

植え込み型補助人工心臓の特性を踏まえた評価

神戸大学 大学院工学研究科機械工学専攻
 教授 山根 隆志
 yamane@mech.kobe-u.ac.jp

話 題

1. 医療機器の有効性と安全性
2. レギュラトリーサイエンス
3. 人工心臓の歴史的背景
4. 医療機器開発ガイドライン・評価指標
5. 血液適合性の工学評価
6. 模擬血栓試験と動物試験
7. 薬事法改正
8. 神戸大学における研究

医療機器の分類と規制

小 ← リスク → 大

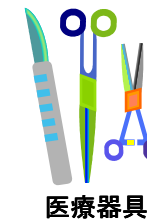
国際分類 (注1)	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの	
(例) 体外診断用機器、鋼製小物 (マス・ピンセット等) X線フィルム、歯科技工用品	(例) MRI装置、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金	(例) 透析器、人工骨、人工呼吸器	(例) ペースメカ、人工心臓弁、ステントグラフト	
業事法の分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	届出	第三者認証	大臣承認 (PMDAで審査)	
一般的名称数	1,195	1,790	752	332

人の身体にほとんど接触しない

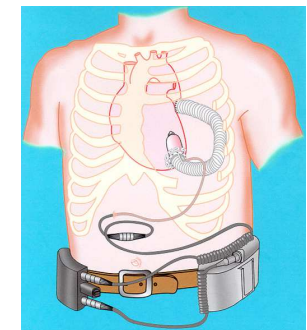
人の身体に接し・貫通し・埋込む



診断機器

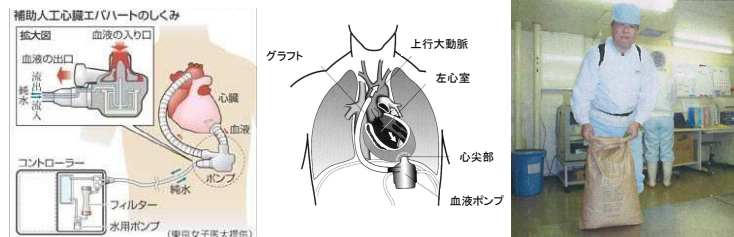


医療器具



治療機器

退院できるようになった日本製補助人工心臓



サンメディカル技術研究所 遠心式補助人工心臓 EVAHEART



テルモ社 磁気浮上遠心式補助人工心臓 DuraHeart

導入が進む医療ロボット



再生医療ロボット



内視鏡手術ロボット



リハビリロボット



開発が進む介護福祉ロボット



医薬品医療機器等法(2014年11月25日施行)

第1条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器及び再生医療等製品の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

第2条2 「医薬品」とは・・・**機械器具等**(機械器具、歯科材目的とされている物であって、機械器具、歯科材料、医療用品料、医療用品、衛生用品並びにプログラム及びこれを記録した記録媒体をいう。)でないもの。

第2条4 「医療機器」とは、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている**機械器具等**(再生医療等製品を除く)であって、政令で定めるものをいう。

第2条9 「再生医療等製品」とは、次に掲げる物(医薬部外品及び化粧品を除く。)であつて、政令で定めるものをいう。・・・**細胞に加工を施したもの。・・・細胞に遺伝子を含有したもの。**

薬事承認のための医療機器評価の概念

とくに治験設計などにおいて的を絞る必要性あり

マイナス作用が無い ← → プラス作用がある

安全性

品質

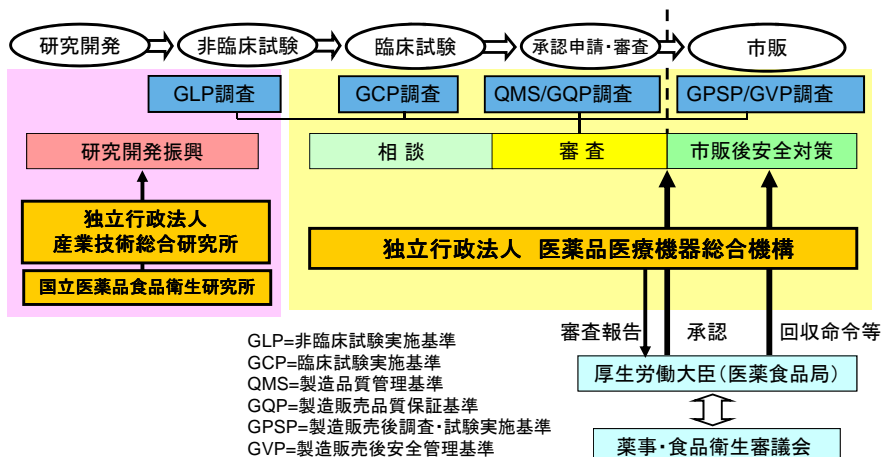
有効性

科学的知識の水準

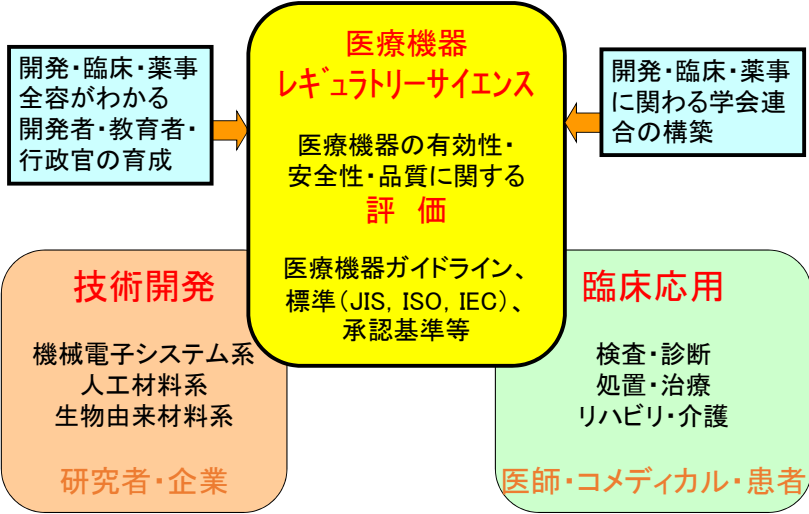
科学的理解の水準を超えた部分は、臨床導入を急ぐ場合、市販後調査で補うしかない。

例: 2年間を超えて使用した場合の補助人工心臓の安全性・有効性は未知。臨床導入しないことにより失われる人命を考えるべきでは。

レギュラトリーサイエンスは、科学技術の進歩を、真に人と社会に役立つ、最も望ましい姿に調整(レギュレート)するための、予測・評価・判断の科学である(内山 充博士)。



レギュラトリーサイエンスの役割



話題

1. 医療機器の有効性と安全性
2. レギュラトリーサイエンス
3. 人工心臓の歴史的背景
4. 医療機器開発ガイドライン・評価指標
5. 血液適合性の工学評価
6. 模擬血栓試験と動物試験
7. 薬事法改正
8. 神戸大学における研究

