

---

## 総 説

---

# 医療レギュラトリーサイエンスのこれまでとこれから

中 垣 俊 郎\*

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

## Medicinal Regulatory Science and its Practice

Toshiro Nakagaki

*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とは、医薬品等の品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学と定義されている。わかりやすくいえば、医薬品等に関する承認審査や安全対策をもっと科学的なものにしよう、科学技術の進歩に対応できるものになろうということではないかと考えられる。我が国の医薬品医療機器総合機構はもとより、米国FDAやEU医薬品庁においてもレギュラトリーサイエンスへの取組が強化されつつある。革新的な医薬品等の実用化を図る、すなわちイノベーションを実現するためには、アカデミックサイエンスとともに、レギュラトリーサイエンスが車の両輪の一つとして有効かつ適正に機能することが必須である。

キーワード：レギュラトリーサイエンス、予測、評価、判断。

## Abstract

Medicinal regulatory science refers to the science that deals with appropriately and expeditiously making predictions, evaluations, and decisions regarding the quality, efficacy, and safety of medical products based on scientific knowledge. Simply stated, this can be considered as adopting a more scientific approach to approval reviews and safety measures for medical products, and ensuring that these elements can cope with advances in science and technology. There is a drive to strengthen regulatory science initiatives in Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, as well as in the United States' Food and Drug Administration and the European Union's European Medicines Agency. In order to bring about the practical implementation of innovative medical products (i.e., to realize innovation), it is necessary for regulatory science to effectively and appropriately function in tandem with academic science.

**Key Words:** Regulatory science, Predictions, Evaluations, Decisions.

---

平成29年3月15日受付

\*連絡先 中垣俊郎 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
rs-dep@koto.kpu-m.ac.jp

## 医療レギュラトリーサイエンスとは？

医療レギュラトリーサイエンスとは、健康・医療戦略推進法（平成二十六年五月三十日法律第四十八号）の第13条第2項に定める「(医薬品等の)品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学」である。したがって、医学、薬学、統計学等の自然科学だけでなく、倫理学、社会学等の人文科学をも基盤にした分野であるものと考えている。特に、予測、評価及び判断という行為のうち、判断については自然科学だけでは足りず、倫理学や社会学はもとより、コミュニケーション科学、意思決定科学（又は決断科学）等の人文科学の助けが必須のものとなる。

大学をみると、例えば、北海道大学大学院医学研究科には連携研究センターの中に「レギュラトリーサイエンス部門」が、東京大学大学院薬学系研究科には「医薬品評価科学講座」が、また、早稲田大学には「医療レギュラトリーサイエンス研究所」が設けられている。独立行政法人をみると、医薬品医療機器総合機構には、「レギュラトリーサイエンス推進部」が、日本医療研究開発機構には「規制科学・臨床研究支援室」が設けられている。

これらの名称が示すとおり、レギュラトリーサイエンスは規制の枠組みや態様を裏付ける、支える、変えるものであることから、「規制科学」と呼ばれることもある。また、「予測、評価、判断に関する科学」の一面を切り取って、「評価科学」と呼ばれることもある。

### 健康・医療戦略推進法と 医療レギュラトリーサイエンス

健康・医療戦略推進法は、健康長寿社会の形成に資するため、先端的な科学技術を用いた医療、革新的な医薬品等を用いた医療等の研究開発や新たな産業活動の創出・活性化等を図るため、基本理念、国等の責務、その推進を図るための基本的施策等を定めるものである。

法律の中に、特定の科学を名指したうえで、その科学の振興が書かれること自体が極めて稀なことであるが、近年の科学技術の進歩を医療の場により早く、適正に導入することが国民、社会にとって急務であるとの認識にたつて、医療レギュラトリーサイエンスの推進が立案され、国会で成立したものと考えられる。

### 海外における レギュラトリーサイエンス

海外におけるレギュラトリーサイエンスの起源とその展開については、2010年に公表された斎尾武郎と栗原千恵子の論文に詳しく述べられている<sup>1)</sup>。この論文によるとレギュラトリーサイエンスという用語は、1985年、米国の物理学者 Alvin M. Weinberg によって世の中に現れたとされている。また、レギュラトリーサイエンスという用語が米国で最初に使われたのは、おそらく1970年代だろうという説も述べられている。1990年代に入ると、多くの著書あるいは論文が公表されているようである。

