

# PHARMSTAGE

# 11

2009.Nov

月刊

〈巻頭〉

## 医療機器の承認審査

〈特集〉

## これが現場の声！ 各種製剤への要望 ～ここを改善・こんな薬剤があったら～

[連載]

コンピュータ化システムに関する規制要件の動向 (第11回)

北京だより (第5回)

医薬品の物理化学 (第22回)

バイオ医薬品のCMCを学ぶ (第4回)

医薬品ライセンス基礎講座 (第4回)

医療機器・体外診断薬リレー連載

# 中国での体外診断薬の臨床開発と 登録申請の留意点

陳 建君 上海潤東バイオテクジャパン (株)

〒 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-2 キメックセンタービル 8F Tel : 078-302-3480

HP : <http://www.rundo.co.jp/> E-mail : [chen@rundo.co.jp](mailto:chen@rundo.co.jp)

## 1 はじめに

中国での体外診断薬は、医療機器範疇内の、単独使用または他の機器、器具、設備やシステムの組み合わせ使用可能な、ヒト由来検体（各種体液、細胞、組織標本）を体外で測定する試薬、試薬キット、校正標準品、対象品として、疾病の予防、診断、治療観測、予後観測や、健康状態評価または遺伝性疾患の予測の目的に使用されるものと定義されている（「体外診断薬登録管理方法」により）。

体外診断薬は、中国において医療機器類に属し、従来、他の医療機器と区別なく承認申請を行ったが、2007年から医療機器の中から単独の枠が設けられ、「体外診断薬登録管理方法」など一連の体外診断薬の関連法規が制定・実施された。日本の製品は中国で体外診断薬として販売したい場合、それらの法規に基づき、中国国家食品薬品监督管理局(SFDA)の許可を受けなければならない。以下は体外診断薬の関連法規に基づき、中国での臨床開発までの要点、臨床開発と登録申請の留意点を説明したい。

## 2 臨床開発開始までの要点

体外診断薬の臨床開発にあたり、臨床試験の必要性のチェック、製品標準書の作成、登録検査試験の実施を行う必要がある。

### 2.1 臨床試験の必要性のチェック

「体外診断薬登録管理方法」により、体外診断薬は中国では第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ種に分類され（表1）、第Ⅱ、Ⅲに該当する製品のみ臨床試験が必要である（図1）。

留意点としては第Ⅱ種の製品、例えば、蛋白質、糖類、ホルモン、酵素類等の検査測定用の物で、腫瘍の診断、補助診断、治療過程の監視測定、または遺伝性疾患の診断、補助診断等に使用される場合、第Ⅲ種となる。薬物と薬物代謝検査測定薬の中、麻酔薬品、精神薬品または医療用毒性薬品に該当する場合も、第Ⅲ種となる。

また、分類が明確でない場合は、SFDAの医療器械登録管理部門に分類判定を申請することができる。

表1 体外診断薬の分類

分類	主要製品
第I種	1 微生物培養用培地（微生物の鑑定や薬剤感受性試験用を除く）
	2 サンプル調整用試薬（溶血剤、希釈用溶液、染色液など）
第II種	1 蛋白質の検査測定に用いる試薬
	2 糖類の検査測定に用いる試薬
	3 ホルモンの検査測定に用いる試薬
	4 酵素の検査測定に用いる試薬
	5 エステルの検査測定に用いる試薬
	6 ビタミンの検査測定に用いる試薬
	7 無機イオンの検査測定に用いる試薬
	8 薬物や薬物代謝物質に検査測定に用いる試薬
	9 自己抗体の検査測定に用いる試薬
	10 微生物の鑑定や薬剤感受性試験に用いる試薬
	11 他の生理学、生化学または免疫機能指標の検査測定に用いる試薬
第III種	1 病原体抗原、抗体、及び核酸等の検査測定に関連する試薬
	2 血液型や組織適合性の検査に関する試薬
	3 ヒト遺伝子検査に関連する試薬
	4 遺伝性疾患に関する試薬
	5 麻酔薬品、精神薬品、医療用毒性薬品の検査測定に関連する試薬
	6 治療薬の作用する標的の検査測定に関する試薬
	7 腫瘍マーカーの検査測定に関する試薬
	8 アレルギー反応（アレルギーの原因となる物質）に関連する試薬

