

る透析装置としての臨床治験を行い、製造承認を受ければ在宅で使用可能ということになる。これまで慣行的に行われてきたこのシステムで医学上の大きな問題点は出現していない。しかし今後在宅血液透析を社会的制約を軽減して社会復帰を促進する、ないしは通院困難な症例に対しての通院に代わる在宅医療としての透析を提供する治療手段と位置付けるならば、またそうした在宅血液透析としての機能を装置に付加するのであれば、在宅血液透析装置として臨床試験を行う必要性が生じてくる。そこで、在宅血液透析装置の臨床治験を行う上での問題点と課題を検討した。

1) 在宅透析での検討が必要な点の明確化

在宅血液透析装置のもつ、従来の医療機関用透析装置にはない新しい機能のうち、どれが在宅透析で実際に検討すべき機能か、医療機関における治験でも検討可能な機能なのかを鑑別し、在宅で検討が行われるべき機能を明確化することが望まれる。一般に透析装置の機能のなかで、実際に透析液を作成したり、透析器内を循環してどの程度の血液透析能力を発揮するか、除水誤差はどの程度生じるか、などの透析に関する有効性の評価については、医療機関でその装置を使用した透析を行うことで十分評価可能であり、在宅透析での評価は不要であるといっても過言ではない。また、多くの安全性の機能についても、その評価は医療機関での治験で可能であり、在宅で評価される必要があるのは、在宅透析に特異的な安全性の指標であると考えられる。具体的な評価項目は治験用具に具備された新しい機能により決定されるべきであるが、

例えば、透析器と回路を透析装置に設置したまま、消毒を繰り返して複数回の透析に使用する機能をもった装置を仮定してみる。本機能については、実際に複数回の使用が安全に可能であるかを在宅で検討する必要があるだろう。しかし一方で、繰り返し使用した際の詳しい細菌検査などは、医療機関で実施する治験で検討されるべき項目である。在宅では透析液などの検体の無菌的採取や処理が医療機関に比べて困難であり、そうした安全性は院内治験で十分検討ことが可能だからである。在宅で検討されるべき項目は、有害事象、不具合事象の発生状況と頻度など、大きな安全性評価に止めるべきと考えられる。

2) 治験症例数の限界

在宅血液透析用装置の治験を在宅で行うとして、症例数を科学的基準に合わせて設定するのはきわめて困難である。例えば発現率 5%の有害事象を標準誤差率 20%で検出することを仮定すると、約 480 回の治験透析が必要とされる。週 3 回透析を前提にすると、月 12 回の透析であり、一月の治験期間とすれば 40 例の治験症例を要す。一方在宅血液透析患者は全国に 100 例強しか存在せず、たとえ治験期間を 3 ヶ月に延ばしても症例のリクルートはきわめて困難である。透析器の治験では、3 ヶ月の長期使用症例を 2 施設以上各施設 2 症例以上と規定しているが、たとえこれを準用するにしても、全国で治療している在宅透析患者の 4% 近くを治験症例としてリクルートするのは容易ではない。また、在宅透析には給水、排水、電気、装置の据え付けなどの大がかりな工事を要し、装置を設置しても短期間の治験の後に装置を撤去しなければ

ばならないとすれば、治験症例の確保はより困難となる。こうした特殊事情を勘案すると、治験透析装置の治験後の継続提供などについての柔軟な対応も必要と考えられる。

3) 治験施設の限定

在宅血液透析装置を医療機関で評価する場合においては治験施設を選択する上での問題は生じないが、在宅治験を行う施設は現在在宅血液透析患者を管理して、患者を所持している施設にほぼ限定される。そうした施設には在宅血液透析患者が存在するだけでなく、教育・指導体制、24時間在宅透析バックアップ体制などが完備されているからである。こうした施設は全国に数施設しか存在せず、GCP 対応の困難な施設も存在することから、在宅血液透析の治験が実施可能な施設は、きわめて限定される。このように実際に在宅血液透析が可能な治験実施施設数や患者数がきわめて少ない現状を考慮すると、海外治験データの積極的活用も効果的対策の一つとなり得よう。

4) その他

以上さまざまな問題点と課題を述べてきたが、在宅治験の GCP 上の規定や解釈が不十分である点も懸念される。在宅治験を許容する条件や充足すべき条件が必ずしも明確化されていない。在宅治験の場合、治験実施場所が患者居宅となるのか、管理する病院となるのか、など基本的な点についても、治験依頼者の十分な理解が得られていない。これらの点についても、今後の検討が必要である。

D. 考察・結論

今後増加が見込まれる在宅血液透析シ

ステムについて、治験実施上の問題点と課題を検討した。医療現場のニーズをくみ取り、安全で効率的な治験を行う体制の確立は、すでに広く普及した透析療法の分野においても差し迫った課題として解決が迫られている。問題点を正確に把握し、適切な医療が必要とする多くの患者に確実に行き渡るよう、早急な対応が望まれる。

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（2002年12月31日現在）透析会誌 37:1-36, 2004.

