

表 II - 1. Proportion of total safety information to all information on the label classified according to ATC code

ATC Code	A (n=20)	B (n=10)	C (n=10)	D (n=3)	G (n=10)	H (n=5)	J (n=30)	L (n=40)	M (n=5)	N (n=32)	P (n=1)	R (n=10)	S (n=7)	V (n=6)	All (n=189)
US	41 [7]	47 [8]	52 [5]	56 [11]	45 [7]	36 [11]	42 [12]	52 [7]	47 [10]	58 [11] [§]	63	44 [7]	51 [13]	49 [11]	48 [10]
UK	41 [9]	43 [12]	51 [6]	54 [8]	50 [8]	42 [5]	47 [12]	47 [9]	43 [8]	50 [11]	60	39 [8]	48 [10]	51 [13]	47 [10]
Japan	44 [11]	46 [7]	40 [7] [*]	41 [9]	47 [13]	42 [7]	42 [11]	56 [9] [‡]	47 [12]	45 [8]	46	36 [8]	41 [8]	50 [8]	46 [11]
<i>P</i> value	0.52	0.66	<.001	0.18	0.58	0.34	0.04 [†]	<.001	0.74	<.001		0.05	0.26	0.97	0.09

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; A, Alimentary tract and metabolism; B, Blood and blood forming organs; C, Cardiovascular system; D, Dermatologicals; G, Genitourinary system and sex hormones; H, Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones; J, General anti-infectives for systemic use; L, Antineoplastic and immunomodulating agents; M, Musculo-skeletal system; N, Nervous system; P, Antiparasitic products; R, Respiratory system; S, Sensory organs; V, Various.

Values are means (%) [SD].

^{*} Smaller than the US and the UK.

[†] ANOVA indicates *P* value= .04, but a Scheffe's *post-hoc* test does not show significant differences between the means.

[‡] Larger than the UK.

[§] Larger than the UK and Japan.

表 II -2. Proportion of contraindications to all information on the label classified according to ATC code

ATC Code	A (n=20)	B (n=10)	C (n=10)	D (n=3)	G (n=10)	H (n=5)	J (n=30)	L (n=40)	M (n=5)	N (n=32)	P (n=1)	R (n=10)	S (n=7)	V (n=6)	All (n=189)
US	0.3 [0.2]	0.6 [0.6]	1.8 [1.5]	1.3 [1.2]	1.3 [0.8]	0.7 [0.5]	0.8 [0.9]	0.5 [0.5]	0.4 [0.2]	0.8 [0.9]	1.4	0.5 [0.4]	1.0 [0.4]	0.6 [0.7]	0.7 [‡] [0.9]
UK	0.4 [0.3]	0.8 [0.8]	1.5 [0.9]	1.1 [1.4]	2.8 [1.3]	1.4 [1.0]	1.0 [0.9]	0.6 [0.5]	0.9 [1.1]	1.7 [1.7]	3.9	0.8 [0.7]	0.8 [0.4]	1.2 [1.0]	1.1 [1.1]
Japan	0.8 [*] [0.5]	1.4 [1.2]	1.9 [1.1]	0.9 [0.4]	3.9 [*] [2.2]	1.6 [1.6]	1.2 [1.2]	0.9 [*] [0.6]	1.8 [1.4]	1.6 [1.8]	3.0	0.7 [0.6]	1.0 [0.6]	1.0 [0.5]	1.3 [1.4]
<i>P</i> value	<.001	0.104	0.713	0.870	0.004	0.450	0.211	0.014	0.146	0.038 [†]		0.461	0.774	0.46	<.001

Abbreviation: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; A, Alimentary tract and metabolism; B, Blood and blood forming organs; C, Cardiovascular system; D, Dermatologicals; G, Genitourinary system and sex hormones; H, Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones; J, General anti-infectives for systemic use; L, Antineoplastic and immunomodulating agents; M, Musculo-skeletal system; N, Nervous system; P, Antiparasitic products; R, Respiratory system; S, Sensory organs; V, Various. Values are Mean (%) [SD].

