
総 説

日米欧の取組みに見る 医療レギュラトリーサイエンスの将来像

林 憲 一*

京都府立医科大学大学院医学研究科医療レギュラトリーサイエンス学

Future Vision of Medicinal Regulatory Science Viewed in Japan, US, and EU Perspectives

Yoshikazu Hayashi

*Department of Medicinal Regulatory Science,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

医療レギュラトリーサイエンス（RS）は過去 30 年間、医薬品等の規制とともに世界各国で様々な発展してきたが、日米欧の規制当局による RS の定義には、根拠に基づく確かな評価・判断に価値を置く科学であるとする共通の理解が認められる。日本では RS を、科学技術の評価に加えてその結果を RS エンジニアリングにより人と社会に調和させるための倫理的な科学と位置付け、RS にリアルワールドデータ（RWD）を活用し、「合理的な医療」を実現する取組みを推進している。一方、米欧では RS の複雑なベネフィット-リスク評価の定量化の試みや、判断の根拠となる科学的知見をエビデンスの強さ、不確実性、結論と理由に分け、国民に簡明に示す取組みが進んでいる。RS の今後の方向性として日米欧の取組みからは、(1) RWD の利活用の推進、(2) ベネフィット-リスク評価の透明性、一貫性の向上、(3) 患者視点の導入が特に重要と考えられる。日本の特色ある RS が広く海外にも共有され、将来も人と社会に貢献していくためには、RWD 利活用の強化だけでなく、ベネフィット-リスク評価の見える化や患者視点の導入にも力を注ぐ必要がある。

キーワード：レギュラトリーサイエンス、ベネフィット-リスク評価、規制上の意思決定。

Abstract

While medicinal regulatory science (RS) has developed variedly in the world's medical-product regulation over the past three decades, definitions of RS by regulatory authorities in Japan, US, and EU share a common understanding that RS is a science placing great value on the evidence-based assessment and decision making. In Japan, RS is viewed as an ethical science not just providing the assessment but applying assessment outcomes to the society in the most appropriate way. An attempt to leverage RS with real-world data (RWD) to promote "rational medicine" is underway. In contrast,

令和 2 年 11 月 24 日 受付 令和 2 年 12 月 4 日 受理

*連絡先 林 憲一 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

hayashiy@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.01.017

RS in US and EU has been advanced by attempting the quantification of complex benefit-risk assessment, and summarizing key scientific findings into strength of evidence, uncertainty, conclusion, and reason to inform the public about assessment outcomes. Future directions of RS viewed in Japan, US, and EU perspectives should be (i) strengthening exploitation of RWD, (ii) improving transparency/consistency of benefit-risk assessment, and (iii) promoting patients and public involvement (PPI). We should deal with the visualization of benefit-risk assessment and PPI in addition to the utilization of RWD, so that our distinctive RS may be widely shared abroad, and continue its contribution to the betterment of our society into the future.

Key Words: Regulatory science, Benefit-risk assessment, Regulatory decision making.

薬事分野における 医療レギュラトリーサイエンス

医療レギュラトリーサイエンス (RS) は、医薬品等の科学技術に対する的確な評価・判断を行う上で不可欠の概念であり、基礎科学や応用科学だけでなく、社会科学や人文科学のインプットも必要とする広範で包括的なアプローチである。RSの最初期の定義の1つは、1987年に内山充博士により提唱された¹⁾。内山博士は医薬品と食品を念頭に、RSを「科学技術の進歩の所産を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整(レギュレート)するために、メリット、デメリット双方の観点から根拠に基づく的確な予測・評価・判断を行うための科学」であると述べている。

薬事行政では、規制当局が医薬品等の品質、有効性、安全性を評価し、科学的判断に基づき規制を行う。その基盤となるRSは、患者のベネフィットの最大化、つまり、革新的医薬品等の持つリスクをコントロールし、治療を最適化することを目的として、医薬品等の有効性、安全性を的確に予測・評価する「評価科学」と、その結果をもとにどのような規制を社会に適用するのが良いか判断する「RSエンジニアリング」の二段階から構成される(図)。「評価科学」では、見出されたシーズを多角的に評価(微視的な評価)し、判明したメリットとデメリットについて「ベネフィット-リスク評価」によりシーズの将来性を含む総合的な評価(巨視的な評価)を行う。一方、「RSエンジニアリング」は、前段の評価結果に基づき、どのような規制が人と社会にとり最適かを工夫(エンジニアリング)

