

2月12日

訪問場所：University of Minnesota Law School

対応者：Ralph Hall

弁護士、ミネソタ大学法学部客員教授 医療機器メーカーの勤務経験長い 法律事務所でも働いている

1) 医療機器の許認可制度に関する講義 (スライド)

2) 医療機器の許認可に関する最近の問題について

- ◇ Increasing data scrutiny
- ◇ More robust clinical data
 - Size and design
- ◇ Pressure on 510(k) system
- ◇ Recall issues
 - Product issue reporting
- ◇ Malfunction reporting
- ◇ User fees

3) 510(k)制度の見直しについて

- ◇ 現在、議会、IOM、FDA、医学会、public advocacy groups からの圧力あり
- ◇ 2010年2月よりFDAが510(k)に関する公開ミーティングを2回開催
- ◇ さらに、FDAはIOMに510(k)制度見直しに関する報告書を依頼
- ◇ 今年中にIOMの報告書が完成し、秋頃にはそれに対するFDAの対応が決定
- ◇ 2011年2月に連邦議会でFDAの料金制度等の見直し論議があるため、510(k)制度の見直しもそこで議論される可能性大
- ◇ 方向性としては、510(k)があまりにも拡大されて適用されているため、元来の限定的な制度に戻す方向に動くと考えられる→今よりもPMAの適用が増加する、clinical dataの要求が強まることが予想される

4) Product liability その他について (フォロー要)

- ◇ Biomaterial access assurance (BAA)によってbiomaterial availabilityは改善?
- ◇ 材料供給のマスターファイル制度は、今までに(機器に)使われたことがあれば、登録される。登録内容は、メーカー情報は関係なし。登録された材料については、特定の標準が守られていれば、別途試験結果を提出する必要はない。マスターファイルに登録するのは、規制当局側。

<その他の興味深い企業等について>

- ◎ **Devicix** : 新しい機器の core technique のアイデアがあるが、製品化する能力のない企業等の依頼を受け、製品のプロトタイプを製作する企業。それらの機器の IP にはまったく関与しない。

- ◎ **Launch America Alliance** : 医療機器開発メーカーや投資家等の集合体。集合体全体として、医療機器の新規開発から製品化までのパワーを有する。

医療機器GCPの現状と海外の動向に関する研究

分担研究者 成川 衛 (北里大学薬学部医薬開発学准教授)

研究要旨

我が国における医療機器の臨床評価のあり方や規制の適正かつ円滑な運用方策について検討するため、米国の状況に関する調査を行った。米国では、通常の販売承認(PMA)及び販売届出(510(k))の他、稀な疾患に用いられる医療機器の研究開発及び市場への供給を促進するための制度(HUD及びHDE)が設けられ、通常の販売承認とは異なるプロセスによって市場への供給が可能とされている。医療機器の研究開発・審査承認・上市の早期化を図るためには、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。米国のHUD及びHDE制度を参考に、我が国において、医療ニーズが高いものの研究開発が行われにくい医療機器の供給を迅速化するための方策を検討していくことは有益と考えられる。その際には、規制の見直しは目的達成のための一面での対応に過ぎないことも念頭に置きながら、各々のプレーヤーが与えられた役割を果たしつつ、様々な関係者を交えた議論・検討を行っていくことが重要である。

A. 研究目的

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を行い、その結果を踏まえて、我が国における医療機器の臨床評価のあり方、GCPをはじめとする薬事規制の適正かつ円滑な運用方策について検討することを目的とする。

B. 研究方法

米国における医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する規制制度、特にHUD及びHDE制度を中心に、文献及びweb-site情報の調査、並びに医療機器の規制(臨床試験、承認審査等)を所管する政府機関であるFDA/CDRH(食品医薬品局/医療機器・放射線保健センター)の関係者からヒアリング調査を行い、情報収集を行った。これを踏まえて、我が国における医療機器の臨床評価・規制制度のあり方について検討を行った。

(倫理面への配慮) 外国の公的機関・組織を対象とした調査であり、公開された情報のみを対象としているので倫理的な問題はない。

C. 研究結果

(1) HUD及びHDE制度

a) 制度の概要

HUDとはHumanitarian Use Deviceの略称であり、連邦規則では「米国における年間の患者数が4,000人に満たない疾患・状態の治療・診断に使用されることを目的とする医療機器」と定義されている(21 CFR 814.3(n))。FDAからHUDとして指定された医療機器については、通常の販売承認(PMA: Premarket Approval)とは異なるHDE(Humanitarian Device Exemption)という特別のプロセスにより販売承認を取得することが可能となる。この際には有効性の証明が免除されるなど、いくつかの例外的な規定が適用される。

この制度は、1990年の安全な医療機器法 (Safe Medical Devices Act of 1990) の規定に基づいて1996年に公表・実施されたものであり、研究開発費用が販売利益を上回ってしまうような稀な疾患に対する医療機器について、研究開発のインセンティブを与えるものとされている。

b) HUD 指定手続き

HUDとして指定されるためには、申請者は、以下の資料を添えてFDAに申請を行う。

- 対象とする稀な疾患・状態、申請医療機器が予定する効能・効果、当該治療が必要とされる理由に関する説明
- 申請医療機器の説明、当該稀な疾患・状態に当該機器を使用する科学的根拠に関する説明
- 申請医療機器が HUD の定義 (21 CFR 814.3(n)) を満たすことを示す資料

