

血液透析システムの
市販前安全性評価に関する研究

Study on the Premarket Safety
Evaluation of Hemodialysis System

2017年2月

齋藤正美
Masami SAITO

血液透析システムの
市販前安全性評価に関する研究

Study on the Premarket Safety
Evaluation of Hemodialysis System

2017年2月

早稲田大学大学院先進理工学研究科

および

東京女子医科大学大学院医学研究科

共同先端生命医科学専攻

循環器医工学研究

齋藤 正美

Masami SAITO

目次

第 1 章 序章.....	1
1.1 研究背景	2
1.1.1 透析の歴史.....	2
1.1.2 ダイアライザの種類と概要.....	3
1.1.3 透析治療の社会的課題.....	7
1.2 研究目的	9
1.3 研究の意義.....	10
1.4 本論文の構成	11
第 2 章 市販前臨床試験における安全性評価.....	13
2.1 目的.....	14
2.2 方法.....	14
2.2.1 日米における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制.....	14
2.2.2 日米における市販前臨床試験が求められた事例の調査.....	14
2.3 結果.....	14
2.3.1 日米における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制.....	14
2.3.2 日米における市販前臨床試験が求められた事例	19
2.4 考察.....	23
2.4.1 日米における安全性評価に関する規制と市販前臨床試験の差異について.....	23
2.4.2 米国で市販前臨床試験を実施した製品が 1 件のみであることについて.....	27
2.4.3 臨床試験以外の方法での血液適合性評価の代替可能性.....	29
2.5 小括.....	29
第 3 章 市販後不具合報告	33
3.1 目的.....	34
3.2 方法.....	34
3.2.1 日本における市販後不具合報告の調査.....	34
3.2.2 米国における市販後不具合報告の調査.....	34

3.3	結果.....	34
3.3.1	日本における市販後不具合報告	34
3.3.2	米国における市販後不具合報告	36
3.4	考察.....	38
3.4.1	日本における市販後不具合報告	38
3.4.2	米国における市販後不具合報告	38
3.4.3	現在の市販前評価の規制における市販後不具合報告の分析.....	41
3.5	小括	42
第4章	在宅透析システムの安全性評価.....	45
4.1	背景.....	46
4.2	目的.....	46
4.3	方法.....	47
4.3.1	日米における在宅透析システムの安全性評価に関する規制	47
4.3.2	米国における市販前臨床試験が求められた事例の調査.....	47
4.3.3	米国における市販後不具合報告の調査.....	47
4.4	結果.....	47
4.4.1	日米における在宅透析システムの安全性評価に関する規制.....	47
4.4.2	米国における市販前臨床試験が求められた事例の調査.....	48
4.4.3	米国における市販後不具合報告	52
4.5	考察.....	54
4.5.1	透析施設と在宅での市販後不具合報告の分析	54
4.5.2	治療環境の差異に関する分析	54
4.5.3	日本への在宅透析システム導入に向けた課題の分析	58
4.6	小括.....	59
第5章	結論.....	61
5.1	本研究の提言	62
5.2	本研究の成果	63
参考文献	65
謝辞	71
研究業績	73

図題目次

図 1	中空糸型透析器の模式図.....	4
図 2	血液透析の原理.....	5
図 3	血液濾過の原理.....	6
図 4	血液透析濾過の原理.....	7
図 5	本論文の構成.....	11
図 6	日本における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の市販前臨床試験による血液適合性評価の有無.....	20
図 7	日本における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器に関する規制の変遷.....	26
図 8	NxStage System One（本体図）.....	49
図 9	NxStage System One（ダイアライザー一体型回路図）.....	49
図 10	2008K@home machine（全体図）.....	50
図 11	日本への在宅透析システム導入に向けた安全性評価方法.....	59

表題目次

表 1	透析の歴史の概略	3
表 2	慢性透析患者数の推移	8
表 3	日本における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の	15
表 4	中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の日米における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制	18
表 5	日本の市販前臨床試験において血液適合性評価を実施した製品	21
表 6	米国における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の一般的名称	22
表 7	510(k)において市販前臨床試験が実施された	23
表 8	日米における品質管理に関する規制	27
表 9	日米における生物学的安全性評価に関する規制	27
表 10	日本における中空糸型透析器の不具合症例報告	35
表 11	日本における血液濾過器の不具合症例報告	36
表 12	日本における血液透析濾過器の不具合症例報告	36
表 13	米国における Dialyzer Capillary Hollow Fiber の不具合症例報告	37
表 14	米国における Dialyzer High Permeability With Or Without	38
表 15	透析の歴史の概略	39
表 16	保険制度の比較	41
表 17	日米における在宅透析システムの安全性評価に関する規制	48
表 18	夜間用在宅透析装置ガイダンスにおける市販前臨床試験	48
表 19	米国における夜間用在宅透析装置ガイダンスと事例の比較	51
表 20	米国における NxStage System One の不具合症例報告	53
表 21	米国における 2008K@home の不具合症例報告	54
表 22	市販前臨床試験におけるトレーニング項目	56

第 1 章 序章

1.1 研究背景

1.1.1 透析の歴史

1.1.2 透析治療の社会的課題

1.2 研究目的

1.3 研究の意義

1.4 本論文の構成

1.1 研究背景

1.1.1 透析の歴史

人工臓器の中で最も臨床的に普及したものの一つに人工腎臓がある。現在、日本国内で慢性腎不全の患者は約 32 万人、世界では 200 万人と言われている。透析治療が世界的に普及するに至った経緯を以下に説明する[1][2]。

1926 年にはドイツの Haas が世界で初めて人体への人工透析を実施した。急性腎不全患者を対象に実施したが、生存した患者はいなかった。その原因は、透析効率が 24 時間で 2g 未満の尿素しか除去できなかったためと言われている[3]。Haas の試みは操作そのものに問題はなかったが、治療効果を得ることは出来なかった。Haas はその後も別の患者に治療を実施したが、尿毒症の延命効果までは実現することができなかった。このように、1930 年代は尿毒症治療において確定的な治療法はなく、患者は死に至るしかない状況が続いていた[3]。

1964 年には Scribner が技師に命じて在宅で使える透析装置を作製した。在宅における透析装置の開発もこの頃から始まっている[3]。

その後 1967 年に、慢性腎不全に透析治療が本邦で保険適応となり、急速に透析治療が普及するとともに、透析患者が急増することになった[3]。1968 年時点で日本国内には 200 名程度であった、透析患者は現在 32 万人程度となっている[1]。

バスキュラーアクセス、抗凝固剤、透析装置の制御技術等の周辺技術や治療法の向上、そして保険制度の整備により、透析治療は 1912 年に Abel が最初に透析の動物実験をしてから、50 年以上の歳月を経て日本で誰もが受けられる効果を示す医療になっている。

上記透析の歴史の概略を表 1 に示す。

表 1 透析の歴史の概略 ([3]を基に作成)

年代	内容
1926年	ドイツにて、世界で最初の人体への透析治療の実施（生存者なし）
1945年	オランダにて、世界初の人工腎臓による生存者 （67歳女性、急性腎不全に対し1週間治療を行い完治）
1960年	米国シアトルにて、世界初の慢性腎不全・維持透析装置開発
1964年	米国シアトルにて、世界初の在宅血液透析装置開発 （医療施設の制限により透析を受けることが出来ない患者のために開発された） 看護師と患者の共同作業によって透析が実施できることが発表された （Limited Care Unit の前身）
1965年	欧州透析・移植学会にて、在宅血液療法により、費用及び施設等が節減できることが発表された
1967年	欧州で透析療法普及（透析患者約160人、透析施設約40）
以降、慢性維持透析が次第に一般化されていく	

1.1.2 ダイアライザの種類と概要

現在、日本の透析治療において使用されているダイアライザには、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器がある。各機器の概要を以下に示す。

(1) 中空糸型透析器

中空糸型透析器は、中空糸状の膜の内側に患者血液が、外側に透析液が反対方向に流れ、膜を介して物質交換が行われる。単位体積あたりの膜面積を大きくすることができるため、血液充填量が少なく、中空糸型透析器自体の小型化が可能である。また、数千～1万数千本の中空糸からなるため、膜破損による失血が少ない段階で対処できるという特徴を持つ（図1）[4]。

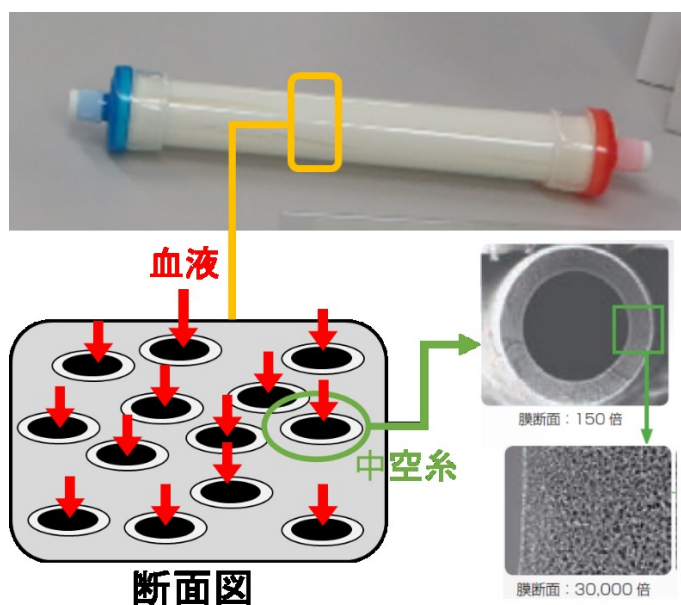


図 1 中空糸型透析器の模式図 ([5]を改変)

中空糸型透析器の定義は以下のとおりであり、血液透析及び血液透析濾過に使用できる膜である。

定義 ([6]を引用) :

血液から腎機能の異常や腎不全のために蓄積した不要物質を取り除くために用いる医療機器をいう。不要物質の除去は、血液と透析液を個別のコンパートメントに循環させることができる半透膜を介して、血液中の不要物質を透析液に移動することによって行なわれる。膜は中空糸により構成される。血液は中空糸の内腔を通り、透析液は中空糸の外側を通り、不要物質を除去する。

血液透析の原理を図 2 に示す。血液透析に用いられている物理的原理は、拡散である。溶質濃度が溶質液中で不均一な状態にある時、溶質はその濃度の高い部分から低い部分へ、溶媒である水はその濃度の低い部分から高い部分へ、溶質濃度が均一になるまで移動する。前者の状態が拡散である。膜の細孔より小さいすべての溶質は速度に違いはあるものの、溶質濃度が同じになるまで移動し続けることから、血液中から尿素、クレアチニン、尿酸等の不要物質を除去する。大分子溶質の除去に劣るが、小分子溶質の除去に優れる特徴を持つ[4][7]。血液透析濾過の原理は、(3)に後述する。

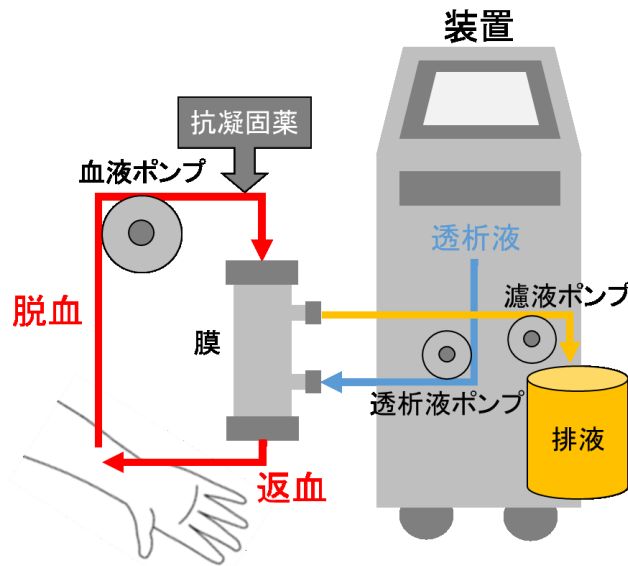


図 2 血液透析の原理

(2) 血液濾過器

血液濾過器は、物理的原理として限外濾過のみを用いて血液中から不要物質を除去するために使用される。透水性の高い膜が要求される。

血液濾過器の定義は以下のとおりであり、血液濾過に使用される膜である。

定義 ([6]を引用) :

主に限外濾過原理により半透膜を用いて血液中から過剰な代謝産物や水を除去する器具で、透析液を使用しないものをいう。本品は単回使用である。

血液濾過の原理を図 3 に示す。血液濾過に用いられている物理的原理は、限外濾過である。限外濾過は、溶液 A を押す（陽圧）か、溶液 B を引っ張る（陰圧）と、溶液 A の一部が膜を透過し溶液 B へ移動する現象であることから、透水性の高い膜ほど濾過量は多い。血液濾過は血液透析に比べ、小分子物質の除去に劣るものの、大分子の除去に優れている特徴がある。また、ほぼ等張な濾液が得られることから血漿浸透圧の変化が少なく、血圧低下や不均衡症候群（頭痛、悪心、嘔吐等の透析導入期に見られやすい合併症）の発症も少ない。しかしながら、溶質除去により減少した血液濃度を補填するために使用する補充液が高価であり、この点が血液濾過の普及の阻害要因となっている[4][7]。

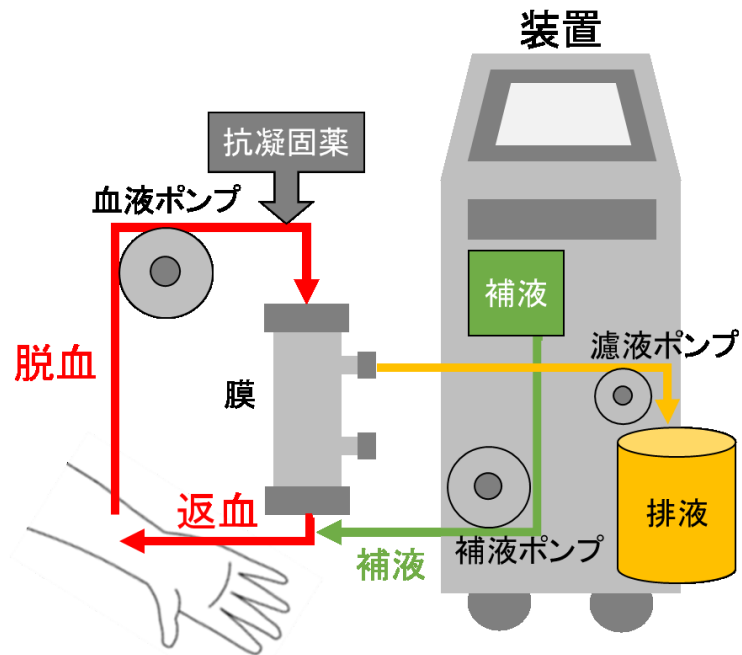


図 3 血液濾過の原理

(3) 血液透析濾過器

血液透析濾過器は、物理的原理として拡散と限外濾過の両方を用いることで、血液中から不要物質を除去するために使用される。

血液透析濾過器の定義は以下のとおりである。

定義（[6]を引用）：

限外濾過と、灌流液を用いた拡散の両方の原理により、半透膜を用いて血液中から体液及び不要物質を除去する器具をいう。限外濾過で失う水分を補液によって補う。本品は単回使用である。

