

PATIENTS W.A.I.T. INDICATOR

Country	Total number of medicines considered ⁴	Number of medicines "available" % rates in <i>italics</i> when not referring to all 84 "in-scope" medicines		Average time elapsed between date of MA and "accessibility" date
<i>Latest update</i> Belgium March 2010	84	36	43% down	392
Portugal October 2010	60 ➤ Apifarma members: information provided by	33	55%	349

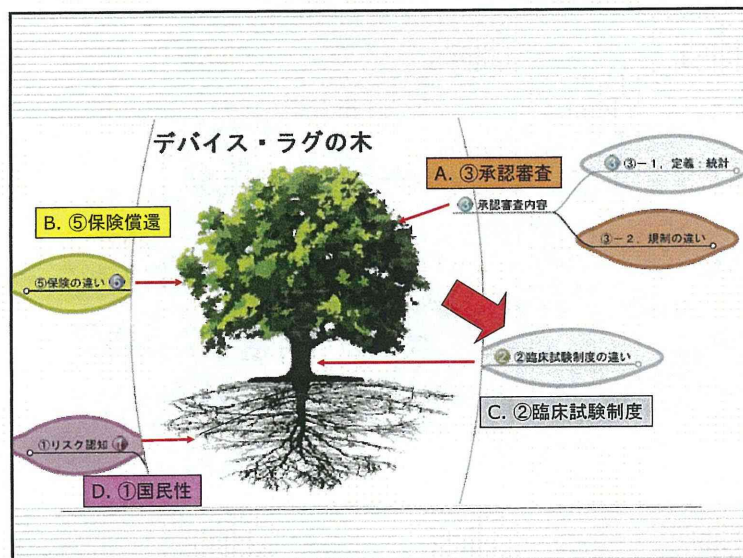
Denmark April 2010	84	66	79% down	126 H - 108 (39) A & A* - 150 (27)
Austria April 2010	84	63	75%	88

何をすべきか

- デバイスラグと言われている中に適応外黙認がないか、品目の洗い出し
- 承認後の保険収載までの期間も比較
- 保険区分で違うか、何回再申請したか
- 償還価格と承認審査期間の連関

- HTA実施国との違い

38



C. ②治験に至る前の臨床試験に係る規制制度比較

COLUMBIA UNIVERSITY MEDICAL CENTER NewYork-Presbyterian

The Clinical Trials Office

HOME ACTIVE TRIALS INVESTIGATOR PATIENT

ADMINISTRATION COMMITTEES RESOURCES MISSION STATEMENT SEARCH CONTACT

Investigator Initiated Research Program

Columbia University Medical Center (CUMC) / New York-Presbyterian Hospital (NYPH) Investigator Initiated Research Program

FDA Regulations all stated requirements. In addition, if the study requires an **IND**, the investigator must also follow a number of other regulations. For example, it will be the **investigator's responsibility to communicate with the FDA** and to provide, among other things, complete information regarding the investigator's protocol, the conduct of the investigator's study, and the experiences of patients exposed to study drug over the entire study course.

The **FDA determines exemption status, i.e., IND or non-IND, after investigator submission of FDA form 1571**. The investigator can use the **FDA Investigational New**

IND document

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

Form Approved OMB No. 0910-0014.
Expiration Date: May 31, 2009
See OMB Statement on Reverse.

INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)
(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)

1. IDENTIFICATION INFORMATION

2. DATE OF SUBMISSION

3. NAME OF SPONSOR

4. INDICATIONS FOR WHICH THE IND IS BEING APPLIED FOR

5. PRELIMINARY CLINICAL DATA

6. PRELIMINARY TOXICOLOGY DATA

7. PRELIMINARY PHARMACOLOGY DATA

8. PRELIMINARY PHARMACOKINETIC DATA

9. PRELIMINARY PHARMACODYNAMIC DATA

10. PRELIMINARY SAFETY DATA

11. PRELIMINARY EFFICACY DATA

12. PRELIMINARY QUALITY CONTROL DATA

13. PRELIMINARY MANUFACTURING INFORMATION

14. PRELIMINARY DISTRIBUTION INFORMATION

15. PRELIMINARY MONITORING PLAN

16. PRELIMINARY RISK MANAGEMENT PLAN

17. PRELIMINARY COMMUNICATION PLAN

18. PRELIMINARY ADVERSE EVENT REPORTING PLAN

19. PRELIMINARY COMPLAINT HANDLING PLAN

20. PRELIMINARY PRODUCT REMOVAL PLAN

21. PRELIMINARY PRODUCT RECALL PLAN

22. PRELIMINARY PRODUCT RETURN PLAN

23. PRELIMINARY PRODUCT DISCONTINUATION PLAN

24. PRELIMINARY PRODUCT REVISION PLAN

25. PRELIMINARY PRODUCT IMPROVEMENT PLAN

26. PRELIMINARY PRODUCT OPTIMIZATION PLAN

27. PRELIMINARY PRODUCT INNOVATION PLAN

28. PRELIMINARY PRODUCT REDESIGN PLAN

29. PRELIMINARY PRODUCT REFORMULATION PLAN

30. PRELIMINARY PRODUCT REEVALUATION PLAN

31. PRELIMINARY PRODUCT REASSESSMENT PLAN

32. PRELIMINARY PRODUCT REAUTHORIZATION PLAN

33. PRELIMINARY PRODUCT REEXAMINATION PLAN

34. PRELIMINARY PRODUCT REINSPECTION PLAN

35. PRELIMINARY PRODUCT REINSPECTION PLAN

36. PRELIMINARY PRODUCT REINSPECTION PLAN

37. PRELIMINARY PRODUCT REINSPECTION PLAN

38. PRELIMINARY PRODUCT REINSPECTION PLAN

39. PRELIMINARY PRODUCT REINSPECTION PLAN

40. PRELIMINARY PRODUCT REINSPECTION PLAN

39

スーパー特区薬事相談会での質問と回答

①承認審査に関する相談等

先端医療開発特区(スーパー特区)を活用した臨床研究の成果(臨床研究報告)を、将来の薬事法による医薬品製造販売承認申請の申請データ(臨床データパッケージ)として活用する方策を考えると、臨床研究計画段階で留意すべき事項、満たすべき最低基準などは考えられるでしょうか? 同じ質問を言い換えれば、臨床研究はGCP適用外ですが、臨床研究に関する倫理指針を遵守して臨床研究を実施した場合、申請データ(臨床データ)として活かすことは可能でしょうか。

