

[Original Article]

臨床研究法が医療機器を用いた臨床研究に与える 影響についての実態調査

A Survey of the Impact of the Clinical Trials Act on Medical Device Clinical Research

清水 公治^{*1} 池田 浩治^{*2} 加賀山祐樹^{*3} 石橋 義治^{*4} 鈴木 由香^{*5}

ABSTRACT

Several surveys of the impact of the Clinical Trials Act have been previously conducted. However, they were mainly focused on pharmaceuticals, rather than on medical devices. We conducted two kinds of surveys in order to investigate the impact of the Clinical Trials Act on clinical research that uses medical devices. One was a call for opinions in the Japan Society of Clinical Trials and Research website (Period: October 1 to November 30, 2018), and the other involved surveys and opinions from 12 Certified Clinical Trials Review Boards (CRBs) of the Clinical Research Core Hospitals (Period: August 21 to September 6, 2019). The surveys showed concern that medical devices, which have significantly different characteristics from those of pharmaceuticals, were nevertheless, treated the same way. Medical devices are extremely diverse, and it is difficult to secure human resources capable of responding to them in each CRB and, therefore, to review them all. It was also desired to prepare guidance and support tools (like flowcharts) to facilitate judgments, and to implement informational activities. The Clinical Trials Act was designed centered on pharmaceuticals and does not necessarily correspond to the characteristics of a wide variety of medical devices. In clinical research using medical devices, there is strong demand for a more appropriate institutional design that covers clinical research based on their characteristics, such as the risk classification of medical devices.

(Jpn Pharmacol Ther 2020 ; 48 suppl 2 : s152-63)

KEY WORDS Clinical Trials Act, medical devices, clinical study, survey

^{*1}京都大学医学部附属病院 先端医療機器開発・臨床研究センター ^{*2}東北大学病院 臨床研究推進センター開発推進部門 ^{*3}千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 ^{*4}オリンパス株式会社 メディカル&サイエンティフィックアフェアーズ ^{*5}東北大学病院 臨床研究推進センター東京分室国際部門

Koji Shimizu^{*1}, Koji Ikeda^{*2}, Yuki Kagayama^{*3}, Yoshiharu Ishibashi^{*4}, Yuka Suzuki^{*5}: ^{*1}Clinical Research Center for Medical Equipment Development, Kyoto University Hospital; ^{*2}Development Promotion, Clinical Research Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital; ^{*3}Clinical Research Center, Chiba University; ^{*4}Medical & Scientific Affairs Japan, Olympus Corporation; ^{*5}International Affairs, Clinical Research Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

はじめに

臨床研究法は、平成 29 年（2017 年）4 月 7 日に成立し、平成 30 年（2018 年）4 月 1 日に施行された。本法は、臨床研究実施の手続きを規制により透明化することで、国民の臨床研究に対する信頼を確保するとともに、質の高い臨床研究を推進することで保健衛生の向上に寄与することを目的としている。しかし、臨床研究法の施行により、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下、倫理指針）による運用から法的規制に変わる臨床研究においては、実施手続き等が倫理指針や GCP (Good Clinical Practice) と少なからず異なることから大きな混乱が生じている。このため、医療現場の実態把握を目的に日本臨床試験学会をはじめ多くの組織等でアンケート調査等^{1),2),3)}が実施されてきた。しかし、それらの調査は医薬品が中心であり、医療機器に焦点を当てて実施したものはない。

日本臨床試験学会 医療機器/再生医療委員会では、医療機器における臨床研究法の影響を把握するために、2018 年 11 月、当学会員ほかを広く対象とした自由記述式の意見募集による実態調査を web 上で実施した。その結果、臨床研究法の規制対象となる臨床研究への該当性が明確ではない、研究者や企業に対する教育が十分ではない、臨床研究の利活用が明確になっていない、医療機器の特性が反映されていないなどの意見があり、2018 年度の日本臨床試験学会第 10 回学術集会総会⁴⁾および第 58 回日本生体医工学会大会⁵⁾において、調査結果の概要を報告した。

一方で、この web 上の調査では、11 機関から計 34 件の意見を収集したにとどまったことから、医療機器に関しては臨床研究法施行に対する関心が高くないことが推察された。この結果を踏まえ、医療機器を含め多くの臨床研究の実施に深く関与し、臨床研究法の影響を大きく受けているであろう、臨床研究中核病院の認定臨床研究審査委員会 (Certified Clinical Trials Review Board : CRB)

を調査対象に、自由記述式を併用して可能な限り詳細な情報を収集することを目的に、2019 年 8 月に追加のアンケート調査を実施し、その概要を 2019 年度 ARO 協議会第 7 回学術集会⁶⁾で報告した。

本稿では、これら医療機器を主体とした実態調査の結果から医療機器を用いた臨床研究に対する臨床研究法施行の影響ならびに医療機器を用いた臨床研究活性化の提言を取りまとめたので報告する。

対象と方法

日本臨床試験学会 医療機器/再生医療委員会が主体となって、実態調査Ⅰと実態調査Ⅱを実施した。それぞれの目的、内容、対象、方法等は表 1 と表 2 に示すとおりである。なお、実態調査Ⅱの詳細な調査内容は Appendix とした。

結 果

1 実態調査Ⅰ

医療機器の臨床研究法上の疑問点・課題について意見のあった機関数は、アカデミア（大学、学会等）8 機関、企業（医療機器企業、コンサルタント）3 機関の計 11 機関であった。自由記述式の意見の総数は 34 件で、カテゴリで分類すると、「定義・該当性」に関するもの 8 件、「教育・啓発」に関するもの 5 件、「開発障壁」に関するもの 5 件、「利活用」に関するもの 3 件、「その他」13 件であった。カテゴリ別に主な意見を以下に示す。

なお、意見募集の主な対象とした日本臨床試験学会の正会員は 1023 名（2018 年度）で、所属機関別ではアカデミアが 23%、企業が 76%である。ただし、医療機器企業に限定した場合は 4%程度となる。

表 2 実態調査Ⅱ

目的	臨床研究法施行 1 年経過後の臨床研究の実情を、医療機器関係を中心に調査し、課題抽出とともに課題解決および運用改善につなげる
内容	医療機器臨床研究の実施状況、今後の実施数の増減、CRB 審査体制の課題、実施施設の課題、臨床研究法への該当性判断、法改正への要望などの調査
対象	2019 年 8 月時点で、医療法上の臨床研究中核病院に位置付けられていた 12 拠点の CRB
期間	2019 年 8 月 21 日～9 月 6 日
方法	選択式（単純集計）と自由記述式併用の調査票を e メールで送付・回収した調査結果を、記述統計量を用いて要約または図示