* Larger than the US and the UK.

[†] ANOVA indicates *P* value=0.04, but a Scheffe's *post hoc* test does not show significant differences between the means.

[‡] Smaller than the UK and Japan

表 II -3. Proportion of the number of labels with a boxed warning to that of all labels classified according to ATC code

ATC Code	A (n=20)	B (n=10)	C (n=10)	D (n=3)	G (n=10)	H (n=5)	J (n=30)	L (n=40)	M (n=5)	N (n=32)	P (n=1)	R (n=10)	S (n=7)	V (n=6)	All (n=189)
US	20 (4)	70 (7)	50 (5)	0	20 (2)	20 (1)	33 (10)	58 (23)	20 (1)	41 (13)	0	30 (3)	0	50 (3)	38 (72)
Japan	25 (5)	40 (4)	20 (2)	0	40 (4)	0	33 (10)	95 (38)	60 (3)	25 (8)	100 (1)	0	14 (1)	50 (3)	42 (79)
US+/Japan+	15 (3)	30 (3)	20 (2)	0	0	0	27 (8)	58 (23)	20 (1)	16 (5)	0	0	0	50 (3)	25 (48)
US+/Japan-	5 (1)	40 (4)	30 (3)	0	20 (2)	20 (1)	7 (2)	0	0	25 (8)	0	30 (3)	0	0	13 (24)
US-/Japan+	10 (2)	10 (1)	0	0	40 (4)	0	7 (2)	38 (15)	40 (2)	9 (3)	100 (1)	0	14 (1)	0	16 (31)
US-/Japan-	70 (14)	20 (2)	50 (5)	100 (3)	40 (4)	80 (4)	60 (18)	5 (2)	40 (2)	50 (16)	0	70 (7)	86 (6)	50 (3)	46 (86)
Concordance *	85 (17)	50 (5)	70 (7)	100 (3)	40 (4)	80 (4)	87 (26)	63 (25)	60 (3)	66 (21)	0	70 (7)	86 (6)	100 (6)	71 (134)

Abbreviation: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; A, Alimentary tract and metabolism; B, Blood and blood forming organs; C, Cardiovascular system; D, Dermatologicals; G, Genitourinary system and sex hormones; H, Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones; J, General anti-infectives for systemic use; L, Antineoplastic and immunomodulating agents; M, Musculo-skeletal system; N, Nervous system; P, Antiparasitic products; R, Respiratory system; S, Sensory organs; V, Various. Values are % (No.).

+ represents labels with a boxed warning. - represents labels without a boxed warning.

* Concordance represents the sum of labels with a boxed warning both in the US and in Japan and those without a boxed warning either in the US or in Japan.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍名	出版年	ページ
川上浩司、中里適、北川雄光、清水公治、田上和夫、 <u>戸高浩司</u> 、松田公志、 <u>山本晴子</u> 、新井茂鉄、大庭和夫、上崎勇一、伴隆一、丸岡英二、渡辺一博	未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き	医療技術産業戦略 コンソーシアム (METIS) 日本医療 機器産業連合会	2011	1-32
角榮里子、村山敏典、石塚良子、北風政史、 <u>山本晴子</u> 、中川雅生、川島弓枝、東海秀吉、松野桂子、横出正之	臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査	臨床薬理	2011 42 (1)	27-31
<u>山本晴子</u> 、峰松一夫	神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性： 米国の cooperative group の仕組みより	臨床神経学	2011 51(8)	612-616
<u>山本晴子</u>	本邦未承認薬の早期導入の可能性とその問題点	日本血栓止血学会誌	2010 21(4)	385-390
久住一郎、 <u>池田正行</u> 、 <u>小山 司</u>	向精神薬適応拡大の現況と今後の課題	臨床精神薬理	2010 13(2)	283-288

