

提 言

革新的医療製品の評価技術を迅速に 適格性認定するための5つの提言



令和5年（2023年）9月26日

日 本 学 術 会 議

この提言は、日本学術会議薬学委員会・政治学委員会・基礎医学委員会・総合工学委員会・機械工学委員会・材料工学委員会合同先端医療技術の社会実装ガバナンスの課題検討分科会が中心となり審議を行ったものであり、日本学術会議として公表するものである。

日本学術会議 先端医療技術の社会実装ガバナンスの課題検討分科会

委員長	加納 信吾	(連携会員)	東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻バイオイノベーション政策分野教授
副委員長	関野 祐子	(連携会員)	東京大学大学院農学生命科学研究科特任教授
幹事	林 裕子	(連携会員)	山口大学大学院技術経営研究科教授(特命)
幹事	城山 英明	(連携会員)	東京大学大学院法学政治学研究科教授
	新井 洋由	(連携会員)	独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事、東京大学名誉教授
	井上 純一郎	(連携会員)	東京大学特命教授
	合田 幸広	(連携会員)	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
	佐治 英郎	(連携会員)	京都大学特任教授・京都大学名誉教授
	澤 芳樹	(第二部会員)	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻未来医療学寄附講座特任教授
	白尾 智明	(連携会員)	群馬大学特別教授
	高橋 政代	(連携会員)	株式会社ビジョンケア代表取締役社長、神戸市立神戸アイセンター病院研究センター顧問
	松本 洋一郎	(連携会員)	東京大学名誉教授
	光石 衛	(第三部会員)	独立行政法人大学改革支援・学位授与機構理事
	望月 眞弓	(第二部会員)	慶應義塾大学名誉教授

本件の作成に当たり、以下の参考人の方々に御協力をいただいた。

参考人	菊地 眞	公益財団法人医療機器センター理事長
参考人	畠 賢一郎	一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム代表理事副会長
参考人	森 和彦	日本製薬工業協会専務理事

本件の作成に当たり、以下の職員が事務を担当した。

事務	増子 則義	参事官（審議第一担当）（令和5年4月まで）
	根来 恭子	参事官（審議第一担当）（令和5年5月から）
	山田 寛	参事官（審議第一担当）付参事官補佐（令和5年3月まで）
	若尾 公章	参事官（審議第一担当）付参事官補佐（令和5年4月から）
	作本 明日香	参事官（審議第一担当）付審議専門職付（令和5年3月まで）

要 旨

1. 作成の背景

新たに出現してくる革新的な医療製品の有効性、安全性、品質を評価する場合には、評価方法自体を更新していく必要がある。しかしながら、「21 世紀の製品を 20 世紀の評価方法で評価している」[1]と非難されることがあるように、評価方法の更新は科学技術の進展に対し遅れがちである。新しい評価方法で医療製品を評価する場合には、まず「評価方法自体を評価する」ことが求められる。評価技術の適用範囲を決めた上で妥当性をデータとともに検証した後に、適用範囲内で適切に使用するための評価方法のガイダンスを整備し、非臨床試験もしくは臨床試験において評価方法として使用できるようにすることは「評価技術の適格性認定 (Development Tool Qualification)」と呼ばれている。日本では個別の評価技術のガイダンスは整備されていても、評価技術の適格性認定手続きを明示的にルール化しておらず、このための施策については、内容、方法ともに十分に議論されてこなかった。そこで、本提言では評価技術の適格性認定手続きとして、「評価方法のガイダンスを作成するガイダンス」の整備と関連する施策を提案する。

2. 現状及び問題点

米国では医薬品向け (Drug Development Tool Qualification Program)、医療機器向け (Medical Device Development Tool Program)、欧州では医薬品向け (Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants) の政策として、既に医療製品に対する評価技術の適格性認定システムを整備し、「評価方法のガイダンスを作成するガイダンス」としてルール・オブ・ルール型 (ルールを作成するルール) の政策が立案・運用されている。米国ではこのシステムを利用して、医薬品のためのバイオマーカーや医療機器における患者の主訴に基づく臨床効果評価 (Clinical Outcome Assessment) を中心に 200 件を超える申請があり、ツールの適格性認定が進展している。

一方で、日本ではプロセスを明示的に定義したルール・オブ・ルール型のシステムを整備しておらず、運用するための政策的リソースも不足している。このため、評価技術の保有者、利用者、規制当局の間で、ツールの適格性認定が体系的に進展しておらず、欧米発の評価技術のデファクト化が進展する中で、日本は新しい医療製品技術の評価方法を追認するだけとなるだけでなく、日本発の革新的な医療製品の国内及び海外への普及に障害が出るリスクが生じている。

3. 提言の内容

新技術を利用した医療製品をいち早く患者に届けていくためには、医療製品の評価技術の迅速な適格性認定が不可欠であり、そのために各ステークホルダーが関与していくための施策として、以下の 5 点を提言する。

(1) ルール・オブ・ルール型のガイダンスを整備する

医療製品を評価するための個別の評価方法に対する適格性認定を行う手続きを定めるガイダンスを「ルール・オブ・ルール型のガイダンス」として整備することを提案する。

これにより、1) 評価方法の適格性を認定し利用方法を定めるツール・ガイダンスを作成するプロセスが定義され、評価技術の保有者と規制当局を含む関連するステークホルダー間にプロセスと手続きが周知・共有されること、2) ガイダンス作成の検討作業の開始を評価技術の保有者が自発的に申請する手続きが明確になること、3) 次のプロセスへ移行する手続きが明確になること、4) プロセス移行時にプロセス移行を開示することにより、透明性と効率性を確保できる、などの利点が期待できる。

将来的には、製品全体を対象として、医療製品の有効性、安全性、品質に関連するガイダンスの整備方法を定めたガイダンスを策定するガイダンス (Good Guidance Practice) を整備し、ルール整備と改定の透明性と効率性を向上させる必要がある。

(2) 必要な人的資源・資金を確保する

評価方法の適格性認定を実施するための施策を作動させるためには、審査体制の拡充のための人的資源の確保、適格性を検証するためのデータ取得費用を補助する助成金制度の整備等、レギュラトリーサイエンスの政策資源を拡大する方策が求められる。また、教育・研究・産学連携のための中核的な研究組織を特定の複数大学に設置するとともに、社会人リカレント教育を充実させて先端医療のガバナンス形成のための人材育成機関とする。

(3) 柔軟な人事制度を構築する

医療製品の評価に関与する人材の人数を拡充していくためには、産官学間の人事交流が必須となるが、現状の硬直的な国家公務員の人事制度により人事交流するほど処遇が悪化する状況となっている。多様な経験を必要とする規制設計のための人材の育成には、人事交流が処遇上も不利にならない人事制度とそれに立脚したキャリアパス形成を支援する仕組みを用意する必要がある。

(4) 評価技術保有者に適格性認定のメリットがわかるようにする

ルール・オブ・ルール型の適格性認定システムを整備するだけでは認定事例の増加には不十分であり、大学の研究者や企業などの評価技術の保有者が評価方法の適格性認定を受けて、評価技術が臨床開発に利用されるように動くための動機付けや仕組みを用意しておく必要がある。このためには、制度の利用例の周知、適格性認定支援の研究助成の充実、企業の事業化支援等、評価技術が利用されるためのエコシステムの整備が求められる。

(5) 日本発の評価技術の国際的な認知と利用を促進する

欧米が評価方法の適格性認定システムを整備したことにより、認定される評価方法の数は今後増加してくることが想定される。日本でも評価方法の適格性認定を進めると同時に、日本発の評価方法が欧米でも認定されるための手続き、支援策を整備していくことが求められる。国際技術標準等のルートの他、欧米で適格性認定された評価方法を相互に認証する手続きなど、複数の実施方法を開拓する必要がある。

目次

1. 背景.....	1
(1) 革新的な医療製品の実用化過程で発生する評価方法の適格性認定問題.....	1
(2) 日本では評価技術の臨床開発段階での利用を独立に定義していない.....	2
(3) 海外における評価方法の適格性認定プログラムの進展と日本の現状.....	3
2. 課題.....	5
(1) 医療全体のルールの中での、評価方法の適格性認定の位置づけ.....	5
(2) レギュレーションのエコシステムのデザイン.....	6
(3) イノベーター/レギュレーター間の利益相反管理のあり方.....	7
3. 日本版 Development Tool の定義とツール・ガイダンスの構成.....	8
(1) 日本版 Development Tool の定義.....	8
(2) ツール・ガイダンスの対象となる評価技術.....	9
(3) ツール・ガイダンスの構成と発出形態.....	9
4. カテゴリー別に見たツールの適格性認定のニーズ.....	9
(1) 医薬品分野.....	9
(2) 再生医療等製品分野.....	10
(3) 医療機器分野.....	11
5. 提言.....	12
(1) ルール・オブ・ルール型のガイダンスを整備する.....	12
(2) 必要な人的資源・資金を確保する.....	14
(3) 柔軟な人事制度を構築する.....	14
(4) 評価技術保有者に適格性認定のメリットがわかるようにする.....	16
(5) 日本発の評価技術の国際的な認知と利用を促進する.....	17
<用語の説明>.....	19
<参考文献>.....	21
<参考資料>審議経過.....	23

