



独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部 方 眞美



はじめに

■ 本発表において意見として述べている内容は、個人的見解を含んでいます。 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)の公式見解ではないことを ご承知の上、ご理解いただきますよう お願い申し上げます。





● 昭和62年東邦大学医学部卒業

→そのまま母校の医局に入局

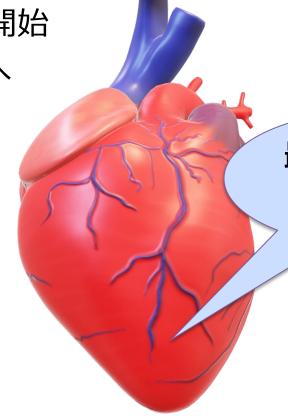
• 平成6年 聖路加病院で初めて心力テ修行を受け

● 平成8年~川崎社会保険病院にてPCI修行開始

● 平成17年~PMDAにて医療機器審査の道へ

出口目線の開発ってなんだろう?

私の背景

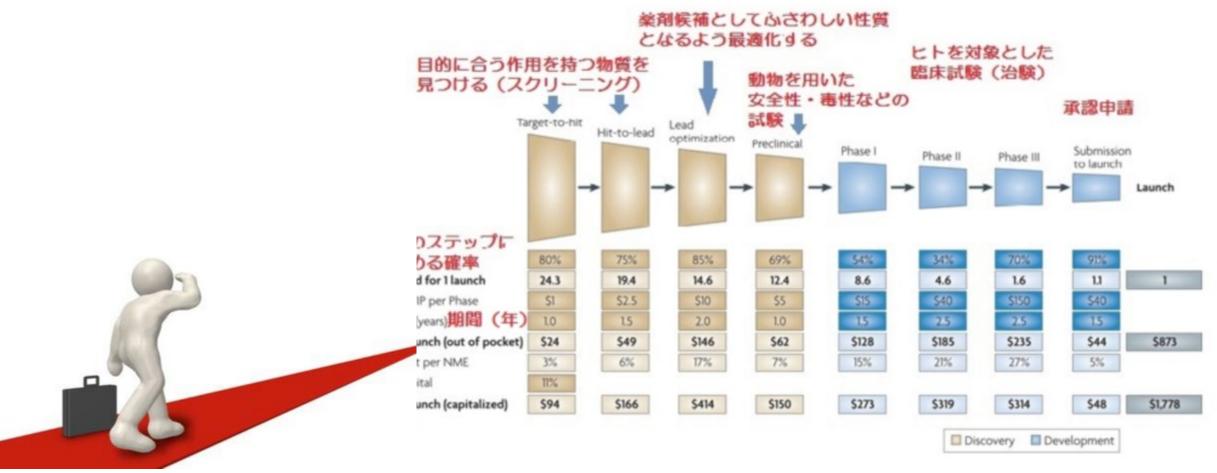


最初のPCIは ここ





はるかなる医薬品開発の道のり



How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge, Steven M. Paul et. al., Nature Reviews Drug Discovery 9, 203-214 (March 2010) Figure2より改変

営利目的でのご利用はご遠慮ください www.icrweb.jp



それに比べて、医療機器開発はバラ色の夢か?

ちょっと工夫すれば、 簡単にできそう! もちろん、臨床試験 必要ないよね。 無理だもん









- > 医療機器の定義
- ▶ 承認を得るために必要な評価
- ▶ 臨床評価のストラテジー
- > 医療機器臨床開発の多様性に対応した規制緩和
- > 医療機器臨床評価の実例
- ▶ 確認テスト

営利目的でのご利用はご遠慮〈ださい www.icrweb.jp



医薬品医療機器法※

※ 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」 本スライドで「法」「薬機法」とは、当該法を示します。

【目的】

• この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療製品等の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療製品等の研究開発の促進のために必要な措置を講じることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

(法第1条)





【薬機法上での定義】

• 人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等(再生医療等製品を除く。)であって、政令で定めるもの



(薬機法第2条)

使用目的:		• •	疾病の診断、治療、予防 または 身体の構造、機能に影響を与える	
条	件	•	政令で定められているもの	

営利目的でのご利用はご遠慮ください www.icrweb.jp

- 皆様は、すでにもう色々な授業を受けられ 医療機器の定義も理解されています。
- でも、、、医療機器の講義をするときに 一番問題なのは、皆さんの心の中の イメージが統一できていないことでは??



同じ規制の中で、全ての多様な医療機器に対応するよう、安全性と有効性を担保しなければ!!! それぞれに合わせた効率的な開発も支援しなければ!!





どれが医療機器?



a.ガーゼ



b.マッサージ機



c.義手



d.車いす



e.介護用ベッド





f.骨折治療用ネジ g.カラーコンタクトレンズ



どれが医療機器?



