JAIST Repository
https://dspace.jaist.ac.jp/

Title	医療機器の承認等審査における新しさの認識の違いに対する日米比較
Author(s)	五十嵐，祐子
Citation	年次学術大会講演要旨集，35: 517-521
Issue Date	2020-10-31
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/17455
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

JAIST
JAPAN
ADVANCED INSTITUTE OF
SCIENCE AND TECHNOLOGY

Japan Advanced Institute of Science and Technology

２Ｄ０１

医療機器の承認等審査における新しさの認識の違いに対する日米比較

○五十嵐祐子（東京大学），加納信吾（東京大学）
Email: 0685642555@edu.k.u-tokyo.ac.jp

1. 背景と目的

本邦において医療機器は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律（昭和 36 年法律第 145 号）」（以下、薬機法という）により規制されており、上市前に承認・許可を取得することが前提となっている。強固な国際調和の枠組みある医薬品と比較して、医療機器では日米欧間で規制差が大きく国際調和が必要であることが指摘されており[1]、製品の種類によって申請・審査のハードルに大きな差分が生じていることが実務家からは報告されている [2]。医療機器に対する規制は国ごとに異なることから、複数の国において製品を上市しようとする開発企業にとって大きな負担となっているが、異なる規制に対応した開発企業の国ごとに異なる対処（薬事申請）や各国規制当局の対処（承認・許可）について、欧米で承認された医療機器を日本で臨床開発する際に必要になった追加データを 103 個の医療機器で調査した報告[3]や、同一製品を事例とした具体的な規制差の影響を国際比較した研究として電気生理学的な医療機器における米国と他国の比較[4]、カフレス血圧計における５か国の規制[5]などの小数例の報告があるのみで、製品ベースでの体系的な分析が不足していることが医療機器規制の国際調和に向けた課題の把握を遅らせている一因になっていると考えられる。

医療機器の規制は、医療機器の患者へのリスクの程度に応じて定められたクラス分類と医療機器の新しさの程度によって申請・審査区分が定められている点は日米で共通しているが、「医療機器としての新しさ」の取扱う方法は日米で異なっている。

日本におけるクラス分類はクラス Ⅰ～Ⅳであり、クラスⅣが最も患者へのリスクが高い。クラスⅠの製品は届出のみで承認又は認証の審査が不要であり、クラスⅡ～Ⅳの製品は認証基準がある場合には第三者認証機関による認証審査が行われ、認証基準がない製品については（独）医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)による承認審査が行われる。承認制度では製品の新しさの程度により、「新医療機器」、「改良医療機器（臨床あり）／（臨床なし）」及び「後発医療機器」の大きく３つの申請・審査区分に分けられる。一方、米国におけるクラス分類はクラス Ⅰ～Ⅲであり、クラスⅢが最も患者へのリスクが高い。クラスⅠ製品は日本同様届出のみであり、クラスⅡ～Ⅲについては FDA により審査が行われる。FDA による審査は新しさの程度により「市販前承認（PMA）」と「市販前許可(510(k))」に大別され、PMA は日本の法規制における新医療機器区分での申請・審査に相当し、申請・審査上「新しい」機器と認識され、臨床試験が求められる。510(k)は日本の法規制における後発医療機器区分の概念に近い申請・審査に相当し、Substantial Equivalence（実質的同等性）を示すことで許可が与えられることから、申請・審査上「新しくない」機器として認識される。

米国では、「既存の医療機器に対して実質的に同等」とする 510(k)区分を用いた医療機器の申請は 80%に達しており[6], 全く新規な医療機器が「実質的に同等」として認可される例も多いことから、これらの医療機器が安全であるか否かをめぐって市販後調査の在り方も含めて論争も起きている[7]。米国で 510(k)区分とされた医療機器が日本では新医療機器とされる例も、報告されており[2]、日米で新しく開発された医療機器が「新しいか否か」を巡って認識に差が生じている。「新しさ」の取扱いが承認を得るための臨床試験の実施内容に影響を及ぼすと同時に、米国では「新しさ」に対して価格設定は独立に決定されるのに対して日本では「新しさ」は価格設定と連動するという違いもあることから、申請区分の差が医療機器産業の競争力そのものに影響を与えている可能性も指摘されている[8]。

そこで、本研究では、１）日米で新たに薬事申請される医療機器の新しさの認識の差がどのように発生しているかを体系的に調べること、２）新しさの認識の差の原因を特定すること、の２点を目的として、研究の方法論開発のための少数事例によるパイロット研究を実施することを目的とする。

