JAIST Repository
https://dspace.jaist.ac.jp/

Title	先端医療におけるレギュラトリーサイエンスの発生過程に関する研究
Author(s)	石田，瑞；加納，信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集，30：229-232
Issue Date	2015-10-10
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/13264
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

JAIST
JAPAN
ADVANCED INSTITUTE OF
SCIENCE AND TECHNOLOGY

Japan Advanced Institute of Science and Technology

1I01

先端医療におけるレギュラトリーサイエンスの発生過程に関する研究

○石田　瑞、加納　信吾、(東京大学)

1．研究の背景

欧米では先端医療における薬事規制のための科学的アプローチを加速させている。米国は、医療と健康に関するイノベーションの推進を目的に2004年にCPI（Critical Path Initiative）を提唱し[1]、2010年からはAdvancing Regulatory Science Initiative(ARSI)を立ち上げ、「レギュラトリーサイエンスのための戦略計画」を開始している[2]。欧州では、2008年にThe Innovative Medicines Initiative(IMI)を立ち上げ、新たな規制上の課題に対応するための複数のコンソーシアムを設定し、FDA,EMA との対話を促進している[3]。

一方、日本でも規制科学は科学技術政策、イノベーション政策の文脈の中でも登場するようになり、「研究推進や承認審査のための環境整備」として第3期科学技術基本計画で設定され、再生医療や高機能人工心臓システム等の次世代医療機器の承認審査に係る評価、指標の整備、国際化が標榜され、第4期科学技術基本計画では「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、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」と定義とされ、レギュラトリーサイエンスがイノベーション政策の文脈上も用語として登場するようになった。

薬事規制の整備と運用の日本の中核機関としては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）が、平成 13 年に閣議決定された特殊法人等整理合理化計画を受けて、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構及び財団法人医療機器センターの一部の業務を統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づいて平成16年4月1日に設立され、一方で医療の研究開発促進の助成機関として、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED: Japan Agency of Medical Research and Development)が平成27年4月1日に設置され、レギュレーター側、イノベーター側の両方の体制整備が一巡した。また法整備面では、平成25年11月に「薬事法の一部を改正する法律」により旧薬事法が改正され「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」として医療機器と医薬品を個別に取り扱うことで再スタートし、再生医療分野では「再生医療等の安全性の確保に関する法律」が施行され、先端医療に関する規制の大きな枠組みの設定が一巡した形となった。

しかしながら、イノベーターの活動とレギュレーターの活動の関係性に関する明確な認識は、グラント配布機関においても整理されておらず、イノベーター側の支援機関とレギュレーター側の機関とのコラボレーション、例えば米国に見られるようなNIHとFDAの共同プロジェクト[4]といった両者の境界を処理する活動を明確な目的意識のもとに設計するには至っていない。結果としてiPS細胞関連グラントに典型的に見られるように[5]、イノベーターをプロジェクトリーダーとするプロジェクトにサブテーマとしてレギュラトリーサイエンス的研究が組み込まれ、本来的にイノベーターからは独立した活動として設定されるべきレギュラトリーサイエンスの活動が、明確には定義されてこなかった歴史的経緯がある。

そもそもレギュラトリーサイエンスの定義に関しては混乱があり、齊尾ら(2010)[6]が「レギュラトリーサイエンス・ウォーズ― 概念の混乱と科学論者の迷走 ―」の中で内山(1995)[7]の表現として「ベクトルの異なる多くの成果を適切に調整（レギュレート）するために必要な科学は，基礎科学にも応用科学にも属さない独立の目的と価値観を必要とする」を引用したように、新規に発生した先端医療のシーズに対してその制御方法を審査ガイドライン等に反映させていくためには独立した目的と価値観が要求されており、第三の科学として科学技術政策やイノベーション政策上も位置づけを明らかにする必要がある。しかしながら、現実的には基礎科学から応用科学に至るどの段階からこの第三の科学の関与が始まるのかという点が明確に検証されておらず、社会科学的あるいは政策科学的な見地から体系的に分析した研究も報告されていない。

