

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 妙中 義之

平成23（2011）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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 妙中 義之

平成23（2011）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. 未承認/適応外医療機器を用いた臨床研究のあり方
山本 晴子

2. 医療機器 GCP 調査等に関する研究
成川 衛

3. 治療機器の変更の取扱いに関する研究
小林 江梨子

(別添 1) 治療機器の変更に係るアンケート調査

(別添 2) 治療機器の変更に係るアンケート調査結果

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

(別添 1) 医機連 GCP 委員会 厚科研 (GCP) 支援 WG (順不同/敬称略)

(別添 2) 課題 2 : 医療機器の臨床評価報告書のあり方

(別添 3-1) 課題 3 : 希少疾病用医療機器の人的市場導入

3-1 : 未承認医療機器の人的臨床使用

(別添 3-2) 課題 3 : 希少疾病用医療機器の人的市場導入

3-2 : 医療ニーズの高い医療機器の迅速審査

(別添 4) 課題 4 : 医療機器 GCP の日米欧比較と整合化

4-1 : J-GCP と ISO/FDIS 14155 : 2010 との比較表

(別添 5) 課題 5 : 医療機器治験主要 3 文書作成指針のあり方

(別添 6) 課題 6 : 医療機器治験中の不具合 (有害事象) 報告制度の合理化

III. 関係文書翻訳

(別冊) 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 22 年度総括研究報告書

主任研究者：妙中義之（国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター長）

研究要旨

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。本研究の目的は、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ことである。本年度は昨年度に引き続き、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調査研究を行い、また、医療機器産業連合会との協力により研究を推進した。具体的には、①国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる問題点の整理、②米国における医療機器産業の状況の調査に基づいた国内の医療機器開発状況との比較検討と解決に向けた方向性の検討、③日米における治験中の治験機器の変更の取扱いに関するルール及び事例を検証することによる我が国の治験中の治験機器の変更の取扱いの在り方の検討、④我が国の GCP 調査等の現状と日米の比較による GCP 調査等の充実と改善点の検討、⑤医療機器の臨床評価報告書のあり方、⑥希少疾病用医療機器、ニーズ機器の早期市場導入、⑦医療機器 GCP の日米欧比較と整合化、⑧医療機器治験主要 3 文書作成指針のあり方、⑨医療機器治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化、について調査、研究、検討した。その結果、以下の報告書に記載したように、具体的かつ有益な提言としてまとめることができた。

A 研究目的

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。本研究の目的は、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ことである。

B 研究方法

本年度は昨年度に引き続き、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調査研究を行い、また、医療機器産業連合会との協力により研究を推進した。具体的には、①国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる問題点の整理、②米国における医療機器産業の状況の調査に基づいた国内の医療機器開発状況との比較検討と解決に向けた方向性の検討、③日米における治験中の治験機器の変更の取扱いに関するルール及び事例を検証することによる我が国の治験中の治験機器の変更の取扱いの在り方の検討、④我が国の GCP 調査等の現状と日米の比較による GCP 調査等の充実と改

善点の検討、⑤医療機器の臨床評価報告書のあり方、⑥希少疾病用医療機器、ニーズ機器の早期市場導入、⑦医療機器 GCP の日米欧比較と整合化、⑧医療機器治験主要 3 文書作成指針のあり方、⑨医療機器治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化、について調査、研究、検討した。

C 研究結果および考察

本年度の研究班の活動により以下のような結果が得られた。なお詳細は各分担研究者の報告書を参照されたい。

①国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる問題点の整理：国内における問題点は医療機器臨床試験を保険併用で実施できる道を高度医療制度以外に確保することで、かなり解決されるのではないかと考えられた。②米国における医療機器産業の状況の調査に基づいた国内の医療機器開発状況との比較検討と解決に向けた方向性の検討：2012年2月7日から10日に、米国カリフォルニア州アナハイムで開催された MD & M West Conference に参加し、米国における医療機器臨床開発の動向と規制当局である FDA の発表内容について調査した結果、技術力のある小規模のベンチャー企業や医療関連産業以外の分野からの新規参入企業など、医療機器の開発のノウハウを持たない企業でも、有望な技術を持つ企業が医療機器開発に参入できるようにするためには、コンサルタントを始めとする周辺産業の育成も必要不可欠であると結論した。

③日米における治験中の治験機器の変更の取扱いに関するルール及び事例を検証することによる我が国の治験中の治験機器の変更

の取扱いの在り方の検討：今後我が国でも医療機器の治験の増加や、初期段階の治験の可能性を踏まえると、治験中の医療機器の変更が、どのような場合にどのような手続きにより可能であるのかについてある程度の目安を示すことは、有意義であると考えられる。具体的には、1) 治験中の治験機器の変更が可能であることの明示、2) 相談制度の創設、3) 変更可能事例の目安の提示である。また、これらの手続きを通じて可能となった治験中の治験機器の変更事例は、新たに治験を計画する者にとって貴重な情報となるため、治験依頼者等の不利益にならない範囲で、その概要を公開していくことが有意義であると考えられた。