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimazawa R, <u>Ikeda M.</u>	Medical management of the acute radiation syndrome.	Ann Intern Med	155 (2)	135	2011
Shimazawa R, <u>Ikeda M.</u>	Development of drugs against chemical, biological, radiological, or nuclear agents.	Lancet	378 (9790)	486	2011
Shimazawa R, <u>Ikeda M.</u>	Delays in neurological drug development in Japan.	Intern Med	50 (15)	1565- 1568	2011
Shimazawa R, <u>Ikeda M.</u>	Japan lags behind the UK in neurological drug approvals	Br J Clin Pharmacol	71 (3)	473- 475	2011
Uchida T, Ikeno F, Ikeda K, Suzuki Y, <u>Todaka K.</u> Yokoi H, Thompson G, Krucoff M, Saito S	Global Cardiovascular Device Innovation: Japan-USA Synergies	Circ J	Mar 29	Epub ahead of print	2013
Shimazawa R, <u>Ikeda M.</u>	The vaccine gap between Japan and the UK.	Health Policy	107	312- 317	2012
Shimazawa R, <u>Ikeda M.</u>	Safety information in drug labeling: a comparison of the United States, the United Kingdom, and Japan.	Pharmacoepide miol Drug Saf	22	306- 318	2013

未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き (第1版)

2011年(平成23年) 12月

医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)
日本医療機器産業連合会

目 次

1. はじめに	1
1.1 背景	1
1.2 目的	1
1.3 対象	2
2. 医療機器と臨床研究	3
2.1 医療機器のクラス分類	3
2.2 治験制度と臨床研究	5
2.3 医療機器の臨床研究	7
2.4 未承認医療機器の臨床研究の手順	10
3. 未承認医療機器の臨床研究	11
3.1 計画と準備	11
(1) 事前の確認	11
① 臨床研究機関の要件	11
② 研究者等の資格要件の確認	11
③ 臨床研究の正当性	11
④ 未承認医療機器の入手(手配)の合法性の確認	12
⑤ 利益相反に関する確認	12
⑥ 社会的弱者への配慮	12
⑦ 倫理審査委員会等の承認	12
(2) 計画の立案	13
① 臨床研究実施計画書(プロトコル)	13
② 説明文書・同意文書	17
③ 症例報告書様式(CRF: Case Report Form/ケースカード/調査票)	18
④ 臨床研究機器に関する説明書	18
⑤ 臨床研究機器の操作トレーニング実施計画	21
⑥ チェックリストの作成	21
(3) 契約書の作成	21
① 研究契約	21
② 医療機器提供・メンテナンス契約	23
③ 機密保持・知的財産・補償・費用等に関わる契約	23
(4) 審査・承認	24
① 利益相反委員会	24

② 倫理審査委員会	24
③ 臨床研究機関	24
3.2 実施	25
(1) 臨床研究の登録	25
① データベースへの本登録手続き	25
(2) 臨床研究機器の管理	26
① 受領・回収・廃棄	26
② 臨床研究機器提供者の役割	26
③ 品質の確保	27
(3) 被験者の保護	27
① 個人情報管理	27
② インフォームド・コンセント	27
③ 補償	27
(4) 臨床研究の実施	27
① データの記録・保管	27
② 有害事象の記録・報告	27
③ 継続審査(年1回)	28
④ 試料の管理	28
⑤ 臨床研究の変更	28
3.3 中断・中止・終了	29
(1) 臨床研究の中断・中止・終了	29
(2) 臨床研究の中断・中止の場合の連携	29
(3) 臨床研究の中断・中止・終了の手続き	29
① 倫理審査委員会への報告	29
② 被験者への対応	29
③ 試料、記録の保管、管理	29
④ 臨床研究機器の取扱い	30
⑤ 臨床研究機器提供者への報告	30
(4) 研究報告	30
① 研究報告書	30
② 臨床研究機器を提供した企業への報告	30
③ 研究結果の公表	30
4. おわりに	31
第4期 METIS 戦略会議「未承認医療機器による臨床研究」委員名簿	32

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、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上（「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。）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、様々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。