2. 対象と方法

2.1. 事例選択基準

日本と米国の申請・審査区分及び審査上の「新しさ」の認識について、日本及び米国を対比させ、表1のとおり①～④の４つのカテゴリー分けを行うことができる。

表１　日本と米国の申請・審査区分の比較

		日本の承認申請・審査区分			
		新医療機器	改良医療機器		後発医療機器
			臨床あり	臨床なし	
米国の申請・審査区分	PMA	①		②	
	510(k)	③		④	

① ：日米ともに「新しい」と認識され、審査される医療機器（ギャップ：小）
② ：日本では「新しい」、米国では「新しくない」と認識された医療機器（ギャップ：大）
③ ：日本では「新しくない」、米国では「新しい」と認識された医療機器（ギャップ：大）
④ ：日米ともに「新しくない」と認識された医療機器（ギャップ：小）

申請及び審査において「新しさ」の認識にギャップが大きいと考えられる表1の②及び③のカテゴリーについて、②に関しては理論的には考え得るカテゴリーであるが、米国においてPMAで申請・審査が行われ、臨床試験が求められる一方、日本では臨床試験が求められず「改良医療機器・臨床なし」又は「後発医療機器」区分で申請・審査が行われる製品が存在するとは考えにくく分析対象からは除外した。③については米国では510(k)で申請・審査が行われ、既に上市されている先発医療機器（Predicate Device）との実質的同等の確認が行われる一方、日本では臨床試験が求められ「新医療機器」又は「改良・臨床あり」の区分で申請・審査される製品であり、該当する製品が複数存在する。そこで、本研究では、申請・審査上の新しさの認識のギャップが大きいと考えられる表1のカテゴリー③を対象とし、パイロット研究として事例数を絞る観点から日米規制当局による新製品の同時共同審査（Harmonization By Doing）[9]が行われた循環器領域分野に限定する。

2.2. データソースと分析対象6製品の特定

2019年12月31日までに日本で「新医療機器」又は「改良（臨床あり）」の区分で承認された品目を公益財団法人医療機器センターのJAAME database [10]を用いて抽出した。分析対象は初回承認のみに限定し、抽出対象分野は循環器を含む分野にのみに限定した。

日本の承認品目として抽出された品目の中から、FDAの510(k) Premarket Notificationデータベース[11]を用い、510(k)で許可が取得されている品目に絞った。その際に循環器分野の品目だけに限定するために、「Panel」を「Cardiovascular」と指定した。結果、日本で「新医療機器」として承認され、かつ米国で510(k)許可を受けた製品を3製品特定した（Excimer Laser Turbo, CorPath GRX, Impella）。この3製品についてはすべて薬事情報が公開されていたことから分析対象とした。また日本で「改良（臨床あり）」として承認され、かつ米国で510(k)許可を受けた12製品を特定した。この12製品のうち3製品のみ薬事情報が公開されていたため、3製品を分析対象とした（Truepath, CrossBoss, Stingray）。合計6製品を分析対象とした。該当製品の日本における薬事申請に関する詳細情報については、行政文書の開示請求[12]により、医療機器製造販売承認申請書の写しを入手した。

2.3. 「新しさ」の差分を分析するフレームワーク

日米の薬事関連情報より、以下の視点から事例を分析する。

1) 日本で「新しい」と認識された理由として：日本の承認書において何を以て、その機器と「新しい」と判断しているか。
2) 米国で「新しくない」と認識された理由として：米国の510(k) Summaryにおいて何を以て、Substantial Equivalenceと結論づけられているか。

3. 結果

3.1. 新医療機器×510(k)

