

厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

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

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 妙中 義之

平成15（2003）年4月

研究費の名称=厚生労働科学研究費補助金

研究事業名=医薬安全総合研究事業

研究課題名=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（総括研究報告書）

国庫補助金清算所要額（円）=9,000,0000

研究期間=2001-2003

研究年度=2002

主任研究者名=妙中義之（国立循環器病センター）

分担研究者名=折笠秀樹（富山医科薬科大学統計・情報科学教室教授）、秋澤忠男（和歌山医大血液浄化センター教授）、許俊鋭（埼玉医大第一外科主任教授）、富士武史（大阪厚生年金病院整形外科部長）、庄田守男（東京女子医科大学循環器内科講師）、佐瀬一洋（国立循環器病センター企画専門官）

研究目的=本研究では、医療用具の臨床試験を実施の準備段階から審査終了に至るまでの全過程に関して、倫理面からの配慮を踏まえつつ論理的に遂行できるよう、実施者、臨床評価者および機関、審査部門などの公正かつ効率的な参加を可能とし、科学的に臨床試験全体の体系を構築することを目的として研究を進める。具体的には、臨床評価に必要な症例数の設定や成績の解析方法、国際的な臨床試験計画 (ISO Clinical investigation plans) との整合性の確保、外国臨床データの利用可能性、などについて承認審査に活用可能な臨床試験ガイドラインの科学的基礎の構築を目指す。

研究方法=国内、国外の臨床試験の問題点を抽出、解析するとともに、ISO から提案されている医療用具の評価に関する General requirement と Clinical investigation plans の案について検討する。この際、海外の研究者、審査業務担当者などとの意見交換を行うことで、国際性に充分配慮する。その際、医薬品に比べて医療用具の持つ効果や作用機序の多様性、構成要素や構造の複雑性、新規な先進的技術の導入による未知の効果や評価が必要な事項の出現、などに起因する特殊性について充分に配慮する。

結果と考察=わが国の医療機器の臨床試験プロトコールを作成するために、欧州の医療用具

局の指針に関する検討、腎機能代行療法用機器の臨床試験機器の面からの検討、埋込み型補助人工心臓に関する検討、整形外科領域からの検討、トランスレーショナルリサーチとして捉えた場合としての検討、などに基づいて ISO/DIS 14155-2 をさらに改良した雛形作りを行った。できあがりつつある雛形はわが国の医療機器の臨床試験プロトコルの作成の効率化に有用な指針になりうると考えられた。

結論=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して研究を開始し、各種の問題点を明らかにするとともに、具体的なプロトコルの作成を行った。

## 目 次

### I. 総括研究報告

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

妙中 義之

### II. 分担研究報告

1. 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

妙中 義之

2. EC 医療用具の統計ガイダンスを踏まえた、本邦における医療用具の臨床試験実施のための指針中の統計学的要件について

折笠 秀樹

3. 腎機能代行療法用機器の臨床試験

秋澤 忠男

4. 外科医が取り扱う循環器系埋め込み型医療用具について

許 俊鋭

5. 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

富士 武史

6. 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

庄田 守男

7. 薬事法改正、臨床研究指針と医療機器臨床試験ガイドライン—ISO14155Part2  
を中心に—

佐瀬 一洋

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別刷り

平成 14 年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究）

主任研究報告書

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

主任研究者 妙中義之 国立循環器病センター研究所 人工臓器部長

研究要旨 昨年度作成した心臓外科デバイス、心臓内科デバイス、人工透析装置、整形外科デバイスなどについてのモデルプロトコルを、より general なものとするために、それらの中での共通事項を抽出して、医療機器の多くが網羅できるようなプロトコル作成のための指針を作るべく研究を進めた。

A. 研究目的

本研究では、医療用具の臨床試験を実施の準備段階から審査終了に至るまでの全過程に関して、倫理面からの配慮を踏まえつつ論理的に遂行できるよう、実施者、臨床評価者および機関、審査部門などの公正かつ効率的な参加を可能とし、科学的に臨床試験全体の体系を構築することを目的として研究を進める。具体的には、臨床評価に必要な症例数の設定や成績の解析方法、国際的な臨床試験計画 (ISO Clinical investigation plans) との整合性の確保、外国臨床データの利用可能性、などについて承認審査に活用可能な臨床試験ガイドラインの科学的基礎の構築を目指す。

B. 研究方法

以下の研究組織で研究を行った。

妙中義之 国循センター人工臓器部長  
折笠秀樹 富山医科薬科大学統計・情報科学  
教室教授  
秋澤忠男 和歌山医大血液浄化センター教授  
許 俊鋭 埼玉医大第一外科主任教授  
富士武史 大阪厚生年金病院整形外科部長  
庄田守男 東京女子医科大学循環器内科講師  
佐瀬一洋 国立循環器病センター企画専門官

国内、国外の臨床試験の問題点を抽出、解析するとともに、ISO から提案されている医療用具の評価に関する案について検討する。この際、海外の研究者、審査業務担当者などの意見交換を行うことで、国際性に充分配慮する。その際、医薬品に比べて医療用具の持つ効果や作用機序の多様性、構成要素や構造の複雑性、新規な先進的技術の導入による未知の効果や評価が必要な事項の出現、などに起因する特殊性について十分に配慮する。

C. 研究結果

わが国の医療機器の臨床試験プロトコルを作成するために、欧州の医療用具局の指針に関する検討、腎機能代行療法用機器の臨床試験機器の面からの検討、埋込み型補助人工心臓に関する検討、整形外科領域からの検討、トランスレーショナルリサーチとして捉えた場合としての検討、などに基づいて ISO/DIS 14155-2 をさらに改良した雛形作りを行った。

C. 考察

できあがりつつある雛形はわが国の医療機器の臨床試験プロトコルの作成の効率化に有用な指針になりうると考えられた。

平成 14 年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究）

分担研究報告書

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

分担研究者 妙中義之 国立循環器病センター研究所 人工臓器部長

研究要旨 昨年度に抽出した臨床試験を科学的かつ効率的に実施するために重要と考えられる事項を基に、わが国での医療機器の GCP に基づいた臨床試験を実施するにあたって臨床試験プロトコルの雛形となる案について検討した。