血液透析濾過の原理を図4に示す。血液透析濾過に用いられている物理的原理は、拡散と限外濾過である。血液透析と血液濾過のそれぞれの欠点を補うような溶質除去特性をもっている。また、血液濾過で使用される補充液よりも安価な透析液を、補充液の役割として使用することで、血液濾過における問題を克服している[4][7]。

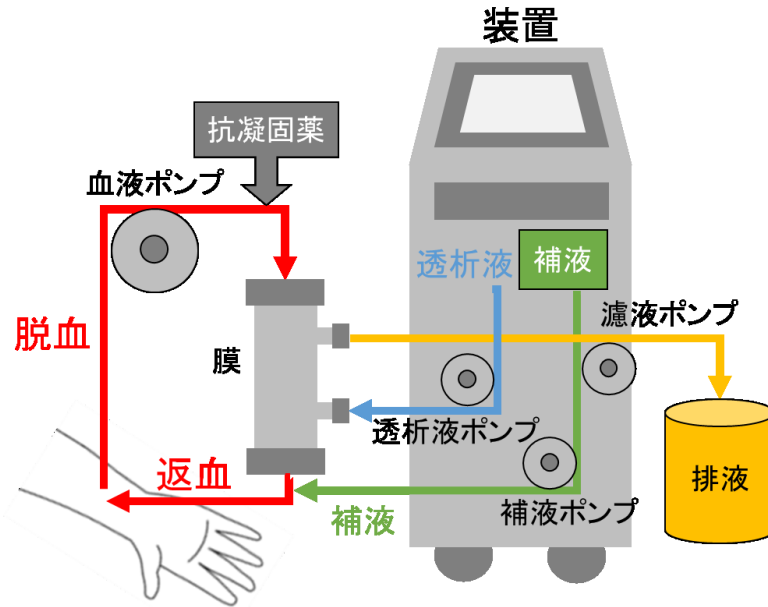


図 4 血液透析濾過の原理

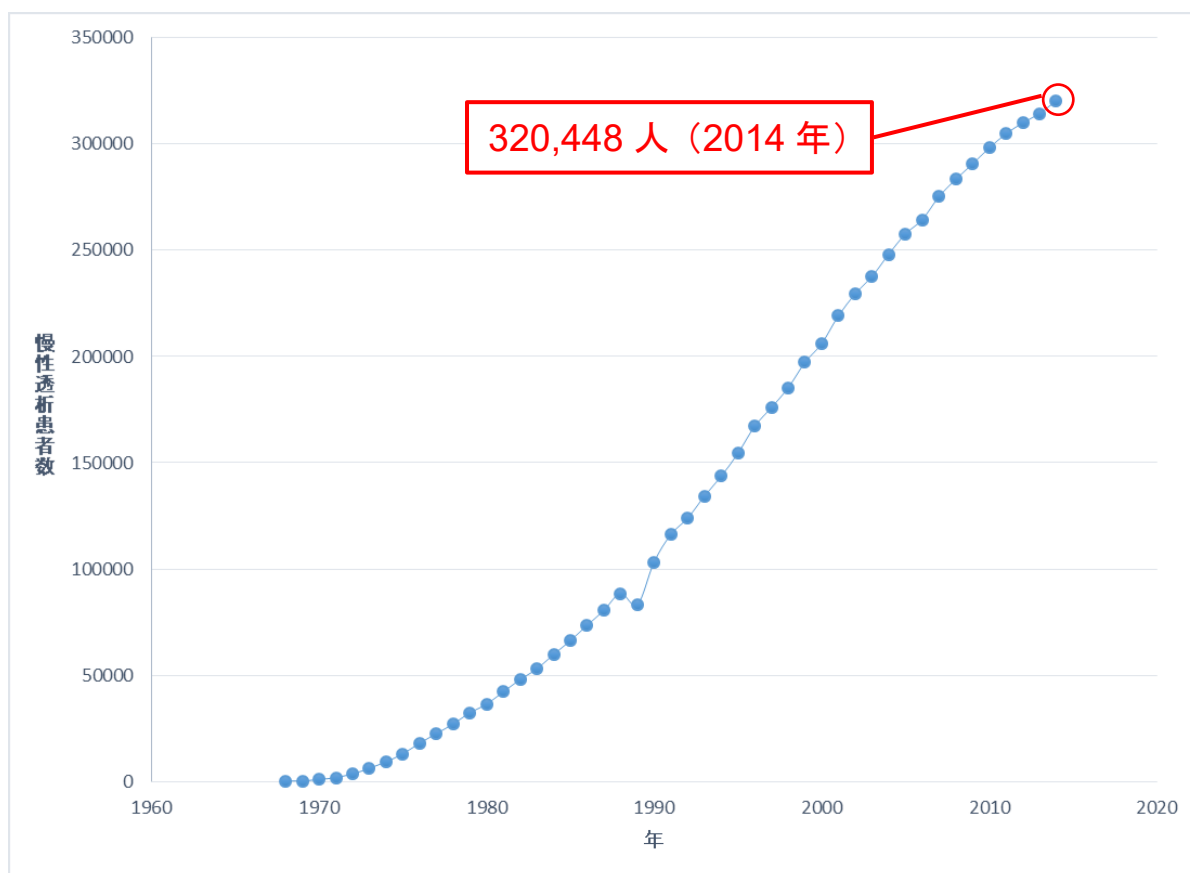
(4) 膜の素材について

中空糸型透の析器、血液濾過器、血液透析濾過器に使用される膜の素材は、セルロース系膜と合成高分子系膜の二つに大別される。セルロース系膜はおおむね均一な膜構造を持つ対称膜とみなすことができる。一方、合成高分子系膜のうち、透水性が高く、血液濾過にも用いられるポリスルホン膜やポリアクリロニトリル共重合体膜、ポリアミド膜等では、非対称構造を示す。非対称構造を示す膜では、内部の多孔性の支持層と表面付近に存在する緻密層の二重構造からなり、支持層が機械的強度を与え、緻密層が透水性や溶質透過性等の物質移動を規定する。一般的に、セルロース系膜に比べ、合成高分子系膜で生体適合性に優れた膜が多いといわれている[4]。

1.1.3 透析治療の社会的課題

日本透析医学会によると、日本国内の透析患者数は 2014 年 12 月時点で、約 32 万人である[1]。1967 年に慢性透析患者に対する透析治療が保険適用の対象として選定された直後の 1968 年、透析患者数は 215 名であった[1]。慢性透析患者数の推移を表 2 に示す。

表 2 慢性透析患者数の推移 ([1]を改変)



2005年までは毎年1万人程度の増加傾向であったが、近年は患者数の増加が鈍化傾向にある[1]。日本透析医学会統計調査委員会では、2021年に透析患者数はピークに達し、その後は減少傾向に転じると予測している[8]。日本全体が高齢化社会に向けて加速していることを考慮すると、当然ながら透析患者も高齢化傾向にあり、透析を開始した患者の75.5%は65歳を超える[1]。高齢化から糖尿病や動脈硬化の合併症を伴う透析患者も増加することが予測され、QOLを含めた患者の予後の悪化が懸念されている[9]。

全国健康保険協会の2010年の調査によると、透析患者一人あたりの医療費は月額47万9千円であり、年間で約500万円の医療費がかかる[10]。日本国内の透析患者数が320,448名であることから、透析治療に係る総医療費を概算すると約1兆8680億円となる。厚生労働省が2016年9月13日に発表した2015年度の日本の総医療費が41.5兆円であることを踏まえると、透析治療は日本全体の医療費の約4.3%を占めることがわかる[11]。

現在、安倍政権が掲げる日本再興戦略において、国の医療・介護費用を出来る限り抑えつつ、より質の高い医療・介護サービスを提供することにより、国民の健康寿命が延伸する社会を目指すことが示されている[12]。加速する高齢化社会を見据え、医療・介護費用の抑制と、そのための在宅医療の推進に関心が寄せられている。透析医療が日本全体の医療費に占める割合は決して低いものではなく、昨今中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の保険償還価格が抑制されていることから、透析医療に係る費用を抑える方向に舵取りが行われていることがわかる。

以上から、今後は、安全性が確保された血液透析システムを、透析治療を必要とする多くの慢性透析患者に迅速に提供していく必要があると考える。

1.2 研究目的

日本では約 62 万人、米国では約 130 万人、世界中では約 200 万人を超える患者が末期腎不全に罹患しており、その数は増加傾向にある[1][2]。その内、日本では約 32 万人、米国では 45 万人以上が透析患者である[1][2]。また、日本における在宅透析患者数は約 500 人、米国では 2 万 3 千人以上であり、その増加傾向は早くなっている。2012 年 2 月 3 日付け第 18 回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において在宅透析システムが選定されており、増加傾向にある透析患者に対する施設不足、活動性のある患者の労働力減少、災害時対応の観点から、今後、在宅透析の需要が高まることが予想される[1][2][13]。海外では 1960 年代から在宅透析が導入されており、透析患者に占めるその割合が日本より高いことから、日本への在宅透析の導入における課題を研究することは重要と考える[3]。優れた性能を有する中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器及び中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器を用いる在宅用透析装置の迅速な開発の促進は多くの患者のベネフィットに繋がると考える。一方で、改良・改善した製品を上市するためにその過程で要求されることがある臨床試験は、時間と費用の面から限定的にならざるを得ず、また、企業が開発・改良を躊躇う大きな要因の一つとなっている。市販前臨床試験により得られるデータは、限定された患者に対する短期的な安全性を評価したものであり、実際に臨床現場において使用される際は、様々な背景の患者に対して長期的に使用されるため、市販前臨床試験で過剰に強固なエビデンスを入手しようとすることは、患者への迅速なアクセスを妨げる可能性がある。しかしながら、市販前安全性評価は必須であるた

め、いかにして患者のニーズに迅速に対応しつつ安全性を担保するかが重要となる。市販前安全性評価の現状を明らかにすることは、市販前臨床試験が必要と考えられる範囲と市販後に収集されるデータが活用できる範囲を明らかにすることに繋がるため、過剰に強固な評価を実施せずに適切な安全性評価を行いつつ、患者への迅速なアクセスを導くものと考えられる。医療機器の安全性と有効性を評価する行政において、市販前と市販後の評価を適切なバランスで実施することは、患者が、必要とするより良い機器に迅速にアクセスすることにも繋がると考える[14]。

本研究では、(1) 日米の市販前臨床試験における安全性評価に関する規制、(2) 日米の市販前臨床試験が求められた事例、(3) 日米における市販後不具合報告を分析し、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器、また、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器を用いる在宅用透析装置の市販前臨床試験における安全性評価の現状を明らかにし、患者への迅速なアクセスを実現するために重要となるより良い市販前評価の構築を行うための分析を行うことを目的とした。

1.3 研究の意義

本研究は、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器、またそれらを用いる在宅用透析装置について、医療レギュラトリーサイエンスにおける市販前安全性評価に関する提言をするものである。血液透析システムに関する患者への迅速なアクセスと安全性を確保するための合理的なより良い規制のあり方に対する提言をし、さらには日本において今後導入が期待される在宅透析システムに関してより良い規制を構築するためのデータを提示するものである。

患者数が増加傾向にある透析患者のニーズに対して、優れた性能を有する中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の市販前の安全性を迅速に評価すること、また、日本への導入が議論される在宅用透析装置について、患者のニーズに迅速に対応しつつ安全性を適切に評価することは、患者が、必要とするより良い機器に迅速にアクセスすることにも繋がると考える。

本研究は、過剰に強固な評価を実施せずに、市販前の適度な安全性評価と市販後のデータの活用のバランスから、患者への迅速なアクセスと安全性を確保した市販前安全性評価を提言するものであり、医療レギュラトリーサイエンスの観点から意義のある研究と考える。

1.4 本論文の構成

本論文の構成を図5に示す。第1章（本章）では、本研究の背景、目的、意義、そして論文の構成をまとめた。第2章では、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の日米の市販前臨床試験に関するガイドンスおよび実施例を調査して日米の違いの原因を分析した。第3章では、日米における市販後の不具合報告事例をそれぞれ分析した。次に、第4章では、日本への導入が議論されている在宅透析システムについて、米国における市販前臨床試験での安全性評価及び市販後不具合報告を分析し、日本に導入する際の課題について分析した。結論として、第5章において、本研究の成果をレギュラトリーサイエンスへの貢献も含めて総括した。

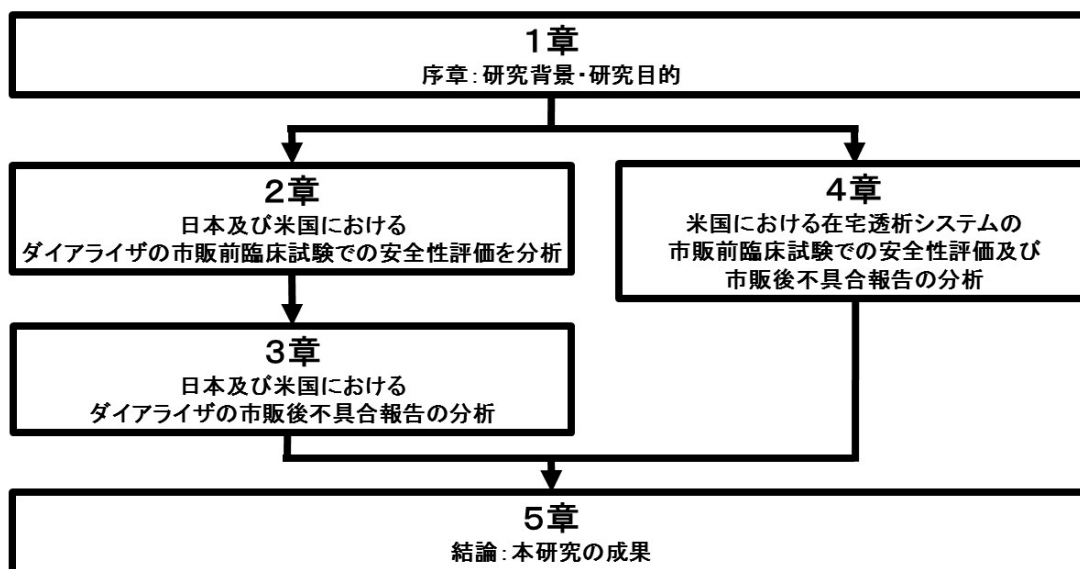


図 5 本論文の構成

第2章 市販前臨床試験における安全性評価

2.1 目的

2.2 方法

2.2.1 日米における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制

2.2.2 日米における市販前臨床試験が求められた事例の調査

2.3 結果

2.3.1 日米における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制

2.3.2 日米における市販前臨床試験が求められた事例

2.4 考察

2.4.1 日米における安全性評価に関する規制と市販前臨床試験の差異
について

2.4.2 米国で市販前臨床試験を実施した製品が1件のみであることに
ついて

2.4.3 臨床試験以外の方法での血液適合性評価の代替可能性

2.5 小括

2.1 目的

本章では、患者への迅速なアクセスと安全性を確保するための合理的なより良い規制を構築するため、日米における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の市販前臨床試験での安全性評価の現状を明らかにすることを目的とした。

2.2 方法

2.2.1 日米における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制

中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器に関して、平成 28 年 4 月 16 日時点、日本及び米国における規制を調査した。

