

201504007A

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発に必要な
治験ガイダンスのあり方に関する調査研究

平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 中野 壮陸

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

総括研究報告書	-----	1
附属資料	-----	13

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

総括研究報告書

医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発に必要な
治験ガイダンスのあり方に関する調査研究(H27-特別-指定-007)

研究代表者 中野壮陸 公益財団法人医療機器センター専務理事

研究要旨

本研究では、医療機器の特性を踏まえ迅速かつ的確な開発及び承認申請を行うための治験ガイダンスを今後、行政において検討するための基礎資料を整備すべく、既存の新医療機器の治験の実態把握を行うとともに、海外規制動向も踏まえ、産学官からなる研究班による大所高所からの議論を行った。治験の実態把握に平行して、PMDA 審査担当者の審査の考え方の確認、海外規制動向、産業界の提案等を踏まえて議論を積み重ねたことで、臨床試験の教科書的な議論に終始することなく、医療機器の特性を踏まえたより現実的な議論が行われた。治験ガイダンスの策定に向け、引き続き継続的な議論が必要であり、さらなる調査研究が必要と考えられた。

A. 研究目的

平成 24 年 7 月 31 日に閣議決定した「日本再生戦略」以降、医療機器産業ビジョン 2013 (平成 25 年 6 月)、先駆けパッケージ戦略 (平成 26 年 6 月) が厚生労働省において策定されるなど、世界に先駆けて革新的医療機器の実用化を促進する動きは活発化している。また、国家戦略特区 (関西圏・平成 26 年度) の提案においても医療機器の薬事承認の迅速化について求められており、このような動きを背景に、規制行政の観点からも至急対応していくことが極めて重要である。

一方、医療機器は医療ニーズ特定、開発研究、設計開発、非臨床試験、臨床評価 (文献評価、フィージビリティ試験、ピポタル試験等)、承認申請、保険収載、市販後評価、その後の改良・改善プロセスなど、医薬品とは異なる開発プロセスとなっている。多くの医療機器は、必ずしも臨床上の新規性が高いわけではなく、その有効性及び安全性は非臨床試験により評価が可能である。医療機器の治験デザインも、医薬品が原則としてプラセボあるいは既存品との無作為化比較試験により有効性及び安全性

が検証されるのに対し、盲検化が難しい、あるいは比較対照とすべき既存治療が明確にならないなど、機器特有の問題点、あるいは多様性により、治験デザインも様々である。医薬品と異なり民族差等が大きくない機器も多い。実際に、新医療機器の臨床評価データは多岐にわたり、国内ピポタル試験のみ、海外ピポタル試験のみ、海外ピポタル試験+国内補完的試験の順に多く、文献のみで臨床評価が行われた例もある。

これまでも、医療機器の製造販売承認申請において臨床試験の必要な範囲等については、「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について (以後、臨床試験基本通知)」 (平成 20 年 8 月 4 日付薬食機発第 0804001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知) が発出されているが、治験の要否、治験デザイン (目的に応じたデザイン、症例数設定等) の考え方は必ずしも一様ではない。

このため、医療機器の特性を踏まえ迅速かつ的確な開発及び承認申請を行うための治験ガイダンスを今後、行政において検討するための

基礎資料を整備すべく、本特別研究において過去の承認事例の分析や諸外国の海外規制動向などを調査するものである。

B. 研究方法

本研究の実施にあたっては、産学官の有識者からなる研究班を構成し、また研究代表者の所属する医療機器センターの附属シンクタンク・医療機器産業研究所の各研究員も参画のうえ、(1) 過去の新医療機器の承認事例の実態を把握するとともに、(2) 海外規制動向も踏まえ、(3) 研究班による大所高所からの議論により、医療機器の特性を踏まえ迅速かつ的確な開発及び承認申請を行うための治験ガイダンスを今後検討すべく、その基礎資料を整備した。

具体的には次のとおり。

(1) 過去の新医療機器の臨床評価・治験の実態把握

医療機器の臨床評価・治験の実態を把握するため、過去5年の審査報告書から臨床試験のデザイン等を調査した。

対象とした医療機器は、平成22年4月1日～平成27年3月31日に承認された新医療機器で、審査報告書の数ベースでカウントし、臨床評価報告書により審査された品目群及び先発品がある場合や再生医療製品は除外した。

また、過去の審査報告書の調査作業と並行して、医療機器の臨床試験と承認審査に関する審査担当者の考え方を理解するため、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医療機器審査担当者へのインタビューを実施した。臨床試験基本通知に記載された以外の部分については、PMDAとの相談等を踏まえて個々に判断がなされているところであるので、審査報告書からの調査作業を補完するために行ったものである。

(2) 海外の規制動向の調査

国際的な規制の整合性の踏まえる必要があるため、米国FDAのガイダンス等を調査した。

(3) 研究班による議論

産学官の専門家により構成される研究班により、医療機器の開発をより効率的に行うための治験ガイダンスのあり方を検討した。研究班のメンバーは、

岡田潔 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 講師

杉山宗弘 北村山公立病院 放射線科医長
望月修一 山梨大学大学院総合研究部医学域融合研究臨床応用推進センター 特任教授

内田毅彦 (株)日本医療機器開発機構 代表取締役

谷岡寛子 日本医療機器産業連合会 臨床評価委員会

安田典子 日本医療機器産業連合会 臨床評価委員会

田中志穂 米国医療機器・IVD工業会
森脇かをる 欧州ビジネス協会

鈴木由香 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第二部長

石井健介 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第三部長

方眞美 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第三部 審査役(臨床担当)

白土治己 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第三部 審査役

であり、そのほかオブザーバとして、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室の担当官が参加した。

研究班会議は、平成27年10月30日に第1回を、12月17日に第2回を、平成28年2月18日に第3回を開催し、過去の新医療機器の承認事例の分析結果や海外規制動向、さらには産業界からの要望事項などを踏まえ、今後の治験ガイダンス作成に向けた情報の整理、分析及び大所高所からの議論を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、医療機器の迅速かつ的確な開発及び承認申請に必要な治験ガイダンスのあり方に関する調査研究であり、一般論としての倫理面の配慮を怠らないことに努めるものの、被験者や実験動物を対象としない調査研究であるため人権擁護上の配慮等を要する倫理面の問題は一切含まない。

C. 研究結果

1) 過去の新医療機器の臨床評価・治験の実態把握

本調査研究の分析対象となる新医療機器は48品目であった。

これらを対象として、国内治験・海外治験の別、治験デザイン、比較対照群及び本品群の目

標症例数及び登録症例数、施設数、Primary endpoint (主要評価項目)、Secondary endpoint (副次評価項目)、評価期間、希少疾病用医療機器か否か、エンドポイント分類、ヒストリカルデータとの比較の有無及び当該機器に係る情報(一般的名称、QMS上の製品群、PMDAの審査担当分野、販売名、使用目的・効果、製造販売業者名、申請区分、承認番号等)を分類し、加えて審査経緯の簡易解説等を取りまとめた(詳細は附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」)。当該資料は、研究班での議論やPMDA 審査担当者へのインタビュー等に用いた。

