

表2-7 ① 日本の規制対象ソフトウェアと規制実施後の流通形態についての考察  
 現在のソフトウェアの薬事上の位置づけ  
 単独医療機器規制実施後のソフトウェアの流通形態

規制対象ソフトウェアの説明	製品形態	動作環境※	薬事品目例	一般的名称の大分類	製品の位置づけ	機能的な分類	薬事上の制限とインストール方法	イメージ図					
汎用ハードウェアを利用した医療機器構成成品に標準搭載する医療機器制御ソフトウェア	標準搭載(薬事品)	汎用ハードウェア	X線造影コンソール用ソフトウェア	従属型ソフトウェア	特定の医療機器を直接的にコントロールするソフトウェア	医療機器制御ソフトウェア	ソフトウェアの添付文書で組合せ可能な医療機器本体を特定。医療機器の添付文書で組合せ可能なソフトウェアを特定。ソフトウェアの添付文書で仕様指定する汎用ハードウェアに販売業者がインストールする。	図2-①					
									医療用WS用ソフトウェア	独立型ソフトウェア	他の医療機器の使用に直接的に影響を与えない独立したソフトウェア	汎用ハードウェアに販売業者がインストールする	図2-②
医療用WS用ソフトウェア	独立型ソフトウェア	他の医療機器の使用に直接的に影響を与えるソフトウェア	医療機器構成成品(汎用ハードウェア)の添付文書で追加インストール可能なソフトウェアを特定。ソフトウェアの添付文書で特定した医療機器構成成品に販売業者が追加インストールする。	図2-④									
					非薬事ソフトウェア	別売りオプション(薬事品)	汎用ハードウェア	医療用WS用ソフトウェア	従属型ソフトウェア	特定の医療機器の使用に直接的に影響を与えるソフトウェア	医療機器(汎用ハードウェア)の添付文書で追加インストール可能なソフトウェアを特定。ソフトウェアの添付文書で特定した医療機器に販売業者が追加インストールする。	図2-⑤	
単独製品(非薬事品)	別売りオプション(薬事品)	汎用ハードウェア	医療用WS用ソフトウェア	独立型ソフトウェア									他の医療機器の使用に直接的に影響を与えるソフトウェア

※汎用ハードウェア：PCやPDAなどの多目的用途で製造販売される製品  
 セミカスタムハードウェア：医療機器の構成品として汎用ハードウェアに加工を加えたもの

図 2-① (現在の製品例: デジタルラジオグラフィのコンソールの標準ソフトウェア)

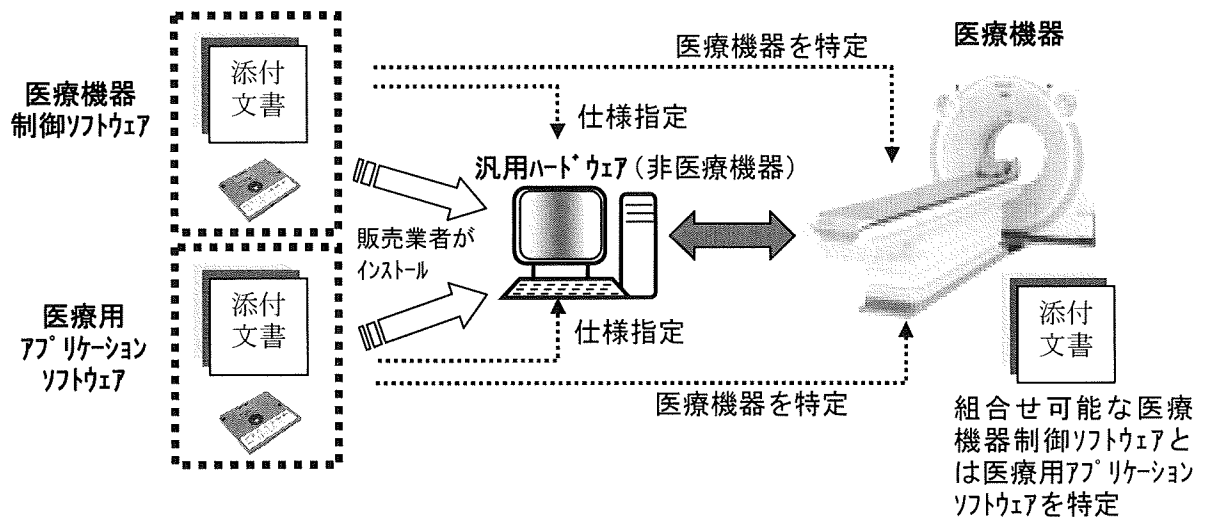


図 2-② (現在の製品例: 医療用ワークステーションの標準ソフトウェア)

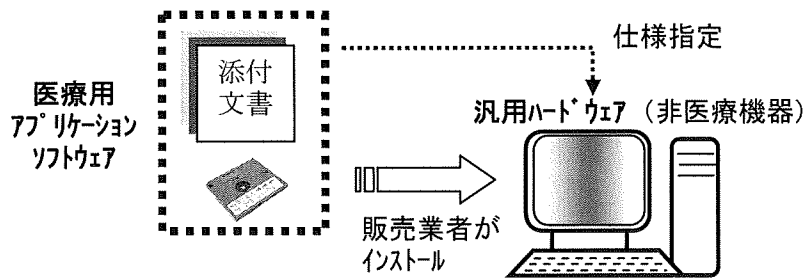


図 2-③ (現在の製品例: X線モダリティコンソールのオプションソフトウェア)

