

1-2 米国における事例

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、その臨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った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)。

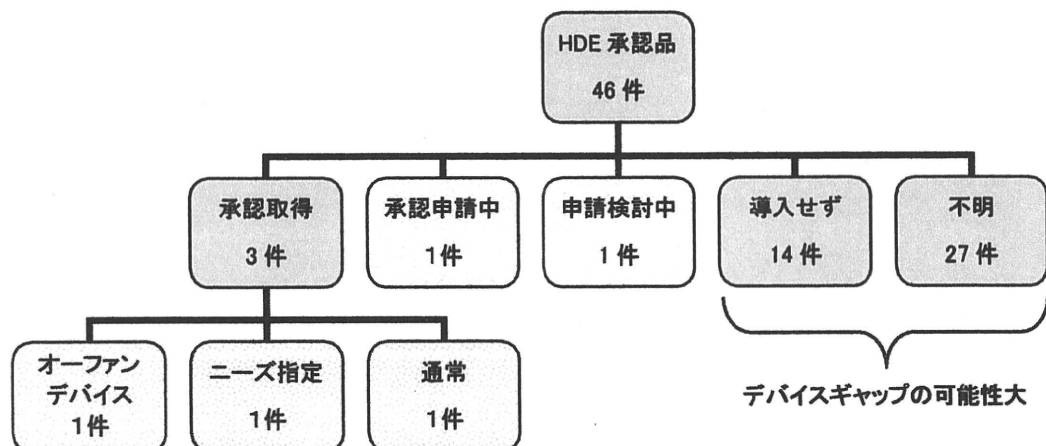


図2 HDE承認されたHUD 46製品の本邦への導入状況⁸⁾

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。

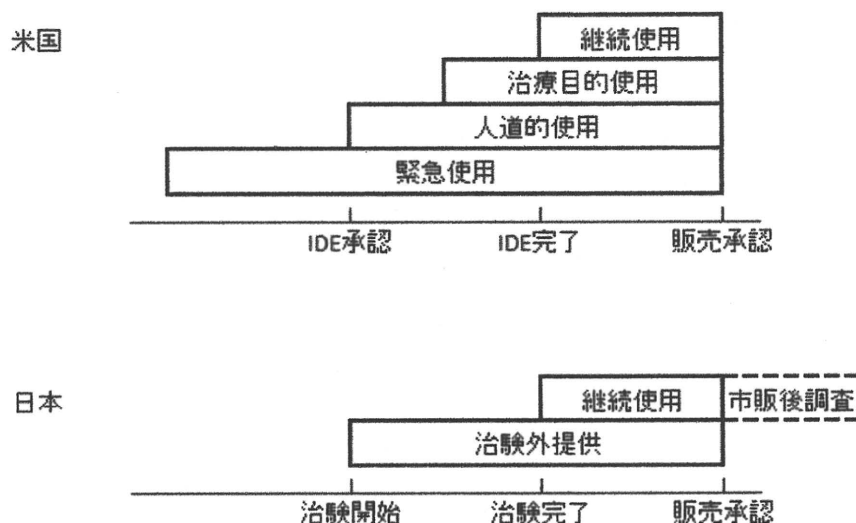


図3 未承認医療機器の臨床使用に関する現状の日米比較

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。

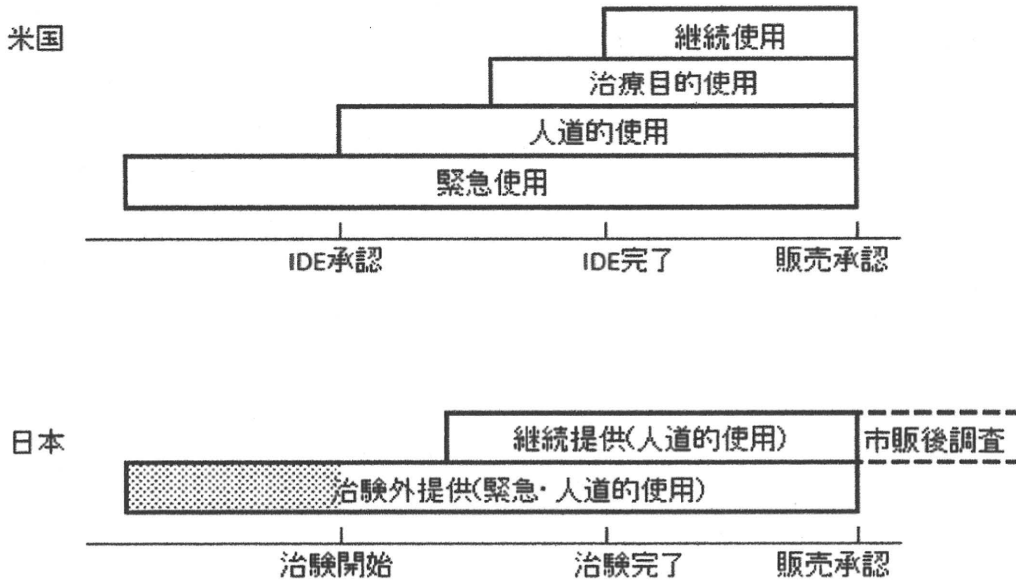


図4 未承認医療機器の臨床使用に関する提案後の日米比較

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)

