

- ・審査は Science-based で行いたい。
- ・新薬と違って pivotal な controlled-trial は一本でよいのではないかと。対照群をどうするか (Placebo? Standard Care? Approved Device?)。One-arm study で historical control では Propensity score を使った因果推論が必要。
- ・試験の種類は 3 種類くらいに分けられる (1.Surgical Implant Studies, 2.Non-diagnostic and non-implant studies, 3.Screening / Diagnostic studies)。外科的埋込術の試験では、ラーニングカーブの存在や術者間のテクニックの違いが問題となる。
- ・非盲検のランダム割付の比較対照試験は実施可能であるが、バイアスの排除のため評価指標はできるだけ客観的な指標にしてもらいたい。
- ・過去のデータの蓄積を重視するベイジアン法による解析で承認された医療用具もある。

(5) モデル・プロトコル試作版の発表と議論

第一回班会議で宿題とされた、各専門領域におけるモデルプロトコルの作成について、試作版を基に議論が行われた。

・心臓外科領域では、許委員より「植込み型補助人工心臓の臨床研究」と題した左室補助人工心臓の評価プロトコルが示された。問題点としては、プロトコル作成上の問題点としては、実行可能性と評価可能性のバランスをどのようにとるかが難しいことが挙げられた。たとえば、モデルプロトコルでは実行可能性の面から補助人工心臓の治験でエントリ可能な症例数が6例しかないとされている。しかし、これは治験実施の際の保険適用の問題や依頼者の研究費負担の問題など主として経済的な面から症例数を大きく設定することが難しくなっているためであり、必ずしも市場が6例に限られることを意味しない。心臓移植の潜在的適応が600例で、重症心不全は60000例あるかもしれない。一方、評価可能性の面からは主要評価項目について統計的に評価可能な症例数が検討されていない試験を実施することに何の意味があるのか、試験にエントリされた患者で得られた結果が将来承認後に適応となることが想定される患者に外挿可能であるかどうか等、プロトコルの作成にあたっては経済的な問題を切り分けた科学的な議論を十分に行うことが重要であるとされた。

・循環器内科領域では、庄田委員より「医療用具臨床試験プロトコルについて(循環器内科領域の試案)」として、検査用医療用具(体内に挿入するもの)、治療用医療用具(体内に挿入するもの)、治療用医療用具(体内に短時間挿入するもの)、治療用医療用具(体内に埋め込まれるもの)等のカテゴリーに応じたまとめが示された。また、モデル・プロトコルとして「両心室ペーシングによる心不全治療臨床試験プロトコル」が示された。問題点としては、医療用具としてのリスク(クラス分類)のみならず既存品と比べたリスク(SR、NSR と類似の分類)の議論も必要であり、いわゆる me-too(ノロ)に対する開発一番手のインセンティブを保ちつつも改良品開発への道を閉ざさない努力が必要とされた。

・整形外科領域では、富士委員より「下肢人工関節置換後における深部静脈血栓症に対する F-pump の有効性及び安全性の検討」として体外式間歇圧迫ポンプと弾力ストッキングの比較対照試験のモデル・プロトコルが示された。整形外科領域は、医療材料が多いこと、エンドポイントが QOL の場合指標の客観性を保つことが重要であること、新素材等については安全性について医薬品と同様の議論が必要なこと等が示された。

(6) 次回班会議に向けての作業方針

今回モデル・プロトコル作成を作成した経験と班会議の議論から、以下のような点に注意しつつ、も

う一度 ISO14155-2 に戻って臨床ガイドラインとしての妥当性及び問題点の検討を行うことが必要とされた。その際、ガイドラインの適用範囲とその章立ての議論が先に行われるべきであるとの意見が出された。

(1) 疾患の背景: 外部妥当性の検討として、疾患の背景をできるだけ詳細に記述することが必要である。わが国では morbidity, mortality についての臨床疫学的データが十分とはいえないが、患者数、自然暦、予想される効果等について、ガイドライン、国内外の標準的教科書、peer review された医学雑誌の総説、randomized controlled trial の結果等を参考に、承認後に適応となることが想定される患者数がわかるように記述すること。

(2) 試験のデザイン: 比較対照試験を実施すべきかどうか。すでに効果が明らかなものは無作為割付を行うべきではない。わかっていないのであれば何らかの試験が必要。その意味でも、プロトコル作成に当たってはまず非臨床試験の結果と臨床試験での評価項目、海外データの有無と国際ハーモナイゼーション、既存品との類似性とベジアン解析等について十分に検討すべきである。

(3) 選択・除外基準: プロトコルの内部妥当性の検討に際し、まず対象となる患者をできるだけ客観的に規定する必要がある。

(4) 主要評価項目、副次的評価項目: 疾患に対してその医療用具がどのような効果が期待されるのか、真のエンドポイントは何か、良い代替エンドポイントは存在するか、科学的に議論する必要がある。

(5) 症例数設定根拠: 第一回班会議で示された FDA 資料 (Temple Report) に示されたように、主要評価項目についてのイベント発生率をどのような根拠でどの程度と見積もったのか、その結果統計的に必要とされる症例数はどの程度か、プロトコルには記載する必要がある。統計解析のデザインを検討するのに最適な時期は、試験計画を立てている間であって、試験が終わってからではない。できれば FDA のように申請者と審査官 (統計専門家を含む) とが初期からより高いレベルで意見交換することが、試験の質を向上させ、審査時間を減らし、用具の安全性と有効性に関する有用な情報が得られる可能性を高める。

また、前回配布された資料 12. 2 (ISO14155-2) では、以下の点を含めて用語の見直しが必要とされた。副次的評価項目→服地評価項目、フォローアップ期間→使用追跡期間 (?), 臨床試験の設計→臨床試験の計画、比較二重盲検試験→二重盲検試験、比較設計→並行群間試験、発生と流行→発生率と有病率。