「臨床研究に関する指針」及び「ヒト幹細胞指針」には、モニタリングの規定がないなど医薬品の申請資料に必須の要件が設けられておらず、これをもって、ただちに申請資料とすることは困難ですが、研究の結果は貴重なものであり、その後の治験計画の検討や申請資料の評価に当たっての参考となると考えられます。臨床試験の重複をさけるためには、医薬品(医療機器)の臨床試験の実施に関する基準(GCP)に従って研究を行っていただくことが最善であると考えています。

補償制度

日本

日本では治験が原因となって治験参加者に健康被害が生じた場合、製薬企業及び医療機関には、「賠償責任」と「補償責任」が発生する。賠償

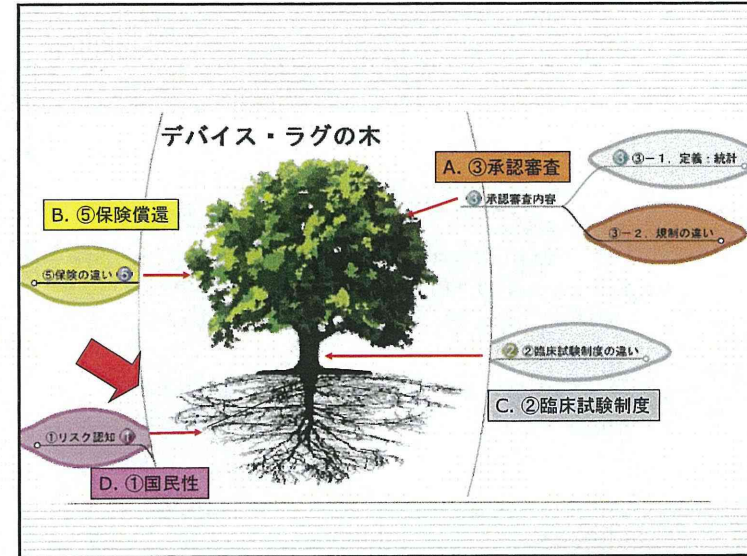
「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害(受託者の業務により生じたものを含む。)の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」

図表 2 諸外国の治験に対する補償制度

	米国	イギリス	フランス
補償制度の有無	×	○	○
概要	米国では、治験に対する補償制度はなく、賠償制度のみである。	イギリスでは、イギリス製薬工業協会 (ABPI) における自主的な救済制度をもつ。ABPI は、後遺症以上の障害に対し給付金を支払う。	フランスでは、被験者保護法を定めており、過失責任ルールを維持するものの、立証責任を依頼者に課し救済している。

何をすべきか

- Fullの治験以外に方法はないか
- 治験以前の試験実施支援策
- 質の担保と被検者保護



D. ①国民性が医療機器開発に与える影響調査

- リスク認知

Hibワクチン

読売 4/19/16

髄膜炎ワクチン 下

承認へ迅速審査が急務

世界の日いbワクチンの導入状況

アメリカの一部がHibワクチンが使える国。予防接種が受けられないのは、日本のほか、アジアの韓国や北朝鮮などしかない。

先進国では日本だけで、日本小児科学会は昨年8月、厚生労働省に早期承認を求め、要望書を提出した。導入が遅れた理由として、国内の髄膜炎の病原体は、海外のワクチンの適用で異なる細菌が複数流行。欧米の一部の医師が予防接種に慎重なことを主張している。

去年、承認の遅延については、薬事省側の審査を指摘する声も強い。新薬の審査担当は、米国では4〜5人いるが、日本では1人だけ。

しかも、現在、独立行政法人の医療開発「過去の病」と、薬品医療機器審議機構が審議中だが、それが遅れた今、審議できないワクチンがいまだに数えない。国内の製薬会社が

このHibワクチンを近衛総理の担当期間中に03年3月、国に申請した。しかし、日本は全く審査がつかない。しかも、昨年まではまだ100%の承認率を維持していた。しかし、今年度は、承認率が下がった。これは、国内の製薬会社が、このHibワクチンを近衛総理の担当期間中に03年3月、国に申請した。しかし、日本は全く審査がつかない。しかも、昨年まではまだ100%の承認率を維持していた。しかし、今年度は、承認率が下がった。

やっと通ったHibワクチンで死亡数例

MT Pro

[2011年3月7日]

死亡例報告で厚労省が肺炎球菌、Hibワクチン接種の一時中止を通告

厚生労働省は3月4日、同2日から4日にかけて小児用肺炎球菌ワクチン(以下、肺炎球菌ワクチン)およびインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンなどを同時接種された小児の死亡例が4例報告されたとして、これらのワクチンの接種を一時見合わせる緊急情報を出した(3月4日付文書)。3月8日に専門家による検討会を開催し、今後の対応を協議する予定だ。現時点ではワクチン接種と死亡との因果関係は明らかではないが、Hibワクチン、肺炎球菌ワクチンの承認以降、小児へのワクチン同時接種を進める動きが国内でも加速(関連記事)していただけに、小児科医、保護者らに動揺が広がった。

小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性の評価結果について

平成23年3月24日
医薬品等安全対策部会安全対策調査会
子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会

1 報告された7例の症例評価について

…
現段階の情報において、いずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられる。

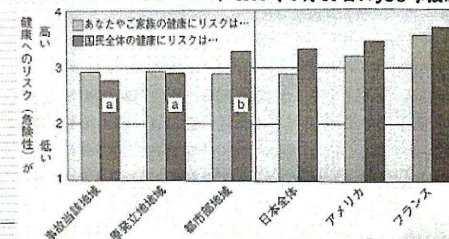
2 諸外国の状況について

…
② 海外での死亡例の報告頻度は、小児用肺炎球菌ワクチンでは概ね対10万接種で0.1~1程度、ヒブワクチンでは概ね対10万接種で0.02~1程度である。
③ 諸外国の死亡報告の死因では、感染症や乳幼児突然死症候群が原因の大半を占めており、いずれもワクチンとの因果関係は明確ではない。国内で今回見られている死亡報告の頻度(両ワクチンとも対10万接種当たり0.1~0.2程度)及びその内容からみて、諸外国で報告されている状況と大きな違いは見られず、国内でのワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくい。

