

治験問題検討委員会 中間報告【概要】

平成18年9月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

1. 趣旨

- 我が国の治験は治験環境が十分整備されていない一方で、アジア諸国における治験環境は急速に整備され、グローバル治験がアジア諸国で行われる傾向も見られる。

こうした状況が強まれば、我が国への医薬品等の申請及び承認時期は、常に欧米から遅れ、我が国の薬剤治療レベルが世界標準よりも低下するという問題（ドラッグラグ）の拡大が懸念される。また、医療機器についても同様の問題（デバイスラグ）が見られる。

- このため、昨年8月、医薬品医療機器総合機構の中に「治験問題検討委員会」を設置し、総合機構をめぐる急激な環境の変化に迅速に対応するため、治験問題を中心として総合機構が取り組むべき問題について幅広く分析し、迅速に対応すべき方策を取りまとめた。

2. 検討結果（概要）

第1章 医薬品に関する検討結果

I. 治験データの評価のあり方、評価手法などの再検討

1. 国際共同治験の推進

- ・ 我が国が国際共同治験に参加するためには、治験環境・条件を改善するとともに、審査等においても国際共同治験に係る治験デザイン、治験データ等の考え方を明確化することが重要。
- ・ 国際共同治験において、日本人に対する適正な用量の確認が必要となるデータのあり方は、個々の医薬品の特性や薬効群の違い、アジア人のデータ数等で異なり、試験のデザインは、これらを十分に勘案して国内外の症例数を決めることが必要。
- ・ 国際共同治験の治験実施計画書に、我が国で実施する場合に考慮すべき要因を反映させることが必要。このため、平成18年度より国際共同治験に係る治験相談の優遇を実施。更に、各審査員の質の向上のための教育制度の充実及び人員の増強が必要。
- ・ また、国内外の症例数のあり方、医療環境の外的要因などについての基本的考え方を示すとともに、今後、国際共同治験の実績の蓄積も踏まえて、ガイドラインの明確化が必要。
- ・ 国際共同治験の知見が蓄積されることにより、日欧米三極の審査機関の協力体制の構築に繋がることも期待。

2. アジア地域における治験の位置付け

- ・ アジア地域における治験データについて、ブリッジング試験等を行うことなく円滑に受け入れるため、一定数の日本人を含むアジア地域の治験を国際共同治験として推進することが必要。
- ・ 日本人のデータ数の在り方などは実績を蓄積しながら科学的に検証し

ていくと共に、総合機構として治験実施計画書作成の初期段階より関係企業を治験相談等を通して支援を強化することが必要。

- ・ アジア地域における治験に我が国が参加することを通して、アジア各諸国の医薬品規制当局との治験や審査、GCP調査等に関する交流が強化されることも期待。
3. ファーマコゲノミクスなど、個人差により注目した評価手法の導入
 - ・ 今後、国際的にファーマコゲノミクスの評価手法を取り入れた医薬品開発や審査の重要性が増大することから、機構内のファーマコゲノミクスプロジェクトチームの参加等ファーマコゲノミクスに係る相談・審査体制を質・量ともに強化することが必要。
 - ・ 関係企業に対しても、ファーマコゲノミクスの手法による解析を行い、データの蓄積に努めるべきである旨、治験相談等を通じた積極的な相談・助言が必要。
 4. 承認条件の設定及び市販後対策との連携を視野に入れた評価
 - ・ 医薬品の承認審査において、承認前に検証すべき事項と市販後の調査で対応可能または必要とされる事項を整理。
 - ・ 市販後の検証事項は市販直後調査等による対応、承認条件の活用により、承認審査に必要なデータの過重負担をなくし、開発期間及び審査期間の短縮に繋がる。
 - ・ 総合機構において、安全対策部門を質、量ともに強化するとともに、審査部門と安全対策部門との連携を強化し、充実した市販後対策をとることが必要。承認条件の遵守状況を確認できる体制の構築も必要。また、承認条件を付する基準の明確化、具体的な活用のあり方について検討が必要。
 5. 治験相談体制等の充実
 - ・ 治験相談のすべての需要に対応するためには、担当人員の増強が最優先で必要。
 - ・ 治験相談においては、平成18年度より国際共同治験を実施するものを優遇しており、ファーマコゲノミクスに関する相談についても新たな措置を検討。総合機構のホームページに治験関係情報コーナーの設置。

II. 国内治験環境の改善に向けた方策の検討

1. GCPの運用の周知、相談体制の充実、関連文書の簡素化
 - ・ GCP実地調査終了後の医療機関に対する相談など医療機関への相談の充実、ホームページやQ & A等の充実、医療機関を対象とした説明会等の充実により、GCPを一層周知。また、GCP関連の必須文書の再検討、及び治験計画書の届出事項の軽減の検討。
2. GCP実地調査の充実強化
 - ・ GCP実地調査を主体とすることを明確にし、担当部の職員配置を考慮しつつ実地調査担当チームの増加を図り、調査対象医療機関数を増加。ま

た、治験実施中の調査実施のあり方、及び治験実施医療機関IRBの登録等の検討。

3. GCP書面調査の実施方法の改善

- ・ 基準適合性書面調査の効率化と申請企業の負担軽減を図るために、eCRF（電子化された症例報告書）の具体的な導入方法、テレビ会議の活用、治験中の実地調査の導入等についての検討。

第2章 医療機器に関する検討結果

I. 治験データの評価のあり方、評価手法などの再検討

1. 新医療機器の海外データの活用・受け入れについて

- ・ 「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取り扱いについて」（平成9年3月31日薬発第476号）及び「医療機器に関する臨床試験のうち外国で実施されたものの取扱について（平成18年3月31日薬食機発第0331006号）」に基づき、海外臨床データの活用・受け入れを積極的に実施している旨を講習会等を通し、直接欧米の製造業者に周知。
- ・ GHTFで臨床試験の評価ガイドライン作りが検討中であり、これを踏まえ対応。

2. 治験・申請前相談制度の周知及び活用促進の方策

- ・ 関係団体に対して、既の実績のある医薬品の相談事例の効果を示すなど工夫をしながら、治験・申請前相談を積極的に周知していくとともに、新たな相談区分の検討。

3. 先端的な新医療機器について、国際共同開発への日本の参画を促す方策

- ・ 医療機器の国際共同治験（開発）の可能性について、FDA、厚生労働省等と協力して検討することが必要。
- ・ 治験・申請前相談等において、早期より適切に相談に応じることにより、国際共同開発が可能となるよう努め、海外を含めた関係団体等に周知。

II. 国内治験環境の改善に向けた方策の検討

1. 国内医療機関の治験実施体制の強化

- ・ 米国FDA等の協力の下、HBDプログラムにおいて、米国と同レベルの治験実施のため、我が国の実施施設で医療関係者のトレーニング等を行っており、今後、一般化することにより、国内医療機関の治験実施体制の強化に貢献。

2. GCP調査の充実強化

- ・ 国内医療機関の医療機器の治験に対する実施体制は不十分な点も多いため、GCP調査を通して、効率的・効果的な調査方法を検討。

第3章 生命科学の先端医療技術に対する検討結果

- 遺伝子治療、再生医療等の生命科学分野や先端医療分野における技術的な進歩は近年加速度的に進み、先端技術を用いた医薬品や医療機器（以下、「先端医療技術応用医薬品等」という。）が研究・臨床応用され、さらに、治験や承認申請が行なわれる。
- このため、確認申請の前の相談を含めた治験相談や、迅速かつ的確に審査に対応できる人員を、質、量ともに至急充実強化することが必要。研究者や企業関係者等に対しても、治験相談等を通じた詳細な指導も必要。
- 当該分野の経験を蓄積し、各種ガイドラインを準備するとともに、各種規制や製造販売後安全対策などについて、逐次改善、強化、簡素化など見直しを図ることが必要。また、FDAやEMAとの人的交流を含めた、より緊密な関係の構築が必要。
- さらに、最先端の技術に係る可能性のあるリスク等について、患者や医療関係者に情報提供することの義務付けや、市販後のフォローアップを承認条件とすることを前提とした審査等により、有用な医療技術の医療の場への迅速な提供に十分配慮することが必要。

