

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 妙中 義之

平成19（2007）年4月

目 次

I. 総合研究報告

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

妙中 義之

II. 総合分担研究報告

1. 医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（医療機器）

妙中 義之

2. 医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（体外診断薬）

葛谷 信明

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 参考資料

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

総合研究報告書

総括研究者 妙中義之（国立循環器病センター人工臓器部長）

研究要旨

医療機器に関しては、ガイドラインなどを作成する際のプロセスとして、1)GCP で対処できない項目の整理と対応、2)国際状況の調査、3)問題の解決策の提案などに関して、治験への反映をどのようにするかという、方法論や体制作りに関しての基本的な考え方を提案することができた。体外診断医薬品に関しては、体外診断用医薬品の使用現況の調査とその製品の特性などに基づく分類、日本での研究に関する倫理指針と医学倫理指針に関して検討し、この領域での問題点を明らかにしつつある。医療機器では、本研究の研究内容などを基に提案してきた通り、硬直化した治験を実施するのではなく、メーカー、適合性評価機関、規制当局、学会などが協力し合いながら、医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザインの決定などをどのようにするかという方針に従って、国内初の体内埋め込み型補助人工心臓システム、EVAHEART の治験が開始された。体外診断用医薬品では、診療・遺伝子情報などの個人情報保護のガイドライン、臨床検査関連の倫理指針などを基に臨床応用に向けての検討を行なった。医療機器については厚生労働省と経済産業省が協力して設置した「次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」の中での「体内埋め込み型能動機器（高機能人工心臓システム）」に関して、審査・開発ワーキンググループの活動の方向付け、非臨床試験や治験デザインに関するガイドラインの試験項目や内容に関して具体的な提案を行い、本研究の実際的な活用例とすることができた。体外診断用医薬品についても臨床性能試験実施ガイドライン（案）の検討を行なった。医療機器については、平成 17 年度に厚生労働省と経済産業省が協力する「次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」の立ち上げと 17 年度～18 年度の検討内容、ワーキンググループの活動に、本研究成果で検討してきた内容を反映させ、新しい医療機器の製品化に向けての開発や審査のあり方の方向付けを行なった。また、学会の専門知識をこれらの過程に組み込む体制の構築に貢献した。医療機器では本研究の検討内容によって検討されてきたことの主任研究者による情報発信などにより、日本人工臓器学会、日本胸部外科学会などの医療機器開発や臨床応用へのガイドライン作りの機運が盛り上がり、平成 18 年の日本人工臓器学会でのシンポジウムとして取り上げられた。また、平成 19 年に予定されている国際人工臓器学術大会でも同時通訳セッションとして治験を経由して医療機器の製品化を行なうプロセスに関してのシンポジウムを計画している。

研究目的

新しい医療機器GCPでは、従来から医療機器と言われるものはそれを包含することは可能と考えられるものの、細胞組織を利用した医療機器、新しい医療機器に関してはそのまま適用できるものではなく、それらのGCP上の取り扱いを明確にする必要がある。本研究では、医療機器GCPがそのまま適用できない新しい医療機器に関し、必要とされるGCP上の取り扱いに関して、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。

研究方法

医療機器GCPに関して、1) 新規医療機器のうち医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関するGCP上の対応検討、4) 国際的状況の調査、5) 分野別の解決策等・提案、などのうち特に初年度は、医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理するとともに、国際的状況を調査する。より具体的には、医療機器GCPをどのように運用するのが良いか、個々の医療機器あるいは医療機器群で場合分けすべきか、場合分けする時には、どのような機器あるいは機器群に、何をどこまで要求すべきか、議論の下流として、症例数の決定などをどうするか、外国と日本に同じ症例数を求めるのか、リスク分析などについてはどのように取り扱うのか、市販後臨床評価との関連、などについて研究する。

研究結果および考察

医療機器に関しては、医療機器GCPを運

用して行く上で、-特にこれまでに世の中で使用されてこなかったり、より開発・治療への応用のリスクが高かったりするような新規の医療機器について整理するとともに、国際的状況を調査することとした。より具体的には、医療機器GCPをどのように運用するのが良いか、個々の医療機器あるいは医療機器群で場合分けすべきか、場合分けする時には、どのような機器あるいは機器群に、何をどこまで要求すべきか、議論の下流として、症例数の決定などをどうするか、外国と日本に同じ症例数を求めるのか、リスク分析などについてはどのように取り扱うのか、市販後臨床評価との関連、などについて3年間に渡って研究した。初年度は、医療機器GCPに関連する国際ハーモナイゼーションの流れへのキャッチアップなどを行うべく、各種資料の整理と解釈、関連する諸方面との討論や情報収集に基づいた論点の整理、人工心臓などを中心に、国内の現状と海外、特にこの分野で臨床試験が先行している米国での非臨床および臨床試験のガイダンスの比較、などを行った。2年度と3年度は、医療機器GCPの実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が協力し合いながら、硬直化した治験を実施するのではなく、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことの必要性を、より具体的にどのように治験に反映していくかということを検討した。より具体的には、厚生労働省と経済産業省が協力して設置した「次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」など

