

20140212

一般財団法人船舶技術研究協会
第7回標準化セミナー

ISO医療機器の生物学的安全性 試験の国際化を経験して

黒澤 努

元大阪大学医学部

ISO/TC194 WG3 Convener

ISO/TC194

医療機器の生物学的評価

- 1989年発足(国内法未整備であった)
- 医療機器の生物学的評価の基本的な手順や考え方と基本的な試験方法に関する国際規格(International Standards)の作成・改訂作業を行う
- 23 Pメンバー 24 Oメンバー
- 17WGs 1SC/4WGs
- 秘書: DIN
- 国内引き受け団体: 一社) 日本医療機器テクノロジー協会(MTJAPAN)(旧日本医療器材工業会)
<http://www.jmed.jp/jp/ikiko/>
- 国内委員会委員長; 国立医薬品食品研究所医療機器部: 部長

ISO/TC194

医療機器の生物学的評価

- 所管ISO
 - ISO10993 医療機器の生物学的評価
 - ISO14155 医療機器の臨床試験
 - ISO22442 動物組織及び動物由来品を用いた医療機器
 - ISO13022 ヒト由来生細胞を含む医療機器
 - ISO/TR 15499 リスク管理の過程内での生物学的試験実施指針

ISO/TC194

医療機器の生物学的評価

- 関連ISO/TC
- **Horizontal** (ISO/TC194は他のISO横断的に作用する)
 - ISO/TC210 医療機器の品質マネジメントシステム規格
 - ISO/TC176 品質管理と品質保証
 - ISO/TC198 ヘルスケア製品の滅菌
- **Vertical**
 - ISO/TC76 輸血点滴注射器
 - ISO/TC84 注入用医療機器
 - ISO/TC106 歯科材料
 - ISO/TC121 麻酔、呼吸器
 - ISO/TC150 外科用インプラント
 - ISO/TC157 避妊具
 - ISO/TC168 人工装具
 - ISO/TC170 外科機器
 - ISO/TC172 コンタクト、眼内レンズ
 - ISO/TC173 身障者技術システム
 - ISO/TC206 ファインセラミックス

医療機器

- 医療機器(いりょうきき/medical devices)は、人若しくは動物の**疾病**の**診断**、**治療**若しくは**予防**に使用され、または人若しくは動物の身体**の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等**(医療用品、歯科材料、衛生用品など)である。(Wikipedia 改変)
- 工業機器との違いは医療用安全性試験が行われている点である。
- 安全性試験には物理的、化学的、電氣的及び**生物学的安全性試験**がある。
- 国際クラス分類 (薬事法に同じ:医薬品医療機器等法でも変更なし)
 - I 一般医療機器
 - II 管理医療機器
 - III,IV 高度管理医療機器
- 製造販売承認、認証届出:独立行政法人**医薬品医療機器総合機構**
- 製造販売許可:都道府県知事

医療機器の歩み

国民衛生の 基盤づくり支援



水銀体温計

患者さんの身体的負担の軽減



動脈フィルター
内蔵型人工肺



ガイドワイヤー
血管拡張カテーテル



脳動脈瘤
治療用コイル

患者さんにやさしい治療



インスリン
用注射針



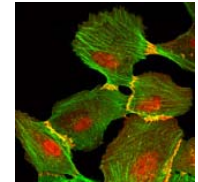
埋込型左心
補助人工心臓



薬剤溶出型
冠動脈ステント



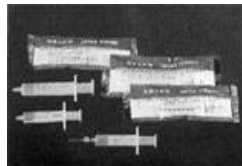
末梢動脈
治療用ステント



再生医療、細胞治療



医療現場の感染対策



使い切り注射器



血液バッグ

医療事故・ミスへの対策



プレフィルドシリンジ
(薬剤充填済み注射器)



