

シリーズ

FDAの一室から

米食品医薬品局医療機器・電磁波製品審査センター
循環器医療機器審査部審査官

内田毅彦

医療機器の定義

連載の過去数回は、医療機器審査のうちリスクの低いクラスI医療機器の承認や、クラスIIのほとんどが当てはまる販売前通知[510(k)]について述べてきた。今回からは数回に分けて、医療機器臨床試験の治験届(IDE; Investigational Device Exemptions)と、リスクの高いクラスIII医療機器の承認にかかわる販売前承認(PMA; Premarket Approval)について触れる。

IDEの前に、まず医療機器の定義、医薬品と医療機器の違いなどについて整理が必要だろう。

医療機器の定義は「機械、用具、器具、装置などで、米国医薬品集や米国薬局方あるいはそれに類するものに掲載されているもの病気の治療、緩和、予防のためにヒトまたは動物に使用されるものヒトや動物の生体機能に影響を及ぼすが、生体内で化学的变化によってもたらされるものでも、代謝に依存して効果を発揮するものでもないもの」となっている。

と については医薬品も同様であるが、医薬品と医療機器の違いは「化学的作用が効果をもたらすのか、あるいは代謝を受けるのかどうか」という点にある。もっとも、どちらとも決めかねるものがあるのも事実で、例えば日焼け止めは薬剤、注入タイプの潤滑剤は機器、コンタクトレンズの保存液は機器といった具合に、主目的をかんがみて適宜振り分けられる。

ちなみに食品の定義は、食べ物、飲み物、ガムやそれらの成分であるが、コーヒーは食品、カフェインは薬品である。食品とは通常、味や香りを楽しみ、栄養として消費するものなのだそう。食品でも「マーガリンにコレステロールを下げる効果がある」と表示するためにはFDAの承認が必要なのは言うまでもない。また、サプリメントはビタミン、ミネラル、ハーブ、アミノ酸など、文字通り食品を補うもので、既に食品や医薬品とされている以外のものという定義である。

表1に医療機器、医薬品、食品、サプリメントの承認についての概要を示した。臨床試験を要するものについては、医療機器、医薬品とも試験自体が治験届によって吟味され、その結果をもって承認申請を行うことになる。

医療機器治験届(IDE)

IDEは、臨床試験が必要な510(k)やPMA申請時の資料としての臨床試験の実施には必須である。上市

(marketing)が目的であろうとなかろうと、免除対象でない限り、米国内のすべての臨床試験はFDAにIDEが承認されるまでは臨床試験を開始することはできない。実際、IDEを審査していると、企業からではなく研究者からの提出が結構多いと感じる。FDAではこれら研究者が申請す

第6回 医療機器審査(4)

治験届は提出から30日以内に承認を判断



CDRHと裏庭。DC郊外にあり、緑が多く建物の周辺環境はよい

る試験を「Sponsor-Investigator Trial」と呼ぶ。ちなみに、日本では企業ではなく研究者が行う治験は医師主導治験(Investigator Initiated Trialなどと英訳される)と呼ばれるが、単に研究目的であれば当局に届けを出す必要はない点が米国と異なっている。

IDE審査での大事なポイントを挙げるとすれば、治験審査委員会(IRB)での承認を受けることすべての被験者からインフォームド・コンセントを得ること 適応を明確に定めること モニタリングを適切に行うこと 記録の保管と報告を正確に行うこと - の5点だろう。

IDEが必要かどうかを判断する際の基準として、その医療機器が明らかに危険性を伴うもの(Significant Risk Device)か否かがある。「危険な機器」の定義は、「健康や社会的な側面から個人に重篤な被害・損害をもたらす危険性のある医療機器」。具体的には、体内に挿入または埋め込む機器や、生命維持のために必要な機器などが該当する。これに対し、それほど危険性が低い

表1 医療機器、医薬品などの承認に必要な手続き

	治験届	承認審査
医療機器 既存機器と同等 同等でないか、要PMA	IDE IDE	510(k), PMA, PDP
医薬品 処方薬、新市販薬 市販薬	IND 不要	NDA, ANDA 時に必要
食品 一般に安全と認められるもの 食品添加物 食品包装物	不要 不要 不要	不要 食品添加物規制 FCS 通知
サプリメント 新規 新規でない	不要 不要	NDI 通知 不要

PDP: Product Development Protocol, IND: Investigational New Drug Application, NDA: New Drug Application, ANDA: Abbreviated New Drug Application, FCS: Food Contact Substance, NDI: New Dietary Ingredient

もの(使い捨てコンタクトレンズ、尿道バルーンなど)では簡易版のIDEが適用され、治験用との表示をしつかりすること、禁止事項に触れないこと、上述の基本項目を踏まえていることなどがIRBで認められれば、IDEは承認されたとみなされる。