FDAは、指定申請を受け付けた後45日以内に指定の可否の判断を行う。当該機器が、患者数が4,000人に満たない疾患・状態の治療・診断に使用されることを示す十分な証拠がない等の場合には指定されないこととされている。

c) HDE 承認手続き

HDE承認の申請を行う際には、申請医療機器がHUDとして指定されていることが前提となる。HDE承認の申請者は、以下の資料を添えてFDAに申請を行う。

- HDE以外の方法では申請医療機器が利用不可能である理由、目的とする疾患・状態の治療・診断に利用可能な類似機器 (他のHDE又はIDE (Investigational Device Exemptions: 臨床試験用機器の免除) 承認された機器を除く) がないことの説明

- 米国内で利用可能な医療機器その他の治療法とのリスク／ベネフィットの考察
- 申請医療機器の使用により予測されるベネフィットがリスクを上回ることの説明 (現在利用可能な医療機器その他の治療法の予測されるリスク／ベネフィットを考慮する)。その際には、対象とする疾患・状態、当該機器の作用機序に関する説明を含める
- この他、原則としてPMA申請時と同様の資料の提出が求められるが、以下については差が設けられている。
 - 臨床試験に関する資料については、申請医療機器に関する全ての臨床使用経験及び試験の要約、結論及び結果を提出すればよい。
 - ラベリング (添付文書) については、”Humanitarian Device”である旨、この機器の有効性は立証されていない旨などを加えることが必要である。
 - 申請医療機器の金額を報告する。金額が250ドル以上の場合は、当該額は当該機器の研究・開発・製造・流通のコストを超えるものではない旨の陳述を添える。

FDAは、HDE承認申請を受け付けた後75日以内 (30日の予備審査期間を含む) に、承認の可否の判断を行うとされている。なお、HDEについてはユーザーフィーは適用されず公費でまかなわれる。2010年1月までに50の医療機器についてHDE承認がなされている。

なお、同じ効能・効果を有した類似の医療機器が承認 (PMA又は510(k)) された場合には、以後はHDE承認を取得することはできなくなる。それまでにHDE承認されていたHUDについても、HDE承認が取り消される場合がある。

d) HDE 承認機器としての制約

HDE 承認に当たっては、有効性の立証は要求されない。一方で、HUD の製造業者は、特定の条件^{注1)}に該当する場合を除き、当該機器の販売により利益を得てはいけないことになっている。また、HUD を使用できるのは IRB を有する施設に限られ、使用に先だって IRB の承認が必要とされる(緊急の場合を除く)他、IRB による継続審査も求められる。

注 1) 小児に対する適応を有する医療機器であって、2007 年 9 月 27 日以後に HDE 承認された機器に対しては年次分配数

(ADN: Annual Distribution Number) が割り当てられ、その枠内において利益を得ることが認められている(2007 年小児医療機器安全・改善法)。

HDE 承認の保持者(企業)は、FDA に対して、現在の状況に照らして当該機器の HUD 指定は妥当であることを示す情報を定期的に(具体的に頻度は個々の HDE 承認書に記載されている)報告する必要がある、その際には、出荷した機器の数量を併せて報告する。また、企業は、HUD による死亡又は重篤な傷害が発生した場合には、FDA 及び IRB に対して報告しなければならない。

(2) その他

a) 医療機器に関する GCP 査察

米国では、医療機器の販売承認(PMA)又は販売届出(510(k))のために行われる臨床試験について、Bioresearch Monitoring Program^{注2)}に基づいた GCP 査察が実施される。査察には 2 つのタイプ、すなわち①ルーチンな査察と、②理由があって行われる査察がある。①ルーチンな査察においては、研究者、スポンサー、IRB がランダムに選ばれ、臨床試験に関する各種規制の遵守状況が調査される。②理由があって行われる査察は、何

らかの特定の問題が明らかになった場合に行われるものであり、患者、医師、競合企業等からの報告に基づく場合もある。

FDA は、医療機器に関する外国で実施された臨床試験データについては、ヘルシンキ宣言等の倫理原則に従って行われたものであれば申請資料として受け入れる旨の方針を示している(21 CFR 814.15)。実際の運用においても、従来は米国での臨床試験データに拘っていたものが、近年は欧州のデータ等も利用される機会が増えているとのことである。外国臨床試験データのみに基づいて医療機器の販売承認を行う場合には、以下の条件を満たす必要があるとされており、重要なデータに関しては外国の施設(医療機関等)に対する GCP 査察も実施される。

- 当該外国臨床試験データが米国人集団及び米国の医療習慣に適用できること
- 適切な研究者によって実施されたものであること
- 信頼性のあるデータであることが GCP 査察その他の方法により確認できること

外国で実施された臨床試験データの取扱いに関して、医薬品については 2008 年に連邦規則が改正され、外国において IND

(Investigational New Drug Application: 研究用新薬申請) ルール外で実施された臨床試験については、ヘルシンキ宣言ではなく GCP (倫理委員会での承認、自由意思に基づく同意等を含む) の遵守が求められることになった。併せて、FDA への申請に際して、研究者の適格性、試験プロトコル・結果・症例記録(CRF)、研究用新薬の品質、倫理委員会の名前・住所・審議記録概要、インフォームドコンセント手続き、被験者へのインセンティブ、モニタリング手続き、研究者の教育訓練など、詳細な資料の提出が必要とされている。(21 CFR 312.120)

医療機器に関しても、この医薬品に関する新ルールに準じた形で、近い将来に改正がなされる可能性がある。医療機器について、米国以外で実施された臨床試験データが実際にどの程度利用されているのか、その運用面での取扱いはどのようになっているのかについては、更なる調査が必要である。

注 2) FDA が規制する医薬品、生物製品、医療機器、動物用医薬品、食品に関する生物研究（非臨床試験を含む）を対象とし、データの信頼性と被験者の安全の確保を目的として、査察等を行うプログラム。

b) 臨床試験参加後の被験者の保護

体内埋め込み型医療機器の臨床試験終了後の取扱い（試験期間終了後の当該機器の除去など）について FDA に尋ねたところ、臨床試験中はプロトコル及び IDE 規則に従う必要があるが、試験終了後は医学的判断に基づいた対応がなされるべきであり、FDA としては臨床試験終了後の医療行為は規制しないとの回答を得た。

