

2007年8月9日

厚生労働大臣 柳澤伯夫 殿
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
代表取締役社長 松本 晃 殿
ボストン・サイエンティフィック・ジャパン株式会社
代表取締役社長 ディビッド・W・マックフォール 殿

薬物溶出ステントの一般臨床使用の停止を求める要望書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル4階

電話03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

第1 要望の趣旨

薬物溶出ステント「Cypher(サイファー)ステント」、「TAXUS(タクサス)エクスプレス2ステント」の2製品は、その長期予後、承認の妥当性、適応の設定、併用を要する抗血小板剤に求められる条件、他治療の代替性など、その安全性・有用性が問われる根本的な問題があり、今後の方向について再検討が必要なため、市場での一般臨床使用を一時停止することを要望する。

第2 要望の理由

1. 薬物溶出ステントとは

心臓は、冠状動脈(冠動脈)から栄養補給を受けている。冠動脈の内側が動脈硬化、血栓形成などで狭くなると心筋が虚血状態になる。この際、胸痛や胸部圧迫感などの症状が出現する病態が狭心症である。さらに狭くなると血流が途絶え、心筋が壊死を起こすと心筋梗塞である。

狭心症の治療には非薬物療法と薬物治療、経皮的冠動脈形成術、動脈硬化切除術や冠動脈バイパス形成術などの外科手術がある。

経皮的冠動脈形成術は、手足の動脈からカテーテル(細くて柔らかいチューブ)を冠動脈まで送り込み、先端につけた風船(バルーン)を膨らませ冠動脈を広げる。その際、ステントと呼ばれる金属製の網の目になった小さな筒を入れて血管を内側から補

強し、心臓への血流を確保することが多い。その他、患部の状況に応じて、小さな刃を回転させ病変部を切り取る動脈硬化切除術や、開胸して新たな血行路をつくる冠動脈バイパス形成術などの外科手術が行われる。

金属製のステント(ベアメタルステント)を留置後 1 年以内の中期に新生内膜の増殖(血管平滑筋細胞の増殖を含む)による再狭窄が起こりやすい。これを減少させる目的で導入されたのが「薬物溶出ステント」である。金属製のステントの表面に免疫抑制剤シロリムス(Cypher ステントの場合)や抗がん剤パクリタキセル(TAXUS エクスプレス 2 ステントの場合)を含むポリマー(重合体)がコーティング(上塗り)され、その薬物が少しずつ溶出して、異物留置が引き金となった炎症反応による新生内膜の増殖(血管平滑筋細胞の増殖を含む)を抑制し、冠動脈を開存させることが意図された。

この薬物溶出ステントは、最近増加してきている医療機器と医薬品の境界領域に位置する製品である。医療機器(内臓機能代用器)であると同時に、薬物の溶出を制御して、局所に効果的に働かせるとともに薬物による副作用も少なくしようとしたドラッグ・デリバリー・システム(DDS)の医薬品でもある。

薬物溶出ステントは、シロリムス含有する Cypher ステントが、海外では EU で 2002 年 4 月に、日本では 2004 年 3 月に承認(優先審査品目)された。また、パクリタキセル含有する TAXUS エクスプレス 2 ステントが、海外では EU で 2003 年 1 月に、日本では 2007 年 3 月に承認された。

2. 長期予後で国際的に存在意義を問われる薬物溶出ステント

薬物溶出ステントは、国際的に短期間の臨床試験成績で承認され販売されたが、長期データが出るに従い、ベアメタルステントでは見られなかった遅発性血栓症が問題となってきた。

2006 年 3 月米国心臓病学会(ACC)において、BASKET late 試験[1]で 6 か月以降の心筋梗塞と死亡のイベントが、ベアメタルステントより高いと発表された。2006 年 9 月の欧州心臓病学会で同様の結果のメタ解析が発表され、2007 年 3 月にはニューイングランド医学雑誌が 5 論文・3 論説・約 60 ページの特集を組む[2]など、各医学雑誌がこの問題を大きく取り上げている。

なかでも注目されるのは、2 万人近いリアルワールド(臨床試験でなく現実の診療でのデータ)の 3 年に及ぶ臨床研究データである SCAAR(the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry)の成績[3]で、6033 人の薬剤溶出性ステントと、13783 人のイベント(重要な有害事象)発症リスクを、3 年間にわたり追跡し比較検討したものである。1424 人の死亡と 2463 人の心筋梗塞発症が確認され、両群間の患者・病変背景をリスク補正して、イベント発症リスクを論じる、大規模な統計的研究であった。

6 か月までは薬剤溶出ステントの方が従来品のベアメタルステントよりイベント発症リスクが少ない傾向があったが、6 か月以降は逆に薬物溶出ステントでイベント発症リスクが増加し、1000 人当たり 12.7 人分の増加分に相当した。