Weinberg は、科学に問われるが、科学によってのみでは答えることができない問題・分野としての「trans-science」という概念を打ち立てたことで知られている。医薬品についても、限られた、必ずしも十分でないデータに基づき、その安全性、有効性を判断することが求められる、十分なデータの提出を要求することやいたずらに判断をしないことは、先端的な科学技術の成果の国民への提供を遅延させることに繋がってしまいかねないことを考えると、彼がレギュラトリーサイエンスという用語を用いたことも理解できよう。

### 国内における レギュラトリーサイエンス

国内では、1987年に、国立衛生試験所（現在の国立医薬品食品衛生研究所）の内山充博士によって、「我々の身の回りの物質や現象について、その成因や機構、量的と質的な実態、及び有効性や有害性の影響を、よりの確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果

を用いてそれぞれを予測し、行政を通じて国民の健康に資する科学」として提唱されたことに端を発するとされている<sup>2)</sup>。行政文書としては、1991年版の厚生白書に、医薬品等の有効性と安全性を評価する科学としてレギュラトリーサイエンスという用語が登場した。その後、厚生科学審議会や日本学術会議でも議論され、日本学術会議の提言によって、2011年、科学技術基本法に基づき閣議決定された第4次科学技術基本計画において、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」として、レギュラトリーサイエンスの推進が位置付けられた。この流れが、前述の健康・医療戦略推進法の規定に繋がっているものと考えられる。

学会をみると、公益社団法人日本薬学会は1993年にレギュラトリーサイエンス討論会を設立し、2003年に部会として発展改組した。また、日本農薬学会は1994年にレギュラトリーサイエンス研究会を設置している。そして、2010年、医学、薬学、工学等の自然科学だけでなく、生命倫理学等の人文科学を含む研究者、産業界や規制当局の関係者等からなる一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会が設立され、その活動が開始された。

### 米国FDAと EU医薬品庁における展開

米国FDA (U.S. Food and Drug Administration) は、2010年、科学技術のイノベーションを革新的な医薬品という形で実用化を図るべきとして、トランスレーショナルリサーチとレギュラトリーサイエンスを車の両輪として推進することとし、長官自らが演説した<sup>3)</sup>。この考え方は、早稲田大学の笠貫宏が2017年の第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会の大会長として公表した、イノベーションを回す歯車としてイノベーションとレギュレーションがあって、その3者を円滑かつ適正に回転させる科学としてレギュラトリーサイエンスがあるという表現

と類似したものではないかと考える。

米国FDAは、長官の演説とともに、2010年にAdvancing Regulatory Science for Public Healthという計画を公表した<sup>4)</sup>。この計画の中で、レギュラトリーサイエンスの定義を表1のとおり公表し、外部の大学等と連携し、その推進を図ることとした。

また、EUの医薬品審査当局である医薬品庁 (European Medicines Agency) は、2010年からの5か年計画の中で、レギュラトリーサイエンスの推進を位置付けるとともに、その内容について、表1のとおり公表した<sup>5)</sup>。

両者を比べてみると、EU医薬品庁の方が人文科学の領域までも含めて考えていることが明らかになっている点で、その定義を予測、評価、判断とするわが国の考え方と類似しているものと考えられるが、いずれにしても、日米欧の規制当局が科学技術イノベーションの成果を早急に国民に届けるため、レギュラトリーサイエンスを推進しなければならないと認識していることは明らかであろう。

### レギュラトリーサイエンスから みた品質

化学物質の世界で「品質がいい」と言うとき、一般に、純度が高いことを示している。しかし、医薬品は、毒性試験、薬理試験、薬物動態試験、臨床試験といった一連の流れで開発される。同時に、実験室での製造から、大規模な工場における製造への転換の検討が進められる。これらの試験の期間や実際の製造との関係で、純度が変わる、結果として不純物も変わるというような事態が出現すると、既に実施した試験結果を利用できるのか、やり直す必要があるのかという問題に直面することとなる。したがって、これらの開発期間を通じて、また、市販後においても、試験したものと同一とみなされる範囲で医薬品が供給されることが重要であり、レギュラトリーサイエンスにおいて品質がいいとは純度が高いことではなく、いつも、どのような場面でも一定の品質のものが供給されることである。この一定性を担保するために、

