

201034061B

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20～22年度 総合研究報告書

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20～22年度 総合研究報告書

研究代表者 妙中 義之

平成23（2011）年4月

目 次

I. 総合研究報告

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

①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する調査

—小林江梨子分担研究者による平成20年度の調査—

（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

②医療機器 GCP の現状と海外の動向に関する研究

—成川衛分担研究者による平成20年度の研究成果—

（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米国における医療機器開発環境に関する研究

—山本晴子分担研究者による平成21年度の研究成果—

（添付1）米国ミネアポリス訪問 調査票

（添付2）ミネアポリス訪問 報告書

④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

—山本晴子分担研究者による平成22年度の研究成果—

⑤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

—山本晴子分担研究者による平成22年度の研究成果—

（付録・表）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

（付録）医師主導治験に関する医療機器 GCP 等改正要望

- ⑥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討すること
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
—小林江梨子分担研究者による平成22年度の成果—
（添付1）治験機器の変更に係るアンケート調査
（添付2）治療機器の変更に係るアンケート調査結果
- ⑦我が国のGCP調査等の現状と日米の比較による調査等の充実と改善点の検討
—成川 衛分担研究者による平成22年度の研究成果—
- ⑧医療機器の臨床評価報告書のあり方
—医療機器産業連合会との合同検討による3年間の研究成果—
- ⑨-1 希少疾病用医療機器の人的市場導入（未承認医療機器の人的臨床使用）
—医療機器産業連合会との合同検討による3年間の研究成果—
- ⑨-2 希少疾病用医療機器の人的市場導入（医療ニーズの高い医療機器の迅速審査）
—医療機器産業連合会との合同検討による3年間の研究成果—
- ⑩医療機器GCPの日米欧比較と整合化
—医療機器産業連合会との合同検討による3年間の研究成果—
- ⑪医療機器治験主体3文書作成指針のあり方
—医療機器産業連合会との合同検討による3年間の研究成果—
- ⑫医療機器治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化
—医療機器産業連合会との合同検討による3年間の研究成果—
- ⑬医機連GCP委員会 厚科研（GCP）支援WG（順不同/敬称略）

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 総合研究報告書

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。以下の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。ほとんどの事項について3年間にわたって研究したが、単年度で有益な成果を挙げた事項もある。本報告書に、各事項についてのまとめを記載する。具体的には、①わ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する調査、②医療機器 GCP の現状と海外の動向に関する研究、③米国における医療機器開発環境に関する研究、④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、⑤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、⑥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、⑦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、⑧医療機器の臨床評価報告書のあり方、⑨希少疾病用医療機器、ニーズ機器の早期市場導入、⑩医療機器 GCP の日米欧比較と整合化、⑪医療機器治験主要3文書作成指針のあり方、⑫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、使用方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 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 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。ほとんどの事項について 3 年間にわたって研究したが、単年度で有益な成果を挙げた事項もある。本報告書に、各事項についてのまとめを記載する。具体的には、①わ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する調査、②医療機器 GCP の現状と海外の動向に関する研究、③米国における医療機器開発環境に関する研究、④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、⑤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、⑥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、⑦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、⑧医療機器の臨床評価報告書のあり方、⑨希少疾病用医療機器、ニーズ機器の早期市場導入、⑩医療機器 GCP の日米欧比較と整合化、⑪医療機器治験主要 3 文書作成指針のあり方、⑫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。

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。

各項目別に得られた結果を述べる。

①わ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する調査：2003 年度から 2008 年度前半までに我が国で承認された 41 の新医療機器については、審査にあたっていずれも何らかの臨床試験成績が必要とされていた。このうち 14 医療機器は、臨床試験実施の基準（GCP）への適合性及び我が国の医療環境への適合性を満たすと判断され、外国臨床試験データのみを評価対象として審査が行われていた。一方、我が国の医療環境への適合性を確認するために、外国臨床試験に

