

別添1

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

医療機器・次世代内視鏡システム

内視鏡診断補助機能の 評価方法に関する検討 報告書

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院

消化管内視鏡科

金子和弘 依田雄介 矢野友規 池松弘朗

研究支援部門 部門長

佐藤暁洋

検討報告要旨

内視鏡診断補助機能

- ・ 通常光や画像強調等による画像提供(=従来の内視鏡認証基準の範囲)とは異なる診断情報を提供する機能
- ・ 例えば、生体の活動、状態や機能等に関する情報を提供するもの等が該当する

今回我々は、内視鏡診断補助機能の薬事における評価方法について検討した。

検討の結果、開発・審査・保険の流れを効率良くかつ適切に進めるための一つの提案として以下をまとめたので報告する。

提言①

内視鏡診断補助機能の薬事における評価については、以下とすることを提言する。

- ・ 臨床的有用性については、論文等で説明するレベルを受け入れ可能とする
(臨床的有用性の最終的な証明は必ずしも必須としない)
- ・ 臨床的有用性に必要な性能を有しているか、十分な性能評価を行う
- ・ 臨床的有用性の説明の達成度合いに応じて、適切に承認内容に反映する
(たとえば、一定程度の説明の場合は【形状・構造・原理等】欄に反映)

提言②

市販後にエビデンスが蓄積した場合、市販後の知見をまとめた臨床評価報告書等による【使用目的又は効果】への反映を目的とした一部変更申請を受け入れ可とすることを提言する。

0 はじめに

本検討について

本事業の主旨は、次世代内視鏡開発を踏まえた評価ガイドラインの策定である。これは開発から審査までの効率化を目的としている。

本事業において我々は低酸素イメージング内視鏡の開発を通して、今後開発されうる内視鏡診断補助機能について規制当局と検討した。しかしながら、内視鏡診断補助機能は個々に適切な評価方法が異なるため、ガイドラインとしてまとめるのは非常に困難であった。また、無理に概念的にまとめても活用されにくいものになってしまうことが危惧された。そのため、本事業の目的を鑑み、従来の審査ガイドライン形式にはこだわらず、開発・審査・保険の流れを効率良くかつ適切に進めるための提言にまとめることとした。

今回我々は、本事業での内視鏡医療機器開発において抽出された課題を踏まえて、薬事と保険の関係を踏まえた審査の一つの考え方を提言する。

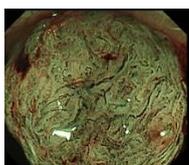
1 本提言の背景

内視鏡用テレスコープ等基準（告示第11号:平成17年3月25日）によれば、内視鏡の使用目的又は効果は、『体内、管腔、体腔又は体内腔に挿入し、体内、管腔、体腔又は体内腔の観察、診断、撮影又は治療のための画像を提供すること』とされている。内視鏡の機器自体は診断するものではなく、診断の画像を提供するのみであり、あくまで診断を行うのは術者(=医師)である。

近年、通常光(=白色光)に加えて、狭帯域光観察などの**画像強調機能**が登場し、広く臨床現場で活用されている。

現在市販されている画像強調機能

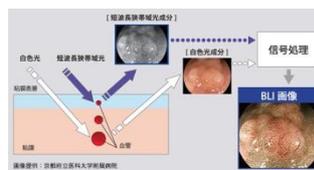
【狭帯域光観察】



NBI (オリンパス社)



i-scan (HOYA-PENTAX 社)



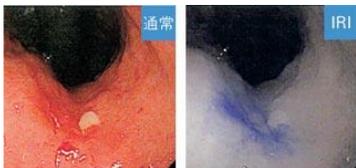
BLI (富士フイルム社)

【蛍光観察】



AFI (オリンパス社)

【赤外光観察】



IRI (オリンパス社)

【その他】



LCI :Linked Color Imaging (富士フイルム社)

さらなる技術革新として、がんに特異的な物質に対するイメージングや代謝や活動状態のイメージングなど様々なイメージング技術の開発が進められており、我々も本事業において組織の酸素飽和度を画像化し病変の酸素代謝状態を評価する機器の開発を進めてきた。これらは、付加的な診断情報を提供するものであることから、従来の画像提供とは一線を画すものである。したがって、技術開発のみならず、薬事においてこれらをどのように評価し、保険においてどのように加算につなげるかということについては、今後議論となると予想される。