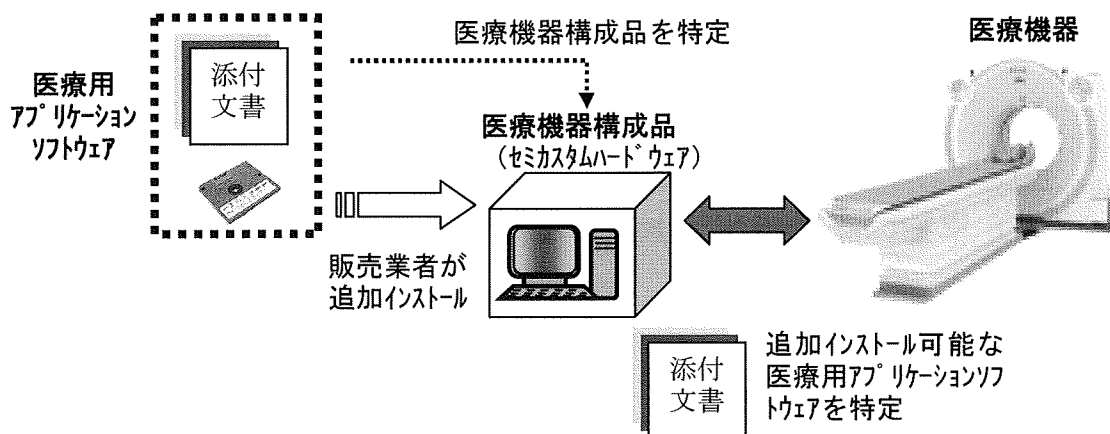


図 2-④ (現在の製品例：デジタルラジオグラフィのコンソールのアプリケーションソフトウェア)

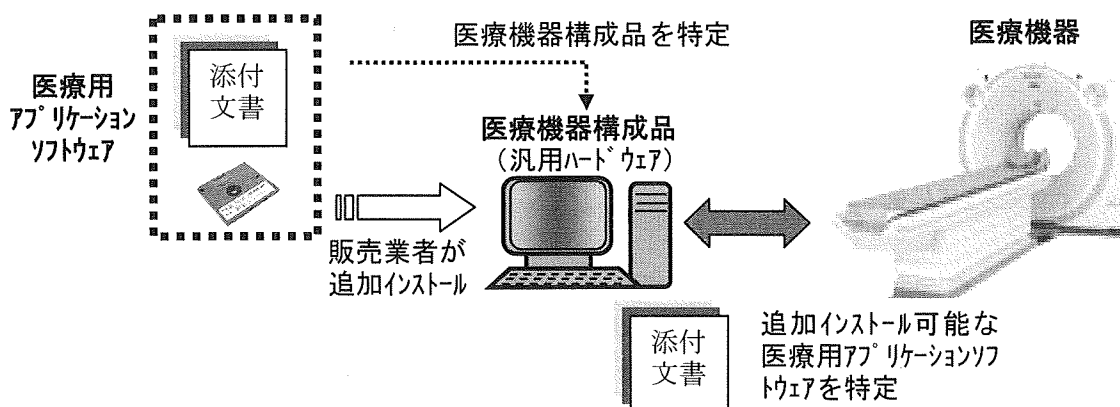


図 2-⑤ (現在の製品例：医療用WSのアプリケーションソフトウェア)

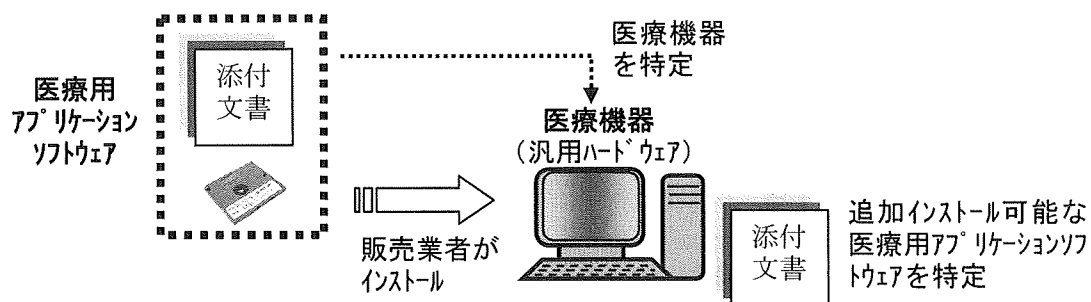
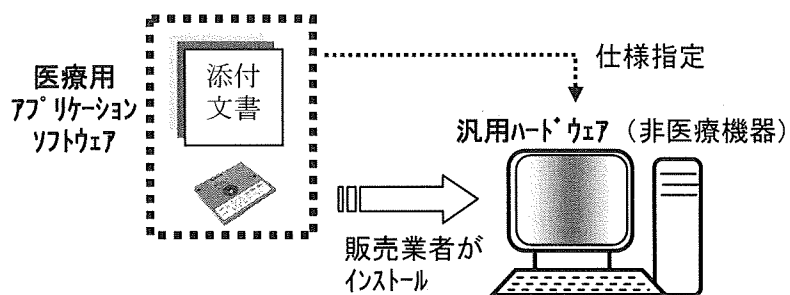


図 2-⑥ (現在の製品例：非薬事のビューソフトウエア)



### (ウ) 単独医療機器ソフトウェアの薬事規制における留意事項

本パートでは規制対象ソフトウェア（単独医療機器ソフトウェア）に単独医療機器としての薬事規制をかけるにあたっての留意事項について以下の観点で考察を行った。

- 「医療機器の基本要件基準」への適用方法
- QMS 適合性調査の方法
- 特定保守管理医療機器／設置管理医療機器の指定
- 汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組合せの品質保証の方法

## ① 「医療機器の基本要件基準」への適用方法

薬事法第四十一条第三項の規定により、すべての医療機器は「医療機器の基本要件基準」に適合しなければならない。それぞれの医療機器の特性やリスクに応じて適合の仕方は異なるので、ソフトウェア単独での医療機器ゆえに従来にない適合の仕方が要求される。

