

201205020A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

医療機器規制における承認審査、品質管理システム
及び信頼性調査の適切な役割分担について

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 浩治

(東北大学病院臨床試験推進センター)

平成 25 (2013) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

医療機器規制における承認審査、品質管理システム
及び信頼性調査の適切な役割分担について

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 浩治
(東北大学病院臨床試験推進センター)

平成 25 (2013) 年 5 月

目 次

I. 総括・分担研究報告

医療機器規制における承認審査、品質管理システム及び信頼性調査の
適切な役割分担について

池田 浩治 1

(添付資料)

別紙 1-1 : アンケート調査票及び結果 (承認申請書作成業務について) 37

別紙 1-2 : アンケート調査票及び結果 (QMS 調査について : 調査者側) 53

別紙 1-3 : アンケート調査票及び結果 (QMS 調査について : 被調査者側) 79

別紙 1-4 : アンケート調査票及び結果 (信頼性確保について) 115

別紙 2 : 実地視察概要 125

別紙 3 : 報告書「医療機器の GCP 信頼性調査のあり方に関する研究」 129

別紙 4 : Checklist for audit of Notified Body's review of Clinical
Data/Clinical Evaluation (参考和訳) 147

別紙 5 : HBD East 2011 WG4 報告 (参考和訳) 165

別紙 6 : 三極比較表 173

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

医療機器規制における承認審査、品質管理システム及び信頼性調査の
適切な役割分担について

研究代表者 池田浩治
(東北大学病院臨床試験推進センター開発推進部門 部門長)

研究要旨：

現行薬事法においては、医療機器の承認申請時に申請書に添付される資料に基づき、申請に係る効能、効果又は性能を有しているか、効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用はないか等について確認する承認審査業務、当該医療機器の製造所における QMS 省令の適合性を確認するための品質管理システム（以下、QMS という）調査業務、及び申請書に添付される資料の信頼性を確認する信頼性調査業務の 3 つの業務が行われる。各業務の役割については平成 17 年の薬事法改正時に示されており、薬事行政担当者及び製造販売業者等の実務担当者の中で整理されているところであるが、最近の薬事法改正をめぐる議論の中で、各業務の役割、比重等について、医療機器においては必ずしも最適化されていないのではないかという視点の意見があり、それに基づき承認審査の簡素化（クラスⅢ品目における登録認証機関の活用、申請書記載内容の見直し、変更手続きの簡素化・明確化等）、品質管理の効率化（製品毎の QMS 調査から製品群毎の調査へ等）等の提案がされている。一方、これらの法改正により、各業務の役割及び分担がこれまでの整理とは大きく異なることが予想され、混乱（業務の重複、欠落等）が生じる懸念がある。

本研究は、薬事法改正も念頭におきつつ、承認審査業務、信頼性調査業務、QMS 調査業務の現状について明確にし、国内医療機器メーカーの製造所への実地視察、海外医療機器メーカーへの実地視察、及び海外第三者認証機関への調査に加え、国内医療機器業者、都道府県薬事担当者を対象とした質問紙調査を行い、当該業務の実態について確認した。また、それらの情報を踏まえ、医療機器産業界の担当者、薬事行政担当者、第三者認証機関、審査機関の経験者等、実務経験者を中心とした研究班を構成し、業務の役割分担、関連性について議論した。同時に承認審査をより科学的に行い、かつ合理的・効率的に行うことを可能にするために必要な方策について議論した。本研究の成果により、当該業務の現状を踏まえた正しい理解が関係者間で共有され、薬事法改正が大きな混乱なく、より適切に実施され、国民の保健衛生上の観点から世界に誇れる制度となることを期待するものである。

分担研究者

宮本裕一（埼玉医科大学保健医療学部医用
生体工学科 准教授）

山崎直也（東北大学病院臨床試験推進セン
ター開発推進部門 特任准教授）

鈴木章史（東北大学病院臨床試験推進セン
ター開発推進部門 講師）

研究協力者（50音順）

青山憲二（株式会社医療機器法規制 QMS
研究所）

石橋健一（医薬品医療機器総合機構品質管
理部）

岩石千枝（ボシュロム・ジャパン株式会社）

片倉健男（国立医薬品食品衛生研究所生物
薬品部スーパー特区対応部門）

木下奈津美（医薬基盤研究所研究振興部）

栗秋政光（医薬品医療機器総合機構品質管
理部）

城倉洋二（Cook Japan 株式会社）

城谷真理（医薬品医療機器総合機構信頼性
保証部）

鈴木由香（医薬品医療機器総合機構医療機
器審査第二部）

生越公男（Cook Japan 株式会社）

中野壮陸（医療機器センター医療機器産業
研究所）

半杭亨（東京都健康安全研究センター）

三宅学（ボストン・サイエンティフィック
ジャパン株式会社）

矢野一男（旭化成メディカル株式会社）

山下晃枝（医薬品医療機器総合機構品質管
理部）

山田浩二（医薬品医療機器総合機構医療機
器審査第二部）

A. 研究目的

研究の背景

薬事法に限らず、法規制というものは、その規制によって様々な影響がでることを前提に、その影響を含め国民の利益が確保され、法規制の目的が担保できる方向で進められることから、レギュラトリーサイエンスの代表的な一例と考えられる。医療機器規制においても同様で、日本の規制が厳しいと、海外の製品の流入に一定の制限に係る反面、医療機器産業界としては高い規制への対応が問われるため、体力のない企業の参入が厳しくなることが想定される。一方、規制が緩和されると、国内の企業においても製品化が簡単になる可能性はあるが、海外企業においても日本でのビジネスチャンスは増え、製品流入の可能性が高まるのが容易に想像される。したがって、薬事法改正の問題を考えるときに、一義的には有効性、安全性、品質のことを念頭に置き、検討を重ねることとなるが、大局的には、国内外の状況、日本のマーケットの価値なども考え、総合的にみて国民の利益になる方向に進むよう配慮することが望ましいと思われる。

