



...making excellence a habit.™

Medical Device Regulation (MDR) In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) 現段階での変更点の概要

BSIグループジャパン
医療機器認証事業本部
新海 輝夫



Hanauer Landstraße 115, 60314 Frankfurt, Germany



Milton Keynes, UK

医療機器に関わる法規制の比較

		製品安全	品質システム	事故報告
米 国	制 度	510(k)／PMA	Quality System Regulation	MDR
	実施組織	FDA / 3rd Parties	FDA	FDA
日 本	制 度	製造販売承認／認証 申請書(STED)	ISO13485:2003 (QMS省令)	不具合報告
	実施組織	厚生労働省(PMDA) 登録認証機関	厚生労働省(PMDA) 登録認証機関	厚生労働省 (PMDA)
欧 州	制 度	MDD CE Marking TDF(STED)	ISO13485:2003	Vigilance System
	実施組織	Notified Body	Notified Body	各国当局
カナダ	制 度	Device License	ISO13485:2003	Mandatory Reporting
	実施組織	Health Canada	Registrar	Health Canada

欧州における医療機器認証

- 1998 年までは、欧州各国毎の規制で個別に制限されていた。
- 1998 年以降は、ニューアプローチ指令により、“一つの市場” という概念が導入された。

自己責任を基本とする
適合宣言による CEマーキング

ノーティファイドボディとは？

ノーティファイド ボディは、第三者（中立）の立場で下記の指令で規定される医療機器の適合性評価を行う機関として、加盟国の行政当局より通知を受けています。

(notify された 機関 = Notified Body)

- MDD: 医療機器指令(93/42/EEC)
- IVDD: 体外診断医療機器指令(98/79/EC)
- AIMDD: 埋込型能動医用機器指令(90/385/EEC)

BSIグループは、EUを代表するノーティファイドボディとして、上記医療機器の認証を手掛けています。

まず最初に！

Medical Device Regulation (MDR)

In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)

- この新しい regulations は、完成されたわけではなく今後変更されていきます。
- 施行に先駆けて、また施行後も更なる詳細に変更が加わっていくものと考えられます。
- **黒字** = 欧州委員会の提案
- **赤字** = 欧州議会初回レビューからの修正案



変更への背景

- PIP breast implants に工業用グレードのシリコンが16年間に渡り使用されていた隠ぺい行為が発覚した
- これに対して、EU Commissionによる耐久性試験が実施された
- このようなインシデントを予防するために指令の変更を行う必要性が話し合われた
- その他にも類似ケースとして 市販後監視でいくつかのインシデントが観察されている
腰, 骨盤底メッシュ, ペースメーカーリード, etc.

その結果 ;

- システムに対する早急な変更が提案された:
 - 市販後監視の強化
 - 通常監査に追加で unannounced visits の実施
 - 法規制順守に対する責任者の任命



3者による合意への試み！

- European Commission（欧州委員会：事務方公務員）
 - prepared proposal 26 Sep 2012
 - *New Commissioner in Sep 2014*
- European Parliament –（欧州議会：欧州市民の代表、議員）
 - Committees working on counter proposals
 - IMCO (113 IVD and 212 MDR amendment proposals), voting done
 - EMPL (20 IVD and 60 MDR amendment proposals), voting done
 - ENVI (399 IVD and 907 MDR amendment proposals), voting done
 - *First reading full Parliament – 22 October 2013 – open vote*
 - *Full Parliamentary vote 3 April*
 - *Re-elections May 2014*
- European Council of Ministers –（欧州閣僚：各国当局代表）
 - *Just completed first read through Com proposal*
 - *Plan to complete counter proposals before July 2014*

3つの指令（ Directives） → 2つの 規制（Regulations）

欧州埋込型能動医用機器指令, AIMD (90/385/EEC)

欧州医療機器指令, MDD (93/42/EEC)

欧州体外診断医療機器指令, IVDD (98/79/EC)

