

200838075A (別冊1あり)

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器GCP）のあり方に関する研究
（H20・医薬-指定-027）

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 妙中 義之

平成21（2009）年4月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器GCP）のあり方に関する研究
（H20-医薬-指定-027）

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 妙中 義之

平成21（2009）年4月

目 次

I. 総括研究報告

医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）のあり方に関する研究

妙中 義之

II. 分担研究報告

1. 医療機器治験における安全性情報に関する研究

山本 晴子

2. 医療機器 GCP の現状と海外の動向に関する研究

成川 衛

（資料1）非高リスク医療機器、高リスク医療機器の分類

（資料2）ガイダンスに示されている5日以内の事後報告での対応ケースの例

3. 医療機器の臨床試験に関する研究

小林 江梨子

（資料1）我が国の医療機器審査で利用された国内外臨床試験

（資料2）我が国の承認審査における国内外臨床試験の利用

（資料3）我が国の審査で評価対象とされた臨床試験の内容

4. 外国の医療機器臨床試験の制度との比較研究

上崎 勇一

（参考資料）表1 比較検討した主要 GCP

III. 先端医療開発特区（スーパー特区）研究計画書

IV. 関係文書翻訳

（別冊1） 海外資料翻訳

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）のあり方に関する研究
平成 20 年度総括研究報告書

主任研究者： 妙中 義之（国立循環器病センター 研究所 副所長）

研究要旨

医療機器治験は、GCP 法制化から日も浅く、安全性情報の取り扱いについて関係者の間でコンセンサスが醸成されていない。また、医薬品と大きく性質や使用環境が異なる医療機器の場合、医薬品を「お手本」とすることが適切かどうか検討の余地がある。今後、効率的かつ安全な医療機器治験の実施のために、安全性情報の取り扱いについて検討を要すると考えた。また、医療機器は、医薬品と比べて、その形態、メカニズム、使用法等の面で多様性に富んだものであり、また、開発過程においても様々な改良や変更が必要となるケースが多い。このような開発途中での機器の形状変更等を行う場合の治験計画届の取扱いについて、変更の内容・リスクの大きさ等に関する類型化の可能性、事後の届出を含めたルール作成のための検討が行われることが期待される。また、我が国の医療機器の開発を活性化させていくためには、医療機関側の体制整備も重要であり、そのための方策としては、CRC をはじめとする試験支援人材の継続的な育成・配置を含む試験実施体制の強化とともに、IRB の機能強化、他施設との調整・協力を含めた臨床試験の運営管理を行う ARO の育成・機能の充実等に向けた取組みが挙げられる。

臨床試験の必要な範囲に関する検討では、我が国の医療機器の承認審査で必要とされる臨床試験データの状況について検討するため、近年、我が国で承認された医療機器の承認審査で利用された国内外の臨床試験データに関して調査を行った。また承認審査で利用された臨床試験のデザインは、比較試験のほか、比較対照をおかないオープン試験もあった。どのような場合に比較対照を置くことが必要であるかなど、臨床試験のデザインについては申請者と審査側と事前の十分な相談体制も必要と考えられた。

医療機器 GCP の現状と海外の動向に関する研究では、世界の主要 GCP である ICH-GCP、ISO-GCP、US-GCP と J-GCP とを比較しても、基本的規定そのものに大きな差異や矛盾はないが、J-GCP では些細な手続を中心に規定しており、その杓子定規な運用面もあり、非常に重い GCP となっており、日本での治験の空洞化の原因の一つとなっており、J-GCP の改正、運用の改善、及び臨床試験制度の柔軟化が必要に思われた。

平成 20 年度に指定された「先端医療開発特区（スーパー特区）」として主任研究者が主要な研究者としてまとめて「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」が採用された。この研究課題も、その活動の一部として位置づけられており、この中にも今後の医療機器の GCP 運用に関する提案が多くなされている。その研究計画書も研究成果として添付する。

A 研究目的

医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する欧米諸国の規制制度について調査し、その結果を踏まえて日本での「医療機器 GCP」の適正かつ円滑な運用を検討する。

平成 17 年度の医療機器 GCP 法制化後、医療機器は開発中にも改良を要する点、有害事象の概念、サイズ、メカニズム、使用法等多くの点が多岐にわたっており統一した具体的基準を示しにくい等、医薬品と医療機器との差異による GCP の運用面での問題点が明らかになりつつあり、医療機器の治験離れの要因の一つとなっている。「新たな治験活性化 5 カ年計画」(平成 19 年 3 月)でも、「医療機器の治験について、国際的な基準の策定に向けた動きも注視しつつ、医療機器の適切な開発のため、医療機器の特性を踏まえた規制等について検討し、改善していく必要がある。」と提言されている。また、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役へ導くとともに、世界最高水準の薬品・機器を国民に迅速に提供することを目標とした「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 カ年戦略」(2007 年 4 月)でも、医療機器の承認審査の合理化・簡素化の課題として、治験を必要とする範囲の合理化と医療機器 GCP 省令に関する運用改善と医師主導治験を含めた治験の円滑化が掲げられている。現在、米国でも、医薬品と医療機器を共通の法体系で規制しているが、数々の新規医療機器が開発され、その開発力は注目に値する。一方、EU は医薬品とは別個の法体系で医療機器規制を行っているが、やはり一定の開発力を有している。これらの諸外国での医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する規制状況を調査し、