医療機器の規制は、前回の法改正時に Global Harmonization Task Force（以下、GHTF という）での合意事項の導入を基に改正し、品質管理業務の強化とともに、製造販売業の一本化による、責任の所在の明確化が図られるなど、欧米の体制との調和を念頭に進められてきた。同時に第三者認証機関による認証制度の導入、承認基準を用いた審査の標準化など、審査制度の改定も進められた。当該改正により、先進国の中で最も早く GHTF での合意事項を採用した国となり、国際整合化や透明化という点で一定の評価が得られるきっかけを作った

と思われる。このような主旨のもと、制度の改正が行われてきたが、医療機器のバリエーションの豊富さや、製品改良の速さなど、医療機器固有の持つ特徴への対応は、十分対応しきれていない。

厚生労働省では平成 20 年 12 月に「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」を作成し、平成 21 年度から 5 か年計画で、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）における審査員の増員など体制強化を行うことで審査迅速化を達成すべく取り組んできた。平成 23 年度においては、新医療機器は目標値を達成していたものの、後発医療機器を中心に審査期間の遅延が発生した。審査遅延の原因分析において、医薬品に準じた審査が実施されており、医療機器の多様性を踏まえた審査が適切に行われていないとして、PMDA の審査への医療機器産業界の不満が膨らみ、薬事法改正へと発展している。このように、薬事法改正議論は後発医療機器の審査遅延に端を発しているが、ほとんどの医療機器企業が後発医療機器を中心に扱っていたため、後発医療機器の審査遅延に関心が集中することとなった。その結果、アクションプログラム全体の議論よりはむしろ、当時の後発医療機器の審査を否定し大きく変革することに主眼が置かれる傾向となったため、現状の分析及び変革の影響については、現時点において未だ十分な議論ができていないように伺える。特に、医療機器の審査制度の議論においては、医療機器のバリエーションの豊富さ、クラス分類の多様さを踏まえると、リスク分析といっても、AED のように死亡のリスクを包含している医療機器から、はさみ、ピンセット、注射筒のような医療機器まで、多様なものを同様に扱うことは難しく、それが本質的な全体像の議論を難しくしてい

るとと思われる。

薬事法改正における審査の簡素化（第三者認証へのクラスⅢの移行、原材料の変更の範囲の拡大、軽微変更届の範囲の拡大等）、QMS 調査の効率化（製品毎の調査から製品群毎の調査へ）等は、企業における自己責任の範囲の拡大を図るものであり、国民の健康を預かるライフサイエンス分野においては大きな判断である。企業の自己責任と引き換えに自由度を大きくすることは、企業にとっては望ましい方向であることは理解できるものの、それにより安全性を犠牲にすることのないよう、改革の影響の大きさを理解し、対応を検討しておく必要があると考える。

研究の目的

本研究においては、上述の背景をふまえ、不具合が生じた場合に生体に対するリスクの高いクラスⅢ以上の医療機器における、承認審査業務、QMS 調査業務及び信頼性保証業務のあり方について提言することを目的とする。具体的には、PMDA における承認審査業務、QMS 調査業務及び信頼性保証業務の経験者等の意見を参考にまとめるとともに、業界の協力を得て、アンケート調査による各業務の実態調査を行う。

また、海外では法規制の方向性が異なることもあり、我が国と必ずしも考え方が同じではないことを踏まえ、輸出を行っている国内企業及びグローバル展開している海外企業等を調査し、日本の規制当局に対する対応と海外規制当局への対応の違いについて調査する。特に、変更管理に対する対応の違いについては、その考え方も含め、調査を行い、今後の法改正の議論の基礎資料として提供したい。さらに、欧州ドイツの第三者認証機関を訪問し、規制の考え方、

実際の調査時の確認内容等について聞き取り調査を行うことにより、日米欧の三極における承認審査、品質管理、信頼性調査のバランスを調査し、医療機器規制における適切な規制の方向性について提言したいと考える。また、次の法改正への準備が進んでいることを踏まえ、対応すべき課題があれば提案したいと考える。

(1) 承認審査

現薬事法下では、医療機器の薬事承認は薬事法第14条に、「製造販売しようとする者は、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」と規定されているように、品目ごとに承認を受けることが義務付けられている。また、同条第三項には、承認を受けるためには臨床試験の資料その他の資料を添付して申請することが記載されている。このように医薬品、医療機器はいずれも品目ごとに資料を添付して申請を行い、承認拒否要件に合致しないものが承認を受ける仕組みになっている。

承認申請においては、承認申請書に定義することで承認を受ける医療機器の範囲を定義(特定)し、その範囲の製品について、有効性及び安全性が確保できていることを承認審査で評価し、その範囲の製品を製造し、品質管理するために必要な要件を手順書に定め、その手順通り工程管理がなされているかをQMS調査で確認し、定義された承認範囲の有効性及び安全性を示す資料の信頼性を信頼性調査で担っている。

昨今の法改正を見据えた議論の中で、QMS調査を強化することで承認申請書の記載内容を軽くできるとの主張がある。品目ごとに評価をする必要がある承認審査業務の一部をシステムの評価を行う品質管理

で置き換えることが可能なかどうかを判断するには、各業務の役割分担に関する理解を整理する必要があると認識し、本研究を立ち上げるに至った。

本研究により、承認申請のあるべき姿について議論を深め、審査を煩雑化することなく合理的に深化することができれば、承認審査レベルの向上につながることを期待される。

(2) QMS 調査

QMS適合性調査の実施主体は、その医療機器の種類(新医療機器、クラス分類)、その医療機器の製造所が国内にあるのか海外にあるのかによって異なっており、PMDAと47都道府県が実質的なQMS調査業務を担っている(薬事法施行令第80条、厚生労働省告示第430号)(表1)。

表1 承認前のQMS適合性調査の調査権者一覧

医療機器の種類	国内製造施設	海外製造所施設
新医療機器	PMDA	PMDA
細胞組織医療機器	PMDA	PMDA
クラスIV	PMDA	PMDA
クラスIII	都道府県	PMDA
クラスII	都道府県*	PMDA*
クラスI	—	—

