

# 1 冠動脈ステント留置後の経口抗凝固療法の有無にかかわらず、出血リスクが高い患者における抗血小板療法の簡略化:非盲検ランダム化比較試験

Pieter C.スミッツ

,

エンリコ Frigoli

,

ヤン・タイセン

,

Peter Jüni

,

パスカル・ヴランクス

,

尾崎行雄

,

Marie-Claude Morice

,

ベルナール・シュヴァリエ

,

大沼義信

,

Stephan Windecker 氏

,

ピム A.L.トニーノ

,

Marco Roffi

,

マチエイ Lesiak

,

フェリックス・マフフーズ

,  
ヨゼフ Bartunek 氏

,  
David Hildick-Smith

,  
アントニオ・コロombo

,  
ゴラン・スタンコヴィッチ

,  
アンドレス Iñiguez

,  
カール・シュルツ

,  
ラン・コルノフスキー

,  
Paul J.L. Ong

,  
Mirvat Alasnaq

、...全ての著者を参照

初版:2021年8月29日 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056680>

Circulation.2021;144:1196-1211

## 2 抄録

### 3 背景:

冠動脈ステント留置後の経口抗凝固療法(OAC)の有無にかかわらず、出血リスクが高い患者における抗血小板療法(APT)の至適継続期間は依然として不明である。

### 4 方法:

Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen(Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Versus DAPT Regimen)試験では、出血リスクの高い患者 4579 名が、1 カ月間の 2 剤併用 APT 後に、2 剤併用 APT と非併用 APT にランダムに割り付けられ、OAC の適応により

層別化された。この部分集団解析では、OACの適応の有無にかかわらず、OACの適応を有する集団の転帰を報告する。OACの適応がある集団では、直ちに5カ月間のAPT単独投与(短縮レジメン)に変更するか、2カ月以上のAPT単独投与とその後のAPT単独投与(非短縮レジメン)に変更し、OACの適応がない集団では、11カ月間のAPT単独投与(短縮レジメン)に変更するか、5カ月以上のAPT単独投与とその後のAPT単独投与(非短縮レジメン)に変更した。ランダム化後335日目の主要評価項目は、純臨床有害転帰(全死亡、心筋梗塞、脳卒中および

## 5 結果:

OAC適応のある患者(n=1666;ハザード比[HR]0.83[95%CI,0.60-1.15]およびHR 0.88[95%CI,0.60-1.30])とOAC適応のない患者(n=2913;HR 1.01[95%CI,0.77-1.33]およびHR 1.06[95%CI,0.79-1.44];Pinteraction=0.35 および 0.45)では、APTの簡略化されたレジメンと簡略化されていないレジメンとの間で、正味の臨床臨床転帰または主要な有害心および脳イベントに差はみられなかった。Bleeding Academic Research Consortium 2、3、5の出血については、OAC適応のある患者(HR 0.83[95%CI,0.62-1.12])では有意差はみられなかったが、OAC適応のない患者(HR 0.55[95%CI,0.41-0.74];Pinteraction=0.057)では、APTの簡略化されたレジメンの方が出血が少なかった。OAC適応のない患者における出血の差は、主にBleeding Academic Research Consortium 2での出血の減少(HR 0.48[95%CI,0.33-0.69];Pinteraction=0.021)によるものであった。

## 6 結論:

OACの適応の有無にかかわらず出血リスクが高い患者では、短縮型APTを用いた場合に正味の有害臨床アウトカムと主要な有害心および脳イベントの発生率に差はみられず、OACの適応がない患者では出血率が低下した。

## 7 登録:

URL:<https://www.clinicaltrials.gov>;固有識別番号:NCT03023020.

## 8 臨床的観点

## 9 新着情報

- MASTER-DAPT 試験(Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated

Versus Standard DAPT Regimen)では、出血リスクの高い全患者を対象として、冠動脈ステント留置後の2剤併用抗血小板療法(短縮型[1カ月]vs 非短縮型[3-12カ月])および6カ月時点での抗血小板療法の中止について、短縮型(1カ月)と非短縮型(0カ月)を比較した。

- この事前に規定された部分集団解析では、経口抗凝固療法(OAC)の適応の有無にかかわらず、患者の転帰が報告される。
- 12カ月後のフォローアップでは、両サブグループにおいて、短縮型抗血小板療法レジメンと非短縮型抗血小板療法レジメンの虚血リスクおよび正味リスクに差はみられなかったが、臨床的に重要な出血イベントの発生数はOAC適応のない群で有意に少なかったのに対し、OAC適応のある群では出血イベントの発生数が数値的に少なかったのみであった。

## 10 臨床的意義とは何か

- MASTER-DAPT試験から得られたこのサブグループ解析により、OACの適応の有無にかかわらず、1カ月を超える2剤併用抗血小板療法はベネフィットをもたらさず、出血リスクを上昇させるのみであるというエビデンスが追加された。
- OACの適応がある患者では、6カ月後に抗血小板療法を中止する戦略をさらに検討する必要がある。

## 11 Introduction

閉塞性冠動脈疾患に対して冠動脈ステント留置術を受ける患者では、ステント血栓症などの虚血イベントのリスクを低下させるため、アスピリンとP2Y<sub>12</sub>受容体遮断薬から成る2剤併用抗血小板療法(DAPT)が一定期間必要である。薬剤溶出性冠動脈ステント留置後の抗血小板療法(APT)の至適継続期間については、特に出血リスクが高い患者では依然として議論の余地があり、死亡リスクは3~5倍上昇する<sup>1,2</sup>。冠動脈ステント留置術を受ける患者の約10%には、主に心房細動の合併が原因で経口抗凝固薬(OAC)の適応がある。<sup>3</sup>これらの患者はAPTとOAC療法を併用する必要があるため、臨床上のジレンマを呈する。OAC療法自体は出血リスクの上昇と関連しており、APTを追加することでリスクがさらに増幅される。<sup>4</sup>OAC療法を受けていない75歳以上の患者、または腎不全、活動性のがん、血液疾患、出血歴、手術の必要性、非ステロイド系抗炎症薬またはステロイドの長期使用、および脳梗塞を有する患者は、冠動脈ステント留置後の出血リスクが高いもう1つの大きな集団である<sup>5</sup>。

冠動脈ステント留置後の OAC 療法の有無にかかわらず、出血リスクが高い患者における APT の至適な併用療法および至適な持続期間に関するエビデンスはほとんど存在しない。ビタミン K 拮抗薬(VKA)と APT の併用療法を検討した比較的小規模なランダム化比較試験は 2 件のみであり、結果は一貫していない。6,7 より強力な P2Y12 阻害薬と非ビタミン K 拮抗薬である経口抗凝固薬(NOAC)の登場により、冠動脈ステント留置後の至適な抗血栓薬療法の発見はより複雑になってきている。4 件の NOAC を対象とした 4 件のランダム化試験では、主に NOAC と P2Y12 阻害薬(主に clopidogrel)の 2 剤併用療法と VKA および DAPT の 3 剤併用療法との比較に焦点が当てられた。8-11 これら 4 件の試験のメタアナリシスでは、最長 1 週間の 3 剤併用療法後の 2 剤併用療法は、長期(主に 6 カ月以上)の 3 剤併用療法と比較して出血リスクを有意に低下させたが、ステント内血栓の有意な増加および MI リスクのボーダーライン上の上昇という代償を払ったことが示されている 12-14。

MASTER-DAPT 試験(Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With a Abbreviable Polymer-Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen)は、冠動脈ステント留置術を受ける出血リスクの高い患者を対象として、短縮型 APT と非短縮型 APT の安全性を比較検討するためにデザインされた試験である。この試験のプロトコルでは、出血リスクの高い患者(OAC 療法の適応の有無を問わない)に対する APT の推奨度を層別化し、層別ランダム化を行った。事前に設定された解析では、OAC 療法の適応の有無を

## 12 方法

データ、解析方法及び試験資料は、結果の再現又は試験手順の再現を目的として他の研究者に提供されることはない。

## 13 試験デザイン

MASTER-DAPT 試験(URL:<https://www.clinicaltrials.gov>; Unique Identifier:NCT03023020)は、医師主導のランダム化非盲検非劣性試験であり、出血リスクが高く、生分解性ポリマーでコーティングされたシロリムス溶出ステント Ultimaster(Terumo Corporation, Tokyo, Japan)を留置された大部分が非選択の出血リスクの高い患者 15 を対象として、逐次優越性試験が実施された。本試験は、欧州、南米、中東、アジア及びオーストラリアの 30 カ国 140 施設で実施された。試験実施計画書は各国及び各施設で承認され、全ての患者から文書による同意が得られた。独立したデータ安全性モニタリング委員会が定期的に試験の実施状況及び患者