「医療機器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」

循環器系医療機器に関する検討

分担研究者 埼玉医科大学心臓血管外科 許 俊鋭

1. 研究の目的:

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、医療機器に関しては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世界に大きく遅れている。本研究の目的は、平成 17 年度に施行される医療機器新 GCP に向けて、循環器系医療機器の臨床導入を促進するための臨床試験のルールを確立する事である。

2. 研究の意義:

本邦では循環器医療機器の中で、特に埋め込み型医療機器の臨床導入が遅れている。また、欧米の医療機器の中には、体格の小さな日本人に使用困難な医療機器もあり、日本人に適した医療機器の開発が求められている。本研究では、Class IVに含まれる植え込み型補助人工心臓を対象に医療機器新 GCP に基づいた臨床試験の評価基準を模索することにより、循環器系医療機器の臨床導入の促進を図ることが可能となる。

3. 基礎となる研究成果及び平成 15 年度までの研究状況の概要:

医療機器の臨床試験は、対象例が比較的少ない事、試験コストが高い事、前向き二重盲験が困難であることなどの理由により、医療機器独自の科学的な根拠に基いた試験ルールの確立が求められてきた。循環器系医療機器の中でも、埋め込み型人工心臓は心臓移植へのブリッジとしての役割が大きく速やかな臨床導入が求められている。

4. 研究の方法ならびに結果

心臓血管外科診療に用いる循環器系埋め込み型医療機器の中で、現在臨床導入が最も求められている埋め込み型人工心臓を取り上げ、科学的・医学的根拠に基く臨床の有効性と安全性を証明する試験プロトコール(案)を作成した。社会的要請による速やかな医療機器の臨床導入の観点から、日本の医療統計から見て 2 年前後の試験期間で実施可能な臨床試験モデルを作成した。埋め込み型人工心臓については具体的には、教室が中心となって進めてきた Thoratec 社製 HeartMate VE-LVAS の試験プロトコール(1)を基礎として、平成 16 年度に試験開始が計画されているサンメディカル社製 EVAHEART の試験プロトコールを本邦に実情に沿ったものとすべく様々な角度から検討し、具体的な試験プロトコール作成に参加した。

5. 本研究における今後の課題

埋め込み型人工心臓の臨床試験モデルにおいて、科学的・医学的に医療機器の臨床の有効性と安全性を証明する最も効率のよい治療の適応基準・適応除外基準、適応症例数を規定し、臨床試験のエンドポイントを明確にすることが重要である。また、埋め込み型人工心臓の患者への植え込みに当たっては、植え込み手術や当該医療機器を管理する医療サイドの人材および医療技術水準を明確にすることも極めて重要である。こうした医療機器の臨床使用要件について臨床試験の段階から、埋め込み型人工心臓の使用施設基準ならびに担当医師の資格についても認証条件に組み込んでいくべきであろう。

文献

R Omoto, S.Kyo, M.Nishimura, et.al: Japanese.
multicenter clinical evaluation of the

HeartMate®-VE left ventricular assist system.

J Artif Organs (投稿中)

平成 15 年度厚生科学研究費補助金 (医薬品等医療技術等リスク評価研究事業)
(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実施に関して、症例の臨床評価が重要である。この臨床評価を標準化する目的で、臨床評価ガイドラインの 1 例として、人工骨・骨補填材臨床評価ガイドラインを厚生労働省・日本整形外科学会との協力の下に作成した。

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ために、臨床評価の標準化を目的とした。

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」から委員を選んでいただき、この委員とともに整形外科領域での重要な医療材料である人工骨・骨補填材に焦点を当てて、この

治験を行う時に用いる臨床評価ガイドラインを作成した。

C. 研究成果

臨床評価ガイドラインを作成するに当たって、現在認可されて市販されている人工骨の治験過程を振り返ってみて、臨床評価を行うのに生体の各部位へ使用されており、同一部位についての治験症例数は非常に少ないことが判明した。

