

疾患動物の診断・治療データを用いた医療機器の安全性・有効性評価の基本的考え方

1. はじめに

ヒト用医療機器、特に治療機器の開発・実用化・普及には、インシデントやアクシデントを初めとした未知のリスクの予測と対策のほか、開発に要する時間・経費等、様々な課題が山積する。開発品の品質、有効性、安全性評価についても、個別製品毎に評価項目が異なることが多い。ヒト用医療機器の開発では、コンセプトの設計から始まり、実機又は試作品を用いたベンチテストや動物実験等の非臨床試験を行い、必要に応じて改良を繰り返す。また、非臨床試験のみで有効性及び安全性を評価できない場合、臨床試験を実施する必要があるが、特に First-in-Human の治験は未知のリスクを伴う。

ヒト用医療機器の場合、治験前の最終評価となる動物実験において、使用目的やサイズ等の側面から、げっ歯類を用いた系統的な安全性試験が適用できない品目が多い。また、適切な疾患モデル動物も限られている。一方、標的疾患部やそれ以外の部位も含めて慢性疾患の状態を反映している、がん等を自然発症した疾患動物（コンパニオンアニマル）を用いた治療的試験研究はヒトに対する安全性・有効性をより正確に評価する手法として活用できる可能性がある。

疾患動物を用いた試験研究は、1) ヒトを対象とした臨床試験と類似の治療環境をシミュレートできる、2) 「臨床研究法」及び「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」下では、ヒト臨床試験と比較して、有害事象発生時の社会的制裁リスクが小さい、3) “dog year”に基づく試験期間の短縮が期待できる等の利点を有している。また、“健康な”動物を用いて実験後に安楽死させる通常の動物実験と異なり、疾患動物を用いた試験は獣医師による治療の側面も有していることから、動物福祉の観点からも許容される可能性が高い。

本事業では、動物実験と獣医療、ヒト臨床研究と治験との狭間を埋める新たな仕組みとなり得る「疾患動物を用いた治療的試験研究」を安全性・有効性評価法の選択肢の一つとして導入するにあたり、考慮すべき法務的・倫理的基盤、遵守すべき法律、適応症例・機器、リスク評価、安全性・有効性評価法、陰性対照群の設定要否、ヒストリカルデータの存在有無、実施体制等、当該システムを構築するための方策や条件等を取りまとめた。中でも、レギュラトリーサイエンスに基づいた安全性・有効性評価の基本的考え方の策定は、ヒト用医療機器の実用化に必須となる評価の方法論の選択又は開発に繋がる。このような「評価方法の科学」を通じて、動物実験とヒト臨床試験との間を繋ぐ本法の試験成績を薬事承認用データとして使用できる時代が早期に到来することを期待する。

また、当該システムは動物用医療機器の開発にも応用できることから、必要な情報等について併せて概説する。

2. 用語の定義

1) 疾患動物

飼い主が所有するコンパニオンアニマルのうち、疾患を有する動物。患者とも呼ばれる。基本的考え方の中では、原則として、展示動物及び産業動物は対象外とする。

2) GLP

Good Laboratory Practice の略。ヒト用又は動物用医療機器等の薬事承認を得るための非臨床試験において、試験施設（場所）の設備・機器、組織・職員、検査・手順・結果等が安全且つ適切であることを保証する優良試験所規範（基準）。

3) GCP

Good Clinical Practice の略。ヒト用又は動物用医療機器等の薬事承認を得るための臨床試験（治験）において、被験者の人権又は被験動物の保護、安全の保持及び福祉の向上を図ると共に、臨床試験（治験）の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的として、治験及び製造販売後臨床試験に関する計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告等に関する遵守事項を定めた基準。

4) 動物実験委員会

動物実験責任者から申請された動物実験計画等について、科学的合理性の観点及び動物愛護の立場から、申請者の所属機関等が定めた「動物実験等の適正な実施に関する規程」等への適合性を審査する委員会。

5) 動物臨床倫理委員会

臨床動物を対象とした試験・研究計画等について、ヘルシンキ宣言及び獣医師法等関係法令に基づいて適切に実施できることを審議する委員会。

6) 治験

開発したヒト用又は動物用医療機器等の薬事承認を得るために実施する臨床試験。

7) First-in-Human 試験

対象製品の安全性及び有効性を非臨床試験により検証した後、初めてヒトに適用する試験。少人数の患者を対象として、安全性評価や使用方法の検証等、製品開発の実現可能性について検討することを目的としたパイロット試験。

3. 疾患動物を用いたヒト用及び動物用未承認医療機器の試験研究に係る法務的・倫理的基盤

疾患動物を用いた治療的試験研究の実施には、大別して 3 つの法務的・倫理的基盤を考慮する必要がある。具体的には、1) ヒト用未承認医療機器の臨床研究（治験以外の臨床試験）を可能とするための法務的基盤、2) 治療的試験研究を獣医療から見た倫理的側面、3) 治療的試験研究を動物実験の立場から見た場合の倫理的側面である。

動物用医療機器の薬事審査は、基本的にヒト用医療機器と同様である。薬事承認に必要な臨床試験データの取得を目的とする疾患動物を用いた動物用未承認医療機器の臨床研究・臨床試験は治験扱いとなり、研究者や企業にとって実行のハードルが高い。東京女子医大グループが実施した世界初となる疾患動物を用いたヒト用未承認医療機器の治療的試験研究では、農林水産省畜産安全課、動物医薬品検査所、東京都農林水産部食料安全室（現：東京都産業労働局農林水産部食料安全課）、島田壽子弁護士/獣医師との協議を通じて、農林水産省から通知が発出された経緯がある（平成 21 年 3 月 26 日付け 20 消案第 10171 号「獣医師法の一部を改正する法律及び獣医療法の運用について」の一部改正）。この通知において、動物実験（動物を試験研究、生物学的製剤の製造又は獣医学、医学、薬学等の教育のための実習の用に供することを言い、医薬品医療機器等法（第 2 条第 17 項に規定する治験を実施することを除く）を実施する施設であって、動物実験に係る動物以外の動物の診療を行わない施設（獣医師が飼育動物について通常の診療の業務を公の求めに応じて行わないものに限る）については、獣医療法の診療施設に関する規定は適用しないことが明確化された。