の安全性を審査した。試験組織及び参加施設については、データ補遺に記載されている。

## 14 患者

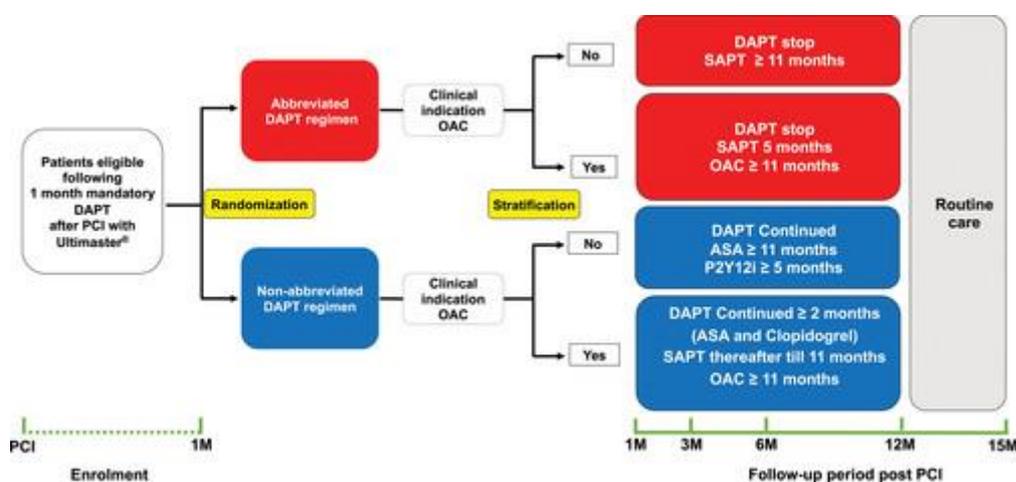
予定されていた全ての冠動脈狭窄に対して急性または慢性冠動脈症候群に対する Ultimaster スtent留置術を受けた出血リスクの高い患者は、指標手術後 1 カ月のランダム化時点まで無イベントであった場合に適格とされた。以下の基準のうち少なくとも 1 つを適用した場合に出血リスクの高い患者とされた:12 カ月以上の OAC(VKA または NOAC)療法、最近(12 カ月未満)の治療を必要としたアクセス不能部位での出血エピソード、過去(12 カ月未満)に治療を要した出血エピソードの既往があり、基礎原因が確定的に治療されていない場合に入院を必要とした出血エピソードの既往がある、75 歳以上、出血リスクの上昇に関連する全身状態(例、血液疾患または出血リスクの上昇に関連する既知の血液凝固異常)、確認された貧血(ランダム化前 4 週間以内のヘモグロビン値 11 g/dL 未満の反復または輸血と定義)、ステロイドまたは非ステロイド系抗炎症薬による長期治療の必要性、悪性疾患(皮膚以外)の診断、過去 6 カ月以内の脳卒中または一過性脳虚血発作の診断、stent留置後の 2 剤併用抗血小板療法(PR ECI CT-DAPT)スコアが 25.16 以上の患者。除外基準は最小限とし、過去 6 カ月以内に研究対象以外のstentが留置された患者、指標手術前のいずれかの時点で生体吸収性スキャフォールドが留置された患者、stent内再狭窄またはstent血栓症のために治療中の患者に限定した。詳細な選択基準および除外基準はデータ

## 15 ランダム化、マスキング、および手技

指標となる処置の 30~44 日後に、患者は非盲検の短縮型または非短縮型 APT レジメンに中央でランダムに割り付けられた(1:1 の比率)。ランダム化はウェブベースのシステムを用いて秘匿された。ランダム化順序はコンピュータで生成された。ランダムに選択されたブロックサイズ 2、4 または 6 でブロックされた。施設、12 カ月以内の急性心筋梗塞の既往、および 12 カ月以上の OAC 療法の適応により層別化された。このサブグループ解析では、OAC 適応の有無にかかわらず、集団の転帰を報告する。

図 1 に試験デザインと本解析の特定の部分集団を示す。OAC 療法の適応がある患者を簡略化治療群にランダムに割り付けたところ、DAPT は直ちに中止され、指標となる手技後 6 カ月間はシングル APT(SAPT)が継続され、その後は OAC 単独治療のみが継続された。OAC 療法を受けている患者を簡略化治療群にランダムに割り付けたところ、DAPT は直ちに中止され、指標となる手技後 12 カ月間はシングル

APT(SAPT)が継続された。OAC 療法の適応がない患者を簡略化治療群にランダムに割り付けたところ、DAPT は指標となる手技後 3 カ月間以上(ランダム化後 2 カ月以上)継続され、その後はアスピリンを併用する SAPT が継続された。OAC 療法の適応がない患者を簡略化治療群にランダムに割り付けたところ、DAPT は直ちに中止され、指標となる手技後 12 カ月間はシングル APT(SAPT)が継続された。OAC 療法の適応がない患者を簡略化治療群にランダムに割り付けたところ、OAC 療法の適応がない患者を簡略化治療群にランダムに割り付けたところ、DAPT は 6 カ月間以上(ランダム化後 5 カ月以上)継続され、その後はアスピリンを併用する SAPT が継続さ



- [ダウンロード数](#)
- [PowerPoint をダウンロードする](#)

図 1 試験デザインの概略図。ASA はアセチルサリチル酸、DAPT は 2 剤併用抗血小板療法、M は月、OAC は経口抗凝固療法、PCI は経皮的冠動脈インターベンション、SAPT は 1 剤併用抗血小板療法を示す。

フォローアップのための来院は、ランダム化後 60±14 日および 150±14 日に実施し、可能であれば施設訪問とし、ランダム化後 335±14 日には施設訪問のみとした。2つの独立した臨床研究機関(Cardiovascular European Research Center[マツシ]および Rotterdam[オランダ]Cardialysis)は、施設訪問および遠隔モニタリングのための来院を実施し、原資料を検証するとともに、事象の判定のための資料を収集した。全ての事象は、治療の割付を知らない独立した判定委員会によって判定された。全てのデータは中央データベース(Clinical Trial Unit[スイスベルン])に保存された。割り付けられた治療レジメンに対するアドヒアランス不良は、Nonadherence Academic Research Consortium 分類(Data Supplement の表 II)17 に従って評価された。

## 16 アウトカム

主要評価項目は、全死亡、心筋梗塞、脳卒中および Bleeding Academic Research Consortium(BARC)による3回または5回の出血イベント18の複合と定義された正味の臨床有害アウトカム、全死亡、心筋梗塞および脳卒中の複合と定義された主要な心臓および脳の有害事象、BARCによる2回、3回または5回の出血イベントの複合と定義された主要または臨床的に重要な非大出血とされた。

副次評価項目には、3つの主要評価項目(心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合評価項目、心血管死、心筋梗塞、ステント血栓症の確定または疑いのある状態、血行再建術の複合評価項目、脳卒中と一過性脳虚血発作の複合評価項目、BARC分類18に従って判定された全ての出血イベント)の個々の構成要素が含まれる。全ての評価項目は事前に設定されたものである。15全ての解析で、ランダム化から335日までの間に判定された評価項目の発生が評価された。

## 17 統計解析

データは intention-to-treat の原則に従って解析された。OAC 療法の適応の有無にかかわらず、ハザード比(95%信頼区間)を算出することによりアウトカムが個別に評価された。Com-Nougue 法 19 を用いてイベント発生までの時間が解析され、イベント発生率と P 値が算出された。本稿全体を通して原因別の推定値が報告されている。主要評価項目とされた患者については、イベント発生までの時間は、アウトカムイベントの発生日とランダム化日との差に1を加えた値として算出された。アウトカムイベントが発生し、335日目までの追跡が完了した患者については、打ち切りまでの時間は335日として算出された。臨床での追跡が不完全であった患者については、打ち切りまでの時間は、既知の臨床状態が最後に確認された日とランダム化日との差に1を加えた値として定義された。第3の主要評価項目とされた2つの主要評価項目については Kaplan-Meier 曲線が作成され、第3の主要評価項目とされた2つの主要評価項目については、死亡の発生時点で打ち切りとされた。第3の主要評価項目とされた2つの主要評価項目については、死亡の発生時点で打ち切りとされた。第3の主要評価項目とされた2つの主要評価項目については、死亡の発生時点で打ち切りとされた。第3の主要評価項目とされた2つの主要評価項目については、Kaplan-Meier 曲線が作成され、第3の主要評価項目とされた2つの主要評価項目については、死因別の Kaplan-Meier 曲線が作成され、第3の主要評価項目とされた2つの主要評価項目については、死因別の Kaplan-Meier 曲線が作成された335

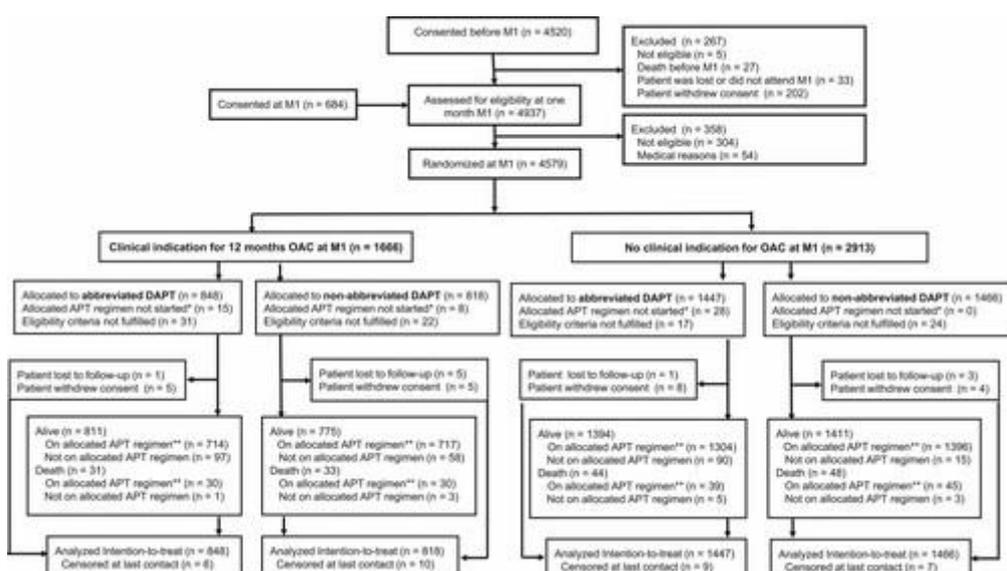
患者の部分集団におけるハザード比の均一性を検定するための P 値は、治療群と部分集団の構成比について交互作用を用いた Cox 比例ハザードモデルにより導かれたが、交互作用の 95%信頼区間及び P 値は多重性の調整は行われていないため、決定的な治療効果を推測するために用いるべきではない。