わが国の心臓疾患患者



わが国での死亡原因:
心疾患: 19万人 および 脳血管疾患: 12万人
合計 31万人/年

治療された患者
ステント(心臓内科)治療 30万人/年
体外循環(心臓外科)手術 4万人/年

心臓移植登録者 300人
心臓移植提供者 40人
差し引き 260人 には人工心臓しかない

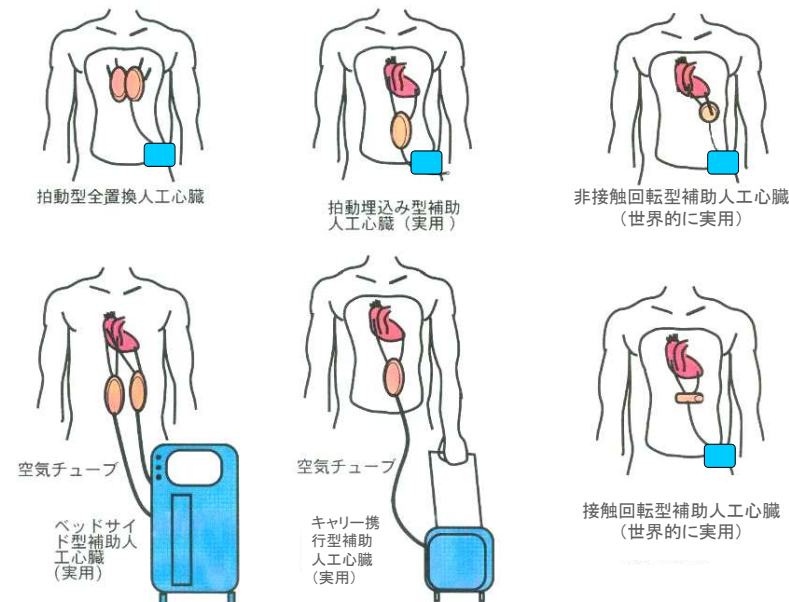
いつでも誰にでも埋込める人工心臓



イヌに植えられた人工心臓 阿久津先生 コルフ先生

人工心臓の歴史は1957年米国クリーブランド病院でのW.コルフ、阿久津哲造先生によって、全置換型人工心臓の動物実験から始まった。

13



(1) 病院内で使用される補助人工心臓(拍動型)



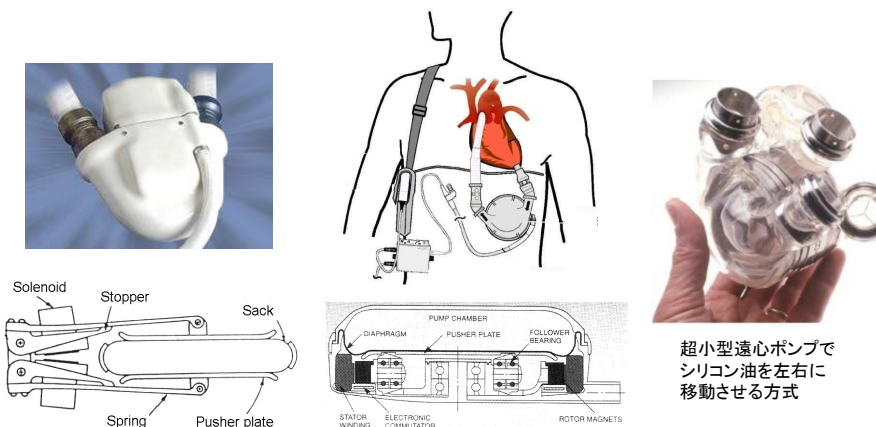
血液ポンプ: ニプロ製
 駆動装置: ミュキエレクトクス製
 可搬型駆動装置: 泉工医科工業製
 臨床使用数963例以上



Abiomed製 AB5000
 (メディクスジャパン)

13

(2) 埋込み拍動型人工心臓(第1世代)



(a)電磁石式補助人工心臓
 WorldHeart社 Novacor
 1800例以上, 最長6年
 2008製造中止

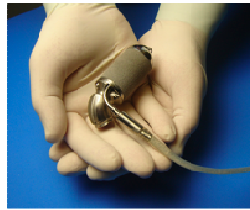
(b)ボールネジを利用した
 プッシュプレート式
 Thoratec社 HeartMate-XVE
 4600例以上, 最長3年
 2009国内承認

(c)電気油圧式全置換
 Abiomed社 Abiocror
 臨床15例以上
 2006米国HDE承認

(3) 接触回転型 補助人工心臓(第2世代)



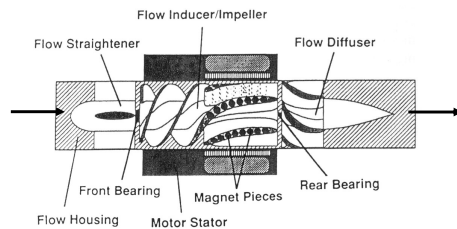
Thoratec/ニプロ社 HeartMate II
海外臨床16,000例以上
(国内 117例)
米国DT承認、2012国内承認



JarvikHeart/CMI社
Jarvik 2000
臨床400例以上(国内22例)
2013国内承認



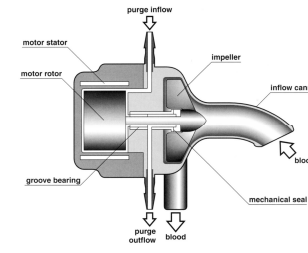
ReliantHeart社
HeartAssist 5
(臨床449例以上 改良中)
HeartAssist 5 pediatric
(米国HDE承認)



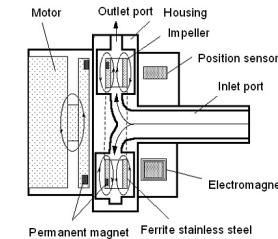
＜軸流ポンプの構造＞回転部品は一つ

17

(4) 非接触回転型 補助人工心臓(第3世代)



メカニカルシールを
純水で冷却・潤滑
(a)サンメディカル技術研究所
EVAHEART 国内臨床91例以上
2010国内承認 CEmark

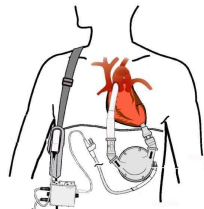


非接触の磁気軸受を採用
(b)テルモ社Duraheart
海外臨床163、国内臨床46例以上
2010国内承認 CEmark



非接触の動圧軸受を採用
(c)HeartWare社HVAD
臨床2500例以上
Cemark 国内治験中

第1世代(電気拍動型)



ボールスクルー拍動型
Thoratec社HeartMate XVE

第2世代(接触回転型)



機械軸受軸流型
Thoratec社 HeartMate II



機械軸受軸流型
Jarvik 2000

第3世代(非接触回転型)



メカニカルシール遠心型
サンメディカル技術研究所
EVAHEART



磁気軸受遠心型
テルモ社Duraheart



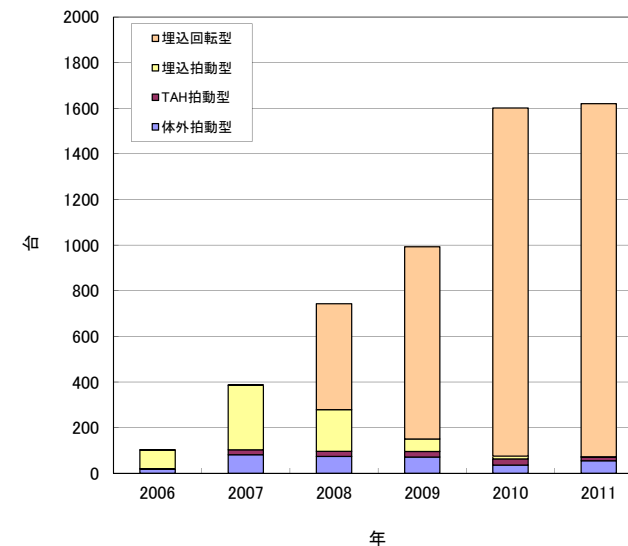
動圧軸受遠心型
HeartWare社HVAD



動圧軸受軸流型
NEDOプロジェクト)

19

連続流VADの使用率(米国INTERMACS)



