齢者や多枝病変等の高リスク群や、禁忌・禁止及び適応外症例等のオフラベルユースを含めた実際の臨床における実態把握が可能と考える。

### 2.2. 目的

本調査研究は、2005年1月から2007年12月の3年間に、初回のPCIあるいはCABGが施行された症例の長期追跡調査を行い、ステント血栓症や死亡等のイベントの発生を主要エンドポイントとして治療成績を評価し、治療実態の把握、治療成績の評価及び治療成績に影響を与える因子を探索することを目的とする。また、施設や適応等、どのような環境下で実施されているかについても調査を行う。さらに、本調査研究の実施経験をふまえて、医療機器の不具合評価体制の構築に必要な要件等を検討する。

### 2.3. 方法

#### 2.3.1 調査デザイン

本調査研究は多施設共同の観察研究である。観察・検査については日常診療の範囲内で行った。



## 2.3.2 調査方法

### 1) 実施体制

本調査研究は、PMDAから委託を受けた（財）生産開発科学研究所（以下「生研」という。）及び京都大学（以下「京大」という。）が支援業務を行った（図2-1）。主任研究者の所属する京大循環器内科に中央事務局を設置し、調査の統括・調整、臨床医や統計家の関与によるイベントの評価、統計解析等を行った。生研は参加医療機関との契約締結等の実施体制の整備からデータ管理・集計等の業務を、中央事務局との連携により行った。データ収集に際しては、生研循環器臨床研究推進部所属のスタッフが秘密保持誓約書の提出等の手続きを経て、研究協力者としてそれぞれ担当する施設を順次訪問し行った。研究協力者には臨床研究コーディネーターとして過去に同様の業務の実績を有する者が充てられた。

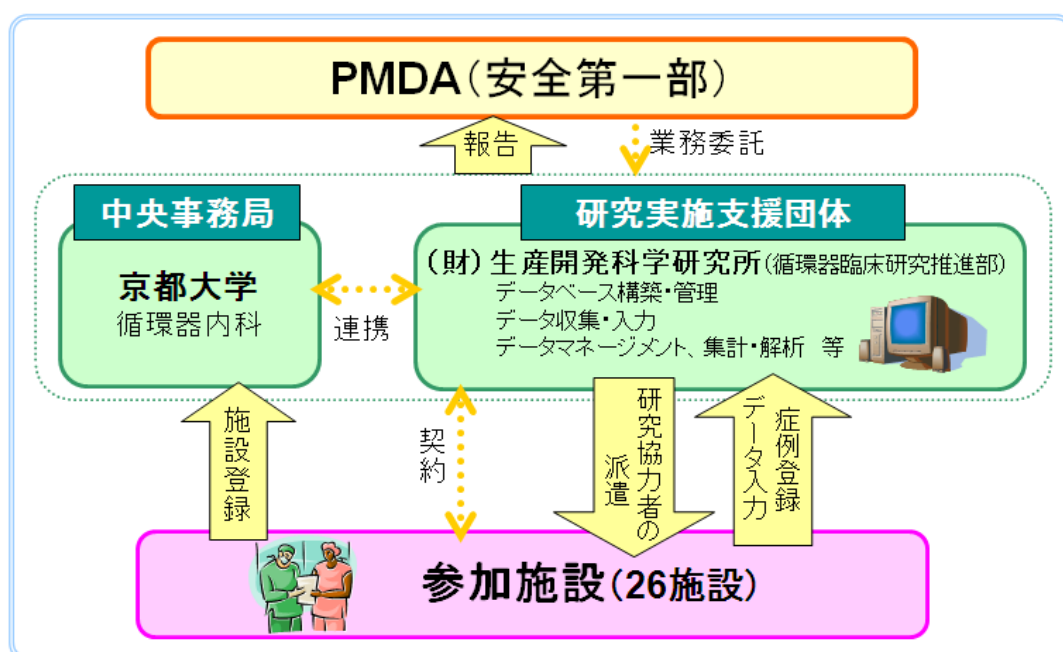


図2-1. 調査の実施体制

### 2) 倫理審査委員会等での審査

各施設は、本調査研究への参加に際して、施設の倫理審査委員会またはそれに準ずる機関の承認を受け、承認日を中央事務局に報告した。

### 3) 症例登録及びベースラインデータの収集

研究協力者は、各施設においてカルテ及び各種原資料に基づき、下記の適格基準に従い本調査研究の適格症例を選択・登録し、患者背景等に関するベースラインの調査項目（表2-1）についてデータ収集を行った。研究協力者は、本レジストリ専用の入力システムを用いてデータ入力を行った。

〔適格基準〕

2005年1月～2007年12月の3年間に初回の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)あるいは冠動脈バイパス手術(CABG)を施行された患者。ただし急性心筋梗塞(AMI)症例についてはPCIあるいはCABGの既往のある患者も登録する。

(AMI症例の定義は発症後1週間以内に治療(PCIあるいはCABG)を受けた患者とする。)

#### 4) フォローアップデータの収集

研究協力者は、各施設においてカルテ及び各種原資料に基づき、PCIあるいはCABG施行後のフォローアップの調査項目(表2-1)についてデータ収集を行った(以下「カルテ調査」という)。

患者の転院等により該当施設のカルテ調査で確認できない場合は、2005～2006年の施行症例のうち追跡期間が3年に満たない症例、及び、2007年の施行症例のうち追跡期間が2年に満たない症例を対象に、患者への手紙によるアンケート調査(図2-2)を行い、同意の得られた患者あるいは患者家族から回答を得た。患者への直接連絡は、該当施設での死亡(他科入院時も含めて)の無いことを確認後に行った。

施設でのカルテ調査及び患者への手紙による追跡調査の実施後、追跡期間が1年未満の症例については、各施設の担当医師による電話や紹介先の医療機関への手紙郵送等により追跡調査を行った。

#### 5) イベントの判定

主任研究者が中央事務局内にて指定した固定委員(10名)が、下記の5つのイベントに該当する可能性のある症例について、事前に定めた定義に従いイベントとしての妥当性及び重症度や分類等を判定した(以下「イベント固定」という)。イベント固定にあたっては、1症例につき2名の固定委員が個別に判定を行うこととし、判定の異なる場合は判定した固定委員及び外部から指定した固定委員長がデータを再確認の上、固定委員長が最終判定を行った。

〔イベント判定の対象〕

- ① 死亡イベント - 死因分類の判定 (表2-2)
- ② 心筋梗塞イベント - Q波・非Q波の判定
- ③ ステンント血栓症イベント - Q波・非Q波の判定、ARC分類の判定 (表2-2)
- ④ 脳卒中イベント - 脳梗塞・脳出血の判定
- ⑤ 出血イベント - GUSTO (global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries) 分類の判定

表2-1. 調査項目

<b>1. 施設・術者情報</b>	
(1)施設情報	施設名、PCI/CABGの施設実績(過去5年間の年間症例数)、施設の設定、心臓血管外科の有無、施設の学会認定の有無(認定の内容)
(2)術者情報	担当医師名(番号化)、術者の経験年数、術者の手術症例数、術者の学会認定の有無(認定の内容)
<b>2. ベースライン調査</b>	
(1)患者データ	患者識別番号、患者イニシャル、入院時年齢、性別、身長、体重、BMI、入院時血圧、入院日、退院日、治療方法、今回入院時の心不全の合併
(2)診断名	ST上昇型心筋梗塞、非ST上昇心筋梗塞、狭心症(安定狭心症・不安定狭心症)、無症候性心筋虚血、陳旧性心筋梗塞、冠動脈狭窄
(3)冠動脈造影所見	施行日、#1~HLの狭窄度、非保護主幹部病変、左室駆出率、僧帽弁閉鎖不全症
(4)既往歴	PCI/CABGの既往、心筋梗塞、心不全、脳卒中、心房細動、持続性心室性頻拍、COPD、気管支喘息、肝硬変、悪性腫瘍
(5)合併症	頸動脈狭窄、頸動脈以外の末梢血管閉塞性疾患、大動脈瘤/大動脈解離、透析
(6)リスクファクター	高血圧(薬物治療有無)、PCI前脂質低下薬物治療(スタチン・フィブラート)、喫煙、糖尿病(食事療法・経口剤・インスリン)
(7)入院時採血	採血日、ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数、Cre、CCr、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、CPK、血糖値、HbA1c、CRP、BUN
(8)心エコー検査	施行日、左室駆出率、左室拡張終期径、左室収縮終期径、僧帽弁逆流
(9)PCI関連項目	施行日、術者名(番号化)、Staged PCI、アプローチ部位、シースサイズ、緊急/待機手技、病変部位、病変分類(新規病変・ステント再狭窄・ステント以外の再狭窄)、ST上昇型急性心筋梗塞責任病変、入口部病変、非保護主幹部病変、慢性完全閉塞病変、分岐部病変(側枝へのバルーン拡張・ステント留置・Final KBT)、ステント使用有無、使用ステント種類、ステント以外のデバイス(POBA・Cutting balloon・DCA・ローターブレード・ガイドワイヤー不通過・デバイス不通過)、血栓吸引、Distal Protection、使用ステント名、ステントサイズ、Max Pressure、IVUS実施有無、手技成功有無、病変合併症(側枝閉塞・Slow flow・冠動脈瘤・冠動脈解離・血栓形成・急性閉塞・冠動脈穿孔・ステント脱落・その他)
(10)CABG関連項目	施行日、術者名(番号化)、吻合枝数、吻合箇所(RCA・LAD・LCX)、グラフト材料(LITA・RITA・GEA・Radial・SVG)、吻合部位、人工心臓の使用有無、合併手術の有無
(12)退院時イベント	死亡、心筋梗塞、ステント血栓症、脳卒中、緊急PCI/CABG、CABG以外の手術、出血
(13)退院時採血結果	入院中の最低Hb、CK最大値、CK-MB最大値、Cre(手技翌日・翌々日・1~5日目迄の最大値・入院中最大値)
(14)退院時内服薬	チエノピリジン、シロスタゾール、アスピリン(投与有無、投与開始時期、投与開始日、投与量)、その他内服薬
<b>3. フォローアップ調査</b>	
(1)追跡時イベント	最終確認日、死亡、心筋梗塞、ステント血栓症、脳卒中、心不全による入院、TLR以外の血行再建、CABG以外の手術、出血、ACSによる緊急入院、TLR
(2)追跡造影	登録時以降の追跡造影施行有無、施行日、狭窄度
(3)追跡時心エコー検査	施行日、左室駆出率、左室拡張終期径、左室収縮終期径、僧帽弁逆流
(4)追跡時血液検査	採血日、Cre、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、HbA1c
(5)追跡時内服薬	チエノピリジン、アスピリン(中止日・中止理由・代替薬・再開日)