A. 研究目的

当該医療用具の臨床試験の必要性、臨床試験計画の立案、臨床試験実施者の資格や臨床評価担当者・機関の選定、試験監視者の役割、臨床試験の際に倫理面で配慮すべきこと、その他の必要な文書の提出など、臨床試験を実施するために基本的に必要な事項について総合的に先ず検討する。次いで、その内で今回の研究の重要な目的のひとつである科学的な試験方法の構築のために、臨床試験を遂行するための装置の基本原則、試験の目的、試験方法の立案と分析方法、試験の具体的な方法、試験が適切に行われているかどうかの監視法、臨床試験の実施経過と成績の記録方法、などのあり方について研究する。

B. 研究方法

検討する項目の内、特に、臨床評価に必要な症例数の設定や成績の解析方法、ISO で提案されている Clinical investigation plans の臨床試験計画への反映、外国臨床データの利用可能性について、承認審査に活用可能なガイドラインの提案を図る。研究を効率的かつ具体的に実施するために、最初から医療用具や人工臓器全般にわたって検討するのではなく、時代の流れにも配慮して最近注目され

ている代表的な医療用具の例を挙げ、それについて先ず検討を開始する。次いでその研究成果を全般的な医療用具に拡大して行くことが可能かどうか検討する。さらに、特殊な検討事項を有する医療用具や人工臓器について検討する。得られた成果は適宜報告し、適切であれば国による臨床試験実施の方針に反映する。

C. 研究結果

DRAFT INTERNATIONAL STANDARD ISO/DIS 14155-2 に基づいて、昨年度来検討してきた人工心臓、両心ペーシング、整形外科用デバイスなどのモデルプロトコールとの整合性を検討し、わが国の医療機器の臨床試験プロトコールを作成するための雛形作りを検討した。その検討の途中の段階のものを別添資料として添付した。

D. 考察

多くの項目について網羅できるプロトコール案が作成できたと考える。今後はそのプロトコール案をマニュアル化し、これに基づいてプロトコールを作成すれば優れた医療機器の臨床試験のデザインができるようにさらに refine していくこととする。

厚生労働科学研究費補助金（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

## EC 医療用具の統計ガイダンスを踏まえた、本邦における医療用具の臨床試験実施のための指針中の統計学的要件について

分担研究者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学教授  
研究協力者 角間 辰之 九州赤十字国際看護大学教授

### 研究要旨

英国の医療用具局が 1997 年に提示した「EC 統計ガイダンス」を元にして、その内容を吟味することにより、本邦の医療用具臨床試験実施のための指針作成に当たってのポイントを文献的に検討した。その結果、1) 統計学的考察が必要なのは偏りの最小化と精度の最大化であることを明記する、2) 対照群の設定及び症例数算定のところをもう少し詳しく書く、3) 統計解析法は事前に規定すべきだということを書く、4) 解析対象集団の決定が妥当であることを示すために CONSORT 声明のような症例流れ図 (Flow chart) を示すことを書く、以上の 4 点を改定することが必要だと示唆された。

### A. 研究目的

英国の医療用具局 (The Medical Devices Agency, <http://www.medical-devices.gov.uk/>) が 1997 年に刊行した統計ガイダンスの資料 (別添参照) を検討し、それが本邦における医療用具の臨床試験指針にどのような形で生かせるかを文献的に検証することが本研究の目的である。

### B. 研究方法

上に挙げた「医療用具に関する統計ガイダンス」は次の目次からなっている。

- 1) 緒論
- 2) 臨床研究計画法
- 3) 事前に規定した統計解析
- 4) 実施とモニタリング

### 5) 追跡と報告

### 6) 安全性の問題

これらの各章について、その内容及び本邦でどういった課題があるかを文献的に考察する。

### C/D. 研究結果と考察

#### 1) 緒論

EC 統計ガイダンスは、医療用具に関する臨床試験指針及び GCP 指針との姉妹版であることがわかる。本邦指針においても、関連指針との関係を緒論のところで述べておくのが好ましい。

#### 2) 臨床研究計画法

治験計画書を作成するに当たり、偏りを最小にし精度を最大にするために統計学考

察が必要となる、という記載を加えるべきだと思われる。

目的の記述については、「〇〇の用具に関する安全性と性能を調べること」などという、不明瞭なものでは良くないことを本邦でも述べておくほうがよいだろう。

症例数のところでは、主要評価項目を規定し、帰無仮説・対立仮説、第1種及び第2種の過誤率を決めて行うと EC 統計ガイドランスには書かれている。これは尤もなことであるが、研究計画法の違いや対照群の有無によっては正当な方法が適用できないこともあるため、多少修正を加える余地があると思われる。

対照群の選択のところでは、まず多くの医療用具試験では対照群を設けていないことを述べておくべきであろう。その後で、対照群の種類を EC 統計ガイドラインと同様な形式で述べておくほうが親切であろう。すなわち、同時対照（対照群が通常ケアの場合と別の介入である場合を区別することもある）、自己対照（つまり前後比較法あるいはクロスオーバー法）、既存対照などの対照群設定の方法があることを述べる。既存対照の場合には、特に比較可能性の考察が必須である点も書いておくべきであろう。また、対照群をあえて用いない場合には、有効率のような主観的な評価指標を用いないように気をつけることを明記しておいたほうがよいだろう。逆にいうと、主観的な評価項目を用いる場合には、できるだけ対照群を設けた計画法を採用するという記述が必要であろう。

また、EC 統計ガイドランスで述べられているように、偏りを避けるための道具として無作為化と盲検化があることも書いてお

たほうが良いかもしれない。何のためにそれらを用いているかを知らない場合も多いと思われる。

評価項目及び予後因子については事前に試験計画書に記載することが望ましい、という記載も必要であろう。

次に欠損値や外れ値について、結果に偏りを及ぼさないかどうかの考察が必要なことを書いておくほうがよいであろう。

### 3) 事前に規定した統計解析

ここではまず、解析対象集団についての記述が必要であろう。非比較試験（実験群だけの試験）の場合、できるだけ症例を除外せずに解析するのが望まれる。比較試験でも無作為化を伴っている場合には、**Intention to treat (ITT)** といって全症例を解析対象とするのが望ましい。しかし、初期相や **Feasibility** を見る段階では、**Per protocol** による試験計画書遵守症例に限定した解析対象も考えられる、といった解析対象集団についての記載が必要であろう。

