

医療機器分野におけるRWDの活用について



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PMDA 執行役員
機器審査等部門担当 石井健介

主なリアルワールドデータ

- ◆ 患者レジストリ（特定の疾患、製品レジストリ）
- ◆ 製造販売後調査（PMS）
- ◆ 電子診療記録（EHR）
- ◆ レセプトデータ
- ◆ 診療場面で収集されるゲノム情報や画像データ など

◆ 生活健康管理データ

モバイル端末やウェアラブルデバイス等から収集したパーソナル・ヘルス・レコード（PHR）

20年前のことです

2006年頃 **“リアルワールドデータの収集”**や **“市販後レジストリ”**という言葉の口にしてきた人、そしてその重要性を知っていた人は、ごく一部だった。

時は、**“デバイス・ラグ”**の真っ只中。




そんな中、2007年6月「医療ニーズの高い医療機器」として、植込み型補助人工心臓（LVAD）のEVAHEART、DuraHeart、Jarvik2000が選定され、日本への早期導入が急務となっていた。



TUESDAY

ESC Congress News



  **WORLD HEART FEDERATION**


World Congress of Cardiology 2006
The unique meeting of the European Society of Cardiology Congress 2006
and the World Heart Federation's XVth World Congress of Cardiology



Do drug-eluting stents increase deaths?

TWO SEPARATE, independent meta-analyses, presented in Hot Line session 1, suggest drug-eluting stents (DES) may increase death, Q-wave myocardial infarction (MI), strokes, and cancer deaths, bringing the long-term safety of DES firms into the spotlight. Debussant Salm Yusuf (McMaster University, Canada) hailed the data as one of the most important presentations to come out of this year's meeting.

"Six million people in the world have been implanted with DES, yet their long-term safety and efficacy is unknown," said Yusuf. "The problem is the data we're seeing today is only the tip of the iceberg. We need to recover more publications to the data."



obtain the data from the manufacturers," said Nordmann. He speculated that the increase in cancer might be due to a rapid impairment of the immune system.

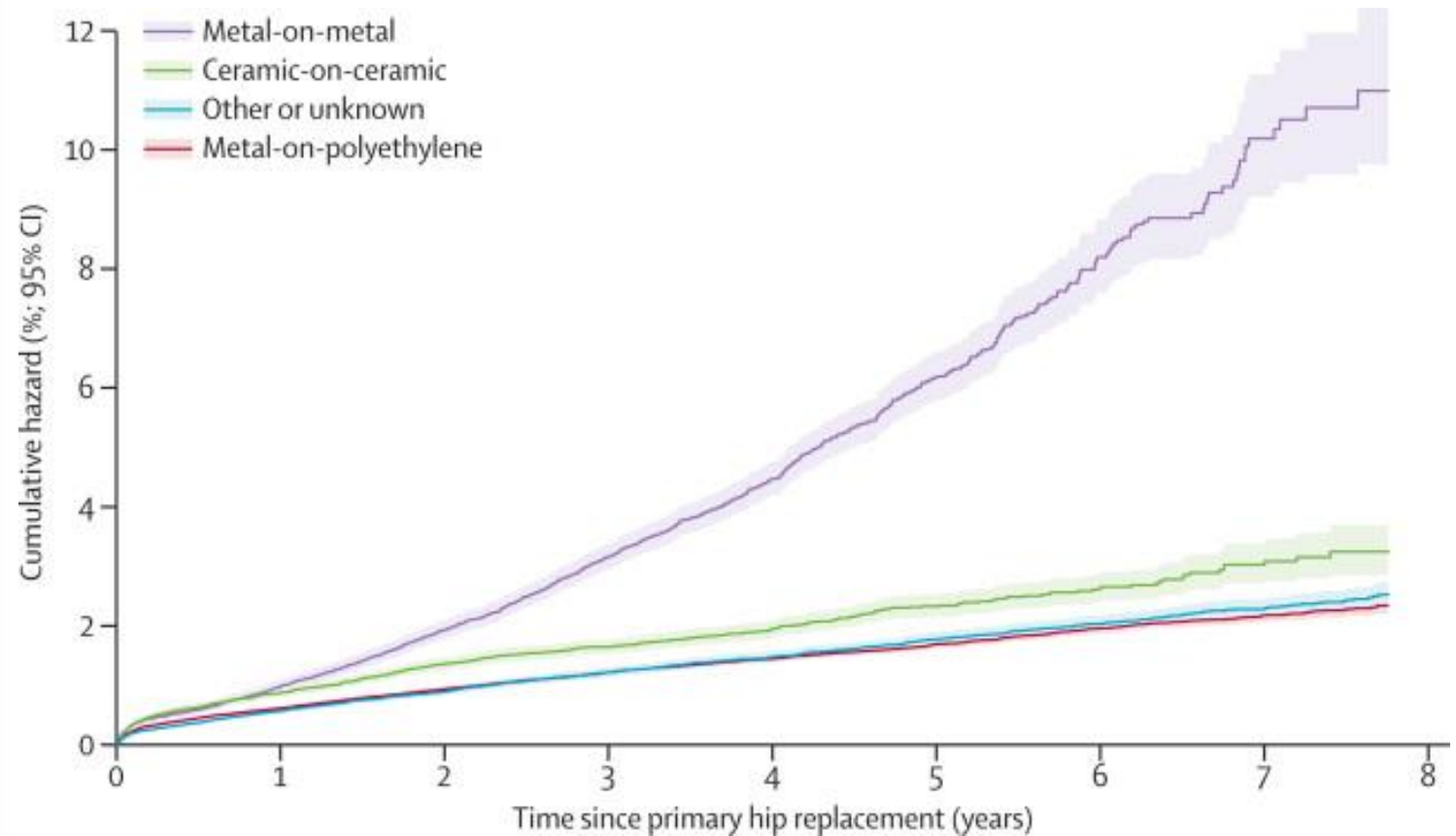
Yusuf widened the debate to include percutaneous coronary intervention (PCI). "The overuse of PCI is an insidious change in the culture of cardiology that needs to be reversed," he said. The use of PCI was established in MI, high-risk unstable angina and cardiogenic shock. However, its use in stable disease was a totally different question.

"There's no beneficial influence on mortality - PCI does nothing to prevent heart attack. All we are doing is pursuing short-term relief of chest pain. It's not understood how long the

レジストリの有用性



National Joint Registry of England and Wales Revision of Stemmed metal-on-metal hip replacement



HIPS

KNEES

ANKLES

ELBOWS

SHOULDERS

PROMs

10th Annual Report

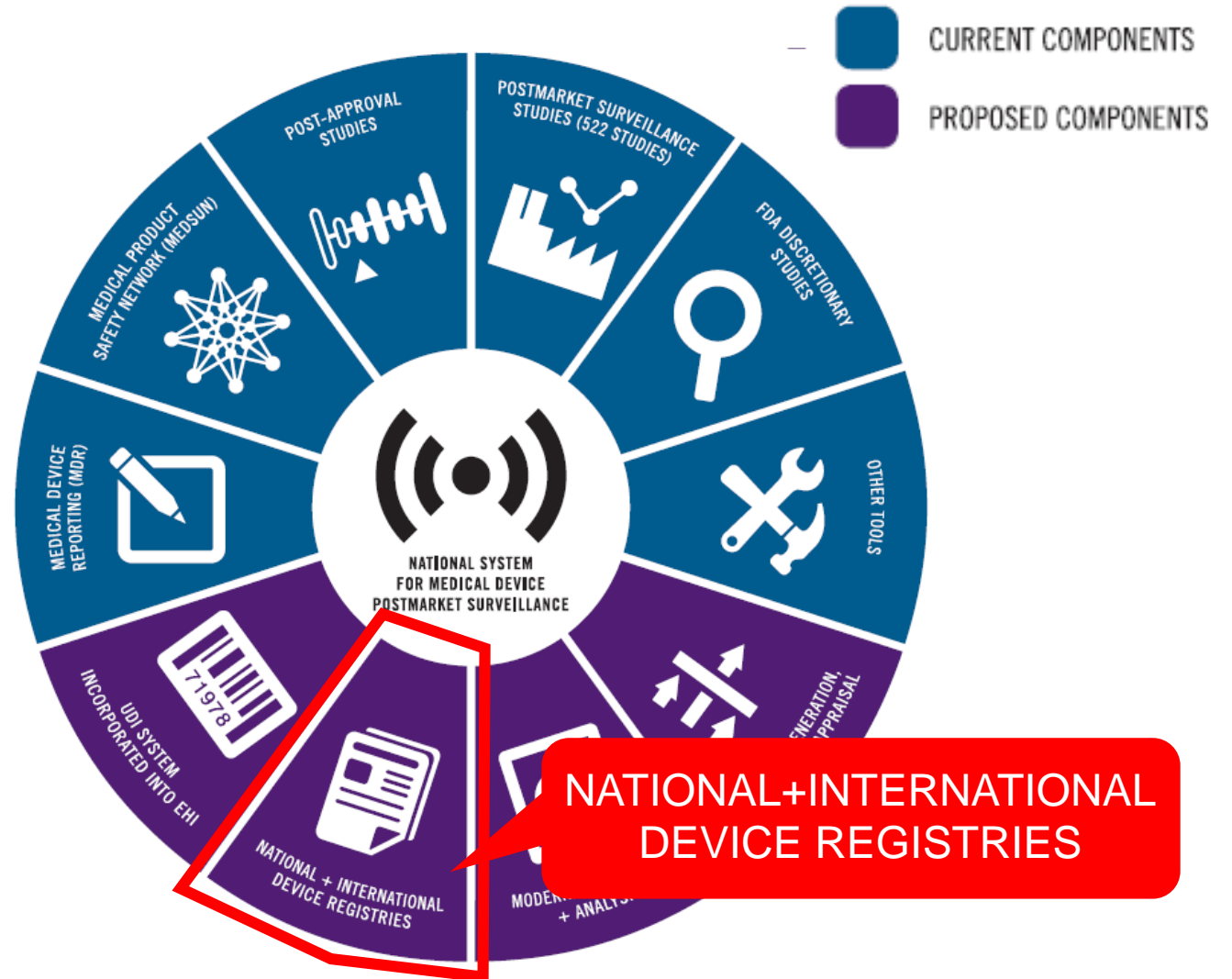
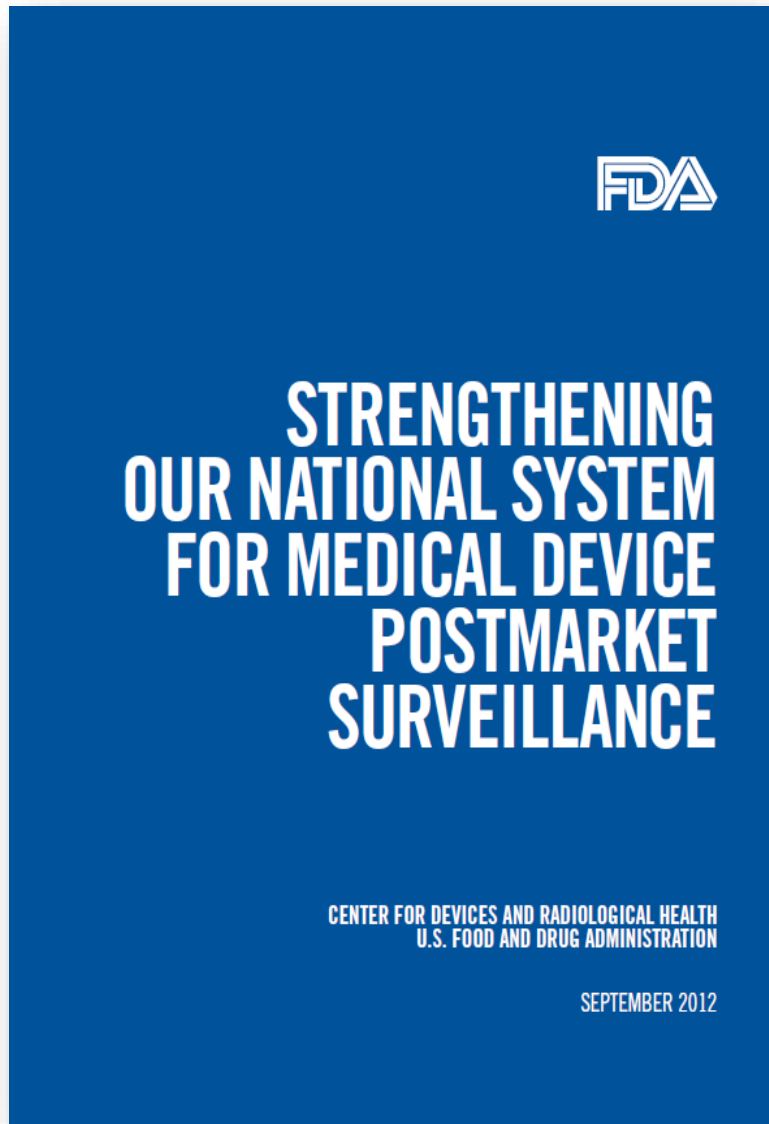
2013

