

「革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究」WG  
医療機器の製造販売後評価に関する論考

## 医薬品と医療機器の市販後安全性評価制度運用の比較

医薬品：

- 以下の内容が全ての新医薬品に義務付け
  - 使用成績調査
  - 小児、高齢者等を対象とする特定使用成績調査
- 効能追加又は新用量のための申請以外において市販直後調査
- 再審査（括弧内は再審査期間）
  - ・希少疾病用医薬品、長期の薬剤疫学的調査が必要なもの（10年）
  - ・新有効成分医薬品（8年）
  - ・新医療用配合剤（6年、但し新規性により4年の場合もある）
  - ・新投与経路医薬品（6年）
  - ・新効能。効果医薬品（4年）
  - ・新用法・用量医薬品（4年）
- 2012年に、医薬品リスク管理計画（RMP）に関する指針が出され、開発段階から市販後まで一貫したリスク管理をする体制に移行しつつある。

医療機器：

- 医薬品医療機器等法改正後は、市販後調査（PMS）を実施する医療機器を指定する際の基本的考え方（平成26年11月21日薬食機参発1121号44号医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売承認に係る使用成績評価の取扱いについて）および運用（平成27年12月28日薬生機発1228第1号医療機器の使用成績評価の指定の要否と使用成績評価期間に係る手続及び具体的な運用について）を基に、PMSの要否及びその実施期間が個別に検討される。
- 市販直後調査の制度はない
- RMPはない（開発時のリスク分析はあり）

## 医薬品と医療機器の安全性に関する比較

医薬品の特徴：

- 体内動態に生体内因子が数多くかつ複雑に関与するため、結果として適用範囲内で使用された場合でも個人差が大きく、血中濃度等の予測が難しい。
- 免疫反応に関する個人差も大きい
- 他の化学成分との体内相互作用の予測ができない
- 希少疾病等以外では、使用する患者数（人年）が膨大となるため、発生頻度が非常に低い副作用であっても無視できない人数となる可能性がある。
- このような性質のため、医薬品においては、可能な限り多数の使用経験数を蓄積することで、1) 多数データから副作用の頻度推定の精度を上げる、2) 発生頻度の低い副作用を検出する、3) 副作用頻度が特に高い患者群やその原因を特定する、4) 予想外の相互作用を検出する、といった作業が安全性管理の上で重要となる。現在は、市販直後調査の実施により、承認直後から 6 ヶ月間は自発報告の積極的収集と推定投与患者数を用いた分析が行われてきている。

※ 市販直後調査の事例（製薬会社のホームページより適宜抜粋）

- ジャヌビア（糖尿病治療薬・経口）：推定投与患者数 243500 人、副作用 967 例 1299 件
- ブリディオオン（ロクロニウム臭化物等による筋弛緩状態からの回復・静注）：推定投与患者数 302000 人、副作用 21 例 56 件
- ペグイントロン/レベトール併用（C 型代償性肝硬変・皮下注/経口）：推定投与患者数 700 人、副作用 4 例 5 件

医療機器の特徴：

- 医薬品とのコンビネーションデバイス又は生体吸収材料を使用した医療機器以外の一般的な医療機器では、承認申請時に提出される生物学的安全性評価によって原材料由来のリスクは評価可能である場合が多いと考えられる。
- 医療機器によっておこる副作用や不具合の主な原因としては、機器自体の物理特性に適さない使用方法、当初の想定を逸脱した使用状況、個人の病態や解剖学的状態などが大きく関与することが考えられる。

- クラスの高いハイリスク機器の多くが、精密機械製品であるため、市販後の製造ラインの問題による不具合の発生も想定する必要がある。
- これらの副作用や不具合については、個々の発生例を詳細に検討することで原因を推定し、具体的な安全確保策を立案することが可能な場合が多いと考えられる。

## 臨床研究としての PMS の特徴と限界

PMS は医薬品医療機器等法に基づく制度であり、日常診療における医薬品/医療機器の使用実態下において副作用等の発現状況や有効性、安全性に関する情報を収集する調査とされている（GPSP 通知より）。このため、医療機関では、法により定められた調査として、倫理委員会の承認や調査対象となる個人の同意を得ることなく、診療録等から必要なデータを収集し、企業に提出する。臨床研究の手法として PMS を見た場合には、当該医薬品/医療機器を使用されている患者の通常診療データ（＝既存資料）を収集するケースシリーズまたは（擬似的な）前向きコホートであり、当該医薬品・医療機器を使用されていない患者を対照群とする、通常診療の範囲を越える検査等を行う、データ収集のスケジュールを厳密にコントロールするといったことは、GPSP で規定される PMS の範囲を越えた臨床研究として計画されない限り、実施困難である。