④我が国の GCP 調査等の現状と日米の比較による GCP 調査等の充実と改善点の検討：GCP 調査等の現状に対して、医療機器の承認申請者（企業）側では大きな問題意識を有していないことが推測できた。一方で、医療機器の臨床開発の国際化が益々進展する状況において、臨床試験を適切かつ円滑に実施し、評価していく上では、規制そのものの国際調和に加え、その運用面での調和にも目を向けていくことが重要である。特にモニタリングという行為に対する関係者の理解及び運用について整理が必要であると考えられた。欧米あるいはそれ以外の海外施設における試験データの信頼性確保は重要な課題であり、海外施設への GCP 調査等の充実に向けた検討とともに、GCP 調査結果等に関して欧米規制当局との間の情報交換を進めていくことも有益であると考えられた。

⑤医療機器の臨床評価報告書のあり方：医薬品医療機器総合機構の年次報告書を基に

した臨床評価実態調査及び医療機器 EC 指令 (MDD) 制度への対応として欧州にて先行して行われてきている認証機関からの情報により、臨床評価報告書の作成に種々の問題がある実態が判明したが、総合機構のホームページに掲載された「臨床評価相談用資料の作成指針 (案)」及び「臨床評価相談用資料事例 (案)」を総合機構の標準的な指針の一部とし、その指針に従って適切に作成した資料を用いた臨床評価相談が適時適切に実施され、総合機構が合理的で明確な判断を行うことが期待される。また、有効性及び安全性が十分に検討された臨床評価結果に基づいた臨床評価相談用資料は、相談時の助言による内容の追記修正等を経て、臨床評価報告書として明確に位置づけられ、製造販売承認申請書の資料概要の 4.3 項の内容として使用可能とすることが、効率的な申請書作成、効率的な審査へとつながり、より良い製品をより早く導入するためにも必要である。

⑥希少疾病用医療機器、ニーズ機器の早期市場導入：人道的理由から迅速な承認が望まれる医療機器については、その市場規模が小さいなどの理由から、承認申請すら控える傾向にある。欧米において人道的医療機器を迅速に導入するためにどのような審査を行っているかを調査し、日本の制度との比較検討を行い「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会 (「ニーズ検討会」) の選定品目を如何に迅速に審査するか、またその審査の視点を可能な限り医療機器全般に広げることにより、日本の医療機器を如何に早く導入するかについて検討した。その結果、審査側、申請側双方とも、通常審査はもちろん、特に優先審査で

はアクションプログラムのパフォーマンス目標達成に全力で取り組むことが基本となるが、以下のような点も重要であるとした。即ち、使用可能施設の限定、市販後の調査や導入前トレーニング、年次報告の義務付けなどが必要、適応外医療機器については公知申請適用範囲の拡大、米国の HDE 制度を参考に、“Safety and Probable Benefit”に基づいた審査の実施、当該機器が存在しない場合の代替治療の有無に焦点を当てた審査、希少性、医療ニーズを考慮した診療報酬設定および承認日より一定期間 (例えば 10 年間) の診療報酬改定時の価格見直し免除 (新薬創出加算に相当)、ニーズ指定直後より適応外使用機器については保険適用 (中医協が了承した適応外薬に係る保険上の取り扱いに相当)、未承認医療機器については保険外療養の取り扱い機器のイノベーションに配慮した診療報酬設定、などである。

⑦医療機器 GCP の日米欧比較と整合化：以下のような結論とした。ISO 14155:2003 の全面改訂により、ISO/FDIS 14155 : 2010 での検討結果ではあるが、J-GCP と同等に、治験の過程に沿った規定と責務に関する規定とによる構成となり、更に主要な要素の差異も小さくなり、J-GCP と ISO との整合化は飛躍的に高まり、欧州データを使用しての国内申請、国内データを使用しての欧州申請に GCP 上の問題はないと考えられた。今後は、全面改訂された ISO 14155:2011 との整合化 (例えば、J-GCP の臨床試験への適用推奨等) も睨んだ、J-GCP の更なる改善も必要に思われる。

⑧医療機器治験主要 3 文書作成指針のあり方：まとめとしては、以下の通りである。

1) 治験実施計画書：「計画書通知案」及び「附属書 A」を参考に、新たな通知案「治験実施計画書の構成と内容について」を作成すべきである。2) 治験機器概要書：「別添 1」治験機器概要書の引用部分を改訂後の ISO 14155:2011 の該当する条項を引用するか、又は「別添 1」そのものの全面改訂について検討すべきである。3) 治験総括報告書：現行の「別添 2」を変える必要性はない。