表 1 実態調査Ⅰ

目的	臨床研究法施行下での医療機器を用いた臨床研究の影響を把握すること
内容	医療機器の臨床研究実施に伴う疑問点、課題などの意見募集
対象	日本臨床試験学会会員、その他
期間	2018 年 10 月 1 日～11 月 30 日
方法	日本臨床試験学会ホームページ上で意見募集した自由記述式の回答結果を、記述統計量を用いて要約

1.1 医療機器の臨床研究法上の疑問点・課題について

(1) 定義・該当性

リハビリテーション機器など侵襲のほとんどない機器を用いた、未承認あるいは適応外での有効性・安全性評価がすべて臨床研究法該当となることへの疑義、リスクの低い医療機器を用いた臨床研究であっても特定臨床研究として取り扱われていることへの懸念が多く寄せられた。また、実臨床では血管以外のさまざまな管腔臓器で使用されている血管用ガイドワイヤーなど、「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」(以下、薬機法)上では未承認または適応外であるが、実臨床では標準的用法となっている医療機器に対して、その使用を特定臨床研究として取り扱うことは過剰であり、医療機器を用いた治療法の進歩を大きく妨げるとの意見や、経皮的ラジオ波凝固療法、経皮的凍結療法などは倫理指針に基づく臨床研究で適応拡大が図られてきたが、これらが特定臨床研究となると、限られた資金での臨床研究の遂行が格段に困難となることから、わが国における適応拡大が阻害されるとの意見が寄せられた。市販製品を用いて手術成績の評価を行う場合では、「手術・手技の臨床研究」にすべて該当するとしてよいかの疑問、特定臨床研究の要件の判断では、「未承認医療機器」と「医行為」に関して困難な事例が多数あるとの意見があった。

(2) 教育・啓発

医師を対象とした教育、研究者とCRBが臨床研究法の該当性を判断できる共通のフローチャートの作成、医療機器の多様性の考え方を共有し、CRBの審査を均てん化するためのマニュアルの整備などが課題として示された。

(3) 開発障壁

治験と比較して研究責任医師の責任と義務が過大であること、開発初期の探索的臨床研究が体制面、資金面で困難になることなどが課題として指摘された。

(4) 利活用

特定臨床研究の成果を臨床評価報告書として薬機法申請に使用できるかが不透明。今後、適応拡大が困難になると想定されることから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:PMDA)での審査手続きを明示してほしいとの要望があった。

(5) その他

GCP省令、倫理指針、臨床研究法と複雑になったシステムを欧米のように統一すること、運用のみの対応では限界があり法改正を検討すべきこと、多様な医療機器に対して相談可能な外部機関等を設置することなどの要望があった。また、特性が医薬品とは大きく異なる医療機

器が医薬品と同等に扱われることへの懸念や、医薬品と医療機器では品質管理の考え方が大きく異なることの指摘があった。

2 実態調査II

臨床研究中核病院12拠点に調査票を送付し、10拠点(A~J)から回答があった。回収率は83%で、回答者属性(問1)は、国立大学7拠点、私立大学1拠点、国立高度専門医療研究センター2拠点であった。

以下に、問2ならびに問4から問18に対する回答結果を示す。問3の設問は、平成30年度にCRBで承認した具体的な事例に関するもので、各拠点の内部情報であることから除外した。また、調査票には、医薬品に関する設問も比較のために設定したが、本稿では医療機器を中心にまとめた。

2.1 医療機器の臨床研究等の動向について

(1) 問2 臨床研究等の実施件数

平成29年度および30年度の臨床研究等の実施件数の回答を求めた。臨床研究等は、①特定臨床研究、②努力義務にあたる臨床研究(以下、非特定臨床研究)、③手術・手技の臨床研究および一般医療、④医師主導治験(自施設が主のもの)に分類した。ただし、29年度は臨床研究法施行前であるため、各分類に対応するものの概数がわかれば記入するとした。このため、平成29年度の特定臨床研究の実施件数の記載があったのは10拠点のうち5拠点(F~J)にとどまった。図1に臨床研究法施行前後となる平成29年度と30年度の特定臨床研究の実施件数の比較を示す。医薬品、医療機器とも大きな変化が認められるが、特に医療機器では、拠点F、Gは、それぞれ16件が5件、10件が3件と1/3以下に減少、また、Hは5件が0件になった。一方、拠点I、Jはそれぞれ1件が7件、10件が18件に増加した。ただし、29年度の非特定臨床研究の実施件数は、拠点Fでは特定臨床研究としてカウントされており、また、2拠点は不明との回答であった。

手術・手技の臨床研究および一般医療の実施件数は、医薬品と医療機器の区別が行われていない3拠点を除く2拠点では、医療機器でそれぞれ2件から0件、5件から3件、医薬品で15件から0件、10件から5件と減少している。一方、医師主導治験の実施件数は、5拠点のうち医療機器で回答のあったのは1拠点で1件が2件に増加し、医薬品で回答のあった4拠点では、それぞれ3件から4件、3件から7件、6件から10件、1件から2件に増加している結果となった。

なお、10拠点における医薬品と医療機器の平成30年度特定臨床研究実施件数は図2に示すとおりである。医

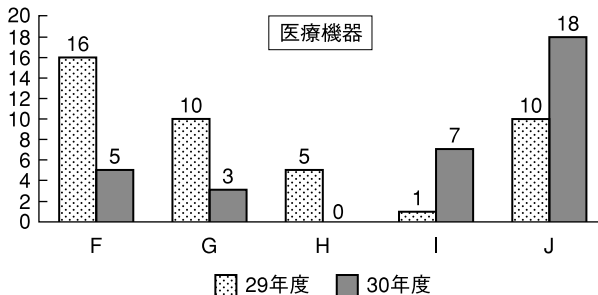
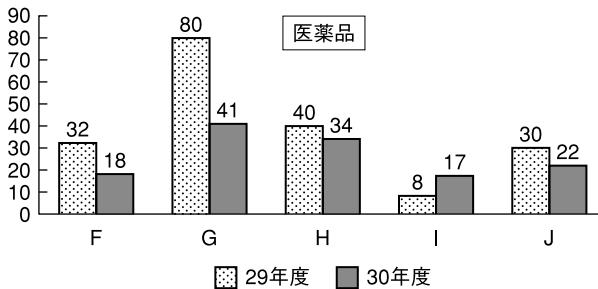


