

医療機器開発における留意点と国際標準化 に関する取り組み

ガイドライン等の作成

-次世代医療機器評価指標作成事業-

平成26年2月3日

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

新見伸吾



国立医薬品食品衛生研究所

National Institute of Health Sciences

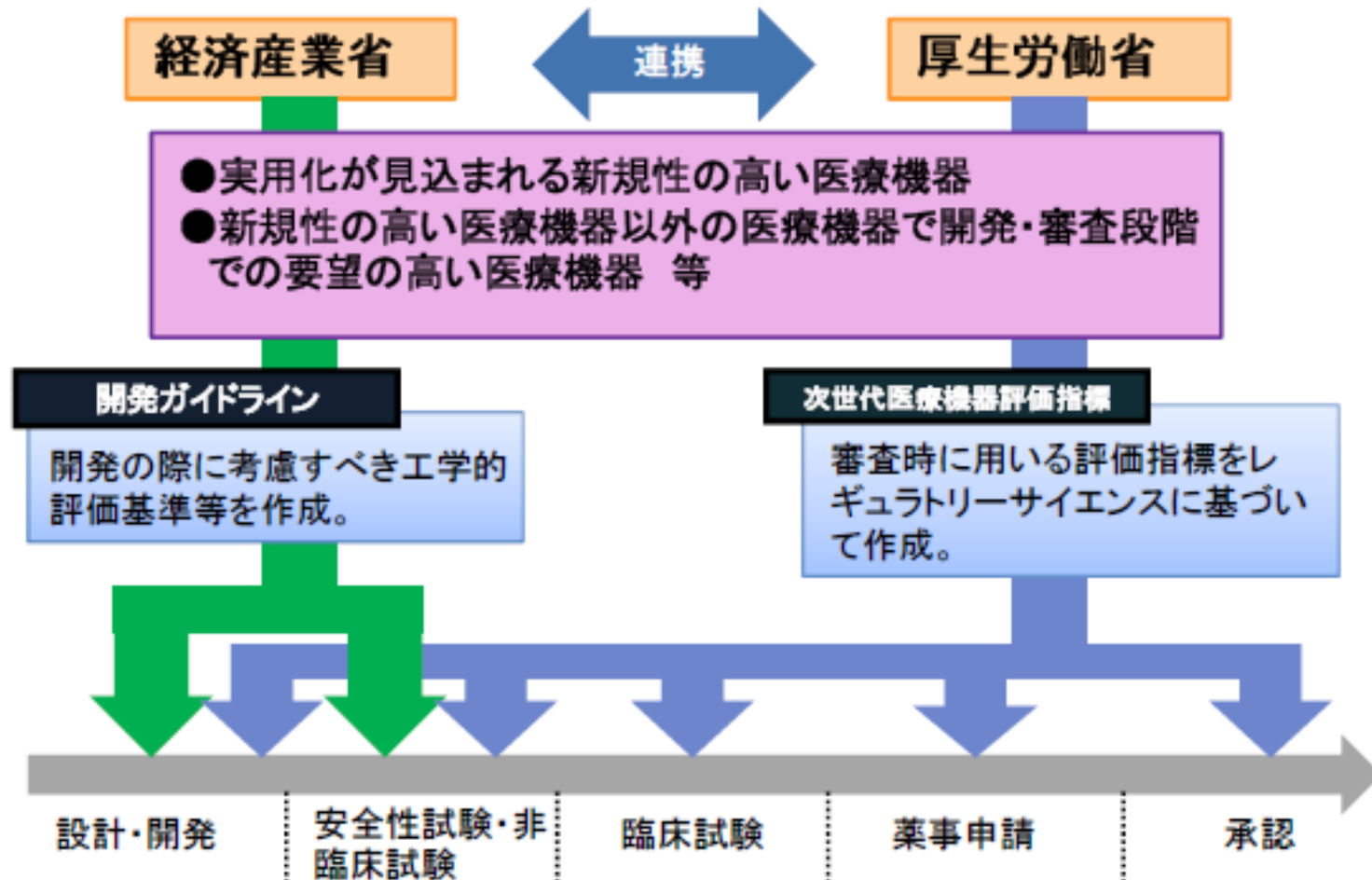
日本発の新規医療機器・医用材料の開発 を支援する国家戦略

- 医療イノベーション5か年戦略
- 薬事法改正
- スーパー特区プロジェクト
- 橋渡し研究加速ネットワークプログラム
- 次世代医療機器評価指標作成事業/医療機器開発ガイドライン事業
- 革新的医薬品・医療機器・再生医療実用化促進事業
- 薬事相談

