

200940079A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器GCP）のあり方に関する研究
（H20-医薬-指定-027）

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 妙中 義之

平成22（2010）年4月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器GCP）のあり方に関する研究
（H20-医薬-指定-027）

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 妙中 義之

平成22（2010）年4月

目 次

I. 総括研究報告

医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）のあり方に関する研究

妙中 義之

II. 分担研究報告

1. 米国における医療機器開発環境に関する研究

山本 晴子

小林 江梨子

2. 医療機器 GCP の現状と海外の動向に関する研究

成川 衛

4. 外国の医療機器臨床試験の制度との比較研究

上崎 勇一

III. 関係文書翻訳

海外資料翻訳

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）のあり方に関する研究

平成 21 年度総括研究報告書

主任研究者： 妙中 義之（国立循環器病センター 研究所 副所長）

研究要旨

医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する欧米諸国の規制制度について調査し、その結果を踏まえて日本での「医療機器 GCP」の適正かつ円滑な運用を検討することを目的とする。米国および EU の状況を実地調査、文献調査、インターネット等を介した調査を行い、我が国の医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用について、必要な改善点を具体的に取りまとめる。1) Feasibility Study(F/S)制度の導入、2) 治験中の治験機器の変更取扱いの合理化、3) 治験追跡調査中の薬事承認申請の可否、4) 臨床評価相談用資料作成の指針、審査システムの導入検討、5) 希少疾病用医療機器の人道的市場導入、6) GCP 運用通知の改正整備、7) 治験主要 3 文書作成の指針、8) 治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化、9) 医療機器の研究開発・審査承認・上市の早期化、10) 米国ミネアポリスの医療機器開発基盤の調査、に関して研究を実施し、研究成果を挙げた。各項目についての結論を示す。1) F/S 制度については、米国では IDE 規則の緩和措置がとられていないことが明らかになっており、さらなる検討が必要である。2) 市販後の変更管理に準じた管理、変更に伴う薬事申請に準じた手続が必要になる。3) 医薬安全局審査管理課長通知「医療用具の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて」に基づき、治験追跡調査中の承認申請が可能であり、その事例も確認された。「臨床評価相談用資料の作成指針（案）」及び「臨床評価相談用資料事例（案）」を作成した。5) 米国の HDE 制度には問題もあり、さらなる検討が必要である。6) GCP 運用通知の改正・整備すべき点をまとめた。7) 「医療機器の治験実施計画書の構成と内容に関するガイドライン（案）」を作成した。8) 治験中の有害事象報告制度について国際整合を図りながら修正すべきである。9) 企業の研究開発能力・体力とそれを支える研究や医療の基盤、経済的に魅力のある市場、適度な規制がバランスよく機能しなければならない。10) 医療機器臨床開発の産業集積は、適切に進めば治験の効率化、コスト低減、質の向上をもたらす。

A 研究目的

平成 17 年度の医療機器 GCP 法制化後、医療機器は開発中にも改良を要する点、有害事象の概念、サイズ、メカニズム、使用法等多くの点が多岐にわたっており統一した具体的基準を示しにくい等、医薬品と医療機器との差異による GCP の運用面での問題点が明らかになりつつあり、医療機器の治験離れの要因の一つとなっている。「新たな治験活性化 5 年計画」（平成 19 年 3 月）でも、「医療機器の治験について、国際的な基準の策定に向けた動きも注視しつつ、医療機器の適切な開発のため、医療機器の特性を踏まえた規制等について検討し、改善していく必要がある。」と提言されている。また、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役へ導くとともに、世界最高水準の薬品・機器を国民に迅速に提供することを目標とした「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 年戦略」（2007 年 4 月）でも、医療機器の承認審査の合理化・簡素化の課題として、治験を必要とする範囲の合理化と医療機器 GCP 省令に関する運用改善と医師主導治験を含めた治験の円滑化が掲げられている。現在、米国でも、医薬品と医療機器を共通の法体系で規制しているが、数々の新規医療機器が開発され、その開発力は注目に値する。一方、EU は医薬品とは別個の法体系で医療機器規制を行っているが、やはり一定の開発力を有している。これらの諸外国での医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する規制状況を調査し、わが国の制度との共通点と違いを精査することで、わが国において適正な規制とはどのようなものかを検討し、特に医療機器の臨床評価のあり方及び GCP の適用につい