営利目的でのご利用はご遠慮〈ださい www.icrweb.jp



どれも医療機器



営利目的でのご利用はご遠慮ください www.icrweb.jp 12



さらにこれも医療機器





このような大型のものも・・・。





最近話題の医療機器は、ソフトウェア



*日本でも承認されました!









医療機器ユニット内に プログラム室ができました!



*日本で薬事承認

禁煙治療アプリとCOチェッカー (医師が処方)

*日本では未承認です



医療機器の分類と規制

国際分類 クラス Ⅱ クラス皿 クラスⅣ クラス I (注1) 不具合が生じた場 不具合が生じた場合 不具合が生じた場合、人体 患者への侵襲性が高く、 合でも、人体への でも、人体へのリスク へのリスクが比較的高いと考 不具合が生じた場合、生 リスクが極めて低 が比較的低いと考え えられるもの 命の危険に直結する恐れ られるもの いと考えられるも があるもの മ (例)透析器、人工骨、 (例)MRI装置、電子 内視鏡、消化器用加 (例)体外診断用 人工呼吸器 (例)ペースメーカ、 人工心 機器、鋼製小物 テーテル、超音波診断 臓弁、ステントグラフト 装置、歯科用合金 (メス・ピンセット等) X線フィルム、歯科技 例 工用用品 管理医療機器 高度管理医療機器 一般医療機器 法改正で拡充 規制 届出 大臣承認(PMDAで審査) 第三者認証(注2)

- (注1) 日米欧豪加の5地域が参加する「医療機器規制国際整合化会合(GHTF)において平成15年12月に合意された医療機器の リスクに応じた4つのクラス分類の考え方を薬事法に取り入れている。
- (注2) 厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣の承認を不要とし、あらかじめ厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者 営利目的でのご利用はご遠慮認証機関(現在12機関)が基準への適合性を認証する制度。





使用目的と医療機器該当性

様々な物体の 応力解析をする



応力解析をし、 骨粗鬆症の診断をする



人の疾病の診断・ 治療の目的ではない





該当



非該当

骨折リスクの診断等に用いるよ うなクレームはできない 適切な性能が評価できれば、 骨粗鬆症の診断に対する クレームができる





- > 医療機器の定義
- ▶ 承認を得るために必要な評価
- ▶ 臨床評価のストラテジー
- 医療機器臨床開発の多様性に対応した規制緩和
- 医療機器臨床評価の実例
- 確認テスト

営利目的でのご利用はご遠慮〈ださい www.icrweb.jp

18



医療機器の審査とは

• 厚労省は<u>「承認拒否」</u>にあたらないものを「承認」する。

「承認拒否要件」 (薬機法第23の2の5第2項3号より抜粋)

- ①申請にかかる医療機器が、その申請に係る効果又は性能を有すると認められないとき。
- ②申請にかかる医療機器が、その効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医療機器として使用価値がないと認められるとき。

承認のための基本的考え方

申請にかかる医療機器が、その申請に係る"効果又は性能"を有しており、 その"効果又は性能"に比して著しく有害な作用を有していない

ことを確認する

重要なのは、<u>リスク</u> ベネフィット評価





医薬品と医療機器の違い

	医療機器	医薬品
品目数	30万品目	1万7千品目
モノの違い	幅広い要素材料で構成	化学物質
改良・改善	継続的な改良改善が可能	なし
製品サイクル	短い	長い
学問・技術分野	工学、医学、生物科学	薬学
教育	特定学部なし	薬学部
医療機関内専門部署	医療機器管理室	薬剤部
使用方法	操作方法の習得が必要	用法用量
保守・廃棄	保守管理が必要	特になし
保険償還	機能別分類 もしくは技術料に包括	銘柄別薬価

営利目的でのご利用はご遠慮〈ださい www.icrweb.jp



薬理作用が基本

医薬品と医療機器の臨床試験の違い

第I相

- 初めてヒトに試みる
- ・通例、健常人を対象
- ・体内動態のチェック

第Ⅱ相前期

- ・初めて患者に試みる
- ・用量、適応疾患の範囲を探索

第Ⅱ相後期

- ・適応となる患者(少数)
- ・至適用法用量を設定

第Ⅲ相

- ・適応となる患者(多数)
- ・至適用法用量の確認
- ・安全性・有効性の検証
- 長い時間かけて開発
- ほぼ確立したプロセス

探索的治験 (フィージビリティ試験)

行わないこともある

- ・ヒトで「使えるか」どうかを試みる
- ・医師等の意見等から、頻繁に改良を繰り返す
- ・最初から患者を対象とする機器も多い

パイロット試験

行わないこともある

- ・患者(少数)
- ・ピボタル試験のデザインのための知見を得る (適応症例、症例数、使用方法等)

ピボタル試験

- ・適応となる患者
- ・安全性・有効性の検証
- ・一般に盲検は困難
- ・比較対照群を置かないこともある
 - 医療現場からの要望等で開発
 - 頻繁に改良
 - 確立した評価法なし

確物 認理で的 さる効果 井 が臨床試験

物理作用が基本

21



Review Point

非臨床試験

淦

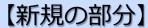
開発のコンセプトに 基づいた評価

開発の目的は何か?