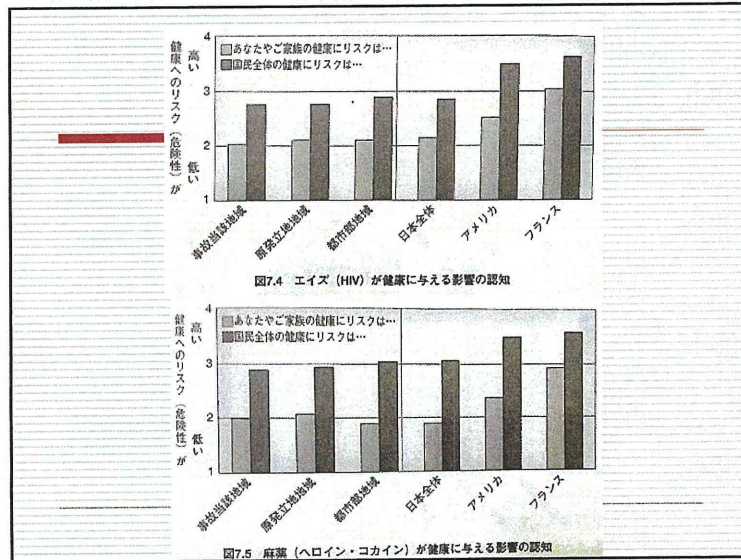
- 日本人は医療に対する安全性に厳しいのか
- 「ゼロリスク」を求めるのか?
- それらが承認の遅れに繋がっているのか?

科学技術に対する態度の日米仏比較調査

この調査研究は、元米、JCO事故とは別に、アメリカとフランスで1992年に実施された2ヶ国比較調査データに日本のデータを加え、日米仏の3ヶ国比較調査とするために計画していたものである。後述するような理論的予測のもとに、翻訳、再翻訳による翻訳の確認作業など、必要な作業がほとんど終わり、実施を目の前にしていたところで、1999年9月30日にJCO事故が起こった。



「JCO事故後の原子力世論」より
図7.2 核廃棄物が健康に与える影響の認知



同調査の医療に関連する項目

日本人全体の健康へのリスク (危険性は…)	ほとんどない	若干ある	ある程度ある	高い	無回答
18 日常生活で受けるラドン被曝	30.8%	21.8%	14.0%	7.0%	26.5%
19 医療用X線	33.3%	39.2%	23.3%	2.8%	1.5%
20 環境の化学汚染	1.1%	15.2%	33.5%	49.5%	0.7%
21 食物中の残留農薬	3.8%	22.9%	42.5%	30.1%	0.7%
22 喫煙	2.2%	23.5%	31.7%	41.7%	0.9%
23 食物中のバクテリア	20.4%	39.2%	22.8%	7.2%	10.5%
24 アルコール飲料	25.4%	44.8%	22.0%	5.7%	2.1%
25 バクテリアを用いた農作物の遺伝子操作	10.1%	28.4%	26.9%	18.3%	16.3%
36 輸血	9.6%	39.6%	30.3%	19.1%	1.3%

Risk trade-off

For example, many Americans sought a sense of control and safety after 9/11 by driving instead of flying. Air arrivals in Las Vegas were down 6.5% and motor vehicle arrivals were up 7.3% at the end of April 2002,...

...that roughly 1,000 more Americans died in road accidents during October–December 2001 than would have been expected based on a comparison between figures from January–August 2000 and January–August 2001...



何をすべきか

- 医療に対する安全性要求の国別比較
- 規制に対する考え方の違い(国/民間)
- Reviewer immunityの影響調査: PMDA 職員アンケート?
- 厚労省の取り組みの喧伝、信頼獲得
- Risk/science communicationの改善

E. ④医療機器市場比較、アジア地域特性調査

医療機器ビジネス

市場規模はまだ小さい
国内の医療機器市場と自動車部品市場



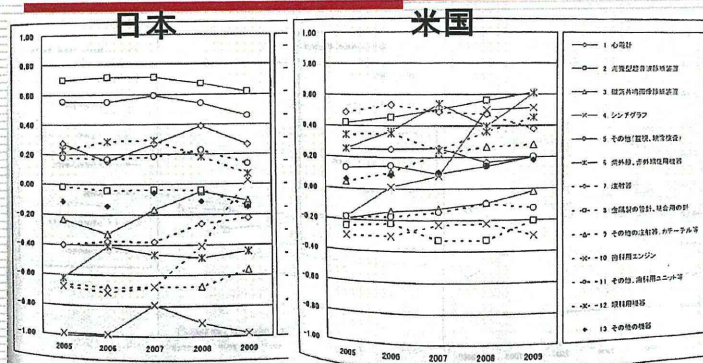
マニ-
は手術用縫合針で国内の70%超、眼科ナイフ付き糸で30%、眼科ナイフで45%というシェアを誇る

アジア26.5%、欧州23.8%、北米7.7%。

中国や新興国での製品需要はますます高まっているといい、今後はアジア市場がさらに伸びると同社を見る。

出所：医療機器は薬事工業生産動向統計年報、自動車部品は自動車部品出荷動向調査
「根本的な解決策ではないが、日本だけでビジネスを展開するという考えは捨てた方がいい」