National Joint Registry
for England, Wales and
Northern Ireland

Surgical data to 31 December 2012

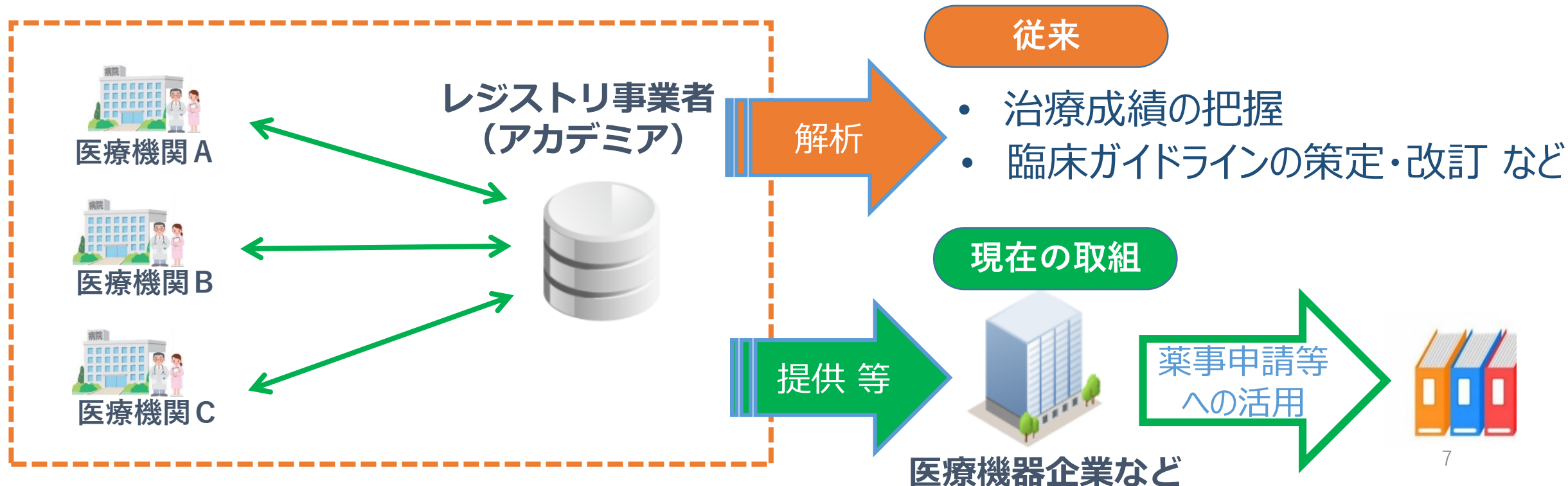
ISSN 1745-1450 (Online)

FDA 市販後安全対策の強化策 (2012)



患者レジストリとは

- 「患者レジストリ」とは、特定の疾患、特定の状態、又は曝露により定義される集団に関する特定されたアウトカムを評価するため、観察研究の手法により均一化されたデータを収集する体系的なシステムであり、一つ以上の科学的、臨床的、又は政策的な目的を持つ。一般的に、疾患の診断（疾患レジストリ）又は医薬品、医療機器若しくはその他の診療行為（曝露レジストリ）によって定義される。



レジストリの主な活用目的

- ① 臨床試験計画時における実施可能性の調査等
- ② 臨床試験における外部対照等
- ③ 臨床試験の補完又は代替え
- ④ 条件付き承認を受けた品目の評価
- ⑤ **製造販売後の評価**

RWD活用に向けたGPSP省令の改正

医療情報データベースを活用した調査を使用成績評価等の申請資料とする際の信頼性を確保するため、GPSP省令の改正が行われた。



【医療情報データベースとは】

一定の期間において収集される診療録その他の診療に関する記録、診療報酬請求書、疾病登録等に関する情報の集合物であって、それらの情報を電子計算機を用いて検索することができるように体系的に構成したもの（GPSP省令第2条第2項）

参照 「医療機器の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」

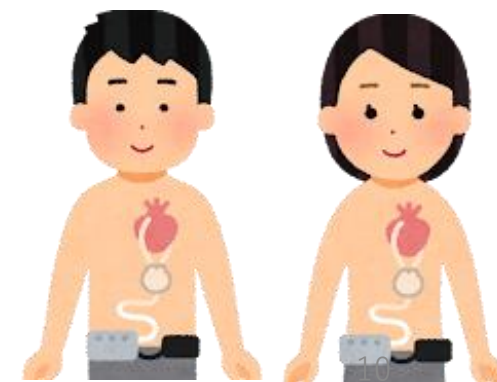
薬生機審発1219 第4号平成30年12月19日 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長

米国INTERMACSの目的



Intermacs
(2006~)

- 患者選択の最良化
- 各製品の機能的能力の評価
- 臨床での最良の実践（合併症の軽減）の確立
- テクノロジーの向上のためのレジストリ情報の活用
- 新しい医療機器の治験の改善・推進
- 新しい医療機器の開発の方向性決め

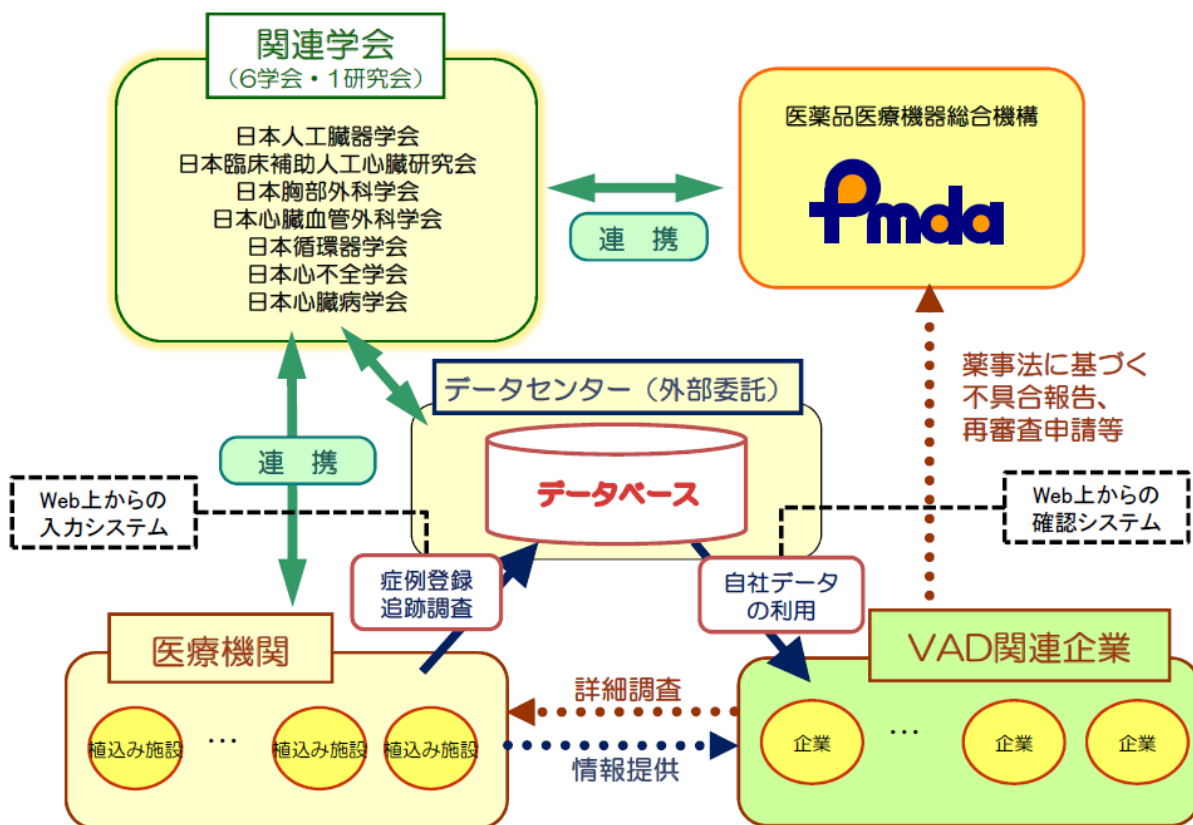


本邦の補助人工心臓のレジストリの開始

- 2007年 PMDAに検討会設
- 2010年6月 症例登録開始
- 2017年4月 日本胸部外科学会による運用へ移行

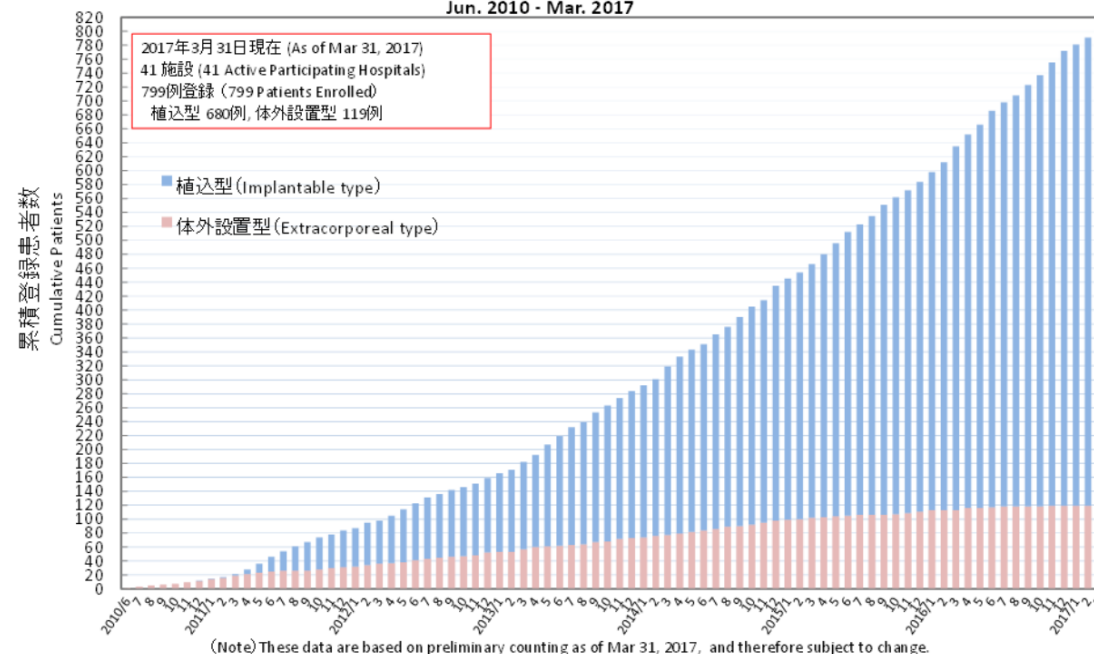


(再審査期間中の企業PMSの受託としての側面も)



J-MACS 登録患者数の推移

The number of Patient Enrollment
Jun. 2010 - Mar. 2017



植込型補助人工心臓の実施基準（保険償還の要件）

1. 適応基準

対象、選択基準、除外基準

2. 実施施設認定基準

- ・ 施行実績、手術実績、施設認定、補助人工心臓実績、常勤医、施設内委員会、チーム医療、在宅治療、**J-MACS 参加同意**

3. 実施医基準

- ・ 専門医資格、学会資格、研修義務、手術経験

4. 在宅治療安全管理基準

- ・ 在宅治療体制、患者・介護者の遵守事項、退院許可基準、緊急時の対応、機器モニタリング、機器保守点検、**J-MACS データ登録**

企業PMSを学会レジストリで対応する主な事例

[医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS, 52 (5), 318~324 (2021)]

製品名	製品概要	関連学会（レジストリ名等）
AMPLATZERピッコロオクルーダー	動脈管開存症に使用するオクルーダー	日本小児循環器学会等（J-CICレジストリ）
エドワーズサピエン3	肺動脈弁位に植込まれた弁付き導管・外科用生体弁の再治療に使用する経カテーテルウシ心のう膜弁	日本小児循環器学会等（J-CICレジストリ）
Woven EndoBridgeデバイス	頭蓋内動脈瘤に使用する補綴材	日本脳神経血管内治療学会（JSNET-DB）
パルスライダー	分岐部脳動脈瘤に使用するコイル塞栓時の補綴材	日本脳神経血管内治療学会（JSNET-DB）
Pipeline Flex フローダイバーターシステム	頭蓋内動脈瘤に使用する血管内補綴材	日本脳神経外科学会（NCD-DB）
エドワーズサピエンXT	症候性重度大動脈弁狭窄症に使用する経カテーテルウシ心のう膜弁	経カテーテル的心臓弁治療関連学会協議会（TAVI Registry）
エドワーズサピエン3		
コアバルブ		
コアバルブEvolut R	症候性重度大動脈弁狭窄症に使用する経カテーテルブタ心のう膜弁	
コアバルブEvolut PRO		
植込み型補助人工心臓EVAHEART	重症心不全患者に使用する心臓移植までの循環補助用の植込み型補助人工心臓	日本胸部外科学会等（J-MACS）
DuraHeart左心補助人工心臓システム		
Jarvik2000植込み型補助人工心臓システム		
植込み型補助人工心臓HeartMate II		
植込み型補助人工心臓HeartMate 3		

