

## ガイドランスに示されている 5 日以内の事後報告での対応ケースの例

- **ステント軸の外径を小さくするようにデリバリーシステムを変更する**  
**A modification to the delivery system for a stent to reduce the shaft outer diameter so it could be used in a smaller sized catheter sheath introducer and therefore permit a smaller vascular access site**
- **ステント留置期間中に使われるカテーテルの先端のデザインを変更する**  
**A design modification to the tip of the catheter used during stent placement to reduce the risk of the tip being snagged on the stent strut when it is being withdrawn**
- **侵襲的な機器について接着剤を変更する**  
**A change in an adhesive was implemented for an invasive device**
- **ペースメーカーについて、出荷時に設定されたモードから臨床研究者により最も一般的に使われるモードに変更する**  
**For a pacemaker, a change was made to the programmed mode that the device was shipped in to the mode that is most commonly used by the clinical investigators**
- **試験機器に標識帯を追加し、透視中の可視化を向上させる**  
**A marker band was added to an investigational device to enhance visualization during fluoroscopy**
- **有効期間を 6 か月から 2 年に延長する**  
**The shelf life of a device was extended from 6 months to two years**

### ③米国における医療機器開発環境に関する研究

(山本晴子分担研究者による21年度の研究成果)

#### 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。

## 【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

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)、① class II として申請→拒否、② class III で申請するが、同時に down class を要求、③ down 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” に許可を与えると同時に、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った 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 なども取得
- ◇ 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ため、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 Medtronic 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**)

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。



#### ④国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる

#### 問題点の整理

#### ⑤米国における医療機器産業の状況の調査に基づいた国内の医療機

#### 器開発状況との比較検討と解決に向けた方向性の検討

(山本晴子分担研究者による22年度の研究成果)

##### 研究要旨

医療機器開発企業との意見交換により、国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる問題点を整理した。また、米国における医療機器産業の状況を調査し、国内の医療機器開発状況と比較検討し、解決に向けた方向性を検討した。国内における問題点は医療機器臨床試験を保険併用で実施できる道を高度医療制度以外に確保することで、かなり解決されるのではないと思われる。また、技術力のある小規模のベンチャー企業や医療関連産業以外の分野からの新規参入企業など、医療機器の開発のノウハウを持たない企業でも、有望な技術を持つ企業が医療機器開発に参入できるようにするためには、コンサルタントを始めとする周辺産業の育成も必要不可欠と思われた。

##### 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。また、リスクが低い「認証」医療機器開発においては、主に使用者（医師の場合が多い）の使いやす

さ等の改良のために、認証前の段階で医師に使用してもらい情報を収集したいという大きなニーズが企業側にあるが、未承認/適応外機器の医療機関への提供が薬事法に抵触する恐れがあるという問題と、治験外の臨床研究にあたる場合に「臨床研究に関する倫理指針」の遵守や混合診療等といった、医療機器企業がこれまでに経験したことのない問題が生じることが多い。特に、国内の大多数の医療機器企業が低リスクの医療機器を多く扱っていることから、今年度は、国内における未承認/適応外医療機器を用いた（治験外）臨床試験における問題点を調査整理し、昨年度までの調査結果等を含めた海外の状況と比較し、解決に向けた今後の方向性を検討した。

さらに、最近、医療機器の医師主導治験が実施されるようになってきたが、医師主導治験特有の事情が現行の医療機器 GCP が反映されていないため、関係者の労力が過大になる局面が生まれてきている。本報告の付録として、医療機器医師主導治験の支援を行っている日本医師会治験促進センターが取りまとめた、医師主導治験をより円滑に実施するための医療機器 GCP 改訂の要望を添付した。

## B 研究方法

医療機器開発企業との意見交換により、国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる問題点を整理した。また、昨年度に引き続き、ミネソタ州の医療機器開発基盤整備状況に加え、Medical Design & Manufacturing (MD&M) West Conference に出席し、米国の状況を調査し、国内の医療機器開発状況と比較検討した。その上で、解決に向けた方向性を検討した。

医師主導治験の実態に合わせた医療機器 GCP 改訂の要望については、医薬品及び医療機器医師主導治験の支援を数多く行っている日本医師会治験促進センターに取りまとめを依頼した。

(倫理面への配慮) 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

(1) 国内における医療機器を用いた臨床試験の状況と問題点

国内における医療機器臨床試験の状況を表 1 に、米国での状況を表 2 にまとめた。また、表 3 に日米の状況を比較した。(なお、未承認/適応外医療機器を臨床試験として使用する場合、監視指導・麻薬対策課の承認があれば可能である。) これらの内容から、国内における医療機器臨床試験の実施上の問題点を以下のようにまとめた。

- 機器のリスクに直接的に応じた制度ではないため、高リスクの機器試験でも治験外であれば規制当局への届出なしに実施可能
- 研究計画の質の担保が治験以外の試験では IRB に任されているが、IRB の品質管理が行われていない
- 治験不要な NSR 機器の臨床試験を、保険併用下で実施することが制度的に困難

治験以外の臨床試験で未承認・適応外機器を使用することは「混合診療」にあたりと解釈される。2008 年より高度医療制度が開始され、治験外の臨床試験でも限定的に保険併用で実施が可能となる道が開かれた。しかし、2010 年 8 月までの計 19 回の高度医療評価会議で未承認/適応外医療機器を使用する試験は計 11 件申請されたが、対象疾患が癌 (5 件)、重症心疾患 (4 件)、その他 (2 件) で、ほぼ全件がクラス III 以上の高リスク機器であった。高度医療への申請は時間がかかるため、スピーディな開発は困難であり、また低リスク機器の申請は実状にフィットしないと思われた。