表1 日米欧におけるレギュラトリーサイエンスの定義

日本

(医薬品等の)品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学(健康・医療戦略推進法第13条第2項)

米国FDA

Regulatory science is the science of developing new tools, standards and approaches to assess the safety, efficacy, quality and performance of FDA-regulated products. (Advancing Regulatory Science for Public Health<sup>4)</sup>)

欧州EMA

Regulatory science includes basic and applied biomedical sciences, including genetics, pharmacology, biostatistics, clinical-trial methodology and epidemiology, and social sciences such as decision sciences, risk assessment and communication sciences. It aims to contribute towards the development of standards and tools to be used in the regulation of medicines. (2010年からの5か年計画<sup>5)</sup>)

GMP (Good Manufacturing Practice) という考え方、規範が採用されている。

### レギュラトリーサイエンスにおける有効性

医薬品が有効であるとはどういうことを言うのであろうか。例えば発熱している患者がいるとする。ある医薬品を服用し、熱が下がれば有効であると一般には考える。しかし、ここには3つの議論が存在する。すなわち、熱が下がるという数値の議論、何度下がれば有効と考えるのかというその度合いの議論、その医薬品が作用したのかという議論である。個々の患者について担当医師は患者の状況を把握しているので、熱が下がるということよりも、患者の一般状態が回復することが患者にとっては有益なことかもしれない。

また、試験の規模、対象とする患者数を増やせば、比較試験における統計上の有意差は一般に出しやすくなるので、例えば0.5度の差で有意になることもあろう。このような問題に対し、米国FDAは抗肥満薬について比較試験でプラセボ群と有意差があっても、その差が1年間に体重5%以上でなければ医学的な意味は少

なく、承認できないとした。すなわち、統計学の議論、あるいはランダム化比較試験というような試験方法の議論とともに、医学としてのコンセンサスがなければ有効性の評価はできないことを示しているものと考えられる。

それでも、有効性に関する議論は1960年代からの二重盲検比較試験をはじめとする試験方法や統計解析、特に生物統計学の普及によって大きな進歩があったものと考えている。

### 安全性の評価

安全性についての議論は複雑である。治験段階において、安全性を検討するには、大きな限界があると指摘されている。例えば、治験段階では、5つのtoo, すなわち, too few (症例数が少ない), too simple (合併症・併用薬がない又は少ない症例を選択している), too median-age (小児・高齢者は一般に組み入れない), too narrow (プロトコルどおりの適用を義務付けている), too brief (投与期間が短い)の限界があると説明されている<sup>6)</sup>。理論的には、例えば1,000人に一人発生する副作用を検討するような比較試験を組むことは可能ではあるが、時間的にも、費用的にも、実施可能性からみても、

現実的ではなく、一般に、医薬品の臨床試験は有効性の検証の目的で試験計画を組まざるを得ない。このようなことが安全性の議論を難しくする大きな要因となっている。市販後においても副作用報告制度等によって安全性の検討が続けられるが、自発的な報告に頼っており、客観性、バイアスの問題等をクリアすることは困難である。近年、電子カルテ等を分析することによって、副作用が生じた症例を機械的に抽出し、その要因、予後等を解析しようという、いわゆるリアルワールドデータの議論、検討が盛んに行われようとしている。このようなことが実現できれば、実際の医療下におけるデータが得られることから、一定の限界はあるものの、その意義は大きいと考えられる。

### 有効性と安全性の比較考慮

医薬品医療機器等法第14条第2項第3号では、承認拒否理由の一つとして、「申請に係る医薬品がその効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品としての使用価値がないと認められるとき」と定めている。

また、いわゆるクロロキン薬害訴訟の平成7年の最高裁判決では、「その時点の医学的・薬学的知見を前提として、医薬品の治療上の効能効果と副作用とを比較衡量して医薬品としての有用性を評価し、承認の可否を判断すべきもの」としている。

