

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

# 博士論文概要

## 論文題目

冠動脈ステントの市販後安全対策に  
関する研究

Study on Postmarketing Safety Management  
of Coronary Artery Stent

申請者

松井	豊
Yutaka	MATSUI

共同先端生命医科学専攻 循環器医工学研究

2015年12月

植込み型の医療機器は、一度体内に植込むと、不具合が発生した場合であっても患者から取り出すことが容易ではなく、適切に植込まれることが患者への有効性・安全性の確保につながる。本研究では、薬剤溶出型ステント（Drug Eluting Stent: DES）に関して市販後に問題が明るみになったステント断裂を市販後安全対策の在り方を考える対象とした。本論文は、冠動脈ステントにおける不具合の発生状況を調査することによって、植込み型医療機器である冠動脈ステントの市販後安全対策の課題を明らかにし、実態を踏まえた市販後安全対策の在り方について提案することを目的としている。本論文は6章で構成されている。

具体的には、第1章では、能動型及び受動型の植込み型医療機器の特徴についてまとめたうえで、植込み型医療機器に対する市販後安全対策の重要性と本研究の意義について述べた。

第2章では、医療機器の市販後安全対策の概要について述べたうえで、行政における市販後安全対策措置を決定するまでの流れ及び市販後安全対策措置の現状と課題について調査した。補助人工心臓については全症例のレジストリ、冠動脈ステントについてはごく一部の症例のレジストリが実施され、その中から不具合情報が収集されているが、大部分の情報入手経路は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「法」という。）第68条の10に基づく不具合報告から得ていることをまとめた。また、市販後安全対策措置の現状と課題を分析した。不具合は、病態・病変等の患者要因、手技等の使用方法の要因、製品特性、患者のフォローアップの実施状況といった複数の要因が複合して発生する。そのため、不具合が単発的に発生したとしても、ただちに措置実施とはならず、症例の集積や臨床試験等で明確に安全性が懸念されるデータが報告された段階で措置実施となることが多い。本研究で対象とした日本に初めて導入された薬剤溶出型ステントでは、不具合の発生から措置決定までに6年8カ月の長期を要したことが明らかとなった。

第3章では、冠動脈ステントに関する市販前及び承認時の規制、承認時の審査結果について調査した。承認申請時に提出すべきデータが厚生労働省からの通知によって定められているが、耐久性のデータについては10年分の耐久性の検証が必要とされていた。審査報告書では、非臨床試験および治験でステント破断は発生しておらず、実臨床で起きることがわかったステント破断を承認前には予期できていないことがわかった。承認の付帯条件として、申請に用いた臨床試験データの経年解析、ステント血栓症症例の報告、使用成績調査の実施が法第79条に基づく承認に際しての条件として義務付けられていた。

第4章では、ステント破断の国内における臨床での発生状況を調査した。ステント破断は、ステント内再狭窄やステント血栓症のリスクとして認識されており、添付文書が改訂され安全対策措置が取られた不具合である。しかし、各医療機関の発生状況や症例報告は文献報告としてあるものの、実際の発生頻度は明確にな

っていない。そこで、1) 学術論文、2) 製造販売業者から報告された不具合報告を対象とした初めての網羅的調査を実施し、本邦におけるステント破断の発生状況を明らかにすることを目的とした。学術論文の調査には、米国国立生物工学情報センターが運営する PubMed、および特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会が運営する医中誌を用いた。不具合報告に関しては、法第 68 条の 10 の規定に基づき、製造販売業者から厚生労働省に対して行われており、その国内症例の概要がラインリストとして独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）のホームページ上で公開されている。調査は、PMDA のホームページにおいて検索された不具合報告 105 件について、PMDA に対し開示請求を実施し得られた不具合報告を調査の対象とした。結果としては、査読付き論文のうち、観察研究 14 報におけるステント破断の発生頻度は 5.4%（10,927 病変中 595 病変）であった。査読付き論文全体では 643 病変で発生しており、不具合報告での 105 病変の約 6.1 倍と顕著な差があることがわかった。本調査結果から、行政に報告されている症例は、実際に発生している事例のごく一部であることが明確となった。本研究から、31.9%（643 病変中 205 病変）の破断事例が、留置から 1 年未満で認められていることがわかり、80.4%（643 病変中 517 病変）の破断事例が、留置から 2 年未満で認められていることがわかった。承認申請時の治験および非臨床試験では、ステント破断は認められておらず、承認前の治験と市販後の実臨床では患者の対象に違いがあること、および、現行の非臨床試験では冠動脈内でステントが受ける力学的負荷条件と乖離があることが示された。