20

(5) 短期補助循環ポンプの出現

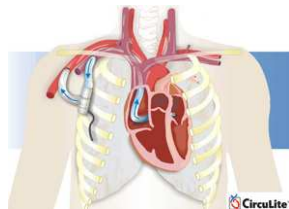


Bridge-to-bridge用
磁気軸受補助人工心臓
Thoratec社CentriMag
臨床7000例以上

体外循環用
泉工医科メラ遠心ポンプ
2011国内承認、臨床7000例



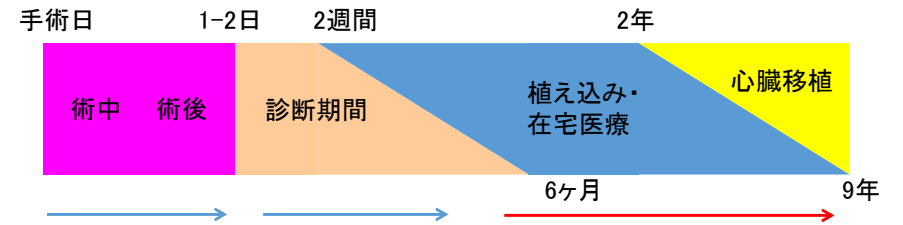
軸流補助循環ポンプ
Abiomed社
Impella Recover



部分循環補助用
磁気動圧軸受斜流ポンプ
HeartWare社Synergy
臨床16例以上、最長213日

ほかにRotaFlowやGyroPump

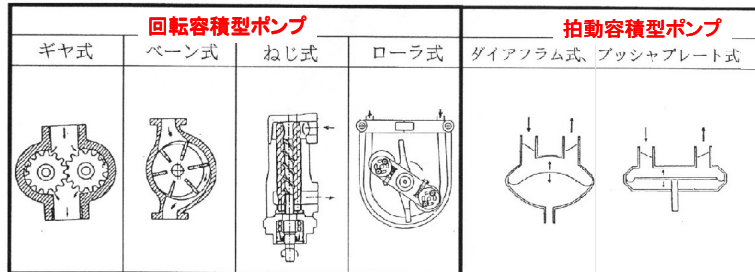
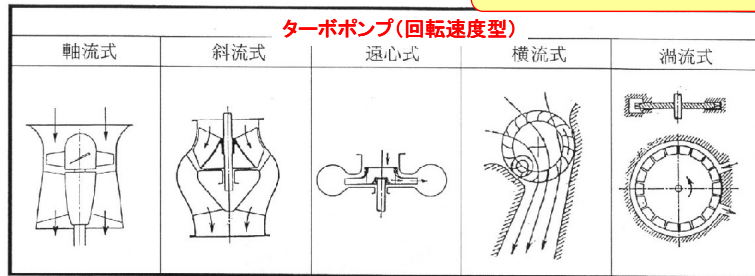
人工心臓と補助循環の使い方



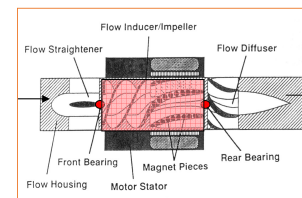
体外循環 7万円
Bridge-to-decision 現在は310万円
植込み型補助人工心臓 1810万円
心臓移植登録が必要

ポンプ形式の種類

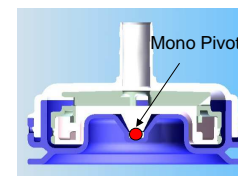
一定回転していても、流量は変動するので脈拍は無くない。



軸受形式の種類 (第2, 第3世代)

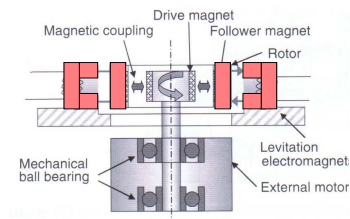
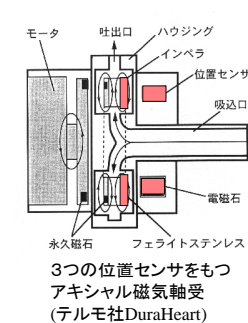


ダブルピボット軸流ポンプ
(HeartMate II, HeartAssist 5, Jarvik 2000)

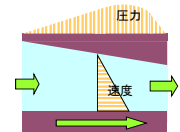


モノピボット遠心ポンプ
(泉工医科工業)

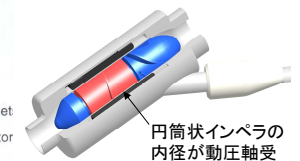
(a)ピボット軸受



(b)磁気軸受



動圧軸受と永久磁石併用遠心型
(HeartWare HVAD)






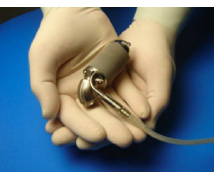
動圧軸受と永久磁石併用軸流型
(国循・産総研・三菱重工・ニプロ)

(c)動圧軸受

話 題

1. 医療機器の有効性と安全性
2. レギュラトリーサイエンス
3. 人工心臓の歴史的背景
4. 医療機器開発ガイドライン・評価指標
5. 血液適合性の工学評価
6. 模擬血栓試験と動物試験
7. 薬事法改正
8. 神戸大学における研究

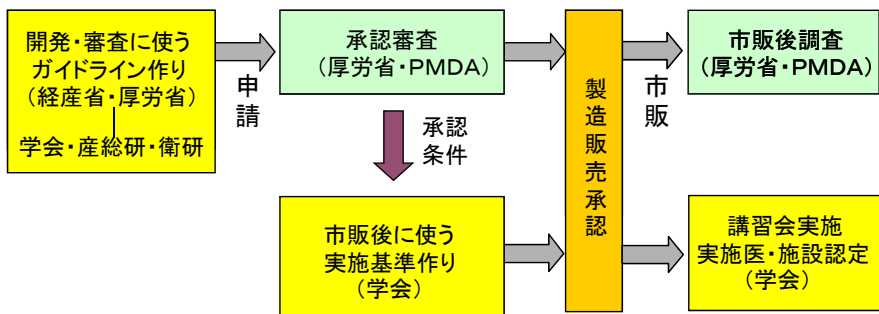
植込み型補助人工心臓4機種が承認取得

サンメディカル 技術研究所 EVAHEART	テルモ DuraHeart	Thoratec/ニプロ HeartMate II	JarvikHeart/CMI Jarvik 2000
			
国内パイロット試験 3例 国内ピボタル試験 15例 で2010年12月に承認。 希少疾病指定。	欧州臨床試験 33例 国内臨床試験 6例 で2010年12月に承認。 希少疾病指定。	海外臨床試験 194例 国内臨床試験 6例 で2012年11月に承認。 希少疾病指定。	海外臨床試験 100例 国内臨床試験 6例 で2013年11月に承認。 希少疾病指定。

人工心臓ガイドラインにより、非臨床試験の必要項目(耐久試験、動物試験など)や、臨床試験数(パイロット試験5例、ピボタル試験15例)を明示した。ISO 14708-5制定に2年先行し審査に間に合った。

