

豊胸用シリコン・スキャンダルに揺れる欧州医療機器規制

松田 純

フランスの PIP 社 (Poly Implant Prothese 本社マルセイユ) が世界中で販売してきた豊胸手術用のシリコンバッグが、粗悪な品質であったため、多くの被害が出ている。2010 年 4 月に発覚したこのインプラントスキャンダルは、会社名をとって“PIP スキャンダル”と呼ばれている。シリコンバッグは法的には、医療機器に位置づけられる。これが大きな被害をもたらしたことで、欧州の医療機器規制がいま大きく変わろうとしている。折しも日本でも医療機器の法規制の見直しが議論されている。日本で医療機器は、もともと医薬品についての法律であった薬事法のなかに位置づけられ、医薬品の取り扱いが準用されてきた。こうした扱いを見直し、欧州の規制システムも参考にして、医療機器のための独自の新たな法規制を構築する動きがある¹。本稿では、PIP スキャンダル (2) と、その後の欧州医療機器規制をめぐる新たな議論を考察し (3)、わが国における規制見直しの参考としたい (4)。まずその前に、必ずしもよく知られていない欧州医療機器規制の歴史と特徴を概観する (1)。

1. 欧州医療機器規制の歴史と特徴²

(1) 医療機器規制の歴史

1990 年代になるまで、医療機器について欧州各国で通用する包括的な規則はなかった。欧州諸国で医療機器を販売できる前提は、国によっても、機器によっても、非常に異なっていた。1990 年と 1994 年に欧州経済共同体(EEC)で医療機器に関する最初の 2 つの指令が策定され、医療機器を欧州全体で流通させるための規則化がなされた。欧州内で、さらには世界全体で^{ハーモナイズド}整合化された規則 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH 日米 EU 医薬品規制調和国際会議による) の助けで、医療機器の開発は促進された。

1998 年 6 月 14 日以降は、CE マークをつけた医療機器だけが欧州共同体 (EC) 内で販売が許されるようになった。EC 各国は EC 指令にそって国内法の整備を行ってきた。例えばドイツでは、1994 年 8 月に医療機器法(MPG: Gesetz über Medizinprodukte) が成立し、1995 年 1 月に施行された。法的な意味での「医療機器」という概念は、このときから存在するようになった。医療機器法はその後、EC 指令の改定などを反映して、これまで

¹ 例えば、医療機器の薬事法改正に係る米国医療機器・IVD 工業会 (AMDD) 欧州ビジネス協会 (EBC) 共同提言書、2011 年 7 月 5 日

² Nagel, Michael, Medizinprodukte : gesetzliche Grundlagen und Monitoring klinischer Prüfungen. In: Reinhild Eberhardt und Charlotte Herrlinger, *Monitoring und Management klinischer Studien : gemäß ICH-GCP, AMG, MPG und EU-Regularien ; Vorbereitung und Studiendurchführung durch Sponsor/CRO/ Monitor und Prüfärzte/Prüfzentren sowie Biometrie ; ein Handbuch für die Praxis* 5. Aufl. - Aulendorf : ECV Editio Cantor Verl. 2011. S. 387-414 を参照した。

に4回改定された。最近の改定は、ECの2007/47EC指令を受けた第4次改正（2010年3月21日施行）であり、これがドイツ医療機器法の最新版である。

現在、欧州法における医療機器の法的基礎は、欧州閣僚理事会による下記の3指令である。

- ・医療機器指令(93/42/EEC)³
- ・体外診断医療機器指令(98/79/EC)
- ・能動体内埋込み医療機器指令(90/385/EEC)

それぞれ1993,98,90年に策定され、その後なんどか改定されている。これらは欧州連合(EU)のみではなく、欧州経済領域(European Economic Area : EEA)⁴をもカバーする。このように、欧州ならびに世界の整合化(harmonisation)の動きのなかで、法改正は規制の厳格化を意味するだけではなく、同時に、欧州の医療機器産業とユーザーに利点ももたらした。1998年6月1日以降、EC適合宣言を行った医療機器は欧州経済領域のどの国でも通用するようになったからである。グローバル化の進展とともに、ハーモナイゼーションが進み、法律・指針・基準はますます同化してくる。それは、一方で、各国の製品の品質を高め、患者保護を高めることにつながる。他方しかし、規制が多くなり、それに対応するために多額のコストが生じ、とくに小企業にとっては負担となり、開発が不可能または困難になるという面もある。