わが国の制度との共通点と違いを精査することで、わが国において適正な規制とはどのようなものかを検討し、特に医療機器の臨床評価のあり方及び GCP の適用について適正かつ円滑な運用を検討することが必要である。

医療機器の臨床試験の規制については、地域による違いの詳細な比較検討はない。高リスクの治療機器はグローバル治験も実施され始めており、海外の規制状況の把握と国内状況との整合を図る試みが必要になる。諸外国での規制動向を調査分析し、今後、国内での医療機器の臨床開発を促進するだけにとどまらず、グローバルな開発活動に国内企業や研究機関が参加する場合でも、一層活発に活動できるような体制整備が得られる。

B 研究方法

本研究は、下記の方法で実施する。

①医療機器の臨床評価のあり方及び臨床試験の実施に関する規制、②医療機器治験における GCP の適用状況、③医療機器治験に対する規制当局の関わり方などについて、米国および EU の状況を実地調査、文献調査、インターネット等を介した調査を行い、医師主導の臨床試験のあり方、治験を必要とする範囲、医療機器の開発初期の試験のあり方、諸外国の医療機器の臨床試験の制度との比較、倫理的観点、などについて、検討を行うとともに、我が国医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用について、必要な改善点を具体的に取りまとめる。

本研究は 3 年を 1 つの研究とすることを予定している。また、研究の実施にあたっては、必要に応じて国内外の研究者にも意

見を聴取する。

平成20年度は、平成19年度厚生労働科学特別研究事業により特定化した検討を要する具体的な課題（試験が必要な範囲、極早期に行われる臨床試験の被験者保護の視点からの規制のあり方など）について詳細な調査・検討を進め、わが国における医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用と必要な改善点についての骨子をまとめる。

平成21年度は、骨子をもとに、研究班で検討を進め、わが国における医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用と必要な改善点に関する具体的な提言の素案のとりまとめを目標とする。なお、必要に応じて追加情報の収集を行う。

平成22年度は、素案について最終的なレビューを行うとともに、関係者からの意見などを収集し、それらを踏まえた提言のとりまとめを目標とし研究を行う。

（倫理面への配慮）

本研究では、被験者を対象とした医療機器の臨床研究は予定していない。

C 研究結果および考察

本研究では、過去の厚生労働科学特別研究事業により特定化した検討を要する具体的な課題である試験が必要な範囲、極早期の臨床試験の被験者保護の視点からの規制のあり方など、について調査・検討を進め、日本の医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用と必要な改善点について具体的に取りまとめを行った。それらの改善を進めることにより、医療機器開発を適正に促進し、喫緊の政策課題である承認審査の迅速化を図ることができる。具体的活動として、医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する

欧米諸国の規制制度について調査し、その結果を踏まえて日本での医療機器 GCP の適正かつ円滑な運用を検討した。具体的には、実地調査・文献調査などにより、医師主導の臨床試験のあり方、治験を必要とする範囲の検討、医療機器の開発初期の試験のあり方、諸外国の医療機器の臨床試験の制度との比較、倫理的観点からの検討などについて研究した。

GCP の運用の合理化に関しては、機器の開発初期のフィージビリティ・スタディなどの際、毎回 GCP の手続きとしての IRB 設置、各種文書作成、記録の保存、モニタリング、保険への加入等を行うことは負担になることが分かった。フィージビリティ・スタディに限り、GCP 要件の部分的な免除等ができないかなどの検討を開始した。また、リスクを及ぼさないプレファレンス試験や使い勝手試験等では GCP 要件の部分的な免除等ができないか、医師主導治験で GCP 要件の部分的な免除等ができないかなどに関して、日本と米国の機器 GCP、ISO14155 の比較の結果判明した差異に関して考察した。治験届出義務の運用合理化に関しては、開発の際に改良、形状変更等を頻繁に行うため、治験中の変更手続きを簡素化できないか検討した。臨床評価の在り方や治験の要否に関しては、承認審査の際、臨床評価が必要な場合は一部を除き臨床試験の実施が求められるが、目的等に応じ、同一又は類似製品に係る文献や市販後データ等で代用することも視野に入れ、いかなる場合に臨床試験の実施が必要となるか、基本的な考え方をまとめる作業を開始した。

D 結論

米国と EU での医療機器臨床開発の各種規制状況を調査し、日本の制度と比較検討することにより、日本の規制制度、特に医療機器の臨床評価のあり方と GCP の適用について、適正かつ円滑な運用を提言することで、医療機器開発を適正に促進し医療技術の進歩に資するための作業を開始した。