獣医療に関する倫理的基盤としては、動物実験として実施する場合であっても、疾患動物を用いることから、獣医師及び動物福祉関係者の助言を踏まえて、獣医師が一貫して、試験に供するコンパニオンアニマルの診療に責任を持つ必要があると判断した。また、獣医師から飼い主に治療的試験研究に関する説明を行うと共に、同意文書を取得することも必須とされた。

動物実験の側面からの倫理的基盤については、動物実験委員会、実験動物倫理委員会、実験動物中央施設の3者協議により、疾患動物試験研究倫理委員会の新設を見送り、実験動物倫理委員会が疾患動物を用いた試験として審査することとなった。動物実験審査申請書は、動物種として疾患動物を選択できる新書式に変更された。しかし、飼い主の所有物である疾患動物を用いた治療的試験研究の実施に係る倫理審査は、実験動物倫理委員会のほか、動物臨床倫理委員会も関与する必要があると考えられる。

上記の背景を踏まえ、ヒト用医療機器の開発を目的として疾患動物を用いた治療的試験研究を行う際は、実施者の所属機関における動物実験倫理委員会、並びに必要に応じて動物臨床倫理委員会の承認を得た上で、対象となる疾患動物を担当する動物病院の獣医師が、飼い主に治療的試験研究の詳細を説明し、同意を取得する。全体的には獣医療であるが、その一部が試験研究に該当し、動物実験の範疇となるため、必ずしも動物病院での施術に限定されるわけではない(9項参照)。

4. 遵守すべき法律等

1) 基本的事項

疾患動物を用いた安全性・有効性評価手法は、ヒト用医療機器の開発段階における治療的試験研究のほか、動物用医療機器の臨床研究及び治験に適用できる。試験目的を問わず、本手法は動物を用いた試験であることから、その実施にあたっては、動物の虐待及び遺棄の防止、動物の適正な取扱い、その他動物の健康及び安全の保持等の動物の愛護に関する事項、並びにヒトと動物が共生する社会の実現を図る上で必要な動物の管理に関する事項を定めた「動物の愛護及び管理に関する法律」を遵守する必要がある。従来の動物実験と異なり、疾患動物を用いた試験では、通常、試験に供する動物を動物実験施設で飼育する必要がないと考えられるが、試験の実施にあたっては、環境省が定める「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準の解説」やISO 10993-2「Biological evaluation of medical devices – Part 2: Animal welfare requirements」等の関連文書も参照すべきである。

ヒト用及び動物用医療機器を製造販売する場合は医薬品医療機器等法に定められた各種の手続きを行う必要がある。ヒト又は動物の治験を実施する場合は当該法律に規定された医療機器GCP省令(厚生労働省)又は動物用医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(農林水産省:動物用医療機器GCP省令)を遵守する必要がある。また、ヒト用医療機器の開発段階における非臨床試験、並びに臨床研究法に基づく一部の臨床試験(先進B)の成績を薬事申請に利用する場合は信頼性基準を担保することが求められる。疾患動物を用いた医療機器の安全性・有効性評価は、動物福祉の観点からも、将来的にヒト用若しくは動物用医療機器の上市へ向けた試験の一つとして位置付けられる可能性がある。特にヒト用医療機器の承認審査においては、治験前相談の試験データの一つとして利用することが想定される。開発と審査に要する時間とコストを削減すると共に、遅滞なく承認申請を行うためには、医薬品医療機器等法を考慮した開発を進めることが肝要である。

ヒト用医療機器の開発にあたり、疾患動物を用いた治療的試験研究をGLP下で行うことは難しい。GLP適合性認証を取得した安全性試験受託研究機関等に疾患動物を搬入することは難しく、「医療機器GLP省令」に準拠して当該試験を実施するためには、専用施設を新設する必要がある。現実的な選択肢としては、大学等の施設を治療的試験研究の場とし、GLP対応機関の担当者が出向して必要な環境を整備した上で、申請資料の信頼性基準(医薬品医療機器等法施行規則第114条22)に準拠して行うことになると考えられる。動物用医療機器の開発に応用する場合は、動物

臨床試験に該当するため、上述した農林水産省令に準拠して実施する必要がある。

2) ヒト用医療機器開発

疾患動物を用いたヒト用医療機器の安全性・有効性評価は、治験の実施が必要な製品の前臨床試験又は First-in-Human 代替試験のほか、使用模擬試験やシミュレーション代替試験等として位置付けられる。開発者にとっては動物実験となるため、所属施設において動物実験計画に関する承認を取得する必要がある。一方、飼い主にとっては、獣医師が提供する最先端のヒト用医療機器を用いた治療となるため、開発者は実施施設において動物臨床試験計画に関する承認を取得する要否について検討する必要がある。試験責任者は開発者になるが、実際の施術（治療）は獣医師が行うため、試験の実施にあたっては、「獣医師法」、「獣医療法」を遵守し、適切な治療を提供する必要もある。なお、ヒト用医療機器の開発にあたり、疾患動物を用いた治療的試験研究のデータを前臨床試験、First-in-Human 代替試験、使用模擬試験、シミュレーション代替試験等として外挿する場合は、前述の申請資料の信頼性基準の準拠が求められることに留意する必要がある。

3) 動物用医療機器開発

薬事承認に必要な臨床試験データの取得を目的とする動物用未承認医療機器の臨床研究・臨床試験は治験の取扱いとなり、動物用医療機器 GCP 省令に準拠して試験を行う必要がある。

4) 将来的な課題

臨床研究法において、企業から資金提供を受ける臨床研究又は未承認医薬品等を用いた臨床研究は、より審査が厳しい特定臨床研究に分類される。獣医療分野の臨床研究については、臨床研究法に相当する厳しい規制が現時点で存在しない。しかし、世界的には、「One Health」の下、世界医師会と世界獣医師会との連携が強化されていることを考慮すると、獣医療においても特定臨床研究の分類の導入について議論する余地がある。

5. 適応症例・機器

1) イヌ等に自然発症する疾患例と適応機器

イヌに自然発症する疾患の一例として、「アニコム家庭動物白書 2018」では、国内飼育犬の場合、消化器疾患、皮膚疾患、耳疾患が発生率の高い上位 3 疾患であるが、皮膚疾患及び耳疾患の多くは感染症であることが報告されている（図 1）。消化器疾患については、下痢、嘔吐が大半を占める。新たなヒト用医療機器の開発に応用可能なモデル疾患としては、循環器疾患、消化器疾患、眼科疾患や、自然発症した各種の腫瘍性疾患等が挙げられる。

