

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

日本における臨床試験に係る制度の検討のための研究
ー医療機器・体外診断用医薬品の臨床試験に係る各国の考え方ー

研究分担者 池田 浩治 東北大学病院臨床研究推進センター

研究要旨：

臨床試験に関する我が国の規制の課題抽出を行うため、米国、EU、英国の医療機器に関する臨床試験の規制を比較した。本研究では、体外診断用医薬品の総論と医療機器に関する臨床試験の規制に関する各論について、各国の考え方を整理し考察した。

A. 研究目的

本研究は、臨床試験に関する我が国の規制の課題の抽出及び臨床研究中核病院が有すべき要件を検討するものである。前者は、今後の臨床試験に係る各法令の改正の方向性について国際整合性の視点から示唆を行うものであり、各規制の改正時に反映されることにより、合理的な臨床試験の実施手順の実装及びヒューマンリソースの削減が達成されることにより円滑な臨床試験の実施体制につながることを期待される。後者は、現在、厚生科学審議会臨床研究部会で審議されている臨床研究中核病院の承認要件の見直しの議論に資するための提案を行うものであり、承認要件の見直しに反映されることにより、従前の承認要件を充足するための臨床試験を実施立案するのみではなく、真に実施すべき「質の高い」臨床試験に注力し、国内における国際水準の臨床試験の中心的役割の一翼を担う拠点にシフトチェンジすることが期待される。さらに、日本起点の国際共同試験の実施の能力を有し、国内の大規模多施設共同試験をリードしつつ海外からの国際共同試験にも対応できるような国際共同治験に関する中核的な役割を担う拠点の新設につながることも期待される。

いずれも研究が実施される現場の視点を中心として、本来必要とされるべき規制及び承認要件について、国際競争力を考慮して提案を行うことにより、我が国が世界トップレベルの創薬及び研究開発の地となることを期待できる。上記課題の内、本分担研究者は、我が国の医療機器や体外診断用医薬品の臨床試験の規制を米国、EU、英国における規制との比較により、規制における課題の抽出を担当し、今後の方向性について示唆するものである。

B. 研究方法

現在の臨床試験の規制に関して、欧米における臨床試験の規制に関する網羅的な調査及び整理を行い、日本の規制との比較検討を行った。対象地域としては、米国、英国、欧州（EU）の3地域とした。

（倫理面への配慮）

人を対象とする臨床研究、動物を用いた基礎研究には該当しない。

C. 研究結果

現在の臨床試験の規制に関して、欧米における臨床試験の規制に関する網羅的な調査及び整理を行い、日本の規制との比較検討を行った。対象地域は、米国、英国、欧州（EU）の3地域とし、医薬品ならびに医用機器について整理した。各国の法規制については資料1-2-1～資料1-2-8にまとめており、その比較対照表を資料1-1-1（医薬品）および資料1-1-2（医療機器）としてとりまとめた。

なお、医療機器の臨床試験の規制に関する総論は別の分担研究者（谷城博幸）報告書にまとめることから、本報告書では体外診断用医薬品の総論と医療機器に関する臨床試験の規制に関する各論について取りまとめる。

1. 体外診断用医薬品に関する臨床試験の規制

我が国では、体外診断用医薬品は「専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の体に直接使用されることのないもの」と定義されている。人に与える影響によりクラスIからIIIに分類され、それぞれのリスクに応じた審査方法が取られていることから、医療機器と同様の取り扱いになっている。一方、海外（US、EU、英国）では規制自体が医療機器として扱われており、不具合報告等も医療機器と同様に扱っている。

体外診断用医薬品で実施される（薬事承認申請を目的とした）臨床試験は、残余検体、バイオバンク、前向きに収集した検体を用いた臨床性能試験として実施されることから、日本ではGCP適用外となっている。欧米では医療機器として取り扱われていることから、診断機器等で実施する臨床性能試験と同様な考え方で行われている。このように、国内ではGCP省令の対象外となっているため、海外と不整合が起きている。

2. 医療機器に関する臨床試験の規制に関する各論

1) 臨床試験の実施の承認

我が国では治験は医療機器GCP省令に基づく治験計画届の届出が原則として必要であり、臨床研究法の特定臨床研究に該当する場合は実施計画を厚生労働大臣に提出する必要がある。一方、それ以外の臨床研究は倫理審査委員会等の審査・承認を受ける必要はあるが、国や規制当局への申請や届け出のプロセスは不要である。なお、治験計画届の提出を必要としない医療機器については、令和2年8月31日付 薬生機審発0831第8号「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取り扱い等について」に記されていることに留意する必要がある。

