

平成14年9月2日

於： 第2会議室

## 医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験の

### ガイドライン改訂版作成検討会

#### 議事次第

1. 開会
2. 生物安全ガイドラインについて
  - (1) 生物学的安全性評価の基本的考え方について
  - (2) 研究班報告書について
3. 医療用具G L Pガイドラインについて
4. 閉会

資料1：生物学的安全性評価の基本的考え方（パブリックコメントバージョン）

資料2：研究班報告書案（事前送付資料）

資料3：医療用具G L P（案）のパブリックコメントに寄せられた意見について

資料4：医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施の基準について（案）

資料5：医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施の基準の施行について（案）

平成 15 年 2 月 13 日

各都道府県薬務主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な  
生物学的安全性試験の基本的考え方について

医療用具の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき資料のうち、生物学的安全性に関する資料の取扱いについては、これまで、平成 7 年 6 月 27 日薬機第 99 号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」により取り扱ってきたところであるが、今般、このガイドラインを廃止し、新たに生物学的な有害作用（毒性ハザード）のリスク評価と生物学的安全性評価試験に関する基本的な考え方を別添のとおり定めたので、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

本通知は、本年 4 月 1 日以降承認申請されるものに適用するが、本日以降承認申請されるものについて、本通知に基づき生物学的な有害作用（毒性ハザード）のリスク評価及びそのための試験を実施しても差し支えないこと。

なお、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米国商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。

# 医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方

## 1. 目的

本文書は、医療機器の市販前の安全性の評価の一環として、生物学的な有害作用（毒性ハザード）のリスク評価と生物学的安全性評価試験に関する基本的な考え方を示すものである。

## 2. 定義

本文書において用いられる用語の定義は以下によるものとする。

### 1) 原材料

医療機器の材料又は医療機器の製造工程（試験検査工程、滅菌工程を含む）中で用いられる材料をいい、合成又は天然高分子化合物、金属、合金、セラミックス、その他の化学物質等をいう。

### 2) 最終製品

出荷可能な状態にある試験検査後の医療機器をいい、滅菌品については滅菌後の製品をいう。ただし、出荷後、用時加工・調製され使用されるものにあつては、実際に使用される状態の製品をいう。

### 3) ハザード

遺伝毒性、感作性、慢性全身毒性などの人の健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる要素をいう。

### 4) リスク

人の健康に不利益な影響を及ぼすハザードの発生確率及びその影響の程度をいう。

## 3. 国際基準の活用

医療機器の生物学的安全性評価は、原則として、国際基準である ISO 10993「医療機器の生物学的評価」シリーズに準拠して行うこととする。すなわち、ISO 10993-1「評価と試験」の枠組みと原則に準拠し、個々の医療機器の接触部位と接触時間に応じて必要な評価項目を選定し、さらに各評価項目について ISO 10993-2 以降の各試験法ガイダンス等を参考として適切な試験法を選定し安全性評価を行うこととする。

なお、ISO10993 シリーズ中の各試験法ガイダンスでは、多くの場合、評価項目ごとに複数の試験法が列記されているが、示された各試験法のうち、どの試験法をどのように適用することが個々の医療機器について適当であるか、これらの試験において得られた結果をそれぞれの医療機器の評価にどのように用いるかは明らかにされていない。このため、実施するにあつては、4. 以下を踏まえて適切な試験法を選択することが必要である。

なお、国際基準は科学技術の進展に従って逐次改訂されるものであるので、試験を実施する時点における最新の国際基準を考慮し、適切な試験法を選択する必要がある。

#### 4. 生物学的安全性評価の原則

- 1) 原材料及び医療機器の生物学的安全性評価は、ISO 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に示されたリスク分析手法により実施されなければならない。すなわち、意図する使用／意図する目的及び医療機器の安全性に関する特質を明確化し、既知又は予見できるハザードを特定し、各ハザードのリスクを推定する必要がある。このようなリスク分析手法のアプローチにおいては、陽性結果は、ハザードが検出・特定できたことを意味するものであって、それが直ちに当該医療機器の不適を意味するものではなく、当該医療機器の安全性は、引き続き行われるリスク評価により評価されるものである。
- 2) 生物学的安全性評価は、以下の情報や本文書に準じて実施された安全性試験結果、当該医療機器に特有の安全性評価項目の試験結果、関連の最新科学文献、その他の非臨床試験、臨床経験（市販後調査を含む。）等をふまえて、リスク・ベネフィットを考慮しつつ、総合的に行う必要がある。
  - ア) 原材料に関する情報
  - イ) 原材料、製造過程からの混入物、それらの残留量に関する情報
  - ウ) 溶出物に関する情報（例えば、最終製品からの溶出化学物質の定性・定量）
  - エ) 分解生成物に関する情報
  - オ) その他の成分およびそれらの最終製品における相互作用に関する情報
  - カ) 最終製品の性質、特徴
- 3) 生物学的安全性評価は、教育・訓練が十分になされ、経験豊富な専門家によって行われなければならない。
- 4) 以下の項目のうちのいずれかに該当する場合には、生物学的安全性評価を改めて行う必要があるが、試験の再実施、試験項目の追加の必要性については、十分に検討する。たとえば、溶出物の量が毒性学的見地から無視しうる場合や、その毒性が既知のものであって受け入れられるものである場合等、生物学的安全性において同等である場合には、必ずしも試験の再実施等を行う必要はない。
  - ア) 供給元又は規格が変更された場合
  - イ) 原材料の種類又は配合量、製造工程、最終製品の滅菌方法又は一次包装形態が変更された場合
  - ウ) 保存中、最終製品に変化があった場合
  - エ) 最終製品の使用目的に変更があった場合
  - オ) 有害事象を起こすかも知れない知見が得られた場合

