

デバイスラグ： 対立から対話への歴史 — 革命に近き改革を遂げたPMDA

2008年8月26日、「革新的創薬等のための官民対話」の席上で、当時、総合科学技術会議員だった本庶佑氏は、世界に先駆け日本国民の手に先端的な医療機器や医薬品を届けるためには、「革命に近き改革」が必要であると述べた。

1. PMDA審査員増員の要請

「審査員数を増やせばその分だけ照会数も増えるので増員は結構です。」2006年後半、厚生労働省より医薬品のPMDA審査員を増員するので医療機器もどうかと尋ねられた時、ACCJ医療機器・IVD小委員会(以下、ACCJ)はこう回答した。

1年後、再び我々の前に現れた医薬食品局(現、医薬・生活衛生局)の審査管理課長と医療機器審査管理室長は、「ぜひ増員を」と訴えた。ACCJは増員と手数料増額を承諾する代わりに必要な条件を提示すると述べ、約1年間の準備期間中に『2008年デバイスラグ調査(2008年10月)』¹⁾を公表した。提言の内容を以下に抜粋する。

審査期間の短縮に関する提言

1. 審査及び相談の根拠をなす理念及び原則としてLeast Burdensome Approach(負担最小化アプローチ)を導入する。
2. 改良及び後発品の相談及び審査に当たっては、Substantial Equivalence(実質的同等性)を判断するために必要かつ最小限の情報のみを要求する。
3. 総合機構は、毎年のパフォーマンスゴールを定め、それは製品導入のタイミングをより確実に予測(predictability)するため、「パーセンタイル方式」で示されるべきであり、改革の成果とパフォーマンスが一致するよう、「承認コホート」から将来的には「申請コホート」に切り替えるべきである。

2. デバイスラグ調査

デバイスラグ調査は多方面に衝撃を与えた。この調査は、2008年にACCJが開始したタイムクロック調査(調査期間:2005年4月~2008年3月)が元になっている。2008年当時、デバイスラグは米国と比較して、新医療機器(PMA¹相当品 29品目)で約2.9年、新医療機器以外の製品(510(k)²相当品 126品目)で約3.6年の遅れがあった。

また、平均総審査期間を日米で比較すると次のようになる(括弧内は米国FDAの平均総審査期間)。

- 1) 新医療機器(PMA): 21.1ヶ月(10.1ヶ月)
- 2) 新医療機器以外の製品(510(k)): 14.3ヶ月(2.2ヶ月)

これを審査分野別、かつ米国との比較において示すと図1のようになる。分野によるばらつきはあるが、米国より審査期間が短い分野はひとつもなく、新医療機器とそれ以外に差がないか、あるいは米国ほど差が明確でない分野が多いことがわかる。これは、米国ではPMA審査と510(k)審査のトラックが別であるのに対し、日本では新医療機器と後発医療機器を同じ審査員が審査することの弊害と推察された。

審査員の採用と教育訓練に関する提言

1. 審査員の採用に際しては、民間からの積極的な採用を行い、工数に応じた人員配置を行う。
2. 審査員の製品知識や審査にかかる技術的向上のための体系的な教育プログラムを導入し、ACCJも協力する。
3. ACCJをはじめとする医療機器団体は、講習会の場などを提供し申請者全体の質の向上に努力する。



¹ PMA: Pre-Market Approval 市販前承認、リスクの高いClass IIIの審査プロセス

² 510(k): Premarket Notification(市販前届出)とも呼ばれる。既に米国内で合法的に市販されている機器との実質的同等性(使用目的、技術仕様、有効性)や安全性等を総合的に判断し、医療機器の米国内販売を認可するもの

3. 審査迅速化アクションプログラム策定

2008年5月20日の対日投資有識者会議での提言を受け、6月27日に閣議決定された「骨太の方針2008」の後押しを受け、同年12月11日、「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」²⁾が始動する。その概要は以下のとおりだが、ACCJの提言がほぼ完全に受け入れられた形になった。ACCJを含む医療機器団体は、この内容が達成されることを条件に、審査員増員の原資となる手数料の増額を前倒しで了承した。なお、IVDの業界団体はこの趣旨に賛同しなかったため、このアクションプログラムには含まれないが、のちにIVDに特化したアクションプログラムを展開し、同様に成果を上げている。