さらに、前回資料 12. 2 では以下の項目が欠如していると思われる。Validation (scale, assay, data), Training, Form informed consent procedure。

5. 今後の課題:

(1) 医療用具開発における国際整合性の確保

- ・諸外国の医療用具開発・評価体制に関する調査
- ・諸外国で作成された医療用具臨床試験プロトコルの実態調査
- ・海外データ活用 (内因性民族的要因、外因性民族的要因等)
- ・国内データの海外への発信

(2) 医療用具臨床試験ガイドラインの作成 (総論)

- ・ISO14155-2 (案) に沿ったガイドラインの作成
- ・ガイドラインの適用範囲と章立ての検討

- ・生物統計家の関与の重要性を強調
 - (3)ガイドラインに沿ったモデルプロトコルの作成(各論)
- ・人工心臓、不整脈治療、代謝・透析、整形外科領域等
- ・海外データの有無、既存技術との比較可能性についても考慮
- ・試験の外部妥当性、内部妥当性の記載について
 - (4)治験相談体制について
- ・ガイドライン作成を通じて治験相談体制整備を支援
- ・非臨床試験結果の評価
- ・臨床試験デザインの評価
 - (5)治験実施体制について
- ・医療用具 GCP 改訂作業とも連携し治験の円滑な実施を支援
- ・治験のコストに関する検討
- ・治験実施施設に関する検討
 - (6)その他
- ・規制当局、企業、学会等に対する情報発信、問題提起
- ・治験(狭義の臨床試験)から一般の臨床試験への発展

6. 次回開催予定

4月19日(金)14時より 国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター会議室(東京都港区虎ノ門)にて

7. 配布資料：

- (1)「開催通知」平成14年2月8日付
- (2)前回議事要旨(案)
 - 平成14年1月11日開催第一回班会議議事要旨(案)
- (3)医療用具のクラス分類
 - 「医療用具の承認申請について」(平成11年7月9日医薬発第827号)別表1
- (4)米国におけるSR/NSR 用具治験について
 - 平成14年1月21日付、上田班上野委員、中崎委員作成資料(資料7-1)。
- (5)FDA/Industry 統計ワークショップメモ等

折笠委員作成

- (6)植込み型補助人工心臓の臨床研究 治験実施計画書
 - 許委員作成。モデルプロトコル(案)。
- (7)医療用具臨床試験プロトコールについて
 - 庄田委員作成。カテゴリーに応じた考察とモデルプロトコル(案)。
- (8)治験実施計画書(案)
 - 富士委員作成。モデルプロトコル。

以上

平成 13 年度厚生科学研究費補助金による医薬安全総合研究

「医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究(13160701)」

主任研究者：国立循環器病センター人工臓器部長 妙中義之

「わが国の医療用具の臨床試験の現状と ISO14155」

－薬事法改正と医療用具臨床試験ガイドライン－

分担研究者：国立循環器病センター治験管理室長 佐瀬一洋

1. 要約

【背景】IT、ゲノム科学、ナノテクノロジー/材料分野など、技術の発展により革新的な医療用具開発が期待されている。わが国における医療技術基盤を生かし、国際競争力のある製品を開発するために、技術のシーズと医療のニーズを結びつけるトランスレーショナル・リサーチが重要であるが、臨床試験はそのファイナル・コモン・パスウェイであるにもかかわらず体制整備が遅れており、ボトル・ネックになりかねない。

【目的】薬事法の改正に合わせ、わが国の実情にあった医療用具臨床試験のガイドラインを作成する。

【方法】欧州において国際規格案として提案された「ヒト被験者を対象とする医療用具の臨床試験－パート2：治験計画書」(ISO/DIS14155-2)について検討する。

【結果】ISO14155-2は、医薬品臨床試験における「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第380号：ICH-E8)と同様に、医療用具の臨床試験実施計画書(プロトコル)作成にあたって考慮すべき項目をまとめたチェックリストである。

【考察】国際整合性のある臨床試験ガイドラインの作成は、企業、治験実施医療機関、規制当局のそれぞれにとって、臨床試験の科学性、倫理性、信頼性を担保するための必要条件である。しかしながら、医薬品と異なり、医療用具の分類は身体と直接接触しないものから体内埋込み型のものまで多岐にわたっているため、試験の必要性を判断するためにリスク分析に基づくクラス分類が重要である。また、被験者保護の観点から、ヒトを対象とした臨床試験を開始する前の非臨床試験が重要である。更に、海外で既に広く使用されているもの、既存品の改良用具などでは、臨床試験の目的やデザインが異なるため、事前の十分な文献調査が必要である。

2. 医療用具開発、トランスレーショナル・リサーチと臨床研究

IT 技術やナノテクノロジーの応用で医療機器の開発には大きな進歩が期待されている。実際、科学技術基本計画(平成 13 年 3 月 30 日閣議決定)でも、ライフサイエンス、IT、ナノテクノロジー・材料、製造技術等が戦略的重点分野とされている。(資料1)

また、「国家産業技術戦略検討会(座長：吉川弘之 日本学術会議会長)の医療機器産業技術戦略検討委員会」は、わが国の医療機器産業の現状は、生産規模(1998 年1兆 5214 億円)は工作機械産業や半導体素子産業に匹敵する規模となり、輸出入(輸出 3273 億円、輸入 8345 億円)

も規模が大きく全体的にはグローバル化が進んでいるものの、製造時業者の多くは中小企業であり、診断機器は強いが治療機器が弱いと指摘されており、基礎研究段階から臨床まで、多くの問題を解決する必要性を指摘している。産官学の連携によるトランスレーショナル・リサーチ推進は急務である。(資料1)