米国ではリスクに応じて対応が異なっている。Significant Risk（SR）についてはIDE承認が必須であるが、Non-Significant Risk（NSR）に該当する医療機器では、FDAへのIDE申請は求められておらず、略式IDE（Abbreviated IDE）に従いIRB承認で実施可能である。

EUにおいてMDRに基づく臨床試験を実施する場合、加盟国の規制当局の承認が必要である。この手続きは未承認の医療機器だけでなく、CEマーク取得済みの医療機器に対しても必要である。MDRでは、臨床試験が被験者の権利・安全を守りつつ、医療機器の性能や有効性・安全性評価が適切に行えるか見ており、EU共通の枠組みとして提示されている一方で、国内法上の義務や違反時の対応などは国内制度として整備する必要があるため、加盟国承認という二段階での対応が求められている。

英国では、グレートブリテン（イングランド、スコットランド、ウェールズ、以下GB）と北アイルランド（以下NI）で対応が異なっている。NIではEUのMDRが適用されるため、ここではGBの取り扱いについて述べる。

GBにおいて臨床試験を実施する際には、試験開始60日前までにMHRAに申請が必要となっており、MHRAの審査の結果が60日以内に通知される形をとっている。

2) ISO14155 への適合

日本、米国、GBでは自国の基準に基づいて臨床試験を実施することが求められており、ISO14155は参照規格として扱われている。一方、EU（NI含む）では、MDRが法的枠組みとして適用されるが、ISO14155が実務上の基準として不可欠な参照規格として取り扱われているため、注意が必要である。

3) 倫理審査委員会

日本においては、準拠する法令ごとに審査委員会の名称、要件、審査資料が異なることが特徴である。米国では倫理審査はIRB

(Institutional Review Board)、EUでは倫理審査委員会 (EC: Ethics Committee)、GBではREC (Research Ethics Committee) が審査にあたるが、法令ごとに分かれていることはない。

米国においてIRBはFDAが規制する臨床試験において被験者保護を担う独立した倫理審査委員会であり、21CFR Part56でIRBの構成、責務、審査手続き、継続審査等を定めている。さらに、研究への連邦政府資金が関与する場合には、Common Rule (45 CFR Part46) が適用されることもあり、二重のコンプライアンスが求められることとなる。

EUにおいて医療機器の臨床試験を開始するにあたり、加盟国の規制当局による承認とECによる倫理審査が必須であるとMDRに規定されている。ECは米国のIRBと同様の役割を持つが、EUでは国ごとに法規制が異なるため、ECは各国の法規制に基づいて運営される独立機関によって行われている。

4) 利益相反に関する法規制

日本では医療機器GCPでは利益相反について明確に規定されていないが、治験審査委員会が必要と認める場合に利益相反に関する資料が求められている。一方、臨床研究法では、策定された背景から利益相反管理の方法や基準が厳密に規定されており、CRBに提出する資料に含まれている。倫理指針下で実施する研究においても利益相反管理が規定されており、医学研究の適正な実施に資する指針となっている。

米国では医療機器の臨床試験に関与する研究実施者の利益相反は、21 CFR Part 54において厳格に管理されており、臨床試験の結果に研究者の経済的利益が影響を与える可能性を排除し、臨床データの透明性と信頼性の確保に貢献している。

EUでは、米国同様に医療機器の臨床試験の関係者の利益相反管理は重要視されている。特に審査・評価・助言を行う主体には、独立性や透明性の観点から明文化がされている。一方で実施側（研究者）の利益相反管理においては、MDRでは「透明性の確保」が求められ、「実効的な管理」については、倫理審査委員会と国内制度に委ねられている形が取られている。

5) 同意説明、同意取得、多言語化に関する法規制

医療機器GCP省令では、同意説明文書に記載すべき事項が18項目あり、原則として本人から同意を取得する規定等が定められており、臨床研究法も同様である。一方で、資金源に関する情報や利益相反を被験者に説明する規定については、医療機器GCP省令では規定されていないが、臨床研究法では規定されている。同意説明文書の多言語化については、医療機器GCP省令、臨床研究法、倫理指針ともに規定されていない。

米国では連邦規則21 CFR Part 50により、臨

床試験を実施する際の同意説明・同意取得が法的に義務付けられている。また、被験者が研究に参加する際に十分に理解できる情報を提供することを義務づけており、同意説明文書や関連資料は、被験者が理解できる言語で提供されなければならないと規定されている。同意説明文書は IRB でも審査され、IRB の承認がなければ試験を開始できない。

