

表1 国内における未承認/適応外医療機器臨床試験

<p>◎ 治験の場合(実質的に米国の Significant Risk 機器に該当)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 治験届が必要 ✓ IRB の承認 ✓ 保険併用で実施可能 <p>◎ 治験でない場合(実質的に米国の NSR 機器に該当)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 治験届は不要 ✓ 企業が医療機関に機器を提供する際に、監視指導・麻薬対策課の承認が必要 ✓ IRB の承認 <p>※保険併用する場合：高度医療への申請が必要</p>
--

表2 米国における未承認/適応外医療機器臨床試験






<p>◎ Significant risk の医療機器の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ IDE (investigational device exemption)申請必要 (申請者は企業でも研究者でも OK) ✓ 施設倫理審査委員会 (IRB) の承認 (IDE no.が必要) <p>◎ Non-significant risk(NSR)の医療機器の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ IDE 申請は不要 ✓ IRB の承認のみで実施可能

表3 医療機器臨床試験：日米比較

	米国	日本
規制当局への届の要否	当該機器のリスクで区別	治験か治験外かで区別
研究計画の妥当性の担保	商業 IND：規制当局と IRB 上記以外：IRB のみ	治験：規制当局と IRB 治験外：IRB ※高度医療：高度医療評価会議
IRB の品質管理	保健省 OHRP で登録、認証	治験：GCP 遵守と査察 治験外：各種倫理指針のみ
研究費と医療保険制度	医療保険制度かでの研究実施は可能	治験：保険併用可 治験外：保険併用不可(高度医療のみ可)

表4 MD&M West Conference のスケジュール (別添資料)

山本報告書別添資料(表4)

Conference Schedule Each session runs concurrently all day, from 9:00 A.M.—4:00 P.M.				
Monday, February 7				
100 510(k) Update FDA	101 Establishing and Maintaining a Total Quality Management System 	102 Applied Innovation	103 Morning: Materials Selection Afternoon: MRI Compatibility of Implanted Devices	104 Quality Engineering: A Lifecycle Approach FDA
Tuesday, February 8				
200 Surviving a New Era of FDA Enforcement FDA	201 Working with FDA   OFFICE OF CONSUMER REGULATORY AFFAIRS DIVISION OF REGULATORY AFFAIRS	202 Product Development and FDA Approval Process for Medical Devices	203 Materials for Implants and other Demanding Biomedical Applications 	204 Medical Device Packaging Update
Wednesday, February 9				
300 Surviving a New Era of FDA Enforcement, cont	301 Process Validation: Solutions and Strategies for the Medical Device Industry	302 Design for Manufacture and Assembly of a Medical Device	303 Morning: Combinations Devices—Challenges and Opportunities Afternoon: Smart PEEK Materials and Advanced Processing 	304 Strategies to Engage Small and Diverse Business
Thursday, February 10				
400 Morning: Leveraging a Global Submissions Strategy for Improved Market Access Afternoon: FDA/Industry Communication: Resolving Issues and Avoiding Problems FDA	401 Advanced Process Validation	402 Current Events and Trends in Software Validation FDA	403 Developing Resorbable Implants: An Industry Perspective	404 Risk Management for Medical Devices: Applying 14971 Effectively Using Risk Assessment and Reliability Tools

医師主導治験における機器器具等に係る治験不具合等報告

局長通知(薬食発第0330001号 平成19年3月30日)

当該被験機器に係る治験をすべて終了し、当該被験機器に係る医療機器の製造販売の承認を申請中のもの又は製造販売の承認の申請準備中のものについても、製造販売の承認の承認を受けるまでは報告の対象となるものであること。

室長通知(薬食機発第0330001号 平成19年3月30日)

治験計画届書の提出日から、承認を取得するまで又は開発中止届を提出するまでの期間とする。ただし、植え込み型の治験機器の場合にはこの限りではない。

自ら治験を実施する者

承認取得者

治験届

終了届

承認取得

参考:医薬品の治験の場合

自ら治験を実施する者

治験薬提供者/承認取得者

(付録) 医師主導治験に関する医療機器 GCP 等改正要望

はじめに

医師主導治験は、医療上必須かつ欧米で標準的な医薬品・医療機器でありながら不採算のために国内導入されていない医薬品・医療機器、いわゆるドラックラグ・デバイスラグを解消し、それを必要としている患者に迅速に提供することができる。

また、医師主導治験の実施を通じて、自立した医療機関を育成し、「新たな治験活性化 5 年計画」で目的としている治験実施体制の確立や人材育成を進めることができる。

医師主導治験が制度化されたとは言え、その実施に関する経験のない医師、医療現場が医師主導治験を効率的に実施することは困難であることより、日本医師会治験促進センターでは、治験計画の立案から治験実施前、実施中、さらには実施後の承認申請に関して、医師主導治験の実施支援を行っている。