PMS を（擬似的ではあるが）前向きコホート研究とみなして、その研究デザインの特徴を検討してみる。一般的にコホート研究の目的は、対象者がある要因の曝露群と非曝露群に分け、その後両群を追跡して興味あるアウトカム（PMS では有害事象や不具合）の発生率を比較し、当該要因が興味あるアウトカムの発生に関与しているか（因果関係があるか）を検討することである。PMS では医薬品/医療機器使用者のみを登録・追跡するため、コホートは曝露群のみで構成される。データ集積により興味あるアウトカム（PMS の場合は副作用の発現）の発生率を得ることはできるが、曝露要因（医薬品/医療機器の使用）が興味あるアウトカムの発生に関与しているかどうかは方法論的に検討できない。なお、現在の PMS では、曝露要因がアウトカムの発生に関与しているかどうか（因果関係の有無）は、コホート研究の結果からではなく、以前の治験等で得られた情報や担当医の経験等によって予め判断されている。また、PMS で求める安全性情報は主として曝露群の中での有害事象発生割合と、有害事象発生例と非発

生例との背景情報の比較等であるため、前向きコホート研究のような時間経過を取り入れた縦断的な研究デザインを用いず、ある期間内の集積データの分析で同様の結果を得ることができる。つまり、現在の GPSP 下で実施される PMS は、一定期間内に特定の医薬品/医療機器の使用者登録研究のデザインをとり得る。

次に、PMS から得られる「結果」について考えてみる。PMS は元来医薬品の市販後安全性対策の一環として生まれてきた施策である。新医薬品においては、開発時のデータ数が数千から数万例程度であるのに対し、市販後には数百万から多いものでは数億例で使用され、開発中には起こらなかった稀な副作用が新たに発生したり、他の医薬品や食品成分などとの相互作用等想定外の事態も予想される。そのため使用例の累積による副作用発生頻度の観察や稀な副作用の拾い出しが必要とされ、それが新たな副作用の発見による添付文書の改訂や医療現場への注意喚起といった安全対策につながっている側面はあるだろう。

一方、医療機器においては、開発時のデータ数が数十から数百例と医薬品に比べて非常に少数であるが、市販後の使用例が医薬品のように格段に増加することも少ない。そのため PMS におけるデータ数が開発時と比べて格段に多いことはあまりなく、医薬品のように非常に稀な不具合を拾い出す可能性は、医療機器の PMS では低い。現状では、再審査における開発時の安全性データとの類似性の推定が限界ではないだろうか。

## 医療機器の安全性確保に資する方法に関する論考

上記の検討から考察すると、方法論的限界と収集可能データ数の限界の双方から、医療機器の安全性確保に資する方法としての PMS の意義は限定的であると推測されるため、薬事法から医薬品医療機器等法への改正時に、医療機器について承認時の PMS が選択制にされたことは、合理的な措置といえる。医療機器の特徴として、不具合や有害事象の発生には使用者の習熟度、使用方法、使用された患者の解剖学的特徴などが大きく影響する。これらの要因は、不具合が発生した個々の症例を詳細に調査することではじめて検討が可能であり、その結果を迅速に医療現場に周知することが安全性確保に直結すると考える。その点では、医薬品の市販直後調査のような、一定期間の自発報告の積極的収集（GVP）と推定使用患者数の分析は、医療機器においても効果的な安全性確保

法となる可能性がある。

自発報告を積極的に収集するためには、1) 当該機器のリスク分析から予想される不具合を積極的に収集の対象として予め医療現場に周知する、2) 使用者である医師だけでなく、医療機関の医療安全管理担当部署からも情報を収集する、3) 医療事故情報（現在は、日本医療機能評価機構が収集事業を実施）等からも積極的に情報収集する、といった方策が考えられる。但し、自発報告には、1) データの信頼性が確保できない、2) 仮にデータを収集したとしても、母数は誰も管理していない（または集計においてどのように母数を定義するか誰も管理していない）ので、個別の品目の発生頻度が把握できない、3) 医療事故と判定されない限りは、対策を打ち出せない、といった問題が残ることは留意すべきである。

推定使用患者数については、使用方法から考えて医薬品に比べて医療機器の方が推定しやすいと予想されるが、関係学会等の協力を仰ぎ、アカデミアのレジストリ等から使用例数の提供を受けることも検討されるべきであろう。