第 3 期医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)^(脚注1)の第 4 回医療テクノロジー推進会議(2009 年 3 月 17 日)「医療機器の臨床研究の基盤整備に向けて」の中で、医療機器の臨床研究に関する幾つかの課題が報告された。同報告は、「新たな治験活性化 5 ヶ年計画」等で治験実施の基盤整備は進んできているが、医療機器の臨床研究については実施基準が明確ではなく、倫理審査の申請書等の作成手順等のシステム化が遅れていることを指摘し、医療機関が実施する「医療機器の臨床研究」の手続き、並びに、医療機関・企業等の役割分担と企業の支援のあり方を明確化することを課題として挙げている。

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。)、及び 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。)を發出し、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、「倫理指針」、及び上記の 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。

1.2 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」並びに「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。

(脚注1) 医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)

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)。医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び、個別プロジェクトの形成をはかるための戦略運営委員会として活動している。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>)。

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で、医療機器産業界の総意を形成し、これを社会に発信すると共に、産業界内部に対してもあるべき方向を示す役割を負う。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/>)。

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^(脚注 2)は、開腹手術に用いられるハサミ、メス等の鋼製小物、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、ペースメーカー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、その機器の人体等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、有効性及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。

特に、直接又は間接に人若しくは動物に適用する医療機器の設計においては、物理的、化学的、生物学的、電気的安全性等が要求される。このため、医用電気機器に対する基本的要求事項としての国際規格(IEC60601-1)、生物学的安全性の規格(ISO10993-1)などが制定され、各国で国内規格として取り入れられている。さらに、医用電気機器は、電磁両立性に関する規格(IEC60601-1-2)により、妨害電磁波に対する耐性や電磁波放射ノイズが規制されており、日本、EU等で医療機器の承認を得るにあたっては、同規格に適合することが要求される。

(脚注2) 日本、EU、アメリカ合衆国、カナダ、オーストラリアによって構成されている医療機器規制国際整合化会議(Global Harmonization Task Force, 1993年発足)は、医療機器を「あらゆる計器・機械類、体外診断薬、物質、ソフトウェア、材料やそれに類するもので、人体への使用を意図し、その使用目的が、疾病や負傷の診断、予防、監視、治療、緩和等、解剖学又は生物学的な検査等、生命の維持や支援、医療機器の殺菌、受胎の調整等に用いられるもの」と定義している。また、2002年改正の薬事法第2条第4項は、「この法律で「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、又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」とし、政令(薬事法施行令)で類別を定めている。

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	必要	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・鋼製小物・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		要承認		要許可	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					埋込型心臓ペースメーカー・心臓弁・冠静脈ステント

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」が必要となる。このため、製造販売の「承認」、「認証」、又は「届出」が行われていない医療機器は全て「未承認医療機器」^(脚注 3)となる。また、承認等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・仕様等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」、
「特定保守管理医療機器」の中で、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、治療又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。

(脚注 3)「未承認医療機器」は薬事法第 14 条第 1 項の承認を受けていない医療機器を指す。薬事法第 14 条第 9 項(薬事法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む)の承認された事項の一部の変更承認を受けていないもの、薬事法第 14 条の 9 の製造販売の届出をしていないもの、薬事法第 19 条の 2 第 1 項の外国において製造される医療機器の製造販売の承認を受けていないもの、薬事法第 23 条の 2 第 1 項の製造販売の認証を受けていないもの、薬事法第 23 条の 2 第 4 項の認証された事項の一部の変更認証を受けていないものを含む。

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」、又は「後発医療機器」に分類される。この中で、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」、並びに臨床的な有効性及び安全性が、性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又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」等を除いては、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」の枠組みの中では、企業は「承認」・「認証」を受けて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、及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（企業治験及び医師主導治験）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）」、及び「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。この通知の中で、「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、「医師又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及び医療機器 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。

表2 医療機器の承認申請区分

承認申請区分	承認基準 ^(脚注 4)	臨床試験の試験成績に関する資料の添付(治験の要否)	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		