臨床試験研究は、ゲノム創薬・遺伝子治療・再生医療など、トランスレーショナル・リサーチのファイナル・コモン・パスウェイであるが、わが国では治験の空洞化が問題になっており、ボトル・ネックになりかねない。

科学面では、試験のデザインに際し非臨床データを十分な検討の上に臨床的に意味のある評価項目を選定し統計的に十分な検出力を設定することが重要である。

倫理面では、世界的に見るとヒトを対象とした臨床試験研究における被験者保護の動きが強まる傾向にあり、ペンシルベニア大学で遺伝子治療患者、ジョンズホプキンス大学で健常ボランティアが死亡するという事件が相次ぎ、米国では被験者保護を中心とした法改正が進行中である。

データの信頼性向上については、第三者機関によるモニタリングや監査の実施等が効果的である。このように複雑化する臨床研究であるが、企業、医療保険、公的研究費等により適切な費用負担が行われ支援体制を確立する必要がある。

3. わが国の医療用具臨床試験の現状とガイドラインの必要性

3. 1. 薬事法改正と医療機器の開発について

平成14年1月21日開催の第154回国会では、薬事法改正案が審議されている。(資料3)

「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律案のポイント」では、薬事法見直しの背景として、前回改正(医薬品:平成8年、医療機器:平成6年)から5~7年を経過していることから、国際的な整合性、科学技術の進展、企業行動の多様化等を踏まえ、適切な見直しを行うこととされている。

主なポイントは、以下のとおり。

- (1)医療機器に係る安全対策の抜本的見直し
- (2)「バイオ・ゲノムの世紀」に対応した安全確保対策の充実
- (3)市販後安全対策の充実と、承認・許可制度の見直し
- (4)その他(医療機関が行う臨床研究に係る薬事法上の適用関係の明確化と治験型臨床研究制度の導入ほか)

そのうち、医療機器に係る安全対策の抜本的見直しは、以下のとおり。

1. 医療機器のリスクに応じたクラス分類制度の導入
→『高度管理医療機器』『管理医療機器』『一般医療機器』の3類型に分類
2. 低リスクの医療機器に係る第三者認証制度の導入

3. 高リスク医療機器等の販売業・賃貸業の安全対策として届出性から許可制に
4. その他(医療機器に係る治験制度等の充実、「医療用具」から「医療機器」に名称変更、等)

3. 2. 医療用具の開発段階について

今回の研究は、臨床試験の実施ガイドライン作成に焦点をあてているが、わが国における医療用具の開発は、迅速性、コスト、評価基準など、多くの問題に直面しているため、開発各段階における問題点の整理を目的として、「治療用医療用具の開発各段階の課題」にまとめた。(資料4)

米国FDAでは1993年のいわゆる「Temple Report」(資料7)以降、開発の早い段階から審査側と相談できる体制を整備しつつある。わが国でも医薬品機構による「治験相談」のシステムが確立しつつあるが、医療用具についても同様の体制づくりが必要である。臨床試験ガイドラインの作成は、その基礎となる重要なものである。

3. 3. 治験の要不要について

臨床試験をデザインするにあたっては試験の目的が明確でなければならない。「どのような医療用具について臨床試験の実施が必要とされるのか」については、医療用具のクラス分類(平成11年7月9日医薬発第827号参照)に基づき、クラスⅢの一部とクラスⅣについては臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要とされている。

米国でも、医療用具治験実施基準であるIDE(Investigational Device Exemption)において、クラス分類が用いられている。更に、Nonsignificant Risk (NSR) / Significant Risk (SR) Deviceの区別が規定されており、FDAへの治験許可申請の要・不要、依頼者による記録維持義務やFDAへの報告義務等に違いがある(IRB (Institutional Review Board)審査、インフォームド・コンセント、治験依頼者によるモニタリング、有害事象等についてはほぼ同様の取り扱い)。(資料5、資料5の2)

治療用の医療機器は、輸入が多いのが現状であり、評価が確立している医療用具については、既に海外データの受け入れにより承認審査の迅速化が図られているところである。しかしながら、体格、疾病構造、医療環境の違い等によりわが国において治験が必要と判断される場合、医薬品における指針(ICH-E5等)も参考に、考慮すべきポイントを明確にし、迅速かつ円滑に治験を実施することを目標とする。一方、国産の技術についても、広く海外の評価に耐えるようなデータを迅速に発信できるような環境作りが必要である。

以上の議論を踏まえ、今回の臨床試験ガイドラインは、治験が必要であるとの判断がなされたとの前提で、どのような治験が妥当かという観点からまとめるべきであろう。

3. 4. 臨床試験の実施に係る問題について

従来、医療用具治験においては2施設計60症例という基準が長く用いられてきたが、Temple Reportに示されるとおり、ヒトを対象とした臨床試験の実施にあたっては試験の目的(探索的試験、検証的試験等)を明らかにした上で、有効性・安全性を科学的に評価するための症例数設定根拠

を統計的に妥当なものとする必要がある。

しかしながら、医療用具治験においては医薬品と異なり治験に係る費用負担の問題が明確化されていなかったため、治験患者への医療保険の給付を全額返納させられた例があるなど、プロトコルのデザインにあたって実行可能性の問題から症例数を限定せざるを得ない例があったことが指摘された。

今回、平成14年3月18日厚生労働省保険局医療課長／厚生労働省保険局歯科医療管理官通知(保医発第0318001号)により、医療用具治験についても特定療養費制度が適用され、保険診療に加えて治験にかかる費用を依頼者が負担する場合のルールが明確化が確認された。(資料6)