*認証基準の制定されている品目は登録認証機関

我が国における調査権者のこのような棲み分けは、QMS省令や調査要領をはじめとする通知等が存在するとはいえ、それらには詳細な運用方法や調査手順が記載されているわけではなく、調査権者間において、調査員の専門性、調査時間、調査員数や適合・不適合の判断基準等に差異があること

も十分に考えられる。また欧米における QMS 適合性調査は民間の認証機関や FDA に一元化して実施されている点も考慮すると、その運用方法のほとんどを各調査権者に委ねる我が国の QMS 適合性調査の適切性や信頼性に対する懸念もある。

以上のような背景を踏まえ、ここでは、平成 17 年改正薬事法施行後、各調査権者（規制当局）によって QMS 適合性調査がどのように実施されてきたのか、その実態をアンケートや製造業者へのインタビュー調査によって把握するとともに、現状の QMS 調査の問題点を、調査者側及び被調査者側それぞれの視点から明らかにすることを目的とした。また、これらの結果及び海外規制当局が実施している QMS 調査の現状に基づき、承認審査における QMS 調査の役割と今後のあり方についても考察する。

(3) 信頼性調査

医療機器の承認審査の過程で、申請資料の信頼性を確認することは、データを適切に評価する上で重要なステップである。日本では、PMDA による信頼性調査（臨床試験の場合は適合性書面調査及び GCP 実地調査、非臨床試験の場合は適合性書面調査）が行われているが、欧米では類似の調査としてどのような調査があるか明確になっていない。本研究では、日・米・欧州ドイツにおける申請資料の信頼性確保の実態について調査し、他の調査研究等で見出されていない日米欧三極間の相違点を明らかにするとともに、現状の申請資料の信頼性に係る問題点を整理し、我が国の承認審査の中での信頼性調査の果たすべき役割について検討することを目的とした。

なお、非臨床試験のうち生物学的安全性試験（GLP 試験）に関する調査については

十分に実施することができないため、本研究では GLP 試験について言及しないこととする。

B. 研究方法

本研究では、研究目的に記載した内容を明らかにするために、研究計画に記載した以下の3つのテーマに沿って、研究を展開する。

- ① 医療機器承認審査における承認審査業務、QMS 調査業務、信頼性調査業務が果たすべき役割及びその実態調査について
- ② 薬事承認制度の異なる欧州、米国及び日本における当該業務の実態調査に基づく比較検討
- ③ 医療機器規制における承認審査業務、QMS 調査業務及び信頼性調査業務の関連性を踏まえた医療機器規制のあり方に関する提言

上記研究目的①～③のために以下の方法で研究を実施した。

(1) 実地視察について

1) 実地視察

以下の企業、認証機関を訪問し、調査を行った。

国内企業

(株)ジェイ・エム・エス	出雲工場
富士システムズ(株)	白河工場
テルモ(株)	湘南センター

欧州第三者認証機関

TUV SUD	本部 (ミュンヘン)
---------	------------

米国企業

Cook Medical 社	本社 (インディアナポリス)
----------------	----------------

本視察においては、医療機器の特性を考慮して、有効性、安全性、品質を最大限確保できることが国民にとって利益となることを念頭におき、医療機器を定義する承認申請書、その内容の信頼性を担保する信頼

性調査、さらには製造時の品質を確保するQMS 調査の役割の最適化を行うことが必要と考え、医療機器製造現場において有効性、安全性、品質の確保に向けて、どのようなことが行われているか、さらには、どのように変更等が管理されているかを確認した。

視察を効率化するため、研究班の関心が高いポイントを事前に調査先に伝達の上、実施した。事前に伝達した事項は以下のとおりである。

国内製造所の実地視察

製造現場で実際に行われている設計管理、品質管理、変更管理の現状を見学し、我が国の医療機器製造現場において運用されている承認申請書への反映、QMS 調査における対応、信頼性調査への対応について確認する。

例)

- ・設計管理から製造実現、市場導入の過程
- ・QMS 調査で確認している重要事項
- ・変更管理の方法について
- ・材料系医療機器と機械系医療機器における品質管理の違いについて
- ・具体的な品目の製造ラインと工程管理について
- ・クラス分類による違いの有無について
- ・海外申請の有無による違いについて
- ・原材料の材質が性能に及ぼすか否かの判断基準と変更管理の関係について
- ・リスクマネジメントの実際について

海外製造所の実地視察

製造現場で実際に行われている設計管理、品質管理、変更管理の現状を見学し、米国の医療機器製造現場において運用されている製品の特長、製品ごとの品質管理、変更管理、調査に対する対応について確認する。

例)

- ・設計管理から製造実現、市場導入の過程
- ・設計管理に関する具体的な資料
- ・品質管理のために講じている重要事項
- ・QMS 調査で確認している重要事項
- ・変更管理の方法について
- ・具体的な品目の製造ラインと工程管理について
- ・各国の規制当局、特に FDA による QMS 調査について(当局が重視しているポイント等)
- ・日本特有の要求事項の有無と対応
- ・望ましいと思われる調査体制等について
(自由討論)

2) 第三者認証機関に対する実地視察

海外における第三者認証機関の現状を把握するためドイツ連邦共和国に本社を置く欧州認証機関 TUV SUD 社の認証担当の責任者に①EU における製品認証制度、②QMS 調査の実施体制、③QMS 調査範囲についての考え方等についてヒアリングを行った。

(2) アンケート調査

本研究では、実地視察対象の企業以外の意見を収集するため、アンケートを用いた調査を実施した。当該研究がクラスⅢ、クラスⅣを主に審査を行う PMDA 業務を主に対象としていることから、クラスⅢ、クラスⅣの品目を取り扱っている企業が多く含まれる日本医療器材工業会に協力を仰ぎ、傘下企業へのアンケート調査の協力を得て実施した。アンケート調査は、承認申請、品質管理システム調査、信頼性調査の各パートに分けて実施し、一部自由記述欄を設けて、意見の汲み上げを図った。なお、アンケートの設問については、資料編に掲載

する。

また、品質管理システム調査については、調査権者の違いを評価するため、都道府県の薬事関連部門にもアンケート調査を依頼した。

1) 医療機器製造販売承認申請書作成業務についての現状調査

医療機器製造販売業者に対し、承認申請書作成業務の実態調査、承認審査に要する時間に関する調査、相談業務に対する調査として、別紙 1-1 に示す質問票を用いて調査した。

