

医薬品医療機器法施行と 医療機器開発

2015.12.11
産総研コンソーシアム
医療機器レギュラトリーサイエンス研究会

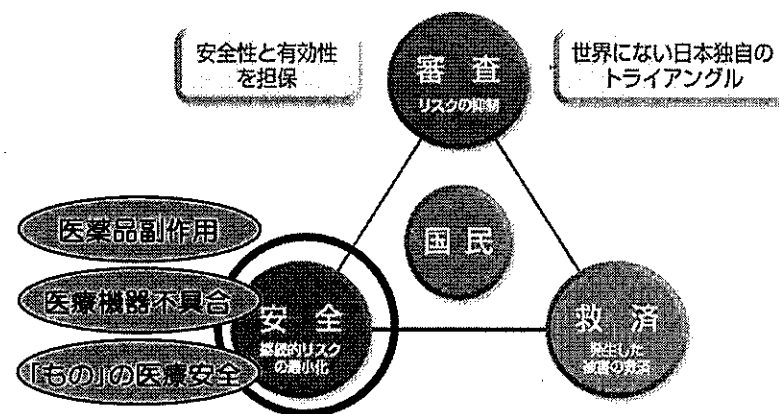
(独) 医薬品医療機器総合機構
安全管理監 飯本登美子

PMDA

- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
は、厚生労働省所管の規制機関です。
- PMDAのミッションは医薬品、医療機器等の安全性、有効性及び品質を確保して、国民の健康を守ることにあります。
- PMDAでは、医薬品、医療機器等の市販前の科学的審査と市販後の安全性モニタリングを実施しています。

PMDAのセーフティトライアングル

- PMDAでは、医薬品、医療機器等の有効性、安全性、品質に関する承認審査、市販後の安全対策、医薬品による健康被害の救済を三大業務として実施。



今日の話

- 医療機器とその規制
- 日本再興戦略と薬事法改正
- 医療機器の特性と評価
- 医療機器評価のためのレジストリ

医療機器とその規制

5

医療機器とは

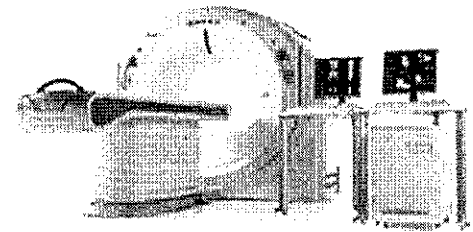
医薬品医療機器法での定義（法第2条）

人若しくは動物の疫病の診断、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

具体的には、ペースメーカー、人工血管、人工関節等の埋込み製品、MRI、PET等の診断機器から、メス、マッサージ器まで幅広いことが特徴

6

設置型診断用機器



群馬大学重粒子線医学センター

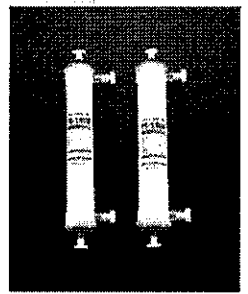
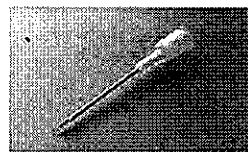
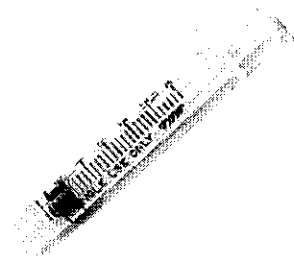
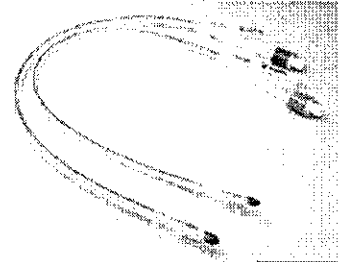
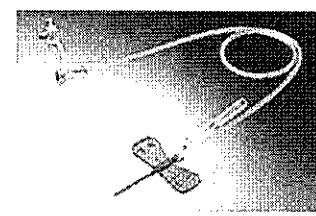
治療室
加速された炭素イオンはここで患者さんに照射されます。癌細胞は放射線により死滅します。

シンクロトロン加速器
線形加速器から送られた炭素イオンはシンクロトロンの中を周回している間に加速の99%まで加速されます。

イオン源装置
ここで化学物質の中の炭素原子から炭素イオンが作られます。

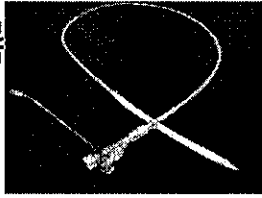
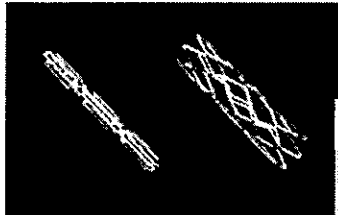
線形加速器
炭素イオンを加速装置であるシンクロトロンに送り込む前に予備的な加速を行います。