## 18 資金源の役割

本研究は非営利組織である European Cardiovascular Research Institute の後援および調整を受け、テルモから助成金を受けたが、試験計画、データの収集、データのモニタリング、解析、解釈および報告書の作成には、試験依頼者および資金提供者は一切関与しなかった。

## 19 結果

2017年2月28日から2019年12月5日までの間に5204人の患者がスクリーニングを受け、4579人(88.1%)がステント留置後の中央値34日(四分位範囲[IQR]32-39)にランダムに割り付けられ、そのうち1666人(36.4%)はOACの適応があり、2913人(63.6%)はOACの適応がなかった。OAC療法を受けた1666人のうち、848人が短縮型APT群に、818人が非短縮型APT群に割り付けられた(図2)。OAC療法を受けなかった2913人のうち、1447人が短縮型APT群に、1466人が非短縮型APT群に割り付けられた。OAC群の完全な追跡率は、短縮型APT群で99.3%、非短縮型APT群で98.8%、OAC療法を受けなかったサブグループではそれぞれ99.4%および99.5%であった。



- [ダウンロード数](#)
- [PowerPoint をダウンロードする](#)

図 2.患者の流れ M1=index coronary stent procedure 後 1 カ月。すなわち、最後に予定された冠動脈ステント留置術を意味する。APT は抗血小板療法、DAPT は 2 剤併用抗血小板療法、OAC は経口抗凝固薬を意味する。\*ランダム化後 14 日以内に開始されなかった場合、又はランダム化後 14 日以内の事象のために許可されていない代替レジメン。†335 日目又は過去の事象等のために許可された代替レジメン。正確に 335 日目に記録されなかった場合は、アドヒアランスに関する最後の情報が使用される。

ベースライン及び手技上の特徴は、データ補足指針の表 1 及び表 2 並びに表 III に記載されている。全体の平均±SD 年齢は 76.0±8.7 歳であった。平均 33.6%の患者が糖尿病の治療を受け、冠動脈ステント留置術の適応は 48.3%の患者で急性冠症候群であった。心房細動は OAC 群の患者の 84.2%に認められた。

表 1 OAC の臨床適応の有無に応じたベースライン特性

特徴	OAC の適応		OAC の適応はない
	DAPT の省略形 (n=848)	Nonabbrev DAPT(n=818)	DAPT の省略形 (n=1447)
年齢、y	73.5(8.8)	73.3(9.5)	77.7(8.3)
男性	636 人(75.0%)	612 人(74.8%)	954 人(65.9%)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28.6(4.9)	28.5(4.8)	26.5(4.4)
冠動脈疾患の家族歴	244 人(28.8%)	217 人(26.5%)	312 人(21.6%)
動脈高血圧	669 人(78.9%)	652 人(79.7%)	1097 人(75.8%)
コントロール不良の高血圧	50 例(5.9%)	36 例(4.4%)	69 人(4.8%)
糖尿病	279 人(32.9%)	283 人(34.6%)	475 人(32.8%)
高脂血症	581 人(68.5%)	559 人(68.3%)	961 人(66.4%)
喫煙状況			
全くなし	405 人(47.8%)	395/817 人(48.3%)	781/1442 人(54.2%)
既往	344 人(40.6%)	348/817 人(42.6%)	530/1442 人(36.8%)
現在	99(11.7%)	74/817 人(9.1%)	131/1442 人(9.1%)
左室駆出率、%	51.2(12.3)(805 例)	50.2(12.4)(779 例)	54.8(10.7)(1364 例)
病歴			
末梢血管疾患*	117 人(13.8%)	81(9.9%)	126 人(8.7%)
頸動脈疾患	56 例(6.6%)	39 例(4.8%)	64 人(4.4%)
心不全	222 人(26.2%)	233 人(28.5%)	207 人(14.3%)
心筋梗塞	172 人(20.3%)	169 人(20.7%)	262 人(18.1%)

表 1 OAC の臨床適応の有無に応じたベースライン特性

特徴	OAC の適応		OAC の適応はない
	DAPT の省略形 (n=848)	Nonabbrev DAPT(n=818)	DAPT の省略形 (n=1447)
PCI 療法	241 人(28.4%)	197 人(24.1%)	353 人(24.4%)
脳血管イベント	124 人(14.6%)	105 人(12.8%)	144 人(10.0%)
脳卒中	88(10.4%)	76 例(9.3%)	105 人(7.3%)
一過性脳虚血発作	42(5.0%)	31 人(3.8%)	44 人(3.0%)
未確定の脳血管イベント	5(0.6%)	5(0.6%)	6(0.4%)
動脈血栓塞栓症	15 例(1.8%)	9(1.1%)	16 例(1.1%)
静脈血栓塞栓症	83(9.8%)	83(10.1%)	41 例(2.8%)
CABG 手術	85 例(10.0%)	74(9.0%)	85 例(5.9%)
人工心臓弁	33 例(3.9%)	47 人(5.7%)	10(0.7%)
大動脈弁狭窄症	36/763 人(4.7%)	48/735 人(6.5%)	55/1306 人(4.2%)
適格な PCI の施行前後の出血	76 例(9.0%)	72(8.8%)	108 人(7.5%)
慢性肺疾患	101 人(11.9%)	102 人(12.5%)	154 人(10.6%)
慢性腎臓病†	156 人(18.4%)	156 人(19.1%)	262 人(18.1%)
肝疾患	12(1.4%)	14 例(1.7%)	17 例(1.2%)
心房細動	726 人(85.6%)	677 人(82.8%)	44 人(3.0%)
がんの既往	96 例(11.3%)	101 人(12.3%)	252 人(17.4%)
活動性のがん	24 例(2.8%)	24 例(2.9%)	86 例(5.9%)
血液性または血液凝固異常	77 例(9.1%)	80(9.8%)	213 人(14.7%)
ステロイドまたは NSAID による長期治療	65 名(7.7%)	76 例(9.3%)	137 人(9.5%)
VKA による治療歴	317 人(37.4%)	290 人(35.5%)	10(0.7%)
PR ECI TAL-DAPT スコア‡	24.9(11.2)	24.7(11.3)	28.0(10.6)
出血の既往	61 人(7.2%)	57 例(7.0%)	104 人(7.2%)
ヘモグロビン、g/L	13.6(1.8)	13.6(1.7)	13.0(1.8)
白血球数‡×10 <sup>9</sup> /L	8.6(18.0)	8.0(2.7)	8.1(4.3)
クレアチニンクリアランス § mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	71.8(23.3)	71.9(23.1)	70.1(24.4)

データは平均値(SD)、n(%)、欠測値の場合は n/n(%)で示す。abbrev は短縮型を示す;DAPT は 2 剤併用抗血小板療法;Nonabbrev は非短縮型を示す;NSAID は非ステロイド系抗炎症薬;OAC は経口抗凝固薬;PCI は経皮的冠動脈インターベンション;PR ECI-DAPT はステント留置術とその後の 2 剤併用抗血小板療法を受ける患者の出血性合併症を予測する;VKA はビタミン K 拮抗薬である。

\*間欠性跛行、閉鎖不全に対する末梢動脈バイパス、壊疽、急性動脈不全、未治療の動脈瘤(6 cm 以上),足関節上腕血圧比 $\leq 0.90$ ,および大動脈プラークと定義される。

†腎損傷(病理学的異常または損傷マーカー、血液もしくは尿検査または画像検査の異常など)または推定糸球体濾過量(GFR) $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> が 3 カ月以上持続する場合と定義される。

