

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業)

分担中間研究報告書

「自動合成装置の安全基準に関する研究」

分担研究者	遠藤 啓吾	群馬大学医学部核医学講座 教授
研究協力者	織内 昇	群馬大学医学部核医学講座
研究協力者	飯田 靖彦	群馬大学医学部核医学講座

研究要旨 PET 用薬剤の自動合成装置の医療用具としての承認申請を迅速かつ安価に行う可能性について検討した。装置の承認申請において問題となる臨床試験データはクラスⅢの「新医療用具」に求められるか、自動合成装置がクラスⅠあるいは「改良医療用具」と認められれば、これらのデータは必要なくなり、装置の導入が迅速に行えることになる。あるいは、合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合も臨床試験データの必要はなく、これらかすへて認められない場合も、優先審査制度への適用の可能性が考えられる。いずれかの方法で、迅速な承認が行われることを期待する。

A 研究目的

現在、医療用具の承認には多数の臨床試験データが必要とされることから、多くの日数、費用を必要とし、新製品の迅速な市場投入の妨げとなるとともに、医療用具を開発する企業にとって重い負担となっている。これに対し、新たな

医療用具を客観的に評価する技術、手法の開発、および規制の合理化、迅速化、透明性の確保などが求められている。特に、PET 用薬剤の自動合成装置などはその有効性が明らかであるにもかかわらず、これを利用し得る施設が少ないため、医療用具として承認されにくい状況となっている。

本研究では、自動合成装置の医療用具としての安全性を確保しつつ、承認が迅速かつ安価に行われるための方法について検討を行う。また、市場に供給された製品の改良研究が継続的に行われることから、その改良された製品については、極力、自己認証で販売できるよう、一部変更手続きを不要とする範囲を拡大していくことについて検討する。

B 研究方法

医療用具の承認審査の現状、問題点、対応策について、インターネット等からの情報を基に調査した。対象は、主に、(1)新しい PET 用薬剤の自動合成装置の承認と(2)既存の合成装置により製造される PET 用薬剤の適用外の目的への使用に対する承認、とした。

C 研究結果

1 薬事法について

医療用具は薬事法によって規定されており、その目的は「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療用具の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ること」である。薬事法では、開発から流通までの各段階において、次のような規制を行っている。

[開発段階] 承認審査制度

- ・承認審査において、各種添付資料に基づき、有効性、安全性を確認する。
- ・希少疾病用医療用具については、指定されることと、優先的に審査が行われる。
- ・治験は、治験届を行ない、GCP に則って実施することと、治験データの信頼性を確保し、治験に協力される患者さんの人権を擁護する。

[製造(輸入)段階] 製造(輸入)管理制度

下記許可要件を確認して、都道府県が製造(輸入販売)業の許可を行う。

- ・人的要件（役員の欠格条項非該当、責任技術者の選任）を満足していること。
- ・構造設備基準（薬局等構造設備基準）を満足していること。
- ・製造管理及び品質管理基準（GMP の制定、実施及び記録作成）を満足していること。

[流通段階] 流通管理制度

- ・販売業、賃貸業を営む場合は届出を行う。
- ・その際、販売管理者、賃貸管理者(資格要件あり)の選任が必要である。
- ・3年に1度、定期報告書を提出する。

[使用段階] 評価管理制度

- ・新医療用具の再審査、その他医療用具の再評価等を行う。

これらを規定する薬事法の構成は、およそ以下の通りである。

法律	薬事法
政令	薬事法施行令
省令	薬事法施行規則

	薬局等構造設備規則
	医療用具の製造管理及び品質管理規則
告示	日本薬局方（現在、第14改正版） 各種基準など
通知	薬務局長通知、課長通知など

2 医療用具について

「医療用具」は、薬事法第2条第4項において、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことか目的とされている器具器械であって、政令で定めるもの」と定義されている。

政令とは、薬事法施行令のことを指し、その別表第1に一覧表で定められている。医療用具は大きく5つ(器具器械、医療用品、歯科材料、衛生用品及び動物専用医療用具)に分類され、さらに細分化、具体的に定められる。それらを類別といい、下記のように分類される。