加えて国内での臨床試験データが必要とされた医療機器が 8 医療機器あった。また、外国臨床試験データが利用できなかった眼科領域の医療機器が 3 医療機器あり、これは GCP 上の治験責任者の定義の相違によるものと推察され、今後検討課題であると考えられた。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。

②医療機器 GCP の現状と海外の動向に関する研究：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。

③米国における医療機器開発環境に関する研究：医療機器関連産業および医療機器の臨床開発関連企業が集積している米国ミネ

アポリスの状況を調査した。米国ミネアポリスでは、ベンチャー、投資家、様々な技術を持った企業、臨床開発受託機関、さらに規制当局との交渉の代理人など、様々な職種が集積しており、必要な企業や専門家を効率良くマッチングする非営利組織がさらに製品化の効率を上げていた。中小企業の多い医療機器産業において、臨床開発の効率化を実現するためのひとつのモデルと考えられた。

④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。

⑤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。

⑥日米における治験中の治験機器の変更の取扱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。

⑦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。

⑧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。

⑨希少疾病用医療機器、ニース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（「ニース検討会」）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）、ニース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。

⑩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。

⑪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。

⑫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) 日本に関連法徳規制では、「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

①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する調査

(小林江梨子分担研究者による平成20年度の調査)

研究要旨

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。2003年度から2008年度前半までに我が国で承認された41の新医療機器については、審査にあたっていずれも何らかの臨床試験成績が必要とされていた。このうち14医療機器は、臨床試験実施の基準（GCP）への適合性及び我が国の医療環境への適合性を満たすと判断され、外国臨床試験データのみを評価対象として審査が行われていた。一方、我が国の医療環境への適合性を確認するために、外国臨床試験に加えて国内での臨床試験データが必要とされた医療機器が8医療機器あった。また、外国臨床試験データが利用できなかった眼科領域の医療機器が3医療機器あり、これはGCP上の治験責任者の定義の相違によるものと推察され、今後検討課題であると考えられた。

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。

A 研究目的

我が国の医療機器の承認審査で評価対象とされた臨床試験データを検証することにより、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、外国臨床試験データの利用可能性、国内臨床試験データの必要性について検討することを目的とする。

B 研究方法

2003年度（平成15年度）から2008年度（平成20年度（平成20年10月末日現在））までに我が国で承認された新医療機器

を対象として、承認審査で評価対象とされた臨床試験データを、審査報告書に基づいて調査した。また、対象医療機器が米国で承認されている場合に、米国の承認審査で評価対象とされた臨床試験データについて、米国FDA（Food Drug Administration, U.S.A.）の審査報告書に基づいて調査した。日米両国の情報をあわせて、個々の医療機器の承認審査で評価対象とされた臨床試験データを検証した。

これらの調査に基づいて、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

ータについて検討を行った。

(倫理面への配慮) 日米の公的機関の公開資料のみを対象としているので、倫理的な問題は無い。

C 研究結果

(1) 我が国の審査で評価対象とされた臨床試験～国内外臨床試験の利用について～

2003 年度から 2008 年度前半 (平成 20 年 10 月末日現在) に承認され審査報告書が公開されている新医療機器は 41 医療機器であった。

各医療機器について、我が国の審査で評価対象とされた臨床試験及び同医療機器について米国の審査で評価対象とされた臨床試験 (米国申請臨床試験) を資料 1 にまとめた。

米国の審査報告書が公開されている医療機器については、米国申請臨床試験は、我が国の審査で評価対象とされた外国臨床試験と相違はなかった。つまり、米国の審査では、我が国の審査でも利用された外国臨床試験のみで、それ以外の臨床試験を必要とすることなく、審査が行われていた。

一方、我が国の審査では、外国臨床試験のみで我が国の臨床試験成績を必要とすることなく審査が行われているもの、外国臨床試験に加えて我が国の臨床試験成績を必要としたものがあつたことから、その点に基づき調査した結果を資料 2 にまとめた。我が国の審査で評価対象とされた臨床試験について、A: 外国臨床試験のみを利用したもの、B: 外国臨床試験に加えて日本国内臨床試験を利用したもの、C: 外国臨床試験はあるが使用せず、日本国内臨床試験を利用したもの、D: 日本臨床試験のみを利用