※HeartMate3については、心臓移植不適合の重症心不全患者に対する長期の循環補助も含む。

ハイリスク医療機器の有効性・安全性（審査の視点）

医療機器本来の性能

+

施設の設備をはじめ、
医師の要件などの充足

適正使用指針の策定

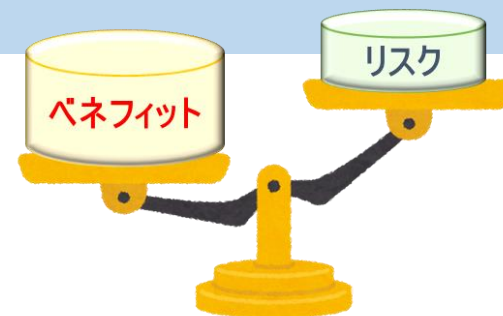
（実施基準、〇〇ガイドライン、
ステートメントなどとも呼ばれる）

安定した市販後の治療成績の確保

（両者が揃って有効性・安全性が確保できる）

特に、国内の使用経験が無い又は限られる場合などは、**PMS**が義務付けられる。

適正使用指針の作成



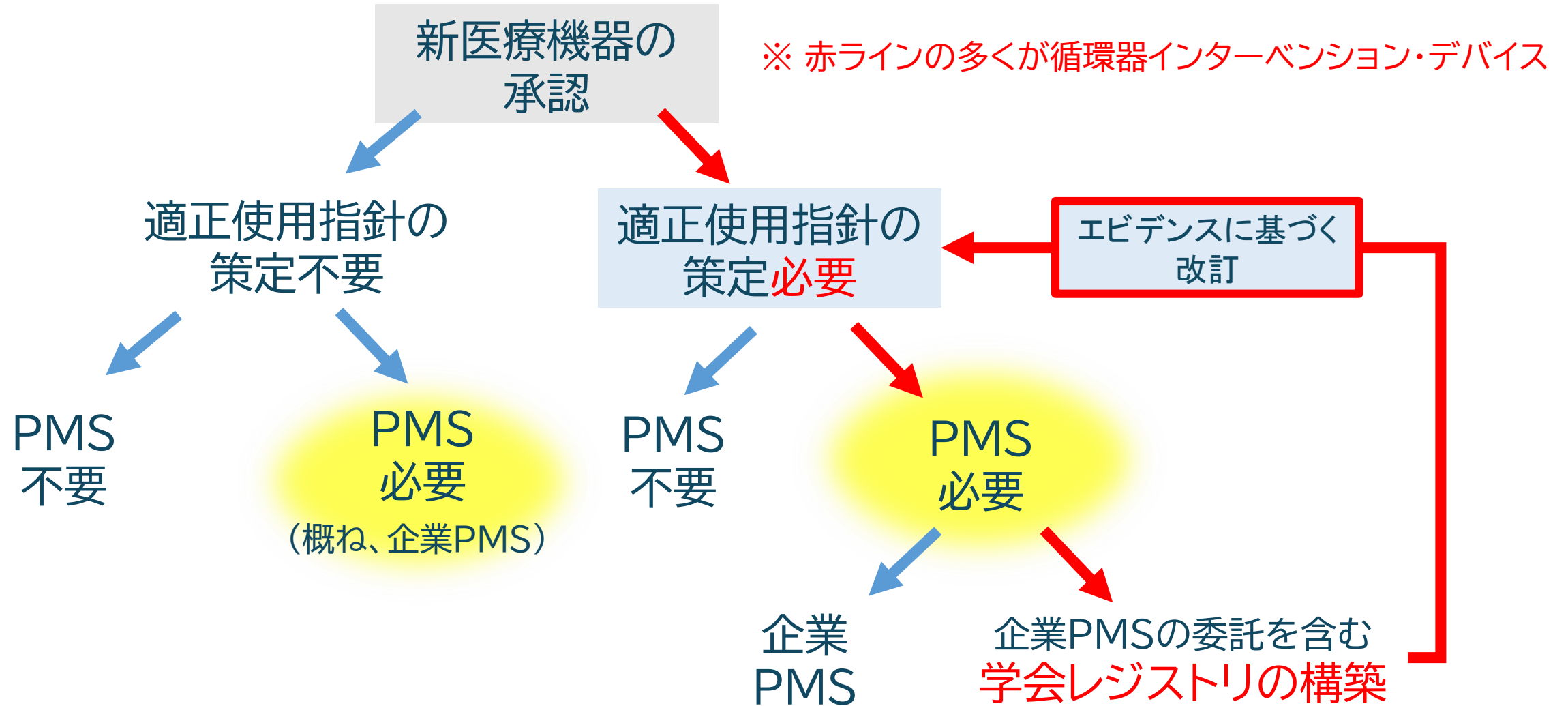
- 国内での使用経験がほぼない
- 原理・メカニズム等にかかなりの新規性を認める
- その製品の特性を踏まえた高度なテクニックや施設体制が必要
- リスク最小化のため、適切な患者選択が必要 など

承認条件とは

- 開発段階で安全性等に関する情報が特に限られる製品や、承認後の安全性確保が特に必要と考えられる製品については、承認時に承認条件を付すことができる。
- また、条件を守らない場合には、承認の取り消しなどを命ずることが出来る。

薬機法第79条（許可等の条件）を一部抜粋・加工

新医療機器の承認時



レジストリへの期待

新たな国内治験の回避(適応追加など)



薬事申請への活用

市販後の成績把握

レジストリ

早期導入
(市販前後のリバランス)

適正使用指針の改訂

企業主導PMS or 学会レジストリ

	企業PMS	学会レジストリ
メリット	<ul style="list-style-type: none">● 企業がコントロールしやすい● コストが予測可能● 自社のEDCシステムが使用可能	<ul style="list-style-type: none">● 調査項目等の統一などが出来る● データ品質の向上 (クエリに対する高いレスポンスなど)● データの二次利用など汎用性の向上● 迅速な分析 (安全対策への貢献、合併症の軽減、患者選択の最良化などへ)
デメリット	<ul style="list-style-type: none">● 目的性の低さ (薬機法に基づく行政への報告のみ)● 医師の調査協力への意識の低さ (未記入だらけの調査票)● 中小企業やベンチャー企業では、PMS対応が困難 (CROへの丸投げによる高コスト化)	<ul style="list-style-type: none">● 構築・運営コストが読めない (高額化の可能性も)● ハイクオリティを目指し、負担感の増加● 学会員からの賛同が得られにくい (調査協力施設への対価がない)

様々な医療情報データベース

医薬品の市販後調査や臨床研究などで実績のあるDBの一例



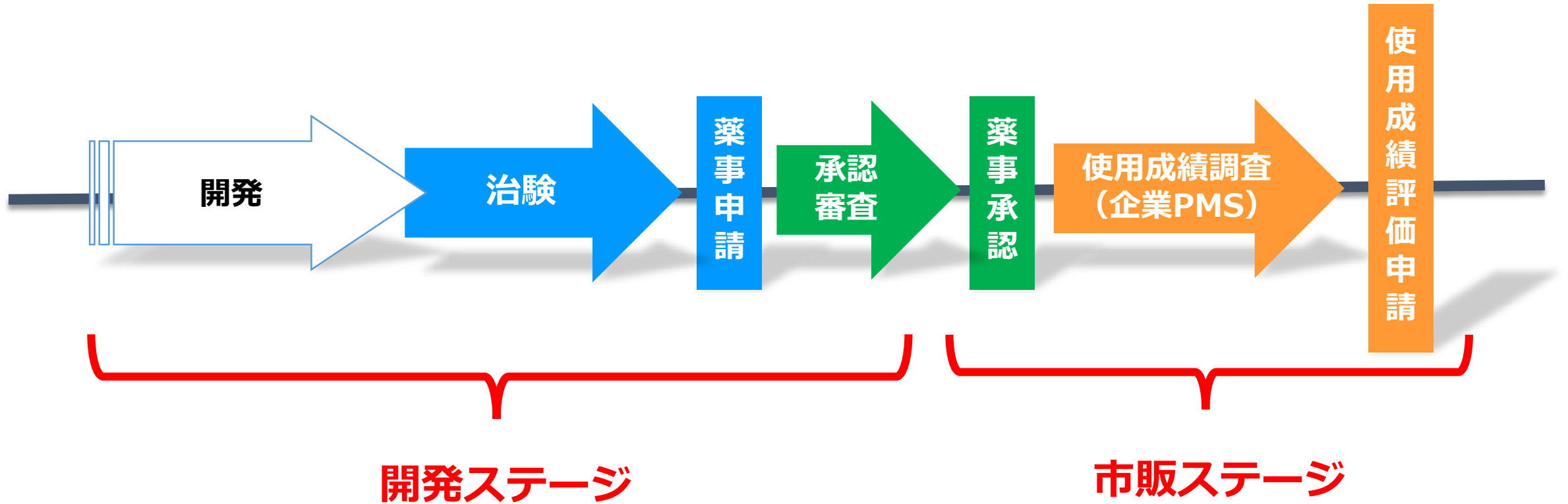
MID-NET[®]
Medical Information Database Network



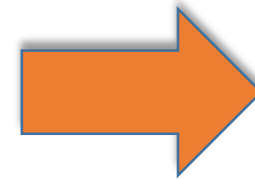
リアルワールドデータ株式会社
Real World Data Co.,Ltd.

医療機器で使えるか？・市販後調査で使えるか？・承認審査で使用可能か？

医療機器の早期導入に向けて



- RCTや前向き治験が困難な疾患等への対応
- 治験コストの高騰
- 更なる早期導入への新たな策
- 市販後データの利用価値の低さ



レジストリの構築

(市販前と市販後のリバランス)



レジストリの主な活用目的

- ① 臨床試験計画時における実施可能性の調査など
- ② 臨床試験における外部対照等
- ③ 臨床試験の補完又は代替え
- ④ 条件付き承認を受けた品目の評価
- ⑤ 製造販売後における評価

RWDの承認審査への活用

【一般的な疾患の場合】

新規治療 VS 標準治療
or
プラセボ・シヤム

【希少疾患等の場合】

新規治療
(単群試験)

VS

RWE

RWD ≠ RWE

背景等がマッチングする
データを抽出・解析

医薬品では希少遺伝子異常疾患(がん)を対象に単群のⅡ相試験に対して
SCRUM Japan Registryの活用事例が増えている。

レジストリの特徴

治験データ



特徴

詳細

信頼性高い(GCP)、バイアスの排除

規模が小さい

実臨床を反映している？

市販後レジストリデータ



特徴

治験に比べれば粗い

バイアスの混入、信頼性低い？

規模が大きい

実臨床を反映している

RWDの活用にかかる相談業務の開始

相談の種類	内容
レジストリ活用相談 2019/4/1～	承認申請又は再審査・使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方並びにその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方を助言するもの ※主にアカデミアが対象
レジストリ使用計画相談 注1,2) 2019/4/1～	医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等について指導及び助言を実施
レジストリ信頼性調査相談 2019/4/1～	レジストリを用いた承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、申請前又は製造販売後調査開始前にそのレジストリ等の信頼性について確認及び助言を行うもの ※主に製造販売業者が対象（アカデミアの同行あり）
データベース活用相談 2020/4/1～	医薬品の承認申請又は再審査申請に利活用される可能性のあるデータベースについて、データベース利活用を前提とした計画の考え方、また、その際のデータベースの質の向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について助言を行うもの ※主にデータベース事業者が対象
データベース信頼性調査相談 2020/12/25～	医療情報データベースを利活用した医薬品の承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、調査等の開始前にデータベースの信頼性担保の考え方に対する助言又は申請前に当該調査の信頼性に関する確認を行うもの ※主に製造販売業者が対象

注1) 医薬品については、他の治験相談の中でも同内容について対応。

注2) 医療機器については、「医療機器臨床試験要否相談」等の中で対応。

日米におけるRWD活用の動向比較

米国	日本
<ul style="list-style-type: none">➤ 21st Century Cure Act成立 (Dec, 2016)	<ul style="list-style-type: none">➤ 日本再興戦略において、CIN（臨床・イノベーション・ネットワーク）の構築、疾患登録情報の活用について明記される（2016年6月）
<ul style="list-style-type: none">➤ Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices(Aug, 2017)	<ul style="list-style-type: none">➤ GPSP省令の改正「製造販売後データベース調査」が新たに位置づけられる（2017年10月）
<ul style="list-style-type: none">➤ Framework for FDA's Real-World Evidence Program (Dec, 2018)	<ul style="list-style-type: none">➤ 「医療機器の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」通知の発出（2018年12月）
<ul style="list-style-type: none">➤ Examples of Real-World Evidence (RWE) Used in Medical Device Regulatory Decisions - Selected examples with file summaries, details on real-world data source, populations, and descriptions of use -(Mar.2021)	<ul style="list-style-type: none">➤ レジストリに関する新たな相談枠をPMDAに設置 (2019年4月)
	<ul style="list-style-type: none">➤ 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」及び「レジストリデータを承認審査等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」通知の発出（2021年3月）

