第５回科学委員会医療機器専門部会

日時　平成２５年１０月１８日(金)

１４：００～

場所　ＰＭＤＡ会議室１～５（６階）

＜開会＞

○松本部会長　定刻となりましたので、第五回科学委員会医療機器専門部会を開催いたします。事務局から、委員の出席状況の報告と、資料の確認をお願いします。

＜出席状況確認及び配付資料確認＞

○吉田事務局長　委員の出席状況を申し上げます。当医療機器専門部会ですが、村垣先生、田村先生につきましては遅れて御出席いただけるものと思っておりますが、現在、17 名の委員のうち、11 名の委員に御出席いただいております。また、新見伸吾臨時委員にも御出席いただいております。科学委員会からは、山本照子委員にも御出席をいただいております。

続いて、配布資料の確認に移ります。座席表、取扱区分表、議事次第の 1 枚紙、資料目録があります。資料 1 は、橋爪委員からの資料です。資料 2 は、楠岡委員からの資料です。資料 3 は、村垣委員からの資料です。そのほか、科学委員会の名簿があります。

本日の資料の取扱い区分ですが、資料 1、資料 2 については「その他」ですので、お持ち帰りいただいて結構です。資料 3 は、スライドの一部に論文投稿中の情報が含まれています。したがって、取扱い区分上は「取扱注意」にさせていただきますので、資料については、お

持ち帰りいただいて結構ですが、論文が公表されるまで適切な保管・管理をお願いいたします。なお、後ほど PMDA のホームページに資料を公開いたしますが、その際にはこの非公開情報は除いた形で掲載することを考えております。配付資料については以上です。過不足等ありましたら、お申し出ください。よろしいでしょうか。以上です。

＜議題１：新医療機器等と改良・後発医療機器の区分および審査の考え方＞

○松本部会長　本日の専門部会ですが、議題１は橋爪先生、議題２は楠岡先生、村垣先生から話題を提供していただきます。今御紹介いただきました資料ですが、非常に充実した内容となっております。したがって、もしかすると時間の関係上、十分に議論をすることができないおそれもありますので、その際は大変申し訳ありませんが、次回の専門部会で引き続き議論させていただきたいと思っております。また、科学委員会ですので、ここでの議論は、いろいろな制度上の問題はもちろんあるわけですが、科学的、レギュラトリーサイエンスとして見て、どのようなことがポイントかという点に絞って議論できればと思っております。では、いろいろな事例をお持ちの橋爪先生からお話いただければと思います。よろしくお願いします。

○橋爪委員　私からは、新医療機器等と改良・後発医療機器の区分、あるいは審査内容の違いについて、日頃少し感じていることや疑問に思っているこ

とについて、検討課題として私的意見にはなりますが、述べさせていただければと思います。

ポイントとしては、3 点あります。1 番目は、現在、日本でも変わってきておりますが、国際クラス分類が本当に 4 つ必要なのかという点です。2 番目は、各国の認証あるいは承認制度の違い、各国での基準や、適合性の判断の違いに関する点、いわゆる認証制度のことに関する点です。3 番目は、改良医療機器の考え方、あるいは後発医療機器の考え方について、少し私見を述べさせていただければと思っております。

これは、医療機器の分類です。最近大きく分けて、一般医療機器、管理医療機器、あるいは高度医療機器と分けられております。特に、最初の 3 つ、下の国際分類でいえばクラスⅢまでが、不具合が生じた場合のリスクの程度に応じてという表現で分けられておりますが、クラスⅣだけが、侵襲性が高く不具合が起きた場合の生命の危機に直結するという表現になっております。侵襲性とリスクは同義語ではありません。侵襲が低くても、当然リスクが高いものはありますし、逆に侵襲が高くてもリスクが低いものがあります。ここで、最後のクラスⅣだけが、侵襲性という言葉になっていることに対して、侵襲性の定義をもっとクリアにする必要があるのではないかと思います。

薬事での医療機器とは、実際に診療の現場で用いられている機器を

指しているのではなく、実際医療用として薬事承認された機器を医療機器と呼んでいます。例えば、内視鏡手術を考えてみた場合に、内視鏡手術用のテレビと一般家庭で見ているテレビは、基本的な性能等は全て一緒ですが、手術用で使っているテレビを医療機器と呼ぶのかどうかです。もし、これを薬事承認の申請を出していないのであれば、それは単なる一般機器のモニターであると思います。ここで、そのような医療機器として認められていないものを診療用に用いた場合に何か問題となるかです。例えば、もう１つの例としては、腹腔鏡下胆嚢摘出術で、胆嚢を摘出するときに、ナイロンの袋を消毒して使ったり、手術用ゴム手袋の親指の所を切り取って、その中に入れて出したり、あるいは夏に金魚掬いをされた方は多いかと思いますが、あの金魚を入れる袋を滅菌して使っている所があります。これは、法律違反でしょうか？実際そういったことが患者に診療報酬として請求していなければ、倫理面は別として、特に問題ないでしょうが、それを患者に請求する段階で問題になるのではないかと思います。

ここでいうリスク、あるいは侵襲性について私見を述べさせていただきます。リスクとは自己責任によってある行動や選択をした場合に発生しうる危険で、侵襲とは肉体の通常の状態を乱す外部からの刺激を指します。医療機器が体外にあって使うものと、体内に入って使うものがありますが、接触するものと非接触のものが当然あります。非

接触であれば、当然クラスⅠでしょうが、接触でもこういった小物の類は、ここでいいますと先ほどの医療機器の分類で、これはクラスⅠですね。例え接触しても、こういった小物はクラスⅠになるわけです。ただ、接触しても、例えば超音波の診断装置などは、体外から体に接触して微弱なエネルギーを体内に照射して用いるわけですが、そういったものはクラスⅡに入っています。いわゆる医療用の診断装置の多くはクラスⅡではないかと思います。ただ、体内に入るもので、例えばカテーテルの類、あるいは内視鏡の類は、体にはほとんど侵襲を与えることなく挿入できるのですが、体内に入っても体外とつながっている環境下で使っているものは、すぐに取り出すことができます。取り出しても、特に何も生体に影響を及ぼさないので、これは先ほどの分類の中で見ると、クラスⅡに入っています。中枢神経系に接近する神経内視鏡以外のいわゆる内視鏡の類は、クラスⅡであるかと思います。クラスⅢとクラス Ⅳ の違いは、生命の危険に直結するかどうかだと思います。生命の危険に直結するもの、特に心・大血管系の中に入れるような冠動脈のステントや大動脈のグラフト、あるいは埋め込み型のペースメーカーはクラスⅣで、どなたが考えても納得いくものだと思います。あるいは、中枢神経に接する所に挿入するような機器も、クラスⅣに入るかと思います。同じ性能をもった内視鏡の類やカテーテルが、クラス Ⅳ なのか、ⅢなのかクラスⅡなのかは、その使

用する適応において、生命に直結するところまでアプローチするのか否か、その操作上で不具合が起こるリスクと起った際の侵襲の程度が判断基準になるものと理解いたします。

さて、医療機器の申請区分では、改良医療機器と後発医療機器があります。この新医療機器と改良・後発の違いは、新規性があるかどうかの違いだと思います。そして、改良と後発の違いは、実質的に同等であるかどうかの違いだと思います。ただ、この中で改良医療機器では、臨床試験を必要とするものがあるとなっているのですが、本当に必要なのかどうか、検討をする必要があると思っております。

第三者認証や国の承認において、このように各国で基準が異なります。これについては今まで多くの議論がなされてきたところです。基本的に、このような新医療機器と後発医療機器の違いは、実質的な同等性があるかどうか、あるいは新規性があるかどうかで区別されているかと思います。この中で、米国あるいは欧州では、改良型についての記述は余り個々に出てきません。日本でいう改良型がどういう扱いになっているのか、本当に改良型と後発型を薬事の面で分ける必要があるのか、いわゆる臨床試験を必要とするかどうか、あるいは国の承認を必要とするか、改良型という区分は本当に必要なのかを検討する必要があります。特に、このクラスⅢ、クラスⅣでは、分け方に少し判断基準がはっきりしていない点があるために、分類するのに非常に

難しいケースがあるように思います。欧州では規格基準、あるいは医療機器ガイダンスに基づいて、その適合性を判断するというやり方であるかと思います。米国との差は、国の承認を必要とするか、第三者認証だけでいいとするのかの違いです。検討を要する点は、どちらの国もこういった規格基準、医療機器ガイダンスがきちんとしており、この判断基準を拠としてやっているという点だと思います。

そうなると、日本でいう改良医療機器・後発医療機器の考え方が、どうやって分けられているのかと疑問に思うわけです。この定義が一番分かりにくい所で、差分A、B、Cについて、定義は書いてありますが、例えば、差分Aとは本当に何なのか具体的に説明ができません。改良型で差分Cに、臨床試験以外では評価できない範囲とありますが、臨床試験以外で評価ができないというのは、いわゆる有効性、安全性について、ヒトをもってしないと評価できない。例えば有効性がヒトでないとできないのであれば、ヒトでの有効性に差があるということですから、いわゆる効能あるいは効果における差の結果である。定義からいくと新規性がないものが改良型となっておりますが、効能・効果、有効性に差があるものが差分であるとすれば、改良型でなく、薬事承認の上では治験を必要とする新規性の医療機器として扱うこともできるのではないか思います。

それから、ここでいう差分A、実質的同等性あるいは同一性の分け

方をどう判断したらいいのか、その明確な基準がない。多くの企業の方は後発性の分類として出せればと思っている方が多いようです。しかし、後発に相当するか判断できずに困っていると聞きます。この言葉の定義が抽象的で、少し曖昧であるために、考え方によっていろいろな取り方ができるようになっているのではないかと思います。そこで、この差分A、B、Cの違いは何かですが、特に医療機器が臨床試験をもって何を評価するのか、通常の薬と違って医療機器の場合に臨床試験でなければならない評価とは何なのか。生体を対象とすることで、どういうことが明らかにされてくるか。生体での安全性、有効性とは何か。生体内に医療機器が入ることで起こされてくる危険とは何か。医療機器では、不具合が生じた際、生体に最小限の影響で体外に取り出すことができる場合が多い。特に、その際に何も生体に後に影響を残すことがない医療機器であれば、当然治験の必要はないと思います。その安全性が担保されていれば良いのではないでしょうか。一方、すぐに取り出せない、あるいはそれに代替できるものがない場合には、治験の必要が出てくることになるかと思います。