⑨医療機器治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化：以下の通りの結論を得た。

1) 治験責任医師から治験依頼者等への逐次報告対象事象を、欧米の規定に合わせて、「機器の不具合によると疑われる未知で重篤な有害事象」に変更すべきである。2) 治験依頼者から規制当局等への逐次報告対象事象は、日米欧で事実上同一であるが、日本でも「不具合報告」ではなく、「有害事象報告」と呼称を変更すべきである。3) 日本の関連法穂規制では、「副作用」と「不具合」、「不具合」と「不具合による影響」、並びに「不具合」と「有害事象」（症例等の発生）が混同して使われており、用語の定義を統一し、使用法も統一すべきである。

D 結論

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。その結果、上記の各検討項目に関して、具体的かつ有益な提言としてまとめることができた。

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22年度分担研究報告書

未承認/適応外医療機器を用いた臨床研究のあり方

分担研究者：山本晴子（国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部部長）

研究要旨

医療機器開発企業との意見交換により、国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる問題点を整理した。また、米国における医療機器産業の状況を調査し、国内の医療機器開発状況と比較検討し、解決に向けた方向性を検討した。国内における問題点は医療機器臨床試験を保険併用で実施できる道を高度医療制度以外に確保することで、かなり解決されるのではないかと思われる。また、技術力のある小規模のベンチャー企業や医療関連産業以外の分野からの新規参入企業など、医療機器の開発のノウハウを持たない企業でも、有望な技術を持つ企業が医療機器開発に参入できるようにするためには、コンサルタントを始めとする周辺産業の育成も必要不可欠と思われた。

A 研究目的

医療機器 GCP の法制化により、医療機器治験の法規制が医薬品とほぼ同等となった。しかし、医薬品とは異なり、医療機器は、開発段階で治験が必要かどうか不明な場合が多い、治験実施数が圧倒的に少なく、医療機関にも企業側にも臨床開発のノウハウが大幅に不足している、国内市場規模が医薬品に比べて小さく、また技術の進歩が速く製品の「寿命」も短いことなどから大きな開発コストをかけるのが難しいといった、医薬品開発とは異なる様々な問題点があり、医療機器関連企業の治験実施への障壁が高くなっている現状がある。また、リスクが低い「認証」医療機器開発においては、主に使用者（医師の場合が多い）の使いやすさ等の改良のために、認証前の段階で医師に使用してもらい情報を収集したいという

大きなニーズが企業側にあるが、未承認/適応外機器の医療機関への提供が薬事法に抵触する恐れがあるという問題と、治験外の臨床研究にあたる場合に「臨床研究に関する倫理指針」の遵守や混合診療等といった、医療機器企業がこれまでに経験したことのない問題が生じることが多い。特に、国内の大多数の医療機器企業が低リスクの医療機器を多く扱っていることから、今年度は、国内における未承認/適応外医療機器を用いた（治験外）臨床試験における問題点を調査整理し、昨年度までの調査結果等を含めた海外の状況と比較し、解決に向けた今後の方向性を検討した。

さらに、最近、医療機器の医師主導治験が実施されるようになってきたが、医師主導治験特有の事情が現行の医療機器 GCP が反映されていないため、関係者の労力が

過大になる局面が生まれてきている。本報告の付録として、医療機器医師主導治験の支援を行っている日本医師会治験促進センターが取りまとめた、医師主導治験をより円滑に実施するための医療機器 GCP 改訂の要望を添付した。

B 研究方法

医療機器開発企業との意見交換により、国内における未承認/適応外機器を用いた臨床試験の実施にかかる問題点を整理した。また、昨年度に引き続き、ミネソタ州の医療機器開発基盤整備状況に加え、Medical Design & Manufacturing (MD&M) West Conference に出席し、米国の状況を調査し、国内の医療機器開発状況と比較検討した。その上で、解決に向けた方向性を検討した。

医師主導治験の実態に合わせた医療機器 GCP 改訂の要望については、医薬品及び医療機器医師主導治験の支援を数多く行っている日本医師会治験促進センターに取りまとめを依頼した。

(倫理面への配慮) 医療機器開発に関わる団体、施設等についての調査研究であり、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

(1) 国内における医療機器を用いた臨床試験の状況と問題点

国内における医療機器臨床試験の状況を表 1 に、米国での状況を表 2 にまとめた。また、表 3 に日米の状況を比較した。(なお、未承認/適応外医療機器を臨床試験として