処置用ディスポーザブル製品

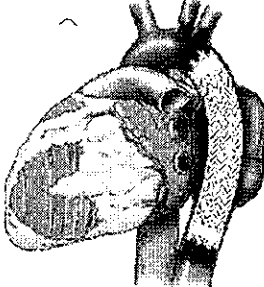
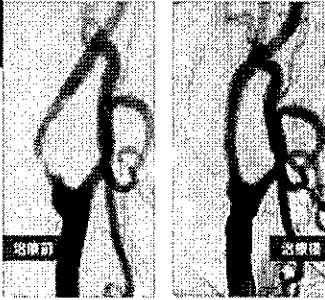
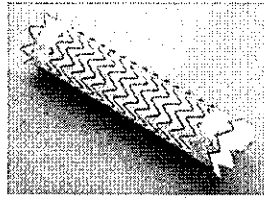


8

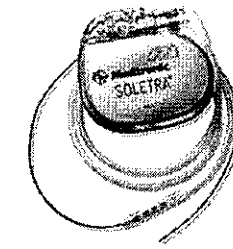
埋植型医療機器



球嚙入ステント留置術前夜の血管造影像

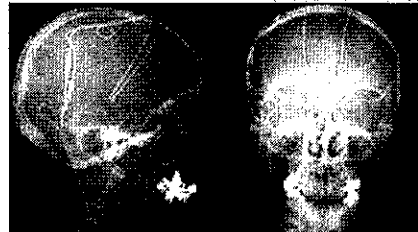


脳深部刺激装置



安全性高い「DBS」
全世界で急速に普及

脳のペースメーカーが効果

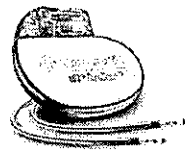
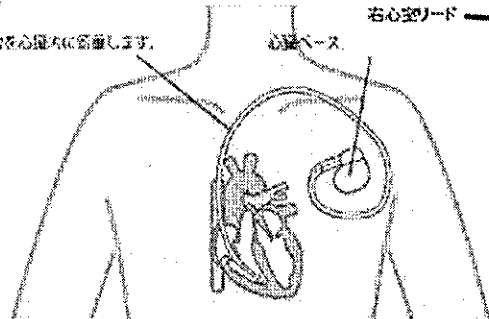
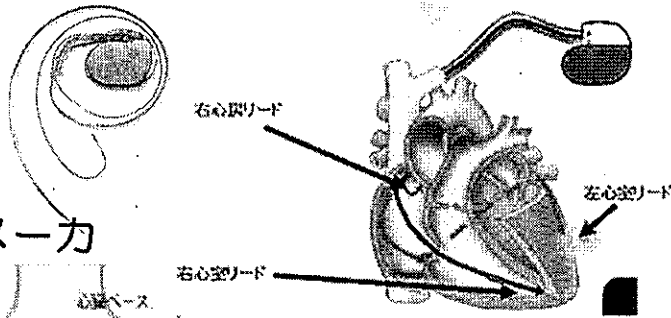


両心室ペーシング機能付き植込み型除細動器

心臓ペースメーカー

導管を心臓内に留置します。

心臓ペース



補助人工心臓

内視鏡下ロボット手術装置

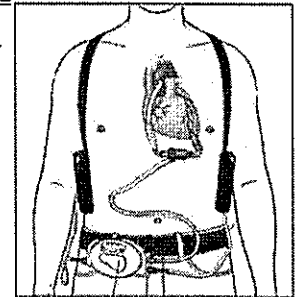
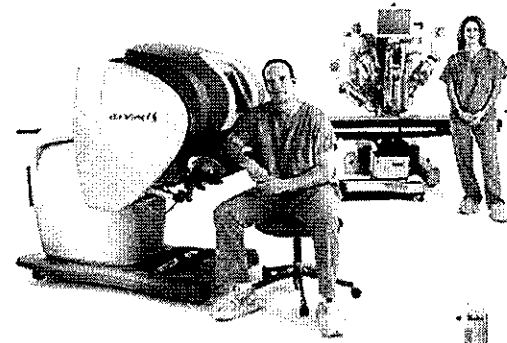
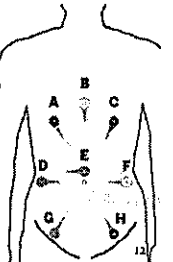
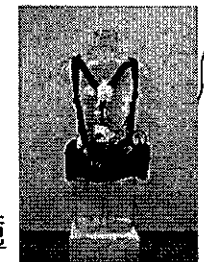
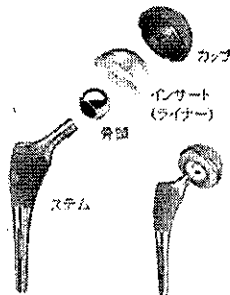


図1 Heartmate装着イメージ図

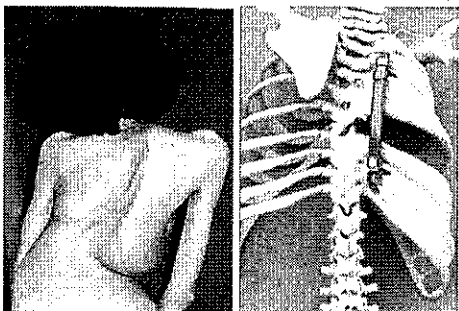
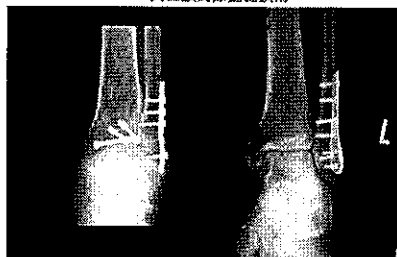


