

資料No. 2 - 5

医療機器研究報告

番号	一般的名称	販売名	企業名	報告内容	企業による対応
1	冠動脈ステント	Cypherステント	ジョンソン・エンド・ジョンソン	<p>[Incidence and Predictors of Drug-Eluting Stent Fracture in Human Coronary Artery, Journal of the American College of Cardiology, 54, 1924-1931 (2009)]</p> <p>本研究は薬剤溶出ステント(DES: Cypher及びTaxus)が留置された144例(200病変)のステントフラクチャー(以下、SFとする)の発生頻度と有害事象との関係を後ろ向きに検討したものである。</p> <p>結果、142例中42例(51病変)においてSFが確認され、独立予測因子としては、ステント長、Cypherステント留置及びステント留置日数が考えられたが、SF発生群及び非発生群間にステントに関係する死亡に有意差は認められなかった。</p> <p>心臓病理解剖が実施されたDES留置例(Cypher及びTaxus)のSFの発生率が、他の臨床での研究報告の発生率よりも高く、Taxusと比較しても、CypherにおいてSFの発生病変数が多かった(Cypher:42%, Taxus:19%) が、フラクチャー部位に血栓付着又は再狭窄が生じた結果死亡に至ったであろうと推論される有害事象の発生率は、Cypher群とTaxus群と比較して同等の発生率であった。(Cypher:13%, Taxus:16%)クローズドセル形状を有するCypherステントは、オープンセルデザインに比し留置病変を直線状に伸ばしやすく、ステント端に生じる血管の曲がり(曲率)が不連続となり、ヒンジモーションの影響を受けやすい状態となることから、オープンセルデザインに比してステントの破損に至る可能性が高いことが、CypherにてSFが多く認められた原因の一つであると考えられる。</p> <p>本研究では、フラクチャー群においては長いステント長などの複雑病変が有意に多く含まれており、ステント留置日数が長い、非フラクチャー群と有害事象の発生について差はなく、SFが有害事象にどの程度寄与しているかについては言及されていないため、今後も引き続き調査が必要であると思われる。</p>	<p>類似の情報入手及び引き続きステント破損の情報収集に努める。</p> <p>また、当該メーカーにおいて「ステントに関するお知らせ」等の情報提供を行っている。</p> <p>※参考1</p>
2	子宮内避妊用具	ノバT380	バイエル薬品	<p>[Pregnancy outcome in women with an intrauterine contraceptive device, Am J Obstet Gynecol, 201, 381, e1-5 (2009)]</p> <p>子宮内避妊用具(IUD)を装着して妊娠した女性における妊娠転帰を調査する目的で、妊娠後もIUDの装着を保持した女性(n=98)、妊娠早期にIUDを除去した女性(n=194)、およびIUD未装着で妊娠した女性(n=141, 191)の妊娠転帰をレトロスペクティブに比較検討した。</p> <p>結果は、有意な線形の関連が、3群における有害な転帰[早産(IUD装着保持者:18.4%, 妊娠早期IUD除去者:14.4%, IUD未装着者:7.3%, P<0.001)、絨毛膜羊膜炎(IUD装着保持者:7.1%, 妊娠早期IUD除去者:4.1%, IUD未装着者:0.7%, P<0.001)]においてみられた。IUD装着保持者または妊娠早期IUD除去者は、多変数モデルにおいて早産および絨毛膜羊膜炎の両方が独立した危険因子として認められた。</p> <p>結論としては、IUDを装着して妊娠した女性は、有害な産科的転帰のリスクが増加した。そのリスクは妊娠早期IUD除去者よりIUD装着保持者に高かった。</p>	<p>添付文書の【使用上の注意】等において、妊娠後は当該製品を除去するよう注意喚起を行っているが、今後も情報収集に努める。</p> <p>※参考2</p>