これを元に、人工骨・骨補填材の分類をみなおし、

I. 使用目的からの分類

- A 骨内の骨欠損部の補填・充填
- B 外形が骨の部分の形状を持つ骨欠損部の補填
- C 骨と骨の連結を行う為の人工骨
- D その他

II. 使用部位からの分類

- A 荷重がほとんど加わらない部分の補填
- B 主に海面骨で荷重を支えている部分の補填
- C 大きな荷重を支える人工骨
- D その他

III. 形状からの分類

- A 顆粒状
- B ペースト状

- C ブロック状
- D 生体骨の形状を持つもの

E その他

IV. 構造からの分類

- A 緻密体
- B 多孔体
- C 緻密体と多孔体の組み合わせ
- D その他

V. 生体活性からの分類

- A 生体とまったく反応しない材料
- B 生体に吸収されて消失する材料
- C 生体に吸収されつつ置換される材料
- D 生体内で骨伝導能を有し骨と化学的に結合する材料
- E その他

の5種類の分類を用いてそれぞれの分類の中でどの項目に当てはまるかを表示することで、新しい材料の位置づけを容易とした。例えば、連通多孔体のハイドロキシアパタイト製の顆粒は、I-A、II-A、III-A、IV-B、V-Dと分類される

D. 考察

医療用具の臨床試験においては、薬剤の臨床試験と異なり厳密な二重盲検試験は行なえないし、比較試験も行なえる場合と行えない場合がある。例えば今回臨床評価ガイドラインを作成した人工骨・骨補填材では、骨欠損部の補填を行わなければ欠損部が遺残することから、臨床評価法として、薬剤で行われるプラセボを使用した二重盲検比較試験（骨欠損部を放置する症例と補填する症例を二重盲検で比較する）は現実的には行えないし行うべきでな

い。また、対照材料との比較試験においても、材料の性質の中に操作性が含まれてくるため、二重盲検比較試験は基本的には行なえない場合が多い。しかし、試験としては盲検性の高い試験を目指すことが必要である。

以上より、今後各種の人工材料をに對して大きな分類を行い、そのそれぞれについて「臨床評価方法に関するガイドライン」を作成していくことが今後の医療用具の臨床試験を公正かつ科学的に実施していくために必要であると考えられた。

E. 研究発表

「骨補填材・人工骨の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」日本整形外科学会骨補填材・人工骨臨床評価ガイドライン作成委員会（飯田寛和・内田淳正・川口智義・四宮謙一・中村孝志・富士武史・吉川秀樹・土屋利江・藤林俊介 2004年3月28日）

F. 知的所有権の取得状況

平成 15 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行われるため、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ールの作成。

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

共通プラットフォームとしての治験計画書の試作

各分野 (循環器内科、循環器外科、整形外科、血液浄化など) における種々の医療機器に対する治験計画書を作成するに当たり、その共通プラットフォームとなり得るガイドラインの作成を試みた。

ISO/DIS 14155-2 への準拠

共通プラットフォームとして作成した治験計画書ガイドラインを 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された。さらに、これらの整合性を保ちながら実務的なガイドラインの作成を試みた。

D. 考察

治験計画書作成の支援体制

治験計画書を科学的に正当化させるためには、統計学的な処理を適正に行う必要があると考えられた。そのためには、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・承認が公正に行われ、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が必要であり、各分野で使用可能な共通プラットフォームとしてのガイドラインを作成した。さらに、これを適正に実行するためにはその支援体制の確立が必要と考えた。

F/G. 研究発表および知的所有権の取得状況

なし。

平成 15 年度厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術等リスク評価研究事業）
分担研究報告書

「わが国における医療機器の臨床試験の現状と ISO14155」
—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—
分担研究者： 国立循環器病センター 臨床試験開発室長 佐瀬一洋

【研究要旨】医療機器の臨床試験実施体制整備において、改正薬事法および医療機器GCP省令案の作成は大きな意義を持つ。国際的な共同開発・共同申請の時代を迎え、医療機器の特性や非臨床試験結果、国内外の文献情報等を十分に検討し、(1)医療機器概要書、(2)治験実施計画書、(3)同意説明文書(案)等を作成し、医薬品医療機器総合機構の治験相談等を活用しながら、治験開始前に十分な準備をすることが重要である。「ヒト被験者を対象とする医療機器の臨床試験—パート2:治験計画書」(ISO/DIS14155-2)はチェックリストとして有用と考えられる。

【A. 背景】平成 15 年 7 月、改正薬事法が施行された。技術のシーズと医療のニーズを結びつける医療機器開発のトランスレーショナル・リサーチにおいて、国際的な被験者保護の流れの中でわが国の臨床試験実施体制整備の遅れはボトル・ネックになりかねない。

【B. 目的】平成 16 年 4 月施行予定の医療機器GCP省令を視野に入れ、医療機器の特性に配慮した臨床試験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 について検討する。