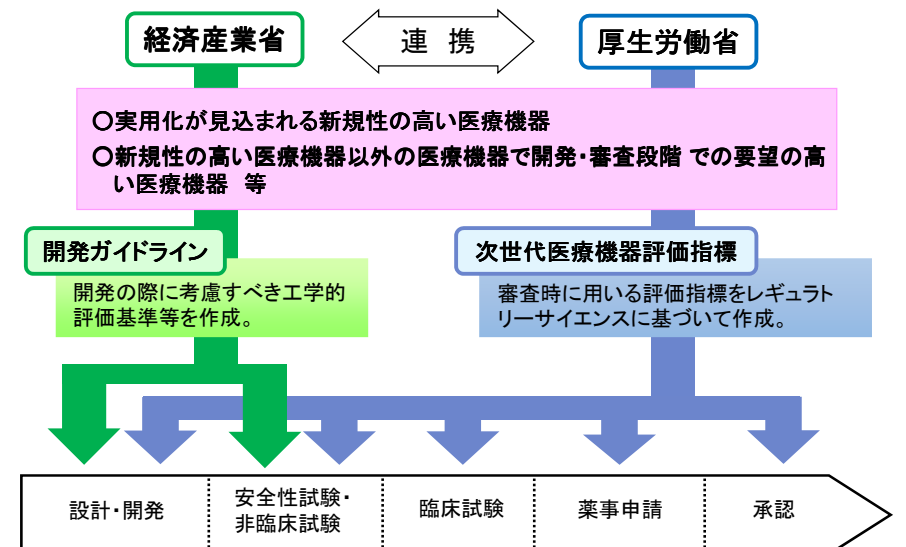
26

新医療機器のガイドラインと実施基準



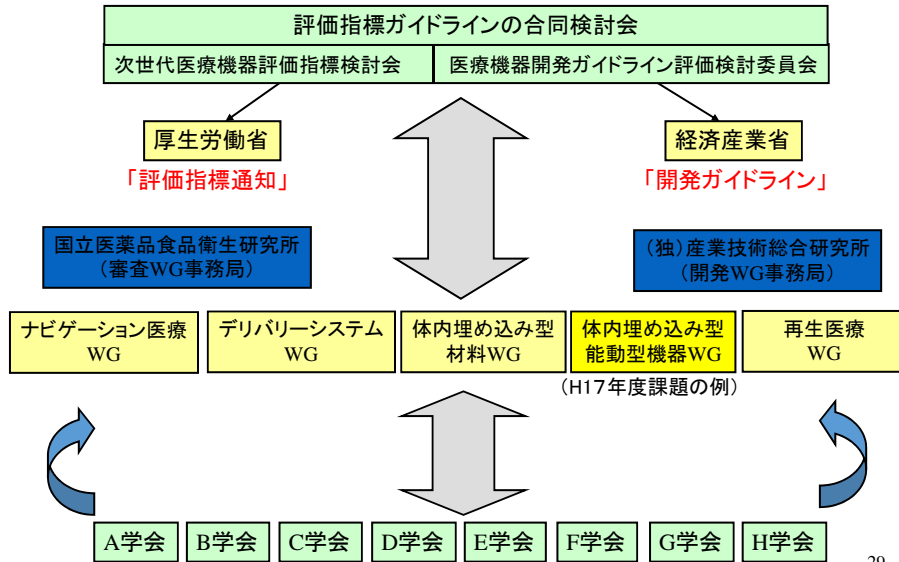
27

③「医療機器開発ガイドライン策定事業」の概要



28

医療機器ガイドライン策定事業体制

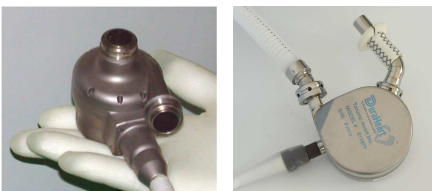


これまでに策定したガイドライン及び評価指標 (平成17年度～平成25年度)

医療機器開発ガイドライン(手引き) 20件 【経済産業省】	医療機器評価指標 16件 【厚生労働省】
<ul style="list-style-type: none"> ・高機能人工心臓システム ・DNAチップ ・骨折修復支援システム ・脳腫瘍焼灼レーザーシステム ・ナビゲーション医療分野共通 ・次世代(高機能)人工股関節 ・ハイブリッド型人工骨・骨補填材 ・ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン ・植込み型神経刺激装置 ・ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保 ・除染バスボックス設計ガイドライン ・カスタムメイド骨接合材料 ・無菌接続インターフェース設計ガイドライン ・カスタムメイド人工股関節 ・遺伝子発現解析用DNAチップ ・トレーニングシステム開発ガイドライン ・カスタムメイド人工膝関節 ・細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送 ・コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理 ・ヘルスソフトウェア開発に関する基本的考え方(手引き) 	<ul style="list-style-type: none"> ・次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 ・DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標 ・骨折修復支援装置に関する評価指標 ・関節手術支援装置に関する評価指標 ・重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標 ・角膜上皮細胞シートに関する評価指標 ・角膜内皮細胞シートに関する評価指標 ・軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標 ・関節軟骨再生評価指標 ・神経機能修飾装置に関する評価指標 ・整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標 ・歯周組織治療用細胞シートに関する評価指標 ・カスタムメイド人工股関節に関する評価指標 ・コンピュータ診断支援装置に関する評価指標 ・整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標 ・RNAプロファイリングに基づく診断装置の評価指標

植込み型人工心臓(TAH/VAD)の開発ガイドラインにおける評価項目

<p>意図する使用目的</p> <p>物理化学的性能</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ポンプ流体性能 2. 発熱特性 3. 電気的安全性 4. 電磁環境両立性(EMC) 5. 機器制御・モニタ 6. 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフ 	<p>生物学的安全性</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. 素材安全性 8. 生体適合性 (in vitro評価) 9. 動物実験 (in vivo評価) <p>信頼性ほか</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. 信頼性 (耐久性試験) 11. 使用環境と人的要因 <p>臨床評価</p> <p>ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足 ANNEX B 耐久性試験への補足 ANNEX C 自宅復帰に関する補足</p>
--	--



論文: Takashi Yamane, Shunei Kyo, Hikaru Matsuda, et al.: Japanese Guidance for Ventricular Assist Devices/Total Artificial Hearts, Artificial Organs, Vol.34, No.9, 2010

学会・行政によるガイドライン制定支援例

「体内埋め込み型能動型機器分野(高機能人工心臓システム)」

経済産業省 開発ガイドライン2007

耐久性試験

耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability, 60% confidence level で6ヶ月の試験が必要である。

動物実験

動物実験の数量及び期間は特に指定しない。ただし使用目的に応じて、6頭60日(8頭90日)以上の動物実験を行い、臨床試験に移行できる十分な根拠を示せることが望ましい。



「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」

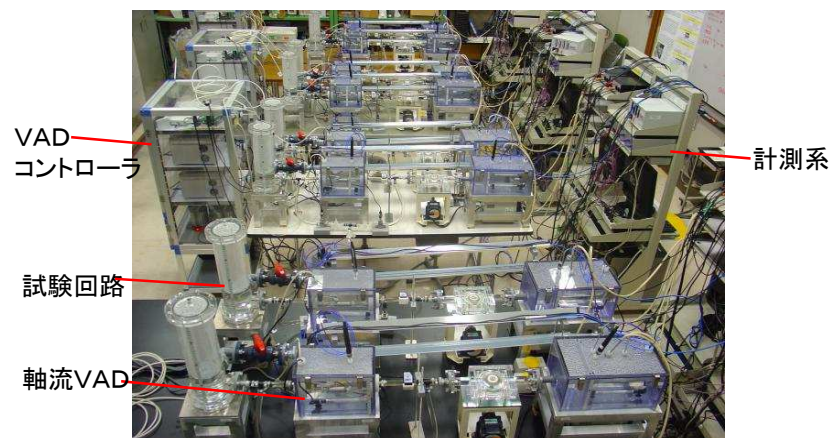
厚生労働省 薬食機発第0404002号 2008.4.4

治験

Feasibility study の性格を持つものは5例前後、Pivotal study は15例前後が適切だと考えられる。また、治験実施期間として Feasibility study は植込み後3か月が妥当。Pivotal study においては、移植までのブリッジでは植込み後6か月、DT では植込み後12か月で評価を行うことが妥当と考えられる。



補助人工心臓の耐久性評価試験例 (産業技術総合研究所)



8台のNEDO開発軸流VADについてガイドラインに基づいて拍動流による耐久性試験を2年間無故障達成

33

補助人工心臓の慢性動物実験評価例 (国立循環器病研究センター)

