

## 提 言

日本における医療機器規制の問題点とその解決に向けて

2011年7月

米国医療機器・IVD工業会（AMDD）

薬事・品質保証委員会（RAQA Committee）

リーダーシップチーム

# 目 次

|                         |    |
|-------------------------|----|
| エグゼクティブ サマリー.....       | 1  |
| はじめに.....               | 2  |
| 1. 設計・リスクマネジメント.....    | 4  |
| 2. 品質管理システム (QMS) ..... | 8  |
| 3. ソフトウェア・IT .....      | 13 |
| 4. 臨床試験.....            | 16 |
| 5. 市販前審査.....           | 22 |
| 6. 市販後安全管理 (GVP) .....  | 35 |
| 7. 業態.....              | 40 |
| 終わりに.....               | 46 |
| 執筆者一覧.....              | 48 |

## エグゼクティブ サマリー

### 医療機器（体外診断用検査機器を含む）の薬事法改正に係る提言

#### 薬事法全体にかかる提案

- 薬事法各条文の記載内容を「医薬品、医薬部外品及び化粧品」と「医療機器」に分割
- ISO 13485 の内容を変更することなく適用

#### 個別事項に関する提案

##### 法第 1 条（目的）

- 医療機器の「迅速導入」と「国民の健康に資するため」という視点を追加
- 「有効性」という用語は医薬品を連想させるので「性能」に変更

##### 法第 12 条の 2（許可の基準）

- 品質と安全性の確保は表裏一体であるため GVP/GQP を統合

##### 法第 13 条（製造業の許可） 法第 13 条の 3（外国製造業者の認定）

- 国内、海外によらず、QMS を必須条件とすることにより、製造業者の許可・認定を登録制に移行

##### 法第 14 条（製造販売の承認）

- 現状の「一品目」の概念を拡大し、医療機器の原理ごとに承認・認証を取得できる仕組みを構築
- 同時に、医薬品のように機器を「特定」する審査を改め、設計管理からの必要最小限の資料での評価手法を導入（リーストバーデンサムアプローチ）
- 「品目ごと」の QMS 調査に替えて、QMS を適正に維持管理（特に設計管理部分）することにより、一部変更承認申請の不要範囲を拡大させ、改善改良をタイムリーに実施
- GCP、GLP 以外の信頼性調査は、QMS の設計管理との二重規制となるため廃止

##### 法 23 条の 2（指定管理医療機器等の製造販売の認証）

- リスクの低い品目（後発医療機器に相当）の審査を QMS 調査と共に登録（第三者）認証機関へ委託

##### 法第 63 条の 2（添付文書等の記載事項）

- 使用者の視点に立脚した添付文書制度の導入（例：インターネットを利用した電子ファイルでの供給、取扱説明書による代替）

## はじめに

現薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）は、昭和 33 年（1958 年）の社会保障及び国民保健の向上に寄与する制度として制定された国民健康保険制度とほぼ時を同じくして、医薬品の品質と有効性の担保、販売規制を主たる目的として制定された。

後に、医療機器についても、当初は「医療用具」として、医薬部外品、化粧品と同様、医薬品規制を準用する形で規制の対象となり、性格の異なる医薬品と医療機器の規制が混在したまま現在に至っている。

医療機器には、メス、ピンセットから画像診断装置、体内植込み機器など多種多様な製品があり、本来は医師等の医療従事者が患者の治療及び診断を行うための「道具」として進化してきたものである。医薬品がその有効成分の生体内での反応（効能効果）とその結果及ぼされる意図しない作用（副作用）に着目し開発され、より優れた新たな有効成分の開発（自然科学的アプローチ）を中心に行うのに対して、医療機器は、使用目的（開発コンセプト）に基づき設計評価され、それを臨床の現場で医療従事者が使用することにより得られたフィードバックをもとに、継続的に改善改良を続けながら医療の現場に提供（応用科学的アプローチ）されるものである。その改善改良は、機器そのものの品質及び安全性から使用者の使い勝手まで広い範囲に渡り行われており、医療従事者と開発企業との密接な協働の上に成り立っている。

また、医療機器の安全性確保も、開発や改善改良と同様、企業のみで確保できるものではなく、使用者である医学会を含めた市販後安全体制が必要であり、現状の市販前審査制度の強化のみで安全性を確保する試みは、医療機器を用いた医学の発達及び国民の先進的あるいは適切な医療技術へのアクセスを阻害している。

そこで、米国医療機器・IVD 工業会（以下、AMDD）薬事・品質保証委員会（RAQA Committee）は、現行薬事法が医療機器の品質及び安全性を確保する上でどのような障害をもたらしているかを、要因分析手法により分析し、新たな医療機器規制のあり方について具体的方策を提言することとした。

現行薬事法により、医療機器が設計され開発段階を経て、承認申請・審査され厚生労働大臣の承認を受けて上市される過程には様々な規制がかけられている。その各段階の課題を図 1 の 7 つの領域（設計・リスクマネジメント、品質管理システム（QMS）、ソフトウェア・IT、臨床試験、市販前審査、市販後安全管理（GVP）、及び業態）に分類して分析した。

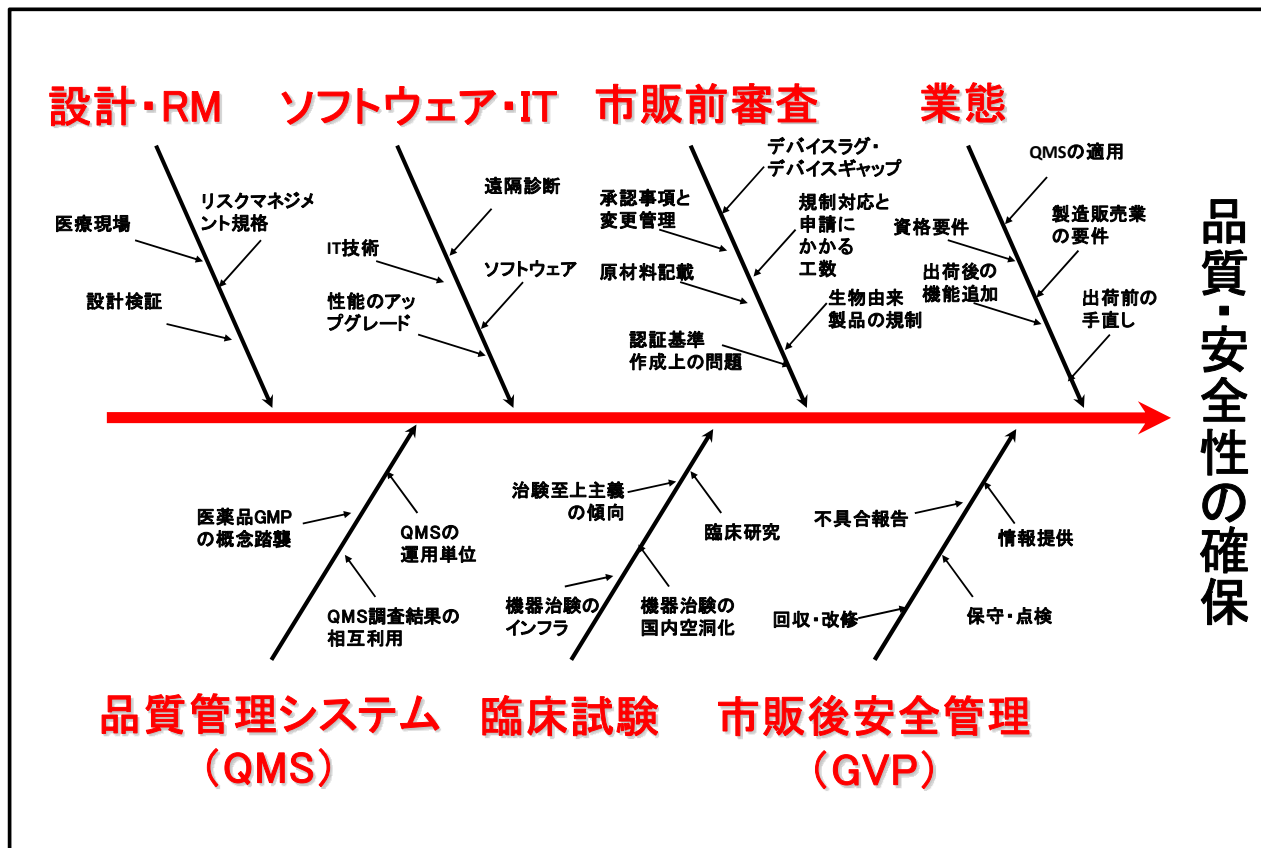


図1 医療機器規制の課題分析

次ページ以降、各段階にかかる規制の問題点とそれらを解決するための提言を、各章に分けて述べることにする。また、各章中の Fish Bone Chart では、問題点を黒丸で、提言を青矢印で列記した。

# 1. 設計・リスクマネジメント

医療機器の「品質」及び「安全性」の確保に最も重要な要素の一つは、「設計」と「リスクマネジメント」である。

医療機器は **intended use/purpose**（意図する使用／目的）をまず定め、そこから設計が始まる。換言すれば「使用されること」「使用者の存在」を前提として設計が行われる。つまり、医師等の医療従事者のその治療・診断のニーズが設計に対して重要なインプット項目であり、また、設計評価のプロセスにおいても医療従事者からのフィードバックが重要である。言わば「医療機器は医療現場から生まれる」と言っても過言ではない。また、市販後においても、医療現場からの安全性情報などのフィードバックが医療機器の安全性をより向上させ、性能を十分に発揮させるために必須であり、これらの情報を医療機器の改善改良の材料として迅速に反映していくことが重要である。

医療機器は医療従事者によって使用されることでその性能が発揮されることから、医療機器の設計プロセスにおいては、使用者の介在によって発生する、もしくは、患者にもたらされる使用目的以外の意図しない危害について、「リスクマネジメント手法」によりハザードを特定し、起り得るリスクを推定し、そのリスクの発生頻度とそのもたらされる危害の重篤性の観点から、**FMEA**（**Failure Mode and Effect Analysis**; 故障モード影響分析）等のリスク分析手法によりリスクを評価し、それぞれのリスクに関しての対応策を検討し、そのリスクを容認可能なレベルまで下げる（リスク低減措置）よう製品設計を行っている。

## 1) 設計・リスクマネジメントに関する問題点

### (1) 医療現場・設計検証

#### ① 開発プロセスにおける医療現場の参画の環境と法規制

現政権における「新成長戦略実現会議」の設置(平成 22 年 9 月 7 日閣議決定)に基づき、「日本発」の革新的医薬品・医療機器の実用化に向けた医療研究開発の推進を始め、医療分野における新成長戦略に関連する事項の実現に向け、官民メンバーを含む組織として設置された「医療イノベーション推進室」により、産学官が一体となった研究開発の基礎から実用化まで切れ目ない研究開発費の投入や研究基盤の整備が開始されている。

医療機器は改善改良を旨とし臨床で使用されて初めて性能を発揮するため、市販前に「治験」以外の方法で臨床での性能を評価する法的枠組みがあればタイムリーな改善に寄与すると考えられるが、現状ではそのような開発スピードを維持する規制は存在しない。また、市販前審査で必要とされる評価資料は、最終製品の実生産を前提とした製造プロセスバリデーションを含むため、承認申請のタイミングが継続的な製品開発や改善改良を進めることを阻害している。

## ②審査担当者の設計プロセス経験

ISO 13485 の「製品実現」には、医療機器を設計し、必要な評価、検証を行う一連のプロセスが規定されている。特に、設計・開発へのインプットとして求められている、

- a) 意図した用途に対応する機能、性能及び安全上の要求事項
- b) 適用される法令・規制要求事項
- c) 適用可能な場合は、以前の類似した設計から得られた情報
- d) 設計・開発に不可欠なその他の要求事項
- e) リスクマネジメントのアウトプット

の項目について、実際にこのプロセスを経験することは、市販前審査で審査・確認すべきポイントを適切に把握する助けになると考えられるが、現状での独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）審査部での審査担当者にはこれらのプロセスを実際に経験した方は少ないと考えられる。

## (2) リスクマネジメント規格：ISO 14971 の概念の導入

医薬品のリスクマネジメント手法として Pharmacovigilance や Pharmacoepidemiologic Assessment が挙げられるように、医療機器においては、国際規格である ISO 14971 (Medical devices – Application of risk management to medical devices) が制定されており、QMS (ISO 13485) の医療機器の設計開発（製品実現）を実践する中でその実施が求められている。

医薬品においては、市販前の非臨床試験及び厳格な臨床試験実施要綱（プロトコル）により実施された市販前臨床試験（治験）からのインプットと、市販後の医薬品を適用される患者から収集される疫学的及び市販後の安全性に関する様々な情報の有効活用によってリスクアセスメントが行われているが、医療機器の場合には、医療機器の設計プロセスにおいて意図する使用目的により及ぼされる副次的危害の他に、その医療機器を使用する医療従事者及び広く医療環境に含まれるすべての要素に関連して検討すべきリスクファクターが存在する。

これらのリスクに関して適切なリスク低減が実施されていることは、製造物責任法（PL法）等により設計開発を行う企業に責を負うべき案件であり、承認審査等の市販前審査の対象とすべきではないが、現状は市販前申請資料として要求されている。

## 2) 問題点に対する提言

### (1) 医療現場・設計検証

#### ① 開発プロセスにおける医療現場の参画の環境と法規制整備

日本発の革新的医療機器創出を掲げる「医療イノベーション推進室」の今後の「司令塔」としての役割には大いに期待を寄せるものである。しかしながら、その活動のゴールは、「10

～20年後、更には50年後の革新的医療機器の創出」を掲げていることから、短期的には、設計開発に対して医療機器の特性に合わせた継続的改善改良を迅速に進める「市販前審査」のあり方を検討することがまず重要である（具体的提案は、「5.市販前審査」の項で詳述）。

また、臨床での市販前評価のあり方についても、「治験」以外での性能評価系として臨床の現場の参画が可能な法的枠組みの検討も必要である。

## ② 審査担当者の設計プロセス経験

医療機器の工業会や他の工業会でモノ作り（製品の設計開発）のプロセスを経験している方を審査担当者として登用することやこれらの工業会との人的交流が一つの解決策となりえる。また、設計プロセスに関して「実学」としての教育プログラムの導入などを検討して、設計プロセスで産出されたデータ等が市販前審査資料として適切に評価されることへの理解が深まることにより、設計プロセスに含まれない過剰、もしくは的外れと考えられる評価項目の要求などが起らないようにすることが必要である。

これらの対応により、「リストバーデンサムアプローチ」が実現可能となる。

## (2) リスクマネジメント規格：ISO 14971 の概念の導入

QMS 適合性調査の対象として、ISO 14971 を国際的な運用に整合させ、設計管理プロセスにおいて適切に ISO 14971 に基づいたリスクマネジメントが実施され、また、製品ライフサイクル期間中、継続的な市販後情報のインプット（品質情報や GVP 等）からリスクマネジメントが適切に維持管理されていることを確認することが、製品性能、安全性の担保の観点から重要である。