### 4) 実施とモニタリング

試験計画書の改定に伴い、症例数の再設定を含む統計学的検討が必要になることもある、といった記述が必要かもしれない。また、中間評価を伴った検討を行う場合には、それによる結果への偏りが生じないような工夫を考えることを述べておくほうがよいかもしれない。

### 5) 追跡と報告

中止・脱落の記載を含めた症例流れ図 (**flow chart**) を示すよう、本邦指針にも記載することが望まれる。これは **CONSORT** 声明という生物医学専門雑誌の報告指針にも掲げられている国際標準である。また、最初の登録症例から症例を除外することの妥当性



を検討するという記載も必要かもしれない。

#### 6) 安全性の問題

安全性については承認前の段階では症例数不足のため検出できないことが通常なので、市販後で確認できるような体制を築く、といった記載が必要かもしれない。

#### E. 結論

1997年に示されたEC統計ガイダンスを参考にして、本邦における医療用具臨床試験実施のための指針において、主として統計学的内容で改定すべき点を考察した。その結果、1) 統計学的考察が必要なのは偏りの最小化と精度の最大化であることを明記する、2) 対照群の設定及び症例数算定のところをもう少し詳しく書く、3) 統計解析法は事前に規定すべきだということを書く、4) 解析対象集団の決定が妥当であることを示すために症例流れ図 (Flow chart) を示すことを書く、以上の4点を改定することが必要だと示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

- 1) 折笠秀樹 (監訳) : 一歩進んだ医療統計学. 総合医学社、東京、2002
- 2) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (折笠秀樹は本研究班のCollaboratorとして参画) : Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy: collaborative meta-analysis of 266 trials involving 200,000 patients at high risk of occlusive vascular events.

Br Med J, 324: 71-86, 2002.

- 3) Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, Sugi K, Hamada C, Origasa H, for the Sinus Rhythm maintenance in Atrial Fibrillation Randomized Trial (SMART) Investigators: Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. Circulation J, 66: 553-556, 2002.
- 4) 折笠秀樹 : EBM 実践のための臨床試験論文の読み方. Therapeutic Research, 23(7): 1287-1294, 2002.
- 5) 松倉知晴、折笠秀樹 : リハビリテーションを例とした研究デザインの基礎. リハビリテーション医学, 39(10): 655-660, 2002.
- 6) 折笠秀樹 : 介入試験の原則. Lipid, 14(1): 26-30, 2003.
- 7) 折笠秀樹 : 系統的レビューとメタアナリシスの実際. 日本循環器病予防学会誌, 38(1): 34-42, 2003.

医療用具の臨床治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：腎機能代行療法用機器の臨床試験

分担研究者 秋澤忠男 和歌山県立医科大学教授

要旨 腎機能代行療法用機器の安全で効率的、かつ倫理的で公正な臨床試験方法を検討する目的で、連日血液透析療法システムの臨床試験プロトコルモデル案を作成した。本臨床試験実施計画書案は、今後予想される広範な腎機能代行療法用機器の臨床試験を考慮し、客観性・効率性と高い倫理性・公正さの確保に配慮したものであり、今後の臨床試験への応用が期待される。

A. 研究目的

医療用具の中で血液透析器を代表とする腎機能代行療法（renal replacement therapy）用機器は古くから臨床試験が実施され、治療の現場では多くの種類の腎機能代行療法用機器が使用されている。しかし患者生存期間の延長や、より高いQOLを実現する目的で、従来の治療形態を超えた新しい腎機能代行療法が開発され、治療の現場に応用されつつある。これらの治療はよりすぐれた臨床効果をもたらす可能性があるとは言え、新しい医療技術の応用から、これまでの臨床試験の概念では対応困難であったり、より慎重な安全性への配慮を要するなど、臨床試験実施にあたっての問題点が出現してきている。こうした現状から、腎機能代行療法用機器について、その安全性と効率性、さらには倫理性・公正性を考慮した、現時点でのあるべき臨床試験方法を明らかにすべく、新開発の連日血液透析用治療システムを例に挙げ、以下の検討を行った。

B. 研究方法

これまでの週3回の血液透析療法を中心

とする腎機能代行療法では改善できない臨床上的問題点を克服する目的で開発された連日血液透析療法について、これを実施するシステムが開発されている。このシステムのもつ臨床効果を従来の治療法と比較して明らかにし、さらに安全性を確認する臨床試験実施計画書（案）を作成した。作成にあたっては、試験デザイン（比較試験の必要性）、症例数と治験期間、主要評価項目、副次的評価項目、安全性をより厳密に確認できる項目などの点について、従来の腎機能代行療法機器（透析液供給装置や監視装置など）で行われていた治験要項に再検討を加えた。さらに、倫理性についても最新の基準に従い倫理性と公正性が確保されるよう注意を払った。

（倫理面への配慮）

本研究は直接生体や動物を対象としたものではなく、あるべき臨床試験案を作成するものである。臨床試験実施計画書案の作成にあたってはヘルシンキ宣言（1996年南アフリカ修正版）、「医療用具の臨床試験の実施に関する基準」、「薬事法に規定する基準」、及び「医薬品の臨床試験の実施の

基準に関する省令」などを遵守して作成し、厳格な倫理性を要求している。これらの点から、本研究には倫理面の問題点はないと判断した。

#### C. 研究結果

本研究により作成した「連日血液透析システム臨床試験プロトコル案」を別紙-1に示す。

#### D. 考察

日本透析医学会統計調査委員会の報告(1)では、我が国には22万人を超える定期透析患者が存在し、その約95%が血液透析療法を受けている。最大生存期間は現在36年を超え、10年以上透析療法下に管理される長期透析患者数も5万人を超えるという。こうした長期透析患者には特有の合併症が出現し、生命予後のみならず、QOLを阻害する重大な要因となっている。その原因の一つに、現在の腎機能代行療法が生体の腎機能を十分に代行できていない点があげられる。これらの点の改善をめざして、ここ数年来多くの改良が腎機能代行療法機器に重ねられてきた。血液透析器では、従来の透析器では除去不可能であったβ<sub>2</sub>-ミクログロブリンを代表とする中・高分子領域の貯留物質まで除去可能な透析器が開発・実用化された。また、これらの領域の物質除去性能向上をめざして血液透析濾過(HDF)や、これに用いる補充液を透析液から施設で作成し、大量に使用するon-line HDF、あるいは透析液を透析器内で補充液としても使用するpush and pull透析器装置などが開発された。こうした進歩に伴い、透析液を無菌化するシステムについても開発の努力が続けられている。今回の連日血液透析システムは、生体腎が1日