1. 背景

(1) 革新的な医療製品の実用化過程で発生する評価方法の適格性認定問題

新たに出現してくる革新的な医療製品の有効性、安全性、品質を評価する場合には、評価方法自体を更新していく必要が生じる。革新的医療製品の「評価方法を評価」する場合、評価技術の適用範囲を決めた上で妥当かどうかを評価し、その妥当性を確認後に、適用範囲内で適切に使用するための評価方法のガイダンス¹を整備する必要がある。特定の評価技術を非臨床試験もしくは臨床試験において評価方法として使用できるようにすることは「評価方法の適格性認定 (Development Tool Qualification)」と呼ばれており、認定の結果として日本ではガイダンスが「通知」として発出され、海外では Tool Guidance が発行されている。革新的医療製品がその有効性、安全性、品質を評価されて普及していくためには、迅速にその評価方法の適格性が担保された上で、臨床試験で利用されることが求められる。日本では、個別の評価方法のガイダンス整備の実例はあるものの、新しい評価技術を積極的に臨床開発に適用していくための仕組みしくみについては、内容、方法ともに十分に議論されてこなかった。

疾患に対する治療手段の有効性を評価するエンドポイントとなる新たな指標や、副作用の発生を動物実験レベルや試験管レベルで検証する方法などは、評価技術の開発者が妥当性を主張していても、当該領域の研究者間でコンセンサスが形成されていない場合が多い。新たに出現してきた評価技術についてはエビデンスが十分になく、評価技術を使って想定する用途で非臨床試験や臨床試験で利用することの妥当性について、規制当局と申請者側で見解が一致しないことが多い。適格性が認定されるためには、妥当なエビデンスの範囲を定めエビデンスを揃えた上で、第三者による評価を経て、適格性認定を受ける必要があるが、その手続きは日本においては明示的に定められていない。臨床試験実施後に、審査の段階で評価方法の妥当性が問題にされ追加試験を要求されることは通常起こりえるが、臨床試験実施前に評価方法の適格性を認定しておく規制上のパスを強化することは臨床試験と薬事審査の効率を高めることにもつながると期待される。また、革新的な医療製品を評価する際には、製品全体を評価するためのガイダンス（日本では製品評価指標と呼称している）を整備するのか、個別の製品を評価する方法論を独立させて製品の評価技術の利用方法のみのガイダンスを整備するのかという課題もあり、評価方法が、製品個別の評価方法か、複数の製品に適用可能な汎用性のある評価方法であるのかという峻別も、評価方法の適格性認定を推進していく上で重要な政策パラメーターとなる。こうしたルール of 制御対象範囲の設定は、ルールの配置と作成の効率にも影響を与えることが推察される。

新しい科学技術を取り入れて、革新的な医療製品の評価に用いられる方法を更新して

¹ 通常、「ガイダンス」は法的拘束力をもたない指針を意味するのに対し、「ガイドライン」は比較的拘束力が強い指針とされており、本提言においても基本的にはそのように使い分けている（英語でも同様である）。一方、診療ガイドラインの場合は、拘束力は強くないが「診療ガイドライン」という用語法が普及していることから、そのまま表記している。なお、文中で特に「開発ガイドライン*」のように、実態としては拘束力があまり強くなく、近年「ガイダンス」と記載する例が増えているが、文書によって「ガイドライン」と表記する場合もあるような用語例の場合には「ガイドライン*」と表記している。

いくアクティブな政策的な仕組みを整備することは医療の発展には必須であり、欧州や米国がこのための政策を積極的に整備していることから[2], [3], [4], [5]、「評価方法の適格性認定 (Development Tool Qualification)」のための効率的な手続きを日本においても整備する必要性は高まっている。

(2) 日本では評価技術の臨床開発段階での利用を独立に定義していない

医療製品の臨床試験において、有効性、安全性、品質に関する新しい評価方法を使って製品を評価する必要がある場合、①その評価方法を用いて新製品の薬事申請データを取得し、薬事審査における当局との折衝で新しい評価方法の妥当性を主張する、②評価方法の妥当性を事前に検証した上で、その評価方法を用いて前臨床試験や臨床試験においてデータ取得を行う、という2つの選択肢がある。前者の場合、申請者は評価技術を秘匿して競合者への優位性を確保することができる一方、自ら評価方法の妥当性を審査機関に対して説明し場合によっては追加データの提出や承認の遅延によるロスタイムを覚悟する必要がある。一方、後者の場合、評価方法の妥当性について審査機関を説得する必要はなくなるが、評価方法の適格性認定を取得するロスタイムだけでなく、競合者を含む第三者に評価方法を開示するデメリットを受け入れる必要がある。生体模倣システム (Microphysiological System : MPS) のように汎用性の高い評価ツールの場合には、ツール・プロバイダによる評価方法の妥当性の検証が先行し、ユーザーの利用は常に検証後となる。

日本では、医療製品の開発企業が前者のルートをとることについて審査機関との事前協議で合意形成ができなかった場合、旧来の評価方法での評価を余儀なくされ最適な評価が実施できない、あるいは後者のルートをとろうとしても明確な手続きが決まっておらず実施できない等の理由で、開発中止となる場合がある。後者のルートでは、基礎研究や臨床研究で利用されていた評価方法をはじめて前臨床試験や臨床試験で利用することになるため、基礎研究における評価方法の利用とは区別して、評価方法の開発段階での利用に対する適格性を検証する必要性が生じる。このため、米国では開発段階での方法論として総称して「Drug Development Tool」、医療機器の場合は「Medical Device Development Tool」と呼称し、欧州では医薬品、医療機器を区別することなく「Novel Methodologies」と呼称している。一方、日本では医薬品、医療機器、再生医療等製品における「安全性と有効性の評価方法」と一般的に表現されることはあっても、特に開発段階に特化した用語の定義は導入されてこなかった。また、日本では、ライフサイエンス分野の研究段階では、研究で利用する評価技術の特許に対して「リサーチ・ツール特許」という用語は導入されてきたが、開発段階以降での利用を表現するツールに対する概念はこれまで導入されていない[6]。

評価方法の適格性認定を行う場合、「用途、適用範囲、使用方法」は、「Context of Use (COU)」(評価技術が利用される文脈) として設定され、対象とする疾患や医療製品の範囲の他、評価技術を使用できる環境などが記載される。非臨床試験や臨床試験の段階での利用がこれまで実績としてない場合には、その設定範囲内での評価方法の利用の妥当

性を研究段階での利用と区別して検証しておく必要から、①研究段階、②前臨床試験や臨床試験などの開発段階、③実臨床段階の3つの段階のうち、②の開発段階のみを対象としてCOUが定義される必要がある。

開発段階での評価技術の利用を、研究段階での利用や実臨床段階での利用と区別して認識できるように用語を定義して導入しておくことは、評価技術の保有者、評価技術の利用者、規制当局間で適格性認定のためのシステムを整備する議論を行うためにも必須であると考えられる。本提言では、海外で Development Tool と呼称している用語に対応する概念の日本における定義を導入した上で、提言を行うこととする。

(3) 海外における評価方法の適格性認定プログラムの進展と日本の現状

臨床段階での評価方法の適格性認定を促進する制度は欧米では既に導入されている。米国、欧州ともに、評価技術を利用するためのガイダンス（ツール・ガイダンス）を策定する手続きを定めた「ルール・オブ・ルール」型（ルールを作成するルール）のガイダンスとなっている。

米国では、米国食品医薬品局（FDA : Food and Drug Administration）により、規制する医療製品の開発、評価、製造方法を変革するための国家戦略として Critical Path Initiative（CPI）が2004年3月に開始され、その白書「Innovation / Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」[1]の中では、医療における基礎科学の発展が製品化に結び付かない原因の殆どが臨床開発段階に集中しており、「製品化」における評価技術の充足が必要であるとし、新しい評価技術を利用した評価方法が科学技術の進展に合わせて採用されず、「20世紀の評価方法で、21世紀の製品を評価している」ことを問題視した。

これを受けて、クリティカルパスに対する対処すべき項目のリスト作成が進められ、2006年3月にFDAは、「Critical Path Opportunities Report and List」[7]を公表し、この中で、製品開発を短期的、中期的に向上させるために特にターゲットを絞りこんだ6つのTopicの研究プロジェクトが設定され、バイオマーカーの開発と臨床試験の効率化の2点を重点目標として掲げた。2007年開始のパイロットプロジェクトを発展させ、2010年にはFDAにてDrug Development Toolを適格性認定するためのプロセスを定めたガイダンス（Guidance for Industry Qualification Process for Drug Development Tools[2]）が発出され、2020年に更新版が発出されている[3]。これにより、ツール適格性認定に基づき発行されるツール・ガイダンスの公開を通じて多くの医薬品開発企業がそのツールを使用できるようになることで、医薬品の薬事承認、剤型変更、適用拡大等の利用可能性の増加、医学的治療への早期アクセス、開発中の薬剤に関する知識の向上などの医療製品開発における評価の最適化に貢献するとしている。2016年には、21st Century Cures Actの3011条により、連邦食品・医薬品・化粧品法に対し新たに507条「Drug Development Tools（DDTs）の適格性評価」が追加され、FDAが確立・実施してきたDDT適格性認定の手続き（認定プロセスの開始申請、適格性認定に必要なデータ取得計画の立案と確認、申請書類の提出と審査）が法律にも記載された[4]。これにより、FDAの取組

