

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16415

研究課題名（和文）医療機器レジストリーを用いた使用成績調査：有害事象報告のあり方の研究

研究課題名（英文）Postmarketing studies using medical device registries: reporting adverse events

研究代表者

隈丸 拓 (Kumamaru, Hiraku)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：00511461

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、レジストリーに登録された医療機器使用症例の術後合併症発生のタイミングを検証し、機器の安全性評価に資するデータ収集に関してエビデンスを構築することであった。経カテーテル大動脈弁置換術を対象に、術後1年間の重要有害事象発症のタイミングを評価した所、デバイスに関連した有害事象の発生は30日以内のものが92%、有害事象全体としても57%であり、術後30日間が機器の安全性モニタリングにおいて、特に重要な期間であることが示された。他の機器を対象とした既報論文のレビューからも類似の考察が得られたが、機器と患者背景によるバラつきがあり、各レジストリー運用過程での検証が重要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規に市場に導入された医療機器の実臨床における安全性や有効性の評価を、症例レジストリーなどを用いて実施する動きが進められている。データ登録には臨床現場への負荷がかかるため、効率的な仕組みが望まれる。今回の検証では、医療機器の例として経カテーテル大動脈弁置換術用生体弁の術後の合併症が、特に機器関連のものでは術後30日に集中しておきている事が、初めてタイミングに注目した形で報告された。術後30日間の重要性は、他の新規市販された機器の報告でも同様に見られたが、レジストリーごとの評価が重要であることが示唆され、今後のレジストリーと機器安全性評価の連携の設計に資する報告となった。

研究成果の概要（英文）： The objective of this study was to evaluate the timing of postprocedural adverse event occurrences among cases undergoing medical device insertion using device registries, in order to build real-world evidence for registry based data collection that assessed device safety.

For transcatheter aortic valve replacement, 92% of device related and 57% of overall severe adverse events occurring within 1 year after the procedure had occurred during the first 30 days. The finding supported the importance of the first 30 days post procedure in medical device safety monitoring. Review of previous published literature on post procedure adverse events for 3 other newly introduced devices revealed that while the importance of the first 30 days had been repeatedly shown, especially for device related events, variation in its strength also suggested that assessment is required for each new device registry during its initiation phase.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：市販後調査 医療機器 安全性

1. 研究開始当初の背景

現在「医薬品、医療機器などの品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に基づき、重篤な有害事象の可能性がある医療機器・新規性の高い医療機器の承認に際しては、製造販売する企業に対して市販後の使用成績調査が義務付けられている。医療機器は、医薬品に比べ、流通後の製品の改善・変更が多いこと、市販前臨床試験の研究デザインが限られていること、施術医師の経験や技術の違いが結果に影響を与えること、などから承認前の臨床試験データのみで市販後の安全性・有効性を評価することが難しく、販売後の製品の使用頻度や普及の程度、対象患者の背景、治療成績などを実社会のデータを用いて検証することが必要不可欠である。

使用成績調査のデータ収集は、製品販売企業に課せられる。しかし多忙な臨床現場の医療者達から施術患者の情報を効率的に得ることは必ずしも簡単ではなく、データの質の担保も難しい。そこで臨床学会などが主体となって運営する症例登録事業などと使用成績調査を連携させることで、効率的に質の高いデータの収集を行う取り組みが近年開始されている。しかし、登録事業との連携により登録される市販後調査データの質の向上が見込まれる一方、臨床現場におけるデータ登録負荷は増大する。特に、市販後調査対象症例と非対象症例について同様のデータ登録が行われる場合、前者の掲げる全有害事象登録や長期フォローアップによって、登録業務負荷は過大ともいえるレベルになってしまう。

2. 研究の目的

本研究では、レジストリに登録された医療機器使用症例のデータ登録やその術後アウトカム発生のタイミングなどを検証し、その機器の安全性の評価やモニタリングに資するデータ収集方法や登録の頻度などを評価することで、使用成績調査と連携したレジストリデータ収集の仕組みを検討する上でのエビデンス構築を目的とした。特に、レジストリをベースとして、医療機器の安全性の検証を損なうことなく、臨床現場のデータ登録負荷を減らすための仕組みの構築へ資するエビデンスを目指した。

3. 研究の方法

(1) レジストリと連携した市販後調査の一例として National Clinical Database のプラットフォーム上に構築された経カテーテル大動脈弁置換術レジストリのデータを用いて、施術後にどのようなタイミングで重症有害事象が発生しているかの分析を実施した。2013年10月から2015年2月の間に実施された症例を対象とし、施術後1年間を観測期間とした。特に施術後30日以内のイベントと31日以降のイベントを区別して累積イベント発生のペースを解析した。また、有害事象をデバイスに関連したもの、手技に関連したものの、死亡につながったものに分類したサブ解析を実施した。

(2) 上記分析の発見についてその外挿性を検証するため、他の医療デバイスにおける市販後調査においても類似の結果が得られるかの検証を計画した。しかし、使用を想定していた製品が途中で販売中止になってしまったことなどから、他の市販後調査データの検証が困難となった。そのため、近年国内において承認を得た医療機器3種(Bioabsorbable vascular

scaffold、Flow diverter、Transcatheter MV repair)を対象に、海外におけるレジストリを用いた実臨床での安全性評価研究論文をレビューし、有害事象イベントのタイミングの評価を実施した。

4. 研究成果

- (1) 観測期間中に実施登録された1201症例を対象に解析をおこなった。重症有害事象は全275件発生しており、202人の患者に起こっていた。発生のタイミングとしては重症有害事象全体の44%が施術後7日以内に発生しており、特にデバイスおよび手技に関連した重症有害事象はそれぞれ全体の86%と84%がこの期間に発生していた。また、30日以内に発生した割合は92%と94%であった。死亡につながった重症有害事象の発生については、術後7日間への集中はより少なく15%程度であり、累積発生数は31日以降も一定のペースで増加を続けた。