未開通投与防止
機構付 輸液バッグ

環境に配慮した製品づくり



塩ビ不使用輸液バッグ



脱水銀 電子血圧計

経済的・効率的な医療の支援



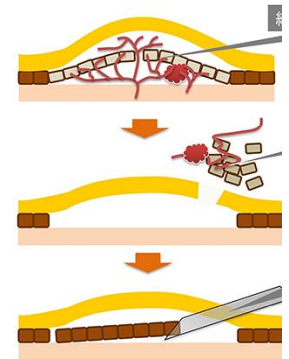
手首の動脈を介した血液自動製剤
カテーテル治療・TRI システム



細胞治療用装置



先進医療



生物学的的安全性試験(生物学的評価)

- ヒトおよび動物(環境)に対する影響を評価する試験方法
- 医薬品: ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
- 化学物質等: OECD(Organisation for Economic Co-operation and Development)
- 医療機器: ISO
 - かつては動物実験が安全性試験の中心であった
 - 近年の動物愛護思想の高まりにより、3Rsの精神に則り、動物実験代替法が多く取り入れられた(今後も同様傾向が続く)
 - 新しい試験法は我が国でも多数開発されている
 - 埋植試験など動物実験は引き続き必要だが、その方法は動物福祉の立場にたったものとする事となった
 - わが国では実験動物福祉法制が整備されず**国際標準からの乖離が著しい**

医療機器の製造販売承認申請等に必要なた生物学的安全性評価の基本的考え方について

薬食機発0301第20号 平成24年3月1日

- 医療機器の承認申請に必要なた生物学的安全性評価方法に関する通知
- ISO10993 (JIS T0993-1)に従って行う
- (ISO14791) JIS T 14971 リスクマネジメントの医療機器への適用に示されたリスク分析を行う
- 動物福祉
 - ISO10993-2動物福祉に関する要求事項などに従い動物実験代替法の3Rsの原則に則り動物実験を実施する

実験動物福祉の国際的流れ

- 2010年 OIE(世界動物保健機関;国際獣疫事務局)実験動物福祉綱領策定
- 2010年 EU実験動物保護法制定(2013年施行)
- 2011年 米国ILARの指針改訂(第8版)
- 2012年 CIOMS(Council for International Organizations of Medical Sciences)動物を伴うバイオメディカル研究のための国際原理改訂
- 2014年 ISO10993-2 Animal Welfare RequirementにNWIPにて改訂提案予定

ISO10993-2 NWIPの必要性の背景

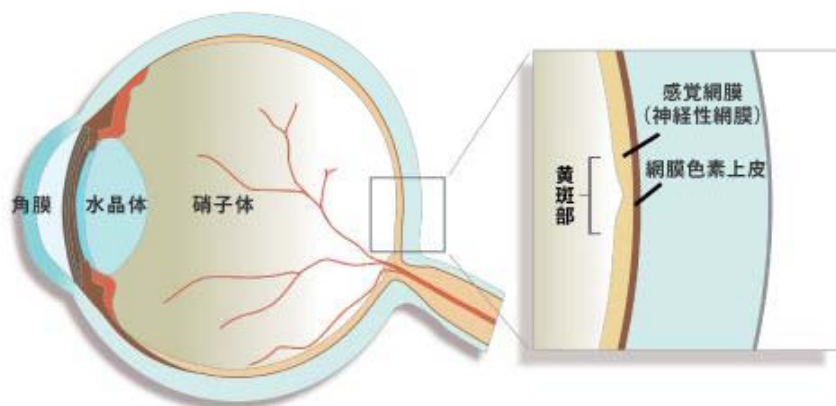
- 我が国の実験動物福祉法制は国際的標準からの乖離が大きく、国内法に従っても国際的整合性がないとされる懸念が高まった
- 直近の動物愛護法改訂でも実験動物関連に関しては改訂が見送られた
- 医療機器は近未来の我が国の国際戦略品となる可能性が高い
- iPS細胞などを応用した医療機器の開発が実際に始まった
- 欧米だけでなくアジア各国（中国、韓国、シンガポール等）での開発が著しい

iPS 初の臨床申請 理研チーム、目の病気に 患者6人 先端医療センター病院で実施予定

- 【サンフランシスコ＝共同】理化学研究所発生・再生科学総合研究センター（神戸市）は26日、高橋政代プロジェクトリーダーらが人工多能性幹細胞（iPS細胞）を使った臨床研究をセンター内の倫理委員会に申請したことを明らかにした。目の病気「加齢黄斑変性」の患者6人が対象で、先端医療センター病院（同市）で実施予定。
- 再生医療への応用で期待がかかるiPS細胞を使った治療は前例がなく、実施されれば世界初になるとみられる。機関内の倫理委による承認の後、厚生労働省の審査を通る必要があり、2013年度の開始を目指す。

