

《原著論文》

## 医療機器における臨床試験とリスク分析の意義

### Significance of Clinical Investigation and Risk Analysis in Medical Devices

高久田 和 夫<sup>1)</sup>, 園 田 秀 一<sup>2)</sup>

#### 要 旨

医療機器の安全性と有効性は科学的なリスク分析により評価する必要があるが、わが国の医療機器審査においては医療機器の安全性、有効性をリスク分析に基づいて判断するのではなく、原則として臨床試験の成績に基づいて担保している。しかし臨床試験はリスク分析の一つの要素にしか過ぎず、リスク分析を行って臨床試験がリスク軽減の効果を持つことが示された場合にのみ意味を持つ。リスク分析なしで臨床試験を実施しても、リスクの軽減には結び付かない。医療機器の安全性、有効性を担保するためには、臨床試験が必須との条件を緩め、リスク分析を重視するように移行するべきである。

**Key words:** 医療機器, 認可, リスク分析, 臨床試験

#### 1. はじめに

医療機器の安全性と有効性は科学的なリスク分析により評価する必要がある。このような考え方は国際的に受け入れられており、わが国でも薬事行政に取り入れられている。しかしわが国では、実際の運用において国際的な指針からのずれが生じている。その一つは、リスク分析について通常は概要の記載で十分としており、具体的な内容の報告を要求していないことである。またもう一つは、医療機器の安全性、有効性の根拠としての臨床試験を重視しており、特に新医療機器については原則として治験を必須としていることである。この2つの相違点のために、わが国においては、医療機器の安全性、有効性をリスク分析に基づいて判断するのではなく、臨床試験の成績に基づい

て担保しようという方向性が生じているように思われる。

このような状況が生じていることについては、これまでわが国では医療機器のリスク分析について深く議論されることがなく、分析の実施方法が一般には広まっていなかったという経緯によると考えられる。しかしながら最近では新医療機器の迅速な臨床応用を図るために、医療機器の安全性、有効性を担保しつつ、規制を緩和していくことが望ましいとの意見も聞かれるようになってきている。このとき、薬剤や医療機器の安全性と有効性を科学的に担保するということは、リスク分析に基づいて臨床評価を行うことに他ならない。したがって規制について議論を進めるには、臨床試験がリスク分析を構成する一部であることを再確認する必要がある。治験で得られるデータがリスク

原稿受付 2011年1月29日, 受理 2011年6月3日 <sup>1)</sup> 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 (〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10), <sup>2)</sup> 東京医科歯科大学 歯学部附属病院 歯科器材・薬品開発センター (〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45)  
Receive 29. January, 2011. Accept 3. June, 2011. <sup>1)</sup> Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University (2-3-10 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan), <sup>2)</sup> Center for Development of Instruments and Drugs, Dental Hospital, Tokyo Medical and Dental University (1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8549, Japan)

管理上どのような意義を持つか、すなわち治験を実施することによりリスクをどのように減らせるのか、そして治験を行ってもなお残存するリスクにはどのように対処すべきなのか、というようにリスク管理の流れの中での臨床試験の位置づけを明確にしなくてはならない。

そこで本稿では、医療機器の安全性、有効性を担保するための科学的な方法について検討し、リスク分析のレベルを向上することにより、治験の要求水準を下げる方向性について提言する。

## 2. 医療機器の認可における許容可能リスクの原則

医療機器の臨床応用に際しては、リスクを出来るだけ小さくすることが理想である。とは言ってもリスクを完全に零にすることは不可能であることから、リスクの大きさを許容できる範囲に管理することが現実的な目標となる。この許容範囲をどのように決めるかは難しい問題であるが、これに関しては既に次の原則が提案されている。以降では、この原則を許容可能リスクの原則と呼ぶことにする。