現在、獣医領域で問題となっている疾患は多くの診療領域に存在する（表 1）。眼科及び腫瘍科で観察される疾患はヒトと類似しており、ヒト用医療機器の開発に応用できるモデル疾患として極めて有効と考えられる。眼科領域において一般的に観察される緑内障を発症したイヌは、眼圧モニターを搭載したコンタクトレンズの開発に応用できる可能性が高い。胸部外科領域の場合、小型犬においては弁膜症等の心臓疾患が多いことから、それらに関連するヒト用医療機器の開発は、将来的なヒトへの臨床応用に繋がることが期待される。

日本国内における腫瘍発生状況に関しては、乳腺腫瘍（乳腺腺種、乳腺腺癌）が全症例 88,514 件のうち 16%（14,131 例）を占めている。その他、医学領域では希少腫瘍である血管肉腫等はヒトのがん治療のモデルになり得ると考えられる（表 2）。ヒト乳がん和イヌ乳腺腫瘍とを比較した論文は近年報告数が増加している（図 2）。様々な遺伝子を対象とした比較腫瘍学的研究においては、ヒト/イヌ間で多くの類似点が認められているため、がんを発症したイヌはヒト用医療機器の開発に応用できる可能性が高い。

ヒト乳がんではホルモン療法と HER2 を対象とした治療が効果的である。一方、イヌにおいては早期に不妊手術を行っているため、HER2 発現も乏しい場合が多いが、これらの疾患動物もヒト

における難治性乳がん（トリプルネガティブ）のモデルとして有用であると考えられる。また、ヒト炎症性乳がんは、イヌにおいても類似した症例が観察されている。組織学的形態は異なるが、未分化で浸潤性が強く、悪性度が高い点が共通しているため、イヌの炎症性乳がんはヒト炎症性乳がんのモデルに十分なり得る。近年、ヒト乳がんとイヌ乳腺腫瘍を次世代シーケンサーで解析した結果、遺伝的、臨床的、生物学的に類似していることが明らかになった。また、生活環境もほぼ同じであるため、乳腺腫瘍を発症したイヌを活用して、ヒト乳がんの新たなバイオマーカーを探索することが期待されている。その他、様々な分子でヒトとイヌの乳がんにおける相同性が報告されている（表3）。

循環器疾患について、1)イヌに発症する僧帽弁閉鎖不全症は体外循環回路、弁置換及び弁形成デバイスの開発、2)イヌの拡張型心筋症とネコの肥大型心筋症は血栓症を併発する頻度が高く、血栓捕集デバイスの開発、3)イヌ及びネコに発症する徐脈性不整脈はペースメーカーやアブレーションデバイスの開発にそれぞれ応用できる可能性がある。一方、イヌの場合、LDL 値が低く、動脈硬化や動脈瘤等の血管疾患の発症は殆ど報告されていない。

イヌ及びネコに多発する肝胆膵疾患、食道狭窄及び炎症性結腸直腸ポリープの検査・治療では、内視鏡、衝撃波破碎デバイス、ステント、ドレナージ、バルーンカテーテル及び焼灼デバイス等の認証品が主に使用されている。

米国獣医師会動物研究データベース（2020 年）では、疾患を有する小動物を利用した研究課題が 355 件登録されている（腫瘍学 255 件、神経/神経外科 38 件、整形外科 27 件、循環器 19 件、眼科 12 件、画像診断 4 件）。腫瘍学分野の課題は半数以上が薬物治療に関する研究であるが、医療製品/ヒト用医療機器に係る研究が 4 件登録されている。一方、循環器及び眼科領域の課題については、薬物治療及び病態に関する研究が中心であり、医療製品/ヒト用医療機器を対象とした課題は登録されていない。

2) その他の適応機器に関する考え方

医薬分野における製品開発では、米国を中心として、獣医療からヒト医療へ展開する流れが構築されつつある。一方、医療機器の場合、獣医療が先行する製品開発は実施されていないため、現時点における疾患動物を用いた治療的試験研究は、前述のとおり、主としてヒト用医療機器開発における前臨床試験等として位置付けることが妥当である。

治験の実施が求められるヒト用医療機器の前臨床試験又は First-in-Human 代替試験に疾病動物を用いた治療的試験研究の結果が利用し得る事例としては、5/1)項に記載した製品のほか、止血剤、癒着防止剤、脳・神経治療デバイス、血管ステント等が挙げられる。また、手術ロボットや内視鏡、あるいは画像下治療（IVR）を使用した新規術式に係る臨床性能の検証にも応用できると考えられる。治験の実施は不要であるが、臨床使用実績としてデータが必要な手術用デバイスや新規原材料/吸収性材料を用いたデバイスの使用模擬試験の代替として活用できる可能性もある。

その他、疾患動物を用いた治療的試験研究は、測定デバイスの性能確認試験やシミュレーション試験の代替として利用する選択肢もある。測定デバイスとしては、画像診断装置、CAD プログラム、血圧計、心電計等が挙げられる。画像診断デバイスについては、既に動物医療の現場でも常用されており、疾患動物を用いた治療的試験研究において得られた結果をヒト用医療機器開発用データとして外挿できる可能性が高い。また、新規撮像方法の開発や呼吸停止できない条件下での撮像法の開発に応用できる可能性もある。使用する疾患動物とヒトとの間に解剖学的な相同性が認められる場合は、利用価値がさらに向上すると考えられる。ヒト/動物間には、体毛の有無や心拍数等の相違があるが、純粋に生体データの測定を目的とする血圧計や心電計等のヒト用医療機器については、疾患動物を用いた治療的試験研究を通じて、作動原理の確認や性能検証等を行うことができる可能性が高い。模擬シグナルを用いたシミュレーションと比較すると、より現実的な測定になるとも考えられる。

