

シンポジウム1 ● Pragmatic Clinical Trial への誘い (いざない)

2 脳血管内治療関連医療機器の治験と多施設共同研究の経験

兵庫医科大学脳神経外科, 臨床研究支援センター/独立行政法人医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部
坂井千秋

神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科, 臨床研究推進センター

坂井信幸

国立研究開発法人国立循環器病研究センター臨床試験推進センター

山本晴子

神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター

永井洋士

兵庫医科大学脳神経外科, 臨床研究支援センター

吉村紳一

神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科

今村博敏

Pragmatic とは実用的, 実務的, 現実的という意味であり, 第8回日本臨床試験学会で行われたシンポジウムのテーマである pragmatic clinical trial は, 実臨床の条件下で治療の有効性や安全性, すなわち effectiveness を検証する目的で行う臨床試験と考える。一方, 承認取得を目的とした治験は explanatory trial であり, 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP 省令)」に基づいて, 限定的な最適条件のもとで治療の efficacy を検証する試験となる (表1)。

企業は承認取得後に機器の不具合や安全性に関する報告を行うが, これらは実際の医療現場の使用状況を報告するもので, 製造販売後調査 (PMS) は「製造販売後の調査および試験の実施の基準 (GPSP)」, 安全性報告は「製造販売後安全管理の基準 (GVP)」に基づいて実施さ

れる。そのほかにも治療の effectiveness を検証する目的で多くの臨床研究が行われるが, 一般的にランダム化比較研究, コホート研究 (前向き非比較研究), 症例対照研究 (後ろ向き登録研究), 集積調査に分類され, 現在は2015年に定められた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて行う。

われわれが経験してきた脳神経領域のカテーテルインターベンション (脳血管内治療) に用いる医療機器に関する治験, 使用成績調査および多施設共同研究を対象に pragmatic clinical trial の意義と問題点を考察する。

1 治験と製造販売後調査

脳血管内治療関連の医療機器に関する治験, 臨床研究の自験例を表2に示す。2005年のGCP省令施行後にわ

Clinical Trials of Medical Devices for Intra-Cerebrovascular Treatment and Experiments of Multi-Institutional Joint Research

Chiaki Sakai: Department of Neurosurgery and Center for Clinical Research and Education, Hyogo College of Medicine/Office of Cellular and Tissue-based Products, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Nobuyuki Sakai: Department of Neurosurgery and Center for Clinical Research and Innovation, Kobe City Medical Center General Hospital Haruko Yamamoto: Center for Advancing Clinical and Translational Sciences, National Cerebral and Cardiovascular Center Yoji Nagai: Clinical and Translational Research Center, Kobe University Hospital
Shinichi Yoshimura: Department of Neurosurgery and Center for Clinical Research and Education, Hyogo College of Medicine Hirotoshi Imamura: Department of Neurosurgery, Kobe City Medical Center General Hospital

表 1 臨床試験と治験

	Pragmatic trial	Explanatory trial		Pragmatic trial	Explanatory trial
目的	Effectiveness 実臨床の条件下で有効かどうかの検証	Efficacy 最適（限定的）条件下で有効かどうかの検証	サイズ	大規模になりがち	限定的
			用途	臨床試験	治験
デザイン	ランダム化比較試験でも PROBE, 単群もある	ランダム化比較試験（薬は二重盲検が望ましい）（機器は PROBE, 単群もある）	資金	医療機関, 学会, 公的研究費	企業, 公的研究費（医師主導）
			規制	倫理指針	GCP
選択・除外	実臨床の患者制限は最小限	限定された患者合併症・併用薬に制限	その他	製造販売後調査（PMS）は安全性の確認が主目的で別規制だが実臨床での検証	
エンドポイント	長期もある	短期, surrogate もある			