3.5. 臨床試験のデザインと実施

今回の研究では、欧州において現在進行中の「ISO14155-2(案)ヒト被験者を対象とする医療用具の臨床試験ーパート2: 治験計画書」(資料8)を基本として、わが国の現状を踏まえて、治験のデザイン及び承認審査に活用可能な国際的な整合性を持ったガイドライン(総論)作成を目指すこととされた。

しかしながら、医療用具は循環器内科、心臓外科、整形外科など領域ごとに大きく状況が異なるため、上記ガイドラインの妥当性について検討した後、代表的な医療機器についてモデルプロトコル(各論)を作成する。具体的には、人工心臓、ステント、低侵襲手術(含ダビンチ等)、不整脈治療(ペースメーカー、ICD、アブレーション他)、代謝・透析、整形外科領域等を想定している。

デザインの科学性・倫理性を高めるためには、生物統計家の関与が重要である。米国FDAにおいては、1993年に医薬品の審査部門が医療用具の審査部門に対して勧告を行っており(「資料7: Temple Report」)ガイドラインへの反映が必要である。

更に、委員より平成14年1月に行われたFDA/Industry 統計ワークショップの議論を踏まえ、以下の報告がなされた。

- ・CDRH (Center for Devices and Radiological Health) の統計部門の長は Greg Campbell 氏である。
- ・医療用具は新車に似ているがより厳しい安全性基準が要求される。
- ・審査は Science-based で行いたい。
- ・新薬と違って pivotal な controlled-trial は一本でよいのではないか。対照群をどうするか (Placebo? Standard Care? Approved Device?)。One-arm study で historical control では Propensity score を使った因果推論が必要。
- ・試験の種類は3種類くらいに分けられる (1.Surgical Implant Studies, 2.Non-diagnostic and non-implant studies, 3.Screening / Diagnostic studies)。外科的埋込術の試験では、ラーニングカーブの存在や術者間のテクニックの違いが問題となる。

- ・非盲検のランダム割付の比較対照試験は実施可能であるが、バイアスの排除のため評価指標はできるだけ客観的な指標にしてもらいたい。
- ・過去のデータの蓄積を重視するベイジアン法による解析で承認された医療用具もある。
- ・有効性・安全性のエンドポイントの設定、評価期間、対照群設定の必要性等について、十分な医学的な議論が必要である。既存の医療用具との類似性が高いものから、薬物療法や手術との比較が必要となるものまで様々である。審査のためには最低限の試験でよい場合もあれば、比較試験で優位／劣勢が証明されたものもある。
- ・倫理面の配慮について、疾患の自然歴や既存治療法の成績など、臨床疫学のデータや文献的調査を踏まえた議論が必要である。

4. ISO14155-2 について

4. 1. ISO14155-2 について

ISO14155-2 は、正式名称を「ヒト被験者を対象とする医療用具の臨床試験—パート2: 治験計画書」(Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects Part2: Clinical Investigation Plans)という。今回の班研究では、prEN ISO 14155-2:2001として、欧州企画化委員会(CEN: European Committee for Standardization)により作成されISO(International Standard Organization)に送られた草案について検討を加えた。(資料8)

4. 2. 目的と適用範囲

目的: ISO14155-2 は、臨床試験のデザインおよび実施にあたり、製造業者、スポンサー、モニター、試験実施医師および医療機関を支援することを目的として作成された。医薬品臨床試験における「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第 380 号: ICH-E8)と同様に、医療用具の臨床試験実施計画書(プロトコル)作成にあたって考慮すべきチェックリストとなっており、規制当局や倫理委員会/IRB がプロトコルを検討する際にも役立つことを目的としている。

構成: ISO14155-2 は、緒言、序文および「1. 適用範囲」、「2. 参照規範」、「3. 用語と定義」、「4. 要求事項」の4つの大項目からなる本文からなる。

適用範囲: ISO14155-2 は、医療用具の臨床試験の臨床試験の計画の作成にあたっての要求事項を規程するものであり、体外診断薬には適用しない。

4. 3. 要求事項

要求事項: 主な要求事項は、以下のとおり。なお、スポンサー(試験依頼者)が要求事項のいずれかを不適用、無関係、不適切と判断した場合は、省略を正当とする陳述書を提供しなければならない。

・試験実施計画書(プロトコル):試験実施計画書は、試験の目的を達成するために最新の臨床知識および臨床経験に従って試験結果の科学的妥当性と再現性を最適化できるようにデザインされなければならない。

・モニタリング・品質管理:プロトコルにはモニタリングの取り決めおよび原資料の検証を行う範囲を記述しなければならない。また、データの取り扱い、品質保証等の側面についての手順を適宜記述しなければならない。治験依頼者による原資料の直接閲覧は、わが国でも既に医薬品 GCP で導入されているが、現行医療用具 GCP では制度化されておらず、今回の薬事法改正と、並行する上田班における ISO14155-1 の検討と医療用具 GCP 整備の動きを考慮する必要がある。

・試験実施の正当性:わが国には専任の医学専門家を擁する医療機器メーカーは少ないが、試験プロトコル作成にあたっては、(1)文献レビュー、(2)非臨床試験、(3)リスク分析、(4)予備試験や医学的経験等から有効性および安全性の両面から十分な検討をおこない、ヒトを対象とした試験を実施することの妥当性を明記すべきである。

(1)文献レビューについては、疾患の背景をできるだけ詳細に記述することが必要である。わが国では *mobidity*, *mortality* についての臨床疫学的データが十分とはいえないが、患者数、自然暦、予想される効果等について国際的に標準とされるピア・レビューされた医学雑誌の総説や国内外の標準的教科書を示し、承認後に適応となることが想定される患者数がわかるように、バイアスの少ない記載をすべきである。

