

審査報告書

平成 17 年 2 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療用具にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類 別]	器具器械 7 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称]	透析用監視装置
[販 売 名]	JMS 透析用コンソール GC-110N
[申 請 者]	株式会社ジェイ・エム・エス
[申 請 年 月 日]	平成 12 年 11 月 16 日 (製造承認申請)
[特 記 事 項]	なし
[担 当 審 査 部]	医療機器審査部

審査結果

平成 17 年 2 月 18 日

[類 別] 器具器械 7 内臓機能代用器
[一般的名称] 透析用監視装置
[販売名] JMS 透析用コンソール GC-110N
[申請者] 株式会社ジェイ・エム・エス
[申請年月日] 平成 12 年 11 月 16 日（製造承認申請）

審査結果

臨床における安全性及び有効性の確認を目的として、多施設、複数操作者における本品の受容性（誤りなく使用ができるか、不具合時の対応ができるか等）を、従来の透析監視装置との比較臨床試験で確認した。有効性評価項目におけるプライミング洗浄度について従来の透析監視装置と比較した結果、有意差は認められなかった。水質データについては、逆濾過透析液を補液として使用する on-line 透析濾過装置（HDF）と同等の水質、施設基準に適合することが確認された。また、透析操作補助機能評価においては、全ての補助機能について正常に作動することが確認された。安全性については、全ての症例において、不具合等は認められなかった。

本品は、逆濾過透析液を補液として透析補助機能に使用するものであり、水質管理ができる施設で使用されることが必要であると考えられる。その使用に際しては、水質管理、及び構造、原理、操作方法等の習熟が重要である。

以上のことを踏まえ、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は以下に示す承認条件を付した上で、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。また、医療機器・体外診断用医薬品部会で審議されることが妥当である。

使用目的

透析器により血液透析を行う際に、透析液流量、温度、静脈圧等をモニタし、目標とする除水量、除水速度となるように透析液の供給を調節するために使用する。

承認条件：

- ① 安全性が確保された透析用水及び透析液を用いて本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。
- ② 本品についての講習を受け、本品の安全性及び有効性を十分に理解し、操作等に関する十分な知識・経験のある医療従事者によって用いられるよう、必要な措置を講じること。

審査報告

平成 17 年 2 月 18 日

1. 審査品目

- [類 別] 器具器械 7 内臓機能代用器
[一般的名称] 透析用監視装置
[販売名] JMS 透析用コンソール GC-110N
[申請者] 株式会社ジェイ・エム・エス
[申請年月日] 平成 12 年 11 月 16 日（製造承認申請）
[申請時の使用目的] 透析器により血液透析を行う際に、透析液流量、温度、静脈圧等をモニタし、目標とする除水量、除水速度となるように透析液の供給を調節するのに使用する。
[特記事項] なし

2. 審査品目の概要

本品は、血液透析を行う際に、透析液流量、温度、静脈圧等をモニタし、目標とする除水量、除水速度となるように透析液の供給を調節する透析監視装置として、今般、株式会社ジェイ・エム・エスより製造承認申請されたものである。本品は、透析療法の安全性の強化を目的として、血液回路及び透析器のプライミング、透析開始時の脱血、透析中の急速補液及び透析終了時の返血工程の一部を本品により機械的に補助するものである。（外観図は別添 1 参照）

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」）（平成 16 年 3 月末日まで）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

透析医療は透析開始時及び終了時の短時間に集中的に人手が必要であることから、誤操作等の人為的ミスの発生のリスクが高いと考えられている。申請者は、血液透析を自動化すること、とりわけ治療開始時の脱血工程及び治療終了時の返血工程の機械化、単

純化により透析医療の安全性の強化を図ることができると考えた。1990年代に入ると、透析医学界を潮流として、高透析性透析器の普及とともに、透析液の清浄化の機運が高まってきた。透析膜を通して透析液を血液内に流入させた逆濾過透析液を補液として使用するガンプロ社製の on-line 透析濾過装置 (on-line hemodiafiltration:

HDF) であるAK100 Ultraシステム (承認番号: 21000BZY00645000) の輸入承認と同時期に日本透析医学会は、「ガンプロ社AK100-Ultraのための透析液安全基準・施設基準について」^{*)}を策定し、逆濾過透析液を補液として使用する際の水質基準及び施設基準を示した。この基準により逆濾過透析液を応用する環境が整備されたことから、申請者は、①逆濾過により透析液を血液回路に流入させる動作を血液回路及び透析器のプライミング、急速補液及び返血に応用すること、②除水の動作を脱血に応用すること、をコンセプトとして、本品の開発を行ったものである。

