

とが考えられる。

- 一般的に考えますと、治験データに影響を与えない変更ならば敢えて変更をする必要はなく治験データに影響を与える変更ならば追加治験で同等性を確認すべきであると思われませんが、あいにく経験がございませんので有効性・安全性に影響がなくしかも変更が必要である様な事例は思い当たりません。
- 当該機器の安全性・有効性の評価に影響を与えないと考えられる変更であり、品目仕様の変更を伴わない様な寸法や材料の変更。
- 有効性・安全性に影響のないもの、又は、何らかの追加（試験根拠等）によって治験継続可と科学的に言うことができるものの変更は認めて欲しい。
- 臨床上の有効性、安全性に影響を与えない変更。
- 弊社では治験中の治験機器を変更した事例はないが、製品の有効性・安全性に影響しない範囲であれば変更を認めてほしい。しかし、影響しない範囲の変更ということは治験終了後の承認申請する際に機器を変更することでも十分なので、そもそも治験中の機器変更を行うほどの重要性はないかもしれない。
- 性能に変更がなく使用目的に影響しない寸法・形状の変更
- 品質改良のための機器の本質部分以外の原材料（組織又は体液との接触に関わらず）の変更
- 安全性向上のための、性能への影響のない操作手順の変更（例：体外循環血液浄化器における使用前の洗浄方法）
- 承認事項一部変更申請において治験データを必要としない範囲
- FDAにおいて治験中の変更が認められているような、サイズ追加や操作性向上のための変更等。
- 機器の変更が意図した主たる有効性又は安全性に関する臨床データに与える影響を、非臨床試験データ等で推察できると考える場合、新たな治験は不要と考えます。
- 軽微変更及び一変で認められる範囲。
- 弊社が取り扱っておりますコンタクトレンズの場合、シンプルな単一部品からなり、製品によって構造が大きく異なるということはないため、治験中に変更が必要となることはあまり考えられません。その中で、もし考えられるとすると、レンズデザインの変更が挙げられます。過去に承認されているレンズデザインの範囲内の変更であれば、認めていただけると効率良い開発に繋がると思います。
- 収集する治験項目、たとえば、パラメータの追加、などは、変更前治験データに追加することで認めていただきたい
- 臨床試験の結果に影響を与えない、バージョンアップ等による外観の変更や

軽微な操作方法の変更であれば、変更届によって治験データを流用しても問題はないのではないかと思います。

- ・ 治験機器の変更事例はありません。治験機器の有効性や安全性に係わらないと考えられる軽微な変更であると結論付けられる場合、変更前のデータの利用は可能かと思います。
- ・ 臨床効果に影響を及ぼす可能性のある変更について検討が必要ではないでしょうか。変更の都度、変更内容や目的から治験を継続していくことの妥当性について当局と相談して進めることが一般的だと思いますが、それで良いのではないかと思います。申請製品が治験製品と異なる場合には、その相違を説明し、不足する臨床データがあれば臨床評価などで補う、もしくはフィージビリティ試験（動物試験でも可）、最悪、臨床試験のを追加。申請者としては負担を軽くしたい気持ちはありますが、治験を必要とする新規性の高いハイクラスの機器では、それをを用いた治療が行われる患者を考慮すると、やみくもに治験不要の方向に流れるべきではないと思います。Patient Firstだと思います。
- ・ 安全性や操作性の向上及び材料に関する変更であれば、治験の有効性等の評価解析に影響しない範囲で変更しても良いのではないかと考える。ただし、変更前の機器を施行した症例の取り扱いについては慎重に検討する必要がある。医療機器は臨床使用し、現場の声で安全性や操作性の向上等が行われる製品であるため、探索的試験開始時に完全な最終製品の仕様とすることは実質的に困難である。患者様にとって最高の製品を早く提供するには、治験中の仕様変更を可能にして欲しい。
- ・ 外資系メーカーですので海外で承認されたものを導入するケースが多く、治験中に変更することはほとんど無いと考えられますが、変更する場合においては、有効性・安全性の評価に影響を与えない程度の内容であれば一変、そうでない場合は治験のやり直しと理解します。当社において、以下の例がありますのでご報告します。米国で IDE を実施し PMA 承認を取得。その後、原材料の変更を PMA サプリメントで実施した（チタン→PEEK）。本製品について、国内承認を取得するに当たり、海外臨床試験データのみ申請で臨床試験成績は米国の IDE の結果（つまり、チタン製品）を用いましたが承認申請した製品は PEEK 製品であり、本年 6 月承認されました。従って、米国臨床試験データを用いて、原材料変更された後の製品の国内承認を取得したことになります。もちろん、新医療機器です。保険は C2 申請しました。
- ・ 変更内容が、いわゆる軽微変更の範囲に該当する場合。施行中の臨床試験にて、変更後の製品の有用性を十分評価できると担保できる場合。
- ・ 機器の有効性、安全性に影響を与えない形状の変更。