2.2.2 日米における市販前臨床試験が求められた事例の調査

2.2.2.1 日本における市販前臨床試験が求められた事例の調査

JAAME Search (Japan Association for the Advancement of Medical Equipment) を用い、昭和 57 年から平成 27 年 8 月 31 日までに承認を取得した中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器を調査した[15]。承認を取得した品目は 86 品目（中空糸型透析器 68 品目、血液濾過器 4 品目、血液透析濾過器 14 品目）あった。行政機関の保有する情報の公開に関する法律第四条に基づき、これら品目の承認申請資料を厚生労働省に開示請求した。

2.2.2.2 米国における市販前臨床試験が求められた事例の調査

FDA が公開しているデータベースから市販前臨床試験が実施された品目を検索した[16][17]。

2.3 結果

2.3.1 日米における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制

2.3.1.1 日本における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制

日本における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の市販前の評価基準の変遷を表 3 に示す。厚生労働省が発出した平成 25 年 3 月 1 日付薬食発 0301 第 5 号「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の改正について（その 2）」（以下、「承認基準（平成 25 年発出）」）だった[18]。承認基準（平成 25 年発出）は、

昭和 58 年 6 月 20 日付薬発第 494 号「透析型人工腎臓装置承認基準について」（以下、「承認基準（昭和 58 年発出）」）として制定された後、平成 17 年 4 月 1 日付薬食発第 0401040 号「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の制定について」（以下、「承認基準（平成 17 年発出）」）、平成 23 年 7 月 29 日付薬食発 0729 第 4 号「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の改正について」（以下、「承認基準（平成 23 年発出）」）の改正を経て、現在に至る[19][20][21]。

表 3 日本における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の市販前の評価基準の変遷（[18][19][20][21]を基に作成）

発出機関	発出年月日	通知名称
厚生労働省	昭和58年6月8日付 薬発第494号	承認基準(昭和58年発出) 「透析型人工腎臓装置承認基準について」
	平成17年4月1日付 薬食発第0401040号	承認基準(平成17年発出) 「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の制定について」
	平成23年7月29日付 薬食発0729第4号	承認基準(平成23年発出) 「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の改正について」
	平成25年3月1日付 薬食発0301第5号	承認基準(平成25年発出) 「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の改正について(その2)」

承認基準（平成 25 年発出）の適用範囲は、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器だった[18]。

「承認基準（平成 25 年発出）」において市販前臨床試験が必要ない範囲が定められており、その条件は下記 3 点であった。

< 「承認基準（平成 25 年発出）」における市販前臨床試験が必要ない範囲 >

- (1) 一般的名称が同一であること。
- (2) 半透膜素材の同等性が認められること。

半透膜素材の同等性とは、既承認品と比較して、半透膜製造時の原液ポリマー仕込み分量が、ポリマー仕込み組成が 5%以上の成分については仕込み分量の 5%以下、1%以上 5%未満の成分については仕込み分量の 15%以下の違いをいう。1%未満成分は同等性判断の対象としない。ただし、新たな使用目的、効能又は効果を付与する目的で半透膜素材が変更される場合は同等と見なせない。

- (3) 性能特性の同等性が認められること。

性能特性の同等性とは、既承認品の同一膜面積品（膜面積換算値も含む。）を比較対照として、JIS T 3250 に示された試験により性能特性を比較した際に、血液透

析器、血液透析濾過器、血液濾過器それぞれについて、試験項目別の判断基準が定められている。試験項目には、限外濾過率、クリアランス（尿素、クレアチニン、ビタミン B₁₂、リン酸、β2-ミクログロブリン）、ふるい係数（アルブミン、イヌリン及びβ2-ミクログロブリン又はミオグロビン）がある。

「承認基準（平成 25 年発出）」において市販前臨床試験を実施する場合、その詳細は下記 3 区分に分かれ、それぞれについて症例数、観察期間、評価項目が設定されていた。

＜「承認基準（平成 25 年発出）」における市販前臨床試験デザイン＞

- (1) 性能特性に同等性が認められ、半透膜素材に同等性が認められない場合
中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の安全性を評価するため、市販前臨床試験で急性的不具合状況と血液適合性の観察が求められていた。症例数は各 5 症例以上、原則 2 施設以上だった。観察期間は各 2 週間だった。
- (2) 半透膜素材に同等性が認められ、性能特性に同等性が認められない場合
中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の性能特性を確認するための市販前臨床試験が求められており、安全性評価は求められていなかった。症例数は各 5 症例以上、原則 2 施設以上だった。観察期間は各 1 週間だった。
- (3) 半透膜素材及び性能特性に同等性が認められない場合
中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の安全性と有効性を確認するための臨床試験が求められていた。症例数は各 7 症例以上、原則 2 施設以上だった。観察期間は 1 か月間だった。

2.3.1.2 米国における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制

米国における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の市販前の評価基準は、Food and Drug Administration（以下、「FDA」）が発出した Guidance for the Content of Premarket Notifications for Conventional and High Permeability Hemodialyzers (Document issued on: August 7, 1998)（以下、「ダイアライザガイドンス」という。）だった[22]。

「ダイアライザガイドンス」において、市販前臨床試験が必要な範囲、症例数、評価項目が設定されていた。観察期間は設定されていなかった。(1) 性能特性が既承認

品と明らかに異なる、又は半透膜素材が新規の場合、限外濾過係数、初回透析前後の除去率（尿素、アルブミン、 $\beta 2$ -MG）、不具合状況、補体活性化及び血栓形成の観察が求められていた。症例数は 36 症例以上、12 患者以上だった。(2) 単回使用かつ(1)に該当しない場合、初回透析時の限外濾過係数について、非臨床試験データとの相関の考察が求められていた。症例数は 12 患者以上だった。

中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の日本における「承認基準（平成 25 年発出）」と米国における「ダイアライザガイドランス」の比較を表 4 に示した。日本では、3 つの区分に分かれ、それぞれについて症例数、観察期間及び評価項目が設定されていた。米国では、区分分類はなく、症例数は 36 症例（12 患者以上）、観察期間は設定されていなかった。米国における評価項目は、限外濾過係数、初回透析前後の除去率（尿素、アルブミン、 $\beta 2$ -MG）、不具合状況、補体活性化、血栓形成であった。区分分類の有無が日米の差異だった。日本における安全性評価項目は急性的不具合状況と血液適合性であり、米国における安全性評価項目は不具合状況、補体活性化及び血栓形成（血液適合性）であった。日米の安全性評価項目は同等であった。

表 4 中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の日米における市販前臨床試験での安全性評価に関する規制
 ([18][22]を基に作成)

承認基準 (平成 25 年発出)		ダイアライザガイドンス	
(1) 性能特性が既承認品と同等 かつ、半透膜素材に同等性が認められない場合		(1) 性能特性が既承認品と明らかに異なる 又は、半透膜素材が新規の場合	
症例数	各 5 症例以上 (原則 2 施設以上)	症例数	36 症例以上 (12 患者以上)
期間	各 2 週間使用	期間	—
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 急性的不具合状況 血液適合性 (各症例につき 1 回の透析中変化) 	評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 限外濾過係数 初回透析前後の除去率 (尿素、アルブミン、β2-MG) 不具合状況 補体活性化 血栓形成
(2) 半透膜素材が既承認品と同等 かつ、性能特性に同等性が認められない場合			
症例数	各 5 症例以上 (原則 2 施設以上)		
期間	各 1 週間使用		
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 性能特性 (各 1 回測定) (性能が向上する場合は蛋白喪失量) 		
(3) 半透膜素材及び性能特性に同等性が認められない場合			
症例数	各 7 症例以上 (原則 2 施設以上)	(2) 単回使用 かつ、(1)に該当しない場合	
期間	1 か月間	症例数	(12 患者以上)
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有効性 安全性 	期間	—
		評価項目	非臨床試験データとの相関を考察する。 <ul style="list-style-type: none"> 限外濾過係数 (初回透析時)

2.3.2 日米における市販前臨床試験が求められた事例

2.3.2.1 日本における市販前臨床試験が求められた事例

日本において昭和 57 年から平成 27 年 8 月 31 日までに承認された中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器 86 件のうち、市販前臨床試験が実施された品目は中空糸型透析器 5 件、血液透析濾過器 5 件あった。市販前臨床試験で血液適合性評価を実施した品目は中空糸型透析器 2 品目、血液透析濾過器 4 品目あった（図 6）。承認基準は改正を重ねていることから、6 品目について各品目の臨床試験実施に際し参照された承認基準も合わせて表 5 に示した。市販前臨床試験において観察された血液適合性評価項目は、白血球数、血小板数、Ht 値、補体フラグメント、顆粒球エラスターゼの透析中推移だった。承認基準（昭和 58 年発出）を参考とした品目では、白血球数、Ht 値、補体フラグメント及び顆粒球エラスターゼの透析中推移を観察していた。承認基準（平成 17 年発出以降）を参考とした品目では、白血球数、血小板数及び Ht 値の透析中推移を観察していた。

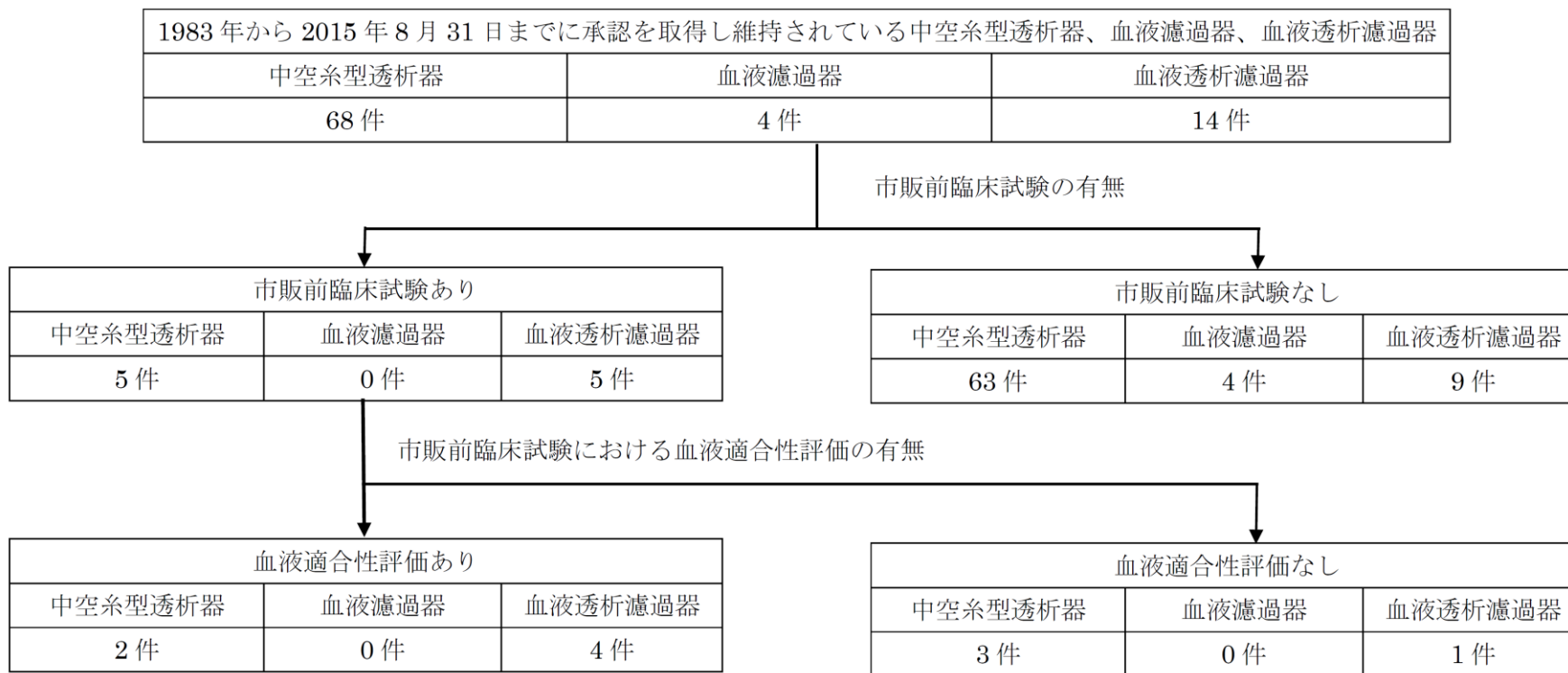


図 6 日本における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の市販前臨床試験による血液適合性評価の有無

表 5 日本の市販前臨床試験において血液適合性評価を実施した製品（[23][24][25][26][27][28]を基に作成）

一般的名称	中空糸型透析器		血液透析濾過器			
	販売名	トレライト	トレライト NV	トレスルホン HDF	マキシフラックス	PEPA ヘモダイア フィルターGDF
製販業者	東レ（株）	東レ（株）	東レ（株）	ニプロ（株）	日機装（株）	ニプロ（株）
申請年月日	平成 14 年 3 月 20 日	平成 21 年 11 月 27 日	平成 17 年 7 月 4 日	平成 21 年 10 月 23 日	平成 25 年 1 月 31 日	平成 25 年 4 月 24 日
臨床試験 実施理由	臨床試験により有効性及び安全性を確認した。	性能に同等性は認められたが、抗血栓性向上のために新規原材料を追加したことから、臨床試験により急性的不具合状況と血液適合性を確認した。	中空糸の原材料として PS 系樹脂が血液透析濾過器へ初めて使用されたため、臨床試験により有効性及び安全性を確認した。	性能及び半透膜素材に同等性が認められなかったため、臨床試験により有効性及び安全性を確認した。	性能に同等性は認められたが、半透膜素材に同等性が認められなかったため、臨床試験により急性的不具合状況と血液適合性を確認した。	性能に同等性は認められたが、セルローストリアセテートの血液透析濾過器としての安全性を確認するため、臨床試験により急性的不具合状況と血液適合性を確認した。
症例数	16 例（2 施設）	16 例（2 施設）	24 例（3 施設）	18 例（2 施設）	14 例（2 施設）	18 例（2 施設）
デザイン	非盲検単腕試験	非盲検単腕試験	非盲検単腕試験	非盲検単腕試験	非盲検単腕試験	非盲検単腕試験
血液適合性 評価項目	白血球数	白血球数	白血球数	白血球数	白血球数	白血球数
	-	血小板数	-	血小板数	血小板数	血小板数
	Ht 値	Ht 値	Ht 値	-	-	-
	補体フラグメント	-	補体フラグメント	-	-	-
	顆粒球エラスターゼ	-	顆粒球エラスターゼ	-	-	-
結果	既承認品と同等	文献情報と同等	既承認品と同等	既承認品と同等	既承認品と同等	既承認品と同等
承認基準	昭和 58 年発出	平成 17 年発出	昭和 58 年発出	平成 17 年発出	平成 23 年発出	

2.3.2.2 米国における市販前臨床試験が求められた事例

米国における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の一般的名称は表 6 のとおりであり、市販前臨床試験が必要とされる PMA に該当する中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器はなかった。510(k)において市販前臨床試験が実施された品目は「NxStage System One (NxStage Medical, Inc.) (K050525, K141752)」1 件のみであった。当該 1 件の概要を表 7 に示す。しかし、NxStage System One の市販前臨床試験は、日中に用いられる在宅用透析装置の安全性及び夜間に用いられる在宅用透析装置と日中に用いられる在宅用透析装置との同等性評価を目的とした臨床試験であり、血液適合性評価は焦点となっておらず、米国では血液適合性評価を目的として臨床試験を実施した品目はなかった。

表 6 米国における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の一般的名称
([16]を基に作成)

	Product Classification	Submission type
1	Dialyzer	510(K) Exempt
2	Dialyzer Reprocessing System	510(K)
3	Dialyzer Capillary Hollow Fiber	510(K)
4	Dialyzer, Disposable	510(K)
5	Dialyzer High Permeability With Or Without Sealed Dialysate System	510(K)
6	Dialyzer Parallel Flow	510(K)
7	Dialyzer Single Coil	510(K)
8	Dialyzer Twin Coil	510(K)
9	Set Dialyzer Holder	510(K)
10	Hemodialyzer, High Cut-Off	HDE
11	Hemodialyzer, Re-use, High Flux	510(K)
12	Hemodialyzer, Re-use, Low Flux	510(K)
13	Ultrafiltration-Controlled Nocturnal Dialysis Delivery System	510(K)

表 7 510(k)において市販前臨床試験が実施された
中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器 ([17]を引用)

Device Name (510(k) no.)	NxStage System One (1. K050525、2. K141752)
Device Classification Name	Ultrafiltration-Controlled Nocturnal Delivery System
Decision Date	1. 2005年6月24日、2. 2014年12月19日
Device description	The NxStage System One is comprised of the NxStage Cyclor, an electromechanical control unit; the NxStage Cartridge, a sterile, single-use extracorporeal blood and fluid management circuit (with or without a pre-attached high permeability filter) that mounts integrally within the NxStage Cyclor. The combined system is designed to deliver hemofiltration. Hemodialysis and/or ultrafiltration in an acute or chronic care facility. The NxStage System One is also indicated for home hemodialysis, including home nocturnal hemodialysis.