米国FDAもRWDの活用を推奨

2021.3.16 FDA Voices

- 電子カルテ情報、**レジストリ**、レセプトデータ、調剤データ、ウェアラブル機器からのデータなどのRWDが充実してきたことで、FDAの規制判断においてRWDの活用が進んでいる。
- 2012～2019年のRWD活用例として90事例を紹介。
- RWDは、最近のデジタルヘルス機器のソフトウェアバリデーションにも活用されている。

510 (k) 申請	18
DeNovo申請	14
HDE (Humanitarian Device Exemptions)	2
PMA初回申請	20
PMA一変申請	37

Leveraging Real World Evidence in Regulatory Submissions of Medical Devices

Subscribe to Email Updates

Share

Tweet

LinkedIn

Email

Print

Real World Data

RWD



FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Examples of Real-World Evidence (RWE) Used in Medical Device Regulatory Decisions

Selected examples with file summaries, details on real-world data source, populations, and descriptions of use

Center for Devices and Radiological Health

<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/leveraging-real-world-evidence-regulatory-submissions-medical-devices>

<https://www.fda.gov/media/146258/download>

レジストリを薬事承認申請に活用するために

◆ レジストリ自体として

- ① データの信頼性(品質管理)が担保されていること
- ② 二次利用(薬事申請)への患者同意が得られていること

◆ 承認審査上必要となるポイントとして

- ③ 使用されたデバイスの識別性があること
- ④ 有効性・安全性を評価できる調査項目が含まれていること
- ⑤ 患者ごとのフォローアップ期間などが充足していること

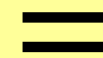
有用なレジストリとは

- **解析可能なデータとしての収集と信頼性**
 - ✓ 適切なデータのコード化、使用機器の識別性、データマネジメント（品質管理） 等
- **安全性や有効性を定量的に評価するために必要なデータ項目の充足性**
 - ✓ 治療介入の詳細情報・適切なフォローアップ期間、有害事象 等

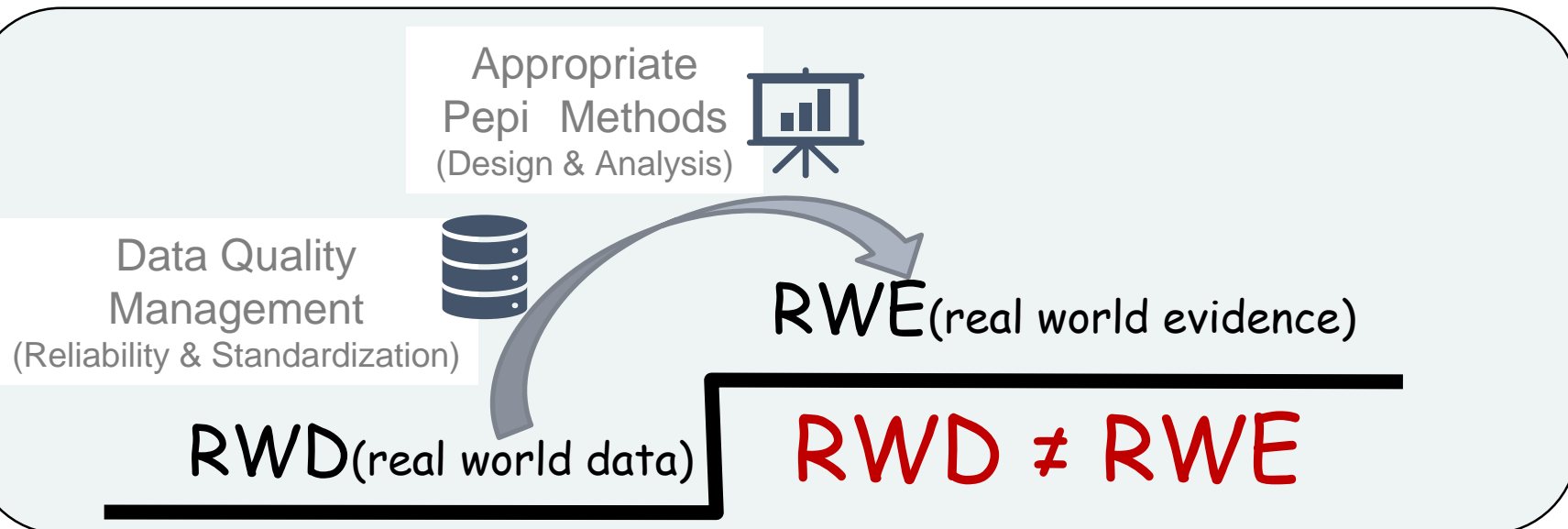
信頼性の
高いデータ



適切な
解析計画



評価可能



Search

CIN中央支援事業・レジストリ調査・検索システム

CIN中央支援事業・レジストリ調査・検索システム



» レジストリ検索

» マッチング検索

» レジストリ調査・仮登録申請

» レジストリ調査・本登録・変更

国内の薬事承認時の主な活用事例

石井健介. 医薬品医療機器レギュラトサイエンス Vol.52 No.5 2021より一部改変

製品名	製品概要（取得した適応）	活用のタイプ	活用したレジストリ
EXCOR Pediatric小児用体外設置式補助人工心臓システム	体外式補助人工心臓（小児重症心不全患者に対する心臓移植までの循環補助（BTT））	外部対照比較	ELSO-DB：ECMO患者レジストリ（ 米国、NPO ）
カワスミNajuta胸部ステントグラフトシステム	ステントグラフト（胸部大動脈瘤治療）	外部対照比較	JACVSD：成人心臓血管外科手術DB（ 日本、学会 ）
植込み型補助人工心臓システムHVAD	植込み型補助人工心臓（重症心不全患者に対する心臓移植までの循環補助（BTT））	外部対照比較	INTERMACS：補助人工心臓レジストリ（ 米国、学会 ）
daVinciサージカルシステム	手術用ロボットユニット（一般消化器外科、胸部外科、心臓外科、泌尿器科、婦人科における内視鏡手術）	外部対照比較	STS-DB：胸部外科DB（ 米国、学会 ）
MitraClip NTシステム	経皮的僧帽弁接合不全修復システム（外科手術困難症例）	外部対照比較	Duke Medical CenterのDB（ 米国、医療機関 ）
SATAKE・HotBalloonカテーテル	経皮的な高周波アブレーション（発作性心房細動）	外部対照比較	J-CARAF DB：心房細動カテーテルアブレーションレジストリ（ 日本、学会 ）
植込み型補助人工心臓Heart Mate 3	植込み型補助人工心臓（心臓移植不適応の重症心不全患者に対する長期の循環補助（DT））	外部対照比較	INTERMACS：補助人工心臓レジストリ（ 米国、学会 ） J-MACS：補助人工心臓レジストリ（ 日本、学会 ）
Paxman Scalp CoolingシステムOrbit及びキャップ	頭部冷却装置（固形癌に対する薬物療法を受ける患者の脱毛抑制）	臨床試験の補完（参考情報）	Netherlands Cancer Registry（オランダ）
エドワーズサピエン3	経カテーテル心臓のう膜弁（症候性重度大動脈弁狭窄症を有する外科手術低リスク患者）	臨床試験の補完（参考情報）	STS/ACC TVT Registry：TVTレジストリ（ 米国、学会 ）
コアバルブEvolut R	経カテーテル心臓のう膜弁（症候性重度大動脈弁狭窄症を有する外科手術低リスク患者）	臨床試験の補完（参考情報）	STS/ACC TVT Registry：TVTレジストリ（ 米国、学会 ）
エドワーズサピエン3	経カテーテル心臓のう膜弁（植込み済み大動脈生体弁の閉鎖不全）	臨床試験の補完（参考情報）	STS/ACC TVT Registry：TVTレジストリ（ 米国、学会 ）

● 植込み型補助人工心臓 Heart Mate3 (HM3)

心臓移植適応の重症心不全患者に対する
心臓移植までの循環補助
(BTT : Bridge to Transplant)



HM 3



HM II

レジストリの承認審査への活用事例（植込み型補助人工心臓）

一般的に植込み型人工心臓（LVAD）の臨床評価としては…

外的要因

国内医療・生活環境適合性

（埋込み施術、術後管理、在宅療法等の新規性、医療事情・社会的背景の違い、使用期間など）

内的要因

人種差（体格差、血液適合性など）

わが国での実績を考慮し、**少数例の国内治験が必要**

Feasibilityは5例前後、Pivotalは15例前後

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のため評価指標^{注)}
(平成20年4月4日付け 薬食機発第0404002号)

注) 現在、レジストリの成果等を受けて、本評価指標は改訂されています。

植込み型LVADとレジストリ

Bridge To Transplantation



EVAHEART



DuraHeart



HeartMatell



Jarvik2000



HVAD



HeartMate3

Destination Therapy



HeartMate3

新たな国内治験の回避

2006

2010

2011

2012

2013

2018

2019

2020

2021

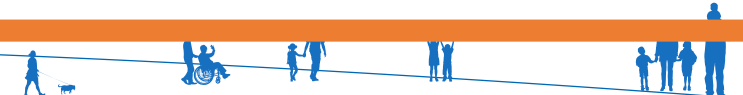
2010

国内J-MACS登録開始

2006

PMDA

米国INTERMACS登録開始



レジストリを外部対照比較として活用 (BTT適応)

海外



Intermacs



HM II を含むLVAD

- 両者のレジストリから外的・内的要因に大きな差はない。
- HM II のBTT成績に大きな差もない。

国内



J-MACS
Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support



HM II を含むLVAD

- HM II の成績は類似している。

米国ピボタル試験
＜非劣性を証明＞



HM II

VS



HM III

HM III の国内臨床試験は
必要か？

新たな国内治験を行わず、
HM III のBTT適応を承認

レジストリを外部対照比較として活用 (DT適応)

海外



Intermacs



HM II を含むLVAD

- 両者のレジストリから外的・内的要因に大きな差はない。
- HM II のBTT成績に大きな差もない。

国内



J-MACS
Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support



HM II を含むLVAD

米国ピボタル試験

<HM3の優越性の証明>



HM II

VS



HM3

- HM II の治験成績は日米で類似していた。

DT適応追加に向けた国内単群治験は、HM II で実施

新たな国内治験を行わず、HM3のDT適応を承認

その他の承認審査におけるレジストリの活用事例

●da Vinci サージカルシステム

(MVP・ASDの適応追加)

米国胸部外科学会 (STS) National Database
からの従来法の治療成績との比較



●SATAKE・HotBalloonカテーテル

(発作性心房細動治療のための高周波アブレーションカテ)

日本不整脈学会 (JHRS) the Japanese catheter
ablation registry of atrial fibrillation (J-CARAF)からの
従来法の治療成績との比較



●カワスミNajuta胸部ステントグラフトシステム

ヒストリカルコントロール群として日本心臓血管外科学会
Japan Adult Cardiovascular Surgery Database
(JACVSD) の外科手術成績との比較

