

Seminar Report

医療機器開発セミナー—医薬品開発との相違点—

2012年7月21日、一般社団法人日本臨床試験研究会と一般社団法人日本エイ・シイ・アール・ピー (ACRP Japan) との共催で、教育セミナー“医療機器開発セミナー—医薬品開発との相違点—”が開催された。座長は京都大学大学院医学研究科教授の川上浩司氏で、次のセッションが行われた。

- ・セッション1「医療機器の分類、承認・認証に関わる規制等の基礎」
(シミック株式会社 島田正夫氏)
- ・セッション2「医療機器開発における“臨床研究”の位置付け—医薬品開発との違い—」
(京都大学大学院医学研究科 清水公治氏)
- ・セッション3「実施医療機関の立場から見た医療機器臨床研究の現状と問題点」
(東京女子医科大学先端生命医科学研究所 伊関 洋氏)
- ・セッション4「医療機器臨床試験の実際」
(Necess Medical, LLC 内田毅彦氏)
- ・セッション5「臨床試験に係わる人の教育・認定」
(日本臨床試験研究会認定制度委員長 樽野弘之氏・ACRP 認定トレーナー 筒泉直樹氏)

導入として、川上氏が医薬品開発と医療機器開発の相違点を概説し、「医療機器開発で世界に後れをとっていたわが国も、ここ数年でインフラストラクチャーの整備がかなり進み、医療機器開発は今が旬」との言葉でまとめた。その言葉を違えることなく、医療機器開発を推進しようとする各演者の熱のこもった発表が最後まで続いた。

本レポートは、セッション1~4において重複して強調された点を中心にまとめた。(編集部)

1 世界に後れをとる今までの日本

内田毅彦氏によると、世界の医療機器の市場は22兆円で、米国が45%、EUが33%、日本は11%(国別第2位)を占める。まずまずの位置付けであるが、日本の実態は、医療機器の貿易赤字は6,000億円

(2010年度、医薬品の赤字は1兆1,500億円)にも上り、憂慮すべき状況にある。医療機器開発は、「ものづくり大国」を標榜する日本の喫緊の課題である。

「日本で医療機器開発の土壌が育たなかった理由のひとつは、メーカー各社が不具合のリスクを恐れたために、リスクが高い治療機器を敬遠したことです。一方、CTスキャンや胃カメラ等、診断系医療機器は一定の成果を上げています。また、医療機器は、1985年の中曽根・レーガン合意などで、自動車の対米貿易黒字の見返りに要求されたもののひとつに含まれており、強い外圧がいまだに存在しています。さらに、エコシステム(医療機器開発の生態系)の欠如があります。医療は社会保障の柱のひとつです。医療機器の多くを輸入に頼ることは、食物の自給と同様、国家安全保障上の問題となりえます。」

清水公治氏は、国民医療費との関係から、医療機器開発の必要性を述べた。

「2008年度の国民医療費は34兆8,000億円で、対前年度で2%増加しています。医療費の増加要因は、高齢化(1.3%)と医療技術の進歩(1.5%)です。医療機器開発により、より効率的・効果的な医療技術を提供し、国内医療機器産業を成長させ、経済を牽引する産業へと変革することが重要となっています。医療費の増加が、国内経済の繁栄につながるシステムの構築が求められています。」

欧米では、医療機器の開発・改良が頻繁に行われている。いわゆるドラッグラグは解消されつつあるが、デバイスラグはまだ多く存在する。川上氏によると、欧米で開発された医療機器の承認が遅れると、日本ではまだ治験段階にあるにもかかわらず、欧米では次世代に移行してしまう場合も想定できる。その際、治験参加者の体内に承認されていない機器が使用されていることになり、倫理的問題も生じるといえる。医療機器開発とともに、新医療機器承認の迅速化も必要である。内田氏も、アジア諸国への逆医療ツーリズムを招くと懸念している。