2) 承認前 QMS 適合性調査の現状把握に関する調査

調査者側 (PMDA 及び都道府県) に対しては、別紙 1-2 に示す質問票を、被調査者側 (承認品目を扱っている製造販売業者) には、別紙 1-3 に示す質問票を配布、各回答を比較検討することで、承認前 QMS 適合性調査における調査者側、被調査者側それぞれの立場から見た QMS 調査の現状を評価した。

3) 信頼性確保の取組に関する現状調査

承認申請資料のデータの信頼性確保のための社内体制の現状、信頼性確保のために実施している事項等を中心に、別紙 1-4 に示す質問票を用いて調査した。

(3) 研究班の班会議における議論

時間的な制約があることから、議論を効率的に進めるため、研究班を 3 つのチームに分け、承認審査、品質管理システム、信頼性調査の各領域に分かれて、当該業務の現状とあるべき姿について、意見交換会を実施した。最終的には、各チームで議論したことを研究班の班会議で報告することにより、フィードバックし、研究班報告書に

反映することとした。

(4) 日本・米国・欧州ドイツにおける信頼性調査の比較

各極信頼性調査の実態について、規制当局を含む各方面の関係者・研究協力者からの聴き取り調査を行うとともに、関連文献、出版物、以下の規制当局のウェブサイト等に公開されている情報等を収集し、分析した。

PMDA

<http://www.pmda.go.jp/>

FDA

<http://www.fda.gov/default.htm>

EUROPEAN COMMISSION

http://ec.europa.eu/index_en.htm

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対象とするものではないため、該当しない。

なお、視察における担当者の氏名、正式な役職等、個人を特定する事項及び企業の機密事項にかかる事項は、個人または企業の不利益になる可能性を考慮し、記載において配慮した。

C. 研究結果

それぞれの業務について、アンケート調査、実地視察等により現状を調査し、各業務の役割について確認を行った。特に、医療機器産業界から業務内容が重複していると指摘があったところ、医療機器産業界からの改善提案がされている強いところについては、重点的に調査を行った。

研究期間が短く、掲げたテーマを網羅して調査するには限界があったこと、制度的に難しい点については、十分な経験と理解がある製造販売業者と議論しないと実態把握は難しいと考え、国内3拠点、海外1拠点の実地視察については医療機器の製造実績が豊富にあり、品質管理について十分な経験を持つ担当者が協力できる社を選択し、ベストケースに近い事例をもとに議論を進めることとした。(別紙2 実地視察概要)

したがって、本研究の結果が日本と海外の医療機器メーカーの現状を広く表現しているわけではない点に留意が必要である。

(1) 承認審査

1) 国内実地視察

本研究では、承認審査業務、信頼性調査業務、品質管理システム調査業務の関連性について調査を行うことが目的である。各業務の対象となるドキュメントがどのように作成され、管理されているか確認することが必要と考えることから、国内製造販売業者の製造所等への実地視察を行った。特に、設計管理の具体例、リスク分析におけるリスク抽出の考え方、原材料の変更管理方法について重点的に調査を行った。

まず1社目としてジェイ・エム・エス出雲工場を訪問した。ジェイ・エム・エスは高分子材料から様々なカテーテル類、人工心肺装置等を製造している医療機器製造業

者である。特に、原材料の変更管理、設計管理及びリスクマネジメントの具体例について、説明を受けた。

2社目として富士システムズ白河工場を訪問した。こちらでは、シリコン製チューブのメーカーとして、多くの企業からの受注、自社製品の開発を行っている医療機器製造業者である。最近では米国に進出していることを踏まえ、国内外の規制当局の比較などについて意見交換ができた。

3社目としてテルモ湘南センターを訪問した。実際の製造ラインの視察は行わなかったが、設計管理、リスク分析、変更管理の管理体制と具体例を確認し、意見交換を実施した。海外の規制当局とのやり取りの経験を踏まえ、国内外の比較についても意見交換ができた。

2) 海外実地視察

海外の医療機器メーカーとして Cook Medical 社に協力いただき、海外の医療機器製造現場の視察と、日米欧の三極への申請経験を踏まえた、薬事に纏わる様々な事例に関する意見交換を行った。Cook Medical 社は創業者が一代で現在の規模にまで成長させた企業であり、アウトソーシングではなく自社での製造を優先する企業風土を有していることから、医療機器の製造業者の側面が強く感じられた。QMSにしても、ほぼすべての工程を自社内に有すため、一つの原則に沿ってデザインされているように思われた。

調査については、こちらからのリクエストを踏まえたプログラムが生まれ、原材料の変更管理について、デザインコントロールについて、FDAの審査とPMDAの審査の相違点について、時間をとって議論を行った。

PMDA の審査に対する要望としては、原材料の変更に係る時間を短縮してほしいこと、逆に評価できることは、対面助言の際に質問した事項について明確に回答が得られることを挙げていた。特に最近の FDA 審査のトレンドからか、PMDA の審査については厳しいという声は聴かれなかった。

欧州の規制について理解を深めるため、ドイツのミュンヘンにある第三者認証機関である TÜV SUD 社を訪問した。

ここでは、自己担保に関する国民の理解がどのように得られているか、原材料の変更管理に対する監査について、臨床評価の考え方について、最近の動向について意見交換を行った。

欧州の自己認証制度については、社会が医療機器に関する責任の所在は常に企業にあることを認識しており、特に製造販売業者は、下請け業者がどうであったとしても、責任を持つという認識を共有しているとのことであった。

最近、規制が強化される方向にあり、臨床評価についても強化されている状況にあるとのことであり、引き続き動向を見ていく必要があると考える。

3) アンケート調査

アンケートを実施したところ、237 社中 93 社から回答が得られた。以下に、集計概要を示す。(別紙 1-1)

資料編に回答の詳細は添付されている回答内容の分析についてであるが、ここでは承認申請業務に関する部分だけを取りだして考察を行う。まずは、対象となる回答企業の背景についてであるが、設問 1 - 1)