治験問題検討委員会 中間報告

平成18年9月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

<はじめに>

「より有効で」「より安全な」医薬品や医療機器を「より早く」患者に届けることを使命として、医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）は、一昨年4月の設立以来、審査・安全対策の充実強化を目指してきた。

現在、我が国における医薬品の審査状況については、平成9年に国立医薬品食品研究所医薬品医療機器審査センターが設置されて以来、審査時間は短縮されており、なお改善すべき問題はあるが、欧米と比べてかつてのような著しい差はなくなっている。

しかしながら、近年、欧米における開発を先行させ、これに遅れて、我が国における開発を開始し、欧米における臨床試験データと国内で行われたブリッジング試験データを用いて我が国に申請する開発形態が定着してきた。

さらに、ここ1～2年、欧米における臨床試験と同時に、我が国を除くアジア諸国を含めた三極同時開発の動きが急速に高まってきている。この背景には、我が国での治験環境が十分に整備されておらず、他の諸国と比べて治験に係わる費用が高く、開発スピードも遅いため、国際共同治験に我が国を含めることは、スピード、開発コストなどの面から魅力的であるとは言えないこと、その一方で、他のアジア諸国での治験環境が急速に整備され、低コストでの治験の実施が可能となりつつあることなどがあげられる。

このような傾向が強まれば、我が国への承認申請は常に欧米から遅れることとなり、欧米では使用できる医薬品が我が国では使用できない事例が多くなる。その結果、我が国における薬剤治療レベルが世界標準よりも低下するといった問題（ドラッグラグ）が解消されるどころか、ますます大きくなる恐れがある。

また、医療機器についても、医薬品の場合と同様に欧米における開発が進行し、

欧米よりも相当に遅れて我が国に承認申請が行われる「デバイスラグ」の実態が見られている。

このように我が国から最先端の医薬品や医療機器の開発が逃避するという事は、我が国の患者が最先端の医療を受けることが出来ないのみならず、先端技術を用いた医薬品や医療機器の開発やそれら臨床開発が我が国から逃避することを意味しており、短期的にも、また長期的に見ても、我が国にとってその社会的な損失は極めて大きいものと考えられる。さらに、我が国の治験に従事する医師や研究者などにとっても、世界初の製品開発に参加できないということは、経済的なインセンティブもさることながら、アカデミックなインセンティブを削ぐことにもなり、基礎研究の成果を社会に還元するための臨床研究の発展を阻害することも懸念される。以上のような状況を打開し、我が国の患者が世界最先端の医薬品や医療機器の恩恵に与えるようにするためには、欧米と我が国を含むアジアの三極における医薬品や医療機器の国際同時開発、国際同時申請などを可能とするための方策を緊急に講じることが必要である。

また、最近では、国際的に臨床開発期間の短縮に向けて、FDAのクリティカルパス戦略や、EMAのマイクロドージングの導入などの取り組みが行われており、我が国においても、総合科学技術会議を中心に新たな方策の展開が検討されている。

さらに、再生医療や遺伝子治療等に代表される先端的な技術を用いた医薬品や医療機器、また、その複合製品の開発は、欧米のみならずアジア諸国においても国を挙げて取り組んでいる。我が国においても政府は、そのための研究開発に多大の支援を行ってきており、総合機構としても、安全かつ有効な最先端の製品を用いた医療を国民に一日も早く提供できるよう、さらなる方策を講じる必要がある。

本検討委員会においては、このような、総合機構をめぐる急激な環境の変化に対応するため、治験関係の問題を中心として、総合機構が取り組むべき問題点について幅広く分析し、迅速に対応すべき方策を取りまとめた。

第1 医薬品に関する検討状況

I. 治験データの評価のあり方、評価手法などの再検討に関する検討状況

1. 国際共同治験の推進

(1) 現状と課題

医薬品開発の国際化が進む中、新規の医薬品を開発する場合には、開発初期の段階から国際共同治験の実施を含めた開発戦略を採用する事は不可欠となっており、現在の医薬品の開発力、市場性等に鑑みると、米国、欧州及びアジアの三極の全て、あるいは一部を含めて国際共同治験が実施されるケースがますます増加するものと考えられる。

我が国においては、1998年にICH-E5ガイドラインが公表されて以来、欧米で臨床開発が先行した医薬品について、ガイドラインに基づくブリッジング試験を実施することにより欧米で得られた海外臨床データを利用する、いわゆるブリッジング開発戦略が数多く採用され、一定の成果を上げて来ている。しかし、ブリッジング開発戦略は、そもそも欧米に比べて数年以上国内開発が遅れている場合に採用される事が多いため、ドラッグラグの本質的解消には不十分な効果しか期待出来無い。また、開発しようとする医薬品の性質や、対象疾患領域によって、ブリッジング試験の設計や実施の難易度にかかなりの幅があり、必ずしも万能の開発戦略では無いことも明らかとなって来た。

ICH-E5ガイドラインが公表されて以来8年が経過し、我が国ではブリッジング開発戦略を通じて、医薬品の種類、対象疾患領域、臨床開発の国際的進展状況に応じ、国内外の治験データを活用する知識経験が着実に蓄積しつつある。

しかし、ドラッグラグの解消を一層強力に推進するためには、要所要所に国際共同治験の実施を組み込んだ臨床開発戦略を積極的に推進することが重要である。

医薬品や医療機器の世界同時開発、世界同時申請を実現する国際共同治験のプロトコール作成にあたっては、人種や民族等の国際的な多様性を考慮し、欧米に加えて、わが国を含むアジア地域の被験者を組み入れるバランスのとれたデータの収集を目指す必要がある。

しかしながら、我が国で国際共同治験を実施することは、治験のスピード、コストや、医療機関における治験実施体制等の面で治験環境・条件が整備途上であることなど、多くの課題が残されていることから敬遠されがちである。

また、審査等においても、国際共同治験の中での国内外のデータの位置付け、評価等が必ずしも明確にされてこなかったことなどもあって、国際共同治験に我が国を含めて行おうとするインセンティブに乏しい面があったことは否めない。

今後、国際共同治験が我が国を除いた欧米主体で行われる傾向が拡大すれば、欧米と並ぶ三極の一つとしての日本は、新医薬品開発の国際的な分担を果たしていないことにもなり、我が国の国際的地位の低下は免れないと思われる。

(2) 今後の対応

今後の医薬品開発に際しては、我が国を含めた国際共同治験の実施を推進し、我が国の医薬品開発が、国際的な開発ステージよりも遅延することがないように取り組んでいくことが必要である。

このためには、我が国の治験環境・条件の改善を図るとともに、審査等においても国際共同治験の実施を前提とした治験デザイン、治験データ等についての考え方・スタンスを明確にしておくことが重要である。

第一に、日本人に対する適正な用量を確認するためのデータのあり方である。これまでに我が国で承認された医薬品の用量における効能・リスクに関する国内外の差等の状況を勘案して、原則として一定の日本人データを必要としていた。この考え方は、ICH-E5（外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて）のガイドラインで示されている考え方とも符合するものである。