3) ヒト/イヌ間の組織相同性

一般的に、イヌでは LDL コレステロールが低く加齢による動脈硬化が稀である。その他、雌の性周期は 1～2 回/年（げっ歯類では 1 周期 4 日）とされる一方で、早期の避妊術によってホルモン環境が修飾されている場合があること等がヒトとの相異点として挙げられる。しかし、LDL の低値及びコリンエステラーゼの高値等を除き、血液生化学データはヒトの臨床データと類似している。また、解剖学的なヒトとの相同性は基本的に高く、疾患の検査、診断及び治療において、最新の製品を用いることにより、疾患動物の治療成績の向上とヒト用医療機器の安全性評価に係る知見の取得を目指す意義は大きいと考えられる。試験対象となるヒト用医療機器が影響を及ぼす組織の強度や反応性に関して、疾患動物の種差、系統差、個体差等による差異を把握し、その幅がヒトの個体差の範疇として外挿可能となる評価対象及び評価方法の整備が求められる。

6. 試験対象となるヒト用及び動物用医療機器のリスクマネジメント

ヒト用及び動物用を問わず、リスクマネジメントは、安全な医療機器を開発、設計、生産、販売するために、個別の製品に対して実施する。リスクマネジメントは、製品企画の段階から始まり、そのライフサイクルを通じて実施されるプロセスである。医療機器の設計生産体制について規定した品質マネジメントに係る国際規格 ISO 13485 では、製品実現の中で ISO 14971 に基づくリスクマネジメントの実施を要求している。医療機器を開発するメーカーは、品質マネジメント体制の中にリスクマネジメントを実施する体制を構築しなくてはならない。

リスクマネジメントの中核となる作業は、リスクアセスメント（リスク分析とリスク評価）とリスクコントロールである。リスクアセスメントによって、対象となる医療機器のリスク受容の可否を判断する。受容できない残留リスクがあると判断される場合には、リスクコントロールによりリスク低減を図る。リスクマネジメントプロセスは、製品企画と併行して計画を立案した上で、開始する。

1) 開発コンセプトの検討

ヒト用又は動物用医療機器を開発するに至った背景や経緯、対象疾患の自然歴（既存療法の有無及び既存療法による治療経過）、又は医療実態（臨床成績）、疾患の重症度、国内外における最新の開発状況等を踏まえて、開発の意図や設計コンセプト等を明確にする。

2) 臨床的位置付けの検討

既存製品との関係（新規又は改良）、並びに既存の治療法又は診断法との関係（代替又は併用・補助）等、試験対象となるヒト用又は動物用医療機器の使用目的及び効果を明らかにすると共に、ほかの治療法等と比較した場合の性能等の差異を明確化する。治療機器の場合は、死亡率の低下、機能改善、症状の緩和、生活の質の改善、機能喪失確率の低減等が挙げられる。診断機器であれば、疾病の確認、発現予測、疾病の診断、並びに様々な条件に対応可能な新規撮影方法の開発等について検討する。

3) 概念的な要求事項の検討

疾患動物を用いた試験研究を実施する前に、試験対象となるヒト用又は動物用医療機器の有効性・安全性を非臨床試験等により評価する必要がある。非臨床試験の一環として行う生物学的安全性試験では、試験法毎に使用する動物種が指定されている。性能確認試験等として実施する動物実験については、試験目的や機器の特性等を踏まえて動物種を選定するが、疾患動物と同じ動物種を使用する必要はない。但し、代謝系に作用する機器等、種特異的な要素を考慮する必要がある場合は、非臨床試験に用いる動物種について検討することが求められる。

また、医療機器の特性を踏まえた適切な評価方法についても検討する。既存製品との差分については、個別にリスク分析を行い、必要な評価を行う。特に新規性の高い医療機器については、

既存の評価方法も活用しながら、臨床上的有効性及び安全性を担保するために、網羅的な評価を行う必要がある。なお、ヒト用医療機器開発のために、疾病動物を用いた治療的試験研究を行う際は、その治療行為のリスク・ベネフィットバランスがヒトのみならず対象となる疾患動物に対しても適切であるかどうか十分に検討することが求められる。

7. 疾患動物を用いたヒト用及び動物用医療機器の安全性・有効性評価方法

疾患動物を用いた治療的試験研究は、通常の動物実験と比較して実施できる評価に制限がある。前項に記載したとおり、ヒト用及び動物用医療機器を問わず、基本的には *in vivo* 評価を含む必要な非臨床試験を実施した後に行う試験である。なお、非臨床評価として必要な組織病理学的診断等についても治療的試験研究が実施される前に完了していることになる。

1) ヒト用医療機器開発

試験対象となる医療機器のヒトに対する臨床上的安全性・有効性は、最終的に治験及び必要に応じて市販後の使用成績調査により評価される。一方、疾患動物を用いたヒト用医療機器の評価は、前臨床試験又は First-in-Human 代替試験等として位置付けられるため、安全性評価に重点が置かれる。

例えば、東京女子医大グループが実施した、がん治療用音響力学治療装置を対象とした試験では、併用する DDS 製剤（エピルピシンミセル）の投与量をヒト標準量の 1/2 から 1/10 に設定し、集束超音波も単独治療時の 1/15 から 1/30 の出力を用いる等、様々な条件（濃度、強度、時間、方式）で照射し、システムの動作・性能を評価することにより、基本設計に問題がないことを確認すると共に、投与薬剤量及び照射条件に関するデータを収集した。有効性は、術後の腫瘍縮小効果を画像診断により判定すると共に、担当獣医師の診療の下、生存期間の延長や生活の質の向上（跛行軽減、四肢切断回避、排尿改善等）等を指標として評価した。有害事象としては、薬剤副作用、熱傷等評価した。

その他のヒト用医療機器についても、その特性を踏まえた評価を行うことが要求される。疾患動物を用いた治療的試験研究では、以下の項目について評価することが基本となる。

（ア）試験動物

- ・動物の種類とヒトへの外挿性（解剖学的、生理学的特徴等）
- ・動物への手技と臨床における手技との比較考察

（イ）試験プロトコール

- ・主要評価項目、副次評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・計測データ（生理学的、機械的及び電気的データ等）
- ・例数の設定とその妥当性

（ウ）評価にあたって考慮すべき点

- ・処置の達成状況（QOL の改善状況、画像診断等）
- ・治療状況（治療目標の達成度）
- ・システムの性能に係る設計仕様の満足度
- ・生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・確認する項目に関わる機器不具合

