

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

## PMA(販売前承認)その2

今回はPMA(Premarket approval: 販売前承認)のいくつかの様式について説明したが、今回はPMA審査のポイントや承認後条件について触れたい。

医療機器・電磁波製品審査センター(CDRH)では、PMA審査にたいいていチームで当たる。臨床試験は医学審査官が、データ解析については生物統計家が、非臨床試験は機械工学、生物工学、獣医学などのバックグラウンドを持った審査官が担当することになっている。

PMAには、表に示したようにその機器の有効性・安全性がきちんと担保されるだけの臨床試験データが含まれていることが必要であるが、実際に審査をしていて感じるのは、臨床試験結果のデータが不完全な場合、その不足している情報を後から得るのはとても難しいということである。つまり、試験デザインの段階から、最終的に有効性・安全性を示すためにはどのようなデータが必要で、そのためにどのような試験を組み、どのデータを集めるかについて十分に吟味しておくことがとても重要である。

判断が容易に付かない結果となった臨床試験の類例は多数ある。まず、仮説を検証するだけの十分な被験者数が得られていない試験、治療効果(effect size)が予想を下回り、わずかな差で統計学的有意差が得られなかった試験。ヒストリカルコントロールと比較した一群試験で両群の患者背景に臨床的有意差が出た試験、有効性は予想以上であるが安全性に問題が認められた試験などだ。

FDAが統計学的観点から結果を吟味することは言うまでもないが、それだけでは判断が付きにくい場合は対象集団や当該疾病に対する他の治療法などをかんがみ、その機器を用いた治療のリスクとベネフィットを総合的に判断して結論を出す。また、PMAに含まれる試験だけでは判断ができず、追加の臨床試験を要求する場合もある。

添付文書などのラベリングもPMA審査に含まれる。患者や施術する医師に与えられる一般的な情報はまさにラベリングであるから、当然きちんとした審査がなされる。ラベリングの詳細については<http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/pma/labeling.html>がわかりやすい。ちなみにラベリングに関する規制は、添付文書だけでなく医師や患者に配布されるパンフレット、テレビコマー

シャルやインターネット上の当該機器に関する商業広告の記載事項にも当てはまる。

## 承認後必要条件

表にあるPMA申請資料の内容が妥当であっても、承認時、またはその

## 第9回 医療機器の審査(7)

不完全な臨床試験データ、  
「後から補足」は難しい

CDRHでのヒアリングを終えた早稲田大学大学院公共政策研究科の学生・研究生ら

後に承認後必要条件を求められることがある。一般的な承認後必要条件の項目(21 CFR 814.82, 80)としては、当該医療機器の販売や使用制限、有効性、安全性、機器の信頼性に関する継続評価と定期報告(承認時に必要な被験者数、評価項目などが提示される)添付文書や広告に記載すべき特記事項の明示、ペースメーカーなど植え込み型機器に付随する患者カード、デバイストラッキング(製造番号別追跡)要件(21 CFR 821) 21 CFR 814.84が定める項目(機器の一部変更、当該機器に関連した未提出の参考文献、副作用・機器不具合報告など)についての一定期間の報告 - などがある。

また、当該医療機器がクラスIIまたはIIIであって機器の不具合が重篤な有害事象につながる恐れがある場合、1年以上体内に植え込む機器である場合、あるいは生命維持を目的とした医療機器である場合は、市販後臨床試験が課されることがある。スポンサーは、FDAから市販後臨床試験を要求されてから30日以内にその研究計画を提出しなければならない。また21 CFR 814.82(a)(9)に定められた副作用・不具合についても、知りえた日から10日以内に報告書を提出しなくてはならない。

このほかに、Medical Device Reporting(MDR, 21 CFR 803)という規制がある。機器の使用により患者が死亡するか重篤な有害事象が発生した場合、または機器の不具合が患者の死亡や重篤な有害事象に直結する恐れのある場合に、FDAに報告するものである。このMDRと上述の副作用・不具合報告が重複する場合はMedWatchフォームのみの提出でよい。そして、これらの報告は上述の

定期報告に正しく記載されなければならない。詳しくは<http://www.fda.gov/cdrh/mdr>を参照されたい。

有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる変更事項については、21 CFR 814.39(d)(e)に該当しないものはPMAサブプリメントとしてFDAに提出し、承認を得る。これには予期せぬ有害事象や予想以上の有害事象、あるいは機器に不具合があるために添付文書記載事項、製造工程、または機器そのものに変更を加えなくてはならない場合、さらに機器の変更の際に動物実験や検査室実験を必要とする場合などが該当する。