その中で、医師主導治験の実務上の負担軽減、並びに効率化及び円滑化できる医療機器 GCP 等の運用面の改善が必要と思われる点をまとめた。

改善を要望する点

●治験の計画の届出

医師主導治験を実施する場合の多くに、1つの治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関が参加する多施設共同治験がある。その場合、薬事法第 80 条の 2 第 2 項に規定する治験の計画の届出に関しては、運用上、1つの治験計画届書で治験責任医師の連名で提出することができる。しかし、当該多施設共同治験の開始後、新たな治験責任医師を追加する場合は、新規の治験計画届書を提出しなければならない。多施設共同治験にもかかわらず、複数の治験計画届書が存在し、共通の治験計画届の変更を届出るときに複数の治験計画変更届を提出しなければならない、実務上の負担となることが想定される。

1つの治験計画届書で治験責任医師の連名で提出した多施設共同治験の場合、当該多施設共同治験の開始後、治験責任医師を追加するときには、既に届出ている治験計画届書に追加する運用となれば事務処理の負担の軽減につながると考えられる。

●治験不具合等報告（別添資料参照）

自ら治験を実施した者は、その実施する治験に係る計画の届出の必要性の有無にかかわらず、被験機器の有効性、安全性に関し、保健衛生上重要な知見を入手した場合には、薬事法施行規則第 275 条において準用する規則第 273 条第 1 項の規定により、その内容を報告しなければならない。なお、報告義務期間に関しては、治験計画届書の提出日から、承認を取得するまで又は開発中止届を提出するまでの期間とされている。

一方で、医薬品に係る治験副作用等報告の取扱いは、「自ら治験を実施した者が行う治験

がすべて終了し、終了届書又は中止届書を提出した後、当該成分における承認申請が引き続き行われる場合は、薬剤提供者（承認申請者を含む）が承認を取得するまであるいは開発中止届書を提出するまで、薬剤提供者（承認申請者を含む）が当該成分の治験副作用等報告を行うこととする。」と規定されており、双方に運用上の相違が生じている。

例えば、植え込み型の治験機器等に関しては、治験終了後承認を取得するまでの長期間、治験不具合等報告の義務が発生するため、自ら治験を実施した者の事務処理の負担が非常に大きい。

機器器具等に係る治験不具合等報告についても、医薬品の場合と同様な取扱いとなれば自ら治験を実施した者の事務処理の負担の軽減につながる。

●医療機器 GCP（運用通知も含む）

・（治験実施計画書）18条

医療機器 GCP 第 18 条第 1 項の解説に、「また、承認を得たことを証するため自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長は、治験実施計画書又はそれに代わる文書に記名なつ印又は署名すること。」と記載があるが、その根拠となるものは条文中に記載が無い。なお、同解説中にもあるが、医療機器 GCP 第 21 条に従い自ら治験を実施する者は治験実施計画書の内容及びこれに従って治験を行うことについて、あらかじめ実施医療機関の長の承認を得るので、更に同様な事項を証するための手続きは、非効率と考えられる。

参考に医療機器 GCP 第 7 条第 4 項では、「第一項の規定により治験実施計画書を作成するときは、当該治験実施計画書の内容及びこれに従って治験を行うことについて、治験責任医師となるべき者の同意を得なければならない。」と規定されているので、合意を証する手続きは必要と考える。

・（治験機器の管理）35条

1 つの治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関が参加する多施設共同治験の場合は、治験機器に関して同一のものを使用しているのが現状である。よって、共通の治験機器を用いる多施設共同治験の場合においては、治験実施計画書にその旨を記載するなどあらかじめ取決めた上で、医療機器 GCP 第 37 条に規定されている治験調整医師又は治験調整委員会の氏名等を記載することが可能となれば、各実施医療機関で予定症例数が増減した場合など治験機器を搬入する手続きが効率化される。

⑥日米における治験中の治験機器の変更の取扱いに関するルール及び事例を検証することによる我が国の治験中の治験機器の変更の取扱いの在り方の検討

(小林江梨子分担研究者による22年度の成果)

研究要旨

本研究の目的は、日米における治験中の治験機器の変更の取扱いに関するルール及び事例を検証することにより、我が国の治験中及び治験機器の変更の取扱いの在り方を検討することである。日米両政府の通知・ガイダンス等に基づき、日米における治験機器の変更の取扱いの現状を整理するとともに、日本医療機器産業連合会の協力を得て、企業の治験機器の変更についての意識及び治験機器の変更事例の調査、及び我が国の承認事例の中から治験中または終了後に機器の変更が行われた事例の調査を行った。

日米ともに、治験中の治験機器の変更は、適切な手続きを経ることにより可能であった。実際の承認事例では、治験終了後に改良により機器が変更されたケースで、改良前の機器による臨床試験成績と、改良前後の機器の非臨床成績を利用し、新たに臨床試験を実施することなく、改良後の機器の承認申請が行われている事例が認められた。しかし、我が国の通知では、治験機器の変更が可能であることは、明示的には記されていない。また、企業の意識としても、約7割の回答企業が「治験中の治験機器の変更は可能な場合がある」と認識しているにも関わらず、治験中の治験機器の変更事例は我が国では1例の報告もなく、また治験機器の変更が不可能と考えている企業もあった。変更が可能と認識している企業間でも、どの程度までの変更が可能であるのかについて、意見は様々であった。