例えば、投与量が、抗がん剤の注射剤等のように体表面積当たりや体重当たりで定められているものではなく、生活習慣病に用いる経口剤等のように「成人1人」当たりで投与量を定められているものについては、日本人と外国人で体格差なども考慮する必要があり、日本人に対する適正な用量を確認する必要性が高いと考えられる。このように日本人に対する適正な用量を確認する場合にも、必要とされるデータは医薬品の特性や薬効群により異なり、また、単一用量の試験で可とするのか、

複数用量での比較を行うのか、さらには、欧米人の他に、日本人と体格の近いアジア人のデータがどの程度あるのかなどによっても変わってくるので、一概に示すことは困難である。したがって、治験のデザインに当たっては、これらを十分に勘案して国内外の症例数を決めることが必要である。

第二に、治験実施計画書のあり方である。国際共同治験を実施する場合は、可能な限り治験実施計画書を国内外で統一化することが重要である。しかし、海外である程度、治験実施計画書が作成された後に、それに従った治験をそのまま国内で実施しようとする、医療環境の差異から治験の実施が困難となる場合も想定される。このような場合には、国際共同治験の実施を推進する観点から、個別にある程度の治験実施計画書の相違を許容することも考えられ、国際共同治験に係る治験実施計画書作成を開始する段階から、国内の治験関係者が計画書作成に関与していく必要がある。

以上のような医薬品の特性等による考慮すべき要因をいち早く治験実施計画書に反映させる上で、現状でとり得る最も効果的な方策としては、総合機構と関係企業が開発初期の段階から治験相談により緊密に対応することが必要と考えられる。総合機構においては、治験相談の日程調整方法の暫定措置として平成17年度より総合的に見て重要度の高いものを優先する方法を採っているが、更に平成18年度より国際共同治験に関する治験相談については、優遇することとしたところである。その場合、同一案件に関する複数回の相談についても、優先的対応が必要と考えられ、更に国際共同治験のみならず、開発期間を短縮するための国際共同開発の方針についても治験相談の中で対応が求められることが想定される。

また総合機構においては、国際共同治験においてこのような頻回かつ密度の高い治験相談を実施できるよう、各審査員の質を向上させるための教育訓練の充実や人員の増強を図る等相談体制の一層の充実が必要である。さらに、国際共同治験での治験実施計画書の検討に反映できるよう、国内外の症例数のあり方、医療環境等の外的要因などについてできるだけ早く総合機構の基本的考え方を示すとともに、今後、国際共同治験に基づく三極同時開発の実績の蓄積も踏まえて、できるだけガイドラインを明確にしていくことが必要である。

このような対策を講じることにより、三極での国際共同治験の推進を図ることができると考えられる。さらに、国際共同治験の実施が増え、治験の実施方法についての知見が蓄積されることにより、審査担当者における理解が進み、三極の審査機関における審査協力体制の構築に繋がる可能性も期待される。

2. アジア地域における治験の位置づけ

(1) 現状と課題

近年、我が国以外のアジア諸国における治験環境が整備され、ICH-GCPに準拠した治験の実施が可能な施設が整備されてきたこと、治験に係るコストも我が国で実施する場合に比べて安価なことなどから、治験におけるアジアの役割が増大している。今後、承認申請される医薬品の臨床データは、アジア地域のデータが海外データとして提出されることが多くなると考えられる。

アジア人（モンゴロイドの場合）は、欧米人と比較すると、日本人との民族差、体格差といった要因については差が少ないと想定される一方で、通常の治療方法等の医療事情や生活習慣等の外的要因の差異が存在する可能性はある。

これまで、我が国では、アジア人と日本人を比較して評価した実績がまだ乏しく、今後は、こうした評価事例を蓄積していく必要がある。

しかし、近年アジア地域において行われる治験では、日本人を除外しているか、組み入れたとしても少数例で行われる傾向があるが、こうした欧米諸国と我が国以外のアジア諸国との間での国際共同治験が増加すると、我が国における治験の空洞化がさらに悪化し、日本人で検討されたデータがさらに減少していく可能性も否めず、このような危機的な状況を打開するためには、アジア地域で実施される国際共同治験において、我が国の果たすべき役割について早急に明確にしていくことが求められている。

(2) 今後の対応

アジア地域における治験データをブリッジング試験等を行うことなく円滑に受け

入れるためには、一定数の日本人を含むアジア地域での治験を国際共同治験として推進することが必要である。

アジア地域における治験の中で、どのくらいの日本人の症例数が不可欠かは、現時点ではまだ実績が少なく、医薬品の特性や薬効群によっても異なると思われるため、まずは国際共同治験に向けての基本的な方針を示し、その後は、国際的な動向も踏まえ、個別の事例の評価を蓄積しながら、より具体的なガイドラインを整備していくことになることを考える。例えば、薬物動態が日本を含めたアジア地域の民族集団間でほぼ類似していること、及び、通常の治療方法等の要因が日本とアジア諸国とでほぼ類似していることを示すことができれば、完全な臨床データを日本人のみで収集する必要性はなくなる場合もあると思われる。

以上のことから、科学的検証を行うためにも、実績が蓄積されるまでの間、当面は、アジア地域の治験に一定数の日本人を含めて検討していくことが必要であると考えられる。

このように企業サイドのみでは判断できない事項も多いことから、総合機構として治験実施計画書作成の初期段階より関係企業に対して治験相談等を通して支援を強化していくことが必要である。このため、総合機構においては、アジア地域で実施される国際共同治験に関する治験相談についても、平成18年度より1.と同様に優遇措置を設けたところであるが、更に、より充実した相談が実施できる体制の整備を図っていくことが必要である。

このような対策をとることにより、総合機構の立場から、アジア地域を含む三極での国際共同治験の推進を図っていくことができる。さらには、我が国は三極の一つとして、アジア地域における治験に我が国が参加することを通して、治験に参加したアジア諸国の医薬品規制当局との治験や審査、GCP調査等に関する交流が強化され、アジア地域のレベルの向上に貢献していくことが期待されている。

なお、平成18年10月には我が国でAPECネットワーク会議が開催され、その場においてアジア地域における国際共同試験について議論することとしており、この会議を契機にアジア地域の医薬品規制当局との交流を一層進めていくことが必要である。

3. ファーマコゲノミクスなど、個人差により注目した評価手法の導入

(1) 現状と課題

医薬品の有効性及び安全性に遺伝的要因が関連していることが明らかとなりつつあり、各患者で医薬品の有効性及び安全性に関連する遺伝的プロファイルを同定することで、医薬品の投与対象としての適切性や投与量の適切性を予測することが可能となりつつある。これはファーマコゲノミクス (pharmacogenomics: ゲノム薬理学) と呼ばれる分野であり、既にファーマコゲノミクスを応用した医薬品開発が始まっている。

我が国だけでなく欧米諸国においても、ファーマコゲノミクスを利用した治験とそのデータの承認審査における取り扱いについては、積極的な検討が進められており、ICHにおいても、ガイドライン作成について検討が開始されている。

現在、我が国では、平成17年3月18日薬食審査発第0318001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供について」に基づき製薬企業から提出されたデータについて、詳細な検討を行っているところであり、ファーマコゲノミクスを利用した適切な治験の実施を推進するための方策について、厚生労働省と総合機構が協力して検討する予定である。

ファーマコゲノミクスを利用することは、遺伝的プロファイルの差異と医薬品の有効性及び安全性との関連性を詳細に検討することが可能となり、チトクロームP450 (cytochrome P450) 等の薬物代謝酵素における遺伝子多型プロファイルに基づき、医薬品の用量を調節することで、ベネフィット／リスク比を向上させることが期待されている。