リスク	リスクによる考え方	クラス分類	申請	提出先	審査期間	
低い ↑	不具合が生じた場合でも人体へのリスクが極めて小さい	I 一般医療機器 (メス・ピンセット等)	製造販売届出	PMDA	⇒ ⇒ ⇒ ⇒ ⇒	約 8 か月
	不具合が生じた場合でも人体へのリスクが比較的低い	II 管理医療機器 (MRI, 電子式血圧計等)	認証申請書	第三者認証機関 認証基準に合致しないものは PMDA		約 12~24 か月
	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高い	III 高度管理医療機器 (透析器等)	承認申請書	PMDA		約 10~12 か月
高い ↓	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの	IV 高度管理医療機器 (ペースメーカー等)			⇒ 承認基準へ適合	約 10~12 か月

図 1 薬事パスウェイ

2 医療機器の薬事規制 (島田正夫氏の口演から)

薬事法の目的は保健衛生の向上を図ることであり、具体的に次の 2 つがあげられる。①医療機器の品質、有効性および安全性の確保のために必要な規制を行う。②医療上、特に必要性の高い医療機器の研究開発を促進する。医療機器は 30 万種類にも及び、薬事法は広い範囲を包括しているため、最大公約数的な記載にならざるをえず、解釈がとても重要になる。たとえば、次の薬事法二条である。「医療機器とは、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、また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であって、政令で定めるものをいう」。この二条に照らすと、マッサージチェアは医療機器であるが、トレーニングマシンは医療機器ではない。

薬事法は、単に製品開発にかかわるだけでなく、業態維持、QMS (quality management system) も含まれている。一般の消費財的な考えでは不十分で、「きちんとした機器メーカーが、きちんとした製品をきちんと責任をもって流通させ、それを継続することができるかどうか」が重要とされる。ただ、この口演は、製品開発に焦点を限っている。

薬事法によって、医療機器は、製品のもつリスクから一般医療機器、管理医療機器、高度管理医療機器の 3 つに分けられ、さらにクラス I~IV の 4 つに分類されている (図 1)。図 1 のとおり、医療機器の製造販売が、医薬品のようにすべて PMDA (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構) の審査を受けるのではなく、クラス I のように届出だけでよい場合や、

クラス II など、第三者認定機関の審査だけで認証されるものもある。

また、医療機器は、後発医療機器、改良医療機器、新医療機器の 3 つに分類される。後発医療機器は、前例にない「改良・改善」点を含むが、その改良の程度に新規性・画期性がなく、既存の臨床的、技術的治験に基づいて、リスクレベルの同等性が担保されうるもので、改良医療機器とは、改良・改善された部分に「技術的な革新性、画期性」が含まれるため、新たな評価手段によって有効性・安全性を確認する必要があるものである。3 つ目の新医療機器とは、既存の医療機器と原理・構造・意図する使用目的等が明らかに異なるもので、臨床的、化学的、技術的に詳細な評価を必要としている。この際の実質的同等性とは、使用目的・効能・効果、適用症例・適用部位、手技・術式、有効性・安全性、リスクレベルが同じであることが要件となる。

医療機器の承認申請において治験が必要になるものは、新医療機器および改良医療機器の一部である。国内治験が必要な製品とは、薬剤とのコンビネーション品目、海外との医療環境が著しく異なる品目、臨床的有用性が非臨床試験や文献のみでは評価できない場合などである。一方、臨床研究とは、「臨床 (ヒト) を用いて製品の有用性を科学的に証明する」もので、製品開発 (治験) のための大きなヒントを得ることができる。

3 医療機器の臨床研究・治験

医薬品は、身体に吸収されて初めて薬効や副作用が現れるが、医療機器は、実施者が医療機器を適切

に使用することで成果が出る。そのため、医薬品では患者のコンプライアンスが問題となるが、医療機器では実施者の学習曲線に影響されるので、臨床研究開始前には実施者のトレーニングが必要である。また、医薬品の副作用と異なり、医療機器の有害事象は「機器がもたらす不具合」を指し、有害事象を逃れるには基本的に医療機器を取りはずせばよい。