番号	一般的名称	販売名	企業名	報告内容	企業による対応
3	植込み型除細動器・ペースメーカーリード	Sprint フィデリス スクリューイン リード	日本メドトロニック	<p>[Time-Dependent Risk of Fidelis Lead Failure, The American Journal of Cardiology, 105, 95-99 (2010)]</p> <p>当該医療機関においてSprintフィデリスリードを植え込んだ患者について、性能維持率の調査のためにフォローアップデータの後ろ向き検討を行った(426本)。24時間以内に20%を越える抵抗値の上昇、もしくは非生理的周期を持つノイズのオーバーセンスに起因する不要な除細動は認められたリードは断線が生じているものと判断した。2004年9月から2007年7月までの間に、426本のSprintフィデリスリードが植え込まれた。総フォローアップ期間1,056年で、38本のリードにおいて断線の発生が記録された。断線した38本のリードを植え込んでいた38人の患者のうち4人が死亡しているが、リード断線に関連した死亡事例は確認されていない。</p> <p>断線の危険性は経時的に増加し、3年目の残存率は90.8%であった。1年目に正常に機能しているSprintフィデリスリードがその後さらに1年間正常に機能する可能性は97.4%、さらに1年間正常に機能し続ける可能性は94.7%、3年目に正常に作動しているリードがもう1年正常に機能する可能性は86.7%であった。38例の断線のうち、35例がペース・センス部分の導線の断線であり、3症例では詳細なデータが入手できず、除細動通電を行う導線の断線は特に検出されなかった。</p> <p>当該医療機関におけるSprintフィデリスリードの断線率は3.6%であり、Medtronic社の発表しているCareLinkによる3年時点の断線率3%に比較して顕著に高い。当該医療機関のデータに基づくと、統計的に優位ではないものの、断線が発生した患者は断線の認められなかった患者に比較して拍出率が高い傾向が認められた。この差異がリードにかかる局所的な負荷の差によるものであるか、もしくは上肢の活動量の差によるものであるかは特定できない。</p> <p>本研究は、サンプルサイズが比較的小さく、また検討手法が後ろ向きであるという点で限界があり、断線部位に関する情報も入手できていないが、Sprintフィデリスリードの断線の可能性が経時的に上昇することを強く示していると考えられる。また、性能維持率の算出方法が「前年に正常に機能していたリードが1年後に正常に機能している」という条件付の性能維持率となっているのに対し、製造元の数値は「使用開始時から当該時点まで性能を維持する」という無条件確率の推定値であることから、単純に比較することはできないが、今後も同様事象のモニタリングに努める。</p>	<p>2007年10月に自主回収を行うとともに、定期的に医療関係者等に安全性情報の提供を行っている。</p> <p>※参考3</p>

番号	一般的名称	販売名	企業名	報告内容	企業による対応
4	耳管用カテーテル	鼓膜ドレイン(Bタイプ)	高研	<p>[Tympanic membrane sequelae after ventilation tube insertion in young children, Otol Jpn, Vol.19, No.5, 649-653 (2009)]</p> <p>低年齢での鼓膜換気チューブ留置例の経過を、チューブ留置後の感染、穿孔、鼓膜石灰化の出現に注目して検討した。チューブ留置後6か月以上経過観察し得た3歳以下の94症例、179耳を対象とした。チューブは症例により短期型チューブ(ドレインチューブ部分の外径が、内部フランジの外径に対して50%以上のもの)を63耳に、長期型チューブ(50%未満のもの)を116耳に使用した。経過観察中に耳漏が見られた例は、滲出性中耳炎83例中25例で、短期型チューブ57例中15例、長期型チューブの99例中36例であった。4耳にチューブ脱落后穿孔の残存を認め、感染時にチューブが脱落した例であった。石灰化病変は短期型チューブの5耳、長期型チューブの25耳に認められた。</p> <p>鼓膜の石灰化は、中耳炎の罹患だけでも出現するが、鼓膜切開やチューブ留置という物理的損傷を加えることで出現率が上がる。長期的チューブを使用する重症の滲出性中耳炎ではチューブ留置までに経過が長く、病変の進行した鼓膜に対してチューブ留置という物理的損傷を加えることにより石灰化病変の出現が起きやすくなっていると考えられ、短期型と長期型で差はあるものの、石灰化については、患者の鼓膜の病態によるところが大きく、チューブの種類(構造・材質)による差はないものと考えるが、チューブの選択基準に関しては、滲出性中耳炎の治療とチューブによる後遺症の両側面から、さらなる検討が必要と考える。</p>	<p>2010年6月に添付文書の改訂を行い、下記内容を追記済み。</p> <p>【使用上の注意】 不具合・有害事象 本品の使用中に以下の不具合・有害事象が発生することがある。使用期間中は十分な観察を行い、このような場合には適切な処置を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・チューブの詰まり(痂皮および肉芽形成等)による機能不全 ・感染、肉芽、耳漏 ・真珠腫形成 ・鼓室硬化症、鼓膜の石灰化 ・鼓膜穿孔 <p>※参考4</p>