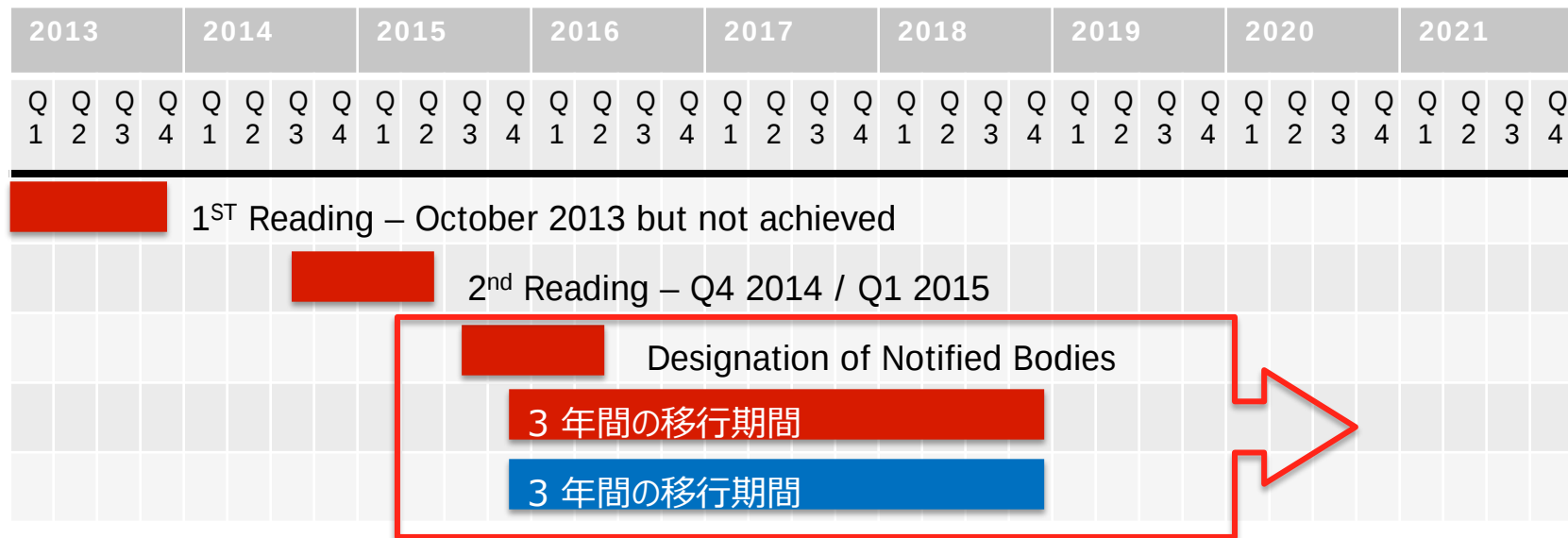


Medical Device Regulation (MDR)
In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)

Regulationになることでのインパクト

- 直接的な効力を持つ
 - MDD/AIMD : 3年の移行期間を設定
 - IVD : 3年の移行期間を設定
- Regulation になることで、より堅実な適用となる
- EU域内での統一された、より明確で具体的な法規制実施を可能にする

今後の見通し？



Regulation covering MD & AIMD



Regulation covering IVD

Regulation完成までに関与する団体、組織

- European Commission (EC)
- EU Member States (MS)
- EU Competent Authorities (CA)
- Medical Device Coordination Group (MDCG)
 - Representatives of EU MS
- Medical Device Advisory Committee (MDAC)
 - Expert committee of stakeholders, provides advice to MDCG, MS, EC
 - Representatives from clinical experts, EMA and patients
- Assessment Committee for Medical Devices (ACMD)
- EU Reference Laboratories (EURL)
- European Medicines Agency (EMA)
- Notified Bodies (NB)
- Special Notified Bodies (SNB)

Medical Device

「医療機器」とは、器具・機器・用具・ソフトウェア・インプラント・試薬・材料またはその他の品目であって、単独使用か組み合わせか使用を問わず、製造業者が、以下の目的のために**直接または間接的に**人体への使用を意図したもの：

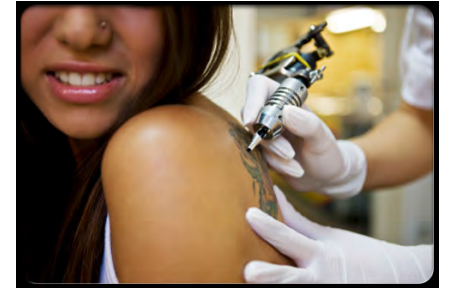
- - 疾病の診断、予防、監視、**予報**・治療または苦痛緩和
- - 負傷または身体障害の診断、監視、治療、苦痛緩和または代替
- - 解剖学または生理学上の検査・代替または修正
- - 受胎調節
- - 医療機器の消毒または滅菌
- - **健康に直接または間接的に影響を与える情報の提供**