カプセル内視鏡

整形インプラント製品



人工股関節全置換術



胸郭不全症候群用矯正器具

医療機器規制の我が国と欧米の比較

国際分類 (GHTF)	クラス I ス、ピンセット等	クラス II MRI、内視鏡等	クラス III 透析器、人工骨等	クラス IV 心臓ペースメーカー等
分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
米国	承認等不要	国による承認		
日本	承認等不要	第三者認証 ※1	国による承認	
欧州	承認等不要	第三者認証 ※3		

※1 クラス II 品目のうち、厚生労働大臣が基準を定めて指定した「指定管理医療機器」が第三者認証の対象。基準の定められていないクラス II 品目は、クラス III、クラス IVと同様に国による承認が必要。

※2 米国においてはクラス分類の考え方は、本格的には導入されていないが、おおむねクラス I に該当するものは承認等不要にした上で、それ以外のものについては、基本的に国による承認。米国での法律上の定義では、新医療機器等未だ十分な安全性、有効性についての知見がないもの及び生命に直結するものは承認、それ以外のものは事前届出。なお、米国の事前届出制度は、市販前に提出されたデータを FDA (米国食品医薬品局) が審査するものであり、実際上我が国の承認審査と同様である。

※3 培養皮膚等のヒト組織・細胞由来製品については、第三者認証ではなく、欧州医薬品庁 (EMA) による承認が必要。

医療機器の分類と規制

	小 ← リスク → 大	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
国際分類 (注1)		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	患者への危険性が高く、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
具体例		(例) 体外診断用機器、鋼製小物 (ス、ピンセット等) X線フィルム、歯科技工用用品	(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) ペースメーカー、人工心臓弁、ステントグラフト
薬事法の分類		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 (注2)	大臣承認 (PMDAで審査)	

法改正で拡充

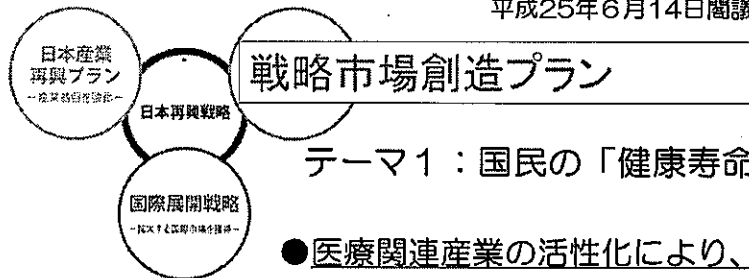
(注1) 日米欧豪加の5地域が参加する「医療機器規制国際整合化委員会 (GHTF) において平成15年12月に合意された医療機器のリスクに応じた4つのクラス分類の考え方を薬事法に取り入れている。

(注2) 厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣の承認を不要とし、あらかじめ厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関 (現在13機関) が基準への適合性を認証する制度。

日本再興戦略と薬事法改正

日本再興戦略

平成25年6月14日閣議決定



戦略市場創造プラン

テーマ1：国民の「健康寿命」の延伸

●医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会に向け医療分野の研究開発の司令塔機能（「日本版NIH」）の創設、医薬品・医療機器開発・再生医療研究を加速させる規制・制度改革、医療の国際展開などを実施します。

17

日本再興戦略

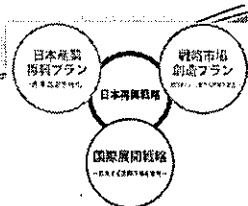


当面の主要施策

- 医療分野の研究開発の司令塔機能（「日本版NIH」）の創設
- 医薬品・医療機器開発、再生医療研究を加速させる規制・制度改革
- 革新的な研究開発の推進
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の強化
- 難病患者等の全国規模のデータベースの構築
- 医療の国際展開

19

日本再興戦略



テーマ1：国民の「健康寿命」の延伸

(2) 個別の社会像と実現に向けた取組

② 医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会

がん、難病・希少疾病、感染症、認知症等の克服に必要な我が国発の優れた革新的医療技術の核となる医薬品・医療機器・再生医療製品等を世界に先駆けて開発し、素早い承認を経て導入し、同時に世界に輸出することで、日本の革新的医療技術の更なる発展につながる好循環が形成されている社会を目指す。

18

施策の実現

■ 医薬品医療機器法の施行2014.11

医療機器の特性を踏まえた規制の見直し

■ 医療機器研究開発促進法施行2014.6

医療機器研究開発と普及の促進に関する基本計画の策定。

■ 健康・医療戦略推進法施行2014.6

医療分野の研究開発の推進
健康・医療戦略の策定
健康・医療戦略本部の設置

■ (独)日本医療研究開発機構設立2015.4

医薬品、医療機器等の研究開発の司令塔
研究機関の能力を活用して行う医療分野の研究開発及びその環境の整備、
研究機関における医療分野の研究開発及びその環境の整備の助成等を行う。

20

薬事法改正 / 3つのポイント

平成26年11月25日施行

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、

1. 添付文書の届出義務の創設等の安全対策の強化
2. 医療機器の特性を踏まえた規制の構築
3. 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築

