

日米医療機器の臨床試験におけるGCP要求事項の比較

HBD WG 4日本翻訳チーム

はじめに

本論文は、RAPS (Regulatory Affairs Professionals Society) の機関紙であるRegulatory Focusの2010年4月号に掲載された“Comparing GCP Requirements for Medical Device Clinical Trials in the US and Japan”をHBD WG 4 (Harmonization-by-Doing Working Group 4) の日本翻訳チームが日本語に意訳したものである。

序論

日米の医療機器に関する規制及び実施規範の収束化は、治療を必要としている患者に革新的な医療機器が早期に供給される機会をもたらす。臨床試験の実施に関する基準 (GCP) の相互受入れは、国際共同治験を促進し、承認申請の裏付けとなる臨床データの複数国での利用を促進することになる。規制の収束プロセスは、まず、政府又はその関連規制機関の間の規制及び実施規範における相違点を認識することから始まる。

過去の報告及び規制上の議論は、日米各国のGCP間の違いが、いずれかのGCPシステムで得た臨床データを他国において承認申請する際の解析、利用を難しくしていることを示唆している。さらに、言語や文化の障壁が複雑さを増大している。日米間のGCPの相違点の本質を理解することによって、他国のGCPで得た臨床データが、自国においても科学的に有効な情報であり、患者保護を同様に保証するものかどうかのより正確な判定が可能となり得る。

基準及び規制の中で述べられている「臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」は、医療機器を含む医療品の臨床試験における質を規定している。しかし、両国のGCP要求事項の相違に関しては、十分に研究されていない。相互のGCP要求事項を同時に遵守するためには、両国GCP要求事項の相違点に関する詳細な研究が必要である。

「実践による日米医療機器規制調和」プログラムのワーキンググループ4 (HBD WG 4) における任務の一つは、日米間における医療機器の臨床評価及び製造販売承認に係る法律、規制及び実施規範における重要な類似点及び相違点に関する情報を共有化することである。WG 4は、両国の規制当局、学界及び産業界からの代表者で構成されていることが重要である。非効率的な実践や不必要な努力を認識することは、ベストプラクティス (best practices) を特定する機会をもたらす、さらに、両国における臨床試験の質を向上させ、臨床試験及び製造販売承認プロセスのコストを削減するであろう。それ故、製品開発にかかるコスト、ひいては医療機器そのものの自体のコストも削減するであろう【文献3】。

そこで、WG 4の小委員会は、日米にとって重要な国際的なGCPの比較研究を行った。本論文の目的は、特定された相違点が、医療機器の製造販売承認を支持することを意図した「適切に管理された臨床試験」に関連する4項目の基本的な判定基準の観点から、実質的であるか否かを判別することであった。さらに、著者らは、特定された相違点を解消するアプローチを確立し、他方のGCPを信頼するための科学的な正当性及び妥当性を裏付けることを探索した。

比較の方法

GCPに関する規制、基準及び指針に係る既存の情報源の中から、日米の臨床試験に直接影響を及ぼす意味で最も重要と考えられるものを特定した。本分析において選択されたGCPは、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）のGCPガイドラインE6（R1）^{【文献1】}、ISO 14155（2003年版）^{【文献2】}、日本のGCP規制（JGCP、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令、2005年）及び米国FDAの2007年時点の規制である（対象文書一覧に関しては、表1を参照）。

本研究の目的を果たすため、比較する方法を開発し、実施した。各GCP規制の前文に基づき、「適切に管理された臨床試験」であるか否かの基本的な判断基準を設定した。この判断基準は、比較の方向付け及び重点の拠り所となるものであり、以下の要素より成る。

- ・被験者の権利、安全及び福祉
- ・臨床試験方法の科学的完全性
- ・データの質及び完全性
- ・規制当局による意思決定の根拠となる信頼性

本試験で選定したGCPの類似点及び相違点を特定するために、各GCPの内容を逐次的に検討した。各GCPにおける項目、文法、構文及び用語選定の仕組みが異なることを認識しながら、それぞれに対応するGCPの項目を記載した内容を網羅的な比較一覧表に並べた。

各GCPにおける項目ごとの内容を比較一覧表に整理した後、要求事項をGCP間で比較した。類似点及び相違点を特定し、項目（区分）ごとに考察した。各GCPにおける文化的通念に基づく実際の運用面も考慮した。さらに相違点となり得る内容に関しては、日米双方の臨床試験の専門家が頻回にわたる対面での討議を行った。類似点、相違点及び専門家の見解に関しては、表に記載した。