## 2.2 製品標準書の作成

製品標準書とは体外診断薬の評価及び登録検査試験の根拠となる製品の規格書である。作成には、「医療機器登録製品標準作成規範」を参照する。体外診断薬の標準（規格基準）は、当該製品の品質を確保するために制定されたものであり、中国国家標準（GB）、業界基準（YY）と企業基準（企業規格）のいずれを採用しても良い。しかしながら国家や業界標準を下回る標準を採用することはできない。製品標準書の内容は必ず、安全性、有効性の試験方法を含む。

また、製品標準書を制定する際、該当製品の測定性能評価結果を分析する必要がある。測定性能評価は測定感度、測定特異性、検査範囲、測定の正確性、ロット間、ロット内のバラつきを含む。

## 2.3 登録検査試験の実施

登録検査試験とはSFDAと国家質量監督検査総局（AQSIQ）が認定した検査機関で、体外診断薬を製品標準書に基づき実施する検査試験である。合格した製品のみ、臨床試験の実施や登録申請が可能となる。

第II、III種に該当する製品のみ実施が求められる（図1）。

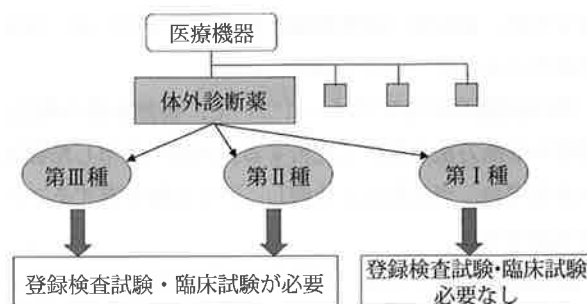


図1 中国の体外診断薬の位置づけ、分類と試験関係

## 3 臨床開発の留意点

体外診断薬の臨床開発は適切な臨床環境下、当該製品の臨床性能について系統的に研究する。実施にあたり、「医療機器臨床試験規定」（GCP）、「体外診断薬臨床研究技術指導原則」を遵守し、下記の各方面において留意しなければならない。

### 3.1 実施施設と責任医師の選定

臨床試験の実施はSFDAの臨床試験機構の許可または対象分野（心臓外科・歯科・内分泌科）の許可を所持している施設を選択しなくてはならない。また、実施側は人的、技術的、設備的、管理能力など研究項目に適應する総合資源を備えなければならない。選定する前に対象分

野の医師、病院関係者やまたは臨床試験受託機構（CRO）に相談し、臨床試験の経験が豊富、症例数が十分な医療機構を選択する。第Ⅲ種に該当製品に対して、臨床試験実施施設は3か所以上、第Ⅱ種に対して臨床試験実施施設2か所以上が求められている。

責任医師は、病院での臨床試験の進行、試験の信頼性に大きくかかわる重要なことなので、選定にあたり、臨床試験の実施に関する法規の基準を適合した上、該当分野の著名な医師を選択したほうがよいと思う。

### 3.2 プロトコールの確定

日本ではプロトコール内容は依頼側の責任で決定されることが多いが、中国では実施の確実性と事故を事前に防ぐため、病院側（責任医師）と共同でプロトコールを作成することを、GCPで定めている。

臨床試験の研究デザインについて、新診断薬の場合、標準の診断方法を用いて比較する。同類の上市した製品がある場合、当該製品と比較し、同じ効能を有することを立証する。

研究対象については、標準方法で診断された患者群と非患者群を選択する。患者群について、当該疾病の全部の特徴を保証するため、当該疾病の異なる症状、程度の患者を選択する。

実施症例数については、申請者／臨床研究者は臨床使用目的と当該製品関連する疾病の臨床発生率により決定する。一般的に第Ⅲ種は最低1000例、第Ⅱ種は最低200例となる。