⑨-2 希少疾病用医療機器の人的市場導入（医療ニーズの高い医療機器の迅速審査）

（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

我が国では、医療機器の承認までに多大な時間と労力を要し、承認時期と診療報酬に対する predictability（予見性）が低いため、「デバイスラグ」や「デバイスギャップ」の原因になっている。特に、人的理由から迅速な承認が望まれる医療機器（以下「人的医療機器」という。）については、その市場規模が小さいなどの理由から、承認申請すら控える傾向にある。本研究は、欧米において人的医療機器を迅速に導入するためにどのような審査を行っているかを調査し、日本の制度との比較検討を行い「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（以下「ニーズ検討会」という。）の選定品目（以下「ニーズ機器」という。）を如何に迅速に審査するか、またその審査の視点を可能な限り医療機器全般に広げることにより、日本の医療機器を如何に早く導入するかについての提言をまとめる。

B 研究方法

まず、米国及び欧州における人的医療機器の早期承認システムの有無、並びにその仕組みについて調査を行った。米国の規制については、FDA ガイダンスの調査並びに翻訳を行い、本報告書の米国の記述に関しては米国先進医療技術工業会（AdvaMed）に検証を依頼した。欧州については欧州医療機器協会連合会（Eucomed）へ協力を要請した。

一方、日本に存在する制度として、①医薬品の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下「検討会議」という。）、②医療機器の「希少疾病に対する医薬品や医療機器の開発促進制度（以下「オーファンドラッグ制度」という。）、③「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」について調査し、日米の相違点を比較、検討した。

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

医薬品には、ファーストトラックシステム（Fast Track）、迅速承認（Accelerated Approval）、優先審査（Priority Review）があり¹⁾、希少疾病用医薬品の開発・審査・承認にはオーファンドラッグ制度がある。一方、医療機器には、オーファンドラッグ制度に相当する Humanitarian Device Exemption（HDE）制度²⁾のみである。

HDE 制度について少し解説する。米国では、対象症例が全米で年間 4,000 人に満たない疾病に使用する医療機器（体外診断用医薬品も含む）を HUD（Humanitarian Use Device：人的に必要な医療機器）³⁾に指定し、HDE 制度のもとで迅速に市場導入を図っている。HDE 制度は、申請そのものは PMA の一類型だが、安全性の審査が中心で、有効性の立証に関する要求事項を免除している（“Safety and Probable Benefit”に基づく審査）。

HDE 申請には、当該機器について、まず FDA のオーファン製品開発局（Office of Orphan

Product Development : 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 指定申請を行う。OOPD は、45 日以内に、指定か却下か、あるいは追加情報が必要であるかを申請者に通知する。

機器が HUD に指定後、HDE 申請が可能となる。HDE 申請書には、当該 HUD が HDE 経由でなければ上市不可能であることの説明や当該 HUD の使用によりベネフィットがリスクを上回ると判断できる情報を記載し、入手可能なあらゆる臨床試験、臨床経験や研究の概要、及び HUD 指定決定の証明書（又はその写し）を添付して申請する。

上述の通り、HDE は PMA の一類型であるが、審査期間は通常の 510(k)よりも短く、特段の問題がなければ 75 日で承認される。ただし、FDA より HDE 申請の内容に何らかの質問あるいは修正要求が出され、申請者が回答を提出すると、その時点から再び 75 日をかけて審査される（表 1）。

表 1 審査基準と審査期間²⁾

	基準	審査期間
PMA	有効性と安全性	180 日
HDE	リスクがベネフィットを上回らないことの情報 (“Safety and Probable Benefit”)	75 日
510(k)	市販品と同等に有効で安全	90 日

1-2 欧州の規制

Eucomed によれば、HDE のようなシステムは存在しない。

2 日本の現状

2-1 医薬品の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」

医薬品を対象とした「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」⁴⁾（以下「検討会議」という。）が、2010 年 2 月 8 日に発足し、同年 11 月までに 6 回の会合を開催している。「検討会議」は、学会や患者団体から要望のあった 374 件（未承認薬 89 件及び適応外薬 285 件）から、特に医療上のニーズが高いと判断された 108 品目（表 2）を先行して、公知申請の可能性などを判断している。

表 2 第 1 回開発要請等時点での評価結果⁴⁾

各WGの検討状況		代謝・その他	循環器	精神・神経	抗菌・抗炎症	抗がん	生物	小児	合計
企業に開発要請したもの		5	25	15	10	19	4	13	91
公知申請が妥当であるもの	未承認薬	0	0	0	0	0	0	0	0
	適応外薬	1	6	0	6	3	1	4	21
既に開発に着手しているもの（承認申請済みのものを含む）	未承認薬	2	8	8	1	6	1	2	28
	適応外薬	0	2	7	0	6	0	0	15
治験の実施等が必要と考えられるもの	未承認薬	2	1	0	0	2	2	2	9
	適応外薬	0	2	0	0	2	0	1	5
実施が必要な試験や公知申請の妥当性について検討中のもの	未承認薬	0	0	0	0	0	0	1	1
	適応外薬	0	6	0	3	0	0	3	12
開発企業を公募したもの									17
合計									108

一方、2010年4月より「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」（以下「新薬創出加算」という。）が導入されたが、「検討会議」で公知申請が妥当と判断された場合には国の要請から6ヶ月以内の申請、又は治験等の実施が必要と判断された場合には12ヶ月以内の臨床試験着手が義務付けられている。これを遵守しないと「新薬創出加算」の恩恵に浴すことができない。