D. 考察

研究結果で述べたように、米国では、稀な疾患に用いられる医療機器（オーファンデバイス：年間の患者数 4,000 人未満）については、その研究開発及び市場への供給を促進するために HUD 及び HDE 制度が設けられ、通常の販売承認（PMA）又は販売届出

（510(k)）とは異なるプロセスによって市場への供給が可能とされている。医薬品についてはオーファンドラッグ制度（年間の患者数 20 万人未満）があり、開発企業に対して、研究開発費の税額控除、7 年間の独占販売期間（先発権の保護）の付与、プロトコル助言や研究助成金の提供などのインセンティブが設けられている一方で、その販売承認については通常の医薬品と同様のプロセスが適用され

る。すなわち、医療機器と医薬品とで異なるスキームのオーファン支援制度となっている。

我が国では、1992 年の薬事法改正により、医薬品、医療機器の双方を対象とした希少疾病用医薬品及び医療機器の制度が設けられている。同制度は、対象患者数が年間 5 万人未満等の基準を適用して希少疾病用医薬品又は医療機器として指定し、開発企業に対しては米国と同様のインセンティブを与えるというものであり、これは米国のオーファンドラッグ制度を参考としたものである。

米国の HDE 制度は、医療機器の販売承認に当たって、その有効性の証明を免除するという大胆な内容となっていることは注目に値する。一方で、稀な疾患の基準が「患者数 4,000 人未満」となっており、開発企業側から見れば厳しすぎるとの声も聞かれる。（関係者の話では、この数値は特段の科学的根拠をもって決められたわけではないようである。）研究開発が敬遠されがちな稀な疾患に適用される医薬品又は医療機器についてどのようなプロセスで市場流通を認めるのか、医薬品と医療機器で「稀な疾患」に関する同一の判断基準を用いるべきか否かを含めて、如何なる制度が適切であるのか一概には判断し難い。

近年、医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する世間の要望が高まっており、これに対応するための一つ的手段として、希少疾病用医療機器制度の見直しも考えられ得る。その際、仮に米国の HDE 制度を参考に、対象患者数が少ない医療機器の承認に当たっての有効性の証明を斟酌するといった制度を導入しようとするのであれば、薬事法の抜本的な改正が必要となる。また、希少疾病用医療機器の指定基準を見直そうという場合にも、様々な関係者の利害の調整が必要になるだろう。

医療機器の研究開発・審査承認・上市の早期化を図るためには、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、リスク／ベネフィットが偏った医療機器による健康被害から国民を守るための適度な規制がバランスよく機能しなければならない。その意味で、規制の見直しは一面での対応に過ぎない。この点も念頭に置きながら、各々のプレーヤーが与えられた役割を果たしつつ、希少疾病用医療機器を含めた医療ニーズの高い医療機器の早期導入に向けた取組みが活性化されることを期待する。

E. 結論

医療機器の研究開発・審査承認・上市の早期化を図るためには、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。米国の HUD 及び HDE 制度を参考に、我が国において、医療ニーズが高いものの研究開発が行われにくい医療機器の供給を迅速化するための方策を検討していくことは有益と考えられる。その際には、規制の見直しは目的達成のための一面での対応に過ぎないことも念頭に置きながら、各々のプレーヤーが与えられた役割を果たしつつ、様々な関係者を交えた議論・検討を行っていくことが重要である。

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

(参考資料)

1) Guidance for Industry and FDA Staff - Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation: Questions and Answers. Aug 2008.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071473.htm>

2) Draft Guidance for HDE Holders, Institutional Review Boards (IRBs), Clinical Investigators, and FDA Staff - Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation: Questions and Answers. July 2006.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm110194.htm>

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

外国の医療機器臨床試験の制度との比較研究

分担研究者 上崎 勇一
(社) 日本医療機器産業連合会 GCP 委員会副委員長
(株) カネカ 医療器事業部 薬事・品証担当

研究要旨

わが国では、薬事承認申請書に添付すべき臨床試験成績の取得を目的とする治験のみが未承認医療機器を用いた臨床試験制度として確立されているが、わが国において新たな医療機器や改良・改善医療機器を開発するためには、柔軟且つダイナミックな未承認医療機器の臨床試験制度のあり方についての再検討が必要である。そこで、具体的には以下の 8 課題について、欧米の制度とも比較しながら検討を行った。

- 課題 1 : Feasibility study のあり方
- 課題 2 : 治験中の治験機器の変更の取扱いの合理化
- 課題 3 : 治験追跡調査中の薬事承認申請の可否
- 課題 4 : 臨床評価相談用資料作成の指針
- 課題 5 : 希少疾病用医療機器の人的市場導入
- 課題 6 : GCP 運用通知の改正整備
- 課題 7 : 治験主要 3 文書作成の指針
- 課題 8 : 治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化

なお、本研究実施にご協力いただいた以下の各位に感謝申し上げます。

< 日本医療機器産業連合会 GCP 委員会 厚科研（GCP）支援 WG >

池田哲郎（旭化成クラレメディカル(株)）、矢野一男（同左）、児玉順子（エイエムオー・ジャパン(株)）、比嘉佳奈子（同左）、森田容子（オリンパステルモバイオマテリアル(株)）、中村きくえ（(株) シード）、上平隆之（ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)）、小濱一郎（同左）、砂田三郎（テルモ(株)）、安田典子（東レ・メディカル(株)）、谷岡寛子（日本メディカルマテリアル(株)）、柏木政宏（日本メドトロニック(株)）、島 浩（バイオトロニックジャパン(株)）、野澤 進（ベクトン・ディッキンソン・アンド・カンパニー）、田村武也（ボストンサイエンティフィックジャパン(株)）、星野清治（同左）、新井茂鉄（(株) メディコン）、鐘ヶ江あすか（同左）、赤堀 眞（メドトロニックソファモアダネック(株)）、平田一郎（同左）、長谷川明郎（(社) 日本医療機器産業連合会）