**許容可能リスクの原則：医療機器を適用した際に、ベネフィットに比べてリスクが許容できること。**

この原則はわが国を含め国際的に認められている。実際に医療機器の規制に関する国際的なガイドラインとしてはGHTF文書がある。これは、日本、欧州連合、アメリカ合衆国、カナダ、オーストラリアの医療機器規制当局および規制を受ける企業の代表により1992年に創設された医療機器規制国際統合化会議（Global Harmonization Task Force）において纏められた、医療機器規制の国際的統合を図るためのガイダンスである。GHTF文書の基本のほとんどは欧州医療機器指令から導入されているものであるが、GHTFの活動の成果である基本要件、STED (Summary Technical Documentation)、クラス分類等は、わが国の規制にも取り入れられており、基本要件などではGHTFガイダンスをほぼそのままの形で用いている。上記の許容可能リスクの原

則は、このGHTF文書ではEssential Principles of Safety and Performance of Medical Devices<sup>1)</sup>でのGeneral Requirementsとして「any risks which may be associated with their use constitute acceptable risks when weighed against the benefits to the patient」として記載されている。またわが国においても、上記文書に対応する厚生労働省告示第122号附則第一章第一条<sup>2)</sup>において「使用の際に発生する危険性の程度が、その使用によって患者の得られる有用性に比して許容できる範囲内にあり」と記載されている。

## 3. 許容可能リスクの原則とインフォームド・コンセントの原則によるリスク管理

前節で述べたように医療機器の許容可能リスクの原則は国際的なルールになっており、ほとんど自明のように受け入れられているが、その具体的な内容については明確ではなく考察の余地がある。例えばリスクやベネフィットは個々の患者で異なるはずであるが、この許容可能リスクの原則は個々の患者の各々において要求されるのか、それとも平均的な患者を仮想して考えられているものなのだろうか。あるいは平均的な患者の規定が難しければ典型例を想定することでも良いだろうか。またもし平均例あるいは典型例に適応される原則であるならば、個々の患者における安全性と有効性はどのようにして担保されるのだろうか。

この疑問については今まで議論された例がないと思われるが、本論文では、医療機器の基本となる許容可能リスクの原則を、患者の権利を保証する基盤として国際的に認められているインフォームド・コンセントの原則と対になるものとして位置づけ、リスク管理の視点からの完全性を図るべきであると提言する。

これは次のような観点に立っている。すなわち医療機器を利用した治療において患者からインフォームド・コンセントを得るということは、患者が治療の内容について説明を受け理解した上で治療方針に合意することを意味する。このとき説明の内容としては、患者が判断を下すために必要な情報の全てが含まれるべきであり、したがって

治療の内容や期待される効果のみではなく、治療の成功率、予想される副作用の程度と頻度までもが提供されるべきである。すなわち、患者に伝えるべき情報とは、その患者に医療機器を適用した場合のリスクとベネフィットを評価した結果そのものである。

このような立場に立つと議論を次のように整理することができる。すなわち、医療機器の許容可能リスクの原則は平均的もしくは典型的患者への適用を想定してのリスク管理として対象製品の製品規格などに適用され、適用対象とする疾患における平均的な患者についてリスクとベネフィットを解析し、それが許容可能かどうかを検討され、最終的には規制当局が認可についての判断を行う。一方、個々の製品を個別の患者に適用する際のリスク管理については、患者の権利を保証するための基礎となるインフォームド・コンセントの原則に従い、その特定の患者の個人的な状況におけるリスクとベネフィットについて医師と患者が共同で検討を行い、その特定の医療機器を用いた治療を治療手段として受け入れるかどうかを患者が最終的に判断する。このように2つの原則を整合的に適用することによってのみ、個々の患者に適用する際の特定の医療機器の安全性と有効性を担保することが可能となる。

