

Title	レギュラトリー・イニシアティブに関する研究：新技術に対応したルール組成の国際競争力の要因分析
Author(s)	加納, 信吾
Citation	年次学術大会講演要旨集, 30: 11-14
Issue Date	2015-10-10
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/13215">http://hdl.handle.net/10119/13215</a>
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

## レギュラトリー・イニシアティブに関する研究 -新技術に対応したルール組成の国際競争力の要因分析-

○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[2]、FDAとNIH間の共同研究を開始している[3]。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[4]。

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「再生医療の標準化と利用技術の開発、安全性評価技術に関する研究開発を推進する」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。

一方、国内の整備に合わせて厚生労働省は平成27年6月26日に「国際薬事規制調和戦略～レギュラトリーサイエンス イニシアティブ～」を発表し、「日本の強みを活かした開発環境の整備やレギュラトリーサイエンスの更なる推進等により、世界に先駆けて革新的な医薬品、医療機器、再生医療等製品が承認される環境を整備して日本の信頼性・魅力を向上させるとともに、薬事規制に関する我が国の知見、レギュラトリーサイエンスを、アジアをはじめとする世界に発信して国際規制調和・国際協力を積極的に進め、世界のドラッグ/デバイスラグの解決、国際社会の保健衛生の向上に一層貢献していく」と宣言した[5]。

従来から医薬品は国際規制調和が進んでいるのに対して、医療機器、再生医療では各国が独自の規制を維持してきたが、医療機器分野では、日本、米国、EU、カナダ、オーストラリア、ブラジル、中国、ロシアの規制当局から構成される国際医療機器規制当局フォーラム(IMDRF)会議への参加(医療機器の不具合等の用語に関するワーキンググループの立ち上げ)[6]、「MDSAP (Medical Device Single Audit Program (医療機器単一調査プログラム)) Pilot」への参加[7]など国際規制調和に向けた具体的な動きも徐々にではあるが始まっている。

国際協調ルールにおけるイニシアティブ発揮のメカニズムについては、実務家による報告は比較的多いものの(例えば医薬品の心筋毒性を扱うICH-S7Bにおける専門家の報告[8])、政策研究という観点から第三者による解析は実施されてこなかった。

したがって、本研究は、先端医療におけるルール組成とその運用においてグローバルなイニシアティブを発揮するためのいくつかの要因を想定し、その組み合わせがもたらす複数の状況を仮想的に設定して比較することにより、日本のRegulatory Initiativeにおける目標設定の妥当性は何によって検証されるかという論点を割り出すことを目的としている。

## 2. Regulatory Initiative を決定する3つの要因

### (1) 企業が開発国を選択する基準

先端医療技術の実用化を目指す企業が事業計画を立案する際に、最初に検討すべき点としては以下の3点が挙げられる[9]。

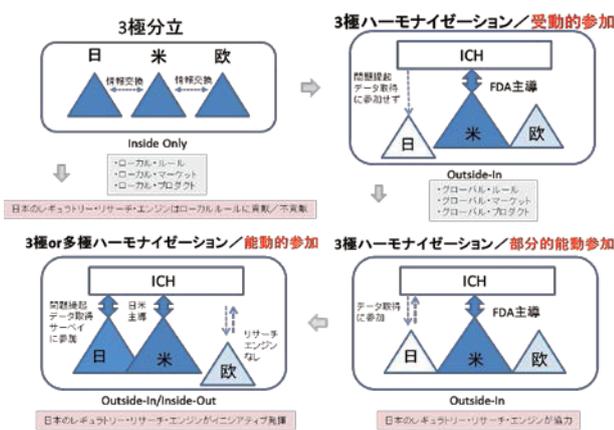
- ① 対価設定：いくらで製品が売れるかの予測性が低ければ製品開発に着手できない。
- ② 開発環境：臨床開発するためのルールがあるか、どれくらいの審査期間を要するか。その負荷はどれくらいか
- ③ 開発成果の普遍性：A国での臨床データをB国でも使って申請ができるか、開発のやり直しとなるか