みであった DDT Qualification Program (DDTQP) は、その 3011 条にも記載された手続きにて運用されることが法的にも確立した。さらに、21st Century Cures Act からの指令として、この手続きを経たのちの適格性認定プロセス実施の成果として、最終的なガイダンスを発行する義務があることも明記された。申請数 227 件、適格性認定件数は、バイオマーカー 8 件、臨床アウトカム評価法(COA)で 6 件となっている(2022 年時点) [8]。

医療機器でも同様のプロジェクトが進んでいる。FDA では、医療機器開発においてこれを評価する Development tool である Medical Device Development Tool (MDDT) を適格性認定するためのプロセスを定めたルール・オブ・ルール型のガイダンス案 (Medical Device Development Tools Draft Guidance for Industry) として 2013 年に発出し、その後、当該ガイダンス案は、2023 年にガイダンス (Qualification of Medical Device Development Tools Guidance for Industry, Tool Developers, and Food and Drug Administration Staff) として発出された [5]。医療機器を対象とするが、医薬品で執り行われる手法と同様、プロセスを定義し進めることとしている。申請件数は開示されていないが、適格性認定件数は、臨床アウトカム評価法 (COA) 6 件、バイオマーカー 1 件、非臨床評価モデル 4 件となっている(2022 年時点) [9]。

欧州医薬品庁 (EMA : European Medicines Agency) では、FDA/EMA の合同のパイロットプロジェクトを経て、医薬品の新しい評価方法を適格性認定するプロセスを定めたガイダンス (Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants (QNM)) を 2009 年に発行し、制度の運用を開始している [10]。また、当該ガイダンスの最新版は、2020 年に発出されている。FDA の DDTQP とは異なるが、QNM においても多段階プロセスが設けられている。さらに QNM では、プロセス定義に加え、各セクションにおけるマイルストーンも設定し、初期段階から審査チームで対応する FDA の進め方とは異なり、初期はアドバイザーボードとイノベーターのコミュニケーションを進め、後半ではイノベーターとレギュレーターとがコミュニケーションをとる手法を採っており、申請件数は開示されていないが認定件数は 26 件となっている(2022 年時点) [11]。

評価方法の適格性認定プロセスを定義し、途中の段階ごとに情報公開しながら進めることは、透明性の確保と COI の回避という点で非常に優れている。さらに早い段階から審査機関と科学的な情報交換ができること、認定された評価方法を公開することにより医薬品開発における知識やベストプラクティスの共有を業界内で促進し医薬品開発の迅速化や効率化に貢献することができること、適格性の検証のために研究ネットワークの形成が促進されるなどのメリットがある。

デメリットとしては、適格性認定では多くのデータを要求され時間やコスト面での負担が大きいこと、審査機関の判断や根拠が不明確で計画的に実施できないこと、認定された評価方法は公開されることで競争力が損なわれるリスクなどが存在する。特に検証に要するコストと時間は、申請件数が少なかったプログラム開始初期の時点で申請されたバイオマーカーの適格性認定における成功例の報告でも 5 年を要しており、検証の難易度が高く比較的大規模な研究ネットワークで時間とコストをかけた検証を要する場合

に適している可能性がある[12]。このため、FDA 及び EMA は適格性認定を取得すること及び認定された評価方法を利用することは義務ではなく任意であることを強調しており、評価方法の適格性認定の申請を検討する際には、単一製品の評価だけでなく、新規評価方法がレギュラトリーサイエンスに広く適用でき、規制当局の審査プロセスを強化する可能性があるかどうかという観点からツールの適格性認定制度を利用の是非を検討することが望ましいと説明している[13]。

一方、日本では、現状、評価方法の適格性認定手続きを明示的にルール化して定めていないが、適格性認定を促進するシステムを提案するに際しては、上記デメリットを補完する要件を織り込みながら、新たなシステムを構築することを提案することが本提言の目的となっている。

2. 課題

(1) 医療全体のルールの中での、評価方法の適格性認定の位置づけ

診療ガイドラインは、医療のガバナンスにおいては上位に位置しており、複数の選択肢がある場合など重要な臨床上の課題に対して、最適と考えられる「対象患者」と「推奨」を提示する文書であり、医療製品は各選択肢上の手段を構成するものとして位置づけられる。これに対して、医療製品の薬事審査のためのガイダンスは診療ガイドラインとは独立に作成されており、さらに製品を評価する技術の利用法を定めるツール・ガイダンスは、医療製品の薬事審査のガイダンスをサポートする位置づけにあり、評価技術に対するガバナンスを医療全体のガバナンスの階層構造の中で位置づけておく必要がある。

診療ガイドラインは医師への要求事項を提示する一方、製品の審査ガイダンスや製品の評価技術のガイダンスは製品への要求事項を提示しており、いずれも医療の構成要素であり、これら要求事項は相互に影響しあっている。また、医師の医療行為と医療製品をつなぐガバナンスとしては診療ガイドラインだけでなく、新規医療技術・手術手技の監視・評価体制におけるガイダンスの整備も含まれる。

手術手技におけるガバナンスとしては、英国の国民保健サービス（NHS：National Health Service）および英国国立医療技術評価機構（NICE：National Institute for Health and Care Excellence）が、2003年に開始された新規の侵襲的医療・手術手技プログラム(Interventional Procedures Programme)により、新規手術手技の導入にかかる指針を定めた例が挙げられる。この指針では、新規性の定義、実施体制、手技のトレーニングと認証、事前審査、説明同意、救急対応における実施条件、事後の評価及び報告などの手順を明確化しており、こうした試みは診療ガイドラインと製品の審査ガイダンスにおける要求事項とをブリッジする医療技術ガバナンス手段として日本においても注目されている[14], [15]。

診療ガイドライン、手術手技、診断用製品、治療用製品のすべての階層にわたり、有効性・安全性・品質のための各種評価方法があり、新規評価方法には適格性認定が求められる。ひとつの診療行為や手術に対する各階層の要求事項は一定水準以上であること

が求められるが、革新的な医療製品が導入された場合、製品に対する薬事上の要求事項が厳しいのに対して、それを使用して処置する医師に対する要求事項が少ない場合があり、個別化対応の必要性の違いなどの領域の特性を考慮しつつ、製品の審査ガイダンスの整備とそれに続く製品の臨床への導入と連動した形で、関連する手技に関するガイドライン*や診療ガイドラインも整合性が維持されることが求められている。その際、革新的な医療製品の有効性、安全性、品質の評価方法が、診療ガイドライン等における評価方法と重複・補完することが想定されることから、各階層で評価技術の位置づけを明確にしておく必要がある。また、製品、手術手技、診療行為の各階層の連携を維持することとは別に、特定の評価方法を製品や手技からは分離した形で個別の評価方法のガイダンスとするのかという課題もある。特定の製品のみ適用可能な評価方法ではなく、汎用性のある評価方法として独立させて、評価方法の適格性認定を行うかは、対象となる診療行為や製品の特性に応じて判断されるべき問題と考えられる。

(2) レギュレーションのエコシステムのデザイン

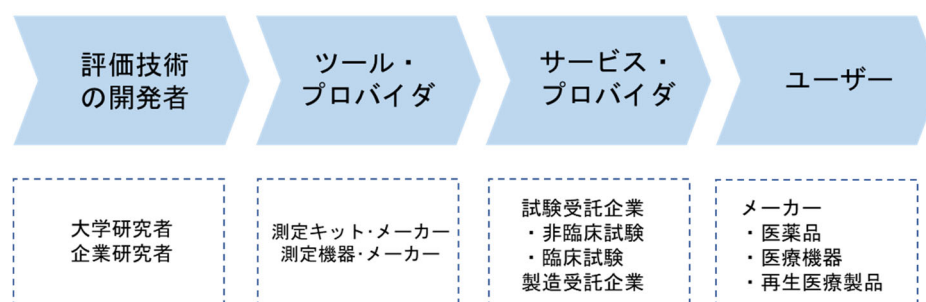
従来、医療製品の評価技術に関して、産業界、省庁、大学・研究機関のグループ間および各グループ内での適切で効果的な役割分担や情報の緊密な共有・流通を含む連携は、諸事情により十分行われているとは言い難い部分があった。さらに、ルールデザインに関与できる人数規模も限られているという制約も存在する。こうした制約を乗り越え、製品開発を効率化するための先端医療のガバナンスを構築していくためには、評価方法の適格性の評価をより効率的にできるようにすること（効率的な利用ルールの作成）と適格性認定された評価方法を利用するための手段が継続的に提供されること（運用体制の整備）の両面からレギュレーションのエコシステム（生態系）を整備していく必要がある。このためには、上流・下流の接続関係を意識しながら施策を積極的にデザインし、レギュレーションのためのエコシステム全体を構想していくことが求められる。