- I 器具器械 …… 第1号～第84号
 - ア) 病院用のもの …… 第1号～第12号
 - イ) 診断用のもの …… 第13号～第28号
 - ウ) 手術用のもの …… 第29号～第46号
 - エ) 処置用のもの …… 第47号～第58号
 - オ) 歯科専用のもの …… 第59号～第70号
 - カ) 簡易医療器械 …… 第71号～第83号
 - キ) 付属品 …… 第84号
- II 医療用品 …… 第1号～第6号

Ⅲ 歯科材料 第1号～第9号

ア) 口腔内に接着するもの …… 第1号～第5号

イ) 口腔内に接着するもの以外のもの 第6号～第9号

Ⅳ 衛生用品 第1号～第4号

Ⅴ 動物専用医療用具 …… 第1号～第11号

さらに、人体に対するリスクの最も低いクラスⅠから最も高いクラスⅣに分類される。

クラス	クラス分類の考え方	承認の取扱い等の考え方
Ⅰ	<p>以下のいずれかに該当するもの</p> <p>①人体に接触しないもの又は健常皮膚のみに接触するもの のうち、動力を要せず、物質又はエネルギーを供給せず、かつ、放射線又は電磁波を照射しないもの</p> <p>②人体に接触しないもの又は健常皮膚のみに接触するもの のうち、①以外のものであって、不具合を生じた場合であっても、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いと考えられるもの</p> <p>③歯牙又は口腔粘膜のみに接触するものうち、歯牙への充填又は長期間口腔粘膜に接触しないものであって、不具合を生じた場合であっても、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いと考えられるもの</p> <p>④組織、創傷部位等に接触する(*)ものうち、埋込み又は</p>	<p>薬事法施行規則第18条別表第一に掲げることにより承認を不要とする。</p>

	<p>留置を行わないものであって、不具合を生じた場合であっても、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いと考えられるもの</p>	
<p>II</p>	<p>以下のいずれかに該当するもの</p> <p>①人体に接触しないもの又は健常皮膚のみに接触するもの のうち、クラスⅠの①以外のものであって、不具合が生じた場合、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いとは考えられないものの生命の危険又は重大な機能障害に直結する可能性は低いと考えられるもの</p> <p>②歯牙又は口腔粘膜のみに接触するものうち、歯牙への充填又は長期間口腔粘膜に接触しないものであって、不具合を生じた場合、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いとは考えられないもの</p> <p>③歯牙への充填又は長期間口腔粘膜に接触するものであって、不具合を生じた場合であっても、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いと考えられるもの</p> <p>④組織、創傷部位等に接触する(*)ものうち、埋込み又は留置を行わないものであって、不具合を生じた場合、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いとは考えられないものの生命の危険又は重大な機能障害に直結する可能性は低いと考えられるもの</p>	<p>・品目ごとに承認を要するか、適切な基準が設定された場合は承認を不要とする。</p> <p>原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出は不要</p>
<p>III</p>	<p>以下のいずれかに該当するもの</p> <p>①人体に接触しないもの又は健常皮膚のみに接触するもの</p>	<p>品目ごとの承認を要する。</p>

	<p>のうち、クラスⅠの①以外のものであって、不具合が生じた場合、生命の危険又は重大な機能障害に直結する可能性が低いとは考えられないもの</p> <p>②歯牙への充填又は長期間口腔粘膜に接触するものであって、不具合を生じた場合、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いとは考えられないもの</p> <p>③組織、創傷部位等に接触する(*)もののうち、埋込み又は留置を行わないものであって、不具合を生じた場合、生命の危険又は重大な機能障害に直結する可能性が低いとは考えられないもの</p> <p>④埋込み又は留置を行うものであって、不具合が生じた場合であっても、生命の危険に直結する可能性が低いと考えられるもの</p>	<p>一部のもので新医療器具に該当するものは、原則として品目ごとに臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要</p>
IV	<p>以下のいずれかに該当するもの</p> <p>①人又は動物の組織又は細胞を利用したもの</p> <p>②埋込み又は留置を行うものであって、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する可能性が低いとは考えられないもの</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・品目ごとの承認を要する。 原則として品目ごとに臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要 ・一部は特定医療器具

