

シリーズ

# FDAの一室から

米食品医薬品局医療機器・電磁波製品審査センター  
循環器医療機器審査部審査官

内田毅彦

## 医療機器の審査官だけで250人

医療機器・電磁波製品審査センター(CDRH)は、米食品医薬品局(FDA)に属する5つの審査センターの1つだ。米国で製造・販売される医療機器だけでなく、医療機器であるなしにかかわらず電磁波・放射線を発する電子機器(レーザー、X線、超音波機器、電子レンジ、テレビなど)についても規制している。

今年がFDA誕生100周年に当たるが、CDRHの歴史は実はそれほど長くない。医薬品については、1962年の医薬品改正法によってすべての医薬品はFDAの承認を受けなければならないことが法制化されたが、医療機器に関してはその後もしばらく相応する法律はなく、やむなく医療機器を医薬品とみなして規制するなどの措置が取られていた。

しかし、ペースメーカーなど人体に与える影響が大きい医療機器の登場と技術革新のなかで、1970年代には医療機器による医療事故などが社会問題化する。このため、76年による医療機器改正法(Medical Device Amendments)が制定され、すべての医療機器はFDAの承認を要することとなった。この6年後、82年にFDAの医療機器局と電磁波健康局が合併してCDRHが誕生した。

CDRHは、ワシントンDCの北に位置するメリーランド州ロックビル市内の南北2つの地域に7つの建物に分かれて存在している。南地域はFDA本部がある場所で、地下鉄レッドラインのTwinbrook駅(DC中心地から地下鉄で30分弱)近く。一方の北地域は、そこから北に車で15~20分ほどのところに位置している。北地域はどちらかというところ郊外型の職場で、職員のほとんどは車で通勤している。

CDRHの現在の構成は図の通り。審査部のほか、コンプライアンスやコミュニケーション、教育関連を扱う部署がある。私の属する医療機器審査部は北地域にあり、審査官は250人以上、管理部も合わせると職員数332人の大所帯だ。審査官は非臨床試験も評価することからバックグラウンドの幅が広い。医学のほか薬学、獣医学、歯学、生物統計学、生物学、それに生物工学など工学系出身も多くいる。このうち医師は49人で、日本の(独)医薬品医療機器総合機構で働く医師が医薬品審査を含めても20人程度であるこ

とを考えるとかなり多いと言える。ちなみに、日本人はCDRHのなかで私だけ。どうやらCDRH史上でもほかに日本人はいなかったようだ。

## 人体への影響度で機器を3クラスに分類

基本的なことであるが、米国内で医療機器の製造や輸入販売を行う業

## 第2回 医療機器審査(1)

# 厳格な報告書締め切り、審査料は高いのか安いのか...



CDRH入り口。職員に対してもセキュリティは厳しい

者はFDAに届け出(Establishment Registration Form FDA-2891)をしなければならない。内容は毎年更新する必要がある。また、日本を含む米国外の企業が米国で医療機器の承認を得たい場合、必ず米国内に担当者を置かなければならない。これとは別に、米国内で製造・販売される医療機器は、その機器ごとの届け出(Medical Device Listing Form FDA-2892)が必要だ。

医療機器と一口に言っても、体重計などおよそ人体に害がないと思われものから、生命を左右する人工心臓まで幅広く、一概に同じ物差し

で評価することはできない。FDAでは人体に与える影響をかんがみて、医療機器を3つのクラス(I~III)に分類している。審査・規制の基準はクラス分類がIからIIIへ大きくなるほど厳格になる。クラスII機器はほとんど販売前通知(Premarket Notification 510(k))、通称ファイブ・テン・ケー(注1)の審査が課されるが、クラスIではこれは原則として免除。クラスIII機器では販売前承認(Premarket Approval; PMA)の審査が必要になる。

510(k)は、これから販売しようとする医療機器が、既に市販されている機器と有効性・安全性において本質的に同等であるかを確認する審査で、米国で販売されている医療機器の90%以上が510(k)により承認されている。基本的には既承認の医療機器との同等性を示す試験が行われればよいが、5~10%ほどは臨床試験を要求される。

クラスIII機器の承認に必要なPMAでは、必ず臨床試験が要求される。機器のベンチテスト、動物実験、臨床試験と、510(k)以上のデータでその有効性と安全性が認められなければならない。当然、審査にかかる時間も長い。効率化を図るために、2002年からはPMA審査を段階的に分けるモジュラーPMAプロセスという制度も導入されている。

510(k)やPMAの臨床試験に施設の治験審査委員会(IRB)の承認が必要なのは言うまでもないが、FDA未承認か、または適応がないハイリスク医療機器を使用する臨床試験ではすべて医療機器治験届(Investigational Device Exemption; IDE)の提出が義務付けられている。このIDEがFDAに受理されない限り、臨床試

験を開始することはできない。臨床試験はデザイン部分が非常に大切であるため、FDAはPre-IDE申請という無償の事前相談制度の活用を薦めている。申請者が臨床試験開始前にプロトコルなどについてFDA審査官と話し合うことができる制度で、あくまで非公式のコミュニケーションだが、事前に会議を設定しプロトコルの概要などについて申請者とFDAが合意に達すれば、それを記録に残すことができる。

臨床試験は確かに申請のかなめとなるが、医療機器製造そのものについても審査は厳格だ。品質システム規制(Quality System Regulation(注2))のもと、機器の製造にどのような方法が用いられたか、品質管理が十分にできているかなどについて細かく確認する。クラスIII医療機器承認申請の過程は表にまとめた。次回以降詳細に触れてみたい。

