



Working Group 4
日米の申請データ信頼性調査に
関する比較検討（参考和訳）

Japan-US HBD East 2011 Think Tank Meeting
The Tokyo University, Japan
March 16, 2011



Chie Iwaishi
(US Industry Rep.)



Kazuo Tomida
(Japan Industry Rep.)



1



1-1 取り組むべき課題

- ◆ 申請データの信頼性評価プロセスは、日米の規制対応プロセスの収斂に向けて取り組むべき価値のある領域として認識されてきた。
- ◆ 申請データの信頼性に対して要求されるレベルは日米で本質的に同等であるが、評価方法の相違が相互の負担を大きくしたり、承認取得時期を不透明にしているとの仮定に基づいて課題を設定している。

2



1-2 概念実証研究の目的

- ✦ GCP、GLP、QMS監査、データ信頼性評価およびBIMO (Bioresearch Monitoring) 監査のプロセスを比較評価し、関連するプロセスの全体像を明らかにする。
- ✦ 長期的には、日米における医療機器の早期または同時承認の実現に向けて取り組むべき具体的な活動を明確にしていく。

3



2-1. 本研究の対象範囲

- 米国における医療機器クラス分類と適用される規制要件-

		クラスI	クラスII	クラス III	比較対象
医療機器の種類	新医療機器	510(k) (De-Novo)	510(k) (De-Novo)	PMA	
	確定医療機器のある医療機器	510(k) (大部分は免除)	510(k)	N/A	
	医療機器の改造	Special 510(k) (大部分は免除)	Special 510(k)	N/A	

- ✦ 本研究では、PMAを必要とするクラスIII (新医療機器) を米国側の比較検討対照とする。

4

2-2.本研究の対象範囲

-日本における医療機器クラス分類と適用される規制要件-

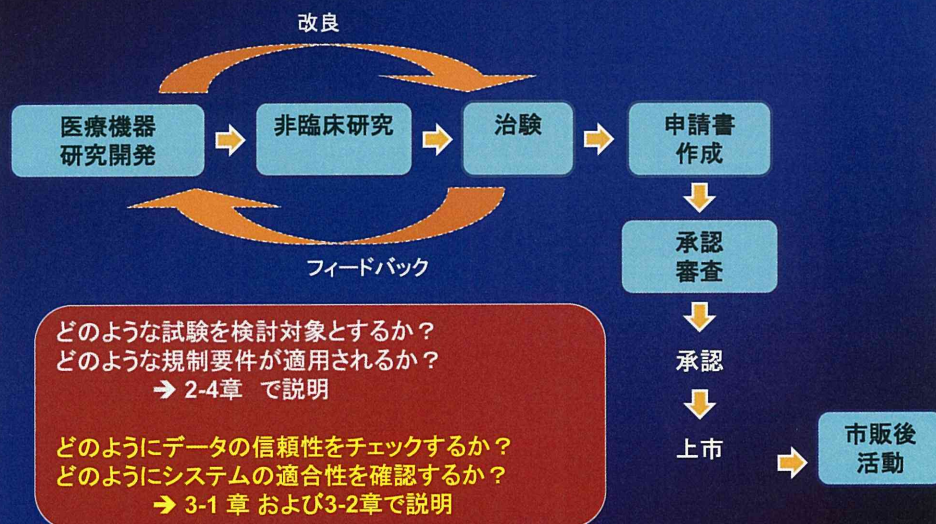
		クラス I	クラスII	クラスIII	クラス IV	比較対象
医療機器の種類	新医療機器	承認審査	承認審査	承認審査	承認審査	
	改良医療機器 (臨床データあり)	承認不要	同上	同上	同上	
	改良医療機器 (臨床データなし)	同上	同上	同上	同上	
	後発医療機器 (承認基準なし)	同上	同上	同上	同上	
	後発医療機器 (承認基準あり)	同上	同上 第三者認証 (指定管理医療機器)	同上	同上	

