

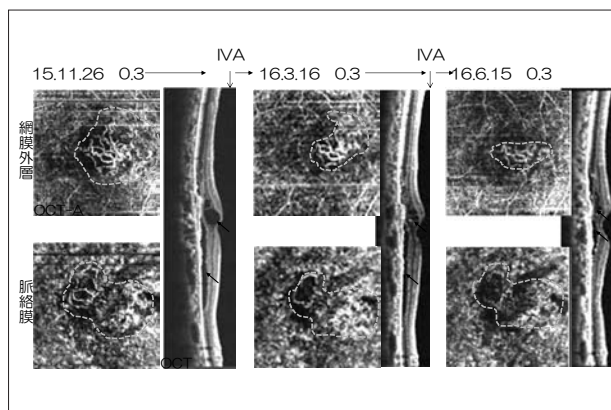


図9：1型CNV。68歳 男性。12. 6.25より継続投与中で、IVAにより、OCT-Aで特に網膜外層切片でCNV縮小、OCTで滲出性変化の減少がみられる

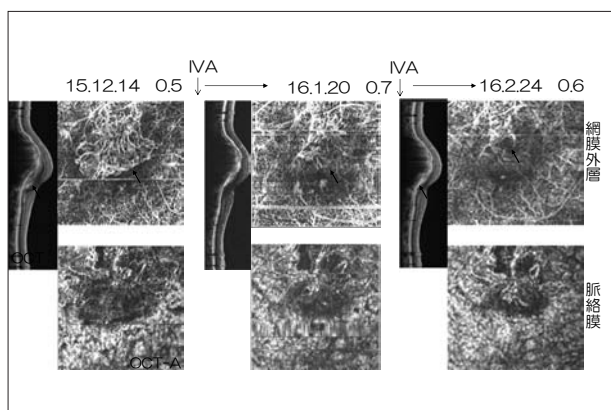


図10：2型CNV。69歳 男性。1ヵ月ごと連続3回(初回治療)にて、OCT-Aの網膜外層の2型CNVが縮小し、OCTにて、漿液性網膜剥離とフィブリンも減少(矢印)を認める

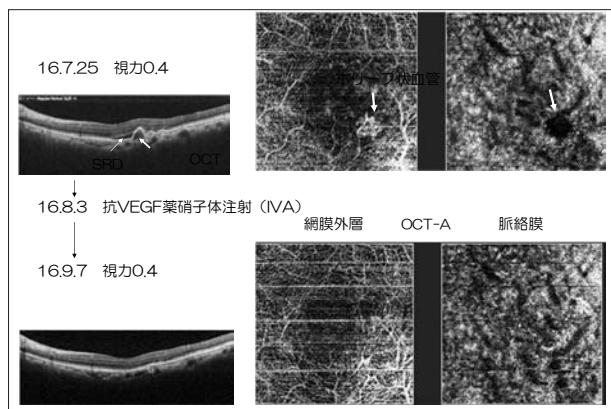


図11：PCV。88歳 女性。治療前(上)OCTで色素上皮の急峻な隆起(太い矢印)と漿液性網膜剥離(細い矢印)がある。OCT-Aの網膜外層切片でポリープ状血管(太い矢印)、脈絡膜切片で低反射(太い矢印)と異常血管網(細い矢印)を認める。IVA初回治療後(下)、OCTでSRDは無くなり、OCT-Aでポリープ状血管も消失した

第96回北海道医学大会総会 特別講演

レギュラトリーサイエンスに基づくイノベーションの活性化

講師：独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)