E 健康危険情報

なし

F 研究発表

なし

G 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）のあり方に関する研究
平成20年度分担研究報告書

医療機器治験における安全性情報に関する研究

分担研究者： 山本 晴子（国立循環器病センター 臨床研究開発部 室長）

研究要旨

医療機器治験における安全性情報の取り扱いについて検討した。同種の治験機器を用いたほぼ同様のデザインの2つの治験を対象として、各治験における有害事象の症例報告書（CRF）記載基準を比較検討した。その結果、2つの治験において有害事象の記載基準に解離が認められた。医療機器治験は、GCP 法制化から日も浅く、安全性情報の取り扱いについて関係者の間でコンセンサスが醸成されていない。また、医薬品と大きく性質や使用環境が異なる医療機器の場合、医薬品を「お手本」とすることが適切かどうか検討の余地がある。今後、効率的かつ安全な医療機器治験の実施のために、安全性情報の取り扱いについて検討を要すると考えた。

A 研究目的

医療機器 GCP の法制化により、医療機器治験において、安全性情報の取り扱いについて規定された。しかし、医薬品とは異なり、医療機器の場合、機器の不具合と有害事象の関連性、また機器と有害事象の因果関係の判断等が困難な場合が多い。また、治験依頼者たる医療機器企業毎に、安全性情報の取り扱いについて相違点がみられる場合がある。本研究では、各社毎の安全性情報の取り扱いを比較検討する。

B 研究方法

国立循環器病センターで実施された医療機器治験のうち、同種の治験機器を用いた

ほぼ同様のデザインの2つの治験を対象として、各治験における有害事象の症例報告書（CRF）記載基準を比較検討した。具体的には、薬剤溶出型冠動脈ステントの治験において、ステント留置後9ヶ月目までの短期試験と留置後9ヶ月後以降5年間の長期試験における有害事象の取り扱い基準を比較した。

（倫理面への配慮）企業治験の有害事象取り扱い基準についての検討であり、個人情報等は利用していないため、倫理的な問題は生じない。

C 研究結果

2社の薬剤溶出型冠動脈ステントの治験

における有害事象の CRF 記録基準を比較したところ、1 社では、短期試験においてはステント留置後 9 ヶ月までに生じた全ての有害事象を記録することとし、予め規定された異常変動を認めた場合は、治験責任（分担）医師が有害事象と判断したもののみを記載することとし、有害事象と判断しないものについては、その理由を記載することとしていた。一方、もう 1 社では、治験の全期間を通じて全ての有害事象を収集することとされていた。また、異常変動を規定する詳細な基準はなく、全て治験責任（分担）医師の裁量に任されていた。

長期試験においては、1 社では短期試験終了後に追跡必要と認められた有害事象および長期試験中に起こった重篤な有害事象を CRF に記載することとされていた。一方、もう 1 社では、治験の全期間を通じて全ての有害事象を収集することとされていた。

このように、CRF 記録基準が 2 社の間で違いが見られた。

D 考察

医薬品の治験においては、有害事象の取り扱いがほぼ一定しており、依頼者や医薬品の種類、治験デザインによって有害事象の取り扱いが大きく異なることは、ほとんどないと思われる。しかし、今回、同種の治験機器を用いたほぼ同様のデザインの治験 2 課題を比較したところ、CRF への有害事象記録基準が大きく異なることが判明した。これは、どちらの依頼者の基準がより良いということではなく、このように異なる基準が採用されることで、同種の治験であるにも関わらず、治験課題間で有害事象を比較することが困難である点が問題と考

えられる。

このように有害事象の取り扱いが治験によって異なる理由の一つに、医療機器 GCP における安全性情報の取り扱いに関する記載に、現状に即していない面があると思われる。医薬品は非常に長期間効果が持続するデポー剤等の特殊な薬剤以外は、投与を中止することが可能である。しかし、医療機器の場合、一時的使用で終わる機器（例：コンタクトレンズ、検査機器等）と、体内に残り駆動し続けたり薬剤を溶出し続けたりする植込み型の機器がある。特に後者では、使用を中止することが困難であったり、いったん植込んだ機器を除去すると被験者に多大な身体的損傷を与える恐れがあるなどの状況が起こる。このように、機器同士でも、医薬品と比較しても、使用環境が著しく異なる医療機器を、全て同じ基準で安全性情報を収集することが適切であるのかどうか、検討を加える必要があるのではないかと。