IDEが免除される医療機器には、適応通りに使用する既承認機器、侵襲のない診断機器、試料採取に危険性が少ない診断機器、感電などの恐れがない診断機器などが該当する。

いったんIDEがFDAに受理されると、原則として30日以内にFDAの判断が下される。なかなか一度で承認されることは少ないが、仮に一度不承認とされても、FDAからの質問事項や不備な点を整理して再度提出できることは言うまでもない。本申請の前にはIDE事前申請制度(Pre-IDE Submissions)もあり、研究デザイン、非臨床試験、海外での臨床試験などについてFDAに相談できる。FDAは面談の際のコメントも含めて受領から60日以内

に文書での回答を行っている。臨床試験の実施基準に関しては、国際的にGCP(Good Clinical Practice)という言葉が日本でも一般的となっている。日本ではICH(International Conference on Harmonization)に準拠したルールを「臨床試験の実施の基準に関する省令」として、医薬品、医療機器それぞれに取りまとめられているが、FDAでは第21連邦行政規則(Code of Federal Regulations: 21 CFR)注)中の適所に関連項目を記載している。以下に、GCPにも関連するIDEの一部について述べる。

【スポンサーの責務】

危険を伴う医療機器について、治験を実施しようとする者(スポンサー)が負う責務は、治験責任医師

の選定から有害事象発生時の治験中断の決定まで幅広い。表2に概要をまとめた。

【IRBの実施】

IRBの目的は、被験者保護の観点からその臨床試験が妥当であり、かつFDAの規則にのっとっているかなどを定期的に評価し、必要な裁定を下すことである。

IRBの委員は、臨床研究を評価する能力を備え、治験実施施設の規則や政府規制に習熟している必要がある。委員会は5人以上で構成され、人種、性、文化、職種など多様な背景を持つ委員が選出されなくてはならない。また、委員のうち1人以上は科学の専門家、別の1人以上は科学以外が専門である必要がある。小児、囚人、妊婦や障害者などが被験者になるような臨床試験の場合は、特にそれらの人々について豊富な知見を有する専門家を加えることも検討すべきである。IRBの実際の審査は、特に審査を省略できる案件を除いて1人以上の非科学系委員を含む過半数で成立し、出席者の過半数が承認すればその申請は認められたことになる。IRBについての詳細は21 CFR 56を参照されたい。

【インフォームド・コンセント】

インフォームド・コンセントは書面でなされることが基本であるが、おもな内容を口頭で説明する短い書面のインフォームド・コンセントもある(21 CFR 50.27)。この場合、口頭説明時に第三者が証人として立ち会い、署名する必要がある。また、内容は被験者が理解できる言語で説明されなければならない。インフォームド・コンセントが含むべき基本的要素は21 CFR 50.25を参照のこと。

注) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm>

表2 治験スポンサーの責務

1. 一般的責務(21 CFR 812.40,42,43)
研究者(治験責任医師)を適切に選び、治験実施のための十分な情報を提供する。モニタリングを実施し、IRB, FDAの承認を得る
2. 治験機器の管理(21 CFR 812.43)
定められた研究者以外に治験医療機器を供与してはならない
3. 研究者との契約(21 CFR 812.43)
以下の項目に関する書面契約
a. 研究者たちの履歴書
b. 治験を実施するに十分な経験が確認できる資料
c. 過去にその研究者が携わった試験が中止になったことがある場合、その説明
d. 研究者が契約や研究計画、IDEの内容、IRBやFDAの承認条件に沿って研究を実施すること、またインフォームド・コンセントの取得や治験機器の管理を正しく行うことの確認
e. 研究費・金銭問題に関する適切な情報開示
4. 研究者への情報提供(21 CFR 812.45)
研究計画と治験医療機器に関する情報をすべての研究者に提供する
5. モニタリング(21 CFR 812.46)
a. 研究者のコンプライアンス: 研究者の遵守事項違反を見つけた場合、直ちにその研究者による研究を中止させ、機器の処分や回収に努める
b. 不測の有害事象: 不測の有害事象が発生し、被験者への不利益によって研究継続を断念せざるをえない場合、情報を得てから15営業日以内に中止を判断、判断から5営業日以内に試験を中止する
c. 中止した研究の再開: 一度中止した研究はIRBとFDAの承認なしに再開できない
6. 記録と保管(21 CFR 812.140)
a. 必須文書を含むすべての関連文書
b. 機器の搬送、処分に関する記録
c. 研究費に関する情報開示を含む研究者との契約書
d. 有害事象に関する記録など
7. 報告書(21 CFR 812.150)
以下の項目についてFDA, IRBに報告義務がある
a. 不測の有害事象
b. FDAまたはIRBでの承認取り消し
c. 最新の研究者リスト
d. 試験の進捗状況
e. 機器の不具合
f. 最終報告書など