酸素飽和度イメージング (提供: 国立がん研究センター東病院 / 富士フイルム)
酸素飽和度を画像化している。良悪性診断や化学療法の効果予測などの臨床的有用性について開発中である。

本事業では、従来の内視鏡画像や画像強調機能とは異なる診断情報を提供する機能を“**内視鏡診断補助機能**”とし、1.これまでの画像強調機能の薬事と保険について考察したうえで、2.内視鏡診断補助機能の効率的な開発および審査のための提言を検討し、まとめることとした。

1.1 画像強調機能の薬事と保険

① 画像強調機能の薬事について

薬事規制において消化管軟性内視鏡(ダブルバルーン内視鏡及びカプセル内視鏡を除く)はクラス II で認証基準があり、その基準は、内視鏡用テレスコープ等基準(告示第 11 号:平成 17 年 3 月 25 日)であり、JIST0601-2-18「医用電気機器—第2—18 部:内視鏡機器の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項」を引用している。使用目的又は効果は『体内、管腔、体腔又は体内腔に挿入し、体内、管腔、体腔又

は体内腔の観察、診断、撮影又は治療のための画像を提供すること。』とされている。認証機関ではこの基準に従って審査をしており、現行のすべての内視鏡システムは認証を得て製造販売されていると思われる。

内視鏡の画像強調機能は認証審査において、“付帯的な機能”とみなされている。“付帯的な機能”とは、医療機器の使用目的又は効果に影響を与えない付帯的な機能であって、既存の医療機器においても同等の機能を有しているもの(平成 17 年 6 月 8 日付け薬食機発第 608001 号通知)である。したがって、評価の基準はなく、性能や臨床的有用性については十分な評価の対象外である。

つまり、内視鏡の機器自体は画像提供するものとして審査されるのみであり、画像強調機能における臨床的有用性やその描出性能については殆ど評価されていないことに留意する必要がある。

② 画像強調機能の保険の現状について

画像強調機能の一部には保険加算がついており、2017 年 1 月現在での加算としては「狭帯域光加算」がある。この加算では、食道ファイバースコープ、胃・十二指腸ファイバースコープ、大腸ファイバースコープの実施に際して、『拡大内視鏡を用いて、狭帯域光による観察を行った場合には、狭帯域光強調加算として、所定点数に 200 点を加算する』とされている。この加算を適用されるものは、NBI(O 社)、FICE(F 社)、BLI(F 社)、i-scan OE(HP 社)である。なお、これら以外の画像強調機能については、臨床現場で使用しても保険点数の加算はない。

狭帯域光加算の収載の経緯としては、市販後に実施された数多くの臨床試験において狭帯域光観察による表層の血管・構造の観察が臨床的に有用であると報告され、これらの知見をふまえて学会の要望で保険収載に至ったというものである。ここで重要なのは、この収載は開発企業自らが保険適用希望書を提出した結果ではない、という点である。

通常、開発企業は、新たな開発品の薬事承認の取得後に、新たな加算を希望し保険適用希望書を提出する(=C1、C2 区分)。しかしながら、画像強調機能については認証品の“付帯的な機能”であることから従来の内視鏡と同等の機能とみなされるため、そもそも開発企業自らが C1、C2 区分の希望書を提出することは出来なかった。

③ 画像強調機能の臨床的意義を示すための臨床データ

画像強調機能の従来内視鏡に対する上乗せ効果を示すには、多くの場合ランダム化比較試験が必要である。NBI の病変発見の上乗せ効果に関する臨床試験について代表的なものを表 1 に示す。

いずれも数百例規模の randomized 試験である。これらの試験はいずれも市販後に Rowe らが行われており、保険診療のなかで実施されている。これらの試験実施については、一

部に公的研究費の活用や企業の資金的協力があるもの、主として臨床現場の研究者の労力によるところが大きい。

仮に開発企業がこれらの試験を治験として実施する場合、加算を得るための費用コストとしては膨大であり、開発資金の回収は極めて困難であったと推測される。

表 1 : NBI の有用性に関する比較臨床試験

| | 試験概要 | 症例数 |
|--|-----------------------|-------|
| The impact of narrow band imaging for colon polyp detection: a multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy. Ikematsu, et al. J Gastroenterol. 2012 , | NBIによる大腸 polyp の発見率向上 | n=831 |
| Magnifying Narrowband Imaging Is More Accurate Than Conventional White-Light Imaging in Diagnosis of Gastric Mucosal Cancer Ezoë, et al. Gastroenterology,2011, | NBIによる胃癌の微小癌の鑑別能の上乗せ | n=353 |
| Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: A multicenter randomized controlled trial Muto, et al. Journal of Clinical Oncology,2010, | NBIによる頭頸部癌の早期癌の発見率向上 | n=320 |

