

資料2

PMDA 科学委員会 第4回医療機器専門部会
2013年6月12日(水)10時~12時
@PMDA 6階西側会議室



医療機器の ベネフィット・リスク評価の 考え方と課題

早稲田大学 特命教授

東京女子医科大学 名誉教授

笠貫 宏

臨床医の立場からレギュラトリーサイエンスへ

医療(医学の社会的適用)は
患者さんのためにある

医師は患者さんに
全人的 キュア・ケアを提供する
(細胞—臓器—全身—精神的—社会的)

患者さんから人間学
そして、人類学を学ぶ

患者さんのために先端的医薬品・
医療機器・再生医療の研究開発を進める

レギュラトリーサイエンスは患者さんのためにあり、
“生命倫理・医の倫理・医療倫理”が基盤となる

植込み型除細動器 (ICD) の歴史

1967 1970 1980 1990 1995 2000 2005

1967 植込み型除細動器の概念 (Mirowski)

1969 実験モデル成功 (Mirowski)

1970 経静脈カテーテルによる除細動

1976 イヌ実験における植込み成功

First in Man
(3年間)

1980 臨床における植込み成功 (AID)

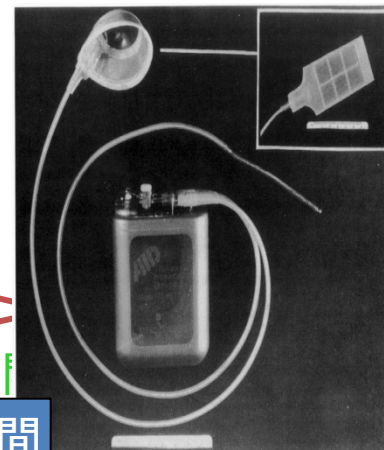
第1世代

1982 カルディオバージョン機構の

1985 FDA認可

5年間

1986 Ventak AICD 植込み



1981

1988 Ventak 1550

1990 Ventak P

日本治験開始

1993 PCD

1994 PRX-II

心臓再同期療法 (CRT)

第4世代

第5世代

2001 FDA認可



日本における植込み型除細動器

ライフ
サイクルが
短い



日本

承認1994

承認2003

保険適応1996

保険適応2004

日本におけるICD導入の過程

1985年 米国FDAがICDを承認
1988年 日本ペースング・電気生理学会アンケート調査
1989年 日本ペースング・電気生理学会臨床試験ガイドライン
1990年1月 日本で臨床試験(G社)開始
1993年2月 薬事申請 1991年10月 臨床試験(M社)開始
1994年7月 薬事承認 1994年2月 申請
1994年8月 保険償還申請 1995年1月 承認
1995年 日本ペースング・電気生理学会 厚生省へ保険適応要望書提出

1996年11月 保険適用

デバイスラグ: 9年
保険償還: 11年

メーカー: 高価格 ⇨ 低価格
行政: 高度先進医療 ⇨ 保険適用
学会: 保険適用 ⇨ 施設基準・医師基準
ガイドライン

当時の学会での論議

- 医行為は医師の独占業務であり、医療機器の選択は医師の裁量権に属する。
- 医師の学術団体である学会が医師・施設基準を申し出ることには反対である。
当時ペースメーカー植込み施設数は約3000施設で学会参加施設は約1000(現在でも約2700、植込み数約57000人)

➡ 医師のプロフェッショナルフリーダムには自立性のみならず自らを厳しく自律する自律性が不可欠である

東京女子医大における導入からわが国におけるCRT承認の経過

1997年10月16日 臓器移植法施行 心臓移植実施施設に認定
同年8月 内科・外科による重症心不全のすべての治療戦略について徹底的なレビューと評価→①ACE阻害薬・ARB ②β遮断薬(carvedilol)
③PDE阻害薬などの強心薬 ⑤Batista手術 ⑥人工心臓 ⑦心臓移植
④両心室ペーシング(症例報告、8例中4例成功) PACE 19:1748, 1996

•我々の施設での経験(1999年10月から)
•2000年2月までに発表された海外の2つの臨床研究

日本心臓ペーシング・電気生理学会(現日本不整脈学会)・日本心不全学会

「ペースメーカーによる心不全治療委員会」設立へ

目的: 両心室ペーシングの位置づけを明らかにし、できるだけ早い保険償還を可能とし、わが国における健全な普及をはかる厚生労働省メーカー(5社)

2001年3月 MIRACLE試験結果(RCTによる生存率改善の検証)発表
6月 MIRACLE試験を受けて日本メドトロニックが InSyncを薬事承認申請
7月 MIRACLE試験を受けてFDAがInSyncを認可

日本心臓ペーシング・電気生理学会会頭、日本心不全学会 理事長、ペースメーカーによる心不全治療委員会委員長名で厚生労働省へ「両心室ペーシングシステムの迅速な承認審査」を求める要望書提出

優先審査へ

2002年5月 FDAがICD機能付き両室ペースメーカーを認可

デバイスラグ 14ヶ月

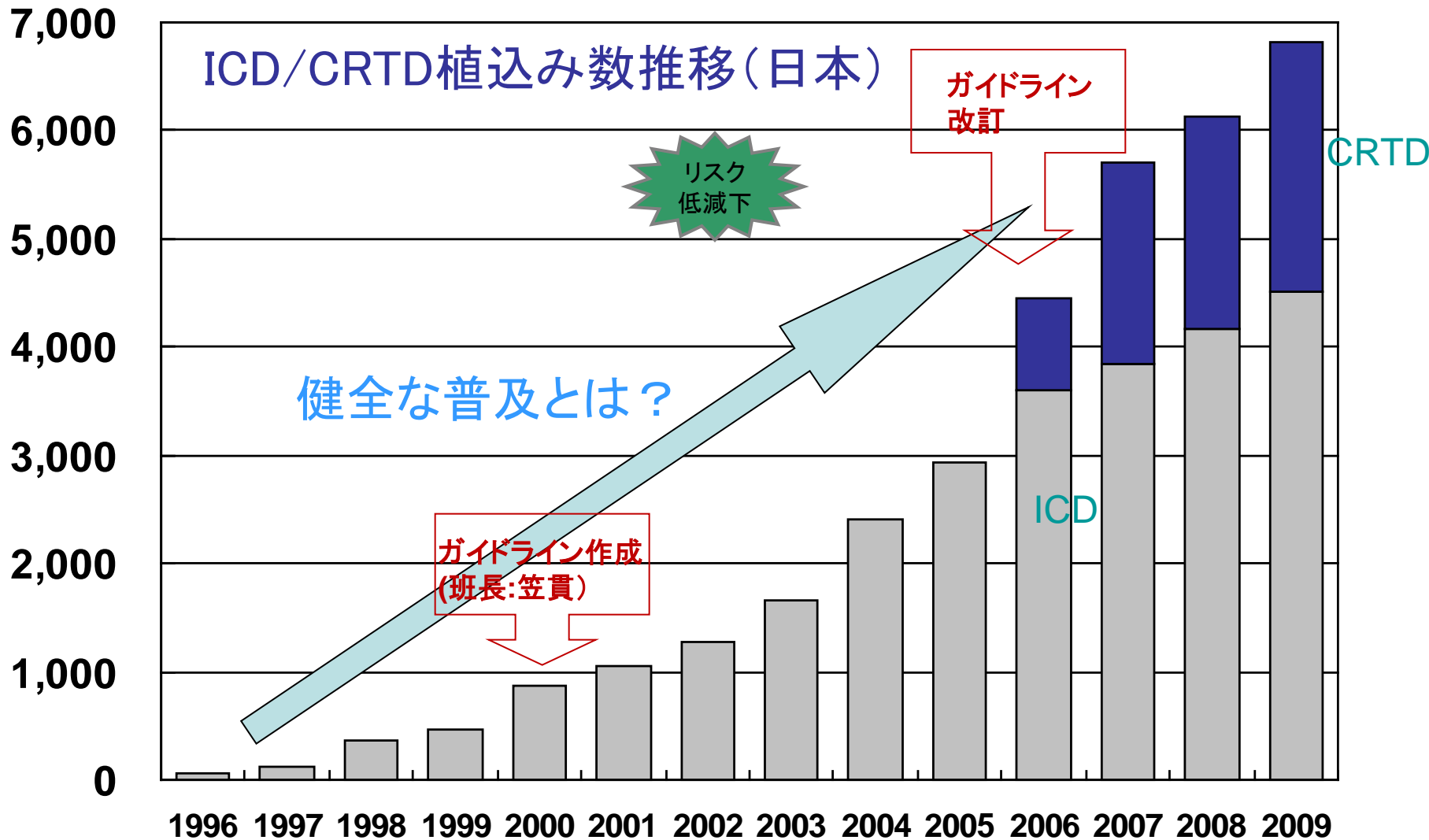
2003年2月 「メドトロニック InSync 8040薬事申請」が厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医療機器体外診断薬部会を通過優先審査へ

2003年5月23日 「メドトロニック InSync 8040」薬事承認

保険審査 9ヶ月

2004年4月1日 「両室ペースメーカーシステム」保険償還

医師・学会の努力で健全な医療機器の普及が可能である



日本のエビデンスにより、日本では冠動脈疾患が少なく特発性心室細動が多い

臨床医から望ましい医薬品・医療機器の規制を考える

厚生労働省 (MHLW)

- ・薬事・食品衛生審議会委員—薬事分科会委員
- ・医道審議会—薬剤師分科会委員
- ・ニーズの高い医療機器等早期導入に関する検討会委員

医療機器・体外診断薬部会
(平成19年3月より:部会長)

医療機器・安全対策部会
└─ 安全対策調査会 (部会長)