#### 5. 評価項目の選択

- 1) 個々の医療機器の生物学的安全性について評価すべき項目の選択については、ISO10993-1 に示されているとおりであり、以下に示す医療機器の接触部位及び接触期間による分類に応じて、原則として、表1に示す項目について評価する必要がある。分類のいずれにも該当しない医療機器を評価する場合には、最も近いと思われる分類を選択すること。また、医療機器が複数の時間の分類にあてはまる場合は、

より長時間の分類に適用される項目について評価すること。また、複数の接触部位の分類にまたがる場合は、それぞれの分類に適用される項目について評価すること。

#### ①医療機器の接触部位による分類

ア)非接触機器 : 患者の身体に直接的にも間接的にも触れない医療機器

##### イ)体表面接触機器

○皮膚 : 健常な皮膚にのみ接触する医療機器

○粘膜 : 健常な口腔、食道、尿道等の粘膜器官に接触する医療機器

○損傷表面 : 傷ついた皮膚あるいは粘膜器官に接触する医療機器

##### ウ)体内と体外を連結する機器

○血液流路間接的 : 血管に薬液などを注入する医療機器で、一点で血管と接触するもの

○組織/骨/歯質 : 組織、骨及び歯髄/歯質と接触する医療機器

○循環血液 : 循環血液と接触する医療機器

##### エ)体内植込み機器

○組織/骨 : 組織及び/又は骨と接触する医療機器

○血液 : 主に血液と接触する医療機器

#### ②接触時間による分類

○一時的接触 : 接触時間が 24 時間以内である医療機器

○短・中期的接触 : 一回、頻回あるいは長時間使用され、その接触時間が 24 時間から 30 日以内である医療機器

○長期的接触 : 一回、頻回あるいは長時間使用され、その接触時間が 30 日を越える医療機器

- 2) 既承認医療機器との同等性評価や適切な公表文献による評価等を、表 1 に示す項目についての評価として代えることも可能であり、必ずしも表 1 に示す全ての試験項目を実施することを求めるものではないが、その場合には、その妥当性を明らかにする必要がある。
- 3) 医療機器の接触期間、接触部位、原材料の特性等に応じて表 2 を参照のうえ、慢性毒性、発がん性、生殖/発生毒性、生分解性に関する試験の必要性を考慮すること。
- 4) 急性全身毒性、亜急性毒性又は慢性毒性試験に関しては、埋植試験あるいは使用模擬試験が、これら毒性試験で必要とされる観察項目および生化学データを含んでいれば、これらの毒性試験に代えることができる。
- 5) 表 1 および表 2 に示された項目のみで生物学的安全性評価が不十分な場合や単純には適用不可能な場合もあるので、当該医療機器の特性を十分考慮して評価項目を検討する必要がある。例えば、コンポジットレジンの場合の歯髄刺激試験やコンタクトレンズの場合のレンズ装用試験のようにここに示す試験では不十分であったり、毒性試験結果等から免疫毒性が疑われた場合に免疫毒性に関する評価が必要であったり、細胞組織医療機器のようにここで示された試験を単純に適用するのが困難な場合もある。

## 6. 試験方法

- 1) ISO 10993シリーズ中の各試験法ガイダンスには、それぞれの評価項目毎に多様な試験法が並列的に記述されており、その中のどの試験法を選択すべきかについては、記述されていない。ある評価項目に関して複数の試験法がある場合に、その中からどれを選択すべきかについては、目的とする医療機器の生物学的安全性評価の意義との関連において、試験の原理、感度、選択性、定量性、再現性、試験試料の適用方法とその制限などを勘案して決めるべきである。例えば、細胞毒性試験、感作性試験及び遺伝毒性試験については以下の点に留意すること。
  - ア) 細胞毒性試験に関しては、ISO10993-5 細胞毒性試験(インビトロ試験法)に、抽出液による試験法(コロニー法及びサブコンフルエント法)、間接接触法(寒天重層法、フィルター拡散法)、直接接触法(直接接触によるサブコンフルエント法)が示されている。これらの試験方法は、感度、定量性等が異なるので、リスク評価のためのハザード検出に当たっては、感度が高く定量性のある方法(例えば、抽出液による試験法)を用いる必要がある。
  - イ) 感作性試験及び遺伝毒性試験に関しては、特に、抽出溶媒によって、試料溶液中の溶出物の濃度が低い場合は、試験に用いる溶出物の液量に制限があるので、結果が偽陰性を示す可能性がある。ISO 10993-12の抽出溶媒に関する規定において、リスク評価のためのハザード検出に当たっては苛酷な抽出法も考慮する必要があるとされており、医療機器中に含まれる未知の物質の毒性を評価するためには、抽出率の高い溶媒を選択することが必要である。
- 2) 全ての医療機器について一律の試験法を定めることは合理的ではなく、特定の試験法を固守するよう求めるものではないが、選定した試験法から得られた結果が臨床使用上の安全性を評価するに足るものであると判断される根拠と妥当性を明らかにしなければならない。

## 7. 試験試料

- 1) 医療機器の生物学的安全性試験を実施する場合の試験試料としては、最終製品、最終製品の一部、原材料があるが、どの試験試料を用いて試験するかについては、最終製品の安全性を評価できるかどうかを検討し、その選択の科学的妥当性を示さねばならない。
- 2) 医療機器は複数の材料を組み合わせることで製造されることが多く、その製造過程(滅菌操作も含まれる)において材料が化学的に変化することがある。製造過程において材料が変化する場合には、最終製品から切り出した試験試料、あるいは同じ条件で製造した模擬試験試料を用いて試験を行う必要がある。一方、製造過程において材料が化学的に変化しない場合には、原材料を試験試料として試験を行うことで差し支えない。
- 3) 原材料の一部の化学物質を新規の化学物質に変え、かつ、それが材料中で化学的に変化していない場合などで、原材料又は最終製品を試験試料として試験を行うより