医療機器の臨床試験についても、ドイツには1990年代まで拘束力のある規則はなかった。たいていの医療機器は、狭義での承認を得る義務はなかった。医療機器の一部は行政の命令にまったく服していなかった。医療機器の一部はドイツの薬事法(Arzneimittelgesetz : AMG)の、器具安全法、あるいは医療器具法令の規則の対象となっていた。2010年5月に医療機器法のもとで、医療機器臨床試験法令(Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten: MPKPV)が定められた。その際、医薬品の臨床試験の指針が参照された。

ドイツでは、医療機器に関して、この法令を含めて、全部で11の法令がある。これらの権限付与は医療機器法第37条に規定されている。

(2) 欧州医療機器規制の特徴

日本では、侵襲やリスクのある医療機器の製造販売にあたっては、PMDAの審査を受け、厚生労働大臣の承認を得る必要がある。つまり、国のお墨付きが必要である⁵。欧州医療機

³ 邦訳は次の2つがある。日本医療機器産業連合会訳『改正EU医療機器指令』薬事日報社、2009年、テュフズードジャパン・インフォサービス部編訳『欧州医療機器指令(MDD)解説(1)』2010年

⁴ EEAは、欧州連合(EU)と、スイス、リヒテンシュタインを除く欧州自由貿易連合(EFTA)加盟の17か国による、人、商品、資本、サービスの移動を自由化した統合市場で、人口約3億7200万人の世界最大の単一市場である。EFTAとEUとの間の協定に基づき、1994年1月1日に発効した枠組み(ブリタニカ国際大百科事典参照)。

⁵ ただし、2005年改正薬事法によって、クラスI(一般医療機器)は承認・認証が不要、クラスII(管理医療機器)の一部は登録機関による認証でよいことになった。これは欧州の規制シ

器規制は、これとは異なり、製造業者の自己責任を原則とする。医療機器はリスクに応じて4種類にクラス分けされている。クラスIは、製造業者が、品質、効果、安全性などについて欧州基準に適合していることを、まったくの自己責任で宣言し、製品にCEマークを添付してよい。クラスII(aおよびb)、IIIについても、基本的な考え方は、製造業者の自己責任である。ただし、業者がEC適合性をチェックするのを支援ないしは監視する役割を指定機関(notified body)が行う。ドイツの場合は、日本のPMDAに当たる医薬品医療機器連邦研究所(Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte : BfArM)が、法律に基づいて、指定機関(Benannte Stelle)を指定することになっている(医療機器法第15条)。

業者は指定機関においてEC適合性評価の手続を済ませることができる。指定機関は国家から独立した機関であって、欧州に70機関、うちドイツには16機関がある。製造業者はどの国の指定機関でも自由に選んでよい。例えば、フランスの医療機器メーカーが、ドイツの指定機関で認証を受けて、CEマークを宣言し、欧州共同体全域で販売展開できる。実際に、フランスの企業であるPIP社は、ドイツのTÜV(テュフ・ラインラント)社から、シリコンインプラントに対してCEマークを得て、世界中に製品を輸出していた。)ただし、1つの製品が同時に複数の指定機関で審査されることはできない。指定機関により認証されたことを示すCEマークには、それを担当した指定機関を示す4桁の識別番号が付される。このように、医療危機の品質・効果・安全性などについて、公的機関によってチェックされて承認されるのではなく、製造業者が自己責任で、品質・効果・安全性などを自己宣言するという点に、CEマーク制度の特徴がある。CEマークの詳細はEU医療機器指令(MDD)93/42/EECの付則IからXIIに規定されている。

CEマークはECマークの1つであり、品質保証印の役割を果たす。玩具の場合と違って、医療機器の指針は、製品の安全性、消費者保護、健康保護だけではなく、製品の機能と有効性の保証に貢献する。CEという文字は初めは、さまざまな国で、ECと同一視されていた(例えばイタリア語のComunidad Europea, フランス語のCommunautés européennesの頭文字)。しかし、EU委員会の新しい公用言語規則は、CEマークを略号ではなく、グラフィックシンボルと位置づけている。