医薬品再評価部会委員

医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

不具合検討会委員
専門協議委員
不具合評価体制に関する検討会委員

国土交通省・ 内閣府

航空身体検査基準検討委員会
航空身体検査証明委員会委員
苦情検討委員会専門委員

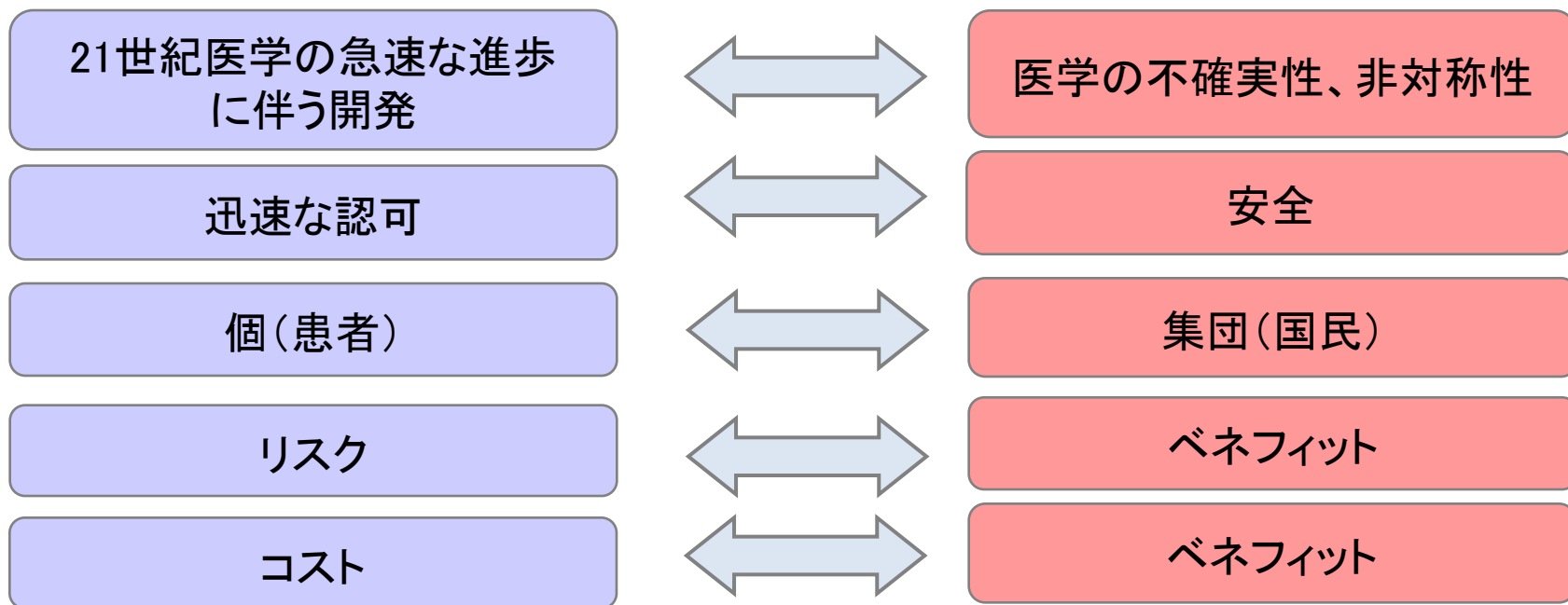
(財)医療機器センター

医療機器産業研究所運営委員会委員長

(社)薬学教育評価機構

総合評価評議会評議員委員会委員

患者・国民のために医薬品・医療機器の規制



科学技術・医学・医療の不確実性

レギュラトリーサイエンス

国民の健康の維持・推進

医薬品・医療機器の規制

説明責任・公平性・中立性・透明性

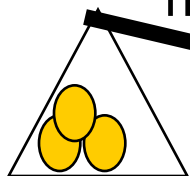
医療機器の承認と安全対策の関係

承認

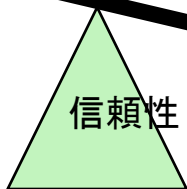


市販後安全対策

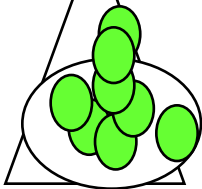
risk / benefit



安全性



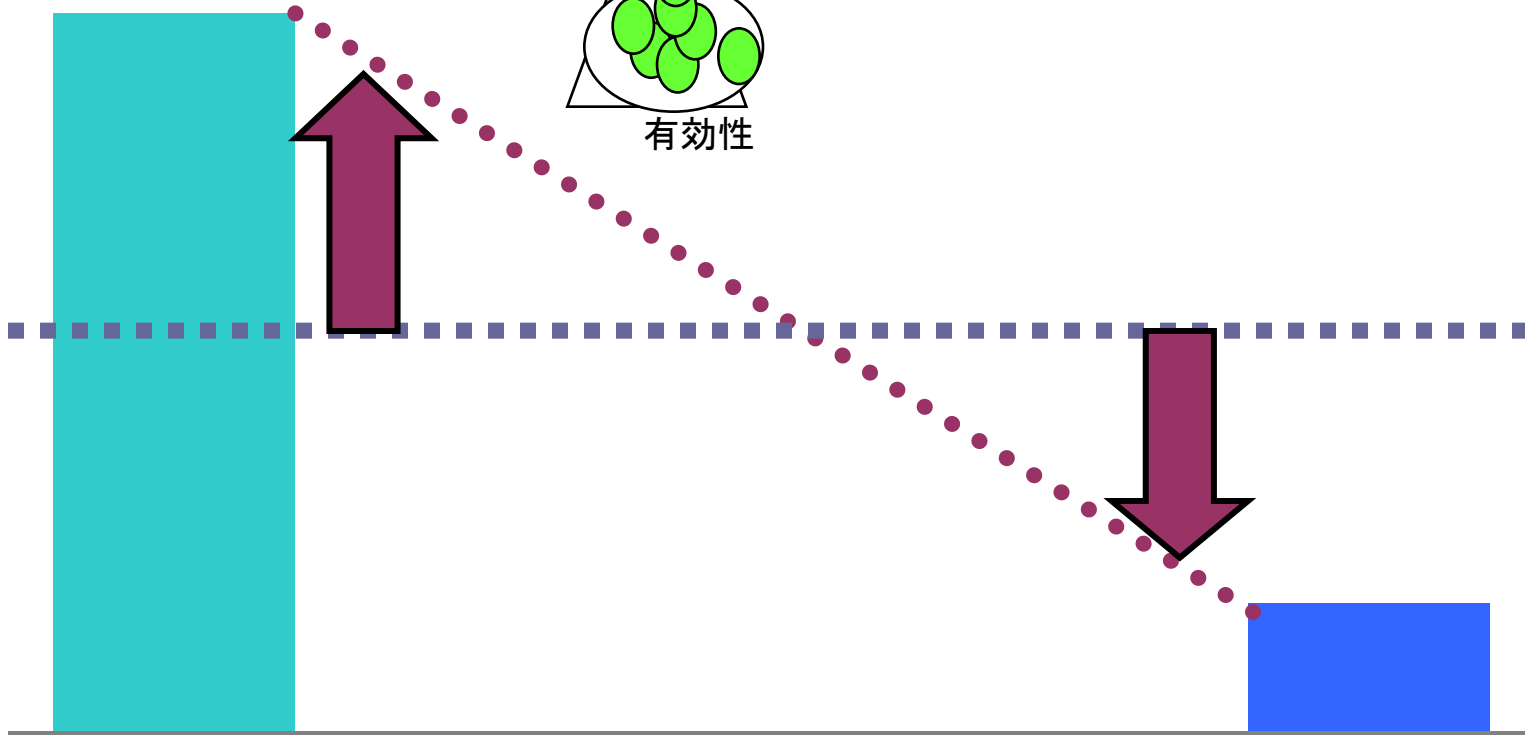
信頼性



有効性

日本では
これが
困難である

適正使用
施設基準
施行医師
ガイドライン
全症例登録他



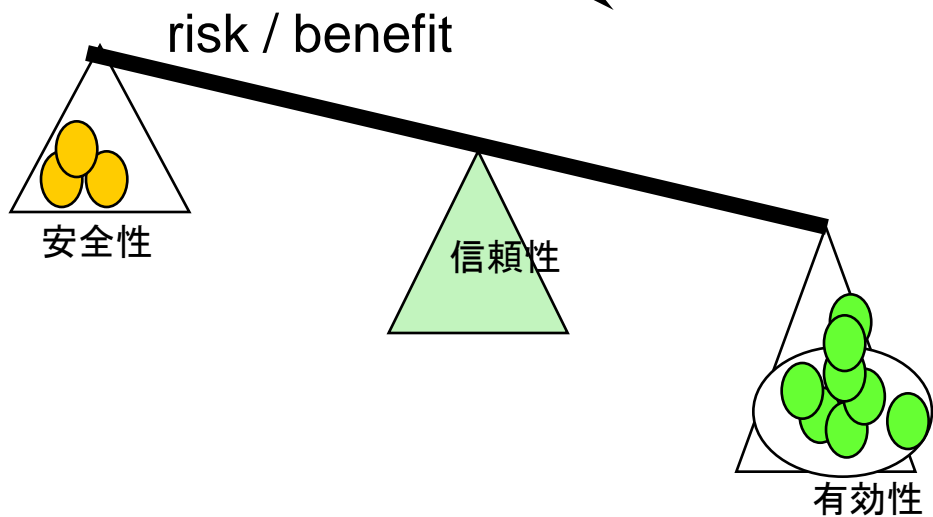
医療機器診体外断薬部会部会長

医療機器安全対策部会部会長

医療機器の承認と安全対策の関係

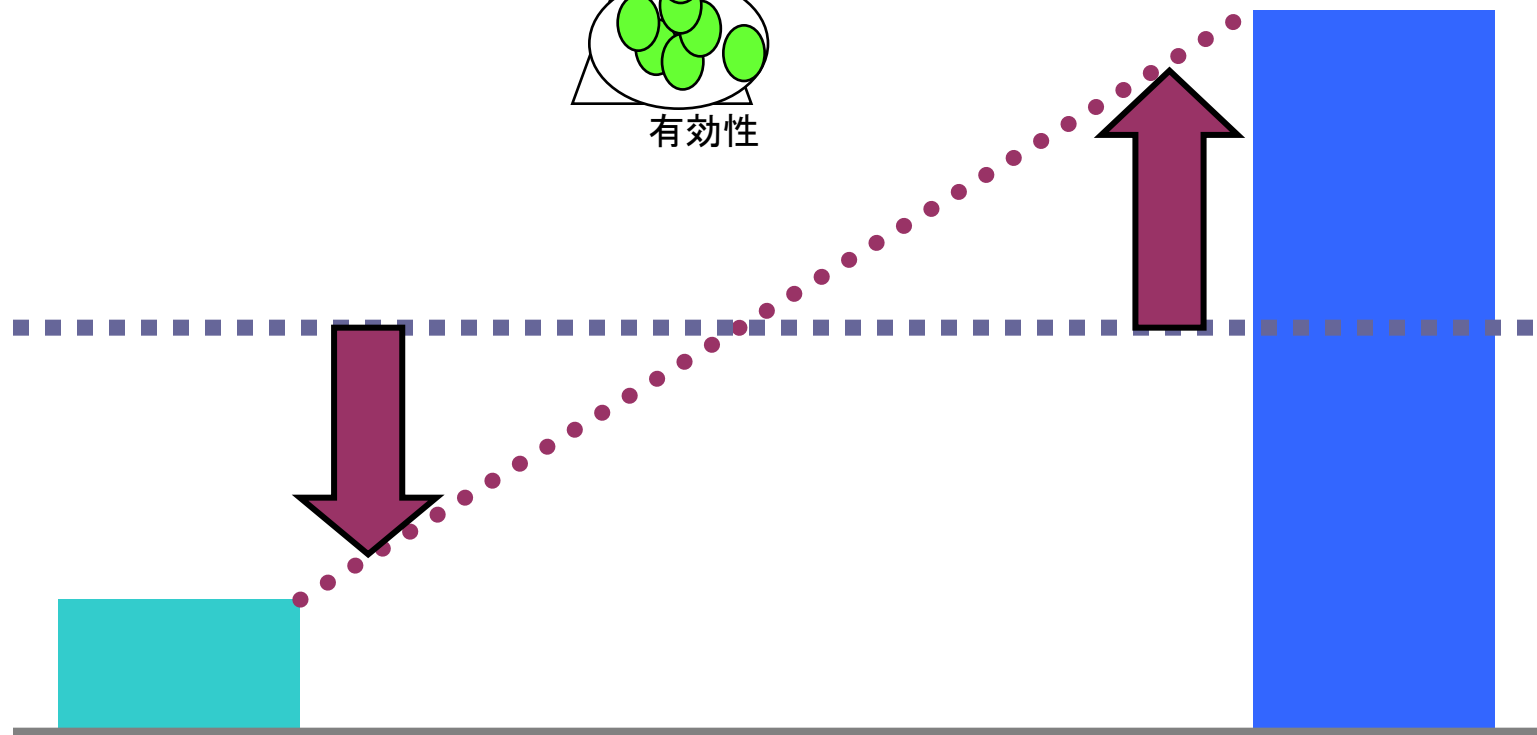
承認

市販後安全対策



日本では
これが
困難である

- 適正使用
- 施設基準
- 施行医師
- ガイドライン
- 全症例登録他



医療機器診体外断薬部会部会長

医療機器安全対策部会部会長

東京女子医科大学・早稲田大学連携
先端生命医科学研究教育施設

Tokyo Womens Medical University /Waseda University
Joint Institution for Advanced Biomedical Sciences(TWIns)