以上、医療機器の設計・リスクマネジメントを巡る現状の問題点とその解決に向けた提言をまとめると図 2 のようになる。

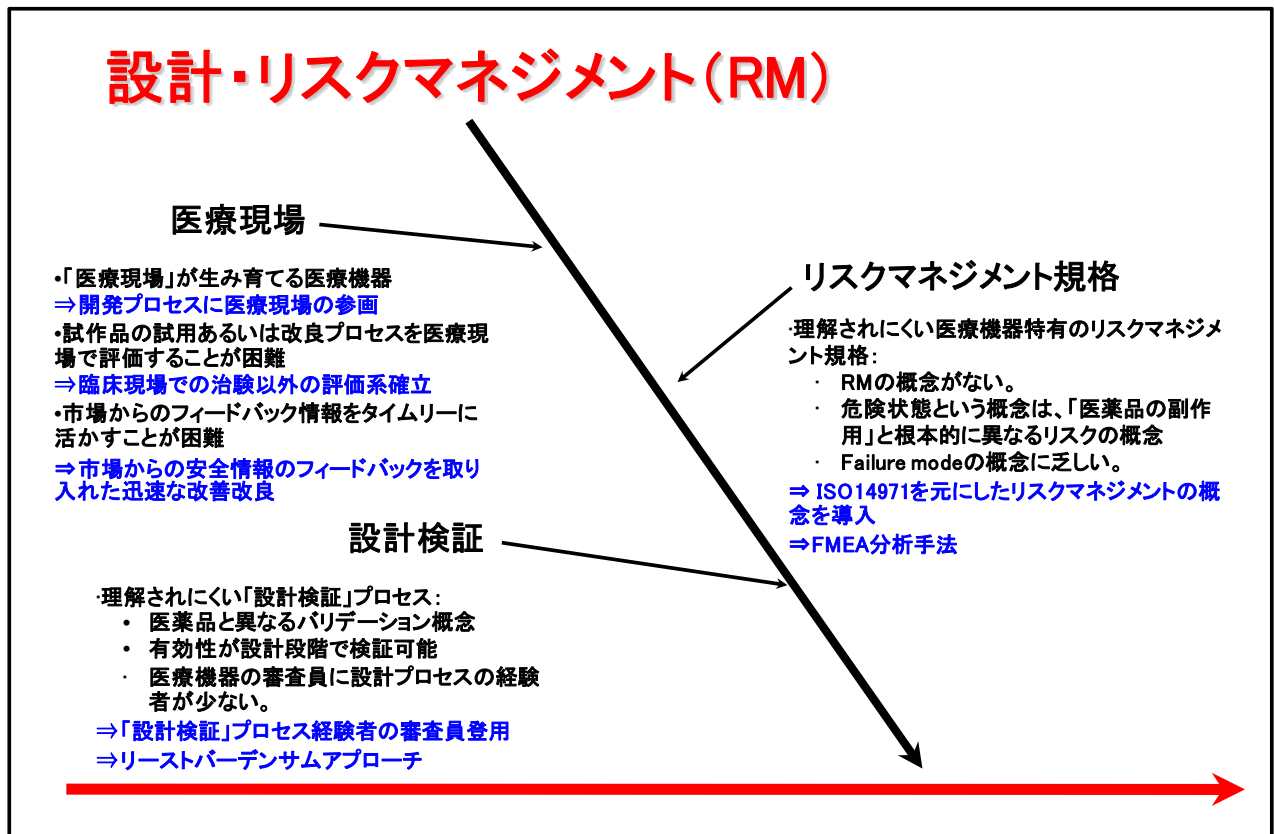


図2 医療機器の設計・リスクマネジメントを巡る問題点と提言

**提言のまとめ：**「物質」あるいは「作用機序」を“マイクロ”の視点で審査する医薬品のアプローチから、「設計管理プロセス」が適切に機能しているかを“マクロ”の視点から審査する医療機器独自の審査アプローチへの転換が必要である。

## 2. 品質管理システム (QMS) <sup>1</sup>

QMSは医療用具 GMP<sup>2</sup>、GMPI<sup>3</sup>、及び医薬品の製品個別の品質保証の考え方 (GMP 規制) とは異なる品質保証思想である。平成 17 年 (2005 年) 施行の改正薬事法により「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (以下、QMS 省令)」に従った品質マネジメントシステムを運用することになり、これまで国内製造業では医療用具 GMP、輸入販売業においては医療用具 GMPI での運用がなされていたところを、規制の一元化が図られた。医療用具 GMP 及び GMPI では、製品の品質及び安全性の保証を「製品標準書」で規定した製造・検査プロセスを実施し、出荷検査において製品の適合性確認に重点を置く等、現行の医薬品 GMP<sup>4</sup>と同様な考え方であった。一方、現行の QMS 省令では製品の品質及び安全性を設計・製造プロセスで評価し、各種バリデーションによりその評価手法の妥当性を検証したのち、バリデーションによりもたらされた各管理項目を確認することで品質を保証する手法である。これは、海外で広く認められている医療機器の品質保証のための国際規格「ISO 13485:2003<sup>5</sup> Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes (医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項) (以下、ISO 13485)」に準拠し、国際整合を目指した内容ではある。しかしながら、本邦での QMS の運用は、改正前の薬事法における製造管理及び品質管理の考え方が踏襲され、マネジメントの運営主体とはそぐわない細分化された業態 (製造所の住所単位) に適用し、「システム」として監視すべきところを個別の市販前審査に付随した製品個別の QMS 調査 (査察) という日本独自の考え方・運用方法がなされている。本来の ISO 13485 は、現行医薬品 GMP の運用とは異なり、設計開発の管理 (設計管理・設計検証・設計バリデーション) や、品質保証の仕方などの点で根本的に思想を異にする品質システム概念である。

### 1) QMS に関する問題点

平成 17 年(2005 年)の薬事法改正において、製造・品質管理にかかる規制項目として GMP・GMPI から QMS (品質管理システム) に転換しているが、欧米等の Global Standard としての ISO 13485 の適用・運用・監査手法等において次のような実質的な問題がある。

<sup>1</sup>QMS:Quality Management System の略、品質に関して組織を指揮し、管理するためのマネジメントシステム (JIS Q 9000:2006 より) をいう、ここでは医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準として“QMS”を指している。[医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令、平成 16 年 (2004 年)12 月 17 日厚生労働省令第 169 号]

<sup>2</sup>医療用具 GMP (Good Manufacturing Practice の略) : 医療用具の製造管理及び品質管理規則、平成 7 年 (1995 年) 6 月 26 日厚生省令第 40 号

<sup>3</sup>医療用具 GMPI (Good Manufacturing Practice by Import の略) : 医療用具の輸入販売管理及び品質管理規則、平成 11 年 (1999 年) 6 月 2 日厚生省令第 63 号

<sup>4</sup>医薬品 GMP、医薬品製造業に必要な、製造管理及び品質管理の基準であり、医療機器の製造管理及び製造管理である QMS とは異なる管理基準である。[医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令、平成 16 年 (2004 年)12 月 24 日厚生労働省令第 179 号]

<sup>5</sup>医療機器の品質保証のための国際規格であり、ISO 9001 の一部の要求事項を省略し、医療機器に関する固有の要求事項を付加したものである。

### (1) QMS 運用単位の考え方

本邦の QMS 規制は、QMS 省令が準拠している ISO 13485 のように、製品実現のための設計開発から市販後までの一連のプロセスを一つのシステムとして運用するのではなく、製造場所単位での運用が要求されている。具体的には「委託先滅菌施設」、「設計開発施設」、「試験施設」の所在地が異なる場合は、個々に調査が行われている。つまり、QMS 調査は ISO 13485 のようなシステム単位の審査（調査）ではなくプロセスごとに分断されて行われている。

### (2) 承認・認証申請審査時における品目審査と QMS 調査の課題

相互に関連するプロセスを一つのシステムとして明確にし、理解し、運営管理することの基準である QMS : ISO 13485 と個別製品ごとの製造・品質に係る管理を行う基準である医薬品 GMP とは品質管理のアプローチに相容れないものがある。それにもかかわらず、QMS 省令では製品のみでの品質確保のための医薬品 GMP の概念が踏襲され、品目ごとの QMS 調査が行われている。平成 23 年（2011 年）4 月 1 日付け薬食監麻発 0401 第 7 号、薬食機発 0401 第 2 号「QMS 適合性調査申請の取り扱いについて」より、弾力的運用がされることとなったが、承認・認証申請時の品目ごとの QMS 調査制度は依然として残っている。

### (3) 過去に実施された QMS 調査結果の完全相互利用への課題

海外では第三者認証機関が ISO 13485 の審査を行っているが、QMS 省令での QMS 調査は医療機器のクラス分類別に、調査権者が PMDA、都道府県あるいは登録認証機関と三者に分かれ審査がされている。これによりクラス分類の異なる製品を製造している施設では、品目ごとの申請の都度、異なる調査権者から年に何度も QMS 調査を受けることになり、審査側及び被審査側共に多大な負担となっている。特に審査員数が限られている PMDA は、比較的高いリスクの高いクラスⅢ以上の医療機器に特化した適合性調査を担当しているが、海外製造所での現地での調査実施比率は相対的にリスクが低いとされている認証品目に比較して非常に低いのが実状である。

QMS は、医療機器の品質を担保する上で基幹となる枠組みであることから、人体に対するリスクの存在が明らかとなっていない新医療機器等においては、市販前審査と並行して QMS の運用状況を実地で確認する必要があると考えられるが、PMDA 内のリソースの制限から十分な調査が実施できないのが現実である。平成 23 年(2011 年)4 月 1 日付け薬食監麻発 0401 第 12 号、薬食機発 0401 第 7 号「QMS 調査及びサーベイランス調査における調査結果の相互活用について」より、各調査権者による調査結果の相互活用ができることになったが、システム監査目的と品目固有の QMS 調査、更にはサーベイランス調査がそれぞれ果たすべき

役割を明確化し、各調査結果の中で共有できる部分と個々の調査で実施しなければならない部分とを明確化し、調査効率を上げ、調査結果の効果的相互利用についてのさらなる根本的対応が必要である。

## 2) 問題点に対する提言

### (1) QMS 運用単位の考え方

QMS 適合性調査の対象は、ISO 13485 の基本思想どおり、QMS を運用している主体である「Manufacturer<sup>6</sup>（製造業者）」とすべきである。QMS 適合性調査は、この運用体において、顧客要求事項及び関連するサービスに適用される規制要求事項を一貫して満たす医療機器を提供する能力を持つことを確認することにある。製造販売業者は製品を市場に導入するに当たりその適合性を確認することを要求事項とする。また、QMS 調査に関しての調査権者の調査実施要領・資格（ISO 13485 では「力量：Competency」と呼ぶ）は、国際的適用規格である ISO 17021<sup>7</sup>の要求事項を満たすものと規定することで、調査権者間のばらつきを廃止すること、及び、調査結果の完全相互受入れが可能となり、第三者認証機関（現状の認証審査を実施している「登録認証機関」とは異なる。ISO 17021 で QMS 適合確認が実施可能な組織を指す）の QMS 審査（調査）結果のより有効的活用が実現できる。

### (2) 承認・認証申請審査時における品目審査と QMS 調査の分離

品目の承認・認証申請時には、当該品目を製造する製造所における上記の ISO 17021 に基づく審査機関で確認された QMS の確認証憑（具体的には ISO 13485 の適合認定証：Certificate）を申請書に添付することで、QMS 適合性を確認することとする。ただし、新医療機器等で、品目承認申請時に製造工程を実地で確認しなければ製品の性能及び安全性が審査できないようなリスクの蓋然性が確立されていない品目のみ QMS 調査を承認審査の中で実施する。このように、品目審査と QMS 調査（審査）を分離して扱うことにより、広く ISO 17021 に適合する審査機関を QMS 適合性調査のリソースとして確保可能となり、また、医療機器の製造販売業者・製造業者においては、調査権者ごとに重複する QMS 調査を受ける煩雑性と負担の軽減が実現する。同時に PMDA における限られた審査員のリソースをリスクの蓋然性の高い品目の承認審査における品質・安全性の確認に充当することも可能となる。

### (3) 過去に実施された QMS 調査結果の完全相互利用

ISO 17021 に適合する審査機関による QMS 適合性調査結果の完全相互認証を制度化し、

<sup>6</sup>ISO 13485 における「Organization」に相当

<sup>7</sup>ISO 17021: Requirements for bodies providing audit and certification of management systems(適合性評価—マネジメントシステムの審査及び認証を行う機関に対する要求事項)

QMS 適合性が確認されている製造業者であれば承認・認証申請時の「品目ごとの QMS 調査」という都度の調査を不要とする。第三者認証機関の QMS 審査（調査）のより有効的活用を行う。

これら国際規格 ISO 13485 との不整合である仕組みを撤廃し、GMP 規制概念を脱却し、海外に遅れをとらない国際統合化された国際標準の法運用体系の確立が必要である。

以上、医療機器の品質管理システム（QMS）を巡る現状の問題点とその解決に向けた提言をまとめると図 3 のようになる。

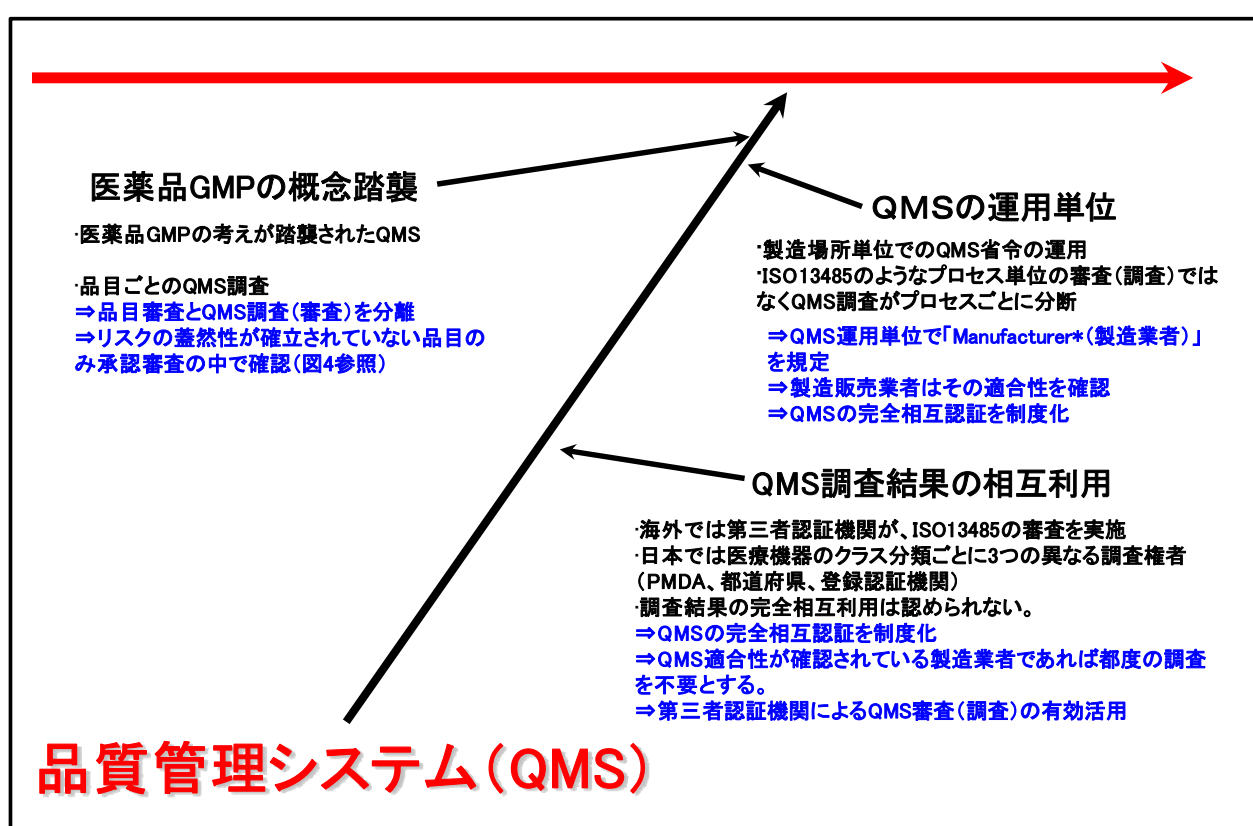


図 3 医療機器の品質マネジメントシステム（QMS）を巡る問題点と提言

\* ISO 13485 における「Organization」に相当

国際規格 ISO 13485 との不整合のある仕組みを撤廃し、また、GMP 規制概念から脱却し、国際統合化された国際標準の法運用体系を確立することが重要である。

承認審査は QMS と共に運用することによってより効率化され、同時に安全性の向上を促す。2011 年 7 月 12 日に開催された第 9 回医療機器薬事規制に係る定期意見交換会席上において、QMS 調査と承認審査プロセスに関する新たな提案として図 4 を提出した。

# QMS調査スキームに関する新たな提案

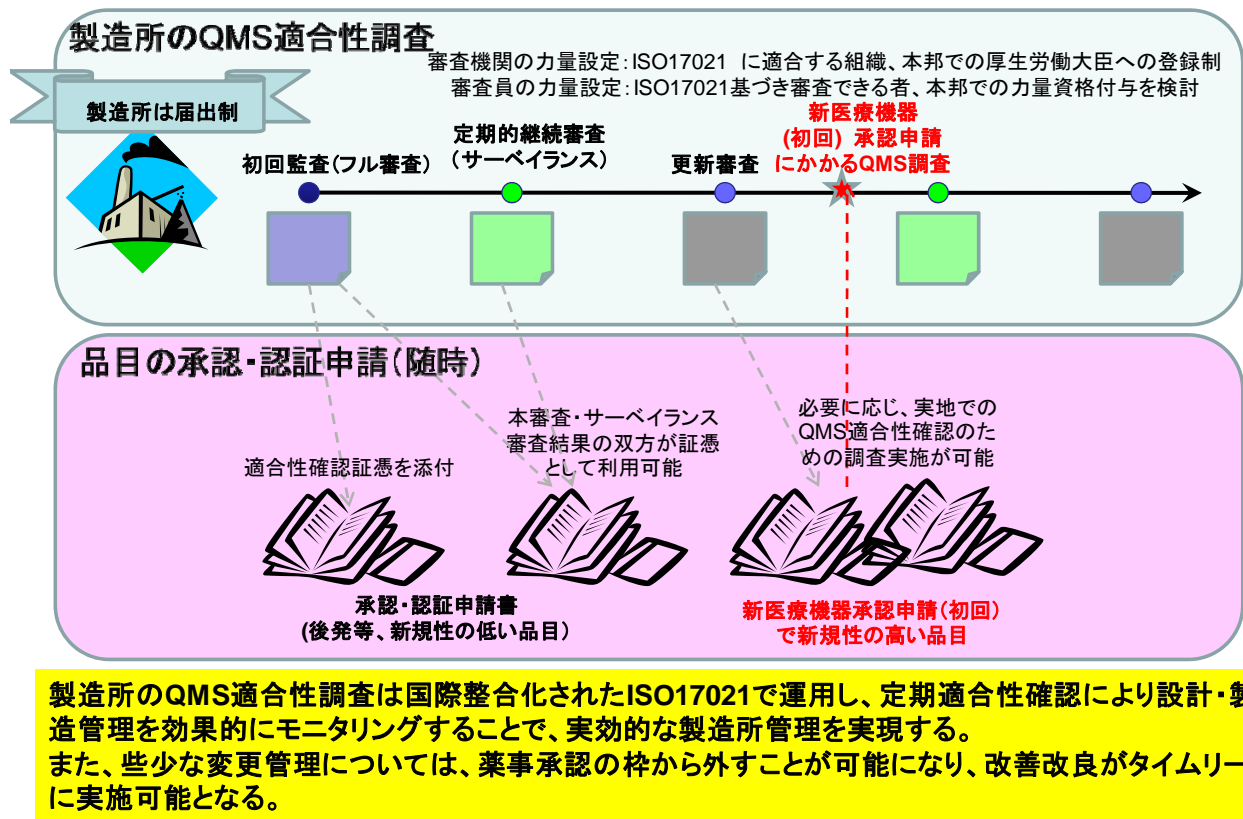


図4 QMS調査と承認審査プロセスに関する新たな提言

(第9回 医療機器薬事規制に係る定期意見交換会 AMDD 提出資料より)

