

- ・ 一部変更申請において治験データを必要としない範囲の変更
- ・ 品目仕様の変更であって、すでに海外の販売品目へ適用されているものへの変更
- ・ 品目仕様の変更を伴わない変更（構成品の変更、形状の変更等）
- ・ 寸法、形状、材質、デザインの変更
- ・ 本質部分以外の原材料の変更（組織・体液との接触に関わらず）
- ・ 原材料の変更であって、すでに市場で安全性が担保されている材料に変更する場合
- ・ 滅菌方法・滅菌所の変更
- ・ 性能への影響のない操作手順の変更
- ・ 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（ソフトウェアのバージョンアップ等）
- ・ 有効期間の延長
- ・ 製造書の追加／変更
- ・ 収集する治験項目の変更（パラメータの追加）
- ・ 治験当事者・治験委員会の了解が得られる場合
- 治験データに影響を与える変更であっても、臨床評価、フィージビリティ試験、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。（2件）
- 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明文化してほしい。

B.国内における治験機器の変更事例

事例は3件であり、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。

事例 B-2

変更の発生時期	治験終了後
治験実施期間	2005年 1 月 ～ 2005年 11 月
対象疾患	虚血性心疾患
治験機器の種類	冠動脈ステント
治験機器の変更内容	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
治験機器の変更理由	治験中の機器の改良
申請手続き	変更前の治験データを使用して承認申請。

PMDA への相談

・ステント自体の変更ではなかったため
該当なし

C. 米国における治験機器の変更事例調査

事例は4件あり、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。

事例 C-1

変更の発生時期	治験終了後
治験実施時期	2005年 11月 ～ 2007年 8月
対象疾患	白内障
治験機器の種類	眼内レンズ
治験機器の変更内容	レンズ表面の加工を行った。
治験機器の変更理由	既存品で実績のある加工であったため。
治験機器変更に伴うリスク評価	機械的特性の評価（国際基準に基づく試験）
許認可手続き	変更前の治験データを使用して許認可申請。 ・既存品目でも変更前・変更後の両方が一承認に含まれる内容であったため。
FDA への相談状況	該当なし 変更前・変更後モデルを併せて申請し、承認取得した。

事例 C-2

変更の発生時期	治験中
治験実施時期	2000年6月 ～ 2003年7月
対象疾患	腰部脊柱管狭窄症
治験機器の種類	棘突起間に留置することにより、神経の圧迫を開放する
治験機器の変更内容	治験機器の溶接部分を強化
治験機器の変更理由	治験実施中に溶接部分が外れる不具合が発生したため
治験機器変更に伴うプロトコルの変更状況	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
FDA への相談状況	IDE としては、一本で、不具合発生時に登録を休止し、不具合原因を解消後、試験を再開した。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。

事例 C-3

変更の発生時期	治験終了後
治験実施時期	2005年6月～2006年8月
対象疾患	通常型心房粗動
治験機器の種類	経皮的な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
治験機器の変更内容	カテーテルの形状・内部構造の変更
治験機器の変更理由	治験時の機器由来の不具合を改善するため
治験機器変更に伴うリスク評価	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
許認可手続き	変更前の治験データを使用して許認可申請 ・ Bench Test の結果を提出し、変更の妥当性を説明することで申請可能と判断したため
FDA への相談	なし

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 をのぞいて、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。

(参考)A-3 元コメント

- ・ 治験は、費用・時間共に実施企業にとって負担が大きいものと認識しております。海外の輸入品の場合、バージョンアップ等により治験機器の形状変更などが随時行われる可能性が高く、正当な理由があれば、治験途中での検体の変更は認められるべきだと考えます。
- ・ 治験機器の本質に影響を及ぼさず、治験データに影響しない変更であれば、認められるべきである。具体的には、平成 20 年 10 月 23 日薬食機発第 1023001 号「医療機器の一部変更に伴う手続きについて」に記載されている「軽微変更届に該当する変更」及び「一部変更の手続きを要しない変更」が該当する。と思われる。その他、治験データに影響しないと考えられる変更がある場合（例えば滅菌条件の変更）、PMDA と相談のうえ、変更を行うこ

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、認めていただく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ます。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考えます。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考えます。
- ・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）