Cypherステントに関するお知らせ No.57

【ステント血栓症に関する情報提供について】

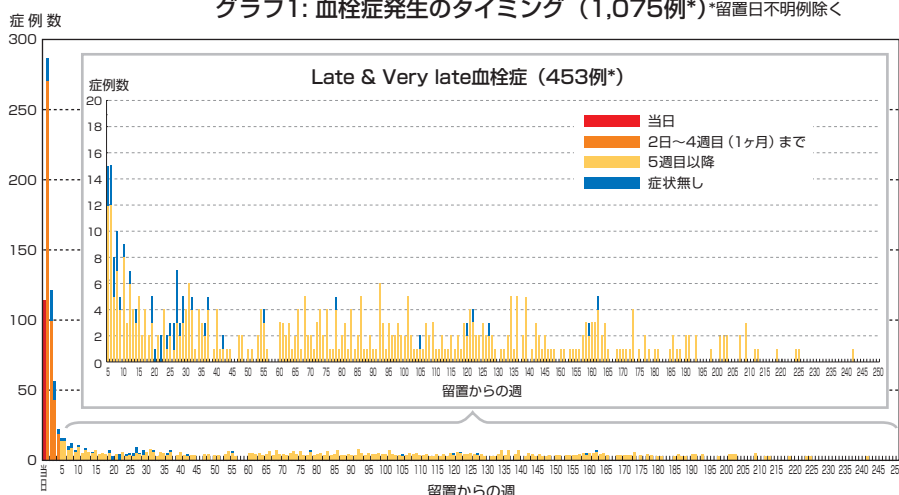
Cypherステントの承認条件4.として、『再審査期間中に国内において亜急性血栓症（30日以内）、及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1年ごとに集計した成績を提出すること。』が課されています。本お知らせは本条件4.に基づき弊社に報告されている血栓症の情報を提供し、Cypherステントの安全使用・適正使用に役立てていただくことを目的としています。

Cypherステント留置後の患者様へは、定期的なフォローアップを行なうとともに、使用にあたっては、留置時に十分な効果が期待できる状態になるよう、抗血小板薬の十分な前投与を行うこと、無期限のアスピリンの投与ならびに3ヶ月（出血等の副作用のリスクに留意しながら患者様の状態に応じて投与期間の延長を考慮してください）のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が推奨されています。本品の使用にあたっては、適応を十分に確認いただいた上で、併用される抗血小板薬の添付文書を必ず参照していただき、本品を留置される患者様への抗血小板療法に対する充分な注意喚起にご協力ください。

