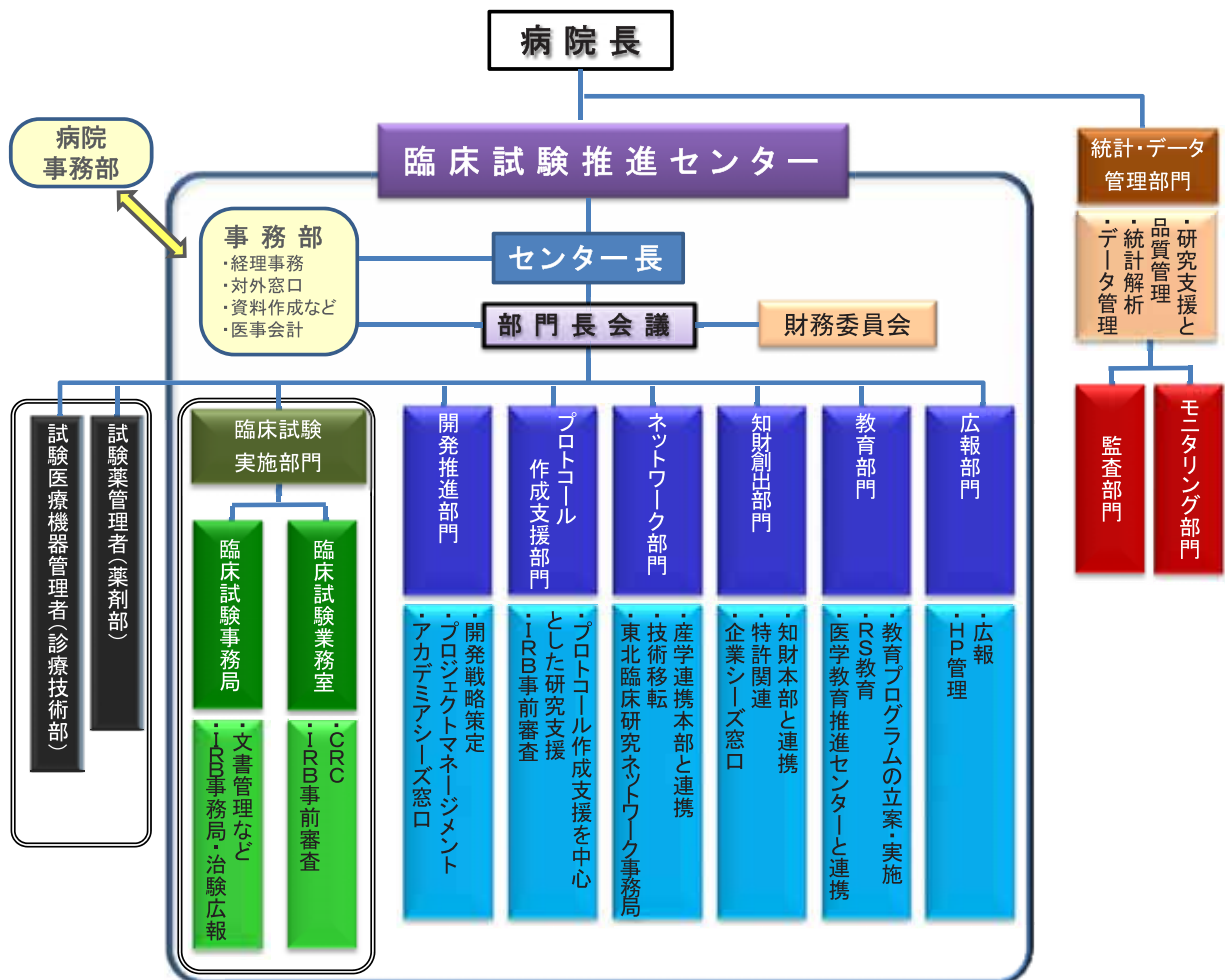




ステントの承認審査の経験から

東北大学病院
臨床試験推進センター
開発推進部門
池田浩治



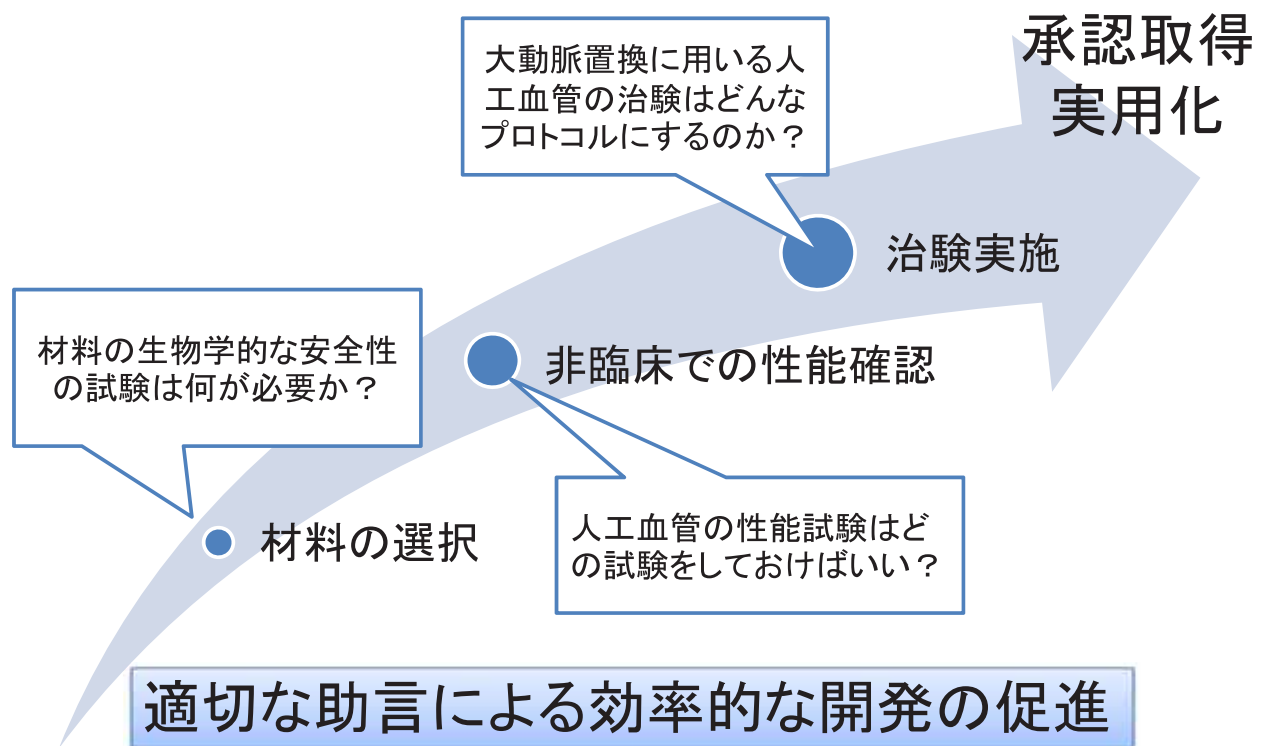
臨床試験推進センターの方向性

- 研究成果を臨床に繋げることを目的として、発足した組織であり、医薬品、医療機器の製品化を実現する
- 実用化研究を進めるために必要な人材の育成、教育方法の確立を目指す
- 東北大学に止まらず、東北地方、日本での連携を通して、海外を視野にいれた国際展開を目指す

開発推進部門の業務

- 開発早期から、実用化までのロードマップを策定します。
- 臨床試験に入るために必要な有効性・安全性試験の考え方について助言します。
- 承認審査に要求される添付資料の考え方について助言します。
- ロードマップに連動した治験プロトコル策定を支援します。

事例（人工血管の開発）



日本再生戦略（案）

- 岩手、宮城、福島の東北3県においては、革新的な医薬品・医療機器等の開発を促進するため、医師主導治験の推進、創薬拠点・がん治療拠点の構築、医療機器・ロボットの開発等に先駆的に取り組む。
- 国際水準の臨床研究や難病等の医師主導治験の実施体制を整備するため、複数病院からなる大規模ネットワークの中核として多施設共同研究の支援を含めたいわゆるARO (Academic Research Organization) 機能を併せ持つ臨床研究中核病院等を2013年度までに15か所程度整備する。

日本再生戦略(案)抜粋

[ライフ成長戦略]

