

「日本の技術を、いのちのために。」活動を応援しています。

MDSI 医療機器産業研究所
Medical Device Strategy Institute

JAAME

東京大学政策ビジョン研究センター
第2回医療イノベーションワークショップ
医療機器分野における医療イノベーションの実現に向けてー前提と展望

プレ・セッション **医療機器分野における
医療イノベーションのための
基礎的な議論に向けて**

2012年7月25日

財団法人医療機器センター
医療機器産業研究所
中野壮陸

開催趣旨より…

医療機器分野で医療イノベーションを推進するための前提となる基礎的な議論の場

医療関連製品において**医療機器の特性**とは何か、

どのような形で**臨床現場に導入し、使ってもら**うことが

医療イノベーションの推進に繋がるのかを改めて検討したい

いろいろなお話・・・

規制側

タイムク
ロック範
囲！

そもそも申
請されてな
い・・・

申請書・治
験データに
不備が・・・

産業側

一部変更
だけなのに

日本の審
査が一番
厳しい・・・

世界中で
使われてま
すよ・・・

臨床側

海外学会
で見た技
術を使いた
い

一刻も早く
患者を助
けたい

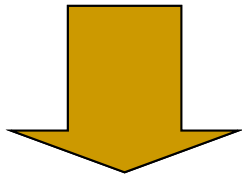
保険点数
が無いの
は・・・

患者側

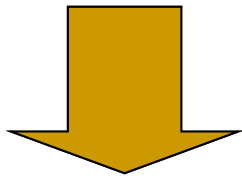
...

規制の本質とは？

- 医療(患者)の役にたつか？ → 有効性
- 介入によるリスクは？ → 安全性



- 効能・効果、安全性、品質などを証明できているか？ → 説明責任
→ データでどのように証明しているか？



- 法律への適合性が全てではなく、最小要求事項として理解すべきか？

医療機器とは以下のようなものではないか・・・

- 誰に対し売るのがをはっきりさせなければならない(診療科、医師のレベルなど)
- どのような患者に対し使用するをはっきりさせなければならない(適用疾患、年齢など)
- どのような効果があるをはっきりさせなければならない
- どのようなリスクがあるをはっきりさせねばならない(禁忌など含め)

リスクゼロの医療機器はあるのか？

- ◆ **可能な限りリスクを減らすことは当然であるが、ゼロにすることは可能か？**
- ◆ **リスクがあるものは許容できないのか？**
- ◆ **薬事審査によりリスクが減ることはない（同様に有効性が増えることもない）**

- ① **医療機器の臨床的基本要件(例えば、安全性、臨床性能、リスク／ベネフィット比の容認性など)を特定**
- ② **特定した臨床的基本要件から、前臨床及び原材料の各種技術評価、関連基準への適合、ラベリングによる残存リスクの回避などを行っても解決できない臨床性能の側面や残存リスクの明確化を行い、必要な臨床データを特定**
- ③ **どのような臨床データが必要かを示し、それらのうち文献検索、過去の臨床試験、臨床経験、又は同等な医療機器から入手可能な臨床データなどの情報源が十分寄与できるデータはどれか、ならびに臨床試験から生成しなければならないデータはどれかを明らかにする。**

臨床試験を求められる医療機器の程度

PMDA承認に限ってみれば96%以上が臨床試験なし
 認証製品(H21:1859、H22:1476)および届出製品(？、？)を加味すれば、
1%以下しか臨床試験が求められていない

| | H 21 | H 22 |
|-----------------------------|-------|-------|
| 新医療機器のうち臨床試験成績なし | 13 | 6 |
| 改良医療機器(臨床なし)平成 21 年度以降 | 22 | 102 |
| 後発医療機器(平成 21 年度以降) | 451 | 852 |
| 承認基準なし、臨床なし | 535 | 292 |
| 承認基準あり、臨床試験なし | 661 | 234 |
| 管理医療機器(承認基準及び認証基準なし、臨床試験なし) | 279 | 91 |
| 臨床なし合計 | 1961 | 1577 |
| 臨床なし合計／承認件数 | 96.4% | 96.5% |

1961／2035
 臨床試験あり74

1577／1634
 臨床試験あり57

医療機器と医薬品の臨床試験の相違点

※人工心臓のFSを例に

典型的な医療機器の試験などない・よく知られた薬剤の試験とはなお重要な差がある

| | 医薬品 | 医療機器 |
|-------|-------------------------------|------------------------------------|
| 症例数 | 大規模 漸進的な差を統計学的有意差により証明するため | 小規模 臨床試験に参加が適格な被験者も少ない |
| 対 照 | プラセボ、既存薬 | 不可能か不適切 極めて制限された条件下でのみ倫理的に許容 |
| 試験方法 | 仮説検証的 | 探索的 時として被験者の個人的な最善の利益を目指す |
| 変 更 | きわめて限られる | 特に初期段階では重要かつ望ましい |
| 医師の技量 | ほぼ無関係・厳格な標準化 | 学習曲線・習熟度が関係 |
| 患者 | 服薬コンプライアンスが結果を歪める可能性 | 医師側に依存 |
| 1例の費用 | 医療機器より小さい | 外科手術を伴うことがあるため、医薬品より大きい(ベンチャーには重荷) |

E. Haavi Morreim: Surgically Implanted Devices—Ethical Challenges in a Very Different Kind of Research, ThoracSurgClin(2005)
に一部追加