日米の輸出競争力 貿易特化指数 HS9018



H21年度医療機器調査報告書、世界47カ国の輸出入統計
電子情報技術産業協会

何をすべきか

- 日本の得意分野を加味するとラグは相殺していないか？
- デバイス・リードの統計(320列CT、内視鏡など)
- 診断機器の輸出促進
- 治療機器の輸出

デバイス・ラグ解消に向けた海外規制の実態とその対策に係る調査研究

分担研究課題：臨床試験制度の国際比較

研究分担者 山本 晴子

（国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部 部長）

研究要旨：

デバイス・ラグの原因は多岐にわたるが、今年度の研究では、（１）国内医療機器企業の機器開発に関する環境改善、（２）欧米における医療機器規制に関する調査、の２点について行った。国内企業が医療機器を開発する上で、臨床研究の計画から実施に関するノウハウを有する企業が少ないことが一つの問題であるため、医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）の活動の一環である「臨床研究の手引き」の編纂に協力した。欧米の医療機器規制については、主として文献調査を行い、欧米でも医療機器の規制のあり方について議論が生じている実態を把握した。今後の医療機器開発を促進するためには、国内の開発環境の改善と国際協調を踏まえた合理的規制の実施が不可欠と考える。

A.研究目的

医療機器の承認における国内外の「デバイス・ラグ」は、近年「ドラッグ・ラグ」にも増して深刻な問題となっている。デバイス・ラグ解消の方法を考えると、医薬品産業と医療機器産業の産業構造や開発環境の違い、日米欧における医療機器規制のあり方や思想の違いを認識することは不可欠である。今年度は、（１）国内医療機器産業の機器開発に関する環境の把握とその改善策の提示、（２）欧米における医療機器の規制の現状調査を行うこととした。

B.研究方法

（１）国内医療機器企業の機器開発に関する環境改善

医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）第４期の戦略会議の活動に参加し「未承認医療機器を用いた臨床研究の手引き」の編纂に協力した。

（２）欧米における医療機器規制に関する調査

欧米において、昨今医療機器の不具合や規制違反等が明らかになったことから、アカデミアから医療機器規制に関する批判や考察が表明されている。それらの内容を文献を用いて精査した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とするものではないため、

該当しない。

C.研究結果

（１）国内医療機器企業の機器開発に関する環境改善

医療機器企業から医療機関への未承認医療機器の臨床研究目的での提供については、薬事法上の取扱いが必ずしも明確ではなかった。厚生労働省が2010年3月31日に医薬食品局長通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について（薬食発0331第7号）」（以下「未承認医療機器提供に関する通知（H22 薬食発0331第7号）」という。）、及び2011年3月31日に薬食監麻発0331第7号「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集（Q&A）について」（以下「未承認医療機器提供に関するQ&A（H23 薬食監麻発0331第7号）」という。）を発出し、未承認機器を用いた臨床試験の実施可能性が広がったことを受け、第４期医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）の戦略会議Ⅲ「未承認医療機器による臨床研究」において「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」が作成された。この「手引き」は、主として未承認医療機器を臨床研究における使用のために研究実施医療機関に当該機器を提供する企業を対象としており「現行の倫理指針等の規定に準拠しつつ、未承認医療機器を用いた臨床研究を適切に実施するための手続きを示したもの」である。内容は、

医療機器の認証・承認に関する概論と、実際の臨床研究への機器提供の各段階についての各論に分かれている。特に、各論の部分は、総論で示された研究の各段階に関する内容が具体的かつ詳細に記載されている。本手引きは、臨床研究の知識を有さない医療機器企業や医療機関の研究者が、未承認医療機器を用いた臨床研究を計画、実施するための実践的テキストとなると考えている。

なお、本「手引き」は、日本医療機器産業連合会のウェブサイトから入手可能である。

(<http://www.jfmda.gr.jp/metis/guidebook/index.html>)

(2) 欧米における医療機器規制に関する調査
“Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform Report of a policy conference of the European Society of Cardiology” (European Heart J, advance access published May 14, 2011)

欧州の心臓内科医らが欧州域内の医療機器規制の現状についての問題点を指摘し、改革案を提言したレポート。欧州での医療機器上市までの枠組みの現状と改善案が示されている。彼らは過去に起きた循環器領域の医療機器における failure についても触れた上で、以下の12項目の recommendation を挙げている。

- 1) There should be a single, coordinated European system to oversee the evaluation and approval of medical devices
- 2) The NBs should be reorganized as an integrated structure
- 3) The classification of each type of device should be based on a detailed evaluation of risks
- 4) Product standards should be developed for each category of medical device in class II and class III
- 5) Expert professional advice is required
- 6) Adequate transparency is essential
- 7) The concept of conditional approval of a medical device, pending further clinical evaluation, should be developed
- 8) Outcome studies after device implantation should be undertaken as a partnership between physicians, companies, and regulators
- 9) Limits to iterative changes should be defined
- 10) Regulatory systems should retain flexibility for special circumstances
- 11) Manufacturers should be responsible for the clinical evaluation of all class II and class III devices

12) Physicians should understand and engage with the regulatory systems for medical devices

一方、米国内では医療機器の承認が欧州に比べて時間がかかることが以前から指摘されており、さらに米国 FDA の委託を受け、2011年7月に Institute of Medicine: IOM) は、510(k)による認証システムが「医療機器の安全性および有効性を合理的に保証」するものではないと報告した(“Medical Devices and the Public’s Health: The FDA 510(k) Clearance Process at 35 Years”)。

これらの調査から、医薬品の臨床開発および承認審査のプロセスとは異なり、医療機器の臨床開発および承認(認証)システムは日米欧である程度ハーモナイズしてはいるものの、特に承認(認証)審査のプロセスについては各極の隔たりは大きく、いずれの極においても、現状のプロセスについて一長一短があり、どの極のプロセスが優れているとは一概に言えない状況であることがわかった。

D.健康危険情報

なし

E.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

F.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

デバイス・ラグ解消に向けた海外規制の実態とその対策に係る調査研究
分担研究課題：日英間のワクチンギャップに関する検討

研究分担者 池田 正行
（長崎大学 医歯薬学総合研究科 創薬科学 教授）

研究要旨：

【背景】

医療機器の承認審査・市販後規制の内外差には、規制当局だけではなく、医療者や一般市民を含むユーザー側の要素も大きく関与していると考えられる。

【目的】

医薬品・医療機器の規制の内外差を検討する。

【方法】

特に一般市民に対する安全性面の配慮が重要視される品目としてワクチンに注目し、その承認状況及び接種率を評価指標として、国民皆保険制度が共通する日英間で比較検討した。