新医療機器の治験実態を概観するため、①一製品あたりの治験の本数、②一製品あたりの全ての国内治験・海外治験の別、③ピボタル試験のデザイン、④ピボタル試験におけるエンドポイントの分類を調査した。

併せて各治験における登録症例数、治験期間及び観察期間を調査した。治験期間は患者登録日から観察終了予定日のうち最も遅い日までの期間で、観察期間は機器使用前の経過観察から機器使用後の有効性・安全性を確認するまでの期間を指すが、治験デザイン等により若干異なる場合もある。なお、治験期間及び観察期間については、公開資料である医療機器製造販売承認申請書添付資料概要、大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN)等から引用し、それらの情報が非公開とされている16品目を除外し、32品目について調査した。

① 治験の本数

一つの品目に対する治験の本数は、1本のみが32品目(66.7%)、2本が7品目(14.6%)、3本が8品目(16.7%)、5本が1品目(2.1%)であった。

② 一製品あたりの全ての国内治験・海外治験の別

国内治験のみが16品目(33.3%)、海外のみが19品目(39.6%)国内治験と海外治験がそれぞれ行われたものが10品目(20.8%)、国際共同治験が3品目(6.3%)、であった。

登録症例数は、国内治験のみが平均値54.4(中央値54)、海外治験のみが平均値239.4(中央値154)、国内治験と海外治験のものが平均値224.4(中央値212)、国際共同治験が平均値354.3(中央値241)、であった。

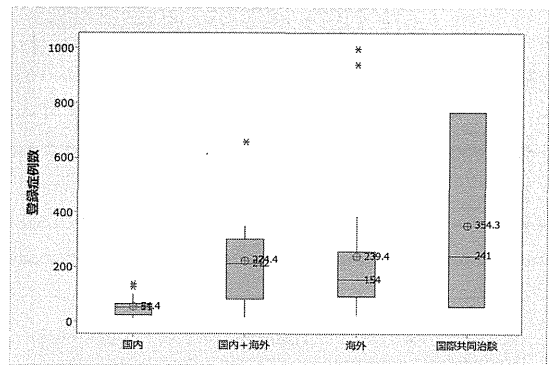


図 治験実施地別の登録症例数

③ ピボタル試験のデザイン

ピボタル試験のデザインは、単腕試験が11品目(22.9%)、単腕試験の他に文献や臨床研究等の参考資料が追加されているものが10品目(20.8%)、比較試験が25品目(52.1%)、ヒストリカルコントロールによる比較試験が2品目(4.2%)であった。

登録症例数は、単腕試験が平均値92.8(中央値50)、単腕試験の他に参考資料が追加されているものが平均値199.2(中央値42)、比較試験が平均値216.6(中央値120)、ヒストリカルコントロールによる比較試験が平均値149(中央値149)であった。

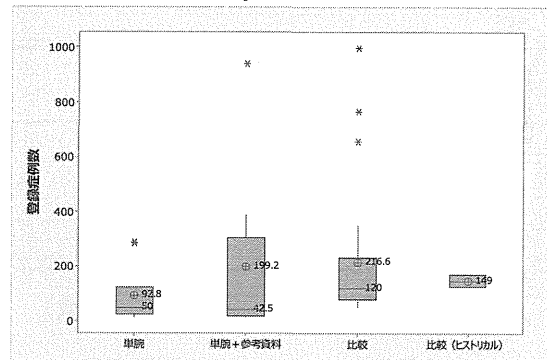


図 治験デザイン別の登録症例数

治験期間(月数)は、調査した32品目では7.9ヶ月~89.3ヶ月の範囲(平均値37.3ヶ月、中央値33.0ヶ月)にあった。治験デザイン別においては、単腕試験が平均値34.6ヶ月(中央値36.0ヶ月)、単腕試験の他に参考資料が追加されているものが平均値52.4ヶ月(中央値47.8ヶ月)、比較試験が平均値32.9ヶ月(中央値33.8ヶ月)であった(なお、ヒストリカルコントロールによる比較試験は治験期間の情報がなかった。)

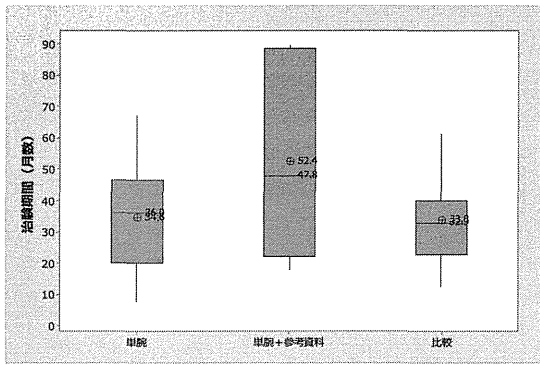


図 試験デザイン別の治療期間 (月数)

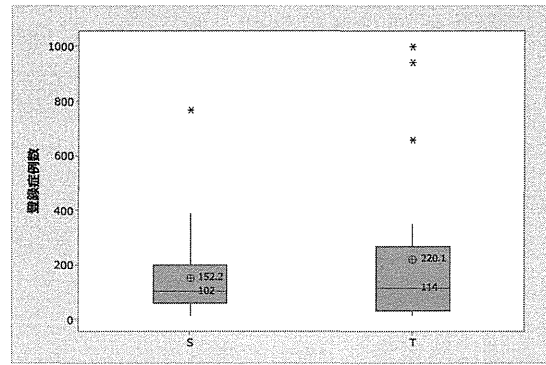


図 エンドポイント別の登録症例数

観察期間 (月数) は、調査した 32 品目では 0.1 ヶ月～60.0 ヶ月の範囲 (平均値 9.4 ヶ月、中央値 6.0 ヶ月) であった。試験デザイン別においては、単腕試験が平均値 6.8 ヶ月 (中央値 5.8 ヶ月)、単腕試験の他に参考資料が追加されているものが平均値 9.1 ヶ月 (中央値 6.0 ヶ月)、比較試験が平均値 10.6 ヶ月 (中央値 7.1 ヶ月) であった (なお、ヒストリカルデータとの比較試験は観察期間の情報がなかった。)

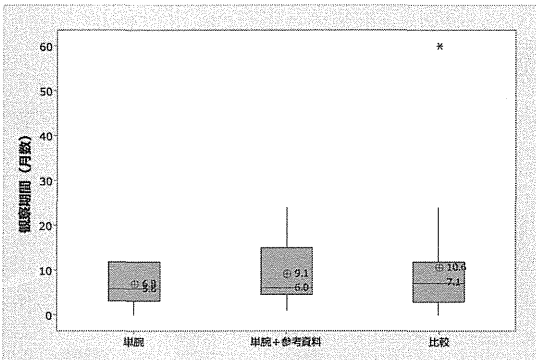


図 試験デザイン別の観察期間 (月数)