図 1 拠点別特定臨床研究の実施件数の変化

療機器では最少 0 件、最多 18 件、平均は約 6 件であった。一方、医薬品では最少 6 件、最多 41 件、平均は約 24 件であった。

(2) 問 4 臨床研究等の実施件数の今後の見通し

臨床研究法施行下で実施される臨床研究等の今後の実施件数の見通しを得るため、医薬品、医療機器別に、実施件数が「増える」、「変わらない」、「減る」かについて意見を求めた。①特定臨床研究、②非特定臨床研究、③手術・手技の臨床研究および一般医療、④医師主導治験(自施設が主のもの)、および①～④の全体の実施件数の変化についての回答結果を図 3 に示す。数字は、それぞれ、「増える」、「変わらない」、「減る」と回答した拠点数である。

特定臨床研究は、医療機器では、7 拠点が「減る」、3 拠点が「変わらない」、また、医薬品では、8 拠点が「減る」、2 拠点が「変わらない」との回答で、医療機器、医薬品ともに「増える」とする拠点はなかった。非特定臨床研究は、拠点により意見が分かれたが、医薬品と比較して、医療機器は「減る」より「変わらない」とする拠点が 2 拠点多かった。また、手術・手技の臨床研究および一般医療は、1 拠点が医薬品で「増える」とした以外は、すべての拠点が「変わらない」とした。医師主導治験は、医療機器、医薬品ともに「変わらない」または「増える」で、「減る」とした拠点はなかった。全体の臨床研究等の件数は、医療機器、医薬品ともに、回答なしの 1 拠点を除き、すべての拠点は「減る」と回答した。

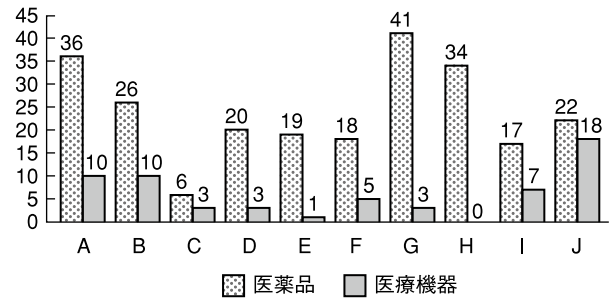


図 2 平成 30 年度 拠点別特定臨床研究の実施件数

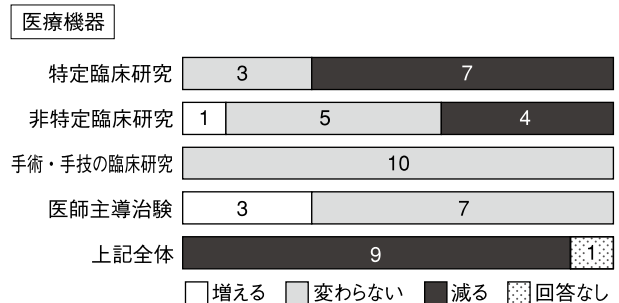
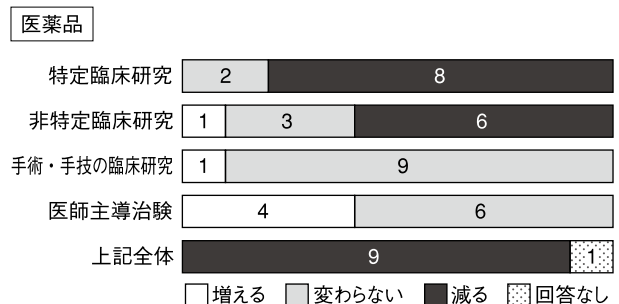


図 3 臨床研究法施行下での臨床研究等の実施件数の今後の見通し

医薬品では、今後の支援体制の充実により実施件数増加の可能性はある、特定臨床研究は医師主導治験に流れるが、試験実施のハードルが上がることから総数は減る、臨床研究法下で実施する研究(特定および非特定臨床研究)は、これまでと比較して、審査料が高く、また手続きが煩雑になることから減少するなどの意見があった。また、医療機器では、臨床研究数は医薬品と同様に減少する、医療機器企業は規模が小さい場合が多く、医薬品より影響を受けやすいなどの意見があった。

2.2 医療機器の特定臨床研究の審査体制について

(1) 問 5 CRB において医療機器を評価できる委員の有無

CRB において「医療機器を評価できる委員がいる」と回答した拠点は、3 拠点にとどまり、「いない」が 7 拠点であった。委員がいない拠点は、技術専門員が対応している。

(2) 問6 CRB 委員, 技術専門員の選択方法 (資格, 経験等)

10 拠点のうち 5 拠点から回答があった。医療機器の臨床研究等の経験を有する診療科の医師を選任することが多い。医療機器の有識者, 技術専門員は拠点内だけでは不足しており, 拠点外に委嘱している。特別な資格要件についての回答はなかった。

(3) 問7 経過措置中の医療機器臨床研究から特定臨床研究への移行における問題点

9 拠点から回答があった。うち 2 拠点は「問題点は特になし」, 1 拠点は「当該試験なし」であったが, 6 拠点からは, 移行期限の時間的制約があるなかで, 参考情報が少ないことによる臨床研究法該当性の判断の困難さ, 煩雑化した書類 (利益相反様式など) の整備, 研究者への周知とヒヤリング, 技術専門員の確保 (医療機器は委員・技術専門員が研究当事者になることが多い) が問題点として示された。

(4) 問8 医療機器の特定臨床研究の審査体制, その他の課題

10 拠点のうち 7 拠点から回答があった。審査体制では, 臨床研究法該当性の判断 (手術・手技か, 医療機器の評価が医行為に該当するか), 未承認医療機器の場合の非臨床試験の充足性の判断, CRB の審査水準の均てん化 (審査方針が CRB 委員の自由裁量となっている場合, 医療機器特有の早期探索的研究への理解の程度によって審査水準がばらつく), 技術専門員の確保, 委員・研究者に対する教育 (特に工学部教員) が課題として示された。

2.3 臨床研究法に基づく臨床研究実施施設の課題について

(1) 問9 医療機器の特定臨床研究実施における研究代表医師のサポート・管理体制

10 拠点のうち 9 拠点から回答があった。9 拠点すべてが研究代表医師に対するサポート・管理は必要と回答しているが, 実施しているのは 6 拠点 (ARO: Academic Research Organization 5 拠点, 臨床研究支援部門 1 拠点) にとどまった。また, 課題として, 施設数が多い場合の事務局体制, 限定的で不十分な支援範囲, 他機関 CRB 審査案件の自機関での管理が挙げられた。

