

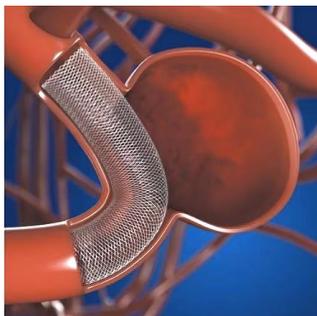
学会主導研究：フローダイバーターの有効性と安全性に関する全国悉皆調査 — 産官学連携によるデバイス・ラグ解消のための取り組み —

一般社団法人日本脳神経外科学会 フローダイバーターデータベース管理委員会 委員長
大阪公立大学 特任教授
学会主導研究 研究責任者 大畑建治

<ポイント>

- 日本脳神経外科学会は、海外承認・国内未承認のニーズの高い医療機器の早期薬事承認のための産官学連携事業を行いました。
- 対象は、脳動脈瘤治療のための頭蓋内動脈ステントの先発品フローダイバーター Flow Diverter（商品名：PIPELINE™ Flex）であり、2008年欧米で承認されています（図1）。日本では、関連学会による症例全例の使用成績調査を行うことを条件に、2015年に薬事承認されました。
- この条件に従い、当学会は学会主導研究として薬事承認後の連続200例全例の3年間の追跡調査を行い（2015年6月～2019年6月）、初めの連続120例のデータは製造販売企業により2021年7月にPMDAに提出されました。
- 200例全例の些細な使用成績結果については106ページの論文としてまとめ、日本脳神経外科学会の英文機関誌であるNeurologia medico-chirurgicaの2024年8月特別号として発刊しました。

<図1：フローダイバーターの脳動脈内留置による脳動脈瘤の治療>



(Medtronic 資料より)

<研究責任者からのコメント>

フローダイバーターは脳動脈瘤を治療するための画期的な頭蓋内動脈ステントです。この世界最先端医療機器の日本への早期導入を2012年に関連学会から行政に要望し、その結果、使用成績調査を学会主導で提出することを条件に、2015年に早期薬事承認されました。10年以上の歳月を経て、その解析結果を公表できることは望外の喜びです。



<研究の背景>

海外承認、日本未承認の医療機器が日本に多くあることはデバイス・ラグと呼ばれ、世界最先端の医療が日本では受けられない事態があることが長年問題になっています。2010年のアベノミクス「新成長戦略」では、デバイス・ラグ解消が2020年までに達成すべき目標として設定されました。この経過の中で、2012年「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（厚労省）」でフローダイバーターが早期承認すべき医療機器として日本脳神経血管内治療学会の要望に従って受理されました。フローダイバーター（商品名：PIPELINE™ Flex）は、2008年にアメリカとヨーロッパで薬事承認された脳動脈治療用のステントで、頭蓋内血管に留置することにより脳動脈瘤内に血栓が生じ治癒させることができます。脳動脈瘤をまさに切らず治せる画期的な医療機器です（図2）。