治療期間 (月数) は、真のエンドポイントが平均値 40.0 ヶ月 (中央値 37.0 ヶ月)、代替エンドポイントが平均値 34.7 ヶ月 (中央値 26.0 ヶ月) であった。

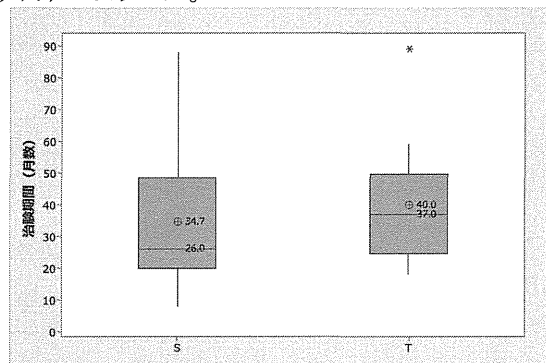


図 エンドポイント別の治療期間 (月数)

観察期間 (月数) は、真のエンドポイントが平均値 12.8 ヶ月 (中央値 6.0 ヶ月)、代替エンドポイントが平均値 6.4 ヶ月 (中央値 6.0 ヶ月) であった。

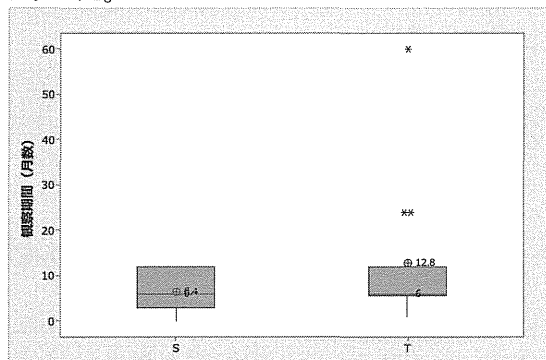


図 エンドポイント別の観察期間 (月数)

④ ピボタル試験におけるエンドポイント

ピボタル試験のエンドポイントは、21 品目 (43.8%) が真のエンドポイント (True endpoint) で、27 品目 (56.3%) が代替エンドポイント (Surrogate endpoint) が用いられていた。

登録症例数は、真のエンドポイントが平均値 220.1 (中央値 114)、代替エンドポイントが平均値 152.2 (中央値 102) であった。

承認された新医療機器の試験の実態把握作業により、明らかとなった主な事項を以下に示す。

- ・ 試験が 1 本のみのは 7 割弱、複数のは約 3 割であった。

- ・ 国内治験、海外治験、国内治験と海外治験の3群がおおよそ同程度。国内治験のみの場合では登録症例数が他より少ない。
- ・ 治験期間は、観察期間に比べややばらつきが大きい。
- ・ 観察期間は非常に長いもので5年であったが、殆どが1年未満であった。
- ・ 単腕試験と比較試験の割合はほぼ同程度であった。単腕試験の約半数は補足のための文献や臨床研究等の参考資料が添付されていた。
- ・ 真のエンドポイントと代替エンドポイントの割合は同程度であった。

2) 医療機器の臨床試験と承認審査の考え方に関する PMDA 審査担当者へのインタビュー結果

医療機器の治験デザインは、当該医療機器の臨床的位置づけ、既存の医療機器との相違点、使用方法、併用機器・薬剤の有無、有効性・安全性に関する評価項目、評価に必要な症例数、ヒストリカルデータ等の既存データの有無などの様々な要素を加味して個別に検討されている。

このように個々の医療機器の特性が治験のデザイン等に与える影響は大きいものの、その背後には様々な医療機器に共通した臨床評価に関する考え方があると想定され、その明確化が重要と考えられる。

前述の治験の実態把握を補完し、医療機器の臨床試験と承認審査に関する審査担当者の考え方を理解するため、複数の PMDA 審査担当者へのインタビューを行った。治験ガイドライン作成のための論点整理を行うためには、臨床試験と承認審査の考え方の基本原則を正しく理解することが必要であり、審査担当者の考え方を明らかにし、一般化できる部分について、とりまとめるための議論を行った。

インタビューは、①臨床試験デザインの考え方、②医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いなどを中心に実施した。

なお本報告書は、審査担当分野が異なる複数の PMDA 審査担当者から、開発経緯の異なる医療機器の臨床評価の在り方について聴取した内容をもとに、個々の分野の細部の議論ではなく、各分野で分野共通している主要な論点について記載した。結果は、多種多様な医療機器の

特性を真に表したものとなっていると考えるが、PMDA 審査担当者へのインタビューをもとに研究代表者が主立った意見をとりまとめたものであるため、今後も継続した議論が必要である点に予め留意する必要がある。

① 臨床試験デザインの考え方

臨床試験デザインに関連し、医療機器の臨床的位置づけ、医療機器の臨床試験の争点となる比較試験の取り扱い、観察期間が長期となる場合の治験計画届の取り扱い等を確認した。

(臨床的位置づけ)

- ・ 臨床試験のデザインを考える上では、当該医療機器が「何を目的とした機器か」、「治療目的が何か」等の臨床的位置付けを明確にする必要がある。その上で、「示すべき臨床的意義は何か」等の評価のための達成基準を考慮して、次にその評価項目に係るデータを得るためにはどのような試験デザインが必要かを検討することとなる。

(比較試験の取扱い)

- ・ 臨床試験のデザインとしては、ランダム化比較試験 (RCT) から得られる試験成績がバイアス等も排除された結果であるため最も評価しやすい。一方、臨床試験の実施可能性を踏まえると、盲検化が困難な医療機器も多くあり、現実的には単腕で実施することも多く、RCT で評価しているものは限定的である。
- ・ プラセボ効果が大きいと予想される場合や有効性に差が出にくいと考えられる場合は、比較試験の結果による評価が必要になる。QOL の改善や疼痛の緩和などを目的とする医療機器で、治験の達成基準が主観的な評価となる又は達成基準が作りにくい場合などがその例である。

(当てはまると考えられる治験の例)

販売名：MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000／一般的名称：超音波式ハイパサーミアシステム (附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」No. 41)

目的；① 症候性子宮筋腫の症状の改善、② 有痛性骨転移がんによる疼痛の緩和。ただし、放射線治療の適用が適切ではない、又は放射線治療を実施したが効果が見られないものに限る。

試験デザイン；比較

Primary endpoint；＜有効性＞試験群のレスポnderの割合が50%以上であり、かつ、試験群のレスポnder（NRSスコア；Numerical Rating Scale／痛みの評価スケール）の割合が盲検下に疑似治療を実施されたシャム対照群のそれと比較して統計学的に有意に高いこと