【外国における使用状況】

本品は日本でのみ開発が進められており、外国において臨床使用はされていない。

【類似医療用具との比較検討等】

既承認の透析監視装置においては、手動切り替えにより生理食塩水を血液回路に流入させ、プライミング補助、急速補液、返血補助を行っていた。これに対して本品は、逆濾過透析液を血液回路内に流入させることによりプライミング補助、急速補液及び返血補助を行い、また、透析膜を介した除水機能を用い透析液を血液回路外に流出させることにより脱血補助を行うものである。従って、本品は逆濾過、除水機能を利用することで脱血—透析—返血工程を一部自動化する機能を有している点で、新規性があると考えられる。補液の流入、流出制御は、回路閉塞 (クランピング) のタイミングと血液ポンプ、除水/逆濾過ポンプの回転制御により行われる。

ロ。物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

規格及び試験方法については、透析型人工腎臓装置承認基準 (昭和 58 年 6 月 20 日薬発第 494 号) に基づき、透析液回路の溶出物試験、透析液回路の合成樹脂部分の溶出物試験を設定している。また、動作確認に関しては、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXに対する確認試験を、空だき防止装置、血液回路内圧監視装置、漏血監視装置、血液回路内気泡監視装置の作動に対する確認試験を設定している。性能に関しては、温度調節装置、透析液温度警報装置、温度過昇防止装置についての性能試験を、付属品の試験としては、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX試験を設定している。さらに、その他の安全装置に関する試験として、XXXXXXXXXX

総合機構は、規格及び試験方法について、妥当なものとしてこれを了承した。

本品は、類似医療用具において使用前例のある原材料を使用していることから、安定性については確認できたものとして、試験実施を省略しており、総合機構は、これを了承した。

【電氣的安全性】

総合機構は、電気的安全性に関して、以下の照会を行った。

1. 本品は、補助電源ソケット（以下「サービスコンセント」という）を有している。サービスコンセントには、通常の接地刃付電源プラグが接続でき、医療現場で接続される物を特定することは困難であり、電気的安全性における接地漏れ電流を規定することは事実上不可能であると考える。サービスコンセント接続端子を付加する妥当性、必要性について検討すること。
2. 停電時の本品の操作等は、添付文書において、停電時に確実に操作できるように詳細に記載することを検討すること。また、停電時のバッテリーをオプションとすることの妥当性についても検討すること。
3. 通信ポートの臨床的意義及びその必要性について説明すること。

各照会に対する申請者の回答は以下のとおりであった。

1. サービスコンセント接続端子は本品の重要な機能ではないこと、医療現場で接続される物を特定することは困難であることから、本品から、サービスコンセント接続端子を除くこととする。
2. オプションとしていたバッテリーについては、停電時の安全性担保の観点から、標準装備とすることとする。これを踏まえ、停電時の本品の操作等について、より詳細に添付文書にて操作方法を記載することとする。
3. 通信用コネクタ（通信ポート）の臨床的意義及び必要性は、病院内において、
 - ①透析用監視装置及び周辺装置の運転状態に関するデータを送信し、コンピュータで保存することにより、透析治療毎に作成される透析記録として利用し、医師の診断材料として利用する
 - ②警報の履歴や治療の推移を数値で記録することにより、不具合発生時の原因究明に利用することである。

上記2の回答について総合機構は、さらに、商用電源通電時から停電の際にバッテリー通電に切り替わる際に不具合が起こらないことを確認させた上で、上記照会に対する回答を含め、専門協議での議論も踏まえ、電気的安全性について妥当なものとして了承した。

【生物学的安全性】

本品は、類似医療用具において使用前例のある原材料を使用していることから、生物学的安全性については確認できたものとして、試験実施を省略しており、総合機構は、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

性能に関する資料として、使用方法を裏付ける試験成績が提出された。

使用方法を裏付ける資料として、プライミング洗浄度確認試験及び透析操作補助機能確認試験が提出された。プライミング洗浄度確認試験においては、従来の生理食塩水を用いたプライミング法と本品によるプライミング法で透析器内から流出するグリセリン濃度を使用量毎に比較したところ、従来のプライミング法と比較して同等以上の洗浄効果を示した。透析操作補助機能確認試験については、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験及びXXXXXXXXXX試験を行っており、

いずれも正常に動作することが確認された。

審査センターは専門協議での意見を踏まえ、以下の照会を行った。

本品は、臨床試験により臨床現場における有効性及び安全性を確認する必要があると思われる（「臨床試験成績に関する資料」の項参照）。臨床試験においては、人を対象として検討できる範囲に制限があると考えことから、人を対象として検討できない事故時の安全性を評価するなどの非臨床試験を検討すること。