CEマークを付して販売した後には不都合が生じた場合には、当然、公的機関から制裁をうけることになる。製品の回収や、場合によっては、製造販売の禁止や罰金などである。

2. PIP スキャンダル

冒頭で述べたように、PIP スキャンダルは欧州を中心に大きな衝撃を与えた。以下にその概要を示す⁶。

システムに近づいたことを意味する。4節で詳述。

⁶ Rudolf Balmer, Zeitbomben in meiner Brust (私の胸のなかの時限爆弾), Die Tageszeitung, 2011.12.20, Heike Haarhoff, Es fehlt ein Silikonregister (シリコンインプラントの販売登録がない), Die Tageszeitung, 2011.12.21, Rudolf Balmer, Schönheit ohne Qualitätssiegel (品質保証のない美), Die Tageszeitung, 2011.1.8 などドイツや英国の新聞記事等を参照した。

PIP 社は医療用ではなく産業用の安価なジェルを用いてシリコンバッグを作成していた。バッグの抵抗力が他の製品に比べてずっと弱く、容易に破裂しやすい。体内で漏れたシリコンジェルで炎症が起き、多くの被害者が出た。

健康管理当局であるフランス医薬品庁は緊急対策会議を開き、美容外科協会と国立がん研究所長と被害者団体代表とで、問題のシリコンを包括的に「回収（リコール）」することで合意した。この対策はまさに自動車部品のリコールに匹敵する。ただし、「回収」といっても、未使用の在庫なら美容外科クリニックの保管庫から容易に回収可能だが、すでに女性の胸に埋め込まれたものは再手術によって摘出して「回収」するしかない。フランスのベルトラン保健相は 2011 年 12 月、PIP 社製シリコンバッグ（2001 年-2010 年 3 月製造のもの）の移植者全員（フランス国内の約 3 万人）に対して、そのシリコンを摘出するよう呼びかけた。この回収は手間も財政も大変で、フランス医薬品庁長官は不必要なパニックにならないように、インプラントの摘出は緊急ではないと警告してもいる。すべての移植者への訴えとなったが、自分がそのリスクグループに属しているかをまだ分からない人も多くいる。

PIP 社のシリコンバッグはフランスだけではなく、ドイツ、イギリス、スペインなどの周辺国へも輸出され、使用者は多くいる。さらに、南米や中国でも PIP 社製バッグが輸入されていた。該当者は全世界で 30 万人、あるいは 40 万人という推計もある。日本でも、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課が 2011 年 12 月 27 日、「フランス製の豊胸用シリコンバッグ製品に関する情報提供」を行った。

さらに、移植者であった或る患者が死亡したことで、この欠陥インプラントに、がんを発症しやすいという疑惑が生じた。その疑いのあるケースがこれまでに 8 件報告されているが、直接の因果関係を証明するのは困難とみられている。

2000 人の犠牲者から苦情が寄せられている。問題発覚以降、すでに 500 人以上が、健康を害することへの不安から摘出手術を受けたという。

破産申し立てをした PIP 社に対して、詐欺と傷害致死の容疑で刑事手続きが進められ、PIP 創業者ジャンクロード・マスは 2012 年 1 月 26 日に過失致死などの容疑で逮捕された。

3. 規制強化をめぐる動き

PIP 社の粗悪なシリコンが数千人の女性の健康を害したということで、医療機器に対するより厳格な監視を求める声が欧州で高まった。ドイツでも、疾病金庫とその協会は、医療機器の承認は医薬品の承認を模範にすべきだと主張している⁷。公的健康保険の疾病金庫協会(Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung:GKV 7,000 万人加入)のドリス・プファイファー (Doris Pfeiffer) 代表はフランクフルター・アルゲマイネ紙とのインタビュー⁸のなかで、次のように、医療機器への規制強化を要求した。

医薬品の場合のような当局による承認と、当該医療機器の有効性とリスクを証

⁷ Paul, Holger, Der PIP-Skandal versetzt alle in Unruhe. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 2012.4.13.