2) 動物用医療機器開発

医薬品医療機器等法第 83 条第 1 項において、専ら動物のために使用することが目的とされる医療機器に関しては、医薬品医療機器等法における「厚生労働大臣」と「厚生労働省令」をそれぞれ「農林水産大臣」及び「農林水産省令」と読み替えるものと規定されている。そのため動物用

医療機器の治験については、ヒト用医療機器を対象とした医療機器 GCP 省令に相当する動物用医療機器 GCP 省令に準拠して実施する。対象疾患、主要・副次評価項目、有害事象、不具合等の考え方は、ヒト用医療機器の治験とほぼ同一である。動物用医療機器の治験は 2 施設以上で行い、症例数は 60-100 例を原則としているが、対象医療機器の特性等に応じて必要な症例数が異なる。また、治験前に健康な動物を用いた安全性試験等を行い、基本的な安全性及び有効性を事前に確認した上で、農林水産省に治験届を提出する必要がある。

8. 安全性・有効性評価における対照群の設定

1) ヒト用医療機器開発

通常、非臨床試験として実施する動物実験においては、安全性及び有効性を科学的根拠に基づいて評価するために対照群を設定することが多い。しかし、一般的な動物実験と異なり、疾患動物を用いた治療的試験研究では多くの症例数を確保できない場合がある。東京女子医大グループが実施した音響力学治療装置の安全性・有効性評価に関する試験で使用したイヌは 5 症例である。米国がん研究センターが所管する「Comparative Oncology Trial Consortium (COTC)」において実施された試験では、COTC 026「Evaluation of a recombinant, attenuated *Listeria monocytogenes* expressing a chimeric human HER2/neu protein in dogs with osteosarcoma in the adjuvant setting」において 100 症例のイヌが使用されたが、COTC 028「Preclinical assessment of an oral p97 inhibitor, CB-5339, in tumor-bearing dogs」では 18-20 症例、現在進行中の「Exploratory study of an oral blood-brain barrier penetrant, procaspase-3 activator (PAC-1) in combination with hydroxyurea for treatment of canine meningioma」では 6-8 症例である。現在までに COTC が実施した試験において、対照群が設定された事例は報告されていない。

対象疾患の進行程度が不均一な症例が多いと共に、倫理的な問題も考慮した場合、疾患動物を用いた治療的試験研究においては、対照群を設定しない選択肢もあり得ると考えられる。但し、日本国内においてもコンソーシアムが設立された後、十分且つ比較的均一な試験個体数を確保でき、飼育主の承諾が得られる場合は、既存の標準療法等を適用する対照群を設定できる可能性がある。

2) 動物用医療機器開発

基本的には、ヒト用医療機器の臨床試験・治験と同様である。動物用医療機器の治験においては、対象機器の特性を鑑みて、単腕試験が行われることもある。

9. ヒストリカルデータ

日本獣医がん学会は、腫瘍の診断・治療技術の向上のみならず、本邦における腫瘍臨床例の集積と分析、最新情報の収集、新しい治療法の臨床試験等、日本の獣医臨床腫瘍学の発展に寄与する活動を推進している。岐阜大学動物病院腫瘍科では、同科において診察・治療した、がん疾患等の症例や論文に係る情報を「Journal Club」としてホームページ上で公開している。また、獣医療における心臓病の診断・治療については、エコーカルディオグラフィー等の発展に伴って飛躍的に進歩しており、レトロスペクティブに多くのデータを科学的に分析して得られた結果を統計的に処置して応用する試みが開始されている。

しかし、獣医療分野では、J-MACS レジストリ（日本の補助人工心臓市販後レジストリ）、TAVI レジストリ（経カテーテル的大動脈弁置換術レジストリ）、J-AB レジストリ（カテーテルアブレーション症例全例登録プロジェクト）、J-LEX レジストリ（経静脈リード抜去術症例情報蓄積プロジェクト）、J-MITRA レジストリ（経皮的僧帽弁接合不全修復システム多施設レジストリ）等のヒト用医療機器に関するリアルワールドデータに相当するレジストリの構築が進んでいない。

現在、獣医療の高度化、並びにヒトと動物における研究開発や医療情報を共有することを目的として設立された「社団法人ヒトと動物の臨床研究情報センター」が中心となり、各大学動物病

院及び二次診療施設と連携して動物疾患データベースや治療レジストリの整備が進められている。

10. 実施体制

ヒト用医療機器の開発において、疾患動物を用いた治療的試験研究を行う上では、法務、獣医療倫理、動物実験倫理に係る要求事項を充足する必要があると共に、動物臨床倫理を考慮する要否についても検討することが求められる。当該試験は、対象機器の開発者（大学等の研究者又は製造販売業者）、施術を担う獣医師、疾患動物の飼い主のほか、必要に応じて GLP 適合性認証を取得した安全性試験受託研究機関が連携して実施する。開発者、獣医師、安全性試験受託研究機関は、適切な試験プロトコルを作成し、それぞれの所属機関における実験動物倫理委員会、並びに必要に応じて動物臨床倫理委員会の承認を取得する必要がある。獣医師は、透明性を確保した上で試験対象とする疾患動物を選定し、飼い主に当該試験の利点と不利益、同意の撤回権、得られた試験結果の使用法（PMDA 治験前相談、学会・誌上発表等）等について十分説明し、インフォームドコンセントを取得する。試験は、術前・術後のケアを含めて、適切な治療を提供するために必要な設備が完備された環境において実施する。GLP 対応が必要な場合は、安全性試験受託研究機関等が提供する施設を利用し、試験計画書及び SOP に準拠して試験を行う。非 GLP 下で行う場合は、安全性試験受託研究機関等の担当者が大学等の施設に出向し、必要な環境を整備する。施術は獣医師が行い、開発者は対象となるヒト用医療機器の設置・調整、稼働による施術補助等を担当する。試験終了後、獣医師は開発者と連携して、施術結果と術後のケア等について飼い主に詳述する。試験対象とした疾患動物の QOL の改善状況を通じて提供した治療の有効性・安全性を確認するため、飼い主は術後の一定期間、施術を担当した獣医師の診察を受けさせる。試験の準備、実施、術後の通院等、当該試験に要する費用は、基本的に開発者が責任をもって負担する。