- □ 有効性を高める
- □ リスクを減らす
- □ 使いやすさの向上

臨床上の位置づけは?

- □ 治療選択肢を増やす
- □ 新しい治療法
- □ 治療ができない患者へ 治療提供



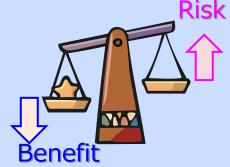
- 有効性のメカニズム
- 安全性 【既存機器と同じ部分】
- 基本性能の担保
- 安全性、耐久性、安定性

臨床試験

- ◆ 目的
- ◆ 対象
- ◆ 対照
- ◆ 主要評価項目(有効性)
- ◆ 安全性
- ◆ 観察期間

リスク・ベネ フィットバランス の評価





誰にどのように使われるか。 が非常に重要









- 医療機器の定義
- ▶ 承認を得るために必要な評価
- > 臨床評価のストラテジー
- 医療機器臨床開発の多様性に対応した規制緩和
- 医療機器臨床評価の実例
- ▶ 確認テスト

営利目的でのご利用はご遠慮〈ださい www.icrweb.jp

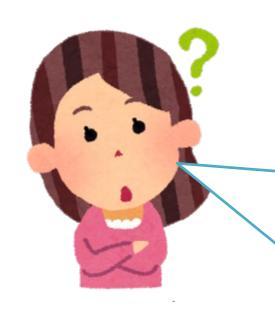
23



• 開発者からよく出る質問

臨床評価って何?それは必要?

そもそもなぜ医療機器にも規制が必要なの?



- 医療機器なんだから、薬と違って 安全
- 海外では、もっと簡単に医療現場で使えるのに。
- 海外でずっと使われているものは 日本で無条件に使わせてくれても いい
- 日本でも、いいものはどんどん承認すればいい。

営利目的でのご利用はご遠慮ください







- 有効ではないものを、医療に使っていいのかなあ
- その有効性を裏付けるデータは?

- カラーコンタクト 健康被害が多発したため、 医療機器として規制
- ブレストインプラント

PIP社: 異常に高い破裂率

アラガン社:ブレスト・インプラント関連

未分化大細胞型リンパ腫

医療機器だから 安全とは限らな いのでは?





医療機器とは、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防 に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機 能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等(再生医療等製 品を除く。)

当然臨床評価は必要

- どの部分までは、非臨床試験等による評価で、 臨床上の有効性及び安全性を担保可能か
- どの部分が足りなくて、臨床評価が必要にな るのか

>目的によって、試験デザインも異なってくる

臨床的位置づけ、 臨床的意義が重要





医療機器の有効性ってなんでしょう?



• ここで、クイズ!

次の3つの言葉の違いはなんでしょうか?

①臨床的性能:

②臨床的効能:臨床試験にて示された効果、有効性

③臨床的有効性:実社会において示される有効性





クラス II

カプセル内視鏡



- 臨床性能: 消化管病変の観察が行えること
- 臨床的有効性:今まで観察できなかった消化管病変の

診断が可能となることで、臨床予後に改善をもたらすこと

消化器内視鏡における 確立したエビデンスあり

消化管病変の診断が可能となる精度で 画像を取得できるかどうか?