(脚注 4)「承認基準」とは、その基準への適合性を確認することにより承認審査を行う医療機器等に関する基準をいう。医療機器の場合、「承認基準」は、原則、国際基準等からなり、臨床試験成績に関する資料の添付が不要の範囲の品目について定められている。表 1 の第三者の民間登録認証機関による「認証」のための「認証基準」とは異なる。

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当たっては、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」及び「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」

「介入研究」とは、投薬や手術などの医療行為を伴う研究のなかでも、①通常の診療を超えた医療行為で、かつ研究目的で行われるもの、又は②通常の診療と同等の医療行為であっても、割り付けて群間比較するものと定義されており、それ以外の研究は「観察研究」となる。「通常の診療を超えた医療行為」は「一般的に広く行われている医療行為以外、例えば、医学的に効果が検証されていない新規の治療法のことなど」と規定されており、更に介入の定義における「医療行為」は、「(健康成人、患者を問わず)有効性・安全性等を評価するために、評価目的の医薬品を人体に投与し若しくは医療機器又は手技等を人体に適用し構造又は機能に影響を及ぼす行為」とされている。

また、「侵襲」とは、「被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為を行うものとして、投薬、医療機器の埋め込み、穿刺、外科的な治療、手術等」で、「投薬や手術など、人体の機能や構造に大きな影響を与える行為」、又は「被験者から試料等の採取のために行われる採血や穿刺を伴う行為」となる。後者では、血液や組織など人由来試料を利用した研究を念頭に、その採取が研究目的で行われているかどうかという観点で「侵襲」を定義している。つまり、「侵襲」の定義には異なる2つの意味があり、介入研究での「侵襲」とは、主に被験者に身体的リスクを与える投薬や手術等の行為を指し、観察研究での「侵襲」とは、専ら研究目的で生体を傷つける採血や穿刺等の行為を指していることに留意する必要がある(「研究倫理ガイド No2,3 東京大学生命・医療倫理教育研究センター発行」から引用)。

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。医療機器と医薬品との主な相違点を表3に示す。

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、医薬品とは位置づけが大きく異なり、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。

表3 医療機器と医薬品の相違点

	医療機器	医薬品
市場規模(日本)	約 2.2 兆円	約 8 兆円
種類	約 30 万品目	約 1万7千品目
必要な技術、材料など	多くの材料と多様な技術	天然物質、化学物質
作用機序	物理的作用等、明らかなものが多い	化学的、生物学的作用
使用上の留意点	操作方法の習得	経口、注射等による投与の用法用量
保守・廃棄	保守管理が必要	特になし(保管・管理は必要)
有効性	使用者の習熟度に依存	患者の個人差に依存
学問・技術分野	機械工学、電気工学、材料工学など	薬学、化学、生物科学、遺伝子工学など
企業の歴史	比較的歴史が浅い	長い歴史がある
企業規模	80%が中小企業	多国籍の大企業
医療分野	診断、治療、モニタリング	主に治療
イノベーション	主として医療の現場のニーズから	実験室から
製品ライフサイクル	3～15年	10年以上
保険収載	必ずしも製造販売とは同期しない	製造販売と同時

NPO 医工連携推進機構 「医療機器への参入のためのガイドブック(薬事日報社)」から引用・改変

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^(脚注 5)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。

(脚注 5) 薬事法による承認又は認証を受けたクラスⅡ以上の医療機器を保険診療で使用するためには、保険適用が承認されている必要がある。医療機器の保険適用申請には、以下の A1、A2、B、C1、C2 申請がある。A1(包括)は体温計や縫合糸、血圧計のように診療報酬項目のいずれかの技術料に包括されるもの。A2(特定包括)は、MRI や CT 装置、内視鏡のように特定の診療項目の技術料に包括されるもの。B(個別評価)はカテーテルや人工関節用材料のように特定保険医療材料として個別に保険償還価格が設定されているもの。また、C1(新機能)は、医療機器を用いた技術料はすでに診療報酬項目として設定されているが、特定保険医療材料としての機能区分が設定されていないもの。C2(新機能・新技術)は、技術料も特定保険医療材料機能区分も設定されていないため、新たな機能区分、診療報酬改定時に新技術料を設定する必要があるものとなる。