したもの、E: その他に分類した。国内臨床試験データを提出することなく、外国臨床試験を利用して審査がなされた新医療機器 (分類 A) は、14 医療機器であつた。いずれも外国臨床試験結果の日本人及び日本の医療環境への外挿性について検討された上で、外国臨床試験データに基づいた日本における当該医療機器の有効性及び安全性の審査が行われていた。

外国臨床試験に加えて我が国の臨床試験を利用して審査がされた新医療機器 (分類 B) は、8 医療機器であつた。これらの医療機器の審査で、我が国の臨床試験が必要とされたのは、本邦の医療環境への適合性の確認のためであつた。この中には、薬剤溶出ステントのように、薬物が医療機器に添加されることにより、薬物動態が人種により異なる可能性がある医療機器も含まれていた。

外国臨床試験は存在すると考えられるが利用せず、我が国の臨床試験のみを主として評価対象として審査がされた新医療機器 (分類 C) は、3 医療機器であつた。いずれも眼科領域の医療機器であつた。

国内臨床試験のみを評価対象として我が国の審査がされた新医療機器 (分類 D) は 13 医療機器であり、これらはいずれも米国では未承認の医療機器であつた。

その他に分類された 3 医療機器は、外国臨床試験が生データの所在不明などの理由で利用できなかったものなどであつた。

(2) 我が国の審査で評価対象とされた臨床試験の内容

我が国の審査で評価対象とされた臨床試験の内容を、試験ごとに目的、デザイン、

対象患者、症例数、結果の観点から資料3にまとめた。

Phase IからPhase IIIまで明確なステップを踏む医薬品の臨床開発とは異なり、パイロット試験の後にピボタル試験を実施しているものが多かった。また比較対照をおかないオープン試験や、比較対照をおく場合でも自己対照や医療機器を使用しない標準治療（手術等）を対照とする比較試験など、多岐にわたっていた。

外国臨床試験のみを評価対象とした資料2のAの14医療機器については、11医療機器において比較試験が実施されており、3医療機器がオープン試験であった。

外国臨床試験と我が国の臨床試験をともに評価対象とした資料2のBの8医療機器のうち、ギブン画像システム及びアンギオシールを除く6医療機器についてはいずれも、外国臨床試験は比較試験で行われ、我が国の臨床試験はオープン試験で行われていた。

外国臨床試験を利用せず我が国の臨床試験のみを利用した資料2のCの3医療機器については、エキシマレーザー—角膜手術装置でオープン試験が行われており、2つのコンタクトレンズでは比較試験が行われていた。

我が国の臨床試験のみを評価対象とした資料2のDの13医療機器については、比較試験が行われていたのは3医療機器であり、それ以外の10医療機器についてはオープン試験が行われていた。

我が国の審査の評価対象とされた外国臨床試験では、対照をおいた比較試験のデザインが多くみられたが、我が国で実施された臨床試験では、オープン試験のデザイン

も多くみられた。

D 考察

(1) 我が国の審査で評価対象とされた臨床試験～国内外臨床試験の活用について～
医療機器に関する臨床試験成績の扱いは、「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」（平成20年8月4日付薬食機発第0804001号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）で示されており、性能・構造等が既存の医療機器と明らかに異なる医療機器、すなわち新医療機器に該当するものについては、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要であるとされている。

新医療機器であって、外国で実施された臨床試験成績がある場合の取扱いは、「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」（平成9年3月31日付薬発第479号厚生省薬務局長通知）で示されている。これによれば、

- ・臨床試験の方法、臨床評価の方法等が我が国の基準又はガイドラインを満たすものであるか、我が国の医療実態に適用し得るものであること
- ・試験を適切に実施し得る経験と能力を有する研究者により、公的機関または大学付属医療機関等信頼性ある医療機関において実施されたものであること
- ・適切な手順と方法（世界医師会が定めたヘルシンキ宣言の順守、我が国の医療用具の臨床試験の実施に関する基準又はこれと同等以上の外国の基準への適合）で実施されたものであること
- ・臨床試験データの基礎となった個別の症例記録・統計解析記録等の生データ等につ