スウェーデン医薬品庁(M PA)は、このデータに基づき、厚生審議会およびスウェ

ーデン心臓学会とともに、「薬剤溶出ステントの使用はできる限り控える必要がある」との勧告を、2007年5月4日に発表している(WHO ニュースレター、2007年第2号)[4]。

薬物溶出ステントに用いられている薬物は、抗がん剤あるいは強力な免疫抑制剤であり、平滑筋細胞の増殖を抑制し再狭窄を減少させることを意図してステントから溶出される。しかし、殺細胞作用を有する免疫抑制剤や抗がん剤は、本質的に内皮細胞の再生をも抑制するため、ベアメタルステント使用後であれば内皮細胞が再生し始める時期以後においても、薬物溶出ステントは内皮細胞の修復を阻害し続け、そのために血栓形成につながる[5]。このため、薬物溶出ステントはアスピリン(恒常的に服用)とともに抗血小板剤を一定期間必ず併用するが、重篤な出血性の合併症をもたらすトレードオフ(血栓を防止しようとするれば出血が増加する)の関係をもたらす。どの程度の頻度で内皮再生が完成するのかが明らかになっていないため、最適な抗血小板剤の使用期間も明らかでない。そのことが、今回の合併症増加問題の背景にある。

有効性において薬物溶出ステントがベアメタルステントに勝る成績はないだけに、予後不良のデータが相次ぐ中で、薬物溶出ステントの存在意義が国際的に問われる事態となっている。

3. 薬物溶出ステント2製品の問題点

3-1 Cypher ステント

(1)「Cypher ステント」は、日本で最初の薬物溶出ステントであったが、臨床試験など本来必要な手順を踏んで販売承認されていない

1) 日本での臨床試験データが全くない

「Cypher ステント」は、シロリムスを制御溶出させる DDS 製剤として新規成分含有医薬品でもあるのに、医療機器として輸入申請され、国内臨床試験成績が皆無なままに承認された(審査報告書[6])ことが端的に示すように、数少ない資料と極めて緩い審査のもとに承認された。

2) Cypher ステントに用いられた薬剤シロリムスは未承認物質である

新規性が強く、未承認物質を有効成分とする「Cypher ステント」は、審査・承認システムが整備されている新成分含有医薬品として扱われる必要があった。このことは、臨床現場での情報伝達体制や新規製品管理体制が医薬品を中心に整備されていることを考慮しても、その必要性は明らかであった。

(2) 血栓形成予防のため併用が必要な抗血小板剤として、問題薬チクロピジン[7,8]が使用された

1) 外国ではクロピドグレルとの併用だが、日本ではチクロピジンとの併用で承認

Cypher ステントは、輸入元の国では、抗血小板剤としてクロピドグレルを3か月間併用することで承認されている。しかし日本ではクロピドグレルは承認されていなかったため、その代替薬剤としてチクロピジンと併用することで承認された。

2) チクロピジンは危険な薬剤であり諸外国ではほとんど使用されていない

しかしながら、チクロピジン、無顆粒球症、劇症肝炎、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)などの重篤な副作用で多数が死亡しているため、オランダでは承認が取り消され、欧米諸国ではほとんど使用されていない。緊急安全性情報が繰り返し発出されてきたにもかかわらず、いまだに日本ではチクロピジンが使用されている。しかも日本ほど使用量が多い国はほかに類をみない。問題の大きい薬剤である。

- 3) チクロピジンで重篤な害反応が生じて中止すれば血栓形成のリスクにさらされる

Cypher スtent使用にチクロピジンの長期併用を必要とすることは、実地臨床に深刻なジレンマをもたらしている。チクロピジンで無顆粒球症や肝障害など重篤な害反応が生じてチクロピジンの使用を中止すると重篤な冠動脈血栓症の危険が生じる。異常があっても使用を容易に止められない。日本心血管カテーテル治療学会は2004年4月16日の緊急声明で、チクロピジンは害作用発現によって2か月以内に使用中止せざるをえなくなる場合がまれでなく、そのことによりstent血栓症が発生した場合、患者の生命が危険にさらされることを警告し、クロピドグレルが承認のもとでのCypher stent承認を極めて異例のことと批判している。

- 4) その後クロピドグレルが日本においても医薬品として承認されたが、Cypher stentと併用する適応はない

このため、相変わらずチクロピジンとの併用による使用が継続している。

- 5) ベアメタルstentでのチクロピジン併用期間より長い併用で承認

外国では、クロピドグレルの併用期間は、従来のベアメタルstentでは2週間であるが、Cypher stentでは3か月以上が必要である。日本において、従来品のベアメタルstentでのチクロピジンの併用は2週間であったものを、厚生労働省は害反応リスクが増加するのが明らかな3か月併用に延長してまでCypher stentを承認した。