- ・皮膚に接する部分の原材料を、既に市場で安全性が担保されている材料に変更。
- ・既承認品の軽微変更該当するような変更。
- ・承認申請後、治験なしで一部変更申請により変更可能な範囲。
- ・科学的データにより、追加の治験が不要であることの妥当性を議論のうえ申請できると考えます。
- ・原則認められないと理解しているが、治験結果に影響を与えるかどうかは変更内容によるので、都度相談できる仕組みがあればよいのではないかと考える。また、必ずしも治験のやり直しでなく、プロトコルがそのまま使用できるのであれば、機器の変更ができる制度の方が合理的であると考えます。
- ・前記設問 A-2 回答 3. ① において述べたケースで、治験当事者/治験委員会の了解が得られる場合は治験中の変更を容認すべきではないかと考える。
- ・体内と体外を結ぶケーブルの断線防止のため、ケーブル内の導線の形状を変更した場合は、変更前のケーブルで実施した治験データでも利用できると思います。この場合は、組織や血液に触れる原材料の変更はなく、ケーブルの強度が増しているため、変更後のケーブルの物理学的試験（引っ張り強度、曲げ強度等）を新たに実施してデータをとれば、変更前の治験データは利用できると思います。
- ・1.仕様の変更 [変更が認められる事例] ・ 治験後に実施された仕様変更で、既に海外の販売品目へ適用されているもの
 - ・ 性能に影響ある医療機器本質部分の仕様変更を伴わない構成品の変更
 - ・ 操作向上を目的とした仕様変更（造影等の診断用機器のマーカー位置等の変更）
 - ・ 有効期間の延長
 [変更を認めて頂きたい事例]
 - ・ 有効性、性能に著しく影響を与えない仕様、形状の変更（例：ステントストラット、サイズ、形状の若干の変更等）
 - ・ ソフトウェアのバージョン UP（操作性向上）
- ・ 2. 製造に関する変更 [変更が認められる事例] ・ 製造場所の追加/変更 [変更を認めて頂きたい事例]
 - ・ 材料変更（接液材料（PP/PVC 等）
- ・ 3. その他の要望 治験品の変更後、変更前の治験品で実施した治験データを申請時に活用することが可能となるように明文化して頂きたい。
- ・ 安全性や有効性に影響を及ぼさない構成物及び材料の変更：FDA では申請者が変更の実質的同等性を証明した場合には、変更前と変更後の症例を集積することを認めてくれた経験がある。さらに、治験終了後に、滅菌方法を伴う変更をした機器での PMA 承認を取得した医療機器があることを経験している。
- ・ 使用目的、作用機序の変更がなく、有効性/安全性に影響を及ぼさない範囲であれば、組成、サイズ、デザイン等の変更に関しては変更前のデータも承認

申請資料として認めていただきたいです。

- ・ 治験実施中に治験機器の寸法、材質、原材料規格などが変更された場合、その性能や安全性の同等性が非臨床試験で示すことができるならば、変更後の治験機器の臨床試験なしで変更後の治験機器での申請/承認を認めてほしい。
- ・ 有効性・安全性に影響を及ぼさない形状・寸法・構造等の変更、滅菌所の変更、付属品・構成品の治験の有効性・安全性に影響を及ぼさない形状・寸法・構造、原材料の変更（治験は長期間にわたるため、製造元での部品変更等で変わる場合があるため）

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 22 年度分担研究報告書（110218 案）

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、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、GCP が全面的に適用される治験以外に、柔軟且つダイナミックな未承認医療機器の臨床試験が必要になることも多く、その制度のあり方についての検討が必要である。そこで、具体的には以下の 7 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：治験機器の仕様変更の取扱いにあり方
- 課題 2：医療機器の臨床評価報告書のあり方
- 課題 3：希少疾病用医療機器の人的市場導入
- 課題 4：医療機器 GCP の日米欧比較と整合化
- 課題 5：医療機器治験主要 3 文書作成指針のあり方
- 課題 6：医療機器治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化
- 課題 7：医療機器 GCP 信頼性調査のあり方

なお、本研究実施に当たり、多大なるご協力をいただきました日本医療機器産業連合会 GCP 委員会 厚科研（GCP）支援 WG の皆様（別添 1 参照）に深謝いたします。

課題 1：治験機器の仕様変更の取扱いのあり方

本課題については、小林分担研究者と共同で研究を行い、その結果を小林分担研究報告書「治験機器の変更の取扱いに関する研究」に取り纏めた。

課題 2：医療機器の臨床評価報告書のあり方

別添 2 のとおり。

課題 3：希少疾病用医療機器の人道的市場導入

別添 3 のとおり。

課題 4：医療機器 GCP の日米欧比較と整合化

別添 4 のとおり。

課題 5：医療機器治験主要 3 文書作成指針のあり方

別添 5 のとおり。

課題 6：医療機器治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化

別添 6 のとおり。

課題 7：医療機器 GCP 信頼性調査のあり方

本課題については、成川分担研究者と共同で研究を行い、その結果を成川分担研究報告書「医療機器 GCP 調査等に関する研究」に取り纏めた。

医機連 GCP 委員会 厚科研 (GCP) 支援 WG (順不同/敬称略)

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))、児玉順子 (エイエムオー・ジャパン (株))、比嘉佳奈子 (同左)、轟木ゆみ (同左)、長谷川友紀 (エマーゴ・ジャパン (株))、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 (コヴィディエンジャパン (株))、佐藤直仁 (ジョンソン・エンド・ジョンソン (株))、砂田三郎 (テルモ (株))、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)、福澤 泉 (バイオメット・ジャパン (株))、松田和夫 (ジンマー (株))、森脇かをる ((株) JIMRO)、高野良仁 (日本ライフライン (株))、瀧川道夫 (クラレメディカル (株))、長谷川明郎 (日本医療機器産業連合会)