第 5 章では、冠動脈ステントの不具合報告のうち、国内死亡症例についてまとめた。厚生労働省が開催した公開の審議会において、国内死亡症例に関しては冠動脈ステントの割合が最も多いこと、また、内訳として、「死亡との因果関係が評価できないもの」の割合が 6 割を超えていると報告されていた。そのため、冠動脈ステントの不具合を調査する上で必要な情報であると考え、冠動脈ステントの国内死亡症例について調査した。第 4 章の不具合報告と同様に PMDA のホームページにおいて検索を実施し、得られた不具合・有害事象や PMDA の死亡症例に対する評価結果を調査の対象とした。その結果、DES におけるステント血栓症が否定できない死亡症例として PMDA に報告されている割合は 90.1%（2012 年度）であり、ステント血栓症と死亡に高い関連があることが示された。DES の死亡症例の特徴として、死亡時の状況の分からない症例がステント血栓症（疑いを含む）として PMDA に報告されており、その割合が年々増えていることがわかった。第 4 章では、ステント破断として報告されている不具合報告を調査したが、第 5 章においては、死亡時の状況が分からないために、確認できていないステント破断等の不具合が発生している可能性が否定できず、実際の発生より少なく不具合報告として報告されている可能性が示唆される結果であった。ステント破断に関するレジストリデータがないこと、また、死亡症例の調査によってステント血栓症

の症例の中に未評価の不具合がある可能性が示唆されたことから、製造販売業者の情報提供文書に基づくステント血栓症発症率と、日本で行われた唯一の DES のレジストリである CREDO-KYOTO PCI/CABG レジストリのデータによるステント血栓症発症率を比較した。レジストリデータ（2.0%）での発症率は医療機関からの製造販売業者へ報告されたデータ（0.3%）の約 6.7 倍であり顕著な差があった。行政に報告されている製造販売業者が把握した症例は、実際に発生している事例のごく一部であることがステント血栓症についても明示された。

第 6 章では、本研究結果から、冠動脈ステントの市販後安全対策における課題をまとめ、在り方について提示した。文献調査結果が不具合報告に比べ 6.1 倍多かった結果から、医療機関から製造販売業者に対して不具合情報が十分に提供されていないことが明らかとなった。報告バイアスは安全性の過小評価につながるため、医療関係者に対する不具合報告制度の周知徹底が必要であり、不具合報告制度における臨床データの集積による安全対策には限界があることが明確となった。この限界に対しては、文献調査を積極的に活用し、臨床現場で発生している不具合を調査することが重要であると考えられる。しかし、文献報告の活用に関しては、本研究で対象とした DES では、症例報告から観察研究、要因分析の研究に至るのには 3 年 10 カ月と長期間を要しており、安全対策措置が遅れるという課題が浮き彫りとなった。また、血栓症の発生状況の調査結果から、レジストリの積極的に活用し不具合報告より正確な発生状況を把握することの重要性が明らかとなった一方で、調査の目的に応じてレジストリを行い、限られた患者群を調査対象とすることは可能ではあるものの、年間約 22 万人にもおよぶステント治療の患者をレジストリに登録し、フォローアップを継続していくのは費用の面から現実的には困難であると考えられた。これらの知見を踏まえ、不具合報告や文献から不具合が得られた早期の段階で実臨床の環境を模した非臨床試験法の確立による不具合の評価と安全対策措置をとることの重要性を提言した。