⑦我が国の GCP 調査等の現状と日米の比較による GCP 調査等の充実と改善点の検討

(成川衛分担研究者による 22 年度の研究成果)

研究要旨

我が国の GCP 調査等の現状に対して、医療機器の承認申請者（企業）側では大きな問題意識を有していないことが推測できた。一方で、医療機器の臨床開発の国際化が益々進展する状況において、臨床試験を適切かつ円滑に実施し、評価していく上では、規制そのものの国際調和に加え、その運用面での調和にも目を向けていくことが重要である。特にモニタリングという行為に対する関係者の理解及び運用について整理が必要であると考えられる。また、GCP の運用の合理化・効率化に際しては、治験依頼者側のノウハウの蓄積が重要であり、医療機器業界内あるいは規制当局も交えた形での情報共有を適切かつ積極的に行っていくべきであろう。欧米あるいはそれ以外の海外施設における試験データの信頼性確保は重要な課題であり、海外施設への GCP 調査等の充実に向けた検討とともに、GCP 調査結果等に関して欧米規制当局との間の情報交換を進めていくことも有益である。

A. 研究目的

医療機器の臨床評価を適正に行うためには、用いる臨床試験データの信頼性が確保されることが重要であることは言うまでもない。我が国では、薬事法第 14 条第 3 項等において医療機器の臨床試験の実施における GCP（臨床試験の実施基準）等の遵守義務が定められ、審査の一環として、申請資料の GCP 等への適合性を確認するための調査が行われる。

近年、この GCP 実地調査及び基準適合性書面調査（以下「GCP 調査等」という）に対応するための治験依頼者及び治験実施医療機関における準備や対応が過剰に行われ、臨床試験の円滑な実施に支障を来しているとの指摘がある。また、昨今の医薬品及び医療機器開発の国際化の進展に伴い、医療機器についても、国際共同臨床試験又はそれに類する試験が活発に行われる状況になりつつある。このような中、今後の日本を含めた国際共同臨床試験の円滑な実施に向けて、主として GCP の運用や GCP 調査等への対応という観点から課題の抽出を行うこととした。

これらの結果を踏まえて、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した。

B. 研究方法

最近、医療機器に係る GCP 調査等を受けた経験を有する複数の企業関係者に対してヒアリング調査及びアンケート調査を実施し、GCP 調査等の実施状況や治験依頼者として困難に感じた事項等について情報を収集した。また、医療機器の国際共同臨床試験又はそれに類する試験の経験を有する複数の企業関係者に対してヒアリング調査を実施し、主として日米での治験実施時のオペレーションの違いについて情報を収集し、国際共同臨床試験の円滑な実施に向けた課題を整理した。

これらを踏まえて、さらには米国における Bioresearch Monitoring Program に基づく GCP 調査の手続きなども参考とし、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) 国内の機関・組織を対象とした調査であり、公開可能な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) GCP 調査等の現状と課題

医療機器企業 7 社の関係者から、GCP 調査等の現状と課題についてヒアリングを行ったところ、概ね以下の情報を得た。

- GCP 調査等は医薬品医療機器総合機構 (以下「総合機構」という) から示されている調査チェックリストに沿って行われている。
- 調査時の口頭でのやり取りにおいては、時に、GCP 省令又はその関係通知 (以下「GCP 省令等」という) で規定されていない事項に関する質問等もあるが、調査結果通知において、GCP 省令等で規定されている事項以外の事項について言及があった経験はない。
- GCP 調査等への対応のための事前準備・事後対応には相応のリソースを必要とするが、企業又は担当者としてのノウハウの蓄積に応じて負担が減っていく。PMDA からの書面調査のための搬入資料目録様式の提示などは作業の参考になる。
- 以上の点などから、最近の GCP 調査等に対して、企業として大きな問題と感じている事項はない。

しかしながら、上記ヒアリングは対象企業も少ないことから、日本医療機器産業連合会 GCP 委員会による治験関連の調査の一環として、最近国内で医療機器の治験を実施した企業及び新医療機器としての承認を取得した企業を対象にアンケート調査を実施したところ、大きな問題点を指摘する回答はなかった (52 社に依頼、うち実地又は書面調査を受けたとの回答は 17 件)。