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上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。次章では、これに基づいて、臨床研究の実施手続きの各項目について解説するとともに、留意点を示す。

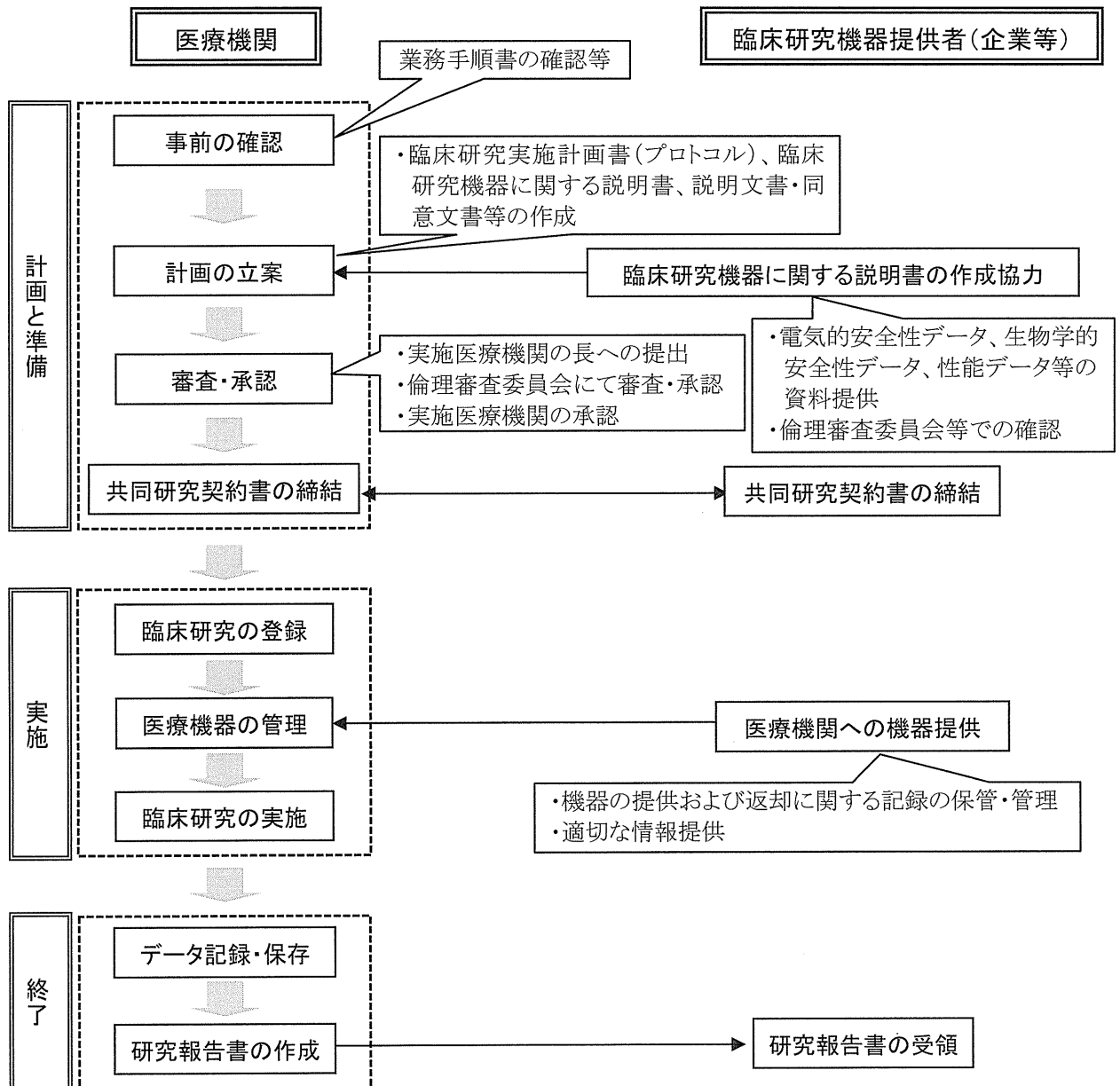


図1 未承認医療機器の臨床研究実施のフローチャート

3. 未承認医療機器の臨床研究

3.1 計画と準備

(1) 事前の確認

① 臨床研究機関の要件

未承認医療機器の臨床研究を行う医療機関(以下「臨床研究機関」という。)は、以下の要件を満たすことが望ましい。

- 1) 臨床研究機関の長が未承認医療機器を用いた臨床研究の実施を認めている。
- 2) 臨床研究の倫理的及び科学的妥当性について倫理審査委員会に審査を依頼できる。
- 3) 臨床研究を実施する上で必要な支援組織・要員・設備・装置等を確保できる。
- 4) 臨床研究を実施するために必要な研究費等の経済的資源を確保できる。
- 5) 臨床研究を実施するために必要な手順書等が整備されている。
- 6) 被験者への補償のための研究者等の保険への加入等の手立てを打てる。

② 研究者等の資格要件の確認

研究責任者と研究者(以下「研究者等」という。)は、以下の要件を満たすことが望ましい。

なお、該当する臨床研究機関内に研究者等の資格認定制度を有する場合には、その認定を受けていれば、以下の要件を満たすものとする。

- 1) 臨床研究の対象となる疾病分野についての専門性を有する。
- 2) 臨床研究に関する倫理規定、被験者保護に関する教育を受け、理解し、要求事項を実施できる。
- 3) 個人情報保護法に関する教育を受け、理解している。
- 4) リスクマネジメントに関する教育を受け、理解している。
- 5) 該当する臨床研究機関内の臨床研究関連手順書に関する教育を受け、理解している。
- 6) 利益相反に関する教育を受け、理解している。
- 7) 臨床研究の対象となる未承認医療機器の操作等を行う場合は、その操作等に関する教育を受け、理解し、習得している。

