

JNET 特集「我が国における Flow Diverter の幕開け」

論文名：実施基準、適正使用指針、使用成績評価

Title: Guideline and Post Market Surveillance of Flow Diverter for intracranial aneurysms

筆頭著者：坂井信幸（さかい のぶゆき） Nobuyuki Sakai, MD, DMSc

所属：神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科

Department of Neurosurgery, Kobe City Medical Center General Hospital

連絡先：〒650-0047 神戸市中央区港島南町2-1-1

Email：n.sakai@siren.ocn.ne.jp

TEL 078-302-4321, FAX 078-302-0393

共同著者：

小林繁樹 Shigeki Kobayashi MD, PhD

千葉県救急医療センター

飯原弘二 Koji Iihara MD, PhD

九州大学 脳神経外科

江面正幸 Masayuki Ezura MD, PhD

国立病院機構仙台医療センター 脳神経外科

坂井千秋 Chiaki Sakai MD, PhD

兵庫医科大学 脳神経外科

山本晴子 Haruko Yamamoto MD, PhD

国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター先進医療・治験推進部
(2016/4に所属名変更とのこと)

実施基準、適正使用指針、使用成績評価

Guideline and Post Market Surveillance of Flow Diverter for intracranial aneurysms

要約

Flow Diverter (FD)はこれまでの治療法では治療困難または良好な成績が得られなかった脳動脈瘤に対する血管内治療に大きな可能性を与えるまったく新しい医療機器である。我が国にFDを導入するにあたっては、日本脳神経血管内治療学会が「医療ニーズの高い医療機器」として要望し、治験の実施を経て、行政の助言と支援を受け関係3学会により実施基準と適正使用指針が定められた。また行政の助言と企業の協力を得て使用全例を対象とする学会主導の登録研究が準備され、製造販売後使用成績評価に活用することになっている。産官学が協力してFlow Diverterが我が国で安全に展開され、その有効性が検証されることが期待されている。

●Key words●

flow diverter, clinical guideline, post market surveillance

はじめに

治療困難な脳動脈瘤を新しいコンセプトで治療する機器として開発されたFlow Diverter（以下、FD）として我が国で初めてPipeline Flex（Medtronic Neurovascular, Irvine, CA, USA）が2015年によりやく薬事承認され保険償還が始まった。PipelineはSurpass NeuroEndoGraft（Stryker Neurovascular, Fremont, CA, USA）とともに厚生労働省の医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で医療上の有用性が高い医療機器に指定され、国内臨床試験（治験）を経て薬事承認されたが、承認に際してはこれまでこの枠組で承認された医療機器と同様に実施基準と適正使用指針が関連学会によって定められ、製造販売後使用成績評価（PMS: post-marketing surveillance）が義務付けられている。しかし、Pipelineの市販・臨床使用が開始される条件は、現在まで使用されてきた医療機器と大きく異なっている。すなわち、使用に際しては、① より厳格な術者および施設要件、トレーニングが課せられ、② 企業に義務付けられたPMSのデータは、関係学会が主導する産官学連携レジストリである「フローダイバーターの有効性と安全性に関する全国悉皆調査」から提供される。本項では、このような状況に至った背景と経緯について概説する。

医療ニーズの高い未承認医療機器

厚生労働省は、早期導入をはかることが望ましい未承認の医療機器を学会が推薦し、審査を行って対象機器を選定する事業を2006年に開始した[1]。脳神経領域ではこれまでに頸動脈ステント（Precise）、血管内塞栓物質（Onyx）、頭蓋内ステント（Wingspan）、血管血栓用ビーズ（Embosphere）が選定され承認されてきたが[2]、FDは2011年9月に日本脳神経血管内治療学会が要望学会、日本脳神経外科学会と日本脳卒中学会が関連学会となって、PipelineとSurpassの早期導入を要望し、2012年2月の第18回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で「頭蓋内動脈瘤治療のための自己拡張型インプラント」として承認された。その審査では「新規デバイスであり、海外でガイドワイヤによる脳動脈瘤の穿孔も発生しているため、専門医制度をもつ日本脳神経血管内治療学会が中心となってトレーニング制度等の教育システムや本品を使用する施設基準等の検討が必要である。今回2種類のデバイスPipelineとSurpassが対象だが、後者は前者と比較して臨床試験の症例数と結果評価が十分でなく、導入に際してさらなる臨床成績の評価が必要であると考えられる。」と評価された[3]。