‡スクリーニング来院時に算出;n=1 白血球に起因するリスクなしに算出された PRECISE スコア。

§腎疾患における食事の修正。

表 2 OAC の臨床適応の有無に応じた手技の特徴

特徴	OAC の適応		OAC の適応はない
	短縮型 DAPT(n=848)	非短縮型 DAPT(n=818)	短縮型 DAPT(n=1447)
臨床像*			
安定狭心症	364 人(42.9%)	367 人(44.9%)	558 人(38.6%)
無症候性心筋虚血	101 人(11.9%)	131 人(16.0%)	144 人(10.0%)
NSTEMI	207 人(24.4%)	168 人(20.5%)	388 人(26.8%)
STEMI	67 人(7.9%)	72(8.8%)	206 人(14.2%)
不安定狭心症	109 人(12.9%)	80(9.8%)	151 人(10.4%)
臨床状態*			
Killip クラス II,III,または IV	89(10.5%)	90(11.0%)	163 人(11.3%)
心停止	9(1.1%)	12(1.5%)	17 例(1.2%)
心拍数、bpm	76.1(18.8)	76.5(18.2)	72.0(14.7)(1446 例)
SBP,mmHg	134.7(24.6)(846 例)	134.7(24.4)(817 例)	139.0(26.4)(1443 例)
手技上の特徴*			
動脈アクセス部位			
大腿動脈	122 人(14.4%)	101 人(12.3%)	238 人(16.4%)
橈骨	725 人(85.5%)	715 人(87.4%)	1205 人(83.3%)
上腕筋	1 例(0.1%)	2(0.2%)	4(0.3%)
IABP	8(0.9%)	8(1.0%)	16 例(1.1%)
LVAD	1 例(0.1%)	2(0.2%)	1 例(0.1%)
総造影剤量、mL	168.4(78.5)(841 例)	171.0(81.3)(810 例)	168.0(81.5)(1434 例)
手技中の薬剤*			
未分画ヘパリン	809 人(95.4%)	782 人(95.6%)	1375 人(95.0%)
(bivalirudin)ビバリルジン(bival	3(0.4%)	1 例(0.1%)	2(0.1%)

表 2 OAC の臨床適応の有無に応じた手技の特徴

特徴	OAC の適応		OAC の適応はない
	短縮型 DAPT(n=848)	非短縮型 DAPT(n=818)	短縮型 DAPT(n=1447)
LMWH	27 例(3.2%)	26 例(3.2%)	36 例(2.5%)
カングレラー	5(0.6%)	2(0.2%)	3(0.2%)
糖タンパク II/IIIa 阻害薬	28(3.3%)	21(2.6%)	58 例(4.0%)
PCI の総数†			
1 回	789 人(93.0%)	757 人(92.5%)	1304 人(90.1%)
2 個	57 例(6.7%)	60 人(7.3%)	134 人(9.3%)
3	2(0.2%)	1 例(0.1%)	9(0.6%)
患者 1 人当たりの治療血管数*			
1 回	648 人(76.4%)	607 人(74.2%)	1068 人(73.8%)
2 個	166 人(19.6%)	177 人(21.6%)	317 人(21.9%)
3	34(4.0%)	34(4.2%)	62 例(4.3%)
処理した容器			
左主幹部	50 例(5.9%)	44 人(5.4%)	76 例(5.3%)
LAD 動脈	449 人(52.9%)	442 人(54.0%)	791 人(54.7%)
左回旋枝	248 人(29.2%)	246 人(30.1%)	404 人(27.9%)
右冠動脈	301 人(35.5%)	284 人(34.7%)	553 人(38.2%)
バイパス術	15 例(1.8%)	19(2.3%)	23 例(1.6%)
患者当たりの治療病変数			
1 回	598 人(70.5%)	561 人(68.6%)	981 人(67.8%)
2 個	182 人(21.5%)	181 人(22.1%)	321 人(22.2%)
3 回以上	68(8.0%)	76 例(9.3%)	145 人(10.0%)
1 人当たりのステント留置病変数			
1 回	612 人(72.2%)	568 人(69.4%)	999 人(69.0%)
2 個	173 人(20.4%)	179 人(21.9%)	313 人(21.6%)
3 回以上	63 例(7.4%)	71 例(8.7%)	135 人(9.3%)
少なくとも 1 つの複合病変(B2 または C)	543 人(64.0%)	537 人(65.6%)	1019 人(70.4%)
患者当たりのステント数	1.7(1.1)	1.7(1.1)	1.8(1.2)
患者 1 人当たりの総ステント長、mm	37.5(28.1)	38.7(28.1)	40.3(29.9)
オーバーラップステント留置術	172 人(20.3%)	149 人(18.2%)	316 人(21.8%)
分岐部または 3 分岐部へのステント留置‡	32(3.8%)	41 例(5.0%)	51 例(3.5%)

データは平均値(SD)、n(%)、欠測値の場合は n/n(%)。bpm は 1 分間当たりの拍数を示す;DAPT(2 剤併用抗血小板療法);IABP(大動脈内バルーンポンプ);LAD(左前

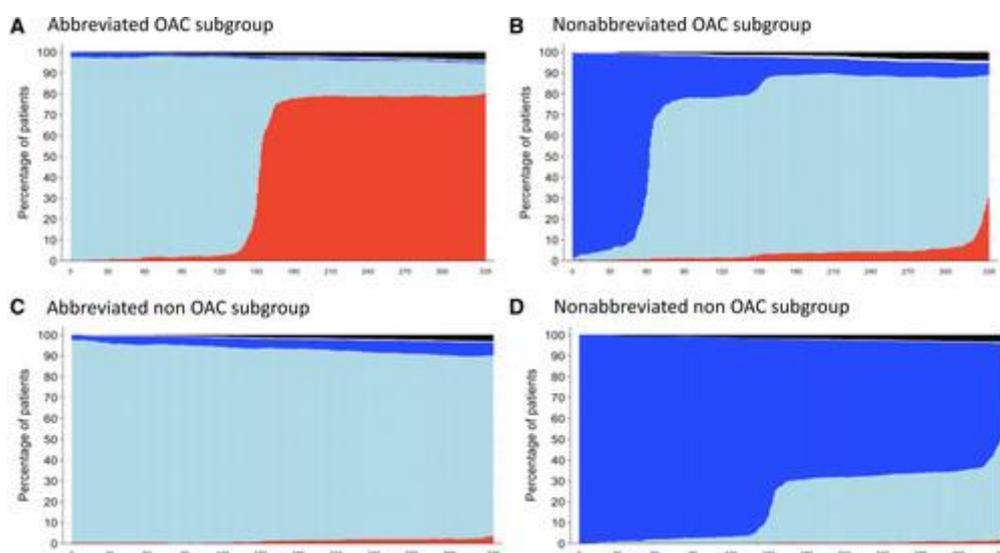
下行枝);LMWH(低分子ヘパリン);LVAD(左室補助人工心臓);NSTEMI(非 ST 上昇型心筋梗塞);OAC(経口抗凝固薬);PCI(経皮的冠動脈インターベンション);SBP(収縮期血圧);STEMI(ST 上昇型心筋梗塞)。

\*初回 PCI のみのデータ。

†1 回の PCI と最大 2 回の段階的 PCI。最後の PCI はランダム化の 1 カ月前の適切な PCI とした。

‡左主幹部を 2 血管と数える。

OAC 群では、患者の 64.9%に NOAC が投与され、33.5%に VKA が投与され(データ補遺の表 IV)、主に簡略群では clopidogrel との併用(98.8%)、非簡略群では aspirin+clopidogrel との併用(97.4%)であった。非 OAC 群では、アスピリン+clopidogrel との併用(67.8%)が最も頻繁に実施され、次いでアスピリンと ticagrelor が多かった(28.4%、データ補遺の表 V)。冠動脈ステント留置後の DAPT 期間の中央値は、簡略群では OAC 患者で 33 日(IQR,30-39)、OAC のない患者で 34 日(IQR,31-40)であり、非簡略群ではそれぞれ 96 日(IQR,90-114)および 364 日(IQR,190-369)であった。抗血小板薬の使用に関する詳細な情報を図 3 に示す。



- [ダウンロード数](#)
- [PowerPoint をダウンロードする](#)

図 3 経口抗凝固薬による治療を受けた患者と受けなかった患者におけるランダム化以降の 1 日当たりの抗血小板薬の使用状況 A:簡略化された APT に OAC の適応

がある患者 B:簡略化されていない APTに OAC の適応がある患者 C:簡略化されていない APTに OAC の適応がない患者(D)簡略化されていない APTに OAC の適応がない患者

暗青色=二重 APT,淡青色=単一 APT,赤色=APT なし、黒色=死亡、白色=情報なし。APT は抗血小板療法を示し、OAC は経口抗凝固療法を示す。

OAC サブグループでは、割り付けられた抗血小板薬レジメンに対するアドヒアランスは経時的に低下し、12 カ月時点で短縮群の方が非短縮群よりも低かった(それぞれ 82.7%対 95.8%; $P<0.001$ )。アドヒアランスに関する詳細な情報はデータ補足資料の図 I ならびに表 V および VI に記載されており、OAC 適応患者のうち、短縮群ではランダム化後 11 カ月の時点で依然として APT を使用していたのは 16.1%であった。

## 20 OAC 適応のある患者における転帰

OAC 患者における 12 カ月時点での臨床転帰を表 3 に示す。正味の有害な臨床転帰は、短縮群で 68 例(8.0%)、非短縮群で 78 例(9.6%)であった(HR 0.83[95%CI 0-60-1-15]; $P=0.26$ ;図 4A)。主要な心臓および脳の有害事象に差はなく、短縮群で 50 例(5.9%)、非短縮群で 54 例(6.7%)であった(HR 0.88[95%CI 0-60-1-30]; $P=0.53$ ;図 4B)。BARC 2、3、5 の出血は、短縮群で 83 例(9.9%)であったのに対し、非短縮群では 94 例(11.7%)であった(HR 0.83[95%CI 0-62-1-12]; $P=0.25$ ;図 4C)。脳血管イベントの発生数は短縮群の方が少なかった(HR 0.22[95%CI 0-06-0-77]; $P=0.01$ )。その他の転帰に群間差はなかった。