課題 2：医療機器の臨床評価報告書のあり方

A 研究目的

平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号厚生労働省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」（以下「治験要否通知」という。）に示された「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（以下「総合機構」という。）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、総合機構が行う「臨床評価相談」を効率的に進めるために昨年度作成した「臨床評価相談資料作成の指針（案）」及び「臨床評価相談用資料事例（案）」の公開を目指し、更にこの指針等をもとに、製造販売承認申請書に添付する「臨床評価報告書」はどうあるべきかについて検討する。

B 研究方法

総合機構の平成 20 年度及び 21 年度の年次報告書から、臨床評価報告書を添付して申請し、承認を取得した品目、及び会社等の情報を抽出し、それらの会社を対象に、以下に示すアンケートを実施した。なお情報抽出の際には、年次報告書の備考欄に「臨床評価報告書」、又は「臨床評価」等の表現があるものについて、臨床評価報告書を添付したものと判断した。アンケート結果に基づき、臨床評価の方法、データ、問題点等について探るとともに、臨床評価報告書のあり方について検討した。また、医療機器 EC 指令（MDD）制度への対応として行われている審査での認証機関の審査経験から、認証機関側が指摘している臨床評価の実態及び問題点を調べた。

<アンケート 対象品目「 」>

①臨床評価は何に従って実施したか

GHTF SG5、旧MEDDEV 新MEDDEV その他()

②報告書の形式

GHTF SG5 旧MEDDEV 新MEDDEV その他()

③まとめの内容は、文献、臨床経験、臨床試験のどれか(もしくはどの組み合わせか)

(例)文献のみ、文献+臨床経験、文献+臨床経験+臨床試験 等

④問題点、困ったこと、改善点(何でも結構です 自由記載)

C 研究結果

1. 臨床評価相談用資料作成の手引き（案）及び臨床評価相談用資料事例（案）の公開
昨年度作成した、臨床評価の全般的な考え方、臨床評価の手順、及び臨床評価用相談資料に盛り込むべき内容について取り纏めた「臨床評価相談用資料作成の手引き(案)」

及び「臨床評価相談用資料事例（案）」⁽¹⁾が、総合機構の対面助言において臨床試験成績の提出の要否を相談する際に適切な情報を取り纏めるための指標として活用できるよう、厚生労働省、総合機構、業界団体（医療機器産業連合会（以下「医機連」という。）、米国医療機器・IVD工業会、欧州ビジネス協会医療機器委員会）より構成される実務レベル合同タスクフォースWG7での検討を経て、総合機構のホームページ（図1）に公開された。

医療機器・体外診断用医薬品の相談業務について

1. 医療機器・体外診断用医薬品についての対面助言(治験相談・簡易相談)、事前面談等

医療機器・体外診断用医薬品についての対面助言(治験相談・簡易相談)、事前面談等については次のとおりです。

相談区分一覧表 [フロー図はこちら](#)

相談区分	内容	例	申請者準備		相談方法		手数料 (円)	詳細
			準備する資料	提出時期	対面・書面	相談時間		

(中略)

医療機器 臨床評価 相談	既に実施された臨床試験、文献検索等による使用状況調査、非臨床試験の試験成績等に基づき、医療機器の申請に際し新たな臨床試験の実施が必要か否かについて、初めて相談を受け指導及び助言を行うものです。なお、臨床評価相談においては①非臨床データのみで当該機器の有効性・安全性が評価可能と考えられるもの、②非臨床データに加え臨床データ(文献検索を含む)を用いて評価することが妥当と考えられるものがあり、②の場合は「臨床評価相談用資料作成の手引き」を参考にして資料を作成することが推奨されます。 ☑ 臨床評価相談用資料作成の手引き基 ☑ 臨床評価相談用資料作成の事例案	・海外で実施された臨床試験の申請資料としての妥当性 ・非臨床データから臨床成績を推測することの妥当性 ・追加臨床試験の要不要について	①品目概要書(使用目的、形状構造及び原理、原材料、品目仕様等) ②(臨床試験が実施されている場合は)試験プロトコル及びデータ(対象疾患、患者、選択・除外基準、評価項目、結果) ③非臨床試験データ(実施項目毎に方法、使用検体、結果) ④文献検索結果等	3週間前	対面	2時間	1,026,600	
--------------------	---	--	---	------	----	-----	-----------	--

図1. 総合機構のホームページ 抜粋

2. 臨床評価報告書を添付し承認を取得したケースの調査

総合機構の平成20年度及び21年度の年次報告書から該当する品目を抽出したところ、表1に示すとおり、5社5品目であり、これらの会社を対象にアンケートを実施した。

表1 アンケート対象品目の概要(医薬品医療機器総合機構の年次報告書より抜粋)

