

医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための
治験ガイダンス

平成29年3月

まえがき

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が活発化してきており、今後、世界で必要とされ流通されていく革新的医療機器をより早く医療現場へ提供していくためには、国際開発がより重要になってくる。

わが国が世界に先駆けて革新的医療機器の実用化を促進し、日本発の医療機器を世界へ発信していくためには、いかに国際開発、国際共同治験を進めていくのかという点が大事なポイントとなり、医療機器の治験の特性を世界標準レベルで理解することが重要となる。

また、医療機器の審査において、有効性・安全性に関するリスクとベネフィットのバランス評価が重要であり、さらに医療機器を用いたより良い医療への患者のタイムリーなアクセスについても考慮していくことが新たな社会的要請となってきた。

医療機器では、使用経験が積まれることによって有効性や安全性を高めるための改良点が明らかになることがある。従って、初回の承認・上市を早期に行い、その後の臨床実績を積み上げ、より有効かつ安全な改良、あるいは次世代の医療機器開発につなげていくことが、医療機器のライフサイクルマネジメントの観点から重要である。

この観点に立てば、特に重篤疾患に係るアンメットニーズに対応する医療機器については、市販前の臨床データが限定的な場合でも、市販後のリスク管理を徹底し、臨床実績が増えるまで慎重に使用することなどを計画し、市販前、市販後の一貫した対応により医療機器のリスクベネフィットバランスを確保しつつ早期の上市を促進することも検討すべきである。

市販後の安全対策をより効率的に行い、医療機器のライフサイクルをより適切に管理していくためにも、市販後レジストリーデータの重要性は増してきている。日本独自の市販後使用成績調査や学会主導で行われているレジストリーデータなどから得られる Real World のエビデンスを速やかに医療現場に提供し、市販前、市販後を一貫した対応により安全性、有効性を確保していくと共に医療現場のニーズに基づく医療機器の開発に繋げていくことが期待される。

開発における治験の要否は、医療機器開発を考える上で、ひとつの重要な要素となっていることを踏まえ、様々な医療機器、一つ一つの特性に応じたメリハリのある開発とその評価を行うことは、より効率的な開発につながる国際共同治験やイノベティブな医療機器の開発につながる First-in-human (FIH) 試験等の促進と開発費の効果的配分に繋がるものとなる。

本治験ガイダンスはそのような視座から、これからの医療機器の開発及び評価のあり方を具現化する方策として、医療機器の特性を踏まえた治験の要否、市販前と市販後に収集すべき臨床データの考え方を明確化させる実践的な治験ガイダンスとして、産学官の関係者と協議し取りまとめたものである。

研究代表者

公益財団法人医療機器センター 中野壮陸

目 次

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | はじめに..... | 1 |
| 1.1. | 背景と目的..... | 1 |
| 1.2. | 本ガイダンスの位置付け..... | 2 |
| 1.3. | 用語の定義..... | 3 |
| 2. | 医療機器の治験の要否判断..... | 3 |
| 2.1. | 基本的考え方..... | 3 |
| 2.2. | 事前検討..... | 4 |
| 2.2.1. | 開発コンセプトの検討..... | 4 |
| 2.2.2. | 臨床的位置付けの検討..... | 4 |
| 2.2.3. | 既承認の類似医療機器との差分の整理..... | 6 |
| 2.2.4. | 概念的な要求事項の検討..... | 6 |
| 2.3. | 具体的な対応..... | 7 |
| 2.3.1. | データの充足性の評価..... | 7 |
| 2.3.2. | 治験を要しないと考えられる参考事例（治験不要事例）..... | 7 |
| 2.3.3. | 外国で実施された治験成績の取扱い..... | 7 |
| 3. | 治験デザイン及び症例数の基本的考え方..... | 8 |
| 3.1. | 治験デザインの考え方..... | 8 |
| 3.2. | 症例数の考え方..... | 9 |
| 3.3. | その他の留意事項..... | 9 |
| 4. | 市販前、市販後を通じた対応..... | 10 |
| ① | 革新的医療機器条件付早期承認制度..... | 11 |
| ② | 国内医療環境への適合性を評価するための治験の取扱い..... | 12 |
| ③ | 追加的な臨床的付加価値が比較的小さく、重大なリスクが想定されない改良医療機器の治験の取扱い..... | 12 |
| ④ | 診断の参考情報となり得る生理学的パラメータを測定する診断機器の評価..... | 14 |
| 5. | 良質な治験の実施及び治験データの品質管理..... | 15 |
| 6. | おわりに..... | 16 |

| | |
|--|----|
| 主な関連通知等 | 17 |
| 附属資料 1 : 治験を要しないと考えられる事例（治験不要事例） | 19 |
| 附属資料 2 : 治験の症例数の事例 | 23 |
| 《循環器分野の医療機器》 | 24 |
| 《整形分野の医療機器》 | 28 |
| 《その他の医療機器》 | 29 |
| 治験ガイダンスの検討メンバー | 31 |

1. はじめに

1.1. 背景と目的

平成 24 年 7 月 31 日に閣議決定した「日本再生戦略」以降、平成 26 年 6 月には「国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する法律（略称：医療機器促進法）」が公布され、平成 28 年 5 月には「医療機器促進法に基づく基本計画」が閣議決定され、医療機器政策に特化し、各段階に応じた関係省庁の各種施策を網羅した政府の初めての基本計画が策定された。また、日本発の革新的医療機器の開発を促進し、国家戦略特区を拠点とした医療イノベーションを強力に推進するため、特区内の臨床研究中核病院を活用した医療機器の開発促進策が講じられるなど、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。

革新的医療機器のようにその性能、構造が既存の医療機器と明らかに異なる医療機器（新医療機器）である場合には、原則として治験成績の添付が必要であるとされている。しかしながら、開発され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ことも事実である。

医療機器の治験の必要な範囲（以後、「治験の要否」という。）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」（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）（以後、「臨床試験基本通知」という。）により示されてきた。医療機器の治験の要否は、個々の医療機器の特性、既存の医療機器との同等性、非臨床試験の試験成績等により総合的に判断されるとされている。すなわち、医療機器の臨床的な有効性・安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによって評価できない場合に治験の実施が必要となるとされているが、医療機器は製品の種類が多種多様であることから治験の要否、治験計画（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。特に医薬品に比べて生産・販売数量などが相対的に少ない医療機器においては、実施可能性等にも留意しつつ、治験要否の判断をできる限り明確化することが開発促進につながる可能性がある。

医療上の必要性が高いにもかかわらず、本邦での開発が進んでいない医療機器については、製品導入の機会を高めるための施策が講じられてきた。従来からの制度としては、患者数が少ないことなどから本邦では十分にその開発が進んでいない医療機器の開発振興を意図した希少疾病用医療機器の指定制度や学会等の要望を踏まえ我が国での医療ニーズが高く、優先して早期導入すべき医療機器等を検討する「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」の選定制度、平成 26 年 6 月には先駆けパッケージ戦略が厚生労働省において策定され、世界に先駆けて日本の大学、研究機関等で開発され、著明な有効性が見込まれる医療機器等の各種支援による早期の承認を目指す先駆け審査指定制度が策定されてきた。さらには、平成 28 年 7 月には厚生労働省が「医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興に関する懇談会」報告書を取りまとめ、革新的な医療機器を迅速に供

給する観点からも、臨床開発に困難を伴う医療機器について、市販前の臨床試験実施に係る負担を最小化し、市販後のリスク管理をより充実させることにより、それらの早期実用化を促進する制度（「革新的医療機器早期承認制度」）の構築が提言されるなど、医療機器の開発推進にあたってのきめ細やかな対応がとられてきているところである。

また、わが国の医療機器関係企業が国際開発を行う環境作りができるよう、医療機器の審査当局において、グローバル化の中で世界をリードする実力をもった組織を目指し、審査部門、市販後安全対策部門等の連携の強化を図りつつ、米国規制当局との国際共同開発推進の取り組み等も行っているところである。

このように革新的医療機器の実用化を促進する動きや開発環境の整備が活発化してきているため、医療機器の治験の要否などの取扱いを明確にする治験ガイダンスについて、「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28年度日本医療研究開発機構研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）において検討を行い、以下の通りガイダンスをとりまとめた。

本ガイダンスの目的は、現時点で考えられる医療機器の承認審査における治験の要否の考え方や個別分野の共通事項を行政、アカデミア、産業界が共有することで、産業界及びアカデミアが、より効率的に医療機器の実用化を図り、わが国における医療機器開発を促進させることにある。

本ガイダンスにより、行政、アカデミア、産業界が共通理解を持つことで医療機器開発及び審査に投入する時間、リソースが最適化され、より良い医療機器がより早く上市されることが望まれる。

1.2. 本ガイダンスの位置付け

本ガイダンスは、臨床試験基本通知の他、治験に関する各種通知等を基礎として、その考え方を補助するものとして作成した。即ち、本ガイダンスは治験に関する理念的事項や留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点での考え得る医療機器の承認審査における治験の要否の考え方や個別分野の共通事項について実践的な内容を示したものである。また、治験の在り方について研究班における議論や検討の方向性を記した部分もある。

したがって、今後の技術革新や知見の集積等をもとに改定され得るものであり、本ガイダンスが拘束力を有するものではない。医療機器の臨床評価に当たっては、個別の製品の特性を十分に理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

また、医療機器の開発初期段階から、必要に応じて独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以後、PMDA）の各種相談制度を活用することにより、開発及び承認申請に関する問題を解決しながら進めていくことが推奨される。

なお、本ガイダンスでいう「治験」とは、製造販売承認を得るために国内及び/または海

外で GCP に準拠して実施された臨床試験のことであり、文献等による臨床評価報告書は含まない。臨床評価報告書については、主な関連通知等として示した「臨床評価報告書及び臨床評価相談用資料作成の手引き」を参照されたい。