(2)非臨床試験の必要性とその評価については、本臨床試験ガイドラインの範囲を越えるため、各国規制当局との整合性も考慮した指針を整備することが必要である。

(3)リスク分析については、厚生労働省によるクラス分類がこれに相当するものと思われる。薬事法改正として、規制緩和として第三者による認証制度が導入される方向で議論が進行中である。

(4)予備試験、医学的経験については、まったくの新規医療用具である場合、既承認品目に対する軽度の改良品である場合等、評価項目や必要症例数が異なる場合がありうる。米国 FDA における治験医療用具のカテゴリー分類を参考に今後の検討課題とする必要がある。

・選択・除外基準:プロトコルの内部妥当性の検討に際し、まず対象となる患者をできるだけ客観的に規定する必要がある。

・主要評価項目、副次的評価項目:疾患に対してその医療用具がどのような効果が期待されるのか、真のエンドポイントは何か、良い代用エンドポイントは存在するか、科学的に議論する必要がある。

・症例数設定根拠:第一回班会議で示された FDA 資料(Temple Report)に示されたように、主要評価項目についてのイベント発生率をどのような根拠でどの程度と見積もったのか、その結果統計的に必要とされる症例数はどの程度か、プロトコルには記載する必要がある。統計解析のデザインを検討するのに最適な時期は、試験計画を立てている間であって、

試験が終わってからではない。できれば FDA のように申請者と審査官(統計専門家を含む)とが初期からより高いレベルで意見交換することが、試験の質を向上させ、審査時間を減らし、用具の安全性と有効性に関する有用な情報が得られる可能性を高める。

・有害事象および副作用

・症例報告書(CRF)

5. 承認審査システムとの整合性

医療機器の治験は、薬事法上の承認申請を目的とした臨床試験であることから、試験終了後のプロセスを迅速で円滑なものにするためにも、プロトコルの作成にあたってはあらかじめ総括報告書や申請資料といったまとめの形式とも整合性を持たることが重要である。

5.1. 医薬品承認審査システムとの比較

ICH-E3 について:地球規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、医薬品治験では既に日・米・欧三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)において「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて」(ICH-E3:厚生省薬務局審査課長通知平成8年5月1日薬審第335号)として標準的な方法が示されている。(資料9)

それによれば、まず簡潔なサマリーである「概要」に続き、「倫理」、「組織」、「緒言」、「目的」、「計画」、「対象患者」、「有効性の評価」、「安全性の評価」、「考察と全般的結論」、「文献」の順で続いている。これは、基本的には医薬品、医療用具を問わず、臨床試験全般に応用可能な構成であると考えられる。

なお、同ガイドラインでは治験の計画について「治験の全般的計画」、「対照群の選択を含むデザイン」、「対象母集団:選択基準、除外基準、中止」、「治療法:治療法、割付、盲検化、前治療・併用療法、プロトコル遵守」、「エンドポイント:有効性及び安全性の評価項目」、「データの品質保証」、「プロトコルで計画された統計手法及び症例数の決定」、「治験の実施、計画変更」の順で総括報告書に記載することを求めている。これは、今回検討している ISO14155-2 と比較しても基本的に大きな相違はない。

したがって、ISO14155-2 に沿うプロトコルに従って実施された臨床試験については、報告書作成をより簡潔にできる可能性がある。

5. 2. 承認申請資料について

資料作成の標準化が必要である。医薬品ではCTD(Common Technical Document)として日米欧で資料の作成方法を共通化する作業が進行している。開発の各段階で科学的・論理的な議論を行うためには、目的、デザイン、解析方法、結果、考察について、標準的な形式でまとめ、混乱を少なくする努力が必要である。

STED について:医療用具の承認審査における規制緩和と国際整合化会議(GHTF)への対応として、「医療用具承認審査におけるサマリー・テクニカル・ドキュメント(STED)の試行的受け入れについて」(厚生労働省医薬局審査管理課長通知、平成14年2月1日 医薬審発第0201009号)が示された。(資料10)

医療用具の承認申請に際し提出される「資料概要」については、平成11年1月28日医薬審第85号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「新医療用具承認申請書資料概要作成の手続きについて」により記載様式の標準化が図られてきたが、GHTF において申請資料の国際整合を目的としてSTED にかかるガイダンス案が出されたことを踏まえ、資料概要に換えてSTED を用いることを検討するものである。

GHTF によるSTED ガイダンス案(平成12年12月18日SG1/N011R16 GHTF第一研究班)中で、「7. 3. 2臨床証拠」として以下の記述がみられる。

7. 3. 2臨床証拠

STED は、機器の臨床評価における基本要件の適用要求事項がどのように適合したのかを示すべきである。この評価は、該当する場合、既存文献の系統的見直し、同一又は類似機器の臨床経験、または臨床試験の形で行われるかもしれない。臨床試験は、おそらく高いリスククラスの機器、又は臨床経験が殆どないか、全く臨床経験のない機器に対して必要とされるだろう※。

※SG1/N036 *Global Approach to Premarket Conformity Assessment for Medical Devices* 参照のこと(作業中の文書であり、現在、一般コメントのために入手できない)。

既存文献の系統的見直しは、現在の資料概要では明示的に要求されていないものの、「へ. 臨床試験の試験成績」の「その他」で実用に応じ外国での臨床試験成績の要約添付が要求されているところであり、更に「イ. 起源または発見の経緯に関する資料」の中で本来十分に記述されるべきものであるものかも知れない。