なお、2010年8月25日に中医協総会⁵⁾にて、適応外使用の公知申請品目については、新しい保険適用ルールを導入することが了承された。未承認の公知申請品目については継続して議論することとなった。

公知申請には、次の2つのルートができた（図1）。

- 1) 「検討会議」で公知申請可能と了承されて公知申請を行うケース：薬食審の事前評価終了後より保険適用【新ルール】
- 2) 企業が審査当局と相談しつつ自主的に行うケース：公知申請から承認までの期間、評価療養（薬剤費は患者負担）の取り扱い【従来ルール】

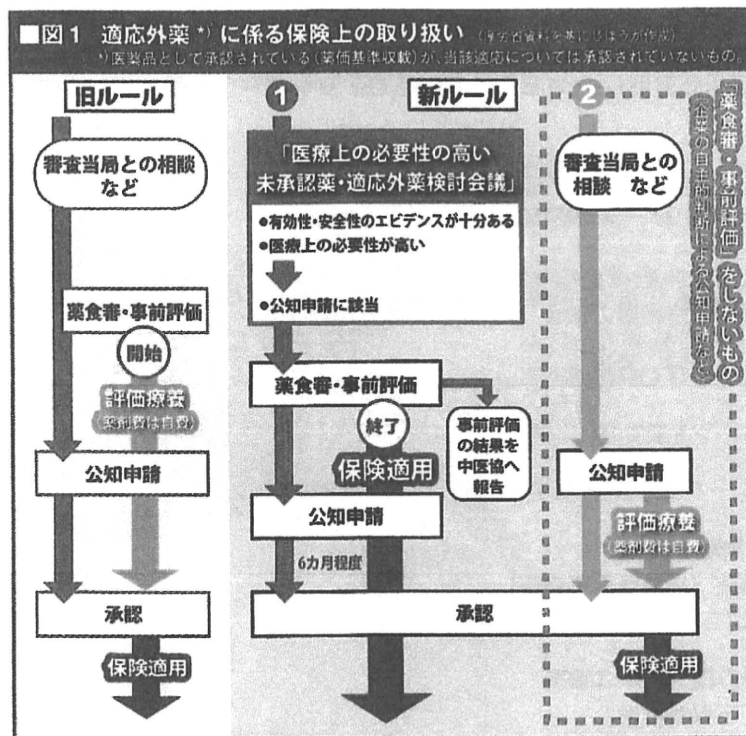


図1 未承認薬・適用外薬の公知申請⁶⁾

2-2 希少疾病に対する医薬品や医療機器の開発促進制度⁷⁾

いわゆるオーファンドラッグ制度であり、平成5年10月1日より運用が開始された。希少疾病とは、ア) 対象者数、イ) 医療上の必要性及びウ) 開発の可能性の三要件を全て満たすものと定義される(図2)。医療機器もこの制度に含まれ、開発企業は希少疾病用医療機器の指定申請書並びに必要な添付書類を厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出し、薬事・食品衛生審議会の審議を経て厚生労働大臣より希少疾病用医療機器の指定を受ける。希少疾病用医療機器に指定されると、相談及び開発費補助などの開発支援、申請後の優先審査、診療報酬優遇があるが、HUD に比べると導入までに要する期間は長期にわたり、再審査期間も延長(4年→7年)される。

平成5年10月の施行から平成22年11月10日現在までの指定品目は258品目に上るが、このうち、医療機器は21品目のみである。承認品目数も医薬品の160品目に対して医療機器は8品目にしか過ぎず、平成22年12月に承認となった2品目を合わせても10品目と、医薬品と医療機器に大きな差が見られる。さらに、オーファンデバイス指定から承認までの期間は、承認10品目中5品目が4年以上の月日を要しており(表3)、市場導入には更に保険償還に要する期間が加わる。審査期間は、平成17年より前では、2年以上と通常の新医療機器の審査期間から大きく短縮されているとはいえないが、平成17年以降の品目については2年を下回っていた。

ア) 対象者数

機器の用途に係る対象者数が本邦で5万人未満であること。

イ) 医療上の必要性

- ① 難病など対象とする疾患が重篤であることかつ②もしくは③
- ② 代替する医薬品、医療機器、治療方法がない。
- ③ 既存治療と比較して著しく有用性又は安全性が期待されること