また、申請時の区分は、以下のようになる。

1) 新医療器具

構造、使用方法、効能、効果又は性能か、既承認品目と比へ明らかに異なる医療用具で、薬事法第14条の4に基づき再審査の指示を受ける対象となるもの。

2) 改良医療用具

構造、使用方法、効能、効果又は性能か、既承認品目と実質的に同一とは言えない医療用具で、再審査の指示を受ける対象となるほどの新規性はないもの。

3) 後発医療用具

構造、使用方法、効能、効果又は性能か、既承認品目と実質的な面で同一と言える医療用具。いわゆる『ソロ品』。

3 承認審査について

1) 承認審査

医療用具の製造承認については、薬事法第14条に規定されている。その第2項において、第1号で効能、効果、又は性能（有効性）か認められない時、第2号で有効性に対して著しく有害である（安全性か確認できない）時は、承認を与えないと規定されていることから、申請書には、有効性、安全性に関する資料を添付して実証する。

後発医療用具については、法第14条の3により、財団法人医療機器センターによる調査（同一性調査）を受ける。既承認医療用具と同一性かあると考えられるものについては、医療機器センターにおいてその調査を行ない、その結果に基づいて承認を与えることにより、審査の迅速性を担保する。

2) 研究開発促進

薬事法第14条第5項に希少疾病用医療用具の記載があり、希少疾病用医療用具と認められると優先的に審査が行うことかできる。また、薬事法第77条

の2の3において、税制上の優遇措置かてきするように規定されている。

3) 治験（臨床試験）

治験（臨床試験）に関しては、薬事法第80条の3において、次のような事項か規定されている。

- ①省令て定める基準にしたかって行わなければならぬこと
- ②予め治験の計画を届けなければならぬこと
- ③治験の対象となる器具器械の使用により保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要かあると認める時は、治験依頼の取り消し、変更、その他必要な指示を行うことができること

薬事法第14条第3項により、医療用具の承認申請を受ける場合は臨床試験データを添付しなければならぬとされているか、承認申請に当たり、その医療用具か臨床試験データを必要とするか否かについては、通知（平成11年7月9日医薬安全局長通知医薬発第827号、医薬安全局審査管理課長通知医療審第1043号）により定められている。これによると、医療用具の人体に対する危険性に応してクラスIからクラスIVまで4つの分類かなされており、クラスIVについては、承認申請に当たり原則として臨床試験データの提出か必要とされ、クラスIIIに分類される医療用具については、新医療用具に該当するものについてのみ臨床試験データの提出か必要とされている。

承認申請書に臨床試験の試験成績に関する資料か必要となる場合について以下に示す。

資料の内容	添付すべき資料	新構造	クラス IV の医療用具	クラス III の医療用具	クラス II の医療用具	その他の医療用具
		医療用具	新構造医療用具以外	新構造医療用具以外	新医療用具	
臨床試験の試験成績に関する資料	1 臨床試験の試験成績に関する資料	要	原則として品目ごとに臨床試験の試験成績に関する資料の提出か求められるか、合理的理由かあって、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によっても評価できる場合にあっては、この限りではない。	個々の医療用具により判断	新規性が高いもの等、臨床試験の試験成績に関する資料により有効性、安全性を評価することか必要とされる場合がある。	不要 原則として臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しないか、安全性等の評価のため、例外的に一部の医療用具について必要とされる場合がある。
	2 新医療用具の使用成績等に関する調査実施計画書（案）	要		個々の医療用具により判断		不要