米国の医療機器臨床試験の現状分析

医療機器産業研究所リサーチペーパーNo.3 米国の医療機器臨床試験の現状分析 ～ClinicalTrials.gov の登録データを用いて～

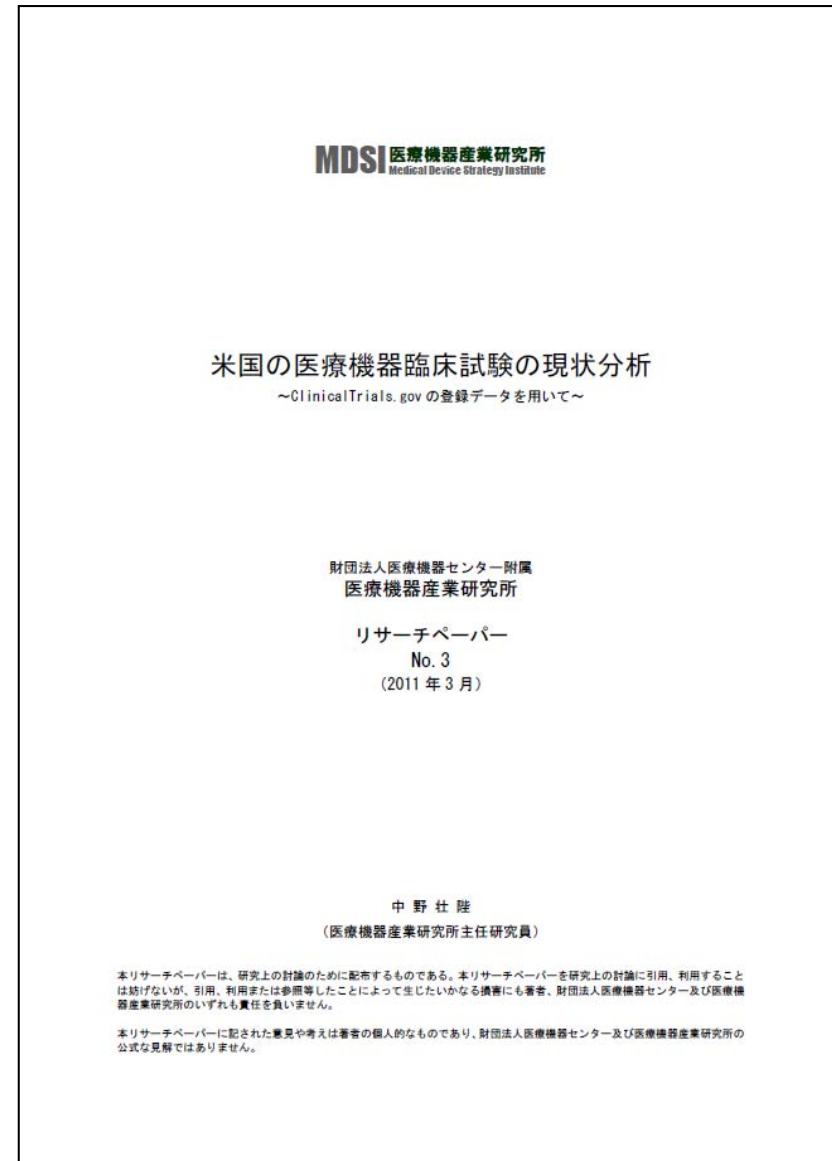
使用データベース: ClinicalTrials.gov
調査日: 2011年3月

【検索条件】

- ① 登録日(First Received):
2007年10月から2010年9月の3年間
- ② スポンサー(Funded By): **Industry**
- ③ Study Type: **Interventional Studies**
- ④ Interventions: **device**