て適正かつ円滑な運用を検討することが必要である。医療機器の臨床試験の規制については、地域による違いの詳細な比較検討はない。高リスクの治療機器はグローバル治験も実施され始めており、海外の規制状況の把握と国内状況との整合を図る試みが必要になる。諸外国での規制動向を調査分析し、今後、国内での医療機器の臨床開発を促進するだけにとどまらず、グローバルな開発活動に国内企業や研究機関が参加する場合でも、一層活発に活動できるような体制整備が得られる。本研究の目的は、医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する欧米諸国の規制制度について調査し、その結果を踏まえて日本での「医療機器 GCP」の適正かつ円滑な運用を検討することである。

B 研究方法

本年度は昨年度に引き続き、①医療機器の臨床評価のあり方及び臨床試験の実施に関する規制、②医療機器治験における GCP の適用状況、③医療機器治験に対する規制当局の関わり方などについて、米国および EU の状況を実地調査、文献調査、インターネット等を介した調査を行い、医師主導の臨床試験のあり方、治験を必要とする範囲、医療機器の開発初期の試験のあり方、諸外国の医療機器の臨床試験の制度との比較、倫理的観点などについて、検討を行うとともに、我が国医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用について、必要な改善点を具体的に取りまとめる方向で研究を継続した。本研究は 3 年を 1 つの研究とすることを予定しており、また研究の実施にあたっては、国内外の研究者にも意見を聴取した。本年度

は昨年度の厚生労働科学特別研究事業により特定化した検討を要する具体的な課題として、試験が必要な範囲、極早期に行われる臨床試験の被験者保護の視点からの規制のあり方などについて詳細な調査・検討を進め、わが国における医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用と必要な改善点についての骨子をまとめた。さらに、医療機器分野の活動が極めて活発な米国ミネソタ州、ミネアポリス周辺の企業や大学、研究機関、医療機器の製品化を支援する NPO などを対象に研究調査を実施した。各種の海外文献の翻訳なども行い、今後の医療機器分野の規制に関する資料を蓄積するとともに、わが国における医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用と必要な改善点に関する具体的な提言の素案のとりまとめを目標として研究を継続して実施した。

C 研究結果および考察

本年度の研究班の活動により以下のような検討がなされた。1) Feasibility Study(F/S)制度の導入：医薬品の第一相試験に相当する F/S は、日本においても治験の位置づけとしてとらえるべきである。一方、Field Evaluation は、承認範囲、一変不要範囲、軽微変更届の範囲の拡大、未承認医療機器の提供、被験者への補償、保険外併用療養費の扱い、などのような措置が単独若しくは同時に複数講じられれば導入の可能性が高まる。2) 治験中の治験機器の変更の取扱い：FDA ガイダンスによると、治験機器を治験中に変更した場合、その変更により「新たなリスク」が生じるか否かで、事前届出、事後報告に分けられる。前述の軽微変更の考え方が応用でき、その判

断の criteria を探るべきではないか。IDE Supplement の手間の軽減や書類の discount について探るべき。新たなリスクが生じる判断基準に対する医療機器業界のニーズを確認し、本件続行の必要性を検討する。3) HDE (Humanitarian Device Exemption) 審査システムの導入検討：薬事法第 14 条に触れることは避け、あくまでも法の範囲内での議論とする。4) 治験中の不具合等報告制度の合理化：GCP 運用マニュアルの「治験機器との因果関係の有無に係わらず、全ての重篤な有害事象を報告する」という説明は、GCP 省令より拡大された解釈であり、修正が必要で、研究成果に基づいて局長通知を改定するよう促すことが必要。5) 医療機器 GCP の抜本的合理化：ISO-GCP の改正を待たずに、医療機器治験のあるべき姿をもとに医療機器 GCP の抜本的改正を考える。6) 米国での医療機器開発基盤の調査：米国ミネアポリスには、新規医療機器開発を手がけるベンチャー、開発費用を供給する投資家、医療機器を製品化するための様々な技術を持った企業、臨床開発を請け負う開発機関、さらに規制当局との交渉を支援する代理人など、様々な職種が集積しており、これらの企業や専門家を効率良くマッチングする非営利組織がさらに製品化の効率を上げていることが分かった。医療機器産業を振興させつつ、研究倫理面では適切に被験者保護を行うためには、効率のよい産業構造が根付き、治験実施環境が改善することや、医療機器臨床開発の専門集団の層が厚くなり、経験が蓄積されることも重要である。

