

Title	政策バリューチェーンにおける媒介組織・機能の変遷
Author(s)	林, 裕子; 加納, 信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集, 31: 1-4
Issue Date	2016-11-05
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/14012">http://hdl.handle.net/10119/14012</a>
Rights	本著作物は研究・イノベーション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 Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

## 政策バリューチェーンにおける媒介組織・機能の変遷

○林裕子（山口大学），加納信吾（東京大学）

1. はじめに 医薬品医療機器で新しい技術が出現した場合、安全性有効性を審査するレギュレーション作成は市場へ出すスピードに大きく影響を与える。新技術の出現で、これまでのイノベーターとレギュレーター関係とは異なるステークホルダーの参入したとき、媒介機能や組織は政策バリューチェーンのステージにより動的に変化する。そこで、本研究では媒介機能・組織を抽出し、機能を解明する。

## 2. 本研究の目的と背景

ゲノムや ICT 等の先端技術により、医療機器医薬品市場には個別医療や承認制度の変革などのパラダイムシフトが起こりつつある。この技術革新を踏まえ、安全で、効果の高い、医療機器医薬品を迅速に世界の市場に供給することが課題となり、レギュラトリーサイエンスの担う役割は大きい。PMDA ではこのような役割を果たすべく、レギュラトリーサイエンスセンターを三年以内に設置することを目標としている[1]。薬の承認申請はヨーロッパ、アメリカが先で日本ということが言われてきたが、先端技術を製品化するにあたり、RS サイドのレギュレーターと技術開発サイドのイノベーターが共に両輪となり、製品化に向けて迅速に対応していくことが必要である。本論では医療の規制組成の他邸の政策バリューチェーンにそった PDCA の過程でどのような媒介組織や機能があるかをケーススタディに基づき検証した。

## 3 医療の規制組成過程の政策バリューチェーンにおける媒介組織・機能の変遷

革新的医療技術への支援は、創出拠点を中心とした産学連携や、他機関のシーズと結びつけることにより効率的かつ継続的に橋渡しできるよう「橋渡し研究戦略的推進プログラム」等によって支援されてきた。承認審査は承認申請のあった医薬品・医療機器に対して行われるが、新技術の出現等によって審査自体も新しいガイドラインやルールが適応される場合がある。しかし、イノベーターとレギュレーターの間には情報の非対称性が存在し、両者をつなぐ機能として、ネットワーク形成、資源の確保(人、物、資金)、科学的根拠の裏付け、管理主体(権限)の編成、アジェンダ/戦略設定、が考えられる。