また、今回の比較検討では扱わなかったが、治験機器の不具合情報をどのような基準で報告するかという点にも、GCP や関連諸通知間で記載が異なっており、治験依頼者や医療現場を困惑させる場合がある。例えば、治験機器の不具合のみで、有害事象が起こらなかつた場合に、どのように判断して報告の要否を決定すればよいのか等、医療機器治験で遭遇する安全性情報は、医薬品と性質を異にする場合が多く、医薬品を「お手本」とするだけでは、解決できない問題が存在する。医療機器治験を効率的かつ安全に実施するためには、これら安全性情報の取り扱いについて、医療機器のタイプに合わせた適切な方法を検討していく

べきと考える。

E 結論

医療機器治験は、GCP 法制化から日も浅く、安全性情報の取り扱いについて関係者の中でコンセンサスが醸成されていない。また、医薬品と大きく性質や使用環境が異なる医療機器の場合、医薬品を「お手本」とすることが適切かどうか検討の余地がある。今後、効率的かつ安全な医療機器治験の実施のために、安全性情報の取り扱いについて検討を要すると考えた。

研究協力者：

平瀬 佳苗（国立循環器病センター臨床研究センター）

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

医療機器GCPの現状と海外の動向に関する研究

分担研究者 成川 衛 (北里大学薬学部医薬開発学准教授)

研究要旨

我が国における医療機器の臨床評価のあり方や規制の適正かつ円滑な運用方策について検討するため、米国の状況に関する調査を行った。米国では、医療機器の臨床試験に関する規制や手続きが臨床試験のリスクの大きさによってレベル分けされていることが特徴であり、IRBが大きな役割を果たしている。医療機器は、その形態、メカニズム、使用法等の面で多様性に富み、また、開発過程においても様々な改良や変更が必要となるケースが多いことから、開発途中での機器の形状変更等を行う場合の治験計画届の取扱いについて、ルール作成のための検討が行われることが期待される。また、我が国における医療機器の開発を活性化させていくためには医療機関側の体制整備も重要であり、CRCをはじめとする試験支援人材の継続的な育成・配置を含む試験実施体制の強化とともに、IRBの機能強化や臨床試験の運営管理を行うARO (Academic Research Organization) の育成・機能の充実等が重要であると考えられる。

A. 研究目的

医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する欧米諸国の規制制度について調査を行い、その結果を踏まえて、我が国における医療機器の臨床評価のあり方、GCPをはじめとする薬事規制の適正かつ円滑な運用方策について検討することを目的とする。

B. 研究方法

米国における医療機器の臨床評価、臨床試験の実施に関する規制制度について、文献及びweb-site情報の調査に加えて、医療機器の規制(臨床試験、承認審査等)を所管する政府機関であるFDA・CDRH(食品医薬品局・医療機器・放射線保健センター)、医療機器の臨床試験を数多く実施する複数の関連病院における研究プログラムの支援機関であるMedstar Research Instituteの関係者からヒアリング調査を実施し、情報収集を行った。これを踏まえ

て、我が国における医療機器の臨床評価・規制制度のあり方について検討を行った。

(倫理面への配慮) 外国の公的機関・組織を対象とした調査であり、公開された情報のみを対象としているので倫理的な問題はない。

C. 研究結果

(1) 高リスク医療機器及び非高リスク医療機器の臨床試験並びにIDE規則が免除される臨床試験の区別に関する規制及び運用について

IDE (Investigational Device Exemptions: 臨床試験用機器の免除) 規則 (21CFR 812) では、医療機器の臨床試験はリスクの大きさ等に応じて以下の3つに分類され、各々によって適用される規則・手続きが異なる。

① 高リスク (SR: Significant Risk) 医療機器の臨床試験

縫合糸、心臓ペースメーカー、脳水腫シャント、整形外科用インプラントをはじめとする、人の生命維持に関連する医療機器の臨床試験がこれに該当する。

SR 機器の臨床試験については、その開始に当たり、IRB の事前承認 (21CFR 812.42) の他、FDA に対する IDE 申請 (試験計画書、先行する試験結果、試験用機器の製造・管理方法及び表示、試験担当医師リスト、被験者への同意説明資料等を提出) と、それに対する FDA の事前承認 (21CFR 812.20, 同 30) が必要である。この他、試験用機器の表示規制、被験者の同意取得、モニタリング、各種記録の保存・報告等の義務が課せられる。

② 非高リスク (NSR: Nonsignificant Risk)

医療機器の臨床試験 (21CFR 812.2(b))

終日装用のコンタクトレンズ、コンタクトレンズ洗浄液、超音波歯石除去器、フォーリーカテーテル等、人に大きなリスクを及ぼさない医療機器の臨床試験が該当する。

NSR 機器の臨床試験では、開始に当たり IRB の事前承認が必要である (FDA の事前承認や届出は不要)。この他、試験用機器の表示規制、被験者の同意取得、モニタリング、各種記録の保存・報告等の義務が課せられる。

③ IDE 規則免除臨床試験 (21CFR 812.2(c))

既承認機器に対する消費者の嗜好 (例えば色の好み) を調査するような試験 (Consumer Preference Testing) で付加的なリスクを伴わないものが該当する。承認された labelling どおりに用いられることが前提である。このような場合には、IDE 規則の適用が免除される。