→ 人の消化管で実際に試してみないとわからない

=臨床試験が必要

小腸造影法との診断性能比較



クラス IV

植え込み型補助人工心臓

- 臨床性能:循環補助が安全に行えること
- 臨床的有効性:心不全症状を改善し、生命予後を改善 させる。自宅で安全に過ごせる。



• 循環補助が行えることは、原理や動物実験から、ある程度評価可能だが、血栓性有害事象は、重篤度も含めヒトでないと確認できない。

I相:設計通りに循環補助と しとして機能するか

II相:病院外での使用に対し

て安全に機能するか

• 病院ではなく、自宅環境における管理の安全性などは、ヒトでないと評価不可能

• 合併症による死亡も含めた、生命予後の改善は、ヒトでないと評価不可能 = 臨床試験が必要

死亡率、再入院率

29

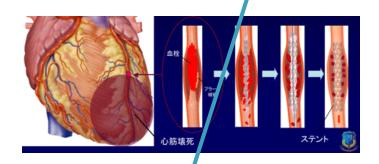


BERRIO

CHARM

医療機器では、同じ金属ステントでも、リスクや特徴、 エビデンスに応じた評価がなされる

・ 冠動脈ステント:血管径3.0~3.5mm、リスクが高い



Cancer Standard Reserved Fire

Esophageal Stent 食道ステント

浅大腿動脈用ステント: 血管径6.0~7.0mm、 破断リスクが高い

それぞれの品目毎に

臨床試験による評価が必要

・食道ステント、胆管ステント: 主に悪性腫瘍=内腔がある程度

保たれればOK

コンセプトに対する臨床評価 が終了しているので、非臨床 試験による同等性評価で充足



www.icrweb.jp

営利目的でのご利用はご遠慮ください





・臨床試験の必要性の検討

既存の情報からわかること、わからないこと 臨床試験でないと確認できないこと

• <u>臨床試験の設計(プロトコールデザイン)</u>

何を確認しなければならないのか、したいのか。 何をエンドポイントとすべきなのか。 そのためにはどのような臨床試験が必要なのか。



どの部分の臨床評価が必要なのか

例:ダ・ヴィンチサージカルシステム

電気的安全性 電磁両立性試験 機械的安全性試験 性能を裏付ける為の基本 性能検証試験、 制御性能検証試験、 Endo-to-End評価試験、 ポジショニング評価試験

物理的、化学的特性試験、 生物学的安全性試験 安定性及び耐久性試験

遠隔医療、より緻密な作業が可能など、期待された部分もあったが、臨床予後改善に及ぼす影響は不明確



このベネフィットは 確立されているから

*ベンチテストや動物で十分なのか? こんな大きな機器が入った状況で、急変や思わぬ 合併症に対応可能なのか?

内視鏡手術と同じこと ができることの確認

*様々なベネフィットはあるものの、臨床 予後改善効果を検証した試験やエビデンス はない



私が遭遇した 数々の

臨床試験成績解釈困難例

~ラーニングカーブ~

下肢静脈瘤に対するレーザー

- 外科手術に対し、6ヶ月間のQOL調査の優越性、1ヶ月後の静脈充満係数の非劣性の検証計画(根治である外科手術に対し、長期の非劣性を確認できないので、低侵襲であるメリットを示す予定)
- QOL調査での優越性を示せなかった。
- レーザー手技が必要とする膨潤局所麻酔(本邦においては 一般的ではなかった)施行時の注射針の痛みを苦痛に感じ る患者が多かったためと判明。

承認時には、長期成績に関する報告も多くなされ、承認に至ったが、手技に対する理解不足(依頼者、実施者ともに)麻酔時の痛みは習熟により軽減可能





私が遭遇した 数々の

臨床試験成績解釈困難例

〜選択・除外基準の遵守〜

治験は通常医療とは違うことへの理解不足

薬剤溶出型バルーン

海外臨床試験成績と同様の傾向を確認するための 国内試験において、対照群よりも被験群で悪い成績

• 被験群に、選択除外基準を逸脱する症例が多く、 長病変、完全閉塞病変、前拡張後解離が多かった。

• 逸脱症例を除いて解析したところ、被験群が対照 群よりわずかに成績が良くなった。 科学的には、後付け解析、 バイアスが排除できないの で、駄目な例。逸脱症例が 多いことについて、厚労省 専門部会では、臨床試験の 質にまで議論が及んだ







私が遭遇した 数々の

臨床試験成績解釈困難例

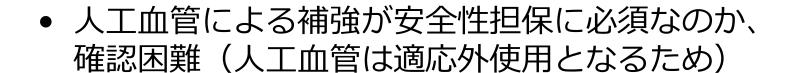
~併用薬、併用機器の影響~

植え込み型補助人工心臓

アウトフローのキンクが多く、医師の工夫により、 人工血管による補強がなされていた。



いつから、なぜ行われるようになったか、記録が 残されていなかった。



最終的には、人工血管 補強なしでも安全性が 担保できるとする説明 ができず、人工血管を 承認に含めた(あらた な評価も必要)







臨床試験設計時の留意点

- 臨床的に意味があり、客観的な評価項目を設定する
- バイアスを排除する
- 定義や適応を明確に
- 適切な対象が選択できるような工夫を
- 手技の均一化=ラーニングカーブが予想されるものは、ロールイン 群の設定も考慮
- 治験実施医のメモリ合わせ = 治験の目的を十分に理解
- 記録を残す=信頼性の担保と、事象の評価が容易になる
- 結果ではなく、経過が重要=リスク低減措置につながるから



より良い医療機器を効率良く開発していくためには?

- 改良部分の差分を非臨床試験で評価する
- プラセボ効果があるものは、どの様に機器の有効性を示すことができるか、 工夫が必要。
- 既存のエビデンスも考慮して必要最小限の臨床評価を行う

米国での510(k)許可2000年

一般消化器外科:RCT 胆嚢摘出術110例、ニッセン噴門形成術118例



産婦人科、小児外科:

文献による臨床評価

食系

胸部外科: RCT内胸動脈 剥離術60例

2002年

2001年

心臓外科:単腕 僧帽弁形成術112例 心房中隔欠損症閉鎖術30例 心停止下冠動脈バイパス術101例

2005年

少しずつ適応を広げた ほうが早いかも?