<p><b>質問票</b> <span style="float: right;">No. _____</span></p> <p>_____年 月 日以降の状況についてお尋ね致します。</p> <p>以下の質問1から質問3までお答え下さい。 記入日: _____年 月 日</p> <p><b>質問1</b> 現在までに入院されましたか？○を付けて下さい。  <input type="checkbox"/> 入院しました <input type="checkbox"/> 入院していません</p> <p>■入院された方にお尋ね致します。いつ頃、どのような病気で入院されましたか？      入院日・日付を記入し、入院理由に○を付けて下さい。</p> <p>①入院日: _____年 月 日 _____病院</p> <p><b>【入院理由】</b> 心筋梗塞・脳卒中(脳出血・脳梗塞)・心不全      カテーテル治療(経皮的冠動脈形成術)のため <b>※検査のみは含みません</b>      出血のため(出血のために輸血や外科手術をした場合)      手術のため(手術内容: _____)      (麻酔: 全身麻酔・局部麻酔・腰椎麻酔・していない)(輸血: した・していない)      その他( _____ )</p> <p>②入院日: _____年 月 日 _____病院</p> <p><b>【入院理由】</b> 心筋梗塞・脳卒中(脳出血・脳梗塞)・心不全      カテーテル治療(経皮的冠動脈形成術)のため <b>※検査のみは含みません</b>      出血のため(出血のために輸血や外科手術をした場合)      手術のため(手術内容: _____)      (麻酔: 全身麻酔・局部麻酔・腰椎麻酔・していない)(輸血: した・していない)      その他( _____ )</p> <p>③入院日: _____年 月 日 _____病院</p> <p><b>【入院理由】</b> 心筋梗塞・脳卒中(脳出血・脳梗塞)・心不全      カテーテル治療(経皮的冠動脈形成術)のため <b>※検査のみは含みません</b>      出血のため(出血のために輸血や外科手術をした場合)      手術のため(手術内容: _____)      (麻酔: 全身麻酔・局部麻酔・腰椎麻酔・していない)(輸血: した・していない)      その他( _____ )</p> <p><b>質問2</b> 現在通院中の病院はありますか？      病院名: _____</p>	<p><b>質問3</b> 現在、次のお薬を服用されていますか？      中止されている場合は中止された日付、理由もご記入下さい。      おおよその日付で構いません。(処方せんのコピーを添付して頂いても構いません)</p> <p>① パナルジン・ニチステート・プロバコール・パチュナ・チクピロン・バナビジンを服用されていますか？</p> <p>服用中 <input type="checkbox"/> 服用していない <input type="checkbox"/> 一時服用していなかった <input type="checkbox"/>      ⇒服用していない、一時服用していなかった方      服用中止日: _____年 月 日      中止の理由: 手術のため・医師の指示・検査のため      その他( _____ )</p>  <p>② プラビックスを服用されていますか？</p> <p>服用中 <input type="checkbox"/> 服用していない <input type="checkbox"/> 一時服用していなかった <input type="checkbox"/>      ⇒服用していない、一時服用していなかった方      服用中止日: _____年 月 日      中止の理由: 手術のため・医師の指示・検査のため      その他( _____ )</p>  <p>③ バファリン、バイアスピリンを服用されていますか？</p> <p>服用中 <input type="checkbox"/> 服用していない <input type="checkbox"/> 一時服用していなかった <input type="checkbox"/>      ⇒服用していない、一時服用していなかった方      服用中止日: _____年 月 日      中止の理由: 手術のため・医師の指示・検査のため      その他( _____ )</p>  <p>もし、不幸にして亡くなられている場合には、死亡日、原因や死亡の時の状況などを      お分かりになる範囲で構いませんのでご記入下さい。      亡くなられた日: _____年 月 日      亡くなられた病院: _____病院      原因(病名など): _____      状況:   _____</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">ご協力ありがとうございました。質問票は返信用封筒にてご返送下さい。</p>
--	---

図2-2. 患者への手紙によるアンケート調査の質問票

表2-2. イベントの定義(死亡の原因、ステント血栓症のARC分類)

死亡	心臓死	院内死亡、突然死、追跡調査で家族から死亡が判明したが詳細不明の場合、心臓以外の明らかな死因が同定できない死亡、説明できない死亡、心不全、心筋梗塞、追跡中の PCI/CABG による死亡、感染症等で心臓への処置が引き金となった死亡。
	心臓突然死	それまで安定していた患者における、症状発現後 24 時間以内の死亡や睡眠中の死亡、あるいは目撃されない死亡のこと。 明らかな非心臓性の原因が特定された場合は除外する。 また外因性の突然死(主に交通事故)は除く。 (心臓突然死の場合、「心臓死・心臓突然死・心臓血管死」を選択)
	心臓血管死	心臓死に加えて、脳血管疾患(脳梗塞や脳出血等)、末梢血管障害、腎不全、大動脈瘤/解離等による死亡。 (心臓血管死の場合、「心臓死・心臓血管死」を選択)
	その他の心臓死	上記に分類できないが、心臓が原因の死亡
	非心臓死	心臓とは関係のない死亡のこと。悪性腫瘍、肺炎、自殺、事故、脳血管疾患、大動脈瘤、老衰等による死亡。
	不整脈死	心臓突然死又は不整脈が主要な死因であると考えられる死亡。 具体的には致死的不整脈に対する蘇生後24時間以降の死亡で、死亡が元々の不整脈イベントと関連するもの。
	心不全死	心不全が主要な死因であると考えられる死亡。 ※ACS が原因で入院され、心不全にて死亡⇒心不全死ではない ACS 以外の原因で入院され、心不全にて死亡⇒心不全死
	ACS 死	突然死の中でも、心筋梗塞が強く疑われる死亡、もしくは ACS と診断される証拠(例:ST 上昇、酵素の逸脱等)がある死亡。
	退院時死亡	登録時の PCI/CABG 後、死亡退院した場合。 もしくは転院・転科後亡くなった等、登録時からの流れで亡くなった場合。
ステント血栓症	ARC (Academic Research Consortium) の定義	
	Definite (Confirmed)	急性冠症候群の症状があり、血管造影で血栓又は閉塞が確認されるか病的に急性血栓症が確認された場合
	Probable	30 日以内の原因不明の死亡(突然死)、又は血管造影による確認、あるいは原因病変の同定が行われていない標的血管心筋梗塞
	Possible	30 日を過ぎた時点の原因不明の死亡(突然死)

### 3. データ収集の状況

#### 3.1 登録患者と追跡率

適格基準（2.3.2）に従い、26施設から、AMI症例のPCI/CABG既往患者を含め、PCI施行患者13,649例、CABG施行患者2,819例、合計16,468例が連続登録された。PCI施行患者のうち、不同意57例、既往患者505例を除いた、初回の施行患者は13,087例であった。CABG施行患者のうち、不同意10例、既往患者24例、合併手術（僧帽弁置換術等）のある患者609例を除いた、初回かつ単独手術施行患者は2,176例であった（図3-1）。

カルテ調査に加え、患者への手紙によるアンケート調査等による追跡調査を実施した結果、PCI施行患者13,649例から不同意57例を除いた13,592例のうち、1年追跡率（施行後1年の時点の追跡情報を入手できた割合）は96%、2年追跡率は88%、施行後3年を経過した2007年1月末までの施行患者9,195例の3年追跡率は79%であった。また、CABG単独施行患者2,210例から不同意10例を除いた2,200例のうち、1年追跡率は95%、2年追跡率は93%、術後3年を経過した2007年6月末までの施行患者1,877例の3年追跡率は90%であった。

なお、研究協力者の施設訪問によるデータ収集の全体のスケジュール等を考慮し、PCI施行患者に関するデータ収集を先行することとし、CABG施行患者のカルテ調査はPCI施行患者のデータ収集完了後に開始したため、追跡調査の実施時期は異なる。

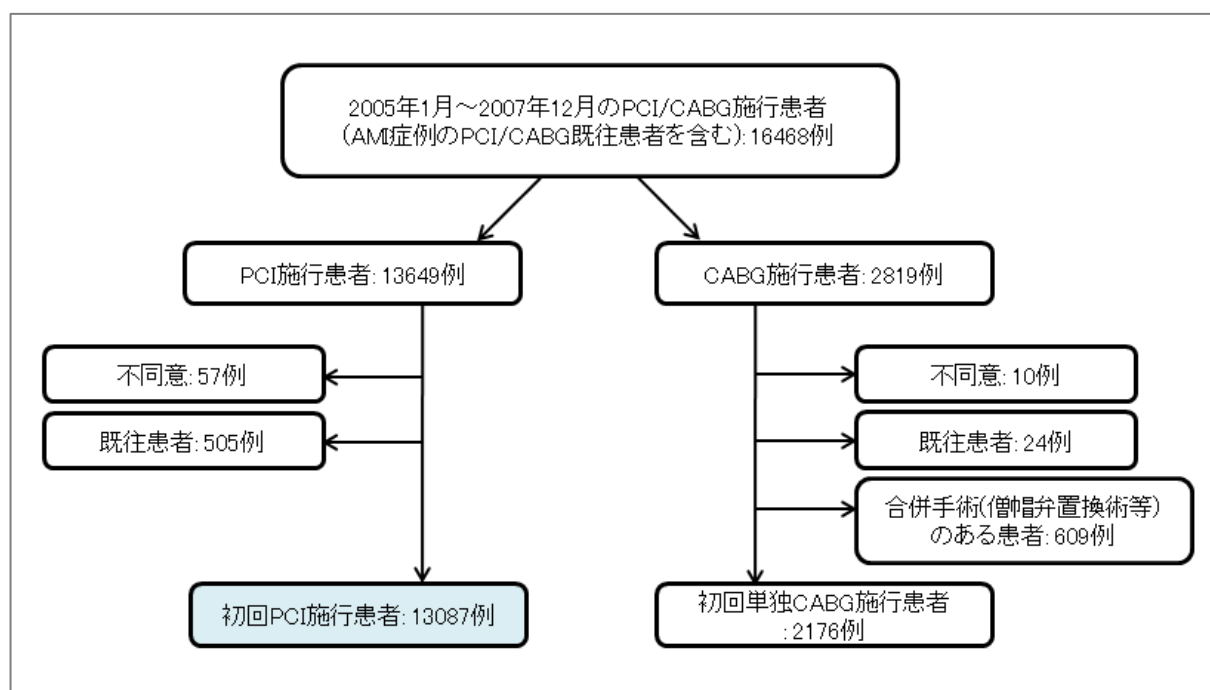


図3-1. 登録患者

### 3.2 施設別の状況

2005～2007年の3年間の初回PCI施行患者数の施設別の分布としては、200～500例の施設が多くを占め、1,000例以上と非常に多い施設が2施設あった（図3-2）。また、PCI施行患者におけるステントの使用割合はいずれの施設においても約80%以上であったが、SESとBMSの使用割合は施設により大きく異なっていた（図3-3）。