したがって医療機器を許容可能リスクの原則に基づいて評価する際には、理想的には次の内容を含む資料を整備することが望ましい。

- (1)対象とする平均的な患者あるいは典型的な患者についてベネフィット、すなわち治療が成功した場合の効果と成功率を示す。
- (2)このときに予想されるリスク、すなわち治療に失敗する状況や副作用などを示し、それらの不具合による被害の程度と不具合の発生率を示す。
- (3)患者の個人差に依存する因子によりベネフィットおよびリスクがどのように変化するかを示す。
- (4)以上の資料に基づき、平均的な患者あるいは典型的な患者およびこれらから大きく逸脱していない患者について、医療機器を利用した治療の

ベネフィットが予想されるリスクを上回ることを示す。

医療機器が実際に患者に使用される際には、このような資料の提供を受けて医師と患者が治療を実施した際のベネフィットとリスクを評価し、その特定の患者においても医療機器を利用した治療のベネフィットが予想されるリスクを上回ることを確認して患者が最終的な判断を下せるようにすることが望ましい。

#### 4. 国際基準と国内基準における臨床試験とリスク分析の位置づけの差異

許容可能リスクの原則とインフォームド・コンセントの原則の両者を遵守することにより個々の患者におけるリスク管理が可能になるが、このとき具体的な作業として医療機器のリスクとベネフィットの評価を行うことが必要になる。この評価を科学的に実施するための手法として、様々なリスク分析の手法が提案され用いられて来ている。

医療機器のリスク分析については、GHTFにおけるSTEDの典拠文書<sup>3)</sup>において、「The STED should contain a summary of the risks identified during the risk analysis process and how these risks have been controlled to an acceptable level. Preferably, this risk analysis should be based on recognised standards and be part of the manufacturer's risk management plan.」とリスク分析の実施と許容可能レベルまでのリスク軽減措置の記載が義務化されるとともに、標準的な方法に基づくリスク分析ならびに社内におけるリスク管理計画との一体化が推奨されている。これに対しわが国では、薬食機発第0216003号<sup>4)</sup>において、STEDには「リスクマネジメントの社内体制及びその実施状況の概要を示す資料を添付すること」とあり、通常はリスク分析の実施体制の記載のみで十分であるとしている。リスク分析そのものについての記載の要求は、「以下に示す事項については、リスク分析にあたり、当該想定されるリスクが臨床上の有用性と比較して許容可能であることを説明すること」と例外扱いであり、リス

ク分析の内容についての記載は「ハザードのうち、厚生労働省等から安全対策上の対応を求められたハザード」および「重大なハザードが認められた場合」についてのみ要求されている。

一方、医療機器の臨床試験については、臨床評価の方法について述べられたClinical evaluation<sup>5)</sup>に記載されている。なおここでは臨床評価を「Clinical evaluation is the assessment and analysis of clinical data pertaining to a medical device in order to verify the clinical safety and performance of the device」と定義し「Generally, from a clinical perspective, it is expected that the manufacturer has demonstrated the device achieves its intended performance during normal conditions of use and that the known, and foreseeable risks, and any adverse events, are minimised and acceptable when weighed against the benefits of the intended performance」としている。臨床評価とは許容可能リスクの原則に従って医療機器のリスクとベネフィットを評価することと同じ内容を意味している。

さてGHTF文書のClinical evaluation<sup>5)</sup>では「Clinical evaluation is the assessment and analysis of clinical data pertaining to a medical device in order to verify the clinical safety and performance of the device.」と臨床評価(clinical evaluation)を必須としているものの、「Many devices are developed or modified by incremental innovation, so they are not completely novel. Thus, it is often possible to draw on the clinical experience and literature reports of the safety and performance of comparable devices to establish the clinical evidence, thereby reducing the need for clinical data generated through clinical investigation of the device in question.」と臨床試験(clinical investigation)を義務とはしていない。これに対しわが国では、薬食機発第0804001号<sup>6)</sup>において「その性能、構造などが既存の医療機器と明らかに異なる医療機器(新医療機器)に該当するものについては、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提