いて必要に応じ調査し得るものであることのすべての要件に適合する場合は、審査資料として受け入れるとされている。ただし、生体に埋植して使用されるもので、生体適合性に影響を及ぼすような医療機器であって、我が国において未だ定着していない新しい治療法等に用いられる新構造医療機器については、国内の臨床試験を補完データとして求めるとされている。

本研究で調査対象とした 2005 年度から 2008 年度前半までに我が国で承認された新医療機器のうち、国内のみ承認の 13 医療機器を除いた 28 医療機器についてはなんらかの外国臨床試験成績が存在していた。これらのうち半数の 14 医療機器は、外国臨床試験のみに基づき我が国の審査が行われていた。いずれも、上述の要件をすべて満たしていると判断されたものであると考えられる。すなわち、我が国の医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP）と同等またはこれ以上の基準に適合して、信頼性ある医療機関において実施されており（生データへの調査が可能であることを含む）、かつ、我が国の医療環境に適用しうると判断されたものである。

一方で、外国臨床試験に加えて我が国の臨床試験が必要とされた 8 医療機器は、臨床試験の実施の基準への適合性の問題よりも、むしろ我が国の医療環境への適合可能性を評価するために我が国の臨床試験が必要とされたと考えられる。このような医療機器としては、薬剤溶出ステントのような人種差が否定できない薬物動態が影響する医療機器があった。また本調査の対象の中にはないが、医療環境の違いが考えられる場合としては、疾病発現率の相違、標準医

療技術の相違、在宅医療の相違、生活習慣の相違（椅子中心の欧米の生活スタイルと、畳で正座をするような我が国の生活スタイルの相違）などがあげられるであろう。

そのほか、外国臨床試験は存在すると考えられるが利用せず、我が国の臨床試験のみを主として評価対象として審査がなされた 3 医療機器は、いずれも眼科領域の医療機器であった。理由は明らかではないが、日米の GCP の治験責任医師の定義の相違によるものではないかと推察される。すなわち我が国の医療機器 GCP では、「治験責任医師」として定義されており、医師または歯科医師が治験責任医師であることが求められている。しかし米国の眼科領域の臨床試験では、州毎に認められた眼科専門の有資格者が治験責任者になることが可能となっている。このような相違が、外国臨床試験を我が国の審査で利用できない理由になっている可能性があるかもしれない。このような GCP 上の相違をどのように受け入れていくかは今後の検討課題であると考えられる。

（2）我が国の審査で評価対象とされた臨床試験の内容

医療機器は医薬品と異なり、その特性から対照群がおけないオープン試験も審査資料として多く活用されていた。また対照のおきかたとしても、医療機器を用いない別途の治療を行った群を対照群としておくほか、自己対照を対照群としておくなど、対照のおき方も多岐にわたっていた。

また今回の調査では、外国臨床試験では対照群をおいた比較試験がデザインされている臨床試験が多かったが、我が国で実施

された臨床試験ではオープン試験がデザインされている臨床試験も多くみられた。

医療機器に伴う医療技術の特性から、必ずしも比較対照がおけないという理由もあるかもしれないが、どのような場合に比較対照をおくことが必要であるのか、臨床評価のデザインについての検討も必要であると考えられる。

E 結論

2003年度から2008年度前半までに我が国で承認された新医療機器については、審査にあたっていずれも何らかの臨床試験成績が必要とされていた。このうち、14医療機器は、臨床試験実施の基準への適合性及び我が国の医療環境への適合性を満たすと判断されたと考えられ、我が国の臨床試験を実施することなく外国臨床試験のみを評価対象として我が国の審査が行われていた。一方、8医療機器は、外国臨床試験に加えて我が国の臨床試験が、我が国の審査で必要とされていた。理由としては、我が国の医療環境への適合性を評価する必要があると判断されたためと考えられた。そのほか、外国臨床試験が利用できなかった眼科領域の3医療機器があった。これらはGCP上の治験責任者の定義の相違によるものと推察され、今後検討課題であると考えられた。

