

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
—医療機器等の臨床試験に係る各国の考え方（総論）—

研究分担者 谷城 博幸 大阪歯科大学 医療イノベーション研究推進機構
(現；長崎大学病院 臨床研究センター長)

研究要旨：

医療機器の臨床試験について、日本、米国、EU、英国における規制や評価の考え方を比較しながら、その特徴と課題を整理した。医療機器の臨床試験は、ヒトに対する有効性・安全性を評価する点では医薬品と共通するが、その評価方法には大きな違いがある。医薬品ではランダム化比較試験を中心とした高いエビデンスレベルが重視される。一方、医療機器では構造、材料、操作性、使用者訓練など多様な要素が性能に影響するため、単純な比較試験だけでは評価が難しい。そのため、シングルアーム試験、既存治療との比較、動物試験、ファントム試験、文献評価、レジストリデータ等を組み合わせて総合的に評価することが重視される。

臨床試験に係る各国の規制にも違いがみられ、日本では、製造販売承認を目的とする治験には薬機法と医療機器GCP省令が適用され、IRBによる審査を中心に運用される一方、規制当局による関与は主として事後的な調査である。また、研究目的の臨床試験は臨床研究法等に基づいて実施され治験とは別の法規制の適用を受ける。欧米では、日本のように臨床試験と治験を区別する考え方はない。米国ではFDAによるIDE制度が特徴であり、リスクに応じてFDAまたはIRBの事前承認が必要となる。EU・英国でもMDRに基づき、規制当局の事前承認を受けて臨床試験が実施される。

SaMD（医療機器プログラム）では、従来の医療機器と異なり、頻繁なソフトウェア更新やセキュリティ対策が必要となる点から、各国で独自の規制体系が整備されており、臨床試験の扱いもそれぞれである。特に米国や欧州では臨床試験も含め、有効性・安全性に関する継続的評価を重視した制度が導入されている。

日本では医療機器の臨床試験が海外に比べ十分活発とはいえず、それが国産医療機器開発の停滞要因の一つでもあると考える。医療機器の臨床試験は必ずしも高度で大規模な試験のみを意味するものではなく、目的を明確にした柔軟な試験設計こそ重要であり、その点を活かしながら、新たな医療技術や医療機器開発につなげる循環型エコシステムを構築し、日本の国際競争力向上につなげる必要がある。

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が期待される。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、本分担研究者らは、我が国の医療機器・体外診断用医薬品の臨床試験に係る各国の考え方について、米国、EU、英国における規制との比較によ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

現在の医療機器・体外診断用医薬品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

現在の医療機器・体外診断用医薬品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、各国の法規制の比較においてトピックとなる項目については、資料1-1-2としてとりまとめた。

1. 総論

1) 臨床試験の意義

医療機器と医薬品の臨床試験の意義（ヒトへの有効性及び安全性評価）は共通しているものの、臨床試験のデザインや評価の位置づけは大きく異なる。医薬品においては、専らランダム化比較試験が用いられ、臨床試験のデザインやエ

ビデンスレベルが重視されるとともに、臨床試験がその評価の中心となる。一方、医療機器では、必ずしも医薬品のような比較臨床試験のデザインに縛られない。医療機器はその物理的作用によってヒトに対する治療効果や診断を行うため、それぞれの医療機器がもつ材料特性や構造、操作性・使用者訓練、既存治療との同等性や既存治療に対する新規性などが性能評価に強く影響する。類似した使用目的を持つものを比較するような場合であっても、単純に医薬品のような比較臨床試験のデザインは当てはめにくい。また、新規の使用目的や効果を評価する場合でも、医療機器としての効果を持たないことを想定したモデル（医薬品でいう、いわゆるプラセボ）を比較対照として設定することは困難なことが多く、その場合にはシングルアームによる使用前後の評価や、類似した治療効果を得られる医薬品を比較対照として評価すること等も想定される。したがって、臨床試験の評価だけではなく、これらを補完する動物試験等を含めた他の非臨床評価や臨床試験に代替する他の臨床データ（実臨床でのエビデンスをまとめた文献等の利活用）をあわせて評価することが重要視される。故に、医療機器の有効性・安全性評価においては、臨床試験は必ずしもその評価の中心としては限定されない。

