

戦略的創造研究推進事業
(社会技術研究開発)
平成30年度研究開発実施報告書

「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」

「先端医療のレギュレーションのためのメタシステムア
プローチ」

加納 信吾
(東京大学新領域創成科学研究科、准教授)

目次

1. 研究開発プロジェクト名	2
2. 研究開発実施の具体的内容	2
2-1. 研究開発目標	2
2-2. 実施内容・結果	4
2-3. 会議等の活動	44
3. 研究開発成果の活用・展開に向けた状況	44
4. 研究開発実施体制	45
5. 研究開発実施者	46
6. 研究開発成果の発表・発信状況、アウトリーチ活動など	47
6-1. シンポジウム等	47
6-2. 社会に向けた情報発信状況、アウトリーチ活動など	48
6-3. 論文発表	48
6-4. 口頭発表（国際学会発表及び主要な国内学会発表）	48
6-5. 新聞／TV報道・投稿、受賞等	48
6-6. 知財出願	49

1. 研究開発プロジェクト名

プロジェクト名称「先端医療のレギュレーションのためのメタシステムアプローチ」
英語表記 (A Metasystem Approach to Regulatory Rule Making on Advanced Medicine)

研究代表者：加納 信吾（東京大学大学院新領域創成科学研究科・准教授）

研究開発期間：平成29年11月1日 から 平成32年9月30日まで（35ヵ月間）

参画機関：東京大学大学院新領域創成科学研究科、青山学院大学、山口大学大学院技術経営研究科、特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム、公益財団法人医療機器センター医療機器産業研究所

2. 研究開発実施の具体的内容

2-1. 研究開発目標

本プロジェクトは、技術予測に基づいてガイドラインや技術標準整備を開始するタイミングをコントロールするシステムを実現するために、現在は設定されていない機能として、①レギュレーションのための技術予測（図1の①部分）、②ガイドラインを整備するプロセスを定義するガイドラインを日本の政策形成プロセスに導入すること（図1の②部分）、また特定の新規技術のレギュレーションや技術標準を整備するために政策バリューチェーンを構成する個々のシステムを連結させることをミッションとした新しい組織体（バーチャルな境界組織）をデザインすること（図1の③部分）を目標としている。

更に、本プロジェクトで用いている分析フレームワークの他分野への転用を意図した一般化を試みるとともに、政策形成プロセスの改善という観点からは「科学技術イノベーション政策のための科学」の研究開発プロジェクトが目指す「政策実装」として、その政策アイデアの実装のための政策研究者と政策実務者との間のコミュニケーション・プロセスの改善（共創的な政策形成プロセスの構築に向けた手法開発）を目指している。具体的な達成目標は以下の5点である。

(1) レギュレーションのための技術予測システム(Regulatory Horizon Scanning)のデザイン

レギュレーションの組成が必要になるタイミングを提示するための「リサーチ・インフォマティクスとしてのgrantメトリクスによる予測システム」の妥当性を検証し、新規分野のレギュレーションを検討する政策実務者に対して利用可能なシステムのプロトタイプを提示して初動の遅れを改善する可能性を示し、本格的な実施への糸口とすること。

(2) Guideline of Guidelinesの導入シミュレーション

新規に出現してくる医療評価技術を利用するガイドラインを組成するためのガイドラインの有用性を日米の事例研究により検証し、日本版Guideline of Guidelinesの素案をレギュレーターとコミュニケーションを図りながら作成し、心臓シミュレーション技術を事例として新規ガイドライン作成のスコープを示すと同時に、日本版Guideline of Guidelines

策定のための正規の組成プロセスへとつなげること。

(3) 新技術の利用を促すルール組成を促進する組織体のデザインとその運用

「心臓シミュレーション技術」を事例として、ルール組成のスコップを設定すると同時にレギュレーションの政策バリューチェーン全体の活動に必要な作業を同定するため、当該技術のステークホルダーを把握し政策バリューチェーンの各プロセスにおいて求められる活動の全体像を明らかにし、当該技術の利用における目標の設定と目標達成に必要なアジェンダ管理をステークホルダーとともに行う活動を実施する組織体（研究会）の運用を行う。

(4) レギュレーションとイノベーションの共進化に関する汎用的知見の創出

レギュレーションとイノベーションの相互作用を分析するフレームワークは、先端医療のみならず、先端技術の利用と規制が課題となる他分野への適用可能性がある一般化された分析フレームワークへの発展可能性が期待されるため、汎用的知見の創出に取り組む。

(5) 「政策実装」を巡るコミュニケーション・プロセスに関する経験知の整理

本プロジェクトにおける活動内容を踏まえて、政策アイデアの実装のための政策研究者と政策実務者との間のコミュニケーション・プロセスとしての経験を整理すると同時に、政策の科学と政策立案をブリッジする際の課題と示唆を提示する。

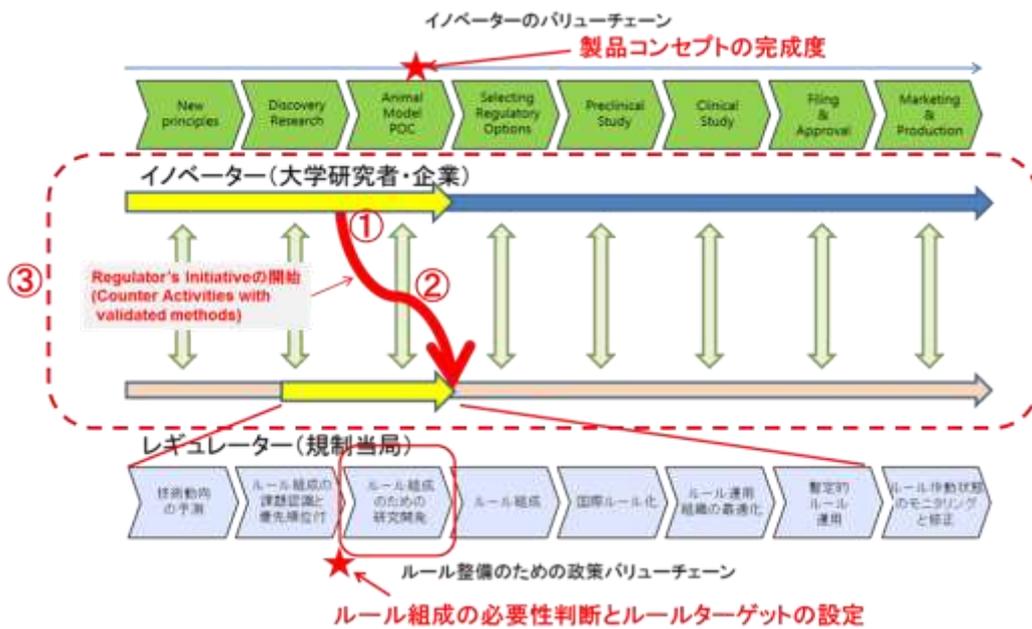


図 1 イノベーターとレギュレーターの相互作用と本プロジェクトの主要実施項目

2-2. 実施内容・結果

(1) スケジュール

実施項目	H29年度 (6ヵ月)	H30年度	R元年度	R2年度 (6ヵ月)
①レギュレーションのための技術予測システム				
Grant Metricsによるタイミング予測の方法論開発	←→			
ステークホルダ(AMED/PMDA)参加によるパイロット実証		←→		
大規模実施のための条件検討			←→	
②Guideline of Guidelinesの整備				
欧米事例調査	←→			
日本における評価技術ガイドラインの調査		←→		
政策実務上のニーズと利用可能性に関するヒヤリング		←→		
Guideline of Guidelines試案作成		←→		
Guideline of Guidelinesに沿ったガイドライン策定の要件策定			←→	
③新技術の利用を促すルール組成を促進する組織体のデザイン				
「心臓シミュレーション技術」を対象としたステークホルダーヒヤリング	←→			
ルール組成の目標設定と境界組織のデザイン		←→		
試験的組織運用とその評価			←→	
④プロジェクト総括				←→

(2) 各実施内容

2018年度は、2018年7月に全体ミーティングにて作業進捗報告と課題をレビューした後、2018年10月12日にプロジェクトの課題全体をカバーしつつ、関連するステークホルダーを演者に招いたシンポジウム「先端医療におけるイノベーションとレギュレーションの共進化」を開催し、これを起点として、プロジェクトメンバーと課題のステークホルダーの両者が発表し交流する「Science on Facilitating Advancement of Innovation & Regulation (S-FAIR)」研究会を5回開催し、個別の課題の深掘りを行った。

①レギュレーションのための技術予測システム(Regulatory Horizon Scanning)

今年度の到達目標① Regulatory Horizon Scanning の手法開発

実施項目①-1：グラントの収集分野選定と収集方法の改善

実施内容：

再生医療製品、心臓シミュレーション技術、BMI (Brain Machine Interface) の3分野について、SCIREX 事業で整備されている SPIAS を利用しそのグラントデータの収集について自動化ソフト (Python による独自開発) による効率化を図り、収集フォーマットと加工方法について検討し、分野一括でのデータセットの構築とキーワードによるヒット検出の妥当性について検討した。

実施項目①-2：テキストマイニングによる分析

実施内容：

グラントの要旨と審査ガイドラインの両者に対し、形態素解析によるキーワード抽出と Doc2Vec による文書のベクトル化処理を行い、文書の類似性の時系列定量分析を実施し、ガイドライン組成のタイミングとの関係性を分析した。

実施項目①-3：グラントメトリクスによるタイミング予測の方法論開発

実施内容：

Regulatory Horizon Scanning の手法としての成立条件について、グラントデータの効率的な収集法、テキストマイニング手法の探索的な利用、データソースの適切性、拡張可能性、分析方法の妥当性といった観点から検証を実施した。

実施項目①-4：ステークホルダー参加によるパイロット実証

実施内容：

シンポジウム「先端医療におけるイノベーションとレギュレーションの共進化」(2018年10月12日)において「技術予測・データ・レギュレーション」セッションの中で、NISTEP の Horizon Scanning の担当者を交えて意見交換するとともに、分析結果について、当該技術分野におけるメトリクスの結果について当該分野の専門家を含めた研究会「Horizon Scanning for Healthcare」(第5回 S-FAIR 研究会：2019年3月7日)を開催し、レギュレーションのための技術予測に関する試行的な結果についてステークホルダーを交えて議論した。

②「Guideline of Guidelines」の整備

今年度の到達目標② 日本版 Good Guidance Practice の試案作成

実施項目②-1：日米における評価技術ガイドラインの調査

実施内容：

日米欧の制度差を超えて「評価技術の Guideline of Guidelines」について議

論するため、評価技術の普及プロセス全体を議論するフレームワークを構築し、それに基づいて、日米のルール構造、運用事例の調査を実施した。

実施項目②-2：政策実務上のニーズと利用可能性に関するヒヤリング

実施内容：

シンポジウム「先端医療におけるイノベーションとレギュレーションの共進化」(2018年10月12日)において「生命倫理・知的財産・薬事審査のルール連鎖」及び「ルール組成のためのルールの必要性」の2つのセッションの中でPMDAの政策担当者を交えて日本型のGuideline of Guidelineの可能性を議論した他、試案作成の対象を全てのルール包括するGood Guidance Practiceではなく、評価技術に対するGuidance of Guidanceに絞り、政策担当者だけでなく、ルールのユーザーであるARO,CROを含めたステークホルダーとの研究会(第4回S-FAIR研究会：ルール作成のためのルール：2019年2月22日)を開催し、法律論、事例紹介、評価技術のためのGuideline of Guidelineの基本構造について意見交換を実施した。

実施項目②-3：日本版 Good Guidance Practice の試案作成

実施内容：

対象を包括的なGood Guidance Practice とするとカバーする範囲が広くなり行政とのコンセンサス形成の難易度があがることから、評価技術に絞り、米国のDDT・MDDT型の試案を作成する方針とし、実施の態様については法的拘束力のないソフトロー型のものとするべきとの意見までは出たが、法律論、事例紹介、評価技術のためのGuideline of Guidelineの基本構造について意見交換に留まった。

③新技術の利用を促すルール組成を促進する組織体のデザイン

今年度の到達目標③ 組織体のデザインとシンクタンクミーティングの実施

実施項目③-1：ルール組成の目標設定と境界組織のデザイン

実施内容：

先端医療分野でのイノベーションとレギュレーションの相互作用促進を目指すコミュニティ・サイトとしてS-FAIR研究会を立ち上げ、ホームページを作成するとともに、境界組織的な活動の広報媒体とした。ルール組成の目標としては、本プロジェクトの3課題(Horizon Scanning, Guidance of Guidance, 萌芽的技術に対するルール組成の媒介)とした。

実施項目③-2：シンクタンクミーティングの実施

実施内容：

ステークホルダーをプレゼンターに招聘したシンクタンクミーティングとして、シンポジウム「先端医療におけるイノベーションとレギュレーションの共進化」を2018年10月12日に開催した。

実施項目③-3：試験的組織運用とその評価

実施内容：

研究会では、ゲストプレゼンターとプロジェクトメンバーの発表を組み合わせることにより、本プロジェクトの3つの主要課題をステークホルダーとともに検討する構成とした。薬事規制については「心臓シミュレーション技術」を対象として「生体シミュレーション技術のルール組成機会」(第2回S-FAIR研究

会：2018年12月20日)を開催し、国際技術標準については、科学インフラ分野としてバイオバンクを選定し、「バイオバンクの技術標準」(第1回 S-FAIR 研究会：2018年11月20日)を開催し、経済産業省・厚生労働省の政策担当者の取り組みのレビューと国際技術標準策定の事例研究として「萌芽的技術の国際技術標準整備」(第3回 S-FAIR 研究会：2019年1月31日)を開催した。

④レギュレーションとイノベーションの共進化に関する汎用的知見の創出

今年度の到達目標④ 他分野でのフレームワークへの事例適用

実施項目④-1：排気ガス測定技術の発展と排気ガス規制の相互作用の分析

実施内容：

自動車の排気ガス規制を対象として、堀場製作所の排気ガス測定技術開発を事例として、本研究が提案してきた分析フレームワークを適用して事例解析を実施した。

(3) 成果

①レギュレーションのための技術予測システム(Regulatory Horizon Scanning)

今年度の到達目標① Regulatory Horizon Scanning の手法開発

検出目標の3点である(1)対象医療製品や医療技術の特定、(2)ガイドライン組成のための研究開発投資の開始時期、(3)ガイドライン組成のためのワーキンググループの設置時期に対して、データセットとしてはグラントに絞り、解析手法及びイベント～シグナル関係の検討を進めた(図2)。

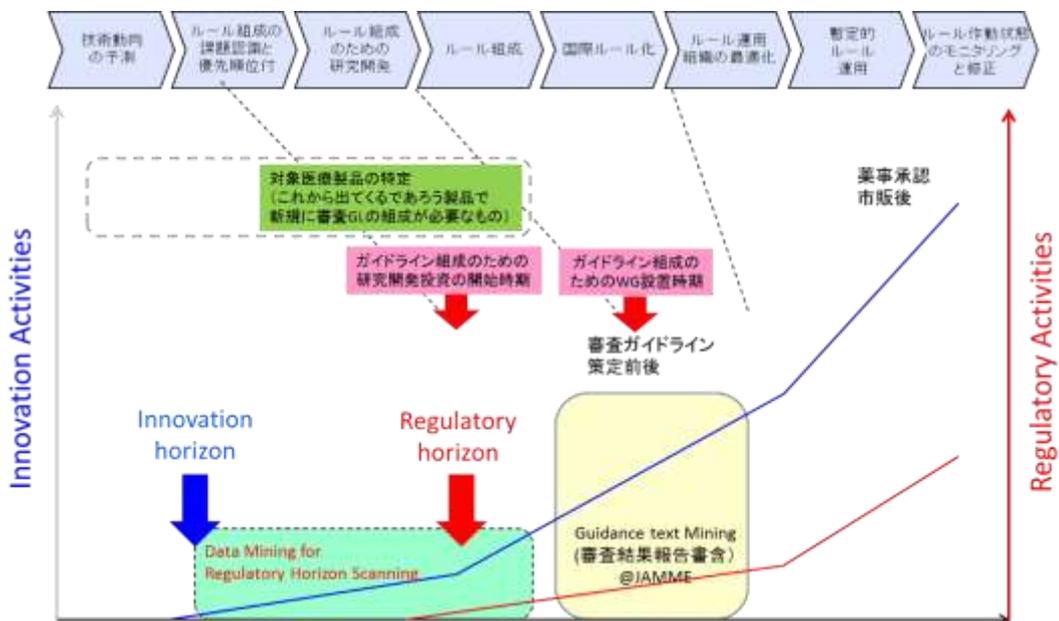


図2 3つの検出目標

実施項目①-1：グラントの収集分野選定と収集方法の改善

成果：

- ・データの定義・取得・加工における改善

図3の第二プロセスである「データの定義・取得・加工」において情報処理上のボトルネックとなっていたのは、SPAIS上の情報からのグラント情報を必要なフォーマットに加工する部分にあった。そのためキーワード入力のみで、ヒットしたグラントを指定したフォーマットで収集するプログラムをpythonで作成し、情報処理上のボトルネックとなっていたSPAIS上の情報からの加工効率をあげた。500件相当のヒット件数のデータを処理するのに必要な時間は、件数間のインターバルの置き方にもよるが、24時間程度に短縮された。なお、本プログラム開発にはPythonに不慣れなこともあり、テストの時間も含めて2ヶ月を要した。

