The regulatory science in the field of thrombosis and hemostasis

Koji IKEDA^{*}

Key words: regulatory science, drug eluting stent, stent-thrombosis, dualantiplatelet therapy, translational research

RSの適用範囲は極めて広く、医療、医薬品、医療機器にとどまらず、食品、水のような身近なところから、農薬、原子力、廃棄物に至るまで、あらゆる化学物質が人と隣接している昨今、知らず知らずのうちに、科学技術との共存を図るうえで切り離せないものとなっている。科学技術の成果が人と社会に真に役に立つ形で提供されるためには、科学的な理解ができる人が「科学の限界」を認識する謙虚さと「科学の限界」を広げる努力を持って、予測と評価による最善の決断を下すことが必須であり、さらにその後の検証を踏まえて結論を修正、改善を行う勇気が必要である。すなわちRSは科学技術と共存する文明社会において適切な発展を行う上で必須な、「科学の限界」を広げるための研究であり、科学の成果を最も望ま

*東北大学病院臨床試験推進センター開発推進部門部門長特任教授〔〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1〕
Clinical Research, Innovation, and Education Center, Tohoku University Hospital
〔1-1, Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan〕
Tel: 022-717-7136 Fax: 022-274-2522 e-mail: koji-ike3@hosp.tohoku.ac.jp

しい形で調整する実践行為といえる。

RSが“評価と判断の正しさ適切さ”が価値基準であり、“根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整する”ものであるならば、科学の限界を超えて判断することが必要な状況が想定される、医薬品・医療機器の承認審査における“承認の可否の判断”において、実践されるべきものであると考える。RSに基づく判断においては、根拠に基づく的確な予測が必要であるが、それをできる限り正しく実行するためには、適切な情報をいかに集めるかが極めて重要である。収集した質の高い情報を、人と社会との調和の上で必要な因子を踏まえ、適切な重みづけを行ったうえで推測される予測に基づき判断をすることが求められる。また、その結論は、その後の検証を踏まえ修正、改善を行うことが必要であるが、この改善に対する考え方こそRSが予測に基づき判断されるものである証拠であり、新たな情報の存在、社会との調和の上で考慮すべき因子の違いにより結論が変わりうるものであることを表しているといえる。

3. 医療機器の使用と血栓止血制御

医療機器は、CT、MRIといった大型の診断機器から、メス、ピンセットのような鋼製小物、さらには血管内超音波カテーテル、カプセル内視鏡のような小型で高性能を持つものまで様々であるが、近年は低侵襲治療の要求が高く、血管内治療に用いる医療機器の開発に関心が高まっている。血管内に使用する医療機器は血流にさらされていることから、血流に乱れを発生させる原因となり、その結果、医療機器を留置した部位に血栓を発生させることが知られている。そのため、血管内に留置する医療機器や人工心肺回路、人工心臓のような血流を生み出す医療機器については、医療機器開発の歴史そのものが血栓止血制御との戦いであったといえる。本稿では、このような医療機器の中でも血管内に留置する医療機器である冠動脈ステントを例に挙げ、簡単に開発の経緯を振り返ってみたい。

多くの成書に記載されているように、冠動脈

ステントは、1977年に Gruentzig が考案したバルーンカテーテルを用いた経皮経管的冠動脈形成術、いわゆる PTCA の問題点であった急性冠閉塞を解除することを目的に開発された。初期の PTCA では拡張不十分、慢性期再狭窄、急性冠閉塞が問題点と考えられていたが、中でも急性冠閉塞は再度のバルーン拡張等を実施しても安定した血流再開を得ることができず、心筋梗塞を発症する症例や、緊急バイパス手術の施行を余儀なくされることもあり、急性期の血流の回復は大きな課題であった。1980年代に入ると血管内に筒状の金属を留置して物理的に血管壁を支持するステントが臨床応用され、急性期の血流の確保をより確実に得られるとして期待された。当初のステントでは急性冠閉塞の回避は期待できるものの、慢性期再狭窄率が高く、ステントによる治療では十分な結果は得られないと考えられた。