埋め込み材料は、生体に与える長期的な影響を見る必要があるということで、治験になるのだと思います。これに関してもそれが動物であるといけない理由があるのかどうかという点も、検討に値する点だと思います。生体内での反応を見るということであれば、かなりの部

分を動物で観察することができるのではないかと思います。有効性については、例えばその医療機器の使用方法が確立した術式で、通常行われている方法で行う場合と、新しい方法、あるいは新たな術式でその器具を使用する場合とでは、やはり考え方が違うだろうと思います。すでに確立した術式の中でその器具を使用するのであれば、術者が意図する動きを再現するだけの機器であるとした場合に、それを生体で実証する必要が本当にあるのでしょうか。新たな術式あるいは新たな使用方法であれば、当然それで何が起こるのか、リスクも有効性も変わってくるので、その場合には生体での実証が必要であろうと思います。

このように実質的に同じであれば治験は不要となっておりますが、後発の場合の差分Aの定義が何か、実質的同等性の定義をもう一度検討する必要があるのではないかと思います。ヒトを対象とせずに、生体外で構造、使用方法、性能を証明するだけでよくないのか。ここで言う治療機器の効果が、実際に生体に熱などを与えて細胞や組織の変化を起こし、通常の状態を乱して、何らかの影響を及ぼすものでなく、この効果あるいは効能が、機械としての精度や性能を指すのであれば、必ずしもヒトでなくてもよい可能性があるのではないでしょうか。ヒトでなければならない理由がまだ明確に述べられていないのではないかという気がいたします。

差分に関しての指針が現在明確に記述されているのかどうかを、もう一度見直す必要があるのではないかと思います。例えば、前立腺のロボット手術が保険診療できるようになりました。これ自体は、非常に画期的なことではあります。これを考えてみますと、基本的にやっている手術は、従来やっていた内視鏡外科手術と同じことを、同じ手順でやっています。ただ、それがロボットの手を介しているだけです。同じ術式を電動化された鉗子を用いて、術者の意図する手の動きを鉗子の動きとして再現させて手術しているわけです。そうすると、ロボット鉗子の動きをきちんと再現しているかどうかを実証できればよいのではないでしょうか。現実には体の中で組織を切ったり、電気凝固で処置したりというところは、従来やっているものと全く同じ構造のものでやっています。そうすると、ここで証明しないといけないものが、本当に何なのか。ヒトで全て同じ事を証明しないと駄目なのかどうか。新しい医療機器が、性能が優れた機器であることが差分であるとすれば、この新しい医療機器に求められる証明されるべき項目は、違ったものになると思います。操作性における分解能が高いということだけであれば、それを生体内でやらないといけないという理由にはならないのではないかという気がしております。ですから、使用方法が新しい応用であれば、また新たなリスクの可能性が出てまいりますので、安全性についての証明が必要となりますが、この場合でも、有

効性に関してはこれが後発の医療機器として見るのであれば、非劣性であってもよいということかと思います。

これは、今申しました内視鏡治療ですが、軟性の内視鏡でも同様と思います。いわゆる内視鏡を持つ装置あるいは da Vinci のように処置具を支援する装置として認められている。ここでいう機能というのは、先ほど申しましたように、術者が意図する動きを術具の動きとして再現することができるかどうかであり、繰り返しになりますが、こういった処置具に関しては材質や安全性、生物学的毒性などの証明は、当然必要になるかと思います。切開や凝固機能の証明が必要だと思います。しかし、ここでインターフェースとして、例えばボイスコントロールがあります。これを使って実際に処置具を術者の動かすとおりのことを再現させる。それを支援する装置と考えたときに、ここでいう実質的同等性とは何なのか。この効果は、手術の成績や手術の出来映えをいっているのではなく、ここでいう効果は動きの再現性が従来のものと同じであるかどうかであると思います。性能は、分解能や精度のことを指すと思います。性能として同等かどうかを証明すればいいのではないでしょうか。

ですから、今後こういったいろいろなタイプのものが出てくるかと思いますが、我々は実質的同等性、新規性というものが、本当にどんなものであるのか、その差分は何をもって差分とするのかを、もう一

度ここでよく考える必要があるのではないでしょうか。特に、保険収載のための審査時に、コストパフォーマンスを考慮して、有効性を検討するわけですが、保険収載のときに考えるコストパフォーマンスと、この医療機器の薬事承認の際に検討すべき効能・効果とは、次元が違うのではないかと考えています。薬事承認における安全性、有効性の定義を、もう一度医療機器の特性に立ち戻って検討することを提案したいと考える次第です。

以上、医療機器分類等に関する課題について述べさせていただきました。

○松本部会長　それでは、御質問等を含めて、議論をしたいと思います。医療機器などは、ロボットなどですと、機能はあらかじめ設計されていて、機械装置としてできていると。術者というのは、車でいうとドライバーですね。それは、一体となってどういうパフォーマンスを出しているかは非常に重要な観点で、それをどのように考えていくかが重要になってくると思います。どうぞ、よろしくお願いします。

○河野委員　前回は欠席をしまして、申し訳ありませんでした。今の御説明の中で、私は日頃から、リスクとベネフィット、定量化する中で、例えば医療機器においても評価パラメータとして大別して、例えば機械的な危険性の部分、あるいは電気、あるいは電磁場的な危険性、あるいは生化学的など、ある程度分類化していくことで、リスクとベネフィットを

体系化することが可能であれば、是非そうしていくことで、ついては治験のスピードアップにもなるのかなと思っております。それについては、先生はどのようにお考えかが1点目です。

もう1点は、先ほどヒトか動物か、あるいはそうでない場合というような話がありましたが、やはり先ほどの生化学、機械、電気的な評価パラメータの視点を見るということは、例えば人体、生体のモデル化、ある種の断面だと考えるとしますと、やはり評価の対象になる人間の断面をモデル化するということで、3 つに分類したような評価パラメータ尺度と、それと対応する人体の評価モデルがもし可能であれば、もちろんこれで全て済むとは思いませんが、多少組織的な議論につながるのかと思いますが、いかがでしょうか。

○橋爪委員　私も、そのように思います。特に、評価パラメータとして定義付けることができるものをきちんとしておきますと、特に医療機器の場合、かなりの部分が、必ずしもヒトでなくて証明できるものがあるように思います。特に、人体のモデル化は非常に重要ですが、ただ現実にそれに近いモデルがまだないというのも一方で事実だと思います。しかし、そのモデルがきちんとできている分野においては、それを使って証明できるのであれば、それで代替できると、フレキシブルに考えてもよろしいのではないかと、私も思います。

○河野委員　一言付け加えますと、例えば私の分野で申し上げますと、電磁波の影

響などについては、比較的早期から人体の電磁波に対する侵襲性のモデルができており、定量値としてSARという電波吸収率があるということで、人体に代わるソフトウェア・ファントムモデルを使って、概略を評価できます。もちろん、こういったアプローチの最後には、必ず不確定性の部分が残ると思いますので、そのuncertainlyと、更にもう１つはここでの議論の対象ではないかもしれませんが、医療機器の開発機関からすると、コストといった残る不確実性とコストの部分も忘れず評価の対象に入れておくことも、二次的かもしれませんが重要だと思います。

○松本部会長　ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

○村垣委員　我々、臨床現場で困ってはいないのですが、すごくどうかと思うのは、一般機器なのか、医療機器なのかについて、実は判断する側が非常にファジーなところなのですね。似たような例は、倫理委員会にかけるかどうかです。かけないでいいというのを倫理委員会が言っていただかないといけないのですが、それがないというところなのです。アメリカ、M.D.アンダーソンに行ったときそれを聞きましたら、ウェーバーシステムがあって、かけないでいいということを倫理委員会が言ってあげるとのことでした。ですから、一般（機器）でいいということをウェーバーで出していただければ、先ほどの橋爪先生のテレビをどう扱うかという辺りの裁量範囲のところだと現場は思っていますが、

なかなか難しいのだろうと思います。

実は、結局昔から使われている機械で、たまたま薬事を通らずに臨床現場で用いられているものも結構あるのですね。しかし、それを逆に蒸し返すとどうかるかななど、悩みながらすすんでいくところも外科系ではあると思うのですね。ですから、ある時期どのようにウェーバーシステムの形にするのか、どう決めていくのかが、今後ある問題のかなと思いました。

○俵木上席審議役　臨床試験の要、不要といいますか、どういう場合に臨床試験が必要かについては、基本的な考え方をお示ししております。先ほど、橋爪先生からも御指摘いただいていますように、医療機器については臨床試験でない非臨床の試験でリスクを評価できる部分が、かなりあります。医薬品については、基本的にⅠ相、Ⅱ相、Ⅲ相という臨床試験なしに上市することは難しいですが、医療機器の場合には必ずしも臨床試験が大前提ではないという考え方です。それぞれの医療機器について、どのようなリスクがあるのかと、先ほど御指摘がありましたように、電磁的な影響や物理的、化学的、生物学的な影響でどういうリスクがあるのかを明らかにした上で、その１つ１つのリスクに対して非臨床で機械的に、例えば過酷な耐久性試験、又は強度試験などの非臨床の試験をやることで、十分に強度や長期的な安全性を確認できる部分もあります。そういうものについては、非臨床試験でリスクを

つぶしていきます。最後までつぶしていって、動物でもやったのだが、やはりどうしてもヒトでの血行動態が動物と違うとか、臓器の大きさが動物とは違うということで、どうしてもヒトで確認せざるを得ないものが残ったときに、臨床試験を実施するという考え方を示しております。そこの判断がなかなか難しいのですが、基本的には医薬品とかなり違った考え方で、最後にヒトでしか評価できないリスクが残った場合には、臨床試験を実施するということです。

また、後発医療機器については、基本的に臨床試験は不要です。例えば、少し形を変えたインプラントのようなものについても、形を変えたことによって疲労試験でどのぐらい折れやすいのかを非臨床的に十分評価し、既存のものとの同等性が評価できれば、承認をすることができると考えております。

○松本部会長　ほかにいかがでしょうか。先生、何かコメントはありますか。

○橋爪委員　例えば、先ほどの医療機器の分類の所で、麻酔科用の人工呼吸器がクラスⅢとなっています。医療管理分類では、高度管理医療機器になります。一般に、人工呼吸器は、生命維持装置に相当しますが、これがクラスⅢで、不具合が生じた場合、生命の危険に直結することもありうるはずですが、クラスⅣではない。その理由は何でしょうか。例えば、大動脈用のステントグラフトは、大動脈の中に入れて留置するとはいえ、直ちにそれが生命の危険に直結するおそれがあるかというと、