なお、動物用医療機器の開発を目的とした試験は、前述のとおり、動物用医療機器 GCP 省令に準拠して実施する。また、ヒト用及び動物用医療機器を問わず、施術を担う獣医師は、対象機器の特性を十分理解した上で、適切に使用できることが前提となるため、対象機器の開発者が提供するトレーニングを受ける必要がある。

11. おわりに

末期状態の疾患動物は、ヒトと同様、標的疾患部やそれ以外の部位も含めて慢性状態を呈している。がん等を自然発症した疾患動物を用いた治療的試験研究は、ヒトに対する安全性・有効性をより正確に評価できるため、最先端製品の効果を確認する、First-in-Human 前の試験として非常に有益な手法の一つになり得る。企業は自社が開発する新規製品の治験実施へ向けて、有意義なデータを取得できる。獣医師にとっては、最先端機器を用いた症例研究となる。疾患動物の飼い主にとっては獣医師が行う治療であり、費用も企業が支出するため、動物愛護団体も含めて受入可能なシステムであると考えられる。審査側にとっては、承認申請機器の安全性と有効性を治験前により確実に把握できる利点がある。

現時点でも、研究レベルであれば、開発者、獣医師、飼い主が連携して当該試験を行うことができるが、国全体として系統的に展開するためには、開発者と飼い主のマッチング等を行うコンソーシアムの設立が必須である。国内では、「社団法人ヒトと動物の臨床研究情報センター」が関連する研究会等を開催している。

コンパニオンアニマルは飼い主にとって家族の一員であることから、疾患動物を用いた治療的試験研究の実施にあたっては、細部に渡りヒト臨床試験と同等に配慮することが基本となる。疾患動物を用いた治療的試験研究をヒト用及び動物用医療機器開発に実装する段階では、ヒトへの外挿性を含めた薬事承認に必要な要件、合意形成時の説明内容と同意書の仕様、予期せぬ不具合の発生に対応できる補償制度の構築等について、更に整理する必要があると考えられる。また、ヒト臨床試験と異なり、予期せぬ重篤且つ回復不能な不具合が発生した際に飼い主との合意形成

を通じて安楽死を選択する余地が生じ得ることから、米国獣医師会「動物の安楽死ガイドライン 2020 版」等の国際的な基準の内容を精査しておく必要もある。

表1. 問題となっている動物の疾病

領 域	術 式
整形外科	リウマチ性関節炎、変形性関節症、椎間板ヘルニア
腹部外科	膵炎、免疫介在性腸炎、胆嚢疾患
眼科	白内障、緑内障、壊死性角膜炎、ドライアイ
脳神経外科	認知症、問題行動、パグ脳炎、進行性脊髄軟化症
胸部外科	先天性心疾患
腫瘍科	脳腫瘍、骨肉腫、リンパ腫、血管肉腫、メラノーマ、扁平上皮がん、移行上皮がん
皮膚科	アトピー性皮膚炎
歯科	口内炎、歯周病
泌尿器科	腎不全、尿管結石

表2. 腫瘍発生状況(出典: Veterinary Oncology, 3(3):4-72, 2016)

#	組織病理学診断名	数	#	組織病理学診断名	数
1	乳腺腺腫	8,630	11	軟部組織肉腫	864
2	乳腺腺癌	5,501	12	線維腫性エプリス	778
3	脂肪腫	2,376	13	ライディツヒ細胞腫	755
4	リンパ腫	2,157	14	線維肉腫	666
5	悪性黒色腫	2,117	15	精上皮腫	636
6	犬皮膚組織球腫	1,534	16	移行上皮癌	608
7	血管肉腫	1,455	17	乳頭腫	598
8	マイボーム腺腫	1,310	18	セルトリ細胞腫	572
9	血管周皮腫	1,219	19	肝細胞癌	561
10	血管腫	884	20	骨肉腫	553

単一の検査機関へ病理組織学的検査として依頼された88,514件(2005.1-2014.12)の病理組織診断結果に基づいて作成

表3. その他の様々な分子発現

Author (Reference)	Molecular target	Human	Dog	Author (Reference)	Molecular target	Human	Dog
Kawabata et al. 2005	ChM-1, BMP-6	Related	Related	Angelopoulos et al. 2009	kallikrein-related peptidase (KLKs)	Related to carcinogenesis	variant3 is expressed in normal and neoplastic tissue, and variant1, 2 are low expressed in tumor
Takahashi et al. 2005	nm23	Related	Related	Cherrington et al. 2012	PAD2(peptidylarginine deiminase-2)	Reduced in carcinomas	Reduced in carcinomas
Monteros et al. 2005	Maspin	Inhibit tumor invasion and metastasis	Sensitive marker of normal and neoplastic myoepithelium in mammary gland	Mkaouar et al. 2012	NF-κB	Related to invasive and metastasis	Prognostic factor
Eginsoy et al. 2006	metallothionein	Some different prognostic significance	expressed in benign tumor	Fukumoto et al. 2013	L-type amino acid transporter1 (LAT1)	Related to prognosis	Expressed
Kanae et al. 2006	PTEN	Related to prognosis	Related to prognosis	Harman et al. 2016	DNAメチル化阻害薬	Inhibit cell invasiveness and growth in vitro	Effective in vitro
Tanno et al. 2006	Slit2	Related to angiogenesis	Related to angiogenesis	Raposo-Ferreira et al. 2016	Ataxia telangiectasia mutated (ATM)	Downregulation is associated with poor prognosis	Similar to human
Petterino et al. 2006	P-Glycoprotein (clone C494)	Related to drugresistance	expressed	Mohamad Zamani-Ahmadmahmu di 2016	Embryonic stem cell (ES cell)gene	Myc, ESC-like modules are up-regulated, and PRC module is down-regulated	Myc, ESC-like modules were up-regulated, and PRC module was down-regulated. Nanog, Oct4, Sox2 NOS targets
Pinho et al. 2007	Sialyl Lewis X antigen and E-cadherin	Expression is increased	Important in the malignant phenotype	Sánchez-Céspedes et al. 2018	Receptor activator of nuclear factor-κB (RANK)	Correlated with higher histologic grade	Reduced RANK expression was addocated with poor clinical outcome