課題 1 : Feasibility Study (FS) のあり方

A 研究目的

我が国では、未承認医療機器を用いた臨床研究は、事実上治験以外には認められておらず、医療機器開発の促進を阻害する一因と考えられている。そこで、改良・改善・変更を伴うことが多い医療機器の開発を促進するために欠かせないとされている治験以外の臨床研究（以下「Feasibility study」:「FS」という。）制度のあり方について検討する。

B 研究方法

米国の IDE 制度 (21 CFR Part 812) 及びそれに関連する FDA のガイダンス文書 (IDE Guidance Memorandum #D89-1 "Review of IDEs for Feasibility Studies" (May 17, 1989)) を調査し、日本の FS のあり方について検討した。

C 研究結果

1. 米国 IDE 制度の概要

米国での医療機器開発のための未承認機器を用いた臨床試験は、全て 21 CFR Part 812 (IDE) に規定されており、高リスク試験 (SR 試験)、低リスク試験 (NSR 試験) 及び IDE 適用除外試験とに分けられている。

SR試験とは、体内インプラントや生命保持・維持のための医療機器、疾病の診断・治療・緩和・措置において重要性の高い医療機器、又は重大なリスクを伴う可能性のある医療機器を用いた試験である。SR試験の実施にあたっては、FDA及びIRBの事前承認を必要とし、IDEの規定が全て適応される。

NSR 試験とは、IDE 適用除外試験あるいは SR 試験以外のものをいう。IRB が NSR 試験と認めた場合には、IRB の事前承認は必要であるが、FDA の事前承認は不要であり、IDE の規定も一部が除外される。

IDE適用除外試験とは、承認済みの適応に対して行われる試験で、有効性・安全性を確認することを意図しない被験者へのリスクを伴わないユーザー選好試験 (consumer preference testing)等を指す。IDEの規定は適用されないが、IRBの事前承認は必要である。

2. FDA の FS に関するガイダンス文書の概要

米国では、通常の IDE 試験 (conventional IDE) 以外に、安全性及び有効性に関する主たる臨床証拠の収集を目的とせず、少数例を対象とした器具機械の設計仕様の確定・確認及び以降の開発に関する見極めの根拠を取得することを目的とした FS が認められている。この FS では、試験機器の仕様変更に関して、FDA の事前承認を免除する等の IDE 規定の一部が適用除外されている。

3. PMDA 対面助言制度から見た日本の医療機器臨床試験制度

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下「PMDA」という。) による対面助言制度の中に「探索的治験相談」と「検証的治験相談」が設定されているが、何れも薬事申請用臨床試験成績の取得を目的とした治験が対象であり、勿論 GCP が全面的に適用される。

また、医薬品と医療機器の開発プロセスを比較すると、以下に示すように、医薬品の薬理試験や臨床薬理（第1相試験）の部分に該当する試験は医療機器では通常は存在せず、この開発プロセスの枠組外（即ち、薬事申請用臨床試験成績取得目的外）のFSが必要となることがあるが、日本にはその制度が存在せず、日本における医療機器の開発に支障を来たしている。

医薬品	薬理試験→ GLP 適用	臨床薬理試験 (P1) →GCP 適用	探索的治験 (P2) →GCP 適用	検証的治験 (P3) →GCP 適用
医療機器	通常は医療機器では該当しない。ただし、薬事申請用の臨床試験成績取得を目的としない臨床試験 (FS) が必要な場合が多い。		探索的治験 →GCP 適用	検証的治験 →GCP 適用

D 考察

米国の IDE 制度のように、未承認機器を用いた如何なる臨床試験にも GCP を適用すべきであろうが、日本では医師主導治験が進まないように、日本の GCP の適用は臨床試験依頼者や臨床試験実施者にとってその負担が大きく、臨床試験を推進することにはならない。そこで、米国でも FS に適用される簡略化 IDE 制度があるように、GCP が適用される治験以外の未承認機器を用いた臨床試験 (FS) 制度の確立・導入が必要になる。最近、倫理規定等の必要な法規制に適合する医師主体の臨床試験への未承認機器の提供は薬事法の規制対象外 (GCP は適用されない。) である旨の見解が厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から出されているが、それ以外の臨床試験への未承認機器提供は薬事法に違反すると解釈されており、日本での医療機器の開発が進まない一要因となっている。したがって、この医師主体の臨床試験に加えて、企業主体の臨床試験であっても、倫理規定等の関連法規制を遵守し、臨床試験データベースへ事前登録する等の条件を課した上で、安全性及び有効性に関する主たる臨床証拠の収集 (薬事申請用の臨床試験成績の取得) を目的とせず、少数例を対象とした器具機械の設計仕様の確定・確認及び以降の開発に関する見極めの根拠を取得することを目的とした GCP 非適用の未承認機器を用いた臨床試験 (FS) 制度の導入を検討すべきである。

E 結論

我が国における医療機器の開発を促進するためには、倫理規定等の遵守、及び臨床試験データベースへの事前登録等の条件を課した上で、未承認機器を用いた治験以外の臨床試験 (FS) を認めるべきである。

F 健康危険情報 なし (以下同じ)

G 研究発表 なし (以下同じ)

H 知的財産権の出願・登録状況 なし (以下同じ)