そして、その主目的を達成するための薬学・免疫学または新陳代謝の手段を体内または体表で使用しないものをいう。ただし機能を補助するためにこれら手段を使用することがあり得る。

Annex XV にリストされた人間に使用することを意図された、埋め込みその他の侵襲製品は医療機器とみなされる、これは manufacturer が医療目的で使用することを意図する、しないにかかわらず。

New – Annex XV

- コンタクトレンズ（矯正用でないもの）；
- 人体の一部の修正または固定用のインプラント；
- 顔またはその他の皮膚または 粘液フィラー；
- 脂肪吸引器；
- 人体に使用される侵襲レーザー機器；
- 強パルス光源機器



In Vitro Diagnostic

「体外診断用医療機器」とは、試薬、試薬製品、キャリブレーター、コントロール物質、キット、器具、器機、装置、ソフトウェアあるいはそのシステムで、その単独または組み合わせでの使用を問わず、Manufacturerによって以下の情報を提供する目的と定められ、人体由来の検体を体外診断用として以下の目的で使用する：

- 身体の生理的、病理的状态に関して；
- 身体的または精神的な機能障害に関して；
- 医学的または疾病に対する先天性に関して；
- 受血者、被移植者に対しての安全性と適合性の決定；
- 治療に対する反応または反作用の予測；
- 治療策の決定または治療法のモニター

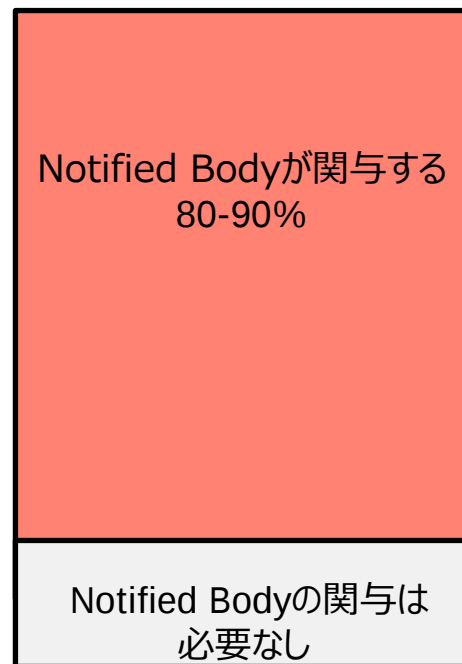
DNA-testing で使用される体外診断用医療機器はこの *Regulation*でカバーされることとなる。

IVDs: 審査対象が大きく増加する

IVD Directive



IVD Regulation



Economic Operators

Manufacturer

「製造業者」とは自然人または法人であって、同人の名義で機器を市場に出荷する前に、機器の設計・製造・梱包及びラベリングに対して全責任を負う者をいう。

Importer

「インポーター」とは自然人または法人であって、同盟国以外から機器を市場投入するために同盟国域内に設定されたもの。

Distributor

「ディストリビュータ」とは自然人または法人であって、機器のサプライチェーンにあり、製造業者またはインポーターではなく、機器を市場で入手可能とするものをいう。

Economic operators

「エコノミック オペレーター」とは製造業者, 欧州代理人, インポーターとディストリビュータのことをいう。

強化される Supply Chainの管理

Manufacturer

Crucial Suppliers
Significant
subcontractors
OEMs

Distributers
Importers
Authorised
Representatives

- 監査の際により確実に迅速な技術文書へのアクセスが求められる。
- ノーティファイドボディは通常監査に加えてunannounced visitsでも crucial suppliers と significant subcontractors を訪問することとなる。
- 従って契約の変更が求められるであろう。