等の所要の改正を行う。

21

医療機器に関する主な改正点

(1) 法の名称に「医療機器」

「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」

- (2) 医療機器の製造販売業・製造業を独立の章立て。
- (3) 第三者認証制度を高度管理医療機器にも拡大。
- (3) 単体プログラムも、医療機器として規制。
- (4) 製造所を許可・認定制から登録制に簡素化。規制対象製造所の範囲を合理化。
- (5) QMSの一層の国際整合化。製造販売業者にQMS義務付け、全製造工程をシステムとして一貫管理。
- (6) 再審査・再評価制度を廃止。使用成績評価制度へ

22

日本再興戦略 改訂2014

- 「失われた20年」から抜け出すための「実現する施策」
- 「鍵となる施策」のひとつとして、新たな成長エンジンとなる健康産業の活性化を位置づけ
- 引き続き、「戦略市場創造プラン」のテーマ1として「国民の健康寿命の延伸」を掲げている。
- その中で、「世界に先駆けた革新的医薬品・医療機器等の実用化の推進策として「先駆けパッケージ戦略」を打ち出す。

23

日本再興戦略 改訂2014

～ 未来への挑戦 ～

世界に先駆けた革新的医薬品・医療機器等の実用化の推進（「先駆けパッケージ戦略」）

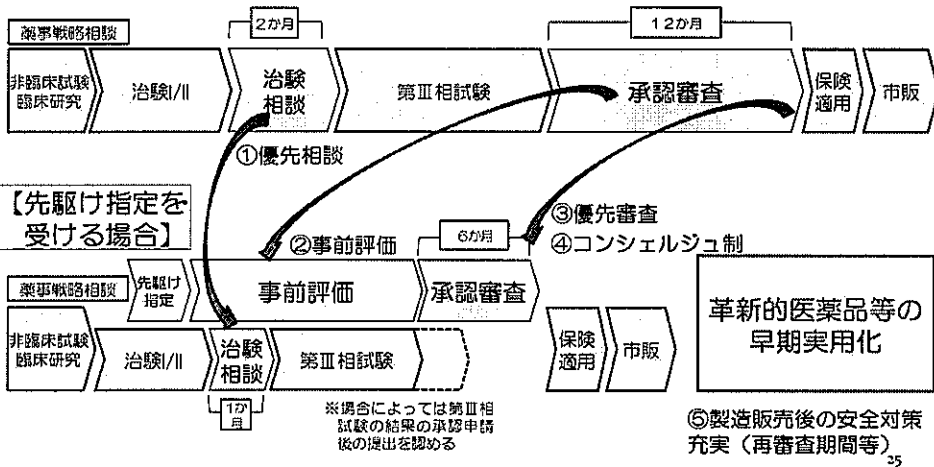
早期の治験段階で著明な有効性が見込まれるとして指定した医薬品等について、実用化までの承認審査期間の半減（12か月から6か月への短縮）を目指す「先駆け審査指定制度」の創設など、各種施策をパッケージで推進することにより、世界に先駆けて、有効な治療法がなく、命に係わる疾患（希少がん、難病等重篤な疾患）等の革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品等について、日本発の早期実用化を目指す。

24

先駆け審査指定制度のイメージ

具体的なイメージ図（医薬品）

【通常の承認審査の場合】



先駆け審査指定制度

医療機器について、平成27年7月1日通知発出。
9月14日～10月7日に候補品目の募集を実施。

■次の4要件に該当するものを指定。

- ① 治療法・診断法の画期性
- ② 対象疾患の重篤性
- ③ 対象疾患にかかる極めて高い有効性
- ④ 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思

■以下を実施。

- 優先的な相談
- 事前評価の充実（先駆け相談）
- 優先審査
- 開発から承認まで一貫したPMDAコンサルジュ

日本再興戦略 改訂2015

■国際薬事規制調和戦略に基づく国際規制調和・国際協力の推進

「国際薬事規制調和戦略」に基づき、革新的な医薬品・医療機器等が世界に先駆けて承認される環境の整備や国際社会への積極的な情報発信により日本の薬事承認の信頼性・魅力を向上させるとともに、中長期的ビジョンやプライオリティを明確化した国際調査・国際協力の推進により諸外国との薬事規制の相違等による参入障壁を取り除くことで、国内・国外メーカーの対日投資の呼び込みや優れた製品の輸出拡大による我が国の医薬品・医療機器産業の活性化を図る。