GCP間の相違点は、基本的な判断基準の観点に基づき、その重大性に依りて格付けした。すなわち基本的な判断基準に関する各相違点を想定される影響の程度に基づき、本質的な相違点、本質的でない相違点若しくは事務処理上の相違点に分類した。分類は以下の定義に従って行った。

- ・「本質的な相違点」は、基本的な判断基準に対して重大な影響を及ぼし得る相違点であり、規制上の意思決定として臨床試験データの受入れ拒否に発展し得るものである。さらに、収束のためにGCPの改正が必要となる相違点となり得る。
- ・「本質的でない相違点」は、基本的な判断基準に対してある程度の影響を及ぼし得る相違点ではあるものの、それぞれの地域内における通常の実運用において、その相違点が重大な影響を及ぼすことは想定し難い（例えば、補足説明を求めることによって相違点の問題が解決されるなど）。
- ・「事務処理上の相違点」は、単に文書化あるいは事務処理に関連する相違点であり、基本的な判断基準に影響を及ぼすことは想定し難い。

基本的な判断基準の4項目に関連した特定された各相違点に対して、それぞれのGCPにおける根本的な主旨について討議し、臨床試験に関連する文書において相違点を解決するために何を示さなければならないかの見解を述べた。著者らは、実施された臨床試験に適用されるGCPの遵守に必要な文書は入手できることを前提とした。従って、この見解は、相違点を解決させるために必要と成り得る補足文書を言及するものとした。

結果

本研究はまず、それぞれのGCPごとにその項目の組み立て、項目ごとの言及範囲、文書構成及び用語の使い方が異なっていることを見出した。

しかし、GCP間の相違点を分析した結果、基本的な4つの判断基準に関しては本質的な相違が存在しないことが明らかになった。さらに、一方のGCP遵守が他の一つ又はさらに別のGCPの不遵守を必然的にもたらすような矛盾した要求も存在しなかった。

本分析では、12項目の本質的でない相違点（表2参照）を明らかにした。これらの問題は、臨床試験の記録に補足的な情報を追加することによって解決され得る性質のものであった。各相違点を解決するために必要な臨床試験の関連文書に関する見解を表2の第2列に示した。例えば、ICH E6及び日本の規制では治験責任医師を「医師又は歯科医師の資格を有する者」と定義しているが、ISO及び米国の規制では、医師、歯科医師以外の医行為を実施できる有資格者（例えば、創傷治療の資格を有する専門家）が治験責任医師となることを容認している。免許及び資格授与がそれぞれのGCPにおける要求であることを考慮すると、この相違は本質的ではないと考えられる。ただし、入手可能な関連文書としては、治験責任医師が当該臨床試験の被験者に対して医学的な判断を下すために訓練され、経験を持ち、法的に資格を有することを十分に証明する文書でなければならない。

本分析ではまた、GCP間における種々の事務処理上の相違点を明らかにした（表3参照）。事務処理上の各相違点を解決するための、必要な臨床試験関連文書に関しては、表3の第2列に見解を示した。

例えば、治験責任医師の連絡先情報の記載場所がそれぞれのGCP間で異なっていた。日本の規制では、治験責任医師は治験実施計画書に記載する必要があるが、米国の規制では治験責任医師一覧が定期的にFDAに提出される場合にあつては、治験実施計画書への記載は不要となっている。この相違は、臨床試験の品質に影響を及ぼすものではなく、単なる事務処理上の相違という性質のものである。いずれにせよ、総括報告書には治験責任医師の一覧が含まれることになる。

GCP収束化の促進

GCPは臨床試験の品質に関するプラットフォームを提供する。本研究の結果は、今回検討したGCPのうち一つを適用して実施された臨床試験が受け入れられるかどうかを判断する際に、考慮する価値のあるものとなり得る。矛盾した要求事項がないことは、一つの臨床試験が、今回検討した全てのGCPの要求事項を満たす可能性があることを意味する。本研究がそれぞれのGCP間に本質的な相違点を見出さなかったということは、いずれか一つのGCPを適用して実施された臨床試験は他のGCP下においても許容できる品質を有する可能性があるといえる。無論、これらの所見は当該臨床試験が適切にデザインされ、実施する職員が適切に訓練されて、その職能を発揮し、しかも本研究において言及したGCPのいずれか一つを遵守していることが前提となる。また臨床試験データが受け入れられるかどうかを判断する場合、GCPの適合性に加えて、医療実態及び患者集団の相違も考慮する必要がある。

