

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

販売前通知(510(k))

これまで、医療機器審査における医療機器のクラス分けとクラスI医療機器について触れた。今回は、ほとんどのクラスII医療機器に当てはまる販売前通知(510(k): Premarket Notification)について述べる。

510(k)は一部のクラスI医療機器(注1)とほとんどのクラスII医療機器の承認に必要な申請書類で、米国内で販売しようとする少なくとも90日以内にFDAに提出されなくてはならない。510(k)は米国で既に承認されている医療機器と“同等”とみなせる医療機器に当てはまる承認申請である。ここでいう同等とは、既承認医療機器と使用目的が同じであり、かつ既承認医療機器と技術的性能が同じ、または技術的特性が異なってもそれによって有効性・安全性について新たな問題が生じないとみなされることを指す。

510(k)申請は米国で機器を製造する企業でなくても行える。例えば、製造はしていなくても販売権を持つ企業、米国外で製造している米国外の企業(米国に担当者を置く必要がある)、あるいは別会社によって製造されるコンタクトレンズに着色をしてカラーレンズとして販売する会社など、特定の工程にだけ携わる企業であってもかまわない。

510(k)はその機器が初めて販売されるときだけでなく、もとの申請とは異なる使用目的で新たに販売される際や、仕様・性能変更に伴って有効性・安全性が変わる恐れのある場合にも必要である。逆に510(k)が必要ない場合については表に概要を示した(注2)。クラスII医療機器で510(k)を必要としない例としては点滴セットや小児用医療ベッドがある。つまり、安全性についてそれほど問題はないが、特に注意しなければならない点が特別規制として定められている医療機器である。

新510(k)パラダイム

新510(k)パラダイムとは、1997年のFDA近代化法施行後に510(k)の審査をより円滑に進めるためにつくら

れたプログラムで、1998年にCDRHからガイダンス文書として発行された。これにより、510(k)申請は既存の510(k)に加え、特別510(k)〔Special 510(k)〕、簡易510(k)〔Abbreviated 510(k)〕という2種類

の新たなオプションが加わった。特別510(k)は、510(k)で過去に承認された医療機器の適応を変えず、機器の仕様だけ変更する場合などに利用可能な申請である。これには、その前年に製品の製造に関する品質保証にデザイン規制(Design Control)が義務化されたことと関連があ

第4回 医療機器審査(3)

組織の柔軟性とフットワークの軽さに感銘



DES主要評価項目の一元化について開かれた意見交換会

る(注3)。つまり、企業は品質保証の部分についてはデザイン規制をクリアするために別途対応しているので、FDAに対しこれと重複する部分は簡略できるという仕組みである。簡易510(k)申請は、既存のFDAのガイダンス文書に沿って医療機器を製造し、使用しようとするので、その医療機器の審査が容易になることから、ガイダンスに沿って医療機器を製造したことを示せば510(k)の内容は簡易なものでよいという枠組みである(図)。510(k)の実際の出願方法などについてはFDAのウェブサイトがわかりやすい(注4)。

FDAと産学の共同作業

ここからは医療機器審査から話すが、FDAが日本の審査当局同様、産学共同で審査制度の質の向上を図っていることを示す1つの事例について述べたい。

ハーバード大学にはHarvard Clinical Research Institut(HCRI)という、おもに循環器医療機器の治験業務を請け負う大学関連CRO(注5)があるが、数か月前にHCRIからFDAへ、あるテーマについて産学官の意見交換を行いたいとの提案があった。薬剤溶出性ステント(DES)に関する臨