(倫理面への配慮) ISO/DIS14155-1 や ICH-GCP の動向も合わせて検討する。

【D. 結果】平成 16 年に医薬品医療機器総合機構が誕生し、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)についても、医薬品治験と同様の治験相談システムが整備され、米国の IDE (Investigational Device Exemption) 制度に準じて非臨床試験評価、プロトコル作成、実施、解析、申請の各段階で産学官の対話が可能となった。

本研究では、ISO14155-2 (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) の草案 (prEN ISO 14155-2:2001) を中心に、臨床試験のガイドライン作成について検討した。

ISO14155-2 の構成は、緒言、序文および「適用範囲」、「参照規範」、「用語と定義」、「要求事項」の 4 大項目で、「要求事項」では最新の臨床知識・臨床経験による試験の科学的妥当性と再現性の担保を求めている。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、世界的に被験者保護の動きが強まっており、プロトコル作成にあたっては IRB 審議や有害事象報告体制を十分に考慮する必要がある。

信頼性向上については、モニタリングや監査の実施等が重要である。

医療機器GCP省令は、一部の規定を除き医薬品GCP省令と同様の構成とされている。相違点として、治験協力者(CRC)に臨床工学技師、臨床検査技師、診療放射線技師が追加され、有害事象の定義(試験動作中の不具合や医療従事者に対する有害事象)、実施医療機関の要件、目標症例数(罹患病変数を含む)、汚染防止のための包装、教育・訓練の提供、監査担当者の独立性等が挙げられており、注意が必要である。CRC、モニタ、治験審査委員会事務局など、治験の支援体制整備が重要である。

【E. 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、最終的には患者や市民にとって有用なものである。身体と直接接触しないものから埋込型まで多岐にわたる医療機器の特性に合わせ、リスク分析とクラス分類、ヒトでの検証が不要または不可能な項目についての非臨床試験評価が重要である。また、臨床試験の目的やデザインについては、国内外の安全性情報を含めた十分な文献調査が必要である。更に、CRC やモニタなどの人員確保や試験費用負担の明確化など、治験支援体制整備も合わせて実施する必要がある。

【F. 結論】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、プロトコル作成に有用であり、これをもとにしたガイドラインは治験相談等のシステム整備等に役立つことが期待される。

【G. 健康危険情報】

特記事項なし

【H. 研究発表】

【論文】

- 1) 佐瀬一洋 Common Disease の遺伝子診断. JIM.14; 118-123: 2004
- 2) 佐瀬一洋 医師主導型治験を支える医療機関のサポート体制. 月刊薬事. 46;877-887: 2004.
- 3) Kakuchi H, Sase K, Kasahara Y, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. Circulation. 108; IV-1035: 2003.
- 4) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency -Experience with High-Speed Digital Mobilephone in Japan and Its Clinical Impact. Telemedicine Journal and e-Health. 9; s-63: 2003.
- 5) Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, Imanaka H, Sase K, Yagihara T, Kuro M. Network Computer-Assisted Transfusion Management System for Accurate Blood Component-Recipient Identification at the Bedside. Transfusion. (in press)
- 6) 角地祐幸, 佐瀬一洋, 笠原洋一郎, 中野敦, 野々木宏. 汎用院外12誘導心電図伝送システムの試作 -モバイルテレメディシンと心電図標準化の有用性- 日救急医学会誌 14;548:2003.
- 7) 佐瀬一洋, 角地祐幸, 野々木宏, 北村惣一郎. モバイルテレメディシンと循環器救急医療. -北摂ハートアンドブレインウオッチ構想の実現に向けて- 循環器病研究の進歩 14;67-75, 2003.
- 8) 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. Jpn J Clin Pharmacol Ther 34; 533S-534S: 2003.
- 9) 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針. 臨床医薬 19;1054-1065:2003.
- 10) 佐瀬一洋 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. Cancer Frontier. 5;126-130:2003.
- 11) 佐瀬一洋 医師主導の治験及び臨床試験. Pharm Stage 3;42-51:2003.