2008年3月15日 竣工式

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院
共同先端生命医科学専攻
(2010年4月 日本第1号の共同大学院)

医療における科学としての レギュラトリーサイエンスを体系化

1987年:内山充氏

規制政策に科学的根拠を与える”行政科学“の側面と
既存の基礎科学や応用科学とは異なる“評価科学”の側面を持つ

《東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院シラバス(2010年4月)》

医療レギュラトリーサイエンス 概要・到達目標

- ◆ 医療技術の急激な進歩、社会構造、価値体系の変化のもと行政による新たな規制と調整(最適化)が求められている。
- ◆ 医療にかかわる先端科学・技術が、人・社会へ真の利益をもたらすための予測・評価・決断科学である。
- ◆ 新医療技術のリスク/ベネフィット/コストの評価及び社会と関連する諸問題を、科学的根拠に基づいて解決するために、自然科学と人文社会科学を網羅する極めて学際的な領域であり、未だ学問体系は確立されていない。
- ◆ 21世紀において、急速に進歩する医学、理工学、薬学等の自然科学と、複雑化、多様化する人文社会科学を融合した新たなサイエンスとして創造することを到達目標とする。

科学技術基本計画(2011年8月)

「科学技術を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測・評価・判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」

科学としての目的・目標 —— 成果 (内山充氏)

● 基礎科学(Whyの科学)

疑問に答え、機序・本質と法則性を解明
実証をもとに、新規性を求める——正しい理論

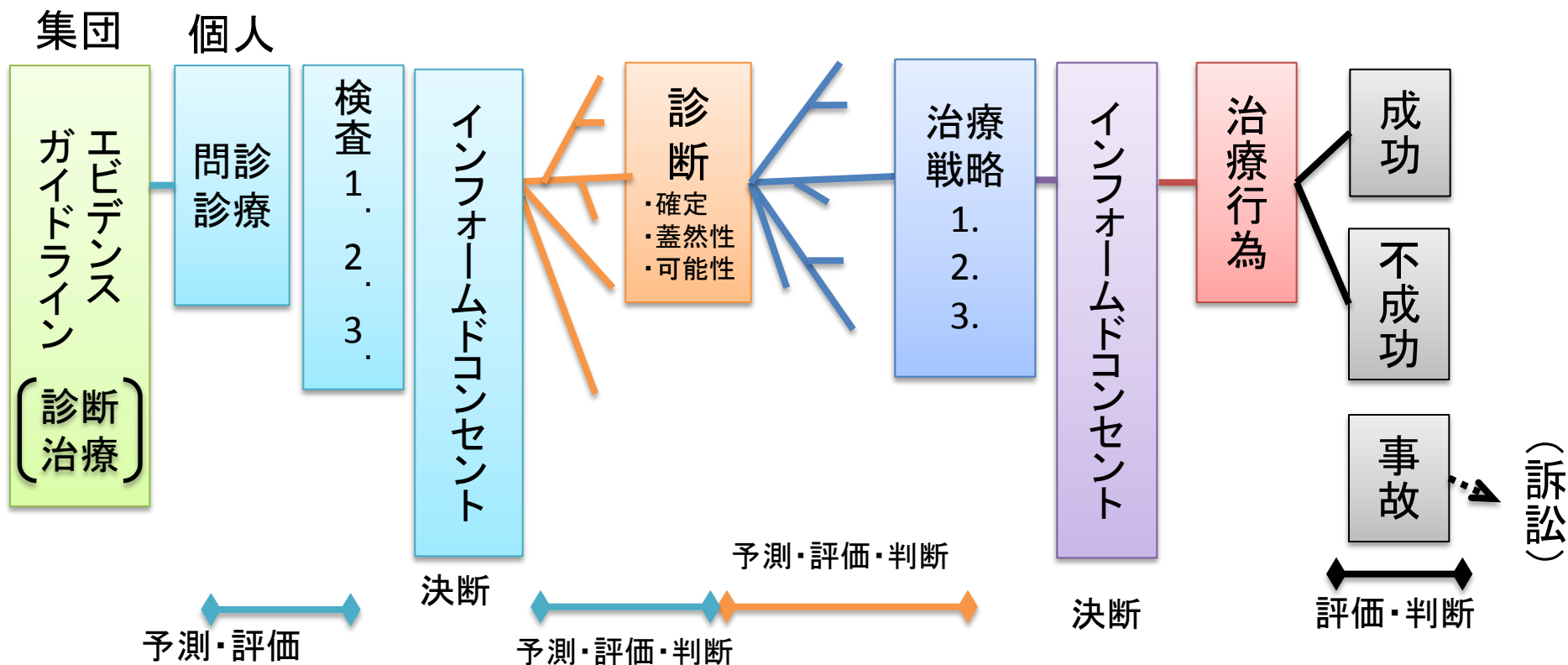
● 応用科学(Howの科学)

願望を実現し、技術と産物を創出
不可能を可能にし、有用性を求める——新技術

● レギュラトリーサイエンス(Whichの科学) ???

科学技術を、人間と社会に最適化
既存の科学とは異なる価値尺度
科学的根拠による正確な予測・判断——適正な評価
研究面は評価科学、実践適用は行政規制や開発管理

EBMに基づく医療行為における予測・評価・決断プロセス



医療行為は基礎科学でも応用化学でもない
Whichの科学である。
医療の現場は自然科学・社会科学の
融合そのものである

決断における積極的 (PROACTIVE) なアプローチの要約

	段階	型と考え方	ツール
第1段階 PRO			
P Problem (問題)	問題点の定義	なにもしなければどうなる？ 問題があるのか？	“バルコニーに出る” 帰結表、略図、一覧表により視覚化する
R Reframe (再構成)	さまざまな視点からの再構成	患者、医師、部局、病院、医療費 支払い者、社会の視点を考慮する	決断に関係ある人々と話し合う 彼らに歩み寄る 彼らの視点を理解する
O Objective (目的)	目的の明確化	診断の正確性、医療の有効性、 ミクロ経済学とマクロ経済学、心理社会的、政治的、倫理的、哲学的側面を考慮する	関係者に“なぜ？ゴールは何か？”を尋ねる 手段としての目的と、本質的な目的を区別する

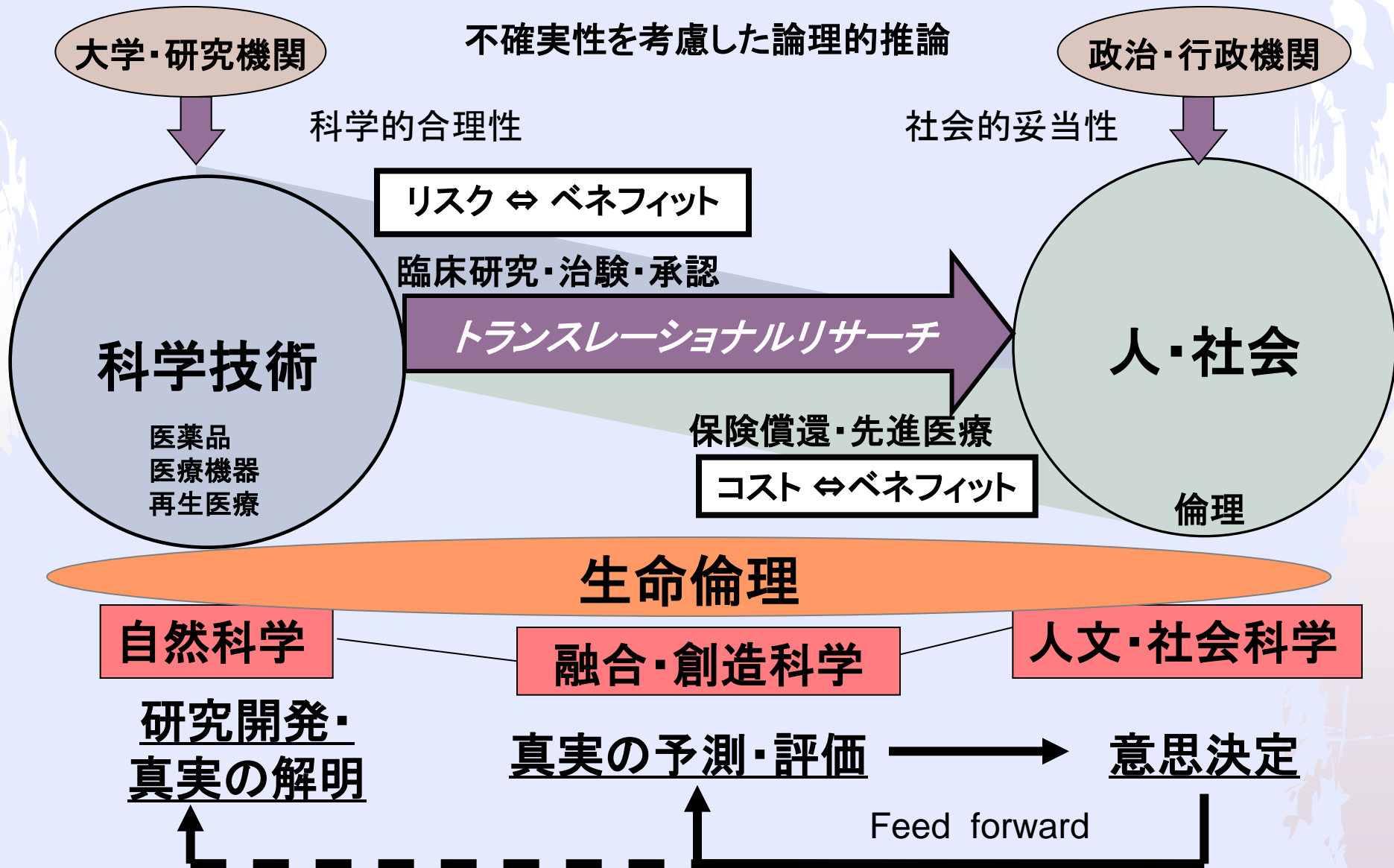
決断における積極的 (PROACTIVE) なアプローチの要約

段階		型と考え方	ツール
第1段階 PRO			
P	Problem (問題)	問題点の定義 なにもしなければどうなる？ 問題があるのか？	“バルコニーに出る” 帰結表、略図、一覧表による相対化
第2段階 ACT			
A	Alternatives (選択肢)	すべての関連する 選択肢の考慮	経過観察、介入、情報の入手 異なった診断補助検査の組み合わせ、 順序、陽性基準
C	Consequences (帰結) Chances (可能性)	疾患と事象のモデル化 事象の確率の推定	論理的思考と水平思考 批判する前のブレインストーミング
T	Trade-offs (トレードオフ)	トレードオフの 関係になっている 数値の同定と 計算	疾患と事象のモデル化 事象の確率の推定
		アウトカムの価値づけ 期待余命 生活の質 金銭上の費用	バランスシート 決断樹 ベイズ理論による確率の修正 メタ分析 マルコフ、モンテカルロ、マイクロシミュレーションモデル
			バランスシート メタ分析 効用値評価 費用分析