も当該化学物質について試験を行うほうが試験実施の上でも評価の上でも合理的な場合はその化学物質の試験をもって、原材料又は最終製品の試験に代えることができる。

#### 8. 動物福祉

試験に動物を用いる際の動物の取扱いについては、動物愛護法および ISO 10993-2 動物福祉に関する要求事項等に従い、動物の福祉に努めること。

表1 第一次評価のためのガイドライン

医療機器の分類	接触期間	生物学的試験								
		細胞毒性	感受性	刺激性	急性全身毒性	亜急性毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植試験	血液適合性
接触部位	A:一時的接触 (24時間以内)									
	B:短・中期的接触 (1~30日)									
	C:長期的接触 (30日を越えるもの)									
<b>非接触機器</b>										
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○					
	粘膜	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○		○	○		
	損傷表面	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○		○	○		
体内と体外を 連結する機器	血液流路 間接的	A	○	○	○	○			○	○
		B	○	○	○	○			○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○
	組織/骨 /歯質	A	○	○	○					
		B	○	○				○		○
		C	○	○				○		○
	循環血液	A	○	○	○	○			○	○
		B	○	○	○	○			○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○
体内植込み機器	組織/骨	A	○	○	○					
		B	○	○				○		○
		C	○	○				○		○
	血液	A	○	○	○	○			○	○
		B	○	○	○	○			○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○



表2 補足的な評価のためのガイドライン

医療機器の分類	接触期間	生物学的試験			
接触部位	A: 一時的接触 (24時間以内)	慢性	発がん性	生殖毒性	生分解性
	B: 短・中期的接触 (1~30日)	慢性	発がん性	生殖毒性	生分解性
	C: 長期的接触 (30日を越えるもの)			生殖毒性	生分解性
<b>非接触機器</b>					
表面接触機器	皮膚	A			
		B			
		C			
	粘膜	A			
		B			
		C			
	損傷表面	A			
		B			
		C			
体内と体外を 連結する機器	血液流路 間接的	A			
		B			
		C	○	○	
	組織/骨 /歯質	A			
		B			
		C		○	
循環血液	A				
	B				
	C	○	○		
体内植込み機器	組織/骨	A			
		B			
		C	○	○	
	血液	A			
		B			
		C	○	○	

# 「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験」の

## ガイドライン改訂版作成検討会委員

委員	所属
新川 勝己	エースクラップ ジャパン (株) 薬事管理課 マネージャー (EBC 推薦)
神崎 武敏	バクスター(株)エトワースライフサイエンス事業本部品質保証部 マネージャー (ACCJ 推薦)
大木 朗	ソーリン (株) 薬事開発部長 (EBC 推薦)
坂口 圭介	テルモ (株) 研究開発センター生物評価センター 主任研究員
佐藤 道夫	国立医薬品食品衛生研究所 埋植医療用具評価室長
佐藤 秀隆	日本食品分析センター 多摩研究所安全性試験部安全性試験課 課長
澤田 純一	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部長
田中 志穂	日本メドトロニック(株)薬事統括部課長 (ACCJ 推薦)
田中 憲穂	食品薬品安全センター 細胞毒性学研究室長
土屋 利江	国立医薬品食品衛生研究所 療品部長
配島 由二	国立医薬品食品衛生研究所 療品部第一室長
三森 国敏	東京農工大農学部獣医学部獣医学教授 家畜病理学講座
森田 泰信	東洋紡績 (株) 総合研究所機能膜開発センター主席部員 (日医機協推薦)
渡辺 猛	帝人 (株) A K 事業部学術担当部長

50音順 (敬称略)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

医療用具の臨床試験に関する基準（GCP）に関する研究  
分担研究者 上田 慶二 東京都多摩老人医療センター名誉病院長

研究要旨 医療用具の臨床試験の実施の基準は平成4年7月に通知されているが、平成14年7月の薬事法の改正に伴い同基準を新たに法制化することとなり、またさらに医師主導の治験についても医薬品と同様に省令により規定することとなった。これらの情勢の変化を踏まえて研究班会議においてこれらの省令の基礎となる案を検討した。今年度には4回の研究班会議を開催して医療器具の特殊性を反映した臨床試験の実施案を作成した。これらの実施基準の設定により医療器具（薬事法の改正により今後医療機器と呼ぶこととなる）の臨床試験の実施が促進されることが期待される。

キーワード： 医療機器、臨床試験（治験）、医師主導の治験、治験審査委員会

協力研究者：	赤松 功也	山梨医科大学 名誉教授
	伊藤 公一	日本大学歯学部 教授
	打田日出夫	大雄会病院 IVR センター 室長
	金井 淳	東京都江東高齢者医療センター 副院長
	川田 志明	慶応大学医学部 名誉教授
	鈴木 博昭	東京慈恵会医科大学 客員教授
	妙中 義之	国立循環器病センター 人工臓器部長
	外 須美夫	北里大学医学部 教授
	上野 紘機	東レ医薬・医療開発センター 理事
	小野 清	ポストンサイエンティフィックジャパン 薬事部臨床開発マネジャー
	中崎 知道	ジンマー株式会社 品質保証・薬事開発部長代行
	野田 義寛	テルモ研究開発センター QS チーム主任部
	山本 芳子	スリーエムヘルスケア 薬事部担当部長

## A. 研究目的

平成14年7月の薬事法の改正に際して、医療機器のリスクに応じたクラス分類制度の導入、低リスク医療機器に係わる第三者認証制度の導入、高リスク医療機器等の販売業・賃貸業への許可制の導入とともに医療機器に係わる治験制度の充実が規定された。

医療機器に係わる治験制度の充実に関しては、現在治験の基礎となっているGCP通知（平成4年7月1日薬発第615号厚生省薬務局長通知）を医薬品の治験に基準に準じ、また国際的整合性を踏まえて改正し、省令として平成17年度より施行しようとするよう改正するための原案を作成することが必要とされた。