【教科書】

- 1) 佐瀬一洋, 中野泰子. 医療機器・体外診断薬. 臨床試験の進め方, 大橋靖雄, 荒川義弘 編集, 南江堂. (in press)
- 2) Kempner KM, Govern FS, Martino RL. (佐瀬一洋, 中川晋一訳) 遠隔医療. in Principles and Practice of Clinical Research. Gallin JI Ed. Academic Press. 丸善, 東京. (2004)

【学会・シンポジウム】

- 1) Kazuhiro Sase. Research Infrastructure in Japan. Fireside Seminar on Global Regulatory Harmonization and Medical Devices Clinical Trials:

Impact to Cardiology in Japan and Worldwide. 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)

- 2) Otsuka Y, Kawamura A, Yasuda S, Morii I, Sase K, Miyazaki S. Identical Pharmacokinetics of the Sirolimus-Eluting Stent in Japanese Patients with Those in American Patients. 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 3) Kasahara Y, Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Prehospital Triage and Dispatch 68th Annual Meeting, Japanese Circulation Society. March 27, 2004. (Tokyo, Japan)
- 4) Kazuhiro Sase. Central IRB and IRB Systems.-How to Protect Human Research Subject as an Investigator -DIA (Drug Information Association) 4th Annual Workshop in Japan for Progress in Clinical Trials. February 13, 2004. (Tokyo, Japan)
- 5) Kakuchi H, Sase K, Nakano A, Kasahara Y, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. American Heart Association Resuscitation Science Symposium. November 8, 2003. (Orlando, FL)
- 6) Sase K. Clinical Assessment of QT Prolongation. -From Bedside to Bench, Bench to Bedside-Kitasato-Harvard Symposium on Advanced Global Drug Development Techniques. October 28, 2003. (Tokyo, Japan).
- 7) Sase K Investigator-initiated Clinical Trials in Cardiovascular Disease - From Bridging Trials to International Multicenter Strategies - The 6th International Symposium on Clinical Trials Satellite Symposium 2: Investigator Initiated Clinical Trials September 13, 2003 (Tokyo, Japan)
- 8) Sase K, Kakuchi H, Nakano A, Kasahara Y, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency. -Improve Clinical Outcome by Streamlining Facility Dispatch and/or Pre-hospital Care- Symposium on Wireless Transmission of Medical Images Center for Collaborative Research, University of Tokyo. July 31, 2003. (Tokyo, Japan)
- 9) Sase K. Institutional Review Board. -Systems Approach to Protect Human Research Subjects-Ethics in Practice and Policy for Japanese-American Clinical Trials. May 30, 2003. (Tokyo, Japan)
- 10) Kakuchi H; Sase K, Nakano A, Nonogi H. Mobile Telemedicine for Cardiovascular Emergency -Experience with High-Speed Digital Mobilephone in Japan and Its Clinical Impact- American Telemedicine Association, Annual Meeting. April 29, 2003. (Orlando, FL)
- 11) 佐瀬一洋, 角地祐幸, 中野敦, 笠原洋一郎, 野々木宏 循環器救急医療とモバイルテレメディシン -適切な搬送と病院前救護- 「医療画像無線伝送」特別研究会シンポジウム 東京大学国際・

産学共同研究センターRC46 平成 15 年 11 月 27 日。(東京)

- 12) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏. 汎用院外12誘導心電図伝送システムの試作 モバイルテレメディシンと心電図標準化の有用性 第31回日本救急医学会、平成15年11月19日(東京)
- 13) 笠原洋一郎、角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、野々木宏 循環器救急におけるオンラインメディカルコントロール。-モバイルテレメディシンによる積極的支援システム-。第31回日本救急医学会、平成15年11月19日(東京)
- 14) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、中野敦、野々木宏. MFER と標準インターネットブラウザによる心電図伝送。第20回日本心電学会、平成15年9月8日(東京)
- 15) 老田 章、坂東 興、上田裕一、村岡 勲、木ノ下智康、森田茂樹、金谷朗子、末安正典、大北 裕、大石美恵、藤岡梨絵、奥村勝彦、高田充隆、柴川雅彦、佐瀬一洋 薬事法改正・臨床研究指針策定と医師主導型の治験・臨床研究 -JaSWAT -1試験の経験をふまえて- 第13回日本医療薬学会年会。平成15年9月27日。(神戸)
- 16) 坂東 興、嘉田晃子、塚原由賀里、橋本 晶、平瀬佳苗、西 千晶、越智浩子、富田 茂樹、長束一行、佐瀬一洋. 医師主導型臨床試験における中央事務局の役割と薬剤管理 -JaSWAT -1試験の経験をふまえて- 第13回日本医療薬学会年会。平成15年9月27日。(神戸)
- 17) 藤岡梨恵、大石美恵、西庄京子、柴田敏之、大北裕、横野浩一、奥村勝彦、佐瀬一洋、坂東興. 神戸大学病院治験管理センターにおける医師主導型臨床研究への取り組み -JaSWAT -1試験の経験をふまえて- 第13回日本医療薬学会年会。平成15年9月27日。(神戸)
- 18) 角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、笠原洋一郎、野々木宏 循環器救急におけるモバイルテレメディシン-心電図 伝送における標準規格の有用性について- 第7回遠隔医療研究会。平成15年7月23日。(旭川)
- 19) 笠原洋一郎、角地祐幸、佐瀬一洋、中野敦、野々木宏. 循環器救急医療の搬送とモバイルテレメディシンシステム。第7回遠隔医療研究会。平成15年7月23日。(旭川)
- 20) 中野敦、角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、野々木宏. 循環器救急におけるオンラインメディカルコントロール体制の確立とモバイルテレメディシン。第7回遠隔医療研究会。平成15年7月23日。(旭川)

