

“Rational Medicine” Initiative －「合理的な医療」を目指して－

平成 29 年 2 月

(独) 医薬品医療機器総合機構 近藤 達也

私は、これまでの臨床現場における経験の中で、常に、医療は、合理的な判断をベースに行われなくてはならないと考えてきました。

「合理的な医療」とは、患者さんを軸にして、周産期から人生の最終段階までのあらゆる局面において、最新の科学的な知見を踏まえた最適な医療が提供される体制を構築すべきということであり、これは、医療関係者、企業、行政を含むすべての関係する主体が考えるべきことであると思います。

PMDA も、当然、その重要な一員だと自負しております。私が理事長就任時に策定した理念においても、「国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき」業務を行うこと、「最新の専門知識と叡智をもった人材を育みながら、その力を結集して、有効性、安全性について科学的視点での確な判断」を行うことを掲げ、審査業務、安全業務及び健康被害救済業務に取り組んできました。

PMDA は、全人的な医療の実現に向けて、レギュラトリーサイエンスによる医薬品・医療機器・再生医療等製品等のリスク・ベネフィットバランス向上とエビデンスに基づいた医療環境の創出を目指し、2017年、これまで経験したことがない革新的な技術に基づく製品であっても、最適な使用による「合理的な医療」の恩恵をより早く国民が享受できるよう、次の4つの取組みをさらに進めていきます。

- ①承認審査の質と合理性の向上によるイノベーションの推進
- ②レギュラトリーサイエンスの推進
- ③リアルワールドデータに基づく安全対策の高度化
- ④国際連携の強化

1. 承認審査の質と合理性の向上によるイノベーションの推進

PMDA は、新医薬品について、2014年に欧米規制当局より早い世界最短の審査期間を達成し、2015年にもその記録を更新しました。新医療機器についてもデバイスラグはほぼ解消しています。

今後は、審査期間の早さだけではなく、その質と合理性の向上を図っていくことが重要だと考えています。2016年10月には、新薬承認申請時の臨床

試験成績の電子データの受付を開始し、将来的な疾患別ガイドラインの策定などを見据えて、まずは個別品目審査でのデータ活用を始めます。医療機器審査においても、引き続き「医療機器審査迅速化のための協働計画」（2014年）に基づき、より早期の審査の質と合理性の向上を目指すとともに、早期承認のあり方についても厚生労働省とともに検討を進めてまいります。

また、承認審査の質の向上と革新的な製品の審査の迅速化のためには、承認申請前の相談、特に開発早期の相談が重要であり、薬事戦略相談や各種相談業務の充実を図っていきます。これらを進めて、2017年も先駆け審査指定制度を通じたさらなる審査の迅速化に取り組んでまいります。

さらに、2016年7月に公表された厚生労働大臣の「医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興に関する懇談会」報告書において、「『オール厚労省』でのベンチャー支援体制の構築」が提言されたことも踏まえ、PMDAとしても、2016年10月に「イノベーション実用化支援準備室」を立ち上げたところであり、2017年4月には体制の整備を図って、本格的に取り組みを開始します。

2. レギュラトリーサイエンスの推進

PMDAでは、これまでに、薬事戦略相談の開始、科学委員会の設置、先駆け審査指定制度の実施、包括的連携協定、AMEDとの連携協定、横断的基準作成等プロジェクトなど、レギュラトリーサイエンスに基づいて様々な規制のイノベーションを進めてきました。また、2018年には「レギュラトリーサイエンスセンター」を設置する予定であり、これからもレギュラトリーサイエンスをさらに積極的に推進していきます。

そこでは、新規の作用機序の革新的な医薬品が最適に使用されるためのガイドラインの作成など、医療現場やアカデミアとも協力し、レギュラトリーサイエンスを基本にしながら、「合理的な医療」を積極的に支援していきます。

特に、レギュラトリーサイエンスの基盤強化のため、2016年から第三期に入った科学委員会では、次の3つを新たなテーマとして議論を開始しました。2017年は革新的医療技術の導入に貢献できるような成果となるよう、これらの議論を深めていきます。

①希少な疾患における臨床評価のあり方について

希少疾病用医薬品（患者数50,000人未満等）の中でも特に患者が少なく、比較試験による薬効の評価が困難な分野（例：希少がん）における臨床評価の現状と、とりうる評価手法について整理し、今後の希少疾患分野の臨床開発に役立てる。

②新薬開発（特にアカデミア発創薬）の問題点について

医薬品開発においてボトルネックとなっている事項について現状を整理するとともに、問題点解決に向けた考え方（例えば、疾患モデル細胞等（例：iPS細胞）を用いた薬効・安全性を評価する等の非臨床の新手法の活用）をまとめ、将来の審査や相談に役立てる。