ある臨床試験が SR 機器の臨床試験に当たるか否かの判断については FDA からガイダンス²⁾が示されており、生命維持のための機器、潜在的なリスクが大きい機器、長期埋込

み型の機器等は、通常、SR に分類されるとされている (別添資料 1 参照)。NSR 機器の試験であるとして IRB に申請がなされたものについて IRB が異なる判断 (すなわち SR に当たるとの判断) をした場合には、sponsor はこの旨を FDA に報告しなければならず、FDA が最終的な判断を行う。仮に複数の IRB 間で見解が分かれる際にも、最終的な判断権限は FDA にある。

(2) 開発途中の医療機器の改良のための形状変更等の手続きについて

臨床試験中の試験機器の変更/改良に際して、FDA の事前承認が必要になるか、あるいは 5 日以内の事後報告 (5-day Notice) でよいか等の判断については FDA からガイダンス²⁾が示されている (別添資料 2 参照)。

用いられているソフトウェアの変更や、機器のデザイン変更 (例えばスイッチをボタンに変更) 等は、通常、事前承認が必要となる。内部 SOP の変更、治験機器のハンドル色やロゴの変更等は、通常事後報告でよい。たいいてい場合は、上述のガイダンスに基づいて sponsor が判断しているが、必要に応じて FDA は事前の非公式相談に積極的に応じてアドバイスを行う。上記ガイダンスについて、近い将来の改訂予定はないとのことである。

(3) 最小負担条項ガイダンスの運用、特に販売承認申請・販売届出に当たっての臨床試験データの必要性について

1997 年 FDA 近代化法の最小負担条項 (The Least Burdensome Provisions of the FDA Modernization Act of 1997) に関するガイダンス³⁾を踏まえた対応について、FDA 担当者は、PMA (Premarket Approval) における Real-time Review スキームの創設、501(k)における subcategory の創設がそれに当たるとの認識を示した。

承認申請に当たっての当該医療機器を用いた臨床試験データの必要性については、過去10数年間、臨床試験データなしで新規にPMA承認された医療機器は承知していないとの説明であった。なお、FDAは、外国で実施された臨床試験であってもヘルシンキ宣言等の倫理原則に従って行われたものであれば申請資料として受け入れる旨の方針⁴⁾を示しているが、実際の運用においても、従来は米国での臨床試験データに拘っていたものが、近年は欧州のデータ等も利用される機会が増えているとのことであった。

一方、510(k)に基づく販売届出においては多くは臨床試験データを要求していないが、一部については臨床試験を要求している。(個別の届出について臨床試験データを要求した／しないの統計はとられていない。)

(4) 臨床試験実施に当たっての医療機関内の体制について

Medstar Groupでは、ワシントンDC及びボルチモア地域にある8つの関連病院等が参加し臨床研究の共同体(Medstar Research Institute)を作り、このInstituteにおいて、関連病院等における臨床研究の科学、手続き、規制に関するサポート業務を行っている。

ここでは、常時1,000件程度の臨床研究が行われ、うち400件程度が医療機器のもの(うち約2/3がSR機器、1/3がNSR機器の試験)である。また、グループ内に3つのIRBを有し、各々が月に1回の会合を持つ。最初のコンタクトからIRB承認までの平均期間は1カ月程度のことである。

現在400名余りの従業員を擁しており、うち研究者は150名程度、CRCは100名程度である。Institute内でCRCに対するトレーニングメニューを持っている。

(5) その他

① 再分類(Reclassification)ルール

21CFR 860 Subpart C (860.120~)に米国における医療機器の再分類ルール手続きが定められている。これまでにクラスⅢからクラスⅡに再分類されたケースでは、1件の例外を除いて、FDAは「クラスⅡ特別管理」のためのガイダンス文書を発行してきた。今後そのような運用(ガイダンスの発行)を継続するとの説明であった。なお、1製品群の再分類作業には、使用経験の蓄積を含めて5年余りの時間と多くの人手を要するが、今後も必要があれば再分類作業を行う、再分類作業の発端は業界団体からの要請に基づくのが一般的であるとのことである。

② 初期臨床試験に対する規制の簡素化について

FDAによるガイダンス⁵⁾には、初期臨床試験(Feasibility Studies)ではケースバイケースの判断によりIDE規則の特定の要件を緩和することがあるとの記述がある一方で、以前FDA・CDRHの担当者からヒアリングした際には、通常の臨床試験との比較において初期臨床試験でIDE規則の要件を簡素化したとの事例は承知していないとのことであった。今般、Medstar Research Institute関係者に医療現場での状況を聞いたところ、両者間で特段の区別はしてないとの情報を得た。