1.3. 用語の定義

本ガイダンスの用語は以下の定義とする。

- ・ 臨床実績； 医療機器を臨床使用した全ての経験
- ・ 臨床データ； 医療機器を臨床使用した際の安全性及び有効性に関する全てのデータ
- ・ 臨床評価； 臨床データの総合的評価及び分析
- ・ 治験； 医薬品医療機器法に基づく GCP に準拠して実施される臨床試験であり、製造販売承認申請において提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とするもの
- ・ ピボタル治験； 臨床評価において最も主要な試験と位置づけられる治験
- ・ 臨床研究； 人を対象として行われた医学系研究のうち治験以外のもの

2. 医療機器の治験の要否判断

2.1. 基本的考え方

医療機器は、疾病の診断、治療若しくは予防に用いられるものであり、臨床上的有効性及び安全性の評価が必要である。一方、多くの医療機器は、漸進的な改良を経て開発あるいは改良されているため、それらは完全に新規なものとはいえず、臨床試験成績をあらたに収集しなくても、類似医療機器等において蓄積された臨床エビデンスや非臨床試験等により、臨床上的有効性及び安全性の評価が可能となる場合もある。

従って、医療機器の治験の要否判断には、医療機器の新規性の程度の判断と有効性・安全性を評価する上で必要な評価内容（概念的な要求事項）が大きく関係してくる。より具体的には、開発する医療機器の開発経緯、コンセプトを明確にし、類似する医療機器との差異を検討することは非常に重要であり、これらの情報は医療機器の開発初期の段階から整理しておく必要がある。

さらに治験は人を対象とした介入試験であり研究的な側面があるため、倫理性が担保される必要がある。また治験の実施に多くの時間、コスト、リソースが必要となる場合もあることから、医療機器開発を効率的に行うためには、動物試験、非臨床試験、既存臨床データ、文献等を基に総合的評価したうえで、早期の患者アクセスの確保のためにはどのような手段が取り得るか等を慎重に検討し、必要とされる臨床データを見極めることが重要となる。

治験の要否判断に当たり、製品の特性を踏まえて検討を行う際の基本的事項を本ガイダンスで示す。必要に応じて PMDA の臨床試験要否相談を活用することも勧められる。

下図に検討内容の流れを示す。

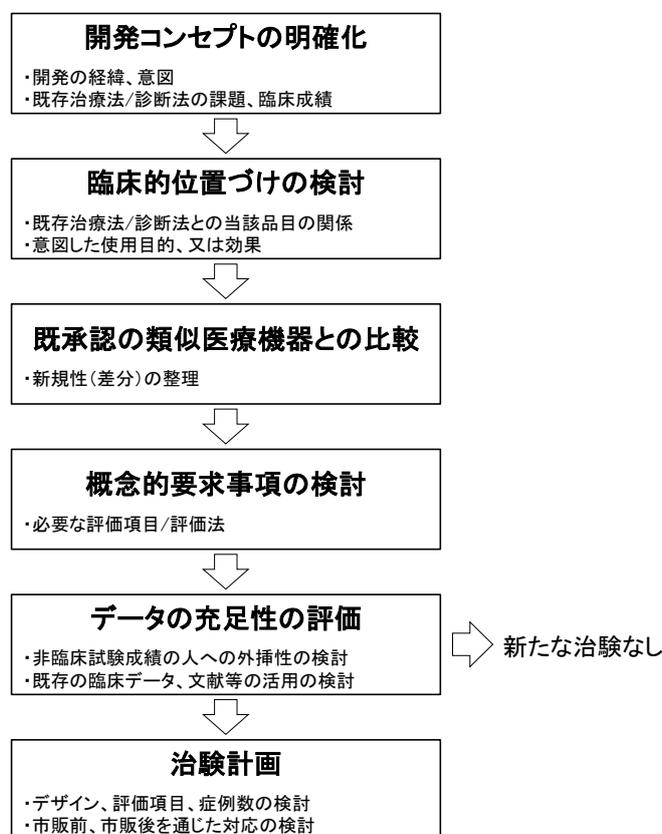


図 医療機器開発と臨床評価の流れ

2.2. 事前検討

2.2.1. 開発コンセプトの検討

はじめに、医療機器を開発するに至った背景や経緯、対象疾患の自然歴（既存療法の有無及び既存療法による治療経過）、又は医療実態（臨床成績）、疾患の重症度、国内外における最新の開発状況などを踏まえて、開発の意図や設計コンセプト等を明確にする。

2.2.2. 臨床的位置付けの検討

臨床的位置付けとは、疾病の様態や患者の状況、現状の治療法・診断法に対して、開発した医療機器がどのような目的で使用され、どのような効果をもたらすか、他の治療法等と比較した場合の性能等の差異や治療上の優先順位などを意味するものであり、その医療機器の特徴を決定づけるものである。臨床的位置付けは、承認申請の際の「使用目的、又は効果」に結実するものとなる。

具体的には、既存の治療法又は診断方法と当該品目との関係（当該品目の新規性、改良点等の明示、当該品目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併用・補助するものなのか等)、どのような臨床転帰が改善するのか、治療機器の場合は死亡率を低下させる、機能改善、症状の緩和、生活の質の改善、機能喪失確率の低減などにつながることを意図したものであるのか、診断機器であれば疾病の確認、発現予測、疾病の診断、ある治療法が奏効する可能性が高い患者の特定などにつながることを意図したものであるのか等を踏まえながらできるだけ第三者が確認可能な理解しやすいものとするのが重要である。

医療機器の臨床的位置付けは、治験の要否判断や治験の計画立案の際の試験デザインや主要評価項目を決定する上で重要な要素となるほか、「使用目的、又は効果」に関係することからこれらは承認取得後の販売戦略にも大きく影響してくるものとなる。

以下に、開発する医療機器の臨床的位置付けを検討する際のポイントを記載したので情報整理の参考とされたい。

＜臨床的位置付けの整理のための項目＞

- ・ 製品の種類：治療に用いるものか、診断に用いるものか等
- ・ 製品の作用機序、原理：どのような機序で、何をやる機器か（新規技術の場合は技術の新規性）
- ・ 対象とする疾病の特徴：疾病の重症度、疾病の発生時期（急性期、慢性期）、他の治療法・診断法の選択肢（有無）
- ・ 既存の治療法・診断法の医療実態（臨床成績）
- ・ 既存の治療法・診断法と本製品との関係：本製品は既存の治療法・診断法を代替するものなのか、あるいは併用することで、治療・診断効果を高めるものなのか、侵襲的治療・診断に至る期間を延ばせるものなのか、それとも既存の治療法・診断法を補助するものなのか、あるいは治療・診断方法が存在しなかった疾病に対しあらたな治療・診断手段を提供するものなのか
- ・ 作用の結果得られる効果（臨床的意義）：
 - ✓ 治療－死亡率を低下させる、機能改善、症状の緩和、生活の質の改善、機能喪失確率の低減、対症療法又は根治療法か等
 - ✓ 診断－疾病の確認、発現予測、疾病の診断、診断の補助、ある治療法が奏効する可能性が高い患者の特定等
- ・ 既存の治療法と比較して効果を得られる確率、安全性の向上等
- ・ 既存療法と比較しての効果の持続性：ベネフィットの予測される持続性
- ・ 本邦との臨床的位置づけの差異（海外開発品）：海外との医療環境差（例えば併用療法の相違や治療法等の選択順位の相違、使用者（医師、技師等）の相違など）等による臨床的位置づけの違い

2.2.3. 既承認の類似医療機器との差分の整理

開発する医療機器と構造、仕様、使用方法等が類似する医療機器がある場合には、開発品と類似医療機器とで異なる部分（類似医療機器と比較して何が新しいのか等。以下、「差分」という。）の有無及び開発コンセプトとの関連性について明らかにする。

その際に、以下に示す表のような比較表を用いて、使用目的、構造、原理やエネルギー出力等の詳細について、同じなのか差分があるのかの情報整理を行う。情報整理により得られた差分が非臨床試験のみで評価可能かどうか、次項の治験の要否判断の際に重要なポイントになる。

表 類似医療機器との比較表

| 項目 | 申請品目 | 類似医療機器 1 | 類似医療機器 2 | 差分に関する情報 |
|---------------|------|----------|----------|----------|
| 一般的名称 | | | | |
| 販売名 | | | | |
| 製造販売業者等 | | | | |
| 承認番号 | | | | |
| 承認年月日 | | | | |
| 使用目的又は効果 | | | | |
| 形状、構造 | | | | |
| 原理 | | | | |
| 原材料 | | | | |
| 性能及び安全性に関する規格 | | | | |
| 使用方法 | | | | |
| 保管方法及び有効期間 | | | | |
| 製造方法 | | | | |
| 備考 | | | | |

注) 比較する項目は、申請品目の特性に応じて、類似する医療機器との差分が明確になるよう選択すること。

2.2.4. 概念的な要求事項の検討

概念的な要求事項とは開発した医療機器の有効性・安全性を評価する上で必要な評価項目をいう。また医療機器の特性を踏まえた、適切な評価方法についても検討する必要がある。既承認の医療機器との差分については、個別にリスク分析を行い、必要な評価を行う。特に新規性の高い医療機器については、既存の評価方法も活用しながら、臨床上的有効性及び安全性を担保するために、網羅的な評価を行う必要がある。概念的な要求事項に対する非臨床試験等の充足性が治験の要否判断の際に重要なポイントとなる。

2.3. 具体的な対応

2.3.1. データの充足性の評価

開発コンセプト、臨床的位置付け、既承認の類似医療機器との差分、概念的要求事項の検討を踏まえ、性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存臨床データ、文献等を基に総合的に臨床評価を行い、治験でなければ評価できないことが未評価のまま残る場合には新たな治験の実施が必要となる。一方、臨床試験成績に関する資料の提出が必要とされる医療機器であっても、臨床評価報告書による臨床評価が可能な場合もある。