決断における積極的 (PROACTIVE) なアプローチの要約

段階		型と考え方	ツール
第1段階 PRO			
P	Problem (問題)	問題点の定義 なにもしなければどうなる？ 問題があるのか？	“バルコニーに出る” 帰結表、略図、一覧表による相対化
第2段階 ACT			
A	Alternatives (選択肢)	すべての関連する 選択肢の考慮 経過観察、介入、情報の入手 異なった診断補助検査の組み合わせ おま 順序 隠性基準	論理的思考と水平思考 批判する前のブレイン ストーミング
第3段階 IVE			
I	Integrate (統合)	エビデンスと価値の統合 定性的 定量的	バランスシート 平均化:期待値の計算
V	Value (価値)	期待値の最適化 望ましいアウトカムを最大にする 望ましくないアウトカムを最小にする	刈り込み:選択のために決 断基準を決定する 多属性アウトカム
E	Explore (解析) Evaluate (評価)	前提の検証と不 確実性の評価 ばらつきを評価する 確率変数を評価し、構造上の不確 実性をモデル化する	一次元、二次元、三次元感 受性分析 確率分布に基づく感受性分 析 モンテカルロ分析とマイク ロシミュレーション

科学としての医療レギュラトリーサイエンス



医療レギュラトリーサイエンスの意義

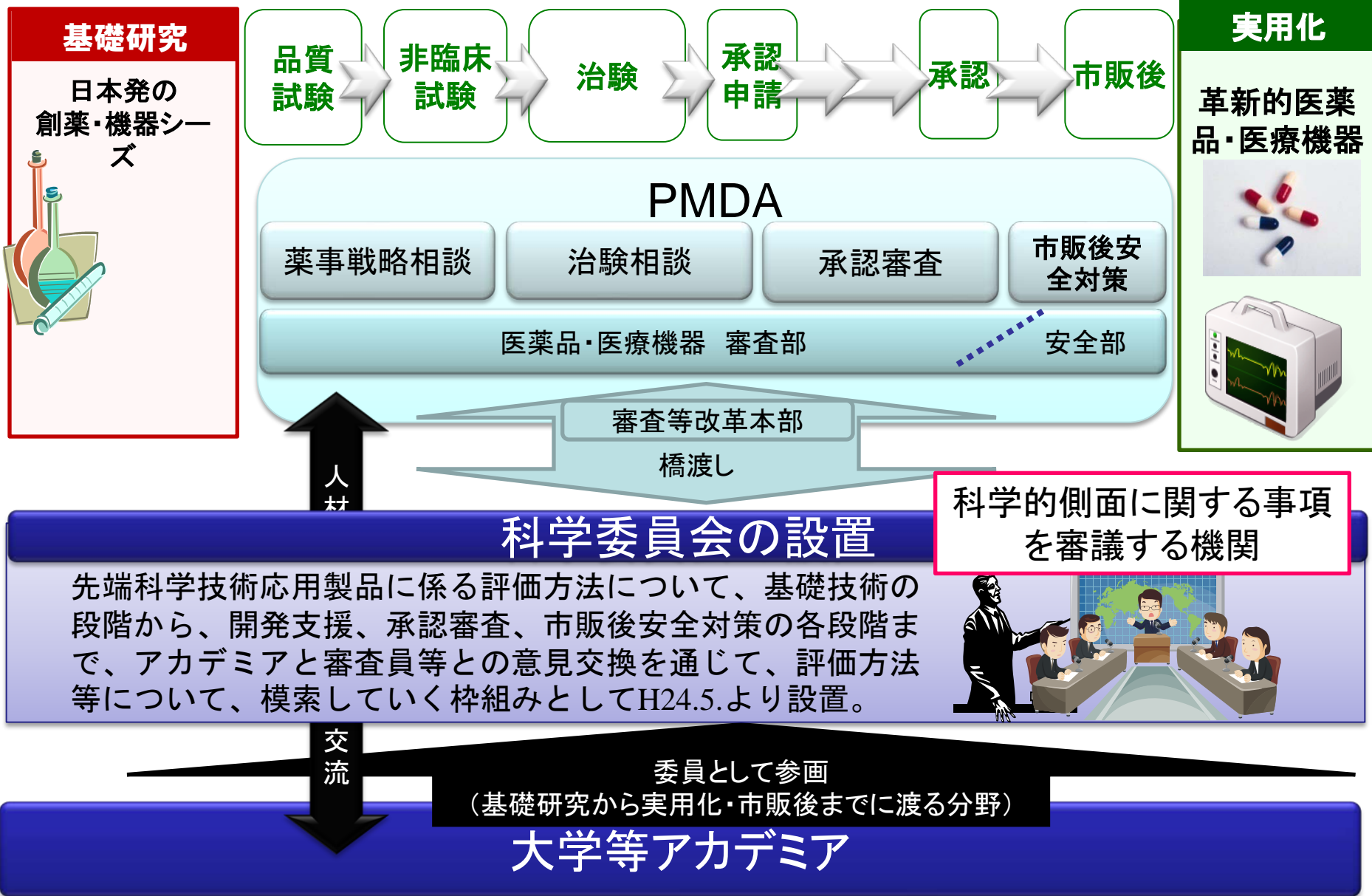
- I. リスク／ベネフィットとバランスの評価(薬事法、医療法)
 - ①承認前:品質・有効性・安全性の評価(アイディアルワールド)
リスク・ベネフィットの比較考量
 - ②市販後:品質・有効性・安全性の評価(リアルワールド)
安全性監視計画・リスク最小化計画
医療安全との連携(医療法)
- II. イノベーションとレギュレーションの関係性と評価
イノベーションに伴い必要となる規格と安全のための規制
- III. コスト／ベネフィットの評価(保険法、医療法・医師法)
保険償還前:画期性・有用性等の評価
保険償還後:費用対効果の評価
- IV. 薬事法、保険法、医療法、医師法等医事法の関係性評価と調整
- V. 国際調和活動の評価と調整
- VI. 医療における科学技術コミュニケーションの導入
- VII. その他(健康被害救済制度、知財問題等)