2.4 医療機器の臨床研究の該当性判断について

(1) 問10 臨床研究該当性を判断する主体

10 拠点すべてから回答があった。臨床研究該当性を判断する主体は, 研究者, CRB (およびその事務局) など拠点によって異なった。具体的には, 研究者としているのは 2 拠点, CRB, CRB 事務局, ARO, 会議体としているのは 5 拠点, 厚生労働省等の外部機関を含めているものが 3 拠点あった。判断主体の要件としては, 治験, 臨

床研究にかかわる教育等を受けている, 医師を含めた臨床研究支援部門のスタッフなどとしているが, 明確な資格要件はなかった。

(2) 問11 臨床研究該当性の判断基準の明快さ

厚生労働省は, 臨床研究該当性の判断ポイントとして, ①医療機器に該当しないものか, ②薬機法に基づくものか, ③医療機器の評価を伴わないものか, ④人に対して投与・使用しないものか, ⑤医行為を伴わないものか, ⑥観察研究かを挙げている。これらの判断ポイントの明快さについて, 「非常に分かりやすい」, 「分かりやすい」, 「どちらでもない」, 「分かりにくい」, 「非常に分かりにくい」の 5 段階で評価を求めた。図 4 に, 明快としている順に結果を示す。数字は, 5 段階評価でそれぞれ回答した拠点数である。

「薬機法に基づくものか?」, 「人に対して投与・使用しないものか?」については, 比較的容易に判断ができていいる。「医療機器の評価を伴わないものか?」, 「医療機器に該当しないものか?」については判断が難しいとする拠が多い。また, 「観察研究か?」や「医療機器の評価を伴わないものか?」は, 「非常に分かりやすい」と「非常に分かりにくい」の両極の回答があり, 拠点により明快さの判断が大きく分かれた。「医療行為を伴わないものか?」も同様の傾向を示した。

5 拠点からは, 該当性判断に困った事例として, 医療機器の有効性・安全性評価と標準治療の関係や, 未承認の画像解析ソフトが独立した別の医療機器による測定・分析となるかどうかを拠点内で判断した事例, 侵襲性に関する疑義について厚生労働省 Q&A で解決した事例, また, 非侵襲的な未承認機器の侵襲や介入について, 厚生労働省, 都道府県業務課に照会した事例が示された。

(3) 問12 厚生労働省発出の Q&A, 事例集⁷⁾の有用性について

10 拠点のうち 4 拠点から回答があった。厚生労働省が発出している Q&A と事例集の有用性に関する評価は表 3 のとおりであった。

2.5 臨床研究法の運用, 改正等について

(1) 問13 上記以外で継続して発生している問題点

10 拠点のうち 4 拠点から回答があり, 以下の問題点が示された。

①定義・該当性

自作の医療機器, 軽微な侵襲にとどまる医療機器の場合, 該当性判断などは学内でも意見が割れることがあるため, 明確な国の基準が必要である。

②教育・啓発

特定臨床研究に該当することを納得しない研究者, 薬機法上の適応範囲を保険適用の範囲と勘違いしている研

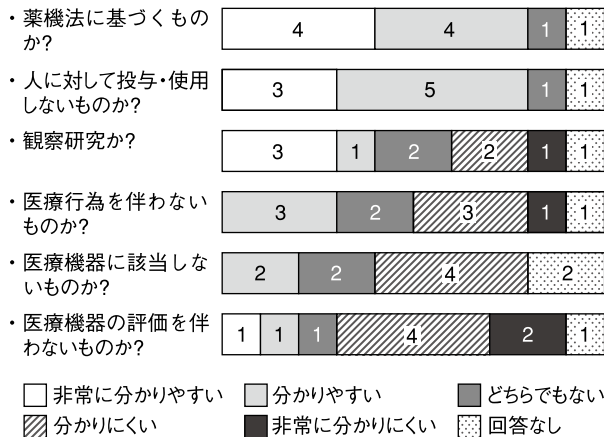


図 4 臨床研究該当性の判断ポイントの明快さ

究者に対する啓発活動が必要である。

③実施手続

多施設共同研究では、変更申請後、新しいプロトコル発効までの期間が長く、手続きが煩雑。試験支援担当者がない場合、法に則った運用できるのか疑問である。未承認機器の非臨床試験の充足性に関しては、研究者は、承認申請資料にできないことから、治験レベルの資料作成に違和感がある。CRB として、技術専門員の意見などにどこまで対応するかが課題となっている。CRB の質に関して、他施設の CRB で承認された特定臨床研究のなかに臨床研究法に則っていない研究があり、すべての CRB で質が担保されているか疑問であり、CRB の認定手続について再考が必要である。

(2) 問 14 臨床研究法運用に対する意見

10 拠点のうち 7 拠点から回答があり、以下の意見が示された。

倫理指針とのすみ分け、努力義務の適用範囲が不明瞭で、判断に迷う点が多々あることから、明確な具体的手順が必要である。各 CRB で未承認、既承認などの判断基準が異なるため、一定の基準が必要である。中央一括審査は有用であるが、さらなるシステムの改善が必要である。技術専門員の必要性は疑問である。条件付 CRB 承認（修正のうえ、承認）の許容、COI 関係書類の様式の簡素化（実施医療機関によって運用方法が異なる）が望まれる。

また、「実施計画」の記載については、以下の指摘があった。

実施計画の細かすぎる情報の省略化、実施計画変更での各種事務手続きの簡略化が必要である。臨床研究法に伴い新設された臨床研究データベース（Japan Registry of Clinical Trials : jRCT）の入力手続きが不明確で不便であるため、マニュアル等が必要である。

表 3 Q&A と事例集の有用性評価

評価	資料	内容・意見
非常に有用であったもの	事例集 3-10	医療機器の性能を評価する研究
有用であったもの	事例集 3-12	プログラム医療機器の有効性を評価する研究
	Q&A 全般	
内容が不明で疑問があるもの	Q&A 問 58 (統合版の問 1-26)	手術・手技での医療機器の寄与 (当該機器の寄与は研究目的や内容に照らしても判断が困難)
	事例集 2-3	体外診断薬と医療機器の一体化 (わかりやすい具体例が必要)
問題があると考えられるもの		軽微な侵襲にとどまる医療機器のみ用いる研究の法該当性
追加してほしい Q&A の項目・内容等		雑品や介護福祉機器を治療に準じて使用する場合の法該当性
		該当性判断は事例集を参照することが多いため、Q&A は事例集の事例として網羅してほしい