- 「新医療用具」とは、既に製造又は輸入の承認を受けている医療用具と構造・原理、使用方法、効能、効果、性能等が明らかに異なる医療用具をいう。なお、新構造医療用具は新医療用具に含まれる。
- 「新構造医療用具」とは、既に製造又は輸入の承認を受けている医療用具と基本的な構造・原理が明らかに異なる医療用具をいう。

ここで、前述の通知によると「クラスⅢに該当する医療用具については、臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要とされるものと必要とされないものがあるか、現時点において原則として提出が求められるものは別紙1（別紙1の15に「放射性医薬品合成設備」が掲載されている）のとおりである。また、別紙1に掲げられた医療用具であっても、合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合にあってはこの限りではない。さらに、別紙1に掲げられていない医療用具であっても、当該医療用具の有効性、安全性を評価するには臨床試験の試験成績に関する資料が必要とされる場合があるので、申請に当たっては、事前に医薬品医療機器審査センター第四部医療用具審査担当あて相談することか望ましい」となっている。

具体的な事例では、各クラス共通で「新たな効能・効果等の追加を行う一部変更承認申請の場合」は「新医療用具」となっており、また、クラスⅢで「医薬品合成設備のうち、合成される医薬品が新規のもの」は「新医療用具」、「医薬品合成設備のうち、合成される医薬品自体は既存の医薬品であるか、合成設備としては類似医療用具が存在しないもの」は「新医療用具または改良医療用具」とされている。

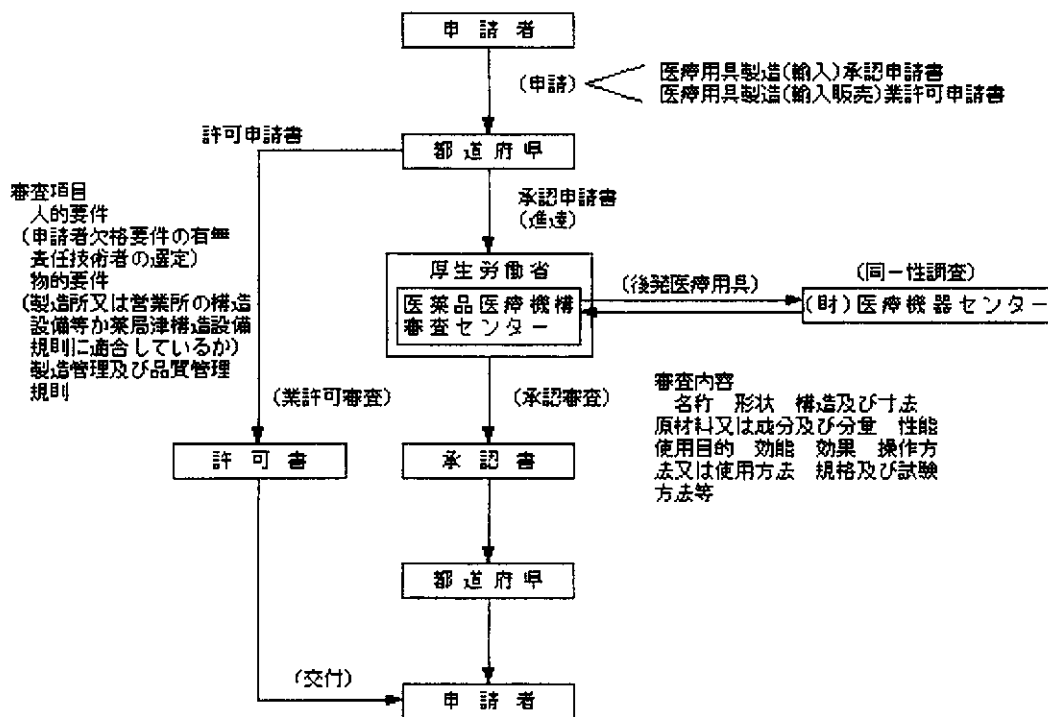
医療用具の外国臨床試験データについては、我が国臨床試験の実施基準（GCP）又はこれと同等以上の外国のGCPに適合していること、適切な実施方法・評価方法により実施されていること、信頼性のある医療機関において実施されていること、信頼性を確保するため必要により個別の症例記録等の生データを調査し得ることを条件として受け入れられている。さらに、米国の臨床試験データについては、GCPに基づいて作成され、かつFDAへの審査申請の

