

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ふ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GHTF-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GHTF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、既に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、ウイ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的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。