したがって、安全性はそれのみを評価するのではなく、有効性ととの比較考慮という視点での議論になるものと考えられる。高血圧や糖尿病というような疾患における副作用と抗がん剤における副作用では受容できる範囲が異なることは多くの方が納得されるものと思う。しかし、どの程度の有効性があれば、どの程度の安全性、リスクが許容されるのかといった具体的な議論はまだまだ乏しい。

もう一つの問題は集団を考えざるを得ないことである。例えば、70%の有効率が望ましいレベルの有効性を100とした場合に70程度の有効性を示し、0.1%の副作用発生率がどの患者にも同じように0.1%程度の重さの副作用をも

たらずのであれば、個々の医師が目の前の患者に対し、日々、有効か安全かどうかを検討し、現在の治療を継続するか、変更するかを考えることと同じような議論になるものと考えられる。しかし、そうではなく、多くの場合、無効だった患者に稀ではあっても副作用が発生する。その副作用が致死的であると、社会的にはますます難しい問題になる。

全米科学アカデミーの医学研究所 (Institute of Medicine, National Academy of Science) は、2007年、米国FDAの依頼によって、医薬品の安全確保について検討し、報告書を公表した<sup>7)</sup>。この中で、FDAが革新的な医薬品をより早く患者に提供する役割と安全を確保するという2つの役割を有するとして、よりシステムティックな、より精密な安全性の検討を勧告しているが、具体的な有効性と安全性の比較考慮の方法としての提案は見当たらない。

EU医薬品庁も、2008年、有効性と安全性の比較考慮の方法について文書を発表した<sup>8)</sup>。その中で、有効性と安全性を比較考慮する客観的な、例えば定量的な手法は見出せていないこと、有識者の意見が医薬品承認審査のための評価の土台であって、それは近い将来においても変わるとは考えられない旨表明している。

わが国でも、タミフルやイレッサの副作用等を巡る議論が社会問題化したところである。その背景にあるのはこのような個人と集団の問題であること、有効性と安全性の比較考慮が自然科学だけで回答が得られる問題ではなく、人文科学の領域の問題も含んでいることを示唆しているのかもしれない。

食品安全の分野でも、安全性については長く議論されてきた。絶対の安全には到達できないし、証明もできないという共通理解のもと、どの程度のリスクであれば受忍されるのかという問題である。国際的にみると、100万分の1あるいは10万分の1の生涯死亡率までのリスクは一般に受忍されるという考え方が大勢である。このリスクは、雷によって死亡するリスクにほぼ相当するといわれており、acceptable riskあるいはnegligible riskと呼ばれることもある。

## レギュラトリーサイエンスとしての 予測, 評価, 判断

医療レギュラトリーサイエンスの対象が医薬品等の品質, 有効性及び安全性という3つであることについては上述のとおりである。次に, それらを対象に行う, 予測, 評価, 判断の3つの行為について述べてみたい。

予測については, 動物試験結果を基にヒトの安全性を予測するという事例がわかりやすい。慢性毒性試験, 発がん性試験, 催奇形性試験等はヒトでは実施することが実際上不可能である。例えば, 1960年前後, サリドマイドを服用した妊婦から重症の四肢の欠損症(無肢症, 海豹肢症, 奇肢症, 母指三指節症)や耳の障害(難聴, 無耳症, 小耳症)等が生じる悲惨な副作用被害が日本や欧州で発生した。しかし, 米国ではFDAが承認しなかったため, このような悲惨な事例から免れることができた。当時のFDA担当官にはPresident's Distinguished Federal Civilian Service Awardという大統領勲章が授与された。説明によると, 承認申請にあたって提出された動物試験結果がヒトの安全性を証明しているという会社側の説明に納得できなかったという。このとおりであれば, レギュラトリーサイエンスの重要な行為である予測がまさに発揮されたものといえよう。

評価について, 上述の肥満の例のほかに, 例えば発がん性の有無の議論をみてみよう。一般に, 発がん性試験はげっし類を対象として3段階の用量と対照群の4群につき雌雄各50匹を24か月投与する方法によって行われる。統計学的には匹数を増やせば, 対照群との差を検出しやすくなるが, そこでみられた差は発がんによるヒトへの危険を意味するのであろうか。現在の発がん性試験の方法は, 疫学調査等の結果によりヒトに発がん性を有することが知られている化学物質についてはこの方法で発がん性を検出できるということがその裏付けとなっている。すなわち, 既知のものと同じレベルに対応するものであって, 未知のものにまで対応できるものではないが, かといって, アカデミック