分析フレームワーク	分析結果
Q1：日本で「新しい」と認識された理由	• 使用目的、使用方法が新しいと判断された。類似する機器は実質的に無かった。510(k)で Predicate Device とされていたデバイスは日本では承認されておらず、日本の承認申請で類似医療機器として引用できない状態だった。（Excimer Laser Turbo） • 使用目的、原理、性能が新しいと判断された。類似する機器は実質的に無かった。510(k)で Predicate Device とされていたデバイスは日本では承認されておらず、日本の承認申請で類似医療機器として引用できない状態だった。（CorPath GRX） • 使用方法が新しいと判断された。類似する機器は実質的に無かった。510(k)で Predicate Device とされていたデバイスは日本では承認されておらず、日本の承認申請で類似医療機器として引用できない状態だった。（Impella）
Q2：米国で「新しくない」と認識された理由	• 「実質的に同等として列挙できるデバイス（以降、Predicate Device）が十分に存在しないが、臨床試験により有効性・安全性が既に米国で上市されている医療機器と同程度であると判断された。」：Predicate Device は 4 製品であり、Excimer Laser Turbo シリーズとは異なる製品であった。形状、原理について類似していると判断されていた。臨床試験も添付していた。（Excimer Laser Turbo） • 「実質的に同等として列挙できる医療機器が十分に存在しないが、臨床試験により有効性・安全性において既に上市されている医療機器と同程度であると判断された」：Predicate Device が 2 製品あった。2 製品とも Predicate Device は CorPath GRX シリーズの前世代モデルであった。前世代モデル 1 の 510(k)では、さらにその前の世代のモデルを Predicate Device として引用しており、かつ臨床試験の結果を申請資料に添付していた。前世代モデル 2 の 510(k)で引用している機器は CorPath GRX シリーズとは異なる 2 製品であった。使用目的、形状及び原理が異なり、臨床試験の結果を申請資料に添付していた。（CorPath GRX） • 「実質的に同等として列挙できる医療機器があった。また臨床試験も添付していた。」：Predicate Device が 1 製品あった。Predicate Device は Impella シリーズとは異なる製品であった。使用目的、形状及び原理において類似していると判断されていた。（Impella）

3.2. 改良医療機器・臨床あり×510(k)

分析フレームワーク	分析結果
Q1：日本で「新しい」と認識された理由	• 使用目的、形状及び性能が新しいと判断された。（Truepath） • 形状、使用方法が新しいと判断された。（CrossBoss） • 形状、使用方法が新しいと判断された。（Stingray）
Q2：米国で「新しくない」と認識された理由	• 「実質的に同等として列挙できる医療機器があった」：Predicate Device として引用されていた製品は、Truepath シリーズとは異なる 1 製品のみであった。1 通の 510(k)が引用されていた。（Truepath） • 「実質的に同等として列挙できる医療機器があった」：Predicate Device として引用されていた製品は、CrossBoss シリーズが 2 製品、CrossBoss とは異なる製品が 3 製品であった。合計 11 通の 510(k)が引用されていた。（CrossBoss） • 「実質的に同等として列挙できる医療機器があった」：Predicate Device として引用されていた製品は Stingray とは異なる 1 製品であった。1 通の 510(k)が引用されていた。（Stingray）

3.3. 日本と米国における類似医療機器・Predicate Device の差分

日本では新医療機器区分で申請・審査された製品（Excimer Laser Turbo、CorPath GRX、Impella）、日本では改良医療機器・臨床あり区分で申請・審査された製品（Truepath、Stingray）のいずれについても、510(k)で Predicate Device とされていた２つのデバイスは日本では承認されておらず、日本の承認申請で類似医療機器として引用できない状態だった。

日本では改良医療機器・臨床あり区分で申請・審査された製品（CrossBoss）については、510(k)で Predicate Device とされていたデバイスは日本で承認されており、日本の承認申請で類似医療機器として引用されていた。

4. 考察

本研究では、日本では「新しい（新医療機器、改良医療機器（臨床あり））と処理され、米国においては「新しくない（510(k)許可）」として許認可取得の際の審査上処理される医療機器について、国による「新しさ」の処理の仕方（考えかた）の違いについて検証した。

日本と米国では既に承認・許可された品目の絶対数が異なることが「新しさ」の判断に差が出る原因の一つになっていた。しかしながら、差分は既に承認・許可された品目の絶対数に由来するものだけではなく、既に承認・許可された品目と比較して、申請する品目の「新しい」「異なる」の判断の厳密さの違いであると考えられた。差分が生じた理由を整理すると、2 つに大別することができる。

新しさの認識の差分の内容	
理由 1	日本の承認申請において、類似医療機器として引用しようとする医療機器が未承認であること。
理由 2	510(k)において、引用する類似医療機器に対する類似性の判断に日本ほどの厳密さがなく、実質的同等と結論づけていること。 ① Predicate Device が存在する場合、類似性を使用目的、原理、形状、使用方法などについて項目ごとに複数の Predicate Device を用いて説明することにより、最終的に実質的同等と結論づけている。部分的な同等性を集合させることにより、実質的同等と結論付けており、1 つの物としての類似性は考慮されない。 ② 類似医療機器が不存在の場合であっても、臨床試験の結果より、既に許認可を受けている医療機器と有効性・安全性が同等と判断し、実質的同等と結論づけている。

本研究では、Harmonization By Doing が行われた循環器分野の医療機器を対象とし、他分野よりも比較的差分が少ないであろうと考えられる中での違いを見出す試みを行ったが、差分が少ないであろう中にあっても「新しさ」に対する処理の仕方（考え方）の違いは存在した。