したがって、今後の医薬品の開発においては、可能な限り、ファーマコゲノミクスの手法を利用することが適切と考えられる。また、これまで海外臨床試験成績を評価する上では、日本人と外国人との人種に基づく差異を主として比較してきたが、ファーマコゲノミクスを利用することで、人種は異なっても遺伝的プロファイルが

同様であるような集団での層別解析が可能となるため、医薬品評価における新たなツールを提供してくれる可能性がある。特に重篤な副作用を避けるための安全性の評価に有効と考えられる。

しかしながら、医薬品の承認申請において、現時点では、ファーマコゲノミクス分野の進展が著しく、これに対応する十分なデータもまだ蓄積されていないため、当面は、各ケースで最も適切と考えられるアプローチを選択していく必要があり、総合機構と開発企業、治験担当医師等との間で予め十分な検討を行った上、データの蓄積に努め、審査等において利用していく段階にある。この他、ファーマコゲノミクスの分野のデータを収集するためには、被験者に対して遺伝子解析研究の詳細な同意説明を行う必要があり、個人情報の保護も含め治験実施施設側の受け入れ体制の充実、適切なガイドラインといったファーマコゲノミクスが実施できる日本の医療環境の整備が重要との指摘があることにも留意する必要がある。

(2) 今後の対応

総合機構は、設立以来、治験相談に際して、ファーマコゲノミクスに関する相談があればそれに対応できるように体制を整えてきているが、ファーマコゲノミクスを利用した治験を推進することは、日本人における医薬品のベネフィット／リスク比の向上に繋がると考えられるため、積極的にファーマコゲノミクスを利用した治験のあり方、治験を実施する上での問題点等について検討を進めていくことが重要である。

また、今後、国際的に見ても、ファーマコゲノミクスの医薬品開発や審査における重要性がさらに増すことが想定されるため、総合機構におけるファーマコゲノミクスに係る相談や審査体制を質、量ともに強化する必要がある。具体的には、ファーマコゲノミクスを利用した治験に係わる治験相談については、総合機構内に設置されているファーマコゲノミクスプロジェクトチームも参加して治験相談を行うことができるよう体制整備をより強化していくことが必要である。

さらに、関係企業に対しても、国際的な動向を注視し、治験の実施に際してはファーマコゲノミクスの手法による解析を行い、データの蓄積に努めるべきである旨、

治験相談等の機会を通して、積極的な相談・助言を行っていくことが必要である。

4. 承認条件の設定及び市販後対策との連携を視野に入れた評価

(1) 現状と課題

医薬品の製造販売に係る承認条件は、薬事法において、保健衛生上の危害の発生を防止するために必要な最小限度のものに限って付すことができるとされている。

医薬品の有効性及び安全性については、承認前の審査段階で可能な限り検証しておくことが望ましいが、臨床試験において検証できる症例数、期間等には限界があり、多くの場合は市販後においてもさらに継続して検討することが適切と考えられる。そのためは、まずは承認前に検証すべき事項と市販後の調査で対応が可能または必要とされる事項を明確に整理し、市販直後調査実施計画書の策定が必要である。その上で、現行の市販後調査で制度的に対応できない事項については、個別に承認条件として付すことを効果的に活用することによって、承認までの開発段階で必要なデータを最小限なものとし、過重な負担をなくすことによって、医薬品の開発期間及び審査期間を短縮し、より良い薬をより早く患者のもとへ届けることが可能になるものと考えられる。

近年では、国際共同治験の実施も増加しており、より効率的な開発が検討されているが、国際共同治験の実施により、全体の症例数に占める日本人症例数の割合が低下し、日本人のデータが従来よりも少なくなることも考えられるので、このような場合には、リスクマネジメントの上から、市販後対策のより一層の強化が必要となる。

欧米においても、新薬の安全性確保等の観点から、条件付承認制度の導入や有効活用が検討されている。我が国は、平成14年の薬事法改正で、承認条件に違反した場合の罰則規定が設けられたところ（平成17年4月1日施行）であり、また市販後安全対策等についても、関係企業や関係医療機関等の理解と協力が得やすい環境にあることから、審査から市販後までを一連のものとしてとらえたトータルなリスクマネジメント体制を世界に先駆けて構築することが可能であると考えられる。

(2) 今後の対応

承認条件を付された医薬品については、市販後に残された課題について確実に実行し、充実した市販後対策をとるための指導を十分に行う必要がある。

総合機構においては、安全対策部門の体制を質、量ともに強化するとともに、審査部門と安全対策部門との連携をより一層充実させ、承認条件の遵守状況も確認できる体制を構築することも必要である。

また、新医薬品でリスクも高いと予測される薬剤は、市販後に、急速に多数の患者で医薬品が使用されると、予期せぬ重篤な副作用が短期間に多発する可能性があるため、このようなことを防ぐために、一定期間はその医薬品の使用を十分な知識・経験を持つ医師・医療機関（特定機能病院や専門医など）等に限定することなど、オーファンドラッグを含め医薬品の特性に応じた安全対策をきめ細かく行うために承認条件を付する基準の明確化、また、より具体的な活用のあり方について検討する必要がある。

5. 治験相談体制等の充実

(1) 現状と課題

審査の円滑化、迅速化を進めるためには、承認申請前の治験相談等を十分に行って、基本的な問題を早期に発見し、解決していくことが重要である。

このため、総合機構においては、審査と並んで治験相談等に重点を置いてきたが、治験相談需要が急増して総合機構の相談対応能力をオーバーフローする非常事態になったため、現在は、総合的にみて重要度の高いものから相談対応する暫定措置を行っている。

従って、相談体制の整備を速やかに図り、できるだけ早期にすべての相談需要に対応できる体制を構築することが大きな課題となっている。

さらに、国際共同治験の広がりに伴い、このような需要にも対応できるよう、治験相談の充実強化が必要となっている。

また、治験相談では、医薬品候補物質発見プロセスでの効率化、動物での適切な疾患モデルを開発するなど非臨床試験における効率化、臨床試験の効率化など様々な過程で検討すべき事項があり、治験相談体制を整備することで医薬品開発をより効率的なものにすることができるものと考えられる。

しかし、現在の治験相談は、相談者から提示された審査上の論点に関連する相談が中心となっているが、最近の臨床開発期間の伸長に鑑み、開発効率を高め、より良い医薬品がより早く開発されるためにも、開発戦略に対する積極的な助言・指導が必要と考える。

(2) 今後の対応

治験相談のすべての需要に対応するためには、今後担当人員の増強を最優先で図るとともに、担当者の専門性をレベルアップする十分なトレーニングが必要である。また、よりタイムリーでフレキシブルに相談に対応できる制度を構築する必要があり、短期的には、受付方法、相談区分の見直し、記録作成の効率化などの改善が必要と考える。このうち、平成17年には治験相談の申し込みや申請品目の多い分野の審査チームを増設するとともに、平成18年度からは記録作成の効率化については平成18年度より進めており記録確定までの時間の短縮化が図られつつある。

さらに、今後、国際共同開発やファーマコゲノミクスの重要性が増してくることから、治験相談においても、国際共同治験を実施するものやファーマコゲノミクスに関する相談を優遇することも必要である。このため、平成18年度より新有効成分の国際共同治験を実施する場合の優遇措置を設けたところであり、ファーマコゲノミクスに関する相談についても、新たな措置を検討しているところである。

また、総合機構のホームページ(英語版も含め)に、治験関係情報コーナーを設け、関係規定・通知・ガイドラインや、事例集、Q&Aなどもできるだけ掲載することとしている。

