

「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」

レギュレーションのイノベーション
—ルール組成のシステムデザイン再考—

加納 信吾

東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

レギュレーションのイノベーション

ールール組成のシステムデザイン再考ー

加納信吾

Kano Shingo

東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

新興科学技術の出現にあわせて、適時にその利用ルールを組成されていく状態は理想的な「レギュレーションのイノベーション」と捉えることができるが、このためにはイノベーションとレギュレーションが相互作用する中で、①実用化の進展度をモニターする方法論があること、②ルール組成の手続きが決まっていって新興科学技術のホルダーがルール組成プロセスを開始する方法があること、③技術領域の規制上の課題とルール組成の必要性についてイノベーター・レギュレーター間で共通認識を形成する場と活動が存在することの3点が重要である。本プロジェクトでは、実用化の進展度のモニタリング方法の開発、ルール組成のためのルールの事例研究、共通認識を促進する組織体の事例研究を通じて、「レギュレーションのイノベーション」を実現するための方策を提案する。

1. はじめに なぜレギュレーションのイノベーションなのか？

現代人は新しい科学技術を評価する作業に常に晒されている。Emerging Technologies と呼称したり、新興科学技術と呼称したりしているが、新しい科学技術の波が来る度に、新しい評価の方法を検討していく必要が出てくる。ゲノム編集技術や人工知能技術を利用した医療機器などでは、研究をどこまでやってよいのかという「研究倫理」、どこまでの権利範囲を認めるかという特許の「審査基準」、技術を利用した製品の薬事承認上の「審査基準」が順次整備されていく。ゲノム編集技術を使って生産される食品の場合には、「取扱要領」が作成される。基準作成の難易度が高いものについては独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の科学委員会が、「ゲノム編集専門部会」などの専門委員会を設置して報告書が作成され、薬事審査上の課題も整理されてくるといった一連のルール整備のシークエンスが動く。遺伝子組替食品の場合と同じように、ゲノム編集食品は安全なのかということを問う活動も起きてくる。

このような一連の評価作業の中でも 2004 年に米国 Food and Drug Administration (FDA) は、「Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical

Products」という報告書¹⁾の中で、新技術に対するクリティカルパスに対する優れた製品開発ツールキットの必要性を指摘し、レギュレーションの競争力の根幹は評価方法の更新にあることを明確にしている。この報告書の中で FDA は「開発者はしばしば、今世紀の進歩を評価するために、前世紀のツールに頼らざるを得ない状況となっている」という 21 世紀初頭の状態をレビューした上で、「Critical Path Research is directed toward improving the product development process itself by establishing new evaluation tools」として、評価技術の改善を FDA の戦略上の上位概念に位置づけ、2004 年以降の評価技術の開発目標を前臨床から臨床に至る開発フェーズにおける Safety (安全性), Medical Utility (有効性), Industrialization (品質)の3つの次元で設定している。同時に、医薬品・医療機器の評価技術の規制上の利用を促進するために、評価技術のホルダーに対し、薬事申請時に使う評価方法としての適格性を認定する作業を薬事申請データ取得以前に行うための手続きをインストラクションする制度を創設している。欧州もバイオマーカーなど一部の技術については同様の適格性認定手続きを整備している。

一方、日本においても、製品評価に利用できて、規制上も認められる評価技術の育成の重要性は認識

されており、研究開発を促進するための時限的なものあるいは制度化された年次公募される助成金制度はあるものの、評価技術を規制上利用できるようにする適格性認定に特化したルール組成を行うための体系的な手続き論は整備されていない。

このように、日米欧の各国は各々固有の方法で新しい製品を評価する方法を認証しており、このやり方を巡って、レギュレーションの組成競争が起きている。医薬品は国際合意を形成するシステムがありグローバル・ルールで規制されているが、医療機器・再生医療・診断はローカル・ルールで規制されており、一国で適格性認定された評価方法は他国も認めるべきという、相互認証問題の発生も予想されている。これをどう体系的にかつ統一的に整理し説明できるかというのが、社会科学的なアプローチで先端医療のレギュレーションを研究し政策提案する場合の基本的な問題意識であり、本プロジェクトもこうした「レギュレーションのイノベーション問題」に対し汎用性の高い分析フレームワークを提示し、個別の事例を整理していくアプローチを試みる。

2. プロジェクトの目標とリサーチ・クエスチョン

本プロジェクトの目標は、レギュレーションのイノベーションのためのシステムを効率的に作動させるための方策を提案することであり、そのために体系的にイノベーションとレギュレーションの相互作用を分析するフレームワークを用いる²⁾。このフレームワークでは、規制のためのプロセス全体を定義し、分析対象となる科学技術に対し、レギュラトリーサイエンスに含まれると想定される様々な活動を個別の定義されたプロセスに当てはめて、位置づけを明確にした上で分析する。定義された各プロセスの中でも、新興科学技術の出現に対応していくためには、プロセスの上流部分、すなわちレギュレーション組成の初動部分を補強することが「レギュレーションのイノベーション」のためのシステムの効率化をもたらすことが期待され、初動部分の補強をいかに実現するかが「科学技術イノベーション政策のための科学」としての上位のリサーチ・クエスチョン(RQ)となる。このクエスチョンは、図1の中で、相互に連動する以下の3つの課題に分解される。