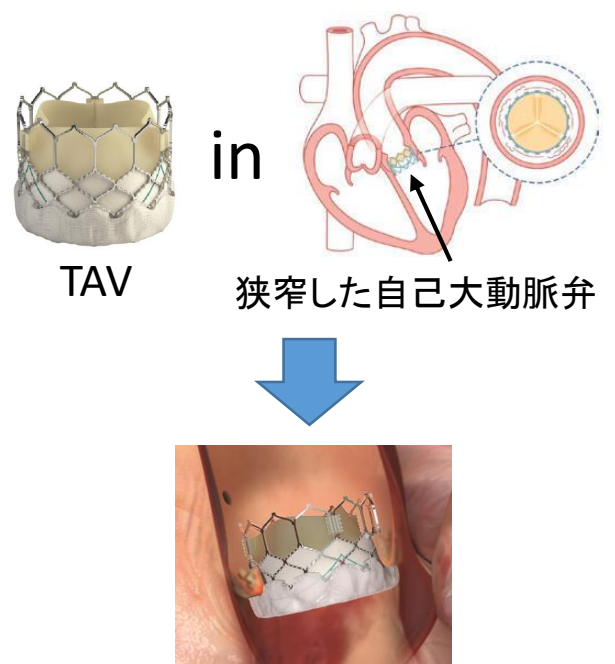
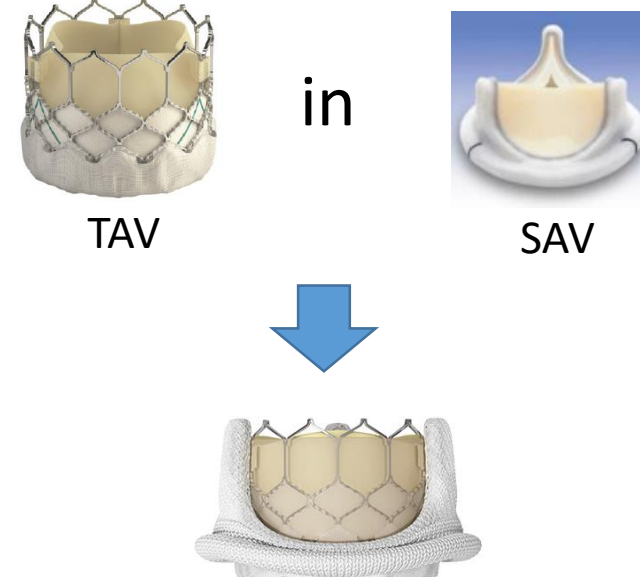
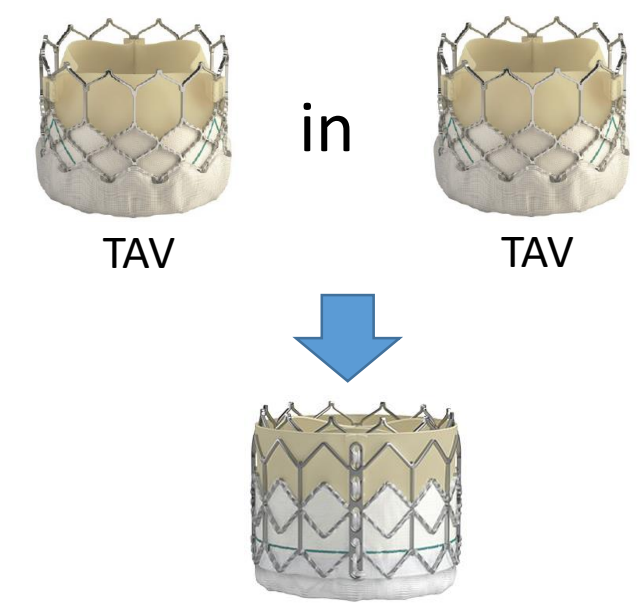


●EXCOR 補助人工心臓システム

ECMO治療レジストリ：ELSO (Extracorporeal Life support
Organization) のマッチング患者群の生存率との比較



レジストリデータを治験の代替えに活用 (学会レジストリ)

<p>初回承認 (平成28年3月11日)</p>	<p>一変承認 (TAV in SAV) (令和2年1月9日)</p>	<p>一変承認 (TAV in TAV) (令和4年9月27日)</p>
<p>狭窄した自己大動脈弁に 経カテーテル的にTAVを留置</p>  <p>The diagram shows a TAV valve being inserted into a narrowed aortic valve. A blue arrow points to a photograph of the TAV valve being implanted into a patient's aorta.</p>	<p>機能不全となった外科的に留置した 大動脈生体弁(SAV)にTAVIを留置</p>  <p>The diagram shows a TAV valve being inserted into a bioprosthetic aortic valve (SAV). A blue arrow points to a photograph of the TAV valve being implanted into a SAV.</p>	<p>機能不全となったTAVに 経カテーテル的に再度TAVを留置</p>  <p>The diagram shows a second TAV valve being inserted into an existing TAV valve. A blue arrow points to a photograph of the second TAV valve being implanted into the first TAV valve.</p>
<p>臨床試験による評価</p>	<p>臨床試験による評価</p>	<p>海外市販後レジストリによる評価 (TVT Registry)</p>

なぜ海外のようにレジストリが構築されないのか

◆面倒くさい・登録項目も多すぎる

(手術は好きだけど、記録や登録は面倒)

◆労力の見返りが無い

(何のためにやるのか、その目的や意義が浸透していない)

◆施設認定の要件でもない

(登録の有無に関わらず、診療報酬は同じ)

◆病院が多すぎる

(日本固有の特徴)

市販後レジストリの有用性と課題

[石井健介.レギュラトリーサイエンス学会誌, RSMP Vol.5 No.1,73-80, Jan 2015 より一部改変]

産学連携によるレジストリの有用性

1. 市販後安全監視

- リスクの最小化
- 製品の機能評価

2. 企業PMSの課題解決

- データの信頼性の向上
- 企業負担の軽減

3. 実臨床下でのエビデンスの構築

- 患者選択の最良化
- 合併症の軽減

4. 次世代医療機器の有効性・安全性の評価

- 開発の方向性の明確化
- ヒストリカルデータとしての役割

5. 治験等の市販前ウエイトの軽減

(迅速な導入、治験の回避、適応追加等の承認申請への活用)

安定した長期レジストリ運営の課題

1. 資金・人材の確保

- 計画全体のマネジメント
- システムの設計・開発
- データセンター業務

2. データの信頼性と悉皆性の確保

3. データ登録の労力

- 目的やゴールの明確化
- 登録項目の見直し 等

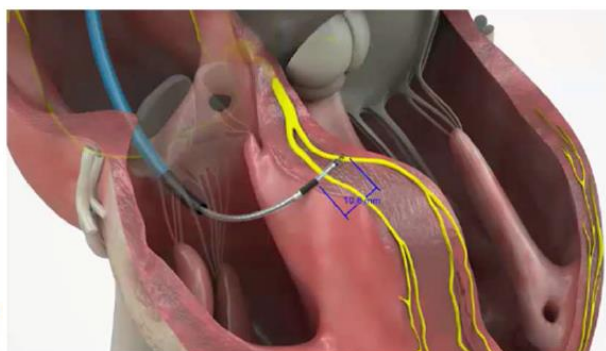
4. データ登録へのインセンティブのあり方

5. 学会と企業の連携・協力の体制

6. 2次利用に係る患者同意(オプトイン)

レジストリデータを治験の代替えに活用（企業主導レジストリ）

品目名 (製造販売業者)	品目の概要	使用目的又は効果
SelectSecureリード (日本メドトロニック社)	心房又は心室のペースング及びセンシングを行う際に使用される、スクリューイン型の双極経静脈リードである。 <u>心臓の刺激伝導系のうち左脚をペースングするために、右室から心室中隔の左室側にリードを植え込む左脚領域ペースングにも使用可能である。</u>	本品は、不整脈を治療するために植込み型心臓ペースメーカー等のパルス発生器と接続して体内に植え込んで使用するペースングリードである。心臓の自己脈をパルス発生器に伝達し、パルス発生器の刺激電流を心筋へ伝達することによって心臓リズムを補正する。 なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査が可能となる機器である。



左脚領域ペースングの使用方法的追加：
2024/6/6承認

Product Surveillance Registryのデータを活用

- Product Surveillance Registryは、自社製品を対象に実施された**企業主導の国際共同レジストリ**。本品による左脚領域ペースングを行った患者のデータが前向きに抽出された。
- レジストリデータを確認した結果、本品による左脚領域ペースングの有効性及び安全性を評価可能と判断。
- 左脚領域ペースングへの使用にあたり本品自体に変更はなく、従来の植込み方法との差分は植込み深さのみであることを踏まえ、当該レジストリデータをもって承認審査を行うことは可能と判断。
- 信頼性調査により、データの信頼性については担保されていることを確認。

レジストリデータを治験の代替えに活用（企業主導レジストリ）

品目名 (製造販売業者)	品目の概要	使用目的又は効果
COMBO Plus コロナリーステント (オーバスネイチメディカル社)	マウス抗体使用冠動脈ステント	対照血管径が2.5 mmから 4.0 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変(病変長 33 mm 以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。 ステントサイズの追加に伴い、 対照血管径 3.5→4.0 mm、病変長28 mm→33 mmに拡大



<https://www.orbusneich.jp/products-stent.html>

ステントサイズの追加: 2024/8/2承認

径/長	9mm	13mm	~	23mm	28mm	33mm	38mm
2.5mm	X	X	X	X	○	○	-
2.75mm	X	X	X	X	○	○	-
3.0mm	X	X	X	X	X	X	○
3.5mm	X	X	X	X	X	X	○
4.0mm	○	○	○	○	○	○	○

X:既存サイズ ○:追加サイズ

MASCOTレジストリのデータを活用

- MASCOTレジストリ(Multinational Abluminal Sirolimus Coated Bio-engineered stent)は、COMBOステント(今回追加したサイズ含む)の市販後の有効性及び安全性を評価するために実施された**企業主導の国際共同レジストリ**。通常診療の一環として少なくとも1本のCOMBOステントを留置し、PCIを受けた患者を対象として登録された。
- 本邦におけるステントサイズの追加にあたり、MASCOTレジストリの二次解析により、追加ステントサイズ群と既存ステントサイズ群との比較を行い、追加ステントサイズの有効性及び安全性が臨床的に許容可能であることが示された。
- 信頼性調査により、データの信頼性については担保されていることを確認。

本邦のレジストリ活用状況のまとめ

- ◆ ハイリスクな植込み型デバイス（心臓・脳）を中心に学会主導のレジストリが構築されはじめ、企業主導のPMSからデータベース調査へ
- ◆ レジストリによる市販後監視は、早期の安全対策にも有用
- ◆ レジストリの成績による、承認審査時の外部対照比較や、治験の代替えとして適応追加などの薬事活用も始まり、開発の迅速化等にも寄与
- ◆ レジストリの構築や安定した長期運営には、産学の連携や協力は必要不可欠
- ◆ 現時点では、構築状況や登録データの情報量などから、承認審査においては「海外レジストリ」の活用が先行か



治験ガイドンスの在り方に関する研究

研究代表者：公益財団法人医療機器センター 中野壮陸 氏（平成27～28年度）

- 市販前・市販後を一貫した安全性・有効性の確保(ライフサイクルマネジメント)を前提に、新たな治験を実施することなく承認申請すること等を相談の上で開発を進める道筋を明確化。

- 【対象】
- ① 国内外の医療環境の差異の評価が必要な機器（海外臨床試験データがある場合）
 - ② 十分な臨床使用実績のある種類の医療機器の改良品
 - ③ **臨床的な有用性を探索中の生理学的検査に用いる診断機器**



ケース③：臨床的意義が未確立

- 生理学的パラメータを計測する機器だが、測定値と診断基準との関係が未確立。どう開発していくべきか。

PMDAとの相談

早期の申請と段階的な開発

- 既存データに基づき、標榜可能な効能効果を明確化。その範囲で承認申請。
- 市販後に臨床的なエビデンスを収集し、診断上の有用性を明確化する一部変更承認申請と保険収載を目指す。

治験ガイダンスの在り方に関する研究を踏まえた通知

市販前から市販後まで一貫した安全性及び有効性の確保を実施することにより、**市販前の新たな治験実施の有無によらず、承認申請を行なえると考えられる取扱いを整理**

「医療機器の「臨床試験の試験成績に関する資料」の提出が必要な範囲等に係る取扱い(市販前・市販後を通じた取組みを踏まえた対応)について」
(平成29年11月17日付 薬生機審発1117第1号・薬生安発1117第1号通知)

- 強固なエビデンスを得ようとする、開発期間は長期化し、患者アクセスはどんどん遅くなる。
- 重大な疾患で、既存の治療法に有効なものがない場合、可能な限りアクセスを早くしてあげたい。
- エビデンスの構築を一部、市販後に回せないか。

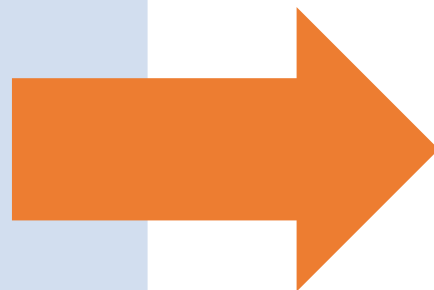
通称
“リバランス通知”



医療機器の動作に求められる臨床的意義

医療機器 (動作が基本)

- 掻き出す
- 吸う
- 絡め取る
- 詰める
- 塞ぐ
- 拡げる
- 砕く
- 送る
- 灼く
- 叩く
- 聴く
- 通す
- 切る
- 見る
- 測る
- 行動変容



医薬品同様、
その臨床的意義
(臨床的有用性)
が求められる。

すなわち、原則治験

診断指標の提供に際して（従来のパターン）

相談者：

臨床症状や病態をより把握するために新たな診断指標となる数値等を臨床現場に提供したいのですが。。。。



PMDA：

まだその数値等は、臨床症状や病態との関連付けが広く認知されているとは言えないですね。すなわち、臨床的意義や医学的判断基準が確立しているとは言えないので、**原則、治験が必要です。**

● 測定性能

- ファントムや動物による非臨床試験
- 先行臨床研究データ など

● 臨床的意義

- 治験データ
- 臨床的公知情報 など

測定・計測など行う医療機器の開発戦略（第一段階）

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申請を行うことが可能。

“リバランス通知”（平成29年11月17日付け）記3. より

＜対象となる機器等の条件＞

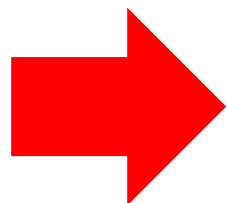
1. 非侵襲的な測定を行う能動的なモニタリング医療機器で、測定原理の明らかな既存センサ等から得られる情報に対し演算処理して得られる新たな指標を提供するもの（検体検査は除く）。
2. 最終的に目標とする臨床的意義がまだ確立されていないものの、別途、診断の参考情報として、いくつかの判断基準の一つを提供する医療機器と位置づけられるもの。
3. 誤った検査結果が得られた場合に、ヒトの生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものではないもの。

測定・計測など行う医療機器の開発戦略（第二段階）

承認後には臨床現場で使用された経験を踏まえながら、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想定される。

“リバランス通知”（平成29年11月17日付）記3. より

そのため、第二段階までは....