単独医療機器ソフトウェアの品質に関して、既存のハードウェア主体の医療機器とは有意に異なる以下の特性がある。

- ◎設計開発プロセスにおいてすべての品質が作りこまれる（特性-①）
- ◎ソフトウェアの品質は、ハードウェアの電気試験のような試作機完成後の設計検証による品質確認では不十分であり、細分化した設計開発プロセスにおいて品質を押しさえる必要がある（特性-②）。
- ◎単独で製造販売されるので、汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組合せにおける品質保証が重要である。（特性-③）

また、医療機器ソフトウェアの国際認知規格として IEC62304 規格(医療機器ソフトウェア—ソフトウェアライフサイクルプロセス)があり、単独医療機器ソフトウェアへの適用が既に欧米等で開始されている。単独医療機器ソフトウェアの上記の特性に基づき、IEC62304 規格を「医療機器の基本要件基準」のどの条項に適用すべきかを検討した。表 2-⑧に単独医療機器ソフトウェアの特性と IEC62304 規格を適用すべき「医療機器の基本要件基準」の条項との関係を示す。特に単独医療機器ソフトウェアは単独で製造販売されるため、市場において組合せる汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組合せにおける品質保証の確立が必須である（特性-③）。第9条前文と第16条前文に IEC62304 規格を適用し、規格が規定する「開発プロセス」、「保守プロセス」、「構成管理プロセス」、及び「変更要求の分析」等を活用し、汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組合せ保証のしくみを確立する。

表 2-⑧ IEC62304 規格を適用すべき「医療機器の基本要件基準」の条項

ソフトウェア特性	「医療機器の基本要件基準」	
特性-③	第 9 条前文 (※注)	(組合せの安全性及び性能の保証) 医療機器が、他の医療機器又は体外診断薬又は装置と組合せて使用される場合、接続系を含めたすべての組み合わせは、安全であり、各医療機器又は体外診断薬が持つ性能が損なわれないようにしなければならない。組み合わせられる場合、使用上の制限事項は、直接表示するか添付文書に明示しておかなければならない。
特性-①②	第 12 条	(能動型医療機器に対する配慮) 電子プログラムシステムを内蔵した医療機器は、ソフトウェアを含めて、その使用目的に照らし、これらのシステムの再現性、信頼性及び性能が確保されるよう設計されていなければならない。また、システムに一つでも故障が発生した場合、実行可能な限り、当該故障から派生する危険性を適切に除去又は軽減できるように、適切な手段が講じられていなければならない。
特性-③	第 16 条前文 (※注)	(ラベリング) 使用者には、使用者の訓練及び知識の程度を考慮し、製造業者・製造販売業者名、安全な使用法及び医療機器又は体外診断薬の意図した性能を確認するために必要な情報が提供されなければならない。この情報は、容易に理解できるものでなければならない。

※注：第 9 条前文及び第 16 条前文は元となる GHTF の基本要件基準には存在するが、日本の「医療機器の基本要件基準」には存在しない。しかしながら、薬食機発第 0331012 号にて実質の適用が示唆されており、実際に認証基準や承認基準において適用運用がなされている。いずれの条項も医療機器ソフトウェアの品質保証において重要な要件である。

## ② QMS 適合性調査の方法

前項において、単独医療機器ソフトウェアの品質の作りこみ等は設計開発プロセスにあるので、「医療機器の基本要件基準」の適用規格として IEC62304 規格の適用を提案した。これは取りも直さず、単独医療機器ソフトウェアは“設計管理を要する医療機器”であることを意味するので、薬事法において単独医療機器ソフトウェアを“設計管理を要する医療機器”として指定するのが妥当であると考えます。QMS 適合性調査は QMS 省令に基づいて実施されるため、運用通知等により、単独医療機器ソフトウェアの QMS 適合性調査における QMS 省令の設計管理の要求事項については IEC62304 規格を代用可能とし、単独医療機器ソフトウェアの設計管理に関する QMS 適合性調査を IEC62304 規格に基づいて行うべきと考えます。

設計管理の適合性調査の方法については、前年度の厚科研報告書において報告した通り、ソフトウェアの設計内容の妥当性を第三者が検証するのは技術的にも時間的にも困難であるので、欧米の調査権者が行っているように、適合規格（IEC62304 規格）が要求する設計開発の手順書や記録文書が存在することを確認することで IEC62304 規格が要求するプロセスが適切に実装され運用されていると判断することで良いと考える。

具体的には、承認申請の審査と組み合わせ、次のような QMS 適合性調査を提案する。

### 【QMS 適合性調査方法の提案】

承認審査において、基本要件基準への適合のエビデンスとして、日本又は国際的に認知

された認証機関の IE062304 規格適合の認証書 (Certificate) 又は試験レポート (細分箇条ごとの合否のチェック) を審査する。QMS 適合性調査において、試験レポートの細分箇条のエビデンスとなる設計開発の手順書や記録文書の存在を確認し、当該文書のタイトルや日付等の確認により、当該試験レポートの細分箇条のエビデンスとして参照することが適切かどうかを確認する。手順書や記録文書を確認することができれば良いので、必ずしも現地監査の必要性はない。

### ③ 設置管理医療機器及び特定保守管理医療機器の指定

これまでに、単独医療機器ソフトウェアは単独では動作しないため、市場において組合せる汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組合せにおける品質保証が重要であるとして、「医療機器の基本要件基準」の組合せの安全性及び性能の保証（第9条前文）として、IEC62304規格の適用を提案した。さらに、「医療機器の基本要件基準」の組合せの安全性及び性能の保証（第9条前文）をより厳格に担保するために、単独医療機器ソフトウェアを薬事法が規定する設置管理医療機器及び特定保守管理医療機器に指定し、汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組合せの品質保証も視野に入れた設置管理基準書の作成、設置管理基準書に基づく設置作業の実施、及び適正な保守点検情報の提供に関して製造販売業者及び販売業者に法的義務を負わせる必要があると考える。