講演内容

- 次世代評価指標作成事業の概要
- 次世代医療機器評価指標の医療機器及び医療用診断機器の治験、申請及び審査における利用例
植込み型補助人工心臓システム
DNAチップ
ロボットスーツ「HAL-HN01(医療用HAL)」

次世代医療機器評価指標と開発ガイドラインの連携



次世代医療機器評価指標と開発ガイドラインの連携

医療機器開発ガイドライン

次世代医療機器評価指標

それぞれの基準の目的・スコープ

- 革新的な医療機器の開発の円滑化が目的
- 医療機器の研究、開発の際の工学的評価基準等を示す。

- 革新的な医療機器の開発及び承認審査の迅速化、円滑化が目的
- 品質、有効性、安全性の確保の視点
- 承認に必要な評価項目(と示すことが可能であればその試験方法)を示す

- 承認申請にあたり確認しておくべき評価項目
- (示すことが可能であれば)評価項目ごとの品質、有効性、安全性が確保されていることを示す試験方法

評価項目についての工学的試験方法等
(標準化されていない試験方法については標準化を提案する)

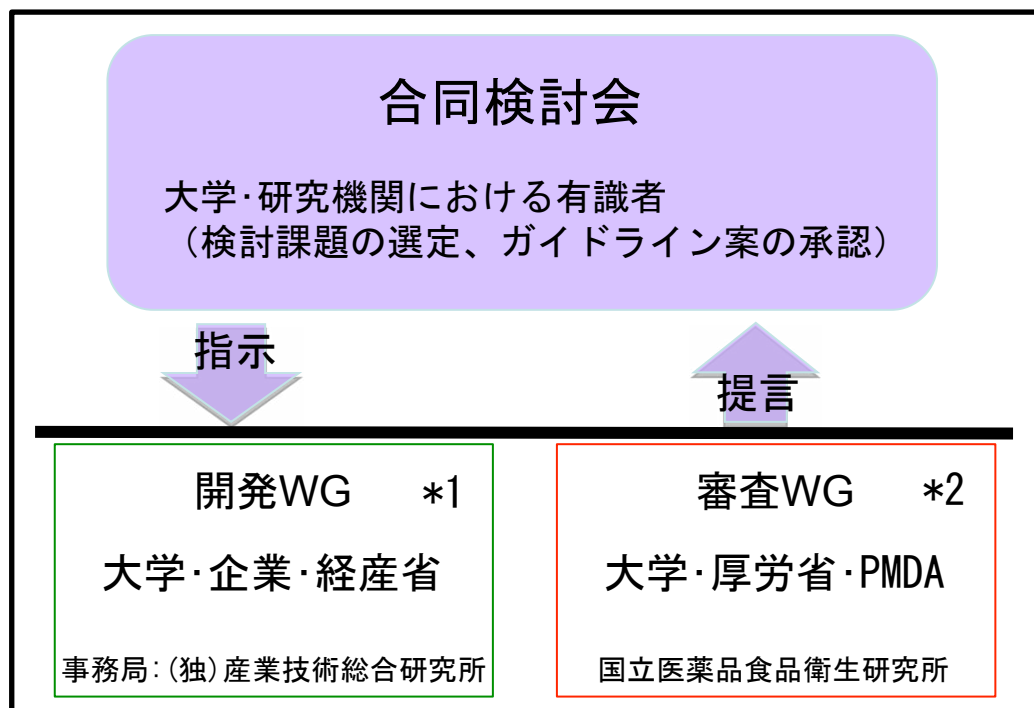
具体的な
内容

開発ガイドラインで示された試験方法と、それに基づき製品ごとに設定される仕様・規格が承認にふさわしいかどうかは、厚生労働省・PMDAが審査において品目ごとに判断

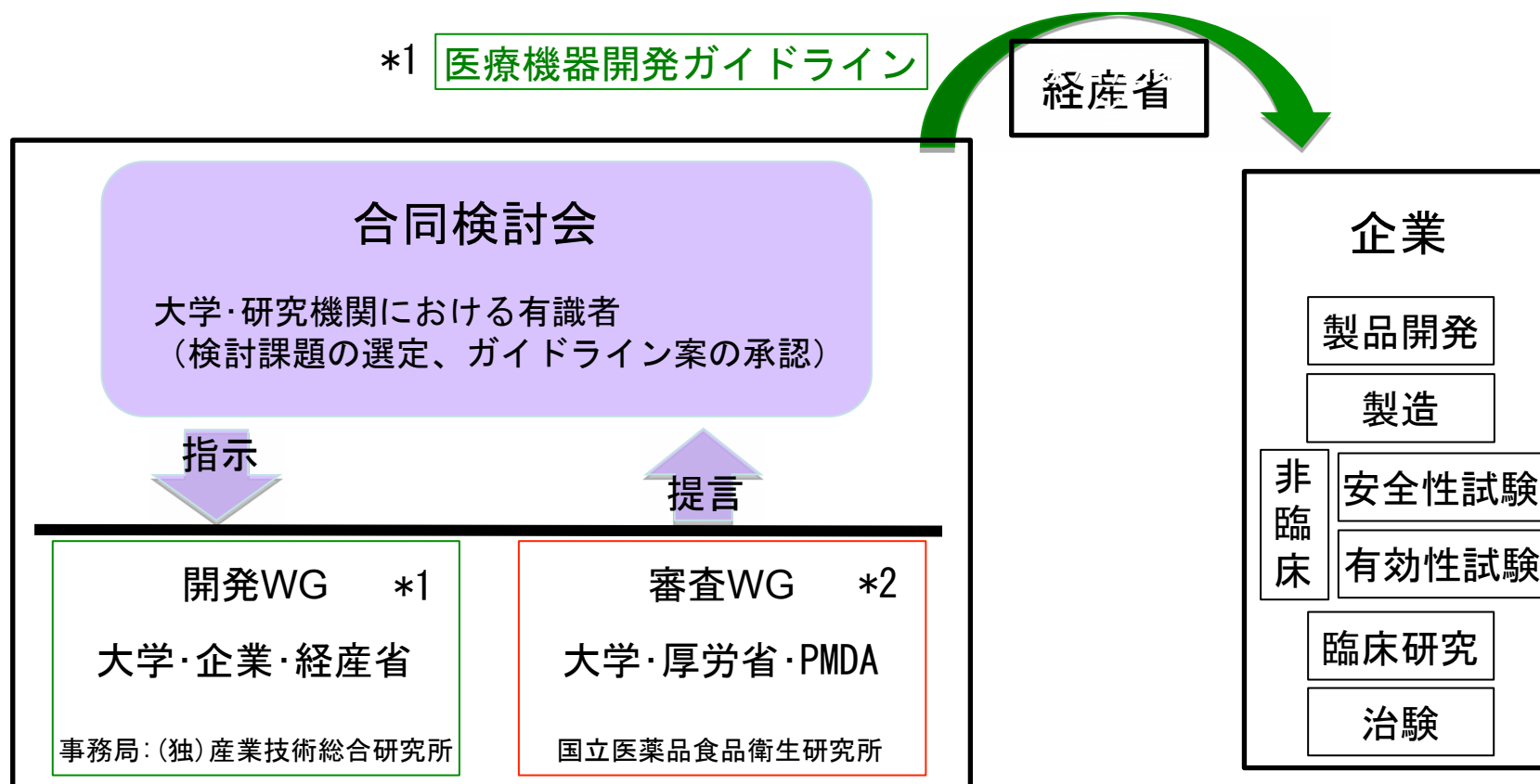
効率的な開発、産業基盤の整備・強化

革新的医療機器の実用化(承認)

