

博士論文概要

論文題目

治療機器実用化を目的としたレギュラトリー
サイエンスの構築に関する研究

Study on Regulatory Science for Approval of
Therapeutic Medical Device

申請者

村垣	善浩
Yoshihiro	MURAGAKI

共同先端生命医科学専攻
治療機器設計・開発評価研究

2013年 12月

本論文は、治療機器実用化を目的とし、方策としてレギュラトリーサイエンスの構築を行った研究について述べる。

第1章では、危機的状況にある国産医療機器特に治療機器産業について述べる。従来初期効果の確認に一定のリスクがある治療機器は日本が不得意とするところであり、リスクの少ない診断機器に国産医療機器産業は開発の精力を傾注してきた。しかし、診断機器の市場の飽和や治療機器一体型の診断機の登場により、先細り状態である。一方、欧米の医療機器産業は様々な新規先端医療機器を開発、上市することで市場拡大を達成している。国際競争力が低下し治療機器の輸入一辺倒の日本は2000-2008でも（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの承認を受けた国産治療機器は2機種しかなかった。治療機器の開発能力を維持し、高品質な日本製医療機器で世界の福祉に貢献するためには、新たな緊急の方策を立案し実行しなければならない。

第2章では、その方策である治療機器実用化を目的としたレギュラトリーサイエンス(Regulatory Science:RS)の構築についてまとめた。具体的には術中MRIを核とした画像診断装置を装備した動物治療室(インテリジェント動物治療室)を新規医療機器の改良と洗練の場として、対象疾患をもつ動物(疾患動物)に新規医療機器を用いた最先端の医療を行う方策である。加えて、新規医療機器の効果と安全性そして品質を評価する方法(RS)の調査から試験デザインやベネフィットリスクバランスを元にした承認意思決定に関する因子を検討する方法である。

RSは国立医薬品食品衛生研究所名誉所長の内山充氏が提唱した概念とされ、その定義は「我々の身の回りの物質や現象について、その盛因と実態と影響とをよりの確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を使ってそれぞれの有効性(メリット)と安全性(デメリット)を予測・評価し、行政を通じて国民の健康に資する科学である」とされている。我々はより具体的なRSの定義として、「実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価するための科学的手法」とし、「その評価手法による結果は、リスクベネフィットバランスと社会的要請から行う総合判断である薬事regulatory affairs承認の基盤となる」とした。すなわち「薬事を医学(科学的方法)に変換するための学問」という側面を持つ新規医学の評価方法の開発を目指すものである。第3章から第5章までは、RSを基盤とした3種類のより具体的な方策を述べた。

第3章では、疾患動物対象の試験治療による新規医療機器を評価する新規方法論をまとめた。理論的根拠は米国獣医学教室を中心として“比較腫瘍学”という分野で研究されており、ヒトがん研究の対象として注目を浴びている。2001年ジェラルドP.マーフィー・がん財団がヒトがんと類似のイヌの前立腺がんと骨がんを対象に予防法と治療研究を開始し、ヒト用の抗癌剤のPhaseI,II相を代替した実績もある。2003年米国立ガン研究所が担がん犬を対象に比較腫瘍学プログラ

ムを立ち上げており、科学的にも期待される分野である (Nature Reviews 2008)。犬の場合癌の生存期間観察が 1/5 となる (dog year) となること、小動物用の機器を用意せずヒト用で治療が可能なことから医療機器の新評価法として期待できる。

第 4 章では、薬事に必要なデータパッケージを構築するためのインテリジェント動物手術室を構築について述べる。オープン MRI・ナビゲーション装置・超音波診断装置・内視鏡等の最先端の診断機器を有するインテリジェント動物手術室は治療中のリアルタイムモニタリングや直後の治療効果の判定等様々な情報を提供することが可能である。今回新規治療機器の代表として集束超音波装置を対象とし、具体的にはナビゲーションの自動レジストレーションアルゴリズムの開発や MRI 画像と超音波画像療法を用いたナビゲーションシステムの開発、そしてフェイルセーフ機構を持った操作ボックス等のリスクマネジメントを行った上で治療システムのデザインを行い、260 回の全身麻酔、338 回の MRI 撮影で信頼性を確認し、以下で述べる精密誘導治療システムを用い疾患動物を含め 74 回の集束超音波治療を施行した。