- 【2020年までの目標】
- 医療・介護・健康関連サービスの需要に見合った産業育成と雇用の創出:新市場約50兆円、新規雇用284万人
- (うち革新的医薬品・医療機器の創出並びに再生医療、個別化医療及び生活支援ロボットの開発・実用化、先端医療の推進による経済波及効果:1.7兆円、新規雇用3万人)
- 健康関連サービス産業:市場規模25兆円、新規雇用80万人)
- 海外市場での医療機器・サービス等ヘルスケア関連産業での日本企業の獲得市場規模約20兆円
- 【2015年度の間目標】
- 創薬支援ネットワークによる支援対象の検討シーズ数累積100件
- 治験届出数800件(うち国際共同治験数150件、医師主導治験数20件)
- 新医療機器承認数30
- ヒト幹細胞を用いた研究の臨床研究又は治験への移行約10件
- 医療・介護機関と連携した医療・介護周辺サービス市場1兆円

日本再生戦略(抜粋)

- 医療・介護・健康関連産業を真に日本の成長産業とし、医療・介護サービスの基盤強化を図り、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に迅速に提供するため、医療イノベーション5か年戦略の着実な実施等により、引き続きドラッグラグ、デバイスラグの短縮に取り組むとともに、日本のものづくり力を活かした革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等を世界に先駆けて開発し、積極的に海外市場へ展開する。

どうも日本国は・・・、

- 革新的な医薬品・医療機器を自国で開発できる国を目指しているらしい。
- 特に医療機器は国の基幹産業に育てるために集中的に予算配分されるようだ。
- 臨床試験、臨床研究を企業頼みではなく、病院や大学の機能強化により、他施設臨床試験の実施ができる体制を整備することを検討しているようだ。

医療機器を開発できる国にすること

- 輸入に頼らなくとも、自ら開発できる国にする
 - 果たして欧米のような発想があるか？
- 医療機器の情報を率先して発信できる国にすること
 - そこまでのリサーチマインドをもっているのか
- 自らの国で医療機器の臨床試験が普通にできる国にすること
 - 臨床研究すらGCP準拠で出来ない国に出来るのか

ひとやすみ

- 日本の医療機器開発を促進するためには、自国で医療機器を開発する体制の整備が必要であるが、そのカギとなる国内医療機器業者は頼りにならない。その理由は、科学的なマインドにかけているため、医療現場の信頼が得られていないからである。速やかに、リサーチマインドを回復し、科学的な思考を取り入れるべきである。
- 医療機器業者が医療の担い手であるという認識がないと、革新的な医療機器開発など、絵空事にすぎない。

医療機器業界の考え？

個人的な意見としたいが・・・

- 規制緩和を進めれば、新しいものでも、評価をせずにバンバンだせるから、トランスレーショナルリサーチなんて不要
- 市販前の評価は不要。欧州のCEマークのようにして、臨床現場が選べばいい
- 医工連携なんて掛け声だけ。うまくいっているところなんてどこもない。やるだけ無駄。

日本の置かれている立場を考えると

- 規制緩和を行い、ハードルを下げると低価格で低品質のものが医療現場に導入される
 - 海外製品の流入が強くなる
 - 国民皆保険制度との組み合わせに市場淘汰の考え方はそぐわない
 - 適切な努力を行う前に規制緩和を行うことは最適な制度設計から離れることにつながる
- きちんとやるべきことをやってから、考えるのであれば、規制緩和も効果的かもしれないが、現時点で行うことは妥当ではない。

何故こうなるのか。

- 業界がレギュラトリーサイエンスを科学と考えていない。理解できていない。(もともと、素養がない人が担当しているからしかたないか)
- レギュラトリーサイエンスの意味が理解できても、真面目にとりくまないから、周知されておらず結局わからない人に合わせて議論される(企業の幹部がわからないことも原因)
- 圧倒的に理解できる人の数が少ない(特に医療機器)

実はPMDAも同じ

- 審査時間の遅延
 - 無駄な照会事項
- ⇒ 考えない審査、横並びの審査の横行
- お役所的な対応
 - 何でも比較試験の要求
- ⇒ 新しい判断は大変ですから。