現在の政府による様々な医療機器開発政策を背景として、今後我が国でも医療機器の治験の増加や、初期段階の治験の可能性を踏まえると、治験中の医療機器の変更が、どのような場合にどのような手続きにより可能であるのかについてある程度の目安を示すことは、有意義であると考えられる。具体的には、1) 治験中の治験機器の変更が可能であることの明示、2) 相談制度の創設、3) 変更可能事例の目安の提示である。また、これらの手続きを通じて可能となった治験中の治験機器の変更事例は、新たに治験を計画する者にとって貴重な情報となるため、治験依頼者等の不利益にならない範囲で、その概要を公開していくことが有意義であると考えられた。

A 研究目的

日米における治験中の治験機器の変更の

取扱いに関するルール及び事例を検証する

ことにより、我が国の治験において、治験

機器の変更の取扱いの在り方について検討することを目的とする。

B 研究方法

(1) 我が国の治験中の治験機器の変更の取扱い規則の現状

治験計画届出書の変更等についての現状の法律及び通知等により、治験機器の変更の取扱いの現状制度を整理した。

(2) 我が国の治験機器の変更についての意識及び事例調査（アンケート）

日本医療機器産業連合会の協力を得て、治験機器の変更に係るアンケート調査を行った。アンケート調査票は別添1のとおり。

調査項目は、医療機器の治験の経験、治験中又は治験終了後の治験機器の変更可能性についての意識、治験機器の変更に關しての提案、国内における治験機器の変更事例、米国における治験機器の変更事例である。

(3) 我が国の治験機器の変更事例

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」の「医療機器の承認審査情報」に掲載されている審査報告書を調査することにより、我が国の承認事例の中から、治験中に治験機器を変更した事例、もしくは治験後に治験機器を変更した事例（臨床試験を実施した製品と承認申請した製品が異なっている事例）の主な事例を抽出した。これらの事例において、我が国の承認申請に用いたデータパッケージ（臨床・非臨床試験成績）を明らかにした。

(4) 米国の治験中の治験機器の変更の取扱規則の現状

米国 FDA のガイダンス “Changes or Modifications During the Conduct of a Clinical Investigation: Final Guidance for Industry and CDRH Staff” に基づいて、米国の治験中の治験機器の変更の取扱いルールを整理した。

(1) から (4) までの検討により、治験中の治験機器の変更の今後の取扱について提案をまとめた。

（倫理面への配慮）日米の公的機関の公開資料を対象とするとともに、アンケート結果は個別企業が特定できない形で集計しているため、倫理的な問題はない。

C 研究結果

(1) 我が国の治験中の治験機器の変更の取扱規則の現状

厚生労働省発出の機械器具等に係る治験の取扱いに關する通知^{1)~5)}に基づいて整理すると、治験計画届書及び添付資料等に記載されている、治験中の治験関連事項の変更の届出は、Table1 の a~d の4つのパターンに分けられる。

a 新たな届出となる場合	目的・対象疾患の変更
b 事前に届出	a、c 以外の事項
c 6 か月以内を目安に	実施医療機関名、治験分担医師の変更・追加・削除等
d 変更届出不要	添付資料にかかる変更で次の事項をのぞく ・目的 ・対象疾患 ・被験者の安全や治験の成績に影響を及ぼす事項

Table1 治験関連事項の変更の届出の現状の取扱い

これらの関連通知では、治験機器そのものを変更することについて明示的な言及はないが、明示的な禁止もない。Table1に基づくと、治験機器そのものの変更は、次のとおり可能と考えられる。

○治験計画届書に記載されている事項のうち、治験機器に直接関わる次の事項の内容の変更は可能で、変更する場合には、いずれも「事前届出」が必要。

類別

一般的名称及びクラス分類

形状・構造及び原理

原材料等

製造方法等

予定される使用目的・効能又は効果

予定される操作方法又は使用方法

治験計画の概要－目的、対象疾患、操作方法又は使用方法

(ただし、目的・対象疾患の変更を除く)

○添付資料のうち、治験機器に直接かかわる内容が記載されている可能性がある次の資料の変更は可能で、被験者の安全は治験の成績に影響を及ぼす事項を変更する場合には、「事前に PMDA に連絡する」ことが必要。