ま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。

(参考資料)

1. 「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」(平成20年8月4日付薬食機発第0804001号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)

2. 「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」(平成9年3月31日付薬発第479号厚生省薬務局長通知)

3. 「新医療機器の承認審査に関する情報」(独)医薬品医療機器総合機構ウェブページ

<http://www.info.pmda.go.jp/nmddevices/nmd-index.html> 平成20年7月~12月アクセス)

4. 「Summary of Safety and Effectiveness」(U.S. Food and Drug Administration web page, Monthly PMA Listings

<http://www.fda.gov/cdrh/pmapage.html> Jul.-Dec. 2008 access)

5. “Listing of CDRH Substantially Equivalent (SE) 510(k) Summaries or 510(k) Statements, for Final Decisions Rendered.” (U.S. Food and Drug Administration web page, Listing of CDRH Substantially Equivalent (SE) 510(k) Summaries or 510(k) Statements, for Final Decisions Rendered.

<http://www.fda.gov/cdrh/510khome.html> Jul.-Dec. 2008 access)

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

No.	承認年	承認取得者名	販売名	一般的名称	類別	審査報告書	日本の臨床評価		米国			
							提出臨床試験*	○印の臨床試験成績の扱い	米国承認年	PMA/510 (K)	審査報告書	米国申請臨床試験**
1	2007	ギブン・イメージング(株)	ギブン画像診断システム	その他の医用内視鏡(カプセル型電子内視鏡システム)	器具器械25 医療用鏡	公開	◎国内1 ○海外1	<海外データ>国内臨床試験で認められたカプセル滞留に関する追加資料。	2001	510(K)	http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/K020341.pdf (オリジナル(2001.08)は公開されていない。改良版の報告書のみ。)	(米国資料公開なし)
2	2007	ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)	頸動脈用プリサイス	頸動脈用ステント	機械器具7 内臓機能代用器	公開	◎米国2 ○国内1	<国内データ>本邦での医療環境への適合性の確認。	2006	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/p030047.html	日本と同じ
3	2007	ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)	アンジオガード XP	中心循環系塞栓捕捉用カテーテル	機械器具 51 医療用嚙管及び体液誘導管	公開	2)と同じ。	2)と同じ。	2006	PMA	プリサイスと一緒に。	2)と同じ。
4	2007	(株)グッドマン	1. 血管内OCT イメージワイヤー	1. 血管内光断層撮影用カテーテル	1. 機械器具51 医療用嚙管及び体液誘導管	公開	◎国内1	-	未承認		米国製造であるが未上市。	(国内のみ)
5	2007		2. 血管内OCT イメージングシステム	2. OCT 画像診断装置	2. 機械器具12 理学診療用器具	公開	4)と同じ。	-	未承認		米国製造であるが未上市。	(国内のみ)
6	2007	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	ジェイス	その他の外科・整形外科用手術材料(自家培養表皮)	医療用品4 整形用品	公開	◎国内1	-	未承認		HUDとしての販売実績あり(HDEは未取得)。	(国内のみ)
7	2007	グンゼ(株)	シームデュラ、ネオシーム	その他の外科・整形外科用手術材料(人工硬膜)	医療用品4 整形用品	公開	◎国内1	-	未承認			(国内のみ)
8	2007	チバビジョン(株)	O ₂ オプティクス、他8 販売名	ソフトコンタクトレンズ	器具器械72 視力補正用レンズ	公開	◎国内1 ○米国1	<米国データ>評価資料としては未提出(理由不明)。	2001	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010019.html	日本と同じ
9	2007	ジャパングアテックス(株)	ゴアTAG胸部大動脈ステントグラフトシステム	大動脈ステントグラフト	機械器具7 内臓機能代用器	公開	◎米国2	-	2005	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf4/p040043.html	日本と同じ
10	2007	ドルニエメドテックジャパン(株)	ドルニエエイボスウルトラ	その他の治療用又は手術用機器(電磁誘導方式体外衝撃波治療装置)	器具器械12 理学診療用器具	公開	◎海外1	-	2002	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p000048.html	日本と同じ
11	2006	(株)イマトロンジャパン	ハートレーザー	炭酸ガスレーザー手術装置及びレーザーコアグレータ	器具器械31 医療用焼灼器	公開	◎米国1 ○国内1	<国内データ>デザイン及び信頼性の問題から評価資料から除外。	1998	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p950015.html	日本と同じ
12	2006	(株)メディコスヒラタ	クックゼニスAAAエンドバスキュラグラフト	その他の人工血管(エンドバスキュラグラフト)	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎米国1 ○国内1	<国内データ>十分な安全性情報が収集されていないことから評価資料から除外	2003	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/p020018.html	日本と同じ
13	2006	(株)メニコン	メニコンライフリー、他15販売名	ハードコンタクトレンズ	器具器械72 視力補正用レンズ	公開	◎国内1 ○米国1	<米国データ>評価資料としては未提出(理由不明)	2002	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p990018S002.html	日本と同じ
14	2006	(株)ニデック	エキシマレーザー角膜手術装置 EC-5000	その他のレーザー手術装置及びレーザーコアグレータ(眼科用エキシマレーザー手術装置)	器具器械31 医療用焼灼器	公開	◎国内2 (近視、遠視)	<米国データ>評価資料としては未提出(理由不明)	1998	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p970053.html	日本と同じ
15	2006	生化学工業(株)	ムコアップ	その他の内視鏡用非能動処理具	医療用品4 整形用品	公開	◎国内2 (胃、大腸)		未承認			(国内のみ)
16	2006	テルモ(株)	トリプレックス	合成繊維製人工血管	機械器具7 内臓機能代用器	公開	◎国内1		未承認			(国内のみ)
17	2006	(株)ディーパック	カリソルブ	他に分類されない歯科材料(手用切削補助液)	歯科材料9 歯科用研削材料	公開	◎スウェーデン2		2001	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p000005.html	日本と同じ