これまでの既存療法では全く効果がないことが明らかな場合、対照群を置かなくとも当該医療機器の評価が可能と考えられる。薬物治療が無効又は適用できない希少疾病用医療機器等がその例である。

（当てはまると考えられる治験の例）

販売名：アダカラム／一般的名称：血球細胞除去用浄化器（附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」No. 40）

目的；潰瘍性大腸炎の活動期における緩解促進のための顆粒球吸着用白血球除去カラム（ただし、重症度による分類が重症の患者）。本品は、栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進に使用する。本品は、全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善に使用する。

試験デザイン；単腕

Primary endpoint；＜有効性＞最後の体外循環施行日から2週間後に有効（治療後に、治療前の膿疱性乾癬診療ガイドラインの重症度判定スコアから40%のスコア減少が見られた場合）と判断された症例の割合

Primary endpoint に設定した達成基準が主観の入る余地が少ないものであり、かつ疾患レジストリや文献等のデータがあれば、ヒストリカルデータを用いた比較試験として評価できる場合もある。ヒストリカルデータの利用に当たっては、実施しようとする治験計画とレジストリの評価方法や評価項目に相違がないか等を予め確認し、可能な限り患者背景等を揃える必要が

ある。手法としてはプロペンシテイスコアマッチングが一般的である。Primary endpoint の達成基準を生存率とした場合などがその例である。

（当てはまると考えられる治験の例）

販売名：カワスミNa j u t a 胸部ステントグラフトシステム／一般的名称：大動脈用ステントグラフト（附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」No. 12）

目的；本品は、以下の解剖学的要件をいずれも満たす胸部大動脈瘤の治療に使用する。1. 適切な腸骨・大腿動脈アクセスルートを有すること。2. 動脈瘤の中枢側及び末梢側の固定部として正常血管（瘤化していない大動脈血管）があり、以下の条件を満たすこと。

・左総頸動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが20mm以上であること（左鎖骨下動脈を閉塞しない場合は、左鎖骨下動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが20mm以上であること。）。

・腹腔動脈分岐部と大動脈瘤間の正常血管の長さが20mm以上であること。

・動脈瘤の中枢側及び末梢側固定部の正常血管の直径が20mm以上38mm未満であること。

試験デザイン；比較（ヒストリカル）

Primary endpoint；＜有効性＞瘤治療関連術後12ヶ月生存割合

代替エンドポイント（Surrogate endpoint）が確立しているものについては、それをPrimary endpoint として評価することもある。診療ガイドラインや学会基準等に示される測定指標がその例である。

（当てはまると考えられる治験の例）

販売名：ELVeSレーザー／一般的名称：ダイオードレーザ（附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」No. 32）

目的；本品は、一次性下肢静脈瘤（血管径20mm以下の大伏在静脈瘤又は小伏在静脈瘤）患者における伏在静脈本幹の血流遮断に使用する。

試験デザイン；無作為/比較

Primary endpoint；＜有効性＞CIVIQ2合計スコアの経時的（事前検査、72時

間後、1 週後、4 週後、12 週後、24 週後) 変化から得られるAUC、VFI値の減少率 (事前検査に対する施行 4 週後の減少率)

※治療目的は下肢静脈瘤を治療することであることから、VFI値 (Venous Filling Index/静脈充満インデックス) は代替エンドポイントとなる。

他に、目視などで容易に結果を判定できる代替エンドポイント (Surrogate endpoint) を設定することが可能な場合については、それを Primary endpoint として評価することもある。臨床予後改善の代わりに目視で容易に確認できる出血の有無を評価項目とする場合などがその例である。

(当てはまると考えられる治験の例)

販売名：マツダイト/一般的名称：中心循環系非吸収性局所止血材 (附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」No. 19)

目的；結紮を含む通常の外科的処置により止血が達成できない、胸部大動脈置換又は弓部分岐動脈置換に伴う人工血管吻合部における補助的な止血。

試験デザイン；無作為/比較

Primary endpoint；<有効性>硫酸プロタミン投与直前の血管吻合部からの出血の有無。硫酸プロタミン投与 15 分後の血管吻合部からの出血の有無。

※止血材の本来の治療目的は、これによる出血量を減らすあるいは、手術時間の短縮による臨床予後改善と考えられるので、止血成功は代替エンドポイントとなる。

(観察期間が長期となる場合の治験計画届の取り扱い)

観察期間が長期となる医療機器の場合、Primary endpoint の評価期間が終わった段階で、総括報告書を作成し、治験途中での申請を可能としている。その後、審査中から承認までの間、適宜データのアップデートを提出してもらう。これを行うためには、事前に治験計画届において、中間解析による承認申請について記載しておく必要があるほか、Primary endpoint の評価と観察期間中の成績が大きく異ならないと推定されるものであることが必要

である。

(当てはまると考えられる治験の例)

販売名：Zilver PTX薬剤溶出型末梢血管用ステント/一般的名称：薬剤溶出型大腿動脈用ステント (附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」No. 4)

目的；本品は、4~7mmの対照血管径を有し、1肢あたりの病変長が14cm以下である膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いることを意図したものである。また、同部位におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療にも用いられる。

試験デザイン；無作為/比較

Primary endpoint；<有効性>1年フォローアップ時に、最初の治療から二次的な処置が必要でない(インターベンションがない)状態で開存を保っている(狭窄率が50%未満)治療部位の割合。<安全性>1年間の臨床事象委員会が定めた主要有害事象が発生しない状態である割合。

評価期間；<主要観察期間>1年、<長期観察期間>5年

② 医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱い

「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」(平成18年3月31日付薬食機発第0331006号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)により、外国で実施された臨床試験の実施の基準が我が国の医療機器GCPと同等以上のものである場合には、当該基準に従って外国で実施された臨床試験成績に関する資料を受け入れている。

外国で実施された臨床試験データについては、日本人患者及び日本の医療環境に外挿可能かどうかの検討が必要となる。

検討にあたっては、患者の体格差や生活習慣、薬物の代謝等などの内的要因と併用する薬剤・機器の承認の有無や医療環境の差異などの外的要因に分けて、それぞれが外国と我が国の状況との間に、どの程度差異

があるかという観点から考える。医薬品における海外データ外挿の考え方も参考としている。

- ・ 我が国において未だ定着していない新しい治療法や手技に新規性があるものは、外国と我が国の医療環境に差異があるものと考えられる。この場合、手技のラーニングカーブ、トレーニングのあり方や手技のTips(こつ)を事前に評価するため、少数例でも国内臨床試験を求めている。
- ・ 我が国に初めて導入された経カテーテルの大動脈弁留置術や植込み型補助人工心臓などがその例である。

(当てはまると考えられる治験の例)

販売名：サピエンXT／一般的名称：経カテーテルウシ心のう膜弁（附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」No. 20）

目的；本品は、経皮的な心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に使用することを目的とする。ただし、慢性透析患者を除く。