この生命維持装置のほうがよほど危険性は高いと思います。確かにすでに承認済みで説明がなされているとはいえ、一般にわかりやすい説明や定義が必要ではないでしょうか。医療機器の分類の考え方をもう一度見直し、その定義を明確にしておく必要があるのではないかと考えています。

○木下医療機器審査第一部長　事務局から先生に質問したいと思います。まず、先生にお示しいただきましたパワーポイントの2ページ目ですが、医療機器の分類と規制については、かなり前に説明をしましたが、この絵でいきますと、クラスⅠが日本の法律上は一般医療機器といっております。クラスⅡは管理医療機器、クラスⅢとⅣは高度管理医療機器といっているというお話を差し上げました。国際分類については、今、翻訳版しか持ってきていませんが、The Global Harmonization Task Force（GHTF）という機関がありまして、日、米、EU、オーストラリア、カナダが、行政側と産業界が一緒になって検討した機関があります。その中で、いろいろと言葉の定義、例えば侵襲機器はどのように言うのか、一般機器はどのように言うのかというような話を決めております。それぞれ細かい判断のためのチャートが出ております。これに基づいて、1つ1つ落とし込めて、国際的にそれぞれの医療機器の分類をどうしましょうかと。この基準では、それぞれの国で言い方が違いますので、このGHTFの基準ではA、B、C、Dという言い方をして

おりますが、日本はAがⅠ、DがⅣと見ていただければよろしいかと思います。それに基づいて、完全に落とし込んでおります。ですから、これはあくまで分類自体については制度の話になりますが、国際的に整合を図ったもの、ヨーロッパにおいても同じ、アメリカにおいても同じ、カナダにおいても同じ、オーストラリアにおいても同じという制度を取っております。

詳細については、1つ1ついかがですかということになりますと、この中を見ていただくしかないのですが、基本的な考え方はそのような形で実施をしております。例えば、人工呼吸器であれば、能動型機器がありまして、その中の1つに入っておりまして、エネルギーを投与する又は交換するように意図した全ての能動型医療機器は、一応B、クラスⅡとなっているのですが、例外規定というのがありまして、人体へあるいは人体からエネルギーを投与又は交換するような特性を備えた際、エネルギーの性質、密度及び使用部位によっては、全体的に危険な場合はクラスC、Ⅲであるとなっております。これに基づいて、国際的に人工呼吸器はクラスC、即ち日本ではクラスⅢになるということで落とし込めております。

それから、クラスⅢとⅣの違いですが、どちらかというと侵襲性がかなり高いものがⅣになっていると考えていただければよろしいと思います。1ページのパワーポイントのスライドの2にありますが、そ

この大きな違いは、そういう所になっています。それに基づいて落とし込めていきますと、2 ページに書いているようなものになるのですが、申し訳ありませんが、先生のお書きになった 4 ページの資料などは、実はこのクラス分類と合っておりませんで、国際ルールに基づいて直しますと、2 ページの指標のようになっているということです。

○鈴木医療機器審査第二部長　臨床の要否について、個別品目についてどう判断するかというのは、実は審査側でもかなり悩みをもっているところではあります。先生のスライドの 9 番に、かなり具体的にどのような場合に臨床試験は要らないのではないかなどの御意見をいただいているのですが、確かに医療機器は機械的な作用で効果を発するものがありますので、そういうものについては先生がおっしゃるように、ある一定の範囲は臨床試験がなくても承認できるものがあると我々も感じています。ただ、例えば安全性のところについて、埋め込み以外で臨床試験は要らないのではないかというようなところを考えてみますと、確かに機械的なものはそのようなものもあると思うのですが、例えばダイアライザーや材料学的なものもあります。新しい材料を使ったようなものについて、例えば生物学的安全性を行うと全て安全かというと、必ずしもそうでないケースもあります。例えば、ダイアライザーで新しい材料を使った場合に、材料に起因する低血圧が急に起こるという有害事象が起こることもあります。そういうものは、動物ではなかなか

か察知できませんので、場合によっては安全性を確認するために臨床試験が必要ではないかと感じています。

また、先程来、議論にもありましたように、動物試験で評価できる範囲も確かにあると思うのですが、やはり動物は健康な動物が多く、病態モデルがなかなかできていないのもあります。ですので、病態モデルがあれば我々もそのようなものを利用したいと思っているのですが、病態モデルがない場合や感覚器、視力や聴力、痛みなどに関係するものは、なかなか動物では評価しにくいのもあります。我々としては、できるだけ非臨床で評価できるところは見ていきたいと思っているのですが、実際には動物ではなかなか評価できない部分もあるのかなと思います。専門の先生方にそういうところも含めて、どういうケースで臨床試験が必要かを議論していただけると有り難いと思っております。

○松本部会長　いかがでしょうか。

○佐治副部会長　橋爪先生にお聞きしたほうがいいのか、PMDA の方々にお聞きしたほうがいいのか、よく分からないのですが、先ほどの議論とも多少関係があるのですが、機器の分類で新医療機器と改良型と後発型に分類をされているということですが、このような分類に国際的な基準というのもあるのでしょうか。というのは、特に新規は比較的分かりやすいと思うのですが、後発と改良はなかなか微妙な問題があると思い

ます。例えば仮に、日本でこれは例えば改良だとしていたものが、欧州ならこれは後発だという形になりますと、審査の過程や項目が全然違ってきます。そうすると、欧州では早く承認されるが、日本ではかなり時間がかかるとか、いろいろなパターンが起こり得ると思うのです。文章に書けばよく分かるのですが、具体的にどう判断するかは微妙な問題かと思いましたので、教えていただければと思います。

○橋爪委員　実際に、今回この話題を提供させていただいたのは、正にその点です。いろいろな所からの話では、実際にそういう事例があるということで、実際に日本で審査を受ける際に、本当にこれが後発に当たるのかどうかが、確かに文章では書いてありますが、自分たちでなかなか判断がしにくい点があるということだと思います。海外でも、新規と後発についての定義は確かにありますが、なかなかそこの判断基準が考え方次第でどうにでも受け取られるような抽象的な言葉で書いてあったりすることもあります。先程来、そういった新しい材料を使っているいうことがあれば、当然それは新規のものとして取扱って治験をすべきだと思います。ケース・バイ・ケースであるとはいえ、言葉としての定義がやはりまだ不十分なところがあるのではないかという気がしております。

○俵木上席審議役　国際的には、新、改良、後発について、定義はありません。ただ、実際には FDA でも、いわゆる同等性のあるものと新規性の高いも

のと、また、新規性の高いものの中にも、非常に新規性の高いものと、それほどでもないものを分けています。いわゆる評価に必要な資料のボリュームといいますか、臨床試験まで必要なもの、それから臨床試験は必要ないが、新規性がそこそこあるものなどということで、FDA も業務の量に応じて手数料が違っております。一番仕事量がかかるのが新医療機器で、その次に仕事量がかかるのが改良医療機器です。後発については、基本的に既存のものと同等であることを示すということで、提出する資料の数も一番少ないです。したがって、レビューの時間も少なくいけますので、そういう意味でこのような区分を日本としてはつくっていますが、FDA も幾つかの区分をつくっております。そこは、どれにそれが当たるのかは確かに難しい問題で、例えば FDA も企業が、同一性があると思って出しても、これは同一性がないということで審査員に言われると、もう一度出し直しをするというような手続きを取っており、なかなか難しい判断になります。

先生方も御存じのように、医療機器は千差万別で、例えば医薬品のように有効成分の化学物質が違えばこれは新しい、違わなければいわゆる後発品というような、非常にシンプルな概念を示すことが難しく、材料が少し違っても同じような製品ですから、後発になる場合もあります。ただ、材料が同じでも、形がかなり違っていて新しい機能をもってしまうと、これがまた後発にはならなくなってしまい、なかなか

そこの判断が難しいです。そのために、PMDA でも相談事業をやっており、事前にこれは後発ですか、これは改良ですかというような御相談はかなり受けております。また、FDA にもそういった相談機能があり、申請前にこれは同一性ありでいけるのか、それとも新しい機器として申請を出さなければならないのかというような相談をしているようです。ですから、なかなか一律には難しく、法律的にはこのような抽象的な定義をさせていただいています。

○松本部会長　多分、議論は尽きませんね。

○佐治副部会長　おそらく、今言われたことが現実的だと思います。例えば、医薬品でも、海外と日本では基準が異なっていて、海外で申請したほうが承認が早くて、それが日本に逆輸入されてくるという形を取るパターンが昔はあったと思います。そう考えると、判断の基準によってどこで出すかということになってきますと、極端な場合ですが、日本で開発されたものが日本でなかなかうまく広まらない、有効に使えないというようなことが起こってきたりする可能性もあるかもしれませんので、その辺りの判断が難しいのではと思いました。

○松本部会長　国の戦略として、成長戦略に用いるのであれば、なかなか難しい問題もあると思います。これをずっと議論していると、今日はこれで終わりになってしまいそうな気がします。橋爪先生、どうもありがとうございました。

＜議題２：医療機器のリスク・ベネフィット評価の考え方と課題＞

○松本部会長　それでは、楠岡先生、お願いいたします。

○楠岡副部会長　私には、「医療機器のリスク・ベネフィットの評価の考え方と課題について」というテーマを与えられていたのですが、私自身の今、関係しているところが、ベネフィットというよりも、あるいはイノベーションというよりも、どちらかというとリスクの評価に中心がありますので、リスクの面から、そのリスクも今まで議論されていたリスクとは少し違った観点のリスクから、お話をさせていただきたいと思います。

医療機器の安全性評価、正にリスクの評価ですけれども、通常は審査の対象になっているのは医療機器の本体に関わる安全性であるわけです。機器としては当然、使い方と使われ方というものがあって、それに伴う安全性がやはり出てまいります。これが通常は医療安全とか患者安全、Patient Safety というような形で、一般の医療機関、医療現場で非常に問題になっているわけです。その中で医療機器に関して、どのようなことが今起こっていて、それに関して審査のとき、評価の観点として少し付け加えるものがあるかどうかに関して検討をさせていただきました。そこで、実際例からの検討ということですが、参考にさせていただいたのがここにある３つのデータです。今、医療

