

薬剤コーティング・ステント 使用時における有害事象

薬剤コーティング・ステント（商品名：サイファー）の事例は、米国の事例である。製品の副作用とか、不具合の例ではない。副作用や不具合情報が多数報告されたときに、本当にその製品固有の副作用や不具合なのか、それとも、類似した製品に共通した副作用や不具合なのか、医療行為によるものなのか、原疾患によるものなのか、あるいはそれらが複合したものなのかを正しく評価しなければならない。同様の副作用や不具合報告が数多く集まったからその製品が原因だとか、薬理作用等で説明がつくからその製品が原因だとか、その分野の専門家がそうだといいたから、その製品が原因だなどと決めつけて安全対策を行うのは、科学以前の問題である。

因果関係の特定は、簡単そうに見えて、実はとても難しいことである。副作用情報や不具合情報について詳しい科学的な解析をせずに、「疑わしきは罰しておけば安心」と定性的に判断することは、まるで関係ないものを原因だと判断するおそれがある。

昔は有効性の評価も、「使った、効いた」で行い、その製品が有効ということで承認されていた時代もあったが、現在では、科学的なデータに基づいて有効性は評価されており、安全性についても可能な限りデータに基づき科学的に評価すべきものである。

PCIはベアメタル・ステントから、 薬剤溶出性ステントへ

心筋梗塞や狭心症の原因である冠動脈の閉塞や狭窄に対しては、バイパス手術や冠動脈形成術（PCI）が行われるが、どちらも、患者にとってはかなりのリスクを伴う。バイパス手術はいうまでもなく、ステントを用いた

PCIも手術それ自身のリスクはバイパス手術よりは少ないとはいえ、脳血栓症等のリスクがある。日常的には、医師も患者もこれら一定のリスクは一応認識をしていると思われる。

更に、ステンレス等のベアメタル・ステント治療も完璧というわけではなく、ステント留置後、高い頻度で再狭窄が起こり、再度PCIを行うか、バイパス手術を実施するかの選択を迫られ、いずれにしてもリスクが存在する。

そのような中であって、ステントの表面に再狭窄を防止するための、免疫抑制剤や抗がん剤等をコーティングした薬剤コーティング・ステントの開発が進められた。医療機器規制が緩い欧州では、米国承認の2～3年前から実用化されていた。米国では2003年4月に「サイファー」が承認となった。

FDAは承認にあたり、長官がわざわざ記者発表で“FDAは国民のためにこのような素晴らしい製品を承認した”と胸を張っていた。再狭窄が極めて少ない画期的な製品として待ち望まれており、短期間のうちに、従来のベアメタル・ステントが薬剤コーティング・ステントに置き換えられた。わが国では、約1年遅れの2004年3月末に承認になり、8月に保険収載された。

多くの不具合情報に、 FDAは冷静な判断と適切な情報提供

FDAではサイファーの承認にあたり、企業に対して不具合情報の調査等を当然義務付けており、発売直後から不具合情報がたくさん集まってきた。その中には、脳血栓による死亡例も多数含まれていたようである。これ

を受けて、FDA は報告内容を精査して、「適正に使用すれば安全で有効、血栓の発生率は既存のベアメタル・ステントと差がない」と2003年7月に発表した。もちろん、製品の販売中止や回収等を行わなかった。

しかし、発表した後も不具合報告が多く寄せられたことを受けて、FDA は同年10月にもう一度安全性に問題ないことを発表した。ところが、10月の発表の仕方が中途半端だったために、手術を受ける患者に不安が広がったとの批判が医療関係者からあがり、FDA は11月に再度、「適正に使用すれば安全で有効であること、血栓の発生率は、従来品のベアメタル・ステントと差がないこと」を発表して、患者や医療関係者の不安を鎮めた。

すなわち、FDA における不具合情報の判断は、

- ① 不具合報告を受理した時、単に製品との因果関係を疑うだけではなく、医療行為全般、他の類似製品での不具合の発生状況等を総合的に判断する
- ② 不具合報告を受理した時、FDA が対応策をすぐに指示するのではなく、当該企業に対して考えられる原因、対応策等の検討を指示する
- ③ 薬剤コーティング・ステントのような画期的な新製品に対して、医療関係者は高い関心を持ち、十分な知識と経験なしですぐに使用することを考慮する
- ④ 新製品の不具合情報の収集を行うと、通常は報告されなかった不具合（ベースラインの不具合）が情報として報告されることを考慮する
- ⑤ ベースラインの不具合情報と、当該製品により上乗せされた不具合情報とを区別して評価する必要がある

ことを示しており、日常的なベースライン情報の収集の必要性や、冷静かつ科学的な評価・判断が重要であるこ

とを教えている。

原因を科学的に判断し、再発防止策を検討

この例は、原因等をきちんと解析し対応しなければ、一見すると、薬剤コーティング・ステントで大変な不具合、副作用が起きて、多くの患者さんが脳血栓症等で死亡したかに見える。同じことがもし日本で起きたなら、「薬剤コーティング・ステント新製品で脳梗塞、〇〇人死亡、ずさんな審査、販売中止・回収へ」と、新聞紙面をにぎわすような大事件になるところである。この経緯を見ると、行政当局の冷静な対応と、製品のライフサイクルマネジメントがいかに重要であることを示している。

副作用や不具合情報が報告された場合、ソリブジンのような一刻を争うケースもあるが、基本は、その原因を科学的に解析し、再発防止には何をすべきかを慎重に検討すべきである。副作用等が報道されると、いわゆる「掘り起こし効果」として、普段は報告されていない副作用等が多数報告されることがある。

報告されることは重要なことであるが、問題はその内容にある。質や内容を評価せずに、単に集計して数だけで評価することは大変危険である。正しい評価・判断が出来なくなるからである。サイファーのケースでは、通常のス TENT 手術でも一定の割合で起きていた脳血栓症等が、新製品の情報収集を強化したために、医療機器の不具合として掘り起こされてきたということである。

わが国でも同様なケースがたびたびあり、安全対策を担当するものにはそれに驚かないだけの冷静な科学的判断力が求められる。

(土井 脩 日本公定書協会理事長)