同一又は類似機器の臨床経験については、「イ. 原理、特性及び他の類似医療用具での比較検討等」に該当する部分がある。

臨床経験(高リスククラス機器、臨床経験が全くないか、殆どない機器)については、「へ、臨床試験の試験成績」に対応するものである。

6. 今後検討すべき問題点

6. 1. 医療用具開発における国際整合性の確保

諸外国との整合性が重要である。医療用具の治験は、医薬品と異なり日米欧各極間における規制要件の相違が大きい。わが国における医療用具開発が進まない原因の一つとされている。現状では、日米より規制がゆるい欧州に開発費が集中する傾向がある。一方、米国FDAによる厳しい評価については、開発が遅れるという批判はあるが被験者保護の姿勢は評価できる。

今回評価を行った ISO14155-2 については、その後も欧州を中心に日米の規制当局・業界関係者も参加したワークグループにおける議論が進行中である。(資料11)(資料12)

また、厚生労働省および米国FDAの日米規制当局も、基本的には欧州におけるISO14155-1&2の動向を踏まえつつ、医薬品の新GCP(ICH-GCP)との整合性も視野に入れた議論を続けており、最新の動向を把握することが重要である。

6. 2. 医療用具臨床試験ガイドラインの作成(総論)

今回、わが国の実情を考慮した上でISO14155-2(案)の内容、適用範囲等について検討をおこなった。今後、各分野における具体的なプロトコル作成のシミュレーションを踏まえ、表現方法等にも配慮したガイドライン(案)を作成する方向で議論を進める必要がある。

6. 3. ガイドラインに沿ったモデルプロトコルの作成(各論)

わが国で実際に実施された医療機器の治験実施計画書をISO14155-2に当てはめてみると、ガイドラインで必要される項目の記載が必ずしも十分ではなかった事例が認められた。これは、チェックリストとしてのガイドラインの有用性を示すとする考え方と、外科手術を伴う医療用具治験の特殊性によるもので、必ずしもガイドラインで示された項目を記載することが可能でないとの意見が示された。

ISO14155-2においては、「スポンサー(試験依頼者)が要求事項のいずれかを不適用、無関係、不適切と判断した場合は、省略を正当とする陳述書を提供しなければならない」としてこのような事態を想定しているものの、各項目毎に具体的な状況にあわせた検討を行う事が有用であると思わ

れる。

なお、これまでに具体的に示された分野毎の問題点は以下の通り。

・心臓外科領域では、植込み型補助人工心臓の評価プロトコルが示された。プロトコル作成上の問題点としては、実行可能性と評価可能性のバランスをどのようにとることが難しいことが挙げられた。たとえば、モデルプロトコルでは実行可能性の面から補助人工心臓の治験でエントリー可能な症例数が6例しかないとされている。しかし、これは治験実施の際の保険適用の問題や依頼者の研究費負担の問題など主として経済的な面から症例数を大きく設定することが難しくなっているためであり、必ずしも市場が6例に限られることを意味しない。心臓移植の潜在的適応が600例で、重症心不全は60000例あるかもしれない。一方、評価可能性の面からは主要評価項目について統計的に評価可能な症例数が検討されていない試験を実施することに何の意味があるのか、試験にエントリーされた患者で得られた結果が将来承認後に適応となることが想定される患者に外挿可能であるかどうか等、プロトコルの作成にあたっては経済的な問題を切り分けた科学的な議論を十分に行うことが重要であるとされた。

・循環器内科領域では、検査用医療用具(体内に挿入するもの)、治療用医療用具(体内に挿入するもの)、治療用医療用具(体内に短時間挿入するもの)、治療用医療用具(体内に埋め込まれるもの)等のカテゴリーに応じたまとめが示された。また、モデル・プロトコルとして「両心室ペーシングによる心不全治療臨床試験プロトコル」が示された。問題点としては、医療用具としてのリスク(クラス分類)のみならず既存品と比べたリスク(SR、NSRと類似の分類)の議論も必要であり、いわゆる me-too(プロ)に対する開発一番手のインセンティブを保ちつつも改良品開発への道を閉ざさない努力が必要とされた。

・整形外科領域では、体外式間歇圧迫ポンプと弾カストッキングの比較対照試験のモデル・プロトコルが示された。整形外科領域は、医療材料が多いこと、エンドポイントがQOLの場合指標の客観性を保つことが重要であること、新素材等については安全性について医薬品と同様の議論が必要なこと等が示された。

6. 4. 治験相談体制について

近年、薬害問題や医療用具ではヤコブ病問題など、規制当局の役割は益々大きくなっていく。

審査の迅速化と安全性の向上という二律背反に対する簡単な解決策は存在しないため、ガイドライン作り、承認前に必要な非臨床・臨床試験データの検討、承認後の安全性報告体制など、安全を担保しながら良いものを早く国民に届ける体制を確立する必要がある。

規制当局、企業、学会の全てに専門家を置き、治験相談等のシステムを通じて開発の早い段階から非臨床試験結果の評価、臨床試験デザインの評価をおこなう体制づくりが必要である。

6. 5. 治験実施体制について

被験者保護は重要であり、有害事象報告体制の確立やIRB 審査の充実が鍵を握る。また、原資料との整合性など、治験実施施設の質を確保する必要がある。

国内発の試験結果が広く海外でも評価されるように、国際的に整合性のある GCP (Good Clinical Practice) を整備し、倫理委員会 / 治験審査委員会 (HEC: Hospital Ethical Committee, IRB: Institutional Review Board) の充実や、独立した安全性モニタリング委員会 (DSMB: Data and Safety Monitoring Board) の設置が求められる。

GCP については、欧州にて作業が進行中のヒトを対象とする医療用具の臨床試験に関する一般要件「資料 12-1: ISO14155-1(案)」や米国 FDA における治験医療用具指定 (Investigational Device Exemption: IDE) 制度、及び医薬品の ICH-GCP (ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 等を参考にしつつ、上田班において検討が行われている。