ステントが再度注目を集める契機となるのが、ステント血栓症の克服であった。ステント導入当初の抗凝固療法はアスピリンに加え、ワルファリン等を用いていたが、ステント血栓症の頻度は4～10%と高く、出血性合併症の頻度も10～15%程度と高率であった。そこで、ステント血栓症の克服のための Study がいくつか行われ、ステント血栓症克服への挑戦が始まった。Colombo らは、IVUS により留置されたステントの評価を行い、ステント血栓症の原因は不十分な抗凝固療法ではなく、ステントの不十分な拡張であることを示し、IVUS でステントの十分な拡張を確認すればワルファリン、ヘパリンの投与がなくてもステント血栓症の低下を達成できることを示した。その後、ISAR 試験や STARS 試験によってステントの不十分な拡張よりチクロピジンの投与がステント血栓症に有効であることが示され、冠動脈ステント留置時の抗血小板療法、特にアスピリンとチクロピジンによる血栓症予防の有用性が確立され、冠動脈ステントによる経皮的冠動脈形成術が普及する大きなきっかけとなった。

4. 薬剤溶出型ステントの登場

冠動脈ステントの課題であったステント血栓症の克服について目途が立つにつれ、冠動脈ステン

トによる治療において克服すべき課題として、慢性期再狭窄が注目されることとなった。慢性期再狭窄の原因は、ステント留置部位において生じた炎症を起点として生じる血管平滑筋細胞の過剰な増殖によると考えられたことから、ステント留置後の血管平滑筋細胞の再増殖を抑制できないかという視点から、様々な医療機器の開発が行われた。特に盛んに行われたのは、血管平滑筋細胞の再増殖を薬剤で抑制することを意図して、冠動脈ステント表面に細胞増殖抑制作用を持つ薬剤を塗布した薬剤溶出型ステント（以下、DES という）の開発であった。

DES の薬剤の標的として、抗悪性腫瘍薬として知られるタキソール系薬剤、免疫抑制作用を期待して臨床応用されているリムス系薬剤等の細胞増殖抑制作用を有する薬剤が選択され、開発が進められた。臨床現場の多大な期待を受けて開発され、前臨床の段階では期待が持てる成績を示していたにもかかわらず、臨床試験においてよい成績を示した DES は現れなかったが、Transcatheter Cardiovascular Therapeutics（以下、TCT という）における一つの発表により、世界中の関心を一手に集めることになる。それが、2000 年に開始された Sirolimus コーティングステントによる The RAVEL Study である。The RAVEL Study とは、症候性冠動脈疾患を有する 238 例の被験者に対し、薬剤コーティングされた BX velocityTM ステント群とコーティングされていない BX velocityTM ステント群に分けて実施した 2 重盲検比較臨床試験であるが、TCT ではステント留置 6 か月後の成績が報告された。主要評価項目である手技 6 か月後の遠隔期損失径（Late Lumen Loss）は、被験群 $-0.01 \pm 0.33\text{mm}$ に対し、対照群 $0.80 \pm 0.53\text{mm}$ ($p < 0.001$) と有意な差が認められ、再狭窄率に至っては、対照群 26% に対し、被験群では 0% という衝撃的な結果であったことから、これらの成績が公表されたと同時に、慢性期再狭窄の克服への期待が薬剤溶出型ステントに注がれることとなった。

5. DES の承認審査

わが国の医薬品・医療機器審査を司る機関とし

て、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA という）が知られているが、日本で最初の DES である Cypher ステントが申請された 2002 年当時は、厚生労働省管轄の国立医薬品食品衛生研究所に所属する医薬品医療機器審査センターにおいて、医薬品と医療機器の審査が実施されていた。わが国の承認審査は 1993~94 年に発生するソリブジン事件を機に体制強化が図られ、1997 年に国立医薬品食品衛生研究所に医薬品医療機器審査センターが設置された。それまでは厚生労働省の中で承認審査が行われていたが、大学や研究所の研究者など、様々な背景を有するメンバーが医薬品医療機器審査センターに集められ、医薬品・医療機器の承認審査が行われることとなった。Cypher ステントは、医薬品としても未承認の薬剤である Sirolimus がコーティングされていたことから、承認審査は医療機器審査の担当者のみならず、部分的に医薬品の審査担当者の協力の元に行われた。