出が必要であること」と、新医療機器について原則として臨床試験の実施を要求している。

このように国際基準と国内基準にはリスク分析と臨床試験において差異が生じている。これまでわが国では治験を必須としていることについて多くの指摘があるが、リスク分析を軽視していることについては指摘がない。しかし、この2つは事実上密接に関連しているように思われる。すなわち、わが国ではリスク分析の実施を緩く設定しており、これでは安全性が担保できないために臨床試験に頼ろうという考え方が生じていると考えられる。

## 5. リスク分析と臨床試験

臨床試験に関するGHTFガイダンスClinical Investigations<sup>7)</sup>に従えば「Conducting a proper clinical evaluation will demonstrate which clinical data are necessary」と、まず臨床評価により医療機器のリスクとベネフィットを分析し、「Clinical investigations are necessary to provide the data not available through other sources (such as literature or preclinical testing)」と必要な場合のみについて臨床試験を行うことになる。一方、我が国の審査では無条件でリスク分析よりも臨床試験が優先されていることは、あたかも臨床試験を行うことでリスク分析を代替できると考えているかのようである。

治験をもってリスク分析の代替とすることには、すぐさまにテクニカルな点で問題が生じる。例えば「重大なハザードが認められた場合」に該当するかどうかの判断が申請者側に委ねられていることで、真に重大なハザードが見落とされる可能性が残る。また審査機関が承認を出すことは「重大なハザード」がない、あるいはあったとしても重大なリスクとならないとの判断に基づくはずであるが、その判断を申請者からのリスク分析の資料なしで実施することには審査の実務において過重な負担が生じる。

しかし実質的には次の2点が最大の問題になる。すなわち

(1)医療機器の場合には、非臨床試験のみで十分に

リスクを担保できる場合が多い。

(2)医療機器の場合には、治験では担保できない重篤なリスクが多い。

このうち(1)についてはLeast Burdensomeの原則<sup>8)</sup>に反するが、既に安全性が担保されている状態で臨床試験を行っても、無意味ではあるがリスク的に問題が生じることはない。しかし(2)の問題については管理されないリスクが放置されることになり、患者に被害をもたらす可能性がある。実際に、わが国で医療機器の安全性の問題に関連してこれまで最大の被害を引き起こしたライオデウラ（乾燥ヒト硬膜）によるCreutzfeldt-Jakob disease (CJD) 感染の例<sup>9)</sup>について検討してみると、以下のように考えられる。

ライオデウラはヒト由来の硬膜を処理して手術用の材料として販売していたものであるが、被害が拡大したことには

- (1)ドナーの管理が十分でなかったために、汚染された原料が使われることになった。
- (2)滅菌方法が十分なものでなかった。
- (3)ロット単位で製造されていたために、汚染された1つの原料の混入により多数の製品が汚染された。
- (4)CJDの潜伏期間が長いために、材料の使用と感染の因果関係の発見が困難であった。
- (5)危険性の報告が製品回収などの措置に結びつかなかった。

などの要因が指摘されている。

この製品は国内で治験が行われた上で認可されているが、(1)の要因のようにドナーが問題である場合や(4)の要因のように潜伏期間が長い場合には、短期間の治験では感染症のリスクを判断できない。治験から得られるであろうリスク管理的な知見は短期的に感染頻度が小さいということだけであってハザードの深刻さや長期的な感染リスクについては不明なままである（短期的な感染頻度については海外のデータで十分に判断できるので国内で治験を行う意味はないが）。要因(2)についての判断がどうであったかは不明であるが、いずれにせよ認可を与えた際には、感染リスクの評価が、例えば既承認品のカットガットのような生体