第一に、効率的な利用ルールの作成のためには、着手からルール整備までの過程を、スピード感を持って、達成することが極めて大切であり、このためには関係する機関や人との間で適切で効果的な役割分担と情報の共有・流通を含む緊密な連携が行われることが必要である。こうした連携を実現するには、評価方法の適格性認定が「システム」として効率的に運用される必要があり、関係者が連携する方法を定めた「ルールを作成するルール（ルール・オブ・ルール）」を整備し、それに基づいた個別のルールの作成を行うことが重要である。

第二に、適格性が認識されていても、ルール・オブ・ルール、その後の個別のルールの作成、その適格性認定、さらにその運用という流れがスピード感をもってスムーズに効率よく行われなければ結果的に役立つものにはならないことから、運用面での体制をデザインしていくことも課題である。このためには、評価方法の供給者の確保、評価方法を利用した評価受託サービスなどの利用も含めて、効果的な役割分担や情報の緊密な共有・流通などにより効率的にシステムを構想・運用していくことが必要である。とりわけ、評価技術を利用した評価方法の運用体制全体を「レギュレーション関連産業」と

して捉え育成していく必要があり、ステークホルダーとして、対象となる評価技術の「開発者」、開発された評価方法をキットや機器として販売する「ツール・プロバイダ」、ツールを使った評価試験を受託する「サービス・プロバイダ」、製薬企業や医療機器メーカーなど評価試験サービスを発注する「ユーザー」の4者が新しい評価技術と評価方法に関与しつつ、評価方法を運用することで一定の利益を確保でき、産業としても成立する状態を実現していくことが求められる（図1 参照）。評価方法が適格であるとするツール・ガイダンスが存在することで、ツール・プロバイダやサービス・プロバイダにとっては、規制に準拠した評価試験の受託サービスを提供する機会が得られる。また、そうした評価技術を用いた試験の受託ビジネスは、グローバルなニーズを取り込むことではじめて採算性を確保できる市場規模となる場合が多い²。したがって、適格性認定された評価方法がグローバルにも適格であると認識されるように、利用ルールが海外でも採用されるよう働きかけることが求められる。

図1 レギュレーション関連産業のバリューチェーン



(3) イノベーター/レギュレーター間の利益相反管理のあり方

医療製品の有効性・安全性・品質に関する評価技術の開発者は大学の研究者や企業であることが多いが、医療製品の開発者が医療製品の臨床試験段階での評価に評価技術を利用しようとする場合、誰と相談しどのような手続きが求められるのか、またどの程度のエビデンスが求められているかについて評価技術の開発者側や医療製品の開発者側には知識も経験もなく、評価技術を用いた評価方法の適格性を認定されるためのプロセスの全体像を把握していないことが多い。したがって、評価技術の保有者に対しては、適格性認定のための相談先、適格性認定に必要な手続きとデータ、適格性認定後に発行されるツール・ガイダンスの形態と第三者への周知の方法などについての知識が提供されていることが、多様な評価技術を医療製品の評価に利用していく上で求められる。

また、革新的な医療製品の評価方法の開発者は、同時にその製品の開発者であることも多く、その方法論の妥当性を深く理解しているのは、開発当事者のみに限定されている状況となることが多い。一方で、これらの開発者は、評価方法の適格性認定や対象製

² 例えば、心筋毒性を in vitro でテストする方法は、グローバルなニーズを集積してはじめて採算性が確保された検査の例である。
<https://kyodonewsprwire.jp/release/201301159292>

品の薬事承認を受ける側の立場にあり、評価技術の利用における受益者であると見做され、「利益相反 (Conflict of Interest : COI)」があることから製品の評価方法の適格性や製品自体を審査する側としては関与できない。しかしながら、COI は発生の防止ではなく管理していることが重要であり、審査に必要な技術的・臨床的な知識を最も保有しているのはこれらの開発者であることから、審査側に積極的に必要な情報を提供するためにも COI を開示・管理しながら情報提供できる仕組みを用意しておくことが求められる。こうした COI を管理する文化を醸成していくことも、先端技術のガバナンスに共通に求められる課題である。

評価技術の開発者に対しては、評価技術を利用した評価方法の適格性認定手続きを明示し、レギュレーションに関する知識がない場合でも円滑にその手続きを進めることができるようにガイドすること、適格性認定を要請する申請者と審査側との COI 回避と管理という観点からも適格性認定手続き全般にわたる透明性を確保していくことが必要となる。米国の DDT や MDDT に対する適格性認定では、適格性認定のプロセスと手続きが説明されており、①申請者のプロポーザル受理後、審査チームの体制を整えて、検討を開始するための手続きを行う段階、②申請者と審査チームとの間で必要となる検証データの範囲と検証体制を決めた計画を作成し、計画に基づいてエビデンスを揃えて、適格性認定のための最終データパッケージを完成させる段階、③最終データパッケージに対して審査を行い、パブリックコメントをとって最終化し、公表する段階、の3段階に分かれている。こうした手続きを明確にするという観点からも関係者が連携する方法を定めた「ルールを作成するルール (ルール・オブ・ルール)」を整備し、それに基づいた個別のルールの作成を行うことが重要である。また、利益相反状態にある場合でも必要な知識・経験を有する関係者から情報収集を可能にするためには、認定手続きの開始方法、適格性認定手続きの全体プロセス、審査の構成員の選定と開示手続きを定め、プロセスの各段階でその進捗状況を第三者に開示すること自体をルールとして組み込むことで、透明性を確保し説明責任を果たし得る体制とすることにより、利益相反状態の管理を可能とする必要がある。評価技術の利用ルールを定めるツール・ガイダンスの策定プロセスにおけるイノベーター (評価方法の開発者)・レギュレーター (規制当局) 間の円滑なコミュニケーションは、ルール・オブ・ルールの下での開示手続きにより COI を管理することで実現される。

3. 日本版 Development Tool の定義とツール・ガイダンスの構成

(1) 日本版 Development Tool の定義

研究段階の方法論については、「ライフサイエンス分野におけるリサーチ・ツール特許の使用の円滑化に関する指針」(2007 年 3 月内閣府総合科学技術会議公表) [1]において、リサーチ・ツール特許が「ライフサイエンス分野において研究を行うための道具として使用される物又は方法に関する日本特許」という形で定義され、実験用動植物、細胞株、単クローン抗体、スクリーニング方法などが例示されたことにより、リサーチ・ツールの用語が定義されている。一方、医療製品の評価のために、開発段階において利用され

る方法論に特化した名称設定はこれまでされていない。したがって、本提言では、非臨床試験や臨床試験に利用される医療製品の有効性、安全性、品質を評価するための評価方法を、米国における「Development Tool」の定義との整合性も考慮し、日本語における用語としては「NDT(New Development Tool)」とする定義を導入する。

(2) ツール・ガイダンスの対象となる評価技術

NDT に該当する技術を例示すると、非臨床試験に用いる疾患モデル動物、バイオマーカー、安全性試験、品質保証等の各種方法論がある。医療製品の有効性、安全性、品質の *in vitro* や *in vivo* での評価方法は「非臨床段階」における NDT である。

一方、ヒトの臨床試験で用いられる有効性、安全性、品質の評価方法は、「臨床試験段階」における NDT であり、バイオマーカーは臨床試験段階でも利用されている。既に診断薬として承認されているバイオマーカーでも、異なる対象疾患に対して利用する場合には NDT としての妥当性は改めて問われることになる。この他、患者の主訴に基づく有効性や安全性の評価は、Clinical Outcome Assessment (COA)とも呼ばれるが、こうした臨床評価の方法も NDT に含まれる。

(3) ツール・ガイダンスの構成と発出形態

NDT の非臨床試験や臨床試験における利用の妥当性を提示するツール・ガイダンスは、ツール自体の説明、ツールの適用範囲・使用方法(Context of Use)、適格性認定の根拠となるデータ、データに対する規制当局の判断が記載された文書であり、米国では FDA により「Guidance for Industry」として発出され（例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease）の増悪マーカーとしての血中フィブリノーゲンの利用[16]）、日本では厚生労働省により「通知」として発出される（例えば、冠動脈ステントの耐久性試験方法[17]）。また、経済産業省により医療機器の開発を支援する「開発ガイダンス」が公表されている[18]。厚生労働省が薬事審査の際に参考とする「製品評価指標」とは異なり、直接薬事審査には関連しないが、この文書の対象となる類型として新たに医療製品の「評価技術」が追加されたことから、今後はツール・ガイダンスの前段階の文書の公表も期待される[19]。NDT として適格性認定された評価方法は、ツール・ガイダンスとして発出される以外にも、ツール・ガイダンスから日本産業規格(JIS)や国際技術標準(ISO)になる場合もあり、薬事規制としてだけでなく、規制と技術標準の両面から、医療製品のガバナンスに貢献している。