事故とかあるいはヒヤリ・ハット、インシデントが起こりますと、大学病院等の一定の病院は報告の義務を課されており、それが医療機能評価機構に集まるわけです。その集まったものを厚生労働省の医薬品・医療機器等対策部会で定期的に評価を行い、定期的な報告というものが出されています。そのうちの、「平成 24 年度第 3 回医薬品・医療機器安全使用対策検討会の結果報告」を資料の 1 つとさせていただきました。

2 番目は、「医療事故情報収集等事業第 33 回報告書」という、医政局から出ているものですが、この内容も先ほど申しました医療機能評価機構に集まってきた事故事例、あるいはヒヤリ・ハット事例からの検討になっています。それから、医療機能評価機構自体も、集まってきた報告を整理していまして、1 つは年報という形で発行しています。それ以外に集まってきたものを全部検索できるデータベースを持っています。それが医療事故／ヒヤリ・ハット報告事例検索というもので、医療機能評価機構のホームページにいっていただくと、これが検索できるようになっています。そこから昨年に報告された中、医療機器にまつわる事故事例、インシデント事例を検討の対象とさせていただきました。

まず、最初の 24 年度の安全使用対策検討会の結果報告です。調査の対象としているのは、先ほど申しました医療機能評価機構に集まっ

てきた事故報告及びヒヤリ・ハット事例です。今回、対象としたのは29回及び30回の報告書の公開データから抽出したもので、24年1月から6月の半年間に報告された事例です。方法としては、この中から検討すべき事例を出して、それにいろいろな立場の方々、医療関係職能団体代表などの学識経験者と、作った側の製造販売業者の代表から集まる検討会を開催して、そこでの機器の物的要因に対する安全対策について検討をしたその報告書です。

この報告書の内容を見ますと、調査結果を4つに分類しています。このときに調査の対象となったのが138例で、その中で医療機器の安全使用に関して、製造販売業者等による対策が必要又は可能と考えた事例。それから、既に対策が取られている、あるいは対策が既に検討中の事例。一番問題になるのがヒューマンエラーやヒューマンファクターに起因すると考えられる事例。それから、報告書が必ずしも詳細な報告ではないので、状況が読み取れないために、情報不足で対策が立てられないという、4分類になっています。この138例の中では、対策が必要あるいは可能と考えられる事例は実はなくて、対策が既になされているのが17例、12.3%です。情報不足で検討できないのが3割近くあり、残りの半数以上がヒューマンエラー、ヒューマンファクターに基づくものとなっています。

その中で対策がとられているもの、もしくは対策を既に検討中の事

例というものから、代表的というか、注目すべきものを2つほど抜いてまいりました。1つは「ライトガイドケーブル」という、内視鏡手術をするときに使う光源に関する問題です。手術のあとで、患者さんの左大腿部に火傷ができたという状況です。それがどうしてできたかというと、光源を外すときにそれが患者さんの皮膚に当たって、これは熱原でかなり熱をもっているので、そのために火傷が出たという状況です。したがって、機能としてはきちんと働いているのですが、それに伴う熱が1つの原因になっているということです。実はこういう類の事故は結構報告されていて、PMDA で出している医療安全情報の中で、手術時の熱傷事故ということで、注意喚起をしているのですが、やはり引き続き同じようなものが出てくる。これは報告されたり注意されているときには1つのものが代表として出されているのですが、結果的にはまた違う形で出てくるところが問題です。もう1つは人工心肺に関する事例です。人工心肺を使っている最中にローラーポンプが急停止した、そのときにアラームが鳴らなかったという事例です。これに関しては不具合報告が上がってきているのですが、結局、原因は特定できずということで、基盤を交換して対応したということです。この手の、機械が突然停止して原因が不明というのは機器には当然あることで、予測できない故障がありますので、このようなものは対応のしようがないというのが現実です。

2番目は第33回報告の、これも3か月間に報告された事故事例及びインシデント事例を分析したものです。まず事故ですが、ここでは780例の報告があります。その内訳は、薬剤によるものとか輸血によるものという、事故のパターンで分けているのですが、医療機器に関するものは20例の2.6%です。ただ、ときどき機器に含まれるようなものが実はその他の所に紛れ込んだりしていますので、その他も考えると、どの程度が機器絡みになるかは分からないのですが、機器によるものというのはそれほど多くはないという状況です。これは事故ですので、患者さんにかなり重大な障害を起こしたとか、場合によっては死亡に至ったようなものまで含まれています。ここの事例よりもむしろヒヤリ・ハット、いわゆるインシデントのほうに今回、興味をもっていましたので、そちらのほうを検討しています。ヒヤリ・ハット事例に関しては報告件数が15万件、3か月間で15万件の報告が上がってくるような状況です。これは件数報告であって、実際の情報として上がってきているのは8,000件程度です。もちろんこれは機器だけの問題ではありません。その報告に上がってきたものの中にはかなり再発類似事例がある。即ち、これは1回注意喚起したにもかかわらず、また同じことが起こっているということです。

先ほどありました、PMDAからの医療安全情報の、どの辺に発表されたかをここに付けているのですが、実際に起こった1つはMRI検査

室での磁性体の持ち込みというものです。2 番目が、湯たんぽを使って熱傷、この湯たんぽが医療機器と言いえるかどうか分かりませんが、頻発して起こっています。それから、皮下用ポート及びカテーテルの断裂が起こっている。電気メススペンシルの誤った取扱いによる熱傷事例、さらに、医療安全情報には出てないのですが、既に報告のあった中で、ベッドのサイドレールや手すりに関連した事例で、ベッドの手すりで首を挟んだというようなものです。もう 1 つ多いのが、膀胱留置カテーテルは、バルーンが抜け出ないように水を入れて、バルーンを膨らましてそれで膀胱の入口に引っかけるような形になるのですが、それがきちんと膀胱に入っていることを確認せずにバルーンを膨らましたために、尿道損傷を起こした事例、これがくり返し起こっています。

最後は、院内において加工し使用した医療材料や医療機器に関連した事故です。ここでの検討とはちょっと違うかもしれませんが、一応、事例的に、またあとでお示ししたいと思います。

それから、少しまとめて検討したのが、医療機能評価機構から出ていますヒヤリ・ハット事故報告です。これは 2012 年 4 月～2013 年 3 月に医療機能評価機構に事例として報告が上がってきたものがデータベース化されているもので、そこから「医療機器」をキーワードに検索しますと、事故は 0 件、ヒヤリ・ハット事例 729 件が当たって出て

きました。この729件のほとんどがヒューマンエラー／ヒューマンファクターに起因するということで、機器そのものに不具合があって、それで起こったヒヤリ・ハット事例ではないというのが一つの特徴になっています。

ヒヤリ・ハット事例報告の中でいくつか御紹介いたします、これは全てヒューマンファクター／ヒューマンエラーとなっている事例です。輸液ポンプをセットして、1時間後に見に行ったけれども、全然輸液は注入されていないので、よく見ると停止ボタンのほうが押されていて点滅していた。セットしてボタンを押したことは確認しているのですが、結果的には動いていなかったという事例です。2番目は血液浄化用機器で、セッティングしてろ過圧が 0 という表示が出ていて、1時間経ってもろ過圧が0であるので、少し心配になって相談したけれども、回路が詰まりかけているからそういうことが起こるのだという話だったのですが、あとで確認すると、ろ過圧モニターが接続されていなかったために0表示が続いていたというような状況です。それから、やはり血液浄化用機器ですが、一応セッティングを行って、使い始めたところ、急に血液が回路内に逆流したということです。一応、ダブルチェックで回路の確認もきちんとしているというのですが、実際は浄化機器の組立ての誤りがあって、そのためにこういうことが起こった事例です。

次は人工呼吸器です。これはセッティングして人工呼吸を始めて、体位変換を行ったあとに、酸素飽和度がどんどん下がっていくということで、原因がよく分からないうちに、もう一度確認して見ると、呼吸器回路のウォータートラップ内に水が非常にたくさん溜まっていて、それが邪魔になっていて、しっかり空気が送られていない、酸素を送れていない状況があったということです。また人工呼吸器で、乾燥を防ぐために回路の途中に加湿器を入れるのですが、この加湿器のアラームが鳴って、調べてみると呼気側と吸気側を逆につないでいたという事例です。

酸素療法に関しては、酸素を 1L から開始して、なかなか血液中の酸素の濃度が上がらないので、徐々に上げていって、最終的に 6L の量まで上がったところで、実は微量酸素流量計を使っていたので、1～6 と見たのは、本当は 0.1～0.6 L であったということで、酸素流量計を正常の物に変更したら問題なくいったということです。それとやはり酸素流量計の問題で、アラームが鳴ったので、見てみると元栓を閉めたままになっていたという事例です。今までの事例に関しては、これは後ほど少し御議論をいただきたいところでありますが、一応、ヒューマンエラーで、確認をしなさい、トレーニングをしなさい、チェックリストを作りなさいということで終わっているのですが、もう少し何か一手加えられないかというのが考えられる事例です。

次は年報ですが、年報の中の個別テーマの検討事例で、やはり複数回起こったりあるいは少し深刻な問題につながるということで、とり上げられている事例です。機器に関係したものとして、この4つと、最後に1つ、12番目に自己作成した機器の問題が上がっています。1番目のMRIに関しては、どのような事故かを7つぐらいに分類していて、静磁場によるもの、クエンチによるもの等があるのですが、1番目の静磁場に関するのは、鉄でできたものを持っていったら、MRIが磁石ですから引きつけられたというものです。これは徹底しているはずなのですが、ストレッチャーに積んでいった酸素ボンベを気づかずに持ち込んで、吸い付けられたというものです。それと、これはケアレスミスかもしれないのですが、掃除用の装置が吸い付いたと。掃除をする人にちゃんと情報が伝わっていなくて、うっかり持ち込んだというような事例と考えられます。もうちょっと何か考えておかないと、医療者だけに徹底していてもそうでない所でも事故が起こるという事例になります。

もう1つは、最近になって医療安全情報が出ていますけれども、発生に関しては理論的には言われていたのですが、現実に報告されたのはつい最近という事例です。かつて起こっていたかもしれないのですが、気づかれなかった可能性があります。それは、MRI検査は電磁波でやっていますので、ある閉鎖回路ができるとそこに誘導電流が発生