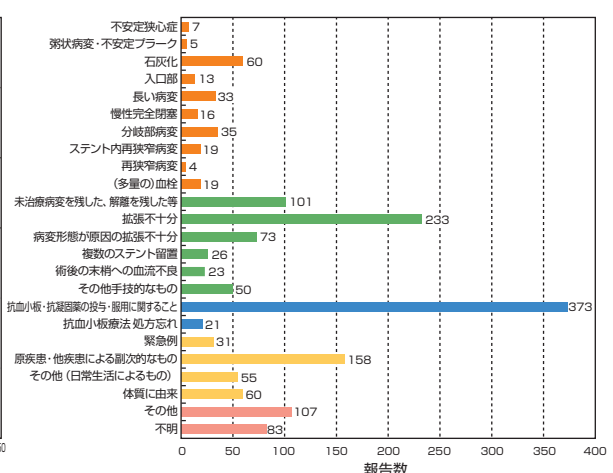
- 2004年5月～2009年9月4日現在、弊社に報告された血栓症は1,078例で、推定される頻度は約0.22～0.30%です（表示している頻度（%）は経時的な変化を観察する為の指標としての数値であり日本におけるCypherステント血栓症発生率を示すものではありません）。これら血栓症報告は医師が“血栓症”もしくは、“血栓症が否定できない”と判断し報告された症例であり、臨床試験の定義やARC定義^{*1}に則った血栓症とはその基準が異なります。医師主導型大規模レジストリーであるJ-Cypher レジストリーでは、ARC定義のDefinite/Probableの分類における発生率は1年で0.77%、2年で1.0%、3年で1.34%^{*2}と報告されています。
- ステント血栓症と報告された1,078例では、ステント留置から30日以内に発生した急性・亜急性血栓症例（早期血栓症）が622例、31日以降1年以内の遅発性血栓症が174例、1年以降の超遅発性血栓症が279例含まれています。発症時期不明（無症候で推移し、後に血管造影にて確認）100例を除いた978例では、早期血栓症が全体の58%を占めていました（グラフ1）。
- ステント血栓症として報告されている1,078症例には急性心筋梗塞への治療186例、左主幹部病変への治療58例、分岐部病変を含む治療399例、入口部病変への治療151例、抗血小板薬の服薬不遵守・前投与不十分等394例等が含まれていました（重複例有り）。Cypherステントの使用にあたっては、必ず添付文書をご一読の上Cypherステントの適正使用にご協力ください。
- クロピドグレル硫酸塩製剤及びチクロピジン塩酸塩製剤の投与開始は、ステント留置当日からが多く報告されています。十分に効果が期待できる状態になるよう十分な前投与を行ってください。抗血小板薬の使用にあたっては併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照してください。
- 38%で1病変に複数のステントが留置され、1病変に対する平均総ステント長は約33mmでした。
- ステントは75%が待機例、25%が緊急例で使用されており、新規病変に85%、再狭窄病変に15%（ステント内再狭窄13%、その他の再狭窄病変2%）留置されていました。
- 担当医より報告されている血栓症の主な原因（重複回答有り）は、拡張不十分、病変形態が原因による拡張不十分等（緑色506例、全体の約47%）を挙げる例が最も多く、次いで抗血小板薬・抗凝固薬の前投薬不十分や投薬中止、処方忘れ（青色394例、全体の約37%）が報告されています（グラフ2）。

*1: Cutlip DE, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials A Case for Standardized Definitions. Circulation 2007; 115: 2344-2351
*2: 第8回 日本心血管カテーテル治療学会学術集会 Late Breaking より抜粋

グラフ1: 血栓症発生のタイミング (1,075例)* 留置日不明例除く



グラフ2: 血栓症の原因 担当医の意見 (重複回答有り)



【RESTART Registry; 臨床情報解析結果】

日本心血管インターベンション学会 (JSIC) 並びに日本心血管カテーテル治療学会 (JACCT) の後援を得て実施されている後ろ向きステント血栓症レジストリー「RESTART」は、第18回日本心血管インターベンション治療学会 学術集会 (北海道、札幌市) において、臨床情報の解析結果については主任研究者を代表し京都大学病院 木村剛先生、画像解析の中間解析結果については血管造影コアラボを代表して帝京大学医学部附属病院 上妻謙先生によってその発表が行われました。

RESTARTレジストリーは全国1,335施設に本研究への参加を打診し、血栓症の有無にかかわらず賛同した543施設から、2008年6月30日までに発生したCypherステント留置後のARC定義Definite血栓症例664例から臨床情報が不十分であった53例を除いた611例 (剖検のみで血栓を確認した1例を含む) を対象に発生時期別の患者、病変背景、投薬状況、発生時の治療方法並びに予後を検討する目的で実施されました。ステント血栓症の発生時期別分布は、早期 (0-30日以内: Early Stent Thrombosis: EST) 322例 (急性: 52例、亜急性: 270例)、遅発性 (31-365日: Late Stent Thrombosis: LST) 105例、超遅発性 (366日以降: Very Late Stent Thrombosis: VLST) 184例であり、最も多く発生していたのはステント留置後1週間以内でした (図1, 赤: EST)。ステント血栓症発生時の臨床表現は心停止約8%、ST上昇型ACSが60-70%で、その治療としてほとんどにPCIが施行され、30-40%で追加のステントが留置され、冠動脈バイパス術が施行された例は約1%でした。臨床転帰はQ波梗塞60-70%、非Q波梗塞20-30%で多枝にステントが留置された121例の17.4%が多枝に血栓が確認され (全体の3.4%)、手術に関連した血栓症は4.6%に認められました。血栓症発生時の抗血小板薬の投薬状況は図2の通りで、VLSTでは2剤投与が21%、アスピリン単剤が51%、2剤とも投与されていない例が22%でした。抗血小板薬中止から発症までの期間は7日前後が最も多い一方、アスピリンとチエノピリジン系薬剤の両剤中止群とチエノピリジン系薬剤の単独中止群では、単独中止群で発症までの期間が有意に長かった (図3) と報告されています。

