

<p>b) ISO14155-2 に従う用具及びその部品の一般記述 14155-2 4.4 試験を行う医療機器の特定及び詳細</p> <p>a) 完全に特定し、かつ追跡可能にするために、もしあるならば、用具の製造業者、ソフトウェアのバージョン及び付属品を含むその用具の型式又は型番、CIP を文書化する際にこの情報を知り得なかつた場合、調査中又は調査後、どのように追跡されなければならないかを明記しなければならない</p> <p>b) 用具を使用する予定の提案された調査及び調査集団で使用する臨床表示並びに反対表示を含む製造業者が明言するとおりの用具の意図された使用方法</p> <p>c) 組織又は体液に接触する全ての材料を含む用具の詳細。それには、全ての医薬品、人体及び又は動物の組織若しくはそれらの派生物、又は他の生物活性材料の性質の詳細が含まれる</p> <p>d) 必要な保管及び取扱い要求事項、使用及びあらゆる意図した再利用に関する処置(例、殺菌)、安全性及び性能の使用前チェック、並びに使用後に行うべき全ての予防処置、例えば、廃棄を含む用具の設置及び仕線に関する指示</p> <p>e) 試験中に用具を使用するために必要な訓練及び経験の要約</p> <p>f) 用具の使用に係る必要な内科的又は外科的処置の詳細</p> <p>作用原理、特性等 ISO14155 Part1 C) 参考</p> <p>c) 用具の作用機構の記述及びそれ裏付ける科学文献、これには、適切ならば製造業者の取り扱い説明及び提供説明書を含む</p> <p>臨床上の性能 ISO14155 Part1 d) 参考</p> <p>d) 意図した臨床性能の記述</p> <p>原材料及び組成、又は成分等 ISO14155 Part1 e) 参考</p> <p>e) 用具に使用される材料の記述</p> <p>規格及び試験方法 ISO14155 Part1 h) 参考</p> <p>h) 全面的又は部分的に準拠した国際規格があればそのリスト</p>	<p>b) 関連する場合、被験機器の法規制上のクラス分類に関する記述</p> <p>d) 関連する製造工程及びバリデーションプロセスの概要</p> <p>f) 被験機器の設置及び使用に関する製造業者の説明、関連する場合、保管及び取扱いに関する要求事項、使用準備及び意図した再使用準備の手順(例えば滅菌)、使用前の安全性又は性能確認、並びに使用後の取扱いに関する注意(例えば廃棄)を含む</p> <p>e) 裏付けとなる科学文献を伴う被験機器の作用機序に関する記述</p> <p>g) 意図する臨床的性能に関する記述</p> <p>c) 原材料情報を含む被験機器及び部品に関する一般的記述</p>	<p>別添 1 に該当記載なし</p> <p>別添 1 に該当記載なし</p> <p>ISO に 14155-2 4.4a) に該当記載なし</p> <p>附属書 B.6a) に該当</p>
<p>リスク分析の結果及び治験責任医師に対するガイダンス</p> <p>リスク分析の結果 ISO14155 Part1 i) 参考</p> <p>i) リスク分析の結果</p> <p>予測される不具合等</p> <p>治験責任医師に対するガイダンス</p> <p>非臨床試験の要約 ISO14155 Part1 j) 参考</p> <p>j) 試験管内及び又は生体外及び又は生体内データで用具に関するものの要約及び評価。これには、生物学的試験、非臨床的な検査試験及び動物実験のような臨床前のデータを含む</p>	<p>B.5 リスクマネジメント</p> <p>a) 残留リスクの特定を含むリスク分析の概要</p> <p>b) リスクアセスメントの結果</p> <p>c) 被験機器に関する予測されるリスク、禁忌、警告等</p> <p>B.3 前臨床試験</p> <p>実施した被験機器の前臨床試験の概要(ヒト被験者に被験機器を使用することを正当化する妥当性これらの試験結果の評価を含む)。</p>	