24時間、週168時間持続的に機能し続けるのに対し、現在の血液透析が週3回、1回3-5時間間歇的に機能するに過ぎない点を是正し、より生理的に近い形で腎機能を代行しようとする試みである。

これらの新しい試みのうち、血液透析器についての試験プロトコルの問題点と改善策は昨年の本研究で検討した。今回は連日血液透析システムについての臨床試験試案を作成した。まず臨床効果について、新たなシステムを開発するには従来の治療よりすぐれた臨床効果を客観的に示しうることが必須と考え、評価(主要、副次評価)項目に臨床効果を比較試験の形で明示することとした。様々な臨床効果が予測される場合、これらの効果を点数化したり、総合して評価することも可能であるが、今回は代表的な臨床症状を一つ主要評価項目に定め、他は副次的評価項目とすることでプロトコルを簡略化した。比較の方法については、単純なクロスオーバーでは客観性は十分確保しがたい、あるいは盲検化が望ましい、など薬剤の比較試験の観点からの批判は覚悟の上で、単純なクロスオーバー試験とした。盲検化は事実上実施困難であり、2群間比較などの方法も、腎機能代行療法機器(治療システム)の評価に現時点での適応は困難と考えたからである。一方、安全性については、現状では認可されていない透析器や血液回路の延長使用(再使用)、自動消毒・滅菌、透析液による回路内洗浄と充填、透析液を用いた補液、血液回収など新たな技術が取り入れられる可能性があり、これらの妥当性について十分な検討を行うこととした。新しい技術が導入されれば、新たな安全性評価項目が必要となるこ

とはいうまでもない。週6回の治療は患者の血管に対する穿刺針刺入回数の増加を意味し、これが患者の血管（ブラッドアクセス）を傷害しないか、との疑問がある一方、これを否定する見解も諸外国では多い。この点については、ブラッドアクセスを別個の安全性評価項目とはせず、有害事象全般で拾い上げることとした。これは我が国での予備的な試験結果でもブラッドアクセスの障害は全くみられなかったからである（2）。今回は評価には加えなかったが、週6回透析を通院で行うのは患者自身の通院に対する負担や社会的問題があり、本システムは本来は在宅治療機器としての特性も持つべきと考えられる。こうした観点からは、自宅での安全性と使用の簡便性についても、今回検討した機器の臨床効果や安全性評価以外に評価が必要とされる項目といえる。在宅治療の場合、失血や出血、ショック、透析器内凝血など、患者による対処が困難な事項に対する安全対策、不具合対策も検討されるべき事項である。しかし、これらの点を強調しすぎると在宅医療の利点や可能性を阻害する危険性もあり、そのバランスをどのように考慮していくかが課題とされよう。

腎機能代行療法用の新しい治療機器はこれからも次々と開発されると予想される。22万人を超える患者の増加速度は依然減少する動きをみせず、大量の腎不全患者の治療を経済的にサポートするには治療システムの省力化、自動化が不可避とも言える。こうした観点から、自動返血装置、自動輸液装置などのシステムも現在申請途上にあり、こうしたシステムの安全性をいかに評価し、判定していくのかも大きな課題であ

る。腎機能代行療法が決して一部の患者に行われる特殊な治療でなくなった現在、今後の関連医療の発達に対応した、公正かつ効率的な臨床評価システムの確立が望まれる。

#### E. 結論

腎機能代行療法用機器の安全で効率的、かつ倫理的で公正な臨床試験方法を検討する目的で、連日血液透析システム臨床試験実施計画書案を作成した。今後腎機能代行療法の開発・臨床治験に携わる医療関係者、企業開発関係者、さらには透析医療現場などから幅広い批判と助言を得て、本臨床試験実施計画書案が今後の臨床試験へ応用されることを期待したい。

#### F. 引用文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：我が国の慢性血液透析療法の現況（2001年12月31日現在）透析会誌 36:1-32, 2003.
- 2) Koshikawa S et al. A clinical effect of short daily center hemodialysis. Nephron, in press

## 平成 14 年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究）分担研究報告書

医療用具の臨床治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：外科医が取り扱う循環器系埋め込み型医療用具について

分担研究者 許 俊 鋭 埼玉医科大学心臓血管外科 教授

研究要旨：外科医が取り扱う循環器系埋め込み型医療用具のなかで、13 年度に作成した「埋め込み型補助人工心臓」の治験モデルプロトコルを米国における同種の「埋め込み型補助人工心臓」(EVAHEART)の治験プロトコルと比較検討し、当該医療用具の有効性・安全性の評価基準を統計学に基いた数値で明確に定めるには、治験対象の絞込みと治験実施可能症例数の把握の必要性が明らかになった。

### 緒言

国民に提供される医療サービスは、医師の高度な診療能力と優れた医薬品と医療用具などの治療手段に支えられている。それ故、世界で開発された優れた医薬品や医療用具を速やかに臨床導入する事はわが国の医療レベルの向上にとって不可欠である。本邦では医薬品は薬事法により円滑に臨床導入されるシステム(GCP)が確立されてきたが、医療用具の臨床導入のルールは確立しておらず、特に埋め込み型人工臓器などの臨床導入は遅れている。本研究の目的は、外科医が取り扱う循環器系医療用具の臨床導入を促進するための臨床治験のルールを確立する事である。