設置管理医療機器及び特定保守管理医療機器の定義や要求事項に関して法令文書からの抜粋を以下に示す。

#### 「設置管理医療機器」（薬事法施行規則第93条）

設置に当たって、組立てが必要な特定保守管理医療機器であって、保健衛生上の危害の発生を防止するために当該組立てに係る管理が必要なものとして厚生労働大臣が指定する医療機器（以下「設置管理医療機器」という。）の製造販売業者は、設置管理医療機器の品目ごとに、組立方法及び設置された設置管理医療機器の品質の確認方法について記載した文書（以下「設置管理基準書」という。）を作成しなければならない。

2. 設置管理医療機器の製造販売業者は、設置管理医療機器を医療機器の販売業者又は賃貸業者（以下「販売業者等」という。）に販売し、授与し、又は賃貸するときは、設置管理基準書を当該医療機器の販売業者等に交付しなければならない。

#### 「設置管理医療機器等の販売業者等の遵守事項」（施行規則第179条）

設置管理医療機器の販売業者等は、自ら当該設置管理医療機器の設置を行うときは、第93条第2項の規定により交付を受けた設置管理基準書に基づき、適正な方法により設置に係る管理を行わなければならない。  
設置管理医療機器の販売業者等は、設置管理医療機器の設置を委託するときは、設置に係る管理に関する報告についての条項を含む委託契約を行うとともに、当該設置管理医療機器に係る設置管理基準書を受託者に交付しなければならない。

設置管理医療機器の販売業者等は、設置に係る管理の業務を行うために必要な専門的知識及び経験を有する者に、当該設置管理医療機器に係る設置管理基準書に基づき、適正な方法により設置に係る管理の業務を行わせなければならない。

#### 「設置業務」（QMS省令第42条）

(2) 第2項の規定に基づき製造販売業者に提供される要求事項書は、施行規則第93条（設置に係る管理に関する文書）の規定に基づき、製造販売業者が設置管理基準書を作成するための基礎資料となるものであること。

(3) 要求事項書は、医療提供施設等において医療機器を正しく設置するという観点から作成するものであり、インターロック等安全制御機構及び安全制御回路の設置については、特に留意すること。作成に当たっては、作業中における混同、手違い等の人為的な誤りを防止するための方法を確立しておくこと。

(4) 要求事項書への具体的記載事項としては、下記のものが含まれるものであること。

- ア. 作業員の安全確保対策
- イ. 使用上必要となるスペース（縦、横及び高さ）

- ウ. 換気に必要となるスペース
- エ. 設置に必要な建築物の強度
- オ. 使用する電源設備の容量
- カ. 使用する保護接地、追加保護接地、機能接地及び等電位化設備の種類及び施工方法
- キ. 設置時の作業現場及び周辺環境への影響（電離放射線、電磁波傷害等）
- ク. 設置時の作業現場及び周辺環境の管理条件及び管理方法
- ケ. 設置に用いる部品、ユニット、工具等の取扱方法
- コ. 設置方法（組立作業を行う必要がある場合には、組立方法を含む。）
- サ. 設置された医療機器の品質、性能及び安全性の確認方法
- シ. 設置時の作業現場において利用するチェックリスト
- ス. その他必要な事項

「特定保守管理医療機器」（薬事法第2条8）

この法律で「特定保守管理医療機器」とは、医療機器のうち、保守点検、修理その他の管理に専門的な知識及び技能を必要とすることからその適正な管理が行われなければ疾病の診断、治療又は予防に重大な影響を与えるおそれがあるものとして、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう。

「情報の提供等」（薬事法第77条の3）

医薬品若しくは医療機器の製造販売業者、卸売販売業の許可を受けた者、医療機器の販売業者若しくは賃貸業者（薬局開設者、医療機器の製造販売業者、販売業者若しくは賃貸業者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療機器を販売し、若しくは授与するもの又は薬局開設者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療機器を賃貸するものに限る。次項において「医療機器の卸売販売業者等」という。）又は外国特例承認取得者は、医薬品又は医療機器の有効性及び安全性に関する事項その他医薬品又は医療機器の適正な使用のために必要な情報（第63条の2第2号の規定による指定がされた医療機器（⇒特定保守管理医療機器）の保守点検に関する情報を含む。次項において同じ。）を収集し、及び検討するとともに、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、賃貸業者若しくは修理業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬品関係者に対し、これを提供するよう努めなければならない。

3 薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師その他の医薬品関係者は、医薬品及び医療機器の適正な使用を確保するため、相互の密接な連携の下に第1項の規定により提供される情報の活用（第63条の2第2号の規定による指定がされた医療機器（⇒特定保守管理医療機器）の保守点検の適切な実施を含む。）その他必要な情報の収集、検討及び利用を行うことに努めなければならない。



## 汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組合せの品質保証の方法

「医療機器の基本要件基準」の組合せの安全性及び性能（第9条前文）を担保するために、医療機器ソフトウェア—ソフトウェアライフサイクルプロセス規格 IEC62304 への適合と設置管理医療機器／特定保守管理医療機器の指定を前セクションにおいて提案した。本セクションにおいて、具体的な実施内容を検討したので以下に検討結果を報告する（表2-⑨参照）。

表2-⑨ 単独医療機器ソフトウェアの組合せ品質保証のための実施内容

実施フェーズ	実施項目	製造販売業者 (設計事業所)	販売業者等	医療機関等	実施にあたっての 法的背景等
設計 フェーズ	組合せの 設計検証	組合せ予定の汎用ハードウェアと他のソフトウェアを組合せて、品質／性能／安全性を検証する			「医療機器の基本要件基準」第9条前文  IEC62304
	組合せの 添付文書 指定	組み合わせ可能な汎用ハードウェアと他のソフトウェアを特定する情報を添付文書に記載する			
	組合せの 品質確認 手順書の 作成	設置時に行う汎用ハードウェアと他のソフトウェアを組合せての品質／性能／安全性確認の手順を「設置管理基準書」に記載する			「設置管理医療機器」 (設置管理基準書)
設置 フェーズ	組合せの 現物確認		組合せる汎用ハードウェアと他のソフトウェアが添付文書で指定されたものであるか確認する		添付文書
	組合せの 品質確認		「設置管理基準書」に基づき、汎用ハードウェアと他のソフトウェアを組合せて品質／性能／安全性確認を行う		「設置管理医療機器」 (設置管理基準書)
保守 フェーズ	組合せの 保守点検 方法の情 報提供	汎用ハードウェアと他のソフトウェアを組合せた状態での品質／性能／安全性に関する保守点検方法を医療機関等に提供する			「特定保守管理医療機器」(情報の提供)
	保守点検 の実施			製造販売業者から提供された保守点検方法に基づき、保守点検を実施する(当該業務を適正に行うものに外部委託可)	