また薬事法の改正に際して新しく「医師主導の治験」が規定されており、医薬品については平成15年度より「医薬品の臨床試験の実施の基準」を改正して「医師主導の治験の実施の基準」を織り込むことが決定されているので、医療機器についても新省令設定時に「医師主導の治験の実施」について規定し得るよう原案の作成をすることとした。

以上の原案は本研究班にて決定の後、医薬品・食品・衛生審議会のGCP等小委員会に報告し了承を得ることとした。

## B. 研究方法

本研究班において、GCP通知（平成4年7月1日薬発第615号厚生省薬務局長通知）、厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに1996年5月1日設定ICH Harmonized Tripartite Guideline: Guideline For Good Clinical Practiceなどを参考資料として研究を行った。

研究班の班会議には、主任研究者と研究協力者が集まり、研究と検討を行った。研究班の班会議は、第1回を平成14年6月5日に、第2回を同年7月31日に、

第3回を同年9月20日に、第4回を平成15年1月17日に開催して研究を行った。

## C. 研究結果

研究は以下の2段階にわけて行った。第1は現在の医療用具の臨床試験（企業主導）の実施に関する基準（局長通知、以下通知と略す）を国際的水準の省令に変更するための草案の検討であり、第2は医薬品の「医師主導の治験の実施の基準（案）」を医療機器の治験にも適用して草案の検討を行うこととした。

### 1. 「医療機器の臨床試験（企業主導）の実施の基準」の改正について

医療機器の臨床試験については、現在国際的に高い水準の治験が要求されており、医薬品については平成9年公布の省令第28号（GCP）に基づく治験が実施されていることを踏まえて、省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準」をベースにして医療機器のGCP草案を検討することとした。

以下の諸点が主な検討項目である。

#### ① 用語の変更による改正案の検討

「医薬品の臨床試験の実施の基準（以下医薬品GCPと略す）」における「医薬品」を「医療機器」に、「治験薬」を「治験機器」に、「被験薬」を「被験機器」に、「毒性、薬理作用」を「安全性、性能」に、「副作用」を「不具合」に、また「被験者数」を「被験者数及び罹患病変数」に読み替えることを検討し、妥当であると結論した。

また用語の変更以外に医薬品の治験と同様に下記の事項について基本的な変更が必要であるとされた。

#### ② 文書による説明と同意取得の義務化

GCP通知においては、同意は「文書又は口頭により得る」とされていたが、医薬品のGCP、ICH GCPに倣い、

文書による説明と同意取得を義務づけることとした。

### ③ 治験総括医師制度の廃止

医薬品 GCP において、治験総括医師の規定はなく、実施医療機関における治験責任医師のもとで治験が実施されて成果が得られていることを踏まえ、治験総括医師制度を廃止することとした。

### ④ 治験審査委員会の機能の充実

治験審査委員会の「業務」を「責務」と変更し、継続する治験の反復審査をはじめとして充実した審議の責務があることを明記することとした。

### ⑤ 治験依頼者（医療機器企業）の責務の強化

治験依頼者は「治験機器概要書」、「治験実施計画書」を作成する義務がある他モニタリングと監査の実施のための「手順書」の作成や「治験総括報告書」の作成の義務を有するなど明記し、その責務の強化を図ることとした。

### ⑥ GCP 対象の臨床試験の範囲

薬事法の改正により医療機器のリスクに応じたクラス分類が設定されたことを踏まえ、リスクが中ないし高である「高度管理医療機器」が主たる治験の対象となることが了承された。なお詳細については平成 15 年度に設定されるマニュアルにおいて記述されることとした。

## 2. 「医療機器についての医師主導の治験の実施の基準」の実施について

医療機器企業が関心を示さない領域の新しい医療機器、あるいは外国において承認され臨床的に使用されているが、我が国においては臨床的に必要性が高いにも拘らず医療機器企業が関心を示さない医療機器の使用について、一定の条件下で薬事法上将来承認申請がなされるとして治験として使用を認める制度が新薬事法にて規定された。

医療機器の医師主導の治験の実施の基準は、原則的には「(企業主導の)臨床試験の実施の基準」において、「治験を依頼しようとする者」を「治験を実施しようとする者」に、「治験を依頼する者」を「治験を実施する者」に読み替えることにより可能であると判断された。しかし一部の規定については医師主導の治験に際しては適用されず、また以上の「読み替え」により齟齬を生じる条文もあるので以下に示すような変更を加えた。主な箇所を以下に示す。

### ① 治験医療機関における承認の問題

企業主導の GCP においては、医療機器企業と治験実施医療機関との間に契約が必要であるが、医師主導の場合に医師が実施医療機関の職員であるので、契約の形をとらず、治験の実施に際し一定の文書を提出し承認を得ることとした。

### ② モニタリングと監査の実施

医師主導の治験に際しては、治験の企画者 (Sponsor) と (Investigator) が同一人物であることが問題となる。したがって治験成績の信頼性を確保するためモニタリングと監査に客観性と公正さを求めることが必要である。そのため治験実施する者は治験審査委員会の意見を踏まえてモニタリングと監査を実施させなければならないと規定した。またモニタリングと監査の終了時にモニターと監査担当者はそれぞれ報告書を治験を実施する者と実施医療機関の長に提出することとした。実施医療機関の長はその報告書を治験審査委員会に提出し、治験審査委員会はその報告書を審査して治験の適正さについて医療機関の長へ文書で回答することとした。かかる手続きによりモニタリングと監査の適正さが保持され、データの信頼性も確保されると思われる。

### ③ プライバシーの保護

医療機関の長の責務として、被験者のプライバシーの保護のための措置を講じる必要があることを新しく規定した。この規定は「企業主導の治験」においても同様に記述されることとなる。

#### ④ 被験者に対する補償措置

「医師主導の治験」の問題点の一つであるが、医療機器の種類によって、あるいはその使用法によりリスクが異なるため補償についての均一な規定も困難であるので、現在の「医薬品の臨床試験の実施の基準」にある規定に準じて「保険など適切な措置を講じること」とした。