この照会に対し、申請者は、イヌを用いた体外循環中に、臨床現場で起こりうる事故を模擬的に発生させた時、本品の安全機能が事故を検知し、警報、表示及び動作停止等できるかどうかを検討した。臨床現場で起こりうる①透析開始時の事故として、[redacted] [redacted]を、②透析中の事故として、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]を、③急速補液時の事故として、[redacted]を、④返血操作時の事故として、[redacted] [redacted]を、⑤その他の事故として、[redacted]をそれぞれ想定した。

これらの想定された事故の誘発試験を行った結果、全ての検討事項において、検知、警報、表示及び動作停止機能等が正常に作動すること、及び、異常に対する適切な処置を行った後は、正常に復帰できることを確認したとの回答を申請者は行った。

総合機構は、以上の回答を含め、専門協議の意見を踏まえ、性能に関する資料を妥当なものとして了承した。

へ。臨床試験成績に関する資料

本申請においては、当初、本品の臨床使用時における有効性及び安全性は、性能に関する資料等で評価できるとして、臨床試験成績は提出されなかった。

審査センターは、専門協議の意見を踏まえ、以下の照会を行った。

1. 本品は逆濾過透析液を透析補助機能として用いており、使用する透析液及び水の品質は別製品に依存していることから、安全性を評価することは困難であると考え。本品の安全性に対する申請者の見解を示すこと。

2. 本品は、多くの施設において、これまでの血液透析監視装置と併行して使用されることが想定され则认为。安全性については、本品の不具合の確認を行うとともに、操作者における受容性、すなわち、医療現場で本品を適切に使用することが可能であるかどうか、不具合発生時に適切に対応できるかどうかなどについても検討する必要があると考えることから、多施設における臨床試験の実施を検討すること。

これに対し、申請者より以下の回答を得た。

1. 逆濾過透析液を大量に使用する血液浄化手法としては、すでにガンプロ社のAK100Ultraシステムが承認されており、逆濾過透析液の水質については、日本透析医学会により「ガンプロAK100-Ultraのための透析液安全基準・施設基準について」*¹⁾が策定されている。本品においても、使用する水質は同基準に準拠して、申請者が設定した「施設の水質基準」、「装置の水質基準」及び「管理基準」XXXXXXXXXXを用いている。また、使用する逆濾過透析液量は、AK100-Ultraシステムに比してXXXX以下であることから、本基準を満たす施設において使用することで安全性は確保され则认为。上記基準は添付文書の「操作方法又は使用方法」欄において記載し、使用者に水質管理の徹底を指導するとともに、「警告」欄に本品を使用する透析用水及び透析液の品質は水質管理の項に適合することを記載した。
2. 多施設、複数操作者における本品の受容性（誤りなく使用ができるか、不具合時の対応ができるか等）、臨床における安全性及び有効性の確認を目的として、血液透析治療を6ヶ月以上行っている20歳以上の安定期の慢性腎不全患者を対象とし、5施設46名で、非盲検比較臨床試験を行った。治験は、1週間毎の3期間に分け、期間1は、従来の透析監視装置を用いてベースラインデータ（比較対照データ）を取得する期間とし、期間2は透析操作補助機能を使用せずに本品を使用する準備期間とし、期間3は、本品の透析操作補助機能を使用する治験評価期間とした。有効性評価項目は、プライミング洗浄度（紫外線吸光度又はグリセリン濃度測定による）、透析操作補助機能評価（正常に実施できたか、警報発生により安全装置が作動したか、正常復帰が可能であったか等の評価による）、水質データ評価（透析開始前及び透析終了後に水をサンプリングし、透析用水基準への適合性評価、透析用水中のエンドトキシン濃度及び菌体数、透析液（限外濾過フィルタ前）中のエンドトキシン濃度、逆濾過する透析液中のエンドトキシン濃度及び菌体数）とした。その結果、本品のプライミング洗浄度については、期間1で検討した対照品と同等の清浄度が確保できていることを確認した。透析操作補助機能評価においては、全ての補助機能について正常に作動することが確認された。水質データについては、透析用水中のエンドトキシン濃度は、 $10.6 \pm$

15. 4EU/L、透析用水中の菌体数は、0CFU/L、透析液（限外濾過フィルタ前）中のエンドトキシン濃度は、 7.3 ± 16.5 EU/L、逆濾過する透析液中のエンドトキシン濃度 1EU/L、逆濾過する透析液中の菌体数 0CFU/L であり、上記の水質基準に適合する測定値であった。安全性については、全ての症例において、不具合等は認められず、安全性に問題はなかった。