医療機器の特性と評価

医療機器は医薬品と大きく違う。 開発に工夫必要。

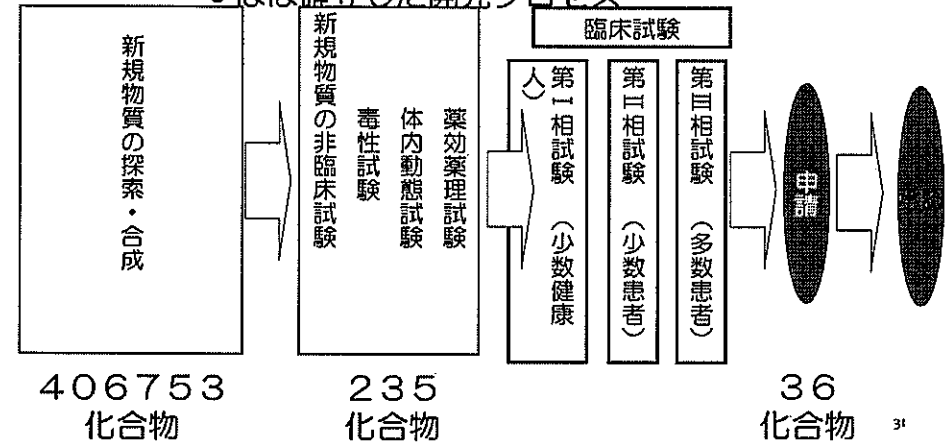
	医療機器	医薬品
本質	多くの要素技術からなる工業製品であり、基本的には生体と反応することはほとんどない。	化学物質であり、生体と反応することで効果を発揮する。
開発の特性	現場ニーズからデザインされるもの	探索的に見つげられるもの
評価手法	確立していない。個別にリスクアセスメント手法で対応。	一定の評価手法が確立している。
学問体系	確立されていない。機械工学、電気工学、放射線化学、薬学、材料工学等が関連する。	薬学として確立している。
使用方法	埋植製品、検査装置、治療機器など、使用法は多種多で、個々に操作方法の習得が必要。	経口、注射、吸入、塗布など人体への投与方法は一定。
製品ライフサイクル	技術革新が早く、改良改善が頻繁。製品の寿命は半年から2年とも言われている。	長い。アスピリンは製品化は100年以上前。
使用者の技量の影響	多くのもので使用者の技量が大きく影響する。トレーニングが必要。	使用法は難しくなく、技量の影響はほとんどない。

医療機器開発はアイデア先行

- 医薬品は、薬理作用がある化学物質を探索することで開発される。
 - 地道に時間をかけて探し出す
 - 大手製薬企業の研究開発向き
 - 出てくるものは生体に作用する「化学物質」
- 医療機器は、現場のニーズをもとにアイデアが先行して開発される。
 - 要素技術の集積と理工学技術で作り返す
 - ベンチャーによる開発+大手企業の製品化力
 - 出てくるものは千差万別
(ポリマービーズから重粒子線治療器)
 - 常に技術革新によりバージョンアップ

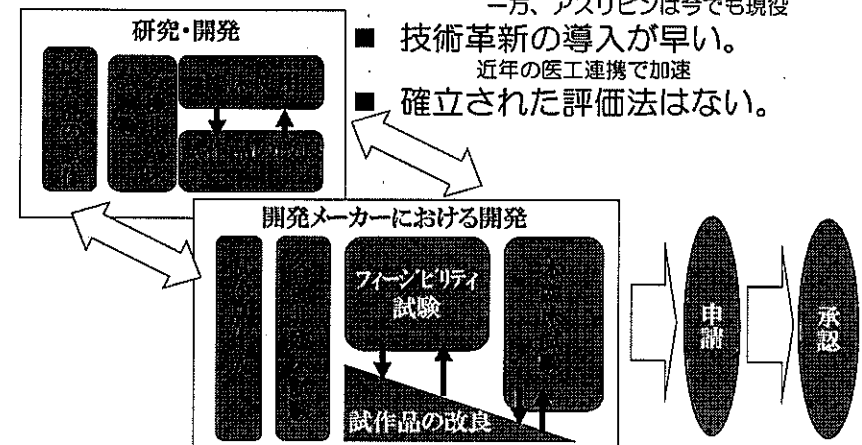
クサリの開発プロセス

- 研究室から生まれてくる。長い時間をかけて。
- ほぼ確立した開発プロセス



医療機器の開発プロセス

- 医療現場から生まれてくる。
使う人の不便さの改善「もっと…」
- 改良を重ねて製品が開発されていく。
一方、アスピリンは今でも現役
- 技術革新の導入が早い。
近年の医工連携で加速
- 確立された評価法はない。



新医療機器の評価は常道なし

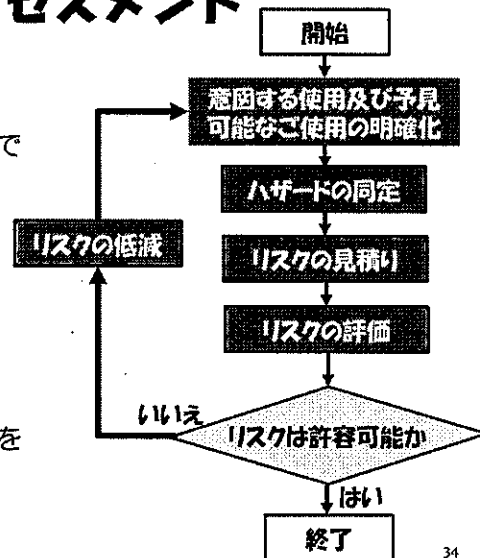
- 医薬品は、基本的に薬理作用を有する化学物質。その評価の方法論が基本的に確立。
毒性試験、薬理試験、吸排試験、臨床試験1相、2相、3相と基本的にルールが楽かれている。
- 医療機器は、多種多様な要素技術からなる工業製品。その評価には、定められた方法論がない。個別にリスクアセスメントするしかない。

リスクアセスメントって??