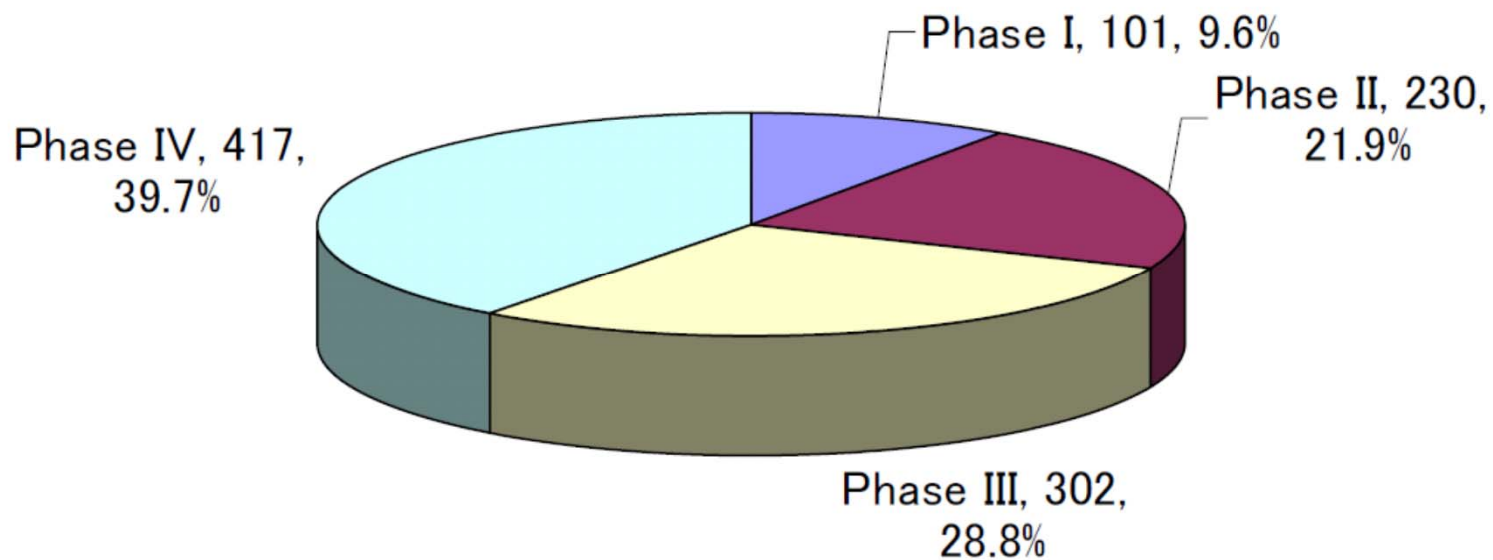


【結果】**1978件**

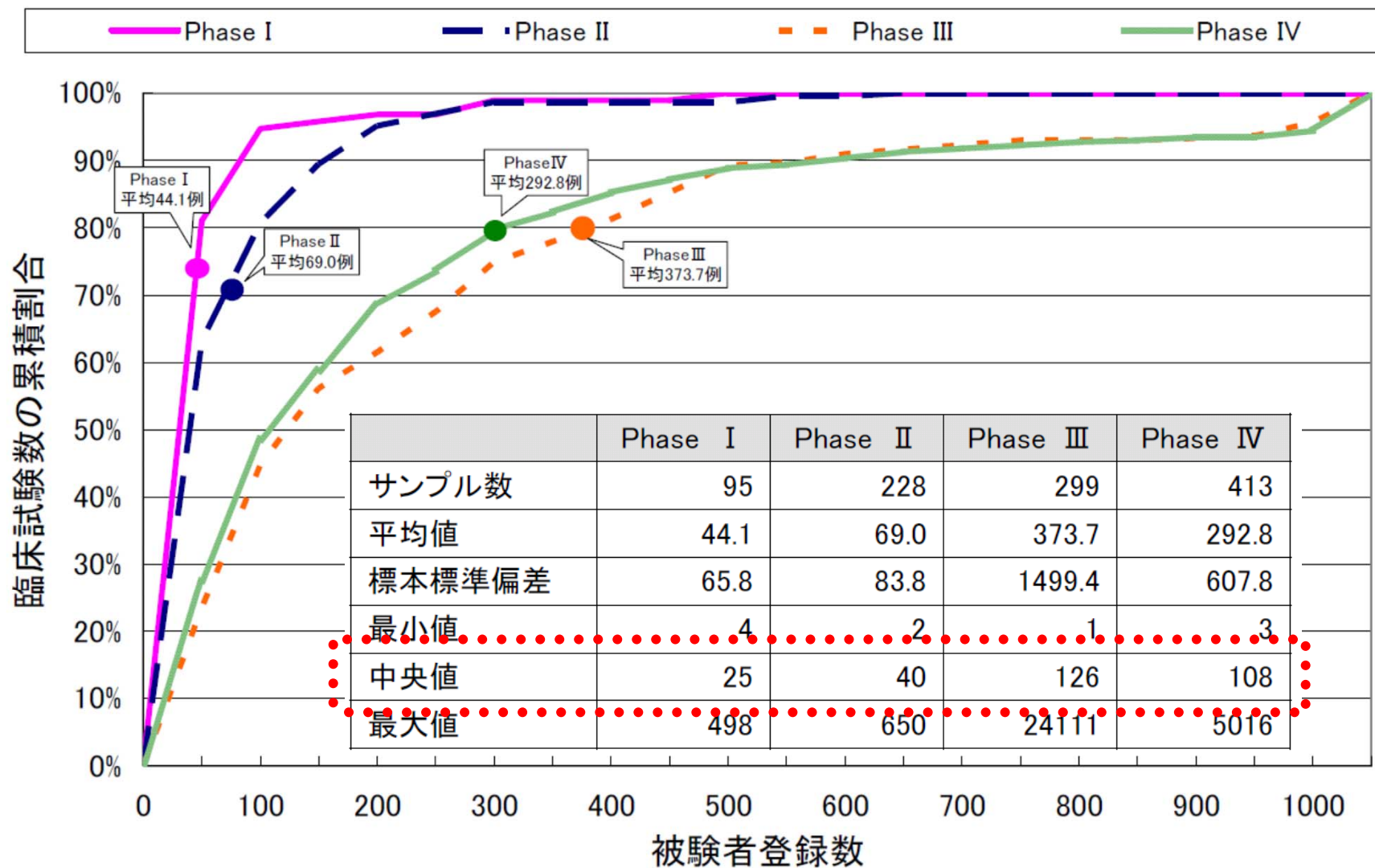


臨床試験のフェーズ(Phases)

※フェーズの記載がある臨床試験1050 件(53.1%)のみ



被験者登録数と試験数の累積割合



試験デザイン: 割付方法(Allocation)

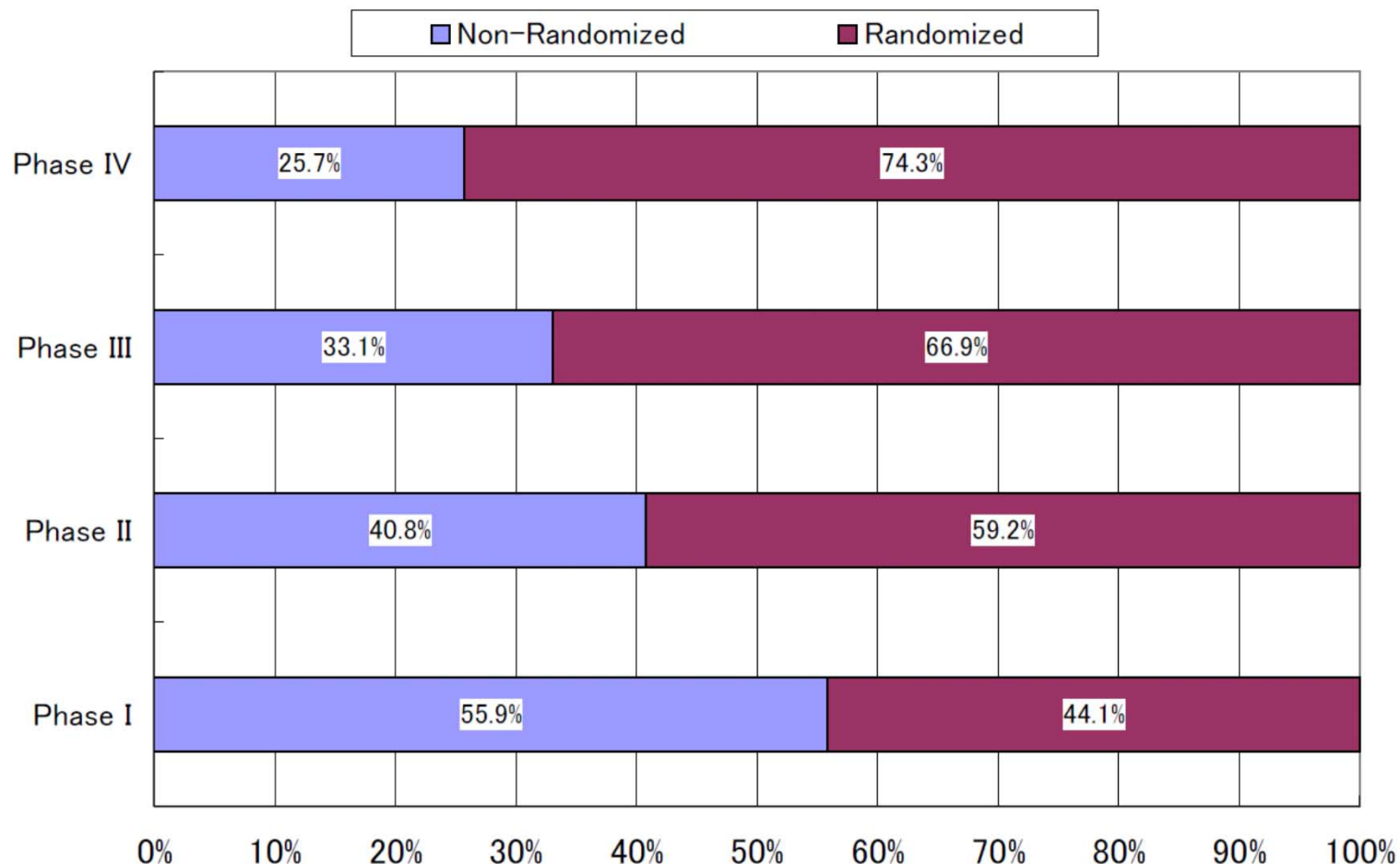
21 CFR 860.7 (f) (1) : 試験の計画書やプロトコルには以下を含めなければならない。