(海外臨床試験)

試験デザイン；無作為/比較（本品群の登録症例数 345 例）

Primary endpoint；1 年時における死亡回避率

(国内臨床試験)

試験デザイン；単腕（登録症例数 64 例）

Primary endpoint；<有効性>手技後 6 ヶ月後における大動脈弁弁口面積及び NYHA クラス分類（SAS から読み替え）の改善

販売名：Jarvik 2000 植込み型補助人工心臓システム／一般的名称：植込み型補助人工心臓システム（附属資料「過去の新医療機器の承認事例の分析」No. 27）

目的；本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、

心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。

(海外臨床試験)

試験デザイン；単腕（登録症例数 17 例）

Primary endpoint；植込手術後 180 日間の又は移植に到達するまでの補助循環の成功率

(国内臨床試験)

試験デザイン；単腕（登録症例数 6 例）

Primary endpoint；植込み手術後 180 日の成功率、又は植込み手術後 180 日以内に心臓移植された症例においては心臓移植術後 2 ヶ月の生存率

2) 海外の規制動向の調査

米国を中心に、市販前に求める承認根拠データのあり方の議論が活発に行われてきている。関連の文書としては、①Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo Classifications (March 28, 2012)、②Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices (November 7, 2013)、③Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval (April 13, 2015)、④Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions (April 13, 2015) 等が次々と発行され、医療機器のリスクとベネフィットや医療機器の Total Product Life Cycle (TPLC) に着目して開発の実現可能性を高めるための方策が検討されてきている（各文書の和訳は附属資料を参照）。中でも③の文書は市販前と市販後のデータ収集のバランスに関することに踏み込んだものであり、わが国においても大いに参考になるものである。

具体的には、次のような内容となっている。

(全般)

市販前及び市販後のデータ収集バランスが適正であれば、患者の安全性を疎かにすることなく、患者が新規の重要な技術に適宜アクセスすることができるようになる。

本ガイドランスにより、市販前審査の予測可能性、一貫性、透明性及び有効性を向上することにより、人々の健康に重要な安全かつ有効な医療機器への患者のアクセスを改善すると考えられる。しかし市販後のデータ収集に多く依存し、必要なデータ収集がされないと、患者の安全性が軽視される可能性がある。

医療機器の承認時に、非常にまれな有害事象または長期的な安全性を確認するための必要な時間やコスト、あるいは、管理された臨床試験では実際の臨床環境で使用した際の医療機器のリスク-ベネフィット分析を完全に明らかにすることができないこと等のために、安全性、有効性に関する問題点が完全に解決されない場合がある。

市販前承認に関する法的基準を満たしながら市販前承認に関するデータの範囲を縮小するための方法として、市販後の管理(品質システム規則、承認後試験、市販後調査及び医療機器有害事象報告要件)の活用を考慮することが必要である。

(リスクベネフィット分析)

推定ベネフィットが推定リスクを上回ることを示す適切な科学的根拠に基づいて安全性が確認でき、使用目的と使用条件における医療機器に起因する重大なリスクがないことが明らかになった時に、安全性の十分な保証が得られたものとする。

(市販後データ収集)

医療機器の安全性と有効性が十分に保証されているかどうかを検討する際に、100%確実に保証されていることは決してない。リスク-ベネフィットを判定する際に考慮するのは、医療機器のリスク-ベネフィットの正確性である。

非常に稀な有害事象または長期的な安全性を確認するための必要な時間やコスト、あるいは臨床試験は実際の臨床環境で使用される医療機器を完全に再現することはできない等の問題が存在するため、絶対的な正確性を持って医療機器の承認が行われるわけではないと認識している。

優先アクセスプログラムの一環として、満たされていない医学的ニーズに対処できる可能性がある医療機器については、市販前のデータが安全性及び有効性を十分に保

証する限り、FDA は小規模な臨床試験または非無作為化試験を前向きに受け入れる場合がある。

PMA 承認の前に発生した一般的でない稀なあるいは小さなリスクは、適切と考えられる場合は市販後に対処することが許され、医療機器の長期的なリスク-ベネフィットの評価も市販後に延期される。さらに医療機器が成熟した技術で、該当する医療機器について十分な経験を有する場合、推定ベネフィットと推定リスクの不確実性が少ないため、一部のデータ収集を市販後に実施してもよい。

医療機器のリスク-ベネフィットが不確かであるが、市販前承認の際に全体的なリスク-ベネフィットを考えた時に、その不確かさが許容できる状況では、市販前よりも市販後にデータを収集することが許容できると見なす場合がある。

このように米国 FDA では、市販前規制の限界を認めつつ市販後データとのバランスを取ることで、優れた医療機器をいち早く医療に提供しようとする動きがある一方、JAMA 論文 (Characteristics of Clinical Studies Conducted Over the Total Product Life Cycle of High-Risk Therapeutic Medical Devices Receiving FDA Premarket Approval in 2010 and 2011, (Vinay K. Rathi, BA, et al), August 11, 2015 Volume 314, Number 6) においては、実行面では課題があると指摘している。具体的には 2010 年と 2011 年に FDA で承認された 28 のハイリスク治療機器を分析対象とすると、286 件の臨床試験があり、市販前 82 試験と市販後 204 試験となっているが、FDA が要求した市販後臨床試験は 33 試験でこのうち 2015 年時点で市販後試験の完了が報告されているのは 6 試験のみで、多くは試験を完了しておらず、いくつかの機器では市販後試験の実施が確認できなかったとしている。FDA には、これらに関する罰則規定がなく、運用面の限界があると指摘している。

他方、医療機器の国際的規制整合を検討している IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) においては、日本が議長国を勤めていた 2015 年 10 月 2 日に IMDRF Strategic Plan 2020 を発行し、2016 年から 2020 年までの 5 年間に注力する事項として、

1) Enhance Post-Market Surveillance; and

2) Improve the Effectiveness and Efficiency of Pre-Market Review.