18	2006	ボストン・サイエンティフィック ジャパン(株)	TAXUS エクスプレス2ステント	冠動脈ステント	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎欧州・南米1、米国1、国内1、不明(パイロット試験) 1	2004	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p030025.html	日本と同じ	
19	2005	日本ガイダント(株)	1. コンタックCD、コンタックCD JL、コンタックCRTD、コンタックCD GDT	1.その他の除細動器及び関連機器	(1)-(2)器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎米国1	2002	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010012.html	日本と同じ	
20			2. イージートラックリード、イージートラック JL、イージートラック CS、イージートラック CS リード	2.その他の心臓ペースメーカ				2002	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010012.html	日本と同じ	
21	2005	日本メトロニック(株)	アテインOTWリード	植込み型心臓ペースメーカの導線	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎米国1	<米国データ>評価資料としては未提出(理由不明)	2002	PMA	公開されていない。(Attain・OTW 4193 Left Ventricular Pacing Lead、P010015/S003)	(米国資料公開なし)
22	2005	タイコヘルスケアジャパン(株)	Cool-tip RF システム	電気手術器	器具器械29 電気手術器	公開	◎国内1		1999	510(K)	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/k984552.pdf	510K
23	2004	アステラス製薬株式会社	ジェルパート	その他の外科・整形外科用手術材料(多孔性ゼラチン粒)	医療用品4 整形用品	公開	◎国内1		未承認			(国内のみ)
24	2004	三菱電機(株)	粒子線治療装置(炭素イオン/陽子タイプ)	その他の治療用粒子加速装置(粒子線治療装置)	器具器械83 医療用物質生成器	公開	◎国内1		未承認			(国内のみ)
25	2004	(株)ジェイ・エム・エス	JMS透析用コンソール GC-110N	透析用監視装置	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎国内1		未承認			(国内のみ)
26	2004	日本メトロニック(株)	シンクロメッドELポンプ	その他の医薬品注入器(植え込み型ポンプ)	器具器械74 医薬品注入器	公開	◎国内1		2002	PMA	公開されていない。(SynchroMED EL pump p860004/S053)	(米国資料公開なし)
27	2004	日本ガイダント(株)	MULTI-LINK ピクセルステント	ステント	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎米国1		2001	PMA	公開されていない。(Multi-Link CSS p970020/S030)	(米国資料公開なし)
28	2004	日本ライフライン(株)	ASD閉鎖セット	その他の生体内移植器具	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎米国1 ◎国内1	<国内データ>海外データの補完	2001	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p000039.html	日本と同じ
29	2003	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	Cypherステント	ステント	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎米国1、LA・欧州1 ◎米国1、日本1(薬物動態試験)	<薬物動態試験>シロリムスの薬物動態の確認	2003	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p020026.html	日本と同じ
30	2003	日本アルコン株式会社	パーフルオロン	その他の外科・整形外科用手術材料(眼科手術用材料)	医療用品4 整形用品	公開	◎米国1	(注)米国承認時のデータは、生データが所在不明(企業買収の過程で)との理由で、日本での申請データとして用いられていない	1996	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p950018.pdf	日本と異なる
31	2003	カールツァイス株式会社	ビズラスPDTシステム690S	半導体レーザー手術装置及びレーザーコアグレータ	器具器械31 医療用焼灼器	公開	◎国内1、海外2	◎のいずれも有効性・安全性の評価資料としている。	2000	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/P990048b.pdf	日本と同じ。
32	2003	ジョー・ド・ジャパン株式会社	ジョーステント グラフトマスター	その他の人工血管(ステンレス・スチール製及びePTFE製人工血管)	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎欧州アンケート調査 ◎文献報告	<文献報告>参考資料	2001	HUD	http://www.fda.gov/cdrh/pdf/h000001b.pdf	日本と同じ。
33	2003	日本ガイダント株式会社 インターメディクスジャパン株式会社	1. ベンタック プリズム 2DR プリズム 2DR JL	植込み型除細動器	器具器械12 理学診療用器具	公開	◎欧州2、米国・欧州1、欧州ほか1	-	1997	PMA	未公開	不明。