### 方法

13 年度は心臓血管外科診療に用いる循環器系埋め込み型医療用具の中で、現在臨床導入が最も求められている、(1)埋め込み型人工心臓と(2)大動脈ステントグラフトを取り上げ、科学的・医学的根拠に基く臨床的有効性と安全性を証明する治験モデルプロトコルを作成した。14 年度は(1)埋め込み型人工心臓に焦点を当て、2 年前後の治験期間で実施可能な臨床治験モデルとすべく、詳細を検討した。現在米国で準備進行中のサンメディカル社埋め込み型補助人工心臓(EVAHEART)の米国における治験プロトコルを参照して、わが国に置ける埋め込み型補助人工心臓の治験プロトコルを世界的レベルに近づけるべく検討を進めた。また、本邦において国産埋め込み型医療機器の臨床治験の推進には、①医薬品と比較して医療機器に関する新しい GCP が確立していないこと、②国際的に整合性を持つ医療機器のリスクに応じたクラス分け分類が整理されていないこと、③臨床治験推進の必要性がメディアも含めて国民全般に周知されていないことなど多くの制約があり、こう

した受け皿の整備の必要性を検討した。

### 結果

今年度は、外科医が取り扱う循環器系埋め込み型医療用具のなかで、13 年度に作成した「埋め込み型補助人工心臓」の治験モデルプロトコルを米国における同種の「埋め込み型補助人工心臓」(EVAHEART)の治験プロトコルと比較検討し、当該医療用具の有効性・安全性の評価基準を統計学に基いた数値で明確に定めるには、治験対象の絞込みと治験実施可能症例数の把握の必要性が明らかになった。

### 考案

「埋め込み型補助人工心臓」の臨床治験は、対象例が比較的少ない事、治験コストが高い事、前向き二重盲験が困難であることなどの理由により、より効率のよい ISO14155-2(案)に沿ったモデルプロトコルの作成が必要と考えられる。一方、心臓移植治療が進まない本邦において治験実施可能症例数が十分でないことが危惧され、少ない症例数でも科学的有効性が証明可能な治験プロトコルの検討が急がれる。

### 参考文献

- 1) 許 俊鋭：医療機器商品化において臨床サイドから産官学に望む点。医器学 72(6)：265-271, 2002
- 2) 許 俊鋭：厚労省「医療機器産業ビジョンに関する懇談会」第 2 回議事録(厚労省ホームページ掲載)

平成 14 年度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

（分担）研究者 富士 武史 大阪厚生年金病院整形外科部長

研究要旨：医療用具の臨床試験の問題点を明らかにする目的で、医療用具を製作・販売している企業に対して「医療用具の開発に関するアンケート」調査を実施した。この結果、現在の医療用具の臨床試験に関しての矛盾点、企業と厚生労働省との認識の相違などが明らかになった。

A. 研究目的

医療用具の臨床試験は医薬品の臨床試験とは異なり、それぞれの医療用具の効果・作用機序の多様性、構成要素や構造の複雑性、先進的技術の導入による未知の効果や評価が必要な事項の出現などの特殊性を含んでいる。従って、医療用具は医薬品の臨床試験に準じた方法での評価では、有効性と安全性の評価に問題が生じたり、多大な労力と時間を費やすことが指摘されていた。

今回の研究の目的は、医療用具の臨床試験を実施の準備段階から審査終了にいたるまでの全過程に関して、倫理面からの配慮を踏まえつつ論理的・科学的に遂行できるような臨床試験全体の体系を構築することである。

この分担研究では、主に整形外科領域に関して上記の目的に従って臨床試験の体系を構築することを目的としている。

B. 研究方法

整形外科領域で最大規模の学会である「日本整形外科学会学術集会」（平成 14 年 5 月 16－19 日岡山市で開催）に機器展示を行なった 107 社の企業に対して別添のアンケート調査を実施した。アンケート回答者は各企業の開発担当者となるように依頼した。

（倫理面への配慮）

今回のアンケート調査に関しては、企業の意見聴取であり、倫理面での問題は生じない。

C. 研究成果

アンケートに関して回答を回収できたのは 50 件であった。詳細な結果は別添「医療用具の開発に関するアンケート調査結果」に記載し、結果のまとめを次に述べる。

過去 10 年間で医療用具について厚生省あるいは厚生労働省に届ける「臨床試験」を行なったことがあるものは、23/50 で、この理由としては体内埋没材料で使用材料が従来成分と異なっている為のものが 9/23、従来と異なる治療法であった為が 5/23、その他が 10/23 であった。

これらの臨床試験は 2 施設で行なわれたものが 10 件、3 施設のもものが 2 件、4 施設のもものが 6 件、7～11 施設のもものが各 1 件であり、試験症例数は 35 例が 1 件、60～100 例が 21 件、120 例が 1 件であった。これらの試験結果については 15 件が論文として公表されていた。

臨床試験を行なうに当たって困った点についても調査をしたが、治験経験者が不在、治験実施計画書の作成方法がわからない、治験評価項目の設定がわからない、症例数が集まらないなどの支障があることが判明した。

#### D. 考察

医療用具の臨床試験が必要か否かの判断が使用材料によっているものがかかなりあり、使用方法が異なる（術式が新しい）ことについては本邦では臨床試験が不要であることが米国 FDA などとは異なっている。本来術式そのものに含まれる危険を考慮して術式が新しいから「臨床試験」が必要という米国の認可方法は必ずしも正しいとはいえない。臨床現場ではもともとの使用方法と異なる医療用具を使用して、何とか良い結果を出せる場合も少なくないからである。一方、医療用具の使用材料が異なることについては臨床試験が必要であるが、例えば膝関節の人工関節で臨床試験を行なって認められているにもかかわらず、股関節の人工関節に同じ材料あるいは表面処理を行なっているにもかかわらず臨床試験が必要になったという事例もある。このような不必要な臨床試験は、より良い医療用具の患者への使用を遅らせることにもつながるが、申請方法のまずさなどにも関連していると考えられる。

このアンケート調査では、各企業の自由な意見も記載してもらっており、臨床試験の制度上の問題点等もある程度明らかになったと考えられる。

#### E. 研究発表

無し

#### F. 知的所有権の取得状況

無し

平成 14 年度厚生科学研究費補助金による医薬安全総合研究

(分担) 研究報告書

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)