33

医療機器の評価は リスクアセスメント

- ハザードを特定し、
- リスクを評価して、
- 受け入れ可能なリスクの程度まで低減化を図ること。
- とはいっても・・・
 - ハザードの特定は???
 - リスクの評価は???
 - リスク低減策は???
- リスク評価に必要な試験は何かを考える。
 - 適切な非臨床試験
 - 臨床試験の必要性



34

臨床試験の必要性の検討と設計

医薬品には臨床試験が必須。
ヒトでの試験でなければ、有効性も安全性も評価できない。
生体と化学物質との反応性の検証なので、
生物統計学的にしか評価のしようがない。

しかし、医療機器では・・・

- 臨床試験の必要性の検討
 - 既存の情報からではわからないことがあるか。
 - 臨床試験でないと確認できないことか。
- 臨床試験の設計（プロトコールデザイン）
 - 何を確認したいのか。
 - そのためにはどのような臨床試験が必要なのか。

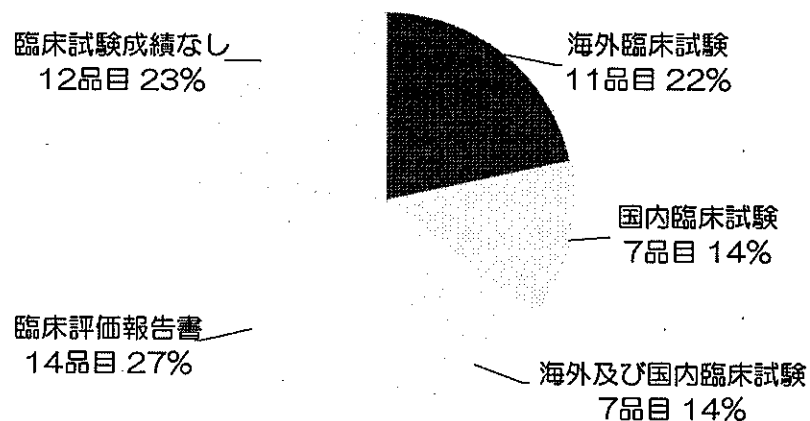
35

医療機器の臨床試験の限界・難しさ

- 盲検化した比較対照群の設定の困難さ
既存治療法によるヒストリカルデータが重要
- 患者数確保の困難さ
- 使用者の手技の影響
ラーニングカーブの影響？
治験実施者と現場の医師の技量は同じ？
- 長期性能の評価の困難さ
埋植医療機器の本当の性能は臨床試験では評価できない
- 改良を重ねながらの開発
治験の途中で対象機器が変わっていく

36

平成25年度 新医療機器における臨床試験



平成25年度の新医療機器の承認件数は94件。このうち、再生医療等製品に該当する品目2件、製造所変更に係る品目5件、販売名追加に係る品目4件、MRI対応に係る品目32件合計43件を除いた51件について集計。

37

承認審査はリスクアセスメントの 妥当性の確認

- 医療機器の承認審査は、このリスクアセスメントの妥当性を第三者として確認すること。
- 審査サイドは多くの経験を持っている。ハザードの特定にこの経験を活用することがポイント。
- リスクアセスメントの妥当性について、早期に審査サイドと合意できることが早道。
- 主要なハザードの特定、リスク評価に必要な十分なデータの範囲については、事前に審査サイドと相談。