34			2. プリズム 2DR プリズム 2DR GDT				33と同じ。					
35	2003	タキロン株式会社	スーパーフィクソープ30	骨接合用品	医療用品4 整形用品	公開	◎国内1	—	未承認			(国内のみ)
36	2003	日本シャーウッド株式会社	アンギオシール	吸収性局所止血材	医療用品4 整形用品	公開	◎国内1 ○米国2、 欧州1	<米国データ、欧州データ>参考資料	1996	PMA	未公開	不明。
37	2003	日本メトロニック株式会社	1. メトロニック InSync8040	1. 植え込み型心臓 ペースメーカー	器具器械7 内臓機能代用器	公開	◎米国・カ ナダ1	—	2001	PMA (Special)	—	不明。
38			2. アテインリード	2. 植え込み型心臓ペースメーカーの導線			38と同じ。	—	—	—	—	—
39	2008	ディーブイエックス(株)	エキシマレーザ心内 リード抜去システム	ペースメーカー・除細 動器リード抜去キッ ト	機械器具7 内臓機 能代用器	公開	◎米国1	—	2002	PMA (180day)	前世代品ともに報告書は未公開。	不明。
40	2008	イーヴィースリー(株)	ONYX液体塞栓シス テムLD	その他のチューブ及 びカテーテルの周辺 関連器具(血管塞栓 セット)	器具器械 51 医療 用嚙管及び体液誘 導管	公開	◎米国1	—	2005	PMA	http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/p030004.html	日本と同じ。
41	2008	(株)JIMRO	アダカラム	吸着型血液浄化器	器具器械7 内臓機 能代用器	公開	◎国内1	—	未承認			