添付資料として用いられたデータであれば、平成9年3月より完全埋め込み型心臓など日本に医療技術のない例外的なもの（クラスIV）を除いてほぼ全面的に受入れ可能となっている（外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて（平成9年3月31日薬発第479号））。

4 承認・許可申請、審査の流れ

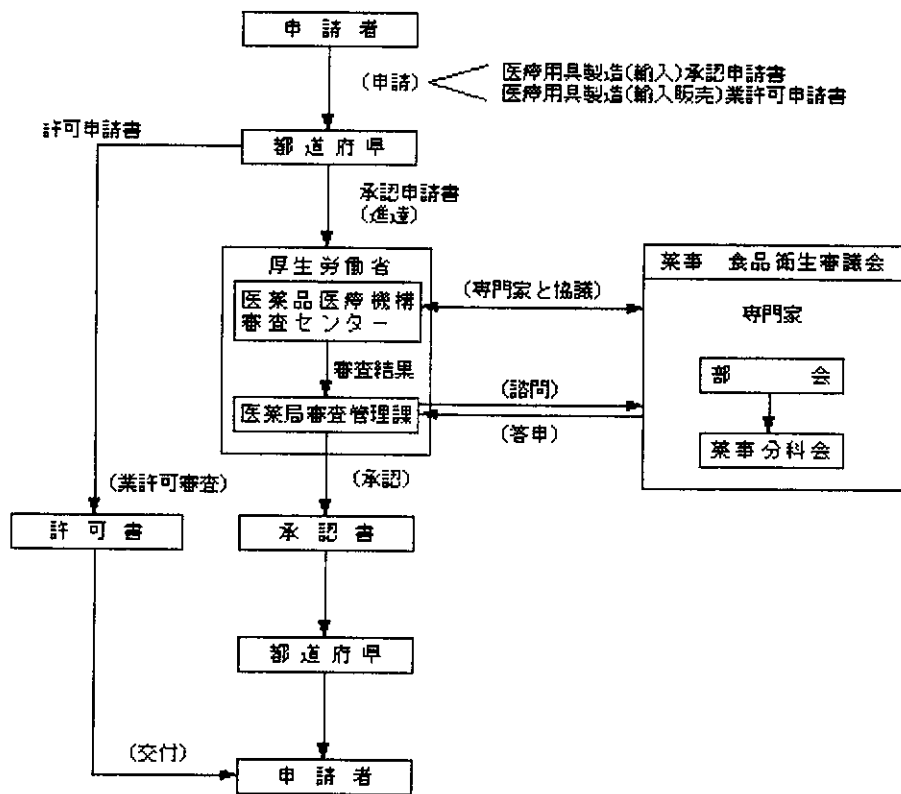
1) 後発医療用具の申請及び審査の流れ

標準審査期間は4ヶ月たか、医療機器センターとのやり取りが増えるとその分、承認までの期間がのびる。

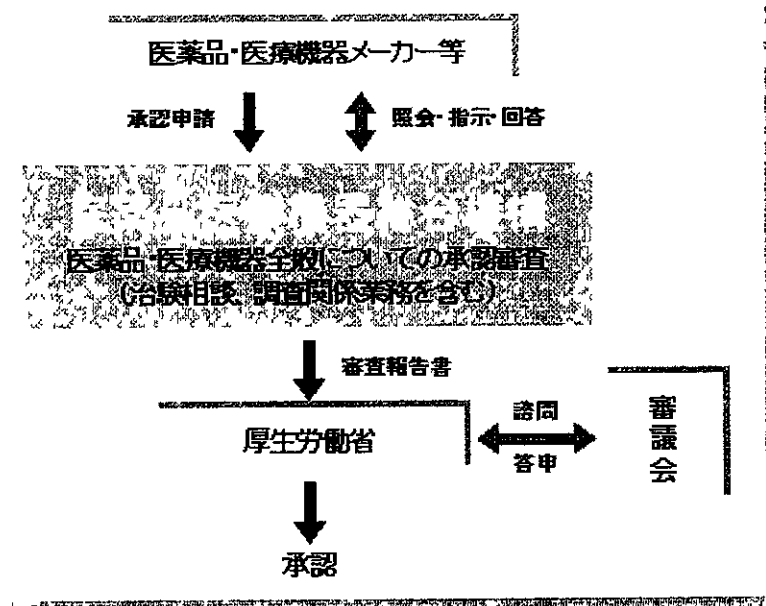


2) 新医療用具・改良医療用具の審査の流れ

標準審査期間は1年たか、医薬品医療機器審査センターとのやり取りが増えるとその分、承認までの期間がのびる。



平成16年度より、医薬品・医療用具の承認審査を行う新たな独立行政法人「医薬品・医療機器総合機構」を設立し、従来の分散した医薬品・医療機器審査関係3組織（医薬品医療機器審査センター、医薬品機構及び（財）医療機器センター）の業務を統合し、承認審査期間の短縮、第三者認証制度の円滑な施行、迅速かつ適切な安全対策等、より効率的な承認審査を進める。これにともない、承認審査の流れは以下のようなになる。



5 優先審査制度について

優先審査は、薬事法第14条第5項の規定に基づき平成5年から制度化されたものであり、承認申請された医薬品・医療機器が、(1)希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器、(2)その他の医療上特に必要性が高いと認められるものに該当する場合に、他の医薬品・医療機器の審査に優先して審査を行うものである。

また、上記(2)の「その他の医療上特に必要性が高いと認められるもの」とは、次のいずれの要件にも該当するものとされている。

- ア 適応疾病が重篤であると認められること
- イ 既存の医薬品又は治療方法と比較して、有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められること