の検討の中で得られた各種の情報や、医療機器の開発・審査ガイドラインを作成するに当たって実際の作業を担うワーキンググループの討論の中で明らかになった問題点とその対処方法、今後、治験を科学的かつ有効に進めて行くために、さらに整備して行かなければならないことなどに関して検討した。3年度はガイドライン策定の作業と共に、基礎的技術を製品化、臨床応用に結びつけて行くための取り組みであるクリティカルパスの考え方を、医療機器の立場でどのように理解して行けば良いかということも検討した。さらに、今後、科学性を保ちながらも迅速化を図ることが重要になる医療機器の治験デザインを効率化する上での統計学的手法である Bayesian Statistics の関しても検討を行なった。

我が国の医療に関する倫理指針（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日、平成16年12月28日全部改正、文部科学省、厚生労働省、経済産業省）、疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日、改正同、文部科学省、厚生労働省）、臨床研究に関する倫理指針（平成15年7月30日、改正同、厚生労働省）

および疫学研究指針の見直しに関する専門委員会（平成18年10月11日～、文部科学省、厚生労働省）の内容から、ヒト由来試料を対象とする体外診断用医薬品の臨床性能試験において、どのような要件が他の既定の倫理指針と整合性を損なわないものとして適当と考えられるかについて検討した。また、臨床性能試験実施ガイドライン（案）として提案されているガイドラインについて考察した。

結論

医療機器 GCP の実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が協力し合いながら、硬直化した治験を実施するのではなく、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことの必要性が再確認された。本年度までの研究成果を基に、これまでになかったような新規医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進める方向性が明確化してきた。

厚生労働科学研究費補助金（(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（医療機器）

総合分担研究報告書

分担研究者 妙中義之（国立循環器病センター人工臓器部長）

研究要旨

医療機器GCPを細胞利用機器や全く新規の機器にどのように適用するか取り扱いを明確にする必要がある。これらに関して必要とされるGCP上の取り扱いと、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。新規医療機器に関しては、1) GCPで対処できない項目を分野別に整理、2) その項目に関するGCP上の対応、3) 国際的状況の調査、4) 分野別解決策の提案など、初年度は、医療機器GCPに関連する国際ハーモナイゼーションの流れへのキャッチアップなどを行うべく、各種資料の整理と解釈、関連する諸方面との討論や情報収集に基づいた論点の整理、人工心臓などを中心に、国内の現状と海外、特にこの分野で臨床試験が先行している米国での非臨床および臨床試験のガイダンスの比較、などを行った。次年度は3年度は個々の機器の目的、特徴、非臨床試験、症例数も含めた試験デザイン、などの治験への反映を検討した。厚労省と経産省が共同設置した「次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」の下、機器の開発・審査ガイドライン作成に当たって実際の作業を担うワーキンググループの討論の中での問題点とその対処方法、治験を科学的かつ有効に進めていくために整備すべきことなどに関して検討した。分野は、手術ロボットなどのナビゲーション医療、リポゾームなどのデリバリーシステム、生体親和性インプラントなどの体内埋め込み型材料、高機能人工心臓システムなどの体内埋め込み型能動型機器、心筋シートなどの再生医療、に関して検討し、開発段階から治験に円滑に入っていくための技術評価ガイドライン、科学的かつ有効な治験実施のためのプロトコール作成のポイントなどについて検討した。新規医療機器に関する適正な指針作成とともに優れた機器の治療への導入に向けて研究を進める方向性が明確化してきた。

研究目的

新しい医療機器GCPでは、従来から医療機器と言われるものはそれを包含することは可能と考えられるものの、細胞組織を利用した医療機器、新しい医療機器に関してはそのまま適用できるものではなく、それらのGCP上の取り扱いを明確にする必要がある。本研究では、医療機器GCPが

そのまま適用できない新しい医療機器に関して、必要とされるGCP上の取り扱いに関して、臨床評価の在り方をガイダンスとしてとりまとめる。

研究方法

医療機器GCPに関して、1) 新規医療機器のうち医療機器GCPで対処できない

項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関するGCP上の対応検討、4) 国際的状況の調査、5) 分野別の解決策等・提案、などのうち特に初年度は、医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理するとともに、国際的状況を調査する。より具体的には、医療機器GCPをどのように運用するのが良いか、個々の医療機器あるいは医療機器群で場合分けするべきか、場合分けする時には、どのような機器あるいは機器群に、何をどこまで要求すべきか、議論の下流として、症例数の決定などをどうするか、外国と日本に同じ症例数を求めるのか、リスク分析などについてはどのように取り扱うのか、市販後臨床評価との関連、などについて研究する。

