

シンポジウム2 ● 医療機器の臨床研究の現状と今後

未承認医療機器を用いた臨床研究

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野

川上 浩 司

1 日本における医療機器の開発、薬事環境

医療機器には大変に多様な種類¹⁾、用途があり、その安全性や有効性の評価は単一的なものではない。現在の改正薬事法では、医療機器のリスクに応じたクラス分類制度、低リスクの医療機器に係る第三者認証制度の導入、高リスク医療機器等の販売業・賃貸業への許可制の導入がなされている。また、法制上の名称が「医療用具」から「医療機器」になっている。表1に医療機器のクラス分類を示す。

医療機器の臨床試験には、医療上、および薬事環境上の特有の問題が存在している。医療上の問題としては、医療機器の使用に際しては手術手技を伴うことがあるため、施設・術者の違いによるバイアスや、ラーニング・カーブ（学習曲線）の影響を受けやすいことや、比較試験を実施する際に無作為化は可能でも盲検化が難しいということ、さらに、医薬品と異なり、植え込まれて治験実施期間終了後も生命維持に直接関連するものが存在するということがある。したがって、臨床試験の計画、実施、解析にあたっては、個々の医療機器の特性を考慮する必要がある。なお、植え込み型の医療機器に対する特定医療用具としてのトラッキング制度は、承認前の治験には適用されない。しかしながら、治験期間終了後の安全性確保について、同様の注意が必要と思われる。また、治験を実施し、被験者が存在するにもかかわらず何らかの理由で当該医療機器の開発が中止された場合、被験者の安全性担保や医療機器のメンテナンスなどをどのようにするのかという問題が生じうる。

表1 医療機器のクラス分類

- 一般医療機器（クラスⅠ）
人の生命および健康に影響を与えるおそれがほとんどないもの【例】メス、ピンセットなど
- 管理医療機器（クラスⅡ）
人の生命および健康に影響を与えるおそれがあるもの【例】MRI、電子式血圧計など
- 高度管理医療機器（クラスⅣおよびクラスⅢ）
人の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあるもの【例】透析器、ペースメーカーなど

薬事上の問題とは、クラス分類によって審査と承認の制度が異なっているということである。クラスⅠあるいはⅡの医療機器の場合、第三者認証の機関において審査を受け、認証を受ける。この場合、薬事法上の治験ではなく、臨床研究のデータをもとに申請されることとなる。一方、新規性の高いクラスⅡの医療機器や、クラスⅢあるいはⅣの医療機器の場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において承認申請の審査を受けることになる。そのため、データの質、治験の結果に基づくものとなる。この制度的乖離、すなわち薬事承認をとるための申請のために臨床研究を実施するのか、あるいは治験を実施するのかという差異は、開発企業やアカデミアなど医療機関における研究者に大きな戸惑いとなっている。

その他、医療機器の開発環境としてよく取り沙汰されるものに、医療機器の部材提供における Product Liability (PL) 法の誤解がある。米国では、製造者の責任に関する判例としての PL 法によって損害賠償請求がなされる可能性がある医療機器メーカー

は、複数社で保険会社を 1979 年に設置し、支払いに対する備えをするようになった。しかし、1980 年代には医療機器関連訴訟で、メーカー側の複数の敗訴、巨大な連鎖倒産という事態が起きた。そのため、1989 年には Biological Assurance Act (BAA) が制定され、医療機器メーカーの設計したとおりに発注を受けて部材などを供給する企業には、PL 法が除外されることになった。日本では、PL 法が設置されたおりに、免責事項として米国の BAA に相当する規定（開発危険の抗弁、部品・原材料、製造業者の抗弁）が盛り込まれている。そのため、「日本には BAA がいないために、PL 訴訟を恐れて、材料・部品メーカーが医療機器メーカーに材料・部品を提供しない」という考えは誤っている。それにもかかわらず、日本においては医療機器メーカーに対する部材提供の環境が悪いとされており、これは、PL 法の誤解というよりも、風評被害を恐れる文化性に起因しているものと考えられる。

2 医療機器における臨床研究実施にかかる問題とその解決に向けて

前述のように、薬事認証が行われるもの、すなわち臨床研究のデータの取得が必要であり治験が実施されないようなもの（おおむねクラス I, II）の場合、Good Clinical Practice (GCP) を遵守して実施される治験ではなく、臨床研究の実施が不可欠である。しかしながら、これまで、薬事法の解釈上は、臨床研究において用いられる未承認医療機器を企業からアカデミアなどの医療機関に提供するに際して多くの混乱があり、医療機器開発企業としては、薬事法違反を恐れて臨床研究が実施されにくいという問題が起きていた。企業側は、臨床研究段階における薬事法の適用範囲についての解釈に慎重になっており、医師から要望された如何にかかわらず、未承認機器は提供できないと考える例がある。また、臨床現場（医師）から、医療機器開発企業に寄せられる改良要望に基づいて機器を改良し、臨床研究として評価を実施し、その評価結果に基づいて、最善の仕様、使用手順にて承認（認証）取得しようとしても、そのための未承認医療機器の提供ができないという報告もあった。そのため、現状では、医療機器は改善、改良のたびに承認（認証）申請をし、承認（認

証）取得後に臨床研究が実施され評価している。このサイクルが製品開発遅れの要因となっている。

このため、2010 年には、「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²⁾」が発出された。しかしながら、具体的な事例や、臨床研究の実施上の注意点についてはいまだ不明瞭であり、どのようにすればよいのかという意見が多く出ている。また、昨今改訂された「臨床研究に関する倫理指針」は医薬品を用いた臨床応用研究を念頭にされた記載が多く、医療機器を用いた臨床研究においては解釈困難の場合がある³⁾。

産業界（日本医療機器産業連合会）、アカデミア研究者、関係政府省庁のメンバーによって構成される医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）においては、第 4 期 METIS 計画として、10 年先を見据えたシーズ発掘と実用化・事業化、医療機器産業の基盤整備のための提言と推進、啓発活動を掲げているが、このなかで、特に重要な基盤整備として、昨今、「未承認医療機器の臨床研究」の戦略会議が設置された。本組織では、産業界側の委員、アカデミアからの委員によって未承認医療機器を用いた臨床研究の基盤整備に取り組み、「医療機器の臨床研究実施の手引き（仮称）」を策定することになっている。第 1 版は 2011 年春に発表され、2012 年春までに改訂版を作成するという計画である。本手引き（仮称）においては、アカデミア医療機関の研究者が、医療機器を用いた開発や改良に携わる場合に、治験を実施すればよいのか、臨床研究を実施すべきなのか、どのような規制あるいはガイドラインなどを遵守すべきか、企業とアカデミア研究機関との間にどのような契約を結ばばよいのかということについて、時系列を追って詳しく記載がされる予定である。

文 献

- 1) 昌子久仁子. 医療機器をめぐる現状と展望<7> 医療機器（特定保険医療材料）の保険償還制度について考える. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2010; 41 (7): 525-8.
- 2) 厚生労働省医薬食品局長. 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. 薬食発第 0331 第 7 号, 平成 22 年 3 月 31 日.
- 3) 厚生労働省医政局長. 臨床研究に関する倫理指針の改正等について. 医政発第 0731004 号, 平成 20 年 7 月 31 日.