するということです。それが、このように足を離していればよかったのですが、くっつけていたとか、あるいは、画像を撮るというので、手を身体にくっつけておかなければいけないと患者さんが思い込んでくっつけていたと。今までは長袖のパジャマで防げていたものが、たまたま素肌がくっついたというような形で、ループができて、皮膚の部分の抵抗が高いので、そこで火傷が起こるという事例です。実はこれは当院でも起こって、多分、当院が最初1例目の報告になった可能性があるのですが、最初は何が起こったのか分かりませんでした。いろいろ調べていると、どうもこれが起こったらしいというのに至って、報告をしたという事例です。これもやはり、こういうことが起こることを知らないとなかなか防ぎようがないので、MRI の機器そのものの問題ではなくて、その使い方のところでこういうことが起こるという事例です。

次は、機器の性能はよかったのですが、換算式を間違えていたという事例です。ピルビン酸値、乳酸値の測定の機器を替えたときに、前の機械では×2 だったので、それをそのままに設定していたら、今回はそういう設定をしなくてよかったという事例であって、結果的に、測定値が2倍で報告されていた、あるいは、ピルビン酸値は2.8倍で報告されていたという事例です。これは測定後の補正ですからどちらかというと機器に付随するソフトウェア側の問題になるかと思います。

今度の薬事法改正で、ソフトウェアも医療機器の一部に入ってまいりますので、今後、このような問題も起こってくる可能性もあるということです。

3番目は人工蘇生器、いわゆるアンビューバッグという商品ですが、そのようなものに起こる事例です。非常に細かい部品で組み立てられています。1回使用すると消毒しないといけない、洗浄しないといけないということで、全部分解して、洗浄して、また組み立てるのですが、非常によく似た部品があるので、本来ならばこの部品をここに入れて、この部品はこっちへ入れないといけないものを、間違えて使っているので、結局、蘇生器として機能しない。組み立てたときには気がつかず、実際に患者さんに必要になって使い出すと、なかなか空気が送れないというようなことで発見されることがあります。これは別のタイプの蘇生器ですが、やはり似たような、よく使われているもので、ここに弁があるのですが、この弁がどっち向きで付けるかで空気が送れなくなるという問題です。これも非常によく報告されている事例です。

それから、先ほど申しました、留置カテーテルのバルーンに関するものですが、基本的な操作としてはバルーンを入れたあと、当然膀胱から尿が出てきますので、その尿を確認して、そのあと、バルーンを膨らませるのが基準です。ところが、尿が出てこないのをそのまま見

過ごして膨らましたために、結果的に尿道を損傷したという事例ですが、なぜ尿が出てこないのに膨らませたかを当事者に聞いてみると、排尿後であったとか、節水、禁飲食になっていたので出てこないのは膀胱に尿が溜まっていないだろうという判断で膨らませたら、実は膀胱に十分に入っていないという形です。あとは長さが十分に挿入できたとかの思い込みのところもありますけれども、基本的にはこういうところです。

あと、先ほどのちょっと違うけれどもということで申しました院内において加工した医療材料での事故ですが、最初の3つは自家製のものを作って、それが事故の原因になったものです。詳細はお手元の資料にありますが、簡単に説明いたします。1番目は赤ん坊に対して、おしゃぶりを作るけれども、市販のものではうまくフィットしないので、手術用のゴム手袋の指部分を切って中にガーゼを詰めたというものでやったのですが、それを飲み込まないようにする手段をちゃんと講じてなかったがために誤飲を起こして、それによって呼吸障害を起こした事例です。

2番目に、今度はタンポンを同じようなもので作ったのですが、これが落ち込むことに対する防止措置ができていなかったために、気管支内に脱落したという事例です。3番目は、人工呼吸器を取り付けている気管切開をしている方ですが、乾燥を防ぐために、夜中に寝ると

きに、尿コップの底をくり抜いてガーゼで被って、それに輪ゴムをかけて、それで加湿をするようなものを作っていたのですが、患者さんが身体を動かしたときにずれて、その首の所に止めていたテープそのものがカニューレを塞いでしまったという事例です。最後は、やはり気管カニューレを入れている患者さんが、お風呂に入るときに切開部に水が入らないようにするために、人工鼻と言って、これも加湿器ですが、それを看護師さんがそれに水が入らないようにするための、市販の人工鼻のカニューレの接続部分、そこにカニューレが通るのですが、そこにビニールを縫いつけて空気が出入りするような穴を開けて、それをかぶせることによって、お風呂に入っても横から水が入らないように、ということだったのですが、たまたまこのときは水が入らないことに気を取られて、肝心の真ん中に穴を開けるのを忘れたために、これを付けて、結局、空気が入らなくて、患者さんにチアノーゼが発現したというものです。今までは適当なものがなかったので、このように各病院で工夫していたのですが、たまたまそのときにこのようなミスが起こったという事例です。

今までの事例の中で、ヒューマンファクターが原因になっているものの中で、結果的に点検の漏れといいますか、あるいは誤ったセッティングを行っているような場合。それから人工呼吸器の弁の場合は、弁の方向とか取り付ける部位を間違えていることで起こっています。

レギュラトリーサイエンスは大いに活用することと、安全性を確保するというその二律背反をどうやって調整をつけるかという、これは内山先生の定義からとってきたのですが、医療機器のほうから見ますと、有効性、それから機器の場合は有効性だけではなくて、利便性もプラスの評価になると思いますが、一方、リスクの評価、安全性においては、もちろん機械そのものが設計上の問題とかでリスクを負っているような場合、あるいは材質等で問題がある場合は論外ですが、それ以外にやはり操作性が非常に問題になってくると思います。その中で、単なる操作性ではなくて、いわゆるデザイン的なもの、要するに視認性とか組立ての問題まで考慮する必要があるのではないか。

例えば先ほどの人工呼吸器は、バルブに色を付けるとか、あるいは方向がはっきり分かるように書いておく。これは性能とはまったく別の問題ですけれども、それがあるだけでかなり防げる事故があるのではないか。電源が入っていないとか、バルブの口を開け忘れているような場合に、最後にもう１回、何かプッシュして、それでチェックするようなもの、あるいはオートチェック機能があればそれに越したことはありませんけれども、何かそのようなものを、安全性という評価の一つの基準として加えておくだけで、今まで出てきているいろいろなインシデント、アクシデントがかなり減ってくるのではないかと思います。それがまた実際上は現場にとっても効率化とかに、役立つこ

とにもなります。

それから、ここに出てくるものはそれほど費用がかかるものではない。最初に作る段階で、ちょっとここまで考えていただければということなので、逆にいうと、審査側も多少こういうことを考えてみればどうかと。薬に関しては、今は非常に似た名前の場合は名前を変えていただくことをしているわけですけれども、機器の場合は、ちょっとそういうデザイン的なものとして考えてもいいのではないかということです。というようなことをまとめて見たところを、いろいろ御議論をいただければと思います。以上です。

○松本部会長　ありがとうございました。非常に示唆に富んだ御発表だったと思います。こういうマンマシンインターフェイスという観点でいうと、随分デザイン性をどうするかという、そういうのも入れてデザインということで研究が進んでいると思います。御質問等がありましたらよろしくお願いします。

○村垣委員　先生が対象にしていただいた呼吸器に関して、我々は5年前に厚生労働省のリスクマネージメント事業で調査しました。例えば女子医大で、当時の病院で何台の呼吸器の種類が使われたかというと、25 種類でした。個々のものをみていると、リスクは見えてこないですが、実は 25 種類あることが非常にリスクで、古い年代物もあったりするからです。アンケートの取り方も注意しないと、確認ミスとかという、ヒ

ューマンエラーが原因に落ち込むのですが、実は詳しく取っていくと実は加温加湿器がすごく多かったのです。今回、先生のご発表に載っていて、調べると一番多かったのですが、入れ替えるときにいろいろなミスが起こるけれども、最近自動で注入してくれるような機械であれば、途端になくなるわけです。やはり現場に即したアンケート形式を取らないと、ヒューマンエラーで片付けられますが、機械側からやっていけばすごく防げることがあると思います。

もう１つはアラームの件で、フォールス・ポジティブとネガティブがあって、企業側はフォールス・ネガティブを嫌がりますよね。何かあったのに鳴らなかった。ところが、医療側は当然ながら、フォールス・ポジティブがいっぱいあると、現場はものすごく疲弊するのです。そのうちの何回かの１回に、もういいだろうと思ったら実際はそうだったということなので、全体から考えると、そのフォールス・ポジティブとネガティブのバランスを取らなければいけないのですが、確実にフォールス・ネガティブをなくそうという企業側の努力があるのですが、審査側もそうなっているのですが、全体を考えるとその微妙なバランスをレギュラトリーサイエンス的に、よく議論をしていかないと、狼少年症候群ばかりがおこり現場が疲弊するということになるので、議論が大事かなという２点を感じました。

あとは、今度はソフトウェアになるのですが、呼吸器などは機器に

よってものすごく操作系が違うので、そこは規制側である程度統一感をもっていただかないと、現場が困ると思いますし、うまく IT を使って、マニュアルではなくて、その場その場で対応策が出てくるような機械にしてほしいなと思いました。

○松本部会長　コストとの兼ね合いもあると思いますけれども。ほかにありますか。

○北島委員　富山大学の北島と申します。私は病院副院長を拝命している関係で、ここに上がっている事例報告を受けています。私は、診療現場でヒヤリ・ハット、インシデントをたくさん出してもらうことが大事と思います。全て出すことで公開した中で議論をしてもらうシステムで、お互いに勉強をすることが、大切と思います。今の我々は大学いわゆる耐震工事中で、建て替えの時期になっています。今の一番問題になっているのが、どこかの場所で工事にともない一時的に停電が生じます。そのときに自動電源に切り替えや機器の入れ替えとか、機械再点検時にトラブルが起こりがちになるます。例えば人工呼吸器が問題になったりします。」

あと、北陸は結構落雷による停電があります。瞬間的に医療機器が止まるのです。緊急のときの電源システムやコンピュータのシステム落ちるときの管理が今後、安全面で非常に大事になってくるのではないかなと思います。

○田村委員　現場の先生方にちょっとお伺いしたいのですが、これだけ新しい医療

機器が出ていますけれども、現場の看護師さんとか、医療従事者の方々にどのような教育を施していらっしゃるのか、多分、看護師さんはそれほど機械には強くないと思うのですが、ボタン１つ押せば使えるという医療機器を、随分とメーカー側では作っていますけれども。例えばデジタルのアウトプットなどは結構いい数字が出てきます。つながらなくてもある程度の数字が出ることもありますので、そこらの辺のところは、楠岡先生の現場ではどうですか。

