

<p>c) 治験に参与した第三者（コアラボ、CRO、コンサルタント、又はその他の受託業者など）の氏名と住所（D.13 参照）</p> <p>d) 治験依頼者又は治験依頼者の代表者（代理人？）の氏名と住所</p>	<p>c) 治験に参与した第三者（コアラボ、CRO、コンサルタント、又はその他の受託業者など）の氏名と住所（D.13 参照）</p> <p>d) 治験依頼者又は治験依頼者の代表者（代理人？）の氏名と住所</p>	
<p>D.12 署名ページ</p>	<p>報告書の内容への同意を示す治験依頼者と治験調整医師の署名は、提供されるべきである。治験調整医師が指名されない場合には、治験実施責任者の署名を得られるべきである。署名ページは治験総括報告書自体と別であるかもしれない。</p>	
<p>D.13 報告書への添付書類</p>	<p>以下の情報を含んでいる報告書への添付書類が考えられる。</p> <p>a) 修正版を含む CIP</p> <p>c) 資格の要約又は CV のコピーを含む治験実施責任者と所属する治験実施医療機関のリスト</p> <p>d) 治験に参与した第三者（コアラボ、CRO、コンサルタント、又はその他の受託業者など）の氏名と住所</p> <p>e) モニターのリスト</p> <p>f) EC のリスト</p> <p>g) 次の内容を含むすべての関連したデータセットの作表</p> <p>1) 被験者の権利、安全性、又は福祉若しくは治験の科学的完全性に影響したかもしれない CIP の逸脱</p> <p>2) すべての有害事象、機器関連有害事象、及び機器不具合</p> <p>h) 監査証明書（必要に応じて）</p> <p>3) 撤回と中止</p>	<p>別添2 ③その他の参加者の何を記載するか不明確</p>
<p>D.14 報告書の添付資料</p>	<p>①変更を含む治験実施計画書</p> <p>②治験責任医師他の重要な治験参加の一覧表及び説明(簡素な(1ページ)履歴書又は治験の実施に関する訓練や経験についての履歴書と同等の要約を含む)及び所属医療機関のリスト</p> <p>③その他の治験参加者(中核検査施設、CRO、専門家など)</p> <p>④モニターのリスト</p> <p>⑤治験審査委員会のリスト</p> <p>⑥全ての被験者に関するデータセット(以下の内容を含む)</p> <p>⑦治験計画書からの全ての逸脱</p> <p>⑧全ての有害事象 全ての不具合等</p> <p>⑨監査の結果</p> <p>⑩脱落及び中止</p> <p>⑪その他</p>	

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**A 研究目的**

治験中の不具合（有害事象）報告制度は、治験に参加する被験者の権利・安全・福祉を確保する上で極めて重要であるが、日本の制度は欧米と比べて治験責任医師や治験依頼者の負担が重いとの指摘もある。そこで、現在の日本の関連法規制及びそれらの運用面の問題点を洗い出し、GHTF や ISO 等の関連国際基準の動向や市販後の不具合報告制度を見据えながら、これらとの協調・整合化も視野に入れて、日本における「治験中の不具合（有害事象）報告制度」の改善に関する提言を纏める。

B 研究方法

1. 以下の欧米での治験中の有害事象等の報告制度を確認・分析する。
 - GHTF/SG2&SG5/N5 文書 R6 「Adverse event Reporting by the Sponsor during Pre-Market Clinical Investigations」(2010年6月版) (以下「GHTF」という。)
 - 米国 21 CFR Part 803 「MEDICAL DEVICE REPORTING」、及び Part 812 「INVESTIGATIONAL DEVICE EXEMPTION」(以下「CFR」という。)
 - ISO/FDIS 14155:2010 「Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice」(以下「ISO」という。)
 - MEDDEV 2.7/3 「Clinical Investigations - Serious Adverse Event Reporting」(以下「MEDDEV」という。)