(ii) 以下を示した患者選択の方法

(a) 被験者が試験の目的に適していることを示し、治療又は診断の対象となる病態の診断基準を示し、該当する場合は確認の臨床検査を示し、機器が疾患や病態を予防する場合は予防が必要な病態に対する感受性と曝露のエビデンスを示すこと。

(b) 起こりうるバイアスを最小限に抑える方法で被験者を試験群に割り付けること。

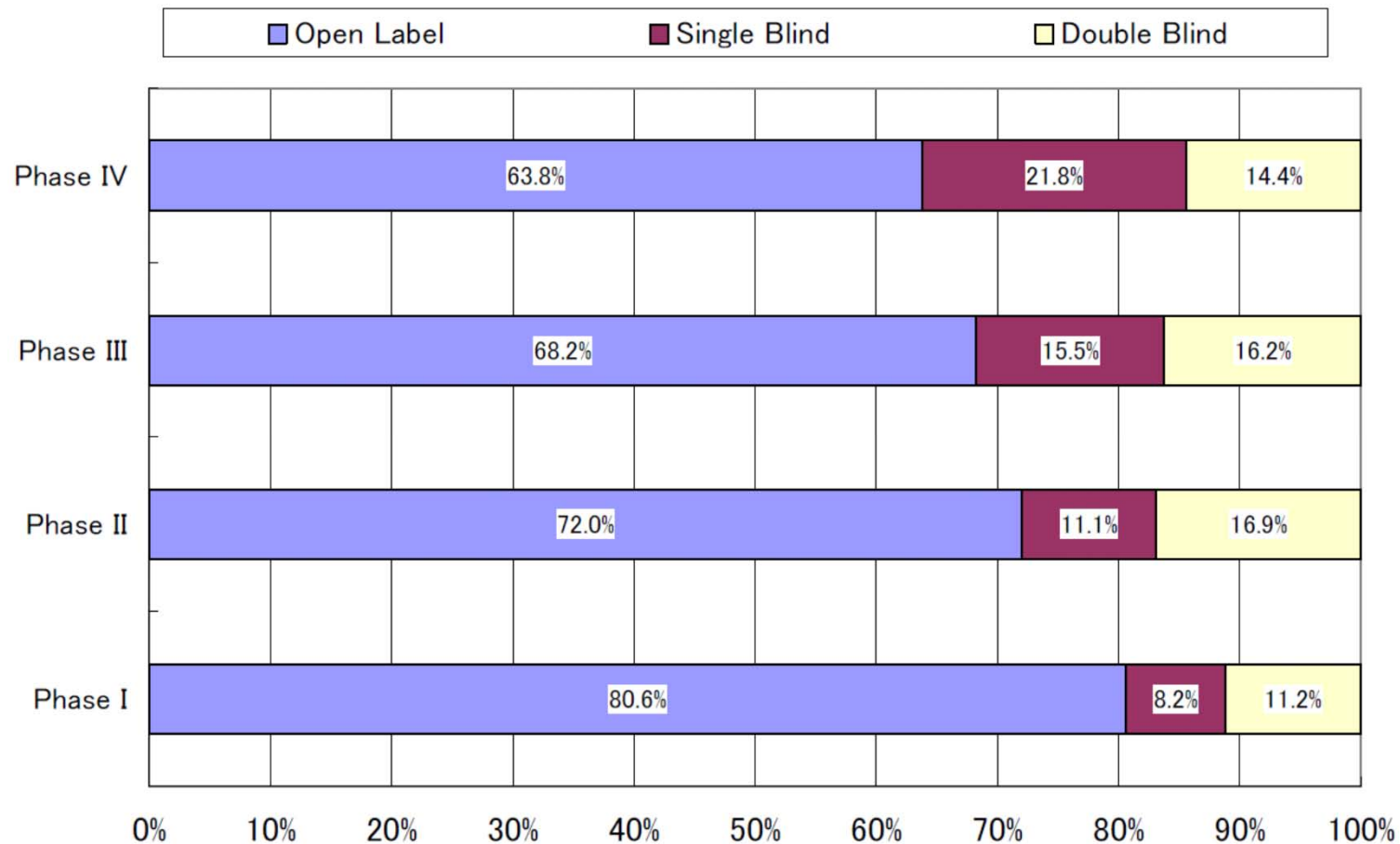
(c) 性別、重篤度又は罹病期間、試験機器以外の治療の使用といった関連変数について試験群と対照群の間の同等性/同質性を保証すること。