2.4 考察

2.4.1 日米における安全性評価に関する規制と市販前臨床試験の差異について

日本では昭和 57 年から平成 27 年 8 月 31 日までに承認された中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器 86 件中、10 件に市販前臨床試験が求められた。市販前臨床試験における血液適合性評価は 6 件に求められた。一方、米国では 545 件中、1 件に市販前臨床試験が求められた。市販前臨床試験において血液適合性評価が求められたものは 0 件だった。

日本では、1981～1982 年にかけて、セルロースアセテート中空糸型透析器を使用した患者の約半数以上が、透析中又は透析後 10 時間以内に強膜炎や虹彩炎等の眼障害を発症した。調査委員会によると、原因は、原料に使用した木材パルプ由来のアセチル化糖質が溶出したこと、製造方法の変更によりその溶出量が増えたことと結論づけられた[29]。現在は、セルロースアセテート製ダイアライザは製造されていない[30]。当時、溶出に関する品質管理項目が不適合だった製品が市場へ流通していたことから、品質管理が不十分だったことが明らかになった[29]。その後、昭和 62 年 1 月 28 日付け薬発第 87 号「医療用具の製造所における品質保証に関する基準（医療用具 GMP）について」、平成 6 年 12 月 28 日付け薬発第 1128 号「医療用具の品質確保基準（医療

用具 QA システム基準) 及び医療用照明器具等の医療用具の製造所における品質確保に関する基準 (医療用照明器等 GMP) について」が制定され、医療機器の品質管理に関する基準が初めて制定された[31][31]。2005 年 (平成 17 年) に実施された改正薬事法施行に伴い、QMS 省令が製造業の許可要件となり、GQP 省令が製造販売業の許可要件になった。更に、2014 年に実施された医薬品医療機器法の施行に伴い、QMS 省令が製造販売業の許可要件となった。規制の面から、医療機器の品質管理体制が構築され、事故を未然に防ぐことができる環境が整った。(図 7)

一方、米国では 1978 年 7 月 21 日 (昭和 53 年 7 月 21 日) に Medical Device Good Manufacturing Practice [21 CFR part 820]、1996 年 10 月 7 日 (平成 8 年 10 月 7 日) に Quality System Regulation [61 FR 52602]が制定され、日本よりも早い時期から医療機器の品質管理体制が構築されていた (表 8) [33][34]。

品質管理体制の構築の歴史が、市販前臨床試験が必要な範囲の考え方に影響したと考えられた。米国では日本よりも早期から品質管理体制が構築されたため、市販前臨床試験で血液適合性評価を実施した製品がなかったと推察された。

加えて、市販前非臨床試験において求められる生物学的安全性評価の推移を表 9 に示す。日本では、1988 年に厚生科研「医療用具及び医療材料の毒性試験体系の確立に関する研究」が実施された[35]。本研究は、生物学的安全性のうち毒性に関する研究のみを対象にしたものだった。事故当時、日本に生物学的安全性評価に関する規制はなく、事故以後の 1995 年に平成 7 年 6 月 27 日付け薬機第 99 号「医療用具の製造 (輸入) 承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」が作成され、初めて生物学的安全性に関する指針が提唱された[35]。米国では、1992 年に ISO 10993-1:1992 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Guidance on selection of tests が発行され、医療機器の生物学的安全性に関する指針が提唱された。生物学的安全性評価の歴史が、市販前臨床試験が必要な範囲の考え方に影響したと考えられた [35][36]。

現在、ISO 10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process によって評価される生物学的安全性における血液適合性は、溶血試験 (物理化学的試験) である[37]。米国ではさらに、透析関連機器に関する非臨床試験のガイダンス「Implanted blood access devices for hemodialysis, Draft issued on June 28 2013, Document issued on

January 21 2016.」において、使用模擬環境での溶血試験（流体力学的要因や機械的要因）が求められている[38]。溶血試験（物理化学的試験）は、試験試料抽出液と脱繊維血の混和後の吸光度から溶血率を算出する試験であるのに対し、溶血試験（流体力学的要因や機械的要因）は本品と既承認品を *In vitro* 試験にて比較する試験である[37][38]。溶血試験（流体力学的要因や機械的要因）では、血液ポンプ、チューブ等を組み込んだ実使用環境を模擬した回路を使用し、4時間血液を循環させた際の血漿遊離ヘモグロビン濃度を測定する[38]。当該ガイダンスでは、市販前臨床試験は血管アクセスカテーテルを長期に埋め込む特殊な場合を除き求められていない[38]。米国では、生物学的安全性評価における血液適合性評価だけでなく、実使用環境を模擬した溶血試験（流体力学的要因や機械的要因）によっても血液適合性評価を実施していることから、市販前非臨床試験によって安全性を確保しているため、市販前臨床試験において血液適合性評価を実施した製品がないと考えられた。

これらのことから、市販前の安全性評価について、日本は米国と比較し臨床評価が過剰な傾向にあり、非臨床試験の活用が遅れていることが示唆された。上記のとおり、日本の歴史上の不具合は品質管理体制によるものであることから、市販前の安全性評価に関しては、本研究結果を踏まえ、患者への迅速なアクセスと安全性の確保を実現するため、より合理的な規制の構築を行えるものと考えられた。

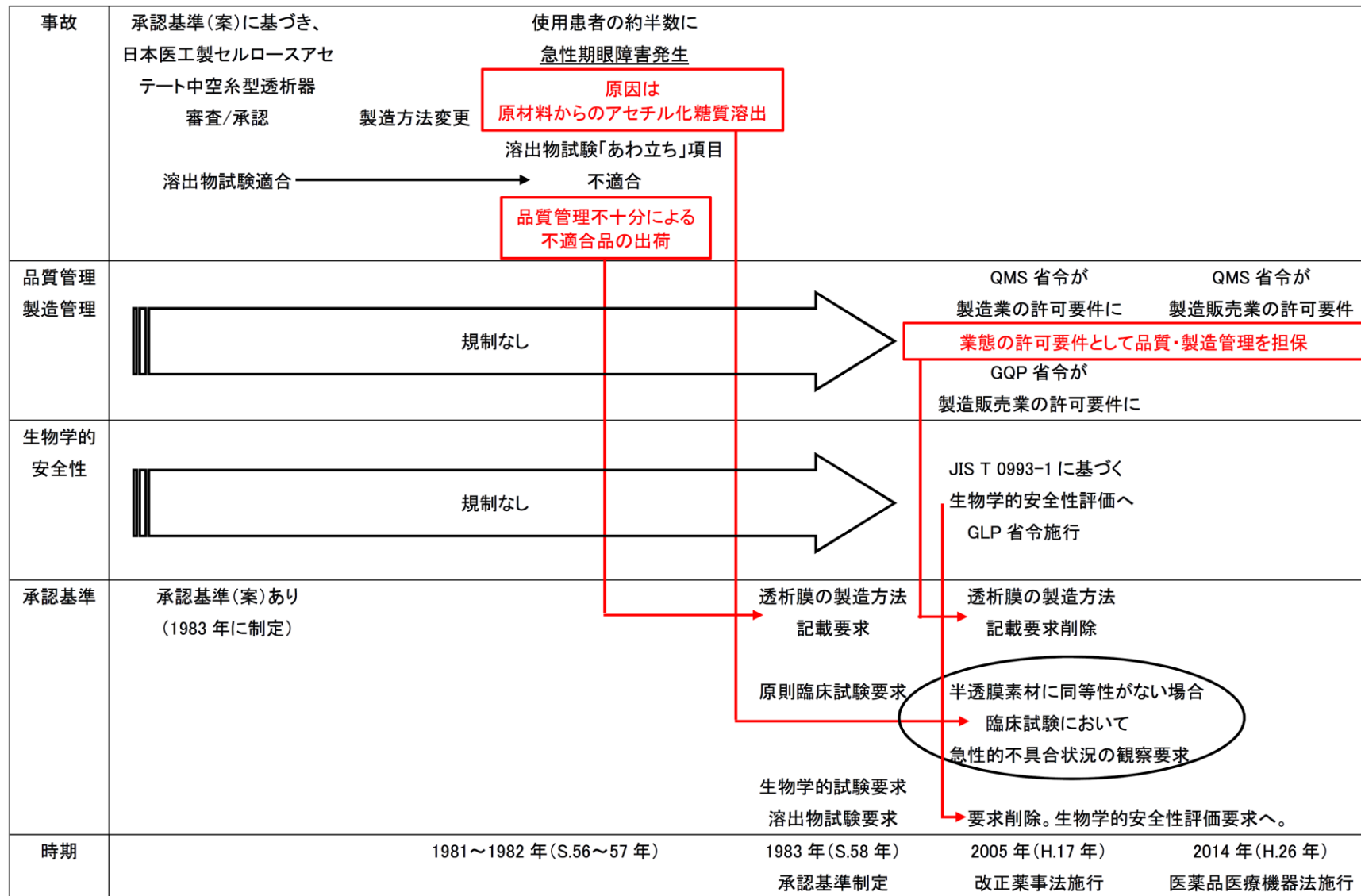


図 7 日本における中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器に関する規制の変遷

表 8 日米における品質管理に関する規制（[31][32][33][34]を基に作成）

年月日	日本における品質管理に関する規制	米国における品質管理に関する規制
1978.7.21 (S.53.7.21)		Medical Device Good Manufacturing Practice[21 CFR part 820]
1987.1.28 (S.62.1.28)	医療用具の製造所における品質保証に関する基準(医療用具GMP)について[薬発第87号]	
1994.12.28 (H6.12.28)	医療用具の品質確保基準(医療用具QAシステム基準)及び医療用照明器具等の医療用具の製造所における品質確保に関する基準(医療用照明器等GMP)について[薬発第1128号]	
1996.10.7 (H8.10.7)		Quality System Regulation [61 FR 52602]
2003.7.15 (H15.7.15)		ISO 13485:2003
2004.12.17 (H16.12.17)	医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(GQP省令)[厚生労働省令第136号] 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(QMS省令)[厚生労働省令第169号]	
2014.11.25 (H26.11.25)	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施行	

表 9 日米における生物学的安全性評価に関する規制（[35]を引用）

年月日	国内規制等	ISO/TC 194
1988(S.63)	厚生科研「医療用具及び医療材料の毒性試験体系の確立に関する研究」(医療機器の生物学的安全性試験体系の必要性が議論され始めた。)	
1989(H.1)		ISO/TC 194設立
1992(H4)		ISO 10993-1:1992
1995.6.27 (H7.6.27)	医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて[薬機第99号](廃止)	
1997(H9)		ISO 10993-1:1997
2003.2.13 (H15.2.13)	医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について(廃止)	ISO 10993-1:2003
2003.3.19 (H15.3.19)	生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について[事務連絡No.36](廃止)	
2003.10.1 (H15.10.1)	医療用具のGLP施行	
2005.3.23 (H17.3.23)	医療機器GLP省令(PMDAによる医療機器のGLP適合性調査開始) JIS T 0993-1:2005	
2005.4.1	改正薬事法施行	

2.4.2 米国で市販前臨床試験を実施した製品が1件のみであることについて

NxStage System One は、米国で市販前臨床試験を実施した唯一の中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器及びこれらを用いた血液透析装置であるが、日中に用いられる在宅用透析装置の安全性及び夜間に用いられる在宅用透析装置と日中に用いられる在宅用透析装置との同等性評価を目的とした臨床試験で、血液適合性評価は実施されていない。

1976年以降、既承認品と実質的同等である場合に510(k)を取得することができ、510(k)を取得するための実質的同等性評価には、下記2つのケースがある。

<510(k)を取得するための実質的同等性評価[17]>

ケース1:

- 既承認品と使用目的が同一であること
- 既承認品と技術特性 (technological characteristics) が同一であること

ケース2:

- 既承認品と使用目的が同一であること
- 既承認品と技術特性 (technological characteristics) は異なるが、安全性及び有効性に関する新たな問題がなく、少なくとも既承認品と安全性及び有効性が同等であることを証明できること

NxStage System One では、日中に用いられる透析施設用透析装置と日中に用いられる在宅用透析装置の安全性、日中に用いられる在宅用透析装置と夜間に用いられる在宅用透析装置（患者が寝ている間に自宅で施行される透析。1回6～10時間で、1週間に7回まで施行される。）が実質的に同等であることを証明するために市販前臨床試験が求められたことから、ケース2に該当すると考えられる。

市販前臨床試験は、ヒトでなければ評価することができない有効性及び安全性を評価するために実施される試験であるが、市販前臨床試験を実施する代わりに、既存の臨床データ（文献、海外臨床データ等）による評価も可能である。ただし、ダイアラライザガイダンスでは、透析条件（特に血流量、透析時間）が現行の処方を反映している必要があることが記載されていた。

表4によると、米国では、日本では市販前臨床試験が不要な製品に対して、市販前臨床試験が求められているが、実際に米国で市販前臨床試験が実施された製品が「NxStage System One」1件のみであることから、ほぼ全ての製品が既存の臨床データによって評価されたと推察される。本品と同等であることが説明できる場合は、他製品の臨床データを使用することが可能と考えられるため、既存の臨床データの対象製品は本品に限定されないと考える。また、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器は慢性腎不全患者に対して血液中の尿毒素等を除去するために実施する治

療であることから、血液性状は影響するものの人種差の影響は受けにくいと推察され、そのため、臨床データが取得された国が影響しないと予想される。加えて、米国では透析関連機器に関する非臨床試験のガイダンスにおいて、溶血試験（流体力学的要因）の実施が求められており、非臨床試験の活用が推察された[38]。

以上のとおり、既存の臨床データの対象製品が限定されないこと、既存の臨床データが取得された国が影響しないこと、非臨床試験の活用が推察されたことから、米国において血液適合性評価に関して市販前臨床試験を実施した製品がないと考えられた。