図1: ステント血栓症発症のタイミング

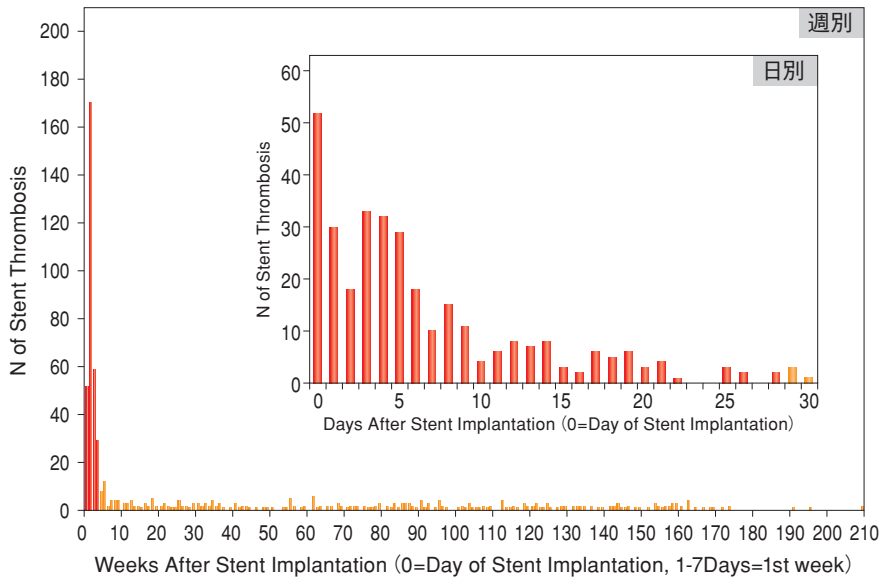


図2: ステント血栓症時の抗血小板療法

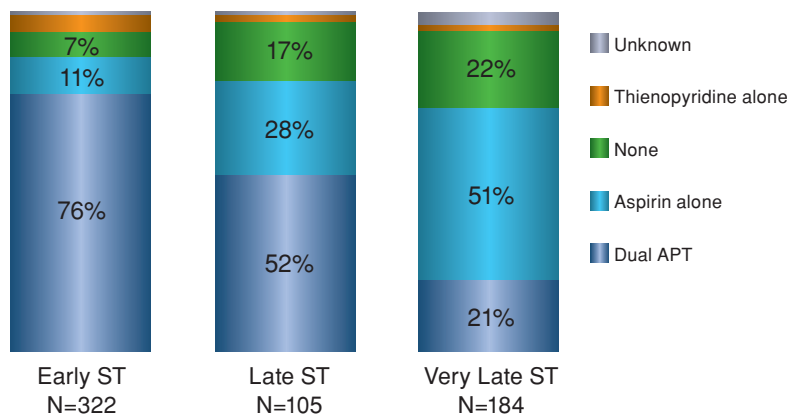
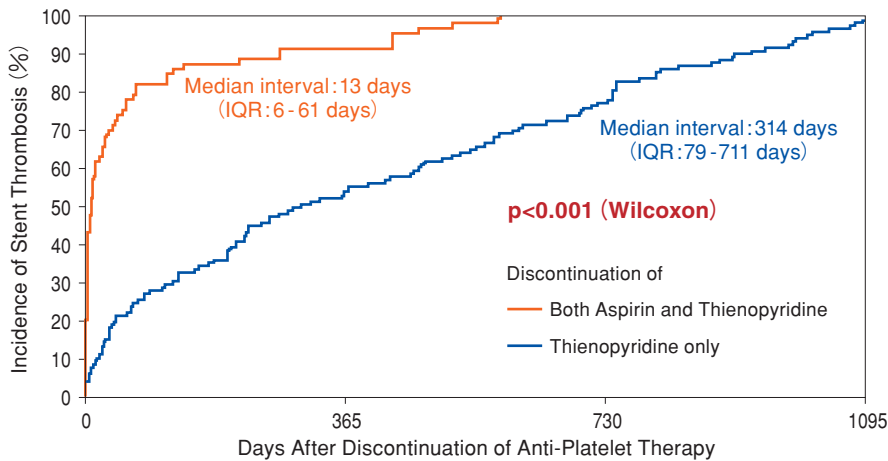