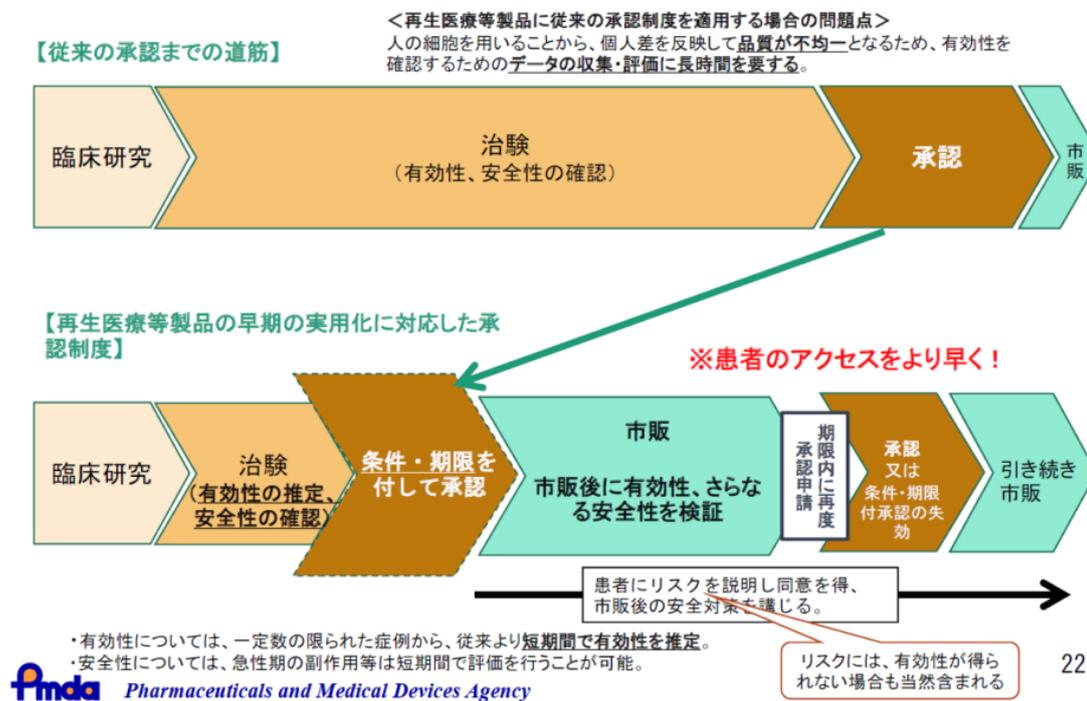
<図2：フローダイバーターによる脳動脈瘤治療の経過>

（資料提供：大阪公立大学脳神経外科）

一方で侵襲性も高いことから、検討会の審査においては、学会が中心となって「実施基準」、「適正使用指針」を設け、さらに「製造販売後使用評価（PMS：post-marketing surveillance）」を行うことが義務づけられました。このような薬事承認は条件付き承認（図3）と言われ、我が国では「植え込み式補助人工心臓」、「経カテーテル大動脈弁（TAVR）」について3件目になります（図4）。

<図 3 : 条件付き承認についての説明>

再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)



<図 4 : 条件付き承認の先行する早期導入医療機器とフローダイバーター>

品目	施設基準・実施医基準 (レジストリ関連部分)
植込み型補助人工心臓(VAD) 	<u>治療成績評価のためレジストリへの参加</u> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 日本人工臓器学会 ◆ 日本臨床補助人工心臓研究会 ◆ 日本胸部外科学会 ◆ 日本心臓血管外科学会 ◆ 日本循環器学会 ◆ 日本心不全学会 ◆ 日本心臓病学会
経カテーテル大動脈弁(TAVR) 	<u>JACVSDに全例登録</u> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 日本循環器学会 ◆ 日本心血管インターベンション治療学会 ◆ 日本胸部外科学会 ◆ 日本心臓血管外科学会
フローダイバーター(FD) 	<u>実施症例の調査に参加し全例登録</u> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 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

(PMDA 資料より)

その経過として、2012年には21例という極めて少ない数での治験が終了し、2013年には、日本脳神経外科学会（理事長 寺本明）、日本脳神経血管内治療学会（理事長 兵頭明夫）、日本脳卒中学会（理事長 小川彰）が共同して「実施基準」、「適正使用指針」を策定しました。2014年には「JNS 医療機器委員会（委員長大畑建治）」に行政当局である独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）を招き、医療機器の薬事承認の課程、学会の役割等について議論し、PMSのあり方について議論しました。さらに2015年には日本脳神経外科学会に「フローダイバーターデータベース管理委員会（委員長大畑建治）」が立ち上がりました。この委員会には厚労省、PMDA、企業も参加し、PMSの進め方が話し合われました。その結果、JNSの学会主導研究として、産官学連携のもとにPMSを行うことになりました。

PMSは本来企業が行うものですが、企業主導では信頼性と悉皆性の高いデータを長期に亘って収集することが難しいために、実施施設や関係者にガバナンスを発揮できるJNSに企業が業務委託することで話がまとまりました。そして、ついに2015年に「関連学会による症例全例の使用成績調査」の条件付きの薬事承認を得ることができました。我が国も、脳動脈瘤を非開頭で治療できる時代の幕が開きました。