4. カテゴリー別に見たツールの適格性認定のニーズ

(1) 医薬品分野

医薬品分野の特徴：医薬品は開発から市販後まで常に評価が必要であり、製品の使用目的（対象疾患等）、特性を踏まえて「品質・有効性・安全性」について比較対照を設けて評価を行うことが必須である。この際、評価は適格性認定された方法により実施される必要があり、不確実性の高い状況でも評価を行う必要がある。

従来、医薬品の評価法の適格性の認定のためのバリデーションや行政的な受入れに至るプロセスには長期間を要してきた。例えば、医薬品の催不整脈作用のヒト iPS 細胞技術を用いた評価では、2010 年には QT 延長作用による心臓毒性を個人ごとに予測できる可能性が示され、ヒト iPS 細胞の毒性予測への活用に期待が寄せられたが、10 年経過してようやく医薬品規制調和国際会議において、S7B ガイドライン Q&A として試験項目に含めることを許容する言及がなされている[20]。この他、試験方法として動物実験代替法の開発と普及をめざす OECD は、テストガイドライン* (TG) として新しい動物実験代替法のツール・ガイダンスを日米欧他の国際協力体制の下に整備している。この活動の国内対応機関である「日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM)」[21]は、設立以来 15 年で日本初の試験法の 20 のバリデーション研究を実施し、眼刺激性、皮膚感作性などの局所毒性試験を中心に 15 本の TG の開発に寄与してきているが、試験法の確定（プレバリデーション）、再現性試験（バリデーション）には、予算、時間ともに要することから、法的根拠の整備や政策資源の強化を必要としている。

一方、最近では、評価方法の開発と利用の迅速化が従来の常識を遥かに超えるスピードで行われる例も出ている。例えば、安全性を特に重視する必要があるワクチンにおいても、新型コロナワクチンでは開発開始から承認まで 1 年未満で到達しており、研究開発（mRNA 等の全く新しいモダリティの実用化）、臨床開発（数万人規模のプラセボ対照比較臨床試験）、承認審査（申請から数日で緊急承認、特例承認）、製造（承認直後から 1 年以内に数千万～数億人分を供給）のすべてのプロセスで迅速化し得るという先行例となっている。

評価方法の適格性認定のニーズ：医療上の切実な必要性から、医薬品開発は従来よりもさらに加速することが予想されている。シーズ側では全く新しい技術や材料の利用が急増し、同時にニーズ側では新興感染症の突発的な流行やその原因となるウイルスの変異や耐性菌の発生も想定されることから、新製品の出現や既存製品の改良・変更に短期間で対応する必要がある。また、医薬品やワクチンのサプライチェーンも経済安全保障的な観点から原材料や代替品の確保・供給の問題等も生じてくる。DX の利用により評価方法のバリデーションを行う期間も飛躍的に短縮することも期待されている。IT や AI の専門家等これまでとは全く異なる分野も含めた幅広いステークホルダーを巻き込みつつ新たな医薬品の評価技術の迅速なバリデーションを実現するためには、ルール整備の初動から運用後の修正までの全体プロセスを明示され、透明性と効率性が担保された、先端医療におけるレギュレーション組成システムを設定することは必須となっている。

(2) 再生医療等製品分野

再生医療等製品分野の特徴：再生医療等製品の多くは、医薬品と異なり「生きた細胞」であり患者ごとに使用方法を最適化する必要があり、各々製造工程・品質管理が異なることから製品ごとにガバナンスを構築していく必要がある。既存の治療概念を大きく変え、効果が長期に持続する可能性があるものの、対象患者の適切な選択と手術手技の水准确保が重要であり、特に移植手技を伴う再生医療では携わる医療従事者の能力に大き

く影響を受ける。また、高度な医療設備を有する医療機関に使用が限定される場合もあり、普及に向けての課題も多い。一方、製造におけるサプライチェーンが複雑でそれを支える流通も温度管理が必要で、製品自体の使用・有効期限が極端に短く、出荷から投与されるまでの時間的制約があるなど、開発方法、製造方法、品質管理方法それぞれについて品目ごとに異なった対応が必要になるといった点に特徴がある。

評価方法の適格性認定のニーズ：非臨床試験では、研究用ヒト組織の入手手続きや臨床用規格との差異への対処が課題となっており、入手基準の整備が求められている。In vivo 試験では、医薬品開発との相違（例えば、造腫瘍性試験）が課題であり、モダリティごとの非臨床データセットに対する Risk based approach に基づく要求事項を整備していく必要がある。

臨床試験では、有害事象と効能不発揮の区別（例えば、非生着に起因する事象）が求められており、第三者評価による判断等のルール整備や個別の判断に利用される評価方法の妥当性を検証しておくニーズがある。また、Real World Data の利活用のためのルール整備や方法論の開発（試験デザイン、統計手法整備等）が求められている。

製造・品質管理においては、ベリフィケーションの運用（重要品質特性の特定）が課題であり、製品特性を踏まえた工程設計（GCTP の運用、Quality by Design の導入範囲）を行う必要があり、このための方法論開発と適格性認定が求められる。また、承認規格外自家製品の提供が致死性/進行性疾患で唯一の治療手段となる場合では、規格外品提供に向けた新スキームの整備に向けて方法論の妥当性を担保していく必要がある。この他、欧州では有効期限が短い製品に「decentralized manufacturing」という考え方が導入されており、上市後の製造法のフレキシビリティ次第で開発戦略も変わることから、製造方法に関する新たな基準の策定とそれに伴う品質の測定方法の開発とその適格性認定が求められている。

こうした再生医療等製品分野の非臨床試験、臨床試験、製造・品質管理における試験検査法のうち、承認申請に必要な検証に用いる試験検査法は、規制当局によってその適格性が認定されている必要があり、新規試験の適格性認定のためのガイダンス（評価技術のツール・ガイダンスを作成するためのガイダンス）が存在することが、多様な試験検査法の適格性認定ニーズに迅速に対応する手段となるものと想定される。

(3) 医療機器分野

医療機器分野の特徴：医療機器は、医薬品とは異なり、臨床試験を要する製品は主にクラスⅢやクラスⅣなど一部のリスクの高い製品に限られ、製品ごとに臨床試験が必要であるか否かを判断していく必要がある。例えば、平成 28 年度に承認された医療機器 1120 品目のうち、臨床試験が必要となった医療機器は新医療機器で 26 品目、改良医療機器（臨床あり）で 44 品目であり、6.3%に過ぎなかった。このため、医療機器の臨床試験の知見・経験は極めて限られた人・組織内に限定されており、多くの人・組織が医療機器の治験の経験が乏しいか全くの未経験である状況にあり、人材の層が薄い。医療機器の臨床試験実施の必要性は、既承認の類似医療機器との比較、概念的な要求事項、非

臨床試験の成績のヒトへの外挿性、既存の臨床データなど検討した上で判定されるが、臨床開発経験者が少ない中で製品ごとに判定していくことが求められるという特徴がある。

また、医療機器の医薬品とのもう一つ大きな違いは、医療機器は元来医師の道具と位置付けられ、医療機器の進歩は医師の手技との共進化が前提となっている点にある。このため、医療機器に関する評価技術の検討にあたっては、医師の手技は薬事規制の対象外であることから医師の手技に関する標準化の状況（例えば、診療ガイドラインの有無など）とのバランスが考慮される必要があり、製品評価と手技の評価が連動しているということに留意しておく必要がある。

医療機器における評価技術の体系的な開発事例としては、現行の政策システムの下でも、ステントの耐久性試験方法のように、様々な評価技術を開発するにとどまらず、国際規格や薬事規制通知レベルにまで昇華させたことで「評価技術を誰もが利用可能な状態」にした先進的な事例も存在する。一方で、脳梗塞に対する静注血栓溶解(rt-PA)療法に対する経頭蓋超音波血栓溶解療法の併用療法のように、安全性を確保する評価技術自体は開発されたもののその活用が進まなかった事例もあり、医療機器の開発者やその周辺に、評価技術の適格性認定や国際標準作成への関与方法などの科学技術に対するガバナンス構築のための知識・経験がどの程度あるかによって、対処や成果に大きく差が出ていた。

評価方法の適格性認定ニーズ：臨床試験を要する医療機器は一部に限定されており、臨床開発の経験者が少ない一方、治験に係るコストは医療機器開発の最大コストであることから、「治験の要否は企業にとって最大の関門」となっている。治験の要否の判定に際し、その必要性を減らし得るのは「新たな評価技術」である。したがって、医療機器分野の適格性認定ニーズは、臨床試験の要不要の判定を支援できる非臨床試験に利用される評価技術の研究開発と適格性認定に必要なデータ取得を支援し、適格性認定を取得するための手続きを整備することにある。

イノベーションの社会実装の観点からは、評価技術を開発できるチームをいかに増やすことができるか、また、経験や知識だけでなく新たに医療分野に参入した企業や研究者に対しても評価技術の適格性認定の機会をオープンかつ公平にする仕組みをいかに構築できるかが重要である。