これを受けてCovidien社（現Medtronic社）は2012年に承認取得を目的とした臨床試験を開始した。その詳細は別項に譲るがPipelineは2014年9月に承認を申請し、2015年4月にPipeline Flexが薬事承認され、施設基準等（いわゆるガイドライン）を定める

ことが必要となった。

実施基準と適正使用指針

早期導入をはかることを関連学会が要望し「医療ニーズの高い医療機器」として選定された医療機器のうち、特に高度な技術を要すると思われるリスクの高い新医療機器等については、関係学会が医療機関の体制や使用者が習得しておくべき技能等に関する要件を作成することを検討することになっている[4]。2007年の頸動脈用ステントPreciseと遠位塞栓防止機器Angioguard XPでは脳神経領域にとどまらず循環器領域、放射線領域、血管外科領域の関係12学会が、2008年の脳動静脈奇形術前塞栓術用液体塞栓物質Onyxでは日本インターベンショナルラジオロジー学会、日本血管内治療学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の関係4学会が、2010年の経皮経管的脳血栓回収機器MERCIRetriever、2012年の頭蓋内動脈硬化症治療用ステントWingspanでは日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の関係3学会が、適応、実施医、実施医療機関に関する実施基準を定めた。また希少疾病用医療機器に指定され2010年に承認された脳動脈瘤コイル塞栓術支援用ステントEnterprise VRDも同様に日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の関係3学会が実施基準を定めた。

また経皮経管的脳血栓回収療法に用いるステント型血栓回収機器として2013年末にSolitaire FR、2014年早々にTrevor ProVueが承認されるにあたっては、2005年のrt-PA(アルテプラゼ)静注療法が承認された際に日本脳卒中学会がまとめた「rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針(2005年10月)」[5]にならって、より詳細に適応や実施環境、注意点を記載した「経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針(2014年4月)」を関係3学会がまとめた。その背景は、前年のInternational Stroke Conference (ISC)で血管内再開通療法の有効性に疑問が投げかけられたことを受けて、ステント型血栓回収機器を展開する必要があるという状況に基づくものであった。この適正使用指針は、2015年のISCで血管内再開通療法の有効性が報告されたことを受け、たった1年で「経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針第2版(2015年4月)」に改訂されたことは記憶に新しい。

FDの承認に際してはこれまで同様関係3学会で実施基準が定められた(表1)。その内容は、これまでのコイル塞栓術支援用脳動脈ステントの実施基準をほぼ踏襲したものであるが、実施施設に使用全例の登録を促したことは大きな相違点である。これを背景に後述する「フローダイバーターの有効性と安全性に関する全国悉皆調査」が準備され運用されることになった。また「経皮経管的脳血栓回収用機器」と同様、適正使用指針が関係3学会で定められたが、これについても新医療機器使用要件等基準策定事業(脳動脈瘤治療ス

テント) [6]が公募され、FD を医療ニーズの高い医療機器に要望した日本脳神経血管内治療学会が応募して「頭蓋内動脈ステント (脳動脈瘤治療用 Flow Diverter) 適正使用指針 (2013年3月)」を定めた。この指針は Pipeline Flex の 2015年4月の承認に合わせて第2版 (2015年4月) に改訂され実際に運用されている (表2)。行政当局が、学会が新規医薬品や医療機器を展開する際にその役割を果たしていることを評価してこの事業が行われたと理解している。

