

「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」 抜粋版

川上 浩司^{1,15)} 中里 適^{2,15)} 北川 雄光^{3,15)} 清水 公治^{4,15)} 田上 和夫^{5,15)}
戸高 浩司^{6,15)} 松田 公志^{7,15)} 山本 晴子^{8,15)} 新井 茂鉄^{9,15)} 大庭 和夫^{10,15)}
上崎 勇一^{11,15)} 伴 隆一^{12,15)} 丸岡 英二^{13,15)} 渡辺 一博^{14,15)}

医機連^{注1)}に事務局がある産学連携コンソーシアム METIS^{注2)}において、医療機関の研究者向けに「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」を作成した。ここにその抜粋版を紹介する。

1. はじめに

1.1 背景

臨床研究は、医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として、医療機関の主体的研究行為として実施される。臨床研究は多くの成果を生み出し、さまざまな医療機器の絶え間ない改良・改善を実現し、新しい治療・診断法を広く社会に還元してきている。

これまで、未承認医療機器の臨床研究への提供が薬事法違反になるかどうかの基準が明確ではなかったため、医療機器産業界は未承認医療機器の提供に関しては慎重であった。一方、厚生労働省は2010年3月31日に医薬食品局長通知「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について（薬食発 0331 第 7 号）」（以下「未承認

医療機器提供に関する通知（H22 薬食発 0331 第 7 号）」という、および2011年3月31日に薬食監麻発 0331 第 7 号「「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集（Q & A）について」（以下「未承認医療機器提供に関する Q & A（H23 薬食監麻発 0331 第 7 号）」という）を発出し、未承認医療機器の提供等に係る薬事法適用の基本的な考え方を示した。これらの通知により、未承認医療機器を用いた臨床研究の実施要件が明確になりつつある。

これらの産学官の動きを受けて、第 4 期 METIS の戦略会議Ⅲ「未承認医療機器による臨床研究」では、「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」（以下、「倫理指針」という）、および上記の 2 つの通知に準拠した「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」（以下「本手引き」という）の策定を進めてきた。

¹⁾京科大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 教授, ²⁾オリンパス(株)医療品質保証部 部長, ³⁾慶應義塾大学大学院医学研究科外科系専攻外科学 教授, ⁴⁾京科大学大学院医学研究科 特任教授, ⁵⁾上野外科胃腸科病院 院長, 九州大学病院先端医工学診療部 特任准教授, ⁶⁾福岡山王病院循環器内科 部長, 国際医療福祉大学 教授, ⁷⁾関西医科大学泌尿器科学 教授, ⁸⁾独立行政法人国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部長, ⁹⁾(株)メディコン 業界担当部長, ¹⁰⁾フクダ電子(株)品質保証本部安全管理室 室長, ¹¹⁾元(株)カネカ医療器事業部 薬事・品証担当, ¹²⁾(株)島津製作所医用機器事業部事業企画部 担当部長, ¹³⁾日本光電工業(株)品質管理統括部薬事管理部 部長, ¹⁴⁾オリンパス(株)医療安全管理部 課長, ¹⁵⁾第 4 期医療技術産業戦略コンソーシアム (METIS) 戦略会議「未承認医療機器による臨床研究」委員

^{注1)}医療機器産業連合会（医機連）は、医療機器、器材や用品等の開発、生産、流通に関わる団体等によって構成される業界団体。1984年2月に設立され、現在20団体（傘下企業約4,900社）で構成される。<http://www.jfmda.gr.jp/>

^{注2)}医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）は、医療機器産業連合会（医機連）に事務局を置く産学連携のコンソーシアム（関連省庁、独立行政法人がオブザーバー参加）。2001年3月に第1期がスタートし、2009年10月から2012年3月まで第4期METISが活動中。<http://www.jfmda.gr.jp/metis/index.html>

表 1 医療機器のクラス分類

クラス分類			製造販売		販売業・賃貸業	例
			業許可	承認等		
一般医療機器	クラスⅠ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの		不要 (要届出/自己認証)	規制なし (一部要許可)	体外診断用機器・ 銅製小物・歯科技 工用用品・救急絆 創膏
管理医療機器	クラスⅡ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの		要認証 (一部要承認)	要届出 (一部要許可)	画像診断装置・心 電計・血圧計・家 庭用電気マッサー ジ器
高度管理医療機器	クラスⅢ	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの	必要			放射線治療装置・ 透析器・人工骨
	クラスⅣ	患者への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるもの		要承認	要許可	埋込型心臓ペース メーカ・心臓弁・ 冠静脈ステント