5. 提言

(1) ルール・オブ・ルール型のガイダンスを整備する

従来から、新規評価方法の行政的な受入れは行われてきた。評価方法の科学的な妥当性を担保する基礎的な検討を経て、評価方法の頑健性を示すために複数施設で結果の再現性を検証し、専門家による第三者評価を経た上でツール・ガイダンスを策定・公表する、というプロセス自体は存在し運用されている。しかしながら、このプロセスは明示的に定義されておらず、その運用も評価方法の開発者には暗黙知的であったことから、医療製品の評価技術のためのツール・ガイダンスの整備においては、評価技術の保有者

が適格性認定を取得したほうが有利と判断した場合に、一連のプロセスを動かすことができるように、ガイダンスを策定するプロセスと手続きを定めたルール・オブ・ルール型（ルールを作成するルール）のガイダンスを整備することを提案する。

より詳細には、以下の事項；

- 1) 評価方法の適格性を認定し利用方法を定めるツール・ガイダンスを作成するプロセスを定義し、評価技術の保有者と規制当局を含む関連するステークホルダー間にプロセスと手続きを周知・共有すること
- 2) 評価技術の保有者が、適格性認定のための検討作業を自発的申請により開始するための手続きを定めること
- 3) 適格性認定に必要となる検証項目の範囲と検証方法を定めた検証試験の計画策定段階で、申請者と規制当局側が編成した審査チームとで協議する（米国型）、もしくはアドバイザーを選定して協議する（欧州型）ことにより、適格性認定に必要となる根拠データの要件について、申請者が確認できるプロセスを設定すること
- 4) 検証試験の計画に基づいて評価技術の開発者が検証項目のデータを揃えて申請すれば、審査チームはその申請に基づき審査を行うこと
- 5) 審査チームによる審査後、妥当と判断されれば、パブリックコメントを行った後、修正を経てツール・ガイダンスを最終化し、規制当局の判断を根拠データとともに公表すること
- 6) ツール・ガイダンスは、技術の変遷に合わせて適宜見直しを行うこと
- 7) 上記プロセスの定義及びプロセス移行時に必要な条件を開示すると同時に、実際のプロセス移行時はその事実を開示することにより、透明性を確保すること

が含まれるようにガイダンスを整備し運用することが望まれる。現在、経済産業省では、先行的に医療機器の「開発ガイダンスを作成するためのガイダンス（ガイダンス・オブ・ガイダンス）」を作成し、ルール・オブ・ルール型の仕組みにより、医療機器の開発ガイダンスを策定しているところであるが[18]、このような方式を薬事審査にも拡張し、薬事審査におけるツール・ガイダンスの作成プロセスにも導入することが望まれる。この開発ガイダンスを作成するガイダンスでは、製品だけでなく非臨床試験・臨床試験に利用される評価技術であるツールも対象としており、これらツールに対して経済産業省が発行する「開発ガイダンス」が適格性認定の対象となる評価技術の候補を提示してることが想定される。対応する形で NDT の適格性認定プロセスを定義し、非臨床試験や臨床試験において利用する際のツール・ガイダンスとして発行するための手続きを明示的に定めておくことを提案する。

将来的には、評価技術だけでなく、製品全般に対して、医療製品の有効性、安全性、品質に関連するガイダンスの整備方法を定めた汎用性の高い上位ルールとしてのガイダンスを策定するガイダンス（Good Guidance Practice）を整備し、ルール整備と改定の透明性と効率性を向上させる必要がある。

(2) 必要な人的資源・資金を確保する

企業にも、アカデミアにも、レギュラトリーサイエンス (RS) を理解し、開発を主導できる立場の人が現実には極めて希少な中で、評価方法の適格性認定を実施するための施策を作動させるためには、RS の人的資源をどう見つけ、育てていくかが課題である。

そのための施策としては、第一に、大学において一定の研究規模を確保し集積効果を発揮できる、複数の研究ユニットからなる RS 専門の中核的な研究機関を設置することである。米国では、University of California, San Francisco (UCSF)、Stanford University、FDA の三者が共同で、RS 専門の大学における研究機関として、UCSF-Stanford Center of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI) を設置している[22]。CERSI では、革新的な研究、教育、アウトリーチ、科学交流など、FDA 承認の医療製品の開発に関心のある財団や商業団体と協力して、RS の新たな分野を促進するプロジェクトを実施している。日本においても、国立研究所としての国立医薬品食品衛生研究所では研究機能の拡大に制限があることから、連携大学院の設置に留まらず、大学に国立医薬品食品衛生研究所/独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と連携した総合的な研究機関を設置し、COI を回避しながら柔軟に産官学が連携できる拠点を設置することが求められる。これにより、外部資金を獲得し、人員・研究費ともに RS 資源を拡大できる余地を設定することが大切である。

第二に、ルール組成と審査に係る人材を体系的に育成し、人的資源に厚みを持たせることである。特にルール組成には多様な経験が求められることから、産官学の人材交流を推進すること、特に社会人をリカレント教育によりトレーニングするためのプログラムを開発し運用していくことが求められる。大学の RS 専門の研究機関に、社会人が企業に在籍したまま、各種 RS 関連知識やスキルを獲得できる教育カリキュラムを用意する。とりわけ、標準的な RS 知識を教える座学だけでなく、ライフサイエンスに特化した国際標準整備や国際的な規制ハーモナイゼーションに関与していくための人材育成プログラムなど、ルール整備に関与できる人材を体系的に育成していくことやこれまでの経験者の経験を次世代に伝授する場を用意することが求められる。

第三に、評価技術の検証 (バリデーション) のための助成金を充実させることである。評価技術のバリデーションに要する助成金の規模を拡大し、日本発の評価技術のバリデーションとツール・ガイダンスの発行数を増大させるとともに、国際化支援も助成範囲とすることが必要である。

第四に、産業政策として、レギュラトリー関連産業のエコシステムの育成・強化を図ることである。試験受託機関に対する各国の助成制度を参考にしつつ、ツール・プロバイダやサービス・プロバイダの戦略的な育成と評価方法の適格性認定を連動させて、日本発の評価技術を用いた受託サービスに対する支援を行うことが求められる。

(3) 柔軟な人事制度を構築する

新しいモダリティを利用した新興医療分野の技術や製品の品質を正しく評価するためには、常に進歩していく科学・技術を取り入れた医療製品の評価技術の開発とその迅速

なルール化が必須となる。ルールには、技術や製品の開発段階や非臨床試験で利用するリフレクションペーパー、ガイダンスから、承認審査で利用する行政通知、法令に基づく公的な基準である大臣告示等、様々なレベルがある。ルール・オブ・ルールができれば、このようなルールを作ることに馴染みの薄かったアカデミアであっても、また産業界のメンバーであっても自分達が開発した技術や製品を社会に還元するため、サイエンティフィックレギュレーションのためのサイエンスであるレギュラトリーサイエンス(RS)分野に容易に参加することができることになる。しかしながら、ルール・オブ・ルールができあがったとしても、個別のルールについて、幅広い視点から判断して、最終決定を行うのは、法制度上から考えて行政サイドになる。したがって、行政サイドには、ユーザー利益が評価できるだけでなく、アカデミアにおける先端技術への理解、製造段階での品質保証に対するコスト感、承認審査に要求される品質保証のレベル感を併せ持ち、広い視野に基づき判断する力が必要となる。

したがって、このような部署にいる人材は、アカデミア(サイエンス)、産業界、行政サイドについて良く理解し、公平(ニュートラル)な立ち位置で柔軟でバランス感覚のある研究経験者(博士号の取得者)であることが望まれる。

現在、全国の大学、大学院において、RSへの理解が少しずつ深まり、そのような研究者を養成する課程が生まれつつあり、小規模ながらRS関連の研究センター等が設立され、また、PMDA、国立感染症研究所や、国立医薬品食品衛生研究所との連携大学院も広がりつつある。したがって、教育面での充実は漸次的に進行しているものと考えられる。また、行政官においても博士課程修了者の初任給の上乗せ規定が2023年度から開始されることになり、採用面でも若干の改善が見られるところである。しかしながら、依然として改善されないのは、国家公務員の人事制度そのもののあり方である。

上記のようなルール作成に求められる専門的な人材は、実際には、アカデミア、産業界、行政サイドを螺旋階段的に多様な経験をしながら育って行くことが望まれる。事実、海外の承認審査のルールを作る行政官には、そのような人材が多数存在する。

一方で、日本の国家公務員の人事評価制度では、多様なキャリアパスが給与面での評価に結びつかない状況である。これは、職員をCommodity(代替可能な、均質性の高いモノ)として捉え、職員の間にある差異・多様性を「コスト」として考え、その差異をなくし、業務が同一・安定的に行われていくことを目指すPersonnel Managementが公務員の給与制度の根幹にあるためと考える[23]。一方で、欧米の行政機関の人事制度では、職員の差異・多様性こそスピード感を備えた変化の鍵であり、これを資源と捉え、それぞれの持つ異なる経験や知識をどれだけ行政の運営に生かす事ができるかが重要だと考える人事制度、Human Resource Managementが採用されている[23]。公務員制度は、国の根幹をなす制度のひとつであり変革は容易ではない。しかしながら科学技術に直結する分野では、科学技術を社会に還元するため、専門的な分野において、多様なキャリアパスを持つ人材が、昇給や昇進において不利にならない制度にすべきである。言い換えれば、転職が可能な優秀な者が正しく評価される、柔軟な人事制度が重要と考える。