2002年に制定された医療機器審査料・近代化法(The Medical Device User Fee and Modernization Act of 2002; MDUFMA)によって、FDAは審査の質向上に努める姿勢をより強固なものにした。それと同時に、企業に対して承認審査料を請求できるようになった。実際、審査に当たると審査のタイムラインは非常に厳密である。審査報告書の締め切り日は必ず守らなければならない緊張感がある。審査料はというと、510(k)で一般企業が3,833ドル、年間売り上げ100万ドル以下の小企業には少し安く3,066ドル。PMAについては一般企業25万9,600ドル、小企業で9万8,648ドル。これを高いと見るか、安いと見るか。

注1)21 Code for Federal Regulations (CFR)のうち食品・医薬品等に関する規制が網羅されている法規。510(k)については21 CFR Part 807 Subpart Eに記載があるが、Establishment Registration form FDA-2891についてはPart 807, Medical Device Listing form FDA-2892についてはPart 807, PMAについてはPart 814が、IDEについてはPart 812, Quality System RegulationについてはPart 820がそれぞれ対応している。

注2)いわゆるGood Manufacturing Practice(GMP)もこの範疇に含まれる。

図 CDRHおよび循環器医療機器審査部の組織図

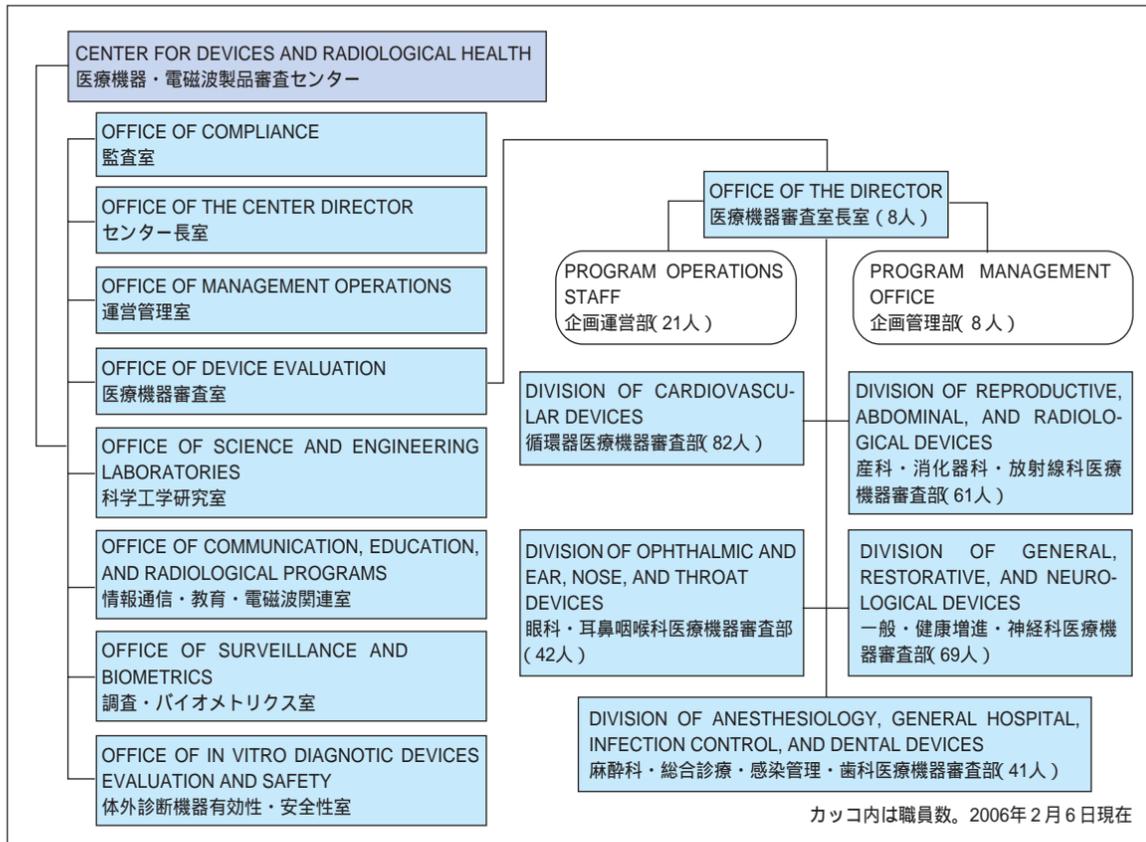


表 PMAの承認申請プロセス

- 1. 開発 非臨床試験
- 2. 臨床試験プロトコル作成
- 3. Pre-IDE申請
- 4. IDE申請
- 5. IDE承認
- 6. パイロットスタディ
- 7. 臨床試験
- 8. データ解析
- 9. 品質システム
- 10. PMA事前ミーティング
- 11. PMA提出
- 12. PMA審査
- 13. 不明点の補足・修正
- 14. パネルミーティング
- 15. パネルミーティング後の調整: ラベリングの交渉など
- 16. 市販前監査(QSR, BiMo)

FDAでは、審査の公正さを担保するため、外部の有識者から成るパネルミーティングを開催することができる(原則として一般に公開)。新規性の高い医療機器のPMA申請では開かれることが多い

カッコ内は職員数。2006年2月6日現在