

[Original Article]

医療機器治験の申請資料からみた逸脱の分析



Analysis of Deviations in Medical Device Clinical Trials Based on Application Materials



堀川 尚嗣^{*1} 船坂 龍善^{*2} 杉本 修治^{*2}

ABSTRACT

The objective of the present study was to find the current characteristics of deviations in medical device clinical trials in Japan.

For medical devices approved from April 2011 to December 2020, we surveyed the summary of Japanese clinical trials published in the application document summary. We summarized the deviations from the protocol and GCP practice.

Forty summary reports mentioned the evaluation results of serious or significant deviations. Eighty-nine serious or significant deviations occurred in 20 clinical trials against 2621 registered examinees (3.4 cases/100 examinees).

Thirty-three summary reports mentioned the detailed evaluation results of deviations included deviations other than significant or significant deviations. In total, 801 deviations occurred in 30 clinical trials against 2151 registered examinees (37.2 cases/100 examinees). One of the major causes of frequent deviations might be restrictions on the use of familiar drugs or operation procedures. The other might be the setting of allowance in the protocol that did not reflect actual clinical practice. Regarding the data handling of the deviations related to the measurement time, there existed not a small case that the efficacy and safety data sets included those data. In addition, the frequency of deviations was high during the examination on the discontinuation or discharge from the hospital.

We showed the current characteristics of deviations in medical device clinical trials in Japan. We believe that these results provide helpful information for preparing a protocol and conducting risk-based monitoring in medical device clinical trials.

(Jpn Pharmacol Ther 2022 ; 50 suppl 1 : s27-36)

KEY WORDS deviation, clinical trial, medical device, monitoring, clinical operation

^{*1}金沢大学医薬保健研究域医学系 社会薬理学共同研究講座 ^{*2}金沢大学附属病院 先端医療開発センター モニタリング・監査部門
Naotsugu Horikawa^{*1}: Social Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University; Tatsuyoshi Funasaka and Shuji Sugimoto^{*2}: Innovative Clinical Research Center, Kanazawa University (iCREK)

はじめに

医療機器とは、「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」¹⁾の第2条4項で定義付けされる「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く。）であつて、政令で定めるもの」であるが、個々の医療機器の特性等を鑑み、臨床的な有効性及び安全性が性能試験や動物試験などの非臨床試験成績または既存の文献等のみによって評価できない場合は臨床試験の実施が求められる²⁾。医療機器承認取得を目的とした臨床試験（治験）を実施する場合、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP省令）³⁾およびそのガイダンス⁴⁾に従う必要がある。省令GCPや治験実施計画書の遵守状況は治験の品質を評価する対象のひとつであり、モニタリング活動等を通して、できるかぎり逸脱を少なく、また発生した逸脱による治験全体への影響を小さくすることは治験の品質を維持するために重要である。一方で、過度の品質マネジメントはリソースに対する効果を下げる要因となる。ICH-E6は医薬品の臨床試験の実施基準に関するものであるが、E6（R2）は品質マネジメントに関するものである。リスクに基づくモニタリングに関する基本的な考え方が示されており、必ずしもすべての治験データ等について原資料との照合等の実施を求めるものではなく、治験の目的に照らしたデータの重要性や被験者の安全確保の観点から、当該治験の品質に及ぼす影響を考慮し、評価項目の種類・特性、対象症例の複雑さ、医師や実施医療機関に関する要因、来院時期等を踏まえて適切に定められた方法に従って抽出したデータを対象としたSDV（source document verification）が推奨されている⁵⁾。治験の品質マネジメントにおけるリスク評価は、①エラーが発生する可能性、②当該エラーが検出される可能性、③当該エラーが被験者の保護および治験結果の信頼性に及ぼす影響、を考慮する必要がある⁶⁾。③に該当するような省令GCPや治験実施計画書に対する逸脱の発生率は、個々の治験によって変わりうるものではあるが、医療機器治験における逸脱の特性を論じた論文はほとんどない。

医療機器の承認申請のために提出された資料の概要は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）のwebサイトの情報検索から閲覧可能である⁷⁾。申請資料概要中の臨床試験成績等のまとめに関し、記載内容の詳細な規定はないものの、治験総括報告書をもとに作成されている。治験総括報告書に記載すべき項目はICH-E3によって定め

られており⁸⁾、「10.2 治験実施計画書からの逸脱」には、治験の組み入れまたは除外基準、治験の実施方法、患者の管理または患者の評価に関する重要な逸脱（組み入れ基準を満たしていない患者の組み入れ、中止基準該当例における中止不実施、不適切な治療方法や用量使用、併用禁止薬投与）症例の記載が必須となっている。このことから、申請資料概要を調査することにより、医療機器治験においておおよそのGCP省令や治験実施計画書からの逸脱発生割合が算定可能ではないかと考えた。また、高頻度で発生する逸脱の内訳を解析することで、共通した真の逸脱発生要因を見出すことが可能ではないかと考えた。