<p>臨床試験成績の要約 ISO14155 Part1 g)参考 g)当該用具及び他の類似用具に関する以前の臨床試験の要約 国内外の先行する臨床試験成績 国内外の使用状況等 その他(類似の医療機器の臨床試験成績等)</p>	<p>概要には次の結果を含むか、又は適用可能なら参照すること。 a) 設計計算 b) in vitro 試験 c) 機械的及び電氣的試験 d) 信頼性試験 e) 機器の機能に関するソフトウェアのバリデーション f) 全ての性能試験 g) ex vivo 試験 h) 生物学的安全性評価 注記 医療機器の生物学的評価に関するガイダンス、ISO 10993-1[2]に示されている。</p>	
	<p>B.4 既存の臨床データ a) 被験機器及び類似機器に関連する過去の臨床使用経験の概要(被験機器のその他の適応に関連した特徴に関する特長を含む) b) 機器関連有害事象の分析、及び改良又は回収の履歴</p>	
	<p>B.6 規制及びその他の参考文献・資料 a) 全体又はその一部を適用した国際規格一覧 b) 国内の法規制の遵守に関する記述 c) 該当する場合、参考文献・資料一覧</p>	<p>別添1 被験機器の構造・原理に関する規格及び試験方法に該当</p>

表 3. 治験総括報告書の構成と内容比較

医療機器の臨床試験の実施の基準の運用について(別添 2) 治験総括報告書の構成	ISO/FDIS 14155:2010f 附属書 D(参考規格) 治験総括報告書(CIR)	備考欄
<p>1. 表紙</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験の標題 ・ 対象とした使用目的、効能又は効果 ・ 標題から明らかでない場合は、デザイン、比較、期間、使用方法及び患者母集団についての簡潔な記述 ・ 治験依頼者名 ・ 治験計画書の識別コード(又は番号) ・ 治験開始日 ・ 早期中止した治験であればその日付 ・ 治験終了日 ・ 治験調整医師または治験依頼者の医学等治験専門家の氏名と所属及び治験依頼者の担当者の連絡先 ・ 治験依頼者側の署名者氏名 	<p>D.1 一般的事項</p> <p>本附属書は、治験のデザイン、実施、統計解析、及び結果を記述するための治験総括報告書の内容を規定する。 本報告書の様式は、必要なら、中間、進捗、年間、又は最終報告に使用できる。</p> <p>D.2 表紙</p> <p>表紙ページには、以下の情報を含むことが望ましい。</p> <ol style="list-style-type: none"> 治験の表題 完全な識別に必要な、名称やモデル名などを含む被験機器の識別 表題から明らかでない場合は、デザイン、比較、期間、使用方法、及び被験者集団に関する単一文書 治験依頼者又は治験依頼者の代理人の氏名と連絡先 CIP の識別番号 	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 必須文書の保管も含め、医療機器の臨床試験の実施に関する基準(GCP)に従って治験が実施されたことを示す陳述 ・ 報告書の日付 <p>2. 要約</p> <p>表題 序文 目的 被験者</p>	<ol style="list-style-type: none"> 報告書の作成者 治験が本国際規格又は他の全て適用すべき指針及び規制を遵守して実施されたことを示す記述 報告書の作成日 <p>D.4 要約</p> <p>要約は以下の項目を含むことが望ましい。</p> <ol style="list-style-type: none"> 治験の票題 前書き 治験の目的 治験に参加した被験者一覧 	<p>附属書 D 表紙に治験開始日、中止日、治験終了日の記載なし</p>