2. 以下の現行国内法規制（治験中の不具合〔有害事象〕報告）を確認・分析する。
 - 薬事法 第 80 条の 2 第 6 項 (以下「法」という。)
 - 薬事法施行規則第 273 条 (以下「規則 273」という。)
 - 薬事法施行規則第 275 条 (第 273 条を準用) (以下「規則 275」という。)
 - 薬事法施行規則第 279 条 (第 273 条を準用) (以下「規則 279」という。)
 - 医療機器 GCP 省令 (厚生労働省令平成 17 年第 36 号、及び同平成 21 年第 68 号) (以下「機器 GCP 省令」という。)
 - 医療機器 GCP 省令の運用通知 (平成 21 年 12 月 24 日付け薬食機発 1224 第 4 号) (以下「機器 GCP 運用通知」という。)
 - 局長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する機械器具に係る治験不具合等報告について」(平成 19 年 3 月 30 日付け薬食発第 0330001 号) (以下「機器不具合報告局長通知」という。)

3. 上記の分析結果より、現行国内法規制の課題の確認を行う。

C 研究結果

1. 日米欧の治験中の有害事象等の逐次報告制度の概要
日本、米国、及び欧州 (EU) の治験における有害事象発生事案ごとの報告制度 (以下「逐次報告制度」という。) の概要は、以下のとおりである。

△ 日本

逐次報告対象事象	逐次報告ルート	対応
不具合による影響と疑われる死亡その他重篤有害事象	治験責任医師→治験依頼者等 (機器 GCP 省令)	報告
機器との因果関係の有無に係わらず全ての重篤な有害事象	治験責任医師→治験依頼者等 (機器 GCP 運用通知)	報告
副作用によるものと疑われる死亡又は死亡のおそれ (未知) (7 日報告)	治験依頼者→規制当局等 (規則 275)	報告
副作用によるものと疑われるその他の重篤有害事象 (未知) (15 日報告)	治験依頼者→規制当局等 (規則 275)	報告
不具合による影響と疑われる死亡又は死亡のおそれ (未知) (7 日報告)	治験依頼者→規制当局等 (機器不具合報告局長通知)	報告
不具合による影響と疑われるその他の重篤有害事象 (未知) (15 日報告)	治験依頼者→規制当局等 (機器不具合報告局長通知)	報告

日本では、治験責任医師から治験依頼者等への逐次報告については、機器 GCP 省令第 68 条に規定されており、治験機器の不具合によると疑われる重篤な有害事象が対象となっている。しかしながら、機器 GCP 運用通知の第 68 条解説では、治験機器との因果関係の有無に係わらず全ての重篤な有害事象とされている。一方、治験依頼者から規制当局等への逐次報告については、規則 275 で規則 273 を準用して、「副作用によるものと疑われる死亡又は死亡のおそれ (7 日報告) 及びその他の未知の重篤な有害事象 (15 日報告) と規定されているが、機器不具合報告局長通知では「副作用によるものと疑われるもの」を「不具合による影響と疑われるもの」と読み替える」と解説している。すなわち、「不具合による影響」とは「副作用によるもの」に対応して「不具合による生体反応」という意味で使われている。

△ 欧州 (EU)

逐次報告対象事象	逐次報告ルート	対応
全ての重篤な有害事象 (詳細は各国法規制による)	治験責任医師→治験依頼者等 (GHTF、ISO) 治験依頼者→規制当局等 (GHTF、ISO、MEDDEV)	報告
重篤な有害事象を引き起こしたかもしれない機器不具合 (Device deficiency that might have led to a serious adverse device effect (詳細は各国法規制による))	治験責任医師→治験依頼者等 (GHTF、ISO) 治験依頼者→規制当局等 (GHTF、ISO、MEDDEV)	報告
有害事象	治験責任医師	記録
機器不具合	治験責任医師	記録