多様なキャリアパスが給与の格付けや退職手当にとって不利とならない制度となれば、

アカデミアや産業界を経て螺旋階段的にキャリアを積む行政官が生じやすくなる³。また行政官在職中の博士号取得にインセンティブを与えて行政官が研究の現場経験を培うことに積極的になれば、この提言を実現するための人材を整えることが可能となる。

(4) 評価技術保有者に適格性認定のメリットがわかるようにする

ルール・オブ・ルール型の適格性認定システムを整備しても、大学の研究者や企業などの評価技術の保有者に評価技術の利用方法が適格性認定を受ける動機付けや仕組みの理解がなければ、適格性認定は進展しない。そもそも基礎研究者の多くは、リサーチ・ツールと NDT を区別して認識していることはまれであり、疾患モデル動物やバイオマーカーなどのリサーチ・ツールとして利用されている評価方法が、医療製品の評価のために非臨床試験や臨床試験で利用される可能性を理解していない場合が多い。また、臨床試験で利用されるためにはその評価方法の妥当性を確認する手続き（バリデーション）を経て適格性が認定されていることが必要であることやどのようにすれば認定されるかについても知られていない。リサーチ・ツールから NDT に発展させる具体的な条件や方法が基礎研究者に対して提示されてきていないことも、こうした事態の一因であると考えられる。

医療製品の研究段階で提案・利用されている各種評価方法（例えば、有効性や安全性を評価するためのバイオマーカー等）が臨床開発で利用されることなく埋もれてしまう機会損失を防ぐためには、リサーチ・ツールが NDT として利用されるための積極的な施策を実施する必要がある。ルール・オブ・ルール型の適格性認定システムの整備を前提としつつ、例えば、以下の施策を検討すべきである。

- 1) 評価技術がどのように利用されているかを研究者が知っていることが重要であり、研究方法の発展や社会実装、リサーチ・ツールの NDT 化による産業利用、評価技術の開発者の社会実装でのメリットについても教育していくべき（医学教育、薬学教育）
- 2) 適格性認定システムに申請する事前の段階で相談できる窓口を設ける
- 3) 評価方法の適格性認定の申請者が適格性認定された NDT を利用して申請データを作成し薬事申請を実施した場合、初回に限り優先審査として審査期間を短縮する等の方法により、方法論を公知化することに対するインセンティブを設定する。
- 4) JaCVAM の活動のように、国際的なツール・ガイダンスを整備する機関が積極的に試験方法を探索・発掘する機能を強化する
- 5) 助成制度を設けて積極的に評価技術の NDT 化を支援する⁴

³ 例えば、現状の公務員の給与制度では、転職を重ねる者は転職しない者と比べ、勤続年数で加算される退職金制度だけでなく、日常の給与によっても、明確に不利になる。即ち、公務員以外の経験年数は最高でも 100% としか評価されないため、旧国立大学や PMDA が独立行政法人化された現在では、そこでの活躍は、公務員となった際の本給に反映されない。

⁴ 例えば、厚生労働省が実施した「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」(<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>)は、平成 24 年～28 年の時限的な事業であったが、有効性と安全性の評価方法に資する研究を支援する助成金として有効なものであり、類似の助成制度を恒常的な支援制度とすることが期待される。

- 6) 評価技術の保有者と臨床を意識した研究者の共同研究を支援する（助成制度の一部）
- 7) リサーチ・ツールの発明者と NDT 化する研究者は別でもよく、NDT 化に着手したい研究者や企業とのマッチング機会を設け、レギュレーションのエコシステムの構成員であるツール・プロバイダ、サービス・プロバイダと連結させる
- 8) リサーチ・ツール特許の出願を把握している大学 TLO（Technology Licensing Organization：技術移転機関）に NDT 化の可能性を検討してもらう仕組みを設ける
- 9) 製品開発の過程で利用されている評価方法を独立させてツール・ガイダンス化することに意義がある場合には、助成制度と組み合わせる
- 10) 臨床効果の評価方法（Clinical Outcome Assessment）の適格性認定においては診療ガイドラインの整備・改定に対する助成と連動させる

(5) 日本発の評価技術の国際的な認知と利用を促進する

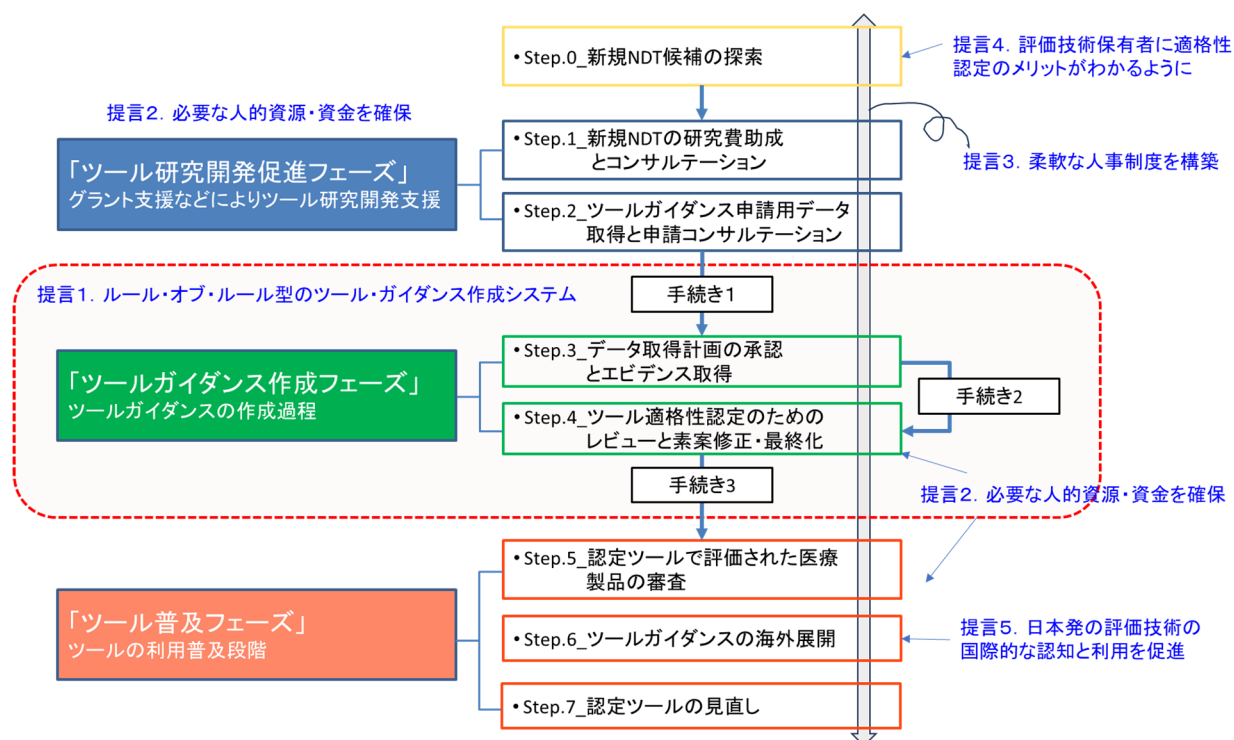
革新的な医療製品を海外で販売するためには、その製品の評価に用いられる新しい評価方法が海外でも認められている状態を要することが多い。革新的な医療製品の輸出は、その新しい評価方法を輸出していることに他ならず、日本において評価方法の適格性認定を実施した後、日本発の評価技術が欧米においても利用されるための手続きや支援策を同時に整備していくことが求められる。

また、欧米が先行して評価方法の適格性認定システムを整備しており、例えば米国では Drug Development Tool Qualification 制度への適格性認定申請件数が既に 200 件を超えていることから、今後は米国や欧州で適格性認定された評価方法を利用して作成されたデータが含まれる薬事申請が日本の当局へも提出されてくることが予想される。この場合、外国において適格とされた評価方法を日本でも適格とするのかどうかを検討される必要がある。現在のところ議論されていないものの、一定のエビデンスが存在する評価方法については、認めていくことになるものと推察される。このことから、他国で適格性認定された評価方法については相互に認証する枠組みが提案されることが想定され、国内で評価方法の適格性認定システムを整備するだけでなく、各国で評価方法の適格性認定がどの分野で進行中であるのかについて把握し、相互認証の開始に備えておくことが求められる。その中で、評価技術の中でも、日本が注力していく分野と海外で認定されたものを利用する分野に戦略的にすみ分けていくことが、日本の限りある人材と資源の中で取り得るアプローチとなるものと想定される。

日本発の評価方法が国際的に適格性認定や認証を得る方法論としては、上記のような相互認証による方法以外にも、既存のルートとして OECD テストガイダンスや国際技術標準が利用できる。また、経済産業省が整備した「開発ガイダンスを作成するガイダンス」においては、作成される開発ガイダンスの目的のひとつとして国際技術標準の整備をあげており、複数のルートで適格性認定された評価方法の国際的な認証を実現できる。いずれの場合においても国際展開を図るためには、国内審議団体となる組織に対して経済産業省や厚生労働省がより積極的に活動資金を提供していくことが必要である。現状、