また、進捗は年2回のレビュー会議で確認することとなった。

1. 審査員の増員(35名から104名に段階的に)と研修の充実による質の向上
2. 3トラック審査制(新・改良・後発)の導入
3. 審査基準の明確化
4. 標準的総審査期間(中央値)の設定、進捗管理の徹底
 - 新医療機器(通常) 14ヶ月
 - 新医療機器(優先) 10ヶ月
 - 改良医療機器(臨床データあり) 10ヶ月
 - 改良医療機器(臨床データなし) 6ヶ月
 - 後発医療機器 4ヶ月

4. 怒号飛び交う

アクションプログラムレビュー部会

2009年12月、初のレビュー部会が開催された。日本の団体からは早速、審査が遅い、審査員が無能だという怒号が、それに対しPMDA側も申請書の質が悪い、書き方が

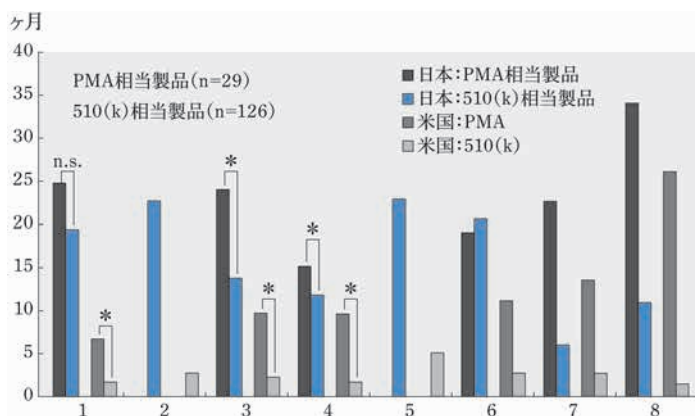
なっていないという応酬があった。およそ会議の体をなしていないにも拘わらず、当時の医療機器審査管理室長が冷静沈着に対応していたことに感銘を受けた。厚生労働省が沸騰する会議の緩衝材となっていた。

AMDDは、当初よりPMDAにパフォーマンスデータの開示を求めていたが一向に受け入れられなかった。そこで、業界団体側は独自のタイムクロック調査(表1)の結果を提示して改善を求め続けた。デバイスラグ調査の元となった2008年調査時には、参加企業数はACCJ会員企業のみ43社であったが、その後、EBC、医機連も業界が独自のデータを持つことの意義に賛同し、2012年時点では加盟企業347社中219社が回答(回答率63%)、対象数702品目、全承認件数1,213品目(PMDAデータ)の約6割を占めるに至り、かなりの迫力を持ってPMDAに対峙することができた。その結果、徐々にではあるがPMDAからパフォーマンスデータが開示されるようになり、やがて建設的な意見交換が可能となっていった。

表1 AMDDがアクションプログラム期間に行ったタイムクロック調査

調査時期	調査対象期間	実施団体	参加企業数
2008年	2005年4月～2008年3月	ACCJ医療機器・IVD小委員会(現、AMDD)	43社
2010年	2008年1月～2009年12月	AMDD, EBC, 医器工(現、MTJAPAN)	214社
2011年	2010年1月～2010年12月	AMDD, EBC, 医機連	269社
2012年	2011年1月～2011年12月	AMDD, EBC, 医機連	219社

EBC: European Business Council in Japan; 欧州ビジネス協会
 MTJAPAN: (一社)日本医療機器テクノロジー協会
 医機連: (一社)日本医療機器産業連合会



分野	1	2	3	4	5	6	7	8
n	6	0	7	10	0	1	4	1
n	6	3	21	20	7	25	12	32

n.s.: 非有意 * : p<0.05

第1分野:主として眼科、耳鼻咽喉科領域、第2分野:主として歯科領域、第3分野:主として脳・循環器、呼吸器、精神・神経領域(材料系)、第4分野:主として脳・循環器、呼吸器、精神・神経領域(機械系)、第5分野:主として消化器系、泌尿器系、産婦人科関係領域、第6分野:主として整形外科、形成外科、皮膚科関係領域、第7分野:主として臨床検査領域(体外診断用医薬品関係)、第8分野:主として多科に関わる医療機器、高度医用電子機器及び他分野に属さない医療機器
 注) 2,5,6,7,8分野はサンプル数が十分でなく有意差検定は行えなかった。