「製造所の所在地」、1 - 2)「海外製造所の場所」の回答から、国産のみ、国内製造

が中心、海外製造が中心、海外製造のみの 4 つの区分、すべて 25%程度となり、ほぼ国内外の製造について同程度の割合であった。海外製造所の所在地としては、米国 59.7%、欧州 64.2%、アジア 50.7%であり、“複数回答あり”のため、厳密には詳細な分析が必要であるが、海外製造の企業の多くが米国、欧州、アジアのどちらかで複数の製造所を有していることがうかがえる。アジアの承認申請については近年日米欧を参考に体制整備が急速に進んでおり、未だ流動的であることを踏まえ、本研究の国際比較においては、日米欧とすることが妥当と考えた。

申請書作成業務に従事している担当者数に対する設問であるが、担当者数は最大 40 人であり、薬事担当者 1 名以下の企業が 20%、2 名以下で約 50%、3 名以下で約 65%程度であり、取り扱っている申請品目数にもよるが、薬事部門が少人数で業務を行っている実態が伺えた。次に、専門性についての設問であるが、工学系の背景を持つ担当者が全体の 31%、薬学系が 22%であり、それ以外の理系（理学、農学等）が 28%という結果であった。また、理系以外の背景をもつ担当者は 15%程度含まれており、主流勢力とはいえないまでも理系の背景を有さない担当者の存在も見逃せない勢力と思われる。なお、医系（医師、歯科医師）は回答企業においては 0 人であり、獣医師、統計については 1 人という回答が複数ある程度であった。医療機器の専門知識を有する臨床工学技士に至っては最大でも 1 人という回答であり、企業側においても臨床工学技士を薬事に配置していない実態が垣間見える。

次に承認審査に要する時間について、アクションプログラム開始前の平成 20 年当

時と比較して実感を問う設問と平成 25 年度の後発医療機器、改良医療機器の総審査期間の設定の妥当性を問う設問により、ここ 5 年のアクションプログラムに対する薬事業務担当者の実感を確認した。有効回答 73 例中 35 例、約半数程度が「早くなった」と回答し、28 例が「あまりかわらない」と回答していることをみると、実感としては一定程度の審査の迅速化を実感しているものの、引き続き改善が必要な状況であるといえる。一方、平成 25 年度の総審査期間の設定の妥当性については、無回答を除いて合計数で集計した結果、後発医療機器 59% (47/80)、改良臨床なし 54% (41/76)、改良臨床あり 64% (46/71) が妥当と回答し、「短縮しなくてもよいが承認までの期間を予測できる」までを加えると、後発医療機器 74% (59/80)、改良臨床なし 74% (56/76)、改良臨床あり 83% (59/71) であることを見ると、平成 25 年度の総審査期間の設定は薬事担当者として妥当な数値ととらえていることが理解でき、PMDA が総審査期間において目標達成率を高めていくことが今後の課題と考える。

次に今後改めて目標値の変更を行う場合に優先したい項目を問う設問については、「承認までの時間をできるだけ早くする (65%)」が「一定の期日までに承認される品目をできるだけ多くする (23%)」を上回り、先の結果と相反する結果が得られた。この状況は、現在の体制では、現在の設定が妥当と考えるが、今回の成果を踏まえて審査迅速化にお互いに取り組むことにより、さらにスピードアップは可能と考えていると理解できるが、いずれにしても感覚的な違いについてはその背景に関する考察を深める必要があるかもしれない。

相談業務の利用に関する設問をするにあ

たり、相談業務に対する使用頻度について調査をした。当該事項に対する既存のアンケートでは、相談業務に対する経験の有無にかかわらず意見が集計されており、風評のみでの判断と、実際の業務を経験したうえで意見の違いが分かりにくいことが、相談業務の問題点の理解を複雑にしていたことから、今回は対面助言経験者を中心に調査、解析を行った。費用については、回答者の半数以上が割高と回答しているが、内容については、無回答を除く全回答が「有用であった部分もあるので、品目によっては利用を検討したい」以上の回答をしていることから、利用者の満足度は一定以上得られているといえるが、費用が高いことを問題視している事例が多く、利用度を増やすためには、利用しやすさの向上が必要と考える。

以上、主にクラスⅢ以上の医療機器を多く取り扱う工業会に対し、アンケート調査を実施した結果の概要を掲載したが、PMDA が掲げる設定期間、及び相談業務の評価は決して悪いものではなく、一定の評価は得られていると考える。本研究班の開始前に医療機器産業界が主張している PMDA の像とは、異なる結果ではあるが、筆者が PMDA 所属時、医療機器産業界との意見交換時によせられる感想に近い結果であった。

医療機器製造販売承認申請書作成業務についての現状調査（アンケート調査）結果

1. 医療機器製造販売業者の背景について

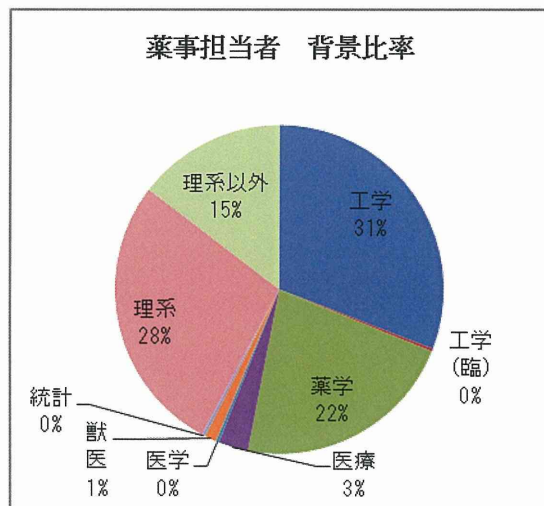
1) 製造あるいは製造を委託している製造所の所在地

n=93	n	%
合計	93	100.0
国内製造のみ	23	24.7
国内製造が主(出荷額 50%以上)	23	24.7
海外製造が主(出荷額 50%以上)	22	23.7
海外製造のみ	22	23.7
無効回答	0	0.0
無回答	3	3.2