表 3 ランダム化後 11 カ月時点の臨床転帰(12 カ月時点のフォローアップ)

	OAC の臨床適応			Nogue 差 (95%信頼 区間)	Nogue P 値	OAC の臨床的適応	
	DAPT の 省略形 (n=848)	Nonabbrev DAPT(n=818)	HR*†(95%CI)			DAPT の省 略形 (n=1447)	Non- DAPT
全死亡、心筋梗塞、脳 卒中、出血の複合主要 評価項目 BARC 3 また は 5(NACE)	68(8.0)	78(9.6)	0.83 人(0.60~ 1.15 人)	-1.57(- 4.31~ 1.16)	0.26	104(7.2)	104(7.2)
全死亡、心筋梗塞、脳 卒中の複合主要評価 項目(MACCE)	50(5.9)	54(6.7)	0.88 人(0.60~ 1.30 人)	-0.74(- 3.09~ 1.60)	0.53	88(6.1)	84(5.9)
出血 BARC 2,3,または 5 の複合主要転帰	83(9.9)	94(11.7)	0.83 人(0.62~ 1.12 人)	-1.75(- 4.75~ 1.25)	0.25	65 歳(4.6 人)	117(11.7)

表 3 ランダム化後 11 カ月時点の臨床転帰(12 カ月時点のフォローアップ)(%)

	OAC の臨床適応			Nogue 差 (95%信頼 区間)	Nogue P 値	OAC の臨床的適	
	DAPT の 省略形 (n=848)	Nonabbrev DAPT(n=818)	HR*†(95%CI)			DAPT の省 略形 (n=1447)	Non DAP
死亡(De	31(3.7)	33(4.1)	0.90 人(0.55~ 1.47 人)	-0.40(- 2.26~ 1.46)	0.67	44(3.1)	48(3.1)
心血管死	16(1.9)	21(2.6)	0.73 人(0.38~ 1.40 人)	-0.70(- 2.14~ 0.74)	0.34	21(1.5)	23(1.5)
心血管系以外の死亡	11(1.3)	7(0.9)	1.51 人(0.58~ 3.88 人)	0.44(-0.57 ~1.45)	0.40	18(1.3)	21(1.3)
脳血管発作	3(0.4)	13(1.6)	0.22 人(0.06~ 0.77 人)	-1.26(- 2.23~ 0.30)	0.01	14(1.0)	19(1.3)
脳卒中 §	2(0.2)	10(1.3)	0.19 人(0.04~ 0.87 人)	-1.01(- 1.85~ 0.17)	0.02	10(0.7)	13(0.9)
虚血性脳卒中	2(0.2)	9(1.1)	0.21(0.05~ 0.99)	-0.89(- 1.69~ 0.09)	0.03	9(0.6)	9(0.6)
出血性脳卒中	0(0.0)	2(0.3)	0.19(0.01~ 3.95)	-0.25(- 0.60~ 0.10)	0.16	1(0.1)	3(0.2)
一過性脳虚血発作	1(0.1)	3(0.4)	0.32(0.03~ 3.06)	-0.25(- 0.74~ 0.24)	0.31	4(0.3)	6(0.4)
心筋梗塞	19(2.3)	17(2.1)	1.07 人(0.56~ 2.06 人)	0.16(-1.27 ~1.59)	0.83	41(2.9)	32(2.3)
遅発性の definite また は probable ステント血 栓症	3(0.4)	4(0.5)	0.72 人(0.16~ 3.21 人)	-0.14(- 0.78~ 0.50)	0.66	11(0.8)	5(0.3)
遅発性の definite ステ ント血栓症	2(0.2)	3(0.4)	0.64 人(0.11~ 3.82 人)	-0.14(- 0.68~ 0.41)	0.62	9(0.6)	4(0.3)
遅発性のおそらくステ ント血栓症	1(0.1)	1(0.1)	0.96 人(0.06~ 15.32 人)	-0.01(- 0.35~ 0.34)	0.98	2(0.1)	1(0.1)

表 3 ランダム化後 11 カ月時点の臨床転帰(12 カ月時点のフォローアップ)

出血性 BARC 分類	OAC の臨床適応		HR*†(95%CI)	Nogue 差 (95%信頼 区間)	Nogue P 値	OAC の臨床的適応	
	DAPT の 省略形 (n=848)	Nonabbrev DAPT(n=818)				DAPT の省 略形 (n=1447)	Nonabbrev DAPT(n=1447)
1 型	34(4.1)	47(5.8)	0.69 人(0.44~ 1.07 人)	-1.77(- 3.87~ 0.33)	0.10	31(2.2)	62(4.3)
2 型	60(7.2)	65 歳(8.1 人)	0.88 人(0.62~ 1.24 人)	-0.91(- 3.48~ 1.66)	0.49	42(3.0)	87(6.1)
3 型	26(3.1)	33(4.1)	0.75 人(0.45~ 1.26 人)	-0.99(- 2.80~ 0.82)	0.28	27(1.9)	26(1.9)
3a 型	11(1.3)	18(2.2)	0.58 人(0.28~ 1.24 人)	-0.92(- 2.21~ 0.36)	0.16	15(1.1)	12(0.9)
3b 型	13(1.6)	12(1.5)	1.04 人(0.47~ 2.27 人)	0.07(-1.12 ~1.26)	0.91	8(0.6)	8(0.6)
3c 型	3(0.4)	3(0.4)	0.96 人(0.19~ 4.75 人)	-0.01(- 0.60~ 0.58)	0.97	4(0.3)	6(0.4)
4 型	0(0.0)	0(0.0)			...	0(0.0)	0(0.0)
5 型	1(0.1)	3(0.4)	0.32(0.03~ 3.07)	-0.26(- 0.75~ 0.23)	0.30	1(0.1)	5(0.4)
5a 型	0(0.0)	1(0.1)	0.32(0.01~ 7.84)	-0.13(- 0.38~ 0.12)	0.32	0(0.0)	1(0.1)
5b 型	1(0.1)	2(0.3)	0.48 人(0.04~ 5.29 人)	-0.13(- 0.55~ 0.29)	0.55	1(0.1)	4(0.3)
3 型または 5 型	27(3.2)	36(4.5)	0.71 人(0.43~ 1.18 人)	-1.24(- 3.11~ 0.62)	0.19	28(2.0)	31(2.2)

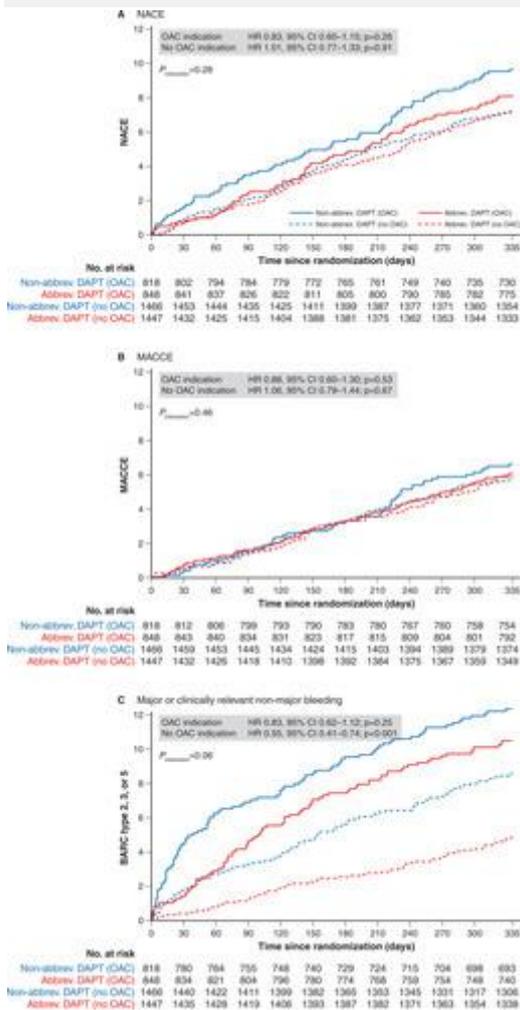
別に規定するもののほか、n(%)で示す。略語は略語を示す;BARC は Bleeding Academic Research Consortium;DAPT は 2 剤併用抗血小板療法;HR はハザード比;MACCE は主要な心・脳有害事象;NACE は net adverse clinical outcomes;Nonabbrev は省略せず;OAC は経口抗凝固薬。

\*ハザード比(95%信頼区間)は Cox による初回イベント発生までの時間の解析に基づく。

†事象が 0 件の場合の連続性のリスク比(95%CI)

‡臨床適応の 12 ヶ月時点での HR に対する修飾作用の交互作用 P 値検定

§未確定の脳卒中を含む。



- [ダウンロード数](#)
- [PowerPoint をダウンロードする](#)

図 4 ランダム化後 11 ヶ月時点(12 ヶ月のフォローアップ)における 3 つの主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線 Net adverse clinical events(A),major cardiovascular events(B),major or clinically relevant nonmajor bleeding(C).略語は略