総合機構は、上記回答について専門協議において協議し、以下の照会を行った。

1. 本品の使用上の注意には、希望のあった場合に教育訓練を提供するとの記載がある。しかしながら、本品は、透析液を補液として使用している点、水処理等、使用に際しては教育訓練が非常に重要であると考ええる。また、操作自体は簡単であっても、その原理、機械動作の内容等が現場で理解できていないと、トラブル等に対応できない、人為的ミスを引き起こす等の問題が否定できない。臨床試験においては、トラブル等の発生は見られなかったが、本臨床試験を実施した施設が十分に透析医療の経験のある施設であることを考えると、市販後に臨床試験時と同様にトラブルが発生しないと判断することはできないと考えられる。従って、本品使用に当たって、どのように教育訓練を提供するのかを具体的に回答すること。
2. 本品の使用の対象となる患者があれば、適切に記載すること。
3. 本臨床試験においては、不具合やトラブルの発生等について情報が得られていないことから、市販後はより多くの施設で症例を集積する必要があると考える。使用した施設の使用開始時から、連続 10 名の成績を調査するなど、市販後に有効性及び安全性の情報が効果的に収集できる方法を検討すること。

これに対し、申請者から以下の回答を得た。

1. 本品の使用に関しては、水質管理、構造、原理、操作方法等の習熟が非常に重要であることから、医療機関への導入に際しては、導入教育訓練のカリキュラムとスケジュールを準備し、それに基づいて医療機関の操作者全員に導入教育、訓練を必ず実施することとし、その旨を添付文書に記載した。
2. 本品使用の対象となる患者は、既承認の透析用監視装置にて血液透析治療を受けている患者全てが対象となりうるが、脱血不良が認められる患者への使用に際しては、慎重に使用する必要があることから、その旨を添付文書の「使用上の注意」に記載した。
3. 市販後の使用成績調査は、多施設で本品の受容性について調査する必要があることから、500 症例を対象として、1 施設あたりの症例数は連続 10 症例として調査を行うこととする。有効性の調査項目として、透析操作補助機能（プライミング補助、脱血補助、急速補液及び返血補助）が正常に実施されたかどうか調査す

ることとし、また、異常が認められた場合、その内容の調査を実施することとした。安全性評価は、透析治療毎に動作した安全機能、誤操作によるトラブル（警報発生）について、調査及び評価することとした。

総合機構は以上の臨床試験成績及び照会事項に対する回答について専門協議で検討した結果、以下の承認条件を付すことが妥当であると判断した。

- ① 安全性が確保された透析用水及び透析液を用いて本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。
- ② 本品についての講習を受け、本品の安全性及び有効性を十分に理解し、操作等に関する十分な知識・経験のある医療従事者によって用いられるよう、必要な措置を講じること。

4. GCPに係る書面及び実地調査結果

審査センターは、GCPに係る書面及び実地調査の結果、一部試験計画から逸脱している事例があったが、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

5. 総合評価

透析医療は、短時間に集中的に人手が必要であることから、人為的なミスの発生のリスクが高いと考えられている。本品は透析医療の安全性の強化を目的として、治療開始時の透析器プライミング及び脱血、透析中の急速補液、透析終了後の返血等の工程を、透析膜を介した限外濾過及び逆濾過により補助する機能を有するものである。

臨床における安全性及び有効性の確認を目的として、多施設、複数操作者における本品の受容性（誤りなく使用ができるか、不具合時の対応ができるか等）を、従来の透析監視装置との比較臨床試験で確認した。有効性評価項目におけるプライミング洗浄度について従来の透析監視装置と比較した結果、有意差は認められなかった。水質データについては、逆濾過透析液を補液として使用する on-line HDF と同等の水質基準に適合することが確認された。また、透析操作補助機能評価においては、全ての補助機能について正常に作動することが確認された。安全性については、全ての症例において、安全性に問題はなく、不具合等は認められなかった。

また、本品は、適切に水質管理ができる施設で使用されることが必要であり、その使用に際しては、水質管理、構造、原理、操作方法等の習熟が重要であることから、総合機構は、以下の承認条件を付すことが妥当であると判断した。

以上の審査を踏まえ、総合機構は、使用目的を『透析器により血液透析を行う際に、透析液流量、温度、静脈圧等をモニタし、目標とする除水量、除水速度となるように透析液の供給を調節するために使用する。』として、本品を承認して差し支えないと判断

した。

承認条件：

- ① 安全性が確保された透析用水及び透析液を用いて本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。
- ② 本品についての講習を受け、本品の安全性及び有効性を十分に理解し、操作等に関する十分な知識・経験のある医療従事者によって用いられるよう、必要な措置を講じること。

なお、本品は、新性能医療用具であるため、再審査期間は3年とすることが適当であると考え。また、本品は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しない。

本件は医療機器・体外診断用医薬品部会において審議されることが妥当であると判断する。

参考文献：

- *¹⁾ 「ガンプロAK100-Ultraのための透析液安全基準・施設基準について」透析会誌
31 (7) : 1107～1109, 1998

(別添 1)