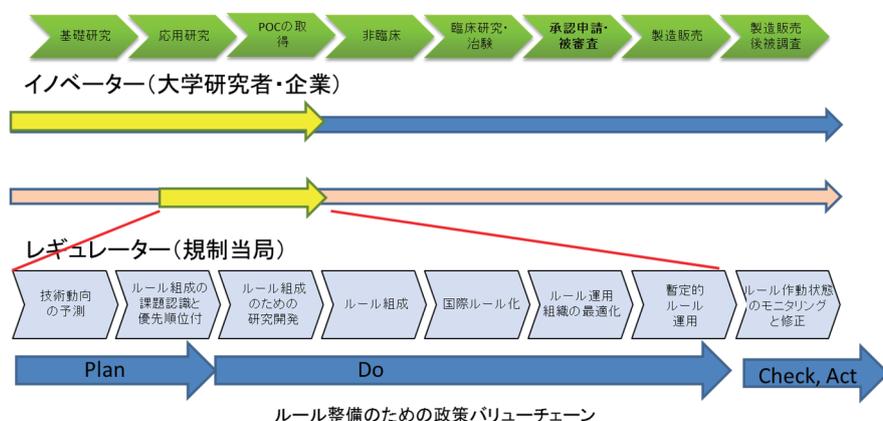
## 3.1 Plan 技術動向の予測、ルール組成の課題認識と優先順位付け

新しいルール作成のアジェンダ設定は、主に4つのきっかけによって行われる。第一のきっかけは、科学技術政策からのブレークダウンである。政府やレギュレーターのニーズにより新ルール作成の対象を見つけ出す。政府やレギュレーター側がデルファイやホライズンスキニングによる医療技術予測のサーベイを実施し、重点技術を採択し、技術ロードマップ作成等、時系列的に技術を予想する(戦略、科学的根拠)トップダウン方式である。例としてアメリカで行われたバイオチップに関する MAQC プロジェクトがあげられる。反対に日本はボトムアップ方式であった。日本では2004年に、九州大学の砂川教授が行った次世代医療機器の薬事承認に関するアンケート調査で DNA チップの重要性が指摘され、砂川教授の元、厚生労働科学特別研究事業「次世代医療機器・研究・開発・商業化促進のための薬事承認の在り方に関する研究」が発足し DNA チップの検討が始まった(科学的根拠)[2]。このボトムアップの場合は直接レギュレーター側にアジェンダとして取り上げられるかは不確定であり、政策サイドの厚生労働省や経済産業省とワーキンググループを形成し(ネットワーク)、重要性を検証することでレギュレーター側へのアプローチを行った。実際には、2005年度に厚労省、経産省に関連委員会、検討会が設置され、審査の迅速化、開発の迅速化を目指し、合同検討会が開催された。2006年6月15日、第4回会合では、7分野から5分野に絞り込まれた際に優先分野から外れていた DNA チップが復活した。(アジェンダ設定)アジェンダ設定に関しては、ボトムアップで行う場合は管

理主体が明確でないため、レギュレーターへのアクセスが難しいが、WG やコンソーシアム等の形で媒介されていることがわかる。

第2のきっかけは、ICHなどの国際ルール作りの場で決定したことや他国のルールの改定が日本に波及

する場合である。E14/S7Bのケースでは2010年の改定後の運用開始からわずか4年の2014年7月にS7B改訂/E14廃止が提案された。2013年末にFDAのワークショップから成立したComprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CIPA) InitiativeはILSI 保健環境科学研究所(HESI)によって運営され、臨床試験におけるTdPリスクの評価に係る新しい手法の取り入れを促進するた



め、国際的活動をした。具体的には、CIPA Initiativeがヒト幹細胞由来心筋細胞を用いた in vitro 評価と、複数のヒトイオンチャネルへの反応性から不整脈リスクを予測するコンピュータモデル (in silico) による評価を組み合わせる提案をし、非臨床試験法にドラスティックな改革が起こる可能性を示し[3]、日本でも対応が検討された[4]。

3番目のきっかけは、シーズの発見から新ルール作成のニーズが生まれることである。iPS細胞の安全性の評価が一例である。網膜色素上皮細胞の臨床研究が2015年に始まり新しい技術に対して新ルール作成の実証実験が必要であるが、その体制の整備について、次項の「ルール組成のための研究開発」で述べる。4番目のきっかけは問題の発覚によるアジェンダ設定である。従来のルールでは十分に安全性が確保できないことがわかり、ルールの変更を強いられる場合などが考えられる。このケースは早急に対処されることが多い。Check, Actの部分に対応するので後述する。

### 3.2 Do ルール組成のための研究開発：

承認申請がEUやアメリカよりも後になった場合は、日本ではしばしばルール組成の研究開発を行わずにガイドラインの修正等で終わる場合があった。承認の迅速化を考えれば好ましい方法であるが、iPS等の新技術の新承認ルールを作る場合には、ルール組成の根拠となる性能評価のための実証実験が必要である(科学的根拠)。イノベーター側が開発した「原技術」に対し、イノベーター側は「原技術の評価方法」を示す必要があるが、レギュレーター側はこの「評価方法」を「評価」する必要がある。実証実験はイノベーター側の評価と混同され、スムーズに行われず、人材や資金、資源の確保が難しいなどの事例が確認されている。イノベーター側の一部ブルースカイサイエンスとよばれるものに対して、レギュレーター側の実証実験は同じことを繰り返し、同じ環境下で有効性を確認する、標準化するなどのサイエンスとしては地味な部分が多いため、人材の確保が困難で、重要性が軽視されているケースもある[5]。しかし、製品化するためには安全性有効性を確保するための実証データがなければ承認が進まないため、レギュラトリーサイエンスへの重要性の認識が課題となる。

FDAには実証実験を行うための機関 National Center for Toxicological Research (NCTR)があり、将来性があるが、再現性などが不安定な新技術であるDNAチップについて2005年からMAQC I～MAQCIVのルール組成の研究開発を行った。研究成果によって科学的にも重要性や実現可能性が裏付けられた(研究資源、管理主体、科学的根拠)。この実証実験はFDAのCenter for Drug Evaluation and Researchの安全性や有効性の承認審査に対する科学的根拠やエビデンスを提供する。