当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を記した文書

治験実施計画書

治験機器概要書

すなわち、現状では、目的・対象疾患の変更でなければ、治験機器に関わる事項の変更は可能であり、次のように取扱うことが可能と考えられる。

・「事前届出」：治験計画届書に記載されている治験機器にかかわる事項の変更。

・「事前に PMDA に連絡」：添付資料のうち、治験機器にかかわる事項で、被験者の安全や治験の成績に影響を及ぼす事項を変更する場合。

・「変更届出不要」：添付資料のうち、治験機器にかかわる事項の変更であっても、被験者の安全や治験の成績に影響を及ぼさない場合。

ただし、厚生労働省発出の機械器具等に係る治験の取扱いに係る通知^{1)~5)}のいずれにおいても、治験機器そのものを変更することについて明示的な言及はなく、現状の通知では、そもそも治験機器の変更が可能であるかどうかについては不明瞭であると考えられた。

(2) 我が国の治験機器の変更についての意識及び事例調査（アンケート）

日本医療機器産業連合会の協力を得て、治験機器の変更に係るアンケート調査を行った。治験中の治験機器の変更について、約7割の企業が、「可能な場合がある」と回答しているが、実際に、変更届により治験中に治験機器が変更された事例は国内では報告されなかった。一方、治験終了後の治験機器の変更は実際に行われており、必要に応じて行政側との相談を行ったうえで、変更前の治験機器でのデータを利用した承認申請が行われている事例が報告された。詳細は別添2のとおり。

調査の概要

実施時期：平成 22 年 9 月 10 日から 9 月 30 日

対象企業：日本医療機器産業連合会加盟企業

調査結果

回答送付：54 社。

a 治験機器の変更についての意識調査

a-1. 2003 年以降、医療機器治験を実施したことはありますか。(n=54)

回答 54 社うち、2003 年以降、治験の経験があるのは 23 社 (43.4%) であった。

	n	%
ある	23	43.4
ない	31	58.5

Table2. 2003 年以降の治験の経験の有無 (n=54 社)

a-2. 治験中または治験終了後の治験機器の変更は実施できると思いますか。(n=54)

治験中の治験機器の変更については、38 社 (71.7%) の企業が、治験機器の変更内容によっては変更届が認められる場合があると回答した。

	n	%
治験機器の変更は原則として認められない。	14	26.4
治験機器の変更内容によっては、変更届が認められる場合がある。	38	71.7
その他	2	3.8

Table3. 治験中または治験終了後の治験機器の変更に関する意識 (n=54)

その他の意見：

- ・ 治験中の場合は、治験評価項目の結果に影響を与えず、当該治験委員会で変更が認められ、尚且つ軽微変更届による手続きが認められている範囲内である場合は、治験機器の治験中の変更を認めてもよいと考えるが、治験終了後の場合は、当該治験実施者が変更を確認できないので、機器の変更は認められず、承認取得後に軽微変更届けなど所定の手続きを行う。
- ・ 治験の経験がなく判断できない。

a-3. 変更届を希望する治験中の治験機器変更事例等に関する提案及び意見

治験中の機器の変更に関しては、

- ・ 当該機器の本質に影響せず、安全性・有効性の評価に影響を与えない範囲の変更は、可能としてほしい。

という意見が多くを占め、様々な具体的な想定例が提案された。

そのほか、

- ・ 治験データに影響を与える変更であっても、臨床評価、フィジビリティ試験、臨床試験等を補うこと等について、当局と相談の上で治験継続を検討できるようにしてほしい。

- ・ 治験データに影響を与える変更の場合は、治験のやり直し。

- ・ 治験機器の変更が治験のやり直しになるのかどうかについて相談できる仕組みがあればよい。

- ・ 治験機器の変更後、変更前の治験機器で実施した治験データを承認申請時に活用できるように明文化してほしい。

という意見が示された。

(すべての自由記述回答は別添 2 参照。)

b.国内における治験機器の変更事例

事例は3件、うち非開示希望の2件を除いた1件の概要は次のとおり。

国内事例 b-2

治験終了後に、冠動脈ステントのステントデリバリーシステムのバルーンカテーテルの仕様などを変更。ステント自体の変更ではなかったため、変更前の治験データを使用して承認申請。PMDAへの相談はなし。

c. 米国における治験機器の変更事例調査

事例は4件、うち非開示希望の1件を除いた3件の概要は次のとおり。

米国事例 c-1

治験終了後に、白内障の眼内レンズのレンズ表面の加工を行った。既存品で実績のある加工に変更し、機械的特性の評価（国際基準に基づく試験）を行い、変更前の治験データを使用して、変更前・変更後モデルを合わせて申請、承認取得。FDAへの相談はなし。

米国事例 c-2

腰部脊柱管狭窄症に対して、棘突起間に留置することにより、神経の圧迫を開放する治験機器について、治験実施中に溶接部分が外れる不具合が発生したため、治験機器の溶接部分を強化する変更を行った。

治験を中止し、非臨床試験にて安全性を確認後、治験を再開した。1本のIDEとして、不具合発生時に登録を休止し、不具合原因を解消後、試験を再開。再開後は当初の目標症例数を登録し、報告書としては、不具合が発生する前までの報告書および不具合解消後の報告書の2本を作成し