② 臨床試験の登録について

2007年9月に成立・施行されたFDA活性化法(FDA Revitalization Act, 2007)において、sponsorは全ての臨床試験についてNational Library of Medicineによる公的データベース⁶⁾に必要な情報を登録することが義務付けられた。医療機器の臨床試験もその対象となっており、臨床試験情報の透明化に寄与している。

D. 考察

米国では、医療機器の臨床試験のリスクの大きさ（SR/NSR）に応じて規制や手続きがレベル分けされている。そして、NSR 機器の臨床試験については、その実施の事実を含めて FDA は事前に承知するようなシステムにはなっておらず、各 IRB の判断に任せているというのが大きな特徴である。（NSR についても、臨床試験に伴う重篤な有害事象情報の FDA への報告義務はあり、被験者の安全確保のための FDA の介入に関する一定のルールはある。）このようなシステムを実施し維持するためには、IRB の一定機能の確保及び IRB と規制当局間あるいは国民一般との信頼関係の醸成といった基盤整備が必要となるであろう。我が国においては、最近、GCP における IRB の設置者に関する規定が改められ、医療機関外に設置された倫理委員会等の利用が実質的に可能となるとともに、手順書の整備や委員名簿、会議議事概要の公表などが義務付けられた。将来、我が国でも IRB への一部権限の移譲という対応も考えられなくはないが、まずは新たなルールに基づく各 IRB の体制・機能の充実強化、そのフォローアップを行うことが先決であると考ええる。

医療機器は、医薬品と比べて、その形態、メカニズム、使用法等の面で多様性に富んだものであり、また、開発過程においても様々な改良や変更が必要となるケースが多い。我が国では、開発途中で機器の改良のための形状変更等を行う場合の治験計画届の取扱いに関する具体的なルールは示されておらず、当該変更が治験計画変更届で対応できるかどうかは個別に判断されている。将来、機器の治験件数が増加しうることも考慮し、変更の内容・リスクの大きさ等による類型化や、事後の届出を含めたルール作成の可能性について検討が行われることが期待される。

医療機関における臨床試験の実施体制について、今回の調査先である Medstar Group

では、近郊地域にある関連病院等において ARO（Academic Research Organization）的な機関を作り、当該機関がグループ内で実施される臨床研究のサポート業務を一手に行っていることが分かった。このような業務・機能は、個々の医療機関で有するよりも、地域的な連携も含めていくつかのコアとなるような大学や医療機関で整備され、共有される方が機能的で効率的であると考えられる。我が国においても、今後、医療機器等の治験あるいは研究者主体の臨床研究の活性化及び質の確保のためには、このような ARO 的な機能を有する機関の設立・充実が重要となってくるであろう。

初期臨床試験（Feasibility Studies）については、現場レベルにおいても IDE 規則の要件の緩和という措置はとられていないことが明らかとなった。この点について医療関係者間で特段の不自由は感じていないようであり、この背景としては、医療機関における試験実施体制（必要とされる各種事務手続きを負担とは感じない程度に体制が整備されている）、GCP 等の規制の運用があるのではないかと考える。

E. 結論

医療機器は、医薬品と比べて、その形態、メカニズム、使用法等の面で多様性に富んだものであり、また、開発過程においても様々な改良や変更が必要となるケースが多い。このような開発途中で機器の形状変更等を行う場合の治験計画届の取扱いについて、変更の内容・リスクの大きさ等に関する類型化の可能性、事後の届出を含めたルール作成のための検討が行われることが期待される。また、我が国における医療機器の開発を活性化させていくためには、医療機関側の体制整備も重要であり、そのための方策としては、CRC をはじめとする試験支援人材の継続的な育成・

配置を含む試験実施体制の強化とともに、IRBの機能強化、他施設との調整・協力を含めた臨床試験の運営管理を行うAROの育成・機能の充実等に向けた取組みが挙げられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考資料)

1) Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors: Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies. Jan 2006.
<http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/devrisk.pdf>

2) Changes or Modifications During the Conduct of a Clinical Investigation: Final Guidance for Industry and CDRH Staff. May 29, 2001.
<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1337.pdf>

3) The Least Burdensome Provisions of the FDA Modernization Act of 1997: Concept and Principles: Final Guidance for FDA and Industry. Oct 4, 2002.
<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1332.html>

4) Guidance for Industry: Acceptance of Foreign Clinical Studies. March 2001.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/fstud.htm>

5) Review of IDEs for Feasibility Studies. May 17, 1989.
<http://www.fda.gov/cdrh/d891.html>