ウ) 開発の可能性

当該機器を使用する理論的根拠があり、その開発に係る計画が妥当性あること

図2 希少疾病用医薬品等の指定要件

表3 承認された希少疾病医療機器⁷⁾

希少疾病 指定日	医療機器の名称 (製造販売承認を受けた販売名)	製造販売申請日 製造販売承認日	指定・承認期間 申請・承認期間
H5.11.15	植込型除細動器 (植込型 PCD 7217)	データなし H6.7.7	8 ヶ月 —
H5.11.15	吸着型血液浄化器 (リクセル)	H5.4.28 H6.4.8	5 ヶ月 1 年
H7.4.1	磁気細胞分離システム (アイソレックス 300)	H10.11.30 H13.8.31	6 年 6 ヶ月 2 年 9 ヶ月
H11.5.27	植込み型補助人工心臓 (植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS)	H16.2.27 H21.11.18	10 年 6 ヶ月 5 年 9 ヶ月
H11.8.25	植込み型補助人工心臓 (ノバコア左室補助人工心臓システム)	H11.11.19 H13.8.31	2 年 1 ヶ月 1 年 9 ヶ月
H13.4.23	吸着型血液浄化器 (アダカラム)	H17.3.18 H20.9.2	7 年 5 ヶ月 3 年 6 ヶ月
H13.8.1	持続投与用植込み型プログラマブルポンプ (シンクロメッド EL ポンプ)	H15.2.28 H17.3.25	3 年 8 ヶ月 2 年 1 ヶ月
H17.12.9	中心循環系血管内塞栓促進用補綴材 (コッドマン エンタープライズ VRD)	H21.3.12 H22.1.8	4 年 1 ヶ月 10 ヶ月
H19.7.6	植込み型補助人工心臓 (植込み型補助人工心臓 EVAHEART)	H21.1.9 H22.12.8	3 年 5 ヶ月 1 年 11 ヶ月
H21.3.11	植込み型補助人工心臓システム (DuraHeart 左心補助人工心臓システム)	H21.9.17 H22.12.8	1 年 9 ヶ月 1 年 3 ヶ月

日本のオーファンデバイスと米国 HUD を比較すると次頁の表のようになる。

表4 日本のオーファンデバイスと HUD の比較

	オーファンデバイス	HUD
法的根拠	薬事法第 77 条の 2	Safe Medical Devices Act (SMDA 1990)
対象製品	治療法のないあるいは現在の治療法より優れている医薬品と医療機器	医療機器 (治療又は診断) のみ
対象患者数	5 万人未満	4 千人未満/年間
開発支援	有り (臨床試験を支援, オーファンドラッグ研究開発促進制度)	無し (ただし, 申請手数料免除)
審査の主眼	有効性と安全性の審査	安全性の審査及びベネフィットがリスクを上回ると判断される情報 (“Safety and Probable Benefit”)
承認申請	通常申請、優先審査	HUD 指定取得後 HDE 申請

2-3 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⁸⁾

医療機器では、検討会議とは独立したニーズ検討会が2006年10月に発足している。2010年8月現在、33種57製品がニーズ検討会の対象機器として挙げられている。そのうち承認に至っているものは16品目であり(11品目は優先審査指定)、審査期間の平均は681日である。ニーズ検討会対象品目は、会を重ねるごとにニーズ指定を受けてから承認申請に踏み切るまでの時間が長期化している。すでに承認された16品目は平均200日あまりで申請に踏み切ったのに対し、2010年12月現在、承認申請中の10品目の平均は500日以上、申請準備中の12品目の平均は800日を超している。

医療ニーズがあり優先審査指定を受けても、承認申請に必要なデータの質や量や審査方針に違いはなく、承認や保険導入の時期、診療報酬に対する予見性(predictability)が乏しいため、日本にその製品を導入するか否かには高い経営判断が要求される。また、医薬品のような、ニーズ指定から承認申請までの期間設定もない代わりに、新薬創出加算や薬食審の事前評価直後からの保険導入もない。

D 考察

厚生労働省の「医療機器の審査迅速化のためのアクションプログラム」(以下「アクションプログラム」という。)⁹⁾により、審査期間は一部縮小の方向にあるが、現時点では米国との差はまだ歴然としている。医療機器団体が実施した2010年タイムクロック調査¹⁰⁾の対象品目のうち、同一の製品が米国において承認を取得しているものについて、その総審査期間を調査した。米国で、PMA(Premarket Approval)承認されている製品の比較を図3に、510(k)認可を受けている製品の比較を図4に示す。

比較的審査システムの類似した米国と比べても医療機器の審査期間には大きな差がある。欧州に至っては自己認証制度であるため、新しい医療機器の導入は世界のどこよりも早い傾向にある。

我が国では、承認までに多大な時間と労力を要し、承認時期と診療報酬に対するpredictability(予見性)が低いことが、市場規模の小さい医療機器の日本への導入を困難にしている。そのため、人道上の観点からある種の医療機器は、緊急避難的に臨床現場で使用できる環境を整えるべきという考え方があるが、それら未承認医療機器が臨床現場で使用できる環境が整備されたとしても、極めて限られた患者のみが恩恵を受けることであり、必要な医療機器を公平かつ安定的に使用するためには国の承認・認証が必要である。

そこで、人道的な理由から迅速な認可が望まれる人道的医療機器を、欧米ではどのようにして審査しているかを調査し、日本の制度との比較検討を行った。その結果より、ニーズ検討会の選定品目(以下「ニーズ機器」という。)を如何に迅速に審査するか、またその審査の視点を可能な限り医療機器全般に広げることにより、日本の医療機器を如何に早く導入するかについて考察した。