<参考資料> 「B 研究方法」 の欄に記載（以下同じ）

課題2：治験中の治験機器の変更の取扱いの合理化

A 研究目的

開発中に改良・改善を伴うことが予想される医療機器の柔軟な開発を促進するため、治験中に治験機器の変更が生じた場合でも可能な限り治験を継続可能とするための合理的な手続きについて検討する。

B 研究方法

1. 以下の FDA の関連ガイダンス文書を調査した。
 - ・FDA Guidance Document “Changes and Modifications during the Conduct of a Clinical Investigation” (Issued on May 29, 2001) の和訳（以下「FDA ガイダンス」という。）
2. 以下の医療機器治験計画届出に関連する通知を精査した。
 - ①医薬食品局長通知「機械器具等に係る治験の計画等の届出等について」（平成 19 年 7 月 9 日付け薬食発第 0709004 号）（以下「通知①」という。）
 - ②医薬食品局長通知「機械器具等に係る治験の計画等の届出様式の一部改正について」（平成 21 年 4 月 1 日付け薬食発 0401012 号）（以下「通知②」という。）
 - ③医療機器審査管理室長通知「機械器具等に係る治験の計画等の届け出の取扱い等について」（平成 19 年 7 月 9 日付け薬食機発第 0709001 号）（以下「通知③」という。）
 - ④医療機器審査管理室長通知「機械器具等に係る治験の計画等の届け出の取扱いについての一部改正について」（平成 21 年 4 月 1 日付け薬食機発第 0401001 号）（以下「通知④」という。）
 - ⑤医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号）（以下「通知⑤」という。）
3. 以下の薬事承認取得後の機器の変更の取扱いに関連する通知を精査した。
 - ⑥医療機器審査管理室長通知「医療機器の一部変更に伴う手続きについて」（平成 20 年 10 月 23 日付け薬食機発第 1023001 号）（以下「通知⑥」という。）
 - ⑦医療機器・体外診断用医薬品に関する実務レベル合同作業部会 審査要求事項の見直し WG (WG1) 作成 平成 22 年度 1 月「承認内容変更に際して必要な手続きの判断に利用する、ディシジョンツリーについて」（以下「変更ディシジョンツリー」という。）
(<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iryokiki/file/iryokiki-flowchart.pdf>)

C 研究結果

1. FDA ガイダンス調査結果

米国の IDE 制度 (21 CFR Part 812) に関連する FDA ガイダンスによると、治験機器もしくはプロトコルを含めた治験実施計画を変更する場合、その変更の重大さに応じて、

事前承認 (IDE Supplement)、5 日通知 (5 Day Notice)、又は年次報告のいずれかの手続きでの対応が可能である。

このうち、治験機器 (製造工程を含む。) に対する変更については、治験中に収集された情報に基づかない変更、或いは設計又は動作の基本的な動作原理を有意に変える変更 (significant change) は、事前承認 (IDE supplement) が必要となる。それ以外の治験機器の変更については、事前承認を必要とする有意な変更 (significant change) か否かの判定は治験依頼者の責任で行うとされている (ただし、最終決定権者は FDA)。このとき、治験依頼者は、治験機器の変更が有意な変更に該当するか否かを市販機器の変更に係る 510(k)通知の必要性有無ガイダンス (Deciding When to Submit a 510(k)) 附属のディシジョンツリーに示されている一般的な変更事例を活用することができる。

2. 治験届出関連通知調査結果

国内では、治験変更届出が必要となる変更は、治験計画届項目 (形状、構造及び原理、原材料、製造方法) に対する変更であり、原則として変更前に治験計画変更届を PMDA に届出ることと規定されている。

例外的に変更後 6 ヶ月以内を目安としてまとめて届け出ることとされている具体的事例は、いずれも治験計画の事務的内容 (治験実施医療機関、責任医師等の変更) に関連することであって、治験機器そのものに関する変更事例は記載されていない。

なお、「目的、対象疾患の変更以外で、被験者の安全や治験の成績に影響を及ぼす事項を変更しようとする場合は、事前に PMDA 審査マネジメント部に連絡すること。」とされている。

3. 薬事承認取得後の医療機器の変更の取扱いに関する通知調査結果

承認取得後の機器に対する変更手続きについては、動作原理の変更の一部の事例 (新医療機器扱いとなる。) を除くと「一変申請」、「軽微変更届」、「手続き不要」の 3 種に大別できる。また、通知⑥には、軽微変更届の適用範囲、及び軽微変更届も必要としない (QMS 省令における変更管理は必要) 範囲の事例が記載されている。上記通知に示された具体的事例のほか、承認 (認証) 後の医療機器について、何らかの変更を行う場合に必要となる薬事手続きを検討するための変更ディシジョンツリーのうち、チャート B 「製品の技術の変更」及びチャート C 「原材料変更」が治験機器変更にも適用しうる。

D 考察

変更ディシジョンツリーに示された薬事承認取得後の医療機器の軽微変更届の対象となる変更の事例又は手続き不要な変更の事例を、治験機器の変更に照らして (比較して) みると、概ね以下の表のように整理できる。手続き不要となるような変更が治験中の段階で生じても治験継続に支障を来さないと考えられる。また、変更が治験計画届出項目に該当する場合であっても、治験計画の事務的な変更 (職名変更、予定被験者数の軽微な変更) は、治験計画変更届 (事後) でも差し支えないと思われる。

表 2-1 承認前後の機器の変更手続き比較

＜承認後の変更に対する手続き例＞	＜治験機器変更に対する手続き例＞
一変申請	新規の治験計画届又は治験計画変更届
軽微変更届	治験計画変更届（事前）
手続き不要（社内変更管理のみ）	治験計画変更届（事後）