本研究では、承認を必要とするクラスIV (新医療機器) を日本側の比較検討対照とする。

5

2-3.本研究の対象範囲

-医療機器の開発ステージ区分-



6



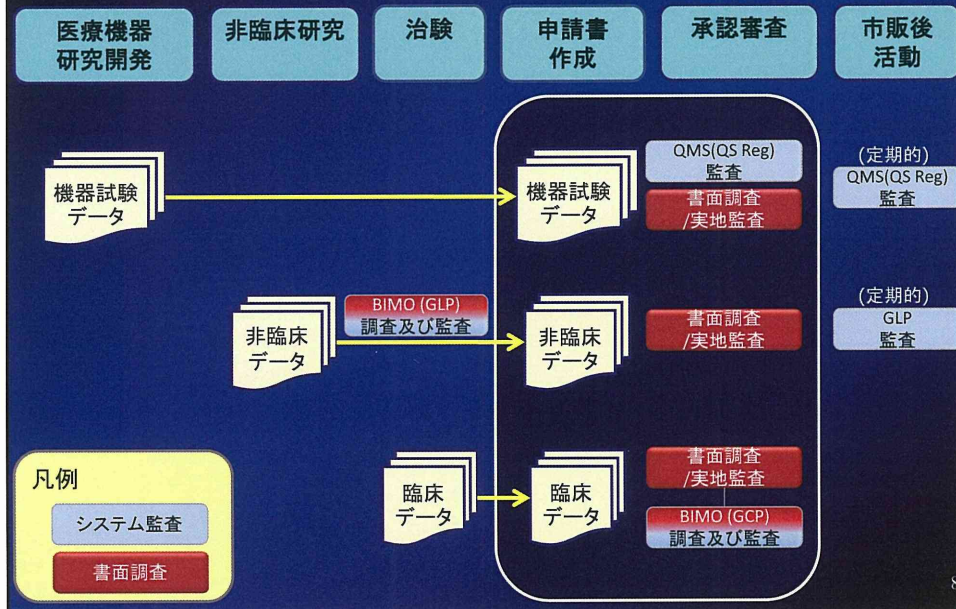
2-4.本研究の対象範囲

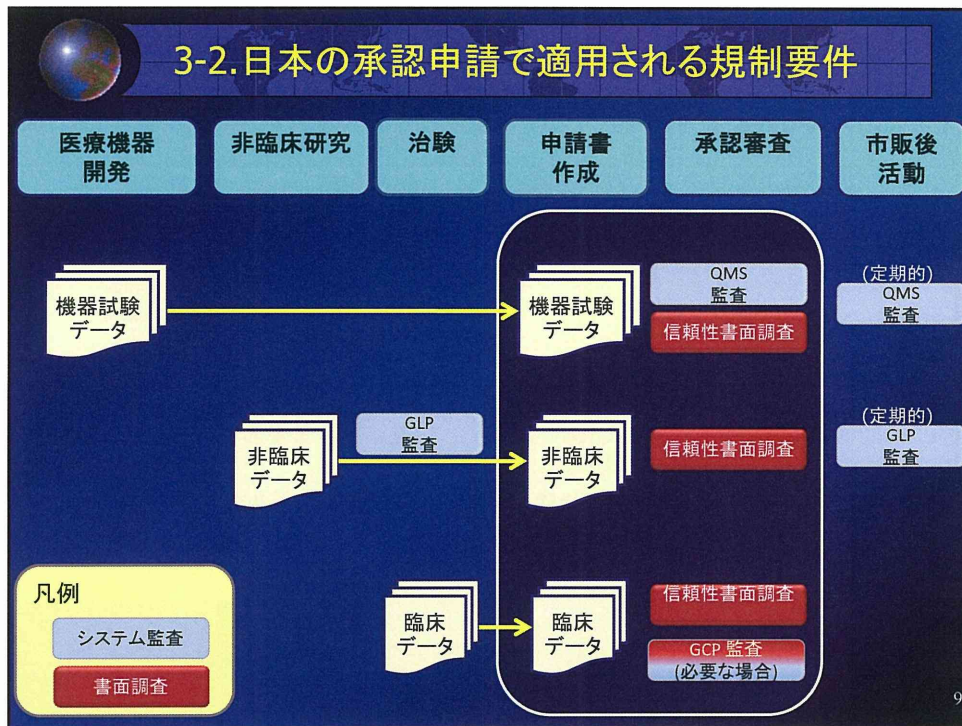
- 試験区分と適用される規制要件 -

開発ステージ	試験区分	米国における規制要件	日本における規制要件
医療機器研究開発	-物理的、化学的試験 -型式試験	設計管理 (IDE対象機器) [21CFR820C]	QMS [省令169号]
非臨床研究	-In vivo 試験	GLP [21CFR58] 備考: - 医療機器の安全性を担保する試験が対象。 - In vitro 診断は対象外。	GLP [省令37号、115号] 備考: - 生物学的安全性試験が対象。
	-In vitro 試験		
	-動物実験		
治験	-臨床試験	GCP [21CFR50/54/56etc.] IDE [21CFR812]	GCP [省令36号、68号]
上市	-通常の品質試験	QS Reg [21CFR820]	QMS [省令169号]



3-1. 米国のPMAで適用される規制要件





4-1. データ信頼性調査の比較

	米国		日本
方法	データ調査 (統計的調査)	データ実地監査	書面調査
対象者	IDE, 510(k) またはPMAの申請者		承認申請の申請者
実施者	FDA/CDRH/OSB /Div.of Biostatistics	FDA/ORR Field Inspectors	PMDA信頼性保証部
対象範囲	IDE, 510(k) またはPMA		承認申請のデータ (主に承認可否判断上、重要なデータ)
内容	統計的な信頼性および 整合性の確認		提出された書面に対する「申請 資料の信頼性の基準(薬事法 施行規則第43条)」への適合性 確認
備考		BIMOの一部として 実施	

4-2. GCP監査の比較

	米国		日本	
