

## 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

今号では、IDE( Investigational Device Exemptions; 医療機器治験届)の報告書に記載されるべき内容について述べる。

### スポンサーによる報告書 (21 CFR 812.150)

IDEの報告書には、治験を実施しようとする者(スポンサー)が提出するものと、治験を行う者(研究者)が提出するものがある。基本的には両者とも、治験審査委員会(IRB)およびFDAが審査に必要とするすべての事項について正確かつ完全な最新の情報を報告する義務があるが、ここではそのおもなものを挙げる。

スポンサー担当分ではまず、未知の有害情報の報告義務がある。未知の有害情報を知りえた場合は、その時点から10営業日以内にFDAとすべてのIRB、研究者へ報告しなくてはならない。また、IRBからの承認取り下げがあった場合は、5営業日以内にFDAと他のすべてのIRB、研究者へ報告しなくてはならない。FDAによる取り下げがあった場合も同様で、5営業日以内に他のIRBと研究者へ報告する必要がある。

治験に参加する研究者のリストも更新報告が必要である。明らかに危険性の高い医療機器の試験では、6か月ごとに研究者の氏名・住所の記入されたリストを提出する。経過報告書(年次報告書)は、少なくとも1年ごとに、定期的にIRBとFDAに提出する(表)。治験中に研究用機器の返品(リコール)、修理、処分の依頼があった場合は、30営業日以内に、

#### 表 推奨されるIDE経過報告と最終報告のフォーマット

- 基本要件
    - IDE番号
    - 機器の名前、適応
    - スポンサーの名前、住所、電話・ファックス番号
    - 担当者名
  - 試験の進捗状況
    - 進捗状況の要約
    - 研究者・研究施設の数(研究者リストの添付)
    - 登録被験者数
    - 当該医療機器の出荷数
    - 試験結果の要約
    - 既知・未知の有害情報
    - (前回報告以降の)プロトコル逸脱に関する記載
  - 危険性の分析
    - (前回報告以降の)非臨床試験、海外での臨床試験の結果も踏まえた新しい有害情報の要約
    - 当該試験の結果が投稿・出版された場合の別刷
    - 試験実施中にわかった新たな事象で、危険性の分析に必要と考えられるもの
  - その他の変更について
    - 機器製造工程や品質管理上の変更点のサマリー
    - 特別に増補申請を要しないプロトコル変更のサマリー
  - 今後の予定
    - 承認取得に関して、PMAや510(k)申請の日時(予定期日)や当該試験とは異なる適応取得についての予定
    - 当該医療機器を利用したその他の試験のIDE申請予定や、機器の変更予定
    - 被験者数の追加、試験内容の変更、製造工程の変更など研究計画の変更予定
- 青字で示した部分は経過報告のみに関する事項。  
緑字は最終報告のみに関する事項

その原因とともにFDAとすべてのIRBへ報告しなければならない。

### 研究者による報告書 (21 CFR 812.150)

研究者が担うIDEの報告書も基本はスポンサーと同様だ。

未知の有害情報について知りえた

## 第7回 医療機器審査(5)

### 有用性の高いIDEの事前相談制度



CDRH職場の様子。写真は医学審査官フィオレンティーノ医師

場合は、10営業日以内にスポンサーと治験を行っている当該施設のIRBへ報告を行う。当該施設のIRBからIDE承認取り下げを受けた場合は、5営業日以内にスポンサーへ報告する。経過報告書は、1年を超えない間隔で定期的にスポンサー、モニター、当該施設IRBへ提出されなければならない。

緊急対応などでプロトコルを逸脱(変更)した場合、遅くとも5営業日以内にその旨をスポンサーと当該施設IRBへ報告する。緊急でない場合は事前にスポンサーの了解を得る必要がある。科学性や被験者保護の観点から試験の遂行に影響を与える可能性がある場合は、スポンサーがIRBの了解を得る必要がある。危険性の高い機器の場合は、さらにスポンサーがIDEの増補申請を行い、FDAの承認を得ることになる。

最終報告は、試験中止・終了から3か月以内にスポンサー、当該施設IRBへ提出する。研究者に求められる経過・最終報告書には決まった規制がないので、内容はスポンサーに委ねられている。しかしながら、資料はスポンサーからIRBやFDAに審査のために提出されるわけであり、表に記載されているものが必須であることは言うまでもない。

#### IDEに関するその他の事項

FDAも日本の規制当局同様、GCP(Good Clinical Practice)遵守についての査察を行っている。また昨今、研究者とスポンサー

の利害関係についても把握するよう努めており、財務開示義務についても定められている。

#### 医学審査官の1週間

審査の仕組みからは外れるが、ここではFDAの医学審査官の平均的な1週間を少し紹介したい。

まず簡単に就業規則について説明する。通常の審査官は2週間ごとに給与が支給され、2週間ごとにタイムシートを提出する。2週で80時間勤務が原則で、勤務時間は部署にもよるが、私の勤務先では完全にフレキシブルである。夜中に働きたい人はそれも可能であるし、土曜に働けばその分平日に代休を取ることも基本的には可能である。