図1 審査分野別の審査期間の比較: PMA相当製品 vs. 510(k)相当製品

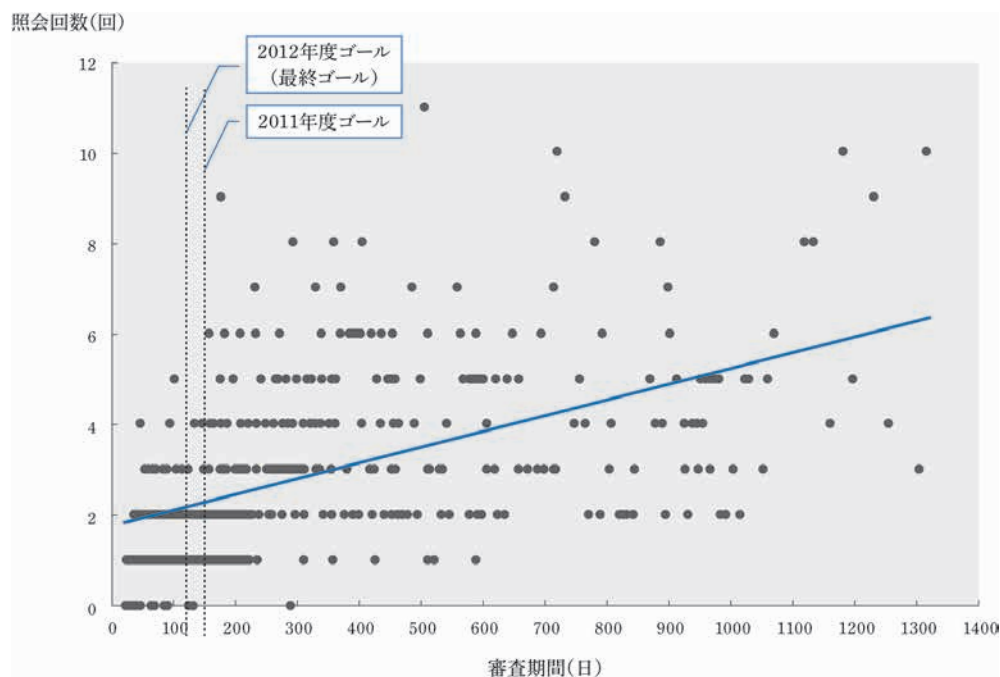


図2 「後発」の照会回数と総審査期間の関係(一変含む)

5. 成功を阻む二つの難問:

「後発」審査と「滞貨」処理

1)「後発」審査³⁾

新医療機器と改良医療機器にはチーム審査が行われ、ある程度の改善が見え始めたが、一向に改善しないのが「後発」であった。その原因を探るため2011年タイムクロック調査のデータを用いて照会回数と審査期間の相関を調べた(図2)³⁾。点線で示したパフォーマンスゴールのラインより右側にあるドットは、目標の総審査期間内に承認されなかった品目である。個別の事情はわからないが、「後発」で総審査期間1,300日、照会回数11回という事例があることに驚かされた。「後発」なので照会回数は1~2回、多くても3回に収めるよう要求した。

これに対しPMDAは、2011年4月より後発医療機器の審査にBuddy制(経験豊富な審査官と経験の浅い審査官の2名一組とする制度)を導入し、同時に分野ごとの審査のばらつきを平準化するため分野の壁も撤廃した。AMDDは、改善に向けたPMDAの努力には感謝しつつ、後発審査には何よりマインドセットが重要であり、例えば、既承認品との差異だけに焦点を当てた審査を行うことや、医薬品のように原材料成分にとらわれるのではなく機器全体を評価することなどを提案した。