④ 画像強調機能における薬事/保険の現状とその課題のまとめ

画像強調機能の薬事・保険の現状を整理し、またその課題およびリスクを挙げると以下ようになる。

画像強調機能の現状

- 画像強調機能は“付帯的な機能”とされ、実質的に機能や臨床的有用性について評価はされていない。
- “付帯的な機能“であることから新たな保険加算を希望することは出来ず、既存品と同じ保険区分が適用されている。
- 市販後に有用性が示され、学会経由で加算を得ているものもある。
- 薬事申請前にその臨床的有用性を示すことは、症例数やコストのなどの面から企業にとって極めてハードルが高い。

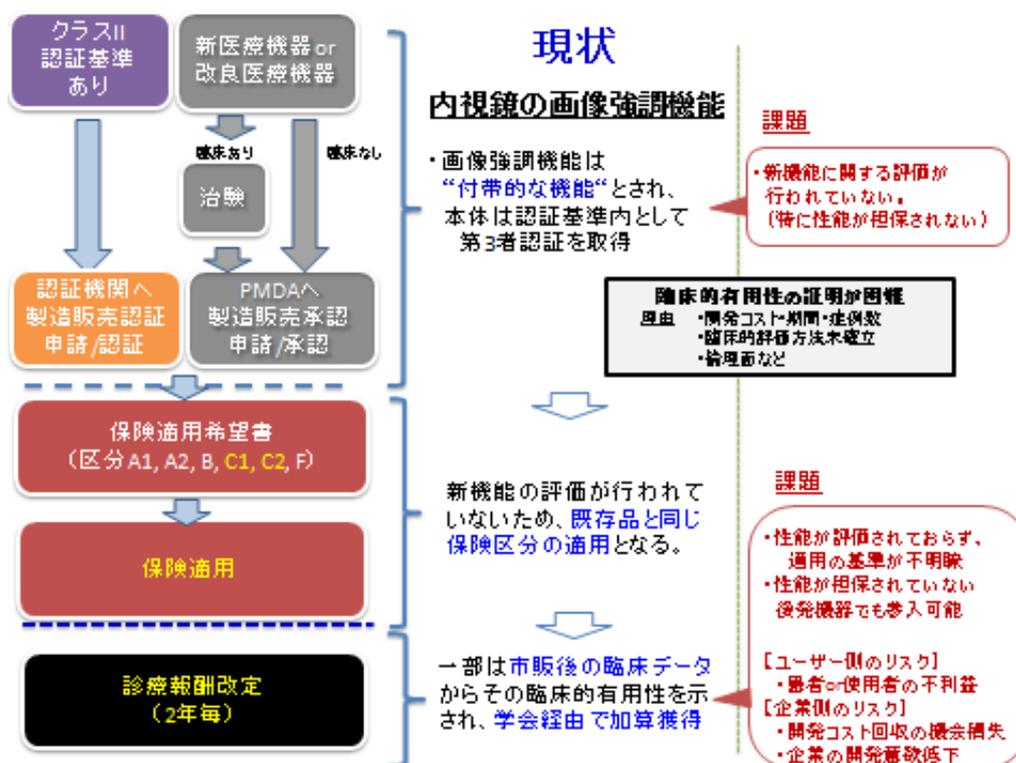
画像強調機能における課題/リスク

- 新たに開発された内視鏡診断補助機能は、市販時点においてその臨床的意義

が明らかではない。

- 審査されないことから、要求される性能を満たしているか、使用者は判断が困難である。
- 性能が担保されない後発機器が市場に参入することによる患者/使用者の不利益や開発企業の機会損失、開発意欲低下につながる可能性がある。

ただし、現時点において直接的な患者への不利益や不適切企業の参入による企業被害などは報告されておらず、また開発段階で企業側に過大な負担がないこと等を踏まえると、若干の課題が指摘されるものの、現状の内視鏡診断補助機能の薬事と保険の体制は概ね有効に機能していると評価することが出来る。