理事長 近藤 達也

座長 第96回北海道医学大会会頭 塚本 泰司



近藤理事長

ー薬機法の意味とはー

2014年11月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)が施行され、医薬品に加え医療機器、再生医療等製品の規制が構築された。私は2008年にPMDAの理事長に就任して以来、何度も旧薬事法や薬機法を読んできたが、医療が、医師と患者との間の相互の信頼による「医療倫理」に基づくとすれば、薬機法は不特定多数の医師と患者との間でも相互の信頼を約束することになり、その求めるところは「究極の医療倫理」と言うことができる。医薬品や医療機器、再生医療製品に対して、品質と有効性と安全性の確保の大切さが記載されており、有効性だけではなく、安全性と品質が重要であることを改めて認識するのである。

セイフティ・トライアングル ～3つの業務による総合的なリスクマネジメント～

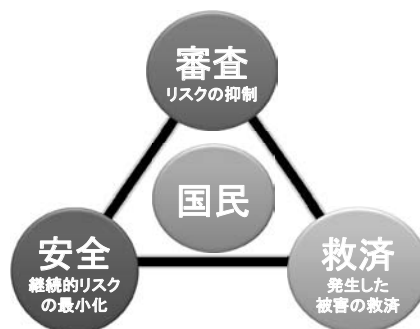


図1 セーフティ・トライアングル

ーPMDAとはー

PMDAは薬機法に基づき、「健康被害救済業務」、「承認審査業務」、「安全対策業務」の3つの業務を行っている。これらの業務は相互に関連しており、この仕組みを私達はセーフティ・トライアングルと呼んでいる。(図1)

2004年、PMDAは3つの組織を統合した独立行政法人として256名の体制で設立されたが、当時PMDAには数々の課題が存在していた。

そこで、2008年にPMDAの理事長に就任した際、まずはPMDAの理念を定めることとし、PMDAの全員に呼びかけ、私たちの役割は何か、どのように業務を遂行するのかをみんなで考えたのである。約半年をかけ、PMDAの理念を作りあげた。(図2)

ーレギュラトリーサイエンスの導入と推進ー

次に取り組んだのはレギュラトリーサイエンスの導入と推進である。PMDAのような規制当局は科学的判断をしていかないとはいけない。誰が見ても納得のいくアウトプットをしていくために、レギュラトリーサイエンスの概念を採用したのである。

レギュラトリーサイエンスという言葉は、1987年に内山充博士(当時の国立衛生試験所副所長)が提唱されたもので、「科学技術進歩の所産を「メリット」と「デメリット」の観点から評価・予測する方法を研究し、社会生活との調和の上で、最も望ましい形に調整(Regulate)すること。また、そこでのコンプライアンスが必要であること。」と定義されている。

PMDAの業務は、まさにレギュラトリーサイエンスの実践そのものであると考え、その概念を業務の遂行に取り入れたわけである。

以上のように、PMDAの理念の策定、レギュラトリーサイエンスの推進を行った結果、PMDAの実績と評価は目に見えて向上した。下図は新医薬品の審査のスピードについて各規制当局の審査期間を比較したものであるが、2015年は、他の規制当局を抑えて審査期間の中央値が世界最速であった。(図3)

PMDAの理念

わたしたちは、以下の行動理念のもと、医薬品、医療機器等の審査及び安全対策、並びに健康被害救済の三業務を公正に遂行し、国民の健康・安全の向上に積極的に貢献します。

- 国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき、医療の進歩を目指して、判断の遅滞なく、高い透明性の下で業務を遂行します。
- より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く医療現場に届けることにより、患者にとっての希望の架け橋となるよう努めます。
- 最新の専門知識と叡智をもった人材を育みながら、その力を結集して、有効性、安全性について科学的視点での確かな判断を行います。
- 国際調和を推進し、積極的に世界に向かって期待される役割を果たします。
- 過去の多くの教訓を生かし、社会に信頼される事業運営を行います。

図2 PMDAの理念

ーアカデミアとの交流の促進についてー

医薬品等の審査や安全対策業務等は、最新の知識をもって業務を遂行する必要があり、担当者の実力が問われる。最先端の科学技術を開発する舞台であるアカデミアと知識レベルを一致させることを目的に、アカデミアとの交流を促進した。