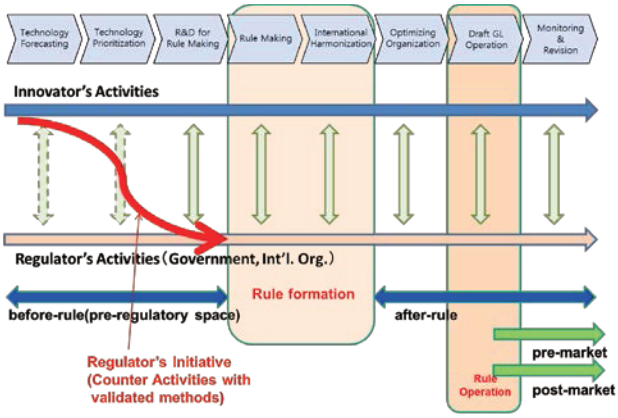
このため、加納ら(2013)は、第三の科学であるレギュラトリーサイエンスを政策科学的な見地からレギュレーターでもイノベーターでもない外部の観察者として解析する必要性を指摘し、体系的な分析手段として、「ルール組成の政策バリューチェーン」に基づいて、規制やガイドラインが整備される全プロセスを上流から下流まで含めて体系的に分析することを提唱してきた[8]。この中で第三の科学においても研究開発が必要であること、特に政策バリューチェーンの中でも「ルール組成のための研究開発」プロセスの観察が重要であることを指摘し、日本が先端医療の規制整備において国際的なイニシアティブを発揮していくためには、この部分の活動に関する実態解明、政策科学的なエビデンスの取得が決定的に不足していることがイノベーション政策研究上も課題となっていることを指摘した。

イノベーションとレギュレーションの相互作用が実際にはどのように起きているか、どの段階からイノベーターの活動からレギュレーターの活動が並行して開始されるのかという観点から実際の先端医療における活動を計測することがこの分野におけるエビデンスベースの政策研究を発展させると考えられる。そこで本研究では、再生医療といった特定の分野において、レギュラトリーサイエンスに該当する研究開発活動がいつごろから発生してくるのかという設問をたて、これに対する観測系を開発することを目的とした。

２．イノベーター・サイエンスからレギュレーター・サイエンスの分離モデル

本研究では、イノベーターの活動の進展と並行してルール組成の政策バリューチェーンが進展していく中で、初期段階からレギュレーターの活動がはじまり、ルール組成の優先順位付けが行われた後、ルールの研究開発がレギュレーターのイニシアティブとともに開始されるという「分離モデル」を想定している（図 1)。

図 1　レギュレーター活動の分離モデル



３．レギュレーターのサイエンスの発展過程の計測方法の開発と測定

（1）グラントメトリクスの導入

レギュラトリーサイエンスの活動が反映されるものは、直接的には論文、ガイドライン、ガイドライン整備のためのワーキンググループ報告書などが想定されるが、ルール組成の研究開発活動が直接的に論文やガイドラインとして表出してこない可能性があること、デスクワークではなく検証実験を伴う研究開発活動の実態を測定するためには、各省庁における助成金を観測単位とすることが妥当であり、その中にどの程度レギュラトリーサイエンスの要素が含まれているかを計測し得る方法とする必要がある。このため、レギュラトリーサイエンスの要素が含まれている程度は、グラントの要旨の中に特定のレギュラトリーサイエンスに特有な用語がどの程度含まれているかでスコア化した(レギュラトリーサイエンス度：RS 度)。レギュラトリーサイエンスに関連した用語(RS 用語)はレギュラトリーサイエンスの標準的なドキュメントでの出現頻度を考慮して選出しかつスコア化し、各グラントのレギュラトリーサイエンス度の算出に用いた。

（2）対象グラントの範囲

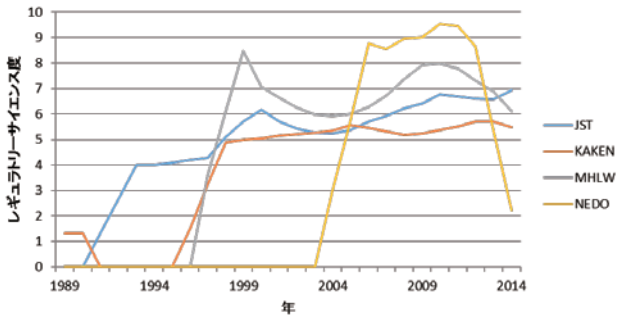
解析対象を再生医療に限定し、再生医療をキーワードとして各省のグラント DB もしくは WEB サイト内の検索を実施し、JST(2008-2014:475 件)、NEDO(2009-2014 ： 181 件)、厚生労働科研費(1997-2013：1127 件)、科研費(1999-2014：4508 件)、合計 6291 件の再生医療関連プロジェクトを抽出し解析対象としたのに加えて、更にこの中から個別分野として既に実用化されている「心筋・心不全」、「軟骨」分野に特化してグラントを抽出して解析対象とした。

（3）計測結果

①省庁別グラントの RS 度

省庁別のグラントが再生医療分野において、どの程度の合計の RS 度を計測した。RS 用語の検索でヒットしたグラント数は、JST：417 件、科研費：2369 件、厚生労働科研費：812 件、NEDO：177 件で合計 3775 件であり、グラントスコアの平均値の 3 年移動平均の推移を図 2 に示す。グラント種類別に見ると、NEDO の RS 度が約 10 年間で上昇下降していた。厚生科研費は約 20 年間にわたりスコアがほぼ横ばいであった。厚生科研費のスコアは NEDO より低く、科研費はグラント件数は一番多いものの、スコアは平均的なグラントが多かった。JST は若干スコアが上昇していた。