2.3.2. 治験を要しないと考えられる参考事例（治験不要事例）

附属資料1に治験を要しないと考えられる参考事例（治験不要事例）を記載した。これらは考え方の例として示したものであることから治験不要事例は必ずしもこれに限るものではない。また、現時点における参考事例であり、ここにはないケースでも、今後の技術進展、非臨床試験方法の発展、また臨床データの蓄積により、臨床的な有用性が蓋然性をもって示され、臨床上的有効性及び安全性が非臨床試験成績等で担保可能になる場合もあり得る。

他方、本事例に該当すると考えられる場合であっても、医療機器の新規性の程度などから治験の実施が必要になることもあり得ることに留意する必要がある。

なお、行政、アカデミア、産業界の協力の下、このような事例について、継続的検討を行いながら適宜改定・追加していくことが更なる共通理解の促進の観点から望まれる。

2.3.3. 外国で実施された治験成績の取扱い

「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られている。外国で実施された臨床試験成績がある場合は、医療環境の適合性等を検討のうえ、本邦における治験の必要性を検討すること。

医療機器への患者の早期アクセスを実現するためにも、これから臨床開発が進められるような新規性の高い品目については、開発段階から海外と日本の差異を勘案しつつ、日本人を含めた国際共同治験の実施を検討することが極めて重要である。

国際共同治験を実施する際の基本的な考え方は、すでに医薬品で示されているところであり、医療機器においても同様に民族的要因（内的要因と外的要因）を考慮する必要がある。医療機器において考慮されるべき民族的要因としては以下のようなものが挙げられる。

- 1) 内的要因：人種差（例えば、体格差や骨の厚みなど形態学上の差異、疾患のタイプ、医薬品を含有する医療機器における代謝系の差異等）等

- 2) 外的要因：手技の新規性の高さ、併用薬剤・併用機器の差異、標準治療の違い、医療事情の差異（移植医療の状況、類似の手技の普及の度合い、医療従事者の資格の相違、治療介入の考え方の相違等）、社会的背景の差異、生活様式、文化背景の差異等

なお、海外臨床試験成績のみをもって本邦の有効性および安全性を評価する場合、民族的要因の検討において、海外と日本の差異が、臨床試験成績に大きく影響しないとする根拠について十分に説明できない場合においては、「2.3.1. データの充足性の評価」で示した考え方をもって、本邦における治験の要否を検討することとなる。

3. 治験デザイン及び症例数の基本的考え方

3.1. 治験デザインの考え方

治験を計画する際には、承認を取得しようとする使用目的及び臨床的位置付けを踏まえ、治験において評価すべき内容、目的を明確にし、市販前及び市販後の臨床データ収集のバランスにも留意しつつ、開発計画全体の中での位置づけ（探索的治験、検証的治験等）において、それぞれ効率的な治験デザイン（単腕試験、並行群間試験、クロスオーバー試験等）を工夫する必要がある。

医療機器においては、必ずしも探索的治験が要求されない場合もあるが、医療機器の開発は、医療機器そのものの漸進的なデザイン改良のみならず、適応症例の検討や関連する手技の検討等を並行して実施する場合があるため、探索的治験を行った方が、手技の安定化、適切な対象の絞り込み、適切な主要評価項目の設定が可能となり、効率的な開発につながる場合もある。

検証的治験デザインとしては、無作為化比較試験（RCT）による検証方法がバイアス等も低減しやすいため、質の高い評価手法と考えられている。一方、蓄積された臨床エビデンス等により、達成すべき成績目標が適切に設定可能で、臨床試験成績に影響を及ぼす要因がある程度明確であって臨床試験成績において評価すべき内容、結果についてもコンセンサスが得られているような場合においては、単腕試験による評価も可能と考えられる。なお、ヒストリカルデータやレジストリーデータを対照成績として用いる場合には、適応症例、使用目的及び臨床的位置付けなどを踏まえた妥当性の説明が必要である。

主要評価項目は医療機器の使用目的や臨床的意義を踏まえ、できる限り客観的な臨床評価項目を設定する必要がある。代替エンドポイントを評価項目に使用する場合には、真のエンドポイントとの関係性等、代替エンドポイントで評価を行う事の妥当性を説明する必要がある。

なお、比較試験の場合、治験の目的に応じ臨床的に適切な対照群（実機対照、プラセボ、

保存療法、外科治療等)の選択を考慮することや、偏りを最小化するための適切な方法(無作為化、盲検化等)を検討することが必要である。

3.2. 症例数の考え方

症例数については、治験の目的や主要評価項目等を踏まえて、有効性・安全性の評価に必要なとされる適切な症例数を統計学的根拠に基づいて設定する必要がある。治験の実施可能性についても考慮して症例数が設定された場合においては、臨床的に意義がある根拠である説明が必要である。探索的治験等においては、どのような確度で何が評価可能であるかを考慮の上、必ずしも統計学的根拠に基づいた症例数設定ではない場合もある。

なお、希少疾病用医療機器等の中でも特に適応疾患の症例自体が極めて少ない(いわゆるウルトラオーファン)等の事情がある場合には、当該領域の専門家と意見交換を行い、厚生労働省・PMDAとも協議の上で、治験が実施可能でかつ医療機器の安全性及び有効性の評価を行うのに足りる症例数について十分に意見交換を行い、その上で目標とする症例数を決定すること。

ただし、少数例の治験の場合、被験者の状態や医師の手技による差・ばらつきの影響などを適切に排除できない可能性などがあり、一例一例の成績が当該医療機器の評価結果に大きく影響する可能性もある。実際には頻度の低い事象でも、それが少数の治験症例の中で発生した場合は、母数が少ないため見かけ上頻度が高いように見えることもあり得るため、少数例の治験を計画する場合は、そのような可能性にも留意し、症例数の設定が適切か十分に検討することが必要となる。

(参考)

平成22年度～平成26年度に承認された新医療機器(48品目)の全体で解析すると、ピボタル治験の登録症例数は、比較試験の場合は平均216.6例(中央値120例)、単腕試験の場合は平均92.8例(中央値50例)であった。ただし、医療機器の臨床的位置づけや新規性、試験デザイン等により症例数は大きく異なっていた。

また、附属資料2に既承認品目における治験(主としてピボタル試験)の登録症例数等の事例を参考として示している(詳細については当該医療機器の審査報告書や添付文書等を参照のこと)。収集した事例の数が限られていること、医療機器の特性及び新規性、開発経緯、非臨床試験成績、治療法の特性や類似製品の有無、類似治療法のデータの有無等によって治験のデザインが大きく異なることなどから、これは特定の例に過ぎないものであり、参考資料としての位置づけを超えるものではないことに留意すること。

3.3. その他の留意事項

- 1) 長期成績が主要評価項目の評価時点と大きく変わらないことが推定できる場合には、主要評価項目の評価が終了した時点で総括報告書を作成し、治験途中での承認申請が可能

である。当初の薬剤溶出ステントのように、主要観察期間1年に対し、長期観察期間5年を設定するなど長期の観察期間を要するケースがこれに当たる。この場合、承認申請から承認までの間は審査の過程でアップデートデータを適宜提出すること。なお、主要観察期間及び長期観察期間は、当該医療機器の開発経緯、類似医療機器の開発状況などにより個別に判断されるものであることに留意すること。

- 2) 医療機器は、医薬品と異なり開発中にデザインが変更されることがある。治験で使用した医療機器が承認申請時の医療機器と異なる場合には、改良点を明確にした上で、治験で使用した医療機器の評価が申請品目の評価に外挿できるとする妥当性を、非臨床試験の結果等を踏まえて説明する必要がある。この説明ができない場合には再度の治験実施が必要になる場合があることに留意すること。
- 3) 治験成績は、医療機器の臨床的位置づけや使用目的又は効果を特定するのみならず、医療技術としての価値を示す手段でもある。製品の開発計画や治験の試験デザインを検討する際は、治験データが保険導入に係る評価に活用される場合もあることに留意しておくべきである。
- 4) 心臓弁のようにサイズバリエーションの影響等を考慮する必要がある医療機器においては、日本人と体格等が共通する国での販売等も想定し、日本を含む国際共同治験を進めることが販売戦略の観点からより適することもある。

4. 市販前、市販後を通じた対応

医療機器の審査においては、非臨床試験、臨床試験等のデータを踏まえて有効性・安全性を評価し、リスクとベネフィットのバランスを確認することが前提となるが、限られた被験者や医療施設を対象とする厳密に管理された治験による評価のみでは市販後の多様な臨床環境で実際の患者に使用した際の不具合や有害事象などを完全に明らかにすることが難しいこともまた事実である。このため、近年、市販後のリスク管理、安全性情報の収集等がより重要になってきている。また、医療機器のライフサイクルを考えた場合、実際に使用することにより当初予定されていた以外の臨床的有用性が明らかになっていくことも想定されるため、早期の上市を進めることで、臨床での使用を通じて、臨床的な価値を深めるという開発戦略の可能性も広がるものと考えられる。

一方、特に重篤疾患に係るアンメットニーズに対応する医療機器の中には、対象症例数が少なく、企業の利益が得られにくいというえに、治験の長期化等により、開発の負担が大きく、開発そのものが断念されてしまうものもある。このような医療ニーズが高いが、開発困難な機器においては、開発を支援し患者のアクセススピードを向上させるためにも、医療機器のライフサイクル全体を見据え、市販前の臨床データが限定的な場合でも、市販後

のリスク管理を徹底し、臨床実績が増えるまで慎重に使用することなどをあらかじめ計画し、審査においてこれらの計画を同時に確認するなど、市販前、市販後の一貫した対応を図ることを通じ、市販前承認の法的要求事項を満たし、リスクとベネフィットのバランスを維持しつつ、その早期の実用化を促進することも検討すべきである。

製造販売承認の法的要求事項を満たしながら、市販前の開発負担を必要最小限にするためには、適正使用の推進や市販後の臨床データ収集等についても考慮する必要がある。医療機器の安全性、有効性は、解剖学的要件も含めた適切な症例選択、実際の手技・使用方法、合併症への対処等に負うところも大きく、必要に応じて、関連学会と連携した適正使用基準（実施医や実施施設の要件等）の作成、プロクター制度等による医師向けトレーニング実施等の適正使用促進策が考慮されるべきである。また、市販後の臨床データとして収集される使用成績調査、製造販売後臨床試験等の結果を安全対策に十分に活かす必要がある。