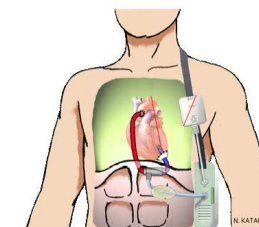


NEDOプロジェクトで開発中の軸流型VAD動物実験用システム



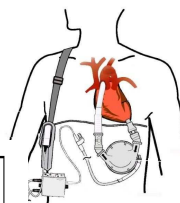
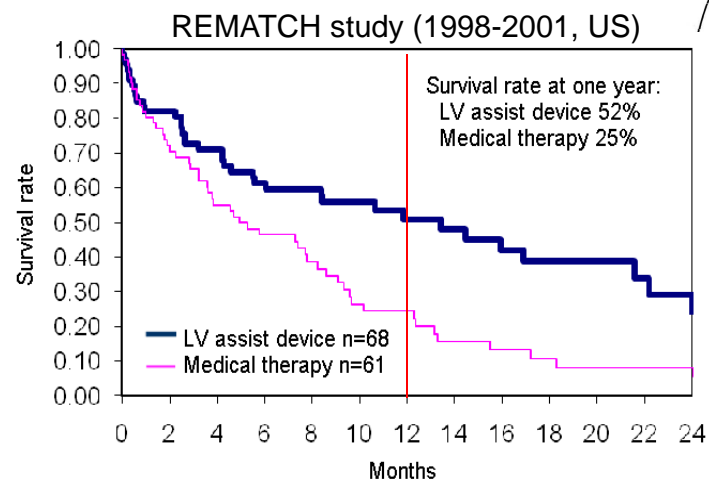
実験条件と成績

- 形態: 左室心尖部一下行大動脈バイパス
- 成績 8頭x90日生存達成



34

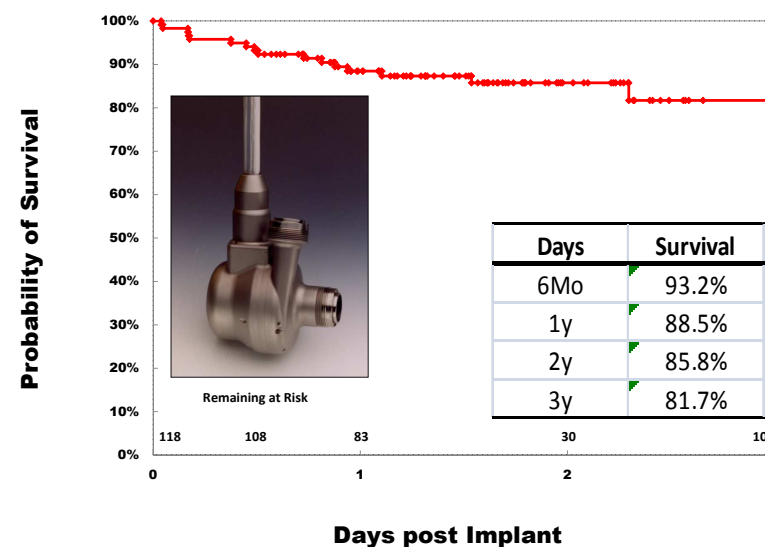
補助人工心臓の歴史的な臨床研究



この結果により、人工心臓が正式に心臓病治療法として認識された。

35

Survival Analysis for EVAHEART LVAS Clinical trial + post market (n=118)



Days post Implant

医療機器の治験とは

「医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、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は評価できない場合に、臨床試験の実施が必要となり、臨床試験成績に関する資料の提出が求められる。」(H20.8.4薬食機発第0804001号)

- ・国内臨床試験成績書
- ・海外臨床試験成績書
- ・臨床評価報告書(希少疾病等)

治験の設計指針の例

- ・既承認品との比較臨床試験が基本(ダブルアーム)
- ・従来治療法との比較臨床試験(ダブルアーム)
- ・従来治療法の歴史データとの比較(シングルアーム)等があり、相談制度を活用されたい。

37

医療機器の治験とは

有効性・安全性の統計データを取り、用法・用量まで定める医薬品の治験とは異なる。

医療機器の治験では、機器設計の良し悪しのほかに使用法の良し悪しまで関わってくる。このため、有害事象・不具合の有無・頻度をみて、適用範囲・使用上の注意に反映させることが中心となる。

改良のための一部変更のたびに治験を要求するものではなく、適切な非臨床試験と臨床情報によって、改良品を迅速に臨床に供給する工夫が必要である。

(山根隆志記)

38

(2) 承認条件で要求される「実施基準」

植込型補助人工心臓(2機種)の例

使用目的

本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。

承認条件

これはJ-MACSをさす

1. 再審査期間においては、**関連学会と連携の上**、継続治験後の症例も含む**全例を対象に使用成績調査**を行うと共に、植え込まれた患者の長期予後を観察し、その解析結果を報告すること。

学会協議会で事前対応

2. **関連学会と連携の上**、**実施施設基準及び実施医基準**を設け、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び施設で用いられるように適切な措置を講じること。

3. **在宅治療**への移行が安全かつ円滑に行われるように、**医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニング**を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

学会協議会で事前対応

39

実施基準の策定例

2008年3月 植込型補助人工心臓に使用に係る体制等の要件策定委員会代表	
前日本胸外科学会理事長	松田 暉
日本胸外科学会監事(座長)	許 俊鋭
各関係学会代表	
日本胸外科学会理事長	田林 暁一
日本心臓血管外科学会理事長	高本 真一
日本人工臓器学会理事長	福井 康裕
日本循環器学会理事長	山口 徹
日本心臓病学会理事長	永井 良三
日本心不全学会理事長	堀 正二
日本臨床補助人工心臓研究会代表	北村 惣一郎

「植込型補助人工心臓」実施基準(案)

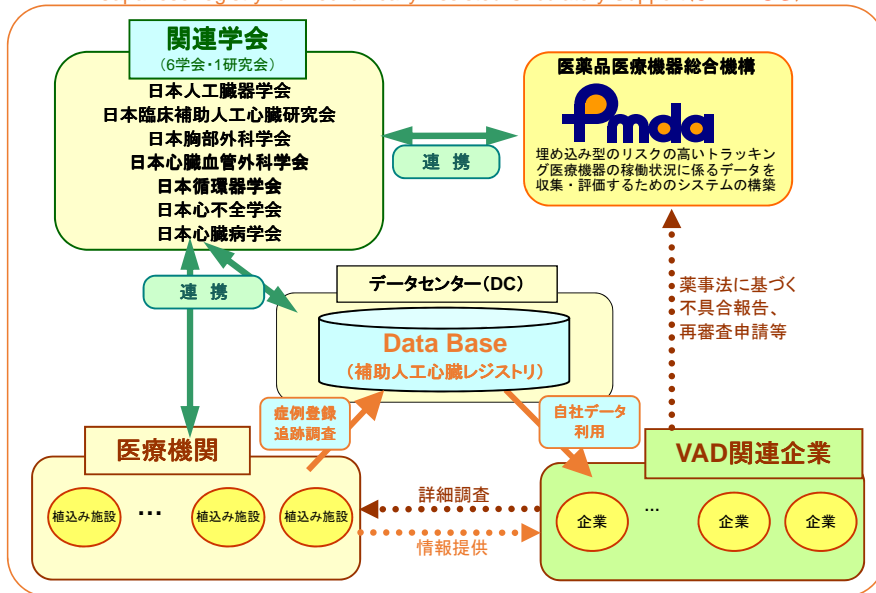
1. 適応基準(患者選択)
 2. 施設基準(施設認定、J-MACS)
 3. 実施医基準(実施医認定)
 4. 在宅治療安全管理基準(訓練)
- 付帯事項

(付 録) 在宅治療安全管理基準に関する内容説明
(参考資料1) 在宅治療安全管理基準の遵守に必要な体制のまとめ
(参考資料2) 在宅経過観察基準の例

40

補助人工心臓にみる市販後データベース

Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS)