(分担) 研究者 庄田 守男

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 循環器内科

研究要旨

医療用具の申請・承認がさらに公正かつ効率的にするため、循環器、整形外科など各分野に共通して使えるような治験計画書作成ガイドラインが必要であり、国際ハーモナイゼーションを進める上でも ISO/DIS 14155-2 に準拠したものが適当と考えられる。また、その作成プロセスを支援できるような体制を充実させることも肝要である。

A. 研究目的

循環器内科領域における医療用具の申請・承認に関するプロセスを、公正かつ効率的に得ることができるためのガイドラインおよびモデルプロトコルの作成。

B. 研究方法

従来の医薬品 GCP を基本にした循環器内科領域医療用具の治験計画書を試作する。さらに ISO/DIS 14155-2 (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) の様式にこの治験計画書を当てはめることにより、両者の問題点を明らかにする。

C. 研究結果

治験計画書の試作

重症心不全患者に対して、人工ペースメーカーを用いた新しい治療法である心臓再同期療法 (CRT: Cardiac Resynchronization Therapy) の有用性を検討するための臨床治験プロトコル「両心室ペーシングによる心不全治療」を従来の医薬品 GCP に基づいて試作した。

ISO/DIS 14155-2 への準拠

この試作した臨床治験プロトコルを ISO/DIS 14155-2 (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) の様

式に当てはめることにより、両者間における過不足が明らかになった。

D. 考察

医療用具の臨床治験プロトコル作成における共通プラットフォームの必要性

本研究の目的である「公平かつ効率的な医療用具の申請・承認」を進めるためには、治験計画書作成マニュアルに基づいた共通のプラットフォームが必要であると考えられた。また、国際ハーモナイゼーションを進めるためには、ISO/DIS 14155-2 に準拠した日本語版ガイドラインが望まれる。

治験計画書作成の支援体制

治験計画書作成のプロセスにおいては、参考書籍 (マニュアル)、相談センターなどの支援体制を充実させることが重要であると考えられた。

E. 結論

医療用具の申請・承認を迅速化するためには ISO/DIS 14155-2 に準拠した治験計画書マニュアルおよびその支援体制が必要である。

F/G. 研究発表および知的所有権の取得状況  
なし。



平成 14 年度厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究)分担研究報告書  
「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)」  
「薬事法改正、臨床研究指針と医療機器臨床試験ガイドライン-ISO14155Part2 を中心に-」  
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

【研究要旨】改正薬事法が成立し、臨床研究指針も策定中である。世界的な被験者保護の流れの中で、医療機器の橋渡し研究(トランスレーショナル・リサーチ)をすすめるためには臨床試験の計画・実施・評価のすべてにわたる支援体制整備が急務である。医療機器臨床試験のガイドラインとしては国際規格案として提案されている「ヒト被験者を対象とする医療機器の臨床試験ーパート2: 治験計画書」(ISO/DIS14155-2)が有用と考えられ、今後疾患別のモデルプロトコル作成等を通じ、わが国発のエビデンス作りに役立てることが期待される。

【A. 背景】

わが国ではライフサイエンス分野の基礎研究水準は高く、医療機器の実用化・産業化に貢献する技術の開発・発明が進められている。一方、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・リサーチの体制は十分とはいえず、その最終段階である臨床研究について、政府のBT戦略会議最終答申(平成14年12月6日)でも支援体制整備や人材育成が急務とされた。

平成 15 年度には改正薬事法施行および臨床研究指針告示という大きな変化がある。被験者保護を念頭に試験のスピード・質・コストを改善するため、ガイドラインの整備等が期待されている。

【B. 目的】

薬事法の改正、臨床研究指針の策定に合わせ、わが国の実情を踏まえて国際標準との整合性のある医療機器臨床試験計画ガイドラインを作成する。

【C. 方法】

国際規格案として提案された ISO/DIS14155-2 を中心にトランスレーショナル・リサーチを計画・実施・評価を支援する体制について検討する。

【D. 結果】

・薬事法改正と医療機器の治験

医療機器の治験(薬事法上の承認申請を目的とした臨床試験)は、米国の IDE(Investigational Device Exemption) 制度と比較すると、非臨床試験評価、プロトコル作成、実施、解析、申請の各段階で産学官それぞれが解決すべき問題は多かった。平成 14 年 7 月 25 日に改正薬事法が成立した。(1)「バイオ・ゲノムの世紀」への対応、(2)承認・許可制度の見直し、(3)医療機器規制の見直し、(4)「治験型臨床研究」制度の導入が特徴とされているが、医療機器 GCP の省令化やガイドラインを通じた支援体制の整備が期待できる。

・医療機器の治験と GCP

現行の GCP(平成 9 年厚生省令第 28 号)では、科学性・倫理性・信頼性の向上を目的に、治験依頼者、

治験審査委員会、治験実施医療機関の長、治験責任医師の各実施主体の要件と責務を明示している。

厚生労働科学研究(上田慶二班長)では医薬品の新 GCP および ISO/DIS14155-1 を踏まえ、医療機器治験に対応する GCP の改正案を作成中である。

・国際的な被験者保護の流れ

国際的には、被験者保護への関心が増大している。ペンシルベニア大学での遺伝子治療患者 Jesse Gelsinger(17 歳)や、ジョンスホプキンス大学での健常ボランティア Ellen Roche(24 歳)の死亡事件は、各マスコミにより大きな社会問題として報道され、法体系の見直し(Common Rules 改訂)と体制整備(OHRP: Office for Human Research Protection)が行われた。被験者保護として、倫理審査委員会審議の充実や有害事象への適切な対応が特に重要である。米国科学アカデミー医学研究所では、2002 年 10 月に「Responsible Research」と題する報告書を発表し、審議の形骸化を防ぐために利益相反審査委員会、科学審査委員会、研究倫理委員会(Research ERB)の役割分担を提唱している。