市販前、市販後を一貫した対応を図ることは、アンメットニーズへの対応、タイムリーなアクセスの実現等に寄与しうるものであるが、個々の状況に応じて対応すべきものであり、行政、アカデミア、産業界が十分なコミュニケーションを行いながら開発、検討を進めていくことが肝要である。

市販前、市販後を一貫した対応を図り、医療機器の total product life cycle を適切に管理し、医療機器のリスクとベネフィットのバランスを保ちつつ、開発を促進するため以下のような方策が考えられる。

① 革新的医療機器条件付早期承認制度（注 平成 29 年 7 月時点の状況を反映）

有効な治療法等がない重篤疾患に対応する新医療機器相当の品目で、評価のための一定の臨床データがあるが、新たな治験の実施が困難と考えられる品目の早期実用化を促進するため、「革新的医療機器条件付き早期承認制度」が導入された（「革新的医療機器条件付早期承認制度の実施について」（平成 29 年 7 月 31 日付薬生発 0731 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知））。同制度では、関係学会と連携して作成した適正使用基準や市販後のデータ収集・評価の計画等を「製造販売後リスク管理計画」に記載し、これを承認条件として製造販売後のリスク管理を適切に実施することを前提に、審査において当該医療機器の安全性、有効性を確認することとされている。

「革新的医療機器条件付早期承認制度」を活用する場合は、企業は設計開発の段階から、どこまでの評価を市販前に実施し、どのように市販後に臨床データを収集するのか、適正使用をどのように推進するのかなどの具体的計画を明らかにした上で、関連の学会との連携の模索と、PMDA の開発前相談や臨床試験要否相談を活用した審査側との意見交換を進め、申請の準備を行うことになる。

承認後は、実施医や実施施設の要件などを含む適正使用基準を遵守しながら、使用成績等のデータを収集していく。このデータの蓄積に伴い、実施施設の拡大などが検討されるほか、リアルワールドでの長期成績を収集することにより、更なる臨床的意義や、より適切な対象患者が確認できることも考えられる。

② 国内医療環境への適合性を評価するための治験の取扱い

外国で実施されたピボタル臨床試験により医療機器の有効性及び安全性が検証されている場合は、民族的要因を考慮して、本邦における有効性及び安全性を評価し、国内治験の必要性を検討することになる（2.3.3項参照）。また、海外において開発され、手技の新規性が非常に高い医療機器においては、本邦における手技（合併症への対処等を含む）の普及の度合いなどの外的要因が論点となることから、本邦の医療環境下において、海外ピボタル試験と同様の有効性及び安全性が示されるかなどを市販前に評価し、より適切な市販後安全対策を講じることが行われている。こういったケースの中には、市販後に限定された施設において慎重に医療機器を使用するとともにデータ収集や安全対策をより適切に実施することで、市販前の治験を通じた評価によらずとも、当該機器の安全かつ適切な使用を確保できる可能性も考えられる。

具体的な対応としては、追加的に少数例の国内治験を行うことに代わり、外国と国内の医療環境の相違がもたらすリスクやベネフィットに影響しうる留意点を推定の上で、適正使用の確保策や市販後のデータ収集を実施することを通じて当該医療機器の安全性及び有効性を確保することについて、国内開発の初期の段階からPMDAと十分に相談することが考えられる。この際、実際に医療機器を使用することになる関連の学会とも連携して適正使用基準の作成、医師等に対するトレーニングの実施計画などを検討していくことが重要になる。これに加え、製造販売後の使用成績評価制度による、施設を限定した初期のデータ収集計画と使用施設拡大を可能とする判断基準の設定、その後のデータ収集計画を承認の条件とすることも必要となる。このような対策を講じるのであれば、必ずしも市販前に国内治験を実施せずとも、海外試験において示された有効性、安全性の確保は可能であると考えられる。上記のような対応により、海外ですでに承認されている医療機器の国内導入期間の短縮や早期の患者アクセスにも資することが可能と考えられるため、一考に値する。なお、外的要因であっても手技の新規性の高さだけでなく、併用する薬剤や医療機器、社会背景の差異等により、主に安全性上の懸念が大きい、あるいはまったく不明である場合は、市販前にリスクベネフィットバランスの評価を行う必要があり、追加の国内治験が考慮されるべきである。

③ 追加的な臨床的付加価値が比較的小さく、重大なリスクが想定されない改良医療機器の治験の取扱い

改良医療機器は、新医療機器（既存の医療機器と構造、使用方法、効能、効果、性能が

明らかに異なる医療機器)ほどの新規性はないが、既存の医療機器と構造、使用方法、効能等が実質的に同等とはいえないものである。改良医療機器のうち、例えば表面コーティングを変更したインプラントやグラフト素材を薄くしたステントグラフトなどのいわゆる改良・臨床あり区分に相当する医療機器では、改良に係る安全性、有効性の確認のために臨床的な評価が必要になる。

これらの中には、改良による既存品との差分が重大なリスクを及ぼさないと想定され、非臨床試験又は蓄積された臨床エビデンスなどから有効性と安全性が既存の医療機器とほぼ同等であることが説明できるものの、根拠として少数例の治験を実施し、実際に人に使用した実績を示すことで安全性、有効性の確認を行うケースがある。

医療機器は、その構造や材質等が人体に与える影響が比較的明確で、非臨床試験によりその安全性や有効性を推定可能な場合も多いが、非臨床試験の結果を直接、人に外挿することが難しい場合もある。このため、上記のような治験において、既存品との差分の内容や程度にもよるが、実際に人に使用したという事実と少数例の検討においては特段の問題は生じなかったという結果を確認している。

しかしながら、十分な臨床使用実績のある種類の医療機器の改良品目で、既存品との比較等により安全性、有効性を評価でき、既存品との差分が重大なリスクを及ぼさないことが高い蓋然性をもって想定される品目は、人での使用経験がまったくない場合であっても、リスク・ベネフィットのバランスが損なわれるほどの安全性上の問題が生じる可能性は低い。一方、医療機器は導入の初期段階に少なからず様々な問題が生じる可能性があること、人での使用経験がまったくない場合においては特に、必要に応じたリスクベネフィットバランスの最適化を行なうべきであることから、製品特有の課題をいち早く発見し対策を講じることが肝要である。

このため、当該品目においては、導入の初期段階の一定の症例数について、企業の医療機器情報担当者が頻度高く各施設を訪問し、非臨床試験等から推定した安全性や有効性に相違がないか、リスク低減措置が有効に機能しているか等について、たとえ不具合がなくても、きめ細かに実臨床における安全性及び有効性に関する情報収集を行うことにより、市販前から市販後まで一貫した安全性及び有効性の確認を行うことができ、市販前の治験の有無によらず、より効果的に安全性及び有効性の確保ができると考えられる。具体的には以下のような取組みが想定される。

当該品目にあつては、PMDAの開発前相談を実施し、臨床的な安全性及び有効性について、既存品との差分が小さく、非臨床試験又は蓄積された臨床エビデンスなどからほぼ評価可能であり、機器の原理、術式、類似品目の経験などから、高い蓋然性の説明が可能な品目であり、類似医療機器の経験から発生する有害事象の推測が可能で、かつ既存品目と比較し、重大なリスクは想定されない品目であることを確認のうえ、人での使用経験という点においてのみデータが不足していることによる審査上の論点を明らかにすることとなる。

次に開発前相談の結果を踏まえ、必要に応じて追加の非臨床試験の実施、追加の類似品

目情報、文献等の取りまとめを行い、改めて品目の意図する使用目的から臨床上発生し得るリスク（有害事象等）の推定を行うなどリスク分析を実施する。その上で、残留リスクの評価や全体的なリスクの受容の評価を行い、市販前から市販後まで一貫した安全性・有効性の確認を行うための市販後リスクコントロール等を通した確認手法（製造販売後早期安全性情報収集計画）の検討を行う。その際、主として新医療機器を対象に中長期の使用成績を収集する使用成績評価と異なり、製造販売後早期安全性情報収集は、追加的な臨床的付加価値が比較的小さく、重大なリスクが想定されない改良医療機器を対象として、比較的短期のデータを収集し、市販後早期の安全性・有効性を確認することを主眼としているものであることに留意する必要がある。

その上で、PMDA の臨床試験要否相談を実施し、市販前から市販後まで一貫して安全性及び有効性の確認を行うことの手法として、製造販売後早期安全性情報収集計画の妥当性について、審査側との意見交換を進めることになる。

その結果を踏まえ、製造販売承認申請書の添付資料のリスクマネジメントの項目に「製造販売後早期安全情報収集計画」として、臨床における実態調査として製造販売後に、重点的に確認が必要な事象、重点的に情報収集する期間と対象医療機関、情報収集の方法、PMDA に報告する予定時期、収集した情報の品目への反映方法等の計画について記載のうえ、申請の準備を行うこととなる。

なお、市販後は、早期安全情報収集計画に基づき、販売開始時に、各医療機関に対し、特に重点的に確認が必要な事象について、一定期間の情報提供依頼を行い、積極的に情報収集を行う。その後は、対象期間中の重点収集事象を含む不具合報告書のリストを作成し、不具合等の発生状況に応じて、安全確保措置の必要性等（添付文書の改訂、注意喚起の必要性等）を検討し、報告書を作成し、迅速に PMDA に提出することとなる。

④ 診断の参考情報となり得る生理学的パラメータを測定する診断機器の評価

診断の参考情報となり得ると考えられるものの、臨床症状や病態と生理学的状態の関連付けが広く認知されるには至っておらず、その臨床的意義や医学的判断基準が十分確立していない生理学的パラメータを測定する機器は、その開発に当たり、当該機器の臨床的意義について根拠に基づいた説明が求められている。このような機器の中には広く使用されることで医療・医学の発展に結びつくものもあることから、今後は、PMDA と相談の上で、最終的に目標とする臨床的意義がまだ確立されていなくても、これまでの臨床実績や機械的な性能（測定性能）に関する試験成績等により示すことのできる使用目的又は効果の範囲に限定して承認を取得し、臨床現場で使用された経験を踏まえながら市販後に臨床的エビデンスが確立されたのちに、必要に応じて一部変更申請を行っていくような開発の戦略が考えられる。