なお本研究班において作成された原案は、平成14年12月と平成15年1月に開催された医薬品・食品・衛生審議会のGCP等小委員会において諒承された。

## B. 考察

医療用具（薬事法の改正により医療機器と改称）の臨床試験の実施の基準については平成4年以来厚生省の通知に基づくものとされてきたが、近年国際的にも容認し得る倫理性と科学性が求められるようになり、今回平成9年に公布された「医薬品の臨床試験の実施の基準」をベースにして「医療機器の臨床試験の実施の基準」の草案を作成することとした。また「医薬品の臨床試験の実施の基準」については、来年度に「医師主導の治験の実施の基準」をも加えて改正される予定があるので、今年度の研究班においては、医師主導の治験をも加味して改正案を検討し、草案を作成した。

医療機器のGCPについては、ISOのGCPも存在するが、現在のISOのGCPはICH GCPとも異なるため参考とすることが出来ず、ICH GCPと整合性を示す我が国の「医薬品の臨床試験の実施の基準」をもとに「医療機器の臨床試験の実施の基準」の草案を作成するこ

とが適切であると判断した。

草案は付表に示すが、今回の改正により、医療機器の臨床試験においても被験者の同意は文書で得ることが義務付けられることとなり、また治験依頼者の業務も規定されるとともに治験審査委員会の責務も強化された。

さらに医師主導の治験に際しては、モニタリングと監査の実施にあたり、客観性と治験の質の確保のために治験審査委員会の意見を踏まえて実施させ、モニタリングと監査の報告書についても治験審査委員会の審査を受けるなどの制約を設定している。

これらの改正により、新しい薬事法のもと医療機器の臨床試験が適切に実施されることが期待される。

## E. 結論

薬事法の改正に伴い、医療機器の臨床試験（医師主導の臨床試験を含む）の実施の基準を改正するための草案を作成した。草案の作成のため「医薬品の臨床試験の実施の基準」ならびにその改正案を参考にし、医療機器の臨床試験を倫理的、科学的に実施しうるような検討を加えて草案を作成した。

## F. 健康危険度

本研究の目的は薬事法の改正に伴う省令の整備のための草案の作成であるので、健康に対する危険は想定されない。

## G. 研究発表

上田慶二：医師主導の治験について、平成15年2月22日 DIA セミナー

## H. 参考資料

1. GCP通知（平成4年7月1日薬発第615号厚生

省薬務局長通知)：平成9年厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

2. ICH Harmonized Tripartite Guideline:  
Guideline For Good Clinical Practice

付表； 医療機器 GCP 省令案：

「医療機器の治験の実施の基準に関する省令（案）」

と「医師主導の治験の実施の基準（仮称：案）」の

比較表

# 医療機器 GCP 省令案

医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（案）	医師主導の治験の実施の基準（仮称：案）
<p>薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号)第十四条第三項(同条第八項及び同法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。)、第十四条の五第四項並びに第十四条の七第四項(これらの規定を同法第十九条の四において準用する場合を含む。)、第八十条の二第一項、第四項及び第五項並びに第八十二条の規定に基づき、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令を次のように定める。</p>	<p>薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号)第十四条第三項(同条第八項及び同法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。)、第十四条の五第四項並びに第十四条の七第四項(これらの規定を同法第十九条の四において準用する場合を含む。)、第八十条の二第一項、第四項及び第五項並びに第八十二条の規定に基づき、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令を次のように定める。</p>
<p>医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令</p> <p>第一章 総則 (趣旨)</p> <p>第一条 この省令は、薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号。以下「法」という。)第十四条第三項(同条第八項及び法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下同じ。)並びに法第十四条の五第四項及び第十四条の七第四項(これらの規定を法第十九条の四において準用する場合を含む。以下同じ。)に規定する厚生労働大臣の定める基準のうち医療機器の臨床試験の実施に係るもの並びに第八十条の二第一項、第四項及び第五項に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p> <p>(定義)</p> <p>第二条 この省令において「市販後臨床試験」とは、医療機器の市販後調査の基準に関する省令(平成〇年厚生省令第〇号)第〇条第〇項に規定する市販後臨床試験をいう。</p> <p>2 この省令において「実施医療機関」とは、治験又は市販後臨床試験を行う医療機関をいう。</p> <p>3 この省令において「治験責任医師」とは、実施医療機関において治験に係る業務を統括する医師又は歯科医師をいう。</p> <p>4 この省令において「市販後臨床試験責任医師」とは、実施医療機関において市販後臨床試験に係る業務を統括する医師又は歯科医師をいう。</p> <p>5 この省令において「被験機器」とは、治験の対象とされる機械器具、歯科材料、医療用品及び衛生用品(以下「機械器具等」という。)又は市販後臨床試験の対象とされる医療機器をいう。</p> <p>6 この省令において「対照機器」とは、治験又は市販後臨床試験において被験機器と比較する目的で用いられる医療機器又は機械器具等その他の物質をいう。</p> <p>7 この省令において「治験機器」とは、被</p>	<p>医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令</p> <p>第一章 総則 (趣旨)</p> <p>第一条 この省令は、薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号。以下「法」という。)第十四条第三項(同条第八項及び法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下同じ。)並びに法第十四条の五第四項及び第十四条の七第四項(これらの規定を法第十九条の四において準用する場合を含む。以下同じ。)に規定する厚生労働大臣の定める基準のうち医療機器の臨床試験の実施に係るもの並びに第八十条の二第一項、第四項及び第五項に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p> <p>(定義)</p> <p>第二条 この省令において「市販後臨床試験」とは、医療機器の市販後調査の基準に関する省令(平成〇年厚生省令第〇号)第〇条第〇項に規定する市販後臨床試験をいう。</p> <p>2 この省令において「実施医療機関」とは、治験又は市販後臨床試験を行う医療機関をいう。</p> <p>3 この省令において「治験責任医師」とは、実施医療機関において治験に係る業務を統括する医師又は歯科医師をいう。</p> <p>4 この省令において「市販後臨床試験責任医師」とは、実施医療機関において市販後臨床試験に係る業務を統括する医師又は歯科医師をいう。</p> <p>5 この省令において「被験機器」とは、治験の対象とされる機械器具、歯科材料、医療用品及び衛生用品(以下「機械器具等」という。)又は市販後臨床試験の対象とされる医療機器をいう。</p> <p>6 この省令において「対照機器」とは、治験又は市販後臨床試験において被験機器と比較する目的で用いられる医療機器又は機械器具等その他の物質をいう。</p> <p>7 この省令において「治験機器」とは、被</p>