非臨床試験系は妥当?





- > 医療機器の定義
- ▶ 承認を得るために必要な評価
- ▶ 臨床評価のストラテジー
- ► 医療機器臨床開発の多様性に対応した規制緩和
- > 医療機器臨床評価の実例
- ▶ 確認テスト

営利目的でのご利用はご遠慮〈ださい www.icrweb.jp



新たな枠組み

先駆け審査指定制度





医療機器の特性を活かした 市販前・市販後のリバランス

革新的医療機器条件付き早期承認制度







特に必要な医療機器の承認制度

- ・レジストリーを薬事承認に用いる際の考え方
- ・追加的な侵襲・介入を伴わない既存の画像データ等を用いる試験







先駆け審査指定制度

世界で最先端の医療機器等を最も早く提供することを目指す制度。 一定の要件を満たす画期的な医療機器等について、開発の比較的 早期の段階から相談・審査について優先的な取扱いをする。

指定要件(以下の4つすべて)

- 1. 治療法の画期性
- 2. 対象疾患の重篤性
- 3. 対象疾患に係る極めて高い有効性
- 4. 世界に先駆けて日本での早期開発・申請の意志
- 申請に必要な相談のパッケージ化と、 相談で整理した論点を、審査にリアルタイムに反映。





各種支援による早期の実用化(例えば、医薬品・医療機器では通常の半分 の6ヶ月間で承認)を目指す。



医療機器の特性を活かした市販前・市販後のリバランス

事 務 連 絡 平成29年11月17日

医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発 のための治験ガイダンス

医療機器の開発をより効率的に行う観点から、これまでの承認事例等を踏まえて、治験の要否、適切な治験のデザインとその実施などに関する考え方を整理、分析し、ガイダンスとして取りまとめた

「医療機器の迅速かつ的確な 承認及び開発に必要な治験ガイダンスのあり方に関する研究」(研究代表者:中野壮 陛(公益財団法人医療機器センター専務理事)、平成 28 年度日本医療研究開発機 構委託研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業))

https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3021&dataType=1&pageNo=1

各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬·生活衛生局 医療機器審査管理課



医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための 治験ガイダンスの公表について

医療機器は、改良、改善が頻繁かつ多様な内容で行われるため、その開発に当たっては、個々の医療機器ごとの特性を踏まえて、治験の要否や症例数を含めた治験のデザインなどを検討する必要があります。

今般、医療機器の開発をより効率的に行う観点から、「医療機器の迅速かつ的確な 承認及び開発に必要な治験ガイダンスのあり方に関する研究」(研究代表者:中野壮 陸(公益財団法人医療機器センター専務理事)、平成28年度日本医療研究開発機 構委託研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業))において、これまでの承認事例 等を踏まえて、治験の要否、適切な治験のデザインとその実施などに関する考え方を 整理、分析し、別添のように「医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治 験ガイダンス」を取りまとめました。

医療機器の開発に当たり参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知いただき ますよう御配慮願います。

営利目的でのご利用はご遠慮ください www.icrweb.jp



様々な開発方法への支援 ~「医療機器の治験ガイダンス」による明確化

■ 市販前・市販後を一貫した安全性・有効性の確保(ライフサイクルマネジメント)を前提 新たな治験を実施することなく承認申請すること等を相談の上で開発を進める 道筋を明確化。

【対象】 ① 国内外の医療環境の差異の評価が必要な機器(海外臨床試験データがある場合)

データ収集の計画開発企業が市販後の

記画等を作成 のリスク管理や

- ② 十分な臨床使用実績のある種類の医療機器の改良品
- ③ 臨床的な有用性を探索中の生理学的検査に用いる診断機器

ケース①:医療環境の差異の評価

海外臨床試験データがあるが、国内では 普及していない手技が必要。



国内医療環境でも適切に使用できるか を評価する治験が必要か?

ケース②:ヒトでの使用実績がない

使用実績が多い類の医療機器を改良。



改良による重大なリスクは想定されにくい が、実際にヒトに使用したことはない。治 験を行わずに申請できるか?

ケース③:臨床的意義が未確立

生理学的パラメータを計測する機器だが、 測定値と診断基準との関係が未確立。 営利目的でのご利用して遠慮くだされ発していくべきか。

|独)医薬品医療機器総合機構

医 発前 相談 要否相

リスク管理措置の実施を前提に 新たな治験をせずに承認申請

ケース(1):

- 適正使用基準の策定(実施医、実施施 設の要件等)
- 市販後のデータ収集・評価の実施

ケース②:

- 徹底したリスク分析の実施
- 製造販売後早期安全性情報収集

(市販後早期の段階で一定数の症例での使用実績をきめ

早期の申請 と 段階的な開発

- 既存データに基づき、標榜可能な効能効 果を明確化。その範囲で承認申請。
- 市販後に臨床的なエビデンスを収集し、 診断上の有用性を明確化する一部変更 承認申請と保険収載を目指す。