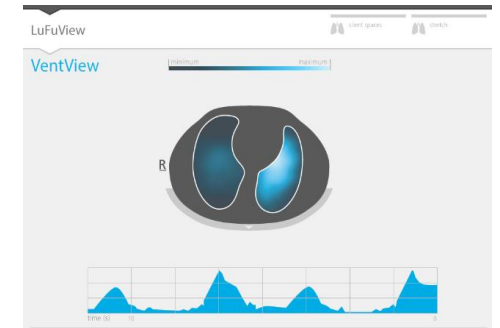


臨床的エビデンスが確立するまでの間（一部変更承認取得まで）、添付文書等で当該数値等の位置づけを明確にする必要がある。

“リバランス通知” 記3.の事例から ①

- 胸郭体表に生じた電位差を非侵襲的に測定。演算処理により 胸部電気インピーダンス※変化の分布を算出

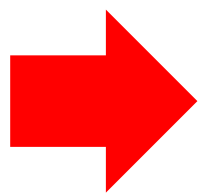
※ EIT:Electrical Impedance Tomography



注)写真はイメージです。

添付文書(重要な基本的注意など)

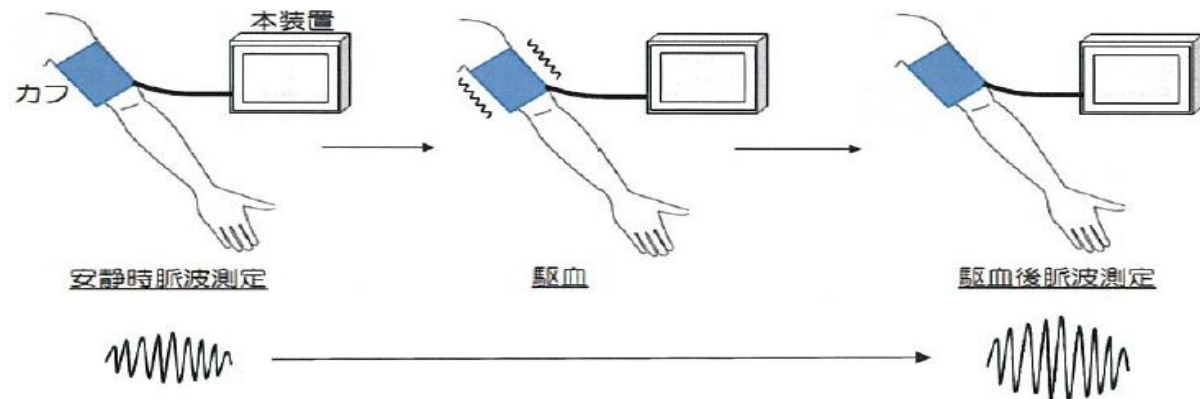
本装置が提示する情報と肺機能との関係は確立していないため、他の検査を実施し総合的に判断してください。
(本装置から得られる測定結果だけで診断を行わないでください。)



最終ゴールである“肺機能の評価”や“人工呼吸器の設定の最適化 (ARDS治療)”などへの確立に向け、市販後に臨床的エビデンスを収集。

“リバランス通知” 記3.の事例から ②

- 上腕の駆血前後の容積脈波を測定（オシロメトリック法）、容積脈波の振幅変化率※を算出

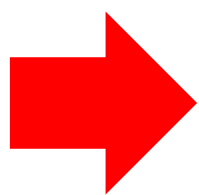


※ Aei値、Ani値

注)イラストはイメージです。

添付文書(重要な基本的注意など)

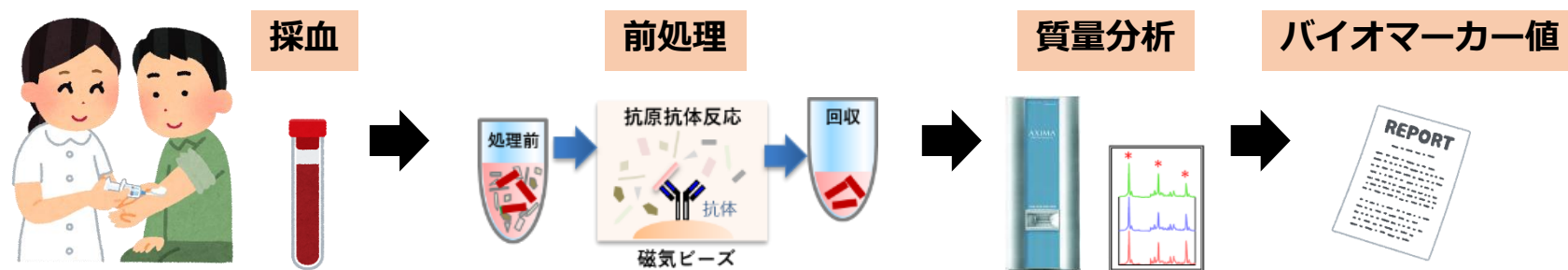
本装置が算出する指標と血管内皮反応との関係性は確立されていません。本装置の検査結果のみで診断しないで下さい。臨床症状や他の検査結果などと合わせて総合的に行ってください。



最終ゴールである“血管内皮反応（動脈硬化の度合い、心血管イベントの予測など）”の診断への確立に向け、市販後に臨床的エビデンスを収集。

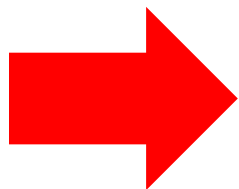
“リバランス通知” 記3.の事例から ③

- 血中のアミロイドペプチドの濃度を質量分析により測定し、バイオマーカー値を算出



添付文書(重要な基本的注意など)

本品が出力するバイオマーカー値(コンポジットバイオマーカー、 $APP_{669-711}/A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$)の臨床的意義は確立されていないため、認知症の診断に当たっては臨床症状や画像検査など他の検査等を実施し総合的に判断する必要がある。

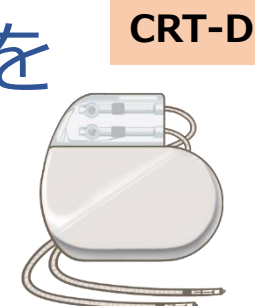


最終ゴールである“脳内アミロイド蓄積”や“認知症の早期診断”などへの確立に向け、市販後に臨床的エビデンスを収集。

“リバランス通知” 記3.の事例から ④

- CRT-Dから得られた複数の生体情報（心拍数や胸郭インピーダンス等）を基に、生体情報の変化に関する指標（HLインデックス）を算出

必ずしも、非侵襲な計測機器のみに適用されるものではない。



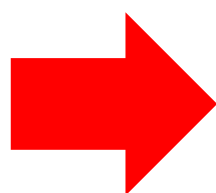
生体情報の変化に関する指標



注) 写真はイメージです。

添付文書(重要な基本的注意など)

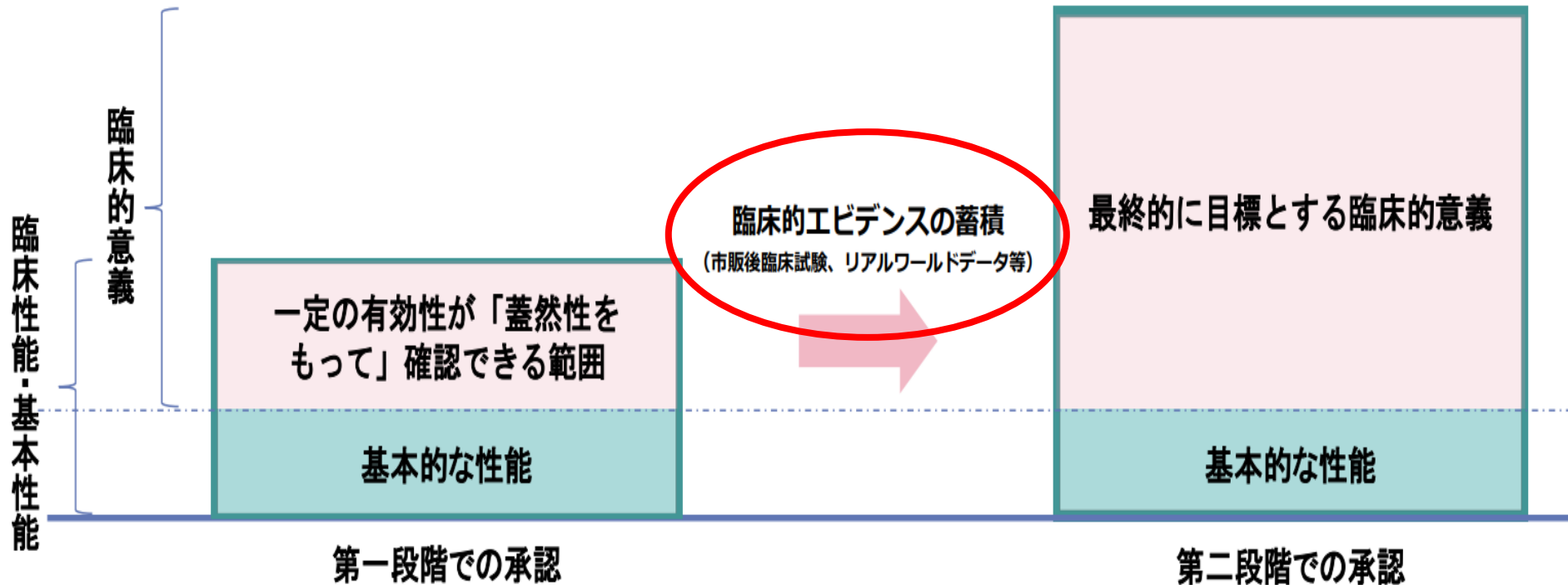
本品が提示する情報と心不全増悪徴候との関係は確立していない。Heart logic アラートが発現した際は、患者の状態や他の指標とあわせて総合的に評価した上で、治療の要不要及び治療方針を決定すること。



最終ゴールである“本指標を用いた心不全管理による死亡率や再入院等の低減”等の確立に向け、市販後に臨床的エビデンスを収集。

プログラム医療機器の二段階承認とRWD

最終的に目標とする臨床的意義が確立されていないものの、性能評価に関する試験成績に加えて、**特定の症状緩和又は状態改善等が探索的治験成績に基づき、一定の有効性が蓋然性をもって確認できる範囲に限定した使用目的又は効果で第1段階承認**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(製造販売後臨床試験やリアルワールドデータ等)が確立された後に、必要に応じて、承認事項一部変更承認申請又は新規申請等を行って第2段階承認**を取得する開発戦略。