2012年9月、Buddy制について次のような記述⁴⁾がある。「十分に成熟した組織ならばその効果を期待できたが、68%が3年未満の審査経験しかない組織では新人と準新人のBuddyを多産することになる。また、分野ごとの審査

の基準を平準化したことで逆に全体の審査水準を高くしてしまうという弊害ももたらした。」これにより、PMDAは分野ごとの特性を考慮した審査基準を策定する方向に変換することとなる。

2)「滞貨」処理⁴⁾

「滞貨」処理はアクションプログラムを通して最も厄介な問題であった。様々な手を打ってきたが、2011年末の時点でも第2分野(歯科)と第6分野(整形)にはまだ相当量の滞貨が残っていた(図3参照)。

滞貨はわれわれを最も萎えさせる要因であった。滞貨ある限りパフォーマンスゴールは一向に達成できない。しかし、滞貨がなくなればパフォーマンスは自ずと良くなる、必ず良くなる、そう鼓舞して滞貨処理に注力した。

6. アクションプログラムの成果⁵⁾

2012年7月24日開催の第6回アクションプログラムレビュー部会から、AdvaMedが提案した箱ひげ図(図4)が採用された。総審査期間の上下限近接値、25、50、75%タイル値が瞬時に把握できる。

この頃になると、PMDAから次々と新しいデータが開示され、中でも滞貨製品がどこにどれだけ存在するのかが一目瞭然でわかるスナップショットデータは画期的であった。

こうして、PMDA、申請者双方の努力の末、滞貨は解消され、2013年12月17日の第9回アクションプログラムレビュー部会(最終回)では、アクションプログラム開始時と



第2代会長 デイビッド・パウエル (2010-2012)

私はAMDDの2代目会長として、AMDD会員企業が医師や病院、官公庁と緊密に連携し、デバイスラグやデバイスギャップの縮小に取り組む役割を担ったことを誇りに思っています。我々の目標は、先進医療技術の限らない可能性と、そのようなイノベーションが日本の医療制度改革にどのように大きく貢献できるかについて、より多くの人々に理解していただくことでした。

特に当時の重大な課題であった為替レートの問題をはじめとして、我々が対処したさまざまな重点事項について、AMDD理事会、スタッフ、会員企業の皆様の協調的なチームワークとリーダーシップの取り組みは、非常に素晴らしいものでした。その間、AMDDは詳細なデータ分析、医療機器や体外診断用医薬品(IVD)の承認プロセスに関する多国間の比較、様々な償還のあり方について考え、それらの提言等を、厚生労働省や政府、その他政治関係者、主要なオピニオンリーダーと共有しました。AMDDは、政府の委員会や作業部会への意見陳述のほか、研究結果を明確に共有する取り組みにおいて様々な提言書も発行しました。また、有益な新製品を日本の医療制度に導入するための承認プロセスを迅速化することを第一にAMDD一丸となって注力し、競合企業ですら立場を超えて社会の利益のために協力して取り組んだのです。

2011年3月11日金曜日に東日本大震災が発生し、日本の東北地方沿岸部は津波に襲われました。この悲惨な災害によって被害に遭われたすべての方々に深い哀悼の意を表するとともに、そのような時でもこのAMDDの協力体制が一層の効果をもたらしている様を見られたことは、非常に幸運で

あったように思います。AMDDの会長として、すべての会員企業が主要な政府関係者や組織と緊密に連携・協働し、社会全体の重要なニーズや我々のヘルスケアシステムのニーズ、そして地震や津波およびそれに起因する原発事故で被害を受けたすべての方々のニーズに応えることは、まことに重要なことでした。また、私の前のワング前会長は関係者とともに、私やAMDD幹部と密接に協力し、我々の対応を最大限に高めてくれました。

震災直後そしてその後も余震が続く中で、AMDDおよび厚生労働省は、病院やクリニック内外への原発エリアを通る医療品の輸送、返品取扱方法、その他のこれまで経験したことのない状況に関する非公式のガイダンスを早急に作成する必要があることを実感しました。社会にとっては困難な時であり、私や家族にとっては、日本に残ってAMDDや政府のリーダーたちや、自社のすべての社員との緊密な連携をしっかりと継続させるのに重要な時でもありました。