法規制適合・遵守に対する責任者

- 製造業者の組織内に体外診断用医療機器または医療機器に対しての知識を持つ専門家を少なくとも 1 名任命しなければならない。これには以下のことを含める；
 - 自然科学, 医学, 薬学, 工学, 法学に関する学位又は同等な称号に加えて 少なくとも 2 年間の医療機器/体外診断医療機器に関する法規制または品質マネジメントシステムの実務経験を有する者。
 - または、
 - 3 年間の医療機器/体外診断医療機器に関する法規制または品質マネジメントシステムの実務経験を有する者。
- 以下のことに責任を持つ：
 - 製品が出荷される前に製品の適合性が適切に評価されていること
 - 技術文書と適合宣言書が作成されて、最新版に維持されていること
 - ビジランスに関する要求事項が満たされていること
 - 臨床試験または性能評価の必要性
- 責任者はこれらの業務を遂行することを妨げられてはならない
- 欧州代理人もその組織内に法規制への適合と遵守に対する責任者を有すること

製品クラスの変更

• MDR クラス変更

- AIMD とそのアクセサリーはclass IIIとなる
- 椎間板置換術用インプラント と脊柱に接することを意図した製品はclass III
- 人体に投入されることを意図したナノマテリアルを含有した医療機器は class III
- 中枢循環系/中枢神経系に直接接するSutures と staples は class IIIとしない。
- ~~アフレーシス用の医療機器はclass III~~
- ~~経腸的または経腔的に摂取、吸収、注入されることを意図され、全部または部分的に体内に吸収、分散される機器は class III~~

• IVDR クラス分類システムに基づいた新たなリスクルール

- リスクに基づいた 4 つのクラス分類: A (lowest risk), B, C and D (highest risk)

適合評価手順 - MDR

- Annex VIII : Full Quality Assurance
(現在のAnnex II と Vがここに入る、VI はなくなる)
- unannounced visits の頻度の通知 (製品のリスクと特性を考慮)
 - ノーティファイドボディによる製品試験 - サンプルングによる
- ノーティファイドボディによる審査では公平な審査員の割り当てをおこなう (同じ審査員が3年以上主任審査員を連続して行わない)

Class I Device
(非滅菌 / 測定機能なし)

Annex II

技術文書
QMS

適合宣言 & CE マーキング



Class I Device
(滅菌 / 測定機能)