EU では MDR Article 63 においてインフォームド・コンセントの要件を規定している。同意説明文書等については、EC で審査する形式をとっている。また、医療機器の臨床試験に用いる文書・情報の言語は EU 共通の単一言語ではなく、試験を行う国、期間が定める要件に従うとされているため、当該国で理解できる言語で提示することが実務上不可欠といえる。

6) 被験者の補償に関する法規制

日本では、医療機器 GCP 省令、臨床研究法共に被験者に補償を提供するよう規定がされている。

米国において、医療機器の臨床試験で研究関連傷害（research-related injury）が発生した場合の補償に関する取り扱いは、補償制度の内容そのものを連邦法が定めているわけではないが、21 CFR Part 50 に基づくインフォームド・コンセントの要件の中で規定されている。

EU では MDR の Article 69 において、各加盟国に対して、臨床試験への参加によって被験者が被った損害を補償するための制度が、保険・保証または目的に照らして同等の取決めとして整備されていることを確保するよう求めている。

GB では被験者の補償に関する要件は単一法令で定められているものではないが、MHRA の届出と倫理審査の中で、実務上組み込まれている。

7) 規制当局への安全性情報報告に関する法規制

日本では、治験の場合は薬機法第 80 条の 2 第 6 項、施行規則 274 条の 2 に基づき、医療機器の使用に関連する死亡、重篤な紹介、不具合等を規制当局に報告する義務がある。未承認医療機器を用いた臨床研究法下で実施している試験においては、臨床研究法 第 14 条、施行規則 第 56 条に基づく報告が規定されている。

米国の医療機器における安全性情報の規制当局への報告は、臨床試験実施中の UADE 等の迅速報告・継続審査と、市販後の死亡・重篤傷害・重大不具合の期限内報告という二層の枠組みで構成されている。報告主体・期限・様式が明確に定義されており、IRB・FDA・スポンサーの三者連携で迅速かつ網羅的な安全性管理が図られている。

EU の臨床試験における安全性情報の報告は、MDR Chapter VI によって法的義務として位置づけられ、MDCG 2020-10/1 によって定義・対象・経路・暫定運用が具体化されるという二層構造で運用されている。

GB の医療機器の臨床試験では、安全性情報（有害事象やデバイス不具合など）の報告は、参加者の保護と試験の倫理性を担保する上で不可欠な要素とされており、法令による枠組みと MHRA ガイダンスによる具体的な運用基準が組み合わさった多層構造で運用されている。

8) 被験者の情報保護（個人情報保護）に関する法規制

医療機器 GCP 省令では、被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、被験者のプライバシー及び秘密の保全に配慮して保護することが規定され、第 2 条では、被験者の秘密を保護するため、各被験者に割り付ける識別記号

（被験者識別コード）の活用が定められているとともに、第 67 条 治験責任医師の責務（症例

報告書等)において、報告書データでは被験者識別コードを用いることを保証すると明記されている。臨床研究法では、第11条にて研究対象者の秘密を漏洩してはならないことが規定されている。倫理指針では、第9章において、個人情報の取り扱いに關しての基本規定が示されている。

米国ではICを取り扱う21 CFR Part 50、IRBを所管する21 CFR Part 56、個人識別可能な健康情報を扱うHIPAA Privacy Rule (45 CFR Part 164 Subpart E)において、個人情報保護が規定されている。

EUでは、個人データ保護に關するGDPR (General Data Protection Regulation)が土台となり、その上にMDRの臨床試験枠組みとISO14155が運用面の要件を取り扱うという構造となっている。

英国ではEU離脱後も個人データ保護に關する法令 (General Data Protection Regulation)の原則がUK GDPRとして国内法化されており、その運用詳細はData Protection Act 2018によって補完されている。

9) 臨床試験登録に關する法規制

日本では、薬機法施行規則 第272条の2第1項「治験を実施する場合には世界保健機関が公表を求める事項その他治験実施の透明性の確保及び国民の治験への参加の選択に資する事項をあらかじめ公表しなければならない」と示されたことを受けて、薬生薬審発0831第9号「治験の実施状況等の登録について」にて治験の実施に際しjRCTへの登録が規定されている。