また、従来、営業目的で有力者に治験を依頼するなどの問題点が指摘されているが、治験遂行に十分な技量、設備、症例数を確保できなければならない。

治験の費用負担については、特定療養費制度の問題など議論が必要な点が多い。医療用具の内外価格差の一因として、わが国における治験の非効率性が挙げられている。整形外科領域の医療材料では治験無しでも高いことから、全ての原因ではないにしても、現状が非効率的であることは事実である。また、治験費用の高騰が臨床試験デザインや症例数設定に影響を及ぼす不幸な例が見られる。米国における有償治験のシステムやカテゴリー分類制度などについて、引き続き理解を深める努力を続ける。

薬事承認と保険適用が目的化してはならない。治験の結果は、薬事法上の承認のみならず、現状では保険適用にも影響を与えているため、一貫した議論が必要である。しかしながら、一旦保険適用がなされると、販売実態との乖離が目立つ医療用具があり、信頼失墜、ひいては新規医療用具の評価に影響を与えている。

医療用具臨床試験実施に際して、次の2点が重要である。

(1) GCP の整備: 米国では国家研究法 (common rules) によって企業主導型 / 研究者主導型試験のいずれにも GCP が適用され、科学性、倫理性、信頼性を向上させている。わが国においては、医薬品 GCP の整備が医療用具に先行する形となっており、現状では医療用具治験におけるコーディネーター等の支援が十分とは言えない。

(2) 臨床研究の支援組織の整備: 米国でいわゆる「治験」を司る FDA は、治験届提出の段階から申請段階まで審査を行っているが、これに対応する形で企業や実施医療機関においても医師、臨床工学士、生物統計家等を含めた臨床研究支援組織が必要となっている。わが国の治験を迅速・円滑に進めるためには、プロトコル作成から申請までのプロセスを標準化することが必要であり、臨床研究ガイドラインはその重要なステップと考えられる。

7. まとめ

ISO14155-2 は、医薬品臨床試験における「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第380号: ICH-E8) と同様に、医療用具の臨床試験実施計画書 (プロトコル) 作成にあたって考慮すべきチェックリストである。

個別の医療用具臨床試験のプロトコルを作成するにあたっては、ISO14155-2に従って、文献レビュー、前臨床試験、予備試験、更に既存の治療法(過去の臨床経験)等を明示し、当該臨床試験実施の正当性や試験の目的、評価項目の妥当性、症例数設定の根拠等を記述することが可能となる。

したがって、ISO14155-2 はプロトコル作成者、実施医師/医療機関のみならず、規制当局や倫理委員会/IRB がプロトコルを検討する際にも役立つと考えられる。

しかしながら、わが国の臨床研究支援体制はまだ整備の途上であり、プロトコル作成にあたって臨床疫学家や生物統計家、試験実施にあたってはデータマネージャーやリサーチ・コーディネーターによる支援を行うことが必要である。

(8) その他

- ・国民の福祉が共通の目標である。情報を公開し説明責任を果たすことが重要である。ガイドラインを作成し、評価の基準を公開し、科学的・論理的に迅速な審査を行い、審査報告を作成、プライバシーと知的所有権の保護を担保した上で情報公開する。薬害問題や狂牛病事件でも問題になったように、知っていて何もしない(不作為)こと、隠すことが批判の対象となる。副作用報告も、企業は恐れていたが、積極的に公開するようになってマスコミの姿勢も確実に変わりつつある。

- ・医薬品での議論に学び、産官学の連携を強化することが大事である。医薬品の新「GCP」の導入やICHのガイドライン作成でも、当初は規制当局、企業、学会のいずれも大変だった。医療用具については、医薬品と比較すると市場規模が小さく企業の体力も十分とは言い難いことから、これまで議論が進まなかった。しかしながら、現状を変えようという認識は一致しており、積極的に連携を続けることが重要である。

- ・日本発の技術を応援する体制作りも必要である。実情としては海外製品の輸入承認申請が大半であるが海外でも通用するデータ作りを目指す必要がある。

- ・治験に限らず一般の臨床試験に関する意識も高める必要がある。米国では公費臨床試験にもGCPを適用(Common Rules)して質を高めるとともに被験者の保護を重視している。わが国では薬事法上定められた治験(狭義の臨床試験)についてのみ議論が進んでいるのが現状だが、エビデンスに基づく医療という考え方から、研究者主導型の試験に対しても指針を示すことは重要である。

8. 参考資料

資料1 科学技術基本計画と医療機器産業技術戦略

<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/honbun.html>

総合科学技術会議、科学技術基本計画(平成13年3月30日閣議決定)

<http://www.ferc.titech.ac.jp/publish/strategy/part/06-01.html>

「国家産業技術戦略検討会/医療機器産業技術戦略」(座長:吉川弘之 日本学術会議会長)

資料2 世界的な被験者保護の動きについて

Steingrook R, "Improving Protection for Research Subjects", N.Engl.J.Med. 2002; 346: 1425-1430

"A Central Institutional Review Board for Multi-Institutional Trials", N.Engl.J.Med. 2002; 346: 1405-1408

資料3 薬事法の改正について

- ・薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律案のポイント
- ・医療機器に係る「カテゴリー」と「安全対策」の見直し

資料4 治療用医療機器の開発段階について

資料5 米国における医療機器承認申請システムの説明

<http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3122.html>

CDRH-FDA, "Getting to Market with a Medical Device",

<http://www.acc.org/clinical/bethesda/beth28/9995/convrted/>

American College of Cardiology, "Clinical Practice Guidelines Task Force 5: Assessment, Approval, and Regulation of New Technology"

資料5の2 米国における医療用具治験制度について

- ・Part812-Investigational Device Exemptions

資料6 わが国における医療用具治験に対する特定療養費制度の適用について

- ・「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「選定療養及び特定療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の制定に伴う実施上の留意事項について

厚生労働省保険局医療課長/厚生労働省保険局歯科医療管理官

平成14年3月18日 保医発第0318001号

資料7 FDAにおける医療機器審査システムの改革(Temple Report)

Temple Report "Final Report of the Committee for Clinical Review: Based on a Review of Selected Medical Device Applications, 1993"

In 1992, Commissioner Kessler convened a committee, chaired by the director of the Office of Drug Evaluation (Robert Temple), to evaluate the medical device approval systems. The Temple Report advocated basing device approvals on clinical trials similar to those used for drug approvals.