今必要なことは、

- 医療機器の規制の考え方を正しく認識する。
- レギュラトリーサイエンスの啓蒙を行う。
- 科学的な判断の方法論の整備をすすめ、学問としてレギュラトリーサイエンスを確立させる。

医療機器開発、承認審査の考え方を一般化し、基本的な考え方として、医療従事者、開発者、関連企業、PMDAの審査担当に定着させることが極めて重要

本日の内容

どこまでしゃべれるかは疑問

- 承認審査とは
- ステントの承認審査について話す前に
- ステントが開発されるまで
- 薬剤溶出ステントの審査
- 次の審査をより良くするために
- 頸動脈ステントにおける取組み
- 次々と対象となる領域は広がっていく

医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical
Devices Agency (PMDA)

「より有効でより安全な医薬品・医療機器を、
より早く国民の皆さまに提供すること」

医薬品医療機器審査センター
財団法人 医療機器センター
医薬品機構

統合

PMDA
H16.4.1発足

承認審査とは

- 薬事法第十四条
 - 一 医薬品(略)、医薬部外品(略)、化粧品又は医療機器の製造販売をしようとする者は、**品目ごとに**その製造販売についての厚生労働大臣の**承認**を受けなければならない。
- 薬事法第十四条の2
 - 一次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は与えない。
…後略…

承認審査とは

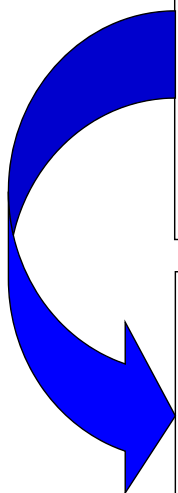
—承認拒否要件に合致しないものを承認する—

承認拒否要件(薬事法第十四条第二号抜粋)

- ・申請にかかる医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき
- ・申請にかかる医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医療機器として使用価値がないと認められるとき

承認のための基本的考え方

申請にかかる医療機器・体外診断薬が、その申請に係る“効能、効果又は性能”を有しており、その“効能、効果又は性能”に比して著しく有害な作用を有していないことを確認する