使用する場合、監視指導・麻薬対策課の承認があれば可能である。) これらの内容から、国内における医療機器臨床試験の実施上の問題点を以下のようにまとめた。

- 機器のリスクに直接的に応じた制度ではないため、高リスクの機器試験でも治験外であれば規制当局への届出なしに実施可能
- 研究計画の質の担保が治験以外の試験では IRB に任されているが、IRB の品質管理が行われていない
- 治験不要な NSR 機器の臨床試験を、保険併用下で実施することが制度的に困難

治験以外の臨床試験で未承認・適応外機器を使用することは「混合診療」にあたる解釈される。2008 年より高度医療制度が開始され、治験外の臨床試験でも限定的に保険併用で実施が可能となる道が開かれた。しかし、2010 年 8 月までの計 19 回の高度医療評価会議で未承認/適応外医療機器を使用する試験は計 11 件申請されたが、対象疾患が癌 (5 件)、重症心疾患 (4 件)、その他 (2 件) で、ほぼ全件がクラス III 以上の高リスク機器であった。高度医療への申請は時間がかかるため、スピーディな開発は困難であり、また低リスク機器の中請は実状にフィットしないと思われた。

(2) 米国における医療機器開発状況のまとめ

2012 年 2 月 7 日から 10 日に、米国カリフォルニア州アナハイムで開催された MD&M West Conference に参加し、米国における医療機器臨床開発の動向と規制当局であ

る FDA の発表内容について調査した。カンファレンスの全スケジュールを表 4 (別添資料) に示す。講演テーマは全部で 22 あり、FDA と企業との合同カンファレンス 6 件に加えて、規制当局関連テーマが 2 件、合計 8 件が規制当局と承認申請に関連するテーマであった。これらのカンファレンスでは、FDA 職員だけでなく、元 FDA 職員の経歴を有し、現在は独立して活動しているコンサルタントが数多く参加して講演を行った。また、医療機器企業に所属しているコンサルタントも何名か講師として参加していた。これらのコンサルタントは、多くが FDA で審査官を数年担当したものが多く、FDA における医療機器審査の筋道を熟知しており、いわば、FDA と医療機器企業の間を取り持つて、お互いの状況を理解し、良好な意思疎通をとることによって、申請作業を円滑かつ効率良く進行させる役割を担っていた。彼らのうち何名かは「FDA の担当審査官の対応が理不尽な場合は、当該審査官の交代を要求することもあり得る」と公言しており、このような医療機器審査業務に精通した外部コンサルタントの「評価」が、時には FDA 審査官の業務に対して適正化を求める「外圧」となっている状況が垣間見えた。また、FDA 関連以外の講義でも、リスクマネジメントの専門家、品質マネジメントの専門家などが講演をおこなっており、医療機器企業に属さない独立系の各種コンサルタントが活躍している社会状況が確認できた。

D 考察

医薬品と医療機器は、同じ薬事法による規制を受け、治験の制度や GCP もほぼ同等

の内容であるが、「モノ」としての性質がまったく異なるため、医療上のニーズや開発側のニーズや状況が大きく異なっている。米国における医療機器臨床試験の扱いは、医療機器開発の状況に現実的に対処可能な運用であると思われる。国内においても、最終的には米国のようなリスクレベルに応じた IDE 制度をとることが望ましいのではないか という意見は多く、そのとおりかもしれない。しかし、IDE 制度を早期に導入するのは現実的に困難である。国内における問題点は医療機器臨床試験を保険併用で実施できる道を高度医療制度以外に確保することで、かなり解決されるのではないかと思われる。その場合、当該臨床試験を実施する意義、研究計画の品質の担保、被験者保護が十分であるかどうかの担保が必要である。国内では IRB の審議の品質が公的に把握・担保されていないという問題が残るため、この点についても手当てが必要と思われる。これらの点を踏まえ、現状で可能な対応を以下に挙げる。

- 低リスク機器は、監視指導・麻薬対策課の確認により、保険併用下における臨床試験の実施を可能とする
- 監視指導・麻薬対策課の確認の際に、臨床試験計画が研究開発振興課に事前登録された IRB の審議・承認を受けることを義務づける
- ハイリスク機器の臨床試験は、原則として高度医療評価制度または治験での実施とする