・臨床研究指針

ヘルシンキ宣言では、人を対象とした臨床研究の実施に際して、インフォームド・コンセント取得と研究者から独立した委員会(IRB: Institutional Review Board または HEC: Hospital Ethical Committee)による審査を求めており。米国では国家研究法(National Research Act)や Common Rules(45CFR46)により委員会審査の法的根拠が明確であるが、我が国では倫理審査委員会の構成員や審査資料の施設差が指摘されてきた。現在、厚生労働省は、厚生科学審議会科学技術部会専門委員会(高久文麿委員長)を中心に、「臨床研究の指針」を作成中である。指針案は(1)被験者の人権擁護、(2)被験者への説明と同意、(3)医師の責任、研究協力者の業務の明確化、(4)倫理審査委員会の機能などを中心に、ヘルシンキ宣言に沿った内容となっている。指針の適用範囲は、ヒトを対象とした臨床研究のうち、かなり広範囲に及ぶ

可能性があるが、審議項目の増加と合わせ、事務局機能の強化が必要となろう。

#### ・臨床研究支援体制整備の必要性

BT戦略会議最終答申(平成14年12月6日)では、医療・健康分野における橋渡し体制の整備が強調された。医療・医薬品の分野での我が国の基礎研究の水準は、概して高く、大学や研究機関においても、将来の実用化や産業化に大きく貢献する技術の開発、発明が進められている。その一方、これら高い水準の技術を産業化するための体制整備が十分には進んでいない現状にある。このため、基礎研究成果を臨床にまでつなげるための橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)等臨床研究推進のための体制整備、あるいは医薬品・医療機器開発における治験体制の整備を図るべきとしている。また、臨床研究を促進するために、大学等の臨床研究センターの整備や、臨床に関する人材育成、臨床研究を業績として適切に評価することなどが必要とされた。特に、また、スピードとコストにおいて国際競争力を欠く我が国の治験については、その活性化のための計画立案と改善に向けた取組が必要である。また、高度なBT医薬品・医療機器の審査に適切に対応できる審査体制の整備を図るべきとされている。現在検討中の医療機器試験計画ガイドラインは、計画、実施、審査の全ての段階を効率化するために重要な役割を担っている。

#### 【E. 考察】

改正薬事法の施行と臨床研究指針の告示を契機に、被験者保護に配慮しつつ質の高い医療機器臨床試験を計画・実施・審査するためのガイドライン作りが期待されている。新GCPで得られた人材とノウハウを活用することは、治験の活性化・空洞化防止策にもつながる。社会に対する説明責任を果たしつつ、産学官の連携することが重要である。

#### 【F. 結語】

ISO14155-2は、医療機器のトランスレーショナル・リサーチ実施にあたり、臨床試験計画作成・実施・評価を円滑に進めるための枠組みとして有用である。

#### 参考文献

- 1) BT 戦略会議最終答申(2002).  
<http://www.kantei.go.jp/jp/koizumiphoto/2002/12/06bt.html>
- 2) 厚生科学審議会技術部会専門委員会(2002).  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/s0925-4c.html>
- 3) Fukui T. Contribution of Research in basic and Clinical Science in Japan. Intern Med. 41: 626-628 (2002).
- 4) 藤原康弘, トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣 - 臨床研究のインフラストラクチャー整備. 医学のあゆみ. 200: 544-548 (2002).
- 5) Normile D. U.S., Europe, Japan Look to Speed Up Drug Reviews. Science. 287: 1958-1959 (2000).
- 6) Smith L, Byers JF. Gene therapy in the post- Gelsinger era. JONAS Healthc Law Ethics Regul. 4 :104-110 (2002).
- 7) Davidoff F, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. Lancet. 358: 854-856 (2001).

8) Marshall E. Clinical research. Procedures faulted in fatal asthma trial. Science. 293: 405-407 (2001).

9) Steinbrook R. Protecting research subjects—the crisis at Johns Hopkins. N Engl J Med. 346: 716-720 (2002).

【G. 健康危険情報】 特記事項なし

#### 【H. 研究発表】

(原著、症例報告、教科書等)

・Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, Imanaka H, Sase K, Yagihara T, and Kuro M. Network computer- assisted transfusion management system for the accurate blood component-recipient identification at the bedside. Transfusion (in press)

・佐瀬一洋「薬事法改正と臨床研究の指針策定の経過および試案へのコメント」臨床薬理(in press)

・佐瀬一洋「医療用具の治験」平成 14 年度 CRC 養成研修テキスト(日本薬剤師研修センター/医薬品機構)

(シンポジウム、学会発表、セミナー等)

・佐瀬一洋「医療用具の治験」CRC 養成研修(東京・2002/9/12)

・河野由枝, 佐瀬一洋ほか「国立循環器病センターにおける医療用具治験への取り組み—医薬品治験との相違点・共通点を踏まえた体制の整備—」第 57 回国立病院療養所総合医学会(博多・2002/10/19)

・角地祐幸, 佐瀬一洋, 野々木宏「モバイル・テレメディシを用いた循環器救急医療システムの構築について」第 30 回日本救急医学会総会(札幌・2002/10/11)

・坂東興, 八木原俊克, 佐瀬一洋, 庭屋和夫, 田鎖治, 小林順二郎, 笹子佳門, 中谷武嗣, 北村惣一郎, 「心臓外科領域における Randomized Controlled Trial : 日米両国における経験に基づいて」第 102 回日本外科学会(京都・2002/4/11)

・佐瀬一洋「医師主導の臨床試験推進と克服すべき問題点」先端医療推進セミナー(徳島・2002/7/4)

・老田章, 河野由枝, 佐瀬一洋ほか「国際共同治験の経験と手順の整備—治験の質の確保と迅速化—」第 2 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議(横浜・2002/10/12)

・河野由枝, 老田章, 佐瀬一洋ほか「治験の円滑な実施と治験開始時の役割の明確化—キックオフミーティングに着目して—」第 2 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議(横浜・2002/10/12)

・老田章, 佐瀬一洋ほか「国立循環器病センターにおける治験実施の円滑化と質の向上への取り組み—治験に必要な手順と記録—」第 57 回国立病院療養所総合医学会(博多・2002/10/19)

・佐瀬一洋ほか「治験管理室データベースの作成—臨床研究における IT の活用—」第 57 回国立病院療養所総合医学会(博多・2002/10/19)

・佐瀬一洋ほか「米国における病院危機管理と患者安全性向上への取り組み—システムの構築と IT の活用—」第 57 回国立病院療養所総合医学会(博多・2002/10/19)

・佐瀬一洋「治験責任医師の要件と責務」平成 14 年度第 2 回「新 GCP のもとでの治験推進研修会」(大阪・2002/12/7)

・佐瀬一洋「研究者主導の臨床研究シンポジウム:薬事法改正と臨床研究の指針策定の経過および試案へのコメント」第 23 回日本臨床薬理学会(大阪・2002/12/11)

【I. 知的財産権の出願・登録状況】(予定を含む) 特許取得・実用新案登録 なし

## ISO/DIS 14155-2 案の改良案に関する検討事項

(富士案よりの抜粋、前書きとして必要か?)