1.2 内視鏡診断補助機能の薬事と保険のあり方についての検討

① 検討の方法

今後登場する内視鏡診断補助機能の薬事と保険についてどのようにあるべきかを検討するにあたり、以下の団体の協力を頂いた。

- ・ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療機器部
- ・ 日本医用光学機器工業会
- ・ 日本消化器内視鏡学会

また、検討にあたっては以下の点に留意して議論を進めた。

- ・ 薬機法に従っていること
- ・ 行政、アカデミア、工業会から理解が得られ、受け入れ可能であること
- ・ 保険収載との繋がり・影響を十分に考慮していること
(ただし、本提言は事業趣旨を鑑み薬事審査に限定すること)
- ・ 海外規制と比較して企業活動を円滑化が期待されるものであること

② 提言作成における基本的な考え

内視鏡診断補助機能の薬事と保険についてどのようにあるべきかを工業会や行政と議論した結果、今回我々は大きく以下の2点がされていることが望ましいと考えた。

- ・ 診断に寄与することを意図して開発された機能である以上、薬事審査を経て少なくとも必要な性能を有していることが担保されていることが望ましい
- ・ 保険については、臨床的有用性が示されて、かつ要求性能を有しているものについている機器のみに保険加算がつくことが望ましい

今回の提言については、これらを反映できるものを意図して作成した。なお、作成に当たっては、ヘルニア用メッシュや細胞分離機など他領域の事例を参考とした。

③ 提言作成に参考とした事例-1 ヘルニア用メッシュ

保険の区分や加算の適用は、薬事の承認内容を踏まえて判断されており、これによって患者の利益が守られ、かつ適正な企業競争が確保されている。この薬事と保険の仕組みを踏まえて提言を作成した。

腹壁ヘルニア手術に使用されるヘルニアメッシュを例として薬事と保険のつながりを示す。

ヘルニア用メッシュの材料価格は、以下の通りである。

2016年材料価格基準

099 組織代用人工繊維布

(2)ヘルニア修復・胸壁補強用

①一般 1cm² 当たり 74 円

②形状付加型 19,100 円

③腹膜欠損用 1cm² 当たり 405 円

第一世代として市販されたメッシュが ①一般 である。第一世代メッシュは、市販後に腹膜と癒着をきたすことがあることが報告された。この癒着のリスクを低減するためメッシュ表面に癒着防止加工を施したものが③腹膜欠損用 である。①と③の価格差

は性能差分を評価されてのものである。

保険の区分(①か③か)の判断については、裏付けが必要である。その裏付けとして薬事の承認内容が確認される。仮にある企業が癒着低減のために表面加工を施したメッシュを開発し、③腹膜欠損用 の保険適用を取りたいと希望していたとする。この場合、適用されるかどうかについては、薬事の承認内容に“癒着低減を意図して表面加工をしている”などの文言が反映されているかどうかで決定される。そして、薬事の承認内容にそれらの文言が反映されるためには、薬事の承認申請において癒着低減を裏付けるデータを提出することが必要である。

この薬事と保険のつながりによって、適切な審査を経た品目のみが適切に加算をえることができる。十分な性能を有していない品目やそもそも評価をしていない品目は加算適用から排除されるため、患者の利益が守られ、かつ適正な企業競争が確保されているといえる。

なお、ヘルニアメッシュの薬事におけるこの文言は、承認内容のうち【使用目的又は効果】欄ではなく【形状・構造及び原理等】欄に記載されている。これは、イレウスなどの有害事象の最終的な低減効果を示すには至っていないものの、非臨床データ等の評価により所謂“probable benefit”と受け入れ可能、ということでこのような反映となっていると考えられる。

つまり、最終的な臨床的有用性を示しきれていない場合であっても、非臨床試験等による一定程度の評価を行うことによって“probable benefit”として薬事の承認内容に反映し、さらに保険加算の獲得の可能性があるという一例である。