滲出型加齢黄斑変性症の iPS細胞由来網膜色素上皮シートの移植 による治療

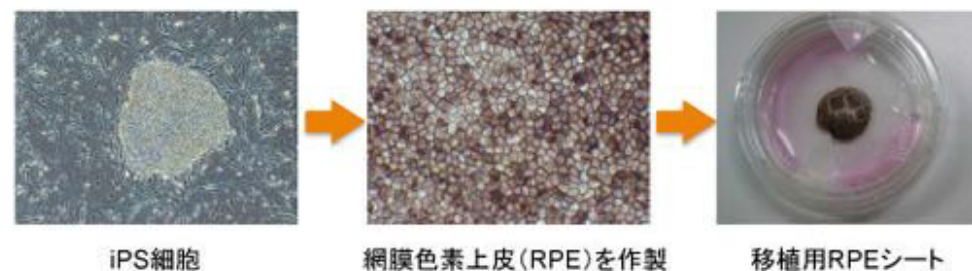
(図1)眼球の基本構造



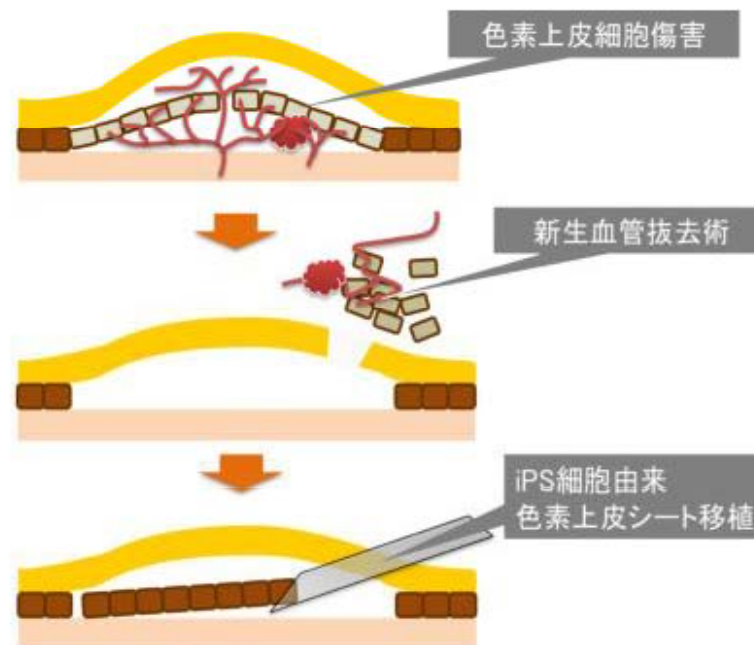
(図2)滲出型加齢黄斑変性



(図3) iPS細胞由来網膜色素上皮シートの作製



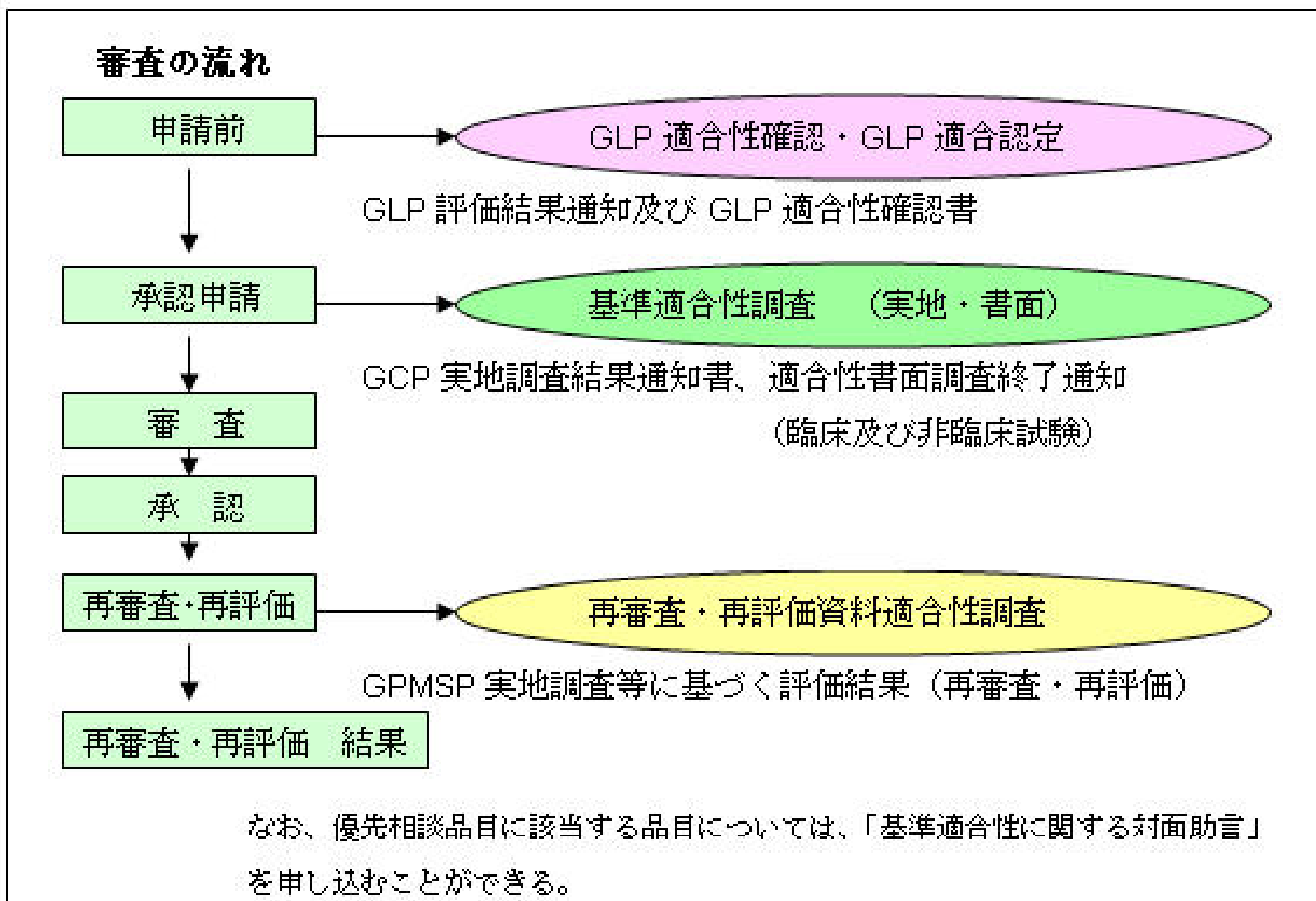
(図4) iPS細胞由来網膜色素上皮シートの移植



医薬品、医療機器総合機構 審査関連業務

- 審査関連業務は、医療現場で使用する医薬品や医療機器、日常生活で使用する一般用医薬品や医薬部外品、化粧品について、品目ごとに品質、有効性、安全性の審査を行っています。
- 審査関連業務には、治験前の段階から承認申請資料などにかかる相談を受ける治験相談などの「対面助言」、提出された申請資料の内容が科学的かつ論理的に信頼できるかどうかを調査する「信頼性調査」、信頼性調査の結果を踏まえて申請された製品の効果や副作用、品質について現在の科学技術水準に基づき、審査を行う「承認審査」などがあります。