(3) 問 15 臨床研究法改正での要望事項

2 拠点は「要望なし」、1 拠点は「回答なし」であったが、7 拠点から回答があり、以下の指摘事項、要望事項が示された。

①法体系

特定臨床研究の実施は、企業側に比べて研究者の負担が重過ぎる。

②定義・該当性

倫理指針とのすみ分けが判然とせず、努力義務の適用範囲も不明瞭である。また、非侵襲で介入も行わない医療機器を臨床研究法上の臨床研究とするのは過剰である。

③実施手続

実施医療機関の管理者の許可手続きが煩雑で、各機関で変更申請の報告方法・頻度が異なる。最低限必要な事項を通知に例示するなど、過剰にならない統一に向けた方向付けが必要である。定期報告、重篤な疾病等報告、重大な不適合報告は、CRB 審査前後に実施医療機関の管理者への報告が必要であるが、発生した機関以外では CRB 審査後の報告のみで十分、また、jRCT の変更一覧の様式は、Web 入力煩雑で、記載ミスを生じやすい。

(4) 問 16 日本臨床試験学会に対する取り組みの要望事項

10 拠点のうち 4 拠点から回答があった。厚生労働省・AMED (Japan Agency for Medical Research and Development) などの関連事業と適宜連携、臨床研究法の運用等

の解説書、指針該当性、法該当性を判断できる事例集の作成と取り組み内容の周知、研究支援が手薄なグループが法順守するための研究代表医師向けの支援ツールの作成などの要望があった。また、臨床研究法や倫理指針の対象外の研究に対しても、論文掲載時に倫理審査等を終えていることを闇雲に求める学会の風潮の是正する必要があるとの意見が示された。

(5) 問17 臨床研究法が施行されたことによるメリット

10 拠点のうち 5 拠点から回答があった。多施設共同研究での中央一括審査による業務の軽減を 3 拠点が挙げたほか、規制当局による安全性情報の一元管理、価値のない研究が多少減ったことが挙げられた。

(6) 問18 その他の意見

10 拠点のうち 4 拠点から回答があった。利益相反申告が簡単にできる統一様式などの作成、CRB 年間開催要件の緩和、実施医療機関の管理者承認、報告等の事務手続きの整理、試験結果を承認申請に活用する具体的な事例の開示、臨床研究法の意義についての啓発が必要との意見が示された。

考 察

臨床研究法が臨床研究等に与える影響については、すでに多くの実態調査が行われている。日本臨床試験学会の臨床研究法対応検討委員会が、法施行前の 2017 年 9 月に会員を対象として、「医薬品」を中心に web 上で実施したアンケート調査¹⁾では、企業と研究者の役割・責任の明確化や、CRB の審査での質の担保などに対する意見・要望があったと報告している。また、企業支援を受けていないがん研究で特定臨床研究に指定された研究代表者らを対象に、施行後の 2019 年 3 月から 4 月に実施されたメールによる実態調査²⁾では、特定臨床研究の研究代表者や研究事務局の医師は、臨床研究法の定める過大な事務手続きに疲弊していることや、今後のわが国の臨床研究は、製薬企業主導で企業の利益に沿うものだけが残るとの回答と臨床研究そのものが衰退するとの回答を合わせると 7 割に達したことが報告されている。2018 年度の jRCT 登録状況の実態調査³⁾では、臨床研究法が施行された 2019 年度に jRCT に登録された臨床研究は、医薬品 855 件 (74.7%)、医療機器 284 件 (24.8%) であったこと、臨床研究法施行による事務の煩雑さと費用の増大から、短期的には介入研究が減少したこと、新規の臨床研究は経過措置の臨床研究と比較して非がん領域の割合が多く、研究規模は小さかったことなどが報告されている。

今回の実態調査 I^{4),5)}および実態調査 II⁶⁾は、医療機器

に重点を置いて実施したことが従来の調査とは異なる。また、実態調査 I は、web 上で広く意見募集を行ったものであるのに対して、実態調査 II は、臨床研究中核病院の CRB を調査対象としている。前者は、医療機器を用いた臨床研究に深く関与している研究者らからの医療機器の臨床研究を実施するにあたっての疑問点、課題等の意見であるが、後者は、特定臨床研究の審査を行う CRB 担当者からの意見となっており、調査対象数は限られているものの、それぞれ開発者側と審査側の意見がある程度代弁したものと位置付けることができる。

臨床研究等の実施件数は、実態調査 II の結果では、臨床研究法施行前後で医薬品、医療機器とも大きな変化が認められたが、医療機器における明確な傾向はみられなかった。臨床研究等の実施件数の今後の見通しに関しては、医薬品、医療機器の特定臨床研究は、臨床研究中核病院 10 拠点中、それぞれ 8 拠点、7 拠点が減少するとされている。また、特定臨床研究に非特定臨床研究、手術・手技の臨床研究、医師主導治験を加えた臨床研究等の全体の実施件数はすべての拠点が減少すると回答した。その要因として、医薬品でも指摘されている臨床研究法での事務手続きの煩雑さとともに、特に中小企業やアカデミアが担う医療機器開発においては、資金面の負担による実施困難性が挙げられている。改良改善を繰り返す医療機器では、医薬品に比べて開発期間が短く開発資金も限られていることから、この実施困難性は医療機器の特定臨床研究実施において深刻な問題であり、わが国における医療機器臨床研究の停滞が強く懸念される。以下、本実態調査で得られた、医療機器開発において特に重要となる課題について考察し、課題解決に向けた提言を行う。

臨床研究中核病院の CRB における審査体制に関して、「医療機器を評価できる委員がいる」と回答した拠点は 3 拠点にとどまり、「いない」が 7 拠点であった。委員、技術専門員として、多様な医療機器について対応できる専門家が少なくことや、資格、経験等の要件は特に定めていないことが明らかになった。医療機器の場合、委員・技術専門員が研究当事者になることが多く、人材の確保がさらに困難になっている。また、審査方針が CRB 委員の自由裁量になっている場合、医療機器特有の早期探索的研究への理解が困難となり、医薬品の考え方に則って審査されることや、未承認医療機器の場合の非臨床試験の充足性の判断が課題になることの指摘があった。ひとつには、工学系の技術専門員や研究者は、工学系の知識はあるものの、生体適合性などを含めた医療機器全体としての評価や臨床研究、臨床研究法などの法規制に精通していないことなどが課題として挙げられる。多種多様