試験デザイン: 盲検化 (Masking)

被験者のケアや試験目的を危険にさらすことなく、**介入割り付けに対する知識を限定**すること。
被験者がマスキングされていない場合、被験者の行動は介入の知識により影響され、特に評価項目や臨床測定値が主観的である場合などでは結果的にバイアスが入りうる。

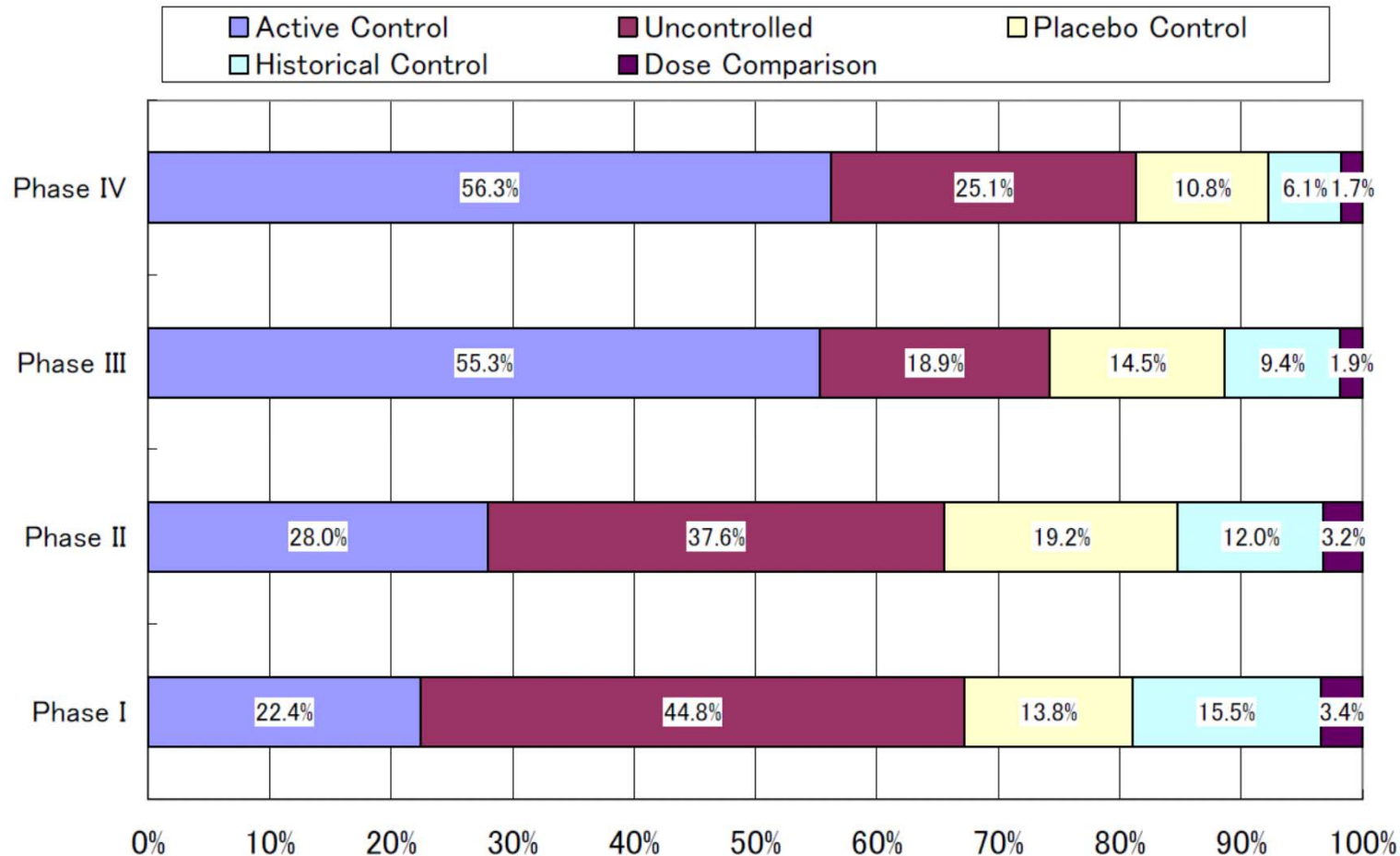
FDA Draft Guidance, Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices(08/15, 2011)



試験デザイン;コントロール(Control)