対象と方法

1 調査対象

2011年4月～2020年12月に承認された新医療機器⁹⁾を調査対象とした。なお、follow-up試験に関しては先行試験と症例対象者が重複するため調査対象から除外した。公開されている申請資料概要中の国内臨床試験成績を確認し、GCP省令や治験実施計画書からの逸脱（後述で定義付けた重大または重要な逸脱、および逸脱分類が判別できる逸脱）記載があった試験を調査対象とした。

2 調査項目

1) 重大または重要な逸脱

以下のいずれか1つでも該当するものを重大または重要な逸脱とした。臨床研究成績等の記載において重要な逸脱としていない逸脱であっても、下記に該当するものは重大または重要な逸脱としてカウントした。

- ①同意取得不備（同意前検査や再同意不備も含む）
- ②適格性不致
- ③併用禁止薬使用
- ④有害事象対応逸脱（報告遅延を含む）
- ⑤中止基準不遵守
- ⑥IRB承認事項に関する逸脱
- ⑦協力者リストにない者による治験行為
- ⑧そのほか記載上重大または重要な逸脱と判断されたもの

2) 逸脱

以下のいずれか1つに関するものとして分類した。

- ①同意取得不備（同意前検査や再同意不備も含む）
- ②適格性不致
- ③不適正登録（登録手順逸脱を含む）
- ④併用禁止薬使用または併用制限薬の制限逸脱
- ⑤有害事象対応逸脱（報告遅延を含む）

- ⑥検査時期範囲外測定（治験実施者由来の逸脱，入院中の逸脱を含む）
- ⑦来院スケジュール範囲外測定（被験者由来のスケジュール範囲外来院や非来院，天変地異等の不可抗力な事象による非来院を含む）
- ⑧検査欠測（検査機器不良に基づく欠測やサンプル不採取，サンプル保管不備に基づくデータ異常を含む）
- ⑨中止基準不遵守
- ⑩治療・手技の逸脱（計画書に定められた補助治療のための併用薬不遵守や機器使用方法不遵守を含む）
- ⑪文書・機器管理の逸脱（原資料の紛失や機器管理基準からの逸脱を含む）
- ⑫IRB 承認事項に関する逸脱
- ⑬協力者リストに記載のない者による治験行為
- ⑭その他

3 解析方法

いずれか1つに分類し，重複カウントは行わなかった。同一被験者で同一日に2度同一分類の逸脱が認められた場合は1回とカウントした一方，異なる2日に同一分類の逸脱が認められた場合は2回とカウントした。各調査項目に関し，該当する件数を治験ごとに集計した。対応する治験の症例登録数を調査し，100症例あたりの逸脱件数を算出した。個々の治験に関し，100症例あたりの逸脱件数の平均値，最小値，中央値，最大値を算出した。各治験において100症例あたり10件を超える逸脱発現割合を示し，かつ複数発生した逸脱項目に関し，おもな内訳を確認し，反復して発生する逸脱の要因を解析した。

結 果

2011年4月～2020年12月に承認された新医療機器のうち，43機器において国内臨床試験成績等の概略が申請資料概要に掲載されていた（表1）。46治験成績中40治験^{10)～49)}において，重大または重要な逸脱に関する記載があった（5治験^{13),19),27),30),48)}は重大または重要な逸脱のみの記載）。また，33治験^{10)～12),14)～18),20)～25),28),29),31)～42),44)～47),49)}において一般的な逸脱の分類がわかる詳細な記載があった。これらの治験結果をもとに医療機器治験における逸脱割合の解析を行った。

1 重大または重要な逸脱

解析対象となった40治験における登録症例数の平均値および最小値，中央値，最大値はそれぞれ，65.5例および4例，26例，584例であった。登録症例総数2621例

表 1 解析対象治験

承認申請概要に国内治験の概略が掲載されている医療機器数	43
掲載されている国内治験数	46
重大・重要な逸脱に関する記述のある，または有無がわかる国内治験数	40
逸脱の詳細が分類されている国内治験数	33

2011年4月～2020年12月に承認された医療機器
Follow-up 試験を除く

に対し総計89件の重大または重要な逸脱が認められた（表2）。最も多い重大または重要な逸脱項目は「有害事象対応逸脱」（31件）で，すべて報告遅延であった。その次に多い逸脱は「適格性不適合」（19件）であった。

個々の治験に関してみると，40治験中21治験に1件以上の重大または重要な逸脱が認められた（表2）。解析対象治験の1割以上において1件以上発生した重大または重要な逸脱項目は，「有害事象対応逸脱」，「適格性不適合」，「同意取得不備」，「併用禁止薬使用」，「治療・手技の逸脱」であった。重大または重要な逸脱が認められた治験のうち最も小規模な治験は，登録症例数が9症例であった。100症例あたりに換算したとき，最も逸脱件数が多い治験では24.0件の重大または重要な逸脱が認められた。