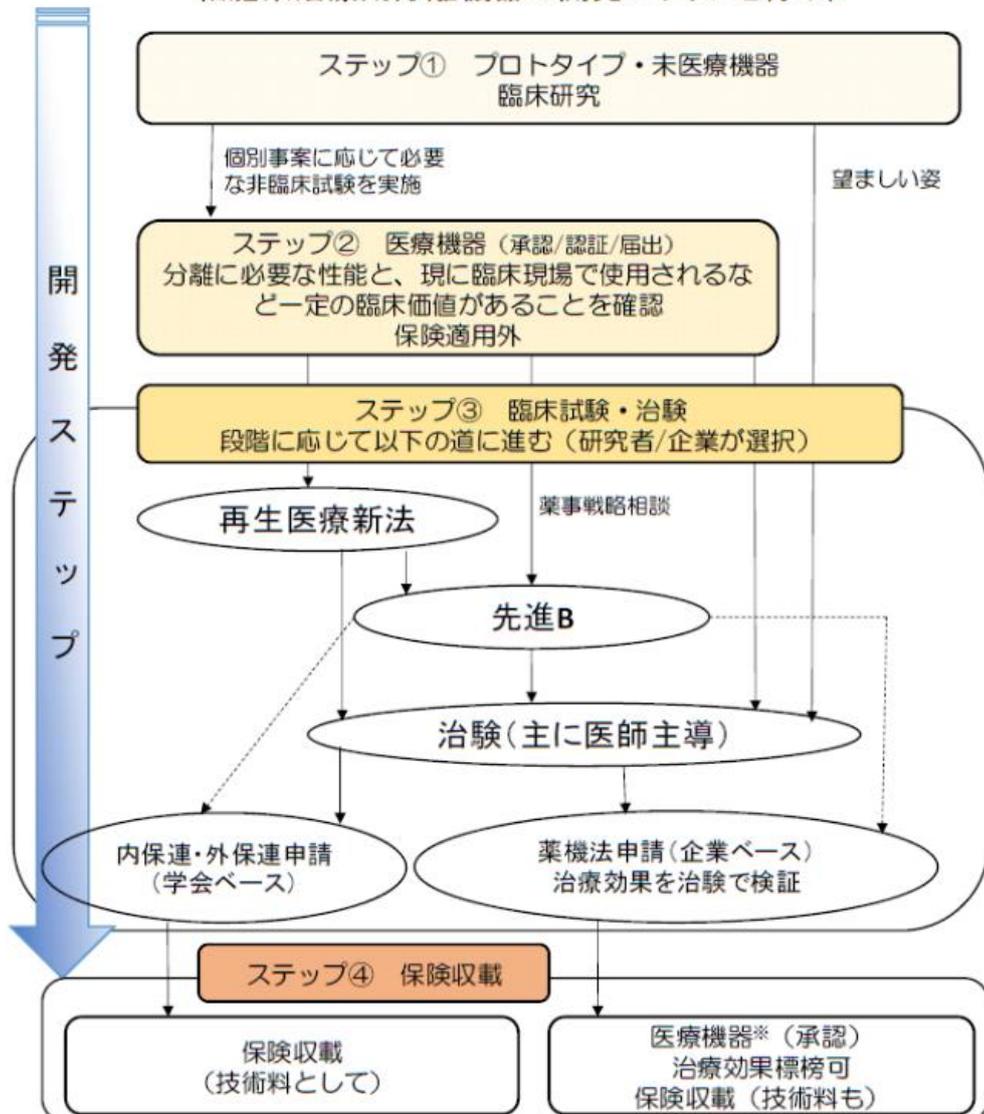
④ 提言作成に参考とした事例-2 細胞分離機

一般に機器開発は、開発企業の手で、プロトタイプ作成→非臨床試験→探索的試験→ピボタル試験→薬事承認→保険収載 と進められる。しかしながら、一企業でこの全てを実施することは困難と思われる機器が存在しており、どのようなルートで開発されるか議論されている。

例として、細胞系治療用分離機器がある。細胞分離機器自体は目的とする細胞の分離性能が主であるが、分離細胞の適用部位や対象疾患は非常に広範であり、その全てに対して企業治験を実施して臨床的有用性を示すことは、明らかに困難である。

これまでに業界団体および規制当局とで議論された開発ルートの検討が図1である。必ずしも企業による全ての実施を前提とはしない考え方であり、本提言についてもこのような考え方を取り入れつつ、内視鏡診断補助機能における適切な運用を検討した。