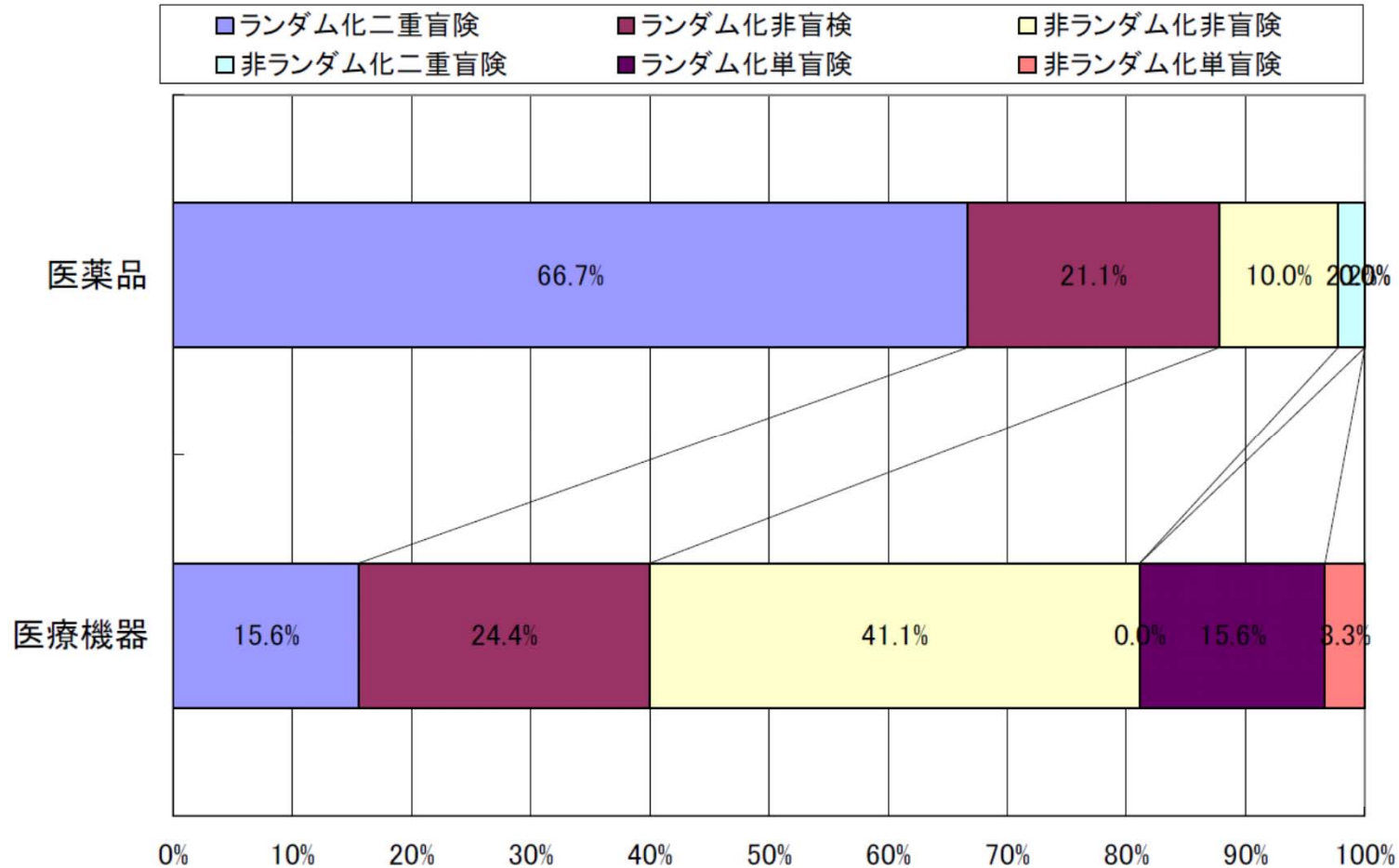
21 CFR 860.7 (f) (1) (iv)では対照について4つのタイプを記述。

- (a) **非治療/No treatments**:有効性の客観的評価ができて、プラセボ効果が無視できる場合、治療患者の群と非治療患者の群の比較群での客観的結果の比較。
- (b) **プラセボ対照/Placebo control**:機器の使用に伴うプラセボ効果が考えられる場合、試験下での使用条件に出来るだけ類似するようデザインされた条件下で使用された効果のない機器と試験機器の使用結果との比較。
- (c) **実治療対照/Active treatment control**:有効性のある治療レジメンが比較に用いられる場合。例えば、プラセボ使用、又は治療を控えることが適当でない又はそうすることは患者の利益に反する場合に治療される場合。
- (d) **歴史的対照/Historical control**



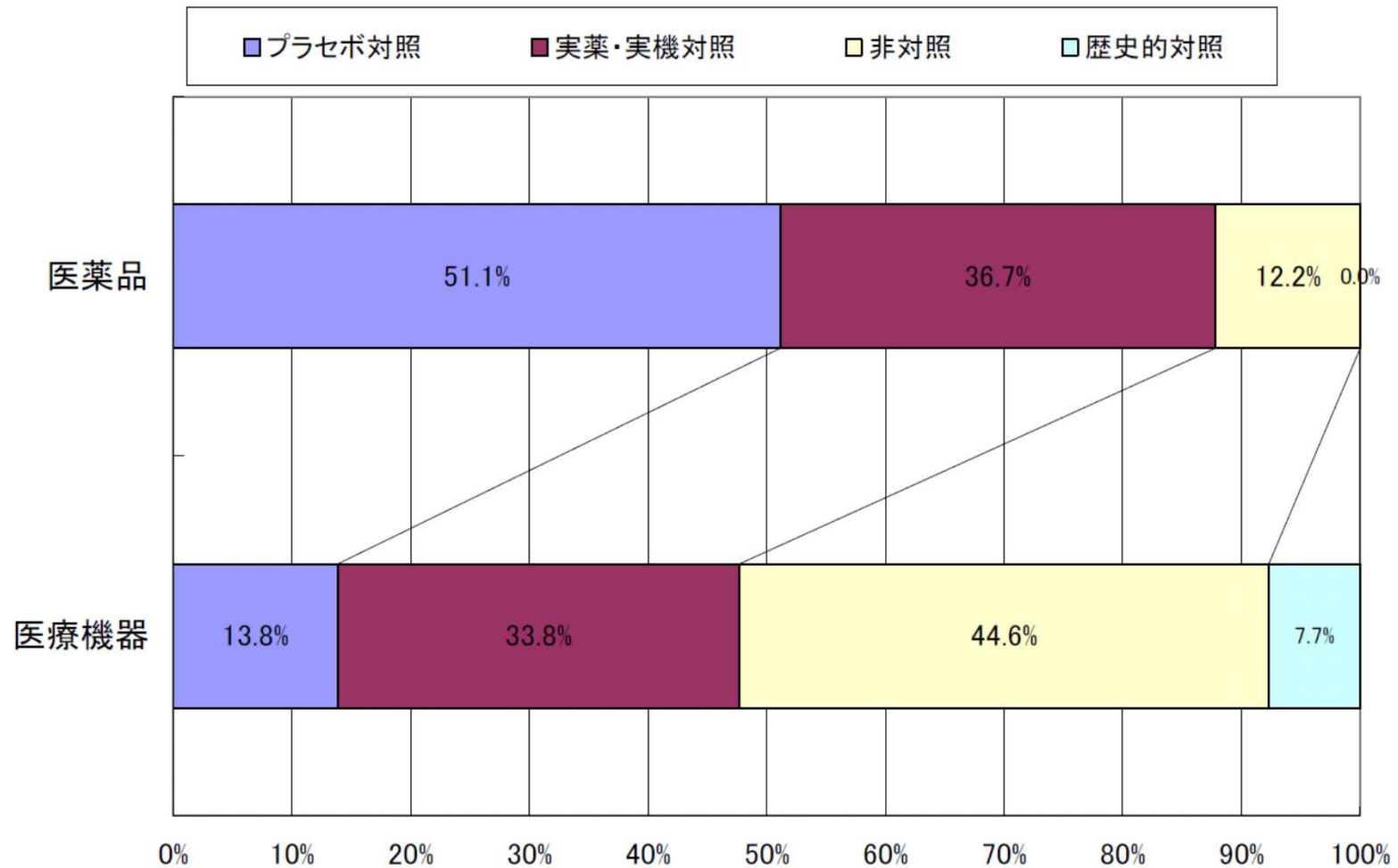
医薬品との試験デザイン比較(割付と盲険化)