MAQC I プロジェクトは各プラットフォーム間で再現性を確認し、DNAチップの標準化をするために始まった。組織は51機関から137名の科学者が参加し、6つのFDAのセンター(CBER, CDER, CDRH,

CFSAN, CVM, NCTR)、政府の関連機関 (EPA, NIH, NIST), DNA チップや RNA サンプルの製造業者, DNA チップのサービスプロバイダー、 学術研究所と他のステークホルダー等で構成された (ネットワーキング、研究資源)。日本では、厚労省と経産省がそれぞれ WG を作り (ネットワーキング)、2007 年 5 月、経済産業省が「テーラーメイド医療用診断機器 (DNA チップ) 開発ガイドライン 2007」を発表した。これは実証試験を伴わず、アメリカのガイドラインにほぼそったかたちで作られた。その後、DNA チップの産業化、標準化のため関連企業が東芝を中心としてコンソーシアムの JMAC を組織し、関連企業と共創の場を提供した (ネットワーク)。研究資金は 2008-9 年は主に経産省の研究資金と会員企業が出資した資金でまかなわれた (資源確保)。MAQC は政府のレギュレーターである FDA の組織であるが、JMAC は関連企業によるコンソーシアムで、産業のアプリケーションを提供することを目的としているところに違いがあった。

### 3.3 ルール組成：

前述のように日本での DNA チップのガイドラインは、アメリカのガイドラインにほぼそった形で作成された。FDA で認可されたインバーダー法 (SNPs 解析技術のひとつ) を使った遺伝子診断キットや、DNA チップ「AmpliChip CYP 450」が PMDA に申請され、これに対処せざるを得なくなり、審査をしながらのルール作りが始まった。

E14/S7B に関しては、国際ルールの ICH で最終合意がなされた 2005 年 5 月、欧米では合意に従いルール改正がなされたが、日本は作成に参加していたにもかかわらず、ICH の結果が国内の議論と一致せずルール改定はなされていなかった。4 年後の 2009 年 10 月に日本へ強制権が発動され、2010 年 11 月に国内ルール化した。2013 年には S7B 改訂、E14 の廃止案がアメリカから提出された [6]。

### 3.4 国際ルール化

医薬品のハーモナイゼーションは ICH において推進されている。また、医療機器は 2011 年に International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) が組織され、内部のタスクフォース Global Harmonization Task Force on Medical Devices (GHTF) でハーモナイゼーションが推進されている。

国際標準化は ISO が中心となって推進しているが、日本、EU とアメリカは異なるアプローチをしている。アメリカはすでに研究用 DNA チップで大きな市場を獲得している、アメリカ製品がデファクトスタンダードとなっているため、診断用 DNA チップについても国際的な技術標準を獲得するよりもデファクトスタンダードを獲得するアプローチをしている。これに対して日本は、優位性を持っているデータの信頼性や精度等の面で、デジュールでの国際標準の獲得を目指している。DNA チップでは PMDA, JMAC, 日本臨床検査標準協議会 (JCCLS)、AMED, 日本適合性承認協会 (JAB)、NIHS が関係し、国際標準化機構 (ISO) や JIS でのデジュール標準を目指している。JMAC はアメリカが広いマーケットを持つ研究用の DNA チップでなく、より高い精度 ISO の関連委員会で議長となり、FAMIC, 経済産業省の産業技術環境局基準認証課、産業技術総合研究所と進めてきた標準化によって、2013 年 10 月には、世界で初めてマイクロアレイ関連技術の国際標準の承認を得た。

### 3.5 Check ルールの運用とモニタリングと Act ルールの修正

レギュレーター側の Check 機能や薬害や副作用の報告により既存のルールでは安全性や有効性が確保できないことが発覚し、新規のルールによって規制を行うケースなどが考えられる。問題解決のために早急に執り行われる場合が多い。PDCA の check と Act フェーズにあたり、次の plan のフェーズに繋がっていく。スパイラルアップする過程で、共創の場の創出や国際ルールとの連携が観察できる。

E14/S7B のケースでは、1980 年代後半に抗不整脈薬以外の薬剤による心電図 QT 間隔の延長を原因とする致死性の不整脈が市販後に問題となり、これら QT 間隔延長を引き起こした薬剤は、早期活性型遅延性整流カリウム電流 (IKr) を抑制することが明らかになり、QT 間隔延長について評価方法を定めることが急務となった。HESI は QT 間隔延長と Tdp のリスクの科学的な裏付けを重要な議題として取