医療機器の臨床研究・治験の一般的な特徴は、①対象となる症例数、患者数が少ない、②手術・手技（操作方法）が結果に影響する、③不具合（不良品）の可能性がある、④医療施設側の制約（設置、設備、術式）を受ける、⑤盲検が実質的に不可能である、などである。

伊関洋氏は、脳神経外科医として「医師主導の治験には落とし穴が多くあったが、振り返ると、落とし穴の周辺には必ず道はあった」と、医療機器の治験にかかわった経験を踏まえ、次のように述べた。

「医師は、従来の医療機器では満足せず、目の前の患者を治したい一心で医療機器の改善・改良を考案しがちですが、医療機器開発の成功の鍵は4つあります。①出口を見据えて最初から承認申請経験のあるメーカーと協力体制をとる、②多くのアドバイザーを得て、患者登録の見積もりを予想の半分にするなど、結果の出るプロトコルデザインにする、③患者説明書への明記、健康被害への補償・賠償措置を講ずるなど、患者に配慮する、④医学的評価・判断・治療や有事への迅速な対応など、やるべき仕事に集中できる環境を整える。特に承認申請を行えるのは製造販売許可をもつ企業ですので、開始してから探すのでは遅いです。」

さらに、橋渡し研究の実現のためには、新規医療機器開発、評価法の開発、特許開発、標準化を同時並行で推進することが必要で、イノベーションには予測・判断が必須となるため、レギュラトリーサイエンス、つまり調整・判断（決断）の科学の発展も不可欠な要素だと、東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院の笠貫宏氏の言葉を借りた。

内田氏は、国際共同治験は日本の適切なビジネス戦略になるという前提のもと、世界の医療機器GCPの相違を述べ、ICH-GCPでまとまりつつある医薬品と比較して、医療機器の国際共同治験の困難さを説明した。スタンフォード大学の例をあげて、

「医療機器開発の成功は、技術からではなく、医療現場のニーズから生まれる」と強調した。「日本の医療機器開発は、ポテンシャルは高いのに、人材、資金、物資のすべてが足りない」と、医療機器に特化したファンドやCRCの育成に尽力したいと考えている。

4 集積が期待される成功体験

平成24年6月6日に発表された医療イノベーション5か年戦略の主な施策（医療機器）では、①医工連携による橋渡し支援の拠点を整備、②医工連携の医療機器開発支援、③臨床試験の拠点整備、④医療機器の特性を踏まえた規制のあり方の検討、⑤迅速に審査できる体制強化、⑥イノベーションの適切な評価、⑦海外展開支援、⑧周辺サービスの振興、が掲げられた。医療機器の特性を踏まえた薬事法の改正も見込まれている。

厚生労働省の臨床試験拠点の整備事業では、平成23年度の早期・探索的臨床試験拠点のひとつに国立循環器病研究センターが選定され、脳・心血管分野の医療機器に重点が置かれる。日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出等を目的にした臨床研究中隔病院（平成24年度）には、京都大学医学部附属病院をはじめ、5か所が選定された。京都大学医学部附属病院先端医療機器開発・臨床研究センターを例にとると、清水氏によると、国民のニーズが高く、革新性、新規性に秀でており、かつ5年以内に薬事申請が行える基盤技術と実績を有する、4つの医療機器開発プロジェクトを進行中である。

わが国の医療機器開発はようやく緒に就いたばかりである。今回の教育セミナーの結論は、出口を見据え、施設の内外を問わず経験者に相談しながら、経験のある企業と協働していくことが早道だ、ということになりそうである。

最後に、大橋靖雄氏が次のように締めくくった。

「医療機器は、医薬品と異なり、医療現場のニーズから承認まで、フットワークが重要です。医師のモチベーションは高く、医療施設の競争力を向上させるには最適です。また、日本では、まだ進まない、まだ進まないと言っているうちに、いつのまにかパラダイムが変わっていたということがあります。そうなることを期待したいですね。」