まず、2009年から複数の大学と連携大学院協定を締結し、連携大学院における教育を通じて、レギュラトリーサイエンスの推進および研究者の育成に努めてきた。これがアカデミアとの人事交流の第一歩であった。2015年4月からは、従来の研究・教育にとどまらない広範な協力・連携体制を構築するため、大学だけではなく、研究所、ナショナルセンターなども含めて人材交流制度(包括的連携協定)を開始した。

連携協定の締結の魅力は、PMDAの職員が大学の先生と組んで最先端の技術やレギュラトリーサイエンスについて研究した場合、学位に相当するものがあれば学位をいただけることである。また大学の先生にとっても今後大きな発明・発見をものにするために薬事を知っていただく機会になり、お互いに役に立つ仕組みとなっている。2014年3月までに19の大学と連携大学院協定を締結し、2016年10月までに5つの機関と包括連携協定を締結した。この取り組みは、レギュラトリーサイエンスに基づく人材の育成に役に立つと考えている。

また、2012年5月には科学委員会を設置した。これは近年の医療イノベーションの急速な推進に対応し、先端科学技術分野における科学的な課題への的確な対応を図ることなどを目的として、医学・歯学・薬学・工学等の先端的な医科学を研究している外部の先生方にPMDAの委員会に参画してもらい、最先端の技術について議論いただく場として設けたものである。科学委員会で検討された課題は、これまで8報の議論の取りまとめとして公表している。

ー革新的医薬品等への開発促進への取り組みについてー

また、革新的医薬品の開発促進への取り組みも実

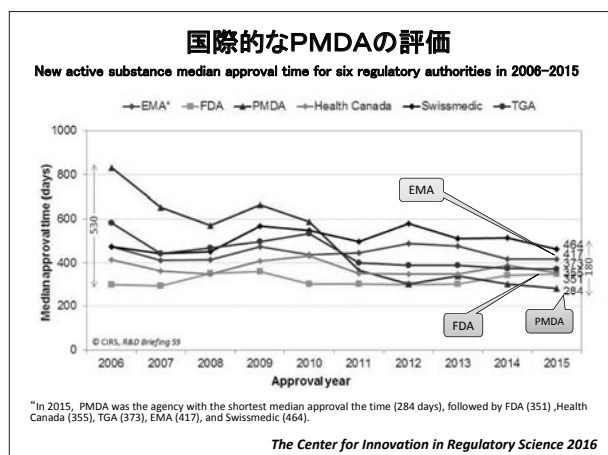


図3 国際的なPMDAの評価

施している。本日の先生方の大変素晴らしいお話をうかがい、質の高い研究が行われていると実感した。ただ、残念なことに研究から製品化へうまくつなげられていないという課題があると認識しており、優れたシーズをどうしたら医薬品、医療機器にすることができるといことが、私のテーマであった。

日本では、ノーベル賞受賞者が多く、発明や発見の宝庫であるものの、従来通り製薬企業の研究所や医療機器メーカーの研究所に頼るだけでは基礎研究から実用化までの障壁（Death Valley）は乗り越えられないと考えたわけである。（図4）

これまで、無数のシーズが発見されて死の谷に落ち込んでいったのだらうということは想像に難くない。理由のひとつは研究開発資金の不足であったと思うが、その他に知財戦略の欠如や規制への理解の不足、市場性を考えた開発戦略の欠如が死の谷への転落の大きな理由であろうと思う。これでは欧米にはかなわないということで、厚生労働省・文部科学省橋渡し研究のネットワークプログラム、創業支援のネットワークが立ち上がったのである。

この流れの中でPMDAは、「薬事戦略相談」を2011年から開始した。薬事戦略相談とは、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治験に関する助言を行うものである。（図5）