③ 臨床研究の正当性

該当する臨床研究の目的と目標(予後の改善、当該医療機器の改良等)を明確にし、研究を実施することの正当性を明らかにすること。

研究責任者は、当該臨床研究の目的が臨床研究以外の手段では達成できないこと、及び臨床研究の対象となる未承認医療機器の被験者群への臨床使用に伴うリスクが、リスク分析等によって全て許容される状態にある旨を確認しなければならない。

④ 未承認医療機器の入手(手配)の合法性の確認

研究責任者は、臨床研究の対象となる未承認医療機器を入手(手配)するに当たり、「未承認医療機器提供に関する通知(H22 薬食発 0331 第7号)、及び「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)」等を参照し、当該未承認医療機器の提供が薬事法に抵触しないことを確認する。薬事法に抵触するかどうか判然としない場合には、必要に応じて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に照会するなどして確認する。

⑤ 利益相反に関する確認

研究者等は、臨床研究機関の定める手続きに従い、当該臨床研究に関する利益相反を開示して、利益相反報告書の提出などの適切な手続きを経ること。

⑥ 社会的弱者への配慮

研究者等は、社会的弱者でなければ研究が成り立たない場合を除き、社会的弱者^(脚注 6)を被験者にすべきではない。

⑦ 倫理審査委員会等の承認

研究者等は、該当する臨床研究機関の規定に従い、倫理審査委員会等の承認等を得てから、当該臨床研究を実施すること。

(脚注 6) 社会的弱者とは、参加報酬への期待や階層組織の上層部からの圧力によって、臨床研究への参加意思が不当に影響を受けうる者で、未成熟又は精神的障害のために自己決定能力が不足又は欠落している者、養護施設収容者、小児、貧困者、緊急状態にある患者、少数民族、ホームレス、放浪者、難民、説明同意取得不能者、大学の学生、病院や検査機関の下位の職員、臨床研究機器提供企業の従業員、自衛隊の隊員、拘置中の者などが該当する(ISO 14155:2011 より引用和訳)。