承認を得るための条件は？

“効能、効果又は性能”を有すること

“効能、効果又は性能”に比して著しく有害な作用を有していない

すなわち、リスクベネフィットのバランスから見て、ベネフィットが上回ること



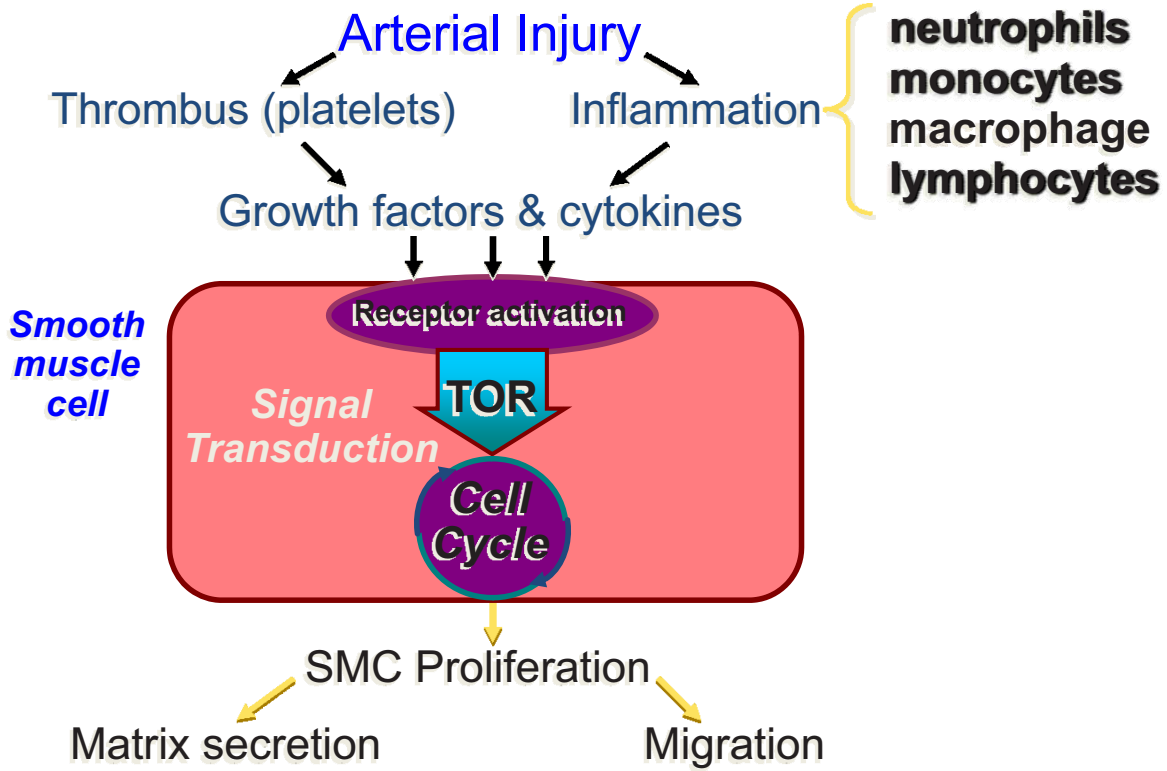
リスクの見積もり、ベネフィットの見積もりが大変重要



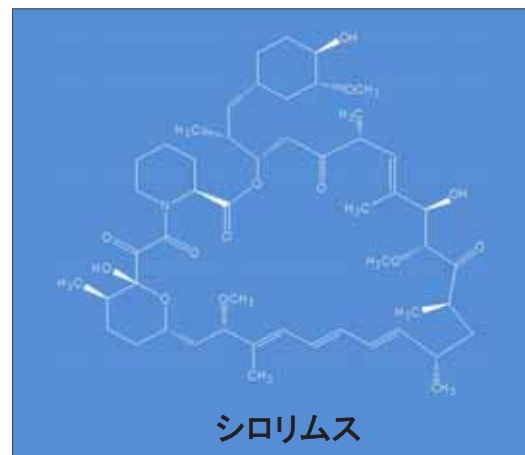
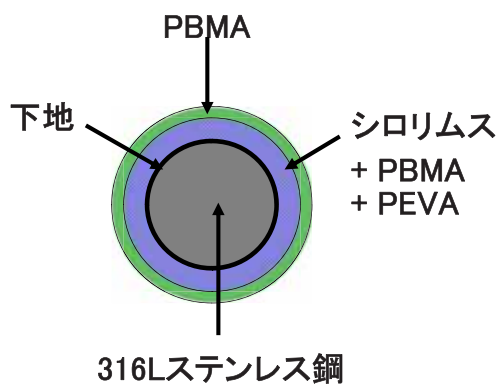
ステントの改良