2 逸 脱

解析対象となった33治験における登録症例数の平均値および最小値，中央値，最大値はそれぞれ，65.2例および4例，26例，584例であった。登録症例総数2151例に対し，重大または重要な逸脱とそれ以外の逸脱を含む総計801件の逸脱が認められた（表3）。逸脱件数の多い上位5項目は順に「治療・手技の逸脱」（271件），「検査欠測」（203件），「来院スケジュール範囲外測定」（95件），「検査時期範囲外測定」（94件），「併用禁止薬使用または併用制限薬の制限逸脱」（55件）であった。

個々の治験に関してみると，33治験中30治験に1件以上の逸脱が認められた（表3）。100症例あたりに換算したとき，治験間で発生割合に大きな差が認められ，最も逸脱件数発生割合が高い治験では1300件/100症例の逸脱が認められた。また，「検査時期範囲外測定」，「検査欠測」，「文書・機器管理」の3項目において，個々の逸脱発生割合が50件/100症例以上となった治験が存在していた。

3 高頻度で認められた逸脱の内訳

各治験において，2件以上認められ，かつ100症例あたり10件以上認められた逸脱項目を抽出した結果を表

表 2 医療機器治験における GCP または試験実施計画書からの重大または重要な逸脱の発生割合

	総数	100 症例あたりの 発生件数	1 件以上発生 あった治験数	治験ごと 100 症例あたり 平均 件数	最小 件数	中央 件数	最大 件数
登録症例数	2621						
逸脱件数	89	3.4	21	4.5	0	1.3	24.0
同意取得不備 (同意前検査や再同意不備も含む)	5	0.2	5	0.3	0	0	5.0
適格性不適合	19	0.7	8	0.6	0	0	5.5
併用禁止薬使用	7	0.3	6	0.7	0	0	11.1
有害事象対応逸脱 (報告遅延を含む)	31	1.2	5	0.9	0	0	17.3
中止基準不遵守	5	0.2	3	0.4	0	0	10.0
IRB 承認事項に関する逸脱	7	0.3	1	0.03	0	0	1.2
協力者リストにない者による治験行為	3	0.11	3	0.4	0	0	11.1
その他記載上、重大または重要な逸脱と判断されたもの							
治療・手技の逸脱 (計画書に定められた補助治療のための併用薬不遵 守、機器使用も含む)	9	0.3	5	0.8	0	0	16.0
主要評価項目の欠測	1	0.038	1	0.3	0	0	10.0
来院スケジュール範囲 (患者側由来、不可抗力を含む)	2	0.08	1	0.1	0	0	4.2

2011 年 4 月～2020 年 12 月に承認された医療機器において、承認申請概要に掲載された国内臨床試験情報より集積

解析対象 40 治験のまとめ

重大・重要な逸脱に関する集積：同意取得、適格性、併用禁止薬、有害事象、中止基準、IRB 承認事項、協力者以外の治験行為、その他記載上重大または重要な逸脱と判断されたもの

4 に示した。18 治験 26 項目において、10 件/100 症例以上の逸脱が認められた。単純ミスや被験者事由による不可抗力、治験対象医療機器に関する取扱い逸脱も認められるが集計全体からみれば少数であった。一方、複数の治験で認められていた内訳として、医療機器を利用のための手術や原疾患治療に伴う併用薬（たとえば抗血小板薬/抗凝固薬など）に関する逸脱や検査予約困難などに基づく逸脱といったものが認められた。同一被験者に対し、同一分類の逸脱が複数回認められた症例もあった。また、中止日や退院日検査の実施逸脱も複数の治験で認められていた。

考 察

医薬品の開発とは異なり、医療機器の開発は市販後も改良を重ねて完成品に近づくものであることから、医薬品と医療機器の臨床開発に対する考え方は基本的に異なる⁵⁰⁾。さらに内科系、外科系といった治験を実施するおもな診療科も医薬品と医療機器では傾向が異なる。医薬品の治験と比較し、医療機器の治験実施数は少ないのが実情である⁵¹⁾。また、本研究結果が示すとおり、1 治験あたりの症例数が少ないものも多い。このため、医療機