2.4.3 臨床試験以外の方法での血液適合性評価の代替可能性

承認基準（平成 17 年発出以降）を参照した品目では、血液適合性評価として、透析中の白血球数、血小板数及び Ht 値の推移を観察していた。血液適合性評価に関して、持続的血液濾過器の *in vitro* 血栓性試験法に関するガイドラインが作成され、流量及び圧力について実使用環境を模擬した *in vitro* 試験法が開発されている[39][40][41]。また、ISO 10993-4:2002/Amd.1:2006, Biological evaluation of medical devices Part 4: Selection of tests for interactions with blood の次回改定においては、*in vitro* 血栓性試験法が組み込まれる予定である[40][43]。中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の実使用環境を適切に模擬した試験法の開発は、白血球数、血小板数、Ht 値を *in vitro* 試験で確認できることに繋がると考えられる。

2.5 小括

(1) 日米における安全性評価に関する規制と市販前臨床試験の差異について

日本では、市販前臨床試験における血液適合性評価は 6 件に求められたが、米国では、市販前臨床試験において血液適合性評価が求められたものは 0 件だった。

日本では、1981～1982 年にかけて、溶出に関する品質管理項目が不適合だった製品が市場へ流通していたことから、セルロースアセテート中空糸型透析器を使用した患者の約半数以上が、透析中又は透析後 10 時間以内に強膜炎や虹彩炎等の眼障害を発症した。品質管理が不十分だったために起きた事象であったが、その後、品質管理に関する規制が制定され、規制の面から、事故を未然に防ぐことができる環境が整っ

た。一方、米国では 1978 年に品質管理に関する規制が制定されており、日本よりも早い時期から医療機器の品質管理体制が構築されていた。米国では日本よりも早期から品質管理体制が構築されたため、市販前臨床試験で血液適合性評価を実施した製品がなかったと推察された。

加えて、事故当時、日本に生物学的安全性評価に関する規制はなく、事故以後の 1995 年に平成 7 年 6 月 27 日付け薬機第 99 号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」が作成され、初めて生物学的安全性に関する指針が提唱された。米国では、1992 年に ISO 10993-1:1992 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Guidance on selection of tests が発行され、医療機器の生物学的安全性に関する指針が提唱された。生物学的安全性評価の歴史が、市販前臨床試験が必要な範囲の考え方に影響したと考えられた。また、米国では、生物学的安全性評価における血液適合性評価だけでなく、実使用環境を模擬した溶血試験（流体力学的要因）によっても血液適合性評価を実施していることから、市販前非臨床試験によって安全性を確保しているため、市販前臨床試験によって血液適合性評価を実施した製品がないと考えられた。

これらのことから、市販前の安全性評価について、日本は米国と比較し臨床評価が過剰な傾向にあり、また、非臨床試験の活用が遅れていることが示唆された。日本の歴史上の事故は、品質管理体制によるものであることから、市販前の安全性評価に関しては、患者への迅速なアクセスと安全性の確保を実現するため、より合理的な規制の構築を行えるものと考えられた。

(2) 米国で市販前臨床試験を実施した製品が 1 件のみであることについて

NxStage System One は、米国で市販前臨床試験を実施した唯一の中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器及びこれらを用いた血液透析装置であるが、日中に用いられる在宅用透析装置の安全性及び夜間に用いられる在宅用透析装置と日中に用いられる在宅用透析装置との同等性評価を目的とした市販前臨床試験が実施されており、血液適合性評価は実施されていなかった。米国では、日本では市販前臨床試験が不要な製品に対して、市販前臨床試験が求められているが、実際に米国で市販前臨床試験が実施された製品が「NxStage System One」1 件のみであることから、全ての製品が既存の臨床データまたは非臨床データによって評価されたと推察された。本品と同等であることが説明できる場合は、他製品の臨床データを使用することが可能と

考えられるため、既存の臨床データの対象製品は本品に限定されないと考えた。また、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器は慢性腎不全患者に対して血液中の尿毒素等を除去するために実施する治療であることから、血液性状は影響するものの人種差の影響は受けにくいと推察され、そのため、臨床データが取得された国が影響しないと考えられた。加えて、米国では透析関連機器の溶血試験に関するガイダンスが発出されており、非臨床試験の活用が推察された。

既存の臨床データの対象製品が限定されないこと、既存の臨床データが取得された国が影響しないことから、米国において血液適合性評価に関して市販前臨床試験を実施した製品がないと考えられた。

第3章 市販後不具合報告

3.1 目的

3.2 方法

3.2.1 日本における市販後不具合報告の調査

3.2.2 米国における市販後不具合報告の調査

3.3 結果

3.3.1 日本における市販後不具合報告

3.3.2 米国における市販後不具合報告

3.4 考察

3.4.1 日本における市販後不具合報告

3.4.2 米国における市販後不具合報告

3.4.3 日本における市販後不具合報告と市販前臨床試験の比較

3.5 小括

3.1 目的

中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の安全性について、合理的な市販前評価に関する規制を構築するためには、これまでの市販前評価が市販後の現実に与える影響を調査することが重要と考えられる。そのため、本章では、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の市販後不具合報告を分析し、現状の市販前評価の規制における市販後の不具合発生内容を明らかにすることを目的とした。

3.2 方法

3.2.1 日本における市販後不具合報告の調査

中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器に関して、(独)医薬品医療機器総合機構が公開している「不具合が疑われる症例報告に関する情報」を用いて調査した[39]。なお、当該データベースは、平成16年4月1日から平成27年11月30日までに報告された市販後不具合症例報告を掲載している。

3.2.2 米国における市販後不具合報告の調査

FDA が公開している MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) (以下、「MAUDE」) を用いて、Dialyzer 及び Hemodialyzer に関する市販後不具合報告を調査した[45]。米国において、Dialyzer 及び Hemodialyzer に関する一般的名称は13個あるが、そのうち、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器に該当する一般的名称2個 (Dialyzer Capillary Hollow Fiber 及び Dialyzer High Permeability With Or Without Sealed Dialysate System) について調査した。当該データベースは、過去10年分の市販後不具合報告を掲載している。平成17年1月1日から平成27年6月30日までに報告された市販後不具合症例報告を調査した。

3.3 結果

3.3.1 日本における市販後不具合報告

中空糸型透析器の市販後不具合症例報告は計2402件あった。結果を表10に示した。添付文書で注意喚起されていない有害事象はスティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死症1件のみだった。

血液濾過器の市販後不具合症例報告は計2件あった。結果を表11に示した。有害

事象は血液漏れのみであり、これは添付文書で既に注意喚起されている有害事象だった。

血液透析濾過器の市販後不具合症例報告は計234件あった。結果を表12に示した。有害事象は血液漏れ、血圧低下、不均衡症候群であり、これらは添付文書で既に注意喚起されている有害事象だった。

表 10 日本における中空糸型透析器の不具合症例報告

	医療機器の状況	患者等の有害事象	件数
1	中空糸型透析器破損等の機器不具合	血液漏れ	1792
2	中空糸型透析器破損等の機器不具合 操作ミス	なし	380
3	不明	血圧低下、不均衡症候群	89
4	なし	血圧低下、不均衡症候群	49
5	不明	血液漏れ	31
6	不明	アナフィラキシー様症状	20
7	不明	ショック	18
8	不明	血小板減少	6
9	不明	アナフィラキシー（ショック）	5
10	中空糸型透析器破損等の機器不具合 操作ミス	血圧低下、不均衡症候群	3
11	不明	白血球増加、関節痛、C-反応性蛋白増加	2
12	不明	アレルギー、ショック	1
13	なし	血小板減少	1
14	なし	アナフィラキシーショック	1
15	なし	アナフィラキシー様ショック	1
16	なし	ショック症状	1
17	不明	スティーブンス・ジョンソン症候群又は 中毒性表皮壊死症	1
18	不明	白血球減少、嘔気、異常発汗、血圧低下	1
計	—	—	2402

表 11 日本における血液濾過器の不具合症例報告

	医療機器の状況	患者等の有害事象	件数
1	中空糸型透析器破損等の機器不具合	血液漏れ	2
計	—	—	2

表 12 日本における血液透析濾過器の不具合症例報告

	医療機器の状況	患者等の有害事象	件数
1	中空糸型透析器破損等の機器不具合	血液漏れ	137
2	中空糸型透析器破損等の機器不具合	なし	66
3	不明	血圧低下、不均衡症候群	26
4	なし	血圧低下、不均衡症候群	3
5	なし	血液漏れの疑い	2
計	—	—	234

3.3.2 米国における市販後不具合報告

Dialyzer Capillary Hollow Fiber の市販後不具合症例報告は計 500 件あった。結果を表 13 に示した。死亡 11 件を含む 15 件（表中の 3、11、14、15、16、17）が日本の添付文書で注意喚起されていない有害事象だったが、うち 2 件は機器との因果関係はなかった。残る 13 件については、製造販売業者が現在調査中と MAUDE に記載されており、いずれも機器との因果関係は不明だった。

Dialyzer High Permeability With Or Without Sealed Dialysate System の市販後不具合症例報告は計 500 件あった。428 件は腹膜透析、24 件は透析装置に関する不具合症例報告だった。残り 48 件中、死亡 8 件を含む 13 件（表中の 1、8、9、10、13、14、15）が日本の添付文書で注意喚起されていない有害事象だった（表 14）。うち 1 件（表中の 1）は機器との因果関係はなかった。残る 12 件については、不具合症例で使用された機器の回収が出来なかったこと、情報不足であること、製造販売業者が現在調査中であると MAUDE に記載されており、いずれも機器との因果関係は不明だった。

表 13 米国における Dialyzer Capillary Hollow Fiber の不具合症例報告

	医療機器の状況	患者等の有害事象	件数
1	不明	血液漏れ	366
2	不明	不均衡症候群	81
3	不明	死亡	9
4	不明	血圧低下、不均衡症候群	8
5	目詰まり	なし	7
6	不明	血小板減少	5
7	ハウジング、キャップ等のひび	血液漏れ	5
8	不明	血圧低下	4
9	中空糸破損	血液漏れ	3
10	不明	ショック	3
11	不明	アレルギー、血圧低下、不均衡症候群、肺炎、敗血症	1
12	不明	アレルギー	1
13	なし	血液漏れ	1
14	なし	死亡	2
15	不明	心不全	1
16	不明	肺塞栓症	1
17	不明	骨折	1
18	不明	不明	1
計	—	—	500

表 14 米国における Dialyzer High Permeability With Or Without Sealed Dialysate System の不具合症例報告

	医療機器の状況	患者等の有害事象	件数
1	不明	死亡	8
2	不明	不明	8
3	不明	血圧低下、不均衡症候群	7
4	不明	失血、血液漏れ	6
5	不明	不均衡症候群	5
6	構成品不良	なし	4
7	ユーザーエラー	失血	2
8	不明	溶血	1
9	不明	ヘモグロビン減少	1
10	不明	心肺蘇生	1
11	不明	アレルギー	1
12	不明	血圧低下	1
13	不明	心不全	1
14	不明	高血圧	1
15	なし	死亡	1
計	—	—	48

3.4 考察

3.4.1 日本における市販後不具合報告

日本では、死亡は報告されていなかった。また、添付文書で注意喚起されていない有害事象は、スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死症 1 件のみであった。当該有害事象について、公開された医療機器不具合・感染症例報告書によると、ヘパリン Na の添付文書【使用上の注意副作用】の項において、皮膚における出血性壊死症の記載があることなどから、ヘパリン Na が原因となった可能性が高いと報告されていた[46]。以上から、日本では、添付文書で注意喚起されていない有害事象は報告されていなかった。

3.4.2 米国における市販後不具合報告

米国では、死亡 19 件を含む 28 件が、日本の添付文書で注意喚起されていない有害

事象だった。うち、3件は機器との因果関係がなかった。残る25件は、不具合症例で使用された機器の回収が出来なかったこと、情報不足であること、製造販売業者が現在調査中であると MAUDE に記載されており、いずれも機器との因果関係は不明だった。

下記4つの観点から、日本と米国における市販後不具合報告が発生する環境の違いについて考察した。

- (1) 透析の治療環境
- (2) 透析施設数
- (3) 腎移植件数
- (4) 保険制度

(1) 透析の治療環境

透析の歴史の概略は表15のとおりである[3]。米国では、費用、医療施設及び医療従事者の節減を目的とした透析（在宅透析及び Limited Care Unit）の考え方が早期から導入されていた。米国では、医師が常勤しておらず、看護師と患者の共同作業により透析を実施することで、少ない看護師数で治療を行うことができる施設「Limited Care Unit」や在宅における透析治療の導入が進んでいた。医療従事者数が少ない環境で実施する透析、医療従事者ではない患者自ら及び介助者が透析を実施する在宅透析の導入が進んでいることから、日本に比べ米国は、重篤な市販後不具合報告が発生しやすい環境と推察された。

表 15 透析の歴史の概略（[3]を基に作成）

年代	内容
1960年	米国シアトルにて、世界初の慢性腎不全・維持透析装置開発
1964年	米国シアトルにて、世界初の在宅血液透析装置開発 （医療施設の制限により透析を受けることが出来ない患者のために開発された） 看護師と患者の共同作業によって透析が実施できることが発表された （Limited Care Unit の前身）
1965年	欧州透析・移植学会にて、在宅血液療法により、費用及び施設等が節減できることが発表された
1967年	欧州で透析療法普及（透析患者約160人、透析施設約40）
以降、慢性維持透析が次第に一般化されていく	

(2) 透析施設数

日本では、国土面積約 38 万 km² に対し、透析施設が約 4300 施設あるのに対し、米国では、国土面積約 983 万 km² に対し約 6600 施設である[47]。米国に比べ、日本では、各透析患者が近隣の透析施設に週 3~4 回通院することが容易であり、多くの慢性透析患者に対応できる環境が整っている[1]。加えて、通院のための送迎を実施している施設もあり、高齢な患者にとっても通院しやすい環境が整備されている。このような医療環境の違いから、米国では在宅透析が進み、逆に日本では在宅透析が進んでいないと推察される。在宅透析においては、患者自ら及び介助者が透析を実施するため、医療従事者による処方と比べ穿刺時のリスクが高く、誤操作や緊急時の対応不足が起りやすいことが考えられた。また、透析施設へのアクセスが悪いことから、高血圧等の慢性疾患に対する薬物コントロールが不十分であることが推察される。これらの医療環境の違いが、市販後不具合報告の発生に影響したと推察された。

(3) 腎移植件数

2014 年の腎移植件数は、日本で約 1,600 人、米国で約 18,000 人であった[48][49]。日米の慢性透析患者数の差異を考慮しても、米国における腎移植件数は日本よりも圧倒的に多かった。日本において 35 年以上透析を実施している患者は約 2,500 人（全透析患者の約 0.8%）であり、最長透析歴は 45 年 6 か月であった[1]。日本ではドナーが少ないため腎移植件数が少なく、慢性腎不全患者のほとんどが透析治療に頼って延命していることがわかった。一方、日本に比べ米国では腎移植の導入が進んでいることから、透析は腎移植までのつなぎの治療という位置付けであり、日本と米国では透析治療の位置付けが異なることが推察される。