な医療機器においては、特定の機器・技術の専門性だけでは十分な評価ができないため、医療機器の審査は困難となっている。2014年12月に倫理審査委員会を対象として実施された医療機器を用いた臨床研究実施に関するアンケート調査⁸⁾においても、研究計画書の審査において医療機器の専門職の関与が少ないことが示されている。CRBでは、技術専門員を加えることになったが、技術専門員の位置づけ、その意見の取り扱いが難しく、技術専門員の必要性は疑問との意見もあった。実態調査IおよびIIで指摘された、多様な医療機器に対応できる人材の不足は、CRBの審査水準の均てん化における大きな課題であり、医療機器の審査の難しさが改めて明らかとなった。

臨床研究法の該当性に関しては、厚生労働省は、すでにQ&Aや事例集⁷⁾を発出し、その判断ポイントを示している。「薬機法に基づくものか?」、「人に対して投与・使用しないものか?」について分かりにくいとした拠点はなかった。一方、「医療機器の評価を伴わないものか?」、「医療機器に該当しないものか?」については判断が難しいとする拠点が過半数となっている。また、「観察研究か?」や「医療機器の評価を伴わないものか?」に関しては、「非常に分かりやすい」と「非常に分かりにくい」の両極の回答があり、拠点により判断基準の明快さについて意見が大きく分かれた。このことは、臨床研究中核病院においても、拠点間で判断基準の運用に関して乖離があり、アンケート実施時点では共通の理解に至っていないことを示している。

臨床研究該当性を判断する主体は、研究者、CRB（およびその事務局）など拠点によって異なった。臨床研究法の施行等に関するQ&Aでは、「認定委員会の意見を聞くことが望ましい」、「必要に応じて、厚生労働省医政局研究開発振興課に相談」などとあるが、判断の手続きについては各CRBに任されている。その結果、各CRBで未承認、既承認などの判断基準が異なるとの意見があった。医療機器の該当性の判断には、対象となる製品・技術の理解だけでなく、薬機法の理解、薬事承認範囲に関する理解など、多岐にわたる専門的な知識が必要となる。

多様な医療機器において、医療機器の全体を取り扱う場合、リスクの概念が重要となる。医療機器は、“不具合が生じた場合に”、人にどの程度の健康被害を与えるかによって、クラスIからIVのリスクに分類され規制される。クラスIは人体へのリスクが極めて低いものであり原則届出、クラスIIは人体へのリスクが比較的低いものであり、認証基準に合致するものは認証、クラスIIIは人体へのリスクが比較的高いもので、一部の認証基準のあるものを除いて承認、クラスIVは生命の危機に直結する

リスクの高いものですべて承認の対象となる。また、リスクにかかわらず新規性の高いものは承認が必要となる。このため、未承認であってもリスクの極めて低いと考えられる医療機器がある。他方、非侵襲の検査機器であっても診断結果が治療に大きな影響を及ぼす場合もある。さらに、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」⁹⁾に示されているように、医療機器自体のリスクだけでなく、臨床研究においては、研究プロトコルの中でその機器がどのように使用されるかによってもリスクは変わる。機器の承認有無と臨床研究のリスクが常に一致しているものではないことに留意する必要がある。

米国の医療機器の臨床研究は、IDE (Investigational Device Exemption) 制度¹⁰⁾で規制されており、機器を用いたすべての研究は、①IDE要件免除の研究 (IDE exemption)、②重大リスクのない機器 (non-significant risk device : NSR 機器) を用いた研究、③重大リスクのある機器 (significant risk device : SR 機器) を用いた研究に分類されて審査される。①は、市販機器を適応範囲内で使用した研究や非侵襲的であるなど特定の条件下での診断機器を用いた研究で、この場合、IDE要件は免除され、IRB (institutional review board) のみで審査される。②は、IRB承認がIDE承認とみなされる (簡略IDE) が、③は、IRB承認のみでなく、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) への正式なIDE申請が必要で、研究はFDAによるIDE承認のもとで実施される。つまり、すべての臨床研究は機器のリスクによって分類され審査される。また、SRであるかNSRであるかなどの最終決定権はFDAが持っている。医療機器開発の先進国といえる米国において、リスクに応じた臨床研究の審査体制が運用されていることは、医療機器の特性から極めて合理的といえる。これは、1976年に制定された特別法である医療機器修正法 (Medical Device Amendments to the FD&C Act) において、医療機器がリスクによってクラス分類されるとともにIDE制度が確立されたことによる。一方、日本では、医療機器の薬事がリスクに応じた規制になっているのに対して、臨床研究法を含めた臨床研究の実施においては、医療機器のリスクの概念が明確となっていない。このことが、医療機器への臨床研究法適用に混乱を招く一因となっている。

今回の実態調査では、開発側を主な対象とした実態調査Iでは、①該当性判断の明瞭化、②医療機器の審査・評価に係る人材不足、③開発障壁となる実施困難性、④成果の利活用の4点が主な課題として示された。また、審査を担当するCRB側を対象とした実態調査IIでは、上述の①、②が課題として示された。

医療機器は、要素技術、使用方法が多種多様で、機器固有のリスクも大きく異なる。また、短い製品サイクルで改良改善が繰り返されるといった特性を有している。これら医療機器の特性が4つの課題に共通する要因となっている。課題①の該当性判断の課題解決には、より具体的な判断事例の追加、判断を容易にするガイダンス、フローチャート等の支援ツールの整備が有効であるが、医療機器の多様性を考慮すると、医療機器に対する科学的理解に加え、薬事承認事例を含めた薬機法の理解を基に、総合的な視点で該当性を判断ができる人材の育成が効果的である。これは、課題②の審査人材の不足と共通するものであり、レギュラトリーサイエンスの人材育成は急務である。また、医療機器の臨床研究は短い開発サイクルの中で行われるため、市販後の大規模臨床研究などと比較して、開発中は探索的要素が強い小規模臨床研究となることが多い。課題③の実施困難性は、こうした臨床研究に費用や時間を掛けることを許容しにくい医療機器開発の環境に大きく起因している。医療機器の臨床研究の活性化には、臨床研究実施のハードル(時間、費用、手間)を医療機器のリスクに応じて合理化し、医療機器開発のタイムラインに乗せる必要があり、そのためには、臨床研究等の制度設計に医療機器のリスクによるクラス分類の概念を導入し、医療機器の薬機法承認等の制度と整合を取ることが極めて重要となる。これにより適切な水準での医療機器臨床研究の審査と審査体制の均てん化が可能となる。また、課題④の臨床研究成果の利活用は、課題①～③を克服した成功事例を積み上げることで最適解につながる。