ヶ月

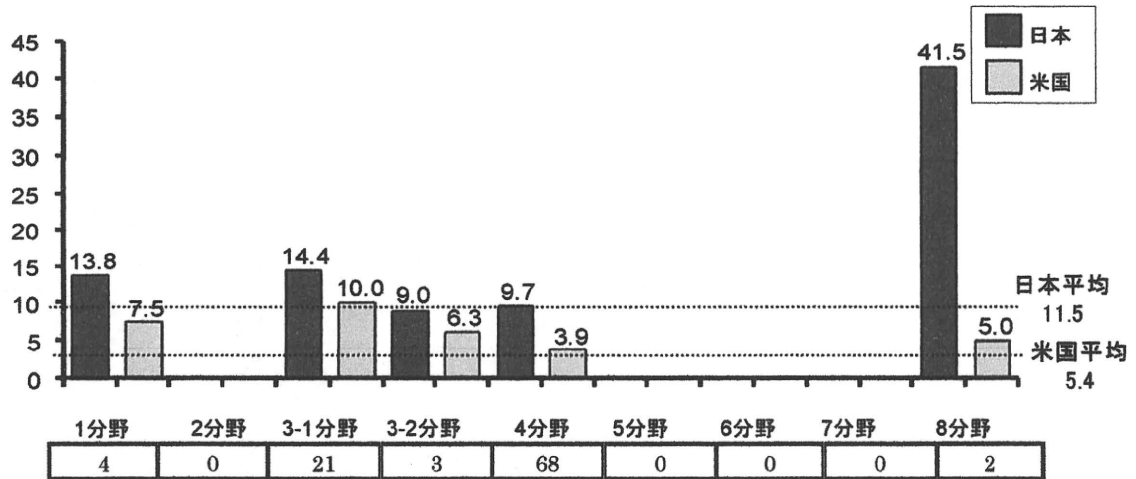


図3 PMA製品：審査期間の日米比較¹⁰⁾

ヶ月

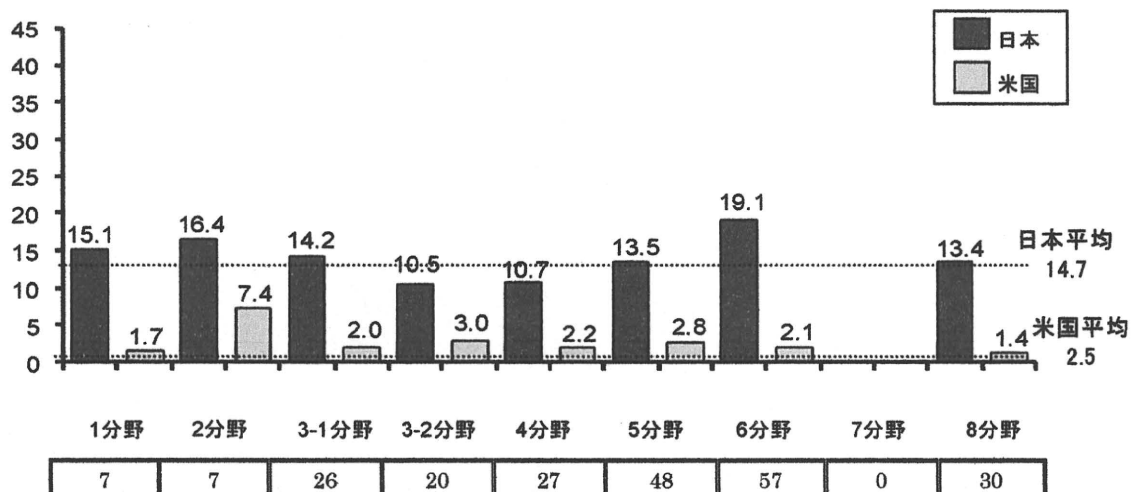


図4 510(k)製品：審査期間の日米比較¹⁰⁾

全ての医療機器のデバイスラグを解消し、審査を迅速化することは、アクションプログラムの大きな達成目標である。その中でもニーズ検討会は、市場規模が小さい等の理由により承認申請が危ぶまれている医療機器等を選定し、その承認申請を促している。これらニーズ機器が、文字通り優先的に早期に導入されることは、それを待つ患者はもちろん、優れた日本の技術を有する日本企業にとっても大変重要である。

オーファンデバイスは導入にかかる期間が長期にわたる点では問題であるが、企業が自主的に選択する制度であり、治療の必要性が高い重篤な希少疾患への開発投資を促進させ国民の健康向上に寄与するという目的そのものは果たしていると考えられる。

ニーズ機器、オーファン機器など医療ニーズの高い医療機器等を迅速に導入するため、その審査に次のような視点、及び診療報酬上の対策が取られるべきである。

1. ニーズ機器の審査及び診療報酬に対して取り入れられるべき視点・対策

- ① 審査側、申請側双方とも、通常審査はもちろん、特に優先審査ではアクションプランプログラムのパフォーマンスゴール達成に全力で取り組むこと
- ② 事前評価制度の利用
- ③ 臨床評価手法の活用。早期導入の方策として、国内臨床試験に代えて市販後の調査や導入前トレーニングの義務付けも考えられる。その際には、市場導入後の安全使用を確実にするため、使用可能施設の限定、あるいは年次報告の義務付けなどが必要な場合もある。
- ④ 適応外医療機器については公知申請適用範囲の拡大
- ⑤ 米国の HDE 制度を参考に、“Safety and Probable Benefit”に基づいた審査の実施。当該機器が存在しない場合の代替治療の有無（有の場合は当該機器による治療との差異）に焦点を当てた審査
- ⑥ 希少性、医療ニーズを考慮した診療報酬設定、及び承認日より一定期間（例えば 10 年間）の診療報酬改定時の価格見直し免除（新薬創出加算に相当）
- ⑦ ニーズ指定直後より、適応外使用機器については保険適用（中医協が了承した適応外薬に係る保険上の取り扱いに相当）、未承認医療機器については保険外療養の取り扱い
- ⑧ 上記⑥及び⑦の権利を得るため、ニーズ検討会で公知申請が妥当と判断された場合にはニーズ指定後から 6 ヶ月以内の申請、治験等の実施が必要と判断された場合にはニーズ指定後 12 ヶ月以内の臨床試験着手の義務付け。また、治験の必要性を判断するに当たっては上記③及び⑤の可能性を十分に考慮する。