具体的には、①生体信号に関わる生理学的指標に係る能動なモニタリング医療機器（生体物理現象検査用機器、生体電気現象検査用機器、生体現象監視用機器等）等、非侵襲的

な測定を行うものであり、②診断の参考情報として、いくつかの判断基準の一つを提供する機器と位置づけられるものであって、③当該情報を参照することにより、本来の診断結果等に影響した安全性上の懸念が想定されないものである場合は、あらかじめPMDAの開発前相談を活用した審査側との意見交換を進めることが有用と考えられる。

なお、検査・診断技術が、癌の治療方針等のように医学的判断に大きく影響するものや遺伝子関連検査のように日々新しい情報が提供され進化の途上にある分野にあっては、臨床的により精緻な情報が期待されることから、必ずしも上記のような取扱いが適当とはいえない。

5. 良質な治験の実施及び治験データの品質管理

- 1) 良質な治験を実施するためには、治験に携わる全ての関係者（治験責任医師、治験参加医師等）が、治験の目的、デザイン、実施内容等の治験のコンセプトを十分に理解していることが大事である。そのため、依頼する企業側が各医療機関及び医師等に対し、開発している医療機器のコンセプトと治験計画について十分説明し、共通の理解を得ておくことが重要である。
- 2) 医療機関の原資料（治験の事実経過の再現と評価に必要な記録等）への記録漏れや原資料内の矛盾等は、治験データの品質管理及び治験の効率化の観点から望ましくないため、原資料の記録及び保存方法等について、依頼する企業側と医療機関側で予め詳細の取り決めを行っておくこと。その際、記録・資料の保存の責任の所在を明確にし、事実を正確かつ客観的に記録するほか、最新の内容に保つように努め、一貫して矛盾がないものとする。また、原本性を担保し、記録の訂正は、訂正した者、内容、日時等が分かるようにすること。
- 3) 実施医療機関は、治験が科学的評価であることを十分認識の上で、組入れ基準及び除外基準を遵守し、被験者組入れを行うこと。無作為化を行う場合には、適切な方法を用い無作為化の客観性が確保できるようにすること（いわゆる封筒法など、客観性の確保が難しい方法は推奨しない）。
- 4) 症例選択基準への不適合症例の登録は、治験の質及び成績等を低下させる要因となることも考えられる。必要に応じて症例判定に関する第三者評価を活用するなどの措置を講ずること。
- 5) 長期間、あるいは大規模な治験計画となる場合、実施前の各医療機関との治験プロトコルの確認に加えて、実施中においても一定期間毎に適切に実施されているか等を確認するなど、治験の適切な管理がデータの品質の確保の観点から重要になることに予め留意し、良質な治験が達成できるよう必要な措置を講ずること。

6. おわりに

革新的医療機器を持続的に創出していくためには、企業側が主体性をもって明確な開発戦略を掲げていくことが今後は更に重要となってくる。市販後まで含めた医療機器のトータルライフサイクルを見据えた効率的な開発を行い、次の開発につなげていくといった視点である。また、販売戦略や保険償還まで見据えた開発戦略を予め考えておくことが重要である。

特に今後は国際開発、市販後の取り組みの位置づけがこれまでよりも一層重要となってくる。より質の高い治験を行う事を基本としつつ、市販後の適正使用遵守のための施策、使用成績評価や市販後臨床試験で収集された市販後の実臨床下（Real World）のエビデンスの活用により、より有効で安全な医療機器開発を継続して行っていくことが求められる。市販後の適正使用、臨床データ収集には、学会、医療機関並びに企業の更なる協力・連携が必要であり、これは医療の発展の観点からも重要となってくる。

近年では企業主導による使用成績評価に加え、産学官連携による市販後レジストリの構築が重要な位置を占めつつある。良くデザインされた質の高い市販後レジストリは、迅速な安全対策の実施や患者治療の最適化、医療機器の真の性能把握、次の医療機器開発などにつながる可能性がある。すでに我が国でも産学官連携による市販後レジストリ（J-MACS、TAVI レジストリ等）が開始されているが、今後さらにレジストリから得られるエビデンスの利用価値などを検討しながら、質の高いレジストリを効率的に運用していくことが望まれる。

また、国際開発をめざし、今後より一層国際共同治験を推進していくため、国内における治験環境の整備も重要となってくる。例えば、規制や適合性調査の更なる国際整合化、治験コストの削減、単一プロトコル検討におけるPMDAと米国FDAの協働体制の強化、疾患レジストリやゲノム情報と関連する臨床情報をマッチングさせたデータベースなどの開発基盤の整備、国際共同治験を実施した際のインセンティブなどが望まれる。

なお、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。これは臨床側、産業界と厚生労働省、PMDAが協力して医療を発展させたいと願ってきた結果が実ったものであり、これまでの多様な革新的医療機器の承認審査を通して、わが国の医療機器の審査当局は世界をリードする実力をもった組織となりつつある。本ガイダンスもPMDAの審査経験を十分に反映しながら、行政、アカデミア、産業界が検討を重ねることで完成させたものである。優れた医療機器は、今の医療現場のみならず、将来の医療現場や次の世代の患者にとっても必要なものであり、産学官の関係者にはその自覚が必要であり、その想いの強さ、真摯さが更に医療を発展させるものと考えられる。

今後も一定期間毎に本ガイダンスの見直しが行われ、革新的医療機器が持続的に創出できる環境整備が更に進むことを強く期待する。

主な関連通知等

- ・ 「医療機器の製造販売承認申請について」（平成 26 年 11 月 20 日付 薬食発 1120 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知）
- ・ 「医療機器の製造販売承認申請書の作成に際し留意すべき事項について」（平成 26 年 11 月 20 日付 薬食機参発 1120 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）
- ・ 「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」（平成 27 年 1 月 20 日付 薬食機参発 0120 第 9 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）
- ・ 「医療機器 Good Review Practice (GRP)」（平成 28 年 6 月 3 日付 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構医療機器審査第一部、医療機器審査第二部、医療機器審査第三部連名事務連絡）
- ・ 「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」（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）
- ・ 「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）
- ・ 「臨床評価報告書及び臨床評価相談用資料作成の手引き」（平成 28 年 2 月 1 日付 日本医療機器産業連合会 臨床評価委員会）
- ・ 「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱い等について」（平成 25 年 3 月 29 日付 薬食機発 0329 第 10 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）
- ・ 「「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」の留意点について」（平成 18 年 3 月 31 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡）
- ・ 「「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」に関する Q&A について」（平成 18 年 6 月 23 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡）
- ・ 「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」（平成 26 年 11 月 21 日付薬食機参発 1121 第 44 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）

- ・ 「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」の一部訂正について」（平成 27 年 12 月 28 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室事務連絡）
- ・ 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売承認時における使用成績評価の対象に係る基本的な考え方について」（平成 26 年 12 月 26 日付薬食機参発 1226 第 3 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）
- ・ 「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き及び具体的な運用について」（平成 27 年 12 月 28 日付 薬生機発 1228 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）
- ・ 「使用成績評価に係る質疑応答集（Q & A）について」（平成 27 年 12 月 28 日付 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事務連絡）

附属資料 1 : 治験を要しないと考えられる事例（治験不要事例）

(2.3.2 関係)

【事例 1】同じ目的に使用される外科処置用能動型手術器（癌の焼灼等の治療に用いるものを除く）のプローブ形状の追加、変更

【一般的名称等】マイクロ波メス、超音波手術器、自動機能付き電気手術器、汎用冷凍手術ユニット等の手術用電気機器及び装置

外科処置用能動型手術器（癌の焼灼等の治療に用いるものを除く）において、原理や使用目的が既承認品と同じで、搭載された機能（切開、止血、凝固、脈管シール、組織の切離等）の性能及び安全性・有効性が既承認品と同等であることが非臨床試験から確認できる場合には、治験成績の添付を要しない。なお、その変更により臨床的意義のある差分を生じる場合や臨床的位置付けが異なる場合についてはこの限りではない。

【事例 2】表面処理が同じ整形インプラントを整形領域等の異なる部位に使用するインプラントへ応用する場合

【一般的名称等】整形インプラント等

平成 20 年 10 月 8 日付薬食機発第 1008001 号通知に掲載されている、使用実績のある表面処理を既承認品と異なる適応部位に使用されるインプラントに施す場合、同部位に使用されるインプラントとの非臨床試験による比較にて安全性・有効性の同等性が確認でき、かつ使用部位の違いによる外挿性（有効性及び安全性）が説明できる場合には、臨床試験の添付を要しない。なお、表面処理が既承認品と同一でなく、差分を有する場合（例えば、気孔率や気孔径が異なる）であっても、動物骨内埋植試験等によって性能の同等性が説明できる場合には、治験成績の添付を要しない。

ただし、表面処理が有する性能をヒトに用いて確認する必要がある場合においては、この限りでない。

【事例 3】脳血管モデルなどで評価可能な中心循環系血管内塞栓促進用補綴材のコイル離脱原理、デリバリーシステムの変更

【一般的名称等】血管用塞栓コイル（中心循環系血管内塞栓促進用補綴材）

頭部における動脈瘤、動静脈奇形、動静脈瘻等の血管塞栓術に使用することを意図した既承認品と、留置する血管塞栓コイルが同一であって、離脱機構に同等性がない場合において、各適用部位において想定される過酷条件下においても術者の意図した箇所にコイルを留置することが可能であること、並びに離脱部位周辺の局所的な影響（体内へ放出される物質、エネルギー等のリスク）、周辺組織及び全身への影響等のリスクについて非臨床試験等により評価することができる場合には、治験成績の添付を要しない。