II. 国内治験環境の改善に向けた総合機構としての取り組むべき方策の検討状況

我が国において、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）」が施行された平成10年頃より「治験の空洞化」が問題視され始めた。国内の治験実施数が減少し、新医薬品開発の多くが海外先行で行われ、あるいは我が国で探索的に開発された医薬品であっても、海外先行で治験を実施し、海外先行で申請する傾向が顕著となり、結果的に我が国の患者が世界最先端の医薬品等の恩恵に浴する機会が遅れているという「ドラッグラグ」の問題が大きくなってきている。

治験実施数が減少している主な原因としては、我が国の治験が「コスト」、「スピード」、「クオリティ」等の面で課題があることが挙げられているが、国内治験環境の改善を図るために、総合機構としては、GCP調査の意義・内容の周知、調査の実施方法の見直し等をとおして治験実施医療機関等のクオリティ向上とともに、治験のスピード向上等に貢献できるものとする。

また、基準適合性調査の実施方法等については、製薬企業等と総合機構の担当部職員間で、定期的に情報交換を実施しており、さらに、関係団体とワーキングチームを開催し、検討を進めているところである。

1. GCPの運用の周知、相談体制の充実、関連文書の簡素化

（1）現状と課題

第一に、GCPの運用については、基準適合性調査の結果から、GCPや関連通知等を十分理解していない治験実施医療機関や製薬企業があることが判明しているため、更なる周知が必要である。

第二に、GCP調査に係る情報提供等については、総合機構HPに「信頼性保証業務の目的」、「実施手続き」、「チェックリスト」等を公表しているが、これらに加えて、Q&Aなど現況に合った最新版を公表することも必要である。

第三に、研修（説明）会については、主に製薬企業や開発業務受託機関（Contract Research Organization）（以下「CRO」という。）関係者を対象とする「GCP研

修会」を開催しているが、総合機構が主催し、(財)日本薬剤師研修センターが実施している治験コーディネーター (Clinical Research Coordinator) (以下「CRC」という。)養成研修を行っているが、総合機構として、医療関係者を対象とした研修(説明)会を開催していないため、今後こうした研修会を充実させることが必要である。

第四に、これまで、治験実施医療機関及び製薬企業などからGCP等により求められている文書がICH-GCPで求められている文書に比して過重となっているとの指摘がなされている。欧米と我が国で規定されているGCPで大きく相違する点は、治験の契約対象(医師(欧米)か医療機関の長(日本)か)と、中央IRBの規定の2点であると思われるが、GCPの目的達成に照らして、必須文書の必要性と対象者の負担の程度などについて改めて検証し、関係者の理解を得る必要がある。また、治験計画届の届出事項の軽減について、平成17年8月に関係団体から要望書が提出されている。

(2) 今後の対応

①医療機関を対象とした相談体制の充実

現在、総合機構では、GCP実地調査対象医療機関に対し、調査終了後に、GCPに係る相談にも対応している。今後、総合機構が実施している治験相談の一環として、医師主導治験の実施医療機関等を対象としたGCPに係る相談業務を行うことについて、医療機関側等におけるニーズを把握しつつ、その必要性等を検討する。

②ホームページやQ&A等の充実化

総合機構のホームページ(英語版も含め)に、治験関係情報のコーナーを設け、関係規定・通知・ガイドラインや、Q&Aなどを逐次掲載することとする。

治験を実施する際に留意すべき事項として、治験実施計画書からの逸脱が認められた場合の医療関係者(CRCも含む)並びに治験依頼者(CROも含む)の対応策等を追加・例示し、その内容の充実をさらに図ってきたところであり、今後ともその充実に努める。

また、Q&A集についてもその作成について検討していくこととする。

③医療関係者（治験施設支援機関：Site Management Organization（以下、「S MO」という。）を含む）を対象とした「治験（GCP）研修会（仮称）」、「意見交換会」、「説明会」等の充実を図っていく。

ア．医療関係者に対するGCPの周知徹底を図るため、医療機関への説明会等を利用してGCPの趣旨について、啓発を図っていく。

イ．医療関係者に対し、「GCP研修会」への参加案内を送付し、医師も含めて当研修会への参加を促進するとともに、医療関係者に有益な発表への発表内容の充実を図る。

ウ．医療関係者が参加する学会・研修会等に働き掛けて、その要請に応じGCPの運用解釈に係る講演を企画してもらい理解を求めていく。

④GCP関連の必須文書の再検討

ICH-GCPが求めている文書と、現在、国内で求められている文書を比較すると、国内外の制度の違いに由来し、国内のみで求められている文書もあるが、総体的に国内外の必須文書自体に大きな違いはないと思われるが、GCPの目的達成のために必要最小限な文書のあり方を再検討する。

厚生労働省医薬食品局の「治験のあり方に関する検討会」の検討結果も踏まえて、文書の簡素化等に対応していきたい。

⑤治験計画書の届出事項の軽減

治験届出事項の軽減については、厚生労働省において検討を開始しており、総合機構としては、その結果も踏まえて、④と同様に対応していきたい。

2. GCP実地調査の充実強化

(1) 現状と課題

新薬の承認申請における申請資料の基準適合性調査は、当該資料の根拠となった資料（以下「根拠資料」という。）と申請資料の信頼性を確保することを目的とし、申請された品目の有効性及び安全性評価の根拠となる全ての臨床試験を対象とす

ることで日米欧の見解は統一されている。

我が国においては、根拠資料のうち、症例報告書（Case Report Form（以下、「CRF」という。））等とCRF等の元となる文書、データ及び記録（診療録、検査記録、画像記録等）との間の信頼性について、抽出した医療機関でGCP実地調査を実施することにより確認しているが、現在の体制の下においては、CRF等と申請資料との間の信頼性については、適合性書面調査をピボタルな治験に参加した全ての医療機関について実施することにより確認し、両者を以て国際的な水準に合致する申請資料として信頼性保証を行う体制をとっている。

今後は、治験実施医療機関における治験の質のより一層の向上を図るために、GCP実地調査を充実強化し、治験実施医療機関に対し実地に指導・助言することが重要と考えられるが、申請品目に係る治験実施医療機関全てに実地調査を行うことは膨大な人員を必要とするため現実的ではない。したがって、治験実施医療機関の質の向上を図るため、実地調査の実施回数の拡大とともに、より効果的・効率的な実地調査のあり方等を検討する必要がある。

また、GCP調査は承認申請後に行われるため、事後の信頼性の確認となるが、治験環境の改善等を図るためには、治験実施中の実地調査を行うことが効果的と考えられることから、この導入も課題である。

（２）今後の対応

①GCP実地調査を主体とする方向

申請資料の適合性調査については、GCP実地調査を主体とする方向で担当人員の充足を図りながら、GCP実地調査担当チームの増加を図り、着実に実施回数と実地調査対象医療機関数を計画的に増加させて、欧米並みの実施レベルを目指すこととする。なお、人員を充足する中で、医系専門員の増員等も考慮する。

②GCP実地調査内容の改善

GCP実地調査については、現在は照合を中心として行われるが、今後は、医療機関内のプロセスを中心として治験レベルの向上に資するような調査のあり方や効果的・効率的な方法等について、関係団体等の意見を聴取しつつ、さらに調査内容の

充実を図るべく検討を進める。

③対象医療機関の選定等

従来、GCP実地調査対象医療機関の選定については、実地調査未実施の施設を優先して選定してきたが、今後、過去の調査結果などの調査データベースを構築して調査対象医療機関の優先度の評価基準を明確化し、実効性のある効率的な実地調査の実施を図る。