6) ClinicalTrials.gov.
<http://clinicaltrials.gov/>

非高リスク医療機器、高リスク医療機器の分類

A. 非高リスク機器 Nonsignificant Risk Devices

- ① 齲蝕除去溶液 Caries Removal Solution
- ② コンタクトレンズの溶液：直接目に使用するために有効な材料もしくは眼科やコンタクトレンズの使用履歴上において継続的に使われているもの、または眼科での使用において一般的に安全であると認識されているもの（例：潤滑剤／再湿潤液）
Contact Lens Solutions intended for use directly in the eye (e.g., lubricating/rewetting solutions) using active ingredients or preservation systems with a history of prior ophthalmic/contact lens use or generally recognized as safe for ophthalmic use
- ③ 従来型消化器、泌尿器の内視鏡 /またはその付属品
Conventional Gastroenterology and Urology Endoscopes and/or Accessories
- ④ 従来型一般病院での導尿管（長期経皮的に埋め込まれた皮下と血管内の）
Conventional General Hospital Catheters (long-term percutaneous, implanted, subcutaneous and intravascular)
- ⑤ 従来型埋め込み式の血管アクセス器具（VAD）
Conventional Implantable Vascular Access Devices (Ports)
- ⑥ 従来型腹腔鏡、クルドスコープと子宮鏡
Conventional Laparoscopes, Culdoscopes, and Hysteroscopes
- ⑦ 日常装着のコンタクトレンズと、目に直接使用するためのものでなく関連したレンズケア製品（例：洗浄剤、殺菌剤、リンス、保存液）
Daily Wear Contact Lenses and Associated Lens Care Products not intended for use directly in the eye (e.g., cleaners; disinfecting, rinsing and storage solutions)
- ⑧ 従来の材料やデザインで作られた歯科充填材、緩衝材、つめもの
Dental Filling Materials, Cushions or Pads made from traditional materials and designs
- ⑨ 義歯キットと再調整具
Denture Repair Kits and Realigners
- ⑩ デジタルマンモグラフィー（乳房 X 線撮影法）
Digital Mammography
- ⑪ 脳波記録（EEG）（例：新規の記録、分析手法、高度な診断能力、麻酔の管理が麻酔装置の出力によらない場合は麻酔の深さの計測）
Electroencephalography (e.g., new recording and analysis methods, enhanced diagnostic capabilities, measuring depth of anesthesia if anesthetic administration is not based on device output)
- ⑫ インスリン反応用外部装着モニタ
Externally Worn Monitors for Insulin Reactions

- ⑬ 機能的非侵襲性電氣的神経筋刺激装置
Functional Non-Invasive Electrical Neuromuscular Stimulators
- ⑭ 一般的胆管カテーテル
General Biliary Catheters
- ⑮ 短期 (28 日以下) 使用のための一般的泌尿器カテーテル (例: フォーリーカテーテルや診断カテーテル)
General Urological Catheters (e.g., Foley and diagnostic catheters) for short term use (< 28 days)
- ⑯ 幼児のための黄疸モニター
Jaundice Monitors for Infants
- ⑰ 疼痛治療のための低出力レーザー
Low Power Lasers for treatment of pain
- ⑱ FDA 指定条件範囲下の MRI
Magnetic Resonance Imaging (MRI) Devices within FDA specified parameters
- ⑲ 手動のイメージガイド手術 (画像誘導手術)
Manual Image Guided Surgery
- ⑳ 生理用パッド (綿、またはレーヨン限定)
Menstrual Pads (Cotton or Rayon, only)
- ㉑ 生理用タンポン (綿、またはレーヨン限定)
Menstrual Tampons (Cotton or Rayon, only)
- ㉒ 非埋込型電氣的失禁対策装置
Nonimplantable Electrical Incontinence Devices
- ㉓ 膣挿入具非装備の非埋込型男性生殖器補助具
Nonimplantable Male Reproductive Aids with no components that enter the vagina
- ㉔ FDA 承認条件内での産婦人科診断のための超音波
Ob/Gyn Diagnostic Ultrasound within FDA approved parameters
- ㉕ 部分的耳小管交換器官 (人工交換器官)
Partial Ossicular Replacement Prosthesis (PORP)
- ㉖ 全面的耳小管交換器官 (人工交換器官)
Total Ossicular Replacement Prosthesis (TORP)
- ㉗ 疼痛治療目的での経皮的末梢神経電氣刺激法 (TENS) (胸痛/狭心症を除く)
Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS) Devices for treatment of pain (except for chest pain/angina)
- ㉘ 尿道ステント
Ureteral Stents

㊟ 14 日以下の尿道閉鎖装置

Urethral Occlusion Device for less than 14 days

㊟ 吸収性止血装置／止血帯を除く傷包帯（治療の過程で補助する、もしくは補助する予定のインタラクティブな傷包帯と火傷帯）

Wound Dressings, excluding absorbable hemostatic devices and dressings (also excluding Interactive Wound and Burn Dressings that aid or are intended to aid in the healing process)

B. 高リスク機器 **Significant Risk Devices**

1、一般医療用途 **General Medical Use**

① 一般病院で使用するカテーテル — 標準的に長期経皮的な形で埋め込まれた皮下、血管内カテーテルを除く

Catheters for General Hospital Use - except for conventional long-term percutaneous, implanted, subcutaneous and intravascular