体内では骨による反射や空気での屈折等によって計画した焦点以外に照射する可能性がある集束超音波治療は、実際の焦点を治療中にモニタリングする (可視化) 手法 (RS) が求められている。MRI の温度画像によるイスラエル企業による方法が主流であったが、超音波の新画像によるモニタリング方法 (RS) を提案し International Electrotechnical Commission (IEC) の個別安全規格 60601-2-62 が採択された。

今回、実用化を目指す治療機器の RS は、薬剤と比較して未だ発展段階であると考えられる。新規薬剤は対照薬とのランダム化試験によって検証を行うことが多く、設定された主要・副次評価項目の統計学的結果で薬事承認を判断される。一方、治療機器は、新規治療機序をもつ機器や代替のない救命装置などの対照機器を置けないものが存在し、試験デザインも定型化が困難である。単群での試験や統計学的解析以外の結果で薬事承認を判断せざるを得ないものも存在する。そこで、第 5 章では、承認治療機器の試験デザインと意思決定の要因を調査することにより、審査機関における承認の基礎となる臨床試験の有効性と安全性の評価手法—治療機器 RS—を検討した。初めに PMDA の公開されているデータベースから承認医療機器の調査をおこなった。2001-2009 年の 54 件のうち 4 分の 3 は海外製で治療機器は 2 件と検討は困難であった。

そのため、医療機器の審査報告書を含む膨大なデータベースを公開しているアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration :FDA) を調査対象とした。特にリスクの高い機器を対象とする premarket approval (PMA) 試験の承認治療機器を対象とし、試験デザインとベネフィットリスクバランス (BRB) を中心に検討した。BRB は承認意思決定の主因とされるが、概念的なもので個々の機器毎で

検討すべきものとされてきた。これまで具体的な仮説は、承認機器は対照機器と比較してベネフィットとリスクともに優れていたということであり、ベネフィットとリスクの評価を半定量化する新手法によって確認した。また、承認機器のBRBの傾向を可視化するためにベネフィットリスクマップを考案し、検討に用いた。更に、評価項目総数をRS指数と定義し、分野RSの成熟度を示す-RSの成熟度と評価項目数が関連-と考え、BRBとの関連を統計学的に検討した。

2001年から2008年までにFDAは549医療機器をPMA試験によって承認している。類似の193機器と診断用の102機器を除外した254治療機器に注目し、更に同一診療分野や同じ治療作用を持つ180機器を除いた74治療機器を対象とした。非臨床試験である動物実験の有無と試験デザインとして対照群の有無や後向きか前向きかランダム化の有無等を検討した。38%の機器で動物実験がなかったが、95%機器が平均21施設の多施設試験で、平均症例数も316症例であった。また前向き対照群は約2/3(62%)の46機器のみで、15機器(19%)は対照群を持たなかつた、薬剤の試験デザインと大きく異なることが示唆された。

次に、比較試験を行った46治療機器は、有効性と安全性に関する対照機器との比較すなわちBRBを客観的に評価した。主要評価項目で試験機器が対照機器より優れていたのが43%しかなく、副次評価項目でも68%であった。しかし有効性が劣っていた機器はなかった。一方、安全性に関しては優れていたもの16-35%、同等が25-64%で、劣っていたものが0-32%存在した。個別機器のBRBが明確でないため、新評価方法を考案した。すなわち主要評価項目と対象機器より優は+1、同等は0、劣は-1とし、例えば2項目とも優なら+2とした。安全性も同様に加算評価としたマップで表示した。結果、有効性安全性ともに優れていた機器は17%であり、有効性安全性共に同等であった機器が30%と最も多い群であり、仮説は棄却された。