(2) 米国における医療機器開発状況のまとめ

2012年2月7日から10日に、米国カリフォルニア州アナハイムで開催された MD&M West Conference に参加し、米国における医療機器臨床開発の動向と規制当局である FDA の発表内容について調査した。カンファレンスの全スケジュールを表 4 (別添資料) に示す。講演テーマは全部で 22 あり、FDA と企業との合同カンファレンス 6 件に加えて、規制当局関連テーマが 2 件、合計 8 件が規制当局と承認申請に関連するテーマであった。これらのカンファレンスでは、FDA 職員だけでなく、元 FDA 職員の経歴を有し、現在は独立して活動しているコンサルタントが数多く参加して講演を行った。また、医療機器企業に所属しているコンサルタントも何名か講師として参加していた。これらのコンサルタントは、多くが FDA で審査官を数年担当したものが多く、FDA における医療機器審査の筋道を熟知しており、いわば、FDA と医療機器企業の間を取り持つて、お互いの状況を理解し、良好な意思疎通をとることによって、申請作業を円滑かつ効率良く進行させる役割を担っていた。彼らのうち何名かは「FDA の担当審査官の対応が理不尽な場合は、当該審査官の交代を要求することもあり得る」と公言しており、このような医療機器審査業務に精通した外部コンサルタントの「評価」が、時には FDA 審査官の業務に対して適正化を求める「外圧」となっている状況が垣間見えた。また、FDA 関連以外の講義でも、リスクマネジメントの専門家、品質マネジメントの専門家などが講演をおこなっており、医療機器企業に属さない独立系の各種コンサルタントが活躍している社会状況が確認できた。

## D 考察

医薬品と医療機器は、同じ薬事法による規制を受け、治験の制度や GCP もほぼ同等の内容であるが、「モノ」としての性質がまったく異なるため、医療上のニーズや開発側のニーズや状況が大きく異なっている。米国における医療機器臨床試験の扱いは、医療機器開発の状況に現実的に対処可能な運用であると思われる。国内においても、最終的には米国のようなリスクレベルに応じた IDE 制度をとることが望ましいのではないかという意見は多く、そのとおりかもしれない。しかし、IDE 制度を早期に導入するのは現実的に困難である。国内における問題点は医療機器臨床試験を保険併用で実施できる道を高度医療制度以外に確保することで、かなり解決されるのではないかと思われる。その場合、当該臨床試験を実施する意義、研究計画の品質の担保、被験者保護が十分であるかどうかの担保が必要である。国内では IRB の審議の品質が公的に把握・担保されていないという問題が残るため、この点についても手当てが必要と思われる。これらの点を踏まえ、現状で可能な対応を以下に挙げる。

- 低リスク機器は、監視指導・麻薬対策課の確認により、保険併用下における臨床試験の実施を可能とする
- 監視指導・麻薬対策課の確認の際に、臨床試験計画が研究開発振興課に事前登録された IRB の審議・承認を受けることを義務づける
- ハイリスク機器の臨床試験は、原則として高度医療評価制度または治験での

## 実施とする

また、昨年度のミネソタ州視察及び今年度の MD&M カンファレンス出席により分かったことは、米国の医療機器企業が国内企業に比べて臨床開発力が高いわけではなく、周辺の開発特化型産業が支えているという事実であった。医薬品と異なり、医療機器は数多くの技術や特許の集積物であり、一企業だけの力では制作できないため、製品の「誕生」から「発売」までを一貫して一企業が担うことは、むしろ稀な状況かもしれない。むしろ、小規模なベンチャー企業の優良な技術に早期に注目し、他の技術系企業とうまくマッチングし、資金を供給し、さらに製品化までの道のりを様々なコンサルタントが道案内し、適当な時期に市販後の安全性対策等のノウハウと体力を有するより大規模な企業に技術を譲渡するという道筋が、米国では通常であるようである。このように、技術が市場にでるまでの経路に関わる各プレーヤーが、その時々により上手に利潤を上げつつ、技術を前に進めていくというイメージが国内の関係者にも必要と思われる。技術をうまく製品化していくスキルと知識を有するコンサルタントをはじめとする開発特化型産業が充実すると、医療関連産業以外の企業が、新規技術をもって医療機器分野に新規参入する際の障壁の解決にも役立つと思われる。

## E 結論

国内で未承認/適応外医療機器開発を活性化させるためには、治験外の臨床試験の実施を円滑にすることが重要と考える。米国のような IDE 制度が理想的かもしれない

が、法律やその他の各種制度改正を必要とするため、現状で可能なことを少しでも早く行うことが重要なのではないかと思われる。

また、技術力のある小規模のベンチャー企業や医療関連産業以外の分野からの新規参入企業など、医療機器の開発のノウハウを持たない企業でも、有望な技術を持つ企業が医療機器開発に参入できるようにするためには、コンサルタントを始めとする周辺産業の育成も必要不可欠と思われる。米国ではほとんど民間企業だけでこれらの業務が行われているが、国内の現状から考えると、少なくとも当初は公的研究費などを投入する、あるいは公的機関がある程度業務を担う必要があると思われる。

## 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