イノベーションとレギュレーションの科学



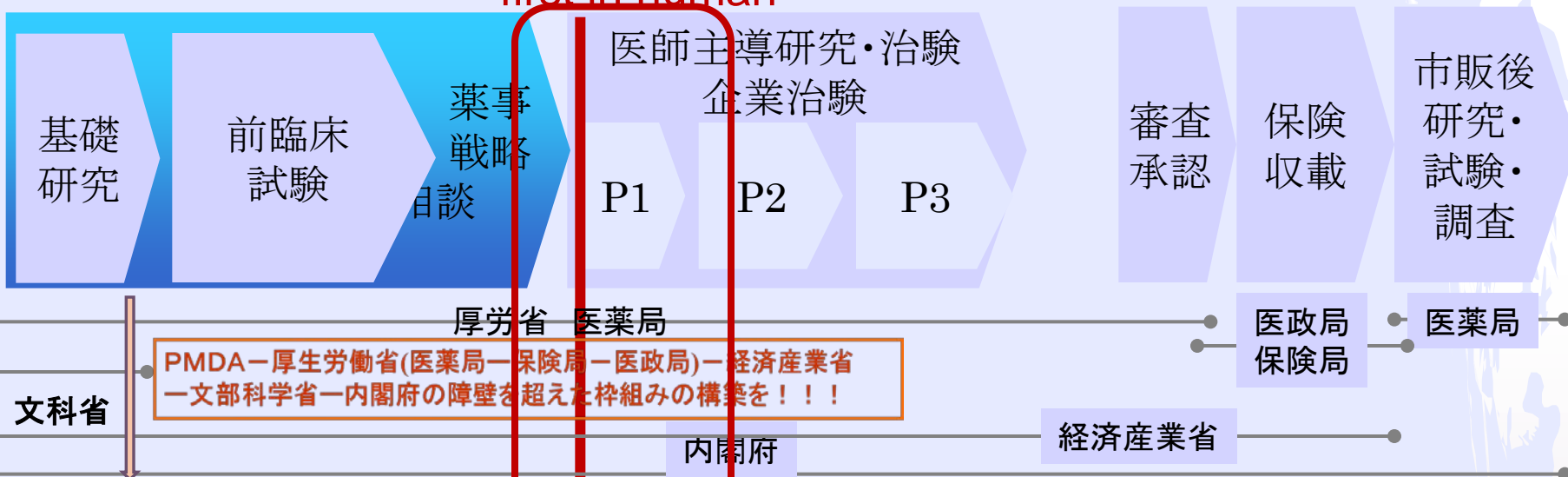
PMDAの医療イノベーションへの対応

出典：PMDA 平成24事業年度 第2回 運営評議会 資料2「科学委員会及び専門部会の開催状況」

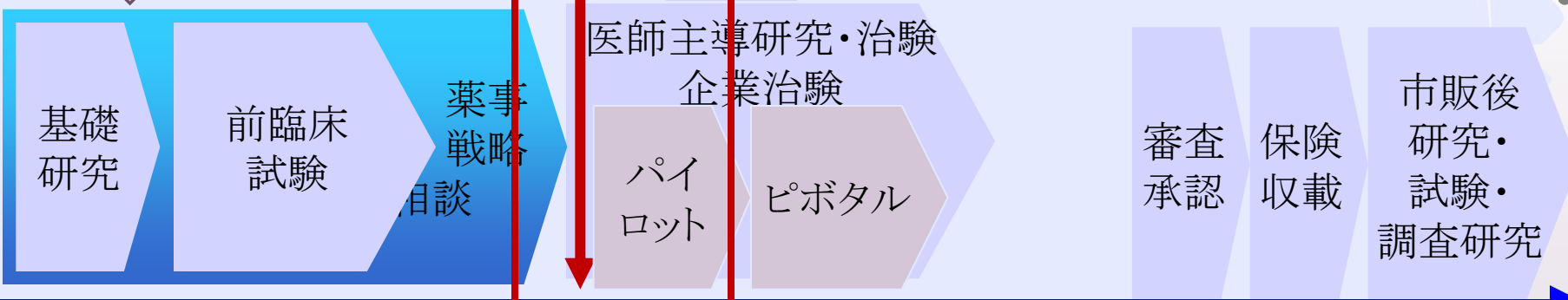


医薬品と医療機器の研究開発プロセス

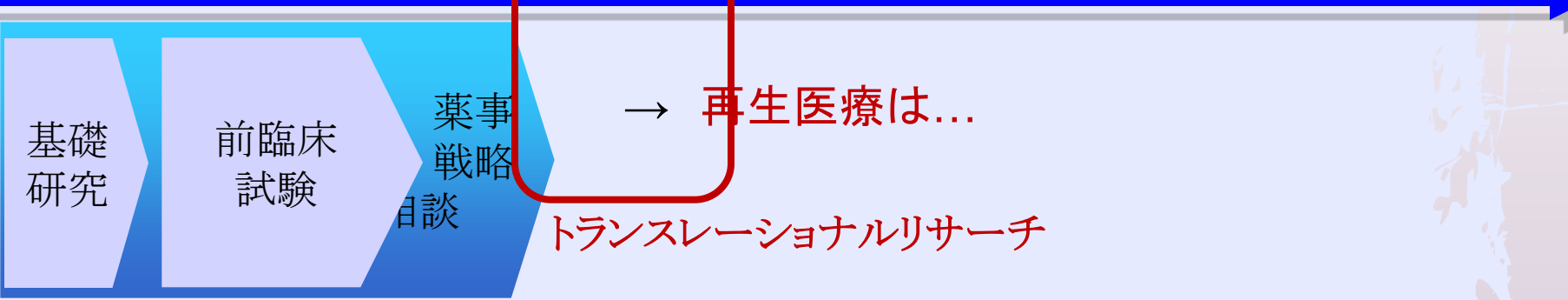
《医薬品》



《医療機器》



《再生医療》



医療機器と医薬品の特性、再生医療の特性は？

	医療機器	医薬品	再生医療
効果	物理的、機械的効果	薬理効果	
研究開発の視点	新規開発、改良改善	新規開発	
研究開発の場	臨床現場	研究室	
開発形態	幅広要素技術の移転	独自開発	
モノの違い	幅広い要素材料	化学的	
開発期間	比較的短い	比較的長い	
毒性試験	なし	あり	
臨床試験			
人種差	なし	あり	
保険償還価格	機能別分類技術的に包含	銘柄別薬価	
ライフサイクル	短い	長い	
改良・改善	継続的な改良改善可	なし	
保守・廃棄	メンテナンスが必要	特になし	
医療機関内の管理	ME部門が少ない	薬剤師における一元管理	
教育	特定学部なし、理工学部	薬学部	
使用方法	操作方法習得が必要	用法用量	
不具合・副作用	不適正使用が多く、判断困難	副作用の判別可能	
救済制度	なし	あり	
リコール	比較的多い	稀	

医療機器と医薬品の特性、再生医療の特性は？

	医療機器	医薬品	再生医療
	医療機器	医薬品	
試験目的	探索的	仮説検証的	
試験方法	フィージビリティースタディ ピポタルスタディ	第1相、第2相、第3相	
症例数	小規模	大規模	
対照	不可能か不適切	プラセボ、既存薬、RCT、大規模	
変更	特に初期段階では重要かつ望ましい	きわめて限られる	
医師の技量	学習曲線・習熟度が関係	ほぼ無関係・厳格な標準化	
費用/症例	大きい	小さい	
統計処理	限界あり	確率	
リコール	比較的多い	稀	

アメリカでの製品開発過程における 臨床試験

- **コンセプト段階** — 探索研究
- **試作品段階**
 - 開発実行可能性臨床試験 (**開発フィージビリティ試験**)
- **前パイロット試験**
 - 製造実行可能性臨床試験 (**製造フィージビリティ試験**)
医療機器のある特性又はその特性がうまく運ぶか (機能するか) どうかを 確かめるための試験。医療機器の設計概念を証明するため、仮説の確立、製品設計の改良、症例数設定のためなどのために行われる。
- **パイロット段階** — **主要 (pivotal) 試験**
 - 医療機器の承認申請のための主要軸としての試験。
- **生産段階** — 市販後調査研究

臨床研究・試験のエビデンスのレベル

1. 観察研究

① 記述研究：症例報告・ケースシリーズ

② 分析疫学的研究：コホート研究、
症例対象研究、生態学的研究
生態学的研究、横断研究など

2. 実験(介入)研究

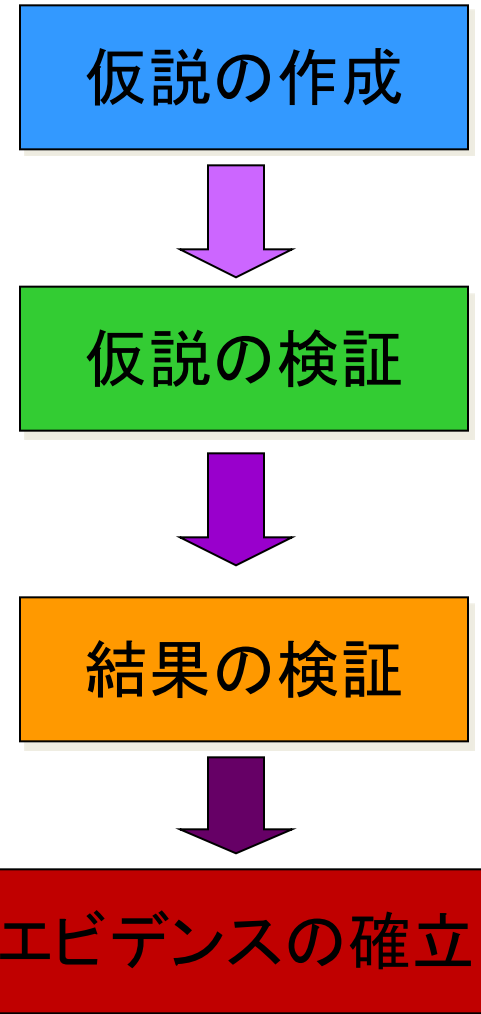
① ランダム化比較試験

② 非ランダム化比較試験

3. データ統合型研究

① メタ分析

② 決断分析、費用効果分析



医療機器・体外診断薬部会と医療機器安全対策部会の部会長としての経験から

医療機器の薬事承認と市販後安全対策は緊密な相互関係を有する

1. 審議品目の臨床評価データは多岐にわたる。国内ピボタル試験のみ、海外ピボタル試験のみ、海外ピボタル試験＋国内補完的試験の順に多く、文献のみもある。国際共同治験は極めて少ない。
2. 「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」による選定品目が増えている。
3. 承認条件（医師・医療機関・講習・全症例登録）がないのは約1/4に過ぎない。約半数は医師、医療機関に条件がつけられ、全症例登録は約1/3を越える。
4. 日本発の革新的医療機器は非常に少ない。「EVEHEART」は「開発ガイドライン・評価指標・市販後安全対策」をパッケージにしたモデルケースといえる。

日本で開発された補助人工心臓の承認過程

平成19年5月経済産業省

体内植え込み型能動型機器分野(高機能人工心臓システム) **開発ガイドライン**

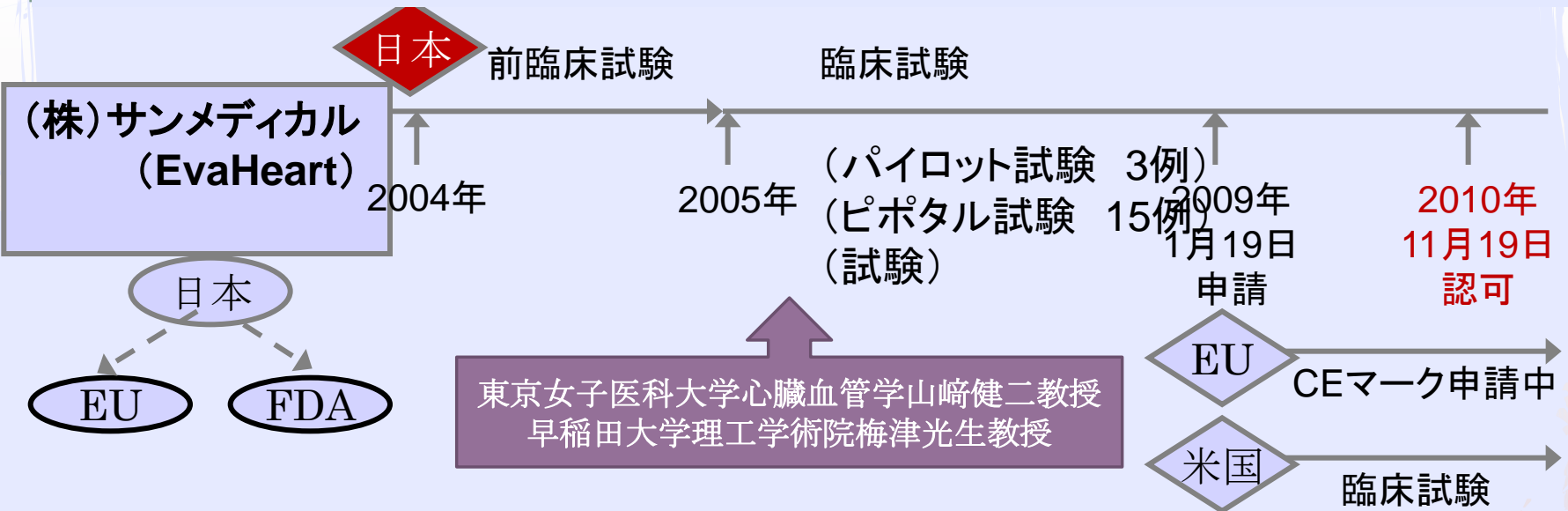
平成20年4月厚生労働省医薬食品局審査管理課

次世代医療機器評価指標の公表について

「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための**評価指標**」

フィージビリティスタディ:5例前後、治験期間 植え込み後3か月前後

ピポタルスタディ:15例前後、治験期間 ブリッジで植え込み後6か月後 DTで12か月



市販後安全対策

Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

日本の補助人工心臓に関する市販後のデータ収集事業 多施設共同による観察的レジストリ

全植え込み施設参加産官学の連携による事業: PMDA 関連学会・研究会 (6学会1研究会) 医療機関 VAD企業・業界

植込み型補助人工心臓 Heart Mate II HeartMate XVE LVAS

平成24年11月7日審議

Heart Mate II :

CE (2005/11/7)

U.S.A (BTT:2008/4/21 DT:2010/1/20)

11,628個

U.S.A:ピボタル試験(非無作為前向き試験)

- 症例数(194例)
- 主要評価項目(心臓移植までの生存又は不可逆的な心臓移植禁忌状態にならず180日間補助を継続する被験者の割合:75.8%)
- 有害事象(出血:58%、不整脈:40%、呼吸不全:26%)

日本:オープン試験

- 5施設6例
- 主要評価項目(心臓移植まで生存、心機能の回復により離脱するまで生存、又は不可逆的な心臓移植禁忌状態にならず180日間補助を継続する被験者の割合:100%)
- 有害事象(胸水→処置により消失)

平成21年10月16日審議

HeartMate XVE LVAS:

CE (2001:ブリッジ使用・2003/06:Destination Therapy)

PMA (2001/05:ブリッジ使用・2003/04:Destination Therapy)

1,745個(旧モデルVE LVAS含:186 施設4500個以上)

旧モデルVE LVASでの成績

U.S.A.:ピボタル試験(ブリッジ試験)

- 25施設、第I相:86例・第II相:45例
- 主要評価項目(心臓移植までのブリッジ使用の適否、空気駆動型モデル(IP LVAS)との機能的同等性、病院外使用の安全性)
- 装置の故障はなし

U.S.A.:ピボタル試験(REMATCH試験)

- 21施設128例(LVAS群:67例、内科的治療群:61例)
- 心臓移植不適格者において、VE LVASと内科的治療を比較する
- 有害事象(LVAS群が内科治療群の2.74倍)

日本:オープン試験

- 4施設6例(第I相:6例、第II相:5例)