近年、アカデミアでの医療機器開発が活性化し、新規性の高いアカデミア発の医療機器が増加している。開発中に改良が繰り返される新規の医療機器においては、少数例の探索的臨床研究が開発において重要な役割を担うことが少なくないが、臨床研究の実施困難性や試験結果の有効活用の視点から、薬機法承認申請に活用できる医師主導治験に移行する動きも見られる。また、薬機法上では未承認または適応外であるが、実臨床では標準的用法となっている治療機器等の取り扱いも課題となっている。一方で、従来から希少疾病用医療機器などでは、個々の状況において限られた臨床データを基に承認が行われてきたが、2017年7月「革新的医療機器の条件付き早期承認制度」¹¹⁾において、市販前・市販後の規制バランスの最適化を図ることで、治験の実施が困難な症例については、条件付きで臨床研究データ等を利活用するための具体的な方針が公表された。また、同年11月の「リバランス通知」¹²⁾では、治験実施の有無によらず承認申請を行いうる事例、より迅速かつ的確に承認申請を加速す

る仕組みが示され、2019年には薬機法改正で法制化された。

日本臨床試験学会 医療機器/再生医療委員会では、今回の調査で得られた意見、疑義について厚生労働省等と協議するとともに、関連学会と連携しつつ、臨床研究法施行下での医療機器を用いた臨床研究が適切に推進されるように、セミナー開催やQ&A発出等を通して、現場での疑問解消を目指すとともに、医療機器のリスク等の特性に基づいたより適切な臨床研究等の制度設計を人材育成とともに推進することが急務と位置づける。

結 論

医療機器を用いた臨床研究に対する臨床研究法施行の影響を調査するため、医療機器に重点を置いた実態調査を実施した。実態調査の結果は、医薬品と同様に、臨床研究法の施行により、研究者と臨床研究支援部門の負担はともに増大し、特定臨床研究と臨床研究全体の実施件数は減少するとなっている。加えて、医薬品とは特性が大きく異なる医療機器が医薬品と同等に扱われることへの懸念が強く示された。臨床研究法は医薬品を中心に制度設計が行われており、多種多様な医療機器の特性に必ずしも対応したものとはなっていない。薬事法は医療機器の特性が医薬品とは大きく異なることから薬機法に改正された。現在、臨床研究法の改正に向けた検討が行われているが、医療機器を用いた臨床研究の活性化には、リスクによるクラス分類、実臨床での医療機器の用法など医療機器の特性に基づいた、臨床研究全体を包含するより適切な制度設計を推進することが重要となる。

なお、実態調査を実施した時点から本稿を取りまとめるまでに時間が経過したことから、各CRB等においては、具体的な事例の集積とともに、それに基づいた知見の蓄積が行われている。このため、実態調査での回答はあくまで調査時点での意見であり、今後、引き続き臨床研究法改正に向けて調査を継続する。

【謝 辞】

実態調査にご回答、ご協力をいただきました研究者、臨床研究中核病院 CRB 事務局ご担当者の皆様に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 日本臨床試験学会臨床研究法対応検討委員会. 日本臨床試験学会員を対象に緊急に実施した臨床研究法アンケート結果の報告. 薬理と治療 2017; 45 (s2); s116-23.
- 2) 國頭英夫, 有吉恵介, 井上彰ほか. 臨床研究法に関する研究者の実態調査. 薬理と治療 2019; 47 (s1); s59-66.
- 3) 樽野弘之, 大庭真梨, 松井一晃ほか. jRCT (Japan Registry of

- Clinical Trials) を用いた特定臨床研究等の登録状況の実態調査. 薬理と治療 2019; 47 (s2); s148-58.
- 4) 鈴木由香. 医療機器における臨床研究法施行の影響と今後の課題. 日本臨床試験学会第 10 回学術集会総会予稿集 2019; SP7-3.
 - 5) 清水公治, 池田浩治, 加賀山祐樹ほか. 医療機器に関わる臨床研究法上の疑問点, 課題等についての意見調査結果. 第 58 回日本生体医工学会大会予稿集 2019; PO-B-055.
 - 6) 加賀山祐樹, 鈴木由香, 池田浩治ほか. 臨床研究法施行に伴う医療機器開発への影響～臨床試験学会 医療機器・再生医療委員会 アンケート調査～. ARO 協議会第 7 回学術集会予稿集 2019; P8-01.
 - 7) 厚生労働省. 臨床研究法について
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>
(accessed July 1, 2020)
 - 8) 清水公治, 伊藤達也, 岩江荘介ほか. 医療機器を用いた臨床研究実施に関するアンケート調査結果. 医療機器学 2016; 86(5): 482-8.
 - 9) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>
(accessed July 1, 2020)
 - 10) U. S. Food and Drug Administration. Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors-Frequently Asked Questions About Medical Devices (January 2006)
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/frequently-asked-questions-about-medical-devices>
(accessed July 1, 2020)
 - 11) 厚生労働省. 革新的医療機器条件付早期承認制度の実施について (平成 29 年 7 月 31 日 薬生発 0731 第 1 号)
 - 12) 厚生労働省. 医療機器の「臨床試験の試験成績に関する資料」の提出が必要な範囲等に係る取り扱い (市販前・市販後を通じた取組みを踏まえた対応) について (平成 29 年 11 月 17 日 薬生機審発 1117 第 1 号, 薬生案発 1117 第 1 号)

Appendix 実態調査Ⅱの調査内容

(医療機関の属性に関する内容)

1 所属：ご回答者のご所属を記載してください。

- 1.1 大学以外の医療機関
 1.2 国立・公立大学（国立・公立大学病院）
 1.3 私立大学（私立大学病院）

2 29年度及び30年度に自認定臨床研究審査委員会で承認した臨床研究数（医薬品・医療機器別、新規申請・継続申請（架け替え申請）別）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の対象となる臨床研究数、及び医師主導治験数を以下の表に記入してください。

種類	平成29年度（概数）		平成30年度	
	医薬品	医療機器	医薬品	医療機器
①施設で承認した特定臨床研究数（合計）				
うち、新規申請相当				
うち、継続（架け替え）申請相当				
施設で受理した臨床研究の終了・中止報告書数（特定臨床研究相当の案件）				
②医薬品等の臨床研究のうち、努力義務にあたる臨床研究数（非特定臨床研究数）				
③手術・手技の臨床研究及び一般医療				
④医師主導治験数（自施設が主のもの）				

平成29年度については、明確に分類分けがされていないと思いますので、相当の分類における概数がわかれば記入をお願いします。（なお、この表の用語は厚生労働省が示す「臨床研究法の対象範囲」に記載されている文言を参照しています。）