#### ④ 汎用ハードウェアの選定条件

PC やモニタ等の汎用ハードウェアは、製造販売業者（設計事業所）が行う設計検証において、実際に単独医療機器ソフトウェアと組合せて品質確認され、組合せ可能な汎用ハードウェアとして添付文書で指定されるべきである。指定された汎用ハードウェアは医療機器ではないので、単独医療機器ソフトウェアの製造業者の製造管理を経ずにユーザ先に納入される可能性がある。そのため、汎用ハードウェアの量産時の継続的な設計・製造品質は汎用ハードウェアのメーカーの品質保証に委ねることになる。従って、単独医療機器ソフトウェアの製造販売業者は指定した汎用ハードウェアの量産時の品質・安全性を担保するために次のことを選定条件に入れるべきである。もちろん、医療機器の QMS（ISO13485）や安全規格（JIST0601-1）への適合であっても問題はない。

【PC やモニタ等の汎用ハードウェアの品質・安全性に係る選定条件】

- ① 情報機器の QMS（ISO9001）認証を取得したメーカー
- ② 情報機器の安全規格（JISC6950-1 や電安法技術基準など）認証を取得した製品

#### ⑥ 画像診断用モニタについての考察

単独医療機器ソフトウェアに汎用ハードウェアとしてモニタを組合せる場合がある。特に、画像診断領域では読影結果に表示用のモニタの品質が影響する可能性があるため、高精細のモニタを組合せることが想定される。前セクションで述べたように、汎用ハードウェアの量産時の継続的な設計・製造品質は汎用ハードウェアのメーカーの品質保証に委ねることになるが、画像診断という医療行為の中で重要な役割を担うモニタについても汎用ハードウェアと同様にメーカーの工業的な品質保証のみでよいのかについては検討が必要と思われる。また、使用環境の明るさに依存する視認性能や経時の輝度劣化等もあり、安全・適性使用への注意喚起や特別な保守管理も必要であり、医療機関においては使用開始後のモニタの品質管理を規定する JESRA X-0093（医用画像表示用モニタの品質管理に関するガイドライン）が自主的に運用されている機関がある。

画像診断用モニタは現在医療機器である X レイフィルム/スクリーンとシャーカステンに置き換わる品目であり、画像診断用モニタも同様に単独の医療機器として製造品質管理や使用開始後の品質管理を薬事規制のもとで強制し、品質・有効性・安全性を担保するか、あるいは、医療機器化は行わずに JESRA X-0093 の自主運用レベルを強化する程度とするか、ソフトウェアの単独医療機器化に関連して検討すべき案件であると考えられる。

尚、有力な国内のモニタメーカーは医療用途に設計・製造した高精細な医療用モニタを欧米では医療機器として 510(k) や CE マーキングの市販前許可を得て、医療用途のラベリングを行い販売している。

### (3) 規制の運用開始にあたっての留意事項

#### (ア) 経過措置の設定

現在、非医療機器として販売している医療用アプリケーションソフトウェア①及び②（表1-⑤参照）を医療機器として製造販売するためには、メーカーは次のような薬事規制対応の体制を社内に構築しなければならない。

- ・ 製造販売業、製造業、及び販売業の業許可の取得
- ・ 製造販売業者は総括製造販売責任者、品質保証責任者、及び安全管理責任者の設置（資格要件として3年の実務経験が必要）
- ・ IEC62304に適合したソフトウェア開発プロセス体制

上記社内体制のないメーカーにおいては、各業許可の取得、各責任者の資格要件を満足する人員の確保、及びIEC62304に適合したソフトウェア開発プロセスの構築など、業務上のハードルはかなり高いと考えられる。IEC62304に関しては、GHTF加盟国の多くがソフトウェアの適用規格として採用しているが、それ自体は本来、規制用の規格ではなく、工業規格であり、そのまま規制に用いることには異論もある。ソフトウェア開発プロセスの構築に関しては、国際整合、国際競争力、及び将来の多国間の相互認証協定（MRA）などを考えると、IEC62304要求事項の部分的適用免除による規制緩和が、国際整合上どのような影響を持つか十分に検討するべきであろう。いずれにせよ、規制開始にあたっての経過措置として、社内体制のないメーカーが社内体制構築に必要な猶予期間の設定が望まれる。

#### (イ) 規制遵守姿勢の浸透

“診療用途を意図する”とは、メーカーが口頭又は販売促進資料／取扱説明書においてユーザに診療用途を標榜することである。ここで留意すべきは、メーカーの製品開発の意図やターゲット市場は明らかに診療用途でありながら、販促資料や取説のみは診療用途ではなく患者説明のためやカンファレンス等の用途で仕上げ、医療機関に薬事規制対象外のソフトウェア、つまり医療情報システムソフトウェア①（表1-⑤参照）として提供するケースである。薬事規制対応のために発生する製品のコストアップや市場投入リードタイムの長期化を回避するために一部のメーカーで行われることが想定される。また、一部のユーザも安価で早期入手できるソフトウェアを歓迎することが想定される。一部のメーカーでこのような薬事規制逃れがあると、公正な競争が行われず市場での混乱を招き、結果として本提案の薬事規制が有名無実化することも考えられる。規制開始にあたっては、業界及びユーザ双方が規制の趣旨や必要性を十分に理解していることが肝要であり、そのための行政及び業界団体による啓発活動が必要と思われる。