植込み型補助人工心臓4機種種の承認までの足跡

- 2004 テルモ社DuraHeart 欧州治験開始 (33例)
- 2005 サンメディカル社EVAHEART 国内治験開始 (18例)
- 2007.6 医療ニーズの高い医療機器等の希少疾病品目を選定
- 2007.5 経産省 高機能人工心臓開発ガイドライン制定
- 2008.4 厚労省 人工心臓の臨床評価指標通知発出
- 2008 DuraHeart 国内治験開始 (6例)
- 2009.1 EVAHEART 承認申請
- 2009.9 DuraHeart 承認申請
- 2009 胸部外科学会等6学会1研究会による「植込型補助人工心臓実施基準案」作成
- 2010 植込型VAD実施基準管理委員会(施設・医師認定)設立
- 2010 人工心臓の早期承認及び保険収載の署名(7万人)
- 2010.2 ISO14708-5 Circulatory Support Devices制定
- 2010.12 EVAHEART、DuraHeartとも薬事承認。
- 2011.4 販売開始(保険償還1810万円)。
- 2011.7 HeartMate II 承認申請
- 2012.11 HeartMate II 薬事承認
- 2013.11 Jarvik 2000 薬事承認

申請が出る前にガイドラインを策定

部会承認が出る前に実施基準を策定

医療機器ガイドラインが果たした役割 補助人工心臓の特性を踏まえた評価

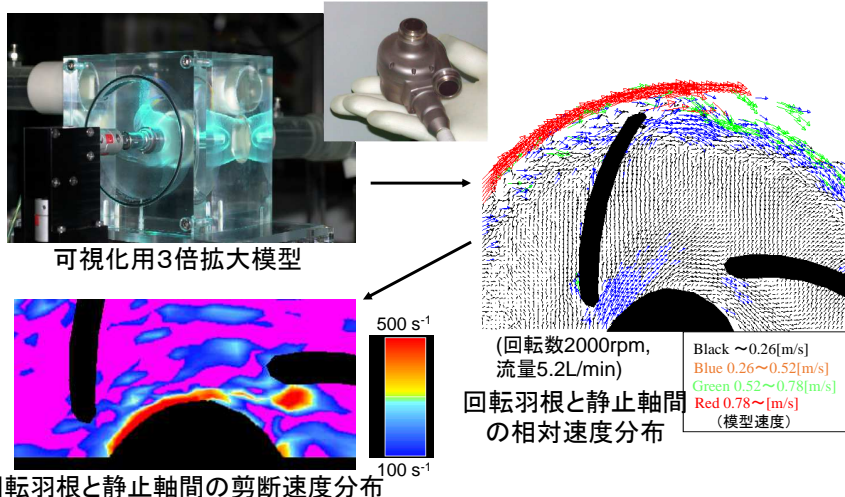
- 1) 従来の薬物療法と比較した米国の臨床研究 (REMATCH study)
- 2) 希少疾病機器として指定 (医療ニーズ機器)
- 3) 開発ガイドラインで、申請に必要な耐久試験・動物試験数を明示し
臨床評価指標で、申請に必要な治験数を明示 (複数学会の協力)
- 4) 複数学会の協議会が認定制度にかかわる実施基準案 (在宅医療も含む) を、承認前に検討
- 5) 市販後調査データベース J-MACSにより、全数調査体制を構築

話題

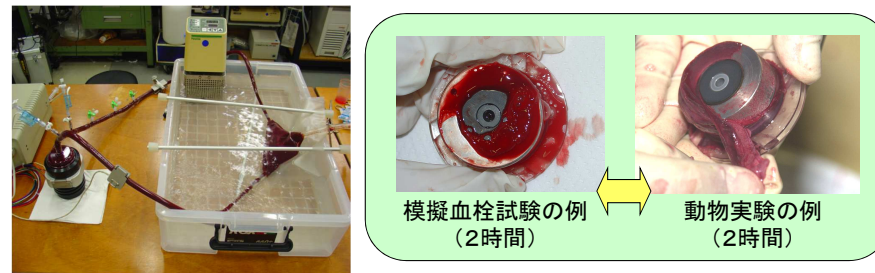
1. 医療機器の有効性と安全性
2. レギュラトリーサイエンス
3. 人工心臓の歴史的背景
4. 医療機器開発ガイドライン・評価指標
5. 血液適合性の工学評価
6. 模擬血栓試験と動物試験
7. 薬事法改正
8. 神戸大学における研究

血液適合性の工学評価 (VADの可視化実験)

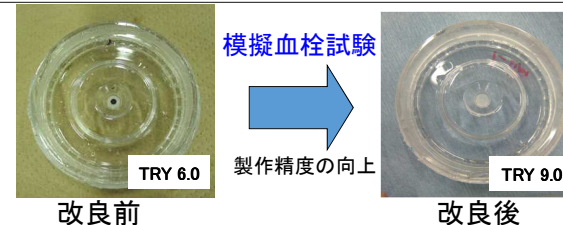
サンメディカル技術研究所のEVAHEAERTでは流れの可視化実験データを使用して、米国IDE承認(2009)、薬事承認(2010)を取得。



模擬血栓試験 (製品遠心ポンプの動物実験前評価)



閉回路を購入牛血で満たし、クエン酸ナトリウムと塩化カルシウムで調整しながら2時間、37°Cで凝固能をACT≒200sに維持。



動物試験: 製品遠心ポンプの臨床前評価



29日後、血栓は認められなかった。

【試験条件】

ポンプ: HCF-MP23H (ヘパリンコート)
試験期間: 29日間
場所: 東北大学
動物: 72 kg 雄ヤギ
接続法: 心尖部脱血・下行大動脈送血
抗凝固剤: なし



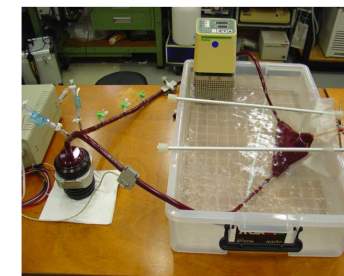
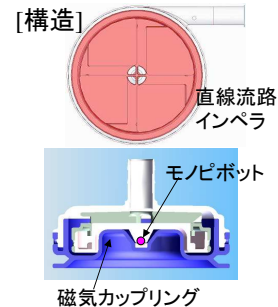
モノポット遠心ポンプの製品化

泉工医科工業(株)と産総研が共同研究した国産「メラ遠心ポンプ」が2011年に薬事承認を取得。開発開始から9年間に要した。



羽根直径: 50 mm
充填体積: 22mL

メラ遠心ポンプHCP-MP23
臨床使用7000例/3年間



模擬血栓試験@産業技術総合研究所

話 題

1. 医療機器の有効性と安全性
2. レギュラトリーサイエンス
3. 人工心臓の歴史的背景
4. 医療機器開発ガイドライン・評価指標
5. 血液適合性の工学評価
6. 模擬血栓試験と動物試験
7. 薬事法改正
8. 神戸大学における研究

薬事法等の一部を改正する法律案の概要

医薬品、医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保を図るため、添付文書の届出義務の創設、医療機器の登録認証機関による認証範囲の拡大、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度の創設等の所要の措置を講ずる。

I 法律案の概要

1 医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化

- (1) 薬事法の目的に、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のため必要な規制を行うことを明示する。
- (2) 医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保等に係る責務を関係者に課す。
- (3) 医薬品等の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成し、厚生労働大臣に届け出るものとする。