11; www.icrweb.jp





革新的医療機器条件付き早期承認制度

対象となる品目の要件

生命に重大な影響がある疾患又は病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患を対象とする。

既存の治療法、予防法若しくは診断法がないこと、又は既存の治療 法等と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること。

一定の評価を行うための適切な臨床データを提示できること。

関連学会と緊密な連携の下で、適正使用基準を作成することができ、

また、市販後のデータ収集及びその評価の計画を具体的に提示できること。

新たな治験の実施に相当の困難があることを合理的に説明できること。



革新的医療機器条件付早期承認制度

申請前の臨床開発の負担を軽減し、市販前・市販後の規制バランスの最適化を図 ることで、医療上の必要性の高い医療機器の承認申請を早期化。

SAPIEN 3

現状 患者数が少ないなどの理由により、治験の実施が難しく、臨床開発が長期化

6..... 長期化

臨床データ収集

承認申請 審査

市販·使用

革新的医療機器条件付早期承認制度

製造販売後のリスク管理を条件に、新たな治験を 実施することなく早期の承認申請を認める

原理上期待された長期有用 性等が明らかになった場合など

一部変更

承認申請

(適応拡大等)

臨床データ収集

製造販売後リスク管理の 検討

承認申請

承

認

審査

製造販売後 リスク管理

市販·使用

承

認

学会と

·製造販売後リスク管理措置の実施

使用成績、長期成績等の確認のためのデータ収集

PMDAの開発前相談、臨床試験要否相談を活用)

以下に合致する新医療機器相当の品目が対象

- 有効な治療法等がない重篤疾患に対応
- 評価のための一定の臨床データがあるが、新たな 治験の実施が困難と考えられる
- 関係学会と連携して適正使用基準を作成でき、 市販後のデータ収集・評価の計画等を具体的に 提示できる
- 申請段階で、製造販売後のリスク管理(適正使用基準(実施医、実施 施設等の要件等)の実施、市販後のデータ収集・評価など)を計画し、 「製造販売後リスク管理計画案」として申請資料に添付。
- 製造販売後のリスク管理を適切に実施することを前提として、新たな治験を 実施することなく、当該医療機器の安全性、有効性等を確認し、承認。
- 製造販売後リスク管理を承認条件とすることで、その実施を担保

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/devices/0042.html https://www.mhlw.go.ip/file/05-Shingikai-10601000-Dajjinkanboukouseikagakuka-

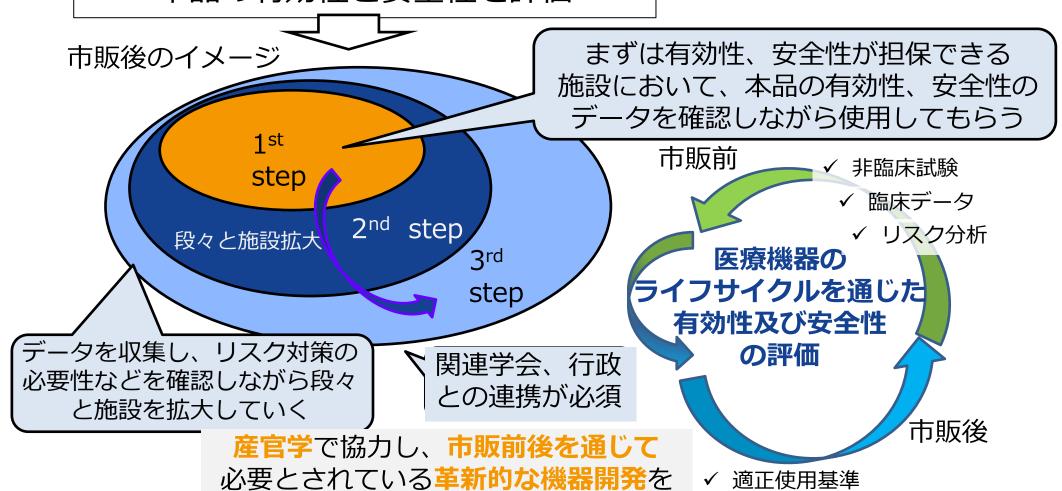




革新的医療機器条件付早期承認制度

市販前

非臨床試験や限られた臨床データから 本品の有効性と安全性を評価



進めるための新制度です

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-営利目的でのご利用はご遠慮ください reviews/about-reviews/devices/0042.html トレーニング 製造販売後調査