器治験に関するレビュー論文は少ない。省令 GCP や治験実施計画書に対する逸脱は、治験成績の正確性、信頼性に影響を及ぼす⁵²⁾。また、これらの逸脱は、場合によっては安全性や有効性の解析対象集団からの除外理由となりうる。医療機器治験における逸脱・品質レベルについて治験間で比較考察するための根拠となるデータは重要と考えるが、それに該当する集積データのようなものはなかった。医薬品治験に関しては、GCP 実地調査件数と治験実施計画書からの逸脱や同意取得、被験者選定にかかわる改善すべき事項件数は PMDA の医薬品・医療機器等 GCP/GPSP 研修会資料として web サイト⁵³⁾に掲載されているが、医療機器治験に関しては同様のデータ揭示はない。参考までに、2019 年 4 月～2020 年 3 月に実施された医薬品治験の GCP 実地調査によると、国内調査の 3707 症例において、治験実施計画書からの逸脱は 33 件の改善すべき事項が指摘されており、別途、被験者の同意に関しては 12 件、被験者の選定に関しては 4 件の改善すべき事項が指摘されている⁵³⁾。医療機器の治験は機器の種類や目的によって症例数や治験内容が大きく異なるため、一様に逸脱発生リスクを考察することは難しい。このため、できるだけ多種多様の治験情報を母集団としておおよその逸脱発生割合を算出することとした。

表 3 医療機器治験における GCP または試験実施計画書からの逸脱の発生割合

	総数	100 症例あたりの 発生件数	1 件以上発生の あった治験数	治験ごと 100 症例あたり			
				平均 件数	最小 件数	中央 件数	最大 件数
登録症例数	2151						
逸脱件数	801	37.2	30	70.8	0	22.4	1300
同意取得不備 (同意前検査や再同意不備も含む)	4	0.2	4	0.3	0	0	5.0
適格性不整合	15	0.7	5	0.4	0	0	5.5
不適正登録 (登録手順逸脱を含む)	7	0.3	2	0.2	0	0	4.8
併用禁止薬使用または併用制限薬の制限逸脱	55	2.6	7	1.5	0	0	13.3
有害事象対応逸脱 (報告遅延を含む)	8	0.4	4	0.5	0	0	8.0
検査時期範囲外測定 (治験実施者由来の逸脱, 入院中の逸脱を含む)	94	4.4	11	6.9	0	0	70.4
来院スケジュール範囲外測定 (被験者由来のスケジュール範囲外来院や非来院, 天 変地異等の不可抗力な事象による非来院を含む)	95	4.4	12	3.2	0	0	26.9
検査欠測 (検査機器不良に基づく欠測, サンプル不採取, サン プル保管不備に基づくデータ異常を含む)	203	9.4	25	45.2	0	5.0	1150
中止基準不遵守	0	0	0	0	0	0	0
治療・手技 (計画書に定められた補助治療のための併用薬不遵 守, 機器使用方法不遵守を含む)	271	12.6	17	7.2	0	1.2	45.5
文書・機器管理 (原資料の紛失や機器管理基準からの逸脱を含む)	7	0.3	2	4.6	0	0	150
IRB 承認事項に関する逸脱	7	0.3	1	0.04	0	0	1.2
協力者リストにないものによる治験行為	2	0.09	2	0.40	0	0	11.1
その他	33	1.5	5	0.4	0	0	5.0

2011 年 4 月～2020 年 12 月に承認された医療機器において、承認申請概要に掲載された国内臨床試験情報より集積
逸脱の詳細が分類可能なものを集積

解析対象 33 治験におけるすべての逸脱（重大または重要な逸脱を含む）のまとめ

また、同一治験内で繰り返し発生している逸脱を集積し、治験間で共通要因がないか検討した。

重大または重要な逸脱は、解析対象の半数の治験において 1 件以上認められた。また、その発生割合は 2.4 件/100 症例で、治験単位でみたとき決して稀なものではないことが示された。有害事象対応逸脱は最も頻発する重大または重要な逸脱であった。また、適格性不整合と同意取得不備を合わせ、約 1/4 近くの重大または重要な逸脱が医療機器使用前に起こっていることになる。有害事象対応、被験者の同意取得と適格性の確認はモニターにとって主要な症例モニタリング対象項目であるが、重大/重要度以外に発生割合の観点からも限られたモニター工数の多くを割いてでも確認すべき項目であることが改めてデータによって示された。

逸脱に関し、9 割近い治験において何らかの逸脱が認められた。100 症例あたりの発生件数でみると、重大ま

たは重要な逸脱以外の一般的な逸脱は重大または重要な逸脱の約 10 倍程度発生していたことになる。逸脱の最も発生割合が高かった項目は「治療・手技の逸脱」であった。医療機器治験では術者の手技が結果に大きく影響することが知られている⁵⁰⁾。また、治療・手技に係る技術的な複雑さは医療機器ごとに異なるが、本研究において各治験における 100 症例あたりの平均値と最大値の比をみたとき、「治療・手技の逸脱」は他の項目と比べて小さいほうであり、むしろ個々の治験の特色の影響を受けにくい項目であった。すなわち、「治療・手技の逸脱」は治験の種類によらず、発生割合の高い逸脱項目と考えられる。