D 結論

各項目についての結論を示す。1) F/S 制度については、米国では IDE 規則の緩和措置がとられていないことが明らかになっており、さらなる検討が必要である。2) 市販後の変更管理に準じた管理、変更に伴う薬事申請に準じた手続が必要になる。3) 医薬安全局審査管理課長通知「医療用具の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて」に基づき、治験追跡調査中の承認申請が可能であり、その事例も確認された。「臨床評価相談用資料の作成指針(案)」及び「臨床評価相談用資料事例(案)」を作成した。5) 米国の HDE 制度には問題もあり、さらなる検討が必要である。6) GCP 運用通知の改正・整備すべき点をまとめた 7) 「医療機器の治験実施計画書の構成と内容に関するガイドライン(案)」を作成した。8) 治験中の有害事象報告制度について国際整合を図りながら修正すべきである。9) 企業の研究開発能力・体力とそれを支える研究や医療の基盤、経済的に魅力のある市場、適度な規制がバランスよく機能しなければならない。10) 医療機器臨床開発の産業集積は、適切に進めば治験の効率化、コスト低減、質の向上をもたらす。

E 健康危険情報

なし

F 研究発表

なし

G 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医療機器の臨床試験の実施の基準(医療機器 GCP)のあり方に関する研究
平成21年度分担研究報告書

米国における医療機器開発環境に関する研究

分担研究者： 山本 晴子(国立循環器病センター 臨床研究開発部 室長)
小林 江梨子(千葉大学大学院薬学研究院 助教)

研究要旨

医療機器関連産業および医療機器の臨床開発関連企業が集積している米国ミネアポリスの状況を調査した。小林が調査票の作成を行い、作成された調査票に基づき、山本が現地調査を実施した。米国ミネアポリスでは、ベンチャー、投資家、様々な技術を持った企業、臨床開発受託機関、さらに規制当局との交渉の代理人など、様々な職種が集積しており、必要な企業や専門家を効率良くマッチングする非営利組織がさらに製品化の効率を上げていた。中小企業の多い医療機器産業において、臨床開発の効率化を実現するためのひとつのモデルと考えられた。

A 研究目的

医療機器 GCP の法制化により、医療機器治験の法規制が医薬品とほぼ同等となった。しかし、医薬品とは異なり、医療機器は、開発段階で治験が必要かどうか不明な場合が多い、治験実施数が圧倒的に少なく、医療機関にも企業側にも臨床開発のノウハウが大幅に不足している、国内市場規模が医薬品に比べて小さく、また技術の進歩が速く製品の「寿命」も短いことなどから大きな開発コストをかけるのが難しいといった、医薬品開発とは異なる様々な問題点があり、医療機器関連企業の治験実施への障壁が高くなっている現状がある。今年度は、医療機器関連産業および医療機器の臨床開発関連企業が集積している米国ミネアポリスの状況を調査し、国内医療機器開発の現状を

打開する糸口を検討することとした。

B 研究方法

分担研究者のうち、小林は国内の医療機器開発の状況を検討し、今回の視察で使用する調査票を開発した。山本は、実際にミネアポリスの各種施設、企業を訪問し、小林が開発した調査票を基に、現地調査を行った。