各国の国際技術標準や OECD テストガイダンスにかかる予算と比較し日本の関連予算は圧倒的に少額となっていることから、動物実験代替法の推進を図る関連法規の整備といった法的な根拠を整備していくだけでなく、日本発の製品の海外市場開拓には製品の評価方法の海外での認知が必須となることを前提に、国内での適格性認定と連動する形で、国際的な活動を担う国内団体への資金提供を強化していくことが求められる。

図2 ツール・ガイダンスのライフサイクルと5つの提言



＜用語の説明＞

医療製品：医薬品、医療機器、再生医療等製品を総称して医療製品と呼称している。

エコシステム：エコシステムとは、「生態系」という意味の英単語。ビジネス分野では、互いに独立した企業や事業、製品、サービスなどが相互に依存しあって一つのビジネス環境を構成する様子を生物の生態系になぞらえてこのように呼ぶことがある。

エンドポイント：治験（臨床試験）における治験薬の有効性や安全性をはかるための評価項目のこと。

NDT：New Development Tool の略。医療製品の有効性・安全性・品質を評価に利用できる評価技術のうち、非臨床試験、臨床試験に利用される評価方法。FDA では、医薬品の臨床開発における評価方法を「drug development tool」、医療機器の場合は「medical device development tool」と定義し、欧州EMAでは「novel methodologies」と定義しているが、本提言では日本語空間では「NDT」と定義することを提唱している。

適格性認定 (Qualification)：「適格性認定 (Qualification)」とは、指定された使用状況 (Context of Use) において、NDT が医療製品の臨床開発および規制当局の審査で特定の解釈と適用をするために信頼できるという結論である。認定されると、NDT は、認定された使用状況に対して、非臨床試験や臨床試験で使えるよう「ツール・ガイダンス」として公開される。さらに、適格認定されたNDTは一般に、規制当局がその適合性を再検討し再確認する必要なく、NDTを使った作成されたデータを薬事申請の提出物に含めることができる。

バリデーション (validation: 妥当性確認)：バリデーションは、「確認」、「検証」を意味し、一般的には、対象物が規定の条件や仕様に適合しているかの検証や確認を指している。製造においては、将来的に設計品質どおりの製品が**製造できること**（未来形）を証明することである。医薬品業界でのバリデーションとは、狭義にはプロセスバリデーションを指し「医薬品を安定して製造するためのプロセスを確認して検証、手順化する流れを文書化すること」を意味するが、評価技術においては「評価方法を用いた評価の手順を定義し、評価結果の複数施設での再現性を確認し、将来的に設計品質通りに評価できること」を証明すること、として用いられる。

ベリフィケーション (verification: 検証)：ベリフィケーションは、製造においては、設計品質どおりの製品が製造できたこと（過去形）を確認することであり、設定どおりにプロセスが管理できたことを確認し、規格に適合した製品が製造できたことを確認することである。再生医療においてベリフィケーションとは、「製造手順が期待される結果を与えたことを確認し、これを文書とすること」を意味する。

ルール・オブ・ルール：ルールを作成するルール。ガイダンスの場合には、FDA では Good Guidance Practice があり、ガイダンスを定める一般原則を規定している。ルール・オブ・ルールでは、ルールの作成段階を複数のプロセスに分けて定義し、各プロセスにおける実施内容、次のプロセスへの移行条件とその手続きを定めている。

EMA：欧州医薬品庁 (European Medicines Agency) の略称で、EU における医薬品の中央審査を管轄する組織。

FDA：米国食品医薬品局 U.S. Food and Drug Administration の略称で、米国の医療製品の規制当局。

GCTP：Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice の略で、再生医療等製品の国内外の製造所に対して、その製造設備に加えて、製造管理や品質管理の手法が再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準。

PMDA：独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) の略称で、日本の医療製品の規制当局。

Quality by Design：科学的見地に基づくリスクベースアプローチを採用し、初期の段階から製品に品質設計を導入することにより、品質不良の発生を防止し、また、万が一品質不良が発生した場合にも速やかに対応できる体制を整えることにフォーカスし、目標製品品質プロファイル、重要物質特性、デザインスペース、管理戦略、製造プロセスの能力と継続的改善の5つの要因を考慮するもの。

<参考文献>

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Innovation / Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. March 2004
- [2] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Qualification Process for Drug Development Tools. <https://www.c-path.org/pdf/FDADraftDDTools.pdf> (Accessed 24 August 2023)
- [3] U.S. Food and Drug Administration. Qualification Process for Drug Development Tools Guidance for Industry and FDA Staff. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/qualification-process-drug-development-tools-guidance-industry-and-fda-staff> (Accessed 24 August 2023)
- [4] U.S. Food and Drug Administration. 21st Century Cures Act https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act (Accessed 24 August 2023)
- [5] U.S. Food and Drug Administration. Qualification of Medical Device Development Tools, Guidance for Industry, Tool Developers, and Food and Drug Administration Staff. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/qualification-medical-device-development-tools> (Accessed 24 August 2023)
- [6] 内閣府総合科学技術会議「ライフサイエンス分野におけるリサーチツール特許の使用の円滑化に関する指針」、2007 年 3 月 1 日。
<https://www8.cao.go.jp/cstp/output/iken070301.pdf> (Accessed 24 August 2023)
- [7] U.S. Food and Drug Administration. Innovation / Stagnation: Critical Path Opportunities Report and List. March 2006
- [8] Drug Development Tool (DDT) Qualification Programs <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs> (Accessed 24 August 2023)
- [9] U.S. Food and Drug Administration, Medical Device Development Tools (MDDT) <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-development-tools-mddt> (Accessed 24 August 2023)
- [10] European Medicines Agency. Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-novel-methodologies-drug-development-guidance-applicants_en.pdf (Accessed 24 August 2023)
- [11] European Medicines Agency. Opinions and letters of support on the qualification of novel methodologies for medicine development <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/novel-methodologies-biomarkers/opinions-letters-support>

- [12] Miller B.E., et al. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium, Am J Respir Crit Care Med Vol 193, Iss 6, pp 607-613, Mar 15, 2016
- [13] Walker, E G., et al. Evolving Global Regulatory Science Through the Voluntary Submission of Data: A 2013 Assessment. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2014; 48:236-245.
- [14] NHS, NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Interventional Procedures Programme: Process guide. NICE, January, 2009.
- [15] 佐藤元、富尾淳、新規侵襲的医療・手術手技の導入・実施にかかるガイドライン* - 英国 NHS・NICE の指針と運用 -, 保健医療科学, Vol. 69, No. 3, p. 282-289, 2020
- [16] U.S. Food and Drug Administration. Qualification of Biomarker-Plasma Fibrinogen in Studies Examining Exacerbations and/or All-Cause Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Guidance for Industry
<https://www.fda.gov/media/92782/download> (Accessed 24 August 2023)
- [17] 薬生機審発 0831 第 1 号 (平成 28 年 8 月 31 日)、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に基づき策定された試験方法の公表について, 別添 1 冠動脈ステントの耐久性試験方法 <https://www.pmda.go.jp/files/000214178.pdf> (Accessed 24 August 2023)
- [18] 経済産業省 医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン*策定事業、
https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryuu_fukushi.html
(Accessed 24 August 2023)
- [19] 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)、医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課「医療機器開発ガイドライン*の今後のあり方に関する調査」調査報告書、2020 年 3 月 <https://www.amed.go.jp/content/000101886.pdf> (Accessed 24 August 2023)
- [20] 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 事務連絡令和 4 年 7 月 22 日, 「QT/QTc 間隔の延長と不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的及び非臨床的評価」に関する質疑応答集 (Q & A) について <https://www.pmda.go.jp/files/000247624.pdf>
(Accessed 24 August 2023)
- [21] 日本動物実験代替法評価センター (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods, JaCVAM) <https://www.jacvam.jp/> (Accessed 24 August 2023)
- [22] UCSF-Stanford Center of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI) <https://pharm.ucsf.edu/cersi> (Accessed 24 August 2023)
- [23] 松島悠史, 人事院の英語名を考える (第 2 編) ~ 「人事」とは何か~英語表記から見る人事の概念の変遷~, 人事院月報、第 879 号 (令和 4 年 11 月 1 日発行), p27-33

＜参考資料＞審議経過

令和3年

- 8月5日 先端医療技術の社会実装ガバナンスの課題検討分科会（第1回）
- ・今後の作業方針・スケジュール設定について審議

令和4年

- 2月21日 先端医療技術の社会実装ガバナンスの課題検討分科会（第2回）
- ・提言等の骨子の項目（素案）と作成手順について審議
 - ・産業界からの意見聴取
- 11月21日 公開シンポジウム「新興医療評価技術の適格性認定システムの構築とその課題」開催
- 12月28日 先端医療技術の社会実装ガバナンスの課題検討分科会（第3回）
- ・提言の構成と執筆分担案とスケジュールについて審議
 - ・シンポジウム報告

令和5年

- 9月25日 第353回日本学術会議幹事会において承認