高い頻度で認められた逸脱を集積してみたところ、抗血小板薬/抗凝固薬などの治療・手技に関連した併用薬の不遵守や検査予約困難などに基づく逸脱が複数の治験で多く認められた。抗血小板薬/抗凝固薬など使用に関

表 4 高い頻度で認められた医療機器治療における GCP または試験実施計画書からの逸脱とおもな内訳

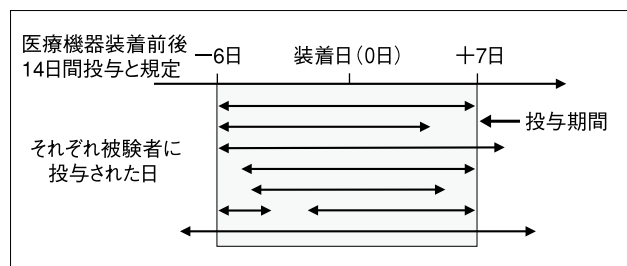
医療機器	類別名称	登録 症例数	逸脱分類	逸脱例	一番多い逸脱 (該当例数)
EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム ²⁵⁾	内臓機能代用器	4	検査欠測 文書・機器管理	46 6	部分トロンボプラスチン検査欠測 (34) 不具合が発現した治療機器を誤って廃棄 (5)
コアバルブ ³³⁾	内臓機能代用器	55	検査欠測 治療・手技 検査時期範囲外測定	26 25 16	スクリーニング時臨床検査欠測 (8) 退院時規定併用薬投与せず (抗血小板薬) (22) 退院時検査時期ずれ (10)
BNCT 治療システム NeuCure ¹⁴⁾	医療用エックス線 装置および医療 用エックス線装 置用エックス線管	9	検査時期範囲外測定 検査欠測	4 4	記載なし (件数のみ) 好中球分画欠測 (3)
PD レーザ BT ⁴⁰⁾	医療用焼灼器	27	検査時期範囲外測定 治療・手技	19 4	スケジュール許容範囲内に MRI 予約困難 (7) 安全性を考慮し実施タイミング変更 (2) 臓器摘出時間遅延による照射インターバル時間 逸脱 (2)
サピエン XT ³²⁾	内臓機能代用器	64	検査時期範囲外測定 検査欠測	23 21	記載なし (件数のみ) 記載なし (件数のみ)
EC-PDT プローブ ²⁹⁾	医療用焼灼器	26	来院スケジュール範 囲外測定 検査欠測 治療・手技	7 5 3	スケジュール許容範囲内日か病院休診日 (3) 被験者体調不良 (重篤な有害事象で他院入院を 含む) (3) 治療実施者ミス (検査オーダーミス等) (3) 照射時間不遵守 (照射機器利用時間が十分に取 れない, 照射許容時間認識不足を含む) (3)
Jarvik2000 植込み型補助人工心臓システム ⁴¹⁾	内臓機能代用器	6	検査欠測	3	心エコー未実施 (2)
SATAKE・Hotballoon カ テーテル ²⁸⁾	医療用嚢管および 体液誘導管	143	検査欠測	40	携帯型心電計の測定頻度の不足 (1 回/週およ びすべての発作時測定必要) (31)
Absorb GT1 生体吸収性ス キャフォールドシステム ²²⁾	内臓機能代用器	400	治療・手技	118	記載なし (件数のみ)
Pipeline Flex フローダイ バーターシステム ²⁴⁾	医療用嚢管および 体液誘導管	22	治療・手技	7	規定併用薬未服用または早期中止 (抗血小板薬) (6)
気管支充填材 EWS ⁴⁶⁾	内臓機能代用器	25	治療・手技	6	機器使用時間の逸脱 (4)
ヘパスフィア ³⁸⁾	医療用嚢管および 体液誘導管	26	検査欠測	3	フォローアップ時の評価項目欠測 (2)
Cellex ECP ¹⁰⁾	内臓機能代用器	15	来院スケジュール範 囲外測定	2	被験者体調不良 (重篤な有害事象で他院入院を 含む) (2)
InterStim II 仙骨神経刺激 システム ⁴⁴⁾	理学診療用器具	21	来院スケジュール範 囲外測定	3	直腸肛門内圧検査来院時期許容範囲外 (3)
WATCHMAN 左心耳閉鎖シ ステム ¹⁸⁾	医療用嚢管および 体液誘導管	54	治療・手技	8	規定併用薬不遵守 (抗血小板薬) (8)
MitraClip NT システム ²⁰⁾	内臓機能代用器	30	治療・手技	5	活性化凝固時間レベルの逸脱 (2) クリップ留置 (2)
エンボスフィア ³⁷⁾	医療用嚢管および 体液誘導管	26	検査欠測	4	CT 検査欠測 (2)
アダカラム ⁴⁷⁾	内臓機能代用器	15	併用禁止薬使用また は併用制限薬の制 限逸脱	2	ステロイド使用方法 (2)

