

医療機器のレギュラトリーサイエンス

東京大学工学系研究科

医療福祉工学開発評価研究センター

バイオエンジニアリング専攻

精密機械工学専攻

佐久間 一郎

レギュラトリーサイエンス(RS)の定義

2010年12月24日 総合科学技術会議答申より

科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会の調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学

レギュラトリーサイエンス (regulatory science) の定義例

- ・ 実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価するための科学的手法
- ・ 治療機器のレギュラトリーサイエンス
 - * 工学的側面 性能・安全性
 - * 医学的側面 有効性・安全性
- ・ リスクベネフィットバランスと社会的要請から行う総合判断 (薬事regulatory affairs承認) の基盤
 - * 薬事審査に利用できる、治療機器実用化に必要な評価の方法論 (選択/開発): 評価方法の科学
 - * 論文のmaterials and methods

医療機器の分類

一般医療機器（薬事法2条7項、クラス1）

副作用や機能障害により、人の生命及び健康に影響を与えるおそれほとんどないもの

管理医療機器（薬事法2条6項、クラス2）

副作用や機能障害により、人の生命及び健康に影響を与えるおそれがあるもの

高度管理医療機器（薬事法2条5項）

副作用や機能障害により、人の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるもの

クラス3：不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの

クラス4：患者への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの

医薬品の治験

- 第Ⅰ相(Phase1)
同意を得た少数の健康人志願者を対象に、安全性のテストを行う。
- 第Ⅱ相(Phase2)
同意を得た少数の患者を対象に有効で安全な投薬量や投薬方法などを確認する。
- 第Ⅲ相(Phase3)
同意を得た多数の患者で、「二重盲検試験」などにより、既存薬などと比較して新薬の有効性および安全性をチェックする。

このプロセスは医療機器に適用可能か？

医療機器の特徴 —医薬品との違い—

- 研究開発の原点は、臨床現場のニーズと改良改善である。
 - 「開発現場から臨床現場へ」、臨床現場から開発現場へ」の繰り返し
 - 「完成品」であっても常に改良改善を繰り返す
- 操作方法、術者の手技が医療成績に影響する
 - 機器の開発とともに利用技術の開発・普及が不可欠
- 従って、「治験」とは異なる臨床試験は研究開発に不可欠
- 医療機器やリスク分類毎に異なる承認・認証基準がある
- 新医療機器では、評価方法が存在していないことがある
- 治験にフェーズがない

医療機器の特徴

- 医師に使用されて初めて機能を発揮する
 - 「使い方」の側面が存在する
- 植え込み型デバイスを除けば、医師の判断で使用を中断することができる
 - 薬剤の場合一度服用すると使用を中断することはできない
 - これも「使い方」に関連する特徴

脳神経外科における手術ナビゲーションの有効性

- 広く脳神経外科医に受け入れられつつある
- 一方論文では優位性が示されていない
 - 何が評価項目か？

- 生存率？
- 日常生活動作？

果たしてこれらは機器固有の性能を示しているのか？

- 位置提示精度？
- 作業の効率性の向上？

薬と医療機器は異なる

evidence-based medicineで評価可能か

?

- 手術用(脳外科用)ナビゲーションのランダム化研究

- 45例をナビゲーション使用群(SN)と使用しない群(SS)にランダム化(22:23) ← ランダム化として症例数が少ない

- SN群は準備時間が長く、手術時間は群間差なし

- 残存腫瘍(摘出率) SN群とSS群で有意差なし ←

医療機関は1つ
ナビゲーションを使うと
手術手技も熟練

- 生存期間はSN群で有意に短い(3例早期死亡が効いている)

- QOLも両群間で差なし

- 結論 ナビゲーションを通常使用する理論的根拠なし

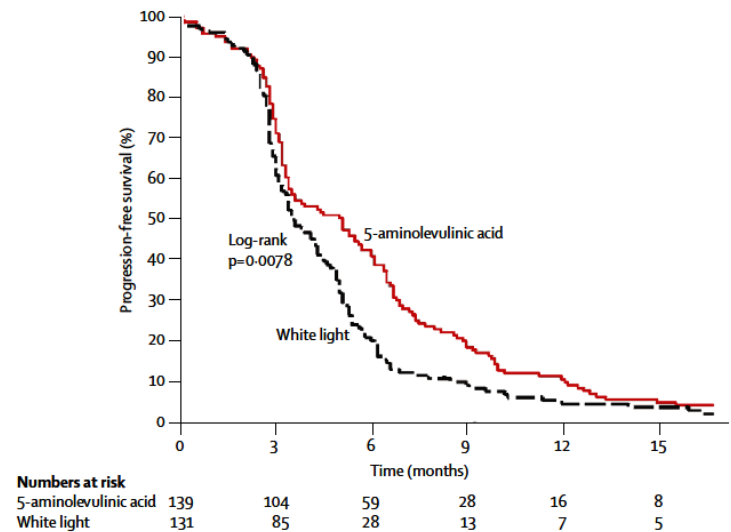


使用医師:ナビゲーションは極めて有用
その有用性を疑うものはいない

Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial

J Clin Oncol,
2006. 7(5): p. 392-401.