※フェーズ I ~ IIIの国際共同治験に関するもののみ



医薬品との試験デザイン比較(対照／コントロール)

※フェーズ I ～ IIIの国際共同治験に関するもののみ



FDA承認機器の臨床試験のエビデンス検証

ジャーナル版: 2009年12月30日

Strength of Study Evidence Examined by the FDA in Premarket Approval of Cardiovascular Devices

Sanket S. Dhruva, MD; Lisa A. Bero, PhD; Rita F. Redberg, MD, MSc

JAMA. 2009;302(24):2679-2685.

背景と目的

①FDA承認後に臨床使用と保険収載が迅速に行われることや、②2008年2月の最高裁判決によりFDA承認された医療機器がPL訴訟の免責対象となるにもかかわらず、PMA承認の決定根拠として機能する科学的エビデンスとなる試験エビデンスが系統的に検証されてこなかったため、試験エビデンスの種類と質、強さなどを解析

データソース

2000年1月～2007年12月の間にFDAで承認された高リスク心臓血管系医療機器78PMAに関する安全性と有効性データの試験サマリー123試験

試験デザインの強さ

| | |
|--------------------|---------------|
| ランダム化試験 | 33/123 (27%) |
| 無作為化試験 | 17/123 (14%) |
| 二重盲検 | 11/123 (9%) |
| 単盲検 | 6/123 (5%) |
| 多施設または単施設を記載していた試験 | 114/123 (93%) |
| 多施設 | 110/114 (96%) |
| 平均施設数 | 23施設 |

主要評価項目の特性

| | |
|-----------------|---------------|
| 主要評価項目の記載がない | 17/123 (14%) |
| 対照比較のある主要評価項目 | 111/213 (52%) |
| 対照群のうちレトロスペクティブ | 34/111 (31%) |

市販前承認の解析・特性

| 特性 | PMA数/ 合計数(%) |
|---------------------------|-----------------|
| ランダム化試験1件以上 | 24/78 (31%) |
| 盲検化試験1件以上 | 10/78 (13%) |
| 1ヵ所以上の米国施設の報告なし | 28/78 (36%) |
| 主要評価項目1項目以上 | 71/78 (91%) |
| 事後解析1以上 | 16/71 (23%) |
| レトロスペクティブデータを使った評価項目が1つ以上 | 16/71 (23%) |

結論

大半の試験がランダム化や盲検化されていないことが判明した。FDAによる心臓血管系医療機器の市販前承認は十分な強さのない試験にもとづくことが多く、バイアスにつながりやすい。

医学におけるエビデンスの質 EBM:evidence-based medicine

エビデンスとは、「**バイアスのない方法により得られたデータを、バイアスのない方法で分析して得られた結果**」の総称。

レベルは科学的研究結果の質や水準に依存し、その研究デザインによって、通常、

メタ・アナリシス

- > ランダム化比較試験(RCT)
- > 比較臨床試験(CCT)
- > コホート研究
 - > 症例対照試験(case-control study)
 - > 症例集積研究(case series)
 - > 1例報告(case report)

の順番にレベルが高いとされる。

医学におけるエビデンスの質 EBM:evidence-based medicine

- EBMにおいては通常、RCT以上のレベルの臨床情報をエビデンスが高いものとして扱うが、非ランダム化あるいはその他の研究スタイルであっても、**よくデザインされた研究**の結果は、**専門家や権威者の意見よりも高いレベルのエビデンス**としている点に注目すべき。
- 領域により、RCTの実施が困難な場合であっても、**よくデザインされた研究**を実施すれば当該領域内において**エビデンスを「つくる」**ことが可能であることを示している。
- 重要なことは領域毎に異なるエビデンスのレベルを**提供者と利用者****の間で正確に共有**すること。
- このようなレベルの概念を含むエビデンスを精確に表現し伝える努力が必要であるが、最終的にはどうしても**「つかう」側の認識**の問題が介在するため、うまく**「つたえる」ための方策や施策**が重要。

FDA承認機器の臨床試験の品質分析

オンライン版:2009年12月29日
ジャーナル:2010年1/2月号

Premarket Clinical Evaluation of Novel Cardiovascular Devices

Daniel B. Kramer, MD, Elias Mallis, BS, Bram D. Zuckerman, MD, Barbara A. Zimmerman, BS, William H. Maisel, MD, MPH
American Journal of Therapeutics 17, 2-7(2010)

スポンサー:FDA

背景と目的

企業が提出した臨床データの正式な品質評価はこれまで行なわれておらず、定量的記述を提供するため考案。目的は、1)臨床試験の規模・期間の定量化、2)被験者の人口統計データから過小評価された集団を探す、3)試験の基本的な品質基準を規定し、定量化など