試験成績の別	販売名	会社名(一部略称)	承認年月日	承認・変更	備考欄
臨床評価資料	メドトロニック Reveal DX	日本メドトロニック	H19.11.21	承認	医師が必要と認めた、検査で診断できない患者の皮下に植え込み、心電図を記録、保存することにより診断を行う植え込み型診断用医療機器であり、原因が特定できない失神のある患者に適用される。本品を用いた心電図計測の有効性、安全性を評価するための臨床評価資料が提出された(優先審査品目)
臨床評価報告書	ストライカー脊椎専用骨セメント	日本ストライカー	H21.12.24	承認	国内臨床試験成績および、国外での本品+類似品の使用成績に関する文献調査結果をまとめた臨床評価報告書が提出された
臨床評価報告書	relieva副鼻腔拡張用バルーンカテーテル	メディコスヒラタ	H21.7.24	承認	海外臨床研究を基にした臨床評価報告書
臨床評価報告書	ハイドロコイル エンボリックシステム	テルモ	H21.8.6	承認	本品の有効性、安全性を評価するための臨床評価資料が提出された。
臨床評価報告書	ガインメッシュ	JJ	H21.11.20	承認	定義された文献検索アルゴリズムに基づいて有効性と安全性を考察した臨床評価報告書が提出された。

調査結果は表2に示すとおりであり、臨床評価の方法については、3社がGHTF/SG5/N1及びN2文書に基づいて、2社が自社独自の方法にて評価を行ったことがわかった。また、使用したデータとしては、文献のみが1社、文献+臨床経験が2社、文献+臨床試験(PMS)、文献+臨床経験+臨床試験が各1社であった。

表2 アンケート結果 臨床評価の方法・報告書

	SG5 N1/N2	MEDDEV	その他 (自社方式)
臨床評価の方法	3	0	2
臨床評価報告書書式	3	0	2

表3 アンケート結果 使用したデータの内訳

事例	文献	臨床経験	臨床試験
A	○		
B	○	○	
C	○	○	
D	○		○
E	○	○	○

*事例A～Eは順不同

なお、「臨床評価報告書」をまとめるにあたっての問題点、苦慮した点等について自由形式にて意見を求めたところ、個別の品目により事情は異なるものの、臨床評価について「何を、どのように、どの程度まで評価するのか」の認識が一致しておらず、総合機構と議論を繰り返した上で完成に至った状況であったことがうかがえた。

また、具体的な問題点として、「臨床評価報告書に対する適合性書面調査の具体的内容が定まっていない」という指摘が挙がっており、さらに「(臨床評価報告書の作成は)高いメディカルライティング能力が求められ負荷が大きいため、できるだけ定型的な作業で完成できるような書式などの検討を希望する」との意見も寄せられた。

3. 認証機関側が指摘している臨床評価の実態及び問題点の調査、確認

体系的な臨床評価は、医療機器EC指令(MDD)制度への対応として欧州にて先行して行われてきていることから、「臨床評価報告書」をまとめるにあたり参考となる情報

として、これまでの臨床評価に対する審査事例を基に、認証機関側から指摘されている問題点を調べると次のようなものが挙げられていた⁽²⁾。

- 1) 報告書はあるがプロトコルがない。
- 2) 臨床評価の対象となっている医療機器と、臨床データの対象医療機器との同等性が十分に説明されていない。
- 3) 文献検索で得られた臨床データが、評価する医療機器の幅広い適用範囲のごく一部である。

D 考察

前述の「治験要否通知」に示されている「既存の文献等の評価」に該当する臨床評価は、当該医療機器もしくは類似医療機器の臨床試験や臨床経験、文献を体系的に収集、分析、評価することを示しており、このような客観的評価を実施することで、問題点や確認すべき事項の明確化とともに、新たな臨床試験（治験）の要否を合理的に判断することが可能となる。なお、ここでいう「体系的に」とは、GHTF/SG5/N1 及び N2 文書を参考として作成した「臨床評価相談用資料作成の手引き(案)」に基づいて、臨床データの特定、評価、分析を十分に行うことで対応可能であると考えられる。このような手法によって行われた臨床評価の内容をまとめたものが臨床評価報告書であるが、臨床評価報告書については、現時点では①製造販売承認申請書上の法的な位置づけ、及び②構成と内容等に関する技術的側面、の2点が明確にはなっていない。そこで、この2点について今後どうあるべきかについて考えてみる。

まず、①製造販売承認申請書上の法的な位置づけについて考えてみると、前述したとおり、総合機構のホームページに掲載されている「臨床評価相談用資料作成の手引き(案)」及び「臨床評価相談用資料事例(案)」に基づいて作成された資料は、現時点においては「臨床評価相談用資料」との位置づけであるが、この資料は内容的に「臨床評価報告書」そのものであり、「臨床評価相談用資料」としてのみならず、総合機構の助言により行う追記修正等を経て「臨床評価報告書」として扱われ、製造販売承認申請書の資料概要 4.3 項「臨床試験の試験成績」の内容として認められるべきである。また、臨床評価報告書の扱いの明確化（参考資料又は添付資料）、さらには臨床評価報告書が書面適合性調査の対象となりうるのか、なるとすれば何に対してどのような調査が行われるのか、という点についても合わせて検討し、明確化する必要がある。

次に、②技術的側面について考えてみる。平成 20 年度及び 21 年度に臨床評価報告書を添付して申請し、承認を取得した事例についてのアンケート調査において、「臨床評価報告書」に対して一致した認識が存在せず、審査側、申請者側ともに資料作成・審査に苦慮した事実や、「定型的な作業で完成できるような書式などの検討を希望する」との意見も認められたが、これらについては、①の「臨床評価報告書の位置づけ」が明確になれば、「臨床評価相談用資料作成の手引き(案)」及び「臨床評価相談用資料事例(案)」が総合機構のホームページに公開されたことにより、臨床評価の基本的考え方、評価方法についての認識の一致や報告書の定型化(書式)という点で改善することが可能になるものと考えられる。