細胞系治療用分離機器の開発ステップと行く末



- ※ 製品の特性、流通形態、企業の関与の仕方等によって、該当しない場合があることに注意
- ※ 治療効果を承認された医療機器について、承認された範囲での使用に当たって再生医療新法が適応されるかどうかについては、開発課と要相談
- ※ 細胞分離機器の使用が想定される院内で業許可を取得するのは現実的ではないため、最終出口として再生医療等製品を目指すことはほとんど想定されない

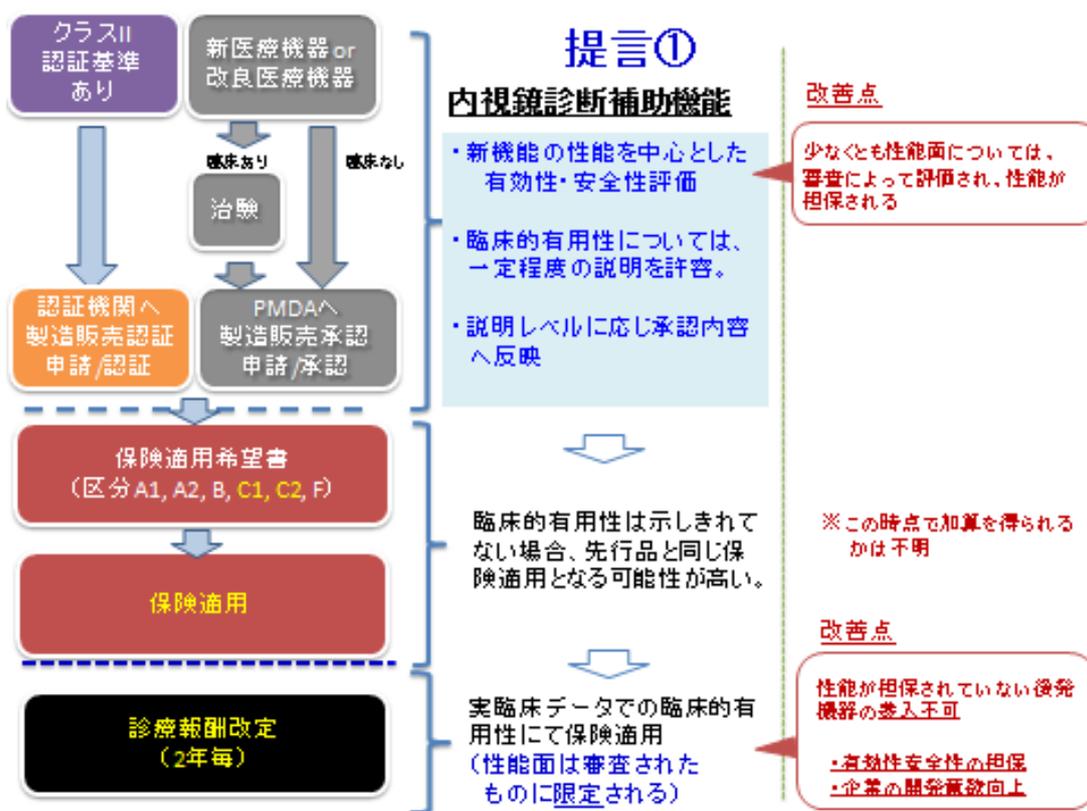
2 本提言の考え方

2.1 薬事審査における評価方法について …提言①

1.2②で述べた通り、内視鏡診断補助機能は新たな診断情報を提供することを意図して開発されることから、付帯的な機能ではなく、審査対象とすべきであると考えるが、1.1③で述べたとおり臨床的有用性を証明することは極めてハードルが高い。

そこで、臨床的有用性については、必ずしも治験によって証明しきることまでは必須とはせず、一定程度の有用性の説明(例えば文献など)を受け入れ可能とし、また、少なくとも性能評価については十分に評価することを我々は提案したい。この場合、承認における対応としては、臨床的有用性の説明レベルに応じて承認内容に反映するとよいと考える。具体的には、臨床的有用性が一定程度の説明に留まる場合、【使用目的又は効果】欄に反映することは現在の薬事審査の考え方からは困難であるため、ヘルニアメッシュと同様に【形状・構造・原理】欄に反映することを提案する。