なお、治験機器の変更についても、QMS 省令の変更管理の規定に従い、あらかじめ照査、検証及びバリデーションを適切に行うことが必要であり、市販後の設計変更と同様の検討がなされるべきものである。治験中（治験段階）の設計変更に際して必要となる手続きの検討にあたっては、FDA ガイダンスと同様に市販後の変更に対する基本的考え方を治験機器の変更にも準用することは有用と考えられる。

E 結論

治験中の治験機器の変更についても、市販後の変更管理に準じた管理が必要であり、また市販後の医療機器の変更に伴う薬事申請に準じた手続きが必要になるが、詳細については更なる検討が必要である。

課題 3：治験追跡調査中の薬事承認申請の可否

A 研究目的

長期フォローアップが必要な医療機器について、米国では被験者全例が主要評価項目の評価を終えた時点の interim report（中間報告書）で PMA 申請をすることが可能である。日本で同様のアプローチをするとき、治験の中間地点での申請は現在でも可能という見解と、治験終了まで待たないと申請できないとする見解が混在していた。そこで、治験追跡調査中の承認申請を可能とする根拠資料の調査と、その統一的な解釈のための方策を探る。

B 研究方法

- ①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」（平成 11 年 9 月 1 日付け医薬審第 1409 号）の改正の必要性検討
- ②事務連絡「医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて」に関する質疑応答（平成 11 年 2 月 5 日付け）を参考に、①の改正案に関する質疑応答の必要性検討
- ③医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて」（平成 10 年 12 月 1 日付け医薬審第 1061 号）を参考に、①及び②についての検討
- ④薬務局審査課長通知「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付け薬審第 592 号）を参考に、①及び②についての検討
- ⑤治験追跡調査中の承認申請の事例収集

C 研究結果

①の通知は、治験追跡調査中の承認申請を可能とする根拠資料であることが明らかとなった。また、事例を収集したところ、すでに承認を取得した事例 1 件、承認申請中の事例 1 件が確認できた（いずれも外資系企業）。

ただし、通知①は、医薬品通知③をベースにしているために真意が伝わりにくく、そのため解釈が分かれる結果となったと考えられる。従って、必要に応じ、通知②のような質疑応答集を作成する必要があるかもしれない。なお、この医薬品の通知③及び④は、長期に（6 ヶ月以上にわたり継続的に、または繰り返し間歇的に）投与されることが想定される新医薬品の、患者への迅速な提供を促すために発出されたものであり、日・米・EU 3 極医薬品承認審査ハーモナイゼーション（ICH）で合意された指針のひとつである。

D 考察

平成 20 年 12 月 11 日に厚生労働省が策定した「医療機器の審査迅速化アクションプログラム」には、「新医療機器について承認までの期間を 19 ヶ月短縮（申請前 12 ヶ月、申請後 7 ヶ月）することを目指す。」とある。

上記の ICH のような考え方は、安全性の確認（フォローアップ）と PMDA 審査が並行して行われるため、申請前の期間短縮に最も効果的に寄与すると考えられる。特に、国内企業にとっては、承認時期を大幅に早めることができ、今後導入される事前評価制度と並び、審査の迅速化に貢献することが期待される。

しかし、既存通知の知名度は低く、申請者への周知徹底が不可欠と考えられる。

E 結論

現在でも治験追跡調査中の承認申請は可能であり、新たな通知等の発出は不要であるが、その根拠となる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」（平成 11 年 9 月 1 日付け医薬審第 1409 号）の周知徹底が望まれる。

課題 4：臨床評価相談用資料作成の指針

A 研究目的

医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」（平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号）（以下「治験要否通知」という。）で示された「医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験の実施が必要であり、臨床試験の試験成績に関する資料の要否については、個々の医療機器の特性、既存の医療機器との同等性、非臨床試験の試験成績等により総合的に判断されることから、その判断には必要に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の臨床評価相談又は申請前相談を活用されたいこと。」との内容を受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）が行う「臨床評価相談」を効果的・効率的に進めるための方策について検討する。

B 研究方法

医療機器規制国際整合化会議（Global Harmonization Task Force : GHTF）の第5研究班（Study Group 5: SG5）の最終文書である「Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts」（以下「N1文書」という。）及び「Clinical Evaluation」（以下「N2文書」という。）を基に、臨床評価相談用資料に必要と考えられる内容について検討した。

C 研究結果

臨床評価の全般的な考え方、臨床評価の手順、及び臨床評価相談用資料に盛り込むべき内容について検討し、「臨床評価相談用資料作成指針(案)」及び「臨床評価相談用資料事例(案)」を作成し、PMDAへ提出した。

なお、N2文書では、当該製品および類似製品に関する文献、臨床経験、臨床試験成績の順に評価することになっているが、本指針(案)では、新たな臨床試験実施の必要性の有無を判断することを主たる目的にしているため、既存の臨床試験成績を最優先して評価の対象とし、その他に臨床経験データや文献データも補完的に用いることとした。

D 考察

臨床評価は治験要否の判断に極めて重要であり、当該医療機器もしくは類似医療機器の臨床試験成績や臨床経験情報を系統的に収集・評価・分析することにより、客観的評価が可能となり、問題点や確認すべき事項が明確化され、結果として新たな臨床試験（治験）の要否を判断することが可能となる。ここでいう系統的にとは、N1文書及びN2文書を参考として作成した本指針(案)及び事例(案)に従って、臨床データの特定、評価、分析を系統的に行うことを意味する。

今後、より優れた医療機器を早期に患者のもとへ届けるため、医療機器の製造販売業者は、有効性及び安全性が十分に検討された臨床評価結果を踏まえて臨床評価相談に臨み、PMDAは、その臨床評価相談内容に基づき、合理的かつ明確な結論を出すべきである。

E 結論

今回作成した「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PMDAの業務標準の一部とし、臨床評価相談を効果的・効率的に実施すべきである。