PMDA のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) に掲載されている審査報告書の内容を踏まえ、Cypher ステントの審査について振り返ってみたい。承認申請日は 2002 年 8 月 30 日、優先審査希望品目として申請された。欧州における流通を許可する CE マークは 2002 年 4 月、米国 FDA における承認は翌年の 4 月であったことを考えると、海外での学会発表により薬剤溶出ステントの有用性について熱気が高まり、欧州において使用が始まるという、日本においては「とにかく早く使わせてほしい」という要求が最高潮に高まった中での承認申請であったといえる。このような状況で審査が始まったが、審査チームが注目した点は①動物試験の試験成績と臨床試験成績との不整合、②非臨床試験の成績を踏まえた長期的な有効性及び安全性、この 2 点であった。

審査報告書のホム 性能に関する資料の 11 ページにおいて、「 $18\mu\text{g}$ で認められた内膜面積の減少効果は $60\mu\text{g}$ で一旦消滅し、また $180\mu\text{g}$ で復活するというように、明確な用量反応性は認められなかった。しかし、申請者はその後のブタ冠動脈を用いた性能試験及び製品では $180\mu\text{g}$ （単位表面積に換算して $140\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を選択している。」と記載されているように、シロリムスによる新生

内膜増殖抑制作用に関して用量相関性が認められない。また、審査報告書12ページに「留置30日後では新生内膜面積の減少が観察され、コーティングによるステント内再狭窄抑制作用が認められるが、留置90日後、180日後において新生内膜面積の減少は観察されず、コーティングをしていないBXステントと同程度であった。」と記載されているように、シロリムスによる新生内膜増殖抑制作用が動物試験の成績からは確認できていない。以上より審査報告書の総括において「これらの成績から、シロリムスによる新生内膜増殖作用、さらには再狭窄抑制作用がブタ冠動脈留置試験からは基本的に証明できていない」と審査当局が考察することは妥当な解釈であるといえる。

次に安全性に関する考察について考える。1つ目の問題点は、「また、留置180日後における炎症スコア、損傷スコアはBXステントよりも大きく、病理組織所見からも炎症像が確認され、コーティングステントにおける炎症の遷延化が示唆された。(審査報告書12ページ)」と記載されているように、長期的に炎症の遷延化が示唆されることである。二つ目の問題点は、審査報告書10ページに「血管平滑筋細胞だけでなく血管内皮細胞の増殖を抑制した場合、ステント留置部位の内膜化が遅れ、血栓形成が促進される恐れがあるのではないか」と指摘しているように、ステント留置部位の内膜化の遅れによる血栓形成についてである。いずれの点についても十分な回答が審査報告書において確認できないように、この2つの問題点については残存する課題として認識することが妥当と審査当局は判断していると理解できる。この後、審査報告書には臨床試験成績について記載が続いていくが、申請時に提出されている臨床試験及び安全性情報からは、長期的に炎症の遷延化が生じ、その結果、再狭窄を生じるということや、ステント血栓症の明確な増加は観察されていなかったとする申請者の回答(審査報告書17ページ「本品を使用した臨床試験における成績により、本ステントでの亜急性性及び遅発性ステント血栓症の発生率は、従来のステントを使用した臨床試験における発生率の範囲内であることが確認された。また、市販後に報告されたステント血栓症はさらに低率を示した。多発したとみられた当該

事象は、本品を使用した絶対数が多かったことによるものであり、ステント血栓症の発生率に関しては従来のステントと少なくとも同等であると考えられる。』)が記されている。このように、先に述べた非臨床試験の成績からは、ステントへの薬剤搭載用量の妥当性が示されていないこと、及び留置部位の過度の内膜増殖抑制が生じた結果、血栓症の発生が懸念されるなど、安全性の問題が残存しているものの、臨床試験その他の臨床現場から得られた成績からは、この時点では憂慮された懸念点が合併症として明確に見えていなかった。