各治療において、2 件以上認められ、かつ 100 症例あたり 10 件以上認められた逸脱項目を示す。

太字：100 症例あたり 20 件以上認められた逸脱項目

上付き番号：文献番号

A 医療用嘴管および体液誘導管治験における抗血小板薬併用投与設定例



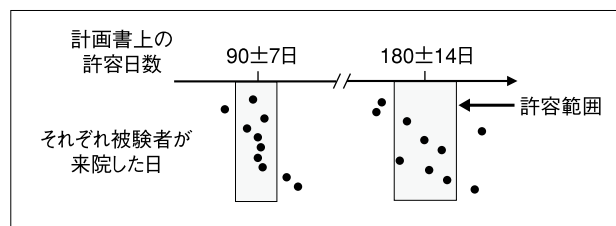
逸脱症例も有効性、安全性評価に採用してもよいと判断される場合



提案：想定される実臨床での使用方法に合わせて、下記例のように計画書で規定する

- ・医療機関の標準使用方法に準ずる
- ・原則、機器装着前後14日間は抗血小板薬を投与するが、被験者の状態をみて変更してもよい
- ・機器装着前日から装着3日後までは必須とするが、その前後は被験者の状態をみて投与してもよい

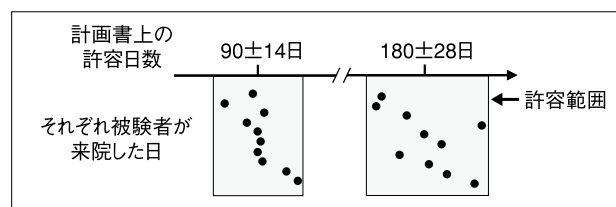
B 来院スケジュールの許容日数設定例



逸脱時の結果も有効性、安全性評価に採用してもよいと判断される場合



提案：下記例のように計画する



A：治験実施計画書で医療機器装着6日前から装着7日後まで抗血小板薬を投与することと規定していたことを想定した例。双方向矢印は各被験者における抗血小板薬投与期間を示す。

B：治験計画書で医療機器装着90±7日および180±14日に来院することと規定していたことを想定した例。黒丸は各被験者が来院した日を示す。

図1 医療機器治験での逸脱とデータ採否に係る治験実施計画書上の設定の影響の例

して、該当治験で実施される対象疾患や適応手術では日常診療においても使用している薬剤と考えられ、治験の規定のために日常診療と異なった使用方法だからこそ、逸脱を誘発している可能性が考えられる。田尻ら⁵⁴⁾は所属医療機関で実施された手技手術を伴う医療機器臨床試験に関し、企業治験では医師主導臨床試験と比較し、実施計画書の規定が実臨床での手術手順や周術期治療と異なるための逸脱が多かったことを報告し、実施計画書作成段階において手術手順や周術期治療の実態を調査することの重要性について言及している。本研究において認められた抗血小板薬/抗凝固薬など使用に関する高頻度逸脱の真の要因は研究実施計画書の記載方法にあるかもしれない。たとえば、これら併用薬の使用法に関しては実施医療機関の基準に準ずるなど、記載の工夫があれば逸脱とは扱われなかった可能性がある。コアバルブ、Pipeline Flex フローダイバーターシステム、WATCH-MAN 左心耳閉鎖システムは抗血小板薬や抗凝固薬の評価のための治験ではなく、抗血小板薬/抗凝固薬など使用に関する逸脱が認められた症例も安全性、有効性の解析対象集団に含まれている。安全性、有効性の解析への影響の大小を勘案したうえで、治験実施計画書の手技・手法、併用薬用法などに関する許容範囲を設定することを提案したい。添付文書における臨床試験の情報収集方

法は、医療従事者や患者に提供されるべき重要なもののひとつと考えられる。今回の検討対象医療機器において抗血小板薬/抗凝固薬などの併用方法を例にすると、MitraClip NT システム⁵⁵⁾、Pipeline Flex フローダイバーターシステム⁵⁶⁾、SeQuent® Please Neo ドラッグ イルレーティング バルーンカテーテル⁵⁷⁾およびウィングスパンステント⁵⁸⁾の添付文書では臨床成績項目に治験実施時の併用方法が記載されており、これは医療機器を使用する者にとって有益な情報だと考える。海外先行開発型医療機器や国際共同治験をピボタル試験とする医療機器においては日本独自に治験実施条件を設定することが難しく、そのために日本の医療実態にそぐわずに逸脱が多く認められてしまうような治験実施計画書にならざるをえない場合もありうるが、医療機器開発関係者には、日本の使用者へ適切な情報提供といった観点から、その根拠となる適切な治験実施計画の立案をぜひ検討いただけたらと考える。