図2 グラント制度別のレギュラトリーサイエンス度比較
（平均値の3年移動平均）

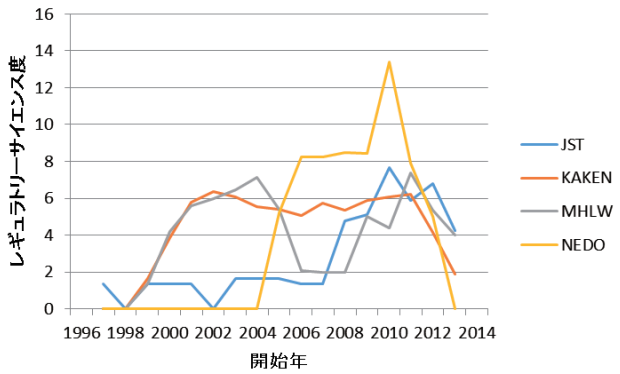


②心筋・心不全

心筋・心不全に特化した場合、RS 用語の検索でヒットしたグラント数は、JST：18 件、科研費：290 件、厚生労働科研費：85 件、NEDO：17 件で合計 410 件であり、グラントスコアの平均値の 3 年移動平均の推移を図 3 に示す。

再生医療全体で計測した場合と同様に、NEDO が 2004 年以降に高い上昇を示し、JST の上昇、厚生科研費の増減の繰り返しが観測された。

図3 心筋・心不全(3年移動平均)



更に直接製品化に至った重症心不全治療用の心筋シートに限定したグラントのみを抽出し RS 度とともに時系列に整理したものを図 4 に示す。

図 4 実用化製品関連グラント(心筋)

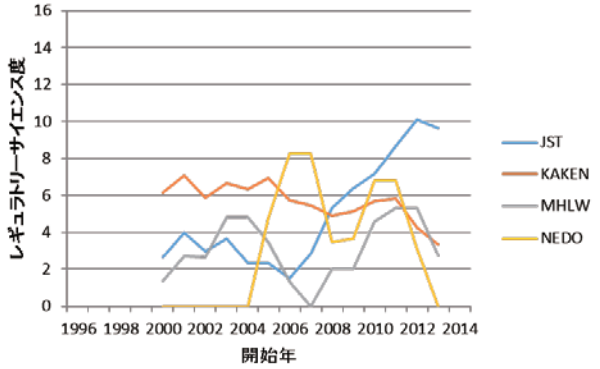
赤矢印が「次世代医療機器評価指標の策のためのワーキンググループ(WG)の活動開始時期を示しており、WG 活動開始後に RS 度の高いグラントが開始されていること、RS 度が高いグラントが薬事ルール組成に直接関連した内容のグラントであることが判明した。

③軟骨

心筋・心不全に特化した場合、RS 用語の検索でヒットしたグラント数は、JST：32 件、科研費：330 件、厚生労働科研費：50 件、NEDO：15 件で合計 427 件であり、グラントスコアの平均値の 3 年移動平均の推移を図 5 に示す。

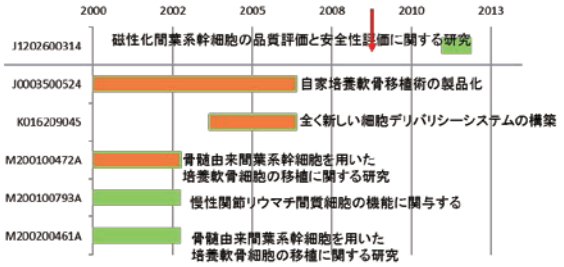
NEDO が 2004 年以降に高い上昇を示しているが、2008 年以降 NEDO よりも JST のほうが高いスコアで上昇しており、軟骨分野は JST のサポートが大きかったこと、厚生科研費のコミットメントは中盤に減少し、後半に上昇するものの JST には及んでいないことが特徴である。

図5 軟骨(3年移動平均)



更に直接製品化に至った培養軟骨製品に限定したグラントのみを抽出し、RS 度とともに時系列に整理したものを図 6 に示す。

図 6 実用化製品関連グラント(軟骨)



赤矢印が「次世代医療機器評価指標の策のためのワーキンググループ(WG)の活動開始時期を示しており、WG 活動開始前に RS 度の高いグラントが開始されているが、薬事ルール組成に直接関連した内容のグラントは WG 開始後の 1 件のグラントのみであることが判明した。