方法	書面調査	実地監査	書面調査	実地監査 (必要な場合)
対象者	<ul style="list-style-type: none"> -治験実施者(CI) -IRB/倫理委員会 -スポンサー(SP) -CRO -治験モニター 		-治験依頼者	<ul style="list-style-type: none"> -治験依頼者 -治験実施医療機関
実施者	CDRH/DBM	FDA/ ORA Field Inspectors	PMDA信頼性保証部 (医療機器審査部)	
対象範囲	-市販前承認のための治験 -IDEに基づくその他の臨床研究		-承認申請のための治験	

11

4-2. GCP監査の比較(続き)

	米国		日本	
方法	書面調査 (CDRH/DBM)	実地監査 (FDA/ORA)	書面調査	実地監査
内容	<ul style="list-style-type: none"> -臨床試験の概要、結論、結果 -臨床試験プロトコール、インフォームドコンセントの記録、サンプルケースの報告書様式またはデータ一覧表 	<ul style="list-style-type: none"> -インタビュー (All) -詳細調査/データ監査(CI/SP) -手順書、文書、記録の詳細調査および実施状況の評価(IRB) -被験者の保護 -モニター報告書 	<ul style="list-style-type: none"> -治験実施計画書 -治験依頼先選定に関する資料 -治験の依頼・契約に関する資料 -モニタリングに関する記録 -不具合・副作用等の報告に関する資料 -症例報告書 -治験成績に関する資料 -治験機器の管理に関する資料 -治験総括報告書 等 	<ul style="list-style-type: none"> -治験依頼者の治験実施体制 -治験手続き関係書類等 -CRO関与の有無 -治験期間中の不具合の手続き -治験実施計画書 -症例報告書(写し) -治験機器概要書 -総括報告書 等
備考	PMA申請の一次審査の一部として実施。		書面調査の結果により実地監査の必要性を判断。	