INTERMACS: The **I**nteragency **R**egistry for **M**echanically **A**ssisted **C**irculatory **S**upport is a North American registry established in 2005 for (patients receiving mechanical circulatory support device therapy to treat advanced heart failure)

保険診療と自由診療に用いられる医療機器

ナトレル ブレスト・インプラント(ゲル充填人工乳房)

CE (1995/12)
U.S.A (2006/11)



1,052,526 ユニット

承認条件: 医師・医療機関・講習
・使用成績調査(特にALCL)・文書による同意

U.S.A: CORE試験(非盲検前向き試験)

- 乳房増大術(494例)
 - 有害事象(再手術:30.1%、被膜拘縮:15.5%、乳房疼痛:11.4%)
- 乳房再建術(221例)
 - 有害事象(再手術:53.3%、インプラント摘出/交換:23.7%、左右非対称:22.8%)
- リビジョン(埋入済みインプラントとの交換術:225例)
 - 増大術有害事象(再手術:40.5%、インプラント摘出/交換:20.9%、被膜拘縮:20.4%)
 - 再建術有害事象(再手術:40.0%、左右非対称:13.3%、インプラント位置異常:13.3%)
- 主要評価項目(医師、患者満足度、5段階)

日本:後ろ向き使用状況疫学調査(2303例)

- 日本再建術のうちアラガン社は527例(アナトミカルタイプ:483例、ラウンドタイプ:46例)
- 日本ALCL(未分化大細胞型リンパ腫:100万人年1.9例)

承認時のベネフィットの評価

科学的根拠

付加的要因(社会的要因)

非臨床試験

臨床試験のデザイン

RCT

プラセボ

優位性

既承認の治療法

劣性

単群試験

これまでの試験を対照指示

Historical control

Objective performance criterion

Performance goal

測定項目 (主要エンドポイント、
複合エンドポイント)

施設数

被験者数と選択除外基準

試験期間

統計解析
(生物統計学)

サンプルサイズと有量差

多変量解析の問題点

ベイズ統計学

Adaptive trial design

(試験の途中で被験者数を増やすことが可能)

Propensity score 解析

測定項目

効果の種類(救命、症状の重さ、機能そう失・低下、臨床検査値、患者満足度)

効果の大きさ

効果の可能性(効果のある患者の割合)

効果の持続期間(根治的か持続的か)

- 疾病の重症度
(致命的、重症、中等症、軽症)
- 難病
- 治療目的
(救命、症状軽快、機能回復など)
- 代替治療の有無
(代替治療があっても侵襲度が高いか
効果が不十分かないしは不具合が生じる)
- 患者数
(オーファンデバイス・
スーパーオーファンデバイス)
- 患者のニーズ
(侵襲性、利便性、経済性)
- 社会のニーズ
(経済性など)

市販後 臨床研究・試験

- 分析(観察研究)
記述研究(症例報告・ケースシリーズ)
分析疫学的研究(コホート研究、
ケースコントロール研究)
- 実験(介入)研究
ランダム化比較試験
非ランダム化比較試験
- データ統合型研究
メタ分析

達成目標: 既承認の試験結果、性能基準: 文献、同様の患者背景する集団

承認時のリスクの評価

科学的根拠

- I. 非臨床試験
- II. 臨床試験(フィージビリスタディ、ピボタルスタディ)
 1. 有害事象の種類・重症度
 2. 有害事象の頻度
 3. 有害事象の治療法の有無
(植込みデバイスは抜去可能か。
それによる有害事象)
 4. 有害事象の原因
(手技に関与するものか
疾病・病態に問題があるのか)
 5. 有害事象の可逆性
(死亡、憎悪、軽快、治癒)

付加的要因(社会的要因)

- 市販後安全対策(リスク最小化計画)
- 実施施設の制限
- 施行医の制限
- 医師・臨床工学技士、看護師の研修
- 安全監視
 - 受動サーベランス
(自発報告、症例報告)
 - 積極的サーベランス
(能動的報告、定期観測、レジストリ)
 - 比較・観察研究
 - ケースコントロール研究、コホート研究
 - 記述的研究(治療実施状況など)
- 臨床研究・試験
- 症例登録によるデータマイニング法
- 医療関係者向添付文書の充実
- 情報伝達の徹底と不具合報告の徹底
CDR MDIC研修
- リスクコミュニケーション
患者向け説明書作成
- 文書による同意書

医薬品と医療機器におけるリスク/ベネフィットのバランス評価は異なる

リスク

- 市販後安全対策
(リスク管理計画RMP)
- 施行医師の制限
- 実施医療機関の制限
- 医師の講習
- 安全監視
(受動サーベランス、
能動サーベランス:全症例登録、市販後臨床研究・試験)
- リスクコミュニケーション等

ベネフィット

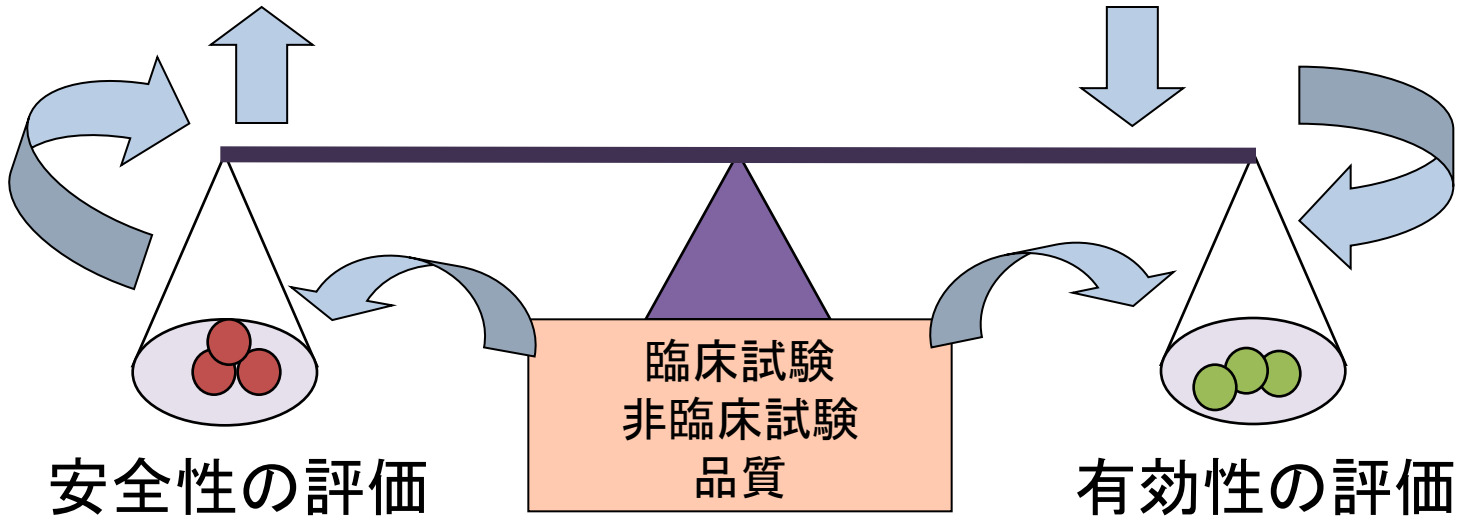
- 疾患の重症度
- 治療目的
- 代替治療
- 患者数
- 患者のニーズ
- 社会のニーズ
等

社会的合意

科学的合理性
社会的妥当性

“プラス”によってリスクは軽減

“プラス”によってベネフィットは増大



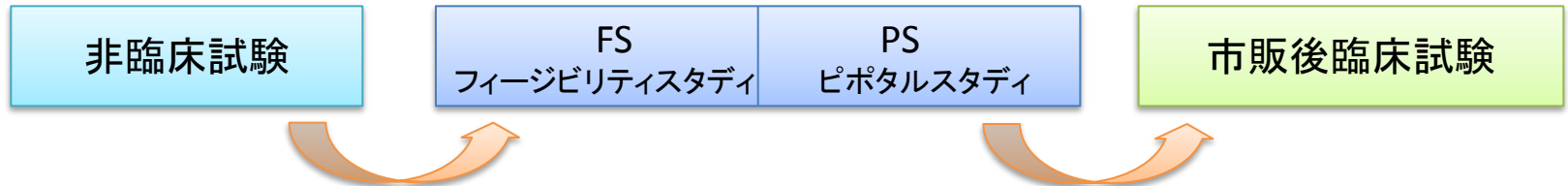
医療機器安全対策部会部会長

医療機器診断薬部会部会長

医療機器の研究開発-全ライフサイクルのステージにおいて リスク/ベネフィット評価の基準は変化する

魔の川

死の谷



試験デザインの質(低→高)

①

②

③

④

ベネ
フィット

有効性・効能
(不確実→確実性が高まる)

手技(特殊・高度→一般化)

リスク

(リスク高→リスク低減化)

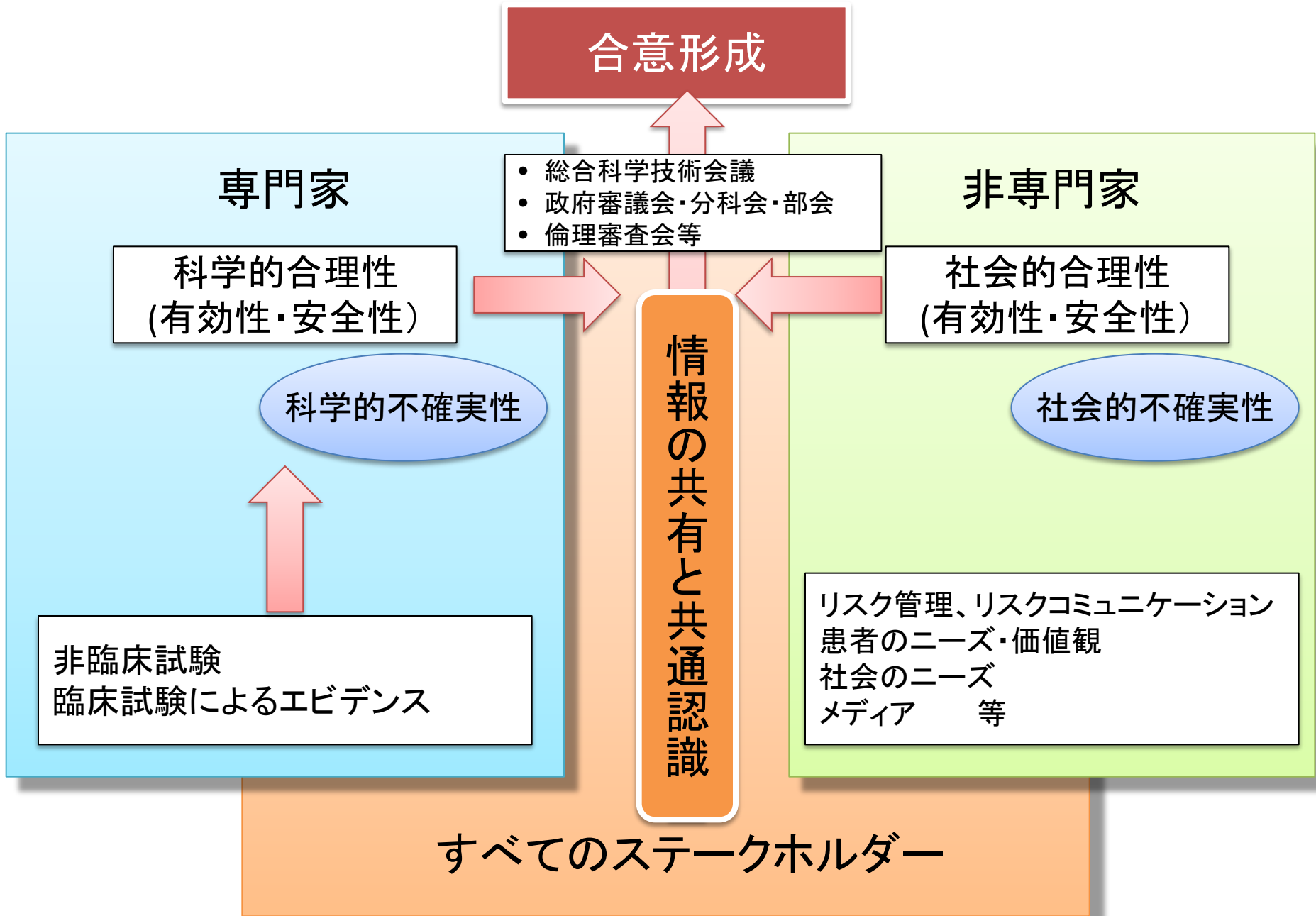
追加的

(各条件が多→減)