研究結果および考察

医療機器のGCPの取り扱い上、新しい医療機器に関してはその運用法を検討する必要がある。初年度は医療機器GCPに関連する国際ハーモナイゼーションに関しては2005年1月にオーストラリアのキャンベラで行われたGlobal Harmonization Task Force for Medical DeviceのStudy Group 5の活動が医療機器の臨床試験に関するガイダンスを作成する上で、重要であると考え、その資料およびその会議への出席者との議論により初年度の報告書に記載したような点が重要であることが判った。さらに、人工心臓に関する米国のConsensus Conference Report “Mechanical Cardiac Support 2000: Current Applications and Future Trial Design”は循環補助装置を中心とした米国の考え方を纏めたものである

が、この内容は多くの医療機器、特にハイリスク医療機器に共通する臨床試験上の問題点を指摘しているもので、示唆に富んでいる。主な論点は初年度の報告書に記載した通りである。次年度は3年度は、従来は治療にほとんど使われてこなかったような新規の医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進めるべく検討を進めた。医療機器に関しては、医療機器GCPの実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が承認申請の段階でそれぞれの立場に立って硬直化した治験を実施するのではなく、専門知識や臨床経験を持つ研究者や臨床家が集積している学会も巻き込んで、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことができるような体制を作り上げていくべく努力した。より具体的には、厚生労働省と経済産業省が協力して設置した「次世代医療機器評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」などの検討の中で得られた各種の情報や、医療機器の開発・審査ガイドラインを作成するに当たって実際の作業を担うワーキンググループの討論の中で明らかになった問題点とその対処方法、今後、治験を科学的かつ有効に進めていくために、さらに整備して行かなければならないことなどに関して検討した。また、米国を中心に基礎的技術を製品化、臨床応用に結びつけて行くための取り組みであるクリティカルパスの考え方を、医療機器の立場でどのように理解して行けば良いかということも検討した。さらに、今後、科学性を保ちな

がらも迅速化を図ることが重要になる医療機器の治験デザインを効率化する上での統計学的手法である Bayesian Statistics の関しても、若干の検討を行なった。

医療機器に関しては、医療機器 GCP の実施に際して、厚生労働省と経済産業省の合同委員会の活動により整備されつつある開発・審査ガイドラインが有効に機能するものになりつつあり、これをどのように医薬品医療機器総合機構の審査過程に効率的かつ迅速に運用できる可能性が出てきた。また、このガイドライン策定の際に形成された省庁と学会、医療機器メーカーの中立性を保ったネットワーク作りは、今後の医療機器の製品化プロセスや GCP に基づいた治験を科学的かつ適正、迅速に実施する上で自律性を持って機能していくためのシステム化作業としても評価できるものであると考える。クリティカルパスの考え方や新しい統計学的手法の応用も、GCP の効率的運用に寄与する重要な基盤となる。3年間

の研究で、本研究の目的であった1) 新規医療機器のうち医療機器GCPで対処できない項目を分野別に整理、2) かかる事項に関する現状の整理、3) その項目に関するGCP上の対応検討、4) 国際的状況の調査、5) 分野別の解決策等・提案、などに向けて具体的な展開が図られたと考える。

結論

医療機器 GCP の実施に際し、医療機器メーカー、適合性評価機関、規制当局が協力し合いながら、硬直化した治験を実施するのではなく、個々の医療機器の目的、特徴、リスク・ベネフィット分析、症例数も含めた試験デザイン、治験結果の評価、市販後臨床試験の重要性と体制の整備などを行うことの必要性が再確認された。本年度までの研究成果を基に、これまでになかったような新規医療機器の適正な指針作成とともに優れた医療機器の治療への導入に向けて研究を進める方向性が明確化してきた。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
 医療機器分野の臨床評価ガイドラインの作成に関する研究（体外診断薬）
 総合分担研究報告書

分担研究者名：葛谷信明 所属：国立国際医療センター臨床検査部、内分泌代謝科

研究目的

体外診断用医薬品は今まで GCP 非適用であったが、ヒト由来試料を用いて測定を行うので血液などの体液や各種の臓器や細胞など採取に侵襲性を有することが多く、また得られた結果は直ちに診療情報として有用であるために疾患との関連性や遺伝子情報など取扱いによっては倫理的問題を招く可能性がある。新しい体外診断用医薬品の製造（輸入）承認を得るために国に申請する際には分析的妥当性、連勝的妥当性、臨床的有用性を証明するために臨床性能試験を行い資料を収集して提出することが求められている。そこで体外診断用医薬品の臨床性能評価には GCP と類似した倫理上のガイドラインを科学的、倫理的根拠に基づいて設定しておくことが必要で、臨床評価はそのガイダンスに従って施行する必要がある。しかし今までこのような観点からのガイダンスは作られていない。

研究方法

そこで本研究において体外診断用医薬品の臨床性能試験を実施するためのガイダンス案を提案するために、

- 1) 体外診断用医薬品の使用現況の調査とその製品の特性等に基づく分類により体外診断用医薬品の整理をおこなう
- 2) 主にインターネットを用いて日本における、

- ①医学研究に関する倫理指針、②診療情報や遺伝子情報などの個人情報保護に関するガイドライン、③臨床検査と関連する倫理指針をできるだけたくさん入手し、体外診断用医薬品の臨床評価との関連において検討した
- 3) 日本における医学に関する倫理指針を検討し、体外診断用医薬品の診断情報リスクを鑑みてどの倫理指針を臨床性能試験を行うガイドラインに適用すべきか検討した
- 4) 臨床性能試験実施ガイドライン（案）を以上の観点から検討し考察した。

