日本から新しい医療機器を開発するには — 医療機器審査と開発迅速化への取り組み —

鈴木 由 香

独立行政法人医薬品医療機器総合機構医療機器審査第二部

(受付 : 2013 年 10 月 25 日, 受理 : 2013 年 11 月 15 日)

How to Develop New Medical Devices in Japan? — Approach to Medical Device Premarket Review and the Expediting Initiative for producing new medical devices —

Yuka SUZUKI

Director of Office of Medical Devices II Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

(Received: October 25, 2013, Accepted for Publication: November 15, 2013)

Abstract: Pharmaceutical and Medical Device Agency (PMDA), Japan is responsible for the pre-market review of high-risk medical devices including highly-controlled (Class III and IV) devices. This article explains medical device regulation and pre-market review based on the Japanese Pharmaceutical Affairs Law. Additionally, the PMDA review process and its expediting initiative. This information would make it possible to elaborate comprehensive strategy for the marketing approval from an early development phase, and thus lead to improve the medical device research and development.

(J. Jpn. Soc. Laser Dent. 24 : 114 ~ 118, 2013 Reprint requests to Dr. SUZUKI)

Key words = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Medical devices review, Pharmaceutical affairs law

キーワード=医薬品医療機器総合機構 (PMDA), 医療機器審査, 薬事法

はじめに

これまでの、海外で標準的に使用されている医療機器が日本では使えない、いわゆる「デバイス・ラグ」が問題視されていた。レーザー医療分野においても、例えば LASIK, ELVeS レーザー等、多くの機器で海外に比べて日本への導入が遅れていたことから、デバイス・ラグがあるとされていた。この数年来の企業努力及び PMDA における審査迅速化の取り組みにより、デバイス・ラグのうちの審査に係る期間の短縮は図られてきている。一方、開発ラグについては、日本は技術的には優れているにもかかわらず、製品化ができないことがものづくりの現場で問題とされている。その原因は様々ではあるが、薬事承認審査という出口を見据えた開発戦略が立てられていないことも一因として考えられる。独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (以下、「PMDA」という。) は、医療機器の承認審

査を担っている機関であるが、PMDA の審査現場では、申請された品目の有効性、安全性、品質に関するデータが不十分であるために、審査中に追加の試験を必要とする事例も見られる。このような状況の中、審査の実情を開発現場に情報提供することで、開発段階、申請準備段階から承認を見据えた戦略を立てやすくなるのではないかと考えた。本稿では、医療機器の薬事規制制度と審査制度及び PMDA について解説をする。

医療機器の薬事規制と審査について

医療機器は、メス、ピンセットから MRI、植込み型人工心臓まで多種多様であり、製品ごとに構造、原理、効能・効果、使用方法、性能等が異なる。このような医療機器を一律に規制することは困難であることから、不具合が生じた際の人体へのリスクに応じた規制を行うために、国際的なルールに基づいたクラス分類 (クラス I ~ クラス

小 ← リ ス ク → 大

(平成17年4月より施行)

分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	承認等不要	第三者認証 (認証基準があるもの)	大臣承認(総合機構で審査)	
具 体 例	<ul style="list-style-type: none">・<u>不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低い</u>と考えられるもの・(例)体外診断用機器・鋼製小物(スス・ピンセット等)・X線フィルム、・歯科技工用用品	<ul style="list-style-type: none">・<u>不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低い</u>と考えられるもの・(例)MRI装置、電子内視鏡、・消化器用カテーテル、超音波・診断装置、歯科用合金	<ul style="list-style-type: none">・<u>不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高い</u>と考えられるもの・(例)透析器、人工骨、・人工呼吸器、・心臓血管用バルーンカテーテル	<ul style="list-style-type: none">・患者への侵襲性が高く、<u>不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの</u>・(例)ペースメーカー、・人工心臓弁、ステント
	国際分類	クラス I	クラス II	クラス III

図 1 医療機器の分類と規制

IV：クラス I は最もリスクが低いもの、クラス IV は不具合が生命の維持に直結するようなリスクの高いもの。)を踏まえ、薬事法上、一般医療機器(クラス I)、管理医療機器(クラス II)、高度管理医療機器(クラス III 及びクラス IV)に分類され、リスクに応じた規制が行われている。このうち PMDA は、主に高度管理医療機器の承認審査等を行っている(図 1 参照)。