この薬事戦略相談の取り組みにより、ドラッグ・ラグ、デバイス・ラグのうち審査ラグは2013年度までにほぼ解消された。残る開発ラグの解消支援として、薬事戦略相談を拡充して、開発全体のロードマップや試験計画の一般的な考え方・進め方に対する助言や、アカデミア主導の検証的試験プロトコルへの助言を開始した。基礎研究から実用化までの橋渡しに寄与するため、日本医療研究開発機構（AMED）と連携しつつ、PMDAも出口戦略の策定支援等に積極的に関与している。薬事戦略相談は、開始以降5年間で3,000件以上実施した。

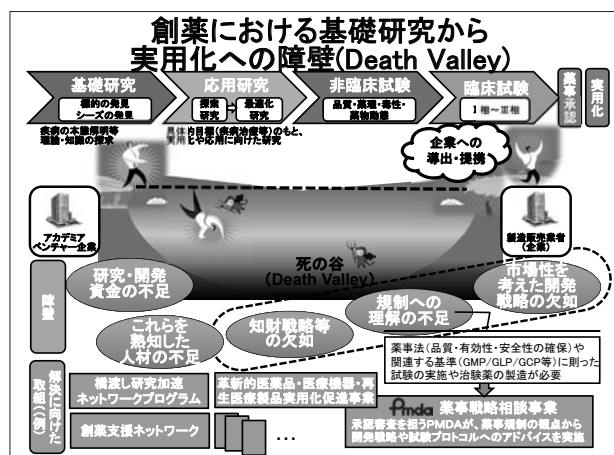


図4 創業における基礎研究から実用化への障壁（Death Valley）

次に、再生医療等製品の条件・期限付承認制度についてご紹介する。再生医療は山中先生のご活躍により世界的な注目を浴びており、この分野は日本が世界をリードしなければいけないという使命感もっている。患者のアクセスをより早く実現するため、治験において有効性が推定され、安全性が確認された再生医療等製品に対して、条件・期限を付して承認し、市販後に有効性、さらなる安全性の検証を行う「条件・期限付き承認制度」を導入した。

再生医療等製品は、人の細胞を用いることから、低分子化合物のようにその品質が安定しているわけではない。そのため、有効性を確認するためのデータ収集・評価に長時間を有するという課題があった。しかし、それではいつまでも実用化できないため、有効性については、一定数の限られた症例からこれまでより短期間で有効性を推定し、患者にリスクを説明し同意を得た上で使用していただく制度を創設した。万が一健康被害が発生した場合でも、日本には健康被害救済制度があるため、この制度を適用できるようにしたわけである。