昨今、学会等を中心に疾患レジストリを整備する動きがある。一般社団法人 National Clinical Database (NCD)は外科系学会の専門医制度と連携した手術症例レジストリを整備している。国立がん研究センターをはじめとする国立高度専門医療研究センター (NC) においても疾患登録システムの整備が行われている。また、「がん対策基本法」や「難病の患者に対する医療等に関する法律」等の法律に基づく疾患レジストリもさらに整備が進むと考えられる。これらアカデミアのレジストリを PMS に活用するための検討として、前述の NC の疾患登録システムを医薬品/医療機器の開発に活用するクリニカル・イノベーション・ネットワーク構想が厚生労働省から打ち出され、各 NC を中心に検討されている。

これらアカデミアのレジストリを PMS に活用するためには次のようないくつかの課題があり、今後の検討が必要である。

- 1) レジストリの目的が PMS ではないため、収集されるデータの種類、収集方法や収集期間等が PMS と整合しないことが予想される
- 2) アカデミアのレジストリの多くが、人的資源、経済的資源の乏しい中で運営されるため、データ信頼性確保が現在求められている PMS レベルに達していないことが予想される

3) レジストリの収集データを私企業に譲渡するための手続き等が予め整備されている必要がある 等

最後に、PMS を義務づける医療機器の選択について考える。PMS を実施する医療機器を指定する際の基本的考え方(平成 26 年 11 月 21 日薬食機参発 1121 号 44 号医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売承認に係る使用成績評価の取扱いについて) および運用(平成 27 年 12 月 28 日薬生機発 1228 第 1 号医療機器の使用成績評価の指定の要否と調査期間に係る手続及び具体的な運用について)は通知で示されているが、前述の PMS の実際的な制約等を踏まえれば、1) 当該機器の使用における操作方法等の安全性への影響が比較的少ない、2) 開発時の安全性情報が少数に留まる、3) 市販後の使用数が開発時に比べて格段に多いと予想される、といった条件を満たすものについては、PMS が安全性確保に資するデータとなり得るかもしれない。

なお、昨今、医薬品においても PMS の位置づけに関して様々な議論が起こっている。一例として、日本薬剤疫学会の「よりよい PVP 策定に向けての提言タスクフォース」が 2015 年 11 月に「より良い Pharmacovigilance Plan 策定に向けての提言」(<http://www.jspe.jp/committee/020/0290pvptf/>)を公表した。医薬品における市販後安全対策についても問題は山積しており、今後の改革が待たれるところである。医薬品と医療機器では、その特質の違いから安全性確保策も同様に考えることはできないが、医薬品における変化の動向を注視し、参考にすることは有用と考える。

## 【参考資料】

脳血管内治療用医療機器に関する承認状況等まとめ

※2015年12月17日現在、PMDAのHPより検索した内容に基づき作成

## 1. 承認関連情報

一般名：頸動脈用ステント（4品目）

販売名	承認日	審査報告書	臨床試験成績	再審査報告書	安全性情報等	備考
頸動脈用 プリサイ ス（プリサ イス OTW)	2007/928	あり	海外成績 パイロットスタ ディ2本(121例、 261例) ピボタルスタデ ィ1本(747例) ※対照群含む	H26/7/28	なし	
頸動脈用 プリサイ ス（プリサ イスPRO RX)	2009/8/25 （一変）	掲載 なし	なし	H26/7/28	なし	
頸動脈用 ウォール ステント モノレー ル	2010/2/15	掲載 なし	海外成績	H26/9/17	なし	
PROTEGE 頸動脈ス テントセ ット	2012/5/18	掲載 なし	不明	未	なし	PMDAの HP上で 承認日 確認で

						きず
--	--	--	--	--	--	----

一般名：中心循環系塞栓捕捉用カテーテル（5 品目）

販売名	承認日	審査報告書	臨床試験成績	再審査報告書	安全性情報等	備考
アンジオガード (XP)	2007/9/28	あり	海外成績(プリサイスと同一試験)	H26/9/2	なし	
アンジオガード (RX)	2010/4/2 一変	掲載なし	なし	H26/9/2	なし	
フィルターワイヤーEZ	2010/2/15	掲載なし	海外成績	H26/11/6	なし	
スパイダー・プロテクション・デバイス	2012/5/18	掲載なし	不明	未	なし	PMDA の HP 上で承認日確認できず
MOMA ウルトラ	2012/7/27 2012/11/29 一変	あり	海外成績 ピボタルスタディ 1 本 (262 例)	未	なし	