PROBE: prospective, randomized, open, blinded-endpoint

表 2 治験, 使用成績調査, 臨床研究と研究デザイン

		治験	使用成績調査	臨床研究
適用される法令, 指針		GCP (Good Clinical Practice) 医薬品・医療機器の治験（臨床試験）の基準 ・1997/3/27 施行から, 何度も改正 ・2005 年から医薬品と医療機器は別になった	GPMS (Good Post-marketing Study Practice) 製造販売後調査および試験の基準 GVP (Good Vigilance Practice) 製造販売後安全管理の基準	疫学研究に関する倫理指針と臨床研究に関する倫理指針 (2015/3/31 まで) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (2015/4/1～)
ランダム化比較試験	前向き			HYBRID; AN (coil) CAS-CARE; CAS RESCUE-Japan RCT; Stroke DAPT-ACE; AN (stent) / Antiplatelet
コホート研究	前向き	SMART, Acculink, Nipro Enterprise VRD, Neuroform EZ, LVIS, Liberty (日米共同), Barrel Wingspan (医師主導) Pipeline, Surpass, FRED, FRED-PMA (日米共同) REVIVE Onyx (for dAVF, 医師主導)	J-CASES (Precise, Angioguard), J-CABANA (Wallstent, Filterwire), Carotid Guardwire, MoMa, ONYX, Enterprise VRD, Neuroform EZ, Wingspan (WICAD) Merci, Penumbra, Solitaire FR, Trevo ProVue, REVIVE Pipeline (学会主導)	IDEALCAST; CAS RESCUE-Japan; Stroke RESCUE-Japan2; Stroke JSHR; AN (coil) ESSENCE; AN (stent) SCADS II; Dissection Wingspan (AICAD) ACOUNT; AntiPlatelet CASTER; CAS, CEA, Med
症例対照研究	後向き			RESISTER; CAS JR-NET; EVT SCADS I; Dissection CAS-Survey2010; CAS JSNET. HPP; CAS
集積調査	集計			RESAT; AN-SAH JASTNEC. HPP; CAS, CEA CAS-Survey2007; CAS

表 3 脳血管内治療関連医療機器治験

機器	企業 (治験実施時)	対象	使用目的	症例数/ 施設数	備考	海外データ添付	ニーズ指定	開始	承認
Enterprise VRD	ジョンソン・エンド・ジョンソン	脳動脈瘤	コイル塞栓術支援ステント	15/2		有	有	2007	2010
Neuroform EZ	ストライカー	脳動脈瘤	コイル塞栓術支援ステント	20/2		有	有	2008	2012
Wingspan	ストライカー	頭蓋内動脈狭窄		20/2	医師主導	有	有	2009	2013
LVIS	テルモ	脳動脈瘤	コイル塞栓術支援ステント	33/2		有	無	2012	2015
Pipeline Flex	コヴィディエン	脳動脈瘤	フローダイバーター	22/4		有	有	2012	2015
Revive SE	ジョンソン・エンド・ジョンソン	急性脳動脈閉塞	機械的血栓回収療法	49/13		無	無	2013	2016
Liberty	ペナンプラ	脳動脈瘤	コイル塞栓術支援ステント	20/2	日米共同 (120/20)	日米共同	無	2012	未
Onyx	コヴィディエン	硬膜動静脈瘻	経動脈塞栓術	27/4	医師主導	無	無	2014	未
Surpass	ストライカー	脳動脈瘤	フローダイバーター	30/6		有	有	2014	未
FRED	テルモ	脳動脈瘤	フローダイバーター	27/5		有	無	2014	未
FRED-PMA	テルモ	脳動脈瘤	フローダイバーター	6/1	米国治験 126.25	米国治験	無	2015	未
Barrel stent	リバースメディカル	脳動脈瘤	コイル塞栓術支援ステント	20/4	中止	有	無	2014	未
Nipro CAS	ニプロ	頸動脈狭窄症	ステント留置術	140/12	中止	無	無	2014	未
CASPER	テルモ	頸動脈狭窄症	ステント留置術	138/14		無	無	2016	未
TRON	ジムロ	急性脳動脈閉塞	機械的血栓回収療法	50/15		無	無	2016	未
NCVC-CS1	国立循環器病研究センター	脳動脈瘤	フローダイバーター	12/4	医師主導	無	無	2016	未