製造販売後使用成績評価

前述のように、Pipeline のような新規性が高くまた体内に永久に留置され侵襲性も高いデバイスでは、長期成績を含めた有効性・安全性に関するデータを市販後に収集分析し、企業や行政にフィードバックすることが重要である。従来、PMS は製造企業に課せられた義務であり、新医療機器の再審査制度の一部として一定期間実施されてきた。しかし、企業主導の PMS には以下のような問題点が指摘されてきた。すなわち、①臨床試験のように厳格に設計・モニタリングされたデータでない。②データ登録の負担感やインセンティブの低さから、データを提供する医療者側のモチベーションが低い。③長期にわたるデータ収集が困難である。などの理由から企業に多大な経済的負担を強いている割には行政側からの信頼は薄く、また企業が主導するため他社製品との併用やオフラベルユースは想定しにくく、結果として real world とは乖離してしまう危険があった。これらの問題への有効な解決法として注目されているのが、産官学の連携のもとに行われる市販後レジストリである。

本邦でも諸外国の例にならい 2 つのレジストリ、① 植え込み型補助人工心臓 (VAD: Implantable Ventricular Assist Device) における J-MACS (Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) が 2010 年から、②バルーン拡張型人工心臓弁 (TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation) における TAVI レジストリが 2013 年から開始された。Pipeline に関しては、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会、日本脳卒中学会からの計 10 人の委員によって構成される「Flow Diverter データベース管理委員会」が 2015 年 7 月に設けられ、NCD (一般社団法人 National Clinical Database Center) の電子情報登録システムを使用した「フローダイバーターの有効性と安全性に関する全国悉皆調査」として開始されることになった (図 1)。本事業では、学会の設計主導により PMS が行われ、その一部 (120 例) が PMS データとして企業に提供される。この形式の使用成績評価としては本邦で 3 件目の事案となるが、アカデミアが積極的に関与するレジストリを用いることで、学会主導による強制力とデータの質の担保、

さらに企業の経済的負担の軽減が期待されている。

考察

FD を用いる脳動脈瘤に対する血管内治療は、従来の治療法では治療困難な脳動脈瘤に対する画期的な治療として大きな期待をもって始まった。日本脳神経血管内治療学会が幹事学会となり日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会とともに実施基準、適正使用指針を作成することは、薬事承認を得るために必要な要件であり、承認後の治療の展開にあたってはその遵守が強く求められている。さらに安全性と治療効果を検証するために PMS を行うことも薬事承認の条件となり、FD の PMS は日本脳神経外科学会を中心になって学会（アカデミア）と企業が協力して構築する新たな枠組によって実施することになった。我が国で使用する医療機器のほとんどが、海外で開発されたものであったこともあり、我々脳血管内治療医の多くは、医療機器の開発・改良について企業や行政当局に任せっきりであった。しかし今後、我が国の脳血管内治療に有用で安全な医療機器を開発・改良するためには、我々自身が自らの使用成績や使用実態に関する信頼性の高い良質なデータを集積・分析し、その結果を企業あるいは行政にフィードバックすることが不可欠である。今回行われる「フローダイバーターの有効性と安全性に関する全国悉皆調査」は、脳神経領域において初めて行われる産官学の連携によるレジストリであり、FD の改良や開発、さらに適応の修正等に対する効果が大いに期待される。そして、その実現にはユーザーである我々の積極的な参加が必須である。本論文で紹介した多くの取り組みにより FD をはじめとする新規医療機器を我が国で適切に展開するという目的が達せられることが期待されている。

結語

Flow Diverter は脳動脈瘤の血管内治療に大きな可能性を与えるまったく新しい医療機器であるが、その展開にあたっては行政の助言と支援を受け関係学会により実施基準と適正使用指針が定められた。また学会主導の登録研究が行われ、製造販売後使用成績評価に活用することになっている。産官学が協力して Flow Diverter が我が国で安全に展開され、その有効性が検証されることが期待されている。