た。

米国事例 c-3

治験終了後に、通常型心房粗動の経皮的心筋焼灼術に使用されるアブレーション向け循環器用カテーテルについて、治験時の機器由来の不具合を改善するため、カテーテルの形状・内部構造の変更を行った。変更後のカテーテルに対して Bench Test を実施し、不具合が改善されていることを確認し、変更の妥当性を説明しつつ、変更前の治験データを使用して許認可申請。FDAへの相談はなし。

以上、実際の治験機器の変更経験は、国内治験で3例（うち2件が内容非開示）、米国治験で4例（うち1件が内容非開示）報告された。非開示希望の事例では、治験終了後に治験機器の変更を行い、必要なリスク分析やデータをもとに変更の妥当性を説明しつつ、行政と相談の上で、変更前の治験データを使用して承認申請をした事例が報告された。

国内・国外事例とも、安全性の理由により治験をいったん中止した c-2 を除いて、いずれも治験終了後、あるいは新たなエンロール患者が発生しない段階での治験継続中の治験機器変更であった。

(3) 我が国の治験機器の変更事例

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器情報ホームページ」の「医療機器の承認審査情報」に掲載されている審査報告書から、治験中に治験機器が変更された事例、もしくは、治験終了後に機器

が変更された事例（治験機器と承認申請機器が異なっている事例）を検討した。主な事例は次のとおりであった。

事例1：Merci リトリーパー（中心循環系塞栓除去用カテーテル）⁶⁾

- ・平成 22 年度
- ・治験終了後の変更

本品は、開発の早い順に、X シリーズ、L シリーズ、V シリーズがあり、血栓保持しやすくするための形状変更等の改良が施されてきたもの。我が国での承認申請されたのは V シリーズであった。米国ではいずれのシリーズも順次 510(K) 認可を取得している。X シリーズ及び L シリーズを用いて実施された臨床試験成績、X シリーズ、L シリーズの非臨床試験に加えて、V シリーズを用いた非臨床試験の成績により、我が国での V シリーズの承認申請を行った。

事例2：STOP PEEK インプラント（単回使用棘間留置器具）⁷⁾

- ・平成 22 年度
- ・治験中の変更

本品の前世代品である X-STOP を用いた米国での臨床試験中に発生した不具合に対応して、製品の形状を一部変更して臨床試験を再開した。さらに、棘突起へ与えるストレス減少のための設計変更を加え、本品となった。米国では、X-STOP の承認取得後、本品の承認も取得している。X-STOP を用いた臨床試験 Pivotal Study に加えて、参考資料として X-STOP を用いた長期使用成績調査の中間報告、本品を用いた承認後状況調査の中間報告の成績により、我が国での本品の承認申請を行った。

事例3：植込み型補助人工心臓 EVAHEART(植込み型補助人工心臓システム)⁸⁾

- ・平成 22 年度承認
- ・治験終了後の変更

本品の治験中に発生した不具合に対応するため、設計変更等を行い再発リスクを低減。設計変更後の本品で我が国の承認申請を行った。

事例4：植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS（植込み型補助人工心臓）⁹⁾

- ・平成 21 年度承認
- ・治験終了後の変更

米国及び国内での臨床試験は前モデルの「ソラテック植込み型補助人工心臓 VELVAS」で実施。米国で販売されていた前モデルの臨床使用で観察された装置の不具合や操作上の問題点（ダイアフラムの破れ、流出側グラフトの摩耗、血液ポンプ/弁コンデュイットの接続部の破れ等）を改良したモデルである「HeartMateXVE LVAS」の米国承認と前モデルの販売中止等から、前モデルの臨床試験及び非臨床試験、「HeartMateXVE LVAS」の非臨床試験を使用して我が国での承認申請を行った。

事例5：迷走神経刺激装置 VNS システム（抗発作用迷走神経電気刺激装置）¹⁰⁾

- ・平成 21 年度承認
- ・治験終了後の変更

本システムの治験は、「Model100A」のパルスジェネレーター及び「Model300」のリードから構成されたシステムで実施。その後、パルスジェネレーター及びリードには

数回の改良が加えられ、我が国申請時には、パルスジェネレーター「Model103、104」及びリード「Model303」から構成されるシステムで承認申請を行った。「Model100A」のパルスジェネレーター及び「Model300」のリードから構成されたシステムで実施された治験成績及び非臨床試験成績等に加えて、申請されたシステムを構成するパルスジェネレーター「Model103、104」及びリード「Model303」との相違を評価するために、Model103のパルスジェネレーター及びModel302のリードを試験検体とした電気的安全性に関する試験成績、Model303を試験検体として実施した生物学的安全性の試験成績等を加えて我が国での承認申請を行った。