研究結果および考察 1) 表 1 は平成 15 年度に厚生労働科学研究費（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）の中でおこなった体外診断薬の添付文書のあり方及び適正な安全性情報の提供方法に関する研究（主任研究者：葛谷信明）において、100 床以上の病院 680 病院に勤める検査部医師、検査技師、看護師、薬剤師と検査センター115ヶ所の職員、および臨床検査専門医 650 名にアンケートを送って、職種別の体外診断用医薬品の種類とその使用頻度を答えてもらった結果である。アンケート送付数 3629 通のうち全部で 1019 通 28.1%が回収された。

表 1. 体外診断薬は、どの種類のものがどのような場所でどの職種によって使われているか？ (%)

種類	職種	専門医	医師	検査技師	看護師	薬剤師
アミノ酸、ペプチド等		72	81	89		
薬物等		29	26	59		7
抗原等		72	63	89		
ウイルス等		68	62	76		
細胞等		37	24	29		
遺伝子		23	13	17		
血糖					66	75
尿糖等					41	30
妊娠反応					23	6
インフルエンザ等					28	4

臨床検査専門医、医師、検査技師、臨床検査センター職員と看護師および薬剤師が日常使用している体外診断用医薬品の種類は明らかに異なっていた。前者は主に検査室において体外診断用医薬品を使用しており、後者は病室や外来で簡易型の体外診断用医薬品を用いている。しかし、一部の薬剤師は薬物血中濃度などの測定をおこなっている。

現在検査室ではアミノ酸等、抗原等、ウイルス等などの体外診断用医薬品が多く測定されており、次に頻度が多いのは薬物等で、更に細胞等が検査され、遺伝子検査はまだそれ程多くの施設でおこなわれていない。しかし今後増える可能性がある。一方患者さんの傍らで行う体外診断用医薬品としては血糖自己測定が最も広く施行されており、尿糖や尿蛋白が次に広く行われている。妊娠反応やインフルエンザ検査は対象が限られている。これらの検査は血清、血漿、尿などの体液か、細胞、臓器などの組織を検体としている。アミノ酸等、抗原等、ウイルス等の検査は広く測定されているが、これらの検査の新しい体外診断用医薬品の臨床性能評価を行う場合には診断情報リスクに注意する必要がある。特に検査結果が少数の疾患と強く対応しているような場合には個人情報との連結性については注意する必要がある。一方、細胞や遺伝子の検査は診断情報リスクが特に高いと考えられるが、現状では20~30%ほどの比較的専門施設で行われているに過ぎない。臨床性能試験を行う上では試料提供施設がかなり限られていると思われる。遺伝子検査は検体提供者の個人情報を匿名化し検体との連結不可能性が重要と考えられる。

2) 既存資料とのつきあわせによる臨床性能評価ガイドライン検討

以下の資料を入手して検討した。

①日本における医学研究に関する倫理指針

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

(平成13年3月29日、平成16年12月28日全部改正、文部科学省、厚生労働省、経済産業省)

疫学研究に関する倫理指針(平成14年6月17日、平成16年12月28日全部改正、文部科学省、厚生労働省)

臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月30

日、平成16年12月28日全部改正、厚生労働省)

手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方(厚生労働省)

薬剤疫学における研究倫理に関する検討報告書(薬剤疫学. 2005; 10(1), 3)

医学倫理的観点から見たヒト試料を用いる研究(蓮井和久)

ヒト由来試料の収集・保存・分譲・利用等における生命倫理等に関する調査研究(三井情報開発(株)総合研究所)

②個人情報保護に関するガイドライン

日本、英国、米国などにおける個人情報保護法制の比較

主要国における個人遺伝情報保護の制度

医学研究における個人情報の取扱いの在り方に関する専門委員会(厚生労働省)

診療に関する情報提供等のあり方に関する検討会(厚生労働省)

診療情報の提供等に関するガイドライン(案)(厚生労働省)

③臨床検査と関連する倫理指針

臨床検査を終了した検体の業務、教育、研究のための使用について(日本臨床検査医学会)

個人情報保護法と検体管理(井藤久雄)

ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針(社団法人日本衛生検査所協会)

遺伝学的検査に関するガイドライン(遺伝医学関連学会)

同一施設内において遺伝子検査を行う際にはインフォームド・コンセントと文書による同意及び個人識別情報と個人遺伝学的情報の機密性の保護が求められ、検査施設が遺伝子検査を受託する場合にはインフォームド・コンセントと文書による同意および匿名化後の検体の受託が述べられている。臨床検査終了後の検体の業務、教育、研究のための使用については業務、教育に用いる場合は匿名化および/またはプール化すること、残存検体の研究への使用には原則として被験者から文書による同意を得ること、測定法の改善や異常値の解明などの検査業務に直接使用する場合、検体をプール化または連結不可能匿名化する場合、文書による同意は必要としないとされている。検査業務に直接関係しない研究の場合、当該施設の倫理審査委