この仕組みは世界的に大きな反響を呼んで、世界中の再生医療等製品の実用化を目指すベンチャー企業等が日本に殺到する状況となった。（図6）

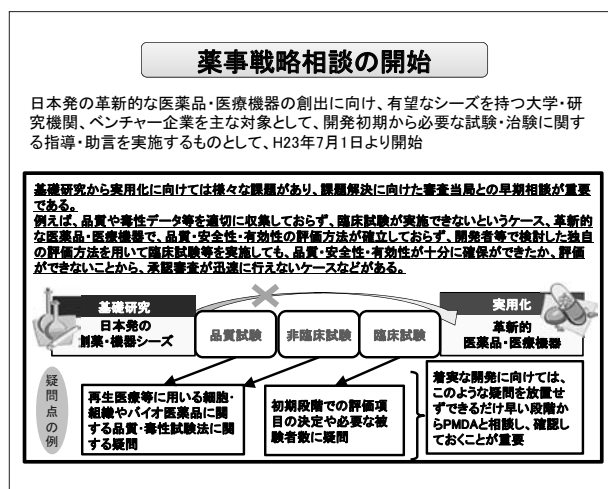


図5 薬事戦略相談について

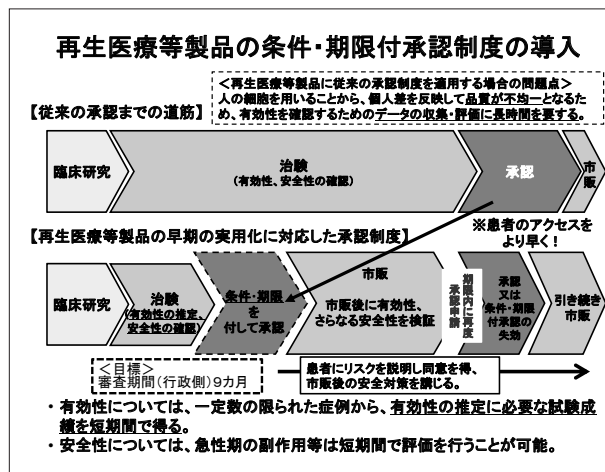


図6 再生医療等製品の条件・期限付承認制度の導入

続いて、先駆け審査指定制度についてご紹介する。世界に先駆けて革新的な医薬品、再生医療等製品を日本で早期に実現すべく、日本で開発を促進する制度である。画期的な治療方法の一刻も早い実用化が求められている疾患等を対象とした医薬品等について、以下の2要件を基に指定するものである。

- (1) 世界に先駆けて開発され、日本に最初（世界同時申請も可）に申請が計画されること。（開発初期からPMDAの相談を受けていることが望ましい）
- (2) 作用機序等の非臨床試験データ及び開発初期（第Ⅰ相から前期第Ⅱ相まで）の臨床試験データから、既存の治療法に比した大幅な改善等、対象疾患に係る著明な有効性が見込まれること。

これらの要件を満たす医薬品等について、優先審査を実施し、審査・安全対策・品質管理等承認までに必要な工程の総括管理を行う管理職を審査パートナー（PMDA版コンシェルジュ）として配置した。（図7）

この制度を思い切って創設することで、これがまた世界的に大きな反響呼び、「SAKIGAKE」という言葉が世界で使用されるようになった。また、日本の制度創設を追いかけるようにして、欧米も類似の制度を設置した。

また、クリニカル・イノベーション・ネットワーク構築も実施している。これは近年、世界的に開発費用が高騰しており、特に日本は諸外国と比べて開発コストが高いという問題点や、海外では疾患登録情報を活用した新たな臨床開発手法が注目を集めているという背景を踏まえ、疾患登録情報を用いて、効果的な治験が実施できる環境を整備することによって、国内外のメーカーによる国内の臨床開発を促進し、新薬の早期開発に向けて国民の健康寿命を延伸するという施策である。国立高度専門医療研究センター（NC）が中心となり、医薬基盤・健康・栄養研究所やアジアの病院、企業とネットワークを構築し、国内開発の活性化、海外メーカーの国内開発の呼び込みをしていく。

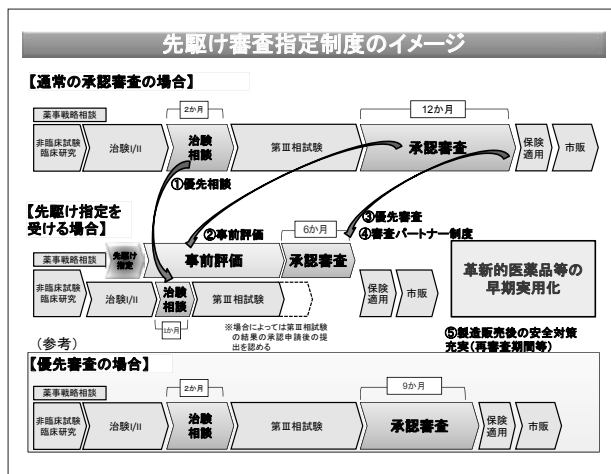


図7 先駆け審査指定制度のイメージ

革新的な医薬品・医療機器等の創出を効率的に進めるためには、規制方針を踏まえた研究開発戦略の構築、最新の研究開発の動向を踏まえた合理的な規制の実現が必要である。このため、日本発の革新的な医薬品・医療機器等の創出に向けて、AMEDによる医療分野の研究開発の推進業務PMDAによる審査・相談業務を相互に活用するため、AMEDとPMDAの連携強化に取り組んできた。