【結果】

2012 年 4 月現在、英国国民保健サービスでカバーされている 20 品目の中で、日本で承認されているのは 4 品目だった。日本で未承認の 16 品目のうち、11 品目が混合ワクチンであり、他の 5 品目の内訳は髄膜炎菌ワクチン 3 品目、肺炎球菌ワクチン 2 品目だった。ジフテリア・破傷風、百日咳の三種混合、ポリオに関しては、日英間で接種率の差異は認められなかったが、麻疹、風疹については日本がともに 94% だったのに対し、英国ではともに 85% と、明らかに英国で接種率が低かった。

承認品目数で見ると日英間には大きな差がある。本研究は横断研究であるため、日英間における承認品目の差の原因について確定することはできないが、規制当局側の因子ばかりでなく、医療者や一般市民を含むユーザー側の因子も関与していると思われる。英国における麻疹、風疹の接種率が日本よりも低かった原因として、MMR ワクチンが自閉症や炎症性腸疾患の原因であるとの誤解が英国一般市民の間にいまだに根強い可能性が示唆された。

承認の遅れは、規制側因子だけによるものではない。デバイスラグ解消のためには、医療機器に対する一般市民のリテラシー向上も不可欠である。

A.研究目的

医薬品や医療機器の承認審査・市販後規制の内外差には、規制当局だけではなく、当該地域や国の保健制度や、医療者や一般市民を含むユーザー側の要素も大きく関与していると考えられるが[1] [2] [3]、デバイス・ラグの生じる原因を考えるにあたって、一般市民の認識が規制に与える影響に着目した研究は無い。

今年度は、一般市民の認識が規制に対して与える影響を研究するために、安全性面での特段の配慮が必要な品目としてワクチンに注目し、その規制の内外差（いわゆるワクチンギャップ [3]）を検討した。

B.研究方法

1. 比較対象国：国民皆保険制度を持ち、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）で承認審査制度の国際調和も行われている英国とした。

2. 対象品目：英国国民保険制度（NHS:National Health Service）で定期接種とされているワクチン 20 品目

3. 調査項目

1) 承認情報：日英両国における各品目の一般名、商品名、効能効果、申請年月日、承認

年月日

2) 予防接種プログラム：公費によるカバーの有無、推奨度（定期/任意接種の別）、接種率

4. 対象資料：下記の URL から閲覧可能な公開文書

日本の承認情報

PMDA

http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html

JAPIC

http://www.shinsahoukokusho.jp/dar_us/dar/search/usDarSearch.jsp

日本の予防接種プログラム

国立感染症研究所感染症情報センター 予防接種のページ

<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/vaccine-j.html>

英国・欧州の承認情報

The Electronic Medicines Compendium

<http://www.medicines.org.uk/emc/>

European public assessment reports.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

英国の予防接種プログラム

Immunisation. NHS information centre

<http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/health-and-lifestyles/immunisation>

（倫理面への配慮）

本研究は、個人情報を含まない公開文書を用いた横断的研究であり、ヒトあるいはヒト試料を対象とした研究ではない。

C.研究結果（表 1、表 2）

2012 年 5 月現在、英国 NHS でカバーされている 20 品目の中で、日本で承認されているのはわずか 4 品目だった。いずれの品目でも日本の方が承認が遅れ、審査もより長くかかっていた。4 品目の内訳と、承認の遅れ/審査の遅れ（カッコ内）は以下のようなようだった。ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン (173 ヶ月/不明)、ヒトパピローマウイルス(HPV) 2 価ワクチン (25 ヶ月/7 ヶ月)、同 4 価ワクチン (57 ヶ月/2 ヶ月)、肺炎球菌 7 価ワクチン (104 ヶ月/9 ヶ月)。

日本で未承認の 16 品目のうち、11 品目が混合ワクチンであり、その内訳は、1) ジフテリア

ア・破傷風・百日咳の 3 種混合にポリオや Hib を加えた 4 種あるいは 5 種混合、2) A 型・B 型肝炎混合、3) MMR の 3 類型に分かれた。日本で未承認の他の 5 品目の内訳は、発症率が英国に比べて極めて低いいため日本では定期接種となっていない髄膜炎菌ワクチン 3 品目、すでに 7 価ワクチンが承認されている肺炎球菌ワクチン 2 品目だった。（表 1）

予防接種プログラムについては、日英間で大きな差異があり、日本で任意接種となっている Hib、肺炎球菌、ムンプス、HPV の各ワクチンは、英国では全て定期接種となっていた。接種率に関しては、ジフテリア・破傷風、百日咳の三種混合、ポリオに関しては、日英間で特記すべき差異は認められなかったが、麻疹、風疹については日本がともに 94% だったのに対し、英国ではともに 85% と、明らかに英国で低かった。（表 2）

英国で承認され、NHS で定期接種とされている 20 品目のうち、日本では 16 品目が未承認だったが、以下のように、その理由は必ずしも承認審査の規制要件ではない。

4 種・5 種といった混合ワクチンは、日本の診療では一般的でない。また、日本では、A 型・B 型肝炎ワクチンの定期接種化は公衆衛生上の優先課題とはなっていない。さらに、髄膜炎菌ワクチンが承認されていないのは、髄膜炎菌性髄膜炎の発生率が英国に比べて日本ではるかに低いためである[4]。肺炎球菌ワクチンについては、10 価および 13 価の 2 品目が未承認だが、7 価ワクチンは 2009 年 10 月に承認済みである。

一方、日本で既承認 4 品目のうち、審査の遅れが判明している 3 品目のいずれにおいても、承認の遅れは審査の遅れをはるかに上回るため、日本における承認の遅れは、審査の遅れよりも、開発着手の遅れによるところが大であると考えられる。

今回の検討は公開文書に基づく横断的な研究であるため、この開発着手の遅れがどのような原因で生じているかは、断定的に結論はできないものの、規制側とくに承認審査だけでは承認の遅れを説明できないことが明らかとなった。