1.2 目的

本手引きは、医療機関の研究者等が主体的に未承認医療機器を用いた臨床研究を実施するにあたって、現行の法令、通知、指針等に準拠した実施手順を明確にするための支援ツールを提供し、医療機器を用いた臨床研究の活性化に寄与することを目的とする。

また、本手引きは現行の倫理指針等に定められた規定に準拠しつつ、未承認医療機器を用いた臨床研究を適切に実施するための手続きを示したもので、倫理指針等の解説・説明や、臨床研究に関する自主規制等について示したものではない。

1.3 対象

本手引きは「倫理指針」ならびに「未承認医療機器提供に関する通知 (H22 薬食発 0331 第 7 号)」が対象とする未承認医療機器の臨床研究を対象にする。薬事法に則った承認申請を目的とした治験は対象としない。

また、本手引きは、主として医療機器の製造あるいは製造販売を行っている企業が臨床研究実施機関に未承認医療機器を提供することを想定して書かれたものである。

2. 医療機器と臨床研究

2.1 医療機器のクラス分類

薬事法等で定義されている医療機器は、開腹手術に用いられるハサミ、メスなどの鋼製小物、在宅用医療機器、心電計、脳波計などの生体情報の検査装置、X 線、CT、MRI、超音波、内視鏡などの画像診断装置から、リニアックなどの放射線治療装置、ペースメーカなどの体内埋込機器、補助人工心臓に至るまで、医薬品とは異なり多種多様な形態で存在する。また、これらは改良・改善を繰り返すことで性能が大きく向上してきた。

この多様性のため、既存の医療機器は、その機器の人体などに及ぼす危険度に応じて、表 1 に示すクラス分類が行われている。不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるクラスⅠから、人体への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるクラスⅣまであり、薬事法は、医療機器の品質、有効性および安全性の確保のために、これらに対して種々の規制を設けている。

クラスⅠは製造販売の「届出」を行うことで商品として販売することができる。また、クラスⅡで適合性認証基準がある品目については、第三者の民間登録認証機関による「認証」となるが、クラスⅡの一部、クラスⅢ、クラスⅣは薬事法に基づく「承認」

表 2 医療機器の承認申請区分

承認申請区分	承認基準	臨床試験の試験成績に関する資料の添付(治験の可否)	各承認区分の定義 (平成 21 年 3 月 27 日付 薬食発第 0327006 号)
新医療機器	なし	原則要	既に製造販売の承認を受けている医療機器と構造、使用方法、効能、効果又は性能が明らかに異なる医療機器
改良医療機器	なし	原則要	「新医療機器等」又は「後発医療機器」のいずれにも該当しない医療機器であり、すなわち、再審査の指示を受ける対象となるほどの新規性はないが既存の医療機器と構造、使用方法、効能、効果又は性能が実質的に同等ではないもの
		不要	
後発医療機器	なし	不要	既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果及び性能が同一性を有すると認められる医療機器であり、すなわち、既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果及び性能が実質的に同等であるもの
	あり		

が必要となる。このため、製造販売の「承認」、「認証」、または「届出」が行われていない医療機器はすべて「未承認医療機器」となる。また、承認などが得られた医療機器であっても、承認範囲外の目的で使用される場合（オフラベルユース）や形状・仕様などを変更した場合は未承認医療機器となり、これらは薬事法の規制によりその製造販売が厳しく制限されている。

クラス分類とは別に、保守管理に特別の技術が必要とされる医療機器は「特定保守管理医療機器」、この「特定保守管理医療機器」のなかで、設置に特別の技術等が必要とされる医療機器は「設置管理医療機器」として告知され、適正な管理が行われなければ疾病の診断、治療または予防に重大な影響を与えるおそれがあるものとされている。

2.2 治験制度と臨床研究

医療機器は、表 2 に示すように、新規性の程度による製造販売の承認申請区分によって、「新医療機器」、「改良医療機器」、または「後発医療機器」に分類される。このなかで、原則として既承認医療機器との実質的同等性が認められる「後発医療機器」、ならびに臨床的な有効性および安全性が、性能試験、動物試験などの非臨床試験成績または既存の文献等によって評価が可能な一部の「改良医療機器」などを除いては、医療機器は臨床試験の試験成績を添付して有効性と安全性を示すことが求められる。