また、昨年度のミネソタ州視察及び今年度の MD&M カンファレンス出席により分

かったことは、米国の医療機器企業が国内企業に比べて臨床開発力が高いわけではなく、周辺の開発特化型産業が支えているという事実であった。医薬品と異なり、医療機器は数多くの技術や特許の集積物であり、一企業だけの力では制作できないため、製品の「誕生」から「発売」までを一貫して一企業が担うことは、むしろ稀な状況かもしれない。むしろ、小規模なベンチャー企業の優良な技術に早期に注目し、他の技術系企業とうまくマッチングし、資金を供給し、さらに製品化までの道のりを様々なコンサルタントが道案内し、適当な時期に市販後の安全性対策等のノウハウと体力を有するより大規模な企業に技術を譲渡するという道筋が、米国では通常であるようである。このように、技術が市場にでるまでの経路に関わる各プレーヤーが、その時々により上手に利潤を上げつつ、技術を前に進めていくというイメージが国内の関係者にも必要と思われる。技術をうまく製品化していくスキルと知識を有するコンサルタントをはじめとする開発特化型産業が充実すると、医療関連産業以外の企業が、新規技術をもって医療機器分野に新規参入する際の障壁の解決にも役立つと思われる。

E 結論

国内で未承認/適応外医療機器開発を活性化させるためには、治験外の臨床試験の実施を円滑にすることが重要と考える。米国のようなIDE制度が理想的かもしれないが、法律やその他の各種制度改正を必要とするため、現状で可能なことを少しでも早く行うことが重要なのではないかと思われる。

また、技術力のある小規模のベンチャー企業や医療関連産業以外の分野からの新規参入企業など、医療機器の開発のノウハウを持たない企業でも、有望な技術を持つ企業が医療機器開発に参入できるようにするためには、コンサルタントを始めとする周辺産業の育成も必要不可欠と思われる。米国ではほとんど民間企業だけでこれらの業務が行われているが、国内の現状から考えると、少なくとも当初は公的研究費などを投入する、あるいは公的機関がある程度業務を担う必要があると思われる。

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

表1 国内における未承認/適応外医療機器臨床試験

<p>◎ 治験の場合(実質的に米国の Significant Risk 機器に該当)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 治験届が必要 ✓ IRB の承認 ✓ 保険併用で実施可能 <p>◎ 治験でない場合(実質的に米国の NSR 機器に該当)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 治験届は不要 ✓ 企業が医療機関に機器を提供する際に、監視指導・麻薬対策課の承認が必要 ✓ IRB の承認 <p>※保険併用する場合：高度医療への申請が必要</p>
--

表2 米国における未承認/適応外医療機器臨床試験

<p>◎ Significant risk の医療機器の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ IDE (investigational device exemption)申請必要 (申請者は企業でも研究者でも OK) ✓ 施設倫理審査委員会 (IRB) の承認 (IDE no.が必要) <p>◎ Non-significant risk(NSR)の医療機器の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ IDE 申請は不要 ✓ IRB の承認のみで実施可能

表3 医療機器臨床試験：日米比較

	米国	日本
規制当局への届の要否	当該機器のリスクで区別	治験か治験外かで区別
研究計画の妥当性の担保	商業 IND：規制当局と IRB 上記以外：IRB のみ	治験：規制当局と IRB 治験外：IRB ※高度医療：高度医療評価会議
IRB の品質管理	保健省 OHRP で登録、認証	治験：GCP 遵守と査察 治験外：各種倫理指針のみ
研究費と医療保険制度	医療保険制度かでの研究実施は可能	治験：保険併用可 治験外：保険併用不可(高度医療のみ可)

表4 MD&M West Conference のスケジュール (別添資料)

(付録) 医師主導治験に関する医療機器 GCP 等改正要望

はじめに

医師主導治験は、医療上必須かつ欧米で標準的な医薬品・医療機器でありながら不採算のために国内導入されていない医薬品・医療機器、いわゆるドラックラグ・デバイスラグを解消し、それを必要としている患者に迅速に提供することができる。

また、医師主導治験の実施を通じて、自立した医療機関を育成し、「新たな治験活性化 5 年計画」で目的としている治験実施体制の確立や人材育成を進めることができる。

医師主導治験が制度化されたとは言え、その実施に関する経験のない医師、医療現場が医師主導治験を効率的に実施することは困難であることより、日本医師会治験促進センターでは、治験計画の立案から治験実施前、実施中、さらには実施後の承認申請に関して、医師主導治験の実施支援を行っている。

その中で、医師主導治験の実務上の負担軽減、並びに効率化及び円滑化できる医療機器 GCP 等の運用面の改善が必要と思われる点をまとめた。

改善を要望する点

●治験の計画の届出

医師主導治験を実施する場合の多くに、1つの治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関が参加する多施設共同治験がある。その場合、薬事法第 80 条の 2 第 2 項に規定する治験の計画の届出に関しては、運用上、1つの治験計画届書で治験責任医師の連名で提出することができる。しかし、当該多施設共同治験の開始後、新たな治験責任医師を追加する場合は、新規の治験計画届書を提出しなければならない。多施設共同治験にもかかわらず、複数の治験計画届書が存在し、共通の治験計画届の変更を届出るときに複数の治験計画変更届を提出しなければならない、実務上の負担となることが想定される。