・レギュレーションのための技術予測

第1の課題は、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して、ルール整備が求められるタイミング情報を提供するためのツールを開発することであり、レギュレーターがこうしたツールによる情報にアクセスできるようになっているかという点にある（図1の①部分）。フォーサイトの研究者や各国の規制当局はこの活動をホライゾン・スキャニングと呼び、そのアプローチの国際比較も行われているが³⁾、有用なツールの報告は現状ではない。

したがって、ホライゾン・スキャニングのために「特定のデータをソースとしたデータマイニングを実施することにより、対象技術領域の実用化の進展度を計測し、ルール組成が必要になるタイミングを予想することは可能か」という技術的課題が下位のリサーチ・クエスチョン（SRQ1）となる。

・ルールを組成するルールの導入

第2の課題は、新興科学技術を利用した製品の研究開発が進展し、実用化のためには新しい利用ルールの必要性が可能性として浮上してきた場合の対処である。また、ルールを組成するために必要な要件や手続についてイノベーター・レギュレーター双方がどのような手続き・プロセスを経るのかについてのルールや慣習が存在するかあるいは担当者の属人性に委ねられているか、またそれを実際の担当者が理解しているか、どの程度の時間軸で必要なルールが整備されるのか、そもそもルール組成のために規制当局はアクションをとるのかといった予見性の問題も含めていくつかの問題がこの段階では発生してくる（図1の②部分）。

大手製薬企業の薬事担当者と薬事規制当局の間でのリレーションでは、薬事のプロフェッショナル間のコミュニケーションが成立してきたが、昨今では他業界からの医療への参入、ベンチャー企業の参入、外国企業が新技術を日本市場に持ち込むインバウンドも増え、暗黙知的なルール組成構造を継続しては、機会損失が発生するリスクがある。日本には行政手続法が法律を組成する法律として存在するが、先端医療分野で必要とされているガイドラインや技

術標準レベルのルールを整備するためのルールではなく、これらの先端医療技術を制御するルールを組成する手続きや要求事項は、既存の関係者のみに共有されているノウハウとなっている。

一方、日本では周知されていないが、米国には FDA の審査官に課されるガイドライン作成手続きを定めたハードローとしての **Good Guidance Practice** や、バイオマーカーや動物モデルなどの開発ツールの薬事申請時の利用における適格性認定を行う手続きを定めた **Drug Development Tool Qualification Program** などがある。これらの **Guidance** は、**Guidance** を作成するプロセスを定義し、各プロセスでの実施事項を定めたルール・オブ・ルール型のルールであり、欧州もバイオマーカーについては同様のルールを設定している。この種のルール・オブ・ルールは効率性と透明性を向上させることを意義に掲げており、「その内容とそれに基づく運用によって開発ツールの適格性認定がどの程度効率化しているのか」がルール・オブ・ルール型のガイドライン形成メカニズムを持たない日本にとっては重要な関心事となる。この状況で必要とされるのは、**Guidance of Guidances** や開発ツールの適格性認定における国際制度比較的研究である。

したがって、「ルール・オブ・ルール型政策形成プロセスの必要性・有用性はどのようなものか」、かつ「日本の政策当局に政策概念が理解されガイドライン整備にルール・オブ・ルールが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めることができるか」という 2 ステップの設問が下位のリサーチ・クエスチョン (SQR2) になり、比較制度分析によりこの設問に対応していくことになる。後半の設問は、社会実装を含む部分であり、本プロジェクトの活動のみで結論を導くことはできないが、必然的に設定せざるを得ない論点整理のみを試みる。

・ルール組成を支援する組織体の活動

第 3 の課題は、迅速なルール組成のためにイノベーターとレギュレーター間のコミュニケーションをどうデザインできるかである。図 1 はイノベーター・レギュレーター双方が各段階で情報交換している状況を示している。薬事申請のスポンサーと規制当局の当事者同士の薬事戦略相談及び薬事申請時の

コミュニケーションはこの範疇に含まれているが、ルール組成以前のコミュニケーションについては、当局との接触方法も含めて、非常に不安定なものとなっている。日本の規制当局においては、ルール組成機能 (MHLW 側) とルール運用機能 (PMDA 側) に組織は分離されており、レギュレーターのバリューチェーンは複数の組織のリレー方式で運用されている。薬事戦略相談の当事者はルール組成機能を担っておらず、初動で必要とされている新技術に対する包括的なルール組成機会の探索機能は持たずに、既存ルール下の運用に特化している。

このため、特定の新興科学技術の規制や技術標準を整備していくためには、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、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のキーパーソンを集結させ、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、アジェンダを更新し、かつ公開する機能を持つことが、ルール組成を支援する組織体には求められている。このような組織体には、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求められ、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ク化する機能を担うことが求められる。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 (図 1 の③部分)。

したがって、この点に関する下位のリサーチ・クエスチョンは、「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」 (SRQ3) になる。加えて、本プロジェクトでは境界組織を必要とする技術トピックや既に境界組織として活動している技術コンソーシアム該当する組織を支援していく活動も社会実験的に実施している。

3. 研究のアプローチ

3-1 規制整備のためのホライゾン・スキャニング

分析対象としては、過去に厚生省により平成 17 年から整備されてきた製品審査のための審査ガイドラインである次世代医療機器評価指標¹から 29 本の審査ガイドラインを対象として観測手法の妥当性を検証した後、将来製品については助成金額の規模等複数の方法で選択されたトピックに対して同様の観測手法を適用して、実用化の進展度を計測した。