2 医療機器の特性を踏まえた規制の構築

- (1) 医療機器の製造販売業・製造業について、医薬品等と章を区分して規定する。
- (2) 医療機器の民間の第三者機関による認証制度を、基準を定めて高度管理医療機器にも拡大する。
- (3) 診断等に用いる単体プログラムについて、医療機器として製造販売の承認・認証等の対象とする。
- (4) 医療機器の製造業について、許可制から登録制に簡素化する。
- (5) 医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査について、合理化を図る。

3 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

- (1) 「再生医療等製品」を新たに定義するとともに、その特性を踏まえた安全対策等の規制を設ける。
- (2) 均質でない再生医療等製品について、有効性が推定され、安全性が認められれば、特別に早期に、条件及び期限を付して製造販売承認を与えることを可能とする。

4 その他

薬事法の題名を「**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**」に改めるほか、所要の改正を行う。

II 施行期日

公布の日から1年を超えない範囲内において政令で定める(公布日:平成25年11月27日)

50

1. 医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化

改正の背景

- 医薬品・医療機器等の実用化を促進するに当たっては、併せて、安全対策を強化することが必要である。
- 医薬品、医療機器等に添付する添付文書は、使用上の注意等を現場に伝える重要なものであり、薬害肝炎事件の検証において、添付文書の位置付けを改めるべきことが指摘されている。また、添付文書は常に最新の知見が反映されていることが重要であるが、現行の薬事法では、これが明確となっていない。
- このため、添付文書の位置付け等を見直すこと等により、医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化を図ることが必要。

【添付文書の位置付け等の見直し】

- (1) 医薬品等の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成し、厚生労働大臣に届け出るものとする。併せて、迅速な情報提供を行う観点から、届け出た添付文書を直ちにウェブサイトに掲載することとする。

【その他の改正事項】

- (2) 薬事法の目的に、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のため必要な規制を行うことを明示。
- (3) 医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保等のための関連事業者、医療従事者等の関係者の役割の明確化。
- (4) 医療機関の副作用等の報告先を、製造販売業者の報告先と一元化して独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)とし、国はPMDAに情報の整理等を行わせることができることとするほか、必要な市販後安全対策を講じる。

51

医療機器の特性

1. 医療機器は、臨床現場での実際の使用を通じて、実用化される。

【研究開発段階】

- 医師等による使い勝手や医療現場のニーズを踏まえて開発される医療機器は、複数の学問領域の連携(医工連携など)や産学官の連携の下、非臨床試験(動物実験など)ではなく、臨床現場での実際の使用(臨床研究、治験を含む。)を通じて、有効性、安全性を真に確認されることによって、医療にイノベーションを供与する革新的な医療機器が創出される。

2. 医療機器は絶えず改良・改善が行われ、一製品あたりの寿命が短い。

【承認審査段階】

- 改良・改善が行われた医療機器が真に国民のために役立つものとして使用されるには、迅速な承認審査が行われなければならない。審査の遅れは当該機器の医療上の有用性は失わせることになり、企業としての開発戦略も立てにくくなる。

3. 医療機器の有効性・安全性は、医師等の技能に依る部分が大きく、かつ、臨床現場では、少量多品目が使用されている。

【使用・流通段階】

- 「もの」としての性能などは承認審査において評価されるが、臨床使用に関する妥当性については、治験等による事前の確認では企業負担が大きく、市販後における実際の使用時における適正使用を求める方がより効率的かつ実効性がある。
- また、患者の体型や医師等の使い勝手などに応じてきめ細かいサイズ(タイプ)の生産・供給が求められており、生産・流通上の効率性が悪く、医療上不可欠な機器の安定供給にも支障を来すおそれがある。

52

2. 医療機器の特性を踏まえた規制の構築

改正の背景

- 医療機器は、パソコン等の他の機械製品と同様に短いサイクルで改善・改良が行われた製品が市場に供給される場合が多いことなど、医薬品と異なる特性(※)を有している。
- 新医療機器の開発・実用化については、医療の質の向上に寄与するとともに、我が国の経済成長を牽引する産業分野としても期待されているが、承認・上市に時間がかかる等といった課題も指摘。
- さらに、医療機器の国際展開を進めるためには、国際整合性に配慮する必要がある。
- このため、医療機器の特性を踏まえた制度改正を行い、医療機器の迅速な実用化と規制の合理化を図ることが必要。
 - ※ 医療機器の主な特性
 - ① 臨床現場での実際の使用を通じて、実用化されること
 - ② 絶えず改良・改善が行われ、一製品あたりの寿命が短いこと
 - ③ 有効性・安全性は、医師等の技能に依る部分が大きく、かつ、臨床現場では少量多品目が使用されていること

【医薬品と別個の章を新設・法律の名称にも明示】

- (1) 医療機器の製造販売業・製造業について、医薬品等と章を区分して規定する。
- (2) 「薬事法」の名称について、医療機器を明示。
 - ※改正後の名称は「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」(略称：医薬品医療機器等法)とする。

【迅速な実用化に向けた規制・制度の簡素化】

- (3) 民間の第三者機関を活用した認証制度を、基準を定めて高度管理医療機器にも拡大する。これにより、PMDAの審査について新医療機器に重点化・迅速化を図る。
 - (例) 歯科インプラント、コンタクトレンズなど
 - ※ このほか、製造販売の認証を受けた者の地位の承継、登録認証機関の業務規程の認可、厚生労働大臣による認証取消し等の命令など、認証制度の拡大に合わせた所要の規定の整備を行う。

53

【単体プログラムの位置付けの明確化】

- (4) 単体プログラムについて、欧米では既に医療機器として位置付けられていることを踏まえ、これを医療機器の範囲に加え、製造販売等の対象とする。
 - (例) MRI等で撮影された画像データの処理、保存、表示等を行うプログラム

【その他の改正事項】

- (5) 医療機器の製造業について、許可制・認定制から登録制に改め、要件を簡素化する。
- (6) 承認・認証において、個別製品ごとに行われていたQMS調査(製造管理・品質管理が基準に基づいて行われているかの調査)を合理化し、製品群(医療機器の特性等に応じて種類別大きくくりしたもの)単位で調査を実施することとする。
 - ※ 既にQMS調査で基準に適合している製品と同じ製品群に属する製品についてのQMS調査が原則免除されることとなる。なお、都道府県によるQMS調査は廃止し、認証機関とPMDAに集約する。
- (7) 現行の再審査・再評価に代えて、厚生労働大臣が指定する医療機器(※)について、製品の特性に応じて期間を設定し、当該期間中に使用成績に係る調査を行い、有効性や安全性を確認することとする。
 - ※人工心臓など長期間に渡って体内に留置される製品を想定。
- (8) 高度管理医療機器等の賃貸について、業として対価を得ずに貸与を行う場合についても、許可又は届出の対象とする。
- (9) 医療機器を医療機関等に販売する際に、ウェブサイト情報に掲載すること、医療機関の了解があること等の一定の条件を満たした場合は、添付文書の製品への添付を省略できることとする。

54

3. 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

改正の背景

- iPS細胞等による再生医療は、革新的な医療として実用化に向けた国民の期待が高い。一方で、安全面などの課題が存在。
- このため、再生医療等製品については、安全性を確保しつつ、迅速な実用化が図られるよう、その特性(※)を踏まえた制度等を設けることが必要。
 - ※ 再生医療等製品の主な特性
 - 人の細胞等を用いることから個人差などを反映し、品質が不均一となること

【医薬品・医療機器と別個の定義付け】

- (1) 医薬品や医療機器とは別に「再生医療等製品」を新たに定義し、再生医療等製品の「章」を設ける。
 - ＜再生医療等製品の範囲＞
 - ・人の細胞に培養等の加工を施したものであって、①身体の構造・機能の再建・修復・形成や、②疾病の治療・予防を目的として使用するもの、又は
 - ・遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの
 - ※これらはいずれも人の細胞等を用いることから、品質が不均一であり、有効性の予測が困難な場合があるという特性を有している。具体的には、政令で範囲を定める予定。