一方、「臨床評価報告書」は計画的で、科学的根拠に基づいた有効性及び安全性に関する臨床評価を簡潔、明確にまとめられていることが必要であり、単なる「収集情報の整理」

ではないことから、申請者側にとって注意すべき点について述べる。臨床評価に対する審査事例を基に、認証機関側が指摘している問題点のうち、「1)報告書はあるがプロトコルがない」に該当するようなプロトコル不在の臨床評価に関しては、結果を見てから都合よくまとめた臨床評価であると見なされかねず、極めて基本的な問題として受け止める必要がある。また、「2)臨床評価の対象となっている医療機器と、臨床データの対象医療機器との同等性が十分に説明されていない。」、及び「3)文献検索で得られた臨床データが、評価する医療機器の幅広い適用範囲のごく一部である。」に関しても、対象となる医療機器の有効性及び安全性が十分に評価されているかという観点で注意を払うべきである。今後、臨床評価を実施し、報告書を作成する際には、これらの問題点も十分に考慮の上、臨む必要がある。

E 結論

総合機構の年次報告書を基にした臨床評価実態調査及び医療機器 EC 指令 (MDD) 制度への対応として欧州にて先行して行われてきている認証機関からの情報により、臨床評価報告書の作成に種々の問題がある実態が判明したが、総合機構のホームページに掲載された「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)」を総合機構の標準的な指針の一部とし、その指針に従って適切に作成した資料を用いた臨床評価相談が適時適切に実施され、総合機構が合理的で明確な判断を行うことが期待される。

また、有効性及び安全性が十分に検討された臨床評価結果に基づいた臨床評価相談用資料は、相談時の助言による内容の追記修正等を経て、臨床評価報告書として明確に位置づけられ、製造販売承認申請書の資料概要の 4.3 項の内容として使用可能とすることが、効率的な申請書作成、効率的な審査へとつながり、より良い製品をより早く導入するためにも必要である。

F 健康危険情報

なし (以下の課題についても同じ)

G 研究発表

なし (以下の課題についても同じ)

H 知的財産権の出願・登録状況

なし (以下の課題についても同じ)

<参考資料>

- 1) 医療機器産業連合会：臨床評価相談用資料作成の手引き (案)、臨床評価相談用資料事例 (案)
- 2) TÜV SÜD JAPAN：改正 MDD 対策・臨床評価 新 MEDDEV ガイダンス対策セミナーテキスト

課題 3：希少疾病用医療機器の人的市場導入

3-1：未承認医療機器の人的臨床使用

A 研究目的

人的観点から、未承認の医療機器を薬事上の承認を待つことなく臨床現場で使用できる環境を整えるため、欧米の規制や我が国で行われている運用実態を調査し、提言を行う。

B 研究方法

まず、米国における未承認医療機器の早期臨床使用の規制について、FDA ガイドランスの調査並びにその翻訳を行った。また、米国の事例については米国先進医療技術工業会 (AdvaMed) に協力を要請し、欧州の規制と事例については欧州医療機器協会連合会 (Eucomed) へ問い合わせた。

一方、日本における未承認医療機器の臨床使用状況は、幾つかの医療機関の治験審査委員会業務手順書を調査し、「治験外提供」及び「継続提供」の実態をまとめた。

次いで、日米の相違点を考察し、最後に、我が国の運用実態及び日米比較から、未承認医療機器を人的に臨床使用するための提言を行った。

C 研究結果

1 欧米における規制等の実態調査

1-1 米国の規制

治験とそれ以外の臨床試験を区別しているのは日本だけである。米国ではその区別はなく、通常、FDA によって事前に IDE (Investigational Device Exemption) ^{1), 2)} として認められた臨床試験はわが国の治験と同義であり、未承認医療機器を患者に使用することができる。その際、連邦規則集 (CFR) に分散されたいわゆる GCP (Good Clinical Practice) 等の法的規制 (21 CFR Part 50, Part 54, Part 56, Part 812, Part 820 Subpart C) が適用され、当該医療機器は FDA により承認されたプロトコルに従って治験参加施設の担当医師によってのみ使用される。

しかし、医療従事者が患者の生命を救う、非可逆的な病状を回避する、あるいは他の代替療法がなく重篤な疾患や状態に苦しむ患者を助けるために未承認医療機器の使用を望む状況があり得る。このような状態に直面した患者若しくは医師は、FDA が未承認機器を使用可能としている次の 4 つの手段 (拡大アクセス; Expanded Access) から 1 つを選択し使用することができる ^{2), 3)}。

- 1) 緊急使用 (Emergency Use)
- 2) 人的使用 (Compassionate Use)
- 3) 治療のための使用 (Treatment Use)
- 4) 継続使用 (Continued Access)

これらの手段は、適用となる基準に適合すれば、IDE 試験を中心とした特定の時間軸の中で利用可能である (図 1)。Emergency Use 以外は FDA の事前承認が必要であり、使