**提言のまとめ:** 製造所のQMS適合性調査は国際統合化されたISO 17021で運用し、定期適合性確認により設計・製造管理を効果的にモニタリングすることで、実効的な製造所管理を実現する。また、些少な変更管理については、薬事承認の枠から外すことが可能になり、改善改良がタイムリーに実施可能となる。

### 3. ソフトウェア・IT

現行の薬事法は昭和 35 年（1960 年）に施行されたが、その当時はまだ医療機器もアナログ全盛であり、今日のように医療分野でも広く IT 技術の恩恵を享受することにより、遠隔操作での外科手術や高度に画像処理された 3D 診断、遠隔画像診断などは想像もできない状況下であった。

その後、医療機器分野では安全性強化、国際整合、第三者認証制度導入など、平成 17 年（2005）には改正薬事法が施行された。その頃までに、海外では 1994 年の欧州連合（以下、EU）を皮切りに、米国（1998 年）、カナダ（1999 年）、豪州（2005 年）と GHTF<sup>8</sup>主要国でのソフトウェア自体に関する対応規制が始まっていたにもかかわらず、この改正でも、ソフトウェアは PC あるいはワークステーションにインストールされた状態でしか、承認・認証が得られないという旧態依然としたソフトウェア規制の枠組みは変わらなかった。

今日、医療機器における IT 戦略は、医療機関の効率化、患者への情報提供、医療機器市場の伸び、IT 産業との密接な関連を考慮し、非常に重要なテーマとなっている。医療安全のための規制は最低限必要ではあるが、過度な規制で日本だけ医療機器産業育成にブレーキがかかってはならない。

#### 1) ソフトウェア・IT に関する問題点

##### (1) ソフトウェア単体での薬事法上の取扱い

海外において単独で医療機器として承認されているアプリケーションソフトウェアを国内で上市しようとする場合、そのソフトウェアをインストールする機器を含めないと承認あるいは認証を取得できない。ソフトウェアのみの販売ができない。

##### (2) 性能アップグレードに関するルール

ソフトウェアのインストールは製造行為とみなされるため一般製造業で行うべきとの解釈は、一般市民がごく日常的にソフトウェアを購入し自らインストールを行っている実情とかけ離れたものである。また、インターネットを通じてのソフトウェアのダウンロード販売は医療機器以外の分野では日常的になっており、海外では医療機器ソフトもその対象となるものもある<sup>9</sup>が、国内では対応できない。

##### (3) 汎用 IT クライアントの薬事法上の取扱い

遠隔診断を含め「画像診断」を行う画像表示機器が医療機器でなくてはならないとの解釈

<sup>8</sup>Global Harmonization Task Force

<sup>9</sup>例示：人工呼吸器の呼吸同調モードを追加するソフトウェアの追加変更は、米国においてはインターネットを介して医療機関の機器へのインストール販売が行われているが、本邦においては特殊な記憶媒体に記録した上で一部変更承認を取得しなければ対応できない。

がなされている。国内あるいは海外の専門医がいない医療機関からの画像診断を依頼される場合、あるいは逆に国内から海外の専門医に依頼する場合、診断に使用する画像情報を取り扱う表示装置は、医療機器として承認・認証取得あるいは届出されたものではないとの解釈がなされている。しかしながら、現在の IT 技術の進歩においては、汎用性のある IT クライアント（スマートフォン、タブレット型コンピュータ（端末））であってもこれらの機能を具備することは技術的に可能であり、現行法での規制対象となる「医療機器」の枠組みを再検討する時期に近づいてきている。

#### (4) 医療機器と一般電子機器との境界線

IT 技術の進歩によって、医療機器と一般機器との明確な区分けが無くなりつつあり、画像表示機器の用途も、電子カルテ機能の一部として患者とのコミュニケーション手段として各種撮影画像を表示させたり、タブレット型コンピュータで画像を読み出せたりと、機器そのものを診断に使用しなければ一般機器、診断に使用すれば医療機器といった、現状の使用環境に即さないルール（規制）となっている。

### 2) 問題点に対する提言

#### (1) ソフトウェア単体での薬事法上の取扱い

インストールする機器の仕様を特定することで、単独ソフトウェア自体の承認または認証を取得できるようにし、インストールする機器は承認または認証の範囲から外す。これにより、IT 技術の進歩に伴いソフトウェアがインストールされる機器自体を限定することが極めて難しくなりつつあることへの対応も可能となる。

#### (2) 性能アップグレードに関するルール

ソフトウェアのインストールはもはや特殊技能及び特殊機器を必要とする行為ではないため、汎用 IT 機器へのインストールを製造行為と位置付ける必要はない。医療機関における IT 環境下での設置は、製造販売業者の責任のもとで、業に関係なく使用者でも可能とすることができるようにする。インストールは媒体からでもインターネットからでも可能とする。

#### (3) 汎用 IT クライアントの薬事法上の取扱い

画像診断を遠隔で行う場合、その診断を行う医師の判断で医療機器でない表示装置を使っても良いこととする。

#### (4) 医療機器と一般電子機器との境界線

医療機器と IT 機器とが明確に分離できない現状を踏まえ、一定の仕様を満たすことを条件に画像表示装置は医療機器・非医療機器如何を問わず医師の判断で使用可能とする。

以上、医療機器のソフトウェア・IT を巡る現状の問題点とその解決に向けた提言をまとめると図 5 のようになる。

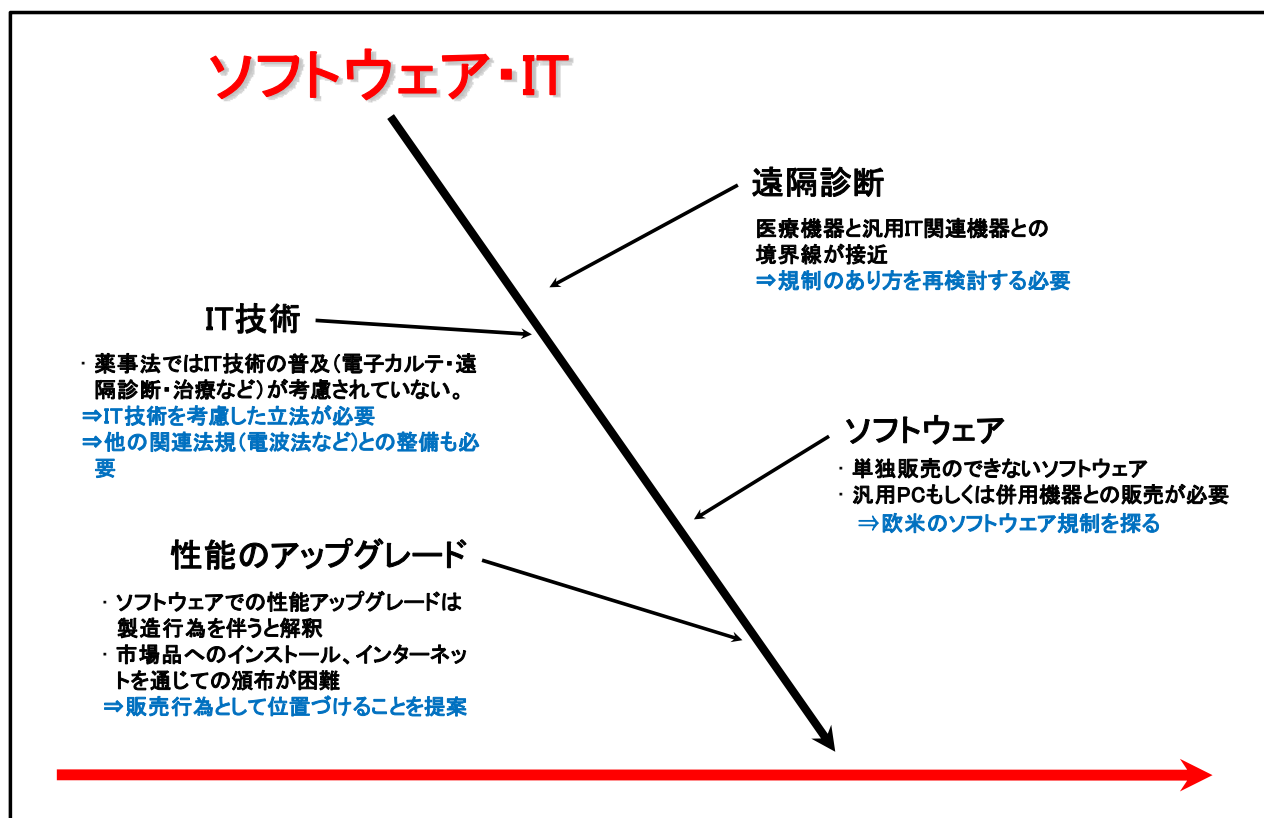


図 5 医療機器のソフトウェア・IT を巡る問題点と提言

**提言のまとめ：**今日、IT 技術は目覚ましい進歩を遂げつつあり、それにより疾病の診断や治療のスピードを上げるとともに精度を飛躍的に高めることができる。その IT 技術による利益を、患者や医療従事者が十分に享受できる法体系・規制が求められている。

## 4. 臨床試験

臨床試験は、評価対象の有効性（医療機器の場合「性能」と考える）と安全性を確認するために実施される。医療機器の承認申請に臨床試験データが必要か否かは、平成20年（2008年）8月4日薬食機発第0804001号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」により判断する。その記載を一部抜粋すれば、『医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験の実施が必要となり（以下、略）』とある。つまり、医療機器は、すでにある臨床試験や適切な性能試験あるいはその他の非臨床試験あるいは文献等では評価できない場合に実施すべき、と解釈される。

これは、臨床評価<sup>10</sup>という考え方であり、医療機器でこれが取り入れられる理由は、医薬品と医療機器ではその特性や臨床試験が与える意義が異なるからである。

ほとんどの医療機器の性能は機器そのものの有効性という概念ではなく治療方法の有効性であり、医薬品のように医薬品自体が有効性を有するという点とは根本的に異なる。植込み機器はそれ自体が治療方法といえるが、その有効性と安全性は使用者（術者）に依存している。ここで、医薬品と医療機器の特性について言及する。

一般的な医薬品は、服用か注射等の非経口投与かにより効力発揮の時期と吸収の仕方に違いはあるものの、血流を介して全身を循環し、組織・細胞・分子レベルで代謝され体外に排泄される。代謝の速度を制御しある程度の薬効を持続させるが、時に代謝産物が目的の効力を発揮することもあり、医薬品の作用機序は複雑である。体内というブラックボックスの中を循環し代謝によりその姿を変える医薬品は、更に個体差によりその反応（効果や副作用）の仕方が異なり、従ってヒトにより試験することが必須である。

一方、医療機器は特殊な例<sup>11</sup>を除きその姿は一定であり、作用の仕方も機械的、電気的あるいは物理化学的な作用であり、使用方法と併せて評価される。更に、医療機器を効果的かつ安全に使用するには、使用者の経験や技能によるところが大である。一般に、機器の性能評価にはベンチテストの方が臨床試験より適切であったり、その他の非臨床試験で十分であったりする場合が多い。

臨床試験を実施する際に考慮すべき医薬品と医療機器の違いをまとめると表1のようになる。

<sup>10</sup>「臨床評価」はGHTF (Global Harmonization Task Force) SG5 N2R8 文書“Clinical Evaluation”の訳として使用。「臨床評価」の考え方は、医薬品医療機器総合機構のホームページに「臨床評価相談用資料作成の手引き（案）」並びに「記載事例」として採用されている。

<sup>11</sup>医療機器自体が変化する特殊な例としては生体吸収性材料や培養細胞があり、医療機器自体は変化しないがコーティングした材料が変化する例として薬剤を塗布した医療機器などがある。

表 1 臨床試験を実施する際に考慮すべき医薬品と医療機器の違い（一般的な例）

|         | 医薬品                     | 医療機器                         |
|---------|-------------------------|------------------------------|
| 使用方法    | 経口<br>非経口（注射・座剤・舌下・塗布）  | 多岐に渡る<br>（使用者の知識・技術に依存）      |
| 評価の主体   | 主薬                      | 構成要素全体                       |
| 作用の仕方   | 生物学的反応<br>（吸収・分布・代謝・排泄） | 物理化学的・機械的・電気的作用              |
| 作用の及ぶ範囲 | 全身                      | 局所                           |
| 効果の持続   | 効果は消失<br>効果が効き続けることは危険  | 単回又は反復使用<br>長期使用が求められることもある。 |

このような医療機器と医薬品の差異に起因して、臨床試験を実施する上で医療機器特有の問題が発生する。以下にその問題点とそれに対する対策提言を記す。

## 1) 医療機器の臨床試験を巡る問題点

### (1) 治験至上主義の傾向

機器の安全性は品質及び明確な使用方法の設定・遵守によって達成されるものであり、医薬品自体が本質的に有する副作用とは異なるが、治験をすれば安心という傾向は依然としてある。臨床試験は、手技が確立していない新しい医療機器を使用法とともに評価するときには有効である。しかし、それ以外の部分的に新規性があるような医療機器の場合は「臨床評価」手法で十分なことがほとんどである。

### (2) 医療機器治験の空洞化現象

臨床試験以外にそのものの性能と安全性を評価できない医療機器には臨床試験が必要である。そのような極めて新しい医療機器を開発する日本企業が、まず欧州で臨床試験を実施、上市し、次いで米国、最近ではアジア新興国と続き、最後に日本に導入を決める、いわゆる「治験の空洞化」という現象がある。小腸用カプセル内視鏡は欧州で最初の臨床試験を実施して平成 17 年（2005 年）10 月に上市され、次いで平成 19 年（2007 年）5 月に米国に導入されたが、日本で治験を行って承認されたのは平成 20 年（2008 年）9 月である<sup>12</sup>。また、植込み型補助人工心臓は平成 21 年（2009 年）12 月に申請され、平成 23 年（2011 年）3 月に欧州での販売

<sup>12</sup>当該品目は、承認申請後に医療ニーズの高い医療機器等の早期導入検討会の指定品目となった。

より遅れること3年で承認された。最近では生体吸収性ステントを開発した日本企業が、欧州では2009年に発売を開始したものの日本では開発の目処が立たないという報道<sup>13</sup>もなされた。

日本発の新しい医療機器を開発する企業が、たとえ規模の小さい企業であっても、より多くの臨床試験を計画し実施できる環境であるべきである。

「治験の空洞化」が生じる要因は、治験に要する時間とコストとリソースの確保が困難であること、及び承認審査に要する期間と得られる診療報酬に **predictability** (予測可能性) がないことである。早く導入できる海外で実績を作り、治験の規模を縮小したり、審査を有利に進めたりする努力が払われている。このような理由から、希少性の高い医療機器にあっては、まず真っ先に日本が開発対象から削除される。

### (3) 日本の医療機器治験の環境問題

治験の実施には、専門の組織と人員が必要となる。医薬品と異なり、医療機器の数年間隔で必要となる治験のために、社内の専門部隊を確保する余裕のある企業は少ない。また、治験を引き受ける施設側も、循環器系のように常時機器治験を実施している施設と、それ以外の施設に二分されている。