【事例 4】脳動脈瘤等の脳血管領域で承認前例のある血管塞栓コイルの末梢動脈領域への適応拡大

【一般的名称等】血管用塞栓コイル（中心循環系血管内塞栓促進用補綴材）

脳動脈瘤等の脳血管領域で承認前例のある血管塞栓コイルを末梢動脈への使用に適応を拡大する場合、使用が想定される末梢動脈と脳血管の差異を踏まえ、血流量の違いによるコイル移動のリスクやコイルコンパクションのリスク等について、非臨床試験や既知の情報により、既承認品との同等性が評価できる場合には、治験成績の添付を要しない。

【事例 5】操作性向上を意図したステント等のデリバリーシステムの変更

【一般的名称等】血管内ステント（冠動脈ステント、腸骨動脈用ステント等）、消化管ステント、血管用塞栓コイル（中心循環系血管内塞栓促進用補綴材）、経カテーテルウシ心のう膜弁等

ステント等の留置部位へのデリバリー性能向上を意図したデリバリーシステムの変更について、デリバリー性能が既承認品と同等以上であることを、ヒト血管モデル等を用いた非臨床試験にて確認できるものについては、治験成績の添付を要しない。ただし、あらたなリスクが生じる可能性がある場合（新規性が高い、アプローチするルートが異なる等）においては、有効性及び安全性が既承認品と同等以上であることを示す必要がある。なお、その変更により留置精度に差分が生じる可能性がある場合、有効性及び安全性の同等性が十分に説明できない場合、臨床的意義のある差分を生じる場合や臨床的位置付けが異なる場合、適切な非臨床モデルが存在しない場合についてはこの限りではない。

【事例 6】画像化処理手法が異なる血管内光断層撮影用カテーテル

【一般的名称等】血管内光断層撮影用カテーテル、OCT 画像診断装置

本質的な原理及び撮影に使用する光の波長が同じである血管内光断層撮影用カテーテルにおいて、既承認品との差分（プルバック速度、画像化処理の手法等）が観察能に影響を与えないことを、血流が存在する環境や血管内の様々な病態を再現した非臨床試験等に基づき評価可能であり、操作性・安全性についても非臨床試験等により既承認品と同等以上であることが評価可能である場合には、治験成績の添付を要しない。なお、その変更により臨床的意義のある差分を生じる場合や臨床的位置付けが異なる場合についてはこの限りではない。

【事例 7】機能が追加された植込み型心臓ペースメーカー及び除細動器

【一般的名称等】植込み型心臓ペースメーカー、植込み型両心室同期ペースメーカー、自動植込み型除細動器

植込み型の心臓ペースメーカー及び除細動器の基本性能に機能が追加された場合、原則として、臨床試験成績による評価が必要となるが、不整脈の検出に関する機能の追加であっ

て、模擬信号を用いた試験等により臨床試験に代わる適切な非臨床試験が実施できるのであれば、治験成績の添付を要しない。なお、模擬信号を用いた試験による評価を用いるのであれば、模擬信号を用いた試験に供するエピソードデータが対象患者の臨床状態を適切に反映していることを説明できる必要がある。

【事例 8】 外部エネルギーを投与することで疼痛緩和することを意図した製品

【一般的名称等】 外部エネルギー投与による疼痛緩和装置（一般的名称の例：植込み型疼痛緩和用スティミュレータ、除痛用電気刺激装置など）

人体にエネルギーを投与することにより疼痛を緩和する装置において、使用部位及び動作原理が同じでエネルギー投与パラメータ（出力、パルス幅、刺激波形、刺激モード等）が既承認品と同等性のある品目は、治験成績の添付を要しない。

【事例 9】 整形外科領域等で使用する吸収性骨固定インプラントのうち、既承認品と原材料又は配合比が異なるもの

【一般的名称等】 吸収性体内固定用プレート、吸収性体内固定用ネジ、吸収性体内固定用システム、吸収性体内固定用ケーブル、吸収性体内固定用ステープル、吸収性頭蓋骨固定用クランプ等

整形外科領域等で使用する吸収性の骨固定インプラントにおいて、既承認品と形状・構造、使用方法、適応患者、適用部位が同等で、原材料又は配合比のみが異なる場合において、原材料の各成分は一般的な材料として使用実績があり、それぞれの配合比は既承認品と同等であり、かつ分解後の生成物が既知の成分である場合に限り、動物試験等によって骨癒合まで必要な強度が維持されていることが示されている場合には、治験成績の添付を要しない。

【事例 10】 既承認品又はそれと同等の製品に抗菌作用物質をコーティングした製品

【一般的名称等】 抗菌性換気用気管チューブ、抗菌泌尿器用カテーテル等

既承認品に抗菌作用物質（銀等）を付加した製品について、感染リスク因子を減らす意図があるものの、臨床上的明確な感染低減効果までは期待できず、その効果を臨床試験により示すことは困難と推定される場合、安全性が既承認品と同等である場合には、治験成績の添付を要しない。ただし、抗菌作用物質を付加したことで、耐性菌の出現、治癒の遅延又は性能の低下等のリスクが想定され、非臨床試験にて十分な安全性上の同等性の説明ができない場合は、この限りではない。なお付加されている抗菌作用物質が耐性菌を生じる可能性がある場合、感染リスク低減等の臨床上的ベネフィットを示す必要がある。

【事例 11】 既承認品と同一の有効成分を有する歯科用漂白材

【一般的名称等】 歯科用漂白材

既承認品と同一の有効成分を有し、有効成分の経時的な放出量、有効成分以外の添加材、臨床での使用方法に関するリスク及び効能に関して、既承認品との差分を考察し、その差分による臨床使用上における影響を非臨床試験にて十分評価できれば、治験成績の添付を要しない。

附属資料 2 : 治験の症例数の事例 (3.2 関係)

次頁以降に平成 22 年度～平成 27 年度に承認された品目（新医療機器、改良臨床有り）のうち、審査報告書、添付文書等からピボタル治験情報が公表されているものを中心に記載した。医療機器の特性及び新規性、また開発経緯及び非臨床試験成績等により大きく異なるため、本症例数は参考資料としての位置づけであることに留意すること。

なお、この附属資料 2 に掲載した循環器分野の医療機器における症例数の概要は以下のとおりであった。

【循環器分野の医療機器】

○冠動脈ステント

新医療機器では全体で数百例規模での比較試験、改良医療機器では300 例以下程度の単腕試験が実施された。

○末梢血管用ステント

新医療機器では100 例超の比較試験又は 300 例以下程度の単腕試験、改良医療機器では300 例以下程度の単腕試験が実施された。

○大動脈用ステントグラフト

新医療機器、改良医療機器共に50～130 例程度で、ヒストリカルデータとの比較も実施された。

○中心循環系塞栓捕捉用カテーテル

頸動脈ステント留置術施行時に併用するフィルターで、本品群 160～230 例程度の試験で、既存類似製品の過去データや別治療（機器未使用）群との比較等が実施された（新医療機器）。

○中心循環系血管内塞栓促進用補綴材

使用目的に応じて、脳動脈瘤用治療デバイスでは100 例程度での単腕試験で手術遠隔期の成績の評価、血管塞栓用ビーズでは30 例程度での単腕試験で塞栓の技術的成功の評価が実施された（新医療機器）。

○アブレーション向け循環器用カテーテル

治療の成功、本品を用いる臨床的有用性を評価する全体で 70～100 例超の比較試験が実施された（新医療機器）。

《循環器分野の医療機器》

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別 ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|---|--|---------------------|
| 冠動脈ステント/ クラスⅣ | 新医療機器(国際共同 治験及び国内臨床試験 成績) | 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 2.25mm から 3.50mm の範囲にあり、病変長 34mm 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。 | 比較試験(無作為 化単盲検並行群間 比較試験) 対照群:既存ステント | 術後 12 ヶ月間の標的病変不全発現率 | 本品群 768、 対照群 762 |
| | 新医療機器(海外及び 国内臨床試験成績) | 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。 | 比較試験(無作為 化並行群間比較試験) 対照群:既存ステント | 術後 9 ヶ月間の標的血管不全非発現率 | 本品群 200、 対照群 135 |
| | 改良医療機器(海外臨床 試験成績) | カナメ | 対照血管径が 3.0 mm から 4.0 mm の範囲にあり、新規または再狭窄冠動脈病変(病変長 25 mm 以下)を有する症候性虚血性疾患患者の治療(インターベンション治療の不成功に伴う急性若しくは切迫閉塞の治療を含む)。 | 単腕試験 | デバイス成功率、手技成功率、術後 6 ヶ月のステント内再狭窄率、術後 180 日間の標的血管不全(TVF)非発生率等 | 282 |
| | 改良医療機器(国内臨床 試験成績) | バイバルコロナリ ーステント | 対照血管径が 3.0mmから 4.5mmの範囲にあり、新規又は再狭窄冠動脈病変(病変長 25mm以下)を有する症候性虚血性疾患患者の治療(インターベンション治療の不成功に伴う急性若しくは切迫閉塞の治療を含む)。 | 単腕試験 | 手技成功率(標的病変の残存狭窄率が 50%未満まで改善し、入院中に主要心事故(MACE)が認められないこと)、術後 6 ヶ月間の標的血管不全(TVF)発生率・MACE 発生率等 | 95 |
| 血管用ステント/ クラスⅢ | 新医療機器(国際共同 治験成績) | Zilver Flex SF A用バスキュラー ステント | 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 薬剤溶出型末梢血管用ステント」が留置された後、解離等が生じた場合 | 比較試験(無作為 化比較対照試験) 対照群:経皮経管 的血管形成術(PTA: percutaneous transluminal angioplasty) | 1 年フォローアップ時の一次開存率、 1 年間の無事象生存率 | 本品群 54、 対照群 117 |
| | 新医療機器;先発品が 再審査期間中(海外及 び国内臨床試験) | SMART ステント | 4~7mm の対照血管径を有する浅大腿動脈の症候性血管疾患の治療(インターベンション治療不成功に伴う急性閉塞もしくは切迫閉塞の治療を含む)に使用する。 | 単腕試験 | 既存治療の POBA の成績より設定された目標値との比較 | 250 |
| | 改良医療機器(国際共同 治験成績) | イノーバ バスキュ ラーステント | 4~7mm の対照血管径を有し、1 肢あたりの病変長が 150mm 以下である浅大腿動脈又は近位膝窩動脈の症候性血管疾患の治療に用いる。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る。 | 単腕試験 | 術後 12 ヶ月の一次開存率 | 299 |