- 5-ALAを用いた術中計測の評価
 - 322例(5-ALA:161例, 通常手術:161例)
 - 270例の分析(5-ALA:139例, 通常手術:131例)
 - 全摘出率
5-ALA:65%, 通常手術:47%(有意差あり)
 - 半年増悪率
5-ALA:41%, 通常手術:21.1%(有意差あり)



Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial

- 統計学的には十分な内容の研究
- 5-ALA使用手術と通常手術の違いを証明
 - 全摘出率の向上
 - 無増悪再発期間の延長
- しかし全生存期間は変わらない
- 全摘出は生存期間延長につながる
 - Sanai, N. and M.S. Berger, Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 2008. 62(4): p. 753.
 - “Despite persistent limitations in the quality of data, mounting evidence suggests that more extensive surgical resection is associated with longer life expectancy for both low- and high-grade gliomas.”

薬剤と医療機器の評価の差

- 直接作用型か間接作用型か
 - 直接作用型: スtentや迷走神経刺激装置のように機器自体が生体作用の主な役割を果たすもの
 - 間接作用型: 医師の手技が介在して主な作用を及ぼす。機器は間接的に治療や診断を支援する
- 手術手技が介在する
- 既存の手技も十分最適化され、新規技術(最適化されていない)との差が出にくい
- 薬剤はランダム化で効果なければ使用しない

- 新規医療機器の評価では薬剤で使用する評価方法を敷衍することは適切でない場合がある

医療機器の評価指標の多様性

- ナビゲーションシステムの例
 - 結果は同じだが、医師にとって是有用
 - 治療効果以外の指標で評価すべき？
- 有効性は利用技術の成熟があって初めて評価できるのではないか
 - 有効性が不十分だから承認されにくい⇒使われない
⇒利用技術も成熟しない⇒益々有効性を示しにくくなる
- 継続的な改良改善・利用技術の向上により、技術を育てるという観点が欠けているのではないか
 - 薬品は物質なので、製品そのものの改良改善は基本的にはない(改良したら別物質？)

開発・評価ガイドライン策定例

医療機器開発ガイドライン

【平成19年5月公表】

- 1.DNAチップ
- 2.高機能人工心臓システム

【平成20年6月公表】

- 3.ナビゲーション医療分野共通部分
- 4.骨折整復支援システム
- 5.脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム
- 6.次世代(高機能)人工関節
- 7.ハイブリッド型人工骨・骨補填材
- 8.ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン

【平成22年2月公表】

- 9.ヒト細胞培養加工装置の設計ガイドライン
[改訂]

次世代医療機器評価指標

【平成20年4月公表】

- 1.DNAチップ
- 2.高機能人工心臓システム

【平成22年1月公表】

- 3.骨折整復支援システム
- 4.関節手術支援装置
- 5.重症心不全細胞治療用細胞シート
角膜上皮細胞シート

【平成22年5月公表】

- 6.角膜内皮細胞シート
- 7.軟組織に適用するコンピュータ支援手術
装置

次世代型高機能人工心臓の評価指標事例

次世代型高機能
人工心臓開発



リスク分析
基準、規格調査・準拠
文献調査・参照
統計学的手法

基本的事項
非臨床試験
臨床試験

評価方法開発

信頼性、耐久性評価

期間、環境、

試験台数

故障台数基準

動物実験評価

プロトコル、評価項目

臨床試験

適応疾患・基準

除外基準

プロトコル

在宅治療、剖検

補助人工心臓承認の成功例

- ・ Dura Heart 及び EVAHEARTが2010年12月薬事承認（それぞれ治験届から2年半と6年）
- ・ 成功要因
 - 開発ガイドライン・審査ガイドラインの整備
 - ・ 2007.5 経産省 高機能人工心臓開発ガイドライン制定
 - ・ 2008.4 厚労省 高機能人工心臓臨床評価指標通知発出
 - 実施基準の設定
 - ・ 学会が来共同で原案作成
 - ・ 新医療機器の承認条件（承認と同時に厚労大臣名で告示）
 - 研修プログラム(講習会)の実施方法
 - 実施医および実施施設の認定方法
 - 実施基準管理委員会（基準を運用する組織）の存在
 - ・ 複数の学会からの代表から構成される委員会

まとめ

- 革新的医療機器の早期実用化のためには、技術開発と並行して、科学的な技術評価・安全性評価手法の研究開発が不可欠である。
- 薬剤とは異なる性格・使用形態を持ち、さまざまな種類を有する医療機器に適合した科学的手法を体系化する取り組みが重要である。
- 革新的医療機器開発・実用化を推進するためのレギュラトリーサイエンス構築が重要である。