12

4-3. GLP監査の比較

	米国	日本
方法	実地監査	実地監査
対象者	試験機関	試験機関
実施者	FDA/ORA Field Inspectors	PMDA信頼性保証部
対象範囲	-21CFR58で規定される非臨床研究 (医療機器の安全性を担保する試験。 動物実験を含む。)	-省令37号で規定される非臨床研究 (生物学的安全性に関するものの収集及び作 成のために、試験施設又は試験場所におい て試験系(動物、植物、微生物またはその構 成部分)を用いて行われるものに限る。)
内容	- 以下の項目を含む施設監査: 組織及び職員, 信頼性保証部門, 施設, 機器, 標準操作手順書, 試薬, 動物の 飼育管理, 被験物質と対象物質, 試験計画書及び試験の実施, 報告または記録	- コンピュータシステム
	- データ監査: 研究記録の品質、プロトコールと 最終報告の整合性、最終報告と 生データの整合性等を含む。	
備考	BIMOとして実施。OECD加盟国に対しては 、適合性に関する情報を請求。	

13

4-4. QMS監査の比較

	米国	日本
方法	実地監査	実地監査または書面調査
対象者	施設登録と機器登録を完了し ている製造業者	製造業者 (製造販売承認または 製造業許可の申請者)
実施者	-FDA/OC -州	-PMDA信頼性保証部 -都道府県 -登録認証機関(認証基準のあるもの)
対象範囲	品質管理システム/医療機器 報告/回収または改修等	品質管理システム/回収等
内容	品質管理規則(Quality System Regulation, 21CFR820)への 適合性確認	省令169号(ISO13485に類似)への 適合性確認
備考	QSIT(Quality System Inspection Technique)に基づいて実施	

14



5. 結論 – WG4にて将来的に取り組むべき課題-

- ❖ 米国のBIMOは、日本のGCP/GLP監査および信頼性書面調査の組み合わせと極めて類似している。
- ❖ GCPの対象となる臨床データの信頼性を担保する方法に関して同等性と相違点を詳細に調査することは、日米相互の輸出障壁を緩和する観点からも有意義であると考えられる。
- ❖ GLPの対象範囲が日米で相違している可能性があるため、これを詳細に調査することは二番目に重要であると考えられる。
- ❖ QMS監査は製造所が規制上の要求事項に適合しているかを調査するのが主目的であって、データの信頼性を評価することが主目的ではないため、詳細調査の対象範囲からは除外したほうがよいと考えられる。
- ❖ 日米相互のプロセスをより深く理解するために、将来、FDAとPMDAによる共同、逐次的または観測的なBIMO監査を実施することについても検討の余地がある。

15



6. 主要な参照資料

- ❖ 21 CFR 812 - Investigational Device Exemptions
- ❖ 21 CFR 50 - Protection of Human Subjects
- ❖ 21 CFR 56 - Institutional Review Boards
- ❖ 21 CFR 58 - Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies
- ❖ 21 CFR 54 - Financial Disclosure by Clinical Investigators
- ❖ 21 CFR 820 Subpart C, Design Controls of the QS Regulation
- ❖ CP 7348.001 - In Vivo Bioequivalence
- ❖ CP 7348.808 - Good Laboratory Practice (Non-Clinical Laboratories)
- ❖ CP 7348.808A - Good Laboratory Practice (EPA Data Audit Inspections)
- ❖ CP 7348.809 - Institutional Review Boards (IRB)
- ❖ CP 7348.810 - Sponsors, Contract Research Organizations and Monitors
- ❖ CP 7348.811 - Clinical Investigators (CI)
- ❖ CP 7832.845 Inspection of Medical Device Manufacturers
- ❖ FDA overview and Bioresearch Monitoring (Tajashri Purohit-Sheth, M.D., FDA/CDRH/DSI)
- ❖ How to Prepare for a Bioresearch Monitoring Inspection (FDA/CDRH/OC/DBM)
- ❖ 厚生労働省 省令、通知等
- ❖ PMDA 2010年度年次報告
- ❖ JAAMEニュース、80号、2010年11月