○楠岡副部会長　基本的に新しい機器が入れば、機器ごとの研修を行うことになってしまいますので、先ほどの人工呼吸器などもそうですけれども、結局新しいのが入るたびに講習をやると昔のことは忘れてしまい、でも機械はまだ残っているという場合。それから、今は臨床工学技師がおられて、かなりの部分はカバーしてくれるとしても、夜中に急変があって、人工呼吸器を組み立てなければいけないときに、呼び出していては間に合わない場合は、やはり看護師さんが組み立てなければいけない。あるいは医師が組み立てなければいけない。そのときにこのような間違いが起こりやすい状況があるので、極端なことをいうと、素人でも組み立てられるような、何かそのようなものがないかと。もちろんマニュアルを見ながらやっているのですが、それでもやはり間違うことがありますし、特に焦っていれば余計に起こるので、日頃教育はしていてもなかなかそれだけではカバーしにくいことと、どんどん

新しい機器が出てくるので、それに研修のほうも追いつかないような状況になっています。

一部の、特に植込み型除細動器のような数の少ないものに関しては、使う人が特定されていて、ある程度研修を受けないと使えないというシステムが出来上がっていますけれども、一般医療現場で非常によく使われるものに関してはとてもそこまでのコントロールはできませんので、結果的に現場任せになってしまうところがあるかと思います。

○田村委員　多分、人間工学的にエンジニアがやらなければいけない、一番重要な点だと。

○楠岡副部会長　やるテーマはありそうです。

○橋爪委員　確かに新しいものが出てくると、使う前に研修をし、企業のほうも努めて研修に力をいれているわけです。ただ、予測できないリスクというのが当然あるわけです。病院では毎月インシデントのレポートがありますけれども、ほとんどが看護師さんからです。月に 300 件とか 500 件とか、病院の規模が大きければインシデントレポートの数も多くなります。ですから、その中で特に重要なものは改善方法など具体的に周知徹底しているのですが、使用者をいくら教育しても本当に予測できない使い方をする人がいるのです。なぜこんな使い方をしたのと思うようなことが本当に出てきます。そのときにその責任がどこにあるのかいつも問題になります。企業側がそういうことを考えずに出

したから悪いのか、使用者がとんでもない使い方をしたから悪いのか、あるいは両方の責任なのか。このようなときの責任の在り方について社会的なコンセンサスや方向付けをこの委員会が行っていただけるとありがたいと思います。

○松本部会長　先生、何かよろしいでしょうか。

○楠岡副部会長　いろいろ今まで起こった事故に関して、対策が取られていて、場合によっては例えばつなぎ口の形状を変えるとか、具体的な対策は取られていても、それでもまだ無理矢理それをつなげるというような事例も出てくるわけで、ある一定のところから、先ほどのデザインとかそのようなものだけでは防げないところがあって、ここは最後に人のチェックになると思うのです。ただ、かなりの部分がある程度未然に防げるところ、もうちょっと考えればできるようなところもあるかと、特に機器に関しては多いところがあると思います。

　薬などで報告があるのは、ほとんどが量を間違えたとか、投薬する人を間違えたとか、これはもうヒューマンエラーの考えでいかざるを得ないのですが、機器の場合はもう少し機器側でやることがあるのではないかというのが感じたところです。

○北島委員　私も時々あるのです。よくあるのは、緊急時に現場の者がマニュアルや本を見ながら組み立ててみるのですが、完成したとき本当に患者に即使っていいのかどうかというテストをする、事前テストチェック付

きの機器は意外と少ないです。患者使用時前に、チェックできていて、ＯＫだと青ランプがつくとか、何か事前チェック機能みたいなものがあると助かります。新しい機械はタッチパネル方式などよくなっていますが、医療安全面での工夫が欲しいという声を現場でよく聞きます。

○河野委員　1つの対策としてですけれども、実際の利用環境を同時にリアルタイムでモニタリングしていくというか。もちろん概念レベルのものと、一方で、例えば通信を使った医療機器などの場合は、もともとそういう機能があるということで、想定したとおりに使われているかどうかを見るとか。先ほどのお話の中で電源が入っていなくても同じような数字が出るようなケース、これは電源が入っているかどうかは遠隔で確認できるようになっているとか、そういう機能が入っていると。

　一方で、今日のお話には出てきていませんが、経年変化であったりとか、もちろんその使用頻度によって耐久年度を過ぎているとかいったことも含めて、我々の言葉で言うと、cognitive にセンシングするということで、認識型のモニタリング、そういう機能が理想としては全部の機器に付いているといいなとは思うのですが、コストの問題もあると思います。その辺り、少なくともトライアルとしてどれか入れていけたらいいなと考えています。

○佐治副部会長　今、お話になられたこととほとんど同じ話なので、楠岡先生にお伺いしたいのですが、恐らくそう考えるとオート機能チェックという

か、オートのチェックというのをどのように具体的にしていくか、どういう提案をしていくかというのは、今、先生がお話された中で一番ポイントかなと思ったのですが、それは先生、具体的にはどう考えておられますか、非常に幅広く聞いて申し訳ないです。

○楠岡副部会長　個々の機器によっても違うと思いますけれども、例えば先ほどの輸液ポンプの場合は、要するにオン・オフだけではなくて、もう一度最後に確認ボタンみたいなものが別にあれば、もしオフになっていればそこでアラームが出るみたいなものとか。あるいは回路である場合に、これは消耗品がかなりあるので簡単ではないですけれども、つなぎ方を間違えると、例えば電気的な不整合が起こって、オーケーランプが付かないみたいなものとか、そういうものがあればというのが 1 つの考え方です。

○松本(健)委員　今のお話は大変興味深くて、自分が病院に入るときにいかに医療事故が起こらないでくださいとか、念じながら入らなければならないかということがよく分かりましたけれども。そこで、事務方にお聞きしたいのですが、こういう医療機器の審査というのがありますけれども、今、聞いていたらこういったときにヒューマンエラーというのがすごく多いようですが、それをなくすような、そういう部分についての評価項目はあるのですか。

○木下医療機器審査第一部長　事務局よりお答えします。国際的にはやはり先ほど

お話したJTFという所で、エッセンシャル・プリンシプルという規格が定められていて、その中の設計思想としては、一応、フェールセーフであるとか、フールプルーフを考慮して設計されていないといけないということが入っています。ただ、今の事例を御紹介いただきました全てについて、自主的に対応するのはなかなか困難ではないかとは思います。

○松本(健)委員　一言、フールプルーフとか、フェールセーフと書いてあるだけでは多分、その言葉自体がフールプルーフになっていないので、何か具体的な事例が、こういう所につなぐときは形を変えることとか、いくつかの事例が書いてあるとそういうものを設計開発するほうの人間も役に立つのかなと思うのですが。

○木下医療機器審査第一部長　先ほどお話しましたのは horizontal のものなので、細かい所までは1個1個の製品の特性があり書けないですけれども、個別の規格を作るときに、例えばISOやIECの規格を作るときには、先生の御指摘になった点はできるだけ入れるように委員の間で議論をしていただいております。ただ、現状は今、御紹介いただいたように事故が起こっている以上、十分ではないということではないかと思います。

○松本部会長　失敗学という言葉がありますけれども、まだまだ失敗学の種はあるということだと思います。更にそれを活かして高度化していくことが

重要なポイントだと思います。ありがとうございました。

次に、村垣先生から、「医療機器のレギュラトリーサイエンス」について、話題提供をお願いしたいと思います。

○村垣委員　よろしくお願いいたします。橋爪先生、楠岡先生から非常に高所からの御講演を頂きましたので、私は、自分自身が苦しんできたというか、歩んできた道をお話しようかと思います。

最初に、なぜ脳外科医の私がレギュラトリーサイエンスに関わることになったか。レギュラトリーサイエンティストへの道を歩むことになったのは、2004 年に、先ほど申しましたように、故櫻井先生が主任だったレギュラトリーサイエンス事業でリスクマネージメントの手法に関して研究をしたからです。そのあと、先ほど御発言あったように、いい動物モデルがないということに対し、我々は、病気になったペットを用いて何とか安全性などを見られないかという NEDO のサイエンス事業、レギュラトリーサイエンス事業に参画し、その後国際標準化をやりました。METIS の戦略会議で、佐久間先生方と、革新的医療機器とレギュラトリーサイエンスの委員ということで、鄭先生とともにガイドブックを作りました。それに飽きずに、共同大学院の博士課程に入学し博士論文を書いているというところなので、その成果も今日発表したいと思います。一部非公開になっていますが、今査読中なので、申し訳ございません。内山先生が RS の定義を決められて、

我々はそれに向かって進んできたのですが、我々の能力が低くて、理解がなかなか具体的ではないということなのです。

この 5 年間ぐらい考え、RS について思ったことがあります。定義として、薬事を医学に変換するための学問ではないかと。非常に流動的であって極めて新規の何かがあった場合、それは薬事と、もともとのサイエンスしかないわけなのです。ところが、発展期になると、その新規の機器等を評価する評価系ができてくる。それを作っていくのはレギュラトリーサイエンスであってこれはその後サイエンスになっていく。薬剤というのは成熟しているので、ほとんどがメディカルサイエンスとして確立してきている。ただ、新しいものになってくると、ここは対応していかなければいけない。将来こうなっていくのではないかなという形で捉えると、少し理解が楽になるのかなと考えます。

RS を言葉とすると、「実用化と普及のために必要となる有効性と安全と品質を評価する科学的手法」、ですから、論文でいうと、マテリアル・メソッドを開発するのがレギュラトリーサイエンスではないかと。我々は薬のことは余り存じ上げていないので、「治療機器」といたしました。問題は、その評価指標による結果はリスク・ベネフィット・バランスと社会的要請から行う相互判断である薬事承認の基盤となると。まだサイエンスになっていない部分があるので、社会的なところから薬事が決まりますので、それの基になるということです。

治療機器に限っていうと、3 つの側面があると今考えています。1 つは、機械的安全性や性能などの工学的側面。これも一部はレギュラトリーサイエンスと考える必要はあるのですが、これがあります。医学的側面は、有効性、安全性です。例えば、がんに対する治療であれば、OS がプライマリーであって PFS がセカンダリーとか、安全性に関して、有害事象は全部決まっています。ただ、一部は考案が必要であろうと。一番の問題は、医工学的側面です。ここは開発者自らが考案する必要があるのではないかと思います。これに関して、松本先生も御専門の集束超音波に関して、少し話していきたいと考えています。