2. 医療機器の審査及び診療報酬に拡大して取り入れられるべき視点・対策

- ① 審査に関しては上記①～④
- ② 当該機器が存在しない場合の代替治療の有無（有の場合は当該機器による治療との差異）に焦点を当てた審査
- ③ 機器のイノベーションに配慮した診療報酬設定

E 結論

以上の対策により、医療機器の開発促進と審査の迅速化が図られ、特に希少性の高い医療機器の早期導入と安定供給が促される。つまり、承認と保険導入の予見性（predictability）が格段に高まることになり、ベンチャーを含め開発企業の経営判断は今よりもずっと迅速かつ的確に下すことができるようになる。日本国民は、最先端医療の恩恵にあずかることができ、延いては、日本の国際競争力の強化にも貢献する。

<参考資料>

- 1) **Fast Track, Accelerated Approval and Priority Review** : FDA website より引用
<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccessstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>

- 2) 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
- 3) 21 CFR 814 Subpart H – Humanitarian Use Device
- 4) 第6回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料（平成22年11月10日）
- 5) 第177回中央社会保険医療協議会 総会資料（平成22年8月25日）
- 6) Yakugyo Jiho 2010.9.10, p.6-7
- 7) 医薬基盤研究所 オーフアンドラック指定品目一覧表 希少疾病用医療機器（平成22年11月10日現在）改編引用
<http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan/kisyoiyaku-hyo2.html>
- 8) 第14回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資料3（平成22年9月10日）
- 9) 厚生労働省 医療機器の審査迅速化のためのアクションプログラム（平成20年12月8日）
- 10) 「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）

⑩医療機器 GCP の日米欧比較と整合化

(医療機器産業連合会との合同研究による 3 年間の研究成果)

A 研究目的

ISO 14155:2003 の全面改訂 (ISO/FDIS 14155:2010) (以下「ISO」という。)を受け、日本の医療機器 GCP (以下「J-GCP」という。)との比較検討を行い、それとの整合化も念頭に置きながら、医療機器 GCP のあり方について提言を纏める。

B 研究方法

ISO 14155:2003 の全面改訂版 (ISO 14155:2011) 発行は、2011 年 3 月になると見込まれているが、既にその一步手前の最終英文案 (ISO/FDIS 14155:2010) が関係者には交付されているので、その和訳の速やかな完成及び日本の医療機器 GCP との比較検討実施を目指して、その最終案の和訳版を作成し、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 17 年厚生労働省令第 36 号)、及び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 年厚生労働省令第 68 号) (以下「J-GCP」という。)と比較検討した。

C 研究結果

J-GCP と ISO との比較検討結果を、J-GCP の項立てに沿って以下に記載した。

1. 第 1 条 (趣旨)

J-GCP 及び ISO とも、ヘルシンキ宣言に始まる倫理原則を遵守して臨床試験を実施することは同様である。適用対象とする臨床試験は、ISO では今回の改訂により、薬事承認を目的とした臨床試験 (以下「治験」という。)に適用が強制されると共に、治験以外の臨床試験にも適用が推奨された。また、GCP の目的として、J-GCP で述べている①被験者の権利・安全・福祉の確保、②治験の科学性の担保、③治験データの信頼性の確保の他に、ISO では④規制当局者等への支援を上げている。

2. 第 2 条 (定義)

用語と定義に関しては、下記の 2 点について相違が認められるが、倫理委員会は治験審査委員会と同義語として取り扱われる。機器の不具合については、ISO ではより詳細に分類して取扱うこととなった。

① 日本国内においては、倫理委員会と治験審査委員会はそれぞれ別の役割を持つ場合があり、J-GCP では「治験審査委員会」の言葉のみが用いられているが、ISO では、「倫理委員会」(ethics committee)が、「研究倫理委員会」(research ethics committee)、「独立倫理委員会」(independent ethics committee)、「治験審査委員会」(institutional review board : IRB)と同義語として用いられている。

② 機器の不具合に関して、ISO では、機器不具合 (device deficiency)、及び機器不良 (malfunction) の概念が導入され、更に有害事象 (adverse event : AE) の一部として

機器関連有害事象（adverse device effect：ADE）が定義されている。また、機器関連有害事象には、誤使用（use error）及び目的外使用（misuse）に起因する有害事象を含むとしている。

3. 第4条（業務手順書等）

① J-GCPでは、「治験の品質管理」、及び「治験の品質保証」の考え方取り入れられているが、ISOでは、治験も一般（ISO 13485）の品質システムの一環として品質保証されるべきとの考え方が導入されている。

② J-GCPでは、社内もしくは社外に医学等専門家を確保することを要求しているが、ISOではそのような記述はないものの、モニターを含む治験依頼者側の要員の教育訓練（資格認定）を求めている。

4. 第5条（安全性試験等の実施）

J-GCPでは、治験実施の正当化（治験実施の妥当性確認）のために、非臨床試験を中心とした試験の実施を求めているが、ISOではISO 14197:2007によるリスクマネジメントを実施して許容し得ない残存リスクをなくすこと、及び臨床評価による治験デザインの正当化を求めている。