選定の手順は平成15年4月から以下の手順で行われている。

- (1) 申請者は承認申請時に優先審査希望の理由書を添付して申請
- (2) 申請後の早い段階で、薬事・食品衛生審議会に属する専門家から意見聴取
- (3) 優先審査品目の指定の可否を決定し、申請者に通知

(4) 直近の薬事・食品衛生審議会の担当部会に報告の上、了承を得る

D 考察

「新しい PET 用薬剤の自動合成装置の承認」と「既存の合成装置により製造される PET 用薬剤の適用外の目的への使用に対する承認」について、臨床試験データが求められるのは、これらクラスⅢの医療用器具で、かつ既に製造又は輸入の承認を受けている医療用器具と構造・原理、使用方法、効能、効果、性能等が明らかに異なる「新医療用器具」とみなされているからであると思われる。しかしながら、装置により製造された放射性薬剤は、当然、品質チェックを受けて人体に投与されるのであり、人体に対し重大な危険を与える可能性は放射性薬剤の管理の問題であって、装置自身はその可能性が低いと考えるならば、自動合成装置のクラスは現在のⅢよりはむしろⅠが妥当であると思われる。あるいは審査区分を「改良医療用器具」とするならば、臨床試験データは必要ないことになる。また、後者については、製造される放射性薬剤は同一のものであることから、「合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合にあってはこの限りではない」に該当すると思われ、やはり臨床試験データの必要はないと考えられる。さらに、前者においても、研究段階で、臨床上、既存のものに比して極めて有用であり、早急に臨床使用が必要と考えられるか、臨床試験の実施の困難な場合（例えば、高額の治療費用に比して販売台数は少なく、業者には採算のあからない場合、すなわち、PET 用薬剤の自動合成装置の場合など）には、優先審査制度の適用を検討する必要があると思われ、その場合、以下のような方法が考えられる。

(1) 臨床上、既存のものに比して極めて有用な医療機器の臨床利用の薬事承

認申請において、医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）への申請書にその臨床上の有用性の研究成績をそえて提出する。

- (2) 総合機構においては、その安全性を審査し、安全性が認められれば、「仮承認」（仮称）を出す。
- (3) 各医療施設より、当該機器を用いての臨床検査の高度先進医療としての実施を保険局医療課の高度先進医療専門家委員会へ申請する。
- (4) 高度先進医療専門家委員会における審査により、高度先進医療として実施の審査を受ける。
- (5) (4)における承認を得れば、各医療施設で当該検査を高度先進医療として実施する。
- (6) 高度先進医療専門家会議において、当該医療機器による検査の実績が重ねられ、臨床上の有用性が認められれば、保険診療としての実施を考慮する。

いずれにしろ、現状では、自動合成装置が薬事承認を得ても、販売し得る台数は少なく、企業側としては採算が合わない。従って、臨床試験が来ないため医療用具としての承認が得られず、保険診療として実施できない状況となっており、早急な解決策が必要であると思われる。

E 結論

自動合成装置の承認審査において、ポイントとなるのはクラスと区分であると思われる。自動合成装置のクラスをⅠと考えるならば、承認申請に臨床試験データは必要なく、自動合成装置の導入が容易になると予想される。あるいは審査区分を改良医療用具と考えた場合も、臨床試験データは必要ないことにな

る。クラスⅢの場合であっても、「合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合」は、同様に、臨床試験データは必要ない。さらに、優先審査制度を適用することにより、臨床試験データを不必要とする可能性も考えられる。いずれかによって、自動合成装置の承認審査が迅速かつ安価に行われることか望ましい。

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業)

分担中間研究書

「PET 製剤の放射性医薬品としての安全管理に関する研究

-薬剤合成に関する研究-

分担研究者 藤林 靖久 福井大学高エネルギー医学研究センター 教授

PET 薬剤は、短半減期であるため院内で製造されることか基本となっている。しかしながら、放射性物質でもあることから放射線技師による製造が行われることか通常的となっており、院内製剤として薬剤部薬剤師による管理かなされている施設はほとんどない。

人体に直接投与される薬剤である以上、PET 薬剤にかきらず放射性薬剤は院内製剤として調製・管理されることか本来的である。福井大学では、その観点から薬剤部・放射線部との共同作業として GMP に準拠し得る PET 薬剤の「院内製剤化」を推進してきた。本年度報告として、FDG を例に現在の取り組み状況を示す。

1 PET 薬剤の調製

(ア) 合成環境

- ① 鉛遮蔽セルであること
- ② 清潔環境であること

1 作業区域 Class10000、合成区域 Class100 (図1)

- ③ 工程管理かされていること (別紙1)

(イ) 合成装置

- ① 医療用具として承認を受けたもの、あるいはそれに準ずる閉鎖系合成装置を用いる。

1 GE-Microlab

2 GE-Coincidence

3 JFE-Original

(ウ) 合成器具

- ① 各装置に適した滅菌済キットを用いる
- ② FDG 以外についても滅菌済キットを最小限加工したものを用いる (流路変更など)

(エ) 合成試薬

- ① 試薬を院内特殊製剤として申請し、薬剤部にて調剤する (図2、3)
(別紙2～5) (別紙6～9)

- ② 市販の試薬キットを用いる (図4、5、6)。

2 品質検定

- (ア) 書式 図7 (外部汚染防止のためコピーを取って薬務室へ)

3 分注

4 検査

5 各作業工程と担当者

- | | | |
|-----|------------|-----------------------------|
| (ア) | サイクロトロン運転 | オペレータ |
| (イ) | 合成装置の準備・運転 | オペレータ＋放射線技師
(高エネ研担当者か署名) |
| (ウ) | 試験担当および記録 | 薬剤部薬剤師か実施・署名 |
| (エ) | 品質管理責任者確認 | 薬務室担当者か署名 |
| (オ) | 総合判定 | 製造管理者
(高エネ研担当者か兼務) か署名 |
| (カ) | 分注 | 放射線技師 |
| (キ) | 検査 | 放射線科医師
..... 計7名か検査に関与 |