これらのことから、新規承認デバイスの安全性のモニタリングにおいて、施術後30日間は最も重要な期間であることが示唆された。レジストリのデータの質や持続的な運用を考える上では、臨床現場のデータ登録負荷と登録されたデータの有用性のバランスを検討し、登録スキームを設計・調整することが重要だと考えられる。

- (2) 3種の医療機器を用いたインターベンションの各論文における関連有害事象(もしくはアウトカム)発生のタイミングが施術後30日以内であった症例の割合を下記表へまとめた。アウトカムの発生のタイミングはデバイス及び対象アウトカムによって大きく変動していた。全体を通して、より医療機器に関連の強い有害事象ほど施術後30日以内の発生割合は高く、生命予後などの患者の背景因子が強く関連するアウトカムについては周術期のみではその全体像の把握が難しかった。同一のデバイスにおける同等のアウトカムのキャプチャにおいても患者背景などレジストリの性質によって発生のタイミング集積が異なるケースもあった。新規レジストリにおけるデータ収集設計においては、既存のレジストリからの情報は参考にはなるものの、当該レジストリの特徴の把握は必要であり、運用過程での検証と修正を繰り返すことが望ましいと考えられた。

表．レジストリを用いた医療機器を用いた施術の安全性評価

Device	Population	Adverse event type	% occurring within 30 days or 1 month among those with long term follow-up
Bioabsorbable vascular scaffold ⁽¹⁾	French national registry, 2072 patients	scaffold thrombosis or revascularization	Approx. 60-70% among 33 observed
Bioabsorbable vascular scaffold ⁽²⁾	Polish single center registry, 456 patients	scaffold thrombosis	83% (10 out of 12 observed)
Bioabsorbable vascular scaffold ⁽³⁾	GHOST-EU registry from 10 European centers, 1189 patients	Cardiac death, MI, reintervention / scaffold thrombosis	50% (2.2% of 4.4% at 6 month) / 71% (1.5% or 2.1% at 6 month)
Flow diverter ⁽⁴⁾	IntrePED registry from 17 centers, 793 patients	Neurologic morbidity / neurologic mortality	74% (44 out of 59) / 70% (21 out of 30)
Flow diverter ⁽⁵⁾	ASPIRe registry from 28 international centers, 191 patients	Neurologic morbidity / neurologic mortality	92% (12 out of 13) / 66% (2 out of 3)
Transcatheter MV repair ⁽⁶⁾	STS/ACC TVT registry, 1867 CMS linked patients	Heart failure hospitalization / MV surgery / death	23.3% among 254 overall / 90% among 10 overall / 20.2% among 336 overall
Transcatheter MV repair ⁽⁷⁾	TRAMI registry, 749 patients	Mortality / additional MV surgery / additional MV procedure	22.3% (34 out of 152 overall) / 60% (6 out of 10 overall) / 21.7% (5 out of 23 overall)

<文献リスト>

- 1) Cayla G et al. Archives of Cardiovascular Disease 2019 112, 113-123
- 2) Piegza J et al. Postępy Kardiologii Interwencyjnej 2018 14: 338-346
- 3) Capodanno D et al. EuroIntervention 2015; 10: 1144-1153
- 4) Kallmes DF et al. Am J Neuroradiology 2015; 36: 108-115
- 5) Kallmes D et al. Interventional Neurology 2016; 5: 89-99
- 6) Sorajja P et al. JACC 2017; 70: 2315-27
- 7) Puls M et al. European Heart Journal 2016; 37: 703-712

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

- 1) Handa N, Kumamaru H, Torikai K, Kohsaka S, Takayama M, Kobayashi J, Ogawa H, Shirato H, Ishii K, Koike K, Yokoyama Y, Miyata H, Motomura N, Sawa Y. Learning Curves for Transcatheter Aortic Valve Implantation under a Controlled Introduction System: Initial Analysis of a Japanese Nationwide Registry. Circulation Journal 2018; 82: 1951-58 doi: 10.1253/circj.CJ-18-0211
- 2) Handa N, Ishii K, Koike K, Kumamaru H, Miyata H, Motomura N. Nationwide Registries Associated with Cardiovascular Medical Devices in Japan. Pharmaceutical Regulatory Affairs 2016;

〔学会発表〕(計3件)

- 1) Hiraku Kumamaru, Shun Kohsaka, Koichi Maeda, Morimasa Takayama, Junjiro Kobayashi, Hisao Ogawa, Hiroaki Miyata, Noboru Motomura, Shigeru Saito, Hideyuki Shimizu, Yoshiki Sawa “Evaluating the pattern of severe adverse event occurrence after transcatheter aortic valve replacement in Japan.” 国際医薬経済・アウトカム研究学会(ISPOR) 日本部会学術集会 2018
- 2) 隈丸拓、半田宣弘、鳥飼敬、高山守正、小林順二郎、小川久雄、白土治己、石井健介、小池和央、横山敬正、宮田裕章、香坂俊、本村昇、澤芳樹「経カテーテル大動脈弁置換術レジストリーを用いた TAVI 用生体弁の市販後早期の安全性評価: 術者ラーニングカーブの分析」日本薬剤疫学会学術総会 2017
- 3) 隈丸拓、鳥飼慶 「臨床症例レジストリに連携した販売後使用成績調査: TAVI レジストリの例」日本冠疾患学会学術集会 2016 (招待講演)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 香坂 俊

ローマ字氏名: Kohsaka Shun

研究協力者氏名: 宮田 裕章

ローマ字氏名: Miyata Hiroaki

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。