欧州 (EU) では、全ての重篤な有害事象、及び重篤な有害事象を引き起こす可能性があった「device deficiency (不具合)」を治験依頼者から規制当局等への逐次報告対象にしているが、詳細は各国の法規制に従うべきとしている。また、全ての有害事象

及び観察された device deficiency の記録を治験責任医師に求めている。

また、MEDDEV に、治験依頼者から規制当局への逐次報告のガイダンスが示されている。

△ 米国

逐次報告対象事象	逐次報告ルート	対応
未知で重篤な機器関連有害事象	治験担当医師→治験依頼者等 (CFR812.150(a)(1)) 治験依頼者→規制当局等 (CFR812.46(b), 150(b)(1))	報告
未知で重篤で説明のつかない重篤な有害事象	治験依頼者→規制当局等 (CFR812.46(b)(2))	治験中止
機器関連有害事象	治験担当医師 治験依頼者	記録

米国では、治験担当医師から治験依頼者等へ、及び治験依頼者から規制当局等へ、機器との因果関係を否定し得ない予期できない（未知の）重篤な有害事象をそれぞれの逐次報告の対象にしており、更に説明できないリスクによる場合には、逐次報告の上、治験中止を義務付けている。また、機器との因果関係を否定し得ない有害事象の治験中の記録を求めている。

2. 日本の関連法規制における用語の使用状況

- ① 「副作用」と「不具合」：法及び規則では、治験依頼者から規制当局等への逐次報告の対象事象として、「副作用によるものと疑われるもの（重篤な有害事象）」と規定しているが、機器不具合報告局長通知で「不具合による影響と疑われるもの（重篤な有害事象）」と読み替えている。また、医薬品 GCP 省令の「副作用」を機器 GCP 省令では「不具合」と置き換えている。
- ② 「不具合」と「不具合による影響」：「不具合」については、機器 GCP 運用通知で「具合のよくないこと」と定義されており、「不具合による影響」については、機器不具合報告局長通知で「破損、作動不良等広く具合のよくないことによる影響をいう」と定義されている。
- ③ 「死亡・障害」と「死亡・障害のおそれ」：規則 273 を準用する規則 275 で、治験依頼者から規制当局への逐次報告の対象として、機器の不具合によると疑われる「死亡」及び「死亡のおそれ」が所謂「7日報告」の対象となっており、機器の不具合によると疑われる「入院又は入院期間の延長」、「障害」、及び「障害につながるおそれのある症例」などが所謂「15日報告」の対象となっている。
- ④ 「不具合」と「症例等の発生（有害事象）」：規則 273 を準用する規則 275 で、逐次報告の対象事象を「症例等の発生」と規定しているにも関わらず、機器 GCP 運用通知（第 28 条解説（第 39 条解説）、及び第 68 条解説）では、「症例等の発生」でなく、「不具合」と記載しているなど、「症例等の発生（有害事象）」が「不具合」に置き換わっている場合がある。

D 考察

欧米では、①治験責任医師から治験依頼者等への有害事象等の逐次報告についても、②治験依頼者から規制当局等への有害事象等の逐次報告についても、ひとつの法規制の中で規定されているが、日本では①は機器 GCP 省令（及び機器 GCP 運用通知）で規定され、②は法及び規則（及び機器不具合報告局長通知）で別々に規定されている。そのせいか、欧米では、①の対象事象も②の対象事象も同一であるが、日本では運用上、異なっている。すなわち、①の対象事象は、機器 GCP 省令では「不具合によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象」と規定されているものの、機器 GCP 運用通知では「機器との因果関係の有無に係わらず全ての重篤な有害事象」と解説しており、②については「不具合によると影響と疑われる未知で重篤な有害事象」と逐次報告対象が異なっている。次に、逐次報告対象事象を具体的に比較すると、欧州（EU）では表現上は「全ての有害事象」と極めて対象が広いが、米国では「機器との因果関係を否定し得ない未知で重篤な有害事象」と合理的に規定されている。日本においては、この欧米の中間的な規定になっており、治験責任医師から治験依頼者等への逐次報告の対象事象は、表現上は欧州（EU）と同じく「全ての重篤な有害事象」であるが、治験依頼者から規制当局への逐次報告の対象事象は、米国と同じく「機器との因果関係を否定し得ない未知の重篤な有害事象」となっている。