この添付資料の収集を目的とした臨床試験が「治験」であり、「治験」の枠組みのなかでは、企業は「承認」・「認証」を受けていない医療機器を製造し、医療機関に治験機器として提供することができる。

一方で、「新医療機器」、「改良医療機器」、「後発医療機器」を問わず、より良い医療機器を実用化し、広く社会に還元するため、開発の過程、および製造販売後においても、医療現場において改良改善が行われている。これにより、医療機器は性能向上のみならず、より患者にやさしい、また、操作性に優れたものとなる。EU では、誤使用等のリスクを防止するために「ユーザビリティ」という規格を定めている。こうした未承認医療機器の臨床評価は、薬事法上の承認を目的とする治験（企業治験および医師主導治験）とは異なるため、医師が責任主体となる臨床研究として、薬事法とは別の枠組みで実施される。

この医師主体の臨床研究に未承認医療機器を提供するにあたっては、「未承認医療機器提供に関する通知（H22 薬食発 0331 第 7 号）」、および「未承認医療機器提供に関する Q & A（H23 薬食監麻発 0331 第 7 号）」を参照する必要がある。この通知のなかで、『「未承認医療機器」の提供等が薬事法に抵触しない場合の妥当な臨床研究として、「臨床研究に関する倫理指針」などの従来から適用されている指針を遵守して実施されるものであること』や、『医師または歯科医師が主体的に実施する臨床研究であること』などが示されている。

したがって、薬事法上の承認を目的とした治験には薬事法および医療機器 GCP 省令を含む法令が適用されるが、治験以外の医師が責任主体となる臨床研究についてはこれらの法令は適用されず、「倫理指針」が適用されることになる。このため、臨床研究の結果は薬事申請の際の添付資料にはならない。