称;BARC:Bleeding Academic Research Consortium;DAPT:dual antiplatelet therapy;HR:ハザード比;MACCE:major adverse cardiac and cerebral events;NACE:net adverse clinical outcomes;OAC:oral anticoagulation

ランダム化後 150 日目のランドマーク解析では、OAC の適応がある患者において、時間に関する主要評価項目と副次評価項目で一貫した治療効果が示された(表 4)。数値的には、BARC 3 または BARC 5 の出血イベントは、非短縮群と比較して短縮群で最初の 150 日間に少なかった。APT を中止した 150 日から 335 日までの間では、短縮群における虚血イベントおよび出血イベントに差は認められなかった。

表 4 OAC(Intention-To-Treat)の臨床的適応の有無に応じた 150 日時点(6 カ月時点)でのランドマ

	OAC の適応		ハザード比 (95%信頼区 間)*	P 相 P 値 相互作用†	OAC の適応はない	
	DAPT の 省略形 (n=848)	DAPT の省略 形以外(n=818)			DAPT の省 略形 (n=1447)	DAPT の省略 以外(n=1466)
全死亡、心筋梗塞、脳 卒中、出血の複合主要 評価項目 BARC 3 また は 5(NACE)				0.97		
0~150 日	35 例(4.1%)	40 例(4.9%)	0.83 人(0.53 ~1.31 人)	0.43	51 例(3.5%)	55 人(3.8%)
151~335 日	33/811 人 (4.1%)	38/771 人 (4.9%)	0.82 人(0.52 ~1.31 人)	0.41	53/1388 人 (3.8%)	49/1409 人(3.5%)
全死亡、心筋梗塞、脳 卒中の複合主要評価項 目(MACCE)				0.58		
0~150 日	23 例(2.7%)	22(2.7%)	1.00 人(0.56 ~1.80 人)	0.99	41 例(2.9%)	42(2.9%)
151~335 日	27/823 人 (3.3%)	32/789 人 (4.1%)	0.80 人(0.48 ~1.34 人)	0.40	47/1398 人 (3.4%)	42/1422 人(3.0%)
出血 BARC 2,3,または 5 の複合主要転帰				0.70		
0~150 日	56 例(6.7%)	66(8.1%)	0.80 人(0.56 ~1.14 人)	0.22	30(2.1%)	64 人(4.4%)

表 4 OAC(Intention-To-Treat)の臨床的適応の有無に応じた 150 日時点(6 カ月時点)でのランダム

	OAC の適応			P 値	P 相 相互作用†	OAC の適応はない	
	DAPT の 省略形 (n=848)	DAPT の省略 形以外(n=818)	ハザード比 (95%信頼区 間)*			DAPT の省 略形 (n=1447)	DAPT の省略 形以外(n=1466)
151~335 日	27/780 人 (3.5%)	28/738 人 (3.8%)	0.91 人(0.53 ~1.54 人)	0.72		35/1393 人 (2.5%)	53/1381 人(3
出血性 BARC 3 または 5					0.34		
0~150 日	14 例(1.7%)	23 例(2.8%)	0.58 人(0.30 ~1.13 人)	0.11		12(0.8%)	17 例(1.2%)
151~335 日	13/820 人 (1.6%)	13/780 人 (1.7%)	0.95 人(0.44 ~2.05 人)	0.90		16/1410 人 (1.1%)	14/1427 人(1
全死因死亡					0.33		
0~150 日	14 例(1.7%)	11 例(1.4%)	1.22 人(0.56 ~2.69 人)	0.62		18(1.3%)	23 例(1.6%)
151~335 日	17/832 人 (2.0%)	22/800 人 (2.8%)	0.74 人(0.39 ~1.39 人)	0.35		26/1421 人 (1.8%)	25/1441 人(1
脳血管発作					0.52		
0~150 日	2(0.2%)	6(0.7%)	0.32 人(0.07 ~1.59 人)	0.16		6(0.4%)	6(0.4%)
151~335 日	1/830 人 (0.1%)	7/794(0.9%)	0.14(0.02~ 1.10)	0.062		8/1416 人 (0.6%)	13/1436(0.9%
心筋梗塞					0.79		
0~150 日	7(0.8%)	7(0.9%)	0.96 人(0.34 ~2.74 人)	0.94		20(1.4%)	19(1.3%)
151~335 日	12/825 人 (1.5%)	10/794 人 (1.3%)	1.15 人(0.50 ~2.67 人)	0.74		21/1402 人 (1.5%)	13/1423(0.9%
明らかなステント血栓症				...	...		

表 4 OAC(Intention-To-Treat)の臨床的適応の有無に応じた 150 日時点(6 カ月時点)でのランダム

	OAC の適応			P 相 相互作用†	OAC の適応はない	
	DAPT の 省略形 (n=848)	DAPT の省略 形以外(n=818)	ハザード比 (95%信頼区 間)*		DAPT の省 略形 (n=1447)	DAPT の省略 形以外(n=1466)
0~150 日	0 人(0.0%)	1 例(0.1%)			4(0.3%)	2(0.1%)
151~335 日	2/832 人 (0.2%)	2/799 人(0.3%)	0.96 人(0.14 ~6.79 人)	0.96	5/1417 人 (0.4%)	2/1439 人(0.1%)

略称は略語;BARC は Bleeding Academic Research Consortium;DAPT は dual antiplatelet treatment;HR はハザード比;MACCE は主要な心臓および脳の有害事象;NACE は net adverse clinical outcomes;Nonabbrev は省略せず;OAC は経口抗凝固薬。

\*ハザード比(95%信頼区間)は、ランダム化後 150 日時点のランドマーク解析を用いた Cox's time-to-first-event analysis による。

†ランダム化時の交互作用の P 値(短縮型対非短縮型 DAPT)×期間(0150 日対 150-335 日)の修飾作用

## 21 OAC の適応がない患者における転帰

OAC の適応がない患者における 12 カ月時点での臨床転帰を表 3 に示す。正味の有害臨床転帰については、短縮群と非短縮群で差は認められなかった(それぞれ 104[7.2%]vs 104[7.1%];HR 1.01[95%CI 0.77-1.33];P=0.91;図 4A)。主要な心臓および脳の有害事象についても、治療群間で差は認められなかった(88[6.1%]vs 84[5.7%];HR 1.06[95%CI 0.79-1.44];P=0.67;図 4B)。BARC 2、3、5 回の出血は短縮群で少なかった(65[4.6%]vs 117[8.1%];HR 0.55[95%CI 0.41-0.74];P<0.001;図 4C)。BARC 1 及び BARC 2 の出血は短縮群で少なかった(それぞれ P=0.001 及び P<0.001)。

ランダム化後 150 日目のランドマーク解析では、OAC の適応がない患者において、主要評価項目と副次評価項目の時点で一貫した治療効果が示された(表 4)。

## 22 OAC を有する患者と有しない患者との間の治療効果の一貫性

簡略化された APT と簡略化されていない APT の治療効果は、OAC 適応の有無にかかわらず一貫して認められたが、主要評価項目である BARC 2、3、5 の出血と副次評価項目である BARC 2 の出血を除いて、いずれの HR も OAC 適応のない患者の方が低く、それぞれ境界域( $P_{interaction}=0.057$ )と有意( $P_{interaction}=0.021$ )の交互作用試験が認められた。

主要評価項目である BARC 2 回目、3 回目又は 5 回目の出血の割合は、OAC 治療群の方が非 OAC 治療群よりも 2 倍高かったが、最初の虚血イベントの発生率は両サブグループで差はなかった(図 4B 及び 4C)。

### 23 治験実施計画書に適合した対象集団

治験実施計画書に適合した対象集団では、主要な所見に変化はみられなかった(補遺の表 VII 及び VIII)。治験実施計画書に適合した対象集団を定義するために用いた治験実施計画書違反の概要を補遺の表 IX に要約している。

### 24 討論

MASTER-DAPT 試験から得られたこの部分集団解析の主な知見は 3 倍である。第一に、APT の簡略化戦略では、生分解性ポリマーでコーティングしたシロリムス溶出ステントによる冠動脈ステント留置後 1 カ月で DAPT を中止したところ、OAC 療法の有無にかかわらず、虚血イベントおよびネットイベントの発生率に差はみられなかった。第二に、1 カ月で DAPT を中止し、SAPT を継続することで、OAC の適応がない出血リスクが高い患者で臨床的に重要な出血リスクが有意に低下し、OAC の適応がある患者では数値的にも低下した。第三に、冠動脈ステント留置後 6 カ月で SAPT を中止しても、OAC の適応がない出血リスクの高い患者では虚血イベントや OAC の適応がある患者での出血イベントの予防には効果がないことが示されたが、かなりの割合の患者が割り付けられた APT の簡略化レジメンを遵守せず、冠動脈ステント留置後 6 カ月で APT を中止しなかった。これらの知見には以下の意味がある:OAC の適応の有無にかかわらず、出血リスクが高い患者では 1 カ月後に DAPT を中止することが安全かつ有益であり、OAC 療法を受けている

出血リスクの高い患者が冠動脈ステント留置術を受ける患者のかなりの割合を占めている 20。この高出血リスク集団は不均一な集団で構成されており、OAC 療法の併用の必要性に基づいて 2 つの大きなサブグループを特定することが可能である。321 一方、ステント留置後の OAC 療法単独ではステント血栓症などの虚血性合併症の予防には不十分である。2223。したがって、ガイドライン 24-27 では、冠動脈ステント

