

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

# 博士論文概要

## 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

2016年12月

日本では 620,000 人、米国では 1,300,000 人、世界中では約 2,000,000 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。その内、日本では 320,448 人、米国では 450,000 人以上が透析患者である。また、日本における在宅透析患者数は 529 人、米国では 23,000 人以上であり、その増加傾向は早くなっている。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。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促進が課題と考える。優れた性能を有するダイアライザ及びダイアライザを用いる在宅透析装置の迅速な開発・改良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。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適正な開発費で安全性を担保するかが重要となる。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、ダイアライザ及びダイアライザを用いる在宅透析装置の市販前の安全性評価の現状を明らかにし、より良い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。本論文の構成は以下の 5 章で構成される。

第 1 章では、本研究の背景、目的及び意義について述べた。透析療法及び在宅透析の歴史、動向等についてまとめ、ダイアライザ及びダイアライザを用いる在宅透析装置のより良い市販前評価構築の重要性と本研究の意義について述べた。

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の現状を明らかにすることを目的とした。ダイアライザに関して、日本及び米国における規制を調査した結果、日本の市販前臨床試験における安全性評価項目は、急性的不具合状況及び血液適合性であり、米国は、不具合状況、補体活性化及び血栓形成であった。血液適合性が示す具体的な評価項目を明らかにするため、日本における市販前臨床試験が求められた事例について、JAAME Search (Japan Association for the Advancement of Medical Equipment) を用い、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。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) あり、血液適合性評価とは、白血球数と血小板数の透析中の推移の観察

であることが明らかとなった。米国における市販前臨床試験が求められた事例については、FDA (Food and Drug Administration) (以下、「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。結果は、510(k)において臨床試験が実施された品目「NxStage System One (NxStage Medical, Inc.) (K050525, K141752)」1件のみであった。しかし、本品の市販前臨床試験は、在宅における日中用透析装置の安全性及び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を目的とした臨床試験であり、血液適合性評価は実施されておらず、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。この理由は、医療機器の品質管理に関する規制の歴史が関係していると考察した。医療機器の品質管理に関する規制を調査した結果、日本では1987年、米国では1978年に初めて制定された。日本では1980年代初頭にセルロースアセテート中空糸型透析器に関する有害事象が発生したことも踏まえ、1987年に制定されたと考えた。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、血液適合性を確認するための市販前臨床試験を実施したダイアライザがなかったと考察した。

第3章では、ダイアライザの市販後不具合報告を分析し、現状の市販前評価が市販後に与える影響を明らかにすることを目的とした。ダイアライザのより良い市販前評価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踏まえ、合理的な市販前評価を考慮する必要があると考えたためである。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後不具合報告に関して、独立行政法人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。中空糸型透析器については2402件、血液濾過器は2件、血液透析濾過器は234件あった。全ての有害事象は添付文書で既に注意喚起されている有害事象だった。日本では、13年間で計2638件の市販後不具合報告があったことから、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、発生率は約0.0004%と算出された。日本では品質管理体制構築後の市販後の不具合発生率は低く、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考察した。米国におけるDialyzer及びHemodialyzerの市販後不具合報告に関して、FDAが公開しているMAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) (以下、「MAUDE」)を用いて調査した。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。内、3件は機器との因果関係がなかった。残る25件は、情報不足等の理由により機器との因果関係が不明だった。米国では日本よりも透析環境が充実しておらず、Limited Care Unit (医師がおらず看護師が少ない環境)や在宅透析の導入が進んでいることから、市販後不具合が発生しやすいと推察した。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（内容、数）を画一的に比較することには限界があると考えた。

第4章では、日本に今後導入が期待される在宅透析の市販前評価構築のための分析を行うことを目的とした。日本及び米国における在宅透析に関する規制を調査した結果、日本に規制はなかった。米国では、在宅における夜間用透析装置について、施設用透析装置と比べ医療環境が異なることから、実使用環境における安全性の確認を目的とした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が市販前臨床試験として求められていた。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であった。米国において、在宅用透析装置に関する市販前臨床試験が求められた事例について、FDAが公開しているデータベースから検索した。結果は、510(k)において臨床試験が実施された品目「NxStage System One (K050525, K141752) (NxStage Medical, Inc.)」及び「2008K@home with Wireless Wetness Detector (K070049) (Fresenius Medical Care North America)」2件であり、臨床試験を実施していない品目はなかった。これら2件の市販前臨床試験の詳細を調査すると共に、市販後不具合報告に関して、FDAが公開している MAUDE を用いて調査した。これらの結果を踏まえ、日本への在宅透析導入においては、実使用環境における臨床評価が必要と考えた。ただし、必ずしも全ての評価項目を日本における市販前臨床試験によって評価する必要はなく、各企業の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。

第5章では、ダイアライザ及びダイアライザを用いる在宅透析装置について、第2～4章を通じて得られた知見をまとめ、医療レギュラトリーサイエンスにおける市販前の安全性評価に関する提言をまとめた。既存のダイアライザに関する規制については、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、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考察したことから、市販前臨床試験が不要な範囲を拡大することを提言した。将来の規制として、施設用透析装置と比べ医療環境が異なること、米国における在宅透析の市販前の安全性評価の現状も踏まえ、日本への在宅透析導入においては、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。ただし、必ずしも全ての評価項目を日本における市販前臨床試験によって評価する必要はなく、各企業の戦略及び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。

本研究の成果は、ダイアライザ及びダイアライザを用いる在宅透析装置の市販前の安全性評価の現状を明らかにし、より良い市販前評価を提言するものであり、既存の規制への提言だけでなく、将来のより良い規制の構築に繋がると考えた。

## 早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 齋藤 正美 印

(2016年12月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
○論文	<u>Masami Saito</u> , 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	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
口演	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