

シンポジウム2 ● 医療機器の臨床研究の現状と今後

医療機器治験の現状と特徴

シミック株式会社 CRO カンパニー戦略薬事コンサルティング部 医療機器グループ

島田 正 夫

はじめに

医療機器開発にとって、いわゆる治験は時間的、コスト的ウェイトから大変重要な意味を持つ開発ステージである。医療機器治験は、平成17年に大幅に改正された医療機器GCPとそれに続くいわゆる運用通知および関連通知類を遵守し、各メーカーで実施されているが、関連通知などでは医療機器の多様性に起因する具体化が不可能なため、開発者自らが製品を理解し、治験が求めているものを理解し、薬事の姿形を理解したうえで、ゼロからビルドアップしなければならず困難を極める。しかし、ゼロから構築するにおいても一定の水準までは定型的なパターンがとれる、すなわち、治験において証明すべき要素とそのアプローチ法はある程度絞ることができる。これらを念頭において、本稿では医療機器治験の現状とその特徴を開発受託機関からの視点として概説する。なお、本稿は著者の経験を一般化し概念としてまとめたものであり、実際の治験には製品に特化したさまざまな戦術が必要になることをお断りしておく。

1 医療機器治験の現状

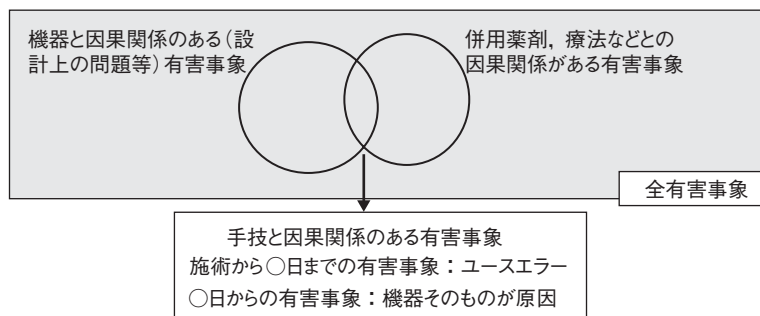
医療機器治験は医薬品治験と比べてメーカーの経験実数が極端に少ない。これは、類似医療機器であれば治験を基本的に不要とされる薬事上の事情がある。これは、しかたがないところではあるが、医療機器は医薬品に比べてその形状から作用の仕方、操作法、適用に至るまで非常に多種多様なものである。

この製品の多様さとこれまでの薬事情、さらに改正されたGCPとあいまって、ますます治験というものに対するハードルが高くなっていると感じられている。

医療機器の有用性を評価することは、さまざまな点で医薬品と異なっている。代表的な例として医薬品と比較して対象となる患者が少ないこと、手技(操作方法)と製品の有用性が密接に関係していること、動作不良の可能性、当該機器が性能を発揮できる施設制約、技術的制約があること、機器はそれ自体が明確に他製品と異なっているため、実質上盲検化が不可能なことなどがあげられる。これら実情をよく把握したうえで、それらの要素を可能なかぎり排除、もしくは織り込んだ治験を考慮しなければならない。

2 規制当局の考え方

医療機器治験を理解するには、前述した治験が不要である理由から理解しなければならない。医療機器はその機器が設計される段階ですでに有効性が担保されている場合が多い。たとえば、人工心臓は心機能を代替するために設計され、透析器は腎機能を補助するために設計されているのは当然である。この点に対するメーカー側と規制当局の考え方は、基本的に同調している。つまり、非臨床試験データ、科学的ロジックの積み重ね、および臨床研究データなどを積み重ねて治験の要否を検討していく。端的に表すと、「臨床(ヒト)でなければ検証できない最



医療機器は医師の手技によって成功率や安全性が左右されます。明確に区別できるようプロトコルであらかじめ規定しておきます。さもないと、データまとめの段階で大変困ります。

図 1 医療機器治験の基本的考え方：ユーザーの考え方と区別の概念図

後の科学的根拠を取るために」治験は実施されるものである。以上のことから、医療機器治験については安全性を主要評価とする治験もある。

3 手技の考え方

医療機器治験の特徴として、「手技」に関連する点を検討すべきということは前述した。最も頭を悩ます点はやはり有害事象の取り扱いであろう。有害事象には機器と因果関係のある有害事象（不具合）と、薬剤や合併症としての有害事象があることは周知のとおりだが、医療機器治験独自の観点として、「手技」と因果関係のある有害事象（ユーザー）の視点が必要であると強調したい。たとえば、術中/術後急性期的に発生する有害事象については「施術から○日までに発生した○○な有害事象はユーザーとし、○日以降の有害事象を通常の有害事象と捉える」などがある。治験開始前に発生が予想される有害事象、不具合などを完全に洗い出すことは不可能に近いが、医学専門家との相談および意見聴取などにより、多くの可能性を抽出しておくこと、またこのようなデータの交通整理の仕方を認識しておくことは重要である（図1）。

4 医療機器治験を円滑に進めるために

以上より、医療機器治験には症例数、観察期間、参加施設数などが医薬品治験と比べて小規模になる場合が多いこと、品目によって治験で証明すべき内容が異なることが多いこと（エンドポイント、観察期間）がおわかりいただけたかと思う。それでは開