AMEDが保有している医療分野の研究開発の動向、創業支援事業の実施状況、医療機器開発支援の実施状況と、PMDAが保有している医薬品・医療機器等の規制の動向や薬事戦略相談の実施状況、治験の実施状況を情報共有し、お互いの業務に活用するものである。

AMEDとPMDAは、2015年8月19日に連携協定を締結した。その内容は下表のとおりである。（図8）

さらに、PMDAでは臨床試験電子データを利用した新薬等の次世代審査・相談体制の構築も行っている。2016年10月1日より、新医薬品については申請書及び添付資料のeCTD及びCDISC標準形式に準拠した臨床試験データをインターネット経由で提出する仕組みが開始された。

臨床試験電子データをPMDAが受け付けることによるメリットは、たとえば血中濃度と有効性・安全性の数式モデルを構築し、有効性と安全性のバランスが最もよくなる血中濃度を予測する手法を開発することが可能となる他、体重・年齢や用法・容量と有効性、安全性を関連付けた数式モデルを構築し、成人のデータを用いて体格の違いを考慮した小児の適切な薬物投与量を予測する手法の開発可能性が高まることである。また、上記にプラセボ効果などの臨床試験情報を組み合わせることによって臨床試験結果を予測する手法の開発や、薬剤投与とバイオマーカー、バイオマーカーと反応の発現を解析し、それぞれで良い相関のある有用なバイオマーカーの探索・確立によって有効性・安全性の新たな評価方法を開発していく。これらはモデリング&シミュレーションと呼ぶが、これを各種ガイドライン等へ反映

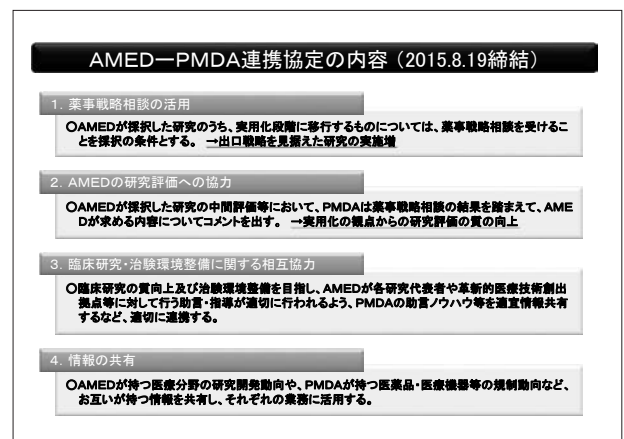


図8 AMED-PMDA連携協定の内容

させ効率的で科学的な開発の支援をしていく。また、構築したモデルの利用により、有望なシーズの絞り込み、投与方法・投与対象の最適化が可能となり、ひいては開発の成功率の向上に寄与するものと考えている。

－安全対策の高度化について－

続いて、安全対策の高度化についてご紹介する。PMDAは従来の安全対策を製造販売業者からの副作用報告や文献、海外規制当局の情報を利用して実施してきたが、薬剤肝炎等の問題を契機に自発的な安全対策を実施する方向に転換してきた。従来型の情報源による定性的評価から、ナショナルレセプトや健康保険組合レセプト、DPCや医療情報DBなどの電子診療情報による薬剤疫学的手法を用いた定量的評価（MIHARI Project）を開始したのである。1,000万人規模のデータを収集するための医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）も2011年から実施している。このMID-NETは、全国の10ヵ所23の医療機関の診療情報をデータベース化し、PMDAで副作用情報等の安全性情報の収集・分析を行うものである。（図9）

