

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

2016年2月

松井 豊

Yutaka MATSUI

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

2016年2月

早稲田大学大学院先進理工学研究科および
東京女子医科大学大学院医学研究科
共同先端生命医科学専攻 循環器医工学研究

松井 豊

Yutaka MATSUI

目次

第1章 序論

1.1 はじめに.....	1
1.2 本研究の目的と意義.....	3
1.3 本博士論文の構成.....	4

第2章 医療機器の市販後安全対策について

2.1 目的.....	6
2.2 方法.....	6
2.3 結果.....	6
2.3.1 製造販売業者の遵守事項.....	6
2.3.2 不具合報告.....	9
2.4 考察.....	11
2.5 小括.....	13

第3章 冠動脈ステントに係る規制について

3.1 目的.....	14
3.2 方法.....	14
3.3 結果.....	16
3.3.1 審査報告書におけるステント破断の記載の有無について.....	16
3.3.2 添付文書の臨床成績欄に記載されている文献の調査.....	16
3.3.3 各 DES の承認条件の有無.....	17
3.3.4 DES の市販後安全対策に関する規制.....	25
3.4 考察.....	25
3.4.1 承認時におけるステント破断の確認について.....	25
3.5 小括.....	26

第4章 ステント破断の国内における臨床での発生状況について

4.1 目的.....	27
4.2 方法.....	27
4.2.1 査読付き論文の調査.....	27
4.2.2 不具合報告の調査.....	28
4.3 結果.....	29
4.3.1 ステント破断の発生状況について.....	29
4.3.2 ステント破断が確認された時期について.....	31
4.3.3 査読付き論文の投稿時期とその内容について.....	33

4.4	考察	35
4.4.1	査読付き論文と不具合報告におけるステント破断の発生状況の差について	35
4.4.2	不具合報告が急に増加した要因について	36
4.4.3	承認申請時に検証されているステントの耐久性について	37
4.5	小括	37
第5章	ステントの不具合報告の特徴について（国内の死亡症例）	
5.1	目的	38
5.2	方法	39
5.3	結果	39
5.4	考察	42
5.4.1	DESの死亡症例の特徴について	42
5.4.2	医療関係者からの自発報告とレジストリデータの比較	42
5.5	小括	44
第6章	本論文のまとめ（非臨床試験を活かした市販後安全対策について）	
6.1	本研究の成果	45
6.1.1	医療機器の市販後安全対策の現状	45
6.1.2	冠動脈ステントに係る市販前／承認後の規制	46
6.1.3	国内におけるステント破断の発生状況	46
6.1.4	冠動脈ステントの死亡症例の特徴について	49
6.2	冠動脈ステントの市販後安全対策の在り方について	50
6.2.1	不具合報告制度やレジストリの現状と課題	50
6.2.2	市販後安全対策における非臨床試験の活用について	51
6.3	本研究の意義	54
	参考文献	56
	謝辞	64
	研究業績	65

図目次

第 1 章 序論

図 1-1 医療機器の分類

図 1-2 本博士論文の構成

第 2 章 医療機器の市販後安全対策について

図 2-1 PMDA の安全対策業務の流れ

図 2-2 行政における市販後安全対策措置決定までの流れ

第 4 章 ステント破断の国内における臨床での発生状況について

図 4-1 対象文献の選択方法

図 4-2 ステント破断が発生していた不具合報告 105 病変の内訳

図 4-3 ステント破断に関する文献の公表時期と内容

図 4-4 ステント破断症例における不具合報告と医療機関報告の内訳

第 5 章 ステントの不具合報告の特徴について（国内の死亡症例）

図 5-1 冠動脈ステントの死亡症例の ABC 評価の内訳

図 5-2 製造販売業者が把握している発生率とレジストリデータの比較

第 6 章 本論文のまとめ（非臨床試験を活かした市販後安全対策について）

図 6-1 製造販売業者による文献調査の徹底の必要性

図 6-2 非臨床試験を活かした市販後安全対策

表目次

第 2 章 医療機器の市販後安全対策について

表 2-1 法律施行規則第百十四条の五十四の概要

表 2-2 GVP 省令の概要

表 2-3 不具合報告と医療機関報告の件数

第 3 章 冠動脈ステントに係る規制について

表 3-1 承認申請に添付すべき資料

表 3-2 DES の承認条件一覧

第 4 章 ステント破断の国内における臨床での発生状況について

表 4-1 ステント破断の発生頻度

表 4-2 ステント破断が確認された時期

表 4-3 冠動脈ステントの死亡症例の件数の推移

表 4-4 製造販売業者が収集すべき安全管理情報について

第 5 章 ステントの不具合報告の特徴について（国内の死亡症例）

表 5-1 各ステントにおける死亡症例の件数の累積

第 1 章 序論

1.1 はじめに

医療機器とは、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等と医薬品、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「医薬品医療機器法」という。）第二条第四項¹⁾で定義されている。

医療機器には、患者の体内に植込まれて、失ったり低下した身体機能を代替・補助する植込み型医療機器と、手術器械のように一時的に患者へ用いられる非植込み型医療機器がある。さらに、植込み型医療機器には、心臓ペースメーカのように、疾患の治療のために電源が必要な能動型医療機器と、冠動脈ステントのように電源が不要であり、留置されることによって機能を発揮する受動型医療機器がある（図 1-1）。

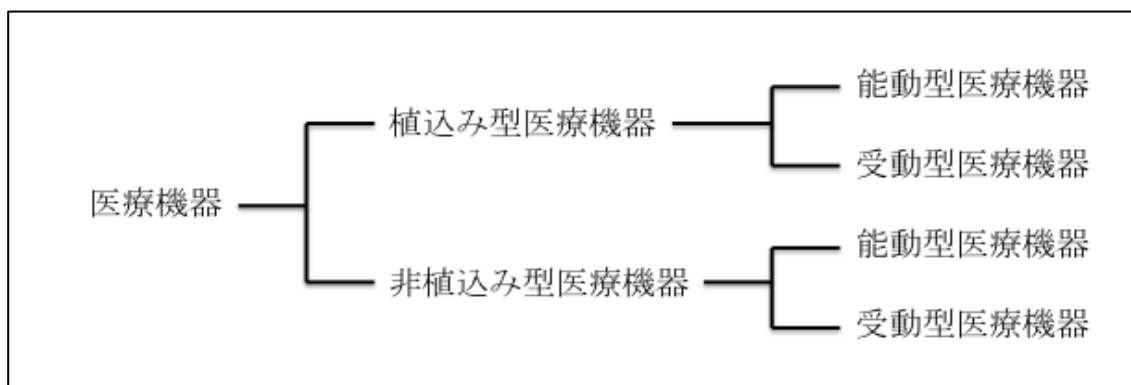


図 1-1 医療機器の分類

それぞれの医療機器の不具合の特徴としては、一時的に患者へ用いられる非植込み型医療機器については、使用中に不具合やトラブルが発生したとしても、すぐに患者への使用を中止し適切な処置を行うことが可能である。しかし、患者の体内に植込まれて、失ったり低下した身体機能を代替したり補助したりする植込み型医療機器については、一度体内に植込むと不具合やトラブルが発生した場合であっても、すぐに使用を中止することが容易ではない。使用を中止するためには、患者の体内から抜去等の処置が必要であるが、抜去には手術や外科的処置が必要となり、感染症や患者への侵襲リスクも考慮しなければならず、すべての患者において抜去が行える訳ではない。さらに、植込み型医療機器の場合であっても、能動型と受動型と

では異なる。能動型の植込み型医療機器の場合は、電源をオフにしたり設定を変更することによって、不具合の影響を低減化することが可能な場合がある。しかし、受動型の植込み型医療機器の場合は、留置されることによって機能を発揮するため、体内から抜去等することが不具合による患者への影響に対する対処方法である。そのため、感染症や患者への侵襲リスクといった抜去に対する患者への影響も考慮しなければならないため、植込みの際に適切に植込むことや、留置後に不具合やトラブルが発生しにくい条件で植込むことが重要となる。

冠動脈ステントとは、狭窄した冠動脈に経皮的に留置し、冠動脈を広げて血流を確保するために用いる医療機器であり、従来から使用されているいわゆるベアメタルステント（bare metal stent; BMS）に加え、ステント留置部位の再狭窄を抑制させる目的で免疫抑制剤等が塗布されたいわゆる薬剤溶出型ステント（drug-eluting stent; DES）がある²⁾。年間約 220,000 人のステント治療のうち約 80%の症例において DES が使用されている状況である³⁾。

DES に関する不具合・有害事象で代表的なものとして、ステント血栓症とステント破断がある。ステント血栓症は、ステントに塗布された薬剤やポリマーの影響により、長期に渡って血管内膜が増殖しないため、異物に対する反応として血小板等が凝集し血栓症が起こるといふ発生原因等が報告されている⁴⁾。2006 年 11 月に米国心臓協会において、DES 留置後 1 年以降の遅発性ステント血栓症（Very Late Stent Thrombosis; VLST）の発生が問題として取り上げられ⁵⁾、2006 年 12 月には米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）においてパネルミーティングが開催され、遅発性ステント血栓症の発症リスクを低減するためには、抗血小板剤の投与は少なくとも 12 ヶ月と推奨されており⁶⁾、これまでに販売された DES において経時的に発生動向が調査・研究され続けている⁷⁻¹¹⁾。

ステント破断は、患者へ植込み後に血管内で破断し、金属の破断面が血管壁にむき出しになることで、再狭窄やステント血栓症のリスクとなるとも言われている。ステント破断については、2002 年に初めて症例報告がなされ¹²⁾、DES の登場以降に症例報告や単施設からの論文報告が報告されるようになり、DES の登場によって顕著となった不具合である。しかし、ステント血栓症については、これまでに販売された DES において経時的に発生動向が調査・研究され続けている¹³⁾が、ステント破断については本邦における実態は明らかになっていない。ステント破断については、国内で初めて販売された DES である Cypher ステントにおいて、下記のとおり添付文書が改訂されており、ステント破断のリスクの高い患者背景や病態に関

する注意喚起が実施されている。

Cypher ステンットの添付文書（第 10 版）¹⁴⁾の抜粋

本品の臨床使用において、複雑病変（入口部、病変近位の蛇行、石灰化、完全閉塞、45 度以上の屈曲、ステントのオーバーラップ留置が必要な長い病変等）でステント破損症例が報告されているが、ステント破損の発生率は不明である。前臨床試験や限られた臨床報告では、ステント破損により再狭窄率や標的病変再血行再建術（TLR）の発生率に影響を及ぼす可能性が示唆されており、ステント破損部位における冠動脈閉塞や動脈瘤の症例も報告されていることから、留置病変の選択は慎重に行うこと。

2004 年 3 月に承認を取得して以降、ステント破断に関する症例報告や観察研究が集積され、6 年 8 カ月後の 2010 年 11 月に市販後安全対策措置が実施されているが、その間に約 510,000 人の患者に使用されている¹⁵⁻²¹⁾。

当該製品の販売中止は市販後安全対策措置から 7 カ月後の 2011 年 6 月であるが、販売中止しても、約 510,000 人の患者にはすでに植込まれており、患者のフォローアップが継続して必要であることから、ステント破断に関する注意喚起の影響はとて大きい。受動型の植込み型医療機器の中でも、対象となる使用者数の多い医療機器の場合は、市販からより早期の段階での不具合の検討と、検討に基づく対策による患者への有効性・安全性の確保が一層求められる。

1.2 本研究の目的と意義

本研究では、植込み型医療機器の市販後安全対策の現状と課題を明らかにするため、受動型の植込み型医療機器のうち冠動脈ステントを実例に、不具合の発生状況について、医薬品医療機器法に基づき厚生労働省へ報告されている不具合報告や査読付き論文を調査し明らかにする。医療機器の市販後安全対策措置を検討する上でもとになっている不具合報告の現状を明らかにすることによって、冠動脈ステントの市販後安全対策の課題を明らかにする。冠動脈ステントのように、年間に植込まれる患者の多い医療機器については、不具合が分かり始めたより早期の段階での迅速な市販後安全対策が求められるため、ステント破断に対して実施された安全対策措置を実例に、迅速な市販後安全対策措置決定までの課題を明らかにし、より適正な市販後安全対策の在り方を提言することを目的とする。本研究は、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第一歩として意義深いものである。

1.3 本博士論文の構成

本論文は、次の 6 章で構成されている (図 1-2)。まず、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に関する本研究の背景、目的及び意義について述べた。

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の現状と課題について調査した。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。第 4 章では、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市販後安全対策措置が取られた不具合であるが、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ため、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。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 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、市販後安全対策の在り方について提示した。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市販後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市販後安全対策の在り方を提言した。

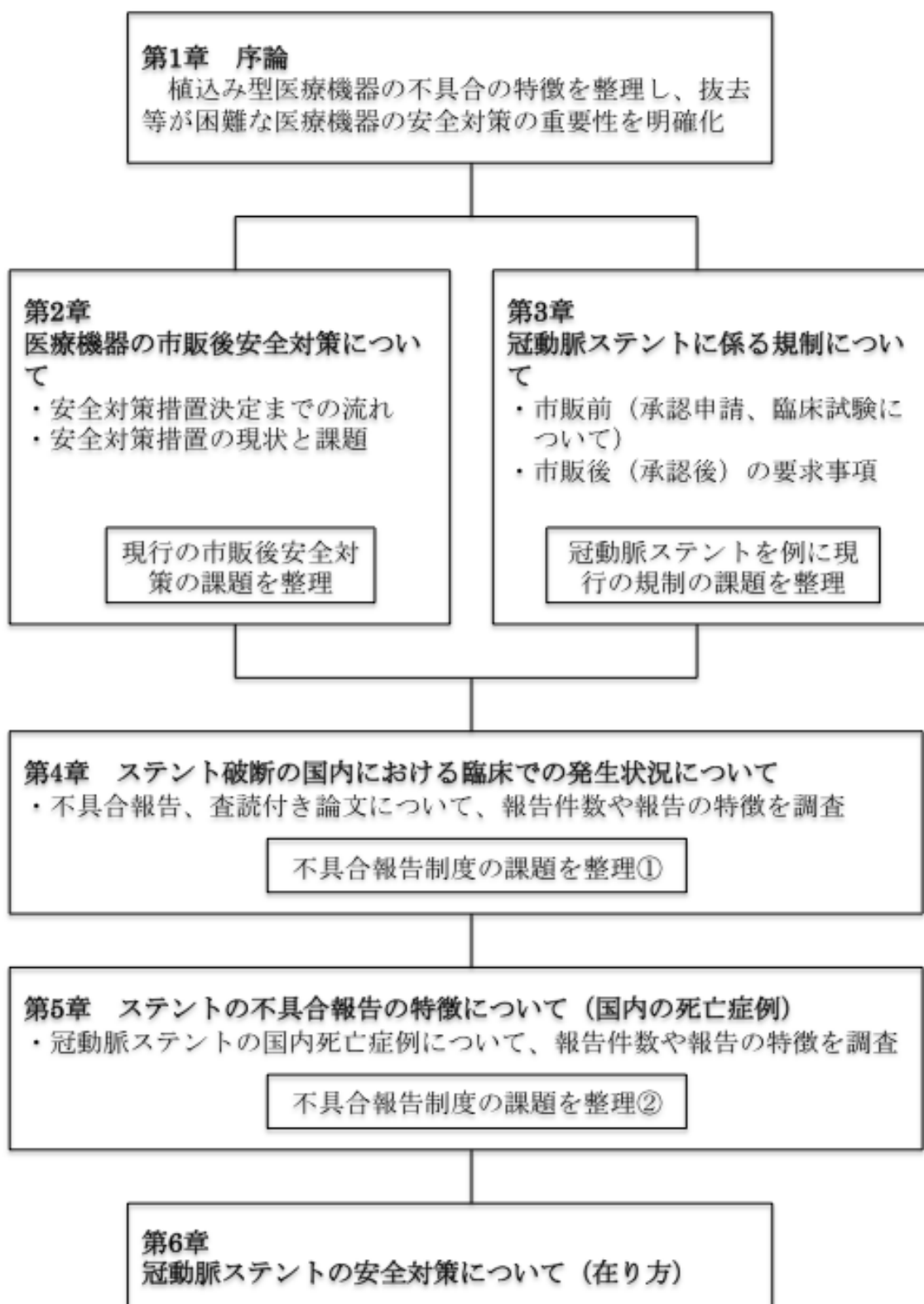


図 1-2 本博士論文の構成

第2章 医療機器の市販後安全対策について

2.1 目的

第1章において、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に関する本研究の背景、目的及び意義について述べた。本章では、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の現状と課題について明らかにする。