⁸ Krankenkassen wollen Medizinprodukte wie Arzneimittel prüfen, *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 2012.1.12.

明する臨床研究が必要だ。TÜV [テュフ・ラインラント] のような指定機関によるチェックと承認では不十分だ。医薬品を承認する際の基準に基づく臨床試験の結果によって公的機関が承認する体制が是非とも必要だ。医療機器の安全は臨床研究によって裏づけられなければならない。基準となる指針なしでは、いつまでも臨床試験が欠落したままである。新製品が、すでに市場にある機器よりも、本当により良く、有効なのかを、将来は、試験するようになければならない。そうでないと、期待されるよりも有効性が小さく患者への危険が大きい医療機器や心臓弁やステントの事例は繰り返し生じるだろう⁹。

プファイファー代表は、医療機器に対しても、医薬品と類似の規制を求めているが、ドイツ連邦政府はその要求を拒否しているという。

企業側の主張

こうした規制厳格化の方向を、ドイツの医療機器メーカーは非常に怖れている。これまで長く、医療機器のイノベーションをいち早く病院へ導入し臨床応用する手続き、すなわち CE マーク適合宣言方式が欧州でとられてきた。米国や、新しい医療機器の承認に数年かかる日本に対して、競争上明らかに有利な状況にある。メーカーはこれを論拠にあげる。もしドイツでも臨床試験が命じられるなら、この抜け駆けは過去のものとなるだろう。ドイツの医療機器メーカーの 90% が従業員 250 人以下の小企業である。製薬会社がやっているような承認手続きの費用をととても負担しきれないという。

米国 BD (Becton, Dickinson and Company) のドイツ社長・検査機器産業協会会長ボルスト (Borst) は、規制を厳しくしても、PIP スキャンダルのような詐欺的事例を阻止はできないだろう、と言う。「CE マークは通常の場合なら、完全に十分である」。患者保護の改善の可能性としては、これまで行ってきた製造工場への立ち入り調査を、抜き打ちにして回数を増やすことだ。これに対して、臨床試験を義務化することは医療機器業界全体を危険にさらすという理由で、ボルストは反対する。

また、スペクトリス協会の幹部はこう主張する。分野全体をカバーする抜き打ち調査は、根拠のある疑惑がない製造者に対してもなされるとすれば、行き過ぎになる。むしろ、医師が、ある製品に不具合や違和感を感じたら、医薬品医療機器連邦研究所 (BfArM) にもっと頻繁に通告するやり方のほうがずっとよい、と。

ブリュセルで現在、EC の医療機器のガイドラインの改定作業が行われているが、それに PIP スキャンダルが影響を及ぼす可能性がある。

PIP 社はドイツの指定機関テュフ・ラインラントから認証印を取得した。それを得るために賄賂まで使ったとも言われている。問題の豊胸手術用シリコンバッグが医療機器として承認されていたため、欧州の医療機器承認システムの基本的なあり方にまで批判がおよんできている。このスキャンダルによって、欧州医療機器承認制度の特徴である、指定機関の認証を経て製造者が自ら CE マークを「宣言」という方式が問われているのであ

⁹ Skandal um Brustimplantate Krankenkassen wollen Medizinprodukte wie Arzneimittel prüfen. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 2012.1.12

る。今後、欧州における医療機器の承認と市販後の監視が厳しくなることは避けられないであろう。

新たな規制へ

①**緑の党の提案**：ドイツ連邦議会に、緑の党と12名の議員が2012年3月7日、「医療機器の安全性と有効性と健康への有益性をより良く保証するために」という法改正案を提出した¹⁰。これは、指定機関による現行の認証制度を国家機関による承認に置き換えるという提案で、その提案理由をこう説明している。

PIP スキャンダルは医療機器の品質の監視に欠陥があることを露呈した。さらに、医療機器に関するドイツと欧州の現行の法規制に対する根本的な批判までが出されている。医療機器、とくに体内埋め込み型の機器が血管や中枢神経系と接触する場合には、医薬品とまったく同等のリスクの可能性もある。にもかかわらず、医薬品には厳しい要件が提起されるが、医療機器に関しては、それに匹敵するような承認や有効性評価のシステムや監視のシステムが欠けている。