課題5：希少疾病用医療機器の人道的市場導入

A 研究目的

米国では、人道的に必要な医療機器（HUD: Humanitarian Use Device）を市場導入するため、Humanitarian Device Exemption (HDE) という制度が存在する。対象患者数を全米で年間4,000人未満と限定し、申請そのものはPMA (Premarket Approval) 申請と同様だが、有効性に関する要求事項を免除することで、人道的に必要な医療機器の早期導入を促進している。

この制度を調査・研究することにより次の点を明らかにし、日本国民や医療現場が待ち望む医療機器をより早く効率的に導入するための方策について考える。

- ①わが国の現行制度との比較
- ②HDE の課題整理
- ③HDE を取得した HUD のわが国における承認実態

B 研究方法

1. 資料調査

- ①米国連邦規則 (21 CFR Part 812, Subpart H 814.100 – 814.126) の和訳 (参照：
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/HumanitarianDeviceExemption/default.htm>、
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/Overview/ucm119857.htm>、
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/HDEApprovals/ucm161827.htm>)
- ②Draft Guidance for HDE Holders, Institutional Review Boards (IRBs), Clinical Investigators, and FDA Staff. Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation: Questions and Answers. Issued on August 5, 2008 の和訳
- ③Guidance for Industry and FDA Staff. Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation: Questions and Answers. Issued on July 18, 2006 の和訳
- ④Code of Federal Regulation Title 21, Subchapter D Part 316 Subpart C
- ⑤Orphan Drug Amendments (1988)
- ⑥独立行政法人 医薬基盤研究所ホームページ (参照：<http://www.nibio.go.jp/>)

2. 聞き取り調査

- ⑦HDE 審査システムの提案者 (以下「米国薬事専門家」という。)
- ⑧米国先進医療技術工業会 (以下「AdvaMed」という。)

C 研究結果

1. 希少疾病用の医療機器の導入 (米国のケース)

米国で「Orphan Products」と呼ばれる希少疾病 (症状) のために使用する製品には医薬品と生物製剤が該当し、医療機器は含まれない。「Orphan Products」の医療機器版は HUD (Humanitarian Use Device) と呼ばれる。対象患者数が極端に少なく、臨床試験の実施も困難な、しかし人道的にその導入が待ち望まれている HUD を市場導入するため、HDE (Humanitarian Device Exemption) という制度がある。HDE 申請に先立ち HUD 指定を行うのは、Orphan Products と同様 FDA のオーファン製品開発局 (Office of Orphan Products Development (以下「OOPD」という。)) である。

1997年2月14日に第1号がHDE承認されて以来、2010年3月15日までに約50品目が承認されている。

2. 希少疾病用の医療機器の導入（日本のケース）

わが国には、希少疾病用医療機器（希少疾病用医薬品を含めて「オーファンドラッグ」と呼ばれる。）の開発を援助する目的で、（独）医療基盤研究所が、①助成金交付事業、②指導・助言事業、③認定事業を行っている。

わが国において患者数が5万人未満の重篤な疾病が対象であり、開発を支援するという点で、米国のオーファンドラッグ制度とよく似ている。平成21年4月28日現在、平成5年度から20年度までの16年間に18件のオーファン指定がなされ、9件が開発中、6件が承認、3件が指定の取り消しを受けている。

日米のオーファンドラッグ制度及び米国のHDE制度を比較すると、下の表のようになる。

表5-1 日米のオーファンドラッグ制度及び米国のHDE制度の比較

	日本	米国	
	オーファンドラッグ制度	オーファンドラッグ制度	HDE制度
法的根拠	薬事法第77条の2	Orphan Drug Amendments (1988)	Safe Medical Devices Act (SMDA 1990)
対象製品	医薬品と医療機器	医薬品と生物製剤	医療機器（治療又は診断）のみ
対象患者数	5万人未満	20万人未満	4,000人未満/年間
開発支援	有り（オーファンドラッグ研究開発促進制度）	有り（臨床試験を支援、Orphan Products Development Grants Program*）	無し（ただし、申請手数料免除）
審査の着眼	有効性と安全性の審査	有効性と安全性の審査（PMAと同じ）	安全性の審査（ベネフィットがリスクを上回ると判断される情報）
承認申請	通常申請、優先審査	オーファン申請	HUD指定取得後HDE申請

*Orphan Products Development Grant Programは、医療機器の開発支援も含む。

一方、医療現場のニーズの高さにより導入が求められている医療機器（以下「ニーズ機器」という。）については、2006年10月26日に「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」が発足し、学会の要望に応じて本検討会が導入を急ぐ医療機器を選定することとなった。ただし、検討会はニーズ機器の選定と優先度を定めるだけであり、優先審査の扱いになることもあるが、提出資料の要求事項や審査方法は通常審査と同様であり、診療報酬上の配慮もなされないため、企業の開発意欲は高くない。ニーズ機器の件数を下表に示すが、米国でHUDに指定された医療機器も含まれ、日本での承認申請に難渋

する企業もあると聞く。

表 5-2 ニーズ機器の件数 (平成 21 年 10 月 26 日現在)

	選定 (件)	承認 (件)	未承認 (件)
平成 19 年度	17	10	7
平成 20 年度	7	0	7
平成 21 年度	12	—	—

3. HUD 指定申請

HDE 申請をするには、当該機器について、まず OOPD の HUD 指定を受けなければならない。疾患や症状の概要、治療の必要性、当該医療機器の概要及び米国において対象患者数が年間 4,000 人未満であること等の参考文献をそろえて HUD 申請を行う。OOPD は、45 日以内に、承認か不承認か或いは追加情報が必要であることを申請者に通知する。