同様に、EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システムの部分トロンボプラスチン時間検査欠測に関しても、これほど逸脱が頻発ということは、人的問題よりも治験実施計画書や症例報告書の記載方法が根本的な要因ではないかと考える。

治験実施中には不可抗力的に逸脱が起こる場合もあ

表 5 医療機器治験において繰り返し発生する逸脱の要因と逸脱防止ポイント

日常診療で類似した手技・検査を行っている 補助療法, 特に併用薬の用法に当該治験特有の制約はないか確認 治験による検査項目, 方法は院内ルーティン検査と異なっていないか確認
手技・スケジュールが実臨床と乖離しており, 計画書どおりの実施が困難な点がある 治験実施計画書作成段階で手技・スケジュールの実現性を医師と十分に相談 検査, 来院スケジュールの許容範囲は狭すぎないか, 試験の品質や安全性に影響のない範囲で広くとることは可能か検討 併用薬の評価が目的ではないため, 場合によっては各医療機関の基準に従うことも検討 検査予約を考慮した治験実施計画書の作成または実施施設の選定要件として確認 必要であれば早めの治験実施計画書の変更
治験特有の管理手順がある 機器管理記録作成や機器の保管・廃棄方法を確認
その他 特に中止日, 退院日検査に注意する

る。今回の解析対象治験のなかには実施中に東日本大震災が発生したものがあつた。また, 治験実施依頼者がコントロールできない被験者由来の逸脱も無視できない問題ではある。ただし, 一見不可抗力にみえる逸脱であっても真の要因は不可効力ではない可能性も考えられる。検査予約困難等や病院の診療時間に基づく逸脱は治験責任医師や分担医師, 協力者からみれば不可抗力に近いが, 研究実施計画書上の検査許容範囲や施設選定の観点からみれば事前に想定されうる逸脱だった可能性が考えられる。

医療機器治験における治験実施計画書上の規定が逸脱およびデータ採否, 治験の品質に与える影響についてわかりやすくするため, 2つの事例を考えた(図1)。逸脱事例を有効性や安全性の解析対象から除外するのであれば図1上段の既定のままでよい。ただし, 逸脱しても有効性や安全性の解析への影響は少なく, 解析対象データに採用される可能性が高いと考えるのであれば, 治験実施計画書作成段階で許容範囲を広く設定しておいても, 治験の品質には影響がないことになる。すなわち, 治験実施計画書上の時間的な測定許容範囲はデータの解析対象採否の観点から定めればよいと考える。

高頻度で認められた逸脱の内訳をもとにした繰り返し発生する逸脱の要因を表5にまとめた。まったく新規機器の取扱いよりも, 治験で課せられる日常診療で使用している治療・手技に対する制約が「ついうっかり」を引

き起こす可能性が考えられた。また, プロトコルによる臨床現場では, 遵守困難なスケジュールの規定がおもな要因として考えられた。特に中止日または退院時の検査時は逸脱発生頻度が高く, 注意を要すると考えられた。

本研究の限界は個別の治験データを直接確認したものではなく, 申請資料概要の記載内容をデータ化したものであり, 記載内容の正確性や網羅性の確認ができないため, 算出された逸脱発生割合はおおよそのものとして扱われるのが妥当と考える。今回は初期検討として国内単独治験結果に限定して解析を行ったが, 今後国内承認取得に利用された海外試験の解析や海外での医療機器承認に使用された臨床試験について解析を行っていきたいと考える。

ま と め

直近10年間に承認された医療機器における治験で認められた逸脱を調査したところ, 登録症例数100症例あたり2.3件の重大または重要な逸脱が発生していた。また, すべての逸脱の発生割合は, 登録症例数100症例あたり36.6件であった。医療機器使用前の症例モニタリングは重要であり, 逸脱の反復発生を抑制するためには実施実現性を考慮した治験実施計画書の作成が必要である。特に中止日または退院時の検査は逸脱の発生に注意する必要がある。

【謝 辞】

集計したデータの確認にあたり, ご協力いただきました社会薬物学共同研究講座の越田めぐみ先生に深謝申し上げます。

【資金源の公開】

筆頭著者の所属する講座は株式会社スギ薬局の資金によって開設された共同研究講座である。

【利益相反】

本研究において開示すべき利益相反事項はない。

文献または資料

- 1) 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, 昭和35年法律第145号, 令和2年9月1日施行。
- 2) 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日薬食機発第0804001号。
- 3) 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日厚生労働省令第36号, 最終改正: 令和2年8月31日厚生労働省令第155号。
- 4) 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令のガイダンスについて, 平成25年2月8日薬食機発第0208号第1号, 最終改正: 令和2年8月31日薬食機発第0831号第12号。
- 5) リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について。