この考え方は、医療機器の臨床試験を活用した各国の医療機器上市前の規制の考え方にも現れている。日本では「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（法律第百四十五号、以下「薬機法」という。）に基づく医療機器製造販売承認申請では、その申請資料において臨床試験の添付を必須とするものだけではなく、臨床試験に代替する評価として、ヒトを用いない動物モデルやファントムを利用した非臨床評価を行うものや、電気・機械的特性、生物学的安全性等の国際規格に基づく安全性評価試験により既存医療機器との同等性を評価す

るものを認めている。これらは、米国や EU、英国でも、各国固有の臨床試験に係る規制において差はあるものの、臨床試験そのものに対する位置づけや考え方としては概ね差がない。臨床試験は、医療機器に必要となる有効性及び安全性評価のうちの 1 つとして、非臨床評価や臨床試験に代わる評価を踏まえて、なぜ、臨床試験による評価を必要とするのか、必要とするのであれば、どの部分を臨床試験が担うのか、等を明らかにしたうえで実施するという考え方が主軸である。

2) 臨床試験の規制

医療機器の臨床試験の規制については、各国に差がある。日本では、臨床試験の計画や実施に係る規制において、医療機器製造販売承認を目的とするか否かによって管轄する法規制が異なる。1) でも述べた医療機器製造販売承認を目的とした臨床試験は治験として区別され、その計画や実施において、治験依頼者（企業等）及び医師又は歯科医師（自ら治験を実施する者）に対して薬機法に基づく「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成十七年厚生労働省令第三十六号、以下「医療機器 GCP 省令」という。）への遵守が求められる。保健衛生上の見地から治験の実態を把握し、治験の安全性を確保するため、厚生労働大臣（国）への治験計画の届出義務はあるものの、医療機器 GCP 省令は治験計画や実施の際の規制側の許可基準として用いられるものではない。治験計画の承認については、治験実施機関において設置される当該治験に関わらない第三者による治験審査委員会（IRB）によって行われる。一方で、規制側の関与としては、医療機器製造販売承認申請に基づく審査の段階で、申請書に添付された治験の実施手順の妥当性やデータの信頼性について、医療機器 GCP 省令や薬機法における信頼性基準に基づいて適正に行われたかどうかの調査が行われ

る。要するに、治験実施に係る規制側の関与は、事前ではなく事後となる。また、製造販売承認申請を目的としない研究目的の臨床試験は、臨床研究法や医学系倫理指針に基づいて実施される。なお、未承認・適応外使用や企業資金提供がある臨床試験は、臨床研究法上、他の臨床研究とは区別され、特定臨床研究として、厚生労働大臣が認定した認定臨床研究審査委員会（CRB）による実施前の審査等が法的に義務化されているが、治験と同様に、特定臨床研究の計画や実施に関する許可等の直接的な規制の関与はない。

一方、米国や EU、英国においては、日本のように治験や特定臨床研究に該当するものを他の臨床試験と区別することはないが、臨床試験の計画や実施に係る規制側の承認手続きの必要性等によって分類される。EU では、基本的に医療機器の有効性及び安全性を評価するための臨床試験は MDR（EU 加盟国が共通の規範とする医療機器規制）に基づいて実施され、臨床試験の計画については、臨床試験を実施する EU 加盟国ごとの規制当局による倫理審査委員会のもとで承認が必要であり、いわば、日本の特定臨床研究の体系と類似した運用となっている。英国では、EU の MDR が適用される地域、英国の規制当局である MHRA の MDR が適用される地域があり、臨床試験の計画、実施上の運用について細かな差はあるものの、EU と同様な規制当局の関わり方となっている。米国では、臨床現場で使用される医療機器については、連邦食品・薬品・化粧品法（FD&C Act）による医療機器のリスク分類に基づき、PMA、DeNovo、510(k)等の規制当局が求める上市前の審査や評価が必要であり、これらがなされていないものは、上市（日本でいう製造販売承認）を目的としない研究目的であっても原則臨床使用することができない。したがって、規制当局である FDA が求める審査や評価前に医療機器を臨床使用するための除外適用として IDE（治験機器免除）の規制が用意され、