「新しい」に対する認識を厳密に働かせる日本の審査方式の場合、承認取得のハードルが上がり、開発の阻害に繋がり、医師や患者が新しいデバイスにアクセスしにくく、又はできなくなる可能性が考えられる。日本規制当局にとっては、新しさの認識を厳密にすることで有効性・安全性を申請資料から推定しやすくなるメリットがあると考えられる。一方、「新しい」に対する認識が緩い米国の審査方式の場合、許可取得のハードルが下がり、開発の促進につながる可能性が考えられ、医師や患者が新しいデバイスにアクセスしやすくなる可能性が考えられる。一方で、承認許可制度は、患者の安全性を確保することが重要な目的であることに他ならない。米国においては 510(k)制度が、デバイスの有効性・安全性を適切に評価する制度設計になっていないとの指摘もある[13]。医師や患者への新しいデバイスへのアクセシビリティを改善しつつ、患者の安全性を担保する制度設計のためには、医療機器のリスクをどのように捉えるか、根本から検討し直す必要があると考えられ、またリスクに応じたデバイスの有効性・安全性を担保の在り方を再検討する必要があると考えられる。

本研究では、本格的に研究を行う前の前段階の研究の位置づけで分析を実施したため、対象とした事例数が少ない。そのため、本研究のみで結論づけるにはデータが十分ではない。今後は、循環器分野に限定せず、他分野のデバイスについても分析対象を広げることを検討している。今回のパイロット研究において、510(k)の許可の場合には Predicate Device が複数ある場合があることが確認され、Predicate Device として引用されているデバイスも 510(k)許可されている場合、許可取得時に複数 Predicate

Device を引用していることを確認した。したがって、今後の研究においては時系列的にデータを整理する必要があることも示唆された。

5 結論

日米の医療機器の薬事申請上の新しさの認識の差について、米国で「新しくない」とされたにもかかわらず、日本で「新しい」とされた医療機器を同定し、その差分が生じた理由を整理し、2 つに大別することができた。

また、同一製品について日米比較を行うことにより、薬事申請における新しさの認識の日米の差について、明らかにすることが出来た。

参考文献

[1]: Christa Altenstetter, Medical device regulation in the European Union, Japan and the United States. Commonalities, differences and challenges, Innovation: The European Journal of Social Science Research, Volume 25, Issue 4: Steering Biomedicine: Regulatory Dynamics of Therapeutic Technologies in the European Union, Pages 362-388 (2012)
[2] : 五十幡玲子. 日本における新医療機器承認申請の現状-下肢静脈瘤血管内治療用装置 ELVeS レーザー承認取得に臨んで-, 日レ医誌 (JJSLSM), 第 32 巻第 2 号, 150-154 (2011)
[3]: Mari Shirotania, Koji Chiba, Effective Use of Foreign Clinical Data in Approvals for Medical Devices in Japan, Journal of Regulatory Science, Vol.5, pp35–40 (2017)
[4]: Kimberly A. Selzman, Hetal Patel & Kenneth Cavanaugh, Electrophysiology devices and the regulatory approval process within the U.S. FDA and abroad, Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology volume 56, pages173–182 (2019)
[5]: Carole C. Carey, Key Regulatory Aspects and the Importance of Consensus Standards in Bringing Devices to Market, The Handbook of Cuffless Blood Pressure Monitoring, pp 191-202, Print ISBN: 978-3-030-24700-3, Springer, Cham, 22 August (2019)
[6]: Hani J Marcus, et. al., Regulatory approval of new medical devices: cross sectional study, BMJ 2016; 353 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.i2587 (Published 20 May 2016)
[7]: Rita F. Redberg, Sanket S. Dhruva, Moving From Substantial Equivalence to Substantial Improvement for 510(k) Devices, JAMA, 322(10), pp927-928 (2019)
[8]: 児玉順子、医療機器の開発及び審査をめぐる諸問題、医療と社会、19 巻 1 号（2009）
[9]: Atsushi Tamura, Hiromu Kutsumi, Multiregional medical device development: regulatory perspective, Clin J Gastroenterol, Vol.7, pp108–116 (2014)
[10]: 公益財団法人医療機器センター　医療機器産業研究所　情報基盤室 JAAME Search https://search.jaame.or.jp/jaames/login.php
[11]: FDA: 510(k) Premarket Notification data base https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm
[12]: https://www.mhlw.go.jp/jouhou/koukai.html
[13] Pellerin C, Panchbhavi V, Janney CF, An Analysis of Foot and Ankle Device Recalls by the Food and Drug Administration, CUREUS, volume 10, no.8, article e3123, August（2018）