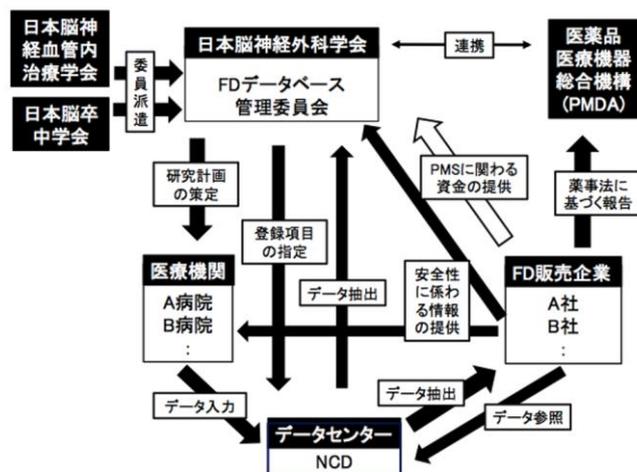
<研究の内容>

2015年薬事承認後の200例全例のデータを術後3年間収集し、その一部（初めの連続120例全例）をPMSとしてPMDAに提出することになりました。この臨床研究は、指定した13施設での治療経過を収集する多施設共同研究です。また、通常の保険診療内で得られる診療記録等の既存資料のみを用いる登録研究です。保険診療上の治療適応は、内頸動脈の錐体部から上下垂体部における大型（最大瘤径が10mm超）かつワイドネック型（ネック長が4mm以上）の頭蓋内動脈瘤（破裂急性期を除く）であり、対象患者には同意を得た上で登録を開始しました。登録項目は、研究開始前の病歴、治療状況、血液検査所見、画像検査所見に基づいた有害事象を含め、3年間で合計75項目以上となりました。

データの信頼性保証のために、実施施設、データセンター、統計解析センターを完全に独立させました。データセンターは専門医制度に係る症例登録制度のために設立されたNational Clinical Database NCDに、統計解析は開発業務受託機関（CRO：Contract Research Organization）にそれぞれ委託し、JNSの内部にも独立監査委員会、データベースマネジメント委員会等を設け、実施施設へのサイトビジット（監査）も行い、徹底したデータ管理と客観的な解析を行いました（図5）。

これらは研究計画書（研究代表者嘉山孝正、研究責任者大畑建治）に記載し、研究責任者が所属する大阪市立大学医学研究科倫理委員会を初めとした倫理審査を経て症例登録が開始されました。使用成績調査はER/ES指針及びGPSP省令（厚生労働省法律）に則る必要があるために、合計25編の契約書や業務手順書等の書類を作成しました。

<図 5：信頼性保証のための体制図>



(研究計画書より抜粋)

症例登録は、2015年10月から2019年6月まで行われ、200例中196例で術後3年間の登録が完了し、2021年6月にデータを固定し、統計解析が行われました。解析結果は多岐にわたりました。その例としては、テントの留置成功率は97%、3年後の動脈瘤の完全閉塞率は141例中76.6%、頸部残存5.7%、動脈瘤残存12.8%、評価不能5%、さらに、術前に神経症状のなかった患者の割合は60%、治療3年後には76%へと改善していました。術前には14.3%に見られた視力障害は3年後には8.1%へと改善し、従来の開頭術と比べようがない程に抜群の治療成績を収めることができました。

行政への手続きに関しては、2021年6月にPMDAより120例の使用成績調査評価適合性書面について「適合」の通知結果があり、2024年9月現在、使用成績評価の最終連絡待ちです。200例解析結果については、Neurologia medico-chirurgica 2024年8月号の特別号として106ページの論文が発刊され、8,600部が全国のJNS学会員へ配布されました(図6)。

<図 6：研究成果の英語論文>

**Nationwide All-case Survey on the Efficacy and Safety of Flow Diverter:
 Multicenter Study Conducted by the Japan Neurosurgical Society**