データソース

2000年1月～2007年12月の間にFDAで承認された**心臓血管系医療機器88PMA**に関する安全性と有効性データの試験サマリー132試験

評価方法

- ・ **有効性・安全性評価項目の品質評価**:企業がその評価項目を識別及び定義し、特定の分析時点と関連付けられている場合に高品質とした。
- ・ **被験者割合の品質評価**:製造者が被験者の登録及び追跡の詳細な記述を提供している場合に高品質とした。
- ・ **除外評価項目**:盲検化及びランダム化は試験の品質評価に含めていない。多くの場合、医療機器試験でこのようなデザイン特性を実施することが不可能及び/又は非倫理的であるから。

| | 介入心臓病学 | 電器生理学 | 外科学 | 合計 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| PMA数 | 42 | 29 | 17 | 88 |
| 有効性主要評価項目が高品質 | 37(88.1%) | 27(93.1%) | 8(47.1%) | <u>72(81.8%)</u> |
| 安全性主要評価項目が高品質 | 24(57.1%) | 23(79.3%) | 6(35.3%) | <u>53(60.2%)</u> |
| 両評価項目が高品質 | 21(50.0%) | 23(79.3%) | 6(35.3%) | <u>50(56.8%)</u> |
| 被験者の割合が高品質 | 37(88.1%) | 20(69.0%) | 11(64.7%) | <u>68(77.3%)</u> |

考察

すべての市販前機器評価に適用される特定の試験規模、試験期間、試験デザインはない。一方、安全性及び有効性評価項目の**不明瞭な定義**、患者の割合の低さ、患者の重要な併存疾患の不十分な収集は、機器の**安全性及び有効性評価をより困難なものにする**。特に市販前の心血管臨床試験では、女性、小児、非白人集団が過少評価されている。

米国における臨床試験と審査の議論・・・

JAMA論文は、医薬品の臨床試験に用いられるのと同様の基準を医療機器にも用いるべきと指摘(厳しい論調)

AJT論文は、臨床試験デザインは医療機器により大きく異なると指摘した上で、
「安全性、有効性の主要評価項目はそれらが評価される時点の具体的な記述を含めて提供すべき」というのが基本原則と指摘(より控えめな論調)

FDAはAJT論文を支持し、JAMA論文は現実的ではないとコメント

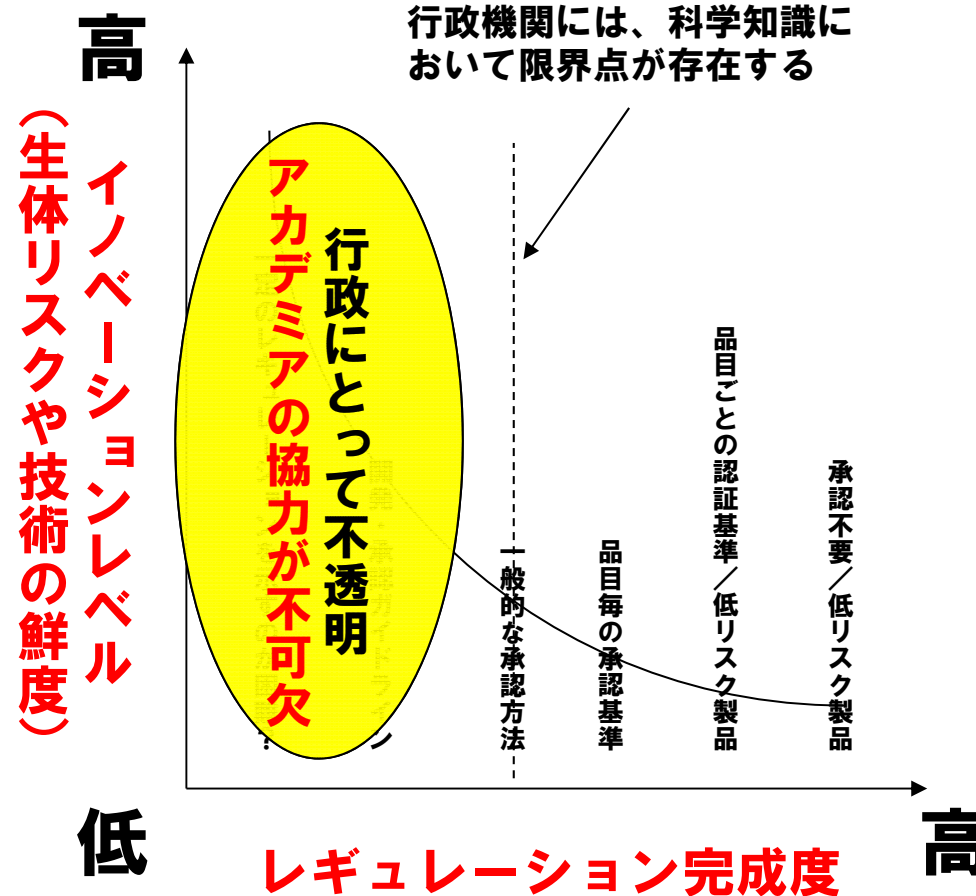
NEJM論文は承認前試験をさらに厳格化しても長期的な安全と有効性を絶対的に保証することはできないとし、市販後安全強化や電子カルテデータベースの利用推進を推奨

規制はイノベーションの後からついてくる

RIモデル R: Regulation I: Innovation

※RAPモデルの応用

先端医療分野のレギュレーションギャップ・マネジメントに関する研究(研究代表者 加納信吾)
2007-2009文部科学省科学研究費
による成果の一部を中野が改変

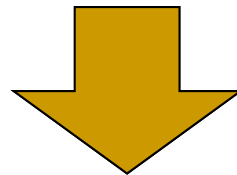


受け手 (規制行政) がアクティブ (主導) な場合にのみ機能する!

FDAによる技術トレンド予測

FDAによって、10年以内に登場見込みがあると考えられた
イノベティブ医療機器グループの予測作業

**Future Trends in Medical Device Technology:
Results of an Expert Survey
(1998)**



**Future Trends in Medical Device Technologies:
A Ten-Year Forecast
(2008)**

おわりに・・・

- 薬事法で求める『**有効性**』とは**医師の手技**を含んでいるのか？
- 市販前の試験のみで、どこまで**市販後の予測**が可能となるか？
- **リスク・ベネフィット**評価と**説明責任**が重要ではないか？
- レギュレーションは**誰のためのもの**？ 行政か、企業か、医療者か、患者か？