(4) 保険制度

日米の公的保険制度を比較した結果を表 16 に示す。米国において、末期腎不全患者は公的保険制度の対象であるが、保険料の負担なく給付される内容は、入院患者への透析治療のみに限定されている[50][51][52]。外来及び在宅透析は、年間約 121~390 ドルの保険料を負担した 65 歳以上の任意加入者に対して給付される内容となっている[50][51][52]。2015 年の Medicare 加入人数は約 5,500 万人であり、2015 年の米国総人口約 3 億 2,200 万人の約 17%に該当することから、その比率は決して高いものではない[51][53]。しかしながら、入院が必要と判断された病態の悪い患者に対

して、透析治療がより多く施行されている傾向にあることが予想される。病態の悪い患者に対してより多く透析治療が施行されていることが、市販後不具合報告の発生に影響していることを否定することはできない。

表 16 保険制度の比較 ([50][51][52]を基に作成)

日本		米国	
	健康保険、国民健康保険	Medicare Part A	Medicare Part B
受給資格者	全国民	末期腎不全患者	65 歳以上 (任意)
給付内容	透析 (在宅に係る診療報酬は設定されていないため病院負担)	入院患者への透析	外来透析、在宅透析
保険料	有 (各組合により異なる)	無	有 (年 \$ 121.8~389.8)

以上 4 点から、日本と米国では、市販後不具合報告が発生する環境に差異があると考える。しかしながら、市販後不具合報告は、罰則規定がなく、医療機器製造販売業者及び医薬関係者の倫理観、情報収集及び分析能力に依存する面があり、日米の市販後不具合報告の内容及び数を画一的に比較することには限界がある。

3.4.3 現在の市販前評価の規制における市販後不具合報告の分析

患者への迅速なアクセスと安全性を確保するための合理的なより良い規制を構築するためには、現状の市販前評価の規制における市販後不具合報告の内容を分析することが重要である。

米国では、市販前臨床試験において血液適合性評価が実施されていないにも関わらず、市販後不具合報告において、血液適合性に関連する可能性がある有害事象は限定されている。米国では、日本よりも早期から医療機器の品質管理体制が構築されていることから、市販前において品質を担保する規制の存在が市販後の不具合発生内容に影響を与えたと考えられる。

日本では、品質管理体制が構築された後の約 11 年間に、2638 件の市販後不具合が報告されたが、いずれも添付文書で既に注意喚起されている有害事象であった。日本の透析患者 320,448 人が 週 3 回透析を行ったと仮定すると、発生頻度は約 4×10^{-6} と算出された。さらに、報告された有害事象の半数以上が機器の破損による血液漏れで

あり、機器の破損の有無は市販前臨床試験でなくとも確認できる内容であるため、市販前臨床試験でのみ確認できる有害事象の発生頻度はより低くなると予想される。日本において実施された市販前臨床試験の平均症例数が 22 症例であることを踏まえ、過去の市販後不具合報告発生頻度から類推すると、市販前臨床試験の症例数は不具合を検出することにおいて現実的な数ではない。また、品質管理体制構築後に報告された有害事象が既に注意喚起されているものであること、最も数の多い報告が血液漏れである傾向は米国と同じであること、今後も継続して実施される市販後不具合報告の仕組みの中で有害事象が随時確認できることから、市販前臨床試験の症例数を増やすことも現実的ではないと考えられる。

米国の事例と日本の現状を基にすると、日本において、医療機器の品質管理体制が構築され、市販前においてより強固に品質を担保する規制が制定されていることから、患者への迅速なアクセスと安全性を確保するための合理的な規制の在り方として、新規半透膜素材を使用する場合を除いて、市販前臨床試験は不要と考えられた。

3.5 小括

本章では、患者への迅速なアクセスと安全性を確保するための合理的な規制を構築するため、日本と米国における現状の市販前評価の規制における市販後不具合内容を分析した。

(1) 日本と米国における市販後不具合報告

日本と米国における市販後不具合報告が発生する環境について、国土面積に対する透析施設数を考慮すると、米国では患者の透析施設へのアクセスが悪いこと、ドナーが少ないために日本では腎移植が少ないこと等から、日本と米国では市販後不具合報告が発生する環境に差異があると考えられた。

(2) 市販前臨床試験で血液適合性評価を実施していない米国における市販後不具合報告の分析

米国では、市販前臨床試験において血液適合性評価が実施されていないにも関わらず、市販後不具合報告において、血液適合性に関連する可能性がある有害事象は限定されていた。米国では、日本よりも早期から医療機器の品質管理体制が構築されており、市販前非臨床試験における使用模擬環境での溶血試験のガイド

ンスも発行されており、市販前において品質と安全性を担保する規制の存在が市販後の不具合発生内容に影響を与えることが考えられた。

日本では、品質管理体制が構築された後に報告された有害事象は、いずれも添付文書で既に注意喚起されていた。また、今後も継続して実施される市販後不具合報告の仕組みの中で、有害事象は随時確認することができる。

米国の事例と日本の現状を基にすると、日本において、医療機器の品質管理体制が構築され、市販前においてより強固に品質を担保する規制が制定されたことから、患者への迅速なアクセスと安全性を確保するための合理的な規制の在り方として、新規半透膜素材を使用する場合を除き、市販前臨床試験は不要と考えられた。

第4章 在宅透析システムの安全性評価

4.1 背景

4.2 目的

4.3 方法

4.3.1 日米における在宅透析システムの安全性評価に関する規制

4.3.2 米国における市販前臨床試験が求められた事例の調査

4.3.3 米国における市販後不具合報告の調査

4.4 結果

4.4.1 日米における在宅透析システムの安全性評価に関する規制

4.4.2 米国における市販前臨床試験が求められた事例の調査

4.4.3 米国における市販後不具合報告

4.5 考察

4.5.1 日本への在宅透析システム導入に向けた課題の分析

4.5.2 治療環境の差異に関する分析

4.6 小括

4.1 背景

日本における在宅透析患者数は約 500 人、米国では 2 万 3 千人以上であり、日本及び米国におけるその増加傾向は近年早くなっているが、日本において、在宅透析システムは未だ承認されていない[1][2]。活動性のある患者の労働力減少、災害時対応の観点から、今後、在宅透析の導入の議論が高まることが予想される[13]。海外では、費用、医療施設及び医療従事者の節減を目的とした透析の考え方が早期から導入されていたため、患者自ら及び介助者が透析を実施する在宅透析が 1960 年代から開発されている[3]。透析患者に占める在宅透析患者の割合は、日本では約 0.2%、米国では 0.5%である。在宅透析システムは、在宅用透析装置と中空糸型透析器、血液濾過器又は血液透析濾過器から構成される。在宅透析では患者自ら及び介助者が治療を実施することから、これら治療の担い手に対する支援等の社会環境の整備に関する課題を含め、在宅透析システムの迅速な開発に対する議論が高まっている。一方で、日本で未だ承認されておらず、上市するために必要な市販前評価の概要が見えないことは企業が開発を躊躇う大きな要因の一つと考えられる。しかしながら、市販前評価は必須であるため、いかにして患者のニーズに迅速に対応しつつ安全性を担保するかが重要となる。市販前と市販後のデータ収集をより良いバランスで行うことは、市販前データ収集の範囲を減らすだけでなく、患者が、必要とする機器に迅速にアクセスすることにも繋がると考える[14]。以上から、米国における在宅透析システムの安全性評価に関する市販前臨床試験での規制とその結果、及び市販後不具合報告の分析は、市販後の現実を踏まえて、市販前の安全性評価をいかに合理的に今後推進していくかに重要な示唆を導いてくれるものと考えられる。

4.2 目的

(1) 日米の市販前臨床試験における安全性評価に関する規制、(2) 米国の市販前臨床試験が求められた事例、(3) 米国における市販後不具合報告を分析し、在宅透析システムの市販前の安全性評価の現状を明らかにし、日本への今後の導入が議論されている在宅透析システムの市販前評価の構築に向かうための分析を行うことを目的とした。

4.3 方法

4.3.1 日米における在宅透析システムの安全性評価に関する規制

在宅透析システムに関して、平成 28 年 11 月 4 日時点、日本及び米国における規制を調査した。

4.3.2 米国における市販前臨床試験が求められた事例の調査

FDA が公開しているデータベースから市販前臨床試験が実施された品目を検索した[16][17]。

4.3.3 米国における市販後不具合報告の調査

FDA が公開している MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) (以下、「MAUDE」)を用いて、NxStage System One 及び 2008K@home with Wireless Wetness Detector に関する市販後不具合報告を調査した[45]。NxStage System One については、夜間に用いる在宅用透析装置として 510(k)を取得した日から直近までを調査対象期間とし、2014 年 12 月 19 日から 2016 年 8 月 16 日までに報告された市販後不具合報告を調査した。2008K@home with Wireless Wetness Detector については、日中に用いる在宅用透析装置として 510(k)を取得した日から直近までを調査対象期間とし、2011 年 2 月 3 日から 2016 年 8 月 16 日までに報告された市販後不具合報告を調査した。

4.4 結果

4.4.1 日米における在宅透析システムの安全性評価に関する規制

結果を表 17 に示す。日本においては、未承認である在宅用透析装置に関する規制はなかった。米国では、FDA が発出した夜間に用いられる在宅用透析装置に関する評価基準 Investigational Device Exemptions (IDEs) for Devices Indicated for Nocturnal Home Hemodialysis (Document issued on April 15, 2008) (以下、「夜間用在宅透析装置ガイダンス」という。)があった[54]。夜間用在宅透析装置ガイダンスでは、夜間に用いられる在宅用透析装置は施設用透析装置と比べ、使用される医療環境が異なることから、夜間に在宅で用いられる環境における安全性の確認を目的とした市販前臨床試験に関する評価項目が記載されていた。市販前臨床試験は、同一患者における施設での透析実施後、在宅透析を実施する比較試験だった。評価項目は、不

具合状況、治療達成能、透析装置の信頼性、適切なトレーニング実施後の患者及び介助者の在宅透析実施能だった（表 18）。なお、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の規制は、在宅用と透析施設用の区別がされておらず、同じ規制により評価されていた。

表 17 日米における在宅透析システムの安全性評価に関する規制
（[18][22][54][55][56]を基に作成）

		日本	米国
透析装置	在宅用	日中用	なし
		夜間用*	なし
	透析施設用	人工臓装置承認基準の制定について （平成21年11月20日付け薬食発1120第2号）	Guidance for the Content of Premarket Notifications for Hemodialysis Delivery Systems （Document issued on August 7, 1998 by FDA）
ダイアライザ	在宅用／透析施設用の区分けなし	血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の改正について（その2） （平成25年3月1日付け薬食発0301第5号）	Guidance for the Content of Premarket Notifications for Conventional and High Permeability Hemodialyzers （Document issued on August 7, 1998 by FDA）

*：夜間用：患者が寝ている間に自宅で施行される透析。1週間に7回まで。1回6～10時間。

表 18 夜間用在宅透析装置ガイダンスにおける市販前臨床試験（[54]を基に作成）

在宅用透析装置（夜間用）の市販前臨床試験	
目的	実使用環境における在宅用透析装置（夜間用）の安全性を確認すること
デザイン	クロスオーバー比較試験（透析施設での透析実施後、在宅透析を実施）
評価項目	比較項目 <ul style="list-style-type: none"> ・不具合状況 ・治療達成能 （透析パラメータの達成、実施時間におけるKt/V値の達成等） ・透析装置の信頼性 （予定通りに各治療が実施できること） ・適切なトレーニング実施後の患者及び介助者の在宅血液透析実施能力 （実技試験及び筆記試験により評価）
備考	市販前臨床試験において当該機器の長期有効性を評価する必要なし

4.4.2 米国における市販前臨床試験が求められた事例の調査

FDA が公開しているデータベースから、510 (k) において市販前臨床試験が実施された品目は「NxStage System One (K050525, K141752) (NxStage Medical, Inc.)」

1 件のみであった。NxStage System One は、施設用の透析装置より小型であり、ダイアライザー一体化構造の回路を併用する装置であることから、設置しやすさと操作簡素化の観点から在宅用透析装置としての利点を有している[57] (図 8、9)。



図 8 NxStage System One (本体図) ([57]を引用)



図 9 NxStage System One (ダイアライザー一体型回路図) ([57]を引用)

FDA が公開しているデータベースから、510 (k) において市販前の臨床評価が実施された品目は「2008K@home with Wireless Wetness Detector (K070049) (Fresenius Medical Care North America)」1 件のみであった。2008K@home machine は、オプション機能やアラーム機能が多い装置であることから、操作性と安全性向上の観点か

ら在宅用透析装置としての利点を有している[58] (図 10)。



図 10 2008K@home machine (全体図) ([58]を引用)

FDA が公開しているデータベースにおいて、市販前臨床試験及び市販前の臨床評価を実施していない在宅用透析装置はなかった。これら 2 件と夜間用在宅透析装置ガイドランスの比較を表 19 に示す。

表 19 米国における夜間用在宅透析装置ガイドンスと事例の比較（[54][59][60]を基に作成）

夜間に用いられる在宅用透析装置の市販前臨床試験		日中に用いられる在宅用透析装置の市販前臨床評価	
FDA発出ガイドンス		事例(NbStage System One)	
目的	実使用環境における在宅用透析装置(夜間用)の安全性の確認	1. 在宅における日中用透析装置の安全性評価 2. 在宅における夜間用透析装置と日中用透析装置との同等性評価	日中透析における在宅と透析施設との同等性評価(レトロスペクティブ)
デザイン	比較試験(透析施設での透析実施後、在宅透析を実施)	1. 比較試験(①透析施設、②在宅透析トレーニング、③在宅透析) 2. 比較試験(①在宅日中、②在宅夜間トレーニング、③在宅夜間)	比較(①透析施設、②在宅透析トレーニング、③在宅透析)
評価項目	比較項目	不具合状況	不具合状況
	治療達成能(透析パラメータの達成、実施時間におけるKt/V値の達成等)	・目標透析液量90%以上達成率(規定量の少なくとも90%を達成できた治療の割合) ・Single-pool Kt/V ・KDQOL	・Standard Kt/V等の透析パラメータ
	透析装置の信頼性(予定通りに各治療が実施できること)	・アラーム発生率 ・アラーム対応時間	・nPCR
	適切なトレーニング実施後の患者及び介助者の在宅透析実施能	患者及び介助者のトレーニング成功率	適切なトレーニング実施後の患者及び介助者の在宅透析実施能

4.4.3 米国における市販後不具合報告

NxStage System One の 2014 年 12 月 19 日から 2016 年 8 月 16 日の市販後不具合症例報告は計 69 件あった。結果を表 20 に示した。死亡 7 件については、不具合が報告された症例で使用された機器の回収が出来なかったこと、情報不足であること、製造販売業者が現在調査中であると MAUDE に記載されており、いずれも機器との因果関係は不明だった。ヘモグロビン減少 1 件（表中の 12）については、在宅透析の支援・補助を行っている看護師より、本事象は不適切な使用により発生したとのコメントがあったため、患者及び介助者に対してトレーニングを再実施した。再実施したトレーニングは、静脈圧の変動及び失血を避けるため、気泡除去手順及び腕を動かさないことに関するものだった。MAUDE によると、追加情報はなく、トレーニング再実施後の検証は出来なかった。

2008K@home について、2011 年 2 月 3 日から 2016 年 8 月 16 日の市販後不具合症例報告は計 25 件あった。結果を表 21 に示した。死亡 7 件のうち 5 件（表中の 3）については、不具合が報告された症例で使用された機器の回収が出来なかったこと、情報不足であること、製造販売業者が現在調査中であると MAUDE に記載されており、いずれも機器との因果関係は不明だった。残り 2 件（表中の 4）は機器との因果関係はなかった。