特に必要な医療機器の承認制度

- ①機能から他領域に応用が検討される機器
 - 焼灼、遮蔽等の身体に物理的影響を与えることを目的とする。
 - ◆ 特定の疾病領域にかかる臨床データ等があり、他領域にも外挿可能と考えられる。
 - 関連学会と連携して適正使用基準の作成および市販後計画等を提示することが可能。
- 施設や術者等の限定や市販後安全対策の充実強化により、機器のもつ機能に着目した他臓器や部位への迅速 な適用追加を実現
- ②改善・改良中の医療機器(プログラム機器、プログラムを内蔵した機器等の改善・改良による早期の一変が予定されるものも含む)
 - サイズの追加、異なる構成品、部品の追加等による改善・改良が見込まれる。
 - 装置品における性能の追加等による改良・改善が見込まれる。
 - プログラム医療機器等で、市販後のRWD等の収集を通じて改善・改良を行うことが可能。
- 承認後すぐに改善・改良が見込まれている医療機器について、変更計画を審査の過程で確認し、 計画された範囲の中で迅速な承認事項の一部変更を認めることにより、継続した改善・改良を可能とする承認審査を実現。



レジストリーデータを薬事 に利用したいときは?

薬生薬審発 0323 第 1 号 薬生機審発 0323 第 1 号 令 和 3 年 3 月 23 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 (公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長 (公 印 省 略)

「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」に ついて

近年、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の開発において、実際の医療環境下で取得されたリアルワールドデータの利活用を試みる国内外の取組が活発化しており、我が国において、リアルワールドデータの一つであるレジストリデータを承認申請等に活用する場合の基本的考え方を示すことにより、臨床開発における活用を促進する





既存のデータの活用

薬生機審発 0929 第1号 令和3年9月29日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長 (公印省略)

追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた 診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて

近年、人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムや DNA シークエンサーを利用した遺伝子変異解析システム等の先端的な技術を活用した診断用医療機器の実用化が進んでいるところです。今般、このような診断用医療機器の製造販売承認申請書の添付資料として利用することを目的として、追加的な侵襲・介入を伴うことなく、既存の医用画像データ又は生体試料及びこれらに関連する既存の診療情報等を収集して実施する性能評価試験について、下記のとおり取り扱うこととしましたので、御了知の上、貴管内関係事業者及び関係機関等に周知いただきますよう御配慮願います。

診断用医療機器の性能評価

- 1)既存の医用画像データ又は生体試料のみを用いる場合
- 2)既存の医用画像データ又は生体試料 及びこれらに関連する既存の診療情報 を用いる場合





ニーズの

学

会等

要望

把握

学会から要望 できます!



2006年10月26日 常1回会議

「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」の流れ 検討会 優先審査等 評価WG W 承 選定WG w G 認審 G 療上の必要性等につきレ 療上の必要性等につきレ を療機器等の種類ごとに、 の検討結果をもとに、 の 申請に向けた 慢先度の検討 個別対応 査 (必要により に基づき、 PMDAとの個別 相談を勧奨) 申 請企業 疾患の重篤性 申請 ①既存データの 検討する医療機器等の種類を決定。 早期導 活用による申請 勧奨 早期導入の実現可能性我が国の臨床上の必要性 の妥当な製品の検討。 ②治験勧奨 有用性等 進捗状況のフィードバック Web経由で開発協力・資料提供企業を公募 資料のイメージ 製品の概要 ・臨床データの概要

・諸外国における使用状況

·国内開発状況

市販後

適正使用の確保

・適正使用の確保(施設要件・研修等)・市販後臨床試験等への協力学会の協力

承認





ニーズ選定品目の開発状況

1日25/17/10	空 つつ同		第26回
開発状況	第32回 (2021/9/1時点)		第26回 (2016/11/1時点)
	(2021/9/144%		
選定品目	152品目	34品目	118品目
承認施行済み	84品目	55.3%	53.4% 63品目
承認審査中	3品目		3品目
承認申請検討・準備中	29品目		26品目
公募中	1品目		4品目
開発中止	1品目	02.00/	2品目
ニーズ選定取り下げ (検討会にて了承済み)	34品目	23.0%	18.6% 20品目





- > 医療機器の定義
- ▶ 承認を得るために必要な評価
- ▶ 臨床評価のストラテジー
- 医療機器臨床開発の多様性に対応した規制緩和
- ▶ 医療機器臨床評価の難しさ~ある事例より~
- ▶ 確認テスト

営利目的でのご利用はご遠慮〈ださい www.icrweb.jp



腎デナベーション

中枢性交感 神経活性↓ 圧受容体 感受性↑ 遠心路 求心路 腎デナベー ション 腎血流↑ ナトリウム排泄↑

営利目的でのご利用はご

HTN-1: openラベル153例 88例追跡の3年結果

- ・ いずれも対象は治療抵抗性高血圧 (3種類以上の降圧薬服用にて収縮 期血圧≥160mmHg)
- 主要評価項目は診察室血圧

HTN-2:RCT 被検群52例 対照群54例(薬物療法継続)