実は、NEDO のプロジェクトが始まる前に我々がいろいろ考えてきたときに、治療機器が最終的な認可にいくまでに様々な要素が欠けていると感じました。例えば、実験動物からヒトへいくまでの間がない。機器をいろいろ評価する場所がない。我々としては、間をつなぐために病気になったペットを中間に置こうと。アメリカでの比較腫瘍学です。それから、FDA の調査をして治療機器のデザインやアームを考えました。承認の事例を見てどのように FDA がリスク・ベネフィット・バランスを考えているかということを調べました。

各論になると、集束超音波に関しては、機械的・電気的安全性や、どのような形で出るかというのは分かっているのですが、実際にどれぐらいエネルギーが出ているかということや、どういう形でエネルギ

ーが出ているかという評価法はありませんでした。さらには、医工学的にはどうやって安全性を確保するか。超音波は骨に反射して空気で曲がりますので、機械的にはきちんと焦点が当たっていても、身体の中でどこに当たるかの評価方法を見なければいけない。これは明らかに医工学であり、最終的にはIECの規格につながりました。

どうやって集束超音波の照射を工学的に評価するかというところですが計量学のメッカ、イギリスの国立物理研究所(National Physical Laboratory)の中で、その研究分野でたくさんの職員が新しい機械に関しての評価を行っていました。超音波に関しても、集束超音波を研究している人がいて、それらが出てくる技術、メソドロジーが世界の標準となりかけている。我々は、一緒に実験をしてきました。実際に集束超音波を当てるとどれぐらいエネルギーが出ているかというパワーの測定は非常に困難ですが、Adam Shaw は、集束超音波をひまし油の中に照射させるのです。そうすると、その照射のエネルギーによって油が気化しますので、浮力が増大する。その浮力をエネルギーとして換算するという、非常にスマートな方法を考案したわけなのです。

これが1つの評価方法になっているということに驚いたのと、もう1つ、今、集束超音波の中でどういった形で単位を決めていくかという話合いが始まっているのです。EU ファンドの集束超音波の研究会で、こういったメソドロジーの会に日韓以外の全世界の計量の標準機

関が参画している。企業、我々医師、基礎科学者が総論をやっているのです。日本はすぐ各論に入ってしまうのですが、どうやって単位を決めるかということをやっている。

例えば放射線のグレイ(Gy)は誰かが決めたわけなのです。これを1日半かけて討論し、集束超音波の照射量をどう定義するかと。科学者的には、がんの細胞を50％殺す照射量を単位にしたいと言うのですが、我々は放射線の経験があるので、非常に高抵抗な細胞もいれば、すぐ死ぬ細胞もいるので、その単位は駄目で、出すほうのエネルギーで決めなければ駄目だと。そのようなことを、ずっと議論しているわけです。これはやはり1つのレギュラトリーサイエンスではないかと思います。

医工学領域になりますと集束超音波の焦点が生体内だと骨や空気でほかの所に焦点がずれる可能性があるということで実際の人体に応用するときに、どう安全性を担保するかが問題です。

市販機器には中国製とイスラエル製があるのですが、中国製の考えは超音波は曲がるけれども、診断用の超音波も曲がるので、同じように曲がるので大丈夫じゃないかと。でも、それは駄目だろうということで、インサイテック社は、温度画像をMRIで見られるので、MRIガントリーの中に超音波を入れて、その温度画像をモニターすればいいと。これは非常にいい戦略で、MRIとパッケージングで販売できます。

サイエンスと企業間の競争と微妙に絡むところなのですが、日本は、超音波の試し打ちでちょっと打てば今後当たるだろう所を予測できる技術を持っていました。標準化の会議で、中国案は駄目でしょうということを共同で×にしたのです。我々は、超音波でも MRI でも何らかのモニタリングがあればいいのではないか、という提案だったのですが、彼ら（フランス・イスラエル）は、MRI でなければ駄目なのではないかと。そういうところで標準化会議をしてきたのですが、5 年間で 12 回の国際会議で、今年の 7 月に、日本オランダ案で国際規格が成立しました。606061-2-62 です。

その過程で、うちの大学院生が、この超音波の予測に関して論文を出すと。なぜかというと論文もこの IEC 等で重きを置かれるのです。医学分野に関してはレギュレーションとスタンダードが徐々に一体化、将来は国産治療機器の審査リスクを低減できるのではないかと。安全性は、国際標準化規格に沿っていますよという形で、日本は製品を持っていないのですが、先んじて審査リスクを低減するという、壮大な計画であります。

この図は 2010 年に提案しました。これは成長戦略にもなっていますが、もともと RS は、開発側が出したけれども、足りない、審査側からまた出してこいということがあって、FDA に関しては最初からステイクホルダーが預かってやっています。日本はいろいろなところと

相談しながらやっていくという体制がいいのではないかと考えています。

デザイン、数、アームに関して、佐久間先生ともよく議論しているのですが、医療機器で直接効果を示すものではない間接的な機械に関して、科学性を求めるとひどい結果になると。我々は脳腫瘍の手術などで、手術用ナビゲーションというものを使うのです。考えると、いかにもいいわけです。ドイツの先生方は、やはり科学的に評価しようということで、ナビゲーションを使う群と使わない群でランダム化試験をやったのです。実際どうだったか。当然、ナビゲーションを使うので準備期間が長く、残存腫瘍は、ナビゲーションを使っても使わなくても有意差はなかった。なぜかというと、当然やっている先生というのは熟練医なので、なかなか差が出ないわけです。実際に、生存率まで見てしまったので、この数で早期死亡が3例ナビゲーション群にいたということで、ナビゲーションを通常使用する理論的根拠はないという否定的な意見になってしまった。ところが、極めて有用で、その有用性を疑う者はいないということなので、きちんと練っていないデザインでのランダム化研究は非常に危ないという例です。

もう1個、アラベルが最近PMDAで承認されたので、ここでもお話できるかと思うのですが、脳腫瘍を光らせると。これも非常に有用なのですが、ランダム化研究をしまして、最終的に摘出率は上がったの

ですが、これも、生存率まで見てしまっているので、最終的な OS は差がなかったのです。でも、アラベルは腫瘍が見えればいいのです。そこから先はいろいろな因子があるのに、この 2 つを結び付けたというところが問題だと思います。ただ、アメリカは、これで承認しなかったのです。ヨーロッパは大人なので、これで承認したのですが。サイエンス・ファーストというのはちょっと危ないと思います。直接その効果、例えば生存率に及ぼすようなものであればいいのですが、医療機器では間接的なものも非常に多いので、そういったときには、安易な科学的なランダム研究というのは誤った結論を出す。医療機器の評価は使用する医師が一番リスクを負います。そのあと患者さんに説明するので、みんなの意見が意外と正しいのではないかと考えています。

最後に、医療機器の医師主導治験をやるときにどういうスタディを組むか。リスク・ベネフィット・バランスです。大体こういったイラストが出てくるのですが、そうではなくて、二次元図にして、対象に関して利益が高い、低い、リスクが高い、低いという形で、こちらの 4 つのものに分けたほうが分かりやすいのではないかと提案しています。FDA は承認された全ての PMA 機器を公開しています。それは 549 ありますが、その中で、非常に新規で重なりがないというものを我々が 74 選んで、そのスタディデザインを見ました。その中でコントロ

ールがきちんとあるものを 46 ピックアップして、詳細に調べるという研究をしました。

そうすると、74 の中でアニマルスタディがないものが 38％ある。1 つ感じたのは、multicenter でほとんどが違っている。とんでもない症例数をやっています。平均が 21 施設、316 症例ということで、みんなの意見が意外と正しい、そこが大事なのかなと思いました。

コントロール群なしが 15 件もあったということで、薬ではなかなか考えにくいだろうと。救命のための道具だったりするとそうであるということです。ただ、コントロール群があるといっても、後ろ向きコントロールが 12 群ぐらいあるので、前向きコントロール群を持つのが 3 分の 2 ぐらいだったということで、必ずしも前向きを要していないということです。

それでは、どう評価したか。ここは非常に御批判があるかもしれませんが、有効性と安全性をシンプルにエンドポイントで、コントロールに対して同等であれば 0、改善+1、悪化-1 で、安全性に関してもそういった形でやってマップを描きました。こちらが同等です。有効性が高いのがこちら、安全性が高いのがこちらです。私は、ここに全部集まってくるのかなと思ったのです。全て安全性、有効性とも既存の対象よりも優れていると思ったのですが、それは非常に少なくて、最も多かったのは同等だったのです。あとは、安全性が劣るものも 9 件

もあったということが驚きでした。でも、安全性に関してもう少し調べると、確かに安全性が劣るものは幾つかあるのですが、mortality に関してはなかった。治験中の mortality に関しては相当気をつけてやらなければいけないと感じました。

もう1つ、レギュラトリーサイエンス指数というものを考えてみました。どうぞ御批判いただきたいと思います。いろいろな機器を見ると、極めて新規の機器は評価項目がとても少ないのです。ですから同等の部分になることが多いのですが、既存のものがあったりすると、だんだんと評価系が発達してくるので、評価項目が多くなってくるだろう。そういうことで、評価項目数を、単純に安全性と有効性を足してやると、3 が 40％で一番多かったのですが、5 というのが 2％あったり、2 というのは有効性と安全性が 1 個しかないわけですが、これが 30％もあった。そういうことで、この RS 指数とこの B 群、両方良かった、有効性は優れていたが安全性が劣っていた、両群同等というものを統計を掛けると、リスク・ベネフィットとも優越な機器というのは RS 指数が有意に高いということなので、ここを求められるのは、既存のものがあって、両方良くなければ駄目だということかもしれません。あと、リスク・ベネフィットでも同等の機器というのは他機器と比べて RS 指数は低い傾向、有意差はちょっと出なかったのですが、0.057 ということになりました。

私自身は、レギュラトリーサイエンスの最も明確な例は p＝0.05 だと思うのです。これは誰が決めたか。統計学の本を見ても、なぜ 0.05 かというのは書いてありません。十進法だから 0.05 にしたのかということなのですが、日本人的には、0.04 か、0.06 ではないとかとなってしまうのですが、ともかく 0.05 と決めたことで、そこから、例えば 0.05 が大変だったら、甘いと思うのだったら両側検定で 0.025 にすると。そういったことがあるので、社会の中で今はサイエンスとなっていますが、最初に出てきたころというのはなかなか難しいことなのではないかと考えています。