用可能な未承認機器は IDE 試験で使用する被験機器である。

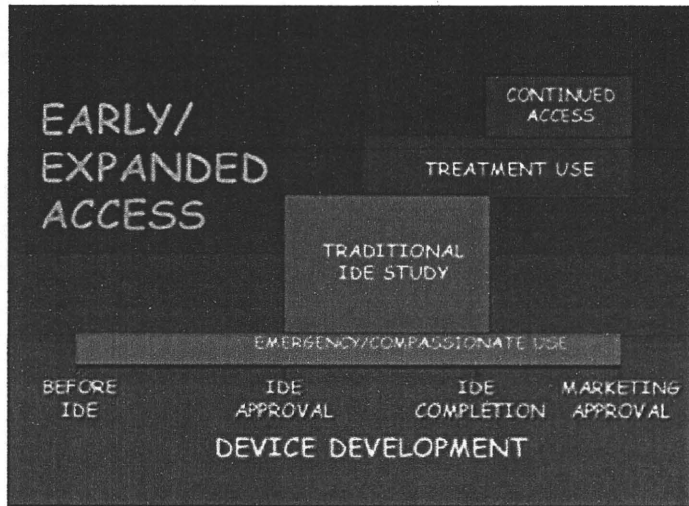


図1 米国における未承認医療機器の早期/拡大使用²⁾

これら4つの手段の概略を表にまとめると次頁の表のようになる。

拡大アクセスのしくみ	根拠規制	使用判断基準	使用可能時期	治療を受ける患者数	FDA承認の必要性	FDA承認の取得方法	患者の保護策
緊急使用 (Emergency Use)	「未承認医療機器の緊急使用のためのガイダンス」 50 FR 42866 21 CFR 812.35(a)	1. 生命を脅かす状態* 2. 代替療法なし 3. FDA承認取得の時間なし	臨床試験開始前あるいは開始後	少数患者に限定	不要; 機器使用後、FDAへの報告書提出	該当なし	1. 担当外医師による独自評価 2. IRB委員長の同意 3. 試験実施施設の認可 4. インフォームドコンセント
人道的使用 (Compassionate Use)	21 CFR 812.35(a)	1. 重篤な疾患/状態及び 2. 代替療法なし	臨床試験中	個別の患者あるいは小集団の患者	必要	以下を伴う IDE Supplement: 1. 当該機器を必要とする状況説明 2. 代替療法では不十分である理由 3. プロトコルからの逸脱 (該当する場合) 4. 患者保護策	1. 担当外医師による独自評価 2. IRB委員長の同意 3. 試験実施施設の認可 4. インフォームドコンセント
治療のための使用 (Treatment Use)	21 CFR 812.36	1. 生命を脅かすあるいは重篤な疾患 2. 代替療法なし 3. 比較臨床試験 4. 販売承認を意図するスポンサー	臨床試験中	広範な利用; 患者/医師のニーズに基づく	必要	以下を伴う Trt IDE Supplement: 1. 使用目的、プロトコル及び患者の選択基準 2. Trt使用の論理的根拠 3. 機器使用の評価及びリスクの最小化のための方法 4. モニタリング計画 5. S&E データの概要 6. 使用説明書及び機器の表示 7. 患者保護に関する意思表明 8. 試験責任医師の同意 9. もし販売するならば、その価格	1. IRBの承認及び 2. インフォームドコンセント
継続使用 (Continued Access)	「PMAの準備及び審査中の試験機器の継続的なアクセス」 ODE Blue Book IDE Memorandum #D96-1	1. 公衆衛生ニーズ又は 2. 機器が有効かつ重大な安全性上の懸念がないことの予備的なエビデンス	臨床試験完了後	臨床試験と同じ登録者数	必要	以下を伴う IDE Supplement: 1. 拡大試験のための根拠 2. S&E データ及び機器によって生じるリスクの概要 3. 提案登録者数 4. 臨床プロトコル 5. 販売承認に向けての進捗	1. IRBの承認 2. インフォームドコンセント

*実態に即して、FDAは“生命を脅かす状態”の基準を拡大し、視力や四肢を失うような深刻な状態についても、非可逆的な病状を抱えた状況と同様にその範囲に含めている。

1-2 米国における実例

AdvaMedによると、上記の手段の実例について公式にまとめたものは存在しないため、その実態については不明であった。

1-3 欧州における規制

Eucomedによると、イギリス、ドイツ、フランスを含めEUには、米国FDAにおける未承認医療機器を臨床使用するためのシステムあるいは規制等はないという。

2 日本における未承認医療機器の臨床使用状況

日本における治験薬及び治験機器の治験以外への使用について、幾つかの医療機関の治験審査委員会業務手順書を調査し、運用実態を確認した。手順書によって多少の文言の差はあるが、概ね「継続提供」と「治験外提供」が存在し、提供時期や患者によって区分すると表2のようになる。

継続提供は、治験に参画した患者(①)のみが対象であり、緊急の場合を除き事前に厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室へ届出を提出することとなっている。また、治験外提供は新規患者(②及び③)が対象であり、緊急の場合を除き事前に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課へ届出を提出することとなっている。緊急やむを得ない場合は、電話等による連絡により使用を開始することができる。

表2 治験機器の継続提供及び治験外提供の区分

		治験中	治験後	事前の届出先
治験対象 施設	選択基準内	①治験患者(フォローアップ期間中)	①治験患者(継続)	医療機器審査管理室
	選択基準外	②新規患者	③新規患者	監視指導・麻薬対策課
治験対象外 施設	選択基準内	②新規患者	③新規患者	
	選択基準外	②新規患者	③新規患者	