資料8 ISO/DIS14155-2について

ISO/DIS 14155-2 (prEN ISO 14155-2: 2001)

Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects

Part2: Clinical Investigation Plans

ヒト被験者を対象とする医療用具の臨床試験－パート2：試験実施計画書

資料9 医薬品の治験総括報告書の構成における国際標準 (ICH-E3) について

- ・治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて
- 厚生省薬務局審査課長
- 平成8年5月1日 薬審第335号

資料10 医療用具の承認審査における規制緩和と国際整合化会議への対応について

- ・医療用具承認審査におけるサマリー・テクニカル・ドキュメント (STED) の試行的受け入れについて
- 厚生労働省医薬局審査管理課長
- 平成14年2月1日 医薬審発第0201009号
- ・医療機器の安全性及び性能の基本要件への適合性を立証するためのサマリー・テクニカル・ドキュメンテーション (STED)
- グローバルハーモナイゼーション・タスクフォース (GHTEF) 作業文書
- 平成12年12月18日 SG1/N011R16 GHTEF第一研究班

資料11 ISO の Technical Committee について

ISO/TC 194 N400, N410 (2002-03-15)

Brief Minutes and Progress Achieved at the Joint Meeting of ISO/TC 194/WG4 and CEN/TC258/WG2 (March 12-14, 2002, in Berlin, Germany)

資料12 米国 FDA の対応について

<http://www.aami.org/meetings/intlstd/2002/index.html>

12th Annual AAMI/FDA International Conference on Medical Device Standards and Regulation (March 27-28, 2002, in McLean, VA, USA)

Kimber C. Richter, M.D. (CDRH-FDA) "Clinical Investigations of Medical Devices"

Clinical Device Group Inc. "Case Study: Dulce Devices Implementing ISO 14155-1 &

2"

植込み型補助人工心臓の臨床研究
(治験用具識別記号：NEW-LVAS)

治験実施計画書

NEW-LVAS 開発株式会社

第 1 版 2002 年 01 月 31 日

目次

1	はじめに	1
2	治験の目的	1
3	治験用具	1
3.1	治験用具の型式名、形状、性能および仕様	1
3.1.1	治験用具の型式名	1
3.1.2	治験用具の形状	1
3.1.3	治験用具の性能および仕様	1
3.2	治験用具の使用方法	1
3.2.1	装着手術手技	1
3.2.2	操作方法	2
3.2.3	抗凝固療法	2
4	対象疾患及び選択・除外基準	2
4.1	対象疾患	2
4.2	選択基準	2
4.3	除外基準	3
4.4	実施目標症例数	5
4.4.1	実施目標症例数	5
4.4.2	根拠	5
5	治験の方法（適用手順）	7
5.1	被験者の登録	7
5.1.1	各治験実施施設内における審査	7
5.1.2	被験者の同意（インフォームドコンセント）	7
5.1.3	被験者の登録	8
5.2	植込み手術	8
5.3	植込後の管理	8
5.3.1	術後管理	8
5.3.2	抗凝固療法	8
5.3.3	日常管理	8
5.3.4	リハビリテーション	9
5.4	治験の終了	9
5.4.1	観察期間	9
5.4.2	ポンプの摘出	9
5.5	被験者の登録から終了	9
5.6	緊急事態の対応	11
5.6.1	治験用具の動作不良による緊急事態	11
5.6.2	治験用具の動作不良以外による緊急事態	11
5.6.3	治験依頼者の連絡先およびその対応	11
5.6.4	緊急事態の対応の流れ	12

6	成績評価	13
6.1	用具の有効性 (1)	13
6.2	用具の有効性 (2)	13
6.3	安全性	13
6.3.1	判定基準	13
6.3.2	有害事象の定義	14
6.3.3	治験用具に起因する有害事象および起因しない有害事象の判定指針	14
6.4	心移植移行時、移行後の被験者に対するフォローアップ	16
6.5	データの収集	16
6.5.1	用具の有効性 (1) に関わるデータ	16
6.5.2	用具の有効性 (2) に関わるデータ	16
6.5.3	安全性評価に関わるデータ	16
6.6	項目別観察検査周期	17
7	治験の中止	18
7.1	被験者が同意の撤回を申し出た場合	18
7.2	評価継続が困難と判断される有害事象が発生した場合	18
7.2.1	治験用具を摘出することにより有害事象が改善される場合	18
7.2.2	治験用具を用いても循環血液量が維持できない場合	18
8	治験の脱落	18
9	記録	18
10	治験の安全性を確保するための事項	19
10.1	トレーニング	19
10.2	装置の点検および予備装置の確保	19
10.3	治験終了後のフォローアップ	19
10.4	被験者の院内散歩等について	20
11	治験実施施設	20
12	治験調整医師、治験責任医師および治験分担医師	20
12.1	治験調整医師	20
12.2	治験責任医師	20
12.3	治験分担医師	20
13	治験評価委員会	20
14	治験実施期間	20
15	会社連絡先	20