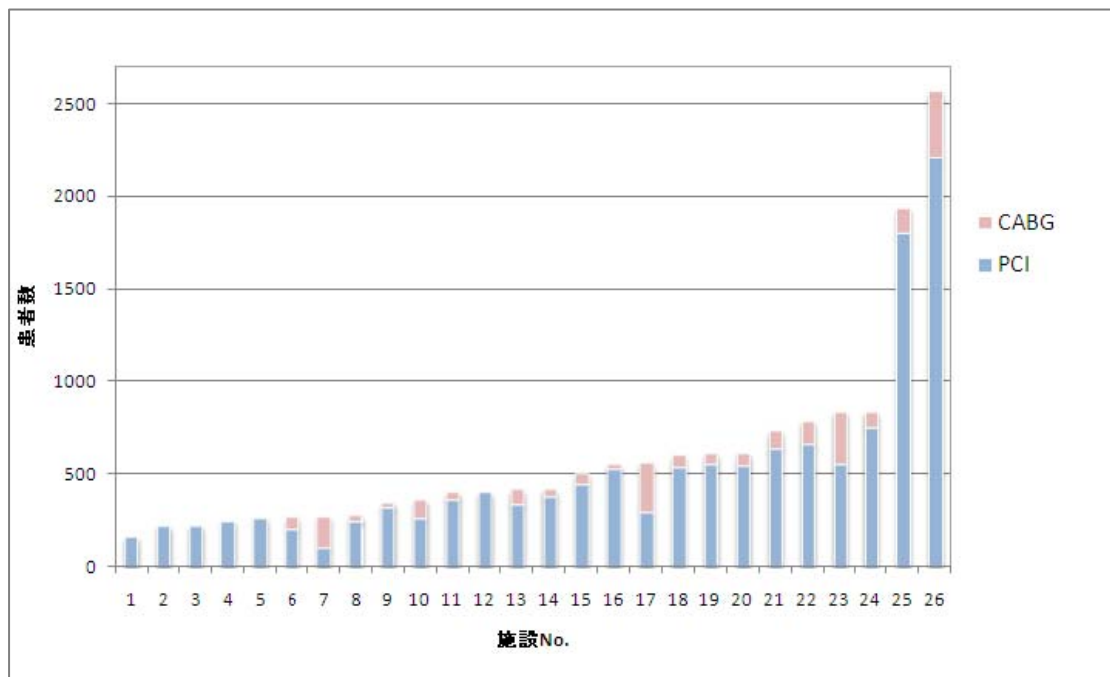


図3-2. 施設別の初回PCI施行及び初回単独CABG施行の患者数(2005～2007年)

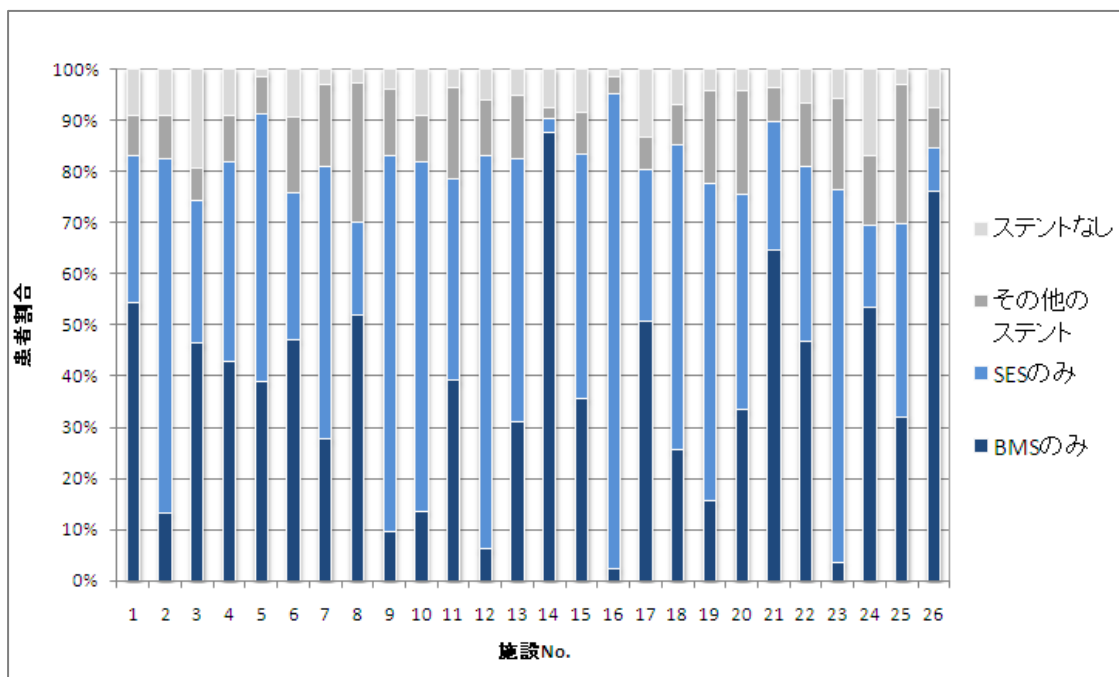


図3-3. 施設別の初回PCI施行患者のステント使用割合(2005～2007年)

### 3.3 医師(PCI 術者)情報

参加 26 施設のうち 20 施設の調査に協力の得られた PCI 術者 126 名から、手術の経験年数及び症例数の概数、学会認定資格の有無等に関して回答（自記式）が得られた。手術経験年数は平均 11.3 年、最小 1 年、最大 30 年、手術症例数は平均 1239.6 例、最小 5 例、最大 50,000 例であった。手術経験年数及び手術症例数の分布を図 3-4 に示す。なお、6 施設については、医師の個人情報にあたるため情報提供不可との回答であった。

初回 PCI 施行患者 13,087 例の 19,118 病変について病変毎に術者からの情報提供の状況を集計すると、手術経験年数・症例数に関する情報有りが 36%（6,949 病変）、医師の転勤等により情報無しが 34%（6,410 病変）、情報提供不可が 30%（5,759 病変）であった。

PCI 術者に関する手術経験年数等のデータの収集状況をみると病変単位で情報有りは約 3 分の 1 に留まることから、自記式調査票への回答が得られた医師（126 名）はおそらく実際の全術者人数のうちの約 3 分の 1 程度に相当するのではないかと推測される。

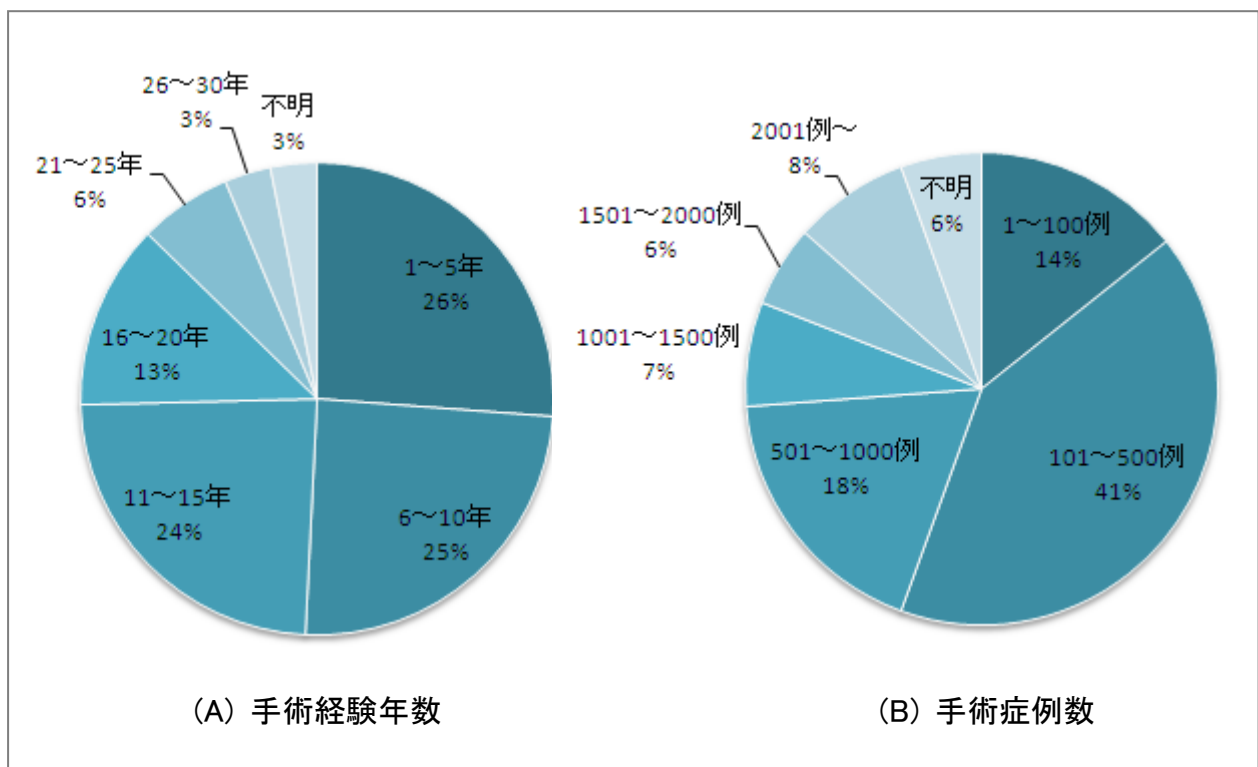


図 3-4. PCI 術者(126 名)の手術経験年数及び手術症例数の分布



### 3.4 データ収集方法等に関する考察

#### 1) 作業環境等

研究協力者によるカルテ調査にあたっては、各施設の紙カルテの貸出冊数制限、電子カルテやPCI治療に関するデータベースの導入状況、PC端末の利用環境（インターネット環境、台数、作業場所等）が異なり、作業手順や作業効率（所要時間）に大きく影響する。施設内でWEBベースの入力システムに直接入力できない場合は調査項目の記入用紙に記録し、訪問後に入力を行った。そのため訪問前に作業状況の把握を徹底し、記入用紙にチェックボックスを設けるなど工夫を加え、訪問時の作業の効率化を図った。また、各施設の担当者からの報告を受けて責任者が全体の進捗を管理し、訪問スケジュールを随時調整して、限られたリソースの中で1万例を超える膨大なデータ収集を効率的に進めることに努めた。

