

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

論文題目

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

申請者

齋藤	正美
Masami	SAITO

共同先端生命医科学専攻
循環器医工学研究

2017年2月

日本では約 62 万人、米国では約 130 万人、世界では 200 万人を超える末期腎不全患者がおり、世界の患者数は増加傾向にある。その中で日本では約 32 万人、米国では約 45 万人が、腎機能不全のために血液に蓄積した不要物質を取り除くために透析治療を受けている。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（以下：ダイアライザ）の迅速な開発は、多くの透析治療患者のベネフィットに繋がる。また、2012 年に開催された「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、就労患者の労働力の向上や災害時への対応の観点から、日本への在宅透析システムの導入が検討されており、病院やクリニックではなく在宅で実施する透析システムに関する安全性評価のガイドラインの整備が求められている。

改良や新規開発した医療機器の品質、安全性と有効性は、日本では独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下：PMDA）、米国ではアメリカ食品医薬品局（以下：FDA）で審査される。市販前の安全性と有効性の評価を行う治験は、重要ではあるものの、ダイアライザには既に多くの使用実績があり、過度の安全性評価の要求は開発インセンティブを低下させる要因となり、優れた医療機器への患者の迅速アクセスを妨げる要因ともなる。このような中で、患者への迅速アクセスと安全性を確保する適切な水準の市販前評価の構築が求められている。

本論文は、日米における市販前臨床試験の安全性評価に関する規制、日米において市販前臨床試験が求められた事例、および、日米における市販後の不具合報告事例を分析し、ダイアライザ、そしてダイアライザを用いた在宅用透析装置に関する市販前臨床試験によ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と安全性の確保を実現する適切な水準の市販前評価を構築するための分析を行うことを目的としている。本論文は 5 章から構成されている。

第 1 章では、透析治療に用いる医療機器の日米欧における開発と普及の歴史、本研究で対象とするダイアライザの原理、透析医療の課題について述べ、本論文の目的と構成を示している。

第 2 章では、日米におけるダイアライザの市販前臨床試験での安全性評価に関する規制、および日米において市販前に臨床試験が求められた事例を調査した内容を記述している。日米におけるダイアライザの安全性評価に関する規制における評価項目は同等であり、不具合状況と血液適合性であった。しかし、日本ではこれまで市販前臨床試験が 10 件実施されており、その中で 6 件が血液適合性試験が求められている一方、米国で市販前臨床試験が実施された製品は、在宅での透析装置の安全性評価に関する 1 件のみであり、血液適合性に関する評価を臨床試験で求めた事例は 1 例もないことを明らかにしている。日本における市販前臨床試験において、米国と比較して安全性評価の要求が多い点に関し、申請者は米国では日本よりも早期から品質管理に関するガイダンス、また安全性評価における非臨床試験のガイダンスが整備されている

点に着目し、市販前の安全性評価に関して日本は米国よりも評価が過剰になっている傾向にあることを考察している。

第3章は、ダイアライザの市販後の日米の不具合報告事例を詳細に分析した章である。日本では平成16年4月1日から平成27年11月30日までに計2638件の不具合報告があり、中でも中空糸型透析器破損等の機器不具合による血液漏れに関する報告が多かった。申請者は、添付文書で注意喚起されていない未知の不具合報告はなかったことを主張している。他方、米国では平成17年1月1日から平成27年6月30日までに548件の不具合報告があり、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であったが、日米における透析の治療環境、透析施設数、腎移植件数、保険制度の違いが影響していると考察している。日本での市販後の不具合報告数から、日本の透析患者320,448人が週3回透析を行うと仮定すると、不具合の発生率は約0.0004%と試算している。この値は、市販前臨床試験で不具合を検出できないほどの低値である。さらに添付文書で注意喚起されていない不具合はなく、材料の生物学的安全性試験に関する非臨床試験ガイドラインが整備されていることも踏まえると、全く新規の半透膜素材の場合を除き、改良されたダイアライザに関する市販前臨床試験は不要にできると結論付けている。本成果は、ともすれば過剰となる市販前の安全性評価の適正化に関する行政への提言につながり、開発企業にとっては開発期間と費用の適正化、ひいては新技術開発の促進にもつながる大変意義のある結論である。第4章では、日本への今後の導入が検討されている在宅透析システムに関して、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、米国の市販前臨床試験が求められた事例、および市販後不具合報告を詳細に分析し、在宅透析システムの適切な市販前の安全性評価に関する考察を行っている。米国における夜間用在宅透析の市販前臨床試験の調査から、不具合状況、治療達成能、透析装置の信頼性、そして患者及び介助者の在宅透析の実施能の評価が求められていることを明らかにしている。そして、外国で承認された在宅透析装置を日本に導入する場合には、不具合状況、治療達成能、透析装置の信頼性に関しては既存の外国データで評価可能であるものの、実臨床では患者の家族が透析治療を介助する目的で行う注射に関する規制等の整備が必要であり、患者及び介護者の在宅透析の実施能を含む日米の使用環境の違いを踏まえた安全性を確保するためのトレーニングが必要と述べている。このことは、在宅透析システムを日本で実現するための、日本独自の法整備とトレーニングコンテンツの作成につながる提案であり高く評価できる。

第5章では本論文の成果と意義をまとめ、今後の展望について述べている。

なお、本論文は、主査と副査による指導、予備審査会、公聴会で市販前の非臨床評価ガイダンスに関する分析、日米の不具合報告内容の違いの要因に関する分析、欧米で導入されている在宅透析システムを日本に導入する際の課題分析に関する指摘

が第2章、第3章、第4章の考察に反映されていることを主査、副査が確認している。

以上、本論文は慢性腎不全患者の治療に用いられているダイアライザ、そして今後日本への導入が議論されているダイアライザを用いた在宅透析システムについて、日米における市販前の安全性評価に関する規制の比較、市販前に要求された臨床試験の事例の分析、市販後の不具合報告事例の分析を行い、改良および新医療機器の迅速な開発と安全性を確保するための市販前の安全性評価に関する適切な水準に関する指針を示したものである。本研究成果は、先進的医療機器の開発促進と患者への治療適用の迅速化に寄与する科学的そして社会的に合理的な市販前の安全性評価の在り方、ならびに今後の在宅医療実現に向けて外国で承認された医療機器を導入する際のレギュレーションやトレーニングに関する論点を提示したものであり、レギュラトリーサイエンスにおける評価科学研究分野の発展に貢献するものとして意義がある。

以上により、本論文を博士（生命医科学）の学位論文として価値あるものと認める。

2017年1月

(主査) 早稲田大学教授
博士（工学）（早稲田大学）

岩崎清隆

早稲田大学教授
工学博士（早稲田大学）

武岡真司

早稲田大学客員教授，東京女子医科大学教授
博士（医学）（東京女子医科大学）

有賀淳

早稲田大学特命教授
医学博士（東京女子医科大学）

笠貫宏