### 3.3 倫理委員会（IRB）の開催

倫理委員会では、主に実施に係わる安全性資料と倫理性が精査される。

### 3.4 施設契約

病院では基本的に中国語でしか契約できないため、解釈や内容の訳に注意する。また商習慣や文化の違い、リスク回避やトラブル防止などを考慮し、施設や現場との

密なコミュニケーションを行った上で契約する。

### 3.5 臨床試験の実施

臨床試験の実施はGCPなど関連法規、プロトコールに準じて実施しなければならない。中国の医療施設は、大規模な病院が多く、担当者の人数も多いので、各部門間の調整、試験データの精査、試験の信頼性保証に時間と労力を要する。現在多くの製薬会社はCROに委託し、臨床試験を実施する。

試験実施において様々な問題が発生する可能性があるため、それらを未然に防ぐため、実施前の製品と臨床試験の目的に対する理解、技術的のトレーニングや、実施中の相互理解、コミュニケーションなどが大事である。

また、日本と異なり中国では全ての国民が健康保険に加入することなく、患者が抱える事情も様々であるため、正確な現場の状況を把握し、素早く対応する必要がある。

### 3.6 臨床性能の評価

臨床試験データに基づき、当該製品の臨床診断感度と特異度、または操作の利便性、コストの差などを合わせて総合的に評価する。

---

## 4 登録申請（許可申請）の留意点

---

登録申請は「体外診断薬登録管理方法」、「体外診断薬登録申請資料の形式及び基本要件に関する公告」に従って、申請書類を準備する必要がある。

登録申請に必要な書類は表2に示した。これらの資料は全て中国語で作成する。日本語の資料を添付する場合は訳文を付けなくてはならない。

表2 登録申請に必要な書類一覧

	必要書類	第Ⅲ種	第Ⅱ種	第Ⅰ種
1	申請表	√	√	√
2	証明書類	√	√	√
3	製品に関する総括資料	√	√	√
4	取扱説明書	√	√	√
5	製品標準及び標準制定に関する説明	√	√	√
6	登録検査試験報告書	√	√	×
7	主要原材料の研究資料	√	△	△
8	製造工程及び反応系の研究資料	√	△	△
9	分析性能の評価試験資料	√	√	△
10	参考値（範囲）の確定に関する資料	√	√	△
11	安定性研究資料	√	√	△
12	臨床試験資料	√	√	×
13	製造企業での製造・検査記録	√	√	√
14	包装，ラベル原稿	√	√	√
15	品質管理体系審査報告書	√	√	△

√：必要 △：申請時は提出が不要であるが、審査必要な時に提出する ×：必要なし

国外製品の場合、下記の点を留意する。

証明資料について、国外生産企業の医療機器製造業者証明、原産国政府が同国市場で承認または認可したことを証明する文書を提出する必要がある。販売許可が必要ではない場合、必要がないことを証明する文書が必要である。

臨床試験資料について、国外の製品が中国で体外診断薬を申請する場合、国外の臨床資料と中国国内での臨床試験資料を提出する必要がある。

品質管理審査について、第Ⅲ、Ⅱ種に該当する場合は、SFDA 薬品認証管理センターが生産企業に対して書類及び現場審査（必要な場合）を行い、合格した企業に品質管理体系審査報告書を発行する。第Ⅰ種に該当する場合は、生産企業は「体外診断薬生産実施細則」の要求に準じて自社が査定し、その記録を保存する。

SFDA の技術審査機構は申請資料を審査し、合格した製品に対して《医療機器登録証書》を発行する。登録の

流れは図2のようにになっている。登録証書の有効期限は4年間であり、有効期限満了の6ヶ月前に更新登録の申請が必要である。期限を過ぎると、再登録試験の実施が必要になる。



図2 登録申請フロー

## 5 おわりに

中国において臨床試験と登録申請を行う場合は、関連法規を十分確認し、規制当局及び実施施設とのコミュニケーションが必要とされる。日本と比べて、患者数、疾患の種類が多く、短期間に臨床試験に必要な症例数の確保ができる利点がある。近年、中国政府は国策として臨床試験の質の向上に取り込んでいるので、臨床試験のレベルは先進国に近づいて来ている。また、日本での許可申請に向けて、日本のGCPに準じた海外臨床試験データを外挿することが認められる可能性も高くなっているため、臨床開発時間の短縮、コストの低減などの利点を考慮し、中国での臨床開発をチャレンジしてほしい。