

A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURYII (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial.

Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E, Carrie D, Ando K, Merkely B, Kornowski R, Eltchaninoff H, James S, Wijns W; CENTURY II Investigators.
Eur Heart J. 2014 Aug 7;35(30):2021-31.

背景：

1. 薬剤溶出冠動脈ステントの登場は、PCIのボトルネックの一つであった遠隔期再狭窄率の低下に大きく貢献した。
2. しかしその一方で晩期ステント血栓症の問題が明らかとなり、さらに抗血小板薬の長期2重投与(DAPT)が、出血イベントのリスク上昇をきたす臨床的ジレンマが問題となった。
3. 晩期血栓症ならびに neo-atherosclerosis の背景には永続性のポリマーが局所の炎症の一因となることが示唆され、薬剤溶出冠動脈ステントの改良のポイントとして、生体分解性ポリマーの開発が行われてきた。

本研究の試験デザイン：

多施設共同・ランダム化・単盲検・非劣性比較試験

使用機器：ザイエンス（耐久ポリマー型エベロリムス溶出ステント，以下 PP-EES）を対照機器としてアルチマスター（生体分解性ポリマー型シロリムス溶出ステント，以下 BP-SES）の安全性と有効性を検討した。

主要エンドポイント：TLF，デバイスに起因する心臓死，MI，あるいは再血行再建（TLR）

副次エンドポイント：TLFならびに患者に起因する TRF の頻度，TLR，TVF，ステント血栓症ならびに心臓死と心筋梗塞の頻度，出血合併症など

欧州・日本・韓国から患者をエントリー，さらに日本国内の承認審査（治験）データに使用する目的で，本邦での治験エントリー基準に合致する症例を，全患者群から抜粋した Cohort JR を設定しサブ解析に使用した。

総患者数 1123 名，最終的に BP-SES562 名，PP-EES557 名を ITT 解析対象とした。Cohort JR は総患者数 722 名，BP-SES366 名，PP-EES356 名にそれぞれ割り付けを行った。

Table 1: 患者背景，糖尿病患者は本邦におけるステント比較試験よりも少ない

Table 2: 病変ならびに手技背景，対象病変長は全コホートで 16.37~15.61mm，コホート JR で 16.92~15.85mm，使用されたステント本数は全コホートで 1.36~1.33 セット，コホート JR で 1.51~1.55 セットと比較的単区域病変であった。

Table 3: 非劣性証明（Per-protocol, ITT）ともに BP-SES の主要エンドポイントにおける非劣性が証明された

Figure 2: 300 日までの全イベント頻度を示す累積カーブ composite TLF rate

Table 4: 9ヶ月の臨床アウトカム

コホート JR における TLR は, BP-SES, PP-EES それぞれ, 2.21%, 2.27%と極めて低かった. ステント血栓症もそれぞれ 0.28%, 0.58%と有意差なく非劣性を証明した.

Table 5: Angiographic follow-up が 429 名(484 病変)で行われ. In-stent Late Loss は 0.18 mm

(PP-EES) と 0.26 mm (BP-SES) (P=0.003) in-segment Late Loss は 0.10 mm (PP-EES) と 0.09 mm (BP-SES) (P = 0.59) でありいずれも有意差はなかった.

結語 BP-SES はPP-EES に対して有効性ならびに安全性のいずれにおいても1年での非劣性を示した.

解釈における注意点: BP-SES は生体分解性ポリマーが4ヶ月で消失することから, 「4か月以降は BMS と同じ」と誤解されやすいが, 留置初期に局所にシロリムスがデリバリーされていることから, 実は BMS と全く同じ生体反応ではない. コホート JR で BP-SES で1例, PP-EES で2例のステント血栓症が報告されたが, いずれも DAPT 服用継続患者であった. 本研究の解釈をもって, BP-SES 患者における DAPT 期間の短縮化は, 直ちに適応すべきではない. 本研究では9ヶ月の時点で, 約90%の患者において DAPT が継続されており, 低い ST の発症に貢献している可能性が十分に考えられる. 今後 DAPT 期間の短縮化について, 木村剛先生 (京都大学) を PI として, STOP-DAPT2 試験が開始され, 当院も参加予定である. (研究全体の目標症例数 3000 例, 当院目標症例数 30 例)