③人工知能（AI）の医療応用について

人工知能（Artificial Intelligence: AI）を活用した医療機器、医療機器ソフトウェア実用化への期待が近年高まっている。AI 関連技術を医療に活用・応用する形態には様々なものが考えられることから、関連技術の研究開発の現状とその限界を調査・分析し、医療応用を促進するための課題を科学的見地より議論する。

3. リアルワールドデータに基づく安全対策の高度化

PMDA では、医療機関において電子的に生成・保管される診療情報を活用して薬剤疫学的手法により有害事象発現リスクの定量的評価等を行う MIHARI Project を進めています。

2011 年から、このための医療情報データベースのひとつとして、10 拠点 23 病院からなる MID-NET（医療情報データベース基盤整備事業）の構築を進めており、各拠点にオーダリングデータ、検査データ、レセプトデータ、DPC データなどの医療情報データのデータベースを構築し、それらから目的に応じて抽出・分析したデータを統合して解析できる分析システムを PMDA に構築しています。2018 年度の本格稼働に向け、データ解析の試行を始めていますが、2017 年には、これらの試行を本格化させ、リアルワールドデータを安全対策に活用する体制の整備を進めます。

2018 年度の本格稼働後は、製薬企業等の PMDA 外部の方にも製造販売後調査等に活用可能とする予定であり、現在、厚生労働省が設置した検討会において、データ取扱いのルール、費用負担の考え方を検討中です。

4. 国際連携の強化

PMDA では、2015 年 6 月に「PMDA 国際戦略 2015」を策定し、情報発信と国際協力の推進、国際規制整合活動への貢献などを進めています。2016 年 4 月には、アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターを設置し、北陸支部での医薬品 GMP 研修、タイ・台湾での医薬品審査等の研修など 7 回の研修を実施しました。2017 年にも、国際共同治験、薬事監視に関する研修を皮切りに海外での研修も含め精力的に実施していきます。

また、ICH（医薬品規制調和国際会議）、IMDRF（国際医療機器規制当局フォーラム）などの国際規制整合活動にも積極的に取り組んでいきます。特に、2017年秋に、薬事規制当局サミットを日本で開催することとしており、国際薬事規制の中でのリーダーシップを取ることを目指しながら、PMDAの国際協力活動を展開していきます。

私は、世界最短の審査期間で新医薬品、新医療機器を承認し、患者さんに届けるということは、最先端の革新的な医療を患者さんに届けることであり、PMDAが、これに貢献できることに誇りを持っています。

革新的な医療技術を伴う製品をより早期に承認していく一方、これらの医療技術は、導入される時点から国民に最適に使用され、「合理的な医療」が実現されなければなりません。最先端の革新的な医療は、世界でまだ誰も経験していない医療であるため、これまで以上に、新しい技術に対して、持てる叡智を結集して、最新のレギュラトリーサイエンスに基づき、最も合理的な評価法を見出した上で、最適な医療として合理的な使用法（効能効果、用法用量・使用方法）を支援していく必要があります。

同時に、リアルワールドでの最適な医療の実施状況を合理的な方法でモニターし、フィードバックしていくことを徹底していかなければなりません。

「合理的な医療」を目指す日本の取組みは、PMDAの国際戦略を通じて、国境を越えて世界の患者さんのためにも貢献するものと考えています。

PMDAは、2017年、このような「合理的な医療」の実現に全力で取り組んでいきます。

“Rational Medicine” Initiative

—serving the best overall interests of the patient through an all-inclusive approach to medicine that is thoroughly based on the latest science and most advanced technology in all relevant areas—

February 2017

Tatsuya Kondo M.D., Ph.D.

Chief Executive, PMDA

Introduction

Throughout my experience in clinical practice, I have continued to believe that medical care must always be administered on the basis of the most rational judgments possible.

“Rational Medicine” is the idea that a patient-centric system should be created—a system under which optimal medical care from the patient’s point of view, which is based on the latest scientific knowledge, is provided—from the perinatal to the final stages of life. I strongly feel that this idea should always be borne in mind by healthcare professionals, companies, government authorities, and all other parties concerned.

The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) is, of course, proud to be a key player among these parties. As given in the Mission Statement I made public upon assuming the post of Chief Executive, PMDA has striven to conduct its review, safety and relief service operations based on its mission “to protect public health and the lives of our citizens”, to “develop its human resources so that they possess the latest expertise and wisdom in their areas of expertise”, and to combine their strengths so as to “make thoroughly appropriate, science-based judgments on the efficacy and safety of medical products”.