2.2 方法

行政において市販後安全対策を実施するために、行政に対し、措置を検討するために必要な情報が収集される。医療機器を取扱う企業のことを、医薬品医療機器法では製造販売業者と定義しており、この製造販売業者が、医療機器が医療現場で使用されて発生した不具合の情報について収集し、行政に報告する義務を負っている。そこで、医薬品医療機器法や通知等を調査し、製造販売業者が遵守すべき事項について調査を行う。また、医薬品医療機器法や通知等、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²²⁾を調査する。

2.3 結果

2.3.1 製造販売業者の遵守事項

医療機器を取扱う製造販売業者に対しては、医薬品医療機器法では以下の遵守事項が定められており、医薬品医療機器法、法律施行規則、厚生労働省令、通知の順番で詳細に定められている。まず、医薬品医療機器法第二十三条の二の十五¹⁾において、厚生労働大臣は、医療機器の製造販売業者がその業務に関し遵守すべき事項を厚生労働省令で定めることができるとしている。医薬品医療機器法で定められた内容に対して、厚生労働省令である「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施行規則（昭和三十六年二月一日厚生省令第一号）（以下、「法律施行規則」という。）第百十四条の五十四²³⁾において、以下のように定められている（表 2-1）。

表 2-1 法律施行規則第百十四条の五十四の概要²³⁾

条項	内容
一	薬事に関する法令に従い適正に製造販売が行われるよう必要な配慮をすること。
二	製造販売しようとする製品の製造管理及び品質管理を適正に行うこと。
三	製造販売しようとする製品の製造販売後安全管理を適正に行うこと。
四	生物由来製品の製造販売業者であつて、その医療機器等総括製造販売責任者、国内品質業務運営責任者及び医療機器等安全管理責任者のいずれも細菌学的知識を有しない場合にあつては、医療機器等総括製造販売責任者を補佐する者として細菌学的知識を有する者を置くこと。
五	医療機器等総括製造販売責任者、国内品質業務運営責任者及び医療機器等安全管理責任者のいずれもその製造販売する品目の特性に関する専門的知識を有しない場合にあつては、医療機器等総括製造販売責任者を補佐する者として当該専門的知識を有する者を置くこと。
六	医療機器等総括製造販売責任者、国内品質業務運営責任者及び医療機器等安全管理責任者がそれぞれ相互に連携協力し、その業務を行うことができるよう必要な配慮をすること。
七	医療機器等総括製造販売責任者の遵守事項を果たすために必要な配慮をすること。
八	医療機器等総括製造販売責任者の意見を尊重すること。

さらに、法律施行規則第百十四条の五十四の第三号において、製造販売業者が適正に行うこととしている、製造販売後安全管理の方法については、製造販売後安全管理に係る基準（Good Vigilance Practice; GVP）として厚生労働省令で定めている。具体的には、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成十六年九月二十二日厚生労働省令第百三十五号）（以下「GVP 省令という。」）」という規則がある（表 2-2）²⁴⁾。GVP 省令は、製造販売後安全管理業務行う上での手順書等の整備を目的に策定されており、以下の内容で構成されている。

表 2-2 GVP 省令の概要²⁴⁾

条項	内容
第一条	趣旨

第二条	定義
第三条	総括製造販売責任者の業務
第四条	安全確保業務に係る組織及び職員
第五条	製造販売後安全管理業務手順書等
第六条	安全管理責任者の業務
第七条	安全管理情報の収集
第八条	安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案
第九条	安全確保措置の実施
第九条の二	医薬品リスク管理
第十条	医薬品の市販直後調査
第十条の二	再生医療等製品のリスク管理
第十一条	自己点検
第十二条	製造販売後安全管理に関する業務に従事する者に対する教育訓練
第十三条	安全確保業務に係る組織及び職員
第十四条	第二種製造販売業者の基準
第十五条	第三種製造販売業者の基準
第十六条	安全確保業務に係る記録の保存

注) 第一種製造販売業者に関する内容を中心に GVP 省令は構成されている。

- ・第一種製造販売業者：クラスⅢ～Ⅳ（高度管理医療機器）を含む全クラスを扱うことができる。
- ・第二種製造販売業者：クラスⅡに加えクラスⅡ（管理医療機器）も扱うことができる。
- ・第三種製造販売業者：クラスⅠ（一般医療機器）を扱うことができる。

そして、GVP 省令を解説する通知が、厚生労働省から、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令等の施行について（平成 26 年 8 月 12 日付け薬食発 0812 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知）」として発出されている²⁵⁾。

2.3.2 不具合報告

上記の医薬品医療機器法や通知等を元に製造販売業者は市販後安全対策業務を行うことが義務付けられているが、その業務の一つとして、製造販売業者は、医療機関へ製造販売した医療機器によって発生した不具合や有害事象の情報（以下、「不具合報告」という。）を、医薬品医療機器法第六十八条の十¹⁾の規定により厚生労働大臣へ報告しなければならないとなっている。どのような事象をいつまでに報告しなければならないかという報告期限（情報入手から 15 日以内、30 日以内、1 年ごと）については、法律施行規則第二百二十八条の二十²⁾で規定されている。

不具合報告の提出先は、医薬品医療機器法第六十八条の十三第三項¹⁾の規定により厚生労働大臣から PMDA になっている。不具合報告には、医療機関からの不具合や有害事象の情報を製造販売業者が受け、製造販売業者から厚生労働大臣に報告される（提出先は PMDA）ものの他に、医療機関から厚生労働大臣へ直接報告できる仕組みにもなっている（以下、「医療機関報告」という。）。医療機関報告は医薬品医療機器法第六十八条の十第二項¹⁾の規定により定められており、平成 26 年 11 月 25 日付けの法改正により、提出先が厚生労働大臣から PMDA に変更となっている（提出先に関する根拠条文は、不具合報告と同じく医薬品医療機器法第六十八条の十三である。）。以降、本研究では、製造販売業者からの報告を不具合報告といい、医療機関からの報告を医療機関報告という。

さらに、PMDA のホームページを調査した結果、上記の規定に基づき収集された不具合の情報に基づく安全対策業務の流れについては、以下の通りの考え方が示されていた（図 2-1）。この PMDA における安全対策業務の流れを参考にし、市販後安全対策に関する医薬品医療機器法や通知等を参考に、行政における市販後安全対策の措置決定の流れを以下の通りにまとめた（図 2-2）。

安全対策業務の流れ

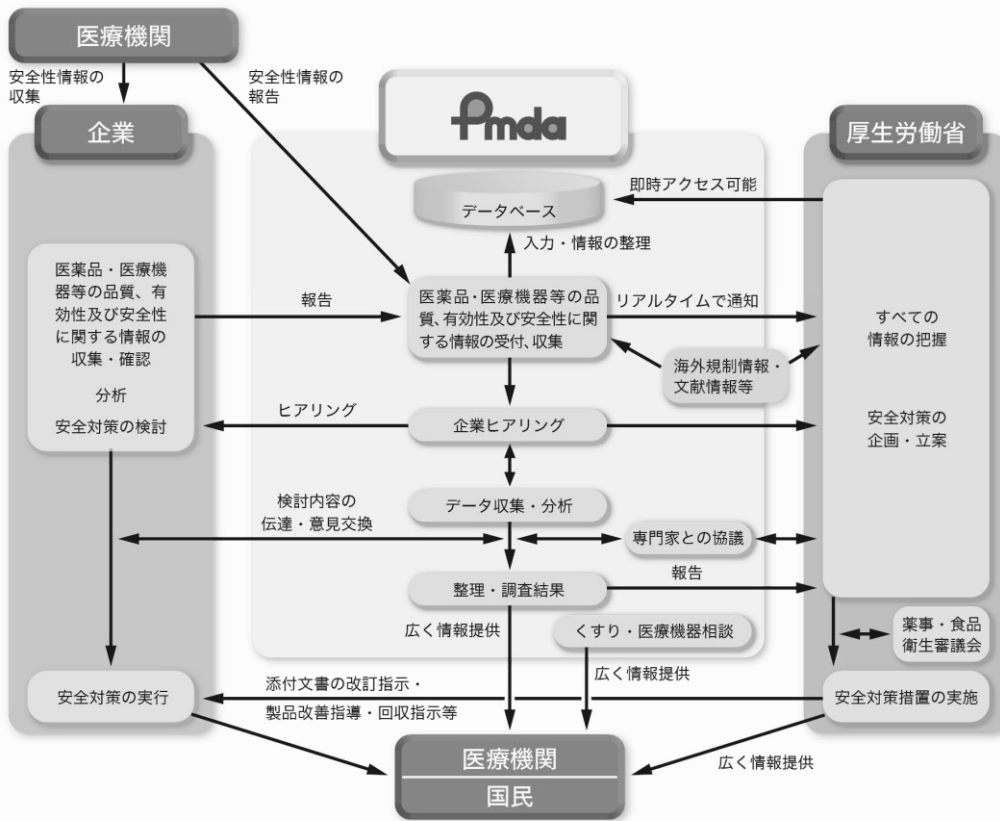


図 2-1 PMDA の安全対策業務の流れ ²⁶⁾

(PMDA のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/safety/outline/0001.html>) から引用)



図 2-2 行政における市販後安全対策措置決定までの流れ

2.4 考察

市販後安全対策を検討するきっかけは、まずは不具合報告や医療機関報告、学会発表や論文発表によって、不具合の情報が報告・収集されることによるが、不具合が単発的に発生した状況では、ただちに措置が検討できるとは限らない。緊急度や重篤度などにより重大性が高い場合には市販後安全対策措置を検討する前に、使用を停止したり、製品を回収・改修するといった措置を講じることがあるが、同様の事象の収集を引き続き実施していくこととなったり、発生傾向の変化を注視していくという対応が行われる。これは、不具合が発生した分析が難しいことが理由としてあげられる。

不具合が発生する要因としては、①治療を受ける側の要因「患者要因（病態や病変など）」、②医療機器を操作する側の要因「使用方法（手技、留置方法など）」、③医療機器ごと固有の特性、④医療機器を使用した後の患者の定期的なフォローアップの実施状況が関係し、不具合が発生した場合に、原因がどこにあり、どのような市販後安全対策措置を取ればよいかの検討が容易ではないことが考えられる。特に、フォローアップの実施状況については、不具合が発生した時点での診療情報だけで

は、どのような原因で不具合が発生したのか判断が難しいため重要な要因となり得る。

植込み型補助人工心臓²⁷⁾や経カテーテル的大動脈弁植え込み術用の大動脈弁²⁸⁾、冠動脈ステント²⁹⁾についてはレジストリが実施されており、レジストリの中から不具合情報が収集されているが、レジストリが実施されていない大部分の医療機器の情報入手経路については、製造販売業者が GVP 省令に則り安全管理業務を行い収集した情報である。また、不具合報告と医療機関報告については、厚生労働省が公表している報告の件数を以下に示すが、大部分の報告の入手経路が不具合報告によるものであった（表 2-3）³⁰⁾。

表 2-3 不具合報告と医療機関報告の件数

件数	2010 年度	2011 年度	2012 年度	2013 年度	2014 年度
不具合報告	14,811	16,068	22,234	25,554	30,618
医療機関報告	374	385	522	489	420

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少なくない。代表的な例としては、本研究で対象としてい DES の中で、Cypher ステント（ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社。2004 年 3 月 25 日に承認取得。）という日本で初めて製造販売された DES における措置決定の事例を以下にまとめて示す。

Cypher ステントで取られた措置は以下の内容を添付文書に追記する内容で、2010 年 11 月に実施された措置である。

Cypher ステントの添付文書（第 10 版）¹⁴⁾の抜粋

本品の臨床使用において、複雑病変（入口部、病変近位の蛇行、石灰化、完全閉塞、45 度以上の屈曲、ステントのオーバーラップ留置が必要な長い病変等）でステント破損症例が報告されているが、ステント破損の発生率は不明である。前臨床試験や限られた臨床報告では、ステント破損により再狭窄率や標的病変再血行再建術（TLR）の発生率に影響を及ぼす可能性が示唆されており、ステント破損部位における冠動脈閉塞や動脈瘤の症例も報告されていることから、留置病変の選択は慎重に行うこと。

2004年3月に承認を取得して以降、添付文書改訂という措置が実施された2010年11月までの6年8ヶ月の間には510,000人の患者に使用されている。能動型の植込み型の医療機器の市販後安全対策措置の検討にあたっては、不具合の要因分析が難しい点についてはすでに述べているが、ステント破断が発生するリスクを510,000人の植込まれた患者に情報提供しなければならなかったことを踏まえると、早期に安全対策を実施することでリスクを持つ患者を減らすことができるという観点から、措置決定までの期間の短縮化が検討すべき課題としてあげられる。その中でも、冠動脈ステントのように年間約220,000人という対象患者の多い植込み型医療機器においては、発生する不具合の影響が大きいことから、より早期の安全対策が求められる。

2.5 小括

能動型の植込み型の医療機器の市販後安全対策措置の検討にあたっては、不具合の要因分析が難しく、市販後安全対策措置が決まった際には、多くの患者に対して植込まれていることが冠動脈ステントを例に明らかとなった。能動型の植込み型医療機器については、不具合に対する患者への対応が難しいことがあり、不具合が発生にしている患者に比べ頻回の定期観察（フォローアップ）が必要になることが予想される。そのため、早期に安全対策を実施することでリスクを持つ患者を減らすことができるという観点から、措置決定までの期間の短縮化することが必要である。

第3章 冠動脈ステントに係る規制について

3.1 目的

第2章において、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の現状と課題について、実際に添付文書改訂という市販後安全対策措置が取られた製品を事例にまとめた。本章では、承認時の審査報告書や、承認審査に用いられた臨床試験の結果について調査することによって、冠動脈ステントに係る市販前（承認申請時）及び承認後に製造販売業者に対し求められる規制や制度についてまとめるために調査を行った。

3.2 方法

平成27年12月20日時点での医薬品医療機器法や通知等を調査し、冠動脈ステントに係る市販前（承認申請時）及び承認後に製造販売業者に求められる規制や制度について調査を行った。また、承認時の審査報告書や、承認審査に用いられた臨床試験の結果を調査し、ステント破断について承認時の評価状況を調査した²²⁾。

「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」（平成15年9月4日付け薬食審査発第0904001号厚生労働省医薬食品局審査管理課通知³¹⁾に基づき、承認申請時には以下のデータの提出が申請者に求められている（表3-1）。

表3-1 承認申請に添付すべき資料³¹⁾

(1) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料
1) 原材料について
ア 化学的分析、不純物の限度、走査型電子顕微鏡検査(不正形状、表面汚染)等
イ 機械的特性(耐力、引張強さ、伸び等)
2) ステント自体について
ア 外観、表面性状並びに寸法
イ 溶出物
ウ 耐食性
エ 拡張後のフリー(オープン)エリア
オ 拡張前後のステント長変化率

カ 展開均一性
キ ラディアルフォース
ク リコイル試験
ケ 最大拡張による亀裂検査
コ MRI に対する影響
3) ステントとデリバリーシステムについて
ア 最大圧力
イ ステント拡張後のステント内径
ウ 接合強度
エ バルーン収縮性
オ バルーンの拡張、収縮時間
カ 先端の引張強さ
キ ステントクリンプ
ク クロッシングプロファイル
ケ ステント保持強度
コ キンク試験
サ ダイレクトステンティング
シ エックス線不透過性
ス 柔軟性の写真
セ デリバリー準備試験
ソ バルーンの疲労試験
(2) 安定性に関する資料
1) 安定性
(3) 生物学的安全性に関する資料
(4) 性能に関する資料
1) 動物を用いた試験
2) ステント自体の耐久性
(5) 臨床試験の試験成績に関する資料