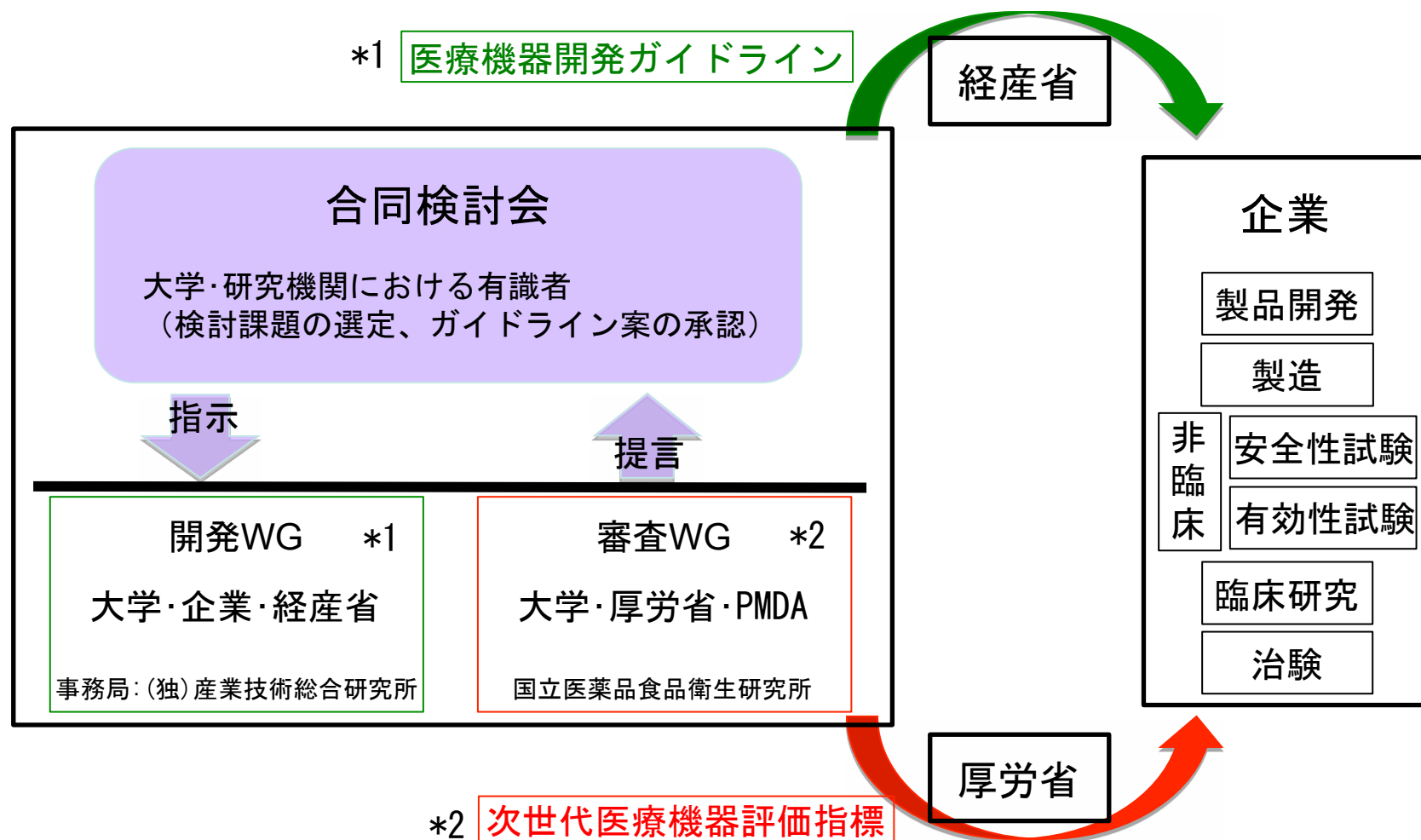
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）
及び次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）
合同検討会