の2つを掲げており、市販前と市販後の要求事項の適切なバランスに関する議論を国際的な場においても行っていくこととしている。

3) 産業界からの要望事項

研究班での議論に当たり、産業界からは、米国FDAの“Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval”ガイダンスの考え方を参考に、市販前のリスク・ベネフィット検討における不確かさの許容と市販後におけるリスクコントロールをバランスさせることの提案があった。

具体的には、従来は市販前に実施していた製品関連リスクの評価や管理の一部を、市販後に実施することとし、製品関連リスクの評価や管理の総和は変更させずに分散管理する手法である。これにより、市販後の負担は増えるとしても、治験期間の短縮、導入コストの低減が図れ、新しい製品の早期導入及び早期の投資回収により他の開発案件にリソースの移行ができるのではないかと考えから提案されたものである。

これに関連して以下のようなアイディアも提案された。

- ▶ 海外臨床試験データがある品目で、手技に新規性がある場合に、トレーニングの在り方等の評価を目的として国内臨床試験を求めるケースにおいては、施設基準の設定、医師向けトレーニングの実施などの市販後の措置により、国内臨床試験によらず、リスクを管理することできないか。
- ▶ 市販後の措置として、必要な要件を満たす医療機関で限定的に当該医療機器を使用することとし、一定数まで調査し、評価した後に使用施設を拡大すること、学会と協働し、トレーニング計画の策定やプロクター制度の導入をすることなどはどうか。
- ▶ 外国の医療機器を導入する際、民族差などの内的要因があるケースでも臨床試験以外のデータ等を外挿してリスクを推定できる場合や国内で類似治療・医療機器の使用実績がある場合は、国内臨床試験によらず、上述のような市販後の措

置を導入することでリスクを管理してはどうか。

これらの産業界からの提案については、IMDRFでの検討などと方向性を同じくするものと考えられたが、具体的な方策等については今後も継続した議論が必要である。

D. 考察

本研究は、医療機器の特性を踏まえ迅速かつ確かな開発及び承認申請を行うための治験ガイダンスを今後検討するための基礎資料を整備するものである。

ここでは、本調査研究の意義と限界、臨床的位置づけの定義、ヒストリカルデータ構築の重要性、市販前規制と市販後規制のバランスについて考察する。

(本調査研究の意義と限界)

本調査研究においては、既承認の新医療機器の治験の実態把握を行い、平行してPMDA審査担当者のインタビュー等を行った。その結果、臨床試験と承認審査に関するPMDA審査担当者の考え方を一定程度は明らかにすることができたものとする。引き続き、一般化できる部分についてとりまとめ、治験ガイダンスの検討に向けた論点整理が必要である。

一方、本調査研究の調査対象品目は、平成22年4月1日～平成27年3月31日に承認された48品目の新医療機器と少ない。またインタビューを行ったPMDA審査担当者も限られており、研究班による議論も3回という時間的制約が多くあったことから、多種多様な医療機器の特性を全て網羅的に示しているかという点については手法上の限界がみられる。

例えば、医師主導治験により開発された脳動脈ステント（販売名：ウイングスパン ステント）、PDT半導体レーザー（販売名：PDレーザー BT）、国内治験に先立ち先行臨床研究が実施された体温調節装置システム（販売名：クーデックアイクール）、治験デザインが途中で変更となったコラーゲン使用吸収性神経再生誘導材（販売名：神経再生誘導チューブ ナーブブリッジ）などは臨床試験と承認の考え方に関する議論を行うことが出来なかった。これらの点については今後継続した検討が必要であるし、調査対象品目を拡大しながら治験の要否を含めて治験ガイダンスのあり方を検討していくことが必要であろう。

(臨床的位置づけの定義)

PMDA 審査担当者へのインタビューを通して、臨床試験のデザインを考える上では、企業側が開発中の製品の臨床的な位置付けを明確にすることが重要であることが示唆された。このためには、臨床的位置付けを「見える化」するためのポイントを明確にしておくことが有用と考えられるが、例えば次のような項目が考えられる。

- 製品の種類：治療に用いるものか、診断に用いるものか
- 対象とする疾病の特徴：疾病の重症度、他の治療法又は診断法の選択肢（有無）
- 既存の治療法又は診断法の医療実態（臨床成績）
- 既存の治療法又は診断方法と本製品との関係：本製品は既存の治療法又は診断法を代替するものなのか、それとも既存の治療法又は診断法を補助するものなのか
- 製品の作用機序、原理：どのような機序で、何をする機器か（新規技術の場合は技術の新規性）
- 作用の結果得られる効果（臨床的意義）：
治療－症状の緩和、生活の質の改善、死亡率を下げる、機能改善、機能喪失確率の低減など
診断－疾病の確認、発現予測、疾病の診断、ある治療法が効く可能性が高い患者の特定など
- 効果を得られる確率
- 効果の持続性：ベネフィットの予測される持続性

医療機器の臨床的位置付けを明確にすることは、治験デザイン及び達成基準やその治験結果を推定する上で重要となり、開発の不確実性を減少させる。他方、その推定が不十分だと開発の不確実性が増し、結果として承認審査にも影響を与える可能性がある。臨床的位置付けについては今後も継続した議論が必要であり、定義づけなどが必要と考えられた。

(ヒストリカルデータ構築の重要性)

レジストリデータは比較臨床試験の際のヒストリカルコントロールとして、また今後申請する製品の評価のための達成基準設定のための根拠資料として活用することができる。近年各種レジストリの構築が進められつつあるが、

現状では日本にはレジストリデータベースがまだ極めて少ない。新しい医療機器に対する既存療法のレジストリデータベースの構築は、臨床家にとっては負担であり、また学術的価値が十分に認識されていないように思われるが、医療機器を開発する企業側やアカデミアにとっては比較対照群としてのヒストリカルデータとして使用でき、また審査側にとっても既存療法の臨床成績の確認等として重要なデータとなる。既存療法のデータ収集の重要性が広く理解されることが、いち早く優れた医療機器を臨床現場に届ける観点からも重要である。

また、今後申請する品目の達成基準設定のための根拠資料や、比較臨床試験の際のヒストリカルコントロールとしてレジストリを活用する観点からは、市販前臨床試験の検討段階から市販後レジストリの構築や入力データの信頼性の確保等について学会と検討しておくことが重要であろう。

(市販前規制と市販後規制のバランス)

米国のみならず国際的な規制の整合性を検討している IMDRF においても優れた医療機器をいかに早く患者に届けるかという視点から開発の実現可能性や医療機器のリスクとベネフィット等に着目し、市販前と市販後の要求事項の適切なバランスに関する議論を行っていくことが確認された。わが国においても同様の検討を行うタイミングとして適切であり、市販前と市販後のデータ収集のあり方を議論することは妥当であると考えられた。

特に、市販後データについては、GPSP に基づいて実施される使用成績調査や製造販売後臨床試験を除き、信頼性基準がないため市販後データの質の確保の方策、市販前データの評価の方法・体制、市販後のリスク管理措置の確実な実施の担保などについて議論が必要である。

一方、PMDA 設立後既に 10 年以上が経過し、医療機器の審査体制の強化や審査事例の蓄積が行われ、審査期間も米国 FDA と同等の水準になっている。これまでの審査経験、知見の積み重ね等により、市販前に市販後のリスクを十分推定することができる場合には、市販前の企業側のデータ収集の負担の軽減について議論できる土壌ができつつあると考えられる。特に企業側が市販前の承認申請のデータの一環として、市販後の製造販売後調査計画や施設基準、トレーニング等に関する計画などを予め自ら提示することができれば PMDA 側との相互理解

がより一層進むものではと考えられた。この場合、PMDA 内の審査部門のみならず、実質的に市販後安全を担当している安全対策部門との連携なども必要となり、PMDA 側の負担が増加することも懸念される。