2) 製造あるいは製造を委託している海外製造所の場所

(複数回答) n=67	n	%
米国	40	59.7
欧州	43	64.2
アジア	34	50.7
その他	11	16.4
無回答	0	0.0

3) 薬事担当者の背景



4) 薬事担当の人数

薬事担当の人数	0-1	2	3	4	5-9	10 <
会社数(社)	16	22	15	13	8	8
割合(%)	20	27	18	16	10	10

2. PMDA による承認審査について

1) 承認審査に要する時間について

n=93	n	%
合計	93	100.0
平成 20 年当時より早くなった	35	37.6
あまり変わらない	28	30.1
平成 20 年当時より遅くなった	10	10.8
無効回答	0	0.0
無回答	20	21.5

2) 承認審査期間について

①平成 25 年度の後発医療機器の標準的な総審査期間 4 か月の設定について

	n	%
合計	93	100.0
長いので短縮してほしい	21	22.6
妥当な設定である	47	50.5
短縮しなくてもよいが、承認までの期間を予測できるように	12	12.9
無効回答	1	1.1
無回答	12	12.9

②平成 25 年度の改良臨床なし品目の標準的な総審査期間 6 か月の設定について

	n	%
合計	93	100.0
長いので短縮してほしい	20	21.5
妥当な設定である	41	44.1
短縮しなくてもよいが、承認までの期間を予測できるように	15	16.1
無効回答	1	1.1
無回答	16	17.2

③平成25年度の改良臨床あり品目の標準的な総審査期間10か月の設定について

	n	%
合計	93	100.0
長いので短縮してほしい	12	12.9
妥当な設定である	46	49.5
短縮しなくてもよいが、承認までの期間を予測できるように	13	14.0
無効回答	1	1.1
無回答	21	22.6

④承認審査の期間設定について、改めてPMDAと業界が目標値を設定するとした場合どちらを優先してほしいですか

	n	%
合計	93	100.0
承認までの時間をできるだけ早くする	61	65.6
一定の期日までに承認される品目をできるだけ多くする	21	22.6
無効回答	0	0.0
無回答	11	11.8

3. 相談業務の利用について

1) 対面助言の費用について

	n	%
合計	93	100.0
妥当な料金設定である	14	15.1
内容に比べて格安である	1	1.1
内容に比べて割高である	50	53.8
無効回答	2	2.2
無回答	26	28.0

2) 相談業務の有用性について

	n	%
合計	93	100.0
対面助言の利用は極めて有用であり、今後の品目でも積極的に利用したい	12	12.9
対面助言の利用は有用であった部分もあるので、品目によっては利用を検討したい	50	53.8
対面助言は有用な助言がえられないため、利用について今後は見送りたい	0	0.0
無効回答	0	0.0
無回答	31	33.3

(2) QMS 調査

調査者（都道府県等）を対象としたアンケート調査においては、33調査権者の回答が、被調査者（企業）を対象としたものでは、93社の回答がそれぞれ得られた。なお、アンケート配布の段階において、回答者に該当しない設問や答え難い設問については、あらかじめ回答する必要がないことを明示しており、各設問に対する回答者数は必ずしも上記回答者数と一致するものではない。（アンケート調査結果は別紙1-2、別紙1-3）

(3) 信頼性調査

1) 国内・海外実地視察

日・米・欧州ドイツにおける承認申請資料の信頼性確保の実態について調査を行った結果を以下に示す。今回の調査では、試験のフェーズ毎の信頼性確保の手法について、日・米・欧州ドイツで比較しやすくするため non-GLP 非臨床試験、臨床試験を区別して調査結果を記載することとした。

① non-GLP 非臨床試験の信頼性調査について

日本における non-GLP 非臨床試験の信頼性調査は、承認申請資料の根拠となる試験が、GCP、適切な試験計画書に従い、倫理的、科学的に適切に実施されているか、また、適切かつ正確に承認申請資料が作成されているかどうかを、当該承認申請資料の根拠となった資料（根拠資料。生データを含む）に基づいて、適合性書面調査により実施されており、申請者が根拠資料を PMDA に送付し、調査を受けることになっている。

今回の国内実地視察では、自社及び外部委託により実施された non-GLP 非臨床試験の信頼性確保の取り組みについて確認したところ、国内・自社での試験については根拠資料の保管から根拠資料と申請資料の整合性のチェックまで行われているが、外部委託で特に海外で実施された試験については国内と同様の信頼性確認までは実施が難しく現地での管理にある程度委ねられている現状があった。

本年、PMDA が公表したデータでは、平成 23 年 9 月から平成 24 年 8 月に適合性書面調査が終了した品目のうち、11.3% の品目で、試験成績の信頼性に関する問題が認められ、再試験・追加試験の実施、申請資料の一部削除あるいは修正等が行われていた。

＜認められた問題の例＞

I 根拠資料が保存されていなかった。

II 適正な測定機器で試験が実施されていなかった。

III 生データと承認申請資料との不整合

IV 動物試験（non-GLP）の記録が適切でなかった。

（※調査の詳細は PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/>

[outline/shinrai/file/kiki/jirei.pdf](http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/file/kiki/jirei.pdf)）

米国における non-GLP 非臨床試験の信頼性調査の現状については、Cook Medical 社への海外視察でのインタビュー及び意見交換により情報を入手した。初めに日本で実施されている non-GLP 非臨床試験への適合性書面調査について紹介し、日本と同様の調査が FDA により実施されているのか確認したところ、日本の適合性書面調査に相当する調査は実施されておらず、何かしらの問題が発生した場合のみ FDA による査察が入る仕組みになっており、信頼性確保は基本的に企業独自の取り組みに委ねられていた。なお、Cook Medical 社では、企業独自の取り組みとして、non-GLP の非臨床試験（全てのベンチテスト等）についても GLP に準ずる水準で実施すること、試験実施施設に ISO17025 を要求することにより信頼性の確保に努めていることが紹介された。