In seeking to make a holistic approach to medicine—an approach that takes the whole spectrum of considerations to account in order to serve the best overall interests of the patient, not just the specialist’s view in a defined area of expertise—the norm, PMDA is pursuing two more specific aims. The

first is to provide better insight into the risk/benefit balance of drugs, medical devices, and regenerative medical products by furthering regulatory science. The second is to create a medical environment where the care provided is strictly evidence-based. To achieve these ends, in 2017 PMDA will continue its initiatives in the following four areas. As a result I hope to bring forward the date when the public can begin to enjoy the benefits of the “Rational Medicine” approach. Under this approach the patient will receive optimal medical treatment, including in cases where that treatment is based on innovative new technologies and has only just become available:

- (1) Innovation through product approval reviews of enhanced rigor and rationality
- (2) Further promotion of regulatory science
- (3) Increased sophistication of safety measures through the use of real-world data
- (4) Enhanced international partnerships

1. Innovation through product approval reviews of enhanced rigor and rationality

In 2014, PMDA recorded the world’s shortest median review time with regard to new drug product applications, i.e. shorter than that of the European and US regulatory authorities. This level was further reduced the following year. In addition, “device lag” concerning “brand-new” medical device products has now been virtually eliminated.

Looking to the future, I believe that in addition to the emphasis on speed it is crucial to enhance the rigor and rationality with which reviews are conducted. In October 2016, PMDA began to accept clinical data supporting new drug applications in electronic form, and started to utilize it in individual product reviews in anticipation of future use for the formulation of disease-specific guidelines and other purposes. As for medical devices, PMDA aims to further enhance the speed, rigor, and rationality of product reviews in accordance with the “Cooperation Plan to Accelerate Reviews of Medical

Devices” (2014), and to advance discussions with the Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) concerning the modalities of early approval.

Consultations between industry and regulatory authority prior to product review application are important for the sake of enhancing the rigor of reviews and the pace of reviews of innovative products. This is particularly the case at the early stages of product development. PMDA plans to further enhance its Pharmaceutical Affairs Consultations on R&D Strategy and other consultation services. In addition, it will strive to further shorten review times in 2017 through active use of the SAKIGAKE (Global Front Runner) Designation System for product reviews.

Furthermore, in October 2016 PMDA set up a “Preparatory Support Office for the Practical Application of Innovation Gains” (*Inobeishon Jitsuyouka Shien Junbishitsu*), which will be expanded and begin work in earnest in April 2017. This was done in response to the proposal to “establish an ‘MHLW-wide’ venture firm support structure” contained in the July 2016 report by the “Advisory Panel on Venture Companies Supporting Innovation in Medicine” (*Iryou no Inobeishon wo Ninau Benchaa Kigyuu no Shinkou ni kansuru Kondankai*), a group convened by the MHLW Minister.

2. Further promotion of regulatory science

PMDA has advanced a variety of innovative policies based on regulatory science, such as the introduction of Pharmaceutical Affairs Consultations on R&D Strategy, the formation of a Science Board, implementing the SAKIGAKE Designation System, Comprehensive Collaboration Agreements (with overseas counterpart agencies), a collaboration agreement with the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), and cross-sectional standards development. It will continue in this vein *inter alia* through the establishment a “Regulatory Science Center” in 2018.

This Center will actively promote “Rational Medicine” in collaboration with medical practitioners and academia, working on the basis of regulatory science. Its goals will include the formulation of guidelines to encourage the optimal use of novel medical products with innovative mechanisms of action.

PMDA's Science Board, which entered its third term of activity in 2016, began discussions on the following three areas for the purpose of reinforcing the foundations of regulatory science. In 2017 it will deepen deliberations on these topics so as to achieve results that contribute to the introduction of innovative medical technologies:

(1) Suitable methodologies for clinical assessment of rare diseases

Within wider orphan drug product areas (drugs serving patient populations of 50,000 or lower), rare cancers are an important example of diseases with particularly small patient populations, a characteristic which severely limits the possibility to evaluate the efficacy of drugs through comparative studies.

In order to support future clinical development activities in such rare disease areas, the Board will review the current status of clinical assessments and clarify possible methods of assessment.

(2) Issues in new drug development (by academia in particular)

In order to benefit future product reviews and consultation activities, the Board will review the current situation of bottlenecks in drug development and suggest approaches to overcome them. The latter includes the application of new nonclinical methodologies pertaining to such tasks as efficacy and safety assessments that use disease model cells (e.g. iPS cells).