れわれが経験した 16 の治験 (表 3) では、脳動脈瘤用ステントおよび脳動脈瘤用 Flow Diverter (フローダイバーター) が各 4, 頭蓋内動脈硬化症用ステントが 1, と頭蓋内留置機器が多くを占めている。医師主導 2, 日米共同 2 が含まれており, 海外臨床試験の結果を合わせて申請するものが 8 ある。脳動脈瘤用ステントと Flow Diverter の初期の製品は「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」で選定された, いわゆる「ニーズの高い医療機器」に選定されていた。2017 年 1 月現在で途中中止 2, 既承認 6, 終了 5, 進行中 2 となっている。主要評価項目は機器の性能を中心としており, 脳動脈瘤ステントはコイル塊の瘤内の維持, 母血管の確保などで, Flow Diverter は 6~12 カ月後の脳動脈瘤の完全閉塞と母

血管の確保であったが, 最近の頸動脈ステント留置術では治療目的である脳卒中予防効果を評価するため, 治療 1 カ月以内の全死亡, 全脳卒中, 心筋梗塞と 1 カ月以上 1 年以内の同側脳卒中の合計を主要評価項目としている。14 の PMS (表 4) では, 頸動脈ステント留置術 4 (頸動脈ステント 2 と遠位塞栓防止機器 4), 脳血栓回収機器 5, 脳動脈瘤用ステント 2, 脳動脈瘤 Flow Diverter 1, 動静脈奇形塞栓用液体塞栓物質 1, 頭蓋内動脈硬化症用ステント 1 が対象で, 承認のための国内臨床試験を行わなかったもの 9, 行ったが海外データを添付したもの 4, で, 国内臨床試験のみで承認を取得して PMS を行っているのは脳血栓回収機器の Revive SE だけである。

表 4 脳血管内治療関連医療機器製造販売後調査

機器	企業（承認取得時）	対象	使用目的	国内臨床試験	承認	PMS 実施期間	症例数	報告
Precise Angioguard XP	ジョンソン・エンド・ジョンソン	頸動脈狭窄症	頸動脈ステント留置術	無	2007	2008-2010	734	済
Carotid Wallstent FilterWire EZ	ボストンサイエンティフィック	頸動脈狭窄症	頸動脈ステント留置術	無	2010	2010-2012	194	済
Carotid Guardwire	ev3	頸動脈狭窄症	頸動脈ステント留置術	無	2010	2010-2012	200	済
Enterprise VRD	ジョンソン・エンド・ジョンソン	脳動脈瘤	コイル塞栓術支援ステント	有	2010	2010-2016	743	済
Merci	センチュリーメディカル	急性脳動脈閉塞	機械的血栓回収療法	無	2010	2010-2013	2494	済
Penumbra	メディコスヒラタ	急性脳動脈閉塞	機械的血栓回収療法	無	2011	2011-2014	3049	済
MoMa Ultra	ev3	頸動脈狭窄症	頸動脈ステント留置術	無	2012	2012-2014	214	済
Neuroform EZ	ストライカー	脳動脈瘤	コイル塞栓術支援ステント	有	2012	2012-2016	300	済
Onyx	コヴィディエン	動静脈奇形	経動脈塞栓術	無	2012	2012-2016	224	済
Wingspan	ストライカー	頭蓋内動脈狭窄	頭蓋内動脈ステント留置術	有	2013	2014-2017	305	未
Solitaire FR	コヴィディエン	急性脳動脈閉塞	機械的血栓回収療法	無	2013	2014-2016	240	済
Trevo ProVue	ストライカー	急性脳動脈閉塞	機械的血栓回収療法	無	2014	2014-2016	240	済
Pipeline Flex	コヴィディエン	脳動脈瘤	フローダイバーター	有	2015	2015-	120	未
Revive SE	ジョンソン・エンド・ジョンソン	急性脳動脈閉塞	機械的血栓回収療法	有	2016	2016-	200	未