(倫理面への配慮) 米国における医療機器開発に関わる団体、施設等についての調査研究であり、個人情報等は利用していないため、倫理的な問題は生じない。

C 研究結果

研究結果の詳細は、別紙調査票および報告書として添付する。

D 考察

米国ミネアポリスでは、新規医療機器開発を手がけるベンチャー、見込みのある技術に対して開発費用を供給する投資家、医療機器を製品化するための様々な技術を持った企業、臨床開発を請け負う開発機関、さらに規制当局との交渉を支援する代理人など、様々な職種が集積しており、これら専門集団のリストを作成し、ある新規技術を医療機器として製品化するために必要な企業や専門家を効率良くマッチングする非営利組織がさらに製品化の効率を上げている。大手製薬企業であればこれらの多くを自社内に抱えることが可能だが、医療機器産業は基本的に中小企業が多いため、必要な時に必要な技術をマッチングしていく方が全体として効率がよくコスト低減にもつながると思われる。国内での医療機器開発の現状と比較すると、大きな違いがみられた。医療機器産業を振興させつつ、研究倫理面では適切に被験者保護を行うためには、効率のよい産業構造が根付き、治験実施環境（人材、時間等のゆとり、治験費用のゆとり等）が改善することや、医療機器臨床開発の専門集団の層が厚くなり、経験が蓄積されることも重要である。今後、ミネアポリスの事例についてさらに検討し、国内に活かせる点を考えていく必要がある。

E 結論

米国ミネアポリスにおける医療機器臨床開発の産業集積は、適切に進めば治験の効率化、コスト低減、質の向上をもたらす可能性があると考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

【米国ミネアポリス訪問 調査票】

開発スキームについて：

- 医療機器ベンチャー企業との棲み分け：ベンチャーは技術開発のみで、臨床開発は CRO が丸抱えするのか、前臨床試験の受託企業があるのか
- 販売戦略との関連：どのようにマーケットを想定し、申請地域を考えるのか
- ハイリスク機器の開発：各国の規制当局を使い分けているか（例えば first-in-man はヨーロッパかアフリカで行う、など）
- FDA の話では、feasibility study について GCP 等の要件緩和措置はとられていないとのことだったが、実際にはどうか。

開発資金について：

- ベンチャーキャピタルの投資の枠組み
- 小さい企業やアカデミックな研究所に対する公的資金援助の枠組みがあるか
- 小さい企業やアカデミックな研究所に対する FDA 申請費用の割引があるか(半額か10分の1になる制度があるらしい)

アカデミアにおける R&D 体制について：

- 研究所の治験関係の体制（スタッフ面や資金面など）
- 臨床開発の際のスキーム（医療機器会社や CRO との関係など）
- 研究所以外で医療機器を製造してもらう場合の扱い（日本では、企業から機器の提供を受けるのは、法的規制があり難しい）
- 治験中の機器の設計等の変更の規制当局の取り扱い
- 治験の計画や実施に関する規制当局との事前相談ほどの程度受けられるか。相談費用にアカデミックプライスがあるか。
- 研究所内での前臨床試験の QCQA について

法律・規制関連の質問：

- 開発途中の機器の改良等による形状変更等の手続きについて（国内では一部変更申請を要することが多い）
- FDA の事前相談や審査の際に、大企業と小規模企業、あるいはアカデミックな研究所（NIH 含む）との間に GCP 等の運用に違いがあるか
- 植え込み型医療機器での、治験中、および治験期間終了後あるいは中止後の不具合対応や補償はどうなっているか（企業が倒産した場合なども含めて）

Question Sheet

About the frame of R&D:

- When a venture company develops a completely new technique for a medical device, and if the company has no experience of medical device development, how can it advance the development?
 - Is there any firm which contracts for non-clinical tests?
 - Does any CRO contract for whole clinical development and/or apply for regulatory approval?
 - Or does any medical device manufacturer buy the technique from the venture company and advance its development? If so, at which phase of R&D does it happen?
- When a new medical device is developed, how and when is the marketing strategy planned?
- When a new, high-risk device is developed, which geographical area will be chosen for first-in-man trial? And the choice is based on what?
- For a feasibility study, does FDA allow any relaxation of GCP requirements?
- Is there any public or non-commercial fund available for a small venture company to conduct clinical R&D of the medical device?
- Does FDA offer any discount of the consult and/or application fees to small companies?