倫理

(極めて高→一般的)

評価・予測・判断後の意思決定



21世紀における科学とは

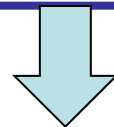
科学：知ること、自然界の法則・因果関係を発見しようとする活動
技術：役立てる、実現する、作る
科学技術：科学と技術の融合領域

1999年 世界科学会議「ブダペスト会議」

1990年代に進行した科学技術と社会の関係の変容
「科学と科学知識の利用に関する宣言」

21世紀の科学の役割

1. 知識のための科学：進歩のための知識
2. 平和のための科学
3. 発展のための科学
4. **社会の中の科学と社会のための科学**



科学技術コミュニケーション

科学の特性

- ◆ フリードマン「科学研究の最も一般的な成果は、不確実性である」
 - ◆ 作動中の科学: 科学とはつねに未知の部分を解明する過程であり、最先端の知見ははつねに書き換え途中にあるというという性質がともなう。
 - ◆ 科学的専門性とは知識の蓄積よりもむしろ不確実性を認識し対処する能力の占める割合が大きい
-
- ◆ ウィンWynne : 性質の異なる不確実性あり
 - ① 危害の内容が知られているが、その発生確率は不明 (狭義の不確実性 **Uncertainty**)
 - ② 未知の危険があるかどうかさえ不明 (無知 **ignorance**)
 - ③ 何が問題であるか問題の立て方 (フレーミング) の定まらない (非決定性 **indeterminacy**)

社会的合理性

- ◆ 社会的合理性の担保
 - ①意思決定の主体の多様性の保証(利害関係者の参加)
 - ②意思決定に必要な情報の開示、選択肢の多様性の保証
 - ③意思決定プロセスの透明性と公開性の保証、手続きの明確化
- ◆ テクノロジー・アセスメント:技術の社会的合理性を議論する仕組み
- ◆ ELSA活動:科学技術の倫理的・法的・社会的課題

- ◆ 社会技術:社会のための技術・社会の中の技術
- ◆ 社会的問題を解決するための技術(社規的問題の理解や解決に科学技術をいかに活用するか)

Interdisciplinarity学際:既存の学問分野の隙間や境界領域に新しい学問領域が形成

Transdisciplinarity学融合:複数の学問分野が協力する研究活動の様式

社会の科学技術化と科学技術の社会化

決断科学 (Decision Sciences)

不確実な状況のもとでの合理的な判断や決断を追求する学問

判断 (Judgment)

得られたデータに基づいて、患者の真の状態を予測すること
“この症状と聴診所見から肺炎の可能性が50%である”

決断 (Decision)

複数の選択肢の中から一つを選び出し、一連の行動にコミットすること
“この乳がん患者では、乳房温存手術を行う”

意思決定の研究

- I. 規範的 (Normative) 研究—合理性 (期待値の最大化)
 - 期待効用理論
 - 限定合理性 (Simon, 1957)
 - 統計的決定理論 (Wald, 1950)
ベイズ解析、事前確率、事後確率、条件付確率、周辺確率
 - ポートフォリオ選択 (Markowitz, 1952)
- II. 記述的 (Descriptive) 研究—心理的過程の解明 (主観的な考え方)
 - 行動決定理論 (Edwards, 1961)
 - 選好の非推移性
 - 選好逆転
 - ヒューリスティクス (代表性、入手可能性、調整)
 - マイノリー

21世紀における医療レギュラトリーサイエンスの展開

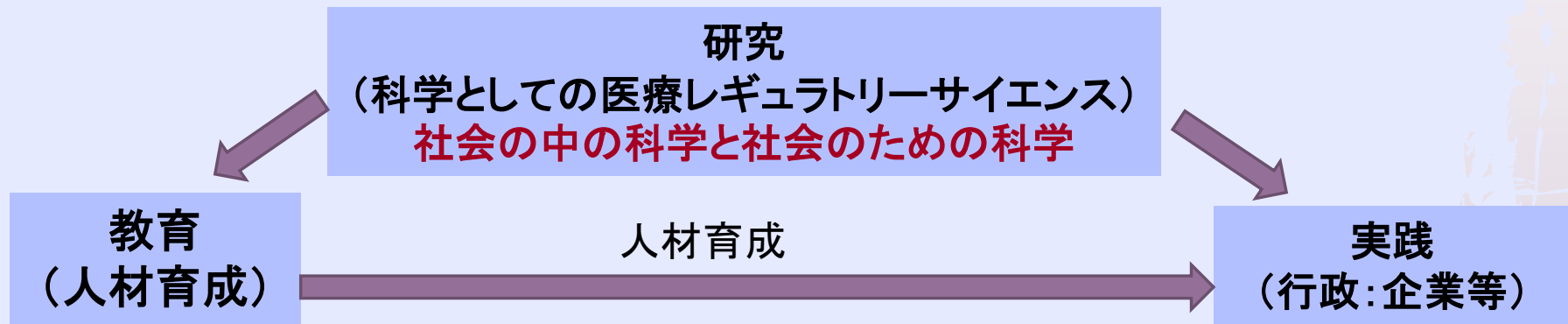
20世紀後半:医療にかかわる急激な科学技術の進歩した時代

1999年:世界科学会議(ブタペスト)「科学と科学知識の利用に関する宣言」

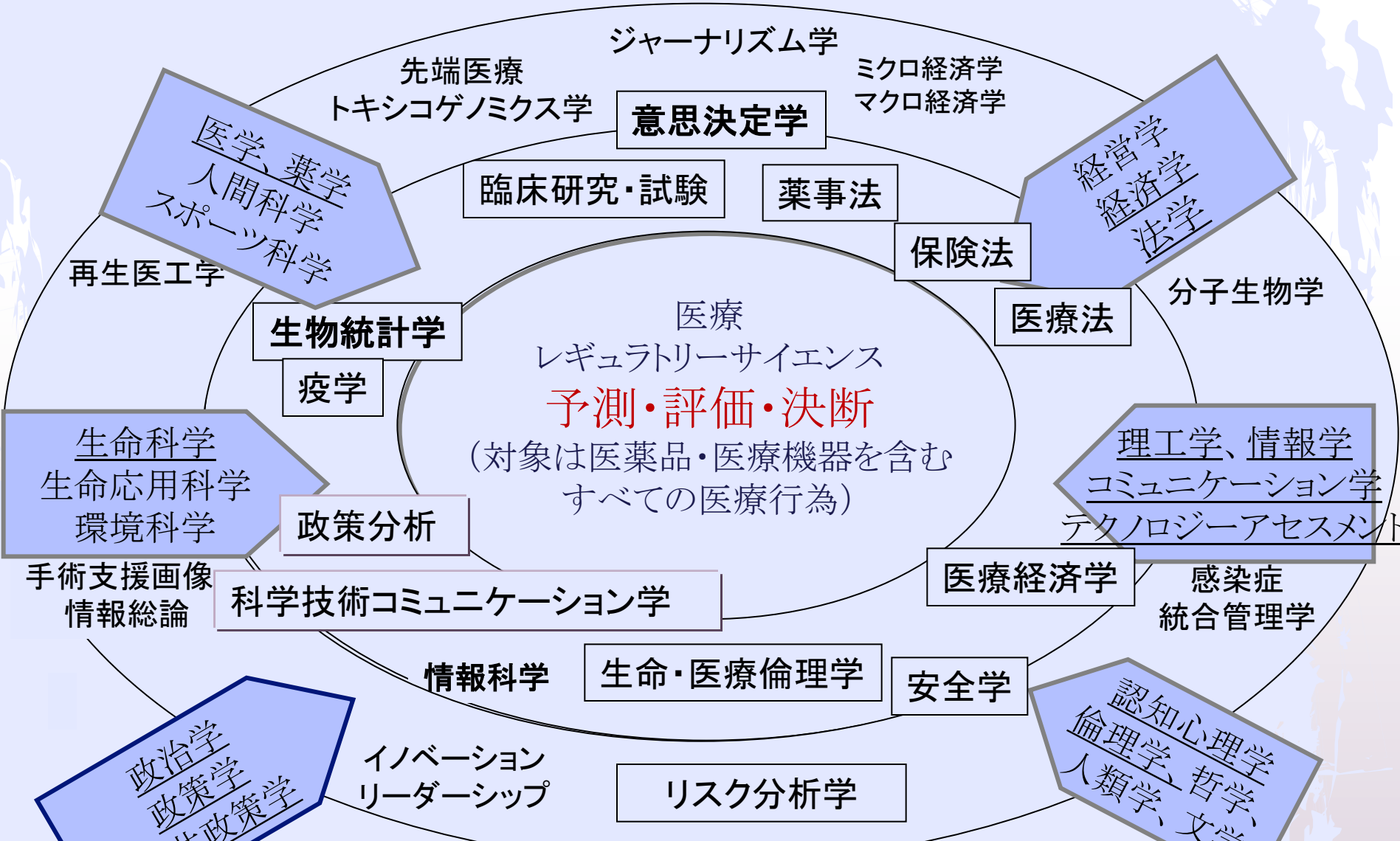
- ◆ **2005年:日本における「科学技術コミュニケーション元年」**
啓蒙型コミュニケーションから対話型(双方向性)コミュニケーション、
参加型テクノロジーアセスメント
- ◆ **2006年:第3期科学技術基本計画**
「社会・国民に支援される科学技術」 「国民への科学技術への主体的参加の促進」

予防原則(preventive principle)から予警(防)原則(Precautionary Principle)

医療における科学技術コミュニケーションの導入・確立・普及へ



医療レギュラトリーサイエンスの目指す学問体系化



レギュラトリーサイエンスはマルチ・インター・トランスディシプレナリーな学問領域で、自然科学と人文社会科学の融合・創造科学である

リスクーベネフィット評価の課題(1)

- 1 米国ではレベルの高い臨床試験(ランダム化対照)による有効性(実際のベネフィット)→FDA
 欧州ではラポテスト、小規模臨床試験等による 技術的性能(≠ベネフィット)→第三者認証機関
 国際共同治験においてもランダム化、対照は半数に過ぎない

日本では要求される科学的根拠は????