16

	日本	米国	EU
医療機器の区分について			
法令根拠	薬事法	食品医薬品化粧品法	European Council Treaty 95 条(CE マーキング) 医療機器指令 (MDD) (93/42/EEC) 体外診断医療機器指令 (IVDD) (98/79/EC) 能動体内埋込み医療機器指令 (AIMDD) (90/385/EEC)
医療機器クラス分類	クラス I、II、III、IV	クラス I、II、III	クラス I、IIa、IIb、III
承認もしくは認証	クラス I：承認等不要 クラス II：第三者認証機関による認証 クラス II の一部～IV：PMDA による承認	クラス I 相当：承認等不要 クラス II、III：FDA による承認	クラス I：承認等不要 クラス IIa～III：第三者認証機関による認証 (クラス IIa, IIb は自己認証)
臨床試験に対する調査に関して			
実施主体	PMDA 信頼性保証部	CDRH (Division of Bioresearch Monitoring) FDA (Office of Regional Operations)	第三者認証機関 (Notified Body)
臨床試験及び調査に関する法令根拠	【申請に応じた調査】 ・薬事法第 14 条第 3 項 ・薬事法第 14 条第 5 項 ・薬事法施行規則第 43 条 ・GCP 省令 【問題発生時の立ち入り検査】 ・薬事法第 80 条の 2 第 7 項	【申請に応じた調査, 問題発生時の査察】 ・食品医薬品化粧品法 SEC.702. [21 U.S.C. 372] ・21CFR50, 54, 56, 312, 600, 812 (GCP 相当の枠組みを含む) ・Application Integrity Policy	【申請に応じた調査】 ・臨床試験は MDD の AnnexX もしくは AIMDD の AnnexVII で規定 ・EN ISO 14155:2010 ・ISO14155:2011 (整合化規格) ※臨床試験の開始承認及び問題発生時は所轄官庁

<p>ガイダンス等</p>	<p>【適合性書面調査・実施調査】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「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」 ・「医療機器の臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査及び GCP 実地調査の実施手続きについて」 	<p>【BIMO program】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BIMO プログラム : Compliance Program Guidance Manual (CPGM) ・ CPGM 7348.809 (IRB) ・ CPGM 7348.810 (Sponsor, CRO, Monitors) ・ CPGM 7348.811 (Clinical Investigators) ・ Investigations Operations Manual (IOM)・・・各種 Act との関連明示 	<p>【Clinical Evaluation】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Clinical Evaluation: A Guidance for Manufacturers and Notified Body (GHTF の Clinical Evaluation) ・ Checklist for Audit of Notified Bodies Review of Clinical Data/Clinical Evaluation (Notified Body Operations Group 作成)
<p>調査対象</p>	<p>申請資料の収集を目的とする「治験」</p>	<p>FDA の管轄する医療機器の臨床試験</p> <p>※PMA は原則すべての品目</p> <p>※510(k)は審査チームから要望があった品目のみ</p>	<p>MDD の AnnexX もしくは AIMDD の Annex VIIで規定された臨床試験</p> <p>※認証申請時には、臨床試験結果か文献検索に基づいた Clinical Evidence Report の提出が必要</p>
<p>生データと CRF の確認手段と対象施設</p>	<p>【実地調査 (必要な場合)】</p> <p>治験実施医療機関 (ピボタル試験実施した医療機関から施設を抽出)</p> <p>→GCP への遵守</p>	<p>【BIMO program】</p> <p>Sponsor/CRO</p> <p>Investigator (施設を抽出)</p> <p>IRB (施設を抽出)</p> <p>→GCP への遵守</p>	<p>Manufacturer が医療機関に対して確認 (調査方法は未確認)</p>
<p>CRF と申請資料の確認手段と対象施設</p>	<p>【適合性書面調査】</p> <p>企業</p>	<p>【BIMO program】</p> <p>企業</p>	<p>【Clinical Evaluation】</p> <p>企業</p>