事例6：エキシマレーザ心内リード抜去システム（ペースメーカ・除細動器リード抜去キット）¹¹⁾

- ・平成20年度承認
- ・治験終了後の変更

本システムの治験は、前世代モデル（旧型レーザシース 12 Fr）で実施。その後、操作性の向上を目的とした軽微な変更が行われたが、前世代モデルの治験成績その他の非臨床試験成績を用いて、本システムの我が国での承認申請が行われた。

事例7：ゴア TAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム（大動脈ステントグラフト）¹²⁾

- ・平成19年度承認
- ・治験中の変更

本品のプロトタイプである TAG1.0 を用いた臨床試験を米国で実施していたが、そ

のフォローアップ期間中に認められたステントワイヤーの破断を解決するため、ワイヤーを除去する等のステントグラフトのデザインの変更が施され、改良品である TAG1.5（本品）が開発された。臨床試験成績としては、TAG1.0 を用いた中核試験成績と、本品（TAG1.5）を用いた臨床確認試験成績、参考資料として TAG1.0 を用いた実施可能性試験成績を用いて本品の承認申請が行われた。

事例8：Cypher ステント（ステント）¹³⁾

- ・平成15年度
- ・治験終了後の変更

本品は、当初、コーティング工程「プロセス A」で製造されており、臨床試験もすべて、「プロセス A」で製造された製品を用いて行われた。その後、コーティング工程を改良し「プロセス C」が採用された。このため、2つのコーティング工程で作成された製品を用いて、規格試験、物理的・化学的試験の試験成績を比較評価し、臨床使用上の有効性及び安全性を検討し、本製品は、臨床試験で用いた製品と同程度の有効性・安全性が期待できることを確認の上、我が国での承認申請が行われた。

我が国の承認事例において、治験中又は治験後に機器が変更された事例としては、治験を実施した品目と、我が国で承認申請を行った品目が異なっている、すなわち、治験終了後に製品が変更された事例がほとんどであった。これらの事例は、欧米で旧モデルを用いた臨床試験で旧モデルの承認等を取得後、改良が施された後世代品が順次承認等を得て欧米で現在の品目に置き換

わっていることによると考えられる。このような場合には、旧モデルの臨床試験に加えて、改良された後世代品の非臨床試験によりその差を説明することにより、新たに臨床試験を実施することなく、後世代品の承認申請が行われていた。

(4) 米国の治験中の治験機器の変更の取扱ルールの現状

米国 FDA のガイダンス”Changes or Modifications During the Conduct of a Clinical Investigation: Final Guidance for Industry and CDRH Staff”¹⁴⁾に基づくと、米国における治験中の治験機器の変更の取扱いの概要は次のとおり。

○取扱方法は3段階。

①FDA への IDE 追加申請が必要な治験機器の変更

- ・治験から得られる情報に応じて行われな
ない機器の変更
- ・基本動作原理のすべての変更
- ・デザイン・製造工程の重大な変更

手続き：FDA30 日事前審査 ⇒ 承認/
条件付き承認/非承認

実施前に参加 IRB からの承認が必要

②変更後5日以内に FDA へ通知が必要な治験機器の変更

- ・治験から得られる情報に応じて行われる
変更であって、デザイン・製造工程の重大
ではない変更

手続き：FDA30 日審査 ⇒ 通常は回答
なし。

患者の安全性や、治験の科学的妥当性、
データの信頼性に影響する場合には、
事前審査・承認が必要となる。

参加 IRB に報告が必要。

③年次報告書に提出する治験機器の変更 該当なし。

○重大な変更かどうかの判断

①リスク分析

・変更前の製品と比較して、有効性及び安
全性についてリスクが変わらないこと。

・新しいリスクの評価：信頼できる情報（非
臨床試験、動物試験、公表文献、リスク分
析、統計解析等）による評価の結果、新し
いリスクがないこと

②検証・バリデーション

・変更前の製品として、機器のデザインイ
ンput要件が満たされている等、機器の
使用目的・効果に影響がないこと

D 考察

我が国の治験関連通知によれば、現在で
も、治験中の治験機器の変更は必要な届出
等を行うことにより可能であると考えられ
た。しかしながら、関連通知上に、治験機
器の変更が可能であるかどうかは明示的に
記されておらず、治験機器の変更がそも
も可能であるかどうかについて、読み手か
らはわかりにくいと考えられた。

実際に、日本医療機器連合会の協力を得
て行ったアンケート調査では、約7割の回
答企業が「治験中の治験機器の変更は可能
な場合がある」と回答したにも関わらず、
治験中の治験機器の変更事例は近年では国
内では1例も報告されず、また、治験中の
治験機器の変更はできないと回答している
企業もあった。また、治験終了後は変更で
きず、承認後に軽微変更等で対応すると理
解している企業もあった。変更可能と考え

ている企業の間でも、どのような変更まで認められるのかについては、意見は様々であった。

しかし、このような企業の意識とは対照的に、我が国の承認事例では、治験終了後に機器を変更し、変更前の臨床試験を用いて承認申請が行われている事例が認められた。すなわち、海外臨床試験を実施した旧モデルの製品と、我が国での申請製品が、改良により異なっている事例であっても、旧モデルの海外臨床試験に加えて、改良による差を非臨床試験により説明することで、新たに臨床試験を実施することなく我が国の承認申請が行われていることが明らかとなった。