#### 2) データのチェック

多施設共同の観察研究においては、施設や担当者間のバラツキや人為的なエラーを防ぐため、定義を徹底し、標準業務手順書を定めるなどデータの質を保つ仕組みが重要となる。本調査研究では、参加施設の医師ではなく研究協力者（約8名）がカルテ調査を行い（2.3.2）、定義に従ってデータ収集・入力を行っており、施設や担当者間のバラツキは小さいものと考えられる。データのチェック作業は、各施設にて対象症例数の10%の症例を目安に、症例全ての調査項目を別の担当者がカルテ調査を行うことにより、ダブルチェックを行った。また訪問後には、責任者（2名）が予め作成したチェックリストに従って入力担当者が入力データについて症例毎にチェックを行い、さらに責任者が入力データ全体について、主任研究者を含む中央事務局の医師がイベント症例について重点的にチェックを行い、各段階で不整合等があれば、再度カルテ調査を行うという手順を経ることによりデータクリーニングを行い、データの質を高めた。

#### 3) イベント固定手順の見直し

イベント固定は、当初、原則1症例につき1名のイベント固定委員が判定（必要に応じて複数人が判定）を行っていたが、検討会から「イベントの評価は、研究の質に関わる重要な要素である。複数人での判定や内部委員だけでなく、外部委員による判定等、客観的妥当性を有する手順にすべきである。」との指摘を受けて手順を見直し、2.3.2「5）イベントの判定」に示すとおり1症例につき2名のイベント固定委員が判定を行い、最終的に外部から指名した固定委員長が判定し、結果は全て記録することとした。

#### 4) 追跡率の確保

追跡率の向上のために、患者への手紙によるアンケート調査や医師による電話等による追跡調査を実施した。PCI施行症例の1年追跡率は、カルテ調査のみの場合82%であったが、患者への手紙によるアンケート調査の結果（2,999例中、有効回答1,666例）、94%に向上し、さらに施設の医師による追跡調査の結果（650例中、有効回答278例）、96%までに上昇した。しかし、2年追跡率は88%、3年追跡率は79%に留まっており、観察期間が長期にわたる程、追跡は困難になってくる。今後、追跡率の向上に向けた更なる取組みが必要と考える。

## 4 中間結果について

### 4.1 解析目的

初回の PCI 施行患者の 3 年追跡データを用いて、SES のみの使用患者（以下「SES 群」という。）と BMS のみの使用患者（以下「BMS 群」という。）の特徴及びステント血栓症や死亡のイベント発生のリスクについて検討する。また、AMI 症例と AMI 以外の症例との違いを検討する。

### 4.2 解析対象と追跡率

初回の PCI 施行患者 13,087 例（19,118 病変）のうち、ステント使用患者は 12,207 例（93%）であった。今回の中間解析の検討にあたっては、DES と BMS の併用患者（1,123 例）と SES 以外の DES 使用患者（587 例）を除く、SES 群 5,092 例（7,476 病変）と BMS 群 5,405 例（7,028 病変）の合計 10,497 例（14,504 病変）を解析対象とした（図 4-1）。SES 以外の DES としては、2007 年に発売が開始されたパクリタキセル溶出ステントが主であった。

追跡データは、PCI 施行患者に関する追跡調査を開始した 2009 年 7 月 1 日までで打ち切り、解析に用いた。追跡期間の中央値は 979 日（四分位範囲 722-1250 日）、1 年追跡率は 96%（10,115/10,497）、2 年追跡率は 80%（8,397/10,497）、2007 年 1 月末までの施行患者の 3 年追跡率は 65%（4,830/7,446）であった。

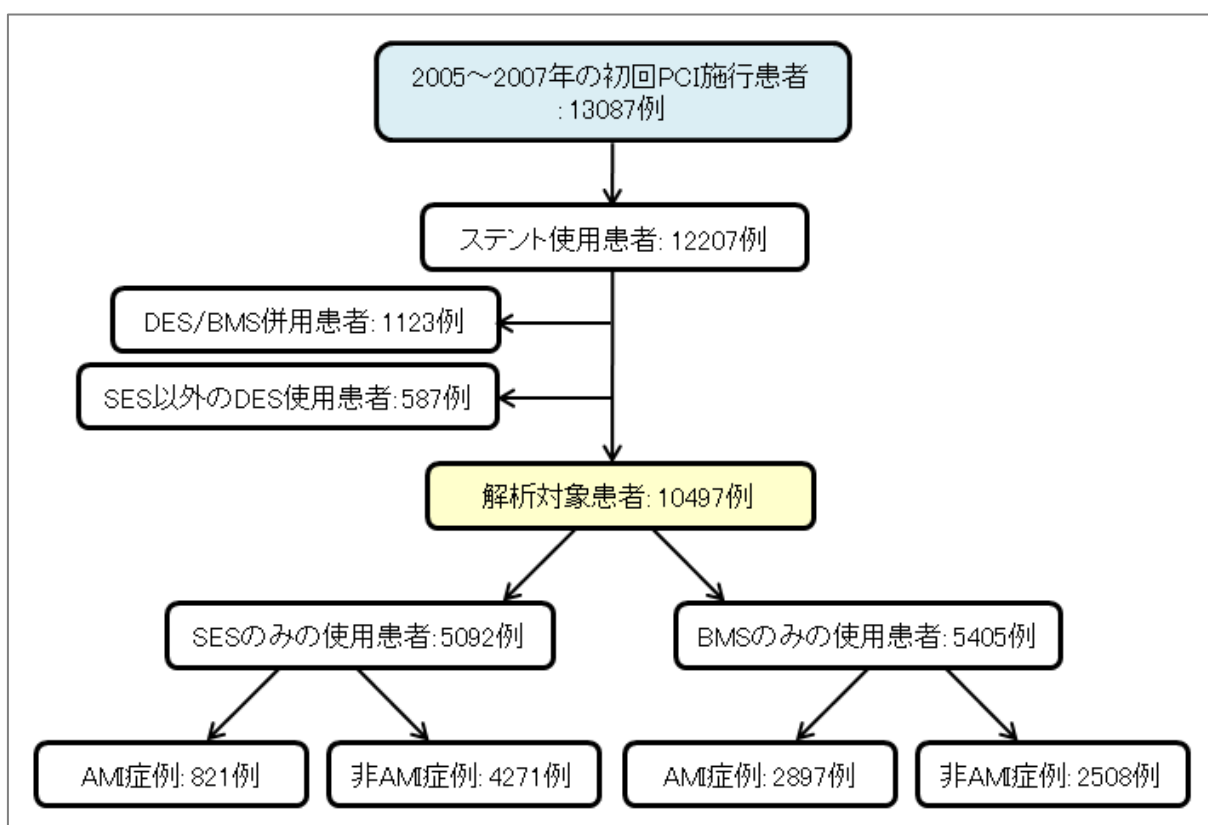


図 4-1. 解析対象

## 4.3 結果

### 4.3.1 患者背景等

解析対象（10,497例）のうち35%がAMI症例、65%がAMI以外の症例（以下「非AMI症例」という。）であった。SES群とBMS群で分けてみるとBMS群ではAMI症例が54%を占める一方、SES群ではAMI症例は16%と少なかった（表4-1）。

患者背景・病変背景等の詳細については、別添資料（参考文献[1] Table 1 Baseline clinical characteristics, procedural characteristics and baseline medication: SES versus BMS）を参照されたい。性別は約70%が男性、平均年齢は約68歳であった。年齢の分布を図4-2に示す。高血圧、糖尿病、心筋梗塞既往、脳卒中既往、透析はSES群で有意に多く、現在の喫煙、心不全、心原性ショック、心房細動、悪性腫瘍はBMS群で有意に多かった（ $P < 0.05$ ）。冠動脈造影所見や手技的因子については、多枝疾患例や慢性完全閉塞、分岐部病変等の複雑な病変背景を有する患者はSES群で多く、患者あたりの総ステント長もSES群で長かった。入院中のチエノピリジン投与の割合は、SES群で99.7%（5,076例）、BMS群で98.1%（5,301例）であった。

AMI症例では患者背景は、SES群とBMS群の両群で、現在の喫煙及び心原性ショックを除き、類似していた。また、AMI症例においても多枝疾患例等の複雑な病変背景を有する患者がSES群で多く、患者あたりの総ステント長はSES群で長かった。非AMI症例ではSES群とBMS群の患者背景、手技的因子の差異は全解析対象における差異と同様の傾向であった。

表4-1. 診断名

	SES群	BMS群	全体
急性心筋梗塞(AMI)	821 (16.1)	2897 (53.6)	3718 (35.4)
ST上昇型心筋梗塞	658 (12.9)	2526 (46.7)	3184 (30.3)
非ST上昇型心筋梗塞	163 (3.2)	371 (6.9)	534 (5.1)
非急性心筋梗塞(非AMI)	4271 (83.9)	2508 (46.4)	6779 (64.6)
狭心症	3095 (60.8)	1884 (34.9)	4979 (47.4)
安定狭心症	2762 (54.2)	1481 (27.4)	4243 (40.4)
不安定狭心症	333 (6.5)	403 (7.5)	736 (7.0)
無症候性心筋虚血 <sup>1)</sup>	437 (8.6)	189 (3.5)	626 (6.0)
陳旧性心筋梗塞 <sup>2)</sup>	374 (7.3)	149 (2.8)	523 (5.0)
冠動脈狭窄 <sup>3)</sup>	365 (7.2)	286 (5.3)	651 (6.2)
合計 (%)	5092 (100)	5405 (100)	10497 (100)