これにより、市販される機器の性能は担保されるというメリットを得ることが出来る。また、市販後の臨床データの蓄積によって保険加算がついた場合、その加算が適用される個別品目については、薬事審査において性能評価を確認したものに限定されるため、性能が担保されていない後発機器の参入は防がれることとなる。さらに、これによって企業の機会損失リスクは低減し、開発意欲の向上が期待される。

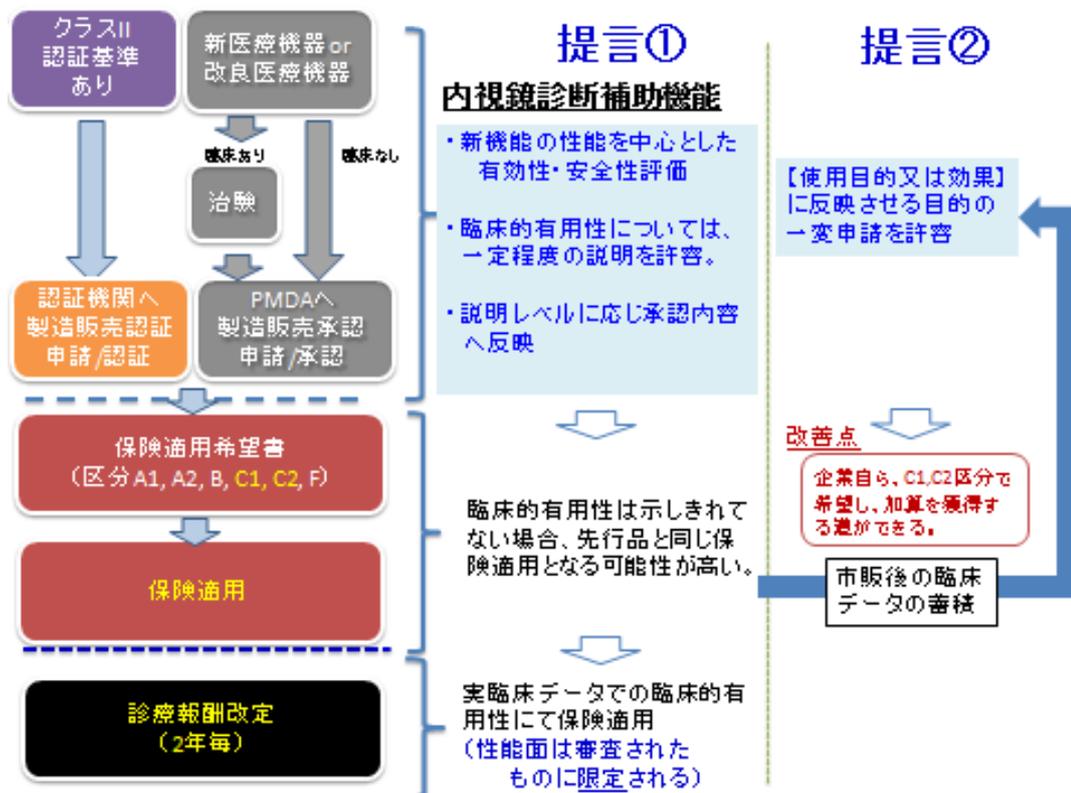


2.2 市販後臨床データの活用について …提言②

承認内容が【形状・構造・原理等】欄に反映され、【使用目的又は効果】欄の反映には至っていない場合、開発企業が C1,C2 で新たな加算を希望しても、臨床の有用性が十分に説明されていないことから収載には至らないケースが想定される。

通常、企業が保険適用希望書を提出できるのは薬事承認直後の 1 回のみである。一旦既存品と同じ保険区分となった場合は、企業は学会経由で加算が付くことを待つのみであり、企業自らが主体的に動くことは難しい。そこで、企業が市販後に蓄積された臨床データを活用して【使用目的又は効果】に反映させる目的の一変申請を行うことが出来れば、再度、希望書を提出することができる。

企業の開発意欲の促進につながると思う。



3 内視鏡診断補助機能の評価への提言

○本提言の目的

内視鏡診断補助機能の開発・審査・保険の流れを、効率良く、かつ適切に進めるため、審査についての提言を行う。

○内視鏡診断補助機能の定義と提言の範囲

本提言における内視鏡診断補助機能の定義と提言の範囲は以下である。

内視鏡診断補助機能の定義

- ・ 通常光や画像強調等による画像提供(=従来の内視鏡認証基準の範囲)とは異なる診断情報を提供する機能
- ・ 例えば、生体の活動、状態や機能等に関する情報を提供するもの等が該当する