表 510(k)申請を必要としない例

1. 医療機器の部品を製造するが、他企業に販売するのであって、直接患者・使用者には販売しない場合
2. 機器が試験や評価に用いられるが、患者・使用者には直接販売されない場合(ただし、臨床試験を実施する場合は別途治験届が必要)
3. 他社製の既承認医療機器を販売する場合(「製造A社、販売B社」など社名を包装に記載できる)
4. 添付文書や諸条件を変えずに、既承認の他社製医療機器を包装・梱包し、販売するほとんどの場合
5. 医療機器改正法施行(1976年5月28日)前に承認された医療機器で、適応や性能が変わらない場合
6. 米国外から医療機器を輸入販売するケースで、製造者が他の輸入販売企業が既に米国で承認を取得している場合
7. 510(k)のいないクラスII医療機器

床試験・審査プロセスの効率化を図るため、試験の主要評価項目を一元化できないかというものだ。

狭心症の治療としてDES留置術は近年確たる地位を築いたが、現在も複数の企業により開発・臨床試験が盛んに実施されている。ほぼ同様の効能・効果についての臨床試験であるため、試験デザインはどの開発企業でもほぼ同じだが、試験のエンドポイントは必ずしも同一ではない。例えば、安全性評価項目として主要心血管有害イベント(MACE)という複合エンドポイントが用いられるが、この定義にばらつきがある。全死亡、心筋梗塞(Q波/非Q波)、標的病変再血行再建(TLR)(注6)、緊急バイパス手術の4つが一般的だが、全死亡に対して心臓死、TLRに対して標的血管再血行再建(TVR)が用いられていたり、評価時期が手技施行後6か月だったり12か月だったりする。

評価時期については、冠動脈ステント留置後6~12か月の時期を遠隔期とみなすことが多いが、6か月と12か月ではステントの再狭窄率に有意差があるという報告もある。したがって、6か月目に評価された試験と12か月目に評価された試験を同じ尺度で比較することは必ずしも妥当とは言えないわけである。

こうした状況では、過去に承認されたDESと比較する場合、以前のデータを有効利用し難い。HCRIの提案はその点を効率化したいというもので、先日意見交換会が実現した。

産業界からはDESを開発・製造している米国の中~大手7社。学術機関からはHCRIに加え、やはり循環器医療機器の臨床試験を多く手がけるコロムビア、デューク、オランダ・エラムス各大学の関連CRO。

FDAからは循環器医療機器審査部から6人の審査官が参加した。

会議では、各界代表がそれぞれの立場で本テーマに関する要点を整理、FDAからは同僚のフィオレンティーノ医師が評価項目の一元化の意義について述べた。続いて行われた討議では、主要評価項目のほか、DESで現在問題となっている中~遠隔期ステント血栓症の取り扱いについて、さらには複雑病変に対する臨床試験を実施する際の評価項目などについて活発に意見が交わされた。時間が足りず、すべての問題について結論を出すことはできなかったが、次回開催の了承、そして将来は結果をガイドラインとして公表することなどが確認された。

この意見交換会、参加者のレベルや討議内容などを勘案すると、FDAを含む関係各所の柔軟性とフットワークの軽さは想像以上で、おおいに感銘を受けた。また個人的には、以前勤務していたHCRIの恩師や友人たちと旧交を温められたことは何よりの喜びであった。

おことわり

本記事の内容は筆者個人の見識・判断に基づくものであり、FDAを代表するものではありません。しかしながら、記事掲載についてはFDAの許可を得ており、内容は英訳のうえFDA内のピアレビューを受けています。

(注1)クラスIで510(k)を必要とする医療機器は63 FR 5387, Feb2, 1998から検索可。

(注2)クラスI, II医療機器のうち510(k)が必要ない医療機器はhttp://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpd/315.cfm#noteから検索可。

(注3)デザイン規定の詳細は21CFR 820.30, またはhttp://www.fda.gov/cdrh/comp/designgd.htmlを参照。

(注4)http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/314.html。

(注5)開発業務受託機関。

(注6)TLRはステント治療後の再狭窄に対して、治療した部位に再び冠動脈形成術を行うこと。これに対しTVRは、ステント治療をした病変が位置する血管に対して観察期間中に施行される冠動脈形成術を指す。

図 新510(k)パラダイム