験機器及び対照機器(治験に係るものに限る。)をいう。

- 8 この省令において「市販後臨床試験機器」とは、被験機器及び対照機器(市販後臨床試験に係るものに限る。)をいう。
- 9 この省令において「被験者」とは、治験機器若しくは市販後臨床試験機器を使用される者又は当該者の対照とされる者をいう。
- 10 この省令において「原資料」とは、被験者に対する治験機器又は市販後臨床試験機器の使用及び診療により得られたデータその他の記録をいう。
- 11 この省令において「治験分担医師」とは、実施医療機関において、治験責任医師の指導の下に治験に係る業務を分担する医師又は歯科医師をいう。
- 12 この省令において「市販後臨床試験分担医師」とは、実施医療機関において、市販後臨床試験責任医師の指導の下に市販後臨床試験に係る業務を分担する医師又は歯科医師をいう。
- 13 この省令において「症例報告書」とは、原資料のデータ及びそれに対する治験責任医師若しくは治験分担医師又は市販後臨床試験責任医師若しくは市販後臨床試験分担医師の評価を被験者ごとに記載した文書をいう。
- 14 この省令において「治験協力者」とは、実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、臨床工学技士、看護師その他の医療関係者をいう。
- 15 この省令において「市販後臨床試験協力者」とは、実施医療機関において、市販後臨床試験責任医師又は市販後臨床試験分担医師の指導の下にこれらの者の市販後臨床試験に係る業務に協力する薬剤師、臨床工学技士、看護師その他の医療関係者をいう。
- 16 この省令において「モニタリング」とは、治験又は市販後臨床試験が適正に行われることを確保するため、治験又は市販後臨床試験の進捗状況並びに治験又は市販後臨床試験がこの省令及び治験の計画書(以下「治験実施計画書」という。)又は市販後臨床試験の計画書(以下「市販後臨床試験実施計画書」という。)に従って行われているかどうかについて治験の依頼をした者(以下「治験依頼者」という。)又は市販後臨床試験の依頼をした者(以下「市販後臨床試験依頼者」という。)が実施医療機関に対して行う調査、若しくは自ら治験を実施する者が当該治験を実施する実施医療機関に対して行わせる調査をいう。
- 17 この省令において「監査」とは、治験又は市販後臨床試験により収集された資料の信頼性を確保するため、治験又は市販後臨床試験がこの省令及び治験実施計画書又は市販後臨床試験実施計画書に従って行われたかどうかについて治験依頼者又は市販

験機器及び対照機器(治験に係るものに限る。)をいう。

- 8 この省令において「市販後臨床試験機器」とは、被験機器及び対照機器(市販後臨床試験に係るものに限る。)をいう。
- 9 この省令において「被験者」とは、治験機器若しくは市販後臨床試験機器を使用される者又は当該者の対照とされる者をいう。
- 10 この省令において「原資料」とは、被験者に対する治験機器又は市販後臨床試験機器の使用及び診療により得られたデータその他の記録をいう。
- 11 この省令において「治験分担医師」とは、実施医療機関において、治験責任医師の指導の下に治験に係る業務を分担する医師又は歯科医師をいう。
- 12 この省令において「市販後臨床試験分担医師」とは、実施医療機関において、市販後臨床試験責任医師の指導の下に市販後臨床試験に係る業務を分担する医師又は歯科医師をいう。
- 13 この省令において「症例報告書」とは、原資料のデータ及びそれに対する治験責任医師若しくは治験分担医師又は市販後臨床試験責任医師若しくは市販後臨床試験分担医師の評価を被験者ごとに記載した文書をいう。
- 14 この省令において「治験協力者」とは、実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、臨床工学技士、看護師その他の医療関係者をいう。
- 15 この省令において「市販後臨床試験協力者」とは、実施医療機関において、市販後臨床試験責任医師又は市販後臨床試験分担医師の指導の下にこれらの者の市販後臨床試験に係る業務に協力する薬剤師、臨床工学技士、看護師その他の医療関係者をいう。
- 16 この省令において「モニタリング」とは、治験又は市販後臨床試験が適正に行われることを確保するため、治験又は市販後臨床試験の進捗状況並びに治験又は市販後臨床試験がこの省令及び治験の計画書(以下「治験実施計画書」という。)又は市販後臨床試験の計画書(以下「市販後臨床試験実施計画書」という。)に従って行われているかどうかについて治験の依頼をした者(以下「治験依頼者」という。)又は市販後臨床試験の依頼をした者(以下「市販後臨床試験依頼者」という。)が実施医療機関に対して行う調査、若しくは自ら治験を実施する者が当該治験を実施する実施医療機関に対して行わせる調査をいう。
- 17 この省令において「監査」とは、治験又は市販後臨床試験により収集された資料の信頼性を確保するため、治験又は市販後臨床試験がこの省令及び治験実施計画書又は市販後臨床試験実施計画書に従って行われたかどうかについて治験依頼者又は市販

後臨床試験依頼者が行う調査、若しくは自ら治験を実施する者が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

