

薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン 拡張式血管形成術用カテーテルに係る添付文書の改訂等について

PMDA安全第一部医療機器安全課

1. これまでの経緯について

薬剤溶出型冠動脈ステント（DES）については、平成 16 年 3 月に Cypher ステント（ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）が承認された以降、5 社 18 製品が上市されており、薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル（DCB）については、平成 25 年 7 月に SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル（ニプロ株式会社）が上市されている。

これら DES 及び DCB については、ステント内再狭窄を抑制する目的で、ステント留置部位で薬剤が溶出され、その薬理作用機序から血管内皮細胞の増殖が抑制されるため、ステント留置部位での内皮化が遅延するため、ステント血栓症の発症のリスクがある。このため、DES 留置時及び DCB 使用時には、抗血小板剤であるチクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩の長期投与が必要不可欠となっている。

チクロピジン塩酸塩については、平成 11 年 6 月に血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に関して¹⁾、また、平成 14 年 7 月に血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害に関する緊急安全性情報が発出されており²⁾、平成 16 年 3 月に承認された Cypher ステントにおいては平成 16 年 7 月に通知が厚生労働省から発出され³⁾、さらに、平成 19 年 3 月に承認された 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）においては販売時の添付文書より前述の重大な副作用に関する注意喚起がなされているところである。

その後、平成 19 年 7 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）」に対する効能で承認されたクロピドグレル硫酸塩にも、チクロピジン塩酸塩と同様の重大な副作用が認められることから、平成 20 年 2 月に通知が厚生労働省から発出され^{4) 5)}、以降に承認された DES 及び DCB については、販売時の添付文書より前述の重大な副作用に関する注意喚起がなされているところである。

2. 添付文書の改訂について

2-1) プラスグレル塩酸塩の承認に伴う改訂について

従来より、DES 留置後及び DCB 使用後の抗血小板療法としては、アスピリンに加え、チエノピリジン系抗血小板剤であるチクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩の投与が推奨されてきた。

今般、平成 26 年 3 月に同じチエノピリジン系抗血小板剤であるプラスグレル塩酸塩が、「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、及び陳旧性心筋梗塞」を効能として承認され、平成 26 年 5 月より販売開始された。このプラスグレル塩酸塩においても、チクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩と同様、重大な副作用が認められることから、現在の DES 及び DCB の添付文書を改訂することが望ましいと考える。

2-2) 添付文書の改訂案について

チクロピジン塩酸塩については、これまで、チクロピジン塩酸塩製剤の安全対策に係る報告書が、日本製薬団体連合会安全性委員会の「塩酸チクロピジン製剤安全対策連絡会」より年次報告されており、安全対策に関する定期的な連絡会が開催されてきていた。

しかし、副作用発現状況や出荷数量の減少傾向に伴い、年次報告と定期的な連絡会を廃止し、副作用報告等といった、GVP 省令に基づき各製造販売業者が安全性情報を収集し安全対策を講じる、現行の市販後安全管理業務を継続して実施していく体制への変更に関する提案が日本製薬団体連合会安全性委員会から厚生労働省に提出され、平成 24 年 11 月に厚生労働省から発出された事務連絡において、この提案が了承されたところである⁶⁾。

したがって、プラスグレル塩酸塩の販売開始に伴い、DES 及び DCB の添付文書の改訂を検討するにあたっては、前述のチクロピジン塩酸塩に関する市販後安全管理業務の体制の変更に関する背景も考慮する必要があると考える。

具体的には、チクロピジン塩酸塩に関する緊急安全性情報発出の経緯を踏まえ、DES として初めて承認された Cypher ステントより、医療機器側の添付文書においても、チクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩を投与する際の注意が重点的に記載されてきた。しかし、副作用発現状況や出荷数量が減少傾向にあると判断されたことを考慮すると、これら薬剤の注意喚起よりも DES 及び DCB を使用する際の注意が重点的に記載されている添付文書への変更は妥当であると考え。なお、チクロピジン塩酸塩の添付文書では【警告】の項において重大な副作用に関する注意が記載されているが、クロピドグレル硫酸塩や今般販売開始となったプラスグレル塩酸塩の添付文書では【使用上の注意】の項において注意が記載されている。

よって、医療機器側の添付文書において抗血小板剤に関する注意喚起を重点的に実施している現行の記載内容を改訂し、「併用する抗血小板剤の添付文書を確認し、DES 留置後及び DCB 使用後の抗血小板療法を適切に実施する」旨の記載のみに改訂することが妥当と考える。

2-3) 遅発性ステント血栓症に関する注意の改訂について

DES 留置後 1 年を超えての遅発性ステント血栓症については、平成 20 年 2 月に通知が厚生労働省から発出され^{4) 5)}、患者の状態や出血等の副作用発現状況に応じて、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討するよう通知されてきたところである。

その後、平成 23 年 7 月に厚生労働省から発出された通知⁷⁾では、他の患者背景と比較してステント血栓症等のリスク因子となり得る「保護されていない左冠動脈主幹部や冠動脈入口部又は分岐部への留置、糖尿病患者、低心機能患者、びまん性病変及び左前下行枝近位部を含む多枝病変に病変が認められる患者等への治療については慎重に適用する」旨を【警告】の項に記載するよう通知されてきたところである。

これらのことを踏まえ、抗血小板剤の投与期間延長の必要性の検討においては患者の状態のみならず、患者の背景因子等についても考慮することが望ましいと考え、「患者の背景因子や病変部の解剖学的特徴等を十分考慮し、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討する」旨の記載に改訂することが適切と考える。

2-4) 間質性肺炎に関する注意の改訂について

ステント内再狭窄を抑制する目的で DES 及び DCB に塗布された薬剤はステント留置部位の局所で溶出されるものの、全身での作用も否定はできない。このことから、添付文書においては、塗布された薬剤に関する副作用が【使用上の注意】の「不具合・有害事象」の項に記載され、注意喚起されているところである。間質性肺炎についても、薬剤に関する副作用として記載されているところであるが、現在承認されている DES に塗布されたすべての薬剤において、因果関係が否定できない間質性肺炎に関する事例が報告されていることから、今般、間質性肺炎について添付文書に記載のない製品においては、その添付文書の【使用上の注意】の「不具合・有害事象」の項に間質性肺炎を記載することが望ましいと考える。

以上

【引用文献】

- 1) 平成 11 年 6 月 30 日付け緊急安全性情報「塩酸チクロピジン製剤による血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）について」
- 2) 平成 14 年 7 月 23 日付け緊急安全性情報「塩酸チクロピジン製剤による重大な副作用の防止について」
- 3) 平成 16 年 7 月 30 日付け薬食審査発第 0730001 号・薬食安発第号 0730001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「Cypher ステントの適正使用について」
- 4) 平成 20 年 2 月 27 日付け薬食安発第 0227001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書の改訂指示等について」
- 5) 平成 20 年 2 月 27 日付け薬食安発第 0227002 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書の改訂指示等について」
- 6) 平成 24 年 11 月 26 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡「「厚生省薬務局安全対策課長通知第 81 号及び 82 号（平成 2 年 6 月 28 日付）に基づく報告に関する提案」について」
- 7) 平成 23 年 7 月 20 日付け薬食機発 0720 第 2 号・薬食安発 0720 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「冠動脈ステントに係る使用上の注意の改訂等について」