本提言の範囲

- ・ 本提言の範囲は、内視鏡本体は従来の内視鏡認証基準に準ずるものであって、かつ内視鏡診断補助機能を付随して有するもの、とする。
- ・ 付随する内視鏡診断補助機能については当該機能の人体への侵襲が低いものに限定する。

※ハイクラスレーザを用いるものや薬剤を併用するものについては、侵襲が低いとはいえず、別途 PMDA との相談が必要であると考える。

※診断につながることを標榜しない内視鏡機能は本提言の範囲外とする。

○内視鏡診断補助機能の評価手法の提言①

審査の具体案として
内視鏡診断補助機能の薬事における評価について、以下を提案する

- ・ 臨床的有用性については、論文等で説明するレベルを受け入れ可能とする
(臨床的有用性の最終的な証明は必ずしも必須としない)
- ・ 臨床的有用性に必要な性能を有しているか、十分な性能評価を行う
- ・ 臨床的有用性の説明の達成度合いに応じて、適切に承認内容に反映する
(たとえば、一定程度の説明の場合は【形状・構造・原理】欄に反映)

と
参考として具体案を以下に提示する。

-
- ・ 内視鏡診断補助機能の臨床的有用性については、少なくとも論文、文献や教科書等を用いてロジカルに説明すること。文献を用いる際には、臨床評価報告書の作成手引きを参考にして可能な限り科学性が保持されるよう努めること。
 - ・ 内視鏡診断補助機能の臨床的有用性を担保するために要求される性能評価を実

施し、意図する性能を十分に発揮できることを確認すること。非臨床試験による評価が不十分である場合は、必要に応じてヒトによる性能確認試験によって評価すること。

- 安全性について、既存の内視鏡と比較してリスクが増加する場合については、有用性とのリスク・ベネフィットバランス評価を行うこと。
- 薬事承認の可否及び承認内容への反映については、これらの達成度合いを踏まえて総合的に判断される。使用目的又は効果への標榜をしないものについては、一定程度の臨床的有効性の説明を受け入れ可とするが、使用目的又は効果への標榜をするものについては、臨床試験などを用いて十分な有効的有効性を説明すること。

| 臨床的有用性 | 承認内容への反映 |
|--------------|---------------------|
| 十分に説明されている場合 | 【使用目的又は効果】に反映 |
| 一定程度にとどまる場合 | 【形状・構造・原理】欄に性能のみを反映 |
| 説明が不十分な場合 | 承認されない、もしくは、追加の反映なし |

○内視鏡診断補助機能の評価手法の提言②

提案①における【使用目的又は効果】に反映されない内視鏡診断補助機能は、企業自ら C1、C2 区分で保険適用希望書を提出し加算を獲得することは困難と予想される。

審査 市販後にエビデンスが蓄積した場合、市販後の知見をまとめた臨床評価報告書の等による【使用目的又は効果】への反映を目的とした一部変更申請を受け入れ可とすることを提言する

参考として具体案を以下に提示する。

- 一定程度の有用性が説明されたが【使用目的、効能・効果】に反映されていない医療機器について、市販後に得られた知見によってその臨床的有用性が十分に説明できる場合は、承認内容の改訂を目的として一部変更申請をすることができると。
- 変更申請においては、以下の 1,2 を踏まえて資料を提出すること。
 1. 臨床的有用性について、臨床評価報告書を用いて科学的に説明すること。
 2. すでに保険収載されている場合については、1.に併せてその評価内容・経緯について記載すること。

4. おわりに

今回我々は、開発・審査・保険の3つの流れがよりスムーズになり、日本の医療機器開発を促進するための検討を行い、今回の提言にまとめた。

提言の基本的な考え方については、工業会や学会から賛同的な意見を頂いており、今後、本提言を正式に工業会、学会や規制当局に提出し意見を求める予定である。

この提言により、開発・審査・保険の3つの流れがよりスムーズになり、日本の医療機器開発の促進の一助になれば幸甚である。なお、本検討にあたっては、行政・企業団体・アカデミアと複数回に及ぶ議論の機会を持つことが出来た。貴重なご意見・ご助言を頂いたことに感謝を申し上げたい。