する科学を展開する。

RSの考え方はその後、国の科学技術基本計画や健康・医療戦略推進法にも規定され、RSに基づき施策を講じる際の法的裏付けとなっている²⁾。RSがこのように国の基本計画や法律に反映された背景には、当時、日本では医薬品等の実用化に米欧と比べて非常に時間を要した状況(ドラッグラグ、デバイ斯拉グ)を早急に改善する必要があったことに加え、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の近藤達也理事長(当時)が、RSを医薬品等の有効性、安全性評価の基盤に据え、そのことを国内外に強力に発信したことがある。近藤理事長は、内山博士のRSを、アカデミックサイエンスにより得られた新薬等の候補を患者の利益となるよう社会に導入する際、的確な評価・判断を行うために必要な概念と位置付け、RSをPMDAの業務に全面的に採り入れた。

一方、海外では、RSはその国の医療製品その他の規制当局により様々に定義され用いられてきた。内山博士の概念は、多様な規制の文脈の中で、各国規制当局や関係者の目的・関心に応じて変化してきたのである。

わが国で実践された RSエンジニアリング

近藤らは、RSエンジニアリングが規制を行う際の意思決定にどう影響したかを示す2つの事例を紹介している³⁾。最初の例は、リン酸オセルタミビルの使用上の注意の変更である。2007年の最初の使用上の注意は、当時の医学的、社会的状況を反映していたが、その後のインフルエンザに関する疫学情報の集積により変

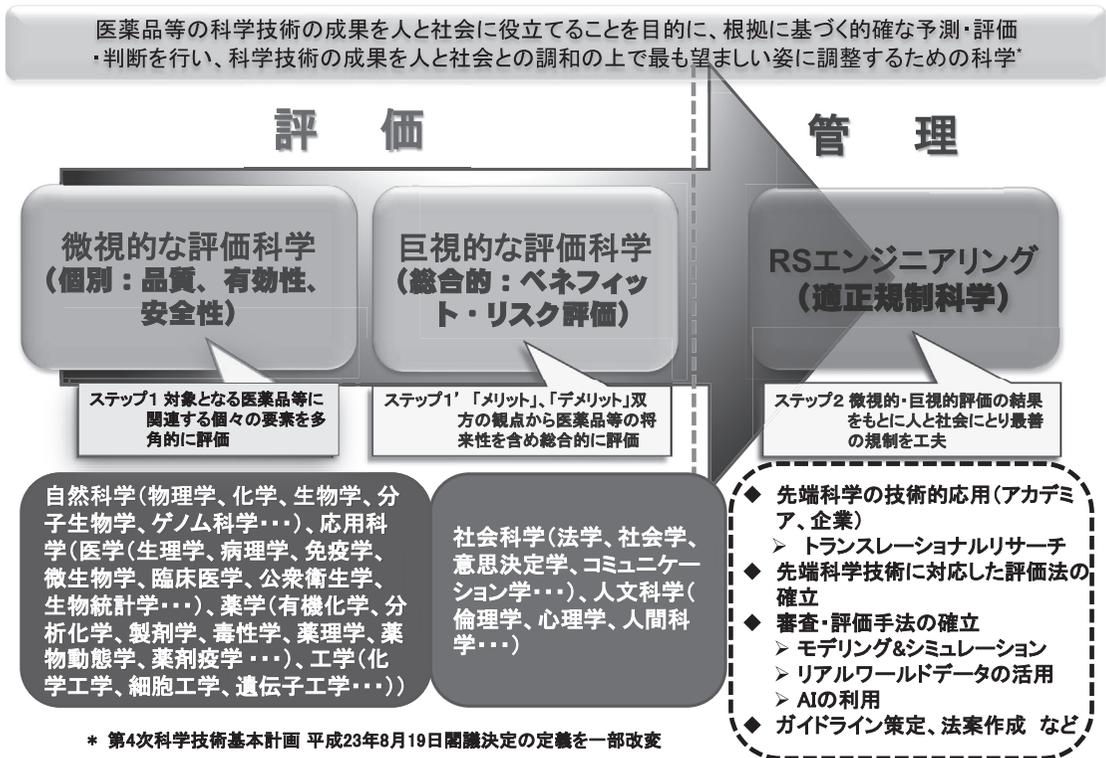


図 医療レギュラトリーサイエンス

更された。2つ目の例は、患者が新しいタイプの再生医療等製品に迅速にアクセスできるようデザインされた新たな法律の下で承認されたヒト(自己)骨格筋由来細胞シートである。いずれも、規制上の意思決定が微視的・巨視的評価からRSエンジニアリングに至る一連のプロセスに基づき行われた例である。