図1. 信頼性保証業務のフローチャート



私が考えるわが国の生き方

- 基礎科学の基盤整備に多大な政府投資を
 - 第2の山中さんの育成(iPS細胞)
 - 第2の小保方さんの育成(STAP細胞)
- とくに民間が投資しそうな分野
 - 実験動物福祉
- 国際競争力の基盤投資
 - ISOへの専門家派遣
 - オリンピック(スポーツ規約策定委員の派遣)
 - 留学生増大
- うまくいきそうな製品開発は民間のお仕事
 - iPS、STAP細胞の事業化

ISOの議論におけるキモ

- ISOの新しいTC設立をマークし、関連TCには初回から参加する
- TCのエキスパートはその分野の知識が豊富で英語の堪能な者をあてる
- もしエキスパートが英語堪能でない場合は、周辺分野の専門家で英語堪能な者を同行する
- TCのエキスパートを継続的に派遣する枠組みを作る
- Draftは国内委員会等で入念に検討し、投票時に適切なコメントをタイムリーに提出する

【注意喚起】

DIS/FDIS投票漏れについて

- TC又はSCのPメンバーには、業務への**積極的な参加が義務**づけられており、CIB、NP、DIS及びFDISへの**投票義務**がございます（ISO/IEC Directives Part1 1.7.1）。
- TC又はSCのPメンバーが、各委員会が作成したDIS/CDV又はFDISへの投票を怠った場合、事務総長は、当該国代表組織に対し、投票の義務を怠らぬよう注意を促さなければなりません。
- この注意に対して、満足な回答がない場合は、国代表組織は**自動的にその地位をOメンバーに変更**されます（ISO/IEC Directives Part1の1.7.4及び1.7.5）。
- この手順でOメンバーになってしまうと、12ヶ月間は**Pメンバーに復帰**することができなくなります。この場合、WGのエキスパート**参加（文書の閲覧、会議の出席）**ができなくなったり、委員会内投票の**投票権を失う**など、委員会業務に多大な影響を与えかねませんので、ご注意ください。

ISO議論の技術

- TCの会議は積極的に議論に参加する
- どのような些細な希望でも必ず提案する
- 提案にはReferenceとして**関連国際規約、学術論文を附属**させる
- 会議の**提案はことごとく文書**にしてあらかじめ議長に提出する
- 議長が提案を取り上げない場合は、取り上げを促す
- 提案文書は会議中にパソコンで議論の進展とともに改訂し、会議終了時には議長に提出する
- 提案文書は各国委員にも個人的意見をいれて送る
- 部会内の小グループにはできるだけ立候補する

- やれるものなら**議長職を我が国の専門家がとる**

国際会議における議長権限

- 我が国を有利にするような**直接的権限はない**
- しかし
- 会議の会場を提案できる(わが国でも良い)
 - 外国の論客で来れないものが多い
 - こちらの味方はオブザーバーとして応援団となる
- 議事案を提案できる
- 議事案を先延ばしできる
 - 不都合な(多くの場合まだ準備ができていない)案件を先に延ばし、国内対策を急ぐ
- 少しは議長の出身国の都合を勘案してくれる¹⁹

国際会議のキモ(番外編)

- 会議出席者と個人的なつながりを積極的にもつ
- 会議中の冗談などには積極的に応ずる
 - 冗談が理解できない者は専門家として不適である
 - 冗談も会議の一部と心得る
- 会議中の昼飯は積極的に他国の委員ととる
 - 日本人委員だけで食事をするなどはだめ
- 会議後のafter5の会に積極的に出席する
 - なんなら自分が会を企画する
 - できるだけたくさんの日本人の出席を求める
 - 日本人同士の会食は情報交換時以外やらない
 - なんなら空き時間の観光も他国の委員と行く
- 懸案は会議中だけではなく、コーヒーブレイク、便所、昼飯、晩飯、飲み会、観光中に解決されることがある

結論

- 国際的枠組み制定への参加は効率の良い投資である
- これまでやってこなかった分野は、これからやればわが国には相当に伸びる余地がある
- わが国の発展のために汗をかくのは誰か
- 業界で経験を積んできたオジサン(オバサン)
 - － 経験知識は豊富、実務を知っている
 - － 頑張って外国語(英語)を習得する
 - － 少しだけ国際貢献する(辛酸をなめた経験者から)