1) 無症候性心筋虚血: 客観的な虚血の証明のあるもの

2) 陳旧性心筋梗塞: 狭心症、虚血の証明ともにならないもの

3) 冠動脈狭窄: 上記のいずれも満たさないもの

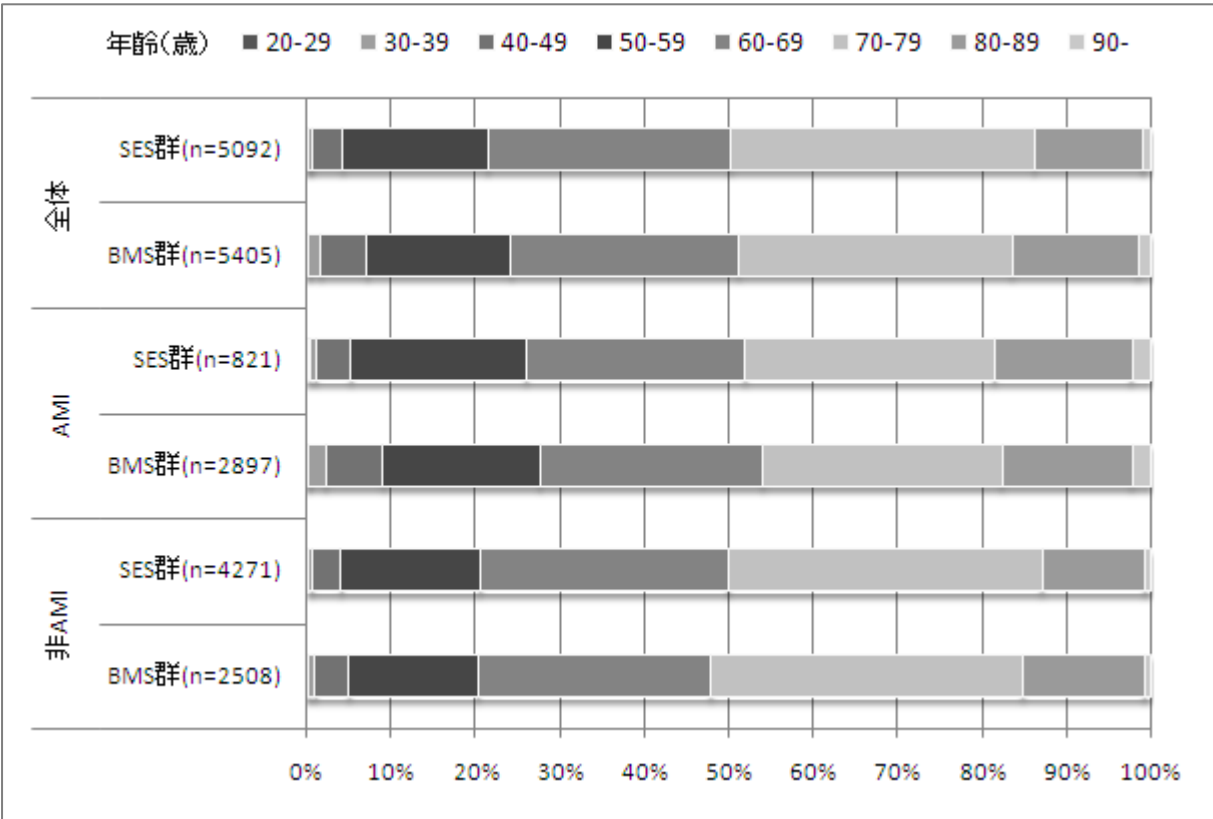


图 4-2. 年齡分布

#### 4.3.2 スtent血栓症の発生状況

初発のstent血栓症（333件）について、イベント固定の手順で判定されたARC定義（表2-2）及び発生時期により分類し、集計した結果を表4-2に示す。ARC分類の内訳はDefiniteは139件（42%）、Probableは36件（11%）、Possibleは158件（47%）であった。

表4-2. stent血栓症の発生数

	全体		AMI 症例		非AMI 症例	
	SES 群	BMS 群	SES 群	BMS 群	SES 群	BMS 群
ARC Definite	42 (29.0)	97 (51.6)	11 (40.7)	69 (56.1)	31 (26.3)	28 (43.1)
Acute	5	41	3	30	2	11
Subacute	10	22	5	16	5	6
Late	6	31	0	21	6	10
Very late	21	3	3	2	18	1
366-730 日	6	3	0	2	6	1
731-1095 日	8	0	2	0	6	0
1096 日-	7	0	1	0	6	0
ARC Probable	19 (13.1)	17 (9.0)	5 (18.5)	15 (12.2)	14 (11.9)	2 (3.1)
Acute	0	0	0	0	0	0
Subacute	6	9	3	8	3	1
Late	6	5	0	4	6	1
Very late	7	3	2	3	5	0
366-730 日	3	1	1	1	2	0
731-1095 日	2	1	1	1	1	0
1096 日-	2	1	0	1	2	0
ARC Possible	84 (57.9)	74 (39.4)	11 (40.7)	39 (31.7)	73 (61.9)	35 (53.8)
Acute	-	-	-	-	-	-
Subacute	-	-	-	-	-	-
Late	34	39	5	23	29	16
Very late	50	35	6	16	44	19
366-730 日	26	17	5	6	21	11
731-1095 日	17	12	0	8	17	4
1096 日-	7	6	1	2	6	4
合計 (%)	145 (100)	188 (100)	27 (100)	123 (100)	118 (100)	65 (100)

〔発生時期の分類〕 Acute(急性):手術日(0日)、Subacute(亜急性):手術後1~30日、Late(遅発性):31~365日、Very late(超遅発性):366日以上

### 4.3.3 評価項目の解析(死亡・ステント血栓症)

ステント留置から3年後(1,095日)までに発生した死亡、ステント血栓症に関してKaplan-Meier法により推定した粗発生率を表4-3に、SES群とBMS群のKaplan-Meier曲線とLog-rank検定のP値を図4-3に示す。AMI症例と非AMI症例それぞれについても同様に図4-4、図4-5に示す。

表4-3. 3年間のイベントの累積発生数と粗発生率(incidence)

	全体		AMI症例		非AMI症例	
	SES群	BMS群	SES群	BMS群	SES群	BMS群
患者数	5092 (%)	5405 (%)	821 (%)	2897 (%)	4271 (%)	2508 (%)
総死亡	363 (8.3)	554 (11.5)	89 (11.7)	379 (14.3)	274 (7.6)	175 (8.3)
心臓死	191 (4.2)	345 (6.9)	65 (8.2)	272 (10.0)	126 (3.5)	73 (3.3)
心臓突然死	61 (1.5)	40 (0.9)	6 (0.8)	26 (1.1)	55 (1.6)	14 (0.7)
非心臓死	172 (4.2)	209 (5.0)	24 (3.7)	107 (4.8)	148 (4.3)	102 (5.2)
ステント血栓症						
Definite	35 (0.8)	97 (1.9)	10 (1.4)	69 (2.5)	25 (0.7)	28 (1.1)