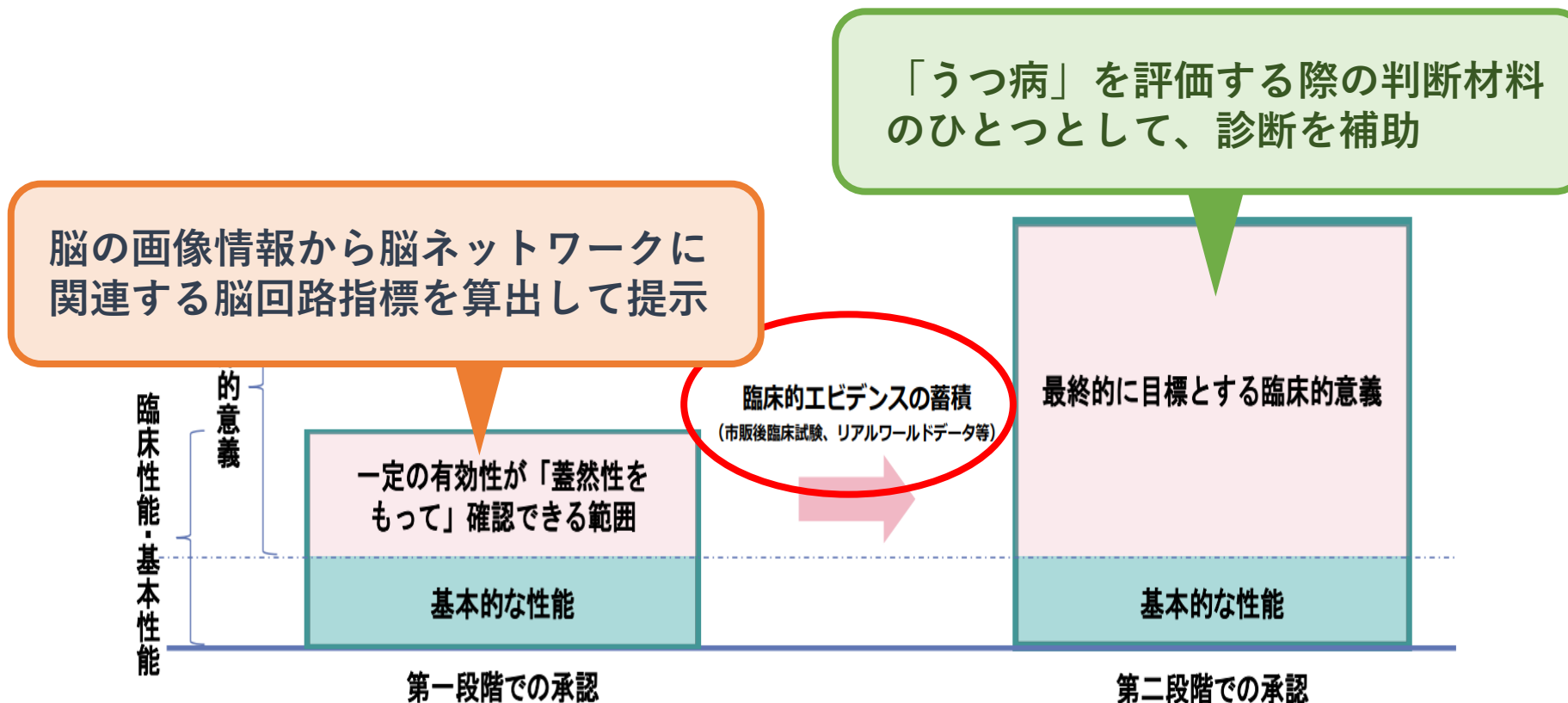


SaMD二段階承認事例（一段階目）

令和5年11月16日付け医薬機審発1116第2号通知 記 第1.に示される第1段階承認が適用された製品

「XNef－Brainalyzer 解析プログラム」

磁気共鳴画像診断装置(MR装置)から提供された脳の画像情報を基に脳ネットワークに関連する脳回路指標を算出するMR装置ワークステーション用プログラム。

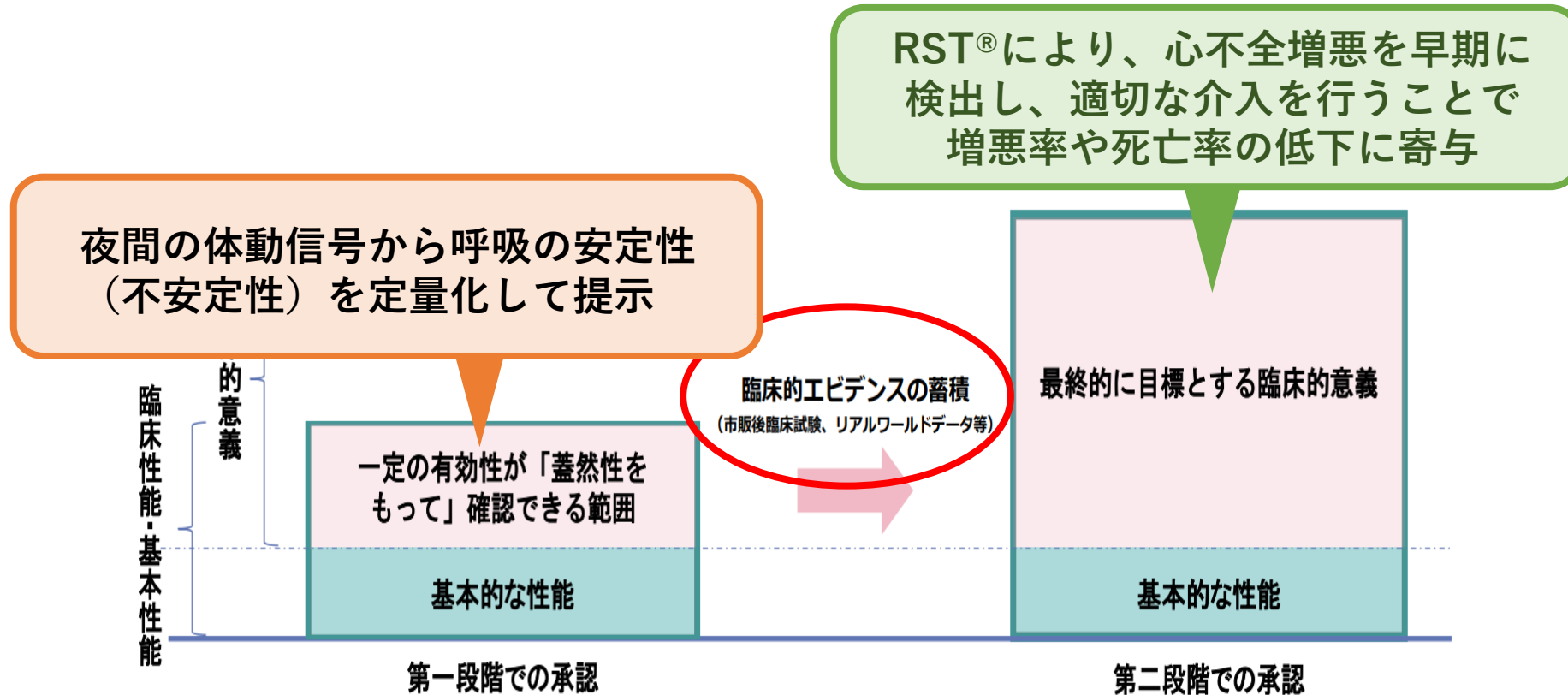


SaMD二段階承認事例（一段階目）

令和5年11月16日付け医薬機審発1116第2号通知 記 第1.に示される第1段階承認が適用された製品

「RST[®] 算出プログラム」

夜間(23時～5時)の体動信号に含まれる呼吸周波数帯域の信号から、呼吸の安定性に関する指標(RST[®])を算出する体動情報解析プログラム。



改正次世代医療基盤法

改正次世代医療基盤法 について（利活用編）



次世代医療基盤法

2024年4月

内閣府健康・医療戦略推進事務局



仮名加工医療情報の利活用

次世代医療基盤法改正の概要

(2023年5月26日公布)

1. 仮名加工医療情報の利活用に係る仕組みの創設

現行法による匿名加工医療情報の作成・提供に加え、**新たに「仮名加工医療情報」を作成し、利用に供する仕組みを創設**する。

〔**仮名加工医療情報**：他の情報と照合しない限り、個人を特定できないよう加工した情報。個人情報から氏名やID等の削除が必要だが、匿名加工医療情報とは異なり、特異な値や希少疾患名等の削除等は不要。〕

1. 仮名加工医療情報の作成事業者の認定

➤医療機関等から本人通知に基づき医療情報の提供を受けて**仮名加工医療情報を作成・提供する事業者を国が認定**する。
(認定仮名加工医療情報作成事業者)

2. 仮名加工医療情報の利活用者の認定

➤安全管理等の基準に基づき**国が認定した利活用者に限り、仮名加工医療情報の提供を受け利用**することができる。(認定仮名加工医療情報利用事業者)
➤認定仮名加工医療情報利用事業者は、**仮名加工医療情報の再識別及び第三者提供を禁止**(PMDA※等への提出や、認定仮名加工医療情報利用事業者間の共同利用は例外的に可能)。※医薬品の承認審査等の業務を行う(独)医薬品医療機器総合機構

3. 薬事承認に資するための仮名加工医療情報の利活用

➤薬事承認申請のため、認定仮名加工医療情報利用事業者から**PMDA等に対する仮名加工医療情報の提供を可能**とする。
➤PMDAが、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)に基づいて認定仮名加工医療情報作成事業者に対して行う**調査に対し、同事業者による再識別を可能とすることで回答**できるようにする。

2. NDB等の公的データベースとの連結

本法に基づく匿名加工医療情報と、NDBや介護DB等の公的データベースを連結解析できる状態で研究者等に提供できることとする。
※高齢者医療確保法に基づき、国民の特定健診や特定保健指導情報、レセプト情報を管理するデータベース