IDE 承認の下で、臨床現場で医療機器を使用した臨床試験が実施できるという建付けとなる。医療機器のリスク分類に基づき、臨床試験の IDE 承認も分類され、人体に直接介入し安全性について臨床上のリスクが高いものや生命維持、治療・診断上の重要な目的を有する (SR: Significant Risk) ものについては、FDA の直接的関与として IDE 承認が必須である。また、臨床上のリスクが中程度 (NSR: Non- Significant Risk) のものについては、FDA の承認は免除されるものの IRB による略式の IDE 承認が必要、臨床上のリスクが低いもの (適用範囲 (ラベリング) などのものや、人体に直接介入しない非侵襲なもの) については、Exemption (除外) として IDE 承認免除となる。

3) 製品評価のための臨床試験

医療機器の製品評価のための臨床試験の取り扱いについては、各国でそれぞれの考え方がある。日本では治験のほか、当初製造販売を目的としないで実施された特定臨床研究の結果を製造販売承認申請における臨床評価の添付資料として利用することや、市販後臨床試験のように、医療機器 GCP 省令に準拠し、製造販売承認事項に基づく医療機器の有効性・安全性の範囲内で継続的に評価していく中で、患者特有の治療効果や安全性等を更に明確化し、その医療機器の特徴的な有効性等について、改めて製造販売承認申請につなげること等が挙げられる。また、レジストリ等、医療機器の臨床使用実績を取りまとめた大規模な集積データについては、後ろ向きの観察研究 (非介入研究) に該当するものの、類似した使用目的の新たな医療機器における有効性・安全性の評価に対するコントロール (対照群) としても利用される。また、これらの臨床試験により有効性・安全性評価を行う場合において、医療機器のクラス分類 (安全性リスクの程度に応じて定められた薬機法における医療機器の分類、

IV (高リスク) ～ I (低リスク) の4段階) により原則として規制の取扱いが変わることはない。一方で、新規性が高いもの、改良点の有効性・安全性を臨床試験で評価したものについて、製造販売承認申請に臨床試験の添付を必須としている。米国では、日本と同様に様々な臨床試験を上市前の医療機器の評価に活用しているが、日本とは異なり、医療機器のリスクに応じた取り扱いが行われる。PMA を要する医療機器では臨床試験による評価を必須とし、臨床試験に対する厳格なエビデンスや管理が求められるが、De Novo では、日本と同様に多角的な臨床試験の受入れがなされる。この点は、PMA では臨床の有効性・安全性について、臨床試験の結果を中心に評価している点、De Novo では既存の医療機器との差分を中心としたものが多く、臨床試験で何を明らかにしたのかという目的性を中心に評価している点に起因する。EU や英国では、それぞれの MDR において、高リスクのものや、臨床試験による評価によって有効性・安全性を立証する必要になるものにおいて製品評価に臨床試験を活用するか否かが求められている。

ここで、医療機器に該当する SaMD (Software as Medical Device) についても触れておく。SaMD は、ソフトウェア単体で医療機器としての体をなすものとして、診断・治療・予防に用いられるソフトウェアのことであり、我が国では「医療機器プログラム」(薬機法第二条第十三項)と定義づけられている。「医療機器プログラム」には、医療機器の中に組み込まれているソフトウェア (当該組み込みソフトウェアが診断・治療・予防の主機能であるかどうかは問わず) は含まれない。当該組み込みソフトウェアは、海外では SiMD (Software in Medical Device) として取り扱われている。SiMD は、既存の医療機器にも含まれていた概念であり、前述の医療機器への臨床試験の考え方を踏襲する。SaMD については、直接ヒトに介入しない (治療として侵襲的