本質的でない相違点に関する懸念を払拭する一つの方法は、臨床試験に関する適切な文書を提供することであろう。また別の解決策は、今後、一致した定義に基づき、更なるGCPの整合化を行い、各GCPが同じ項目を同じ程度の詳細さで扱うことを確かにすることである。

現に、GCPの改正及び臨床研究のインフラ整備は、医療機器の臨床試験の多くの関係者に重要

と認識されている。例えば、厚生労働省は日本における臨床試験インフラ整備をあと押しし、臨床試験の実施を促進させる「新たな治験活性化5カ年化計画」を発表している【文献4】。

さらに、米国においては、米国の規制及び指針の構成と用語を国際的に認知された基準と整合性を向上させることにより、国際共同治験を実施する治験依頼者を導く機会を提供している。ISO 14155基準は、一部の事項に関して他の3つのGCPより詳細な記載がなかったが、現在改訂中である。それ故、本基準の更なる改善及び整合化の余地は存在しているといえる。

医薬品の臨床試験は、医療機器の臨床試験とは異なる可能性があり、本研究では、医療機器の臨床試験のみに焦点を当てた。同様に、米国においては存在するが、日本の規制では提供されていない制度（例えばリスクの重大でない申請免除試験）があり、本研究の分析によって導かれた結論が適用されない。

言語はこれまでグローバルな臨床試験を実施する際の重大な障壁であり続け、臨床試験のコスト、実施期間及び複雑さを増大させ、ひいては製造販売承認の遅滞をもたらした。本研究では、一般に利用可能な訳語のうち十分に正確と考えられる訳語を選定した。

要約

本研究は、日米において臨床試験を実施する際に重要となる4つのGCPを比較し、相違点を特定し、それら相違点の重大性を格付けした。その結果、本論文において定義されたところの本質的な相違点は見出されず、少なくとも日米において医療機器の臨床試験を行う場合、日米いずれかのGCPに準拠した臨床試験を実施するのであれば、そのデータが受け入れられる可能性がある。しかしながら、「本質的でない相違点」、又は「事務処理上の相違点」は依然として残っている。従って、本研究の結果は、更なるGCP規制における整合化及び収束化の必要性も示唆している。

謝辞

著者らは、GCPのエキスペートである野田義寛、高橋諭、上崎勇一、福沢泉、David LePay、Joanne Less、Jessica Greenwood、Sandra Maddock、佐瀬一洋、Susan Dunsmore及びChristina Allenの本研究に対する貢献に対して謝意を表する。著者らはまた、WG 4議長のCarole Carey、高江慎一、柳沼宏及び東健太郎各氏の献身的努力に感謝する。

文献

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. (Note: While the ICH E6 guideline is specifically applicable to drug and biological products, it has been applied as a GCP reference standard for some device studies, and has therefore been included in our analysis).
2. ISO 14155:2003. Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects, Parts 1 and 2.
3. HBD Working Group 4 (Regulatory Convergence and Communication)
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/InternationalInformation/ucm054026.htm>

////////////////////////////////////
4. 厚生労働省「新たな治験活性化5カ年計画」について (April 26, 2007.)

www.mhlw.go.jp/shingi/2007bunya/iryuu/shinkou/dl/03/s0330-5.html.pdf. 2009年12月16日現在入手可能なアドレス。

著者

Neal E. Fearnot, Ph.D.、本論文のWG 4メンバー代表としての著者

Fearnot博士は、Cook Group Incorporatedのバイスプレジデントである (fearnot@medinst.com)。

免責事項

本記事は、著者の分析及び個人的な見解を示したものであり、公式なFDAによる書簡や指針、さらに厚生労働省の書簡や指針のいずれも代弁していない。HBD（実践による日米医療機器規制調和）プログラムは、共同で取り組み、実践するプロジェクトであり、日米間での臨床試験及び医療機器承認プロセスの規制調和を促進するものである。