AMDDが成長を重ねられた年月にその一員として携わり、社会の随所で非常に多くの有能で協力的なリーダーたちとともに協働できたことを、誇りに思い感謝しています。我々はデバイスラグやデバイスギャップの縮小を実現し、今なお続く改善の歩みへと踏み出すことができました。私を成功へと後押しするとともに、日本の医療制度や社会の素晴らしい側面を学べるよう懸命に尽力してくれたすべての人々に、深い感謝の意を表します。そして、次の新たな10年に入ったAMDDの素晴らしい成功を願っています。

(元ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社代表取締役社長)

比較して5年後のデータが全て改善していることが確認された。新医療機器と改良(臨床あり)は、審査期間が極端に短い一変などが含まれていたため割愛するが、改良(臨床なし)と後発の区分で2009年と2013年の総審査期間の実績を比較すると表2のようになる。

後発の変遷について箱ひげ図を用いて示すと図5のようになる。単に中央値が改善しているだけでなく、箱の高さがより低くなり、ひげがより短くなってばらつきが改善されていることがわかる。また、2年次に滞貨を集中的に片付けたことも見て取れる。

しかし、50%マイルでは承認予見性の観点から不十分

である。そこで、2014年4月から新たな5年に向けて「医療機器審査迅速化のための協働計画(FY2014-2018)」がスタートした。そのテーマは「審査と申請の質の向上」であり、パフォーマンスゴールの設定は「パーセンタイル方式」

表2 改良(臨床なし)と後発の2009年と2013年における総審査期間の比較

申請区分	2009年(開始時)		2013年(終了時)	
	目標	実績	目標	実績
改良(臨床なし)	11ヶ月 50%マイル	13.2ヶ月 41%	6ヶ月 50%マイル	6.9ヶ月 50%
後発	8ヶ月 50%マイル	12.9ヶ月 36%	4ヶ月 50%マイル	3.5ヶ月 59%

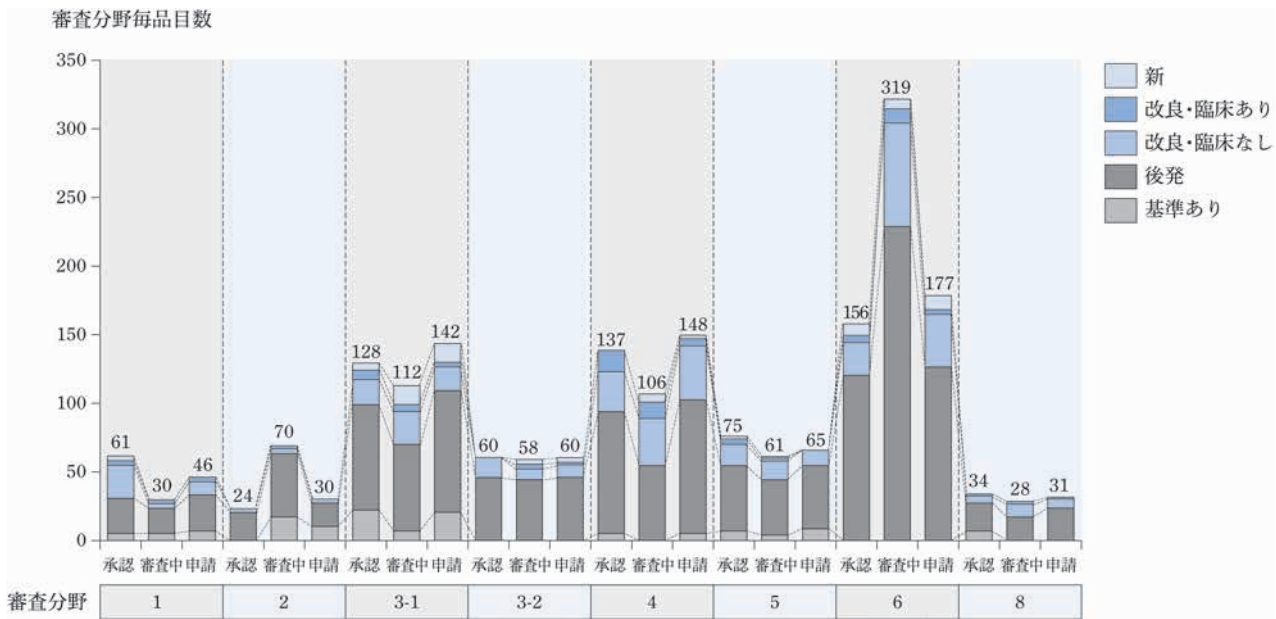


図3 審査分野別 承認・審査中・申請件数(2011年12月31日現在)