また、外国の査察当局で既に実施された調査結果についても、評価要素として検討するものとする。

④治験実施中の調査実施のあり方の検討

治験実施中に製薬企業や治験実施医療機関の求めに応じて、任意の実地調査を実施する仕組みの導入について、制度面を含めGCP調査全体の中の調査の位置付け、実施方法・実施時期、費用対効果等の観点も踏まえ、関係団体等の意見を聴取しつつ検討を行うこととする。

⑤治験実施医療機関IRBの登録等の検討

厚生労働省医薬食品局の「治験のあり方に関する検討会」において、IRBの質や機能の向上について議論が行われ、IRBの登録、公開などの具体的な改善方策（中間まとめ(その2)）が取りまとめられており、総合機構においてもこれを踏まえて検討を進める必要がある。

3. GCP書面調査の実施方法の改善

(1) 現状と課題

海外諸国で実施した治験に係る症例報告書等の根拠資料が紙媒体の場合、我が国に搬入することができない場合があり、旧機構では搬入できない根拠資料は、基準適合性書面調査の対象としないとされていたが、「医薬品等の承認又は許可に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について（平成17年4月1日薬食発第0401022号）」により電磁記録とした症例報告書（以下「eCRF」という。）を正本とすることが可能になったため、電磁的記録の受け入れに向けた検討が必要である。

また、基準適合性調査の効率の向上と申請企業の負担軽減を図るため、臨床試験におけるeCRFの導入等が検討課題となっている。なお、これまで、eCRFを対象とした適合性書面調査の調査経験はない。

書面調査の実施方法等については、これまで、調査の重点化（総合機構への搬入資料の軽減）や企業側参加者の縮減要請等により簡素化を進めてきたが、さらなる改善要望が関係団体から出されている。

（２）今後の対応

①eCRFの具体的な導入方法等の検討を行う。

②基準適合性調査による製薬企業の負担を軽減するためテレビ会議の活用法等の検討を行う。また、書面調査のさらなる簡素化について、実地調査の充実強化に係る具体的方策、治験実施中の任意の実地調査の導入等の検討を行いながら、費用対効果等も考慮し、関係団体等の意見も聴取しつつ、併せて検討を行い一定の結論を得ることとする。

第2 医療機器に関する検討状況

<問題認識>

新医療機器等の開発において、その臨床での有効性、安全性を確認するための治験は不可欠であり、「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年厚生労働省令第36号）」の平成17年4月1日施行等により、医療機器に係る医師主導治験の制度化等、治験の円滑な実施体制の構築が図られてきたが、医療機器の申請に係る治験については、未だ課題が多く残されている。

一方、国際的な視点で我が国の医療機器の開発、承認の現状を見ると、欧米で開発された機器は欧米での承認等の後にわが国に申請されることが多い。申請に際しては、海外データのみでも可能であるが、国内での治験データを必要とする場合がある。国内治験データを必要としない場合でも、わが国への申請時期が遅れることがあることに加え、欧米における医療機器の開発サイクルが速いことから、欧米で使用されている最先端の機器が我が国では使用できない状況が一部生じている。このような状況を解消するためには、日米の医療機器承認システムと欧州の認証システムとの相違を考慮して、少なくとも日米での同時開発（共同治験、同時承認等）が重要な課題と考えられる。これを実現するためには、我が国の治験環境の改善等を図る必要がある。

医療機器の治験については、医薬品と同様に、治験に係る期間が長期にわたり、治験の実施に係るコストが高く、各種の負担が重いため、我が国での治験が円滑に行われにくい状況にあり、治験に係る関係者から治験実施環境の改善や実務上の負担軽減等の課題が指摘されている。

これと同時に、医療機器の臨床試験については、海外臨床試験データの民族差の視点が医薬品と異なることに留意する必要があるほか、また、実績のある治験実施医療機関が少ないこと、治験依頼者のモニター機能が今までなかったこと、治験・申請前相談が未だ十分に活用されていない等の課題があることも留意する必要がある。

これらを踏まえ、医療機器の治験のあり方について検討を行った。

I. 治験データの評価のあり方、評価手法などの再検討に関する検討状況

1. 新医療機器の海外データの活用・受け入れについて

(1) 現状と課題

海外で実施されたデータの受け入れについては、「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取り扱いについて（平成9年3月31日薬発第476号）」及び「医療機器に関する臨床試験のうち外国で実施されたものの取扱いについて（平成18年3月31日薬食機発第0331006号）」により、海外で実施された臨床試験の試験成績のみの申請も受け入れが可能であることが明確にされている。また、厚生労働省では、後者の通知に係るQ&Aを平成18年6月23日に発出しており、この中で臨床試験の試験成績の受け入れ可能な国又は地域の考え方等を示している。これまでも海外データを積極的に受け入れており、特に、一部の埋め込み型医療機器では、それ以前に求めていた国内の臨床試験に関する補完データの提出も必要としないこととしている。しかしながら、これらの情報が海外製造業者等に情報が十分伝わっていないため、海外製造業者の中には、申請のためには我が国での臨床試験が求められるとの誤解を持ち続けて承認申請を躊躇し、結果として海外で使用されている医療機器の一部、国内で使用できないという事態が生じている面も考えられる。

また、我が国においては、ある種の医療機器群で、海外で使用されている機器より数世代前のものが使用されている例がある。これは海外製造業者の中には、1世代目の機器の承認をとった後、2世代目の機器を申請、その承認後3世代目の機器を申請するとのスキームを描いていたために生じたものと考えられるが、早期にその遅れを解消する必要がある。

その一方で、関係団体からは、海外治験データだけで申請可能と判断していたケースについて、日本での補足試験が必要と要求されて、その理由が必ずしも明確にされなかったという指摘もある。

(2) 今後の対応

総合機構においては、データ編P8（外国データ等を用いて承認した医療機器の品目数）に示したとおり、海外臨床データの活用・受け入れを積極的に行っている旨を、米国先進医療技術工業会（以下「AdvaMed」という。）の来訪時あるいは講習会等を通して、直接欧米の製造業者に周知し理解を得ているところであるが、今後もより一層周知に努める。

このため、総合機構のホームページの英語版に、医療機器情報のコーナーを設け、「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱について（平成9年3月31日薬発第476号）」及び「医療機器に関する臨床試験のうち外国で実施されたものの取扱について（平成18年3月31日薬食機発第0331006号）」などの規定・通知や、関係ガイドライン、事例集、Q&Aなどをできるだけ掲載することとする。

医療機器群の世代の遅れの問題については、「より有効で」「より安全な」医薬品・医療機器を「より早く」患者にとどけるという総合機構の使命からも一刻も早く解決すべき問題であり、前世代をスキップして最新型の承認申請の際にその裏づけとなる前世代の試験結果を添付することにより、最新型の評価を行うことができる旨を、各種講習会等で業界団体に対して伝えており、今後も同様な啓発活動を継続して行う。

また、総合機構では、医療機器に係る治験申請前相談の細分化を図り、開発開始段階における相談区分や臨床評価相談、探索的治験相談に係る相談区分の新設等を検討しており、これらの導入後、経験を積み重ねることによって、将来的にはこれらを取りまとめたガイドラインやQ&Aの作成も視野に入ると考える。

なお、日米欧の製造業者によるアジア地域での大規模な医療機器の治験の実施については、医薬品と異なり、今のところ承知していないが、実際に国際共同治験の治験相談等があった場合には、総合機構としては、国際同時開発・国際同時承認の観点から積極的に助言・指導を行うこととする。