医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省） 及び次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省） 合同検討会



医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省） 及び次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省） 合同検討会



次世代医療機器評価指標の位置づけ

評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

次世代医療機器評価指標作成審査WG

- 評価指標対象の選定
国立衛研、厚労省、PMDAが選定した候補の中から協議のうえ選定
- 委員の選定
国立衛研が委員の候補者を推薦、厚労省及びPMDAとの協議により委員を選定
- 構成メンバー
委員 臨床系委員、工学系委員各4名程度
厚生労働省、PMDA
事務局 国立衛研医療機器部
オブザーバー 産業総合研究所
- 会議の頻度 3～4回/年
- 成果の公表 審査WG報告書、医療機器審査管理室長の通知

審査WGが作成した評価指標（平成17-24年度）

| 評価指標作成分野 | 作成した評価指標 |
|--|--|
| <p>体内埋め込み型能動型機器 テーラーメイド医療用診断装置</p> <p>ナビゲーション医療(手術ロボット)</p> <p>体内埋め込み型材料 再生医療</p> <p>ニューロモジュレーション カスタムメイド</p> <p>コンピュータ診断支援装置 活動機能回復装置 重症下肢虚血疾患治療用医療機器</p> | <p>次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標 DNAチップを用いたRNAプロファイル解析装置の評価指標 骨折整復支援装置に関する評価指標 関節手術支援装置に関する評価指標 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標 骨形成因子(BMP)含有人工骨に関する評価指標(案) 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標 角膜上皮細胞シートに関する評価指標 角膜内皮細胞シートに関する評価指標 関節軟骨再生評価指標 歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標 自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標 神経機能修飾装置に関する評価 整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標 コンピュータ診断支援装置に関する評価指標 活動機能回復装置に関する評価指標 重症下肢虚血疾患治療用医療機器に関する評価指標</p> |

調査研究: ナノ材料を応用した医療機器

平成25年度次世代医療機器評価指標作成事業

【審査WG】いずれも新規課題

- (1) 再生医療: 同種iPS細胞由来網膜色素上皮細胞
- (2) アブレーション用医療機器: 心臓カテーテルアブレーション
- (3) 体内埋め込み型材料: 三次元積層インプラント
- (4) 体内埋め込み型材料: 脊椎インプラント

次世代医療機器評価指標の医療 機器及び医療用診断機器の治験、 申請及び審査における利用例

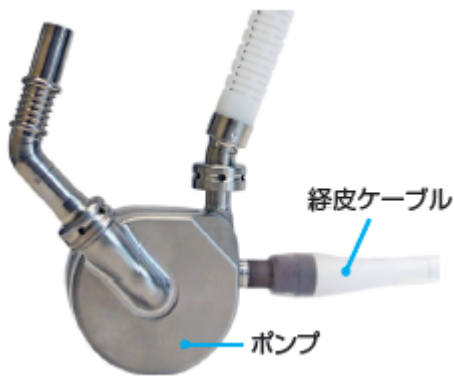
植込み型補助人工心臓システム

埋込み型補助人工心臓の承認

| 申請者 | 販売名 | 申請年月 | 承認年月 |
|--------------------------|--------------------------------|---------|----------|
| 株式会社サンメ ディカル技術研 究所 | 植込み型人工心 臓EVAHEART | 平成21年1月 | 平成22年12月 |
| テルモ株式会社 | DuraHeart左心 補助人工心臓シ ステム | 平成21年9月 | 平成22年12月 |
| Thoratec Corporation | 植込み型補助人 工心臓 HeartMate II | 平成23年7月 | 平成24年12月 |



EVAHEART



DuraHeart



HeartMate II

次世代型人工心臓次世代評価指標

薬食機発第0404002号

平成20年4月4日

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価 指標(評価に当たって留意すべき事項)