なお、申請に際し添付された臨床試験は、先のRAVEL試験の他にPivotal試験に相当するSIRIUS試験、国内への適合性を推察するために実施された国内薬物動態試験及び海外薬物動態試験である。これらの試験の成績から、有効性については引き続き得られていることに加え、安全性における問題点は合併症として顕在化しておらず、非臨床試験から懸念された事項が払拭されることはなかった。したがって、当該品目の承認審査においては、非臨床試験の裏付けが十分でないまま臨床試験が行われ、臨床試験の試験成績が臨床医の中で一人歩きした結果、有効性ばかりが強調され、安全性の問題意識が薄いという状況下で臨床現場は製品の承認を待つという、極めて危ない状況が生じつつあった。加えて、マスメディアもデバイスラグを問題視し、DESが承認されていない数少ない国として揶揄される状況になっていた。

6. DES 審査における RS

このような状況下で始まった承認審査ではあったが、動物試験において懸念された安全性に関する問題点については審査の過程で着々と情報が集まりつつあった。承認直後の米国の不具合報告において、ステント血栓症の報告が増えつつあったこともステント血栓症への懸念を持続させる要因になった。この他にも血栓症については考察すべき問題として、抗血小板療法のレジメンの違いがあった。当時、クロピドグレル硫酸塩が血管内治療の適応で承認されておらず、ステント使用時に使用できる抗血小板薬はチクロピジン塩酸塩のみ

であったため、海外における臨床データではチクロピジン塩酸塩とアスピリンによる2剤併用抗血小板療法（以下、DAPTという）の有効性を担保することが困難であった。さらに問題を難しくしたのが、投与期間の問題であった。臨床試験のプロトコルでは、3か月のチエノピリジン系薬剤の投与と無期限のアスピリン投与を推奨していたが、実際には3か月以上チエノピリジン系薬剤を服薬している症例が多く、3か月のチクロピジン塩酸塩の投与を正当化する臨床試験成績は得られない状況であった。また、当時の医療の状況はチクロピジン塩酸塩による肝障害、血球障害に関する注意喚起が強く出されており、チクロピジン塩酸塩の服薬を遵守することを求めることも問題視する声すら聞かれる状況であった。

抗血小板療法による副作用の懸念があるものの、提出された非臨床試験の成績からは血管内皮細胞への薬剤の影響が払拭できず、また過度な内膜増殖抑制作用の結果、ステント血栓症が増加することが懸念されることから、審査チームは抗血小板療法の遵守が本ステントの使用において欠かせないと判断し、チクロピジン塩酸塩の3か月投与を推奨するという結論に達した。その点に関する審査報告書の記載は以下に示すとおりである。「動物実験等で内膜化の遅れは観察されていないものの、シロリムスの作用機序から推測して血管の内膜化遅延が否定出来ないことから、抗血小板薬の継続投与は必要であると考えられる。従って、審査センターは臨床試験と同様な条件であるチクロピジンの術後3か月投与を基本的に推奨し、患者の状態に応じて適宜増減することを添付文書に記載することとした。」その後、市販後の安全指導の中で明確に表れてくるが、DESは再治療率を下げるなど有効な医療機器ではあるが、DESを安全に使うためには抗血小板療法の遵守が条件になってくることから、DESの添付文書の中には必ず抗血小板療法の使用ができない患者にはDESの留置を行わないことを注意喚起し、DESと抗血小板薬はワンセットで使用して有効性と安全性が両立することを周知することが徹底されていくこととなった。

その後、2004年3月に薬事承認となるが、承

認時の承認条件には、以下の5点が記されている。

承認条件

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 有効期間を延長するための対策を至急講じること。

日本では DES が米国の一年遅れで市場に出ることとなったため、先に承認された国での情報を得た利点もあったかもしれないが、抗血小板療法の遵守を他国に比べ厳格に注意喚起したこと、特に承認条件に付与した血栓症報告義務を製造販売業者が遵守する必要性があったことも幸いし、留置した患者の予後を丁寧に追跡し血栓症予防に努めた結果、ステント血栓症の発症率は低い結果を示すこととなった。この点については、注意喚起を受けてステント血栓症の防止と抗血小板療法の遵守に対し、真摯に対応したインターベンション医に対しても大きな敬意を払わなければいけない。いずれにしても、審査に携わったものとして、安堵する瞬間であったことは言うまでもない。