また、他の規制としては、承認にあたり、保健衛生上の観点から必要に応じ承認時に付される条件として、医薬品医療機器法第七十九条¹⁾の「承認条件」がある。付された条件を遵守し履行するのを条件に承認が与えられる制度である。

さらに、承認時に、適正使用及び市販後安全対策の観点から、「薬剤溶出型冠動脈ステントに係る製造販売後安全対策について」（平成 27 年 3 月 27 日付け薬食審

査発 0327 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食機参発 0327 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)・薬食安発 0327 第 3 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知)³²⁾を発出し、製造販売業者及び使用者に対し、DES 及び抗血小板剤の適正使用に関する通知を発出している。本通知は、これまで、各 DES が承認されるたびに発出されてきた通知であるが、各 DES によらず共通して必要な市販後安全対策として取りまとめられ 2015 年 3 月 27 日に発出された。通知の中で求められている適正使用や市販後安全対策について調査した。

3.3 結果

3.3.1 審査報告書におけるステント破断の記載の有無について

PMDA において公開されていた DES の審査報告書としては、Cypher ステント(ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社)³³⁾、エンデバーコロナリーステントシステム(日本メドトロニック株式会社。2009 年 3 月 24 日に承認取得。)³⁴⁾、XIENCE V 薬剤溶出ステント(アボットバスキュラージャパン株式会社。2010 年 1 月 8 日に承認取得。)³⁵⁾、PROMUS 薬剤溶出ステント(アボットバスキュラージャパン株式会社。2010 年 1 月 8 日に承認取得。)³⁶⁾、ノボリ(テルモ株式会社。2011 年 3 月 9 日に承認取得。)³⁷⁾、プロマスイエメントプラスステントシステム(ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社。2012 年 9 月 6 日に承認取得。)³⁸⁾の審査報告書が公開されていた。上記製品の報告書の公開されている内容においては、ステント破断に関する記載としては、「ステント自体の耐久性」に関するデータについては、10 年分の拍動回数である約 4 億回に相当する加速試験を実施した結果として安全性を確認したという結果や、約 4 億回に相当する加速試験を実施し仕様を満たしたという結果が記されているのみであった。

3.3.2 添付文書の臨床成績欄に記載されている文献の調査

これまでに承認を受けた DES すべての添付文書を調査し³⁹⁻⁶¹⁾、添付文書における【臨床成績】の項に、承認申請時に提出された臨床試験として記載されていた文献について、PubMed を用いて調査した結果、タクサスイエメントステントシステム(ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社。2011 年 9 月 5 日に承認取得。)の承認申請時に提出した海外臨床試験⁶²⁾において、冠動脈造影の確認を行った患者の群の 2 病変(0.64%)でステント破断が発生したとの文献報告であったが、

その他の国内臨床試験を含む臨床試験においては、ステント破断が発生したという報告はなかった。

3.3.3 各 DES の承認条件の有無

DES については、これまでに承認されたすべての製品において、申請に用いた臨床試験データの経年解析の報告、ステント血栓症症例の報告、使用成績調査の実施などが承認条件として付されており、下記の表にまとめて示した（表 3-2）。

製造販売業者	製品名 (承認番号)	市販前臨床試験の経年解析結果の報告	使用成績調査の実施（経年解析結果の報告）	ステント血栓症の報告	その他
ジョンソン・エンド・ジョンソン	Cypher ステント ³⁹⁾ (21600BZY 00136000)	市販前臨床試験として実施された SIRIUS 試験、RAVEL 試験、FIM 試験、国内薬物動態試験及び米国の市販後臨床試験における経年毎の解析結果を毎年報告すること。	市販後調査(2,000 例)により長期予後を観察し、経年毎の解析結果を毎年報告すること。	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。	粥状病変におけるシロリムスの薬理効果について病変モデルを用いて解析し、結果を報告すること。有効期間を延長するための対策を至急講じること。
	Cypher Select+ ステント ⁴⁰⁾ (22200BZX 00075000)			承認後一定期間にステント血栓症が国内で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。	
インボフストリックサイエンティフィック	TAXUS エクスプレ ス 2 ステ ント ⁴¹⁾ 21900BZX 00(340000)	市販前臨床試験として実施された TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR 試験、及び国内臨床試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告すること。	市販後調査(2,000 例)により長期予後を観察し、経年解析結果を報告すること。	再審査期間中に国内においてステント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。	

タクサス リバティー ステントシ ステム 42) (22100BZX 00049000)	市販前臨床試験として実施され た TAXUS ATLAS Workhorse 試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告すること。	使用成績調査により長期予後を観察し、経年解析結果を報告すること。	承認後一定期間にステント血栓症が国内で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。	
タクサス エレメント ステントシ ステム 43) (22300BZX 00378000)			承認後一定期間にステント血栓症が国内で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。	
プロマス エレメント ステントシ ステム 44) (22400BZX 00031000)	本品を用いて行った臨床試験である PLATINUM WH 試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。	使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。	再審査期間中は、国内において本品を使用しステント血栓症が発生した症例については速やかに報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。	
プロマス エレメント プラス ス テントシス テム 45) (22400BZX 00332000)	本品を用いて行った臨床試験である PLATINUM WH 試験、PLATINUM PK 試験、PLATINUM LL 試験及び PLATINUM Japan SV 試験における対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講じること。	使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講じること。	再審査期間中は、国内において本品を使用し、ステント血栓症が発生した症例については、速やかに機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講じること。	

<p>プロマス プレミア ステントシ ステム⁴⁶⁾ 22600BZX 00181000</p>	<p>販売名「プロマス エレメン ト プラス ステントシステ ム」(承認番 号:22400BZX00332000)を用 いて行った臨床試験である PLATINUM WH 試験、 PLATINUM PK 試験、 PLATINUM LL 試験及び PLATINUM Japan SV 試験 における対象患者の長期予後 について、経年解析結果を医 薬品医療機器総合機構(以下 「機構」という。)宛て報告す るとともに、必要に応じ適切 な措置を講ずること。</p>	<p>使用成績調査により、長期予 後について、経年解析結果を 機構宛て報告するとともに、 必要に応じ適切な措置を講ず ること。</p>	<p>再審査期間中は、国内におい て本品を使用し、ステント血 栓症が発生した症例について は、速やかに機構宛て報告す るとともに、必要に応じ適切 な措置を講ずること。</p>	
<p>プロマス プレミア LV ステ ントシステ ム⁴⁷⁾ (22600BZX 00504000)</p>			<p>承認後一定期間、国内におい て本品を使用し、ステント血 栓症が発生した症例について は、速やかに機構宛て報告す るとともに、必要により適切 な措置を講ずること。</p>	
<p>シナジー ステントシ ステム⁴⁸⁾ (22700BZX 00372000)</p>	<p>本品の申請に添付資料として 添付された臨床試験における 対象患者の長期予後について 経年解析結果を医薬品医療機 器総合機構(以下「機構」とい う。)宛に報告するとともに、 必要に応じ適切な措置を講ず ること。</p>		<p>承認後一定期間、国内におい て本品を使用し、ステント血 栓症が発生した症例について は、速やかに機構宛て報告す るとともに、必要により適切 な措置を講ずること。</p>	

日本メドトロニック	エンデバー コロナリー ステントシ ステム ⁴⁹⁾ (22100BZX 00247000)	本品を用いて行った臨床試験である ENDEAVORI、ENDEAVOR II、ENDEAVORII-CA、ENDEAVORIII、ENDEAVORIV、ENDEAVOR Japan、ENDEAVOR US PK 試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。	使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。	再審査期間中は、国内において本品を使用しステント血栓症が発生した症例については速やかに報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。
	エンデバー スプリント コロナリー ステントシ ステム ⁵⁰⁾ (22200BZX 00074000)		使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。	再審査期間中は、国内において本品を使用しステント血栓症が発生した症例については速やかに報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。
	リゾリユー トインテグ リティコロ ナリーステ ントシステ ム ⁵¹⁾ (22400BZX 00176000)	本品を用いて行った臨床試験である RESOLUTEUS 臨床試験及び RESOLUTE Japan 臨床試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。		承認後一定期間、国内において本品を使用し、ステント血栓症が発生した症例については速やかに報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

	リゾリユー トインテグ リティ SV コロナリー ステントシ ステム ⁵²⁾ (22500BZX 00278000)	本申請に添付された臨床試験 である RESOLUTE SV Japan 臨床試験及び RESOLUTE US 臨床試験に おける対象患者の長期予後 について、経年解析結果を医薬 品医療機器総合機構(以下「機 構」という。)あて報告すると ともに、必要に応じ適切な措 置を講ずること。	使用成績調査より、長期予後 について、経年解析結果を機 構あて報告するとともに、必 要に応じ適切な措置を講ずる こと。	再審査期間中は、国内におい て本品を使用し、ステント血 栓症が発生した症例について は、速やかに機構あて報告す るとともに、必要に応じ適切 な措置を講ずること。	
ア ボ ッ ト バ ス キ ュ ー ラ ー ジ ャ パ ン	XIENCE V 薬剤溶 出ステント ⁵³⁾ (22200BZX 00076000)	本品を用いて行った臨床試験 である SPIRIT FIRST 試験、 SPIRIT II 試験、 SPIRIT III 試験、 SPIRIT IV 試験におけ る対象患者の予後について、 経年解析結果を毎年報告する とともに、必要により適切な 措置を講ずること。	使用成績調査により、長期予 後について、経年解析結果を 報告するとともに、必要によ り適切な措置を講ずること。	再審査期間中は、国内におい て本品を使用しステント血栓 症が発生した症例については 速やかに報告するとともに、 必要により適切な措置を講じ ること。	
	PROMUS 薬剤溶出ス テント ⁵⁴⁾ (22200BZX 00077000)	本品を用いて行った臨床試験 である SPIRIT FIRST 試験、 SPIRIT II 試験、 SPIRIT III 試験、 SPIRIT IV 試験におけ る対象患者の予後について、 経年解析結果を毎年報告する とともに、必要により適切な 措置を講ずること。	使用成績調査により、長期予 後について、経年解析結果を 報告するとともに、必要によ り適切な措置を講ずること。	再審査期間中は、国内におい て本品を使用しステント血栓 症が発生した症例については 速やかに報告するとともに、 必要により適切な措置を講じ ること。	
	XIENCE PRIME 薬剤溶出ス テント ⁵⁵⁾ (22400BZX 00145000)	本品を用いて行った臨床試験 である SPIRIT PRIME 治験 における対象患者の予後につ いて、経年解析結果を毎年報 告するとともに、必要により 適切な措置を講ずること。	使用成績調査により、長期予 後について、経年解析結果を 報告するとともに、必要によ り適切な措置を講ずること。	再審査期間中は、国内におい て本品を使用しステント血栓 症が発生した症例については 速やかに報告するとともに、 必要により適切な措置を講じ ること。	

	<p>XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント⁵⁶⁾ (22500BZX00070000)</p>	<p>本品を用いて行った臨床試験である XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント治験における対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。</p>	<p>使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。</p>	<p>再審査期間中は、国内において本品を使用し、ステント血栓症が発生した症例については、速やかに機構あて報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。</p>	
	<p>XIENCE Xpedition 薬剤溶出ステント⁵⁷⁾ (22500BZX00309000)</p>			<p>承認後一定期間、国内において本品を使用し、ステント血栓症が発生した症例については、速やかに医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。</p>	
	<p>XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント⁵⁸⁾ (22600BZX00529000)</p>			<p>承認後一定期間、国内において本品を使用し、ステント血栓症が発生した症例については、速やかに機構宛て報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。</p>	
テルモ	<p>ノボリ⁵⁹⁾ (22300BZX00141000)</p>	<p>本品を用いて行った臨床試験である国内比較試験、国内薬物動態試験、及び NOBORI 1 Study における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。</p>	<p>使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。</p>	<p>再審査期間中は、国内において本品を使用しステント血栓症が発生した症例については速やかに報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。</p>	

<p>BMX-J 薬 剤溶出ステ ント⁶⁰⁾ (22300BZX 00141A01)</p>			<p>承認後一定期間は、国内にお いて本品を使用しステント血 栓症が発生した症例につい ては速やかに報告するととも に、必要により適切な措置を 講ずること。</p>	
<p>アルチマス ター⁶¹⁾ (22700BZX 00224000)</p>	<p>提出された CENTURY II 試 験における対象患者の長期予 後について経年解析結果を医 薬品医療機器総合機構宛に報 告するとともに、必要に応じ 適切な措置を講ずること。</p>			

3.3.4 DES の市販後安全対策に関する規制

- ・DES を販売するに当たっては、最新の添付文書の【警告】【禁忌・禁止】の内容を網羅した講習会等を開催し、参加した医療機関のみに販売を限定しなければならない。
- ・DES を留置するリスクとベネフィットや、抗血小板剤の副作用など、生活上の患者に対する重要な説明事項を記載した患者説明文書等を作成し、医療機関へ配布しなければならない。
- ・抗血小板剤と DES の製造販売業者で連携して、市販後安全対策を実施しなければならない。

3.4 考察

3.4.1 承認時におけるステント破断の確認について

臨床ではステント破断に関する文献報告等が集積され、添付文書といった市販後安全対策措置が取られていたが、市販前に求められる「ステント自体の耐久性」に関するデータとしては、10年分の拍動回数である約4億回に相当する加速試験を実施した結果として安全性を示されていた。また、承認申請時に提出された臨床試験として記載されていた文献については、タクサスエレメントステントシステムの海外臨床試験2病変(0.64%)でステント破断が発生したとの文献報告であったが、その他の国内臨床試験を含む臨床試験においては、ステント破断が発生したという報告はなかった。実臨床における使用状況は臨床試験とは異なり、患者背景、対象病変、及び使用本数がさまざまであり、現状のステントの耐久性に関する試験方法では、実臨床で発生しているステント破断を検証することは難しい。

DES について、承認時に、適正使用及び市販後安全対策の観点から通知が製造販売業者や医療関係者に対して発出されている背景は以下の通りである。DES は BMS 留置後の血管内膜増殖による再狭窄を抑制する目的で、シロリムスやパクリタキセル等の薬剤が塗布された冠動脈ステントである。塗布された薬剤により冠動脈ステント留置後の血管内膜増殖が抑制された結果、長期に渡って金属が内膜にむきだしの状態となるため、血栓症のリスクがあるため、アスピリン(アセチルサリチル酸)とチエノピリジン系抗血小板剤の長期投与が日本循環器学会のガイドラインにおいて推奨されている⁶³⁾。2006年11月に米国心臓協会において、DES 留置後1年以降の遅発性ステント血栓症(Very Late Stent Thrombosis; VLST)の発生が問題として取り上げら

れ⁵⁾、2006年12月には米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）においてパネルミーティングが開催され、抗血小板剤の投与は少なくとも12ヶ月と推奨されており⁶⁾、前述のガイドラインや各DESの添付文書の【警告】においても推奨投与期間が記載されている³⁹⁻⁶¹⁾。

一方、長期に渡り服用が必要となっている抗血小板剤のうち、チエノピリジン系抗血小板剤については、特にチクロピジン塩酸塩製剤において、重大な副作用である血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、及び重篤な肝障害が服用開始から2ヶ月の間に発生リスクが高いという注意喚起が、緊急安全性情報（イエローレター）として、1999年6月30日と2002年7月23日の2回実施されている⁶⁴⁻⁶⁵⁾。このような背景から、DESを使用するにあたっては、DESの適正使用と同時に、抗血小板剤に対する安全対策も必須であることから、DES及び抗血小板剤を使用する医療機関に向けた適正使用のお願いと、DESと抗血小板剤を取扱う製造販売業者に対してはお互いの安全性情報（副作用や不具合の情報）を適切に共有し、市販後安全対策に努めるよう通知が発出されていた。なお、製造販売業者間の連携については、医薬品医療機器法第六十八条の二¹⁾の規定により製造販売業者に求めている。

その他の規制としては、他の医療機器と同様ではあるが、医薬品医療機器法第六十八条の十¹⁾に基づく不具合報告の提出の義務や、医薬品医療機器法第六十三条の二¹⁾に基づき使用方法その他使用及び取扱い上の必要な注意を添付文書として作成し、使用者へ情報提供しなければならないことになっている。添付文書については、各項目の記載・作成時の留意事項をまとめた記載要領が厚生労働省から発出されていた⁶⁶⁻⁶⁹⁾。