終わりに

これまで、厚生労働科学研究として、医療機器ソフトウェアの規制に関して、国際動向の調査を始め、国内に於ける実態調査なども含め、そのあるべき姿について検討をしてきた。この過程で、幾つかの問題点が把握された。

そもそも、医療機器とは、「機」という字が入っていることから、機械的なものの存在を連想させる者もいるが、実際には手術用の縫合糸や接着剤などの材料も含んでいる。しかし、どちらにしても材質の評価を含めて考える、つまりそれが物体であることを前提とする認識がある。もちろん、物体として存在しなくては、intended for use について議論はできず、その結果評価もできない、という議論もある。

しかし近年、PC が十分に普及し、その基本機能が多くの処理を可能とするようになり、特殊なコンピュータでなくても、医療目的の使用に供されるのが現状となってきた。この現状では、汎用 PC のようなハードウェアとソフトウェアを組み合わせる申請対象にすることは、運用上そぐわないという意見が出てきた。また、ソフトウェア自体を医療機器として定義しない限り、単独で流通することに対して、規制をする根拠を持つことができず、その質の担保が適わない。したがって、本邦に於いても、他国と同様にソフトウェア自体を医療機器として扱うことが肝要であると考えられる。

本報告では、ソフトウェア自体を医療機器と考えたときに問題となるのは

- ・どこまでを医療機器とするかという範囲
- ・医療機器としたソフトウェアの評価方法・基準（有効性・安全性・品質）
- ・実際の規制方法

などであると考えた。これら全てについて明確かつ大多数の国民が納得するであろう解決案が出せたとは思わないが、議論に於いてある程度の方向性が見いだされたと考える。しかし、これまで薬事に無縁であったソフトウェア製造・販売者が多く対象になる可能性があることなど、現状からの移行に際して多くのインパクトが発生することは否定できない。今後、これら抽出した問題点について、一つずつ精査し、ソフトウェア薬事についての検討が行われることを期待する。

厚生労働科学研究費補助金（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）  
分担研究報告書

医療機器の国際的な動向を踏まえた品質、有効性及び安全性の評価に関する研究  
国際的トピックスに係る海外規制状況調査

分担研究者 戸高 浩司 九州大学病院 循環器内科 特任准教授

研究要旨

本邦での医療機器開発を促進するために、2003 年来「実践による整合化 (Harmonization By Doing) 会議」により明らかにされてきた問題点、対策について Thinktank West 2009 会議の結果を踏まえて調査・考察した。WG1：心血管系医療機器国際治験、WG2:市販後登録（人工心臓）、WG3:臨床試験基盤整備、調査、WG4:規制整合化、情報共有の各作業部会が日米産官学の6つの立場から様々な論議を重ねてきた成果が有形のものとして結実しつつあり、今後の発展が期待される。

A. 研究目的

医療機器規制に関する欧米と我が国の比較をした上で、それらの科学的根拠を明確にしつつ、適切な規制のあり方について提言する。

B. 研究方法

今年度は医療機器開発の整合化を2003年設立以来目指して来ている「実践による整合化 (HBD) 会議」の成果、現況を2009年7月16-17日にFDA White Oak Campusで開催された Thinktank West 会議での議論を中心に問題点の抽出、対策を考案した。

(倫理面への配慮)

本研究は調査研究であり倫理的問題は特に生じない。

C. 研究結果

HBD について:2003年に米国 Duke 大学の働きかけによって日米の共同治験、医療機器規制の調和を図る私的フォーラムとして発足した。当初は産官学の緩やかな共同作業であったが、

2006年に厚生労働省医薬食品局審査管理課および米国FDA、CDRHが裏書する正式なプログラムとなり今日に至っている。規制調和に関してはGHTFという多国間の会議があるが産・官が種々の利害を調整しながら半ば法的な合意文書を作成することが主務であり趣が異なる。HBDはその名が表すように、事前の会議よりも、やりながら (by doing) 問題点を明らかにし対策を立てるところに特徴がある。又GHTFにはない学が存在がキープレーヤーとして高い期待を持たれて来た。以下、4つの作業部会WGごとに成果、問題点をあげる。

WG1：心血管系医療機器国際治験

「WG1の責務は、新しい医療機器技術を遅滞なく、費用効率良く世界へ導入することを促進するため、日米の臨床試験の単一プロトコルの障壁に対する解決策を特定、検討、発展させるための議論の場を提供することである。」

(PMDA HBD ホームページからの引用)  
発足当時盛んであった薬剤溶出性ステント (DES) の治験を実質的概念実証として種々

の議論、検討が行われた。

2010年現在本邦で使用できる冠動脈用 DES は4種類あるがそのうち、最近の2品目がHBDに参加している。(下表、添付資料1、本研究者発表抜粋)これらは単一プロトコルではあるものの本邦での症例数は僅少で決して満足に行くものではない。ただその実施時の具体的な問題点が明らかになったという意味は大きい。

#### HBD 発足前の DES の承認

DES 名		主試験の種類	症例数	日米承認のラグ(月)
Cypher	米	比較試験	1000	
	日	単群	20	10
Taxus	米	比較試験	1300	
	日	単群	40	34

#### HBD 発足後、HBD に則った DES 申請、承認

DES 名		主試験の種類	症例数	日米承認のラグ(月)
Endeavor	米	比較試験	1200+ 1500	
	日	単群、米 国対照と 比較	99	12
Xience	米	比較試験	1000	
	日	単群、米 国対照と 比較	88	18

又、産側が最も期待する効果として HBD の枠組みを利用すれば承認までの期間が短縮されるのではないかとこのものがあつたが、これらの結果を見る限り必ずしもそうはなっていない(表中の列「ラグ」参照)。サンプル数が