【教育講演】

- 1) 神谷晃、佐瀬一洋. パネルディスカッション. インフォームドコンセントと同意取得、有害事象への対応と補償・賠償。平成15年度第三回「新GCPのもとでの治験推進研修会」。厚生労働省、医療研修推進財団。平成16年3月26日(大阪)
- 2) 佐瀬一洋. 生活習慣病とポストゲノムの臨床研究。

徳島県医師会認定「日本医師会生涯教育講座」大島病院開設93周年記念学術講演会特別講演。平成16年1月31日(徳島)

- 3) 佐瀬一洋. 長く生きたい、良く生きたい-医者と研究- 厚生労働科学研究 研究成果等普及啓発事業。長寿科学振興財団共催。平成16年3月6日。(大阪)
- 4) 佐瀬一洋. 医師主導の治験・研究者主導型臨床試験とCRC. 第8回CRC実務者講習(先端医療振興財団)。平成15年12月13日(神戸)
- 5) 佐瀬一洋. 医療機器の治験。平成15年度CRC養成研修(財団法人日本薬剤師研修センター)。平成15年9月10日。(東京)
- 6) 佐瀬一洋. 治験の今後とCRCへの期待-医師の立場から-。平成15年度薬剤師治験コーディネーター養成研修会。(社団法人日本病院薬剤師会)平成15年8月26日。(東京)
- 7) 佐瀬一洋. 臨床試験のあり方。平成15年度治験研修会(厚生労働省健康局国立病院部)。平成15年7月2日。(東京)
- 8) 佐瀬一洋. 治験責任医師の要件と責務。新GCPのもとでの治験推進研修会。平成15年6月21日。(金沢)
- 9) 佐瀬一洋、佐藤俊哉. 臨床研究と生物統計家。日本外科学会臨床研究セミナー。平成15年6月6日。(札幌)
- 10) 佐瀬一洋. 臨床研究指針・改正薬事法と研究支援体制。関信地区治験推進連絡会。平成15年4月11日。(東京)
- 11) 佐瀬一洋. 改正薬事法と医師主導の治験・臨床試験。新GCPのもとでの治験推進研修会。平成15年2月14日。(大阪)

【1. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
折笠秀樹	論文の書き方	日野原重明・井村裕夫	E B Nと臨床研究	中山書店	東京	2003	276-287
折笠秀樹	はじめて学ぶ医療統計学	折笠秀樹 (監訳)	はじめて学ぶ医療統計学	総合医学社	東京	2003	159pp
秋澤忠男	事故防止マニュアルの作成	秋澤忠男他	透析療法のリスクマネジメント	中外医学社	東京	2002	139-144
Akizawa T	Bone Disease in Chronic Renal Failure.	Massry SG,et,al	Calcium In Internal Medicine.	Springer,	London	2002	379-395,
Takeshi Fuji	Atlantoaxial transarticular screw fixation: Indication, technique, risks, and pitfalls.	Kai-Uwe Lewandrowski, Donald L. Wise, Debra J. Trantolo, Michael J. Yaszemski, Augustus A. White III	Advances in spinal fusion. Molecular Science, biomechanics, and clinical management.	Marcel Dekker, Inc.	New York/Basel	2003	179-189
富士武史	輸血部のない医療機関における自己血輸血 -貯血式、希釈式、回収式自己血輸血の組み合わせ-	高橋孝喜	自己血輸血実施上のマネジメント	医薬ジャーナル	大阪・東京	2003	29-33

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
折笠秀樹、他	漢方薬に関するランダム化比較試験の文献調査	臨床薬理	34	363S-364S	2003
Hirayama A, Kodama K, Yui Y, Nonogi H, Sumiyoshi T, <u>Origasa H</u> , Hosoda S, Kawai C	Effect of trapidil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease	Am J Cardiol	92	789-793	2003