Kenji OHATA,¹ Hajime ARAI,² Masayuki EZURA,³ Koji IIHARA,⁴ Hiroyuki KINOCHI,⁵
 Shigeki KOBAYASHI,⁶ Teiji TOMINAGA,⁷ Kazuo MINEMATSU,⁸ Yuichi MURAYAMA,⁹ Naoki NAKAYAMA,¹⁰
 Nobuyuki SAKAI,¹¹ Masahiro YASAKA,¹² Yuhei YOSHIMOTO,¹³ and Takamasa KAYAMA¹⁴

¹Department of Neurosurgery, Osaka Metropolitan University School of Medicine, Osaka, Osaka, Japan
²Juntendo University, Tokyo, Japan

³Department of Neurosurgery, NHO Sendai Medical Center, Sendai, Miyagi, Japan

⁴Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

⁵Department of Neurosurgery, University of Yamanashi Faculty of Medicine, Chuo, Yamanashi, Japan

⁶Department of Neurosurgery, Chiba Ryougo Center, Chiba, Chiba, Japan

⁷Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

⁸Headquarters of Medical Corporation ISEIKAI, Osaka, Osaka, Japan

⁹Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

¹⁰Center of Advanced Cerebrovascular Disease, Kashiwaba Neurosurgical Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

¹¹Department of Neurosurgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Hyogo, Japan

¹²Department of Cerebrovascular Medicine, Fukuoka Neurosurgical Hospital, Fukuoka, Fukuoka, Japan

¹³Department of Neurosurgery, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan

¹⁴International University of Health and Welfare, Tokyo, Japan

(Neurologia medico-chirurgica 2024年8月特別号より)

<研究成果の意義やインパクト>

- 1) 産官学連携によりデバイス・ラグの解消に貢献できた。
- 2) 薬機法などの法律のもとでの産官学連携のための契約書面などを完備することができた。
- 3) 本事業ではフローダイバーターの先発品を早期に薬事承認したために、後発品の薬事承認が円滑になり、2024年9月現在までに新たに2つの後発品が薬事承認され、脳動脈瘤治療の治療成績向上に貢献している。
- 4) 学会が中心となって産官学のガバナンスのもとに正確なデータを収集できたために、企業の人的また財務的な負担が相当軽減された。これにより、新規医療機器の日本への導入についての外資系企業の動機が高まることが期待される。

<期待される効果・今後の展開>

- 1) 学会は、会員相互及び内外の関連学会との連携協力等を行うことにより、専門分野の医療施策の実務面でも社会貢献することができる。
- 2) 信頼できるデータを収集し解析できることを示した本事業のスキームは、我が国の健康・福祉政策に大いに活用すべきである。
- 3) 企業の経費が軽減され、さらに行政にも信頼できる情報を提供できたことは、偏に当学会会員の慈善的な活動によるものである。このような事業活動の継続のためには、種々な観点において適切な学会への支援が必要である。

<資金情報>

事業総経費：約1億5千万円（製造販売企業の負担による）

<用語解説>

- PMDA：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- FD：フローダイバーター Flow Diverter
- JNS：日本脳神経外科学会 The Japan Neurosurgical Society
- PMS：製造販売後使用評価 post-marketing surveillance
- CRO：統計解析は開発業務受託機関 Contract Research Organization
- NCD：National Clinical Database
- NMC：Neurologia medico-chirurgica

<掲載誌情報>

【発表雑誌】

Neurologia medico-chirurgica 2024年8月特別号

【論文名】

Nationwide Survey on Efficacy and Safety of Internal Carotid Artery Aneurysm Embolization with Flow Diverter Pipeline: Multicenter Study Conducted by the Japan Neurosurgical Society

【著者】

Kenji OHATA, Hajime ARAI, Masayuki EZURA, Koji IIHARA, Hiroyuki KINOUCHI, Shigeki KOBAYASHI, Teiji TOMINAGA, Kazuo MINEMATSU, Yuichi MURAYAMA, Naoki NAKAYAMA, Nobuyuki SAKAI, Masahiro YASAKA, Yuhei YOSHIMOTO, Takamasa KAYAMA

【掲載 URL】

https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/64/Special-Issue/64_2023-0246/_article/-char/en

以上