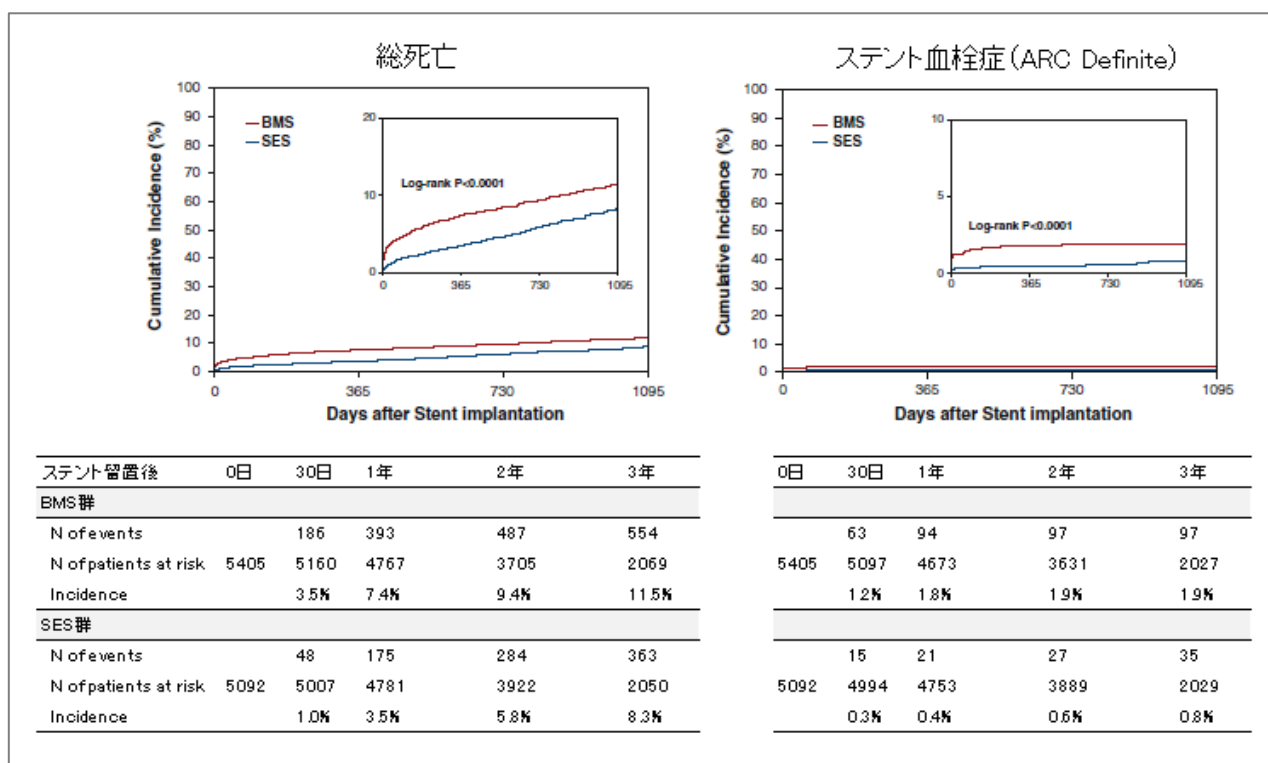


図4-3. 総死亡及びステント血栓症(Definite)のKaplan-Meier曲線

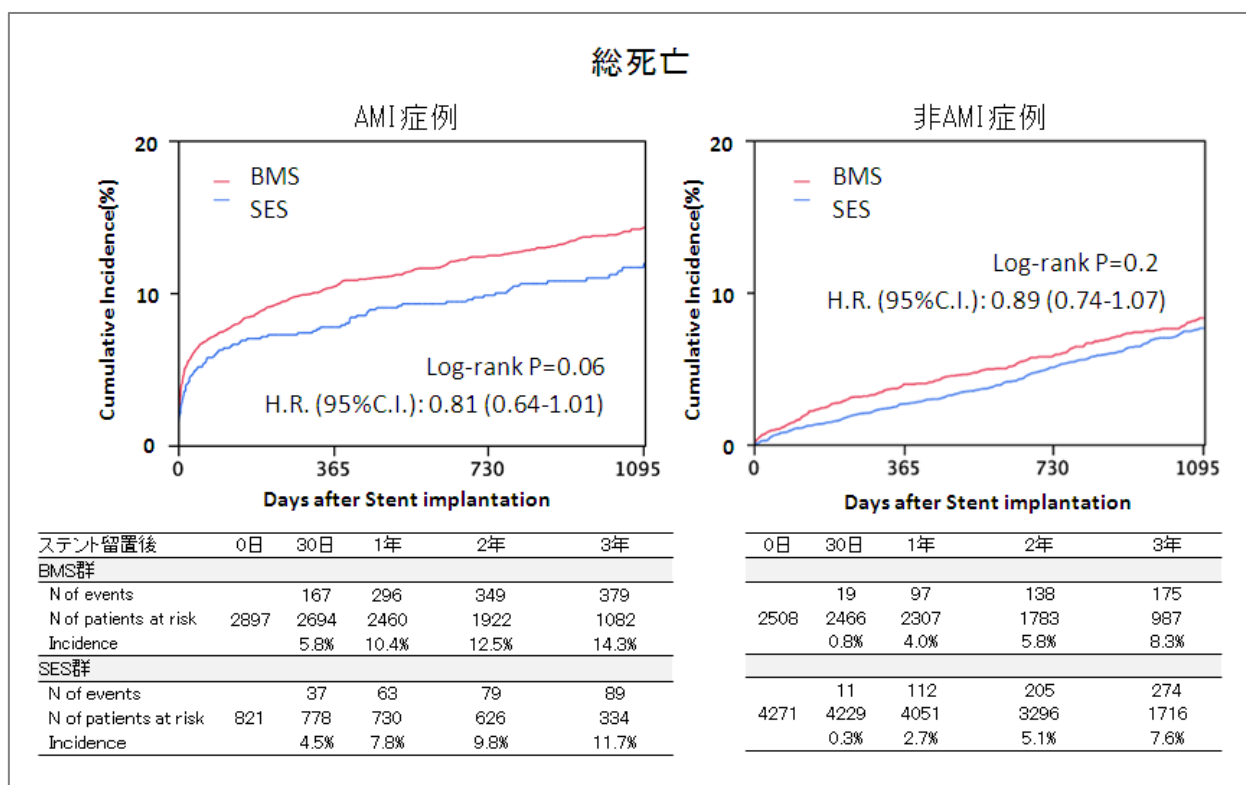


図 4-4. 総死亡の AMI 症例及び非 AMI 症例の Kaplan-Meier 曲線

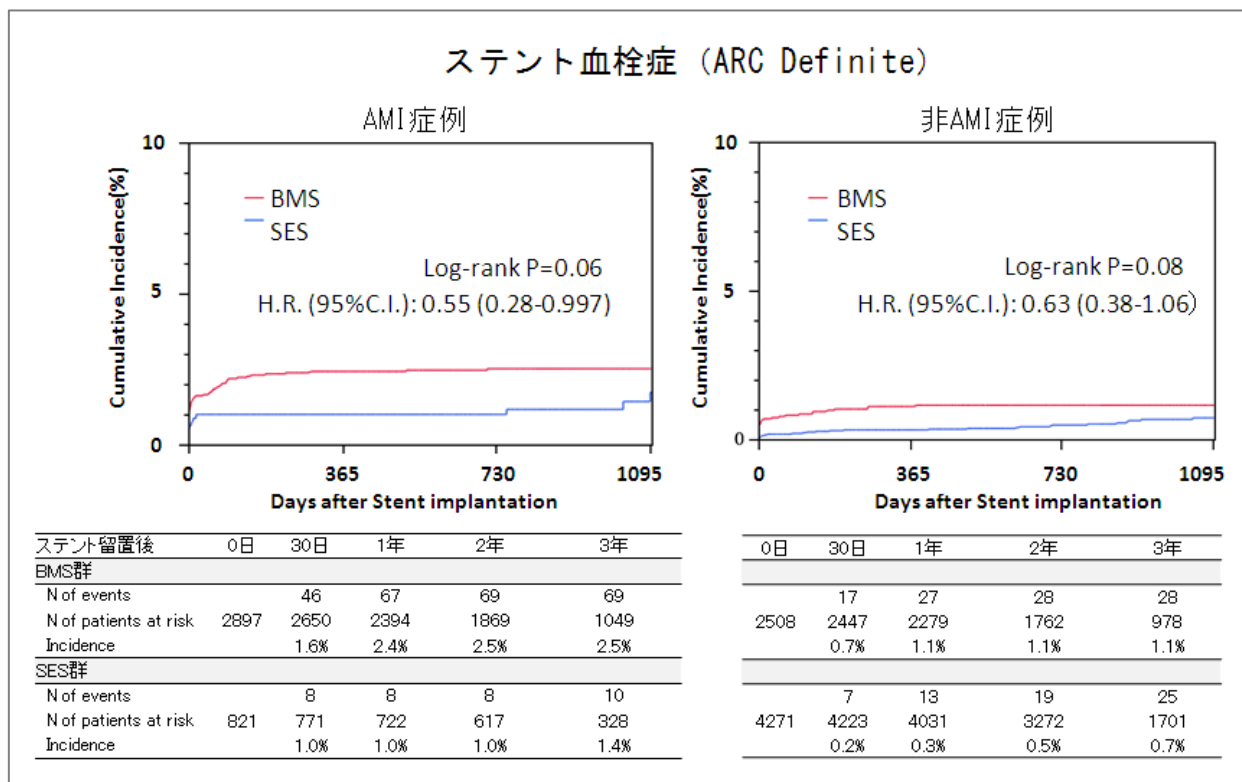


図 4-5. ステント血栓症(Definite)の AMI 症例及び非 AMI 症例の Kaplan-Meier 曲線

#### 4.3.4 多変量解析による補正

多変量解析は、BMS に対する SES の効果を Cox 比例ハザード法でリスク調整して比較した。リスク調整のための説明変数として、年齢、性別、BMI、AMI、高血圧、インスリン治療中の糖尿病、現在の喫煙、心不全、心原性ショック、多枝疾患、僧帽弁閉鎖不全、心筋梗塞既往、脳卒中既往、末梢血管疾患、非透析の末期腎不全、透析、心房細動、貧血、血小板減少、慢性閉塞性肺疾患、肝硬変、悪性腫瘍、近位部左前下行枝標的、左主幹部標的、慢性完全閉塞病変標的、分岐部病変標的、側枝ステント留置、総ステント長、最小ステント径、シロスタゾール、スタチン、β遮断薬、ACE-I/ARB、亜硝酸薬、カルシウム拮抗薬、ニコランジル、ワーファリン、PPI、H2 ブロッカーの 39 因子を選択した[1]。これら 39 因子について比例性を確認したところ、末梢血管疾患、インスリン治療中の糖尿病、ワーファリン、PPI の 4 因子については比例性が示されなかった。従って、これら 4 因子及び施設を層別化因子とし、残りの 35 因子をリスク調整因子とした層別化 Cox 比例ハザード法により、調整したハザード比及び 95%信頼区間を算出した。AMI 症例及び非 AMI 症例における BMS に対する SES の効果について交互作用の有無を検討した。結果を図 4-6 に示す。

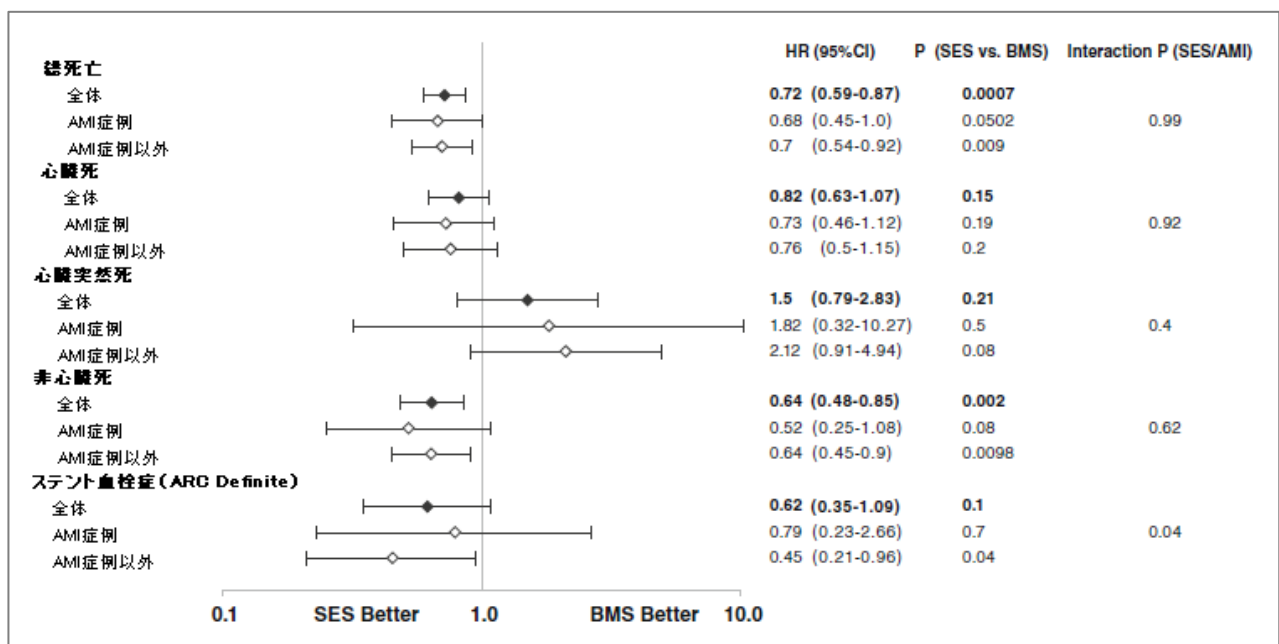


図 4-6. Cox 比例ハザード法によるリスク調整後のハザード比 (HR)