米国では、治験機器の変更について具体的に言及したガイダンスがあり、数は少ないながら、事例とともに、手続きのディシジョンツリーが示されていた。ただし、変更可能な事例の考え方は、抽象的な記載にとどまっており、ケースバイケースで検討されていると推測される。

これまでの日米の治験機器の変更事例については、安全性の理由で治験機器を変更した1例を除き、治験終了後に軽微な変更を行った事例が報告されているのみであった。また我が国の承認事例についても、海外臨床試験終了後に、機器が改良された事例がほとんどであった。これらの事例では、変更前の製品と変更後の製品の差を非臨床試験により説明することで、変更前の製品の臨床試験成績を利用して我が国での承認申請が行うことができることを示している。治験中の変更事例がほとんどないことについては、これまで我が国での治験実施数が少なく、外国の治験を補完する目的で行わ

れる、ある程度成熟した段階での治験が主であったことによると考えられる。このような状況では、治験中の治験機器の変更が行われることはほとんどなかったと考えられる。しかし、現在のスーパー特区政策や新成長戦略等の推進により、わが国の治験実施数の増加や、初期の段階での治験の実施の可能性がでてきていることから、治験中の治験機器の変更が、どのような場合にどのような手続きにより可能であるのかについてある程度の目安を示すことは、有意義であると考えられる。

具体的には、次の3つの事項の検討が必要と考えられる。

(1) 治験中の治験機器の変更が可能であることの明示

(2) 相談制度の創設

治験実施者及び行政ともに変更事例の経験が少ないことから、両者の経験を蓄積しコミュニケーションを図るためにも、適宜治験実施者と行政との相談制度が必要である。治験機器の変更は、大きく2つのケース、A:被験者の安全や治験の成績に影響を及ぼす変更、と、B:それ以外の変更、に分けられる。前者Aの場合には、現在の通知に基づいて「事前にPMDAに連絡する」こととされており、この枠組みを利用できる。後者Bについては、具体的な相談の枠組みがないことから、利用者にとって物理的・経済的に利用しやすい相談制度の創設が望まれる。

(3) 変更可能事例の目安の提示

「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」(平成22年1月版¹⁵⁾)のチャートB:製品・技術の変更、チャートC:原材料

の変更において、「手続き不要」、「軽微変更」もしくは「一変申請」に該当する事例を原則としてよいのではないかと考えられる。ただし、治験依頼者又は実施者が、その変更により変更前の製品と比較してリスクが変わらないこと及び新しいリスクがないことを検証する一義的な責任を負うことを前提とする。なお、安全性等の理由による上述(2)Aのタイプについては、この範囲に限らない(治験実施者等と行政との相談による検討とする)。

また、これらの手続きを通じて可能となった治験中の治験機器の変更の事例は、新たに治験を計画する者にとって貴重な情報となるため、治験依頼者又は実施者の不利益にならない範囲で、その概要が公開されることが有意義であると考えられた。

E 結論

治験機器の変更は現状でも可能であるが、関連通知上では明示的な言及がなく、実際に、変更可能性また変更可能な範囲について、企業間でも理解に差があり、国内の治験中の治験機器の変更事例は1例もなかった。一方で、治験終了後の変更事例は複数あり、我が国の承認事例の中には、臨床試験を実施した旧モデルの機器が、臨床試験終了後に改良され、旧モデルの臨床試験成績及び非臨床試験成績及び現在のモデルの非臨床試験成績を用いて、現在のモデルの我が国での承認申請が行われている事例が散見された。

これまでは我が国での医療機器の治験自体が少なく、治験中の機器の変更事例もほとんどなかったと考えられるが、現在のス

ーパー特区政策や新成長戦略等の推進により、わが国の治験実施数の増加や、初期の段階での治験の実施の可能性があることから、治験中の治験機器の変更が、どのような場合にどのような手続きにより可能であるのかについて、以下の事項の明確化を図ることが有意義であると考えられた。またこれらの手続きを通じて可能となった治験機器の変更事例は、治験実施者等の不利益にならない範囲で、その概要が公開されることが有意義であると考えられた。

- (1) 治験中の治験機器の変更が可能であることの明示
- (2) 相談制度の創設
- (3) 変更可能事例の目安の提示

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. 厚生労働省：「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19年2月16日薬食機発第0216001号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査室長通知
2. 厚生労働省：「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日薬食発第0709004号厚生労働省医薬食品局長通知