表 20 米国における NxStage System One の不具合症例報告

	医療機器の状況	患者等の有害事象	件数
1	不明	不均衡症候群	25
2	不明	死亡	7
3	構成品破損等の機器不具合	なし	7
4	不明	静脈ラインコネクタ破損	6
5	不明	血小板減少	3
6	不明	漏血、失血	3
7	不明	針抜け、漏血、失血、ヘモグロビン減少、不均衡症候群	3
8	不明	針抜け	3
9	不明	血圧低下、不均衡症候群	3
10	不明	血栓形成、ヘモグロビン減少	1
11	不明	ヘモグロビン減少	1
12	なし	ヘモグロビン減少	1
13	不明	低体温、心停止	1
14	不明	溶血、不均衡症候群	1
15	不明	高カリウム血症	1
16	不明	過剰除水	1
17	不明	アナフィラキシー反応	1
18	不明	不明	1
計	—	—	69

表 21 米国における 2008K@home の不具合症例報告

	医療機器の状況	患者等の有害事象	件数
1	不明	失血	6
2	不明	不均衡症候群	5
3	不明	死亡	5
4	なし	死亡	2
5	部品変更により是正	失血	2
6	プライミング中の生理食塩水の逆流	なし	2
7	不明	感染	1
8	血液ポンプ停止	なし	1
9	アラーム発生	なし	1
計	—	—	25

4.5 考察

4.5.1 透析施設と在宅での市販後不具合報告の分析

透析施設における市販後不具合報告と在宅における市販後不具合報告の内容を比較した結果、在宅における市販後不具合報告に特異的な内容として、針抜け、過剰除水、感染があった。いずれも機器との因果関係は不明であった。しかしながら、針抜けについて、在宅透析では、患者自ら及び介助者が穿刺操作を行うため、医療従事者に比べ操作に不慣れであることから、適切な穿刺が行えずに針抜けが起こったと推察される。過剰除水については、在宅透析では、患者自ら及び介助者が在宅用透析装置のセットアップや治療パラメータの入力を行うため、医療従事者に比べ操作に不慣れであることから、誤った治療パラメータを入力によって過剰除水が起こった可能性が考えられる。また、感染についても同様に、患者自ら及び介助者が適切な無菌操作を実施できなかったために引き起こされたと推察される。透析施設と在宅におけるこのような治療環境の違いが、市販後不具合報告の内容に影響したと考えられる。

4.5.2 治療環境の差異に関する分析

透析施設では、医療従事者が在宅用透析装置の操作や穿刺操作等を行う治療実施者であるのに対し、在宅では、患者自ら及び介助者が治療実施者となるため、治療環境が異なる。米国の夜間用在宅透析装置ガイダンスでは、夜間に用いられる在宅用透析装置は施設用透析装置と比べ、使用される環境が異なることから、市販前臨床試験に

においてトレーニングを実施していた。市販前臨床試験でのトレーニングの内容、夜間に用いられる在宅用透析装置である NxStage System One 及び日中に用いられる在宅用透析装置である 2008K@home with Wireless Wetness Detector の市販前の臨床評価において実施されたトレーニングの内容を表 22 に示す。夜間用在宅透析装置ガイドランスでは、在宅用透析装置のセットアップや治療パラメータの入力等の透析治療全体に関わる事項、穿刺操作、緊急時の対応、水質管理等を確認することが推奨されていた[54]。トレーニング実施後に、患者及び介助者が適切な在宅透析治療を遂行できることの確認方法としては、ハンズオンと筆記試験が推奨されていた[54]。また、承認申請時に、トレーニングマニュアル、筆記試験の内容、チェックリスト等のトレーニング用資料の提出が必要であることも明記されており、市販前臨床試験においてトレーニングを重視していることが示唆された[54]。夜間に用いられる在宅用透析装置である NxStage System One 及び日中に用いられる在宅用透析装置である 2008K@home with Wireless Wetness Detector では、夜間用在宅透析装置ガイドランスが推奨する項目と同様の内容に関するトレーニングが実施されていた[59][60]。2008K@home with Wireless Wetness Detector では、廃棄物の処理に関するトレーニングも実施されていた。加えて、患者及び介助者が適切な在宅透析治療を実施しているかを確認するため、透析施設のスタッフによる定期的な患者宅回診を行うだけでなく、電話及び少なくとも月 1 回患者が透析施設に来訪する際に、治療記録に基づき、適切な治療パラメータを使用しているかを透析施設が確認していた[60]。

在宅透析は施設透析と比べ治療環境が異なることから、在宅透析を安全に使用するためには、患者と介助者に対する支援環境の整備、主に患者の家族が透析治療を介助することに対する規制の整備も重要と考える。また、在宅透析システムを普及させる際には、年齢や既存疾患、家庭環境等、様々な背景因子を有する患者が対象になることから、個人差を考慮した支援環境を検討する必要があると考える。

表 22 市販前臨床試験におけるトレーニング項目（[54][59][60]を基に作成）

夜間用在宅透析装置ガイダンス Investigational Device Exemptions (IDEs) for Devices Indicated for Nocturnal Home Hemodialysis (Document issued on April 15, 2008)	2008K@home	NxStage System One
透析治療全体	—	透析治療全体
—	・透析システムのセットアップ	・透析システムのセットアップ
—	・治療パラメータの入力	・治療パラメータの入力
—	・治療終了手順	・治療終了後の処置
—	・血液及び透析液サンプルの採取方法 （患者が透析施設に来院した際、適切な在宅透析治療が実施されていることを確認するために使用する）	—
—	・治療記録の記載（不具合情報含む）	・治療記録の記載（治療前後のバイタルサイン、排液量、到達限外濾過量、不具合情報含む）
穿刺操作	穿刺操作	—
・動脈瘻孔	—	—
・針刺し	—	—
・無菌操作	—	—
・気泡混入	—	—
・針抜け	—	—
トラブルシューティング	アラームへの対応	アラームへの対応
緊急時の対応	緊急時の対応	災害時の対応

夜間用在宅透析装置ガイダンス Investigational Device Exemptions (IDEs) for Devices Indicated for Nocturnal Home Hemodialysis (Document issued on April 15, 2008)	2008K@home	NxStage System One
透析システムの維持管理	透析システムの維持管理	—
電源コンセント	—	—
水質確認	—	—
透析液の組成確認	透析液の組成確認 (患者が透析施設に来院した際、適切な在宅透析治療が実施されていることを確認するために使用する)	—
—	廃棄物の処理	—

4.5.3 日本への在宅透析システム導入に向けた課題の分析

米国において、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の規制は、在宅用と透析施設用の区別がされておらず、同じ規制により評価されていた。日本においても、米国と同様、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の規制は在宅用と透析施設用の区別がされておらず、同じ規制により評価されていた。中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の安全性評価は治療環境の影響を受けない機器固有の評価であることから、在宅透析システムに含まれる中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の安全性評価は、在宅用と透析施設用を区別する必要はないのは当然のことである[61]。

米国の夜間用在宅透析装置ガイダンスでは、夜間に用いられる在宅用透析装置は施設用透析装置と比べて治療の実施者、および機器の設置環境が異なることから、夜間に在宅で使用される環境における安全性を確認するため、不具合状況、治療達成能、透析装置の信頼性、適切なトレーニング実施後の患者及び介助者の在宅透析実施能の評価を目的とした市販前臨床試験が求められていた。

不具合状況、治療達成能、透析装置の信頼性は、各国間での治療環境の影響を受けない機器固有の評価であることから、海外で既に実施された臨床試験、臨床研究、文献情報（以下、「既存データ」という。）から評価し、日本における新たな市販前臨床試験の実施を省略することが可能と考える。適切なトレーニング実施後の患者及び介助者の在宅透析実施能については、日本の治療環境において、海外で使用されているトレーニングプログラムが使用可能であると考えられ、トレーニング後に在宅透析システムが問題なく導入できることを説明できる場合は、既存データから評価し、日本における新たな市販前臨床試験の実施を省略することができると考える。既存データから評価できない場合は、日本における新たな市販前臨床試験の実施により評価する方法と市販後に評価する方法がある。在宅用透析装置について、透析施設ではなく在宅で使用される点において、日本における使用経験が乏しいことから、市販後の評価が必要と判断された場合、市販後不具合報告制度や市販後使用成績評価を取り入れることが考えられる。市販後使用成績評価は、製造販売承認後も使用成績に係る調査を行い、一定期間後にその安全性等を再確認する必要があると判断される医療機器を対象とした制度であり、医薬品医療機器等法の施行（平成 26 年 11 月 25 日）（旧：再審査制度）により導入された[62][63]。在宅透析の場合、市販後の情報は、患者自ら及び介助者によって報告されることになるため、十分かつ適切な情報が収集されるための

仕組みの在り方は今後の検討課題と考える。既存データから評価することができない評価項目の内容（種類及び項目数）によっては、市販後の評価を活用することにより、日本における新たな市販前臨床試験の実施を軽減又は省略することも選択肢の一つになり得ると考えられる。（図 11）

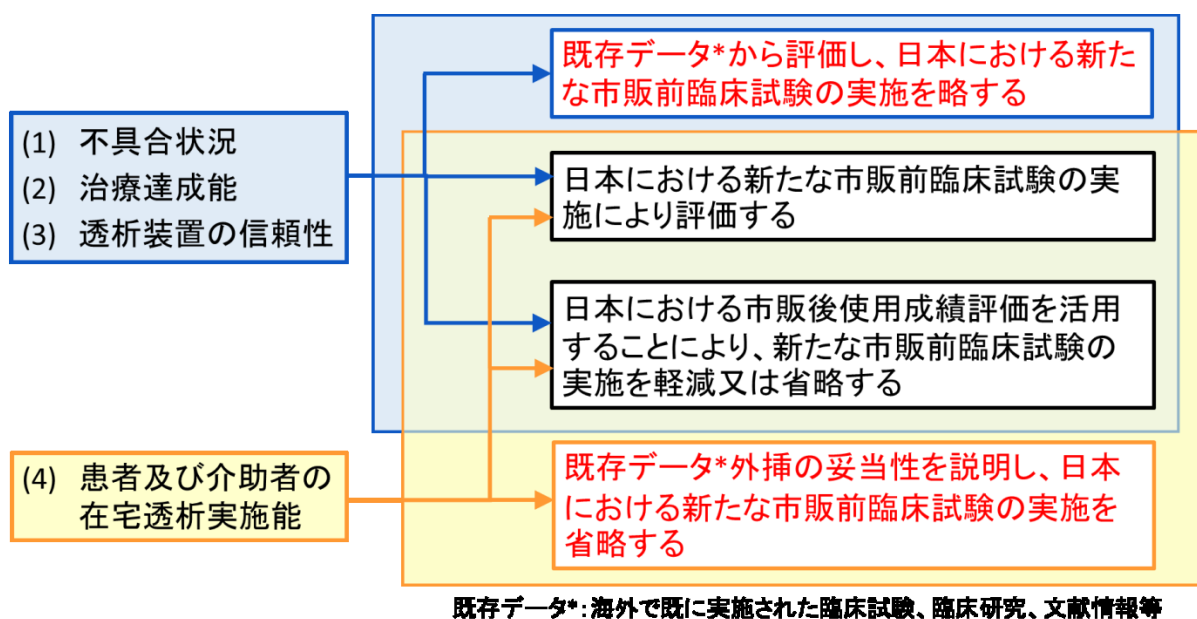


図 11 日本への在宅透析システム導入に向けた安全性評価方法

4.6 小括

本章では、米国における在宅透析システムの市販前の安全性評価の現状を事例に、日本への今後の導入が議論されている在宅透析システムの市販前評価の構築を行うための課題を分析した。

(1) 治療環境の差異に関する分析

透析施設では、医療従事者が在宅用透析装置の操作や穿刺操作等を行う治療実施者であるのに対し、在宅では、患者自ら及び介助者が治療実施者となるため、治療環境が異なる。このことを踏まえ、米国の夜間用在宅透析装置ガイダンスでは、市販前臨床試験においてトレーニングを実施していた。夜間用在宅透析装置ガイダンスでは、在宅用透析装置のセットアップや治療パラメータの入力等の透析治療全体に関わる事項、穿刺操作、緊急時の対応、水質管理等を確認することが推奨されていた。トレーニング実施後に、患者及び介助者が適切な在宅透析治療を遂行できることの確認方

法としては、ハンズオンと筆記試験が推奨されていた。また、承認申請時に、トレーニングマニュアル、筆記試験の内容、チェックリスト等のトレーニング用資料の提出が必要であることも明記されており、市販前臨床試験においてトレーニングを重視していることが示唆された。夜間に用いられる在宅用透析装置である NxStage System One 及び日中に用いられる在宅用透析装置である 2008K@home with Wireless Wetness Detector では、夜間用在宅透析装置ガイダンスが推奨する項目と同様の内容に関するトレーニングが実施されていた。

在宅透析は施設透析と比べ治療環境が異なることから、在宅透析を安全に使用するためには、患者と介助者に対する支援環境の整備も重要と考えられた。

(2) 日本への在宅透析システム導入に向けた安全性評価

中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の安全性評価は治療環境の影響を受けない機器固有の評価であることから、在宅透析システムに含まれる中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器の安全性評価は、在宅用と透析施設用を区別する必要はないと考えられた。

米国の夜間用在宅透析装置ガイダンスでは、夜間に在宅で使用される環境における安全性を確認するため、不具合状況、治療達成能、透析装置の信頼性、適切なトレーニング実施後の患者及び介助者の在宅透析実施能の評価を目的とした市販前臨床試験が求められていた。不具合状況、治療達成能、透析装置の信頼性は、各国間での治療環境の影響を受けない機器固有の評価であるため、既存データから評価し、日本における新たな市販前臨床試験の実施を省略することが可能と考えられた。適切なトレーニング実施後の患者及び介助者の在宅透析実施能については、日本の治療環境において、海外で使用されているトレーニングプログラムが使用可能であり、トレーニング後に在宅透析システムが問題なく導入できることを説明できる場合は、既存データから評価し、日本における新たな市販前臨床試験の実施を省略することができると考えた。既存データから評価できない場合は、日本における新たな市販前臨床試験の実施により評価する方法と市販後に使用成績評価制度を用いて評価する方法が考えられ、既存データから評価することができない評価項目の内容（種類及び項目数）によっては、市販後の評価を活用することにより、日本における新たな市販前臨床試験の実施を軽減又は省略することも選択肢の一つになり得ると考えられた。

第5章 結論

5.1 本研究の提言

5.2 本研究の成果

5.3 総括

5.1 本研究の提言

本研究では、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器、またそれらを用いる在宅用透析装置について、日米における市販前の安全性評価と、市販後の不具合発生事例の分析を通じて得られた知見をまとめ、患者への迅速なアクセスを実現しつつ安全性を適切に担保する市販前安全性評価に求められる水準についてまとめた。

中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器に関する規制について、日本では品質管理体制構築後の市販後不具合発生頻度は市販前臨床試験で検出困難な低値であり、添付文書で注意喚起されていない市販後不具合が起こっていないため、規制の面から強固な品質管理体制が構築され事故を未然に防げる環境が整ったとまとめた。また、米国では、生物学的安全性評価における血液適合性評価だけでなく、実使用環境を模擬した溶血試験（流体力学的要因や機械的要因）によっても血液適合性評価を実施していることから、市販前非臨床試験によって安全性を確保しているため、市販前臨床試験において血液適合性評価を実施した製品がないと考えた。