作用を及ぼさない、または、診断において医師の判断を必要とし、SaMD 自身がその診断の決定権を持たない等) 場合において、一定の安全性が確保されていること前提に、有効性の評価を主体とした体外診断用医薬品の臨床性能試験（体外診断用医薬品に関する臨床試験の規制については別報告書（池田浩治）を参照。）的な考え方を適用する場合もある。SaMD については、各国における規制が全く異なっており、特に、米国・欧州、また日本に近いところでは韓国、中国等においても、医療機器とは異なる SaMD 特有の規制体系を準備している。ソフトウェアに特有の頻繁な更新やセキュリティ対策等、上市されてからもなお継続的に変化する有効性・安全性の評価を臨床試験やレジストリ等を用いて評価し、適宜、規制側へ報告する等の特別な規制体系である。日本では、基本的に医療機器の規制を踏襲しており、規制上の扱いは異ならないが、「医療機器プログラム」に関する臨床評価に関連する運用として各種の通知（PMDA ホームページ：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/devices/0053.html> 等の情報を参照）が医療機器とは別に発出されている状況にある。

D. 考察

医療機器の臨床試験は、ヒトへの有効性・安全性を明確に評価するための手段として、我が国、海外を含めて規制側でも多様な受け入れを考慮している。これらは、臨床現場での治療・診断技術の向上のみならず、それらに関連した新しい医療機器や改良のための研究開発につながりやすい、最も臨床現場の現実に近いところでの評価である。海外ではこの臨床試験による評価を積極的に行うことで、医療機器や SaMD 等の新規開発が進められる。一方で、日本では、治験を含む臨床試験の実施を医療機器メーカー（特に国内企業）も臨床現場もなかなか積極的ではな

いところもうかがえる（コストや体制等の面での課題もあるが本分担研究のスコップではないため、ここでは述べない）。なかなか我が国初の医療機器が出てこない背景もその一つの要因ではないかと考える。

前述したように、医療機器の臨床試験は、医薬品のそれとは異なり、様々な評価デザインで有効性・安全性をはかる手段として実施され各国の規制も取り入れ活用している。この点を鑑みると、我が国でも積極的な臨床試験の取り組みをさらに推進しつつ、そこから新たな医療技術創造を図り社会に還元し、患者の利益だけではなく医療機器の価値を生み、さらにそこからまた新たな医療技術の発想に寄与する臨床試験へとつなげていく循環したエコシステムの構築が重要となる。医療機器の臨床試験の全てが、ハードルの高い評価や質の高いデザインを求めているというわけではなく、何を目的に評価したいか、どういうことを明らかにしたいか、という点でしっかりとした組み立てをすれば、それが医療機器の臨床試験における質の高いデザインとなり、評価としてもより高いものが得られうる（そもそも、医療機器の臨床試験のハードルは高い、として勝手に思い込んでいる点に課題がある）。我が国での様々な医療機器の臨床試験の実施に向けて、積極的でよりよい発想が得られるよう、臨床現場や医療機器メーカー等の臨床研究に係るステークホルダーにおいて、本分担研究が一助になることを期待したい。

E. 結論

本報告書では、医療機器に関する臨床試験の扱いについて、日本と海外の状況を踏まえて総論的に論じた。体外診断用医薬品及び各国規制の比較に関する各論については、別報告書（池田浩治）を参考に理解を深めていただきたい。

医療機器特有の臨床試験の考え方を参考に、我が国での臨床試験が活発に実施され、国際競

争力を意識した提案を行うことにより、本研究の目的とした、我が国が世界トップレベルの医療機器や SaMD 等の研究開発の地となることを期待する。

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