近年、心臓の収縮拡張に伴う冠動脈の屈曲変形がステント破断の要因の 1 つであると報告されている。実臨床を模した屈曲変形負荷を作用させた加速耐久性試験装置が開発され、臨床における各ステントの破断傾向と合致しているという報告があり、第 4 章における調査結果とも傾向が合致していた。医療機器の特性である不具合発生の要因分析は難しく、臨床データの集積から措置決定までには時間を要するという課題に対しては、非臨床試験での評価を活用して安全対策措置をより早期に決定し、その後の臨床データの集積によって非臨床試験での結果の妥当性を評価し、必要に応じて見直すという安全対策の在り方を提言した。

本研究は、冠動脈ステントの不具合を文献検索や行政機関へ提出された報告を網羅的に調査し、臨床データの集積による安全対策の課題を明確にした初めての研究であり、冠動脈ステントの市販後安全対策を実施する上での在り方を提示するものである。

## 早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 松井 豊 印

(2015年11月21日現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
1. 論文	<p>○1) <u>Y. MATSUI</u>, M. UMEZU, H. KASANUKI, K. IWASAKI Systematic Analysis of the Incidence of Coronary Stent Fracture and Adverse Events in Japan. Regulatory Science of Medical Products Vol. 6 (2016) No. 1, in press</p> <p>2) N. HANDA, K. ISHII, <u>Y. MATSUI</u>, Y. ANDO Reporting of Cardiovascular Medical Device Adverse Events to Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan. EBioMedicine. 2015;2:1211-16.</p>
2. 講演	1) <u>松井豊</u> . 冠動脈ステントにおける工学的評価を用いた市販後安全対策に関する研究. 日本生体医工学会医療機器に関するレギュラトリーサイエンス研究会第5回RS専門別研究会, 2013
3. その他（業界誌）	1) <u>松井豊</u> . “医療機器添付文書情報の掲載促進について”. 医機連ニュース. 日本医療機器産業連合会, 2011, p.44-48
4. その他（講演）	<p>1) <u>松井豊</u>. 「医療機器添付文書の記載要領改正」通知に伴う運用について. 日本医療機器産業連合会主催 医療機器添付文書に関する説明会, 2015</p> <p>2) <u>松井豊</u>. 不具合用語集の運用と実績について. 日本医療機器産業連合会主催 第2回不具合用語集の使用に関する説明会, 2015</p> <p>3) <u>松井豊</u>. 医療機器不具合用語集の運用等について. 日本医療機器産業連合会主催 第1回不具合用語集の使用に関する説明会, 2015</p> <p>4) <u>松井豊</u>. 添付文書改訂と不具合等報告について. 日本医療機器テクノロジー協会主催 第4回安全管理に係る説明会, 2015</p> <p>5) <u>松井豊</u>. 制度改正に伴う運用等について. 日本医療機器産業連合会主催 第14回安全性情報管理講習会, 2014</p> <p>6) <u>松井豊</u>. 添付文書の相談等運用並びに届出制に関する実務的な内容. 日本医療機器産業連合会主催 医療機器添付文書に関する説明会, 2014</p> <p>7) <u>松井豊</u>. 情報収集のあり方について、情報提供のあり方について. 日本医療機器テクノロジー協会主催 第3回安全管理に係る説明会, 2014</p> <p>8) <u>松井豊</u>. 企業における医療機器の安全確保体制について. 埼玉県医療機器工業会主催 埼玉県医療機器 QMS 等研修会, 2012</p> <p>9) <u>松井豊</u>. 不具合報告等の最近の動向. 日本医療機器産業連合会主催 第11回安全性情報管理講習会, 2011</p> <p>10) <u>松井豊</u>. 不具合報告等の最近の動向. 日本医療機器産業連合会主催 第10回安全性情報管理講習会, 2010</p> <p>11) <u>松井豊</u>. 医療機器安全対策の最近の動向について. 日本医療機器産業連合会主催 第9回安全性情報管理講習会, 2009</p> <p>12) <u>松井豊</u>. 医療機器の市販後安全対策について. 財団法人医療機器センター主催 医療機器・体外診断薬製造販売承認等に係る講習会, 2009</p>
4. その他（国際会議）	<u>Y. MATSUI</u> , Medical device post market surveillance, China center for pharmaceutical international exchange, Dunhuang, China, 2010