2000年から2010年にかけて、インプラントのリスク報告が顕著に増大し、3倍になった。とくに、人工股関節置換術で用いる金属製の人工関節が大きな問題を引き起こした。人工股関節を施術後2年以内に交換せざるをえなかったケースが、公的医療保険の診療データに基づく集計によれば、3.45%だった。原因の約70%が器具の不具合だった。こうしたリスク報告の増大で、医療機器の現在の承認・監視システムの欠陥が明らかになった。CEマーク制度は、感染リスクの排除と、機器の物理的安全性と品質の維持の保証を目標にしているが、治療的効果や健康上の有効性は、これによって保証されてはいない。

こう議員たちは述べて、医療機器の臨床試験の不十分さも指摘している。現行CEマーク制度のもとで、わずかな患者を対象に短い観察期間で臨床研究が済まされている。体内埋め込み型の機器に対しては、医薬品の承認に匹敵する基準が必要だとして、医療機器法の改正を要求している。具体的には、審査・承認を指定機関から、医薬品医療機器連邦研究所(BfArM)または、欧州レベルでは、欧州医薬品審査庁(EMA)へ移行すべきという提案である。

②**社会民主党の提案**：社会民主党と15名の議員も2012年6月12日に、緑の党と類似の提案を連邦議会と連邦政府に対して行った¹¹。これは、リスクの高いクラスIIbとIIIに該当する医療機器を対象に、指定機関によるCEマーク認証制度を官庁による審査・承認に置き換えることを提案している。さらに連邦政府に対して、欧州レベルで、クラスIIbとIIIの医療機器に対する、公的機関による統一的な承認制度を創設するよう働きかけることを求めている。

¹⁰ Antrag *Sicherheit, Wirksamkeit und gesundheitlichen Nutzen von Medizinprodukten besser gewährleisten*. Deutscher Bundestag 17. Wahlperiode Drucksache 17/8920.2012.3.7.

¹¹ Antrag *Mehr Sicherheit bei Medizinprodukten*. Deutscher Bundestag 17. Wahlperiode Drucksache 17/9932. 2012.6.12.

2つの会派の提案とも、医療機器のトレーサビリティを高める提案を含んでいる。PIP スキャンダルが発覚した際、PIP 社の製品がどの患者に使用されたかを調査しようとしたが、記録が不十分で、対象者を明確にできなかった。欧州医療機器規制の枠内にこうした危機管理システムがほとんどないということが露呈した。リスクの高い医療機器の市販後、どこの製造者の、どの部分のインプラントが、どの患者に埋め込まれたかがトレースされるような登録システムの構築が必要である。欧州レベルの統一的な登録システム、有害事象データの収集システムを構築して、トレーサビリティを高める必要があるという提案がなされている。

この2つの提案を受け、6月27日に、連邦議会の保健委員会で公聴会が開かれ、2会派のほかに、法学者や医師、ドイツ病院協会の代表、医学部教授、指定機関テュフ・ラインラントの理事などが、それぞれ意見を述べている¹²。

③医療機器法施行管理規則の改正：州首相らで構成される連邦参議院でも、2012年3月30日、医療機器の市販後の監視強化を求めて、医療機器法施行管理規則の改正を決議した¹³。市販後の有害事象などの報告義務が不徹底である現状を改善し、インプラントの統一的な登録システムを構築することになった。この改正規則は2013年1月施行となる。

このようにドイツでは、医療機器の規制の厳格化を求める声が強くなって、すでに規則改正がなされたり、法改正の提案がなされている。欧州議会議員のなかでも同様の動きがあり、今後、欧州レベルでも、規制強化が具体化していくと予想される。