3.5 小括

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おり、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、公開されている範囲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り安全対策措置が取られたステント破断について、承認前には予期できていないことがわかった。このことは、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が理由として考えられるが、第2章で明らかとなった市販後のより早期の段階で措置決定を行うことの重要性に加え、非臨床試験で検証している内容が適正であるかについて検討をすべき課題としてあげられた。

第4章 ステント破断の国内における臨床での発生状況について

4.1 目的

第3章において、冠動脈ステントに係る規制について、市販前（承認申請時）及び承認後に製造販売業者に求められる規制や制度についてまとめた。本章では、第2章及び第3章でまとめた各規制や制度のもとに製造販売業者や行政において実施されている市販後安全対策に関して、第2章で調査した Cypher ステントで実際に取られた措置であるステント破断を実例に、市販後安全対策措置の元となる不具合報告を調査し、不具合報告制度の現状と課題を明らかにする。

冠動脈ステントの破断は、再狭窄やステント血栓症のリスクとして認識されている⁷⁰⁾。それぞれの医療機関のステント破断発生状況や症例報告は文献報告としてあるものの、実臨床においては、大規模な前向き試験やレジストリは費用の面で困難であり、実際の発生頻度は明確になっていない。

一方、医薬品医療機器法第六十八条の十に基づく独立行政法人医薬品医療機器総合機構や厚生労働省が運用している不具合報告制度によって、実際の状況を正確に評価することには限界があると言われている⁷¹⁾。そこで、本章の調査においては、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てまとめた。査読付き論文や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、国内におけるステント破断の発生状況を明らかにし、不具合報告制度の現状と課題を明らかにすることを目的としている。

4.2 方法

4.2.1 査読付き論文の調査

本調査は、2014年4月1日に米国国立生物工学情報センターが運営する PubMed、及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て、ステント破断の発生に関する文献分析を実施した。PubMed では、「stent fracture」を検索単語として使用した。医中誌では、「冠動脈」「ステント」「fracture」「破断」「破損」を検索単語として使用した。PubMed 検索で 895 報が検索された。これらの中で、日本以外の施設にて実施された文献が 792 報、冠動脈が対象ではない文献が 45 報、ステント破断とは関係のない文献が 17 報、同一症例を対象としていると考えられる文献が 11 報あった。これらを除外し、14 報の観察研究及び 16 報の症例報告で合計 30 報を

解析対象とした。医中誌検索で 47 報が検索された。これらの中で、日本以外の施設にて実施された文献が 3 報、原著論文や症例報告ではなく会議録や解説となっていた 12 報、冠動脈が対象ではない文献が 1 報、ステント破断とは関係のない文献が 5 報、PubMed における検索と対象施設や対象期間等が重複していると考えられる文献が 5 報あった。これらを除外し、合計 21 報を解析対象とした (図 4-1)。

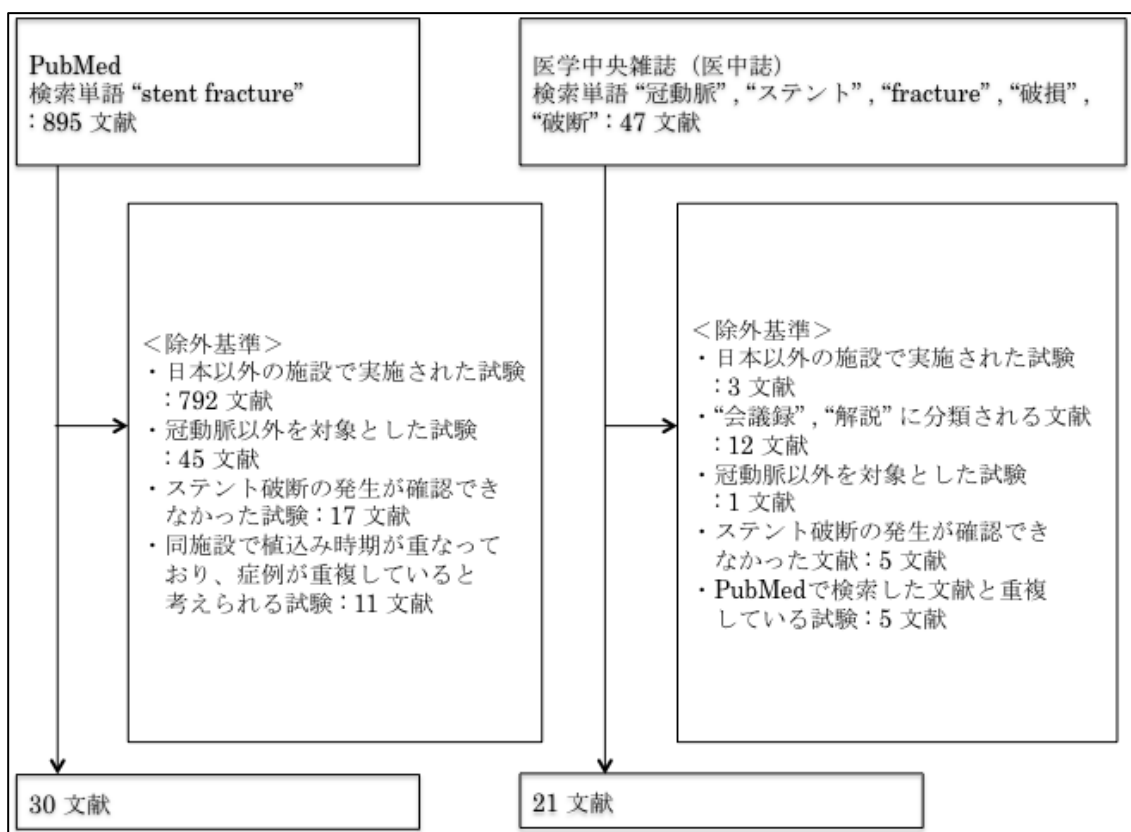


図 4-1 対象文献の選択方法

4.2.2 不具合報告の調査

医薬品医療機器法第六十八条の十の規定に基づき、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 PMDA のホームページ上で公開されている⁷²⁾。調査は 2013 年 4 月 30 日に実施し、「一般的名称：冠動脈ステント」、「状況又は有害事象：破損」「状況又は有害事象：破断」を検索単語として使用した。検索された不具合報告 105 件について、独立行政法人等の保有する情報の公開に関する法律第三条⁷³⁾に基づき、PMDA に対し 2013 年 4 月 30 日に開示請求を実施し、不具合報告書を入手することによってその内容の調査を実施した。開示請求

については、2014年2月25日に105件の開示が決定され、2014年4月1日に開示が実施され、105件を対象とした。

4.3 結果

4.3.1 ステント破断の発生状況

査読付き論文では643病変でのステント破断、不具合報告では105病変でのステント破断が報告されていた。14報の観察研究から、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。文献分析によって得られてステント破断の発生件数は、不具合報告から得られた発生件数よりも6.1倍も多かった（表4-1）。

表 4-1 ステント破断の発生頻度

	□ □ PubMed/医中誌 観察研究	PubMed/医中誌 症例報告	PMDA 不具合報告
No. of patients	8,348	46	103
No. of lesions	10,927	48	105
Diagnostic method			
CAG / IVUS / OCT/ CT / Multiple methods	5,994(54.9) / 0(0) / 110(1.0) / 644(5.9) / 4,179(38.2)	29(60.4) / 10(20.8) / 3(6.3) / 6(12.5) / 0(0)	82(78.1) / 17(16.2) / 2(1.9) / 0(0) / 4(3.8)
Segment of coronary artery			
RCA / LMCA / LAD / LCx / BG / NA	2,996(27.4) / 395(3.6) / 3,488(31.9) / 1,958(17.9) / 41(0.4) / 2,049(18.8)	31(64.6) / 3(6.3) / 10(20.8) / 3(6.3) / 1(2.0) / 0(0)	56(53.3) / 2(1.9) / 36(34.3) / 11(10.5) / 0(0) / 0(0)
No. of lesions with stent fracture	595(5.4)	48(100) □	105(100)
Segment of coronary artery			
RCA / LMCA / LAD / LCx / BG / NA	222(37.3) / 3(0.5) / 112(18.8) / 50(8.4) / 3(0.5) / 205(34.5)	31(64.6) / 3(6.3) / 10(20.8) / 3(6.3) / 1(2.0) / 0(0)	56(53.3) / 2(1.9) / 36(34.3) / 11(10.5) / 0(0) / 0(0)
ISR in stent fracture site	165(27.7)	33(68.8)	32(30.5)
RCA / LMCA / LAD / LCx / BG / NA	41(18.5) / 0(0) / 18(16.1) / 8(16.0) / 2(66.7) / 96(46.8)	21(67.7) / 3(100) / 6(60.0) / 2(66.7) / 1(100) / 0(0)	18(32.1) / 1(50) / 6(16.7) / 7(63.6) / 0(0) / 0(0)
TLR in stent fracture site	123(20.7)	34(70.8)	76(72.4)
RCA / LMCA / LAD / LCx / BG / NA	18(8.1) / 0(0) / 3(2.7) / 4(8.0) / 1(33.3) / 97(47.3)	22(71.0) / 3(100) / 6(60.0) / 2(66.7) / 1(100) / 0(0)	41(73.2) / 1(50) / 26(72.2) / 8(72.7) / 0(0) / 0(0)
Stent thrombosis in stent fracture site	7(1.2)	12(25.0)	39(37.1)
RCA / LMCA / LAD / LCx / BG / NA	0(0) / 0(0) / 0(0) / 1(2.0) / 0(0) / 6(2.9)	6(19.4) / 1(33.3) / 3(30.0) / 2(66.7) / 0(0) / 0(0)	21(37.5) / 0(0) / 17(47.2) / 1(9.1) / 0(0) / 0(0)
No. of Stent Fractures	595	48	105
Cypher	498(83.7)	39(81.3)	98(93.3)
TAXUS Express2	0(0)	1(2.1)	3(2.8)
TAXUS Liberte	0(0)	0(0)	1(1.0)
Endeavor	0(0)	1(2.1)	0(0)
Cypher Select Plus	0(0)	0(0)	1(1.0)
XIENCE V / PROMUS	39(6.6)	0(0)	2(1.9)
Nobori	58(9.7)	2(4.1)	0(0)
GFX	0(0)	1(2.1)	0(0)
Vision	0(0)	1(2.1)	0(0)
Liberte	0(0)	1(2.1)	0(0)
Driver	0(0)	2(4.1)	0(0)

Values are presented as “n (%)”. PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; CAG, coronary angiography; IVUS, intravascular ultrasound; OCT, optical coherence tomography; CT, computed tomography; RCA, right coronary artery; LMCA, left main coronary artery; LAD, left anterior descending artery; LCx, left circumflex artery; BG, bypass graft (including saphenous vein graft and left internal thoracic artery); NA, not available; ISR, in-stent restenosis; TLR, target lesion revascularization.

4.3.2 ステンント破断が確認された時期について

査読付き論文では、31.9%（643 病変中 205 病変）の破断事例が、留置から 1 年未満で確認されており、80.4%（643 病変中 517 病変）の破断事例が、留置から 2 年未満で確認されていた。市販前（承認申請時）に耐久性が検証されている 10 年を超えて破断に至っていた事例の報告はなかった（表 4-2）。

表 4-2 ステンント破断が確認された時期

観察期間	観察研究 N: 14 報		症例報告 N: 37 報		不具合報告 N: 103 報	
	No. of Articles	No. of Lesions	No. of Reports	No. of Lesions	No. of Reports	No. of Lesions
0 mo (留置時)	0	0	3	3	3	3
-6 mo	0	0	13	14	7	7
7-12 mo	9	170	11	18	51	52
13-24 mo	3	311	1	1	16	16
25-36 mo	0	0	1	1	10	10
37-48 mo	1	70	1	1	11	12
49-60 mo	1	44	2	2	2	2
61-72 mo	0	0	2	4	3	3
73-84 mo	0	0	0	0	0	0
85-96 mo	0	0	0	0	0	0
97-108 mo	0	0	1	1	0	0
NA	0	0	2	3	0	0

不具合報告の 105 病変については、ステンント破断が確認された時点で患者に症状が発症していた症例は全体の 72%（76 症例）であり、残りの 28%（29 症例）は破断確認時に症状を有していなかった。しかし、29 症例のフォローアップ期間は 96%が 1 年未満であり、29 症例のうち 3 症例は破断確認後にステンント血栓症を発症していた（図 4-2）。