現状はトレーニングのあり方や手技の Tips(こつ)を事前に評価するため、少数例での国内臨床試験を求められているが、市販後のリスク管理措置に関する今後の議論によっては、市販前の国内臨床試験が求められるケースが限定的になることも考えられる。

今後このような市販前・市販後のバランスについて継続的な検討が必要と考えられた。

E. 結論

本研究では、医療機器の特性を踏まえ迅速かつ的確な開発及び承認申請を行うための治験ガイダンスを今後、行政において検討するための基礎資料を整備すべく、既存の新医療機器の治験の実態把握を行うとともに、海外規制動向も踏まえ、産学官からなる研究班による大所高所からの議論を行った。

治験の実態把握に平行して、PMDA 審査担当者

の審査の考え方の確認、海外規制動向、産業界の提案等を踏まえて議論を積み重ねたことで、臨床試験の教科書的な議論に終始することなく、医療機器の特性を踏まえたより現実的な議論が行われた。治験ガイダンスの策定に向け、引き続き継続的な議論が必要であり、さらなる調査研究が必要と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

中野：医療機器の迅速な承認及び開発のあり方～優れた医療機器がいち早くわが国の医療現場に届くため～、第5回学術大会シンポジウム「“医薬品医療機器等法”大変革期を制御するレギュラトリーサイエンス」シンポジウム9：医療機器承認評価プロセスの加速化とリスクマネジメント-日本臨床試験学会とのジョイントシンポジウム（2015年9月5日）

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

附属資料

・平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金「医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発に必要な治験ガイダンスのあり方に関する研究」第 1 回 WG 資料 2 過去の新医療機器の治験デザイン概要（分野別）

(14 ページ)

・FDA、IMDRF ガイダンス等の翻訳

※下記和訳は、本研究の議論のために必要となると考えられた欧米資料を翻訳したものであり、内容確認にあたっては必ず同時に英文原資料を参照して下さい。

・IMDRF Final Document : IMDRF Strategic Plan 2020 (2015/10/2) 和訳 (55 ページ)

・FDA ガイダンス : Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices (2013/11/7) 和訳 (61 ページ)

・FDA ガイダンス : Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo Classifications (2012/3/28) (109 ページ)

・FDA ガイダンス : Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval (2015/4/13) (161 ページ)

・FDA ガイダンス : Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions (2015/4/13) (183 ページ)

Primary endpoint	Secondary end point	観察期間	備考	治験3										希少疾病用の有無	エンドポイント分類	ヒストリカルデータとの比較の有無	治験に用いた試験検体	備考	審査経緯の簡易解説	
				治験国内外の別	治験デザイン	比較対象群		本品群		施設数	過去の新医療機器の治験デザイン概要		観察期間							備考
						目標症例数	登録症例数	目標症例数	登録症例数		Primary endpoint	Secondary end point								
																	<p>治験1で使用されたモデル (PULSAR FLEX24 及び/または DUE1) と本品 (CONCERT O FLEX24 及び/または DUE2) には原材料やサイズ、性能に違いがあるが、詳細は不開示。 (刺激器を小さくしてより低侵襲にし、管体を手タン製にすることで衝撃に対する抵抗を高めたもので電気刺激性能に影響</p>	<p>参考資料として本邦の高度医療における評価資料、EASに関する文献が提出された。ニーズ品。</p> <p>STED F p75 審査報告書 p8</p>	<p>欧州で行われた多施設共同非対照オープン試験成績が添付資料として、また現在本邦で実施されている高度医療における評価資料と、国内外の文献が参考資料として提出された事例。欧州での臨床試験では本品の前世代品が使用されており、試験結果の本品への外挿性については、各装置用者に対してフィッティングにより最適化が行われること、また蝸牛に挿入する活性電極が同一であることから、本品と治験機器との差分が有効性に及ぼす影響は少ないとする申請者の見解が妥当と判断された。</p>	
																	<p>本品にはサウンドプロセッサが2種類 (Divinoとその後継機種であるBP100) 含まれるが、治験1ではDivinoを用いて実施されている。</p>	<p>治験1のフォローアップデータが参考資料として提出された。 審査報告書 p22</p>	<p>骨固定型補聴器の安全性及び有効性を評価する目的で国内9施設で行われた臨床試験が提出された事例。本品にはサウンドプロセッサが2種類 (Divinoとその後継機種であるBP100) 含まれるが、臨床試験ではDivinoしか用いられていない。Divinoを用いた臨床試験結果をBP100へ外装することについては、その主な改良点がハウリングの減少機能であり、基本性能である音波の骨振動への変換性能、ならびに使用方法に変更はないため、基本的な性能及び安全性については非臨床試験で確認されているため臨床上の有効性及び安全性は同等になると考えられることから妥当なものと判断された。また、本品の片側型に対する適応については、臨床試験結果において有意な改善が見られず、日常生活一般において言語聴覚能力の改善を補佐するデータがないこと、及び日本の医療実態を踏まえ認めることは困難と判断された。</p>	