データソースとしては、研究活動が要約されており、活動内容と活動規模の両方が把握できる助成金を選択し、科学研究費助成事業データベース、厚生労働科学研究成果データベース、JST プロジェクトデータベース、NEDO 成果報告書データベース、AMED 研究開発課題データベースの 5 つを用い、トピックの技術領域全体の動向を把握するため、対応する複数のキーワードを用い、該当する助成金を選択し、トピックに対応する情報源とした。

助成金のテーマと要旨のテキスト情報から情報を抽出する際、技術関連用語、規制関連用語、医学関連用語の 3 区分のうち、技術や疾患に非依存的な処理する手法とするため、薬事規制上の用語群や分野の成熟度を表現する用語のみの出現頻度を時系列にカウントする方法を採用し、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（薬事上のフェーズと実用化関連用語の両方）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、かつ表記ゆれ吸収のための対応表を策定し、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」²にて専門用語、複合語を抽出後、表記ゆれ吸収後、対象用語のみを抽出した情報から、各グラントの開始年ごと出現しているワード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（図 2）。

3-2 ルール・オブ・ルールの事例研究

比較制度研究のために、文献レビューに加えて、米国事例調査（Good Guidance Practice, Drug Development Tool Qualification Program, Medical

Device Development Tool Qualification Program）、日本の評価技術ガイドライン整備事例調査（革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業）を実施した上で、医療評価技術の普及システムの日米比較分析をガイドライン組成プロセスの定義した分析フレームワークを用いて実施した（図 3）。また、シンポジウムやワークショップを通じ日本国内における政策ニーズと利用可能性に関するヒヤリングを行い、日本版 Good Guidance Practice 素案作成した。

3-3 ルール組成支援組織の事例研究

ルール組成支援組織を分析するためのフレームワーク（図 4）をベースにルール組成支援組織の事例を取り上げた。

国際的な規制整備の代表的な支援組織として The Health and Environmental Sciences Institute (HESI)³を取り上げ、技術委員会の種類と数、会員構成、技術委員会の設置基準及び技術委員会のマネジメント・サイクルについて解析した。また、日本発の iPS 細胞の造腫瘍性の評価方法を扱った HESI の技術委員会をインサイドアウト型のアプローチの事例として分析した。

4. 結果

4-1 グラントによるホライゾン・スキャニング

・RS フェーズ関連ワードの時系列カウント

本報告では、29 本のガイドライン整備済の分野からは手術ロボット、将来分野からは人工靭帯の分析結果を例示する。タイトル及び要旨から抽出された関連ワードの年次別出現件数をグラント開始年にカウントし、図 5, 6 に、それぞれ左上図は上：患者、下：予後、右上図は上：臨床応用・実用化・特許、下：臨床研究・臨床評価、左下図は上のみで前臨床、治験、薬事戦略相談、申請/承認、掲載、右下図は、上：標準・ガイドライン・国際関連ガイドライン・研究関連ガイドライン・薬事開発関連ガイドライン・診療ガイドライン、下：品質・有効性・安全性をプロットすると同時にガイドライン整備済の場合は GL 作成のためのワーキンググループ(WG)開始時期と GL 発出のタイミングを記載した⁴。

¹ <https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/>

² <http://gensen.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/termextract.html>

³ <https://hesiglobal.org/>

・ 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 5.6 の左下図においては、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、手術ロボットの場合、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、手術ロボットについては、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 2009 年以降散発的に前臨床試験が検出され、より大きい治験のピークが 2012 年～2014 年の期間見られ、第二世代製品の治験が活発化したことがわかる。人工靭帯の場合は、臨床のシグナルが 2007 年に、収載が 2010 年に立っているが、前臨床も薬事戦略相談も検出されず、本格的な臨床は始まっていないことが推察される。

一方、各図の右上図では、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が GL 整備済の分野の解析結果では共通しているが、手術ロボットでもその傾向がみられる。人工靭帯の場合は、2011 年に一度臨床研究の強いシグナルが検出されるが、このタイミングでは右下図では診療ガイドラインのシグナルも出ており、この年に開始されたグラントは大きく内容を進展させる内容のもの

であったことがわかるが、前臨床試験がこれから発生するタイミングと捉えることができ、GL 整備のタイミングに近づいている可能性が高い。

「患者」と「予後」の関係を見る左上図では、当該分野において患者に対して治療を行っている場合には「予後」が検出されるが、手術ロボットでは GL 発出後の 2012 年から検出されはじめているのに対して、人工靭帯では検出されておらず、臨床研究への着手は起きていないように捉えられる。

4-2 ルール・オブ・ルールの事例研究

まず、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ている。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」とされている。Lewis(2011)⁹⁾ 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、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。

具体的な項目の構造としては、ガイダンス作成開始の決定 (Initiating Guidance, i.e., the decision to

begin developing guidance)、ガイドランスの優先順位等の検討 (Prioritizing/Work Planning/Tracking Guidance)、ガイドランスの作成 (Developing Guidance)、ガイドランスのレビュー等 (Reviewing and Clearing Guidance)、ガイドランスの発行とアウトリーチ (Issuing Guidance and Outreach) に分けられている。

上記 FDA の報告書では、ガイドランス作成について、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ドランスの合理化」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ドラ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ドラ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 の解釈や政策をものはや反映していないガイドランスの撤回を含めて、以前に公表されたガイドランスをレビューし、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 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ドラ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 年以内のガイドランスの草案のうち 80%、意見公募期間の終了後 5 年以内のガイドランスの草案については 100%、意見公募の終了、撤回、再開、ないし新しいガイドランスの草案の公表を、リソースに応じて行う。

などの点で、ガイドラ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「ガイドランス作成のためのガイドランス」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ドランスは、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ドランスに影響を受けやすいといった傾向も指摘されている。また、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”的にガイドランスが扱われている。このことから、ガイドラ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重要であることが示唆された。

本プロジェクトでは、プロジェクトメンバーであった故佐藤智晶青山学院大学准教授により、米国版 Good Guidance Practice の分析に基づいて、日本版の試案が作成されている⁴。試案では、項目として、適用範囲、定義、ガイドランスの効力、ガイドランス文書以外のツールの使用可能性、ガイドランス文書の作成と発出への関与可能性、ガイドランス文書の作成手続き、意見公募手続きの取り扱い、ガイドランスの評価と改訂、ガイドランス文書リストの公表、及び所管官庁内におけるガイドランス文書不遵守への対応を設定し、項目ごとに解説をつけており、日本におけるルール・オブ・ルール導入のための基本文書として利用していく予定である。

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)⁶、Medical device Development Tools (MDDT) program⁷ 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ドランス化の出口がとれな

⁴ http://bioip-lab.org/J-GGP_draft.pdf

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。

次にルール・オブ・ルールのニーズヒヤリングの結果を出てきた論点を整理しておく。

【新規ルールの必要性判断に係る問題】まずは既存のルールにどのようなものがあるのか（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）、どこまでは許容されるのか（執行の一貫性）といった観点から既存のルールの評価を行う必要がある。

【適用ルールの想定】新たにどのようなタイプのルールが必要となっているか、例えば、次世代評価指標、認証基準、承認基準、国際技術標準のうち、どのルールの必要性高いのか、対象は製品全体とするのか、製品を評価する技術のみとするのか、複数のルールの組合せを必要とするか、あるいは既存のルールと薬事戦略相談のみで対応可能かなどを判断していく必要があるが、時間軸を含めて最適な対象ルールの選択の難易度は高い。

【相談窓口の明確化】評価技術の保有者は、ルール化の相談窓口を理解しているかという点については、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指摘もあった。

【企業の関与プロセスの明確化】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一

方、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ルールの明確化が必要である。

【法技術的方法論】ルール・オブ・ルールを日本で導入する際には、法技術的にどのようなことが必要になるのかを具体的に検討すべき。

【プロセスの明確化はインフォーマルなガイドラインでも実施可】「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、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可能であり、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）多様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。

4-3 ルール組成支援組織の事例研究

HESIの活動について、①ステークホルダー区分と構成（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（環境、ヘルスケア）の3つの視点から整理を行った後、技術委員会の設置基準とマネジメント・サイクル、委員会の運用事例について整理した。

技術委員会の設置基準：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、③特定の製品や権利に特異的なテーマは扱わないこと、④他のグループの活動を重複しないこと、⑤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。

技術委員会のマネジメント・サイクル：以下のよう
に各段階を運用していた。

- 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、クエスチョンが定義できたら、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、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りと同時に、情報が使えるようにしていく。そして何が課題かを理解し、常にアジェンダを更新していく。

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への取組事例：日本発の iPS 細胞の造腫瘍性の評価方法は、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に向けた活動があるという観点で非常に稀有な先事例である。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、図 4 では上部・中心部分・右下部分の活動に相当しており、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、HESI CT-TRACS (Cell Therapy - TRacking, Circulation & Safety Technical Committee, Health and Environmental Sciences Institute)と呼んでおり、この部分の活動は図 4 の国際的イニシアティブの発揮に相当している。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 MEASURE プロジェクトと位置づけることができる。

5. 考察

・ グラントメトリクスの有用性

データを提示した手術ロボットの例からは、「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 GL 整備のワーキンググループ設置のタイミングであることがわかる。

GL 未整備の人工靱帯分野の場合、臨床応用のシグナルの後に臨床研究のシグナルがでており、GL 整備のためのワーキンググループ設置が起きてもおかしくないタイミングであるが、変曲点の候補である 2011 年前後に「前臨床」「患者予後」「薬事戦略相談」などの単語が出現しないため、本来の要望よりも認可が遅れている可能性が示唆される。

本稿では 2 例の結果のみの提示となっているが本プロジェクトでは GL 整備済 29 分野についてグラントメトリクスを実施し手術ロボットの例と同様の傾向を確認しており、技術や疾患に非依存的な薬事規制上の用語群や分野の成熟度を表現する用語のみに着目して、計測する手法の有用性が示唆されている。

・ ルール・オブ・ルールの必要性について

米国におけるルール・オブ・ルール導入の根拠である政策立案過程の透明性の確保とルールのライフサイクル管理という視点は日本におけるルール・オブ・ルール導入を議論していく上では重要な論点であり、日本において医療評価技術の研究助成の報告書が評価技術としてのバイオマーカーの研究成果の出口としてのツールガイダンスの必要性を報告していたことも必要論の有力な根拠として捉えられる。

また、ルール・オブ・ルールのシステムとしての有効性については、評価技術の適格性認定の申請件数は米国側が圧倒的に多いことから示唆されており、この点も日本における導入必要論のひとつの根拠になるものと考えられる。

・ ルール組成試験組織のマネジメント

HESI の技術委員会設置基準とマネジメント・サイクルにおける運営内容は、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求められる条件を提示しており、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

のデザインにおいても参考とすべき条件であった。本プロジェクトのメンバーのうち、技術標準の整備や医療機器のシンクタンク、特定技術のコンソーシアムの責任者などの境界組織の運営経験者や当事者の立場にあるメンバーからは、中立性を維持しながらイノベーター・レギュレーター双方に関与しているための考え方は日本でも持っているものの、HESI のポリシー設定はより明確で徹底しており、各種業界団体が技術委員会を設置していく際や本プロジェクトの境界組織設定支援活動である S-FAIR 研究会⁵においても、参考とすべきベストプラクティス的なポリシーとして認識できるとの見解が多かった。

6. 政策的含意と提言

我が国においては先端医療製品に関するガイドラインや技術標準は、経済産業省及び厚生労働省により所管されており、本プロジェクトの提案は、先端医療におけるルール組成を対象としていることから、これら関連部署並びに傘下の研究機関、薬事審査機関が提言の対象であり、加えて、新興科学技術を保有する大学の研究者・民間企業も対象となり、これらのステークホルダーを対象として、以下の 3 点を政策提言とした。

- ・ 本プロジェクトでは、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が、こうしたツールの有用性を確認し、ホライゾン・スキミング活動において、ツール利用の可能性を検討するとともに高度化のための支援を行うこと。
- ・ 本プロジェクトでは、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和有用性を明らかにしたが、国際競争上、同様の措置の必要性を認識し、導入を検討すること。
- ・ 本プロジェクトでは、日本では認知されていなか

⁵ <http://bioip-lab.org/index.html>

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事例報告を行ったが、こうした境界組織の活動の意義を認め、助成金テーマ化し積極的に支援していくこと。

7. おわりに

本プロジェクトでは、レギュレーション組成の初動部分を補強することが「レギュレーションのイノベーション」のためのシステムの効率化をもたらすとして、初動部分の課題を3つに分解するアプローチとし、個別のアプローチについては一定の成果を得たが、個々の課題とは別に3つの課題の統合上の問題が残っている。ホライズン・スキャンニングにより新興科学技術を同定し、ルール組成の必要性を認知した場合にはルール・オブ・ルールに則り新たなルールを組成する。そのためには、境界組織が存在しており、モニタリングからルール組成、ルール組成後の運用からルール改定までのライフサイクルをカバーする。という一連のシーケンスが実現していくためには、機能論だけでなく組織論的な取り組みを強化する必要があり、今後の課題としておきたい。

参考文献

1) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug

Administration, Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, March 2004

<https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>

2) Shingo Kano, Interaction analysis between innovation and regulation: The concept of Regulatory Science as a Process (RaaP) and its applications, PICMET2016, DOI: 10.1109/PICMET.2016.7806704

3) Marangi, M. et al., The Horizon Scanning System at The Italian Medicines Agency. Drug Discovery Today, 2019. vol. 24. Issue 6. p. 268-1280. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.04.010>

4) 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

6) 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>

6)

<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs>

7)

<https://www.fda.gov/medical-devices/science-and-research-medical-devices/medical-device-development-tools-mddt>

キーワード(最大5つ)

レギュレーション, イノベーション, ルール・オブ・ルール, 境界組織

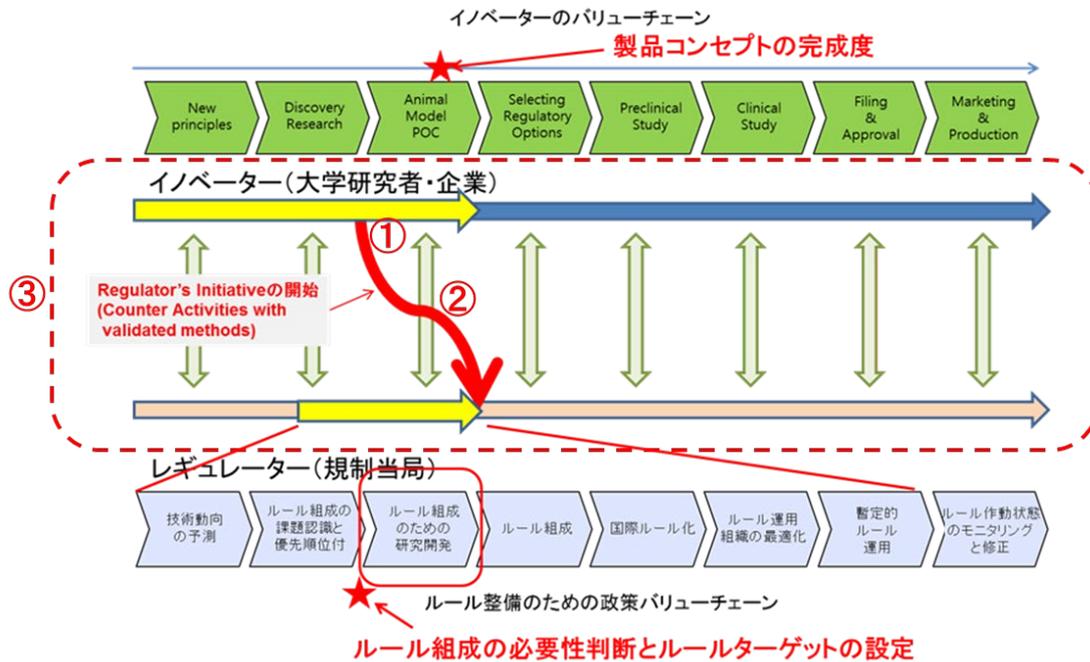


図1 イノベーターとレギュレーターの相互作用と本プロジェクトの3つの実施項

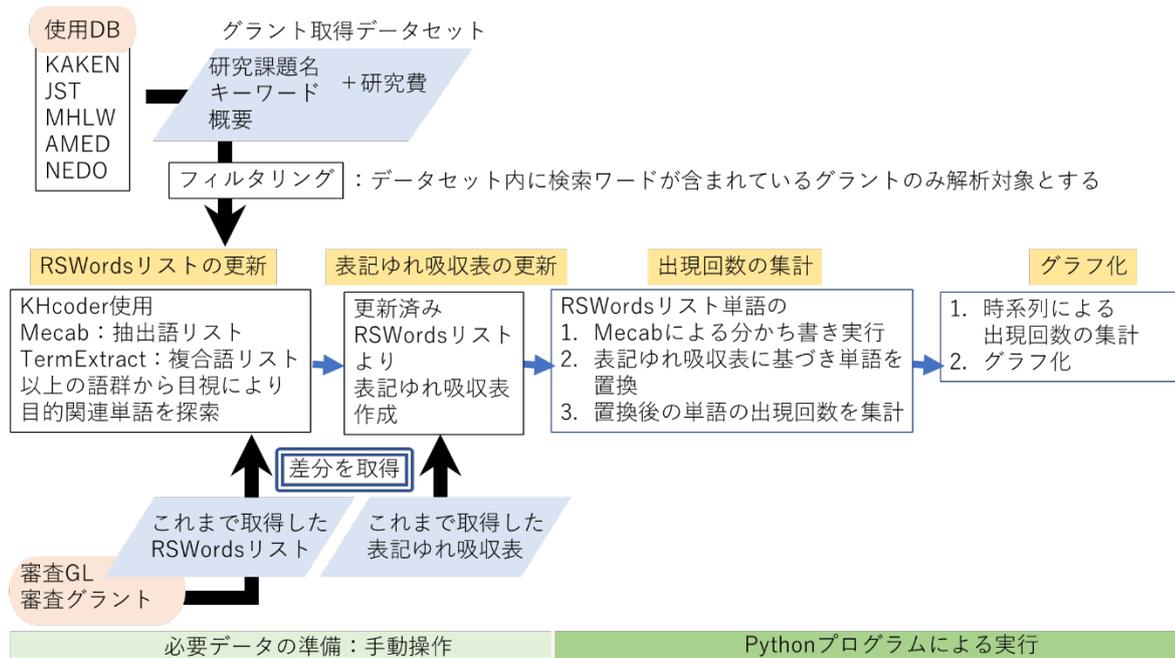


図2 グラントメトリクスのためのシステム開発の全体像 (バッチ処理)

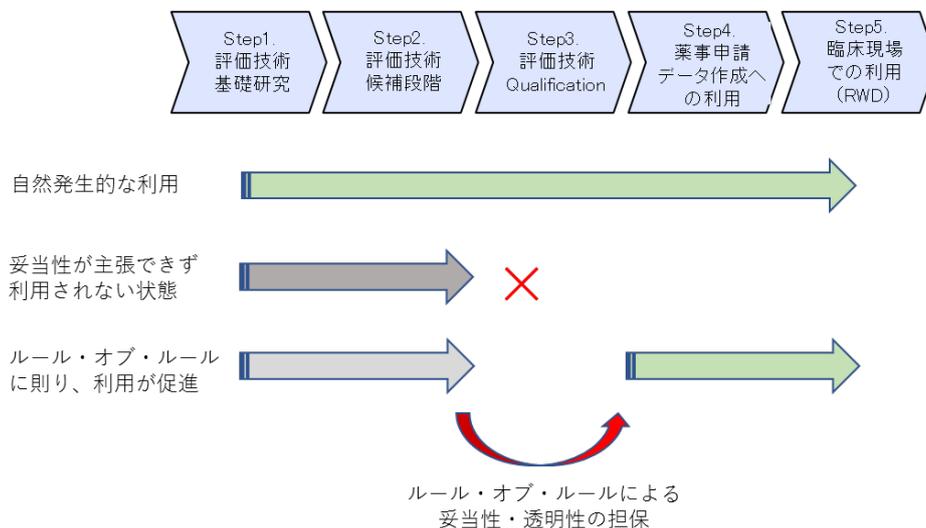


図3 評価技術普及の分析フレームワーク

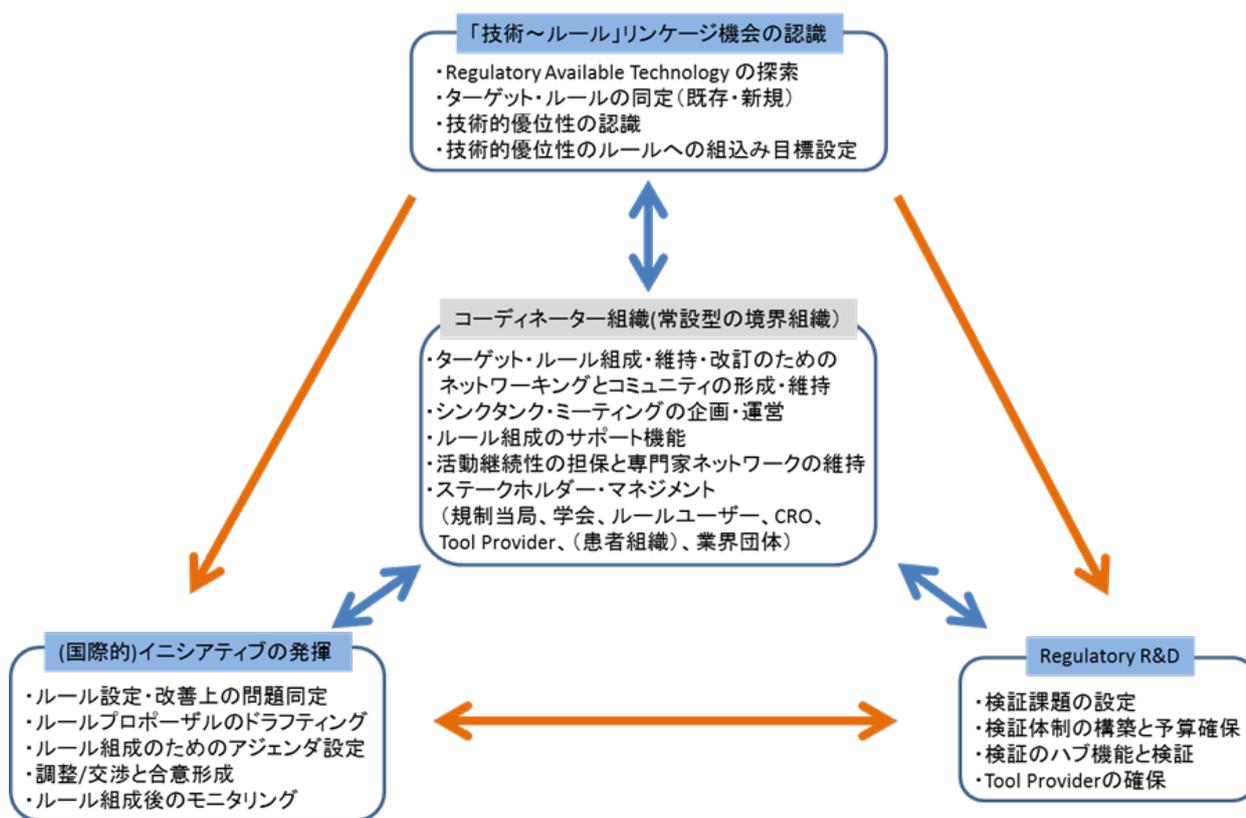


図4 ルール組成における境界組織の活動分析のフレームワーク

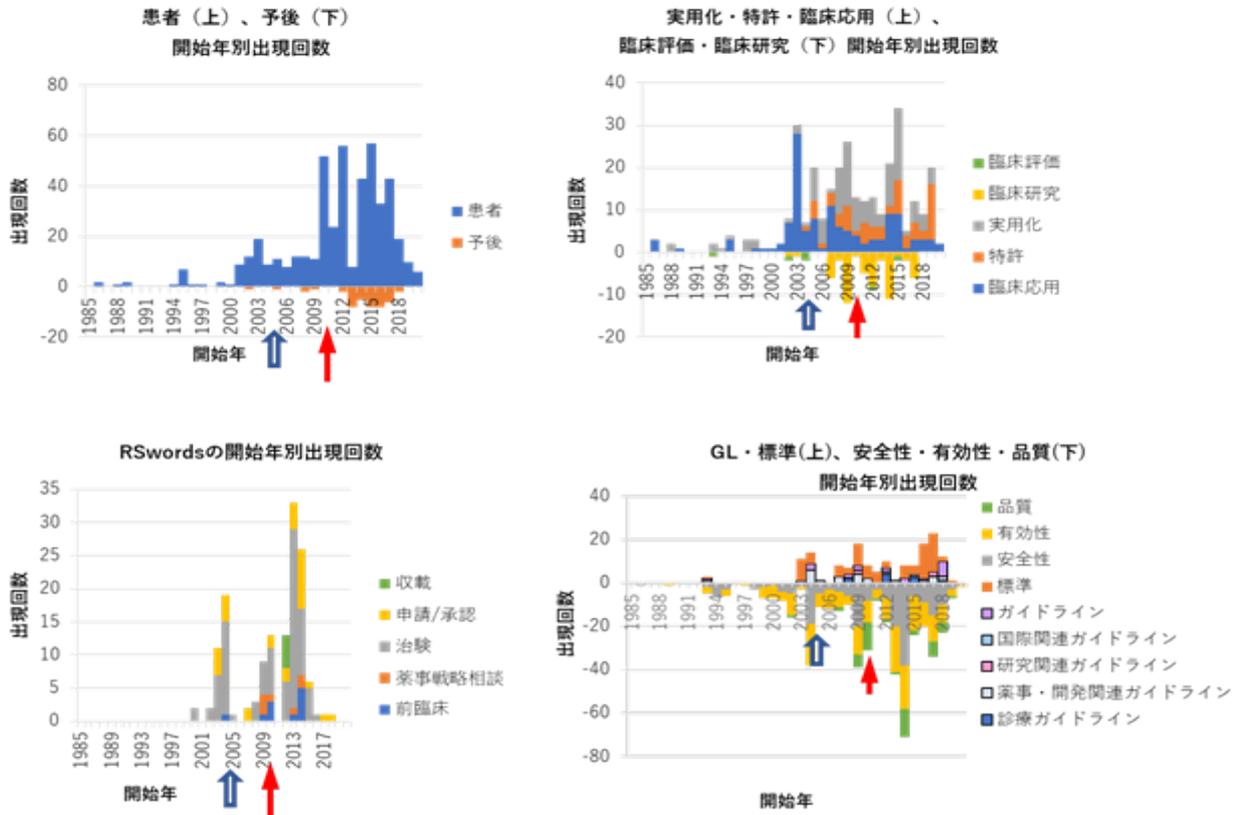


図5 ナビゲーション医療分野（手術ロボット）におけるフェーズ関連ワードの時系列カウント

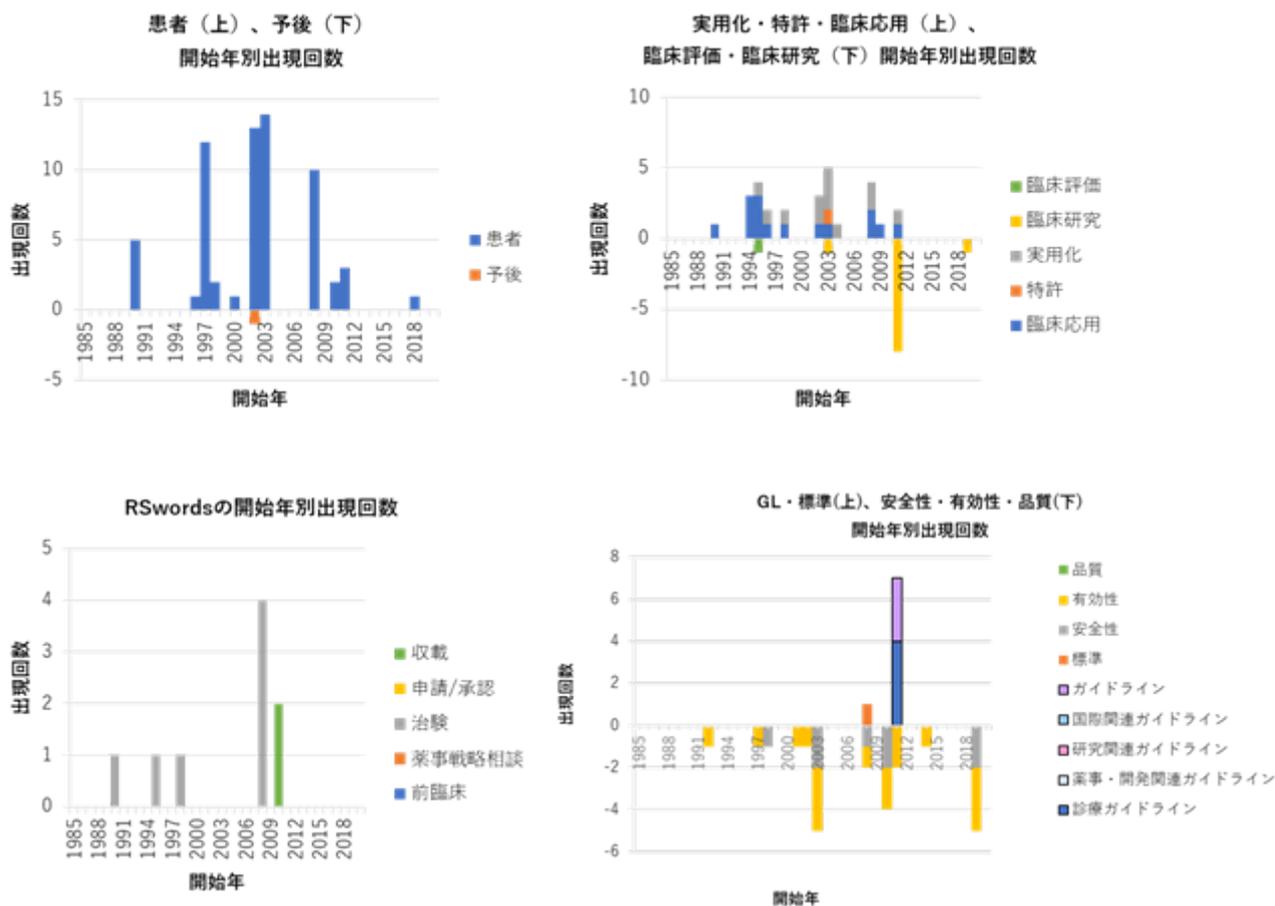


図6 将来トピックである「人工靭帯」におけるフェーズ関連ワードの時系列カウント