

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 医療機器の安全対策充実のためのリスク・ベネフィット評価の  
フレームワーク構築に関する研究  
(英語) Construction of a Framework of Risk-Benefit Assessment for  
Strengthening Safety Measures of Medical Devices

研究開発担当者 (日本語) 理工学術院先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻  
教授 岩崎 清隆

所属 役職 氏名： (英語) Cooperative Major in Advanced Biomedical Sciences,  
Faculty of Science and Engineering, Waseda University,  
Professor, Kiyotaka IWASAKI

実施期間： 平成 28 年 8 月 22 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) リスク-ベネフィット評価のフレームワークに関する海外事例の調査と分析  
開発課題名： (英語) Survey on Overseas Case Examples in Risk-Benefit Assessment  
Framework

研究開発分担者 (日本語) 先進理工学研究科 生命理工学専攻  
助手 松橋 祐輝

所属 役職 氏名： (英語) Department of Integrative Bioscience and Biomedical Engineering,  
Graduate School of Advanced Science and Engineering,  
Waseda University,  
Research Associate, Yuki MATSUHASHI

分担研究 (日本語) リスク-ベネフィット評価フレームワークの分析と評価、および提言  
開発課題名： (英語) Evaluation of Existing Frameworks and Proposal of a Framework of  
Risk-Benefit Assessment

研究開発分担者 (日本語) 理工学術院先進理工学研究科 共同先端生命医科学専攻  
教授 岩崎 清隆

所属 役職 氏名: (英 語) Cooperative Major in Advanced Biomedical Sciences,  
Faculty of Science and Engineering, Waseda University,  
Professor, Kiyotaka IWASAKI

分担研究 (日本語) リスク・ベネフィット評価品目の選定と新フレームワーク作成

開発課題名: (英 語) Subject Selection for Risk-Benefit Assessment and Development of a  
Framework for Risk-Benefit Assessment

研究開発分担者 (日本語) 医療レギュラトリーサイエンス研究所  
特命教授 笠貫 宏

所属 役職 氏名: (英 語) Institute for Medical Regulatory Science, Waseda University,  
Professor, Hiroshi KASANUKI

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

医療機器のリスク・ベネフィット評価の基準を示し、そのフレームワークを作成することは、安全対策を充実させ、先進的な製品の開発を促進し成功確率を上げることに寄与すると考えられる。医療機器は多種多様であり、機器性能、患者背景、手技・使用法の3要素が統合して治療結果として現われる。さらに、臨床試験は限られており、リスク・ベネフィット評価に関しては経験の蓄積によるところも少なくない。FDAは先進的医療機器のリスク・ベネフィット価、市販前・市販後評価のバランスに関するガイダンスを発出しているものの、世界的にも未だ研究の緒についているところである。

本研究では、本邦における医療機器の承認審査と市販後安全対策との両面で活用しうるリスク・ベネフィット評価の新フレームワークを作成することを目的としており、平成28年度は次の課題について研究開発を進めた。

### 分担研究開発課題(1): リスク・ベネフィット評価のフレームワークに関する海外事例の調査と分析

研究の第一段階として、海外におけるリスク・ベネフィット評価に関する事例の調査・分析を行った。

FDAにおいては、”Factors to Consider When Marking Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and *De Novo* Classification“ (March 28, 2011) が発出されていた。本ガイドラインには、申請および審査におけるリスク・ベネフィット評価を実践するためのワークシートが含まれており、1.ベネフィットの評価、2.リスクの評価、3.ベネフィットとリスクを評価する際の付加的要因の3つの意思決定因子について整理し、科学的要因であるベネフィットとリスクに加えて、付加的要因を踏まえた上で、総合的に評価するプロセスであった。しかし、現時点の各種公表資料からは米国の医療機器の承認において当該フレームワークが活用されたケースは確認できなかった。

### 分担研究開発課題(2): リスク・ベネフィット評価フレームワークの分析と評価、および提言

#### (2-1) FDAのリスク・ベネフィット評価フレームワークの活用を試みる製品の選定

2007年3月から2014年12月に本邦において承認された新医療機器93品目について分析を行った。

これら品目のうち、新規性に加え、承認プロセスおよび不具合や重篤な有害事象に関するレジストリー (J-MACS) による市販後データ収集が可能であるといった点から、植え込み型補助人工心臓：VAD (5品目、承認時期：2009-2013年) を選択し、承認時の審査報告書などの記載内容を前述の FDA フレームワークに落とし込み、承認時のリスク・ベネフィットに関する評価プロセスの可視化を試みた。