38

市販後の適正使用、情報収集が重要

- 医療機器そのものの安全性評価だけでは評価できず、医師等の使用者の手技、使用方法がリスクを左右する。

ラーニングカーブの立ち上がりとともにリスクが低減していく。トレーニングが重要。

- そもそも市販前に評価できるハザードには限界がある。

市販後に見つかるさまざまな不具合から、新たなリスクマネジメントを行うことが重要。市販後のレジストリの重要性が世界的に注目されている。

39

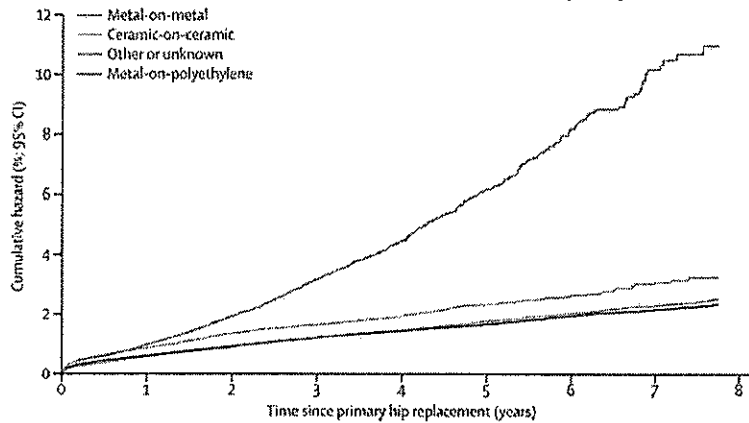
医療機器評価のための レジストリ

40

人工関節レジストリの問題提起

National Joint Registry of England and Wales

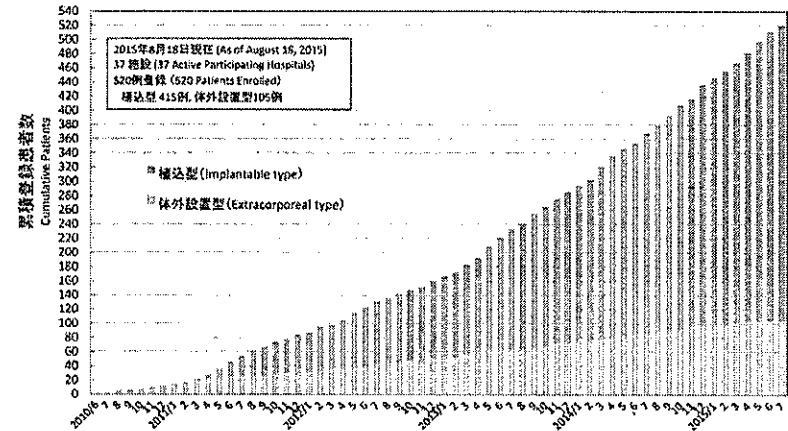
Revision of Stemmed metal-on-metal hip replacement



Lancet 2012; 379: 1199-204

J-MACS登録患者数推移

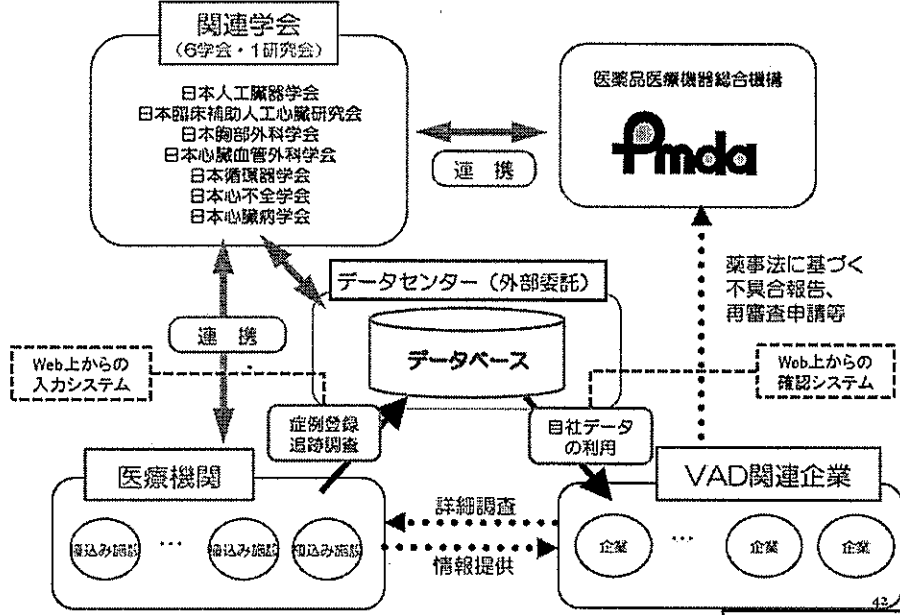
Jun. 2010 - Jul. 2015



(Note) These data are based on preliminary counting as of August 16, 2015, and therefore subject to change.

植込み月 Month (Based on implant date)

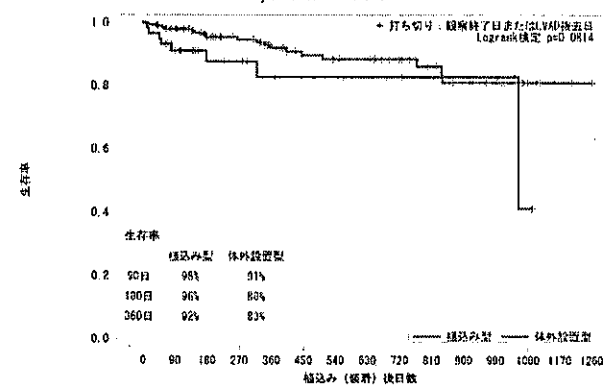
補助人工心臓市販後レジストリ J-MACS



人工心臓装着患者の生存率曲線

J-MACS登録の272症例の
平成14年12月7日現在の成績

Primary LVAD (植込型/体外設置型)
Kaplan-Meier Plot



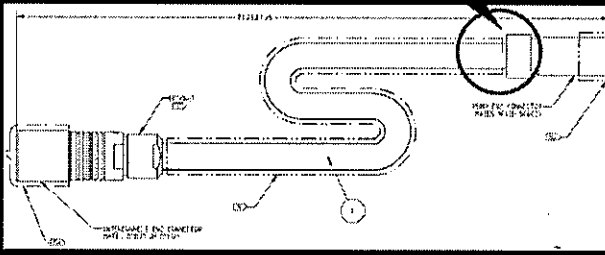
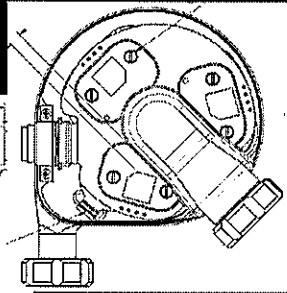
各時点におけるリスク集団 (Patients at risk (n))	植込み (経過) 後日数	
	植込み型	体外設置型
0	207	65
90	186	42
180	147	24
270	117	21
360	97	16
450	73	14
540	65	13
630	58	12
720	50	10
810	36	9
900	24	6
990	16	4
1080	7	1
1170	2	0
1260	1	0