これらの要件が想定製品に対して一定の精度で予測できなければ開発できないし、より予測可能性の高い国、高い対価設定が期待できる国で開発するのが合理的な企業行動となる。医薬品ではまず米国で臨床開発が実施され、医療機器ではまず欧州で臨床開発されるのは、先端医療製品の開発をこれらの条件が良い国でスタートさせているためである。企業が初発品の臨床実施国を選択している要因は、各国の規制当局の戦略の裏返しであり、より先端医療製品が普及するためのルール組成と運用を実施するに際して国際協調においてリードしていくことを「Regulatory Initiative」として本研究では定義しておく。以下、これら3つの企業が考慮する要因に対応した規制等当局の政策目標設定のための要因を整理する。

### (2) Regulatory Position

Regulatory Positionは、世界各国(主に日米欧)に対して医療技術の審査ルールの組成及び運用が、対象技術に対応したルールが存在しているか、それは3極間で独立関係にあるのか、協調関係にあるのか、従属関係にあるのかを区別する概念であり、企業から見れば「開発環境」に相当する。

図1 Regulatory Positionの4分類

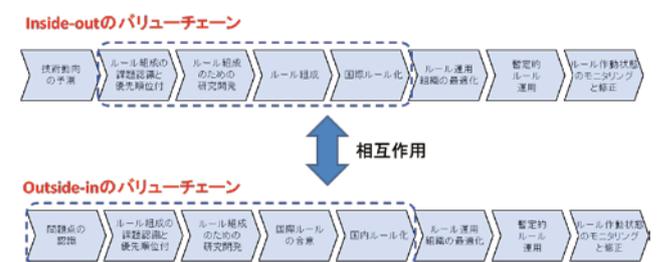


Positionの取り方には、より積極的な「①新技術の出現に世界でいち早く対応し、規制ルールの組成・運用する」というスタンスから、中間レベルとしての「②自国の得意分野の技術について、最初に規制ルールの組成・運用する」、あるいはより消極的な「③FDAで作成されたルールをフォローし、自国向けに修正して導入し運用する」というスタンスまで3つのレベルが想定される。

日米欧が独自の製品区分や審査ルールを設けている医療機器や再生医療ではそもそも3極分立型であり、一方医薬品はICHにより強力な国際協調の枠組みを維持してきた。3極分立型の場合のルール組成プロセスは、図2に示すようにInside-out型(国内でルール組成してから国際協調するパターン)のPolicy Value Chainとなり、ICHのような国際協調から開始される場合にはOutside-in型(国際協調の後にルールを国内移行させるパターン)のPolicy Value Chainとなる[10]。

Inside-out型、Outside-in型ともに、より積極的なスタンスをとる場合には、ドラフト・プロポーザルの提案、ルール組成のためのリサーチ・エンジンの活用(ルール策定のための研究開発が有効に実施されている)、リサーチ・エンジンが作動するための業界における協力体制の構築、審議会(境界組織(研究型/審議会型)の適切な設置、ルールの運用体制の迅速な構築と審査など、Policy Value Chainの各プロセスが正常に機能しており、イニシアティブが発揮された状態となるが、国際協調型をとりつつも受動的な対応をとっている場合には②や③の従属型のRegulatory Positionと判断される。一国の政府がレギュラトリー・イニシアティブを目標にする場合には、どのようなRegulatory Positionを目指すのかを明示的にすることが政策目標をより明示的に表現することにつながるものと思われる。

図2 2つのPolicy Value Chain



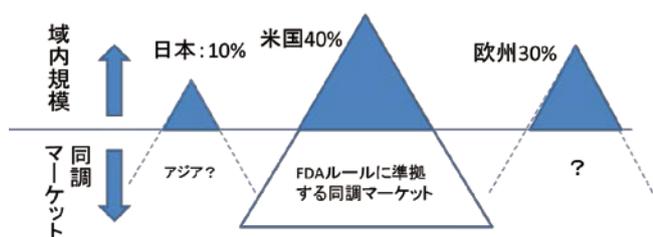
### (2) Regulatory Umbrella

Regulatory Umbrellaは、同一ルールが適用される範囲(かさ)の大きさに関する概念であり、企業から見れば「開発成果の普遍性」に相当する。ひとつのルール下で臨床開発した製品が他の市

場・国でも使用できる範囲を示し、域内規模と同調マーケットから構成される。Umbrellaの大きさとしては、「①自国ルールに協調する市場規模が世界規模に達する（事実上の世界標準）」、「②自国で組成されたルールをアジアが採用する（Asian Umbrella）」、「③自国市場のみを対象としたルール組成で、結果的に自国のルールはローカル・ルールとなる」、といった3つのレベルが想定される。

アメリカの場合、自国市場だけで医薬品・医療機器ともに40%の市場シェアを持ち、FDAのルールに追随する国が同調マーケットとして付随する。日本の場合、医薬品・医療機器ともに約10%の市場シェアで欧米の30%と比較した場合、極めて小さい市場規模となるため、厚生省はアジアを同調マーケットとして想定しているが、同調マーケットが小さい場合、内外の企業は日本市場での製品開発を劣後させる可能性が高い。

図3 Regulatory Umbrellaの概念



### (3) Incentive System

Incentive Systemは企業から見れば「対価設定に対する予測性」であり、「①画期的製品には高い価格が設定されかつ価格設定が予測できる」、「②価格設定がある程度予想できる」、「③画期的な製品でも高い価格が期待できないことに加えて価格設定が予測できない」といった3つのレベルが想定される。

日本市場の薬価設定システムでは現状、対価の推定可能性は極めて低く、しかも薬事承認後の決定となっており、対価の予測性の低さと期待値の低さは企業の市場選択に大きな負の影響を与えている[11]。

今後、日本の薬価システムに大きな変革を導入し①や②に近い制度を希望的に想定するとすれば、「暫定薬価制度」のようなものであろう。特別の要件を満たした場合に、3年間に限定してコストベースの対価設定を認め、その試用期間中にHTA(Healthcare Technology Assessment)に必要なデータを収集し、量産によるコスト低減の実態を把握することによって、医療経済上の効果を見極めた上で最終的な対価を決定するといった暫

定薬価システムを導入することができれば、対価に対する不透明性は軽減することができる。

### 3. 日本の取り得る選択肢

ここで想定した3つの要因、Regulatory Position, Regulatory Umbrella, Incentive Systemは、1国のRegulatory Initiativeを規定する独立のパラメーターであり、その発揮の程度は、これらのパラメーターをどこに置くかで決まってくる。3つの要因の最高レベルでは、「Position:①新技術の出現に世界でいち早く対応し、規制ルールの組成・運用する」+「Umbrella:①自国ルールに協調する市場規模が世界規模に達する（事実上の世界標準）」+「Incentive:①画期的製品には高い価格が設定されかつ価格設定が予測できる」という状態であり、最低レベルでは、「Position:③FDAで作成されたルールをフォローし、自国向けに修正して導入し運用する」+「Umbrella:③自国市場のみを対象としたルール組成で、結果的に自国のルールはローカル・ルールとなる」+「Incentive:③画期的な製品でも高い価格が期待できないことに加えて価格設定が予測できない」という状態になる。現状では米国市場が企業にとっては魅力的で、日本市場の現状は上記①～③の間にあることからその優先度は米国と比較して低いと言わざるを得ない。

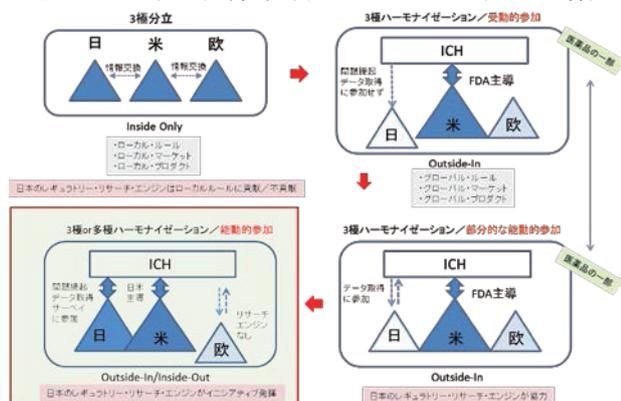
中間レベルとしては、「③自国市場のみを対象としたルール組成で、自国のルールはローカル・ルールに過ぎない」といった市場規模でも、「①新技術の出現に世界でいち早く対応し、規制ルールの組成・運用する」というスタンスであれば、再生医療分野において現在期待されているように、条件付き承認で早期に承認をとれることから日本で最初に臨床開発を実施する選択肢も浮上してくることになる。つまり、3つの要因全てを最高レベルとしなくても一部に優位性があれば、ある程度のイニシアティブを発揮できることが期待できる。

また、3極分立型であろうと国際協調型であろうと、先端技術に対して常に先んじて対応できる能力を維持することが、イニシアティブを発揮する上では重要であろうと考えられる。

図4は、日本の医薬品規制におけるポジションの発展段階を図式化したものであるが、医薬品規制は当初の日米欧3極分立型から、ICHへの参加によりOutside-in型の規制組成に移行しつつ消極的な参加にとどまっていた。しかしながら、例えば、製薬協の技術委員会によるICH-S7Bにおける積極的なデータ検証への参加[12]や国立医薬品食品衛生研究所によるルール改訂への検証への参加に見られるように、部分的にはあるが積

極的なデータ検証への参加が見られるようになってきている。こうした事例から日本のポジションとしては、ルール組成のための研究開発機能を強化していくことにより、3極や多極におけるハーモナイゼーションにおいて、積極的な関与を行うことも視野に入るように変化しつつある。

図4 日本の医薬規制ポジションの発展段階



#### 4. 結論及び今後の課題

本研究は、日本は先端医療における規制の整備と運用をどのようなレベルで実現することを政策目標として設定すべきかを検討するため、その論点となり得る要因として、Regulatory Position, Regulatory Umbrella, Incentive System の3つ

#### 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] NIH-FDA regulatory science initiative, <http://www.nih.gov/news/health/feb2010/od-24.htm>  
 [4] 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  
 [5] 平成 27 年 6 月 26 日 医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室発表  
 [6] 平成 27 年 4 月 1 日 医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室発表  
 [7] 平成 27 年 6 月 23 日 医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室発表  
 [8] John E. Koerner, Peter C.S. Siegl 2013. Section 11 Safety Pharmacology; Guidelines S7A and S7B, P243-266, Global Approach In Safety Testing, AAPS PRESS 2013, Springer  
 [9] Katleen Baeyens, Tom Vanacker, Sophie Manigart (2006), Venture capitalists’ selection process: the case of biotechnology proposals, International Journal of Technology Management, Volume 34, Issue 1-2, P28-35  
 [10] 加納信吾, 林裕子, 中野壮陸 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  
 [11] 長部喜幸, 治部眞里 2013. 日本版 NIH 創設に向けた新しい指標の開発 (1) 新しい指標に基づいた医薬品産業の現状俯瞰・将来予測, 情報管理, 56(7), 448-458  
 [12] 安東賢太郎, 橋本敬太郎 2008. 日本発薬物誘発性 QT 延長の非臨床試験データベース, JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 28 No. 3, p189-195  
 [13] European Foresight Monitoring Network, 2009. Mapping Foresight –Revealing how Europe and other world regions navigate into the future–, EUR 24041 EN

の優先パラメーターを列挙し、それぞれのパラメーターがとり得るレベルとその組合せにより実現する複数の世界像を提示した。

政策目標としてこれらのパラメーターをどのレベルに設定するかという問題と実際にどのレベルになると予想されるかという問題は異なる問題であるが、こうした「重要だが不確実なパラメーター」が将来どうなるか、またその分岐に影響を与える原因についての検討は数ある Foresight 研究の手法の中でもシナリオプランニングによるシミュレーションが適している。EU が Foresight 研究の収集に積極的であるのに対して [13]、我が国では Foresight 研究を政策研究として展開する事例は少なく、政策研究におけるシナリオプランニングの位置づけや利用実績は少ないことから、今後はこうした要因分析を Foresight 研究につなげていくことが課題であると考えている。

【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。】