留置後の出血リスクの高い患者に対して、APT 療法と OAC 療法の併用の必要性は出血リスクを高めることから、APT 療法と OAC 療法の併用の必要性は出血リスクを高めることから、APT 療法と OAC 療法のどちらを施行するかによって、異なる APT 戦略を選択することが推奨されている。この推奨に基づき、MASTER-DAPT 試験は、APT 療法と OAC 療法のどちらを施行するかによって、層別化されたサブグループごとに 2 つの APT 戦略を用いた全員参加型の高出血リスク試験としてデザインされた。OAC の適応がない非短縮型 APT レジメンに割り付けられた患者には、ガイドラインに従って最低 6 カ月間の DAPT を受けた。実験的な短縮型 APT 治療群に割り付けられた患者には、1 カ月間の DAPT を受けた。202829 しかしながら、O3 剤併用療法の短期間で出血イベントが大幅に減少することが示された一方で、アスピリン中止後の最初の数週間に集中した可能性が高いステント血栓症の発生率も高く (30)、急性冠症候群の有無にかかわらず一貫して認められている 12。今回の知見は観察データと一致しており、31 研究では OAC 患者において DAPT 1 カ月後に虚血イベントのリバウンドがみられなかった。2427 614 8-11 8911

北米および欧州のガイドライン 25-27 では、OAC 集団において 6 カ月後に APT を中止すること(エビデンスレベル C)が推奨されているが、6 カ月後に APT を中止した場合と SAPT を中止した場合の価値を実際に検討した試験は過去に存在しなかった。今回の研究では、6 カ月後に APT を中止した場合の明確な有益性を示すことができなかった。これは、このサブグループ解析で検出力が不十分であったことと、割付けられた簡略化された治療レジメンを遵守しなかった患者がかなりの割合で 6 カ月後に SAPT を継続したことが原因である可能性が非常に高いと考えられる。虚血イベントの増加がみられないことと出血イベントの減少がこのノンアドヒアランスと関連しているかどうかについては

出血リスクが高い集団を対象とした今回の試験では、OAC 群の出血リスクが非 OAC 群と比較して、OAC 群で出血率が 2 倍高かったことが観察された。これは一部には非 OAC 群の DAPT レジメンが相対的に長いことで説明できるが、短縮 APT 群では説明できない。さらに、OAC 群のほとんどの患者が NOAC による治療を受けており(64.9%)、VKA 群と NOAC 群との間で転帰に差はみられなかった(データは示されていない)。OAC 群と非 OAC 群との間で出血リスクが高いことから、すでに出血リスクが高いと分類されている OAC 群では、ランダム化後最初の 150 日間に BARC 3 又は 5 回の出血率が数値的に低かったのに対し、短縮 APT 群ではこの点は明らかではなかった。一方、短縮 APT 群では BARC 2 回の出血率が有意に低かったのに対し、OAC 群では BARC 2 回の出血率が有意に低かった。OAC 群と非 OAC 群との間で出血の重症度に関するこの異なるシグナルが認められたのは、OAC 群の患者では OAC 群の患者よりも出血リスクが高かったためであると考えられる。

もう1つの興味深い知見は、OACサブグループの短縮型APT群で虚血性脳卒中のリスクが低下したことであり(P=0.03)、同様の知見がWOEST試験(What is the Optimal Antiplatelet&Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulant and Coronary Stenting)でも認められた(P=0.056)<sup>7</sup>。この逆説的な知見が、短縮型以外のDAPT群におけるVKAまたはNOACの低用量投与と関連しているのか、あるいはこの低頻度イベントの偶然の結果であるのかは、依然として明らかにされていない。

ランダム化試験にはそれぞれ長所と短所がある。ランダム化が1カ月時点で行われたという事実は、1カ月前に虚血イベントが発生した患者がランダム化から除外されたことから、虚血リスクの低い患者が選択されたことを示している可能性がある。しかしながら、追跡調査期間が30日間で問題のない患者のみを試験に組み入れることは、臨床業務に類似しており、DAPTの継続と中止の間の臨床的な均衡が疑わしく非倫理的な患者を組み入れないようにするものである。一方、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後に出血イベントが管理可能であったが、ランダム化の1週間前に安定していた患者は、出血リスクが事実上高いことから組み入れることができた。我々の試験では、1カ月時点で割り付けられた治療戦略の比較が開始されており、両サブグループがDAPTを受けている間にランダム化前に発生した事象が本試験の結果を妨げなかったことから、1カ月時点でのランダム化が望ましい戦略である。

ノンアドヒアランスはランダム化試験でしばしば発生し、結果に重要な影響を及ぼす可能性がある。一般的に、20%未満のノンアドヒアランスは十分に許容されると考えられるが、20%というカットオフ値は恣意的であり、ノンアドヒアランスが発生したいくつかの理由を包含するものである。MASTER-DAPT試験では、ノンアドヒアランスについて慎重なモニタリングと分類が行われた<sup>17</sup>。今回の試験では、OACサブグループの短縮版APTにおいてアドヒアランスの有意な低下が認められた。治験実施計画書では6カ月後の中止が規定されていたのに対し、かなりの数の患者が6カ月後にAPTを継続していた。治験実施計画書では6カ月後の中止が規定されていたが、治験実施計画書のモニタリング中にこの現象に気づき、全ての治験責任医師にこの治験実施計画書違反を認識させようと試みた。残念なことに、試験期間中に各国の試験責任者や地域の治験責任医師と多くのコミュニケーションが行われたにもかかわらず、Nonアドヒアランス Academic Research Consortium 2(一時的)およびNonアドヒアランス Academic Research Consortium 3(永続的中止)によるノンアドヒアランスのパターンは、OACサブグループの

いくつかの限界を認識する必要がある。これは部分集団解析であり(ただし、検討された部分集団は事前に設定され、ランダム化時に層別化されていた)、主要評価項目及び個々のエンドポイント(心筋梗塞、ステント血栓症など)に対する検出力がなかったため、結果の解釈には注意が必要である。治療割り付けは非盲検下で行われたが、これは治療戦略試験であることと、3種類の経口 P2Y12 阻害薬およびアスピリンに対する治療をマスクすることが不可能であることを反映したものであった。割り付けられた APT レジメンに対するアドヒアランス不良は、OAC サブグループの簡略化 APT 群でより多くみられた。本試験では、生分解性ポリマーシロリムス溶出ステントの留置を受けた出血リスクの高い患者を対象としたが、出血リスクが高くない患者や他の種類のステントを留置された患者には本結果が及ばない可能性がある。

## 26 結論

血管造影上の制限が最小限であった出血リスクの高い全患者集団において、冠動脈ステント挿入から 1 カ月後に DAPT を中止することは、OAC の有無にかかわらず出血リスクの低下と関連しており、追加の虚血リスクは認められなかった。OAC 投与中の患者における 6 カ月後の APT の中止については、さらに検討する必要がある。

## 27 非標準の略語および頭字語

APT	抗血小板療法
BARC 試験	Bleeding Academic Research Consortium(出血)
ダッ	二重抗血小板療法
HR	ハザード比
MACCE	心臓および脳の重大な有害事象
マスター DAPT	DAPT 短縮レジメンと標準 DAPT レジメンによる生体吸収性ポリマーコーティングリスクが高い患者の管理
NACE(米国)	正味の有害臨床転帰

ナルコレプシ  
— ノンアドヒアランス Academic Research Consortium

NOAC 試験 非ビタミン K 拮抗薬の経口抗凝固薬

NSAID 非ステロイド系抗炎症薬

OAC 試験 経口抗凝固療法

正確な スtent留置術とその後の 2 剤併用抗血小板療法を受ける患者における出血性

SAPT 試験 単独抗血小板療法

VKA ビタミン K 拮抗薬

## 28 謝辞

Sophie London-Smith, PhD (MedLink Healthcare Communications medlink healthcare communications, London, United Kingdom) から提供され、European Cardiovascular Research Institute から資金提供を受けた。本試験への資金拠出に際して Dragica Paunovic, MD からの助力と支援に深く感謝する。ラッシュトン

## 29 資金源

本研究は非営利組織である European Cardiovascular Research Institute がスポンサーとなり、テルモから助成金を受けた。

## 30 補足資料

DAPT 試験の試験責任者

拡張された方法

データ補足表 I~IX

データ補遺図 I



Forschung, Vifor, Bristol Myers Squibb SA, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, Vesalio, Novartis, Chiesi および PhaseBio からの個人報酬を報告している。他の著者らは矛盾はないと報告している。

## 31 脚注

\*「Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbent Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen Trial」における治験責任医師の完全なリストはデータ補足資料に記載されている。

Data Supplement は本論文とともに

<https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056680> から入手できる。

資金源と開示については、1209 ページを参照のこと。

<https://www.ahajournals.org/journal/circ>

通信:Pieter C.スミッツ、MD,PhD,Department of Cardiology, Maasstad Ziekenhuis, Maasstadweg 21, 3079 DZ Rotterdam, The Netherlands. E メール: [smitssp@maasstadziekenhuis.nl](mailto:smitssp@maasstadziekenhuis.nl)