- (1)基本的事項
- (2)非臨床試験
- In Vitro評価、 In vivo評価
- (3)臨床試験の要件
- 治験の実施にあたって
- 治験計画書

参考

- 信頼性(耐久性試験)
- 実験動物の例数と期間
- 在宅治療プログラム
- 治験の症例数と期間
- 治験の施設
- 最終評価 (有用性の評価)

審査報告書への引用

DuraHeartの審査報告書

<欧州治験と国内治験における患者背景の比較>

欧州治験における選択基準及び除外基準を「次世代医療機器評価指標の公表について」(平成20年4月4日薬食機発第0404002号)別添1「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」(以下、「ガイドライン」という。)と比較すると、欧州治験では数値による具体的な規定となっているもののガイドラインの規定と同等である。国内治験についても欧州治験及びガイドラインに基づいて設定されている。

EVAHEARTの審査報告書

- 論証的有用性の閾値生存率を60%、本品の期待生存率を90%と仮定したとき、 α (第1種過誤) <0.05 で閾値生存率に対して統計学的に優越性があることを証明するためには16例必要であったが、植込み症例数15例の時点で登録が打ち切られた。
- 機構の質問 予定症例数に満たないピボタルスタディの試験成績により本品の臨床上的有効性及び安全性を評価することは妥当とは言えないと総合機構は考えるが、試験を打ち切って解析を行ない、本品の有効性及び安全性を評価する妥当性を説明すること。
- 申請者の回答 「次世代医療機器評価指標の公表について」(平成20年4月4日薬食機発第0404002号)では「これまでの我が国での実績も考慮すると、症例数は当面安全性を考慮したパイロットスタディの性格を持つものは5例前後、ピボタルスタディは15例前後が適切だと考えられる。」とされている。本治験ではピボタルスタディの植込み症例数15症例はこれに合致している。

HeartMate IIの審査報告書

ポンプの耐久性については、拍動流を生じさせた模擬循環回路に接続し、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」(平成20年4月4日付け薬食機発第0404002号)で推奨される「6ヵ月間、60%の信頼水準で80%の信頼性」を上回る「2年間、60%信頼水準」で95.2%の信頼性が確認された。

評価指標に示された推奨値と申
請者の設定値

耐久性

- 推奨値---80% の信頼水準で80% の信頼性、6ヵ月以上
- 最低限の必要値---60%の信頼水準で60%の信頼性、6ヵ月
- EVAHEARTの実測値---90%の信頼水準で88%の信頼性、2年
- DuraHeartの実測値---80%の信頼水準で84.7%の信頼性、2年
- HeartMate II実測値---60%の信頼水準で95.2%の信頼性、2年

動物実験の例数と期間

- 望ましい例数と期間---使用目的に応じて最低6頭
6ヶ月以上や8頭90日以上
- EVAHEART---仔ウシ10頭最低90日
- DuraHeart---仔ウシ12頭60日
- Heart Mate II---仔ウシ65頭期間不明、仔ウシ3頭
30日

推奨される治験の症例数と期間

| | 適切と考えられる症例数 | エンドポイント測定までの望ましい治験実施期間 |
|-------------------|-------------|---------------------------------------|
| Feasibility study | 5例前後 | 3ヶ月 |
| Pivotal study | 15例前後 | 6ヶ月(当面移植のブリッジ) 12ヶ月、24ヶ月(心臓移植代替治療) |

実際の治験の症例数と期間

| | 症例数 | | エンドポイントまでの治験実施期間 | |
|--------------|-------------------|--------------------|-------------------|--|
| | Feasibility study | Pivotal study | Feasibility study | Pivotal study |
| EVAHEART | 3例 | 15例 | 3ヶ月 | 6ヶ月、 1年、2年(継続) |
| DuraHeart | | 33例(欧州) 6例(日本) | | 13週(主要) 149日、229日(副次)(欧州) 26週(主要、副次)(国内) |
| HeartMate II | | 194例(米国) 6例(日本) | | 180日(米国) 6ヶ月(日本) |