加えて、有効性と安全性の総評価項目数をRS指数とした。成熟した分野ではRS指数(評価項目数)が高く、既存機器が存在しているため優れた機器が求められ、新規分野ではRS指数が低く、同等でも承認されるという仮説をたてた。RB共に優の機器群はその他機器群と比較しRS指数が有意に高く、RBとも同等の機器群はその他機器群と比較しRS指数が有意に低かった。

第6章では、これまで述べてきた汎用化可能な日本発治療機器実用化を目的とした3つの新規RS手法-疾患動物対象の試験治療、新規治療機器評価法開発とインテリジェント動物手術室の構築、治療機器の試験デザインと承認意思決定に関するベネフィットリスクバランスの検討について-まとめ、今後の提言とする。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 村垣 善浩 印

(2014年1月25日現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
1. 論文 ○論文 論文(第一著者, 責任著者の主な論文)	<p>Muragaki Y., Uematsu M, Iseki H, Umezumi M, Analysis of Benefit-risk Balance of Decision-making of the Regulatory Agency of the Food and Drug Administration (FDA) for Market Approval of Therapeutic Medical Devices, Advanced Biomedical Engineering, (in press).</p> <p>1. Muragaki Y., Akimoto J., Maruyama T., Iseki H., Ikuta S., Nitta M., Maebayashi K., Saito T., Okada Y., Kaneko S., Matsumura A., Kuroiwa T., Karasawa K., Nakazato Y., Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. Clinical article: J Neurosurg, 2013, 119(4):845-52.</p> <p>2. Shioyama T., Muragaki Y. (corresponding author:CA), Maruyama T., Komori T., Iseki H. Intraoperative flow cytometry analysis of glioma tissue for rapid determination of tumor presence and its histopathological grade: J Neurosurg, 2013;118(6):1232-8</p> <p>3. Nitta M., Muragaki Y. (CA), Maruyama T., Iseki H., Ikuta S., Konishi Y., Saito T., Tamura M., Chernov M., Watanabe A., Okamoto S., Maebayashi K., Mitsushashi N., Okada Y. Updated therapeutics strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype: Neurol Med Chir (Tokyo), 2013, 53, 447-54.</p> <p>4. Muragaki Y., Maruyama T., Iseki H., Tanaka M., Shinohara C., Takakura K., Tsuboi K., Yamamoto T., Matsumura A., Matsutani M., Karasawa K., Shimada K., Yamaguchi N., Nakazato Y., Sato K., Uemae Y., Ohno T., Okada Y., Hori T. Phase I/IIa trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine concomitant with fractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: J Neurosurg, 2011;115(2):248-55</p> <p>5. Konishi Y., Muragaki Y. (CA), Iseki H., Mitsushashi N., Okada Y. Patterns of intracranial glioblastoma recurrence after aggressive surgical resection and adjuvant management: retrospective analysis of 43 cases: Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52, 577-86.</p> <p>6. Muragaki Y., Iseki H., Maruyama T., Tanaka M., Shinohara C., Suzuki T., Yoshimitsu K., Ikuta S., Hayashi M., Chernov M., Hori T., Okada Y., Takakura K. Information-guided surgical management of gliomas using low-field-strength intraoperative MRI: Acta Neurochir Suppl, 2011, 109, 67-72.</p> <p>7. Muragaki Y., Chernov M., Tajika Y., Kubo O., Iseki H., Hori T., Takakura K. Coincidence of central neurocytoma and multiple glioblastomas: a rare case report: J Neurooncol, 2009, 93, 431-5.</p> <p>8. Ozawa N., Muragaki Y(CA)., Nakamura R., Iseki H. Identification of the pyramidal tract by neuronavigation based on intraoperative diffusion-weighted imaging combined with subcortical stimulation: Stereotact Funct Neurosurg, 2009, 87, 18-24.</p> <p>9. Ozawa N., Muragaki Y(CA)., Nakamura R., Hori T., Iseki H. Shift of the pyramidal tract during resection of the intraaxial brain tumors estimated by intraoperative diffusion-weighted imaging: Neurol Med Chir (Tokyo), 2009, 49, 51-6.</p> <p>10. Muragaki Y., Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, Nakamura R, Iseki H, Hori T, Takakura K. Low-Grade Glioma on Stereotactic Biopsy: How Often is the Diagnosis Accurate? Minim Invasive Neurosurg. 2008 51(5):275-9.</p>