1. リン酸オセルタミビル

2007年に、インフルエンザに罹患した10代の日本人2人がリン酸オセルタミビル服用後に高層建物から転落する事故が起きたことから、予防的措置として、添付文書の警告欄でリン酸オセルタミビルの10代への処方原則として差し控えることとされた。しかし、10年後の2018年に、2007～2008年のインフルエンザ流行期以降に蓄積された全国レベルの疫学調査の結果から、インフルエンザ罹患時には抗インフルエンザ薬の種類や投与の有無に関係なく重篤

な異常行動が見られることがわかり、患者が抗インフルエンザ薬の治療を受けているか否かにかかわらず、インフルエンザ患者には一定のリスクがあると結論された。異常行動とオセルタミビルを含む抗インフルエンザ薬との潜在的な因果関係は完全に排除されたわけではないが、異常行動の頻度は、10代と10歳以下の小児患者とで明確な差が見られなかったことから、蓄積された情報の解析に基づき、黒枠の警告と10代の患者にはオセルタミビルを使用すべきでないとする使用制限が、2018年冬のインフルエンザ流行期に解除された。一方、オセルタミビルを含む抗インフルエンザ薬7剤で、服用した小児・未成年者が自宅療養を行う場合の医療従事者から保護者等への事故防止策の指導は継続することとされた。

2. ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート

ヒト(自己)骨格筋由来細胞シートは、重症

心不全患者に対し、患者自身の大腿部から採取した骨格筋芽細胞を体外で培養・増殖させ、開胸手術により心臓表面にシート状の細胞として適用する再生医療等製品である。2015年に医薬品医療機器等法の下で最初の条件・期限付き承認が与えられた。本品の主たる臨床試験は、20歳以上の虚血性心疾患による重症心不全患者を対象とした多施設共同の非盲検非対照第Ⅱ相試験である。対象症例数が少なく（ $n=7$ ）、有効性の評価方法も確立されたものではないなど、本試験における治療の臨床的意義は必ずしも明確ではなかったが、本品の移植による左室駆出率（LVEF）の改善が評価された。また、事後的な臨床評価として、外部対照に心臓再同期療法（CRT）導入患者のデータベースを用いたヒストリカルな比較を行い、本品移植後の生命予後の評価とともに、個別症例に対する総合的な評価に基づき、ベネフィット-リスクバランスが検討された。この事後評価は、予め決められたエンドポイントから見込みのある仮説を導き出す補足作業として行われた。探索的な臨床試験から得られる限られた情報を最大限活用することで、実臨床での本品の早期使用が可能となる一方、得られた仮説を市販後の定められた期限までに確認するため、現在、本品のリアルワールドデータ（RWD）によるモニタリングが進行中である。

米欧における

ベネフィット-リスク評価の取組み

米国食品医薬品局（FDA）は、RSを「FDAが規制する製品の安全性、有効性、品質、毒性、公衆衛生へのインパクト、製品のパフォーマンス等を評価するための新たなツール、基準、方法を開発するための科学」と定義している。FDAは2009年に、規制上の意思決定をより明瞭で一貫したものとするため、根拠となるベネフィット-リスク評価を構造的に行う、“Structured Benefit-Risk Assessment”と呼ばれる取組みを開始した⁴⁾。これは、(1)意思決定に影響を与える要素として、新薬候補が対象とする疾患・症状の分析、現在ある治療選択肢、ベネ

フィット、リスクおよびリスク管理の方法を列挙し、(2)それぞれについてエビデンスの強さと不確実性とを比較検討し、結論とその理由を述べ、(3)それらを総合してベネフィット-リスク評価を行い、(4)以上を予め決められたテンプレートに記載し、規制上の意思決定の理論的根拠とするものである。