薬事法第 14 条には、「医療機器の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。」とされている。薬事法同条には、①申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき、②その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有するとき(一部抜粋)には、承認を与えないとされている。すなわち、承認審査では、申請された品目のリスクとベネフィットのバランスを評価して承認の可否を判断していることになる。リスクとベネフィットを評価するためには、その製品が有しているリスクとベネフィットを正しく見積もることが重要である。安全性については、必ずしも、リスクゼロを求めているわけではない。潜在的なリスクがどの程度あり、それが臨床上どの程度にリスクになり得るのか、リスク低減化が十分か、残存リスクについては、適切な対応が取られているか等を評価し、この見積もられたリスクの程度が、当該製品を使用した際のベネフィット(治療効果等)を上回らないことを確認する作業を審査過程で行っている。医療機器の申請においては、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、ロ. 仕様に関する資料、ハ. 安定性及

び耐久性に関する資料、ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料、ホ. 性能に関する資料(性能及び安全性、効能、使用方法を裏付ける資料等)、ヘ. リスク分析に関する資料、ト. 製造方法に関する資料、チ. 臨床試験成績に関する資料を添付することとされている。実際には、申請品目の新規性、特性に応じて、上述した有効性及び安全性の見積もりができるような適切な資料を申請時に提出することが求められる。レーザー医療機器について、公開されている情報をもとに一例をあげると、新医療機器として 2010 年に薬事承認をされた、下肢静脈瘤の血管内レーザー治療を目的とするダイオードレーザーである ELVeS レーザーについては次の通りである。当該品目は、経皮的に治療対象の伏在静脈に挿入した光ファイバーで血管内にレーザーを照射することにより、血管を閉塞させ、下肢静脈瘤の血流を遮断するものである。その審査報告書によると、提出された資料は、光ファイバー及びイントロデューサーの安定性、耐久性に関する資料、電気的安全性、生物学的安全性、機械的安全性、レーザーの安全性等を含む性能に関する資料及び臨床試験に関する資料等である。レーザー関連の規格は、レーザー製品の安全基準を定めた規格：EN60825-1 及び診断用と治療用レーザー装置の安全要求事項を定めた規格：IEC 60601-2-22 を準用している。

PMDA について

PMDA は、それまで、医薬品、医療機器の承認審査を行っていた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、医薬品の同一性調査、治験相談、被害救済業務等を行っていた医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、及び（財）医療機器センターの同一性調査部門を統合して、平成16年4月1日に設立された組織である。PMDAは、次の3つの業務を遂行することを通じて、国民保健の向上に貢献することを目的としている。①健康被害救済業務として、医薬品の副作用により健康被害を受けた方への医療費、障害年金等の給付、スモン患者への健康管理手帳等の給付、HIV感染者、発症者への受託給付、②審査関連業務として、薬事法に基づく医薬品、医療機器等の承認審査、治験等に関する指導及び助言、③安全対策業務として、医薬品や医療機器などの品質、有効性及び安全性に関する情報の収集・解析及び情報提供等、である。

審査関連担当部としては、新薬審査部をはじめ、一般薬等審査部、医療機器審査部、信頼性保証部等がある。また、ヒト・動物細胞等由来の医薬品や医療機器が多く開発されてきている現状を鑑みて、再生医療製品等審査部を独立して設置している。医療機器審査については、細胞組織を利用した医療機器は再生医療製品等審査部、その他一般の医療機器は医療機器審査第一部～第三部で審査が行われている。医療機器審査第三部は薬事承認をすでに取得して、医療現場で使用されている医療機器との同等性が確認できる医療機器（「後発医療機器」という）について審査を実施している。医療機器審査第一部と第二部は後発医療機器を除く医療機器（新医療機器及び改良医療機器）の審査を、診断領域ごとに分けて行っている。