少ない中で個別の事情もあるが、元々審査センター時代に数年と言われていた冠動脈ステントの承認までの期間が PMDA に移行後大幅に短縮しており、効果が見えにくいという背景がある。2008年 PMDA の「第2期中期計画に向けた論点について」の中では新医療機器のデバイスラグは32-34ヶ月と報告されており(添付資料2)、DESを含む冠動脈ステントのラグが元々如何に小さいかが分かる。

数字には表れないが HBD に則り日米共通プロトコルで治験をすることによって種々のノウハウが得られたという産側からの意見もあつた。官側は日米とも HBD を利用して情報の共有が出来たため審査の効率化、省力化が図られている。これらの実践的問題点の抽出がそのまま概念実証として WG3、WG4 の活動下地を提供した。

#### WG2:市販後登録(人工心臓)

「WG2の責務は、多施設同時開発技術の応用に関する日米の方針についての様々なレベルの討議及び協力を促進することである。」  
概念実証として人工心臓の市販後登録が選ばれた。米国の INTERMACS (the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) に準拠した本邦での植込み型補助人工心臓(VAD)市販後調査レジストリー(J-MACS: Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) が産・官・学共同で立ち上がり2010年中に運用開始予定である。運営事務局は PMDA であり、主任研究者は中谷武嗣先生(国循)、副主任研究者が佐瀬一洋先生(順天堂大学)らとなっている。2004年にノバコアが承認されたもののわずか2年で撤退して以来本邦では埋め込み型 VAS が存在しなかった。最近5年ぶりにニプロ社の HeartMate XVE LVAS が承認さ

れ、テルモ社のデュラハート、サンメディカルのエバハートが承認申請中、センチュリーメディカルのJarvik2000が国内治験終了と市販後の安全性確保手段が待ち望まれておりレジストリー設置の好機であった。

### WG3:臨床試験基盤整備、調査

「WG3の責務は、日米において、堅牢で効率的な臨床試験の基盤整備を促進して、日米に安全で有効な新医療機器を遅滞なく導入することができるような国際治験の実施を支援することである。」

本邦では治験インフラ整備が進んでいないためスピードが遅いと懸念について近年はかなり改善してきている。例えばあるDESの日米共同治験では米国と本邦での最初の症例登録が同じ週に発生した事例もあり、実質的に登録のスピードは日米で大差ないレベルに達している。

又、本邦ではコストがかかるとの指摘について、症例登録が全くなくても一定の割合を前納しなければならぬなどの商慣習の違いによるものがあり何らかの改善が望まれる。他の原因としてモニターあたりの担当施設が少ない割りに頻繁な訪問が必要でSDV以外の業務が多く効率が悪いとの指摘がされている。

### WG4:規制整合化、情報共有

「WG4の責務は、概念実証プロジェクトを通じて個別の規制障壁を特定し取り扱うことにより、新医療技術を遅滞なく世界的に導入を促進することである。」

医療機器の臨床研究の実施に関する基準(Good Clinical Practice; GCP)について比較がなされ、日米間の本質的相違はないと結論付けられた。しかし実際には本質的でない相違点が問題となるケースがあり具体的な解決法／

ガイダンスを整備することが予定されている。2009年6月にCollaborative scheme「米国食品医薬品庁との医療機器の対面助言及び承認審査に係る情報交換の試行」として厚生労働省とFDAが情報を共有するパイロットプログラムが発表された(添付資料3、4)。正式にはHBDの枠外であるもののWG4で議論されてきた開発の初期段階からの情報共有方法整備へ向け、官と官が正式に協力することを宣言した成果物である。

### D. 考察

HBDについては産側からの期待が非常に大きかっただけに、参加による明白な実利が得られなかったことに対する失望の声も聞かれる。しかしながらDESの本邦への導入が非常にスムーズに進んでいること、遅発性血栓症などの安全性についても日米の情報共有により最小限のリスクで済んでいることなど、数字に表れにくいものの大きな成果が得られている。又、J-MACS、FDA-厚生労働省のCollaborative schemeという有形の成果物が得られており、その運用による今後の発展が期待されている。

### E. 結論

HBDプログラムは現在も進行中であり今後は必要に応じてWG構成などの枠組みを若干変更しつつ、時期的ニーズに合った運用の方法が望まれる。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

戸高浩司、砂川賢二

日本循環器学会「循環器診療における検査・治

療機器の使用、保守点検に関するガイドライン」

Ⅲ. 各論 1. 非侵襲的診断機器 3) 運動負荷検査装置 Circ J 73 supp III, 1259-66, 2009

戸高浩司

Q33.急性期後入院中にどのように経口薬を導入していくのか、佐藤直樹編、「救急・集中治療」22巻1・2号 p201-9 徹底ガイド 心不全 Q&A ープレホスピタルから 慢性期まで ー、総合医学社, 2010

戸高浩司

急性冠症候群に対する抗血栓薬 ーわが国における新しい抗血栓薬の必要性は？:開発の現状

特集「急性冠症候群治療の最前線を知る」、野々木宏編、「Heart View」Vol. 13, No. 11 p1272-8、メジカルビュー社, 2009

戸高浩司、砂川賢二

心臓の負荷と仕事、症例で身につける心機能評価、北風政史編、羊土社 in press

戸高浩司、砂川賢二

肥大大型心筋症、Ca拮抗薬。「循環器治療薬ハンドブックーエビデンスに基づいたよく使う薬剤196」、北風政史編、中外医学社、in press

戸高浩司、砂川賢二

圧負荷を治す。「重症心不全の予防と治療」、北風政史編、中外医学社、pp 322-27, 2009

## 2. 学会発表

Koji Todaka

The Future of HBD: Japan Academic view Japan-US Harmonization By Doing (HBD) West 2009 Meeting, July 16-17, 2009