55

3. 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

【条件及び期限付承認制度の導入】

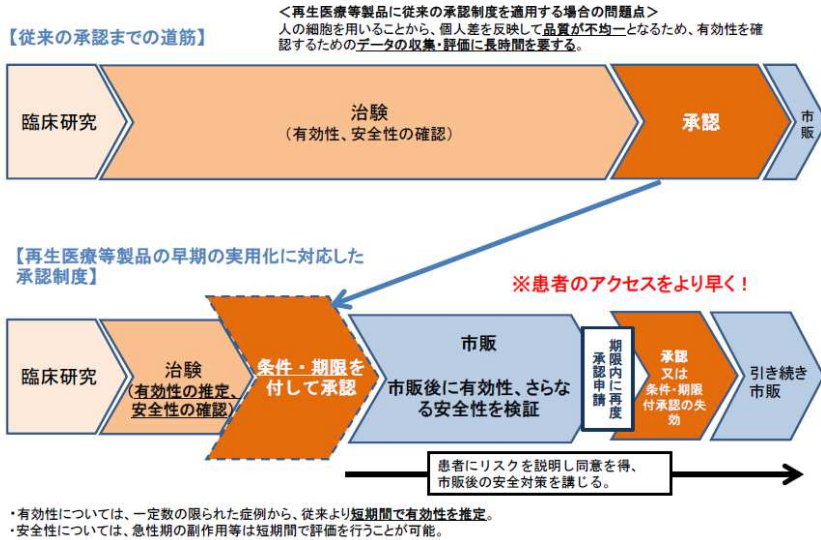
- (2) 均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限付きで特別に早期に承認できる仕組みを導入する。その場合、承認後に有効性・安全性を改めて検証する。
 - ※ 条件及び期限については、販売先を専門的な医師や設備を有する医療機関等に限定する条件や、原則として7年を超えない範囲内の期限を想定。また、承認を受けた者は、期限内に使用成績に関する資料等を添付して、再度承認申請を行うことが必要。

【安全対策等の整備】

- (3) 医師等は、製品の使用に当たって患者に対して適切な説明を行い、使用の同意を得よう努めるものとする。
- (4) 使用成績に関する調査、感染症定期報告や使用の対象者等に係る記録と保存など、市販後の安全対策を講じる。
 - ※ 厚生労働大臣が指定した再生医療等製品については、製造販売業者は長期に記録を保存するとともに、医療機関は使用の対象者等について記録・保存しなければならないこととする。
- (5) 再生医療等製品による健康被害について、副作用被害救済制度及び感染等被害救済制度の対象とする。(※独立行政法人医薬品医療機器総合機構関係)

56

再生医療等製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付承認)



話 題

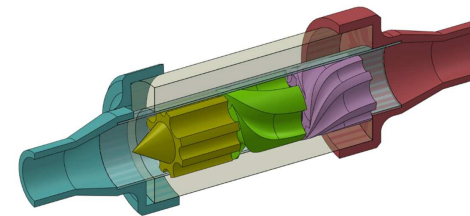
1. 医療機器の有効性と安全性
2. レギュラトリーサイエンス
3. 人工心臓の歴史的背景
4. 医療機器開発ガイドライン・評価指標
5. 血液適合性の工学評価
6. 模擬血栓試験と動物試験
7. 薬事法改正
8. 神戸大学における研究

(1) 携帯型軸流人工心臓の開発 (神戸大学独自の基礎研究)



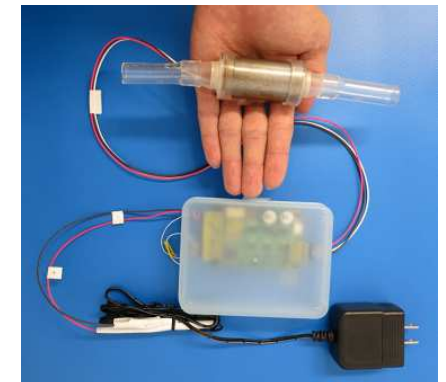
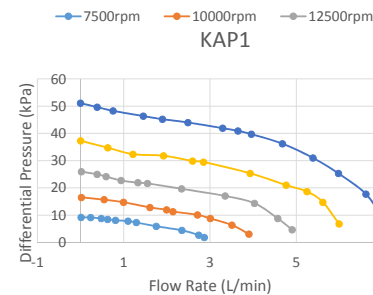
	<p>BTT(Bridge to Transplantation) 移植までの長期使用</p>	<p>BTD(Bridge To Decision) 植込型VADへのつなぎ</p> <p>神戸大提案</p>
軸流ポンプ		
遠心ポンプ		<p>拍動ポンプ</p>

携帯型軸流血液ポンプ



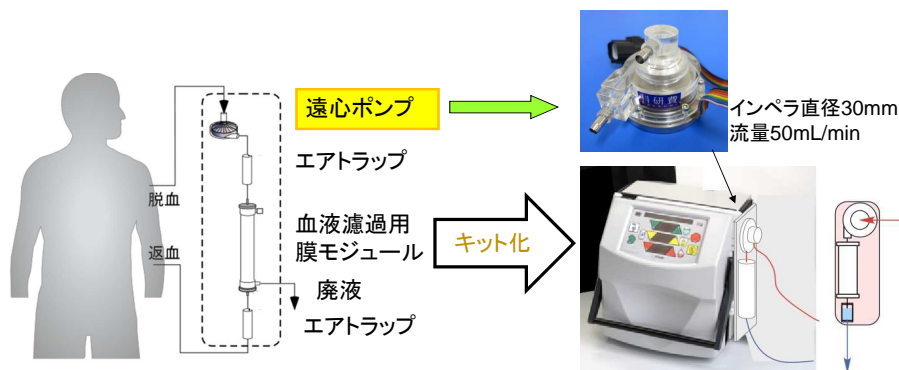
軸流ポンプKAP1の仕様:
 ポンプ重量 190g
 システム重量 350g
 ポンプ体積 50cc
 プライミング容積 11cc
 ブラシレスDCモータ

シチズン千葉精密株式会社 yasojima JTEKT



(2)可搬型血液濾過システムの開発

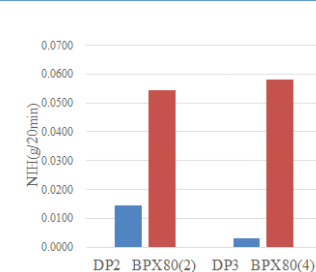
神戸大学と山梨大学救急医療部、産業技術総合研究所との共同研究



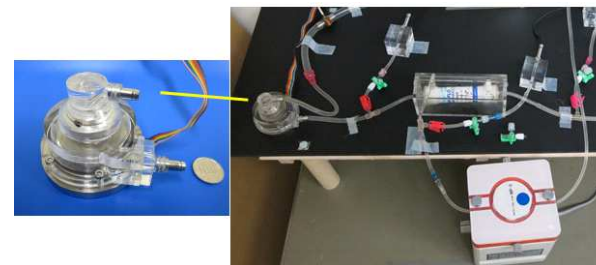
小型かつ回転数のみで制御が容易な遠心式を採用する。
可搬型除水システムに組み込む血液ポンプを開発する。

61

溶血試験とシステム特性試験



(1)溶血試験(遠心ポンプのみ)



(2)システム性能試験(遠心ポンプとヘモフィルタ)→小型化

62

ご清聴有難うございました

改正薬事法(医薬品医療機器等法)についての資料はPMDAのホームページに公開されたものですが、口頭での説明は山根隆志の私見であり、正確には11月25日に施行された改正薬事法に関する文書でご確認ください。

連絡先 山根隆志 yamane@mech.kobe-u.ac.jp

63