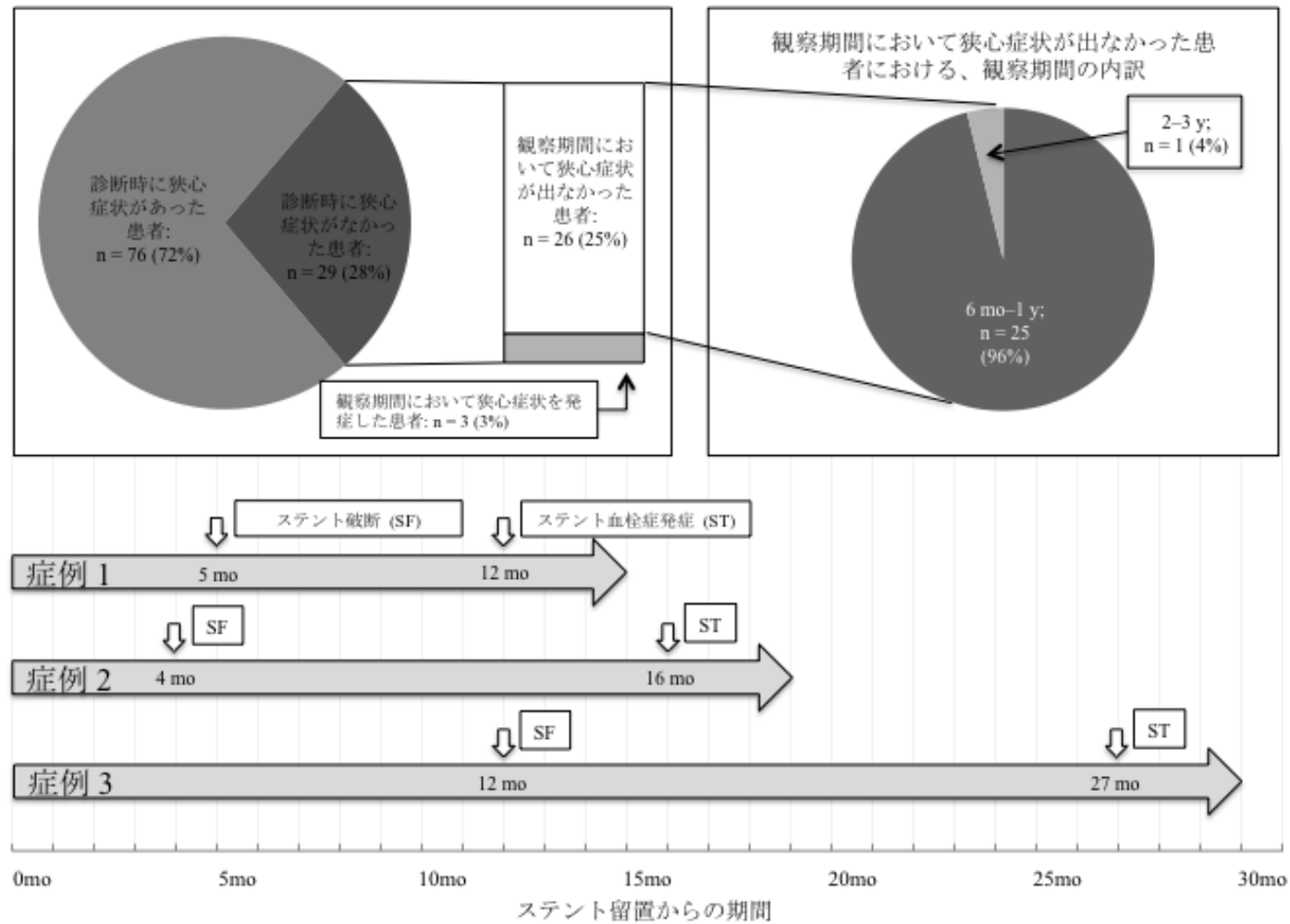
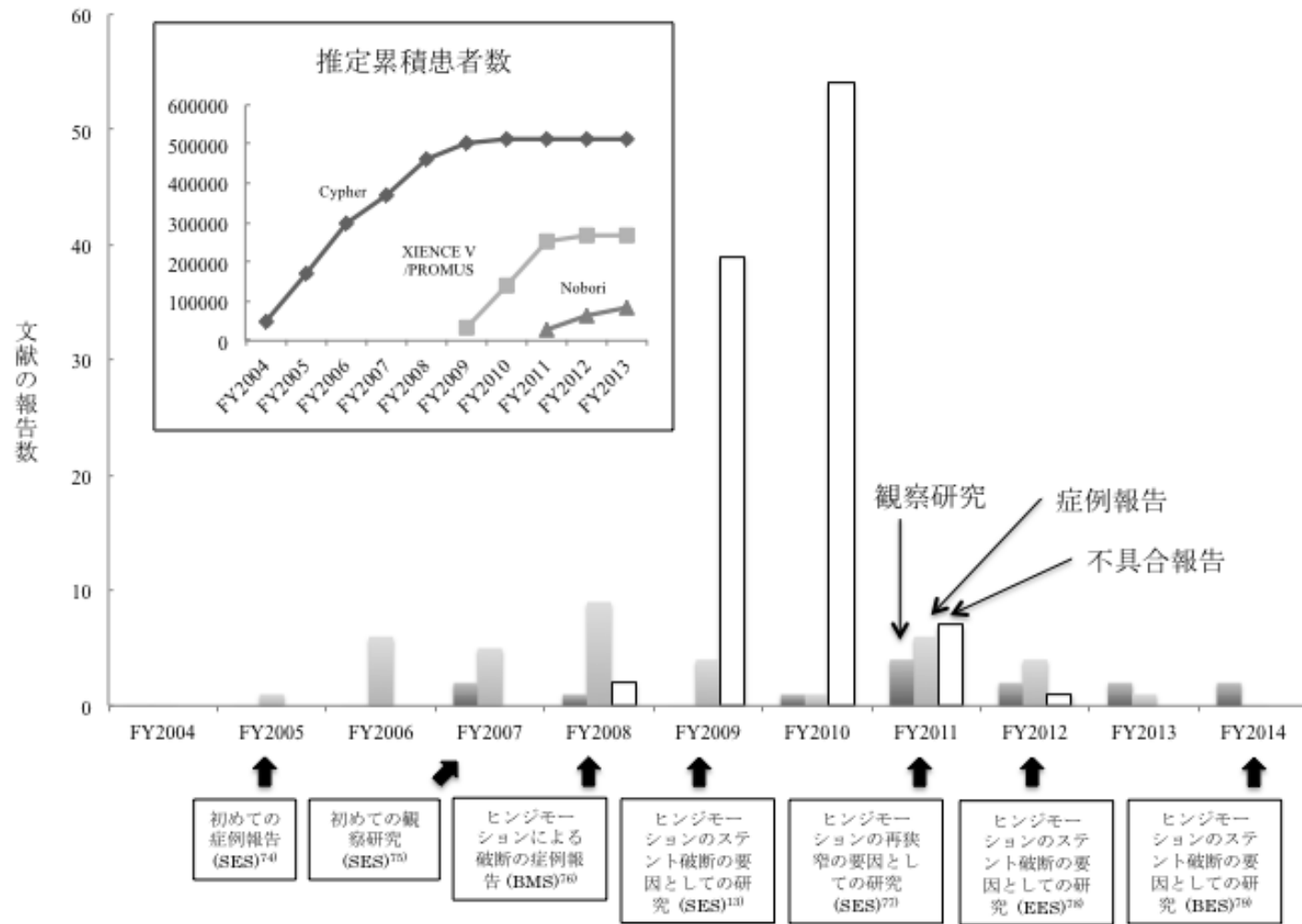


図 4-2 ステンツ破断が発生していた不具報告 105 病変の内訳

4.3.3 査読付き論文の投稿時期とその内容について

第2章において、市販後安全対策措置の現状と課題についてまとめているが、不具合が単発的に発生した状況では、緊急度や重篤度など重大性によっても異なるが、ただちに措置が検討できるとは限らず、不具合が発生した分析が難しいために、措置を決定するまでに時間を要することを理由としてあげた。

本調査において、査読付き論文を評価することによって、ステント破断に関する文献の内容とその投稿時期が明らかとなり、①症例報告、②症例が集積された観察研究、③ステント破断の要因解析に関する研究という順序で論文が公表されており、ステント破断に関して注意すべきことを医療関係者が広く認識するのには、市販後安全対策措置の決定と同様、時間を要していることが判明した（図4-3）。



SES sirolimus-eluting stent, BMS bare metal stent, EES everolimus-eluting stent, BES biolimus-eluting stent

図 4-3 ステンツ破断に関する文献の公表時期と内容

4.4 考察

4.4.1 査読付き論文と不具合報告におけるステント破断の発生状況の差について

PubMed や医中誌より調査したステント破断 643 病変と、PMDA に開示請求して得られたステント破断の不具合報告 105 病変の数の差は 6.1 倍であった。医薬品医療機器法第六十八条の十の規定に基づき、製造販売業者が PMDA に報告する不具合報告については、国内症例の場合は、重篤事象（重篤になりうるおそれの場合も含む）の場合には報告対象となっている。「医薬品等の副作用等の報告について」（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食発 1002 第 20 号厚生労働省医薬食品局長通知）⁸⁰において、不具合による影響とは、破損、作動不良等広く具合の良くないことによる影響をいい、設計、製造販売、流通又は使用のいずれの段階によるものであるかを問わないとされている。ステントが破断することは不具合であり、破断が確認された時点において健康被害が確認されていなくとも、再治療やステント血栓症になるおそれがある。そのため、不具合報告や医療機関報告として、ステント破断は報告されていることが想定された。しかし、不具合報告 105 病変について、報告者を不具合報告書において確認したところ、すべて製造販売業者からの不具合報告であり、医療機関報告はなかった（図 4-4）。

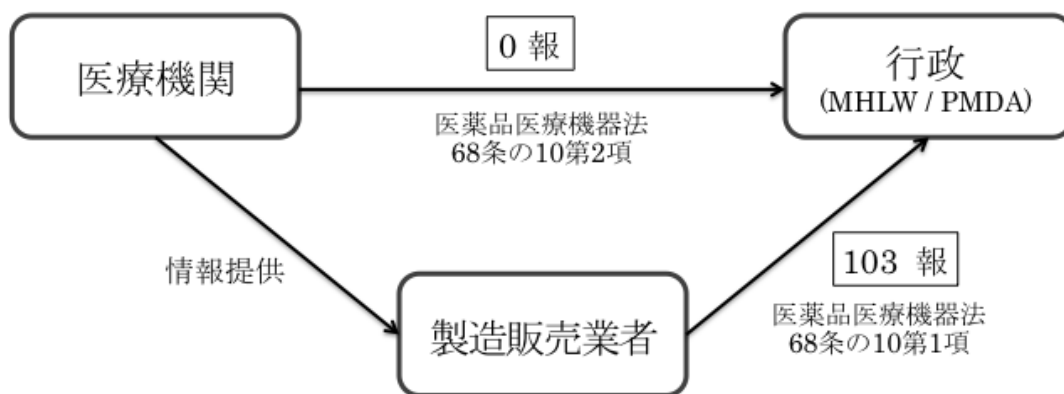


図 4-4 ステント破断症例における不具合報告と医療機関報告の内訳

この結果からは、医療関係者から医療機関へ適切に不具合情報が伝達された結果、不具合報告として報告されたことによると考えることは可能である。しかし、査読付き論文と不具合報告の差である 6.1 倍を考慮すると、ステント破断を不具合とし

ている不具合報告制度についての周知不足により、医療関係者から製造販売業者に対し不具合情報が提供されていないことが考えられた。

4.4.2 不具合報告が急に増加した要因について

厚生労働省で開催された平成 24 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医療機器安全対策部会⁸¹⁾において、平成 22 年度の冠動脈ステントの死亡症例が大きく増加したことが報告された（表 4-3）。

表 4-3 冠動脈ステントの死亡症例の件数の推移
(使用された医療機器と死亡との因果関係が否定できない症例の件数)

	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	平成 22 年度	平成 23 年度
件数	8	13	20	46	20

大きく増加した理由としては、ステント血栓症に関するレジストリ（Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART)⁸²⁾の論文が公表されたことにより、ステント血栓症が発症した当时には医療関係者から製造販売業者へ提供されていなかった症例が公表され、これらの症例にまとめて製造販売業者が不具合報告したためとのことであった⁸³⁾。このことから、ステント破断についての調査から明らかとなったことと同様、医療関係者から製造販売業者に対し不具合情報が提供されていないことがデータとして示された。今回の調査から、不具合報告制度の周知に関する重要性が示唆されたが、今回の調査から査読付き論文に投稿されている状況を踏まえると、製造販売業者による文献検索の必要性も示唆され、以下に示す GVP 省令第七条²⁴⁾で定められた「学会報告、文献報告その他研究報告

表 4-4 製造販売業者が収集すべき安全管理情報について²⁴⁾

条項	内容
一	医療関係者からの情報
二	学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報
三	厚生労働省その他政府機関、都道府県及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの情報
四	外国政府、外国法人等からの情報
五	他の製造販売業者等からの情報
六	その他安全管理情報

に関する情報」の収集の徹底の重要性が明らかとなった（表 4-4）。

4.4.3 承認申請時に検証されているステントの耐久性について

承認申請時に提出された臨床試験として、添付文書の【臨床成績】の項に記載されていた文献については、ステント破断が報告されていたのはタクサスエレメントステントシステムの海外臨床試験 2 病変（0.64%）であり、その他の国内臨床試験を含む臨床試験においては、ステント破断が発生したという報告はなかった結果を第 3 章で述べた。治験と市販後の実臨床では対象患者の病態や病変の特徴に違いがあり、治験では対象患者に関する選択基準があるが、実臨床で使用される患者には選択基準はなく特徴は様々である。同様に、非臨床試験においても、実臨床において使用されている患者の特徴は様々で複雑であり、現行の非臨床試験で検証されている冠動脈内でステントが受ける力学的負荷条件と、実臨床での患者の病変との乖離が、本調査結果から判明した実臨床では留置から 1～2 年で破断に至る例が全体の 80.4%を占めていたことに影響を及ぼしていたと考えられる。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おり、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る⁸⁴⁻⁸⁵⁾。現行の非臨床試験で評価されている耐久性に関する試験では、実臨床での負荷を十分に反映できていない可能性があり、非臨床試験における力学的負荷条件や試験方法が適正であるかについて検討をすべき課題であることが明らかとなった。

4.5 小括

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 14.0%（748 病変中 105 病変）であり、ごく一部であることが明確となった。また、「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」（平成 15 年 9 月 4 日付け薬食審査発第 0904001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課通知）では、ステント自体の耐久性に関するデータとして、ステントの直径を最大まで広げ血管の状況を反映した状態で 10 年分の拍動（約 4 億回）に相当する加速試験を行うこととなっているが、31.9%（643 病変中 205 病変）の破断事例が留置から 1 年未満、80.4%（643 病変中 517 病変）が留置から 2 年未満で認められていた。このことから、実臨床での負荷を反映した耐久性に関する非臨床試験の重要性が明らかとなった。

第5章 ステントの不具合報告の特徴について(国内の死亡症例)

5.1 目的

第4章において、冠動脈ステントの不具合であり、実際に添付文書改訂という市販後安全対策措置が取られたステント破断を実例に、不具合報告制度の現状と課題についてまとめた。第4章では、不具合報告として提出されているステント破断と、査読付き論文において報告されているステント破断について比較検討し、実際に臨床にて発生している不具合のうちの一部のみが行政に対し報告されている現状について考察を行った。本章では、冠動脈ステントの不具合報告のうち、国内症例の死亡症例について分析し、不具合報告として提出されている不具合の特徴について明らかにする。

まず、不具合報告の特徴を分析するにあたり、死亡症例について着目した背景を述べる。不具合報告のうち、死亡症例とは、医療機器を使用したことにより発生した不具合や有害事象の結果、患者が死亡に至った場合に「転記が死亡」として報告される不具合報告のことである。不具合報告については、年に2回厚生労働省で実施されている薬事・食品衛生審議会医療機器安全対策部会において、半年分の不具合報告の不具合や有害事象の状況がラインリストとして報告されており、その内容は厚生労働省のホームページで公開されている⁸⁶⁾。なかでも、国内症例の死亡症例については、医療機器の一般的名称ごとに過去5年分の報告状況が報告されており、ラインリストとともに資料として公開されている。平成24年度第1回⁸⁷⁾および第2回⁸⁸⁾の薬事・食品衛生審議会医療機器安全対策部会において、過去5年間に不具合報告として報告された国内症例の死亡症例の内訳として、「死亡との因果関係が否定できないもの」「死亡との因果関係が認められないもの」「死亡との因果関係が評価できないもの」の3つにPMDAが評価し分類した結果が報告されていたが、その中で「死亡との因果関係が評価できないもの」が6割を超えている(第1回:63.6%、第2回:64.1%)と報告されていた。また、「死亡との因果関係が否定できないもの」として評価されているものについては、医療機器の一般的名称ごとの件数が報告されており、冠動脈ステントが占める割合が医療機器の中で最も多かった(第1回:56.8%、第2回:36.9%)。

このような背景から、冠動脈ステントの市販後安全対策について検討する上で、冠動脈ステントの死亡症例の特徴を分析することが必要であると考え、冠動脈ステントの国内症例の死亡症例について調査を行った。

5.2 方法

第4章において、不具合報告を調査した際と同様、国内症例についてはPMDAのホームページにおいてラインリストが公表されている⁷²⁾。ラインリストとして公表されている項目は、「報告年度」「年齢」「一般的名称」「医療機器の状況(不具合)」「患者等の有害事象(有害事象)」「転帰」となっているため、検索を行った結果のうち、転帰が死亡となっている報告を死亡症例として取扱うこととした。さらに、検索が可能な項目として「検索したい医療機器の一般的名称・販売名」が設定されていたため、これまでに承認を受けた冠動脈ステントの名称をすべて検索条件として使用した。2014年4月1日に検索を実施し、検索単語には、これまでに販売されたすべての冠動脈ステントの販売名を使用し、「転帰：死亡」と記載されている症例を対象とした。

死亡症例については、「使用された医療機器と死亡との因果関係が否定できないもの(A評価)」、「使用された医療機器と死亡との因果関係が認められないもの(B評価)」、「情報不足等により使用された医療機器と死亡との因果関係が評価できないもの(C評価)」の3つに分けて評価され公表されている。

本研究では、DESで有害事象のうち、適正使用や市販後安全対策として重点的に行政から通知が発出されてきたステント血栓症に着目して、ABC評価をそれぞれ「ステント血栓症」か「それ以外」かの観点で再分類した。再分類の方法としては、検索結果には「患者等の有害事象(有害事象)」が表示されるため、この表示内容に従って再分類を行った。A評価のうちステント血栓症による死亡症例を「A-1評価」、それ以外を「A-2」とした。B評価については「使用された医療機器と死亡との因果関係が認められないもの」であるため、ステント血栓症の場合は因果関係が認められると考えられるため、再分類は行わなかった。C評価についても同様に再分類したが、「患者等の有害事象(有害事象)」が「ステント血栓症の疑い」となっている報告を「C-1評価」とし、それ以外を「C-2評価」と定義し分析した。

5.3 結果

検索結果の中から転帰が死亡となっている報告をまとめた結果、682件が検索され、DESが95.7%(682件中653件)、BMSが4.3%(682件中29件)であった。平成24年においては、75.9%(141件中107件)がC-1評価であり、情報不足等により評価できないものの、ステント血栓症が疑われるとして公表されているものであった。本調査では、A-1評価とC-1評価をあわせて、ステント血栓症の発症が