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別) ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|--------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|----------------|--|-----|
| | 改良医療機器(海外臨床試験成績) | エクスプレス SD 腎動脈拡張用ステントシステム | 腎動脈入口部のアテローム硬化性病変に対し、血管の開存性を維持する目的で使用されるステントデリバリーシステムである。対象となる病変は狭窄率 50%以上の症候性腎動脈狭窄症で、以下のいずれかに該当する。 ・腎動脈収縮期最高血流速度(PSV):180cm/秒以上 ・最大収縮期圧較差:20mmHg 以上又は平均圧較差:10mmHg 以上 | 単腕試験 | 手技 9 ヶ月後のバイナリー再狭窄発生率(OPC である末梢血管用バルーンを用いた経皮的腎動脈形成術(PTRA)のバイナリー再狭窄発生率に対する優越性) | 100 |
| 大動脈用ステントグラフト/クラスIV | 新医療機器(国内臨床試験成績) | カフスミNajuta胸部ステントグラフトシステム | 次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. 動脈瘤の中核側およ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。 ・動脈瘤の中核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。 | ヒストリカルコントロール試験 | 瘤治療関連術後 12 ヶ月生存割合(日本成人心臓血管外科手術データベース JACVSD 登録のヒストリカルコントロール群(外科手術群)に対する非劣性) | 127 |
| | 新医療機器(海外臨床試験成績) | COOK Zenith 大動脈解離用エンドバスキュラーシステム | 次の解剖学的適用を満たす合併症を有する急性期 Stanford B 型大動脈解離のうち、内科的治療が奏効しない患者の血管内治療に使用される。 ・大動脈の曲率半径は、ステントグラフトによる治療を意図した場合 35mm、ベアステントによる治療を意図した場合 55mm を超えること。 ・以下のようなエントリー亀裂(左総頸動脈と解離の伸長の最近位)の近位に解離していない大動脈部分(固定部位)がある。長さが少なくとも 20mm 以上あること。 大動脈の外壁から外壁までを測定するとき、直径が 20mm(大動脈径)以上あり、38mm(真腔径)を超えないこと。 ・ステントグラフトについては局所的な角度が 45 度未満、ベアステントについては局所的な角度が 35 度未満であること。 ・腸骨動脈及び大腿動脈に、必要なデリバリーシステムに適合する十分なアクセス経路が確保されること。 | 単腕試験 | 全ての原因による術後 30 日間の死亡率(外科的開胸術のヒストリカルデータを基に設定された達成基準との比較) | 52 |

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別 ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---|--|---|---------------------|
| | 改良医療機器(海外臨床試験成績) | Relay Plus 胸部ステントグラフトシステム | 胸部下行大動脈瘤の治療に用いられ、以下の解剖学的条件をいずれも満たす患者へ使用する。・デリバリーシステムの挿入、血管アクセス法及び各種併用機器の使用に適した腸骨動脈又は大腿動脈を有していること。・瘤化していない正常な大動脈ネック径は 19~42mm の範囲内であること。・瘤化していない正常な中枢側及び末梢側の大動脈ネック部は選択したステントグラフト径に適したランディングゾーンを有していること。また、ステントグラフトのグラフトで覆われた部分の中枢端が左総頸動脈起始部にかからないこと。 | 比較試験(非無作為化非盲検試験) 対照群: 外科的治療 | 有効性は術後1年での主要デバイス関連有害事象の回避、安全性は術後1年以内に起こる主要有害事象の複合評価(本品群と外科手術群) | 本品群 120、 対照群 60 |
| | 改良医療機器(国内臨床試験成績) | J Graft Open ステントグラフト | 次の解剖学的適用を満たす遠位弓部大動脈から近位下行動脈における大動脈置換術が必要な疾患の治療に用いられる。・留置予定部位の中枢側及び末梢側の血管内径は 15~37mm の範囲である。・留置予定部位の末梢側に 20mm 以上の正常な血管を有する。 | 単腕試験 | 術中から退院までの死亡を含む重要な有害事象(MAE)の発生率(履歴対照から設定された目標値との比較) | 60 |
| 中心循環系塞栓捕捉用カテーテル/ クラスIV | 新医療機器(海外臨床試験成績) | MOMA ウルトラ | 内頸動脈病変のステント留置術に際し、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。 | 単腕試験 | 処置後 30 日までに発生した MACCE を達成目標(過去に行われた頸動脈ステント留置試験結果に基づき設定)と比較 | 225 |
| | 新医療機器(海外臨床試験成績) | アンジオガード XP | 経皮的に血管内に挿入し、病変部の遠位側に一時的に留置することにより頸動脈のステント留置術中の血栓等の塞栓物質を捕捉・除去する遠位塞栓防止用デバイスである。 | 比較試験(無作為化比較試験) 対照群: 外科的治療(頸動脈内膜剥離術) | 治療から 30 日後における MAE 発現率及び 360 日後の MAE 発現率 ※MAE を ①治療から 30 日後における死亡、あらゆる脳卒中及び/または心筋梗塞(MI)、又は ②31 日後から 12 ヶ月後における死亡および/または同側性脳卒中と定義 | 本品群 167、 対照群 167 |
| 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材/ クラスIV | 新医療機器(海外及び国内臨床試験成績) ※医療ニーズの高い医療機器 | Pipeline Flex フロアダイバーターシステム | 本品は、内頸動脈の錐体部から上下垂体部における大型(最大瘤径が 10~25mm)又は巨大(最大瘤径が 25mm 超)、且つワイドネック型(ネック長が 4mm 以上)の頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療に使用される(破裂急性期を除く)。 | 単腕試験 | 有効性は手技後 180 日の標的動脈瘤の完全閉塞及び親動脈の ≤50% 狭窄と診断された動脈瘤の割合、安全性は手技後 180 日以内に、同側性の重度脳卒中又は脳神経疾患関連死の発現した被験者の割合 ※客観的性能基準は大型/巨大動脈瘤に対する血管内治療の成績に関する文献レビューから設定 | 108 |

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別) ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|--------------------------|---------------------------------------|--|---|---|--|----------------------|
| | 新医療機器(国内臨床試験成績) ※医療ニーズの高い医療機器 | ヘパスフィア | 多血性腫瘍(子宮筋腫を除く)又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法 | 単腕試験 | 技術的成功(標的血管の塞栓あるいは著明な血流低下:標的血管の90%以上の腫瘍濃染の消失または50%以上の血流の低下) | 29 |
| アブレーション向け循環器用カテーテル/クラスIV | 新医療機器(海外臨床試験成績) ※医療ニーズの高い医療機器 | 1. Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル、2. Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル | 1. 心臓組織の冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する際に使用する。 2. 薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動患者に対して冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルを使用する際に、必要に応じて以下の目的で使用する。 1. 肺静脈の電気的隔離を補完するために行うギャップ冷凍アブレーション 2. 心房細動治療のための局所誘発部位の冷凍アブレーション 3. 下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーション | 比較試験(無作為化比較試験) 対照群:薬物療法(心房細動治療薬) | 有効性は治療の成功(試験群では「急性期手技の成功」が得られ、かつ、「慢性的な治療不成功」がないこと、対照群では「慢性的な治療不成功」がないこと) 安全性は①試験群における冷凍アブレーション手技事象(Cryoablation Procedure Event:CPE)が発生していない安全性解析対象例の割合、②各群の12か月フォローアップ来院時に重大な心房細動事象(Major Atrial Fibrillation Event:MAFE)がない安全性解析対象例の割合 | 試験群 171、 対照群 87 |
| | 新医療機器(国内臨床試験成績) | SATAKE HotBalloon カテーテル | 薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動の治療のための心臓組織の高周波アブレーション手技に用いる。 | 比較試験(無作為化非盲検比較試験) 対照群:薬物療法(抗不整脈薬) | 慢性期成功割合(試験機器群では30秒以上継続する心房細動発作がBlinking Period終了後、術後48週目検査まで、12誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計による心電図に一度も記録されず、併用禁止薬・併用制限薬の投与や併用制限療法の施行がないこと。対照群では30秒以上継続する心房細動発作が、薬剤調整期間終了後、投薬開始後40週目検査まで、12誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計による心電図に一度も記録されず、併用禁止薬・併用制限薬の投与や併用制限療法の施行がないこと。) | 試験機器群 100、 対照群 43 |
| | 新医療機器(国内臨床試験成績) | 1. ナビスター RMT、2. ナビスター RMT サーモクール | 1. 上室性頻拍の治療のために、高周波電流による心筋焼灼術、及び心臓電気生理学的検査を実施することを目的とする電極カテーテルであり、マグネティックナビゲーションシステムにより操作される。心筋焼灼術の際には、専用の高周波出力発生装置と組み合わせて使用し、電気生理学的検査(エレクトロアナトミカルマッピング)の際には、専用の電気生理学的検査用3Dマッピングシステムと併用する。 2. 薬剤不応性症候性の発作性及び持続性心房細動、心房粗動、及び他の治療が奏効しない心室頻拍の治療のために、高周波電流による心筋焼灼術、及び心臓電 | 比較試験(無作為化非盲検比較試験) 対照群:既存アブレーション向け循環器用カテーテル | 有効性主要評価項目は、予め決められた心腔内の5部位に対する心臓電気生理学的検査(Electro Physiological Study)に要した時間(対照機器に対して被験機器の検査時間の2倍を非劣性限界として非劣性の検証) | 被験機器群 52、 対照群 17 |