(2) 国際共同臨床試験の円滑な実施に向けた課題

今後の国際共同臨床試験の円滑な実施に向けた課題抽出を行うため、医療機器企業 6 社の関係者から、国内のみで実施される臨床試験と国際共同試験との比較、あるいは米国等での臨床試験への関与の経験等を踏まえて、我が国における臨床試験のオペレーション関連事項を中心にヒアリングを行い、概ね以下の情報を得た。

- 日本では、治験依頼者側のモニターが実施医療機関のサポート業務を行うことが多い。これは、主として実施医療機関における CRC (Clinical Research Coordinator) 等の医療スタッフ不足に起因する。医療機器の場合は、実施医療機関を選定する際に CRC の配置状況よりも機器の取扱いに精通した医師がいるかどうかに重点が置かれる傾向があるとの背景もある。
- 日米で、関係者における「モニタリング」の定義又は理解が異なる印象を受ける。米国では一般に、モニタリング≒SDV (Source Data Verification: 原資料との照合) と理解されているが、日本では実施医療機関のサポート業務も含めて「モニタリング業務」と理解されている。このため、医療機関の訪問や書類の授受を含めたやり取りを行うたびにモニタリング報告書を作成することになり、負担が大きい。
- 原本が英語であるプロトコル、治験機器概要書をはじめとする資料の翻訳に時間と費用がかかる。
- EDC (Electronic Data Capturing) システムにおける医療機関側での英語による情報の入力に多大なリソースを必要とする。特に有害事象に関する情報の入力に際して、モニターのサポートを要する場合もある。
- 一方で、日本単独試験と比べて国際共同試験では、治験依頼者側、実施医療機関側と

もに署名が必要となる書類が多いこと、プロトコル改訂時などの医師のトレーニング記録を詳細に残す必要があることなどは負担となる。

- また、正式な契約前の守秘義務契約、治験責任医師の宣誓書、財務情報の開示書類を含め、FDA 査察に備えた施設側の保管文書が多くなる。

(参考)

GCP 省令におけるモニタリングの定義、モニターの責務の規定を以下に記す。

モニタリング：

治験が適正に行われることを確保するため、治験の進捗状況並びに治験が GCP 省令及び治験実施計画書に従って行われているかどうかについて治験依頼者が実施医療機関に対して行う調査をいう。(第 2 条第 16 項を参照)

モニターの責務：

モニターは、モニタリングの結果、実施医療機関における治験が GCP 省令又は治験実施計画書に従って行われていないことを確認した場合には、その旨を直ちに当該実施医療機関の治験責任医師に告げなければならない。

(第 22 条第 1 項を参照)

モニターは、モニタリングの実施の際、実施医療機関において実地に行い、又はこれと連絡を取ったときは、その都度次に掲げる事項を記載したモニタリング報告書を治験依頼者に提出しなければならない。

- 1) モニタリングを行った日時
- 2) モニタリングの対象となった実施医療機関
- 3) モニターの氏名
- 4) モニタリングの際に説明等を聴取した治験責任医師等の氏名
- 5) モニタリングの結果の概要
- 6) 前項の規定により治験責任医師に告げた事項
- 7) 前号の規定する事項について講じられるべき措置及び当該措置に関するモニターの所見

(第 22 条第 2 項を参照)

(3) 日本における GCP 実地調査の実施状況

近年の臨床試験成績を用いて承認された医療機器の品目数は以下のとおりであり¹⁾、外国の臨床試験成績を使用して承認された医療機器は相当数に上っている。

年度	17	18	19	20	21
外国の臨床試験成績を使用	34	24	24	28	38
国内の臨床試験成績のみを使用	16	18	24	14	14

(品目数)

医療機器 GCP 実地調査実施要領²⁾ では、「承認申請に係る医療機器について書面調査を行った結果、実地調査の実施が必要であると認められた場合に実地調査を行う」こととされている。近年の GCP 実地調査の件数は、平成 17、18 年度が 0 件、19、20、21 年度が各々 1 件ずつと報告されており¹⁾、外国を含めて GCP 実地調査はほとんど実施されていない。