発を進めるにあたって、どのようなコンセプトを持つべきか、それは「機器及び機器が使用される臨床状況の本質を理解し、リーズナブルな質（安価という意味でなく）でコンパクトに開発する」ことである。

5 開発受託機関（CRO）の活用とメーカーと CRO との関係

もはや現代において、治験を実施するために CRO を利用しないことは現実的でない。現在、わが国には多数の CRO が存在し、それぞれ特徴をもって活動している。しかし現実では、医療機器治験について専門性が高い CRO は少ない。前述したように医薬品と医療機器治験はその姿形、求めるべきものが異なることが多いので、価格面もいざ知らず、医療機器治験を経験したことのない CRO に依頼するのは混乱を生む可能性がある。

さらに、医薬品治験の場合と医療機器治験とのあいだには、構造的な違いがあることも認識しなければならない。その構造的違いとそれを解消する方法として、プロジェクトマネジメントによる治験管理運用を提案したい。

6 プロジェクトマネジメント

治験は長期的なプロジェクトである。コンセプトを立案し、規制当局と交渉し、データを収集し、統計処理し、報告書を書かねばならない。さらに重要なのは「治験は市販のためのプロセスであり、薬事承認を受けて市販されて初めて製品には意味があ

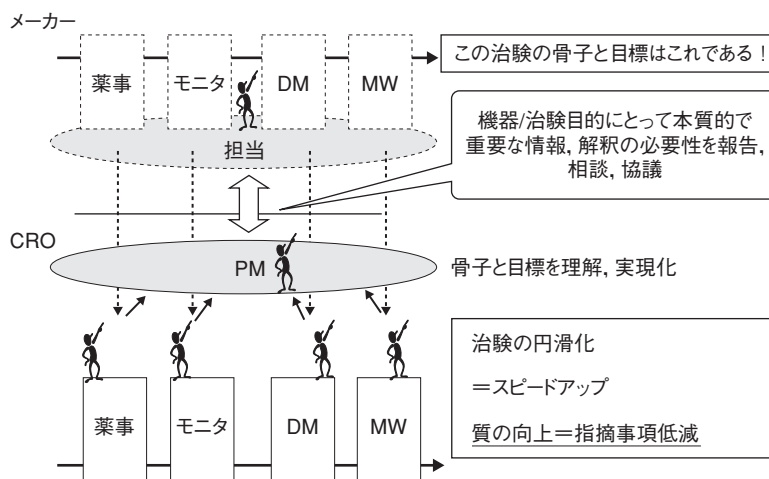


図2 プロジェクトマネジメントの重要性

る」ことを強く認識しなければならない。つまり、薬事承認後の姿形をイメージできて初めて治験で何を達成すべきかという割り算で、治験は実施される。薬事コンセプトから実際の薬事申請までを一貫して管理運用し、製品開発の方向性をずらさない業務をここではプロジェクトマネジメントとよぶ。

この言葉だけを聞くと、製品の本質を理解しているメーカーの担当者(薬事担当者、研究担当者、臨床担当者)あたりがすぐに思い当たるが、前述したごとく医療機器治験はその経験件数が絶対的に不足している。一方CRO側は、それぞれの機能のプロフェッショナルがそろっている姿形となっている。つまり、GCPに則った治験において、不慣れな製品のスペシャリストが製品と臨床の姿をよく知らないプロフェッショナルを扱うこととなる。CROは当然それぞれの機能で最高のパフォーマンスを提示すべく専門的な質問をメーカー担当者に行うが、それぞれの機能にとって専門性が高くないメーカー担当者はおおむね困惑するものである。メーカーにとってみれば、もともと専門外であるためCROに業務を依頼しているのであり、これはCRO側の努力が必要な端的な例である。一方医薬品開発においては、開発のステージ、開発の方法がすべて整理されており、このようなコンフリクトは比較的起こりづらいと考えられる。コンパクトな開発が命題である、医療機

器治験独自の、しかしクリティカルな問題であると考えられる。

ここを明確に解決する方法として、CRO側にプロジェクトマネジメントの機能を置くことがある(図2)。医療機器開発の本質を把握しているものがCRO側にいることにより、メーカー側は製品のコンセプトを保持し、プロジェクトマネジメントに正しく伝えることが主な仕事になり、CRO側はそのコンセプトを治験に落とし込む、いわば自己完結的な活動をするようになる。

治験とプロジェクトマネジメントの存在は、とかく治験の規模、期間によって擁立すべきかどうか判断されるが、それは医療機器治験においてはあたらない。製品のコンセプトをいかに具体化し、ブレずに保持してられるか、CRO側からすれば、メーカー側が治験に対してどの程度鎌度があるかどうか、その判断基準になると考える。

医療機器治験はおおむね不可解なものとしてとらえられがちだが、科学的なアプローチで臨床での有用性を証明するという命題はなんら変わるものではない。あとはその方法論のみであり、それはCRO側の創意工夫で改善がなされつつある。本稿が、医療機器治験の考え方の基礎および現在の医療機器治験の改善の手立ての一助としていただければ、幸いである。