

# 医師主導治験による医療機器開発の経験

## An experience of developing medical device by investigator-initiated clinical trials

データ科学研究系 伊藤 陽一 (Yoichi M. Ito)

### 要 旨

本稿では、アカデミア発の医療機器開発において、規制当局のどのような話し合いの上で、臨床試験(治験)が立案され、承認に至ったということに関して記述を行う。医療機器に関する承認審査の規制が改正され、開発中断となっていた医療機器に関して、医師主導治験を実施することによって、承認申請を行うことができた。医師主導治験の実施にあたっては、主に有効性の判断基準、対象施設と症例数について、規制当局(PMDA)との間で話し合いが行われ、当初の計画が変更された。治験の結果として、対象者 20 名中 17 名で有効性が確認され、新規の医療機器として承認された。

### 1. 開発の経緯

平成 14 年(2002 年)に薬事法が改正され(平成 17 年(2005 年)施行)、医療機器に係る安全対策の見直しが行われた。本改正によって、リスクに応じたクラス分類制度が導入され、体内に留置して不具合が生じた場合に生命に危険を及ぼす可能性が高いものをクラス IV(高度管理医療機器)とし、医薬品と同様の Good Clinical Practice(GCP)基準に基づく治験が必要とされた。一方、平成 15 年(2003)に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)の改正により、従来、医師自ら実施することはできなかった薬事法上未承認・適応外の医薬品を用いた治験を医師主導治験として実施することができるようになった。このような流れを受けて、アカデミア発の医薬品・医療機器開発を推進するために、平成 19 年(2007)年に、文科省の橋渡し研究支援推進プログラムにより、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学の 3 大学共同で、北海道臨床開発機構という組織が作られた。

北海道大学病院整形外科三浪明男教授は、平成 16 18 年度厚生労働省科学研究費補助金/免疫とアレルギー疾患予防・治療研究事業「関節リウマチ上肢人工関節に関する研究」によって、新規の人工関節の開発を行った。当該研究を通して、人工関節の有効性および安全性を確保するためには、インプラントの設置後のアライメント、コンポーネントの固定、軟部組織とのバランスが重要であり、また、正常手関節の運動解析によって、矢状面での伸展、屈曲より Dart thrower(投げ矢)面での伸展、屈曲運動がより生理的であり、手関節周囲軟部組織に加わるストレスが少ないことが確認された。これらの条件を満たすべく、摺動面が卵円形をした機尺屈半拘束型のモデルが採用され、原材料に関してはシリコンではなく、他関節において最も多くの実績のあるチタン合金および超高分子量ポリエチレンを使用することとされた。本製品を製造したナカシマプロペラ株式会社(現ナカシマメディカル株式会社)が、2007 年 3 月に医療機器製造販売承認申請した。しかし、承認審査の過程において、審査側から、本開発品目に用いら

れている材料は人工膝関節や人工股関節において多くの使用実績があるものの適用部位が手関節の同等製品が存在しないことから、安全性および有効性を確認した臨床データが必要との見解が示された。しかし、ナカシマプロペラ株式会社は人を対象とした治験の経験を有していなかったことから、申請を取り下げ、開発は中断されていた。このような経緯から、北海道臨床開発機構が医師主導治験を支援することにより、開発が継続されることとなった。

## 2. 有効性指標の選択と有効性の判断基準

ICH-E9 統計ガイドラインでは、「主要変数の選択には、関連した研究領域で一般に認められている規範と標準を反映させるべきである。先行研究や公表論文で使用された実績のある、信頼性及び妥当性の確立した変数を使用することが薦められる」と述べられている。そこで、本治験では、Figgie らによって用いられた人工手関節に関する評価尺度 (Wrist Scoring System by Figgie) を用いることとした。Wrist Scoring System by Figgie では、除痛 (Pain relief) の程度について 50 点、関節を何度動かすことができるかという関節の可動性 (Range of motion) について 20 点、関節を様々な角度で止めることができるかどうかという関節の安定性 (Function) について 30 点の計 100 点満点で評価される。(Figgie et al. 1990).

当初、観察期間は人工手関節の埋植後 12 ヶ月、Wrist Scoring System by Figgie 70 点以上を有効性の判断基準として提案したが、PMDA との相談の結果、観察期間は 12 ヶ月から 18 ヶ月に延長され、実際に関節が動くことを評価するため、Range of Motion のスコアが 10 点以上という条件が追加された。

## 3. 対象施設と症例数

有効性指標に基づき、統計学的に有効性を証明できる必要症例数は 8 例と推定されたため、北海道大学病院において、目標症例数 10 例での治験実施を提案した。しかし、PMDA との相談の結果、どこの施設でも手術できることを確認するために、実施施設は 2 施設以上、また、有害事象の発現割合の推定の観点から、20 例以上の実施が要求され、2 施設、20 例で治験を実施することとなった。

## 4. 対象施設と症例数治験成績および考察

有効性については、主要評価項目である埋植後 18 か月時点における有効性の判断基準を達成した被験者の割合は 85 % (17 例)、安全性については、有害事象・不具合等が評価され、本品との因果関係が否定できない有害事象が 1 例、2 事象、不具合が 2 件、X 線学的評価で 18 か月に緩みありと判断された被験者が 4 例であった。本成績を持って、新規の医療機器として承認された。治験デザイン上の PMDA との相談のポイントとしては、有効性指標の明確化、安全性については長期の安全性を重視したものであった。レギュラトリーサイエンスの観点から、有効性と安全性のバランスが考慮された結果であると思われる。

## 参 考 文 献

- Figgie, M. P., Ranawat, C. S., Inglis, A. E., Sobel, M., & Figgie, H. E., 3rd. (1990). Trispherical total wrist arthroplasty in rheumatoid arthritis. *J Hand Surg Am*, 15(2), 217-223.
- 医薬品医療機器総合機構 (2016). 審査報告書. [http://www.pmda.go.jp/medical\\_devices/2016/M20161117001/510462000\\_22800BZX00385\\_A100\\_2.pdf](http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2016/M20161117001/510462000_22800BZX00385_A100_2.pdf)