図3: 抗血小板薬中断から血栓症までの期間



Days after discontinuation	30	180	365	730
Both				
Cumulative incidence	65%	87%	91%	100%
Number of events	49	65	68	75
Number of patients at risk	75	26	10	7
Thienopyridine alone				
Cumulative incidence	14%	35%	52%	77%
Number of events	17	43	65	95
Number of patients at risk	124	108	81	59

患者/病変背景は、ステント血栓症の発生時期により著しく異なり(表1)、ESTはVLSTと比較して、緊急例、急性心筋梗塞症例が多く、PCI既往例が有意に少なく、LSTはESTおよびVLSTと比して、透析、糖尿病、心不全、高血圧を合併する頻度が高く、BMIは有意に小さい、またVLSTは、EST及びLSTと比較して、喫煙者及びスタチン投与例が多く、糖尿病の頻度は低く、年齢が有意に低いことが報告されています。これらのことから発生時期による患者背景の相違は、ステント血栓症の主たる発生機序が発生時期によって異なる可能性を示唆していると報告されました。また、ステント血栓症発生後1年時の死亡率は、VLSTで10.5%で、EST(22.4%, $p=0.003$)並びにLST(23.5%, $p=0.009$)と比較して著しく低かったが患者背景の補正後はその差を認めませんでした。

表1: 発症時期別の主な背景(各群との比較)

Characteristics	EST	LST	VLST	p-value		
N=	322	105	184	EST vs. LST	EST vs. VLST	LST vs. VLST
ESTの主な背景						
Prior PCI (%)	42	50	54	0.16	0.009	0.48
Acute MI (%)	30	24	22	0.19	0.03	0.69
Emergency Procedure (%)	37	32	26	0.43	0.01	0.26
LSTの主な背景						
Diabetes (%)	43	54	32	0.04	0.02	0.0002
Insulin use (%)	11	22	5.1	0.005	0.03	0.0001
BMI (%)	23.8	22.3	24.2	0.0002	0.23	0.0001
Heart Failure (%)	19	33	13	0.003	0.11	0.0001
Hypertention (%)	72	84	69	0.01	0.54	0.006
Hemodialysis (%)	4.4	29	4.9	0.0001	0.78	0.0001
VLSTの主な背景						
Age	67.1	68.0	62.9	0.46	0.0001	0.0003
Current Smoker (%)	31	27	42	0.38	0.01	0.0007
Statin Use (%)	46	43	57	0.67	0.02	0.03

【血管造影画像 中間解析】

血管造影の画像情報はコアラボを代表し上妻謙先生から中間報告が発表されました。発表時までには解析された画像情報は172例で解析対象となった症例では、弊社使用成績調査でコアラボ解析が実施された症例と比較して、LAD (j-PMS 43.7% vs RESTART 61%)、AHA/ACC病変分類 B2/C (80.8% vs 94.8%)、Diffuseな病変 (40.1% vs 50%)、高度・中等度石灰化病変 (16.1% vs 29.7%)、分岐部 (32.9% vs 51.2%)、留置されたステント数 (1.3本 vs 1.5本)、ステントを重ねて留置した症例 (28.8% vs 37.8%) が多く、病変長も20.8mmと j-PMSのそれ (16.4mm) と比較して長いことが観察されています。ステント血栓症時の造影画像では、Large Thrombus Burden (G3-4)*1が126例 (73.2%) で確認され、ステントの外部に造影の染み出しを認めるPeri-Stent Staining (PSS) を26例 (15.1%)、血管の拡大は3例 (1.8%)、ステントの破損 (Fracture) を9例 (5.2%、6例 (3.5%) はステントの重なり端で発生) 確認したと報告されています。発生時期別の比較は表2の通りで石灰化がEST並びにLSTで多く、PSS並びにステントの破損がVLSTで有意に高いことが報告されています。