表1：本研究において比較対象とした現行のGCP

ICHGCP	医薬品規制調和国際会議（ICH）E6（R1）： 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン
ISOGCP	ISO 14155:2003. 被験者を用いた臨床試験、第1部及び第2部 ¹
日本のGCP （医療機器）	薬事法（法律第145号昭和35年、平成14年7月改正）、 薬事法施行令（政令第11号 昭和36年、平成15年12月改正）、薬事法施行規則（厚生労働省令第1号昭和36年、平成16年7月改正） 厚生労働省令第36号 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 平成17年3月23日（GCP省令） 厚生労働省 薬食機発第0720005号 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令の運用について（GCPマニュアル） 平成17年7月20日 厚生労働省 医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡 医療機器の臨床試験の実施に係る必須文書について 平成17年7月20日 及び関連通知並びに文書
米国のGCP （医療機器）	US 21 CFR 11 Electronic Records; Electronic Signatures US 21 CFR 50 Protection of Human Subjects US 21 CFR 54 Financial Disclosure by Clinical Investigators US 21 CFR 56 Institutional Review Boards US 21 CFR 812 Investigational Device Exemptions US 21 CFR 820 Good Manufacturing Practices Compliance Program Guidance Manual 7348.809 Institutional Review Boards (CPGM 7348.809) Compliance Program Guidance Manual 7348.810 Sponsor Inspections (CPGM 7348.810) Compliance Program Guidance Manual 7348.811 Investigator Inspections (CPGM 7348.811) ² 42 USC section 1320a-7b. The Anti-kickback Statute FDA Guidance for Industry: Guideline for the Monitoring of Clinical Investigations, January 1988 with minor editorial and formatting changes November 1998. FDA Guidance to Industry: Financial Disclosure by Clinical Investigators, March 20, 2001. FDA Guidance to Industry: Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators 及び関連指針並びに文書

¹ ISO 14155:2003基準は本研究実施期間において、大幅な改正の過程にあった。本研究には現行基準を用いたが、相違点に関する詳細な説明は本研究の結果欄には記載しなかった。

² 注：CPGM 7348.811は、2008年12月に改正され、21CFR312.120に基づくFDA規制を反映して海外臨床試験及びINDを適用しない臨床試験の受入れを目的とした査察に関して追記された。21CFR812の同様の箇所に関する改正は並行して検討されている。

表2：本質的でない相違点

相違点	文書により証明すべき事項
治験依頼者に当該臨床試験に関する助言を行う医学専門家の規定 ¹	医学専門家が治験依頼者に対して当該治験に関する助言を行うことができる。治験実施計画書の作成及び患者の臨床結果に関するデータレビューの直接アクセスを含む。
臨床試験に関連した障害に対する賠償もしくは補償 ²	臨床試験に関連した傷害に関する補償方策が被験者のために準備されている。
現に存在するあるいは将来発生の可能性がある金銭上の利害相反に関する開示 ³	利害相反が特定され、開示されることにより、当該臨床試験に対して偏りその他好ましくない影響を与えない。
被験者の同意取得説明文書に必要な内容 ⁴	被験者の同意取得プロセスが臨床試験を実施する医療機関の要求に従った十分なものである。
非治療的な臨床試験の被験者への同意取得説明文書の記載範囲 ⁵	同意取得説明文書が当該臨床試験の被験者が属する患者群にふさわしいものである。
治験責任医師等の資格証明書 ⁶	治験責任医師等は、臨床試験に参加した被験者の医学的判断を行うために訓練され、経験を有する者であり、法的な資格や公的な認定書を有する者である。
被験者のフォローアップに関する治験責任医師等の責務 ⁷	被験者自ら使用する治験機器の場合、被験者は治験機器の使用方法を理解し、治験実施計画書に規定された指示事項に従っている。
被験者の主治医に対する臨床試験参加の告知 ⁸	治験責任医師が被験者の同意の下で、被験者の主治医に臨床試験参加の告知を試みる。
治験審査委員会に関する文書	治験依頼者は、適用される要求事項に従って治験審査委員会の承認に関する文書を入手する。
報告すべき有害事象の定義及び報告時期 ⁹	有害事象が適切な時期に適切な報告先に報告されている。
治験機器の表示・添付文書における商品名、適応症及び使用方法の記載 ¹⁰	臨床試験において治験責任医師等が治験機器を特定し、使用方法を理解するための情報が入手でき、治験機器が適切に使用される。
監査実施の要求 ¹¹	治験依頼者及び実施医療機関の品質システムがデータの品質及び完全性、並びに臨床試験に参加した被験者の保護を保証している。

¹ GCP省令第4条第2項; FDA Guidance for Industry: Guideline for the Monitoring of Clinical Investigations, January 1988 with minor editorial and formatting changes November 1998