非臨床試験（GLP）に対する調査に関して			
実施主体	PMDA 信頼性保証部	FDA	EU 各国の GLP 査察当局（GLP 適合施設認定のみ） 第三者認証機関（Notified Body）
調査に関する法令根拠	【施設調査及び品目調査】 <ul style="list-style-type: none"> ・薬事法第 14 条第 3 項 ・薬事法第 14 条第 5 項 ・薬事法施行規則第 43 条 ・機構法第 15 条第 1 項第 5 号ロ ・GLP 省令 	【施設調査及び品目調査】 <ul style="list-style-type: none"> ・食品医薬品化粧品法 SEC.702. [21 U.S.C. 372] ・21CFR58 (GLP), 812 	【施設調査及び品目調査】 <ul style="list-style-type: none"> ・OECD Principle of GLP
ガイダンス等	【実地調査】 <ul style="list-style-type: none"> ・「医薬品 GLP 又は医療機器 GLP の実地による調査の実施要領の制定について」 	【BIMO program】 <ul style="list-style-type: none"> ・BIMO プログラム：Compliance Program Guidance Manual (CPGM) ・CPGM 7348.808 (GLP) ・CPGM 7348.808A (GLP:EPA data audit inspections) ・Guidance for Industry and FDA Staff: The Review and Inspection of Premarket Approval Applications under the Bioresearch monitoring Program (January 8, 2008) ・Guidance for Industry: Good Laboratory Practices Question and Answers (July 2007) ・Guidance for Industry – 	【実地調査】 OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring

		Computerized Systems Used in Clinical Trials (April 1999)	
調査対象	安全性に関する非臨床試験（医療機器 GLP で規定）	安全性に関する非臨床試験（21CFR58 で規定）	安全性に関する非臨床試験
施設の GLP 適合性 確認	【実地調査※試験機関に対して】 GLP 適合施設認定 ※調査の手段として試験計画と報告書、報告書と生データの整合性についても確認	【BIMO program※試験機関に対して】 Surveillance Inspections Directed Inspections ※研究記録の品質、プロトコールと最終報告の整合性、最終報告と生データの整合性等のデータ監査も実施	【実地調査※試験機関に対して】 EU 各国の規制当局による許可（手続き詳細は未確認）
承認申請資料と試験結果・根拠資料の整合性、データの保存性等の信頼性確認	【適合性書面調査※企業に対して】 申請資料の信頼性の基準（GLP 適合（評価 A 又は B）施設で実施された試験であることが前提）	未実施 ※問題発生時のみ FDA による review あり	未実施 ※問題発生時のみ、NB による Annual Audit での確認や規制当局による調査あり
非臨床試験（nonGLP）に対する調査に関して			
実施主体	PMDA 信頼性保証部	FDA	EU 各国の規制当局 第三者認証機関（Notified Body）
調査に関する法令根拠	【申請に応じた調査】 ・薬事法第 14 条第 3 項 ・薬事法第 14 条第 5 項 ・薬事法施行規則第 43 条		
ガイダンス等	【適合性書面調査】 ・「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて」		

調査対象	承認申請書に添付すべき資料のうち 以下に挙げるもの ・仕様の設定に関する資料 ・安定性及び耐久性に関する資料 ・性能に関する資料 ・製造方法に関する資料		
承認申請資料と試験 結果・根拠資料の整 合性、データの保存 性等の信頼性確認	【適合性書面調査】 申請資料の信頼性の基準	未実施 ※問題発生時のみ FDA による review あり	未実施 ※問題発生時のみ、NB による Annual Audit での確認や規制当局による調査あり