表2: 発症時期別の血管造影上の特徴

	EST	LST	VLST	p-value
残存狭窄率>30%	11.2%	5.6%	2.0%	0.156
石灰化	33.7%	44.1%	12.2%	0.004
分岐部	51.7%	44.1%	55.1%	n.s
ステントを重ねて留置	20.6%	34.3%	25.3%	0.094
PSS	8.0%	5.9%	34.7%	<0.001
ステントの破損	2.3%	2.9%	12.2%	0.050

血栓症はいくつかの因子が複雑に関係し発生することがいままでの報告*2から知られています。今回の造影所見では、分岐部病変、ステントを重ねて留置することはいずれの発生時期においても多く含まれること、ESTにおいては残存狭窄率 (>30%) が高いこと、石灰化を含む症例がEST、LSTで高いことから病変因子並びに手技的な因子がEST、LSTに関与する可能性、PSS (Late Acquired Incomplete Apposition: LISA)、ステントの破損がVLSTに関連する可能性が示唆されています。現在RESTARTレジストリーでは各施設から頂いた画像情報の解析が進行中であり、今後臨床情報と画像情報を踏まえ最終的な検討がなされる予定です。

ステントの破損に関してはいかなるプラットフォームでも発生することが報告されています。Cypherステントを留置した国内からの報告*3では、病変の約3%~8%で造影上のステント破損が発生し、それらのステント破損部位における再狭窄発生率は約15%~38%、再血行再建率 (TLR) は9%~50%と報告されています。ステント破損が報告されている病変は極めて複雑な背景を有しており、ステント長、右冠動脈、ステントを重ねて留置することと心筋の動き (Hinge motion) の与える影響等がステント破損の危険因子として考察されています。Shaikhら(米国)*4は薬剤溶出ステント (DES) の再狭窄例におけるステント破損について検討し、クローズドセル形状を有するCypherステントは、オープンセルデザインに比し留置病変を直線状に伸ばしやすく、ステント端に生じる血管の曲がり (曲率) が不連続となり、ヒンジモーションの影響を受けやすい状態となることから、オープンセルデザインに比してステントの破損に至る可能性が高いと考察しています。また、著者も考察しているとおり、CypherステントはX線透視下での視認性が高く、また、不連続点の多いオープンセルに比して、クローズドセルの網目構造はフラクチャーを判別しやすい形状であることから、造影上ステント破損が比較的容易に検出されることも知られています。なお、オープンセル形状のDESとの比較試験、お知らせNo.39にて紹介したStettlerらのNetworkメタ解析*5において、Cypherステントの臨床成績が劣っているという報告はなく、ステント破損が臨床成績に影響を与えるかについては現時点では不明です。

*1: Thrombus Burdenの評価

G0: Thrombusなし
G1: アンギオ上thrombusらしい所見
(Densityが薄い、Haziness、辺縁不整、閉塞部の凸面の隆起など)
G2: 明らかな血栓像があり、その最大径が血管径の1/2以下
G3: 血栓のサイズが血管径の1/2より大きく2倍より小さい
G4: 血栓のサイズが血管径の2倍以上
G5: 完全閉塞のため評価できず

*2: Honda Y et al., Circulation. 2003 Jul 8;108(1):2-5.

*3: Aoki J et al., Catheterization and Cardiovascular Interventions 69:380-386(2007), Umeda H et al., Int J Cardiol. 2009 Apr 17;133(3):321-6

*4: Shaikh F et al., Catheterization and Cardiovascular Interventions 71:614-618(2008)

*5: Stettler C., et al., Lancet 2007;370:937-48.

弊社は今後もCypherステントの安全、適正使用に関してその情報収集並びに提供を継続しつつ、Cypherステントの安全性・有効性に関して、実臨床における“Evidence”の蓄積に努力してまいります。今後も本研究並びにCypherステントの安全・適正使用に何卒ご支援・ご協力賜りますようお願い申し上げます。

■ CYPHER学術情報室フリーダイヤル ■

サイファー
0120-757-318

Cordis
a Johnson & Johnson company
Safe Patient, Save Patient!