## 4.4 考察及び小括

### 4.4.1 中間結果の解釈における留意点について

本調査研究の参加施設は、症例数も多く（図 3-2）、実施経験の豊富な医師により PCI が行われ（図 3-4）、比較的、治療技術の高い医療機関が多いと考えられる。また 2005～2007 年当時の BMS と DES の選択等の治療方針が施設により大きく異なる（図 3-3）。以上のことから（前述（4.3.4）のとおり「施設」を一つの層別化因子として解析しているが）、本調査結果について、全国の 1,000 施設を超える PCI 実施施設を代表するデータとして一般化して述べることは難しいと考える。

また、本調査研究のような長期にわたる観察研究では、追跡率の確保が問題となる。長期予後を見るために数千人規模の大規模コホートを設定し、科学的な評価に耐えるデータを得るには少なくとも 90%以上の追跡率の確保が求められる。今回は 1・2 年後追跡率の向上を主としていたため、解析対象の 1 年追跡率は 96%であり評価に値するものとするが、3 年追跡率では 65%に留まり（4.2）、必ずしも十分に高い追跡率ではなかった。したがって、中間結果の解釈については限界があり、今後さらに追跡率を高めた上での解析が必要である。

### 4.4.2 評価項目の解析結果について

#### 1) AMI 症例と非 AMI 症例を合わせた解析について

調整前及び調整後の総死亡、非心臓死のリスクは、BMS 群に比べ SES 群において有意に低かった。調整前の心臓死のリスクは SES 群で有意に低く、心臓突然死のリスクは SES 群で有意に高かったが、調整後はいずれも有意差は認められなかった。SES 群における低い死亡リスクには、選択バイアスや評価されない交絡因子の関与を考慮する必要がある。（表 4-3、図 4-3、図 4-6）。調整前のステント血栓症のリスクは BMS 群に比べ SES 群で有意に低く、SES 群の 1 年以降の年率の増加は約 0.2%と従来<sup>[2]</sup>の日本からの報告と同程度であった。調整後の心臓死、ステント血栓症のリスクには有意差がなかったが、SES 群において低い傾向がみられ、実地臨床での複雑病変の治療において SES がこれらの重篤なイベントを抑制する可能性が考えられる。

なお、調整前の表 4-3、図 4-3 の結果については、BMS 群と SES 群の症例数が、前者は AMI 症例が多く、後者は非 AMI 症例が多いという症例数の不均衡（選択バイアス）が影響し、PCI 治療間の比較というよりも AMI 症例と非 AMI 症例の比較に近いと解釈すべきであろう。

#### 2) AMI 症例と非 AMI 症例における SES の BMS に対する安全性／有効性の差異の検討

総死亡、心臓死、非心臓死、ステント血栓症のエンドポイントについて、SES の BMS に対する安全性／有効性のプロフィールは AMI 症例と非 AMI 症例で差を認めず、全症例における評価とほぼ一致していた。ステント血栓症についてのみ AMI と SES に交互作用 (Interaction  $P < 0.05$ ) を認めたが、AMI 症例においてもステント血栓症リスクは SES 群で低い傾向にあった（図 4-6）。

## 5. 医療機器の不具合評価体制構築に向けた試行調査について

### 5.1 業務委託について

本調査研究は、多数の医療機関との契約等の事務的業務、1万症例以上の症例登録と長期的な追跡調査、各施設への研究協力者派遣によるカルテ調査・データ収集、データマネジメント業務等を要する大規模な試行調査となるため、PMDA 安全部の現体制で実施することは困難であり、支援組織の活用が必要となった。このため調査実施にあたり、データ収集・解析等の業務を循環器領域における治験や臨床研究に係る支援業務の実績を有する者に委託することとし、平成19年度から当該支援業務を生研及び京大に委託し実施してきた。

PMDAにおける業務委託にあたっては、通常、一般競争入札・公募・企画競争等の調達の手続きを経て委託先を選定することとなるが、本調査研究のように年度をまたぎ長期的に一貫性を保って実施する事業においても、入札額（廉価）により決定されたり年度で区切られたりといった手続き的な制限や事務量の増加を伴う場合もあった。中立性・公正性の確保や経済性の配慮等に加えて、委託業務を完遂し目的とする成果を上げる実行能力など品質も重視し、かつ継続性を考慮した事業の円滑な実施に適した調達のあり方が求められる。

なお、本調査研究の実施計画書では、PCI/CABG 施行5年後まで追跡調査を行う計画としているが、PMDAの事業計画としては平成22年度にステント分科会及び検討会において、3年追跡データに関する調査結果の評価とともに5年追跡データの収集の要否について検討を行った。この検討により調査継続の方針が決定されたことを受けて、改めて企画競争を行い企画内容（業務実施計画・実施体制・経費等）の妥当性等を評価の上、平成23～24年度の支援業務委託先を選定し調査を継続しているところである。

### 5.2 試行調査について

PMDAでは第一期中期計画のもと「医療機器の不具合評価体制に関する検討会」を設置し、ここでの検討により試行調査の対象品目として、「埋め込み型中心静脈ポートシステム」と「冠動脈ステント」の2品目が選定された。それぞれ有識者からなる分科会にて実施計画が策定され、埋め込み型中心静脈ポートシステムに関する調査研究については平成18年度から先行して開始し、平成20年度には最終結果をとりまとめ、既に報告書として公表している[3]。この試行調査では頻回の調査（4週毎13回）を行うため、対象を100例余りと小規模に設定し、データ入力・管理等の業務は外部委託はせずにPMDA（安全部調査分析課）が行った。

一方、今回の冠動脈ステントに関する調査においては前述（5.1）のとおり1万例を超える大規模な調査であることから外部委託を行ったが、それでも実施上の困難を伴う。例えば、本調査研究のような長期にわたる追跡調査を実施し結果を出すには、時間だけでなく費用や労力など多大なリソースがかかり、決して容易ではない。欧米のように大規模なデータベースの利用や、保険請求データや人口動態統計の死亡データなど既存の複数のデータベースとリンクした検討も有用と考えられるが、その利用可能性については主に医薬品の安全対策や薬剤疫学研究の分野等で議論されているところである。現在、PCI治療の関連学会では、協力施設のDPCデー

タを利用し、PCIのレジストリデータとの突合により症例を特定する等、補完データとしての活用の検討が始められている。医療機器の不具合の科学的な評価に向けた（迅速な）発生率の把握のためにも、例えば既存のデータベースを活用したPCI施行患者の全数把握等の実施可能性を検討し、安全対策や臨床現場にも反映していくことが求められる。

## 6. おわりに

本報告書では、PCI 施行患者の3年追跡データに関する中間結果の概要について報告した。本調査研究で収集されたデータについては、京大及び参加施設の研究者が利用する際の規程を定め、主に京大を中心とした研究者により、PCI 施行患者と CABG 施行患者との比較等、様々な観点からの検討が進められ、それぞれの立場から国内外にて学会発表等も予定されている。

PMDA においては、平成 23～24 年度においても第二期中期計画に基づく事業として、生研及び京大への委託により本調査研究を継続し、平成 24 年度には約 5 年の追跡データ収集が完了する予定である。これまでの経験も踏まえて、追跡調査の実施に際しては追跡率の確保に向けた取組みを強化することとしている。平成 25 年度には長期追跡調査の検討結果を取りまとめて、改めて報告することとしたい。

## 7. 参考文献

[1] Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Long-term safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in real world clinical practice in Japan. *Cardiovasc Interv and Ther*. Published online: 12 May 2011.

[2] Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet Therapy and Stent Thrombosis After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Circulation*. 2009;119:987-995.

[3] 埋め込み型中心静脈ポートシステムの不具合に関する調査研究 報告書（平成 21 年 3 月，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全部 調査分析課）

[http://www.info.pmda.go.jp/kyoten\\_kiki/file/PortFinalReport200903.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_kiki/file/PortFinalReport200903.pdf)