土日が休みで80時間勤務ということは1日8時間勤務すればよいということであるが、それ以上働いた場合、クレジットとして加算されている。クレジットは最高で24時間までためることができ、クレジットの範囲であれば、休んでも有給休暇はなくなる。また、2週間の範囲

でクレジットをほかの日のために使うことができるので、前日10時間働いたので翌日6時間で帰宅しても、タイムシート上は問題がない。

有給休暇に関しては算出法がちょっと変わっている。勤務当初は0日なのである。その後2週間ごとに4時間の有給休暇がたまるので、単純計算で月に1日、1年で13日の有給休暇がたまることになる。もっとも勤続年数が長くなると、ある時点から有給休暇は倍の速度でたまる。消化できない有給休暇は翌年に持ち越せる。また、FDAでは自宅勤務も許可されている。週に1~2日程度が一般的であるが、FDAにとっても電力節減や、駐車場の混雑緩和などの

メリットがある。

さて私の1週間であるが、火曜は医学カンファランス、課内会議、工学カンファランスと会議が続く。このほか水曜の部内会議、月一度の薬剤溶出性ステントに特化したカンファランスや生物統計カンファランスなどがある。また、スポンサーとの面談や電話会議は、そのための内部会議を含めると、平均週に2~3回といったところだろうか。このほか、FDAではISQ(International Standards Organization; 国際標準化機構)や学術団体が定める基準、ガイドラインのパブリックコメントに積極的に参加しており、それについて内部の意見をまとめる際のコメントを作成したりもする。

それ以外の時間はおもに審査報告書の作成に当たっている。販売前通知(510(k))、IDE、販売前承認(PMA)のうちPMAの審査報告書作成は量が多く、審査に時間がかかる。通常のPMAでは受理日から180日で返答するから、審査官に与えられる時間も180日弱ということになる。

臨床試験は、一度始まってしまうとプロトコルの変更をするのは容易でない。このためプロトコルの審査を含むIDEの審査はとても重要で、スポンサーはほぼすべてのケースでプロトコル作成段階からFDAの事前相談を利用する。IDEの審査は30日以内となっており、IDE審査をスムーズにする事前相談は審査官にとってもメリットがあると言える。日本では治験相談が有料で、必ずしもすべての企業が治験相談を受けないと聞く。結果として、十分吟味されていない研究計画で行われた試験の結果が承認取得の資料として提出されても、審査がスムーズに進まないことがあるのではないかと思う。

試験が開始されたIDEも、定期的に経過報告書がFDAに届き、内容を審査する。最先端医療機器の試験結果を目の当たりにするのはとても興味深いと同時に、審査官としての責任の重さを感じ、襟元を正す思いがする。

#### 参考 IDEの記載必要事項(21 CFR 812.20)

- 申請者氏名・住所
- 非臨床試験(性能試験、動物実験など)を含む、過去の関連研究・試験の結果(21 CFR 812.27)
  - 当該機器の安全性・有効性評価に関連した参考文献一覧
  - 既知の有害情報の写し
  - 別途IRBまたはFDAから要求された文献の写し
  - 未出版の有害・有益情報のサマリー
  - 非臨床生化学試験データが含まれる場合、それらの試験がGood Laboratory Practice(GLP, 21 CFR 58)に準拠していたことの証明。GLP準拠でない場合はその理由
- 研究計画(21 CFR 812.25)
  - 以下の項目を順序通りに網羅する
    - 目的(機器の名前、適応、研究目的、研究機関)
    - プロトコル(方法論、解析法)
    - 危険性の分析(被験者にもたらされる可能性のある危険性とその抑制法、研究実施の正当性、被験者数、男女比、条件などを含む対象集団の説明)
    - 機器の説明(コンポーネント、材料、性能、原理、試験中に変更される可能性がある部分)
    - モニタリング手順とモニターの氏名・住所
    - その他の記録・報告
- 機器の製造から設置に至るまでの方法、設備、または使用した基準や規制
- 研究に参加するすべての医師の名前と住所のリスト
- 全研究者が契約書に署名したこと、今後新たに加わる研究者にも署名をもらうことの保証
- IRB委員長、委員の氏名・住所。可能なら当該研究に対するIRBの活動を証明するもの
- 研究施設の名称と住所
- 機器が有償提供の場合、商用でないことの説明
- 環境アセスメントが要求されるか否か(21 CFR 25.40)、あるいは21 CFR 25.30 or 25.34(g)に規定されている除外項目申請が不要であるかどうかについて
- レベル(添付文書)の写し
- インフォームドコンセント用紙と被験者に提供される情報の写し(21 CFR 50)
- その他の必要事項