Acknowledgements

頭蓋内動脈ステント（脳動脈瘤治療用 Flow Diverter）実施基準、同適正使用指針
策定委員（2012年）

<日本脳神経外科学会>

塩川 芳昭 (保険委員会)杏林大学 脳神経外科
伊達 勲 (医療機器委員会)岡山大学 脳神経外科
斉藤 延人 (学術委員会)東京大学 脳神経外科

<日本脳卒中学会>

小笠原 邦昭 (岩手医科大学 脳神経外科)
峰松 一夫 (国立循環器病研究センター)
矢坂 正弘 (国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科)

<日本脳神経血管内治療学会>

根本 繁 (東京医科歯科大学 血管内治療学)
宮地 茂 (名古屋大学 脳神経外科)
石井 暁 (京都大学 脳神経外科)
坂井 信幸 (神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科) : 庶務

頭蓋内動脈ステント (脳動脈瘤治療用Flow Diverter) 実施基準、同適正使用指針第2版
策定委員 (2015年)

<日本脳神経外科学会>

飯原 弘二 ; 九州大学 脳神経外科
大畑 建治 ; 大阪市立大学 脳神経外科
川原 信隆 ; 横浜市立大学 脳神経外科

日本脳卒中学会

小笠原 邦昭 ; 岩手医科大学 脳神経外科
峰松 一夫 ; 国立循環器病研究センター
矢坂 正弘 ; 国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科

日本脳神経血管内治療学会

石井 暁 ; 京都大学 脳神経外科
根本 繁 ; 東京医科歯科大学 血管内治療学
宮地 茂 ; 大阪医科大学 脳神経外科
坂井 信幸 ; 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科 (事務局担当)

Flow Diverter データベース管理委員 (2015年)

<日本脳神経外科学会>

大畑 建治；大阪市立大学 脳神経外科（委員長）

江面 正幸；仙台医療センター 脳神経外科

木内 博之；山梨大学 脳神経外科

中山 若樹；北海道大学 脳神経外科

村山 雄一；東京慈恵会医科大学 脳神経外科

好本 裕平；群馬大学 脳神経外科

日本脳卒中学会

峰松 一夫；国立循環器病研究センター

矢坂 正弘；国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科

日本脳神経血管内治療学会

飯原 弘二；九州大学 脳神経外科

小林 繁樹；千葉県救急医療センター 脳神経外科

坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科

利益相反開示

筆頭筆者は日本脳神経外科学会への利益相反（COI）自己申告を完了しています。筆頭筆者が本論文に関して開示すべき COI は、会議の出席（発表）に対し、その拘束した時間・労力に対する日本メドトロニックからの年間 100 万円以下の支払です。その他の著者に利益相反はありません。

文献、資料

1. 厚生労働省「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=128705>
2. 第18回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会資料1：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000021zxd-att/2r98520000021zyu.pdf>
3. 第18回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会資料4-2：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000021zxd-att/2r98520000022031.pdf>
4. 第3回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会資料8：
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0607-10h.pdf>
5. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針部
会:rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針(2005年10月). 脳卒中 27: 327-354,
2005
6. 新医療機器使用要件等基準策定事業 (脳動脈瘤治療ステント)
<http://www.mhlw.go.jp/sinsei/chotatu/chotatu/kikaku/2012/06/kk0601-02.html>
7. 石井健介, 俵木登美子. 医療機器の市販後安全対策等:PMSとレジストリ. レギ
ュラトリーサイエンス学会誌 5: 73-80, 2015
8. Jabbour P, Chalouhi N, Gonzalez LF, et al. The Pipeline Embolization Device:
Learning Curve and Predictors of Complications and Aneurysm Obliteration.
Neurosurgery 73: 113-120, 2013

表1 日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳神経血管内治療学会
頭蓋内動脈ステント（脳動脈瘤治療用 Flow Diverter）実施基準（2015年4月）