欧州ドイツにおける non-GLP 非臨床試験の信頼性調査の現状については、第三者認証機関 TUV SUD 社への海外視察でのインタビュー及び意見交換により情報を入手した。米国での査察と同じく、初めに日本で実施されている non-GLP 非臨床試験への適合性書面調査について紹介し、日本と同様の調査が、欧州ドイツでは第三者認証機関により実施されているのか確認したところ、日本の適合性書面調査に相当する調査は実施されておらず、何かしらの問題が発生した場合のみ規制当局による査察が入る仕組みになっており、米国と同様に信頼性の確保は企業独自の取り組みに委ねられている状況にあった。ただ、TUV SUD 社からは、第三者認証機関は少なくとも 1 年に 1 回以上は品質管理システム調査の定期監査 Annual Audit を実施し、その一環で、

承認申請時に必要となる技術文書

(Technical Documentation) について、過去に問題のあった品目を中心に、サンプリングによる確認等を行っていることをもって信頼性の担保はできているとの説明を受けたが、詳細については確認できなかった。

② 臨床試験の信頼性調査について

日本における臨床試験の信頼性調査は、前述の non-GLP 非臨床試験と同じく適合性書面調査により実施されており、書面調査の結果から必要であると認めた場合に限り GCP 実地調査も実施されている。

米国では、GCP 査察（日本の「GCP 実地調査」に相当する調査）が FDA による BIMO (Bioresearch Monitoring) プログラムの一環として実施されている。(詳細は別紙 3 成川らによる研究報告書参照) 今回の海外実地視察では、Cook Medical 社へのインタビュー及び意見交換を通じて、日本における適合性書面調査及び GCP 実地調査を紹介し、FDA による信頼性調査がどの程度まで実施されているかについても確認したところ、FDA による GCP 査察の中で、日本で実施されている適合性書面調査に相当する調査についても実施されているとの情報を得ることができた。調査の詳細な方法・日本の調査との相違点等については十分確認できなかったが、根拠となるガイドンスは、Compliance Program Guidance Manual であること、さらに Cook Medical 社では独自のチェックリストを作成し、データの質の確保に企業として取り組んでいることも紹介された。

欧州ドイツにおける臨床試験の信頼性調査の現状については、第三者認証機関 TUV SUD 社への海外視察でのインタビュー及

び意見交換により情報を入手した。米国での査察と同じく、初めに日本で実施されている臨床試験への適合性書面調査及び GCP 実地調査について紹介し、日本と同様の調査が、ドイツでは第三者認証機関により実施されているのか確認したところ、ドイツでは日本と同様の方法で信頼性調査が実施されているという確認は取れなかった。欧州ドイツでは、臨床試験を実施した医療機関への GCP 査察については、第三者認証機関は関与しておらず、承認申請を行った申請企業の責任でデータの質を確保することとなっていたが、申請企業が医療機関に対してどのような手段で GCP 遵守を確認していたかについての情報は得られなかった。また、申請企業への GCP 査察については、第三者認証機関が臨床評価の一環として実施しており、確認事項は第三者認証機関の団体 (Notified Bodies Oversight Group) が作成したチェックリスト

(Checklist for audit of Notified Body's review of Clinical Data/Clinical Evaluation) を活用したものだ。 (※別紙 4 チェックリスト参考和訳) さらに、日本の適合性書面調査に相当する調査についても、臨床評価 (Clinical Evaluation) の中で総合的に判断することになっていると説明されたが、具体的な調査手順等については確認できなかった。ただ、non-GLP 非臨床試験と同様だが、第三者認証機関は少なくとも 1 年に 1 回以上は品質管理システム調査の定期監査 Annual Audit を実施し、その一環で、承認申請時に必要となる技術文書 (Technical Documentation) について、過去に問題のあった品目を中心にサンプリングによる確認等を行っていることをもって信頼性の担保はできていると説明があったが、詳細については確認できなかった。

た。

2) アンケート調査

信頼性調査に関するアンケート調査においては、93社から回答が得られた。以下に、集計概要を示す。(別紙 1-4)

アンケート調査回答者の背景であるが、回答企業にて取り扱われている製品としては、治療用・手術用機器が最も多かった。また、これら企業の薬事申請経験に関しては、欧米及びアジア等の海外への申請経験を有する企業が 21.5%存在するものの、半数以上の企業は日本への申請経験のみであった。

次に、本アンケート調査では、臨床試験、及び non-GLP 非臨床試験に分けて、申請資料におけるこれら試験データの添付状況についても調査した (GLP 試験については参考)。結果、臨床試験データの添付状況については、全申請品目数の 4.7%であり医薬品の場合と異なり医療機器においては臨床試験を添付しない場合が多く、添付された臨床試験については海外で実施されるケースが少なくないことが分かった。また、non-GLP 非臨床試験に関しても、多くの場合に海外で実施されたデータが利用されていることが示唆された。

次に、企業内での申請資料や試験データの信頼性保証に係る状況について調査したところ、業務内容については、生データ管理及び試験報告書との整合性確認等に係る業務が最も多く、次いで試験の実施管理、品質管理・品質保証に係る業務であった。

次に、企業内での品質管理と信頼性保証に係る業務の重複の有無について調査を実施した。その結果、業務担当者若しくは担当部門について両業務を兼任するケースは少なく、各々独立して業務が実施されてい

たため、回答者自身が重複を認識する例は少ないように見受けられた。

最後に、PMDA による信頼性調査事例と比較し、企業における問題点を整理するため、信頼性調査業務への対応状況について調査した。その結果、既に申請前から信頼性調査に対応できるよう準備する企業は半数以上 (55社) あり、準備としては、生データ等の根拠資料が申請資料に正しく反映されているかチェックする、必要な資料・データを保管する等が大半であった。なお、「準備をしていない」と回答した企業の理由としては、試験の管理が自社ではないこと、準備すべき資料が不明等であった。また、自由記述「PMDA が行う信頼性調査に関し、効率化が可能と考える事項」については、現状の調査でよい、調査に際しての資料準備や資料提出について、調査の手続き及び調査範囲の明確化について、信頼性保証部と審査部の連携について、海外で承認済の製品の調査簡略化について意見が寄せられた。「PMDA が行う信頼性調査に関し、PMDA の他部門と連携が必要と考える事項」については、審査部との調査方法や進捗状況についての情報共有、品質管理部との調査方法についての情報共有等の意見が寄せられた。「PMDA が行う信頼性調査に関し、PMDA の他部門の業務と重複していると思われる事項」については、資料提出について、審査部や品質管理部の確認事項について意見が寄せられた。