### 医療用具の臨床試験実施に関する基準 (医療用具 GCP)

- 本治験は治験実施計画書、薬事法第\*条第#項及び第〇条の×に規定する基準、並びに「医療用具の臨床試験の実施に関する基準 (医療用具 GCP) を遵守して実施する。
- 本治験は、治験参加施設等の治験審査委員会 (IRB) の承認後、契約書を取り交わした後に開始する。
- 本治験は、GCP 調査対象となる。

治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、被験者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ないものである場合又は治験の事務的事項のみに関する変更である場合にはこの限りではない。

(秋澤案より抜粋、前書きとして必要か?)

ヘルシンキ宣言および医療用具GCPの遵守

本治験はヘルシンキ宣言 (1996年修正版) および「医療用具の臨床試験の実施に関する基準 (医療用具GCP)」(平成〇〇年〇月〇日)、その他の関連法規、省令に規定する基準を遵守し、実施する。

### 治験計画書

治験計画書は、治験依頼者と治験担当医師の間で合意された文書でなければならない。

試験の目的を達成するために、治験計画書は、最新の臨床知識及び臨床経験などをよく勘案し、試験の結果の科学的妥当性と再現性を適切に確保出来るように設計されなければならない。

(日本語が練られていない。→妙中変更)

治験計画書には次項以降に指定された情報を含めなければならない。あるいは、要求される情報が他の文書、例えば治験機器概要書又は治験依頼者の標準業務手順書、の中に記述されている場合は、そのような文書は治験計画書の中で引用され、要求に応じて提供できるようにしなければならない。

治験依頼者が 4.3~4.10 に定める要求事項のいずれかを不適用、無関係、又は不適切と判断した場合は、その都度、特定情報の省略を正当とする陳述書を提供しなければならない。

(前回までの検討により追加)

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。

### 治験計画書の特定

治験計画書及びその修正版には、臨床試験の表題と参照番号を記述しなければならない。また、治験計画書には、版/発行番号及び署名者のトレースが出来るように日付も含まなければならない (4.3.7 参照)。治験計画書の各ページには版番号を付さなければならない。

### 治験担当医師、治験責任医師、治験調整医師、治験実施機関/施設

治験計画書には、治験担当医師、治験責任医師、もし任命した場合には治験調整医師の氏名、住所、役職名を記述しなければならない。治験計画書には、臨床試験が実施される施設の名称、住所を記述しなければならない。臨床試験の妥当性に影響を及ぼすような場合は、患者管理や関連試験とその分析に係わる他の施設又は個人の名称及び住所を記述しなければならない。

PIは主任研究者ではないか？ Co-ordinatingのほうが調整医師では？

### 治験依頼者

治験計画書には臨床試験の治験依頼者の名称及び住所を記述しなければならない。

注 治験依頼者が臨床試験を実施する国に居住していない場合は、その国又は地域の法規制によってその国の代理人の氏名、住所が要求される場合がある。

### モニタリングの取決め

治験計画書には臨床試験中に用いるモニタリングの取決め及び原データの検証を行う計画とする範囲を記述しなければならない。

(秋澤案からの抜粋)

#### 原資料等の直接閲覧

##### (1) 原資料の特定

直接閲覧の対象となる原資料は、治験実施計画書に従って実施した検査などの医師所見、測定数値などで、診療録、透析記録等に記録された内容及びその検査伝票等の治験実施計画書により必要とされた記録及び文書など、治験経過を再現するのに必要と考えられる全記録とする。

##### (2) 直接閲覧の方法

- 1) 治験責任医師及び医療機関は、治験依頼者によるモニタリング、監査ならびに治験審査委員会及び規制当局による調査を受け入れるものとする。治験責任医師及び医療機関はモニタリング、監査ならびに治験審査委員会及び規制当局による調査時に原資料などの全ての治験関連記録を直接閲覧に供するものとする。
- 2) 治験依頼者による直接閲覧の方法、実施時期及び閲覧項目などの概要については、別途「直接閲覧実施計画書」(省略)を作成する。
- 3) 治験依頼者又はその役員若しくは社員は、正当な理由なく、治験に関しその職務上知り得た人の秘密を漏らしてはならない。これらの者であった者についても同様とする。

### データ及び品質の管理

治験計画書にはデータベース管理、データの取り扱い、原データとの検証、データ保存及び保存期間、及び品質保証の他の側面について手順を適宜記述しなければならない。

(庄田案からの例)

患者の同意に関する記録、症例報告書作成の原資料(診療録、検査データ等)、治験審査委員会の記録、治験契約書など、実施医療機関において作成されたものについては、当該医療機関において、医療機関の長が定めた資料保管担当者が適切に保存する。治験担当医師は医療機関の長の指示に従う。

また、治験実施計画書、症例記録報告書、総括報告書、治験契約書、総括医師の業務に関する記録等については、治験依頼者が適切に保存する。

(富士案からの例)

#### 治験の品質管理及び品質保証

##### 治験依頼者

治験の依頼者は、治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、治験実施計画書、薬事法第\*条第#項及び第○条の×並びに医療用具GCPを遵守して行なわれることを保証するために、標準業務手順書(SOP)に基づく品質保証及び品質管理システムを履行し、保持する責任を有する。

治験依頼者は、医療機関の長、治験責任医師及びその他治験に関与するすべての者との合意を、医療機関との治験契約書及び治験実施計画書の一部又は別個の合意文書として文書化し保持する。

#### 原資料の直接閲覧