この取組みは、2013年のPrescription Drug User Fee Act V（PDUFA V）の5カ年の実施計画期間中に試行され、21 Century Cures Actの要件である特定の疾患における患者自身の経験のデータも組み込む形で実際の審査プロセスに生かされている。“Structured Benefit-Risk Assessment”は、2018～2022年までのPDUFA VIの実実施計画でも推進することとされ、また、日米欧三極による医薬品規制調和国際会議（ICH）のM4E（R2）ガイドラインにも取り入れられて、現在は日米欧ともにこの方法に従って新医薬品の承認申請資料が作成されている。

PDUFA Vではまた、ベネフィット-リスク評価の定量化に関してバリュートリーやフォレストプロット、マルチクライテリア決定分析等を用いたモデルも検討されたが、意思決定における一定の意義はあるものの、定量的モデルもまた主観的な判断や仮定と分ち難く結びついたものである以上、審査プロセスのすべてが定量的方法に置き換わるものではないとされている。

欧州医薬品庁（EMA）は、RSを「医薬品の品質、有効性、安全性の評価に適用される一連の科学的専門分野。医薬品のライフサイクルを通じ規制上の意思決定を行う際の基盤となる。基礎および応用生物学や社会科学を包含し、規制上の基準やツールの開発に貢献する。」と定義し、RSにおけるベネフィット-リスクバランスの評価が透明で一貫したものとなるよう努力を重ねてきた。

しかし、ベネフィット-リスク評価の標準的方法論がなかったことから、この問題を検討するため、2009年初めにロンドンスクールオブエコノミクス⁵⁾の意思決定学やオランダのフローニンゲン大学医学部の専門家と協力し、ベネ

フィット-リスク評価の方法論に関する3年間の検討プロジェクトを立ち上げた⁵⁾。プロジェクトの目的は、EMAの業務である医薬品のベネフィット-リスク評価をより透明で一貫したものとするための意思決定モデルを見出すことであった。プロジェクトでは、(1) EU各国の規制当局で用いられているベネフィット-リスク評価モデルを調査し、(2) それらの適切性を確認する、(3) その中から最適なモデルを選んでEUの5つの規制当局で実地テストを行い、(4) その結果をもとにモデルを改良する、(5) EUの審査官にツールの研修を行う、という5つの作業パッケージが、3年間に逐次実施された。

その結果、プロジェクトで得られた知見とともに、EMAのヒト用医薬品委員会(CHMP)による医薬品評価報告書のベネフィット-リスク評価の内容に改良が加えられた。中でも新薬および効能追加の評価報告書のベネフィット-リスクの章に記載される“Effect Table”は、対象となる医薬品の評価において鍵となる効果を望ましいものと望ましくないものとに分け、関連する臨床試験結果の要約、エビデンスの強さ、不確実性を表にしたもので、医薬品のベネフィット-リスク評価を円滑に行う上で最適のツールとされている。

このプロジェクトではまた、ディシジョンツリーを用いた定量的モデルが実際にテストされ、定量的なベネフィット-リスクモデルは可能だが、その実現には、モデルの技術を規制当局者に伝達する枠組み、適切なモデルの開発、複数グループ間の共同作業の3つが重要であると結論されている。

日米欧の取組みに見る医療レギュラトリーサイエンスの将来像

新たな医療技術の開発スピードが加速し、最新の治療への迅速なアクセスが求められる現代では、RSの対象も複雑化し、国民・社会との関係を限定的に規定する定義を見出すことは難しいが、それでも日米欧のRSの定義には、ツール、方法、評価と判断、規制上の意思決定、特定の分野に限定されないなど、明らかに共通の

要素が認められる。RSの対象は、品質、有効性、安全性、公衆衛生など多岐にわたり、最新の科学であるOMIX、DNAシーケンシング、AI等が対象となることもあるが、関心の中心はあくまで科学技術的的確な評価と判断である。

わが国では、RSの微視的・巨視的評価から導き出される結果を実際に社会に適用する段階をRSエンジニアリングと名付け、多面的な要素と規制上の意思決定をつなぐ予測・評価技術の向上に努めてきた。このRSを評価科学とRSエンジニアリングとから成る一連の体系的なプロセスとするコンセプトは、わが国独自のものである。

PMDAでは2018年にレギュラトリーサイエンスセンターを設置し、RSを共通の言語として、承認審査、市販後安全対策、医薬品副作用被害救済の業務横断的な協力を推進している。同センターはアカデミアとも協力し、後述するRSに基づく「合理的な医療」を推進するため、RWDの利活用、患者レジストリーの構築とデータの信頼性確保、モデリング&シミュレーションの利用、審査基準の策定等の課題に取り組み、複雑な意思決定の能力強化を図っている。

特に市販後安全性監視では、活用するデータの範囲を承認申請時にPMDAに提出される電子臨床データだけでなく、国の電子レセプト情報データベース(NDB)や医療情報データベースネットワーク(MID-NET)にも拡げて医薬品の安全対策の高度化を図っている。MID-NETは、PMDAが運用する400万人以上の院内電子カルテ情報をネットワーク化した大規模医療情報データベースで、臨床検査値データを用いた有害事象の解析に強みがあり、市販後安全性監視のほか、ベネフィット-リスク評価、公的資金による医薬品研究など公益性の高い調査研究に活用されている。

PMDAではまた、RSが医薬品等のライフサイクルを通じて貢献できるよう、その対象を医薬品等の適正使用を含む広い意味の医療にまで広げた、“Rational Medicine” Initiative⁶⁾と呼ばれる取組みを進めている。この取組みでは、RSによる医薬品等のベネフィット-リスクバラン

スの向上とエビデンスに基づく医療環境の創出を目指して、(1) 承認審査の質と合理性の向上によるイノベーションの推進、(2) RSの推進、(3) RWDに基づく安全対策の高度化、(4) 国際連携の強化の4つを実践している。RSの観点からは、これらはいずれも革新的医薬品等の最適な使用による「合理的な医療」の恩恵を国民がより早く享受できるようにするためのRSエンジニアリングに相当するものであり、PMDAは日本のRSのこのような特色ある取組みを、海外の規制当局とも共有することを望んでいる。

一方、欧米のRSをめぐる取組みでは、上で見たように、複雑なベネフィット-リスク評価をより透明で一貫したものとするため、一部を定量化する試みや、判断の根拠となる重要な科学的知見をエビデンスの強さと不確実性とに分けて簡明に記述する努力がなされている。米欧の規制当局は、1990年代から医学研究・臨床試験への患者・市民参画(Patient and Public Involvement: PPI)を進めているが、ベネフィット-リスク評価の透明性、一貫性を高める取組みもその一環と考えられる。

以上の日米欧の取組みに見られる、(1) RWDの利活用の推進、(2) ベネフィット-リスク評価の透明性、一貫性の向上、(3) 患者視点の導入は、いずれもRSの将来に大きな影響を与え、今後の方向性として欠くことのできないものばかりである。日本の特色あるRSが、広く海外の規制当局にも共有され、患者中心の倫理的な科学としてこれからも社会に貢献していくためには、RWDの利活用の強化のみならず、ベネフィット-リスク評価の見える化や患者視点の

導入にも力を注ぐ必要がある。折しもPMDAでは、2019年度からPPIの推進に向けた検討が開始されている⁷⁾。患者の声を反映した日本のRSが、今後どのように進化していくのか注目される。

おわりに

RWDを活用することでRSの予測・評価能力が強化され、新たな医療技術への迅速なアクセスが可能となった。しかし、医薬品等の規制上の課題が現時点でRSによりすべて解消したわけではない。例えば、有効性の成績は一般に平均値として得られるが、その個人への外挿には不確実性が伴う。更に安全性/リスクの評価方法は、有効性の評価方法ほどには確立しておらず、とりわけ稀にしか起きない重篤な有害事象は、確率は低くとも命にかかわるため、そのリスク評価には、発現率以外に重篤性や影響を受ける集団の規模も関係する。こうしたRSの限界については、その解消のために引き続き評価能力の改善に努めなくてはならない。RSにより医薬品等に内在するリスクをコントロールし、効用を最大限に引き出すためには、関連する科学的能力の改善と関係者間の協力を加速しなければならない。そのためには、RWDを活用したRSが人と社会にもたらす価値についての関係者間の共通理解が必須であると同時に、関係者の協力が、これまでにも増して難しい利益相反の問題をもたらすかもしれない点にも注意が必要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 内山 充. 全厚生職員労働組合国立衛生試験所支部ニュース, 1987.
- 2) 中垣俊郎. 医療レギュラトリーサイエンスのこれまでとこれから. 京府医大誌, 126: 297-303, 2017.
- 3) Kondo T, Hayashi Y, Sato J, Sekine S, Hoshino T, Sato D. Evolving Vision of Regulatory Science in the Global Medical Community. Clin Pharmacol Ther, 107: 136-139, 2020.
- 4) Benefit-risk assessment in drug regulatory decision-making, US Food and Drug Administration, 2018. <https://www.fda.gov/media/112570/download>, (参照 2020-11-20)
- 5) Benefit-risk methodology, European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/support-research/benefit-risk-methodology>, (参照 2020-11-20)