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別 ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|---------------|--------------------------------------|-------------|---|-----------------|---|-----|
| | | | 気生理学的検査を実施することを目的とする電極カテーテルであり、マグネティックナビゲーションシステムにより操作される。また、チップ電極先端のイリゲーション孔から生理食塩液を流出するイリゲーション機能を有する。心筋焼灼術の際には、専用の高周波出力発生装置及びイリゲーション装置と組み合わせて使用し、電気生理学的検査(エレクトロアナトミカルマッピング)の際には、専用の電気生理学的検査用 3D マッピングシステムと併用する。 | | | |
| 脳動脈ステント/クラスIV | 新医療機器(国内臨床試験成績) ※医療ニーズの高い医療機器 | ウィングスパンステント | 本品は、頭蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、以下の場合に使用する。・血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞又は切迫閉塞に対する緊急処置・他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療 | 単腕試験 ※医師主導試験 | 手技 6ヶ月後までの同側脳卒中又は死亡の発生(死亡例は本品との因果関係が否定できないもののみ算入) | 20 |

《整形分野の医療機器》

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別 ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--|--------|---|-----|
| 吸収性 靭帯 固定 具/ クラスIV | 改良医療機器(国内臨床試験成績) | HEALICOIL RG スーチャーアンカー | 腱や靭帯、筋肉等の軟組織を骨に固定するため、アンカーを骨に埋め込み、複数のアンカーと軟組織とを縫合糸を用い縫合する。 | 単腕試験 | 術後 6ヶ月における JSS-SIS(日本肩関節学会肩関節不安定症評価法・JSS Shoulder Instability Score)、CT、単純 MRI に基づく総合評価 | 62 |
| | 改良医療機器(国内臨床試験成績) | GRYPHON BR アンカー | 肩、足 / 足首、肘、股において靭帯等の軟部組織を骨に固定するために用いる。 | 単腕試験 | 手術成功及び臨床機能評価(術後 12 週の JSS-SIS スコア及び Rowe スコア) | 24 |
| 人工股関節 寛骨臼コン ポーネン | 改良医療機器(国内臨床試験成績) | Aquala ライナー | 変形性関節症等の疾患による関節障害に対して行われる人工股関節置換術に用いる | 単腕試験 | JOA スコアの改善程度、X 線評価を組み合わせた総合判定。再置換又は抜去の有無、安全性評価及び SF-36®等を用いた QOL 評価 | 80 |

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別 ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|-----------------|--------------------------------------|-------------------------|--|-----------------|--|-----|
| ト/ クラスⅢ | 改良医療機器(国内臨床試験成績) | トラベキュラーメタル モジュラー寛骨臼システム | 人工股関節置換術(再置換を含む)の際に、股関節の機能を代替するために骨盤側に使用する臼蓋シェルであり、固定方法は直接固定である。適応:外傷性あるいは疾患性による股関節損傷例 | 単腕試験 | 術後 12 カ月の JOA スコアによる改善度及びレントゲン像(クリアゾーン)の 4 段階評価 | 96 |
| 全人工手関節/ クラスⅢ | 新医療機器(国内臨床試験成績) | DARTS人工手関節 | 関節リウマチ等を原疾患とし、高度に破壊され、機能不全に陥った手関節と置換することにより、手関節の代替として機能する。 | 単腕試験 ※医師主導治験 | 埋植後 18 月の JOA スコアによる改善度及び月時点における Wrist Scoring System by Figgie が 70 点以上かつ Range of Motion のスコアが 10 点以上を達成した被験者の割合 | 20 |

《その他の医療機器》

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別 ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|---------------------|--|--------------|---|------------------------------|---|-------------------|
| ダイオードレーザー/ クラスⅢ | 新医療機器(国内臨床試験成績) | ELVeS レーザー | 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。 | 比較試験 対照群:外科的治療(ストリッピング手術) | 有効性として、低侵襲性を評価するための CIVIQ2 合計スコアの経時的変化から得られる AUC の優越性及び治療効果の判定のための VFI 値の減少率の非劣勢 | 本品群 62、 対照群 30 |
| | 改良医療機器(国内臨床試験成績) | LSO1470 レーザー | 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)の伏在静脈本幹の治療に使用する。 | 単腕試験 | 有効性及び安全性を検証するため、既承認品「ELVeS レーザー」の臨床試験成績との非劣勢 | 75 |
| PDT半導体レーザー/ クラスⅢ | 新医療機器(国内臨床試験成績) ※希少疾病用医療機器 | PDレーザー BT | 光感受性物質タラポルフィンナトリウムを用いた光線力学的療法(Photodynamic Therapy:PDT)に使用することを目的としたレーザー装置である。対象疾患:原発性悪性脳腫瘍(腫瘍摘出手術を施行する場合に限る) | 単腕試験 ※医師主導治験 | PDT 施行 12 ヶ月後の全生存率 | 27 |
| 気管支用充填材/ クラスⅢ | 新医療機器(国内臨床試験成績) ※希少疾病用医療機器、医療ニーズの高い医療機器 | 気管支充填材 EWS | 外科手術による治療が困難で、かつ、気管支充填術が適応となる続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いる。 | 単腕試験 | 気管支充填術後 90 日までの、胸腔ドレーン留置例では胸腔ドレーン抜去の有無、胸腔ドレーン非留置例では追加治療の可否とし、胸腔ドレーンの抜去、追加治療が可能であった症例を有効とした有効率(国内臨床研 | 25 |

| 一般的名称/クラス分類 | 審査区分(海外・国内臨床試験成績の別 ※下線は、右表に記載したもの | 販売名 | 治療目的、 効能又は効果 | 試験デザイン | 主な評価項目 | 症例数 |
|----------------------|--------------------------------------|---------------------|---|---|---|--------------------|
| | | | | | 究から想定した予想有効率との比較) | |
| 体温調節装置システム/クラスII | 新医療機器(国内臨床試験成績) | クーデックアイクル | 心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、冷却された生理食塩水等が循環するカフを咽頭及び食道部に接触させることにより、脳温を低下させることを目的として使用する。※本製品は全身冷却を目的とした装置とは異なる。全身冷却に先立ち使用すること。 | 単腕試験 | 病院到着後 2 時間以内の冷却効果(鼓膜温の変化量) ※先行臨床研究の対照群(本品を使用しなかった群)の鼓膜温変化量と比較し、国内治験群の鼓膜温変化量が大きいことが確認できれば、本品が有効であると判定 | 24 |
| 合成人工硬膜/クラスIV | 改良医療機器(国内臨床試験成績) | デュラウェーブ | 脳硬膜欠損部の補綴です。次の症例に使用。①脳硬膜が欠損し再建を必要とする患者、②脳硬膜の一次縫合が既存の方法では不可能もしくは不十分と判断される患者 | 単腕試験 | ①術中の閉鎖能、②術後全期間の髄液漏又は皮下髄液貯留の防止効果に対する有効率 | 57 |
| 中心循環系非吸収性局所止血材/クラスIV | 新医療機器(国内臨床試験成績) | マツダイト | 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、胸部大動脈置換また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 | 比較試験(非盲検無作為化比較試験) 対照群: 既存の止血処置 | 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(吻合部位ごと)及び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(吻合部位ごと); 止血率 | 本品群 60、 対照群 30 |
| 癒着防止吸収性バリア/クラスIV | 改良医療機器(国内臨床試験成績) | アドスプレー | 腹部又は骨盤腔の手術患者に対して、腹部切開創下、腹膜損傷部位(腹壁、腹部臓器、子宮及び子宮付属器の損傷部位等)に適用し、術後癒着の頻度、範囲、程度を軽減する。 | 比較試験(非盲検比較試験) 対照群: 無処置等 | 人工肛門閉鎖術時に、腹腔鏡による観察で開腹創直下の術後癒着の評価(癒着の有無、癒着の範囲、癒着の重症度) | 本品群 55、 対照群 43 |
| ヒアルロン酸使用軟組織注入材/クラスIV | 改良医療機器(海外臨床試験成績) | ジュビダームビスタ ポリユーマXC | 成人において、中顔面、下顎部、こめかみの減少したボリュームを増大する目的で、皮下、骨膜上深部へ注入して使用される。 | 比較試験(非盲検無作為化比較試験、評価担当医師を盲検化) 対照群: 無処置等 | 6 ヶ月時の中顔面全体の MFVDS(中顔面のボリューム減少スケール)評価 | 本品群 208、 対照群 36 |
| 胃十二指腸用ステント/クラスIII | 改良医療機器(海外臨床試験成績) ※医療ニーズの高い医療機器 | ウォールフレックス 十二指腸用ステント | 経内視鏡的に挿入し、緩和的胃切除が困難、あるいは他の治療法では効果が期待できないと判断される患者における悪性腫瘍による胃十二指腸閉塞について、これを拡張し、開存性を維持するステントである。 | 単腕試験 | 6 ヶ月後の GOOSS(胃幽門部閉塞評価システム)スコアの評価 | 43 |

治験ガイダンスの検討メンバー

(研究代表者)

公益財団法人医療機器センター 専務理事 中野壮陸

(研究協力者)

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 講師 岡田 潔

北村山公立病院 放射線科医長 杉山宗弘

山梨大学医学域融合研究臨床応用推進センター 特任教授 望月修一

(株)日本医療機器開発機構 代表取締役 内田毅彦

日本医療機器産業連合会 臨床評価委員会 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

米国医療機器・IVD工業会 田中志穂

欧州ビジネス協会 森脇かをる

医薬品医療機器機構 医療機器審査第一部長 高江慎一

医薬品医療機器機構 医療機器審査第二部長 石井健介

医薬品医療機器機構 国際業務調整役(医療機器担当) 鈴木由香

医薬品医療機器機構 医療機器審査第三部 スペシャリスト(臨床担当) 方 眞美

医薬品医療機器機構 医療機器審査第三部 審査役 白土治己

(オブザーバー)

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

課長 磯部総一郎

再生医療等製品審査管理室長 柳沼 宏

先進医療機器審査調整官 小西明英

(事務局)

公益財団法人医療機器センター附属医療機器産業研究所