² GCP省令第14条第1項第1号; 21 CFR 50.25 Elements of informed consent

³ US 21 CFR 54.4 FDA; *Guidance for Industry: Financial Disclosure by Clinical Investigators*, 20 March 2001

⁴ GCP省令第71条第1項; 21CFR50.25, 812.40, and 812.100

⁵ GCP省令第70条第4項、第7条第2項; 21 CFR 50.53, 50.25

⁶ GCP省令第2条第3項及び第11項; 21 CFR 812.3 (i)

⁷ GCP省令第65条第1項; 21 CFR 812.100

⁸ GCP省令第65条第2項

⁹ US 21 CFR 812.3(s), 812.150(a)(1) and (b)(1); 薬事法施行規則第275条の準用による第273条

¹⁰ GCP省令第24条第2項及び第7項

¹¹ GCP省令第31条; 21 CFR 812.140 and 812.46

表3：事務処理上の相違点

相違点	文書により証明すべき事項
契約書の署名者（押印者） ¹	当該臨床試験がその責務を規定した文書により合意され、責任が果たされている。
費用の詳細 ²	治験依頼者と治験責任医師等との合意文書に責任の概要及び費用が記載されている。
医療機関の長の文書への署名（押印） ³	臨床試験に関連する文書が適切に取り扱われている。例えば、治験審査委員会に否決された臨床試験は医療機関によって承認されない。
治験機器概要書	当該事項が治験責任医師等及び治験審査委員会に提供されている。
治験審査委員会における審議過程 ⁴	治験審査委員会が当該情報を審査し、最終判定の権限を有する。
被験者に対する同意取得説明文改訂の告知 ⁵	被験者は、治験参加継続の意思に影響を与えると認められる最新の安全情報を受け、臨床試験への参加継続の是非を再考する機会が与えられる。
治験実施計画書の表題、試験番号及び日付の記載 ⁶	臨床試験実施中に、治験実施計画書の有効な版が随時明らかである。
規制当局に対する治験責任医師等の情報の提供方法 ⁷	臨床試験の期間中に参加した全ての医療機関及び治験責任医師等の内訳が総括報告書に記載されている。
緊急的な逸脱報告の方法 ⁸	臨床試験を実施している行政管轄の規制に従うとともに、逸脱が総括報告書に記載されている。
多施設臨床試験のための症例報告書の必要性 ⁹	主要データ及び必要に応じた補足データが系統立った方法によって収集されている。
治験機器の提供時期 ¹⁰	治験機器の提供時期は、当該臨床試験、治験審査委員会あるいは規制上の要求事項に影響を及ぼさない。
治験機器の提供方法 ¹¹	治験機器の提供方法は、当該臨床試験に影響を及ぼさない。
臨床試験の中断／中止の詳細 ¹²	適切な通知（書式、内容及び時期）がなされている。
記録の保存期間	当該臨床試験に影響を与えず、当該国の要求する期間、保存され、製品の安全性及び性能に関する情報のトレーサビリティが保証されている。
必須文書の表題及び記載内容の相違点	当該臨床試験の妥当性及び試験データの完全性に関して評価が可能である。

¹ GCP省令第13条第1項第1号～3号;CPGM 7348.810 Part III (B)(1)(c)

² GCP省令第13条、第1項;42 USC section 1320a-7b. *Anti-kickback Statute*

³ GCP省令第55条第2項(GCPマニュアル解説2)

⁴ 21 CFR 56.109 (e)

⁵ GCP省令第74条第2項、第3項;21 CFR 50.25 (b)(5)

⁶ GCP省令第7条

⁷ 21 CFR 812.150 (b)(4) and 812.10

⁸ GCP省令第66条第1項;21 CFR 812.150(a) (4) and 812.35(a)

⁹ GCP省令第26条第2項(GCPマニュアル解説1)

¹⁰ GCP省令第11条及び第25条;21 CFR 812.1

¹¹ GCP省令第25条第2項

¹² GCP省令第32条第2項;21 CFR 812.150(b)(2 and 3)

////////////////////////////////////
=====

あとがき

HBD WG 4日本翻訳チームの担当者は以下のとおりである。

- ・ 産業界：野田義寛、矢野一男、宇佐美準二、村井渉、安田典子、奥田俊司
- ・ 行 政：東健太郎、鈴木由香、池田浩治、村上まどか、中山貴子、富永俊義、飯島智栄子、
山崎恵里子、植村展生
- ・ アカデミア：江上美芽