About R&D structure in academic (non-commercial) research bodies:

- How about the number and the professional expertise of the staff members in the R&D section in the academic research bodies?
 - Ex. Biostatisticians, data managers, research coordinators, research nurses, pharmacists, etc.
- How do the academic research bodies get funds for R&D of medical devices?
 - Is there any public or non-commercial fund available for academic research bodies to conduct clinical R&D of the medical device?
- Do some CRO offer discount rate to academic research bodies?
- Is there any difference in FDA's attitude between to academic bodies and to commercial companies in the process of the consultation or reviewing of a new device?
- Does FDA offer any discount of the consult and/or application fees to academic

research bodies?

- How does FDA confirm the quality of the non-clinical experiments done in the academic research bodies?

About relationship with regulatory agency, etc:

- Is there any difference in FDA's attitude between to academic bodies and to commercial companies, or to big companies and to small ventures, in the process of the consultation or reviewing of a new device?
- Which procedure is required for the academic research bodies to be supplied medical devices for a research purpose which have not yet approved by FDA from commercial companies?
- For the clinical development of the implanted device such as LVAD, how about the compensation system during or after the clinical trials?
 - When a serious adverse event occurs during the trial?
 - When a serious adverse event occurs after the trial finished but not yet approved?
 - When a serious adverse event occurs after the subject withdrew the consent?
- If a medical device company which was developing a new LVAD goes into bankrupt, and if there are the subjects who have participated in the clinical trial and have the new LVAD implanted, how can they receive the technical support and parts supply after that? Has the similar thing ever happened actually?

「医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器GCP）のあり方に関する研究
（H20-医薬-指定-027）」（妙中班）

ミネアポリス訪問 報告書（案）

訪問日時：2010年2月10日～12日

訪問者：妙中義之、山本晴子

2月10日

訪問場所：Fredrikson & Byron

対応者：Robert Klepinski

弁護士。Medtronic勤務経験長い。医療機器メーカーがFDAに申請をする際に代理人 (attorney) としてFDAとの交渉を行う

1) 機器のクラス分類について

- ◇ 機器はリスクによって3段階にクラス分けされている
- ◇ クラスIは低リスクのもので、通常 clinical data は要求されず、“exempt”される
- ◇ クラスIIの多くは 510(k)で“clearance”される (510(k)は承認ではないため、“approval”ではなく、“clearance”と呼ばれる)
- ◇ クラスIIIは高リスクのもので、PMAを要求されることが多い
- ◇ クラス分類は、機器そのものではなく、用途 (labeling) によって分類される
- ◇ 技術の進歩とともに、クラスIIIの機器がクラスIIに“down class”するケースあり (“down-class device”：主に会社や学会からの要望を受けて実施)
- ◇ まったくの新規の機器 (“de novo” device) の場合、通常はクラスIIIに分類されるが、リスク的にクラスIIとみなされる場合 (事前にFDAの審査官と協議が必要)、①class IIとして申請→拒否、②class IIIで申請するが、同時に down class を要求、③down class が許可されて、class IIとして扱われる、といった操作が可能

2) 510(k)制度について

- ◇ 元来、1976年の時点で、それ以前に販売されている“grandfather device”に許可を与えるとともに、それらと同等 (“substantial equivalence”) と見なされる機器に適用するための制度。“approval”ではないが、“de facto approval”といえる
- ◇ 510(k)に当たるかどうかは、以下の decision tree で決まる
 - The same intended use AND
 - ✓ The same technological characteristics OR
 - ✓ Different technology BUT IS
 - As safe and effective as predicate AND
 - Does not raise different question of safety or effectiveness
- ◇ 同等の機器が他の用途等ですでに人に使用されているなど、人における安全性を示すことができれば、clinical data は必ずしも要求されない。要求される場合も通常は少数例のデータでOK