3-2 TAXUS エクスプレス2 stent

- (1) TAXUS stentは、Cypher stentの長期予後が問題になる中で承認

TAXUS stent(抗がん剤パクリタキセル含有stent)では、40症例の国内臨床試験成績が添付され、2007年3月に承認された。ところが、承認前にすでに上記のように、Cypher stentの長期予後がベアメタルstentよりかえって劣る可能性が指摘され、その有用性が国際的に問題とされていたにも関わらず、その点について何の言及もなく承認された。

- (2) 問題薬チクロピジンの併用はCypher stentの2倍の期間が必要

TAXUS stentは、有効性においてCypher stentと何ら変わるところのない製品であるが、抗血小板薬クロピドグレルの併用が、Cypher stentでは3か月間であるが、TAXUS stentでは6か月間必要であることが外国で明らかになっている。これを反映して、TAXUS エクスプレス2 stentは、チクロピジンの併用を6か月以上必要とすることで承認された。

3-3 2 製品共通の問題点

(1) 長期的予後不良は薬物溶出ステントの本質的問題

遅発性血栓症、長期的予後の問題は、薬物溶出ステントの本質に根ざしたものである。薬物溶出ステントは、強力な新生内膜・血管平滑筋細胞の増殖抑制効果を有する殺細胞作用のある薬剤(免疫抑制剤や抗がん剤)を冠動脈内に溶出させる。このことは必然的に内皮細胞の再生遅延をもたらし、血栓形成につながる。

(2) 長期予後は、すでに Cypher ステント承認審査時に重大な問題点として指摘されていた

ヒトと類似性の強いブタの冠動脈モデルで、「Cypher ステント」が従来のベアメタルステントと比較し、30 日後には新生内膜の増殖抑制が有意であったが、90 日後、180 日後では抑制せず、むしろステント留置部位での炎症の遷延化が観察された[9]。審査報告書は、「ブタ冠動脈留置試験の成績から長期安全性、有効性について慎重に対応せねばならないと考える」としていた。しかし、何ら追加データを求めるなどされず承認された[6]。

(3) 適応外使用が圧倒的に多く、しかも適応外使用例の予後が不良

「Cypher ステント」は、「対照血管径 2.5mm から 3.5mm の冠動脈に新規病変(病変長 30mm 以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療」という極めて限定した適応で承認された。しかし守られず、使用の 8 割は適応外使用であり[10]、適用外使用例の長期予後が不良とも報告されている[11]。一般臨床使用を一時停止して適応の再検討が必要である。

(4) 予後評価のための適切な調査が実施されていない

「Cypher ステント」は、その新規性と上記で見たような無理を重ねた販売承認から、市販後の「全例調査」が当然必要であったはずだが、なされなかった。

「j-Cypher Registry」という医師主導型の研究調査が継続中であり、「Drug Eluting Stent その再評価」特集を組んだ「医学のあゆみ」2007 年 6 月 23 日号によれば、「j-Cypher Registry 2 年追跡結果によれば、現時点の日本の実地臨床では Cypher ステントの安全性懸念を示唆するシグナルはなく、有効性は明らかである」と中間状況が報告されている[11]。しかし、冠動脈インターベンション(介入)治療の分野は、なかでも業界と学界が緊密に一体化した分野とも言われ、評価における利益相反の影響が懸念される。最終報告の評価に関しては、研究報告者と企業との経済的関係についての情報開示が必要である。

また、「死亡やステント血栓症といった発症頻度の少ない事象を解析するためにはかなり多くのサンプルサイズが必要となり、今後あらゆる交絡因子をできるかぎり排除するためには、そのデータベースをステント会社ではなく独立した解析機関が管理統制していく必要がある」との指摘もある[13]。

4 おわりに

薬物溶出ステントを用いなくとも、もともとベアメタルステントという代替品が存在する。また有効性がステントに劣らない手術などの代替手法も存在する。長期予後という安全性に深く関わる製品の存在意義が問われる事態の今、新たな一般臨床使用を一時停止して対応を検討するべきである。

文 献

1. Pfisterer M et al: J Am Coll Cardiol 48: 2584-2591, 2006
2. NEJM 356: 981-987,989-1039, 1059-1060, 2007
3. Lagerqvist B et al: NEJM 356 :1009-1019, 2007
4. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2007 No2, page1
5. Finn AV et al: Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:1500-1510, 2007
<http://atvb.ahajournals.org/cgi/reprint/27/7/1500>
6. <http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/r0301/01.pdf>
7. http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/ticlopidine_req_20021114.pdf
8. http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/ticlopidine_req_20030919.pdf
9. Carter AJ et al: Cardiovasc Res 63: 617-624, 2004
10. 日本医事新報 No4326: 12-15,2007
11. 門田一繁ほか: Mebio 24(4):22-29,2007
12. 木村剛ほか: 医学のあゆみ 221:953-958,2007
13. 園田信成: 医学のあゆみ 221:963-967,2007