5. 第6条（医療機関の選定）・第10条（実施医療機関の長への文書の事前提出）

実施医療機関の選定要件はJ-GCPとISOとで同等であるが、J-GCPでは、治験実施依頼に当たって、実施医療機関の長へ関係書類を提出する規定になっており、ISOでは同様の書類を治験責任医師を通して倫理委員会に提出することとなっている。

6. 第7条（治験実施計画書）

治験実施計画書の記載内容は、J-GCPではその概要のみが示されている（詳細について別途通知することになっているが、通知されていない。）が、ISOでは附属書Aに詳細に規定されている。モニタリング計画についても、J-GCPには記載要求がないが、実際には治験開始前にモニタリング計画を作成し、実施している。

7. 第8条（治験機器概要書）

J-GCPでは、治験機器概要書の記載内容の概要のみが示され、改訂前のISO（ISO 14155:2003）の該当部分を引用しているが、ISOでは附属書Bに詳細に規定されている。

8. 第12条（業務の委託）・第13条（治験の契約）

J-GCPでは、治験依頼者と実施医療機関との契約としているが、ISOでは「治験依頼者と治験責任医師／実施医療機関及び全ての他の関連当事者」となっており、必ずしも実施医療機関とは限らない。また、J-GCPでは契約内容の概要を定めているが、ISOでは契約内容については定めていない。契約時期についてもJ-GCPは倫理委員会での承認以降でないとは契約を締結出来ないが、ISOではそのような規定はない。

9. 第 14 条（被験者に対する補償措置）

J-GCP と ISO は同等である。

10. 第 16 条～第 23 条（医師主導治験）

ISO には規定そのものが存在していないが、医師主導治験責任医師（Sponsor-investigator）についての規定があり、医師主導治験実施も可能となっている。

11. 第 24 条（治験機器の管理）

J-GCP と ISO は同等であるが、ISO には治験機器管理者の設定がない、治験機器の管理は、治験責任医師もしくはその正規の指名者が行うこととなっている。

12. 第 25 条（治験機器の交付）

J-GCP では、治験機器製造（試作）のための品質管理規定があるが、ISO には規定がない。

13. 第 28 条（不具合情報等）

J-GCP では、治験依頼者から実施責任医師や実施医療機関の長への報告については規定されているが、治験依頼者から規制当局への報告についての規定はなく、薬事法施行規則の第 275 条（第 273 条を準用）で規定されている。ISO では、全てのケースについて GCP で規定されているが、実際には「各国の規制において要求された場合には規制当局に報告すること」とされており、日本と同様 GCP と別途定められた各国の規制に従う必要がある。ISO は、基本的に治験が実施された国の法規制に準拠することとされていることから、全ての治験実施国で通用する基準とはなっているが、以下の点については言及がある。

① ISO では術前より予定されていた計画入院等は健康状態の悪化がない限り重篤な有害事象とはみなさない規定となっている。

② ISO では有害事象の報告期限について具体的な（特定の）規定がない（実施国の規制または実施計画書の規定に従う）。

③ ISO では有害事象を引き起こさなかった不具合（目的外使用や誤使用を含む）であっても、適切な行動（処置）が取られなかった場合には有害事象を引き起こしたであろう不具合については報告義務がある。

14. 第 29 条（モニタリングの実施）・第 30 条（モニターの責務）

① J-GCP、ISO とともに実地以外でのモニタリングの実施を許容しているが、J-GCP ではその許容範囲（中央モニタリング）が記載されている。一方、ISO では遠隔で実施する際の正当性の説明を求めている。

② ISO ではモニター要件として、治験依頼者の品質システムについての教育・訓練が規定されている。J-GCP では規定はない。

③ ISOではモニタリング報告書の写し又は重要な所見の要約を書面にて治験責任医師と共有する事が規定されている。

④ISOでは、モニタリングすべき内容を詳細に規定しており、それに従いモニタリングを実施するように求めているが、J-GCPではモニタリング手順書を制定し、それに従いモニタリングを実施するように求めている、ISOの方がモニタリングすべき内容に関する記載が詳細である。

15. 第 31 条 (監査)

J-GCPでは監査が義務化されているが、ISOでは治験の品質保証の一環としての位置づけである。また、ISOでは監査結果の文書化の規定はあるが、J-GCPにおける「監査証跡」および「監査証明書」の作成の規定はない。

16. 第 32 条 (治験の中止等)

ISO 治験の中断 (再開)・中止・終了に関する規定が完備しているが、J-GCPでは治験の中止に関する規定のみであり、治験中断やその再開、或いは治験の終了に関する規定はない。

17. 第 33 条 (総括報告書)

ISOでは総括報告書の構成と内容に関して附属書Dに詳細に規定されているが、J-GCPでも別添2に同程度の記載がある。ISOでは治験総括報告書の査読に関する規定 (治験調整医師や治験責任医師による査読の義務付けと記録)があるが、J-GCPではない。

18. 第 46 条～第 52 条 (治験審査委員会関連)

① J-GCPでは、治験審査委員会の設置 (第 46 条)、構成 (第 47 条)、運営 (第 48 条)、審査 (第 49 条)、継続審査等 (第 50 条)、責務 (第 51 条)、意見 (第 52 条)、記録の保管 (第 53 条)等の細かな規定がされているが、ISOでは設置、構成、運営の規定はなく、倫理委員会と必要な手続き等について整理されて記載されている。