4. 日本国内の新動向

欧州でこうした動きが顕在化する前から、わが国では、「デバイスラグ」の解消などを理由に、医療機器の法制を見直す動きがある。米国医療機器・IVD 工業会 (AMDD) 欧州ビジネス協会 (EBC) の「医療機器の薬事法改正に係る共同提言書」(2011年7月5日) は、薬事法のなかで、医療機器に関する章を別立てにすることを求めている。医薬品と医療機器とは性格を異にするので、医療機器の実態に適合した、より適切な法に改正することは必要であり、正当な要求と思われる。このことは「医療イノベーション5か年戦略」(平成24年6月6日医療イノベーション会議決定) のなかにも位置づけられている。

共同提言書はさらに、薬事法第13条に関連して、「国内製造業者許可については、別途製造所の QMS [製造管理及び品質管理の基準] 適合性を確認することとし、現在の許可制度から登録制度への移行を要望」している。すでにクラスⅡの一部で導入されている登録機関による認証制度を、医療機器の承認制度の基本にしようという要望である。これは欧州の現行制度と同じものにするを意味する。ところが欧州はいまそれと正反対の

¹² Deutscher Bundestag Pressemitteilungen Aktuelle Meldungen(hib) Zulassungsverfahren für Medizinprodukte im Fokus. Ausschuss für Gesundheit (Anhörung) 2012.6.27.

¹³ Bundesrat Drucksache 863/11 (Beschluss) 2012.3.30. Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Medizinproduktegesetzes (Medizinprodukte-Durchführungsvorschrift -MPGVwV)

方向に向かいつつある。PIP スキャンダルや金属製人工関節の不具合の度重なる報告によって、欧州医療機器規制において、とりわけ指定機関による CE マーク認証制度の欠陥が露呈した。このタイミングで欧州の制度を模範とするのは適切とは言えない。むしろ、これを「他山の石」として、日本の従来の規制の全体的な評価をふまえて、具体的に検討していく必要がある。欧州については、規制のあり方が今後どう変化していくのか、その推移を注視する必要があるだろう。

倫理的観点からの考察

日本で医療機器が欧米よりも数年遅れて承認されるという「デバイスラグ」の克服は喫緊の課題である。これは、効果の高い優れた医療機器などを、病苦に苦しむ患者のもとに一刻も早く届けることにつながるからだ。医療機器産業にインセンティブを与え、それを育てて行く上でも重要だ。それによって、病気の治癒や緩和、健康の回復・維持など、患者に多くの益がもたらされるという点で「善行の原則」にかなっている。

同時に、機器の安全性を確保するための対策も当然必要である。不良機器による感染リスクの防止や物理的傷害の防止は、患者の生命・健康を守るという点で「無危害の原則」にかなう。

有害事象が発生した場合には、患者の傷害や病気を治すために、さらに医療費が投入される。本来なら上市されてはならなかった機器によってそれが生じるとすれば、配分の正義の原則にも反することになる。

もし欠陥のある医療機器を用いて治療や手術がなされるとすれば、治療や手術前のインフォームド・コンセントの前提（使用される医療機器の品質が保証されていることが、たいてい前提になっているであろう）が崩れるという点で、患者の自律尊重原則に反することにもなる。

医療機器の規制のあり方については、こうした倫理的諸原則に照らして、原則間の調整と比較衡量のなかで、より適切な規制が模索されるべきであろう。

（謝辞）医療機器をめぐる倫理と法規制は、日本でほとんど研究がなされていないテーマである。とくに、日米と異なる規制システムをもつ欧州の状況については、日本医療機器販売業協会や、欧州の指定機関などの業界むけの研修会、さらに JETRO（日本貿易振興機構）などによる情報提供以外に十分な情報がない。こうしたテーマについて懇切に解説し情報提供して下さったボン大学附属「科学と倫理のための研究所」研究員シュプランガー博士(Dr. Tade Matthias Spranger, 医事法, 政治学), ならびにボーフム大学付属ベルクマンスハイル病院 HAL 臨床試験プロジェクトマネジャーのヒューグラーさん(Olivia Hügler, M.A.)に厚く御礼申し上げます。

本稿は厚生労働省科学研究費補助金「希少性難治性疾患—神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器, 生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-NH01) に関する医師主導治験の実施研究」(H-24-難治等[難]—一般—006。研究代表者：中島孝・国立病院機構新潟病院副院長) に基づく研究成果である。

(2012年9月10日脱稿)