Yokoyama A, <u>Origasa H</u>	Effects of eicosapentanoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)	Am Heart J	146	13-20	2003
横山奈緒美、 <u>折笠秀樹</u>	日本語版WHO-QOL-26の妥当性	薬理と治療	31	737-743	2003
折笠秀樹	EBMと生物統計学	Japanese Journal of Biometrics	24(Special issue)	S104-S113	2003
折笠秀樹	介入試験の原則	Lipid	14	26-30	2003
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	34-42	2003
折笠秀樹	臨床医学における介入研究	整形外科	54	101-108	2003
折笠秀樹	仮説の設定と必要症例数	血圧	10	1275-1279	2003
<u>Akizawa T, et al</u>	Long-term effect of 1,25-dihydroxy-22-oxavitamin D(3) on secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients.	Nephrol Dial Transplant	17:Suppl 10	28-36	2002
Kinugasa E, <u>Akizawa T</u> Et al	Effects of 1,25-dihydroxy-22-oxavitamin D(3) on parathyroid gland function in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.	., Nephrol Dial Transplant	17:Suppl 10	; 20-7	2002
Iida N, <u>Akizawa T, et al.</u>	Effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients.	Am J Nephrol	22(4)	338-46	2002
Koshikawa S, <u>Akizawa T, et al</u>	Clinical effect of intravenous calcitriol administration on secondary hyperparathyroidism.	Nephron	90(4)	413-23	2002
<u>Akizawa T, et al</u>	Clinical effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients.	Nephron	90(4)	384-90	2002

Takeshi Fuji, Takenori Oda, Yasuji Kato, Satoru Fujita, Masamichi Tanaka	Posterior lumbar interbody fusion using titanium cylindrical threaded cages: is optimal interbody fusion possible without other instrumentation?	J Orthop Sci	8	142-147	2003
富士武史 信貴経夫 金澤淳則 大和田哲雄 藤原桂樹	脊椎手術における回収式自己血輸血の実際	脊椎脊髓	16	191-195	2003
富士武史 劉芸 信貴 経夫 金澤淳則 大和 田哲雄	ネジ型cageを用いた椎体間固定術の骨癒合	骨・関節・靭帯	16	275-279	2003
富士武史	Lumbar Alligator Spinal Systemとcageを用いた後方進入腰椎椎体間固定術	脊髄外科	17	119-124	2003
Satoshi Yamasaki, Kensaku Masuhara, Hidenobu Miki, Takeshi Fuji	Three cases of regional migratory osteoporosis.	Arch Orthop Trauma Surg	123	439-441	2003
Katsuyuki Yamaguchi, Kensaku Masuhara, Satoshi Yamasaki, Tsuyoshi Nakai, Takeshi Fuji	Cyclic therapy with etidronate has a therapeutic effect against local osteoporosis after cementless total hip arthroplasty.	Bone	33	144-149	2003
Katsuyuki Yamaguchi, Kensaku Masuhara, Satoshi Yamasaki, Tsuyoshi Nakai, Takeshi Fuji	Predictive value of a preoperative biochemical bone marker in relation to bone remodeling after cementless total hip arthroplasty.	J Clinical Densitometry	6	259-265	2003

医療機器の臨床試験計画に関するガイドライン（案）

本ガイドラインの目的

医薬品の開発に関する臨床試験の実施に当たっては、倫理性、科学性および信頼性の確保が必要であることから、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP: Good clinical practice）」が定められ、またその後も、臨床試験を円滑に推進するための具体的な方策について検討が進められてきている。しかしその一方、医療機器の臨床試験は医薬品の取り扱いに準じた方法が適用されることが多く、医薬品に比べて医療機器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、バイオテクノロジーなどの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、などの特殊性に起因して、医薬品の取り扱いに準じた方法では臨床試験の本来の目的である有効性と安全性の評価に本来必要とは思われない多大な労力と時間を費やす場合もみられた。

これらの状況に対する対策として、医薬品と同様に医療機器に関しても「医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP）」が設定されるに当たり、医療機器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総合的な検討が行われてきている。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の明確化、国際的な臨床試験計画（ISO で提案されている Clinical Investigation Plans、ICH-GCP のガイドラインなど）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している。これにより新規医療機器の適正かつ迅速な評価と優れた器具の臨床試験への導入が図られるとともに、社会的成果としても、1. 有効な治療法の恩恵を安全性を確保しつつ患者が迅速に享受することができるようになること、2. 臨床試験に関わる時間的、人的、経済的、施設的な負担を軽減させることができること、3. 企業における臨床試験実施能力と製品化への意欲を向上させ、さらに新しい医療機器の開発や医療機器産業の活性化が実現されること、などが考えられ、その結果として我が国の国民の保健・医療・福祉の向上とともに医療技術の進歩、医療機器産業の振興とそれによる新しい雇用の創出、などの医療機器分野を取り巻く環境の好循環形成が期待される。