一方、世界的には、臨床評価ガイドラインがGHTEF-SG5*において検討されてきており、平成18年6月に開催されたGHTEFカンファレンスで、臨床評価の全般的な考え方を示したガイダンス文書「臨床評価（Clinical Evaluation）」が提案文書(SG5(PD)N2R7)として一般に公開された。これを踏まえ今後、国際共同開発の観点からど

の様なタイミングで臨床試験を実施すべきかを示すガイダンス文書作成に着手することとされている。このGHTF-SG5に積極的に参加し、世界的な臨床評価の考え方に適切に対応するとともに、当該ガイドラインに従った海外データの積極的受け入れを推進する。

*Global Harmonization Task Force (医療機器規制国際整合化会議)

: Study Group 5 (臨床評価に関する研究班)

2. 治験・申請前相談制度の周知及び活用促進の方策

(1) 現状と課題

医療機器の治験・申請前相談については、総合機構として平成16年7月に開始したが、医薬品と比較するとその利用が十分になされていない。治験・申請前相談が医療機器の開発の効率化に有効という認識が広まれば、利用率が向上するものと期待されるが、それまでは治験・申請前相談を積極的に周知することが必要である。

また、関係団体の要望において、相談区分の細分化が求められており、この背景には、例えば治験を実施する必要があるか否かについては開発者にとって非常に重要なポイントであることから、早期にその判断を求めたいとの意向がある。現在の治験・申請前相談の下では、相談時に治験実施計画書等の十分な資料が必要であるが、治験実施計画書の概念設計の段階で、医療機器の新規性、改良のポイントや海外データの有無等の観点から治験の必要性について助言を行う早期治験（要否）相談のような相談区分の確立が必要である。

(2) 今後の対応

関係団体等に対して、既の実績のある医薬品の相談事例の効果を示すなど工夫をしながら、治験・申請前相談を積極的に周知していくとともに、前述のとおり関係団体の要望等を踏まえ新たな相談区分の導入を行う。

また、相談事例の蓄積により相談内容に一定の傾向が見られる場合等には、医療機

器の治験・申請前相談に係るガイドラインやQ&A集等の作成の検討も行うことを考慮する。

3. 先端的な新医療機器について国際共同開発への日本の参画を促す方策

(1) 現状と課題

先端的な新医療機器については、臨床試験においてその有効性・安全性を示すことが求められる。従来、欧米で導入された医療機器が我が国に導入されるまでには、欧米で承認された後、我が国における臨床試験が開始されることなどの理由により、数年のタイムラグがあった。このタイムラグを解消するために、国際同時開発（国際共同治験、国際同時承認等）を推進することが、我が国にとって重要な課題である。

この国際同時開発の可能性を模索するため、米国FDA、厚生労働省、総合機構（当時、医薬品医療機器審査センター）、医療機器製造業者及び日米の医療機関が協力するHBD (Harmonization by Doing) プログラムが2002年に開始された。これは、具体的には医療機器開発業者は開発の初期段階で、FDAと厚生労働省/総合機構に臨床試験の方向性等を相談し、FDAと厚生労働省/総合機構は連携を保ちながらその対応に当たるというプログラムで、現在、パイロットスタディーとして薬剤コーティングステントについて試行中である。総合機構としては、治験相談の枠組みを有効に利用しつつ助言・指導を行っている。

(2) 今後の対応

HBDは薬剤コーティングステントに特化したプログラムであるが、パイロットスタディーの経験を踏まえさらに多岐にわたる医療機器の国際共同開発の可能性について、米国FDA、厚生労働省等と協力して模索していく。

また、治験・申請前相談等において、早期より適切に相談に応じることにより、国際共同開発が可能となるよう努めていくこととし、この旨を海外を含めた関係団体等に周知する。

さらに、承認条件を付された医療機器は、市販後対策を確実にとる必要があり、市販後対策の指導を十分行うとともに、総合機構においては、承認条件の設定時に安全対策部門との連絡を密にするなど、審査部門と安全対策部門との連携をより一層進める必要がある。このためには、安全対策部門の体制強化も必要である。

Ⅱ．国内治験環境の改善に向けた総合機構として取り組むべき方策の検討状況

1．国内医療機関の治験実施体制の強化

(1) 現状と課題

国内医療機関における医療機器の治験の現状については、ステントの治験で見ると米国に比べて、申請当りの治験施設数・症例数が少なく、非盲験非対照試験であること（米国では、比較臨床試験が中心。）、治験期間が長いこと等の課題がある。また、治験依頼者のモニター機能が弱く、医薬品に比して不十分な点が多いとの指摘がある。今後、国内での治験推進を図るためには、医療機関の実施体制の充実強化及び臨床試験の質の向上が必要と考えられる。

(2) 今後の対応

現在、HBDプログラムにおいて、米国と同じレベルの治験を実施するために、米国の関係者が、我が国の実施施設において医療関係者のトレーニング等を行っており、今後、HBDで得られたトレーニングの在り方等を学会等と協力し広く周知し一般化することにより、国内医療機関の治験実施体制の強化に大きく貢献できると考えられる。

一方、国内のみで実施する治験もあり、また、医薬品を対象に実施してきた「GCP研修会」等において、必要に応じ医療機器についても言及するとともに、GCP調査に係る実績が蓄積された時点で、医療機器に特化した研修会の実施も検討する。さらに、医薬品と同様に、治験実施医療機関全体のレベルアップを図るために、GCPの意義について、医療関係者に対しても周知を行う機会を模索する。

2. 医療機器GCP調査の充実強化

(1) 現状と課題

医療機器の治験データ等の信頼性保証については、「医療機器の臨床試験の実施に関する基準（平成17年3月23日付厚生労働省令第36号）」の施行に伴い、総合機構の信頼性保証部においてその業務を行うこととなり、その調査対象は17年度以降に申請されたものとなる。

実施方法については、厚生労働省の医療機器審査管理室長通知に基づき、基準適合性書面調査の実施後に必要に応じてGCP実地調査を行う予定である。

なお、「Ⅱ. 国内治験環境の改善に向けた総合機構としての取り組むべき方策の検討状況」で述べた相談体制の充実、GCP等の関連文書の簡素化、GCP実地調査の充実強化等については、医療機器GCPにも当てはまる課題と考えられる。

(2) 今後の対応

これまで、総合機構として「医療機器の承認申請資料にかかるGCP実地調査の実施手続き（事務連絡）」等を関係機関に連絡するなど、調査の実施体制を整備しているところであるが、今後もGCP調査の意義等を関係機関等に十分周知する。また、これまで述べたとおり、国内医療機関の治験実施体制、特に医療機器の治験に対する実施体制は不十分な点が多い。このため、医薬品と同様にGCP実地調査の充実強化について、実際の調査を行いながら検討を進める。

その際、関係団体等と総合機構のGCP担当部により、定期的に情報交換を行うこととする。

第3 生命科学の先端医療技術に関する検討状況

(1) 現状と課題

遺伝子治療や、再生医療など生命科学分野や先端医療分野における技術的の進歩は近年加速度的に進んでおり、それらの先端技術を用いた医薬品や医療機器（以下「先端医療技術応用医薬品等」という。）が研究され、臨床応用が行われ、さらには、医薬品や医療機器として治験や承認申請されている。

これらの最先端の技術を用いた医薬品や医療機器は、従来の医薬品や医療機器の枠組みではその有効性及び安全性の評価をそのまま適用できないものも多い。従来にないカテゴリーの製品であるため臨床使用経験に関する知見の蓄積が乏しく、また、品質の恒常性を図ることが化学合成品より困難であり、同時にその変動が有効性や安全性に大きく影響する。このため、遺伝子治療や再生医療では、品質・安全性を予め確認する「確認申請」という制度が特に設けられている。先端医療技術医薬品等の評価を困難としている具体的なものには、以下のような特徴や課題があると考えられる。

