

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

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

2016年2月

本論文は、体内植込み型治療機器の中で世界で最も使用されている冠動脈ステントを対象とし、承認後の実臨床で顕在化した再狭窄や血栓症の要因となり得るステントが冠動脈血管内で破断するという事象に対して、冠動脈ステントの破断の国内での発生状況を文献調査、不具合報告等から検証し、植込み型治療機器を市販後に安全に普及させるための安全対策の立案の指針を得ることを目的とした研究である。本論文は6章で構成されている。

第1章では、医療機器を植込み型／非植込み型、能動型／受動型に分類した上で、本研究で対象とする冠動脈ステントは植込み型の受動型医療機器であり、一度植え込むと抜去ができない医療機器であり、市販後に発生する不具合に対する安全対策の重要性を述べている。

第2章では、医薬品医療機器等法や厚生労働省からの通知等を調査し、市販後安全対策における現状の課題をまとめている。不具合の発生には、患者の病変、使用方法、医療機器の性能、また検出には術後の患者の観察の状況がそれぞれ影響を及ぼす要因となるため、発生した不具合に対する要因分析が困難なことが多く、実際に安全対策措置をとるまでに不具合データを蓄積することになり、多くの年月を費やすという課題をまとめている。

第3章では、冠動脈ステント承認時の審査報告書と承認審査に用いられた臨床試験について調査し、承認前の非臨床 *in vitro* 耐久試験においては、ステントの径方向に負荷を作用させる10年間相当の加速耐久試験が実施されてステント破断が起きていないこと、承認のための治験ではステント破断が起きていないことをまとめている。現行の承認審査で要求している *in vitro* の耐久試験法の限界と、市販前の限定された病変を有する患者による治験の限界を示している。

第4章では、ステント破断の発生状況を、文献と不具合報告を網羅的に調査して明らかにしている。14報の観察研究を分析し、ステント破断は5.4%で発生していることを初めて明示している。また、医薬品医療機器総合機構に開示請求して分析した不具合報告では、105病変でステント破断が報告されたが、文献での報告数の方が6.1倍多かったことを示し、不具合報告制度の限界を明示すると同時に、不具合の検出において文献調査の重要性を示している。薬剤溶出型ステントは、2004年に承認された後に、2005年に国内で初めてのステント破断の症例報告がされ、2007年に観察研究でのステント破断の報告、2008年に屈曲変形病変でのステント破断の症例報告、2009年に観察研究でステント破断の要因分析による屈曲変形病変の抽出がされており、初めてステント破断が発生してから要因分析に至るまでに多くの年月を要したことが明示されている。

第5章では、冠動脈ステントの不具合報告の中で、国内での死亡症例についてステント血栓症に注目して分析している。死亡症例の中で薬剤溶出型ステントによる血栓症が否定できない症例は90.1%（2012年）であったと調査結果をまとめている。ステント破断はステント血栓症の要因の1つと認識されており、死亡症例の中にステント破断が

内在している可能性を示唆している。また、日本で行われた唯一の薬剤溶出型ステントの市販後レジストリである CREDO-KYOTO PCI/GABG でのステント血栓症の発生率は 2.0%である一方、医療機関から製造販売業者へ報告されているステント血栓症の発生率は 0.3%であると調査結果から分析しており、約 6.7 倍と顕著な差があることを示し、不具合発生の分析における課題を明示している。

第 6 章では、本研究の成果と意義をまとめ、市販後の安全対策における実臨床を模した屈曲変形を作用させる加速耐久試験装置の活用を提案している。実臨床を模した非臨床試験データを活用して、臨床で発生した不具合に対して早期に安全対策措置を立案し、その後、臨床データの集積によって *in vitro* 試験結果の妥当性を評価し、必要があれば見直していくという安全対策の在り方を提言している。

なお、本論文は、主査、副査による指導、予備審査会、公聴会ででた指摘が反映されていることを主査、副査が確認している。

以上、本論文は植込み型医療機器の市販後に顕在化した不具合に対して、関連する規制、および不具合の発生状況を網羅的に分析し、不具合報告の分析の限界を示し、症例報告の分析とその分析結果に基づく非臨床試験によるデータの活用による、植込み型の受動型医療機器に関するより早期の安全対策の在り方を提示した研究である。本研究成果は、先進的医療機器の市販後のリスクマネジメントに貢献し、レギュラトリーサイエンスにおける評価科学研究分野の発展に貢献するものである。

以上により、本論文を博士（生命医科学）の学位論文として価値あるものと認める。

2016 年 1 月

(主査) 早稲田大学教授 博士（工学）（早稲田大学）	岩崎清隆
早稲田大学教授 工学博士（早稲田大学） 医学博士（東京女子医科大学）	梅津光生
早稲田大学客員教授，東京女子医科大学教授 博士（医学）（東京女子医科大学）	有賀淳
早稲田大学特命教授 医学博士（東京女子医科大学）	笠貫宏