治験の実施が少ないと、社内のモニターや医療機関の **CRC (Clinical Research Coordinator; 治験コーディネーター)** が育ちにくい。更に、治験管理室で治験薬の管理ができる医薬品と異なり、医療機器の払い出しや物理的な大きさのため治験管理室では管理できないといった機器特有の問題もある。そのため、**CRO (Contract Research Organization; 開発業務受託機関)** や **SMO (Site Management Organization; 治験施設支援機関)** に外注せざるを得ないが、それが治験費用の高騰化の要因となっている。

また、現状、治験を実施してもその開発費用は必ずしも保険償還価格に反映されるという保証はない。医療機器は医薬品と異なり、そのライフサイクルが数年と極端に短いことから、開発費が償還価格に反映されないと費用対効果が悪くなり、経営者としては、新規の技術や機器の積極的な導入に二の足を踏んでしまう事態となる。これが、日本でベンチャーが育たない最大の理由といえる。

その他にも含め、医療機器治験を阻む問題についてまとめると表2のようになる。

<sup>13</sup>生体吸収性ステントを世界で始めて実用化した京都医療設計が、2009年に欧州で発売、次いで韓国で発売準備中。日本では治験コストが高く承認までの期間が長いことから販売の目処が立っていないとの報道（平成22年(2010年)11月29日日経産業新聞記事）

表 2 医療機器治験の課題<sup>14</sup>

| 項目   | 課題  |
|------|---|
| 医療現場 | <p>症例分散：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 病院数は相対的に多いが専門病院は少なく、症例が分散する傾向</li> </ul> <p>多忙すぎる医師：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 日本の医師は超多忙。医薬品治験と異なり、医療機器治験の場合は、処置や手術はリサーチナースに任すことができないため、多忙な日本の医師が通常の診療の合間に治験を行うことに限界がある。</li> <li>● モニターへの依存度が高く、訪問回数が多い。</li> <li>● 医師にとって、治験を実施することに対する経歴上の credit などがなくモチベーションが湧かない。</li> <li>● 治験施設にも参加することのインセンティブがない。</li> </ul> <p>現場の対応：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療機器治験に不慣れ（企業も同様）</li> <li>● 機器の払い出しや物理的な大きさのため治験管理室では管理できない。</li> </ul> |
| 国民   | <p>治験参画への機会喪失：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者にとって、国内での治験が遅れる又は行われないことにより、最先端の医療機器等へのアクセスが遅れる又はその機会を失う。</li> </ul>  |
| コスト  | <p>高コスト構造：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療現場の実態から、CRO や SMO を利用することは必須とも言えるが、CRO 等の利用はコスト高で、期待される利益に対する投資が見合わないと判断される。</li> <li>● 比較的規模の小さい医療機器企業やベンチャー企業にとって、数年に一つあるかないかの医療機器治験のため臨床開発人員を揃えておくことは極めて困難</li> </ul>  |

#### (4) 法的な位置づけのない臨床研究

医療機器は、製品の開発プロセスも医薬品とは異なり、機器ではヒト性能試験が必要な場合があるが、現行薬事法では、治験以外の臨床試験に関する定義や規制がなく、未承認医療機器をこのような試験に使用することを困難にしている。

### 2) 問題点に対する提言

#### (1) 「臨床評価」手法の浸透による治験至上主義からの脱却

- ①新規性のある医療機器の承認申請に当たっては、まず、既に実施されている臨床試験（経験）、及び性能試験やその他の非臨床試験あるいは文献等でその機器の性能及び安全性の評価が可能であるかを十分に検討する。
- ②検討の結果、当該医療機器の臨床的な性能及び安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合には、臨床試験が必要となるが、「臨床評価」手法により、症例数や目的を絞った臨床試験とすることができる。

<sup>14</sup>児玉順子(2009)「医療機器の開発及び審査を巡る諸問題」医療と社会 Vol.19(1)：51-71 より改変

## (2) 治験空洞化の解消

- ①「臨床評価」手法による承認申請と審査の実施
- ②承認審査期間が予測可能になるよう、厚生労働省の「医療機器の審査迅速化のためのアクションプログラム」のパフォーマンスゴール達成
- ③国内臨床試験が必要な場合、承認申請とほぼ同時に治験届を提出し、審査の過程で中間報告書を提出するという方法もある。
- ④早期導入の方法として、不必要な検証試験（**pivotal study**）を製造販売後調査に代える。
- ⑤希少性が高い又は医療ニーズが高い（あるいは、その両方）医療機器にあっては、米国の HDE（**Humanitarian Device Exemption**）制度を参考に、“**Safety and Probable Benefit**（安全性と予想される便益）”に基づいた審査を行う。
- ⑥治験に参加することに対する施設への助成（治験施設へのインセンティブ）
- ⑦治験に対する国民への啓蒙活動に国として取り組む。
- ⑧希少性及び医療ニーズを考慮した診療報酬設定

## (3) 医療機器治験の活性化（環境整備）

- ①専門性の高い医療機器に特化した治験施設の開設に国として取り組む。
- ②臨床試験に関する論文での学位授与（治験医師へのインセンティブ）
- ③治験に参加することに対する施設への助成（治験施設へのインセンティブ）
- ④治験に対する国民への啓蒙活動に国として取り組む。
- ⑤モニターの業務範囲の明確化と信頼性保証に係る **GCP** の国際整合化
- ⑥治験機器の費用は保険で賄う（有償治験）。
- ⑦治験を実施した場合には、保険償還価格へ反映する。

## (4) 臨床研究

企業要請による臨床研究（臨床試験）の実施を可能にするシステムを導入し、臨床評価の材料とする。

以上、医療機器の臨床試験を巡る現状の問題点とその解決に向けた提言をまとめると図 6 のようになる。

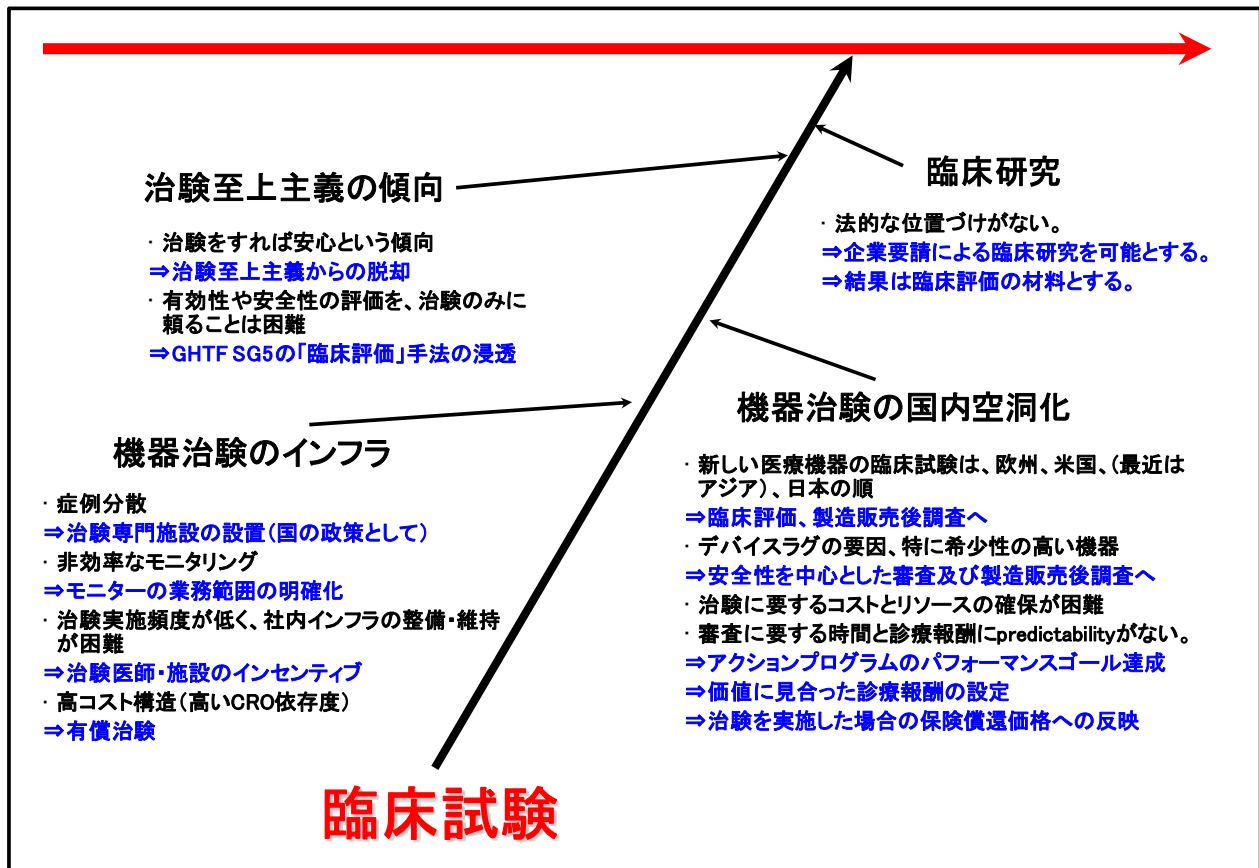


図 6 医療機器の臨床試験を巡る問題点と提言

**提言のまとめ:** デバイスラグあるいはデバイスギャップに最も影響を及ぼす要因の一つは治験である。医薬品の Efficacy(有効性)は臨床試験で評価することが必須であるが、医療機器の Effectiveness (的確な邦訳が見当たらないので「性能」と訳されることが多い)は、臨床試験以外の方法で評価可能なことが少なくない。日進月歩の開発スピードに遅れることなく、しかし安全に医療機器を使用するためには、早期に市場導入した医療機器の、使用法や使用者の技量の標準化を図りつつ、安全情報を注意深く収集しながら進めていくことが重要である。その一つの方法として、存在する臨床試験、臨床研究、臨床経験、非臨床試験、文献など収集可能な全ての情報から評価を行う「臨床評価」という手法は、その実現のために有効な手段と考える。この成功の実例として EU の CE マーク制度が挙げられる。

一方、どのように使用すべきかその使用方法すら確立していない医療機器は、臨床試験で評価することが望ましいことも、また事実である。そのような医療機器の臨床評価には治験が欠かせない。そのためには、国の政策として治験環境を整え、治験の国内空洞化を食い止めることも大きな課題である。

## 5. 市販前審査

平成 17 年（2005 年）施行の改正薬事法により、GHTF にて議論されてきた結果である **Summary of Technical Document**（以下、**STED**）と基本要件（**Essential Principle : EP**）への適合性確認という EU にて進められてきた方式が導入され、市販前審査の対象として設計検証の内容が審査される方向に変化してきた。これにより、**ISO 13485** の考え方が導入開始されることになり、国際整合化が進められてきた。

しかしながら、欧米にはない申請時点での医療機器を特定する「承認・認証事項」が存在しており、この承認・認証事項に原材料や形状などの詳細な情報の記載が求められている。医療機器は、医薬品と異なり、医師等の医療従事者などが操作することが前提となるため、市販後の品質情報としての顧客から得られた苦情や不具合情報を安全性や品質・形状及び機能における改善改良につなげる活動が欠かせない。しかしながら、有効成分が変わらないことを前提とした医薬品と同様に原材料や形状などの詳細情報を承認・認証書に特定することが求められるため、品質改善をするたびに、**PMDA** もしくは登録認証機関の導入前事前審査が必要となり、申請の工数と審査手数料がかかるばかりでなく、承認・認証取得までの時間がかかることとなり、適切な改善改良活動がタイムリーに市場に反映できない。

### 1) 問題点

#### (1) デバイスラグ・デバイスギャップ

日米欧で展開している品目の上市時期について日米欧の国籍をもつ各企業を対象に調査<sup>1)</sup>したところ、ほとんどの品目で日本が最後の上市国であり、この中には原産国が日本であるにもかかわらず欧米が先に上市されている品目もある（表 3）。例えば、「米-欧-日」の順で導入された品目（12.3%）における米国との平均承認ラグ日数は 2,005 日であり、これは約 5 年半に相当する。

表 3：日米欧市場における上市までの期間の比較<sup>15</sup>

| 承認・許可・認可の順序(1、2、3番目の順) | サンプルサイズ |     |          | 承認・許可・認可の差(平均乖離日数) |            |            |
|------------------------|---------|-----|----------|--------------------|------------|------------|
|                        | 原産国     |     | 全体に占める割合 | 1番目から2番目まで         | 2番目から3番目まで | 1番目から3番目まで |
|                        | 海外      | 国内  |          |                    |            |            |
| 米－日－欧                  | 4       | -   | 0.6%     | 416日               | 157日       | 573日       |
| 米－欧－日                  | 85      | -   | 12.3%    | 533日               | 1,472日     | 2,005日     |
| 欧－米－日                  | 67      | 1   | 9.8%     | 524日               | 1,337日     | 1,861日     |
| 欧－日－米                  | 1       | -   | 0.1%     | 218日               | 62日        | 280日       |
| 欧米(同時)－日               | 8       | -   | 1.2%     | 1,173日             | NA         | 1,173日     |
| 米－日                    | 67      | -   | 9.7%     | 1,699日             | NA         | 1,699日     |
| 欧－日                    | 55      | 9   | 9.3%     | 1,086日             | NA         | 1,086日     |
| 日                      | 188     | 196 | 55.6%    | NA                 | NA         | NA         |

注:米国もしくは欧州の情報のいずれかが欠けていても、表中最下段の「日」にカウントされる。従って、「日」に含まれる医療機器は全てが必ずしも日本だけに流通しているわけではない。また、承認・許可・認可の年月日の日が不明である品目は、その月の1日に修正。年しか分からない品目はサンプルサイズに含むが平均乖離日数の分析からは除く。いくつかの年月日のある品目は最も古い日付を取り扱う。

デバイスラグは、諸外国に比べ承認申請が遅れる申請ラグと、審査期間が長引く承認ラグに分けられる。このデバイスラグの要因について、まず日本への導入決定と申請ラグに焦点を置いた調査<sup>16</sup>を、日本と海外ともにビジネスを展開している企業 200 社において実施した(図 7)。

導入決定を遅らせる要因としては、承認申請に関連する費用が高額であること、あるいは上市後の保険制度の問題(価格、時期、再算定など)、また上市までに時間がかかり承認時期も不透明であるなど、経営計画を立てることが困難であることが問題として挙げられている。

承認申請にあたり、日本固有の情報収集や非臨床試験、ときには日本固有の臨床試験データが必要になることから、導入決定はされた品目であっても、申請ラグを生じる要因になっている。

<sup>15</sup> 2011 タイムクロック調査 AMDD・医機連・EBC 内部資料

<sup>16</sup> 2011 申請前ラグ調査 AMDD・医機連・EBC 内部資料 回答企業 200 社にて「影響あり」と回答した割合(上位 10 項目)

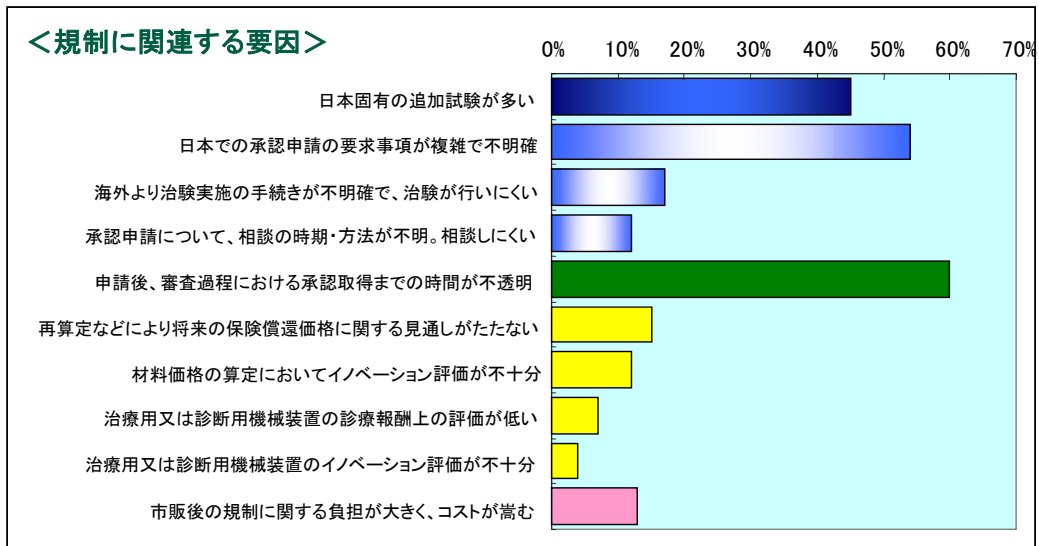
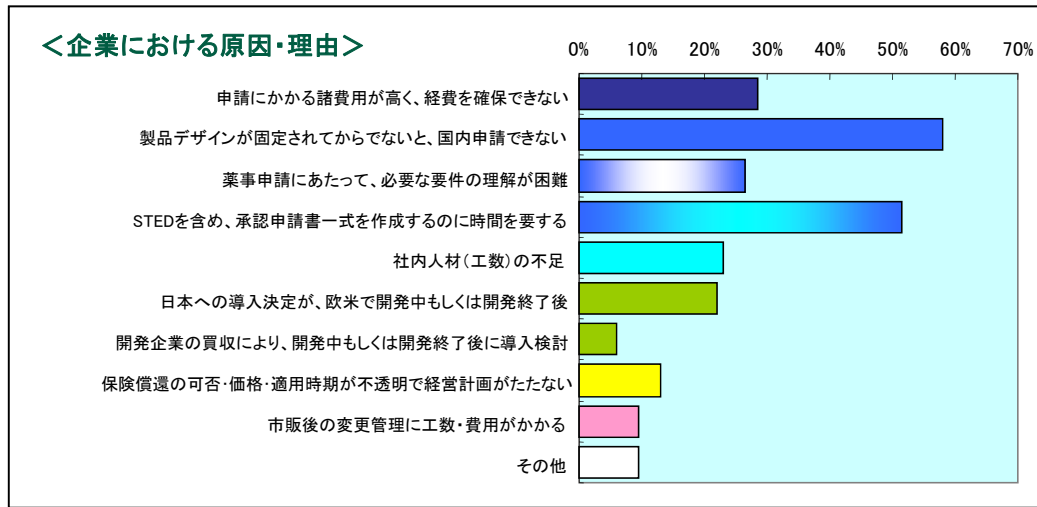