- 18 この省令において「有害事象」とは、治験機器又は市販後臨床試験機器の使用により生じたすべての疾病又は傷害、並びにそれらの徴候をいう。
- 19 この省令において「代諾者」とは、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者をいう。
- 20 この省令において「自ら治験を実施しようとする者」とは、自らが所属する医療機関において自ら治験を実施するために薬事法第八十条の二第二項の規定に基づき自ら治験の計画を届出ようとする者であって、治験責任医師となるべき医師又は歯科医師をいう。
- 21 この省令において「自ら治験を実施する者」とは、自らが所属する医療機関において自ら治験を実施する薬事法第八十条の二第二項の規定に基づき自ら治験の計画を届け出た治験責任医師をいう。
- 22 この省令において「治験機器提供者」とは、自ら治験を実施する者に対して器具機械等を提供する者をいう。

(承認審査資料の基準)

第三条 法第十四条又は第十九条の二の承認を受けようとする者が行う医療機器の臨床試験の実施に係る法第十四条第三項に規定する資料の収集及び作成については、次条から第五十五条までの規定の定めるところによる。

## 第二章 治験の依頼に関する基準

(業務手順書等)

第四条 治験の依頼をしようとする者は、治験実施計画書の作成、実施医療機関及び治験責任医師の選定、治験機器の管理、不具合情報等の収集、記録の保存その他の治験の依頼及び管理に係る業務に関する手順書を作成しなければならない。

- 2 治験の依頼をしようとする者は、医師、薬剤師、臨床工学技士、看護師その他の治験の依頼及び管理に係る業務を行うことにつき必要な専門的知識を有する者を確保しなければならない。

(安全性試験等の実施)

第五条 治験の依頼をしようとする者は、被験機器の品質、安全性、性能に関する試験その他治験の依頼をするために必要な試験を終了していなければならない。

後臨床試験依頼者が行う調査、若しくは自ら治験を実施する者が特定の者を指定して行わせる調査をいう。

- 18 この省令において「有害事象」とは、治験機器又は市販後臨床試験機器の使用により生じたすべての疾病又は傷害、並びにそれらの徴候をいう。
- 19 この省令において「代諾者」とは、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者をいう。
- 20 この省令において「自ら治験を実施しようとする者」とは、自らが所属する医療機関において自ら治験を実施するために薬事法第八十条の二第二項の規定に基づき自ら治験の計画を届出ようとする者であって、治験責任医師となるべき医師又は歯科医師をいう。
- 21 この省令において「自ら治験を実施する者」とは、自らが所属する医療機関において自ら治験を実施する薬事法第八十条の二第二項の規定に基づき自ら治験の計画を届け出た治験責任医師をいう。
- 22 この省令において「治験機器提供者」とは、自ら治験を実施する者に対して器具機械等を提供する者をいう。

(承認審査資料の基準)

第三条 法第十四条又は第十九条の二の承認を受けようとする者が行う医療機器の臨床試験の実施に係る法第十四条第三項に規定する資料の収集及び作成において、自ら治験を実施する者が実施した臨床試験の試験成績に関する資料を用いる場合については、次条から第五十五条まで（第六条、第十一条、第十三条、第十五条及び第十七条第三項を除く。）の規定の定めるところによる。

## 第二章 治験の依頼実施の準備に関する基準

(業務手順書等)

第四条 ~~治験の依頼をしようとする者~~自ら治験を実施しようとする者は、治験実施計画書の作成、実施医療機関及び治験責任医師の選定、治験機器の管理、不具合情報等の収集、記録の保存その他の治験の依頼実施の準備及び管理に係る業務に関する手順書を作成しなければならない。

- 2 ~~治験の依頼をしようとする者~~自ら治験を実施しようとする者は、医師、薬剤師、臨床工学技士、看護師その他の治験の依頼実施の準備及び管理に係る業務を行うことにつき必要な専門的知識を有する者を確保しなければならない。

(安全性試験等の実施)

第五条 ~~治験の依頼をしようとする者~~自ら治験を実施しようとする者は、被験機器の品質、安全性、性能に関する試験その他治験の依頼を治験を実施するために必要な試験を終了していなければならない。

(医療機関等の選定)

第六条 治験の依頼をしようとする者は、第三十五条に掲げる要件を満たしている実施医療機関及び第四十二条に掲げる要件を満たしている治験責任医師を選定しなければならない。

(治験実施計画書)

第七条 治験の依頼をしようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない。

- 一 治験の依頼をしようとする者の氏名(法人にあっては、その名称。以下この号及び次号、第十三条第二号及び第三号並びに第十六条第一項第二号において同じ。)及び住所(法人にあっては、その主たる事務所の所在地。以下この号及び次号、第十三条第二号及び第三号並びに第十六条第一項第二号において同じ。)(当該者が本邦内に住所を有しない場合にあっては、その氏名及び住所地の国名並びに第十五条に規定する治験国内管理人の氏名及び住所。第十三条第二号において同じ。)
- 二 治験に係る業務の一部を委託する場合にあっては、当該業務を受託した者(以下「受託者」という。)の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲
- 三 実施医療機関の名称及び所在地
- 四 治験責任医師となるべき者の氏名及び職名
- 五 治験の目的
- 六 被験機器の概要
- 七 治験の方法
- 八 被験者の選定に関する事項
- 九 原資料の閲覧に関する事項
- 十 記録(データを含む。)の保存に関する事項
- 十一 第十八条の規定により治験調整医師に委嘱した場合にあっては、その氏名及び職名
- 十二 第十八条の規定により治験調整委員会に委嘱した場合にあっては、これを構成する医師又は歯科医師の氏名及び職名
- 十三 第十九条に規定する効果安全性評価委員会を設置したときは、その旨

2 治験の依頼をしようとする者は、当該治

(医療機関等の選定)