3) PMA について

- ◇ クラスⅢの機器の多くと一部のクラスⅡに適用される
- ◇ Clinical trial のデザインについては、FDA は医薬品と同じく対照群を要求することが多い。また無作為割り付けを主張し、そのために被験者のリクルートが進まず完遂できなかつた trial も経験している（末期心不全患者対象）
- ◇ PMA を取得した後の一部変更は、"supplements" とされる

4) FDA の審査について

- ◇ FDA は、他の政府機関と異なり、担当者が anonymous ではない
- ◇ 担当者によって、法律の解釈や運用が異なるが、FDA のモットーは"First, do no harm"である
- ◇ 機器を扱う CDRH は、医薬品の CDER と比べて医師よりも技術者が多い
- ◇ 最近の傾向として、経験の長い審査官の退職が相次ぎ、その代わりにほとんど現場経験のない若手が審査官になっているため、evidence を頑なに要求するなど、交渉が困難になってきている

2月10日

訪問場所：Sister Kenny Research Center

対応者：Lars Oddsson, Director of Research

1) 施設について

- ◇ 元々は脳性まひのリハビリ施設として有名になった
- ◇ 現在は ALLINA Hospitals & Clinics に所属
- ◇ グループ全体で年間 70000 人の患者を診ている
- ◇ 特徴は、private hospital であり、non-University affiliated である

2) 研究所について

- ◇ Research Center は 2007 年に設立、現在は 51 名のメンバー
- ◇ 大学とは IP ポリシーが異なるところが大きい (IP を施設と開発者が分け合う)
- ◇ リハビリ関連の機器を開発している
- ◇ 開発に当たっては、in house でプロトタイプを作成し、院内で使用して手ごたえをみる。製品化できそうであれば、投資家や企業と提携するため、開発コストが非常に低くすむ。また、製品化のスピードは大学に比べて速い
- ◇ 製品化に必要な部品供給や技術供給が可能な企業については、リストがあって、簡単に探すことができる
- ◇ 開発資金には、NIH の small business funding など取得
- ◇ 自施設開発の機器のプレゼンテーション
 - Smart Sock : 歩行のバランスの悪い患者に使用する機器
 - Gravity bed : 麻痺のために起立困難な患者が寝たまま使うリハビリ機器
 - SKOTEE : 家庭でのリハビリを支援する telemedicine ロボット

このほか、Minneapolis Heart Institute (ALLINA グループ) の活動紹介、Institute of Health and Healing で行われている integrative medicine の研究成果紹介あり

2月11日

訪問場所：Integra

対応者：Chris Pulling, Principal Statistical Consultant & Founder et al.

1) Integra について

- ◇ 医療機器専門の CRO（米国でも数少ない）
- ◇ その中でも、前臨床試験実施施設を有している唯一の CRO
- ◇ Preclinical 以外では、clinical manager（3名）、CRA, monitor, data center, biostatistics の部門がある（生物統計家は6名）
- ◇ 現在約70社と取引あり、その1/4はpreclinicalの段階から依頼を受けている
- ◇ 料金は、時間制で計算し、依頼者の規模等に関わらず flat fare system をとっている（コンサルタントとしては、通常の料金制度）。ただし、担当するスタッフのレベルにより料金の変動

2) FDA との関係

- ◇ Medtronic などの大企業は、FDA に対して aggressive に交渉するが、小規模の企業や CRO グループは常に cooperative に接している
- ◇ CRO としての経験が長いので、FDA とは良好な関係を築いている
- ◇ FDA 職員だったメンバーはいない（一般的には FDA 審査官だったコンサルタントは多い）

3) Preclinical data について

- ◇ 主要な安全性データについては GLP レベルが求められるが、その他の補完的データについては、必ずしも GLP レベルでなくても受け入れられる。FDA はデータの質を見て、受け入れるかどうかを決めている（特に重要なのは quality assessment）
- ◇ Preclinical facility を完備している（GLP レベル）。Preclinical group は12名で、必要に応じてその他の専門家に適宜依頼