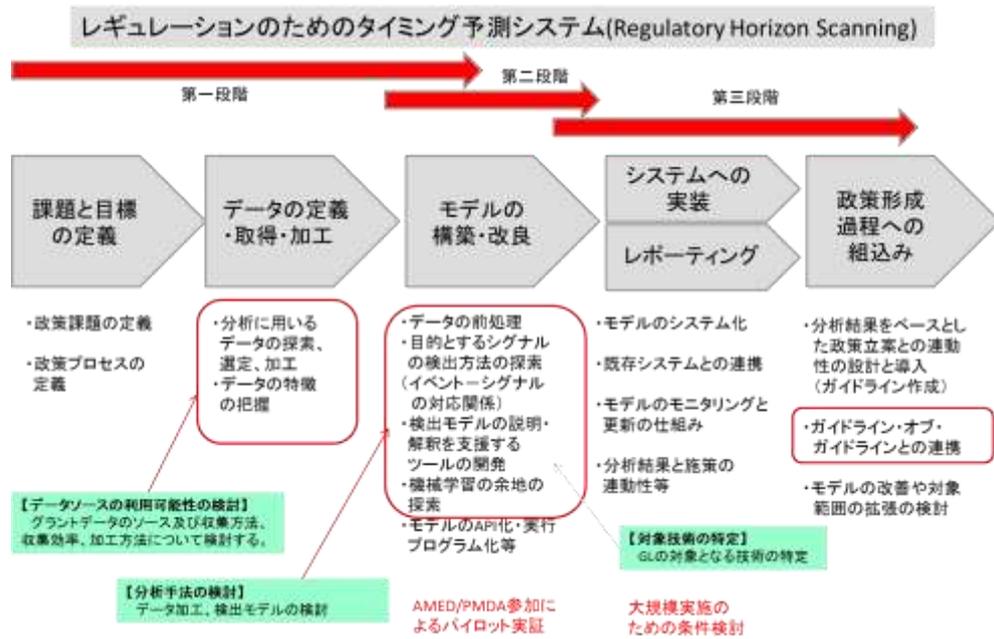


図3 レギュレーションのためのタイミング情報予測システムの全体像

- ・グラントデータの検索ロジックの設定方法の検討

第一の検出目標である「対象医療製品の特定」部分は、検出モデルの作成段階では過去にガイドラインが整備された製品を対象に過去のグラントデータの推移から検討するモデルを作成する過程を経るものの、将来における想定分野・想定製品に対してガイドラインが必要となるタイミングを予測するという観点からは、「想定分野・想定製品」の情報が与えられない限り、モデルの適用対象が定まらないという問題がある。

本プロジェクトでは、グラントによる研究開発活動とガイドラインが対象とする分野・製品の関係を橋渡しする概念として、「製品・技術が利用される文脈 (Context of Use : COU)」を設定した。COUに類似する概念は Intend of Use(用途)だが、規制上の文脈を考慮した場合には、COUが適していると判断し

た。Context of Use は、FDA の Medical Device Development Tool (MDDT) では「Context of Use (COU) is a statement that fully and clearly describes the way the MDDT is to be used and the medical product development-related purpose of the use.」、Drug Development Tool (DDT)では「The COU is a complete and precise statement that describes the appropriate use of the DDT and how the qualified DDT is applied in drug development and regulatory review. The COU statement would describe all important criteria regarding the circumstances under which the DDT is qualified.」と定義しているが、本プロジェクトでは、評価技術だけでなく製品も対象としているので、「ガイドラインに記載されている技術や製品が使用される状況」と定義し、COU を Grant 群と GL をブリッジする概念とした。

尚、図 4 に示すように、COU は医療行為、技術・製品の 2 つの要素から構成されるが、評価技術を対象とした場合では COU を構成する構成要素に違いがあり、「評価技術が利用される規制上の文脈」という意味が付加される。

観測上の留意点A: GLとGrant群の対応関係(該当Grantの抽出方法)
→ GL組成とGrantをつなぐ概念としての「Context of Use (COU)」

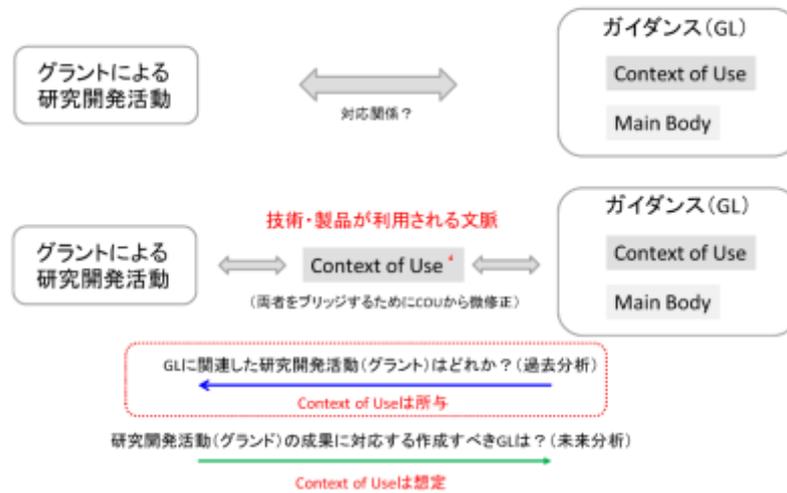


図 3 Grant 群とガイドラインをつなぐ Context of Use の概念

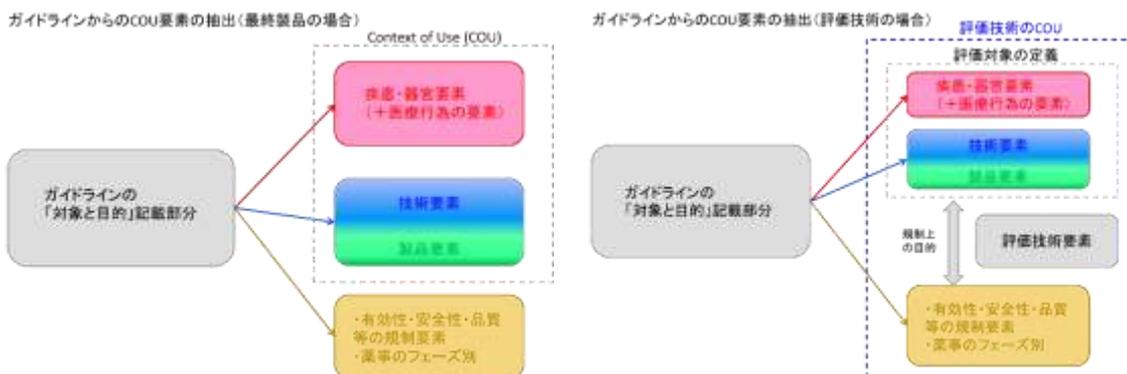


図 4 ガイドラインからの COU 要素の抽出（最終製品と評価技術の違い）

図 5 はガイドラインから COU が抽出される場合に解析されるフローであり、ガイドラインが対象とする COU が INPUT、時期情報が OUTPUT となるこの関係からモデルが構築される。一方、図 6 では「想定する COU」がスタートであり、モデルを利用して時期情報が OUTPUT となる。想定する COU は別途、外部から与える必要があり、「想定する COU」は「再生医療における骨折治療で部位が足であった場合」というようにスクリーニング的に COU を与えていくか、別の分析からくる情報で COU を組み立てるかという問題があるが、この点は今後の課題としている。

ガイドライン ⇒ グラント分析の流れ:

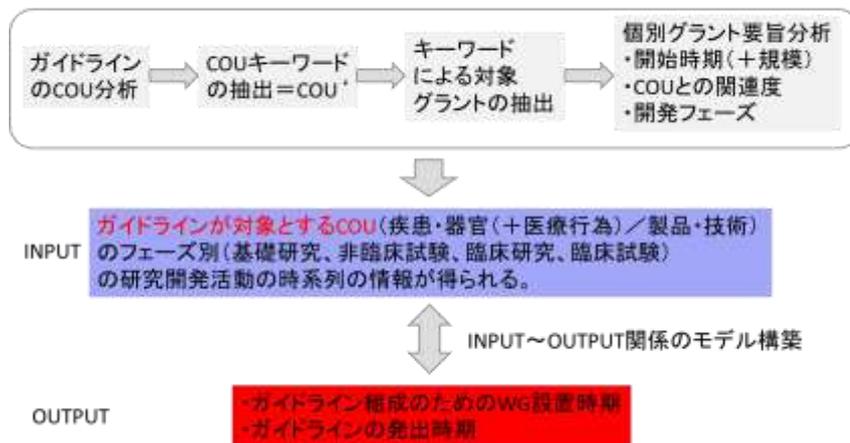


図 5 過去分析における情報分析フロー

COU ⇒ ガイドラインの時期予測の流れ:

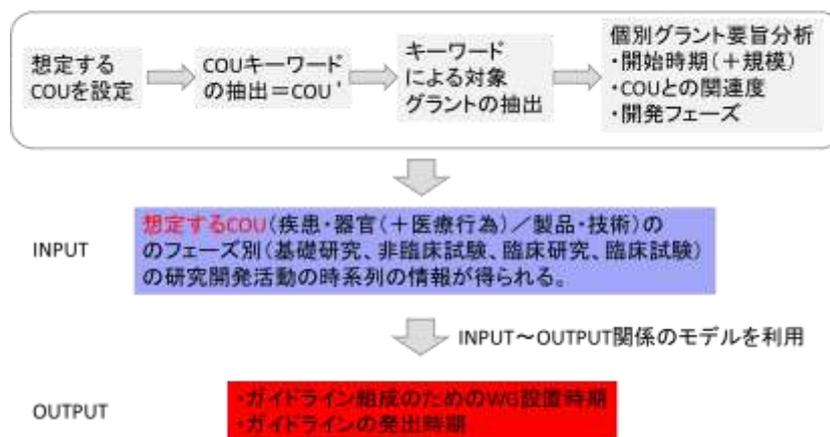


図 6 COU が与えられた場合の将来分析における情報分析フロー

COU キーワードにより対象疾患と製品の2つの情報を検索に加えた場合、極端にヒット件数は少なくなることから、現在の検討段階では、対象疾患を臓器名で与えた場合、SPAIS

での再生医療でヒットするグラント 4545 件中、臓器別のヒット数は、図 7 のとおり、骨が 1800 件で突出しているものの、多い場合で 400 件以上となるのが 3 件、200 程度以上が 5 件となり、少ない場合では製品や技術でさらに絞り込んだ場合には極めて少数のグラントとなることから、再生医療の場合には臓器別のヒットに対するデータ加工を優先することとした。

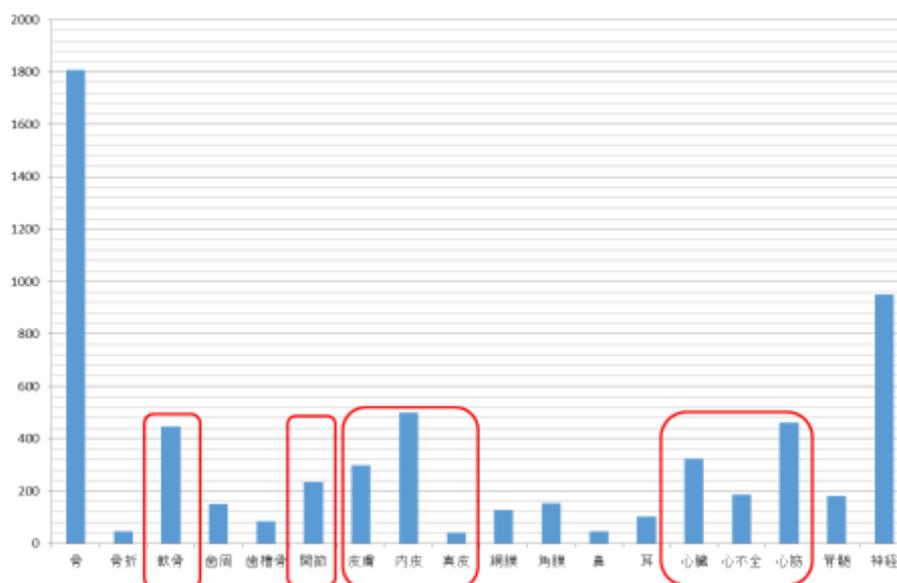


図 6 SPIAS 掲載の再生医療 4545 件のグラントの臓器・器官別ヒット数

実施項目①-2：テキストマイニングによる分析

成果：

グラント情報をテキストマイニングする場合の「前処理段階」で発生する「クロスヒットと表記ゆれ」、「ステージ・フィルタリング」について検討した。

次にパイロット的な分析として、「自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞」ガイドラインに対して、Windows7 上で Python により稼動する形態素解析ツールである Janome による形態素解析を実施し、DOC2VEC による文書のベクトル化処理を行い、グラントの要旨情報とガイドライン文書の項目別情報の類似度を時系列に定量化し、ガイドライン組成のタイミングとの関係性を分析した。

- ・データの前処理における課題①：開発ステージのクロスヒットと表記ゆれ

グラントの要旨に含まれる開発ステージに関する用語は、グラントの内容の進捗状況を示す重要ワードであり、内容的に基礎研究、前臨床試験、臨床研究、臨床試験、申請、承認を検出することは、ガイドラインの必要性を判断する材料となる。これを単純なキーワード検索でヒット数をカウントした場合、部分一致を重複カウントしたり、本来は同一の事象であるのに表記ゆれが原因でカウントしていない等の問題が生じる。

実際、再生医療グラント 4545 件中「臨床」のヒットするグラント件数は 1570 件だが、「臨床試験」、「前臨床試験」ともに表記ゆれとクロスヒットが生じることにより、正確なヒット数をカウントできないということを回避するため、ク

ロスヒットに対しては、フラッグを立てるときに、エクセルで条件式を設定することで対処し、表記ゆれに対しては集計時にエクセル上で条件式を設定して統合することで対処した。

再生医療グラント4545件の要旨のうち、「臨床」がでてくるのは1507件

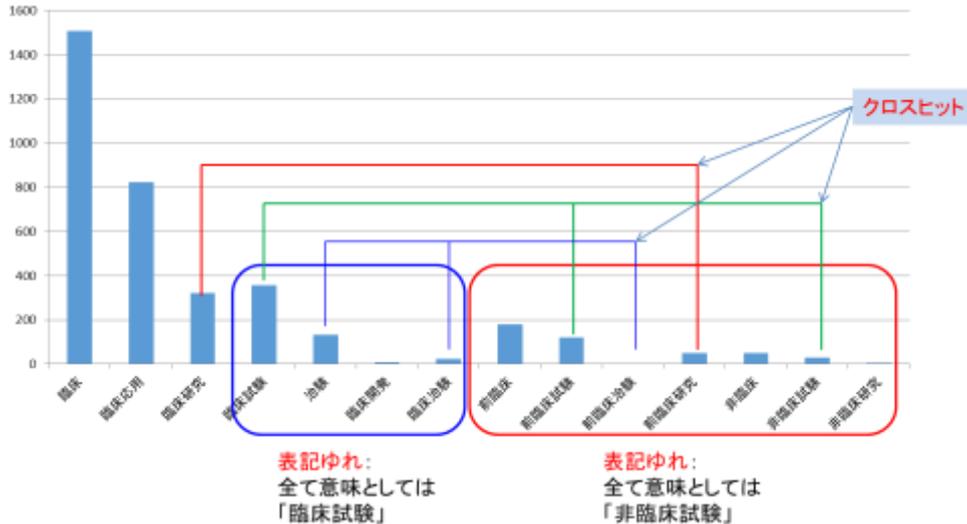


図 7 データ前処理上の課題：開発ステージの表記ゆれとクロスヒット

・データの前処理における課題②：開発ステージのフィルタリング

表記ゆれとクロスヒットを排除した状態では、図 8 のように、グラント要旨に含まれる開発ステージ用語から、特定分野で対象とする製品別に時系列に、開発ステージの早い内容からの順にグラントが並んでいる状態となることが予想され、審査が難しいと判断される製品に対して開発もしくは申請前にガイドライン組成のための WG が設置されるという状態が観測されると期待される (図 9)。