否定できない症例群として定義した結果、2012年では90.1%（141件中127件）にもものぼり、DESの死亡症例653件のうち80.4%（653件中525件）がステント血栓症の発症が否定できない症例群であった（図5-1）。この結果から、ステント血栓症発症により重篤な転帰に至るとというのがDESの不具合・有害事象の特徴であった。

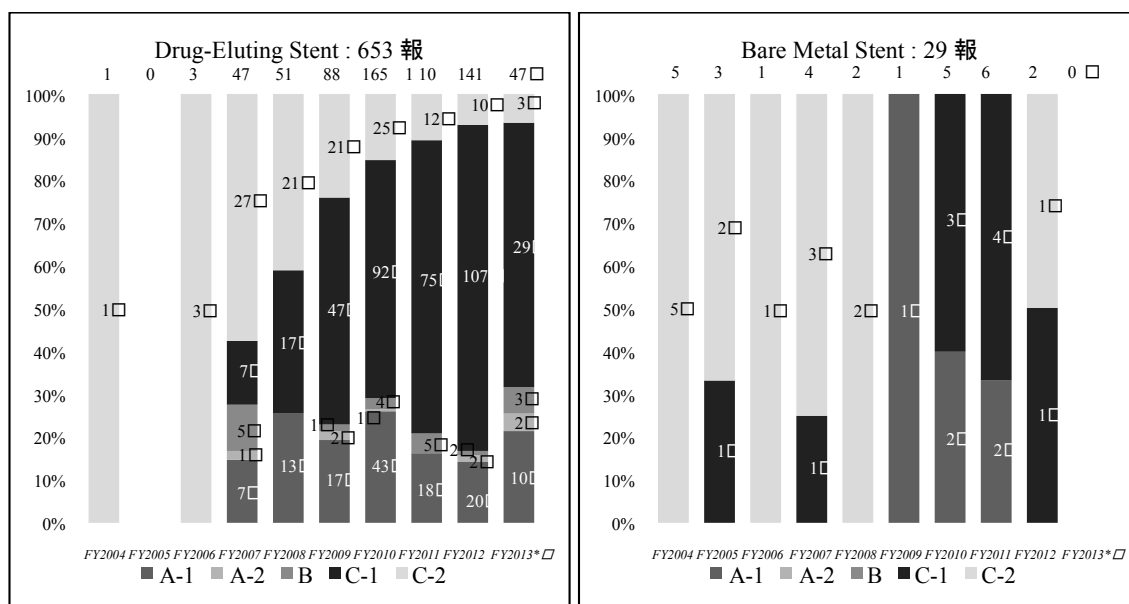


図 5-1 冠動脈ステントの死亡症例の ABC 評価の内訳

死亡症例のステント種類ごとの内訳は、Cypher ステントが 204 件で最も多く、次いで TAXUS エクスプレス 2 ステント（ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社。2007年3月30日に承認取得。）が 126 件、XIENCE V 薬剤溶出ステント及び PROMUS 薬剤溶出ステント（アボットバスキュラージャパン株式会社。2010年1月8日に承認取得。当該ステントは同一製品を2つの承認として取得しているため集計は1つとして行った。）が 90 件、ノボリ（テルモ株式会社。2010年1月8日に承認取得。）が 54 件であった（表 5-1）。

表 5-1 各ステントにおける死亡症例の件数の累積

製品名	FY2004	FY2005	FY2006	FY2007	FY2008	FY2009	FY2010	FY2011	FY2012	FY2013*	Total	No. of Estimated Cumulative Patients**	Reported Incidence(%)
Cypher	1	0	3	21	30	36	89	10	11	3	204	51000 ^a	0.04
TAXUS Express2	□	□	□	26	21	20	18	9	26	6	126	110000 ^b	0.11
TAXUS Liberte	□	□	□	□	□	13	7	9	5	2	36	71000 ^b	0.05
Endeavor	□	□	□	□	□	16	15	9	9	2	51	32000 ^c	0.16
Endeavor Sprint	□	□	□	□	□	□	7	14	17	5	43	44000 ^c	0.1
Cypher Select Plus	□	□	□	□	□	□	6	6	1	1	14	28000 ^a	0.05
XIENCE V / PROMUS	□	□	□	□	□	3	23	34	23	7	90	270000 ^d	0.03
Nobori	□	□	□	□	□	□	□	17	28	9	54	86000 ^e	0.06
TAXUS Element	□	□	□	□	□	□	□	2	0	0	2	5000 ^b	0.04
41 PROMUS Element	□	□	□	□	□	□	□	□	12	2	14	47000 ^b	0.03
XIENCE PRIME	□	□	□	□	□	□	□	□	7	7	14	88000 ^d	0.02
Resolute Integrity	□	□	□	□	□	□	□	□	2	1	3	48000 ^c	0.006
PROMUS Element Plus	□	□	□	□	□	□	□	□	□	1	1	45000 ^b	0.002
XIENCE Xpedition	□	□	□	□	□	□	□	□	□	1	1	30000 ^d	0.003
Bare Metal Stent	5	3	1	4	2	1	5	6	2	0	29	—□	—□

a Cypher ステントに関するお知らせ NO.61 ²¹⁾

b Platinum Newslette vol.9 ⁸⁸⁾

c エンデバー・エンデバースプリントコロナリーステントシステム・リゾリュートインテグリティコロナリーステントシステムに関するお知らせ vol.11 ⁸⁹⁾

d 安全性情報についてのお知らせ および 適正使用へのご協力をお願い vol.47 ⁹⁰⁾

e 安全性情報に関するお知らせ vol.12 ⁹¹⁾

5.4 考察

5.4.1 DES の死亡症例の特徴について

中澤らの研究⁹²⁾によると、病理学的な分析を行うと、Cypher ステンントを留置した 41.5% (77 病変中 32 病変) にステント破断が認められ、完全破断している病変ではステント血栓症やステント内再狭窄の発生頻度が高いと報告されている。本調査では、DES の死亡症例として報告されている症例の特徴として、死亡時の状況が分からないため、ステント血栓症の疑いとして報告されている症例の割合が年々増えていた。従って、これらの症例の中には、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は否定できないことが示唆された。

5.4.2 医療関係者からの自発報告とレジストリデータの比較

第 4 章において、ステント破断を実例に、査読付き論文から得られた発生状況と、不具合報告として行政へ報告されている件数との差について考察を行ったが、本章においては、予め作成されたプロトコルに従って調査を実施する確度の高い研究 (レジストリ) が実施されているステント血栓症を実例に、情報入手先による発生状況の差について検討を行った。レジストリは、全国 26 施設 5,078 例を対象にして Cypher の治療成績を把握するために実施しているレジストリ (CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2) である⁹³⁾。このレジストリは患者への手紙や電話により調査による 5 年追跡率が 92.8% に保たれていた。製造販売業者が医療機関へ配布している情報提供文書²¹⁾に基づくステント血栓症発生率 (医療機関から製造販売業者へ情報提供がなされた件数) と、レジストリデータのステント血栓症発生率を同じ Cypher ステンントで比較したところ、レジストリデータは 2.0% であったのに対し、製造販売業者が把握している発生率は 0.3% であり、6.7 倍の差であった。第 4 章においては、ステント破断を例に差を明らかにしたが、ステント血栓症について同様の差が認められることが明らかとなった (図 5-2)。本章においても、臨床において発生している不具合や有害事象を正確に把握して、市販後安全対策措置にかなげることが難しい現状が明らかとなった。

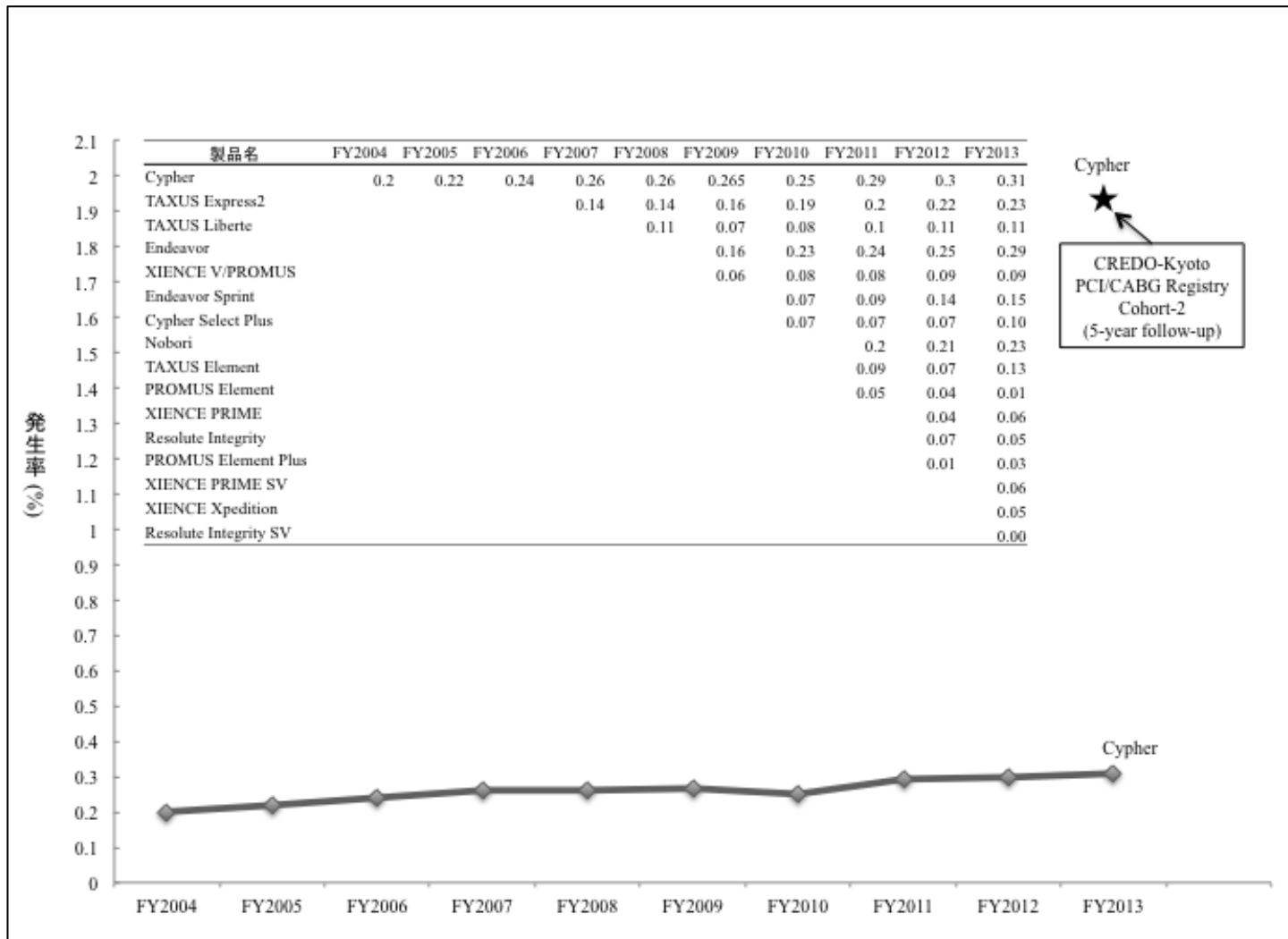


図 5-2 製造販売業者が把握している発生率とレジストリデータの比較

5.5 小括

死亡症例のうち、DES によるステント血栓症が否定できない症例として PMDA に報告されている割合は 90.1% (2012 年) 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。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 本論文のまとめ（非臨床試験を活かした市販後安全対策について）

6.1 本研究の成果

まず、市販後安全対策の現状について把握するために、第 2 章で PMDA が実施している市販後安全対策業務の内容や、DES のステント破断について添付文書改訂という措置が実施された例について調査・分析し、次の結果を得た。

6.1.1 医療機器の市販後安全対策の現状

- ①不具合が発生した要因の分析が医療機器の場合は難しく、ただちに措置が検討できるとは限らない。
- ②植込み型補助人工心臓や経カテーテル的大動脈弁植え込み術用の大動脈弁、冠動脈ステントなど、一部の医療機器ではレジストリが実施され不具合情報の収集が行なわれている。しかし、レジストリデータの質の担保のための費用等の問題からすべての医療機器で実施できる訳ではなく、現実的には不具合報告から収集された情報から市販後安全対策措置を検討せざるを得ない。

これらの結果から、措置を検討するために不具合に関連する情報である「治療を受ける側の要因」、「医療機器を操作する側の要因」、「医療機器ごと固有の特性」、「医療機器を使用した後の患者の定期的なフォローアップの実施状況」などを不具合が発生した医療機関から入手できる体制の確保の重要性が明らかとなった。実際に添付文書改訂を実施した DES の例についても調査を行ったが、症例数の多い医療機器であっても不具合情報の収集には時間を要しており、症例数の少ない医療機器であれば発生する不具合の数も少なくなると考えられることから、不具合発生の要因分析は難しくなる。しかし、市販後安全対策措置を実施するにあたって検討すべき点を、医療機関から情報入手する役割がある製造販売業者も考慮し、どのような情報を収集すれば良いのかについて検討した上で、効率的な情報収集の業務を行うことが重要であるとの知見を得た。また、レジストリをすべての医療機器において実施するのは、システム構築や入力にかかる人件費等のコスト面や、医療関係者に対しレジストリの意義について理解をしていただき協力を得続ける必要があり、安定的かつ継続的な運用が困難な製品群が存在すると言われている⁹⁴⁾。不具合情報の収集は医薬品医療機器法に基づいた不具合報告制度の中で適切に実施していかなければならない。そのため、医療機関、製造販売業者、行政が協力し、不具合報告制

度の趣旨と重要性についての周知が必要であることが示唆された。

6.1.2 冠動脈ステントに係る市販前／承認後の規制

第3章では、冠動脈ステントに係る規制について、市販前（承認申請時）及び承認後に製造販売業者に求められる規制や制度について調査し、次の知見を得た。

- ①承認申請時に評価すべきデータが厚生労働省からの通知で定められている。
- ②承認にあたり保健衛生上の観点から必要に応じ承認時に付される条件がある。
- ③DESについては、ステントと留置後に服用することになる抗血小板剤の適正使用に関する通知が厚生労働省から出されており、ステントを適正に使用するための講習会等の実施が製造販売業者には必須となっている。

申請時に評価すべきデータとして、「ステント自体の耐久性」に関するデータについては、10年分の拍動回数である約4億回に相当する加速試験を実施した結果として安全性を示すことが求められている。これまでに承認を受けたDESすべての添付文書を調査し、添付文書における【臨床成績】の項に、承認申請時に提出された臨床試験として記載されていた文献をPubMedを用いて調査した結果、タクサスエレメントステントシステム（ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社。2011年9月5日に承認取得。）の承認申請時に提出した海外臨床試験において、冠動脈造影の確認を行った患者の群の2病変（0.64%）でステント破断が発生したとの文献報告であったが、その他の国内臨床試験を含む臨床試験においては、ステント破断が発生したという報告はなかったという結果を、調査から得られた。このことから、ステント自体の耐久性で評価している観点と、実際に破断を起こしている例での破断要因を比較し、現行の評価方法での妥当性について検討すべき課題であることが明らかとなった。

6.1.3 国内におけるステント破断の発生状況

第4章では、実際に添付文書改訂という市販後安全対策措置が取られたステント破断を実例に、不具合報告として提出されているステント破断と、査読付き論文において報告されているステント破断について比較検討し、次の結果を得た。

- ①文献分析によって得られたステント破断の発生件数は、不具合報告から得られた発生件数より6.1倍も多かった。

- ②査読付き論文では、31.9%の破断事例が留置から1年未満で確認されており、80.4%の破断事例が留置から2年未満で確認されていた。承認申請時に耐久性が検証されている10年を超えて破断に至っていた事例の報告はなかった。
- ③不具合報告の105病変については、ステント破断が確認された時点で患者に症状が発症していた症例は全体の72%（76症例）であり、残りの28%（29症例）は破断確認時に症状を有していなかった。しかし、29症例のフォローアップ期間は96%が留置から1年未満の時点での報告であり、29症例のうち3症例は破断確認後にステント血栓症を発症していた。