3. 厚生労働省：「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱等について」平成19年7月9日薬食機発第0709001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
[003/530100000_22100BZY00011000_R101_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20090003/530100000_22100BZY00011000_R101_1.pdf)
4. 厚生労働省：「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日薬食発第0401012号厚生労働省医薬食品局長通知
5. 厚生労働省：「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱についての一部改正について」平成21年4月1日薬食機発第0401001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
6. Merci リトリバー審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20100001/380130000_22200BZX00596000_A100_3.pdf
7. STOP PEEK インプラント審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20100005/270452000_22200BZX00661000_A100_1.pdf
8. 植込み型補助人工心臓 EVAHEART 審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20100010/201333000_22200BZX00939000_A100_1.pdf
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20100010/201333000_22200BZX00939000_A101_1.pdf
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20100010/201333000_22200BZX00939000_A102_1.pdf
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20100010/201333000_22200BZX00939000_A103_1.pdf
9. 植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS 審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20090003/530100000_22100BZY00011000_R100_1.pdf
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20090003/530225000_22200BZX00072000_A100_1.pdf
10. 迷走神経刺激装置 VNS システム 審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20090001/700173000_220BZX00968000_A100_3.pdf
11. エキシマレーザ心内リード抜去システム 審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20070008/340309000_22000BZX00185000_A100_1.pdf
12. ゴア TAG 胸部大動脈ステントグラフトシステム 審査報告書
<http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/M20030000/1/01.pdf>
13. Cypher ステント審査報告書
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iryokiki/file/iryokiki-flowchart.pdf>
14. US FDA: "Changes or Modifications During the Conduct of a Clinical Investigation: Final Guidance for Industry and CDRH Staff" U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Document issued on: May 29, 2001
15. 医薬品医療機器総合機構：「承認内容変更の際に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」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1月版-

2003 年度以降に国内で実施された治験において、治験中または治験終了後の治験機器の変更を行った事例をお持ちの方は、以下の白部分にご記入下さい。複数の事例をお持ちの方は、本用紙をコピーして、事例ごとに記入をお願いします。

＜国内の変更事例－1＞

B-1. 変更の発生時期	1. 治験中 2. 治験終了後
B-2. 治験実施期間	年 月 ~ 年 月
B-3. 対象疾患	
B-4. 治験機器の種類 (一般的名称や汎用名を用い、どのような機器かを記載して下さい。)	
B-5. 治験機器の変更内容	
B-6. 治験機器の変更理由	
B-7. 治験機器変更に伴うリスク評価 (変更前後のリスクの比較、変更による新たなリスクの有無、それらの確認他のために行った評価、評価の概要(試験の種類等)、評価を不要とした場合の理由など)	
B-8. 【治験中の変更の場合】 治験機器変更に伴うプロトコルの変更状況	
1. 変更は発生せず治験を継続した 2. 変更して治験を継続した	
3. その他 ()	
B-9. 【治験中の変更の場合】 治験機器変更の際しての薬事手続き	
1. 変更届出を行った 2. 新規の治験届出を行った	
3. その他 ()	
B-10. 【治験中の変更の場合】 上記 B-9 の判断理由	
B-11. 【治験終了後の変更の場合】 治験機器変更の際しての申請手続き	
1. 変更前の治験データを使用して承認申請を行った	
2. 承認申請を断念した	
3. その他 ()	
B-12. 【治験終了後の変更の場合】 上記 B-11 の判断理由	
B-13. PMDA への相談状況 (利用した場合: 相談の内容・PMDA の見解・メリット/デメリット等、利用しなかった場合: 「該当なし」と記載)	
B-14. 補足のご説明があれば、ご記入ください。	

C. 米国における治験機器の変更事例調査

治験機器の変更に係るアンケート調査結果

調査の概要

実施時期：平成 22 年 9 月 10 日から 9 月 30 日

対象企業：日本医療機器産業連合会加盟企業

調査結果

回答送付：54 社。

A 治験機器の変更について意識調査

A-1. 2003 年以降、医療機器治験を実施したことはありますか。(n=54)

	n	%
ある	23	43.4
ない	31	58.5

A-2. 治験中または治験終了後の治験機器の変更は実施できると思いますか。
(n=54)

	n	%
治験機器の変更は原則として認められない。	14	26.4
治験機器の変更内容によっては、変更届が認められる場合がある。	38	71.7
その他	2	3.8

その他：

・ 治験中の場合は、治験評価項目の結果に影響を与えず、当該治験委員会で変更が認められ、尚且つ軽微変更届による手続きが認められている範囲内である場合は、治験機器の治験中の変更を認めてもよいと考えるが、治験終了後の場合は、当該治験実施者が変更を確認できないので、機器の変更は認められず、承認取得後に軽微変更届けなど所定の手続きを行う。

・ 治験の経験がなく判断できない。

A-3. 変更届を希望する治験中の治験機器変更事例等に関する提案及び意見

○当該機器の本質に影響せず、安全性・有効性の評価に影響を与えない範囲の変更は、可能としてほしい。(31 件)

変更を認めてほしい範囲

- ・ 軽微変更届に該当する変更
- ・ 一部変更の手続きを要しない変更