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
1. 論文 （第一著者、責任著者の主な論文） 論文(共著論文)	11. Muragaki Y. , Iseki H, Maruyama T, Kawamata T, Yamane F, Nakamura R, Kubo O, Takakura K, Hori T; Usefulness of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Glioma Surgery. Acta Neurochirurgica Suppl 2006; 98, 67-75. 12. Muragaki Y. Ujiie H. Ohno M. Kubo O. Hori T.: Optic nerve arteriovenous malformation causing optic apoplexy: Case report: Neurosurgery 51(4):1075-8, 2002 13. Muragaki Y. Chou TT. Kaplan DR. Trojanowski JQ. Lee VMY. : Nerve growth factor (NGF) induces apoptosis in human medulloblastoma cell lines that express TrkA receptors. : J Neurosci. 17(2):530-542, 1997 14. Muragaki Y. Trojanowski JQ. Lee VMY. et, al: Expression of trk Receptors in the developing and adult human central and peripheral nervous system. : J Comp Neurol. 356(3):387-97, 1995 1. Shioyama T., Haraguchi Y., Muragaki Y. , Shimizu T., Okano T. New isolation system for collecting living cells from tissue: J Biosci Bioeng, 2013, 115, 100-3. 2. Kin H., Ishikawa E., Takano S., Ayuzawa S., Matsushita A., Muragaki Y. , Aiyama H., Sakamoto N., Yamamoto T., Matsumura A. Language areas involving the inferior temporal cortex on intraoperative mapping in a bilingual patient with glioblastoma: Neurol Med Chir (Tokyo), 2013, 53, 256-8. 3. Tamura M., Konishi Y., Tamura N., Hayashi M., Nakao N., Uematsu Y., Itakura T., Regis J., Mangin J.F., Muragaki Y. , Iseki H. Usefulness of Leksell GammaPlan for preoperative planning of brain tumor resection: delineation of the cranial nerves and fusion of the neuroimaging data, including diffusion tensor imaging: Acta Neurochir Suppl, 2013, 116, 179-85. 4. Takakura K., Hayashi M., Chernov M.F., Tamura N., Izawa M., Okada Y., Tamura M., Muragaki Y. , Iseki H. Gamma knife treatment strategy for metastatic brain tumors: Acta Neurochir Suppl, 2013, 116, 63-9. 5. Tamura N., Hayashi M., Chernov M., Tamura M., Horiba A., Konishi Y., Muragaki Y. , Iseki H., Okada Y. Outcome after Gamma Knife surgery for intracranial arteriovenous malformations in children: J Neurosurg, 2012, 117 Suppl, 150-7. 6. Shibui S., Narita Y., Mizusawa J., Beppu T., Ogasawara K., Sawamura Y., Kobayashi H., Nishikawa R., Mishima K., Muragaki Y. , Maruyama T., Kuratsu J., Nakamura H., Kochi M., et. al Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305): Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 7. Saito T., Maruyama T., Muragaki Y. , Tanaka M., Nitta M., Shinoda J., Aki T., Iseki H., Kurisu K., Okada Y. 11C-Methionine Uptake Correlates with Combined 1p and 19q Loss of Heterozygosity in Oligodendroglial Tumors: AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 8. Nagane M., Nishikawa R., Narita Y., Kobayashi H., Takano S., Shinoura N., Aoki T., Sugiyama K., Kuratsu J., Muragaki Y. , Sawamura Y., Matsutani M. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma: Jpn J Clin Oncol, 2012, 42, 887-95. 9. Liao H., Noguchi M., Maruyama T., Muragaki Y. , Kobayashi E., Iseki H., Sakuma I. An integrated diagnosis and therapeutic system using intra-operative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence guided robotic laser ablation for precision neurosurgery: Med Image Anal, 2012, 16, 754-66.