委員会の審査を受けることを原則とすると述べている。

3) 我が国の医療に関する倫理指針(ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針)および疫学研究指針の見直しに関する専門委員会の議事内容から、ヒト由来試料を対象とする体外診断用医薬品の臨床性能試験において、どのような要件が他の既定の倫理指針と整合性を損なわないものとして適当と考えられるかについて検討した。また、臨床性能試験実施ガイドライン(案)について考察した。

体外診断用医薬品は分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性について臨床性能試験において得られた資料に基づいて臨床性能評価を受け、それらが認められて初めて我が国において広く体外診断用医薬品として用いられることになる。体外診断用医薬品として認められれば、その使用は有効性の認められた既知の知識と技術を適用して人の健康の維持、回復に役立つという立場からの診療行為や事業行為となり、業務として受け取られる。しかし、臨床性能試験で認められるまではその検査の診断的意義を調べる行為は、未知の事象を確認して行うとする研究行為と考えられる。そこで、測定項目に応じてそれぞれヒトゲノム・遺伝子解析研究や疫学研究、臨床研究に関する倫理指針に原則的に従った対応が必要と考えられる。遺伝子や細胞に関する検査は診断情報リスクが特に高いと思われる。遺伝子に関する体外診断用医薬品の臨床性能試験はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って、研究計画を試料提供機関における倫理審査委員会の審議を経て、文書によるインフォームド・コンセントを得て試料を採取し原則として匿名化して検査を施行する必要があるだろう。細胞、臓器に関する体外診断用医薬品も遺伝子に準じて行う必要があるものと思われる。一方、血清や血漿を採取して体外診断に用いる検査では、疫学研究に関する倫理指針に対応する必要があるものと思われる。疫学研究指針によれば、人体

から採取された試料を用いる場合、試料の採取が侵襲性を有する場合(採血など)、文書により説明し文書により同意を受ける方法により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とすることが求められている。尿のような非侵襲的に採取されるものでは研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則として必要とするが、文書により説明し文書により同意を受ける必要はなく、研究者等は、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成しなければならないと求められている。そしてヒト由来試料を用いる研究に関しては試料提供機関においても倫理審査委員会への付議も必要とされている。疫学研究に関する倫理指針は現在見直しが進んでおり、本年6月を目処にその改訂がなされる予定である。その専門家委員会の議事録(第3回)によれば機器やシステムの開発のために個人レベルの人体試料を用いて検証する開発研究は、個々のデータの内容には関心がないために疫学研究指針を適用するべきかどうか疑問であるがそのための指針はないのが問題であると指摘されている。しかし、臨床性能試験は個々のデータの内容も分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性から検証されるため疫学研究指針が適用されてよいであろう。臨床研究の倫理指針は臨床性能試験では侵襲性の高い手術や投薬などの介入を伴わないため対応しないと思われた。上記の点から臨床性能試験実施ガイドライン(案)を見ると、文書による説明と同意は取られるものの、倫理審査の必要性については触れておらず、この点は疫学研究倫理指針の見直しの結果なども踏まえて考慮する必要があるものと考えられる。

結論

体外診断用医薬品による臨床検査は適用範囲が広範で多様な診断情報リスクを有している。公益性を考慮しながら、既に出されている倫理指針と整合するようなガイドラインを臨床性能試験に関して作成することが重要である。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
葛谷信明	糖尿病の成因と病態 内分泌疾患・薬剤 と糖代謝異常	(編) 赤沼 安夫、野田 光彦	糖尿病2005	日本評論 社	東京	2004	76-80
葛谷信明	糖尿病の分類・成 因・診断 その他 の特定の機序、疾 患によるもの	垂井清一 最 郎、門脇 孝、花房俊 昭〔編〕	新糖尿病学 －基礎と臨床 －	朝倉書店	東京	2006	202-213

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
葛谷信明	開発途上国における糖尿病の 実態調査および予防に関する 研究	平成15年度厚生 労働省国際医療 協力研究委託費 研究報告集		95-96	2004
葛谷信明	無痛性甲状腺炎	成人病と生活習 慣病	34	1231-1234	2004
Fukushima- Uesaka H, S aito Y, Maek awa K, et al	Genetic variations and ha plotypes of CYP2C19 in a J apanese population.	Drug Metab. Pharmacokinet	20(4)	300-307	2005
葛谷信明	米国第三次国民栄養調査お よび日系米人におけるメタ ボリックシンドローム	成人病と生活習 慣病	35(8)	839-844	2005
葛谷信明	メタボリックシンドローム とは	成人病と生活習 慣病	35(8)	815-824	2005
葛谷信明	生活習慣病を防ぐための食 事とサプリメント	成人病と生活習 慣病	35(9)	959-968	2005
妙中義之	人工心臓の開発と製品化に 関する医工連携について	日本機械学会誌	109(1047)	11-13	2006
葛谷信明、戸 田剛太郎、南 光弘子、林昌 洋、宮崎生子	日常よく使用されている薬 剤の注意すべき副作用-医薬 品副作用被害救済制度と関 連して-	成人病と生活習 慣病	36(12)	1393-1403	2006