別添資料

参考文献[1] Table1

**Table 1** Baseline clinical characteristics, procedural characteristics and baseline medications: SES versus BMS

	All patients				AMI stratum			Non-AMI stratum		
	SES only	BMS only	P value	SES only	BMS only	P value	SES only	BMS only	P value	
	5092	5405		821	2897		4271	2508		
<b>Clinical characteristics</b>										
Number of patients:										
Age (years)	68.4 ± 10.4	68.0 ± 11.8	0.03	68.3 ± 11.9	67.3 ± 12.5	0.04	68.4 ± 10.1	68.7 ± 10.7	0.25	
≥75 years <sup>a</sup>	1556 (31%)	1721 (32%)	0.16	266 (32%)	898 (31%)		1290 (30%)	823 (33%)	0.03	
Male <sup>a</sup>	3633 (71%)	3931 (73%)	0.11	577 (70%)	2132 (74%)	0.06	3056 (72%)	1799 (72%)	0.88	
BMI	23.6 (21.5–25.8)	23.5 (21.4–25.7)	0.13	23.2 (21.3–25.7)	23.4 (21.3–25.7)	0.51	23.7 (21.6–25.8)	23.7 (21.5–25.8)	0.59	
<25.0 <sup>a</sup>	3416 (67%)	3754 (69%)	0.009	579 (71%)	2060 (71%)	0.76	2837 (66%)	1694 (68%)	0.34	
Acute myocardial infarction <sup>a</sup>	821 (16%)	2897 (54%)	<0.0001	821 (100%)	2897 (100%)		0	0		
Hypertension <sup>a</sup>	4225 (83%)	4376 (81%)	0.007	643 (78%)	2253 (78%)	0.74	3582 (84%)	2123 (85%)	0.4	
Diabetes mellitus	2075 (41%)	1792 (33%)	<0.0001	283 (34%)	927 (32%)	0.18	1792 (42%)	865 (34%)	<0.0001	
On insulin therapy <sup>a</sup>	521 (10%)	255 (4.7%)	<0.0001	38 (4.6%)	112 (3.9%)	0.33	483 (11%)	143 (5.7%)	<0.0001	
Current smoking <sup>a</sup>	1377 (27%)	1994 (37%)	<0.0001	282 (34%)	1267 (44%)	<0.0001	1095 (26%)	727 (29%)	0.003	
Heart failure <sup>a</sup>	876 (17%)	1176 (22%)	<0.0001	231 (28%)	894 (31%)	0.13	645 (15%)	282 (11%)	<0.0001	
Shock at presentation <sup>a</sup>	114 (2.2%)	499 (9.2%)	<0.0001	114 (14%)	498 (17%)	0.02	0 (0%)	1 (0.04%)	0.16	
Multivessel disease <sup>a</sup>	2974 (58%)	2429 (45%)	<0.0001	442 (54%)	1263 (44%)	<0.0001	2532 (59%)	1166 (46%)	<0.0001	
Mitral regurgitation grade 3/4 <sup>a</sup>	166 (3.3%)	230 (4.3%)	0.007	14 (1.7%)	81 (2.8%)	0.07	152 (3.6%)	149 (5.9%)	<0.0001	
Ejection fraction	59.9 ± 12.9	57.8 ± 13.1	<0.0001	53.4 ± 12.1	53.4 ± 12.9	0.93	61.1 ± 12.7	62.5 ± 11.6	<0.0001	
Prior myocardial infarction <sup>a</sup>	687 (13%)	384 (7.1%)	<0.0001	23 (2.8%)	79 (2.7%)	0.91	664 (16%)	305 (12%)	0.0001	
Prior stroke <sup>a</sup>	584 (11%)	509 (9.4%)	0.0006	74 (9.0%)	260 (9.0%)	0.97	510 (12%)	249 (9.9%)	0.011	
Peripheral vascular disease <sup>a</sup>	405 (8.0%)	394 (7.3%)	0.2	25 (3.1%)	84 (2.9%)	0.83	380 (8.9%)	310 (12%)	<0.0001	
eGFR <30, not on dialysis <sup>a</sup>	198 (3.9%)	234 (4.3%)	0.26	41 (5.0%)	134 (4.6%)	0.66	157 (3.7%)	100 (4.0%)	0.52	
Dialysis <sup>a</sup>	230 (4.5%)	116 (2.2%)	<0.0001	9 (1.1%)	32 (1.1%)	0.98	221 (5.2%)	84 (3.4%)	0.0004	
Atrial fibrillation <sup>a</sup>	404 (7.9%)	491 (9.1%)	0.03	59 (7.2%)	269 (9.3%)	0.056	345 (8.1%)	222 (8.9%)	0.27	
Anemia (Hb <11.0 g/dl) <sup>a</sup>	583 (11%)	616 (11%)	0.93	82 (10%)	300 (10%)	0.76	501 (12%)	316 (13%)	0.29	
Platelet <100 × 10 <sup>9</sup> /l <sup>a</sup>	72 (1.4%)	80 (1.5%)	0.78	15 (1.8%)	50 (1.7%)	0.85	57 (1.3%)	30 (1.2%)	0.62	
COPD <sup>a</sup>	174 (3.4%)	213 (3.9%)	0.15	22 (2.7%)	96 (3.3%)	0.35	152 (3.6%)	117 (4.7%)	0.03	
Liver cirrhosis <sup>a</sup>	116 (2.3%)	155 (2.9%)	0.06	12 (1.5%)	77 (2.7%)	0.04	104 (2.4%)	78 (3.1%)	0.1	
Malignancy <sup>a</sup>	443 (8.7%)	540 (10%)	0.02	58 (7.1%)	226 (7.8%)	0.48	385 (9.0%)	314 (13%)	<0.0001	
<b>Procedural characteristics</b>										
Number of target lesions	1.47 ± 0.74	1.3 ± 0.62	<0.0001	1.43 ± 0.73	1.25 ± 0.55	<0.0001	1.48 ± 0.74	1.36 ± 0.68	<0.0001	
Target of proximal LAD <sup>a</sup>	3168 (62%)	2808 (52%)	<0.0001	491 (60%)	1482 (51%)	<0.0001	2677 (63%)	1326 (53%)	<0.0001	
Target of unprotected LMCA <sup>a</sup>	173 (3.4%)	154 (2.9%)	0.11	24 (2.9%)	95 (3.3%)	0.61	149 (3.5%)	59 (2.4%)	0.008	
Target of CTO <sup>a</sup>	675 (13%)	340 (6.3%)	<0.0001	25 (3.1%)	74 (2.6%)	0.45	650 (15%)	266 (11%)	<0.0001	
Target of bifurcation <sup>a</sup>	1985 (39%)	1218 (23%)	<0.0001	267 (33%)	645 (22%)	<0.0001	1718 (40%)	573 (23%)	<0.0001	

**Table 1** continued

	All patients			AMI stratum			Non-AMI stratum		
	SES only 5092	BMS only 5405	P value	SES only 821	BMS only 2897	P value	SES only 4271	BMS only 2508	P value
Side-branch stenting <sup>a</sup>	247 (4.9%)	127 (2.4%)	<0.0001	17 (2.1%)	75 (2.6%)	0.39	230 (5.4%)	52 (2.1%)	<0.0001
Total number of stents	1.9 ± 1.22	1.46 ± 0.82	<0.0001	1.75 ± 1.12	1.42 ± 0.78	<0.0001	1.93 ± 1.24	1.49 ± 0.87	<0.0001
Total stent length (mm)	42.3 ± 30.2	29.1 ± 18.8	<0.0001	38.9 ± 26.4	28.6 ± 17.4	<0.0001	43.0 ± 30.8	29.7 ± 20.2	<0.0001
Total stent length >28 mm <sup>a</sup>	2682 (53%)	1810 (33%)	<0.0001	392 (48%)	933 (32%)	<0.0001	2290 (54%)	877 (35%)	<0.0001
Minimum stent size (mm)	2.83 ± 0.37	3.09 ± 0.49	<0.0001	2.88 ± 0.37	3.12 ± 0.47	<0.0001	2.82 ± 0.36	3.05 ± 0.51	<0.0001
Minimum stent size <3.0 mm <sup>a</sup>	2545 (50%)	1583 (29%)	<0.0001	353 (43%)	725 (25%)	<0.0001	2192 (51%)	858 (34%)	<0.0001
<b>Baseline medications</b>									
<b>Antiplatelet therapy</b>									
Thienopyridine	5076 (99.7%)	5301 (98.1%)	<0.0001	818 (99.6%)	2837 (97.9%)	0.0001	4258 (99.7%)	2464 (98.3%)	<0.0001
Ticlopidine	4516 (89%)	4899 (93%)	<0.0001	729 (89%)	2608 (92%)	0.008	3787 (89%)	2291 (94%)	<0.0001
Clopidogrel	552 (11%)	381 (7.2%)	<0.0001	89 (11%)	222 (7.8%)	0.008	463 (11%)	159 (6.5%)	<0.0001
Aspirin	5024 (98.7%)	5331 (98.6%)	0.88	816 (99.4%)	2858 (98.7%)	0.06	4208 (98.5%)	2473 (98.6%)	0.79
Cilostazol <sup>a</sup>	791 (16%)	1207 (22%)	<0.0001	426 (52%)	852 (29%)	<0.0001	365 (8.6%)	355 (14%)	<0.0001
<b>Other medications</b>									
Statins <sup>a</sup>	2744 (54%)	2997 (48%)	<0.0001	459 (56%)	1487 (51%)	0.02	2285 (54%)	1110 (44%)	<0.0001
Beta-blockers <sup>a</sup>	1420 (28%)	1720 (32%)	<0.0001	303 (37%)	1174 (41%)	0.06	1117 (26%)	546 (22%)	<0.0001
ACE-I/ARB <sup>a</sup>	2806 (55%)	3266 (60%)	<0.0001	642 (78%)	2019 (70%)	<0.0001	2164 (51%)	1247 (50%)	0.45
Nitrates <sup>a</sup>	1885 (37%)	1793 (33%)	<0.0001	278 (34%)	765 (26%)	<0.0001	1607 (38%)	1028 (41%)	0.006
Calcium channel blockers <sup>a</sup>	2377 (47%)	1862 (34%)	<0.0001	187 (23%)	546 (19%)	0.013	2190 (51%)	1316 (52%)	0.34
Nicorandil <sup>a</sup>	1090 (21%)	1355 (25%)	<0.0001	144 (18%)	867 (30%)	<0.0001	946 (22%)	488 (19%)	0.009
Warfarin <sup>a</sup>	414 (8.1%)	405 (7.5%)	0.22	96 (12%)	248 (8.6%)	0.008	318 (7.5%)	157 (6.3%)	0.06
Proton pump inhibitors <sup>a</sup>	1185 (23%)	1503 (28%)	<0.0001	316 (38%)	970 (33%)	0.008	869 (20%)	533 (21%)	0.37
H2-blockers <sup>a</sup>	1202 (24%)	1519 (28%)	<0.0001	294 (36%)	930 (32%)	0.047	908 (21%)	589 (23%)	0.03

Continuous variables are shown as mean ± SD or median (interquartile range)

ACE-I angiotensin converting enzyme inhibitor, AMI acute myocardial infarction, ARB angiotensin receptor blocker, BMS bare-metal stent, COPD chronic obstructive pulmonary disease, CTO chronic total occlusion, eGFR estimated glomerular filtration rate, H2-blocker histamine type2 receptor blocker, LAD left anterior descending coronary artery, LMCA left main coronary artery, SES sirolimus-eluting stent

<sup>a</sup> Potential independent variables selected for Cox proportional hazard models