一般名：中心循環系塞栓除去用カテーテル（全 46 品目中、脳血管内治療用に特化した 4 品目について記載）

販売名	承認日	審査報告書	臨床試験成績	再審査報告書	安全性情報等	備考
Mercki リトリーバー	2010/4/30 2011/5/19 一変	あり	海外成績（一変時なし） ピボタルスタディ	未	なし	



	2012/3/29 一変		イ 2 本 (151 例、 177 例) 国内歴史対照 (334 例)			
Penumbra システム	2011/6/9 2012/11/21 一変 2013/5/1 一変	あり	海外成績（一変時 なし） ピボタルスタデ ィ 1 本 (125 例) 市販後臨床研究 中間報告 1 本 (74 例)	未	なし	
Solitaire FR 血栓除 去デバイ ス	2013/12/20 2015/6/8 一変	あり	海外成績（一変時 なし） ピボタルスタデ ィ 1 本 (146 例、 対照群含む)	未	なし	
トレボ プ ロ クロッ トリトリ ーバー	2014/3/28	掲 載 なし	海外成績	未	なし	

## 一般名：脳動脈ステント（1 品目）

販売名	承認日	審査報告 書	臨床試験成績	再審査 報告書	安 全 性 情 報等	備考
ウィング スパンス テント	2013/11/22	あり	国内成績 ピボタルスタ ディ 1 本 (20 例) 海外スタディ 1 本 (45 例) 研究報告 1 本	未	なし	医師主導 治験

			(451 例、対照群含む)			
--	--	--	---------------	--	--	--

## 2. 再審査報告書概要

販売名	承認日	再審査報告	再審査期間	再審査報告書
頸動脈用プリサイズ（プリサイズ OTW）	2007/9/28	2014/7/28	3 年	<p>登録：836 例/66 施設（登録期間 1 年）</p> <p>手技後 30 日評価実施：836 例 手技後 1 年評価実施：796 例 SAE：129 例に 157 件（因果関係有りは脳卒中 26 例、ステント血栓症 2 例、プロトルージョン 1 例）</p> <p>死亡：24 例（因果関係あり 1 例）</p> <p>重篤な不具合：41 例 62 件（PMS が 36 件、自発報告が 26 件）</p> <p>申請時添付資料（SAPPHIRE study：573 例）との比較実施（統計解析なし）し、安全性について特段の対応は不要。</p> <p>承認条件は再審査後も引き続き対応すべき。</p> <p>再審査結果：カテゴリー1</p>
頸動脈用プリサイズ（プリサイズ	2009/8/25 （一変）	(2014/7/28)	同上	同上

PRO RX)				
頸動脈 用 ウ オール ステン ト モ ノレー ル	2010/2/15	2014/9/17	2010/9/27 まで	登録：4 ヶ月間の連続調査で 194 例 手技後 30 日評価実施：194 例 手技後 1 年評価実施：186 例 SAE：15 例に 19 件（因果関係 有りは脳卒中 2 例、過還流症 候群 1 例、留置部位再狭窄 4 例、低血圧 8 例、no flow 1 例） 重篤な不具合：自発報告 3 例 安全性について特段の対応は 不要。承認条件は再審査後も 引き続き対応すべき。 再審査結果：カテゴリー1
アンジ オガー ド (XP)	2007/9/28	2014/9/2	3 年	登録：739 例/66 施設（全例が 安全性評価対象） SAE：79 例に 99 件（因果関係 有りは脳卒中 30 例、TIA 1 例） 死亡 2 例（因果関係なし） 重篤な不具合：68 例 72 件 （自発報告 41 件、使用成績調 査 31 件） 申請時添付資料（SAPPHIRE study：573 例）との比較実施 （統計解析なし）し、安全性 について特段の対応は不要。 承認条件は再審査後も引き続 き対応すべき。 再審査結果：カテゴリー1
アンジ オガー 一変	2010/4/2	(2014/9/2)	同上	同上

ド (RX)				
フィル ターワ イヤ EZ	2010/2/15	2014/11/6	2010/9/27 まで(既承認機器ア ンジオガ ードの再 審査期間 に合わせて 設定)	登録：4 ヶ月間の連続調査で 194 例 手技後 30 日評価実施：194 例 手技後 1 年評価実施：186 例 SAE：15 例に 19 件（因果関係 有りは脳卒中 2 例、過還流症 候群 1 例、留置部位再狭窄 4 例、低血圧 8 例、no flow 1 例） 重篤な不具合：なし 安全性について特段の対応は 不要。承認条件は再審査後も 引き続き対応すべき。 再審査結果：カテゴリー1