(4) 米国における GCP 調査手続き

医療機器の PMA (Premarket Approval application) 審査における、GCP 調査を含めた Bioresearch Monitoring Program (生物研究監視プログラム) の手続きに関するガイダンス³⁾ が公表されている。当該ガイダンスによれば、GCP 調査は以下の手順で行われる。

- 1) PMA 受理後、生物研究監視課の審査官は、審査チームと協議の上、調査対象施設を選定する。(スポンサー、モニター、CRO、研究者などが対象となる。) 選定に際しては、ピボタル試験への貢献度(被験者数)、過去の GCP 遵守状況、審査チームからの懸念、臨床試験における有害事象の状況などが考慮される。

- 2) 生物研究監視課の審査官は、調査指示書を作成し、FDA 地区事務所に送付する。
- 3) 地区事務所の調査官は、調査スケジュールを作成し、調査対象施設に連絡の上、調査を実施する。
- 4) 調査官は、予備的な調査報告書を作成し、生物研究監視課に送付する。
- 5) 生物研究監視課の審査官は、調査報告書を確認し、最終版とした上で、審査チームに報告する。
- 6) 生物研究監視課の審査官は、対象施設に調査結果通知を送付する。

これらの手続きには、以下に示す目標期限が設けられている。

	優先	通常
PMA 受理	0 日	0 日
調査指示書作成	30 日	30 日
予備的な調査報告書受理	80 日	90 日
調査報告書完成	100 日	120 日
審査チームへの報告	120 日	150 日

D. 考察

C. (1) に示す結果より、我が国の GCP 調査等の現状に対して、承認申請者（企業）側では大きな問題意識を有していないことが推測できた。医療機器の新 GCP 施行から 5 年余りが経過し、関係者の理解が深まってきていること、並行して総合機構による信頼性保証業務も定着し、随時運用改善が図られてきたことの表れであると考えられる。

一方で、今後、医療機器の臨床開発の国際化が益々進展すると考えられる状況において、臨床試験を適切かつ円滑に実施し、評価していく上では、規制そのものの国際調和に加え、その運用面での調和にも目を向けていく必要がある。

C. (2) に示す結果より、臨床試験の「モニタリング」に対する関係者の理解及び運用に日米で違いがあることが伺い知れた。すなわち、GCP では、治験依頼者等による実施医療機関に対する治験の進捗状況等の「調査」と定義されているが、実態としては、実施医療機関における治験関連業務のサポート業務も含めて（広義の）モニタリングと理解され運用されている感がある。これには実施医療機関側のリソース（スタッフなど）の不足という背景もあり、サポート業務を即時一律に廃止すれば解決されるという単純なものではないが、モニターが行う業務のうちどの部分が GCP に言う「モニタリング」に該当するのかを整理することにより、例えばモニタリング報告書の作成のためのリソースを削減することはできるであろう。

また、GCP の運用の合理化・効率化に際しては、治験依頼者側のノウハウの蓄積が重要な要因となる。しかしながら、特に医療機器については、臨床試験成績の提出を必要とする新規医療機器の開発・申請を短期間のうちに多数経験する企業はほとんどなく、自社内だけでの対応には限界がある。このため、医療機器業界内での情報共有の場の設置や、総合機構を交えたセミナー、ワークショップの開催など、横断的な情報交換は有益であろう。

（この場合、過度に保守的な情報交換の場にならないよう注意が必要である。）また、臨床試験の管理等に関するノウハウを有し、そのようなサービスを的確に提供できる企業・業態の出現にも期待したい。

C. (3) に示す通り、我が国での現在の GCP 調査等は、先ず書面調査を実施し、その結果から必要があると判断される場合には実地調査を行うという手順になっている。これは一見効率的ではあるが、書面調査では医療機関側に保管されている原資料を確認することはできず一定の限界がある。また、今後、さらなる審査期間の短縮が求められる状況におい

て、書面調査の後に実地調査を行った結果として総審査期間が延長するという事態は避けなければならない。このため、実地調査を行う条件や手続きの見直しを含めて、総審査期間の短縮という大きな目標を睨んだ対応を検討しておくべきであろう。その際、調査手続きの標準的なスケジュールも併せ示すことができれば、承認申請者にとって予見可能性の大きな向上につながる。