## 32 参考文献

- 1. Généreux P, Giustino G, Witzenbichler B, Weisz G, Stuckey TD, リナルディ MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, et al. 経皮的冠動脈インターベンション後の退院後出血の発生率、予測因子、影響。J Am Coll Cardiol. 2015;66:1036-1045. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1323  
Crossref Medline Google Scholar
- 2. Valle JA, Shetterly S, マドックス TM, Ho PM, Bradley SM, サンドウ A, Magid D, Tsai TT. Postdischarge bleeding after percutaneous coronary intervention and sequent mortality and myocardial infarction: insights from the HMO Research Network-Stent Registry. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9:e003519. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003519  
Link Google 学者

- 3.カルヤライネン PP,Porela P,イリタロ A,Vikman S,ニーマン K,Vaittinen MA,アイラクシネン TJ,ニエメラ M,Vahlberg T,アイラクシネン KE.Safety and efficacy of antiplatelet-warfarin combination therapy after coronary stenting.Eur Heart J.2007;28:726-732.doi:10.1093/eurheartj/ehl488CrossrefMedlineGoogle 学者
- 4.Mega JL,Simon T.Pharmacology of antithrombolytic drugs:a assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatment.Lancet.2015;386:281-291.doi:10.1016/S0140-6736(15)60243-4CrossrefMedlineGoogle Scholar
- 5.Urban P,メフラン R,Colleran R,Angiolillo DJ,Byrne RA,Capodanno D,Cuisset T,Cutlip D,Eerdmans P,Eikelboom J,et al.経皮的冠動脈インターベンションを受ける患者における高出血リスクの定義。Circulation.2019;140:240-261.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167 LinkGoogle 奨学生
- 6.フィードラーKA、メン M、Mehilli J、Schulz-Schüpke S、Byrne RA、Sibbing D,Hoppmann P,Schneider S,Fusaro M,Ott I,et al.薬剤溶出性ステント留置後に経口抗凝固療法を必要とする患者における3剤併用療法の継続期間:ISAR-TRIPLE Trial.J Am Coll Cardiol.2015;65:1619-1629.doi:10.1016/j.jacc.2015.02.050 CrossrefMedlineGoogle Scholar Scholar Professor
- 7.Dewilde WJ,Oirbans T,Verheugt FW,Kelder JC,De スメット BJ,Herrman JP,Adriaenssens T,Vrolix M,Heestermans AA,Vis MM,et al.;WOEST 試験の試験責任者。経口抗凝固療法を受けている患者および経皮的冠動脈インターベンションを受ける患者におけるクロピドグレルとアスピリンの併用の有無:非盲検ランダム化比較試験 Lancet.2013;381:1107-1115.doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1CrossrefMedlineGoogle 奨学生
- 8.Lopes RD,Heizer G,Aronson R,Vora AN,マッサーロ T,メフラン R,Goodman SG,Windecker S,Darius H,Li J,et al.;AUGUSTUS Investigators.Antithrombolytic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation.N Engl J Med.2019;380:1509-1524.doi:10.1056/NEJMoa1817083CrossrefMedlineGoogle 研究者
- 9.Vranckx P,Valgimigli M,Eckardt L,Tijssen J,Lewalter T,Gargiulo G,Batushkin V,Campo G,Lysak Z,Vakaliuk I,et al.心房細動患者における冠動脈ステント留置後のエドキサバンベースの抗血栓薬とビタミン K拮抗薬ベースの抗血栓薬との比較(ENTRUST-AF PCI):ランダム化非盲検第3b相

- 試験。Lancet,2019;394:1335-1343.doi:10.1016/S0140-6736(19)31872-0CrossrefMedlineGoogle Scholar
- 10.Cannon CP,Lip GYH,Oldgren J.Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation.N Engl J Med.2018;378:485-486.doi:10.1056/NEJMc1715183MedlineGoogle Scholar
  - 11.Gibson CM,メフラン R,Bode C,Halperin J,Verheugt FW,Wildgoose P,Birmingham M,Ianus J,Burton P,van Eickels M,et al.Prevention of hemorrhagic in patients with atrial fibrillation under PCI.N Engl J Med.2016;375:2423-2434.doi:10.1056/NEJMoa1611594CrossrefMedlineGoogle Scholar
  - 12.Gargiulo G,Goette A,Tijssen J,Eckardt L,Lewalter T,Vranckx P,Valgimigli M.Safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention:non-ビタミン K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials のシステマティックレビューとメタアナリシス。Eur Heart J.2019;40:3757-3767.doi:10.1093/eurheartj/ehz732MedlineGoogle 学者
  - 13.Capodanno D,Di Maio M,Greco A,Bhatt DL,Gibson CM,Goette A,Lopes RD,メフラン R,Vranckx P,Angiolillo DJ.Safety and efficacy of double antithrombotic therapy with non-ビタミン K 拮抗薬 oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation に対して経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention)を施行した場合の安全性と有効性:システマティックレビューとメタアナリシス。J Am Heart Assoc.2020;9:e017212.doi:10.1161/JAHA.120.017212 LinkGoogle 研究員
  - 14.ガッリ M,アンドレオッティ F,Amario D,Vergallo R,モントン RA,ポルト I,クレア F.直接経口抗凝固薬による 2 剤併用療法は、3 剤併用療法と比較して、ステント血栓のリスクを有意に上昇させる。Eur Heart J Cardio. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.2020;6:128-129.doi:10.1093/ehjcvp/pvz030CrossrefMedlineGoogle 学者
  - 15.Frigoli E,スミッツ P,Vranckx P,Ozaki Y,Tijssen J,Jüni P,Morice MC,Onuma Y,Windecker S,Frenk A,et al.Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbent Polymer-Coated Stent Implantation With a Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen(MASTER-DAPT)Study のデザインとその根拠 Am Heart J.2019;209:97-105.doi:10.1016/j.ahj.2018.10.009 CrossrefMedlineGoogle Scholar

- 16. Costa F, ファンクラフェレン D, James S, Heg D, Räber L, フェレス F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, et al.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and Validation of the predicting bleeding complications in patients under stent implantation and following dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017; 389: 1025-1034. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5 Crossref Medline Google Scholar
- 17. Valgimigli M, Garcia-Garcia HM, Vrijens B, Vranckx P, マクファーデン EP, Costa F, ピーパー K, Vock DM, Zhang M, Van Es GA, et al. Standardized classification and framework for reporting, interpretation non-adherence in cardiovascular clinical trials: the Non-adherence Academic Research Consortium (NARC) からのコンセンサスレポート。 *Eur Heart J*. 2019; 40: 2070-2085. doi:10.1093/eurheartj/ehy377 Crossref Medline Google Scholar
- 18. メフラン R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, カウル S, Wiviott SD, メノン V, ニコルスキー E, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123: 2736-2747. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449 Link Google 研究者
- 19. Com-Nougue C, Rodary C, Patte C. データが検閲された場合の同等性を立証する方法: B 非ホジキンリンパ腫に対する治療のランダム化試験。 *Stat Med*. 1993; 12: 1353-1364. doi:10.1002/sim.4780121407 Crossref Medline Google Scholar
- 20. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, ポーコック SJ, Carrié D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iñiguez A, Brunel P, et al.; LEADERS FREE Investigators. 出血リスクが高い患者におけるポリマーを含有しない薬剤コーティング冠動脈ステント。 *N Engl J Med*. 2015; 373: 2038-2047. doi:10.1056/NEJMoa1503943 Crossref Medline Google Scholar
- 21. Paikin JS, Wright DS, クラウザー MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*. 2010; 121: 2067-2070. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944 Link Google Scholar
- 22. Bertrand ME, ルグラン V, ボーランド J, Fleck E, ボニエ J, Emmanuelson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casascia M, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation vs antiplatelet



- 27. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Cannon CP, Eikelboom JW, Gibson CM, Goodman SG, Granger CB, Holmes DR, Lopes RD, メフラン R, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: a North American perspective: 2021 update. *Circulation*. 2021;143:583-596. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050438 LinkGoogle Scholar
- 28. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, マクファーデン E, Colangelo S, Campo G, テバルディ M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, et al.; ZEUS Investigators. 薬剤溶出性ステントの候補が不明確な患者におけるゾタロリムス溶出ステントとベアメタルステントの比較 *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805-815. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.053 CrossrefMedlineGoogle 学者
- 29. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, メフラン R, Price MJ, Abizaid A, Simon DI, Worthley SG, et al.; ONYX ONE Investigators. 出血リスクが高い患者におけるポリマーステントまたはポリマーを含有しないステント。 *N Engl J Med*. 2020;382:1208-1218. doi:10.1056/NEJMoa1910021 CrossrefMedlineGoogle 学者
- 30. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF, Vinereanu D, Granger CB, Goodman SG, Aronson R, et al. Stent thrombosis in patients with atrial fibrillation and planting coronary stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2020;141:781-783. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584 LinkGoogle 奨学生
- 31. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, Aronson R, Windecker S, メフラン R, Lopes RD. 急性冠症候群または経皮的冠動脈インターベンション後の早期および後期に心房細動を有する患者における抗血栓療法のリスク/ベネフィットのトレードオフ: insights from AUGUSTIS. *Circulation*. 2020;141:1618-1627. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534 LinkGoogle Scholar