医療機器審査迅速化の取り組み

経済財政改革の基本方針2008において、「医療現場で最先端の機器を世界に先駆けて使える魅力的な国内市場とするよう、厚生労働省、経済産業省等関係府省及び産官学等が連携して、審査体制の拡充を始めとする、「デバイス・ラグ」の解消に向けたアクションプログラムを平成20年秋中に策定する。」こととされ、これを受け、2008年12月11日に医療機器の審査迅速化アクションプログラム（以下、「アクションプログラム」という）が策定された。このアクションプログラムは、世界で標準的に使用されている医療機器が日本では使用できない、いわゆる「デバイス・ラグ」の解消を視野に策定されているが、実際の内容は審査迅速化への取り組みであり、新しい技術の医療現場への導入にも寄与するものと考えている。

アクションプログラムの前文には、「より有効でより安全な医療機器をより早く医療の現場に提供すること、また再生医療等の新しい医療技術に速やかに対応することは、国民保健の向上にとって極めて重要である。このため、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保を前提に、申請者側の負担にも配慮しつつ、以下の各取り組みを通じて、医

療機器審査・相談体制の拡充を図るとともに、行政側と申請者側双方の努力のもと、科学的で、合理的な対策に積極的に取り組むことにより、医療機器の審査迅速化をはじめとする医療機器の承認までの期間の短縮を図る」と記載されている。その取り組みの概要を図2に示した。主に、①審査員の増員と研修の充実による質の向上（医療機器の審査人員を5年間で、20年度末の35名から104名に増員、研修プログラム、審査の質の向上及び標準化）、②3トラック審査制の導入等（申請品目の新規性の程度に応じた新医療機器・改良医療機器・後発医療機器*）審査トラックの設置、申請資料の合理化、相談業務の拡充等）、③審査基準の明確化等（審査ガイドライン策定による審査の透明化）、④標準的審査期間の設定（申請区分毎の標準的審査期間（申請から承認までに要する時間）の目標設定（表1参照）、進捗管理の徹底）、⑤その他（情報公開の充実、リスクの低いクラスII品目の第三者認証制度への完全移行等）、となっている。また、年2回定期的に官民による会合を開催し、アクションプログラムの進捗状況をレビューすることとなっている。アクションプログラムは2009年4月から施行されており、PMDAはアクションプログラムの内容を第二期中期計画に盛り込み、年度毎の目標を明確に定めて、その目標達成に向けて、全力で取り組んでいるところである。

本年度はアクションプログラムの最終年度である。現在、4年目までのPMDAのアクションプログラムの進捗が提示されており、標準的審査期間を除いてすべての項目で目標は達成されている。標準的審査期間の達成度については、PMDAのWeb Siteに各事業年度の業務報告が掲載されている。業務報告によれば、平成24事業年度は、新医療機器及び後発医療機器については、総審査期間において目標が達成されているものの、改良医療機器については未達成となっており、今後、未達成部分の改善が期待されている。

現時点での医療機器審査の課題は、よりよい医療機器を適切に審査して承認するという審査の質の維持・向上と、より早く医療機器を承認するという審査の迅速化の2つに集約されると考える。これら2つの課題は相反する側面をもつ部分もあるが、国民の健康維持を目的とした医療機器の審査においては、両課題解決に積極的に取り組む必要があり、両課題を取り込んだアクションプログラムを着実に実施することが求められていると考えている。

革新的医療機器の創生に係るPMDAの取り組み

デバイス・ラグのうち審査に要する期間の短縮はアクションプログラムで解消されてきつつある。しかしながら、日本は基礎分野での論文は世界でも評価されているが臨床分野での論文が少ない、優秀な基礎技術を持ちながら

医療機器の審査迅速化アクションプログラム 平成20年12月11日

新医療機器の承認までの期間を19か月(開発期間12か月と審査期間7か月)短縮することを目指す(平成21年度から5年間) → デバイスラグの解消

図 2 医療機器の審査迅速化アクションプログラム概要

表 1 審査期間目標値について

行政側、申請者側双方の改善努力により、以下のとおり、総審査期間を短縮する。

新 規 目 標：総審査期間（中央値）による設定（単位：月、承認コホート）

			実績	平成 21 年度	平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度
新医療機器	通常	総審査期間	21 月程度	21	21	20	17	14
		行政側期間	8 月程度	8	8	8	7	7
		申請者側期間	14 月程度	14	14	12	10	7
	優先	総審査期間	16 月程度	16	16	15	13	10
		行政側期間	9 月程度	8	8	7	7	6
		申請者側期間	9 月程度	9	9	8	6	4
改良医療機器	臨床あり	総審査期間	16 月程度	16	16	14	12	10
		行政側期間	9 月程度	8	8	7	7	6
		申請者側期間	7 月程度	7	7	6	5	4
	臨床なし	総審査期間	11 月程度	11	11	10	9	6
		行政側期間	6 月程度	6	6	6	5	4
		申請者側期間	5 月程度	5	5	5	4	2
後発医療機器 (+基準あり)		総審査期間	8 月程度	8	6	5	4	4
		行政側期間	5 月程度	5	4	4	3	3
		申請者側期間	3 月程度	3	2	1	1	1