４．結論及び考察

RS 用語がヒットする再生医療グラント全体の分析からは、JST が最も先行して RS 度をあげており、それをフォローする形で科研費と厚生科研費が RS 度をあげていき、最後に NEDO の RS 度が立ち上がっていく状態が観測された。採用された RS 用語は純粋な基礎研究ではなく評価、安全、開発、レギュラトリーサイエンス、審査、実用化、承認、規制、有効性、革新的、品質といった薬事承認に関連した用語、実用化に関連した用語であり、これらの用語が各グラントの要旨にヒットするということから、イノベーターのサイエンスからレギュレーターのサイエンスが分離する過程において、初期段階では JST のグラントがその発展に担い、その後中間段階では基礎研究をサポートする科研費と開発初期をサポートする厚生科学研究費がサポートを担当しており、最後の実用化の段階では NEDO のグラントが開発費をサポートしていることが推察された。

再生医療の個別の分野別に見ると、全体の傾向とは少し異なり、分野特有の傾向が観測され、心筋・心不全分野や軟骨分野に限定したみた場合、実用化が早かった分野に限定して観測していることとなり、初期は科研費と厚生科研費、後半には JST と NEDO による支援が優勢となる傾向が見られる。

これは科研費が「基礎から応用までのあらゆる『学術研究』(研究者の自由な発想に基づく研究)を格段に発展させること」を目的としているのに対して、厚生労働科学研究費が研究事業ごとに、国民の保健医療、福祉、生活衛生、労働安全衛生等の課題を解決する「目的志向型の研究課題設定」を行うことを特徴とし、NEDO が将来の産業において核となる技術シーズの発掘、産業競争力の基盤となるような中長期的プロジェクトおよび実用化開発における各段階の技術開発を、産官学の英知を結集して高度なマネジメント能力を発揮しつつ実施することにより、新技術の市場化を図ることを目的とし、JST が「第４期科学技術基本計画の中核的実施機関として科学技術イノベーションの創出に貢献」することを目的としていることから、各々が先端医療のレギュレーションに資する内容を含むことが可能となっているという状況がありつつも、そのグラント制度の性格を反映したものと考えることができる。したがって、各グラントを合計した累積値を当該分野の RS 度としてその進展状況、すなわちレギュラトリーサイエンスの発生過程を進展度の時系列データとして観測可能であると考えることができる。

実用化に至った２製品については審査ガイドライン整備開始のタイミングとの比較を行ったが、RS 関連グラントが先行する場合（軟骨）と RS グラントが先行した後、ガイドライン整備が行われている場合(心筋・心不全)に分かれており、この前後関係がルール組成に与えた影響については更なる解析が必要と思われる。

５．方法論の今後の改善点

本研究では、RS 用語の RS 度をスコア化し、グラントの要旨に含まれる RS 用語から各グラントの持つ RS 度を測定するというアプローチをとっているが、RS 用語選定の妥当性、スコア設定の妥当性、RS 用語選定の元となっている標準レギュラトリーサイエンスドキュメントの選定の妥当性を検討するためには、グラントメトリクス以外の方法（論文などを含めたビブリオメトリクス的手法）による RS 度の定義と測定による結果との比較を実施していく必要があると考えている。

【本研究は、科学技術振興機構社会技術研究開発センター「科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム」(『先端医療を対象とした規制・技術標準整備のための政策シミュレーション』）からの支援を受けている。】

参考文献

[1] FDA, 2004. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical products
[2] Alan L. Jakimo 2013. Navigating the U.S. Food and Drug Administration’s Regulatory Science Initiative: An Imperative for Stem Cell Research and Regenerative Medicine Advocates, Stem Cells and Development, Vol.22, Supp.1, P73-78
[3] Michel Goldman, Nathalie Seigneuret, Hans-Georg Eichler, 2015. The Innovative Medicines Initiative: an engine for regulatory science, Nature Drug Discovery, VOL.14,JANUARY 2015, p1-2
[4] NIH-FDA regulatory science initiative, http://www.nih.gov/news/health/feb2010/od-24.htm
[5] 再生医療の実現化プロジェクト：第２期（H20-H24）
[6] 齊尾武郎,栗原千絵子 2010. レギュラトリーサイエンス・ウォーズ― 概念の混乱と科学論者の迷走 ―, 臨床評価 38 巻 1 号, 177－88
[7] 内山　充 1995. レギュラトリーサイエンス―その役割と目標, 衛生化学, 41 (4)：250-255
[8] 加納信吾, 林裕子, 中野壮陛 2013. レギュレーション・フロンティア概念に基づく先端医療のルール組成過程の解析, 研究・技術計画学会年次学術大会講演要旨集, 28: 755-758