図 腎デナベーション

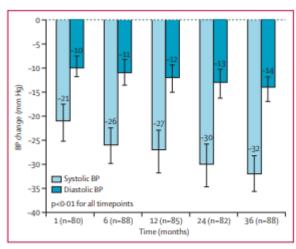


Figure 2: Change from baseline in office blood pressure in patients who completed 36 months of follow-up

Data are mean (error bars show 95% CI). BP=blood pressure.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210779/

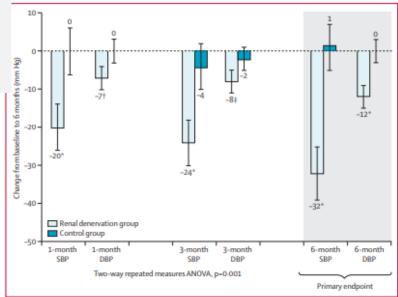


Figure 2: Paired changes in office-based measurements of systolic and diastolic blood pressures at 1 month, 3 months, and 6 months for renal denervation and control groups

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov//2ሳ093036/

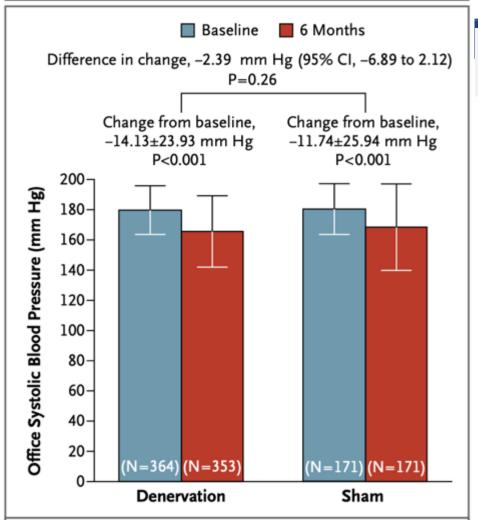


Figure 1. Primary Efficacy End Point.

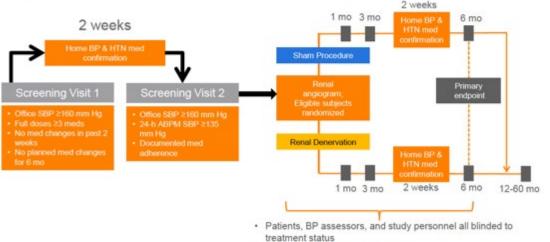
A significant change from baseline to 6 months in office systolic blood pressure was observed in both study groups. The between-group difference (the primary efficacy end point) did not meet a test of superiority with a margin of 5 mm Hg. The I bars indicate standard deviations.

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Symplicity HTN-3 Trial: RCT (単盲検)

SYMPLICITY HTN-3: Severe Drug-Resistant HTN Office SBP ≥160 mm Hg

- · 2:1 randomization, blinded and controlled
- . Sham procedure in control patients that included renal angiogram
- 535 subjects randomized out of 1441 enrolled (63% screen failure rate)
- 2-week screening process, including maximum tolerated doses of antihypertensives



- No changes in medications for 6 M
- ・対象:治療抵抗性高血圧 (3種類以上の降圧薬服用にて収縮期血圧≥160mmHg) 2週間薬剤変更不可のスクリーニング期間を経て、 腎動脈造影後にランダム化
- 腎除神経群364例、シャム群171例
- ・ 主要評価項目は6か月後の診察室血圧



腎デナベーション:有効性が示されなかった原因は?

- コントロール群の成績が良かった
- →特に黒人においてシャム群でかなり血圧が下がった **服薬アドヒアランスや行動変容をどうコントロール**するか
- 2次性高血圧を十分に排除できていたか
- 両群とも無作為化までの6週間は80%の患者で薬物治療に変更がなかったが、無作為化から6ヶ月の間には約40%の患者が薬剤変更していた
- **手技が一定しない**=腎除神経がどの程度完了したかを確認 できない
- 対象は適切だった?

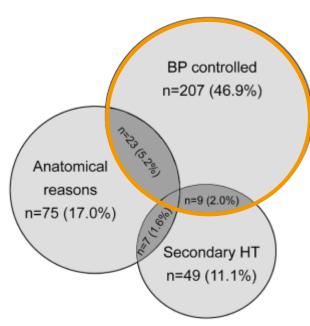


Figure 2. Main reasons of noneligibility of patients with resistant hypertension screened for renal denervation. BP indicates blood pressure; and HT, hypertension.





Take Home Message

- 「医療機器」なんだから、「臨床評価」は必須
- 物理的効果や類似医療機器から説明できる部分がある。
- どの部分が「臨床試験」で検証しないといけないのか
- ・盲検が難しく、特に様々なバイアスが生じる手技の影響を 大きく受ける医療機器の評価を真摯に考える
- リスクが低くても、有効性のないものは、税金の無駄遣い。
- 医療ニーズ&承認の際に求められる視点を常に意識する
- →産官学の連携、相互理解が重要