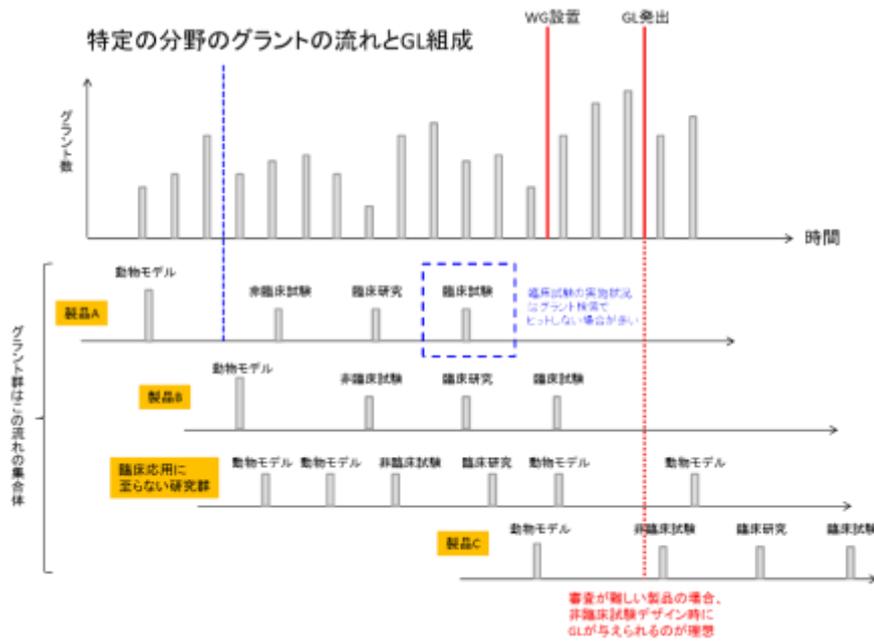


図 8 特定分野のグラントの流れと GL 組成

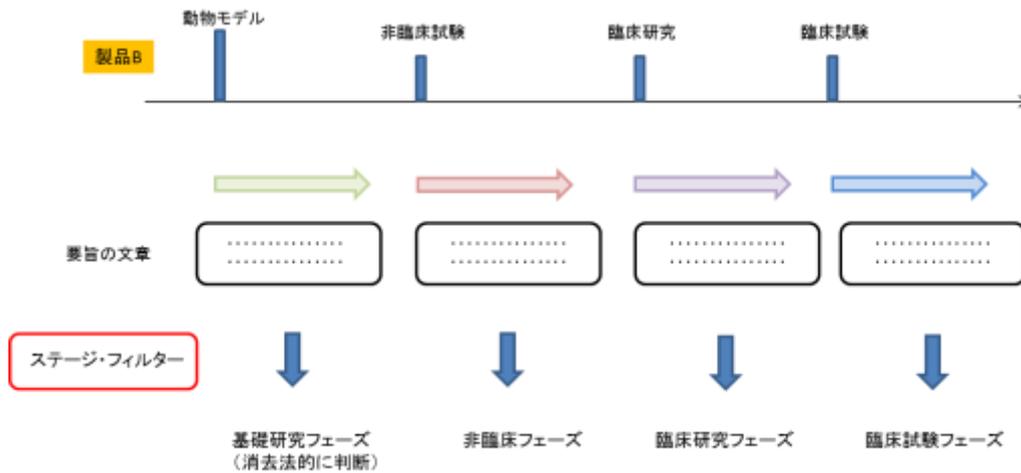


図 9 グラント要旨のステージ・フィルタリング

しかしながら、実際にはグラント要旨中の「臨床試験」というワードは様々な文脈で使用されており、「臨床試験」を実施したという内容だけでなく、「臨床試験」を自指して前臨床試験を実施している場合まであり、「臨床試験」という単語が存在するという理由で、そのグラントの実施内容が「臨床試験」を実施していることを保証していない。そこでキーワードが文脈上、どのように使用されているかをチェックした(これを Key Word in Context: KWICという)。図 10 に、4545 件の再生医療のうちの 1507 件の「臨床」のうち、180 件ある「前臨床」に対する KWIC の例(部分)を示す。「前臨床試験で有効性と安全性を確認した」から「前臨床的評価を可能にする動物モデル開発をめざす」まで開発の進捗度は多用であり、現状では要旨から開発ステージを正確に判断す

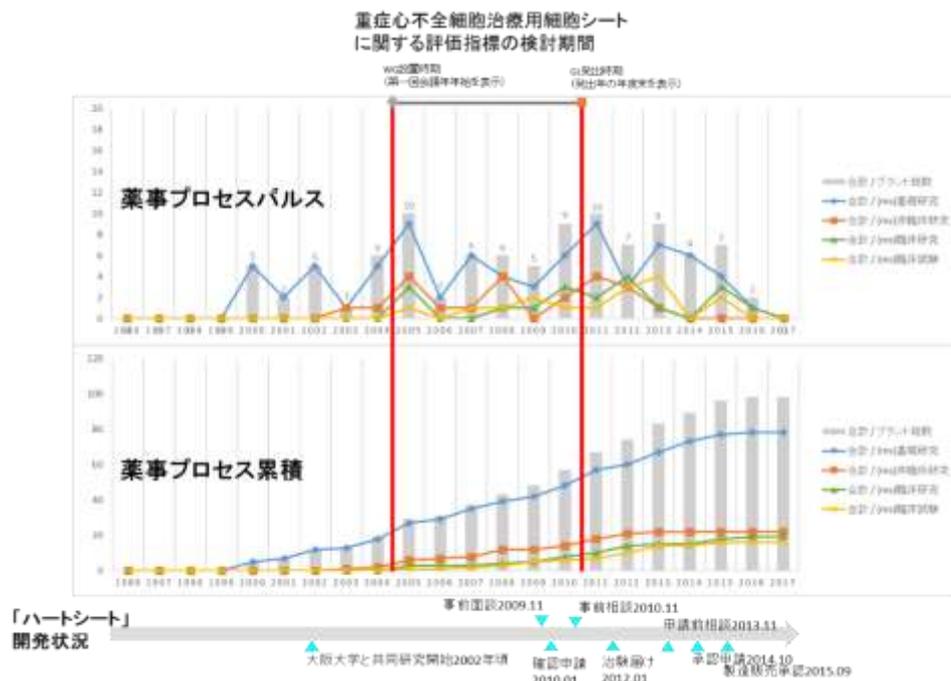
るためには、人力による以外に方法がないと判断した。

位性が認められるため、今後SAGの探索から、雪長型のサルを用いたンソン病モデルの作製と遺伝子治療ンソン病モデルの作製と遺伝子治療パーキンソン病モデルサルを用いた系で確認できた。現在、サルを用いた物製剤の開発が進展しており、その入による血管新生療法を開発した。対する骨再生医療の実現を目指してきるようなベクターを開発するためのターのリスクと安全性確保に必要なウイルスの作製を目指した。今後、を念頭に、安全性を確保するためのが可能となり、肝不全治療に向けて張技術の開発、新しい組織接着剤の現させ、実際の臨床応用するため、選別的増幅遺伝子の効果について還流置換法(BMR法)と組み合わせた療法を開発することを目的とし、そのと頸部に移植する治療法の有用性がの開発研究では、大型動物を用いたおけるHGF投与の安全試験を行い、幹細胞移植治療の有効性・安全性の試験を進めるにあたっては、治療遺伝子そのもの研究まで、幅広く研究を行った。パーキンソン病に対する研究(筑波重長型センターとの共同研究)カニクイザ研究(ドーパミン合成系の三種の酵素遺伝子を導)研究では、長期的な観察を行い、有効性と安全性に研究を進めている。第一世代SAGを用いて造血系前準備が進められている。難治性リウマチに対する遺伝試験として、治療に最適な移植細胞数を同定した。マモデル実験を行う。特に人工骨培養系を用いて形態研究を行っている。実験動物治療モデルを用いて、試験を網羅し、標準的な試験方法とその成績を解析試験に使われる標準的な動物となりうるカニクイザ試験を進める必要がある。糖尿病は過去40年間に試験を開始した。アカゲサルの冠動脈前下行枝を結試験をすすめることが可能となる。(8)マイクロアレイ試験の開始等の数多くの成果が得られた。これらは研究としてパーキンソン病モデル動物、特に猿で、安全試験を行った。(1)顆粒球コロニー刺激因子受容体(C研究を行った。2)脱分化誘導遺伝子(Msx1)遺伝子)標試験である動物実験を行い、以下の結果を得た。(1)試験として示された。さらに凍結細胞の歯周組織再生研究にも力を入れ、本格的実用化に繋がる研究を国試験に向けて開発研究を進めたい。【目的】本研究の評価を可能にする独自の動物モデルを確立する。

図 10 「前臨床」に対する KWIC の結果 (部分)

・前処理による補正実施後の分析結果

特定の分野で、表記ゆれ、クロスヒットを排除し、グラント要旨から開発ステージを判定した上で、薬事プロセス(開発ステージ)別の時系列ヒット数、ガイドライン策定のためのWGの設置時期、ガイドライン発出時期、実際の対象製品の開発スケジュールとの対応関係を整理した例を図11に示す。



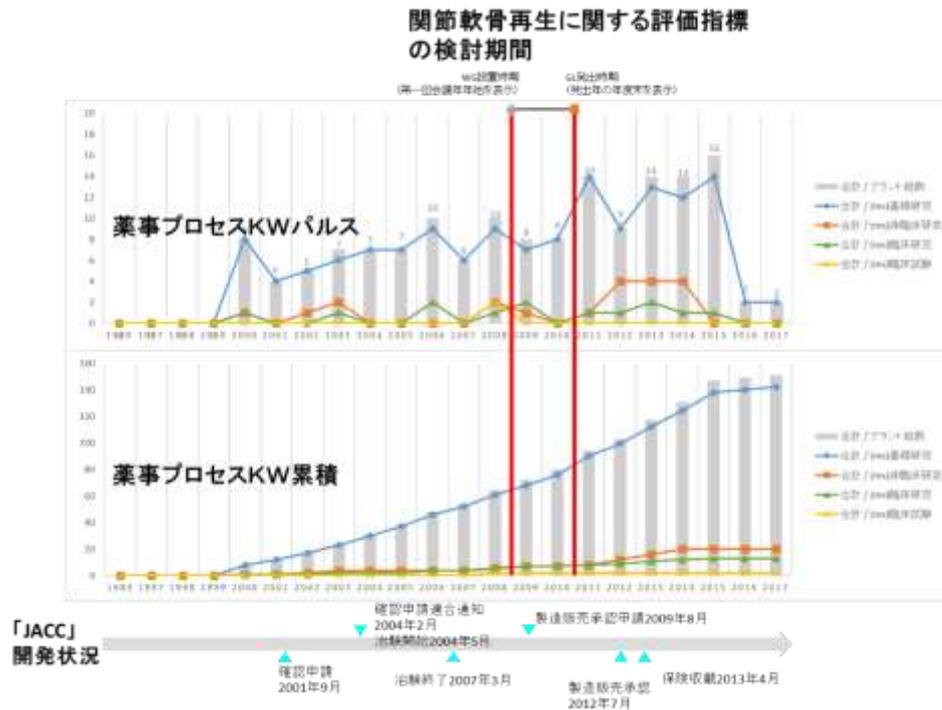


図 11 薬事プロセスパルスの時系列推移とガイドライン整備の時期

臨床試験は、通常、開発企業が自己資金で実施する可能性が高いことからグラントでの検出は難しく、本プロジェクトで最も注目する薬事プロセスパルスは、グラントが関与している可能性が高い「前臨床」パルス及び「臨床研究」パルスである。図 11 上図は、重症心不全細胞治療用細胞シートにおける GL の策定期間、製品としての「ハートシート」の開発スケジュール、グラントの薬事プロセスパルスを示したものであるが、「前臨床」パルスは WG 設置と同時期の 2005 年に大きく出ている。図 11 下図は、関節培養軟骨における GL の策定期間、製品としての「JACC」の開発スケジュール、グラントの薬事プロセスパルスを示したものであるが、確認申請を実施した 2001 年よりも前の 2000 年に「前臨床」パルスが検出されているものの、より強い「前臨床」パルスは 2004 年 2 月の確認申請適合通知の前に出ており、確認申請後の追加実験要請に対応したものと解釈でき、「前臨床」パルスによる時期情報の検出に一定の妥当性を見出した。

前者（重症心不全細胞治療用細胞シート）では、分野における「該当製品の臨床試験が開始された時期が、明確にガイドラインが必要とされた時期」という解釈が適しており、後者（培養軟骨）ではガイドライン策定期間が初発製品の薬事承認申請と同時期に WG が設置されており事後のガイドライン整備となっていることから、ガイドライン整備の時期予測においては、前者と後者では全く状況が異なっており、ガイドラインの整備を開始すべき時期の検出という観点からは 2 つのどちらの場合になるかという点を考慮する必要がある点に留意する必要がある。この両者の違いを概念化したのが図 12 であり、重症心不全では、重症度が高くより事前の GL 整備が適しており、培養軟骨の場合には重症な心疾患と比較すると致命的な疾患ではなく、薬事申請後に GL 整備が始まったと解釈することができる。したがって、重症度が高ければ事前の GL 整備が必

要となるという考え方で、事前の GL 整備型か事後の GL 整備型かを判定しておくことで、GL 整備開始のタイミング時の条件検討を行うことを現段階で採用する処理方針とした。

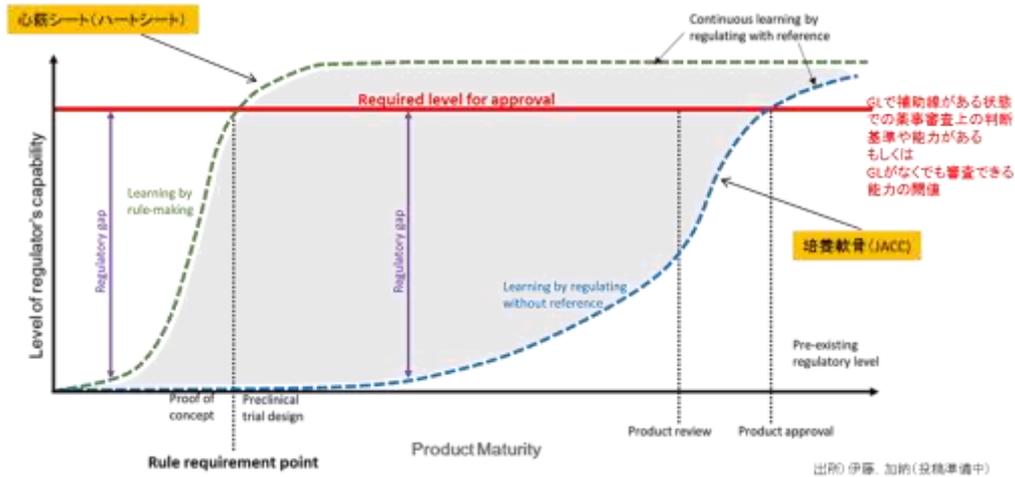


図 12 Learning by rule-making (事前の GL 整備) VS Learning by regulating (事後の GL 整備)

- ・ 文書の Doc2Vec によるベクトル化と類似度の算出方法

次に、グラントの要旨、ガイドライン文書の両者を形態素解析し、Doc2Vec によるベクトル化処理を行い、両者の類似度を時系列に算出する方法を採用した(図 13)。

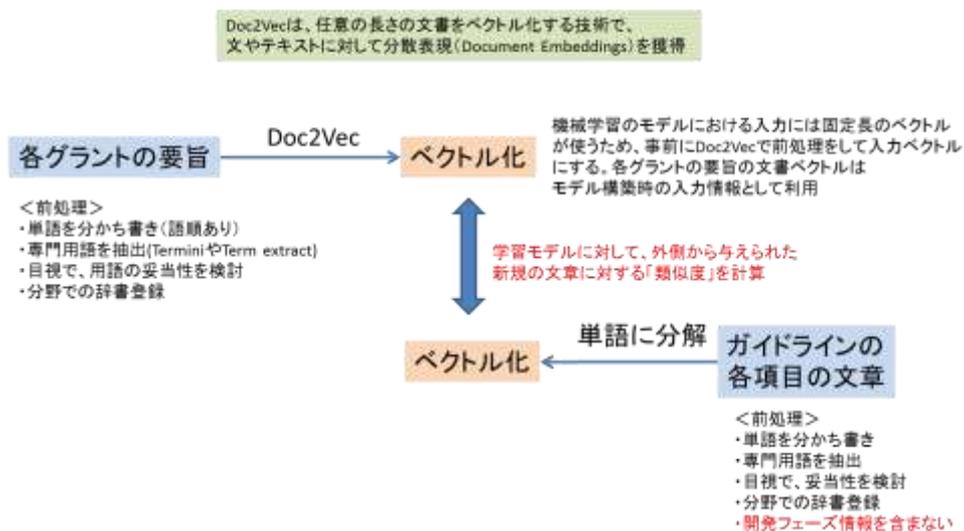


図 13 グラント要旨とガイドラインのベクトル化による類似度の計算

- ・ ガイドライン文書の項目別処理

ガイドライン文書については項目別に文書化を行い、各項目の文書ベクトル各々に対して類似度を計算した(図 14)。

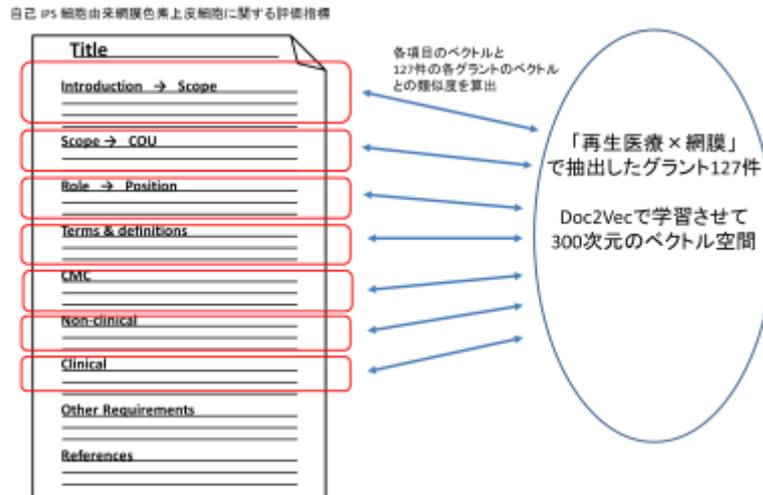


図 14 ガイドラインの項目別のベクトル化とグラント要旨との類似度の算出

各項目の定義は以下のとおりで、COU は「本評価指標の対象」が相当している。

- Scope: 「はじめに」の部分が相当する: ガイドラインが対象とする技術の紹介や背景、及びガイドライン策定の背景。
- COU: 「本評価指標の対象」の部分が相当する: 想定される技術や製品など、ガイドラインの対象に関する記載。
- Role: ガイドラインの効力や位置づけに関する記載。
- Definitions: ガイドラインが対象とする技術に特異的な用語とその定義の記載。
- CMC: Chemistry, manufacturing, and control の略。医薬品において化学、製造、品質管理に関する記載事項を意味しており、医療機器の場合には通常使用されないが、本研究では、製品の内容を記載している部分に対しては、CMC カテゴリーを適用した。
- Non-clinical: 非臨床試験に関する要求事項の記載。
- Clinical: 臨床試験に関する要求事項の記載。