- 6) “Rational Medicine” initiative—合理的な医療を目指して—<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/news-release/0020.html>, (参照 2020-11-20)
- 7) PMDAにおける患者参画検討WGの取組み, レギュラトリーサイエンス学会第10回学術大会 2020年9月11日. <https://www.pmda.go.jp/files/000236746.pdf>, (参照 2020-11-20)

著者プロフィール



林 憲一 Yoshikazu Hayashi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科医療レギュラトリーサイエンス学・教授

略歴：1986年3月 富山医科薬科大学薬学部 卒業
 1986年11月 大阪大学大学院薬学研究科修士課程 中退
 同 厚生省（現 厚生労働省）入省
 1998年7月～2001年7月
 世界保健機関（WHO）サイエンティスト（スイス）
 2005年8月 厚生労働省大臣官房厚生科学課研究企画官
 2007年4月 厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室長
 2008年7月 厚生労働省医薬食品局血液対策課血液対策企画官
 2009年11月 欧州医薬品庁（EMA）リエゾンオフィサー（英国）
 2012年8月（独）国立がん研究センター中央病院薬剤部長
 2015年9月（独）医薬品医療機器総合機構審議役（新薬審査等担当）
 2018年4月（独）医薬品医療機器総合機構理事（技監）
 2020年6月 厚生労働省退職
 2020年7月～現職

専門分野：レギュラトリーサイエンス

- 主な業績：1. Wilson J, Cheung K, Lin L, Green E, Porras A, Zou L, Mukanga D, Akpa P, Darko D, Yuan R, Ding S, Johnson W, Lee H, Cooke E, Peck C, Kern S, Hartman D, Hayashi Y, Marks P, Altman R, Lumpkin M, Giacomini K, Blaschke T. Scientific considerations for global drug development. *Sci Trans Med*, **29**: 12(554), 2020.
2. Kondo T, Hayashi Y, Sato J, Sekine S, Hoshino T, Sato D. Evolving Vision of Regulatory Science in the Global Medical Community. *Clin Pharmacol Ther*, **107**: 136-139, 2020.
3. Bun S, Yonemori K, Akagi T, Noguchi E, Shimoi T, Shimomura A, Yunokawa M, Shimizu C, Fujiwara Y, Makino Y, Hayashi Y, Tamura K. Feasibility of olanzapine, multi acting receptor targeted antipsychotic agent, for the prevention of emesis caused by continuous cisplatin- or ifosfamide-based chemotherapy. *Invest New Drugs*, **36**: 151-155, 2018.
4. Bun S, Yunokawa M, Ebata T, Shimomura A, Shimoi T, Kodaira M, Yonemori K, Shimizu C, Fujiwara Y, Kato T, Makino Y, Hayashi Y, Tamura K. Feasibility of dose-dense paclitaxel/ carboplatin therapy in elderly patients with ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, **78**: 745-752, 2016.
5. Makino Y, Watanabe M, Ando-Makihara R, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y, Sugiyama E, Sato H, Hayashi Y. Simultaneous optimization of limited sampling points for pharmacokinetic analysis of amrubicin and amrubicinol in cancer patients. *Asia-Pac J Clin Oncol*, **12**: 259-264, 2016.
6. Hayashi Y, Nishigaki R, Toyoshima S. Developing a residency curriculum dedicated to training highly skilled clinical pharmacists. *Regulatory Science of Medical Products*, **6**: 151-162, 2016.