- ・試験デザインは? ・外挿性は?
- ・統計処理は?

ベイズ統計の導入

(米: Guidance for Industry and FDA Staff: Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials, 05-02-2010)

2 承認時リスクーベネフィットバランス評価

Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Factors to Consider when Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Review (201108)

医療機器産業研究所 中野氏資料

	Metrics for Safety of Devices (the extent of harmful events) 機器の安全性の指標 (危険事象の程度)	Additional Factors for Weighing Benefits and Risks of Devices 機器のベネフィットとリスクを比較検討するための更なる要素
ベネフィット(複数可)の種類 ベネフィット(複数可)の大きさ 患者がベネフィットを享受する可能性 効果(複数可)の存続期間	危険事象の重大性及び種類(事象及び結果): ・重篤な有害事象 ・重篤ではない有害事象 ・その他の危害 危険事象が起きる可能性 危険事象の存続期間 無病誤診又は有病誤診のリスク	不確実性: ・治験デザインの質 ・治験運営の質 ・治験結果分析の確実性 ・結果の一般化の可能性(例えば、MDの訓練、学習曲線) リスクに対する患者の許容性 ・疾患の重症度 ・疾患の慢性度 代替的治療法又は診断法の利用可能性 リスクの緩和 技術の新規性

日本でリスク・ベネフィット評価に求められる付加的(社会的)要因とは????

FDA医療機器承認の臨床試験についての評価

背景 2008年2月:最高裁判決により、FDA承認されたPL訴訟の免責対象となる

Sanket S, 等	高リスク心血管系医療機器78PMAにおいてランダム化試験(27%)、盲検化(14%)にすぎない (JAMA 302:2679-2685, 2009.)
Daniel B, 等	心血管系医療機器88PMAにおいてすべての市販前臨床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 (AM J Therapeutics 17:2-7, 2010.)
Alan M, 等	510(k)の免除があまりにも簡単に用いられPMA審査の厳審性が十分でない。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 市販後安全強化や電子カルテデータベースの利用の利用推進を推奨 (NEJM, 2010)



米国における医療機器規制の再評価？

4. 循環器系新医療機器の治験の分析

結果(3): 試験デザイン・エンドポイントの特徴(実施地域間比較)

- 国内治験は客観的評価が不十分
 - － 症例数・施設数が少ない
 - － 無作為化試験が少ない
 - － プライマリーエンドポイントが設定されていない
 - － 統計的解釈が困難なエンドポイントが多い
 - － フォローアップ期間が短い
- 国際共同治験の質は高い(実施数が少ない)

Study Characteristic	Study location			P value
	All sites in Japan	No sites in Japan	Some sites in Japan	
Study design characteristic				
Studies, No.	18	37	3	NA
Enrolled patients, mean (SD)	67 (83)	308 (335)	706 (393)	0.004
Study sites, mean (SD)	7 (4)	23 (18)	55 (NA)	0.002
Multicenter studies	13/13 (100)	35/36 (97)	3/3 (100)	1.000
Randomized studies	2/18 (11)	16/37 (43)	3/3 (100)	0.017
Blinded studies	0/18 (0)	7/37 (19)	1/3 (33)	0.082
Studies with primary end points	10/18 (56)	31/37 (84)	3/3 (100)	0.024
End point characteristic				
PEPs, No.	14	50	7	NA
Analyzed patients, mean (SD)	81 (79)	288 (269)	456 (270)	< 0.001
PEPs with control comparisons	7/14 (50)	30/50 (60)	7/7 (100)	0.503
Retrospective PEPs	0/7 (0)	4/30 (13)	2/7 (29)	0.306
Composite PEPs	8/14 (57)	24/50 (48)	3/7 (43)	0.545
Surrogate PEPs	11/14 (79)	43/50 (86)	7/7 (100)	0.677
PEPs with post hoc analysis	1/14 (7)	2/50 (4)	0/7 (0)	0.530
PEPs not interpretable	10/14 (71)	18/50 (36)	0/7 (0)	0.018
No target goal	6/10 (60)	2/18 (11)	0/0 (0)	0.011
No statistical analysis	2/10 (20)	15/18 (83)	0/0 (0)	0.003
Insufficient data	2/10 (20)	1/18 (6)	0/0 (0)	0.284
No results	0/10 (0)	0/18 (0)	0/0 (0)	NA
Follow-up time for PEPs, median (range), d	30 (1-270)	180 (1-730)	270 (240-365)	0.008



東京女子医科大学・早稲田大学

共同先端生命医科学専攻

ベイズ統計学とは

ベイズ統計学は18世紀英国のトーマス・ベイズ(1702-61)の考え方を基礎とした新しいスタイルの統計学である。今までの統計学が「ハード」な統計学であるのに対して、ベイズ統計学はこれをも包み込む「ソフト」な統計学である。ベイズ統計学は人の考え方に似た仕組みを持ち、自由、多様でフレキシブルであり、人間、社会、自然など多くの分野に広く活用されてきている。ことにベイジアン・ネットワークなどは人口知能として、IT時代における真の情報の利用に欠かせない道具であるといえよう。

ベイズ統計学の4応用ジャンル

1. 原理論というべき理論で、ベイズの定理、事前確率の選定、事後確率の算出
2. 統計的推定、検定、以上の応用などのベイズ的取扱い
3. ベイズ統計学が新見地、新しいアプローチを加えるベイズ判別、因子分析、ベイズ時系列理論、教育への応用
4. 情報科学、AIコンピュータ利用に関わるベイジアン・ネット、MCMC(ギブス・サンプラー)、フィルタリング、非線形モデル

確率とベイズの定理:

従来の統計学がデータをどう整理するか、から始まるのに対して、ベイズ統計学は確率から始まる。従来の統計学はデータのために確率を考えるが、ベイズ統計学は確率の流れの上に、データが乗るという形になっている。主役は確率が引き受けてくれる。ベイズ統計学に出てくる確率は、数学的確率というより、現実や生活に近い確率で、学ぶにも使うにも安心感があり、確率論の言葉でいうなら「個人確率」「主観確率」である。

個人とか主観というと、これを嫌う科学主義者もいるが、ベイズ統計学の形式や運び方は従来と変わらず厳密であり、そう心配はいらない。

リスク・ベネフィット評価の課題(2)

3 創薬を目的としたがんトランスレーショナルリサーチは成果を上げつつある
トランスレーショナルリサーチ(TR)の定義: 新しい医療を開発し、臨床の場で試用してその有効性と安全性を確認していく、前臨床試験から臨床試験phase I/IIaまでの一連の研究過程
基礎研究からトランスレーショナルリサーチへ移行するための科学的根拠は何か

1. 科学的合理性
非臨床試験(In vitro、in vivo)による安全性、効能に結びつく検証、再現性
2. Preclinical(前臨床的)なPOC(proof of concept、モデル動物などのデータ)とclinical POCの証明
3. 社会的妥当性のバランスの評価による社会的合意。
4. GCP準拠の試験デザイン。プロトコルの妥当性、患者層別の方法、患者数。
5. 十分な説明に基づくインフォームドコンセントの取得、患者権利の保護。
6. 知的財産権を守る方策がとられていること
7. 倫理性について第三者評価機関(IRB)
8. TR基盤整備の推進(シーズ評価・選定体制、試験物製造・管理体制、臨床試験準備体制、臨床試験管理体制など)
(早期探索的臨床試験拠点整備事業など)

出典: 鶴尾隆、「分子標的抗がん剤開発のためのトランスレーショナルリサーチ」, 化学と生物, 41(12), 819-824, 2003.改変

日本における医療機器の特性に応じたTRのリスク・ベネフィット評価は???

リスク・ベネフィット評価の課題(3)

4. 欧米のみならず日本においても、医薬品の市販後安全対策は強化された。

2007年9月 FDA:リスク評価・リスク緩和戦略(REMS)等

2008年12月 EU:リスクマネジメント制度、リスクコミュニケーション強化等

2012年4月 日本:医薬品リスク管理計画(RMP)

医療機器の特性として、承認前のリスク・ベネフィット評価には大きな限界がある。
したがって、市販後の安全対策は極めて重要である

日本における市販後のリスク・ベネフィット評価は???

承認条件(医師、施設、講習、ガイドライン)は学会と共同作業にすべき(薬事法の限界)

• 安全監視

受動サーベランス

(自発報告、症例報告)

積極的サーベランス

(能動的報告、定期観測、**レジストリ**)

比較・観察研究

ケースコントロール研究、コホート研究

記述的研究(治療実施状況など)

• **臨床研究・試験**

**医師主導臨床試験
(企業主導臨床試験)
学会との共同作業**

**登録例数、登録機関
プロトコル(内容など)
データセンター
評価・運営・監査機関
データマイニング法
経済的基盤、国の支援
学会との共同作業**

**新たな知見による
適応拡大、改良型開発**

リスクーベネフィット評価の課題(4)

5 リスクーベネフィット評価を審議する4つの会議がある

①薬事承認の立場から

医療機器体外診断薬部会(医薬局)

②イノベーションの立場から

先進医療A
先進医療会議〔保険局〕

先進医療B
先進医療技術審査部会〔医政局〕

③保険償還の立場から

保険医療材料専門組織
中央社会保険医療協議会

- ・価格の根拠
 - 有用性加算の根拠
 - 原価計算の根拠
 - 類似区分の妥当性
- ・臨床上的有用性、安全性
- ・効率性、普及性
- ・社会的妥当性、倫理的問題の有無
- ・市場規模
- ・特定保険医療材料としての妥当性
- ・保険医療材料としての妥当性 等

日本におけるそれぞれの会議における
リスク・ベネフィット評価基準はどう
異なるのか???

PMDAの中で如何に整合性を図るのか???

リスクーベネフィット評価の課題(5)

6 米国では、2008年2月:最高裁判決により、FDA承認されたPL訴訟の免責対象となる

日本では、医薬品には被害救済制度がある(薬事・食品衛生審議会被害判定部会(年6回開催)を二部会制にし、開催回数増)

日本には医療機器による被害救済制度はない。

医療機器の不具合による健康被害の原因には、「もの要因」に加えて、「ヒューマン要因」「システム要因」「環境要因」が複雑に関与する。また、薬事法による「ものの安全」(不具合報告制度)と医療法による「医療安全の安全」(医療事故情報収集等事業)がわかれており、原因分析に限界がある。

1995年製造物責任法(PL法)施行、国・行政担当官・医師等医療従事者の責任の在り方、意識改革(ガバメントからガバナンス)、ジャーナリズムの人材育成、患者・国民のリテラシーの向上(安全と安心、知識・理解・議論)、市民参加型リスクコミュニケーション等

日本における医療機器の不具合による健康被害患者をどう救えるのか???

被害救済制度の検討を

7、米国、欧州では透明性が強化されている

FDA: 2009年9月 透明性強化 下組織、積極的な情報公開を目的とした透明性改善策(2010年 不承認理由の公表等)

EMA: 2009年6月 透明性強化(承認審査意思決定プロセス:
ステークホルダーとの対話強化)

日本では、1994年:新医薬品承認審査概要、1997年:情報公開の推進による透明性確保(審議会議事録公開等)、インターネット等による情報提供体制の整備、2001年:情報公開法施行

日本における透明性をどう推進するか???