Innovation



Stagnation

**Challenge and Opportunity
on the Critical Path
to New Medical
Products**



U. S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

March 2004

革新 停滞

新しい医療品に対するクリティカル・パスの課題と好機

FDA
米国保健社会福祉省
食品医薬品局

2004年3月

INNOVATION OR STAGNATION

TABLE OF CONTENTS

EXECUTIVE SUMMARY	i
INTRODUCTION	1
INNOVATION OR STAGNATION?	4
NEGOTIATING THE CRITICAL PATH	12
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DIMENSIONS ALONG THE CRITICAL PATH.....	15
A BETTER PRODUCT DEVELOPMENT TOOLKIT IS URGENTLY NEEDED	20
TOOLS FOR ASSESSING SAFETY	27
Towards a Better Safety Toolkit	29
Getting to the Right Safety Standards.....	35
TOOLS FOR DEMONSTRATING MEDICAL UTILITY.....	35
Towards a Better Effectiveness Toolkit.....	37
Getting to the Right Effectiveness Standards.....	45
TOOLS FOR CHARACTERIZATION AND MANUFACTURING.....	46
Towards a Better Manufacturing Toolkit.....	50
Getting to the Right Manufacturing Standards	52
A PATH FORWARD	53
The Orphan Products Grant Program	55
The Next Steps.....	55

革新か停滞か

目次

要旨.....	i
はじめに	1
革新か停滞か?	4
クリティカル・パスへの取り組み.....	12
クリティカル・パスの科学的・技術的な次元	15
より良い製品開発用ツールキットが緊急に必要.....	20
安全性査定のためのツール	27
より良い安全性ツールキットに向けて	29
適正な安全性基準に到る	35
医療の有用性を実証するツール	35
より良い有効性ツールキットに向けて	37
適正な有効性基準に到る	45
特徴づけと製造のためのツール	46
より良い製造ツールキットに向けて.....	50
適正な製造基準に到る.....	52
パスの今後.....	53
オーファン助成計画	55
次のステップ	55

LIST OF TABLES AND FIGURES

Figure 1: 10-Year Trends in Biomedical Research Spending	2
Figure 2: 10-Year Trends in Major Drug and Biological Product Submissions to FDA.....	3
Figure 3: Investment Escalation per Successful Compound.....	6
Figure 4: The Critical Path for Medical Product Development	7
Figure 5: Research Support for Product Development	10
Figure 6: Working in Three Dimensions on the Critical Path.....	19
Figure 7: Industry - FDA Interactions During Drug Development	22
Figure 8: Problem Identification and Resolution During the FDA Review Process.....	24

Table 1: Three Dimensions of the Critical Path.....	18
-----------------------------------------------------	----

図表一覧

図1: 生物医学研究費の10年間の動向	2
図2: FDAに提出された主要な薬剤と生物製剤の10年間の動向	3
図3: 成功した化合物についての投資の上昇.....	6
図4: 医療品開発のためのクリティカル・パス	7
図5: 製品開発のための研究支援.....	10
図6: クリティカル・パスの3つの次元における作業.....	19
図7: 開発段階における業界とFDAの相互関係	22
図8: FDAの審査過程における問題の特定と解決.....	24
表1: クリティカル・パスの3つの次元.....	18

Executive Summary

要旨

This report provides the Food and Drug Administration's (FDA's) analysis of the *pipeline problem* — the recent slowdown, instead of the expected acceleration, in innovative medical therapies reaching patients.

本レポートは、パイプライン問題—革新的な治療法が患者に届くまでの時間が期待通りに加速されずに最近減速していること—について、米国食品医薬品局(FDA)が行った分析である。

Today's revolution in biomedical science has raised new hope for the prevention, treatment, and cure of serious illnesses. However, there is growing concern that many of the new basic science discoveries made in recent years may not quickly yield more effective, more affordable, and safe medical products for patients. This is because the current medical product development path is becoming increasingly challenging, inefficient, and costly. During the last several years, the number of new drug and biologic applications submitted to FDA has declined significantly; the number of innovative medical device applications has also decreased. In contrast, the costs of product development have soared over the last decade. Because of rising costs, innovators often concentrate their efforts on products with potentially high market return. Developing products targeted for important public health needs (e.g., counterterrorism), less common diseases, prevalent third world diseases, prevention indications, or individualized therapy is becoming increasingly challenging. In fact, with rising health care costs, there is now concern about how the nation can continue to pay even for existing therapies. If the costs and difficulties of medical product development continue to grow, innovation will continue to stagnate or decline, and the biomedical revolution may not deliver on its promise of better health.