治験外及び継続提供の提供条件は次の通りである。

- 代替となる治療法(医薬品、医療機器又は他の外科的治療法等)がなく、人道上、供給が不可欠であること

<補足>

- 継続提供の場合：患者の疾病が重篤又は慢性疾患等であって、治験実施によって回復しつつあるものを、治験終了後患者への使用を打ち切ることにより治療に悪影響が出るおそれがあるもの
- 治験外提供の場合：患者の疾病が重篤であって救命又は救済上緊急、かつ、やむを得ないもの

- 医師から企業への文書による要請、患者等の同意が得られていること
- (原則として) 治験実施施設であり、IRB の承認と医療機関の長の承諾が必要
- 提供状況を当局に報告すること

また、治験機器の継続提供については、平成 11 年の通知⁴⁾によりその取扱いが定められている。抜粋すると、「医療用具の安全性及び有効性に関する更なる情報の収集を目的として承認申請後に臨床試験を継続することは差し支えなく、承認申請前に実施した治験に参加した後、他に代替治療法がない等の理由で治験医療用具の使用継続を希望する患者に対し、当該治験医療用具を継続して提供することも含まれる。」とされている。

D 考察

多くの医療機器が日本の医療現場に欧米よりも遅れて導入される、いわゆるデバイスラグが問題となっている。ラグ(遅れ)の平均はクラスⅣ機器で約 3 年(34.9 ヶ月)、クラスⅢ機器で約 5 年(61.5 ヶ月)、クラスⅡ機器で約 3.7 年(45.4 ヶ月)という結果が、日本医療器材工業会、米国医療機器・IVD 工業会(AMDD)、及び欧州ビジネス協会(EBC)が 2010 年に共同で行った調査より示されている⁵⁾。

このような状態でまず切り捨てられるのは、人道的に導入が望まれる医療機器(以下、人道的医療機器)である。人道的医療機器は、その临床上の必要性は極めて高いが、市場規模が小さく、国内外とも比較的小規模の企業が多い医療機器業界では、いわゆる「デバイスギャップ」に陥りやすい。米国では、このような医療機器の一部を HUD (Humanitarian Use Device)⁶⁾指定し、HDE (Humanitarian Device Exemption)⁷⁾という制度により迅速な市場導入を図っている。

2010 年 4 月 1 日時点で、46 品目の HUD が HDE 承認を取得しているが、このうち日本に導入されているのはわずか 3 件(6.5%)であり、1 件が承認申請中、1 件が申請検討中であつた⁸⁾。残りの 41 件(89.1%)は導入を断念しているか、日本に子会社等がなく導入の目処がたたない製品である⁸⁾。HDE 承認された HUD の約 2 割は、小児、胎児、妊婦への適応である⁸⁾。(その後の調査で、申請検討中の 1 件は医師主導治験(終了は 2013 年 9 月の予定)を実施していることが判明した(社団法人日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」より)。)

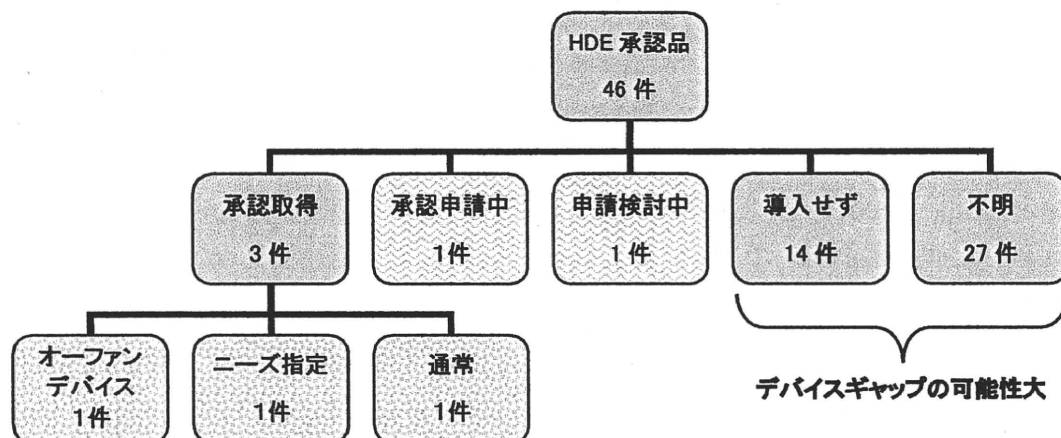


図2 HDE承認されたHUD46製品の本邦への導入状況⁸⁾

米国が使用目的によって規制しているのに対し、日本は提供の可否に焦点を当てて規制しているため、一見、両者を比較することは難しいように思われるが、その取り扱いに日米間で大きな差異はない。

治験機器の「継続提供（使用）」については、日本では被験者へのフォローアップ期間での使用が含まれ、継続使用は承認後にそのまま製造販売後臨床試験として継続することが可能である⁴⁾。また、日本の「治験外提供」は、米国の緊急使用（Emergency Use）と人道的使用（Compassionate Use）の両側面を有する。継続提供も治験外提供も治療を目的とした臨床使用であることから、治療のための使用（Treatment Use）であると解釈される。