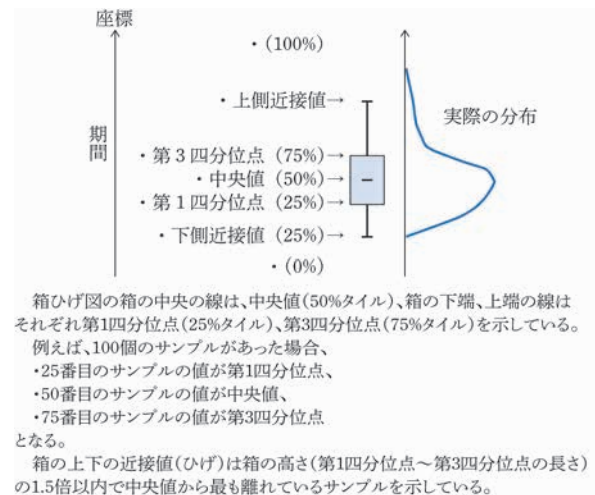


図4 箱ひげ図の解説

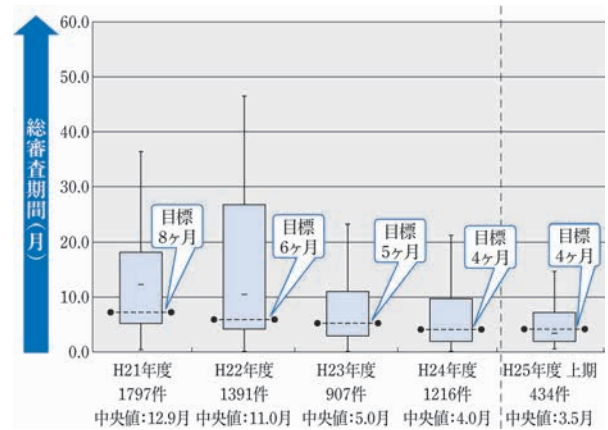


図5 後発の承認分布(総審査期間)

かつ「申請コホート」に切り替えられた。2008年デバイスラグ調査で提言した通りとなった。さらに2019年4月1日より第3ラウンドとなる「医療機器規制と審査の最適化のための協働計画(FY2019-2023)」が始まり、継続してタイムクロックを監視しつつ新しいテーマ「規制と審査の最適化」に取り組むという。

7. 「対立」から「対話」へ

アクションプログラムによって、行政と医療機器団体の関係性、PMDAと申請者の関係性は格段に改善した。欧州は制度が異なるので比較しないが、日米のデバイスラグは格段に縮まっている。製品によってはむしろ日本の方が早く承認される事例も聞かれるようになった。

アクションプログラムの成功要因は何だったのだろうか。

- 1) パフォーマンスゴールを総審査期間とし行政・業界双方の共同責任としたこと。要求を通すことと同時に、AMDDとしても自分たちの責務を全うすることに努めた。
- 2) 客観的なデータに基づいて議論ができたこと。特に業界団体が独自に行ったカウンターデータがあったこと。
- 3) 米国の審査システムを紹介できたこと。これにはAMDDのRAQA委員会メンバーの努力、とりわけ米国FDAの審査システムについて多数の情報を提供してくれたAdvaMedのPhil Agress氏、並びに米国に拠点を置きながらRAQA委員会に参加していた野澤進氏(当時BD)の功績が大である。
- 4) 緩衝材としての厚生労働省の存在
- 5) 米国政府のサポート。半年に1回、米国大使館に呼ばれ米国政府のInternational Trade Administration,