生物医学における今日の革命は、重篤な疾患の予防、治療、治癒に対する新たな期待を高めた。しかし、近年の基礎科学における新発見の多くが、患者にとって効果があり、手ごろな値段で、しかも安全な医療品を、迅速には作り出せないのではないかと、という懸念が広がってきている。これは、現在の医療品開発の道のりがますます困難で、非効率的で、費用がかさむものとなってきているからである。ここ数年、FDAに提出される新薬と新生物製剤の申請の数が著しく減少している。また、革新的な医療機器の申請の数も減少している。これとは対照的に、製品開発費はここ10年間で高騰している。コスト上昇のために、潜在的市場利益の高い製品に努力を注ぎ込む開発者が多くなっている。公衆衛生上重要なニーズ（例えば、テロ対策）、希少な疾患、第三世界に蔓延している疾患、予防適応、個別の治療などをター

ゲットとする製品の開発はますます困難になってきている。実際、高騰する医療費のために、既存の治療法に対してさえ、どのように国費を継続していくのかが問題となっている。医療品開発のコストがかさみ困難さが増大し続ければ、革新は停滞し続けるか、あるいは衰退することになり、生物医学革命によってより良い健康を手に入れることは益々困難になるであろう。

「The term *medical product* includes drug and biological products as well as medical devices.

「医療品という用語には、医療機器のほか薬剤と生物製剤が含まれる。

What is the problem? In FDA's view, the applied sciences needed for medical product development have not kept pace with the tremendous advances in the basic sciences. The new science is not being used to guide the technology development process in the same way that it is accelerating the technology discovery process. For medical technology, performance is measured in terms of product safety and effectiveness. Not enough applied scientific work has been done to create new tools to get fundamentally better answers about how the safety and effectiveness of new products can be demonstrated, in faster time frames, with more certainty, and at lower costs. In many cases, developers have no choice but to use the tools and concepts of the last century to assess this century's candidates. As a result, the vast majority of investigational products that enter clinical trials fail. Often, product development programs must be abandoned after extensive investment of time and resources. This high failure rate drives up costs, and developers are forced to use the profits from a decreasing number of successful products to subsidize a growing number of expensive failures. Finally, the path to market even for successful candidates is long, costly, and inefficient, due in large part to the current reliance on cumbersome assessment methods. A new product development toolkit — containing powerful new scientific and technical methods such as animal or computer-based predictive models, biomarkers for safety and effectiveness, and new clinical evaluation techniques — is urgently needed to improve predictability and efficiency along the critical path from laboratory concept to commercial product. We need superior product development science to address these challenges — to ensure that basic discoveries turn into new and better medical treatments. We need to make the effort required to create better tools for developing medical technologies. And we need a knowledge base built not just on ideas from biomedical research, but on reliable insights into the pathway to patients.

問題はどこにあるのか。FDAでは、医療品開発に必要とされる応用科学は、基礎科学の驚異的な進歩に追いつけないでいると分析している。ニュー・サイエンスでは、技術の発見過程が加速されるのと同じようには技術の開発過程は加速されていない。医療技術においては、製品

A new product development toolkit...is urgently needed to improve predictability and efficiency along the critical path

新しい製品開発のツールキットが・・・クリティカル・パスに沿った予測性と効率性を改善するために、緊急に必要とされている

の安全性と有効性でその性能が評価される。どのようにしたら、より短期間に、より確実に、より低いコストで新製品の安全性と有効性を証明できるのか。応用科学では、この質問に納得のいく回答を与えるような新しいツールを生み出すことができないでいる。多くの場合、開発者は今の世紀の候補を査定するのに、前世紀のツールと概念を用いらざるを得ない。その結果、大部分の試験製品が臨床試験段階で不合格となる。製品開発計画は、膨大な時間と資源を使った後に断念せざるを得なくなることが多い。この高い失敗率によってコストが高騰し、開発者は増大する多額な投資を埋め合わせるために、数少ない成功品の利益を食いつぶしていく。新薬開発への道のりは、おそらく、現在のわずらわしい査定方法に頼っているために、成功する候補にとっても長く、コスト高で、効率の悪いものとなる。新しい製品開発のツールキット—動物やコンピュータを用いた予測モデルのような強力な新しい科学と技術による方法、安全性と有効性のバイオマーカー、新しい臨床評価技術などが、試験室でのアイデアから市販製品に至るまでのクリティカル・パスに沿った予測性と効率性を改善するために、緊急に必要とされている。この難問を解決するためには、基礎的発見をより良い新治療法に変化させてくれる優れた製品開発科学が必要となる。医療技術を開発するためのより良いツールを生み出すための、努力も行っていく必要がある。また、単に生物医学的研究からのアイデアによるのではなく、患者への経路をしっかりと見据えた知識ベースも必要とされている。

The medical product development process is no longer able to keep pace with basic scientific innovation. Only a concerted effort to apply the new biomedical science to medical product development will succeed in modernizing the critical path.

医療品開発の過程は、すでに基礎科学の革新に追いつけなくなっている。新しい生物医学を医療品の開発に応用する、一致団結した取り組みのみがクリティカル・パスの近代化を成功に導く。

Many accomplished scientists in academia, government, and industry are working on these challenges, and there has been much success in recent years. But the fact remains that the pace of this development work has not kept up with the rapid advances in product discovery. The result is a technological disconnect between discovery and the product development process — the steps involved in turning new laboratory discoveries into treatments that are safe and effective.