ここで、本稿の本題である RS に戻って考えてみたい。情報としてはステント血栓症の懸念を持つ前に承認を急ぐことも、市販後の早期の段階では、血栓症報告が少なかったことを以て、抗血小板療法による副作用のリスクを重視し、抗血小板療法の遵守について軽視することもできたかもしれない。本事例においては、ステント血栓症、特に留置後長時間が経ってから発症する遅発性血栓症が大きな問題となったことから、その点に承認当初から対応していたことが幸いしたわけであるが、結果がどちらに出るかは予見できないもので

ある。その中で、対応を選択し決断を下すことが必要となるが、それこそがまさにRSである。まさに“評価と判断の正しさ適切さ”が価値基準であり、承認審査業務では“根拠に基づく確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整する”ことを目指して判断していることが理解いただけるだろう。

正しい判断であるかは誰も決めることができないが、ステント血栓症の対応に絞って本件を考察してみようと思う。過去の事例において、薬剤量が多く細胞への障害性が強く出た場合にネガティブリモデリングが発生し、そのような事例では血栓症が通常より多く発生している情報¹⁾を審査中に得ることができたこと、米国での血栓症の報告が増え始め、ステント血栓症が増加していると結論づけられた訳ではないにしても、その懸念を持たせる情報を承認直前に得ることができたことは本件の判断に大きな影響があったと思われ、最新の情報にアンテナを張っておくことの重要性について感じさせる。また、永久留置して使用する医療機器の場合、その長期的な情報や埋植した場合の埋植部位の情報については、動物試験の成績以外では評価が困難であるが、まさに本件ではその思いを強くするものであった。まさに基本に忠実に、小さい情報にも忠実に審査を行う重要性を示しているといえる。とはいえ、審査においてスピード感は極めて重要なものであり、情報の重みづけと取捨選択を適切に行わないと、無駄な時間を浪費し、本来与えられるべき恩恵を受けられない患者が発生することも念頭に置かなければいけない。

7. 結語

承認審査はスピード感が重要であることは述べたが、有効性及び安全性を犠牲にしてはいけないことは言うまでもない。いかに有効性及び安全性を犠牲にせず迅速な判断を下すかが承認審査のレ

ベルアップにおいては欠くことのできないものである。今回、Cypher ステントの審査を振り返って考察をしたが、今だからこそ冷静に分析ができることも多く、また近年になって発見され、わかってきたことも増えてきていることから、以前行った審査における判断がどの程度妥当であったか、振り返ることが可能になってきている。RSにおいては、「その後の検証を踏まえ修正、改善を行うことが必要」と言われているが、過去の審査を振り返り、その判断の考え方、情報の取捨選択の妥当性について検証することが、将来の審査をよりよくするために重要であると思われる。

今回はRSの概念の理解を深めることが主題であったため、承認審査業務の奥深さにフォーカスができなかったが、RS研究が広がることにより、可能になっていくのではないかと期待する。承認審査業務において判断を行う際に、様々な情報を基に推測し、人類にとって最も適切な形に落とし込む考え方は、基礎研究において論文情報と自ら見出した知見をもとに、仮説をたてて検証し、結論付けていく過程に似ている。今回は市販前の懸念が市販後の有害事象を下げる方向に寄与した事例を紹介したが、今後の審査を向上させていくためには、むしろ望ましくない事象が生じた事例や、市販前に想定した方向とは異なる結果を生じた事例について研究し、市販前審査の課題を見出すことが必要になると思われる。当該領域の研究の発展が望まれるところである。

Disclosure of Conflict of Interest

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, Silber S, Stumpf J, Reifart N, Fajadet J, Marzocchi A, Schofer J, Dumas P, Hoffmann R, Guagliumi G, Pitney M, Russell ME : High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization : one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* **44**(7) : 1368-1372, 2004.