したがって、新規半透膜素材を使用する場合を除き、市販前臨床試験は不要であると提言した。

また、米国では実使用環境を模擬した *in vitro* 溶血性試験のガイドラインが整備されており、安全性は市販前に非臨床試験で評価されていることがわかった。日本の承認審査において活用が十分でない実使用環境を模した *in vitro* 溶血性試験のガイドラインを整備することは、安全性の市販前評価法の充実につながり、重要であると考えられた。本邦では 2012～2016 年度の厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業において、早稲田大学先端生命医科学センター TWIns の岩崎らが、「持続的血液濾過器の *in vitro* 血栓性試験法」を開発し、厚生労働省から参照とすべき試験法として通知が発出されている[41]。このような、先進的 *in vitro* 血液適合性試験法の開発とガイドラインの整備は、市販前の安全性の評価を充実し、改良および新医療機器の患者への迅速なアクセスを促進する重要な取り組みであると考えられた。

在宅用透析システムの規制について、施設用透析システムと比べ治療実施者および使用環境が異なること、米国における在宅透析システムの市販前の安全性評価の現状を事例に、日本への在宅透析システムの導入においては、実使用環境における臨床評価が必要であることを提言した。しかし、必ずしも全ての評価項目を日本に

における市販前臨床試験によって評価する必要はなく、各企業が保有する既存データの種類によって、その市販前臨床試験の範囲が異なると考察した。加えて、在宅透析は施設透析と比べその治療環境が異なることから、在宅透析システムを安全に使用するためには、治療の担い手となる患者及び介助者への支援、設置環境等を含めた社会環境の整備も重要であることを強調した。

5.2 本研究の成果

本研究の成果は、中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器、またそれらを用いる在宅用透析装置の市販前の安全性評価について、現状を明らかにし、患者への迅速なアクセスと安全性を確保したより良い市販前評価について行政への提言をまとめたことである。

中空糸型透析器、血液濾過器、血液透析濾過器について、日本では品質管理体制構築後の市販後不具合発生頻度は市販前臨床試験で検出困難な低値であり、添付文書で注意喚起されていない市販後不具合が起こっていない。規制の面から強固な品質管理体制が構築され、また原材料の生物学的安全性試験も必須となっており、事故を未然に防げる環境が整っている。本研究から、過剰に強固な安全性確保を求めている現状が明らかとなり、新規半透膜素材を使用する場合を除き、市販前臨床試験における血液適合性評価が不要であるという提言をまとめた。加えて、安全性は非臨床試験と臨床試験で評価されるものであるが、米国と比較して日本では市販前評価において非臨床試験の活用が遅れていることがわかり、今後ガイダンス等の整備と充実が望まれる。

今後日本への導入が議論されている在宅透析システムについて、米国における市販前臨床試験の内容を事例に、実使用環境における臨床評価が必要であること及び社会環境の整備が重要であることをまとめた。本研究で得られた提言は、患者への迅速なアクセスと安全性を確保したより良い市販前安全性評価の構築の一助になると期待される。

参考文献

- [1] Japanese Society for Dialysis Therapy (2014). An overview of regular dialysis treatment in Japan as of Dec. 31, 2014.
- [2] U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda.
- [3] フレゼニウス メディカル ケア ジャパン株式会社. 血液透析療法の歴史
- [4] 小野哲章、峰島三千男、堀川宗之、渡辺敏. 臨床工学技士標準テキスト. 金原出版株式会社. 346-389.
- [5] 透析ケア 2015 vol.21 no.3. メディカ出版. 44.
- [6] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療機器基準関連情報
http://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index_jmdn.html (2017.1.20)
- [7] 兼坂茂、西堀英城. EMERGENCY CARE 2011 vol.24 no.8. メディカ出版. 10-16.
- [8] 中井滋・若井建志・山縣邦弘他. わが国の慢性維持透析人口諸浦推計の試み. 透析会誌 45 : 599-613.
- [9] 「腎と透析」編集委員会 (2014 年) 腎と透析 2014 年 vol.76 号増刊号「透析・腎移植のすべて」
- [10] 全国健康保険協会 人工透析に関する分析 (平成 22 年 4~8 月)
<http://www.kyoukaikenpo.or.jp/~media/Files/migration/g7/cat740/sb7210/20101227184232.pdf#search=%27%E9%80%8F%E6%9E%90+%E5%B9%B4%E9%96%93%E5%8C%BB%E7%99%82%E8%B2%BB%27> (2016.12.27)
- [11] 厚生労働省 プレスリリース 概算医療費の年度集計結果 2016 年 9 月 13 日
http://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/15/dl/iryohi_data.pdf (2016.12.27)
- [12] 山田謙次, 安田純子 (2016 年) 知的資産創造 2016 年 3 月号「日本の成長戦略と健康・医療分野への期待」
- [13] 厚生労働省. 第 18 回 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資料 4-4
- [14] Food and Drug Administration. Balancing premarket and postmarket data collection for devices subject to premarket approval. CDRH Report. 2015 April

- [15] JAAME Search
<https://search.jaame.or.jp/jaames/login.php> (2016.1.29)
- [16] Food and Drug Administration. Product Classification
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/PCDSimpleSearch.cfm> (2016.1.29)
- [17] Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm> (2016.1.29)
- [18] 厚生労働省. 平成 25 年 3 月 1 日付け薬食発 0301 第 5 号「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の改正について (その 2)」
- [19] 厚生労働省. 昭和 58 年 6 月 20 日付け薬発第 494 号「透析型人工腎臓装置承認基準について」
- [20] 厚生労働省. 平成 17 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401040 号「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の制定について」
- [21] 厚生労働省. 平成 23 年 7 月 29 日付け薬食発 0729 第 4 号「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の改正について」
- [22] Food and Drug Administration. Guidance for Industry and CDRF Reviewers. Guidance for the Content of Premarket Notifications for Conventional and High Permeability Hemodialyzers. Document issued on: August 7, 1998.
- [23] 東レ株式会社: 平成 14 年 3 月 20 日付医療用具製造承認申請資料「トレライト」.
- [24] 東レ株式会社: 平成 21 年 11 月 27 日付医療機器製造販売承認申請資料「トレライト NV」.
- [25] 東レ株式会社: 平成 17 年 7 月 4 日付医療機器製造販売承認申請資料「トレスルホン HDF」.
- [26] ニプロ株式会社: 平成 21 年 10 月 23 日付医療機器製造販売承認申請資料「マキシフラックス」.
- [27] 日機装株式会社: 平成 25 年 1 月 31 日付医療機器製造販売承認申請資料「PEPA ヘモダイアフィルターGDF」.
- [28] ニプロ株式会社: 平成 25 年 4 月 24 日付医療機器製造販売承認申請資料「ファインフラックス」.
- [29] T.OBA, M.TOBE: Studies on Chemical Substances responsible for causing Eye Lesions in Patients treated with NAC-Dialyzer. Bulletin of National Institute

- of Hygienic Sciences. 102, 1-19, 1984.
- [30] 崎山亮一, 峰島三千男: 血液透析膜の変遷と展望 人工臓器 39(1), 77-80, 2010.
- [31] 昭和 62 年 1 月 28 日付け薬発第 87 号「医療用具の製造所における品質保証に関する基準 (医療用具 GMP) について」
- [32] 平成 6 年 12 月 28 日付け薬発第 1128 号「医療用具の品質確保基準 (医療用具 QA システム基準) 及び医療用照明器具等の医療用具の製造所における品質確保に関する基準 (医療用照明器等 GMP) について」
- [33] 1978 年 7 月 21 日付け Medical Device Good Manufacturing Practice [21 CFR part 820]
- [34] 1996 年 10 月 7 日 (平成 8 年 10 月 7 日) 付け Quality System Regulation [61 FR 52602]
- [35] 厚生労働省. 国立医薬品食品衛生研究所報告「医療機器実用化促進とレギュラトリーサイエンス」第 130 号 2012 年.
- [36] ISO 10993-1:1992 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Guidance on selection of tests
- [37] ISO 10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- [38] Food and Drug Administration. Implanted blood access devices for hemodialysis, Draft issued on June 28 2013, Document issued on January 21 2016.
- [39] 平田麻由紀ほか: 持続緩徐式血液路濾過器における抗血栓性比較評価試験法の開発. 人工臓器 43(2), 2014.
- [40] 平田麻由紀、岩崎清隆、松橋祐輝、高橋東、永井美玲、梅津光生、持続緩徐式血液濾過器の抗血栓性評価項目の提案、第 27 回バイオエンジニアリング講演会、第 27 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集、pp.141-142、新潟、2015 年 1 月 9 日.
- [41] 厚生労働省. 平成 28 年 12 月 10 日付け薬生機審発 1122 第 1 号「革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に基づき策定された試験方法の公表について」
- [42] ISO 10993-4:2002/Amd.1:2006, Biological evaluation of medical devices Part 4: Selection of tests for interactions with blood.

- [43] 岩崎清隆、梅津光生. 医療機器・材料の血液適合性評価と、生体外 (in vitro) で可能な評価手法の展望. 生態的合成制御と要求特性掌握から実践する高分子バイオマテリアルの設計・開発戦略. 247-258.
- [44] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構.
PMDA 不具合が疑われる症例報告に関する情報
http://www.info.pmda.go.jp/asearch/jsp/menu_fuguai_base.jsp (2016.1.29)
- [45] MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience)
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>
(2016.1.29)
- [46] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療機器不具合・感染症例報告書
- [47] Data.Medicare.gov <https://data.medicare.gov/Dialysis-Facility-Compare/Dialysis-Facility-Compare-Listing-by-Facility/23ew-n7w9>
(2017.1.18)
- [48] 福嶋教偉: 我が国における臓器提供の現状と今後の課題 日本移植学会
- [49] International Registry on Organ Donation and Transplantation Final Numbers 2014. December 2015.
- [50] Medicare.gov.
<https://www.medicare.gov/index.html> (2016.5.8)
- [51] Medicare.gov. 2016 Medicare Trustees Report
- [52] 中川秀空. アメリカの高齢者医療制度の現状と課題. レファレンス. 2011.2.
- [53] 統計局.
<http://www.stat.go.jp/data/sekai/0116.htm> (2016.5.8)
- [54] Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff. Investigational Device Exemptions (IDEs) for Devices Indicated for Nocturnal Home Hemodialysis. Document issued on April 15, 2008.
- [55] 厚生労働省. 平成 21 年 11 月 20 日付け薬食発 1120 第 2 号「人工腎臓装置承認基準の制定について」
- [56] Food and Drug Administration. Guidance for the Content of Premarket Notifications for Hemodialysis Delivery Systems. Document issued on August 7, 1998.
- [57] NEXSTAGE WEBSITE. <http://www.nxstage.com/hcp/products/> (2017.1.18)

- [58] Fresenius Renal Technologies.
[http://2008kathome.com/healthcare-product review.html](http://2008kathome.com/healthcare-product%20review.html) (2017.1.18)
- [59] Kraus M1, Burkart J, Hegeman R, Solomon R, Coplon N, Moran J. A comparison of center-based vs. home-based daily hemodialysis for patients with end-stage renal disease. *Hemodial Int.* 2007; 11:468-77.
- [60] Sands JJ1, Lacson E Jr, Ofsthun NJ, Kay JC, Diaz-Buxo JA. Home hemodialysis: a comparison of in-center and home hemodialysis therapy in a cohort of successful home hemodialysis patients. *ASAIO J.* 2009; 55:361-8.
- [61] Masami S, Kiyotaka I. Analysis of the safety evaluation for premarketing clinical trials of hemodialyzer and of postmarketing safety reports of hemodialyzer in Japan and the US: insights into the construction of a sophisticated premarketing evaluation. *J Artif Organs.* DOI 10.1007/s10047-016-0928-3.
- [62] 厚生労働省. 平成 26 年 11 月 21 日付け薬食機参発 1121 第 44 号「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」
- [63] 厚生労働省. 薬食機参発 1226 第 3 号 平成 26 年 12 月 26 日「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」

謝辞

本研究において多大なるご指導・ご鞭撻を賜りました、早稲田大学教授岩崎清隆先生に心より感謝申し上げます。岩崎先生には幾度にわたり、ご多忙の中、研究内容の指導はもちろんのこと、持続緩徐式血液濾過器の抗血栓性比較評価実験への参加、有識者の方々をご紹介いただく等、数多くの学びの機会をいただき、また教育者としての心からの尊敬とともに、労をいとわずご指導頂きましたこと、大変感謝しております。

東京女子医科大学教授有賀淳先生、早稲田大学教授武岡真司先生には、本研究テーマに関する科学的な視点についてご助言を賜りましたこと、心より感謝をしております。

早稲田大学特命教授笠貫宏先生には、本研究の提言について、臨床的な視点を踏まえたレギュラトリーサイエンスとしての論理構成をご教授賜り、厚くお礼申し上げます。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻を修了された先輩の矢野一男先生に、深く感謝いたします。論理構成の整理、研究発表方法、結論の提示など論文をまとめるにあたり親身なご指導をいただきました。お陰様でレギュラトリーサイエンスの視点で論文が書き上げられたと感謝しております。

親身なご指導を賜りました、早稲田大学助教の軽部裕代先生にお礼申し上げます。軽部先生のご指導がなければ、本論文を仕上げることは難しかったと思います。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻の第五期生として貴重かつ有意義な時間を共に過ごした同期である、久保田恒平氏、田中穰氏、平野朝士氏、山家弘雄氏、山脇理弘氏、大形竜也氏、角真智子氏、関根信幸氏、松田卓磨氏に深く感謝いたします。本専攻の同期として出会えたことに感謝すると共に、レギュラトリーサイエンス研究を進めていく仲間として、今後も忌憚のない意見交換が継続できることを願っています。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻を修了された多くの先輩方からも多くのご指導を賜りました。研究を進めるためのご助言だけでなく、学生生活における様々なご助言を賜りましたこと、お礼申し上げます。

また、本専攻への入学を途惑っていた私の背中を押し、仕事との両立を応援してく

れた母に感謝いたします。母の後押しがあったからこそ、本専攻で多くの方と出会い、自分の世界の広がりを感じることができたと思っております。

最後に、公私にわたり支えとなってくれた東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻の第四期生 松本徹氏に深く感謝いたします。これからの人生を共に歩むパートナーとして、本専攻で出会えたことに感謝いたします。

2017年2月

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院
共同先端生命医科学専攻

齋藤 正美

研究業績

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)
○論文	Masami Saito, Kiyotaka Iwasaki, Analysis of the safety evaluation for premarketing clinical trials of hemodialyzer and of postmarketing safety reports of hemodialyzer in Japan and the US: insights into the construction of a sophisticated premarketing evaluation, <i>J Artif Organs</i> , 2016. DOI 10.1007/s10047-016-0928-3 (accepted)
口演(1)	齋藤正美、岩崎清隆、ダイアライザの臨床試験による安全性評価に関する規制と不具合報告から調査した非臨床試験での代替可能性、第 5 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京 2015 年 9 月 4 日
口演(2)	齋藤正美、岩崎清隆、ダイアライザの臨床試験での安全性評価に関する規制と不具合報告の調査：非臨床試験での代替可能性の検討、第 53 回日本人工臓器学会大会 東京 2015 年 11 月 21 日