2 多施設共同研究

誌面の都合で、頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting: CAS）における pragmatic clinical trial の意義を考察する。頸動脈ステント Precise は 2006 年に第 1 回のニーズの高い医療機器に選定され、国内臨床試験は行われず SAPHIRE（Stent and Angioplasty with Patients at High Risk for Endarterectomy）研究¹⁾の結果をもとに 2007 年に承認された。

この研究は高度頸動脈狭窄症に対する標準的の血行再建術である頸動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy: CEA）の高危険群を対象に、Precise と遠位塞栓防止機器 Angioguard XP（いずれもジョンソン・エンド・ジョンソン社）を用いる CAS と CEA のランダム化比較試験である。CAS 159 例の主要評価項目（30 日以内の死亡、脳卒中、心筋梗塞と 31 日以降 1 年以内の神経疾患死亡と同側脳卒中を合わせた治療後 1 年の重大な心血管イベントの累積発生率）が 12.2%であったのに対し、CEA 151 例

では 20.1%に達し、CAS の非劣勢（ $P=0.004$ ）が確認された。

Angioguard XP は国内ではまったく経験していないフィルター型の遠位塞栓防止機器であったため、承認後に 734 例もの PMS が行われた。PMS における主要評価項目は 10.9%と SAPHIRE 試験の 12.2%とほぼ同等であったが、30 日以内の同側脳卒中は 6.0%と SAPHIRE 試験の 3.0%の 2 倍に達しており、承認前に標準的に使っていたバルーン型遠位塞栓防止機器を用いる CAS よりも高い発生率であることが問題視された。

この PMS とほぼ同時に行った前向きコホート研究（Impact of pre-procedural antiplatelet therapy on vascular events after carotid artery stenting: IDEALCAST study）では、949 例が登録されたが、30 日以内の死亡 0.7%、虚血性脳卒中 2.2%（うち同側の虚血性脳卒中 1.8%）、出血性脳卒中 0.6%、心筋梗塞 0.5%、重篤な出血 0.5%で、同側脳卒中は Angioguard XP の使用率が下がるにつれて減少

していた²⁾。Angioguard XPの周術期脳卒中の多さは、使用機器の変遷と治療成績を後方視的に調査したJapanese CAS surveyでも確認されている³⁾。

IDEALCASTやJapanese CAS surveyのほかにも、Carotid WallstentとFilterWire EZ、Carotid Guardwire、MoMa UltraのPMSに加え、CASに関する多くのコホート研究や後ろ向き研究が繰り返し行われ、複数の機器を使い分けるわが国のCASの実態が示されてきた。わが国でCEAに比べCASの実施率が高いのは、実際の臨床現場で展開されている治療が、脳卒中予防の観点から十分容認できる結果を示してきたためと思われる。

結 語

医療機器の承認に際しては厳密な臨床試験を要し、必要に応じてPMSの実施が求められる。機器の安全性に加えてその有効性を検証するためには、実際の臨床環境

を反映する臨床研究が有用であり、さまざまな目的と背景により研究デザインは異なるが、対象や評価項目の適切な設定、そして信頼性の向上により有用な臨床研究を進めるべきである。

文 献

- 1) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501.
- 2) Sakai N, Yamagami H, Matsubara Y, et al; IDEALCAST Investigators. Prospective registry of carotid artery stenting in Japan--investigation on device and antiplatelet for carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1374-84.
- 3) Miyachi S, Taki W, Sakai N, et al ; The Japanese CAS Survey Investigators. Historical perspective of carotid artery stenting in Japan: Analysis of 8,092 cases in The Japanese CAS survey. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154: 2127-37.