(医療機器の臨床研究の動向に関する内容)

3 平成30年度に承認した医療機器を用いた上記表の分類について、医療機器の種類（クラス分類、一般的名称もしくは簡単な製品概要）、事例（出せる場合）

【医療機器の種類、事例】

4 臨床研究法下で実施される臨床研究は、今後どのような形になると考えますか。この設問は医薬品と医療機器に分けて回答をしてください。（番号は設問2と同じです。）

【医薬品】

- ①施設で承認した特定臨床研究の数（増える・減る・変わらない）
 ②医薬品等の臨床研究のうち、努力義務にあたる臨床研究（非特定臨床研究）の数（増える・減る・変わらない）
 ③手術・手技の臨床研究及び一般医療の数（増える・減る・変わらない）

らない)

④医師主導治験の数（自施設が主のもの）（増える・減る・変わらない）

①～④全体の数（増える・減る・変わらない）

その他、数について、特に気づいたことがあれば、記入ください。

【医療機器】

①施設で承認した特定臨床研究の数（増える・減る・変わらない）

②医薬品等の臨床研究のうち、努力義務にあたる臨床研究（非特定臨床研究）の数（増える・減る・変わらない）

③手術・手技の臨床研究及び一般医療の数（増える・減る・変わらない）

④医師主導治験の数（自施設が主のもの）（増える・減る・変わらない）

①～④全体の数（増える・減る・変わらない）

その他、数について、特に気づいたことがあれば、記入ください。

(医療機器の特定臨床研究の審査体制の課題について)

5 認定臨床研究審査委員会等において、医療機器を評価できる委員がいっぱいいますか？ また、委員にいない場合には、どのような対策を設けていますか？（たとえば、技術専門員を設けているなど）

医療機器を評価できる委員が（1. いる、2. いない）
 「2. いない」場合の対策

6 5. において、「いる」と答えた場合、医療機器を評価できる委員又は技術専門員をどのように選択していますか。（資格、経験、特に重視している点など）

【自由記載】

7 経過措置中の医療機器臨床研究の特定臨床研究への移行について、どのような問題がありましたか。

【自由記載】

8 医療機器の特定臨床研究の審査体制について、その他の課題があれば、課題と考える解決策（可能であれば）を記入してください。（自由記載）

【自由記載】

(臨床研究法に基づく臨床研究実施施設の課題等について)

9 実施医療機関として、医療機器の特定臨床研究実施における研究代表医師のサポートや管理についての考え、課題を記載してください。

研究代表医師のサポートや管理の必要性は感じますか？
 （感じる、感じない、どちらでもない、特に考えたことはない、その他）
 研究代表医師のサポートや管理は実施されていますか？
 （されている、されていない、わからない）
 「されている」を選んだ場合、それはだれですか？
 ARO, CRO, その他（名称： ）
 課題がありますか？ ある場合は、課題と考える解決策（可能であれば）を自由に記載してください。

(医療機器の臨床研究への該当性判断について)

- 10 臨床研究法における臨床研究の該当性に関して、判断をしている者（または組織）はだれでしょうか？ 判断者（組織）の医療機器に関する知識、経験も合わせて記載をお願いします。

判断はだれがしていますか？（研究者、厚労省、認定臨床研究審査委員会、その他（研究管理部門））
 その他を選んだ場合、判断者の医療機器に関する知識、経験等を記載してください。

- 11 医療機器について、臨床研究への該当性の判断ポイントについて
 11.1 判断ポイントが明快かどうかについて、以下の判断基準で回答をお願いします。明快度は5段階評価（A：非常にわかりやすい、B：わかりやすい、C：どちらでもない、D：わかりにくい、E：非常にわかりにくい）

なお、判断を担当されている方がご回答いただける場合には、以下の回答をお願いし、わからない場合は、以下にチェックをお願いします。

☐ 判断していないため、わからない。

	該当性の判断ポイント	明快度（A～E）
①	医療機器該当性（福祉機器等との区別）	
②	薬機法に基づくものか？（治験、製造販売後調査、適合性試験等）	
③	医療機器の有効性及び安全性の評価を伴うか？（手術・手技の評価、バイオマーカー探索、病態解明等）	
④	人に対して投与・使用しないか？（生体試料を用いた検査機器の性能評価等）	
⑤	医行為を伴わないか？（検査機器の性能評価、使用感の評価等であって侵襲性のないもの）	
⑥	観察研究か？（患者のためにもっとも適正な医療を提供した結果として、診療情報又は資料の収集により得られた情報を利用する研究）	

- 11.2 わかりにくい事例及び該当性判断で困った自機関の（代表的な）事例（事例概要、検討方法、最終的な判断とその根拠）を自由記載をお願いします。

なお、判断を担当されている方がご回答いただける場合には、以下の回答をお願いし、わからない場合は、以下にチェックをお願いします。

☐ 判断していないため、わからない。

わかりにくい事例、該当性判断で困った事例
 事例概要：
 検討方法：
 最終的な判断とその根拠：

- 12 厚労省のQ&A、事例集について、有用性について、医薬品、医療機器に分けて記載をお願いします。わからない場合は、以下にチェックをお願いします。

☐ 判断していないため、わからない。

- 12.1 非常に有用であったもの

【医薬品】
 【医療機器】

- 12.2 有用であったもの

【医薬品】
 【医療機器】

- 12.3 内容が不明で疑問があるもの（不明、疑問点を記載）

【医薬品】
 【医療機器】

- 12.4 問題があるもの（問題点を記載）

【医薬品】
 【医療機器】

- 12.5 追加してほしい項目、内容（自由記載）

【医薬品】
 【医療機器】

（その他）

- 13 上記以外で現在も引き続き発生している問題点について記載してください。（自由記述）

【医薬品】
 【医療機器】

- 14 臨床研究法の運用への意見があれば、記載してください。（自由記述）

【医薬品】
 【医療機器】

- 15 臨床研究法改正に対する要望がありますか。ある場合、改正すべき具体的な内容を記載してください。

改正の要望（1. あり、2. なし）
 【改正すべき具体的な内容（自由記載）】
 【医薬品】
 【医療機器】

- 16 日本臨床試験学会として取り組んでほしいことを記載してください。（自由記述）

【医薬品】
 【医療機器】

- 17 臨床研究法が施行されたことによるメリット（やりやすくなったこと、整理されたことなど）を記載してください。（自由記述）

【医薬品】
 【医療機器】

- 18 その他のご意見を記載してください。（自由記述）

【医薬品】
 【医療機器】