FDA White Oak Campus

10903 New Hampshire Avenue

Silver Spring, MD 20993, USA

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

特になし。

### 2. 実用新案登録

特になし。

### 3. その他

特になし



# DES trials in Japan before HBD

Trade name substance	Pivotal	control	sample size 1EP	2EP	ATP	approval date
Cypher sirolimus	Sirius	vs Bx	1000, 9Mo TVF	MACE	clopidogrel 3Mo	04/2003
	Cypher PK Japan	single	20, just PK		ticlopidine 3Mo	02/2004 (lag 10 Mo)
	+postmarket study		2000 outcome (annual stent thrombosis rate)			
Taxus paclitaxel	Taxus IV-SR	vs Express	1300, 9Mo TVR	MACE TVF	clopidogrel 6Mo	03/2004
	Taxus Japan	single	40, 30d MACE (at least no harm)		ticlopidine 6Mo	02/2007 (lag 34 Mo)
	+postmarket study		2000 outcome (annual stent thrombosis rate)			

# “First” HBD case

Trade name substance	Pivotal	control	sample size 1EP	2EP	ATP	approval date
Endeavor zotarolimus	Endeavor II	vs Driver	1200, 9Mo TVF	MACE in-seg LL.	clopidogrel 3Mo	
	Endeavor IV	vs Taxus	1500, 9Mo TVF	MACE in-seg LL..	clopidogrel 6Mo	02/2008
	+post-approval study	single vs historical BMS	>=5000 very late stent thrombosis and cardiac death + myocardial infarction at least 5 years.			
	Endeavor Japan	single but vs US Taxus arm	99, 9Mo TVF (consistency)		ticlopidine 3Mo	02/2009 (lag 12 Mo)
	+postmarket study		2000? outcome			

Same protocol, EP but started later.

# “Second” HBD case

Trade name substance	Pivotal	control	sample size 1EP	2EP	ATP	approval date
Xience everolimus	SPIRIT III	vs Taxus	1000 (2:1), 8Mo inseg LL	9Mo TVF	clopidogrel 6Mo	<b>07/2008</b>
	+post-approval study	single vs historical BMS	>=5000 very late stent thrombosis and cardiac death + myocardial infarction at least 5 years.			
	SPIRIT Japan	single but vs US Taxus arm	88, 1-5yr TVF (poolable)		ticlopidine 3Mo	<b>01/2010</b> (lag 18 Mo)

Same protocol, EP, simultaneous

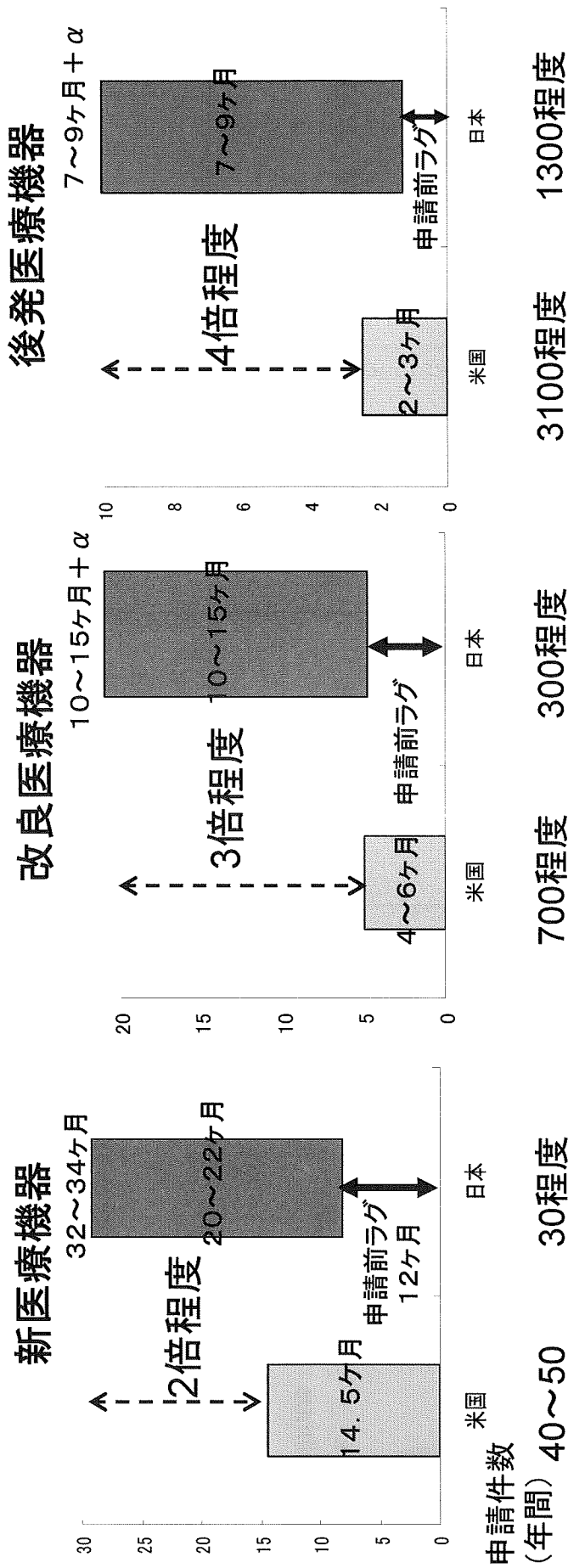
## II. 審査等業務の充実



### 2. デバイス・ラグの解消

#### ① デバイス・ラグの解消に向けたこれまでの決定事項

##### (1) デバイス・ラグの実態(日米の比較)



治験相談件数については、日本が70程度、米国(FDA)が400程度(約6倍)

注) 日米の総審査期間については、両国で審査区分が異なっていることから正確には比較が困難であるが、

- ・新医療機器については、米国におけるOriginal PMA (新規の臨床適応を標榜する医療機器等の審査区分)と比較
- ・改良医療機器については、米国におけるPMA Supplement 品目 (PMAを取得した品目の改良製品の審査区分)と比較
- ・後発医療機器については、米国における市販前届出品目 (すでに承認された医療機器と同等であるものの審査区分)と比較