<p>試験方法 試験結果 結論 試験開始日及び終了日、あるいは中止があった場合は中止日を記載する。(表紙に記載のある事項は省略できる)。</p>	<p>e) 使用した治療の方法 f) 治療の結果 g) 結論 h) 治療の開始日 i) 試験の終了日、又は早期終了の場合の中止日</p>	
<p>3. 目次</p>	<p>D.3 目次 目次は以下の情報を含むことが望ましい。 a) 各章のページ番号又は存在場所(表、図、及びグラフを含む) b) 付録表一覧とそれらの存在場所</p>	
<p>4. 序文 ① 当該医療機器の開発と臨床試験の関連性 ② 治療計画書作成において準拠したガイドライン又は審査当局との治療相談において交わされた合意事項</p>	<p>D.5 前書き 前書きは、被験機器の開発との関連で治療実施がどんな位置づけになるのか、治療の重要な特徴(例、目的と反説、適用患者集団、治療、及びフォローアップ期間)が何かについて、端的な説明を含むことが望ましい。 CIPの作成、又は当該治療に関する治療依頼者と規制当局間の全てのその他の合意/協議に適用された全ての指針が特定され記載されることが望ましい。</p>	<p>附属書 D 治療の重要な特徴が何かについて、端的な説明を含むことが望ましいとされている</p>
<p>5. 材料及び方法 5.1 医療機器に関する記述 ① 当該医療機器及び保存条件、使用方法、使用期限等の概要説明 ② 治療実施中に当該医療機器に加えられた全ての材料又は構成部品等の変更</p>	<p>D.6 治療機器と使用方法 D.6.1 被験機器の概要 被験機器の概要には、以下の点を含むことが望ましい。 a) 被験機器の概要 b) 被験機器の使用目的 c) 該当する場合には、以前の使用目的又は適応症 d) 治療期間中の被験機器又は IB の変更で、以下の変更を含む。 1) 原材料 2) ソフトウェア 3) 部品 4) 有効期間 5) 貯蔵方法 6) 使用方法 7) その他の変更</p> <p>D.6.2 治療実施計画(CIP)</p>	<p>附属書 D 記載事項が詳細</p>
<p>5.2 治療実施計画書の要約</p>		

<p>①当該試験の目的</p> <p>②当該試験デザイン ・試験の種類 ・試験のエンドポイント</p> <p>③倫理的配慮</p> <p>④データの品質保証</p> <p>⑤当該試験における被験者集団 ・組み入れ/除外基準 ・症例数(又は患者罹患数)</p> <p>⑥試験内容及び割り付け</p> <p>⑦検査・観察項目</p> <p>⑧併用薬剤・療法</p> <p>⑨フォローアップ期間</p> <p>⑩統計解析 ・試験の仮設及び可否判定基準 ・症例数の設定根拠 ・統計解析方法</p>	<p>CIPの要約には、その後の修正及びその理由とともに提示されることが望ましい。要約には、以下の項目の簡単な説明を含むことが望ましい。</p> <p>a) 試験の目的</p> <p>b) 次の項目を含む試験のデザイン</p> <p>1) 試験の種類</p> <p>2) 試験のエンドポイント</p> <p>) 倫理的配慮</p> <p>d) データの品質保証</p> <p>e) 次を含む試験の被験者集団</p> <p>1) 選択/除外基準</p> <p>2) 標本サイズ (訳者注:症例数)</p> <p>f) 治療及び治療区分のスケジュール</p> <p>g) 併用薬剤・併用療法</p> <p>h) フォローアップの期間</p> <p>i) 次を含む統計解析</p> <p>1) 仮説又は可否判定の基準</p> <p>2) 標本サイズの計算 (訳者注:症例数の設定根拠)</p> <p>3) 統計解析方法</p>	<p>附属書 D 試験内容の内容及び割り付けの記載なし</p>
<p>6.結果</p>		
<p>①試験開始日</p> <p>②試験終了日もしくは中断日</p> <p>③被験者及び試験機器の取扱い</p> <p>④被験者の内訳</p> <p>⑤試験実施計画書の遵守</p>	<p>D.7 結果</p> <p>結果報告書には以下の項目を含むことが望ましい。</p> <p>a) 試験開始日</p> <p>b) 試験の終了日・中止日</p> <p>c) 被験者と試験機器の廃棄の試験経緯</p> <p>d) 被験者の背景情報</p> <p>e)CIP 遵守</p>	