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
1. 論文 （共著論文）	<p>10. Liao H., Fujiwara K., Ando T., Maruyama T., Kobayashi E., Muragaki Y., Iseki H., Sakuma I. Automatic laser scanning ablation system for high-precision treatment of brain tumors: Lasers Med Sci, 2012,</p> <p>11. Ishizawa K., Komori T., Aihara Y., Maruyama T., Okada Y., Ikuta S., Muragaki Y., Hirose T., Homma T., Sasaki A. Clear cells are associated with proliferative activity in ependymoma: a quantitative study: Clin Neuropathol, 2012, 31, 146-51.</p> <p>12. Hayashi M., Chernov M., Tamura N., Tamura M., Horiba A., Konishi Y., Okada Y., Muragaki Y., Iseki H., Takakura K. Gamma knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumors: treatment concept and outcomes in 120 cases: Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52, 714-23.</p> <p>13. Chernov M., Muragaki Y., Taira T., Iseki H. 1H-MRS-guided stereotactic brain biopsy: Stereotact Funct Neurosurg, 2012, 90, 63-5.</p> <p>14. Chernov M., Muragaki Y., Iseki H. Letters to the Editor: Esthesioneuroblastoma: J Neurosurg, 2012,</p> <p>15. Yoshimitsu K., Maruyama T., Muragaki Y., Suzuki T., Saito T., Nitta M., Tanaka M., Chernov M., Tamura M., Ikuta S., Okamoto J., Okada Y., Iseki H. Wireless modification of the intraoperative examination monitor for awake surgery: Neurol Med Chir (Tokyo), 2011, 51, 472-6.</p> <p>16. Kamata K., Hayashi M., Nagata O., Muragaki Y., Iseki H., Okada Y., Ozaki M. Initial experience with the use of remote control monitoring and general anesthesia during radiosurgery for pediatric patients: Pediatr Neurosurg, 2011, 47, 158-66.</p>
2. 講演(招待講演)	<p>1. 村垣善浩, 伊関洋 社会人大学院生と伴奏し実用化突破力を磨く先端工学外科学分野と共同先端生命医科学専攻 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京 2013年9月7日</p> <p>2. 村垣善浩, 伊関洋 製品化を見据えた医療機器開発のための医工融合組織・先端工学外科学 第51回日本人工臓器学会大会 横浜 2013年9月29日</p> <p>3. Muragaki Y., Iseki H, Maruyama T, Nitta M, Tamura M, Chernov M, Okada Y, Takakura K. Low grade gliomas Conservative v.s. Aggressive Treatment: 15th World Federation of Neurological Surgeons(WFNS) Soul 2013. 9. 9</p> <p>4. 村垣善浩, 植松美幸, 松岡厚子, 伊関洋, 佐久間一郎, 笠貫宏, 梅津光生. 新規医療機器の試験デザインと承認意思決定-アメリカ食品医薬品局(FDA)のリスクベネフィットバランス-. 第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京 2012年9月3日</p>
3. 著書	(分担執筆) 村垣善浩 、丸山隆志、河本竹正、田中雅彦、伊関 洋、久保 長生、生田聡子、林 基弘、高倉公朋、堀 智勝:「情報誘導手術による cytoreduction を基本戦略とした glioblastoma 摘出術」、脳腫瘍の外科-Multi-modality 時代の脳腫瘍の外科-、河本圭司編、メディカ出版、大阪、p8-15、2009
4. その他	<p>(指定発言)村垣善浩, 伊関洋. 医療機器のレギュラトリーサイエンス 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 科学委員会 医療機器専門部会 2013年10月18日 http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuinkai/kiki/h251018gijishidai/file/shiryō3.pdf</p> <p>(市民公開講座) 村垣善浩, 伊関 洋, 鈴木孝司, 吉光喜太郎, 田村 学, 岡本淳, 生田聡子, 林基弘, Michael Chernov, 丸山隆志, 仁木千春. 外科医の新しい目と脳と手を創る. MICCAI 2013 併設市民公開講座 名古屋 2013年9月22日</p> <p>(雑誌) 悪性脳腫瘍 インテリジェント手術 家庭画報 2013年12月号 373-376</p>