

研究結果報告書（概要）

研究課題名：治験における不具合報告と市販後不具合報告の差分を比較検討する研究
主たる研究者（所属部署）：半田宣弘（医療機器審査第一部）

【目的】

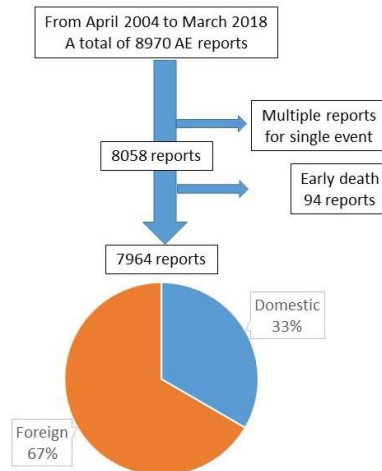
本研究の目的は治験実施時の不具合・有害事象報告を市販後の報告と比較検討することによって、そのプロファイルに差分があるのかどうかを複数の医療機器において検討する事。特に市販後に新たに検出された事象がある場合にはその発生が、発生頻度が低かったために治験実施時には検出できなかったのか、対象患者が広がったために新たに検出されたのか等を検討することである。具体的には腹部大動脈瘤のステントグラフト内挿術術後の遠隔期合併および薬剤溶出型冠動脈ステントの留置後に発生するステント血栓症について、審査時から問題となっていたが情報が十分でないイベントについて解析した。

【研究方法】

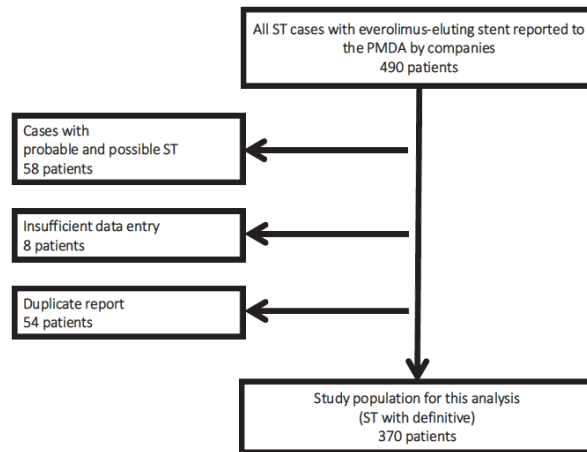
- ① 医療機器市販後不具合報告から以下の品目の不具合・有害事象報告を抽出した。腹部大動脈瘤のステントグラフト内挿術術後の遠隔期合併症のうち遠隔期の破裂に関わる因子および最終的転帰が死亡に至る因子を解析する。8059 報告のうち、262 例の破裂症例を同定、その他エンドリーク（1 月～4 型）人工血管感染、移動、瘤径の拡大に年齢、性別等を加えロジスティック回帰分析を実施した。



Study Reports Identified



- 1) 破裂を目的変数とした場合のリスク因子をロジスティック回帰分析を実施する。
 - 2) 脂肪を目的変数とし、破裂を説明因子の一つとしたロジスティック回帰分析を実施する。
- ② 薬剤溶出型冠動脈ステントの留置後に発生するステント血栓症（stent thrombosis: ST）の症例について、死亡に至る因子を解析する。病変の因子、年齢・性別、透析、糖尿病などの因子を加えて、死亡を目的因子としたロジスティック回帰分析を実施した。なおSTは早期（<30日）、中期（31-365日）、遠隔期（1年以上）に分類した。



【結果・考察】

- ① 腹部大動脈瘤のステントグラフト内挿術後の遠隔期合併症に関する解析。
 EVAR 術後の動脈瘤破裂の発生時期は以下の通りであった。平均 3.2 ± 2.2 年であった。遠隔期の破裂に影響する因子をロジスティック回帰分析で解析したところ、高齢 80 歳以上、ステントグラフトの移動、タイプ I、タイプ II、タイプ III のエンドリークが遠隔期の破裂のリスク因子であった。EVAR 後の遠隔期の死亡原因をロジスティック回帰分析で解析したところ、80 歳以上の年齢、女性、遠隔期破裂、人工血管感染、外科手術への転換、が死亡のリスク因子であった。タイプ I、タイプ II、タイプ III のエンドリークおよびステントグラフトの移動は死亡との直接の因果関係はなかった。瘤の拡大はリスクを下げる因子と考えられた。

考察: EVAR 後の遠隔期破裂は市販前の治験のデータでは 1 例も報告されていない。これは追跡期間が 1 年のデータしか提供されていないためと考えられる。また、それぞれの施設では少数例を経験するのみであるため、あまり重きを置かれてこなかったが、PMDA の不具合報告では 262 例の遠隔期の破裂が報告されていた。またその死亡率は 23% と高い値であった。遠隔期の破裂のリスク因子は結果の通りであるが、従来、リスクは高くなく良性の病態と考えられていたタイプ II エンドリークも破裂に寄与していることが示された。一方、これらの合併症が死亡に寄与するかどうかの解析では、破裂が強い死亡因子である一方、破裂のリスク因子とされたタイプ I、II、III のエンドリーク、ステントグラフトの移動は直接の死亡のリスク因子ではなかった。また、瘤の拡大はリスクを下げるということが示されていた。I、II、III のエンドリーク、ステントグラフトの移動、瘤の拡大は、適切に治療が行われれば、破裂を防ぎ、死亡のリスクを下げると思われる。

- ② 薬剤溶出型冠動脈ステントの留置後に発生するステント血栓症 (stent thrombosis: ST) ステント血栓症、特に 1 年以降の遠隔期の発生の特徴は十分把握できていないと言えない。
 今回 83 例の遠隔期 ST の不具合・有害事象報告を同定した。これは ST 全体の 22.4% にあたった。残念ながら、薬剤溶出型ステントの留置が行われた症例数が不明であるため、発生頻度の同定はできなかった。
 ステント血栓症、発症症例の特徴を解析したところ、透析患者およびすでにステント留置後に、ステント内に狭窄がある症例で ST の発生が有意に高かった。
 また、本邦実臨床下での ST 後の院内死亡率と院内死亡に関連する因子を検証した。その結果、院内死亡率は 14% であり、左冠動脈主幹部病変、慢性心不全、透析、脳卒中の既往、高齢者、右冠動脈が院内死亡に関連する因子であることが明らかとなった。

【結論】

- ① EVAR 後の遠隔期破裂症例が一定数 PMDA 内の市販後不具合報告に蓄積されていた。破裂のリスク因子とされたタイプ I、II、III のエンドリーク、ステントグラフトの移動は直接の死亡のリスク因子ではなかった。また、瘤の拡大はリスクを下げる事が示されていた。I、II、III のエンドリーク、ステントグラフトの移動、瘤の拡大は、適切に治療が行われれば、破裂を防ぎ、死亡のリスクを下げると考えられる。特に従来良性と考えられていたタイプ II エンドリークについてもサーベイランスが必要と考えられた。
- ② ステント血栓症、発症症例の特徴を解析したところ、透析患者およびすでにステント留置後に、ステント内に狭窄がある症例で ST の発生が有意に高かった。院内死亡率は 14%であり、院内死亡に関連する因子は左冠動脈主幹部病変、慢性心不全、透析、脳卒中の既往、高齢者、右冠動脈などであった。これらのリスク因子を持つ症例に薬剤溶出ステントを入れる場合には抗血小板療法の中止については慎重に判断すべきである。