しかしながら、治験責任医師から治験依頼者等への逐次報告の対象事象は、表現上は日欧で同じであるが、日本では杓子定規な解釈をして、因果関係を否定しえる重篤な有害事象でも逐次報告の対象とする旨が機器 GCP 運用通知の第 68 条への解説で述べられているが、欧州（EU）では因果関係を否定して逐次報告しない傾向が強すぎたため、その是正策として「全ての重篤な有害事象」を逐次報告の対象と規定したものであり、因果関係を否定しえる重篤な有害事象は対象外とする元々の考え方に変更はなく、治験責任医師から治験依頼者等への逐次報告の対象事象としては、実態としては日本が一番広範囲になっており、国際整合化の観点からも、見直しが必要と思われる。

一方、治験依頼者から規制当局等への逐次報告対象事象は、欧州（EU）でも実態としては「機器との因果関係を否定し得ない未知で重篤な有害事象」であり、日米欧で大差はなく、妥当な規定になっていると思われる。

日本では、治験依頼者から規制当局等への逐次報告に関して、法及び規則の医薬品に関する規定を準用しており、「副作用」という用語を「不具合」と読み替えることにしている。この「副作用」については、医薬品 GCP 運用通知の第 2 条第 13 項の解説（10）で「投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む。）と薬物有害反応（薬物関連有害事象）を意味するように定義されており、それを「具合のよくないこと」と定義される機器の好ましくない状態を示す「不具合」という用語に置き換えたため、「不具合」の意味が、定義以外の意味（不具合による影響=機器関連有害事象）として使われる結果を招いている。したがって、「不具合」は定義どおりに使用し、「機器関連有害事象」を表す場合には、別の用語を用いるなどして、関連法規を改訂すべきであろう。

また、「不具合による影響」という用語も、前述のように、「不具合によって生じた生体反応=有害事象」という意味と、機器不具合報告局長通知で定義しているように、「破損、作動不良

等広く具合のよくないことによる影響」、すなわち「不具合による作用」の意味で使われる場合もあり、混乱を招いているので、前者に統一して使用されるべきであろう。

さらに、「死亡・障害」又は「死亡・障害のおそれ」という用語が使われているが、「死亡・障害」とは実際に発現した事象であり、「死亡・障害のおそれ」とは、欧州（EU）で規定している「重篤な有害事象を引き起こしたかもしれない機器不具合」（Device deficiency that might have led to a serious adverse device effect）に類似の考え方であり、妥当な使われ方をしていると思われる。

日本においては、市販後の「不具合等報告」で使われている「不具合」が、機器 GCP 運用通知で定義している意味（機器の具合のよくないこと）とは異なり、「有害事象」や「症例等の発生」の意味で使われており、混乱の原因となっている。例えば、機器不具合報告局長通知では、「薬物が予め機械器具等と組み合わされている被験機器であって、薬物の影響による不具合の発生が疑われる場合も、報告の対象となること。」と解説しており、「不具合」を「有害事象」又は「症例等の発生」の意味で使用している。また、機器 GCP 省令第 28 条（第 39 条）で「不具合情報等」という用語を用いているが、機器の具合のよくない状態に関する情報について規定しているのではなく、安全性情報に関する規定であるので、本来は「安全性情報」とでも呼ぶべき規定であろう。

このように、ひとつの用語が異なる意味で使われることがあり、混乱の原因にもなっているので、市販後対策で使われている用語も含めて、国際的な整合性に留意しつつ定義を統一し、統一された使われ方に関連法規制を改訂すべきである。

E 結論

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。