1つの治験計画届書で治験責任医師の連名で提出した多施設共同治験の場合、当該多施設共同治験の開始後、治験責任医師を追加するときには、既に届出ている治験計画届書に追加する運用となれば事務処理の負担の軽減につながると考えられる。

●治験不具合等報告（別添資料参照）

自ら治験を実施した者は、その実施する治験に係る計画の届出の必要性の有無にかかわらず、被験機器の有効性、安全性に関し、保健衛生上重要な知見を入手した場合には、薬事法施行規則第 275 条において準用する規則第 273 条第 1 項の規定により、その内容を報告しなければならない。なお、報告義務期間に関しては、治験計画届書の提出日から、承認を取得するまで又は開発中止届を提出するまでの期間とされている。

一方で、医薬品に係る治験副作用等報告の取扱いは、「自ら治験を実施した者が行う治験

がすべて終了し、終了届書又は中止届書を提出した後、当該成分における承認申請が引き続き行われる場合は、薬剤提供者（承認申請者を含む）が承認を取得するまであるいは開発中止届書を提出するまで、薬剤提供者（承認申請者を含む）が当該成分の治験副作用等報告を行うこととする。」と規定されており、双方に運用上の相違が生じている。

例えば、植え込み型の治験機器等に関しては、治験終了後承認を取得するまでの長期間、治験不具合等報告の義務が発生するため、自ら治験を実施した者の事務処理の負担が非常に大きい。

機器器具等に係る治験不具合等報告についても、医薬品の場合と同様な取扱いとなれば自ら治験を実施した者の事務処理の負担の軽減につながる。

●医療機器 GCP（運用通知も含む）

・（治験実施計画書）18 条

医療機器 GCP 第 18 条第 1 項の解説に、「また、承認を得たことを証するため自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長は、治験実施計画書又はそれに代わる文書に記名なつ印又は署名すること。」と記載があるが、その根拠となるものは条文中に記載が無い。なお、同解説中にもあるが、医療機器 GCP 第 21 条に従い自ら治験を実施する者は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、あらかじめ実施医療機関の長の承認を得るので、更に同様な事項を証するための手続きは、非効率と考えられる。

参考に医療機器 GCP 第 7 条第 4 項では、「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。」と規定されているので、合意を証する手続きは必要と考える。

・（治験機器の管理）35 条

1 つの治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関が参加する多施設共同治験の場合は、治験機器に関して同一のものを使用しているのが現状である。よって、共通の治験機器を用いる多施設共同治験の場合においては、治験実施計画書にその旨を記載するなどあらかじめ取決めた上で、医療機器 GCP 第 37 条に規定されている治験調整医師又は治験調整委員会の氏名等を記載することが可能となれば、各実施医療機関で予定症例数が増減した場合など治験機器を搬入する手続きが効率化される。


Conference Schedule

Each session runs concurrently all day, from 9:00 A.M.—4:00 P.M.


Monday, February 7

100	510(k) Update FDA	101	Establishing and Maintaining a Total Quality Management System 	102	Applied Innovation	103	Morning: Materials Selection Afternoon: MRI Compatibility of Implanted Devices	104	Quality Engineering: A Lifecycle Approach FDA
-----	-----------------------------	-----	---	-----	--------------------	-----	---	-----	---

Tuesday, February 8

200	Surviving a New Era of FDA Enforcement FDA	201	Working with FDA FDA <small>Overcoming REGULATORY AFFAIRS</small> OCRA <small>REGULATORY AFFAIRS</small> <small>DISSEMINATION GROUP</small>	202	Product Development and FDA Approval Process for Medical Devices	203	Materials for Implants and other Demanding Biomedical Applications 	204	Medical Device Packaging Update
-----	--	-----	--	-----	--	-----	---	-----	---------------------------------

Wednesday, February 9

300	Surviving a New Era of FDA Enforcement, cont	301	Process Validation: Solutions and Strategies for the Medical Device Industry	302	Design for Manufacture and Assembly of a Medical Device	303	Morning: Combinations Devices—Challenges and Opportunities Afternoon: Smart PEEK Materials and Advanced Processing 	304	Strategies to Engage Small and Diverse Business
-----	--	-----	--	-----	---	-----	--	-----	---

Thursday, February 10

400	Morning: Leveraging a Global Submissions Strategy for Improved Market Access Afternoon: FDA/Industry Communication: Resolving Issues and Avoiding Problems FDA	401	Advanced Process Validation	402	Current Events and Trends in Software Validation FDA	403	Developing Resorbable Implants: An Industry Perspective	404	Risk Management for Medical Devices: Applying 14971 Effectively Using Risk Assessment and Reliability Tools
-----	---	-----	-----------------------------	-----	--	-----	---	-----	---