<p>⑥結果の分析 下記事項を含める。 ・欠測データの解析上の取扱い(フォロアアップ不能症例または脱落例)</p> <p>・治療実施計画書に設定された性能又は有効性の解析結果 ・必要とされる小集団における層別解析(男女別、人種別/文化圏別など)</p> <p>・安全性のまとめ:全ての有害事象、全ての不具合等(当該用具に関連するか否かによらない)、その重症度、必要となった治療、転帰及び当該機器との因果関係に関する担当医師の判定</p>	<p>⑦次を含む解析 ⑧次のような被験者において、解析期間中にどのように欠損値又は逸脱の取扱いを決めたかに関するすべての被験者の説明責任 i) スクリーニング検査が実施されなかった ii) フォロアアップを行わなかった iii) 治療からの撤回又は早期終了、及びそれらの理由 ⑨CIPで規定されている性能解析</p> <p>⑩特別な集団(例、性別、人種・文化・民族サブグループ)のために必要なサブグループ解析</p> <p>⑪重症度、必要な治療、消失、及び治療機器又は処置との因果関係についての治療実施責任者の判断を含むすべての有害事象及び機器関連有害事象の要約 ⑫機器関連重篤有害事象を導く可能性のあるすべての機器不具合の集積表及びもしあれば試験期間中に実施された是正措置</p>	
7. 考察及び結論		
<p>①性能及び安全性に関する試験結果 ②リスク及び利益との関連性に関する簡素な要約 ③試験結果の臨床的意義と重要性についての他のデータとの比較検討 ④個々の被験者やリスク集団に対する特定の利益や注意事項 ⑤将来的な試験実施の可能性</p>	<p>結論は以下の項目を含むことが望ましい。 a) 安全性又は性能の結果及びその他のエンドポイント b) リスクと便益性の評価 c) 臨床の関連の考察と他の既存データを考慮した結果の重要性 d) 危険な状態にあると考えられた個々の被験者又はグループのために必要とされる特定の便益性又は特別な予防措置 e) 将来の試験実施に向けて予想されること ⑥試験の限界</p>	<p>別添2 ⑦に該当する内容なし</p>
8. 略語等の定義		
<p>専門的な又は独特な用語の略語と定義のリストは提供されるべきである。</p>		
9. 倫理(委員会)		
<p>①治療計画書及び全ての変更に対して治療審査委員会にて審査されたことの確認 ②審査を依頼した全ての治療審査委員会に関するリスト(添付資料として)</p>	<p>倫理報告書には以下の項目を含むことが望ましい。 a) CIPとその修正がECによってレビューされたという確認(必要に応じて) b) 審議されたすべてのECのリスト(D.13参照)</p>	
10. 治療担当医師及び治療管理組織		
<p>①治療管理組織 ②所属を含めた治療責任医師等のリスト(添付資料として)</p>	<p>管理体制の概要は以下の項目を含むことが望ましい。 a) 治療組織の簡単な説明 b) 所属を含む治療担当医師のリスト(D.13参照)</p>	

<p>11. 署名欄</p>	<p>c) 治験に関与した第三者（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） 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>12. 報告書の添付資料</p> <p>①変更を含む治験実施計画書 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 ③その他の治験参加者(中核検査施設、CRO、専門家など) ④モニタのリスト ⑤治験審査委員会のリスト 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) ⑦治験計画書からの全ての逸脱 ⑧全ての有害事象 全ての不具合等 ⑨監査の結果 ⑩脱落及び中止 ⑪その他</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 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 d) 治験に関与した第三者（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 e) モニターのリスト ⑧ EC のリスト 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 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 2) すべての有害事象、機器関連有害事象、及び機器不具合 h) 監査証明書（必要に応じて） 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>

⑫医療機器治験中の不具合（有害事象）報告制度の合理化

（医療機器産業研究会との合同検討による3年間の研究成果）

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ため、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。

⑬医機連 GCP 委員会 厚科研 (GCP) 支援 WG (順不同/敬称略)

安田典子 (東レ・メディカル (株))、谷岡寛子 (日本メディカルマテリアル(株))、児玉順子 (エイエムオー・ジャパン (株))、比嘉佳奈子 (同左)、轟木ゆみ (同左)、長谷川友紀 (エマーゴ・ジャパン (株))、森田容子 (オリンパステルモバイオマテリアル (株))、中村きくえ ((株) シード)、上平隆之 (コヴィディエンジャパン (株))、佐藤直仁 (ジョンソン・エンド・ジョンソン (株))、砂田三郎 (テルモ (株))、新井茂鉄 ((株) メディコン)、鐘ヶ江あすか (同左)、赤堀 眞 (メドトロニックソファモアダネック(株))、平田一郎 (同左)、福澤 泉 (バイオメット・ジャパン (株))、松田和夫 (ジンマー (株))、森脇かをる ((株) JIMRO)、高野良仁 (日本ライフライン (株))、瀧川道夫 (クラレメディカル (株))、長谷川明郎 (日本医療機器産業連合会)