事例としては、「自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞」を採用し、対象となるグラントは、「再生医療×網膜」で 127 件であった。ガイドラインの「1. はじめに」、「2. 本評価指標の対象」の部分を図 15 に例示する（参考として同種のケースも掲載）。

自己iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞

1. はじめに

本評価指標は、ヒト(自己)iPS 細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト(自己)iPS 細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞

1. はじめに

本評価指標は、ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される再生医療等製品(平成25年法律第84号第1条の規定による改正後の薬事法(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)第2条第9項に規定する「再生医療等製品」をいう。以下同じ。)について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される再生医療等製品について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

※ 疾患・器官(+医療行為):赤 技術:青 製品:緑 規制:茶

図 15 自己 iPS 細胞網膜色素上皮細胞のガイドラインの文例
「1. はじめに」、「2. 本評価指標の対象」の部分で Janome によって形態素解析した結果を図 16 に例示する。図 17 は、ガイドラインの各項目をベクトル化したとき、127 件の Grant 要旨ベクトルとの類似度のヒストグラムを示す。Clinical ベクトルのみ様相が異なっている。

1. はじめに

ヒト由来の人工多能性幹細胞(iPS 細胞)又は人工多能性幹細胞様細胞(iPS 様細胞)のうち、自己由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞を加工した医薬品又は医療機器(以下「ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等」という。)の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成24年9月7日付薬食発0907第4号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト(自己)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」に定められているところである。本評価指標は、ヒト(自己)iPS 細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト(自己)iPS 細胞加工医薬品等のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される医療機器について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。
なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

moumaku_scope = ['ヒト由来','人工多能性幹細胞','ips細胞','人工多能性幹細胞様細胞','ips様細胞','自己由来ips細胞','ips様細胞加工医薬品','医療機器','ヒト自己ips様細胞加工医薬品','品質','安全性','確保','基本的','技術要件','厚生労働省医薬食品局','通知','ヒト自己ips様細胞加工医薬品','品質','安全性','確保','評価指標','ヒト自己ips細胞加工医薬品','網膜色素上皮障害','治療','適用','医療機器','基本的','技術要件','当該製品特有','留意','事項']

moumaku_cou = ['評価指標','対象','評価指標','ヒト自己ips細胞加工医薬品','網膜色素上皮障害','治療','適用','医療機器','基本的','技術要件','品質','有効性','安全性','評価','留意','事項','開発','製品','医療機器','該当','判断','場合','必要','厚生労働省医薬食品局','審査管理課','医療機器審査管理室','相談']

図 16 自己 iPS 細胞網膜色素上皮細胞ガイドラインの形態素解析の例

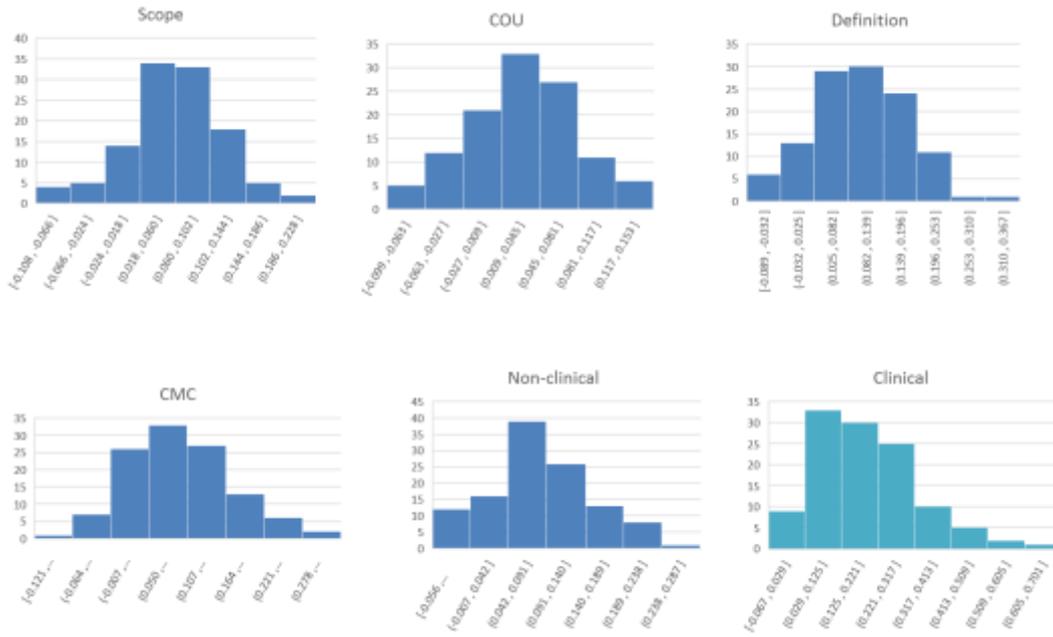


図 17 ガイドラインの各項目に対する 127 件のグラントの類似度の分布

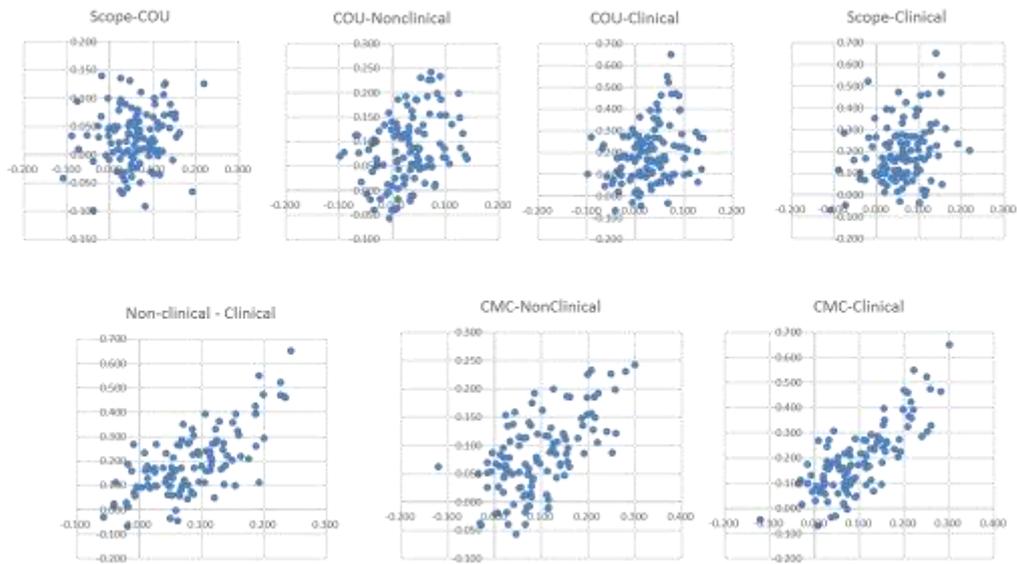


図 18 GL 項目ベクトル間のグラントベクトルに対する類似度による相関性

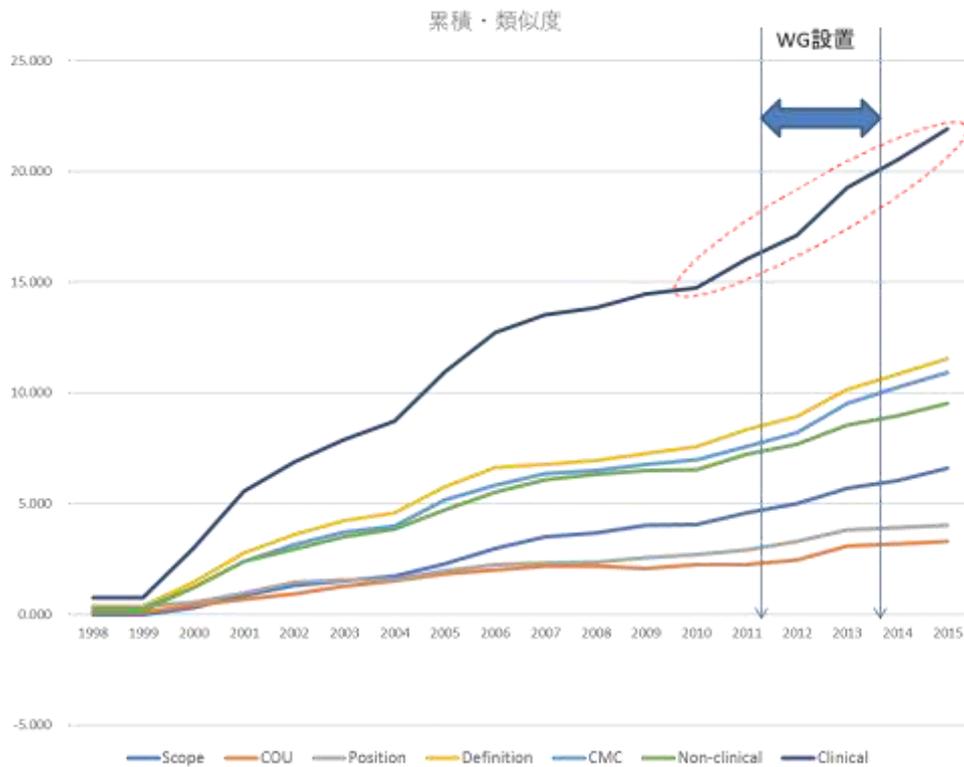


図 19 ガイドラインの各項目ベクトルのグラントに対する累積類似度の時系列変化

図 18 は、GL 項目ベクトル間のグラントベクトルに対する類似度による相関性を示した結果で、CMC-Clinical 間の相関が最も高く、次いで Non-clinical-Clinical 間、CMC-Non-clinical 間で高いことから、CMC、Clinical、Non-clinical はベクトルとして似ている一方、Scope-COU 間の相関が全く見られずこの両者は CMC、Clinical、Non-clinical とも相関がないことから、3 群に分かれている可能性がある。

図 19 は、ガイドラインの各項目ベクトルのグラントに対する累積類似度の時系列変化を示したもので、時間経過とともに Clinical が上昇していくのに対して、COU が最も伸びが少ないという点に特徴がある。当初、COU とグラント要旨の類似度が増加してくることと想定していたが、研究開発の進捗に伴いガイドラインにおける臨床項目における要求事項への類似度が最も増大してきていたことが判明した。COU 項目は対象グラントを選定するには適しているが、成熟度は Clinical 項目ベクトルに対する変化で観測されるという解釈は可能である。この点は自己 iPS 細胞網膜色素上皮細胞ガイドラインに特有の現象であるのか、一般的な現象なのかは解析対象数を増やして検証していく必要がある。GL 策定期間との対応関係では、期間中に Clinical 項目との累積類似度は GL 策定期間の 1 年前から上昇する傾向が見られるが(図 19 中の赤破線)、これを有意な変化と判定できるか、また一般的な傾向であるかどうかは、複数の GL で観測した上で判断することが妥当である。

実施項目①-3： Grantメトリクスによるタイミング予測の方法論開発

成果：

これまで想定してきた方法論としては大きく2つのデータソースの選択方法があった。前者はGLが対象とする治療領域全体のGrantを母集団として解析する方法であり、後者は、GLが対象とする製品に関連している研究者のGrantのみに着目する方法であった。

前者（Grant全体を扱う）に対しては、

- (A)：特定のレギュラトリーサイエンス上の用語に着目して、その用語に対して恣意的ではあるが、スコアを与えて当該技術領域の開発進展状況の指標とするアプローチ（RISTEX第1期に実施）
- (B)：「動物」、「前臨床」、「モデル」といった、前臨床試験前後に出現するワードのみに着目するアプローチであり（H29に一部実施）、動物レベル、ヒトレベルのGrantのみ区分して解析を試みることもその変法であるが、これによりシグナルイベント（GLのWG設置、GLの発出）関係の検出を行うアプローチ（H30にデータセット構築済だが未処理）
- (C)：Grant要旨から開発ステージを判読し（マンパワー方式）、研究開発の進展度を「基礎研究」、「前臨床」、「臨床研究」、「臨床試験」に4区分し、個々のGrantに対して4区分のステージ・タグを付け、対象領域全体に対する進捗度の指標とし、4区分のGrant本数を時系列に観察する方法であり、(B)と似ているが方法としては異なる（H30実施）
- (D)：初発製品に対する臨床開発の進展状況（前臨床試験、臨床試験、承認等）をラベルとして、Grantの要旨のワードをベクトル化してインプットとして、深層学習させるアプローチ（未実施）だが、個別のGLにおける学習サンプルが少なすぎるため、現実的ではない。
- (E)：対象領域の全Grantの要旨をベクトル化処理し、同時に、ガイドラインの各項目の文章をベクトル化処理し、両者のベクトルの類似度を算出して、時系列に分析することで、実際のWGの設置時期、GLの発出時期との対応関係を分析する手法（H30実施。ただし1ガイドラインのみ）等が想定されていたが、(B)、(C)、(E)を同一ガイドラインに対して実施すると同時に、複数ガイドラインに対して同様の処理を実施することが今後の課題である。

後者（該当Grantのみを扱う）は、承認製品に関連した発明者が関連するGrantのみに限定した解析であり、

- (F)：特定技術領域のGrant母集団に対するクラスタリングの方法としては、PubMedやWOSに格納されている論文に対するキーワードヒットを母集団として引用関係や共著関係によりクラスタリングし、これらのうち承認製品に関連する論文が存在するクラスターに限定して、当該著者の関連したGrantのみを解析するアプローチであり、後述する(G)の変法としても捉えることができるが論文情報も必要となることや日本語ソースと英語ソースを同時に処理することは難しいことからソースが異なる（未実施）。
- (G)：領域の初発製品が前臨床試験に着手したタイミングをもってGLを整

備すべき時期とする方法（H29 に一部実施）

等がある。後者の方法は、現実に GL の WG が設立された時期とは別に、真に GL が必要であった時期を明らかにするという意味で重要な時期情報であり、検出目標自体には実際の時期を正解とする方法、理想的な時期を正解とする方法の 2 種類の方法があることから、両者の取り扱い方は今後の検討課題とした。

実施項目①-4：ステークホルダー参加によるパイロット実証

成果：

- ・シンポジウム「先端医療におけるイノベーションとレギュレーションの共進化」（2018 年 10 月 12 日）において「技術予測・データ・レギュレーション」セッションの中で、NISTEP の Horizon Scanning の担当者を交えて意見交換した結果、NISTEP としては、活動内容が計画概念として幅広くシナリオプランニングも含めた活動となっており、セクター別に上流から中流までをカバーするように活動範囲が設定されていることが報告された。一方、レギュレーションとの関係にフォーカスを当てていることはなく、補完関係にあることが示された。

・第 5 回 S-FAIR 研究会：Horizon Scanning for Healthcare

日時：2019 年 3 月 7 日(木) 18:15-20:15

会場：東京大学医科学研究所 2 号館 2F 小講義室

●プログラム：

- ① テーマ設定の趣旨 加納 信吾
東大新領域 メディカル情報生命専攻 准教授
- ② NISTEP のホライズン・スキャニング “KIDSASHI” システム
科学技術・学術政策研究所科学技術予測センター主任研究官
- ③ AMED における情報分析活動概要
国立研究開発法人日本医療研究機構 基盤研究事業部
情報分析グループ 主幹
- ④ Regulatory Horizon Scanning に向けたパラメーター開発 加納 信吾
東大新領域 メディカル情報生命専攻 准教授

- 内容：ホライズン・スキャニングは、将来大きなインパクトをもたらす可能性のある変化の兆候をいち早く捉えることを目的とした将来展望活動の一つである。対象は幅広いが、社会・経済・環境・政治的にインパクトをもたらす可能性のある科学技術の新興領域に焦点が当てられることが多く、エビデンスを基に分析・解釈を行う説明的な手法であるが、科学計量学や特許分析等と異なり、分析・解釈の対象とする情報の範囲が定まっておらず、当然網羅的なデータベースも存在しない。また、インパクトの可能性評価は主観的、創造的、探索的な作業である。当研究会ではヘルスケアにフォーカスした場合のホライズン・スキャニングを科学研究の上流部分から下流の製品承認とその後の利用に至るまでのデータ・マイニングと捉え、各パートでの活動内容を報告し情報共有するとともに、今後のヘルスケア分野の情報の収集と分類、情報の分析のあり方を議論するとともに、特に NISTEP との共同研究の余地を検討した。

- 参加者：15 名

②「Guideline of Guidelines」の整備

今年度の到達目標② 日本版 Good Guidance Practice の試案作成

実施項目②-1：日米における評価技術ガイドラインの調査

成果：

- ・評価技術の普及プロセスを分析するフレームワークの構築

評価技術の普及プロセスを図 20 のように定義し、評価技術のガイドラインを整備するガイドライン（ルール・オブ・ルール）の位置づけを明らかにした。日米欧によって制度や促進策は異なっているが、評価技術普及の 5 ステップを照合することにより、「評価技術の妥当性検証」プロセスにおける促進策であること、その前後での評価技術の利用のされ方を観測することで、日米欧の事例解析を統一的に扱う分析フレームワークとして機能する。このフレームワークに基づいて全ての事例(日本における「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」や「米国 FDA の DDT・MDDT」の事例をバイオマーカーについて再度、整理した（詳細な事例解析の結果は、2019 年 9 月開催のレギュラトリーサイエンス学会にて発表予定のため、ここでの開示は控える）。米国において、DDT プログラムで承認された例は 2 件だが、申請された技術は 80 件に達しており（表 1）、今後、評価技術の Qualification が進展するものと予想される。

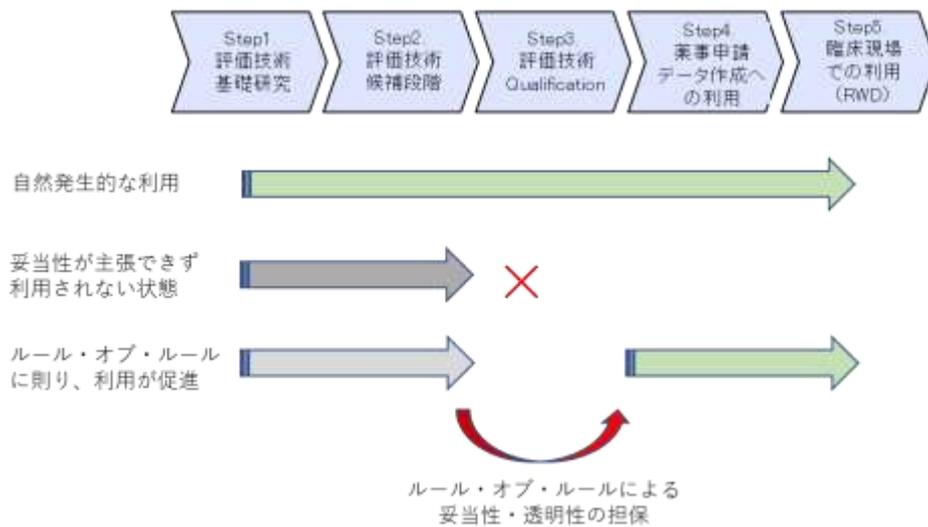


図 20 評価技術普及の分析フレームワーク

	Total	Biomarker Qualification Program	Clinical Outcome Assessments Qualification Program	Animal Model Qualification Program
Number of Projects in Development	80	37	43	0
Number of Reviewable Letters of Intent (LOIs)*	17	8	9	0
Number of Reviewable Qualification Plans (QPs)*	2	2	0	0
Number of Reviewable Full Qualification Packages (FQPs)*	3	2	1	0
Number of Newly Qualified DDTs Since Last Reporting	2	2	0	0

*Received between July 1, 2018 and December 31, 2018

表 1 米国の DDT プログラムへの申請・承認状況（FDA ホームページより）

・米国における「ルール作成のためのルール」の大きな流れ

ガイダンス作成のためのガイダンスを検討する際の前提条件について検討した。まず、国会は、立法の際に必ず、曖昧な点を残さざるを得ず、曖昧な点を解消できるのは、内閣もしくは裁判所のみであり、医療のレギュレーションにおいては、基本的に内閣が積極的である点を前提として指摘した。また、内閣が持つ手段として、法的拘束力を持つ手段と持たない手段があり、ガイダンスは法的拘束力を持たない手段であることを前提とした（実際にはかなりな拘束力を持っているという曖昧さも存在する）。ルールを作成する際には基本的なルールがあり、日本にも「行政手続法」は存在しているが、欧米では複数の代替的政策と比較分析しなければならないというルールがあり、特に、米国における Good Guidance Practice が成立した背景について詳細な検討を行った。

米国では、2009年6月から、オバマ政権下のFDAにおいて、「Transparency Initiative」が開始され、「執行部門は、デモクラシーを強化し、（行政の）効率性と有効性を促進するために、かつてないレベルのオープンさを生み出さなければならない」とされ、その一環として、“Food and Drug Administration Report on Good Guidance Practices: Improving Efficiency and Transparency” という報告書が公表された。報告書では、「ガイダンスは、公衆衛生を向上させる新しい製品開発のための産業界の努力を支援するのに決定的に重要である、という前提に立つ」こと、また「関連性、適時の作成、容易に発見できることが必要」とされ、項目としては、ガイダンス作成開始の決定（Initiating Guidance, i.e., the decision to begin developing guidance）、ガイダンスの優先順位等の検討（Prioritizing/Work Planning/Tracking Guidance）、ガイダンスの作成（Developing Guidance）、ガイダンスのレビュー等（Reviewing and Clearing Guidance）、ガイダンスの発行とアウトリーチ（Issuing Guidance and Outreach）に分けられている。

ガイダンス作成について、ライフサイクル・マネジメントのアプローチから分析が加えられていることが特徴であり、「産業界から徴収するユーザー・フィーの交渉によるガイダンスの合理化」の試みの中で、Medical Device User Fee Amendments 2012”を含む2012年の食品・医薬品の行政・安全性・イノベーションに関する法律と、2017年のFDAに再受権するための法律（FDA Reauthorization Act of 2017, FDARA）による交渉が行われており、

- ・毎年、掲載された日から12ヶ月以内に発行を予定している優先的な医療機器ガイダンスのリストを公表する。
- ・毎年、会計年度内に発行する予定の医療機器ガイダンスのリストを事前に公表する。
- ・規制上の問題に関するFDAの解釈や政策をもはや反映していないガイダンスの撤回を含めて、以前に公表されたガイダンスをレビューし、当該レビューをFDAウェブサイトへ反映させるため、同ウェブサイトへタイムリーに更新する。
- ・ステークホルダーに草案を含めてガイダンスのフィードバックを提供する機会を与える。
- ・意見公募期間の終了後3年以内のガイダンスの草案のうち80%、意見公募

期間の終了後 5 年以内のガイダンスの草案については 100%、意見公募の終了、撤回、再開、ないし新しいガイダンスの草案の公表を、リソースに応じて行う。

などの点で、ガイダンスのライフサイクルが意識されている。米国においては、「より早く優れた製品を市場に投入できるようにするためのツール」として、法律によって使われ始めたのが「ガイダンス作成のためのガイダンス」であり、医薬品と医療機器で少し異なる展開があるが、より製品スペシフィックなガイダンスは、ジェネリック医薬品で活用されていること、医療機器の方がガイダンスに影響を受けやすいといった傾向も指摘されており、審議会で規制の有効性を権威づけるよりも、ステークホルダーの参画や意見によって、絶え間なく規制の改善を模索し、不適合ならば廃止する選択肢も視野に入れながら、ステークホルダーとの議論で、“State of the art” 的にガイダンスが扱われている。このことから、ガイダンスの作成を検討する際には、日本においてもライフサイクル・マネジメントの視点を導入することが必要であることが示唆された。

また、Lewis(2011)は、FDA が裁判所と業界により信頼され、なおかつそれほど煩雑な手続きを必要としない効果がある「ガイダンス作成のためのガイダンス」が生み出されることになった経緯を報告している。Lewis(2011)の論文は、米国における「ガイダンス作成のためのガイダンス」が発生した歴史的経緯を理解する上で重要な文献であり、第 4 回 S-FAIR 研究においても座長により紹介されることとなった(図 21)。FDA にとっては、ガイダンス作成効率と自由度の確保、業界団体からの要望の効率的な処理、訴訟への懸念を考慮したとき、「ガイダンス作成のためのガイダンス」がよりよい手段として認識されたことが報告されており、この 3 つの論点は日本における「ガイダンス作成のためのガイダンス」導入時にも重要な論点となると考えられる。

米国での大きな流れ

ガイダンス作成には基本的なルールあり(ガイダンス作成のためのガイダンス)

- Kevin Michael Lewis, Informal Guidance and the FDA (August 2011), available at <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/8592151/lewis,k.m.-informalguidanceandthefda.pdf?sequence=1>
- 裁判所と業界により信じてもらえて、なおかつそれほど煩雑な手続きを必要としないガイダンス作成のためのガイダンス、が生み出されることになった
- 業界団体の要望
 - FDAは、面倒な行政手続きを経ないで業界をコントロールする道具を探そうとしていたら矛盾に直面
 - ガイダンスがFDAの行政活動を縛るかどうか大きな要素。縛られ過ぎると、FDAとしては、簡便な規制ツールを失う
 - 当然ながら、たくさんのガイダンスが個別のニーズに基づいて出されれば、それらの関係を適切に処理し、矛盾のないような内容にする必要もあるが、時間とコストがかかる
- 訴訟への懸念
 - 行政機関がガイダンスによって示した法解釈を、裁判所がどこまで信じるかという点が重要
 - ガイダンスに示された法解釈を裁判所が信じる、というか、すくなくとも正しいものとして敬うには、それなりの手続きが守られていないと難しい。なぜなら、中身は結局、いくら業界からのコメントがあっても最後は行政機関次第、だから
 - 法律に曖昧な点があり、行政機関がその曖昧さをガイダンスで自分の都合に合わせて埋めようとするインセンティブがあるとき、裁判所はお役所に専門性があることだけを理由にしてガイダンスに従えない場合もある、ということが訴訟によって徐々に明らかにされた

5

図 21 米国におけるガイダンス作成のためのルールの大きな流れ

実施項目②-2：政策実務上のニーズと利用可能性に関するヒヤリング

成果：

- ・シンポジウム「先端医療におけるイノベーションとレギュレーションの共進化」(2018年10月12日)において「生命倫理・知的財産・薬事審査のルール連鎖」及び「ルール組成のためのルールの必要性」の2つのセッションの中で PMDA の政策担当者を交えて日本型の Guideline of Guideline の可能性を議論した。

セッション2「生命倫理・知的財産・薬事審査のルール連鎖」の冒頭において佐藤座長より、これまで倫理、特許、薬事審査が同時に議論されたことはなく、各々において、「機が熟した」タイミングとはどのようなタイミングなのかについて問題提起がなされた後、3者の発表が行われた。

萌芽的技術は、おそらく世の中で早く使えた方がいいけれど、各プロセスにおける「機が熟した」っていつ頃？

- ・ 生命倫理
 - ・ 「早すぎる」議論の開始の可能性と影響
 - ・ 遅すぎる議論なんてある？そもそも、どのレベルの会議体で開始すべき？
 - ・ 早すぎる結論ないし勧告的意見のまとめがもたらす影響
- ・ 知的財産
 - ・ インセンティブの代償として、2番目以降の競争者には泣いて買う
 - ・ 一定期間の独占状態をいつから生み出すべきか(基礎研究の発展への影響は)？
 - ・ 生命倫理との関係→「公の秩序、善良の風俗又は公衆の衛生を害するおそれがある発明については、特許を受けることができない。」など
- ・ 薬事審査
 - ・ 申請がなければそもそも審査ははじまらない→タイムリーな規制、審査と言っても申請が想定されてはじめてできる？
 - ・ より迅速な審査→市販前から市販後に負担がシフトし、臨床試験よりもRWEを重視(どこまで市販前にチェックできればいいの？最低限で本当にいいの？)
 - ・ より迅速な審査に耐えうる社会的なコンセンサスはすでにある？

図 22 セッション2の問題提起スライド(佐藤座長)

● 第4回 S-FAIR 研究会：「ルール組成のためのルールを考える」

日時：2019年2月22日(木) 18:00-20:00

会場：東京大学伊藤国際学術研究センター3F 中教室

● プログラム：

- ① 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について
山縣 然太朗, 山梨大学大学院総合研究部医学域社会医学講座 教授
(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統括)
- ② ルール・オブ・ルールの考え方(座長より)
佐藤 智晶, 青山学院大学 法学部 准教授
- ③ Development Tool Guidance のケーススタディ
加納 信吾, 東大新領域 メディカル情報生命専攻 准教授
- ④ 先進的医療器の非臨床評価法開発と標準化
早稲田大学理工学術院 教授
- ⑤ 創薬における新たな疾患評価系の開発への取り組み—CROの立場から—
医薬品臨床試験受託会社 代表取締役

● 参加者：20名

- 内容:新しい医療製品、サービスを効率的に評価していくためには、新規製品・新規サービスに対する新たな評価方法の構築と「評価方法の評価」がシステムとしてビルトインされていることが望まれる。新規評価技術の妥当性評価を円滑にしていくためには、評価技術の開発者・保有者に対して、評価技術をオーソライズしていくためのプロセスを提示することが求められており、「評価技術のオーソライズとその評価技術の使い方を提示するガイダンス」を作成するためのガイダンス＝「ルール組成のためのルール」を議論するとともに、実際に評価技術の開発と運用を業とする ARO、CRO の視点から、医療機器、医薬品の両面からルール・オブ・ルールに対する実務上のニーズについて発表が行われた。行政サイドおよび民間経験者からは、最後のディスカッションのパートにおいて、評価技術の普及のためにルール・オブ・ルールを設定していくことは、行政的にもメーカー的視点でも妥当であるとの見解が示された。

実施項目②-3：日本版 Good Guidance Practice の試案作成

成果：

対象を Good Guidance Practice (GGP)とすると全ガイダンスが対象となりカバーする範囲が広がることから（一方、第4回 S-FAIR 研究会では行政サイドからは「つくるならば Good Guidance Practice から着手するほうがよいかもしいない」という意見もあったが）、行政とのコンセンサス形成が容易な評価技術に絞り、米国の DDT・MDDT 型の試案を作成する方針とした。実施の態様については法的拘束力のないソフトロー型のものとするべきとの意見までは出たが、法律論、事例紹介、評価技術のための GGP の基本構造について意見交換に留まった。GGP、DDT/MDDT の内容から示唆される日本型の「ガイダンス作成のためのガイダンス」の要件について、必要十分性は吟味できていないが、試案作成に向けてガイダンス・グループ内であげられた論点を列挙する。

- ・GGP のプロセス定義とレギュレーションの政策バリューチェーンは連動する。

図 23 は以前に作成した政策バリューチェーンと GGP のプロセス定義、DDT ガイダンス(以下、DDTG と略す)のプロセス定義のゆるい対応関係を示しているが、プロセスの一般定義なしに GGP の議論はできない。GGP を定めることは、レギュレーションのプロセスを「見える化」することと同義である。



図 23 レギュレーションの政策バリューチェーンと GGP/DDT のプロセス定義

- DDTG では、Qualification のプロセスをより詳細に「双六」型にフローを提示しているが、日本型においてもプロセス・フローは提示される必要がある。

DDTG では、Initiation, Consultation & Advice, Review の 3つのステージに分けて、プロセス・フローを提示しており(図 24-28)、明示的にどのようなプロセスを経て Qualification が実施されるか、またそのためのステージ別のステータスと関連文書のタイプ(図 29)と HP での公表のタイミングまでを記載している。こうしたプロセス・フローの開示が、日本型においても求められる。

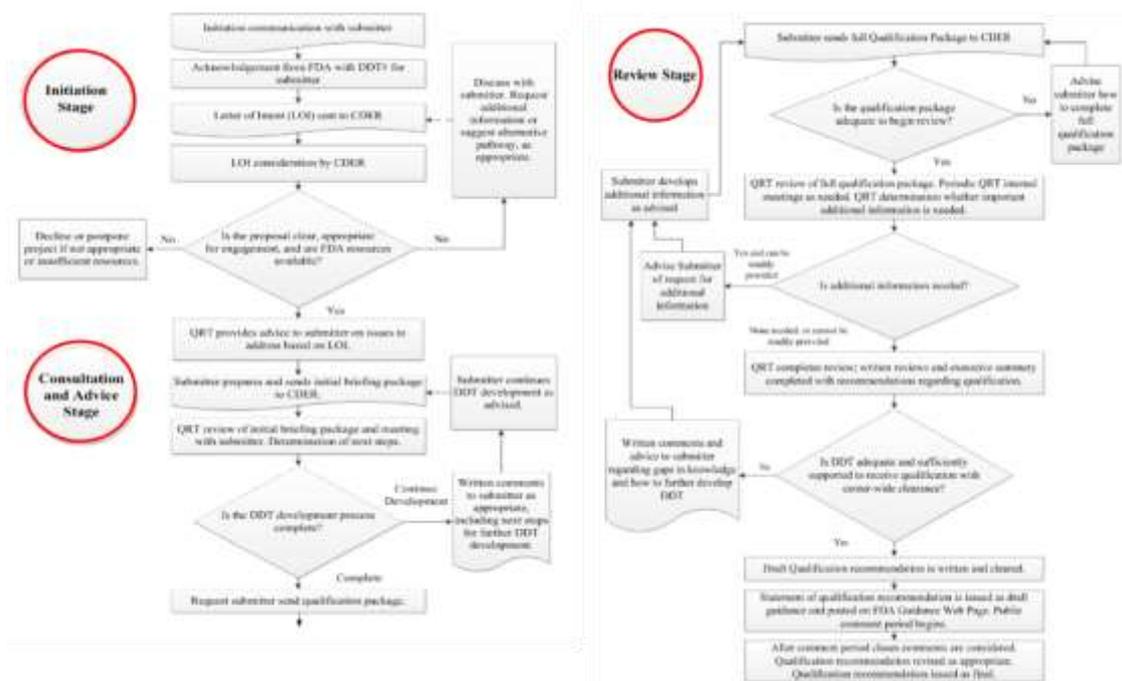


図 24 DDTG のプロセス定義の全体像

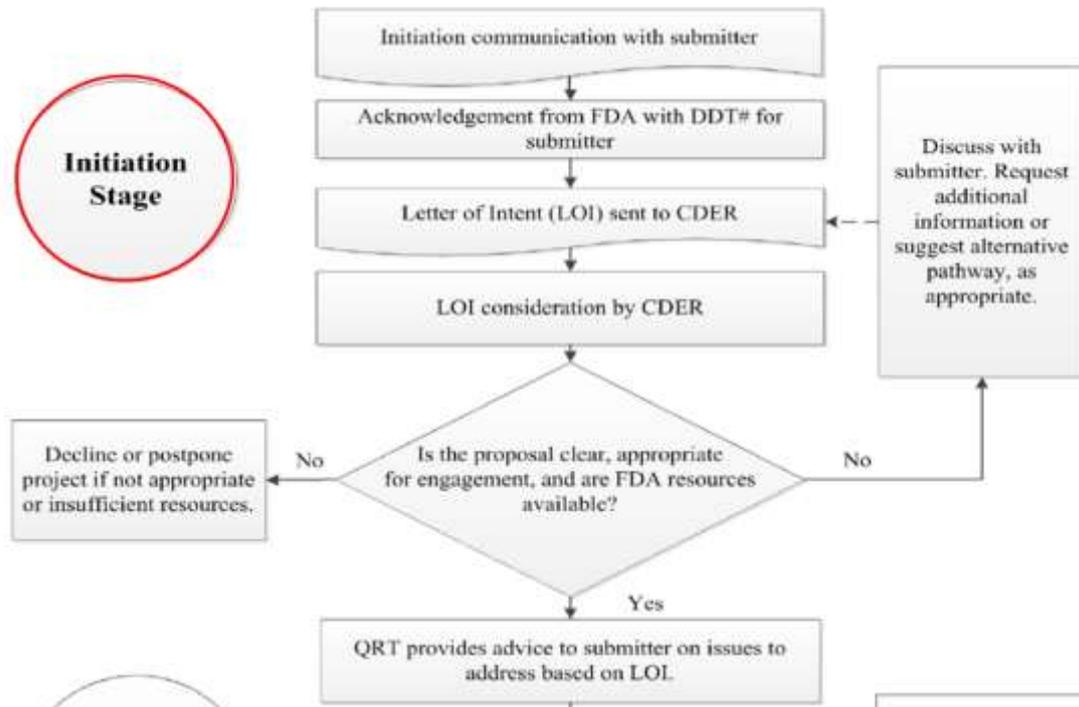


図 25 DDTG の Initiation Stage 部分のプロセス・フロー（拡大図）

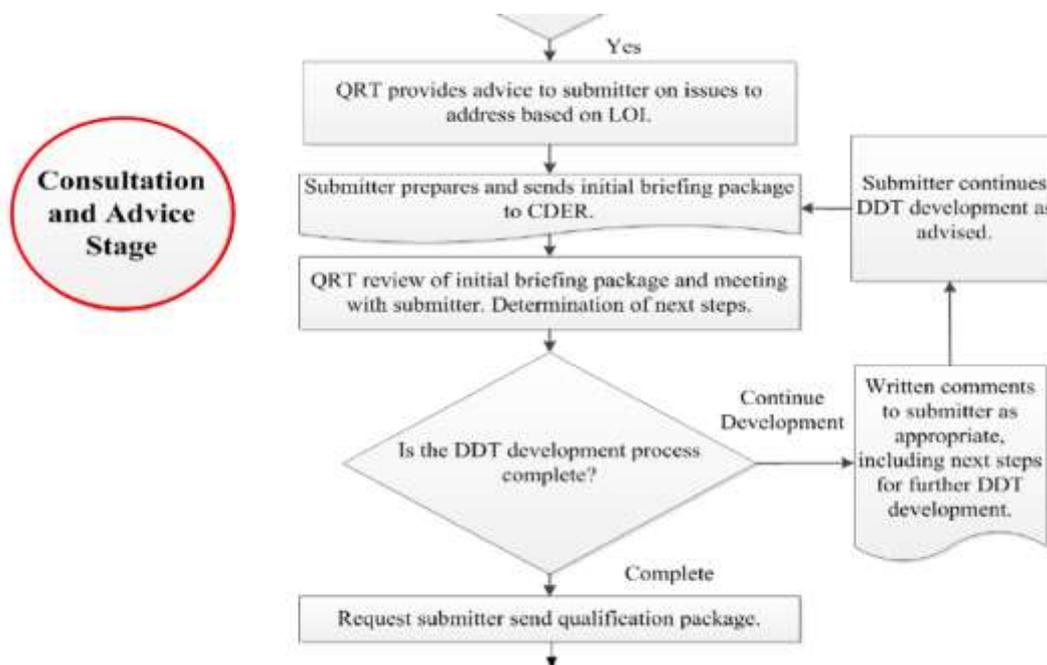


図 26 DDTG の Consultation & Advice Stage 部分のプロセス・フロー（拡大図）

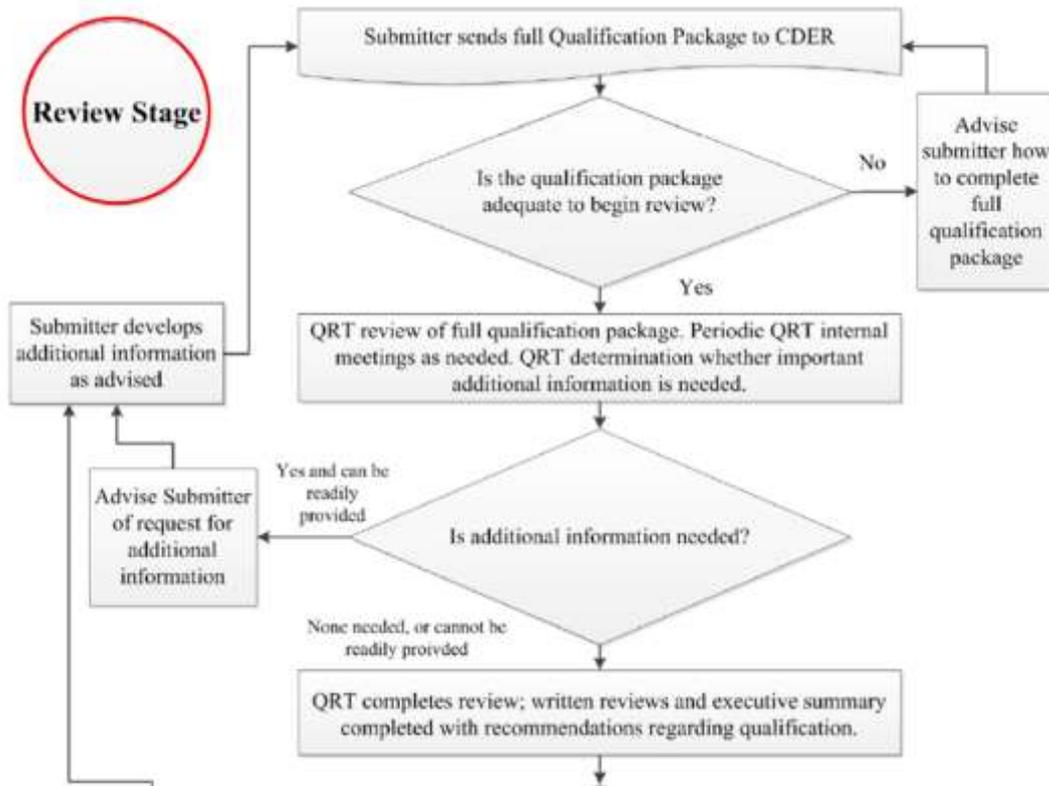


図 27 DDTG の Review Stage 部分のプロセス・フロー（拡大図）

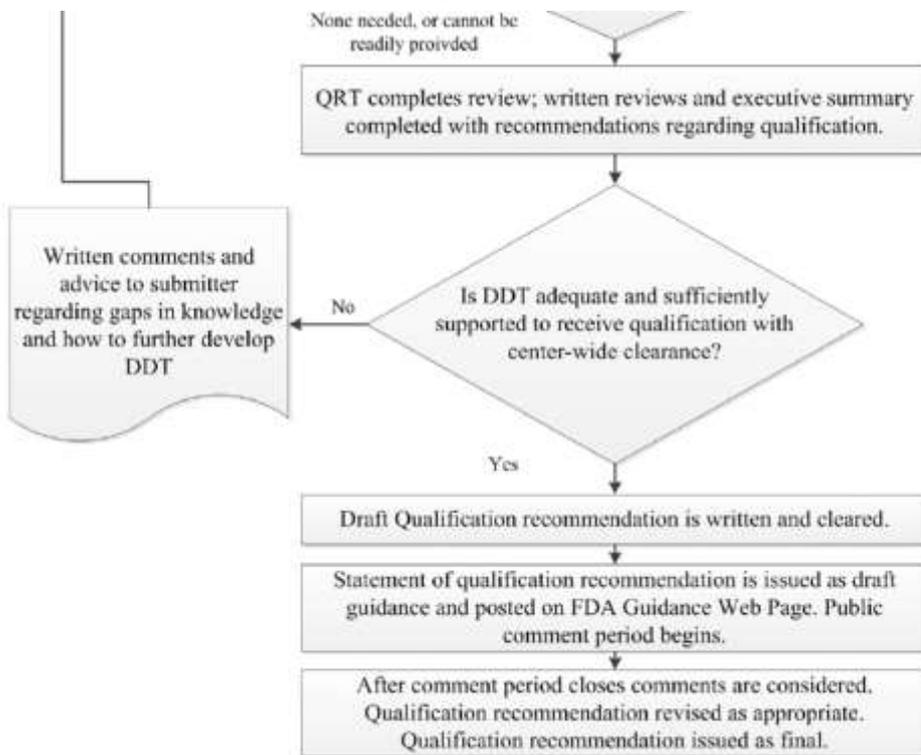


図 28 DDTG の Review Stage 部分のプロセス・フロー（拡大図・続き）

DDT Submission	Documents and/or Information FDA will post on its website, consistent with new section 507(c)
Letter of Intent(LOI)	Date of receipt and status (under consideration, accepted, or declined)
	Requestor Name
	DDT Type (i.e. Animal Model, Biomarker, Clinical Outcome Assessment)
	DDT Name/Description
	Proposed Context of Use
	DDT Requestor's Submitted LOI Summary
	Drug development need the DDT is intended to address
Qualification Plan (QP)	Notation if FDA consulted external experts
	FDA Formal Written Decision Letter (accepting or declining to accept the LOI)
	Date of receipt and status (under consideration, accepted, or declined)
	Requestor Name
	DDT Type (i.e. Animal Model, Biomarker, Clinical Outcome Assessment)
	DDT Name/Description
	Proposed Context of Use
Full Qualification Package (FQP)	DDT Requestor's Submitted QP Summary
	Notation if FDA consulted external experts
	FDA Formal Written Decision Letter (accepting or declining to accept the QP)
	Date of receipt and status (under consideration, accepted, or declined)
	Requestor Name
	DDT Type (i.e. Animal Model, Biomarker, Clinical Outcome Assessment)
	DDT Name
Other Documents	Final Context of Use
	DDT Requestor's Submitted FQP Summary
	Notation if FDA consulted external experts
	Requestor Name
	DDT Type (i.e. Biomarker, Clinical Outcome Assessment)
	DDT Name
	FDA Formal Written Qualification Determination Letter
Qualification Determination	FDA Executive Summary including final Context of Use and DDT use considerations
	Redacted discipline-specific reviews
	FDA rescission or modification letter (if applicable)

図 29 DDTG のステージ別の書類パッケージ一覧

- Qualification に相当する概念が日本語で定義される必要がある。

DDTG における Qualification は図 30 のように定義されており、一般用語としての Qualification よりはより限定的で、レギュレーション上の文脈において機能する専門用語としての「Qualification」の用語の定義が行われている。

Qualification is a conclusion that within the stated context of use, the DDT can be relied upon to have a specific interpretation and application in drug development and regulatory review. Once qualified, DDTs will be publicly available to be used in any drug development program for the qualified context of use. Additionally, the qualified DDT can be included in IND, NDA, or BLA submissions without needing FDA to reconsider and reconfirm its suitability as long as:

適格認定は、言及されたcontext of useの中では、DDTは医薬品開発および規制当局による審査において、特定の解釈および適用があると信頼できる、という結論です。一旦、適格性が確認されると、DDTは公的に利用可能になり、適格なcontext of useのためにあらゆる薬物開発プログラムで使用されるようになります。さらに、FDAがその適格性を再検討および再確認する必要なしに、資格のあるDDTをIND、NDA、またはBLAの提出に含めることができます。ただし、下記の条件がつかます。

- There are no serious study flaws
- There are no attempts to apply the DDT outside the qualified context of use
- There are no new and conflicting scientific facts not known at the time the qualification was determined
- 深刻な研究上の欠陥がないこと
- 適格認定されたcontext of useの範囲外でDDTを適用する試みがないこと
- 適格が決定された時点で、知られていない新しい矛盾する科学的事実がないこと

図 30 DDTG における Qualification の定義

- Context of Use に相当する概念が日本語で定義される必要がある。

Context of Use は、「技術が利用される文脈」の意味だが、Regulatory Context であり、申請される評価技術がどのような規制上の局面において役に立つかを説明することによって、ルール作成上は一般定義された機能的な用語としてハンドリングされており、他の要求事項とのインターフェイスを提供している。

Context of use refers to a comprehensive description that fully and clearly delineates the limits of FDA's qualification decision in terms of the manner and purpose of use for the DDT(s). The context of use statement should describe all criteria under which the DDT is qualified for use. The qualified context of use defines the boundaries within which the available data adequately justify use of the DDT(s). As data from additional studies are obtained over time, requestors of DDTs may continue working within the DDT Qualification Programs to submit additional data and expand the qualified context of use.

Context of useとは、DDTの使用方法および使用目的に関して、FDAの適格性の決定の限界を完全かつ明確に説明した包括的な説明を指します。

使用の説明文は、DDTが使用に適しているというすべての基準を説明する必要があります。限定されたContext of useは、利用可能なデータがDDTの使用を適切に正当化する境界を定義します。

追加の研究からのデータが時間をかけて得られるにつれて、DDTプログラムの申請者は追加のデータを提出し、そして適格認定されたContext of useを広げるためにDDT資格プログラムの範囲内で活動を継続することができます。

図 31 DDTG における Context of Use の定義

- COU の記載方法に関する技術カテゴリー別の詳細な要求事項を提示する。
評価技術のための「ガイダンス作成のためのガイダンス」の多面的な意義を宣言しておく必要がある。

図 32 は DDTG における動物モデルでの COU の記載事項を提示している。技術カテゴリー別の要求事項として例示しておく。

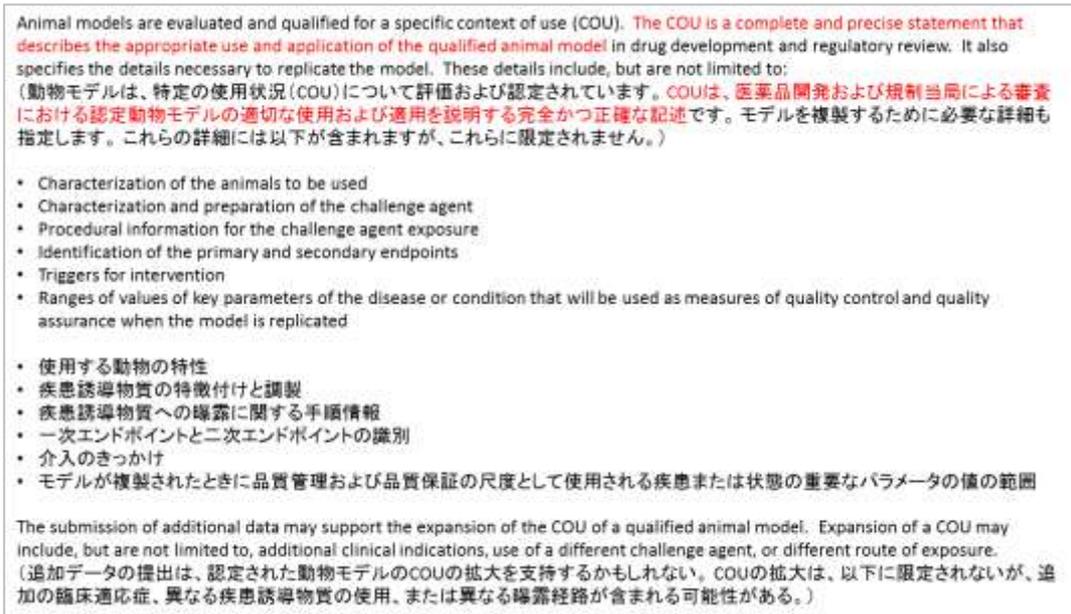


図 32 DDTG における Animal Model の COU 記載に求める条件

- 評価技術のための「ガイダンス作成のためのガイダンス」の多面的な意義を宣言しておく必要がある。

図 33 は DDT 開発の意義を説明した部分だが、DDTG による Qualification のメリットを列挙しており、この部分は日米で共通している。

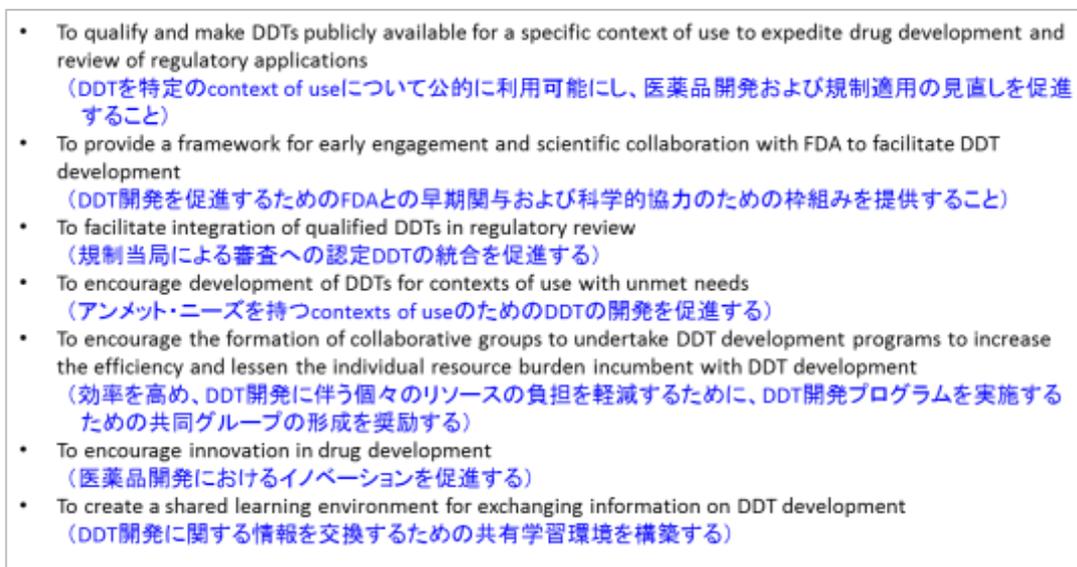


図 33 Mission and Objectives of the DDT Qualification Programs

- 評価技術のカテゴリーは、バイオマーカー、動物モデル、臨床効果の測定方法を含むが、これに限らない。ただし、カテゴリー別に申請要件を定めることがプロセスの効率をあげることから、FDA では以前は要件を一般定義していたが、現在では図 34 のようにカテゴリー別に細かな該当要件をあげている。

The Animal Rule states that FDA can rely on the evidence from animal studies to provide substantial evidence of the effectiveness of a drug only when all of the following four criteria, quoted below, are met:

(動物規則は、以下に引用される以下の4つの基準のすべてが満たされる場合に限り、FDAが動物実験からの証拠を信頼して、薬物の有効性の実質的なエビデンスを提供できると述べています。)

(1) There is a reasonably well-understood pathophysiological mechanism of the toxicity of the substance and its prevention or substantial reduction by the product;
(物質の毒性およびその製品によるその予防または実質的な毒性の減少に対する、合理的によく理解された病態生理学的メカニズムがある)

(2) The effect is demonstrated in more than one animal species expected to react with a response predictive for humans, unless the effect is demonstrated in a single animal species that represents a sufficiently well-characterized animal model for predicting the response in humans;
(有効性は、有効性がヒトにおける反応を予測するための十分に特徴付けられた動物モデルを代表する単一の動物種において示されない限り、ヒトについての予測反応と対応すると予想されるひとつ以上の動物種において示される。)

(3) The animal study endpoint is clearly related to the desired benefit in humans, generally the enhancement of survival or prevention of major morbidity; and
(動物試験におけるエンドポイントは、明らかにヒトにおける望ましい利益に関連しており、一般的に言って、そのような利益は生存率の向上または主要な罹患率の予防に関連しています。)

(4) The data or information on the kinetics and pharmacodynamics of the product or other relevant data or information, in animals and humans, allows selection of an effective dose in humans.
(動物およびヒトにおける、製品の動態および薬力学に関するデータまたは情報、あるいは他の関連するデータまたは情報は、ヒトにおける有効量の選択を可能にする。)

図 34 DDTG が引用する Animal Model の条件

- ・ Qualification された場合の効用を明記する。

DDTG では、Qualification は義務ではなく任意であることを明記した上で、その効用を図 35 のように説明している。図 32 の Mission & Objective、図 33 の DDTG への適用要件と重複する部分もあるが、Qualification の効用を説明している。

Qualification of an animal model through FDA's **Animal Model Qualification Program (AMQP)** is **voluntary** (i.e., not required for product approval or licensure under the Animal Rule). The AMQP is jointly supported by CDER and CBER. (FDAの**動物モデル認定プログラム(AMQP)**による**動物モデルの認定は任意です**(つまり、製品の承認や動物の規則に基づく免許の取得には必要ありません)。AMQPはCDERとCBERによって共同でサポートされています。)

The qualification process is limited to animal models used for product approval under the Animal Rule. (認定プロセスは、Animal Ruleに基づく製品承認に使用される動物モデルに限定されています。)

A qualified model may be used for efficacy testing in development programs for multiple investigational drugs for the same targeted disease or condition.
(認定されるモデルは、同じ対象疾患または条件に対する複数の治験薬の開発プログラムにおける有効性試験に使用することができます。)

Such animal models are considered to be product-independent (i.e., not linked to a specific drug). **A model developed for use in the development program of a single investigational drug is not eligible for qualification.**
(そのような動物モデルは、製品に依存しない(すなわち、特定の薬物に関連していない)と考えられます。**単一の治験薬の開発プログラムで使用するために開発されたモデルは、認定を得る資格がありません。)**

図 35 DDT 開発において Qualification がもたらす効果・メリット

③ 新技術の利用を促すルール組成を促進する組織体のデザイン

今年度の到達目標③ 組織体のデザインとシンクタンクミーティングの実施

実施項目③-1：ルール組成の目標設定と境界組織のデザイン

成果：

- ・ S-FAIR の設置

先端医療分野でのイノベーションとレギュレーションの相互作用促進を目指すコミュニティ・サイトとして S-FAIR (Science on Facilitating Advancement of Innovation & Regulation) を立ち上げ(2018年9月、URL: <http://www.bioip-lab.org>、事務局: sfair@bioip-lab.org、東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻バイオイノベーション政策分野内)、プロジェクト広報の媒体とし、下記を活動方針として掲げた。

- ◆JST-RISTEX「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」に採択されているプロジェクト「先端医療のレギュレーションのためのメタシステムアプローチ」を旗艦プロジェクトとして中心に据えつつも、プロジェクトメンバーや関係者が実施している他の S-FAIR の活動目的に合致するプロジェクトとの連携を図りながら、長期的な観点で学際的なネットワークと研究コミュニティを構築すること。
- ◆個々のトピックについて、研究会開催を通じて、ステークホルダーに対してセミオープンに自由に議論する場(緩衝地帯)を提供することを目指し、各種学会、イノベーター(新製品や新技術のホルダー)、ファンディング・エージェンシー、業界団体、技術標準化団体、行政、シンクタンク、公的研究機関、医療機関、患者団体等とのコミュニケーションを促進し、トピックにおける課題の整理とその優先順位を共有していくこと。
- ◆同様の関心を持つ研究者や実務家は、イノベーションとレギュレーションのバリューチェーンの各プロセスに分散しており、また先端医療分野でも領域が異なれば(技術領域が異なればコミュニティが異なる、同じ技術領域でも薬事規制と技術標準ではグループは異なる) コミュニティが異なる状態にあるため、異なるコミュニティに属する専門家がコミュニケーションできるように、一般概念や共通言語をツールとして提供できるようにすること。
- ◆日本では、少数派である社会科学系研究者の位置づけを明確にし、先端医療におけるイノベーション研究、レギュレーション研究、政策科学を融合した新たな領域を形成するとともに、次世代の融合領域の研究者を育成すること。このために、「政策のための科学」の事業体である SciREX 事業、オールラウンド型の博士課程教育リーディングプログラム(例えば、GSDM)や科学技術政策にフォーカスをあてた大学院教育プログラム(例えば、STIG)等と積極的に連携を図るとともに、シンポジウムや研究会への参加を呼び掛けて、博士課程での研究希望者(社会人を含む)や次世代の若手研究者に当該研究領域を知らしめるようにすること。



図 36 S-FAIR のトップページ (<http://www.bioip-lab.org>)

実施項目③-2：シンクタンクミーティングの実施

成果：

ステークホルダーをプレゼンターに招聘したシンクタンクミーティングとして、シンポジウム「先端医療におけるイノベーションとレギュレーションの共進化」を2018年10月12日に開催した（開催場所：東京大学医科学研究所1号館講堂）

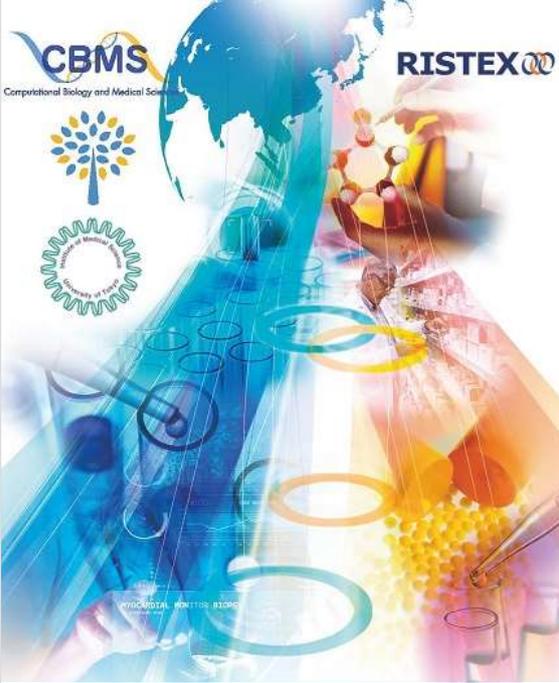
●内容：科学技術イノベーションの成果を先端医療に応用していくためには、それが安全で有効であることを担保する「レギュレーションのイノベーション」を同時に起こしていく必要がある。イノベーションとレギュレーションの相互作用を萌芽的技術発生の初期段階から進めていくための「社会システム：システム・オブ・システムズ(Society 5.0)」を考えるため、4つのセッションと2つのパネルディスカッションからなるシンポジウムを開催した。

- ・セッション1：技術予測・データ・レギュレーション
- ・セッション2：生命倫理・知的財産・薬事審査のルール連鎖
- ・パネル議論1：3つのルール間の連携とルール組成のタイミング
- ・セッション3：ルール組成のためのルールの必要性
- ・セッション4：新技術の迅速な利用を議論する新たな場の構築
- ・パネル議論2：ルール組成の必要性を議論する場の要件

●参加者：108名

[行政:21 (文科省:4, JST:2, PMDA:7, AMED:3, 理研:2, 特許庁:2)]、[大学:37 (東大:25(新領域:13, 医科研:10, 薬学系:1, 先端研:1), 東工大:2, 東京理科大:1, 政策研究大学院大:1, 弘前大:1, 順天堂大:1, 成城大:1, 東邦大:1, 山口大:1)]、[非営利団体:10]、[製薬企業:32]、[その他企業:6]、[メディア:2]

資料：シンポジウムプログラム



シンポジウム
**先端医療における
 イノベーションと
 レギュレーションの
 共進化**

10月12日(金) 13:00-17:30
 平成30年

東京大学医科学研究所 講堂(1号館1階)

主催：東京大学大学院新領域創成科学研究科
 共催：東京大学医科学研究所
 後援：JST-RISTEX「科学技術イノベーションの
 ための科学 研究開発プログラム」

■ 問合せ先
 新領域創成科学研究科 生命棟事務室
 mail: sympo@bioip-lab.org

**入場
無料**

参加事前登録フォーム
<http://www.bioip-lab.org/sympo/regi>
 または右のQRコードから



開会のご挨拶 13:00

■ 三谷 啓志 東京大学大学院 新領域創成科学研究科長

はじめに シンポジウムの狙い 13:10

■ 加納 信吾 東大新領域メディカル情報生命専攻

Session 13:15~14:15

1 技術予測・データ・レギュレーション

座長：加納 信吾 東大新領域

イノベーション支援のための技術予測 13:15
 ■ 赤池 伸一 科学技術 学術政策研究所, STI Horizon編集長

レギュレーション支援のための科学技術サーベイ 13:30
 「Regulatory Horizon Scanning」
 ■ 加納 信吾 東大新領域 バイオイノベーション政策分野

レギュレーションにより生まれる医療ビッグデータとその利用 13:45
 ■ 野島 正寛 東大医科研 先端医療開発推進分野

研究開発のリソースとしての医療データの活用と倫理・法 14:00
 ■ 井上 悠輔 東大医科研 公共政策研究分野

Session 14:15~15:00

2 生命倫理・知的財産・薬事審査のルール連鎖

座長：佐藤 智晶 青山学院大学法学部

萌芽的技術をめぐるELSIの議論の役割 14:15
 ■ 武藤 香織 東大医科研 公共政策研究分野

萌芽的技術出現から特許審査基準整備に至るプロセス 14:30
 ■ 松岡 徹 特許庁審査基準室

萌芽的技術と薬事規制 14:45
 ■ 高江 慎一 (独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)

パネルディスカッション 15:00~15:20

3つのルール間の連携とルール組成のタイミング
 ■ パネリスト 黒河 昭雄 JST 社会技術開発研究センター

<休憩 15:20~15:30>

Session 15:30~16:15

3 ルール組成のためのルールの必要性

座長：中野 壮陸 (公財)医療機器センター

ガイダンス作成のためのガイダンス 15:30
 ■ 佐藤 智晶 青山学院大学法学部

Development Toolのルール組成プロセス 15:45
 ■ 加納 信吾 東大新領域 バイオイノベーション政策分野

薬事規制と技術標準のインターフェイス 16:00
 ■ 中江 裕樹 (特)バイオチップコンソーシアム

Session 16:15~17:00

4 新技術の迅速な利用を議論する新たな場の構築

座長：林 裕子 山口大学大学院技術経営研究科

日本に求められる境界組織の機能 -HESIを参考に- 16:15
 ■ 関野 祐子 東大薬学部

新技術の利用を促進するシンクタンク機能 16:30
 ■ 中野 壮陸 (公財)医療機器センター

ウイルス療法におけるイノベーター/レギュレーター・コラボレーション 16:45
 ■ 長村 文孝 東大医科研 先端医療開発推進分野

パネルディスカッション 17:00~17:20

ルール組成の必要性を議論する場の要件
 ■ パネリスト 俵木 登美子 レギュレーション・スペシャリスト

開会のご挨拶 17:20

■ 村上 善則 東京大学 医科学研究所 所長

レセプション 於 近代医科学記念館(会費 1500円) 18:00~19:30

<http://www.bioip-lab.org/sympo/>

資料：シンポジウム当日写真



実施項目③-3：試験的組織運用とその評価

成果：

- ・薬事規制：心臓シミュレーション技術（第2回 S-FAIR 研究会）

日時：2018年12月20日(木) 17:30-19:30

会場：東京大学医科学研究所2号館2F 大講義室

●プログラム：

- ① テーマ設定の趣旨 関野祐子，東大大学院薬学系 特任教授
- ② 心臓シミュレータの技術と応用分野
ベンチャー企業代表取締役
- ③ 臨床試験における QT 延長評価とインシリコの導入への課題
東大大学院薬学系研究科 特任教授
- ④ ボストンのヘルスケアエコシステムはなぜ成功したのか
理化学研究所イノベーション事業本部ベンチャー支援部

- 内容：画期的な新規技術が生まれた場合には、レギュレーション側はそれを有効活用するためのルールを整備しなくては、新規技術によるイノベーションはもたらされない。S-FAIR 研究会では、ルール組成のために必要なファンディングの在り方と、ルール作りのために必要なプロセス、それをだれが何をすべきなのか、という問題をメインテーマとしている。UT-Heart をはじめとする生体シミュレーション技術は、今後の医薬品の非臨床試験、臨床試験、臨床にイノベーションをもたらすと期待されている。シミュレーションによる医薬品の安全性評価技術は UT-Heart の応用例のうちの一つであり、論文発表され、医薬品の評価に応用可能性が注目されているが、現時点において ICH の Safety ガイドラインに組み込まれるためには、その意義を明確にしていく必要がある。そのために具体的にはどのような対策が必要か（必要であったか）？。今回は UT-Heart を事例として取り上げ、「どのような検証を行えば、その予測性の精度を検証できるのか？」、「製薬企業がこの技術を使って実際に安全性評価に利用するために何が今不十分なのであろうか？」、「それを実現するためにはレギュレーターはどのようなタイミングでどのような検討を開始すべきか」、また、「ステークホルダーを誰がどう集めてバリデーションを進めていくべきなのか」、「イノベーションのエコシステムとの関連をどう捉えるか」、「生体シミュレーション技術全般に対しては何が示唆されるか」などについて議論した。





●参加者：17名

・技術標準：バイオバンク（第1回 S-FAIR 研究会）

日時：2018年11月20日(火) 18:00-20:00

会場：東京大学医科学研究所2号館2F 大講義室

●プログラム：

- ① テーマ設定の趣旨 池田純子, CIBER/JAMC 研究員
- ② バイオバンクと技術標準 中江裕樹, JMAC 事務局長
- ③ バイオバンク ISO 最新情報の共通
国立精神神経医療研究センター
- ④ バイオバンク 国際情勢と日本の課題
神奈川県立がんセンター
- ⑤ バイオバンクジャパンの未来形
東大新領域メディカル情報生命専攻/東大医科研 教授

- 内容：サイエンスインフラにおける技術標準の整備は、製品やサービスをカバーする技術標準と異なり、研究段階における標準の整備となることから、その必要性、臨床への接続という観点からこれまで十分に議論されてきたとはいえない。S-FAIR 研究会では、現在までのバイオバンクの歴史的経緯、国際的なバイオバンクの技術標準の整備と日本における運用、今後のバイオバンクにおける課題を整理した上で、データベースやバイオバンクのようなライフサイエンスにおける研究インフラが応用に接続される段階までをカバーしている点を鑑み、いつの段階からどのレベルで標準整備が求められるのかを検討した。



●参加者：25名

●技術標準：萌芽的技術の国際技術標準整備（第3回 S-FAIR 研究会）

日時：2019年1月31日(木) 17:30-19:30

会場：東京大学医科学研究所 2号館 2F 小講義室

●プログラム：

- ① テーマ設定の趣旨 中野壮陸, 公益財団法人医療機器センター専務理事
- ② 厚生労働省における医療機器の国際標準推進政策
厚労省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器規制国際調整官
- ③ 経済産業省における医療機器の国際標準推進政策
経済産業省 産業技術環境局 国際標準課 課長補佐
- ④ 光線力学的治療機器の安全性に関する国際規格
東京女子医科大学先端生命医科学研究所 教授
- ⑤ 医療機器開発・承認申請における非臨床研究における評価項目
東京電機大学 理工学部 電子工学系 先進生体医工学研究室 准教授

●内容：画期的な新規技術が生まれた場合には、レギュレーション側はそれを有効活用するためのルールを整備しなくては、新規技術によるイノベーションはもたらされない。S-FAIR 研究会では、ルール組成のために必要なファンディングの在り方と、ルール作りのために必要なプロセス、それをだれが何をすべきなのか、という問題をメインテーマとしている。今回の研究会では、医療機器に関する国際標準推進の取り組みについて、厚生労働省、経済産業省における支援・政策の現状をまず整理し、さらに我が国の産学官が連携して国際規格の取得した医療機器を一つ取り上げ、その取得活動の実際等について理解を深めた。一方、医療機器は多種多様であり、すべて網羅的に安全性・有効性を評価するための規格が存在していることもないのが実際であり、その現状を認識する。それらの議論を踏まえ、多様性のある医療技術に関するルール組成について、合理的な議論の場を進めて行くための機能のあり方等について議論を行った。

●参加者：23名



④レギュレーションとイノベーションの共進化に関する汎用的知見の創出

今年度の到達目標④ 他分野でのフレームワークへの事例適用

実施項目④-1：排気ガス測定技術の発展と排気ガス規制の相互作用の分析

成果：

2015年9月に判明したVWの排ガス不正問題では、米国環境省による実路排ガス試験の結果、規制値の約40倍の窒素酸化物を排出していたことが、発覚した。ディーゼルゲート事件と呼ばれ、不正ソフトウェアにより、実路走行時に規制値を回避するシステムであったが、車載型排ガス分析システムにより発覚した。この実路試験の検査機器を提供していたのが日本の堀場製作所であった。

実路排ガス規制は、米国で2007年に開始され、欧州では2013年から開始されており、実路排ガス（Real Driving Emissions: RDE）に対する規制が導入された背景には、NEDC Emission（ラボ試験における排ガス）と Real Driving Emission（実路排ガス）の乖離に問題があり、2011年にPEMS（Portable Emission Measure System: 車載型排ガス分析システム）のためのPEMS Working Groupが設立され、RDE試験法の検討が開始されたことに始まる。

この事例は、新しい評価技術の出現が新しい規制に結びついたという観点では、評価技術の提供者（堀場）、評価技術を用いた規制を行う規制当局（米国EPA）という関係が成立し、本プロジェクトが医療において用いているフレームワークの転用が可能な事例と判断される。また、PEMSの基本特許を米国EPAが保有し、堀場製作所に規制当局が特許実施権をライセンスしたという観点では、特殊な事例とも言えるが、評価技術を用いた新たな規制の構築という意味で適合事例と考えられる。

（4）当該年度の成果の総括・次年度に向けた課題

○今年度の研究開発を総括し、以下の点について簡潔に記載してください。

- ・プロジェクトの目標達成に対しての、現在の進捗状況。当初の予定より進んでいる点、遅れている点。その要因。

①レギュレーションのための技術予測システム(Regulatory Horizon Scanning)

遅れている点とその要因：最もよい方法論の確定が遅れているため、パイロッ

ト検証が不十分となっており、行政への積極的な提案に踏み切れていない原因となっている。シグナル検出の可能性はあるものはいくつかあるが、妥当性を主張するためには解析する分野やガイドラインを増やす必要がある。

②「Guideline of Guidelines」の整備

遅れている点とその要因：政策コンセプトとしては固まっているものの、具体的な提案を担当部署に持ち込むアクションが遅れている。

③新技術の利用を促すルール組成を促進する組織体のデザイン

遅れている点とその要因：当初想定していた心臓シミュレーション技術のICH S7Bへの適用は、ICH S7Bの活動がほぼ休止状態となったため、別のルールターゲットへシフトする必要がある。

・各実施項目で得られた結果や成果を俯瞰・統合した結果分かったこと。

①レギュレーションのための技術予測システム(Regulatory Horizon Scanning)

審査ガイドラインの内容は製品・技術毎に異なっていて多様であり、インプット側のグラントだけでなく、ガイドラインの類型化とガイドラインの類型に合わせたグラントとの関係の分析が必要であることが判明した。

②「Guideline of Guidelines」の整備

既存文献・既存研究がほとんど存在していない領域であること。また、技術予測との連動性は極めて高く、かつガイドラインの類型化（何をレギュレーションの対象にしたガイドラインかという点が非常に重要で、製品・サービス・評価技術の区分は不可欠）を考慮する必要がある。

③新技術の利用を促すルール組成を促進する組織体のデザイン

特定の技術をターゲットにする選択肢もあるが、境界組織のための境界組織というポジショニングもありえるし、本プロジェクトの性格上は特定技術へのコミットよりも適していると現状では考えている。

・今年度判明した次年度に向けての課題とその解決方法の検討（解決方法の検討は1行程度で記載）。

①レギュレーションのための技術予測システム(Regulatory Horizon Scanning)

GL組成のシグナル検出ではGLの多様性への対応が課題であり、GLの項目別ベクトル化を導入するとともに、別法の追及にも着手する。

②「Guideline of Guidelines」の整備

積極的に該当部署に提案していくこととする。

③新技術の利用を促すルール組成を促進する組織体のデザイン

境界組織の境界組織としての活動を目指す。

・研究成果による論文、報告書以外の成果物が、国や自治体、学会、その他の団体などの委員会等に寄与したことがあれば記載してください。

・平成30年度戦略的国際標準化加速事業：

政府戦略分野に係る国際標準開発活動「遺伝子関連データベースの品質評価に関する国際標準化」委員会にて、評価基準の項目作成に反映

・平成30年度戦略的国際標準化加速事業：

政府戦略分野に係る国際標準開発活動「蛍光ナノ粒子を用いた生体分子解析システムの評価に関する国際標準化」委員会にて、評価基準の項目作成に反映

2-3. 会議等の活動

年月日	名称	場所	概要
2018年7月24日	全体ミーティング	東大医科 研2号館	グループ別報告と年次活動計画の 詳細設定
2018年9月11日	第1回S-FAIR研究 会開催準備(境界組 織G)	東大医科 研2号館	「バイオバンクの技術標準」開催 主旨設定、アジェンダ、参加者の リクルート方針の決定
2018年9月21日	第3回S-FAIR研究 会開催準備（技術 予測G)	医療機器 センター	「萌芽的技術の技術標準整備」開 催主旨設定、アジェンダ、参加者 のリクルート方針の決定
2018年10月4日	第2回S-FAIR研究 会開催準備（境界 組織G)	東京大学 薬学部	「心臓シミュレーション技術」開 催主旨設定、アジェンダ、参加者 のリクルート方針の決定
2019年1月31日	第4回S-FAIR研究 会開催準備（ガイ ドラインG)	青山学院 大	「ルールを作成するルール」開催 主旨設定、アジェンダ、参加者の リクルート方針の決定
2019年2月10日	第4回S-FAIR研究 会開催準備（ガイ ドラインG)	日本製薬 工業会	「ルールを作成するルール」に関 する製薬協に対する第4回S-FAIR 研究会に向けた事前説明

3. 研究開発成果の活用・展開に向けた状況

○研究開発成果の様々な現場での試行的な利用や社会実験の取り組みなどについて記載してください。

- ・「レギュレーションのための技術予測システム」や「ガイドンス作成のガイドンス」を日本のシステムとしてビルトインするために行政にアプローチすることが社会実験であると考えている。

4. 研究開発実施体制

(1) 技術予測・グループ

①加納信吾（東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻、准教授）

②実施項目：レギュレーションのための技術予測システムの設計

概要：

- ・ グラントメトリクスによるタイミング予測の方法論開発
- ・ ステークホルダー(AMED/PMDA等)参加によるパイロット実証

(2) ガイドライン・グループ

①佐藤智晶（青山学院大学法学部、准教授）

②実施項目：ガイドラインのガイドライン整備

概要：

- ・ 日本における評価技術ガイドラインの調査
- ・ 政策実務上のニーズと利用可能性に関するヒヤリング
- ・ Guideline of Guidelines試案作成

(3) 境界組織・グループ

①関野祐子（東京大学大学院薬学系研究科、特任教授）

②実施項目：境界組織のデザイン

概要：

- ・ ルール組成の目標設定と境界組織のデザイン(S-FAIR研究会)
- ・ 境界組織の試験的運用とその評価

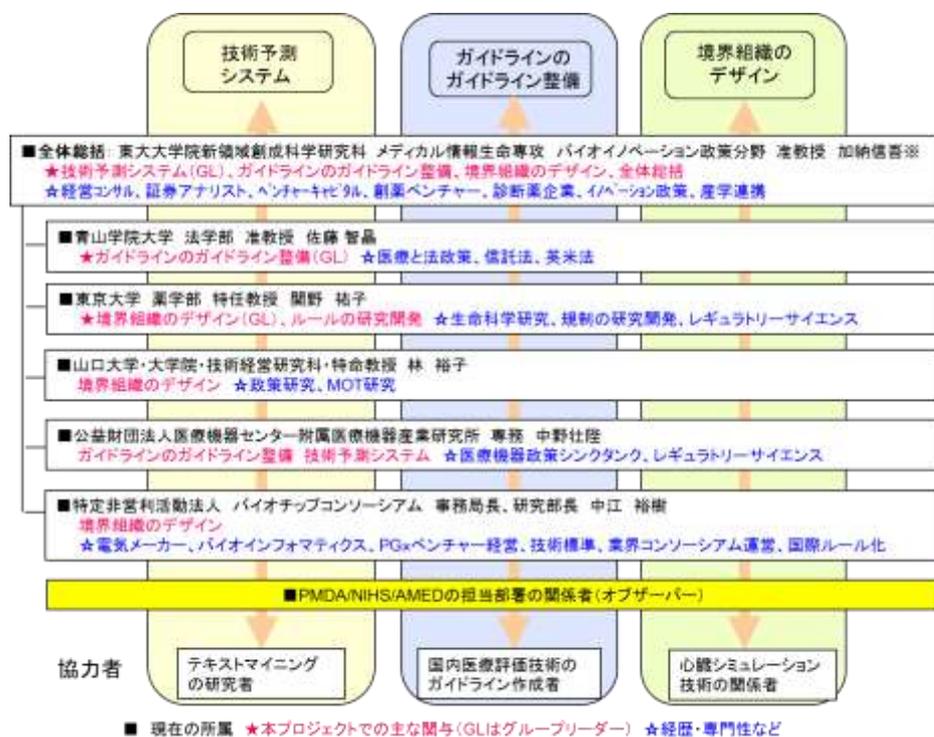


図 36 研究開発実施体制

5. 研究開発実施者

技術予測・グループ

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
加納 信吾	カノウ シンゴ	東京大学大学院	新領域創成科学研究科	准教授
伊藤 紗也佳	イトウ サヤカ	東京大学大学院	新領域創成科学研究科	特任研究員
中野 壮陸	ナカノ ショウヘイ	公益財団法人医療機器センター		専務理事
石田 瑞	イシダ ミズホ	東京大学大学院	新領域創成科学研究科	博士研究員

ガイドライン・グループ

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
佐藤 智晶	サトウ チアキ	青山学院大学	法学部	准教授
中野 壮陸	ナカノ ショウヘイ	公益財団法人医療機器センター		専務理事
加納 信吾	カノウ シンゴ	東京大学大学院	新領域創成科学研究科	准教授

ガイドライン・グループ

氏名	フリガナ	所属機関	所属部署	役職 (身分)
関野 祐子	セキノ ユウコ	東京大学	薬学部	特任教授
林 裕子	ハヤシ ユウコ	山口大学	大学院技術経営研究科	特命教授
中江 裕樹	ナカエ ヒロキ	特定非営利活動法人バイオ計測コンソーシアム		事務局長
池田 純子	イケダ ジュンコ	特定非営利活動法人バイオ計測コンソーシアム		研究員
加納 信吾	カノウ シンゴ	東京大大学院学	新領域創成科学研究科	准教授

6. 研究開発成果の発表・発信状況、アウトリーチ活動など

6-1. シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2018年10月12日	シンポジウム：先端医療におけるイノベーションとレギュレーションの共進化	東京大学医科学研究所講堂	108	イノベーションとレギュレーションの相互作用を萌芽的技術発生の初期段階から進めていくための「社会システム：システム・オブ・システムズ (Society 5.0)」を考える
2018年11月20日	第1回S-FAIR研究会：バイオバンクにおける技術標準	東京大学医科学研究所2号館	25	研究インフラにおける技術標準の位置付けと規格開発の課題について、バイオバンクを事例に検討する
2018年12月20日	第2回S-FAIR研究会：生体シミュレーション技術のルール組成機会	東京大学医科学研究所2号館	17	心臓シミュレーション技術を例に、生体シミュレーション技術のアプリケーション開発と規制・ガイダンス整備の関係を考える
2019年1月31日	第3回S-FAIR研究会：萌芽的技術の国際技術標準整備	東京大学医科学研究所2号館	24	萌芽的技術における経済産業省、厚生省の技術標準整備の政策レビューと具体的な技術標準開発の先進事例を紹介する
2019年2月22日	第4回S-FAIR研究会：ルール組成のためのルールを考える	東京大学伊藤国際学術センター	20	評価技術のオーソライズとその評価技術の用法を提示するガイダンスを作成するためのガイダンス＝「ルール組成のためのルール」を議論した。
2019年3月7日	第5回S-FAIR研究会：Horizon Scanning for Healthcare	東京大学伊藤国際学術センター	15	ヘルスケアにフォーカスした場合のHorizon Scanningを科学研究の上流部分から下流（製品承認とその後の利用）に至るまでのデータ・マイニングと捉えて議論を行った。

6-2. 社会に向けた情報発信状況、アウトリーチ活動など

- (1) 書籍・冊子等出版物、DVD等
 - ・なし
- (2) ウェブメディアの開設・運営
 - ・S-FAIR研究会、<http://bioip-lab.org>、2018年9月
- (3) 学会（6-4. 口頭発表）以外のシンポジウム等への招聘講演実施等
 - ・なし

6-3. 論文発表

- (1) 査読付き（ 1 件）
 - 国内誌（ 0 件）
 - ・なし
 - 国際誌（ 1 件）
 - ・Sayaka Itoh, Shingo Kano, Technology Forecasting for Medical Devices Guidance Formulation: A Case Study in Japan, Therapeutic Innovation & Regulatory Science (<https://doi.org/10.1177/2168479018793370>)
- (2) 査読なし（ 0 件）
 - ・なし

6-4. 口頭発表（国際学会発表及び主要な国内学会発表）

- (1) 招待講演（国内会議 0 件、国際会議 0 件）
 - ・なし
- (2) 口頭発表（国内会議 0 件、国際会議 2 件）
 - ・Shingo Kano, Reference Architecture Model in Medicine -A Case of DNA Microarray Diagnosis as a Primary Lesson-, 18R0180, PICMET'18 Conference
 - ・Sayaka Itoh, Shingo Kano, Text Mining Medical Device Guidelines to Explore Classification of Technologies, 18R0177, PICMET'18 Conference
- (3) ポスター発表（国内会議 0 件、国際会議 0 件）
 - ・なし

6-5. 新聞／TV報道・投稿、受賞等

- (1) 新聞報道・投稿（ 0 件）
 - ・なし
- (2) 受賞（ 0 件）
 - ・なし

(3) その他 (0件)

- ・なし

6-6. 知財出願

(1) 国内出願 (0件)

- ・なし

(2) 海外出願 (0件)

- ・なし