MID-NETの利活用により期待されることは、ある副作用発生の割合の比較や、副作用なのか病気自体の症状なのかの判別、安全対策の措置が副作用低減に本当に効果があったのかの検証等に役立てるといことである。ゆくゆくは、有効性の検証まで実施活用できると考えている。

－健康被害救済制度について－

続いて、健康被害救済制度についてご紹介する。すでにご存知のとおり、日本ではスモンやサリドマイドで非常に気の毒な患者さんが発生した過去がある。これを契機に医薬品承認制度や安全対策の厳格化がなされ、健康被害を被った方への迅速な救済が社会的な急務となったわけである。健康被害救済制度は、医薬品/生物由来製品を適正に使用したにもかかわらず、その副作用/感染症により入院治療が

必要になる程度の重篤な健康被害が生じた場合に、医療費や年金などの給付を行う公的な制度である。（ただし、抗がん剤や免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品がある。）

－世界に向けた情報発信と海外規制当局との連携－

PMDAは、2015年6月に国際戦略を発表した。これは、医薬品や医療機器は世界共通に使われるため、規制当局もグローバルな視点で業務を実施していくことが必要と考え、策定したものである。

PMDAでは、業務の内容や先に紹介したレギュラトリーサイエンスへの取り組み内容を世界に向けて英語で情報発信している。これにより、海外規制当局との理解や連携を深め、ひいては世界の人々の健康に貢献していると考えている。日本のみならず他国や地域との共通の利益を最大化しようという考えの基、お互いの立場を理解しながら数多くの議論を重ねてきた。両者にとってwin-winの関係を構築することを心がけている。

また、2016年4月にアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターを設置した。アジア主要国に赴いた研修を含め、アジア規制当局の要望のある分野や審査・査察等の能力に応じた効果的なトレーニング機会を提供するものである。これまでPMDAが培ってきた知識や日本の規制等について、積極的に発信し理解を促進する。

これまで、自国の審査官の能力を高める取り組みは各国が行ってきたところであるが、他国に向けたトレーニングの実施という取り組みは斬新である。これにより、日本で承認された医薬品・医療機器などがどのようなプロセスを経て承認されたかという考え方や判断を知ってもらい、日本における審査体制などを理解してもらおうと日本で承認を得た製品への信頼度が増すであろう。ひいては、日本を簡略審査制度等の対象国につながればと考えている。

－最後に－

大学等のアカデミアと産業界、行政との連携は極めて重要であり、近年盛んになっているところであるが、その透明性も益々重要となっている。利益相反（COI；Conflict of interest）を組織として適切に管理した上で連携を進めてまいりたい。国民や社会への忠誠を常に意識して、産官学が協力することで最も効率的な連携ができて、社会のためになると考えている。

北海道の3つの大学の連携が今後ますます日本の中で大きな役目を果たしていくことを期待している。COIに配慮いただきつつ、さらに力強く開発を進めていただければと思う。このような取り組みをPMDAの立場から全面的に支援していく所存である。

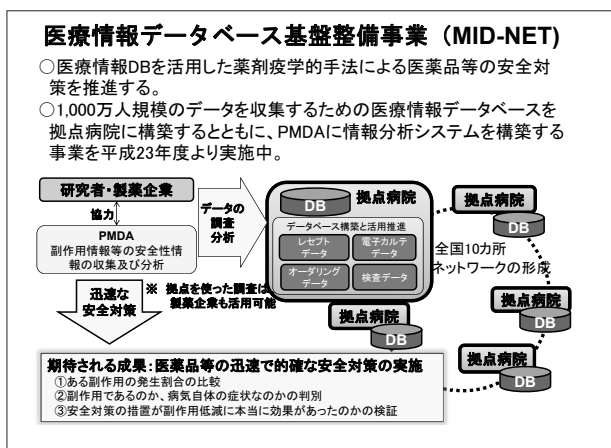


図9 医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）