第六条 治験の依頼をしようとする者は、第三十五条に掲げる要件を満たしている実施医療機関及び第四十二条に掲げる要件を満たしている治験責任医師を選定しなければならない。

(治験実施計画書)

第七条 治験の依頼をしようとする者自ら治験を実施しようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない。

- 一 治験の依頼をしようとする者自ら治験を実施しようとする者の氏名(法人にあっては、その名称。以下この号及び次号、第十三条第二号及び第三号並びに第十六条第一項第二号において同じ。)及び住所(法人にあっては、その主たる事務所の所在地。以下この号及び次号、第十三条第二号及び第三号並びに第十六条第一項第二号において同じ。)(当該者が本邦内に住所を有しない場合にあっては、その氏名及び住所地の国名並びに第十五条に規定する治験国内管理人の氏名及び住所。第十三条第二号において同じ。)
- 二 治験の実施の準備及び管理に係る業務の一部を委託する場合にあっては、当該業務を受託した者(以下「受託者」という。)の氏名(法人にあっては、その名称。以下この号、次号及び第七号において同じ。)、住所(法人にあっては、その主たる事務所の所在地。以下この号、次号及び第七号において同じ。)及び当該委託した業務の範囲
- 三 試験の実施に係る業務の一部を委託又は代行を依頼する場合にあっては、当該業務を受託又は代行した者の氏名、住所及び当該受託又は代行した業務の範囲
- 三四 実施医療機関の名称及び所在地
- 四 治験責任医師となるべき者の氏名及び職名
- 五 治験の目的
- 六 被験機器の概要
- 七 治験機器提供者の氏名及び住所
- 七八 治験の方法
- 八九 被験者の選定に関する事項
- 九十 原資料の閲覧に関する事項
- 九十 記録(データを含む。)の保存に関する事項
- 十一十二 第十八条の規定により治験調整医師に委嘱した場合にあっては、その氏名及び職名
- 十三十四 第十八条の規定により治験調整委員会に委嘱した場合にあっては、これを構成する医師又は歯科医師の氏名及び職名
- 十五十六 第十九条に規定する効果安全性評価委員会を設置したときは、その旨

2 治験の依頼をしようとする者自ら治験を

験が被験者に対して治験機器の効果を有しないこと、及び第五十条第一項の同意を得ることが困難な者を対象にすることが予測される場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。

- 一 当該治験が第五十条第一項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明
  - 二 当該治験が予測される被験者に対する不利益が必要な最小限度のものであることの説明
- 3 治験の依頼をしようとする者は、当該治験が第五十条第一項及び第二項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしている場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。
- 一 当該被験機器が、生命が危険な状態にある傷病者に対して、その生命の危険を回避するため緊急に使用される医療機器として、製造販売の承認を申請することを予定しているものであることの説明
  - 二 現在における治療方法では被験者となるべき者に対して十分な効果が期待できないことの説明
  - 三 被験機器の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあることの説明
  - 四 第十九条に規定する効果安全性評価委員会が設置されている旨
- 4 第一項の規定により治験実施計画書を作成するときは、当該治験実施計画書の内容及びこれに従って治験を行うことについて、治験責任医師となるべき者の同意を得なければならない。
- 5 治験の依頼をしようとする者は、被験機器の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験実施計画書を改訂しなければならない。この場合においては、前項の規定を準用する。

(治験機器概要書)

- 第八条 治験の依頼をしようとする者は、第五条に規定する試験により得られた資料及び被験機器の品質、有効性及び安全性に関する情報に基づいて、次に掲げる事項を記載した治験機器概要書を作成しなければならない。
- 一 被験機器の原材料名又は識別記号
  - 二 被験機器の構造・原理に関する概要
  - 三 品質、安全性、性能その他の被験機器に関する事項
  - 四 臨床試験が実施されている場合にあっては、その試験成績に関する事項
- 2 治験の依頼をしようとする者は、被験機器の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情

実施しようとする者は、当該治験が被験者に対して治験機器の効果を有しないこと、及び第五十条第一項の同意を得ることが困難な者を対象にすることが予測される場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。

- 一 当該治験が第五十条第一項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしなければならないことの説明
  - 二 当該治験が予測される被験者に対する不利益が必要な最小限度のものであることの説明
- 3 ~~治験の依頼をしようとする者は、当該治験が第五十条第一項及び第二項の同意を得ることが困難と予測される者を対象にしている場合には、その旨及び次に掲げる事項を治験実施計画書に記載しなければならない。~~
- 一 当該被験機器が、生命が危険な状態にある傷病者に対して、その生命の危険を回避するため緊急に使用される医療機器として、製造販売の承認を申請することを予定しているものであることの説明
  - 二 現在における治療方法では被験者となるべき者に対して十分な効果が期待できないことの説明
  - 三 被験機器の使用により被験者となるべき者の生命の危険が回避できる可能性が十分にあることの説明
  - 四 第十九条に規定する効果安全性評価委員会が設置されている旨
- ~~4 第一項の規定により治験実施計画書を作成するときは、当該治験実施計画書の内容及びこれに従って治験を行うことについて、治験責任医師となるべき者の同意を得なければならない。~~
- ~~5 4 治験の依頼をしようとする者は、被験機器の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、当該治験実施計画書を改訂しなければならない。この場合においては、前項の規定を準用する。~~

(治験機器概要書)

- 第八条 ~~治験の依頼をしようとする者は、~~第五条に規定する試験により得られた資料及び被験機器の品質、有効性及び安全性に関する情報に基づいて、次に掲げる事項を記載した治験機器概要書を作成しなければならない。
- 一 被験機器の原材料名又は識別記号
  - 二 被験機器の構造・原理に関する概要
  - 三 品質、安全性、性能その他の被験機器に関する事項
  - 四 臨床試験が実施されている場合にあっては、その試験成績に関する事項
- 2 ~~治験の依頼をしようとする者は、~~被験機器の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治