今後、国際共同臨床試験を含め外国臨床試験データを利用した新医療機器の承認申請が増えてくることが予想され、しかも、欧米諸国のみならず、いわゆる新興国と言われる国々での試験データの占める割合が増加してくるであろう。その場合のデータの信頼性確保は重要な課題であり、海外施設に対するGCP調査等が必要となる状況も増えてくることから、今のうちから対応を検討しておくべきと考えられる。その際は、総合機構内のリソースにも限度があることから、FDAをはじめとする欧米規制当局とのGCP調査結果等に関する情報の交換を進めていくことは、申請データの信頼性の向上、規制当局におけるリソースの効率化の双方の面から重要な課題と言える。併せて、申請者側においても、当該施設におけるGCP遵守状況の事前確認など、GCP調査等の円滑な実施のための準備活動が重要となる。

E. 結論

研究の結果、我が国のGCP調査等の現状に対して、医療機器の承認申請者（企業）側では大きな問題意識を有していないことが推測できた。一方で、医療機器の臨床開発の国際化が益々進展すると考えられる状況において、臨床試験を適切かつ円滑に実施し、評価していく上では、規制そのものの国際調和に加え、その運用面での調和にも目を向けていくことが重要である。特に「モニタリング」という行為に対する関係者の理解及び運用に

ついて整理が必要であると考えられる。GCPの運用の合理化・効率化に際しては、治験依頼者側のノウハウの蓄積が重要であり、医療機器業界内あるいは規制当局も交えた形での情報共有を適切かつ積極的に行っていくべきであろう。欧米あるいはそれ以外の海外施設における試験データの信頼性確保は重要な課題であり、海外施設へのGCP調査等の充実に向けた検討とともに、GCP調査結果等に関して欧米規制当局との間の情報交換を進めていくことも有益である。

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) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
平成 21 事業年度事業報告
- 2) 医療機器基準適合性書面調査及び医療機器 GCP 実地調査に係る実施要領について
(平成 17 年 7 月 15 日 薬食機発第 0715006 号)
- 3) CDRH, US FDA. Guidance for Industry and FDA staff: The review and inspection of premarket approval applications under the bioresearch monitoring program. Jan 2008.

⑧医療機器の臨床評価報告書のあり方

(医療機器産業連合会との合同検討による3年間の研究成果)

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		
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を基に、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案 ☑ 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 ・追加臨床試験の要否について	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	

(中略)

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	承認一書	備考欄
臨床評価資料	メトロロニック Reveal DX	日本メトロロニック	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	believe 副鼻腔炎治療用バルーンカテーテル	メディオスヒラタ	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	ハイドロロイル エンボリックシステム	テルモ	H21.8.8	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	ガイネメッシュ	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

⑨-1 希少疾病用医療機器の人的市場導入（未承認医療機器の人的臨床使用）

（医療機器産業連合会との合同検討による3年間の研究成果）

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。

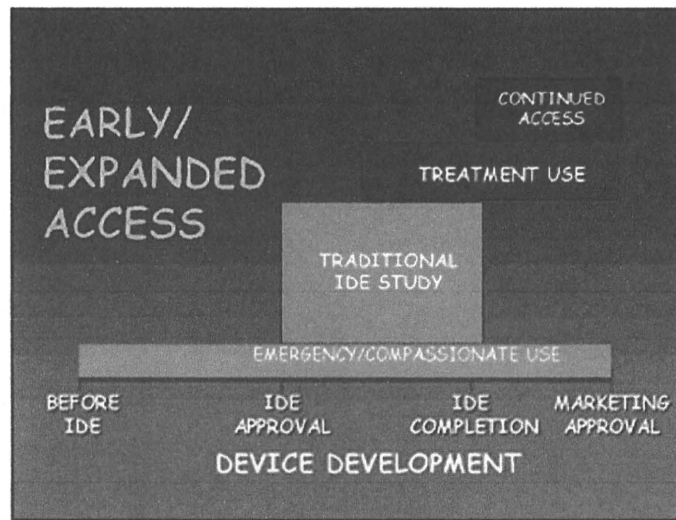


図1 米国における未承認医療機器の早期/拡大使用²⁾

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。

表1 米国における未承認医療機器の拡大アクセスのしくみ³⁾の概観

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使用の為の論理的根拠 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患者数	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。