図7 日本への導入決定に影響を及ぼす要因（企業側・規制側）<sup>17</sup>

<sup>17</sup>2011 申請前ラグ調査 AMDD・医機連・EBC 内部資料回答企業 200 社にて「影響あり」と回答した割合（上位 10 項目）

これらの要因に加え、一部の品目では、承認後にかかる要件（変更時の一部変更承認申請、使用者への教育訓練の提供、使用成績調査、生物材料のトレーサビリティなど）を危惧して、導入そのものを断念するケースもある。その傾向は、特に小児用や対象患者数が少ない医療機器、他国より要求事項が高い吸収性材料や生物材料を用いた医療機器などにおいて顕著である。これをデバイスギャップと呼ぶ。全てが同じ理由ではないが、米国あるいは欧州で認可された製品のうち、約半分もの製品が導入されないという現状がある（図8）。

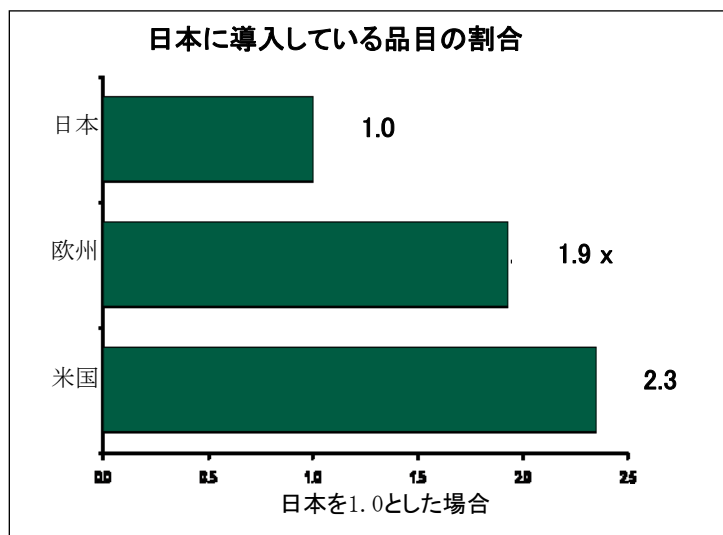


図8： デバイスギャップの日米欧比較<sup>18</sup>

## (2) 規制対応と申請にかかる工数

諸外国に比較して、薬事申請の準備から申請まで工数がかかり、デバイスラグの一因となっている。欧米においては、設計管理工程の中で作成された設計検証試験成績書等をそのまま添付資料として薬事申請に用いることができるのに対し、日本では医薬品のように原材料で「医療機器そのものを特定する」というコンセプトのもと、製造元で管理する以上に詳細な情報を承認申請書に記載することが求められている。

また、海外では不要な試験データ（放射線滅菌での最大照射線量製品の材質劣化試験、実時間による安定性試験など）が日本では必要になる場合があることから、別に時間、工数並びに費用を要し、申請ラグの大きな要因になっている（図9）。

<sup>18</sup>2011 タイムクロック調査 AMDD・医機連・EBC 内部資料

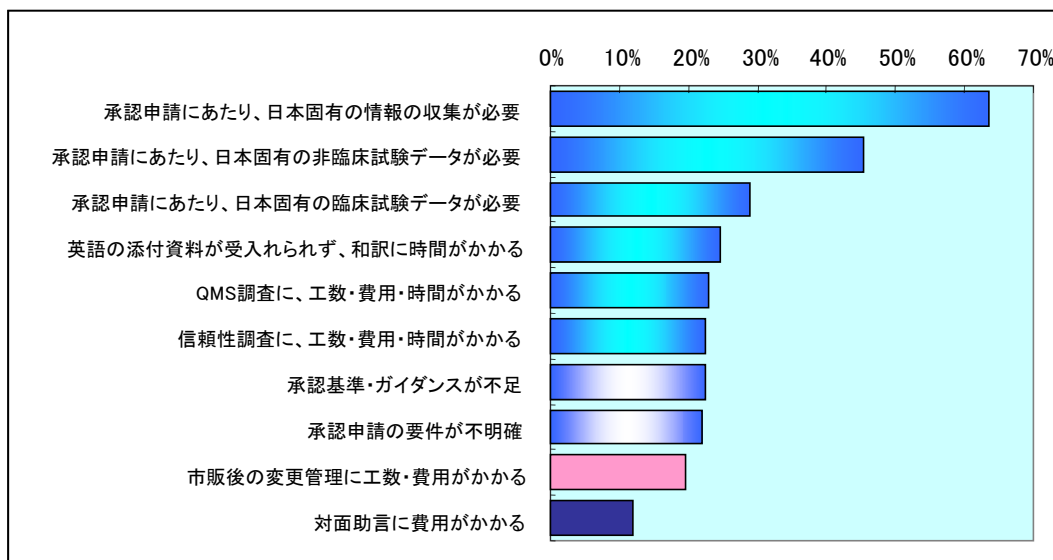


図 9：日本への申請ラグに影響を及ぼす規制に関連する要因<sup>19</sup>

### (3) 承認事項と変更管理

(2)で述べたように極めて詳細な情報を承認申請書に記載することが求められているため、諸外国では手続き不要である製造管理・品質管理を行う上での社内調整程度の変更であっても、承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）が必要になる。

医薬品では化学物質を特定し、使用方法は用法用量のみであるため、市販後の副作用情報の収集に基づく適正使用情報の提供が、より安全で効果的に使用されるための改善活動になる。一方、医療機器は多岐にわたる素材・技術から構成され、また医師や医療従事者などによって操作されることが前提になるために、市販前に行った設計開発プロセスは市販後の情報からも常に適切な見直しを行い、製品の改善改良へと結びつくことが重要であるが、現状は規制上必要とされるプロセスにより、適切でタイムリーな改善改良のワークフローが実施できない（表 4）。

<sup>19</sup> 2011 申請前ラグ調査 AMDD・医機連・EBC 内部資料 回答企業 200 社にて「影響あり」と回答した割合（上位 10 項目）

表 4：医療機器と医薬品の相違<sup>20</sup>より改変

|         | 医療機器                                 | 医薬品                 |
|---------|--------------------------------------|---------------------|
| 市場規模    | 約 2.2 兆円                             | 約 8 兆 3,700 億円(薬価)  |
| 数の相違    | 15,000 品目(30 万種類)                    | 17,000 品目           |
| モノの相違   | 種々の材料(樹脂、金属等)とエレクトロニクス技術で構成          | 天然物質・化学物質等          |
| 開発の視点   | 医療現場での新規開発と改良改善によるイノベーション            | 実験室での新規開発によるイノベーション |
| 作用      | 多種多様(物理的、電気的等)な作用                    | 主に化学的な作用            |
| 使用方法    | 操作方法の習得が必要                           | 用法用量                |
| 保守      | 保守管理が必要                              | 特になし                |
| 専門教育    | 特定の学部は特になし                           | 薬学部                 |
| 院内担当    | 医療機器管理室<br>臨床工学技師                    | 薬剤部<br>薬剤師          |
| 市販後監視   | 苦情・不具合情報の収集                          | 副作用情報の収集            |
| 市販後改善活動 | 製造・品質管理の改善より使いやすい品目への改良<br>適正使用情報の提供 | 適正使用情報の提供           |

一品目の範囲においても、医薬品と同様に原材料を中心とした品目の範囲になっているため、改善改良をする度に、別品目の申請もしくは一変申請が必要になる。また、品目ごとの審査が基本となっているために同じ変更(例えば、滅菌方法の変更など)が多数品目にわたる場合であっても、薬事法に基づく手続き上個々の品目に審査が要求され、審査費用と変更管理を要することになる。

また、平成 17 年(2005 年)の改正薬事法にて軽微変更届(以下、軽変)の制度が導入されたが、「品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあるもの」は一変申請になっており、「品質、有効性及び安全性に全く影響しないこと」が明白な場合のみに限定していることから、軽変の対象範囲は矮小化されている。多くの場合、医療機器の製造業者(Manufacturer)は、当該製品の品質や性能、安全性を向上させるためにたゆまぬ努力を行っているが、これらの改善改良活動の推進に規制により足枷をかけられている形である。

リスクが最も低いとされるクラス I(一般)医療機器においても、承認・認証申請書と同様な情報を含めた「届出」の提出が必要になる。例えば外科医から注文を受けて作製する鉗子などの鋼製小物であっても届出が必要になるが、届出情報が詳細であるため頻繁に届けた品目情報に変更が生じることあり、その都度、変更届が必要になり手続きが煩雑である。

<sup>20</sup> AMDD 内部資料

#### (4) 原材料記載

ポリエチレンやシリコン樹脂など汎用プラスチックからなる医療機器は多いが、プラスチックを構成する成分リストなどの詳細なデータを要求される。また、原材料を安定的に確保するために、供給元を追加・変更して複数の会社から購買可能な体制を維持することがごく普通に行われるが、供給元ごとに原材料の詳細が異なるという理由からその度に一変申請が必要になる。

また、原材料を変更するごとに、原則、実時間に基づく安定性試験が求められている。例えば使用期限を2年と設定したい場合には、2年の試験期間がかかることになる。諸外国では加速劣化試験等の成績をもって合理的に使用期間を設定できるのに対し、日本では加速劣化試験を利用できるケースが限られるため、多くの場合一変承認取得までの期間、変更前製品での安定供給を続けるために大量の在庫をかかえることを余儀なくされている。

#### (5) 生物由来製品の規制

日本では、生体弁、ヘパリンコーティング、カゼイン等の生物由来材料を使用した製品に関して、諸外国に比較して厳しい規制が導入されている。例えば、不活化した組織を利用した品目であっても、ドナーとなる動物の飼育管理と記録の保存に関する規定が日本のみにあるため、諸外国において、日本の規制に適合する生物由来材料供給元を確保することは非常に困難であり、場合によっては、グローバルで流通されている製品とは別の日本独自の製品を設定する必要がある。これは、コスト高、在庫の世界共通管理が不可等の問題を生じさせ、安定供給に懸念を与えている。

また、これらの規制により、新しい生物由来製品の導入を諦める企業も多く、規制導入前に比較して、生物由来材料を扱う企業が減少し、新製品の導入の障壁となっている。これにより生物由来材料がもつ抗血液凝固性の利点を活かした製品（例：生体弁、ヘパリン塗布カテーテル）の導入に影響を与えている。過去に当該規制を導入した際に、ヘパリンを利用した医療機器（カテーテルや人工心肺回路など）の承認を保有する企業は31社あったが、現在は18社に減少している（2010年9月30日現在）。また、細胞組織使用医療機器（生体弁、生体パッチ等）に至っては、約10社あったところが一時は2社まで減少し、現在は4社となっている（2011年4月8日現在）。

#### (6) 認証基準作成上の問題

平成17年（2005年）施行の薬事法改正での新たな仕組み、第三者認証制度は順調に運用されている。しかしながら、認証基準作成とその運用上で多くの問題が内在している。

第一の問題は、認証基準告示にJISのみを引用していることである。IECあるいはISO国際

規格を JIS 化したものは、もとの規格の変更後 JIS 規格変更まで数年を有する。日本独自で制定した JIS であっても、その改訂には同じく数年かかる。一時的には経過処置でまかなうも、根本的に内容を改訂する必要があるため、この作業に数年を要する。このように性能や安全性を担保しているこれら国際規格の改訂をタイムリーに JIS の改訂に導入できないことは大きな問題である。

第二の問題は、基本要件基準適合性チェックリストの第 6 条 (医療機器の有効性) の部分に、無理に性能項目あるいはその測定法を記載していることで、本来の「医療機器の意図された有効性は、起こりうる不具合を上回るものでなければならない。」の内容とはなっていない。リスクベネフィットで市場価値、臨床上の有用性を判断することを求めている項目の趣旨とは異なる要求事項として運用されている。

## 2) 医療機器の市販前審査に関する問題点に対する提言

### (1) デバイスラグ・デバイスギャップ

- ① リーストバーデンサムの方針の導入が必要である。審査にあたって、審査員は審査の本質以外の内容にかかる資料の提出を求めるべきではない。PMDA は、医療機器の開発が円滑に進められるよう助言すべきであり、医療機器の特性に応じた効果的な検証方法を申請者や相談者に提供できるような体制が必要である。また、そのような審査を行っていることを常に検証すべきである。
- ② 特に、希少疾病や小児適用の機器においては“**Safety and Probable Benefit** (安全性と予想される便益)”に基づいた審査を行うべきである。米国の HDE (Humanitarian Device Exemption) を参考に、審査は安全性評価を中心にし、性能評価は既存の文献を利用するなど柔軟性をもたせた制度の導入が必要である。また、開発投資期間中に投資の一部が回収できる制度の検証が必要である (「4. 臨床試験」参照)。
- ③ 臨床上の価値に見合った保険償還が可能になるなど、開発のインセンティブが働く仕組みが必要であり、また、上市後の再算定制度のあり方を見直しとして外国参照価格制度を廃止するなど、事業計画を建てやすい環境が必要である。
- ④ 学会から承認の要望がある品目においては、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入検討会が開催されている。現在は分断されている各段階が、**図 10** に示すように、検討会から審査、保険へと一貫したシステムとして運営されることが必要である。

## プロジェクトマネジメントによる一貫したシステムへ

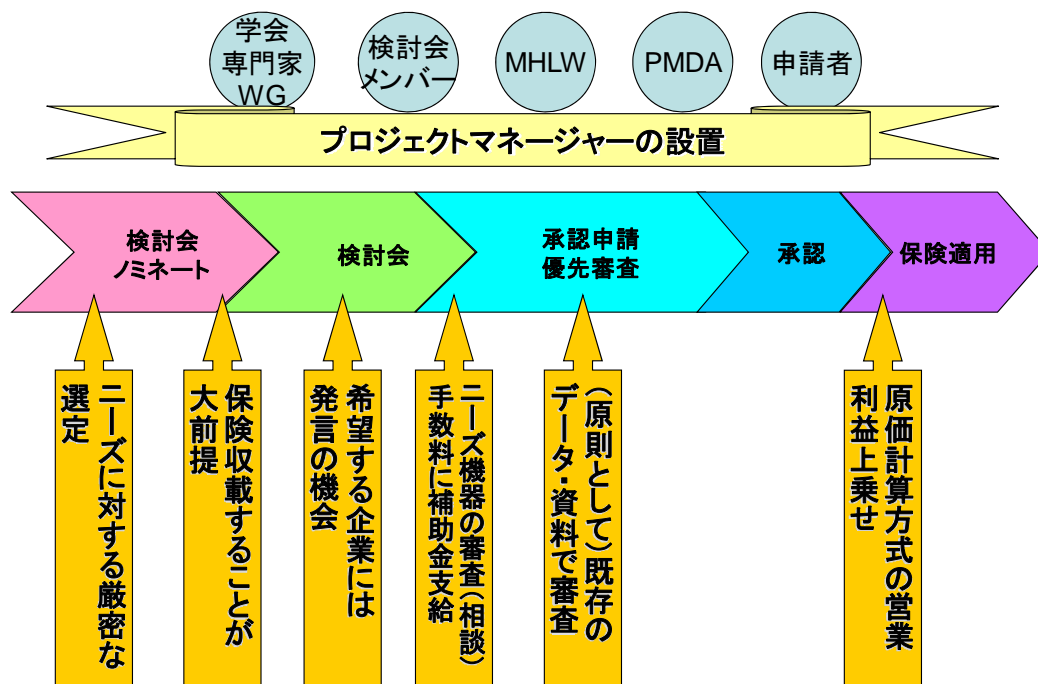


図 10 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に向けた審査システムの提言  
(第 7 回 医療機器薬事規制に係る定期意見交換会 AMDD 提出資料より)