Annex II
技術文書

* 滅菌 / 測定機能に関連する側面に限る

Annex VIII*
QMS

Annex X*
バッチ
検証

適合宣言 & CE マーキング

CE 0086 CE 0086

Class IIa Device

Annex VIII
技術文書
Vigilance System
Full Quality Assurance

Annex II
技術文書

Annex X
バッチ検証

適合宣言 & CE マーキング

CE 0086 CE 0086

Class II b Device

Annex VIII

技術文書

Vigilance System

Full Quality Assurance

Annex IX

タイプテスト

Annex X

バッチ検証

適合宣言 & CE マーキング

CE 0086 CE 0086

Class III Device

Annex VIII
デザインドシエ

Annex IX
タイプテスト

Annex VIII
Full Quality
Assurance

Annex X
バッチ検証

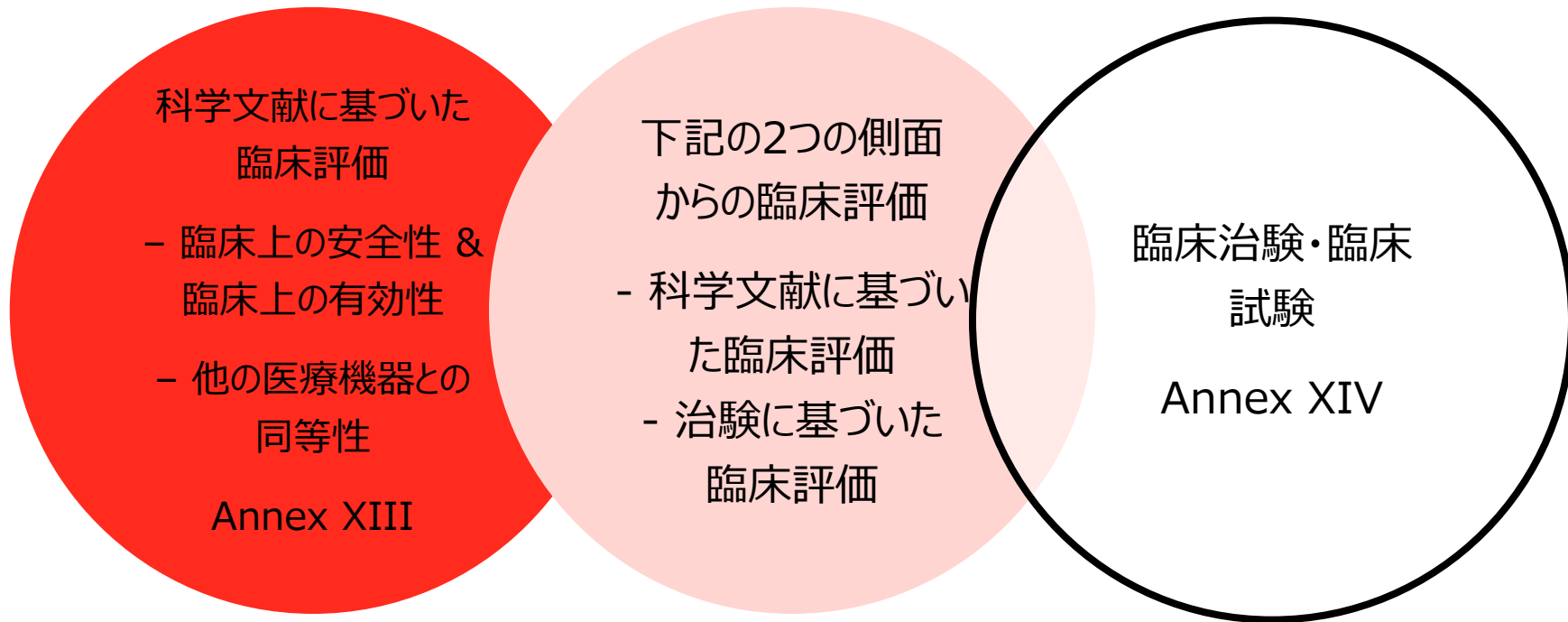
~~Article 44 MDCG Scrutiny~~ → Special Notified Bodies

適合宣言 & CE マーキング

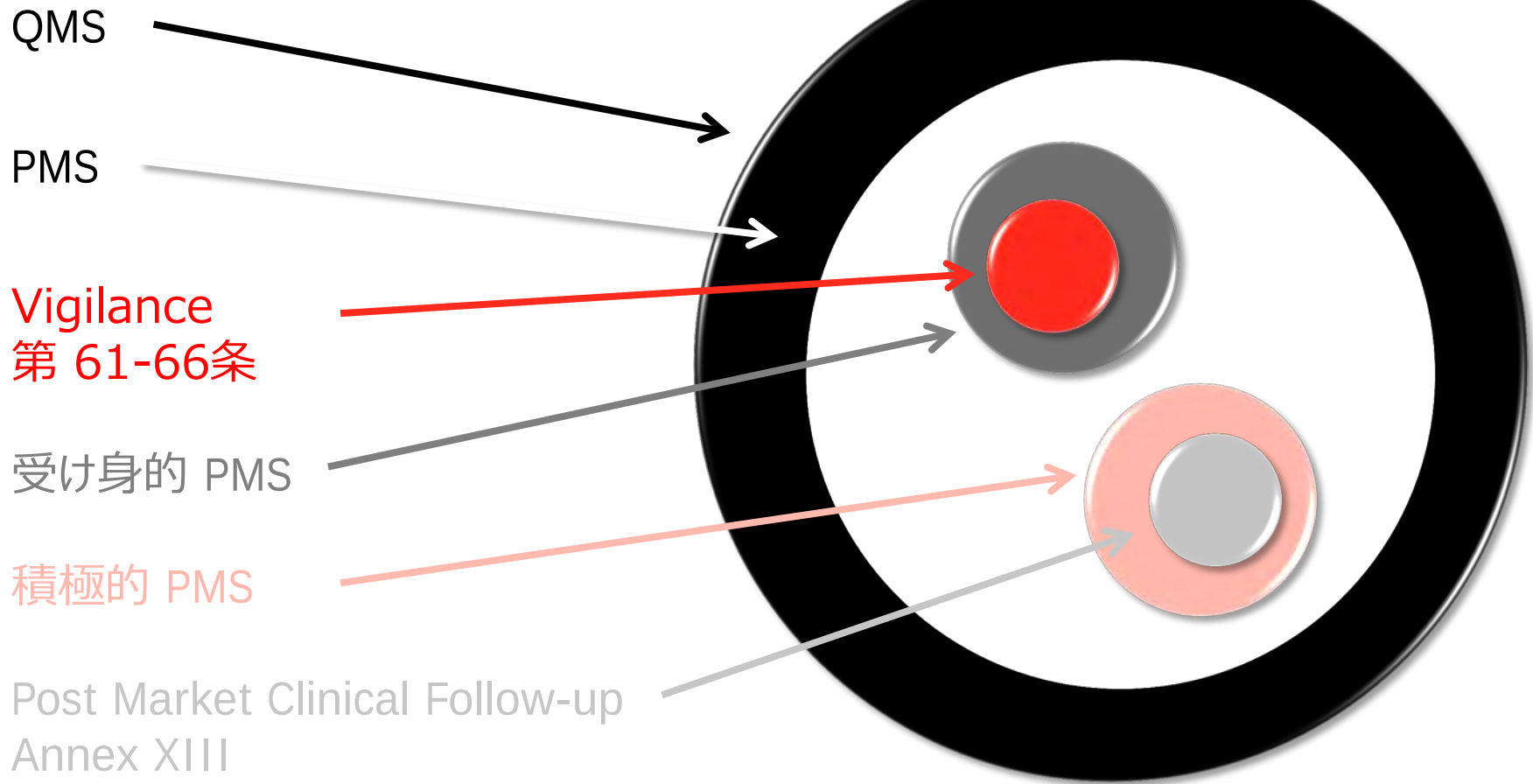
安全性と臨床的有効性のレポート (Safety and clinical performance report)