医療機器、特に新規医療機器の臨床試験計画を作成するにあたって、本ガイドラインに従って計画を立てて行くことにより、効率的かつ科学的な医療機器の試験計画となることが本ガイドラインの本来の目的である。ガイドラインの策定に当たっては、医療機器の特殊性を考慮するとともに、試験計画の国際的な整合性にも配慮した。

1. 臨床試験計画書とは

臨床試験計画書は、臨床試験依頼者と臨床試験担当医師の間で合意された文書である。

試験の目的を達成するために、臨床試験計画書は、最新の臨床知識及び臨床経験などを十分に考慮し、試験の科学的妥当性と結果の再現性を適切に確保できるように設計することが求められる。臨床試験計画書には次項以降に指定された情報を含めるべきである。要求される情報が他の文書、例えば臨床試験機器概要書または臨床試験依頼者の標準業務手順書などの中に記述されている場合は、そのような文書は臨床試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ておく必要がある。機器の種類、リスク分類、身体との接触部位と接触時間及びリスク対ベネフィットを考慮して、適用されない項目、関係のない項目あるいは不適切な項目を決めることができる。臨床試験計画書の作成にあたっては、(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、に基づいて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。

2. 概要

2.1 臨床試験計画書の特定

臨床試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ておくこと。また、臨床試験計画書には、署名者のトレースが出来るように版／発行番号及び日付も含む。臨床試験計画書の各ページには版番号を付す。

2.2 臨床試験依頼者

臨床試験計画書には臨床試験の臨床試験依頼者の名称及び住所、臨床試験依頼者を代表して臨床試験実施計画書に署名する権限のある者の氏名及び役職名、当該臨床試験に関する臨床試験依頼者側の医学専門家（又は歯科医師）の指名、役職名、住所及び電話番号を記述する。

注：詳細については医療機器G C P省令を参照

2.3 臨床試験責任医師、臨床試験調整医師、臨床試験実施機関／施設

臨床試験計画書には、臨床試験責任医師、もし任命した場合には臨床試験調整医師の氏名、住所、役職名を記述する。臨床試験計画書には、臨床試験が実施される施設の名称、住所を記述する。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する。

注：詳細については医療機器G C P省令を参照

2.4 モニタリングの取決め

臨床試験計画書には臨床試験中に行うモニタリングの取決めおよび原資料（原データなど）の検証を行う計画範囲について記述する。

注：詳細については医療機器G C P省令を参照

(参考)

原資料：直接閲覧の対象となる原資料は、患者カルテ、同意書、臨床試験実施計画書に従って実施した検査などの医師所見、検査伝票、検査報告書、その他症例報告書記載の内容が確認できる医学的データ、臨床試験依頼書、契約書、臨床試験審査委員会の記録などで、臨床試験経過を再現するのに必要と考えられる全記録である。

2.5 データ及び記録の管理

臨床試験依頼者は、臨床試験実施計画書又は別の合意文書中に、臨床試験責任医師／臨床試験実施医療機関が、臨床試験に関連するモニタリング、監査、臨床試験審査委員会による審査及び当局の査察の際に、原データ／原資料を直接閲覧に供すべき旨が記載されていることを保証する。臨床試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、などの手順を適宜記述する。

注：詳細については医療機器GCP省令を参照

2.6 臨床試験の全般的概要

当該臨床試験が臨床試験実施計画書、GCP 及び適用される規制要件を遵守して実施される旨を陳述する。また、臨床試験計画書には要約又は概要を記述する。

(参考) 臨床試験の主要な段階を示すフローチャートまたは臨床試験を行うために重要なその他の情報を含むことは有用である。

2.7 臨床試験計画書の承認と契約

臨床試験依頼者、臨床試験責任医師は、臨床試験計画書及びすべての修正について合意し、その合意を文書に署名と日付を付すことで示す。

3. 背景情報

3.1 臨床試験を行う医療機器の特定と説明

臨床試験計画書には、臨床試験される医療機器の概要説明とその意図する使用目的を含む。以下の情報なども含まれる。

a) 臨床試験機器の特定と追跡を完璧に行えるように、臨床試験機器の臨床試験依頼者名、モデル又はタイプ番号、もしあればその付属品。もしこの情報が、臨床試験計画書が書かれた時点で分からない場合は、試験期間中及び終了後、どのように追跡可能かについて記す。

b) 臨床試験機器の臨床試験依頼者の言う医療機器の意図した使用目的。これには計画され