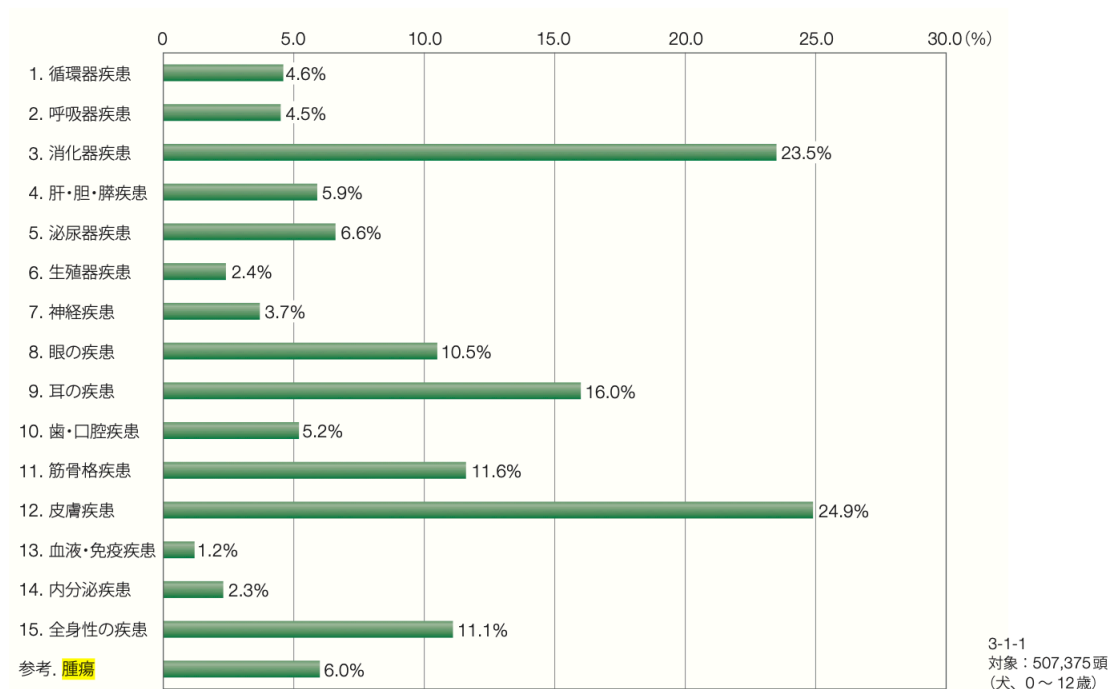


図1. 国内飼育犬における疾患発生率(出典:アニコム家庭動物白書2018)

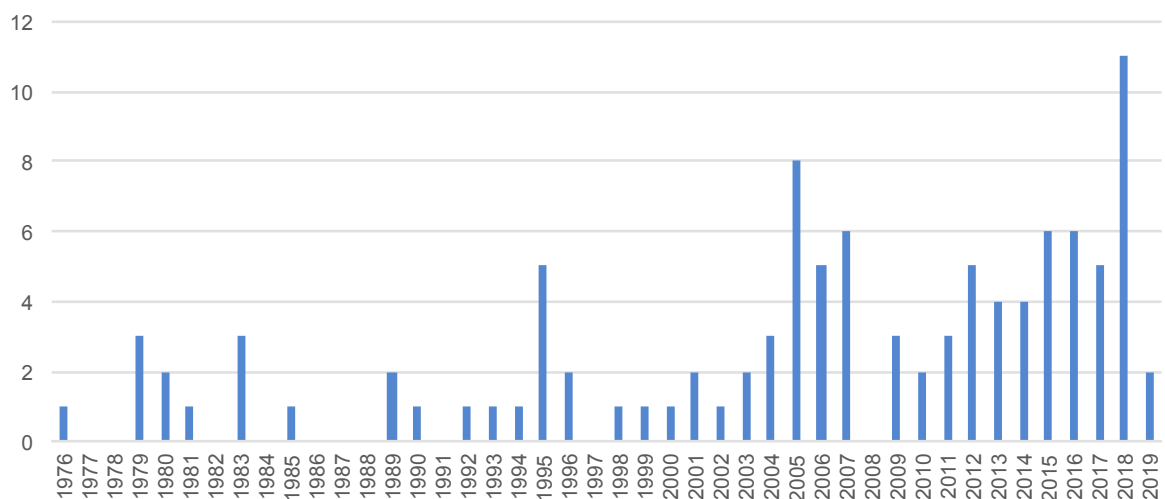


図2. 比較腫瘍学文献(年別論文数)

質疑応答集（Q&A）（案）

Q1

ヒト用医療機器開発のために、通常の動物実験による安全性試験に加えて、疾患動物への治療が必要となる場合、積極的に収集した疾患動物、若しくは疾患を人工的に発症させた動物を用いた実験データを取得する必要がある。試験工程を増やし、開発の足かせになると共に、動物愛護精神にも反することにならないか。

A1

この文書は、疾患動物を用いた治療的試験研究を実施する際の留意事項を「基本的考え方」として取りまとめたものである。1項に記載したとおり、当該治療的試験研究の導入は、治療前の安全性・有効性評価法の「選択肢」を増やすことが目的である。実施要否は開発者側の裁量で自由に判断できるため、規制強化に繋がることはない。試験後に安楽死させる通常の動物実験と異なり、放置すれば死に至るコンパニオンアニマルを治療又は延命できる可能性があるため、動物福祉の観点からも有益な手法となり得る。

Q2

多くの動物病院は獣医師会に所属しているが、獣医師会に倫理委員会は存在しない。動物病院が倫理的な承認を得るための検討が必要ではないか。

A2

疾患動物を用いた治療的試験研究をヒト用医療機器開発の一環として行う場合、基本的には動物実験扱いとなるが、飼い主が所有するコンパニオンアニマルを用いることから、動物実験倫理委員会のほか、必要に応じて動物臨床倫理委員会に諮ることを検討するべきである。開発者側（医療機器メーカ、大学、動物病院等）の施設に動物臨床倫理委員会が存在せず、且つ当該委員会での審議が必要と判断した場合は、外部機関に審査を依頼することもできる。