ワクチンは、短期的に目に見える有効性を示す他の医薬品や医療機器と異なり、特に一般市民の間で、有効性よりも安全性の問題が強く意識されがちである[1]。日本で 1990 年前後に大きく取り上げられた MMR による無菌性髄膜炎の問題[3]に見られるように、一般市民側の認識は、ワクチンギャップに大きな影響を与えていると考えられる。

英国では MMR が公費負担で定期接種されているにもかかわらず、麻疹、風疹の接種率が日本よりも明らかに低かった事実は、この点で注目に値する。低接種率の原因として、英国での社会事情、一般市民感情が考えられるからである[5]。すなわち、かつて MMR ワクチンにより、自閉症や炎症性腸疾患が生じるとの報告がなされ、結局は否定されたものの、MMR ワクチンに対する不信感が、英国、特に都市部の住民の間にいまだに根強く残っている可能性が示唆されている[5]。

ワクチンギャップの原因は規制だけではない。社会保険・公費負担制度、地域医療事情、疾患疫学など、様々な経済的、医学的、社会的事情が関与していると考えられる。中でも、実際にワクチンを受ける一般市民の認識は、規制に大きな影響を及ぼす。ワクチンギャップと同様、デバイスラグについても複合要因を考えるのならば、ラグ解消のためには、医療機器に対する一般市民のリテラシー向上を図る必要がある。

D.健康危険情報

なし

E.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

F.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

参考文献

- [1] Wilson CB, Marcuse EK. Vaccine safety--vaccine benefits: science and the public's perception. *Nature Reviews Immunology* 2001;1:160-5.
- [2] EFPIA Japan position paper. The Vaccine Gap. <http://www.efpia.eu/Content/Default.asp?PageID=559&DocID=3775>

- [3] 田中政宏. 予防接種：公衆衛生事業としての意義とわが国の課題. *医療経済研究* 2010;22:5-29.
- [4] 髄膜炎菌性髄膜炎 1999～2004. 病原微生物検出情報 (IASR) 2005;26:33-34.
- [5] Wright JA, Polack C. Understanding variation in measles-mumps-rubella immunization coverage--a population-based study. *European Journal of Public Health* 2006;16:137-42.

表1 英国国民保険制度でカバーされている20品目のワクチンの日英両国における承認情報^a.

一般名	商品名	申請時期		承認時期		承認の遅れ ^{b,c}	審査期間 ^{b,d}	
		(日本)	日本	日本	英国		日本	英国
ジフテリア, 破傷風 ポリオ	Revaxis	未承認	未承認	未承認	Jun-03			
ジフテリア, 破傷風, 百日咳 ポリオ	Repevax	未承認	未承認	未承認	Nov-01			
ジフテリア, 破傷風, 百日咳 ポリオ	Infanrix-IPV	未承認	未承認	未承認	Aug-06			
ジフテリア, 破傷風, 百日咳, ポリオ Hib	Infanrix-IPV+Hib	未承認	未承認	未承認	Jan-05			
ジフテリア, 破傷風, 百日咳, ポリオ Hib	Pediacel	未承認	未承認	未承認	Oct-02			
Hib	ActHIB	Mar-03	Jan-07	未承認	Aug-92	173	46	
Hib 髄膜炎菌 group C conjugate	Menitorix	未承認	未承認	未承認	Dec-05			
A型+B型肝炎	Ambirix	未承認	未承認	未承認	Aug-02			15
A型+B型肝炎	Twinrix Adult	未承認	未承認	未承認	Sep-96			14
A型+B型肝炎	Twinrix Paediatric	未承認	未承認	未承認	Feb-97			10
ヒトパピローマウイルス2価	Cervarix	Sep-07	Oct-09	未承認	Sep-07	25	25	18
ヒトパピローマウイルス4価	Gardasil	Jul-10	Jul-11	未承認	Sep-06	57	11	9
MMR (麻疹, ムンプス 風疹)	MMRvaxpro	未承認	未承認	未承認	May-06			23
MMR (麻疹, ムンプス 風疹)	Priorix	未承認	未承認	未承認	Dec-97			
髄膜炎菌 group C conjugate	Meningitec	未承認	未承認	未承認	Sep-07			
髄膜炎菌 group C conjugate	Menjugate	未承認	未承認	未承認	Mar-10			
髄膜炎菌 group A, C, W135 and Y conjugate	Menveo	未承認	未承認	未承認	Mar-10			16
肺炎球菌 7価	Prevenar	Sep-07	Oct-09	未承認	Feb-01	104	25	16
肺炎球菌 10価	Synflorix	未承認	未承認	未承認	Mar-09			14
肺炎球菌 13価	Prevenar13	未承認	未承認	未承認	Dec-09			12

Hib: *Haemophilus influenzae* type b

^a 2012年4月現在

^b 月数で表した。

^c 承認の遅れは、日英の承認日の差分から算定した。

^d 審査に要した時間は、申請日と承認日の差分から算定した。

表2 日英間の予防接種プログラムと接種率の差異。

	日本		英国	
	定期/任意	接種率 (%)	定期/任意	接種率 (%)
ジフテリア, 破傷風, 百日咳 ^a	定期	98	定期	93
ポリオ ^a	定期 ^c	99	定期 ^d	93
Hib <i>Haemophilus influenzae</i> type b ^a	任意	データ無し	定期	93
肺炎球菌 ^a	任意	データ無し	定期	91
髄膜炎菌 ^a	未承認	未承認	定期	91
麻疹 ^b	定期 ^e	94	定期 ^f	85
風疹 ^b	定期 ^e	94	定期 ^f	85
ムンプス ^b	任意	データ無し	定期 ^f	85
ヒトパピローマウイルス	任意	データ無し	定期 ^g	87

^a 2008-9年における1歳児での接種率

^b 2008-9年における2歳児での接種率

^c 生ワクチン

^d 不活化ワクチン (ジフテリア・破傷風・百日咳の三種混合ワクチンとともに接種)

^e MR ワクチンとして

^f MMR ワクチンとして

^g 12-13歳女児での接種率

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. 川上浩司、中里適、北川雄光、清水公治、田上和夫、戸高浩司、松田公志、山本晴子、新井茂鉄、大庭和夫、上崎勇一、伴隆一、丸岡英二、渡辺一博：未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き。医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）日本医療機器産業連合会。2011; 1-32.
2. 角栄里子、村山敏典、石塚良子、北風政史、山本晴子、中川雅生、川島弓枝、東海秀吉、松野桂子、横出正之：臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査。臨床薬理。2011; 42 (1): 27-31.
3. 山本晴子、峰松一夫：神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性：米国の cooperative group の仕組みより。臨床神経学。2011; 51(8): 612-616.
4. 山本晴子：本邦未承認薬の早期導入の可能性とその問題点。日本血栓止血学会誌。2010; 21(4): 385-390.
5. 久住一郎、池田正行、小山 司。向精神薬適応拡大の現況と今後の課題。臨床精神薬理。2010; 13(2): 283-288.