- 令和元年7月5日薬生薬審発 0705 第7号.
- 6) 治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について, 令和元年7月5日薬生薬審発 0705 第5号.
- 7) 医薬品医療機器総合機構.
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiSearch/>
- 8) 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン.
<https://www.pmda.go.jp/files/000156923.pdf>
- 9) 新医療機器の承認品目一覧.
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/devices/0018.html>
- 10) Cellex ECP 申請資料概要.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjsop/44/2/44_97/_pdf/-char/ja
- 11) CureApp SC ニコチン依存症治療アプリ及び CO チェッカー申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200911001/index.html
- 12) 耳管ピン申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200605001/index.html
- 13) 植込み型補助人工心臓 HeartMate3 申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210115001/index.html
- 14) BNCT 治療システム NeuCure 申請資料概要 (第 I 相臨床試験).
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200327001/index.html
- 15) BNCT 線量計算プログラム NeuCure ドーズエンジン申請資料概要 (第 II 相臨床試験).
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2020/M20200327002/index.html
- 16) RETISSA メディカル申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20191225001/index.html
- 17) Paxman Scalp Cooling キャップ申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190419002/index.html
- 18) WATCHMAN 左心耳閉鎖システム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190226001/index.html
- 19) チタンブリッジ申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2018/M20180105001/index.html
- 20) MitraClip NT システム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2017/M20171128001/index.html
- 21) DARTS 人工手関節申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20161117001/index.html
- 22) Absorb GT1 生体吸収性スキャフォールドシステム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20161129001/index.html
- 23) サンコン Kyoto-CS 申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20160217001/index.html
- 24) Pipeline Flex フローダイバーターシステム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M201500006/index.html
- 25) EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M20150727001/index.html
- 26) ゴア バイアバーン スtent グラフト申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20160218002/index.html
- 27) Quattro・ICY IVTM カテーテル申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20160218001/index.html
- 28) SATAKE・Hotballoon カテーテル申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M20151118001/index.html
- 29) EC-PDT プローブ申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M20150722001/index.html
- 30) HAL 医療用下肢タイプ申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M20151216001/index.html
- 31) da Vinci Si サージカルシステム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M20151026002/index.html
- 32) サビエン XT 申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300022/index.html
- 33) コアバルブ申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2015/M201500002/index.html
- 34) 放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 申請資料概要 (第 I 相臨床試験).
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2014/M201400008/index.html
- 35) 放射性医薬品合成設備 NEPTIS plug-01 申請資料概要 (第 II / III 相臨床試験).
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2014/M201400008/index.html
- 36) SeQuent Please ドラッグ イルーターリング バルーンカテーテル申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300030/index.html
- 37) エンボスフィア申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300024/index.html
- 38) ヘバスフィア申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300025/index.html
- 39) ウィングスパン スtent 申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300038/index.html
- 40) PD レーザ BT 申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300032/index.html
- 41) Jarvik2000 植込み型補助人工心臓システム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300037/index.html
- 42) クーデックアイクル申請資料概要.

- https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2014/M201400005/index.html
- 43) 磁気刺激装置 TMU-1100 申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300023/index.html
- 44) InterStim II 仙骨神経刺激システム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300033/index.html
- 45) AMPLATZER バスキュラープラグ申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2012/M201200027/index.html
- 46) 気管支充填材 EWS 申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300003/index.html
- 47) アダカラム申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2012/M201200018/index.html
- 48) 神経再生誘導チューブ ナーブリッジ申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300011/index.html
- 49) マツダイト申請資料概要.
https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2011/M201100034/index.html
- 50) 井関洋, 村垣善浩, 丸山隆志ほか. 医療機器開発と医療機器の医師主導治験. 日レ医誌 2009; 30: 64-7.
- 51) 医薬品と欧の審査及び治験に関する最近の動向について. 令和 2 年度医薬品・医療機器等 GCP/GPSP 研修会.
<https://www.pmda.go.jp/files/000239708.pdf>
- 52) 吉村功. プロトコル逸脱例の統計学上の意味. 計量生物学 1997; 18: 57-74.
- 53) 医薬品の GCP 実地調査の現状と留意点. 令和 2 年度医薬品・医療機器等 GCP/GPSP 研修会.
<https://www.pmda.go.jp/files/000239711.pdf>
- 54) 田尻睦子, 松村なるみ, 平瀬佳苗. 医療機器臨床試験における逸脱に関する考察 実現可能な計画書作成のために. 臨床薬理 2017; 48 Suppl: S310.
- 55) MitraClip NT システム添付文書.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/381005_22900BZX00358000_A_02_03
- 56) Pipeline Flex フローダイバーターシステム添付文書.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/530366_22700BZX00131000_A_02_04
- 57) SeQuent® Please Neo ドラッグ イルレーティング バルーンカテーテル添付文書.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/530100_30200BZX00085000_A_01_01
- 58) ウィングスパン スtent 添付文書.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/730093_22500BZX00505000_A_IP_03