No.	一般的名称	製品群	担当分野	販売名	使用目的、又は効果	製造販売業者名	申請区分	承認番号	治験1										治験2							
									治験 国内外の別	治験デザイン	比較対象群		過去の症例数		施設数	治験デザイン概要		評価期間	備考	治験 国内外の別	治験デザイン	比較対象群		本品群		施設数
											目標症例数	登録症例数	目標症例数	登録症例数		Primary endpoint	Secondary endpoint					目標症例数	登録症例数	目標症例数	登録症例数	
3	血管用ステント	心臓又は血管の機能に關わる非能動的埋植医療機器	第3の1	Zilver Flex SFA用バスキュラーステント	本品は、4~7mmの対照血管径を有する膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患に対して、以下のいずれかの状況下における治療に用いることを意図する。 ・インターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療 ・最大数のZilver PTX薬剤溶出型未梢血管用ステントが留置された後、解離等が生じた場合	Cook Japan株式会社	新規	2240 OBZX 0001 4000	国際共同治験	無作為/比較 (PTA成功群)	記載無	117	記載無	54	48	<有効性> 1年間、臨床事象委員会が定めた主要有害事象が発生しない状態である割合 (以下、無事象生存率) <安全性> 1年間の臨床事象委員会が定めた主要有害事象が発生しない状態である割合 (以下、無事象生存率)	<有効性> ・1年フォローアップ時に、最初の治療から二次的な処置が必要でない(インターベンションがない)状態で開存を保っている(狭窄率が50%未満)治療部位の割合 (以下、一時開存率) ・手技的成功 ・30日後の一時開存率 <安全性> ・30日後の無事象生存率	<主要観察期間> 1年 <長期観察期間> 5年	No.63と同一治験 STED F p123 審査報告書 p17							
4	薬剤溶出型大腿動脈用ステント	金属製のステント/ステント(前号に該当するものを除く。)	第3の1	Zilver PTX薬剤溶出型未梢血管用ステント	本品は、4~7mmの対照血管径を有し、1肢あたりの病変長が14cm以下である膝上大腿膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いることを意図したものである。また、同部位におけるインターベンション治療の不成功に伴う急性又は切迫閉塞の治療にも用いられる。	Cook Japan株式会社	新規	2240 OBZX 0001 3000	国際共同治験 (日本、米国、独)	無作為/比較 (PTA)	240	238 (PTA不成功例120のうち、BMS 59例、本品群61例)	240	241	55	<有効性> 1年フォローアップ時に、最初の治療から二次的な処置が必要でない(インターベンションがない)状態で開存を保っている(狭窄率が50%未満)治療部位の割合 <安全性> 1年間の臨床事象委員会が定めた主要有害事象が発生しない状態である割合	・治療の成功 ・患者中心の無虚血症状に関する測定(臨床的有益性) ・臨床状態(臨床的改善はRutherford分類の1クラス改善、臨床的成功はRutherford分類の2クラス改善と定義される) ・機能状態(ABI及び歩行障害質問票により判定)	<主要観察期間> 1年 <長期観察期間> 5年	No.24と同一治験 審査報告書 p21 STED F p223、244							
5	冠動脈ステント	金属製のステント(金属製ステント)/ステント(前号に該当するものを除く。(非金属製ステント)	第3の1	ノボリ	対照血管径が2.5mmから3.5mmの範囲にあり、新規の冠動脈病変(病変長30mm以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療	テルモ株式会社	新規	2230 OBZX 0014 1000	国内	無作為/比較	135	137	200	198	15	PCI施術開始後9箇月間のTVF非発生率 <有効性> ・初期成功率(デリバリー成功率、病変成功率、手技成功率) ・術後9箇月間のClinically-drivenのTLR非施行率、TVR非施行率 ・Kaplan-Meier法による術後9箇月時のTVF非発生率、TLR非施行率、TVR非施行率 ・定量的冠動脈造影評価(Acute Gain、術後9箇月時のLate Loss、%DS、再狭窄率) <安全性> ・PCI施術開始後9箇月間に発生する有害事象の発生率、重篤な有害事象、重要な有害事象の発生率(ステント血栓症、重大出血性合併症、重大血管性合併症、臨床的穿孔、心臓内出血/心タンポナーデ)、不良合併症の発生率 ・PCI施術開始後9箇月間のMACE非発生率 ・Kaplan-Meier法によるPCI施術開始後9箇月時のMACE非発生率 ・各観察時点及び治験実施期間を通じての臨床検査値(バイタルサイン含む)の推移	術後9箇月間	STED F104 p43、52	国内	単腕	記載なし	20	5			

No.	一般的名称	製品群	担当分野	販売名	使用目的、又は効果	製造販売業者名	申請区分	承認番号	治験1											治験2							
									治験国内外の別	治験デザイン	比較対象群		過去の製品群		機器の治験デザイン概要		評価期間	備考	治験国内外の別	治験デザイン	比較対象群		本品群		施設数		
											目標症例数	登録症例数	目標症例数	登録症例数	施設数	Primary endpoint					Secondary endpoint	目標症例数	登録症例数	目標症例数		登録症例数	
6	冠動脈ステント	金属製のステント(金属製ステント) / ステント: 前号に該当するものを除く。(非金属製ステント)	第3の1	プロマスエレメントプラスステントシステム	対照血管径が2.25 mm から3.50 mm の範囲にあり、病変長34 mm 以下の新規冠動脈病変を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。	ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	新規	2240 0BZX 0033 2000	国際共同	無作為/比較	766	762	766	768	132	12ヶ月間のTLF発現率(虚血を伴うすべての標的病変再行再建術、標的血管に関連した心筋梗塞(Q波と非Q波)又は標的血管に関連した心臓死と定義)	入院中、30日後、6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、2年後、3年後、4年後、5年後の臨床評価項目 ・TLR発現率 ・TLF発現率 ・TVR発現率 ・TVF発現率 ・心筋梗塞(Q波と非Q波)発現率 ・心臓死による死亡率 ・非心臓死による死亡率 ・心臓死又は心筋梗塞の発現率 ・全死亡又は心筋梗塞の発現率 ・全死亡と心筋梗塞及びTVRの発現率 ・ARCのdefine又はprobableの定義によるステント血栓症発現率 手技直後の評価項目 ・技術的成功率 ・手技的成功率	5年間。ただし、全ての被験者の12ヶ月フォローアップが完了した時点で、主要評価項目に於いて治験の完了とみなした。	STED F101 p14	国内	単腕			60	60	15	
7	中心循環系塞栓除去力カテーテル	非能動機能を有するカテーテル(非能動機能カテーテル) / カテーテル: 前2号に該当するものを除く。(一般カテーテル)	第3の1	Mercalリバー	本品は、急性期脳梗塞治療(原則として発症後8時間以内)において、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の経静脈投与が適応外、又はt-PAの経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開を図るために使用する。	センチュリーメディカル株式会社	新規	2220 0BZX 0059 6000	海外	比較(ヒストリカル)	-	59	-	151	26	<有効性> 手技直後の全治療可能血管の血流再開率(TIMIグレードII/III/フロー) <安全性> ・重大有害事象(死亡、新たな脳卒中、及び心筋梗塞の複合エンドポイント)	術後90日	STED F103 p17	海外	無作為/比較			151	-	177	15	
8	中心循環系塞栓捕捉力カテーテル	非能動機能を有するカテーテル(非能動機能カテーテル) / カテーテル: 前2号に該当するものを除く。(一般カテーテル)	第3の1	MOMAウルトラ	本品は、内頸動脈病変のステント留置時に際し、病変部にカテーテルを通過させることなく、本品単独で総頸動脈及び外頸動脈を閉塞させることにより、塞栓物質(血栓、デブリ等)の脳循環への流入を阻止し、吸引除去するために使用される塞栓防止デバイスである。適応血管径は外頸動脈の内径3~6mmかつ総頸動脈の内径5~13mmである。	日本メドトロニック株式会社	新規	2240 0BZX 0026 7000	海外	単腕 + 参考資料(ヒストリカルとの後付け比較)			228	225	25	植え込み後第30日までに発生した主要な心臓及び脳血管有害事象 MAGOE(指標手技後第30日までに発生したすべての原因による死亡、心筋梗塞(MI)、脳卒中) ・機器成功(当該手技における位置決め、留置、抜去成功) ・技術的成功(当該手技における機器成功並びに頸動脈ステント植え込み成功及び残存残率<30%の達成) ・処置に関連する成功(入院中のMACE発生又は逆行性血流遮断不持続を認めない技術的成功) ・第30日の時点ででの再狭窄 ・第30日の時点ででの標的	処置後第30日	STED F101 p1 審査報告書 p13									