雑誌

6. Shimazawa R, Ikeda M. Medical management of the acute radiation syndrome. Ann Intern Med. 2011; 155(2): 135.
7. Shimazawa R, Ikeda M. Development of drugs against chemical, biological, radiological, or nuclear agents. Lancet. 2011; 378(9790): 486.
8. Shimazawa R, Ikeda M. Delays in neurological drug development in Japan. Intern Med. 2011; 50(15): 1565-1568.
9. Shimazawa R, Ikeda M. Japan lags behind the UK in neurological drug approvals. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71(3): 473-475.

未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き (第1版)

2011年(平成23年) 12月

医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)
日本医療機器産業連合会

目 次

1. はじめに	1
1.1 背景	1
1.2 目的	1
1.3 対象	2
2. 医療機器と臨床研究	3
2.1 医療機器のクラス分類	3
2.2 治験制度と臨床研究	5
2.3 医療機器の臨床研究	7
2.4 未承認医療機器の臨床研究の手順	10
3. 未承認医療機器の臨床研究	11
3.1 計画と準備	11
(1) 事前の確認	11
① 臨床研究機関の要件	11
② 研究者等の資格要件の確認	11
③ 臨床研究の正当性	11
④ 未承認医療機器の入手(手配)の合法性の確認	12
⑤ 利益相反に関する確認	12
⑥ 社会的弱者への配慮	12
⑦ 倫理審査委員会等の承認	12
(2) 計画の立案	13
① 臨床研究実施計画書(プロトコル)	13
② 説明文書・同意文書	17
③ 症例報告書様式(CRF: Case Report Form/ケースカード/調査票)	18
④ 臨床研究機器に関する説明書	18
⑤ 臨床研究機器の操作トレーニング実施計画	21
⑥ チェックリストの作成	21
(3) 契約書の作成	21
① 研究契約	21
② 医療機器提供・メンテナンス契約	23
③ 機密保持・知的財産・補償・費用等に関わる契約	23
(4) 審査・承認	24
① 利益相反委員会	24

② 倫理審査委員会	24
③ 臨床研究機関	24
3.2 実施	25
(1) 臨床研究の登録	25
① データベースへの本登録手続き	25
(2) 臨床研究機器の管理	26
① 受領・回収・廃棄	26
② 臨床研究機器提供者の役割	26
③ 品質の確保	27
(3) 被験者の保護	27
① 個人情報管理	27
② インフォームド・コンセント	27
③ 補償	27
(4) 臨床研究の実施	27
① データの記録・保管	27
② 有害事象の記録・報告	27
③ 継続審査(年1回)	28
④ 試料の管理	28
⑤ 臨床研究の変更	28
3.3 中断・中止・終了	29
(1) 臨床研究の中断・中止・終了	29
(2) 臨床研究の中断・中止の場合の連携	29
(3) 臨床研究の中断・中止・終了の手続き	29
① 倫理審査委員会への報告	29
② 被験者への対応	29
③ 試料、記録の保管、管理	29
④ 臨床研究機器の取扱い	30
(4) 研究報告	30
① 研究報告書	30
② 臨床研究機器を提供した企業への報告	30
③ 研究結果の公表	30
4. おわりに	31
第4期 METIS 戦略会議「未承認医療機器による臨床研究」 委員名簿	32

1. はじめに

1.1 背景

臨床研究は、「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上（「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」）」（以下、「倫理指針」という。）を目的として、医療機関の主体的研究行為として実施される。臨床研究は多くの成果を生み出し、様々な医療機器の絶え間ない改良・改善を実現し、新しい治療・診断法を広く社会に還元してきている。

第 3 期医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)^(脚注1)の第 4 回医療テクノロジー推進会議(2009 年 3 月 17 日)「医療機器の臨床研究の基盤整備に向けて」の中で、医療機器の臨床研究に関する幾つかの課題が報告された。同報告は、「新たな治験活性化 5 ヶ年計画」等で治験実施の基盤整備は進んできているが、医療機器の臨床研究については実施基準が明確ではなく、倫理審査の申請書等の作成手順等のシステム化が遅れていることを指摘し、医療機関が実施する「医療機器の臨床研究」の手続き、並びに、医療機関・企業等の役割分担と企業の支援のあり方を明確化することを課題として挙げている。

これまで、未承認医療機器の臨床研究への提供が薬事法違反になるかどうかの基準が明確ではなかったため、医療機器産業界は未承認医療機器の提供に関しては慎重であった。一方、厚生労働省は 2010 年 3 月 31 日に医薬食品局長通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について(薬食発 0331 第 7 号)」(以下「未承認医療機器提供に関する通知(H22 薬食発 0331 第 7 号)」という。)、及び 2011 年 3 月 31 日に薬食監麻発 0331 第 7 号「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集(Q&A)について(以下「未承認医療機器提供に関する Q&A(H23 薬食監麻発 0331 第 7 号)」という。)を発出し、未承認医療機器の提供等に係る薬事法適用の基本的な考え方を示した。これらの通知により、未承認医療機器を用いた臨床研究の実施要件が明確になりつつある。

これらの産学官の動きを受けて、第 4 期 METIS の戦略会議Ⅲ「未承認医療機器による臨床研究」では、「倫理指針」、及び上記の2つの通知に準拠した「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」(以下「本手引き」という。)の策定を進めてきた。