## (2-2) FDA のリスク・ベネフィット評価フレームワークの活用の試み、不具合・有害事象の分析

以下に、FDA フレームワークを活用した VAD 承認時のリスク・ベネフィットの評価プロセスの可視化について、結果概要をまとめる。①治験実施時期により医学的および社会的ニーズが異なり、治験の評価項目と評価基準が異なっていた。②対象疾患である重篤な慢性心不全は心臓移植以外に治療手段がなく、承認にあたってはベネフィットとリスクに加え、価値判断を含む付加的要因が重要視されていた。③国内外の治験などから明らかとなった残存リスクに対して、安全対策措置として承認条件および指示事項が付されていた。④患者のリスクに対する認容度などの記載は多くはなく、価値判断において患者視点が考慮されているか読み取ることは困難であった。

さらに、同じく VAD の不具合・有害事象について、市販前の治験、市販後のレジストリー (J-MACS) および不具合報告の分析を開始した。

## 分担研究開発課題(3)：リスク・ベネフィット評価品目の選定と新フレームワーク作成

分担研究開発課題(1)および(2)により、FDA が示す医療機器のリスク・ベネフィットのワークシートから本邦における医療機器の承認および市販後安全対策のフレームワークを検討する際に、付加的要因の取り扱い方についての検討が必要であると考えられた。今後、さらなる分析をすすめることにより課題を明確にし、審査および市販後安全対策に活用可能な客観的指標に基づくリスク・ベネフィット評価のフレームワークを作成し、平成 29 年度末には新フレームワークの検証・導入に向けた提言を行う予定である。

Defining the criteria and making the framework for the risk-benefit assessment of medical devices contribute to strengthening safety measures and potential success of innovative medical device development. However, the clinical outcome of these devices is multiply influenced by following factors; device performance, patient characteristics, and doctor's skill. Moreover, due to the limitation in conducting clinical trials, risk-benefit determination of these devices, not a little, rely on the accumulation of knowledge or experience. US Food and Drug Administration (FDA) issued the guidance about risk-benefit determination and pre- and post-market surveillance of *de novo* devices in 2011. However, study on risk-benefit assessment of medical devices has just getting started.

The aim of this study is to construct a framework of risk-benefit determination for pre-market review and safety measures of medical devices. The activities and the finding in FY2016 are as below:

Firstly, we investigated the overseas approach for risk-benefit assessment concerning innovative medical devices. US Food and Drug Administration (FDA) issued "Factors to Consider When Marking Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo

Classification" in March 28, 2011. This guideline contains a worksheet to conduct risk-benefit determination through the review process, and described the determination factors; 1) assessment of benefits of devices, 2) assessment of risks of devices, 3) additional factors in assessing probable benefits and risks of devices. However, at this stage, there is no case where this framework was applied.

Secondly, from 93 medical devices approved between March 2007 and December 2014 in Japan, we picked up five types of ventricular assist devices (VADs) from the point of view of novelty, approval process, and the presence of postmarketing registry (J-MACS). Then, we sought to visualize assessment process of benefit-risk at the timing of approval by applying data described in review reports of those five VADs.

The results of our trials to visualize risk-benefit assessment process in VADs approval by using the FDA framework were as follows:

- 1) The difference in medical or social needs may affect evaluation points and criteria in clinical trials.
- 2) Considering the situation that there was no other way to treat severe chronic heart failure except for heart transplantation, not only benefits and risks but also additional factors including value judgment seem to be important.
- 3) Conditional approval was implemented as safety measures against the residual risk identified by domestic and international clinical trials.
- 4) It is hard to understand whether patient perspective was considered, because there were few mentions about risk tolerance of patients.

In addition, we have started adverse events analysis of VADs from premarketing clinical trial data and J-MACS database. Our study suggests that proper implementation of additional factors including value judgment is important to construct a framework for risk-benefit assessment.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

なし。

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 医療イノベーションとレギュラトリーサイエンス, 口頭, 梅津光生, 早稲田大学重点領域研究機構医療レギュラトリーサイエンス研究所公開シンポジウム, 2017/3/1, 国内.
2. 先進的医療機器開発の迅速化とリスクマネジメントを促進する非臨床試験, 口頭, 岩崎清隆, 早稲田大学重点領域研究機構医療レギュラトリーサイエンス研究所公開シンポジウム, 2016/11/11, 国内.
3. リアル・ワールド・エビデンス -戦略的レジストリネットワーク-, 口頭, 大津洋, 早稲田大学重点領域研究機構医療レギュラトリーサイエンス研究所公開シンポジウム, 2017/3/1, 国内.
4. 医療機器のイノベーションとベネフィット・リスク評価, 口頭, 佐瀬一洋, 早稲田大学重点領域研究機構医療レギュラトリーサイエンス研究所公開シンポジウム, 2017/3/1, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 早稲田大学重点領域研究機構医療レギュラトリーサイエンス研究所公開シンポジウム「補助人工心臓の研究開発から学ぶ」, 2017/3/1, 国内.

(4) 特許出願

なし。