- 再狭窄を下げたい
- 金属アレルギーを回避したい
- デリバリー性を高めたい
- 視認性を上げたい
- 病変への拡張均一性、追従性を高めたい

→ 治療成績を上げるためには、再狭窄を下げるのが必須

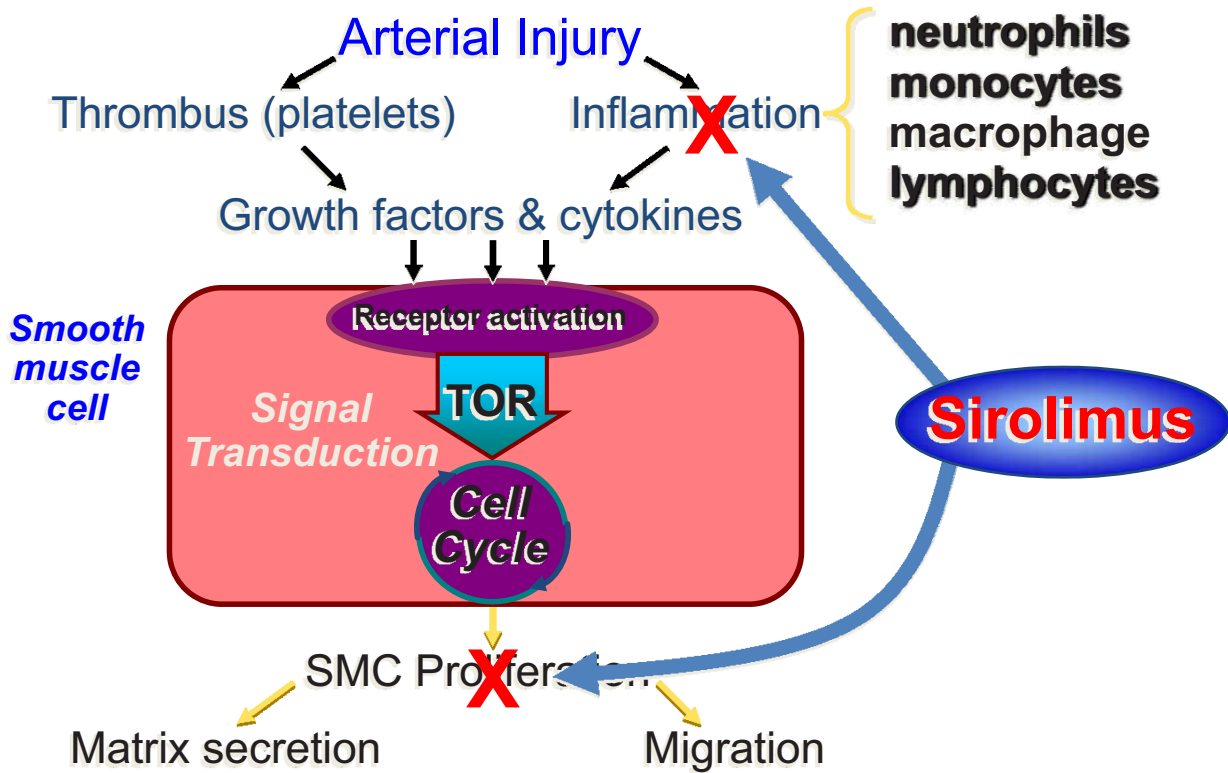


Cypherステントの構造



PBMA: ポリ(ブチルメタクリレート)

PEVA: ポリエチレンビニルアセテート



実際の審査

リアルタイムで審査をする難しさ

- 再狭窄抑制に世の中の期待が集まっている
- いいことばかりしか知らない人達は冠動脈狭窄の最終兵器と言わんばかり
- 開発企業はもちろん、臨床現場どころか社会的な期待を背負っている

一方、悩ましいデータもあって・・・

薬剤をどうコーティングするか

- 溶出は早い方がいいのか？
- スtent留置する時に薬剤が放出されすぎると効果が表れない恐れ
- 薬剤の特性に応じた対応が必要
- 放出挙動を遅くするためにはベースコートで薬剤放出をコントロールする必要性
- 長期的に残るベースコートは炎症を惹起する
- 長期的にはコーティングを残したくない

承認審査とは

- ある程度の時間をかけないで承認すると“手抜き審査”と呼ばれ、時間をかけて承認すると“審査遅延”と言われる
 - 審査の中身は関係ないのか？
- ノリで、「えい、いっちなまえ」と承認しても、とことん考えて、きちんと詰めて承認しても、表向きにはわからない
 - 市販後に違いが出てきたときには手遅れ

ハードルが高い審査と高いレベルの審査の違いを説明できますか？

- 科学的に高いレベルを求めるためにハードルが高くなるわけではない
- 正論＝高いレベルではない
- 主張が正しいか否かがレベルの高さではない
- 情報を適切にあつめ、重みづけを適切に行い、妥当性の高い判断を導き出すのが高いレベルの審査である

レギュラトリーサイエンスに根ざした審査

そのために必要なこと

- 決めつけない、先入観を取り除くこと
- バイアスを限りなく排除すること
- 小さなサインに耳を傾けること
 - いかにか正しい、質の良い情報を集めるか
- 臨床現場に向き合うこと
- 審査のプロである自覚をもつこと
- 最先端の情報を得て、知識を身につけること
 - いかにかバランスよく情報を処理できるか

薬害ZEROと迅速な審査を目指して

- 自国で医療機器の審査をやっている数少ない国の責任として、レベルが高く、迅速な審査を実現し、事前に防げる有害事象を的確に防ぐ審査の在り方を皆で追及することが必要
- 高いレベルの審査においては、質の高い情報をいかに整理して取得できるか、その情報をもとにバイアスをかけずに適切な重みづけをして判断できるかが重要
- PMDAの審査の質の向上が国益の増大につながることを念頭におくべきである

レギュラトリーサイエンスの追及が重要