② 耳鼻咽喉科、整形外科、形成外科、泌尿器科、歯科の用途で使用するためのコラーゲン移植材
Collagen Implant Material for use in ear, nose and throat, orthopedics, plastic surgery, urological and dental applications

③ 様々な医療分野で使う手術用レーザーメス
Surgical Lasers for use in various medical specialties

④ 脳神経外科、消化器科、眼科、または一般形成外科、心臓外科で使用するための組織接着材
Tissue Adhesives for use in neurosurgery, gastroenterology, ophthalmology, general and plastic surgery, and cardiology

2、麻酔科 **Anesthesiology**

① 呼吸ガス混合器

Breathing Gas Mixers

② 気管支チューブ

Bronchial Tubes

③ 電気麻酔装置

Electroanesthesia Apparatus

④ 硬膜外と脊髄カテーテル

Epidural and Spinal Catheters

⑤ 硬膜外と脊髄針

Epidural and Spinal Needles

⑥ 食道閉鎖器

Esophageal Obturators

- ⑦ 麻酔又は無痛のためのガス器具
Gas Machines for anesthesia or analgesia
- ⑧ 150BPM 以上の高頻度人工呼吸器
High Frequency Ventilators greater than 150 BPM
- ⑨ 再呼吸機器
Rebreathing Devices
- ⑩ 人工呼吸器と新しいモデルの換気装置
Respiratory Ventilators and new modes of ventilation
- ⑪ 気管チューブ
Tracheal Tubes

3、心血管系 **Cardiovascular**

- ① 弁形成リング
Annuloplasty Rings
- ② 大動脈と僧帽弁形成カテーテル
Aortic and Mitral Valvuloplasty Catheters
- ③ 動脈塞栓術機器
Arterial Embolization Devices
- ④ アテロームと血栓切除術カテーテル
Atherectomy and Thrombectomy Catheters
- ⑤ 心補助機器：人工心臓、VAD（心室補助人工心臓）、ABP(大動脈内バルーンポンプ)、心筋形成術装置
Cardiac Assist Devices: artificial hearts, ventricular assist devices, intra-aortic balloon pumps, cardiomyoplasty devices
- ⑥ 心臓バイパス装置：人工心肺、心肺、血液ポンプ、軸流ポンプ、開胸装置（クラス I の心血管手術機器をのぞく）、熱交換器（HEX）、カテーテル/カニューレ、管、動脈フィルター、タンク
Cardiac Bypass Devices: oxygenators, cardiopulmonary blood pumps, axial flow pumps, closed chest devices (except Class I cardiovascular surgical instruments), heat exchangers, catheters/cannulae, tubing, arterial filters, reservoirs
- ⑦ 心臓マッピングとアブレーション（除去）カテーテル
Cardiac Mapping and Ablation Catheters
- ⑧ 心臓ペースメーカー/パルス発生器（PG）；抗頻脈型、食道外の経皮的埋め込み式の
Cardiac Pacemaker/Pulse Generators: antitachycardia, esophageal, external transcutaneous, implantable
- ⑨ CPR（心肺蘇生法）装置
Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) Devices

- ⑩ 心臓血管内フィルター (大静脈 VC フィルター)
Cardiovascular Intravascular (vena cava) Filters
- ⑪ 冠動脈再灌流装置
Coronary Artery Retroperfusion Systems
- ⑫ 末梢塞栓予防装置
Distal Embolic Protection Devices
- ⑬ 体外カウンターパルゼーション装置
Extracorporeal Counterpulsation Devices
- ⑭ 膜型人工肺 (ECMO)
Extracorporeal Membrane Oxygenators (ECMO)
- ⑮ 埋め込み型心臓除細動器/除細動器
Implantable Cardioverters/Defibrillators
- ⑯ 血管内小線源 (近接照射) 療法装置
Intravascular Brachytherapy Devices
- ⑰ 血管内ステント
Intravascular Stents
- ⑱ レーザー血管形成術カテーテル
Laser Angioplasty Catheters
- ⑲ 臓器保存/輸送単位
Organ Storage/Transport Units
- ⑳ ペースメーカーリード
Pacing Leads
- ㉑ 経皮的伝導組織電極焼灼法
Percutaneous Conduction Tissue Ablation Electrodes
- ㉒ 経皮経管的血管形成 (PTA) カテーテル
Percutaneous Transluminal Angioplasty Catheters
- ㉓ 代替心臓弁
Replacement Heart Valves
- ㉔ 心房と心室中隔欠損、卵円孔開存症 (PFO)、動脈管開存症 (PDA) 用の心塞栓経カテーテル
Transcatheter Cardiac Occluders for atrial and ventricular septal defects, patent foramen
ovale and patent ductus arteriosus
- ㉕ 経皮的心筋血行再建術装置
Transmyocardial Revascularization, Percutaneous Myocardial Revascularization Devices
- ㉖ 超音波血管形成カテーテル
Ultrasonic Angioplasty Catheters