経皮ケーブル内導線の断線問題


磁気浮上系故障発生により「動圧モード」作動

(浮上位置センサケーブル・電磁石電流ケーブル)

ポンプ側根元部(40mm以内)に集中



TAVIレジストリ

米国等に先駆けて我が国で開発又は承認された医療機器(例9) 

9. サビエンXT

一般的名称: 経カテーテルウシ心の膜弁
製造販売業者: エドワーズライフサイエンス株式会社
(製品概要)

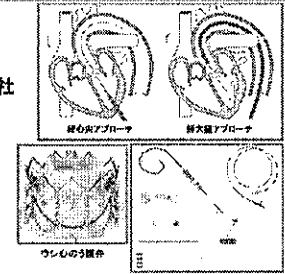
外科的な大動脈弁置換術の施行が困難な症候性重度大動脈弁狭窄症の患者に対して、経カテーテル的に弁置換を行う人工心臓弁システム。

バルーン拡張ステント型ウシ心の膜弁²とそのデリバリーシステム(経大腿又は経心尖アプローチ用)から構成される。国内先行開発品(海外導入品)。

開発者: エドワーズライフサイエンス株式会社


	承認(登録)年月日
日本	2013.6.21
米国	2014.6.16
EU(登録) (注)	2010.3 2010.7

(注) 欧州については、日本と同等の承認制度を有しているわけではなく、品質管理を中心とした認証を行っているため参考に掲げています。



エドワーズライフサイエンス株式会社 ホームページ プレスリリースより
2013.6.21
エドワーズ、日本初経カテーテル大動脈弁置換術(TAVI)用生体弁「サビエンXT」の製造販売承認を取得。治療困難な重症の大動脈弁狭窄症患者さんに、新しい治療の選択肢。TAVIは、重症の「大動脈弁狭窄症」に対する新しい治療法で、開胸(胸の中央の骨を縦に切開すること)をなく、非心臓も止めることなく、カテーテルで「サビエンXT」生体弁を患者さんの心臓に設置します。「サビエンXT」生体弁は患者さんの心臓に設置し、患者さんの大動脈弁が高齢化や動脈硬化などで閉塞していくことで閉塞してくる十分な量の血液が心臓から全身に送り出されなくなる疾患です。通常は開胸手術で大動脈弁を切り取り、代わりに人工の弁を縫い付ける手術術法を行い、治療します。しかし高齢や合併症などが原因で従来の開胸手術が出来ない、または極めて難しい患者さんは、これまで家で静養の足掻きとらけられ治療法がなかったことでした。

テルモ プレスリリース

PRESS RELEASE 


最先端医療人工心臓システム
「DuraHeart」 心臓補助人工心臓システム
新規臨床応用見合わせについて

【概要】最先端医療人工心臓システム「DuraHeart」心臓補助人工心臓システム(以下「DuraHeart」)は、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。DuraHeartは、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。DuraHeartは、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。

【DuraHeartの概要】DuraHeartは、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。DuraHeartは、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。DuraHeartは、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。

【DuraHeartの臨床応用】DuraHeartは、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。DuraHeartは、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。DuraHeartは、重症心不全患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。

厚生労働省 プレスリリース

 **Press Release**

経カテーテル的動脈弁置換術後術後管理指針

【概要】経カテーテル的動脈弁置換術(TAVI)は、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。

【TAVIの概要】TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。

【TAVIの臨床応用】TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。

TAVIレジストリ

<http://j-tavr.com/index.html>

経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会

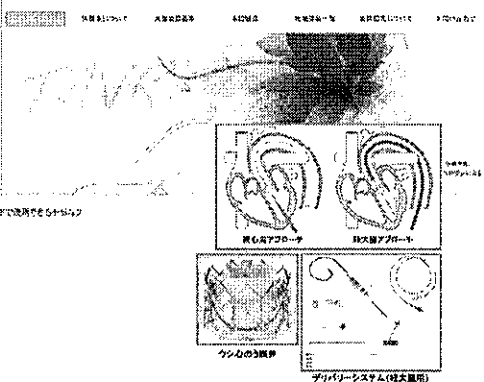
経カテーテル的大動脈弁置換術後術後管理指針

経カテーテル的大動脈弁置換術後術後管理指針

【概要】経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)は、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。

【TAVIの概要】TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。

【TAVIの臨床応用】TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。TAVIは、重症の大動脈弁狭窄症患者の救命を目的として開発された人工心臓システムです。



レジストリ
JACVSDにデータを前例登録し、
国の指導のもと、TAVR関連学会協
議会が中心となり、データベースを
作成すること。

今日のまとめ

- 医療機器は多種多様。リスクに応じて規制されている。
- 日本再興戦略において、国民の「健康寿命」の延伸が大きなテーマ。医療関連産業の活性化のため、薬事法の改正など、規制・制度改革を推進。
- 薬事法改正は、医療機器の特性を踏まえた規制の構築が大きなポイント。日本からの医療機器開発を支援。
- 医療機器は医薬品とは異なる特性を持ち、開発プロセスも大きく違う。
- 医療機器の評価はリスクアセスメント手法を適用。
- 医療機器の安全性確保には市販後の情報収集が重要。
- レジストリの活用に期待。

53



54