査読付き論文と不具合報告におけるステント破断の発生状況の差については、今回の調査から査読付き論文にはステント破断の症例は投稿されている一方で、ステント破断を不具合報告として行政へ提出すべき製造販売業者へ伝わっていないことが原因として考えられるため、不具合とは何か、不具合報告で何が求められているかなど、不具合報告制度についての医療関係者への周知がより一層必要であるとの知見を得た。2010年8月25日に厚生労働省から出された「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言」の中では、自発報告の報告バイアスの影響を受けることから、現行の副作用報告制度では正確な副作用に現状把握が難しいと課題が述べられている。この調査においても、査読付き論文から得られたステント破断の発生状況が不具合報告に比較し6.1倍も多かったことから、不具合報告制度において正確に不具合の現状把握が難しいことを示した形になる。しかし、医療関係者はステント破断をステントに関する良くない事象として論文投稿している現実はあり、公開情報としてアクセスできる環境にはあったことを踏まえると、GVP省令第七条で定められた「学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報」の収集が徹底されるべきという知見が明らかとなった（図6-1）。

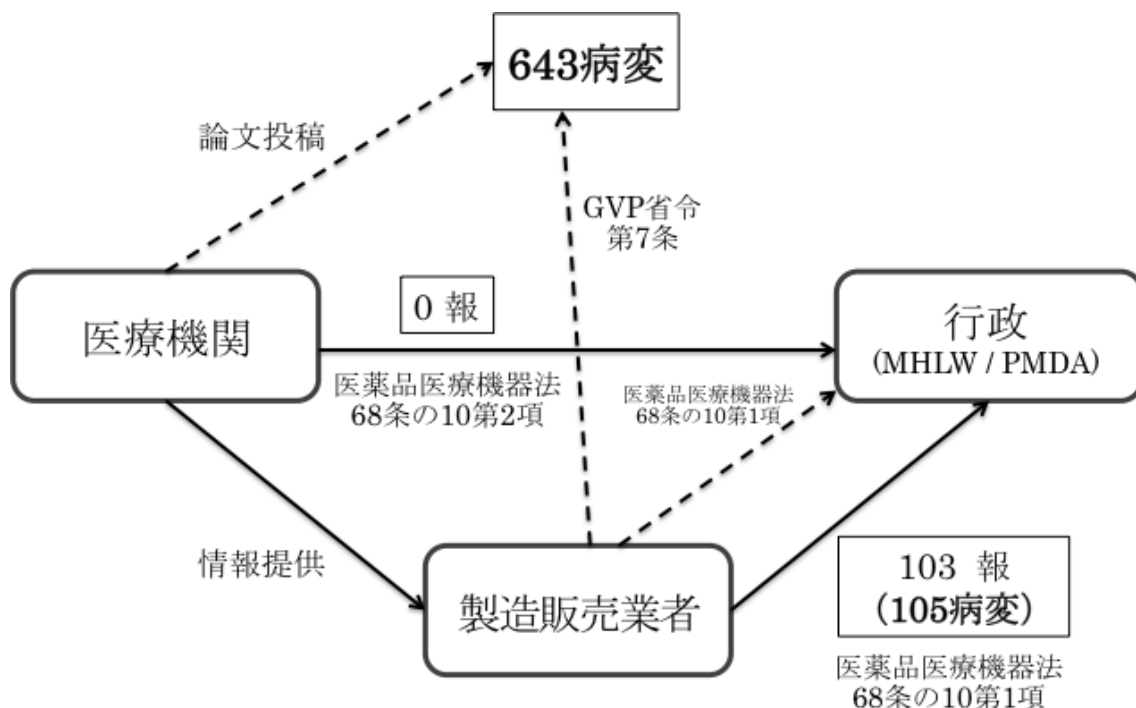


図 6-1 製造販売業者による文献調査の徹底の必要性

査読付き論文では、31.9%の破断事例が留置から 1 年未満で確認されており、80.4%の破断事例が留置から 2 年未満で確認されていた。承認申請時に耐久性が検証されている 10 年を超えて破断に至っていた事例の報告はなかったことから、申請時に検証されている内容であっても、患者に実際に使用されることによって様々な要因が関与することで、破断が早期に起こること避けられない。従って、より実際の臨床での状況を想定した検証が承認前に行われることが、医療機器の安全性の向上につながると考えられ、市販後に得られた知見に基づき、市販前に検証・確認すべき内容を定期的に見直すことの重要性が明らかとなった。具体的には、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いないことから、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り点を踏まえ、非臨床試験で検証している内容が適正であるかについて検討をすべきだということが、調査結果から明らかとなった。

不具合報告として報告されていた 105 病変については、ステント破断が確認された時点で患者に症状が発症していた症例は全体の 72% (76 症例) であり、残りの 28% (29 症例) は破断確認時に症状を有していなかった。不具合報告制度は、不具合が確認された時点の患者の状況等を報告する制度であるため、レジストリとはこ

となり、患者の経時的な変化は確認することはできない。しかし、29 症例のフォローアップ期間は 96%が留置から 1 年未満の時点での報告であり、29 症例のうち 3 症例は破断確認後にステント血栓症を発症していたことから、報告時において健康被害が発生していない不具合であっても、その時点では発症していなかっただけである可能性についても考慮しながら市販後安全対策措置の検討を行わなければならないことが明らかとなった。

6.1.4 冠動脈ステントの死亡症例の特徴について

第 5 章では、冠動脈ステントの不具合報告のうち、国内症例の死亡症例について分析し、不具合報告として提出されている不具合の特徴について調査し、次の結果を得た。

- ①冠動脈ステントの死亡症例は 682 件が報告されており、DES が 95.7% (682 件中 653 件)、BMS が 4.3% (682 件中 29 件) であった。
- ②2012 年においては、75.9% (141 件中 107 件) が情報不足等により評価できないが、死亡時の状況が分からないためにステント血栓症が疑われるとして公表されているものであった。

死亡症例の 95.7%が DES であったことについては、ステント血栓症が DES に特徴的な事象であることに加え、この特徴的な事象であるために死亡症例として不具合報告が行なわれているものの、死亡時の状況が分からない場合にはステント血栓症が否定できないとして判断せざるを得ないという背景が考えられた。

中澤らの研究⁹²⁾によると、病理学的な分析を行うと、Cypher ステントを留置した 41.5% (77 病変中 32 病変) にステント破断が認められ、完全破断している病変ではステント血栓症やステント内再狭窄の発生頻度が高いと報告されている。本調査において DES の死亡症例の特徴として明らかとなった、死亡時の状況が分からずステント血栓症の疑いとして報告されている症例の中には、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は否定できないことが示唆された。不具合報告として提出されていたとしても、実際に発生している不具合や有害事象が正確に確認できない状態で報告されていない現状があきらかになった。

6.2 冠動脈ステントの市販後安全対策の在り方について

医薬品医療機器法に基づく不具合報告制度は、医療関係者の情報提供への協力と、製造販売業者の情報収集によって成り立っている制度である。医療機器に関する市販前・市販後の規制や、さらに冠動脈ステントに関する規制を調査した上で、不具合報告制度から得られている内容と現状での発生状況との差を明らかにし、冠動脈ステントの市販後安全対策の課題についてまとめてきた。これらの現状と課題を踏まえ、本研究では、市販後安全対策の考え方や在り方について提起する。

6.2.1 不具合報告制度やレジストリの現状と課題

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、治験や承認前の臨床試験において明らかとなっていない未知の不具合に対しては、安全対策措置が時間を要す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。しかし、全例の実態把握のためのレジストリでない限り、様々な不具合を網羅的に把握することはできず、レジストリ (CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2) ではステント破断の発生状況は確認できなかった。レジストリをすべての医療機器において実施するのは、システム構築や入力にかかる人件費等のコスト面や、医療関係者に対しレジストリの意義について理解をいただき協力を得続ける必要があり、安定的かつ継続的な運用が困難な製品群が存在すると言われている⁹⁴⁾。

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い。

6.2.2 市販後安全対策における非臨床試験の活用について

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⁸⁴⁻⁸⁵⁾、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する。

非臨床での試験検証は、加速試験が可能であり、同一の条件で対象の医療機器の検証ができる。また、想定される不具合の発生原因に基づき、様々な試験条件が設定でき検証できるが利点である。非臨床での利点を活かして、不具合の要因である可能性が出てきた段階で、より早い段階で非臨床での試験検証を行い、その要因が正しいかどうかについて結果を出し、より早期の措置決定に寄与できる可能性があるからである。これまで実施されてきた、臨床データの集積による安全対策に置き換えるものではなく、補完する位置づけとして提言したい(図6-2)。

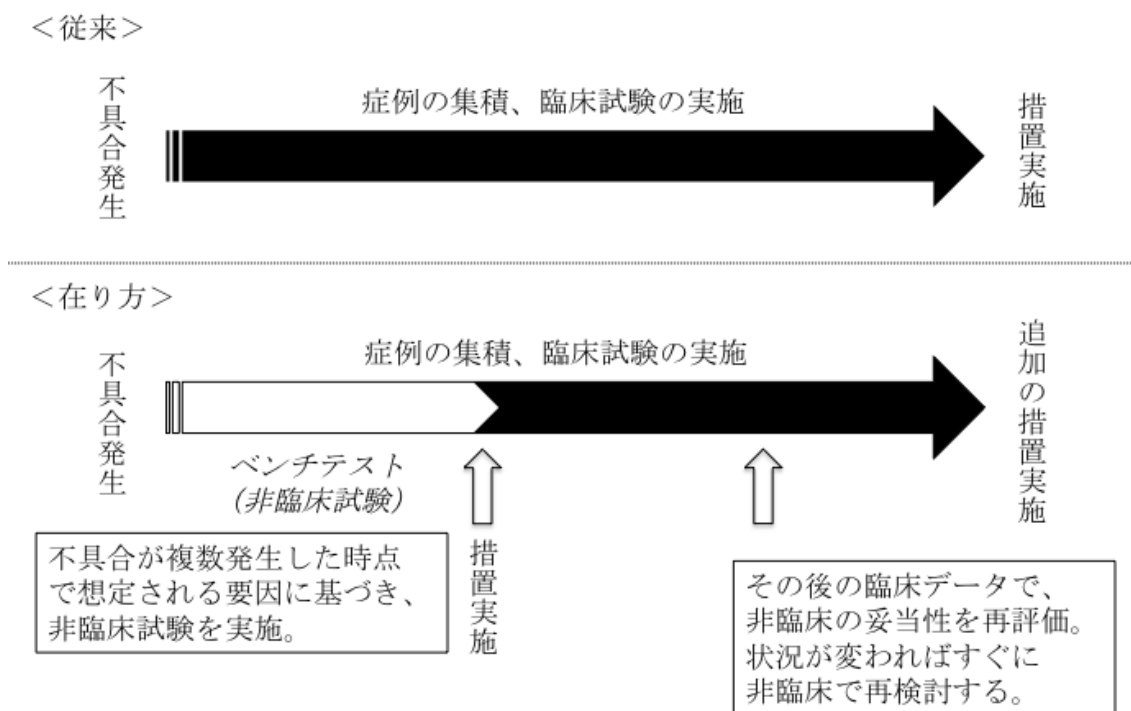


図 6-2 非臨床試験を活かした市販後安全対策

非臨床の利点を活かしてより早期の段階で措置を取り、臨床データの集積によってより具体的な措置を実施したり、非臨床での検討すべき条件を再検討・修正する際には臨床データの集積は必要である。本研究では、臨床データの集積による植込み型医療機器の安全対策の課題である、要因分析の困難さと要する時間が長期間にわたるという点について、非臨床での試験検証の有用性をあわせることによって、植込み型医療機器の安全対策の質を向上させることができると考える。

また、試験の結果が出るまでの過程が確認できるため、不具合の要因を具体的に検証できるという、非臨床での試験検証の利点を活かし、医療関係者への注意喚起を行うための資材である添付文書や情報提供文書に対し、より具体的に分かりやすく伝えることができる。特に受動型の植込み型医療機器はいかに適切に植込みができるかが、治療成績や予後に影響するため、適正な使用方法に関する情報を検討できる非臨床での措置検討が市販後安全対策には必要である。

添付文書に関しては、不具合を防止するために、適用すべき患者や注意すべき使用方法について、添付文書へ記載することが下記のとおり製造販売業者に求められている。

「医療機器の添付文書の記載要領（細則）について」（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食安発 1002 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）⁶⁷⁾

- ・「使用上の注意」のうち、重大な不具合又は事故を防止する上で、適用すべき患者など使用目的又は効果に関連する使用上の注意がある場合は、使用目的又は効果の項目に続けて「使用目的又は効果に関連する使用上の注意」として、承認、認証又は 届出内容と明確に区別して記載すること。
- ・「使用上の注意」のうち、重大な不具合又は事故を防止する上で、使用方法等に関連する使用上の注意がある場合は、使用方法等の項目に続けて「使用方法等に関連する使用上の注意」として、承認、認証又は届出内容と明確に区別して記載すること。

これまでは、不具合事例が集積された時点で安全対策措置が取られていたが、今後は、ハイリスクな受動型の植込み型医療機器の場合は特に、不具合が発生した時点で迅速に非臨床での試験検証を実施するという安全対策が必要であると考え。不具合が発生した場合、製造販売業者が不具合報告として PMDA へ報告することと医薬品医療機器法では規定されているが、不具合が発生した医療機器に関する調

査は製造元で実施されており、その方法は製造元ごと異なっている。製造販売業者や製造元は詳細に調査分析を実施し、不具合の原因を追求する必要があるが、調査分析の方法が異なれば、結果の評価も異なってしまう。

そこで、不具合を調査分析するにあたっての考え方や方法を可能な限り揃え、その結果を比較検証でき得る体制について提言することによって、少ない不具合の発生時点でも、安全対策が検討でき、より早期に安全対策措置が実施できれば患者の利益に資することができる。

現在、「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」において、実際の病変の状態を模した耐久性試験の評価装置とその評価方法に関するガイドライン作成が実施されている⁹⁵⁾。例えば、すべての製品がガイドラインを使用してデータを収集分析することによって、製品比較が容易にできるようになり、それぞれの特徴を使用者に適切に伝えることができる。非臨床試験の結果、不具合が発生する条件が明らかとなった場合には、その条件に当てはまる患者には植込みを行わないことを注意喚起でき、また、使用方法を注意することによって不具合が発生しやすい条件にならないような具体的な使用方法の注意喚起を行うことができる。

同一条件で非臨床試験を実施した際、製品によっては、他製品と比較して不具合が発生しやすい医療機器が明らかになるかもしれないが、その結果はネガティブなものと考えるべきではない。ネガティブな結果ととらえ、医療従事者への情報提供が遅れることで、患者の治療成績へ影響が出るかもしれないということを第一に考え、製造販売業者は情報提供すべきである。特定の患者（対象病変）では不具合が起りやすいという結果は、見方を変えることによって、特定の患者（対象病変）には使用しないもしくは注意を払って使用することにより不具合を防ぐことができる可能性につながる。また、すでに患者へ使用している場合であっても、特定の患者（対象病変）に対しては、フォローアップの頻度を他の患者（対象病変）に比べ多くすることによって、不具合や健康被害がより軽度の状態で対処ができる可能性につながる。

医療機器の添付文書は、医薬品医療機器法第六十三条の二⁹⁾の規定により、「最新の論文その他により得られた知見」に基づき作成されなければならないとなっている。そのため、すでに製造販売されている冠動脈ステントについては、それぞれが製造販売を開始した際にはなかった知見であったとしても、今後も使用する医療関係者やすでに植え込まれた患者に対する情報提供が必要である。非臨床での評価を

行った結果、不具合が発生しやすい病変角度等の条件を注意喚起することによって、不具合発生の高リスク群の選定といった患者のフォローアップする医療関係者のために重要な情報提供を行うことができ、安全対策につながると考えられる。医療機器は改良が繰り返し行われ、より治療成績のよい、より使用しやすい製品へと変わっていくというのが特徴である。そのため、次世代の製品を開発する際にも、前世代の製品で発生した不具合に基づき非臨床での評価方法が構築されている場合は、その評価方法で検証を行い、同じ不具合が発生するリスクが低減できているかの検証が必要である。