3. 医療情報の利活用推進に関する施策への協力

医療情報取扱事業者に関し、**認定事業者への医療情報提供等**により国の施策への協力に努めることを規定。

施行日：一部を除き、公布の日から1年以内で政令で定める日

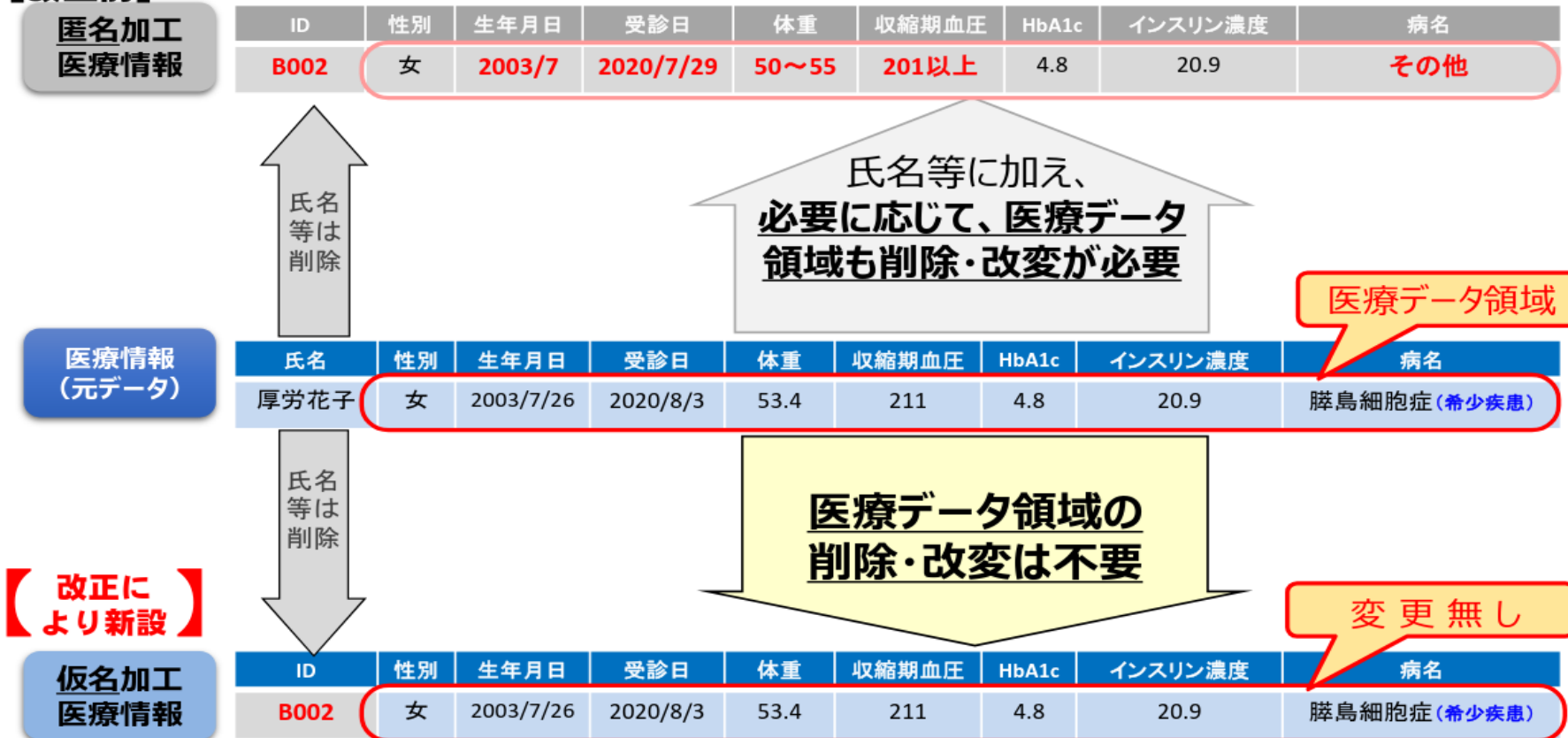
仮名加工医療情報の利活用

仮名加工医療情報のイメージ（匿名加工医療情報との違い）

- 仮名加工医療情報は、氏名など単体で特定の個人を識別できる情報の削除が必要であるが、匿名加工医療情報と異なり、特異な検査値や病名であっても削除・改変は不要。

【改正前】

※赤字はデータ改変部分

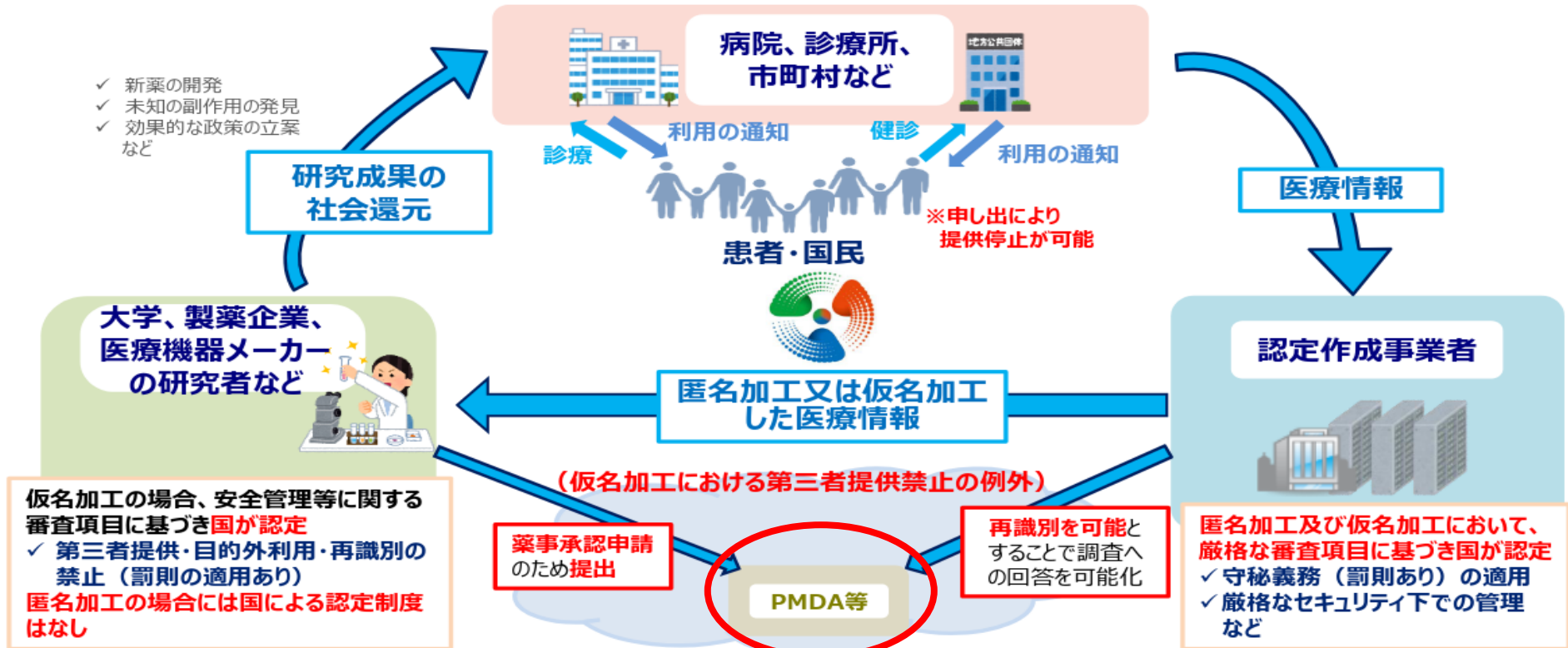


※ ただし、当該情報の中で単体又は組合せにより特定の個人を識別することができる記述については削除が必要。

仮名加工医療情報の利活用

仮名加工医療情報の利活用に係る仕組みの創設

- 改正次世代医療基盤法で、**新たに「仮名加工医療情報」の作成・提供を可能とする仕組みを創設**。その際、**個人情報**の保護の観点から、**仮名加工医療情報の提供は国が認定した利活用者に限定**。
※「匿名加工医療情報」については、改正前と同様、利活用者の認定は不要
- 仮名加工医療情報では、匿名加工医療情報とは異なり、医療データの削除、改変が不要であるなどの違いがあることから、以下が可能となり、制度の有用性が向上。
 - ① **希少な症例**についてのデータ提供
 - ② 同一対象群に関する**継続的・発展的なデータ提供**
 - ③ **薬事目的利用の前提**であるデータの真正性を確保するための**元データに立ち返った検証**



診療記録の特徴

診療記録(EHR)

- 構造化データ

投薬歴、治療歴、検査値、病歴、入院・手術日・退院日 など

- 非構造化データ

画像(動画含む)、病理、バイオマーカー、診療メモ(フリーテキスト) など

— そもそも情報が無いもの —

既存のRWDの
限界の1つ

院外死亡情報、医療機器の識別情報(UDI) など

AI研究開発等への利活用ガイドライン

厚生労働省大臣官房厚生科学課・厚生労働省医政局研究開発政策課 連名事務連絡(令和6年9月30日)
「医療デジタルデータのAI研究開発等への利活用に係るガイドライン」について

事務連絡
令和6年9月30日

関係各施設等機関等
関係各国立研究開発法人
関係各独立行政法人
各都道府県 関係部局 御中
各特別区
各保健所設置市
関係各団体

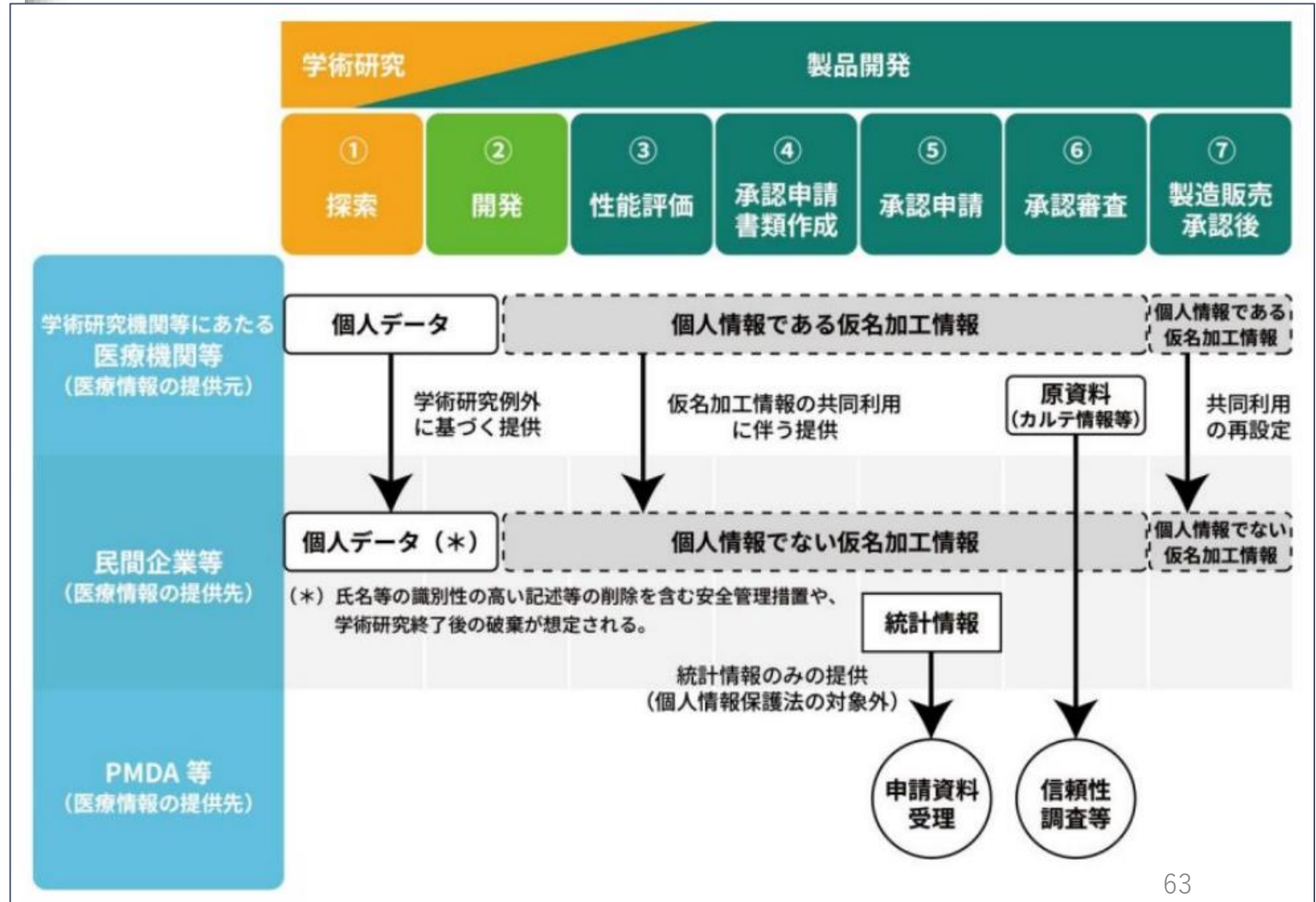
厚生労働省大臣官房厚生科学課
厚生労働省医政局研究開発政策課

「医療デジタルデータのAI研究開発等への利活用に係るガイドライン」について

平素より厚生労働行政に御協力いただき厚く御礼申し上げます。

今般、令和5年度厚生労働科学研究費補助金・行政政策研究分野・政策科学総合研究（倫理的・社会的課題研究事業）「保健医療分野におけるデジタルデータのAI研究開発等への利活用に係る倫理的・法的・社会的課題の抽出及び対応策の提言のための研究」（研究代表者：中野 壮陸（公益財団法人医療機器センター））の分担研究「デジタルデータのAI研究開発等への利活用に係るガイドライン作成班」（研究分担者：浜本 隆二（国立研究開発法人国立がん研究センター））において、別添のとおりガイドラインが作成されました。当該ガイドラインは、医療機関、学術研究機関及び民間企業等が共同研究を起点として、医療機関等が保有する医療情報を利活用した製品開発を行う場合を想定し、研究開発のステージに応じて、医療情報を利活用するための適切な法的根拠を明確化するとともに、医療情報の特性を踏まえた仮名加工情報の作成手順やその運用に関して取りまとめたものであり、医療デジタルデータと人工知能（AI）を研究開発等に利活用するに当たって留意すべき内容について記載しております。

つきましては、貴管下関係施設において、別添をご参照いただくとともに、貴管下関係者への周知方お願い申し上げます。



AI研究開発等への利活用ガイドライン

厚生労働省大臣官房厚生科学課・厚生労働省医政局研究開発政策課 連名事務連絡(令和6年12月19日)
「医療デジタルデータのAI研究開発等への利活用に係るガイドライン」の留意点について

2 本ガイドラインは、厚生労働科学研究における成果物として、民間企業等と共同で AI を活用した医療機器の研究開発等を実施するにあたり、個人情報保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号。以下「個人情報保護法」という。）の下、医療機関等において診療で得られ、既に保管されている医療情報を利活用する際の法的・技術的な取扱いについて示しているものであり、厚生労働大臣が保有する医療・介護関係のデータベースや民間企業等が保有するデータベース、学会等の各種レジストリ等に含まれる医療情報の取扱いについては言及しておらず、医療情報全体の中でも限定的な範囲を取り扱っていること。

事務連絡からの抜粋

AI研究開発等への利活用ガイドライン

厚生労働省大臣官房厚生科学課・厚生労働省医政局研究開発政策課 連名事務連絡(令和6年12月19日)
「医療デジタルデータのAI研究開発等への利活用に係るガイドライン」の留意点について

Q3： 本ガイドラインは、次世代医療基盤法に基づいて取得された医療情報については対象としていない、という理解でよいか。

A3： 1.2.4章に記載のとおり、本ガイドラインは、次世代医療基盤法は対象外としており、同法に基づいて取得された医療情報を取扱う場合については参考としないこと。

なお、3.4章に記載のとおり、本ガイドライン上では、仮名加工情報の転々流通は実施できないものとしており、また、次世代医療基盤法の認定作成事業者のように、多数の医療機関から収集した医療情報を加工し、第三者提供する際の取扱いについては、本ガイドラインでは言及していないことに留意されたい。

Q4： 本ガイドラインは、学会等の各種レジストリ等に含まれる医療情報を利活用して、製品開発を実施することについては対象としていない、という理解でよいか。

A4： 学会等の各種レジストリ等に含まれる医療情報（診療を実施した医療機関等が保管している医療情報ではないもの）の取扱いについては、本ガイドラインでは言及していないことに留意されたい。

Take Home Message

いつか使えそうなRWDが突然現れる可能性は低い。
また、放っておけば誰かがレジストリなどを構築してくれるものでもない。
薬事活用に向け当初から企業とアカデミアが連携し、
よく計画する必要があると思います。

そして、早めにPMDAと相談して進める事が
重要と思います。



ご清聴ありがとうございます。



健やかに生きる世界を、ともに