- 審査期間の算定は、従来どおり、平成 16 年度（機構創設年度）以降の申請品目について、各年度ごとに、当該年度に承認された品目の承認までの期間とする。
- 新医療機器については、企業側の各回答期限は原則として 6 ヶ月以内とする。要請により 1 回に限り 6 ヶ月を限度に延長ができる。回答期限を越えても回答ができない場合は、取下げを行うものとする。その場合の審査の継続は再申請によることとする。
- 指摘事項に対するすべての回答が提出された時点で審査側期間が再開する。
- 申請者側期間は、行政側及び申請者側の努力と責任によるものである。行政側及び申請者側は、申請者側期間の目標参考値を達成するため、双方最善の努力を行う。

実用化につなげられない等の問題も指摘されているところである。医療機器の開発に係る課題は未だ解決されているとは言えない。

そのような状況のなか、医療機器を取り巻く審査環境は大きな転換期を迎えている。近年ではレギュラトリーサイエンスを推進する動きが活発になっており、PMDAにおいてはレギュラトリーサイエンスの考え方を構築しつつ、業務を遂行することが求められている。革新的医療機器を開発するには、安全性及び有効性を評価する手法から考えていく必要がある場合もある。今後、開発されるであろう医療機器、医療技術情報をもとに、そのような製品を開発する場合の評価手法を開発の早い段階から専門家と議論をしておくことは、よりよい機器をより早く医療現場へ提供するというPMDAのミッションに照らして、重要なことはいくまでもない。PMDAは2012年より科学委員会を設置したほか、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（平成24年度厚生労働省予算事業）において、大学、研究機関の専門家等との人材交流等を通して、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の実用化を促進するとともに、人材育成を行っている。また、製品毎に開発初期段階から薬事法や開発のストラテジーについて、薬事承認を見据えた出口目線で相談する薬事戦略相談を、2011年7月よりPMDAの新規事業として開始し、相談件数がこの2年半で大きく増加して多くのベンチャー企業やアカデミアに利用されてきている。

さらに、薬事法の改正も計画されている。今回の改正では、医薬品、医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保を図るため、添付文書の届出義務の創設等の安全対策の強化、医療機器の特性を踏まえた規制の構築、再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築等の所要の改正を行うとされている。当改正により、安全性を確保しつつ、医療機器の開

発がより促進することを期待する。

革新的医療機器が日本から創出される環境が整うことは、国民の健康維持のため、医療従事者のため、研究者のため、開発企業のためにも重要なことは言うまでもない。これは、PMDAの努力だけで達成されるものではなく、関連分野すべての関係者による問題認識と協力が必要となるものである。PMDAは、今後も厚生労働省、学会、産業界との連携を保ちつつ、国民医療の向上に尽力していきたいと考えている。

* 新医療機器、改良医療機器、後発医療機器の定義は以下のとおり（平成21年3月27日 薬食発第0327003号「薬事法関係手数料の一部を改正する政令の施行について」より）

●新医療機器等

既に製造販売の承認を与えられている医療機器（法第14条の4第1項第1号及び第2号に規定する再審査期間を経過していないものを除く。以下この通知において「既承認医療機器」という。）と構造、使用方法、効能、効果又は性能が明らかに異なる医療機器

●改良医療機器

「新医療機器等」又は「後発医療機器」のいずれにも該当しない医療機器

●後発医療機器

既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果及び性能が同一性を有すると認められる医療機器

本論文は、第22回日本歯科医学会総会分科会プログラム シンポジウム「新しい医療機器を現場に届けるには」（平成24年11月9日）（日本レーザー歯学会企画）での講演内容を誌上再現したものである。