由来材料と同等、あるいは同種移植と同等と評価し、当該製品が安全であると判断したのではないかと思われる。しかしリスク分析的には、前者については要因(1)のようにドナーの健康状態が管理されていないという理由で、後者については要因(3)より感染したドナーが1であれば同種移植では感染リスクを負うレシピエントが1あるいは少数なのに対し当該製品では多数になるという理由により、乾燥ヒト硬膜の方が感染リスクが高いと評価される。したがって認可を与えたとしても感染リスクは残留リスクとして残り、もし感染例が1例でも報告されるような事態が生じれば、その背後には多数の未報告の感染例が隠されている可能性があることを前提として市販後のリスク管理が行われることとなり要因(5)を排除することができた可能性がある。

このように、乾燥ヒト硬膜による薬害の経験は、治験を厳格化してもこの薬害を防止することが出来なかったこと、薬害の拡大を防止するには適切なリスク分析を行いリスク管理を行うべきであったことを示している。この薬害の被害者が欧米ではごく少なく、わが国で突出して多いにもかかわらず、GHTFガイダンスに準拠したリスク管理が欧米諸国では行われ、わが国で実施されていない現状は、薬害の経験が生かされていないことを意味している。臨床試験で安全性を判断できるとの考え方は上記のように科学的に誤りであると実証されているので、リスク分析を含む臨床評価に基づき判断を行う体制に移行するべきである。

## 6. おわりに

医療機器の安全性、有効性を担保するためには、科学的なリスク分析が不可欠であり、また医療機器を適用するにあたり患者からインフォームド・コンセントを得る場合にも、リスク分析の情報が必須である。一方、臨床試験はリスク分析の一つの要素にしか過ぎず、リスク分析を行って臨床試験がリスク軽減の効果を持つことが示された場合にのみ意味を持つ。しかしリスク分析なしで臨床試験を実施しても、リスクの軽減には結び付かない。したがって本論文では、医療機器の安全性、

有効性を担保するためには、臨床試験が必須との条件を緩め、リスク分析を重視するように移行するべきであると提言する。

#### 文 献

- 1) GHTF SG1. Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices. 2005 ; GHTF/SG1/N41R9.
- 2) 厚生労働大臣. 薬事法第41条第3項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準. 2005 ; 厚生労働省告示第122号.
- 3) GHTF SG1. Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (STED). 2008 ; GHTF/SG1/N11.
- 4) 厚生労働省 医療機器審査管理室長. 医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて. 2005 ; 薬食機発第0216003号.
- 5) GHTF SG5. Clinical Evaluation. 2007 ; GHTF/SG5/N2R8.
- 6) 厚生労働省 医療機器審査管理室長. 医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について. 2008 ; 薬食機発第0804001号.
- 7) GHTF SG5. Clinical Investigations. 2010 ; GHTF/SG5/N3.
- 8) FDA, Office of Device Evaluation. The Least Burdensome Provisions of the FDA Modernization Act of 1997 : Concept and Principles ; Final Guidance for FDA and Industry. 2002.
- 9) Triendl R. CJD link prompts ban on brain tissue use. *Nature*. 1997 ; 387 (6628) : 5.

---

## Significance of Clinical Investigation and Risk Analysis in Medical Devices

Kazuo Takakuda <sup>1)</sup>, Syuichi Sonoda <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> *Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University*

<sup>2)</sup> *Center for Development of Instruments and Drugs, Dental Hospital, Tokyo Medical and Dental University*

**Key words** : Medical Devices, Regulation, Risk Analysis, Clinical Investigation

Safety and performance of medical devices should be evaluated using a scientifically based risk analysis method. Nevertheless in Japan, the regulation authority apparently hesitates to approve devices using a dataset based on the clinical risk analysis but almost always requests further data generated through clinical investigations of the device in question. However, clinical investigations constitute only a partial element of the risk analysis procedure. Such

investigation may have significance only if the the risk analysis procedure demonstrated the necessity of a clinical investigation but does not have any meaning otherwise. The data from clinical investigations should not be considered necessary documentation during the approval process, but risk analysis of the devices should be utilized properly in order to establish the safety and performance of medical devices.