- ⑤ 審査迅速化のため、登録認証機関及び第三者認証機関に品目の承認審査及び QMS 適合性調査を可能な限り移行させ、PMDA では有限の人的資源を有効に活用するため最もリスクの高いクラスの機器（クラスⅣ）や新医療機器の品目審査及び必要に応じた QMS 適合性調査（FDA における PMA 審査に該当）に専念すべきである。例えば、クラスⅢの医療機器をクラスⅡと同様に「管理医療機器」と規定することにより、「承認基準を用いた PMDA での承認」から「登録認証機関での品目審査」に移行できる。クラス分類の定義が日本と整合している EU においても、最もリスクの高いクラスの機器のみが品目ごとの書面審査になっており、それ以外は共通の設計理念を有する品目群ごとの審査（「グループ認証<sup>21</sup>」の考え方）が合理的である。

<sup>21</sup> 厚生労働科学研究「クラスⅡ医療機器第三者認証制度のあり方に関する研究」（平成 20 年 12 月～平成 22 年 3 月）

## (2) 規制対応と申請にかかる工数

- ①欧米の審査で認められたデータ、また通常認められている試験方法に基づくデータであれば、日本固有のデータを別に求めることでなく、データ受入れを認めるべきである。
- ②品目ごとの **QMS** 調査と信頼性調査（臨床試験を除く）は日本固有の制度である。品目ごとに **QMS** 調査を実施するのではなく、製造所ごとに **QMS** 調査を実施し、品目審査においては、適合した製造所（**ISO 13485** の認定状況）で製造する予定になっていることを確認することにより、承認審査における負担を減らす（「2. 品質管理システム（**QMS**）」参照）。
- ③**QMS** の設計管理への適合がすでに確認された設計開発製造所で得られたデータであっても、**QMS** 調査と別に信頼性調査が実施され二重の確認になっている。この設計管理のシステム適合性が確認されている機関から提出されたデータであれば、**GCP**、**GLP** 以外の信頼性調査を免除する。

## (3) 承認事項と変更管理

- ①医療機器は、意図した使用目的において性能を発揮することが求められているものである。よって、医薬品のような化学物質・原材料を中心とした審査ではなく、機能・性能を中心とした審査とすべきである。
- ②医薬品の承認制度がベースにあるために設定されている販売名や原材料を中心とした現状の一品目の概念を廃止し、医療機器の技術的背景、原理ごとに承認を取得できる仕組みの構築を提案する。例えば、低リスク品目であれば、欧州で導入されている一般的名称のようなグループ単位で **CE** マークを取得し、そこに派生する品目は自己確認で追加していくような制度である。また、高リスク品目であれば、米国の **PMA** のように、「〇〇社製 **PTCA** カテーテル」として承認取得し、その後の一連の改善改良や機能追加での開発製品を同一のファイルに包含してゆく仕組みとすることで、改善改良の差分を中心とした検証と審査が一体となる。更に、複数の製品に関連する変更時に申請と審査手続きをまとめて行うことが可能となり、効率化が図れる。
- ③承認審査においては、製造所における **QMS** への適合状況を確認することになるため、**QMS** 単位での製造所の記載があればよく、製造所の住所などの表記は不要である（「2. 品質管理システム（**QMS**）」参照）。
- ④製品変更に伴う審査の要否については、改良した品目の検証を申請者自ら実施した際に、改良した品目の品質及び安全性が設計開発当初のものと異なる場合に限り審査を行い、それ以外は軽微な変更届の手続きのみにする。現在の施行規則 **47** 条の規定は、医薬品を想定されたものであるため、**表 5** に示すように医療機器のための条項を別に規定すべきである。

表 5 軽微な変更の範囲に関する提案

| 現在の施行規則第 47 条  | 医療機器のための提案  |
|--|---|
| <p>軽微な変更は、次の各号に掲げる変更以外のものとする。</p> <p>(1)当該品目の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更</p> <p>(2)規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更</p> <p>(3)病原因子の不活化又は除去方法に関する変更</p> <p>(4)用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除</p> <p>(5)前各号に掲げる変更のほか、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの</p> | <p>軽微な変更は、次の各号に掲げる変更以外のものとする。</p> <p>(1)使用目的の追加、変更又は削除</p> <p>(2)製品設計上の重大な変更</p> <p>(3)製品の品質、性能及び安全性を著しく損なうおそれのあるもの</p> |

#### (4) 原材料記載

設計開発が適切で妥当であったのかを中心にした審査を進めるにあたっては、承認書の位置づけ、内容の見直しが必要である。医療機器は、上市後の市場からの情報や製造工程における情報を元に、適宜適切な改善改良を行うことが重要であり、これは品質マネジメントシステム (ISO 13485) の変更管理、設計管理プロセスに該当する。これらの改善改良にかかわる変更においては、市販後における社内の QMS の活動の中で担保されるべきであり、その考え方に基づき、承認・認証申請書の記載内容のうち、部品の受け入れ規格、工程中の検査方法や管理値などに類する情報は含めるべきではない。特に原材料の記載は、欧米と同じく一般名レベルの記載であるべきで、製造所で管理されていない情報までは不要である。

#### (5) 生物由来製品の規制

生物由来材料に一定の規制が必要なことに議論の余地はない。ただし、過剰な規制は、諸外国で使用されている製品の導入が困難になる等、患者利益の確保の観点からも問題である。従って、生物由来原料基準、ウイルス不活化関連通知の見直しを実施し、諸外国との規制の整合化が必要と考える。特にカゼインは、諸外国ではウイルス不活化の対象になっておらず、アルカリ処理、熱処理工程を経ているため、高度精製品として扱うことが可能と考える。更に、ヘパリンについても、ウイルス不活化処理工程は、ヘパリン製造メーカーの機密事項であり、情報開示が非常に困難なため、多くの会社の撤退理由と参入断念の原因となっていると考える。

ウイルス不活化については、供給元の宣誓書で代替可とするなど、柔軟な対応が必要である。下表に、規制導入から7年を経過した時点における生物由来原料に係る規制の見直し提案についてまとめた（図11）。

## 生物由来原料に関わる規制の見直し

国際規制とのギャップが大きく、承認取得・安定供給の障壁

|    | カゼイン（乳由来）<br>反芻動物由来原材料基準/<br>動物由来原料基準          | ヘパリン、ウロキナーゼ等<br>動物由来原料基準                 | 心臓、生体弁等<br>動物細胞組織製品原料基準                      |
|----|--|--|--|
| 背景 | ▶天然ゴムの調整時に添加しアルカリ処理、熱処理、洗浄処理されるため、ウイルス等のリスクはない | ▶機器製造業者が原料として購入するケースが多く、供給元でウイルス不活化試験を実施 | ▶BSEリスクなしの部位で、十分な組織固定処理により、ウイルス不活化等を確保       |
| 課題 | ▶カゼインの記載、ウイルス不活化を要求している国はなく、情報入手と管理が困難         | ▶ウイルス不活化試験の詳細情報が機密情報のため入手困難              | ▶生きた細胞、脳など高リスク部位を用いた場合と同様に、動物の飼育管理等の記録保存義務あり |
| 提案 | ◆高度精製品と同等の扱いに                                  | ◆製造元からの宣誓書を代替とする                         | ◆ドナー動物に対する要求事項の免除                            |

施行より7年経過。国際統合化のための見直しが必須

図11 生物由来原料に関わる規制に関する提案

（第8回：2010年 医療機器薬事規制に係る定期意見交換会 提出資料より）

### (6) 認証基準作成上の問題

- ① 認証基準の構成において、JIS規格を告示で基準としてしまうと、厳密な解釈では、規格の全ての項目に合致していなくては「基準はずれ」となってしまう。本来「規格」とは、品質・安全性確保のための目安を示すもので、自主適用が適切と考えられている。認証基準としては、「一般的名称」と「使用目的、効能又は効果」のみとし、各種の規格引用は通知で発行している「基本要件チェックリスト」で現状通りとすることで十分である。なお、効能又は効果は医薬品の評価からきている表現なので、医療機器に関しては「性能<sup>22</sup>」とすべきである。

<sup>22</sup>米国では医薬品の Efficacy（有効性）に対応する表現として、医療機器では Effectiveness があるが的確な邦訳がない。多くの場合「性能」と表現する。

② 現在第 6 条「医療機器の有効性」に性能項目の記載を要求されているが、本来性能項目は第 16 条「性能評価」に記載されており、重複している。本件は平成 17（2005 年）の改正薬事法施行時には第 7 条以降の第二章の適用が経過処置としてなされていなかった時の暫定処置であった。本来の姿に戻し第 6 条からは性能項目をはずすべきである。

以上、医療機器の市販前審査を巡る現状の問題点とその解決に向けた提言をまとめると図 12 のようになる。

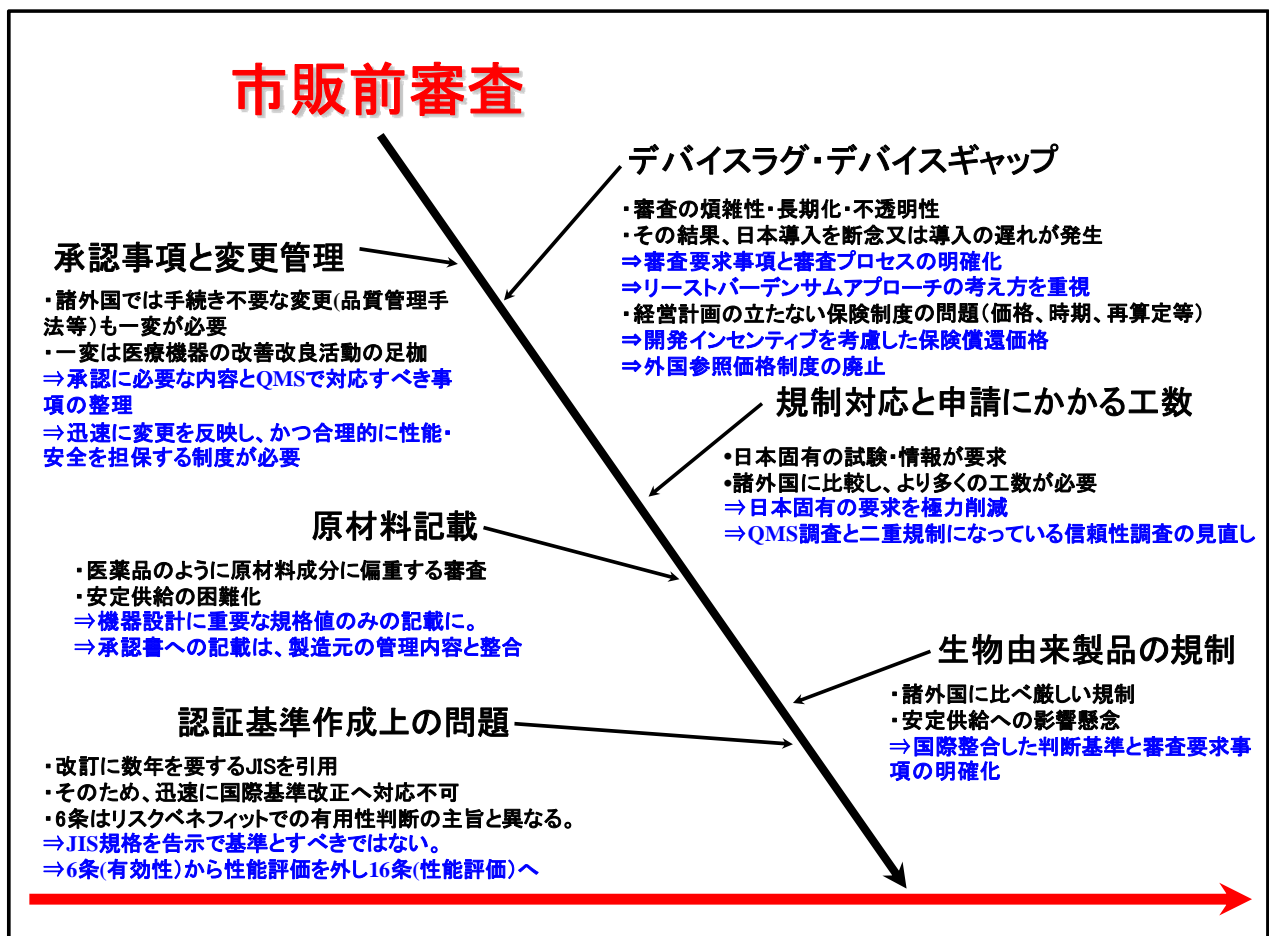


図 12 医療機器の市販前審査を巡る問題点と提言

**提言のまとめ：**市販前に書面で審査する部分と、市販後に QMS で社内管理する部分を分離し、改良改善の変更を迅速に反映かつ合理的に安全性及び性能を担保する、医療機器特有の審査方法や制度が必要である。

## 6. 市販後安全管理（GVP）

現行薬事法は、製造販売業者が自らの責任において医療機器の市販後の安全性情報を収集、分析、評価し、必要に応じて安全確保措置を講ずることを求めている。このことは、安全性の確保のみならず、結果的に上市後の継続的な製品の改善改良へとつながるものである。

医療機器の継続的改善改良には、開発計画・製品設計（Plan: P）、製造・販売・使用（Do: D）、市販後の品質・安全性情報等の収集・分析・評価（Check: C）、評価をもとにした設計・製造・販売・保守の改善活動（Action: A）という、連続した PDCA サイクルが存在する。このサイクルを利用して、市販後の各種情報を収集し評価分析しフィードバックするという市販後安全管理業務に求められる活動は、製品が安全に使用されるための適正使用情報を使用者に提供するという主目的を果たす。同時に、PDCA サイクルは製品改善のための動力的部分としても機能しており、より良い製品をより早く開発するためにはこのサイクルを有効に効率よく運用することが大変重要である（図 13）。

市販後に得られる情報は、有害事象や使用者からの苦情が基点となることが多いが、その後のプロセスは、それらの情報を収集し分析する部分（C に該当）、可能な限りの情報を収集分析

し、原因究明を行った結果、再発防止の為に対策を講じること（A に該当）へと続く。原因によっては、現状の安全管理方法を再徹底する場合や市場からの当該製品の撤収等が実施される。行政に対しては不具合報告や回収報告等が要求されるが、これは製品を提供する側の努力のみで達成できるものではなく、使用者である医療機関の全面協力が不可欠である。

これら一連の業務が「市販後安全管理業務」であり、これをシステムとして行うことを省令として定めたものが GVP 省令である。これらの業務は、製品に一義的な責任を有する製造販売業の主導によって行われるため、GQP 省令とは表裏一体の関係にあり統合することが合理的である。

### 1) 医療機器の市販後安全管理業務における問題点

#### (1) 回収・改修制度

医薬品は、ある一定時間で代謝されてしまうため、安全確保処置としての回収は、主に「使用されないよう市場から撤収すること」を指していることに対して、医療機器は設置された大型機器の修理や、植込み機器の場合の患者監視等、その多様性から「回収・改修」の二つの用

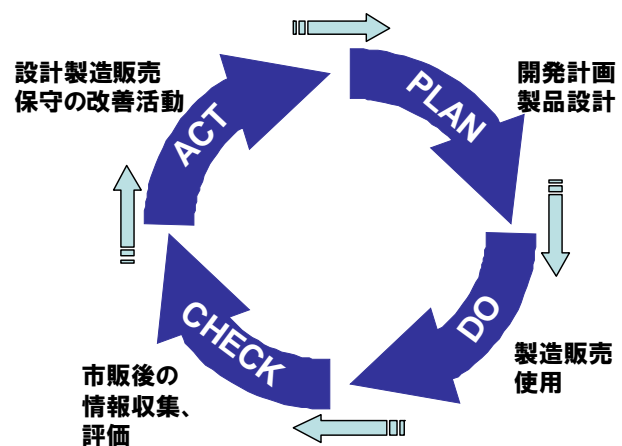


図 13 PDCA サイクル模式図

語と考え方が定義されているが、現行制度においては次のような問題点が挙げられる。

① 「回収、改修」の解釈に起因する現場での混乱

機器の場合「改修」に該当する場合であっても、情報公開の際は「回収」という用語を使用することが要求されるため、用語と実施事項の乖離から現場での混乱等が発生している。

② 「回収、改修」の100%迅速達成が極めて困難

「回収、改修」作業の際に、企業側からの連絡に対し医療機関等からタイムリーな協力が得られない場合や、トレーサビリティの問題から回収の情報等が確実に伝えられない場合等により、行政が要求する回収率100%の迅速達成が極めて困難なケースがある。