り上げ、タスクフォースを立ち上げ、ICHで議論が始まった。このケーススタディでは、2001年、作業部会でコンソーシアム（ネットワーキング）を作り、日本のQT PRODUCTがデータ作成に貢献したものの、作業部会を終えて解散したのに対し、アメリカではHESIがFDAと連携し、継続性や専門性による優位性（研究資源の確保、ネットワーキング）を持っていた。結果、米国のチャンテスト社がツールを供給することとなった[7]。また、CIPA Initiativeは2013年7月にFDAのワークショップの後に設立され、前述のようにヒト幹細胞由来心筋細胞を用いたin vitro評価と、in silico（コンピュータモデル）による評価を組み合わせた非臨床試験法のドラスティックな改革を提唱し、実際の影響力も大きい。Organ-on-chipsは2016年の世界経済フォーラムの先端技術トップ10にも含まれている。CIPA Initiativeには日本の研究者で組織したJicsa(Japan iPS cardiac safety assessment)も含まれている。個別の項目に対し、数多くのオープンイノベーションプラットフォームが作られ、共創の場が形成されるが、その場がルール組成に対し優位な技術、影響力やイニシアチブを持っているか、または持たせる機能を付加できるかが重要である。MAQCプロジェクトでは、MAQC-Iはマイクロアレイの標準化から始まったが、MAQC-IV (SEQC2)は、次のデバイスである次世代シーケンサにおける「ルール組成のための研究開発」にシフトしており、次の多項目検査の主要デバイスと想定されている次世代シーケンサのルール組成に向かっている[8]。

#### 4. 結論と政策インプリケーション

ケースを使った媒介機能や組織の分析により、いくつかの特徴を見出すことができた。

・**ルール作成のグローバルな場でのイニシアチブ** 新ルールの決定機関は国内のレギュレーターからICHやISO等のハーモナイゼーション機関にかわってきている。これまで受身形でも間に合ったルールの作成は新技術の出現により、意思決定機関にアクセスし、イニシアチブをとる方向に変わってきた。共創の場において、自らの強みの技術を生かしたルール、標準、新パラダイムの作成が重要である。そのために、グローバルでの意思決定へのさらなる参加、人材育成、コミュニケーション能力のスキルアップ、国内とグローバルなハーモナイゼーションの連携が望まれる。

・**継続的な管理主体の維持** HESIやJMACのような継続的な媒介組織やMAQCのような継続的な管理主体を保持することで人・物・資金等の資源や人的・組織的ネットワークを継続的に保持できて、イニシアチブをとりながら政策バリューチェーンのPDCAをスパイラルアップさせることができる。反対に、政策バリューチェーンに部分的に参加している場合はイニシアチブを取るのが難しくなる。

・**データ収集体制の整備** 科学的根拠を明確するためにも新しい技術に対する実証実験の体制の整備、資源の確保が必要である。またcheckの段階からActに至る科学的根拠に基づき次のPlanや先端技術を導入した新たなプラットフォームが形成される可能性があるため、ルール組成のための体系的なデータ収集やデータベースの整備が必要である。

#### 5. 謝辞

本研究は、科学技術振興機構社会技術研究開発センター（JST RISTEX）の「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」の助成による「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」の一部として分析を行うことができ、協力に感謝申し上げる。

#### 引用文献

- [1] 医薬品医療機器総合機構独立行政法人, “Pmda 国際戦略 2015,” pp. 1-8, 2015.
- [2] 林裕子、加納信吾, “戦略的レギュレーションがもたらすイノベーション：先端医療を事例として,” *日本MOT学会要旨集2013*, 2013.
- [3] “CIPA |.” [Online]. Available: <http://cipaproject.org/>.
- [4] “フォーカストセッション in silico 不整脈予測における CiPA の考え方、および日本の取り組み Moving toward in silico arrhythmic assessment: The paradigm of CiPA and efforts in 東京医科歯科大学 Tokyo Medical and Dental University,” p. 2014, 2014.
- [5] “Home | UCSF-Stanford Center of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI) | UCSF.” [Online]. Available: <https://pharm.ucsf.edu/cersi>.
- [6] 林 裕子、加納 信吾, “医療分野の国際ルール組成における境界組織の分析,” *日本MOT学会要旨集2014*, 2014.
- [7] Chantest, “How ChanTest Does CiPA: a Paradigm Shift for Cardiac Safety,” 2014.
- [8] N. C. for T. Research, “MicroArray/Sequencing Quality Control (MAQC/SEQC).”