次世代型人工心臓の開発ガイドライン及び 評価指標に対する申請者からのコメント

申請者A

- 当時臨床開発に関わった方の意見
治験症例数の設定があり、少数例治験実施について、申請・産学での合意も含めて、迅速な実施となった。
策定された「ガイドライン」が早期に通知発令となったため、その後のPMDA審査が迅速に行われた事は産学ともに大きなメリットとなった。
- 当時薬事申請に関わった方の意見
ガイドラインは有用であった。
もし、ガイドラインなければ、審査担当者が「必要なデータがこれで十分か」という点に迷いが生じて、際限なくデータを要求したのではないかと思われる。一方、今のガイドラインで十分かと言われると判断に迷う。もっと細かい点まで明解に決めてくれれば、もっと審査が楽になる(臨床が不要になったりする)かもしれないと期待する反面、あまり細かく決められても、開発の流れに合わず、新たな製品を開発した場合に邪魔になる可能性があるように思える。

申請者B

- 当時設計開発に関わった方の意見
開発ガイドラインが策定され、適用すべき規格や試験のサンプルサイズなどが設定されており、前臨床試験を計画するうえで非常に有用であった。
- 当時臨床開発に関わった方の意見
治験症例数の設定があり、少数例治験実施について、申請・産学での合意も含めて、迅速な実施となった。
開発ガイドラインの策定に続いて評価指標が早期に通知発令となり、その後のPMDA審査が迅速に行われた事は産学ともに大きなメリットとなった。
- 当時薬事申請に関わった方の意見
新規の医療機器であるため、どの様なデータによって有効性・安全性を示せば良いのか申請側も審査側も迷うところであった。ガイドラインによって必要なデータの拠り所となったので、ガイドラインは有用であった。

全体として、植込み型補助人工心臓という新規の医療機器が研究段階から実用化されつつあるタイミングで、産学官が一体となって開発ガイドライン、評価指標ガイドラインが策定されたことは、非常に有効に作用したと考える。

遺伝子診断用DNAチップの例

DNAチップの承認

| 申請者 | 販売名 | 申請年月 | 承認年月 | 用途 |
|---|---------------------|---------|---------|----------------------------------|
| ロシュ・ダイア グノス株式会 社 | AmpliChip CYP450 | 平成19年2月 | 平成21年5月 | 薬物代謝酵素シト クロムP450の遺伝 子型の測定 |
| 第一化学薬品 株式会社、株 式会社東芝、 東芝ホクト株 式会社 | クリニチップHPV | 平成19年5月 | 平成21年5月 | ヒトパピローマウイ ルス遺伝子の検出 と型判別の測定 |

DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標

薬食機発0404002

平成20年4月4日



AmpliChip CYP450



DNAチップカセット



医療用DNA検査装置

クリニチップHPV

平成18年度第1回次世代医療機器評価指標検討会 テーラーメイド医療用診断機器 (DNAチップ) 審査WG 議事概要

今後の議論の進め方に関する話し合い

FDAのP450の例を参考に、ジェノタイピングの装置に関する基準を考える。また、申請が予定されている東芝と第一化学のパピローマウイルスのジェノタイピングのケーススタディを行なう。

P450の例を元に、数値目標ではなく確認すべき事項のとして評価指標をジェノタイピングについて作成願いたい。

活動機能回復装置に関する評価指標

薬食発0529第1号

平成25年5月29日

ロボットスーツ「HAL-HN01（医療用HAL）」について

- 開発者、供給者
筑波大学 山海嘉明教授、サイバーダイン（茨城県筑波市）
- 機能
リハビリ用のロボットであり、筋肉を動かそうとする脳の微弱な電気信号を皮膚表面につけたセンサーで感知し、患者が意図した筋肉の動きを予想し、モーターで力を加えて動きを補助する。
- 治験機関、治験内容
国立病院機構 新潟病院など全国10病院で2013年3月から開始，希少性の神経や筋肉の難病で、歩行が困難な18歳以上の30人を対象に、装着時のリハビリが、未装着と比べてどれほど歩行距離の回復などに役立つかを検証

ご清聴ありがとうございました