学界、政府、業界の熟練した科学者の多くはこの難問に立ち向かっており、近年では多くの成果が得られている。しかし、この開発のペースが製品発見の急速な進歩に追いついていないという事実が、依然としてある。その結果、発見と製品開発過程—試験室の新しい発見を安全で有効な治療に変えていくステップ—との間に技術的な断絶が出来てしまった。

Although the FDA is just one participant in advancing development science, we have an important role to play. Because FDA's standards are often used to guide development programs, we need to make sure that our standard-setting process is informed by the best science, with the goal of promoting efficient development of safe and effective new medical treatments.

FDAは開発科学の発展に関しては一参加者に過ぎないが、重要な役割を果たしている。FDAの基準は開発計画の指針として用いられることが多いため、安全で有効な新治療法の効率的開発を推進するという目標を持って、基準設定の過程を最高の科学技術によって確実に伝えていくことが必要とされる。

Because FDA is uniquely positioned to help identify the challenges to development, we need to work with the larger scientific community on developing solutions. Directed by Congress to promote and protect the public health, FDA is responsible for ensuring that safe and effective medical innovations are available to patients.² As part of its regulatory role, FDA must use available scientific knowledge to set product standards. During clinical testing, FDA scientists conduct ongoing reviews of emerging data on safety, efficacy, and product quality. Agency reviewers see the complete spectrum of successes and best practices during clinical trials, as well as the failures, slowdowns, barriers, and missed opportunities that occur during product development. When serious problems emerge in the development process or common problems continue to recur, FDA scientists attempt to address them by bringing them to the attention of the scientific community, or by conducting or collaborating on relevant research. As an example of such work, the Agency often makes guidance documents publicly available that summarize best practices in a development area and share FDA insights into specific issues or topics.

Sponsors report that the availability of guidance documents has been shown to foster development and innovation in areas of therapeutic need, to improve the chances of initial success of a marketing application, and to shorten the time it takes to get safe and effective treatments to patients. But much more needs to be done.

FDAは開発の課題を特定する役目を担う唯一の機関であるため、規模の大きい科学コミュニティと共同して、問題解決に向けて活動していく必要がある。またFDAは議会からの指示を受けて、公衆衛生を推進し保護するために、安全で効果的な医療革新を患者に確実に利用できるようにしていく責任がある²⁰。規制当局として、FDAは製品基準の設定については、利用可能な科学的知識を用いなければならない。臨床試験中は、FDAの科学者は、製品の安全性、有効性、品質に関する新しいデータの審査を次々に実施していく。FDAの審査官は、製品開発中に発生した失敗、遅延、障害、機会喪失などと同様、臨床試験中の

成果やベストプラクティスの全てを調べる。開発過程で重大な問題が発生したり、共通の問題が再発する場合には、FDAの科学者はこれらの問題を解決するために、科学コミュニティに問題を提示したり、関連する研究を独自でまたは共同で実施したりする。このような業務の一例として、開発分野におけるベストプラクティスをまとめ、特定の問題や事例に関するFDAの洞察を示した指針を作成し、一般向けに提供することがある。企業は、指針を利用することによって、治療ニーズの分野における開発と革新が促進され、マーケティングの初期成功の可能性が改善され、安全で有効な治療が患者に至るまでの時間が短縮されたと、報告している。しかし、まだまだやるべきことは多大にあるのが現状である。

²See <http://www.fda.gov/opacom/hpview.html>.

²<http://www.fda.gov/opacom/hpview.html>を参照。

The product development problems we are seeing today can be addressed, in part, through an aggressive, collaborative effort to create a new generation of performance standards and predictive tools.

The new tools will match and move forward new scientific innovations and will build on knowledge delivered by recent advances in science, such as bioinformatics, genomics, imaging technologies, and materials science.

現在直面している製品開発の問題には、新世代の性能基準と予測ツールを作り出す努力を、積極的に協力して行うことによって解決できる部分がある。新しいツールは、新しい科学革新と調和し、その革新を前進させ、さらに生命情報科学、ゲノム科学、画像診断技術、材料科学などの最近の進歩による知識に基づいて開発される。

FDA is planning an initiative that will identify and prioritize (1) the most pressing development problems and (2) the areas that provide the greatest opportunities for rapid improvement and public health benefits. This will be done for all three dimensions along the critical path — safety assessment, evaluation of medical utility, and product industrialization. It is critical that we enlist all relevant stakeholders in this effort. We will work together to identify the most important challenges by creating a **Critical Path Opportunity List**.

Concurrently, FDA will refocus its internal efforts to ensure that we are working on the most important problems and intensify our support of key projects.

FDAは、(1)最も差し迫った開発問題、および(2)迅速な改善と公衆衛生の利点が大いに望める分野を特定し、さらに、これらに優先順位を付けるイニシアチブを計画している。これは、安全性の査定、医療としての有用性評価、製品の産業化というクリティカル・パスの3つの