医師主導治験における機器器具等に係る治験不具合等報告

局長通知(薬食発第0330001号 平成19年3月30日)

当該被験機器に係る治験をすべて終了し、当該被験機器に係る医療機器の製造販売の承認を申請中のもの又は製造販売の承認の申請準備中のものについても、製造販売の承認の承認を受けずには報告の対象となるものであること。

局長通知(薬食機発第0330001号 平成19年3月30日)

治験計画届書の提出日から、承認を取得するまで又は開発中止届を提出するまでの期間とする。ただし、植え込み型の治験機器の場合にはこの限りではない。

自ら治験を実施する者

承認取得者

治験届

終了届

承認取得

参考：医薬品の治験の場合

自ら治験を実施する者

治験薬提供者/承認取得者

医療機器 GCP 調査等に関する研究

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

我が国の GCP 調査等の現状に対して、医療機器の承認申請者（企業）側では大きな問題意識を有していないことが推測できた。一方で、医療機器の臨床開発の国際化が益々進展する状況において、臨床試験を適切かつ円滑に実施し、評価していく上では、規制そのものの国際調和に加え、その運用面での調和にも目を向けていくことが重要である。特にモニタリングという行為に対する関係者の理解及び運用について整理が必要であると考えられる。また、GCP の運用の合理化・効率化に際しては、治験依頼者側のノウハウの蓄積が重要であり、医療機器業界内あるいは規制当局も交えた形での情報共有を適切かつ積極的に行っていくべきであろう。欧米あるいはそれ以外の海外施設における試験データの信頼性確保は重要な課題であり、海外施設への GCP 調査等の充実に向けた検討とともに、GCP 調査結果等に関して欧米規制当局との間の情報交換を進めていくことも有益である。

A. 研究目的

医療機器の臨床評価を適正に行うためには、用いる臨床試験データの信頼性が確保されることが重要であることは言うまでもない。我が国では、薬事法第 14 条第 3 項等において医療機器の臨床試験の実施における GCP (臨床試験の実施基準)等の遵守義務が定められ、審査の一環として、申請資料の GCP 等への適合性を確認するための調査が行われる。

近年、この GCP 実地調査及び基準適合性書面調査 (以下「GCP 調査等」という) に対応するための治験依頼者及び治験実施医療機関における準備や対応が過剰に行われ、臨床試験の円滑な実施に支障を来しているとの指摘がある。また、昨今の医薬品及び医療機器開発の国際化の進展に伴い、医療機器についても、国際共同臨床試験又はそれに類する試験が活発に行われる状況になりつつある。このような中、今後の日本を含めた国際共同臨床試験の円滑な実施に向けて、主として GCP

の運用や GCP 調査等への対応という観点から課題の抽出を行うこととした。

これらの結果を踏まえて、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した。

B. 研究方法

最近、医療機器に係る GCP 調査等を受けた経験を有する複数の企業関係者に対してヒアリング調査及びアンケート調査を実施し、GCP 調査等の実施状況や治験依頼者として困難に感じた事項等について情報を収集した。また、医療機器の国際共同臨床試験又はそれに類する試験の経験を有する複数の企業関係者に対してヒアリング調査を実施し、主として日米での治験実施時のオペレーションの違いについて情報を収集し、国際共同臨床試験の円滑な実施に向けた課題を整理した。

これらを踏まえて、さらには米国における **Bioresearch Monitoring Program** に基づく GCP 調査の手続きなども参考とし、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) 国内の機関・組織を対象とした調査であり、公開可能な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) GCP 調査等の現状と課題

医療機器企業 7 社の関係者から、GCP 調査等の現状と課題についてヒアリングを行ったところ、概ね以下の情報を得た。

- GCP 調査等は医薬品医療機器総合機構 (以下「総合機構」という) から示されている調査チェックリストに沿って行われている。
- 調査時の口頭でのやり取りにおいては、時に、GCP 省令又はその関係通知 (以下「GCP 省令等」という) で規定されていない事項に関する質問等もあるが、調査結果通知において、GCP 省令等で規定されている事項以外の事項について言及があった経験はない。
- GCP 調査等への対応のための事前準備・事後対応には相応のリソースを必要とするが、企業又は担当者としてのノウハウの蓄積に応じて負担が減っていく。PMDA からの書面調査のための搬入資料目録様式の提示などは作業の参考になる。
- 以上の点などから、最近の GCP 調査等に対して、企業として大きな問題と感じている事項はない。

しかしながら、上記ヒアリングは対象企業も少ないことから、日本医療機器産業連合会 GCP 委員会による治験関連の調査の一環として、最近国内で医療機器の治験を実施した