4. HDE 申請

機器が HUD に指定後、HDE 申請が可能となる。HDE 申請に必要な書類の概要は次のとおりである。

- 1) HUD 指定決定の証明書 (写)
- 2) 当該疾患又は病態を治療又は診断に有効な類似機器が存在しないことの申告書
- 3) 当該 HUD が HDE 経由で無ければ上市不可能であることの説明及び当該 HUD の使用によるベネフィットがリスクを上回ると判断できる情報
- 4) 入手可能なあらゆる臨床試験、臨床経験や研究の概要
- 5) 当該 HUD の請求額が当該 HUD の研究開発、製造及び流通に必要なコストを上回らないことの公認会計士または申請企業内における責任者による宣誓書 (ただし、HUD 単品当たりの請求額が 250 ドル以下のときは不要)

5. HDE 審査の基準と審査期間

HDE は PMA (Premarket Application) の一類型であるが、有効性審査を免除しており、FDA のホームページに「Safety and Possible Benefit」とある。また、その審査期間は 510(k) のそれよりも短い。

表 5-3 審査基準と審査期間

	基準	審査期間
PMA	有効性と安全性	180 日
HDE	ベネフィットがリスクを上回らないこと の情報 (ケースバイケースで判断)	75 日
510(k)	市販品と同等に有効で安全	90 日

6. HUD 使用に際しての留意点

HUD の使用に当たっては、次の点に注意しなければならない。

- 1) 年間流通数 (ADN) は 4,000 を超えないこと
- 2) ADN を上回るときは速やかに当局に報告
- 3) 営利販売は不可
- 4) 特殊なラベリング：
 - ①当該 HUD に対して認可された特定の使用しかできないこと
 - ②有効性は未確認であること
- 5) 使用には IRB 承認が必要 (緊急事態は除く)
- 6) 死亡または重篤な有害事象は FDA 及び IRB に報告
- 7) 定期報告義務 (最新情報と出荷総数)
- 8) FDA が HDE 取り消しを検討する場合：
 - ①HDE 承認後、患者数が 4,000 人以上に増加
 - ②HDE 承認後、類似機器が PMA 承認または 510(k)を取得

7. HDE 制度の課題

AdvaMed 及び HDE 制度を最初に提唱した米国薬事専門家に、本制度の課題について聴き取り調査を行い、次のような改善点が必要であることが明らかとなった (HDE 申請を経験した企業からの報告)。

- 1) 症例数 4,000 人未満は少なすぎる、及び設定根拠が不明である。
- 2) HUD の審査にふさわしい種類やレベルの申請データに関するガイドラインがないため、審査の要求レベルが PMA に近づく傾向にある。
- 3) Least Burdensome Policy に基づいた審査になっていない。
- 4) 利潤に対する制限が HUD の市場導入への足かせとなっている。
- 5) 保険への配慮が無い。

D 考察

米国における HDE 制度は、当初、人道的ニーズの高い医療機器を市場導入するための究極のシステムと思われたが、調査を進めるにつれ、その運用には様々な課題があることが明らかとなった。その課題を踏まえて、わが国のニーズ機器審査について考察すると、次のような提案ができると考える。

1. HDE のような症例数の制限は必ずしも必要ではない。むしろ、わが国の「ニーズ」に基づいて導入すべき医療機器を選定することは適切である。
2. わが国の薬事法第 14 条によるまでもなく有効性評価は不可欠であり、HDE のように有効性評価を完全に免除することはできない。しかし、機器のニーズ (対象患者の享受する利益) や使用実績を念頭に、申請者及び審査側の負担のバランスにも配慮した、原則として既存のデータ・資料での審査が行われるべきである。
3. 医療機器によっては市販後臨床試験を課す等の承認条件をつけてはどうか。また、市場導入後は、安全使用を確実にするため、使用可能施設の限定 (たとえば IRB 等の監視システムの有無) や年次報告等で患者の安全性を十分確保する仕組みを検討することも考えられる。

4. ニーズ機器は医療上のニーズに裏打ちされて承認される以上、保険適用についても、迅速にかつ安定供給を保証できる程度の診療報酬が期待されて然るべきである。

E 結論

米国の HDE 制度には問題もあるので、それを参考にはするものの、新たな制度の検討が必要である。

課題 6 : GCP 運用通知の改正整備

A 研究目的

厚生労働省令第 68 号「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令」(平成 21 年 3 月 31 日)(以下「医療機器 GCP 省令」という。)、及び厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令の施行について」(平成 21 年 4 月 1 日)(以下「局長通知」という。)の発出に伴い、厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室長通知「医療機器の臨床試験の実施の基準の運用について」(平成 17 年 7 月 20 日)(以下「室長通知」という。)の改正・整備すべき点について纏める。

B 研究方法

「医療機器 GCP 省令」の条項ごとに、「局長通知」、及び医薬品 GCP 省令等を参考にしながら、「室長通知」の改正・整備すべき点を纏めた。

C 研究結果

第 1 条(趣旨):省令部分に「被験者の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、治験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するために」が追記されたのに伴い、室長通知部分から重複記載部分を削除する。

第 2 条(定義):「治験協力者」の項に、医療機器治験に特有の「視能訓練士」、「歯科衛生士」、「理学療法士」を追記する。

第 4 条(業務手順書):第 1 項解説より「本基準における治験を依頼しようとする者及び治験依頼者に係る業務の全てについて手順書を作成しなければならない趣旨であり」を削除する。

第 7 条(治験実施計画書):各実施医療機関特有の情報については、治験実施計画書の分冊として差し支えない旨を記載する。

第 8 条(治験機器概要書):第 1 項解説より「また、治験機器概要書の内容に関しては、そのデータを提供した専門部門又は専門担当者の承認を得ておかなければならない。」を削除