1.2 目的

本手引きは、医療機関の研究者等が主体的に未承認医療機器を用いた臨床研究を実施するにあたって、現行の法令、通知、指針等に準拠した実施手順を明確にするための支援ツールを提供し、医療機器を用いた臨床研究の活性化に寄与することを目的とする。

また、本手引きは現行の倫理指針等に定められた規定に準拠しつつ、未承認医療機器を用いた臨床研究を適切に実施するための手続きを示したもので、倫理指針等の解説・説明や、臨床研究に関する自主規制等について示したものではない。

1.3 対象

本手引きは「倫理指針」並びに「未承認医療機器提供に関する通知(H22 薬食発 0331 第7号)」が対象とする未承認医療機器の臨床研究を対象にする。薬事法に則った承認申請を目的とした治験は対象としない。

また、本手引きは、主として医療機器の製造あるいは製造販売を行っている企業が臨床研究実施機関に未承認医療機器を提供することを想定して書かれたものである。

(脚注1) 医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)

医療機器産業連合会(医機連)に事務局を置く産学連携のコンソーシアム(関連省庁、独立行政法人がオブザーバー参加)。医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び、個別プロジェクトの形成をはかるための戦略運営委員会として活動している。2001年3月に第1期がスタートし、2009年10月から2012年3月まで第4期METISが活動中(<http://www.jfmda.gr.jp/metis/index.html>)。

医療機器産業連合会(医機連)は、医療機器、器材や用品等の開発、生産、流通に関わる団体等によって構成される業界団体で、医療機器産業界の総意を形成し、これを社会に発信すると共に、産業界内部に対してもあるべき方向を示す役割を負う。1984年2月に設立され、現在20団体(傘下企業約4,900社)で構成される(<http://www.jfmda.gr.jp/>)。

2. 医療機器と臨床研究

2.1 医療機器のクラス分類

薬事法等で定義されている医療機器^(脚注 2)は、開腹手術に用いられるハサミ、メス等の鋼製小物、在宅用医療機器、心電計、脳波計などの生体情報の検査装置、X線、CT、MRI、超音波、内視鏡などの画像診断装置から、リニアックなどの放射線治療装置、ペースメーカーなどの体内埋込機器、補助人工心臓に至るまで、医薬品とは異なり多種多様な形態で存在する。また、これらは改良・改善を繰り返すことで性能が大きく向上してきた。

この多様性のため、既存の医療機器は、その機器の人体等に及ぼす危険度に応じて、表1に示すクラス分類が行われている。不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるクラスIから、人体への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるクラスIVまであり、薬事法は、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために、これらに対して種々の規制を設けている。

特に、直接又は間接に人若しくは動物に適用する医療機器の設計においては、物理的、化学的、生物学的、電気的安全性等が要求される。このため、医用電気機器に対する基本的要求事項としての国際規格(IEC60601-1)、生物学的安全性の規格(ISO10993-1)などが制定され、各国で国内規格として取り入れられている。さらに、医用電気機器は、電磁両立性に関する規格(IEC60601-1-2)により、妨害電磁波に対する耐性或電磁波放射ノイズが規制されており、日本、EU等で医療機器の承認を得るにあたっては、同規格に適合することが要求される。

(脚注2) 日本、EU、アメリカ合衆国、カナダ、オーストラリアによって構成されている医療機器規制国際整合化会議(Global Harmonization Task Force, 1993年発足)は、医療機器を「あらゆる計器・機械類、体外診断薬、物質、ソフトウェア、材料やそれに類するもので、人体への使用を意図し、その使用目的が、疾病や負傷の診断、予防、監視、治療、緩和等、解剖学又は生物学的な検査等、生命の維持や支援、医療機器の殺菌、受胎の調整等に用いられるもの」と定義している。また、2002年改正の薬事法第2条第4項は、「この法律で「医療機器」とは人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等であつて、政令で定めるものをいう」とし、政令(薬事法施行令)で類別を定めている。

表1 医療機器のクラス分類

クラス分類			製造販売		販売業・賃貸業	例	
			業許可	承認等			
一般医療機器	クラス I	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの	必要	不要 (要届出/ 自己認証)	規制なし (一部要許可)	体外診断用機器・鋼製小物・歯科技工用用品・救急絆創膏	
管理医療機器	クラス II	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの		要認証 (一部要承認)	要届出 (一部要許可)	画像診断装置・心電計・血圧計・家庭用電気マッサージ器	
高度管理医療機器	クラス III	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの		要承認	要許可	要許可	放射線治療装置・透析器・人工骨
	クラス IV	患者への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるもの					埋込型心臓ペースメーカ・心臓弁・冠静脈ステント

クラス I は製造販売の「届出」を行うことで商品として販売することができる。また、クラス II で適合性認証基準がある品目については、第三者の民間登録認証機関による「認証」となるが、クラス II の一部、クラス III、クラス IV は薬事法に基づく「承認」が必要となる。このため、製造販売の「承認」、「認証」、又は「届出」が行われていない医療機器は全て「未承認医療機器」^(脚注 3)となる。また、承認等が得られた医療機器であっても、承認範囲外の目的で使用される場合(オフラベルユース)や形状・仕様等を変更した場合は未承認医療機器となり、これらは薬事法の規制によりその製造販売が厳しく制限されている。

クラス分類とは別に、保守管理に特別の技術が必要とされる医療機器は「特定保守管理医療機器」、
「特定保守管理医療機器」の中で、設置に特別の技術等が必要とされる医療機器は「設置管理医療機器」として告知され、適正な管理が行われなければ疾病の診断、治療又は予防に重大な影響を与えるおそれがあるものとされている。

(脚注 3) 「未承認医療機器」は薬事法第 14 条第 1 項の承認を受けていない医療機器を指す。薬事法第 14 条第 9 項(薬事法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む)の承認された事項の一部の変更承認を受けていないもの、薬事法第 14 条の 9 の製造販売の届出をしていないもの、薬事法第 19 条の 2 第 1 項の外国において製造される医療機器の製造販売の承認を受けていないもの、薬事法第 23 条の 2 第 1 項の製造販売の認証を受けていないもの、薬事法第 23 条の 2 第 4 項の認証された事項の一部の変更認証を受けていないものを含む。