- 全てのクラス III と埋め込み医療機器
- 原則として臨床試験で得られたデータに基づく
- Special Notified Body の評価のために提出される
- Special Notified Body がその妥当性を評価する
- 使用される加盟国で理解可能な言語で作成する
- サマリーは Eudamed上で公開される
- Safety and clinical performance report は臨床評価報告書とともに最低、年次でアップデートされる
- **IVDRでは ;**
 - Safety and Performance Report – class C と D製品に要求される

Clinical Evaluation – Annex I 「Safety & Performance Requirement」には入っていない！



いかなるクラスの機器、いかなる適合性ルートであってもテクニカルファイルを作成する (附属書 II) [6.1]



Notified Bodies (ノーティファイドボディ)

- より規範的な要求事項が課せられる
 - 常勤正社員であること:
 - Administrative / Technical/Scientific / Medical / Pharmacological
 - 必要に応じて一時的な外部専門家の利用が可能
 - Notified Body としての任命は Commission と MDCGで決められた3名の専門家による監視・評価で決定される
 - 力量に応じた適合評価のスコープが割り当てられる
- Special Notified Bodies だけが高リスクの医療機器の審査が許される
 - Special Notified Bodyとしての申請はEMAに提出することになる
 - 自組織内に clinical expertsを有すること
 - 自組織内に各医療機器カテゴリーごとに少なくとも2名の専門家を有すること

Special Notified Body によるハイリスク医療機器の評価

- Special Notified Bodies の認定を持つNBだけがハイリスク医療機器の適合性評価を実施できる。
 - MDR class III, 埋め込み医療機器, class IIb 医薬物を投与することを意図した機器
 - IVDR class D
- EMA がSpecial Notified Bodies を決定する
- ハイリスク医療機器のすべての申請が EC に通知される
 - 通知には以下のものが含まれる
 - IFUのドラフト
 - safety and clinical performance のドラフトサマリーレポート
 - 適合評価完了予定日

MDR・IVDDR の最終的なサマリー

- 既に事実として改正が始まっています
- 新しい試みです（前例がありません）
- 要求事項が増えて多くの思惑が込められています
- 皆様の組織に対するインパクトを明らかにして適切な対応が必要です
- 皆様のNBは新たな認定取得に向けて、また資源の確保に向けて準備は大丈夫ですか？
- 皆様の製品のクラス分類は？
- 現在お持ちの臨床データは十分ですか？
多くのことをマネジメントレビューで
確認する必要がありませんか？
- **EUの動向を見守りましょう**





...making excellence a habit.[™]