(3) Medical applications of artificial intelligence (AI)

Expectations have risen in recent years on the practical use of medical devices and related software which function with AI. As the application of AI-related technologies to medicine could take various forms, the Science Board will: (a) review and analyze the current status of R&D of such technologies as well as the limitations faced; and (b) discuss from a scientific perspective the challenges in promoting the practical application of these technologies to medicine.

3. Increased sophistication of safety measures through the use of real-world data

PMDA continues to advance its MIHARI (Vigilance) Project, which consists *inter alia* of the quantitative assessment of adverse event risk

through pharmacoepidemiological methods. Data that is electronically generated and stored by medical institutions is utilized.

Since 2011, PMDA has been developing its Medical Information Database Network (MID-NET) as one of the databases to be used in this project. The network is composed of 23 hospitals in 10 sentinel sites throughout Japan. Each sentinel site will establish a database of ordering data, laboratory data, claim data, Diagnosis Procedure Combination (DPC) system data, and other data types, to be integrated by PMDA into an analytical system that can extract and parse data in a tailored manner to meet specific purposes and then compile and analyze the results. Data analysis testing has begun in preparation for full-scale operations from 2018. In 2017 the testing will be conducted at more advanced levels and further work will be done to establish a system for utilizing real-world data for safety measures.

After the start of full-scale operations, PMDA plans to make MID-NET accessible to drug companies and other third parties to use for example for their post-marketing surveillance activities. The rules concerning data handling and the modalities of cost allocation are currently under discussion by an advisory committee formed by MHLW.

4. Enhanced international partnerships

Based on the “PMDA International Strategic Plan 2015” launched in June 2015, PMDA continues to promote information sharing/public communication and international cooperation while sustaining its contributions to regulatory harmonization activities between different nations and regions. In this context, PMDA opened an Asia Training Center for Pharmaceuticals and Medical Devices Regulatory Affairs (PMDA-ATC) in April 2016. The PMDA-ATC has offered seven training programs to date, including a seminar on good manufacturing practice (GMP) concerning drug products held at PMDA’s Hokuriku Branch, and seminars in Thailand and Taiwan on topics such as drug product review. In 2017 PMDA will vigorously continue such training programs both in Japan and abroad,

starting with PMDA-ATC seminars on multiregional clinical trials and regulatory oversight of medical products.

PMDA is actively engaged with international regulatory coordination activities at the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), the International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), and other fora. In particular, Japan will host the 12th Summit of Heads of Medicines Regulatory Agencies in autumn 2017. PMDA will take this opportunity to reinforce its international cooperation activities and attempt to exercise leadership on the issues of international regulation of medical products.

Approving new drug and medical device products in the world's shortest review times and making them accessible is a crucial aspect of providing patients with cutting-edge, innovative medical care. I am deeply proud of PMDA's contribution to this effort.

In parallel to swift approvals of products that utilize innovative new medical technologies, ensuring that these technologies are used in the optimal manner from the patient's point of view from the day they become available is of the essence. This is precisely to make "Rational Medicine" the prevalent norm. Cutting-edge, innovative medical care by definition lacks a record of real-world administration in any country or region. We must work harder than ever to pool our collective wisdom regarding new technologies in order to identify the most rational methods of product evaluation, relying on the latest regulatory science. We must then promote the most rational uses of these technologies (in terms of designated indications, regimen, and method of use) so that they bring optimal treatment benefits to the patient.

At the same time, we must also ensure that rational methods are used to monitor whether medical care is being administered optimally in the real world and that the results are fed back as appropriate.

I am confident that Japan's efforts to promote "Rational Medicine" through PMDA's International Strategic Plan will transcend borders and benefit patients around the world.

As outlined, in 2017 PMDA will continue its utmost so that "Rational Medicine" becomes the prevalent norm.



“Rational Medicine” 「合理的な医療」とは？

患者さんを軸に

- 周産期から人生の最終段階まで
- 最新の科学的な知見を踏まえ
- 全人的な医療を提供する体制を構築



医療関係者、企業、行政を含む
すべての関係する主体が知恵を絞る



“Rational Medicine” Initiativeに込めた思い

品質・有効性・安全性の**評価方法の新たなエビデンス**
を創造し、 ←科学委員会等での議論の元



- これまで経験したことがない**革新的な**技術に基づく製品も、**より早く国民に**届けたい。
- 最適な使用による**合理的な医療の恩恵**を！



そのためのPMDAの取り組みとは。

1. 承認審査の質と合理性の向上によるイノベーションの推進
2. レギュラトリーサイエンスの推進
3. リアルワールドデータに基づく安全対策の高度化
4. 国際連携の強化

これらをPMDAの総力を挙げて実施！