①先端医療技術医薬品等については、従来の医薬品等の審査で求められている

品質規格や非臨床のデータセットや評価手法をそのまま単純には適用できない。例えば、有効性を評価する適正な動物モデルが存在しない場合が少なくない。薬理作用や薬物動態の評価についても、細胞等の投与の場合には、体内での効果発現のメカニズムや投与後の存在場所・存在期間すら明らかにすることが容易ではない。また、発がん性の予測など安全性評価の上でも、動物実験の結果を人間に外挿する方法論が未発達である。そもそも、高分子たんぱく質や細胞に関しては、中和抗体など免疫系の惹起などにより動物モデルにおける検討・評価自体も容易ではない。

②先端医療技術医薬品等については、品質担保の点においても特徴的な課題が存在し、細胞や組織の場合、自己組織由来か非自己組織由来かによって、ウィルス等の安全性評価や品質規格の設定が影響を受ける。

例えば、自己由来細胞・組織を培養する場合は、個体差のばらつきが大きく、一定の有効性及び安全性を確保するために必要な品質恒常性の担保が難しい面

が否めない。

また、細胞等の採取・細胞培養・加工の過程では、酵素や動物由来血清など、動物由来原材料が使用されることが多い。これらの原材料については、感染性因子の混入あるいはアナフィラキシー等の副作用の原因となる可能性があるが、製造工程でそれらを十分に除去することが困難なことも安全性上の懸念としてあげられる。

③先端医療技術医薬品等については、本来的に、核酸、遺伝子、細胞などを用いるため、従来の医薬品等の安全性評価の知見からは予測不可能な副作用・不具合の発現が否定できない。

さらに、副作用・不具合が生じた場合、通常の医薬品や医療機器では、その投与・適用を中止することが可能である。しかし、細胞、組織などを利用した製品や遺伝子治療用医薬品では、生体内で長期間存在・あるいは生着し、回収不可能なものが多い。

④細胞、組織製品は手術を伴う投与方法が多いため、倫理的な理由などから二重盲験比較試験の実施が容易でないなど、通常の医薬品の開発方針を採用するのに困難な場合がある。

⑤最近、急速に開発が進み始めた領域であるため、研究者・企業・行政の各側で、先端医療技術応用医薬品等の開発・審査等にかかる経験が少なく、企業の資本の蓄積も少ないことを含め、組織・体制も脆弱である。

しかし、このような特徴や課題が存在する一方で、欧米において開発・申請が盛んである状況を考えると、その状況が近々日本にも押し寄せてくることが明らかである。このため、先端医療技術医薬品等の治験相談や審査段階では、多くの課題を抱える厳しい状況の中でも、科学技術の進歩に遅れることなく対応することが求められている。特に、細胞生物学、分子生物学、ウイルス学等、関連分野の進展が、即座にこれらの先端医療技術医薬品等の開発に応用されるため、開発する側と同様、審査する側にも、広い分野について日常的な情報収集が不可欠である。

そのためには、総合機構に幅広い分野の専門家をそろえ、かつ、その専門性を維持するため、国内外の留学や研修等の研鑽、日常的な文献情報の確認等による国内外

の研究・開発の急速な進展状況を把握することが必須である。しかしながら、総合機構の現状の人員体制のもとでは限界があり、それらの最先端かつ、多様な医療製品を迅速かつ的確に判断し、治験相談、治験届の調査、審査等を実施することは困難となって来ている。

一方、先端技術分野の研究者やそれらの技術の製品化を試みるベンチャー企業は、通常、治験・申請業務等には不慣れなことが多いため、たとえ有用な技術が開発されても、それを有効性及び安全性の評価が可能な形で非臨床試験さらには治験を行い、製品として承認申請し、承認を得ることは極めて困難な現状にある。そのため、先端技術の研究者等の中には、我が国での開発や製品化を断念して、米国等の、海外のより開発環境の良い国に技術を出して製品化を促進する動きも出てきており、このままの状態が続けば、技術立国を目指す我が国から、肝心の先端技術が海外に逃避し、技術の空洞化を招く可能性も大きい。

また、薬事法の承認を取得せず医療行為の範疇で製品等を利用しつづける場合には、安全性確保を含む全てが使用する医師個人の責任となる他、薬事法の承認を得て供給する場合に比べて、安全性の確保の点でも問題が生じる可能性は否定できない。また、先端的な製品の恩恵をごく限られた患者のみしか受けられない可能性もある。

(2) 今後の対応

より良い医薬品や医療機器をより早く患者のもとに届けるためには、このような先端技術を用いて開発された医薬品や医療機器をできるだけ効果的に製品として医療の場に提供することが重要である。

また、その際には、先端技術応用医薬品等については、他に治療手段がない重篤な疾患に有効なものか、あるいは単にQOLの軽度の改善が期待されるに過ぎないものか、また、他の治療法と比較した臨床上の位置付けなどを示して医療上のメリットを明らかにし、さらに、感染等のリスク、副作用が起こっても除去が困難であること、開発途上の技術であって知見の蓄積が乏しいこと等、リスクに関する情報も十分に示した上で、患者の人権に配慮した特に入念なインフォームド・コンセントを得る必要があることに留意すべきである。

このような先端技術応用医薬品等を迅速かつ適切な形で医療の場に提供するためには、総合機構における再生医療などの先端技術分野に関連する製品について、確認申請の前の相談を含めた治験相談や、審査に迅速かつ的確に対応できる人員を、質、量ともに充実強化するとともに、先端技術に係る研修等を継続的に行う必要がある。

開発や治験段階においては、先端技術応用製品の有効性や安全性の確認方法などに関して、そのような評価方法に十分精通していない研究者、医療関係者やベンチャー企業関係者に対して、治験相談等を通して、詳細に指導することが必要である。このため、資料の整備の相談や生物由来製品特有の品質・安全性の相談などきめ細かく相談区分を設け、治験相談を利用しやすくする必要がある。

特に、先端技術分野を応用した製品については、従来の医薬品等を想定した安全性試験や臨床評価方法が適用できないものも多いため、総合機構における相談においては、常に最先端の研鑽が必要であるとともに、関係分野の最先端の専門家を外部専門家として確保する必要がある。

また、最先端技術は大学との連携により進む部分も多いため、学会等にも積極的に参加し、臨床研究や医師主導治験の質を高め将来の先端技術応用医薬品等の開発が円滑に進むような情報交換の機会を設けることが必要である。

当面この分野については、経験を蓄積し、開発のための各種ガイドラインを準備するとともに、確認申請など再生医療や遺伝子治療において実施されている各種規制や製造販売後安全対策などについて、逐次改善、強化、簡素化など見直しを図っていくことが必要である。

これらの関係情報は、総合機構のホームページ（英語版も含め）に、先端医療技術応用製品情報のコーナーを設け、関係規定・通知・ガイドラインや、事例集、Q&A等を逐次掲載することも検討する。

さらに、最先端分野の製品の評価については、欧米規制当局との連携がとくに重要であることから、FDAやEMAとの人的交流を含めた、より緊密な関係の構築を進める必要がある。

最先端の技術は常に未知の部分があることは避けられない事実である。可能性のあ

るリスクなどについて、患者や医療関係者に分かりやすく情報提供することの義務づけや、必要に応じて投与対象の制限や、全例調査の実施等の市販後のフォローアップを承認条件とすることを前提とした審査を行うことなどにより、有用な医療技術の医療の場への迅速な提供に十分配慮する必要がある。