③ 安易な「回収」指導による市場への影響

自主回収の位置づけであるにもかかわらず、完全に安全が保障されなければ回収するという措置を行政側が指導することは、製造管理限界の概念からも非現実的であり、製品の安定供給を阻害する危険性をはらんでいる。

④ 「改修」の解釈と実施方法の不明確さ

大型機器、植込み機器等に対する改修の考え方、特に植込み機器の場合の改修（監視）のあり方に関する解釈が一定しておらず、改修の方法論及び医療関係者を含めた関係者の責任分担が不明確<sup>23</sup>である。

## (2) 不具合報告

薬事法の要求事項である医療機器不具合・感染症症例報告は、製造販売業者である企業側に求められる報告義務制度であるが次のような問題がある。

① 医療機器の多様性、特性から、発生要因の特定が複雑で困難であるにもかかわらず、一律に症例ごとの詳細報告が求められ、医薬品と同様の報告期限が設定されている。

② 既知の事象に対しても原因調査が要求される場合があり、個別の原因究明調査等が企業側に大きな負担を強いている。なお、以下の理由から不具合発生原因については「推定」の域を出ない場合が多い。

a) 医療機器を使用した医師等医療従事者の技量に起因する不具合の原因が正確に究明できない。

b) 植込み機器や患者自身で使用するような医療機器の場合、プライバシーに係る情報<sup>24</sup>が、患者自身の積極的な協力が得られないために入手できない場合が多い。

c) 患者による医療機器の使用状況等が正確に把握できないために、発生した不具合と医療機器の因果関係を完全に否定することが困難な場合が多い。

<sup>23</sup>機器の特性によって複数の効果の実施方法が存在することは十分考えられ、現場での処置を可能とする「改修」、体内植込み機器等のように摘出等が必ずしも妥当とは考えられない製品に適用する「監視」等が存在する。

<sup>24</sup>患者自身の生活環境や習慣等

- ③ 医療機器や用いられる手技等の多様性により、報告書に記載した内容について PMDA 側担当者の理解が得にくい場合があり、質疑応答のやり取りや PMDA でのヒアリングなどに時間や人員を要する。

### (3) 情報提供のあり方

医師への情報提供は、医療機器の安全かつ有効な使用上非常に重要な役割を担っている。製品に関してリスクマネジメント上明確にされた注意点や、製品の使用制限等の情報は添付文書へ記載されているものの、添付文書自体が医療機器に梱包されていることから、医療機器の使用前に医師が確認する可能性が低いこと、また、重要な情報伝達（共有）に関する正確性・迅速性等の担保という面からも、そのあり方については根本的な問題が残っている。

### (4) 医療機器の保守点検

医療機器が意図した性能を指定された期間発揮し続けるためには保守点検が必要であり、このような医療機器の一部は「特定保守管理医療機器」の指定を受け、これらを取り扱う企業に対しても、厳格な管理運用が求められている。企業としてもこのような医療機器を提供する側として、サービスマニュアル・修理手順書等の提供はもとより、専門的な知識及び技能を持つ技術者を配する等、適切な保守点検を行えるようリソースを確保している。一方、保守点検に要する費用は、医療機器を購入すれば無償で付随してくるものとする医療機関もあり、別途負担に対して理解が得られないこともある。その結果、医療機関側が、機器購入後の維持にかかる費用を予算に含めておらず、保守点検が行われない場合もある。もちろん医療機関の予算が極めて限られているということも大きな要因であるが、あるいは保守点検の重要性に対する認識が希薄である場合<sup>25</sup>も否定できず、従って、より安全な医療機器への買い替えへの意欲などは望むべくもない。

## 2) 問題点に対する提言

医療機器の使用に関連する不具合発生の未然防止と、発生した不具合への迅速対処のために、医療機器の特性に応じた市販後規制のもとで、企業が、不具合の原因究明・対策を講じることができ、迅速かつ適切な市場措置を取れる環境を作ることが必要である。その実現のためには、特に企業と医療従事者が協働することが必要であり、具体的には次のような提言をしたい。

### (1) 市販後安全管理の概念の近代化及び回収・改修・監視制度の制定

- ① 市販後安全管理の概念を、「少しでも危険の可能性のある製品を市場から排除すること」か

---

<sup>25</sup> 2000年に発生したメンテナンス切れの人工呼吸器の使用による事故（火災の発生）

ら、「発生した不具合が患者・医療従事者に及ぼす影響の度合い、緊急性等を考慮することにより適切な処置の決定・実施」<sup>26</sup>へ修正し、回収、改修の具体的実施方法を整備・徹底する。

- ② 改修、回収の用語を明確に定義し、通知・セミナー等で周知徹底するなど、企業、医療従事者双方の、正確な理解促進に努める。

## (2) 医療機器の特性に即した不具合報告制度の運営

医療機器の多様性、使用状況把握の困難さに起因する迅速な根本原因究明の困難さを鑑み次のような運営とする。

- ① 不具合報告の受理側は医療機器を十分理解している者を選定し、原因究明に対して現場の実態に即した状況<sup>27</sup>を考慮し、十分相談できる体制を構築する。
- ② 現行の症例ごとの原因調査、追求については、個別症例の要因がかなり大きく影響するため、受理側も過度な要求を課さないことを徹底し、必要最小限の要求に留めるとともに、効果的な情報集積の方策を考える。
- ③ 既知事例や措置方策が決まったものはラインリストでの報告<sup>28</sup>で個別報告は不要とする。
- ④ 行政側は各社から収集したデータを分析し、よりよい医療機器使用環境を作り上げるために、医療従事者への指導も含めた対応が可能となるような体制を構築するために、不具合用語の標準化の推進等を、産業界と連携して進める<sup>29</sup>。

## (3) 情報提供活動のあり方

- ① 医療機器の、医薬品と異なる情報量の豊富さと多様性に鑑み、添付文書の医薬品統一様式を見直し、Web を利用した電子ファイルでの提供、あるいは取扱説明書や CD 等記録媒体による視覚的な情報提供に代えるなど、現代のテクノロジーに基づいた、かつ、使用者の視点にたった添付文書制度の見直しを図る。
- ② 診断機器、治療機器、植込み機器、生命維持機器、能動型植込み機器などを提供する企業側は、製品に梱包された形態の画一的な添付文書は廃止し、情報提供という本来の目的に即した形で、別途配布資料、注意喚起資料の作成を行う等、更に充実させる。

<sup>26</sup>原因調査実施期間中の市場での一時的な使用見合わせやそれに伴う出荷停止等の回収・改修に至るまでのステップの設定、安定供給の面等も考慮した場合の扱いを行政側と相談できる制度、植込み機器の安全性を確認するための監視システムの整備等を含む。

<sup>27</sup>使用状況の把握や、現品返却等も含めた使用者（医師）からの詳細な情報提供等の協力には有効な法的強制力がないことから、報告側が独自でできることには限界があり、たとえ得られたとしても、使用者個人の使用方法に係わるものについて一定の傾向を見出すことが極めて困難であるという状況をさす。

<sup>28</sup>US FDA では、Alternative Summary Reporting という制度があり、ある一定の要求事項を満たす場合は、個別の MDR でなく 3 ヶ月に一度のサマリーレポートを提出することが可能である。

(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072029.htm>)

<sup>29</sup>医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 横井 英人：医療機器の不具合用語の標準化及びコード化に関する研究

(4) 保守点検実施促進のための新制度設立

- ① 耐用期間を通して安全かつ有効な使用を可能にする保守点検に関する法的要求事項の新設
- ② 特定保守管理医療機器の保守点検実施及び記録保管の実施
- ③ 保守点検されている耐用期間内の医療機器の使用に対する診療報酬加算

以上、医療機器の市販後安全管理（GVP）を巡る現状の問題点とその解決に向けた提言をまとめると図 14 のようになる。

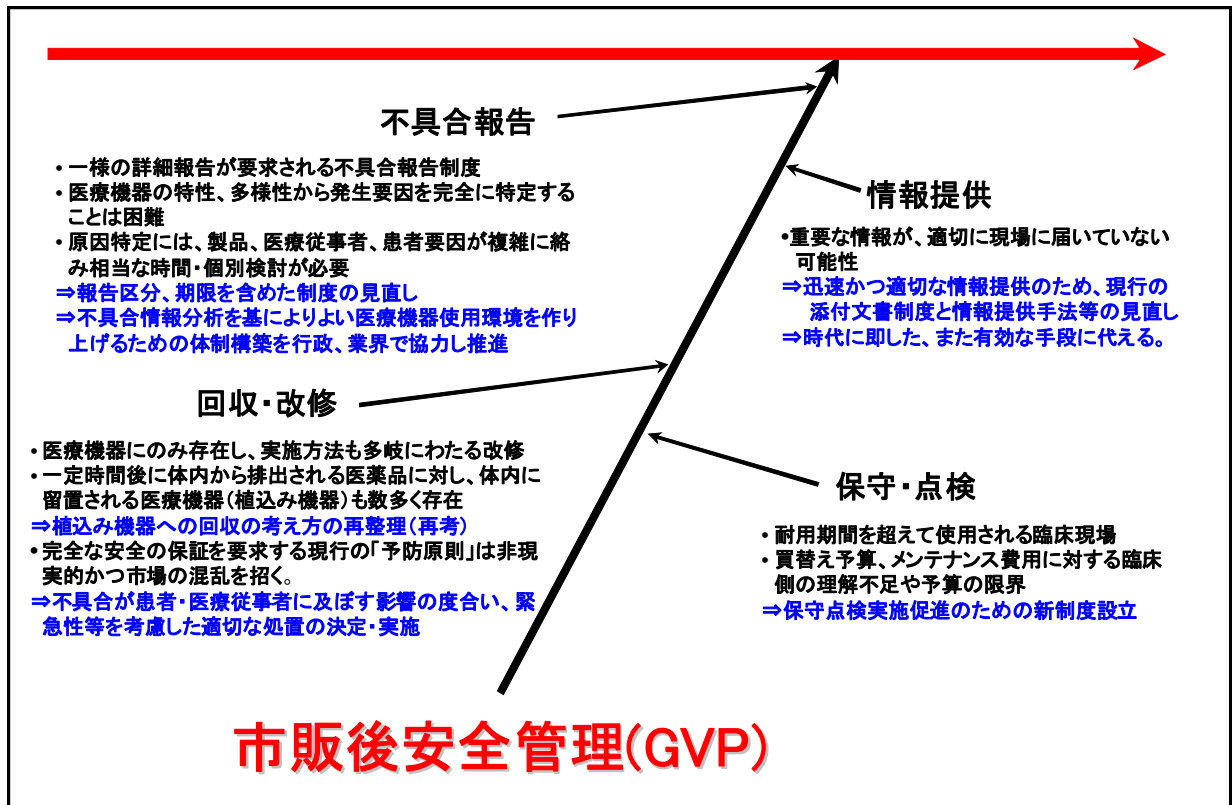


図 14 医療機器の市販後安全の問題点と提言

**提言のまとめ：**医療機器の特性・多様性に応じた「情報提供」「不具合報告」「市場措置」制度の導入が必要である。

## 7. 業態

平成 17 年（2005 年）度に改正された薬事法の目的の一つに、「国際整合を踏まえた製造販売承認の見直し」があった。しかしながら、医療機器を上市するに当たり、遵守が要求されるものとして薬事法下で定められている資格要件としての業許可関連（以下、業態）は、他国の規制とは大きく異なっており、国際整合化の波の中で、その運用に大きな問題が生じている。

まず、本来、QMS は、設計から市販後までのプロセスを一気通貫で管理するものであり、その管理プロセスにおいて、製造業者としての各製造所の管理方法の基本原則を規定しているものである。QMS の有効性を見るためには、製造所の場所ごとに対してではなく、その製造所の法人全体である「製造業者」を見るべきであり、製造販売業者は、その全体の QMS の有効性を確認することがポイントとなる。

また、業態は「販売業」「修理業」「製造業（細胞組織医療機器等、滅菌、一般、包装等）」に細分化されており、それらの上に医療機器の上市に関する総責任を持つ「製造販売業」が更に存在するが、それら業態の薬事法の規制要求事項、実施可能な業務の範囲やその役割と現実のビジネスモデルとの間に著しい乖離や齟齬が生じている。そのため、この乖離を埋め、業態を維持管理していくために、それらの解釈論をはじめ多大なリソースやコストが行政・業界側で浪費されている。

### 1) 医療機器の業態に関する問題点

#### (1) 品質管理システム（QMS）の適用：製造業に対する QMS の適用が不合理

医療機器の製造に係る QMS は、ソフトとハードの両面からなっており、その医療機器を製造するに足る構造設備についても、当然 QMS の中で確立されている。従って、QMS 調査では構造設備についても確認がなされているが、現状では、品目ごとの QMS 調査に加えて、製造業の許可（認定）に際しても、実地・書面を問わず構造設備の調査が製造所ごとに行われており、QMS 調査における一貫性を欠いている。

また、品目ごとの QMS 調査に関しては、品目の承認・認証申請の都度、申請品目ごとに QMS 調査が行われているため、異なる調査権者が、異なる調査要領で、異なる調査を頻回に実施している実情がある。これは、調査権者・被調査者の資源利用の効率性の観点及び、調査の実効性の観点からも、合理的ではない。

特に、生物由来製品においては、その製品の製造行為の全部を行っている製造所に比較してリスクが低い行為である包装等のみを行う製造所であっても、一律に、「厚生労働省令第 169 号（QMS 省令）の第 2 章」が適用されており、運用の観点から、低リスクのプロセスに対して高すぎるハードルがかかっていることが懸念される。

(2) 製造販売業の要件：製造業者の QMS の確認及び市場からの情報管理が効果的でない。

製造販売業者にかかる GQP 及び GVP の要求事項においては、特に市場からの情報が品質情報と安全情報という形で分断されている。本来、品質と安全は表裏一体であり、その区分けが重要なのではなく、その情報を品質及び安全の観点から適切に評価し、迅速に製造業者フィードバックすることが重要となる。製造販売業者における品質情報及び安全情報の取扱いのプロセスが分断されていると、品質問題を早期に警告し、製造業者における是正処置及び予防処置プロセスへインプットし、必要な場合にはそれを設計変更につなげることの足枷となっている。

(3) 製造行為の定義

① 出荷前の手直し行為の業態上の位置づけが不明確

外国製造所において製造された「機械物」の医療機器については、国内の包装等区分を取得した製造所において、当該医療機器の不具合が確認された場合には、当該医療機器を外国製造所へ「手直し」のため返品しているが、これは、その手直し行為がどの業態で行うべきか明確にされていないためである。

この返品行為は、納品遅れにより、ユーザーが製品を予定していた時期に使用できない不利益を生じさせる。安定供給の観点から深刻な問題である。また、返品に係る製品への悪影響や高いコストの発生という問題もある。

② 出荷後の機能追加行為（アップグレード等）の業態上の位置づけが不明確

後付することを意図して開発・設計され、検証された後、据付け手順書（Installation Manual）とともに供給される「オプション」「アップグレード」（ハードウェア、ソフトウェアを含む）の後付作業や、改善改良のための「アップグレード」（ハードウェア、ソフトウェアを含む）については、その機器を使用している施設、流通段階、及び表示等製造業のいずれの場所でも行うことができない。

(4) 業態管理者の資格要件：業態に要求される行為に対しての管理者資格要件のバランス

① 製造販売業における総括製造販売責任者について

「施行規則第 85 条第 3 項第 1 号」に規定された、高度管理医療機器又は管理医療機器（第一種、第二種）の製造販売業における総括製造販売責任者の資格要件は、以下の通りである。

「大学等で物理学、化学、金属学、電気学、機械学、薬学、医学又は歯学に関する専門の課程を修了した後、医薬品又は医療機器の品質管理又は製造販売後安全管理に関する業務に 3 年以上従事した者」

これは、単なる学歴要件と経験要件を示しているのみであり、医療機器の製造販売を司る責

任者としての管理能力、応用力、ならびに判断力等、管理者の力量設定の観点からの適切な人物の選定につながらない点が懸念される。

## ② 製造業における責任技術者について

「施行規則第 26 条第 5 項」に規定された、製造業に係る以下の 4 種類の区分のうち、第 4 号区分において、明らかにその行為が第 1 号区分、第 2 号区分、及び第 3 号区分と比較してリスクが低い行為であるにも関わらず、責任技術者については同等の資格要件を求められている点が、運用の観点から懸念されている。

- 1 号：細胞組織医療機器、特定生物由来製品、検定対象医療機器の製造工程の全部又は一部を行うもの
- 2 号：滅菌医療機器（1 号に掲げる医療機器を除く）の製造工程の全部又は一部を行うもの
- 3 号：1 号、2 号以外の医療機器の製造工程の全部又は一部を行うもの
- 4 号：2 号、3 号の医療機器の製造工程のうち包装、表示又は保管のみを行うもの