私の見てきたAMDDの10年 ～メディアとして～

医療ジャーナリスト 田辺 功



これまでに感謝し、今後に期待

節目となる創立10年、おめでとうございます。改めてホームページを見させていただき、私はAMDDの前身、ACCJ(在日米国商工会議所)の医療機器・IVD小委員会(以下、小委員会)時代を思い出しました。

朝日新聞記者の私は患者に役立つ新技術や新治療を重視していました。新治療の多くは薬より画像装置や検査法のおかげです。ところが、日本の機器メーカーは小企業が多く、「宣伝は厚生省に嫌われる」と、取材もほとんど拒否でした。そんな時に知ったのが米国の最新機器情報を持ち、しかも患者に広く知らせたいという小委員会です。小委員会は2002年から私たちメディア対象に、機器の新技術情報を提供してくれました。

私は2004年10月、小委員会が開いた一般向けシンポジウム「患者中心の医療に向けて」の司会をさせていただきました。演者の桜井靖久・東京女子医大名誉教授、日高進・日本心臓ペースメーカー友の会副会長は亡くなり、乳がん患者会・あけぼの会のワット隆子さんも40年もの会長職から引退されました。月日の流れを感じます。

小委員会とAMDDのおかげで、私たちは病気の最新治

療を学ぶことができました。売り込みたい低侵襲機器や技術に限らず、患者のQOL、感染防止や保守点検、医療経済などメーカーに重いテーマもあったのは、国民・患者が医療を正しく理解することが必要だとの欧米的な認識があったからでしょう。こうした活動がいろんな形で国民の知識や考え方を変え、欧米に比べて認可が遅いデバイスラグの改善などにもつながったと思います。

退職してからの私は新年の賀詞交歓会に参加するくらいですが、交歓会で、懐かしい顔を見かけるとうれしくなります。お役所の方ばかりか、企業の皆さんがライバル会社に転じていたりするのも欧米風なんて感心したりもします。

おかしなことに日本では昔から少しでも高くしたい医療側と、出費を減らしたい支払い側が、患者抜きで医療費の綱引きをしてきました。しかし、高齢者、そして高額医療が増えたいま、保険制度の存続が危うくなってきています。支払い側、患者ばかりか医療側にもよい制度を続けるため、むだな医療行為、過剰な薬や検査、コストと無関係の高額医療などの改善が緊急課題です。改めてAMDDの英知や指導力が問われる時代でしょう。

(元朝日新聞編集委員)

Office of JapanのDirectorに進捗を報告していた。

何でも米国を引き合いに出すことには本意ではないが、学ぶことの多いこともまた事実である。米国企業団体の強みを最大限に生かすことができたことが大きな成功要因といえる。

その結果、徐々にではあるが現在のように健全な関係が生まれた。業界の世話になどならないと言っていたPMDAから、新人研修やトレーニングの依頼が舞い込んだときは嬉しかった。AMDD会員企業の製造所やトレーニング施設の視察、研修などに協力させていただいた。そのような機会が増えるにつれ、製品に対する理解も深まり審査のコツも体得されたのだと思う。

そして今や、PMDAはアジアのリーダー、世界のPMDAとなった。PMDAの理念である「より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く医療現場に届けることにより、患者にとっての希望の架け橋となるよう努めます。」はそのま

まAMDDのミッションに通じる。

「革命に近き改革」を成し遂げたPMDA、そしてその改革をリードした前理事長の近藤達也氏に敬意を表する。

Reference

- 1) ACCJ医療機器・IVD小委員会 「2008年デバイスラグ調査 審査迅速化に向けた行政の取り組みを支持(2008年10月)」
- 2) 厚生労働省 医療機器の審査迅速化アクションプログラム,2008年12月11日
- 3) 児玉順子. 「医療機器の審査迅速化アクションプログラム:折り返し地点からの展望—2011年タイムクロック調査より—」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2011, 42(7). P.573-9.
- 4) 児玉順子. 「医療機器の審査迅速化アクションプログラム:3年次の検証」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2012, 43(9). P.811-22.
- 5) 児玉順子. 「医療機器の審査迅速化アクションプログラム:最終年次の検証と新しい協働計画」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2014, 45(4). P.306-21.