Q3

疾患動物を用いた治療的試験研究においても未承認医療機器を使用する場合は、GLPに準拠した試験が必要か。GLP適合性認証を取得した施設での試験実施が困難であり、CRO等のGLP試験従事者が大学等に出向して試験を行った場合、その試験データは「薬事承認用データ」と認められるのか。また、GLP施設の担当者が出向する場合、計画書やSOP等々の体制が整えば「GLP下」として取り扱うことができるか。

A3

ヒト用医療機器開発を目的として疾患動物を用いた治療的試験研究を実施する場合、GLP適用は必須ではない。信頼性については、生データの記載方法、包括性等が重要となる。非GLP下であっても、申請資料の信頼性基準（医薬品医療機器等法施行規則第114条22）に準拠して収集した試験データであれば、承認申請用データとして利用できる。非GLP下ではあるが、CROは大学等へ出向して4件の試験を実施した経験があり、うち1件は医療機器である。自主的GLP施設を含めて、GLP適合性認証を正式に取得した施設以外で収集したデータは非GLP扱いとなる。

Q4

疾患動物を用いた治療的試験研究に未承認医療機器を使用する場合、医師主導又は獣医師主導で飼い主と協議した上で、インフォームドコンセントを取得すれば、現行規制下でも実施可能ではないか。

A4

現行でも実施できるが、企画・立案から試験終了に至る過程が複雑であるため、今後、同システムを利用する第三者が遅滞なく試験を行えるように「基本的考え方」として整理している。規制当局を含む産官学メンバー間でコンセンサスを形成しておくことにより、得られた成績をよりスムーズに承認申請用データとして利用できる道が開ける。

Q5

動物疾患とヒト疾患との外挿性について幾つか事例が紹介されているが、外挿性の科学的根拠は誰がどのように担保するのか。既に外挿性が判明している疾患を明記する共に、今後解明が必要な症例を整理すべきである。「基本的な考え方」において保障し得ない範囲の疾病、動物種において実施する場合、製造販売業者、試験受託機関、審査機関（PMDA）として、外挿性を論じる上で必要なデータ等を記載すると実用的になり、活用量が増加すると思われる。

A5

指摘のとおりである。5/1)及び5/2)項に適用可能と考えられる症例と医療機器を例示したが、5/3)項最終センテンスに記載したとおり、試験対象となる医療機器が影響を及ぼす組織の強度や反応性に関して、疾患動物の種差、系統差、個体差等による差異を把握し、その幅がヒトの個体差の範疇として外挿可能となる評価対象及び評価方法の整備が求められる。薬事申請用データの取得が目的であるため、科学的根拠を提示する責任は開発者側が負うが、今後の研究の進展に伴って解明されていく領域である。疾患動物を用いた治療的試験研究の実践に係る具体的内容は、「基本的考え方」に続く第2版作成時に検討する予定である。当面はPMDAの各種相談等を活用し、開発側と審査側双方の同意の下に開発を進めることになると思う。

Q6

イヌの場合、品種差により発症する疾患に相違があるか。

A6

犬種により発生頻度が異なる疾病がある。例えば、肥満細胞腫等、犬種特異的な疾病は選定できない。但し、コンパニオンアニマルは交配種が多いため、通常、犬種を特定できない。

Q7

疾患動物を用いた Study に関する情報開示・透明性をどこまで求めるのか。

A7

ヒト用及び動物用を問わず、医療機器開発（薬事申請）の一環として実施する試験であるため、疾患動物を用いた治療的試験研究で得られたデータの取扱いは、その他の試験結果と基本的に同様である。将来的に国内にもマッチングシステム（コンソーシアム）が整備された場合、米国COTCと同様、症例の登録や開示等を行う可能性はあるが、現時点では全て未定である。

Q8

コンパニオンアニマルとあるが、個人が飼育しているいわゆるペットのみが対象であり、動物園等で飼育されている動物や家畜、野生動物は「基本的考え方」の対象外か。

A8

不確定要素が多い野生動物は対象外である。産業動物と展示動物については、米国における実施例があるため、対象動物に含めても良いと考えられるが、一般的に産業動物は疾病発症時に治療せず、速やかに商品化する現実がある。また、展示動物は野生動物を一時的に預かっていると世界的に理解されていることから、原則として、飼い主が所有するコンパニオンアニマルに限定している。

Q9

婦人科疾患を対象とする場合には、サルを疾患動物として用いることが想定される。婦人科疾患以外にもヒトとの種差がイヌより小さいため、疾患動物として適していると考えられないか。

A9

ヒトとサルの相同性は高いが、コンパニオンアニマルとしての母数が少ない。サルは一般飼育が禁止されたため、実現性は低いと思われる。

Q10

「”dog year”に基づく試験期間の短縮が期待できる等の利点を有している」とあるが、医療機器の有効性・安全性に対して適用される根拠は何か。

A10

イヌの寿命はヒトの 1/5 であり、疾患の発症時期や進行がヒトより早い。獣医療分野では、1 年生存率が評価項目となっていることから、ヒトと比較してイヌでは疾患が 5 倍の速度で進行していると理解して良いと考える。

Q11

「獣医師が一貫して、試験に供する疾患動物（コンパニオンアニマル）の診療に責任を持つ必要がある」とあるが、獣医師が疾患動物を用いた治療的試験研究の責任者となるのか。また、この獣医師は患家の主治医（動物病院の獣医師）を意味し、責任とは **Study Director** という意味と理解して問題ないか。例えば、**Study Director** を患家の主治医（動物病院の獣医師）が担い、**Study** 内における執刀医は主治医以外の獣医師が担当するが許容されるのか、

A11

実際の施術（治療）と治療前後の診療は獣医師が責任をもって対応する必要があるが、試験責任者は開発者となる。主治医と執刀医が同一である必要はない。

Q12

リスクマネジメントにおいて FMEA を実施する際は獣医師の視点ではなく、医師の視点が必要である。執刀は獣医師としても、その手技フローや使用法に関しては予め医師のレビューを受けた上で実施することが基本ではないか。

A12

6 項は「ヒト用医療機器開発」と「動物用医療機器開発」を区別することなく、医療機器開発におけるリスクマネジメントの基本を記載している。ヒト用医療機器開発を目的とする場合は、故障モード影響評価に限らず、医師の視点から評価する必要がある項目がある。一方、動物用医療機器開発が目的であれば、獣医師が関与すべきである。