スタンダードの機器があって、新しい機器というのは理想的には安全性も有効性も優れているべきなのですが、PMA stage などで一旦安全性が劣る場合もあるだろうと。ところが、市販後調査等でリスクをマネージしていって、こちらに持っていくのではないかと考えています。ただ、この研究に関しては、プライマリー・エンドポイントとセカンダリーを区別していないというところの批判や、承認されなかったものに関しては調査できていないものがあると考えています。

少し長くなりましたが、以上です。御清聴ありがとうございました。

○松本部会長　ありがとうございました。これ D 論になるのですか。楽しみです。

それでは、御議論をお願いいたします。いかがでしょうか。

○鄭委員　最初のプレゼンにも関係するのですが、直接作用、間接作用のことを

おっしゃいました。メスがあって、電気メスがあって、今は例えばHIFU のようなものがあると。それで、メスなどは基本的には切るという作用がきちんと出れば認められていると。そのときに、HIFU なども、よく考えると、あるがんを直すというのではなくて、ある一定の場所にあるエネルギーを集中して、そこを焼くとか、細胞を殺すとかということにもし限定するならば、例えば電気メスのような審査の仕方はあり得るのでしょうか。これは村垣先生と審査部の方にお聞きしたいと思っているのですが。

○村垣委員　それでは、私のほうから。先生の御質問に対して、どこを境目にするかということだと思うのですが、ヒトのコントロールがどこまでできるかにもよっているのかなと、今直感で感じました。メスは、ヒトが必ずコントロール下にある。HIFU の場合は、スイッチを押してしまったら、そこから先のエネルギーの行き先というのはコントロールできない。ですから、コントロールできないものを扱う場合には、最終的な効果に関する確率を上げておかなければいけないということかもしれません。

○鄭委員　今どんどんシミュレーションも進歩していますし、モニタリングの方法もかなり進歩してくる。そうすると、本当に見ながら、ほとんどタイムラグなしに当てたりすることもできるようになると思います。それは多分、最初のうちは治験等が必要でも、将来的にはメスと同じよ

うになる可能性もあるのでしょう。

○村垣委員　ヒトに応用した場合に、モニタリングは今リスクマネージメントだと思うのですが、どう低めていっても予想外のことというのは起こるので、その部分はやはり治験が負わなければいけないところではないかと思います。極限に低めたリスクマネージメント下でも、残存リスクに関して、数としては市販する以上のデータは要らないかもしれない、一部的でもいいのですが、そこはやはりやっていかなければいけないのではないかと感じました。

○河野委員　村垣先生のお話の中で、私も日頃から思っているレギュレーションとスタンダードの話です。ドラッグ・ラグ、あるいはデバイス・ラグ、特にデバイス・ラグを改善するために、スタンダード全体がレギュラトリーコンプライアントであるということになれば、その一連のものは全て一度評価すればいいということになると思うのです。ただ、大きく違うところは、いわゆるデジュールとデファクトの話であって、レギュレーションは必ず mandatory に満たさなければいけない必須要件で、これを満たさなければ危険であるということですね。一方で、スタンダードのほうは、minimum requirement があって、interoperable であるとか、どのメーカーが作っても基本的には共通であるとか、その部分の大きな違いがあると思うのです。これについては、次回か別の機会に是非議論させていただきたいと思うのですが、

一番大きいのは、今日のお話全体の中に余り出てきていないのですが、いわゆる医療イノベーションから我が国の医療産業を改善したいという成長戦略の辺りでは、必ずこのレギュレーションとスタンダードの話が前に出てくる。それについて集中的な審議の時間を頂ければと思います。よろしくお願いします。

○鈴木医療機器審査第二部長　審査側から。これは私個人の意見かもしれません。先生がおっしゃるように、物理的な作用に限った場合に、十分コントロールできて、しっかりと技術的にも評価できる、例えば HIFU の場合には、先ほども、どうやって評価するのだという話もありましたが、そういうところが十分確立してくれば、場合によっては非臨床でいける可能性はあるのかもしれないと思います。ただ、HIFU については今の段階でそこまではまだちょっと難しい。臨床試験でがんや前立腺肥大の HIFU をどこまで見ているかというと、やはり焼けたというところまでを見ていて、それに対して副作用、有害事象が起こらないかというのを実際に臨床試験で見ているというところがありますので、がんが再発するかどうか、治療効果の長期的成績がどうかというところまでは、臨床試験で見ているわけではないと思うのです。

一方、例えばレーザー手術器のようなものは、臨床不要の通知が出ていまして、こういう要件をクリアすれば臨床は不要というところも、通知化されています。それは手術器に限っていて、何か特化した治療

を行う場合には別だという考えは示しているのですが、手術器に限っては、場合によっては、技術的にきちんと評価できる場合においては、臨床を行わなくても非臨床で評価できる部分というのはあるのかもしれません。

○鄭委員　ありがとうございます。非常にリーズナブルだと私も思います。狙った所に狙った効果が出る、それがきちんと証明できればいいと。エンドポイントの置き方ですね。これでがんが 100%治るといったら、当然そういうことは認められないのだけれども、狙った所をきちんと切りますよとか、そういうものであれば評価できるというわけですね。申請を出す側も、そういうエンドポイントをきちんと設定しないと、隘路にはまるということになるのかなと思います。機器の場合は特に、術者の技量もあるとおっしゃいましたが、きちんとやったらきちんと機能が出るということを出すということが大事なのだと理解しました。ありがとうございます。

○橋爪委員　今の御意見に追加です。先ほどヒューマンエラーの話もありましたが、同じように、ヒューマンファクターをこういった治療機器の承認の中でどれくらい重視するのか。ヒューマンファクターの評価方法がない中で、治療機器として認可するのにどの程度考慮する必要があるのか。その辺りがきちんとクリアになっていないと思うのです。A という人が使えば凶器にもなるし、B という人が使えば神の手として素晴らし

い治療結果が出る。しかし、治療機器として認める場合は、一定の設定したエンドポイントを満たすものであれば、治療機器として認めるべきではないかと思うのです。そこの設定を、こういった委員会で、どういう判断基準のものであればそれは治療機器としていいのだということを出していただくと、そこがクリアになっていくのではないかという気がします。

○松本部会長　重要な御指摘です。

○内海本部長　村垣先生、貴重なお話をありがとうございました。先生のD論に参考になるかもしれないのですが、私は10月1日にボストンのRAPSという会議に出ていました。そこで、新しいアメリカの動きが紹介されました。MEIC(メディカル・デバイス・イノベーション・コンソーシアム)という組織が昨年度から立ち上がっています。それは、医療機器のメーカーとFDAが一緒になって、新医療機器についてどのような有効性、安全性を評価するかをきちんと提案しようとするコンソーシアムです。そのときに、多くの企業は、自分たちの会社としてはどんなベネフィットがあるかということを盛んに気にしていたのですが、立ち上げた当事者たちが最も求めていたもの、会議中に何度も言っていたことは、アカデミアをどう取り込んで、その方法論をどうオーソライズするかという仕組みがまだできていない、これを何とかしなければいけないということでした。産官学、産は医療機器のメーカー、

官が FDA、そしてそこにアカデミアを入れてということを一生懸命話されていました。今日の先生のお話の中で、新しい評価系をどう作るかというときに、その評価系の正当性を立証していかなければいけない。産ベースだけではきちんとしたレギュラトリーサイエンスにならない。MEIC の言うレギュラトリーサイエンスとしては、先生のような新しい評価系を作ることが 1 つであるということを話されていました。

ただ、アカデミア側からの基調講演が別にあって、レギュラトリーサイエンスという言葉にまだ明確な定義がないので、大学の学部長としてはなかなか表現として難しいと、苦慮している様子も見受けました。医療機器の場合には、新しい医療機器をどう評価するかというのは非常に重要なので、それを、例えばこういう科学委員会のようなところで、サイエンティフィックな切り口で議論していただき MEIC が別の提案をする前に、こちら側として新しい提案をするとかができればと思っているところです。御参考までに御紹介致しました。

○楠岡副部会長　村垣先生のところで、FDA の承認 46 で、有効性は優れるけれども安全性が劣る、けれども承認されたというものに関して、先生が最後のほうにおっしゃっていた、ある程度トレーニング効果とかその他の方法で安全性が劣る分も、将来的には克服できるという判断があって承認された、逆に言うと、承認されていないものがないのです。一

方、有効性は落ちるけれども安全性が高まるというものは承認されているものが1つもないわけで、それは、有効性が落ちてしまえば幾ら安全性が高まってもそれは承認されないという結果なのか、たまたまなかったのか、ちょっと分からないところですが、その辺り、先生はどのようにお考えですか。

○村垣委員　先生がおっしゃるとおり、有効性は劣って安全性が高いというものの解釈なのですが、もしかしたら、これは、510K とか、そちらにいっている可能性もなきにしもあらずなのです。有効性が低いということをどう考えるかということなのですが、例えばナビゲーションだと、時間がかかるというところは手術からすると有効性は落ちるけれども、安全性は高まると。でも、そういったものというのは大体 PMA 試験にはいかないだろうというのは1つの解釈ですし、先生がおっしゃるように、もう1個は、審査側としては、有効性がないものは安全性が高くても、今のものがあるのだから要らないのではないかというところと、その2つが入っているような形で考えました。

○松本部会長　ほかに何かございますか。それでは、議題2は以上です。本日の専門部会の議事はこれまでなのですが、お願いいたします。

○内海本部長　矢守副本部長と話したのですが、審査センターの立場で発言させていただきます。先ほど佐治先生から、海外で医薬品が承認されたあと日本で承認されやすいことがあったのではないかという御指摘があっ

たのですが、矢守副本部長から審査センター長の立場としては、現在そんなことは一切ありませんということを伝えてほしいということです。私も２年２か月間、審査センター長をやってきましたが、今は日本の方が承認が先であったり、海外で承認されていても日本では承認しないというケースがあります。そういう意味では、現状ではご指摘のようなことはありません。センター長の立場で発言してほしいということがありましたので、申し上げさせていただきます。

○吉田事務局長　次回の専門部会については、まだ日程ができていませんが、近く調整させていただきたいと思います。よろしくお願いします。

＜閉会＞

○松本部会長　それでは、本日は非常に有効な議論ができたと思います。ありがとうございました。