6.3 本研究の意義

本研究は、不具合が発生した場合には体内から抜去等の処置をしなければならず、植込みの際に適切に植込むことや、留置後に不具合やトラブルが発生しにくい条件で植込むことが患者の安全のために重要である植込み型医療機器の市販後安全対策に関する研究である。

冠動脈ステントを実例に、不具合事象について文献検索及び行政機関へ提出された不具合報告を調査することによって、臨床での発生状況と行政における把握状況の差を明確にし、臨床データの集積による安全対策の課題を明確にした研究であり、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を実施する上での在り方を提示するものである。

特に第4章ではステント破断について、現在の市販後安全対策を行う上で不具合報告は基礎的で重要な情報源であるが、医療関係者から製造販売業者へ伝えられる不具合は一部分であること、その不具合報告をもとに実臨床で発生している状況と想定して市販後安全対策を検討することには限界あることが明らかとなった。また、ステント破断については、医療関係者は学会等へは投稿されていた実態から、製造販売業者に対し文献調査による情報収集の重要性が明らかとなった。

文献は筆者の考えが詳細に述べられており、例えば不具合事象に関する文献の場合であれば、文献作成時点の発生原因に関する考察が含まれている。本研究において明らかとなった市販後安全対策に関する課題に対しては、早期の段階で実臨床の環境を模した非臨床試験による不具合の評価と安全対策措置をとることが重要であり、具体的には、これまでに注意喚起がなされていない未知に関する文献が出た段階で、学会、非臨床試験を行う専門家及び行政において、措置案の検討ができる

産官学での枠組みを構築し実行することによって、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質を向上に貢献することができれば、医療レギュラトリーサイエンスの観点からの提言であったと考える。

参考文献

- 1) 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
(昭和三十五年八月十日法律第百四十五号)
- 2) 厚生労働省. 医薬品・医療機器等安全性情報 No.282. 2011
- 3) The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases (JROAD):
Annual Report 2012.
http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2012web.pdf
(最終アクセス 2014年8月17日)
- 4) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al.
Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a
sirolimus-eluting stent: should we be cautious?
Circulation. 2004;109(6):701-5.
- 5) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker
P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation
may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of
drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*.
2006;48(12):2584-91.
- 6) Pinto Slottow TL, Waksman R. Overview of the 2006 Food and Drug
Administration Circulatory System Devices Panel meeting on
drug-eluting stent thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv*.
2007;69(7):1064-74.
- 7) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H,
et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting
stent implantation. *Circulation*. 2009;119(7):987-95.
- 8) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ,
et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass
grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*.
2009;360(10):961-72.
- 9) Camenzind E, Wijns W, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao R, et al.
Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after
zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a
randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet*.
2012;380(9851):1396-405.
- 10) Bangalore S, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Feit F. Outcomes with

various drug-eluting or bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a mixed treatment Comparison analysis of trial level data from 34 068 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(4):378-90.

- 11) Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):181-90.
- 12) Chowdhury PS, Ramos RG. Images in clinical medicine. Coronary-stent fracture. *N Engl J Med.* 2002;347(8):581.
- 13) Umeda H, Gochi T, Iwase M, Izawa H, Shimizu T, Ishiki R, et al. Frequency, predictors and outcome of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Int J Cardiol.* 2009;133(3):321-6.
- 14) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. 添付文書 (Cyphe ステント (第 10 版))
- 15) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. Cypher ステントに関するお知らせ NO.4. 2005
- 16) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. Cypher ステントに関するお知らせ NO.21. 2006
- 17) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. Cypher ステントに関するお知らせ NO.34. 2007
- 18) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. Cypher ステントに関するお知らせ NO.45. 2008
- 19) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. Cypher ステントに関するお知らせ NO.54. 2009
- 20) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. Cypher ステントに関するお知らせ NO.59. 2010
- 21) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. Cypher ステントに関するお知らせ NO.61. 2011
- 22) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ;
<https://www.pmda.go.jp> (最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)
- 23) 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施行規則 (昭和三十六年二月一日厚生省令第一号)
- 24) 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安

- 全管理の基準に関する省令（平成十六年九月二十二日厚生労働省令第百三十五号）
- 25) 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令等の施行について（平成 26 年 8 月 12 日付け薬食発 0812 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 26) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 安全対策業務の流れ.
<https://www.pmda.go.jp/safety/outline/0001.html>
（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 27) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集（J-MACS）事業について.
<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0009.html>
（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 28) 経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会. 【重要】経カテーテル的大動脈弁置換術症例登録事業 TAVR レジストリデータ入力についてのお知らせ. <http://j-tavr.com/info/info141006-2.html>
（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 29) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 冠動脈ステントに関する調査研究.
<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0031.html>
（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 30) 厚生労働省. 平成 27 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会 医療機器・再生医療等製品安全対策部会資料（平成 26 年度の安全対策について（まとめ））
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000090660.pdf>（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 31) 冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて（平成 15 年 9 月 4 日付け薬食審査発第 0904001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課通知）
- 32) 薬剤溶出型冠動脈ステントに係る製造販売後安全対策について（平成 27 年 3 月 27 日付け薬食審査発 0327 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食機参発 0327 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）・薬食安発 0327 第 3 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知）
- 33) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書（Cypher ステント）
http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2003/M200300001/01.pdf
（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 34) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書（エンデバーコロナリーステントシステム）

- http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2008/M200800007/530366000_22100BZX00247000_A100_1.pdf (最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)
- 35) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書 (XIENCE V 薬剤溶出ステント)
- http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2009/M200900013/340733000_22200BZX00076000_A100_2.pdf (最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)
- 36) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書 (PROMUS 薬剤溶出ステント)
- http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2009/M200900013/340733000_22200BZX00076000_A100_2.pdf (最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)
- 37) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書 (ノボリ)
- http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2011/M201100001/470034000_22300BZX00141000_A100_1.pdf (最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)
- 38) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書 (プロマスエレメントプラスステントシステム)
- http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2012/M201200025/300500000_22400BZX00332000_A100_2.pdf (最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)
- 39) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. 添付文書 (Cypher ステント (第 13 版))
- 40) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社. 添付文書 (Cypher Select+ステント (第 5 版))
- 41) ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社. 添付文書 (TAXUS エクспレス 2 ステント (第 5 版))
- 42) ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社. 添付文書 (タクサスリバティーステントシステム (第 8 版))
- 43) ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社. 添付文書 (タクサスエレメントステントシステム (第 6 版))
- 44) ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社. 添付文書 (プロマスエレメントステントシステム (第 5 版))
- 45) ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社. 添付文書 (プロマスエレメントプラスステントシステム (第 5 版))
- 46) ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社. 添付文書 (プロマスプレミアステントシステム (第 3 版))
- 47) ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社. 添付文書 (プロマスプレミア LV ステントシステム (第 2 版))

- 48) ボストンサイエンティフィックジャパン株式会社. 添付文書 (シナジー ステントシステム (第 1 版))
- 49) 日本メドトロニック株式会社. 添付文書 (エンデバーコロナリーステントシステム (第 4 版))
- 50) 日本メドトロニック株式会社. 添付文書 (エンデバースプリントコロナリーステントシステム (第 6 版))
- 51) 日本メドトロニック株式会社. 添付文書 (リゾリユートインテグリティコロナリーステントシステム (第 6 版))
- 52) 日本メドトロニック株式会社. 添付文書 (リゾリユートインテグリティ SV コロナリーステントシステム (第 4 版))
- 53) アボットバスキュラージャパン株式会社. 添付文書 (XIENCE V 薬剤溶出ステント (第 6 版))
- 54) アボットバスキュラージャパン株式会社. 添付文書 (PROMUS 薬剤溶出ステント (第 6 版))
- 55) アボットバスキュラージャパン株式会社. 添付文書 (XIENCE PRIME 薬剤溶出ステント (第 3 版))
- 56) アボットバスキュラージャパン株式会社. 添付文書 (XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント (第 2 版))
- 57) アボットバスキュラージャパン株式会社. 添付文書 (XIENCE Xpedition 薬剤溶出ステント (第 3 版))
- 58) アボットバスキュラージャパン株式会社. 添付文書 (XIENCE Alpine 薬剤溶出ステント (第 3 版))
- 59) テルモ株式会社. 添付文書 (ノボリ (第 4 版))
- 60) テルモ株式会社. 添付文書 (BMX-J 薬剤溶出ステント (第 1 版))
- 61) テルモ株式会社. 添付文書 (アルチマスター (第 1 版))
- 62) Kereiakes DJ, Cannon LA, Feldman RL, Popma JJ, Magorien R, Whitbourn R, et al. Clinical and angiographic outcomes after treatment of de novo coronary stenoses with a novel platinum chromium thin-strut stent: primary results of the PERSEUS (Prospective Evaluation in a Randomized Trial of the Safety and Efficacy of the Use of the TAXUS Element Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):264-71.
- 63) 一般社団法人日本循環器学会. ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版)
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf

(最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)

- 64) 緊急安全性情報 (塩酸チクロピジン製剤 (パナルジン錠・細粒) による血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) について) . 1999 年
- 65) 緊急安全性情報 (塩酸チクロピジン製剤 (パナルジン錠・細粒) による重大な副作用の防止について) . 2002 年
- 66) 医療機器の添付文書の記載要領の改正について (平成 26 年 10 月 2 日付け薬食発 1002 第 8 号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 67) 医療機器の添付文書の記載要領 (細則) について (平成 26 年 10 月 2 日付け薬食安発 1002 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)
- 68) 医療機器の使用上の注意の記載要領について (平成 26 年 10 月 2 日付け薬食安発 1002 第 5 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)
- 69) 医療機器の添付文書の記載要領に関する Q&A について (平成 26 年 10 月 31 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)
- 70) Lee SE, Jeong MH, Kim IS, Ko JS, Lee MG, Kang WY, et al. Clinical outcomes and optimal treatment for stent fracture after drug-eluting stent implantation. *J Cardiol.* 2009;53(3):422-8.
- 71) 厚生労働省. 電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言 (日本のセンチネル・プロジェクト) について. <http://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000mlub-att/2r9852000000mlvs.pdf> (最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)
- 72) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 不具合が疑われる症例報告に関する情報. http://www.info.pmda.go.jp/asearch/jsp/menu_fuguai_base.jsp (最終アクセス 2015 年 12 月 20 日)
- 73) 独立行政法人等の保有する情報の公開に関する法律 (平成十三年十二月五日法律第百四十号)
- 74) Shite J, Matsumoto D, Yokoyama M. Sirolimus-eluting stent fracture with thrombus, visualization by optical coherence tomography. *Eur Heart J.* 2006;27(12):1389.
- 75) Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K, Hoyer A, Yamamoto H, Nakayama T, et al. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(3):380-6.
- 76) Yagi S, Kimura T, Hayashi I, Nishiuchi T. Acute coronary syndrome due to hinge movement of a bare-metal stent. *Int J Cardiol.* 2008;123(3):e64-6.
- 77) Ino Y, Kubo T, Kitabata H, Shimamura K, Shiono Y, Orii M, et al. Impact of

- hinge motion on in-stent restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J*. 2011;75(8):1878-84.
- 78) Kuramitsu S, Iwabuchi M, Haraguchi T, Domei T, Nagae A, Hyodo M, et al. Incidence and clinical impact of stent fracture after everolimus-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 ;5(5):663-71.
- 79) Kuramitsu S, Iwabuchi M, Yokoi H, Domei T, Sonoda S, Hiromasa T, et al. Incidence and clinical impact of stent fracture after the Nobori biolimus-eluting stent implantation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000703.
- 80) 医薬品等の副作用等の報告について（平成 26 年 10 月 2 日付け薬食発 1002 第 20 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- 81) 厚生労働省. 平成 24 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医療機器安全対策部会資料（医療機器過去 5 年間の国内不具合報告の公表状況（平成 19 年度～平成 23 年度））
<http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=147419&name=2r9852000002ssk2.pdf>
（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 82) Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, Honda Y, Kume T, Aizawa T, et al. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART). *Circulation*. 2010;122(1):52-61.
- 83) 厚生労働省. 平成 24 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医療機器安全対策部会議事録 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000003471y.html>（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 84) 岩崎清隆, 梅津光生, 冠動脈ステントの疲労破壊：破損耐久性の可視化, 可視化情報. 2013;33(131):19-24.
- 85) Iwasaki K, Hama Y, Yamamoto T, Yagishita Y, Noguchi Y, Tsubouchi S, et al. Fracture potentials of five drug-eluting-stent platforms in proximal right coronary artery replica under in-vivo simulated cyclically-bended environment, *JACC*. 2010;55:10A. A135.E1264
- 86) 厚生労働省. 薬事・食品衛生審議会（医療機器・再生医療等製品安全対策部会）<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji.html?tid=127871>（最終アクセス 2015 年 12 月 20 日）
- 87) 厚生労働省. 平成 24 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医療機器安全対策部会資料（医療機器過去 5 年間の不具合報告の公表状況（平成 18 年度～平成

22年度))

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002g2l3-att/2r9852000002gc0i.pdf> (最終アクセス 2015年12月20日)

- 88) ポストンサイエンティフィックジャパン株式会社. Platinum Newsletter vol.9. 2014
- 89) 日本メドトロニック株式会社. エンデバー・エンデバースプリントコロナリーステントシステム・リゾリユートインテグリティコロナリーステントシステムに関するお知らせ vol.11. 2014
- 90) アボットバスキュラージャパン株式会社. 安全性情報についてのお知らせおよび適正使用へのご協力をお願い vol.47. 2014
- 91) テルモ株式会社. 安全性情報に関するお知らせ vol.12. 2014
- 92) Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich E, Kutys R, Balazs I, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. J Am Coll Cardiol. 2009;54(21):1924-31.
- 93) Natsuaki M, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Yamaji K, et al. Late adverse events after implantation of sirolimus-eluting stent and bare-metal stent: long-term (5-7 years) follow-up of the Coronary Revascularization Demonstrating Outcome study-Kyoto registry Cohort-2. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(2):168-79.
- 94) 厚生労働省. 再生医療製品患者登録システムの在り方に関する検討会・体内埋植型医療機器患者登録システムの在り方に関する検討会報告書
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000050196.pdf> (平成28年1月23日最終アクセス)
- 95) 電子政府の総合窓口(総務省行政管理局). ステント及び補助人工心臓に係る試験法案に関する意見の募集について
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495150157&Mode=0> (平成28年1月6日最終アクセス)

謝辞

本研究を進めるにあたり、熱心に、厳しくご指導いただきました、早稲田大学 岩崎 清隆教授、早稲田大学 梅津 光生教授、東京女子医科大学 有賀 淳教授、早稲田大学 笠貫 宏特命教授に、心より感謝申し上げます。幾度となく、本研究の進め方について悩んでいた際にも、あたたかくご指導いただき、進むべき道をお示しいただき、ありがとうございました。

また、共同先端生命医科学専攻の早稲田大学 池田 康夫特命教授、早稲田大学 伊関 洋教授、早稲田大学 武岡 真司教授、東京女子医科大学 正宗 賢教授、東京女子医科大学 大和 雅之教授には、数々の貴重なご指導ご助言をいただき、深く感謝申し上げます。早稲田大学軽部 裕代助教には、本研究に関しきめ細やかなご助言ご配慮をいただき、大変感謝いたします。

同期として入学し、共に学んだ、青木 郁香さん、越後 雅博さん、村垣 善浩さん、上條 由紀子さん、花村 伸幸さん、中村 直人さん、池田 幹さん、宮本 潮さん、そして、先輩や後輩のみなさんに支えていただき、最後まで進むことができました。本当にありがとうございました。

最後に、妻 智美、ありがとう。社会人学生として研究を進めるにあたっては、妻の支えと寛大な理解がなくては、叶わない道でした。本当にありがとう。

2016年2月 松井 豊

研究業績

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)Y. MATSUI, 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, Y. MATSUI, 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)松井豊. 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)松井豊. “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

<p>4. その他 (講演)</p>	<p>1)松井豊.「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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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)松井豊. 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>
<p>4. その他 (国際会議)</p>	<p>Y. MATSUI, Medical device post market surveillance, China center for pharmaceutical international exchange, Dunhuang, China, 2010</p>