* ◎:主として評価資料とされたと考えられる臨床試験。
○:それ以外の臨床試験(パイロット等をのぞく)。

** 米国承認審査で評価対象とされた臨床試験
日本と同じ:日本での申請資料として使われた外国臨床
試験以外の臨床試験は米国では提出されていない。
(国内のみ):米国未承認

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

A 外国臨床試験のみを利用	B 外国臨床試験＋日本国内臨床試験を利用	C 外国臨床試験はあるが使用せず、日本国内臨床試験を	D 日本臨床試験のみを利用	E その他
<p>9. ゴアTAG胸部大動脈ステント</p> <p>10. ドルニエエイポスウルトラ</p> <p>11. ハートレーザ</p> <p>12. クックゼニスAAAエンドバスキュラーグラフト</p> <p>17. カリソルブ</p> <p>19. コンタックCD</p> <p>20. イージートラックリード</p> <p>27. MULTI-LINK ピクセルステント</p> <p>33. ベンタック プリズム 2DR</p> <p>34. プリズム 2DR プリズム 2DR GDT</p> <p>37. メトロニック</p> <p>38. アテインリード</p> <p>39. エキシマレーザ心内リード除去システム</p> <p>40. ONYX液体塞栓システムLD</p>	<p>1. ギブソン画像システム</p> <p>2. 頸動脈用プリサイズ</p> <p>3. アンジオガード</p> <p>18. TAXUSエクスプレス2ステント</p> <p>28. ASD閉鎖セット</p> <p>29. Cypherステント</p> <p>31. ビズラスPDTシステム690S</p> <p>36. アンギオシール</p>	<p>8. O2オプティクス</p> <p>13. メニコンライフリー</p> <p>14. エキシマレーザ一角膜手術装置</p>	<p>4. 血管内OCTイメージングワイヤー</p> <p>5. 血管内OCTイメージングシステム</p> <p>6. ジェイス</p> <p>7. シームデュラ</p> <p>15. ムコアップ</p> <p>16. トリプレックス</p> <p>22. Cool-tipシステム</p> <p>23. ジェルパート</p> <p>24. 粒子線治療装置(炭素イオン/陽子タイプ)</p> <p>25. JMS透析用コンソールGC-110N</p> <p>26. シンクロメッドELポンプ</p> <p>35. スーパーファイブソープ3</p> <p>41. アダカラム</p>	<p>21. アテインOTWリード</p> <p>30. パーフルオロン</p> <p>32. ジョーステント グラフトマスタ</p>

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

<1>

販売名： ギブン画像診断システム

一般名： その他の医用内視鏡（カプセル型電子内視鏡システム）

承認取得者： ギブン・イメージング(株)

1. 提出された臨床試験データの概要（試験数、実施国、総症例数）

2 試験（オーストラリア・ドイツ・フランス1、日本1）、

計 188 例（本品使用 188 例）

2. 主な臨床試験の概要

（1）国内での試験

○目的

本品を用いた検査法と対照である小腸X線造影法の診断性能を比較すること。

○デザイン（比較試験／オープン試験、対照群、無作為化・盲検化の有無、エンドポイント、試験（フォローアップ）期間）

・非盲検比較試験

・自己対照（小腸X線造影法）

・本品使用検査法による検査の「所見あり」の割合と、小腸X線造影検査による「所見あり」の割合を比較すること。

・試験期間：－

○対象患者、症例数

・小腸粘膜病変を有する患者 65 例（CD 患者 56 例、その他 9 例）

○結果

・有効性は、本品を用いた検査法による検査の「所見あり」の割合 86.2%（56/65）で、小腸X線造影検査による「所見あり」の割合 63.1%（41/65）より有意に高い。

・有害事象発現率は 10.8%(7/65)であり、うちカプセル滞留 5 例（7.7%、いずれも CD 患者）。CD 患者でのカプセル滞留は 8.9%（5/56）。

（2）外国での試験（オーストラリア・ドイツ・フランス）