今回のアンケート結果は、企業側の実情を捉える上で貴重な参考データとなった。

信頼性確保の取り組みに関する現状調査

(アンケート調査) 結果

①主たる取扱い製品 (複数回答可)

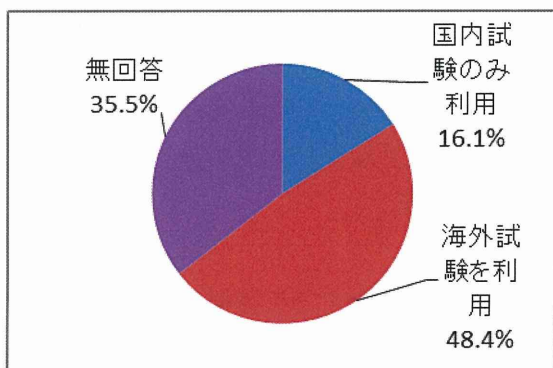
	n	%
治療用・手術用機器	56	60.2%
検査・計測・監視機器	13	14.0%
処置用ディスポーザブル製品	45	48.4%
画像診断機器関連用品	9	9.7%
歯科用機器・材料	6	6.5%
家庭用医療機器	6	6.5%
人工臓器等	26	28.0%
画像診断機器	8	8.6%
鋼製器具	18	19.4%
衛生材料・衛生用品	11	11.8%
その他	2	2.2%
無回答	3	3.2%

②薬事承認申請経験の有無

	n	%
合計	93	100.0%
国内で申請	66	71.0%
国内・海外で申請	20	21.5%
なし	4	4.3%
無回答	3	3.2%

※「海外で申請」の企業はすべて「国内で申請」も経験していることから「国内・海外で申請」としてカウントした

③薬事承認申請に海外臨床・非臨床試験データを利用した経験



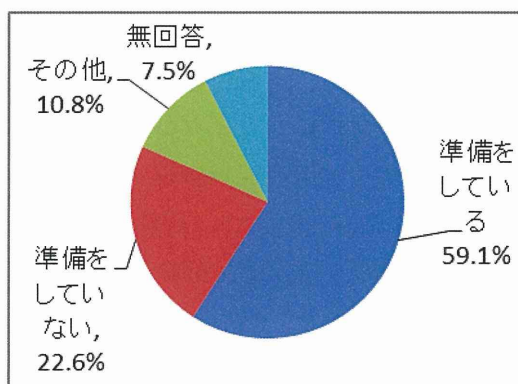
④薬事承認申請に海外臨床・非臨床試験データを利用した経験 (複数回答可)

	n	%
臨床試験	16	35.6%
GLP 試験	35	77.8%
GLP 以外の非臨床試験	31	68.9%
無回答	2	4.4%

⑤品質管理部門と信頼性保証部門の業務について

	n	%
合計	93	100.0%
品質管理部門が信頼性保証部門に包含されている	8	8.6%
信頼性保証部門が品質管理部門に包含されている	10	10.8%
両部門を兼務する従業員がいる	12	12.9%
両部門とも業務及び従業員について重複していない	38	40.9%
その他	9	9.7%
無回答	16	17.2%

⑥PMDA へ申請する品目に添付する非臨床試験について申請前に、PMDA 信頼性保証部が行う適合性書面調査 (信頼性調査) に対応できるよう準備しているか?



⑦⑥で「準備をしている」と答えた方（複数回答可）

	n	%
申請前に、生データ等の根拠資料が申請資料に正しく反映されているかチェックしている	36	65.5%
信頼性調査に必要と思われる根拠資料が提出できるよう準備（試験施設等から取り寄せ）している	40	72.7%
その他	5	9.1%
無回答	0	0.0%

⑧⑥で「準備をしていない」と答えた方（複数回答可）

	n	%
試験は製造元が実施しており、製造元にまかせている	13	61.9%
リソースの問題で手が回らない	4	19.0%
何を準備したらいいのかわからない	1	4.8%
その他	6	28.6%
無回答	0	0.0%

3) 信頼性調査に関する日米欧三極比較

医療機器臨床試験及び非臨床試験に対する調査に関して、実施主体、試験及び調査に関する法令根拠、ガイダンス、調査対象等について、本研究視察調査で得られた情報、HBD East 2011 での WG4 報告（別紙 5）及びその他調査情報を参考に、三極の比較表を作成した。（別紙 6）

D. 考察・結論

(1) アンケート調査

1) 審査期間短縮に対する考察

当該アンケート調査において平成 20 年度より審査期間が短縮されたと感じている回答者が全体の半数程度にとどまっているものの、平成 25 年度の目標値が妥当と考えている回答者は 7 割程度に上ることは興味深い結果といえる。このことは、現法化では、PMDA が標榜している目標値を遵守する品目の数を増やすことができれば、満足度が上がることを意味している。

平成 24 年度上期報告では後発医療機器の承認件数の改善の兆しがみられている。一方、PMDA の対応であるが、改良医療機器については、申請時期が古い、いわゆる滞貨品目の承認審査に尽力しており、平成 25 年度の審査迅速化に対する負の因子を取り除くべく準備をしているところである。また、厚生労働省と医療機器産業界との話し合いを頻度高く行い、法改正のみに頼らず、運用面での改善も図られているところである。関係者間での努力もあり、医療機器審査の迅速化、適正化は見通しが立ってきているものと思われる。そのような中で、本アンケートの結果を踏まえると、現時点で進むべき方向は、PMDA が目標を達成することが重要であると結論されるところである。目標設定が適切である以上、目標達成すること、運用の見直しを適切に行うこと、必要な法改正を実施することをバランスよく実行することで、社会の大きな混乱を招くことなく、医療機器審査の適正化が図られるものと考えられる。

2) PMDA に対する医療機器産業界の要望とアンケート調査結果に関する考察