米国では、Clinical Trials.govによる登録・結果公表が法令 (FDAAA 801/42 CFR Part 11)で義務化されており、適用臨床試験

(Applicable Clinical Trial, ACT)に該当する医療機器試験は、被験者登録から21日以内の登

録と、主要評価項目に關するデータ収集完了から12か月以内の結果提出が求めている。

EUでは、EUDAMEDという医療機器に特化したデータベースがあり、登録・公開されている。EUDAMEDは欧州委員会が運用する公式データベースで、透明性を高めるために臨床試験/性能試験 (Clinical Investigation / Performance Study, CI/PS) 情報を含めて公開する仕組みが組み込まれている。

英国における医療機器の臨床試験では、試験内容および結果の透明性を確保することが、参加者保護と社会的信頼の維持に不可欠な要素として位置づけられている。一方で、EUにおけるEUDAMEDのような中央データベースや、日本のjRCTに相当する英国専用レジストリが整備されているわけではない。

10) データの電子化に關する法規制

日本では、平成17年4月1日付 薬食発第0401022号「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」において、申請等に關する資料における電磁的記録による申請資料の信頼性を確保するための規定がなされている。

米国では、医療機器の臨床試験におけるデータの電子化は、電子記録および電子署名の取り扱いを定めた21 CFR Part 11で規制されており、規制当局が審査に使える資料の要件を定めている。

EUでは、電子記録の信頼性はISO 14155によって具体化され、システムのバリデーション (適格性確認)、アクセス権管理、監査証跡、原資料の所在と転記ルール、ALCOA++に基づくデータ完全性をCIP/SOPに手順化することが求められている。

英国では直接関係する英国の代表的な公式文書として、MHRAのElectronic Health Records (EHR) ガイダンスが運用されている。

D. 考察

この報告書では医療機器の臨床試験の規制に関する細目について、日本、米国、EU、英国の比較を行った。日本では、臨床試験の活用目的に合わせて、薬機法に基づく医療機器 GCP 省令、臨床研究法、倫理指針を使い分ける形が取られている。目的に合わせて求められる精度や内容が異なる場合には、使い分ける形も有用かもしれないが、被験者の保護や安全性の確保などにおいては、臨床試験の目的よりも製品のリスクの重みづけが大きいかもしいたため、細目によっては使い分ける形がかえって複雑さを招いているといえる。また、使い分ける形で3つの制度を運用すると、制度改正に伴う周知などの手間が大きく、不十分な理解による混乱も起こしやすいため、基本的に一本化されている欧米のように制度を収斂させていく方向性は理解しやすい。

米国では、リスクの大きさに応じて臨床試験の実施承認の規定を変えているが、医療機器の承認審査もリスクの大きさに合わせて変えていることを鑑みると、リスクの大きさに応じて対応を変える規制が馴染みやすいと思われる。実際、治験計画届においてはリスクや新規性に応じた対応がなされているが、臨床研究法などでは審査が CRB に委ねられているため、CRB によっては柔軟な対応が取られているとはいえず、未承認医療機器を用いた臨床研究のハードルを上げてしまっている。

医療機器の場合、医薬品に比べて製品の多様性が大きく、製品の性能に及ぼす手技（施術者の技量）の影響も避けられないため、リスクに応じた柔軟な対応が求められる。医療機器の臨床試験に慣れた医療機関や人材が多くないことを考慮すると、医療機器の臨床試験を審査できる組織を集約するなど、医療機器の特性に応じて柔軟に対応できる体制整備を検討する時期に

あるのではないかと考える。

体外診断用医薬品の臨床試験の規制については、欧米では体外診断用医薬品を医療機器と同じカテゴリーで規制していることに対し、日本では医療機器として整理されていないため、制度上の空白地帯に陥りやすい状況が続いている。加えて薬事承認申請に用いる臨床試験を日本では治験として別の取り扱いを設けていることから、治験に当たらない体外診断用医薬品の臨床性能試験の取り扱いを複雑にしている。これらの背景を踏まえ、体外診断用医薬品の臨床試験の制度整備が必要かもしれない。

E. 結論

医療機器の臨床試験の規制について、日本、米国、EU、英国の4つの国（地域）の比較を行った。海外の臨床試験の規制は、臨床試験の実施承認を規制当局が行い、被験者保護を中心とした倫理審査を倫理審査委員会等が担う形で概ね統一されており、利益相反管理や同意説明文書、被験者の補償などの細目でも、国ごとの小さな違いがあっても概ね同じような運用がなされている。一方で、日本では医療機器 GCP 省令、臨床研究法、倫理指針を使い分けているため、対応する規制の特性が表れやすく実施側からすると複雑でわかりにくい制度になっている。医療機器の特性を考慮すると、日本の現制度の見直しも必要かもしれない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし