戦略的創造研究推進事業(社会技術研究開発) 「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」

研究開発実施終了報告書

研究開発期間 平成 29 年 11 月~令和 3 年 9 月

加納 信吾

(東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

# 目次

研究開発の概要	2
プロジェクトの達成目標	3
研究開発の実施内容	4
2-1. 研究開発実施体制の構成図	4
2-2. 実施項目・3年間の研究開発の流れ	5
2-3. 実施内容	6
研究開発結果・成果	12
3-1. プロジェクト全体としての成果	
3-2. 実施項目ごとの結果・成果の詳細	13
3-3. 今後の成果の活用・展開に向けた状況	46
研究開発の実施体制	50
4-1. 研究開発実施者	50
4-2. 研究開発の協力者・関与者	51
研究開発成果の発表・発信状況、アウトリーチ活動など	54
5-1. 社会に向けた情報発信状況、アウトリーチ活動など	54
5-2. 論文発表	62
5-3. 口頭発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)	62
5-4. 新聞報道・投稿、受賞など	64
5-5. 特許出願	64
その他(任意)	64
	プロジェクトの達成目標.  研究開発の実施内容. 2-1. 研究開発実施体制の構成図. 2-2. 実施項目・3 年間の研究開発の流れ 2-3. 実施内容.  研究開発結果・成果. 3-1. プロジェクト全体としての成果. 3-2. 実施項目ごとの結果・成果の詳細. 3-3. 今後の成果の活用・展開に向けた状況.  研究開発の実施体制. 4-1. 研究開発実施者. 4-2. 研究開発の協力者・関与者.  研究開発成果の発表・発信状況、アウトリーチ活動など. 5-1. 社会に向けた情報発信状況、アウトリーチ活動など. 5-2. 論文発表. 5-3. ロ頭発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表). 5-4. 新聞報道・投稿、受賞など. 5-5. 特許出願.

# 0. 研究開発の概要

### 1. 対象とした政策や政策形成プロセス、およびその課題

新興科学技術の制御のためのルール組成のプロセス全体を定義し、①プロセスの初期段階において、ルール(技術標準、規制の両方)整備が必要になってきている技術領域を特定しその実用化の進展度を観測する方法を提供すること(ホライゾン・スキャニングにおけるツール開発)、②ルールを組成するにあたって、行政手続法では取り扱わないガイドラインや技術標準レベルの先端技術の利用ルールを整備するためのルール(ルール・オブ・ルール)の概念を提示し、日本の行政組織に浸透させプロセスの透明性を高めると同時に、技術のホルダーがルール整備の開始を当局に申請できるようにすること、③ルール組成のプロセス全体に対し、長期にわたり、対象となる新興科学技術のイノベーター・レギュレーター双方のステークホルダーを集結させ、技術開発上の課題と規制上の課題について議論し、情報を共有し、公開する機能を持つ、境界組織を設定することの有用性を事例を通じて示すと同時に、その試験的運用を試みること。

## 2.「科学技術イノベーション政策のための科学」としてのリサーチ・クエスチョン

- ① グラント情報を適切なテキストマイニング処理をすることにより、対象技術領域の実用化 の進展度を計測し、ルール組成のタイミングを予想することは可能か
- ② ルール・オブ・ルール型政策形成プロセスの有用性を検証し、日本の政策当局に理解されかつガイドライン整備に導入されることにより、ルール組成の透明性と効率性は高まるか
- ③ 新興科学技術のルール組成のための境界組織の機能と運用方法はどのようなものか

## 3. 創出した成果により、「誰に、何を」与えたのか

産業政策の一環としての医療機器・ヘルスケア産業の研究開発に関与する経済産業省の技術標準整備・医療機器担当部門及び傘下の研究所(産業技術総合研究所)、医療製品の規制当局としての厚生労働省の審査を管理する部門、審査を執行する部門(PMDA)及び傘下の研究所(国立医薬品食品衛生研究所)、更には新興科学技術の保有者・開発者に対して、

- ① 新興科学技術に対応してルール整備を行うタイミングを予測するための、技術開発の実用 化の進展度を観測するためのツールを事例分析結果とともに提示し、ルール整備のタイミ ングに関する合意形成を補助できる手段として利用可能であることを示したこと
- ② ルール・オブ・ルール型政策形成の概念及び欧米の先端医療製品の評価技術の適格性認定 におけるルール・オブ・ルール型の施策導入の必要性と有用性を明らかにし、行政当局に 国際競争上、同様の措置の必要性をアラートし、政策導入検討の機会を提供したこと
- ③ 日本では認知されていなかった、ルール組成のための境界組織の機能と運用について、少数事例ながら事例研究を行い発表したこと及び、S-FAIR 研究会を通じて新興科学技術のホルダーと規制当局の両者に対して境界組織の必要性と機能について情報提供を行ったこと

#### 4. 研究開発の達成状況と限界

- ① グラントメトリクスの方法論と分析結果は関係者に提示できたが、テキストマイニング上 の改善点は残っている。実際の先端医療のホライゾン・スキャニング活動において利用さ れるツールとなるためには、ガイドラインの類型に対応した処理法を開発する必要がある。
- ② 規制関係者を含むステークホルダーに対し、ルール・オブ・ルール型政策形成の概念と事例を提示し、部分的には概念導入が図れたが、周知のためにはパブリケーションの強化と政策提案ルートの多様化が課題である。
- ③ 境界組織のマネジメントの要件を明らかにし、境界組織の組成を支援する活動を実施したが、継続性が課題であり、本プロジェクト期間以降も活動を継続する必要がある。

# 1. プロジェクトの達成目標

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(レギュレーションのための技術予測、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、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ニュケーション・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。

# ・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グラント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。

## ・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。

#### ・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、ルール組成のスコー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。

#### ・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。

#### ・「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ニュケーション・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。

# 2. 研究開発の実施内容

## 2-1. 研究開発実施体制の構成図

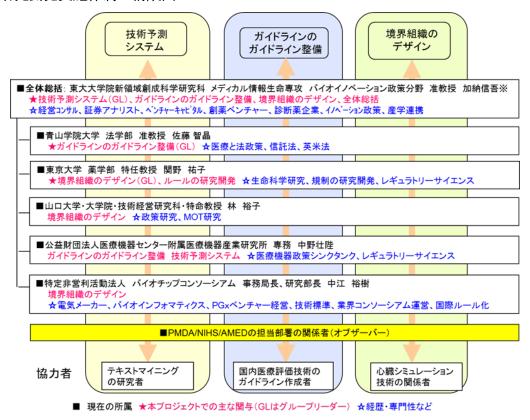


図1 研究開発実施体制

プロジェクトの実施体制としては、3 つのグループ(技術予測システム、ガイドラインのガイドライン整備、境界組織のデザイン)となっているが、技術予測システムとガイドラインのガイドライン整備の2つについては、グループリーダーを中心として研究アウトプットを提示し、メンバー全員で議論する体制をとった。尚、期中にガイドラインのガイドライングループ・リーダーの佐藤智晶先生が逝去され、対応のため期間延長した。

一方、境界組織のデザインについては、調査的な側面についてはグループ内のメンバーが担当したが、社会実験的なアプローチをとる活動部分、特に境界組織的なワークショップ活動の運用部分では、毎回のワークショップの幹事をメンバー持ち回りとし、幹事が対外的なネットワーキングを主体的にデザインし、進行も担当することで、メンバー全員がワークショップの各回では主体的な関与できるよう配慮し、メンバーの関心事項を扱うことによって、長期にわたるプロジェクト期間中、プロジェクトに関与するインセンティブを維持できるように工夫した。

最終年の2021年度においては、本プロジェクトの研究成果を活用するべく、各メンバーが各々の立場から社会実装に関連した活動に関与できるようにアレンジメントを行った(3-3 参照)。

※ 以下、本報告書でプロジェクト・メンバーの個人名に言及する際には、個人名の後に PL (プロジェクトリーダー)、GL (グループリーダー)、M (メンバー) をつけて敬称を省略する。

# 2-2. 実施項目・研究開発期間中の研究開発の流れ

表 1 研究開発実施項目

実施項目	平成 29 年度 (6 ヵ月)	平成 30 年度	令和1年度	令和 2/3 年度 (18 ヵ月) ※
1)レギュレーションのための技術 予測システム				
① 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	•			<b>-</b>
② AMED/PMDA 参加によるパ イロット実証		•		
③ 大規模実施のための条件検討				<b></b>
2)Guideline of Guidelines の整備				
① 欧米事例調査	<b></b>			
② 日本における評価技術ガイド ラインの調査	•	<b></b>		
③ 政策ニーズと利用可能性に関するヒヤリング		•	-	
④ Guideline of Guidelines 試案 作成		•		-
<ul><li>⑤ Guideline of Guidelines に沿ったガイドライン策定の要件策定</li></ul>				<b></b>
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				
<ul><li>① 「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</li></ul>	<b>+</b>			
② ルール組成の目標設定と境界 組織のデザイン		+	-	
③ 試験的組織運用とその評価		•		
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				
① 排ガス規制の事例分析		•		
② フレームワークの汎用化			<b>-</b>	
5)プロジェクト総括				<b>←</b>

#### 2-3. 実施内容

本プロジェクトの実施項目は、イノベーターの活動とレギュレーターの活動が相互に影響しあいながら、進んでいく過程の中で、イノベーターの活動の成果を受けてレギュレーターがその活動を開始する転換点にあたる部分を連続的に処理するために、現在の日本の政策形成システムでは機能的に設定されていない部分に焦点をあてて、先端医療技術のレギュレーション政策形成システムを補強するための実施内容で構成されている。

第一の実施項目である、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としての「レギュレーションのための技術予測」は、新しい技術や製品の出現に対してルール整備のための準備をはじめるためのタイミング情報を提供する技術・製品別のインデックスの提供を目指すものであり、ルール組成のための研究や技術標準の整備の最適な開始時期を把握することを目指している(図2の①部分)。

第二の実施項目は、レギュレーションのための技術予測の結果からガイドラインや技術標準整備の優先順位が設定されることを受けて、円滑にガイドラインを整備するために、ガイドラインを整備するプロセスを定義する「ガイドライン組成のためのガイドライン」を日本のレギュレーション政策の形成プロセスに導入することにあり、これによりガイドライン整備の透明性と効率性をあげることを目指している(図2の②部分)。

第三の実施項目は、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にある。このようなバーチャルな境界組織は、レギュレーションのための技術予測、技術の優先準備付からはじまるレギュレーション活動の開始点をモニターするだけでなく、その後のガイドラインや技術標準の組成活動に入るためのプロセスをモニターし、ルール整備上の課題を関係者に共有させる機能があり、かつルール整備に必要な研究開発活動を後押しすると同時に、その先に続くルール組成、ルール運用、ルール運用後に発生する課題を把握し共有するために関係者をネットワーキングする機能を持っており、こうした活動全体をコーディネートする機能がレギュレーションの政策バリューチェーンを連結させることを促進する。以下、個別の実施項目について実施方法・実施内容を報告する。

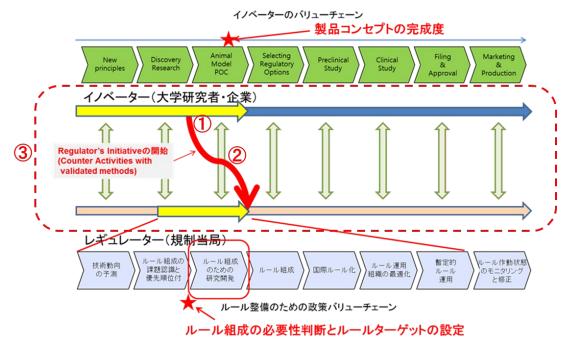


図 2 イノベーターとレギュレーターの相互作用と本プロジェクトの3つの実施項目

# 2-3-1. レギュレーションのための技術予測システム ①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 ステップ1:検出目標の設定

まず、Regulatory Horizon Scanningの概念をレギュレーションの政策バリューチェーンとの対応関係の中で図式化し、Innovation HorizonとRegulatory Horizonの違いを明確化した。

Innovation Horizonとは、当該分野の研究がスタートした段階前後の状態であり、一方 Regulation Horizonとは、当該技術が実用化するために必要な前臨床試験や臨床試験の要件を明 確にしていく必要がある段階前後の状態を指している。技術予測の一般的なイメージは、 Innovation Horizonに対応するものであり、本プロジェクトの目指す「Regulatory Horizonは当 該技術分野において一定の研究活動が実施された段階にあり、図3中の「緑のボックス」には一定 のドキュメント(グラント報告書、論文、特許)が発生しており、これらのデータからレギュレ ーション上のニーズの蓄積を判断できる」との作業仮説に基づき、この「緑のボックス」に発生 する公開ドキュメントに対してデータマイニングを実施することにより、一定のパターンが認識 可能かということを検証すること、更にはその検証結果に基づいて、レギュレーション上のアク ション(ルールの研究開発のためのファンディング等)を開始が必要かどうかを判断する指標が 作成され得るというのが「レギュレーションのための技術予測システム(Regulatory Horizon Scanning)」の主旨である。Innovation Horizonに対する分析としては、NISTEPのKIDSASHI (Knowledge Integration through Detecting Signals by Assessing/Scanning the Horizon for Innovation)プロジェクトがあり、下流部分の薬事承認後のデータマイニングとしては、PMDA による副作用情報の収集とアラートのためのMIHARI (Medical Information for Risk Assessment Initiative) プロジェクトやFDAの副作用のデータマイニングのためのプロジェクト が存在しているが、本プロジェクトの対象範囲はこの両者の中間に位置しており、レギュレーシ ョンのための予測としては、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の3つが検 出目標となる(図3)、全体のフローは図4のようになる。

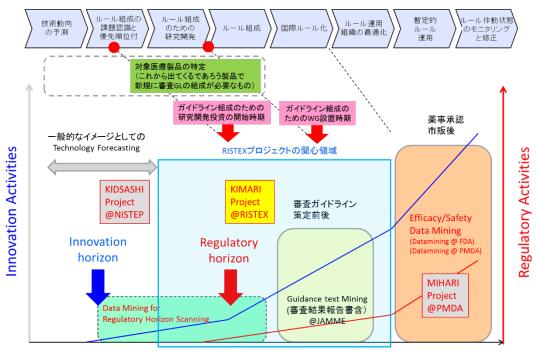


図3 3つの検出目標

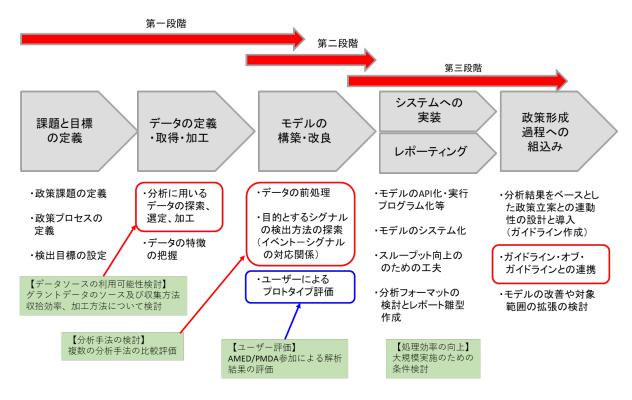


図4 レギュレーションのためのタイミング情報予測の作業フロー

# ステップ 2: データの定義・取得・加工 (データの定義)

#### ・過去分析の対象技術分野の設定

ホライズン・スキャニングにおいては、これから出現してくる対象医療製品や医療技術のトピック(技術領域)を特定することが重要となるが、第一段階としては方法論開発のため過去の事例を対象とするため、既に「目標①:対象医療製品や医療技術の特定」は終了しており、その次の段階である「目標②:ガイドライン組成のための研究開発投資の開始時期」の検出、「目標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」の検出についての方法論の検討を行う。このため、過去にガイドラインが整備されている領域で、②、③がどのように観測可能かを図4のフローに従って検討した。具体的には、再生医療製品、心臓シミュレーション技術、手術ロボット、活動機能回復装置、神経機能回復装置を選択し、これらの事例研究から方法論を確定させた後に、評価指標が整備されている他の分野に拡大することとした。

# ・ガイドラインの分類方法の検討

METI 開発ガイドライン、MHLW 評価指標は多様であり、上記のサンプリングとは別に、ガイドラインの類型化について、項目別文字数、規制や標準の生成のされ方による分類について検討した。

# (データの取得と加工)

データの検索ロジック

特定のトピックに対してデータを検索する場合の検索ロジックについて検討した。

・データのソース・取得・加工

グラントデータのソース及び収集方法、収集効率、データの前処理、加工方法について検討した。初年度の段階では、SciREX事業で整備されていた SPIAS (複数のグラントが一括検索できるグラントデータベース)を利用し、データ収集の自動化 (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。

平成 30 年度 (2 年目) 以降は、SPIAS では 2017 年以降のデータが含まれないことから、SPAIS を利用せず、独自に科研費、厚生科研費、NEDO、JST、AMED の各グラントデータベースから、データを取得する手法(データ収集の自動化手法)を開発した。

## ステップ3:モデルの構築・改良

データからレギュレーションの整備の必要性を示す代理変数を検出し、実際のイベント(ガイドライン整備のワーキンググループ設置、ガイドライン発出など)との対応関係を検討し、どの程度モデル化が可能であるかを検討した。

### ・シグナルの検出方法の検討とイベントーシグナル対応関係の分析

イベントに対応するシグナルを検出する手法については、テキストマイニング手法を導入するが、以下の3つ方法論を比較して妥当性を検討した。

- (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
- (B)Regulatory Horizonを検出するという目的には、「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
- (C)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、 グラント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

# ・新興科学技術領域へのグラントメトリクスの適用

過去分析で検討した「シグナルーイベント対応関係」の分析手法をガイドライン未整備の技術 領域に適用し、グラントメトリクスによる方法論の有用性と限界を検証する。また、「検出目標① 対象医療製品や医療技術の特定」問題についても併せて検討した。

## ②AMED/PMDA 参加によるパイロット実証

#### ステップ3:モデルの構築・改良(続き)

イノベーションの支援側(AMED、経済産業省)、レギュレーター側(FDA,厚生省、PMDA) 双方に、スキャニングに関するニーズ及びグラントメトリクスの結果に対するヒヤリングを実施 した。

#### ③大規模実施のための条件検討

#### ステップ4:システムへの実装

大規模実施の前提となる、5種類のグラントデータベースに対するキーワード検索の自動化処理の作業フローを確立し、ステップ3で最終的に選択した処理方法に対応するプログラム(バッチ処理)を開発した。これにより、分析対象を既存整備済みの29件の評価指標(審査ガイドライン)、AMED調査事業から抽出された将来トピックに対するに拡大して分析し、大規模実施のための処理能力の向上と改善課題を抽出した。

#### ステップ5:政策形成過程への組み込み

グラントメトリクスを用いたスキャニング・ツールの有用性が認知され社会実装されるためには、政策提案を強化すると同時に、ルールを組成するシステム(ガイドライン・オブ・ガイドラインズ)の検討とセットで対象となる政策立案機関にて検討される必要があり、該当する活動に関与できるようアレンジした(3-3 参照)。

#### 2-3-2. Guideline of Guidelines の整備

本実施項目は、ルール・オブ・ルール型の政策形成システムによる医療製品のガイドライン組成を目標とし、第一段階として「欧米事例調査と日本における評価技術ガイドラインの調査」、第二段階として「政策ニーズのヒヤリング」、「Guideline of Guidelines 試案の作成」、第三段階として「Guideline of Guidelines に沿ったガイドライン策定の要件策定」を行い、日本型の「Guideline of Guidelines」のあり方と導入を検討した。

## ①欧米事例調査

### ・既存文献レビュー

Guideline of Guidelines に関する既存文献レビューを実施する。Guideline of Guidelines の原文書及びその解説・評価文書、医療及び医療以外のGuideline of Guidelines についても検索した。

## • 米国事例調査

米国における Medical Device Development Tool Guideline, Drug Development Tool Guideline の適用事例調査を実施し、実際にどのように評価技術のガイドライン策定のためのガイドラインが機能しているかについて事例分析を実施した。

### ②日本における評価技術ガイドラインの調査

#### ・「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の事例調査

日本における医療評価技術のガイドライン策定事業である「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」について、そのガイドライン策定のアプローチの多様性を調査し、効率性と透明性の観点から組成過程に関する評価を行い、Guideline of Guidelines の必要性について検討を行った。

#### ・医療評価技術の普及システムの日米比較

米国における医療評価技術普及システムである DDT, MDDT と日本の医療評価技術のグラントである革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業を比較し、米国の DDT、MDDT において、技術非依存的に一般定義されているプロセスの実際の運用方法と日本での適用方法を検討した。

#### ③政策ニーズと利用可能性に関するヒヤリング

• 政策担当者を交えたシンポジウム/ワークショップの開催

シンポジウム、ワークショップを開催し、政策担当者を交えて、規制及び国際技術標準に関するルール・オブ・ルールに関する意見交換を通じて政策ニーズについて検討した。

#### ④Guideline of Guidelines 試案作成

・日本版 Good Guidance Practice の策定

# ⑤Guideline of Guidelines に沿ったガイドライン策定の要件策定

・国内のガイダンス作成関係者への Guideline of Guidelines 策定の提案

内容案を作成しステークホルダーに提示すると同時に、社会実装に向けて該当する活動に プロジェクトメンバーが関与できるよう活動をアレンジした(3-3 参照)。

# 2-3-3. 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

バーチャルな組織体のデザインは、第一段階として「生体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」、第二段階として「ルール組成の目標設定と境界組織のデザイン」、第三段階として「 試験的組織運用とその評価」の3ステップで構成した。

#### ①「生体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

•「UT-Heart」を対象とした基礎的な調査とステークホルダーヒヤリング

心臓シミュレーション技術 UT-heart に対象として、技術のプロファイリング、ステークホルダー(発明者、実用化を担当するベンチャー企業やその提携先企業、技術のユーザーとなる医学会関係者、レギュレーターの担当部門、技術標準策定支援の担当部署等)の同定とヒヤリングを実施した。

#### ②ルール組成の目標設定と境界組織のデザイン

・境界組織運用の事例研究

境界組織の文献レビュー、運用事例としてのFIRMやHESIの事例研究を行った。特に Inside-out型のルール設定における境界組織の活動設計としてiPS細胞の事例を取り上げた。

・境界組織としての S-FAIR 研究会を立ち上げ

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ニュティ・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。

シンクタンクミーティングの実施

本プロジェクトの3つの課題を網羅するシンポジウムを開催し(2回)、より広範なステークホルダーに対する情報発信を行った。

# ③試験的組織運用とその評価

・新興科学技術のトピックに対する試験的運用

生体シミュレーション技術、臓器チップ、バイオバンクなど特定トピックを取り上げ、ルール組成に向けた境界組織的活動を、ステークホルダーを交えて、ワークショップ形式にて 実施した。

# **2-3-4.** 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(1 枚) ①排気ガス規制の事例分析

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の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。

#### ②フレームワークの汎用化

・他分野でのフレームワークへの事例適用

建築分野へのフレームワークの適用のため、建築業界のワークショップに参加し、合同で 科研費申請を行った(結果は不採択)。

・医療分野における分析手法の高度化

難治性疾患におけるグラントメトリクスの利用(加藤 PJ との連携)、組合せ製品における規制整備のフレームワーク構築、医療と非医用の境界設定に関する規制の整備のためのフレームワーク構築など、派生する規制設計上の問題を連動させる形でイノベーションとレギュレーションの共進化に関する汎用的知見の創出を実施した。

# 2-3-5. 「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

政策実装を巡るコミュニケーションについては、「3-3 今後の成果の活用・展開に向けた状況」に記載した。

# 3. 研究開発結果 · 成果

### 3-1. プロジェクト全体としての成果

プロジェクトでは以下の3つの主要な目標を掲げており、各々における成果の概要を記す。・レギュレーションのための技術予測システム(Regulatory Horizon Scanning)のデザイングラントをソースとしてグラントメトリクスによる特定技術分野のレギュレーション上の成熟度を可視化する手法及びシステムの開発を行った。レギュレーション上のルール組成が必要になるタイミングを提示する上で過去のガイドライン対象分野及び将来のガイドライン候補技術分野についての解析を実施し、先端医療の開発ガイドライン、審査上の評価指標を作成する主要な行政組織・研究組織(経済産業省商務・サービス G/ヘルスケア産業課/医療・福祉機器産業室、国立研究開発法人産業技術総合研究所/健康医工学研究部門、国立医薬品食品衛生研究所/医療機器部、厚生労働省医薬・生活衛生局/医療機器審査管理課、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)/医療機器・ヘルスケア事業部/医療機器研究開発課)に AMED 調査事業を通じてデータを提示することにより、一定の評価を得た。

開発したメトリクスによるデータをガイドライン整備済の技術領域、ガイドライン整備が 期待される技術領域の両方について、グラントメトリクスの可能性をステークホルダーに提 示し、メトリクスとしての有用性についても一定の評価を得られた。今後は、手法の改善を 続けると同時に、特定の技術領域にターゲットを当てて解析数を拡大し、グラントメトリク ス手法によるデータに基づいた提言を実施していく予定である。

#### ・Guideline of Guidelines の導入シミュレーション

新規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、ルール組成における透明性と効率性を担保するためにルール・オブ・ルールの必要性について、シンポジウムやワークショップを通じて浸透させることができた。また、ルール・オブ・ルールの中でも日本版 Good Guidance Practice の素案を作成し、日本の行政官にとってもルール・オブ・ルール型のルール組成にメリットがあることを、シンポジウム、ワークショップ、AMED の調査事業や日本学術会議の分科会で提示していくことで、開発ガイドライン整備の見直し作業において、ルール・オブ・ルールの概念を検討の遡上に載せることができた。ルール・オブ・ルール概念の導入は、法律レベルでは行政手続法で規定されているが、通知レベルのガイドラインにおいては整備されておらず、イノベーター、レギュレーター双方がステークホルダーとなる。今後は、審査側のガイドラインにおけるプロセスの透明化と効率性の追求においても、評価技術の利用ルール設定局面において、ルール・オブ・ルール型政策形成の概念の導入を目指す。

# ・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

新興科学技術に対するルール組成においては、国内、国際両方でステークホルダーをマネジメントする組織体が必要であり、そのような組織の活動に求められる要件をHESI、FIRM などの事例研究を通じて明らかにした。特に、対象となる新興科学技術の選定基準、ステークホルダー構成、選定後のステークホルダー・マネジメントの要件を明らかにし、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た。

これらの成果は、新興科学技術のホルダーに対して必須の知識であり、ルールの整備が必要であるにも関わらず、整備されないギャップに陥っている当該技術のホルダーに対して、境界組織の設置を促すための要件を提示すると同時に、境界組織を設定するための境界組織としての本プロジェクトにおける S-FAIR 研究会の必要性を示すことになった。今後は、S-FAIR 研究会の活動を NPO 法人化し、活動を継続する予定である。

#### 3-2. 実施項目ごとの結果・成果の詳細

3-2-1. レギュレーションのための技術予測システム ①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 ステップ2:データの定義・取得・加工

# ・ガイドラインの分類方法の検討

(データの定義)

平成 17 年度から厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」<sup>1</sup>、経済産業省に「医療機器 開発ガイドライン評価検討委員会」<sup>2</sup>が設置され、新規技術を活用した次世代の先端医療製品について、開発の迅速化及び薬事審査の円滑化に資する評価指標等について、両検討会を合同開催され、公表されたものが両省のサイトに分散して公開されている。これらのガイドラインが策定される背景は多様であり、グラントデータに基づいて GL 策定機会とタイミングを推定する際に、多様性がグラントデータのマイニング方法に影響を与えることから、GL がどの程度類型化可能であるかを、項目別文字数及び技術標準の整備のタイミングとの相対関係の 2 つの観点から分析した。

項目別文字数による分析:全GLに共通した下記見出し項目毎に、表2の次世代医療機器評価指標28個の審査GLの文字数をカウントし、2軸にマッピングした。

- ▶ Introduction: 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。
- ▶ Scope: 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立ち位置に関する記載。
- ➤ Terms & 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。
- ▶ Other Requirements: CMC, Non-clinical, Clinical 以外の要求事項に関する記載。
- References: 附随文書。要求事項の例示、参考指針、規格、文献等。

図 5 は非臨床 - 臨床の文字数による 2 軸にマッピングしたもの、図 6 は CMC と非臨床の 2 軸でマッピングし、臨床の項目は文字数比率を反映させてプロットしている。図 5 のように臨床での記載事項が全くないものから(非臨床型)、両者の記載がバランスよくなされているもの(バランス型)、臨床のみ記載しているもの(臨床型)の 3 つに分けられることから、GL 策定ニーズは多様であり、臨床での要求事項を記載しない場合の GL 策定ニーズとしては他のグラントデータのマイニング手法を別途考慮する必要があることを示唆している。

一方で、図6のようにCMC-非臨床間でも様々なバランスがあることから、特に特徴的な類型化ができるかどうかは、少なくとも8 GL に対して非臨床-CMC-臨床の記載事項とこれらのグラントデータに対する類似度の時系列推移を網羅的に確認した上で、8 GL の類型化に対する結論を得る必要があることが判明した。

-

<sup>1</sup> https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> https://md-guidelines.pj.aist.go.jp/

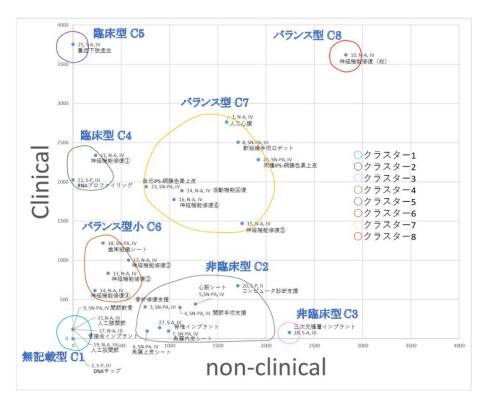


図 5 Clinical VS Non-clinical の項目別文字数の 2 軸プロット

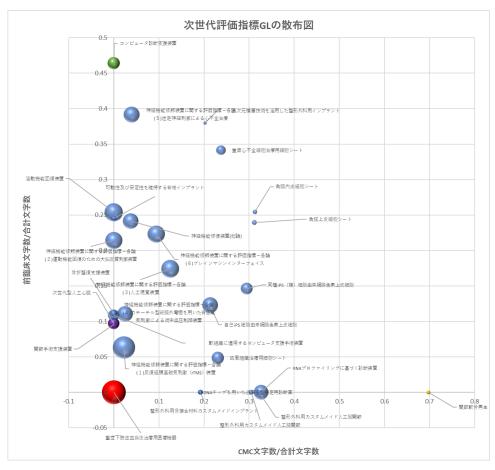


図 6 次世代医療機器評価指標の CMC、非臨床文字数分布

表 2 解析対象審査ガイドラインとそのクラス分類

#	ガイドライン名	クラス分類
1	次世代型人工心臓	IV
2	DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬	Ш
3	骨折整復支援装置	Ш
4	関節手術支援装置	Ш
5	重症心不全細胞治療用細胞シート	IV
6	角膜上皮細胞シート	IV
7	角膜内皮細胞シート	IV
8	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置	Ш
9	関節軟骨再生	IV
10	神経機能修復装置(総論)	IV
11	神経機能修飾装置に関する評価指標-各論(1) 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)装置	IV
12	神経機能修飾装置に関する評価指標-各論 (2) 運動機能回復のための大脳皮質刺激装置	IV
13	神経機能修飾装置に関する評価指標-各論(3) 人工視覚装置	IV
14	神経機能修飾装置に関する評価指標-各論(4) カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による術中血圧制御装置	IV
15	神経機能修飾装置に関する評価指標-各論 (5) 迷走神経刺激による心不全治療	IV
16	神経機能修飾装置に関する評価指標-各論(6) ブレインマシンインターフェイス	IV
17	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント	Ш
18	歯周組織治療用細胞シート	IV
19	整形外科用カスタムメイド人工股関節	Ш
20	コンピュータ診断支援装置	П
21	整形外科用カスタムメイド人工膝関節	III
22	RNA プロファイリングに基づく診断装置	Ш
23	自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞	IV
24	活動機能回復装置	IV
25	重症下肢虚血疾患治療用医療機器	IV
26	同種 iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞	IV
27	可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント	Ш
28	三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント	Ш

出典) 伊藤紗也佳、加納信吾、医療機器審査ガイドラインの体系的分析, JAAME リサーチペーパー No.28 (2019 年 12 月 25 日発行)

次に、ガイドラインに引用されている関連した技術標準(ISO,IEC,JIS)との関係、ガイドライン発出後に整備される技術標準との関係を時系列に分析し(図 7)、この結果から図 8 のように、ガイドライン発出時点で、当該分野の製品評価に関する技術標準がある分野を「改良技術型」、ガイドライン発出時点で、当該分野の上位概念に関する技術標準があり、製品評価に際して、これらの技術標準を直接参考にできる分野を「転用技術型」、ガイドライン発出時点で、直接参考にできる技術標準(上位概念・製品評価)がない分野を「新規技術型」として、類型化できることを見出した。新規技術方は、更に 3 分類できることも見出した。

今後、ガイドラインの対象技術分野を選択する際には、「改良技術型」、「転用技術型」、「新規技 術型」であるか否かについても言及して分析していくこととした。

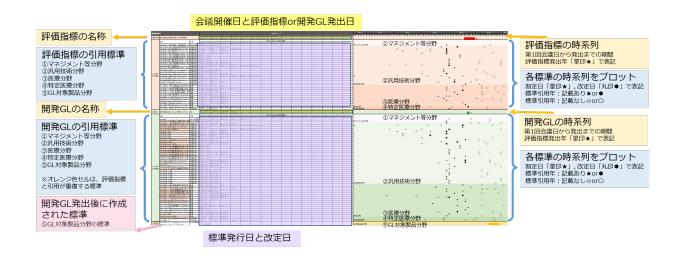


図 7 ガイドラインに引用される標準とガイドライン整備の関係の時系列分析

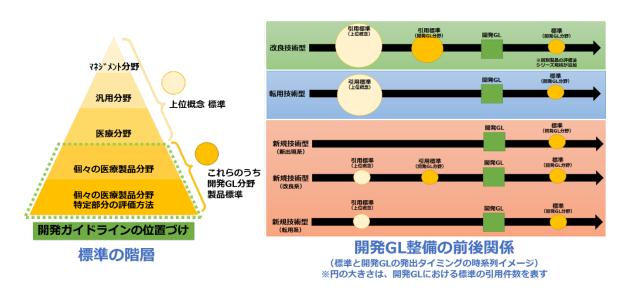


図 8 関連 ISO と審査ガイドラインの時系列的な前後関係からみたガイドラインの3分類

# (データの取得と加工)

#### ・データの検索ロジックの検討

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(図 9)。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。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」と再定義し、COUをグラント群と GL をブリッジする概念とした。

# 観測上の留意点A:GLとグラント群の対応関係(該当グラントの抽出方法) → GL組成とグラントをつなぐ概念としての「Context of Use (COU)」

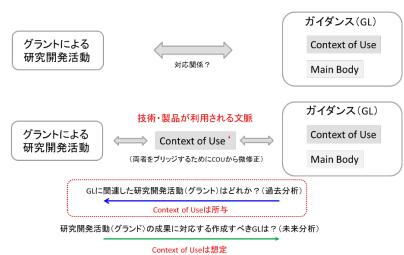


図9 グラント群とガイドラインをつなぐ Context of Use の概念

#### ・データのソース・取得・加工

グラントデータのソース及び収集方法、収集効率、データの前処理、加工方法について検討した。初年度の段階では、グラントデータの効率的な収集方法として、科研費、厚生科研費、AMED、NEDO、JSTの情報を網羅的に収集する必要があることから、SciREX事業で整備されている「公的研究費の資金配分データ、特許、論文などのデータベースを接続した」SPIAS(図 10)を利用し、目的とする対象技術のキーワードを用いてグラント情報を収集することが効率的と判断し、データソースを SPIAS に限定し、複数の技術領域に対応可能とした。

平成 30 年度 (2 年目) 以降は、SPIAS では 2017 年以降のデータが含まれないことから、SPAIS を利用せず、独自に科研費、厚生科研費、NEDO、JST、AMED の各グラントデータベースから、データを取得する手法(データ収集の自動化手法)を開発した。このため、グラント制度別に直接的にデータ収集する方法として、NEDO、JST、科研費、AMED、厚生科研費について、グラントデータベース毎にキーワードでヒットしたグラントの ID と要旨を自動で収集するスクレイピング・プログラムを Python にて作成し、目的どおりの作動を確認した。



図 10 SpiAS (ベータ版) の画面のトップページ

#### ステップ3:モデルの構築・改良

データからレギュレーションの整備の必要性を示す代理変数を検出し、実際のイベント(ガイドライン整備のワーキンググループ設置、ガイドライン発出など)との対応関係を検討し、どの程度モデル化が可能であるかを検討した。

# ・シグナルの検出方法の検討とイベントーシグナル対応関係の分析

イベントに対応するシグナルを検出する手法については、テキストマイニング手法を導入するが、以下の3つ方法論を比較して妥当性を検討した。

- (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
- (B)Regulatory Horizonを検出するという目的には、「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
- (C)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、 グラントの要旨のワードをベクトル化してインプットとして、ガイドラインの各項目の文書 ベクトルとの距離を時系列に測定するアプローチ
- (A) のアプローチについては、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を検討したが、シグナルとイベントの対応関係が明確にとれず、(B) のアプローチでは、前臨床関連の指標が明確なシグナルとならないという問題があった(表記ゆれ吸収処理が不十分であったことが原因と後に判明する)。
- 次に(C)については、審査ガイドラインの対象製品周辺のグラントを Context of Use にて抽出した後、ヒットしたグラント間の相対的な関係を定量化するため、J-Global 科学技術用語形態素解析辞書を利用し、各グラントの要旨から専門用語を抽出し、Doc2Vec や Word2Vec によるベクトル化と Cos 距離測定を行ったが、構成する用語数が少ないことが理由として想定されるものの、各グラント間の分離が悪く、グラントの要旨から抽出した専門用語からベクトル化する方法は最終的に採用しなかった。

最終的に、技術用語、疾患用語は観測せず、技術・疾患非依存的なレギュラトリーサイエンス 用語、及び分野の成熟度を表現する用語のみを対象とすること、さらに関連する用語の表記ゆれ を吸収処理すること、レギュラトリーサイエンス用語を6区分すること(品質、安全性、有効性、 標準、ガイドライン、フェーズ)、該当するワード数を時系列にカウントすることなどを処理条件 とする方法を採用 (RS 関連用語検出法と呼んでおく) し、ガイドライン整備との関係を分析した。この方法により、該当するグラントを抽出した後の、対象分野の成熟度と規制整備の関係を観測する方法論とした。具体的には、医療関連の研究グラントのテーマ名と要旨のテキスト情報から情報を抽出していく場合、テキストから名詞と複合語を抽出した後、その名詞の種類は、大きく技術関連用語、規制関連用語、医学関連用語の3つに区分することができる。

このうち、技術関連用語は対象製品が異なれば、当然に変動する用語群であり、新興技術であればあるほど用語の定義も混乱しており、技術開発の進展状況を観測する用語としては適さない。一方、医学用語は主に該当する疾患分野における診療ガイドラインを判定したもので、診断・治療の手段には比較的依存しない疾患の進展状況を表す用語や処置の方法に関する情報を表現するため、こちらは疾患依存的な用語が使われることになる。したがって、どのような疾患や製品を扱う場合でも普遍的に進展状況を観測するためには、薬事規制上の用語群の出現頻度を時系列にカウントする方法を採用した。

薬事規制関連用語(レギュラトリーサイエンス(RS)関連用語)の区分としては、①安全性、②有効性、③品質、④標準、⑤ガイドライン、⑥フェーズの6区分を設定し、それぞれに該当する用語を複数のグラント要旨から収集し、かつ表記ゆれを吸収するため、対応表を策定した。表 4 は、⑥フェーズの場合の表記ゆれ吸収のための対応表の例である(それ以外の表記ゆれ吸収の例は添付資料 1 参照)。グラントのタイトル・要旨から専門用語自動抽出システム  $TermExtract^3$ にて専門用語、複合語を抽出後、表記ゆれを吸収した後、RS 関連用語のみを抽出した情報から、各グラントの開始年ごとにどのようなワードが出現しているかを時系列にカウントすることで技術開発の進展状況を解析する手法を採用した。

#### ・パイロットスタディにおけるケース選択とその位置づけ

審査ガイドライン(GL)のうち、全く新規に出現した製品を対象にした GL (新規)として再生 医療分野 (心筋シート、関節軟骨)、活動機能回復装置、神経機能回復装置を選択し、既に初発製品があるが改良製品のために作成された GL (改良)として体内埋め込み型能動型機器 (人工心臓)、他分野での技術を医療分野へ転用する製品のための GL (転用)としてナビゲーション医療分野 (手術ロボット)の合計 6 本を選択した。分量の関係から、活動機能回復装置、神経機能回復装置の解析結果は、付属資料1に掲載した。表3に記載のキーワードを用いて、該当するグラント群を5つのグラントデータベース (科研費、厚生労働科研費、AMED、JST、NEDO)を対象に検索した結果、ヒットした合計件数及びそのうち RS 関連用語が含まれる件数を表2に記す。

分野	対象製品	分類	検索ワード	検索結果	RS用語 を含む グラント数
体内埋め込み 型能動型機器	人工心臓	改良	人工 心臓 埋	578件	317件
ナビゲーション 医療	手術ロボット	転用	手術ロボット、ロボット手術、ロボット支援手術、手術支援ロボット、ロボット治療、手術 ロボット、手術支援 ロボット、ロボット 支援手術	942件 重複削除後	514件
再生医療	心筋シート	新規	心不全 細胞 シート	1630件	363件

表3 分析対象ガイドラインとグラントヒット件数

-

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> http://gensen.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/termextract.html

表 4 フェーズ情報における表記ゆれ吸収の例

the annual to		the same to		Tanih I.	
表記ゆれ 吸収後	RS用語候補	表記ゆれ 吸収後	RS用語候補	表記ゆれ 吸収後	RS用語候補
	産業化		予後		治験
	実用化		臨床経過		臨床試験
実用化	実用化開発		患者予後		臨床例
	実用性検証		予後管理		治験開始
	実用性評価	予後	予後調査	治験	治験実施
	特許出願申請		予後評価		治験届
特許	特許申請		予後不良		臨床治験
1401	特許出願		臨床予後		治験業務
	特許		予後予測		治験準備
	臨床使用		前臨床		相試験
	臨床応用	前臨床	非臨床		相臨床試験
	臨床的研究	B THE MY	非臨床試験	相試験	相ランダム化 臨床研究
	臨床的評価		薬事戦略相談		相治験
臨床応用	臨床的調査研究		確認申請		相臨床治験
	臨床導入		PMDA事前面談		臨床検体
	臨床開発	薬事戦略相談	PMDA相談	臨床 サンプル	臨床サンプル
	臨床応用試験		PMDA対面助言	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	患者由来細胞
	臨床的評価法		PMDA 薬事戦略相談		臨床データ パッケージ
臨床評価	臨床評価	インフォームド コンセント	インフォームド コンセント		臨床試験データ
	臨床研究		治験実施計画書	臨床	臨床データ
	臨床的意義	2십 중심 등 1 122	試験デザイン	データ	臨床試験成績
臨床研究	簡易臨床情報	治験計画	治験概要書		試験成績
	基礎臨床データ		臨床試験計画		臨床成績
	医師主導臨床研究		医師主導型治験		臨床的知見
	対象患者	医師主導治験 医師主導治験			承認申請
	対象者		医師主導臨床治験	薬事申請	薬事申請
患者	患者		収載申請		薬事承認申請
忠旧	被験者	収載	収載決定		審査
	適用患者	48.88	保険収載	審査	PMDA本審査
	リスク患者		収載		薬事審査
承認	薬事法承認	承認	承認取得	承認	薬事承認

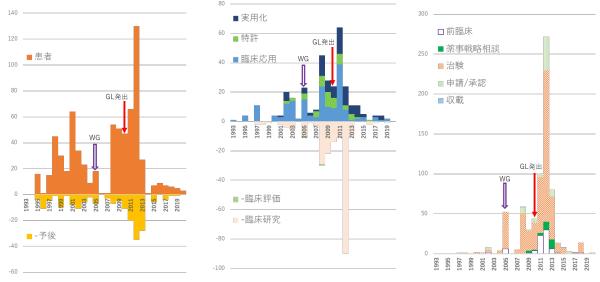


図 11 再生医療分野(心筋シート)におけるフェーズ関連ワードの時系列カウント

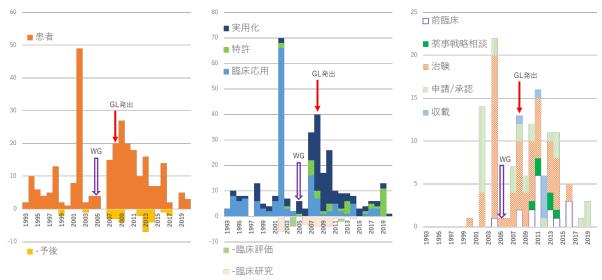


図 12 体内埋込型能動型機器(人工心臓)におけるフェーズ関連ワードの時系列カウント

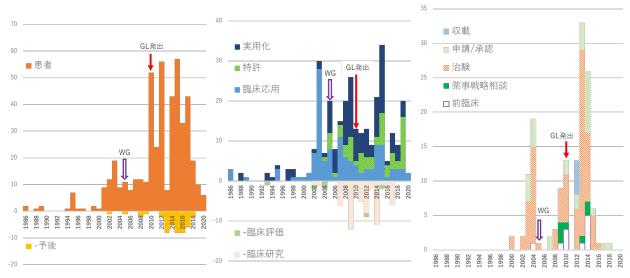


図 13 ナビゲーション医療分野 (手術ロボット) におけるフェーズ関連ワードの時系列カウント

#### ・GL準備・発出のタイミングとの相対関係

医療製品の審査 GL の重要な機能は、製品に対する品質要件、前臨床試験に対する要求事項、 ヒト臨床試験に対する要求事項を記載することにあるが、ヒトにおける臨床試験に進めてよいか を判断する前臨床試験における必要データが何かは、前臨床試験開始前にガイドされることが望ましい。

図  $11\sim13$  の右図においては、臨床開発フェーズの進展状況を検出することが作図の主な目的になり、ワードの出現がそのまま試験実施を意味する訳ではないが、初出の前臨床試験からは遅れてガイドラインが発出されており、いずれも GL 発出のタイミングとしてはやや遅延気味であったと推察される。一方、GL 発出直後から薬事戦略相談が検出されており、GL により基準が提供されることが相談実施の前提となっていることが見て取れる。

治験については、全く新規な製品である「心筋シート」GLの場合には治験のピークは GL 発出の後にある。一方で、「人工心臓」GL の場合には既存品が既に承認されており、次世代型への対応や複数タイプの製品の審査を統合する観点から GL が作成されたため、WG 開始前に治験のピークがあり、GL 発出後に次世代製品の前臨床試験のピークがきているが第一のピークのほうが大きいという特徴が見られる。「手術ロボット」GL については、分野初の製品は外国製品であり外国製品承認後に WG が設置されたため、WG 設置前に第一世代の治験のピークがある一方で、GL 発出後にも第二のより大きい治験のピークが見られ、2012 年~2014 年の期間に第二世代製品の治験が活発化したことがわかる。

一方、各図の中図では、治験関係のワードを入れずに実用化に向けた関連用語の出現状態を見ることが主目的であり、「臨床応用」と「臨床研究」を時系列に対比しているが、今後の進展を期待するワードでもある「臨床応用」が検出されていてかつ「臨床研究」が検出されない状態では、本格的なヒトへの応用が進展していない状態とみてよく、この段階を経てGL整備のためのWG設置に至るという傾向は3例ともに共通している。

「患者」と「予後」の関係を見る左図では、当該分野にける技術と疾患の関わりの代理変数としてこれら2つのワードを選択しており、「予後」ピークが臨床試験ピークと連動している状態は確認できるものの、図11の心筋シートでは、本格的な治験開始前から「予後」が一定数検出されており、医療ニーズとして既存の手技における予後が問題となっていたことを推察される。

#### ・トレンド分析としての汎用性

RHSの目的としては、過去のデータ推移をみてガイドライン整備のタイミングの妥当性を検討するアプローチをとっているが、未来に向けて重要なのは、どの段階でWG設置に入るべきかについて、表記ゆれ吸収後のRSフェーズ用語の出現状態から示唆を得られるかという点にある。

データを提示した 3 つの GL 例からは、「臨床応用」が急上昇しながら、「臨床研究」がまだ出現していない段階、かつ「臨床」関連ワードが出現しているが、「前臨床」はまだ出現していないもしくは少数の例が検出される段階が WG 設置のタイミングであることがわかる。今回スペースの関係から提示していない「関節軟骨」の場合、分野初の製品の臨床試験に GL 整備が間に合わなかった例となるが、このケースでは「臨床応用」が急上昇した後、「臨床研究」が一定数出現した段階で初発製品の前臨床試験が開始されており、GL 整備はその後の第二の臨床応用のピーク時に WG 設置となっており、上記の傾向は GL 整備が遅延したケースにおいても該当している。今後は他の GL を事例として例数拡大が求められるものの、本アプローチには一定の有効性があることが期待された。

#### ・新興科学技術領域へのグラントメトリクスの適用

新興科学技術領域としては、S-FAIR 研究会で取り上げた「臓器チップ」分野、AMED 調査事業で分野の成熟度を測定するニーズがあるとされた「膝人工靭帯」「認知症の早期診断マーカー」

「光音響画像」「創傷治療」分野について、RS 関連用語検出法を用いて、分野の成熟度を観測した。本報告書では臓器チップの例のみを掲載するが、残りの分野は附属資料1に掲載しておく。

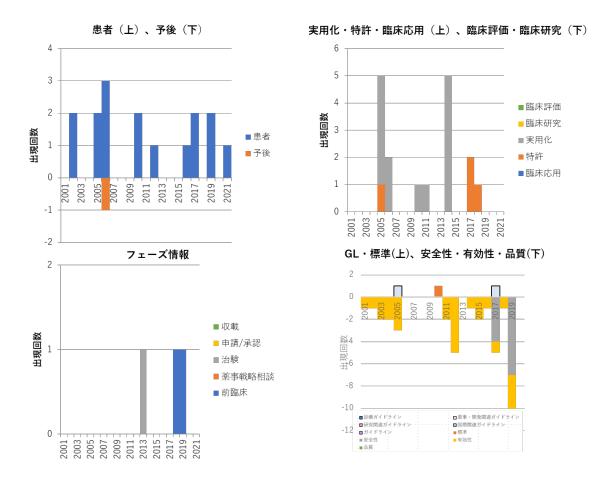


図 14 臓器チップ分野におけるフェーズ関連ワードの時系列カウント

臓器チップでは、体外の検査デバイスであることから、「予後」が検出されたのは1回のみである。2014年以降 AMED のグラントが増加しており、フェーズ情報では「前臨床」のシグナルが2018年から2年連続でており、真剣な検討が開始されているシグナルが読みとれる。また、GL・標準、安全性・有効性・品質関連のワードでは、2001年以降「有効性」のシグナルがほとんどであったものが、2017年以降は「安全性」のシグナルが急増しており、臓器チップによる安全性チェックのアプローチが開始されたことが推察される。また、実用化面では、実用化のシグナル以外に、2017年、2018年と「特許」が出現していることをあわせると、新しい特許出願と安全性が連動している可能性が示唆される。また2017年には1件であるが、「薬事・開発ガイドライン」が検出されていることから、実用化を目指したグラントが開始されたことが推測され、これらのグラント群の研究成果がでるタイミング(2022年)がガイドライン整備のためのワーキンググループ組成のタイミングと推定される。以上の分析により、RS関連用語検出法による分析では、一般的な傾向は以下の通りである。

GL が整備されている分野では、「臨床応用」が急上昇しながら、「臨床研究」がまだ出現していない段階かつ「臨床」関連用語が出現しているが、「前臨床」はまだ出現していない、もしくは少数の例が検出される段階が WG 設置のタイミングに GL 整備が開始される傾向が観測された。一方、GL 未整備の分野(臓器チップの場合)では、「実用化」が上昇しながら、「臨床研究」が未出現かつ「臨床フェーズ」関連情報のシグナルが弱いことが観測された。

#### ・検出目標①対象医療製品や医療技術の特定 | 問題

どのような医療技術が始まっていると想定されるかについての方法論としては、最終的に実用化を控えているテーマを抽出できることが望ましく、AMEDのグラント検索データベース

(AMED Find)を用いて、研究機関検索項目に、配分額検索が可能となっており、研究機関別に検索となるが、「1億円~5億円」、「5億円以上」といった配分額の検索ボタンを用いてヒットするグラントからトピックを抽出し、トピックに対する対象製品を想定して検索用のキーワードを設定して、グラント群を抽出し、RS関連用語検出法を用いて分野の成熟度を検出することにより、ルール組成が必要となってきている分野を同定することができるのではないかと考えている。

#### ②AMED/PMDA 参加によるパイロット実証

イノベーションの支援側 (AMED、経済産業省)、レギュレーター側 (FDA, 厚生省、PMDA) 双方に、スキャニングに関するニーズ及びグラントメトリクスの結果に対するヒヤリングを実施した。

#### ②-1:ホライズン・スキャニングのニーズ動向

#### ・ホライズン・スキャニングに対する国内政策動向

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、2017年12月に京都で開催された第12回薬事規制当局サミットにおいて、ICMRAのフレームワークの中で、Horizon Scanningに国際チームで取り組むことを表明し、PMDA内に担当チームを編成している。PMDAは、第4期中期計画(2019-2025)の中で、ホライゾン・スキャニング実施要領を制定し(2019年9月19日)、PMDAの行うHS活動の手順等の枠組みについて定めた上で、「レギュラトリーサイエンスに基づき、どのような革新的技術が登場しつつあるのか網羅的調査と、それが規制に及ぼす影響の評価を行い、革新的技術に対する適切な規制構築に役立てる取組み」と定義して、「海外規制当局との間で情報交換等の連携を進め、医薬品の開発を見据えた最先端科学技術の情報の収集と評価のための効率的・効果的なホライゾン・スキャニング手法を確立する」としてHS手法の確立を目標として掲げており、4つのプロセスとして、同定、優先順位付け、評価、必要な対応(ガイドラインの作成、必要な審査体制の整備)をあげている。しかしながら、時系列には、本プロジェクトの提案が先(2017年6月26日応募)であり、Regulatory Horizon Scanningを造語したのは本プロジェクトであり、ICMRAでのキックオフよりも半年以上早かったことは明記しておきたい。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬戦略部医薬品等規制科学課(当時の組織名、現在は創薬事業部規制科学推進課)は、2019年2月に医薬品等規制調和・評価研究事業(2次公募)4にて、テーマのひとつに「薬事規制分野におけるホライゾン・スキャニングの実施手法に関する研究」を公募し、その公募要領の中で、以下のように記載している。目標としては、ホライゾン・スキャニングとは、革新的技術の網羅的調査とそれが規制に及ぼす影響の評価を行い、レギュラトリーサイエンスに基づき早期に提言を行うことで、潜在的に高い重要性や影響度を有する技術に対する適切な規制構築に役立てる取組みである。薬事規制分野においては、革新的技術を活用した医薬品・医療機器・再生医療等製品の早期実用化を支援することが期待でき、欧米では、すでにこのような取組みが進められている。本研究(AMED公募研究)では、薬事規制分野及び他の産業分野におけるホライゾン・スキャニングの実施手法に関して文献、国内外規制当局、アカデミア、企業等からの情報収集、自動化プログラムにより様々な文献情報等を分類・整理し、薬事規制分野における効率的に革新的技術を抽出するのに資するデジタルツールを用いた手法の開発を行い、それらに基づき実施手法を考案・構築する。また、考案した手法を用いた試行的ホライゾン・スキャニングを通して、日本における最適な実施手法を提案する。求められる成果としては、①薬事規制分野及び他の産業分野におけるホライゾン・スキャニング実施手法の調査結果、

\_

<sup>4</sup> https://www.amed.go.jp/content/000043219.pdf

②薬事規制分野における効率的な革新的技術の抽出のためのデジタルツールを用いた手法の開発、 ③試行的なホライゾン・スキャニング実施結果に基づく規制対応が必要な革新的技術の提案、④ 日本における最適なホライゾン・スキャニング実施手法の提案、となっていた。RISTEXプロジェクトチームとしては、AMEDプロジェクトの公募内容とのオーバーラップは大きく、応募すれば同一内容の重複応募となるため応募は見合わせたが、公募内容そのものが政策ニーズを示しているものと解釈している。

科学技術・学術政策研究所(NISTEP)は、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、科学技術・学術政策研究所(NISTEP)のHorizon Scanningの担当者により、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。この他、岡村氏(GRIPS/ NISTEP)からは、(2021年3月18日のS-FAIR研究会「Regulatory Horizon Scanning」にて)NISTEP/GRIPPSによって実施されている

「SciREX共進化実現プロジェクト「新興・融合科学領域における「予見・分析手法」の検討と人的ネットワークの形成」について説明があり、フォーサイトや社会的インパクトについて俯瞰・体系化のためのレビュー(Popper, Duinの紹介)の後、多様な手法や方法論を組み合せていく上での課題について、最適モデルを一般化することはできず、対象、目的、文脈に応じた方法論の組合せが必要なこと、及びフォーキャストとバックキャストをどうつなぐかという点が予測における基本的な課題となっていることが報告された。

経済産業省商務・サービスグループ医療・福祉機器産業室では、医療機器開発ガイドラインの見直しを開始しており、2021年3月18日のS-FAIR研究会「Regulatory Horizon Scanning」では、当室加藤氏より、開発ガイドライン整備の制度的なレビューと技術成熟度モデルと開発ガイドラインの関係についての講演があり、①今はない市場を目指すケース、②5~10年度の市場を目指すケース、③薬事承認後の悩み解決、④上市後の問題解決に分けて想定できることを示され、特に④はこれまで対応されてこなかった新しいルールのカテゴリーとして、薬機法以外の境界領域にも対応が必要な、車載移動型診断機器、病院外医療機器、医療用コンテナなどが想定されており、従来の開発ガイドラインよりも拡張されたガイドライン整備ニーズが存在しており、こうした分野にもホライゾン・スキャニングが必要であることが表明された。

#### ・米国FDAの見解

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に対して、本アプローチに関するヒヤリングを実施した。「Workshop: Emerging Regulatory Science - Building a platform for forecasting and identification -」(2017年11月2日開催)セクション 1. Regulatory Horizon Scanning: Concept Proposal において実施したプレゼンテーションに対するヒヤリング結果は以下の通り。

- ○セクション1では、まず研究代表者により、規制当局の規制活動開始のタイミングを検出(ホライゾン・スキャニング)するために、テキストマイニング技術(将来的には AI 技術も)やコンテキスト分析技術を使用し、IT ベースの詳細な分析のためのプラットフォーム作りや、「ガイドラインのためのガイドライン」と接続していくという本プロジェクトの主旨が図 15 に基づいて、説明された。
- これに対し FDA の Tong 氏により、以下の 3 点の見解が述べられた。
- ・彼らの分野でもホライゾン・スキャニングの類似概念はあり、「ホライゾン・スクリーニング」という用語が用いられているというコメントがあった。また、<u>このコンセプトを規制の地平線に移して、規制の意思決定をサポートするために最も有益な分野を特定するという本プロジェクトの活動内容に関して「大いに賛同する。</u>やるべきだ」との意見があった。

- ・ホライゾン・スキャニングを行うためのツールや方法論に関しては議論する必要があるだろう との意見があった。また、本プロジェクトでは科学的なアプローチを取っているが、残念なこ とに実務的には規制等の政策は科学的な手法で動くのではなく単なるニーズに対する反応であ るという意見があった(例としてサリドマイドによる死亡事故に対する規制当局の反応が挙げ られた)。また、科学が規制を動かすのではなく、規制が科学を動かすことが現状であるという ことが、EUの実験動物使用制限に関する規制を例に述べられた。
- ・<u>規制活動開始のタイミングを検出することも必要だが、その中身を議論する必要がある</u>という 意見が出された。科学者、規制当局、産業界の代表者が集まり、内容の議論を行うプラットフ ォームとして **GSRS** が機能することを願っているとの見解が述べられた。

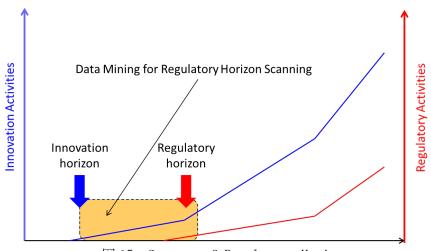


図 15 Concept of Regulatory Horizon

- ○研究代表者よりレギュラトリーサイエンス度の観測方法の説明を行った。これに対して、以下 の意見交換が行われた。
- ・FDAの Tong 氏より、レギュラトリーサイエンス度の測定も面白いアプローチだが、中身の議論の方法のアイデアとして、規制文書における ISO 文書の引用の解析などにより ISO 文書の策定オポチュニティー (ISO 文書が無い、ISO 文書があるが規制側で使用されていない等) も見えてくるのではないかという旨の意見があった。中江 M もこの意見に同意した。
- ・FDA の Slikker 氏より、イノベーションの最も初期段階(代表者が提示した図 10 の茶色のボックスの領域)に関する意見があった。この領域こそが多くの研究者が知りたいと思う領域であり、次のイノベーションがいつどこから来るのかの知見を得ることで、自分達も関わることなのか、準備ができているか等の判断を行える。また、イノベーションがどの様に茶色のボックスの右側に到達するのかの情報を提供することが出来れば多くの人々が喜ぶだろうとの見解が述べられた。
- ・続いて Slikker 氏より、FDA はイノベーションの最も初期段階の分析をホライゾン・スキャニングで行っており、それに特化したワーキンググループがあるとの情報提供があった。そのワーキンググループは FDA 内に配置されているが、National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)、NIH、CDC等、米国内外の主要機関と連携して茶色の箱の左側の分析を行っている。しかしこれらの活動から結論やフィードバックを得ることは非常に困難であり、多くの進捗があったとは言えず、FDA としてもこれらの分析は途上である。そのため、イノベーションの最も初期段階の分析に関して FDA がどの様に役立てるかについて何らかのアイデアが提示されれば、実にエキサイティングであるとの見解が述べられた。
- ・最後に FDA の Tong 氏の個人的な意見として、技術標準のギャップ分析の関係を見るための体

<u>系的なアプローチ(ガイドラインに技術標準がどれだけ引用されているかでガイドラインを体系化する研究結果)に非常に興味を持ち、この種の分析をした人は居らず、良い研究だと思う</u>とのコメントがあった。

上記のヒヤリングの結果から、本プロジェクトとしては

- ・米国でも「ホライズン・スクリーニング」活動を実施しているが、実際の規制活動との連動性を見出すには至っておらず、初期段階の分析と規制活動との接続関係を見出せるのであればレギュレーターにとってニーズがあるという点を確認した。このためには、Regulatory Horizonの確認は極めて重要という認識を得た。
- ・規制活動開始のタイミング把握も重要であるが、規制活動の内容の関連にも含みこんでタイミング解析を実施すべきである。
- ・技術標準と薬事規制の両面から観測すべきである等の示唆を得た。

#### ・ニーズに関する既存研究レビュー

医療規制当局によるホライズン・スキャニングについては、イタリアの規制当局者(Marangi ら5)は、欧州各国の公的資金による医薬品におけるHorizon Scanning System (HSS)の15の事例を目的設定、利用可能なデータソース、ステークホルダーの関与(特に企業の関与)、エキスパートの関与方法、アウトプットの種類と主な利用者といった視点でレビューし、イタリア医薬品庁のHSSの5つのプロセス(Identification, Selection & prioritization, Assessment,

Dissemination, Verification)と対比させながら、HSSは意思決定と利用可能なリソースの合理的な使用をサポートする効率的なツールとなる可能性があると主張している。また日本の規制当局者(Shimokawaら6)も、PMDAにおけるホライズン・スキャニングのための情報フローを報告しており、この中で上記AMEDプロジェクトの成果もソースのひとつとしてあげている。

# ・本プロジェクトにおけるホライゾン・スキャニングの事例研究

伊藤(プロジェクトメンバー)(神奈川県立保健福祉大学 イノベーション政策研究センター)より、「医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)の活動を Horizon Scanning として捉えなおす」と題して S-FAIR 研究会にて講演があり、2005 年から実施されている「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」 について、15 年以上前から実施されてきているが、HS 活動として位置付けられてこなかったものの、ホライズン・スキャンニング及びフォーサイト活動に相当していること、政策アウトプットとしての観測点がガイドライン整備活動として存在する一方で本事業の初期においては厚生科研費による体系的な技術予測と優先順位付けが行われた経緯があること、初期段階では産官学の連携によるステークホルダーが揃った状態で分野の課題精査が医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)により実施され、政策アクションとしてのガイドライン整備活動に接続されているという形で、HSS の活動の全体像が一気通貫で過去の事例として周辺情報を含めて観測できるという点で世界的にもユニークな事例となっていることが紹介された。特に、優先順位をつけた後の課題の精査を METIS が実施していることについての長所・短所が整理された。

https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.04.010 
<sup>6</sup> Shimokawa, M. et al., PMDA's Vision for Horizon Scanning of Emerging Technologies Potentially Relevant to the Development of New Medical Products: The Regulatory Challenge, Clinical Pharmacology & Therapeutics, Volume109, Issue2, February 2021, Pages 295-298 
https://doi.org/10.1002/cpt.1986

 $<sup>^5\,</sup>$  Marangi, M. et al., The Horizon Scanning System at The Italian Medicines Agency. Drug Discovery Today, 2019. vol. 24. Issue 6. p. 268-1280.

#### ②-2: グラントメトリクスの結果 (RS関連用語検出法) に対する意見

・レギュラトリーサイエンス学会プレゼンに対する反応

上記 AMED プロジェクトの参加者からのコメントでは、グラントに着目する手法はこれまで試みてこられなかった方法であり、今後の成果を期待したいとのコメントを得た。

#### ③大規模実施のための条件検討

#### ステップ4:システムへの実装

大規模実施の前提となる、5種類のグラントデータベースに対するキーワード検索の自動化処理の作業フローを確立し(図16)、ステップ3で最終的に選択した処理方法に対応するプログラム(バッチ処理)を開発した。これにより、分析対象を既存整備済みの29件の評価指標(審査ガイドライン)、AMED調査事業から抽出された将来トピックに対するに拡大して分析し、大規模実施のための処理能力の向上と改善課題を抽出した。

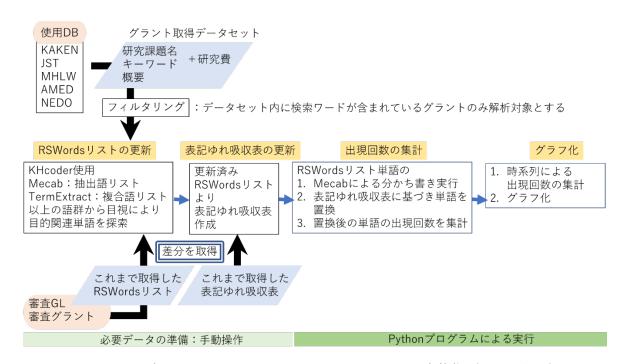


図16 グラントメトリクスのためのシステム開発の全体像 (バッチ処理)

29本の審査ガイドラインに該当するグラント情報を5種類のグラントデータベース (科研費、厚生科研費、AMED,JST,NEDO) から取得し、システムに基づいて解析を実施した。結果の詳細は、付属資料1に掲載した。

また、政策アクションとしての、ガイドライン側のデータ整備として、「開発・審査ガイドラインデータベース」を S-FAIR サイトにリンクさせて構築しており、29件の審査ガイドラインに対するホライゾン・スキャニングデータは、当サイトに掲載している。現在のところ、システム開発を終了し、テストサイトとして運用している7。

#### ステップ5:政策形成過程への組み込み

グラントメトリクスを用いたスキャニング・ツールの有用性が認知され社会実装されるためには、政策提案を強化すると同時に、ルールを組成するシステム(ガイドライン・オブ・

-

<sup>7</sup> https://db.bioip-lab.org/

ガイドラインズ)の整備とセットで、対象となる政策立案機関にて検討される必要があり、 該当する活動に関与できるようアレンジした(3-3 参照)。

# 3-2-2. Guideline of Guidelines の整備

本実施項目は、ルール・オブ・ルール型の政策形成システムによる医療製品のガイドライン組成を目標とし、第一段階として「欧米事例調査と日本における評価技術ガイドラインの調査」、第二段階として「政策ニーズのヒヤリング」、「Guideline of Guidelines 試案の作成」、第三段階として「Guideline of Guidelines に沿ったガイドライン策定の要件策定」を行い、日本型の「Guideline of Guidelines」のあり方と導入を検討した。

# ①欧米事例調査

#### ・既存文献レビュー

Guideline of Guidelines に関する既存文献レビューを実施する。Guideline of Guidelines の原文書及びその解説・評価文書、医療及び医療以外のGuideline of Guidelines についても検索する。

Guideline of Guidelines に関する既存文献レビューを実施し、Guideline of Guidelines の原文書及びその解説・評価文書、医療の Guideline of Guidelines についても検討した。米国においては、Good Guidance Practices の政策的効果と運用上のノウハウを分析したレビュー論文の他、Drug Development Tool 及び Medical Development Tool の Qualification の制度説明に関するFDAによる解説論文、一般論として Development Tool の Qualification に求められる要件に関する論文、Tool Qualification 制度のユーザーによる報告などがあった。また、Biomaker のQualification に特化して日米欧を比較する論文もあり、これらの制度が自発的申告(Voluntarily submission)であることに着目した論文もあった。

また、ルール・オブ・ルールという観点からは、診療ガイドラインを作成するガイドライン (MINDS)、作成された診療ガイドラインの質を評価するためのガイドライン (AGEREE II) について解説している論文も存在した。

#### 米国事例調査

「米国におけるルール作成のためのルール」の大きな流れを整理した。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 ウェブサイトに反映させるため、同ウェブサイトを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) <sup>8</sup>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る。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。

\_

<sup>8</sup> Kevin Michael Lewis, Informal Guidance and the FDA (August 2011). https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/8592151/lewis.k.m.-informalguidanceandfda.pdf?sequence=1

#### ③ 日本における評価技術ガイドラインの調査

#### ・評価技術のガイドラインを分析する視点

評価技術の普及プロセスを図 17 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ても、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。

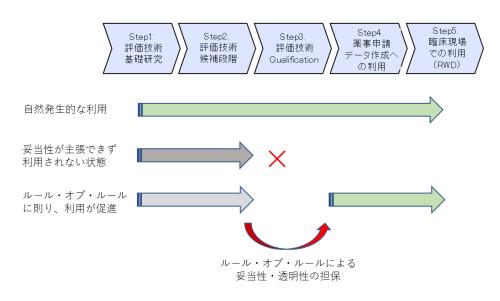


図17 評価技術普及の分析フレームワーク

#### ・「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の事例調査

日本における医療評価技術のガイドライン策定事業である「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」について、①ガイドライン策定のアプローチの多様性、②効率性と透明性の観点から組成過程に関する評価、③Guideline of Guidelines の必要性について、2例(がんウィルス療法に関するガイドライン、ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価法)の事例分析を実施した。

# (a) がんウィルス療法に関するガイドライン (実践に基づくウィルス療法開発のガイドライン策定と人材育成)

ガイドライン策定のアプローチ: NIHS との定期情報交換・継続的な共同実施体制の確立、PMDA からの人材派遣、日本遺伝子治療学会の有識者の参加、海外アドバイザー(元 FDA/CBER 審査官)の助言を組合せている。策定したのは、ウィルス製造のためのガイドライン、非臨床試験ガイドライン、及び臨床試験ガイドラインの検討(当時は臨床試験は準備中であった)。

**効率性と透明性**:ウィルス製造のためのガイドライン、非臨床試験ガイドラインについては、 製薬団体及び日本遺伝子細胞治療学会での意見を反映後、パブリックコメントを経てガイドラインを確定した。臨床試験ガイドラインも同様に製薬団体及び日本遺伝子細胞治療学会での意見を 反映後、パブリックコメントを経てガイドラインを確定させる予定となっている。

**Guideline of Guidelines(GOG)の必要性:** PMDA による薬事戦略相談が研究者にとっては煩雑でわかりにくいとの評価を PMDA 側は認識したため、効率的に薬事戦略相談を実施するためのチェックリストを作成したが、Guideline of Guidelines の相談は薬事戦略相談ではできず、ガイドライン策定におけるチェックリストは提供されていない。本件における GOG のガイドラインの

必要性については追加的な検証が必要と判断された。

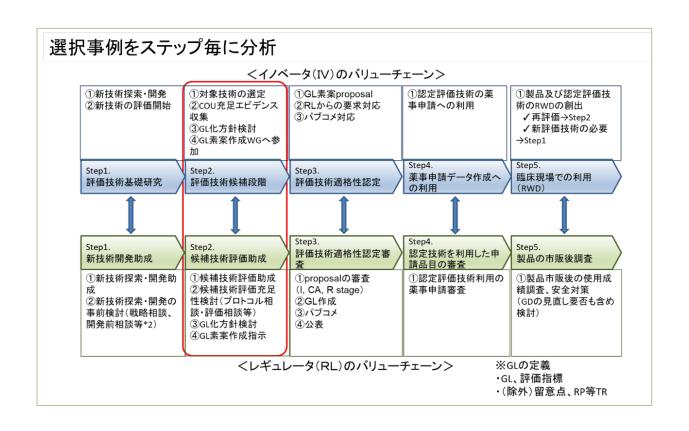
## (b) ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法

ガイドライン策定のアプローチ:ガイドライン策定に必要な試験・研究のデザインがガイドラインのドラフト策定とともに実施され、NIHSによりガイドラインドラフトが策定されると同時に検証課題が処理されている。ドラフト作成をレギュラトリーサイエンスの専門家が実施し、海外の規制当局ともNIHSの担当者が情報交換を行う理想的なケース。

**効率性と透明性**:ガイドライン策定上の課題がブレークダウンされ分業されていることと、レギュラトリーリサーチとガイドライン策定がリンクしていることから効率性は高いケースである。透明性に関しては、海外の規制当局との間のコンセンサスは図られていたが、国内における透明性の担保に関する記載は報告書にはなく、インナーサークル内で閉じた活動と推定される。

**Guideline of Guidelines(GOG)の必要性:** NIHS がドラフティングを実施していることと、検証活動そのものに参加していることから、GOG が不要であったケースと判断できる。

日本の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」において、評価技術の利用のためのルール化(通知の発出)が実現する場合としない場合の条件の差について、12 例の評価技術の事例を抽出し、規制整備状況を比較した結果、事業期間内に通知化・GL 化できたもの、事業期間終了後に通知化・GL 化されたもの、通知化・GL 化されかったものの3種類に分類され(図19)、この比較結果からガイドライン策定時に必要となる Guideline of Guidelines に求められる要件について検討した。ガイドライン化に至らなかった事例は、評価技術としての汎用性は低いか、ガイドライン化の道筋がなく、報告書の中でもガイドライン化するルールが必要とする、ルール・オブ・ルールの必要性を訴えていることが判明し、現場レベルでもその必要性を確認することができた。



分類	機関	Ste 開発				e <b>p2</b> 助成			Ste 認定	ep3 審査		Step4	Step5	GL	〇:事業期間
類	饭闲	①開発	②事前 検討	①助成	②事前 検討	③GL化 検討	④GL案 指示	①審査	②GL作 成	③パブ コメ	④公表	品目 審査	市販後(		□:事業後未達空欄:対応なし
	東北大 (ゲノム)	0	0	0	0	0						N/A	N/A		
	東大 (AD)	0		0	0	0						N/A	N/A		
薬	成育 (遺伝子)	0		0	0	0	0	0	0	0	0	N/A	N/A	0	
采	京大 (AD)	0	0	0	0	0						N/A	N/A		
	阪大 (核酸)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N/A	N/A	0	
	<b>三重大</b> (がん免疫)	0		0	0	0	0	0	0	0	0	N/A	N/A	0	
	東北大 (非給電)	0	0	0		0	0	0	0	0	0	N/A	N/A	0	
機	国がん (代謝)	0	0	0	0	0						0	N/A		
7成	TWins (ステント)	0	0	0		0	0	0	0	0	0	N/A	N/A	0	
	九大 (心不全)	0	0	0		0	0	0	0	0	0	N/A	N/A	0	
	京大 (iPS, Plt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N/A	N/A	0	
再	基盤研 (加工細胞)	0	0	0		0	0	0	0	0	0	N/A	N/A	0	
	理研 (iPS, ES)	0	0	0	0	0	0					N/A	N/A		

図 19 医療評価技術の適格性認定における PJ 別ガイドライン化進捗状況

#### ・医療評価技術の普及システムの日米比較

米国における医療評価技術普及システムである DDT, MDDT と日本の医療評価技術のグラントである革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業を比較し(表 5)、米国の DDT、MDDT において、技術非依存的に一般定義されているプロセスの実際の運用方法と日本での適用方法を検討した。

図 18 のフレームワークに基づき、日本側は「革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業」及びその成果に基づき策定されたガイドライン、米国側は、Drug Development Tool Qualification Program での成果としてのガイドラインについて、類似の評価技術での、各プロセスにおける関与の方法や成果の内容の違いについて比較し、医療評価技術(Development Tool)に適格性認証(Qualification)において、ガイダンス・オブ・ガイダンスが存在することがどのようなメリットをもたらすのかを検証した。

評価技術のガイドラインについては、米国が Drug Development Tool Qualification Program (DDTQP)、Medical device Development Tools (MDDT) program の 2 つが Tool Guidance を作成するための Guidance Program となっており Good Guidance Practice と類似のプロセスを定義し、3 段階のプロセスとそのフローチャートに沿って Tool Guidance が作成されるようになっているが、研究開発そのものの助成はしていない。

一方、日本側の評価技術を支援する助成金である革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業(革新事業)は、研究開発を助成しているが、研究成果を Tool Guidance にする部分をサポートしておらず、一部の評価技術についてはガイドライン化にまで到達していたが、結果として多くのバイオマーカーのような評価技術についてはガイダンス化の出口がとれないことがプロジェクト報告書にも記載されており、出口のルールの受け皿が提示されていないことがボトルネックになっていることから、Tool Guidance を作成するための Guidance の必要性は日本の評価技術育成プロジェクトでも指摘されていることが明らかになった。日米の申請プロジェクト数に関しては、DDTQPで 123件(2020年時点)、日本の革新事業の場合医薬品で 20件(当時)

であり、技術のホルダーが自ら申請して、開発ツールのガイドライン作成のプロセスを作動させることができる利点が申請数の差となっている可能性が示唆された。

表 5 医療評価技術の普及システムの日米比較

	***	日本 Oct Of a point pack  Pmda  日本  Oct Of a point pack  Description of the point pack  Description of the pack pack pack pack  Description of the pack pack pack pack pack pack pack pack
政策名	<ul> <li>Drug Development Tool Qualification Program (DDTQP)</li> <li>Medical Device Development Tool Qualification Program (MDDTQP)</li> </ul>	・革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(革新的…事業) ・ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談
開始時期、 期間	・DDTQP:2007年以降 ・MDDTQP:2010年以降	• 革新: 2012年~2016年 •ファーマ: 2009年以降
申請プロ ジェクト 数	• DDTQP: 123件(2020年8月時点) • MDDTQP: 公開なし	<ul> <li>・革新:</li> <li>✓ 医薬品:10機関(20研究)</li> <li>✓ 医療機器:7機関(30研究)</li> <li>✓ 再生医療製品:7機関(16研究)</li> <li>・ファーマ:公開なし</li> </ul>
助成等	• Voluntary	・革新:助成金(各機関平均7,000万円程度) ・ファーマ:計約600万円相談費用徴収
事業目的 (抜粋)	<ul> <li>To qualify and make DDTs publicly available for a specific context of use to expedite drug development and review of regulatory applications</li> <li>To provide a framework for early engagement and scientific collaboration with FDA···</li> </ul>	・革新: PMDA及びNIHSと連携・人材交流を行い、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品の安全性と有効性の評価方法の確立に資する研究を実施、ガイドラインの世界初・同時発信につなげる。 ・ゲノム薬理学、バイオマーカーの利用に関する一般的な考え方、個別品目の評価とは関係しないデータの評価や解釈及びバイオマーカー等の利点に関する適格性評価資料作成のために実施する試験計画の要点について、指導及び助言

#### ③政策ニーズと利用可能性に関するヒヤリング

・政策担当者を交えたシンポジウム/ワークショップの開催

シンポジウム、ワークショップを開催し、政策担当者を交えて、規制及び国際技術標準に関するルール・オブ・ルールに関する意見交換を通じて政策ニーズについて検討した。

# ○Workshop: Emerging Regulatory Science - Building a platform for forecasting and identification - Session 4: New Challenges in the RISTEX project (2017年11月3日)

- ・日本モデルでは、新たなガイドラインの策定は全て議員の監督の下、もしくは裁量権付与の下、 行政府によって決定されている。このため、社会や企業に対し十分な透明性を提示することは 現状では困難であるが、日本では透明性を担保するための「ガイドライン策定のためのガイド ライン」の様なもののニーズが感知されておらず、無関心である。一方で、日本においてガイ ドラインのためのガイドラインを導入する場合、最先端の科学的知見を収集するためのプロセ スベースのツールとして紹介すれば、行政府だけでなく立法府もサポートできる可能性がある。 また、ガイドラインのためのガイドラインは新たな技術に対する政策を評価するのにも役立つ と考える。米国における 21st Century Cures Act は薬事承認に real world evidence を利用す るという規制の動きに大きく影響したため、研究事例として重要な例であると考える(佐藤 GL)。
- ・米国では、法律の一部を書くため業界が大きな役割を果たしているが、日本ではどう関与しているかとの質問(FDA Slikker 氏)があり、日本では企業を重要なステークホルダーとしてプロセスに組み込む方法についてのガイドライン等の規則が無いため、shadow process(表立って行わない)となっており、業界側からステークホルダーを迎えるためのプロセスや法律が必要であるとの回答がなされた(佐藤 GL)。

# ○第4回 S-FAIR 研究会:「ルール組成のためのルールを考える」(2019年2月22日)

- ・疾患モデル動物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・ルールがあれば、疾患モデル動物の適格性認定が進展するので有益であるとのコメントがあった。
- ・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。また、<u>ルール・オブ・ルールは法技術的には具体的にどのよう</u> な措置が要求されるのかという点についても、AMED の参加者から質問がでた。

# ○シンポジウム「第2回: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」 (2019 年9月19日)

- 「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
- ・「ガイダンス・オブ・ガイダンス」を作り、ルールのない部分にルールを設定することを促進する仕組みを用意することによって、より困っている方々の患者さま方の健康とか生命とか自由を拡大するということにメリットがある。「ルール・オブ・ルール」を唱えると、「行政官の裁量を奪うことで、裁量余地によってルールの不完全性に対応してきた部分が減り、国民の生命・身体・自由を守る能力も減る可能性もある」との反論も予想されるが、裁量余地を減少させて適用能力を減じることが目的ではなく、「ガイダンス・オブ・ガイダンス」を使ったときに、ステークホルダーから行政官の人たちが「ルールをつくるルールがあることによって、製品開発なり医療に、より良いことがあった」と評価されるようにならないと、日本の行政官がわざわざ作りたいという動機にはならない(佐藤 GL)。
- ・独立行政法人では難しい部分もあるが、PMDA がルールの執行機能だけではなく、ルール組成機能を持つことが次の展開を考えていく上では必要である。また、ステークホルダーが関与するための新しいプロセス開発として、ロビイングがあってもよいし、関与するプロセスを定義する「ルール・オブ・ルール」を設定するインセンティブは行政官側にもあることを指摘しておきたい。「行政手続法には制度化されていない、様々なステークホルダーが参画するプロセスを明確にしていく」ということは他分野で行われているが、プロセスを明確にすること自体は別に法律レベルではなくて、多少、インフォーマルなガイドライン的なレベルで作ることは現実的にできるし、行政官の観点からしても、(プロセスを明確にすることによって)いろんな意見に触れることができるというインセンティブがある(城山氏)。
- ・Good Guidance Practices が日本にも必要な理由は、①異業種から医療産業への参入が増加しているが、薬事対応がハードルになっていること、②異業種と同様にベンチャービジネスも台頭・成長してきているが同じく薬事対応がハードルであること、③外国から日本に新しい医療技術が入ってくるときにも新しい技術に対応したルールが作成されるプロセスが明確になっていることが重要という点があげれる。一方、Good Guidance Practicesを実現するためには、①どのようなルールが存在するのか(ルールへのアクセス)、どのようにあてはめたらよいのか(解釈の明確性)、③どこまでは許容されるのか(執行の一貫性)が重要である(三村氏)。

# ○DIA 日本年会 2020: セッション 24「新規医療評価技術の普及に向けたルール・オブ・ルールの考え方」(2020年11月10日)

DIA日本年会のセッション公募に応募し採択されたもの。構成としては、まず4名発表の後、

本プロジェクトのアドバイザーでもある俵木氏(一般社団法人くすりの適正使用協議会理事長)を交えて、パネルティスカッションを実施した(資料3参照)。

導入として加納PLが、ルール・オブ・ルール設定の海外事例と日本版ルール・オブ・ルールに向けた課題整理を行った。

0氏(厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課)より、「医療評価技術の利用を促進する政策体系と助成制度について〜医療機器基準等の国際標準獲得推進に向けた取組〜」と題して、評価基準やガイドラインの位置づけや意義を説明した後、厚生省における国際標準整備への取組みの全体像が説明された。

関野GL(東大大学院薬学系)より、「新興技術とルール」のセットにおけるコンセンサス形成の一般論に触れた後、国際ルールを国内に持ち込む例としてICH-S7B(心筋毒性の測定方法)をとりあげ、国内ルール案を国際ルールとして国際的なコンセンサス形成に持ち込む例としてCT-TRACKS (iPS細胞の安全性評価方法)をとりあげて、日本発の技術の利用ルールを国際的に整備する場合の方法論が提案された。

中江M(日本バイオ計測技術コンソーシアム)より、ISO整備におけるルール・オブ・ルールの概要の説明があり、ルール・オブ・ルールの要件についての説明の後、技術標準が先行整備されるケースとしてのバイオバンクの事例紹介が行われた。

- ・ ルール・オブ・ルールの概念と医療製品の評価技術への適用(加納)
  - ▶ 評価技術のルール・オブ・ルール設定の海外事例
  - ▶ 日本版のルール・オブ・ルール導入へのイメージ醸成に向けた課題整理
- 日本発の評価技術をどう育成していくか(大原先生)
  - ▶ 医療分野での国際標準獲得に対する助成制度
  - ➤ 国際展開(AMDC/IMDRF)における活動状況
- 日本発の評価技術とその利用ルールを世界ルールに(関野先生)
  - ▶ 「技術-ルール」セットにおけるコンセンサス形成のための検証活動
  - ➤ Outside-inとしての「S7B」とInside-outとしての「AMED-MEASURE & HESI CT-TRACS I
  - ▶ 次の「技術-ルールセット」のInside-out化に向けて
- 技術標準と薬事規制の前後関係と補完関係(中江先生)
  - ▶ ルール・オブ・ルールが明確なISOにおける課題
  - ▶ 技術標準が先行整備されるケースとしてのバイオバンクの事例

図20 DIA日本年会2020 ルール・オブ・ルール セッションの概要

続く、パネルディスカッションにおいては、ルール・オブ・ルール導入を巡る以下の論点 について議論を行った。

**ルール組成の対象技術の選択**:次世代 GL のときからテーマ選択に両省ともに苦労してきており、各種ルートから入ってきた情報を総合して決めていたが、明確に手順が決まっている訳ではないこと、テーマ選択において単一に製品に特化せずある程度広がりがあったほうがよいことなど、いくつかチェックポイントがあることが指摘された。また、評価技術(特にバイオマーカー)が適格性認定作業の対象となっていること自体が理解されておらず、ルール化の対象技術の母集団を小さくしているのではとの指摘もなされた。

技術保有者は、ルール化の相談窓口を理解しているか:まずどこが相談窓口になりえるのかを理解している研究者は少ないという認識が必要であること、厚生省では担当部署は審査管理課であり、PMDAでは医療機器では基準部(JIS、ISO、IEC)、医薬品ではこれ以外に局方があり、全般的には薬事戦略相談が該当していること、ゲノム等の新しい課題ではレギュラトリーサイエンス部が担当していたりするため、具体例を提示しながらガイドを作成する必

要があるとの意見もでた。また、今後の対応としては、GL 作成も基準部の仕事にして、審査部とは分けて、PMDA の中では基準部と審査部は連携するが、基準部は AMED の研究費も受けられるようにして、個人の仕事にせずに、組織の仕事に置き換えていくようにするアイデアもありえるとの指摘もあった。テーマによって適合性は異なるが、常設型の境界組織、バーチャル型の境界組織の必要性も指摘された。

製品対象ガイドラインと製品評価技術ガイドラインの切り分け:次世代評価指標では、製品を対象としたGL組成を想定してきているが、製品レベルではなく、評価技術のためのガイドラインをつくる活動をどう設計していくのかという点について、日本の対応について議論した。米国では、DDT,MDDTという自発的な評価技術の適格性認定制度により既に医薬品開発ツールに対して、認定作業開始件数127件、適格性認定が終了したものが7件となっていること、日本でもステント評価技術の例はあること、ステント評価技術はその後ISO化にも進んでいることなどが指摘された。

ルール組成の選択肢とルール組成プロセスへの理解:医療機器の場合には、次世代、認証基準、承認基準、ISOのどのルールを選択するかを判断する必要があり、選択する段階が明示的にあることが重要であること、PMDAの場合、基準部を対外的にも明示的にシーズを拾うところ、道先案内ができるところとして広報されるのがよいのかもしれない(医薬品はまた別)ことが指摘された。その意味ではルール・オブ・ルールは、Guideline of multiple rule making でなくてはならないとの指摘がなされた。厚生省の革新的医療機器等国際標準獲得推進事業で実施している国際標準の支援事業においては、検討段階である「検討会」から「選定」「助言」を経て、検証段階に至る部分が大変難しく、この移行段階をスムーズにするためには米国における DDT, MDDT のように適格性認定のプロセスが形式知的に定義されていることが大切であるとの指摘もなされた。

## ④Guideline of Guidelines 試案作成

・日本版 Good Guidance Practice の策定

日本版 Good Guidance Practice (GGP) 試案について、その内容を本文とともに解説した文書を作成した(詳細は附属資料2を参照)。目次は以下の通りである。

- 目次
- 1. 適用範囲
- 2. 定義
- 3. ガイダンス文書の効力
- 4. ガイダンス文書以外のツール使用の可能性
- 5. ガイダンス文書の作成と発出への関与可能性
- 6. ガイダンス文書の作成手続き
- 7. 意見公募手続きの取り扱い
- 8. ガイダンスの評価と改訂
- 9. ガイダンス文書リストの公表
- 10. 所管官庁内におけるガイダンス文書不遵守への対応

試案では、適用範囲、定義、ガイダンスの効力、ガイダンス文書以外のツールの使用可能性、ガイダンス文書の作成と発出への関与可能性、ガイダンス文書の作成手続き、意見公募手続きの取り扱い、ガイダンスの評価と改訂、ガイダンス文書リストの公表、そして所管官庁内におけるガイダンス文書不遵守への対応について、項目ごとに青字で説明する。

## ⑤Guideline of Guidelines に沿ったガイドライン策定の要件策定

・国内のガイダンス作成関係者への Guideline of Guidelines 策定の提案

2019年12月27日に、日本での医療製品の審査ガイドラインの検討を実施している「次世代 医療機器・再生医療等製品評価指標検討会」の主要なメンバーに対して、ガイダンスを作成する ためのガイダンスの必要性について、提案を実施した(図 21, 図 22)。

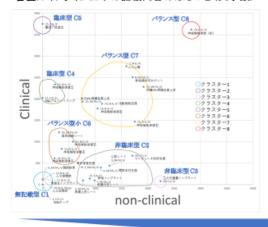
特に、ガイダンスのガイダンスを整備するメリット、審査ガイドラインの項目バランス、用語の定義の整備、表記ゆれの修正、プロセスの定義の必要性について説明し、診療ガイダンスにおけるルール・オブ・ルールと同様にその有用性が期待できることについて同意が得られた。

また、政策提案及び AMED 調査事業にて、ルール・オブ・ルールの検討活動にプロジェクトメンバーが関与できるようアレンジした(3-3 参照)。

## ガイダンスを作成するためのガイダンスの検討

#### 審査ガイドライン作成上の課題

#### 審査ガイドライン28本の記載内容のばらつき(文字数)



#### 非臨床試験と臨床試験の要求事項のバランスが とられているものととられていないものがある

- ・目的と記載内容のバランスの関係 が説明されていない(左図参照)
- 用語の定義が不十分
  - 技術用語
  - 医学用語
- ・類義語の表記ゆれ
- 作成のタイミング

## ガイドラインの品質のばらつきを防ぐ品質基準策定の必要性

(AGREE II \*\*の審査GL版)

※診療ガイドラインの質を方法論的に評価するための、主として ガイドライン作成者・利用者に向けた汎用ツール

伊藤砂也佳(神奈川県立保健福祉大学イノペーション政策研究センター主席研究員)・加納信吾(東京大学大学院新領域劇成科学研究科准教授);医療機器審査ガイドラインの体系的分析 -- テキストマイニング手法の導入を中心として一、公益財団法人医療機器センター附属医療機器産業研究所 リサーチペーパーNo.28より

図 21 ガイダンスを作成するガイダンスに関する提言(その1)

## ガイダンスを作成するためのガイダンスの検討

#### ガイダンス作成の効率性と透明性の向上のための2つの視点

#### ◆プロセスの定義

全体プロセスの定義と各プロセスでのマネジメント手法を整理

- ・ガイダンス検討の開始における問題点整理
- ・見直しの方法

#### ◆構造と内容に関する要求事項

ガイダンスの質を維持するためのチェックリストを作成(診療ガイドラインにおけるAGREEⅡに相当)

- 例えば:対象と目的、ステークホルダーの参加、作成の厳密さ、提示の明確さ、適用可能性、編集の独立性
- スコープと各項目間パランスの整合性
- 用語の定義
  - 技術用語、規制用語、医学用語の区分と定義方法
  - ・用語と用法の統一性
  - ・国際技術標準における用語の定義との整合性

#### ガイダンスのガイダンスを整備するメリット

	to 15 per control 15 per comment of the 15 per
ステークホルダー	メリット
患者	より早く新しい医療製品にアクセスできる
医療評価技術の開発者	製品評価における評価技術の採用を促進。妥当性検証のためのデータ収集を強化し、開発者の負担を減少させる
医療機器・医薬品メーカ	製品評価に関する予見性の向上。レギュレーションリスクの低下
客査当局	確立された評価方法による審査プロセスの効率化と審査期間の短縮化
規制科学の研究者	規制科学の成果を実践的な規制へブリッジするための仕組みを用意できる

#### ルール整備のための政策プロセス



図 22 ガイダンスを作成するガイダンスに関する提言(その2)

## 3-2-3. 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

バーチャルな組織体のデザインは、第一段階として「生体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」、第二段階として「ルール組成の目標設定と境界組織のデザイン」、第三段階として「 試験的組織運用とその評価」の3ステップで構成した。

## ①「生体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

## ・「UT-Heart」を対象とした基礎的な調査とステークホルダーヒヤリング

心臓シミュレーション技術 UT-heart に対象として、技術のプロファイリング、ステークホルダー(発明者、実用化を担当するベンチャー企業やその提携先企業、技術のユーザーとなる医学会関係者、レギュレーターの担当部門、技術標準策定支援の担当部署等)の同定とヒヤリングを実施した。

心臓シミュレーション技術に関する基本技術、応用技術、適用分野と実用化段階、主要研究者、基本文献について調査し、策定対象となるガイドラインや技術規格の可能性についての基礎的な検討を実施し、UT・heart において想定可能なアプリケーションをマッピングした(図 23)。X 軸は実証の程度であり、Y 軸は医療上の緊急性であり、右上に位置する「心不全患者に対する心臓再同期療法(CRT)のシミュレーション」は既に、富士フィルムが開発を担当し、先駆け審査制度の認定を受けている一方、その他のアプリケーションについては医師の意志決定支援であり、保険診療との関係からどこまでが実用化可能かについては不透明な部分がある一方、「in silico 催不整脈予測」については本プロジェクトで事例として取り上げてきた医薬品の催不整脈に対するガイドラインである ICH・S7B 及び ICHE14 においての利用が見込まれ、ターゲット・ルールが想定されることから、主にこの分野でのルール検討を主とすることが妥当と想定された。

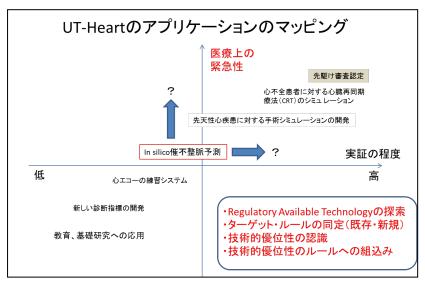


図 23 心臓シミュレーション技術のアプリケーション

発明者らの報告(杉浦清了、マルチスケール心臓シミュレータ"UT・Heart"の in silico 心毒性評価への応用、JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol.34 No.3 2014 p297-301)によると、UT・heart の技術を用いた心毒性評価は確度の高いものとなっている。催不整脈性に関して、high, intermediate 及び low risk に分類されている 3 薬剤について Na+, Ca2+, K+を含む 6 種のイオンチャネルに対する抑制効果を  $in\ vitro$  で評価し、用量一反応曲線(MICE)を作成し、これに基づいて、特定の濃度における志望の状態を各イオンの動態を記述する数理モデルのパラメーターを調節することが際限し、さらにこの際の心電図変化と不整脈発生についてシミュレータで検討し、各薬剤について、常用量に相当する血中濃度を基準値として増量したところ、high risk 薬では低濃度から不整脈が発生したが、low risk 薬では数十倍の濃度でも不整脈が見られないという結果が得られている(図 23)。

こうした不整脈予測技術に対して、ルールとの連動性を追求する活動は既に実施されてきたが、発明者にヒヤリングした結果、日本発の技術に対するルール作成を米国 FDA 側が積極的に実施するには、ルールのドラフトを主導している米国で検証体制を構築しない限り、有用性が認識できても進まない状況にあることが判明し、日本側での推進体制の必要性が確認された。本プロジェクトが提唱してきたように、ドラフトプロポーザルを作成する機能、ルールの研究開発のための国内での検証体制の構築、関連する医学会との連動、ルールを国際交渉に持ち込む交渉担当者など複数の条件が揃わないと、技術がルールにバインドしないことは当該技術にも該当していることが明らかとなり、本プロジェクトが想定する「境界組織」の必要性に合致していることが確認され、本プロジェクトの扱うテーマとしての妥当性を確認し、S-FAIR 研究会のテーマとした。

## ②ルール組成の目標設定と境界組織のデザイン

## 境界組織運用の事例研究

境界組織の文献レビュー、境界組織の運用事例としての再生医療イノベーションフォーラムや Health and Environmental Science Institute (HESI)の事例研究を行った。特に本事例研究では、国内で構想されたローカル・ルールの雛形を国際ルール化する場合のルール化の方法論を検討することを目的としている。iPS 細胞の造腫瘍性の評価方法は、日本で実施された研究で、評価技術としての国内ルール化と国内ルールの国際ルール化への活動実施という観点で非常に珍しい事例であり、日本発ルールの国際ルール化がどのようなパスで実施されているのかを取り上げる。図 24 に示すように、ルール組成プロセスにおいては、国際ルールの合意を先に実施し、

国内移行して発効させる場合を「Outside-In型」と国内ルール形成の後に、国際的なルールとする「Inside-Out型」は区別して取り扱う必要がある。ISO、ICHにおけるルール形成は、「Outside-In型」の典型である一方、医療分野でも国際的にハーモナイゼーションが進んでいない領域として、医療機器、診断、再生医療では日米欧3地域でそれぞれ独自の規制体系となっていることから、こうした分野の薬事規制について、固定的な国際ルールを設定するシステムはなく、日本発の技術に対して日本からルール提案が行われ、それをベースに国際ルールへと展開する「Inside-Out型」の方法論について検討していく必要がある。

図 25 は、本プロジェクトで用いている境界組織の活動を分析するフレームワークだが、ルール組成の国内・国際の順番が異なれば、①ルール組成の必要性の判断、②ルール組成のためのラボ実験の計画と実施、③国際的なステークホルダーへの展開での活動内容は異なってくる。日本発のルール組成のイニシアティブを取る場合に発生する問題点を把握しておくことは重要である。

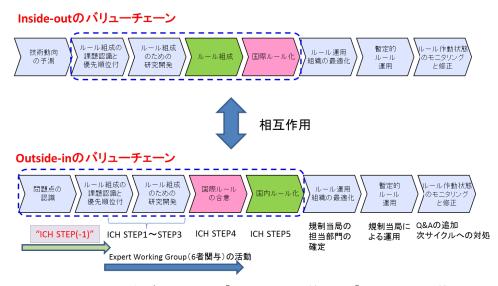


図 24 ルール組成における「Outside-In 型」と「Inside-Out 型」

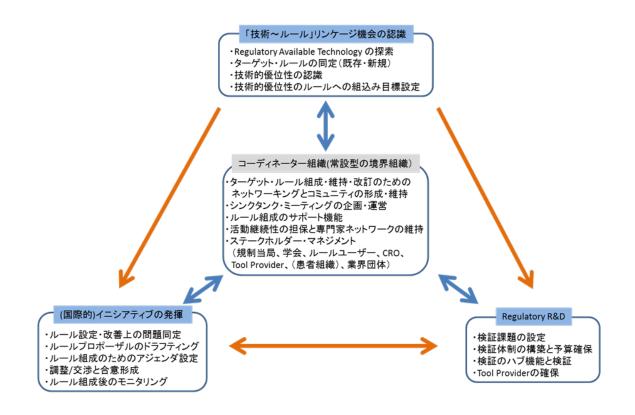


図 25 ルール組成における境界組織の活動分析のフレームワーク

## HESI の活動分析:

境界組織のマネジメント上の特徴を把握するため、技術委員会の種類と数、会員構成、技術委員会の設置基準の3点について調査した(境界組織 G)。技術委員会設置基準は、新興科学技術のうち、どのような条件が揃えば HESI で技術委員会を設置してもよいものかを規定しており、①多様なステークホルダーにとって優先順位の高いものであること、②計測可能な科学的なインパクトがある課題であること、③基礎科学ではなく、応用科学であること、④特定の製品や権利に特異的なテーマは扱わないこと、⑤他のグループの活動を重複しないこと、⑥必ずしも必要としないが、活動に必要なリソースも同時に提供されること、としており、テーマ選定にあたっての HESI の考え方が表れている。

これら3つの特徴は、中立的なポジションを維持しつつ、応用科学をルール化に結び付けるための活動を設計する場合に極めて重要な示唆をもたらしており、本プロジェクトが構想している、新興科学技術の利用におけるルール組成を促進するための活動のデザイン(特にS-FAIR 研究会)においても参考とする予定である。

## HESI のマネジメント:

代表者による第2回シンポジウムへのプレゼンテーションを元に、①ステークホルダー区分(アカデミア、産業、NPO/NGO、政府及び政府研究機関)、②活動内容の(機能的)要素(横断的な大規模ラボ研究のアレンジメント、データベースのデザインと構築、人材トレーニング、ベストプラクティスをガイドする枠組みの構築)、③活動対象分野、④具体的なステークホルダー構成、⑤個別テーマのマネジメント・サイクルの5つの視点から整理を行った。特に技術委員会のマネジメント・サイクルについては以下のように各段階を運用しており、日本で境界組織をデザインしていく上で参考になる内容であった。

・どのステークホルダーからでもよいが、「新規もしくは改善されるべき安全性科学上の課題」 を提案してもらい、それをもとにプログラム化し、HESIの職員のPh.D.レベルのサイエン ティストが、プログラムをリードして管理する。

- ・次に、この官民の専門知識や関心を持つサイエンティストがチームを組んで、「課題を研究することができるような、より良いサイエンティフィックなクエスチョンに変換」する(政策のクエスチョンではない)。
- ・次に、チームを作って、リソースを見つけてそのサイエンスを開発していく。チーム、サイエンス、クエスチョンもきちんと定義できたら、今度は実際に進めて研究を実施する。
- ・次に、発見事実や提案を公開します。ワークショップを開催したりデータベースを構築したり、そのプロジェクトがやるべきことを実施する。その情報は、公的に利用可能なものとなる。ピアレビューの文献の発表、シンポジウム、トレーニングなども実施する。
- ・重要なのは、<u>成果を公表していくというだけではなく、実行の部分も重要であり、継続的にステークホルダーと関わっていき、情報が使えるようにしていく。そして何が課題なのかということを理解し、常にアジェンダを更新していく。</u>

## HESI を用いた MEASURE プロジェクトのインサイドアウト型のルール組成:

日本発の iPS 細胞の造腫瘍性の評価方法は、<u>評価技術としての国内ルール化と国内ルールの国際ルール化へに向けた活動があるという観点で非常に稀有な先行事例</u>であり、第2回シンポジウムで研究リーダーの報告を受け事例研究を行った。

造腫瘍性評価に関する多施設共同研究「MEASURE プロジェクト」(AMED)の研究チームは、①再生医療製品が腫瘍発生リスクを引き起こす問題点とその評価法についての考え方を、国内外動向を踏まえ整理するとともに、国内外にすでに存在する造腫瘍性に関する試験法と評価法について調査を実施し、次に、②多くの種類の再生医療製品に利用可能な造腫瘍性に関する試験法について、標準プロトコル(試験計画)を作成し、試験法の検出限界・特異性・精度・陽性対照細胞のあり方、結果の再現性などを多施設で比較・検証し、それぞれの試験法の有用性・再現性を明らかにした。①、②より得られた成果を基に、海外の産学官関係者らと共に造腫瘍性評価の考え方及び評価方法について議論を展開し、国際的なコンセンサスを作ることを目指している。このうち、HESIとの連携するプロジェクトは、HESICT-TRACS (Cell Therapy-TRAcking, Circulation & Safety Technical Committee, Health and Environmental Sciences Institute)と呼んでおり、CT-TRACS は、25以上の組織、機関で、EU、アメリカ、日本などから多くのメンバーから構成され、その使命は、細胞療法に関して、そのトランスレーションを円滑にすることで、ツールや手法や知識を開発し、それによって安全性や毒性、細胞の分化についても、評価できるようにすることが含まれている。

この CT-TRACS のサブチームの活動が、造腫瘍性、腫瘍原性であり、AMED、MEASURE では CT-TRACS の成果物として「HESI CT-TRACS 造腫瘍性ワーキンググループ」からポジションペーパーを出し、グローバルなコンセンサス形成を図っている。16 人の著者のうち、3 名は MEASURE から参加している。

この事例では、「細胞療法に関して、そのトランスレーションを円滑に行うためのツールや手法や知識というのを開発し、それによって安全性や毒性を評価できるようにすること、また人工幹細胞がどのように分化していくかを評価できるようにする」ことを目的とした国際的な境界組織がHESI-CT-TRACSであり、このための国際的な参加メンバーのチーム編成を行うことが「国際的ステークホルダーへの展開」であり、そのための「レギュレーターの R&D」を実施する国内側の境界組織が AMED の MESURE プロジェクトと位置づけることができる。

#### 境界組織としての FIRM による技術標準の整備:

再生医療イノベーションフォーラム (FIRM) では、再生医療におけるバリューチェーンにおけるエコシステムの構成要素を定義しており、エコシステムが機能する条件として、①多

様なステークホルダー間の連携を実現させるための共通言語が不可欠であること、②この共通言語(かつルール)としての国際標準の整備のために TC276 に関与しており、再生医療の薬事規制の中での標準の位置づけを明確化にすることを目標としている(第2回シンポジウムで報告を受け事例研究)。

## NIST による境界組織 Standard Coordination Body (SCB) の設立:

薬事規制と標準の関係を明確にすることは、米国の21世紀治療法のSec. 3036 に規定されており、2016年12月から2年以内にSecretary (The Secretary of Health and Human Services)は、NIST (米国標準技術研究所)及び関係者(製造業者、臨床試験スポンサー、受託製造業者、学術研究機関、臨床医、再生医療業界団体及び標準作成機関)と相談し、規制上の予測性(を与えること)によって、再生医療製品の製造プロセスとその管理も含め、再生医療の開発、評価、審査を支援するために、公的なプロセスを使って、標準とコンセンサスに基づいた用語の定義の開発を統合及び優先順位付けするための努力を促進しなければならない、と同法律は定めている。これを受けて、NIST は再生医療における標準整備のための境界組織として、Standard Coordination Body (SCB) [https://www.standardscoordinatingbody.org/]を発足させ、標準整備を促進している (FIRM による事例紹介に基づく事例研究)。

#### ・境界組織の支援活動体としての S-FAIR 研究会の設置

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ニュティ・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、ワークショップ、シンポジウムの周知のための媒体とした。

S-FAIR 研究会では、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、患者団体等の間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を目的とした。

#### シンポジウムの実施

本プロジェクトの3つの課題を網羅するシンポジウムを開催し(2回)、より広範なステークホルダーに対する情報発信を行った。

- ○「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、於東京大学医科学研究所1号館講堂、100名が参加、資料2参照)
- ○「第2回 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」
- (2019年9月19日、於東京大学医科学研究所1号館講堂、110名が参加、資料3参照)

#### ④ 試験的組織運用とその評価

・新興科学技術のトピックに対する S-FAIR 研究会による試験的運用

生体シミュレーション技術、臓器チップ、バイオバンクなど特定トピックを取り上げ、ル

ール組成に向けた境界組織的活動を、イノベーターの他、経済産業省、厚生労働省、文部科学省、AMED、PMDA、NIHS、ステークホルダーを交えて、ワークショップ形式にて実施した。

- ○バイオバンクにおける技術標準(2018/11/20)
- ○生体シミュレーション技術のルール組成機会(2018/12/20)
- ○萌芽的技術の国際技術標準整備(2019/1/31)
- $\bigcirc$ Organ-on-a-Chip のアプリケーション開発とレギュレーションの課題(2021/1/20)
- ○バイオバンキングにおけるユーザー支援型境界組織としての CIBER(2021/2/17)

# **3-2-4**. 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 ①排気ガス規制の事例分析

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の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。

## ②フレームワークの汎用化

・他分野でのフレームワークへの事例適用

建築分野へのフレームワークの適用のため、建築業界のワークショップに参加し、合同で 科研費申請を行った(結果は不採択)。

・医療分野における分析手法の高度化

難治性疾患におけるグラントメトリクスの利用(加藤Pとの連携)、組合せ製品における規制整備のフレームワーク構築尾、医療と非医用の境界設定に関する規制の整備のためのフレームワーク構築など派生する規制設計上の問題を連動させる形でイノベーションとレギュレーションの共進化に関する汎用的知見の創出を実施した。

## 3-2-5. 「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

政策実装を巡るコミュニケーションについては、「3-3 今後の成果の活用・展開に向けた状況」に記載した。

## 3-3. 今後の成果の活用・展開に向けた状況

## 3.3.1 ルール・オブ・ルール型政策システム形成へのコミットメント

医療機器における開発ガイドライン事業は、経済産業省において平成 17 年度に開始された事業であり、経済産業省と厚生労働省が連携して医療機器・再生医療等製品の振興に取り組む事業である。平成 28 年度に実施主体が経済産業省から日本医療研究開発機構(以下、AMED)に移管された後も、これまで医療機器開発ガイドライン事業として 48 のガイドラインの発出を行い、多くの製品の実用化に貢献してきた。併せて、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の相談制度も充実し、日本の薬事申請環境は改善されたと認識される一方で、開発ガイドラインがどの程度活用されてきたかは意見が分かれている。そこで、経済産業省で医療機器を担当する、商務・サービス G/ヘルスケア産業課/医療・福祉機器産業室は、以下の①~④の4点の検討事項を含む「医療機器開発ガイドラインの今後のあり方に関する調査」を構想し、AMED 調査事業として、平成3年度の事業を外部機関(民間シンクタンク)に委託し、平成3年8月より事業が開始している。この調査事業は、当プロジェクトのフレームワークの延長線上にあることから、ホライゾン・スキャニング、ルール・オブ・ルールの社会実装という2つの観点から当プロジェクトの複数のメンバー(加納、中江、中野)が各分科会、親委員会に参加し、最終年度の活動とした。

- ① 既発出 48 の医療機器開発ガイドラインの振り返り (分科会 1)
- ② 開発ガイドラインのボトルネック/ニーズ調査(分科会2)
- ③ 開発ガイドライン整備のためのホライゾン・スキャニングの検討(分科会3)
- ④ 開発ガイドライン整備のためのルール・オブ・ルールの検討(分科会4)

このための検討組織としては、①~④に相当する分科会及びそれらを総括する親委員会が組織され、各分科会及び親委員会には有識者を配置し、毎回出席するオブザーバーの構成としては先端医療機器におけるルール組成の行政側のステークホルダーとして以下の5組織を全て含む形となっている。

- ・経済産業省商務・サービス G/ヘルスケア産業課/医療・福祉機器産業室
- 国立研究開発法人産業技術総合研究所/健康医工学研究部門
- · 国立医薬品食品衛生研究所/医療機器部
- · 厚生労働省医薬 · 生活衛生局/医療機器審査管理課
- ・AMED/医療機器・ヘルスケア事業部/医療機器研究開発課

各分科会及び親委員会は平成3年度中に2~4回開催(各分科会は年末までにほぼ終了)され、最終報告書が作成される。「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」における重要な設問である、「誰に対しての政策提案であるのか」という問いに対しては、上記5組織がその対象行政組織であり(研究組織も含まれる)、AMEDの調査事業として実施されていることで、ワンストップで複数のステークホルダーに対して意見交換・提言できる場が設定され、ステークホルダー間のコミュニケーションが実現している。

親委員会及び各分科会には本プロジェクトのメンバーが委員や委員長として参加しており、その内訳として、親委員会(加納 PL[委員])、分科会 1(中江 M[調査協力])、分科会 2(中野 M[委員])、分科会 3(加納 PL[委員])、分科会 4(加納 PL[委員長]、中江 M[委員])となっており、分科会レベル、親委員会レベルの両レベルで、本プロジェクトの成果の社会実装を図る上で、本プロジェクトのメンバーが本プロジェクトでの検討を通じた知見を元に意見を述

べることができるようになっている。また、本プロジェクトのアドバイザーである T 氏も分科会 3 委員長、親委員会委員として参加している。各分科会への本プロジェクトの成果の具体的な展開としては以下のようになっている。

- ・各分科会、親委員会に対しては、本プロジェクトの成果である、ガイドラインの概要整理表(製品化の有無情報を含む)、技術標準の引用・事後整備データに基づくガイドラインの3類型(改良技術型、転用技術型、新規技術型)の詳細データを提供し、各分科会の委員からは、基本的な分類方法ながらエビデンスに基づく分類として評価され、多様なガイドラインの類型化して施策を検討する際にその有用性が認識された。
- ・分科会 3 (開発ガイドラインホライズン) に対して、各国の医療分野のホライズン・スキャニング・システムの重要な参考文献および本プロジェクトの成果である政策システムとしてのホライズン・スキャニングの考え方の整理に関する情報を提供した。
- ・分科会3 (開発ガイドラインホライズン) に対して、グラントメトリクスによるガイドライン整備のタイミング検証結果を、ガイドライン整備済みのトピック (手術ロボット、人工心臓、心筋シート、活動機能回復装置、神経機能回復装置) 及び将来トピックとしての臓器チップ、分科会2発の将来的予測の具体的なテーマとしてニーズ調査に基づく将来トピック (膝人工靭帯、認知症の早期診断マーカー、光音響画像、創傷治療) について、スキャニング結果を提出して説明し、ホライズンスキャニング・ツールとしてのグラントメトリクス手法のメリットとその可能性について議論した。
- ・分科会 4 (ルール・オブ・ルール) に対して、本プロジェクトで検討してきたルール・オブ・ルールの事例 (診療 GL,GGP,DDT/MDDT)、ルール組成を検討する組織の事例、ルール・オブ・ルールにおけるプロセス定義とプロセス開示の重要性、関連する基本文献、整理の方法と結果に関する情報を提供し、開発ガイドライン整備におけるルール・オブ・ルールの在り方を議論する基盤の整備に貢献した。

上記の活動により、複数の本プロジェクトメンバーが関与しながら、まず開発ガイドラインにおいて、ルール・オブ・ルール型の政策形成プロセスの導入に向けた活動とホライズン・スキャニングのために開発されたツールの利用提案を連動させながら、社会実装を試みている。

## 3.3.2 政策提案のための別アプローチ:日本学術会議における分科会の新規設置

日本学術会議に薬学委員会・政治学委員会・基礎医学委員会・総合工学委員会・機械工学委員会・材料工学委員会にまたがる横断的な合同委員会として、薬学委員会から加納 PL が新規に設置提案した「先端医療技術の社会実装ガバナンスの課題検討分科会」が 2021 年 5 月に設置承認され 9、第 1 回委員会を委員全員出席にて 2021 年 8 月 5 日に開催し、当プロジェクトからは学術会議の連携会員である、加納 PL (分科会委員長)、関野 GL (副委員長)、林 M (幹事)の3名が参画した 10。本プロジェクトで得られた知見を社会実装につなげ、先端医療におけるルール組成(特に薬事関連ルール)において、「ルール・オブ・ルール」を行政プロセスに組み込んでいくためには、日本学術会議の政策提言機能とネットワーク機能を活用しつつ、本プロジェクトの提案を再度、広範なステークホルダーにより議論し洗練した上で政策提言とすることに意義があり、分科会設置に至った。分科会の新規設置にあたり、委員構成としては、イノベーター側(アカデミック)、レギュレーター側(PMDA,NIHS)の双方

https://www.scj.go.jp/ja/member/iinkai/bunya/yakugaku/25/pdf/saisentan-setti25.pdf
 https://www.scj.go.jp/ja/member/iinkai/bunya/yakugaku/25/pdf/saisentan-kousei25.pdf

が参加できるように配慮した。2021年~2023年が活動期間で、初年度にあたる 2021年においては、分科会に対して本プロジェクトの成果をパッケージした「ルール・オブ・ルールに関する検討資料」を提供し、ルール・オブ・ルールに関する議論のたたき台とし、議論を踏まえて委員アンケートを実施し意見を集約している。

この他、重要なステークホルダーである、3 つの業界団体(製薬協(医薬品)、医療機器センター(医療機器)、再生医療イノベーションフォーラム(再生医療))に対して、ルール・オブ・ルールに関する説明の場を設けその必要性について合意形成を図り、今後開催予定の分科会第2回会合にて、参考人として代表者を招聘できるようアレンジしている。「ルール・オブ・ルール」に対する産業界のニーズを分科会にて集約すると同時に、透明性と効率性を重視したルール組成システムを実現するため、学術会議として 2022 年度以降に政府(主に内閣府と厚生省)並びに与党に対して、「ルール・オブ・ルール型の政策体系としての、先端医療技術における新規評価技術の認証システムの導入」を政策提案していくことを予定している。

尚、日本学術会議は内閣府の下部組織であり、内閣府に対しては同一組織内での折衝となるが、日本学術会議では政策提案の内容・方法について組織改革中であり、通常の学会活動とは異なる分野横断的な政策提案として、改革の主旨に沿ったものとして捉えられている。

## 3.3.3 新技術利用のための境界組織形成を支援する S-FAIR 研究会の活動継続に関する方策

新技術の利用を促すルール組成を促進する組織体については、研究と社会実験的なワークショップの実施の両面を本プロジェクトでは実施してきた。デスクワーク的な研究から得られた知見としては、新興科学技術の場合、DNA チップの事例に代表されるように、特に業界団体が形成される前は境界組織形成が困難である点が社会科学研究者にとっては新規発見事実であったが、ワークショップを通じて検討した、心臓シミュレータや臓器チップの事例のように、AMED 等で大型グラントが設定されかつレギュレーターの関与が構造的にビルトインされていても、ルール形成のためのステークホルダー・マネジメントとしてはそれだけでは十分とは言えずルール組成を推進していく体制としては依然として脆弱性があることが明らかになった。特に国内ルールの国際ルール化、国際ルール形成における日本側のグループ形成などにおいては国内外両側に境界組織が存在していることが必須であり、iPS 細胞の腫瘍性評価などでは特殊な先行事例があるものの、日本には現状存在していない HESI 型のTechnical Committee のような境界組織の日本版を設定していくことの必要性や重要性が明らかになった。

このためのソリューションとしては、境界組織の一類型としての HESI 型の Technical Committee の設置を促すための組織、いわば境界組織形成のための境界組織が必要であり、S-FAIR 研究会はそうしたギャップを埋めるための問題意識を維持してきたが、こうした境界組織設定の支援活動の必要性は今後とも認められることから、S-FAIR 研究会の NPO 法人化による活動の継続を構想し、そのための設立準備に入っている。

また、NPO 化の有無とは独立に、新興科学技術に対する境界組織設定支援の必要性は、ルール組成の難易度の極めて高い技術領域については特にそのニーズがあることから、2022 年度科学研究費・挑戦的研究(開拓)にて研究課題名「複合規制オブジェクトのオープン・レギュレーションのための社会実験的アプローチ」(研究代表者:加納信吾)として、本プロジェクトからの派生・継続テーマとして、5年間の研究計画を申請している。その概要は以下の通りである。

「複数要素の組合せで構成され、複数のルールに抵触するがその融合製品に対応した規制を開発することが難しい製品やサービスを本提案では特に「複合規制オブジェクト」

(Multiple Regulatory Objects, MRO)と定義する。MRO について規制整備の成功事例、規制整備が不十分な事例から、製品・サービスとルールの関係を「オブジェクト要素」、「ルール要素」に分解して分析し、経験則として「事例~類型化~アクションリスト」を整理する。高難度で複雑な事例を用い、かつ医療分野と非医療分野を含む複数分野で国際比較することで、MRO の類型化とその対応策を整理するとともに、対応策を現在進行形で複合規制対応が求められる MRO 事例 3 例に対して適用する。このために、複数分野の専門家を招聘して技術委員会を組織し、ワークショップとシンポジウムを組合わせ、クロースとオープンを使い分けながら、対象となる MRO の技術上の課題、規制上の課題、アクションの優先順位についてのコンセンサスを形成し、議論の結果を文書で適時に公開していく「オープン・レギュレーション」の構築を目指した社会実験を行う。

## 3.3.4 ホライゾン・スキャニングにおけるグラントメトリクス手法の適用範囲拡大

本プロジェクトにて開発してきたグラントメトリクス手法による特定分野の研究開発の進展状況の観測は、医療分野だけでなく非医療分野にも適用可能である。この手法の根幹は、研究開発の進捗状況を表現するワード群を、表記ゆれを吸収した上で、その出現頻度を観測することで、観測対象分野の成熟度を測定することにあるが、情報ソースとしてはグラント、特許、論文それぞれに特徴とメリット・デメリットがあることから、これらの比較検討や組合せも課題となっていた。そこで対象分野の拡大、情報ソースの拡大の両面をカバーした次なるテーマ設定として、2022年度科学研究費基盤Bにて、研究課題名「新興科学技術のルール・ホライゾン・スキャニングの方法論開発」(研究代表者:加納信吾)として、4年間の研究計画を申請している。その概要は以下の通りである。

本研究は、出現してきた科学技術を利用するルールを整備することが実用化の上で極めて重要となっている、<u>先端医療分野、モビリティ分野、カーボンニュートラル関連分野</u>における製品を対象として、製品に関連した<u>特許・論文・グラント由来のデータ</u>から技術非依存的な研究開発の進捗状況を表現するワードの出現頻度を検出したシグナルと、実証試験の開始や利用ルールの整備など、対象製品の研究開発・実用化課程で発生したイベントを時系列に照合することにより、「シグナルーイベント」対応関係の分析を行い、製品の実用化にとって重要なルールの整備が開始されるタイミングである「ルール・ホライゾン」の検出及びこれらの対応関係における共通の特徴の検出を行うと同時に、同一分野での未上市の製品に対して、将来発生するルール・ホライズンの推定を試みることにより、ホライゾン・スキャニングの方法論を開発すること目的とする。

観測データの解釈の方法としては、「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」における成果としての、「組合せ製品における規制組成モデル」、「医療・非医療の境界領域対応モデル」、「日米の規制上の新規性ギャップ」などの理論的なフレームワークも活用する予定である。

## 4. 研究開発の実施体制

## 4-1. 研究開発実施者

## (1) 技術予測グループ (リーダー氏名:加納信吾)

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
伊藤 紗也佳	イトウ サ ヤカ	神奈川県立保健 福祉大学	ヘルスイノベー ション研究科	主席研究員
中野 壮陛	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

## (2) ガイドライン・グループ (リーダー氏名:佐藤智晶(最終年:加納信吾))

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 壮陛	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

## (3) 境界組織グループ (リーダー氏名:関野祐子)

	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	バイオ計測技術 コンソーシアム		事務局長
池田	純子	イケダ ジ ュンコ	バイオ計測技術 コンソーシアム		研究員
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

## 4-2. 研究開発の協力者・関与者

п н	→ 11 .13 1.		소마. mish	<i>L</i> h <i>L</i> → <i>L</i> →
氏 名	フリガナ	所 属	役職	協力内容
木戸 舞	キド マイ	東京大学	博士学生	技術予測:ガイドラインの分 類及び規制と標準の関係分 析
有馬 宏和	アリマヒロカ ズ	東京大学	博士学生	事例分析: AI 技術の医療応用におけるルール組成
五十嵐 祐子	イガラシ ユ ウコ	東京大学	博士学生	事例分析:日米の医療機器規 制の違い
櫻井 俊	サクライ ス グル	東京大学	博士学生	フレームワークの一般化及 びデジタル医療機器におけ る規制の生成
岡村 慶彦	オカムラ ヨシヒコ	東京大学	博士学生	フレームワークの一般化及 び再生医療における規制と 標準の関係分析
冨永 俊介	トミナガ シュンスケ	東京大学	博士学生	フレームワークの一般化及 び医療とドローンの比較
俵木 登美子	タワラギ ト ミコ	くすりの適正 使用協議会	理事長	プロジェクト・アドバイザー。S-FAIR 研究会他、プロジェクト運営全般に関する助言、シンポジウムへのパネリストとしての参加。
Tong Weida		FDA/ NCTR's Division of Bioinformatic s and Biostatistics.	Director	Workshop: Emerging Regulatory Science - Building a platform for forecasting and identification (2017/11/3): Global Summit on Regulatory Science (GSRS): NCTR's Perspective
Slikker William		FDA/ National Center for Toxicological Research (NCTR)	Director	Workshop: Emerging Regulatory Science - Building a platform for forecasting and identification (2017/11/3): Resource for RRE in Regulatory Agency -NCTR's Case
服部 功太郎	ハットリ コ ウタロウ	国立精神神経 医療研究セン ター メディ カルゲノムセ ンター	部長	S-FAIR 研究会:「バイオバン クにおける技術標準」(2018 年 11 月 20 日)バイオバンク ISO 最新情報の共有
古田 耕	フルタ コウ	神奈川県立がんセンター(臨床研究所)	部長	S-FAIR 研究会:「バイオバン クにおける技術標準」(2018 年11月20日) バイオバンク 国際情勢と日本の課題
松田浩一	マツダ コウ イチ	東大新領域メ ディカル情報 生命専攻/東大 医科研	教授	S-FAIR 研究会:「バイオバン クにおける技術標準」(2018 年11月20日) バイオバンク ジャパンの未来形
久田 俊明	ヒサダ トシ アキ	株式会社 UT·Heart 研究 所	代表取締 役会長	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」(2018 年 12 月 20 日) UT-Heart の技術と応用分野

澤田	光平	サワダ コウ	東大大学院薬	特任教授	S-FAIR 研究会 : 「生体シミュ
		~/	学系研究科ヒ ト細胞創薬学 講座		レーション技術のルール組成機会」(2018年12月20日): 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
青柳	ゆみ子	アオヤナギュミュ	厚生労働省医 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	S-FAIR 研究会:「萌芽的技術の国際技術標準整備」(2019年1月31日):厚生労働省における医療機器の国際標準推進政策
加藤	二子	カトウ ツギコ	経済産業省産 業技術環境局 国際標準課	課長補佐	S-FAIR 研究会:「萌芽的技術の国際技術標準整備」(2019年1月31日):経済産業省における医療機器の国際標準推進政策
川瀬	悠樹	カワセ ユウキ	東京女子医科 大学先端生命 医科学研究所 先端工学外科 学分野	非常勤講師	S-FAIR 研究会:「萌芽的技術の国際技術標準整備」(2019年1月31日): 光線力学的治療機器の安全性に関する国際規格
荒船	龍彦	アラフネ タ ツヒコ	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	S-FAIR 研究会:「萌芽的技術の国際技術標準整備」(2019年1月31日): 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(JIS ISO ASTM 規格との関連性
岩崎	清隆	イワサキ キ ヨタカ	早稲田大学理 工学術院	教授	S-FAIR 研究会:「ルール組成 のためのルールを考える」 (2019 年 2 月 22 日): 先進的 医療器の非臨床評価法開発 と標準化
髙松	宏幸	タカマツ ヒロユキ	株式会社浜松 ファーマリサ ーチ	代表取締役	S-FAIR 研究会:「ルール組成のためのルールを考える」 (2019年2月22日): 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-
伊藤	裕子	イトウ ユウコ	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	S-FAIR 研究会:「Horizon Scanning for Healthcare」 (2019年3月7日): NISTEP のホライズン・スキャニング "KIDSASHI"システム
奈良岡	準	ナラオカ ヒトシ	幹細胞評価基 盤技術研究組 合 技術部	筑波研究 センター 長	S-FAIR 研究会: 「Organ-on-a-Chip のアプリケーション開発とレギュレーションの課題」 (2021 年 1 月 20 日): 製薬業界の動向と AMED 事業「細胞製造・加工システムの開発」
横川	隆司	ヨコカワ タ カシ	京都大学大学 院工学研究科 マイクロエン ジニアリング 専攻	教授	S-FAIR 研究会: 「Organ-on-a-Chip のアプリケーション開発とレギュレーションの課題」 (2021 年 1 月 20 日): マイクロ生体機能模倣システム(MPS)研究の現状

石田	誠一	イヂダ セイ イチ	崇城大学 生物 生命学部 応用 生命科学科人 国立医薬品衛生研究所 薬理 至長	教授	S-FAIR 研究会: 「Organ-on-a-Chip のアプリケーション開発とレギュレーションの課題」 (2021 年 1 月 20 日): Organ-on-a-Chip (Microphysiological Systems)に関する国衛研の取組み
森崎	隆幸	モリサキ タカユキ	東京大学医科学研究所/バイオバンクジャパン	特任教授	S-FAIR 研究会:「バイオバン クにおけるユーザー支援型 境界組織としての CIBER」 (2021 年 2 月 17 日): ステー クホルダービュー①: バイオ バンクの立場から
田中	康博	タナカ ヤス ヒロ	国立研究開発 法人開発を がイン を がイン を がイン を がイン を がイン を がイン を がイン を がイン の で が が が が が が が が が が が が が が が が が が	主幹	S-FAIR 研究会:「バイオバン クにおけるユーザー支援型 境界組織としての CIBER」 (2021 年 2 月 17 日): ステー クホルダービュー②: ファン ディング・エージェンシーの 立場から
寺内	淳	テラウチ ア ツシ	一般社団法人 日本マイクロ バイオームコ ンソーシアム (JMBC)	運営委員長	S-FAIR 研究会: 「バイオバンクにおけるユーザー支援型境界組織としての CIBER」(2021 年 2 月 17 日): ステークホルダービュー③: ユーザーの立場から
岡村	麻子	オカムラ ア サコ	政策研究大学 院大学	特任フェロー	S-FAIR 研究会:「Regulatory Horizon Scanning」(2021年 3月17日): SciREX 共進化 実現プロジェクト「新興・融 合科学領域における「予見・ 分析手法」の検討と人的ネッ トワークの形成」について
加藤	二子	カトウ ツギ	経済産業省商 務・サービス G ヘルスケア産 業課 医療・福 祉機器産業室	室長補佐	S-FAIR 研究会:「Regulatory Horizon Scanning」(2021 年 3月17日): 医療機器開発ガ イドラインの見直しと方向 に関する検討

## 5. 研究開発成果の発表・発信状況、アウトリーチ活動など

## 5-1. 社会に向けた情報発信状況、アウトリーチ活動など

## 5-1-1. 情報発信・アウトリーチを目的として主催したイベント (シンポジウムなど)

年月日	名 称	場所	概要・反響など	参加人数
2017/11/2	第 5 回 JMAC シン ポジウム (当プロジ ェクトメンバー主 催)	東京国際フォー ラム ホール <b>D</b> 5	国際標準化に関する セッションの中で、規 制科学における社会 科学の役割について プレゼンした(加納・ 中江)	120名
2018/10/12	先端医療における イノベーション ルギュレーショ の共進化 (当プロジェクト主催)	東京大学医科学研究所講堂	イノベーショ まから と は は ない と が は かい に かい で が が が が が が が が が が が が が が が が が が	108名
2019/9/19	第2回先端医療に おけるレギュン・ ョンとの共進化(当 プロジェクト主催)	東京大学医科学研究所講堂	技術予測、ルール・オブ・ルール、境界組織の活動の3つの本マについて、元 FDA 長官、元 PMDA 理事長、規制当局の研究機関(国衛研)、米国の境界組織(HESI)代表者を交えて、プロジェクトメンバーと外部の意見交換の機会とした。	110名
2020/11/10	DIA 日本年会 2020、セッション 24「新規医療評価技術の普及に向けたルールの考え方」(ヤールの考え募にカールの考え募に対して当プロジェクト PL 提案が採択につながったもの)	Online	ルール・オブ・ルール の考え方の普及のたか 当プロジェクトか 名、厚生省の担の 名、アレジェクトか 名、アロジェクトか 名、アロジェクル 名、アロジェクル アドバイザーが参加。 パネルディスカッ組 が保有者のルール が保有者のルール が保有者のルール が保有者のルール が保有者のルール が保有者のルール が保有者のルール が保有者のが が保有者のが が保有者のが が保有者のが が保有者のが が保有者のが がは、 が保有が がいました。 がは、 がは、 がは、 がは、 がは、 がは、 がは、 がは、	50名

## 5-1-2. 研究開発の一環として実施したイベント (ワークショップなど)

年月日	名 称	場所	概要・反響など	参加人数
2017/11/3	Emerging Regulatory Science - Building a platform for forecasting and identification	東京大学伊藤国際学術研究センター	Emerging Regulatory Science について、日 米の規制当局の研究 機関の研究者を交え で議論し、本プロジェ クトのアプローチに ついて意見交換した。	16 (プロジェクトメンバー+ FDA-NCT R + NIHS +ゲスト)
2018/3/12	フォーサイト活動 関係者による情報 交換会	政策研究大学院 大学	フォントラース オーアな サデな 大クアな 大クアな 大クアな 大クアな 大クアな 大クアな 大クアな 大クアな 大クアな 大クアな 大クアな 大の 大の 大の 大の 大の 大の 大の 大の 大の 大の	20
2018/11/20	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講義室	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した。(AMEDのバイオバンク担当課参加)	25
2018/12/20	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大講義室	心臓がある。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 シにはない。 ではな	17
2019/1/31	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小講義室	経済産業省、厚生労働の技術の課品ではは、一準のでは、一準のでは、一次では、一次のでは、一次では、一次のでは、これのでは、一次では、これのでは、これのでは、これのでは、これのでは、これのでは、これのでは、これのでは、これのでは、これのでは、こ	24
2019/2/22	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研究センター	「評価技術のオーロップではないでは、 ディのは、ないないができるが、できるでは、ないができるでは、ないができるでは、ないができるできる。 では、ないができるができるができます。 「アイス」が、は、ないでは、ないでは、ないでは、ないできるできます。 「おいった」が、ないでは、ないでは、ないできないできます。 「おいった」が、ないでは、ないでは、ないでは、ないでは、ないでは、ないでは、ないでは、ないでは	20

2019/3/7	S-FAIR 研究会: Horizon Scanning for Healthcare	際学術研究セン ター	NISTP.AMED による 技術予測や研究の発 の整理についれる 表を踏まえ、カスした アにフォー Horizon 場 の Horizon Scanning を科らいで研究 の上流部部とるまンった (製用)にマインで のデスクを がたること についてである。	15
2019/10/8	第 81 回 STIG PoPセミナプにエセミナプログランスを開発を開始を開始を開始できる。 では、	際学術研究センター3階特別会議室	STIG STIG 上野 Miles STIG 生態 Miles M	40
2020/1/17	2019 年度共進化 プロジェクト 俯取 オーサイト ・融 WS「新興・融合 科学領域の出現 とインパクトは予 見できるか」	政策研究大学院 医大学	Forecast と Backcast における 2 つの方法 論の検討会で、「ヘルスケア分野の Regulatory Horizon Scanning に向けたパラメーター開発」と題して発表。	25
2021/1/20	S-FAIR 研究会: Organ-on-a-Chip のアプリケーショ ン開発とレギュレ ーションの課題	東京大学医科学研究所講義室 +Online	Emerging technology としての臓器チップ をケースとして取り 上げ、規制整備上の課 題を境界組織の必要 性と合わせて議論し た。	41
2021/2/17	S-FAIR 研究会: バイオバンキング におけるユーザー 支援型境界組織と しての CIBER	東京大学医科学研究所講義室 +online	境界組織として捉え られる日本生物議 を業利用協議 (CIBER)の国内バイ各種 標準化促進機能を 面的に検証した。	22
2021/3/17	S-FAIR 研究会: Regulatory Horizon Scanning	東京大学医科学研究所講義室 +online	ホライゾン・スキャニ ングに相当する様々 報告を組合わせ、技術 予測活動を多面的に 検討した。	12

## Workshop: Emerging Regulatory Science

- Building a platform for forecasting and identification -
- · Time: November 3rd, 2017, 13:30~17:30
- · Place: the University of Tokyo, Itoh International Research Centre 3F.

Opening Remark: The role of "Social Science on Regulatory Science(SSRS)," Shingo Kano (UT)

## Session 1: Emerging regulatory science and Global Summit on Regulatory Science 13:40-14:25

- 1. Introduction: SSRS Report: GSRS -Historical Review (10 min)
- 2. GSRS: NCTR's Perspective (Tong Weida, FDA/NCTR) (10 min)
- 3. GSRS: Japan's Perspective (Ryusuke Nakaoka, NIHS) (10 min)
- 4. Discussion: Identifying what's the next Emerging Regulatory Science (15 min)

## Session 2: New Guideline/ISO Formations and related Activities in Japan 14:30-15:25

- 1. Introduction: SSRS Report: Japanese Case JISEDAI /SAKIGAKE & ISOs (10 min)
- 2. Japan's Commitment: Case of ICHS7B/E14 (Yuko Sekino, UT) (10 min)
- 3. Japan's Commitment: Case of ISO16578 (Hiroki Nakae, JMAC) (10 min)
- 4. Discussion: Designing the communication between Innovators and Regulators (15 min)

# Session 3: Emerging Regulatory Science and its Research Engine -Resource Perspective 15:40-16:25

- 1. Introduction: SSRS Report: Regulatory Research Engine (RRE) -Functional Definition-(10 min)
- 2. Resource for RRE in Universities (Ichiro Sakuma, UT) (10 min)
- 3. Resource for RRE in Regulatory Agency -NCTR's Case-(Slikker William, FDA/NCTR) (10 min)
- 4. Discussion: Building a network for RRE (15 min)

## Session 4: New Challenges in the RISTEX project 16:30-17:15

- 1. Regulatory Horizon Scanning: Concept Proposal (Shingo Kano, UT) (10 min)
- 2. Guideline of Guidelines: Points to consider in Japan (Chiaki, Sato, AGU) (10 min)
- 3. Designing a New type Organization (Yuko Hayashi, YU / Yuko Sekino, UT) (10 min)
- 4. Discussion: Missing functions in the Regulatory Value Chain (15 min)

Free Discussion: 17:15-17:30

Reception: 18:00-20:00 Arrangiarsi (Italian Restaurant)

資料 2:2018年 10月 12日:シンポジウムプログラム



シンポジウム

# 上端医療における ノベーションと

# ギュレーションの

共進化

# 10月12<sup>平成30年</sup>日(金) 13:00-17:30

## 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」

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

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





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 ■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

■井上 悠輔 東大医科研 公共政策研究分野

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 ■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

■バネリスト 黒河 昭雄 JST 社会技術開発研究センター

<休憩 15:20~15:30> Session

## 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-1615 ■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 壮陛 (公財)医療機器センター

ウィ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

■長村 文孝 東大医科研 先端医療開発推進分野

## パネルディスカション 17:00~17:2

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

閉会のご挨拶

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 3:2019 年 9 月 19 日:シンポジウムプログラム



## 資料 4: DIA 日本年会 2020 セッション 24 のプログラム (2020 年 11 月 10 日)



3日目 | 11月 10日(火)

## **DIAmond Session 3**

ール (ルール・オブ・ルール) が整備され運用されている。一方、日本では 助成制度はあるが、同様の開発ツールのルール・オブ・ルールと適格認証 システムを整備していない。本セッションでは開発ツール利用のコンセン サスを迅速に形成し、規制当局が認証した形で利用可能とするための政 策体系を整備する条件を様々な事例とともに考える。

医療のレギュレーションにおけるルール・オブ・ルールとそのア プリケーション

東京大学大学院

加納 信吾

医療評価技術の利用を促進する政策体系と助成制度について ~医療機器基準等の国際標準獲得推進に向けた取組~

厚生労働省 大原 拓

国際ルール組成におけるインサイドアウト

東京大学大学院

関野 祐子

ルールをつくるルールの体系 ISOにおけるシステムからの示唆 特定非営利活動法人 バイオ計測技術コンソーシアム

中江 裕樹

パネルディスカッション

本セッションの講演者、並びに

一般社団法人くすりの適正使用協議会

俵木 登美子

#### SLS24 Track 3

12:45-13:45

新規医療評価技術の普及に向けたルール・オブ・ルー ルの考え方

関連領域: RA、O: Regulatory Policy レベル:中級 言語:日本語のみ

座長

東京大学大学院

加納 信吾

製品を評価するための開発ツールや試験方法のガイダンス整備について のセッション。特に、バイオマーカー、動物モデル、臨床効果の評価などの 開発ツールに対して、米国では医薬、医療機器の両分野でQualification Programがあり、「医療評価技術を利用するルール」を作成するためのル

## 5-1-3. 書籍、DVD など論文以外に発行したもの

(1) POLICY DOOR「規制なくして技術革新なし」 JST-RISTEX の広報活動によるもの (2019年)。

https://www.jst.go.jp/ristex/stipolicy/policy-door/article-04.html





加納 信吾

東京大学大学院新領域創成科学研究科 准教授

**☆ いいね!** 21 シェア **У** ツイート **B!** 

## 5-1-4. ウェブメディア開設・運営

Science on Facilitating Advancement of Innovation & Regulation (S-FAIR): 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ニュティ・サイ トで、プロジェクトの活動のアウトリーチサイトとして設定している。

http://bioip-lab.org/index.html



## 5-1-5. 学会以外 (5-3. 参照) のシンポジウムなどでの招へい講演 など

- (1) 建築・住宅産業におけるイノベーション創出に向けた戦略研究会、「医療/製薬分野から見た建築分野のイノベーションへの取り組みへの示唆」、2019年9月30日、一般財団法人日本建築センター・建築技術研究所。建築・住宅産業におけるイノベーションとレギュレーションの関係を議論するため、医療分野における取組み紹介し、議論した。本プロジェクトとしては、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に関する活動の一環。このワークショップはレギュレーションとイノベーションの共進化に関する建築分野の研究者との科研費の合同申請につながったが、採択はされなかった。
- (2) 東京工業大学 環境・社会理工学院 技術経営専門職学位課程 「政策プロセス科学特論 II」(担当教員:橋本正洋教授、梶川裕矢教授他)において、「エビデンスに基づく科学技術イノベーション政策の企画立案」をテーマとする講義に出講した(2020年1月22日)。エビデンスに基づく科学技術・イノベーション政策の企画と立案の過程を習得するために、本プロジェクトが提唱している、イノベーションとレギュレーションの相互作用を分析して政策立案に結びつける手法として、「①研究開発のプロセス定義、②政策プロセスの定義、③企業活動と政策の相互作用の分析の3段階での方法論」を提示し、受講生の社会人大学院生による様々な業界への適用事例について、内容検討と質疑応答を実施した。

## 5-2. 論文発表

## 5-2-1. 査読付き (4件)

- (1) Sayaka Itoh, Shingo Kano, Technology Forecasting for Medical Devices Guidance Formulation: A Case Study in Japan, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 53, 481–489 (2019). https://doi.org/10.1177/2168479018793370
- (2) Shingo Kano, Reference Architecture Model in Medicine -A Case of DNA Mircoarray Diagnosis as a Primary Lesson-, 18R0180, PICMET'18 Conference, https://doi.org/10.23919/PICMET.2018.8481978
- (3) Sayaka Itoh, Shingo Kano, Text Mining Medical Device Guidelines to Explore Classification of Technologies, 18R0177, PICMET'18 Conference, <a href="https://doi.org/10.23919/PICMET.2018.8481982">https://doi.org/10.23919/PICMET.2018.8481982</a>
- (4) Hirokazu Arima, Shingo Kano, Integrated Analytical Framework for the Development of Artificial Intelligence-Based Medical Devices, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, (2021). https://doi.org/10.1007/s43441-021-00292-x

## 5-2-2. 査読なし (1件)

(1) 加納信吾, グラントメトリクスによる先端医療技術のトレンド分析, 情報の科学と技術, Vol.71, No.6, 263-269, 2021
 https://doi.org/10.18919/jkg.71.6 263

## 5-3. 口頭発表 (国際学会発表及び主要な国内学会発表)

**5-3-1. 招待講演** (国内会議 1件、国際会議 0件)

(1) 加納信吾(東大)、「イノベーションとレギュレーションの相互作用」から見た緊急時の感染症対策のための研究開発システム – 米国 Pandemic and All-Hazards Preparedness Act をレファレンスとして・、研究・イノベーション学会 第 36 回シンポジウム「COVID-19 が明らかにしたイノベーションシステムの課題」、オンライン、2021 年 8 月 27 日(金)

## **5-3-2. 口頭発表** (国内会議 1 5 件、国際会議 0 件)

#### ◆レギュレーションのための技術予測システム

- (1) 加納信吾(東大), Regulatory Horizon Scanning に関する研究 -医療のレギュレーションに特化した技術予測手法の開発-, 日本 MOT 学会, 山口大, 2018 年 3 月 17 日
- (2) 加納信吾(東大), グラントを分析単位とするグラントメトリクス手法の開発, 第 35 回研究・イノベーション学会年次学術大会, Online, 1G02, 2020 年 10 月 31 日
- (3) 加納信吾(東大), Regulatory Horizon Scanning におけるグラントメトリクスの利用, 第 11 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, Online,0-18, 2021 年 9 月 17 日
- (4) 加納信吾(東大), グラントメトリクスを用いた先端医療の技術動向分析, 第 36 回研究・イノベーション学会年次学術大会, Online、1F07, 2021 年 10 月 30 日
- (5) 伊藤紗也佳 (神奈川県立保健福祉大), 加納信吾 (東大), レギュラトリーサイエンス 辞書の試験的な整備とテキスト分析への利用, 第9回レギュラトリーサイエンス学会 学術大会[O-4], 一橋大学一橋講堂、2019年9月7日
- (6) 五十嵐祐子 (東大), 加納信吾 (東大), 医療機器の承認等審査における新しさの認識 の違いに対する日米比較, 第 35 回研究・イノベーション学会年次学術大会, 2D01, Online, 2020 年 11 月 1 日

## ◆Guideline of Guidelines の整備

- (7) 内島大地(東大),加納信吾(東大),医療評価技術普及プロセスの分析フレームワーク構築とその利用,第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会[O-5],一橋大学ー橋講堂、2019年9月7日
- (8) 内島大地 (東大), 加納信吾 (東大), 医療評価技術利用促進のための研究開発プロジェクトの比較研究, 第 10 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会[O-14], 一橋大学一橋講堂、2020 年 9 月 11 日
- (9) 内島大地 (東大), 加納信吾 (東大), Research Tool, Development Tool, Clinical Tool の概念整理と政策分析への利用, 第 11 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 [O-17], Online、2021 年 9 月 17 日

## ◆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<br/>

(10) 林裕子(山口大),加納信吾(東大),先端医療技術の水平ガバナンス形成における境界組織の役割,第36回研究・イノベーション学会年次学術大会,2G21,Online、2021年10月31日

## ◆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

- (11) 岡村慶彦 (東大), 加納信吾 (東大), 低温輸送における規格・ガイダンスの比較研究, 第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会[O-1], 一橋大学一橋講堂、2019年9月7日
- (12) 有馬宏和 (東大), 加納信吾 (東大), AI 適用医療機器の統一評価基準モデルの検討, 第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会[O-2], 一橋大学一橋講堂、2019年9 月7日
- (13) 有馬宏和(東大),加納信吾(東大),医療機器規制がAIベース医療機器の開発に 与える影響の国際比較,第36回研究・イノベーション学会年次学術大会,2D04,

## Online、2021年10月31日

- (14) 櫻井俊 (東大), 加納信吾 (東大), 医療領域におけるイノベーションの医療と非医療の明確化, 第 36 回研究・イノベーション学会年次学術大会, 2G20, Online、2021 年 10 月 31 日
- (15) 冨永俊輔(東大), 加納信吾(東大), 組合せ製品の制度設計における課題の分析~空飛ぶクルマと医療製品の比較から~, 第 36 回研究・イノベーション学会年次学術大会, 2G21, Online、2021 年 10 月 31 日

## **5-3-3.** ポスター発表 (国内会議 1件、国際会議 0件)

- (1) 加納信吾 (東大)、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、第2回政策のための科学オープンフォーラム、政策研究大学院大学、2020年1月15日 (本プロジェクトの3つのテーマの課題設定の構造をポスターで紹介)
- 5-4. 新聞報道・投稿、受賞など
- 5-4-1. 新聞報道・投稿
  - (1) なし
- 5-4-2. 受賞
  - (1) なし
- 5-4-3. その他
  - (1) METI-AMED プロジェクト
- 5-5. 特許出願
- 5-5-1. 国内出願(\_\_0件)
  - (1) なし
- 5-5-2. 海外出願(0件)
  - (1) なし
- 6. その他(任意)

なし。