日米の差異は図3に示すように、治験外提供が治験前には適用されない点が米国と大きく異なる。

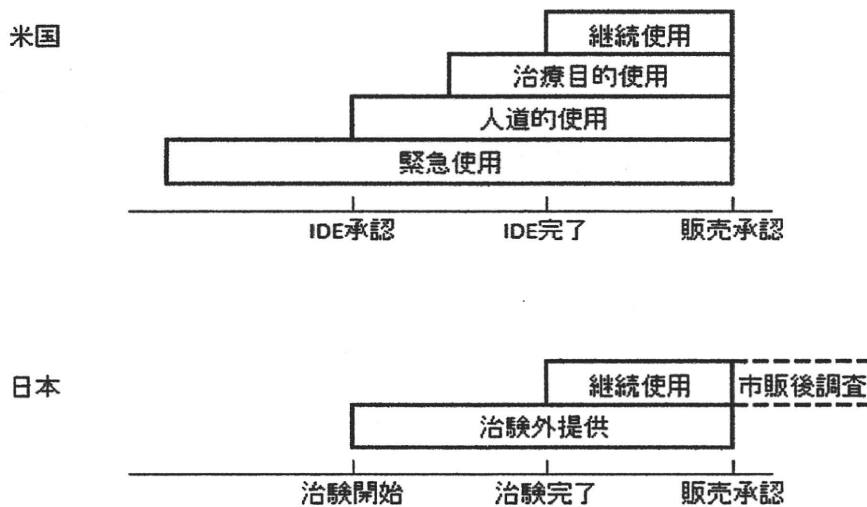


図3 未承認医療機器の臨床使用に関する現状の日米比較

E 結論

以上の調査結果から、未承認医療機器を迅速に臨床の現場で使用可能とするためには、次のような対策が必要と考える。

- (1) 「継続提供」と「治験外提供」については、上述の「2 日本における未承認医療機器の臨床使用状況」を明文化する。その際、提供になじむ未承認医療機器は単回使用の機器であり、繰り返し使用する装置ものは提供後の取扱いが複雑であるため対象とすべきではない。
- (2) 「治験外提供」については治験開始前も対象範囲に含める。わが国には高度医療

制度があるが、緊急かつ人道的に提供が必要とされる事態には対応できない。
 (3) 「継続提供」及び「治験外提供」で提供する医療機器の適切な対価は患者負担とし、かかる医療費は保険外療養の取り扱いとする。

この提案に基づき図3の日本を描き直すと、図4のようになる。

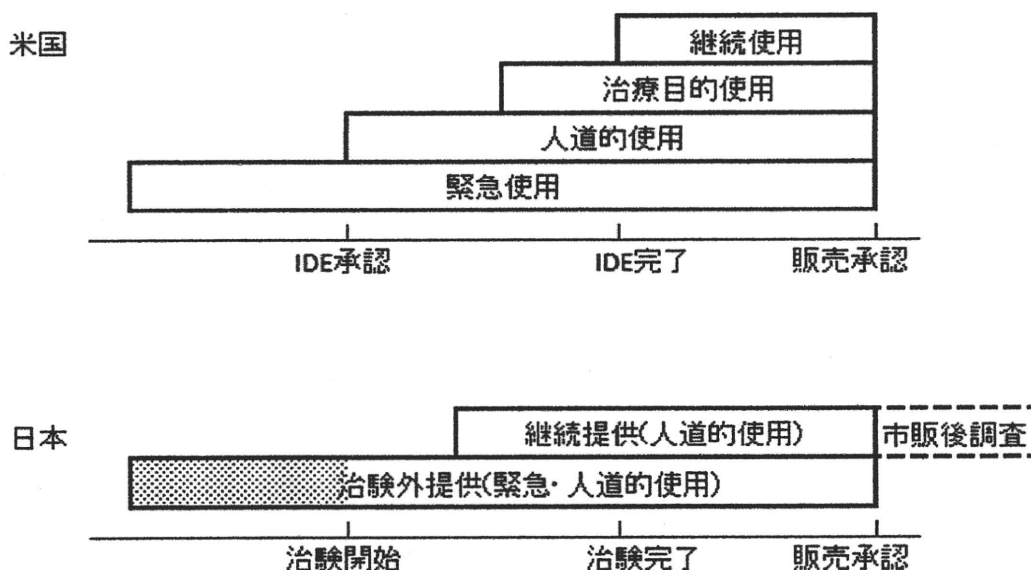


図4 未承認医療機器の臨床使用に関する提案後の日米比較

参考文献

- 1) Device Advice: Investigational Device Exemption (IDE) : FDA website より引用
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/default.htm>
- 2) IDE Early/Expanded Access : FDA website より引用
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm051345.htm>
- 3) Guidance on Policies and Procedures, Issued on January 20, 1998
- 4) 平成 11 年 9 月 1 日付医薬審第 1409 号厚生省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」
- 5) 2010 年タイムクロック調査：米国医療機器 IVD 工業会・日本医療器材工業会・欧州ビジネス協議会合同調査（調査対象期間：2008 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日）
- 6) 21 CFR 814 Subpart H – Humanitarian Use Device
- 7) Guidance for HDE Holders, Institutional Review Boards (IRBs), Clinical

Investigators, and Food and Drug Administration Staff: Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation: Questions and Answers, Issued on July 8, 2010

- 8) 「医療機器審査のパラダイムシフトー米国 HDE (Humanitarian Device Exemption) 制度に学ぶー」 児玉順子:医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.41 No.6 (2010)