4) Clinical data について

- ◇ 510(k)に該当するかどうかは decision tree があるが、clinical data の提出が必要かどうかは、FDA との協議で決定する。最近特に、FDA は clinical data を求めることが多くなっている
- ◇ Clinical trial のデザインでは、FDA は controlled trial を主張したのに対して、交渉して、single arm trial だが事前に達成すべき minimal value を設定して行ったというような経験がある
- ◇ Non-US trial のデータも受け付けているが、FDA は、non-US trial でも事前協議で FDA にプロトコルを提示することを勧めている

5) 機器の一部変更について

- ◇ Efficacy / safety に影響がない一部変更については、認められるが、事前の確認が望ましい
- ◇ 経験的には、raw material supplier や manufacturing plant が変更になると、認められないことが多く、注意が必要
- ◇ 大きな変更になった場合は、まず現行の製品で PMA を取得し、その後に PMA supplement として一部変更をする対応をすることがある

6) FDA の discount について

- ◇ 事前協議は無料
- ◇ 同じ会社から最初の 3 submission までは無料

2月12日

訪問場所：Du Val & associates

対応者：Mark DuVal

弁護士 3M や Medtronics の勤務経験長い。退職にあたり、独立。

1) attorney の仕事について

- ◇ 医療機器専門の弁護士(attorney)は米国でも少ない
- ◇ 弁護士のタイトルしかないが、長年の経験から医学や科学についても知識あり
- ◇ FDA と協議する場合、事前に入念な準備をする。協議時間は1時間しかないので、プレゼンテーションの方向性や内容を練り、リハーサルも行い、本番に備える
- ◇ 弁護士なしでFDAに申請する場合、企業はFDAの行っている意味が分からず、徒に大量の資料を作成しても認められないといったことが実際に起こっている。弁護士をつけると、事前に”de novo”にあたるのか、”combination product”にあたるのかなど、方針を明確にしてFDAとの交渉にあたることができる
- ◇ 交渉の中で、FDA側に容認できない対応をする審査官がいた場合に、その審査官をはずすことも要求することがある（実際にはずした経験あり）
- ◇ 米国では、承認取得(FDA)と保険支払いの認可(CMS: Centers for Medicare and Medicaid Services)はまったく別ルート。FDAとの対応と同時にCMSとの対応も開始しなければならないが、経験の少ない中小企業はこれを忘れて、承認取得しても保険で支払われないという事態になることもある。

2) FDA との協議について

- ◇ “Presubmission meeting”：IDE や PMA など、どのような regulatory path を必要とするかを協議する（比較的最近）
- ◇ “Pre-IDE meeting”：実際のプロトコルデザインまで含めた協議をおこなう
- ◇ 510(k)を申請しても、“de novo”と判断されると”NSE (=non substantial equivalence) letter”が出される

3) 被験者への対応について

- ◇ Informed Consent の文書作成にも大きく関与している IC の内容は非常に重要
- ◇ 中学卒業程度でわかる明快な文章で、clinical trialに参加することで、どのようなことが起こりえるか、考えられる限りあげておく。また、企業は保険に入っている

- ◇ 被験者が clinical trial の途中で脱落してしまった場合も minor monitoring は行うことがほとんど。Active implantable device の場合は、clinical trial から脱落したとしても、定期的に受診はするため、そのデータを使用する。あらかじめ IC に記載しておく
- ◇ Clinical trial の中で起こったトラブルで被験者が会社を訴えるケースは、非常に少ない (IC の成果?)
- ◇ 個人的経験として、active implantable device の会社が倒産してしまったということは聞いたことはない

4) 社会活動について

- ◇ 510(k)の運用について政府が見直しを開始してるため、その動きに対応するため、ミネソタ州議会議員、連邦議会議員に働きかけるための活動を開始している ("Minnesota Medical Device Alliance")
- ◇ 大学に、医療機器メーカーの社員等を対象とした大学院コースを設置 (Master of Science in Regulatory Affairs and Services)