に発がん性の有無を議論しても, その社会的な意味合いというのは議論が残る。有効性の項で肥満を例に症例数の議論と医学的な意味の議論をしたが, 発がん性でも同様の問題にさらされる。

判断の問題は, 生命倫理はもとより, 不平等の可能性の検討, 伝統的な価値観との照合等の人文科学の要素をもつ。承認あるいは承認取消という行為をするか否か, その薬を待ち望んでいる患者あるいは苦しんでいる患者を前に時間的な猶予は限られている。必ずしも十分ではない自然科学的な予測, 評価の結果を基に絶え間なく判断が求められている。したがって, コミュニケーション科学, 意思決定科学(又は決断科学)等の助けを借りつつも, 上述のEU医薬品庁のレポートと同様, 現段階においては, 有識者の意見がその土台にならざるを得ないものと考えられる。

## 医療レギュラトリーサイエンスの これから

これまでみてきたように, 医療レギュラトリーサイエンスは, 日本においても, 欧米においても, 研究が緒についたばかりである。また, 関係する自然科学や人文科学の分野も多分野に及ぶが, 基盤となるのは, 信頼性と倫理であると考えている。革新的な医薬品等の実用化を図るためには, 十分, 不十分の議論はあるにせよ, 個々のデータが信頼できるものでなければならぬ。さらに, GCP (Good Clinical Practice) を例にあげるまでもなく, 倫理的な基盤なくして, 社会的な納得が得られるものではない。

個々の分野で見れば, ランダム化比較試験に代わりうるような試験方法の開発, サロゲイトなエンドポイントの開発, 定量的なリスクベネフィット評価手法の開発などが盛んに行われつつあるので, これらが実用化されることを期待している。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Takeo Saio Chieko Kurihara, Regulatory Science Wars, Clin Eval 2010; 38: 177-188.
- 2) 内山 充. 全厚生職員労働組合同国立衛生試験所支部ニュース. 1987.
- 3) Hamburg MA. Shattuck lecture. Innovation, regulation, and the FDA. N Engl J Med 2010; 363: 2228-2232.
- 4) <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM228444.pdf>
- 5) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000571.jsp&mid=WC0b01ac0580981013](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000571.jsp&mid=WC0b01ac0580981013)
- 6) A.S.Rogers, Drug Intelligence and Clinical Pharmacy Nov; 21: 915-920.
- 7) The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public, Committee on the Assessment of the US Drug Safety, System, Alina Baci, Kathleen Stratton, Sheila P. Burke, Editors, Institute of Medicine, National academy of science, The National Academies Press.
- 8) Reflection Paper on Benefit-Risk Assessment Methods in the Context of the Evaluation of Marketing Authorisation Applications of Medicinal Products for Human USE London, 19 March 2008 Doc. Ref. EMEA/CHMP/15404/2007

## 著者プロフィール



中垣 俊郎 Toshiro Nakagaki

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：1979年3月 東京大学薬学部 卒業

1979年4月 厚生省（現 厚生労働省）入省

1988年5月～1991年5月

外務省在インドネシア日本大使館一等書記官

2005年8月 医薬食品局安全対策課長

2006年9月 医薬食品局審査管理課長

2010年7月 独立行政法人医薬品医療機器総合機構組織運営マネジメント役

2011年8月 国立医薬品食品衛生研究所企画調整主幹

2016年12月 厚生労働省退職

2016年1月～現職

専門分野：レギュラトリーサイエンス

主な業績：1. 中垣俊郎, 堀口逸子, 馮巧蓮, 赤松利恵, 田中久子, 丸井英二. 消費者が必要な食の安全に関する知識—食品衛生監視員対象の質的調査から 厚生指標 2009; 56: 48-52.

2. 中垣俊郎. 臨床研究—行政の立場から. 日本医事法学会誌 27号（第41回日本医事法学会総会シンポジウム）