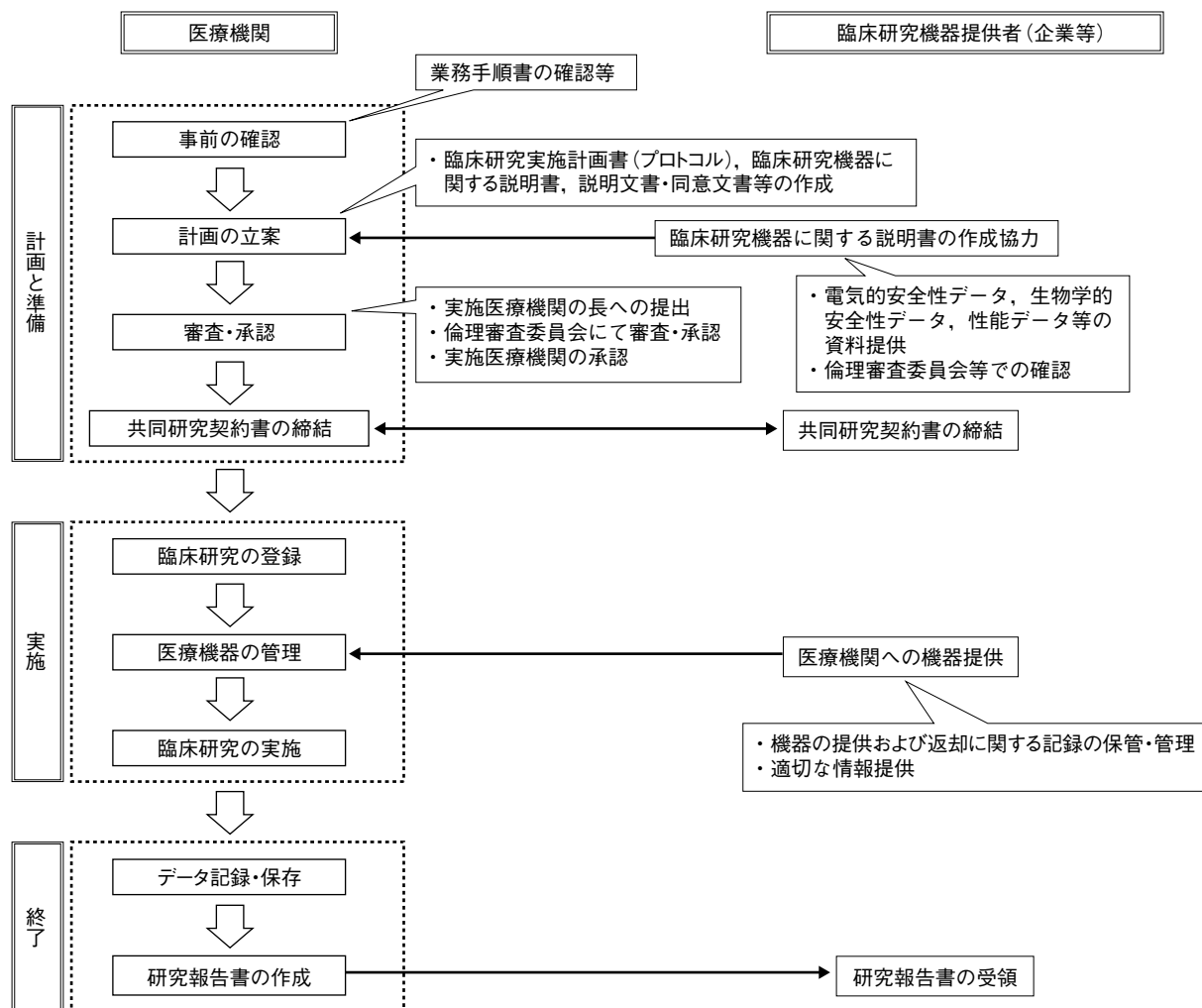


図 1 未承認医療機器の臨床研究実施のフローチャート

2.3 医療機器の臨床研究

医療機器の臨床研究を実施するにあたっては、リスクによる違いを十分に確認する必要がある。「倫理指針」では、「介入研究と観察研究」および「侵襲性の有無」によって研究を下記のように類型化している。

①「侵襲性を有する介入研究」

②「侵襲性を有しない介入研究」と「侵襲性を有する観察研究」

③「侵襲性を有しない観察研究」

医療機器の臨床研究では、リスクとともに、医薬品との相違を十分に考慮する必要がある。

医療機器の作用機序は、主として物理的特性に基づくものであることから、医療機器の特性に大きく依存し、非臨床試験、物理的な性能評価が重要とな

る。また、医療機器は改良・改善が継続的に行われ、製品のライフサイクルが短い。さらに、医療機器の臨床研究はブラインドテストが困難であり、必ずしもランダム化による統計学的な有意性を得ることが目的とはなっていない。このため、医療機器の臨床研究は、医薬品とは位置付けが大きく異なり、それぞれの医療機器の特性、臨床研究の目的に適した評価項目を設定して実施する必要がある。

医療機器は、保険収載においても医薬品と大きく異なる。日本では、医薬品の薬事承認と保険収載（薬価収載）は、ほぼ並行しており、薬価は、ワクチンのような一部の例外を除き、ほぼ製造販売と同時に銘柄ごとに決定される。これに対して、医療機器では薬事承認と保険収載は必ずしも対応していない。特に、「新医療機器」の場合は、公的な医療保険

制度の適用条件を満たすと判断されるまで相当の期間を要することも多く、最終的に保険収載に至らないこともある。

このため、保険診療の評価を行うために保険診療との併用が認められた「先進医療」の制度などを活用することも重要となる。先進医療には、「第2項先進医療」と「第3項先進医療（高度医療）」がある。「第2項先進医療」は、使用する医薬品や医療機器などについて、薬事法上の「承認」・「認証」・「届出」はあるが保険収載がされていない医療技術である。一方、「第3項先進医療」は、2008年4月に導入された「高度医療評価制度」に基づき、医療技術の普及と科学的評価可能なデータ収集の迅速化を目

的とした制度で、未承認医療機器を用いた場合でも、一定の条件を満たせば保険診療との併用を可能としている。

2.4 未承認医療機器の臨床研究の手順

大学病院等では「倫理指針」に準拠した臨床研究に関する手順書等の整備が進んでいる。しかし、医療機器に特有な事項を取り入れた未承認医療機器の臨床研究実施の手順書等は十分には整備されておらず、臨床研究を実施するうえでの課題となっている。**図1**に典型的な「未承認医療機器の臨床研究実施のフローチャート」を示す。

次章以降では、フローチャートに基づいて、臨床研究の実施手続きの各項目について解説と留意点が示されている。また、付録として関連書式の様式例、用語集、臨床研究に関連する規則・指針通知等がまとめられている。

本稿文字数の関係から一部分の紹介となってしまったが、本手引きは以下のホームページからダウンロードが可能である。詳細は是非こちらを参照していただきたい。この手引きが臨床研究の一助となれば幸いである。

<http://www.jfmda.gr.jp/metis/guidebook/index.html>