## ③ 生物由来製品の製造管理責任者について

生物由来製品の製造業者については、「法 68 条の 2」に規定する生物由来製品の製造管理者をおこななければならないとしており、その資格要件については、「医薬発第 0515017 号のⅢの(5)のア」に規定されているが、製造工程の全部を行う製造業者に比較してリスクが低い行為である包装等のみを行う製造業者にあっても、製造管理者については製造工程の全部を行う製造業者と同様の資格要件が求められていることが、同様に運用面で懸念されている。

## 2) 問題点に対する提言

以上の問題点を踏まえて、医療機器の特性に応じたより実効性のある業態とすべく、以下の提言を行う。

### (1) QMS の適用範囲

- ① ISO 13485 の思想どおりの運用を次のように実施する。
  - a) QMS 運用単位で「Manufacturer（製造業者）」を規定し、製造販売業者はその適合性を確認
  - b) QMS 適合性が確認されている製造業者であれば、承認審査の都度の調査を免除
  - c) 同一の QMS で管理されている場合には、施設ごとの QMS 調査は不要
  - d) QMS 適合を必須条件とすることにより、製造業許可制度及び外国製造業認定制度を登

録制とする。

② 製造販売業者に係る **GQP** 及び **GVP** を統合し一本化することで、よりの実効性のある規制とする。具体的には、以下の要求事項とする。

- a) 市場への出荷の管理
- b) 自己点検
- c) 教育訓練
- d) 市場からの情報の収集・検討及び評価（製造所へのインプット）
- e) 回収等市場措置の実施
- f) **ISO 13485** 認証書の確認をもって、製造業者の **QMS** 適合性の確認とする
- g) 中古品の販売又は賃貸に係る通知の処理
- h) 修理に係る通知の処理
- i) 販売業者又は賃貸業者における品質の確保
- j) 文書及び記録の管理（生物由来製品に係る追加要求事項を含む）

併せて、品質保証責任者及び安全管理責任者の設置を求めず、製造販売業に係る人的要件として、総括製造販売責任者の管理下のもと、予め指定したものが各業務を行うこととする。

③ 包装等のみの行為を行う製造業者にあつては、生物由来製品であるかどうかにかかわらず、一律に「厚生労働省令第 169 号（**QMS** 省令）の第 3 章」のみが適用されることとする。

## (2) 製造行為の定義

① 出荷前の手直し行為の業態上の位置づけの明確化

### (提案 1)

「施行規則第 26 条第 5 項の 4」に規定された、「前二号に掲げる医療機器の製造工程のうち包装、表示又は保管のみを行うもの」を、「前二号に掲げる医療機器の製造工程のうち包装、表示又は保管のみを行うもの、及び手直し行為のみを行うもの」とし、手直し行為を、包装等のみを行う製造業区分で行うことができることとする。ただし、手直し行為を行うことが実態として可能な資源の運用管理（人的資源及びインフラストラクチャー等）の条件については、施行通知等で別途明確にすること。

### (提案 2)

「法第 40 条の 2」に規定された、「医療機器の修理業の許可を受けた者でなければ、業として、医療機器の修理をしてはならない。」を、「市場への出荷の前後を問わず、医療機器の修理業の許可を受けた者でなければ、業として、医療機器の修理をしてはならない。」とし、手直し行為を、修理業区分で行うことができることとする。

### (提案 3)

海外製造所における市場への出荷可否判定を可能とすることで、海外製造所から市場への出荷可否判定が行われた製品について、「法第 40 条の 2」に規定された「医療機器の修理業の許可を受けた者でなければ、業として、医療機器の修理をしてはならない。」に従い、手直し行為を、修理業区分で行うことができることとする。

#### ② 出荷後の機能追加行為（アップグレード等）の業態上の位置づけの明確化

出荷後の後付けを意図した機能追加行為（オプション取り付け、アップグレード等）や、改善改良のための「アップグレード」（ハードウェア、ソフトウェアを含む）については、付帯サービス行為の一部と位置づけ、製造販売業者／製造業者からの据付け手順書（Installation Manual）をもとに販売業の責任下で実施可能とする。

### (3) 業態管理者の資格の要件

- ① 総括製造販売責任者等の資格要件は、単に薬剤師資格や特定の学部、学科卒等の学歴要件で縛るのではなく、ISO 13485 が規定する業務を遂行できる「力量」を有すると判断される人材が確保されるべきである。
- ② 責任技術者の資格要件について、製造業に係る 4 区分のうち、包装等を行う第 4 号区分の資格要件を、第 1 号区分、第 2 号区分、第 3 号区分と比較して緩和する。その際、品質目標の達成のために ISO13485 が規定する業務を遂行できる「力量」を有すると判断される人材が登用されるべきである。
- ③ 生物由来製品製造管理者については、包装等のみの行為を行う製造業者にあっては、生物由来製品であるかどうかに関わらず、一律に「厚生労働省令第 169 号（QMS 省令）の第 3 章」のみが適用されることとし、管理者の設置を不要とする。

以上、医療機器の業態に係る現状の問題点とその解決に向けた提言をまとめると図 15 のようになる。

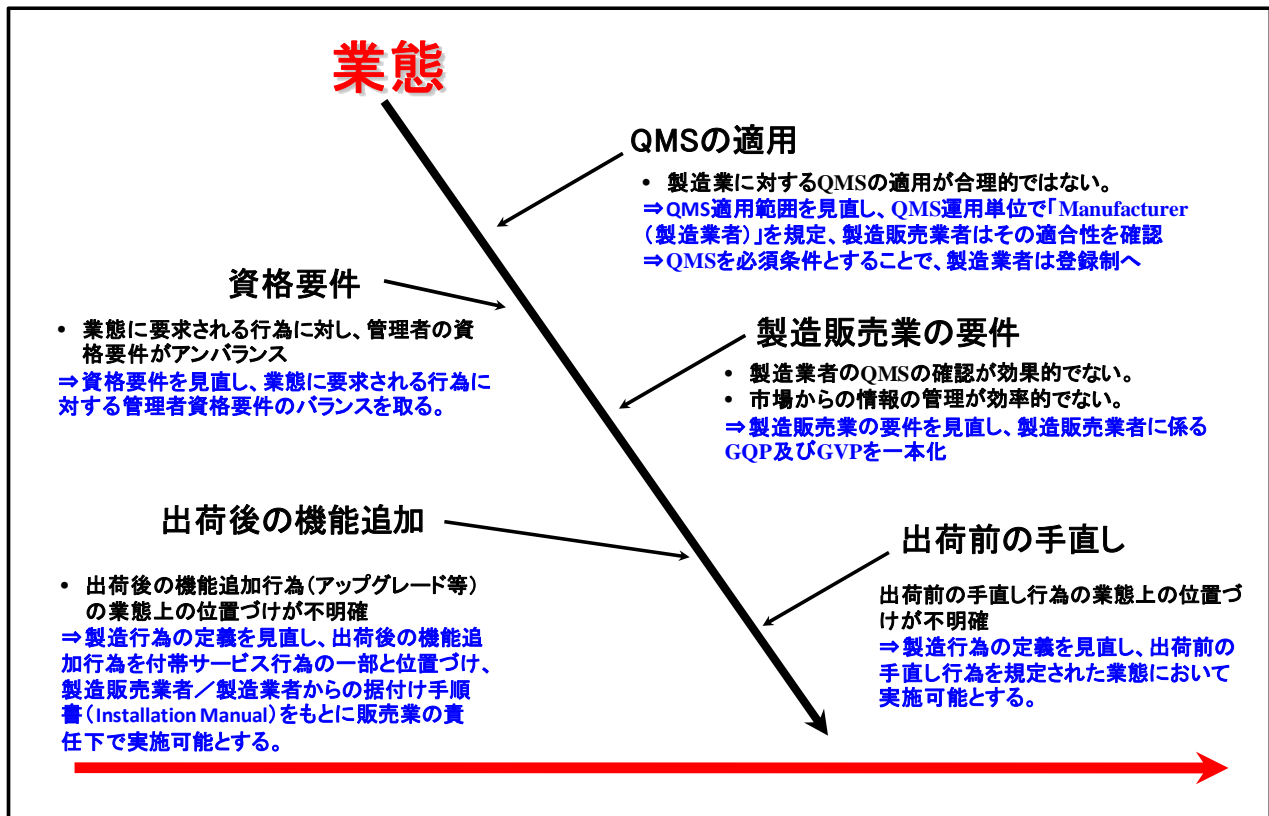


図 15 医療機器の業態に係る問題点と提言

**提言のまとめ：**医療機器の特性に応じたより実効性のある業態とするため、ISO 13485 の思想どおりの QMS 運用（承認・認証申請時の品目ごとの QMS 調査廃止、製造業許可・認定の登録制への移行）とすべきである。その際、業態責任者の資格要件は、ISO 13485 が規定する業務を遂行できる「力量」で判断されるべきである。

また、品質と安全性は表裏一体であることから、分離することでむしろ弊害のある GQP と GVP を一本化すべきである。更に、医療機器に配慮すべき特有の事項として、出荷前の手直しと出荷後の機能追加（アップグレード等）を可能とする法的な根拠を設定すべきである。

## 終わりに

### ～薬事規制のあるべき姿を求めて～

AMDD のミッションは、最新の医療技術を用いて日本の患者さんの福祉を向上することである。その実現を目指し、RAQA 委員会はこれまでも薬事規制の課題について、さまざまな提言活動を行ってきた。

平成 22 年（2010 年）夏、RAQA 委員会リーダーシップチームは淡路島に集結した。夜を徹して議論を交わし、医療機器の開発から流通に至るまでの薬事規制に係る現状と問題点を、特に医薬品との差異を念頭に「Fish Bone Analysis Approach」で整理、分析し、あるべき姿とのギャップを埋めるための具体策を提言書としてまとめた。

長い間、医療機器は医薬品とは異なると言われつつも、薬事法の下で同じ規制をかけることに何ら問題がないと考えられてきた。しかし、様々な部品を加工しあるいは組立てて作り上げる医療機器は、自動車や航空機といった工業製品の範疇にあり、医薬品のように GMP で製造や品質を管理することは不可能である。医療機器のサービスと品質は、QMS（医療機器の場合は ISO 13485）を基本として管理され、医療機器企業の使命は、市場からのフィードバックによる市販後の安全対策、及びそのフィードバック情報から導かれる製品の継続的改善・改良を行っていく企業活動に他ならない。つまり、医療機器と医薬品の最大の差の一つは、われわれの Fish Bone（図 16）が示すように、医薬品は有効成分ごとに左から右へ一回だけ流れて終わるのに対し、医療機器はこのサイクルがほぼ永遠に回り続けるということである。諸外国でこのサイクルの管理を「Total Product Life Cycle Management」と呼ぶ理由はここにあり、一世代だけではなく、次世代の製品にも繋がってゆくのである。

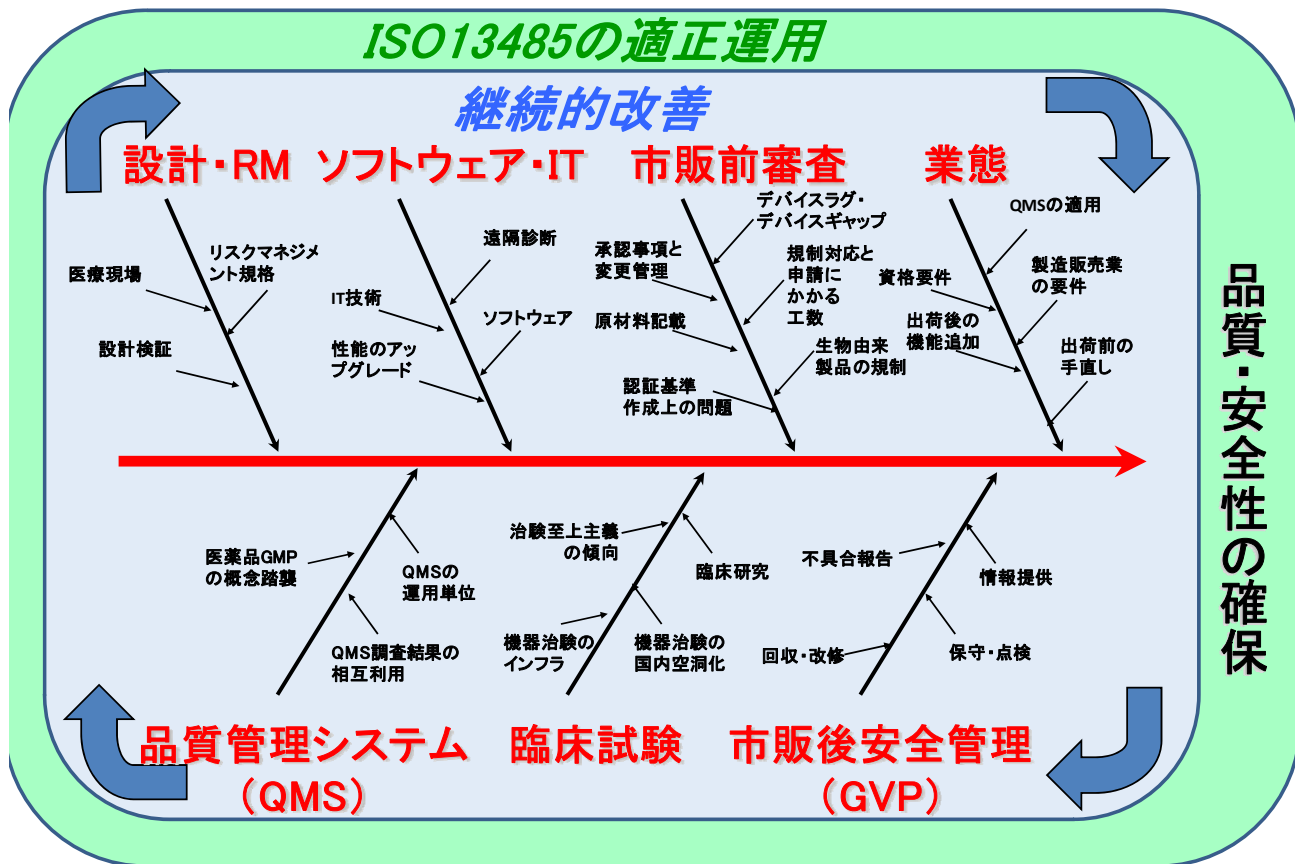


図 16 医療機器の継続的改善による品質と安全性の確保

医療機器と医薬品の差異は極めて大きく、従って、同じ薬事法上の規制をかけ続けることの限界と不条理を理解すべきである。ISO 13485 を適正に適用することにより、医療機器の市販後安全は飛躍的に高まるであろう。また、このことにより、現在の品目ごとの QMS 調査と承認審査の重複部分を合理的に見直すことが可能となり、その結果、改善・改良された医療機器を迅速に我が国に導入できることになると確信する。少なくとも日本が押している「旧製品の在庫処理市場」というありがたくない汚名は早急に返上したい。

日本の患者さんが、諸外国と同じスピードで最新の医療技術にアクセスでき、われわれが提供する医療機器により、一人でも多くの人命が救われ一人でも多くの人生活をより快適で質の高いものにするため、この提言書が役に立つことを心から祈念する。

## 執筆者一覧

### 米国医療機器・IVD工業会 RAQA委員会リーダーシップチーム

|      |   |       |
|------|---|-------|
| 委員長  | スリーエムヘルスケア(株) 薬事・品質保証本部                       | 佐藤 則子 |
| 副委員長 | エイエムオー・ジャパン(株) 開発本部                           | 児玉 順子 |
|      | メドトロニックソファモアダネック(株) 薬事臨床開発部                   | 赤堀 眞  |
|      | ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)メディカルカンパニー<br>信頼性保証本部 安全管理部 | 金井 俊龍 |
|      | エドワーズライフサイエンス(株) VCC 事業部薬事部                   | 佐伯 文  |
|      | アボットジャパン(株) 品質薬事ロジスティクス本部                     | 佐藤しのぶ |
|      | エドワーズライフサイエンス(株) 品質保証部                        | 佐藤 央英 |
|      | 日本メドトロニック(株) 品質・薬事統括部                         | 田中 志穂 |
|      | 日本メディカルマテリアル(株) 研究開発統括部<br>薬事開発部              | 谷岡 寛子 |
|      | ベクトン・ディッキンソンアンドカンパニー<br>コーポレート・レギュラトリー・アフェアーズ | 野澤 進  |
|      | GEヘルスケア・ジャパン(株) 渉外担当特別顧問                      | 蓮見 雅彦 |
|      | オリンパステルモバイオマテリアル(株) 品質薬事部                     | 平井 二郎 |

### 執筆協力者

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| GEヘルスケア・ジャパン(株) 品質保証本部<br>品質保証統括部 | 岩崎 正秀 |
| ボストン・サイエンティフィック ジャパン(株)<br>薬事開発本部 | 田村 武也 |
| GEヘルスケア・ジャパン(株) 品質保証部<br>安全管理統括部  | 牧野 昭彦 |

(五十音順)