企業及び新医療機器としての承認を取得した企業を対象にアンケート調査を実施したところ、大きな問題点を指摘する回答はなかった (52 社に依頼、うち実地又は書面調査を受けたとの回答は 17 件)。

(2) 国際共同臨床試験の円滑な実施に向けた課題

今後の国際共同臨床試験の円滑な実施に向けた課題抽出を行うため、医療機器企業 6 社の関係者から、国内のみで実施される臨床試験と国際共同試験との比較、あるいは米国等での臨床試験への関与の経験等を踏まえて、我が国における臨床試験のオペレーション関連事項を中心にヒアリングを行い、概ね以下の情報を得た。

- 日本では、治験依頼者側のモニターが実施医療機関のサポート業務を行うことが多い。これは、主として実施医療機関における CRC (Clinical Research Coordinator) 等の医療スタッフ不足に起因する。医療機器の場合は、実施医療機関を選定する際に CRC の配置状況よりも機器の取扱いに精通した医師がいるかどうかに重点が置かれる傾向があるとの背景もある。
- 日米で、関係者における「モニタリング」の定義又は理解が異なる印象を受ける。米国では一般に、モニタリング=SDV (Source Data Verification : 原資料との照合) と理解されているが、日本では実施医療機関のサポート業務も含めて「モニタリング業務」と理解されている。このため、医療機関の訪問や書類の授受を含めたやり取りを行うたびにモニタリング報告書を作成することになり、負担が大きい。
- 原本が英語であるプロトコル、治験機器概要書をはじめとする資料の翻訳に時間と費用がかかる。
- EDC (Electronic Data Capturing) システムにおける医療機関側での英語による

情報の入力に多大なリソースを必要とする。特に有害事象に関する情報の入力に際して、モニターのサポートを要する場合もある。

- 一方で、日本単独試験と比べて国際共同試験では、治験依頼者側、実施医療機関側ともに署名が必要となる書類が多いこと、プロトコル改訂時などの医師のトレーニング記録を詳細に残す必要があることなどは負担となる。
- また、正式な契約前の守秘義務契約、治験責任医師の宣誓書、財務情報の開示書類を含め、FDA 査察に備えた施設側の保管文書が多くなる。

(参考)

GCP 省令におけるモニタリングの定義、モニターの責務の規定を以下に記す。

モニタリング：

治験が適正に行われることを確保するため、治験の進捗状況並びに治験がGCP省令及び治験実施計画書に従って行われているかどうかについて治験依頼者が実施医療機関に対して行う調査をいう。(第2条第16項を参照)

モニターの責務：

モニターは、モニタリングの結果、実施医療機関における治験がGCP省令又は治験実施計画書に従って行われていないことを確認した場合には、その旨を直ちに当該実施医療機関の治験責任医師に告げなければならない。

(第22条第1項を参照)

モニターは、モニタリングの実施の際、実施医療機関において実地に行い、又はこれと連絡を取ったときは、その都度次に掲げる事項を記載したモニタリング報告書を治験依頼者に提出しなければならない。

- 1) モニタリングを行った日時
- 2) モニタリングの対象となった実施医療機関
- 3) モニターの氏名

- 4) モニタリングの際に説明等を聴取した治験責任医師等の氏名
- 5) モニタリングの結果の概要
- 6) 前項の規定により治験責任医師に告げた事項
- 7) 前号の規定する事項について講じられるべき措置及び当該措置に関するモニターの所見

(第22条第2項を参照)

(3) 日本におけるGCP実地調査の実施状況
近年の臨床試験成績を用いて承認された医療機器の品目数は以下のとおりであり、外国の臨床試験成績を使用して承認された医療機器は相当数に上っている。

年度	17	18	19	20	21
外国の臨床試験成績を使用	34	24	24	28	38
国内の臨床試験成績のみを使用	16	18	24	14	14

(品目数)

医療機器GCP実地調査実施要領²⁾では、「承認申請に係る医療機器について書面調査を行った結果、実地調査の実施が必要であると認められた場合に実地調査を行う」こととされている。近年のGCP実地調査の件数は、平成17、18年度が0件、19、20、21年度が各々1件ずつと報告されており、外国を含めてGCP実地調査はほとんど実施されていない。

(4) 米国におけるGCP調査手続き

医療機器のPMA (Pre-market Approval application) 審査における、GCP調査を含めたBioresearch Monitoring Program (生物研究監視プログラム) の手続きに関するガイダンス³⁾が公表されている。当該ガイダンスによれば、GCP調査は以下の手順で行われる。

- 1) PMA 受理後、生物研究監視課の審査官は、審査チームと協議の上、調査対象施