日本から  
フレッシュなお客様

先日、日本からフレッシュなお客様がいらしたので紹介したい。岡田邦彦客員教授のもとで学ぶ、早稲田大学大学院公共政策研究科の学生・研究生総勢9人の来訪である。国際社会のなかで米国の置かれている状況・立場に関する見識を深めることをテーマにしたスクールツアーで訪米し、私のいるCDRHにも足を伸ばしてくれたのである。

ツアーでは、FDAのほかに米戦略・国際問題研究所(CSIS)や米商務省、Voice of America(VOA)、ジョージワシントン大学政治経営大学院、日本国大使館などを訪問。日米関係やパブリックディプロマシー、米国の広報戦略、マスメディアと政治の関係などについてヒアリングしたという。国立衛生研究所(NIH)では研究に参加している患者が入院で

きる施設を見学したそうで、「入所中の被験者が快適に過ごせるような高級ホテルのような内装にしていることが印象的だった」とか。

CDRHでは、私の上司であるBram Zuckerman循環器医療機器審査部長が、FDAがいかにか有効性・安全性を第一に医療機器を審査しているかについて紹介した後、FDA本部から国際政策アナリストのDavid Kelly氏がFDAの歴史・概要について説明した。

学生たちは食品や医薬品・医療機器の安全性、国際共同臨床開発など、グローバル化がますます進むなかでFDAがどういった視点で対外政策を進めているかについて興味を持っており、牛海綿状脳症(BSE)、遺伝子組み換え食品、後発医薬品、緊急経口避妊薬(モーニングアフターピル)の承認などについて質問が出た。「FDAが検証した科学的事実が社会的・経済的理由から必ずしも政策と一致しないことがありえるのでは」といったディスカッションもあり、聞いているこちらもふだんの科学性追及という立場とは一歩違った視点に新鮮な印象を受けた。

医療・医学のように科学的専門性が高い分野における政策決定には、専門知識と政策知識のいずれにも欠けている人材が望まれることは言うまでもない。公共政策研究科の学生の多くは政府機関で働くか、政治家を目指しているわけで、彼らが早くから医療・医学の分野の問題に触れ、見識を増やしていくことは将来のわが国の健康施策にとってもきわめて有意義なことだと思う。私もまだまだ若いつもりではあるが、時差ぼけなど全く表に出さず、真摯に同僚たちの話を聞く彼らのおふれる活気に触れて、壮快な気持ちにさせてもらった。

表 PMA 申請書類の必要事項(§814.20)

- 申請者氏名・住所
- 目次
  - 非臨床試験、臨床試験は分けて記載
  - 資料は6部必要。専門協議のためにさらにコピーを求められることもある
  - すべてのコピーに商業上の機密事項も含める。うち少なくとも一部にはどの部分が機密事項であるかを明示すること
- 以下の事項を含んだサマリー(10~15ページ程度)
  - ・適応
  - ・機器の説明: 作動機序、基本的な科学的コンセプト、性能、一般名および製品名必要に応じ製造工程
  - ・当該治療法以外の当該疾病の治療(診断)方法(承認済みの同様のクラス 機器があればそれについても記載)
  - ・当該機器の米国内および国外での市販履歴(市販が中止となった履歴を含む)
  - ・研究サマリー: 試験目的、試験デザイン、データの集積法および解析法、結果と結論(禁忌、注意事項等を含む)
  - ・結論: 21 CFR 860.7に則した総合的結論(有効性・安全性の評価、リスクとベネフィットの対比、有害事象に関する考察、予定される市販後試験など)
- 機器の説明
  - ・画像
  - ・すべての部品の材質
  - ・治療や診断に関連した機器の特性
  - ・作動原理、動作方法
  - ・製造施設、製造に用いられた規制、製造法、梱包・保存法(製造情報の詳細は<http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/1140.html>を参照)
- 当該医療機器開発時に用いた性能基準あるいは任意基準に関する参考資料
- 技術系項目
  - ・非臨床試験結果
  - ・臨床試験結果: 試験プロトコル、研究者と研究者ごとの被験者数、選択・除外基準、患者背景、研究期間、有効性・安全性データ、有害情報・合併症、コンプライアンス、機器不具合、死亡した被験者の症例報告書のコピー、統計解析結果、禁忌・注意事項。結果に影響を与えた可能性のある性別・人種等に関する考察。
- 参考文献(重要な文献はサマリーと当該機器との関連性について記載、またコピーを提出)
- ラベリング(添付文書、広告など)
- 環境アセスメント
- 財務証明・開示
- その他