【適応】

脳動脈瘤

個別の機器の適応は、個別の医療機器の薬事承認条件に基づく

【実施施設基準】

設備機器：手術室または血管撮影室に適切な血管撮影装置が常設されていること

治療環境：常時、脳神経外科手術に迅速に対応できる環境を有すること

症例登録：実施症例の調査に参加し、全例を登録すること

【実施医基準】

学会資格：脳動脈瘤に対する血管内治療の実績を十分に有する脳血管内治療専門医であること

研修義務：対象医療機器の研修プログラムを修了していること

【付帯事項】

調査体制：市販後調査（PMS）に参加すること

この実施基準は市販後調査の結果をもとに3年後を目処に見直す

表2 頭蓋内動脈ステント（脳動脈瘤治療用 Flow Diverter）適正使用指針第2版（2015年4月）（抜粋）

日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳神経血管内治療学会

推奨文

機器

1. 治療に際しては、薬事承認を得たFDを用いる。

現在、薬事承認されているのは、Pipeline（Covidien/Medtronic社）であるが、Surpass（Stryker社）、FRED（Terumo/Microvention社）が国内で臨床試験中であり、Silk（BALT社）、Bravo（Codman/Johnson&Johnson社）、MFM（Cardiatis社）など他社にもすでに臨床使用され、本邦に導入を計画している機器がある。

適応

2. 治療適応は、個別の医療機器の薬事承認条件に基づく。

Pipelineの対象は後交通動脈分岐部より近位の内頸動脈に位置する最大径10mm以上の未破裂脳動脈瘤で、その他の部位への適応は承認されていない。また、これまで行われてきた外科手術や血管内治療により、安全に根治的治療が可能と考えられるものに対する適応は慎重に行うべきである。

参考までに、Surpass臨床試験の対象は、終末部を除く内頸動脈で最大径10mm以上の未破裂脳動脈瘤、FRED臨床試験の対象は、内頸動脈・椎骨動脈・脳底動脈の10mm以上の嚢状動脈瘤、紡錘状動脈瘤、多房性動脈瘤などである。

3. 実施医療機関は、高機能血管撮影装置および常時脳神経外科手術を行える環境を有する必要がある。

脳血管内治療を行うことが出来る環境、すなわち血管造影室または手術室に血管撮影装置を備えていることが必須である。また治療中および治療後に外科治療を要することがあり得るため、脳神経外科手術が常時行える環境を有することも必要である。安全に留置するためには機器のX線透視下での視認性が重要であり、高機能血管撮影装置が設置されていることが望ましい。

4. 実施医は、脳血管内治療、特に脳動脈瘤に対する血管内治療および十分なステント支援脳動脈瘤塞栓術の実績を有する脳血管内治療専門医が行う必要がある。

脳動脈瘤に対する血管内治療、特にステント支援下の脳動脈瘤塞栓術の経験は、実際の手技および術前から術後の患者の経過観察に役立つ。

治療

5. 術前に、血管撮影を行い、正確な血管径と留置長の計測を行う。脳動脈瘤の形状や血管走行を参考に適切な機器を選択する。MRIの実施は、出血性合併症の予測に役立つ可能性がある。

6. 個々の機器の標準的取り扱いおよび留置方法を遵守し、安全かつ正確にFDを留置する。

7. 留置後のFDの母血管への密着を確認する。

抗血栓療法

8. 周術期から術後まで、抗血小板薬の併用療法が勧められる。
9. 術前に、継続的抗血栓療法の実施を妨げる要因を確認することが勧められる。
10. 術後の出血性合併症に対する適切な対応が求められる。

他の治療法

11. FD の適応と考えられる脳動脈瘤の自然歴は明らかではないが、保存的経過観察を選択する必要があることに留意すべきである。
12. 脳動脈瘤の形状、部位、側副血行の状態や頭蓋内外バイパスの実施、によって、外科手術や他の血管内治療が比較的安全および有効に可能な場合があることに留意すべきである。

図1 フローダイバーターの有効性と安全性に関する全国悉皆調査の構成と役割