② J-GCPでは1年を超える治験の場合には1年に1回以上の治験の継続可否の審査を要求しているがISOではない。J-GCPとISOでは、審査対象となる資料についてはほぼ同じであるが、倫理委員会の構成メンバー、成立条件の規定がない。しかし、現状の実施状況を考慮すると実質的にはJ-GCPと同等の条件で委員会を設立し、審査を行っていくものと考えられる。

19. 第 54 条 (実施医療機関の要件)

ISOでは、治験責任医師の責務として、実施医療機関の資格要件の確認が規定されており、J-GCPとISOは実質的に同等である。

20. 第 55 条 (実施医療機関の長)

ISOには規定がない。

21. 第 62 条（治験責任医師の要件）・第 63 条（治験分担医師等）

治験責任医師、治験分担医師の要件、責務については、J-GCP と ISO は実質的に同等ではない。ISO では、実施医療機関の長の責務が治験実施責任医師に課せられている。J-GCP の治験責任医師等（治験責任医師＋治験分担医師）と ISO の治験担当医師（investigator）が対応する。

22. 第 70 条～第 75 条（同意説明関係）・

J-GCP では同意取得の行えるのは、治験責任医師及び担当医師であるが、ISO では治験責任医師の指定する者であれば可能となっている。同意説明文書の作成については、J-GCP と ISO は実質的に同等である。

23. 記録の保管及び必須文書（治験に関する文書と記録）

J-GCP と ISO は同等である。しかし、ISO に関しては、具体的な管理期間について言及はしていない。また、ISO での治験に係わる文書（Annex E）又は記録の要件の一つとして、「主な担当者」（Key member）の履歴書等の保管を要求しており、主な担当者とは治験分担医師はもちろんのこと、治験協力者も含まれる。J-GCP では、治験依頼者は治験協力者の履歴書は管理していないが実施医療機関もしくは業務を委託した SMO では、治験協力者の履歴書、教育記録等を管理していることから、実質的には違いはないものと考えられる。

D 考察

J-GCP は、第一章（総則）、第二章（治験の準備に関する基準）、第三章（治験の管理に関する基準）、第四章（治験を行う基準）等で構成され、ほぼ治験のプロセスに沿った規定になっており、第四章の中で治験審査委員会、実施医療機関、及び治験責任医師の役割分担が整理されており、ISO では第一章（適用範囲）、第二章（強制引用規格）、第三章（用語と定義）、第四章（倫理条項）、第五章（治験の計画）、第六章（治験の実施）、第七章（治験の中断・中止・終了）、第八章（治験依頼者の責務）、及び第九章（治験責任医師の責務）から構成されており、倫理条項に焦点を当て、治験の実施過程別、及び治験依頼者の責務と治験責任医師の責務を整理して構成されている。従って、細部にわたっての比較検討は困難であり、今回は J-GCP の条項に沿って、それに対応する ISO の条文とを比較検討した。ISO の今回の改訂で運用面がどのように変更されるかという点はあるが、J-GCP と ISO の文面を考慮すると、J-GCP と ISO は同等の運用実態になると考えられた。

E 結論

ISO 14155:2003 の全面改訂により、ISO/FDIS 14155:2010 での検討結果ではあるが、J-GCP と同等に、治験の過程に沿った規定と責務に関する規定とによる構成となり、更に主要な要素の差異も小さくなり、J-GCP と ISO との整合化は飛躍的に高まり、欧州データを使用する国内申請、国内データを使用する欧州申請に GCP 上の問題はないと考えられた。今後は、全面改訂された ISO 14155:2011 との整合化（例えば、J-GCP の臨床試験への適用推奨等）も睨んだ、J-GCP の更なる改善も必要に思われる。

添付資料4-1: J-GCPとISO/FDIS 14155:2010との比較表

J-GCP		ISO/FDIS 14155:2010		項目別相違点の内容
第一章 総則				
第1条	趣旨	1	適用範囲	ISO: 治験以外の全ての臨床試験にも適用推奨 ヘルシンキ宣言等の倫理原則を遵守して実施することは同一。 ISO 14971:2007を引用。J-GCPには言及なし。
		4.1	一般的事項	
		2	強制引用規格	
第2条	定義	3	用語と定義	ISO: Adverse device effect, Serious adverse device effect, Adverse event, Serious adverse event, Unanticipated serious adverse device effect, Device deficiency, Malfunctionがあるが、J-GCPは有害事象と不具合のみ。 ISO: 臨床試験 (Clinical Trial)や臨床研究 (Clinical Study)は、治験 (Clinical Investigation)と同じ意味で使われる。 ISO: 治験依頼者 (Sponsor)にJ-GCPの「自ら治験を実施しようとする者」にあたるSponsor-Investigatorが含まれる。 ISO: 社会的弱者 (Vulnerable subject) の定義がある。J-GCPにはなし。
第4条	業務手順書等	6	治験の実施	実質的に同一だが、ISOにはISO 13485への言及あり。 J-GCP: 利益相反に関する記述がない。ISO: J-GCPの医学専門家に当たたる者がない。実質的には同一。 実質的に同一。 実質的に同一。
		6.1	一般的事項	
		8	治験依頼者の責任	
		8.1	治験の品質保証と品質管理	
		8.2	治験の計画と実施	
		8.2.1	治験要員の選定	
		8.2.2	文書及び資料の準備	
		8.2.3	治験の実施	
第15条	治験国内管理人			ISOには、J-GCPのような詳細な規定は無い。